

結論として、①プロセス評価、②製造工程の適切な段階における工程内管理試験や規格の設定、③原薬及び製剤の規格の3つのアプローチを相互補完的に合わせて、全体として目的医薬品の品質を保証することを目指すこととなった。従って、工程内管理試験で設定した規格・試験に関しては、最終製品での規格及び試験方法で設定する必要はなく、重複を避けることが可能となる。このように、プロセス評価や工程内での管理試験と、規格のような上流の製造工程での品質管理と、原薬及び製剤レベルでの規格とを合わせて考えるという、科学的にも、経済的にも合理的なアプローチの導入が国際的な合意事項として明確にされたことは特筆に値する。今後、関係者がこうした新たな考え方に柔軟に対応し、個々のケース毎に最も合理的で適切な具体策を講ずることが期待される。

薬局方規格や試験方法の活用については、わが国及び欧米の企業側から、局方の国際調和を目指しながら当面は各極局方を相互に受け入れる形で活用していくべきとする考え方が出されており、本 ICH ガイドラインでも薬局方規格や試験方法の活用を謳っている。しかしその記述を価値あらしめるか否かは、薬局方の国際調和の達成の程度と EU 規制当局及び FDA がどのように対応するかに依存している。わが国 EWG は、ICH ガイドラインの中で本問題を解決することには必ずしも拘泥せず、精神を謳うにとどめ、むしろガイドラインの早期完成の方向を選択した。現在、別途、EP、USP、FDA 等に働きかけ、本問題の具体的前進の道を模索しているところである。

このように、本 ICH ガイドラインの第二章：規格及び試験方法設定に際して一般に考慮すべき事項及び概念に含まれる主要部分である、1) 製品の特性解析、2) 標準品や標準物質に関する考え方、3) プロセスコントロール、4) 薬局方規格等の活用、の項の完成に至る各節目において、わが国は、新たな概念の提出、各課題における問題点の論理的整理に関する提言、各記述に関する表記再整備案の提出等を積極的に行い、それらがことごとく Step 4 文書の基盤になるというまさに中核的役割を果たしてきた。

第三章：品質確保のための方策全体における原薬及び製剤の規格及び試験方法の位置づけについては、既

に述べたプロセス評価と工程内管理試験と合わせて相互補完的に考える方向も含めて、製造方法、製品の安定性、非臨床安全性試験や臨床試験、分析法と密接に関連していることから、これらの要素を考慮しながら設定して行くべきことが強調されている。これも、従来のわが国の方針を踏襲しつつ、より合理的な原薬及び製剤の規格及び試験方法の位置づけを明確にしたものである。

第四章：原薬及び製剤での規格及び試験方法の項目については、どのような製品にも一般的に盛り込まれであろう主要項目を例示し、必要な解説をすることとなった。内容的にこの章は、もともとわが国で体系化されていたものを土台として原案作成されたもので、わが国としては従来通りのアプローチでやればよいとの国際的認知を受けたようなものであると考えられる。

第五章：用語集は上記に述べたテキスト本体の内容を改めて用語として定義しておくという性格のものである。したがって、そこに盛り込まれた概念や記述の多く、とりわけ新規なものは、わが国発のものであり、それぞれ納得のいくものとなっている。

第六章：付録は、理化学試験法の例示、および不純物に関する解説からなっているが、これらも基本的にはわが国が原案を作成したものであり、そのもとは、薬審243号改訂版その他、わが国では周知の考え方、具体的内容に由来している。したがってこれらもわが国版がそのまま国際的認知を受けたものと考えてもよいと思われる。

以上のように、生物薬品の規格に関する ICH ガイドラインは、新たな概念の創出、全体を貫く科学的論理の構築、各パートでの論理構築や具体的内容の記述にわたって、いずれもわが国が中核的役割を果たすことで完成した。これは、バイオテクノロジー応用医薬品の登場以来、わが国が官民ともに、一貫して体系的、継続的にその品質確保のあり方や評価技術のあり方を追求し、かつその先端化を図ってきた研究活動の賜物であると考えられる。本 ICH ガイドラインの作成をとおして、わが国が持つ発想、論理性、科学的合理性、豊富な科学的データや経験の蓄積などが国際社会の中で不可欠でかつ貴重であることを欧米に改めて強く認識させ、印象づけ、その存在感が一段と大きくなった

ものと思われる。ガイドラインの完成それ自体、大きな国際貢献であるが、それをとおして得た信頼や評価を基盤にして今後の活動に適切に活用することができれば、わが国の国際社会に対する一層の貢献につながるものと考えられる。いろいろな意味で今回の研究活動の達成感はきわめて高い。

ICH ガイドラインの完成は、3 極の合意に基づく国際調和文書の完成であることを意味する。したがって、もちろん、わが国だけではなく、他のパーティもそれぞれに自らが最も貢献し、かつ自極で受入れられる文書が完成したという達成感、満足感を持っていると思われる。3 極による国際調和文書の作成作業の、少なくとも EWG にとっての作業の真髄は、おそらくいずれもが高い達成感を持てることにあると思われる。

新たな優良生物薬品の開発と医療現場への速やかな供給のために、本ガイドラインが十分に活用されることを期待したい。

E. 結論

バイオテクノロジー応用医薬品の承認規制の技術的課題面での国際的ハーモナイゼーションを推進するための本年度の国際共同研究は、Specifications の Step 2 ガイドラインについて、広く関係各方面からの意見を集約し Step 4 文書としてまとめた。このガイドラインは各極の従来のガイドラインにない多くのコンセプトや試験・評価に関する斬新なアプローチが盛り込まれているが、それにはわが国での研究活動成果が非常に大きく貢献した。

F. 参考文献

- 1) HAYAKAWA, T. : Global Perspective on Specifications for Biotechnology Products-Perspective from Japan : Development of Specifications for Biotechnology Products, Dev. Biol. Stand. , 91, 15-23 (1997)
- 2) HAYAKAWA, T. : Quality of Biotechnology Products : Viral Validation, Proceedings of The Third International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Yokohama, 1995, pp. 164 - 174, Ed. P. F. D' Arcy and D. W. G. Harron, Greystone Books Ltd. , Northern Ireland

(1996).

- 3) HAYAKAWA, T. : Issues Related to Harmonization of Testing Requirements for Viral Safety, Dev. Biol. Stand. , 88, 15-18 (1996) : Proceedings for International Scientific Conference on Viral Safety and Evaluation of Viral Clearance from Biopharmaceutical Products, Bethesda 1995.

- 4) HAYAKAWA, T. : Future Development of Harmonized Guidelines, Dev. Biol. Stand. , 88, 331-332 (1996) : Proceedings for International Scientific Conference on Viral Safety and Evaluation of Viral Clearance from Biopharmaceutical Products, Bethesda 1995.

- 5) 早川堯夫 : バイオ医薬品－ヒトとクサリの新たな関係－バイオ医薬品の品質確保について、薬局、48、105-112 (1997)

- 6) 早川堯夫、山口照英、新見伸吾、内田恵理子、押沢 正 : バイオテクノロジー応用医薬品 : 特性、品質評価のための解析法 (その2) - 糖鎖部分の構造解析法について -、医薬品研究、20(4)、735-759 (1989)

- 7) HAYAKAWA, T. : "The Japanese Perspective Regarding Regulatory Concerns for Biotechnology Drugs and Their Scientific Basis", In Scientific and Regulatory Aspects of Drug Biotechnology (ed. by Y. -Y. Chiu and J. L. Gueriguian), pp. 468-498, Marcel Dekker Inc. , New York (1990)

G. 研究発表

1. 誌上発表

- 1) HAYAKAWA, T. , "Overview of the international endeavor toward harmonization of technical requirements for the control of new medicines from biotechnology", Animal Cell Technology : Basic & Applied Aspects (eds. Ryuzo SASAKI, Koji IKURA, Masaya NAGAO, and Seiji MASUDA), Kluwer Academic Publisher b. v. , The Netherlands, (in press)

- 2) HAYAKAWA, T. , "New Medicines from Biotechnology : Overview : International Endeavor Toward Harmonization of Technical Requirements in Biotechnology.", The 4th International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for

Human Use, Brussels 1997, ed, P. F. D' Arcy and A. W. G. Harron, Greystone Books Ltd., Northern Ireland, pp153-155 (1998)

3) 早川堯夫、内田恵理子：局方を介した生物薬品の品質確保の国際調和に関する基礎的研究—マイコプラズマ否定試験法について—、医薬品研究、29、895-903 (1998)

4) 早川堯夫：バイオテクノロジー—医薬品分野における ICH の進展、ファルマシア、34、992-994 (1998)

2. 口頭発表

1) HAYAKAWA, T., "Overview of the international en-

deavor toward harmonization of technical requirements for the control of new medicines from biotechnology", The Joint International Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology and European Society for Animal Cell Technology (JAACT/ESACT '98), Animal Cell Technology, Challenges for the 21st Century, Kyoto (1998. 7).

2) 早川堯夫：バイオテクノロジー—応用医薬品に関する ICH ガイドライン、PDA Symposium on Virus and Prion Clearance from Biopharmaceutical Products, 東京 (1998. 10)

1) 薬局方の国際調和に関する研究

2) 原薬 GMP の国際調和に関する研究

研究協力者：武田 寧（財日本公定書協会専務理事）

要旨

1) 薬局方の国際調和に関する研究

日米欧3薬局方の調和は、医薬品添加剤各条、一般試験法およびバイオテクノロジー応用医薬品関連試験法について、薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）によって、1990年以来進められている。この間、ICH の品質分野の専門家会議から、新医薬品の品質規格の国際調和に必須な製剤試験法を中心とした12の試験法の調和要請もあり、薬局方の国際調和への期待は高まっている。

一方、薬局方の国際調和の成果については、薬局方利用者の高い評価を得ているとはいえず、より効果的な調和方策を検討する必要がある、これまでの経験を踏まえた調和手順の見直しも進められている。PDG を構成する3薬局方がそれぞれの立場の違いを理解し尊重しつつ、実効のある薬局方の国際調和を推進しうる協調体制を確立することが望まれる。また、国内的には PDG での合意事項を円滑に実施できるよう体制や機能の整備充実が強く求められる。

2) 原薬 GMP の国際調和に関する研究

ICH の品質分野における新規の調和課題である原薬 GMP ガイドラインに関し、国際調和の検討経過および調和上の主な問題点を整理し、このガイドラインを我が国において適用する場合の運用上の問題点について考察した。

我が国の医薬品承認制度および承認後の監視制度とその運用には欧米との間に様々な相違がある。GMP も例外ではなく、ICH ガイドラインの策定および調和ガイドラインの施行には、地域による背景の相違を十分考慮に入れる必要がある。

キーワード：1) 薬局方国際調和、PDG、薬局方検討会議、医薬品添加剤、一般試験法；
2) ICH、国際調和、原薬 GMP ガイドライン、API

1) 薬局方の国際調和に関する研究

A. 研究目的

日米欧3薬局方の自主的な活動として開始された薬局方の国際調和は、3薬局方間の合議により医薬品添加剤各条および一般試験法（理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法およびバイオ医薬品関連試験法）について進められている。調和開始から9年になるが、その間継続的な調和への努力は積み重ねられてはいるものの、必ずしも十分な成果が挙げられているとの評価は得られていない。

これまでの調和作業の経過を基に、薬局方国際調和

の問題点と今後の課題を考察することにより、薬局方国際調和の推進に資することを目的として、本研究を行った。

B. 研究結果

1. 薬局方国際調和の概要

薬局方の国際調和は、日本薬局方（JP）、欧州薬局方（Ph. Eur）、およびアメリカ薬局方（USP）の間で進められている。各薬局方の代表者が薬局方調和会議（PDG、Pharmacopoeial Discussion Group）を組織し、年2回会合して、薬局方国際調和の方針、手順、調和項目の選

定など薬局方の国際調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和の進捗状況を確認し、薬局方の国際調和の効率的な推進を図っている。調和項目別の薬局方の国際調和の実務は、専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により進められている。

薬局方の国際調和は、既収載項目の調和 (Retrospective harmonization) と未収載項目の調和 (Prospective harmonization) の両面にわたって進められている。前者は、医薬品添加物各条および一般試験法の調和であり、後者は、バイオ医薬品関連試験法の調和である。バイオ医薬品各条についても、Prospective harmonization をしようとの動きもあったが、現在は棚上げ状態にある。

調和案の作成、公開、コメント提出、最終合意などの手順について、1993年に申し合わせをしたが、その後問題点が浮上し、PDG において協議が重ねられているが、未だ最終的な合意に至らない部分が残されている。

1996年には、ICH 品質分野専門家会議から、規格及び試験方法に関する ICH ガイドラインの日米欧三極合意に必須な12の一般試験法の調和が要請された。PDG は、これを受けて、薬局方の試験法に記載の試験装置および標準的な試験操作法の調和に努めることとしたが、要請のあった12の試験法のうちの6つの試験法(溶出試験法、崩壊試験法、含量均一性試験法、重量偏差試験法、微生物限度試験法、保存効力試験法)の判定基準については、3薬局方のみでは対処しがたい面があるため、ICH 専門家会議と協力して調和を図ることを提案した。ICH 品質分野専門家会議は、これらの試験法の判定基準の3極調和を図るためにタスクフォースを組織している。

2. 薬局方国際調和の手順

薬局方国際調和の手順は1993年に合意されており、その後の改定を経た1999年3月現在における調和の手順は次のとおりである。手順の細部については未だに合意されていない点も残されている。

薬局方の調和は、調和項目毎に調和の取りまとめ役を務める薬局方を指定して進めることとしており、こ

の担当薬局方を“Coordinating Pharmacopoeia” (CP) と呼ぶこととしている。また、当初は既収載項目の調和と未収載項目の調和について異なる手順を設定していたが、その後、両者を区別することなく同一手順で調和を図ることになった。

① Stage 1, Identification

PDG が薬局方国際調和の項目を選定し、CP を指定する。

② Stage 2, Investigation

CP は、3薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第1次案に相当する Proposal Draft (Stage 3 draft) を作成し、設定根拠などの解説を付して、他の2薬局方に送付する。

③ Stage 3, Proposal

各薬局方は、CP から送付された Stage 3 Draft とその解説を、CP の提案に手を加えることなく、それぞれの薬局方の機関誌 (EP: Pharmeuropa, JP: 日本薬局方フォーラム (JPF)、USP: Pharmacopeial Forum; 以下、「フォーラム」という) の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める (コメント期間: 4~6ヶ月)。

各薬局方は、薬局方利用者のコメントを検討し、コメント期間終了後2ヶ月以内に、集約したコメントを CP に送付する。

CP は、各薬局方のコメントを検討し、第2次案に相当する Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft) を作成し、解説を付して、他の2薬局方に送付する。

④ Stage 4, Official Inquiry

各薬局方は、CP から送付された Stage 4 Draft とその解説を「フォーラム」直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める (コメント期間: 4~6ヶ月)。Stage 4 Draft の掲載に当たっては、利用者の便宜を図るため、その薬局方の表記スタイルに編集して掲載することができる。

各薬局方は薬局方利用者のコメントを検討し、コメント期間終了後2ヶ月以内に、集約したコメントを CP に送付する。

CP は、各薬局方のコメントを検討し、国際調和案に相当する Draft Harmonized Document (Stage 5 A Draft) を作成し、解説を付して、他の2薬局方に送付する。

⑤ Stage 5, Consensus

Stage 5 は A. Provisional Consensus と B. Final Consensus に分かれている。

Stage 5 A, Provisional Consensus

各薬局方は CP から送付された Stage 5 A Draft の受け入れ可否を 4 ヶ月以内に CP に報告する。この段階で 3 極合意に至らない場合、CP は、改定調和案 (Stage 5 A /2 Draft) を作成し、解説を付して、各薬局方に送付する。各薬局方は、その受け入れの可否を 4 ヶ月以内に CP に報告する。この改定作業を 3 薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

Stage 5 B, Final Consensus

合意の成立を受けて、CP は合意文書に相当する Consensus Document (Stage 5 B document) と合意署名書を各薬局方に送付する。調和合意署名により PDG の作業は終結する。

⑥ Stage 6, Adoption

各薬局方は、それぞれの所定の手順により、合意文書の内容を直近の改正または追補に取り込む作業を進める。

⑦ Stage 7, Implementation

日米欧 3 薬局方の全てに PDG 合意内容が反映されている段階である。

⑧ 調和後の改定手順

ひとたび 3 薬局方で調和に合意した事項については、各薬局方は単独で改正するべきではなく、改正が必要となった場合の手順を定めることが検討されている。

改定提案を認めうるケースとして、次のような場合が挙げられている：

- 1) 公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- 2) 現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- 3) 試薬の入手が不可能な場合
- 4) 新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- 5) より良い試験方法に変更する場合

調和後の改定は、PDG の合意と CP の指名により、調和手順の Stage 2 (Stage 3 Document の作成) から開始することがほぼ合意されている。

⑨ 薬局方の国際調和手順の問題点

3 薬局方間には、国際調和と地域薬局方の改正の分別意識に相違があり、一部に薬局方国際調和合意文書と地域薬局方改正案との混同があるが、この区別を明確にすることが必要である。

日本薬局方は、国際調和合意文書は 3 薬局方に共通する文書として、特定薬局方に固有な試験法や標準品の記載は避けるべきであるとの主張を続けているが、理解が得られていない。

これまでに調和合意署名に至ったものはない。署名の手順と拘束力が明確にされていないこともその理由の一つであると考えられるので、早急に薬局方間で調整し、合意する必要がある。例えば、合意に際して薬局方改正時期を指定したいとする考え方があがるが、日本薬局方としては受け入れの難しい考え方である。

3. 薬局方の国際調和の最近の動き

① 医薬品添加剤各条

PDG は、薬局方の国際調和の最初の課題として、医薬品製剤の国際流通の障害となる医薬品添加剤規格の地域間での相違を解消することを採り上げ、1990 年以来、国際的に汎用されている医薬品添加剤について調和作業を進めている。約 40 品目の医薬品添加剤各条について調和が進められており、合意目前の Stage 5 で停滞しているものが約半数を占めている。

これまでの添加剤各条の国際調和は、医薬品各条の全ての項目を 3 薬局方共通にすることを前提に進められてきたが、各薬局方が固有の方針に拘泥し、歩み寄りが見られないことが大きな原因となっている。これを克服するには、医薬品各条中の各薬局方が合意する項目を抽出し、その試験方法と規格値を明示的に調和することが現実的な方策と考えられる。

なお、最近調和品目に加えられたものは、Ethyl p-hydroxybenzoate (CP : EP, Stage 2)、Propyl p-hydroxybenzoate (CP : EP, Stage 2)、Butyl p-hydroxybenzoate (CP : EP, Stage 2) および Glycerol (CP : USP, Stage 2) である。調和の項目をさらに増やす提案もあるが、多数の品目を同時並行的に進めるよりも、限られた品目について作業を進め、調和完了に同期して新たな品目を選定の方が効率的な方策と考えられる。

② 一般試験法

ICH Q6A ガイドライン関連の試験法の調和が急務であり、1998年10月には、EP の主催により欧州で公開会議が開催されて、広く意見が交換された。1999年10月に予定されている ICH 専門家会議に調和の見通しを報告することとされている。試験装置や試験法の調和は、科学的な事項が中心であり、合意の方向で進められている。判定基準については、ICH のタスクフォースが既承認医薬品への影響も考慮しつつ、調和案を策定することとされている。

なお、一般試験法の記載を薬事規制上の必要要件に絞る日本薬局方の方針と、関連情報を広く包含する他薬局方の方針との相違が、調和実務上の問題点となっている。

C. 考察

1. 薬局方国際調和の問題点

PDG による薬局方の国際調和は進んではいるが、薬局方利用者から十分な評価が得られるまでの成果が上がっていない。その原因として、次のような点が考えられる。

① 薬局方母体と薬事規制当局との関係が3薬局方で相互に異なること

薬事規制当局と一体の日本薬局方、薬事規制当局との関係は日本と同様ではあるが、規制当局とは組織的に別の国際薬局方である EP、薬事規制当局から独立した民間団体が編纂する USP といったように、3薬局方がそれぞれの立場を異にしていること、ならびに薬局方間にこうした立場の相違があることへの認識が十分でないことから、薬局方の国際調和への考え方や対処方法に差異が生じ、円滑な調和への障害となっている。

薬事規制における薬局方の役割は、3極ではほぼ共通してはいるが、薬局方改正への規制当局の関与は大きく異なっている。日本および欧州においては、薬局方は、規制当局との協調の下に改正されるため、ICH での合意事項などの規制当局の方針が薬局方に反映されるのに問題はないが、米国においては、薬局方が民間法人により規制当局から全く独立して改正される仕組みであるため、規制当局の方針がそのとおりに薬局方に反映される保証はない。

② 薬局方の国際調和の考え方に薬局方間で差がある

こと

各薬局方の薬局方国際調和に対する考え方には、薬事規制との関係の相違を反映した差があるのみならず、薬局方国際調和と地域薬局方改正との関係の認識、例えば、薬局方国際調和と地域薬局方改正を同一視するか、独立したものとするかにも差があり、これらが調和の歩調の乱れにつながっている。

さらに、PDG での合意事項を地域薬局方に取り込んだ後には、3薬局方の合意なしに独自に改定しないことが、薬局方国際調和の維持に必須であるが、この点の理解にも差があるのが現状である。

③ 日本薬局方の薬局方国際調和への対応体制が十分とはいえないこと

欧米薬局方の事務局に比べて、日本薬局方の事務局の規模は顕著に小さく、日本薬局方改正に関する事務を優先せざるを得ないため、薬局方の国際調和への対応に円滑を欠くとの指摘を欧米薬局方から受ける場合もある。

薬局方の国際調和の推進のためには、欧米薬局方に歩調をそろえて調和に参画し得る体制の整備充実が不可欠である。

2. 今後の課題

薬局方国際調和が必ずしも満足すべき成果を上げていないとはいえない現状を克服し、円滑な調和を促進し、薬局方利用者の評価が得られる結果を産み出すには、これまでの経験を踏まえて、薬局方国際調和の効率化を図る方策を講ずる必要がある。

① ICH との協調の促進・強化

薬局方の一部には薬局方の独立性を尊重し、規制当局との協調に難色を示す場合がある。薬局方の薬事規制における位置づけを考えるならば、薬事規制と軌を一にした薬局方国際調和であるべきであり、これには ICH 品質分野専門家会議との協調が欠かせない。ICH との協調を強化・促進し、薬事規制との整合のとれた調和を推進することが必要である。

② 薬局方国際調和方針の見直し

現在の薬局方国際調和の方針は、許容幅の広い “The goal is harmony, not unison” であるが、薬局方利用者の求めるものは、3極が同一（共通）化する Unification

であり、“essentially harmonized” といった、一部であるにせよ相違点を残した調和では薬事規制上の実効を伴った国際調和とはならない。ICH による薬事規制の共通化に歩調を合わせた、薬局方試験法、規格の共通化 (Unification) へと薬局方国際調和の方針を変更することを検討すべきであろう。

また、従来は、試験法や規格全体の「丸ごと調和」を目指してきたが、各薬局方に固有の方針もあり、丸ごとの同一化には種々の問題が生ずることが考えられる。薬局方国際調和の方針を unification へと変更する場合には、薬局方の国際調和は、3 薬局方に共通する要件 (Common pharmacopoeial requirement) に限定し、各薬局方に固有の方針を反映した項目は Local requirement として、地域薬局方に生かす余地を残すことも考えられる。薬局方利用者の求めに応える調和成果を上げるには、どのような調和方針で臨むべきであるかを再検討することが必要である。

③ 日本薬局方の薬局方国際調和に対応する体制の整備

薬局方の国際調和に対応する国内体制の現状は極めて脆弱であり、薬局方の国際調和における日本の存在感が薄れるのみならず、薬局方の国際調和の障害であるとの評価をも招きかねないものである。薬局方の国際調和に日本薬局方が貢献していくためには、薬局方の国際調和に十分対処できるように国内の体制を整備・強化することが不可欠である。特に、日本薬局方事務局を国際調和に対応できる体制に強化することが望まれる。

D. 結論

薬局方の国際調和は、薬局方利用者のニーズに応え、薬事規制の国際調和に資するものでなければならない。しかし、ICH Q6A ガイドラインへの対応にも見られるように、これまでの PDG の活動は必ずしもこの線に沿ったものとの評価は得られていない。PDG は、このような現実を真摯に受け止め、各薬局方が他の薬局方の立場や背景を相互に理解し尊重しつつ、これまでの薬局方の国際調和を再点検し、有意義な成果を効率的に挙げるための方策を検討する必要がある。

また、日本薬局方が薬局方の国際調和に主体的に係

わり、その存在を示して行くためには、関係専門家の理解と協力を得ることのみならず、時機を失することなく欧米に対応できるように薬局方事務局の体制を充実・強化することが必須である。

2) 原薬 GMP の国際調和に関する研究

研究協力者	武田 寧 (財)日本公定書協会 専務理事
協力研究者	廣野善昭 山口県健康福祉部
協力研究者	笹島 仁 富山県厚生部
協力研究者	松田岳彦 大阪府保健衛生部
協力研究者	黒川征史 日本製薬団体連合会 GMP 委員会
協力研究者	堀 光彦 日本製薬団体連合会 GMP 委員会
協力研究者	松本直樹 日本医薬品原薬工業会 GMP 委員会

A. 研究目的

GMP の国際調和は、ICH の品質分野の調和課題の候補として ICH 設立当初から提案されてきたものであるが、1998年2月に原薬 GMP が調和の課題として正式に採択され、Q7 のコード番号の下に専門家会議が開催され、調和への努力が精力的に積み重ねられている。

しかしながら、GMP は、承認時のみならず承認後の監視にも係わるとともに、新医薬品のみならず既承認医薬品にも係わるものでもあるため、承認時のみに係わる他の ICH トピックにはない種々の問題点があり、3 極の調和合意は必ずしも容易とはいえない。

本研究は、これまでの経過を整理し、今後の課題を考察することにより、原薬 GMP の国際調和の推進に資することを目的とする。

B. 研究結果

1. ICH Q7 専門家会議における検討経過

1997年9月、PICにより作成された Active Pharmaceutical Ingredient (API) GMP Guide 案が公表され、我が国の規制当局および製薬業界に対して意見を求めてきたため、1998年1月、日本の業界としての意見を提出した。

その後、PICのAPI GMP Guide案の取扱いについて、PICとEU規制当局とで話し合いが持たれ、その話し合いの中でAPI GMPはICHの場で検討するのが最も適切ではないのかとの見解が出され、ICHの場での国際的な話し合いへと進展することになった。

このような状況に対応して、我が国においても、API GMPの国際調和に向けての対応策の検討が始められた。

1-1. バージニアでのICH-Q7準備会議

1998年2月、米国バージニアにおいてICH-Q7準備会議が開催され、日米欧三極の行政当局と製薬団体の代表が出席して、ICHの原薬GMPガイドライン作成のための基本的検討事項およびスケジュールなどについて話し合いが行われた。当時、FDAもAPI GMPのガイドライン案を検討しており、最終案の取りまとめに入っていた時期であった。したがって、ICHの原薬GMPガイドラインの叩き台の候補として、上述のPIC案の他に、FDA案も挙げられたが、PIC案を叩き台としたとの意見の方がやや強いといった状況であった。

日本の業界としても、すでに公表されていたPIC案について検討を進め、ICH専門家会議に備えて、PIC案とJ-GMPとの相違点について比較検討して、PIC案に対する提案事項及び確認事項をまとめるとともに、FDA、PhRMA、CEPICのAPI GMP関連資料とも比較検討する作業を進めていた。

1-2. パリでの第1回ICH-Q7専門家会議

1998年4月にパリでPIC会議が開催された際に、引き続き第1回目のICH-Q7専門家会議が開催された。この会議において、原薬GMPガイドライン作成のプロセスの説明がなされるとともに、ICH-Q7専門家会議における主要な検討項目が示された。

ICH-Q7専門家会議の主要検討項目：

- ① Introduction
- ② Scope of the Guidelines (適用について)
- ③ Format of the Guidelines (構成について)
- ④ Existing documents to be considered (参考とする資

料について)

⑤ Agreed definitions (定義について)

検討に先立って、ICH-Q7専門家会議の叩き台としてPIC案とFDA案のどちらを採用するかについて改めて議論が行われ、各国の意見が述べられたが、最終的にPIC案を叩き台にすることで合意された。FDAも含めて多くの国々と関係機関が作成に関与してきたことから、PIC案を支持する意見が多数を占めたためである。

会議では、PIC案に対して寄せられた10カ国の138の関係機関と製薬企業からの約2,600のコメントを基に、日米欧三極の行政当局と製薬企業側から種々の意見が出された。中でも、GMPの適用範囲とStarting Material(出発物質)の定義については、特に時間をかけて議論が行われたが、結論が出るまでには至らなかった。

会議の途中、ラポーターから、このICHの原薬GMPガイドラインの取扱い方とその位置付けに関する三極の行政当局と製薬企業側の認識について質問があり、行政当局は揃って法令ではないとの見解を示した。一方、製薬企業側からは実質的に法令と同等の位置付けのものを見做しているとの意見が大勢を占めた。このように、ICHの原薬GMPガイドラインに対する官民の認識に違いがあることが明らかにされた。

会議では、ガイドライン作成に使用する資料の検討を行い、日米欧のGMPを比較検討するためのAPI GMP関係資料として以下の資料が配布された。

- ① Draft Internationally Harmonised Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Good Manufacturing Practice (API Guide), April 28, 1998 (PIC/s)
- ② Draft Guidance for Industry Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients, February 1998 (FDA)
- ③ PhRMA Guidelines for the Production, Packing, Repackaging, or Holding of Drug Substances, Part 1 and Part 2, Pharmaceutical Technology, January 1996 (PhRMA)
- ④ Good Manufacturing Practices for Active Ingredient Manufacturers, August 1996 (CEPIC)
- ⑤ Annex 1, Good manufacturing practices for pharmaceutical products 18. Good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients (bulk drug substances) (WHO)

上記の資料の中に日本の GMP 関係資料が含まれていないが、これは、日本の場合には、原薬と製剤を統合した GMP 規則（ソフト）となっており、原薬 GMP の特性を直ちに読み取れない形となっているために、比較検討の対象から外されたものである。

我が国においては、平成 2 年に原薬 GMP (局長通知) が施行され、平成 6 年 3 月 31 日までは独立した形で存在していたが、平成 6 年 4 月 1 日付けで GMP 規則が改正されて、原薬 GMP と製剤 GMP が統合されて、医薬品 GMP に一本化された経緯がある。

日本におけるこの原薬 GMP と製剤 GMP との統合は、現時点では国際的な流れに逆行したように感じられるが、その善し悪しは今後の国際動向を見て判断されることになるであろう。

この会議における各国の意見をラポーターが整理して、原薬 GMP ガイドラインのドラフト # 1 を作成し、次回の ICH 専門家会議で検討することとされた。

1-3. 東京での第 2 回 ICH-Q7 専門家会議

1998 年 8 月に東京で開催された専門家会議では、パリでの会議の討議内容を折り込んでラポーターが作成した原薬 GMP ガイドラインのドラフト # 1 に基づいて議論された。

Scope にある GMP が適用される範囲については、パリでの会議における議論に基づいて提示された修正案が合意された。

ガイドラインの中で使用される用語の定義については、討議の結果、一部を残して合意に達することができた。Starting Material の定義については、各国の関心も高く、議論に多くの時間を費やしたが、用語が API Starting Material に変更されるとともに、その定義が三極の行政当局と製薬企業側がいずれもが納得できるものに改められた。

Quality control (QC) と Quality assurance (QA) に関しては、それぞれの業務と責任分担について検討したが、結論が出せなかった。また、治験薬については、ガイドラインの検討項目として残し、どのように適用させて行くかを将来的に検討することとされた。なお、動物薬の API GMP Guide としての適用は言及しないこととし、本ガイドラインがステップ 2 に達した段階で動物薬 ICH に提案することになった。

1-4. ロンドンでの第 3 回 ICH-Q7 専門家会議

1999 年 1 月にロンドンで開催された専門家会議では、東京での会議を踏まえてラポーターが作成したドラフト # 2 をベースにして検討が行われた。

Scope 中のバイオ医薬品および生薬の取扱いに関する記載については、発酵や生物学的プロセスを API の定義に加えることの難しさや適用範囲に生薬を含めることの問題点などが議論されたが、これらについて記載することの困難さから結論が出ず、再度検討すべき項目として残された。

QC と QA については、日本側から分離すべきであるとの提案を再度行い、議論が行われたが、最終的には、QC と QA の業務と責任を明確に区分することが困難なため、Quality Unit として一本化したいとのラポーターの見解を了承した。

注射剤用 API に使用する水の項に記載されたバイオバーデンの用語について、USP にも記載がないことを指摘した結果、この用語を使わない表現に改めることで合意された。

製造および試験の委受託について、本ガイドラインでは委受託が認められることとされているが、日本の GMP 規則では認められていないことを説明し、日本の実情に対する理解を求めた。

パリ、東京、ロンドンで 3 回にわたり専門家会議が開催されたが、作業の進捗状況は、検討すべき全内容の約 40% 程度の審議が終ったところであるため、ラポーターから作業が当初予定したスケジュールから遅れており、作業の進捗状況を Steering Committee に報告した場合に中止の指示が出されることも考えられるとの指摘がなされた。これに対して、各国とも本ガイドラインの調和作業が継続されることを強く要望し、合意に向けて努力することを表明した。

これまでの 3 回の専門家会議を通じて全般的に言えることは、米国と欧州との間で意見が乖離する場面が多々見られたが、日本は、一部を除いて、どちらにも対応できる余地があるため、結果的に中間的な立場をとることが多かった。

いずれにしても、三極がそれぞれスタンスを変えないと、本ガイドラインが合意に達するのは困難と思わ

れる。本ガイドラインがステップ2に進めるかどうかは、3月のブリュッセルでの専門家会議で、三極の行政当局と製薬企業側がどこまで歩み寄れるか、どこまで妥協できるかにかかっていると見えよう。

2. 本ガイドラインが調和に達する上での主な問題点
専門家会議での議論において問題となった事項を次に列挙する。

① API Starting Material の定義やバリデーションの報告書の作成時期などの論議の際に、日本と欧米の許認可制度の違いを認識せざるを得ない場面があった。ガイドラインには、両者を満足させる内容が記載されたが、明確さを欠くことになった。

② 上記とも関連して、日本では、本ガイドラインに従って API Starting Material を判断しても、最終的には、承認申請書の製造方法欄に記載される物質が API Starting Material となる。両者が一致しない場合に、メーカーが対応するには時間が不足することが考えられるので、何らかの仕組みが必要と考えられる。

また、CTD の API の定義は、本ガイドラインにおける定義と整合性を保ったものとする必要がある。

③ ドラフト#1にあった Quality Assurance Unit と Quality Control Unit の分離の提案は、東京での会議で、Quality Unit 一つにすることになり、ロンドンでの会議における日本側の復活提案も受け入れられなかった。QC と QA を組織的に分けると、欧州の小さな会社に対応できないとするラポーターの判断によるものであるが、組織論ではなく、責任論の話であるので、やはり分離するのが望ましいと考えられる。

④ バイオバーデンという用語は内容が明確でないので、この用語の使用はやめ、その代わりに total microbial counts と objectionable organisms と記載することとされた。

⑤ 日本では、試験の委受託が認められていない。また、製造の委受託についても、まだ議論が尽くされていない。

⑥ プロセス水は飲料水とするとの提案に対して、最終工程でなければ飲料水でなくともよいとの修正案を提出し、了承された。

⑦ その他の問題点

1) 局方品である原薬が本ガイドラインに対応し得ない事態となる可能性も考えられるため、十分な調査に基づいた慎重な対応が必要と考えられる。

2) 専門家会議にオブザーバーとして参加しているジェネリック業界の代表が議論に加わることにより、新薬だけでなく、ジェネリック薬にも対応する内容になり、規定の明確さが損なわれる傾向がある。

C. 考察

日本と欧米の間には、例えば、日本にだけ承認不要品目が存在し、具体的な製造方法が規定されていなくても製造できる品目があることや、承認品目であっても、欧米の Drug master file などの記載に比べて簡単に記載されていることといったような薬事制度上の差異がある。

こうしたことを考慮すると、日本国内での運用の際には、出発原料、適用範囲や委受託製造などの点が問題となると考えられる。現在の段階で、本ガイドラインを日本に適用する場合の主な問題点は次のとおりである。

1. 現行制度の下では、承認不要品目は「製造方法」が確定していないため、「出発原料」が確定できない。このため、どの製造工程から本ガイドラインが適用されることになるのか、具体的な「適用範囲」が確定できず、不明確である。

2. 日本国内では制度上認められていない「委受託試験」などについての記述がある。

3. 許可要件に際しての基準として運用するのか、参考基準として運用するのか、本ガイドラインの国内での位置づけが不明確である。

4. 日米欧三極間での運用の整合性を考えた場合、日米欧3薬局方間での規格や試験方法の国際調和が必要である。

D. 結論

「最終製剤の製造段階では担保できない品質を原薬の品質保証に求める必要がある」との観点から現時点での ICH の原薬 GMP ガイドライン案を評価した場合、その内容は概ね妥当なものと考えられる。しかしなが

ら、このガイドラインを我が国における現行の承認許可制度の下で適用することは、考察の項で述べたように、運用上に問題を生じるおそれもある。したがって、ICH における CTD の調和や薬局方の調和の進捗状況を

にらみつつ、監視指導部門と審査管理部門とでよく協議し、現行の薬事制度の見直しを含む対応策を早急に検討する必要がある。

Ⅲ. 分担研究報告 (安全性部門)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 動物実験等による薬物代謝及び安全性評価等のための 国際共同研究（総括報告）

分担研究者：黒川 雄二（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長）
研究協力者：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部長）
祖父尼俊雄（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長）
広瀬 雅雄（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長）
藤森観之助（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター代謝生化学部長）
三森 国敏（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部室長）

要旨

医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究事業の一環として医薬品の安全性の観点から、新しい3年計画の初年度として、本年度は下記の課題の研究を遂行するため、国内において班会議を開催し、かつ海外における専門家会議等に参加した。

S1B 癌原性試験の適用とその評価法の確立（三森研究協力者）

S2B *In vitro* 染色体異常試験の代替としての *in vitro* 小核試験の評価（祖父尼研究協力者）

S4B 反復投与毒性試験の適用とその評価法の確立（広瀬研究協力者）

M3 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（大野研究協力者）

S7 一般薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進（藤森研究協力者）

本総括報告書では、各課題の進捗状況と総括的な問題点を、今年度開催された各種会議における議論と関連づけて述べた。具体的な研究内容については、各々の報告書を参照されたい。

キーワード：ICH、医薬品規制ハーモナイゼーション、安全性評価

A. 研究目的

新医薬品承認申請資料の国際的ハーモナイゼーション推進のための話し合いが1991年から進められている。その目的は、日・米・EU三極間の医薬品規制に係る障害を慎重かつ十分な科学的な裏付けのもとに取り除くための国際共同研究を実施するとともに、新医薬品の研究開発の促進と優れた新医薬品の患者への迅速な提供を図ることである。

本研究班は、医薬品の安全性の観点から各種毒性試験の方法及びガイドラインをハーモナイズするために必要な研究を行うことを目的として平成4年度より開始されたものである。なお平成8年度より新たに、一

般薬理及び薬物動態試験のハーモナイゼーション推進に関する研究班が組織された。これは日本には独自の当該ガイドラインが存在するが、米国、EUにはガイドラインが存在せず、三極間にギャップがあることが認識されたためである。

B. 研究方法

ICH および同運営委員会 SC ならびに専門家委員会 EWG において提起された問題を中心に、国内外の関連行政機関あるいは学会等と緊密な連絡を保ちつつ、医薬品を対象とする各種毒性試験法あるいはそのガイドラインの国際的ハーモナイゼーションを実施するにあ

たり、具体的な障害となる問題の解決に必要な調査・研究を行い、研究成果の ICH への反映を積極的に推進するために、班員による定期的な会議の他に、EWG に参加して三極の専門家と討議・発表を行った。

C. 研究結果

本年度から新たな3年計画として、5つの研究課題を設定し、5名の研究協力者に加えて産官学からの39名の協力研究者の参画を得て活発な研究・調査・討議を行い、それらの研究結果は、後記のように各々の研究協力者の報告書として纏めた。本稿では研究の総括として、これまでの経緯及び97年6月の ICH-4 での討議を中心に、現時点における安全性部門の活動内容について記す。

先ずこれまでの安全性部門の経過を概略する。

ICH-1 (1991年11月、ブルッセル) では、急性毒性試験法に関して概略の致死量を求めること、及び用語の定義についての三極間の合意が得られた (S4)。さらに、長期反復投与試験法に関しては、げっ歯類の投与期間を6ヶ月にすることに三極間の合意が得られ、これに伴い日本のガイドラインが部分的に改訂された (S4)。1993年3月のワシントン EWG では、生殖発生毒性試験法の統一化についての三極の合意が得られ、日本のガイドラインとしても有効なものとして1994年7月に公表された (S5A)。

ICH-2 (1993年10月、オランダ) において三極間ではほぼ合意に達し、その後1994年10月の EWG で調印されたガイドラインは、①癌原性試験法の中、用量設定に関する方法 (S1B)、②遺伝毒性試験法の中のガイダンス (S2A)、③トキシコキネティクスのガイドライン (S3A)、④トキシコキネティクスの臓器分布に関するガイドライン (S3B) である。即ち、ICH-3 までに7つのガイドラインが Step 5 に達した (ただし、未だガイドラインの一部が合意に至らないものも含む)。

ICH-3 (1995年12月、横浜) では、癌原性試験法の中、必要な条件に関するガイドライン (S1A)、雄授精能の評価法に関するガイドライン (S5B) が、Step 4 に達した。

ICH-4 (1997年7月、ブリュッセル) においては、懸案の、癌原性試験法の中、いわゆる2つの動物種の

使用に関する問題 (S1B)、限界量の設定 (S1CR)、遺伝毒性試験法の標準バッテリー (S2B)、バイオ医薬品の安全性試験 (S6)、毒性試験と臨床試験のタイミング (M3) に関する5つのガイドラインが、Step 4 に達した。しかし、非げっ歯類の反復投与期間に関する問題 (S4B) は、Step 2 の段階に留まった。

その後、現時点までに Step 4 の段階にあった、S1B、S1CR、S2B、S6、M3 が Step 5 に達した。なお日本では、これまでに、生殖発生毒性、トキシコキネティクス及び遺伝毒性 (S2A) に関するガイドラインが公表されており、近々がん原性、反復投与毒性、遺伝毒性 (S2B)、バイオ医薬品及び臨床試験とのタイミングについても公表の予定である。

以下、各々の研究協力者の報告書の要約を記す。

S1B 癌原性試験の適用とその評価法の確立(三森研究協力者)

ヒト型 *c-Ha-ras* 遺伝子導入マウス (*rasH2* マウス)、片側の *p53* 遺伝子を欠損させた C57BL *p53* (+/-) マウスおよび活性型 *v-Ha-ras* 遺伝子を胎児型 ζ -globin プロモーターと SV40 と共に導入した Tg.AC マウスなどの遺伝子改変動物を用いた短期がん原性試験についての我が国および外国での最新情報をまとめると共に、国立医薬品食品衛生研究所病理部で実施された新たな *rasH2*、*p53* (+/-) マウスを用いた研究成績をまとめ、これらの有用性について検討した。その結果、*rasH2* および *p53* (+/-) マウスにおいても、必ずしもすべてのがん原性物質を検出することはできないことが示され、また、Tg.AC マウスについては TPA に対して発がん感受性が低い動物 (nonresponder) が発現し、それらには ζ -globin 遺伝子の BamH I が欠落していることが判明した。以上のことから、ICH のがん原性試験ガイドラインに明記されている一種類の短期がん原性試験の実施では、がん原性物質の検出を見逃す可能性があり、入手できる各遺伝子改変マウスのがん原性検出における短所を考慮して2種以上の短期がん原性試験の実施も被験物質により考慮すべきである。

S2B In vitro 染色体異常試験の代替としての in vitro 小核試験の評価 (祖父尼研究協力者)

染色体異常試験の代替法として、小核試験への関心が高まっているが、今回、ICH/OECD ガイドライン作成のための基礎データを提供するという目的で、9種の被験物質をもちいて、cytochalasin B 添加の必要性および6種の小核試験のプロトコルの検討を行った。すでに試験が終了し陽性結果が得られた、#9（コード化されているため化学物質名は不明）のデータからは以下のことが判明した。Cytochalasin B 添加および非添加に拘わらず、同じ被験物質処理用量での、誘発小核頻度は同程度であり、また陽性対照物質 mitomycin C に対しても、差は認められなかったことから、cytochalasin B 添加の必要性は認められなかった。処理時間および標本作製時間の比較では、3時間処理よりも24時間処理のほうがより低用量で、高頻度の小核を誘発した。標本作製時間の違いは、誘発小核頻度に大きな影響を及ぼさなかった。結果として、cytochalasin B を添加せずに、被験物質で24時間処理を行う方法がもっとも感度よく小核を検出できると考えられる。

S4 B 反復投与毒性試験の適用とその評価法の確立

非げっ歯類（主としてイヌ）での反復投与毒性試験の期間については、ICH1では12ヵ月の投与期間が必要であるのか、6ヵ月で十分であるのか意見の一致をみなかった。1996年のロンドンの会議に引き続き、コペンハーゲンにて6ヵ月以内および12ヵ月間投与後の毒性発現の差を比較するための評価会議が行われた。評価可能であった16例について検討された結果、6ヵ月以降に新たな毒性発現を示した症例が確かにあることが認識されたが、少なくとも9ヵ月間の試験期間があれば、長期毒性所見を検出する根拠があることが確認された。そこで非げっ歯類の試験期間として9ヵ月間を提唱され、ステアリングコミッティーでステップ2文書としてEU、日本、および米国の合意が得られ、広く意見の聴取が始められた。その後FDAより、場合によっては6ヵ月でもよい、あるいは12ヵ月の投与期間が適している場合もあるとする新しい案が提出された。1998年東京のICH・EWGではステップ2文書はそのまま合意し（ステップ4）、新提案を付記することが提唱された。現在MWHでICH合意に基づく、反復投与毒性試験ガイドラインの一部改正案を作成し、その内容

の検討を行っている。

M3 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（大野研究協力者）

ICHにおいて志願者に初めて医薬品候補物質を投与する前に必要な安全性試験の期間について日本では4週間、欧米では2週間の反復投与毒性試験が必要とされ合意されなかった。これは日本では男性生殖能に対する評価に2週間投与で充分との証拠が無かったことによる。三極におけるハーモナイゼーションを更に進めるために、4週間の反復投与で男性生殖器に影響を与えることの知られている物質を2週間投与した時に男性生殖器に及ぼす影響が検出できるか否かについてのバリデーションを開始した。本年度においては、本計画を製薬協傘下の企業に説明し、参加を求めた。その結果、28社の協力を得た。また、最小限の試験内容を示した統一プロトコルを作成した。また、被験物質を選考した。更に、予備試験を実施し、本試験の被験物質とその用量、投与スケジュールを確定した。

S7 一般薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進（藤森研究協力者）

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、EU-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。

D. 考察・結論

91年に開始されたICHも既にまる8年を経過し、すでに多くのガイドラインが三極で運用されている現状である。従って今後の課題は、公布されたICHガイドラインをいかに実践しより有効に運用するかにあると思われる。即ち、「ガイドライン解釈の国際的調和」であり、さらに安易にガイドラインそのままを運用しないような「脱チェックリスト的感覚」が重要であろう。これはあらゆるガイドラインについて言える、「より科学的に、効率的に、主体的に」運用する態度とも言える。このような認識から、安全性に関わる各種学会でもICHのガイドラインに関するシンポジウム等が行われてきている。就中、日本トキシコロジー学会（97年7月に日本毒科学会から改称）では、既に「毒性試験の国際化と今後の課題」、「Biotechnology-derived Productsの毒性試験の現状と将来の展望」、及び「ヒトへのFirst trialについて。ヒトScreening studyの導入に関する毒性学的論点」の3つのワークショップを開催し、ICHにおける最新情報の伝達と理解に努めた。その他

にも、日本トキシコロジー学会はその機関誌The Journal of Toxicological Sciencesの学会情報に、Topics on Regulatory Toxicologyと題するセクションを設けているが、そこにもICH関連の最新情報を提供している^{1,2,3)}。今後もStep 4に到達したガイドラインについて、主として国立医薬品食品衛生研究所のスタッフによる解説を掲載する予定である。

前述のごとく、本年度当班は研究協力者5名の他に、協力研究者延べ39名で構成した。その内訳は、産17名、官10名、学12名である。ICH研究班開始以来、それらの研究者によって雄性授精能の研究（S5B）を皮切りに、癌原性試験における2種動物の問題（S1B）、マウスリンフォーマ試験の有用性に関する研究（S2B）、非げっし類の反復投与期間の設定（S4B）について協同研究が行われており、さらに本年度からは、小核試験の評価、2週間投与試験による雄性授精能の評価に関する実験研究も開始された。このことはこれまでの三者による協同研究・調査が極めて円滑に行われ多くの成果を得たことを踏まえた結果と思われる。と同時に、産官学の安全性評価・トキシコロジー関係者のより緊密な関係を作り上げることになったのは、ICHのいわば素晴らしい副産物と言え、今後も様々な分野においてより一層の協力体制を維持できることと思われる。

参考文献

- 1) 祖父尼俊雄；Topics on Regulatory Toxicology (8) 遺伝毒性試験ガイドラインの国際的調和：ICHとOECDの動向（上）。J. Toxicol. Sci., 23；App. 19-22（1998）
- 2) 祖父尼俊雄；Topics on Regulatory Toxicology (9) 遺伝毒性試験ガイドラインの国際的調和：ICHとOECDの動向（下）。J. Toxicol. Sci., 23；App. 77-79（1998）
- 3) 三森国敏、黒川雄二；Topics on Regulatory Toxicology (10) 遺伝子改変動物を用いた短期発がん試験法の国際的動向。J. Toxicol. Sci., 23；App. 107-111（1998）

遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験についての情報収集

研究協力者：三森 国敏（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部室長）
協力研究者：林 裕造（北里大学薬学部客員教授）
野村 達次（財団法人実験動物中央研究所所長）
白居 敏仁（財団法人実験動物中央研究所主席研究員）
広瀬 雅雄（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長）
西川 秋佳（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部室長）
井上 達（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長）
梅村 隆志（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部主任研究官）
祖父尼俊雄（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長）
岡宮 英明（山之内製薬株式会社安全性研究所主管研究員）
西川 智（協和発酵工業株式会社医薬研究所主任研究員）
務台 衛（三菱化学株式会社安全性研究所主任研究員）

要旨

ヒト型 *c-Ha-ras* 遺伝子導入マウス (*rasH2* マウス)、片側の *p53* 遺伝子を欠損させた C57BL *p53* (+/-) マウスおよび活性型 *v-Ha-ras* 遺伝子を胎児型 ζ -globin プロモーターと SV40 と共に導入した Tg.AC マウスなどの遺伝子改変動物を用いた短期がん原性試験についての我が国および外国での最新情報をまとめると共に、国立医薬品食品衛生研究所病理部で実施された新たな *rasH2*、*p53* (+/-) マウスを用いた研究成績をまとめ、これらの有用性について検討した。その結果、*rasH2* および *p53* (+/-) マウスにおいても、必ずしもすべてのがん原性物質を検出することはできないことが示され、また、Tg.AC マウスについては TPA に対して発がん感受性が低い動物 (nonresponder) が発現し、それらには ζ -globin 遺伝子の BamH1 が欠落していることが判明した。以上のことから、ICH のがん原性試験ガイドラインに明記されている一種類の短期がん原性試験の実施では、がん原性物質の検出を見逃す可能性があり、入手できる各遺伝子改変マウスのがん原性検出における短所を考慮して2種以上の短期がん原性試験の実施も被験物質により考慮すべきである。

キーワード：短期がん原性試験、遺伝子改変マウス、*rasH2* マウス、*p53* ノックアウトマウス、Tg.AC マウス

緒言

1997年7月のICH4では、がん原性試験においては2種のげっ歯類を用いた試験を実施する代わりに、一種のげっ歯類のがん原性試験の実施に加えて、トランスジェニック (Tg) やノックアウト (KO) マウスなどの遺伝子改変動物を用いた短期発がん試験モデル、イニシエーション・プロモーションモデルや新生仔動物

モデルの中から一つの試験を実施し、それらの結果から、医薬品についての発がん性評価を行う新しいガイドラインが承認された。

遺伝子改変動物を用いた短期発がん性試験法として、*c-Ha-ras* 遺伝子導入 Tg マウス (*rasH2* マウス) モデルの有用性についての研究がわが国で、*p53* がん抑制遺伝子をノックアウト (KO) した *p53* (+/-) マウスを用

いた試験モデルの有用性についての研究が米国で実施されており、さらに、これらのモデルを用いた検証作業が国際生命科学研究所 (ILSI) を中心とした欧米とわが国の製薬企業体での共同研究が進行している。

本報告書では、rasH2、p53 KO および Tg.AC マウスを用いた短期がん原性試験についての外国での最新情報をまとめると共に、両動物を用いた試験研究を国立医薬品食品衛生研究所病理部で継続していることから、それらの試験成績も含めて報告する。

rasH2 マウスモデル

(1) 今までの検証成績

ヒト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウス (rasH2 マウス) の26週間短期がん原性試験については、既に評価の終了している30化合物のうち遺伝毒性がん原物質については16/17 (94%) が陽性を、非遺伝毒性がん原物質についても6/7 (86%) が陽性所見を示した¹⁻³⁾。一方、Ames 試験陽性の非がん原物質については2/3 (67%) が陰性、残りの1化合物は判定不能であった。Ames 試験陰性の非がん原物質については3/3 (100%) が陰性結果であった。これらの結果から、遺伝毒性がん原物質に対し、本モデルが高感受性であることが示唆された。また、非がん原物質は全て陰性結果であり、偽陽性のない点も注目される。なお、遺伝毒性がん原物質で唯一確定的な成績が得られなかった Cyclophosphamide に関しては、投与用量の設定が低かったことが考えられるため、後述の ILSI-HESI プログラムの一環として追加検討がなされている。非遺伝毒性がん原物質と分類されている化合物に対しても感受性を有しているという点も含め、本モデルが従来型のマウスの長期がん原性試験を代替する試験系として有用性が高いことが示唆されている。これらの成績に加えて、ILSI-HESI 主宰の国際共同研究プログラムの成果を含めると、50化合物にのぼる大きなデータベースが構築されることになり、ここ数年のうちに rasH2 モデルの特性およびがん原性代替法としての有用性が明らかになるものと推察される⁴⁾。

(3) phenolphthalein の実験成績

phenolphthalein は、研究用試薬、pH 指示薬および緩下薬として用いられており、毒性的には Ames 試験で

は陰性であるが、染色体異常と小核試験では陽性結果が得られている⁵⁾。B6C3F1 マウスを用いた2年間の発癌性試験では造血器および卵巣腫瘍^{5,6)}が、片側の p53 遺伝子を欠損させた C57BL マウスを用いた6ヶ月の発癌性試験ではリンパ腫⁷⁾が誘発されることが報告されている。国立医薬品食品衛生研究所病理部では、rasH2 マウスにおける本物質の発癌感受性を検討するため、9週齢の rasH2 マウスおよび同腹仔の野生型 CB6F1 マウスを用いて、雌雄各15、8あるいは7匹の投与群 (対照群は10匹) に phenolphthalein 3000、6000あるいは12000ppm 含有粉末飼料を6ヶ月間与えた。その結果、投与群で明らかな発生頻度の増加を示す腫瘍は認められず、phenolphthalein によるリンパ腫の誘発も認められなかった。

rasH2 マウスは、BALB/cByJ×C57BL/6J の遺伝的背景⁸⁾を持つリンパ腫嫌発系のマウスである。しかし、methylnitrosourea を本マウスに投与すると14週間でリンパ腫が高率 (63-89%) に誘発される¹⁾。一方、p53ヘテロ欠損マウス (C57BL/6) はリンパ腫が18ヶ月齢で32%に自然発生するリンパ腫好発系のマウスであり⁹⁾、B6C3F1 (C57BL/6×C3H) マウスもまたリンパ腫好発系のマウスである。phenolphthalein により、p53ヘテロ欠損マウスに誘発されたリンパ腫には野生型 p53対立遺伝子の欠損が100%認められ、B6C3F1 マウスに誘発されたリンパ腫には変異 p53蛋白の集積が認められたと報告されている⁷⁾ことから、phenolphthalein によるリンパ腫の誘発に p53遺伝子の変異ないし欠損が関与していると推察される。以上のことから、リンパ腫嫌発系マウスであり、一对の p53遺伝子を正常に持つ rasH2 マウスでは、phenolphthalein によるリンパ腫は誘発され難いものと考えられた。

p53KO マウスモデル

(1) 今までの検証成績

がん抑制遺伝子 p53の片側アレルをノックアウトした p53 (+/-) モデル⁹⁾は、米国 NIEHS を中心にがん原性代替試験法としての有用性研究がなされている。現在までに公表されている18化合物に関する試験成績では^{7,10-12)}。Ames テストは陰性であるが、染色体異常あるいは小核テストで陽性の benzene および phenolphthal-

表1 p53 (+/-) マウスによる26週間癌原性試験の成績(1)

Chemical	Dose	Route	Result	Target organ
4-Vinyl-1-cyclohexene diepoxide	50mg	Skin print	Positive	Skin
p-Cresidine	0.5%	Diet	Positive	Urinary bladder
Benzen	100mg/kg/day	Gavage	Positive	Subc. Sarcoma
Melphalan	0.3 & 1.5mg/kg/day	ip, 3/wk	Positive	Skin, Malignant Lymphoma
2,4-diaminotoluen	0.2%	Diet	Positive	Malignant Lymphoma
Dimethylnitrosamine	5 ppm	Water	Positive	Liver Hemangiosarcoma
Phenolphthalein	≤1.2%	Diet	Positive	Malignant Lymphoma
Glycidol (2,3-Epoxy-1-propanol)	?	Gavage	Negative	-

表2 p53 (+/-) マウスによる26週間癌原性試験の成績(2)

Chemical	Dose	Route	Result	Target organ
Diethylstilbestrol	1 mg/kg/day	sc, 2/wk	Negative	-
N-methyloacrylamide	50mg/kg/day	Gavage	Negative	-
Reserpine	10ppm	Diet	Negative	-
Cyclospoline A	25mg/kg/day	Gavage	Negative	-
TCDD	1.0µg/kg/day	Gavage	Negative	-
p-Anisidine*	0.45%	Diet	Negative	-
8-Hydroxyquinoline*	0.3%	Diet	Negative	-
2,6-Diaminotoluene*	0.02%	Diet	Negative	-
Resorcinol**	225mg/kg/day	Gav., 5/wk	Negative	-
Rotenone**	0.12ppm	Diet	Negative	-

ein を遺伝毒性物質の範疇に含めると、遺伝毒性を有するがん原性物質では7/8 (88%) が陽性であり、偽陰性は glycidol のみであった (表1)。一方、遺伝毒性非がん原物質の3化合物、非遺伝毒性がん原物質5化合物、および非遺伝毒性がん原物質2化合物はすべて陰性であった (表2)。これらの成績から、本モデルも rasH 2モデルと同様に遺伝毒性がん原性物質に対する感受性が高いと考えられる。しかし、典型的な遺伝毒性がん原性物質である glycidol が陰性であったことから、本モデルが従来のマウス長期試験と同様の結果を必ずしも示さないことに注意すべきであろう。本モデルも rasH 2モデルと同様に、後述の ILSI-HESI プログラムで有用性検討が実施されている。これらの18化合物の結果

を加えることにより、本モデルの特性および有用性が明らかになるものと考えられる。

(2) N-nitrosodimethylamine と phenobarbital の二段階発癌実験成績

我が国では、現在、p53遺伝子の Exon 5 の片側アレルが欠損している p53 (+/-) C57BL/6 マウスと、p53遺伝子の Exon 2 の片側アレルが欠損している p53 (+/-) CBA マウスがこの発癌試験に用いられている。しかし、同じ p53 KO マウスでも、その系統差により発癌感受性が異なる可能性が推察されており、それぞれの系統差での感受性の確認が必要となっている。米国 Taconic Farms で維持繁殖されている C57L/6 マウス由来の p53