

厚生労働科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな
有効性および安全性の評価に関する研究

平成14年度総括研究報告書

主任研究者 上 田 慶 二

平成15(2003)年3月

本報告書は平成14年度厚生労働科学研究費補助金による医薬安全総合研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性および安全性の評価に関する研究」の研究成果を収録したものである。

無断転載複製禁

目 次

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）平成14年度総括研究報告書 国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究	上田 慶二	p. 1
附1. 平成14年度班会議総会プログラム		p. 5
附2. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版		p. 7
平成14年度のICHの進展	安倍 道治	p. 9

II. 分担研究報告（非臨床安全性部門）

非臨床安全性毒性問題一般に関する研究	井上 達	p. 13
遺伝子改変マウスを用いた短期発癌性試験についての情報収集	三森 国敏	p. 18
<i>In vitro</i> 小核試験の確立と結果の評価に関する研究	林 真	p. 26
免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究	澤田 純一	p. 32
安全性薬理試験（ICH-S7B：ヒト医薬品の再分極過程に関連した頻脈性心室不整脈評価に関する非臨床試験ガイドライン）の国際的ハーモナイゼーションに関する研究	藤森観之助	p. 41
(1) インビボ電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究。 (2) インビトロ電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究。		
医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正に関する研究	長谷川隆一	p. 50

III. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

国際的審査協力のための医薬品の評価方法の確立	豊島 聰	p. 57
非臨床的薬剤応答性評価に基づく医薬品有効性評価法の検討 －1,2-Diphenylethylenediamineを用いた尿中遊離カテキン類の分離・定量法の基礎的研究－	高中 正	p. 62
医薬品等有効性評価法の生物統計学的検討	奥田晴宏	p. 66
バイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的検討	豊島 聰	p. 72

IV. 分担研究報告（臨床有効性部門）

臨床有効性評価一般	開原 成允	p. 77
心毒性（QT間隔延長）の臨床評価に関する研究	笠貫 宏	p. 85
薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子	大江 透	p. 89
E 5の拡大に関する3極間の会議について	内藤 周幸	p. 92
小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文	p. 95

V. 分担研究報告（臨床安全性部門）

医薬品の市販後安全対策における諸問題	谷川原祐介	p. 99
抗悪性腫瘍薬の治験および市販後調査で得られる情報の意義	佐々木康綱	p. 103

I. 總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 平成14年度総括研究報告書 国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び 安全性の評価に関する研究

- 主任研究者：上田 慶二（東京都多摩老人医療センター 名誉病院長）
分担研究者：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 センター長）
三森 国敏（東京農工大学農学部 教授）
林 真（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）
澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長）
藤森観之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部 顧問）
中澤 憲一（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 薬理部室長）
長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長）
豊島 聰（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 センター長）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 部長）
高仲 正（昭和大学薬学部 薬理学教室 客員教授）
開原 成允（医療情報システム開発センター 理事長）
笠貫 宏（東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所 循環器内科 教授）
大江 透（岡山大学大学院 医歯学総合研究科機能制御学講座 循環器内科 教授）
内藤 周幸（東京通信病院 参与）
谷川原祐介（慶應義塾大学医学部 薬剤部 教授 薬剤部長）
佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科 教授）
研究協力者：笠貫 宏（東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所 循環器内科 教授）
大塚 邦明（東京女子医科大学付属第二病院 内科 教授）
中村 秀文（国立成育医療センター 治験管理室 室長）

要旨

医薬品のグローバルな開発がなされ、日、米、欧の3極における医薬品の同時承認などが実施される時となり、医薬品の有効性と安全性の評価のハーモナイゼーションの必要性が求められている。本年度本研究班において上記の目的のため以下の研究を実施した。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究。(1) In Vitro小核試験に関する研究、(2) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する研究、(3) 免疫毒性の標準化に関する研究、(4) 心毒性を評価するための安全薬理試験に関する研究、(5) 医薬品の残留溶媒基準値の改定に関する研究
2. 医薬品の有効性に関する非臨床的研究。(1) 医薬品の有効性評価の生物統計学的検討、(2) 尿中遊離カテキンの基礎的研究、(3) バイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的検討
3. 医薬品の有効性に関する臨床的研究。(1) 心毒性の臨床的評価に関する研究、(2) 小児の治験に関する研究、(3) 臨床試験のブリッジングに関する研究

4. 医薬品の安全性に関する臨床的研究。(1) 医薬品の市販後安全対策における問題点の研究、(2) Trastuzumabの臨床試験の関する研究

以上の研究成果に基づき、またICHにおける国際的研究を介して多くの医薬品の有効性と安全性の評価法に関するガイドラインが作成され、国際的協調が一層強固となった

キーワード ICH、非臨床安全性評価、非臨床有効性評価、臨床的安全性評価、臨床的有效性評価

A. 研究目的

近年医薬品が世界の広い領域で承認され、使用されることが多くなり、医薬品の有効性及び安全性の評価法にも広範囲の国々にて普遍的に使用し得る基準の設定が求められるようになった。1991年より開催されている日、米、EU医薬品規制国際会議（ICH）はそのための一つの舞台であるが、WHO、ISOなどにおいても医薬品の評価方式の標準化、承認申請様式の統一が図られており、国際的な医薬品の開発や医薬品の多国同時承認申請も可能となる時代を迎えている。かかる時代の要請に応じ、わが国においても産、官、学が協力して研究を行い、また外国とも共同研究を推進することにより医薬品の科学的であり、かつ普遍的な有効性、安全性の評価法の開発が進められている。本研究班においてもかかる見地より、種々の有効性および安全性の評価法の開発と国際的なガイドラインの設定を目的とした研究を実施している。

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
	班長（主任研究者）	上田慶二	研究総括	東京都多摩老人医療センター
非臨床安全性部門	幹事（分担研究者）	井上 達	総括（非臨床安全性）	国立医薬品食品衛生研究所
	分担研究者	三森国敏	がん原性試験	東京農工大学
	同上	林 真	遺伝毒性	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	澤田純一	免疫毒性	同上
	同上	藤森観之助	心毒性	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
	同上	中澤憲一	心毒性	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	長谷川隆一	残留培養	同上

非臨床有効性部門	幹事（分担研究者）	豊島 聡	総括	同上
	分担研究者	奥田晴宏	生物統計	同上
	同上	高仲 正	薬剤応答性	昭和大学薬学部
	研究協力者	長岡寛明	薬剤応答性	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	鹿野真弓	効力比較法	同上
臨床有効性部門	幹事（分担研究者）	開原成允	総括	医療情報システム開発センター
	分担研究者	笠貫 宏	心毒性	東京女子医科大学付属日本心臓血管研究所
	同上	大江 透	心毒性	岡山大学大学院
	同上	内藤周幸	地域特異性	東京通信病院
	研究協力者	中村秀文	小児治験	国立成育医療センター
	同上	大塚邦明	心毒性	東京女子医科大学付属第二病院
臨床安全性部門	幹事（分担研究者）	谷川原祐介	薬物相互作用	慶應義塾大学
	分担研究者	佐々木康綱	市販後安全対策	埼玉医科大学
	研究協力者	笠貫 宏	薬物相互作用	東京女子医科大学付属日本心臓血管研究所

B. 研究方法

上表に示した研究組織を構築した。分担研究者は各部会に所属して、それぞれの研究課題を分担し、各部会幹事の指導監督下にて自主的に研究を展開した。その際本表記載以外の多くの研究者の協力を得た。

研究は分担研究者ごとに国内研究を実施するとともに、国際的研究としてICH専門家会議を平成14年9月9日より9月12日の期間米国ワシントンDCにて、また平成15年2月2日より2月6日の期間東京（舞浜）にて開催して研究交流を図った。

また研究班総会を平成14年12月16日に東京飯野会館会議室にて開催して研究発表と討議を行った。

C. 研究結果

1) 非臨床安全性部門

①In Vitro小核試験に関する研究

今回は哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験と小核試験結果の整合性、さらにマウス骨髄小核試験の結果を比較検討し、小核試験による染色体数的異常検出に関して検討を加えた。その結果、小核試験で染色体数的異常を検出することに関して限界があることが判明し、今後さらに検討を要することが明らかとなった。ENUでインシエートされたrasH2マウス子宮発がんモデルにおいて子宮腫瘍の発現がethinylestradiol (EE) 投与により抑制され、今までの通常動物におけるEEが子宮腫瘍誘発を促進するとする報告と異なった知見が得られた。

②遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する研究

rasH2、p53+/-、Tg.Ac、Xpa及びXpa/p53+/-マウスの発がん物質に対する高感受性に関するメカニズム研究についての文献調査を今年度も実施した。これらの動物での発がん増強メカニズムとして、種々の新しい知見が集積されてきているが、未だその全体像を把握するには十分でなく、今後さらなる研究が必要である。

③免疫毒性試験の標準化に関する研究

免疫毒性試験法に関する文献的調査及び国内外の動向調査を行い、関連の追加資料を収集した。また昨年作成したガイダンス中間案に関して、検討会において修正を加えて最終案とその英訳を作成した。

④心毒性を評価するための安全薬理試験に関する研究

非臨床試験の成績に基づいてQT延長の危険性について総合的リスク評価を行う方法を研究し、step2ガイドラインを作成し、public commentを求めた。また非臨床試験のsensitivityとspecificityを明らかにするため非臨床ガイドラインの評価の基礎となるデータベースの収集に努めた。

⑤医薬品の残留溶媒基準値の改定に関する研究

残留溶媒ガイドライン値の改正方法に関する公文書案の部分改正を行い、運営委員会において了承を得た。またtetrahydrofuranおよびN-methylpyrrolidoneの改正PDEについて国際的な合意が得られた。

2) 非臨床有効性部門

①医薬品等の有効性評価の生物統計学的検討

非臨床試験の統計解析が有効性評価に貢献するための方策として、データを滑らかな曲線に当てはめるための研究と考察を実施した。ことに本年度は薬効薬理試験で広く行われている、異なる時点における異なる用量の反応を調べる試験より得られた時間-用量反応データの解析方法を検討した。

②尿中遊離カテキン類の基礎的検討

尿中遊離カテキン類を酸化させ、1,2-Diphenylethylenediamineと結合させ、強い蛍光を発する物質に変化させてHPLCにより測定した。本法により健常人にて尿中の微量のカテキン類の測定が可能であることを示した。

③バイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的検討

バイオテクノロジー医薬品の特徴として生細胞を基材として用いるため、製造法などの変更の際は、同質性の証明が必要である。今回は糖タンパクをモデルとして用いて培養条件の変化に伴う分子構造の変化に対する同質性の検討法を研究した。

3) 臨床有効性部門

(1) 心毒性の臨床的評価に関する研究

非臨床試験における心筋電位や心電図のQTへの影響より、総合的にリスクの評価を行い、その成績にしたがって臨床的に心毒性の検討を行うが、その検査法について平成14年11月に米国とカナダの合同委員会より臨床評価法の試案 (Concept Paper) が提案された。この試案においては、臨床試験に際する心電図検査法が示されているが、これらの方法が妥当であるか否かを平成15年2月舞浜において開催したICH専門家会議 (E14) にて検討した。現在の段階では前臨床試験の成績がヒトにおける安全性を十分に保証しうるか、否か不明であるので、臨床試験第1相試験については十分に検索を行うことが望ましいとされたが、臨床試験実施上の問題点もあり、将来さらに検討することとした。

また臨床研究として、北海道のA町の75歳以上の135例を対象に、QT間隔自動計測プログラムを用いてQT間隔、QTc、QT dispersionを計測し、心エコー図での左室重量係数やBNPなどとの相関性を検討した。その結

果左室肥大の影響は、QT間隔よりQT dispersionに反映されることが判明した。

またわが国における突然死研究班の成績を分析し、薬剤誘導性のQT延長例の成績を分析し、異常QT延長に素因が示唆されることと徐脈や電解質異常などの付加的因子があることを示した。

(2) 小児の治験に関する研究

小児の治験を拡大するために検討すべき項目を示した。それらは、治験の倫理的側面の理解がぜひ必要であること、minimal riskの定義を明らかにすること、ならびに小児の治験に特徴的なinformed assentについての理解を深めることなどである。ことにアセントの取得に際して説明に内容が適切であったかどうかについての検討も必要である。今後それらの解決により治験組織の拡大が期待されることが明らかとなった。

(3) 臨床成績のブリッジングに関する研究

E5ガイドラインの施行後5年を経過しているので、加筆、修正の必要があるか否かについて検討した。その結果日、米、欧の3極における経験に基づきQ&Aを作成することとし、米国、日本およびEUの担当者がe-mailを交換し、さらに専門家会議を開催してQ&Aを完成した。3極において承認した薬についての遠隔成績はまだ得られていないので、このガイドラインの真の評価にはまだ時間が必要であるが、解釈のハーモナイゼーションを図ったことは有益なことと思われる。またこれらにより世界規模の開発計画において必要な条件を一層明らかにすることが出来た。

4) 臨床安全性部門

①医薬品の市販後安全対策における問題点の研究

市販後に安全性の問題より発売を中止した医薬品の例を検討し、早期に相互作用や高用量投与に際する問題を検出する市販直後調査のあり方を研究した。

平成15年2月に東京にて開催されたICHの専門家会議において、日、米とEUの3極が協調して、重点項目

を決定し、計画を立てて前向きな調査を実施する方策を研究した。

②Trastuzumabの臨床試験に関する研究

承認後に使用例の全例調査の対象となっているが、その内容について研究した。その結果データの信頼性の問題、短期間の調査の限界があることが判明した。

D. 考 察

医薬品がグローバルの規模で開発され、国際的な同時申請、承認が現実になった現在において、国際的に協調しうる評価ガイドラインの設定は必須の課題となっている。かかる見地より本研究班の非臨床ならびに臨床的諸研究は国際的評価ガイドラインの設定に有益な貢献をなしており、その意義は大である。今後も研究の継続が必要と考えられる。

E. 結 論

非臨床安全性、非臨床有効性、臨床安全性、臨床有効性の諸分野について計15の研究を実施し、有意義な研究成果を挙げるとともにガイドラインの作成など国際協調のために貴重な貢献をすることが出来た。

F. 健康危険情報

該当する事項はみられなかった。

G. 研究発表

各研究者の報告書を参照のこと

H. 参考資料

- 附1 医薬品安全総合研究事業「国際動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究」平成14年度研究総会プログラム
- 附2 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版

附1. 医薬安全総合研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究」

平成14年度班会議総会プログラム

開会挨拶及び班長報告	班長・主任研究者	上田 慶二
挨拶	厚生労働省医薬局 審査管理課長	安倍 道治
ICH6への展望 (13:05～13:20)	厚生労働省医薬局 審査管理課国際化専門官	林 憲一
I. 非臨床安全性部会報告 (13:20～14:45)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター	井上 達
1. In Vitro小核試験と染色体の数的異常 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 変異遺伝部	林 真
2. 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 (15分)	東京農工大学農学部 獣医学科	三森 国敏
3. 免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究－免疫毒性試験ガイドランス(案)とICH (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部	澤田 純一
4. ヒト医薬品による心室再分極時間遅延(QT間隔延長)のポテンシャルを評価するための安全性薬理試験ガイドラインに関する研究 (15分)	医薬品副作用被害救済・研究 振興調査機構 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 薬理部	藤森観之助 中澤 憲一
5. 医薬品の残留溶媒基準値の改訂について (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部	長谷川隆一
総括・総合討論 (10分)		井上 達
II. 臨床安全性部会報告 (14:45～15:25)	座長 慶応義塾大学医学部 薬剤部	谷川原祐介
1. 医薬品の市販後安全対策における諸問題 (15分)		谷川原祐介
2. Trastuzumabの臨床試験 (15分)	埼玉医科大学臨床腫瘍科	佐々木康綱
総括・総合討論 (10分)		谷川原祐介
事務連絡		
休憩 (15:25～15:45)		
III. 非臨床有効性部会報告 (15:45～16:40)	座長 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	豊島 聰
1. 医薬品等有効性評価法の生物統計学的検討 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所	大森 崇 奥田 晴宏

2. 1,2-Diphenylethylenediamineを用いた尿中遊離カテ キンの基礎的検討 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所	長岡 寛明 高仲 正
3. バイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的 検討 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所	鹿野 真弓 豊島 聰
総括・総合討論 (10分)		豊島 聰
IV. 臨床有効性部会報告 (16:40~18:05)	座長 (財)医療情報システム開発センター 国際医療福祉大学	開原 成允
1. QT間隔延長の臨床評価法について (15分)	東京女子医科大学 日本心臓血管研究所循環器内科	笠貫 宏
2. 薬剤誘発性QT延長症候群—不整脈基質と誘因の 検討— (15分)	岡山大学大学院 医歯学総合研究科循環器内科	大江 透
3. ICH E11 (小児臨床試験ガイドライン) に則り小 児試験を行う際の問題点。特に倫理的側面について (15分)	国立成育医療センター	中村 秀文
4. E5の拡大に関する3極間の会議について (15分)	東京通信病院	内藤 周幸
5. 新薬の電子申請と電子的副作用報告に関する諸問 題 (15分)	川崎医療福祉大学 医療技術学部医療情報学科 国際医療福祉大学	岡田美保子 開原 成允
総括・総合討論 (10分)		開原 成允
総括・閉会挨拶 (18:05~18:15)	班長・主任研究者	上田 慶二

附 2. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称=厚生労働科学研究費補助金

研究事業名=医薬安全総合研究事業

研究課題名=国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性および安全性の評価に関する研究（総括報告書）

国庫補助金精算所要額=40,000,000円

研究期間=2001-2003年

研究年度=2002年

主任研究者=上田慶二（東京都多摩老人医療センター 名誉院長）

分担研究者=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 センター長）、三森 国敏（東京農工大学農学部教授）、林 真（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）、澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長）、藤森颯之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部 顧問）、中澤 憲一（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 薬理部室長）、長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長）、豊島 聡（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 センター長）、奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 部長）、高仲 正（昭和大学薬学部 薬理学教室 客員教授）、開原 成允（医療情報システム開発センター 理事長）、笠貫 宏（東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所 循環器内科 教授）、大江 透（岡山大学大学院 歯歯学総合研究科機能制御学講座 循環器内科 教授）、内藤 周幸（東京逓信病院 参与）、谷川原祐介（慶應義塾大学医学部 薬剤部教授 薬剤部長）、佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科 教授）

研究目的=日、米、欧3極のICHにおいて、国際的な医薬品の承認申請の協調化が図られ、国際的な医薬品開発と同時承認の体制が整備されたのを受け、さらに医薬品の安全性と有効性の評価を進めるため、国内ならびに国際的なガイドライン作成のための研究を実施した。

研究方法=研究班員を非臨床安全性部会、非臨床有効性部会、臨床安全性部会、ならびに臨床有効性部会に分けてそれぞれの研究課題を分担して研究を行なった。各研究班は国内において独自の研究を行なうとともに、ICHなどの国際会議において国際的交流を行なった。研究班の成績発表は平成14年12月16日の研究班総会において行なった。

結果と考察=非臨床部門の研究には、がん原性試験、遺伝毒性、心毒性、残留溶媒、生物統計学などの研究を含み、臨床部門の研究では市販後安全性情報、心毒性、小児臨床試験、ブリッジングなどに関する研究が実施された。なかでも心毒性については、QT間隔の延長の問題について、非臨床部門でのガイドラインの国際的協調化を進めるとともに臨床的な評価についてもガイドラインの検討が開始されて、研究が大きく前進した。これらの研究に

おいては、それぞれ現状を分析し、国際的な協調を踏まえ研究すべき問題点を明らかにし、国内におけるガイドラインの作成について作業を行なった。

結論=これらの研究により国際的に協調して行なう医薬品の安全性と有効性評価に関して基礎的な研究成果を示すことが出来たと考えられる。

平成14年度のICHの進展

安倍 道治：(厚生労働省 医薬局審査管理課長)

林 憲一：(厚生労働省 医薬局審査管理課国際化専門官)

平成15年11月に大阪でICH-6が開催される。ICH-6ではCTDの運用、遺伝子治療医薬品等の新技術及び市販後安全対策が中心的なテーマになると考えられる。本年度は、平成14年9月にワシントンD.C. (米国) で、平成15年2月には千葉・舞浜で運営委員会/EWGが開催され、ICH-6の開催に向けてこれらのテーマを含む様々な事項が活発に議論された。

○ ICH活動の経緯及び方向性

平成12年11月に米国・サンディエゴで開かれたICH-5では、ICH-6を日本で2003年秋に開催することが合意された。ICH-5は、ICHが新医薬品の世界的な開発活動にどのように役立ってきたか、CTDはどのように進んでいくか、将来のICHはどこに向かうか等、今後の方向性を示すものであった。11月のICH-6は、ICH-5からの活動の決算、すなわち、ICH-5以降の品質、有効性、安全性及び複合領域のガイドライン作成の成果に加え、さらにCTDをめぐる課題の検討、市販後安全対策、新技術領域等の将来的な方向性を示すことが重要なテーマになると考えられる。

また、ICH5では、ICHの将来として、ICHの10年間の成果を踏まえ、引き続きICHの活動を推進していくこと、ICHで合意されたガイドラインの三極での実施を一層推進していくこと、特にCTDに関してはその運用について三極が協調して行う枠組みが成果の実現のために必要であること、新規のトピックの選定は三極にとって価値あるものを選択していくべきであること、今後の主要課題として新医薬品の市販後安全対策や新技術応用医薬品をトピックとして推進することが合意されており、本年度もこの考え方に沿って検討が行われた。

○ 市販後安全対策

市販後安全対策については、平成13年5月の東京会議から実質的な検討が開始された。

市販後安全対策の基本的考え方としては、多くのリソースと時間をかけて開発された新薬が市販後に適正に使用され、避けることのできる副作用や重篤な副作用の拡大を防ぐこと、そのために適切な情報提供を行うこと、それにより患者の不利益、企業の不利益を少なくしていくことに役立つこと、さらにこれを戦略的に利用することにより新薬開発の一部を市販後に行う余地を生じさせ、新薬が早く提供できる可能性が出てくること等が目標となると考えられる。その中でも優先的検討課題とされたのは、PSUR (定期的安全性最新報告)、症例報告及び市販後安全性対策の方法であり、将来的検討課題とされたのは安全性情報及びGood Vigilance Practiceであった。

平成13年の東京会議では、このように今後取り組むべきテーマの具体化のためのブレインストーミングが行われ、その後、平成14年2月のブリュッセル会議で内容が具体化され、トピックが合意された。さらに同年6月には中間会合がロンドンで開催され、各トピック毎の議論が開始され、その後、同年9月のワシントン会議及び平成15年の東京会議で引き続き検討が行われている。

○ 遺伝子治療用医薬品

遺伝子治療用医薬品は、ICH-5の際になされた将来の新技術領域に関する活動の一環として議論されたものである。

近年の細胞治療や遺伝子治療の急速な進展やEUにおける医薬品の範囲の議論などを背景に、遺伝子治療用医薬

品に焦点を当て、そこから知識と経験の情報交換を行っていくこととなった。さらにこの時に、遺伝子治療用医薬品のウイルスベクターの用量設定・規格等についてのデータを収集し、評価するためにワークショップがワシントンで開催され、その成果が平成14年9月のワシントン会議で報告され、今後もディスカッション・グループを組織して情報交換を行っていくこととされた。

○ CTDについて

コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）はICH-5で合意に達し、これにより、CTDの義務化を平成15年7月に控え、医薬品の承認申請に添付される資料の様式の国際的な調和が着実に進行しつつある。また、電子化申請様式（eCTD）についても、平成14年9月のワシントン会議で合意に達するとともに、平成15年2月の東京会議では、eCTDの運用に関するQ&A、チェンジリクエストの手順、今後の課題への取組方針等が合意された。

○ その他のテーマ

上記以外のテーマについても、既存のICHガイドラインのメンテナンスを含め、継続的に提案がなされている。新規テーマとしては、CTD-Q IWG（CTD-Q実施検討部会）から製剤開発、FDAから製剤に関するGMP、我が国から免疫毒性試験、WHOからDrug Dictionaryなどの事項が提案され、トピック化のための検討準備が進められている。

本研究班の研究成果をもとに、我が国からも、今後ICHで取り組むべき事項について一層のインプットを図っていく必要がある。

なお、現時点におけるガイドライン等の調和の状況を別表に示した。

○ 今後の展望

平成15年2月に開催された東京会議では、ICH-6のテーマを“New Horizons and Future Challenges”とすることが合意された。ICH-6以降のICHの活動をどうするかということについては、まだ十分な議論がなされていないが、ICHの活動は継続したいという、ICH関係者の意向が表明されている。

ICHでこれまで取り組んできた医薬品の範囲は、主としてケミカルとバイオ医薬品であり、平成14年9月のワシントン会議からは、遺伝子治療用医薬品に関しての情報交換が行われるようになった。

21世紀の医療とも言われる遺伝子治療や細胞治療技術の急速な進展に伴い、個々の患者に即したいわゆるオーダーメイド治療に向けて医薬品が開発されるようになること、また、ヒトゲノムに関する知識の増大に伴い、医療行為にも変化が要求され、医薬品の有効な使用に先立って遺伝子検査の実施が増えることが予想される。予想される医薬品のタイプとしては、遺伝子治療、細胞治療、異種移植、あるいは生体組織工学に関するものなどがある。

そのような予想を背景として、EUでは、基本的な医薬品関連法の改正を行い、新たなタイプの製品にも対応し得るよう、立法化への取り組みが進められている。

新技術の調和の必要性は我が国としても高いと考えられる。

一方、米国は、非ICH国への取り組みやこれまでのガイドラインのメンテナンスを中心とした活動に力点をおくべきであると主張している。

新技術領域の規制調和に関しては、以上のように各局の考え方に違いはあるものの、平成15年7月に開催予定のブリュッセル会議以降、ICHの今後の活動の進め方を検討していく中で活発に議論されるものと思われる。

国際的なガイドラインについての考え方は、本研究班の平成13年度研究報告書の中でも述べられているように、既存の規制の調和を図っていくレトロスペクティブな調和から、あるべき規制を前もって国際的に協調してデザ

インしていくプロスペクティブな調和へと変わりつつある。このようなコンセプトに基づき、心電図QT延長及び重大な不整脈発現の予測に関する臨床評価ガイドライン、バイオテクノロジー応用医薬品の製法変更後の同等性比較、免疫毒性試験ガイドラインなどが、各国・地域内でガイドラインが確定する前の段階からICHの場で議論を行いながら規制作りが進められている。このような国際的かつプロスペクティブな規制調和に対して、我が国が積極的な提案を行っていく上で、本研究班における前向きな医薬品評価研究が持つ意義は極めて大きなものがあると言えよう。

ICH Topic and Guideline 進行状況

(2003年2月6日現在)

	Quality	Safety	Efficacy	Multidisciplinary
Step 5*	<p>Q1A : 安定性試験法ガイドライン (新有効成分含有医薬品)</p> <p>Q1AR : 安定性試験の見直し (一部のみ)</p> <p>Q1B : 安定性試験法ガイドライン: 光安定性</p> <p>Q1C : 安定性試験法ガイドライン: 新剤型及び一部変更</p> <p>Q1D : 安定性試験法ガイドライン: Bracketing & Matrixing</p> <p>Q2A : 分析法バリデーションに関するテキスト: 用語とその定義</p> <p>Q2B : 分析法バリデーションに関するテキスト: 実施方法</p> <p>Q3A : 不純物に関するガイドライン: 原薬</p> <p>Q3AR : 原薬の不純物に関するガイドラインの見直し</p> <p>Q3B : 不純物に関するガイドライン: 製剤</p> <p>Q3C : 不純物に関するガイドライン: 残留溶媒</p> <p>Q3CM : 不純物に関するガイドラインのメンテナン</p> <p>Q5A : パイオテクノロジー-医薬品の品質: ウィルバスターマシ</p> <p>Q5B : パイオテクノロジー-医薬品の品質: 遺伝的安定性</p> <p>Q5C : パイオテクノロジー-医薬品の品質: 製品の安定性</p> <p>Q5D : パイオテクノロジー-医薬品の品質: 細胞株管理 (セルサブストレート)</p> <p>Q6A : 医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (化学物質/3局方との調和を継続)</p> <p>Q6B : 医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (バイオ)</p> <p>Q7A : 原薬GMP</p> <p>Q1AR2 : 安定性試験の見直し (一部のみ)</p> <p>Q1E : 安定性試験法ガイドライン: 統計解析及びデータ評価</p> <p>Q1F : 安定性試験法ガイドライン: 気候帯III及びIVでの提出資料</p> <p>Q3BR : 製剤の不純物に関するガイドラインの見直し</p>	<p>S1A : がん原性試験を必要とする条件</p> <p>S1B : 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</p> <p>S1C : 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス</p> <p>S1C (R) : 医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺</p> <p>S2A : 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス</p> <p>S2B : 遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ</p> <p>S3A : トキソコキネティクス: 毒性試験における全身的暴露の評価に関するガイダンス</p> <p>S3B : 薬物動態試験: 反復投与組織分布試験のガイダンス</p> <p>S4 : 単回及び反復投与毒性試験ガイドライン</p> <p>S4A : 単回及び反復投与毒性試験ガイドライン: イヌにおける長期投与</p> <p>S5A : 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン</p> <p>S5BM : 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン: 雄受胎能評価法の確立</p> <p>S6 : バイオテックノロジー-医薬品の安全性試験</p> <p>S7A : 安全性薬理試験ガイドライン</p>	<p>E1 : 慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間について</p> <p>E2A : 臨床試験段階における安全性データの取扱いについて: 定義と緊急報告の基準</p> <p>E2BM : 臨床安全性データの取扱いについて: 報告様式</p> <p>E2C : 臨床安全性データの取扱いについて: 定期報告</p> <p>E3 : 臨床試験データの取りまとめ方法と様式</p> <p>E4 : 新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方</p> <p>E5 : 外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因についての指針</p> <p>E6 : GCP</p> <p>E7 : 高齢者に使用する医薬品の臨床評価ガイドライン</p> <p>E8 : 臨床試験の一般指針</p> <p>E9 : 臨床試験の統計ガイドライン</p> <p>E10 : 臨床試験における対照群選定のガイドライン</p> <p>E11 : 小児の臨床試験ガイドライン</p>	<p>M1 : 薬事関連用語集 (メデイカルターミノロジー)</p> <p>M2 : 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達</p> <p>M3 : 非臨床試験と臨床試験の実施ガイドライン</p> <p>M4 : Common Technical Document</p>
Step 4*			<p>E2CA : E2Cの補遺</p>	<p>M2 (e-CTD) : 電子化申請様式について</p>
Step 3*		<p>S7B : 重大な不整派発現を予測するための安全性薬理試験ガイドライン</p>	<p>E12A : 降圧薬の臨床評価に関する原則</p>	
Step 2*				
Step 1*	<p>Q5E : バイオテックノロジー-医薬品の品質: 同等性比較</p>		<p>E2D : 市販後の安全性データの取扱い (PSDM)</p> <p>E2E : 市販後の安全対策 (PvP)</p> <p>E14 : QI延長及び重篤な不整派の臨床評価ガイドライン</p>	

* Step 1 : トピックの選定・問題点の分析、EWGの設置、ICH調和ガイドライン案の起草; Step 2 : ICH調和ガイドライン案の決定・承認、各極におけるガイドライン案に対する意見聴取; Step 3 : 寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正; Step 4 : ICH調和ガイドライン最終合意; Step 5 : 各極が国内規制に取り入れ

II. 分担研究報告（非臨床安全性部門）

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 －非臨床安全性毒性問題一般に関する研究－

分担研究者：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長）
三森 国敏（東京農工大学 農学部 教授）
林 真（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長）
澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部 部長）
藤森観之助（医薬品副作用被害・救済研究振興調査機構 治験指導部 顧問）
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 室長）
長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価室 室長）

研究要旨

共同研究により主として動物及び細胞を用いる試験研究およびそれらに関する調査を行い、前臨床毒性試験、安全性薬理試験に係る各方法論の国際的な確立並びにハーモナイゼーションを図ることを目的とし、本年度は3年計画の2年目にあたる。本年度は下記の課題の研究を遂行するため、共同研究を行うと共に、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。

- ・ 遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験についての情報収集
- ・ 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
- ・ 免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究
- ・ 安全性薬理試験（ICH-S7B）の国際的ハーモナイゼーションに関する研究 - 1
In vivo・電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究
- ・ 安全性薬理試験（ICH-S7B）の国際的ハーモナイゼーションに関する研究 - 2
In vitro電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究
- ・ 医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正に関する研究

キーワード： 国際動向、有効性評価、安全性評価、ハーモナイゼーション、ICH

A. 研究目的

新医薬品承認審査資料の国際的ハーモナイゼーションならびにガイダンス等のメンテナンス推進のための検討が進められてきているが、日・米・欧三極間の医薬品規制にかかる障壁を科学的な裏付けのもとに取り除くため、国内外の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。また、毒性発現のメカニズムの解

明と解釈の統一を図ると共に、それらの成果を行政に反映させるため、基準値やガイドラインの設定を目指す。

(1) ICHで策定された遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験についてはその有用性が認識されているが、その発がん機序については未だ十分に解明されていない。これらの遺伝子改変マウスにおける発癌増強メカニズムがどこまで解明されたかにつ

いての文献収集を昨年度に引き続いて行い、それらの問題点を明らかにすることを目的とした。また、rasH2 マウスの子宮発癌モデルを用いて ethinylestradiol (EE) の子宮腫瘍修飾作用を検討することとした。

- (2) In vitro染色体異常試験の代替法として、in vitro小核試験の導入が検討されている。本共同研究の目的はin vitro小核試験法を確立、その結果の解釈を明確にすることにある。また、小核試験で検出可能とされている染色体の数的異常を的確かつ正確に検出できるかの検討を目的とした。
- (3) 免疫毒性試験法に関する文献調査及び国内外の動向調査を行い、得られた情報を基に、国際的な動向を踏まえた免疫毒性試験法ガイダンス（案）を作成する。
- (4) 安全性薬理試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究の一環として医薬品の重篤な副作用として近年注目されている心臓の致死的不整脈である Torsade de Pointes誘発を予測的に評価するための前臨床試験法、特にin vivo電気生理学的測定法による評価方法の検討を行う。さらに、心臓の不整脈の一種であるlong Q-T症候群およびそれに伴う突然死の誘発の可能性を前臨床的に評価するための試験法についてin vitro試験法の面から検討を加えることとした。最終的には国際的にハーモナイズされたガイドラインの作成を行うことを目的とする。
- (5) ICH Q3C:医薬品の残留溶媒ガイドラインは1995年に合意された。新規の毒性資料に基づく改正提案があった際にそのデータについて再評価し、また新規の溶媒についての提案を評価することにより、より一層患者の健康を守ることを目的としたものである。

B. 研究方法

本年度は、がん原性、遺伝毒性、免疫毒性、安全性薬理試験に関する各々のガイドラインについてさらなる科学的根拠を得るための研究を行った。なお、これらの作業は、これまで通り産官学の研究者の密接なる協力を得て行った。研究成果を厚生労働行政に反映させるため、班員による定期的な会合の他に、海外での会議にも参加し、日米欧の専門家との討議を行った。

各研究課題の具体的研究計画は以下の通りである。

- (1) 昨年度に引き続き、CB6F1rasH2マウス、p53 (+/-) およびp53 (-/-) マウス、Tg.ACマウス、Xpaノックアウトマウス（以下Xpaマウス）及びXpa/p53^{+/+}ノックアウトマウス（以下Xpa/p53^{+/+}マウス）に関する発表論文を収集し、医薬品の発がん性評価における本モデル動物の発がん特性と利用可能性に関する成績をまとめた。また、ENU 120mg/kgを腹腔内投与したrasH2マウスに2.5ppmのEEを24週間（実験1）あるいは6週間（実験2）混餌投与させ、陽性対照として設けたICRマウス群（ENU 50mg/kgを子宮腔内投与した後、2.5ppmのEEを同様に投与）と比較検討した。
- (2) 国立衛研の変異遺伝部を中心に外部の安全性試験研究機関の協力を得て、数的異常を誘発する化学物質を中心に作用機序の異なる染色体異常誘発物質を選択し、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、in vitro小核試験、およびin vivo小核試験を行い、結果を比較検討した。
- (3) 免疫毒性試験法に関する国内外の動向調査を行い、得られた情報等を基に、昨年度に作成した免疫毒性試験法ガイダンス中間案に関して、検討会議を開催して検討し、ガイダンス（案）の最終化をはかる。
- (4) 研究班をインビボ試験法およびインビトロ試験法に関する2つの研究班（藤森班および中澤班）として構成し、適宜合同研究会議を開き、各々の段階で問題点を詳細に討議、検討し、国際的な作業会議での意見調整および合意達成を推進する。
- (5) 残留溶媒ガイドライン値の改正に関しては、その改正方法の公式文書案に対する各極からのコメント並びにQ3C-Mにおける意見を取り入れ、最終化し、国際運営委員会の了承を取る。PDE改正提案のあるethylene glycolについては、主にその代謝、毒性発現、種差等に関して十分審議し、結論を出す。

（倫理面への配慮）

本研究班においては培養細胞を用いる試験研究、文献調査等が主として行われ、倫理面で問題となるようなものではない。一部動物を用いた研究がなされたが、それぞれ実験動物倫理規範の精神をくみ取り、十分問