

て検討するよう提案され、計画中である。

E. 結論：

28社の協力を得て、24物質、29プロトコールについて2週間および4週間の反復投与毒性試験が実施され、男性生殖臓器への影響を検討している。今のところ、4週間で認められた影響が2週間では認められないという結果は得られていない。

F. 参考文献

1) 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(医薬審第1019号 平成10年11月13日)

G. 研究発表：

なし

H. 参考資料：

なし

表 1 : 2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器への影響評価の可否に関する研究参加会社一覧

番号	会社名	代表者
1	エーザイ(株)安全性研究所 川島安全性研究部	細川 暁
2	キッセイ薬品工業	小沢 重成
3	ゼリア新薬工業(株)中央研究所	米良 幸典
4	ノバルティスファーマ筑波研究所 安全性研究グループ	川下 浩人
5	ヘキストマリオンセル(株)開発研究所 安全性研究室	川村 信之
6	旭化成工業(株)安全性研究所	中野 雄司
7	杏林製薬(株)研究センター 安全性研究部	工藤 哲
8	吉富製薬(株)吉富安全性研究所	河下 伸
9	興和(株)富士研究所 安全性第二研究課	渡邊 隆夫
10	三井製薬工業(株)生物科学研究所 安全性研究部	古川 雅一
11	三菱化学(株)横浜総合研究所 安全性研究所	土屋 毅幸
12	参天製薬(株)中央研究所 安全性研究グループ	岡原 明彦
13	山之内製薬(株)安全性研究所	堺 俊治
14	大塚製薬(株)徳島研究所	松本 智志
15	大日本製薬(株)開発研究所安全性研究部	船橋 斉
16	大鵬製薬	入村 兼司
17	中外製薬	渡部 一人
18	帝人(株)医薬開発研究所 安全性研究部	浅野 哲
19	田辺製薬(株)安全性研究所	池尾 富弘
20	東レ株式会社 基礎研究所 安全性研究室	宮本 庸平
21	東京田辺製薬株式会社 安全性グループ	大瀧 芽久美
22	藤沢薬品工業(株)安全性研究所 一般毒性研究	山内 研司
23	日研化学(株)大宮研究所 安全性研究室	川口 雅子
24	日本ベーリンガーインゲルハイム 川西医薬研究所	恒成 一郎
25	日本ロッシュ(株)研究所 前臨床科学研究部	林 万律子
26	日本ワイスレダリー株式会社 医薬研究所 安全性研究部	村上 善紀
27	富山化学工業(株)安全性研究所	三善 隆広
28	武田薬品工業(株)薬剤安全性研究所 第一部	福田 良

表 2 : 2 週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器への影響評価の可否に関する研究、プロトコール一覧

番号	会社名	調整結果	投与経路	2週間試験の用量 (mg/kg/day)	4週間試験の用量 (mg/kg/day)	ラットの系統	匹/群	日程 (2月16日現在の子定)	経過
1	エーザイ	Compound E (自社品) (anti-cancer drug, micro-tubule polymerization inhibitor)	po	0、50、75	50	Slc : SD	5	投与開始 : 99/2/8、 剖検 : 99/2/22	
2	キッセイ薬品	Methyl methanesulfonate	PO	20、40	20	Crj : CD (SD)	10	解剖 : 2/10、 病理 : 3/20	2週間投与で精巣と精巣上体重量の低下
3	ゼリア新薬工業	Ethinyls-tradiol	sc	0、0.3、3	0、0.3、3	SD	6	投与 : 1/26、 解剖 : 2/23	
4	ノバルティスファーマ	Fadrozol hydrochloride	po	0、30、60	0、30、60	Hanlbm : WIST(SPF)	6	予試験で10、30の4W投与で精巣変化、 本試験 : 2/18から投与	予試験では30 mg / kgで精巣に弱い病理組織学的変化
5	ヘキストマリオールセル	Reserpin	sc	0.05、0.1	0.05、0.1	Crj : CD (SD)	4-12	解剖 : 2/13	
6	旭化成工業	2-Methoxy ethanol	po	100、200	100	Crj : CD (SD)	6	本試験 : 99、2-	
7	杏林製薬	Boric acid	po	0、125、250、500	0、125、250、500	Crj : Wistar	5	本試験の投与は既に終了。精子検査、病理組織学的検索実施中	予試験 : 400でマウスで精巣重量低下、精子遊離抑制実施中
8	吉富製薬	Haloperidol		0、30、60、120	0、30、60	Crj : CD (SD)	6	投与 : 2/2-3/1、 解剖 : 3/2、 報告 : 5/31	
9	興和	cyclophosphamide	po	0 ?、5、10、20、40	0 ?、2.5、5、10	Crj : CD (SD)	5	2月中に投与終了	
10	三井製薬工業	Camofur (HCFU)	po	200	0、200	Jcl : SD	10	300の単回投与と週一回投与も実施、2月中に標本作製	精巣の変化が認められた200 mg / kgで本試験、2週間投与で全例死亡 (15/15)。4週間投与群では死亡例は少ない (7/15)。

11	三菱化学	Dibromacetic acid	po	5、50、250	0、5、50、250	Crj : CD (SD)	6	解剖 : 2 / 10、病理検査 : 3月	2週間投与で精巣上体重量低下
12	参天製薬	Flutamide	po	20、60、200、4日間投与予試験実施		Crj : CD (SD)	4	4日間投与の予備試験終了	60以上で精巣上体重量↓、精巣不変。作用は弱く被験物質として不適切と判断
13	山之内製薬	Nitrofurazone	oo	50、100	0、50	Crj : CD (SD)	10	病理組織検査は3月末までに終了予定	50 : 精巣、精巣上体重量↓↓、病理検査3月終了予定
14	大塚製薬	cyclophosphamide	po	0、100単回投与	0、100単回投与	Crj : CD (SD)	20-30	解剖 : 2 / 09、病理 : 3 / 31	臓器重量は余り変わらず
15	大日本製薬	Theobromine	po	0、250、500	0、250、500	Crj : CD (SD)	6		250 : 生殖臓器重量↓、生後6-8週投与では体重増加抑制のみ
16	中外製薬	Compound C (抗がん剤 ; 白金錯体化合物、自社開発品)	iv	0、10、20反復、0、40、80単回投与	0、10	Slc : SD	5、単回では10		10で精巣の腫大、精囊の萎縮等様々な変化(4Wと同様)。
16	大鵬製薬	nitrobenzene	po	25、50、75	0、25、50	Crj : CD (SD)	6	投与期間 : 3 / 9 -、解剖 : 4 / 6、病理検査報告 : 4 / 30	
17	帝人	Estradiol Benzoate	sc	0、5、20、50、100mg / kg	0、5、20、50、100mg / kg	Slc : SD	6		20、2Wで精巣上体重量低下、50で精巣、前立腺、精囊重量低下。2Wと4wとは同様の変化
18	田辺製薬	Adriamycin	iv	0、1、2、1回/週	1、1回/週	SLC : SD	8	投与 : 2 / 9 - 3 / 2、解剖 : 3 / 9	
19	東レ	Ethinylestradiol	po	3、10	0、3	Crj : CD (SD)	4-5	投与 : 1 / 13 -、解剖 : 2 / 10、試験終了 : 3 / 31	
20	東京田辺製薬	Busulfan	po	予備試験で決定	予備試験で決定	Crj : SD (CD)	6		実験室で再現できず、全て死亡。追加試験時間無く、実験打ち切り。

21	藤沢薬品工業	Reserpin	sc	0、0.05、0.1、0.2	0、0.05、0.1	Crj : CD (SD)	5	本試験：99、2一、解剖：3/2-3、病理組織検討：3月中	
22	日研化学	Etoposide	iv	0、5、10、1回/週	0、5、10、1回/週	Crj : CD (SD)	6	2W投与群の解剖終了、4W投与群は2/15解剖	生殖臓器重量変化なし。
23	日本ロッシュ	5-FU	po	20、30	0、20	SD	5	本試験の投与は既に終了	20、30で精巣の縮小、軟化、精巣上体の縮小、精囊の縮小、前立腺の縮小
24	日本ワイズレダリー	Pyrimethamine	po	0、12.5、25、50	0、6.25、12.5、25	Slc : SD	5	本試験投与：2/16一、解剖3/16	4wの予試験高用量(100)で精巣萎縮が認められたが、毒性が強く、精巣特異的とは思われず。
25	日本ワイズレダリー	Theophylline	po	300、600	300、600	Crj : CD (SD) IGS	2週では5、4週では4匹		4wの予試験で精巣毒性が認められず、本試験行わず。
26	日本ベーリンガーインゲルハイム	Adriamycin	iv	0、2、6、単回投与	0、2、6、単回投与	Crj : CD (SD)	10	試験期間：1、26-3、18	投与1週後に外見的に変化なし
27	富山化学工業	enoxacin	po	0、3000	検討中	Jcl : SD	6	2W本試験終了、4週間試験については実行検討中	2Wで精巣上体重量低下。精上皮の変性、多核巨細胞形成、精巣上体に変性/壊死した精上皮が出現
28	武田薬品工業	Boric acid	po	300、500	0、300、500	Jcl : Wistar	6		300精巣重量低下、精巣上体尾部の変色、500精子遊離抑制

資料 1

2 週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器への影響評価のためのバリデーシヨンの試験プロトコールの骨子

○GLP 基準：要求しない。

(準拠することが好ましいが、Publication によって評価されることになる)

○動物の系統：原則として SD ラット (あるいは Wistar ラット)

○投与開始時の動物の週齢：4 週間投与群は 6 週、2 週間投与群は 8 週とする。

(2 週間、4 週間投与ともに、10 週齢で病理検査に供する事になる)

6	7	8	9	10 (週齢)
..... 2 週投与				
.....	4 週投与		
				↑ (解剖)

○投与量の設定：4 週間投与で精巣毒性が発現する用量 (用量・) を 2 週間、4 週間投与群としてともに設定する。他に、媒体対照群を設定する。

2 週間投与には、さらに高用量群を設定することが好ましい。(上記の用量・で精巣毒性が発現しない場合に、用量を上げれば 2 週間投与で検索できるかどうかの判断材料になる)

(例) 1. 媒体対照群

2. 4 週間投与精巣毒性群

3. 2 週間投与群 (上記と同用量)

4. 2 週間投与群 (上記の 2 ~ 3 倍量)

なお、評価のために、これ以上の投与群を設定しても差し支えない。例えば用量群の追加、6 週齢からの 2 週間投与およびその対照群、無処置対照群など。

○1 群の動物数：5 匹以上 (評価できる動物数として)

○化合物の選択：参加各社の意向を尊重する。但し、重複する場合には調整することもある。

○検査方法：ブアン液で固定し、ステージ鑑別する。但し、固定液は同等以上の検索力のあるもので代替可能。

○検索臓器：精巣及び精巣上体

○試験時期：可能ならば、99 年 3 月までに試験を終える。

一般/安全性薬理試験ガイドラインの ハーモナイゼーション推進のための研究

研究協力者：藤森親之助（国立医薬品食品衛生研究所・代謝生化学部長）

協力研究者：遠藤 仁（杏林大学医学部・薬理学教室教授）

大原 直樹（食品薬品安全センター秦野研究所・安全性試験室・薬理学研究室長）

尾崎 幸紘（国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長）

金井 浩三（日本ベーリンガーインゲルハイム学術部次長、製薬協）

本坊 敏保（藤沢薬品工業株式会社 薬理研究所・主任研究員、製薬協）

水口 清（持田製薬・医薬開発部、製薬協）

柳田 知司（イナリサーチ技術顧問、慈恵医大薬理客員教授、QA 研究会会長）

渡辺 和夫（千葉大学薬学部・薬効安全性教室教授）

協力機関

厚生省薬務局審査課、国際化専門官（富永俊義）

国立医薬品食品衛生研究所・審査センター、（佐藤洋一）

医薬品機構調査指導部、（大多和浄一）

要旨

医薬品等国際ハーモナイゼーション推進のための研究（ICH）として、平成8年度から始まった研究は平成10年度から第2期に入り、いよいよ ICH での論議を前提とした活動が始まった。本年度の研究として、第一期に作成した「安全性薬理試験ガイドライン案」の英文化、6月および11月に送付された US-FDA 作成の Concept paper（Guideline 案）および EU-CPMP 作成 Guidance 案の検討、11月末に締め切った国内コメントの全般的検討を行った。これらの研究は本年度に入ってから急速な情勢の変化と年度末での ICH 会議における議題化という展開に対応するために行ったものである。従って、検討はかならずしも十分ではない。また上記の US-FDA 案および EU-CPMP 案も十分に検討して作成されていない。日本案を含め各案は共に ICH 会議に draft 0 として提出するものではなく、安全性薬理試験における各団体の理念を示したものと考えられるが、極めて重要な情報と考えている。US-FDA 案、EC-CPMP 案、日本改正案および現行ガイドラインを比較すると、定義、目的、考慮すべき要因、試験系内容については3極間で大きな差はないものと思われる。一方、US-FDA 案、EC-CPMP 案および現行ガイドラインでは内容は異なるが、試験項目を記載しており、改正案での試験項目選択の柔軟化とは距離がある。しかし ICH 会議では、改正案の理念である自主性の尊重（試験項目・方法の自主選択）を討議の基本とする。GLP に関しては現状として消極的とするが、避けられない場合には適用は Vital function 範囲とする。国内改正案の修正は ICH 会議の進行および内容にあわせて整合する。上記のようなことを考慮して ICH 会議に臨む予定である。本年度の最大の成果は本研究班の成果が先導となった「安全性薬理試験ガイドライン」の ICH における正式議題化である。

キーワード：安全性薬理試験、ガイドライン、ICH、正式議題化

A. 研究目的

本研究の目的は日・米・欧（EU）3 極間に存在する新医薬品承認申請資料の規制に関わる障害を科学的な裏付けのもとに取り除くことを基本理念として、日本独自であり、かつ1991年に通知・運用され、国際的に先行している現行の一般薬理試験ガイドラインに関して、国際的に共有しうるガイドラインへの改定を積極的に検討することにある。本研究班では平成8年度より2年間にわたり、一般薬理試験について、3 極間の安全性に関する薬理試験の現状、並びに医薬品開発における適用方法および安全性確保の理念に関して調査研究を進め、その結果、検討研究班は現行ガイドラインを安全性により焦点を当てた安全性薬理試験ガイドラインへ改訂する必要があるとの結論に達し、新しい安全性薬理試験ガイドライン案を作成した。当初の目的は国際的に受け入れられる（整合しうる）理念（趣旨）の再構築および試験法の項目検討を行い、国際的に受け入れられる国内ガイドラインの改正であったが、新しい国際間ハーモナイゼーションの精神に則った安全性薬理試験ガイドライン案の国内外への提示（配布前後）への反響が予想以上に大きく、本年度半ばに安全性薬理試験ガイドラインが ICH での正式議題となり、本研究の目的は3 極における安全性薬理試験ガイドラインの作成並びにそれに伴う国内一般薬理試験ガイドラインの改正へと飛躍した。

B. 研究方法

本年度より安全性部門5 課題中の1 課題として3 年間計画で第二期の研究が開始した。初年度である平成10年度は国内外の関係団体からのコメントを集め修正を加え、かつ国内外の理解を高めるべく準備を進めていた。しかしながらコメント提示後の情勢の変化（図1）に伴い、研究方法も以下のように拡大した。

平成9年度までに検討班で検討・完成した一般薬理試験ガイドラインの改正案である安全性薬理試験ガイドライン（案）について英文訳を作成し、国内外関連機関および専門家への送付・コメント収集および国外（欧米）における安全性薬理試験実施状況とガイドライン化についての情報収集による ICH 議題化および GLP 適用の検討が計画された。本年度に実行された研究概

要は(1)英文訳の作成。(2)国内外の専門家あるいは団体への安全性薬理試験ガイドライン（案）の送付とコメント収集、検討。(3)EC-CPMP 作成の安全性薬理試験ガイダンス案の内容の検討と国際ハーモナイゼーション化（ICH 議題化）の企画。(4)FDA で作成した安全性薬理試験ガイドライン案の検討と、3 極間における共通部分と相違部分の把握。(5)GLP 適用の必要性および範囲についての検討。であった。

C. 研究結果

1. 英文版 Guidelines for Safety Pharmacology Studies の作成

(1) 英文訳案の検討について

以前より欧州での安全性薬理試験ガイドライン作成の動きがあることは察知していたが、平成10年6月に EU-CPMP/SWP/872/98 : Draft Note for Safety Pharmacology Studies in Medicinal Products Development が手に入り、EU でも統合を機に安全性薬理試験のガイドライン作成および運用を考慮していることが推測された。そこで8月末の東京 ICH-EWG 会議で話題化される場合に備え、改正案の英文版の作成を急ぐことになった。作成した英文案に関し、和文と英文の対比を行い修正し、さらに各班員のコメントによる英文の検討を基に事務局でまとめ、以下の英文案を作成した。

GUIDELINE FOR SAFETY PHARMACOLOGY STUDY (draft 8.17 1998)

1. 安全性薬理試験の定義

1. Definitions

安全性薬理試験は被験物質のヒトでの安全性を、その薬理学的特性から検討する非臨床試験である。

従来的一般薬理試験ガイドラインでは安全性と同時に全身諸臓器に対する薬理作用プロフィールの解明にも力点が置かれたが、安全性薬理試験ガイドラインではヒトでの安全性の予測という点がより重視される。

A "safety pharmacology study" is a non-clinical study aimed to assess the safety of a test substance in humans by examining the pharmacodynamic properties of the substance. Guideline for the safety pharmacology study is designed to obtain the information necessary to predict the potential ad-

verse effects and assess the safety of the substance in humans, while the previous study guideline for general pharmacology issued in 1991 also included to obtain the pharmacological profiles of the substance.

2. 安全性薬理試験の目的

2. Objectives

ヒトでの被験物質の安全性を明らかにするために、以下のような薬理試験を行なう。

The following pharmacodynamic studies should be conducted for assessing the safety of a test substance in humans.

(1) ヒトでの試験に入る前に必須とされる、安全性を予測するための情報を得る。

(1) Studies required to obtain essential information for predicting the safety of the substance in humans prior to initiation of clinical trials.

(2) 被験物質について、有害反応が危惧される場合、あるいは治験中に予期されない有害反応が見られたとき、その安全性に関する情報を得る。

(2) Studies required to obtain information necessary for assessing the safety of the substance when potential adverse effects are suspected from available information or when unexpected adverse effects are observed during clinical studies.

3. 試験の原則

3. Principle of the study

生体機能に及ぼす影響は個々の被験物質の特性によって異なるので、試験項目の選択は、被験物質の特性(化学構造、物性、薬理作用、作用機序、毒性並びに薬物動態)、類薬が引き起こす有害反応、適応疾患の病態などを考慮の上、決定される。

選択に際しては、実施すべき試験の内容が目的に即して妥当であることの科学的な根拠を明らかにしておく必要がある。さらに試験の実施に際しては、科学の進歩に応じた技術、方法を積極的に取り入れる必要がある。

Since pharmacological effects of substances on biological functions vary depending on the specific properties of each

substance, the test items should be selected in consideration of variable aspects such as physical and chemical properties, pharmacodynamics, mechanism of action, toxicity, pharmacokinetics, and also adverse effects known to occur with chemical or pharmacological analogous, and the disease condition that the substance is applied.

It is necessary to clarify the scientific rationale of the selection of the test items for achieving the purpose of the study. Moreover, the use of novel technologies and methodologies in accordance with scientific progress should be applied actively to the studies.

(1) ヒトでの試験に入る前に必須な安全性薬理試験は安全性を予測するための試験であり、生命維持機能に及ぼす重篤な影響が検索対象とされる。これらの試験で重篤な影響が認められる場合は、発現機序や対応策を検討する。特に、以下のような臨床における有害反応を考慮した試験が必要とされる。

Prior to initiation of clinical trials, it is essential to perform the pharmacodynamic studies on vital functions with the substance for ensuring the safety in the trials.

If any serious influences on the functions are observed in or suspected through the trials, further studies on mechanism and/or countermeasures should be performed,

In particular, the following types of studies relevant to serious adverse reactions in humans are required.

(a) 中枢神経機能に及ぼす被験物質の有害反応に関する試験

(臨床における有害反応の例：痙攣、意識障害など)

(a) Studies on adverse effects of the substance on central nervous system functions

(Examples of clinical adverse reactions : convulsions, disturbance of consciousness, etc.)

(b) 心血管機能に及ぼす被験物質の有害反応に関する試験

(臨床における有害反応の例：不整脈、ショックなど)

(b) Studies on adverse effects of the substance on cardiovascular functions.

(Examples of clinical adverse reactions : arrhythmia, circulatory shock, etc.)

(c) 呼吸機能に及ぼす被験物質の有害反応に関する試

験

(臨床における有害反応の例：気管支攣縮、呼吸不全など)

(c) Studies on adverse effects of the substance on respiratory functions.

(Examples of clinical adverse reactions : bronchospasm, respiratory failure, etc.)

(d) その他、生命維持機能に対する被験物質の影響が危惧される薬理効果に関する試験

(d) Pharmacodynamic studies on suspected adverse effects of the substance on the other vital functions.

(2) 被験物質について、有害反応が危惧される場合、あるいは治験中に予期されない有害反応が見られたとき、必要に応じ以下の観点から安全性を評価する試験を実施する。

When potential adverse reactions are suspected from available information or when unexpected adverse reactions are observed during clinical trials with the test substance, necessary studies for safety assessment of the substance should be conducted from the following viewpoints.

(a) 被験物質の薬理作用が臨床的に重要な有害反応につながると危惧される場合、その回避あるいは対応策の検討のための薬理試験を行なう。

(a) When the pharmacodynamic properties of the substance are suspected to cause serious adverse reactions in humans, the pharmacological studies should be performed to explore ways to avoid or countermeasures to the reactions.

(b) 治験中に発現した有害反応を考慮し、動物での当該反応の確認や発現機序の解明など、その回避あるいは対応策の検討のため、より詳細な薬理試験を行なう。

(b) When adverse effects of the substance are observed during clinical trials, more detailed pharmacological studies should be performed to confirm the effects and explore the mechanism in animals for avoiding or countermeasure to the effects.

(c) 他の併用薬との間に臨床的に重要な有害反応につながると考えられる薬理作用に基づく相互作用が危惧される場合には、その対応のための試験を行なう。

(c) When potential interaction by combined use of the

substance with other drugs are suspected to cause clinically significant adverse reactions, studies on the pharmacodynamic interactions should be conducted for assessing the safety of the substance and exploring the countermeasures in humans.

4. 試験方法

4. Test procedures

(1) 試験系

試験系の選択には被験物質の薬理作用に対するヒトの感受性を考慮する。

使用する実験動物の種類、系統、性別、年齢などについては、感受性、反応性、再現性あるいは背景データ等を考慮に入れる。生命維持機能に関する試験では、倫理的に許容される範囲において、なるべく無麻酔動物を用いることが望ましい。

(1) Test systems

In selection of the test systems, a human susceptibility to the pharmacological effects of a test substance should be considered. In the selection of the species, strain, gender and age of the experimental animals, the susceptibility, sensitivity, reproducibility of the test system and available background data on the substance should be taken into account

In the studies on vital functions, it is recommended for use an unanesthetized animals within the ethical allowance. ,

(2) 適用経路

まるごと動物を用いる試験の場合には原則として臨床投与経路に合わせるべきであるが、試験の性質および被験物質の特性に応じ、他の適切な適用経路を用いることが出来る。

(2) Route of administration.

In the intact animals, the expected clinical route of administration should be employed to in the studies, as a rule. Other appropriate routes can be used depending on the nature of the study and/or the characteristics of the substance.

(3) 適用回数

原則として被験物質の適用は単回を基本とするが、反復投与の影響が示唆されるような場合には必要に応

じ適切な回数適用を考慮する。

(3) Frequency of administration

Single dose administration of the substance shall be applied as a rule. However use of other appropriate dose regimens should be considered when undesirable influences are suspected to occur with repeated administration of the substance.

(4) 試験用量

試験用量は、被験物質ごとおよび試験ごとに関連する情報、例えば、主たる薬効あるいは毒性発現用量、薬物動態、臨床用量、ヒトとの感受性の差などに基つき適切に設定する。

選定した用量の妥当性を血中濃度等と関連づけて十分考察する。

なお安全性薬理試験においては、安全性に影響を及ぼす被験物質の薬理作用が検討対象になることから、設定用量として薬理作用の発現に十分に高い用量まで含まれている場合には、たとえ影響が見られなくても、それ以上に増量する必要はない。

(4) Dose levels

Dose levels of the substance should be determined based on information of each substance and study such as therapeutic and toxic doses, the pharmacokinetics, the clinical dosage, and the susceptibility differences to the effects of the substance between animals and humans. The rationale of the dose selection should be clarified from the viewpoint such as the blood concentration. Since the objectives of the safety pharmacology studies exist in examining pharmacodynamic properties of the substance that may produce adverse effects in humans, if sufficiently high doses within the pharmacological dose range are already examined in each test system, it is not necessary to perform further studies at the higher doses.

(5) 対照群

対照群には陰性対照（溶媒）群及び陽性対照（標準薬、類似薬）群を適宜設ける。

(5) Control group

It is recommended that both negative control (vehicle) and positive control (a standard or similar drug) groups be concurrently allocated.

2. 国内、国外コメントに関する取り組み

① コメント送付

6月時点でEU-CPMPでDraft noteを作成している情報が入り、製薬協から8月末のICH会議で日本からconcept report案を提出したい意向が示され、班会議として異存なしとした。さらに急遽作成に取り掛かった英文版の原案はICH会議用に作成したのではないことを強調するために、ICH harmonizationとは無関係とし、参考資料として国外に回覧することになった。また国内外のコメントを求める団体および専門家を決め、8月半ばまでに以下の配布先1. 国内では学会（日本薬理学会、日本トキシコロジー学会、日本臨床薬理学会、日本QA研究会）並びに業界（日本製薬工業協会にとりまとめ要望：東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会）2. 欧州では業界（European Federation of Pharmaceutical Industries and Association [EFPIA]、Dept. Scientific, Technical & Regulatory Affairs: Emer Cooke）並びに行政機関（The European agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines, Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP] / Safety working party: Gerd Bode および CPMP/Center for Medicines Research, UK: Cynthia E. Lumley）3. USAでは業界（日本製薬工業協会にとりまとめ要望：Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA]）並びに行政機関（Clinical Trial, Design and Analysis Division, Office of Therapeutic Reviews and Research, FDA, USA: Martin D. Green および Center for Drug Evaluation and Research, US FDA: J. J. DeGeorge）に送付した。

② コメント結果

i. 国内コメント：11月末までに国内からは日本薬理学会、日本トキシコロジー学会、日本QA研究会および業界からコメントが寄せられた。全般意見を各団体毎に集約すると、(1)日本トキシコロジー学会からは現行の問題点、現行廃止の理由の明確化の必要性等が提起されているが、一般薬理試験ガイドラインの改正としての安全性薬理試験ガイドライン（案）の内容はほぼ受け入れられている。(2)日本薬理学会からはflexibleまたはcase-by-case approachの理念には異存はなかったが、実施試験項目の具体的記載に関して：現行から再び削除する意義について疑問を呈する意見があっ

た。また(3-(1)-a、b、c)に関し、具体的試験項目を提示し、作用機序説明・対応策・その他必要項目は任意選択の方がよいのではという提言があった。さらに内容に関してもっと補充する必要があるとの記載に関するコメントおよび i. 具体的試験は---現行でよいのか、ii. 基本的に In vitro 試験は不要か、iii. 資料編の添付は、iv. 統計処理：解析方法、例数設計に関する記載は、v. 移行措置としての方法は、vi. GLP は、等の質問が寄せられた。(3)業界からは、これまで班会議に製薬協から前分科会長を含む3名の班員の参加があることもあり、業界は一本化している認識があったが、実際には日本製薬協から i. 具体性の欠乏：申請側と審査側の見解差への危惧、ii. GLP：記述の必要性、iii. ICH、M3とS6との整合、iv. In vitro：記述の必要性、v. 言語：統一性、vi. 本GLの現行GLに対する位置づけの明確化、東京医薬品工業協会から i. 具体性の欠乏：申請側と審査側の見解差への危惧、解説の要望、ii. 本GLの現行GLに対する位置づけの明確化、iii. 薬理作用プロフィールの取り扱い、iv. 被験物質の代謝物、分解物に関する明記、v. 毒性試験等から得られた情報の受け入れ、等、理念を含む幅広い質問および疑念が投げかけられた。(4)日本QA研究会からは実行面での関心が強く、i. 運用に関して：現行との関係、GLP適用、ii. 実験方法の再検討：試験系、具体的項目・試験範囲・記述法、iii. 解説の必要性：項目内容、相互作用、用量(反応曲線)、対照物質、などについて、今後どのように取り扱うのかという質問が数多く寄せられた。改正案の内容における指摘では日本薬理学会から i. in vitro、in situ について ii. 用量反応曲線の必要性 iii. 陽性対照物質と比較対照物質の区別の必要性についての指摘があり、主修正として i. 発現機序や対応策を検討する。：臨床適応の妥当性を様々な観点から慎重に判断し、臨床適用するにあたっては、発現機序や対応策を検討しておく。 ii. 3-(1)-(d)その他、腎機能、アレルギー反応など iii. 3-(2)-(d)有害反応の可逆性について検討する。 iv. 4-(1)試験系追加：ヒトの生体サンプルを用いた in vitro 試験で動物とヒトの間の架け橋的なデータを得られれば有益である等の提案があった。他にも検討すべきコメントあるいは質問があるが、これらコメントに対する対

応に関してはガイドラインそのものがICHでの進捗状態に左右されることもあり、各論に関するコメントと共に、ICHでの第一回会議以降に行うことに決定した。

ii. 国外コメント：国外の各団体からのコメントは現在まで寄せられていない。コメントが来ない理由として、ICHの場での討議により意見を述べる意向と考えられる。唯一、UK企業に属するDr. A. Monroが個人的意見と断って理念への全面賛意を示したのみであった。

③ 国内外からの改正案コメントに対する対応

i. コメントの処理：

各国内団体からのコメントについて概略の説明と検討を行ったが、3月に予定されるICH協議対応に関連するものの討議を優先し、各項についての処理は後日とすることとした。

ii. 大きな国内コメント内の問題としては、日本改正案では試験項目を削除し、重篤な有害反応を例示したことについて、具体性に欠けるとの批判がある。この業界コメント間の不統一性に関し、試験項目(AおよびB)の削除を前提に改正案の検討をすることは製薬協の要望であったこと。製薬協技術委員会に出席し、全員にも確認したはずだがとの疑問に対し、当時でも約1/3は積極的でなく、当時はCPMPのNote for guidance及びFDAのConcept paper案が存在せず、これらの発表後考え方を変えた企業があるためであり、業界全体としては試験項目・方法の自主的選択という基本理念による試験項目の削除の考えは不変であるとの意見であった。

3. 各極のガイドライン案に関する検討・比較

日本における一般薬理試験ガイドラインの改正を目指した安全性薬理試験ガイドライン作成の進行状況が伝えられるに従い、各国の反応を徐々に引き起こした。班会議が最終案をまとめた(平成10.2：安全性薬理試験ガイドライン最終案：一般薬理試験ガイドライン改正案)前後にEU-CPMPはDraft guidance案の作成に入り(Draft：CPMP/SWP/872/98：Draft” Note for Safety Pharmacology Studies in Medicinal Products Development)、6月にはFinal draft：CPMP/SWP/872/98(CPMP/safety working party/EFPIA safety ad hoc group)が送られて来た。9月の東京ICH-EWG会議のCIDに関する

会議の番外編として、日本案の理念を説明し、ICHにおける「安全性薬理試験ガイドライン」正式論議への推進が3極間で認識された。その後直ちにFDAがconcept paperとしてではあるが、Guideline案（Concept paper on nonclinical safety pharmacology studies：FDA）を送って来ており、12月には安全性薬理試験がICH正式議題、平成11年3月にはICH-S7として正式にブリュッセル会議で討議されることが決定した。この激動の1年の経過については図1に示す。

- ① これまでに提示された各極案の比較
- i. 申請書式からの安全性薬理試験の定義の比較（表1）
- ICH-CTD（1998）、US-FDA（1987）、EC（1996）および日本の新薬承認申請Formatを比較すると、ICH

とUS-FDAでは新薬の薬理作用（あるいは薬力反応）を治療に直接関連したPrimaryとSecondaryと分類し、さらに別に治療に無関係なadverseな薬理作用部分をsafetyとしている。日本およびECではadverseな薬理作用部分をgeneralに含んでおり、generalがSecondaryとsafetyから成ると考えることがむしろ合理的であり、これまでも3極間には安全性薬理試験の定義に関しては、大きな乖離はないものと思われる。

- ii. EU Guidance案、FDA Guideline案、日本現行および安全性薬理試験ガイドライン案の比較（表2）および差の確認。

EU-CPMP/SWPのFinal draft Guidance案およびFDAのConcept paper形式のGuideline案等を日本案と比較し、日本の考え方とEUおよびUSAの考え方の差異の

表1. 新薬承認申請Format

ICH CTD	Japan (existent)	US-FDA	EC (EU)
Guidance note1998	指針1992	Guideline 1987	Expert report1996
(1)Pharmacodynamics Primary Secondary	Pharmacology (1)--therapeutic (作用 profile)	Pharmacology (pharmacologicalprofile)	Pharmacodynamics (1)therapeutic
(2)Safety pharmacol.	(2)General	(1)--therapeutic Primary Secondary	(2)General in vitro in vivo
(3)Drug interaction		(2)-possible adverse (3)Interactions	(3)Drug interaction

表2-1. US、EUのガイドラインに対する考え方（予想）との比較

	Japan (改正案)	Japan (現行)	US (FDA)	EU (CPMP)
定義	安全性薬理試験： ヒトでの安全性を薬理(力)学的特性から検討する非臨床試験	一般薬理作用： 対象とする疾病の治療に関する作用以外の作用	一般薬理試験またはSecondary： 治療目的以外の薬理学的特性を検討する非臨床薬力学的試験 安全性薬理試験： 上記のうちヒトでの有害作用を予測する情報を得るための試験	一般薬理試験またはSecondary： 治療目的以外の薬理学的特性の全般的profileを得るための薬力学的試験 安全性薬理試験： 上記のうち望まない作用の同定に関わる薬力学的試験

CPMP/SWP "Note for Safety Pharmacology Studies in Medicinal Products Development Concept paper on nonclinical safety pharmacology studies：FDA

表2-2. US、EU のガイドラインに対する考え方（予想）との比較

	Japan (Draft)	Japan (現行)	US (FDA)	EU (CPMP)
試験内容 (要求) (M3 -Guideline)	are required prior to clinical 臨床有害反応例 CNS : 痙攣、意識障害 Cardiovascular 不整脈、循環性ショック Respiratory : 気管支攣縮、呼吸不全 その他: (Vital :腎不全)	should overall profile 一般症状、行動: 症状観察 CNS : 自発運動量、麻酔作用、 痙攣作用 (誘発)、痛覚、 体温 呼吸・循環系: (必要に応じ無麻酔) BP、BF、HR、EEG 呼吸運動 自律神経系、平滑筋: 摘 出回腸 (アゴニスト) 消化器系: 胃腸管内輸送能 水・電解質代謝: 尿量、尿中 Na、K、Cl 濃度 その他:(予想)	should Particularly important Major organ systems CNS : 行動 (学習、記憶) 神経症状、運動機能、感 覚反応 (視覚、聴覚、痛覚) 痙攣作用、睡眠、覚醒、 体温: FOB Cardiovascu- lar: BP、HR、EEG 追加情報: 拍出量、心室 収縮、血管抵抗、 (prefer 無麻酔) Respiratory : 血中ガス、呼吸速度・深 度 (prefer 無麻酔)	Basic (Vital : should do prior too--) CNS 行動変化、自発運動量、 協調運動反射反応、痙攣 作用 Cardiovascular HR、EEG (QT)、収縮力、 末梢抵抗、血流血圧 Respiratory 呼吸係数 (回数、呼吸気 量、気管抵抗、肺動脈圧、 血中ガス)
試験内容 (必要に応じ)	必要に応じ (試験項目記 載なし: 全機能を含む) (有害反応が危惧される、 あるいは治験中に予期さ れない有害反応が認めら れる以下の場合) 1 有害反応予想 2 治験中に出現 3 相互作用予想	上記結果により CNS : 自発脳波、脊髄反射、条 件回避反応協調運動 体性神経系: 神経筋接合部、筋弛緩、 局所麻酔 自律神経系、平滑筋: 瞳 孔径、瞬膜収縮、摘出臓 器 (血管、気管、輸精管、 子宮) 呼吸・循環系: 血圧反応、生体位心臓、 摘出臓器 (血管床、心臓、 心房、乳頭筋) 消化器系: 分泌 (胃液、唾液、胆汁、 唾液) その他: 血液凝固、血小板凝集、 溶血作用、腎機能	can be conducted 自律神経系: in vivo、in vitro (agonist -ligand binding、interac- tion) 腎・尿: 尿量、比重、pH その他: 胃腸管、皮膚、内分泌、 免疫系、酵素活性	1. Complement 腎系: 尿量、pH、尿電解質 bal- ance、蛋白、糸球体ろ過 速度 免疫系: 胃腸管: 胃液分泌 (pH)、潰瘍化作 用、胆汁分泌、胃腸管輸 送、摘出臓器 (回腸、an- tagonist)、 2. Additional : 平滑筋、横紋筋、凝血、 内分泌、痛みと炎症、依 存性
	Japan (Draft)	Japan (現行)	US (FDA)	EU (CPMP)
GLP	適用可能性?	適用せず	Should : Safety pharmaco- logy for human safety	Pivotal safety pharmacolo- gy studies
団体 (関与)	MHW、JPMA	MHW、JPMA	FDA	EU、EFPIA
試験の基本	試験の選択と企画: 選択 の自主性 case-by-case 特性 科学的根拠 考慮因子 (1) 被験物質の特性 (2) 類薬が引き起こす有 害反応 (3) 適応疾患の状態	A項目 B項目 プロファイル	試験の選択と企画: Rational & flexible ap- proach should be consid- ered 考慮因子 (1) 薬効/有害 (2) 類薬 (3) 受容体・酵素 (4) 既知データ (5) 活性代謝体	Flexible strategy (1) Vital system Basic evaluation Complemental Additional (2) human metabolites (3) Mechanistic study : if serious adverse effect are found

推測を行った。なお、EU ガイダンス案は一度配布したが、その後 ICH での討議が正式決定された後、EU は当ガイダンス案を保留するとしている。以下にいくつかの指摘を示す。

- a. FDA 案および CPMP 案には試験項目の記載がある（日本案では敢えて記載せず）。
- b. 考慮因子として FDA は(1)薬効に関連する有害作用(2)類薬(3)受容体・酵素(4)既知データ(5)活性代謝体を挙げており、EU-CPMP は(1)human metabolites と(2)Mechanistic study を強調している。日本案では考慮因子として(1)被験物質の特性(2)類薬が引き起こす有害反応(3)適応疾患の状態を挙げており、さらに(1)有害反応予想(2)治験中に出現(3)相互作用予想に関し、試験を行うこととしている。3 極間に大きな差はない。
- c. FDA および EU は in vivo, in vitro 試験を明示している。一方、日本案では明示していないが、重要性は認識しており、3 極間に差はない。
- d. FDA 案は規制当局である案であり、US-企業の合意を得た案ではない。日本の現行ガイドラインにおける試験方法の規定（現行の注）に問題がある。日本の現行ガイドラインでは should 的表現であるが、FDA 案では may suggest のような表現である。製薬協では PhRMA は FDA とは別の考えと思っている。
- d. FDA 案で試験項目を記載しているからには必須あるいは必要の判断根拠となる科学的データを有していると考えた方がよい。
- e. 日本は一般薬理試験の分野では先行していると思われているので、ある程度、重要性の程度に応じた（用いている）試験項目とか試験方法について（必須試験項目あるいは case-by-case で選択する試験項目の判断の根拠になるデータ等）準備しておく必要がある。
- f. ICH では科学的判断に基づいて論議されるべきである。
- g. M3 との関連（Vital function と臨床試験の timing）について、日本改正案、EU-CPMP ではヒトに曝露する前に生命にかかわる機能について検討することが明確に記載してあるが、FDA には記載されていない。しかし particularly important 等の表現から類推できるので、この差はさほど問題ではない。問題は試験項目の判断によっては、生命にかかわるほどではないものは検討

する必要がないのか、あるのか FDA 案では不明瞭である。

h. 日本改正案の(2)-(a)および(b)に相当する部分に FDA 案との間に差がある。

上記の論議から明らかのように ICH での論議における重要点は試験項目を記載するかどうかであり、現行から大きく方向転換した日本の考え方の根拠を問われるものと思われる。

② 試験項目・方法の自主選択について

現行ガイドライン作成に際して、現行以前のガイドラインの内容が具体性がないという国外企業からの批判に対しての答えとして、試験項目を列挙することになったいきさつがある。今回の FDA 案および CPMP 案の具体的試験項目提示に対して、自主性を強調する企業として、自主責任の根拠をどのように ICH で説明するのか。

i. 現行ガイドラインを基として、企業内ガイダンスを作成する（製薬協）。

③試験項目がないことに対する審査上の問題。

i. 試験項目に関しては事前相談という点で FDA と同一とは考えられないと思われる。審査前に Hearing (Reviewing) で指導するだけの余力はないが、試験項目の選択において、科学的妥当性を説得出来れば問題ない。これまでも調査会での審議で必要と判断されれば、さらに試験を要求している。試験項目の規定がなくても問題ないと思う。（審査サイド）

4. GLP に関する検討

① GLP の適用範囲

i. EU-CPMP も FDA もある範囲（CPMP では pivotal、FDA では special concern かつ relied upon な部分）で GLP は必要としているが、適用範囲は不明瞭である。

ii. FDA でも部分的に yes としているので、GLP 適用は日本だけが no と主張するのは無理であろう。No というのにはそれなりに国際的に説得できる理由がなくてはならない。従って、ICH では制度論では無理であり、技術論として論議する必要がある。

iii. FDA 案は行政案であり、完成度からすると個人的な案と思われる。これで国際的動向が GLP を許容している方向と考えるのは早計である。

iv. 製薬協より安全性薬理試験に現在の GLP を適用するのは不可能との説明があった。さらに日本には信頼性基準及びその遵守についての通知（組織・人員の整備、標準手順書、担当者教育）があるので、GLP は不要であるとの主張が ICH で可能であるとの意見が製薬協サイドから出た。

v. 日本での信頼性基準を GLP の代わりに ICH で提唱することは新たなハーモナイゼーションの問題を引き起こすだけで無意味である。

vi. GLP の適用を許容出来る範囲は(1)ヒトでの試験に入る前に必要とされる安全性を予測するための試験(vital function)であることが認識された。しかし Vital としても試験内容は問題であり、再検討する必要がある。

② GLP の一部適用について

i. 行政上からは、通知として対応することになるので、GLP 査察内容の一部適用は無理だと思う。一方、GLP の適用範囲については通知で対応できる。安全性試験の適用範囲をここまでという範囲（たとえば、vital function）を決めて通知することは出来る。（行政サイドでは医薬安全局審査管理課、審査センター、医薬品機構と本研究協力者との間で GLP 適応における問題点と範囲などについて既に検討会を行い、その結果、全試験範囲への GLP 適応には大きな困難が伴うことを認識している。一方、試験範囲を限定する場合には適応は可能であるとの認識を得ている）

ii. GLP の内容については既に先進国間（OECD で）の議論は終了しているので、ICH で討議するべきでない。即ち、GLP の内容を安全性薬理試験であるからとして、部分適用をすることは原則として出来ないし、新しい GLP を作ることもほとんど不可能である。

5. ICH 会議への対策の検討

① ICH 活動予定（3/8-12：ブラッセル）と対策

10月の Philadelphia 会議(第6回 Symposium on safety pharmacology)での緊急非公式会議(3極5 parties: MHW サイドは欠席)において、安全性薬理試験を3月ブラッセルでの ICH 会議で正式議題にすることが確認され、12月17日に ICH 事務局より正式に Topic となることが通知され、馬屋原宏製薬協分科会長がラポーターに要請された。また製薬協 ICH 担当として本坊敏保、橋本

宗弘両氏が登録された。なお厚生省サイドとして藤森 観之助研究協力者が12月に登録された。

② 理念

i. 安全性薬理試験ガイドライン改正案の修正: ICH 会議の進行に平行して班会議で検討し、最終改正案は ICH での最終結果により整合・修正する。

ii. 理念の再確認: 試験項目・方法の選択: 現行ガイドラインを変更する考えは変えるべきではない。内容的にも固まっている。さらに日本では産学官の関連団体がほぼ認知したと思われる。改正案の骨子は賛同されている。従って ICH 会議では、理念を変える必要はなく、以下の考えを軸として、自主性の尊重を反映させるように努力する（但し、科学的である限りは柔軟に対応する）。

a. 必要な試験: vital function に及ぼす作用

b. 必要な試験: 特性と目的により case-by-case (自主的かつ科学的妥当性に基づく選択)。

③ GLP 適用

製薬協から、現状としては、出来れば GLP 適用を行いたくないものとしたいと要望があった。(GLP を回避したい理由として(1). Flexibility approach は GLP に馴染めない。(2). 導入により開発期間の遅延が予想される(3). 毒性試験と同じ水準の GLP の適用は無理である(4). 無麻酔の場合など、試験機器および試験系のバリデーションに困難がある。)

i. 企業側は GLP の適用が不必要である根拠を論理的に主張する。同時に平行して適用範囲と可能性について検討をする。

ii. 欧米の企業の GLP に対する対策の内容 (SOP、適用範囲および実施状況) を製薬協で早急に調査し、検討する。

iii. 行政サイドとしては静観するが、態度を明らかにせねばならない場合には適用は Vital function 範囲とすることを主張する。

D. 考察

本研究は平成8年から平成9年の2年間と平成10年から始まった3年間の2期に渉る研究計画から成り立っている。平成9年度までの前期における研究結果は「安全性薬理試験ガイドライン案」の作成であった。本

研究はまず理念の再検討に始まり、現在の医薬品開発における技術の発展および一般薬理試験の定着から一歩進んだ安全性に関する国際認識を基に本試験の目的はヒトでの被験物質の安全性をその薬理学的特性から検討することであり、その試験を安全性薬理試験と定義することとなった。ICH-M3との整合は試験のタイミングと試験範囲の例示により達成可能である。試験項目あるいは試験方法に関しては、製薬協の強い要請もあり、試験項目・方法を出来るだけ規制せず、被験物質の特性に基づき、自主的に必要と判断した試験項目・方法を選択することにより安全性を評価する方が適切であり、かつ国際的にも受け入れ易いケースバイケースの理念に合致するものと結論された。これらの結論に基づき、本研究班は国際間ハーモナイゼーションの精神に則った「安全性薬理試験ガイドライン案」を第一期の研究成果として作成した。平成10年度の研究計画では国内外の意見を取り入れ、国内的には十分な理解を得、かつ国際的に許容されるガイドラインの作成のために国内外のコメントを集め、検討する予定であった。しかし国外でも1993年から毎年 Safety pharmacology の symposium で検討を進めていたこともあり、本案作成の動向に対する反応はすばやいものがあり、急遽、本研究班は国外に「安全性薬理試験ガイドライン案」を示す必要が生じ、短時日で英文版を作成した。従って英文として十分に練り上げたものではないが、本案作成の理念は伝わったものと考えている。さらに世界に先駆けて一般薬理試験ガイドラインを制定した我が国が、再び先導的な安全性薬理試験ガイドラインを国内外に提示したことは極めて意義のあることと考えている。国内から寄せられたコメントに関して、個々の意見に対する対応は来年度に行うことになったが、共通した意見として改正案の試験項目について具体性にかけるとの指摘があった。このことに関して、(1)コメントは全体意見ではなく、個人的意見の羅列であることを考慮すべきである。(2)説明を加えることを考える。従って業界全体としては試験項目・方法の自主的選択という基本理念による試験項目の削除の考えは不変であるとの意見であった。

US-FDA 案、EC-CPMP 案、日本改正案および現行ガイドラインの比較を行った。定義、目的、考慮すべき

要因、試験系については3極間で大きな差はないものと思われる。問題は US-FDA 案、EC-CPMP 案には、ある程度、試験項目が明示されており、わが国の現行ガイドラインにも試験項目が明示されている。しかし改正案ではより企業の自主性の尊重が重視され、試験項目・方法を記載しないという方向で改正案が作成されている。そこで改めて、当初の国際的観念としての試験項目・方法の自主的選択を前提とした試験項目の削除が国際的理念であるかどうかの疑問が投げかけられ、さらに改正案作成における理念の修正の必要性があるかどうか論議された。本研究班の研究は製薬協でのアンケート、諸外国の現状や ICH の動向情報に照らし、A、B 試験項目の例示の必要性への疑問、試験項目の範囲の自主的選択の尊重を前提にした改正の要望から始まり、研究班での討議では試験項目の削除、企業研究者の自主性の尊重が重要な点であった。本研究班は、FDA 案、CPMP 案に比し、日本案は2年間検討した結果であり、理念において優れたところが多く、また M3 に対処する必須な安全性薬理試験部分での明確な範囲 (Vital function) の記載は内容でも GLP 適用範囲としても明確であると結論した。問題は、有害反応予想および、治験中に出現する有害反応に関する試験の記載に具体性がないという指摘であるが、医薬品の安全性を薬力学的に保証するためには case-by-case ながら必要である項目と考える。問題はコメントに指摘されているように当初目的としていた単純明快な文章とは隔たる表現であり、何らかの説明を加える必要があると思われる (例えばガイダンスドキュメントとして試験項目・方法例を紹介する)。ICH 会議では改正案の理念に基づき主張するが、現行ガイドラインと異なり、試験項目の選択に関して、自主性を主張するからには各試験項目について、明示することは不適切である根拠あるいは case-by-case の例示と適切とされる試験項目例等の具体的なデータを提示することが本試験経験では先達である日本サイドには必要であると思われる。この点は緊急の問題でもあり、製薬協の努力と協力を強く願うものである。ICH で項目削除を主張する場合、日本案に不足していると思われる補足説明 (ガイダンス等) を付けるか等、今後の ICH 協議における日本の対応は大きく注目されると思われる。

GLP 適用に関しては、GLP の内容については既に先進国間 (OECD で) の議論および相互承認は終了しているので、ICH で討議するべきでない。即ち、GLP の内容を安全性薬理試験であるからとして、特別に GLP 査察内容の部分適用をすることは新たなハーモナイゼーション作業なしには不可能であり、新しい GLP を作ることもほとんど不可能である。即ち一部適用は出来ないことを認識した。従って、適用範囲を限定することが前提となると思われる。GLP の適用を許容出来る範囲は(1)ヒトでの試験に入る前に必要とされる安全性を予測するための試験 (vital function) であることが認識された。GLP の適用はある程度、欧米では必要性を前提として対応しているものと思われ、行政としては最小限の適用はやむをえないものと考えている。一方、製薬協からは、現状としては、GLP 適用は出来れば行いたくない方向としたいとの要望がある。行政としては民意が優先であり、無理というものをやれとは言えない。従って、欧米企業の GLP に対する対策内容 (SOP、適用範囲および実施状況) を早急に調査し、適用範囲と可能性を検討した上で、ICH 会議では企業は企業の立場から論議を展開し、行政サイドは静観する (態度を明らかにせねばならない場合には Vital 範囲とすることを主張する) 予定である。

E. 結論

本年度の研究として、「安全性薬理試験ガイドライン案」の英文化、US-FDA 作成の Concept paper (Guideline 案) および EU-CPMP 作成の Guidance 案の検討、国内コメントの全般的検討を行った。各案共に ICH 会議に提出するものではなく、おおよその理念を示したものと考えられる。本年度の研究の結論を以下に記す。

1. US-FDA 案、EC-CPMP 案、日本改正案および現行ガイドラインの比較を行った。定義、目的、考慮すべき要因、試験系については3極間で大きな差はないものと思われる。
2. ICH 会議で問題となると思われる差は試験項目を記載するかどうかである。
3. ICH 会議では、改正案を ICH での討議の基本に用いる。draft には自主性の尊重 (試験項目・方法の自主

選択) を理念として反映するように努力する。

4. GLP は現状としては行いたくないものとするが、避けられない場合には少なくとも Vital 範囲とすることを主張する。
5. 国内改正案の修正は ICH 会議の進行および内容にあわせて整合する。また新年度の班会議は ICH ハーモナイゼーションを検討・研究する班とする。
6. 改正案に対するコメント対応は新年度に行う。
7. 3月の ICH 会議までに欧米企業における GLP 対策の内容 (SOP、適用範囲など) を製薬協で調査する。

F. 参考文献

1. CPMP/SWP "Note for Safety Pharmacology Studies in Medicinal Products Development (1998)
2. Concept paper on nonclinical safety pharmacology studies : FDA (1998)
3. Guideline for the format and content of the nonclinical/pharmacology/toxicology section of an application. US-FDA (1987)
4. EC Expert report : Part 1 C 2 Expert report on the toxico-pharmacological (preclinical) documentation. (1996)
5. CTD Guidance notes : ICH CTD format for non-clinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology written summaries. (1998)
6. Draft guidance document on neurotoxicity strategy and methods, OECD (1998)
7. Points to consider : The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/986/96. (1997)

G. 研究発表

1. 藤森観之助 ; 一般薬理/安全性薬理試験を巡る新しい概念と新ガイドライン案。神経行動毒性研究会第5回学術集会、平成10年11. 6
2. 藤森観之助 ; 総説医薬品開発の国際化における薬理学の役割 : 医薬品の一般薬理作用と薬物動態の位置付け(1)一般 (安全性) 薬理作用の位置づけ。日薬理誌 (folia Pharmacol. jpn) 113, 31-39 (1999)
3. 一般/安全性薬理試験ガイドラインのハーモナイゼ

ーション推進のための研究。医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究総会（H11. 1.21）

H. 参考資料

1. 一般/安全性薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進のための研究：平成10年度第一回会議議事録

2. 一般/安全性薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進のための研究：平成10年度第二回会議議事録

3. 一般/安全性薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進のための研究：平成10年度第三回会議議事録

IV. 分担研究報告（有効性部門）