

医 薬 審 第 1 8 3 1 号
平成 1 2 年 1 2 月 2 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

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の改正について

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、その実施時期及び承認申請時に必要とされる反復投与毒性試験の標準的な投与期間については、平成 1 0 年 1 1 月 1 3 日医薬審第 1 0 1 9 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」（以下「本ガイドライン」という。）に示し、取り扱ってきたところである。今般、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、本ガイドラインを以下のとおり改正するので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

記

1 . 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため ICH が組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の 4 分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が

行われている。

2．改正の要点

第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験を開始するにあたり、げっ歯類を用いた反復投与毒性試験に必要な最短期間を、従来の4週間から2週間へ短縮した。

3．経過措置

平成14年1月1日以降申請される医薬品に添付される非臨床安全性試験に関する資料は、今回の改正をふまえたものであること。ただし、平成13年1月1日までに実施され、または開始されている試験については、当分の間、原則として本ガイドラインに基づいた試験に代えてよいこと。

4．ガイドラインの改正

(1) 本ガイドライン5中5.1第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験を次のように改める。

5.1 第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験

2種の動物(1種は非げっ歯類)による最短2週間の反復投与毒性試験(表1)によって、投与期間が2週間までの第Ⅰ相試験(臨床薬理試験)及び第Ⅱ相試験(臨床探索試験)の実施が認められる。さらに、1、3、6ヶ月の毒性試験により、それぞれ、1、3、6ヶ月までの上記臨床試験の実施が認められる。げっ歯類での6ヶ月の反復投与毒性試験及び非げっ歯類での慢性毒性試験(11)により、6ヶ月以上の期間の臨床試験が認められる。

(2) 本ガイドライン5中表1EUにおける第Ⅰ相試験及び米国及び日本における第Ⅱ相試験を認めるための反復投与毒性試験の期間を次のように改める。

表 1

EUにおける第 Ⅰ相試験及び米国及び日本*における第 Ⅰ相試験を認めるための反復投与毒性試験の期間

臨床試験の期間	反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
単回	2週**	2週
～2週	2週	2週
～1ヶ月	1ヶ月	1ヶ月
～3ヶ月	3ヶ月	3ヶ月
～6ヶ月	6ヶ月	6ヶ月***
>6ヶ月	6ヶ月	慢性***

* 日本においては、第 Ⅰ相試験で計画されているのと同等の期間の臨床試験が第 Ⅰ相でなされていない場合、表 2 に示されている、より長期の毒性試験の実施を考慮すべきとされている。

** 米国では、2週間試験の代わりとして、検査項目を拡大した単回投与毒性試験を行うことにより、単回投与のヒト試験が認められている(4)。

*** (11)参照。3ヶ月を超える臨床試験の開始前に、非げっ歯類の6ヶ月投与試験結果が得られているべきである。更に、場合によっては、既に得られている毒性試験により認められる臨床での投与期間を超える前に、非げっ歯類での9ヶ月の試験結果が得られていれば良い。(訳注1)

(3) 本ガイドライン 13 中注 2 を次のように改める。

注 2

日本では、EU及び米国とは異なり、通常、雄授胎能試験は男性の臨床試験組み入れ前に行われる。しかしながら、げっ歯類における2週間の反復投与毒性試験における注意深い組織病理学的検索による雄受胎能の評価は、受胎能試験よりも、雄生殖器への影響を感度良く検出できることが示されたので(9, 12)、日本においては、始めて臨床試験を行う前に実施することが望まれている。

(4) 1 4 . 参考文献の 1 1 の次に次のように加える。

12. Sakai T, Takahashi M, Mitsumori K, Yasuhara K, Kawashima K, Mayahara H, Ohno Y; Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated dose toxicity studies in rats. Overview of the studies. J. Toxicol. Sci. 25, 1-21 (2000)