

ICHでのトピックス化の可能性がある治療用ワクチン（免疫治療剤）を中心に活動することが妥当であると結論された。但し、アジュバントについては、WHOが取り扱う範疇に入っている事項ではあるが、現時点でWHOによるアジュバントガイドラインが発表される日程は不明である。さらに、WHOからアジュバントガイドラインが公表された場合、本邦での解説及びQ&A等を作成する必要性が生じ、当研究班としては、これらについて検討していくことを目的の一つにすることも考えられる。そのために、治療用ワクチン（免疫治療剤）と合わせ、アジュバントの非臨床ガイドラインに関しても情報収集を含めた調査研究を実施していくことで班員の合意を得た。

研究班の当初の目的は非臨床ガイドラインの国際的整合化であったが、それに付随する諸問題の調査と対応に関連し、必要に応じてコンシダレーションペーパーを作成することを今後の具体的な目標とした。

### 3. 今後の予定

2で記載したコンシダレーションペーパーのテーマとして、治療用ワクチン（免疫治療剤）のうち、現時点において国内で最も実用化が早いと考えられるペプチド治療用ワクチンを選択し、またそれに関連するアジュバントに関する事項とあわせて、日本製薬工業協会から加盟企業に対し以下内容のアンケートを実施する。

アンケート内容

- ①「ペプチド治療用ワクチン開発において非臨床試験を実施する場合、現状では現行のICH-S6ガイドライン、及び他の関連ガイドラインを参照する方法が考えられます。その場合に問題となる事項と対策案をお示し下さい。」、及び
- ②「現在、国内においてワクチン開発を行う場合、アジュバントに関するガイドラインが存在しない。それによる影響と対策についてご意見をお聞かせ下さい（特に非臨床に関して）。」

上記のアンケートに対する回答を当研究目的の出発材料として、今後コンシダレーションペーパーの作成を目指すこととする。アンケートの実施および回収は、小松が担当する。

第3回次回班会議の開催の日程は未定である。まずはアンケート結果についての問題点や議論すべき内容の検討が終わった段階で、第3回次回班会議を開催する予定である。

以上

# 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

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を  
目指した調査と妥当性研究

## 平成22年度班会議総会

班長・研究代表者 大野泰雄  
国立医薬品食品衛生研究所  
副 所 長

総 会： 平成23年1月25日(火)  
午前10時～午後3時15分  
日本薬学会長井記念館1F 会議室A+B  
渋谷区渋谷2-12-15  
TEL: 03-3406-3326

## 平成22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	大野 泰雄
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	鈴木 理子
I. 非臨床安全性 1 部会報告 (10:20～11:25)	座長 国立医薬品食品衛生研究所	大野 泰雄
1. 研究の総括およびバイオマーカーに関する調査 M3含める (20分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所	大野 泰雄
2. がん原生試験についての調査研究 (15分+5分)	東京都健康安全研究センター	中江 大
3. 光毒性試験に関するガイドライン策定についての調査研究 (15分+5分)	医薬品医療機器総合機構	小野寺博志
II. 非臨床安全性 2 部会報告 (11:25～12:05)	座長	中江 大
1. バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究 (15分+5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
2. 医薬品の安全性評価のための <i>In vitro</i> 生殖毒性試験についての評価 (15分+5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
事務連絡 (5分)		
休憩 (12:10～13:10)		

+ 5分は質問時間です。

Ⅲ. 非臨床品質/安全性部会報告 (13:10～14:10)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部	奥田 晴宏
1. 遺伝毒性不純物に関する研究 (15分+5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
2. 重金属不純物に関する薬剤学的研究 (15分+5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 総合評価研究室	広瀬 明彦
	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	四方田千佳子
3. 医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究 (15分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部	奥田 晴彦
Ⅳ. 臨床有効性他部会報告 (14:10～15:10)	座長 医薬品医療機器総合機構	豊島 聡
1. 小児治験ガイドラインについての研究 (15分+5分)	国立成育医療センター	中村 秀文
2. 医薬品規制情報の国際規格化に関する研究 (15分+5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
3. ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究 (15分+5分)	医薬品医療機器総合機構	松本 峰男
総括・閉会挨拶 (15:10～15:15)	班長・研究代表者	大野 泰雄

+ 5分は質問時間です。

### 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

#### 研究班の目的

- 医薬品開発のグローバルな開発を支える医薬品の有効性、安全性評価の国際的協調の必要性に応えるために、日、米、EUの3極を中心とした国際的ハーモナイゼーションを図る。
- 産、学、官が協力して必要な研究を行い、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、それらを実施に移す。

### 検討課題

1. 医薬品の安全性と品質管理に関する研究  
(1) 遺伝毒性試験の国際協調 (2) 遺伝毒性不純物、  
(3) 重金属不純物 (4) バイオ医薬品の新しい課題  
(5) 光安全性評価ガイドライン (5) 発がん性試験、  
(7) In vitro 生殖毒性試験
2. 医薬品の製造と品質管理に関する研究  
(1) 品質評価技術 (2) FIH試験に用いる治験薬
3. 医薬品の有効性・安全性に関する研究  
(1) 小児治験ガイドライン、  
(2) 医薬品情報の標準化—欧米の動向とICH標準、  
(3) ワクチンの非臨床ガイドライン  
(4) 安全性および有効性バイオマーカー

### バイオマーカーに関する調査

#### Biomarkerとは、

- 「正常なプロセスや病的プロセス、あるいは治療に対する薬理学的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目」

(Aloka G. Chakravarty, FDA, 2003, 日本薬学会訳)

#### 新薬開発では、

- より早く、より経済的に候補物質の臨床での作用を予測し、意志決定に必要な検体必要量の削減と迅速化を計るために、長期間で現れる変化を短時間で現れる指標に置き換える。

#### 以下の毒性バイオマーカーについて調査

池田孝則 (MSD) : 心臓  
日原太郎 (エーザイ) : 筋肉  
高橋光一 (久光製薬) : 神経毒性

### ICH-M3(R2)のQ&Aの検討

担当者: 佐神文郎 (エーザイ)、三浦慎一 (第一三共)、山本恵二 (武田薬品工業)、大野泰雄、篠田和俊 (総合機構)

検討期間: 2010年—2011年—2013年

活動: Emailと電話会議 (Webミーティング)

検討予定の主なトピックス:

Limit dose、代謝物/ADME、探索臨床試験、配合剤、小児臨床試験等

Webミーティング: 今までに5回開催 (10/4, 10/8, 10/14, 12/10, 1/18)、今後、更に5回開催予定 (2/1, 2/10, 2/17, 2/24, 3/17)

進捗状況: Limit DoseのQ&A案をほぼ合意

代謝物/ADME検討開始。

FTFミーティング: 2011年6月9-10日 シンシナチ会議

**厚生労働科学研究班会議 (2011.1.25) 資料**

**毒性バイオマーカー (心臓)**

資料作成者: 高橋光一 (久光製薬)

1

日本トキシコロジー学会 (2004) : ポスター発表 製薬協活動

新規毒性バイオマーカーの現状分析と展望  
— 心毒性バイオマーカー —  
淺野 光治 ほか: 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会

高橋光一 ほか: 心・肝・腎における新規毒性バイオマーカーの現状—文献的考察—  
: 医薬品研究 36(12), 564-576 (2005).

Adrenolutin	Annexin
Aspartate aminotransferase	Atrial natriuretic peptide (ANP)
<u>Brain natriuretic peptide (BNP)</u>	CK-MB
CK-MM3	CK-MB2
C-reactive protein	Creatine kinase (CK)
Endothelin-1	Enolase
Glycogen phosphorylase isoenzyme BB	<u>Heart-type fatty acid binding protein</u>
Homocystein	Interleukin-6
Lactose dehydrogenase	Myoglobin
Myosin heavy chain	Myosin light chain
Nitrotyrosine	Phosphoglyceric acid mutase
S100a0 protein	<u>Troponin I (cTnI)</u>
<u>Troponin T (cTnT)</u>	

赤字: 当時、詳細調査を実施した物質 2

**DB検索 (2001-2011)**

(MEDLINE, EMBASE, TOXCENTAR, BIOSIS HCAPLUS, DDFU)  
[Keyword: Biomarker & (heart or cardiac) & toxicity]

**検索結果**

ヒット数: 822件

さらに「非臨床」で絞り込み: 252件  
→ マーカー名を抽出した。

**内容**

ゲノムマーカー等、一部新規物質が報告されていたが、ほとんどは以前の調査時と同じ物質の報告であり、その延長線上の検討であった。

3

**Cardiac Toxicological Biomaker (Genomic biomarker)**  
Mori Y, et. : Toxicology 271, 38-44 (2010)

ラット  
イソプロテレノール or ドキソルビシン or カルボフルラン誘発心臓傷害  
→ Microarrayを実施。3モデル共通に発現する遺伝子を検索

→ secreted phosphoprotein 1 (Spp1)  
four and a half LIM domains 1 (Fhl1)  
tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (Timp1)  
chemokine ligand 7 (Ccl7)  
regenerating islet-derived 3 beta (Reg3b) が上昇していた。

反応は弱い、それ以外もいくつか存在している。

4

**心筋傷害時のバイオマーカー**

\* 虚血性心筋傷害および潜在性心筋傷害

リソソーム: CPK/CKMB, S-GOT, LDH, myoglobin, H-FABP (troponin-I: 6%)

核

ミトコンドリア: m-GOT, GLDH

心筋ストレス 心筋肥大 虚血

筋原線維マーカー: myosin light chain, トロポニンT: 94%

BNP, NT-proBNP, ANP  
\* 心筋ストレスマーカー

傷害心筋細胞膜からのリーク: ミオグロビン, H-FABP, CK, CKMB (12-18hr)

壊死筋原線維の選出: トロポニンT, I (96hr)

図 1 心筋傷害の検出—心筋マーカーの選出動態<sup>(4)</sup>

医学のあゆみ 232(5), 467(2010). 5

**心毒性: 新規マーカーは臨床のほうが先行している感がある**

→ 非臨床でも同じ所見が得られ、臨床を予測できるのが論点になると思われる。

また、以前の製薬協での調査時 (~2005) に比し、有用なマーカーが絞られている印象がある。

心筋梗塞等の心筋傷害: 微細な病理変化はCK上昇と相関が見られない。

- ・ トロポニンTによる潜在性心筋傷害の検出

2004時点 (製薬協活動時) では、ヒト測定用の器械 (トロポニンT迅速テスト: トロップT) で測定していたが、現在では各種動物用が取り揃えされている。以前に比し、ブリッジ評価が容易。

- ・ BNP, NT-proBNPの有用性
- ・ 心不全における血漿pentraxin3測定の有用性
- ・ テネイシン0-新しい心臓リモデリングマーカー

→ マウスでも証明されている

### ラットにおける心及び骨格筋マーカーの有用性の検討

ラットにカルボフルラン (CAF) 1.5mg/kgあるいは

イソプロテレノール (ISO) 1.5mg/kgを単回腹腔内投与

→投与2, 4, 6, 24時間後採血、投与24時間後病理検査

心臓所見 (両薬物) : 心筋細胞壊死、炎症細胞浸潤

骨格筋所見 (CAF) : 遅筋、速筋に筋線維壊死、炎症性細胞浸潤

骨格筋所見 (ISO) : 速筋のみに筋線維壊死、炎症性細胞浸潤

両薬物共、投与2時間後から、AST, Fap3, MLC1の上昇

ISO投与群 : さらにcTnl, cTnTの上昇

病理検査との相関性 : 心筋傷害 : MLC1及びcTnT, 骨格筋 : Fap3, MLC1, AST

Fap3, MLC1, cTnl, cTnT : 顕著な変動幅と高い組織特異性

いずれもマーカーも、投与24時間後に対照と同レベルに戻っている。

参考 : Evaluation of the usefulness of biomarkers for cardiac and skeletal myotoxicity in rats. Tonomura Y et al. : Toxicology 266(1-3), 49-54 (2009).

### 結論

- ・心毒性マーカーに関して、新規物質の報告が散見されたが大きな変化はない
- ・ヒト/動物ブリッジング評価方法は向上
- ・Troponin類、H-FABP、BNPが主体

8

### 毒性バイオマーカー(筋肉)

資料作成 日原 太郎(エーザイ株式会社)

9

### 検索方法

EMBASEを用いて

Muscle & biomarker & Toxicityにて検索

→440 hits

検索した文献のabstractに目を通して、筋肉毒性とBiomarkerに関連が見られた文献を抽出

10

### Fap3

- ・細胞質に存在するタンパク質<sup>1),2)</sup>
- ・心臓, 腎臓, 脳, 筋肉で発現<sup>1),2)</sup>
- ・脂肪酸のトランスポートに関与し, PPARによって発現が制御<sup>2),3)</sup>
- ・筋肉毒性化合物 (TMPD, Cerivastatin) により, 血清Fap3が変動<sup>4)</sup>するが, 心臓毒性化合物 (Isoproterenol)<sup>5)</sup>でも変動

<sup>1)</sup>Proteomics Clin Appl. 2007,1,661-671

<sup>3)</sup>BMC PHARMACOLOGY 2004,4:23

<sup>2)</sup>Toxicology 2008,245,206-218

<sup>4)</sup>Toxicological Science, 2009, 103,382-396

<sup>5)</sup>Toxicology 2009,266,48-54

11

### fsTnI

(fast-twitch skeletal muscle troponin I)

- ・筋肉に特異的に発現しているTroponin I の一種
- ・ラットにおいて筋肉毒性化合物 (Cerivastatin) で血清fsTnIが上昇。心臓毒性化合物 (Isoproterenol) では上昇せず<sup>1)</sup>
- ・筋肉障害が見られる患者様において, 血清fsTnIの上昇が確認<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Toxicological Science, 2008, 111, 402-412

<sup>2)</sup>Clinical Chemistry, 2005,51, 966-972

12

## miR-133a

- 心臓ならびに筋肉で発現しているマイクロRNAの一種<sup>1)</sup>
- ラットにおいて、筋肉毒性化合物(スタチン, TMPD)により血中レベル上昇<sup>1)</sup>。
- AMI(急性心筋梗塞)において、ラット、ヒト血漿レベルでの上昇が確認<sup>2)</sup>

1)Clinical Chemistry, 2009, 55, 1977-1983  
2)European Heart Journal, 2010, 31, 659-666

13

## Parvalbumin- $\alpha$

- TMPDを投与されたラットにおいて尿中 parvalbumin- $\alpha$  が上昇<sup>1)</sup>
- ハンチントン(HD)病モデルマウス, HD患者様において、筋肉中のparvalbumin- $\alpha$  のmRNA減少<sup>2)</sup>

1)Electrophoresis, 2002, 23, 3241-3251  
2)Human Molecular Genetics, 2005, 14, 1863-1876

14

## 結論

今回調査した筋肉毒性マーカー候補因子は

- 心臓毒性を示す化合物においても変動
- 文献情報がまだまだ少ない

ことから、

現段階で筋肉毒性の特異的マーカーとすることは難しい。

15

## 神経毒性バイオマーカー探索

池田 孝則

16

## 方法

- PubMedによる文献サーチ
  - "Nerve" & "Toxicity" & "Biomarker"
    - 366 hits
  - "Nerve" & "injury" & "Biomarker"
    - 1369 hits
- 神経毒性のためのバイオマーカー
  - 血液、尿、脳脊髄液で測定可能
  - 人と動物でともに検出されること
  - 組織病変や、生理的な機能変化にともない、増加・減少するもの
  - 画像・生理学的検査と同等・もしくはすぐれた感度・特異性をもつこと
  - 末梢・中枢が分別可能(可能であれば)
  - 神経体、軸索、シュワン細胞、膠細胞等が分別可能(可能であれば)

17

## SBDP ( $\alpha$ -II-Spectrin Break Down Product)、Cleaved-Tau

- 由来: 150 kDa/145 kDa (calpain)、120 kDa (caspase-3)<sup>(31)</sup>、Cleaved-tau (calpain)<sup>(96)</sup>
- 試料: 脳脊髄液
- 遺伝子
  - 人: 頭部障害<sup>(31, 24)</sup>
  - 動物: 頭部打撃(ラット)<sup>(37, 96)</sup>、心手術モデル(イヌ)<sup>(86)</sup>
- 特徴・応用
  - メトアンフェタミンによるc-tau上昇(ラット)<sup>(8)</sup>、頭部打撃モデルでc-tau上昇(ラット)<sup>(7)</sup>

18



## S-100B Protein

- 由来
  - 星状膠細胞、Ca依存性シグナルタンパク(87)
- 試料: 末梢血、脳脊髄液
- 遺伝
  - 人: ベンゾジアゼピン過剰服用(44)、心停止(88, 89)、虚血性脳卒中(90)、脳内出血(91)、頭部障害(25, 47, 76, 83)、低酸素(71)、一酸化炭素(77)等
  - 動物: ペンテトゾール痙攣(ラット)(9)、頭部打撲モデル(ラット)(63, 84)
  - 培養細胞: 細胞死(80)
- 特徴・応用
  - 虚血性脳卒中中のPh II試験(13)、NSEより高感受性(90)、中枢放射線療法で上昇(39)、他のマーカーより優れる(28, 30)、大腿骨骨折上昇(ラット)(75)

19

## Myelin Basic Protein (MBP)

- 由来: 中枢に特異的なミエリン膜プロテオリビド(93)
- 試料: 脳脊髄液
- 原因
  - 人: 急性脳梗塞(23)、虚血再還流(27)
- 特徴
  - 特になし

20

## Glial Fibrillary Astrocytic Protein (GFAP)

- 由来: 星状膠細胞、構成タンパク(94)
- 試料: 脳脊髄液
- 遺伝:
  - 人: 頭部損傷(23)
- 特徴・応用
  - S100B, NSEより高感度・特異度(69)

21

## Neuron-Specific Enolase (NSE)

- 由来: 神経細胞質(95)
- 試料: 脳脊髄液、末梢血
- 遺伝:
  - 人: 頭部損傷(23)、虚血再還流(27)、
  - 動物: ペンテトゾール痙攣(ラット)(9)、頭部打撲モデル(63)
- 特徴・応用
  - トルエン曝露による脳での上昇(ラット)(15)、中枢障害後の炎症性反応により相関(ヒト)(81)

22

**Table 2** Relative Concentrations of CK-BB, NSE, and S-100 $\beta$  in Human Tissues\*

	CK-BB	NSE	S-100 $\beta$
Brain cortex	150	100	100
Rectum	49.1	1.9	2.5
Stomach	35.5	2.6	0.7
Urinary bladder	38.3	2.6	0.7
Prostate gland	31.9	2.0	0.1
Small intestine	19.2	1.9	2.1
Uterus	22.1	1.1	0.2
Vain	12.1	1.4	0.2
Thyroid gland	11.3	2.8	0.2
Distal bladder	5.4	0.9	1.7
Kidney	5.7	0.1	0.3
Lung	3.5	1.5	0.2
Mammary gland	0.9	0.1	1.0
Spleen	0.7	2.5	1.8
Adip	0.8	0.5	0.1
Liver	0.3	0.2	0.1
Skeletal muscle	0.3	0.2	0.7
Heart	---	---	0.2

CK-BB, creatine kinase isoenzyme BB; NSE, neuron-specific enolase. Data from Johansson, 1998.<sup>29</sup>

Biochemical Serum Markers of Traumatic Brain Injury. Ingebrigten, Tor, MD, PhD; Romner, Benti, MD, PhD. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 52(4):796-800, April 2002. 141.

Table 2. Relative Concentrations of CK-BB, NSE, and S-100 $\beta$  in Human Tissues. CK-BB, creatine kinase isoenzyme BB; NSE, neuron-specific enolase. Data from Johansson, 1998.<sup>29</sup>

## 結論

- 動物を用いた系統的な神経毒性バイオマーカー検討はなされていない。
- S-100BとNSEについては、頭部損傷、虚血、脳卒中について臨床的な研究が多くなされている。
- 化学物質の毒性評価におけるバイオマーカーとして、用いられているものはない。

## バイオマーカに関する活動

- C-path institute PSTC
  - <http://www.c-path.org/>
- the Biomarker consortium (Foundation of the NIH)
  - <http://www.biomarkersconsortium.org/>
- ILSI/HESI
  - <http://www.hesiglobal.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=1>
- Innovative Medicines Initiative
  - [http://imi.europa.eu/index\\_en.html](http://imi.europa.eu/index_en.html)

25

平成22年度厚生労働省科学研究費補助金  
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

H22-医薬一般-001

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための  
手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

非臨床安全性1部会

## がん原性試験についての 調査研究

## 目的

本研究の目的は、医薬品の非臨床安全性評価におけるがん原性試験のあり方に関して、現状を検証し、問題点を抽出し、(近い)将来の関連ガイドライン改訂の必要性の判断と、実際に改訂される場合の対応について検討することである。

## 構成

本研究は、以下の3部により構成される。

1. PhRMAにより提案されている、がん原性試験スキームの変更について、調査研究を行い、対応方針を検討する。
2. ICH (またはその他の) ガイドライン等各種文書における医薬品の非臨床安全性評価に関するがん原性試験に係わる記載の整合性について、調査研究を行い、対応方針を検討する。
3. 光がん原性試験について、調査研究を行い、対応方針を検討する。

## 分班組織

- 研究分担者  
中江 大 (東京都健康安全研究センター)
- 研究協力者  
小野寺 博志 (PMDA)  
野中 瑞穂 (PMDA)  
甘粕 晃平 (PMDA)  
久田 茂 (JPMA, あすか製薬)  
青木 豊彦 (JPMA, エーザイ)  
務台 衛 (JPMA, 田辺三菱)
- アドバイザー  
中村 和市 (JPMA, 塩野義)

## 本年度の主な活動

1. 分班の構成
2. 情報収集
3. 第1回分班会議：2010年12月8日，  
健安研
4. 第2回分班会議：2011年2月7日，  
健安研(予定)

## 第1部

がん原性試験スキームの変更  
について

# 本年度の成果1

**PhRMA調査の概観**

PhRMAは、過去25年間に製薬企業（13社）で実施された194化合物のラットにおける反復投与毒性試験及びがん原性試験成績のデータベース解析結果に基づき、以下の5条件が満たされる場合に、医薬品の非臨床安全性評価においてラット長期がん原性試験を省略できると判断し、SIガイドラインの改定をICHに提案する予定である。

1. ラットを用いた慢性毒性試験において、いかなる器官・組織にも、がん原性を示唆する組織学的変化（過形成・細胞肥大・増殖性/前がん性病変・腫瘍など）が認められない。
2. 遺伝毒性が認められない。
3. 内分泌系への影響が認められない。
4. T<sub>1</sub>マウスを用いる短期がん原性試験においてがん原性が認められない。
5. 薬理学的にがん原性に関する懸念がない。

上記の調査においては、慢性毒性試験として6ヶ月間の試験または12ヶ月の試験に限定しても、同様の結果であった。

JPMAが日本において64化合物について行なった同様の調査では、PhRMAの解析結果と同様の結果が得られた。

## PhRMA 調査結果の抜粋

Chronic Study Duration	Total Unique Compounds	Compounds w/ Multiple Doses	Compounds w/ Multiple Doses
6 or 12M	194	12	182
6M	167	17	150
12M	90	6	84
6 & 12M	50	8	52

**Chronic Study Outcome**

TP	FN
52	14
FP	TN
52	64

82% (194/78) Negative Predictivity  
79% (62/63) Test Sensitivity

**6-month Study Outcome Plus QT, Hormonal Eval.**

TP	FN
12	7
FP	TN
6	27

63% (12/19) Test Sensitivity

**12-month Study Outcome Plus QT, Hormonal Eval.**

TP	FN
14	5
FP	TN
6	27

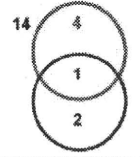
74% (14/18) Test Sensitivity

For All 8 Month Data (n = 150): 75% Test Sensitivity  
For All 12 Month Data (n = 84): 82% Test Sensitivity

### 3 - Gene Tox Study Positive Findings

#### 5 - Hormonal Perturbation Evidence

## PhRMA 調査結果



「偽陰性」例について

— Mouse Carco Study Positive: N = 8  
(Significant tumor finding in any tissue of 2-yr or 6-m transgenic mouse study)

**Of the remnant 14 Rat Carco false negatives among the 182 cmpds, 10/14 are single sex, 7/14 are single organ rat tumors, and marketing data further indicate they appear to be of questionable human relevance.**

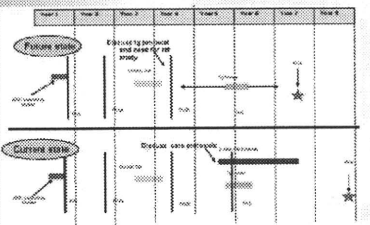
## PhRMA調査結果のまとめ

**Rat chronic toxicology studies are good predictors of negative outcome in 2 yr rat carcinogenicity studies:**

- Results derived from 194 compounds across 254 chronic tox studies and 194 2-yr rat carcinogenicity studies conducted by 13 pharma companies over 25+ years
- Predictivity on an organ by organ basis is poor, but overall negative predictivity is very good on a whole animal basis
- The results of these analyses hold promise in driving to support modifications to current carcinogenicity testing guidelines, while maintaining patient safety, accelerating patient access, and significantly reducing animal testing

## PhRMA 提案の根拠

**Future state**



**Current state**

**In the absence of evidence of pharmacological (e.g. hormonal), toxicological (e.g. genotoxicity and preneoplastic lesions), and any mouse tumor response, the 2 year rat bioassay provides little value in identifying potential carcinogenic risk.**

**What are we really trying to accomplish with carcinogenicity testing for pharmaceuticals?**

We are not trying to produce a toxicology result/tumor count, but rather develop a prediction of potential risk for patients. When we think there is a real risk, it must be either counter balanced by the patient benefit or the product not approved.

The analysis indicates that we don't always need the 2 year assay to adequately understand the absence of relevant risk.

## JPMA 調査結果の抜粋

Judgment	No. of compounds	% to total No. of assessable compounds
True positive	23	35.9
False positive	17	26.6
True negative	21	32.8
False negative	3	4.7
No. of assessable compound	64	100
No. of inadequate compounds	11	
Total	75	

Test sensitivity: 88.5% (23/26)  
Negative predictability: 87.5% (21/24)

Study	True positive	False positive	True negative	False negative	No. of assessable compound	% to total
8 months	15	12	21	3	51	68%
12 months	8	9	13	2	32	75%
16 months	0	0	0	0	0	0%

3 FN compounds are considered to have induced typical rodent-specific tumors with non-genotoxic mechanisms, which might be predictable from pharmacological actions or toxicological findings

## 本年度の成果2

### 本分班としての現時点での議論1 (好意的意見)

・PhRMAの提案の論拠については、純粋科学的には認めたい部分もあるが、レギュラトリーサイエンスの立場から検討する余地がある。

・遺伝毒性に起因するがん原性については、遺伝毒性試験とTgマウス試験により、ほとんどを検出できる可能性がある。一方、齧歯類におけるホルモン作用に起因するがん原性については、一般的にヒトへの外挿性が低いと評価されることが多いので、添付文書への注意記載などのリスク管理で対応することも可能かもしれない。

## 本年度の成果3

### 本分班としての現時点での議論2 (批判的意見)

・慢性毒性試験結果について、臓器特異性を無視して「whole body basis」で評価することの妥当性については、さらに検討する必要がある。

・「偽陰性」(ラットがん原性試験が陽性で、慢性毒性試験結果が陰性)となる物質が少ないというが、それは、あくまでも齧歯類(ラット)のがん原性試験結果と比べての話であり、それらの化合物の発がん機序や、ヒトに外挿できるか否かについて判断できる十分な情報が無い。

・PhRMAの提案が受け容れるためには、「偽陰性」事例の存在を許容し得る付加的情報が必要と思われる。

## 検討課題と方針

- PMDAにおいては、規制当局としてPhRMA提案を受け入れ可能か検討する。そのためには、まず、現時点で不足している情報の有無を整理する。
- JPMAにおいては、PhRMA提案の根拠を裏付ける追加情報(Tgマウスでの検討結果等)並びにPhRMAの動向(PhRMA提案のICHへの提出の時期等)について情報を得る。
- 本分班は、以上の成果を基に、PhRMA提案に対する日本側の対応案をまとめる。

## 第2部

### がん原性試験に係わる記載の 整合性について

## 本年度の成果1

### 【光がん原性試験】

・S1C(R2)では、局所適用される医薬品に光がん原性が想定される場合、主としてマウスを用いる経皮投与試験が必要な場合もあるとしている。

・M3(R2)では、無毛動物を用いるものなど、光がん原性試験のために現在使用可能な齧歯類モデルが、一般的に推奨されないとしている。

M3(R2)は、続けて、光がん原性に対する適切な評価系が利用できるようになった場合、光毒性評価で光がん原性リスクの可能性が示唆された化合物について、通常、その試験を販売される前までに完了しておくべきであり、その結果がヒトでのリスク評価に考慮されるべきであるとしている。

## 本年度の成果2

### 【バイオ医薬品】

・S1C(R2)およびS6Iは、がん原性試験を実施する必要な場合もあるというスタンスである。

・S6(R1)step2は、がん原性の懸念がある場合、原則的に「入手可能な情報」に基づいて適切なリスク管理を行うとしている。ただし、同ガイドライン案は、申請者が当該懸念を軽減するために、追加の非臨床試験を実施できるが、その手法を齧歯類を用いたがん原性試験に限定しないとしている。

## S1C(R2)・S6・S6(R1)step2の抜粋

### S1C(R2)

・投与期間・適用方法・患者集団によって実施を考慮。

・天然の生理活性物質に比べ、著しく異なる生物学的活性、明らかな機序変化をもたらす修飾、局所/全身濃度が生血的レベルをはるかに超過などの場合に実施が必要。

### S6

・投与期間・適用方法・患者集団・生物学的活性（増殖因子や免疫抑制剤など）によって実施を考慮。

・*In vitro*試験等でがん原性に対する懸念がある場合に「リスク評価のために種々の試験方法を検討」。

・十分な情報を得られなかった場合、腫瘍類に対して生物学的活性を有して免疫原性がなければ、1種類の腫瘍類を用いたがん原性試験を行うことを考慮。

### S6(R1)step2

・がん原性評価の必要性は、S1に準じて、投与期間と患者集団によって決定。

・「入手可能な情報」とは、公表データ・クラスエフェクト情報・*In vitro*データ・長期毒性試験成績・臨床試験成績など。

・適切なリスク管理とは、添付文書記載・市販後調査など。

## 検討課題と方針

- 本件では、将来的なS1の改訂を見据えて、現行のICHガイドライン等各種文書において齟齬のある点や不明確な点を明らかにし、それらに対する対応方針を予め定めておくことが必要である。
- 今後は、本年度に抽出した内容をさらに精査し、また、各方面から意見を募り、最終的に問題点への対策案も含め論文や学会発表の形で提言する。

## 第3部

### 光がん原性試験について

## 本年度の成果

・光発がん性試験については、ICH S10 EWGを支援する、光毒性分班（小野寺博志 研究分担者）の研究の一環として行った。

・2010年11月に開催されたICH福岡会議での議論によれば、S10ガイドラインにおいては、現在のところ、光がん原性試験の実施を求めない方向性である。

・S10 EWGが基盤とするICH M3(R2)ガイドラインは、現時点で信頼できるモデルがないから光がん原性試験の実施を求めているのであって、必ずしも、光がん原性試験そのものに意味がないと述べているわけではない。

## 検討課題と方針

- 当面は、光毒性分班およびS10 EWGの議論の推移を見守る。
- 将来的には、たとえば信頼できる光がん原性試験モデルに関する情報収集など、別の視点からの検討を考慮する必要があるかもしれない。

## まとめ

- ・ PhRMAは、がん原性試験の見直しに関するICHプロセスの開始に向けた動きを加速させている。
- ・ 本分班は、研究目的の達成に向けた作業を粛々と進める一方で、前項の推移を注視し、事態の変化に即応できる体制を整える。
- ・ 来年度は、レギュラトリーサイエンスに関するアカデミアから研究協力者を加える。これに関しては、国立医薬品食品衛生研究所からの参加を念頭に、第2回分班会議に同研究所の西川 秋佳 安全性生物試験研究センター長の臨席を仰ぐ予定である。

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:  
医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際  
的整合性を旨とした調査と妥当性研究  
平成22年度班会議総会

### 光毒性試験に関するガイドライン策定のための 調査研究

医薬品医療機器総合機構  
毒性領域 小野寺 博志

### 構成メンバー

- ◆ 総括研究者 大野 孝雄 国立医薬品食品衛生研究所
- ◆ 分担研究者 小野寺博志 医薬品医療機器総合機構
- ◆ 研究協力者 中江 大 東京都健康安全研究所
- ◆ " 笹木 修 医薬品医療機器総合機構
- ◆ " 小島 華 国立医薬品食品衛生研究所
- ◆ " 田中 憲祐 食品医薬品安全センター
- ◆ " 細井 一弘 参天製薬株式会社
- ◆ " 高木 広憲 大正製薬株式会社
- ◆ " 風上 誠良 静岡県立大学
- ◆ " 岩瀬裕美子 田辺三菱製薬株式会社
- ◆ アドバイザー 中村 利市 塩野製薬株式会社

### 平成22年度活動

- ◆ 第一回班会議 平成22年7月6日 機構
- ◆ 第二回班会議 平成22年9月3日 機構
- ◆ 第三回班会議 平成22年11月2日 機構
- ◆ ICH福岡会議 平成22年11月8-11日
- ◆ 第四回班会議 平成22年12月17日 機構
- ◆ 第五回班会議 (予定) 平成23年2月21日

### 各国における光安全性の現状

- ◆ MHLW: 皮膚光感受性試験ガイドライン, 1999
- ◆ EMA/CPMP: Note for guidance on photosafety testing, 2002.
- ◆ FDA: Guidance for industry, photosafety testing, 2003.
- ◆ EMA/CPMP: Concept paper on the need for revision of the note for guidance on photosafety testing, 2006.
- ◆ EFPIA: Review of the performance of the 3T3 NRU *in vitro* phototoxicity assay in the pharmaceutical industry, 2009.
- ◆ JPMA: 医薬品の光安全性評価に関する日米欧の規制に関する調査及び光安全性評価手順の作成を目的とした基礎データ構築のための調査報告, 平成21年
- ◆ 厚労科研「国際的整合性を旨とする医薬品の品質・有効性及び安全性に関する研究」「光毒性試験に関する調査研究」班(平成19年~21年)
- ◆ 厚労科研「医薬品の品質・有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究」「光毒性試験に関するガイドライン策定のための調査研究」班(平成22年~24年)

### ICH開始までのプロセス

- ◆ 2009年10月(セントルイス)  
安全性に関するプレーンストーミング
- ◆ 2010年4月  
コンセプトペーパー / ビジネスプラン作成
- ◆ 2010年6月(タリン)  
コンセプトペーパーとビジネスプランSC承認
- ◆ 2010年11月(福岡)  
EWGガイドライン策定作業を開始

### ICH S10 Member

- ◆ MHLW: 中江大 (Rapporteur)、小野寺博志、笹木修
- ◆ JPMA: 細井一弘、高木 広憲
- ◆ EU: Dr. Ulla Wandel Liminga
- ◆ EFPIA: Dr. Phil Wilcox, Dr. Daniel M. Bauer
- ◆ FDA: Dr. Abigail (Abby) Jacobs, (Dr. Paul C. Brown)
- ◆ PhRMA: Dr. Lewis Kinter, Dr. Roderick Todd Bunc
- ◆ EFTA: Mrs. Claudine Faller
- ◆ Health Canada: Dr. Felix Omara

## ICH S10の目的

光安全性を評価するガイドライン作成

光安全性試験の必要性に関する判断基準を設定、  
光毒性物質を同定する適切な試験系を見出す

医薬品開発での、コストおよび動物リソースを削減

## S10 ガイドラインとは

目的、光安全性試験の国際標準を推奨し、臨床試験および承認のために必要な試験方法を統一

光安全性試験の開始に関する判断基準は、ICH M3 R(2)ガイドライン第14章「安全性試験」に追加すべき事項とする

光安全性試験のin vitro代替法を配慮し、3Rsでの動物使用の削減に努力する

## S10ガイドラインの対象

原則として、ヒトに全身または局所投与される新規の低分子量医薬品に適用。必要に応じ、市販医薬品（投与経路変更などにより光安全性への懸念が発生する場合など）や光学力学療法用製剤も対象。

光安全性試験は原則として、高分子量のペプチドや蛋白質は適応外。これらの物質の中には、ある種の芳香族アミノ特性がUVB領域で光吸収性を示す可能性があるが、内因性蛋白質と同様の現象であり、大きな懸念ではない。

## ガイドライン(step 1)の項目と担当(1)

1. 緒言 (EU)
  - 1.1. ガイドラインの目的
  - 1.2. 背景
  - 1.3. ガイドラインの対象
  - 1.4. 一般原則
2. 光安全性評価において考慮すべき事項
  - 2.1. 光化学的特性 (JPMA)
  - 2.2. 組織分布 (FDA)
  - 2.3. 光安全性への懸念が既知な物質に対する構造的類似性 (PhRMA)
  - 2.4. 薬理学的特性 (PhRMA)
  - 2.5. 臨床情報 (ICHシンシナティ会議以後)

## ガイドライン(step 1)の項目と担当(2)

3. 非臨床光安全性試験 (EFPIA)
  - 3.1. 光毒性
    - 3.1.1. 一般的考察(光源を含む)
    - 3.1.2. In vitro試験
    - 3.1.3. In vivo試験
  - 3.2. 光アレルギー性
4. 臨床試験における光安全評価 (ICHシンシナティ会議以後)
5. 試験戦略
  - 5.1. 全身投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU)
  - 5.2. 皮膚または眼に局所投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU/JPMA)
6. 光安全性試験結果の利用 (MHLW)
7. 備考(保留)
8. 用語解説 (FDA)

## 議論すべき課題

- 光吸収と皮膚曝露に関する判断基準。
- 皮膚および眼への分布・蓄積を判定するための、組織レベルに関する判断基準。
- 光毒性試験のトリガーに関する合意。
- 代謝物に関する光毒性試験の必要性。
- 臨床所見との相関性を加味した、in vitroおよびin vivoの光毒性/光染色体異常試験の必要性・有用性。

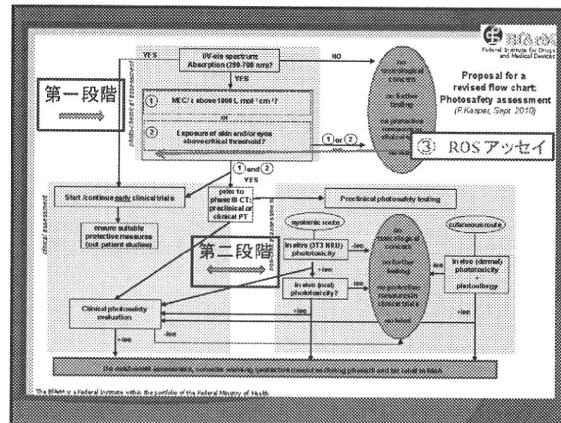


## 光安全性評価のための実施要件に関する一般原則

第1段階：光化学的特性に関する試験の実施。

第2段階：非臨床または臨床バイオアッセイ。

上記2段階のいずれかが陰性の場合、臨床試験(Phase III)における光毒性に関する予防措置や、添付文書への考慮はしない。



## 今後の情報収集と課題(担当)

- UV/可視光スペクトラム波長の妥当性 (290 nm?) : EFPIA
- リンク構造を持つバイオ医薬品の光安全性試験の必要性 : EU/FDA/MHLW
- モル吸光係数が1000 L/mol/cm未満でin vivo光毒性試験陽性な既存医薬品の有無 : EFPIA/JPMA/PhRMA
- ROSアッセイのクロス・ラボラトリー バリデーション情報 : JPMA/EFPIA
- 皮膚または眼への曝露に関する「critical threshold」 : PhRMA
- 3T3 NRUアッセイに関する最大用量、陽性判定基準、in vivo光毒性物質との相関 (特にvitro(-), vivo(+)) : EFPIA/PhRMA/JPMA
- In vivo試験法に関するサーベイの結果解析 : EFPIA/PhRMA (JPMAが、同じサーベイを後追い実施する計画)

## 臨床情報の必要性

ICH M3 (R2), S10実施要件のいずれも、光安全性評価に臨床試験を利用するオプションがある。

臨床的光安全性評価の現状に関する情報が必要。

- 医薬品による、皮膚および眼における光反応の頻度・程度・重篤性、それらに対する治療・対処法。
- 医薬品の光反応性に関する、臨床研究のプロトコルおよび防御方法。
- 臨床試験(各Phase)における有害事象のパターン。
- 皮膚および眼における刺激性/反応性について、光反応とそれ以外の原因を区別する手法。

## ICH今後の予定

- 2011年3月 担当項目締め切り
- 2011年6月・11月 シンシナティー (B/13-17)・EU(11/7-10)
- 2012年6月 (2011年11月\*) Step 2 日本
- 2013年6月 (2012年11月\*) Step 4
  - \*データサーベイ(大規模)を実施しなかった場合

ICH課題に対し適宜対応を活動目的とする

Buck up

## ICHM3(R2)

### 14. 光安定性試験

以下の試験に関連する光安定性試験の要約表及び試験実施のタイミングは、以下の項目を考慮して決まらなければならない。1) 生成物の主成分の光分解経路(例及び、光吸収性と光安定性)、2) 化学的に関連する共有種の共有性に関する情報(相関分析)、3) 光安定性を予測する高圧又は非高圧状態。

薬物の光化学的特徴と薬理学/化学的分類に基づいて、光安定性の可能性に関する初期評価を行うべきである。用いられている全てのデータと実証しようとする試験計画から、ヒトでの光安定性のリスクが強く懸念される場合には、非高圧を用いた試験試験では適切な保護対策をとるべきである。これに加えて、ヒトでのリスク及び追加試験の必要性に関するさらなる情報を得るために、引き続き非高圧での皮膚や眼における薬物分布の試験を実施すべきである。そして、光安定性に関する実証的評価(イントロスは、ヒトでの非高圧試験あるいは臨床試験)は、それが適切であると考えられる場合には、大規模試験(第III相試験)の開始前には実施すべきである。

上記の段階的アプローチの代わりに、非高圧又は臨床試験において光安定性を直接評価することも可能である。この試験の結果が否定的な場合は、開発早期における眼/皮膚への分布の評価や臨床における保護対策は必要ない。

光安定性評価によって非高圧の外から眼へのリスクが示唆された場合、患者におけるリスクは、臨床試験のためのインフォームドコンセントと医薬品の製造情報に実証して提供されるべきである。製造情報によって、適切な管理を行うことができる。(注)

注:元の原料試験のために既に使用可能なデータセットのサイズ(例えば、ヒト試験の非高圧試験)は、製造情報の提供として使用可能な最大サイズ(試験と製造)と一致させるべきである。製造可能な最大のサイズは、光安定性試験で元のデータセットの可能な最大サイズと一致している。また、その試験は製造される前に先行しておくべきであり、その結果はヒトでのリスク試験に考慮されるべきである。

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：  
医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の  
国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

平成22年度班会議総会

## バイオ医薬品の 新しい課題についての調査研究

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

1

## 研究の目的

- ▶ 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(clarification)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)策定の支援

▶ 2

## 研究班の構成

### 研究分担者

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毒性部 平林 容子

### 協力研究者

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第1部 真木 一茂  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第2部 松本 峰男  
中外製薬株式会社 富士御殿場研究所安全性研究部 渡部 一人  
第一三共株式会社 安全性研究所 三分一 厚司  
塩野義製薬株式会社 開発薬事部 中村 和市  
アンジェスMG株式会社 中澤 隆弘

### オブザーバー

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査第1部 井上 達  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査第1部 小野寺 博志

▶ 3

## 研究方法

- ▶ 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(RI) EWG)での活動
- ▶ これを支援する調査研究

▶ 4

## 研究成果

- ▶ S6(RI) EWGへの参加
  - ▶ S6ガイドラインの補遺(S6(RI)) 文書の作成
  - ▶ 和訳したStep 2文書に対する国内で収集したパブコメのEWGへの反映
- ▶ S6(RI) EWGでの議論に関連する諸問題に対する検討

▶ 5

## S6(RI)EWGメンバー (日本)

### MHLW

- ▶ 平林 容子 国立医薬品食品衛生研究所
- ▶ 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

### JPMA

- ▶ 渡部 一人 中外製薬(株)
- ▶ 三分一 厚司 第一三共(株)
- ▶ 中村 和市 塩野義製薬(株)
- ▶ 中澤 隆弘 アンジェスMG(株)

▶ 6

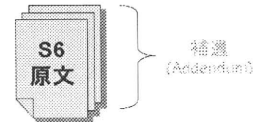
## これまでの経緯 (1)

- ▶ 2006年6月 ICH横浜会議
  - ▶ 既存ガイドライン見直しの必要性についての討議
- ▶ 2006年10月 ICHシカゴ会議
  - ▶ 改訂点の洗い出しを各極に要請
- ▶ 2008年6月 ICHポートランド会議
  - ▶ 各極から提案された改訂点を集約し、最終的に5項目に限定して、既存ガイドラインは保持したまま、このものの明確化を目的とした補遺を作成すること、この際、動物愛護(3Rs)の原則を考慮すること、で各極の合意が得られ、ICH S6(R1)として、EWGが構成された

▶ 7

## S6(R1)の目的

- ▶ S6ガイドラインに説明を加えることにより、バイオ薬品の効率的な開発促進と実験動物使用削減(3Rs)を目指す
- ▶ ケース・バイ・ケースの基本理念は変えない(原文)
- ▶ 5項目について補遺(Addendum)を作成する
  - ▶ 動物種の選択
  - ▶ 試験デザイン
  - ▶ 免疫原性
  - ▶ 生殖発生毒性
  - ▶ がん原性



▶ 8

## これまでの経緯 (2)

- ▶ 2008年10月 ICHブラッセル会議
  - ▶ 討議を要するとされた項目に関して、専門家によるプレゼンテーションを含むブレインストーミング並びにドラフト作成準備
- ▶ 2009年6月 ICH横浜会議
  - ▶ ドラフト作成開始
- ▶ 2009年8～10月 電話会議
  - ▶ 論点の整理
- ▶ 2009年10月 ICHセントルイス会議
  - ▶ 補遺文書の完成/Step 2に到達

▶ 9

## Step2到達後の経緯

- ▶ 2009年10月 セントルイス会議(Step 2)
  - ▶ パブコメ収集 (2010年1-3月)
- ▶ 2010年6月 タリン会議
  - ▶ パブコメに基づく議論
  - ▶ Step 2ドキュメントへの討議内容の反映
  - ▶ 一部に意見の相違/時間切れになった討議事項
- ▶ 2010年11月 福岡会議
  - ▶ パブコメや新たな知見などに基づく文書の改訂

▶ 10

## S6(R1)EWG参加パーティ

- |         |                       |
|---------|-----------------------|
| ▶ MHLW  | ▶ Observers:          |
| ▶ JPMA  | ▶ Health Canada       |
| ▶ FDA   | ▶ EFTA                |
| ▶ PhRMA | ▶ Interested parties: |
| ▶ EU *  | ▶ BIO                 |
| ▶ EFPIA | ▶ IGPA                |
|         | Regulatory Auth.      |
|         | Taiwan, India         |

\*Responsible:  
Jan-Willem van der Laan

▶ 11

## パブリックコメント提出者

- ▶ 日米EUの製薬企業 (20社超)
- ▶ ICH 規制当局 (FDA, EMA, MHLW/PMDA, PEI)
- ▶ 学術団体 (STP, ESTP)
- ▶ 動物愛護団体 (ICAPP, NC3R's)
- ▶ ICH以外の規制当局 (e.g. Health Canada, Singapore, Korea, China)

▶ 12