

ICH S5(R3): 「医薬品の生殖発生毒性評価に係る ガイドライン」について

「医薬品の安全性および品質確保のための
医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究
発生毒性試験に関する研究 研究分班」
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

三ヶ島 史人

本日の説明会—S5部分—

ガイドライン内容の解説

事前質問に対する回答

通知発出 (R3・1・29)

薬生薬審発 0129 第 8 号
令和 3 年 1 月 29 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」について

医薬品の製造(輸入)承認申請に際し提出すべき資料の収集のために行われる非臨床安全性試験に関し、生殖発生毒性評価については、「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」(平成元年9月11日薬審1第24号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長通知。以下「旧課長通知」という。)別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」(3)「生殖・発生毒性試験」により取り扱ってきたところです。今般、医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)における合意に基づき、新たに「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」(以下「新ガイドライン」という。)を定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係者に対し周知方御配慮願います。

なお、本通知の適用に伴い旧課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」(3)「生殖・発生毒性試験」は廃止します。

パブリックコメント 結果公表

「ICH S5:「医薬品の生殖発生毒性試験ガイドライン」の改定(案)」に関する御意見の募集に対して寄せられたご意見等について

令和 3 年 1 月 29 日
厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

「ICH S5:「医薬品の生殖発生毒性試験ガイドライン」の改定(案)」について、平成29年9月6日から平成29年12月5日まで厚生労働省の電子政府の総合窓口等においてご意見を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、ご報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同様の趣旨のご意見等は適宜集約し、パブリックコメントの対象となる事項についてのみの考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

通知発出のポイント

- ICH S5(R3) Step4ガイドラインの和訳
- 医薬品毒性試験法ガイドラインからの**独立**

Before

After

医薬品毒性試験法 ガイドライン

- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- **生殖発生毒性試験**
- 皮膚感作性試験
- 皮膚光感作性試験

医薬品毒性試験法 ガイドライン

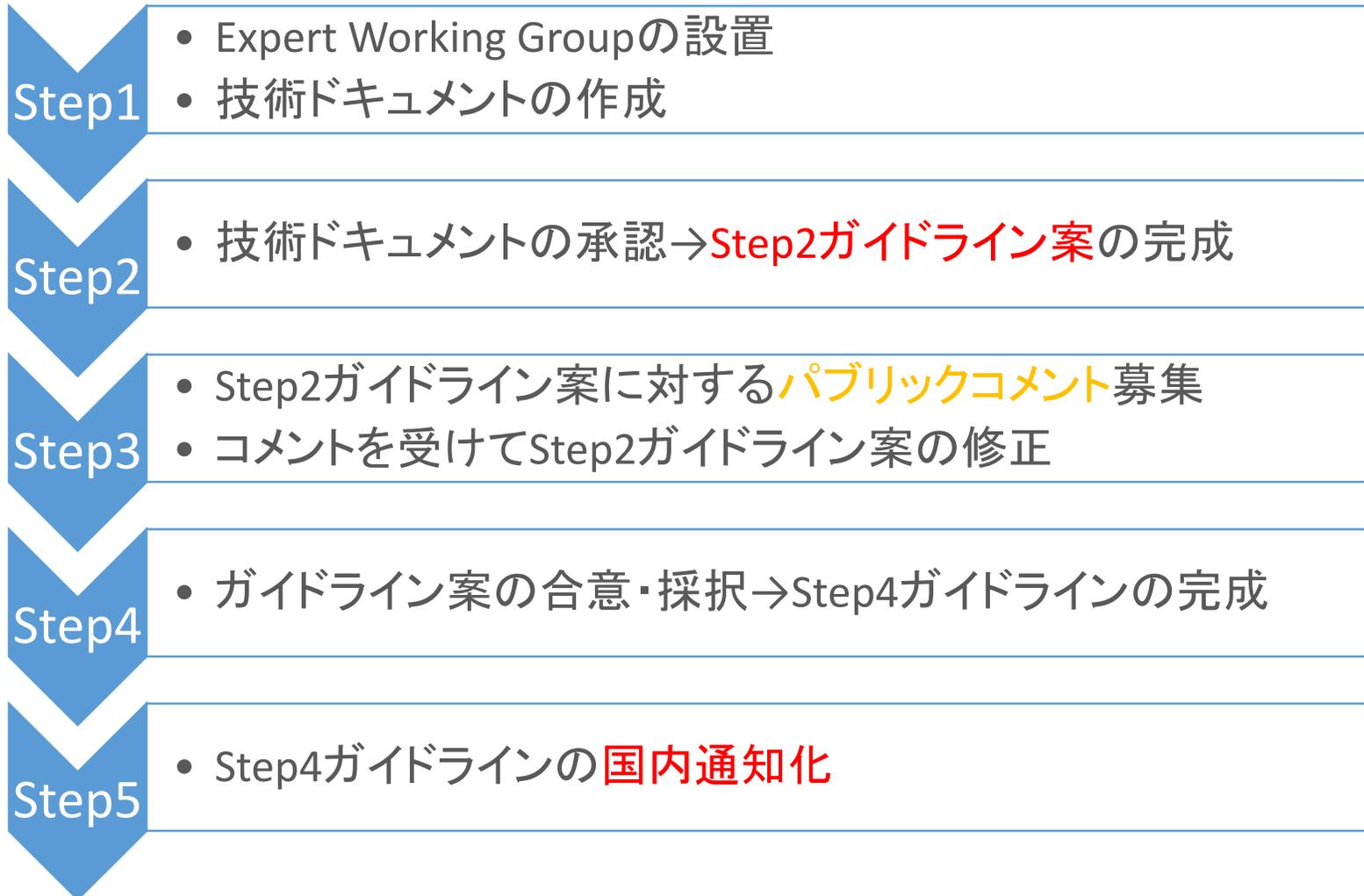
- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- 皮膚感作性試験
- 皮膚光感作性試験

医薬品の生殖発生毒性 に係るガイドライン

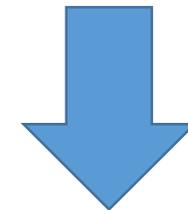
S5(R2)からの主要な変更点

- 他ガイドラインを踏まえた内容の追加
- 胚・胎児試験の実施時期
 - 予備試験の活用
- 曝露量に基づく高用量設定・リスク評価
 - 安全域の考え方
- 代替法の記載
 - S5(R2)：代替となる試験系はない
 - ↓
 - S5(R3)：適格性が確認された代替法はin vivo試験を代替する可能性がある

S5ガイドラインの検討過程



2017/9/22 説明会開催



変更点を
中心に説明

2021/9/30 説明会開催

項目の整備・附属書の追加

バイオ医薬品に関する内容 各試験の小項目として配置

4	哺乳類を用いた <i>in vivo</i> 試験のデザインと評価	7
4.1	受胎能及び初期胚発生 (FEED) に関する戦略	8
4.1.1	バイオ医薬品に関する考慮事項	8
4.2	胚・胎児発生 (EFD) に関する戦略	9
4.2.1	バイオ医薬品に関する考慮事項	9
4.2.2	EFD リスクに対処するための代替アプローチ	10
4.2.2.1	代替法の利用	10
4.2.3	総合的試験戦略の一環として <i>in vivo</i> 本試験を延期することが可能なアプローチ	10
4.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 (PPND) に関する戦略	11
4.3.1	バイオ医薬品に関する考慮事項	11

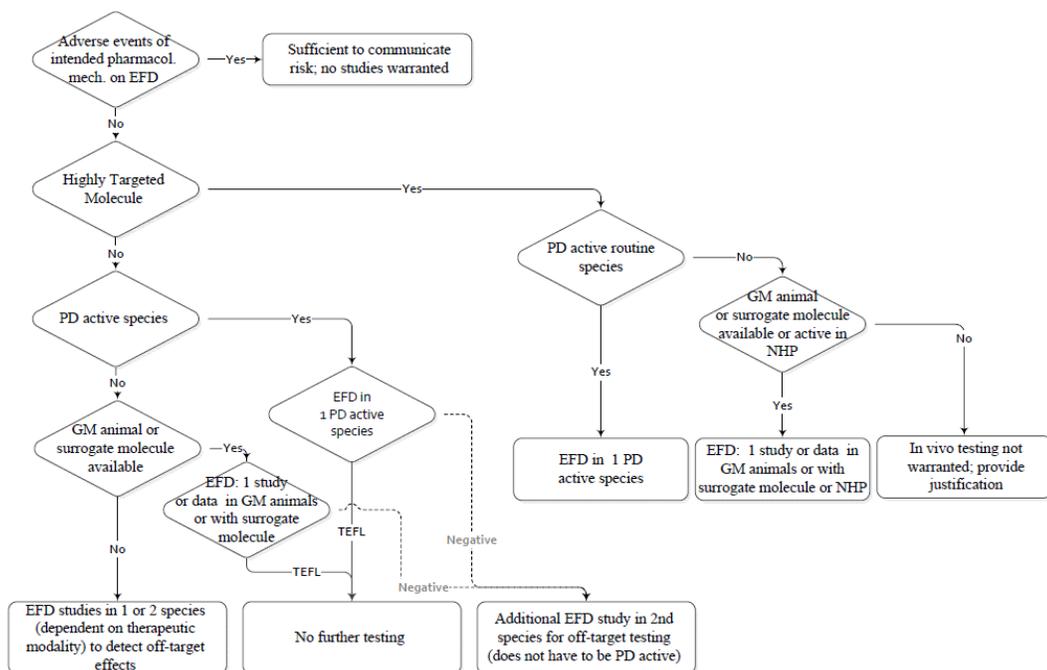
附属書の分割

In vivo試験と代替法

附属書1	<i>In vivo</i> 試験デザイン	23
1.1	<i>In vivo</i> 試験デザインに関する考慮事項	25
1.1.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (FEED 試験)	26
1.1.2	胚・胎児発生に関する試験 (EFD 試験)	28
1.1.2.1	EFD 試験のための用量設定試験	28
1.1.2.2	予備的な胚・胎児発生に関する試験 (pEFD 試験)	28
1.1.2.3	EFD 本試験	28
1.1.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (PPND 試験)	30
1.1.3.1	ヒト以外の霊長類 (NHP) を用いた ePPND 試験	32
1.1.4	組合せ試験	33
1.1.4.1	FEED 試験と EFD 試験	33
1.1.4.2	雄動物の受胎能と反復投与毒性試験	33
附属書2	代替法	34
1.1	MEFL の予測のための代替法の適格性確認	34
1.2	代替法を用いる EFD 試験戦略の例	36
1.2.1	総合的試験戦略の一環として <i>in vivo</i> 試験を延期することが可能なアプローチ	36
1.2.2	胚・胎児に対して毒性物質であると考えられる医薬品	36
1.2.3	身体機能を著しく損なう又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品	37
1.2.4	高齢期発症疾患の治療を目的とした医薬品	38
1.3	対照物質リスト	39
1.3.1	陽性対照物質	42
1.3.2	陰性対照物質	116

EFD評価戦略の見直し

- フローチャートを削除し、本文で明示
- 薬理学的に適切な動物種がない場合の試験数は2試験（ICH S6ガイドラインとの整合）



Step2 文書 p11 図3-1

4.2 胚・胎児発生（EFD）に関する戦略

EFD試験の目的は、胎児器官形成期（ステージC）の妊娠雌動物に投与し、母動物及び胚・胎児の発生への有害作用を検出することである。EFD試験には、胎児の発生及び生存に関する評価が含まれる（ステージC～D）。

ほとんどの低分子化合物では、通常、EFDに対する影響の評価は2種の動物種（げっ歯類及び非げっ歯類〔通常はウサギ〕）を用いて実施される。試験動物種のうち少なくとも1種は、意図する薬力学的反応を示す動物種を用いるべきである。通常用いられる試験動物種（5.1項参照）のいずれにおいても、薬力学的に活性を示さない医薬品の場合には、通常用いられない動物種（5.2項参照）、遺伝子改変動物（5.3項参照）、種特異的なサロゲート分子（5.3項参照）（オリゴヌクレオチドの場合など）の使用を検討することができるが、その際には、薬理学的に適切なモデルの特性評価が十分に行われていることが前提となる。通常、遺伝子改変動物とサロゲート分子は、ハザードの特定には最も有用であるが、リスク評価に使用する場合は限界がある。適切なモデルがない場合、正常であれ病的状態であれ、薬理学的な標的がヒトにしか発現していない場合などであっても、オフターゲット作用や副次的薬理作用による毒性を検出するため、2種の動物種を用いたEFD試験を実施すべきである。

Step5 文書 p9

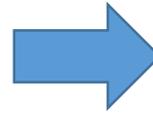
EFD本試験延期のアプローチ

表を削除し、本文で明示(趣旨の変更はない)

表 3-1 2つの動物種での EFD 本試験を延期するためのアプローチ

アプローチ	開発ステージ			
	限定的な WOCBP の組み込み a	第Ⅲ相試験開始前まで WOCBP 組み込みは無制限 (第Ⅱ相 a/b 試験の裏付け) ^b	製造販売承認前まで WOCBP 組み込みは無制限 (第Ⅲ相試験の裏付け)	製造販売承認申請時 ^c
A	第一の動物種での EFD (拡充型 pEFD 又は本試験) + 適格性確認した代替法		第二の動物種での EFD 本試験	未実施の場合、第一の動物種での EFD 本試験
B	第一の動物種での pEFD + 第二の動物種での EFD (拡充型 pEFD あるいは EFD 本試験)		第一の動物種での EFD 本試験	未実施の場合、第二の動物種での EFD 本試験
C ^d	2種の動物種での pEFD	2種の動物種での EFD 本試験		

^a 比較的短期 (最長 3 ヶ月) の治験治療を受ける WOCBP 最大 150 名
^b 全てのアプローチに「妊娠を回避する予防措置が取られる場合 (上記参照)」が含まれる
^c モノクローナル抗体については、通常 ePPND は製造販売承認前までに実施される (ICH S6(R1)参照)
^d 地域間の違いについては ICH M3(R2)を参照



- 1) 1種の動物種における結果を予測する適格性が確認された代替法 (附属書2参照) を、第二の動物種の pEFD 試験データと組み合わせることで、WOCBP を限定的 (最大150人の WOCBP を最長3カ月) に臨床試験に組み入れることを可能とする。その場合、通常、代替法と第二の動物種の pEFD 試験データによって、げっ歯類と非げっ歯類の両方の動物種を評価されることになる。
- 2) 薬理的に適切な動物種を用いてエンドポイントを追加し (特に、1群あたりの評価可能な同腹児数を増やし、胎児の骨格検査を含める)、GLP 下で実施した少なくとも1つの pEFD 試験が利用可能な場合、第二の動物種を用いた pEFD 試験と組み合わせることにより、すべての地域において、第Ⅱ相までの臨床試験に組み入れる WOCBP の人数に制限を設けないことが可能となる。

Step2 文書 p14 表3-1

Step5 文書 p11

胚・胎児試験のデザイン (Step5修正)

	本試験	予備試験	
GLP	○	×	→ ○
動物数/群	16	6	→ 例数↑ 8
胎児生存	○	○	○
外表検査	○	○	○
内臓検査	○	○	○
骨格検査	○	×	→ ○

科学的な根拠
が乏しい

科学的根拠の再確認

- 根拠が明確でない記載を削除
 - 「高齢の男性患者に使用される医薬品は、生殖ステージE及びFを評価する試験の実施を必要とされない」(Step2 文書 p7)
 - 「生殖年齢の患者に使用されない医薬品は、受胎能試験を実施する必要はない」(Step2 文書 p9)
 - 「In vitroで毒性の認められなかった際の最高濃度とヒトCmaxの比較によるリスク評価が可能」(Step2 文書 p13)
 - 「曝露の飽和：用量を倍増しても曝露量の増加が約20%に留まる」(Step2 文書 p20)
- EFD試験に関する調査結果を以下の文献で公表し、引用
 - Regul Toxicol Pharmacol 2019a; 105: 62-8
 - Regul Toxicol Pharmacol 2019b; 107: 104413

曝露量に基づく高用量設定・リスク評価

$$\frac{\text{動物の曝露量}}{\text{臨床曝露量}}$$

毒性試験の高用量: 25倍

$$\frac{\text{動物LOAELの曝露量}}{\text{臨床曝露量}} < 25\text{倍}$$

懸念が増加: < 10倍

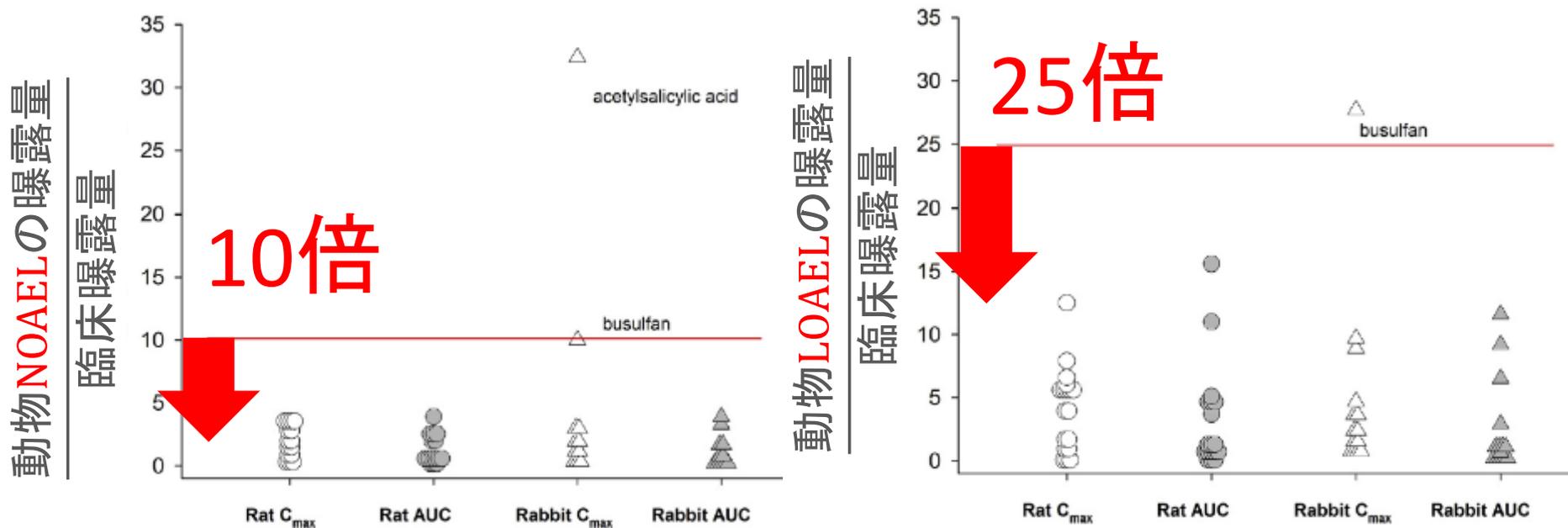
$$\frac{\text{動物NOAELの曝露量}}{\text{臨床曝露量}} < 10\text{倍}$$



Analysis of exposure margins in developmental toxicity studies for detection of human teratogens



Paul A. Andrews^{a,*}, Diann Blanset^b, Priscila Lemos Costa^c, Martin Green^d, Maia L. Green^{e,1}, Abigail Jacobs^d, Rajkumar Kadaba^f, Jose A. Lebron^e, Britta Mattson^e, Mary Ellen McNerney^g, Daniel Minck^d, Luana de Castro Oliveira^c, Peter T. Theunissen^h, Joseph J. DeGeorge^{e,2}





Exposure assessments in reproductive and developmental toxicity testing: An IQ-DruSafe industry survey on current practices and experiences in support of exposure-based high dose selection

Paul A. Andrews^{a,*}, Mary Ellen McNerney^b, Joseph J. DeGeorge^{c,1}



Table 3

Compounds with high exposure achieved in rat EFD toxicity studies in the absence of maternal toxicity.

Ratio ^a	Number of Cases Exceeding Threshold			Positive ^c
	Total ^b	C _{max}	AUC	
≥ 15	69 (45%)	55	59	12
≥ 25	48 (31%)	39	40	7
≥ 50	37 (24%)	31	32	6 ^d

Table 4

Compounds with high exposure achieved in rabbit EFD toxicity studies in the absence of maternal toxicity.

Ratio ^a	Number of Cases Exceeding Threshold			Positive ^c
	Total ^b	C _{max}	AUC	
≥ 15	37 (29%)	35	25	5
≥ 25	29 (23%)	26	20	5
≥ 50	18 (14%)	13	13	5 ^d

EFD試験で母毒性が認められない用量を高用量に設定し、かつ C_{max}かAUCのいずれかでMRHDの25倍以上の曝露量比を達成できたのは、ラットは31%(48/153)、ウサギは23%(29/128)

MRHDの25倍以上の曝露量比で初めて催奇形性・胎児致死性を検出できたのは、ラットは3.3%(5/153)、ウサギは1.6%(2/128)に過ぎない

組合せ試験法について整理

- よく用いられる二試験計画法・反復投与毒性試験との組合せのみ本文で言及 (Step5 文書 p17)
- 詳細な内容を附属書1で記載 (Step5 文書 附属書1 p33)

1.1.4 組合せ試験

開発計画の目標を達成する上では、異なる種類の試験を組み合わせることも可能である。その場合は、上述の各試験で評価する適切なエンドポイントを1つの試験に組み込むことになる。様々な組合せ試験の考え方について以下に示す。

1.1.4.1 FEED試験とEFD試験

FEED試験とEFD試験を組み合わせた試験の目的は、交尾前（雌雄）から交尾、着床、器官形成期終了までの期間、被験物質の投与による毒性作用を調べることである。これはステージ A から D の評価となる（1.1項参照）。この試験デザインはげっ歯類でも用いることはできるが、ほとんどの場合はげっ歯類で用いられる。

雌雄を用いた FEED試験と EFD試験を組み合わせる試験を実施することは可能であるが、適切な期間を設定した反復投与試験などの別の試験で雄動物の受胎能が評価されている場合には、雌動物だけを評価する試験とすることも可能である。この試験の場合、無処置の雄動物は交配の目的のみに使用することになる。これらの試験デザインと観察項目は、附属書1の1.1.1項及び1.1.2項を参照すること。

1.1.4.2 雄動物の受胎能と反復投与毒性試験

げっ歯類の反復投与毒性試験の中で雄動物の受胎能を評価することも可能である。この組合せ試験では、規定の濃度の投与を行った雄動物を、無処置の雌動物と交配させる。同居後も、反復投与毒性試験の予定終了時まで雄動物への投与を継続する。交尾成立が確認されてから約2週間後に、無処置の雌動物の帝王切開を行う。評価する試験のエンドポイントは、附属書1の1.1.1項に示したものと同一である。影響を適切に評価するため、試験には各群16匹以上の雄動物を組み込むべきである。雌動物の受胎能及びその他の FEEDのエンドポイントは、別の試験で評価する必要がある。

評価戦略シナリオの見直し

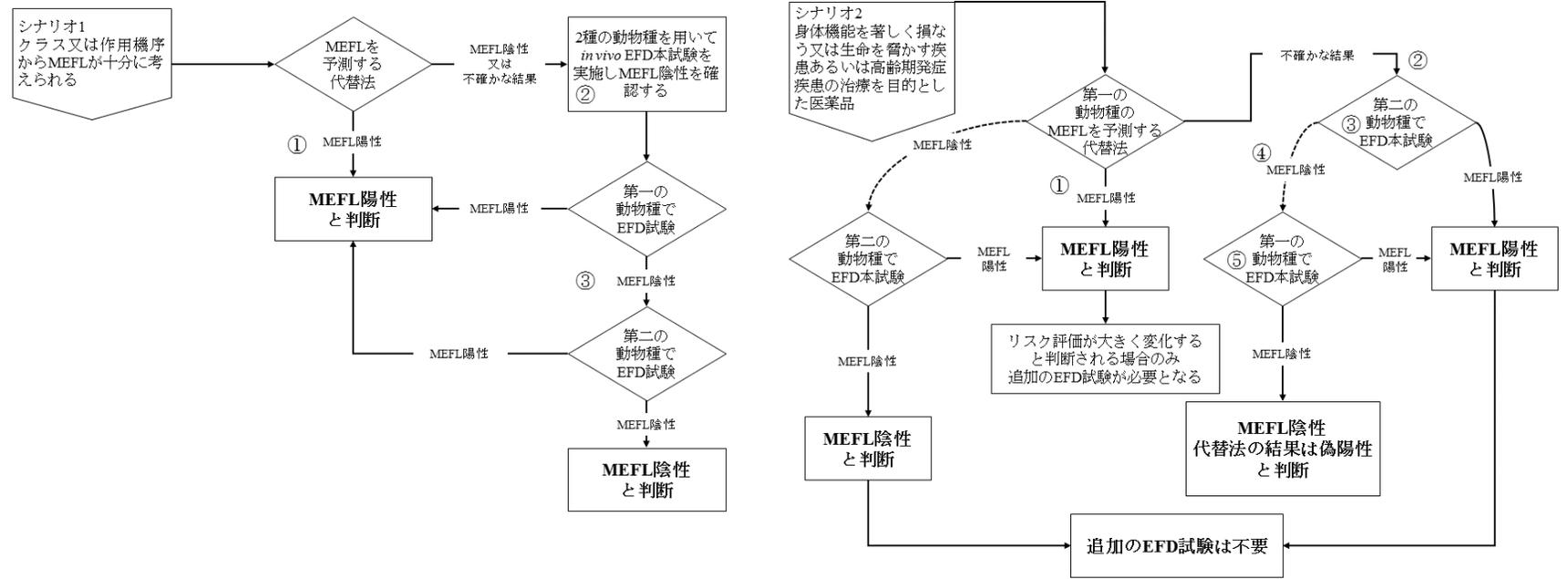
Step2 文書 附属書 p54

- 高齢期発症疾患の治療のための医薬品
 - 身体機能を著しく損なう又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品
 - 薬理的活性を示す動物種が1種又は存在しない医薬品のうち、特異性が高くない医薬品
- 統一
- 本文中に記載

評価戦略シナリオの見直し

Step5 文書 附属書2 p36

- **EFD毒性物質であると考えられる医薬品** 追加
- 身体機能を著しく損なう又は生命を脅かす疾患
あるいは高齢期発症疾患の治療を目的とした医薬品



代替法について記載を拡充①

- 利用例の明示～リスク評価の補助
 - EFDへの有害作用を示唆する科学的根拠がある場合
 - 毒性により動物試験の曝露量に制限がある場合
 - Weight of Evidenceアプローチの補助として利用
 - EFD本試験実施の延期のための部分的な補助としての利用
 - 特定の疾患を対象に開発されている医薬品の評価に利用

Step5 文書 附属書2 p34

代替法について記載を拡充②

- 代替法の開発可能性を制限しないように記載整備
 - 特定状況下に限って適用されるものであり、厳密な適格性確認は求められない
 - OECDのように正式なValidationを必要としないことを明記
- 具体的な数値を含む以下の記載は削除 (Step2 文書 附属書 p45)
 - 少なくとも45化合物について試験すべき
 - 全てのクラスに関して、2～3種類の化合物を試験する
 - 陽性:陰性=2:1で試験する
 - 真の選択性は少なくとも80%あるべき
 - トレーニングセットには対照物質リストから15%以下のみ含めてよい
 - テストセットには対照物質リストから85%以上含めるべき

代替法について記載を拡充③

- 対照物質リストについて整理
 - 陽性・陰性ともに掲載する化合物を限定
 - カテゴリー分類は削除
 - ヒト・ラット・ウサギで催奇形性が確認されているかを明示
 - 化合物の追加を提案しやすいようにデータの採用基準を明示

表1：代替法の適格性確認のための陽性対照物質の例

Positive Controls	Human Teratogen	Rat MEFL	Rabbit MEFL
Acitretin	○	○	○
Aspirin	○	○	-
Bosentan	-	○	-
Busulfan	○	○	○
Carbamazepine	○	○	○
Cisplatin	-	○	-
Cyclophosphamide	○	○	○
Cytarabine	○	○	-
Dabrafenib	-	○	-
Dasatinib	-	○	-
Fluconazole	○	○	○
5-Fluorouracil	○	○	○
Hydroxyurea	○	○	○
Ibuprofen	-	○	○
Ibuprofen	○	○	-
Imatinib	-	○	-
Isotretinoin (13-cis-retinoic acid)	○	○	○
Methotrexate	○	○	○
Pazopanib	-	○	○
Phenytoin (Diphenylhydantoin)	○	○	○
Pomalidomide	▲	○	○
Ribavirin	-	○	○
Tacrolimus	-	○	○
Thalidomide	○	○	○
Topiramate	○	○	○
Tretinoin (all-trans-retinoic acid)	○	○	○
Trimethadione	○	○	-
Valproic acid	○	○	○
Vismodegib	▲	○	-

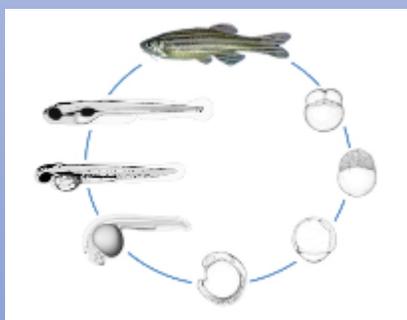
○：陽性物質、▲：陽性と推定される物質、-：該当せず

Step5 文書 附属書2 p41

代替法開発の歴史

in vivo

ゼブラフィッシュ



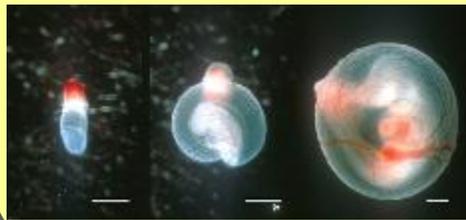
新たな代替法が
出現する可能性

1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 ...

ex vivo

ラット

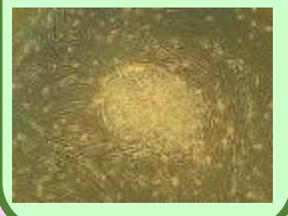
全胚培養法



in vitro

マウス

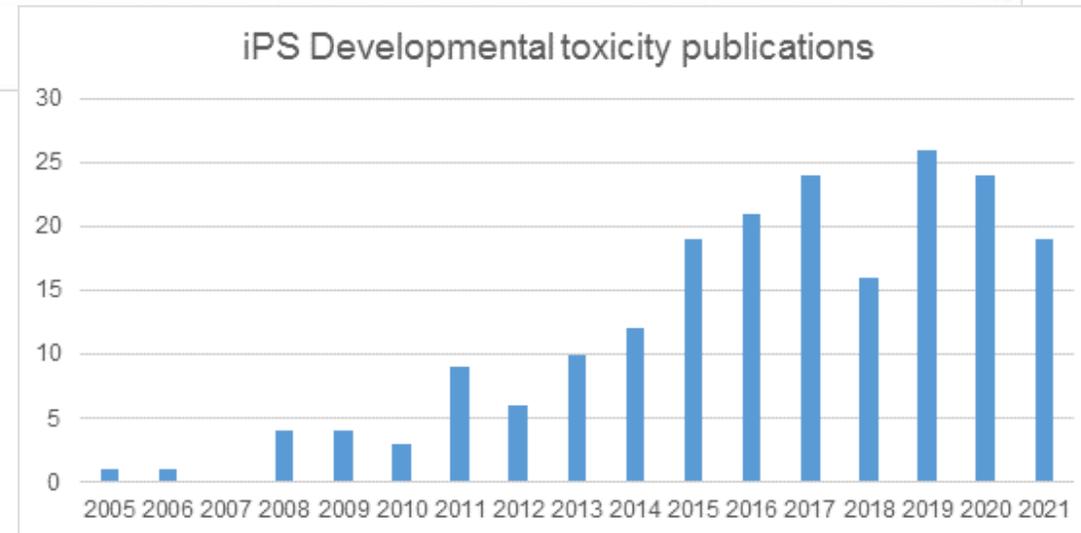
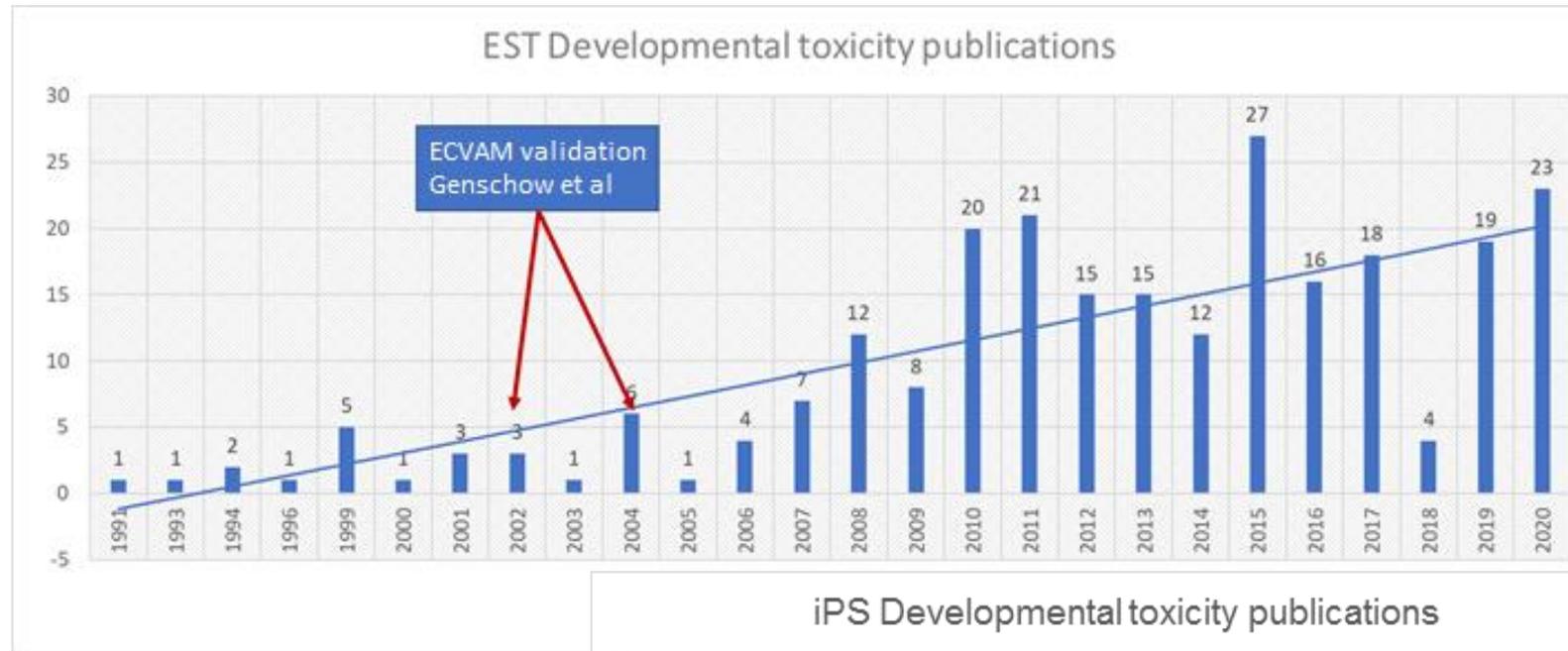
ES細胞



ヒト

iPS細胞

ES細胞／iPS細胞を利用した代替法



活発に開発中

付属書のメンテナンス

付属書

I : *in vivo*試験

1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
2. 胚・胎児発生に関する試験
3. 出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験
4. 組合せ試験

付属書

II : 代替法

1. 代替法の適合性確認
2. 代替法を利用した胚胎児毒性評価戦略の例
3. 対照物質リスト

↑ ↑
新情報を基にスムーズに更新

付属書のメンテナンス

