

# 厚生労働科学研究費補助金

## 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合評価研究事業

国際的動向を踏まえた医薬品の新たな  
有効性及び安全性評価等に関する研究

### 平成17年度総括研究報告書

主任研究者 上 田 慶 二

平成18(2006)年 3 月

本報告書は平成17年度厚生労働科学研究費補助金による医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合評価研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究」の研究成果を収録したものである。

# 目 次

## I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業） 平成17年度総括研究報告書 国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究	上田 慶二 p. 1
附1. 平成17年度班会議総会プログラム	p. 5
平成17年度のICHの進展	川原 章 p. 7 近澤 和彦

## 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がん性試験についての情報収集	三森 国敏 p. 20
ヒト型 <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究	林 真 p. 29
免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究	澤田 純一 p. 37
安全性薬理試験（ICH-S7B：ヒト医薬品の心室再分極遅延（QT間隔延長）の潜在的可能性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. 48 中澤 憲一
合同研究項目：1、2 (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	

## III. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

非臨床有効性評価一般	豊島 聰 p. 63
製剤開発ガイドラインとそのインパクトについて	奥田 晴宏 p. 68
キラル医薬品の開発・審査の国際的動向に関する研究	嶋澤るみ子 p. 72

#### IV. 分担研究報告（臨床有効性部門）

臨床有効性部門	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. 81
イオンチャネル抗体によるQT延長症候群に関する研究	大江 透	p. 86
ウェーブレット変換解析による心電図T波とU波の判別	加藤 貴雄	p. 88
小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文	p. 90
医薬品情報の標準化－診療情報との共通利用性に関する検討－	開原 成允 岡田美保子	p. 96

#### V. 分担研究報告（臨床安全性部門）

医薬品安全性監視（Pharmacovigilance）の計画に関する国際協調	谷川原祐介	p. 101
市販後の安全性研究について	長谷川隆一	p. 106
市販後薬剤の有効性・安全性評価に関する薬剤疫学研究	久保田 潔	p. 112

## I. 平成17年度総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
平成17年度総括研究報告書  
国際動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び  
安全性評価等に関する研究

主任研究者：上田 慶二 (財団法人東京都保健医療公社 多摩北部医療センター 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 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 顧問)

中澤 憲一 (国立医薬品食品衛生センター 安全性生物試験研究センター 薬理部室長)

豊島 聰 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事・審査センター長)

奥田 晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長)

開原 成允 (国際医療福祉大学 副学長)

笠貫 宏 (東京女子医科大学 循環器内科 主任教授)

大江 透 (国立大学法人岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科 教授)

加藤 貴雄 (日本医科大学内科第1 教授)

中村 秀文 (国立成育医療センター 治験管理室 室長)

谷川原祐介 (慶応義塾大学医学部 教授 薬剤部長)

長谷川隆一 (国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長)

久保田 潔 (東京大学大学院 医学系研究科 薬剤疫学 助教授)

研究協力者：岡田美保子 (川崎医療福祉大学医療技術学部医療情報学科 教授)

大塚 邦明 (東京女子医科大学付属第2病院内科 教授)

嶋澤るみ子 (同志社女子大学薬学部 専任講師)

#### 研究要旨

医薬品開発が世界的規模で実施され、日、米、EU 3 極をメンバーとするICHにおいて同時開発、同時申請・承認などの体制が準備されるようになり、医薬品の有効性と安全性の評価に協調化されたガイドラインの整備が必須とされる時代となった。これらの時代の要請に対応して、医薬品の有効性ならびに安全性評価法につき、非臨床的ならびに臨床的観点から多岐にわたる問題点につき総合的な研究を実施した。これらの問題点は多岐に亘るため、多くの研究者の協力を得て、本年度は下記の研究を実施した。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究；(1) 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 (2) ヒト型 in vitro 遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究 (3) 免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究 (4) ヒト医薬品の心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床試験ガイドラインの国際ハーモナイゼーションに関する研究

2. 医薬品の有効性に関する非臨床的研究；(1) 製剤開発ガイドラインとそのインパクトについて (2) キラル医薬品の開発・審査の国際的動向に関する研究
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法に関する研究 (2) 高分解能心電図の記録・解析に関する研究 (3) イオンチャンネル抗体によるQT延長症候群に関する研究 (4) 小児治験ガイドラインについての研究
4. 医薬品の安全性に関する臨床的研究；(1) 医薬品安全性監視の計画に関する国際協調 (2) 市販後薬剤の有効性・安全性評価に関する薬剤疫学研究 (3) 市販後の安全性研究について

キーワード；ICH、国際協調、有効性評価、安全性評価

#### A. 研究目的

近年医薬品開発がグローバルな規模で実施されるようになり、日、米、EUの3極において同時開発、同時承認申請などの傾向が増す時代を迎えて、医薬品の有効性、安全性の評価法の協調化が求められている。かかる時代の要請に応えるためICHを中心に国際的ハーモナイゼーションを図るため、わが国においても、産、学、官が協力して研究を行い種々の医薬品の有効性、安全性評価のためのガイドラインの作成に向けて研究を実施した。

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
総括	班長（主任研究者）	上田慶二	研究総括	多摩北部医療センター
非臨床安全性部会	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	東京農工大教授
	同上	林 真	In vitro 遺伝毒性試験法	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	澤田純一	免疫毒性試験	同上
	同上	藤森観之助	心室性不整脈評価法	医薬品医療機器総合機構
非臨床有効性部会	同上	中澤憲一	心室性不整脈評価法	国立医薬品食品衛生研究所
	幹事（分担研究者）	豊島 聡	非臨床有効性評価一般	医薬品医療機器総合機構
	分担研究者	奥田晴宏	キラル医薬品の開発と審査	国立医薬品食品衛生研究所
	研究協力者	嶋澤るみ子	製剤開発ガイドライン	同志社女子大学薬学部

臨床有効性部会	幹事（分担研究者）	開原成允	総括（臨床有効性）	国際医療福祉大学
	研究協力者	岡田美保子	電子申請	川崎医療福祉大学
	分担研究者	笠貫 宏	心毒性	東京女子医科大学
	研究協力者	大塚邦明	心電情報	東京女子医科大学付属第2病院
	分担研究者	大江 透	QT間隔延長症候群	岡山大学大学院
	同上	加藤貴雄	QT延長高分解能心電図	日本医科大学
	同上	中村秀文	小児治験ガイドライン	国立成育医療センター
臨床安全性部会	幹事（分担研究者）	谷川原祐介	総括（臨床安全性）	慶應義塾大学
	同上	長谷川隆一	市販後の安全性研究	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	久保田 潔	市販後薬剤の安全性	東京大学薬剤疫学

#### B. 研究方法

本研究班においては上表に示す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の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、国際研究としてICH運営会議と専門家会議を平成17年5月にブラッセル、11月にシカゴにおいて開催して研究成果の国際的交流を図った。また平成18年1月27日に研究班総会を開催して、研究成果の発表と討議を行った。

## C. 研究結果

### 1) 非臨床安全性部門

#### ①「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」

遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する文献を収集するとともにFDAにおけるPPARアゴニストのがん原性評価の現状についての情報の収集を行った。

#### ②「ヒト型in vitro遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究」

染色体異数性の誘発に注目し、ヒトリンパ芽球細胞株を用いた異数性誘発機構の解析を行った。

#### ③「免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究」

免疫毒性試験法ガイドライン (ICH S8) を作成した。また免疫毒性ならびに薬剤アレルギーに関する文献調査をおこなった。

#### ④「ヒト医薬品の心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床試験ガイドラインの国際ハーモナイゼーションに関する研究」

薬剤のQT延長の潜在的可能性を検出するための非臨床試験法についてのガイドライン (S7B) を作成した。

### 2) 非臨床有効性部門

#### ①「製剤開発ガイドラインとそのインパクトについて」

ICH品質ガイドラインQ8 step 4文書の国内外への影響について研究し、今後技術革新の成果を迅速に医薬品の製造管理に反映させるために必要な規制のあり方について検討した。

#### ②「キラル医薬品の開発・審査の国際的動向に関する研究」

キラル医薬品に関して欧米で使用されているガイドラインの要求事項を調査した。わが国ではキラル医薬品の開発全般を対象としたガイドラインは存在しないが、今後本邦における開発状況と欧米ガイドラインでの要求事項の比較検討が必要である。

### 3) 臨床的有效性部門

#### ①「心毒性 (QT間隔延長) の臨床評価に関する研究」;

ICHにおいてQT延長の臨床評価法のガイドライン

のstep 2の案について日本心電図学会評議員を対象としてアンケート調査を実施して、ガイドラインの妥当性を調査した。その結果として「Thorough QT/QTc Study」の実施については約60%の理解が得られることが判明した。

また健常者72名を対象として、体位変換に際するQT/QTcの変化を観測し、Thorough QT/QTc Studyにおいて体位変換法を薬物のpositive controlに代用し得るか、否かを検討したが、ほぼ代替えし得るものと結論された。

#### ②「イオンチャンネル抗体によるQT延長症候群に関する研究」

QT延長を示す症例についてその原因を調査したが、その1例においては抗HERG抗体が産生され、HERG電流が低下することが原因であることが判明したことを報告した。

#### ③「ウェブレット変換解析による心電図T波とU波の判別」

T波が正常な例以外に平低T波、二峰性T波、陰性T波などの異常T波の症例を集積して解析を行ったが、特に10Hzを中心とした低周波部分の解析によりT波とU波の判別が容易となることが判明した。

#### ④「小児治験ガイドラインについての研究」

インフォームドアセントの現状についてアンケートを実施した。アセントの内容についてはおおむねICH E11のQ&Aの内容が周知されているようであるが、なお詳細については施設による差異がみられるので、さらに検討が必要であると考えられる。また小児医薬品の開発の動向についても検討を行った。

#### ⑤「医薬品情報の標準化・診療情報との共通利用性に関する検討」

診療情報と医薬品情報の整合性が議論され、その現代的な標準化について検討した。M2の電子標準については、XMLを取り入れた改定を行った。またeCTDやE2Bについての改定も行ったが、今後これらの定着に努力する必要がある。

### 4) 臨床的安全性部門

#### ①「医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) の計画に

関する国際協調」

海外臨床データを活用して、ブリッジングにより承認されたロバスチンを例にとり、市販直後から計画のかつ科学的な手法で安全性データを収集する方法を研究した。

#### ②「市販後の安全性研究」

市販後の予期されない副作用として医薬品による重篤皮膚疾患がある。最近HLA遺伝子多型と重篤皮膚疾患との間に相関性があることが指摘されている。わが国においても重篤皮膚疾患が多く報告されているので、今後遺伝子多型についての解析が必要であることが判明した。

#### ③「市販後薬剤の有効性・安全性評価に関する疫学的研究」

わが国において可能なE2Eガイドラインに沿った比較観察研究のあり方について検討した。レセコンなどの記録からリアルタイムに記録を取得する断面研究、一般住民ベースの症例対照研究やコーホルト研究などを比較、検討した。その結果「ネステッド・ケース・コントロール研究」、「ケース・コントロール研究」や症例対照研究の「ハイブリッド型」の研究デザインが有用と考えられた。

#### D. 考 察

日、米、EUの3極をメンバーとするICHにおいて、国際的協調下での医薬品の同時開発と同時承認審査の体制が整備されたのを受け、さらに医薬品の有効性ならびに安全性の協調化された評価を進めるために、国

内及び国際的な協力体制を構築することが必要である。本研究班はかかる目的のため各分担研究者が各個研究を実施し目的に沿った成果を示すことが出来た。

#### E. 結 論

非臨床安全性部門、非臨床有効性部門、臨床的有效性部門、臨床的安全性部門において合計14件の各個研究を実施し、それぞれにおいて有意義な研究成果を上げるとともに国際的協調に沿ったガイドラインの作成、維持、改善などのために有益な貢献をすることが出来た。

#### F. 研究危険情報

該当する事項は認められなかった。

#### G. 研究発表

各研究者の報告書を参照のこと

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 参考資料

附1 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究」平成17年度研究総会プログラム



附1. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「国際的動向を踏  
 まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究」

平成17年度班会議総会プログラム

開会挨拶及び班長報告 (10:00～)	班長・主任研究者 東京都保健医療公社 多摩北部医療センター 名誉病院長	上田 慶二
挨拶	厚生労働省医薬食品局 審査管理課長	川原 章
ICHの最新動向	厚生労働省医薬食品局 審査管理課国際化専門官	近澤 和彦
I. 非臨床安全性部会報告 (10:20～11:30)	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. 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 (15分)	東京農工大学大学院 共生技術研究部 実験動物中央研究所	三森 国敏 ○務台 衛
2. 染色体異数性誘発物質の遺伝毒性評価に関する研 究 (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 ○本間 正充
3. ICHS8 (免疫毒性) ガイドラインについて (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. 安全性薬理試験 (ICH-S7B: ヒト用医薬品の心室 分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性に関する非 臨床評価ガイドライン) の国際的ハーモナイゼーシ ョンに関する合同研究 (15分)	医薬品医療機器総合機構 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
総括・総合討論 (10分)		井上 達
II. 非臨床有効性部会報告 (11:30～12:10)	座長 医薬品医療機器総合機構	豊島 聰
1. 製剤開発における品質、有効性と安全性評価に関 する非臨床研究 - 製剤開発ガイドラインとそのイ ンパクトについて - (15分)	医薬品医療機器総合機構 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部	豊島 聰 ○奥田 晴宏
2. キラル医薬品の開発、審査の国際的動向	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 同志社女子大薬学部	奥田 晴宏 ○嶋沢るみ子
総括・総合討論 (10分)		豊島 聰
事務連絡		
休憩 (12:10～13:20)		

<b>Ⅲ. 臨床有効性部会報告 (13:20~14:45)</b>	<b>座長</b> 国際医療福祉大学	開原 成允
1. イオンチャネル抗体に上がるQT延長症候群 (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
2. ウェーブレット変換解析によるT波とU波の判別 (15分)	日本医科大学内科学	加藤 貴雄 ○淀川 顕司
3. 小児治験ガイドラインについての研究 ー小児アセントについての実態調査及び最新動向についてー (15分)	国立成育医療センター	中村 秀文
4. 「心毒性 (QT間隔延長) の臨床評価に対する研究」 検討会 (15分)	東京女子医科大学 循環器内科	笠貫 宏
5. 医薬品情報の標準化ー診療情報との共通利用性に関する検討 (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
<b>Ⅳ. 臨床安全性部会報告 (14:45~15:40)</b>	<b>座長</b> 慶応義塾大学医学部 薬剤部	谷川原祐介
1. 医薬品の安全対策に関する国際協調 (15分)	慶応義塾大学医学部	谷川原祐介
2. 市販後薬剤の有効性安全性評価に関する薬剤疫学研究 (15分)	東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学講座	久保田 潔
3. 市販後の安全性研究について (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)		谷川原祐介
総括・閉会挨拶 (15:40~15:50)	班長・主任研究者	上田 慶二

# 平成17年度のICHの進展

川原 章：(厚生労働省医薬食品局審査管理課長)

近澤 和彦：(厚生労働省医薬食品局審査管理課課長補佐)

本年度は、平成17年5月にブリュッセルで、また、同年11月にシカゴで、ICH運営委員会及び専門家作業部会が開催された。

## ○ ICH運営委員会における主たる検討結果

### (1) 主なトピックについて

#### ①薬局方のインターチェンジアビリティ (Q4B)

薬局方のPDG (Pharmacopoeial Discussion Group) とともに作業を進め、次回横浜会合でステップ2を目指すこととされた。PDGでは三極の局方をハーモナイズする作業が進められており (Q6A (規格及び試験方法) からの11の一般試験法 (強熱残分、採取容量等) の調和のリクエストに応じて)、Q4Bでは、PDGでハーモナイズされた局方を各極の規制当局が適切に受け入れるためのプロセスとprocedureについて検討を行っている。また、PDGで合意に達したそれぞれの試験法もレビューしている。

#### ②製剤開発 (Q8)

製剤開発というのは、CTDの中に「製剤開発の経緯」という項目があり、その部分の記載方法についてのガイドラインである。運営委員会では、Q8は2つのガイドラインから成り、Part 2補遺として、個別の剤型ごとの留意事項をまとめたもの及びリスク管理の適切な例を検討することとしている。Part 1は既にステップ4に達している。特定の剤形は経口固形剤、経口液剤、注射剤の3種。

#### ③医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準 (M2)

eCTDに関するQ&Aが4つ追加になった。ブリュッセル会議の時にeCTDのニューバージョンの作業が進んでいる旨の報告があったが、作業が遅れており、2007年の秋までずれ込む見込みとのことであった。M2 Recommendationがリバイスされ、合意されている (XMLの様式が新たに加わった)。

#### ④個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様 (E2B (R2))

ステップ3におけるコメント処理の進捗状況が報告された。3極併せて約360のコメントがあった (うち、日本は約300)。鋭意作業を進め、2006年秋のステップ4を目指すこととされている。

#### ⑤医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (M5)

3極で承認された医薬品の医薬品情報を交換して医薬品安全性監視に役立てるためのデータ項目と基準を検討している。I 必要な項目 (data elements and field)、II 管理用語集、III 電子交換に必要な事項 (message specifications) を取り決めることとなっている。9つの項目 (製品名、一般名、成分名、剤型、単位、投与経路、業者名、承認番号、国) と4つの管理用語集を作成することとしている。既に投与経路の管理用語集と単位の管理用語集の案が作成・公表されている。シカゴ会議では実装検証の手続きについての議論が行われ、これについて引き続き議論を行い2006年秋のステップ4を目指すこととされている。化学医薬品、生薬成分及び生薬処方、ワクチンのマッピングを現在実施中である。

#### ⑥「遺伝子治療用医薬品」ディスカッショングループ

「遺伝子治療用医薬品」ディスカッション・グループは、シカゴ会議にあわせてオンコリティック・ウイルス (腫瘍溶解性ウイルス) の遺伝子治療ワークショップを開催した。約80名の参加があった。スイスメデ

ックが財政的サポートを行った。オンコリティック・ウィルスの臨床適用に関連する事項（ウィルスのデザイン、薬効確認試験、オンコリティック・ウィルス複製の選択性、ウィルスの排出性）特に安全性の検討が行われた。ワークショップの成果は2005年12月12日よりICHのweb上に掲載されている。

#### (2) コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)

品質分野の専門家による2時間ほどのアドホック会合が開かれた。モジュール2の品質のパート (2.3 Quality Overall Summary : 品質に関する概括資料 (QOS)) の検討が行われた。EUと米国では、QOSは承認審査のための評価のベースに使用していないが、日本ではQOSは審査のプロセスに使用されている。アドホック会合では、QOSを主たる評価ツールとして使用することがサポートされた。規制当局にとっても業界にとっても、一つのグローバルQOSができれば便利であり、評価・審査のスピードアップにつながると考えられている。また、非臨床及び臨床のパート (概括評価と概要) にも同様のコンセプトを適用しようのではないかと考えられている。今後はQOSの内容、QOSとモジュール3の内容の適切なバランスについて検討することが予定されている。インフォーマルWGを設置し、コンセプトペーパーを作成し、EWG (現行のガイドラインの改定) かIWG (Q&Aの作成) を立ち上げることが予想される。

我が国は、2002年7月に、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、ヒューマンサイエンス振興財団が「CTD-品質に関する概括資料」(原薬/製剤のモックアップ (記載例)) を刊行しているところである。

#### (3) 国際協力委員会 (GCG)

医薬品の規制調和の活動を行っている非ICH地域の代表として、APEC (アジア太平洋経済協力会議)、ASEAN (東南アジア諸国連合)、GCG (湾岸諸国協力会議)、PANDRH (米州医薬品規制調和ネットワーク)、SADC (南部アフリカ開発共同体) の5地域の代表が参加し、彼らから各域内での規制調和に関する最近の活動状況の説明を受けるとともに、各地域がICHと連携して活動を希望する事項について意見交換を行った。

その結果、連携を強く希望するものとして、トレーニングとキャパシティー・ビルディングがあげられた。次回以降具体的手法についてペーパーを用意した上で議論することとなっている。

運営面では、今回のシカゴ会議からはRHI (Regional Harmonization Initiative) の代表はICHの中の技術的な事項に関する議論を傍聴できるようになっている (SCでもEWGでも)。

#### (4) GMP品質システムについて

最新の品質システムを取り込んだ形で現存のGMPを進展させる「GMP品質システム」を新トピックとして採用し、Q10というICH番号を付した。これはQ8 (製剤開発に関するガイドライン) 及びQ9 (品質リスクマネジメントに関するガイドライン) と相補的にリンクするものである。ISOにおいて「品質管理システム」のガイドラインがあるのでそれをベースに検討を進めることとなっている。製品のライフサイクルを通して適用されるガイドラインということで、(工程の開発、新しい技術の取り入れ、ルーチンの製造工程等) 継続的な改善を可能にするものを目指している。内容的には製造段階における監視 (査察) にも使用されるし、製造方法の承認事項 (審査) にも使われうるものと認識している。

SCでは初日にコンセプトペーパーの承認を行い、その後EWGを立ち上げ、検討が進められた。メンバーシップの議論が行われ、IGPAからの2人目の参加、インド、中国の規制当局の参加が認められた。これは、過去にQ7A (原薬GMP) をガイドライン化した際のプロセスを踏襲するものである。さらにGCGの各代表として各一人が参加可能となっている。

(5) ICH管理下の用語リストのメンテナンスについて

ICH管理下の用語リストのメンテナンスに係る標準作業手順書（SOP）が作成・合意された。既にステップ4/5に達しているガイドラインの中にメンテナンスしなければならない用語集があり、それらを今後メンテナンスすることとなっている。例えば、Q5AであればVirus detected in antibody tests、S2Aであれば Bacterial strains、E2Aであればlist of key data elements、M5はまさにRoute of administrationなど（M5は医薬品辞書なのでM5が本メンテナンスの中心となる）が対象となっている。SOPでは、規制当局よりラポーターを登録、また、6パーティーより各一人のTerminology Facilitator（TF）を登録することとなっている。TFが各自の専門家に聞き用語の変更の可否をまとめ持ち寄り、電話会議を開き、結論をSCに報告し、最終的な結果をウェブサイトで公表することになる。

(6) バイオテクノロジー・ブレンストーミングについて

総合機構の顧問であり、前国立医薬品食品衛生研究所副所長の早川先生がCo-chairを務めた。MHLWあるいはEFPIAから以下の3つの項目の提案が出されていた。①Subsequent entry protein products、②Monoclonal antibodies、③Manufacturing process development and validation。最終的結論として、まず、Manufacturing process development and validationについてガイドライン化を優先し、次回横浜会合で再度コンセプトペーパーを充実させ、SCのendorsementを受けることとなった。

(7) 有効性に係るブレンストーミングについて

有効性のブレンストーミングにおいて、かねてよりJPMAがリクエストしてきた多地域臨床試験（Multi-regional trials）について議論された。E5ガイドラインのQ&Aに追加される予定（Q&Aの#11）となっている。現行のE5を使って多地域臨床試験の実施が可能であること、つまり、ブリッジング試験は基となる地域での臨床試験が終了してから実施する必要はないこと、その場合の評価解析についての考え方、試験のデザインで注意をしなければいけない点等を解説している。具体的には、「E5ブリッジングはオリジナル地域のデータが終了してからでないと実施できないような印象を受けますが、本当ですか？」との問いに、「common protocolのmulti-regional trialsをconductすることによってブリッジングのゴールを目指すことは可能。その場合、有効性・安全性を各地域毎に出すこと。①stand-alone regional result ②no significant regional result but similar results across regionsという評価の考え方が存在する。」という答えを掲載することとなっている。正式な手続きをとるため、形式的にはE5のIWGを立ち上げ、専門家によるsigned-off、SCによるsigned-offを行い、最終的に公表する予定となっている。

加えて、ファーマコゲノミクスが検討された。まずはTerminologyとDefinitionsに関するガイドライン化を進めていく方向性となっている。今後、コンセプトペーパーを充実させてさらにBusiness Planを作成し、SCのendorsementを得ることとなっている。次回のSCの電話会議（横浜の前）でのendorsementを予定している。他の機関（例えば、WHOやOECD）でも活動があるのでその進捗状況も加味する必要があると思われる。

(8) ファーマコビジランスについて

ブリュッセル会合では、ブレンストーミングが開催され、①開発時安全性最新報告（DSUR）、②リスクコミュニケーションの2項目についてトピック化に向けて引き続き検討することとされた。シカゴ会合ではリスクコミュニケーションとして、「Dear Healthcare Professional Letter（DHPL）」に関するコンセプトペーパーとビジネスプランが検討された。ターゲットのオーディエンスは誰なのか、どのようなタイミングでDHPLを出すのか、DHPLのフォーマット・中身のモデルなどを作成していく予定となっている。SCでは、スコア

プの充実を図ること、より詳細なビジネスプランの作成をリクエストされた。次回のSC電話会議にはコンセプトペーパーとビジネスプランのリバイス版がSC内にcirculateされる予定となっている。

#### ○ 各専門家作業部会における検討結果

(1) ステップ4に到達し、国内規制に取り入れられる段階に達したもの

①S7B：ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価に関するガイドライン

②E14：非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価に関するガイドライン

ブリュッセルでステップ4に到達した。非臨床データの取扱いについて米・欧・日間で調整が図られて合意に達した。細部の解釈などでまだ詰める部分が多いため、E14のIWGを立ち上げ、今後も検討を引き続き行うこととされている。IWGには各極より非臨床のエキスパート1名も参加することとなっている。

③Q8：製剤開発に関するガイドライン

基本骨子となるPart Iがステップ4に達した。

④Q9：品質リスクマネジメントに関するガイドライン

Q9は、製品のライフサイクルを通して医薬品の品質へのリスクを評価（assessment）、コントロール、伝達（communication）、レビューするためのシステマチックなプロセスを言い、それによりリスク管理を行うもので、それぞれの手順各プロセス、リスク管理ツールなどが記載されている。

(2) ステップ2に到達し、意見聴取が行われているもの

①E2B（R2）：個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様（改定2）（案）

②M5：医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（M5）（案）

#### ○ 終わりに

この1年は、品質分野でのガイドラインの充実が図られた一方、新たな分野への挑戦が検討された1年と認識している。

実際、①バイオ関連ブレインストーミング、②市販後対策（ファーマコビジランス）ブレインストーミング、③エフィカシーブレインストーミングの各セッションが行われ、新たなトピックの掘り起こしが始まっている。その中で、特に、近年のゲノム検査技術の進展に伴い、医薬品開発、あるいは、市販後安全対策の新しいアプローチとしてファーマコゲノミクスの手法が注目されている。今後、この分野の検討、将来的には世界的なガイドライン化を視野に入れた進展が予想されており、ICH活動の大きな柱の一つとしての成長が期待されていると考えている。

# ICH Topic and Guideline 進行状況

(2005年11月10日現在)

Step 5*	Quality	Safety	Efficacy	Multidisciplinary
Q1A : 安定性試験法ガイドライン (新有効成分含有医薬品) Q1AR : 安定性試験の見直し (一部のみ) Q1AR2 : 安定性試験の見直し (一部のみ) Q1B : 安定性試験法ガイドライン: 光安定性 Q1C : 安定性試験法ガイドライン: 新剤型及び 一部変更 Q1D : 安定性試験法ガイドライン: Bracketing & Matrixing Q1E : 安定性試験法ガイドライン: 安定性データ の評価 Q1F : 安定性試験法ガイドライン: 気候箱Ⅲ及びⅣでの提出資料 Q2A : 分析法バリデーションに関するテクニ ク Q2B : 分析法バリデーションに関するテクニ ク Q3A : 不純物に関するガイドライン: 原薬 Q3AR : 原薬の不純物に関するガイドラインの見 直し Q3B : 不純物に関するガイドライン: 製剤 Q3BR : 製剤の不純物に関するガイドラインの見 直し Q3C : 不純物に関するガイドライン: 残留溶媒 Q3CM : 不純物に関するガイドラインのメンテナ ンス Q5A : パイオテクノロジー-医薬品の品質: ウィルスバリデーション Q5B : パイオテクノロジー-医薬品の品質: 遺伝的 安定性 Q5C : パイオテクノロジー-医薬品の品質: 製品の 安定性 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) Q5E : パイオテクノロジー-医薬品の同等性比較 (品質) 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) 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) Q7A : 原薬GMP Q8 : 製剤開発に関するガイドライン Q9 : 品質リスク・マネジメントに関するガイド ライン	S1A : がん原性試験を必要とする条件 S1B : 医薬品のがん原性を検出するための試験 に関するガイドライン S1C : 医薬品のがん原性試験のための用量選択 のガイドライン S1C(R) : 医薬品のがん原性試験のための用量選択 補遺 S2A : 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目 に関するガイドライン S2B : 遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標 準的組合せ S3A : トキソコキネティクス: 毒性試験における 全身の暴露の評価に関するガイドライン S3B : 薬物動態試験: 反復投与組織分布試験のガ イドライン S4 : 単回及び反復投与毒性試験ガイドライン: S4A : 単回投与毒性試験ガイドライン: S4B : 反復投与毒性試験ガイドライン: S5A : 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン: S5BM : 雄受胎能評価法の確立 S6 : パイオテクノロジー-医薬品の安全性試験 S7A : 安全性薬理試験ガイドライン	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 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 E2BM : 臨床安全性データの取扱いについて: 報告様式 E2C : 臨床安全性データの取扱いについて: 定期報告 E2CA : E2Cの補遺 E2D : 承認後に得られる安全性データの取扱い E2E : ファーマコビジランス・プランニング (PvP) E3 : 臨床試験データの取りまとめ方法と様式 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 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 E6 : GCP E7 : 高齢者に使用する医薬品の臨床評価ガイ ドライン E8 : 臨床試験の一般指針 E9 : 臨床試験の統計ガイドライン E10 : 臨床試験における対照群選定のガイドラ イン E11 : 小児の臨床試験ガイドライン	M1 : 緊急関連用語集 (メディアカルターミロジー) M2 : 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達 M2 (e-CTD) : 電子化申請様式について M3 : 非臨床試験と臨床試験の実施ガイドライン M4 : Common Technical Document	
Step 4*	S7B : 重大な不整脈発現を予測するための安全 性薬理試験ガイドライン (改訂ステップ2) S8 : 免疫毒性試験に関するガイドライン	E14 : QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価 ガイドライン	E12A : 陸庄薬の臨床評価に関する原則 E2B (R2) : 臨床安全性データの取扱いについて: 報告様式 (見直し)	M5 : 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準
Step 3*				
Step 2*				
Step 1*	Q4B : 局方調和の規制当局による受入れ (インターチェンジアビリティ) Q10 : GMP品質システムに関するガイドライン			

\* 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修正 Step 3 : 各極における意見聴取、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 : 各極における国内規制への取入れ

## 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（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
平成17年度総括分担研究報告書

一非臨床安全性毒性問題一般に関する研究一

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（医薬品医療機器総合機構 顧問、昭和大学薬学部客員教授）  
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 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する。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
- ・ ヒト型in vitro遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究
- ・ 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

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。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に、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) 医薬品のがん原性評価には、遺伝子改変動物の使用が認められている。しかし、これらの遺伝子改変マウスの発がん機序については不明な点も多く残されている。本研究班では、今年度もこれらの遺伝子改変マウスにおける発がん感受性や発がんメカニズムに関する文献を収集し、その有用性や問題点について考察した。また、PPAR（peroxisome proliferator-activated receptor）アゴニストのがん原性評価に関して、昨年米国FDAで規制が変更されたことを受け、FDAにおけるPPARアゴニストのがん原性評価の現状について情報収集した。

- (2) 遺伝毒性試験のヒトに対するリスク評価への適用を目的とし、ヒト細胞を基礎として（生物学的妥当性）、妥当な遺伝毒性検出エンドポイントからなる（遺伝毒性物質の広域スクリーニング）、同一条件下での試験（試験結果の比較によるメカニズムの解析）をコンセプトとする新しいin vitro遺伝毒性検出系の確立を目指す。特に、染色体の数的異常の検出に重点を置き、異数性誘発物質であるtrichlorfonと、倍数性誘発物質であるcarbendazimをモデル化合物として、ヒト細胞試験系でDNA損傷、小核誘発、突然変異誘発、異数性、倍数性誘発等を比較し、これら化合物の遺伝毒性発現メカニズムの解析を行う。
- (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等を行い、ICHにおける調和ガイドラインの作成を目的とした免疫毒性試験データ収集を行う。得られた情報を基に、医薬品等に関する免疫毒性試験ガイドラインを作成する。
- (4) 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 (TdP) 誘発を予測的に評価するための非臨床試験法について国際的ハーモナイズした安全性薬理試験のガイドラインを開発するために検討研究を行う。本年度は臨床E14に整合した形で非臨床ガイドラインのステップ4への到達を目指す。

## 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) 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）に関する発表論文や、発がん特性に関連した情報の収集と、その有用性や発がん感受性の評価を行った。また、PPARアゴニストの癌

原性に関しては、FDA CDER（Center for Drug Evaluation and Research）のweb site上及びILSI/HESI（International Life Science Institute、Health and Environmental Sciences Institute）のPPAR Agonist Projectを中心に情報収集した。

- (2) ヒトリンパ芽球由来のWTK-1細胞を用い、DNA損傷（コメット試験）、染色体異常（小核試験）、遺伝子突然変異（TK遺伝子突然変異試験）からなるマルチエンドポイントのin vitro遺伝毒性試験により遺伝毒性の評価を行った。モデル化合物として異数性誘発物質であるtrichlorfon (TRI)、倍数性誘発物質であるcarbendazim (CAR) を試験した。小核に関しては、FISH解析、TK突然変異体に関してはLOH解析を行い、それら物質の遺伝毒性の発現メカニズムを解析した。
- (3) ICH S8 Expert Working Group (EWG) と共同して、三極のガイダンスの調和を目的として、ICH免疫毒性試験法ガイドラインを作成した。また、医薬品等の免疫毒性及び薬物アレルギーに関する文献調査及び国内外の動向調査等を行った。
- (4) 臨床QT評価戦略における非臨床QT評価戦略の活用を目指して、アリゾナ大学CERT分類等1. 2) による陽性および陰性対照薬物を用いて実施、検討された日本製薬協QTPRODUCTプロジェクト（山本恵司代表、44製薬企業+6委託試験機関が参加）によるインビボ試験成績およびILSI-HESIでのインビトロ試験成績を感度に関して精査した。

（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、十分問題の無いよう慎重に行った。また、本研究班においては「提供されたヒト試料を用いる」および「人を対象とする」研究は行われていないので、ヒトへの倫理面で問題となることはなかった。

## C. 研究結果

- (1) 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実施した。rasH2マウスに関しては、Ozakiらの報告から発がん標的臓器は、背景系統の発がん臓器感受性の遺伝的特徴を受け継いでいることが示唆された。また、他の文献によると、rasH2マウスはDHPNに高い感受性を示し、従来の標的臓器だけでなく前胃、尿道、唾液腺導管にも腫瘍発生が認められることが分かった。

P53<sup>-/-</sup>マウスに関して、これまで公表されている文献を比較検討した結果、調査対象のすべての遺伝毒性発がん物質に対して、p53<sup>-/-</sup>マウスは感受性を示した。一方、p53<sup>+/-</sup>マウスの発がん感受性は臓器ごとに異なり、発がん過程におけるp53の変異の関わり方や正常な片側遺伝子の機能発現の異常が生じるメカニズムにより感受性が異なることが明らかになった。

Tg.ACマウスに関しては、薬剤の皮膚透過性を亢進するよう分子設計された有機化合物であるSEPA 0009を50、1500mg/kgの用量で、Tg.ACマウスとFVB/N野生型マウスに毎日経皮投与した結果、高用量群では投与第1週より高度かつ慢性的な刺激が認められ、増殖亢進、アポトーシスの増加及び創傷に伴うkeratin 6の発現を伴っていた。投与6週よりSEPA 0009高用量群のTg.ACマウスには皮膚乳頭腫の発生が、投与9週より乳頭腫におけるtransgeneの発現が認められた。一方、低用量群には皮膚における刺激も乳頭腫の発生も認められず、野生型マウスではいずれの投与群においても乳頭腫の発生は認められなかった。これらの結果から、SEPA 0009により誘発された発がん性は慢性かつ強力な刺激性に伴う二次的なものと考えられた。

Xpaマウスに関しては、Diethylstilbestrol (DES) に対するXpaマウス、Xpa/p53<sup>+/-</sup>マウス及び野生型マウスの発がん感受性について報告があった。Xpaマウスには0、100、300及び1500ppbの濃度で、野生型マウス及びXpa/p53<sup>+/-</sup>マウスには0及び1500ppbの濃度でDESを9ヶ月間混飼投与した結果、1500ppb投与群では野生型マウス及びXpaマウスに下垂体腺腫、骨肉腫 (Xpaマウス)、T細胞リンパ腫及び精巢間細胞腺腫が発生したが、両マウス間に発生率の差はみられなかった。

PPARアゴニストに遺伝毒性がないことは明らかであり、遺伝毒性の観点から腫瘍発生に対する発現機序 (Mode of Action、MOA) を説明するデータは不十分である。しかしながら、腫瘍の発生が見られた臓器・組織は既知のPPARの分布している部位と一致すること、発がん強度はPPARアゴニスト作用の強さと相関することから、受容体を介した発がんメカニズムを無視することは出来ない。PPARアゴニストによるげっ歯類のがん原性に関する共通の理解とヒトに対するリスクを検討することを目的として、2004年にPPAR Inter-industry Consortiumが組織され、2005年にはILSI HESI PPAR Agonist Projectが発足した。ILSI HESI PPAR Agonist ProjectではPPAR Inter-industry Consortium加盟企業を含む多くの日米欧の製薬企業と欧米の官学が参画し、PPARアゴニストにより発生する腫瘍のうち、①膀胱腫瘍、②血管肉腫、③線維肉腫/脂肪肉腫についてワーキンググループを編成し、MOAのフレームワークを構築すると共にヒトに対するリスク評価に向けた活動を開始した。

(2) TRIとCARで細胞を24時間処理し、その直後に細胞毒性とコメットを測定し、48時間後、と72時間後にそれぞれ小核と、TK遺伝子突然変異を測定した。TRIとCARはTK6、WTK-1細胞に対して同程度の細胞毒性を引き起こし、それに応じて同程度の小核の誘発を示した。一方、コメット試験では細胞毒性が強いにも関わらず、ほとんど陽性傾向は見られなかった。

TK突然変異は、TRIはWTK-1で強い陽性、TK6で弱い陽性反応が見られた。一方、CARはWTK-1での誘発は顕著であったものの、TK6では陰性であった。

両化合物がWTK-1細胞でTK突然変異を誘発したことから、この変異体をクローニングし、遺伝子解析を行った。TRI変異体の100%、CAR変異体の95%がLOHを示した。このことから、両化合物とも点突然変異は誘発しない、非DNA損傷性化合物である。また、LOHの範囲を17番染色体上に散在する多型性マーカーでマッピングしたところ、TRIはTK近傍の小さなLOHから、17番染色体全ての大きなLOHまで様々な変異体が観察されたのに対して、CARのLOH

の90%は17番染色体全てのLOHであった。

TRIもしくはCARで引き起こされたWTK-1での小核を、セントロメDNAをプローブとしたFluorescence in situ hybridization (FISH) により解析した。自然出現小核の30%にセントロメアシグナルが観察されたのに対して、TRI誘発小核で40%、CAR誘発小核で65%にシグナルが観察された。この結果は、CAR、TRIとも染色体の不分離によって小核を誘発し、その程度はCARがかなり高いことを示している。

- (3) ICH免疫毒性試験ガイドライン案 (Step 2文書) に対する和文コメントを項目別に整理し、その英訳を行った。次いで、ICH S8 EWGと共同して、Step 2文書へのコメントを検討した。平成17年5月にブリュッセルで開催されたEWG会議において、寄せられたコメントに基づき、Step 2文書の修正を行い、ほぼ最終的なガイドライン案を作成した。その後、電話会議及び電子メール交換等により最終調整を行い、8月末にEWGにおいてStep 4文書 (英文ガイドライン案) とされ、9月に英文ガイドライン案は最終化された。さらに、同英文ガイドライン案を、邦文化する作業を継続して行った。

前年度に引き続き、公開されている免疫毒性及び薬物アレルギーに関する文献調査を行った。

- (4) ステップ4 S7B文書は心室性再分極を遅延する作用を評価する非臨床試験戦略を記載したもので、非臨床アッセイと統合的リスク評価に関する情報を含む。非臨床評価試験の目的は心室再分極を遅延させる潜在的可能性を検出することであり、物質の濃度と遅延作用の程度の関連性を捉えることである。薬理及び毒性試験から得られた情報を加えた統合的評価結果は非臨床統合的リスク評価の目的に述べるように臨床試験のデザインとその成績の解釈に役立てることを期待している。

非臨床QT評価に用いられる測定法の選択に関しては、ヒトと共通する心室の再分極を構成する電気生理学レベルに基づいており、非臨床試験の方法として、イオンチャネル、活動電位持続時間及びインビボQT間隔の測定の検討を挙げる事が出来る。催不整脈モデルは現時点では関連する情報が少なく、将来の方法と考えられている。被験物質のQTリスク

評価の進め方は得られる情報全てを用いる統合的リスク評価を基とする。非臨床試験の進め方および統合的リスク評価の進め方に関しては基本的には改正ステップ2と異なるところはなく、インビトロIkrアッセイ及びインビボQTアッセイの結果が評価の中心である。なお感度の確立のために陽性対照物質の使用が必要であり、インビボQTアッセイでは必ずしも全てでなくてもよいが、インビトロIkrアッセイでは全ての試験に陽性対照を含める必要がある。心室再分極遅延が報告されているクラスに属する被験物質の場合には比較対照物質の同時使用により作用の潜在的可能性を検討することが必要とされており、被験物質が化学的/薬理的にヒトでQT間隔延長を起こす可能性があるクラスに属している場合にはそのクラスの化合物を対照物質として同時に検討することを考慮する必要がある。上記の2アッセイの結果が一致しない場合あるいは臨床試験結果が非臨床試験結果と異なる場合、Follow up試験がその矛盾の理解のために用いられる。Follow up試験の選択としてインビトロ活動電位 (APD) パラメータの測定、インビボ活動電位における電気生理学的パラメータの測定等を考慮する。他の非臨床及び臨床情報には既に得られている薬動学的試験、毒性/安全性試験、薬物動態学的試験及び薬物相互作用に関する試験、市販後調査の結果を含む。統合的リスク評価はアッセイ感度と特異性、比較対照物質に対する被験物質の効力比、代謝物の問題及び再分極における作用を生じる曝露と試験動物における薬効薬理作用あるいはヒト治療効果を生じる曝露との関連 (曝露比) について考察する。被験物質のヒトにおける再分極遅延及びQT間隔延長の潜在的作用を統合的にリスク評価した総合的結論がEvidence of riskに相当する。非臨床試験の実施時期に関し、非臨床試験の結果は統合的リスク評価の一部として、その後の臨床試験の計画や解釈を支えるものとなりうるという認識から、ヒトに始めて投与する前に試験を行うことを考慮すべきとされている。主要な試験であるインビトロIkrアッセイとインビボQTアッセイは、行政に提出する場合にはGLPに従う必要があり、Follow up試験は出来るだけGLPに従うこととなった。インビトロ