

医 薬 審 査 第 0514 第 1 号
令 和 8 年 5 月 14 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「非天然型化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」について

非天然型化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価及び各非臨床安全性試験を立案する上での考え方や留意点について、「中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」（令和３年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業）における検討を踏まえて、別添のとおり、「非天然型化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」を取りまとめましたので、貴管内関係事業者に対して周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等宛てに事務連絡しますので、念のため申し添えます。

(別記)

日 本 製 薬 団 体 連 合 会
日 本 製 薬 工 業 協 会
米国研究製薬工業協会在日執行委員会
一般社団法人欧州製薬団体連合会
日 本 放 射 性 医 薬 品 協 会
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国 立 医 薬 品 食 品 衛 生 研 究 所

非天然型化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン

1. 緒言

1.1 目的

本ガイドラインは、ヒト生体内に存在しないアミノ酸を有する化学合成ペプチド医薬品（以下、非天然型ペプチド医薬品）の非臨床安全性評価において推奨される基本的な枠組みを示すことにより、非天然型ペプチド医薬品の開発を促進し、ヒトにおける安全性を担保することを目的としている。

非天然型ペプチド医薬品の開発においては、医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）ガイドラインなど既存のガイドラインに記載されている 3R（代替法の利用、使用動物数の削減、動物の苦痛の軽減）の原則に従い、試験動物及びその他の資源の使用を削減し、安全かつ科学的な開発を推進するものである。

1.2 背景

ペプチド医薬品は、古くは生体からの抽出物、次いで遺伝子組換えや化学合成により製造されたものが開発されてきた。しかしながら、これら天然型ペプチド医薬品は、生体内の酵素で分解されやすく、また腎排泄されやすいために半減期が短く、さらに経口吸収性が悪いなどの欠点も指摘されてきた。そのため、近年では、ヒト生体内に存在しない非天然型アミノ酸（生体内に存在しない D 型アミノ酸や側鎖の修飾等を含む）を導入し、新たな構造を持たせることで生体内安定性を高めると共に、標的分子への親和性向上、さらには細胞膜透過を可能とした非天然型ペプチド医薬品の開発が進んでいる。一方、化学合成医薬品を対象とするガイドラインには、非天然型ペプチド医薬品にそのまま適用できない内容もあり、ペプチド医薬品の評価に関する考え方の整理が必要とされていた。

本ガイドラインは、ペプチド医薬品の非臨床安全性評価における基本的な原則や、各非臨床安全性試験を立案する上での推奨事項を提示するものである。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、ヒト生体内に存在しないアミノ酸残基を有し、分子量 1,000 程度以上の化学合成された非天然型ペプチド医薬品を対象とする。

その評価は、基本的には「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（以下、ICH M3）（1）に基づいて行うことができる。天然型ペプチド医薬品については、遺伝子組換えだけでなく化学合成で製造される場合でも、有効成分に関しては、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（ICH S6）（2）に準じた評価が可能と考えられる。

なお、天然型ペプチドに担体（脂質、糖等）を共有結合させたコンジュゲート製剤に関しては、本ガイドラインは適用されず、コンジュゲート構成成分（担体分子、リンカー等）を含むため、通常、低分子医薬品と同様の非臨床安全性評価が必要となる。構成成分（例えば、脂質、糖など）である担体の安全性については、得られている情報を活用した上で、懸念の程度に応じて適切な毒性試験により評価する。

なお、現行の ICH ガイドラインに、ペプチドに関する記載がある場合でも、天然型ペプチドを意図し

た記載の可能性があることに留意すべきである。

また、マイクロドーズ試験を行う際には「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(3)に、診断用放射性医薬品の場合には「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」(4)に、それぞれ従うこと。

2. 非臨床安全性試験

2.1 一般原則

非天然型ペプチド医薬品の非臨床安全性試験では、当該医薬品の毒性プロファイルを明らかにするため、標的臓器、用量依存性、曝露量との関係及び回復性について評価される必要がある。非天然型ペプチド医薬品は、意図する標的分子への作用による毒性（オンターゲット毒性）の他に、意図しない作用による毒性（オフターゲット毒性）を有する可能性もある。したがって、その非臨床安全性評価では、従来のICH M3 (1) に準じた低分子化学合成医薬品と同様の非臨床安全性試験を行うことが原則となる。一方で、開発中の非天然型ペプチド医薬品が、現在治療法のない生命を脅かす疾病又は重篤な疾病を適応とする場合には、個々の事例に応じて、特定の試験について実施時期の延期、簡略化、省略もありうる。

なお、非天然型ペプチド医薬品の開発に必要な非臨床安全性試験は、原則として、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施しなくてはならない。

2.2 動物種を選択

非天然型ペプチド医薬品の非臨床安全性試験では、2種（げっ歯類、非げっ歯類）の動物種を用いて評価すべきと考えられる。非天然型ペプチド医薬品のオンターゲット毒性を評価するためには、可能な限り、試験に通常用いられる動物種の中から薬理作用を発現する動物種を選択することが必要である。また、オフターゲット毒性評価については、低分子化学合成医薬品と同様に、げっ歯類及び非げっ歯類の2種類の動物種が選択されれば、充足すると考えられる。

非天然型ペプチド医薬品では、バイオテクノロジー応用医薬品とは異なり、試験動物種で薬理作用を示す相同ペプチド（サロゲート）を作製することは通常困難である。被験薬に対して薬理作用を発現する適切な動物種が得られない場合には、標的分子に関する様々な情報（例えば、標的分子の生物学的特性、ノックイン／ノックアウト等の遺伝子改変動物等やヒトの遺伝性疾患に関する情報）を踏まえて、オンターゲット毒性によるハザード（有害性）を把握し、被験薬のヒトへの安全性を評価すべきである。

2.3 試験デザイン

2.3.1 用量設定

非天然型ペプチド医薬品の反復投与毒性試験では、通常、オフターゲット毒性を評価するための高用量を設定することで、オンターゲット毒性を検出するための条件も満たされる。したがって、一般毒性試験の高用量はICH M3 (1) を参考に設定することが考えられる。

また、他の試験でも同様に、遺伝毒性試験については「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」（以下、ICH S2）(5)、生殖発生毒性試験については「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガ

イドライン」(以下、ICH S5) (6)、及びがん原性については「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(7)を参考に高用量を設定することが考えられる。

2.3.2 投与経路・投与頻度

予定される臨床適用経路を用い、予測されるヒトの薬物動態プロファイルを考慮して投与頻度を設定することが望ましい。臨床適用経路以外の経路を選択する場合には、その適切性を説明する必要がある。

2.3.3 試験期間

反復投与毒性試験の試験期間は、ICH M3 (1)が参考になる。

2.3.4 回復性

回復性の評価は、非臨床試験で重篤な毒性が認められ、臨床においても有害事象につながる可能性がある場合に実施する。その評価にあたっては、ICH M3 (1)を踏まえて、回復性試験又は科学的評価に基づいて行うことが可能である。

2.4 試験の実施時期

非臨床安全性試験の実施時期は、ICH M3 (1)が参考になる。

2.5 代謝物

非天然型ペプチド医薬品の天然型ペプチドの部分は、生理的機序により生体内で分解され、アミノ酸として再利用されると考えられ、安全性上の特段の懸念はないと考えられる。一方、ヒト生体内に存在しないアミノ酸を含むペプチドの代謝物については、低分子化学合成医薬品と同様に、ICH M3 (1)を参考に、代謝物の安全性を評価する必要があると考えられる。

なお、非天然型のアミノ酸としてD型アミノ酸残基のみを含む非天然型ペプチド医薬品については、含まれるD型アミノ酸の安全性がヒトでの曝露経験等により適切に説明できるのであれば、代謝物として生成するD型アミノ酸については、非臨床安全性試験の実施は不要である。

2.6 不純物

非天然型ペプチド医薬品は化学合成により製造されるため、バイオテクノロジー応用医薬品と異なり、有効成分の化学構造は1種類に特定される。

原薬や製剤に含まれる不純物としては、ペプチド関連不純物(有効成分と構造が類似した類縁物質であり、1つ以上のアミノ酸から構成される原材料を含む)、有機低分子不純物、残留溶媒及び元素不純物などが考えられる。非天然型ペプチド医薬品の製造工程で適切に不純物を低減した上で、品質、非臨床試験の試験成績や公表データなどの情報を基に、残存する不純物のヒトへの安全性を評価する必要がある。

2.6.1 ペプチド関連不純物

有効成分と構造が類似した類縁物質であるペプチド関連不純物に関しては、毒性試験に用いる被験物質の不純物プロファイルを明らかにした上で、当該被験物質を用いて毒性試験を実施し、その結果を不純物含量の規格設定の際に参照することが考えられる。また、製造実績を基に設定可能と考えられる規格値以上の不純物を含有した原薬等を用いて毒性試験を実施し、その曝露量と毒性プロファイルの結果を、不純物含量の規格値設定の参考とすることも可能である。

2.6.2 その他

原薬あるいは製剤の不純物プロファイルを踏まえ、有機低分子不純物はICH Q3A (8)、ICH Q3B (9) 及び「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」 (以下、ICH M7) (10)、残留溶媒は「医薬品の残留溶媒ガイドライン」 (以下、ICH Q3C) (11)、元素不純物は「医薬品の元素不純物ガイドライン」 (以下、ICH Q3D) (12) を参考に安全性を評価することが可能である。

3. 各論

非天然型ペプチド医薬品に関して、一般的に必要とされる試験について下記に述べる。なお、省略する場合は、その科学的根拠を含めて提示する必要がある。

3.1 トキシコキネティクス、薬物動態、薬物相互作用試験及び分析法バリデーション

毒性試験における全身曝露の評価は、「トキシコキネティクス (毒性試験における全身的暴露の評価) に関するガイダンス」 (ICH S3A) (13) に準じて実施すべきと考えられる。「反復投与組織分布試験ガイダンス」 (ICH S3B) (14) も参考になる。薬物動態評価に関しては、「非臨床薬物動態試験ガイドライン」 (15) に準じて実施する。

また、「薬物相互作用試験に関するガイドライン」 (ICH M12) (16) 及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」 (17) に基づく薬物相互作用の評価は、原則必要と考えられる。さらに生体試料中薬物濃度分析に関しては、「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するガイドライン」 (ICH M10) (18) が適用可能である。

3.2 安全性薬理試験

主要な生理的機能 (中枢神経系、心血管系及び呼吸器系) に対する望ましくない薬力学的作用については、「安全性薬理試験ガイドライン」 (ICH S7A) (19) 及び「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価」 (ICH S7B) (20) に準じて評価すべきと考えられる。なお、*in vivo*試験については、安全性薬理のエンドポイントが毒性試験に組み込まれた形で評価されるのであれば、必ずしも独立した安全性薬理試験の実施は必要ない。また、試験を行わない場合には、科学的根拠に基づき適切に説明すること。

3.3 単回投与毒性試験

反復投与毒性試験、用量漸増試験又は短期間用量設定試験などから急性毒性の情報が得られる場合に

は、独立した単回投与毒性試験の実施は推奨されない。

3.4 反復投与毒性試験

「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」（21）に準じて実施すべきと考えられる。

3.5 遺伝毒性試験

原薬の遺伝毒性評価については、ICH S2（5）に準じて評価すべきである。細菌を用いる復帰突然変異試験（以下、Ames試験）を補完する意味で、哺乳類細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験（チミジンキナーゼ（TK）試験やヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）試験）を追加すべきである。本ガイドラインで対象とする非天然型ペプチド医薬品では、ネズミチフス菌等のグラム陰性菌の外膜を通過せず、Ames試験では変異原性を評価できない可能性があるためである。原薬の変異原性をAmes試験で評価が可能であると考えられる場合には、適切な説明を行うこと。なお、現時点では非天然型ペプチドについてAmes試験に関する知見が十分得られていないこと、及びAmes試験では原薬の分解物・代謝物について有効な評価ができる可能性があることから、原則として、Ames試験は分子量にかかわらず実施すべきである。

不純物の遺伝毒性を評価する際には、ペプチド関連不純物と合成試薬・溶媒などの一般的な低分子不純物を分けて考える必要がある。一般的な低分子不純物については、ICH M7（10）、ICH Q3A/Q3B（8、9）に準じて遺伝毒性を評価すべきである。一方、ある程度以上（1,000 程度以上）の分子量を有するペプチド関連不純物については、構造活性相関（（Q）SAR）ソフトウェアが有効なケミカルスペースから外れる可能性があるため、ICH M7（10）に準じた評価が困難な場合があることに留意する必要がある。その場合には（（Q）SAR）評価を実施しないことが受け入れられる。また、不純物の曝露量が 1 mg/day を超える場合には、ICH M7（10）の注 1 を参考にすると、ICH Q3A（8）及び Q3B（9）を参考にした遺伝毒性評価が必要になるが、ペプチド関連不純物の場合には、上記の原薬に関する遺伝毒性評価についての考え方を参考に、当該不純物について遺伝毒性試験を実施すべきである。

3.6 生殖発生毒性試験

ICH S5（6）に準じて実施すべきと考えられる。

3.7 がん原性試験

「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（7）に準じて実施すべきと考えられる。

3.8 局所刺激性試験

臨床適用経路による一般毒性試験の中で評価することが望ましく、独立した局所刺激性試験の実施は推奨されない。

3.9 免疫毒性試験

「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」（ICH S8）（22）に準じて実施すべきと考えられる。

3.10 光安全性試験

ペプチド医薬品は、「医薬品の光安全性評価ガイドライン」（以下、ICH S10）（23）の適用外とされているが、非天然型部分の化学構造に安全性上の懸念（非天然型の修飾基構造の光吸収性やラジカルの産生など）がある場合には、ICH S10（23）に記載の評価の考え方や評価方法は有用と考えられる。このような場合には、ICH S10（23）を参考に、適切な方法を用いて、評価を実施する必要がある。

3.11 免疫原性の評価

動物を用いてヒトでの免疫原性を予測することは困難であるが、動物を用いた免疫原性の評価は、毒性試験結果の解釈及びその後の毒性試験のデザインに有用な場合がある。毒性試験において反復投与後に血中濃度が低下する場合や薬理作用の減弱等が認められる場合には、抗薬物抗体の測定・評価を行うことが推奨される。

3.12 その他

ヒト組織パネルを用いた組織交差反応性（TCR）試験に関しては、非天然型ペプチド医薬品の場合、試験条件により結合性が変化しやすいため、組織交差反応性の適切な評価が困難であり、当該試験の実施意義は低いと考えられる。

非天然型ペプチド医薬品の非臨床安全性評価について、今後、ヒト細胞を用いた評価等の事例が蓄積して新たな試験方法が開発されれば、それらを代替法とすることも考えられる。

4. 参考文献

- 1) ICH M3 (R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施についてのガイダンスについて」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 2) ICH S6 (R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 3) 「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」（平成20年6月3日付け薬食審査発第0603001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 4) 「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成24年6月11日付け薬食審査発0611第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 5) ICH S2 (R1)「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」（平成24年9月20日付け薬食審査発0920第2号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 6) ICH S5 (R3)「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインについて」（令和3年1月29日付け薬生薬審発0129第8号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- 7) 「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（令和5年3月10日付け薬生薬審

229 発 0310 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)
230 8) ICH Q3A (R2)「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」
231 (平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
232 9) ICH Q3B (R2)「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」
233 (平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
234 10) ICH M7 (R2)「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の
235 評価及び管理ガイドラインについて」(令和6年2月4日付け医薬審発0214第1号厚生労働省医薬局医
236 薬品審査管理課長通知)
237 11) ICH Q3C (R9)「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」(令和6年4月15日付け医薬審発
238 0415第1号 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)
239 12) ICH Q3D (R2)「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(令和5年1月20日付け薬生薬審発0120
240 第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
241 13) ICH S3A「トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンスについ
242 て」(平成8年7月2日付け薬審443号厚生省薬務局審査課長通知)
243 14) ICH S3B「反復投与組織分布試験ガイダンスについて」(平成8年7月2日付け薬審第442号厚生省薬務
244 局審査管理課長通知)
245 15)「非臨床薬物動態試験ガイドライン」(平成10年6月26日付け医薬審第496号厚生省医薬安全局審査
246 管理課長通知)
247 16) ICH M12「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」(令和6年11月27日付け医薬審発
248 1127第2号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)
249 17)「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成30年7月23日付け薬生薬
250 審発0723第6号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
251 18) ICH M10「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するガイドライン」につ
252 いて」(令和6年12月4日付け医薬審発1204第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)
253 19) ICH S7A「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成13年6月21日付け医薬審発第902号厚生労働
254 省医薬局審査管理課長通知)
255 20) ICH S7B「ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価に
256 ついて」(平成21年10月23日付け医食審査発1023第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
257 21)「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日付け医薬審第655号
258 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
259 22) ICH S8「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて」(平成18年4月18日付け薬食審査第
260 0418001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
261 23) ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」(平成26年5月21日付け薬食審査発第
262 0521第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
263
264 各 ICH ガイドラインの改訂版が作成された場合は、改訂版も参照すること。