

- 血液の専門家ではありません
- 不活性化の安全性に対する内容ではありません
- 医薬品の安全性を毒性の観点から評価
- 一般的な毒性試験とがん原性試験
- 基本的には case by case に対応

医薬品の毒性を考える基礎



一般的な毒性評価とは

Risk & Benefit

有害性の確認	(Hazard identification)
用量反応性	(Dose response)
曝露評価	(Exposure assessment)
リスク判定	(Risk characterization)
リスクマネジメント	(Risk management)
リスクコミュニケーション	(Risk communication)

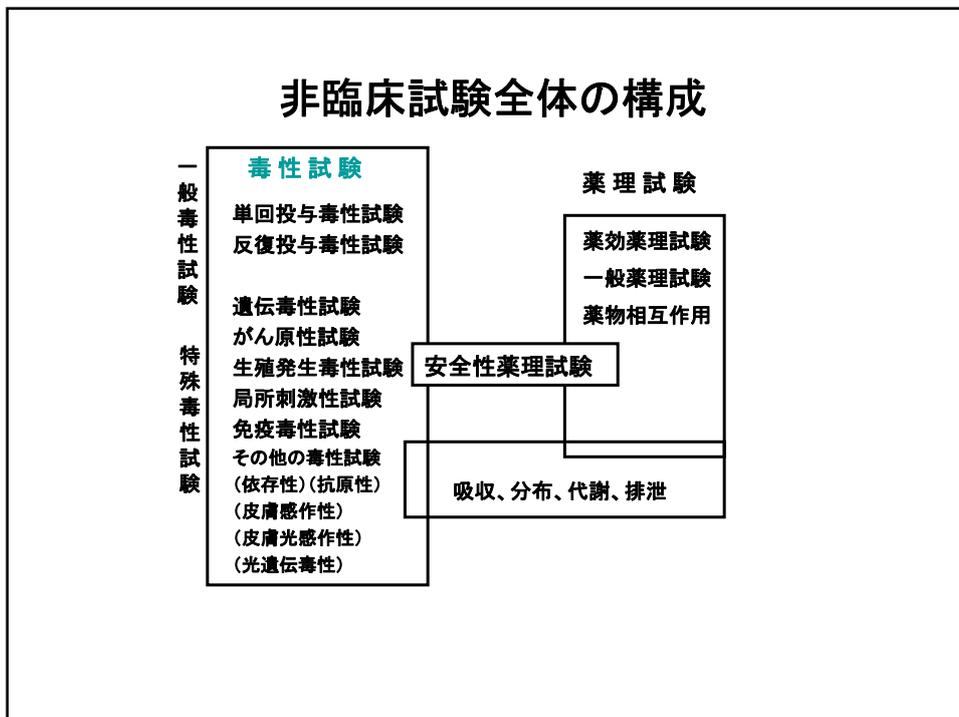
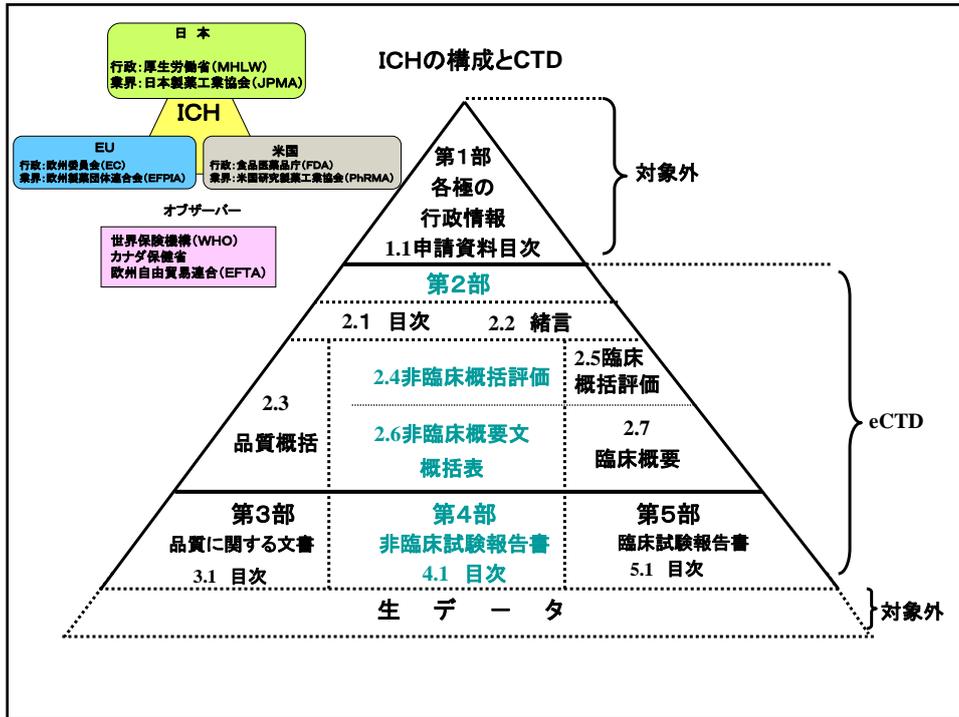
用量反応・曝露

- ADI (Acceptable daily intake : 許容一日摂取量)
- TDI (Tolerable daily intake : 耐容一日摂取量)
- VSD (Virtually safe dose : 実質安全量)
ここまでなら大丈夫(無影響)

医薬品の毒性評価では

- DLT (Dose Limiting Toxicity : 用量制限毒性)
- MTD (Maximum Tolerated Dose : 最大耐量)
- MAD (Maximum Acceptable Dose : 最大許容量)

ここまでなら大丈夫(許容限界)



申請資料はどのようにして作られるか

ガイドラインで定められているもの

○ GLP 適合試験……評価資料

GLP: Good Laboratory Practice

安全性に関する非臨床試験に係る資料は、GLPに従って収集され、かつ、作成されなければならない（法第14条第3項、平成9.省令21）

また、トキシコキネティクス試験及び毒性試験に関する資料として実施する組織分布試験についてもGLP基準に則して試験を行う必要がある

（薬審442、薬審443、H 8.7.2）

○ GLP非適合試験……参考資料

GLP適用試験を実施した試験施設 → 実地調査
GLP適用承認申請資料の適合性 → 書面調査

評価資料と参考資料の扱いの違い

○ 基本的にGLP適合試験で評価する…試験の信頼性あり…結果の保証ではない

○ 参考資料としての評価…内容を否定するものではない…適宜判断

毒性試験法ガイドライン

昭和36年（'61） 現行薬事法施行

昭和38年（'63） 「胎児に及ぼす影響に関するガイドライン」

昭和42年（'67） 「医薬品の製造承認等の基本方針」

昭和43年（'68） 「配合剤に関する急性毒性試験法等一般毒性試験法G」

昭和50年（'75） 「依存性試験、生殖に及ぼす影響に関する試験法」

昭和56年（'81） 「化学物質毒性試験指針」OECD GLP制定

昭和58年（'83） 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）

昭和59年（'84） 「毒性試験法ガイドライン」通知

……平成元年（'89） 「医薬品毒性試験法ガイドライン」……

……平成3年（'91） ICH 第一回会議……

平成13年（'01） 「必要な毒性試験資料」通知

初の毒性試験法
ガイドライン

1. 単回投与毒性
2. 反復投与毒性
3. 遺伝毒性
4. がん原性
5. 生殖発生毒性
6. 局所刺激性
7. その他の毒性

毒性試験に関連するICHガイドライン

がん原性試験	ICH S1	1997.4	必要性に関するガイダンス
		1998.7	検出するための試験に関するガイダンス
		1996.8	用量選択のガイダンス
		1998.7	「用量選択のガイダンス」補遺
		1999.11	医薬品のがん原性試験に関するガイダンス
遺伝毒性試験	ICH S2	1996.7	特定項目に関するガイダンス
		1998.7	標準的組み合わせに関するガイダンス
		1999.11	医薬品の遺伝毒性試験に関するガイダンス
トキシコキネティクス	ICH S3	1996.7	TK(毒性試験における全身的曝露の評価)に関するガイダンス
単回/反復投与毒性試験	ICH S4	1993.8	ガイドラインの改正(単回・反復)
		1999.4	ガイドラインの改正(反復・投与期間)
生殖発生毒性試験	ICH S5	1997.4	ガイドラインの改定
		2000.12	ガイドラインの改正
バイオテクノロジー 応用医薬品	ICH S6	2000.2	非臨床における安全性評価
安全性薬理	ICH S7	2001.6	安全性薬理試験ガイドライン
免疫毒性	ICH S8	2006.4	免疫毒性試験に関するガイドライン
試験実施時期	ICH M3	1998.11	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
		2000.12	改定

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

がん原性試験

平成元年('89)医薬審1第24号「医薬品毒性試験法ガイドライン」(新ガイドライン)

追加: 著しく低毒性の医薬品の**最高用量**は推定臨床用量の100倍で可

平成8年('96)薬審544号「医薬品のがん原性試験のための**用量選択**のガイダンス」

提案: 1. 最大耐量 2. 薬物動態指標 3. 薬力学的作用 4. 吸収飽和 5. 投与可能最大量

平成9年('97)薬審315号「医薬品のがん原性試験の**必要性**に関するガイダンス」

追加: 1. 遺伝毒性 2. 既知 3. 構造相関活性 4. 前腫瘍病変 5. 蓄積刺激
臨床使用が6ヶ月以上継続するもの

平成10年('98)医薬審548号「医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス」

提案: 2種のげっ歯類を1種の長期発がん試験と短期**代替法**で評価可
代替法: 遺伝子改変動物、イニシエーション・プロモーション、新生児モデル

平成10年('98)医薬審551号「医薬品のがん原性試験のための**用量選択**」補遺について

追加: 1. 遺伝毒性陰性 2. 最大臨床用量500mg/日未満 3. げっ歯類での曝露がヒトの10倍
限界量: 1.500mg/kg/日で可 2. が以上の場合 最高用量は投与可能最大量



平成11年('99)医薬審1607号「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」

現行ガイドライン **改訂中**

がん原性試験

「医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス」

- 遺伝毒性試験の成績からがん原性が懸念されるもの → 必要ない
- 製品レベルの暴露によりヒトにがん原性を引き起こすおそれが前もって示されている場合
- 構造活性相関から遺伝毒性又はがん原性が示唆される場合 → 必要ない
- 反復投与毒性試験において前腫瘍性病変等がみられた場合
- 親化合物又は代謝物が長期間組織に停滞し局所の組織変化あるいは病的变化を引き起こす場合
- 臨床での投薬期間が6ヵ月以上継続して用いられる(間欠でも6ヵ月)

「医薬品のがん原性試験のための用量選択」について(高用量選択基準)

- 毒性学的指標(最大耐量)
- 薬物動態学的指標(25倍のAUC比)
- 薬力学的作用
- 吸収の飽和する量
- 投与可能最大量
- 遺伝毒性陰性、最大臨床投与量が500mg/kg未満、げっ歯類の暴露量がヒトの10倍 → 限界量は1500mg/kgとする、500mg/kg以上の場合は投与可能最大量

がん原性試験実施要項

- 動物種の選択
感染性疾患に対する抵抗性・寿命・自然発生腫瘍頻度・既知がん原性物質に対する感受性
1)薬理作用 2)反復投与毒性試験 3)代謝 4)トキシコキネティクス 5)投与経路
 - 動物数
雌雄各々について、一群50匹以上 同一週齢で順調に発育した6週齢を使用
 - 投与経路
原則として臨床適用経路
 - 用量段階
雌雄各々について、3段階以上の試験群と別に対照群、(溶媒対照・無処置対照)
 - 投与期間
ラット24ヵ月以上30ヵ月以内、マウス/ハムスター18ヵ月以上24ヵ月以内(投与は原則週7日)
- 代替法: 遺伝子改変動物、イニシエーション・プロモーション、新生児モデル
- 動物数、期間とも短縮可能

がん原性試験に係る経費と時間

- ラットでのがん原性試験
- 投与群3、対照群1、雌雄各50匹
- 100mg/kg、50mg/kg、15mg/kg
- 病理組織検査は最高用量群と対照群
- 1億5千万～3億
- 必要検体量 10kg
- 最低4年(報告書)予備試験ナシ

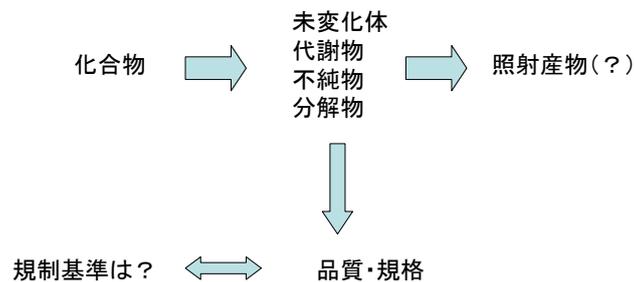
化審法(要約):

長期毒性はラットの1年間の慢性毒性を指し、ADI (acceptable daily intake)算出時の安全係数が100。90日試験だけだと1,000に設定。

既存化学物質点検で長期毒性を判定する場合は、1年の毒性試験を推奨。

新規化学物質のために実施される試験は28日間反復投与毒性試験(2週間の回復を含む)で、NOELが25 mg/kg/dayを下回ると「長期毒性の恐れあり」となり、第二種監視化学物質となります。しかし、それ以上の試験は要求されない。

何を対象とする毒性試験が必要なのか？



アモトサレン(ソラレン誘導體) 食品含有物質(レモン・セロリ)

PUVA療法 紫外線治療の一種で、アトピーや尋常性乾癬(かんせん)、難治性の湿疹に適応。光感受性を高める作用をもつソラレンを内服、もしくは塗布した後、UVAを一定時間照射。発がん性や皮膚の老化促進、シミ、白内障などの副作用が懸念。

リボフラビン(ビタミンB2) 卵・レバー・ほうれん草 栄養素

安全性については、経口で適切に摂取する場合はおそらく安全と思われるが、過剰摂取(400mg/日)すると下痢や多尿を起こすことがある。

メチレンブルー

食安発第0921004号平成19年9月21日
食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法の一部改正について

9. 定量限界
メチレンブルー 0.005 mg/kg