

( 別紙 4 )

医薬品の承認申請のための国際共通化資料

コモン・テクニカル・ドキュメント ( CTD )  
非臨床

CTD-非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン

第二部 ( モジュール 2 ) : 非臨床に関する概括評価  
非臨床概要文及び概要表  
第四部 ( モジュール 4 ) : 非臨床試験報告書

医薬品の承認申請のための国際共通化資料

コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）

非臨床

CTD-非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン

第二部（モジュール2）：非臨床に関する概括評価

非臨床概要文及び概要表

第四部（モジュール4）：非臨床試験報告書

## 目次

非臨床試験の概括評価及び概要

一般原則

非臨床の概括評価

一般的情報

内容及び構成様式

非臨床の概要文及び概要表

非臨床の概要文

緒言

記載上の留意点

非臨床試験の概要文の内容

薬理試験の概要文

薬物動態試験の概要文

毒性試験の概要文

概要文のための表及び図の例示

非臨床試験の概要表

非臨床試験報告書：第4部の配列

補遺A：概要文のための表及び図の例

補遺B：非臨床試験の概要表：ひな形

補遺C：非臨床試験の概要表：例

## 一般原則

本ガイドラインは、非臨床試験の概括評価、概要文及び概要表を3極間で調和を勧めるために作成されたものである。

非臨床試験の概要文及び概要表の作成の主要な目的は非臨床試験について事実に基づく包括的な概要を示すことである。概括評価には、成績の説明、得られた成績の臨床との関連性、医薬品の品質情報との関連づけ及び医薬品の安全使用に関連する非臨床試験との関連性（すなわち、添付文書等に記載すべき事柄）について記載する。

## 非臨床試験の概括評価

本章では、CTDにおける情報の全体像を示すこと。原則として、非臨床試験の概括評価は概ね30頁を超えないこと。

### 一般的情報

非臨床試験の概括評価では、医薬品の薬理評価、薬物動態評価及び毒性評価について包括的で客観的な評価結果を示すこと。試験の実施に関連するガイドラインがある場合には、ガイドラインを考慮するとともに、ガイドラインからの逸脱については、考察しその妥当性を示すこと。非臨床試験の計画についても、考察し妥当性を示すこと。提出された試験がGLPに適合していることについて示し、必要に応じて、非臨床試験で得られた所見と医薬品の品質、臨床試験の結果及び類薬で認められた作用との関連を示すこと。

バイオテクノロジー応用医薬品を除き、原薬及び製剤中に含まれる不純物と分解物について評価し、推測される薬理及び毒性作用に関して判明している点についても示すこと。この際、原薬及び製剤について定められた不純物の上限が適切であることを示し、品質に関する資料との間で相互参照できるように記載すること。また、非臨床試験で用いた化合物と市販予定製品との光学活性、化学形態及び不純物プロファイルの相違について示すこと。バイオテクノロジー応用医薬品については非臨床試験で用いられた物質、臨床試験で用いられた物質及び市販予定製品である物質の同等性の評価結果を示すこと。新添加剤\*を含む製剤の場合は、その安全性に関する情報を示すこと。

\*使用前例のない、又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合（邦訳時追記）

関連する科学論文及び類薬の特性を考慮すること。申請者が試験を実施する代わりとして、公表科学論文を引用する場合には、試験計画及び現行のガイドラインからの逸脱について考察し、妥当性を示すこと。また、これらの引用された試験で使用された原薬のバッチの品質に関する情報の入手可能性についても示すこと。

非臨床試験の概括評価において、概要表を引用する場合は表X.X, 試験/報告書番号とすること。

### 内容及び構成様式

非臨床試験の概括評価は以下の順で示すこと：

- 非臨床試験計画概略
- 薬理試験
- 薬物動態試験
- 毒性試験
- 総括及び結論

## 参考文献一覧

薬理作用、作用機序及び予測される副作用を確認するために行なった試験を評価し、得られた結果の意義について考察すること。

薬物動態、トキシコキネティクス及び代謝データの評価においては、用いた分析法、薬物動態モデル及び得たパラメータの妥当性について考察すること。薬理試験及び毒性試験での問題点をより詳細に検討するためには相互に参照することが適切である（病態に対する影響、生理学的変化、成分に対する抗体産生、トキシコキネティクスデータの動物種差の考察等）。データ間の矛盾についても考察すること。代謝に関して動物種間の比較及び動物並びにヒトにおける全身曝露状態（AUC、Cmax及びその他の適切なパラメータ）の違いについて比較考察し、ヒトで考えられる副作用を予測するための非臨床試験の有用性及び限界を明らかにすること。

毒性の発現時期、程度（強さ）並びに持続期間、用量依存性並びに可逆性の程度（又は非可逆性）及び種差又は性差について評価し、重要な特徴について、特に以下の点に関して考察すること。

- ・ 薬理作用
- ・ 毒性変化
- ・ 死亡原因
- ・ 病理所見
- ・ 遺伝毒性：化合物の化学構造、作用機序及び既知の遺伝毒性を示す物質との関連
- ・ 化合物の化学構造と関連したがん原性、既知のがん原性を示す物質との関連、遺伝毒性及び曝露データ
- ・ ヒトに対する発がんリスク：疫学的データが入手できる場合には、それらを考慮すること。
- ・ 受胎能、胎児発生、出生前及び出生後の毒性
- ・ 新生児への影響\*
- ・ 妊娠前並びに妊娠期間及び授乳期間並びに出生児の発達期間中投与による影響
- ・ 局所刺激性
- ・ その他の毒性試験：特別な問題を解明するための試験

\* F D A が発生神経毒性を評価するために挿入したものである。以下、本別紙において同じ。（邦訳時追記）

ある作用及び事象に関連する全てのデータがまとめられるように、毒性試験の評価を論理立てて配列すること。動物からヒトへのデータの外挿は、以下の

項目に関連付けて考察すること。

- ・ 動物種
- ・ 動物数
- ・ 投与経路
- ・ 投与量
- ・ 投与又は試験期間
- ・ 毒性試験に用いた動物種における無毒性量（NOAEL）及び毒性量での全身曝露とヒトにおける最高臨床推奨用量での曝露と関連付け。この情報は要約した図表で示すことが望ましい。
- ・ 非臨床試験で認められた被験物質の作用とヒトで予測された又は認められた作用と関連付け。

丸ごとの動物を用いた試験に代わる試験を行った場合には、その科学的妥当性を考察すること。

総括及び結論では、非臨床試験によって示された当該医薬品の特徴を明確に記載し、また、目的とする臨床使用における当該医薬品の安全性が裏付けられるように、論理的かつ十分に検討された結論を導くこと。非臨床試験（薬理、薬物動態及び毒性）の結果を踏まえて、その医薬品のヒトでの安全使用（すなわち、添付文書等に記載すべき事柄）について考察すること。

## 非臨床試験の概要文及び概要表

### 非臨床試験の概要文

#### 緒言

本ガイドラインの目的は、非臨床の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を規制当局の審査官が受け入れ可能な様式で概要文を作成することを支援することである。

本ガイドラインは、どのような試験が要求されるのかを示すものではなく、得られたデータを記載する際の適切な様式を示しているものである。

概要文の各項における記載順序及び記載内容は以下に示す。全てを網羅することが出来るようなガイドラインはないということ、また、受け入れられる文書を作成するには、常識的な記述と審査官の要求に明確に焦点を当てて記述することが重要である。従って、申請者は、試験成績を理解し、評価を容易にするために、必要に応じて、最も分かりやすくなるように様式を変更しても構わない。

必要な場合には、年齢及び性に関連した作用も考察すること。異性体及び代謝物についての所見も適切に要約すること。評価を容易にするために、全概要中の単位を揃えることが望ましい。また、単位換算表も有用である。

考察及び結論の項において、複数の試験又は複数の動物種での結果を横断的に要約し、動物における曝露とヒトの予想臨床使用最高用量における曝露とを関連付けること。

### 記載上の留意点

#### 項内での情報の記載順序

*In Vitro*試験があれば、*In Vivo*試験の前に記載すること。

薬物動態及び毒性の項で、同一種の複数の試験を要約する場合は、動物種、投与経路及び投与期間別（期間が短いものから順に）に配列すること。

動物種は以下の順に示すこと。

1. マウス
2. ラット
3. ハムスター
4. その他のげっ歯類
5. ウサギ
6. イヌ
7. ヒト以外の霊長類
8. その他の非げっ歯類哺乳動物
9. 非哺乳動物

投与経路は以下の順に示すこと。



1. 臨床での予定投与経路
2. 経口
3. 静脈内
4. 筋肉内
5. 腹腔内
6. 皮下
7. 吸入
8. 局所
9. その他

### **図表の使用**

非臨床試験の概要文は主に文章によって記述されるが、図表を適切に使用することにより効果的かつ簡潔に伝えることができる。概要文中に含まれる様式の例を補遺 Aに示す。

作成者が最適な概要文の構成を決めて差し支えなく、図表は本文中に記載しても、それぞれの本文末尾にまとめて掲載してもよい。

本文に、概要表から引用する場合は表X.X, 試験 / 報告書番号とする

### **非臨床試験の概要文の長さ**

非臨床試験の概要文の長さに関して明確な制限はないものの、3つの非臨床試験の概要文を合わせて概ね100～150頁を超えないことが望ましい。

### **概要文及び概要表の記載順序**

以下の順序が望ましい。

1. 緒言
2. 薬理試験の概要文
3. 薬理試験の概要表
4. 薬物動態試験の概要文
5. 薬物動態試験の概要表
6. 毒性試験の概要文
7. 毒性試験の概要表

## 非臨床試験概要文の内容

### 2.3.1 緒言

本項の目的は、審査官に医薬品及びその臨床適応を説明することであり、以下の要素を含むこと。

1. 医薬品の構造（できるだけ構造式を示すこと）及び薬理的特性に関する簡潔な情報
2. 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報

### 2.3.2 薬理試験の概要文

薬理試験概要文の配列は以下に従うこと。

- ・ まとめ
- ・ 効力を裏付ける試験
- ・ 副次的薬理試験
- ・ 安全性薬理試験
- ・ 薬力学的薬物相互作用試験
- ・ 考察及び結論
- ・ 図表（本文末尾又は本文中）

#### 2.3.2.1 まとめ

薬理試験で得られた主要な所見を2～3頁に簡潔に要約する。本項では、一連の薬理データの内容についての簡潔な説明からはじめ、特別な資料の有無（例えば動物モデルがない場合）のような特記事項についても述べること。

#### 2.3.2.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験\*を要約し、評価する。可能であれば、当該薬物の薬理作用を同種同効薬のデータ（選択性、安全性、効力等に関して）と関連付けて述べるのが望ましい。

#### 2.3.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験\*はこの項で器官ごとに適切に要約し、評価すること。

#### 2.3.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験\*は本項で要約し、評価すること。  
副次的薬理試験の成績がヒトで起こり得る副作用を予測又は評価できる場合には、副次的薬理試験と安全性薬理試験を併せて考察すること。

注 \*定義はICH-S7ガイドラインを参照

#### **2.3.2.5 薬力学的薬物相互作用試験**

薬力学的薬物相互作用試験が実施されている場合は、本項で簡潔に要約すること。

#### **2.3.2.6 考察及び結論**

薬理的評価を考察し、また生じた問題の意義を論じること。

#### **2.3.2.7 図表**

本文中の図表は、本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

### **2.3.3 薬理試験概要表（補遺B参照）**

#### **2.3.4 薬物動態試験の概要文**

薬物動態試験概要文の配列は以下に従うこと。

- ・ まとめ
- ・ 分析法
- ・ 吸収
- ・ 分布
- ・ 代謝
- ・ 排泄
- ・ 薬物動態学的薬物相互作用
- ・ その他の薬物動態試験
- ・ 考察及び結論
- ・ 図表（本文末尾又は本文中）

##### **2.3.4.1 まとめ**

薬物動態試験で得られた主要な所見を2～3頁に簡潔に要約すること。本項では、薬物動態学的評価に関する記述からはじめ、例えば検討した動物種及び系統が薬理試験及び毒性試験で使用されたものと同一かどうか、あるいは用いた投与形態が類似又は同一であったかどうかを明確にすること。

##### **2.3.4.2 分析法**

本項では、生体試料中の分析法に関して分析法の検出限界及び定量限界を含めて簡潔に要約すること。可能であれば、分析法のバリデーションデータや生体試料中の安定性についても考察すること。異なった分析法が結果の解釈に影響を及ぼす可能性については、以下の該当する項で考察すること。

#### 2.3.4.3 吸収

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 吸収（吸収の程度と速度、*In Vivo*及び*In Situ*試験）
- ・ 薬物動態パラメータ、生物学的同等性及びバイオアベイラビリティ（血清、血漿及び全血）

#### 2.3.4.4 分布

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 組織分布試験
- ・ たん白結合及び血球中への移行
- ・ 胎盤通過試験

#### 2.3.4.5 代謝（動物種間の比較）

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 生体試料中の代謝物の化学構造及び含有量
- ・ 推定代謝経路
- ・ 初回通過代謝（消化管及び肝初回通過効果）
- ・ *In Vitro*代謝試験
- ・ 酵素誘導及び阻害

#### 2.3.4.6 排泄

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 排泄の経路及び程度
- ・ 乳汁排泄

#### 2.3.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

非臨床の薬物動態学的薬物相互作用試験（*In Vitro*及び*In Vivo*）が実施されている場合は、本項で簡潔に要約すること。

#### 2.3.4.8 その他の薬物動態試験

病態（腎障害等）モデルを用いた試験が実施されている場合は、本項で要約すること。

#### 2.3.4.9 考察及び結論

本項では、薬物動態学的評価を考察し、また生じた問題の意義を論じること。

#### 2.3.4.10 図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

### 2.3.5 薬物動態試験概要表（補遺B参照）

### 2.3.6 毒性試験の概要文

毒性試験概要文の配列は以下に従うこと。

- ・ まとめ
- ・ 単回投与毒性試験
- ・ 反復投与毒性試験
- ・ 遺伝毒性試験
- ・ がん原性試験
- ・ 生殖発生毒性試験
- ・ 新生児を用いた試験
- ・ 局所刺激性試験
- ・ その他の毒性試験
- ・ 考察及び結論
- ・ 図表（本文末尾又は本文中）

#### 2.3.6.1 まとめ

毒性試験で得られた主な所見は、数頁（通常6頁）以内に簡潔に要約すること。本項では、主要な毒性試験の一覧表（結果を除く）を用いて、実施した試験の範囲を示しても差し支えない。以下に一覧表の例を示す。

毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質*
単回投与毒性試験	経口及び静脈内	ラット及びマウス	原薬
単回投与毒性試験	経口及び静脈内	ラット及びマウス	代謝物X
反復投与毒性試験			
1ヵ月	経口	ラット及びイヌ	原薬
6ヵ月	経口	ラット	原薬
9ヵ月	経口	イヌ	原薬
等			

\*代謝物が試験された場合のみ記載すること。

毒性評価は、予定臨床使用と関連付けて記載すること。また、試験のGLP適合性についても記載すること。

#### 2.3.6.2 単回投与毒性試験

試験内容を、動物種及び投与経路別にごく簡潔に要約すること。データを表として示すことも有用である。

#### 2.3.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

試験内容を、動物種、投与経路及び試験期間の順に、方法及び重要な所見（標的臓器に対する毒性及びその重篤度、用量（曝露量）反応関係、無毒性量等）について要約する。重要な試験以外については簡略化して要約すること。（重要な試験とはICH-M3ガイドライン中に記載されているGLP適合試験をいう。）

#### 2.3.6.4 遺伝毒性試験

試験内容を、以下の順に簡潔に要約すること。

- ・ 非哺乳動物細胞系での *In Vitro* 試験
- ・ 哺乳動物細胞系での *In Vitro* 試験
- ・ 哺乳動物系での *In Vivo* 試験（トキシコキネティクス評価を含む）
- ・ その他の試験系

#### 2.3.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

試験法及び高用量選択の根拠を説明すること。各試験内容を以下の順で要約すること。

- ・ 長期がん原性試験（動物種順に（用量設定試験も含む））
- ・ 短期又は中期がん原性試験（用量設定試験も含む）
- ・ その他の試験

#### 2.3.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

試験内容を、以下に示す順序に従って、方法及び重要な所見を要約すること。

- ・ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- ・ 胚及び胎児発生に関する試験
- ・ 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
- ・ 新生児を用いた試験（実施した場合）

変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること。

#### 2.3.6.7 局所刺激性試験

局所刺激性試験を実施した場合には、動物種、投与経路及び試験期間の順に、試験方法及び重要な所見を併せて要約すること。

#### 2.3.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

その他の毒性試験を実施した場合には、要約すること。必要に応じて、試験を実施した根拠を示すこと。

- ・ 抗原性試験
- ・ 免疫毒性試験
- ・ 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）
- ・ 依存性試験
- ・ 代謝物の毒性試験
- ・ 不純物の毒性試験
- ・ その他の試験

#### **2.3.6.9 考察及び結論**

本項では、毒性評価を行い、得られた毒性所見の意義について考察すること。これらの情報を要約して図表にすることが望ましい。

#### **2.3.6.10 図表**

本文中の図表は本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

#### **2.3.7 毒性試験概要表（補遺B参照）**

##### **概要文のための図表の例(補遺 A)**

補遺Aの図表は単に例として示したものである。申請者は、その医薬品に応じた様式を用いて図表を提示する。

試験の引用は本文又は表中に含める。

表には、必要に応じ統計解析結果を含める。

## 非臨床試験の概要表

CTD中の非臨床試験の情報に関する概要表は、本ガイドライン中に示された様式で提示すること。申請者は必要に応じて、情報を最良の方法で提供し、また、試験成績の理解と評価を助けるために様式を変更することが出来る。

本ガイドラインでは、どのような試験が要求されるのかは示さず、試験が実施された場合に、それらの試験結果をどのように作表するかを説明している。申請者は、必要に応じ、ここに例示した様式にいくつかの項目を追加又は削除しても差し支えない。一つの図表中に複数の試験結果を含めても差し支えない。あるいは、一つの試験から得られたデータを複数の図表で記載しても差し支えない。

非臨床試験の概要表として推奨される様式を補遺B及びCに示す。補遺Bには、図表作成に用いるためのひな形を示す。このひな形には、作成の際の指針を示すための注釈が（イタリック体で）付けられている（表を作成される際にはイタリック体で示した注釈は削除すること）。補遺Cには、概要表の例を示す。ここでは、概要表の様式及び内容に関し、さらに詳しい指針を示している。しかしながら、それぞれの医薬品に関して、考え得る最良の方法でデータを提示するのは申請者の責任である。作成者は、ある地域では概要表（概要文と共に）による審査が、非臨床試験に関する情報の第一次的審査となることに留意すべきである。ひな形及び例に示す様式でデータを提示することで、審査官に十分な情報を伝えることができ、また関連する情報について概要を示し得る。

新生児を用いた試験が実施された場合、適切なひな形を用いて示すこと。

非臨床試験の概要表の表作成に際しては、非臨床試験の概要文中で示した順序に従うこと。



## 非臨床試験報告書の配列（モジュール4）

本ガイドラインは、規制当局に提出する承認申請のためのCTD中での非臨床試験報告書の配列に関して合意された様式を示すものである。

本ガイドラインは、どのような試験が要求されるのかを示すものではなく、得られたデータを記載する際の適切な様式を示しているものである。

個別データは、試験報告書中あるいは試験報告書に付表として添付しても差し支えない。

### 4.1. 目次

目次には、全ての非臨床試験の試験報告書の一覧を記載し、各試験報告書のCTD中での所在を示すこと。

### 試験報告書

試験報告書は下記の順に示すこと。

### 4.2 薬理試験

- 4.2.1 効力を裏付ける試験
- 4.2.2 副次的薬理試験
- 4.2.3 安全性薬理試験
- 4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

### 4.3 薬物動態試験

- 4.3.1 分析法及びバリデーション報告書（別報告書として入手できる場合）
- 4.3.2 吸収
- 4.3.3 分布
- 4.3.4 代謝
- 4.3.5 排泄
- 4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
- 4.3.7 その他の薬物動態試験

### 4.4. 毒性試験

- 4.4.1 単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）
- 4.4.2 反復投与毒性試験（動物種、投与経路、投与期間順に；トキシコキネティクスの評価を含む）

- 4.4.3 遺伝毒性試験
  - 4.4.3.1 *In Vitro*試験
  - 4.4.3.2 *In Vivo*試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
- 4.4.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
  - 4.4.4.1 長期がん原性試験（動物種順に；用量設定試験も含む、ただし、反復投与毒性試験又は薬物動態試験で行われたものは除く）
  - 4.4.4.2 短期又は中期がん原性試験（用量設定試験も含む、ただし、反復投与毒性試験又は薬物動態試験で行われたものは除く）
  - 4.4.4.3 その他の試験
- 4.4.5 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスの評価を含む）（変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること）
  - 4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
  - 4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験
  - 4.4.5.3 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
  - 4.4.5.4 新生児を用いた試験（実施された場合）
- 4.4.6 局所刺激性試験
- 4.4.7 その他の毒性試験（実施されている場合）
  - 4.4.7.1 抗原性試験
  - 4.4.7.2 免疫毒性試験
  - 4.4.7.3 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）
  - 4.4.7.4 依存性試験
  - 4.4.7.5 代謝物の毒性試験
  - 4.4.7.6 不純物の毒性試験
  - 4.4.7.7 その他の試験

## 4.5 主な参考文献