

研究結果報告書（概要）

研究課題名： 抗菌剤開発における推奨可能な毒性試験パッケージ案についての研究
主たる研究者（所属部署）： 星野 裕紀子（新薬審査第五部）

【目的】

抗菌剤開発における推奨可能な遺伝毒性試験パッケージ等の考え方について、機構内職員の考え方の指針とすること及び、製薬企業等に対する PMDA からの情報発信

【研究方法】

医薬品医療機器総合機構設立（2004年）以降、2016年までの抗菌薬データ、即ち、治験届、治験相談、及び/又は承認申請のために提出された治験薬概要書、相談資料、及び/又は申請資料等のデータを調査した。遺伝毒性試験については、化合物毎の遺伝毒性試験の総数、Ames 試験の最高用量、*in vitro* ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異誘発能検討試験（MLA、HgPRT 試験）の結果及び、その関連性について検討した。また、生殖発生毒性試験については、胚・胎児発生毒性試験に使用された動物種、投与経路、最高用量を確認し、同一化合物において使用された動物種の組み合わせや最高用量の動物種間の比較等を検討した。

【結果・考察】

① 遺伝毒性試験について

- Ames 試験以外に *in vitro* で突然変異誘発性の評価が可能な試験として MLA 試験が選択された化合物数は HgPRT 試験が選択された化合物数の約 3 倍であった。
- HgPRT 試験が選択された化合物では、Ames 試験の最高用量は高くても 100 µg/plate 前後であった。
- フルオロキノロン類では DNA ジャイレース阻害による染色体異常誘発性に伴い、MLA で陽性結果が得られることが予測されるため、突然変異誘発性評価に際しては予め HgPRT 試験を選択することも一案と考えられた。

② 生殖発生毒性試験について

- 抗菌剤分野においてもガイドラインに準じて、多くはラット及びウサギの組み合わせで胚・胎児発生毒性が評価されていた。一方、ラット及びマウスの組み合わせで評価された化合物数も全体の約 20%程度認められた。
- 最高用量をラットと比較した場合、ウサギでは同用量未満に設定された化合物が 90%程度であったのに対し、マウスでは同用量～数倍程度の設定が主であった。

【結論】

解析可能なデータが限られているため、抗菌剤で推奨可能な遺伝毒性及び生殖発生毒性試験パッケージの提案はできなかったが、詳細なデータを効率的に蓄積し、多面的な解析を行うことで医薬品開発の向上に資する可能性がある。そのため、非臨床試験データの蓄積方法等について検討の余地があると考えられた。