

医 薬 審 第 1 8 3 4 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

医薬品の生殖発生毒性試験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、生殖・発生毒性試験の標準的な実施方法については、平成 9 年 4 月 1 4 日薬審第 3 1 6 号厚生省薬務局審査課長通知別添「医薬品の生殖発生毒性試験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

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄受胎能の評価に関し、雄の被験物質の交配前投与期間を4週間から2週間へ短縮することを可能とした。

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4の(1)のIの 投与期間を次のように改める。

投与期間

特に精子形成に及ぼす影響に関する試験では、毒性試験で得られたデータ（例えば、病理組織学的所見、生殖器官の重量、ある場合にはホルモン測定データ及び遺伝毒性データ）が有効に利用できるであろう。少なくとも2週間の反復投与毒性試験で影響が認められなかった場合には、雌で2週間、雄で2週間の交配前投与期間を設定することができる（注12）。交配前投与期間の設定については、理由を明記し、妥当性を記載しなければならない。投与は交配期間中を通して、さらに雄では試験終了まで、雌では少なくとも着床までの期間継続する。この投与計画によって反復投与毒性試験における病理組織学的検査では検出できない雄の受胎能に及ぼす機能的な影響及び雌雄の交尾行動に及ぼす影響が評価できる。他の試験データで、雄または雌の生殖器官の重量あるいは組織学的所見に影響が認められる場合、試験の精度が疑わしい場合、あるいは他に試験データがない場合には、より広範囲にわたる試験実施の必要性について検討しなければならない（注12）。

(2) 本ガイドライン注12 交配前投与についてを次のように改める。

注12 交配前投与

受胎能に関する試験の計画における雄の交配前投与期間の短縮は、精子形成過程に関する基礎的研究データの蓄積と再評価に基づくものである。すなわち、雄動物の生殖に限定して選択的に影響を誘発する化合物は稀であること、精子形成に影響を与える化合物はほとんどが常に減数分裂以降の相に影響しまた精巣重量に影響を示すこと、雌動物との交配は精子形成に及ぼす影響の検出としては感度の低い手段であること、精巣の病理組織学的検査は精子形成に及ぼす影響を検出するための最も感度の高い方法であること、が明らかになってきた。雄動物の生殖器官の適切な病理学及び病理組織学的検査（例えば、ブアン固定、パラフィン包埋、精巣の2—4ミクロンの横断切片、精巣上体の縦断切片、PAS及びヘマトキシリン染色）は、精子形成に及ぼす影響を検出するための直接的な検査手段である。精子検査（精子数、精子運動性、精子形態）は、他の方法による知見の確認や影響をさらに特徴づけるために、利用可能な検査である。精子検査には精管もしくは精巣上体尾部由来のサンプルを使用することがより適切である。精子形成（及び雌の生殖器官）に及ぼす影響に関する情報は、反復投与毒性試験あるいは生殖発生毒性試験から得ることができる。雄の生殖器官の病理組織学的検査及び精子検査によっては検出できない雄の生殖に及ぼす影響を見出すためには、交配前4週間投与したのち雌と交配させる方法が、さらに長期間投与したのち雌と交配させる方法と比べて、少なくとも同程度に有効であることが示されている。バリデーションにより2週間試験が4週間試験と同じように有効であると確認されたので、交配前2週間の投与も許容される。受胎能試験の検索範囲を広げて実施しなければならないことを示唆するデータが認められる場合には、より詳しく当該影響の特徴を明確にするために適切な試験が計画されなければならない。