

れるガイドラインが異なる場合があるが、基本的な臨床試験における被験物質の法的な取り扱い、承認申請を目的としているか否かによらず同じであり、また試験薬のGMPが市販製品のGMPの一部あるいは例外規定となっている状況と対照的である。

結論としては、以下のようにまとめられる。①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。②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、被験者を保護し、臨床試験の信頼性と市販後の製品の有効性・安全性を保証することにある一方、開発段階であることから弾力的な運用を認めている部分である。

なお、日本における治験と治験外臨床試験の制度的な違いなど、3極での臨床試験段階の被験物質の品質管理における制度的な違いは大きい、国際共同治験の推奨・増加の流れからみても、被験物質の品質管理に関する国際調和は重要であると考えられる。

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

(1) アセント文書の専門家による検討

今回使用したアセント文書は、他の3小児医療施設でもほぼ共通で使用しているため、それら施設のIRB委員やCRCなどにさらに多くの意見を求め、内容を改善していく。この内容や、統一アセントの今後の検討について、2009年9月11日に開催された拠点医療機関に選定されている3施設のCRCを含む小児CRCとも打ち合わせを行い、さらに今後検討を進め、近い将来に對外的にも公開する予定である。

さらに修正された文書を用いて、小児にとって内容が理解しやすいかどうか、実際の患者・代諾者を対象とした評価を行うことについても検討したいと考えている。

(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

海外での取り組みは、ここ数年で急激に進んでいる。特に米国とEUでの小児治験推進策の法令化を踏

まえて、小児治験は急速に進んでいると同時に、グローバル開発における様々な問題点も明らかになりつつある。また治験数の増加を踏まえて、症例数確保のために国際連携の必要性も増大しており、それと同時に、国際的な小児臨床試験の質の向上、倫理的配慮の充実、安全性情報の充実に向けての連携も進んでいる。さらにアジアとの連携の話し合いも進んでいるが、むしろ中国や韓国に勢いが出ており、ここ数年でアピールし、リーダーシップを発揮できなければ、ますます日本は置いていかれることが危惧される。さらに積極的な取り組みを進めていきたい。

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

ISO規格の開発については手順書などの公式情報があるが、規格開発の実際には、必ずしも公開された文書に明記されていない仕組みがある。開発を有利に進めるためには、ISO規格開発の知識と経験が不可欠である。

SDOプロセスでは、開発主体であるSDOと、ISO、およびICHの3つのプロセスが同時に動くことになる。開発の鍵を握るのは、開発主体SDOである（実際にはHL7である）。米国ではHL7 Ver3を基盤として医療情報の標準化、共通化を推進しようとしているが、HL7 Ver3は国内でまだ普及しておらず、専門技術者も極めて少ない。要件に適う規格を円滑に開発するには、SDOの基本技術・手法をよく理解し、時宜を得たテストとフィードバックを行うことが決定的に重要となる。

ICHから提案された規格は、本格的なHL7 Ver3実装の先駆的存在となっており、ICHには貴重な経験が蓄積されつつある。今後、ISO規格が制定された後は、規格改訂の必要が必ず生じてくるが、ビジネス要件はICHしか把握おらずISO制定後の改訂にもビジネスエキスパートが必須となる。効率的で質の高い国際規格開発・維持のためにはICHの活動を通じた国内における貴重な知識・経験が蓄積・維持・活用される仕組みが必要である。

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、改訂にむけ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。

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		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
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: 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
Q1C	安定性試験法: 新剤型及び一部変更	S1C(R2)	医薬品のがん原性試験のための用量選択	E2B(M)	臨床安全性データの取扱い: 報告様式	M2(e-CTD)	電子化申請様式
Q1D	安定性試験法: プラケティンG&Mトピキング	S2A	遺伝毒性試験: 変異原性試験	E2C(R1)	臨床安全性データの取扱い: 定期報告	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: 機能的組合せ	E2D	承認後の安全性データの取扱い	M4	コモン・テグメント・カルド・コメント
Q2(R1)	分析法バリテーション: 実施項目&実施方法	S3A	トキシキネティクス・毒性試験における全身的薬物の評価	E3	7年マニピュレーション・ブライディング (PVP)		
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	E4	治療の総括報告書の構成と内容		
Q3B(R2)	製剤の不純物	S4	単回及び反復投与毒性試験	E5(R1)	新医薬品の承認に必要な用量及び関係の検討方法		
Q3C(R3)	残留溶媒	S5(R2)	医薬品の生殖毒性試験法	E6	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(Annex1)	強熱残分試験法	S6	安全性薬理試験	E7	GCP		
Q5A(R1)	薬局方キートのICH地域における相互利用	S7A	QT延長の非臨床評価	E8	高齢者に使用する医薬品の臨床評価		
Q5B	ハイレ医薬品の品質: クラスハリテーション	S7B	安全性薬理試験	E9	臨床試験の一般指針		
Q5C	ハイレ医薬品の品質: 遺伝的安定性	S8	免疫毒性試験	E10	臨床試験の統計的原則		
Q5D	ハイレ医薬品の品質: 製品の安定性			E11	臨床試験における対照群選定		
Q5E	ハイレ医薬品の品質: 細胞株管理 (セルガブストノート)			E12A	小児の臨床試験		
Q5E	ハイレ医薬品の品質: 同等性比較			E14	降圧薬の臨床評価		
Q6A	医薬品の規格及び試験方法 (化学物質 / 3局方での調和を継続)			E15	QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価		
Q6B	ハイレ医薬品の規格及び試験方法				ゲノム薬理学における用語集		
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)	腐蝕度試験法						
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)	臨床安全性データの報告様式 (見直し)	M5	医薬品詳報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)	ハイレ医薬品の安全性試験	E2F	開発段階における定期的安全性報告の取扱い (DSUR)		
Q4B(Annex12)	粒度測定法 (ふるい分け法)			E16	ゲノムバイオマーカーの記載方法		
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き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: 各種における国内規制への取入れ

※ガイドラインの新しいロ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) の度には、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。

研究分担者総合研究報告
研究要旨
(平成19年度～平成21年度)

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～平成21年度分担研究報告

－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－

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）
臼居 敏仁（（財）実験動物中央研究所センター（平成19年度のみ））
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）
林 真（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長（平成19年度のみ））
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、医薬品の発がん性評価を実施したものは把握できなかったが、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、かえって感受性が低く、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

－ 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究 －

研究分担者：本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部室長）
協力研究者：若田 明裕（アステラス製薬(株)安全性研究所）
澤田 繁樹（エーザイ(株)安全性研究部）
吉富 真理（(独)医薬品医療機器総合機構）
森田 健（国立医薬品食品衛生研究所安全情報部）
山影 康次（(財)食品薬品安全センター秦野研究所）

研究要旨

医薬品の安全性に係わる遺伝毒性試験ガイダンスに関して、10～12年ぶりの改訂作業に取り組んだ。新しいガイダンスではオプションとして2つのバッテリー試験が提案された。1つはこれまで通りの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った。ただし、後者は、2つの*in vivo*試験を要求している。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た。草稿ガイダンスは、2009年5月のEWG（横浜）でステップ4に挙がるまでに至ったが、ガイダンスの2つの大きな改訂点に関して米国行政当局内の一部の遺伝毒性の専門家に懸念が高まったため、FDA幹部は、これらの懸念を調査し、解決されるまでICHで提案されたガイダンスへのサインオフの決定を遅らせることを決定した。懸念される改訂点は

- 1) 遺伝毒性を評価する際の*in vitro*試験を含まない試験バッテリーの選択を与えること。
- 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。

である。これら内容が、著しく臨床試験での治験者、実際の医薬品服用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。2)の最高用量の低減化により感受性は66%から58%に減少するが、これによって現行バッテリー試験で発がん物質を見逃す可能性は1%程度であることが推測された。また、1)の*in vitro*試験を含まない試験バッテリーを選択した場合には、むしろ現行のバッテリー以上に発がん可能性物質を検出できることが推測された。従って、行政当局内の一部の遺伝毒性の専門家の懸念の正当性は無いと判断される。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なされた。この見解を基にEWGは、FDA幹部に対して改訂ガイダンスの最終化決定を速やかに是認するように求める。

キーワード：遺伝毒性試験、ICHガイドライン、バッテリー試験、動物愛護

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20年度～平成21年度分担研究報告

－バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究－

研究分担者：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）
研究協力者：真木 一茂（(独)医薬品医療機器総合機構）
松本 峰男（(独)医薬品医療機器総合機構）
中澤 隆弘（日本イーライリリー株式会社 薬事部前臨床）
三分一所 厚司（第一三共株式会社 安全性研究所）
渡部 一人（中外製薬(株) 安全性研究部）
中村 和市（塩野義製薬株式会社 開発薬事部）（平成21年度より参加）

研究要旨

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関する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補遺（Addendum）の策定を支援する目的で、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〕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、関連情報の収集や解析を行うものであり、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も図ることを企図していた。S6ガイドラインは、1997年に日米EUで合意し、本邦においては2000年に交付された。合意後約10年が経過し、ガイドライン制定時には想定はされていたものの上市されていなかった新しい医薬（例えばヒト抗体医薬、ハイブリッド製品、ペプチドミックスなど）の登場や、生殖発生毒性、発がん性、前臨床・臨床試験のタイミングなど、現S6ガイドラインで触れないか、もしくはケース・バイ・ケースの対象とした従前に経験のない長期の使用、妊婦への適用の可能性、早急な上市のための試験スケジュールの可能な範囲での合理化などに対応すべく、2006年6月の横浜会議からアップデートの必要性の有無についての検討が開始され、2008年6月のポートランド会議において、日・米・EUの合意のもと、頭記Addendum策定にむけた専門家ワーキンググループ（S6（R1）EWG）が構成されることとなった。本研究グループは、このAddendum策定に対する支援を目的に構成され、まず、日本のポジショニングについて、製薬協ワーキンググループの作成による案文をもとに協議し、日本側の対応案をまとめ、この成果をもって、2008年11月のブラッセル会議でのS6（R1）EWGに参加した。つづいて、S6ガイドラインの補遺策定にむけた専門家ワーキンググループ（S6（R1）EWG）での活動を中心に、これを支援する調査研究を行った。S6ガイドラインの補遺（S6（R1））案は、横浜会議およびその後の電話会議において草稿が作成され、更にセントルイス会議にてStep 2文書として合意され、ICH Steering Committeeの承認の元、各極においてパブリックコメントの収集・対応作業を行った。本研究グループは、こうしたS6（R1）EWGの活動に参加して、補遺の策定作業に関わり、また国内でのパブリックコメント収集のためのStep 2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。S6ガイドラインの補遺（S6（R1））策定作業は、2010年早期のStep 4到達を目指して続行中である。

キーワード：バイオ医薬品、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、S6（R1）

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～平成21年度分担研究報告

－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－

研究分担者：中江 大（東京都健康安全研究センター 参事研究員）

協力研究者：小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）

笛木 修（医薬品医療機器総合機構）

浦野 勉（医薬品医療機器総合機構）

込山 則行（医薬品医療機器総合機構）

佐神 文郎（エーザイ株式会社（平成19年度のみ））

甲斐 修一（プリストルマイヤーズ株式会社）

西村 千尋（日本化薬株式会社）

研究要旨

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（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（国立医薬品食品衛生研究所 [NIHS]、独立行政法人 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を図ってきた。

初年度は、米国食品医薬品局によるICH用ドラフトガイドラインおよびEUの欧州医薬品調査庁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ガイドライン案を比較・検討した。その結果、日本のガイドライン案は抗悪性腫瘍薬に特異的な内容のみの記載に止める立場であったのに対し、米国のドラフトガイドラインは既存のガイドライン記載内容も採り入れて単独で成立させることを目指したものであり、EUのガイダンスはそれらの中間でやや日本寄りの内容であることが判明した。本研究グループは、この成果を基に、日本側の意思を統一してICHにおける議論に望み、平成19年10月のICH横浜会議より開始された抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法ガイドライン策定に向けた専門家ワーキンググループ（S9 EWG）に参画した。S9 EWGは、平成20年6月のICHポートランド会議においてガイドライン骨子をまとめ、同11月のICHブリュッセル会議においてstep 2に達することを目標として検討をすすめた。本研究グループは、この議論に参加しつつ、関連する諸問題について随時検討を行っている。平成19年度は、S9 EWGの懸案事項のひとつ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データを検討した結果、3ヶ月の試験で観察されなかった毒性が6ヶ月またはそれより長期の試験で観察される例のあることが判明した。本研究グループとしては、M3ガイドラインとの整合性を考慮する観点も含め、なお検討が必要なが、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た。以上の結果により、平成20年度は、前年度の成果を基に、引き続きS9ガイドライン策定に向けた専門家ワーキンググループ（S9 EWG）における活動を中心に、これを支援する調査研究を行った。S9ガイドラインは、S9 EWGにより、平成20年6月のICHポータランド会議において骨子文書、同11月のICHブリュッセル会議においてstep 2文書が、それぞれ作成され、ICH Steering Committeeの承認を経て、各極でパブリックコメントを収集した。併行して、平成20年度は上記両文書の和訳を行い、その内、step 2文書和訳版は日本における厚生労働省によるS9ガイドラインのパブリックコメント募集に利用された。また、上記骨子文書を用いた議論の過程で問題となった非臨床試験に用いる被験物質規格に関する調査を行った結果、海外においては、非Good Laboratory Practice（GLP）規格のものがGLP試験に用いられたにも関わらず、対象剤の最終的な申請に支障がなかった例もあることが判明した。つづいて、S9 EWGでは、平成21年6月の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文書が作成されて各極内部において検討が成され、その結果を踏まえて同10月のICHセントルイス会議においてstep 4文書が作成され、ICH Steering Committeeの承認を経て、各極でstep 5作業が行われるに至った。本研究グループは、こうしたS9 EWGの活動に参加しつつ、関連する諸問題について随時検討を行った。最終年度は、パブリックコメント日本版を英訳し、上記のパブリックコメント対応文書案EWG版・S9ガイドライン非公式step 3文書・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側としての対応案と、パブリックコメント対応文書案EWG版および日本版を作成した。その過程で、パブリックコメント日本版・米国版・EU版に対する日本側としての対応案と、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（複数の改訂バージョンを含む）に関する検討も行った。Step 4文書と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作業に利用された。以上、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、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った結果、S9ガイドラインの作成作業を完了し、本研究の目的を達成することができた。

キーワード：抗悪性腫瘍薬、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化、ICH S9
EWG

非臨床毒性試験ガイドライン改訂のための調査研究 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

研究分担者：小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）
研究協力者：小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）
 中村 和市（塩野義製薬株式会社）
 細井 一弘（参天製薬株式会社）
 篠田 和俊（医薬品医療機器総合機構）
 込山 則行（医薬品医療機器総合機構（平成20年度より））
 林 真（食品農医薬品安全性評価センター（平成20年度より））
 田中 憲穂（食品薬品安全センター（平成20年度より））
 尾上 誠良（静岡県立大学（平成20年度より））
 佐神 文郎（エーザイ株式会社（平成19年度のみ））
 三分一所 厚司（第一三共株式会社（平成20年度のみ））

研究要旨

医薬品の承認申請にはICHガイドラインに準拠して実施される毒性試験が必要で、毒性試験毎にガイドラインが定められている。光安全性に関する毒性試験は特殊毒性試験として扱われ、本研究開始の時点まで光毒性試験の実施の必要性や具体的な試験方法についてICHで議論されていなかった。

本邦には光毒性試験に関する詳細な規定はなく、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があるのみである。光毒性は皮膚へ直接塗布される外用剤や貼付などの製剤による一次作用に限らず、経口薬や代謝物が光反応による場合や、被服などの接触による刺激など二次的影響により発現する場合もある。光の照射が原因で生じる変化の総称を光毒性と称され、その安全性を非臨床試験において評価することは必要且つ重要である。

しかし、光毒性は皮膚への直接塗布や貼付だけでなく経口剤摂取においても発現し、その安全性を厳格に評価する必要があることから、十分な非臨床安全性試験の実施が望まれるところである。また、ICH-M3においても光毒性試験については検討課題項目となっている。なお、諸外国においてはEMEA（2002）、FDA（2003）がそれぞれガイダンスを発効している。平成19年度は、主に医薬品開発における非臨床毒性試験の中の光毒性について、実態を調査・把握すると共に、すでに検討のすすんでいる3Rsを試験法の本邦におけるガイドライン策定案を考慮しつつ、WHO、CPMP及びFDA（CBER）におけるガイドライン等に関する情報を収集、比較し、それらに基づき、我が国におけるガイドライン案を作成する方針とした。つづいて平成20年度は、製薬協の協力で国内製薬企業における光毒性試験実施状況について調査解析した。その結果、アンケートによる調査で、光毒性試験安全

性を評価した経験のある企業は回答企業中の約8割で、光毒性試験が特殊な試験ではないことが確認された。また、自社で実施可能な試験法として*in vivo*ではモルモットを用いた光毒性試験、*in vitro*では3T3細胞を用いた光毒性試験が多く、光がん原性試験を実施可能な企業施設はなかった。またしかしながら、本邦においても非臨床光安全性評価ガイドラインが必要と回答する企業は9割と高率であった。最終年度は、そうしたアンケートの結果を基に、各国とのガイドラインの特徴をまとめるとともに最新の研究を加味し、現状における光毒性試験の問題点や留意点について提言した「医薬品の光安全性に関する現状」をまとめ、本邦でのガイドラインを策定する資料としてまとめることとした。

キーワード：光毒性試験法、(光毒性)ガイドライン、国際調和、非臨床安全性試験、医薬品

－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－ 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）

研究分担者：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）
大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所・副所長）
小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所・薬理部新規試験法評価室長）
小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）
研究協力者：篠田 和俊（医薬品医療機器総合機構）
中村 治雅（医薬品医療機器総合機構）
佐神 文郎（エーザイ）
山本 恵司（武田薬品工業）
伊藤 眞紀（塩野義製薬）
吉田 緑（国立医薬品食品衛生研究所）
高橋 道人（病理ピアレビューセンター）
大橋 京一（大分大学医学部）
馬屋原 宏（国際医薬品臨床開発研究所）
岩崎 甫（グラクソ・スミスクライン）

研究要旨

本研究は非臨床試験の医薬品等国際ハーモナイゼーション会議（ICH）ガイドライン作成を目的として行われた。非臨床試験のタイミングに関する部門（M3）において、すでに作成されているガイドラインに見直しの必要が生じたため、平成18年度にこれに対応する作業グループ（EWG）が作られ、ガイドラインの修正作業がスタートした。平成19年度は、ブリュッセルおよび横浜での会合を通じて修正作業が進められ、つづいて、平成20年度は、ポートランド会合後にStep 2案の合意に至り、その後、ブリュッセルでの会合、および引き続き開催された電話会議においてパブリックコメントを参考に、この案の修正作業が進められた。

キーワード：非臨床試験、ガイドライン、国際ハーモナイゼーション、タイミング、レギュラトリー・サイエンス

平成21年度分担研究報告

－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－ 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（2）

研究分担者：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）
研究協力者：伊藤 眞紀（塩野義製薬・日本製薬工業協会）
井上 達（国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・センター長）
岩崎 甫（グラクソ・スミスクライン）
大橋 京一（大分大学医学部）
小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）
佐神 文郎（エーザイ・日本製薬工業協会）
篠田 和俊（医薬品医療機器総合機構）
高橋 道人（病理ピアレビューセンター）
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所）
馬屋原 宏（国際医薬品臨床開発研究所）
三浦 慎一（第一三共・日本製薬工業協会）
吉田 緑（国立医薬品食品衛生研究所）
山本 恵司（武田薬品工業・日本製薬工業協会）

研究要旨

本研究は非臨床試験の医薬品等国際ハーモナイゼーション会議（ICH）における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ガイダンス（M3）の修正のために必要な科学的根拠に関する研究と関連する調査を行ってきた。昨年度において達成されたStep 2のガイドラインに対するパブリックコメントの検討を進め、平成21年6月にStep 4の国際的ハーモナイゼーションを達成した。その後、合意文書の翻訳を行うとともに、寄せられたコメントを49項目に整理し、それらに対する対応をまとめた。また、厚生労働省より通知するために必要なQ&Aを作成した。

キーワード：非臨床試験、臨床試験、ガイドライン、国際的ハーモナイゼーション、タイミング

**－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－
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－**

研究分担者：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所・副所長）

研究協力者：吉田 緑（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・病理部）

研究要旨

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証するために、文献調査等による反復投与毒性試験における卵巣毒性検出の可能性と検証試験への可能性を検討した。その結果、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と思われた。これと併行して平成19年度、日本製薬協の協力を得て、ラットを用いた4週間反復投与毒性試験を行い卵巣毒性検出の可能性を確認する検証試験を開始することとした。

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否かを検証するために、異なる機序での卵巣毒性が予想される17種類の化学物質をラットに2および4週間反復投与し、雌受胎能試験結果と比較する検証試験を日本製薬協との共同研究として実施した。平成20年度にわたるその結果によれば、詳細な病理組織学的検査の実施など検索項目を一部改変することにより、4週間の反復投与により全ての検索物質で卵巣毒性が検出可能であった。また、一部のアルキル化剤を除き、2週間の反復投与においても卵巣毒性は検出可能であると結論した。

本研究は、平成20年度を以って終了した。

キーワード：非臨床試験、国際ハーモナイゼーション、卵巣毒性、検証試験、反復投与毒性試験、受胎能試験

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～平成21年度分担研究報告

－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－
動物実験の3Rsに関する研究

研究分担者：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新規試験法評価室長）

研究協力者：（以下、平成20～21年度）

井上 達（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター センター長）

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）

佐神 文郎（日本製薬工業会 基礎部会長）

研究要旨

医薬品開発においても動物実験代替法の利用が注目されつつある中、ICHにおいても、これらの問題を議論する会議が、2007年5月6日、ブリュッセル（ベルギー）にて開催された。この会議にはM3（R1）およびS2（R1）のメンバーとCVAM（Centers for the Validation of Alternative Methods）の代表が参加した。これをサポートする国内研究組織として本研究は、スタートした。

その結果、*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ることが確認された。また、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。引き続いて、動物実験代替法（以後、代替法と記す）に関する国際協力組織として、2008年日米欧カナダの4極により、代替法協力国際会議（ICATM：International Cooperation on Alternative Test Methods）が設立された。日本における新規代替法の開発及び公定化を目指すために、新規試験法評価室を中心とする活動団体JaCVAM（Japanese Center for the Validation of Alternative Methods）はICATMの設立に協力した。

平成21年度は、動物実験代替法（以後、代替法と記す）に関する国際協力組織として、2009年4月日米欧カナダの4極により、代替法協力国際会議（International Cooperation on Alternative Test Methods：ICAT）が設立された。化粧品規制協力国際会議（International Cooperation on Cosmetics Regulations：ICCR）の会議においてICATMの活動状況を報告した。以上、代替法をめぐる非臨床試験の国際ハーモナイゼーション研究は、試行的ではあるが、当班の研究全体の経過としては、着実に前進しているといえる。

キーワード：動物実験の3Rs、化粧品、動物実験代替法、ICCR（International Cooperation on Cosmetics Regulations）、ICATM（International Cooperation on Alternative Test Methods）

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19年度分担研究報告

－「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について－

分担研究者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）
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）

研究要旨

「Q8製剤開発に関するガイドライン」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として作成された。Quality by Design (QbD) に基づく製剤開発を実施するために取り組むべき基本的事項を明らかにするとともに、デザインスペースの設定・記述のための典型的なアプローチおよび品質リスクマネジメントツールの使用例等を解説している。Q8コアガイドラインは、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おける、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方策を検討したものであった。しかし、コアガイドラインでは、具体的な取り組みの方策は示されておらず、「より進んだ製剤開発」の運用が困難であった。この補遺が最終合意されることにより、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た。

キーワード：製剤開発、デザインスペース、管理戦略、製造プロセス

平成20年度～平成21年度分担研究報告

－Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して－

研究分担者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）
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（東北大学未来医工学治療開発センター 准教授）

研究要旨

翌平成20年度に至り、2005年10月に作成された「製剤開発に関するガイドライン (Q8)」のパート1について、引き続きその補遺がパート2として、ICH専門家会合で議論された。その結果、2008年11月に「補遺」がステップ4の正式合意に達し、製剤開発ガイドライン Q8は、パート1および2を併せてQ8 (R1) と改称された。

パート1は製剤開発の一般原則を解説すると共に、デザインスペース（DS）等新しい概念を製剤開発研究に導入した。一方、パート2「補遺」では「最小限必要な製剤開発アプローチ」に対比して「より進んだ製剤開発アプローチ（いわゆるクオリティーバイデザイン（QbD）アプローチ）」が具備する要素（製剤と製法の体系的な評価と理解、DS、リアルタイムリリース試験、継続的改善とイノベーションの促進）が詳細に論じられた。さらにDSの実例やリスクマネジメントツールの利用例が示された。なお、補遺も、親ガイドラインと同様、新たな規制を導入することを意図しておらず、「より進んだ製剤開発アプローチ」は任意の取り組みである。

DSやリアルタイムリリース試験は概念のみが先行し、具体的な事例やその規制上の位置づけが明確でなかったこと、これらの設定には製剤開発時に更なる投資が必要になること、等からわが国の医薬品産業界はQbDアプローチの導入に消極的であったが、Q8（R1）の完成によって新しい概念に基づいた製剤開発研究が実施されることが期待されることとなった。

最終年度研究では、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いる。構築すべきデザインスペースの種類は、どの様な変更管理や操作の柔軟性を必要とするかで異なる。既に欧米ではQ8の概念を取り入れた製品開発研究が進み、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。わが国においても、日本の実情に適した独自の開発戦略でデザインスペースを設定するための研究が進展することが期待される。

キーワード：製剤開発研究、デザインスペース、製造プロセス

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年度分担研究報告

医薬品の非臨床有効性および安全性評価に係わる有機化学的研究 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

研究分担者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）
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）

研究要旨

分子標的薬創製の基盤となるリード化合物の設計・評価方法の確立することを目的として、標的分子としてCdc25Aを選択し、それに作用する化合物を設計・合成・評価した。

既存のCdc25A阻害剤の情報から「Cdc25A阻害剤はリン酸ミミックな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を設計、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。よって今回の作業仮説は、Cdc25A阻害剤設計の方針として適切であることが示せた。また、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。

キーワード：医薬品開発、標的分子、医薬品設計

平成20年度～平成21年度分担研究報告

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

研究分担者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）
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（東北大学未来医工学治療開発センター 准教授）

研究要旨

トランスレーショナルリサーチ (TR) においては、ヒトに初めて使用される (first-in-man) 被験物質を用いた試験も実施されるが、治験薬GMP以外その品質管理方法には、明確な基準等がないのが現状である。そこで平成20年度これにとり組むこととした。

TRの臨床試験は、治験外で実施されることが多数を占め、またTRの性質（先進性、希少性）などからガイドラインを作成し一定の基準を設定する方法には限界があると考えられ、ケースバイケースで対応して行く必要があると考えられた。臨床試験段階での被験物質の品質管理は、国際的なハーモナイゼーションが行われていない部分でもあることから、平成21年度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。

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基準は、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た。

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、被験者を保護し、臨床試験の信頼性と市販後の製品の有効性・安全性を保証することにある一方、開発段階であることから基準の弾力的な運用を認めている部分である。

日本における治験と治験外臨床試験の制度的な違いなど、3極での臨床試験段階の被験物質の品質管理における制度的な違いは大きいですが、国際共同治験の推奨・増加の流れからみても、被験物質の品質管理に関する国際調和は重要であるとする。

キーワード：トランスレーショナルリサーチ、品質管理、GMP