

「非天然型構造を有する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（案）」に関する意見募集の結果について

令和 8 年 5 月 14 日
厚生労働省 医薬局
医薬品審査管理課

「非天然型構造を有する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（案）」について、令和 5 年 10 月 30 日から令和 5 年 12 月 29 日まで電子政府の総合窓口（e-Gov）等を通じて御意見を募集したところ、合計 41 件の御意見をいただきました。

お寄せいただきました御意見と、それに対する厚生労働省の考え方について別紙のとおりまとめましたので、公表いたします。なお、とりまとめの都合上、内容により適宜意見を集約しております。

貴重な御意見をお寄せいただき、厚く御礼申し上げます。

「非天然型構造を有する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（案）」に対するご意見の概要と対応について

No.	コメント 箇所*1	コメント（理由等）	対応
1	全体	本ガイドラインについて、英訳版を公開してほしい。	日本語のガイドラインが発出された後に英文版を PMDA のホームページにて公開します。
2	全体	本ガイドライン案の内容は、遺伝毒性試験など一部を除いて、 ICH M3（R2）と同様であるため、ICH M3（R2）の Q&A のアップ デートを考慮してはどうか。また、EMA および FDA から もペプチド医薬品を対象とするガイドライン（案）が発出されて いる。対象となるペプチドに関する定義等が各局で異なる状況 も踏まえ、記載内容の差異が開発の障壁とならないよう、ペプ チド医薬品の評価に関する国際調和されたガイドラインの作 成を検討してはどうか。	ご指摘の通り、各国地域でのガイドラインの整備状況 や内容を踏まえて、今後、必要に応じて国際調和に向 けた活動を行うことを検討して参ります。
3	1.1	「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原則を適宜考慮するものと する」とあるが、「適宜考慮」とすると、このガイドラインは、 規制側及び開発側にとって、有意義なものにならないのではな いか。	当該記載は本ガイドラインのみでなく、既存の ICH ガ イドラインも考慮するとの意図で記載したものです。
4	1.1	本ガイドライン案では、「3R の原則」に従った、代替法/動物数 の削減/動物の苦痛の軽減を、勧告していないため、当該部分は、 削除するのがよい。また、「倫理的」な開発を推進するとありま すが、「倫理的」の意味が不明である。	本ガイドラインにおいて評価に関する考え方を提示 することにより、むやみに多くの動物試験を実施する ことを避けることができるため 3R の原則に資するも のと考えます。「倫理的」については、ご指摘に従い

			「科学的」に修正しました。
5	1.2	「脳内曝露量も低い」という点は、治療標的が脳であれば欠点となるが、脳以外が治療標的の場合はむしろ長所となるため、敢えて欠点として記載する必要はない。	ご指摘に従い、削除しました。
6	1.3	「非天然型構造を有する化学合成ペプチド医薬品（非天然型ペプチド医薬品）」の定義が不明瞭である。	ガイドライン本文及び Q&A にてより明確化しました。
7	1.3	PET 検査薬として、非天然型構造を有する化学合成ペプチドが用いられることがあるが、通常、薬効発現量の 1/100 を超えない用量又は 100 µg のいずれか少ない用量（いわゆるマイクロドーズ）で投与され、低分子化合物と同様の動態を呈することが知られている。PET 検査薬について「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」に従うことが妥当と考えられる場合には、同ガイダンスに従って、毒性試験を実施することは問題ない旨を記載してほしい。	ご指摘に従い修正しました。
8	1.3	セレノシステイン、ピロリシン、サルコシンといった生体中に存在することが確認されているアミノ酸残基も、天然型アミノ酸として取り扱うことが可能か。	天然型ペプチド医薬品の定義として、20 種の L 型アミノ酸に限定せず、ヒト生体に存在するアミノ酸としました。Q&A で天然型アミノ酸と同様に取り扱うことのできるアミノ酸について、説明しましたのでご確認ください。
9	1.3	天然型アミノ酸のみで構成される化学合成ペプチドの場合、そのサイズに関わらず ICH S6 が適用可能か。	天然型アミノ酸のみで構成される化学合成ペプチドに関しては、ICH S6 を参考に評価することが可能と考えられます。
10	1.3	分子量 1000 以下の非天然型化学合成ペプチド医薬品に関して	Q&A に記載の通り、分子量 1000 以下の非天然型化学

		は、どのように非臨床安全性を評価したらよいか。	合成ペプチド医薬品は、原則として、低分子化学合成医薬品と同様に ICH M3 に準じて評価可能なケースが多いと考えられます。ただし、不純物の遺伝毒性評価における ICH M7 の適用については、本ガイドラインを参考にしてください。
11	1.3	「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、本ガイドラインの適用範囲外であるが、 <u>コンジュゲート構成成分（担体分子、リンカー等）に着目し、通常、非天然型ペプチド医薬品と同様の非臨床安全性評価が必要となる。</u> 」について、表現の明確化のため、「なお、・・・本ガイドラインの適用外であるが、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、非天然型ペプチド医薬品と同様の非臨床安全性評価が必要となる。」と修正してはどうか。	ご指摘を踏まえ、以下のように修正しました。 「なお、天然型ペプチドに担体・・・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、 <u>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。</u> 」
12	1.3	「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。」については、前述で基本的に製剤としてコンジュゲート構成成分も含めて評価することが述べられているため、削除することでどうか。当該記載により、製剤での評価に加え、別途構成成分のみに着目した評価も必要と混乱を招く恐れがあるためである。	ご指摘の点に関しましては、再度、検討しましたが、製剤としての評価が必要とは明確に記載していないため、最終版の文書としました。
13	1.3	「コンジュゲート構成成分（担体分子、リンカー等）」とは、抗体薬物複合体（ADC）のような分子量が非常に大きな物質も含	抗体は本ガイドラインの対象外です。

		まれるのか。	
14	1.3	「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。」とあるが、ICH ガイドラインの解釈に関わる点、ICH の合意なく国内ガイドラインに記載することは推奨されないではないか。	当該記載は、ICH ガイドラインが制定された時代の状況から可能性を記載したものであり、問題ないと考えます。
15	2.2	「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」とあるが、薬理学的に適切な動物種がない場合であっても、2 種の動物種を用いた試験が必要か。	非天然型ペプチド医薬品では、オフターゲット毒性のリスクを考慮し、薬理学的に適切な動物種がない場合においても、げっ歯類及び非げっ歯類の 2 種の動物を用いた毒性試験が必要となります。
16	2.2	短期（例えば、3 カ月）試験における毒性プロファイルがげっ歯類と非げっ歯類で類似している場合、長期試験の動物種を 1 種とすることは可能か。	オフターゲット毒性評価の観点から、短期試験における毒性プロファイルが類似している場合でも、長期試験を 1 種に限定することは不適切と考えます。
17	2.3.1	高用量の設定については、ICH M3 の記載内容と同じであるため、「一般毒性試験の高用量は ICH M3 を参考に、①最大耐量、②臨床における曝露量に対して 50 倍の全身曝露量が得られる用量、③曝露の飽和が起こる用量、④投与可能な最大用量あるいは投与限界量（1,000 mg/kg）を参考に設定することが考えられる。」は「一般毒性試験の高用量は ICH M3 を参考に設定することが考えられる。」に変更してはどうか。	ご指摘のとおり修正しました。

18	2.3.1 3.5	2 ページの 2.3.1 の 78 行目「ICH S2」と、4 ページの 3.5 の 164 行目「ICH S2(R1)」との違いは、何か。	いずれも同じく最新の ICH S2 を意図しておりました。最終版のとおり記載を統一しました。
19	2.3.2	「予測されるヒトの薬物動態プロファイルを考慮した上で、毒性試験では、予定臨床適用経路を介して臨床での投与頻度と同等以上の投与頻度で投与することが望ましい」について、文意が理解しにくいいため、修正をしてほしい。	ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正しました。 「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。」
20	2.3.4	回復性の評価については ICH M3 の内容と同様であるため、以下の内容は簡略化してはどうか。「・・・非臨床試験で重篤な毒性が認められ・・・実施する。その評価にあたっては、ICH M3 を踏まえて、・・・十分である。また、可逆性が・・・必要はない。」	ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正しました。 「・・・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 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。」
21	2.5	ヒトにおいて安全性が担保されている D 型アミノ酸の事例を示してほしい。	その時点での最新の科学的情報に基づき、適切にご判断ください。なお、Q&A についても参考にしてください。
22	2.6.1 3.5	ペプチド医薬品及びペプチド関連不純物は ICH Q3 及び M7 の適用範囲外であることから、これらのガイドラインを利用した評価は適切ではないと考える。	ペプチド医薬品及びペプチド関連不純物は ICH Q3 及び M7 の適用範囲外である点について、ご指摘のとおりです。ただし、これらのガイドラインの一部の記載について、ペプチド医薬品及びペプチド関連不純物の一般毒性や遺伝毒性の評価に利用することは可能と考えました。
23	2.6.1	ペプチド関連不純物の管理に ICH Q3 を利用する旨が提案されているが、以下の理由から、一律に Q3 で定められた安全性確	ご指摘を踏まえ、ICH Q3 に関する記載は削除し最終版の文書としました。

		認の閾値以下に管理することは、適当ではないと考えられる。 - ペプチド関連不純物は、一般的に数が膨大であり、不純物の分析に通常利用される HPLC のクロマトグラムでは1つのピークに複数の不純物が見られることがあり、個々の不純物として同定することは難しい。 - 分取クロマトグラム精製は保持時間が原薬と同様な不純物はほぼ分離されないという課題がある。 - 現在の合成技術において、ペプチド関連不純物を 0.15%以下に管理することはしばしば困難である。	
24	3.1	「薬物相互作用の評価は、原則必要と考えられる。」とあるが、非天然型アミノ酸を含む場合であっても、薬物相互作用ガイドラインにあるように、「細胞表面の受容体との特異的な相互作用に続く標的細胞内への内在化とリソソームによる分解を介して消失する。」場合は、薬物動態学的相互作用の評価は不要と考えてよい。 - 分子量によって薬物相互作用リスクが異なることが White paper 等で報告されていることから、一律に「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」に従った評価を求めることは適切ではないと考える。	非天然型化学合成ペプチドの薬物相互作用に関する情報の蓄積が十分でないことから、評価が必要と考えます。
25	3.1	薬物動態試験の一部にしか言及されていませんが蛋白結合試験、分布や排泄の <i>in vivo</i> 試験についての方針は示されないのか。	ご指摘を踏まえ、非臨床薬物動態試験ガイドラインを追記しました。
26	3.1	「反復投与組織分布試験ガイダンス」(ICH S3B) に準じて実施	ご指摘のとおり修正しました。

		すべきと考えられる。」とされているが、ICH S3B は適用されるケースが限定的であることから、削除、又は「反復投与組織分布試験ガイダンス」(ICH S3B) も参考になる。」に修正してはどうか。	
27	3.2	「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、ICH S7A 及び ICH S7B に準じて評価すべきと考えられる。」旨が記載されている。一方で、抗体のような高分子物質では、イオンチャネル内孔にアクセスできないことから必ずしも hERG 試験が求められないと理解している。ペプチドに関しても、同様の考えが適用可能であれば、その旨を記載してほしい。	ご指摘を踏まえ、「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。」と追記しました。
28	3.5	無条件で Ames 試験の実施が必要とすべきではない。例えば、非天然型ペプチドとして、D 型アミノ酸を含有する場合で、当該 D 型アミノ酸の遺伝毒性に関する既存の知見が利用可能であれば、科学的な説明により Weight of Evidence を考慮した安全性の説明が可能となると考える。不必要な試験の実施を避けるため、ケースバイケースでの評価を許容すべきである。	既存の知見から十分に説明できる場合については、Ames試験を必須とするものではありません。したがって、必須ではないことを示すため、「 <u>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</u> 」としました。
29	3.5	本ガイドラインの適用範囲には、一部に天然型のトリプトファンやヒスチジンを含むペプチド医薬品が含まれる。ペプチド中に含まれるトリプトファンやヒスチジンにより Ames 試験で偽陽性を示す可能性があると思われるが、これらアミノ酸を含む場合に適切な試験系を記載すべきではないか。	トリプトファンやヒスチジンにより Ames 試験で擬陽性になることは、3.5 項で引用した ICH S2 にも記載があります。このようなケースでは原薬の性質に応じてケースバイケースで試験系を検討するべきと考えます。
30	3.5	「ICH S2(R1)」は、他の ICH ガイドラインの記載に合わせて、	ご指摘のとおり、修正しました。

		「ICH S2」としたほうがよい。	
31	3.5	哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験は擬陽性が多い試験系であることが知られており、偽陽性結果を得た場合のフォローアップ試験についても記載すべきではないか。	フォローアップ試験の考え方について、非天然型ペプチド医薬品に特有の事項はありません。したがって、原文のままとしました。
32	3.5	「Ames 試験を補完する意味で、哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験（以下、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（以下、HPRT）試験を追加すべきである。」とあるが、HPRT 試験成績は製造販売承認申請に利用可能か。また、 <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験の例として、染色体異常試験も追加してはどうか。	TK 試験だけではなく、OECD TG476 に従って適切に実施された HPRT 試験成績は申請に利用可能です。なお、染色体異常試験は、遺伝子突然変異試験とは異なるエンドポイントを評価する試験であるため、追記は不適切と考えます。
33	3.5	Ames 試験は突然変異を検出するために行われるが、ペプチドに DNA 反応性があるとは考えがたく、ペプチド医薬品において AMES 試験の意義は低いと思われる。また、側鎖に DNA 反応性を付加することもあり得ないと思われる。したがって、Ames 試験を補完するための追加の試験（TK 試験、HPRT 試験）については、削除すべきではないか。	非天然型化学合成ペプチド医薬品の遺伝毒性評価において、一般的に DNA 反応性がないことを担保するデータが不足していると考えます。したがって、本項では ICH S2 に追加した評価の実施を推奨しています。
34	3.5	「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。」とあるが、分子量 1200 程度のペプチド（例えばペプチド系抗生物質）は、十分グラム陰性菌の外膜を通過する。	分子量 1200 程度のペプチドの細菌の細胞内への到達については、一般化できる情報はないと考えます。したがって、「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、適切に説明を行うこと」と追記しました。
35	3.5	3.5 項では <i>in vitro</i> 試験による遺伝毒性評価に重きをおいているが、懸念される細胞膜の透過性の問題を考慮すると、 <i>in vivo</i> 試	<i>in vivo</i> 試験の実施を妨げる意図はなく、例えば、 <i>in vitro</i> 試験である TK 試験に変えて <i>in vivo</i> 変異原性試験を

		験による遺伝毒性評価を重視すべきではないか。	実施することは差し支えありません。
36	3.5	曝露量が 1 mg/day を超える不純物については、ペプチド関連不純物だけでなく、低分子不純物も遺伝毒性評価が必要である。 意図の明確化のため、「ペプチド関連不純物の曝露量が 1 mg/day を超える場合には、ICH Q3A と M7 に基づき遺伝毒性評価が必要になるが、その際には、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。」を「<u>不純物の曝露量が 1 mg/day を超える場合には、ICH M7 の注 1 を参考にすると、ICH Q3A 及び Q3B 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。</u>」に修正してはどうか。	ご指摘のとおり修正しました。
37	3.5	「ある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 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。」とあるが、判断の基準を明瞭にするために、「適用範囲」で明記している「分子量 1,000 程度」について、この項でも記載してほしい。 また、該当する場合に、((Q) SAR) 評価を実施しないことが受け入れられる旨を記載してほしい。	ご指摘の通り修正しました。
38	3.5	非天然型アミノ酸については、リンカーの有無に関わらず遺伝毒性試験を実施する必要があるかどうかを明確にしてほしい。	リンカーの有無に関わらず、当該非天然型アミノ酸由来の代謝物について一定以上の曝露が予想される場

			合は ICH M3 に基づき評価が必要です。
39	3.10	「ICH S10に記載の評価の考え方や評価方法は有用と考えられ、これを参考に、適切な方法を用いて、評価を実施する必要がある。」とあるが、「これを参考に」が何を指しているのかわかりにくい。	ご指摘を踏まえ、以下の通り修正しました。 「ICH S10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。」
40	3.10	- 光反応性については、ペプチド本体での MEC 測定値に基づき評価することによいか。非天然型アミノ酸の成分について別途 MEC 測定をする必要があるのか。 - 非天然型ペプチドの化学構造に安全性上の懸念がある場合には、光安全性試験の実施を考慮する必要があると読めるが、具体的にどのような実験データ、基準をもって判断するのか。	様々な事例があるため、本ガイドラインで具体的な例示を記載することは困難です。
41	3.11	分子量 3000 以下又は 6000 以下の化合物は一般的に免疫原性がないことが知られており、反復投与後に血中濃度低下、薬理作用減弱が認められる場合は抗薬物抗体以外の原因が主要因であると考えられる。したがって、抗薬物抗体の測定・評価を推奨する化合物の分子量は 3000（又は分子量 6000）を超えるものであることを記載してほしい。	免疫原性に関わる因子は分子量だけでないことから、分子量の記載はしませんでした。

*1：コメント箇所の項目番号等は、意見公募時の文書のものとなります。

以上