

**G. 研究発表**

- 1) T. Sofuni: A comparison of micronucleus and chromosome aberration induction by 68 compounds

in cultured mammalian cells. Workshop in the in vitro micronucleus test, organized by UKEMS-IGG/SFTG

## 2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器官への影響評価の可否に関する研究

分担研究者：大野 泰雄（国立衛研、安全生物研、薬理部長）  
協力研究者：川島 邦夫（前国立衛研、大阪支所、生物試験部）  
堺 俊治（山之内製薬・開発研究本部、安全性研究所）  
高橋 道人（昭和大学薬学部）  
馬屋 原宏（前製薬協基礎部会副部長（武田薬品工業））  
三森 国敏（東京農工大、農学部、獣医学科、病理）

### 要旨

医薬品候補物質の雄性生殖臓器への毒性影響の有無を検討するための反復投与毒性試験の投与期間が2週間で良いとのバリデーション結果を平成11年度に得た。そこで、今年度はこの結果を論文としてまとめるとともに、ICH-S5bおよびICH-M3ガイドラインの変更案を作成した。これらを三極のICH関係者に送付し、コメントを求めた。得られたコメントをもとに最終案を作成し、ICHのSteering Committeeに提出し、了承された。これらのガイドラインの変更を受け、わが国のガイドラインが改定された。

キーワード：精巣毒性、反復投与毒性試験、投与期間、バリデーション

### A. 研究目的

臨床試験実施に関連した非臨床試験実施タイミングに関しては、多くの点がICH-M3ガイドラインにおいて合意された（医薬審第1019号 平成10年11月13日）。しかし、1）男性に初めて医薬品候補物質を投与する前に行うべき齧歯類を用いた反復投与毒性試験の投与期間、2）単回投与毒性試験結果に基づく単回投与臨床試験実施、及び3）雌生殖毒性試験実施タイミング、については合意されずに残った。後2者については早急な解決は困難と思われた。一方、男性に始めて医薬品候補物質を投与する前に行うべき反復投与毒性試験の期間について合意できなかったのは、初めて男性に医薬品候補物質を投与する前に雄性生殖能に対する影響を検討しておくべきとするわが国の考え方とそれを必要としない欧米の考え方の差によるものである。これに関しては、4週間の反復投与毒性試験において詳細な病理組織学的な検討を行うことにより、受胎能試験よりも感度良く雄性生殖臓器の影響の可否を検出できることが明らかにされた（Takayama et al, 1995）こ

とから、わが国においても適切な4週間の毒性試験を行えば受胎能試験を行わなくとも良いとされた。一方、2週間の反復投与毒性試験でも雄性生殖臓器への影響の有無の検出が可能とするデータも一部あったが、十分なデータの蓄積がなかった。従って、更にデータを追加することにより、多くの物質について2週間試験の妥当性が確認されるならば、欧米と同様に2週間の反復投与毒性試験結果に基づきヒトに投与することが可能となり、国際的ハーモナイゼーションの推進に資するだけでなく、わが国医薬品の開発も促進される。そこで、本研究では男性に始めて医薬品を投与する前に行っておくべき、反復投与毒性試験の期間についての情報を得るために、ラット雄性生殖器官に障害を与えることの知られている医薬品を中心とする化学物質を用いて2週間及び4週間の反復投与毒性試験を実施し、精巣への影響が2週間試験でどの程度評価可能か検討した。その結果、前年度において広い範囲の医薬品および化学物質において適切な用量設定と詳細な病理組織学的な観察を行うことにより、2週間試験は4

週間試験と同等の雄性生殖臓器への影響を検出できる能力があるとの結果を得た。今年度においてはこの結果をもとに関係するICHガイドラインの修正を目指した。

## B. 研究方法

バリデーション協力機関から寄せられた被験物質毎の論文案を班員に回覧し、コメントを集め、それに基づいた修正を著者に求めた。また、それらをまとめた論文の作成を行った。これを班員及び協力機関代表者間に回覧しコメントを求め、それにもとづいてまとめの論文を作成した。英文校正を行ったのちに、これを日本トキシコロジー学会の機関誌J. Toxicol. Sci.誌に投稿した。また、投稿原稿及びバリデーションの結果に基づいて作成したICH-S5bおよびICH-M3のガイドライン修正案を三極の専門家に送付し、コメントを求めた。次いで、2000年7月にブリュセルで開催されたICH会議のsteering committeeにおいて変更内容と理由を説明し、それについての基本的な合意を得た。その後、更に改正案の詳細について三極の専門家と検討した。それに基づいて修正ガイドラインの最終案を作成し、ICHに送付した。

## C. 研究結果

S5bガイドラインの修正では、まず「ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, TOXICITY TO MALE FERTILITY, AN ADDENDUM TO THE ICH TRIPARTITE GUIDELINE ON DETECTION OF TOXICITY TO REPRODUCTION FOR MEDICINAL PRODUCTS, Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 29 November 1995 by the ICH Steering Committee」に我々のバリデーションの結果、「雄性生殖臓器への作用を検討する上で2週間試験が4週間試験と同等の作用を有する事が明らかになった」ことを意味する英文を追記するとともに、我々の論文を引用した。また、ガイドライン本文「TOXICITY TO MALE FERTILITY, An Addendum to the ICH Tripartite Guideline on DETECTION OF TOXICITY TO REPRODUCTION FOR MEDICINAL PRODUCTS」のNote 12 (4.1.1) Premating treatment に「2週間試験が4週間試験と同

等であることが示されたので、交配前の投与期間としては2週間でも受け入れられる」との内容の英文を追加した。

この修正案に対するコメントで、英語表現に関するもの以外には、S5bのガイドラインに関しては「2週間の投与期間を選択する場合においては、より明確な説明が必要である」との表現も削除することを求められた。これに関しては我々のバリデーションを引用すれば良いことであるから、削除することに同意した。

一方、M3ガイドラインに関しては初めてヒトに投与するまえに必要な反復投与毒性試験の期間を4週間から2週間に変更し、関連する三極の相違点を示した表現を削除した。

この修正案に対するコメントで、英語表現に関するもの以外には、M3ガイドライン註2の「日本では、EU及び米国とは異なり、通常、雄授胎能試験は男性の臨床試験組み入れ前に行われる。」という表現の削除を求められた。しかし、ヒトに初めて投与する前に雄性生殖臓器への影響の評価が必要であることに関しては日本の状況はかわっていないこと、また、今まで日本が4週間試験にこだわった理由が否定されることになることを説明し、了承された。また、詳細な組織病理学的検索が必要との表現について「詳細な」を削除するように求められたが、これは精子のstage分析をしなくてはcyclophosphamideのような重要な精巣毒性物質の作用を検出できないことを説明し、了承された。

これらの変更案をICHの会議に提出し、承認された（参考文献3, 4）。また、この結果をICH-5の場で参加者に説明した。この結果を我が国のガイドラインに反映させるための検討を行い、その結果を厚生省に報告した。それをもとに我が国のガイドラインが変更された（参考文献5, 6）。

## D. 考察

今回の検討により、ICHのM3およびS5bのガイドラインに存在した差異の内、我が国が特に関係するものが消失した。これは今後の我が国における創薬過程の促進に役立つものと思う。

また、前回及び今回のバリデーションを通じて、我が国の毒性病理学者の精巣観察能が欧米と比較し高い

レベルに達した。これは今後世界レベルでの医薬品開発において我が国の毒性学者の果たす役割が高まった事を意味している。

バリデーションの結果、毒性試験の原則に従って適切に用量設定を行い、stage分析を含む詳細な病理組織学的な観察を行うことにより、2週間試験は4週間試験と同等の雄性生殖臓器への影響の検出力があることが示された。しかし、高山ら(1995)によって示されたように、4週間試験でも影響を検出できない物質が存在する。それらはchlorhydrinで代表されるエネルギー代謝を抑制することにより精子の運動性に影響を及ぼすものである。これらの作用は一過性であり、被験者の生殖能に永続的な影響を及ぼすものではないことから、特に第1相試験の前に行わなくてはならないものではないが、より後期の試験の前にはきちんと評価しておくべきである。

#### E. 結論

28社の協力を得て行ったバリデーションの結果に、基づいてICH S5b及びM3のガイドラインが変更され、ハーモナイゼーションが促進された。

#### 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)
- 2) Takayama, S. et al. (1995) A collaborative study in Japan on optimal treatment period and parameters for detection of male fertility disorders induced by drugs in rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 14, 266-292.
- 3) ICH harmonised tripartite guideline toxicity to male fertility. An addendum to the ICH tripartite guideline on detection of toxicity to reproduction for medicinal products. Recommended for adoption at step 4 of the ICH process on 29 November 1995 and amended on 8 November 2000 by the ICH steering committee.
- 4) Final draft guideline for non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. 16 July 1997 (16.15), Proposed for revision, 8 November 2000.

- 5) 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、医薬審第1834号 (平成12年12月27日)
- 4) 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の改正について、医薬審第1831号 (平成12年12月27日)

#### G. 研究発表

- 1) Toshiharu SAKAI, Michihito TAKAHASHI, Kunitoshi MITSUMORI, Kazuo YASUHARA, Kunio KAWASHIMA, Hiroshi MAYAHARA, and Yasuo OHNO, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. Overview of the studies. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 1-22.
- 2) Junko HATA, Hiroyuki TAKAHASHI, Chiho NAKAHARA, Ayumi NAMIKI, Hiroshi UNO and Satoshi ASANO, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 1) Effects of 2-weeks daily administration of estradiol benzoate. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 23-32.
- 3) Yohei MIYAMOTO, Kohei UEDA, Keiyu OSHIDA and Eiji OHMORI, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 2) Testicular toxicity in rats treated orally with ethynylestradiol for 2 weeks. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 33-42.
- 4) Toshiko KINOMOTO, Miwa SAWADA, Shuji OGAWA, Ayako IGUCHI, Akiko MATSUI, Yuka IINO, Yumiko SHIRAIISHI, Naoki NISHI and Yukinori MERA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 3) Effects of repeated doses of Ethinylestradiol for 2 and 4 weeks on the male reproductive organs. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 43-50.
- 5) Hiroto KAWASHITA, Kazuyuki HIRATSUKA, Junji KURODA, Yoshihito ASADA, Tadanori SUZUKI, Yukimi MUGURUMA, Satoko TOMIOKA, Mizuno

- TANI, Masahide KONDO, Hiroshi MINESHIMA and Yusuke NAGAE, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 4) Fadrozole hydrochloride: an oral 2/4-week male reproductive organ toxicity study. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 51-62.
- 6) Akihiko Okahara, Akio Nomura, Hidetoshi Tanioka, Hiroshi Sakamoto, Kiyoko Yamashita and Toshimi Ikuse, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose toxicity studies in rats. 5) Effects of repeated doses of flutamide for 2 and 4 weeks. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 63-70.
- 7) Shin KOHGE, Shinsuke HAGI, Hiroyuki UTSUMI, Kiyoshi TAKEGAWA, Shiro TAKAGI, Takaharu NAGAOKA, Masaki TAKEUCHI, Shuichi HANADA and Shun-ichi ABE, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 6) Study on haloperidol by 2-and 4-weeks administration study of haloperidol, *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 71-78.
- 8) Kenji YAMAUCHI, Yumi TAKAURA, Takahisa NOTO, Masashi SAEGUSA, Shunji NAKATSUJI, and Yuji OHISHI, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 7) Effects of Reserpine in 2- and 4-weeks studies. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 79-86.
- 9) Nobuyuki Kawamura, Shunsuke Tsutsumi, Shuji Takeshita, Collaborative work for evaluation of toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 21) Effects of daily subcutaneous administration of reserpine on spermatogenesis for 2 and 4 weeks. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 87-94.
- 10) Tamiko ADACHI, Tomonari NISHIMURA, Hiroshi IMAHIE and Takaaki YAMAMURA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 9) Testicular toxicity in male rats given adriamycin for two or four weeks. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 95-102.
- 11) Ichiro TSUNENARI, Mamoru KAWACHI, Takehisa MATSUMARU and Shoji KATSUKI, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs in rats. 10) Testicular toxicity of adriamycin observed 2 and 4 weeks after a single intravenous administration. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 103-116.
- 12) Yasuyuki MISAWA, Kazuto WATANABE, Takayuki SAKURAI, Etsuko FUJII, Kozue TSUKAMOTO, Atsuhiko KATO and Tetsuro SUGIMOTO, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 11) Testicular toxicity of 2-or 4-week repeated or single-dose administration of a novel Platinum Complex. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 117-128.
- 13) Takao WATANABE, Norikazu YAMAGUCHI, Tomohide AKIBA, Masahiro TANAKA and Masayoshi TAKIMOTO, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 12) Effects of cyclophosphamide on spermatogenesis. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 129-138.
- 14) Satoshi MATSUMOTO, Meiko HIRAKAWA, Takasumi SHIMOMOTO, Makoto SATO, Keisuke KITAURA and Takanori MINAMI. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 13) Effects of a single oral dose of cyclophosphamide. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 139-144.
- 15) Masako KAWAGUCHI, Yuki NAGAOKA, Masataka KAGAWA, Yasuhiro KASAI and Masayuki WACHI, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 14) Comparison of the effects of 2- and 4- weeks intravenous administration of Etoposide. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 145-154.
- 16) Shigenari OZAWA, Ryouhei YOKOI, Tsuyoshi KITAMURA, Kazuya KURIYAMA, Kazuo KOBAYASHI and Nobuo SHIBATA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 15) Two-week and 4-week administration study of methyl methanesulfonate

- (MMS). *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 155-162.
- 17) Masakazu FURUKAWA, Toshio KARAKAMA, Masayoshi KAJI, Shinobu GOMITA, Masatoshi YOSHIMURA and Norimitsu WATANABE, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 16) Effects of short-term administration of carmofur spermatogenesis, *J. Toxicol. Sci.* *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 163-172.
  - 18) Kazuhiro HAYAKAWA, Toshifumi TASHIRO, Kunio SATO, Tomiharu KATSURAYAMA, Toshio IMAI, Satoru HOSOKAWA and Fumio SAGAMI, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 17) Testicular toxicity of E7010, a sulfonamide tubulin polymerization inhibitor. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 173-178.
  - 19) Akira INOMATA, Hirotaka MATSUMOTO and Ikuo HORII Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 18) Comparative 4 and 2 weeks oral repeated dosing studies on male reproductive organs in rats treated with 5-fluorouracil. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 179-186.
  - 20) Kazuo KIZAWA, Shinichi FURUBO, Takahiro SANZEN and Yasuhito KAWAMURA Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 19) Effects of Two-week repeated dosing of enoxacin on the male reproductive organs. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 187-194.
  - 21) Kyoko ITO, Satoru SASAKI, Kohsuke YOSHIDA, Aisuke NII, Hideaki OKAMIYA, and Toshiharu SAKAI, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 20) Testicular toxicity of nitrofurazone after 2 and 4 weeks. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 195-202.
  - 22) Yoshinori MURAKAMI, Masashi TAKEDA, Yoshiharu SUZUKI, Hisako FUJII, Hiroyuki OGASAWARA, Tatsuki MASUDA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 21) Comparison of the effects of 2- and 4-weeks pyrimethamine treatment in rats. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 203-210
  - 23) Hitoshi FUNABASHI, Michi FUJIOKA, Mami KOUCHI, Yumi TATEISHI and Nobuo MATSUOKA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 22) Effects of 2- and 4-week administration of theobromine on the testis. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 211-222.
  - 24) Satoshi KUDO, Hirofumi TANASE, Masakazu YAMASAKI, Maiko NAKAO, Yuki MIYATA, Kiyoyuki TSURU, and Shigeru IMAI, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 23) Comparative Two- and Four-week Repeated Oral Dose Testicular Toxicity Study of Boric Acid in Rats. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 223-232.
  - 25) Ryo FUKUDA, Mitsuhiro HIRODE, Ikuo MORI, Fumio CHATANI, Hideki MORISHIMA and Hiroshi MAYAHARA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 24) Testicular toxicity of boric acid after 2- and 4-week administration periods. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 233-240.
  - 26) Takayuki TSUCHIYA, Naoki OYAMA, Tomoko MURAKAMI, Fumiko SANO, Jiro SUGIMOTO, Mamoru MUTAI. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 25) Effects of 2- and 4- weeks repeated-dosing studies on dibromoacetic acid effects. *J. Toxicol. Sci.* 25, special issue 241-250.
  - 27) Kenji IRIMURA, Masahiro YAMAGUCHI, Hidenobu MORINAGA, Shigeo SUGIMOTO and Masahiro KOIDA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 26) Detection of 1,3-dinitrobenzene-induced histopathological changes in testes and epididymides of rats with 2-weeks daily repeated dosing. *J. Toxicol.*

- Sci. 25, special issue, 250-258.
- 28) Atsushi WATANABE, Yuji NAKANO, Takako ENDO, Norihiro SATO, Kiyonori KAI and Kazumi SHIRAIWA, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 27) Repeated toxicity study on ethylene glycol monomethyl ether for 2 and 4 weeks to detect effects on male reproductive organs in rats. J. Toxicol. Sci. 25, special issue 259-266.

H. 参考資料

なし

# 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

分担研究者：藤森観之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構顧問、昭和大学薬学部客員教授）

協力研究者：班員（50音順）

東 純一（大阪大学薬学部臨床薬効解析学教授）

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）

佐神 文郎（エーザイ、製薬協）

橋本 宗弘（ファルマシア毒性薬理研究グループ、製薬協）

橋本敬太郎（山梨医科大学薬理学教室教授）

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）

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（千葉大学薬学部教授）

## 協力機関

厚生労働省薬務局審査管理課、国際化専門官（佐藤大作）

国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター、（佐藤洋一、山田博幸）

医薬品機構調査指導部、（大多和浄一、長谷部和久）

## 要旨

平成12年度の研究成果は「ICH-S7:安全性薬理試験ガイドライン」をStep 2からStep 4として成立させたことである。平成8年度から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）として始まった研究は第1期に現行一般薬理試験ガイドラインの改正案として「安全性薬理試験ガイドライン案」を作成し、平成10年度から第2期に入り、平成10年度には「安全性薬理試験ガイドライン」のICHにおける正式議題化を実現し、平成11年3月のブリュッセルでのICH-EWG会議よりS7としてガイドライン化への作業を開始した。以来、平成11年8月の東京での臨時S7-EWG会議でStep 1に、10月のワシントンEWG会議を経て、平成12年3月の東京EWG会議でステップ2ガイドラインを作成し、平成12年度にはステップ2ガイドラインの和訳および国内コメント収集およびICH対応（Step 3）並びに9月のベルンでのEWG会議を経て11月のサンジェゴ会議において安全性薬理試験ガイドラインをStep 4に到達させた。本年度にStep 4に達したICHガイドライン（ICH S7A）の特徴は(1)焦点を安全性薬理に絞った；(2)安全性薬理試験を急性的生命維持機能における重みに関するランク付け（Hierarchy）からCoreのBattery試験を必須試験とし、それを補足するFollow up試験およびその他の器官機能に関するsupplemental試験に分類した；(3)安全性薬理試験にGLPを適用したことである。また極めて迅速かつ円滑にICHハーモナイゼーションが順調にStep 4まで進んだ背景には、日本が当初からラポーター（Step 2まで：橋本宗弘、Step 2以後：藤森観之助）を務めて先導し、かつその裏には平成8年度からの日本の一般薬理試験ガイドラインに対する国際的反応に関する情報の蓄積を基にして第1



期班研究において国際的に受け入れうるガイドライン改正案（一般薬理試験ガイドライン改正案）を作成し、ICHに日本案として提出した「安全性薬理試験ガイドライン案」の存在とそれまでに至る研究班の討議基盤が大きなICHハーモナイゼーションに対する促進要因となったと考えられる。本年度の研究班の主たる活動は、一連のICH-EWG会議で作成された各ステップのICHガイドライン案について、国内での企業サイドと規制サイドの試験実行面あるいは評価過程に関する問題、特にGLP適用面での実施問題などに関して検討し、最終案への対応を行いICH推進を支援したことである。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における完成（ICH S7A）であるが、その副産物として、臨床時の心血管系機能における大きな懸念であるTorsade de Pointesに関する非臨床試験による予測試験法（コアバッテリー注3）に関する討議から、安全性薬理試験ガイドライン（S7A）を補足するガイドライン（ICH S7B）案を新議題としてICHで検討することになったことも成果といえる。平成13年度の研究班の活動として、まず第一に新ICH議題であるS7Bに関する支援研究およびICH-S7ガイドライン通知後のGLP適用における試験実施と信頼性確保に関する支援研究を計画している。

キーワード：安全性薬理試験、ガイドライン、ICH S7A、Step 4、ICH S7B

#### A. 研究目的

本研究は第一期および第二期に分けることができる。第一期の目的は医薬品開発過程に必要な試験としては認識されていたが、国際的には統一された定義あるいは容認されたガイドラインの存在しない日本独自の一般薬理試験に関し、国際的に容認されるガイドラインを完成することであった。本研究班では平成8年度から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新しい安全性薬理試験ガイドライン案を作成した。第一期の目的が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であり、本案から国際的にも受け入れられるガイドラインの改正案であったが故に、国際間ハーモナイゼーションの精神に則っていた。その結果、日本の新しい安全性薬理試験ガイドライン案の国内外への提示（英文コメント要請）に対し、FDAおよびEU-CPMPからの反響は予想以上に大きく、平成10年度中に安全性薬理試験ガイドラインの作成がICHでの正式議題（S7：Safety Pharmacology Studies）となり、本研究の平成11年度からの第二期の目的は3

極によるICHにおける安全性薬理試験ガイドラインの作成へと進展した。

安全性薬理試験ガイドライン作成意義は、安全性薬理試験が医薬品の開発過程に重要であることが既に3極で認識され、新薬申請書式にも一般あるいは安全性薬理試験として記載されている「有害作用に関連する薬理試験」に関するガイドラインが欧米には存在せず、日本だけに1991年以来存在していたガイドラインの国際化である。（日本側から言えば）ICHでのガイドライン化は日本独自であるとして、その規制を批判されることが多かった一般薬理試験を新たに国際的に見直し、調和・共有しうるICH安全性薬理試験ガイドラインに積極的に整合することである。

#### B. 研究方法

平成11年3月に始まったICH-EWGにおける安全性薬理試験ガイドライン（S7）の作成は平成12年3月にStep 2に達した。本年度はStep 2の和訳および国内コメントの収集を行い、ハーモナイゼーションに対応した検討研究を進めStep 4に進むことである。本年度に行った研究概要を表1に示す。研究は一連のEWG会議および研究班会議における検討である。平成12年度に行った主な検討内容は(1) Step 2ガイドライン案

の検討；(2) Step 2ガイドラインに関するコメントの検討 (4)心機能特に生命を脅かす不整脈に関する電気生理学的手法に関する検討；であった。

表1 ICH安全性薬理試験ガイドライン作成の進展状況

平成11年3月	第1回ICH-EWG会議	Draft 0
平成11年8月	第2回EWG会議	Draft 1: Step 1
平成11年10月	第3回ICH-EWG会議	Draft 2: Step 1
平成12年3月	第4回ICH-EWG会議	Draft 3: Step 2
-----		
平成12年4月	平成12年度第1回班会議	和訳、コメント対応 Step 3
平成12年8月	平成12年度第2回班会議	
平成12年9月	第5回ICH会議EWG会議	
平成12年10月	平成12年度第3回班会議	
平成12年11月		Step 4
平成12年12月	平成12年度第4回班会議	

## C. 研究結果

### 1. ICH-S7:安全性薬理試験ガイドライン (Step 4)

ICH-S7:安全性薬理試験ガイドラインの国内に通知する和訳タイトルは「ヒト医薬品に対する安全性薬理試験ガイドライン」とした。本ガイドラインの内容は以下のような項目からなっている。

#### ①目次

i) 序論1の項目として、1.1 ガイドラインの目的；1.2 背景；1.3 ガイドラインの範囲；1.4 一般原則；1.5 安全性薬理の定義；が含まれる。

ii) ガイドライン2の項目として、；2.1 試験の目的；2.2 安全性薬理試験の選択および企画に際して考慮すること。；2.3 試験系；2.4 用量・濃度；2.5 投与期間；2.6 代謝物、異性体および最終産物についての試験；2.7 安全性薬理コアバッテリー；2.8 Follow up 及び補足的安全性薬理試験；2.9 試験が不必要な条件；2.10 臨床試験に関連する安全性薬理試験の実施時期；2.11 GLP適用；が含まれる。

#### ②ガイドライン全文和訳

##### 1. 序論

##### 1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインは医薬品による有害作用から臨床試験参加者及び市販品が投薬されている患者を保護するとともに実験動物並びにその他の資源の不必要な使用を避けるために作成された。

本ガイドラインは安全性薬理試験のための定義、一般原則及び指針を規定する。

##### 1.2 背景

薬理試験はこれまでヒトに使用する医薬品に関する非臨床評価の一部として長年、世界中で実施されてきた。しかしながら、安全性薬理の試験計画、実施に関しては国際的に認められた定義、目的あるいは指針はなかった。(注1)

「安全性薬理試験」という用語は、ヒトにおいて治療薬の使用を支持するために実施すべき試験として「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 (M3)」及び「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 (S6)」のICHトピック中に初めて現れた (1,2)。定義や目的を含む安全性薬理試験の詳細は将来の検討課題として残されていた。

##### 1.3 ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは人に用いる新規化学物質及びバイオテクノロジー応用製品に対して一般に適用される。本ガイドラインは場合によっては市販医薬品にも適用される（例えば、有害臨床事象、新たな患者集団もしくは新たな投与経路において、それまで検討されていなかった懸念を引き起こす場合）。

#### 1.4 一般原則

安全性薬理試験を選択並びに実施する時には、合理的な取り組み方を取り入れることが重要である。実施すべき特定の試験およびその計画は医薬品の個々の特性及び使用目的により異なるであろう。科学的に妥当な方法が用いられるべきであり、また、医薬品に適用しうる国際的に認められた方法がある場合には、これらの方法が望ましい。さらに、科学理論に基づいた新しい技術および手法の使用が推奨される。

ある安全性薬理のエンドポイントは、毒性試験、動態試験、臨床試験あるいはその他のデザインに取り入れうる。一方、他のケースにおいては、これらのエンドポイントは特定の安全性薬理試験の中で評価されるべきである。被験物質の有害作用は適切に計画された安全性薬理試験における治療用量の範囲内の曝露で検出しうる場合もあるが、通常の動物毒性試験中で毒性を検出するために用いている観察や方法では明らかにならない場合もある。

#### 1.5 安全性薬理の定義

薬理的試験は効力を裏づける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の3つに分類出来る。

本ガイドラインの目的からすると、安全性薬理試験とは治療用量及びそれ以上の曝露に関連した被験物質の生理機能に対する潜在的な望ましくない薬力学的作用を検討する試験として定義される。（効力を裏づける並びに副次的薬理試験の定義については注2）

ある場合には、被験物質の効力を裏づける薬力学特性並びに副次的薬力学特性に関する情報がヒトに起こりうる有害作用の安全性評価に役立つ場合があり、安全性薬理試験の知見と一緒に考察すべきである。

## 2. ガイドライン

### 2.1 試験の目的

安全性薬理試験の目的は1) ヒトの安全性に関連の

あると思われる被験物質の望ましくない薬力学的特性を特定すること、2) 毒性試験もしくは臨床試験で認められた被験物質の有害な薬力学的もしくは病態生理学的作用を評価すること、3) これまで認められたもしくは危惧される薬力学的有害作用の機序を検討することである。これらの目的に合うような研究計画を明確にし、詳述すべきである。

### 2.2 安全性薬理試験の選択および計画における一般的配慮

薬理作用は各被験物質の特性により様々であるので、試験は相応に選択、計画されるべきである。次のような要素を配慮すべきである。（列記したものが全てを包括しているわけではない）

- (1) 被験物質の治療別分類に関連する作用：作用機序から特定の有害作用が予想されることがある（例として、催不整脈作用は抗不整脈薬に共通した性質である）；
- (2) 化学構造もしくは治療別分類の要素に関連した有害作用であるが、効力を裏づける薬力学的作用とは関連のないもの（例として、抗精神病薬とQT延長）；
- (3) 有害作用の可能性を示唆するリガンド結合あるいは酵素の測定についての情報；
- (4) 既に実施された安全性薬理試験、副次的薬理試験、毒性試験からの結果もしくはヒトの使用から得られた結果で、ヒトで生じうる有害反応との関連性を立証し、特徴付けるためのさらなる試験を必要とさせるもの；

開発の初期には、試験を上記で述べた点に従って合理的に選択あるいは立案するのに十分な情報（例えば代謝比較）が必ずしも得られていない場合がある；そのような状況では、安全性薬理研究においてより一般的なアプローチが適用されることがある。

器官系の格付けは生命維持機能に関する重要度に従って展開することができる。生命に即刻重要な生命維持器官あるいは系、すなわち心血管系、呼吸及び中枢神経系は安全性薬理試験を評価する上で最も重要であると見なされる。腎あるいは消化管系のような他の器官系で、不可逆的な障害を生じることがなく有害薬力学的作用によって一時的に攪乱されるような機能は、直ちに検討すべき懸念は小さい。

これらの生命維持に関わる以外の系における作用についての安全性薬理評価も、臨床試験あるいは患者群で起こりうる要因(例えばクローン病における胃腸管、原発性腎性高血圧における腎機能、免疫異常患者における免疫系)を考えた場合には、特に重要となることがある。

## 2.3 試験系

### 2.3.1 試験系についての一般的配慮

科学的に妥当な情報が引き出されるためには適切な動物モデルあるいは他の試験系の選択について配慮が払われるべきである。選択要因にはモデルの薬力学的反応性、薬物動態プロファイル、実験動物の種、系統、性並びに年齢、試験系の反応性、感受性並びに再現性、および被験物質における利用可能な背景データを含む。入手可能な場合にはヒトのデータ(例えばインビトロ代謝)も試験系の選択において考慮すべきである。測定時点は、薬力学的および薬動態学的配慮に基づくべきである。特別な動物モデルあるいは試験系を選択する場合には正当な理由を示すべきである。

### 2.3.2 インビボおよびインビトロ試験の使用

動物モデルおよびエキスビボ/インビトロ試料が試験系として用いられる。エキスビボとインビトロ系には、摘出器官及び組織、培養細胞、細胞フラグメント、細胞内小器官、受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素を含むが、これらに限定するものではない。インビトロ系は補助的試験(例えば、被験物質の活性プロファイルを得るあるいはインビボで観察された作用機序を検討する場合)として利用される場合がある。

インビボ試験を行う場合、無麻酔動物を用いることが望ましい。慢性的にテレメトリーシステムを装着した非拘束動物、覚醒動物に他の適切な装着方法を施した動物、あるいは実験環境に馴化させた動物から得られたデータが、拘束、非馴化動物から得られたデータよりも望ましい。無麻酔動物を使用する場合は、不快感や苦痛を避けることが、何よりも配慮することである。

### 2.3.3 実験計画

#### 2.3.3.1 例数と対照の使用

群の大きさは、得られたデータについて意味のある

科学的な解釈を可能にするために、十分なものでなくてはならない。腎あるいは消化管系、従って、動物数または摘出標本数は被験物質の生物学的に重要な作用の存在を十分に検証あるいは除外することができるように適正なものでなければならない。このためにはヒトに対する懸念となる生物学的効果の大きさを考慮すべきである。実験計画には適切な陰性及び陽性対照群を含めるべきである。特性がはっきりしているインビボ試験系では、陽性対照が必要ない場合がある。試験から対照群を除く場合にはその正当性を示すべきである。

#### 2.3.3.2 投与経路

一般的に、予想される臨床経路を可能なかぎり用いるべきである。投与経路と関係なく、情報が得られる場合には、親化合物及び主要代謝物の曝露量は、ヒトで到達する曝露量と同程度かそれ以上とすべきである。もし被験物質が複数の投与経路(例えば経口と非経口)で臨床に用いられる予定である場合、もしくは全身あるいは局所的曝露において質的にも量的にも有意に異なることが認められるあるいは予想される場合には、複数の経路による作用の評価を行うことが適切であろう。

## 2.4 被験物質の用量もしくは濃度

### 2.4.1 インビボ試験

安全性薬理試験は認められた有害作用の用量反応関係を明確にすべく計画すべきである。有害作用の経時変化(例えば反応の開始と持続時間)も出来る限り検討すべきである。一般に、有害作用を引き起こす用量は、試験動物種において効力を裏づける薬力学的反応を引き起こす用量、あるいは可能であるならば、目的とする治療効果を得るためのヒトでの用量と比較すべきである。薬力学的感受性に種差が存在することが認識されている。それ故、用量は効力を裏づける薬力学的用量あるいは治療用量範囲を含み、かつそれ以上とすべきである。試験において評価された安全性薬理パラメーターに有害作用が認められない場合には、最高試験用量は本試験または同様な投与経路及び期間を用いたその他の試験においてある程度の有害作用を生じる用量とすべきである。これらの有害作用には用量に制限のある薬力学効果あるいはその他の毒性作用も

含み得る。実際に、毒性用量内での影響が（例、心電図記録中の振戦もしくは拮縮）、結果の解釈に干渉することがありうるし、また、用量範囲を制限する。試験動物種における安全性薬理エンドポイントにおける有害作用がない場合には、上述のような用量限界での単一用量投与群の試験が適切であろう。

#### 2.4.2 インビトロ試験

インビトロ試験は、濃度・作用相関性を確立するように計画すべきである。その試験系における作用検出の公算を上げるために、試験濃度範囲が設定されるべきである。この範囲の上限は、被験物質の物理化学的特性と他の測定の特異的要因により影響を受けることがある。影響が認められない場合は、選択された濃度範囲の正当性を説明すべきである。

#### 2.5 試験期間

安全性薬理試験は一般に単回投与で実施される。薬力学的作用が、ある処置期間後にのみに起こるかあるいは、反復投与非臨床試験もしくはヒトでの使用の結果、安全性薬理作用について懸念を生ずる場合には、これらの作用を説明するための安全性薬理試験の必要な期間は合理的に定められるべきである。

#### 2.6 代謝物、異性体および最終製剤についての試験

一般的に、ヒトで全身曝露されるかもしくは曝露されると予想される全ての親化合物及び主代謝物は安全性薬理試験で評価されるべきである。主代謝物の作用の評価は動物での親化合物の試験で成されている場合が多い。もしヒトの主代謝物が動物では存在していないか、存在していても比較的低濃度であることが見いだされている場合には、安全性薬理エンドポイントに対するそのような代謝物の作用の評価を考慮すべきである。さらにヒトの代謝物が治療薬の薬理作用に実質的に寄与していることが知られている場合には、そのような活性代謝物を試験することは重要である。親化合物のインビボ試験において代謝物を十分に評価していない場合には、上記の議論に述べたように、実質的な考えに基づき代謝物の試験にインビトロの系を用いることがある。

製剤が異性体の混合物を含有する場合には、個々の異性体のインビトロもしくはインビボ試験が考慮されるべきである。

最終製剤を用いた安全性薬理試験は、それまでに試験された剤型と比較して活性物質の薬力学並びに薬物動態が本質的に変化するような剤型（すなわち、吸収促進剤、リポソーム、および結晶多形のようなその他の変化体のような賦活剤形を介して）に対してのみ必要である。

#### 2.7 安全性薬理コアバッテリー

安全性薬理コアバッテリーの目的は生命機能における被験物質の作用を検討することにある。この点において、心血管系、呼吸系および中枢神経系が通常コアバッテリーで試験すべき生命維持を司る器官系と考えられている。ある場合には、科学的妥当性に基づいて、コアバッテリーを補足する必要がある（2.8節）、もしくは実施する必要がない（2.9節）場合がある。

ある器官、系もしくは機能についてのある試験あるいは検査を除外する場合には科学的正当性を示すべきである。

##### 2.7.1 中枢神経系

被験物質の中枢神経系に及ぼす作用を適切に評価すべきである。運動量、行動変化、協調性、感覚/運動反射反応および体温について評価すべきである。例えば、機能観察総合評価法（FOB）(3)、Irwinの変法(4)もしくは他の適切な試験(5)が用いられる。

##### 2.7.2 心血管系

被験物質の心血管系に及ぼす作用を適切に評価すべきである。血圧、心拍数、心電図について評価すべきである。再分極と伝導異常に対する手法を含むインビボ、インビトロあるいはエクスピボの評価も考慮すべきである。（注3）

##### 2.7.3 呼吸系

被験物質の呼吸系に及ぼす作用を適切に評価すべきである。呼吸数及び他の呼吸機能の尺度（例えば一回換気量(6)あるいはヘモグロビン酸素飽和度）を評価すべきである。動物の臨床観察では、一般に呼吸機能を十分に評価できない。従って、これらのパラメータは適切な手法を用いることによって定量されるべきである。

#### 2.8 Follow up及び補足的な安全性薬理試験

有害作用は被験物質の薬理学的特性もしくは化学的分類に基づき予測されることがある。さらに安全性薬

理コアバッテリー、臨床試験、医薬品安全性調査、インビトロ及びインビボ試験あるいは文献報告から懸念が生じることがある。そのような有害反応の可能性がヒトの安全性に対し懸念される場合、これらを適切にFollow up試験もしくは補足的安全性薬理試験で探求すべきである。

#### 2.8.1 安全性薬理コアバッテリーに対するFollow-up試験

Follow-up試験は生命維持機能についてのコアバッテリーにより得られた結果よりもより深い理解もしくはそれに追加知識を提供することを意味する。以下の項目は、起こりうる有害薬力学的作用に対するこれらの器官系をさらに評価するための試験を提示している。これらの項目は包括的あるいは規定的であることを意味しているのではなく、試験は存在する非臨床試験もしくはヒトのデータのような要因を考慮した後にケースバイケースで決定されるべきである。場合によっては、他の非臨床または臨床試験の実施の中でこれらの作用を検討することがより適切である場合がある。

##### 2.8.1.1 中枢神経系

行動薬理、学習及び記憶、特異的リガンド結合、神経化学、視聴覚あるいは電気生理学的検討など。

##### 2.8.1.2 心血管系

心拍出量、心室収縮性、血管抵抗、心血管反応における内因あるいは外因物質の作用など。

##### 2.8.1.3 呼吸系

気道抵抗、コンプライアンス、肺動脈圧、血中ガス、血液pHなど

#### 2.8.2 補足的安全性薬理試験

補足的試験とは、懸念される理由がある場合で、コアバッテリーあるいは反復投与毒性試験で検討されていなかった器官系の機能において起こりうる有害薬力学的作用について評価することを意味する。

##### 2.8.2.1 腎/尿系

腎パラメーターにおける被験物質の作用を評価すべきである。例えば尿量、比重、浸透圧、pH、水/電解質バランス、蛋白、細胞および、血中尿窒素、クレアチニン及び血漿蛋白のような血液化学検査が用いられる。

##### 2.8.2.2 自律神経系

自律神経系に及ぼす被験物質の作用を評価すべきである。例えば自律神経系に關与する受容体結合、インビボもしくはインビトロでの作動薬もしくは拮抗薬の機能的反応性、自律神経系の直接刺激及び心血管系の反応の測定、圧反射試験及び心拍数変動性が用いられる。

##### 2.8.2.3 胃腸管系

胃腸管系に及ぼす被験物質の作用を評価すべきである。例えば胃液分泌、胃腸管障害能、胆汁分泌、インビボでの輸送時間、インビトロでの回腸収縮、胃内pH測定並びに滞留性が用いられる。

##### 2.8.2.4 他の器官系

懸念する理由がある場合、他の項目で検討されていない器官系における被験物質の作用を検討すべきである。例えば依存性、骨格筋、免疫及び内分泌機能が検討される。

#### 2.9. 試験が不必要な条件

被験物質の薬理学的特性が十分に明らかにされており、全身曝露もしくは他の器官、組織への分布が低いことが認められている局所適用剤（例として経皮もしくは点眼）には安全性薬理試験が不要かも知れない。末期癌患者の治療のために用いる細胞毒性薬剤については、ヒトに最初に投与する前に行う安全性薬理試験は不要であろう。しかしながら、新しい作用機序を有する細胞毒性薬剤については安全性薬理試験を実施する価値があろう。特異的受容体に対し高度に標的化を成し遂げたバイオテクノロジー応用製品に対しては、毒性もしくは薬力学的試験の一部分としての安全性薬理エンドポイントを評価することで十分な場合がしばしばある。従って、これらの製品に対しては、安全性薬理コアバッテリー試験を削減または省略することが出来る。新規治療分類を代表する薬剤もしくは高度な受容体特異性がないバイオテクノロジー応用製品に対しては、安全性薬理試験によるより詳細な評価が考慮されるべきである。

他には例えば薬力学及び薬物動態が類似している新規塩化合物の場合のように安全性薬理試験が不要な追加的除外例がある。

#### 2.10 臨床開発に関連した安全性薬理試験の時期

安全性薬理プログラムを計画する場合には、特定の

試験が必要かどうかを決定するために2.9節について精査するべきである。

#### 2.10.1 初めてヒトに投与する以前の試験

安全性薬理コアバッテリーに記載された機能に対する被験物質の作用は、ヒトに初めて投与する前に検討すべきである。懸念の原因に基づき必要と認められればFollow-upもしくは補足試験についても実施すべきである。安全性薬理のエンドポイントを検討するために適切に計画され、実施された毒性試験からの情報があれば、独立した安全性薬理試験を縮小または省略することができる。

#### 2.10.2 臨床開発中の試験

動物やヒトで確認されたり疑われた有害作用を明らかにするため、追加試験が臨床開発中に必要とされる場合がある。

#### 2.10.3 承認前の試験

2.8節に記載された系についての安全性薬理作用は、必要とされないことが妥当と判断されない限り、承認前に評価すべきである。安全性薬理のエンドポイントを検討するために適切に計画され、実施された毒性試験からの情報もしくは臨床試験からの情報は、この評価に役立ち、安全性薬理試験の代わりになりうる。

#### 2.11 GLPの適用

非臨床安全性試験の質や信頼性を保証することは重要である。これは通常、試験をGLPに従って行うことで得られる。ある種の安全性薬理試験は試験デザインの特異性と実行上の問題によりGLPに従って行うことができない場合がある。たとえ、正式なGLPの原則に忠実でなくても、安全性薬理試験のデータの質と完全性を保証すべきであることは強調すべきである。試験がGLPに従って行われていない場合、試験の再構築は試験実施に関する適切な書面とデータの保管を通して保証されるべきである。GLPに従って行われなかった試験または試験部分はその正当な理由を十分に説明するべきであり、また安全性薬理エンドポイントの評価に及ぼしうる影響を説明しなくてはならない。

安全性薬理コアバッテリー試験は通常GLPに従って実施されるべきである。Follow-up試験および補足的試験は可能な限りGLPに従って実施すべきである。安全性薬理の検討が毒性試験の一部として実施すること

は可能であるが、その場合には、これらの試験はGLPに従って実施されているものとする。

効力を裏づける薬力学試験はGLPに従って実施する必要はない。

一般に副次的薬理試験は、GLPに従って実施する必要はない。

化合物選択の過程で実施された副次的薬理試験の結果は、安全性薬理の評価に役立つ場合がある；懸念する原因がない場合（例えば、安全性薬理エンドポイントもしくは化学的あるいは治療別分類についての所見がない）、これらの試験は、GLPに従って再試験する必要はない。ある状況においては、副次的薬理試験の結果が、ヒトにおいて起こりうる有害作用に対する安全性評価にきわめて重要な寄与をする場合があり、この場合は通常、GLPに従って実施される。

#### 3. 注

1. 一般薬理試験は医薬品の安全性評価においてこれまで重要な部分と考えられてきた。一般薬理試験はもともと医薬品候補の主たる治療効果とは別の作用を検討するために計画された試験に相当していた。安全性薬理試験は生理的機能における有害効果を同定することに焦点を置いていた。これまでも3極全てが医薬品申請の評価において一般薬理試験（日本とEC）あるいは安全性薬理試験（USA）からのデータを受け入れてきた。厚生省（MHW）は1991年に「一般薬理に関するガイドライン」を出している。この厚生省ガイドラインでは、一般薬理試験には器官系の機能における予期しない効果を同定することおよび広範囲な薬理的特徴（薬理プロファイル）を得ることを計画した試験を含んでいる。しかしながら、“効力を裏づける薬理”、“副次的薬理”および“安全性薬理”の用語に関しては国際的に受け入れられた定義はこれまで存在していなかった。安全性薬理に対する用語の国際的なハーモナイゼーション及び国際的なガイドラインの開発の必要性はこれまで認識されていた。

2. 期待した治療標的に関連した被験物質の作用もしくは効果の機序に関する試験が効力を裏づける薬力学的試験である。期待した治療標的に関連しない被験物質の作用もしくは効果の機序に関する試験が副次的薬

力学的試験である（これらはこれまで時として一般薬理試験の一部に属するとされてきた）

3. 再分極に関連した心室頻拍（例えばトルサード・ド・ポワント）に対するリスクを検討に望ましいアプローチについて科学的な合意あるいは国際的に認められたガイダンスはない。ガイドライン（S7B）では、いくつかの近年の有用な方法を提示し、また、それらの利点と欠点を議論した内容を記述することになるであろう。これらの手法の使用を支持するため行政当局へのデータの提出が奨励される。

#### D. 考察

##### 1. Step 4安全性薬理試験ガイドライン成立までの経過

日米EU医薬品規制国際調和（ICH）会議における安全性第7分野（S7）として安全性薬理試験ガイドラインに関する第一回の公式の専門家会議（EWG）がブリュッセルで開かれ、JPMR馬屋原がラポーターとして、素案作成のための検討が始まった。第一回EWG会議ではGLPの適用に関連して、安全性薬理試験の解釈およびGLP項目中のDeviationの解釈の問題からブラッセルの会期中に、Step 1に達しなかった。第二回東京EWG会議以後はJPMRの橋本がラポーターとなり、全構成に関し合意に達し、Step 1に進んだ。第三回ワシントンEWG会議を介し、文章上の表現および用量もしくは代謝物の扱いなどに関する各国内問題の調整に基づき文章の修正を行い、第四回東京EWG会議でStep 2に達した。Draft 2以後はMHWの藤森がラポーターとなり、和訳、国内コメント対応、第五回ベルンEWG会議での各極からのコメントのガイドラインに対する対応後、サンジェゴICH-5（第六回EWG会議）でStep 4に到達した。

以下は各EWG会議で作成したDraftの重要な項目あるいは論議が大きかった項目（特にGLP）についての研究班およびEWG会議における検討内容である。

##### 2. Step 2 Draft の検討

###### ① EWG討議経過

ステップ1ドラフト2.1（1999年11月8日作成）に対して各極から事前に提出されたコメントに基づき討

議し、最終的にステップ2ガイドライン（GL）として相互合意に達した。

心循環器系のCore Battery Studyの電気生理学的検討については別途に付加文書（Annex）を作成する必要性が付記された。Annexの作成には本試験法の妥当性に関する種々のデータの蓄積が必要であり作成時期は未定とされた。

EWGは、次の過程であるStep 3即ち、各極の規制当局によるステップ2ガイドラインへのコメント集約時間に配慮し、ブラッセルでの定例会議（7月）をスキップして9月にベルンで収集されたコメントについて討議することになった。ベルンで各極コメントについて意見調整し、11月のサンジェゴでのEWG会議および、ICH-5総会でのステップ4への達成を目指すことに意見はまとまった。

EWGでのStep 2ガイドライン内容と各項目に関する解釈と見解に関しては前年度報告および医薬品研究Vol.31, p744-761（2000）に詳述している。

###### ② Step 2 draftに関する国内対応

i) Step 2 draft guidelineおよびその和訳（案）について平成12年度第一回班会議において和訳の完成及び配布のスケジュールに関し、検討した。①ステップ3の段階では、和訳よりもステップ2ガイドラインに対するコメントの集約が重要であり、意識は避けて極力直訳することとした。②和訳案に対する班員のコメントを4月25日までに収集し、コメントの和訳への反映を行い、4月末までに厚生省へ送付し、ステップ2ガイドライン及び和訳は審査管理課長通知として平成12年5月22日に公表された。④ステップ2ガイドライン通知の配布団体としては、製薬協、日薬連、東薬協、大薬協、安研協等の業界団体や薬理学会、トキシコロジー学会、臨床薬理学会、薬物動態学会、QA研究会等の団体とした。次回EWGの日程からコメント提出期間は平成12年8月25日とし、従って国内の意見提出期間は約3ヶ月であった。

###### ③ ガイドライン実施に関する国内検討

ステップ2ガイドラインに対する研究班員からのコメントに基づいてガイドライン実施を念頭にEWGに対する対応を討議した。主な討議は i) Core Battery StudyにおけるElectrophysiologyおよび本ガイドライン



で Primary Pharmacodynamic Studies, Secondary Pharmacodynamic Studiesの定義 ii) Follow-up Studies for Safety Pharmacology Core Batteryの項における試験系の決定はCase by caseで対応することになるが、薬効群毎の試験項目リスト（解説又はガイダンス等）を研究班において整備する考えについて、ICH-EWG会議での議論経過や研究班当初からの精神より逸脱し、オーバーエスティメイトを誘発することの懸念。および具体的なリストを作成することは危険。;との意見があり、慎重に検討する。iii) 発現率の低い副作用（例、QT延長に起因する突然死）のリスクを動物試験でどのようにキャッチするかの問題であった。

#### ④ トキシコロジー学会セミナー：安全性薬理試験

トキシコロジー学会から安全性薬理試験に関しシンポジウムを開催してほしいとの研究班への要請を討議した結果、国際的理念に立脚してほぼICHでまとまったStep 2ガイドラインの趣旨を理解して戴き、Step 3で適切なコメントを収集するためにも極めて重要との結論に達した。その結果以下のタイトルで本研究班としてトキシコロジー学会年会においてセミナーを開催した（2000.6.28）。1）ICH Step 2ガイドラインの解説（橋本宗広）。2）Torsade de Pointesに関連する電気生理学的手法（ガイドラインのAnnex）について基礎および臨床薬理学からの見解（橋本敬太郎）。3）フェーズ I 臨床試験を実施する立場としての安全性薬理試験への考察および人種差や動物種差について（東純一）。4）薬理的視点と毒性学的視点の相違、Follow-up Studies, Supplemental Studiesの解説、安全性薬理試験へのGLP適用についての所感等（柳田知司）。5）安全性薬理試験のあり方（藤森観之助）

### 3. コメント対応（Step 3）について

#### ① 配布国内団体からのコメント対応について

国内コメントは、製薬協、日薬連、東薬協、大薬協、安研協等の業界団体、薬理学会、トキシコロジー学会、臨床薬理学会、薬物動態学会、QA研究会等の学会に送付した。業界からは日本製薬工業会、学会からは日本臨床薬理学会、日本トキシコロジー学会、日本薬学会、薬物動態学会、日本QA研究会からのコメントが寄せられ、第2回班会議（2000.8.29）においてそれま

で集まった国内コメントについて検討し、問題点を分析した。日本製薬工業会および大阪医薬品協会からはほぼ同様な内容である全般的なコメント、ガイドライン各項目ごとのコメント、個別コメントおよび和訳に関する多彩なコメントが提出された。なお日本薬理学会は遠藤仁班員が会長でもあり、ほとんどの班員が評議員であることから班会議の討議には十分に薬理学会の意見は反映されているものと考えた。行政サイドでは個別に厚生省審査管理課（現厚生労働省薬務局審査課）、国立医薬品食品衛生研究所・審査センターおよび医薬品機構の関係部門による協議をおこなった。それらの討議結果も含め、9月のベルンICH EWGにおける対応を検討した。日本製薬工業会の主たるコメントはGLPの適用範囲をコアに限定してもらいたく、Follow-upおよびsupplementalはできるだけとってもらいたいとの要望、弾力的な運用の要望、心電図QT延長に関する3極合意のアネックス作成の要望、Bio-derived productに関して独立した項目の勧告であり、各項目へのコメントのほとんどは解釈上の質問および文章のマイナーな修正であった。多彩なコメントも多くは和訳と各項目中の文章解釈並びにGLP運用上の不安についてであった。日本臨床薬理学会からは用量制限についての解釈および文章上の問題点が、日本トキシコロジー学会からはStep 2文章のいくつかの修正および和訳修正、日本薬学会からはガイドラインが有用であると評価すると共にコアバッテリーの定義およびバイオ由来製剤の試験の条件をより明確化することの要望が、薬物動態学会からはGLP適用が不明瞭との指摘および代謝物曝露量とTKの測定導入を、日本QA研究会からはFollow up試験のGLP適用についての柔軟性の要望などであった。これらの国内コメントからStep 4に至るEWG会議ではGLPの適用と共に実施上の3極間の問題も、心電図QTに関するアネックスと共に討議する必要があるものと考えた。これらの国内コメントに対する回答はICH EWG討議結果によること及びほとんどの班員が属している団体からであることもあり、緊急性はないものとされた。

#### ② ICH EWGベルン会議における3極からのコメントの検討並びにガイドラインへの反映

ステップ2ガイドラインに対する日欧からのコメン

トについて。米国はFDAの国内の意見聴取が遅れてコメントを提出することが出来ず、次回のサンジェゴ会議の初日に米国のコメントについて議論することになった。11月のサンジェゴでのICH-5では、殆どのトピックスをステップ4にするとのSC（運営委員会）の強い意向があり、本EWGではS7をステップ4にするこの意思を確認した。

③ ステップ2ガイドラインに対するベルン会議での主な論点及び変更箇所

i) general screening approach (2.2項) と general screens (2.11項)の表現は、従来的一般薬理試験を連想させ secondary pharmacodynamic study と safety pharmacology studyの概念が混同するため、2.2項では general approach と表現を変更した。2.11項 (GLP) では general screens の表現を削除し、創薬段階で実施する secondary pharmacodynamic studyは一般に非GLPとするが、実施目的がヒトの副作用発現の安全性評価に寄与する場合にはGLPで実施すべきとした。2.2項のHierarchy表現に、腎機能試験の必要性が生じる場合を追記。EFPIAから腎機能試験もCore Battery試験に組み入れるべきとのコメントがあったが、Core Battery試験には組み込まず、適応される患者集団によっては腎機能試験の実施が配慮されるべきとの記述を追加した。ii) 2.4項の用量設定 (in vivo試験)において、無作用のときの投与量上限を、他の安全性薬理試験や、同様の投与経路と投与期間の他の試験（主に毒性試験）で、ある程度 (moderate) の有害作用を引き起こす用量とした。iii) 2.7.3項のCore Battery試験の呼吸器系の試験項目について、EFPIAから呼吸器系の必須試験のclinical observationが主観的で定量性に乏しいと指摘され、定量的な試験項目であるTidal Volumeに変更した。iv) 2.9項のbiotechnology-derived productsの除外規定について、Highly specific receptor targetingを達成したbiotechnology-derived productsは安全性薬理試験の実施が不要とされたことについて日欧から多くのコメントが提出されたが、FDAのCBERの専門家のDr. GreenがEWG会議を欠席したため、Dr. Greenにこれらのコメントへの回答を要請するに留まった。v) Annexに関する現状認識を一枚のメモとしてまとめた。また、EUのEWGメンバーのDr. OlejniczakがEuropean Society of

Cardiologyが欧米の規制当局と製薬企業を招待して開催したPolicy Conferenceの内容を紹介した。

④ ベルン会議でのステップ3ガイドラインに対する平成12年度第3回研究班会議討議

i) 2.4項の用量設定で“moderate adverse effects”の表現について1) moderateの解釈が一致しないことが気になる。2) ToxicologistやQAUの方は安全性薬理試験におけるadverse effectsを毒性学的effectsと誤解しやすいと思われるが、安全性薬理試験でのadverse effectsの意味合いは異なることに注意が必要である。ここではmoderateはsevereの反対語として理解できる。

ii) 2.7.3項のCore Battery試験の試験項目(1)呼吸器系の必須試験へのTidal Volumeの追加は、Clinical ObservationではGLP試験としての客観性に欠け、受け入れるべき変更であると考え。循環器系試験と同時測定が困難でTidal Volumeだけ別途測定することもやむを得ない。2) 循環器系での心電図異常に関するElectrophysiological techniquesを含む評価は、Core Battery試験として必要か等の意見が出た。

iii) 2.11項のGLPの運用についてFDAのGLP適用の実状について、FDAでは受理するケースとして以下の4つのOptionがあると思われる。(1) GLP基準に全面遵守した試験：GLP試験として審査する。(2) GLP基準に遵守しない部分がある試験：査察官がGLPの質に問題がないと判断した場合は、GLP試験として受理して審査する。(3) GLP基準に遵守しない部分があるGLP試験：正当な理由なしでnon-GLPを含んでいる場合は、非GLP試験として受理して審査する。(4) 非GLP試験：再構築性が保証される場合は、非GLP試験として受理して審査する。

iv) “Unique design”や“Practical consideration”の運用について当分の間は全ての試験を受け入れる方向でいくことになる予想される。そして、日米欧での統一的解釈が見えてきた段階で、運用がなされていくようになることを期待する。2) GLPの運用についての統一的解釈について討議を提案したが結果として、日米欧各極それぞれ事情があり統一的解釈は困難と認識した。

v) Annexの取り扱いについてはFDA/PhRMAのプロジェクトチーム、欧米の産官学の共同研究 (Policy

Conference)、9月末の米国でのGP/SP会議等の欧米におけるAnnex関連の検討の情報がある。また、動物試験でのQT延長から臨床でのTdP発現を予測することの困難さについて認識を新たにした。

#### 4. Step 4 S7安全性薬理試験ガイドラインについて

##### ① step 4に関するICH-EWGでの討議

i) ICH-EWG会議(サンジェゴ(2000年11月))においてS7安全性薬理試験ガイドラインはStep 4として3極間で合意に達し、本ガイドライン中の心電図に関する新ガイドラインのICH議題化に伴いS7Aとされた。

ii) サンジェゴ会議での討議は主として米国側のコメントを基とした。その理由としてステップ2ガイドラインに対する日本・欧州コメントへの議論は9月のベルン会議ではほぼ終了していたためである。米国内でも多くのコメントが提出されたようだが米国、特にFDAはベルン会議の結論を受け入れた様であり、大きな議論はなかった。EWG会議としては異例のことと思われるが、ステップ5(各極での施行・運用)に関する討議も行い、最終日にステップ4に到達した。

iii) 心電図異常に関するAnnexについては、EWG会議では3極合同の検討を継続する必要性を認識しつつも、今後のあり方については運営委員会の判断に委ねた。最終日に実施された運営委員会報告の場でconcept paperの提出が求められ、それを受けてS7Bとして検討を継続することが提案された。そこで、S7-EWGの総意でコンセプトペーパーを即日作成して運営委員会に提出した。

iv) このトピックスS7B(S7B Guideline: Non-clinical approaches for predicting Torsade de Pointes.)の提案に伴い従来のトピックスS7はS7Aと改称され、S7Aのステップ4到達が運営委員会により承認されることとなった。

##### ② ベルン会議以降の主な変更箇所および理由

i) 助詞の“may”の表現を、“can”に変更、または削除。

ii) Core BatteryのCardiovascular System(2.7.2項)の表現を、“In vivo, in vitro and/or ex vivo evaluations, including methods for repolarization and conductance abnormalities”に変更

iii) 心電図機能に関して、電気生理学的手法を用いたin vitro and/or ex vivo試験だけでなく、in vivo試験を含む総合的検討を求めた。

iv) Core BatteryのRespiratory System(2.7.2項)の表現を、“other measure of respiratory function(e.g. tidal volume(6) or hemoglobin oxygen saturation)”に変更(ベルン会議ではEFPIAの主張で定量的な呼吸機能の測定項目としてtidal volumeを必須項目として要求したが、PhRMAやJPMAがこれに反対し、FDA、EU、MHWも反対を認めて、tidal volumeを必須項目とせずhemoglobin oxygen saturationを加えて例示の一つとした。)

v) Follow-up試験(2.8.1項)とSupplemental試験(2.8.2項)の目的の記載の表現に“potential adverse pharmacodynamic effects”を追記(CTDで安全性薬理試験が薬理試験に分類されたことから、毒性試験とされている試験(例、Dependency、Immunotoxicity)が安全性薬理試験として扱われることを避けるため、MHWの提案で安全性薬理試験の目的にpharmacodynamic effectsを追記した。)

vi) Biotechnology-derived Productsの例外規定(2.9項)の変更(ステップ2ガイドラインでFDAのDr. Greenの主張でhighly specific receptor targetingを達成したbiotechnology-derived productsの安全性薬理試験の実施を不要とした点について、ベルン会議では三極から多くの反論のコメントが提出されたが、当事者のDr. Greenが欠席したためこの議論はサンジェゴ会議に持ち越された。サンジェゴではDr. Mercedes SerabianがDr. Greenの代理で出席し、高度な特異性を達成した薬剤は安全性薬理試験のエンドポイントを毒性試験や薬力学的試験等から取り込めるとしたが、新規の治療領域の薬剤や特異性の低い薬剤では安全性薬理試験の実施を必要とするとの一文を追加した。)

vii) Core Battery試験とSecondary Pharmacology試験のGLP適用の表現(2.11項)の変更(Core Battery試験へのGLP適用の“is normally conducted”の表現を、FDAの法律家チェックでの指摘に従い“should ordinarily be conducted”に変更した。両者の相違をFDAに確認したところ、“is normally conducted”と実質的には同じとの説明であった。)

viii) 安全性評価に寄与するSecondary pharmacodynamic試験へのGLP適用の"should be conducted"の表現について、まず、安全性評価に"pivotal"に寄与するSecondary pharmacodynamic試験と限定したうえで"are normally conducted"に変更した。

ix) Annexの性格についての現状認識のNote 3への記載 (Note 3では、再分極過程が関与する心室性頻脈性不整脈 (例、Torsade de Pointes) の評価法についての科学的コンセンサスや国際的に認知されたガイダンスは現在存在しないと、S7Bガイドラインに記載された各評価系のAdvantagesとDisadvantagesを参考に実施した試験結果を規制当局に提出することが推奨されるとしている。ベルン会議でAnnex作成作業が開始しドラフト1が作成され、サンジェゴ会議ではFDAが各評価系のAdvantagesとLimitationsを記載したリスト表を提出し、内容の議論の時間はなかったが一応ドラフト2としてS7EWGで採択された。

#### ③ステップ4ガイドラインについての平成12年第四回研究会会議討議

i) S7Aについて以下の意見が出た。(1) ステップ2 GLの和訳では「effect：効果」と「reaction または action：作用」が混同して使われていたので、ステップ4ガイドラインの和訳では両者の区別を明確にすべきである。すなわち、作用ではなくて効果 (治療効果、有害効果) を使うべきである。しかし、学会を含め汎用されていないためにガイドラインでは「作用」に統一された(2) ICHの議論の場では従来の日本の感覚は通用しないといえる。例えば、癌原性試験では短期、中期試験の導入が進みつつあり、審査センターでもそのような試験に伴う安全性試験概念を受け入れつつある。安全性薬理試験の実施においても、ある試験を不要とした場合は申請者がその判断の妥当性を説明していくべきである。現実的には難しいことかもしれないが、申請者にそういう主体性を要求しているガイドラインである。(3) 試験項目で例示とされているにも関わらず、申請者サイドで必須項目と解釈するようなことがないことを希望する。これはガイドラインを読み取る側の問題であるといえる。

ii) S7Bに関して以下のような意見が出た。(1) 新S7B: QT間隔延長とin vitro電気生理学的手法についてのガ

イドライン化 (トピックスS7B) (2) 欧米の産官での議論を基にFDAが作成したS7Bドラフト2について、日本側も出典や判断の妥当性等を調査して、欧米との情報の共有化をはかることが急務である。(3) これまでのEWG会議や欧米でのPJ会議等の動向を見ていると、欧米間では既にS7Bガイドラインのコンセンサスが形成されつつあると思われる。(4) 製薬協では心電図異常の評価法に関する各社の情報を収集するアンケート調査を実施中で、漸く自前のデータを携えて議論に参加できる体制を整えつつあるところである。(5) S7Bコンセプトペーパーからは、S7Bガイドラインのイメージが曖昧で明確ではない。ガイドラインであるからには、各評価系のAdvantagesとDisadvantagesの記載だけでは不十分で、何らかのRecommendationを記載する必要がある。(6) 臨床試験を担当するものとして、S7Bでの多種多様の非臨床評価法を評価する試みに対して、臨床開発においてS7Bの非臨床データが現実的に役にたつのかという疑問を感じる。心電図やTDM等のモニターを臨床試験で慎重に実施すれば、ヒトでの心電図異常リスクのキャッチは可能ではないかと思える。我々は学問的興味に走るのではなく、新薬開発で現実的に有益なガイドラインを作成すべきではないか。(7) S7Bでは心電図異常に関する非臨床試験のうち、安全性薬理試験として実施する試験のみの検討を目的としているが、CPMPのPoint to Considerでは非臨床試験から臨床試験までを網羅して規定している。S7Bのエンドポイントあるいは医薬品開発における位置づけをまず明確にする必要がある。

#### ④これからの見通しおよび予定

i) 安全性薬理試験ガイドラインの施行時期及び一般薬理試験GLの取り扱いについて、S7Aガイドラインの可及的速やかな実施を目指すこととなった。

ii) 一般薬理試験GLの取り扱いについて、MHWサイドで早急に検討することとなった。

iii) 安全性薬理試験へのGLP適用について：安全性薬理試験は手技、施設、世界の実状から薬理試験のカテゴリーにあり、毒性試験に科している省令GLPを厳格に適用することは、試験の実施現場、医薬品機構のGLP調査、海外へのGLP証明等において多くの混乱を来すと考えられる。したがって、厚生省としては"Strongly