

200735039A

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

国際的整合性を旨す医薬品等の品質、

有効性及び安全性に関する研究

平成19年度総括研究報告書

主任研究者 井上 達

平成20(2008)年3月

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

国際的整合性を目指す医薬品等の品質、

有効性及び安全性に関する研究

平成19年度総括研究報告書

主任研究者 井 上 達

平成20(2008)年3月

本報告書は平成19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研究事業「国際的整合性を目指す医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究」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19年度総括研究報告書 国際的整合性を旨す医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究 | ○井上 達 | p. 1 |
| 附1. 平成19年度班会議総会プログラム | | p. 5 |
| 平成19年度のICHの進展 | ○富永 俊義 大久保貴之 | p. 6 |

II. 分担研究報告（非臨床安全性部門1）

| | | |
|-----------------------------------|-------|--------|
| 非臨床安全性毒性問題一般に関する研究（小括） | ○林 真 | p. 9 |
| 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. 16 |
| 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究 | 本間 正充 | p. 27 |
| 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究 | 中江 大 | p. 52 |
| 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究 | 小野寺博志 | p. 119 |

III. 分担研究報告（非臨床安全性部門2）

| | | |
|---|--------|--------|
| 非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究（小括） | ○大野 泰雄 | p. 165 |
| 臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究 —妊娠可能な女性を臨床試験に組み込むために必要な非臨床試験の設定範囲について— | 大野 泰雄 | p. 182 |
| 臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究 —概説— | 中澤 憲一 | p. 192 |
| 動物実験の3Rsに関する研究 | 小島 肇 | p. 199 |

IV. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

| | | |
|----------------------|-------|--------|
| 非臨床有効性評価一般に関する研究（小括） | ○豊島 聰 | p. 201 |
|----------------------|-------|--------|

| | | |
|-----------------------------|-------|--------|
| 「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について | 豊島 聰 | p. 205 |
| 基質および阻害剤構造からの新規リード骨格の設計と評価 | 奥田 晴宏 | p. 213 |

V. 分担研究報告（臨床有効性部門）

| | | |
|-----------------------------|-------|--------|
| 臨床有効性部門に関する研究（小括） | ○井上 達 | p. 219 |
| 小児治験ガイドラインについての研究 | 中村 秀文 | p. 222 |
| 医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討 | 岡田美保子 | p. 231 |

○幹事、小括担当者

I. 平成19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19年度総括研究報告書
国際的整合性を旨す医薬品等の品質、
有効性及び安全性に関する研究

主任研究者：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)
分担研究者：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)
三森 国敏 (東京農工大学農学部 教授)
本間 正充 (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)
中江 大 (東京都健康安全研究センター 参事研究員)
小野寺博志 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 主任研究員)
大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所 副所長)
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 薬理部長)
小島 肇 (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)
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)
研究協力者：嶋澤るみ子 (同志社女子大学薬学部 専任講師)
分担研究者：中村 秀文 (国立成育医療センター 治験管理室 室長)
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)

研究要旨

現在有効かつ安全な医薬品の迅速な供給が急務と考えられ、医薬品開発についての国際的な協力体制の推進が強く求められている。かかる世界規模での医薬品開発体制に寄与するため、日、米、EU 3極をメンバーとするICHにおいて、医薬品の同時開発、同時申請ならびに承認などの体制の整備が必須と考えられている。これらの時代の要請に対応するため医薬品の有効性及び安全性評価法について、非臨床的並びに臨床的観点から多岐にわたる課題について、総合的に研究を実施した。これらの研究の実施に際して多くの研究者の協力を得て、本年度は下記のような諸課題で成果が得られている。

1. 非臨床安全性毒性問題一般に関する研究 (1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん試験についての情報収集 (2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究 (3) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験法等の国際的標準化に関する研究 (4) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究
2. 非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究 (1) 臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究—妊娠可能な女性を臨床試験に組み込むために必要な非臨床試験設定範囲について— (2) 臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究 (3) 動物実験の3Rsに関する研究
3. 非臨床有効性評価一般に関する研究 (1) 「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について (2) 基質および阻害剤構造からの新規リード骨格の設計と評価
4. 臨床有効性部門に関する研究 (1) 小児治験ガイドラインについての研究 (2) 医薬品規制情報の電子伝達—世界標準規格の開発方策の検討

キーワード：ICH、国際協調、安全性評価、有効性評価

A. 研究目的

近年新しい優れた医薬品の開発に対する要請の増大に基づき、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、同時申請・承認の傾向が強まる時代の趨勢を踏まえ、医薬品の有効性、安全性評価の国際的協調が求められている。かかる時代の要求に応えるためにはICHを中心とした国際的ハーモナイゼーションを図るため、我が国においても産、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を作成するとともにそれらに関する研究を実施した。

B. 研究方法

| 部会 | 区分 | 研究者名 | 分担研究課題 | 所属 |
|-----------|-------------|-------------------|----------------------|--------------|
| 非臨床安全性部会1 | 総括 | 班長（主任研究者） 井上 達 | 研究総括 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| | 幹事（分担研究者） | 林 真 | 小括（非臨床安全性1） | 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 | 本間正充 | <i>in vitro</i> 遺伝毒性 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| | 同上 | 中江 大 | 抗悪性腫瘍薬 | 東京都研究安全センター |
| 非臨床安全性部会2 | 同上 | 小野寺博志 | 光毒性試験 | 医薬品医療機器総合機構 |
| | 幹事（分担研究者） | 大野泰雄 | 小括（非臨床安全性2） | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| | 分担研究者 | 大野泰雄 | 妊娠可能な女性・・・ | 同上 |
| | 同上 | 中澤憲一 | 非臨床試験タイミング | 同上 |
| 非臨床有効性部会 | 同上 | 小島 肇 | 動物実験の3Rs | 同上 |
| | 幹事（分担研究者） | 豊島 聰 | 小括（非臨床有効性） | 医薬品医療機器総合機構 |
| | 分担研究者 | 奥田晴宏 | Q8製剤開発ガイドライン | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| 臨床有効性部会 | 研究協力者 | 嶋澤るみ子 | キラルスイッチ医薬品の開発 | 同志社女子大学薬学部 |
| | 幹事（主任研究者代行） | 井上 達 | 小括（臨床有効性） | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| | 分担研究者 | 中村秀文 | 小児治療ガイドライン | 国立成育医療センター |
| | 同上 | 岡田美保子 | 電子申請 | 川崎医療福祉大学 |

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、各部会幹事との連携の下に自主的に研究を展開した。その際、本表記載以外の多くの協力研究者の協力を得ている。

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19年5月にブラッセル、10月に横浜において開催し、研究成果の国際的交流を図った。なお遺伝毒性ガイダンス関連では9月にワシントンにてadhoc会議を行った。また平成20年1月22日には東京にて研究班総会を開催して、それぞれの研究成果の発表と討議を行った。

C. 研究結果

本年度は下記の諸課題について研究を実施した。

1. 非臨床安全性毒性問題一般に関する研究

(1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん試験についての情報収集

医薬品のがん原性評価に用いられる遺伝子導入トランスジェニックマウスモデルについての情報収集を行った。rasH2マウスについては、発癌感受性の検討がなされており、有用性が確認されたが、今後さらにデータの蓄積と検討が必要と考えられる。P53^{+/+}マウスについては遺伝毒性がない場合にも発がん性が認められることより、陽性結果の解釈には注意が必要であると考えられる。Tg.ACマウスについては、皮膚創傷モデル及び皮膚二段階発がんモデルにおける網羅的遺伝子発現解析により、幾つかの遺伝子が発がん過程に関与することが示された。XPAマウスについても高発がん感受性に関連した研究がみられていることが判明した。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究

これまでのICHでの遺伝毒性試験ガイダンスでの問題点を明らかにし、新しいガイダンスの策定を行った。特にバッテリー試験の最適化について重点を置いて論議した。新しいガイダンスのバッテリーは、オプションとして2つが選択できる。すなわち、1つはこれまで通り哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*試験を含むバッテリーであり、もう一つは含まないバッテリーである。ただし、後者は、2つの*in vivo*試験が要求される。また、新しいガイダンスには、*in vivo*試験は条件によっては一般毒性試験に組み入れることが可能であること、

*in vitro*試験では最高用量の低減化、小核試験の代替などが取り入れられる。これら改訂は、ヒトへの遺伝毒性リスクを科学的に考慮した上で、医薬品の迅速な開発と、動物愛護に貢献する内容となっている。

(3) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験法等の国際的標準化に関する研究

本研究グループは、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法の国際的標準化について、日本として規制当局と製薬業界の意見を統一し、ICH S9 EWGにおける議論に参加した。その中で発生する諸問題について検討を行い、一定の成果を得た。S9ガイドラインは、なお骨子の策定途上であり、来年度以降も粛々と研究を進めていく予定である。

(4) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究

本邦では医薬品非臨床試験ガイドライン（平成元年9月11日）で皮膚光感作性試験として記載されている。しかし、対象は皮膚外用剤に限定され、全ての医薬品を考慮したものではない。さらに、この試験法が適応される医薬品は原則として既にヒトで光感作性を示す物質に類似する化学構造を有するもの、あるいは何らかの理由で光感作性をもつ可能性が類推される皮膚外用剤に限定されている。この問題を中心に国内外の法整備の状況を調査し、既にガイドラインを策定している諸外国の例を参考にし、日本における当該ガイドライン案を策定する準備を開始した。

2. 非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究

(1) 臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究—妊娠可能な女性を臨床試験に組み込むために必要な非臨床試験設定範囲について—

妊娠可能な女性を臨床試験に組み込むために必要な非臨床試験の設定範囲については、現行の反復投与毒性試験の一部改変によって卵巣への影響を検出可能であるかを検索したところ、文献調査等の結果から、ラットを用いた4週間反復投与毒性試験を一部改変することにより、既知の毒性発現機序を示す卵巣毒性物質については検出できる可能性が高いことが示された。また、日本製薬協の協力を得て、ラットを用いた反復

投与毒性試験によって卵巣毒性検出可能かを検証するための検証試験（卵巣毒性検出の感受性について受胎能試験との比較）を開始しており、現在、試験は実施中である。

(2) 臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究

本年度は非臨床試験のタイミング（M3）に関するガイドライン案の作成において、探索型試験を含む項目で大きな進展があった。残されている項目の修正および新たに加わる項目については、今後協議を進め、2008年6月のポートランド会合でステップ2に達する見込みである。

(3) 動物実験の3Rsに関する研究

動物実験の3Rsに関する研究については、*in vitro*試験で動物実験を完全代替できないことから、さらなる試験法の確立が必要であり、CVAMや規制官、業界による定期的な会議の必要性はないと結論された。

3. 非臨床有効性評価一般に関する研究

(1) 「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について

本補遺はQ8コアガイドラインで論じられた「より進んだ製剤開発」の要素に関して解説したガイドラインである。コアガイドラインでは新しい製剤開発のあり方を示唆し、より科学とリスクマネジメントの立脚した製剤開発を実施した場合に、製薬会社の継続的な改善のための自主的な取り組みが可能になる道を検討したものであるが、具体的な取り組みの方策は示されておらず、運用が困難であった。

今回ステップ2に達した補遺は、各種製剤に関して網羅的な事例を示したのではないものの、今後のQbDに基づく製剤開発のグランドデザインを明らかにしている。このように補遺ではデザインスペースの設定のための典型的な行程を示し、さらに品質リスクマネジメントツールの使用例についても解説していることから、今後各製薬会社がより進んだ製剤開発に取り組みやすくなることが期待される。

(2) 基質および阻害剤構造からの新規リード骨格の設計と評価

既知阻害剤の情報から「Cdc25A阻害剤は親水性骨格

と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる」との作業仮説をたて、複素環を有する新規Cdc25A阻害剤を設計、合成、評価した。作業仮説に基づき設計したイサチン骨格カルボン酸誘導体は、基盤となった阻害剤dysidiolideより強い阻害活性を示した。すなわち今回の作業仮説は、Cdc25A阻害剤設計の方針として適切であると考えられた。さらに、基質または阻害剤の構造から新たな阻害剤を設計する方針が、Cdc25A阻害剤の設計に使用できることが明らかとなった。

4. 臨床有効性部門に関する研究

(1) 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具体的な説明内容について検討を開始し、案をほぼ確定している。CRCや治験審査委員会委員からの評価を得たうえで、内容を確定し、実際の臨床現場での検討をすすめた。

小児治験CRCとの連携を行い、現場における問題点の把握を行うことができた。今後さらに継続的な問題点の集約と解決策の模索を行っていく必要があると考えられる。これまでもふれた通り、小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組みは進んでいるが、国際共同治験の実施に向けてさらなる治験推進策の策定、治験インフラ・審査体制の強化が行われる必要があると考えられた。

(2) 医薬品規制情報の電子伝達—世界標準規格の開発方策の検討

医療情報の標準化の国際的動向を調査し、これを背景とするICHのSDOプロセスについて報告するとともに、ICHのメッセージ開発のあり方について考察した。各国においては行政機関で横断的に医療情報を共有する必要性から、国家レベルの規格を採用する方向にあり、EUではCEN規格が、米国ではHL7が行政上の要件となっている。また、生涯電子医療記録への取り組みを中心とする医療情報の標準化の大きな流れの中で、医療情報全体にわたる一貫した標準が求められている。

D. 考察

日、米、EUの3極をメンバーとするICHの体制のもと医薬品開発の国際的協調が重視され、新規医薬品の

同時開発、同時申請・承認のための協力体制が必要とされている。本研究班はかかる目的に沿った研究を実施し、それぞれ優れた研究成果を示すことが出来、将来の医薬品開発に大きく寄与するが期待される。

E. 結論

本研究班においては、2つの非臨床安全部門、およびそれぞれ1つの非臨床有効性部門と臨床有効性部門にわたって合計11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共にICHにおける国際的ガイドラインの作成、改訂に際して有益な貢献を果たすことが出来た。

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

1. 論文発表

井上 達 Safety Brainstorming Discussion 医薬品研究 2007 Vol. 38, No.2 60-68

Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T. *In vitro* gene expression analysis of nephrotoxic drugs in rat primary renal cortical tubular cells. J Appl Toxicol. 2008 Jan 2;28(2):237-248

Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T. *In vitro* gene expression analysis of hepatotoxic drugs in rat primary hepatocytes. J Appl Toxicol. 2008 Feb 1;28(2):227-236

他、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

付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19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
「国際的整合性を旨す医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究」

平成19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 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 | 井上 達 |
| 挨拶 | 厚生労働省医薬食品局 審査管理課企画官 | 富永 俊義 |
| ICHの最新動向 | 厚生労働省医薬食品局 審査管理課係長 | 大久保貴之 |
| I. 非臨床安全性1部会報告 (10:20～11:30) | 座長 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 | 林 真 |
| 1. 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 (15分) | 東京農工大学大学院 共生科学技術研究院 | 三森 国敏 |
| 2. 改定遺伝子毒性ガイドラインとその背景 (15分) | 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 | 本間 正充 |
| 3. 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究 (15分) | 医薬品医療機器総合機構 | 小野寺博志 |
| 4. 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究 (15分) | 東京都健康安全研究センター | 中江 大 |
| 総括・総合討論 (10分) | | 林 真 |
| II. 非臨床安全性2部会報告 (11:30～11:55) | 座長 | 井上 達 |
| 1. 非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究 (15分) | 国立医薬品食品衛生研究所 副所長 | ○大野 泰雄 中澤 憲一 小島 肇 |
| 総括・総合討論 (10分) | | 井上 達 |
| 事務連絡 | | |
| 休憩 (11:55～13:00) | | |
| III. 非臨床有効性部会報告 (13:00～13:40) | 座長 医薬品医療機器総合機構 | 豊島 聰 |
| 1. 「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺ステップ2に関して (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. 基質および阻害剤構造からの新規リード骨格の設計と評価 (15分) | 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 |
| IV. 臨床有効性部会報告 (13:40～14:20) | 座長 国際医療福祉大学大学院 | 開原 成允 |
| 1. 小児治験ガイドラインについての研究 (15分) | 国立成育医療センター | 中村 秀文 |
| 2. 医薬品規制情報の電子伝達-世界標準規格の開発方策の検討 (15分) | 川崎医療福祉大学 医療技術学部医療情報学 | 岡田美保子 |
| 総括・総合討論 (10分) | | 開原 成允 |
| 総括・閉会挨拶 (14:20～14:30) | 班長・主任研究者 | 井上 達 |

平成19年度のICHの進展

富永 俊義（厚生労働省医薬食品局審査管理課 企画官）

大久保貴之（厚生労働省医薬食品局審査管理課 係長）

平成19年度のICH（医薬品規制調和）の進展について、平成19年10月27日から11月1日にかけて横浜市で開催された横浜会議における内容の要旨の記録を以って、進捗状況の把握の一助とする。以下は、平成19年度班会議総会における富永俊義企画官及び、大久保貴之係長による進展の紹介を当研究班事務部門で要約したものである。

ICH横浜会議では、日米EU三極の医薬品規制当局と産業側の6団体、世界保健機関などのオブザーバー3団体、東南アジア諸国連合などの非ICH地域5団体から、総勢約250名（うち、厚生労働省、製薬協から86名）の専門家が参加して、運営委員会、専門家作業部会、実施作業部会、国際協力委員会などが開催された。

(1) 今回ステップアップしたトピック

今回の会議で、以下の6つのトピックがステップアップした

（ステップ4に到達）

- ①Q4B：局法調和の規制当局による受け入れ
- ②Q4B（Annex1）：強熱残分試験法
- ③E15：ゲノム薬理学における用語集

（ステップ2に到達）

- ④Q4B（Annex2）：注射剤採取容量
- ⑤Q4B（Annex3）：注射剤不溶性微粒子試験
- ⑥Q8（R1）：製剤開発ガイドライン（補遺）

また、前回のブリュッセル会議と今回の横浜会議の間に、S1C（R2）：医薬品のがん原性試験のための用量選択・投与限界（見直し）が承認され、ステップ4に到達した。

(2) 新たな実施作業部会（IWG）の設置

以下の2つの設置が承認された。

- ①Quality IWG：品質関連トピック（Q8、Q9、Q10）の運用を促進するための実施作業部会
- ②eCTD-Quality IWG：電子化申請様式の品質関連の改定についての実施作業部会

(3) 新たな話題

今回の横浜会議でトピックとして承認されなかったが、運営委員会で検討された課題。（①および②については、トピックとして提案する前の検討が求められ、非公式な専門家作業部会の設置が認められた。）

- ①化成品およびバイオ医薬品の原薬の開発および製造に適用するガイドライン：化成品およびバイオ医薬品の原薬の開発および製造に適用するハイレベル概念でのガイドラインの作成を目指すもので、医薬品の承認申請のための国際共通化資料（CTD）S.2とのギャップの解消を図るもの。
- ②高齢者に使用する医薬品の臨床評価（E7）：既ガイドラインE7の見直しを図るもの。
- ③ゲノムバイオマーカー：E15「ゲノム薬理学における用語集」の後に続くトピックで、ゲノムバイオマーカーの特定に必要なデータの種類とその収集法、当局へのデータ提出のあり方についてのガイドラインの作成を目指すもの。
- ④ハイリスク医薬品をヒトに初めて投与する試験：欧州医薬品庁より新ガイドラインが2007年7月19日に通知されたが、ICHガイドラインやトピックへの係わりなどについて検討。
- ⑤CTD：定期的見直しの必要性が提案され、各partyのプロセス、改定の必要性などを今後検討することとなった。

(4) 現在進行中のトピック

1) 専門家作業部会：横浜会議で開催

安全性領域：

- * S2（R2） 遺伝毒性試験（見直し）：既存のガイド

- ラインS2A（特定項目）およびS2B（標準的組合せ）の全面的見直し、2007年内のステップ2を目指す。
- * M3 (R2) 非臨床試験の実施時期（見直し）：次回のポートランド会議でステップ2を目指す。既存項目の改定に加え、探索的臨床試験、免疫毒性試験、光毒性試験、依存性試験、幼若動物試験、さらに初回投与量などの新項目を追加。
 - * S9 抗がん剤の非臨床安全性試験：今回の横浜会議から討議を開始。
 - * S6 バイオテクノロジー応用医薬品の安全性評価（見直し）：改定のあり方について、中間的な検討会を開催。
- 品質領域：
- * Q4B 局法調和の規制当局による受け入れ：本体のガイドライン、そのAnnex1（強熱残分試験法）が今回ステップ4に到達。Annex2（注射剤採取容量）、Annex3（注射剤不溶性微粒子試験）がステップ2に到達。
 - * Q8 (R1) 製剤開発（補遺）：Q8ガイドライン（製剤開発）の本格運用に向けての理解促進を図ることを目的とする。Q8ガイドラインをサポートし、よりわかりやすい解説を行うとともに、各種製剤具体例、工程デザインによる品質（Quality by Design）などを記載。
 - * Q informal IWG 品質実施作業部会（非公式）：公式なIWG結成が承認された。Q8、Q9（品質リスク・マネジメント）、Q10（医薬品品質システム）の運用推進が図られる見通し。
- 有効性領域：
- * E2F 開発段階における定期的安全性報告（DSUR）：2008年ポートランド会議までにはステップ2到達を目指す。3極で1通のDSUR、年1回改定、対象として医薬品、ワクチン、生物製剤とすることがすでに合意。現在、残りの項目について検討が継続されている。
- 複合領域・電子関連：
- * M2/eCTD 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達/電子化申請様式：①eCTD-Q：CTDの品質関連（モジュール3）において、その電子化仕様（eCTD）に対する改善要望に対応するため、IWGの結成が承認された。②eCTD：v3.3.3の開発中止が決定され、代わりにv3.2.1を開発することになった。③SDOプロセス：E2B（R3）およびM5については、ICH外の組織である基準作成団体（SDOs）と連携して開発しているが、そのためのプロセスを評価する作業を実施。
 - * E2B (R3) 臨床安全性データ報告様式（見直し）：ICSR（個別症例報告）の候補として、HL7-ICSRとJPMA-ICSRが検討されているが、後者がISO（国際標準化機構）ICSRとなる予定。今後の予定として、Working Draftを12月に、また最終的な国際標準化仕様書を平成21年12月までに完成することが示された。
 - * M5 医薬品辞書のためのデータ項目および基準：ISO内に作業グループが2007年6月に結成された。具体的内容は、2008年1月のISOテキサス会議で検討される予定。以上を次頁に表に示した。（日本製薬工業協会技術部長ICH担当岸倉次郎氏の記録に依る）

ICH トピック&ガイドライン進捗状況

2007年11月20日現在

| | 品質 Quality | | 安全性 Safety | | 有効性 Efficacy | | 複合領域 Multidisciplinary | |
|---------|--------------|----------------------------------|------------|------------------------------|---------------------|---|------------------------|---------------------|
| | コード | 内容 | コード | 内容 | コード | 内容 | コード | 内容 |
| Step 5* | Q1A(R2) | 安定性試験法: 新有効成分含有医薬品 | S1A | がん原性試験を必要とする条件 | 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 | M1 | ICH国際医薬用語集 (MedDRA) |
| | Q1B | 安定性試験法: 光安定性 | S1B | 医薬品のがん原性の評価方法 | | | | |
| | Q1C | 安定性試験法: 新剤型及び一部変更 | S1C(R1) | 医薬品のがん原性試験のための用量選択 | E2A | 臨床試験段階における安全性データの取扱い: 定義と緊急報告の基準 | M2 | 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達 |
| | Q1D | 安定性試験法: プラケッティング&マトリキング | S2A | 遺伝毒性試験: 変異原性試験 | | | M2(e-CTD) | 電子化申請様式 |
| | Q1E | 安定性試験法: 安定性データの評価 | S2B | 遺伝毒性試験: 標準的組合せ | E2B(M) | 臨床安全性データの取扱い: 報告様式 | M3(R1) | 非臨床試験の実施時期 |
| | Q2(R1) | 分析法バリテーション: 実施項目&実施方法 | S3A | トキシコキネティクス: 毒性試験における全身の暴露の評価 | E2C(R1) E2D | 臨床安全性データの取扱い: 定期報告承認後の安全性データの取扱い | M4 | コモン・テクニカル・キョメント |
| | Q3A(R2) | 原薬の不純物 | S3B | 薬物動態試験: 反復投与組織分布試験 | E2E | ファーマコビリンクス・プランニング (PvP) | | |
| | Q3B(R2) | 製剤の不純物 | S4 | 単回及び反復投与毒性試験 | E3 | 治験の総括報告書の構成と内容 | | |
| | Q3C(R3) | 残留溶媒 | S4, S4A | 単回及び反復投与毒性試験 | E4 | 新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法 | | |
| | Q5A(R1) | ハイ医薬品の品質: ウイルスバリテーション | S5(R2) | ハイ医薬品の生殖毒性試験法 | E5(R1) 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 | | |
| | Q5B | ハイ医薬品の品質: 遺伝的安定性 | S6 | ハイ医薬品の安全性試験 | | | | |
| | Q5C | ハイ医薬品の品質: 製品の安定性 | S7A | 安全性薬理試験 | E6(R1) E6 | GCP | | |
| | Q5D | ハイ医薬品の品質: 細胞株管理 (セルサブストレート) | S8 | 免疫毒性試験 | E7 | 高齢者に使用する医薬品の臨床評価 | | |
| | Q5E | ハイ医薬品の品質: 同等性比較 | | | E8 | 臨床試験の一般指針 | | |
| | Q6A | 医薬品の規格及び試験方法 (化学物質 / 3局方との調和を継続) | | | E9 | 臨床試験の統計的原則 | | |
| | Q6B | ハイ医薬品の規格及び試験方法 | | | E10 | 臨床試験における対照群選定 | | |
| | Q7 | 原薬GMP | Q7A | | E11 | 小児の臨床試験 | | |
| | Q8 | 製剤開発 | | | E12 | 降圧薬の臨床評価 | | |
| Q9 | 品質リスク・マネジメント | | | E12A | | | | |
| Step 4* | Q4B | 薬局方テキストのICH地域における相互利用 | S7B | QT延長の非臨床評価 | E14 | QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価 | | |
| | Q4B(Annex1) | 強熱残分試験法 | | | E15 | ゲノム薬理学における用語集 | | |
| Step 3* | Q10 | 医薬品品質システム | | E2B(R3) | 臨床安全性データの報告様式 (見直し) | M5 | 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 | |
| Step 2* | Q8(R1) | 製剤開発 (補遺) | | | | | | |
| | Q4B(Annex2) | 注射剤の採取容量試験法 | | | | | | |
| | Q4B(Annex3) | 注射剤の不溶性微粒子試験法 | | | | | | |
| Step 1* | | | S1C(R2) | 医薬品のがん原性試験のための用量選択 (見直し) | E2F | 開発段階における定期的安全性報告の取扱い (DSUR) | M3(R2) | 非臨床試験の実施時期 (見直し) |
| | | | S2(R1) | 遺伝毒性試験 (見直し) | | | | |
| | | | S9 | 抗がん剤の非臨床安全性試験 | | | | |

* 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
 Step 3 : 各種におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づきガイドライン案の修正 Step 4 : ICH調和ガイドライン案の最終合意 Step 5 : 各種における国内規制への取入れ

※ガイドラインの新しいコーディング方法について
 ガイドラインの変更 (改訂、修正、追加等) の度に、コードに (R1)、(R2)、(R3)・・・が付けられます。但し、既に実施中のガイドライン本文中に記載されたコードは変更されません。

II. 分担研究報告（非臨床安全性部門 1）

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19年度小括研究報告書

－非臨床安全性毒性問題一般に関する研究－

分担研究者：林 真（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長）
三森 国敏（東京農工大学 農学部 教授）
本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長）
中江 大（東京都健康安全研究センター 参事研究員）
小野寺博志（医薬品医療機器総合機構 主任研究員）

研究要旨

非臨床安全性試験に係わ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、共同研究による試験研究、およびそれらに関する調査研究を行った。本年度は3年計画の初年度にあたる。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に参加した。

1. 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する調査研究
2. 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究
3. 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究
4. 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究

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共に、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) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する調査研究：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おり、ヒト型c-Ha-ras遺伝子導入トランスジェニックマウス（rasH2マウス）モデル、がん抑制遺伝子p53の片側アレル（exon5）を欠損させたC57BLp53ノックアウトマウス（p53^{+/−}

マウス）モデル、活性型v-Ha-ras遺伝子を胎児型 γ -globinプロモーターとSV40と共に導入したTg.ACトランスジェニックマウス（Tg.ACマウス）モデル並びに色素性乾皮症修復遺伝子を欠損させたXpaノックアウトマウス（XPA^{−/−}マウス、以下Xpaマウス）モデルが推奨されている。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収集並びに発がん感受性に関する検討を実施し、その有用性や問題点について考察した。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：現行の遺伝毒性試験ガイダンスでは、*in vitro*染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験（MLA）で、ヒトへの発がんリスクとは無関係と考えられる陽性反

応が数多く観察されることが認識されている。この陽性反応のフォローアップ試験として新たな*in vivo*試験の追加が要求されており、このことは、医薬品の迅速な開発を妨げるだけでなく、動物愛護の精神にも反するものであり、何らかの対応が求められている。この問題に対処するための、遺伝毒性 (S2) ワーキンググループ (EWG) では、シカゴ、ブラッセル、横浜の会議で、科学論文や、企業のデータを基にした調査研究を行い、議論を重ね、新しい遺伝毒性試験ガイダンスの策定に至った。

- (3) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究：我が国における光毒性に関する非臨床安全性評価手法のガイドラインを確立するため、諸外国の情報収集、国内の実態に基づきガイドライン案を作成した。
- (4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究：抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法については、日米両極とも正式に制定されたガイドラインが存在せず、EUに比較的古いガイドラインが存在している状態である。本研究は、ICHにおける抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するガイドライン (S9ガイドライン) 策定を支援する目的で、国内の関係組織 (医薬品医療機器総合機構：PMDA、および日本製薬工業協会：JPMA) から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図った。さらに、必要に応じて、発がん性試験法などの改良と国際標準化に関しても対象に加えた。

B. 研究方法

本年度は、がん原性、遺伝毒性、光毒性、および抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性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。尚、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方法は以下の通りである。

- (1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関

する調査研究：rasH2マウス、p53^{+/+}マウス、Xpaマウス、Tg.ACマウスに関する文献を調査し、これらトランスジェニックマウスの発がん特性に関連した成績をまとめた。また、rasH2マウスに関しては東京農工大学で実施した基礎的検討結果についてまとめた。これら調査結果から、医薬品のがん原性評価におけるトランスジェニックマウスの有用点や留意点、がん原性評価における本モデル動物の利用可能性を考察した。

- (2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：*In vitro*哺乳類細胞試験に関しては、過去10年間の遺伝毒性試験に関する文献を調査し、それぞれの遺伝毒性試験結果と、げっ歯類動物での発がん性試験結果との相関性を検討した。また、JPMA、EFPIA、PhRMAに属する企業の内部データを調査し、*in vitro*哺乳類細胞試験の陽性結果の用量依存性、およびをそれら陽性結果と*in vivo*遺伝毒性試験結果との相関性を調査した。*In vivo*遺伝毒性試験に関してはJPMA、EFPIA、PhRMAに属する企業の内部データを調査し、急性暴露で行われている*in vivo*遺伝毒性試験と、慢性暴露の一般毒性試験での血中Cmaxのデータを調査した。
- (3) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究：EMAおよびFDAのガイダンスを入手し翻訳することにより詳細にその内容を比較検討した。国内外の製薬企業およびCROに対し光毒性試験の実施状況をアンケート等により収集し実態を分析した。さらに、各種学会等で光毒性に関する最新的话题を収集しガイドライン作成のための参考とした。
- (4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究：FDAによるICH用ドラフトガイドラインおよびEMAによるガイダンスを入手・和訳し、それらと平成16-18年度厚生労働科学研究において作成した日本のガイドライン案を比較・検討した。また、ICH-S9 EWGに参画し、関連する諸問題について随時検索を行った。特に長期反復投与と毒性試験の最長期間についてPMDA・JPMAの保有する過去の申請データを検討した。

C. 研究結果

(1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する調査研究：

i) rasH2マウス

rasH2マウス開発者の一人である勝木らにより、化学発がん物質による皮膚腫瘍はヒトc-Ha-ras遺伝子導入マウスにおいて早期に誘発されるが、マウスc-Ha-ras遺伝子導入マウスでは誘発されないことが報告された。また、rasH2マウスの皮膚発がんの増強作用はc-kitの機能低下によって抑制されることも報告された。

浦野らは、rasH2マウス雌雄各75匹及び同腹の遺伝子非導入 (non-Tg) マウス雌雄各75匹の総計300匹を非投与群、エタノール群、白色ワセリン群、アセトン群、TPA群に分け、経皮投与による26週間短期発がん性試験を実施し、その結果からrasH2マウスの経皮投与26週間発がん性試験への適応拡大の可能性を示唆した。

三森は、peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) アゴニストに対するrasH2マウスの発がん感受性を検討するため、長期発がん性試験で肝発がん性が示されているPPAR α アゴニストであるfenofibrate (FFB) 用いて解析を行った。この結果から、rasH2マウスはPPAR α アゴニストであるfenofibrateに対して肝発がん感受性を示すことが示唆された。

ii) p53^{+/-}マウス

Minらは、p53とTranscription factor (hsf1) 遺伝子とのダブルノックアウトマウスでは、p53ノックアウトマウスで高発するリンパ腫の発生率が低下し、肉腫や精巣腫瘍の発生が増加したことを報告した。さらに、p53^{-/-}マウスとhsf1^{-/-}p53^{-/-}ダブルノックアウトマウスの骨髄細胞を、放射線処理したマウスに移植して作出したキメラマウスによる検討から、hsf1遺伝子の欠損はリンパ腫発生に抑制的に働いていることが判明した。これらの成績は、hsf1遺伝子の不活性化がp53^{-/-}マウスにおけるリンパ腫低下のメカニズムの一端を担っていることを示すものであり、p53ノックアウトマウスを用いた化学物質の発がん性評価研究において発生腫瘍の頻度やスペクトラムの変化がみられた場合の解釈に役立つ情報と考えられた。

梅迫らは、p53^{+/-}マウスに誘発した乳がんのアレル欠損について42のlociを検索し、30%以上の頻度でLOH

が認められる染色体として、第5、8、11、12、14及び18番染色体を見出した。検索した60%以上の乳がんにおいて、第8染色体の特定領域にLOHが認められたが、この領域はヒト乳がんではLOHがみられる領域と相同であった。ここでのLOHはCadherin1及び5遺伝子 (Cdh1、Cdh5) のmRNA発現レベルの減少・消失と関連していたことからCdh1及び5はp53欠損による乳がんの発生抑制に関与している可能性が示唆された。

iii) Tg.ACマウス

Tg.ACマウスを用いた新規研究に関する文献情報は発がん増強メカニズム解明に関するものも含め、昨年同様極めて少なかったが、Tg.ACマウスにおける発がんの分子機序に関してRussellら、Lederらから報告があった。

iv) XPAマウス

Xpa/p53^{+/-}マウスを用いた毒性・発がん性の評価試験として、アルデヒドガスの吸入暴露における上部気道の毒性・発がん性を評価した成績が報告された。Xpaマウスの発がん高感受性に関する報告としては、UV照射により発生する遺伝子変異へのXPA遺伝子欠損の影響を調べた結果が報告された。これらの報告以外にXpaマウスを用いた発がん性に関連した報告はみられなかった。また、色素性乾皮症患者ではNERを欠損していることから、紫外線による皮膚発がんが顕著に増加することが知られているが、このNER遺伝子と一塩基変異 (SNPs) 並びに発がんの関係に関する疫学的調査の結果がいくつか報告された。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：

i) *in vitro*哺乳類細胞試験の発がん性検出能力の評価

Kirklandらの報告を基に、*in vitro*遺伝毒性試験であるエームス試験、染色体異常試験、MLAと、げっ歯類発がん性試験との感受性、特異性を比較した。エームス試験は感受性が55~58%と低いが、特異性は70%以上であった。一方、染色体異常試験、MLAは逆の傾向を示した。特にMLAは特異性が40%以下であり、ほとんどの物質が陽性と判定されてしまうことがわかった。哺乳類細胞を用いた*in vitro*試験の陽性率が高い原因としては、極端な試験条件下 (例えば、細胞毒性が非常に強い、非常に高濃度、高浸透圧、異常pH、等) による反応、または間接的な機序により遺伝毒性影響 (紡

錘糸への傷害、タンパクやDNA合成への傷害、核酸の前駆体プールのバランスのかく乱、など）が考えられた。

ii) *In vitro* 哺乳類細胞試験での最高用量の妥当性の検討

JPMAに属する企業より、エームス試験陰性で、哺乳類細胞試験（染色体異常試験、MLA）陽性を示す292データ、エームス試験、哺乳類細胞試験とも陽性を示す10データの提供を受け、陽性反応を示す最低用量、および最小細胞毒性反応を調査した。その結果、最低用量に関してはエームス試験結果に無関係に1 mM以下の濃度で90%以上の物質が陽性と判定できることがわかった。一方、細胞毒性と遺伝毒性発現は物質によって大きく異なり、明確な線引きは困難であった。また、*in vivo* 遺伝毒性陽性を示す物質のほとんどは、1 mM以下の濃度で、哺乳類細胞試験陽性を示すことも明らかとなった。

iii) *In vivo* 遺伝毒性試験のC_{max}の検討

現在、急性毒性条件下で行っている*in vivo* 遺伝毒性試験が（Acute）、慢性暴露（Sub-chronic）条件下での一般毒性試験に組み入れることができるかどうかを検討するため、両条件下におけるC_{max}（最高血中濃度）比較した。JPMA、EFPIA、PhRMAから全部で132データが提供され、調査を行った。C_{max}データをいくつかのカテゴリーに分類し、1) Acute = Sub-chronicの場合、2) Acute ≤ 2 X Sub-chronicの場合、3) Sub-chronicでC_{max}の蓄積が観察される場合、を慢性暴露条件下でも*in vivo* 遺伝毒性試験を評価できると定義した。その結果、132データの内91データ（69%）が条件をクリアできた。

(3) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究：

本邦では医薬品非臨床試験ガイドライン（平成元年9月11日）で皮膚光感作性試験として記載されている。しかし、対象は皮膚外用剤に限定され、全ての医薬品を考慮したものではない。さらに、この試験法が適応される医薬品は原則として既にヒトで光感作性を示す物質に類似する化学構造を有するもの、あるいは何らの理由で光感作性をもつ可能性が類推される皮膚外用剤に限定されている。近年、経口その他、皮膚以外の

経路から投与された物質が光の作用を受けて有害作用を発現する可能性があるが、そのような事例は対象外としている。推奨する試験法として記載されている全ては感作性を検出する系で、予め感作させておいた動物に惹起させて評価する。動物種を含む試験条件の説明はあるが、照射光源は紫外線と記載されているだけである。FDAのガイダンスでは光毒性分類や発生メカニズム、試験の種類や必要性について述べている。EMAガイダンスは試験を必要とする薬品の条件や光毒性、光アレルギー、光遺伝毒性、光がん原性について試験法を解説している。光毒性については免疫原性に関連して発症する可能性が高いことより、FDA、EMREA両局ともヒトへの外挿性やメカニズム探求に言及せず情報提供を目的としている。

(4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究：

i) 3極のガイドライン案/ガイダンスの検討

米国、およびEUガイダンスを入手して和訳し、日本ガイドライン案と比較・検討した。日本はS9ガイドラインとして抗悪性腫瘍薬に特異的なもののみを記載したものを作成し、既存のガイドラインに準拠できる内容はそれらへの準拠を謳うに止めている。また、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減・悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチンなどを対象としない。一方、米国（FDA）は、単独で成立するものとする。すなわち、既存のガイドラインに記載されている内容であっても、できるだけ採り入れる。また、悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチンなどは対象外とするものの、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減を目的とする薬剤は対象とする。EUは、前2者の間で、やや日本寄りの立場である。ただし、現行のEUガイダンスは、10年前のもので、手直しが必要である。

ii) S9 EWGへの参画

ICHによるS9 EWGは、平成19年10月のICH横浜会議において正式に発足し、議論を開始した。S9 EWGにおける議論は、平成20年6月開催予定のICHポータランド会議におけるS9ガイドライン案骨子の策定、同11月開催予定のICHブリュッセル会議におけるstep 2達成を目標に、現在も進行中である。

iii) S9 EWGでの議論に関連する諸問題の検討

S9 EWGの議論の過程では、関連する諸問題が懸案事項として発生している。現時点におけるそれらの主なものは、以下の通りである。

- 長期反復投与毒性試験の最長期間について。
- 生殖毒性試験の開始時期について。
- 臨床試験開始時および承認申請時に必要な遺伝毒性試験について。
- バイオ製剤特有の問題点について。

本研究グループは、本年度、この中で喫緊の懸案事項である長期反復投与毒性試験の最長期間についてPMDA・JPMAの保有する過去の申請事例のデータを検討した。いくつかの薬剤において3ヶ月間試験と異なる毒性所見がそれより長い期間の試験で得られた。ただし、そのような結果が得られた薬剤は、いずれも、いわゆる「非細胞毒性型」に分類される比較的毒性が弱いタイプの抗悪性腫瘍薬であった。一方、JPMAによる検討結果では、3ヶ月試験と異なる毒性所見が6ヶ月試験で得られた例がなかった。

D. 考 察

(1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する調査研究：

rasH2マウスを用いた研究では、皮膚腫瘍を標的とした新たな遺伝子改変マウスやハイブリッドマウスの作出による発がん機序解析が見られた。さらに、rasH2マウスはPPAR α アゴニストに対する肝発がん感受性を示すことが確認された。これらの研究から、rasH2マウスにおける発がん機序解明が今後さらに進むことが期待された。

p53^{-/-}マウスを用いた研究からは、hsf1遺伝子の不活性化がp53^{-/-}マウスにおける発がんスペクトラムに影響することやリンパ腫発生低下に関与することが示され、本モデルマウスを用いた化学物質の発がん性評価研究において腫瘍発生頻度やスペクトラムに変化がみられた場合の解釈に役立つ情報と考えられた。また、Cadherin1及びCadherin5がp53欠損による乳がんの発生抑制に関与している可能性が示され、本モデルマウスの乳腺発がんに関連したメカニズムの一端が解明された。これらの知見は、p53^{-/-}マウスを用いたがん原性試験の陽性結果の解釈に役立つものと考えられた。

Tg.ACマウスを用いた研究からは、転写因子E2F1はプロモーション段階で皮膚発がんを抑制し、その抑制作用は発がんプロモーターの種類に特異的ではないこと、紫外線によるイニシエーションに対しては逆に発がん感受性を増加させることが明らかとなった。

Xpaマウスについては、Xpa/p53^{-/-}マウス及び野生型マウスに、喫煙を模した投与デザインあるいは持続的な吸入によりアルデヒドガスを13週間吸入暴露させた研究が報告された。その結果、13週間の暴露直後には嗅上皮の萎縮が認められ、52週間後、嗅上皮の呼吸上皮化生が認められた。しかしながら、暴露終了52週間後における呼吸上皮化生を含めた前がん病変及び腫瘍の発生に差は認められず、暴露期間を含めた実験デザインの適切性に対して疑問がもたれた。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：

2006年の横浜のICH会議で遺伝毒性試験がトピックとして取り上げて以来、2006年10月にシカゴ、2007年5月にブラッセル、2007年10月に横浜でEWGが開催され、改訂について合意が得られた。主な合意内容は以下の通りである。

1. これまでのS2AとS2BのガイドラインをS2R1に統一する。
2. *In vitro*哺乳類細胞試験として新たに小核試験の採用を認める。
3. バッテリー試験として、a) *in vitro*の試験を含むバッテリーと、b) *in vitro*の試験を含まないバッテリーの2つを設ける。
4. *In vitro*哺乳類細胞試験で偽陽性結果を避けるため、1) 最高用量を10mMから1 mMに下げる、2) 試験成立のための細胞毒性の条件を緩和する、3) 沈殿存在下での試験を免除する。
5. エームス試験で明らかな結果の場合、繰り返し試験は免除する。
6. 暴露量が十分に保証されている場合は*in vivo*の試験を一般毒性試験に組み入れることができる。
7. *In vivo*試験での陽性対照は免除する。

3の2つのバッテリー試験はオプションとして選択でき、*in vitro*の試験を含まないバッテリーの場合は2つの*in vivo*試験を行う。

また、6の一般毒性試験へ組み込める条件として、

1) 投与可能な最高量であること、2) 1000mg/kg、14日以上での投与であること、3) 慢性暴露で血中濃度の蓄積や飽和が観察されること、4) 急性毒性条件下での投与量の1/2以上であること、が定められた。これらの条件を満たさない場合は、従来の急性暴露条件下で試験を行う。

これら改訂は、医薬品の迅速な開発と、貴重な資源の有効活用に繋がる内容となっている。特に試験に必要な実験動物数を削減できることから動物愛護にも貢献できる。

(3) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究：

今回収集した各局のガイドラインはそれぞれ目的が異なり、FDAは考え方を重視し相談する事を目的としている、EMAガイドランスは動物愛護を中心に内容が構築されている。光毒性試験の必要性は医薬品における一部の適応（外用・塗布）と考えられているが、経口や静注投与でも網膜や表皮に分布・蓄積する物質については光毒性試験の実施が必要と考える。

(4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究：

S9 EWGにおける議論開始前の日米EUの立場は、それぞれに異なっており、特に日米の姿勢が著しく異なっていた。これは、本研究グループが代表する日本側の立場がS9ガイドラインをできるだけ抗悪性腫瘍薬に特化した簡略なものとし、既存のガイドラインに準拠できる内容の詳細を盛り込まないというものであったのに対し、米国、特にFDAの立場がその対極であったためである。EUは、全体として日本の立場に近いが、主として薬理学的試験の分野で詳細な内容を盛り込むことを主張している。

長期反復投与毒性試験の期間については、「細胞毒性型」に分類される比較的毒性が強いタイプの抗悪性腫瘍薬の場合は3ヶ月間試験を最長するというFDAの立場を受け入れることができるが、比較的毒性が弱いタイプの抗悪性腫瘍薬の場合はFDAの立場を容認し難く3ヶ月間を越えるある程度の期間の反復投与毒性試験が必要であるものと考えられた。本研究グループとしては、抗悪性腫瘍薬の長期反復投与毒性試験の期間として3ヶ月間をもって最長としてもよい場合もある

が、臨床投与時に長期連続投与が想定されているような比較的毒性が弱いタイプの抗悪性腫瘍薬などを中心とした多くの場合に、3ヶ月間を越えるある程度の期間（日本側の主張としては6ヶ月間）の反復投与毒性試験が必要であると考えられる。

E. 結論

(1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する調査研究：

rasH2マウスについては、PPAR α アゴニストに対して肝発がん感受性を有することが確認され、当局申請用の26週間経皮投与発がん性試験においてTg.ACマウスを代替する皮膚発がん性評価モデルとしての可能性が示された。

p53^{+/+}マウスモデルは発がん性評価における結果の解釈に役立つものであると思われ、今後とも本モデルに関する調査を継続することが必要であると考えられた。

Tg.ACマウスについては、皮膚発がん過程における転写因子E2F1やEGFRの活性化の関与とそれらの機序解明に関する報告があった。

Xpaマウスモデルについては、Xpa/p53^{+/+}マウスが吸入暴露試験に使用されたが、陽性対照群では腫瘍発生が増加したものの、暴露期間の設定には疑問が残った。一方、UV照射後の皮膚における遺伝子変異スペクトルを調べた研究では、Xpaマウスの皮膚ではNER欠損の影響としてbulkyな変異が増加することが明確に示された。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：

これまでのICHでの遺伝毒性試験ガイドランスでの問題点を明らかにし、新しいガイドランスの策定を行った。特にバッテリー試験の最適化について重点を置いて論議した。新しいガイドランスのバッテリーは、オプションとして2つが選択できる。すなわち、1つはこれまで通り哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*試験を含むバッテリーであり、もう一つは含まないバッテリーである。ただし、後者は、2つの*in vivo*試験が要求される。また、新しいガイドランスには、*in vivo*試験は条件によっては一般毒性試験に組み入れることが可能であること、*in vitro*試験では最高用量の低減化、小核試験の代替な