

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21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・研究代表者 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	宇津 忍
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	大久保貴之
I. 非臨床安全性1部会報告 (10:20～11:50)	座長 財団法人食品農医薬品 安全性評価センター	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. 遺伝子毒性試験バッテリーの最適化に関する 研究 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部	本間 正充
3. バイオ医薬品の新しい課題についての調査研 究 (15分)	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	平林 容子
4. 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法の国際 的標準化に関する研究 (15分)	東京都健康安全研究センター	中江 大
5. 光安全性評価の現状 (15分)	塩野義製薬株式会社 医薬品医療機器総合機構	中村 和市/ 小野寺博志
総括・総合討論 (10分)		林 真
事務連絡 (5分)		
昼食 (11:50～12:50)		

II. 非臨床安全性 2 部会報告 (12:50~13:30)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 副所長	大野 泰雄
1. 非臨床安全性試験実施時期についての国際的 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 安全性生物試験研究センター 薬理部	大野 泰雄
2. ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulations) と ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) への関与 (15分)	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	小島 肇
総括・総合討論 (10分)		大野 泰雄
III. 非臨床有効性部会報告 (13:30~14:10)	座長 医薬品医療機器総合機構	豊島 聡
1. ICHガイドラインQ8Rの国内対応について (15 分)	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部	豊島 聡/ 奥田 晴宏
2. アカデミアの臨床研究における披験物質の品 質管理 (15分)	東北大学未来医工学治療開発 センター	奥田 晴宏/ 嶋澤るみ子
総括・総合討論 (10分)		豊島 聡
IV. 臨床有効性部会報告 (14:10~14:50)	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. 医薬品情報の標準化—診療情報との共通利用 性に関する研究 (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 (14:50~15:00)	次年度研究代表者	大野 泰雄

平成21年度のICHの進展

宇津 忍（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 専門官）

本年度は、2009年6月に横浜市で、10月に米国ミズーリ州セントルイスでICH運営委員会及び専門家作業部会が開催された。

1. ICH運営委員会/専門家作業部会における主な検討結果

(1) ステップ4到達

①「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告（Q4B）」の付属書5（崩壊試験法）及び8（無菌試験法）が横浜会合において、付属書7（溶出試験法）、9（錠剤の摩損度試験法）及び10（SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法）がセントルイス会合において、それぞれステップ4に達した。

②M3（R2）「医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期」は既存ガイドラインの改訂である。この改訂では、動物実験の3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って、各非臨床試験に関する見直しを行うとともに、新たに、一般毒性試験のための高用量の選択、早期探索的臨床試験のための非臨床試験、免疫毒性、光安全性試験、薬物乱用に関する非臨床試験及び配合剤のための非臨床試験等の考え方についての指針を示したものである。横浜会合においてステップ4に到達した。

③「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価（S9）」は、抗悪性腫瘍薬の開発を促進・加速し、かつ患者を回避しうる副作用から守ることを目的としたガイドラインであり、抗悪性腫瘍薬の開発の特殊性を踏まえながら、非臨床評価のために必要な試験を述べたものである。セントルイス会合においてステップ4に到達した。

(2) ステップ2到達

①「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告（Q4B）」の付属書11（キャピラリー電気泳動法）及び12（粒度測定法（ふるい分け法））がセントルイス会合においてステップ2に到達し、各国において意見聴取をすることとされた。

②「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価S6（R1）」については、1997年に合意したS6ガイドラインについて、これを変更することなく、記載されている動物種の選択、試験デザイン、免疫原性、生殖発生毒性及びがん原性評価の項目について、ガイドライン発出後にもたらされた科学の進歩及び経験の蓄積を反映させることにより、明確化及び最新化を図ることにある。セントルイス会合においてステップ2に到達し、各国で意見聴取が行われることとなった。

③「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（E7）（Q&A）」は1993年に合意したガイドラインについて、合意以降の高齢患者の割合の増加等により、医薬品評価を行う際に高齢者のデータの重要性がより増してきていることから、E7ガイドラインについて、いくつかの点をQ&Aの形式で明確化するものである。横浜会合後にステップ2に到達し、各国で意見聴取が行われることとなった。

④「薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー：適格性確認のための資料における使用方法の記

載要領、資料の構成及び様式 (E16)」は「ゲノム薬理学における用語集 (E15)」において定義されたゲノムバイオマーカーについて、その適格性確認を目的として、規制当局へ資料を提出する際の使用方法の記載要領、資料の構成及び様式に関する推奨事項を示したものである。横浜会合においてステップ2に到達し、その後各国において意見聴取が行われることとなった。

(3) 初回会合

- ① GTDG (遺伝子治療ディスカッショングループ) において作成されたICH見解「ウイルス/ベクター排泄」のガイドライン化を目指す専門家会合 (M6) が発足し、セントルイス会合から活動を開始した。
- ② 金属不純物についてのガイドラインを作成することとなり、コード番号はQ3Dが与えられ、2010年より検討を開始することとなった。

(4) 今後の非臨床安全性トピック

セントルイス会合において、今後ICHにおいて検討すべき非臨床安全性分野のトピックについて議論がなされ、遺伝毒性のある不純物、光毒性及びワクチンが候補として提案された。また、M3 (R2) ガイダンスについてのQ&Aを作成することとされた。

(5) ICH見解の作成

GTDGでは今後、遺伝子治療薬臨床開発において初めてヒトに投与する際に必要とされる基本的事項についてのICH見解を作成することとなった。

(6) その他の現在進行中のトピックについて

- ① 「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス (S2 (R1))」については、専門家会合では合意に達したものの、運営委員会では米国の反対により採択されなかった。現在、米国は国内において対応を検討中である。
- ② 「医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準 (M2)」では、個別症例安全性報告様式 (ICSR)、医薬品辞書 (IDMP) について、ISO等の標準作成機関 (Standard Development Organization、SDO) と共同して基準を作成するパイロットプロジェクトが進行している (SDOプロセス) ことから、このプロセスの監視を行うほか、次期

eCTDの要件について検討を行うなどの活動を継続している。

- ③ 「臨床安全性データの報告様式 (E2B (R3))」においては、SDOプロセスにおいて作成されているICSRをICHにおいて実装するためのガイドの作成や、実装テストの為の検討などが行われた。
- ④ 「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (M5)」についてはSDOプロセスにおいて作成されているIDMPについて、ISOへ提出するICHとしてのコメントをとりまとめたほか、今後のM5の活動計画等を検討した。
- ⑤ 「開発段階における定期安全性報告 (E2F)」では、開発段階における年次報告について議論され、2008年のステップ2到達後に各国で行われた意見聴取の結果などが検討された。

2. 国際協力委員会 (GCG)

これまで、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)、GCC (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てきた。さらに、2008年からは個別国の参加が認められ、韓国、台湾、シンガポール、オーストラリア当局からの参加があったところであり、これ以外の地域としては、2009年には横浜会合においてインド当局が、セントルイス会合においては、ロシア、中国及びブラジル当局からの参加があった。

3. ICHパブリックミーティング

ICH 6までの大会合に代わるものとして、より論点を絞った、より頻回の会議を開催することが合意されており、その合意の実現方法として、運営委員会・専門家会合の直後にコミュニケーションのための会合を行うか、非営利団体と協力しICH名を冠した地


域会合を実施することとされている。

このような地域会合は、2007年に実施されたICH東京シンポジウムを皮切りに、2008年には米国と欧州でも開催された。

2009年の横浜会合後には日本で2回目となる地域

シンポジウムがICH日本シンポジウムと題して開催され、ICHのトピックの動向の他、アジア各国のICHの取り組みについてのパネルディスカッションが行われた。


ICHの最新動向 2009年のまとめ



厚生労働省医薬食品局
審査管理課
大久保 貴之

ICH International Conference on Harmonization


内容



- 開催概要
- 主な結果
- 日本におけるガイドライン導入
- GCG
- Public Meeting
- 次回予定

ICH International Conference on Harmonization

開催概要



- 2009春会合
 - 日時: 2009年6月7日から6月11日
 - 場所: 横浜市
- 2009秋会合
 - 日時: 2009年10月24日から10月29日
 - 場所: 米国ミズーリ州セントルイス


ICH International Conference on Harmonization

セントルイス、ミズーリ州




ICH International Conference on Harmonization


開催概要



- EWG/IWG等会合
 - Efficacy (E2B(R3), E2F, E7, E16)
 - Safety (S2(R1), S6(R1), S9)
 - Quality (Q4B, Q11, Q-IWG)
 - Multiple (M2, M3(R2), M5)
 - その他 (MedDRA MB, PDG, GTDG/EWG, E14DG, Safety Brainstorming)
- GCG (Global Cooperation Group)

ICH International Conference on Harmonization

主な結果




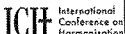
- Step 4到達
 - S9 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価」
 - M3(R2) 「医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期」

ICH International Conference on Harmonization

主な結果


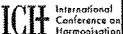
- Step 4到達 (続)
 - Q4B「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告」

付属書5	崩壊試験法
付属書7	溶出試験法
付属書8	無菌試験法
付属書9	錠剤の摩損度試験法
付属書10	SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法

主な結果



- Step 2到達
 - S6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」
 - E7 (Q&A)「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」(Q&A)
 - E16「薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー：適格性確認のための資料における使用方法の記載要領、資料の構成及び様式」

主な結果



- Step 2到達 (続)
 - Q4B「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告」

(付属書9)	錠剤の摩損度試験法)
(付属書10)	SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法)
付属書11	キャピラリー電気泳動法
付属書12	粒度測定法(ふるい分け法)


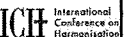
初回会合/新トピック

- M6 (GT EWG)
 - GTDGのICH見解「ウイルス/ベクター排泄」のガイドライン化を目指すワーキンググループ
 - セントルイスにて初会合
- Q3D
 - 金属不純物についてのガイドライン
 - 次回から議論開始


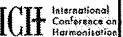
新トピック

- 安全性ガイドラインとして今後検討する候補
 - Phototoxicity
 - Genotoxic Impurities
 - Vaccine
- 既存トピックのフォローアップ
 - M3(R2) Q&A

日本におけるガイドライン導入

- Q4B: 薬局方テキストを ICH 地域において相互利用するための評価及び勧告
 - 2009年5月26日
 - 薬食審査発第0526001号
- Q4B 付属書1: 強熱残分試験法
 - 2009年5月26日
 - 薬食審査発第0526002号

日本におけるガイドライン導入



- E14: 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
 - 2009年10月23日
 - 薬食審査発1023第1号
 - 事務連絡 (Q&A)
- S7B: 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
 - 2009年10月23日
 - 薬食審査発1023第4号



日本におけるガイドライン導入



- Q4B 付属書2以降
- Q8(R2), Q10
- M3(R2)
- S9
 - 準備中



パブリックコメント



- Step2に到達したガイドラインについて実施
 - E7 Q&A 「ICH E7: 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドラインに関するQ&A (2009.12.16~2010.1.22) 実施中
 - E16「薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー: 適格性確認のための資料における使用方法の記載要領、資料の構成及び様式」(2009.7.31~8.31)



パブリックコメント



- Step2に到達したガイドラインについて実施
 - GTDG 「ICH 見解: ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」(2009.8.12~9.11)
 - S6(R1) 「ICH S6(R1): バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価(案)」に関するご意見・情報の募集について (2010.1.8~3.8) 実施中
 - Q4B
 - Annex 9,10 (2009.8.2~10.2)
 - Annex 11,12 (近日開始予定)



パブリックコメント



- 厚生労働省トップページ
 - (募集・申請関連)パブリックコメント
 - パブリックコメント・意見募集案内(「電子政府の総合窓口」へリンク)
- PMDAトップページ
 - ICH情報
 - (→What's new)



GCG (ICH国際協力委員会)



- 参加国
 - 非ICH地域で医薬品規制調和活動を実施している地域の代表を招待。
 - GCGへ個々の医薬品規制当局代表も招待(2008年ポートランド会合から)
 - 2009年はオーストラリア、ブラジル、インド、中国、韓国、ロシア、シンガポールの医薬品規制当局が参加
 - インド、ロシア、中国、ブラジルの当局は2009年に初めて参加



Public Meeting



- ICH Japan Symposium (6月12日)
 - 2007年11月に東京で開催されたICH Tokyo Symposiumに引き続き日本では2回目のPublic Meeting。
- 米国は10月に開催
 - 10月14日、FDAとPhRMAの共催で開催。

ICH International
Conference on
Harmonisation

2010年の予定



- 2010年6月5~10日 欧州
- 2010年11月6~11日 福岡市

ICH International
Conference on
Harmonisation

ICH トピック&ガイドライン 進捗状況

2009年11月13日現在

品質 Quality		安全性 Safety		有効性 Efficacy		統合領域 Multidisciplinary	
コード	内容	コード	内容	コード	内容	コード	内容
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	E2A	臨床試験段階における安全性データの取扱い: 報告様式	M2	緊急安全性情報等の電子媒体による伝達
Q1C	安定性試験法: 新剤型及び一部変更	S1C(R2) S1C(S1C)	医薬品のがん原性試験のための用量選択	E2B(M)	臨床試験段階における安全性データの取扱い: 定期報告	M2(e-CTD)	電子化申請様式
Q1D	安定性試験法: プラガフィング&マリッジング	S2A	遺伝毒性試験: 変異原性試験	E2C(R1) E2C	承認後の安全性データの取扱い	M3(R1)	非臨床試験の実施時期
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	E2D	承認後の安全性データの取扱い	M4	コモン・アーク・ドキュメント
Q2(R1)	分析法バリテーション: 実施項目と実施方法	S3A	トキシコキネティクス: 毒性試験における全身的暴露の評価	E2E	77-マコヒン・ラスタス・フランニン (PvP)		
Q3A(R2)	原薬の不純物	S3B	薬物動態試験: 反復投与と組織分布試験	E3	治験の総括報告書の構成と内容		
Q3B(R2)	残留溶媒	S4	単回及び反復投与毒性試験	E4	新製薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法		
Q3C(R3)	薬局方ナシのICH地域における相互利用	S5(S4) S5A, S5B	医薬品の生毒毒性試験法	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		
Q4B	強熱液分試験法	S6	安全性薬理試験	E6(R1) E6	GCP		
Q4B(Annex1)	薬局方ナシのICH地域における相互利用	S7A	安全性薬理試験	E7	高齢者に使用する医薬品の臨床評価		
Q5A(R1)	ハイイ医薬品の品質: ウルラスバリテーション	S7B	QT延長の非臨床評価	E8	臨床試験の一般指針		
Q5B	ハイイ医薬品の品質: 遺伝的安定性	S8	免疫毒性試験	E9	臨床試験の統計的原則		
Q5C	ハイイ医薬品の品質: 製品の安定性			E10	臨床試験における対照群選定		
Q5D	ハイイ医薬品の品質: 細胞株管理(セルパス・スト)			E11	小児の臨床試験		
Q5E	ハイイ医薬品の品質: 同等性比較			E12	降圧薬の臨床評価		
Q5F	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)			E14	QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価		
Q6A	ハイイ医薬品の規格及び試験方法			E15	ゲノム薬理学における用語集		
Q6B	ハイイ医薬品の規格及び試験方法						
Q7	原薬GMP						
Q8	製剤開発						
Q9	品質リスク・マネジメント						
Q4B(Annex2)	注射剤の採取容量試験法	S9	抗がん剤の非臨床安全性試験			M3(R2)	非臨床試験の実施時期 (見直し)
Q4B(Annex3)	注射剤の不溶性微粒子試験法						
Q4B(Annex4a,4b,4c)	微生物限度試験法						
Q4B(Annex5)	崩壊試験法						
Q4B(Annex7)	溶出試験法						
Q4B(Annex8)	無菌試験法						
Q4B(Annex9)	摩擦度試験法						
Q4B(Annex10)	ポリアクリルアミドゲル電気泳動法						
Q8(R2)	製剤開発(補遺)						
Q10	医薬品品質システム						
Q4B(Annex6)	製剤均一性試験法	S2(R1)	遺伝毒性試験(見直し)	E2B(R3) E2F	臨床安全性データの報告様式(見直し) 開泰段階における定期的安全性報告の取扱い(DSUR)	M5	医薬品辞書のためのデータ項目及び基準
Q4B(Annex11)	キャピラリー電気泳動法	S6(R1)	ハイイ医薬品の安全性試験	E16	ゲノムバイオマーカーの記載方法		
Q4B(Annex12)	粒度測定法(ふるい分け法)						
Q11	原薬の製造と開発						
Q3C(R4)	残留溶媒						
Q3D	金属不純物						
Q11	原薬の製造と開発						
Q3C(R4)	残留溶媒						
Q3D	金属不純物						

* 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く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バージョンについて
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21年度小括研究報告書

－非臨床安全性試験に関する研究－

研究分担者：林 真（(財)食品農医薬品安全性評価センター センター長）
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）
平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 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）

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年計画の最終年度にあたる。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. バイオ医薬品の新しい課題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
5. 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

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（ICH）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いる。本研究班は日・米・欧三極間の医薬品規制にかかる障壁を科学的、および技術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ことを目的とする。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

ついでの情報収集：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。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ドラインの見直しが行われ、新たな改訂ガイドラインが、2009年5月の横浜のICH会議でステップ4に挙がるまでに至った。しかしながら、このガイドラインに対して米国規制当局の一部の遺伝毒性の専門家から、1) 遺伝毒性を評価する際の試験バッテリーの選択を与えること、および2) *in vitro*哺乳類細胞を用いた試験での最高用量を10mMから1mMまで低減化すること、の改訂内容が著しく臨床試験での治験者、患者の健康を脅かす内容であると主張している。本研究では2)の問題に注目し、過去数年間に我が国で承認された医薬品の遺伝毒性データと、既存化学物質の遺伝毒性データから、この内容の反証を試みた。また、現行ガイドラインである最高用量を10mMから1mMまで低減化した場合の遺伝毒性試験の検出能力を推定した。

(3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：

ICHにおけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験法に関するS6ガイドラインの、カテゴリーベースでの明確化 (clarified) と拡充 (amplification) の必要性に対応したアップデートの手段としての、補遺 (addendum) の策定を支援することを目的とし、国内の関係組織 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [PMDA] 及び日本製薬工業協会 [JPMA]) から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析を行い、併せてICHの場での議論に資するための国内の意思統一を図った。2009年10月のセントルイス会議で、ガイドラインがStep 2に達したことをうけて、国内でのパブリックコメント収集のためのStep 2合意文書の和訳作業を行った。また、派生ないしは関連する諸問題についても随時検討を行った。

(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に比較的古いガイダンスが存在している状態であった。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) 策定を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、国内の関係組織 (PMDA、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。

(5) 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：

我が国における医薬品の光安全性評価に資する非臨床毒性試験ガイドラインを策定するため、諸外国の規制情報収集分析および国内製薬企業での実施状況を把握する調査等を行い、光安全性評価に関する現状をまとめて、ガイドライン策定時の案とした。

B. 研究方法

本年度は、がん原性、遺伝毒性、バイオ医薬品、抗悪性腫瘍薬、および光毒性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、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により行ったものである。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ついての情報収集：

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。これら成績結果から、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問題点、がん原性評価における本モデル動物の利用可能性を検討した。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：

ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験 (染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験; MLA) の陽性反応を引き起こす最低濃度について調査を行った。医薬品に関しては1999年から2009年までに我が国で承認された医薬品468品目のうち、哺乳類培養細

胞試験データを持つ230品目を調査した。また、一般化学物質に関しては1994年から2006年までに我が国でOECDガイドラインに従い、GLP管理の下に染色体異常試験が行われた249化合物を調査した。

(3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：ICHのS6 (R1) EWGでの議論に関連する諸問題について検討を進めた。本年度は、文献調査として、動物種選択の項の代替モデルの利用に関連した文献の検討を行った。また、NHPを用いた生殖発生毒性試験の施行時期について、他のガイドライン (M3やS9) との整合性を図るべく、NHPを用いた生殖発生毒性試験に関する文献調査を含む情報収集をおこなった。

(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：ICH-S9 EWGに参画し、S9ガイドラインの策定作業に従事した。それぞれの出身母体からの意見を収集し、班内部で議論・吟味を行い、日本側の意思統一とEWGへのフィードバックを行った。パブリックコメント日本版を英訳した。また、EWGの作成したS9ガイドライン非公式step 3文書・パブリックコメント対応文書案EWG版・S9ガイドラインstep 4文書を和訳し、パブリックコメント対応文書案日本版を作成した。さらに、S9ガイドライン非公式step 3文書 (複数の改訂バージョンを含む) に関する検討を行った。

(5) 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：国内外の製薬企業に対し非臨床光毒性試験の実態状況のアンケートにより得られた結果を解析してまとめた。アンケートは「光安全性評価手順の検討を目的とした基礎データ構築のための調査」で、平成20年9月より10月にかけて実施された。加えて、新しい光毒性検出法について検討すると共に、各種学会等で光毒性に関する最新の話題を収集した。

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情報収集：
rasH2マウスでの肝二段階発がんモデルにおける

肝発がん感受性に関して、PPAR α 作用薬であるフェノフィブレードの肝発がん感受性が報告された。一方、PPAR γ アゴニストであるトログリタゾンは肝発がん感受性を示さなかった。鼻腔上皮の増殖性病変に関して、MNUの腹腔内投与が報告された。MNU投与により雄で7%、雌で20%増殖性病変が発生し、病変は結節状 (異形型)、茸腫状 (過形成型)、乳頭状 (乳頭腫) の3タイプであった。さらに医療用インプラントを用いた短期発がん性試験が報告された。陰性対照群に高密度ポリエチレン及び陽性対照群にMNUを用いたところ、陰性対照群は腫瘍の発生はほとんど観察されず、陽性対照群は胸腺、心臓、肺、肝臓等における悪性リンパ腫の浸潤性病変、ならびに皮膚や胃における扁平上皮腫が高率に観察された。

Trp53 (+/-) マウスを用いた短期発がん性試験の陽性対照物質としてrasH2マウスで利用されているMNUの適切性を検討した報告があった。MNUはTrp53 (+/-) マウスに対しても悪性リンパ腫を高頻度に惹起し、陽性対照物質として使用できると結論された。この論文のほかに、Trp53 (+/-) マウスを用いた発がんメカニズム研究論文を収集した。

過去三年間のTg.ACマウスの文献情報は極めて少なかった。皮膚発がん過程における転写因子E2F1やEGFRの活性化の関与と機序解明にTg.ACマウスが用いられた。また、米国NTPで実施した化合物の発がん性評価の報告では、Tg.ACマウスを含め遺伝子改変モデルの発がん性評価への利用に関しては注意が必要であることが示唆された。

Xpaを用いたアルデヒドガスの13週間吸入暴露の結果が報告された。また、腫瘍以外の自然発生病変、UVB照射による遺伝子変異やアポトーシス誘発への影響、サイクロスポリンAによる腫瘍発生への免疫抑制の関与、及びXpa/53マウスへの化合物の短期間投与による網羅的遺伝子解析の有用性に関する検討等が報告された。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：

医薬品については1999年から2009年までの11年間に我が国で承認された医薬品は468品目であり、このうち*in vitro*哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験で陽性

結果を示した78品目の医薬品について陽性反応を示す最低用量について、その分布を検討した。78品目中1 mM以上の用量で陽性を示したものは21品目であった。この陽性結果が改訂ガイドランスでは陰性と判断される(27%)。発がん可能性を考慮した場合の感受性と特異性はそれぞれ58%、65%と計算された。一般化学物質については1994年から2006年までに我が国でOECDガイドラインに従い、GLP管理の下に*in vitro*染色体異常試験が行われた249化合物を調査した。この中で陽性結果を示すものは113化合物(45%)であり、この陽性化合物のうち1 mM以上で陽性を示すものは54化合物(48%)であった。1 mMに最高用量を低減化することによってこれら化合物は陰性と判定される。

現行のガイドラインでの3つの試験(細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる小核試験)を行ったとすると、たとえば100化合物の発がん物質を試験した場合、7化合物(7%)が陰性と判断されることになり、発がん物質の検出能力は93%となる。改訂ガイドラインのオプション1(現行と同様のバッテリー)では染色体異常試験の感受性が58%に低下するため、陰性と判断される発がん物質は1%程度増加する(8%)。一方、オプション2を選択した場合それは逆に2-5%程度に減少する。報告ではコメント試験は高い感受性を有するため、発がん性を正しく予測できるのであれば、オプション2は最も感度の高いバッテリー試験になりうるものと考えられた。

(3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：

S6 (R1) EWG は、欧州製薬団体連合会 (EFPIA) のSims博士をラポーターとして、6 極 (MHLW、JPMA、食品医薬品局 [FDA]、米国研究製薬工業協会 [PhRMA]、欧州連合 [EU]、EFPIA) 及び、カナダ保健省 [Health Canada]、バイオテクノロジー工業機構 (BIO) からの参加者で構成され、横浜会議 (平成21年6月8日~11日)、セントルイス会議 (同10月26日~29日) のほか、電子メール交信と電話会議を随時行い、作業を進めた。本研究班は、それぞれ

の出身母体における関係者等からの意見も収集した上で、随時電子メール交信や、4回にわたる分班会議により対応を検討し、その結果をS6 (R1) EWG にフィードバックした。

本研究班は、S6 (R1) EWGで合意に達したStep 2 文書の和訳を、電子メール交信や平成21年12月11日に開催した分班会議 (第5回班会議) 等によって行い、パブリックコメントの収集に供した。パブコメ期間は平成22年1月8日~3月8日の2ヶ月間とし、次期欧州会議までに収集したコメントの整理、対応策の検討などを進める予定である。

本研究班は、S6 (R1) EWGでの議論に関連する諸問題について検討を進めている。本年度は文献調査として、動物種選択の項の代替モデルの利用に関連した文献の検討を行い、S6の理念から離れるものではないこと、並びに、補遺に取り込むべき新たな内容を含まないことなどを確認した。また、NHPを用いた生殖発生毒性試験の施行時期について、他のガイドライン (M3やS9) との整合性を図るべく、抗体の胎盤通過に関する文献調査や、ePPND法の推奨者であるWeinbauer博士 (Covance Laboratories GmbH) をはじめ、Makori博士、Oneda博士 (SNBL USA, Ltd.) が講師を務めた講演会 (「ePPND試験の考え方と実際」、平成21年9月7日、東京) 等を利用し、NHPを用いた生殖発生毒性試験に関する情報収集をおこなった。また、バイオ医薬品の非臨床試験に関する調査研究を行ったBioSafeの研究者からの提案に従い、共同シンポジウムの開催に向けて調整を進めている。

(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：

S9 EWGは、平成21年6月7日-11日のICH横浜会議と同10月25-29日のICHセントルイス会議のほか、電子メール交信とテレカンファレンスを随時行い、作業を進めた。本研究班は、S9 EWGにおけるS9ガイドライン策定作業に参画する過程で、それぞれの出身母体における関係者等からの意見も収集した上で、随時の電子メール交信や班会議を行って日本側の意思を統一し、その結果をS9 EWGへのフィードバックを行った。S9 EWGは、ICH横浜会議において

パブリックコメント対応案EWG版およびS9ガイドライン非公式step 3骨子文書、ICHセントルイス会議においてS9ガイドラインstep 4文書を、それぞれ作成した。S9ガイドラインstep 4文書の完成を受けて、現在、日米EU各極当局においては、step 5作業が行われつつある。

本研究班は、パブリックコメント日本版を英訳し、EWGの作成したS9ガイドライン非公式step 3文書・パブリックコメント対応文書案EWG版・S9ガイドラインstep 4文書を和訳し、パブリックコメント対応文書案日本版を作成した。Step 4文書和訳版およびパブリックコメント対応文書案日本版は、厚生労働省によるS9ガイドラインに関するstep 5作業に利用されている。

本研究班は、ICH横浜会議に先立ち、パブリックコメント日本版のみならず、同米国版およびEU版も含めて、日本側としての対応案を検討し、その結果を随時、EWG海外メンバーに対して発信した。EWG海外メンバーからの応答や提案についても同様に対処した。

ICH横浜会議後は、パブリックコメント対応文書案EWG版およびS9ガイドライン非公式step 3文書を元に、厚生労働省・PMDA・JPMAをはじめとする国内関係者の意見を収集しつつ、日本側としての修正案等をEWG海外メンバーに対して発信した。EWG海外メンバーとの協議に基づいて度々更新されたS9ガイドライン非公式step 3文書の改訂バージョンについても同様に対処した。

(5) 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：

光安全性評価要否の判断基準として物性の特性面からは、吸収波長領域や吸収スペクトル（極大吸収）があり、ICHM3（R2）でも光化学的特性（光吸収・光安定性）が実施判定の要件となっており、光毒性物質は全て290～700nmの波長域で光吸収または極大吸収が見られている。光安定性については測定条件や分解の程度に基準はなく、通常、品質試験のガイドライン（ICHQ1B）に準拠し中性緩衝液中での光安定性試験が現実的と考えられる。光吸収性や光安定性はそれぞれ単独では光毒性との相関性は低く、光

毒性試験実施の可否を判断するには限界がある。光照射部位や薬剤の組織分布からの光安全性評価要否では、欧米のガイドラインでは、組織分布に関する条件が記載されているが、試験実施の基準についてなんら規定はないため、実施する企業の判断に任されている。外用剤では成分や組成の違い、貼付部位の状態により吸収・分布が変動することより、組織分布の情報は重要で、開発早期に検討し光安全性評価を検討する。メラニン親和性は、それ自体が網膜障害を予測するものではないが、メラニンと親和性を有する医薬品については局所における薬物濃度が高値となる可能性が高く、血漿中濃度推移、組織への到達時間、並びに消失速度等から総合的に要否を判断することが適切である。

光安全性試験法で重要な光源について、いずれのガイダンスでも統一された規格はなく、何れの光源を用いた場合でも同一平面状における照度分布を均一にすることは困難である。光毒性評価における*in vitro*光毒性試験としてはOECDテストガイドライン432での3T3-NRU試験があるが、非常に感度が高く、試験結果のほとんどが陽性となる。

*In vivo*光毒性試験は主としてモルモット、ウサギ、ラット、マウス、ヘアレスマウスが使用されメラニン結合性がある場合は、有色動物を使用も考慮する。使用する動物種や実験系で各々標準的条件を定め、陽性対照物質を用いたバリデーション試験を実施することが必要である。光遺伝毒性評価に関するガイダンスはない。光単独照射によっても遺伝毒性が誘発される事より、IWGT, 2009においては光毒性評価に「光遺伝毒性試験は推奨しない」とされた。*In vivo*光がん原性試験について現在利用可能なげっ歯類（ヘアレスげっ歯類など）を用いて実施されているが、ICH M3（R2）ガイドラインでは、光発がん性試験の有用性については推奨されていない。

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ついての情報収集：

rasH2マウスに関して過去3年間（平成19年度～21年度）に15報の論文発表がなされた。大別すると、

PPARアゴニストの発がん性評価あるいは発がん機序解明に関する研究が4件、皮膚を標的にした発がん性評価法あるいは発がん機序解明に関する研究が4件、背景データに関する報告が2件、遺伝毒性発がん物質の発がん感受性促進効果に関する研究が1件であった。また、rasH2マウスに予め発がん物質を投与して「担がんマウス」とし、その後に抗がん剤の薬効を評価する系の報告や、医療用材料の短期発がん性評価法を試みる報告もみられた。

p53^{+/-}マウスを用いた研究からは、本年度の調査により、Trp53^(+/-)マウスを用いた短期発がん性試験の陽性対照物質としてrasH2マウスと同様に、MNU単回投与下の胸腺の病理組織検査のみで試験系の検証には十分であることが示された。本年度を含む過去3年の文献調査により、Trp53^(+/-)マウスは遺伝毒性作用に基づく発がん性の有無を確認する試験系として、また生体異物（皮下埋植）による酸化ストレスやNOストレスに基づく発がん性を確認する試験系として有用であることが示された。また、発がん性の懸念がある医薬品の発がん性評価（たとえば乳腺発がん）やメカニズム検討等のp53遺伝子の発がんプロセスにおける役割を考慮した仮説検証型の検討については、本モデルを活用する場面があると思われる。

Tg.ACマウスの文献調査から、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して、また、ヒ素の胎児期における経胎盤曝露による皮膚発がんリスクに関する機序と標的の解明に関してTg.ACマウスが用いられ、本モデルの皮膚発がん機序解明に対する一定の有用性が示された。

XpaマウスはTCRの欠損により、GGRのみが欠損したXpcマウスに比して、一般的にUVや化学物質によるDNA傷害によりアポトーシスが誘導されやすく、Xpcマウスに比して毒性発現により投与用量が制限され、発がん感受性がやや低いことが報告されている。Xpa/p53マウスでは、Xpaマウスにp53遺伝子のhaprorin sufficiencyが導入されたことにより、DNA傷害に起因するアポトーシス誘発が减弱されると考えられ、Xpaマウスに比して発がん感受性の

改善が期待される。XpaマウスやXpa/p53マウスは、ILSI/HESIによるがん原性代替試験国際共同研究において示されたように、短期間の投与により遺伝毒性発癌物質を検出できるが、Xpa/p53マウスでは、非遺伝毒性発癌物質である17 β -estradiolやシクロスポリンAの発癌性も陽性を示す。

Xpa/p53及び野生型マウスを用いた遺伝毒性・非遺伝毒性発癌物質の短期間（最大14日間）投与後の発癌標的組織に対する網羅的遺伝子解析についての報告がなされている。発現が変化した遺伝子のパターンは、組織により、また遺伝毒性及び非遺伝毒性発癌物質により異なっていたが、遺伝子発現の変化は野生型マウスに多く見られ、短期投与によるtoxicogenomicsによる遺伝毒性・非遺伝毒性化合物の鑑別に、Xpa/p53マウスが有用ではないことが報告された。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：

米国行政当局内の遺伝毒性の専門家の一部は、改訂遺伝毒性試験ガイドライン（S2（R1））の内容が臨床試験での治験者や、実際の患者の健康を著しく脅かす内容であると主張している。本研究ではこれら懸念に対応するため、改訂ガイドラインでのバッテリー試験の発がん可能性物質の検出能力（感受性）を調査、推定した。過去11年間に我が国で承認された医薬品のうち*in vitro*哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験（主に染色体異常試験）で陽性を示すものは78品目であり、このうち21品目が1 mM以上でのみ陽性を示すものである。この21品目について発がん可能性を考慮し、陰性と判断した場合に最終的に計算される感受性は58%、特異性は65%と推定された。この感受性データを基に改訂ガイドラインでの試験バッテリーを利用したときの発がん性物質の検出効率を現行ガイドラインの検出効率と比較した。現行のガイドラインでの3つの試験による発がん物質の検出能力は93%であり、7%の発がん物質は陰性と判断される。改訂ガイドラインのオプション1（現行と同様のバッテリー）では染色体異常試験の感受性が58%に低下するため、陰性と判断される発がん物質は8%程度に増加する。一方、オプション2を

選択した場合は逆に2-5%程度に減少する。コメント試験は高い検出感度を有するための結果である。オプション2は*in vitro*試験で陽性結果が得られた場合に想定されるバッテリーであり、最悪のケースに対応したものである。この結果から一部の遺伝毒性の専門家のもつ懸念に対して、科学的正当性は無いものと考えられた。同様の判断は最近開催されたFDA主催の改訂ICH S2 (R1) の科学的正当性に関するワークショップ（平成22年1月25日）でも確認された。

この見解を基にS2 (R1) -EWGは、FDA幹部に対して改訂ガイドラインの最終化を速やかに是認するように求めている。

(3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：

本研究は、バイオ医薬品の非臨床安全性試験法に関するS6ガイドラインの、カテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応したアップデートの手段としての補遺の策定を支援することを目的とし、これに資するための対応及び検討を行った。

S6 (R1) EWGにおける議論は、EWGメンバー内での考え方に基本的には相違はなく、比較的スムーズに進行したのに対して、EWGメンバーの出身母体からの要求はしばしば過大なものとなり、しかも直接の議論にならないがゆえに、対応に苦慮することになった。幸いにしてセントルイス会議では、Step 2合意に達することが出来たが、最高容量設定、反復投与毒性試験の最長期間、発生生殖毒性における動物種選択の考え方、がん原性の評価など、今後のパブリックコメントの内容や、その対処方によってはStep 4での合意形成が困難となる危険性を内在している項目については、いずれもそれぞれの項目の立脚点となる調査研究結果の内容を出身母体に浸透させることによって合意形成を図る必要があるものと思われる。

(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 EEGにおいては、同ガイドラインがstep 4合意に至るまでの間においてもいくつか議論になった問題があったが、昨年度報告したstep 2合意以前に比べ

れば、概して小規模なものであった。もっとも問題となったのは、一般毒性における回復性と小児臨床試験のために必要な非臨床試験であった。昨年度に報告した安全性薬理試験や生殖発生試験についても、若干の議論が再度行われた。しかしながら、そうした議論は、前述の通り深刻なものに陥ることがなかった。このことについては、昨年度と同様、各極担当者による出身母体内部における調整の賜である。

本年度は、S9ガイドラインのstep 4到達を至上命題としたため、関連する諸問題に関する本研究グループ独自の活動が、主としてパブリックコメント対応や、S9ガイドライン非公式step 3文書を基にした同step 4文書起草への対応に限定されたものとなった。しかしながら、S9ガイドライン関連文書の英訳・和訳または日本版の作成は日本における事業遂行に貢献し、本研究班からの発信は同ガイドラインstep 4文書の起草に帰着するS9 EWGの動向に重大な影響を与えた。

(5) 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：

各局のガイドラインを参考に光安全性の評価を実施しているが、その内容については開発者独自の判断にゆだねられている。動物愛護の観点からも光毒性の非臨床安全性試験実施の要否は複数の要因を総合的に判断して決定すべきである。また実施する試験法はその作用機序及び特徴を理解し、被験物質の特性も考慮して適切な試験系を選択することが必要である。光毒性は非臨床試験結果と臨床での発現が必ずしも一致しない場合があるが、ヒトへの情報提供は予防・障害防止に有用で、臨床では早期に安全性を確認する必要がある。

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ついての情報収集：

文献収集の結果、Tg.ACマウスは、皮膚発がんの感受性は高いが、全身暴露での感受性は低く、また、XPA (-/-) マウスは、発がん感受性が低く、かつ動物の供給が不十分であることから、この二つの動物モデルは、短期発がん性試験に使用することはできな

いと結論される。一方、p53(+/-)マウスモデルおよびrasH2マウスモデルは、各種の遺伝毒性発癌物質に対して高感受性を示すことから、医薬品の癌原性検出法として、今後も有用なモデルであると判断された。p53(+/-)マウスは遺伝毒性発がん物質のみに対して感受性を示すが、rasH2マウスは非遺伝毒性発がん物質に対しても感受性を示すものの、その発がん性の検出能力は必ずしも高くないことから、全ての非遺伝毒性発がん物質を検出することはできないと結論される。今後、これらの生物学的特徴を十分理解した上で、適切な遺伝子改変マウスを選択して用いていくべきである。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究：

2009年6月の横浜のICH会議で提出された改訂遺伝毒性試験ガイドライン（S2（R1））に対する米国行政当局内の一部の遺伝毒性の専門家が主張する「改訂ガイドラインは臨床試験での治験者、実際の医薬品服用患者の健康を著しく脅かす」との懸念は科学的正当性がないものと判断された。同様の判断は最近開催されたFDA主催の改訂ICH S2（R1）の科学的正当性に関するワークショップでも確認された。この見解を基に我々は、FDA幹部に対して改訂ガイドラインの最終化を速やかに是認するように求める。

(3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：

S6ガイドラインの明確化と拡充の為の補遺の策定を支援する目的で、国内の関係組織から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析を行い、合わせてICHの場での議論に資するための国内の意思

統一を図り、S6（R1）EWGにおけるS6ガイドラインの補遺案として、Step 2合意文書の策定作業に関わった。継いで国内でのパブリックコメント収集のための当該文書の和訳作業を行いつつ、派生ないしは関連する諸問題についても随時検討を行い、一定の成果を得た。

(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志を統一し、S9 EWGにおける議論に参加し、その中で発生する諸問題について検討を行い、所期の目的を達成した。

(5) 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：

光毒性の非臨床安全性試験実施の要否は複数の要因を総合的に判断して決定すべきと考える。また実施する試験法はその作用機序及び特徴を理解し、被験物質の特性も考慮して適切な試験を実施する。非臨床試験結果と臨床試験結果は必ずしも相関しなかった。早期に臨床での安全性を確認する必要がある。本報告書を基に本邦におけるガイドライン案の策定を開始する必要があると考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

各分担研究者の報告書を参照。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
平成21年度分担研究報告書

一 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一

研究分担者：三森 国敏（東京農工大学大学院 共生科学技術研究院 教授）
協力研究者：大西 保行（(財)実験動物中央研究所 バイオメディカル研究部 室長）
堤 秀樹（(財)実験動物中央研究所 学術広報室 室長）
西川 秋佳（国立医薬品食品衛生研究所 病理部 部長）
平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長）
梅村 隆志（国立医薬品食品衛生研究所 病理部 室長）
能美 健彦（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長）
務台 衛（田辺三菱製薬(株)研究本部 安全性研究所 所長）
久田 茂（あすか製薬(株)開発研究センター 安全性研究部 部長）
青木 豊彦（エーザイ(株)安全性研究所 所長）

研究要旨

rasH2、p53^{+/+}、Tg.AC及びXpaマウスの発がん性に関する文献調査を実施した。rasH2マウスでは、本モデルの有用性が広く認知され、発がん性評価、化学予防等の検討に広く用いられていることが把握できた。p53^{+/+}マウスに関しては、陽性対照物質の選択肢の広がりが見られ、本モデルが発がん性評価、発がん修飾研究、発がん抑制や化学予防等の検討・評価に広く応用されていることが把握できた。Tg.ACマウスは、本モデルの皮膚発がん機序についての一定の有用性は示されたが、皮膚に対する強い刺激性を有する化合物による二次的な皮膚腫瘍の発生の可能性があり、未知の化合物に対する発がん性検出のためのマウスモデルとしては注意が必要である。Xpaマウスでは、DNA傷害による細胞死が発生しやすいため感受性が低く、またXpa/p53マウスは発癌物質の検出に有効と考えられるが、NER欠損により毒性発現が修飾される可能性を考慮すべきである。以上のことから、Tg.ACとXpaマウスは短期発がん性試験には適切ではなく、p53^{+/+}マウスは非遺伝毒性発がん物質に感受性を示さず、rasH2マウスは全ての非遺伝毒性発がん物質を検出することはできないと結論される。今後、これらの生物学的特徴を十分理解した上で、適切な遺伝子改変マウスを選択して用いていくべきである。

キーワード：rasH2マウス、p53^{+/+}マウス、Tg.ACマウス、Xpaマウス

A. 研究目的

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