

## 特集：医薬品の品質，有効性，安全性の確保

### 新医薬品の安全性評価

三 澤 馨

新医薬品の審査は，その品質，安全性及び有効性に関するデータに基づき行われる。新医薬品の承認申請の際に提出すべき資料は，表1のように定められている。このうち，医薬品の安全性に関する非臨床試験としては，「急性毒性，慢性毒性などの毒性試験」，「一般薬理試験」，「動物における吸収，分布，代謝，排泄

(ADME) 試験」がある。これらの試験のうち，特に，毒性試験は，試験の信頼性を確保するため，安全性試験の実施に関する基準 (GLP) に従って実施することとされている。

一方，新薬開発の大部分を担う日本，米国及びEUにおいて，新薬の品質，安全性及び有効性に関するデー

表1 新医薬品の承認申請に際し添付すべき資料

左 欄	右 欄
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 に関する資料 2. 外国における使用状況 // 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等 //
ロ 特理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造 決定 // 2. 物理的・化学的性質等 // 3. 規格及び試験方法 //
ハ 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 // 2. 苛酷試験 // 3. 加速試験 //
ニ 急性毒性，亜急性毒性，慢性毒性，備奇形性その他の毒性に関する資料	1. 急性毒性 // 2. 亜急性毒性 // 3. 慢性毒性 // 4. 生殖に及ぼす影響 // 5. 依存性 // 6. 抗原性 // 7. 変異原性 // 8. がん原性 // 9. 局所刺激 //
ホ 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 // 2. 一般薬理 //
ヘ 吸収，分布，代謝，排泄に関する資料	1. 吸 収 // 2. 分 布 // 3. 代 謝 // 4. 排 泄 // 5. 生物学的同等性 //
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績 //

(厚生省薬務局審査課 GLP 査察官)

タの相互利用を促進し、優れた新薬をより早く患者に届けようという動きがある。これを日米 EU 新医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) といひ、毒性試験の統一ガイドラインの作成等が進められている (ICH の詳細については別稿に譲ることとする)。

ここでは、新医薬品に要求される安全性に関する非臨床試験及び GLP の目的と内容を概説する。

## 1. 新医薬品の安全性評価のための非臨床試験について

### 1) 毒性試験

医薬品の安全性評価にとって、毒性試験が極めて重要なことは言うまでもない。1961年のサリドマイド事件を契機として、医薬品の次世代に及ぼす影響の評価を厳格におこなうため、1963年に、胎児に及ぼす影響の評価に関するガイドラインが制定されたが、これが我が国における最初の具体的な毒性試験法のガイドラインである。現在では、表2に示すように、医薬品の承認申請に際し添付すべき毒性に関する資料と、これに対応する毒性試験法が定められ、あるいは検討されている。

医薬品毒性試験法ガイドラインは、医薬品の安全性評価に関する試験の標準的な実施方法を示したものである。しかし、個々の医薬品の特性等に応じた試験計画の必要性や試験の進展に応じた新たな試験の追加な

どを考慮すると、画一的な試験法を拘ることは合理的でない。したがって、医薬品の安全性について科学的に適正な評価ができるデータであれば、必ずしも細部にわたりガイドラインに準拠する必要はない。

一方、すべての医薬品について、表2に掲げた毒性試験データが必要なわけではなく、また、他のデータが全く不要というわけでもない。すなわち、医薬品の特性、対象疾患、使用形態、先行する毒性試験データ等を考慮し、科学的に見て必要な試験を実施することが肝要である。

臨床試験との関連においては、毒性試験の実施のタイミングも重要である。例えば、健常成人男子のみによる第I相臨床試験を開始するに当たっては、1カ月程度の反復投与毒性試験のデータがあればよいかもしれない (ただし、男性の生殖能に与える影響を見るため、雄授精能の評価の必要性が指摘されている)。しかし、妊娠可能な女性が対象となり得る第II相、第III相臨床試験を開始する際には、生殖発生毒性試験のデータが必要であろう。また、長期に使用される医薬品については、慢性毒性のデータ、また、場合によってはがん原性試験のデータが必要となる。このような「臨床試験と非臨床試験の実施タイミング」については、ICHのトピックとして採用されており、国際的な指針の作成に着手したところである。

以下に医薬品毒性試験法ガイドラインに定められた各試験法の概略を説明する。

表2 毒性試験の種類

承認申請に際し添付すべき資料	対応する毒性試験法
急性毒性に関する資料	単回投与毒性試験
亜急性毒性に関する資料	反復投与毒性試験 (投与期間1又は3カ月)
慢性毒性に関する資料	反復投与毒性試験 (投与期間6カ月)
生殖に及ぼす影響に関する資料	生殖・発生毒性試験*
依存性に関する資料	依存性試験 (薬務局麻薬課通知)
抗原性に関する資料	抗原性試験 (検討中)
	皮膚感作性試験 (皮膚外用剤)
	皮膚光感作性試験 (皮膚外用剤)
変異原性に関する資料	変異原性試験
がん原性に関する資料	がん原性試験
局所刺激性に関する資料	(検討中)

\*ICHで合意された「医薬品の生殖毒性検索のための試験法ガイドライン」も定められている。

## ①単回投与毒性試験

この試験は、被験物質を哺乳動物に単回投与し、その後の一般状態の変化を主な指標として被験物質の毒性を質的及び量的の両面から解明するとともに、反復投与毒性試験の用量設定のための情報を得ることを目的とするものである。ガイドラインでは、2種以上の動物を使うことを求めており、げっ歯類(マウス、ラットなど)及びウサギ以外の非げっ歯類(イヌ、サルなど)を選ぶこととしている。

投与後、2週間、刺激に対する反応、運動(行動)、呼吸、体重変動などについて観察を行い、死亡動物及びすべてのげっ歯類動物については、解剖、病理組織学的検査を行う。

げっ歯類について従来求められていたLD<sub>50</sub>(半数致死用量)は、この値が実験条件によって変動するものであること、多数の動物を犠牲にすることなどから、不要とされ、代わりに、概略の致死量(すなわち、最小限の動物を用いて死亡の発現しない最大量、又は最小致死量)を求めればよいこととされている。

## ②反復投与毒性試験

この試験の目的は、被験物質を哺乳動物に繰り返し投与したときに生ずる毒性変化を用量及び時間との関連で把握することである。この試験も、単回投与毒性試験同様、げっ歯類1種、非げっ歯類1種を用いることとされている。用量段階には、明らかな毒性変化が認められる用量(毒性量)及び毒性変化が認められない量(無毒性量)を含まなければならない。また、投与期間は、臨床使用予想期間に応じて、次のように定められている。

[臨床使用予想期間]	[毒性試験投与期間]
単回又は1週間以内	1カ月
1週間～4週間(1カ月)	3カ月
1カ月以上	6カ月
臨床試験の長短にかかわらず 特に必要と認められるもの	6カ月 (げっ歯類では12カ月を考慮)

従来、臨床で長期使用が予想される医薬品については、12カ月の反復投与毒性試験が求められていたが、ほとんどの毒性徴候は、投与後6カ月以内に観察されることから、特に必要と認められる場合(この場合は、げっ歯類での12カ月を考慮)を除き、6カ月でよいこ

ととされている。

また、反復投与毒性試験で発現した毒性変化の可逆性を評価するため、投与終了後、一定期間の観察を行う回復性試験を行うこととされている。

## ③生殖発生毒性試験

この試験の目的は、医薬品が生体の生殖・発生の過程に何らかの悪影響を及ぼすかどうかに関する情報を得ることである。生殖・発生に対する悪影響とは、生殖細胞の障害、受胎阻害、妊娠の維持・分娩・哺育への障害、発育遅滞、奇形発生などである。ガイドラインでは、生殖・発生過程を3つに区分し、「I 妊娠前及び妊娠初期投与試験」「II 胎児の器官形成期投与試験」「III 周産期及び授乳期投与試験」を実施することとしている。I及びIIIの試験にはラット又はマウスを用い、IIの試験には、これに加え、ウサギを用いる。用量は、低用量と十分な高用量を含む3段階以上の用量の試験を行うこととされている。Iの試験では、主に、生殖機能、生殖行動への影響を観察する。IIの試験では、主に、胎児の奇形、死亡等に注目する。IIIの試験は、出生児の成長、発達への影響を調べるものである。

なお、この試験については、ICHにおいて「医薬品の生殖毒性検索のための試験法ガイドライン」が合意され、2試験法や1試験法が認められるなど、より柔軟性を持った指針が作成されている。

## ④変異原性試験

変異原性とは、本来、細胞あるいは個体レベルで突然変異を誘発する性質を指すが、現在では、細胞の遺伝物質に傷害性を示す性質を含む広い意味で使われている。医薬品の変異原性試験には、遺伝子突然変異を指標とするもの、染色体異常を指標とするもの、DNAに対する傷害性、修復性を指標とするものなどがあり、これらを組み合わせて実施することにより、がん原性の予測、がん原性試験の必要性の検討ための情報を提供するものである。ガイドラインでは、少なくとも、ネズミチフス菌や大腸菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物の培養細胞を用いる染色体異常試験、雄マウスを用いる小核試験(小核を有する多染性赤血球の出現率をみる)を実施し、必要に応じて、他の試験を組み合わせて、より正確な情報を得るように推奨されている。

## ⑤がん原性試験

この試験は、がん原性が予測される化学物質に属する医薬品又は臨床において長期間（概ね6カ月以上）投与される医薬品について必要とされる。例外的に、抗がん剤や極めて限られた対象疾患又は患者に使用される医薬品（Orphan Drug）については、がん原性試験の実施が免除される場合がある。使用動物は、ラット、マウス、ハムスターなどから2種を選ぶことになっている。ただし、ICHにおいて、2種の試験により、より有益な情報が得られているかどうか検討されている。用量段階は、臨床用量及び予備試験によって得られる最高用量を含む3段階以上とされている。投与期間は、ラットでは24カ月以上30カ月以内、マウス、ハムスターでは18カ月以上24カ月以内となっている。死亡例、瀕死例は速やかに、生存例は試験終了時に解剖を行い、病理組織学的検査を行い、腫瘍発生率を計算する。

## ⑥皮膚感作性試験

この試験は、皮膚外用剤として用いられる医薬品の接触感作性のリスクを予測することを目的とする。免疫増強剤（フロインド完全アジュバント）を併用してアレルギー状態を起きやすくする方法とアジュバントを用いない方法がある。通常、モルモットが用いられる。一般に、アジュバント併用で皮膚感作性のスクリーニングを行い、陽性の場合、アジュバント非使用試験で感作性の強度の評価、確認を行う。皮膚感作性試験には、複数の試験法があるが、いずれもその試験結果だけからヒトでの皮膚感作性を完全に予測できるものではないが、ヒトへ外挿する場合の重要な情報となり得る。

## ⑦皮膚光感作性試験

この試験は、皮膚外用剤として用いられる医薬品の皮膚光感作性のリスクを予測することを目的とする。通常、モルモットを使用し、いくつかの試験法が推奨されている。光感作性は、太陽光線と医薬品の複合作用により引き起こされるものであり、その要因として光毒性及び光アレルギー性が考えられる。この試験は、原則として、ヒトで既に光感作性を示すことが知られている物質に類似した構造を持つ医薬品等に要求される。

## 2) 一般薬理試験

この試験は、対象とする疾病の治療に関する作用（薬効薬理作用）以外の医薬品の作用について、その種類と程度を全般的に把握することにより、臨床段階での副作用を予測し、その対策を講じることを目的とする。また、生態機能に対する影響のうち、毒性試験によっては必ずしも明らかにし難い有害作用の検出も目的の一つである。適切な動物、実験系を選び、中枢神経系、末梢神経系、感覚器系、呼吸循環器官、平滑筋、腎機能などに対する薬理作用を検討するとともに、更に、これらの試験の結果、必要とされる試験を実施することとされている。

## 3) 薬物動態試験

この試験の目的は、動物を用いて被験物質の吸収、分布、代謝及び排泄を検討し、体内動態を明らかにすることにある。体内動態に関するデータは、動物における毒性及び薬理試験の設定に役立つばかりでなく、ヒトにおける安全性、有効性の確保のための対策にも役立つ。なお、近年、毒性と関連づけた医薬品の体内動態の検討（トキシコキネティクス）や反復投与試験時の体内分布の把握の重要性が指摘され、ICHにおいてそれらの試験に関するガイダンスが合意されている。

## 2. 医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）について

## 1) 背景

毒性試験は、医薬品の安全性評価について極めて有益な情報を提供するものである。データの信頼性、信頼性の確保が重要である。1970年代に米国で、毒性試験のデータの信頼性が問題とされた。指摘された問題点は、次のようなものであった。

- ①動物、組織標本、オリジナルデータの紛失
- ②データの転記ミス
- ③試験プロトコルの不備
- ④試験担当職員のトレーニング不足
- ⑤動物管理手順の不備、動物識別の混乱
- ⑥データの意図的選択

これらの問題を解決するため、米国FDA（食品医薬品局）は、1979年にGLP、Good Laboratory Practiceを制定し、これに基づくGLP施設の査察を開始した。日本でも、1982年に医薬品の安全性試験の実施に関す

る基準が制定され、1983年から査察が開始された。

2) 医薬品 GLP の概要

①目的

我が国における医薬品 GLP 制定の目的は、新医薬品の承認申請等の際に添付される動物実験データ等の信頼性をより一層高めることにあり、このためにハード、ソフトの両面から試験実施上の遵守基準を定めたものである。

②適用範囲

医薬品 GLP は、以下の試験に適用される。

- ア) 急性毒性試験 (単回投与毒性試験)
- イ) 亜急性毒性試験 (反復投与毒性試験)
- ウ) 慢性毒性試験 (反復投与毒性試験)
- エ) 生殖試験 (生殖発生毒性試験)
- オ) 依存性試験
- カ) 抗原性試験
- キ) 変異原性試験
- ク) がん原性試験
- ケ) 局所刺激性試験

③基準の内容

ア) GLP 担当職員及び組織

GLP 基準では、試験が GLP に従って適正に行われるよう、運営管理者、試験責任者、信頼性保証部門などの責任を明確にするとともに、組織的な GLP の実施が確保されるよう求められている。運営管理者は、試験実施者や信頼性保証部門の指定、試験従事者の管理など、GLP 施設の全般的、最終的責任者である。また、試験責任者は、個々の GLP 試験の実施上の責任者であり、試験が計画通り行われていることの確認、デー

タが性格に記録、報告されていることの確認等を行う。図 1 は、これら責任者の関係を図示したものである。

イ) 信頼性保証部門 (QAU)

信頼性保証部門は、英語で Quality Assurance Unit といい、施設の運営や試験の実施が GLP を遵守して行われているかどうかを客観的にチェック (査察) する役割を担っている。したがって、運営管理者は、試験の担当者以外の者から QAU を指定しなければならない。また、QAU は、査察に基づいて、GLP からの逸脱等を担当者に指摘し、改善勧告するとともに、これらの活動の記録、報告をすべて文書によりを保存しなければならない。

ウ) 試験操作等の標準化

GLP は、試験が、一定の訓練を受けた者であれば誰でも同様に行うことができるよう、試験の操作、動物の飼育管理、機器の使用・維持管理等について、その実施手順、方法等について標準化した「標準作業手順書」(Standard Operating Procedures : SOP) を作成するよう求めている。実際の操作、作業は、これら SOP に従って行うこととされており、SOP は各試験区域に備え付けなければならない。

エ) 試験計画の設定及び遵守

個々の試験は、試験責任者や担当者の経験により自由に実施するのではなく、あらかじめ検討され、運営管理者により承認された試験計画 (プロトコル) に従って実施されてその信頼性が確保される。すなわち、GLP における試験は、プロトコルと SOP に従って行われなければならない。

オ) 試験の報告及び記録

GLP では、試験が適正に行われたことを確認できるよう、全般に亘る詳細に記録の整備・保存が求められている。また、試験の「最終報告書」には、被験物質等の安定性や使用した動物についての詳細、投与期間や投与方法、観察項目等を記載することとされている。

カ) 試験施設、設備機器等に関する規定

試験施設については、試験実施に適切な広さ、構造、配置が求められている。特に、動物施設などについては、温度、湿度、換気、照明などの環境条件の設定が必要である。また、試験設備については、試験を行うに十分かつ適切な設備機器をもつこと、それらの設備機器を適正に維持管理すべきことが規定されている。

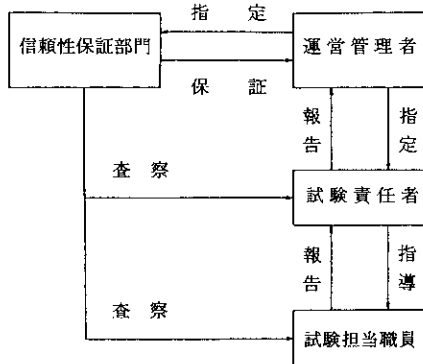


図 1 GLP 施設の組織系統

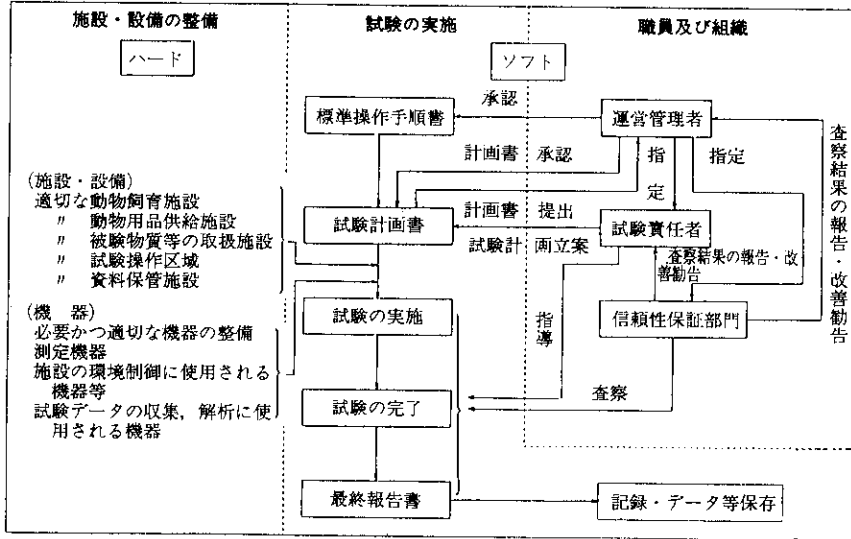


図2 GLPに基づく試験の流れ

図2は、GLPに基づく試験の流れを図示したものである。

④査察

厚生省は、GLPが適用される試験のデータが新医薬品等の承認申請資料として提出された場合、当該試験を実施した試験施設の査察を行い、データの信頼性を

確認している。この査察の手順として、GLP査察実施要領やチェックリストが定められている。なお、平成6年度より、国内の試験施設については、医薬品副作用被害研究振興調査機構が、施設からの申請に基づき、GLP調査を行っており、厚生省は、その結果に基づいたGLP適合性の評価を行っている。