

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～平成21年度総合研究報告書

研究代表者 井 上 達

平成22(2010)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～平成21年度総合研究報告書

研究代表者 井 上 達

平成22(2010)年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

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） 総合研究報告書（平成19年度～平成21年度） 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究	井上 達	p. 1
平成21年度のICHの進展		p. 18

資料 研究分担者総合研究報告 研究要旨

（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	三森 国敏	p. 19
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. 20
バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究	平林 容子	p. 21
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. 23
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. 25

（非臨床安全性部門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 （1）（2）	中澤 憲一 佐藤 薫	p. 27
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 —とくに女性生殖臓器への影響評価に関する研究—	大野 泰雄 吉田 緑	p. 29
動物実験の3Rsに関する研究	小島 肇	p. 30

（非臨床有効性部門）

「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について Q8（R1）製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して	豊島 聰 奥田 晴宏 嶋澤るみ子	p. 31
--	------------------------	-------

医薬品の非臨床有効性および安全性評価に係る有機化学的研究
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
first-in-man 試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究
アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品
質管理

豊島 聡 p. 33
奥田 晴宏
嶋澤るみ子

(臨床有効性部門)

小児治験ガイドラインについての研究

中村 秀文 p. 35

医薬品情報の国際規格開発に関する研究

岡田美保子 p. 37

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

p. 39

I. 平成21年度総合研究報告

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～21年度総合研究報告 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

研究代表者：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)
研究分担者：林 真 (財団法人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 安全性生物試験研究センター変異遺伝部室長)
平林 容子 (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室長) H20年度から
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 理事・スペシャリスト)
大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所 副所長)
佐藤 薫 (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) H21年度のみ
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室長)
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) H20年度迄
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)
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)
研究協力者：嶋澤るみ子 (東北大学未来医工学治療開発センター 准教授)

研究要旨

今日、有効かつ安全な医薬品の迅速な供給は急務と考えられ、これに伴い医薬品開発に関する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協力体制に寄与するため、日、米、EU 3極をメンバーとする国際協調 (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は必須の条件と考えられている。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、本邦独自の立場から総合的に研究が実施された。これらの研究の実施に際しては多くの研究者の協力を得て、通算3年間にわたり、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では、次のような諸課題について協同研究を行うと共に、国内における班会議を開催し専門家会議を推進した。検討課題として、ひきつづき、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) 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法等の国際的標準化に関する研究、および、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などについて推進した。
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では、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－女性生殖臓器への影響評価に関する研究－ 2) 医薬品の臨床試験と販売申請に必要な非臨床試験に関する研究 3) 動物実験の3Rsに関する研究について検討した。また第3年度については、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」(ICH M3) の修正のために必要な科学的根拠に関する調査・研究、および動物実験代替法をICHガイドラインに反映させるために必要な調査・研究を行った。ICH M3 ガイドラインについては、「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についてのガイダンス」として、国際的ハーモナイゼーションStep 4 を達成した。動物実験代替法(以後、代替法と記す)に関しては、2009年4月日米欧カナダの4極による協力のため、代替法協力国際会議(International Cooperation on Alternative Test Methods: ICATM) を設立した。

3. 非臨床有効性評価一般に関する研究では、国際的動向を踏まえた医薬品の新たな品質・有効性評価に関する非臨床研究として、1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関する研究(Q8(R1))と2) first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究(アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理基質に関する研究)を遂行した。このうち、1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関する研究(Q8(R1))については、特に変更管理の柔軟性を獲得するために注目を浴びているデザインスペースの設定のためのアプローチをQ8(R)およびQ&Aから抽出し、解析した。Q8(R)は、製品開発戦略が製薬企業や開発すべき製品によって異なることを前提としており、構築すべきデザインスペースの種類は、どのような変更管理や操作の柔軟性を必要とするかで異なっている。2) first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究については、米国及び欧州におけるfirst-in-manなどの特に早期臨床試験における被験物質の品質管理に関する基準についての調査を行い、国内の状況と比較した。
4. 臨床有効性部門に関する研究では、小児の治験および医薬品情報の標準化の2点について、以下の2項 1) 小児治験ガイドラインについての研究 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、のようなテーマに沿って3年間の研究を進めた。

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時代の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に伴い、日、米、EUの3極で同時開発、同時申請そして同時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することとした。

B. 研究方法

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
総括	班長（研究代表者）	井上 達	研究総括	国立医薬品食品衛生研究所
非臨床安全性部会1	幹事（研究分担者）	林 真	小括（非臨床安全性1）	国立医薬品食品衛生研究所
	研究分担者	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	平林容子	バイオ医薬品★	国立医薬品食品衛生研究所
	研究分担者	中江 大	抗悪性腫瘍薬	東京都研究安全センター
同上	小野寺博志	光毒性試験	国立医薬品食品衛生研究所	
非臨床安全性部会2	幹事（研究分担者）	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
	研究分担者	大野泰雄	女性生殖臓器・・・	同上
	同上	中澤憲一 佐藤 薫	非臨床試験の国際的・・・	同上
	同上	小島 肇	動物実験の3Rs	同上
非臨床有効性部会	幹事（研究分担者）	豊島 聰	小括（非臨床有効性）	医薬品医療機器総合機構
	研究分担者	奥田晴宏	Q8製剤開発補遺	国立医薬品食品衛生研究所
	研究協力者	嶋澤るみ子	first-in-man 試験に用いる・・・	東北大学未来医学治療開発センター
臨床有効性部会	幹事（研究代表者代行）	井上 達	小括（臨床有効性）	国立医薬品食品衛生研究所
	研究分担者	中村秀文	小児治験ガイドライン	国立成育医療センター
	同上	岡田美保子	医薬品情報の標準化	川崎医療福祉大学

★平成20～21年度

本研究班においては上表に示す研究組織を構築した。なお、非臨床安全性部会2の女性生殖臓器に関する分担研究課題は昨年で終了した。又、分担研究者の一部交替があった。他の2つの部会については分担研究課題が一部改変されている。

研究分担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研究協力者の協力を得ている（個別報告書参照）。

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にも協力し、平成19年5月にはブラッセル、10月に横浜、平成20年6月には、ポートランド・オレゴン、11月にはブラッセル・ベルギーにおける専門家会議を開催し、最終年度の平成21年6月には横浜市、10

月にはセントルイス市（ミズーリ州）における専門家会議を開催した。また平成22年1月19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。尚、遺伝毒性ガイダンス関連では、平成19年9月に、ワシントンにてad hoc会議を行っている。

C. 研究結果

3年間の個々の諸課題の概略は以下の通りである。

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

初年度、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、さらにデータの蓄積と検討が必要と考えられた。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た。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。

引き続き第2年度は、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、発がん性検出のためのマウス皮膚モデルとしての可能性、PPAR γ のアゴニスト（トリグロタゾン）に対する発がん感受性の検討、などを情報収集もしくは直接研究した他、4-NQO投与rasH2による舌癌、食道癌に対する化学予防研究の可能性についても検討した。p53^{+/+}マウスに関する調査では、生体異物（プラスチック片）の皮下移植による酸化的ストレスおよびNOストレスの発がんに及ぼす影響の報告が目された。p53(+/-)マウスでは異物は酸化およびNOストレスが関与して、LOHに引き続くp53機能の喪失が発がんの一部に寄与していることがうかがわれている。Tg.ACモデルのマウスについては胎児期に

おけるヒ素の経胎盤的曝露による皮膚発がんでの発がんリスクが指摘されており、またXpaマウスについては第2年度は報告が見られなかった。

最終年度については、以下の通り。

- (1) rasH2マウス 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 作動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¹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。この他、MNUの腹腔内投与、医療用インプラントを用いた短期発がん性試験などの報告が見られた。
- (2) Trp53 (+/-)マウス 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。
- (3) Tg.ACマウス 過去3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。
- (4) Xpa/53マウス また、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
初年度は、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、動物愛護に貢献できる内容となっている。

ついで第2年度は、これまでの2つのガイドランスS2Aと、S2Bを一つにまとめるS2 (R1)。(b)バクテリアを用いた復帰突然変異試験では、明らかな陰性の場合繰り返し試験の必要はないこと。(c)哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*試験での最高用量を1 mMに低減化すること。(d)哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*試験として小核試験を代替としてもよいこと。(e) 2つのバッテリー試験をオプションで選択することができることなどの諸点を結論としてまとめた。

最終年度は、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。

3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究

第2年度より、S6ガイドラインのAddendum作成にかかる5項目について、JPMAワーキンググループの作成による案文をもとに、それぞれの項目における日本のポジショニングについて協議を開始し、次の5点を日本側の対応案としてまとめた。①Species Selection (動物種選択) ②Study design (試験デザイン) ③Reproductive /developmental toxicity (生殖発生毒性試験) ④Carcinogenicity (がん原性評価) ⑤Immunogenicity (免疫原性評価)

続いて、第3年度にかけて、欧州製薬団体連合会（EFPIA）のSims博士をラポーターとして、正規の6極及び、カナダ保健省 [Health Canada]、バイオテクノロジー工業機構（BIO）からの参加者を加えて、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）及び、電子メール交信と電話会議を随時行い、作業を進めた。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。この他、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。

4) 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

初年度、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志を統一し、ICH 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、一定の成果を得た。つづいて、S9 EWGの発足とともにこれへ参画し、ポータル会議においてはS9ガイドライン骨子文書、ブリュッセル会議においてはS9ガイドラインStep 2文書をそれぞれ作成した。第3年度は引き続き、ICH横浜会議と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。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、その結果をS9 EWGへフィードバックをした。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。

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

初年度、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。つづいて、関連する会社にアンケートをとり58%38社より回答を得てこれを分析した。詳細は第2年度個別報告を参照。なお現行の皮膚光感作性試験について63%は新たなガイドラインへの組み入れを希望していた。第3年度は、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試験を参考とすること、光照射部位や薬剤の組織分布からの光安全性評価の要否判断の可能性、外用剤をはじめとした剤での組織分布の情報の取り扱い。メラニン親和性の判断への取り込みなどを検討した。また、光安全性試験法における光源について、*In vivo* 光毒性試験における実験動物（モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ヘアレスマウス）の選択などについても検討した。

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) 医薬品の臨床試験と販売申請に必要な非臨床試験に関する研究

臨床試験との関係で非臨床試験の実施タイミングについてのガイドラインを改訂するための検討が行われた。昨年度までに検討され、ステップ2の合意文書に盛り込まれた主な改訂点は、1) 3Rの原則（使用動物数の削減／代替法の利用／実験の洗練化）の明記、2) 光毒性、免疫毒性、幼弱動物における毒性、

薬物乱用、及び配合剤に関する項の追加、3) 単回投与毒性試験を、急性毒性試験とし、第三相までに実施すれば良いとした、4) 探索型臨床試験を導入、5) 生殖毒性試験の内容についての変更、などの諸点である。Step 2文書の修正のための検討点などは、個別報告書を参照のこと。

以後、断続的にワシントン郊外のロックビル (H21.3.11~13)、横浜 (H21.6.7~11)、とICH専門家グループ協議を続け、6月11日にStep 4の最終合意に到達した。

【Step 4合意文書】(以下の要約は、個別報告書と重複するが、あえて掲載する。)

- ①急性毒性については、反復投与毒性試験における投与開始後短期間に現れる用量制限的な毒性で検出できることから、急性毒性試験として独立して行う必要性は少なくなった。ただし、過剰用量による毒性を推測するため、急性毒性に関する情報は通常第三相試験開始前までに得ておく。
- ②一般毒性試験における最高用量は、ヒトでの用量が1 g/day以下かつ臨床暴露との間に10倍の差があれば、1 g/kg/dayでよい。また、ヒトでの最高用量の50倍あれば良い。ただし、米国では、用量制限的な毒性が認められない場合は、少なくとも1つの1ヶ月試験でMFDあるいはMTDを最高用量とする試験を第3相試験の前までに実施しておくことが推奨される。
- ③約150物質のデータについて調査した結果、非げっ歯類における反復投与毒性試験については、常にということではないが、通常、6ヶ月試験で十分であるとされた。また、9ヶ月試験で不十分との結果は得られなかった。従って、ヒトでの低分子化合物の慢性投与をサポートする非げっ歯類の慢性毒性試験データとしては9ヶ月で十分である。また、6ヶ月試験で十分な状況について、明記された。
- ④探索的臨床試験を治療や診断およびMTD探索という目的を持たないものとし、それを以下の5つのオプションに分類した。アプローチ1：投与量100µg以下のマイクロドーズ試験（総投与量を100µg以下の反復投与を許容）、アプローチ2：投

与量100µg以下を5回までの投与を許容するマイクロドーズ試験（総投与量500µg以下）、アプローチ3：治療量以下の用量での単回投与試験、アプローチ4：2週間の反復投与毒性試験に基づく反復投与試験（げっ歯類及び非げっ歯類）、アプローチ5：げっ歯類での2週間反復投与毒性試験と非げっ歯類での確認試験に基づく反復投与試験。それぞれの試験の詳細と、その実施に必要な非臨床試験の範囲については、添付資料2の表を参照されたい。

- ⑤遺伝毒性試験については、単回投与臨床試験のためには遺伝子変異を調べる試験のみで良く、染色体異常試験は不要とした。
- ⑥生殖毒性試験については、臨床試験の内容に応じて必要な生殖毒性試験の種類と実施タイミングについて定めた。また、催奇形性試験の用量設定試験のみで3ヶ月以内で避妊処置を徹底した150人以内の妊娠可能女性についての第2相までの臨床試験に組み込むことができるとした。
- ⑦このほか、小児試験を行うために必要な毒性試験、免疫毒性試験、光毒性試験、非臨床依存性試験、固定用量配合剤のための非臨床試験について、定めた。

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—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—

前項に先立った初年度、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、献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）を開始した（後述）。

つづいて2年目は、(1)ホルモン様作用を示す化合

物Hormone analogues、(2)小卵胞へ障害を及ぼす化合物Primordial follicle damaging agents、(3)卵巣の代謝を障害する化合物Metabolic imbalance inducers、および(4)中枢を介して卵巣を障害する物質Endocrine imbalance inducersの4物質にわけて検証試験を行い結果をまとめた(詳細は第2年度、個別報告を参照のこと)。更に3年度、催奇形性試験の用量設定試験の予測性についての検討(製薬協による検討)を行った。

72社の製薬協傘下企業にアンケートを配布し、24社から回答を得た(回答率33%)。げっ歯類では、108物質について、非げっ歯類では、85物質についての試験結果が集まった。いずれの物質についても用量設定試験と本試験結果が含まれており、本試験ではいずれの胚胎仔発生毒性が観察されていた。

用量設定試験における動物数は、用量設定試験ではげっ歯類、非げっ歯類を問わず、一群当たり6匹が一般的であった。観察項目は、致死性のみを見る場合から胚胎仔試験に要求される全項目を観察するものと多様であったが、げっ歯類試験では外形検査のみが44%で、51%の試験では外形、内臓及び骨格検査を行っていた。非げっ歯類では、それぞれ53%と41%であった。また、母動物の死亡が見られた試験は用量設定試験の方が本試験より多く、用量設定試験では相対的に高い用量が使用されていると思われる。

用量設定試験で何らかの胚胎仔発生毒性が認められた被験物質は、げっ歯類では83%、非げっ歯類では80%であった。また、本試験と比較した場合の用量設定試験の感度は、奇形と変異を合わせた場合は、げっ歯類では83%(108例中90例で検出)、非げっ歯類では80%(85例中68例で検出)であった。奇形のみに絞った場合の感度は、げっ歯類では53%(34例中18例で検出)、非げっ歯類では57%(21例中12例検出)であった。胎児死亡や体重減少を含む、全ての胚胎仔発生毒性を合わせた結果では、げっ歯類では91%(34例中31例で検出)、非げっ歯類では100%(21例全てで検出)であった。一方、げっ歯類および非げっ歯類の試験結果を合わせた場合の感度は、胚胎仔発生毒性全般では96%(56例中54例で検出)、奇形

については100%(23例全例で検出)であった。これらの結果から、通常のげっ歯類および非げっ歯類での用量設定試験のみで妊娠可能女性を臨床試験に組み込んだ場合に、被験者が胚胎仔毒性物質に暴露されるリスクを計算することができた。結果として、用量設定試験のみで、3ヶ月の臨床試験で150人までの妊娠可能女性を組み込むことが可能となった。

尚、第2年度の討議に際して、臨床試験の実施を容認するための非臨床試験の選定、通常行われる試験としてのトキシコキネティクスの明記、必要に応じて行われる試験としての光毒性・免疫毒性・幼若動物における毒性などの諸項を追加することとした。

3) 動物実験代替法についての検討

初年度、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。つづいて、次年度、それぞれのバリデーション組織間の国際的な協力、共同研究、交信を促進するため、ICATMを設立する方向で検討が進んだ。ICATMの枠組は次の重要な分野の協力について言及している。

(1) 適切な計画を立案し、バリデーション研究を運営

規制試験に提案される代替法の国内及び国際規制の決定事項を支援する。

(2) 科学的な第三者評価システムの確立

透明性及び利害関係者のための機会を供給する。

(3) 代替法の正式な試験法勧告の策定

代替法の迅速な国際的採択及び多大なる努力と手段により成される資源に限定された成果及び影響力の重複を避ける。

第3年度これらの成文化をめざして以下のような討議が行われた。

(1) ICATMの設立と合意

ICATMの設立に当たり調印された合意書(小島分担報告の添付資料2~4参照)には、それぞれのバリデーション組織間の国際的な協力、共同研究、交流を促進するため、次の重要な分野の協力が言及されている。

①適切な計画を立案し、バリデーション研究を運営行政の規制試験として提案される代替法の国内及び国際規制の決定事項を支援する。

②科学的な第三者評価システムの確立

透明性及び利害関係者のための機会を供給する。

③代替法の正式な試験法勧告の策定

代替法の迅速な国際的採択及び多大なる努力と手段により成される資源に限定された成果及び影響力の重複を避ける。

この合意以降、4回の会議が開催され、より詳細な国際協調について意見交換がなされた。また、9月に開催された第7回国際動物実験代替法会議においては、ICATMのセッションが企画され、幅広く協力内容が公表された⁵⁾。ただし、検討されている内容は新しい加入メンバー選定基準、情報交換の場としてのweb siteの立ち上げに過ぎず、国際協調の具体的な手順については明確にされていない。そのような状況の中、ECVAMが主催する眼刺激性試験、皮膚感作性試験、トキシコキネティクスに関するバリデーション研究実行委員会にICATMメンバーが参画するなどの具体的な協力が始まっている。

(2) ICCRへの報告

ICCRからの要請を受け、化粧品の安全性評価に関係した各代替法の進捗報告書を作成した。まず、JaCVAMでたたき台を作成し、ICCVAM及びECVAMの代表が加筆し、ICCR-3までにAlternative Test Methods Update (小島分担報告の添付資料6)を提出した。報告書には、組織毎の皮膚刺激性、皮膚感作性、眼刺激性、急性毒性、遺伝毒性、発癌性、トキシコキネティクス及び生殖毒性試験それぞれの代替法開発の進捗状況を記載した。

3. 非臨床有効性評価一般に関する研究

1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関する研究 (Q8 (R1)) (「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。ついで次年度、Step 2合意後、ブラッセル会合までの間に各極はパブリックコンサルテーションを実施し、各極から寄せられたコメントを検討した。内容は、Step 4合意に向けて大きな障害になるものはなかった。そのため、Step 2文書とStep 4文書に大きな差は発生しなかった。また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。最終年度でデザインスペースを設定する際に留意すべき点は、次の6点、即ち、①変数の選択、②承認申請資料におけるデザインスペースの説明 ③単位操作のデザインスペース、④デザインスペースとスケール及び操作との関係 ⑤デザインスペースと立証された許容範囲、⑥デザインスペースと不適合境界の各項である。その概略は、以下のとおりである。

(1) 変数の選択

CQA (重要品質特性) はデザインスペースを適切に設定することにより保証できること、その設定に際しては、工程パラメータだけでなく物質特性も変数として用いることができることが明記されるとともに、デザインスペースの設定に際しては、検討した全パラメータを変数とする必要はないとされている。

(2) 承認申請資料におけるデザインスペースの説明

当トピックではデザインスペース設定のアプローチは一つには限定されていない。また、同一のデータセットを用いても複数のデザインスペースの設定があり得ることを指摘している。

(3) 単位操作のデザインスペース

申請者がどのような工程操作上のフレキシビリティを求めるかによってデザインスペースの設定の戦略が異なってくる。

(4) デザインスペースとスケール及び操作との関係

どの製造スケールのデータでデザインスペースを設定するかは、実際にデザインスペースを設定する場合には極めて重要な問題であるが、本ガイドラインでは、申請者の戦略によって異なるとしている。小スケールの開発データに基づいて設定されたデザインスペースを大規模な製造に適応するためには、リスクに関する考察が必要になることを指摘している。また、複数のスケールに適用可能なデザインスペースを設定するためには、スケールとは独立したパラメータを用いてデザインスペースを設定することを推奨している。

(5) デザインスペースと立証された許容範囲

本ガイドラインでは、立証された許容範囲 (PAR) とは、「ある一つの工程パラメータについて、他のパラメータを一定とするとき、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られるとして特定された範囲」と定義されている。PARとデザインスペースを明確に区別しているが、Q&Aではその理由として、一変数を用いた実験結果から得られたPARではパラメータ間の、あるいはパラメータと物質特性との相互作用に関する知見がないことを指摘している。

(6) デザインスペースと不適合境界

「不適合境界（関連する品質特性が適合しなくなる境界）を確定することや欠陥モードを明示することは、デザインスペースを設定する上で不可欠な要素ではない」として、必ずしもこれを越えるとCOAを維持不能な限界が明らかにならなくてもデザインスペースは成立するものと明示した。

以上により、実験計画法を設計する際に、申請者が獲得したい領域に焦点を絞り、変数を変動すれば良いことになる。

2) first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究

このテーマは、第2年度より開始した。これにつ

いては治験の場合、治験はGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令）に則って行われること、治験薬の品質管理に関する事項は、・毒性試験等の実施（15条の3）、・治験薬概要書の作成（15条の5）、・治験薬の品質の確保（26条の3）、また治験機器に関しては同様に、・安全性試験等の実施（17条）、・治験機器概要書の作成（19条）、・治験機器の品質の確保（36条）の事項に定められていることが確認された。GCPでは品質管理の具体的方法まで定めているわけではなく、治験薬・機器の品質管理・安全性については、治験計画届を提出した際に確認された。これに基づいて治験薬GMPや確認申請についても種々の局長通知が発せられており基本的品質管理方針が定められていた。つづいて最終年度、以下のようにまとめた。

(1) 治験薬の製造・品質管理に関する米国の状況

米国で臨床試験を実施する場合には、IND (Investigational New Drug) 申請が必要とされる。IND申請の対象となるのは、未承認医薬品だけではなく、既承認医薬品を新たな疾患や患者に投与する場合も含まれ、CommercialとResearch (non-commercial) の2つのカテゴリーがある。米国のGMPは、試験段階でも承認後も原則CGMPがそのまま適応されるが、Phase 1についてはCGMPを免除し、ガイダンス (CGMP for Phase 1 Investigational Drugs) に留意点を記載している。CGMP for Phase 1 Investigational Drugsの対象外に関するガイダンスとして、ヒト細胞・組織製品に関しては、CGTP (Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement; Final Rule) が決められている。なお、試験段階での取扱いに関する特別な記載はない。

(2) 治験薬の製造・品質管理に関する欧州の状況

一方、欧州では、Clinical Trial Directiveが2001年に交付され、2004年5月までの各国で履行されている。これにより、販売承認目的に限らず、あらゆる臨床試験の開始に倫理委員会の承認と規制当局の許可を必要とするようになった。品質管理に関しては、スポンサーは、製品の品質と安全性を一括して管理す

るQP (qualified person) を置かなければならない。

(3) 治験薬の製造・品質管理に関する日本の状況

日本では、同じ被験物質first-in-man試験であっても、治験であるのか治験外臨床研究であるのかにより扱いが異なってくる。アカデミアでの臨床研究の多くが治験外で実施されており、治験外臨床研究は、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」に基づき、倫理審査委員会の承認が得られれば、原則として実施可能である（遺伝子治療やヒト幹細胞を用いる臨床研究については、厚生科学審議会での審査が必要）。「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」には、被験物質の品質管理に関する記述がない（遺伝子治療、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関してはそれぞれの指針で、治験薬GMPレベルでの品質管理を要求している）。一方、治験に関しては、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）（薬食発第0709002号 平成20年7月9日）」に基づく被験物質の品質管理が行われている。また治験薬GMPは省令GCP（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成9年厚生省令第28号）第17条第1項及び第26条の3の規定に基づく通知であり、医薬品GMPと直接関連のない形式をとっており、米国及び欧州が（市販製品の）GMPを基盤にしているのとは異なっている。治験の被験物質の品質・安全性に関しては、治験計画届により確認されている。なお「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について（薬食発第906号、平成11年7月30日、平成21年5月18日改正）」の対象となるものは、治験計画届前の確認申請により、被験物の品質・安全性が確認される。

(4) 臨床試験に使用する原薬（Q7A）等の日米欧比較

臨床試験における被験物質の品質管理についての国際的なガイドラインは、ICHの原薬のGMPガイドライン（Q7A）「19 臨床試験に使用する原薬」のほか、WHO good manufacturing practices; specific pharmaceutical products の中で、Investigational pharmaceutical products for clinical trials in humanが取り扱われている。

以下、日米欧の試験薬GMPの異同、それぞれの特徴をまとめた。なお、比較に用いたガイドラインは、それぞれ、日：治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）（薬食発第0709002号 平成20年7月9日）、米：CGMP for Phase 1 Investigational Drugs（July 2008）、欧：Volume 4, Good manufacturing practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products（July 2003）である。

①対象範囲

日：治験のみが対象（その他の臨床試験は非対象）
米：I相試験専用であり、非対象の物（ヒト細胞・組織製品など）が明記されている。

欧：承認目的に限らず、全ての臨床試験が対象で、対象物の限定も特にない

②日米欧に共通している部分

i. 製造管理と品質管理の分離

日米欧とも製造と品質の管理を独立した部署（人）で行うのを原則としている。（米国は推奨レベル。）

ii. 製造管理、品質管理及び変更管理

iii. 包装及び表示

日本では主にGCP省令16条で規定

iv. 教育訓練

v. 記録の管理

vi. 構造設備

③欧米でのみ記述がある部分

i. 生物製剤に関する特記

ii. 無菌製剤に関する特記

iii. 盲検化の手順（欧州のみ）

iv. ランダム化の規則（欧州のみ）

④日本でのみ記述がある部分

i. 外部試験検査機関の利用

ii. 自己点検

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

初年度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、案をほぼ確定した。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。つづいて次年度、小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討を行った。アセント作成の基本的な考え方について、こどもたちは自らの健康に関わる全ての決定に際して、年齢、理解度に応じた方法で説明を受け、その決定に参加することができることを基本とし、詳細な必要事項をまとめ関連4施設における同一の治験の実施に適応した。最終年度は、小児治験におけるアセント文書作成の背景理論についての検討と、ガイドライン作成を念頭においた情報調査をまとめ、以下の概略の要領で、整理した。詳細については、各班員の報告を参照のこと。

(1) 小児治験におけるアセント文書作成の背景理論と配慮

インフォームド・アセント文書は、小学校低学年用、小学校高学年用、中学生用の3種類に分けて作成しているが、その内容について、ピアジェの認知発達理論、コールバーグの発達観から、こどもの認知発達や考え方の特徴を踏まえ、各文書で、どの程度の情報をどのように表現するかを検討し、配慮すべき留意点をそれぞれ整理した。

尚、今回は、学術的専門家に意見を求めたが、概ね指摘内容は共通していた。発達理論をもとに考えたという点について指摘は無かった。中学生用および小学校高学年用は、漢字の見直しや補助説明の追加などで大きな指摘ではなかった。小学校低学年用は、情報量、文章の長さ、スケジュール表の表現の仕方についての指摘が多く、特に情報量については、極力必要なものに限定したが、多いとの指摘が数件みられた。

(2) ガイドライン作成も念頭においた国際連携・海外での取り組み情報の調査 国内外の各種会議に参加し、概略以下の作業を行

った。

- ①NICHD/FDA主催Ethical and Regulatory Issues in Global Pediatric Trials (Sep. 20-22, 2009) での意見交換
- ②小児医薬品研究連携のEU研究費 (FP7-Health-2010 : International Paediatric Initiative) に日本・アジアの窓口として共同申請 (2009年11月)
- ③小児PK/PD試験実施Consortium (韓国、米国の4施設と共同) 打ち合わせ (2009年12月)
- ④WHOやIUPHARとの連携

小児医薬品開発については薬物動態検討や製剤についてまで検討が進んでおり、ICHのガイドラインの枠を超えてグローバル開発のための議論が進んでいる。小児剤形については、日本の製剤技術や分包機等の情報についてもWHO等に提供した。次年度以降もさらに、中国、韓国、米国、欧州などとの連携強化が進められる予定である。

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

初年度、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ことがあきらかとなった。つづいて2年度目、SDOプロセスの推進については、標準開発団体 (SDO) を中心に検討し、国際標準化機構 ISO (International Organization for Standardization) や、欧州標準化団体CEN (European Committee for Standardization)、さらにHL7 (Health Level 7) などの諸標準構想との整合性についてパイロットスタディなどを構想しつつ検討した。最終年度のまとめとしては、以下の通りである。

医薬品規制情報の標準規格の開発方策の検討にあたっては、(1)ISOにおける規格開発、(2)SDOプロセスの考え方、(3)SDOプロセスの現状ならびに、

(4)HL7第3版に見られる医療情報の標準化に見られる医療情報の標準化の動向を、整理した。

(1) ISOにおける規格開発

医療情報の標準化を進める代表的な標準化団体として、国際標準化機構ISO (International Organization for Standardization)、欧州標準化機構CEN (European Committee for Standardization)、およびHL7 (Health Level 7) を取り上げた。近年、医療情報分野では、複数の規格開発が進み、規格同士の国際的な整合性の問題が生じている。その調整の場となっているのがISOであり、Joint Initiativeとよばれる取り組み (ISO、CEN、HL7、その他の団体が連携して、各団体の開発プロセスを調整しつつ、一つの国際規格を開発する仕組み) がなされている。

(2) SDOプロセスの考え方

SDOプロセスとは、ICHにおける電子仕様を、標準開発団体 (SDO : Standard Development Organization) と連携して開発するプロセスをいう。SDOプロセスにおける欧米規制当局の要件として、以下がある。

- a) 欧州：規制当局で採用する電子仕様はCEN (欧州標準化機構) の規格でなければならない。
- b) 米国：政府組織における医療情報の標準としてはHL7の規格でなければならない。

このうちa)の要件はISOとCENの間の技術協定 (ウィーン協定) によりISO規格であれば満たされる。HL7は医療情報に特化した規格開発団体であり、独自の文法に則ってその規格を表すものである。これらの要件から、SDOプロセスでは基本的にHL7で開発した規格をISO化するというのが主な流れになると考えられる。

(3) SDOプロセスの現状

現在、SDOプロセスで開発中のテーマとして以下の3つがある。

- ①個別症例安全性報告 (ICSR : Individual Case Safety Report)
- ②医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (IDMP : Identification of Medicinal Product)
- ③電子的CTD (eCTD : Electronic Common Technical Document)

2010年1月現在で、ICSRはDIS投票を終了したが、規格草案を改訂して再度のDIS投票にかけることとなっている。

(4) HL7 Ver3にみる医療情報の標準化

HL7 (Health Level Seven Standard) は米国医療情報システム提供者グループにより1987年に発足した団体。HL7は規格の名称でもある。米国では連邦政府機関の医療情報の相互運用性を構築するため、診療情報交換に使用すべき標準を順次制定しておりHL7はその一つとなっている。HL7は患者管理、検査オーダー、検査報告、患者会計、患者紹介など臨床情報や管理情報を扱うデータ交換規格で、現在普及しているのはVer2と呼ばれる規格である。

(5) eCTDの大改訂に関する議論

電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (Electronic Common Technical Document : eCTD) は、XMLを用いてCTDの構造を表現し、資料の存在場所やファイルの属性を記述する電子仕様で、ICH M2により開発された。

HL7ではRPS (Regulated Product Submission) とよばれる電子申請の規格開発を進めている。RPSはFDAの要望により開発が始まったもので、医薬品の他、食品添加物、獣医用製品、医療機器などもスコープ内となっている。FDAは2012年9月までにRPSを導入することを表明している。ICHではeCTDの大改訂をSDOプロセスとして着手することとし、ICH要件を定義してHL7 RPSに提出した。eCTD大改訂のスケジュールは今後検討されることとなっている。

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。

各班員のテーマ毎の考察は、以下の通りである。

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。

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)による酸化的ストレスや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。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法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がん物質を検出できるが、Xpa/p53マウスでは、

非遺伝毒性発がん物質である17β-estradiolやシクロスポリンAの発がん性も陽性を示す。

Xpa/p53及び野生型マウスを用いた遺伝毒性・非遺伝毒性発がん物質の短期間(最大14日間)投与後の発がん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がん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1mM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：

EEG (心電図) (S9) 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。

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) 臨床試験に必要な非臨床試験 (M3)

M3のガイドライン改訂のための検討は平成18年6月のbrain stormingから数え、平成21年6月までの3年の検討の結果、3極の合意を達成することができた。その後、合意文書の翻訳とQ&Aを作成し、厚生労働省の担当官に提出した。このガイドラインが我が国の指針として通知されることにより、国際的に合意された基準に従い、被験者の安全を十分に確保した上での効率的な医薬品開発が可能となり、我

が国における医薬品開発が促進されるものとする。また、様々なオプションを持つ早期探索的臨床試験が導入されたことは、医薬品の特性や企業の状況に応じた最適開発ステップを選択することを可能とするものであり、我が国における今後の医薬品開発に極めて重要である。医薬品開発に必要な非臨床試験が最小限となり、動物使用数が削減されると考えられる。

なお、現在、ガイドライン解説書の作成をおこなっている。解説書案が完成したところで、その要点を英訳し、他極の専門家の意見も確認した後、確定する予定である。

2) 動物実験代替法に関するハーモナイゼーション

動物実験代替法に関しては、2008年にICCRがICATMの設立を提案した。しかし、2009年に設立されたICATMの合意書には化粧品の安全性確保における代替法の利用という目的は記載されておらず、ICATMは化学物質全般の安全性評価を意識とした組織になりつつある。これらの事情から、ICCRではICATMからの報告を受け、その活動への協力、調整、支援を継続することを約束した。ICCRとICATMのメンバー間で相互に意見交換がなされ、本分野における行政的な国際協調が進むことを期待したい。ICATMにおいても枠組みの議論が中心で、具体的な手順の確立に関する議論が始まっていない。今後予定されているICATM会議において、細部の枠組みに関する議論及びOECDガイドラインとの位置付けに関する意見交換がなされないとICATMは形骸化する恐れがある。一方で、情報の共有化という点で、種々の試験法において具体的な国際的な協調が進みつつあり、日本への協力要請数も増している。

3. 非臨床有効性評価一般に関する研究

1) 製剤開発 補遺 ステップ4 合意に関する研究 (Q8 (R1))

Q8 (R) は、親ガイドラインで記述されている新規概念を詳しく解説することを目的に作成されたものである。目標製品品質プロファイル、重要品質特性、リスクアセスメント（物質特性及び工程パラメ

ータと製剤の関連づけ）、デザインスペース、管理戦略等に関して解説がなされている。そのうち、変更管理の柔軟性に大きく関連し、製薬企業にとって研究開発のあり方に最も大きな影響を与えるデザインスペースに最大の紙面が割かれている。

Q8 (R) では、デザインスペースの設定のためのアプローチはデザインスペースを申請する製薬企業の開発戦略によって異なりうること、どの様な変更管理や操作の柔軟性を必要とするかで、構築すべきデザインスペースが異なることを指摘している。デザインスペースを設定する場合、最も多くの場合に遭遇する問題はスケールファクターであろう。EFPIAモックP2に示されているように、中間製品（例えば造粒物）の特性に関してPATを用いて解析し、デザインスペース設定の変数として利用することにより、将来的にはスケールに依存しないデザインスペースの設定が可能になるかもしれない。海外ではデザインスペースの設定のための製剤開発研究が実施され、その成果を取り入れた医薬品が医療現場に供給されているが、わが国独自に開発されたデザインスペースに関しては情報がない。今後、Q8 (R) やQ&Aを活用して、日本に適したデザインスペース設定のための研究開発がより活発に実施されることを期待したい。

2) first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究

日米欧3極での臨床試験における被験物質の品質管理に関する扱いは、基本的な考え方は同じであるが、法律上・制度上の扱いが大きく異なっているが、共通している基本的な考え方は、被験物質の品質管理の目的は、被験者保護、臨床試験の信頼性と市販後製品の有効性・安全性を保証することにある。市販後のGMPとは異なり、開発段階に応じた弾力的な運用を認めている。

日本が欧米と主に異なっている部分としては、(1) 治験と治験以外の臨床試験であるかにより、制度的な取扱いが異なる、(2) 治験薬GMPはGCPの規定に基づき、医薬品GMPとは独立した形式になっている、の2点が上げられる。欧米は開発の段階や被験物質の特質（制度上の医薬品の範囲）などにより適応さ