

反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について

(平成11年4月5日 医薬審第655号
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

医薬品の製造(輸入)承認申請時に必要とされる反復投与毒性試験の投与期間については、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・生物製剤課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」により取扱っているところである。今般、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)において、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」(M3)及び「動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン」(S4)の合意がなされたことから、「医薬品毒性試験法ガイドライン」〔2〕反復投与毒性試験の一部を別添のとおり改めたので、貴管下医薬品製造(輸入販売)業者に対する周知方御配慮願いたい。

なお、改正の内容及び今後の取扱いは下記のとおりであるので、併せて御指導願いたい。

おって、これまでに制定された各種ICHガイドラインの内容を踏まえ「医薬品毒性試験法ガイドライン」を全面的に改正し、近い将来その内容を通知する予定であることを申し添える。

記

1. 改正の内容

- (1) 反復投与毒性試験の投与期間を「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」を踏まえ、日米EU3極において承認を受けるための反復投与毒性試験の期間に一致するものに改めたこと。
- (2) 臨床使用予想期間が1ヵ月を超える医薬品の承認申請時に必要とされる非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験の投与期間を「動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン」(S4)に基づき、原則として9ヵ月としたこと。

2. 今後の取扱い

本通知日以降、改正後の「医薬品毒性試験法ガイドライン」〔2〕反復投与毒性試験に基づいて収集・作成された資料を承認申請書の添付資料とすることができる。また、本通知日以前に開始されている試験は、改正前のガイドラインに基づくものであっても差し支えない。

3. その他

- (1) 「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」は、平成10年11月13日医薬審第1019号厚生省医薬安全局審査管理課長通知別添を参照のこと。
- (2) 「動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン」(S4)を参考として添付する。

別 添

〔2〕反復投与毒性試験

この試験の目的は、被験物質を哺乳動物に繰り返し投与したとき、明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容、及び毒性変化の認められない用量を求めることである。

1. 動物種

2種以上とする。うち1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類の中から選ぶ。

2. 性

原則として、雌雄の動物を同数使用する。

3. 動物数

1群当たり、げっ歯類では雌雄各10匹以上、非げっ歯類では雌雄各3匹以上とする。中間層殺や回復性試験を予定する場合は、そのために必要な数を追加する。

4. 投与経路

原則として、臨床適用経路とする。

5. 投与期間

被験物質の投与期間は、その物質の医薬品としての臨床使用予想期間に応じ、次の標準に従って選定する。投与は、原則として週7日とする。

反復投与毒性試験の期間（注1）

臨床使用予想期間	反復投与毒性試験の最短期間（注2）	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで（注3）	1カ月	1カ月
1ヵ月まで	3カ月	3カ月
3ヵ月まで	6カ月	9カ月（注4）
3ヵ月を超える	6カ月	9カ月（注4）

6. 用量段階

少なくとも3段階の投与群を設け、被験物質の毒性像が明らかになるように、毒性変化が認められる用量と毒性変化が認められない用量（無毒性量）とを含み、かつ用量反応関係が見られるように設定することが望ましい。その他、被験物質を投与しない（溶媒投与）対照群を設け、さらに必要に応じて、無処置対照群、陽性対照群を加える。

7. 観察及び検査

次の1)～8)の観察及び検査項目について実施する。

1) 一般状態、体重、摂餌量、飲水量

全試験動物について、一般状態を毎日観察し、定期的に体重及び摂餌量を測定する。これらの測定の頻度は、次のようにするのが標準的である。特に必要と思われる場合には、飲水量を測定する。

体重：投与開始前、投与開始後3ヵ月までは少なくとも毎週1回、その後4週に1回以上。

摂餌量：投与開始前、投与開始後3ヵ月までは少なくとも毎週1回、その後4週に1回以上。ただし、被験物質を混餌で投与する場合は、毎週1回。なお、げっ歯類の場合、この測定は、個別又は群ごとのいずれかによって行ってもよい。

2) 血液検査

げっ歯類では剖検（途中剖検も含む）の前に、非げっ歯類では投与開始前と剖検の前のほか、1ヵ月を超える試験では投与期間中に少なくとも1回採血して検査する。検査は、原則として全試験動物について行うべきであるが、実施上の理由から、各群の一部の動物に限ることも許される。

検査は、血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれについても、できるだけ多項目にわたって行うのが望ましい（注5）。

3) 尿検査

げっ歯類では各群ごとに一定数の動物を選び、投与期間中1回以上、非げっ歯類では各群の全例について、投与開始前と投与期間中1回以上、検査を行う（注6）。

4) 眼科的検査

げっ歯類では投与期間中少なくとも1回、各群ごとに一定数の動物を選び、検査を行う。

また、非げっ歯類では投与開始前及び投与期間中少なくとも1回、各群の全例について検査を行う（注7）。

5) その他の機能検査

必要に応じ、心電図、視覚、聴覚、腎機能などの検査を実施する。

6) 投与期間中の死亡例は、すみやかに剖検し、器官・組織の肉眼的観察のほか、必要に応じ、器官重量の測定、病理組織学的検査を行い、死因とその時点での毒性変化の程度とを明らかにするよう努める。

7) 投与基間に死にかかった例は、いたずらに死を待つより殺処分を行うほうが多くの知見が得られる。まず、十分な観察を行い、可能であれば血液検査のための採血を行った後剖検し、器官・組織の肉眼的観察、病理組織学的検査を行うほか、必要に応じて器官重量を測定し、その時点での毒性変化の程度を明らかにするよう努める。

8) 投与期間終了時又は回復試験期間終了時の生存例は、血液検査のための採血を行った後全例剖検し、器官・組織の肉眼的観察、器官重量の測定を行い、非げっ歯類では全例の、げっ歯類では少なくとも最高用量群と対照群の器官・組織の病理組織学的検査を行う（注8）。また、げっ歯類の他の用量群においても肉眼的に変化の認められた器官・組織のある場合、あるいは高用量群での所見から考えて、必要と考えられる場合には、当該器官・組織についてその群の全例の病理組織学的検査を行う。げっ歯類においても、全例について病理組織学的検査を行うことは、評価の助けになる。

8. 回復性試験

毒性変化の可逆性を検討するため、いずれかの試験で回復群を設けることを考慮する。

（注）

注1：平成10年11月13日医薬審第1019号厚生省医薬安全局審査管理課長通知別添「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」を参照のこと。

注2：バイオテクノロジー応用医薬品については、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験ガイダンス」

(S6)を考慮すること。

注3：2週間以上の間隔で間歇投与される薬物で、かつ1クルールの投与が2週間以内であり、しかも蓄積性の小さい場合は、2週間以内の投与と考えてよい。

注4：別紙「動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン」(S4)を参照のこと。

注5：通常よく行われている検査の項目は下記の通りであり、そのほか試験ごとに適切な項目を選択して行うべきであるが、いずれも、国際的に広く採用されている項目と検査方法を考慮に入れて選択すべきである。

血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、血色素量、ヘマトクリット、血液像(白血球型別百分率)、その他網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、など

血液生化学的検査：血清(血漿)蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白分画、ブドウ糖、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、トランスアミナーゼ(ASAT(GOT)、ALAT(GPT))、アルカリフォスファターゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リンなど)、など

注6：検査には、次のような項目がよく取り上げられる。尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣、比重又は浸透圧、電解質(ナトリウム、カリウムなど)

注7：検査は肉眼的及び検眼鏡的に行い、前眼部・中間透光体・眼底のそれぞれについて実施する。

注8：重量測定及び病理組織学的検査の対象として、通例下記の器官・組織が選択されるが、肉眼的所見などからの判断によって、適宜削減又は追加する。

重量測定：心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、卵巣、脳及び下垂体については、ほとんど常に測定されている。唾液腺、胸腺、甲状腺、精嚢、子宮についても測定されることが多い。

病理組織学的検査：皮膚、乳腺、リンパ節、唾液腺、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨)、胸腺、気管、肺及び気管支、心臓、甲状腺及び上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓及び胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精嚢、前立腺、精巣、卵巣、子宮、膣、脳、下垂体、脊髄、眼球及びその附属器、その他肉眼的に変化が認められた器官・組織

参 考

動物を用いた慢性毒性試験の投与期間について (げっ歯類及び非げっ歯類の毒性試験)

- 日米 EU 3 極調和ガイドライン (ICH S4) -

1. 目的

本ガイダンスの目的は、医薬品の安全性評価の一環として、げっ歯類及び非げっ歯類の慢性毒性試験に適用される考え方を提示することにある。ガイダンスは法的に規制されるものではなく、申請者が代替法の妥当性を述べることにより、その方法を採用することができる。

2. 適用範囲

本ガイダンスは、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験ガイダンス」ですでにカバーされている例えばモノクローナル抗体や組換え DNA タンパクなどを除く医薬品の開発を対象としている。

3. 背景

1991年に開かれた第1回日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において、3 極 (EU、日本、米国) での慢性毒性試験の方法について評価がなされ、げっ歯類については、6 ヶ月というハーモナイズされた投与期間を支持するとの科学的合意が得られた。しかし、非げっ歯類を用いた慢性毒性試験の投与期間に関しては合意に達しなかった。

投与期間がハーモナイズされていないために、製薬会社は新しい医薬品を開発する際に、一部で6 ヶ月と12 ヶ月の両方の試験の実施を余儀なくされている。ICH の目的としては、医薬品の開発において人々の健康を守るための保護的役割を維持する一方、試験の重複を避けるか、あるいは減らして、物的資源および動物、ヒトを含めた生物資源のより経済的な使用を確保することにあるので、さらなる科学的評価がなされた。

EU、日本、米国の行政当局の各々が、非げっ歯類の慢性毒性試験について単一の投与期間を設定できるかどうかを決めるための再評価を行った。その分析結果から、16事例において6 ヶ月と12 ヶ月のデータをさらに詳細に評価すべきことが判明した。

この評価は、3 極の当局側担当委員の合同審議・評価の形で実施された。

3 極の会議において解析に供せられたいくつかの事例で、12 ヶ月において追加すべき所見は得られなかった。他のいくつかの事例では、投与期間の差のみにより6 ヶ月と12 ヶ月の所見に差が生じたと結論できるかどうか、

試験のデザインと内容の比較に関して、行政担当者間で完全な一致が得られなかった。

多くの事例において、12ヵ月で観察されたが6ヵ月では観察されなかった所見があった。それらの所見は9ヵ月の試験では検出できていたであろうと結論された。異なった投与期間の試験でみられた所見の違いについていろいろ見解があることが明らかとなった。これらの所見の臨床上の意義については意見の一致をみるには至らなかった。

12ヵ月間の試験は通常必要ではなく、9ヵ月よりも短い期間の試験でも十分な場合もある。

EUにおいては、改訂された Council Directive 75/318/EEC に基づいて、非げっ歯類では、6ヵ月間の試験でもよい。重複をさけるため、それよりも長い期間の試験が実施されている場合には、6ヵ月の試験を実施する必要はない。

4. 日米欧3極における医薬品開発計画のための慢性毒性試験の投与期間に関するガイダンス；

新規の医薬品における慢性毒性試験の重複を避け、かつ単一の開発計画を可能にするために、上記に述べた非げっ歯類データの詳細な分析及び評価の結果、並びにげっ歯類についてはICH 1での合意に基づき、次の試験が3極における申請時に受理される。

- 1) げっ歯類
6ヵ月間の試験
- 2) 非げっ歯類
9ヵ月間の試験