

「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。

医薬品の生殖発生毒性試験 S5(R3) (案) に対するご意見の概要と対応について

No.	コメント箇所*	御意見	回答
1	3.1.1 対象患者集団/ 適応症に関する 考慮事項	「高齢の男性患者に使用される医薬品については、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」とあるが、「高齢の男性患者」の目安となる年齢を提示いただきたい。	高齢の男性患者の目安を明示することは困難であること、また、高齢に限らず男性患者のみに使用される医薬品については、生殖ステージ E 及び F を評価する必要性が低いと考えられることから、当該記載はガイドラインから削除いたしました。
2	3.1.1 対象患者集団/ 適応症に関する 考慮事項	生殖毒性試験の実施範囲に影響を与える場合として、「高度に管理された状況下での短期間の治療」について、期間などについて具体的に説明していただきたい。	治療期間を明示することは困難であることから、「妊娠の可能性を排除することができる入院環境の患者集団を対象とする場合」と改めました。
3	3.2 受胎能および初期胚発生に関する戦略	「生殖年齢の患者に使われない医薬品」とあるが、年齢を明確にしていきたい。	生殖年齢を明示することは困難であることから、当該記載はガイドラインから削除いたしました。
4	3.1 EFD リスクに対処するための通常のアプローチ	「適切な曝露の結果、明らかに陽性結果（催奇形性や胚・胎児致死性が認められた場合には、第二の動物種を用いた試験は必要とされない」とあるが、適切な曝露について明確にしていきたい。	ご指摘を踏まえて、「臨床での曝露量又はそれに近い曝露量で生じるもの」と改めました。
5	3.3.2.1 代替試験法の利用	「眼内投与後のようにヒトで全身曝露が低い」とあるが、低全身曝露の例として、眼内投与は必ずしも適切な例ではないのではないかと。	ご指摘を踏まえて、当該記載はガイドラインから削除いたしました。

6	3.3.2.2 <i>In vitro</i> 及び非哺乳類の曝露情報	「 <i>in vitro</i> で毒性の認められなかった際の最高濃度を、ヒト C_{max} を比較することで、ヒトでの潜在的リスクを評価することができる」とあるが、その根拠となる文献等を示していただきたい。	現時点で得られている情報等に基づいて、当該リスク評価の適切性を示すことは困難であることから、記載内容について再検討し、「代替法で用いた濃度を、予測する動物種（可能であれば妊娠動物）で有害作用を生じる <i>in vivo</i> 曝露量と関連づけるべき」と改めました。
7	4.1.3 予防用及び治療用ワクチンのための動物種選択	「ワクチンにおける生殖発生毒性試験に最も利用される動物種はウサギである」とされるが、ラットも多く利用されるため、修正していただきたい。	ご指摘を踏まえ、ワクチンのための動物種選択として、「通常、ワクチンの生殖発生毒性試験にはウサギ、ラット及びマウスが使用される」と改めました。
8	5.1.2 ADME に基づく全身曝露の飽和に関するエンドポイント	曝露の飽和の例として、「用量を倍増しても、曝露量の増加が約 20%に留まる」とあるが、根拠となる文献情報を提示いただきたい。	現時点で得られている情報等に基づいて、根拠を示すことは困難であることから、当該記載はガイドラインから削除いたしました
9	5.1.3.1 曝露量（結合型と非結合型を合わせた曝露量 vs. 非結合型の曝露量）に関する留意事項	非結合型の曝露量を評価に用いることが可能である条件として、「非結合型の曝露量が統計的に有意に異なる」とあるが、統計解析における対照が不明であり、統計解析を必須とする記載は疑問である。	ご指摘を踏まえ、非結合型の曝露量を用いた評価に関する統計学的な記載は不適切と判断し、当該記載はガイドラインから削除いたしました。
10	8 注釈	「ヒトに対する既知の催奇形性物質 20 種類を解析したところ、形態異常が認められたケースでは、少なくとも 1 種の動物種において、LOAEL で	ICH S5 (R3) 専門部会の活動の一環として実施した EFD 試験に関する調査結果を公表し (Regul Toxicol Pharmacol. 2019a; 105: 62-8)、ガイドラインで引用いたしました。

		の曝露量が MRHD での曝露量の 25 倍未満であった。」及び「本解析では、動物で TEFL が検出されたヒト催奇形性物質すべてに関して、少なくとも 1 種の動物種における NOAEL での曝露量が MRHD での曝露量の 10 倍未満であった」とされているが、根拠となるデータを提示いただきたい。	
11	8 注釈	「IQ DruSafe リーダーシップグループにより EFD 試験に関する調査が行われた」とされているが、当該調査結果を公表していただきたい。	IQ DruSafe リーダーシップグループの活動として実施した EFD 試験に関する調査結果を公表し (Regul Toxicol Pharmacol. 2019b; 107: 104413)、ガイドラインで引用いたしました。
12	表 9-2	受胎能及び着床までの初期胚発生 (FEED) に関する試験について、対照群の臓器の保存数、並びに交尾が認められない際に、卵巣及び子宮を保存する必要性について記載していただきたい。	ご指摘を踏まえ、肉眼的変化が認められた臓器に加え、比較検討のため十分な数の対照群の同臓器を保存することを記載しました。また、卵巣及び子宮については、必要に応じて保存することを記載しました。
12	11.2.4 組み合わせ試験	「FEED 試験と EFD 試験の組み合わせ(生殖ステージ A→D) + PPND 試験 (生殖ステージ C→F)」、及び「EFD 試験 (生殖ステージ C→D) + FEED 試験と PPND 試験の組み合わせ (生殖ステージ A→C+D→F)」が提示されているが、これらの組み合わせを提示することは一般的ではないので修正することを検討していただきたい。	ご指摘を踏まえ、例示することが適切な組み合わせ試験について再検討し、「FEED 試験と EFD 試験」と「雄動物の受胎能及び反復投与毒性試験」と改めました。

13	11.3.2 パフォーマンスファクター	代替法の適格性確認に用いる対照物質について、「コアではない化合物に関しては他の化合物で代替しても良い」とあるが、コアである対照物質がどのようなものか説明していただきたい。	ご指摘を踏まえ、コア化合物の定義について再検討し、ガイドラインではコア化合物は設定せず、対照物質の選択については留意すべき点を記載し、その適切性は個々のケースで判断することと改めました。
14	11.3.4 ICH 対照物質リスト	表 9-6 代替法の適格性確認に用いられる ICH 対照物質は、本ガイドライン発出後、定期的に更新する予定があるか教えていただきたい。	代替法の適格性確認に用いられる対照物質については、開発及び審査経験の蓄積、科学技術の進歩等により増加する可能性があります。当該情報を円滑に更新できるよう、対照物質を含めて附属書の内容についてはメンテナンスされ、適時内容が更新される予定です。
15		動物試験の削減など 3Rs を促進するために、生殖発生毒性の評価において、代替試験法が積極的に利用できるように記載していただきたい。	医薬品の生殖発生毒性評価については、改定前のガイドライン（ICH S5(R2)）では「現在のところ、丸ごとの動物を用いた試験の代替となる試験系はない」とされていましたが、本ガイドラインにより、ヒトへの安全性と担保しつつ、3Rs を促進するために、発生毒性試験として、様々な条件下において代替試験法が利用可能になると考えます。
16		ヒト以外の霊長類 (NHP) は特別な動物種であり、多くの制約を伴うことが認識されているにもかかわらず、NHP を用いた試験が繰り返し述べられており、NHP の使用を奨励するような表現は改めていただきたい。	NHP は、交配試験には不適切であること、及び NHP のみで評価可能なバイオテクノロジー応用医薬品の安全性評価において利用可能であることを明記しました。

*：コメント箇所の項目番号は原案のものとなります。