

4. 今後の展望

20120207
近畿経済大学
13

- ▶ 肝障害、血管炎・肺炎に特異的マーカーあるいは精子の質や受胎能のマーカーを見出す取り組みが積極的に行われている
- ▶ PMDA, FDA, EMEAは医薬品の開発を加速するためマーカー利用に積極的な姿勢を示している
- ▶ 組織変化に先立ち変動するマーカーもあり、より早期の毒性・副作用の把握が期待される

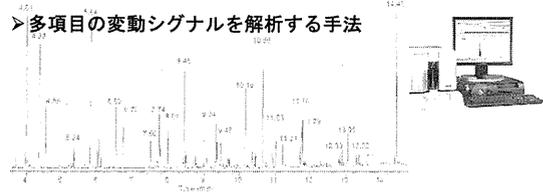
Guidance for Industry
Qualification Process for
Drug Development Tools

2012年12月

5. 今後の課題

20120207
近畿経済大学
14

- ▶ 積極的なマーカー探索と科学的な検証
- ▶ 質の高い測定系の確立（感度・スループット）
- ▶ 臓器・組織・部位、病因及び進行度を特定する十分なマーカー（パネル）の確立
- ▶ 多項目の変動シグナルを解析する手法



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

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
 - (2) 遺伝毒性不純物
 - (3) 重金属不純物
 - (4) バイオ医薬品
 - (5) 光安全性評価ガイドライン
 - (5) がん発性試験
 - (7) In vitro毒性試験
2. 医薬品の製造と品質管理に関する研究
 - (1) 製造、品質管理、評価技術
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, 日本薬学会誌)

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

- 高橋光一(久光製薬) : 心臓、筋肉、神経毒性
 久田 茂(あすか製薬)、田口和彦(リストル・マイヤース)、本山径子(ヤンセンファーマ)、荻野大和(トーアエイコー)、永山 隆(ユシービー・ジャパン)、佐神文郎(エーザイ)、小林章男(JT)
- 肝障害・脂肪化、血管炎・肺炎、精巣毒性

TG-GATEs Database

データ量・品質：世界最大規模のトキシコゲノムクスデータ

化合物 150

医薬品	118
開発中止化合物	17
肝・腎臓障害化合物	15

対象臓器

肝臓・腎臓

毒性試験

in vivo試験	ラット
用量	4, 時点: 8
in vitro試験	ラット肝細胞
	ヒト肝細胞
用量	4, 時点: 3

データ数：約8億件

遺伝子発現データ

GeneChip : 24,000枚

ラット	約 30,000遺伝子p
ヒト	約 50,000遺伝子p

毒性学データ

動物数：24,000匹
 毒性学データ：
 体重・臓器重量、
 血液学・血液化学・血液生化学
 病理所見、病理画像
 病理組織標本：50,000枚

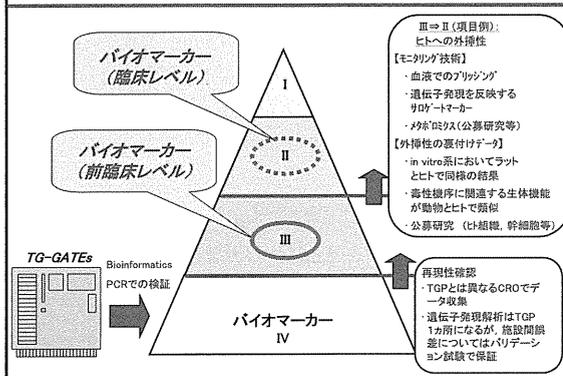
遺伝子アノテーション情報

高品質
 同一プラットフォーム
 厳密な精度管理

高品質
 GLP準拠
 同一プロトコル

データ量
 豊富な実験条件
 多様な測定項目
 膨大な生データ
 すべての用量・
 時点でデータ取得

TGP2バイオマーカー探索の概要



TGP2におけるバイオマーカー探索

<p><病理フェノタイプ></p> <ul style="list-style-type: none"> 肝細胞壊死 再生 胆汁うっ滞 <ul style="list-style-type: none"> 胆汁うっ滞型 肝原性 肝細胞肥大 <ul style="list-style-type: none"> 酵素誘導 ペルオキシソーム増生 ミトコンドリア肥大 脂肪化 線維化 Phospholipidosis 炎症(細胞浸潤) 胆管増生 Kupffer活性化 色素沈着(溶血性沈着) 腫瘍(遺伝毒性、非遺伝毒性) 	<p><分子メカニズムPathway></p> <ul style="list-style-type: none"> 酸化ストレス グルタチオン枯渇 PPARα agonist トランスポーター 核内レセプター 小胞体ストレス アポトーシス TNFαシグナル 細胞周期 ミトコンドリア 特異性 糖代謝活性低下 脂肪酸生命合成 脂質代謝活性亢進 細胞増殖活性 	<p><毒性発現時期></p> <ul style="list-style-type: none"> APR (Acute Phase Response) <化合物、代謝物> NSAIDs 反応性代謝物 <腎臓> 尿管管壊死 腎乳頭壊死 糸球体障害 炎症 <血液(全身病態)> 貧血 トリグリセリド 血液凝固異常 肝毒性関連変化
--	---	--

病理学的診断の予測マーカー（肝臓）

バイオマーカーの名称(特に記載の無いものはラット)	
1	肝細胞で肝臓のリン脂質症を予測する判別マーカー
2	反復投与試験で肝臓のリン脂質症を予測する判別マーカー
3	単回投与試験(24時間目)で肝臓のリン脂質症を予測する判別マーカー
4	反復投与試験で肝臓の脂肪化を予測・診断する判別マーカー
5	反復投与試験で肝臓の線維化(炎症背景)を評価するためのスコアリング用途マーカー
6	反復投与試験で肝臓の線維化(線維形成背景)を評価するためのスコアリング用途マーカー
7	反復投与試験で肝臓の酵素誘導型小胞体増生を診断する判別マーカー
8	単回(24時間目)および反復投与試験で肝臓の好酸性顆粒状変性を予測・診断する判別マーカー
9	反復投与試験(8日目以後)で肝臓の胆管増生を診断・予測する判別マーカー
10	単回および反復投与試験で肝臓の壊死を予測する判別マーカー
11	単回および反復投与試験の全血で肝臓の壊死を診断するためのスコアリング用途マーカー
12	単回投与試験で肝臓の障害を予測するメタボ/ミクスマーカー
13	反復投与試験(15あるいは29日目)で肝臓の発がん性を予測する判別マーカー
14	単回投与試験で肝臓における細胞障害型遺伝毒性および非遺伝毒性発がん作用を予測する判別マーカー
15	反復投与試験で肝臓における細胞障害型遺伝毒性および非遺伝毒性発がん作用を予測する判別マーカー
16	単回および反復投与試験で肝臓における遺伝毒性発がん作用を予測する判別マーカー

病理学的診断の予測マーカー（血液、腎臓）

バイオマーカーの名称(特に記載の無いものはラット)	
17	反復投与試験で肝臓のデータから血液凝固不全を診断する判別マーカー
18	単回および反復投与試験の肝臓で骨髄抑制性貧血を診断するスコアリングマーカー
19	反復投与試験で腎臓の原細管障害を診断・予測する判別マーカー
20	単回投与試験で腎臓の原細管障害を予測する判別マーカー
21	単回および反復投与試験で腎臓の乳腺障害を予測する判別マーカー
22	単回および反復投与試験の血漿で腎臓の障害を診断するメタボ/ミクスマーカー

短期試験結果から長期試験結果の予測マーカー

バイオマーカーの名称(特に記載の無いものはラット)	
1	単回投与試験およびラット肝細胞で肝臓のPPAR α アゴニスト活性を評価する判別マーカー
2	単回および反復投与試験で肝臓の壊死を予測する判別マーカー
3	単回(24時間目)および反復投与試験で肝臓の好酸性顆粒状変性を予測・診断する判別マーカー
4	単回投与試験で肝臓における細胞障害型遺伝毒性および非遺伝毒性発がん作用を予測する判別マーカー
5	反復投与試験で肝臓における細胞障害型遺伝毒性および非遺伝毒性発がん作用を予測する判別マーカー
6	単回および反復投与試験の肝臓で骨髄抑制性貧血を診断するスコアリングマーカー
7	単回投与試験で腎臓の原細管障害を予測する判別マーカー
8	反復投与試験(15あるいは29日目)で肝臓の発がん性を予測する判別マーカー
9	単回投与試験(24時間目)で肝臓のリン脂質症を予測する判別マーカー
10	単回および反復投与試験の血漿で腎臓の障害を診断するメタボ/ミクスマーカー
11	単回投与試験で肝臓のグルタテオン枯渇に起因する肝障害を診断するメタボ/ミクスマーカー
12	単回投与試験で肝臓の障害を予測するメタボ/ミクスマーカー
13	単回および反復投与試験で肝臓における遺伝毒性発がん作用を予測する判別マーカー

細胞内毒性メカニズムの予測マーカー

バイオマーカーの名称(特に記載の無いものはラット)	
1	単回投与試験で肝臓のグルタテオン枯渇(抱合タイプ)をスコアにより定量評価する診断マーカー
2	単回投与24時間以内に生じた肝臓のグルタテオン枯渇を24時間の時点でスコアにより定量評価する診断マーカー
3	単回投与試験および肝細胞で肝臓のPPAR α アゴニスト活性を評価する判別マーカー
4	ヒト肝細胞で肝臓のPPAR α アゴニスト活性を評価する判別マーカー
5	反復投与試験で肝臓の酵素誘導型小胞体増生を診断する判別マーカー
6	単回および反復投与試験で肝臓の糖代謝活性低下を評価するためのスコアリング用途マーカー
7	単回および反復投与試験で肝臓の脂肪酸合成能を評価するためのスコアリング用途マーカー
8	単回および反復投与試験で肝臓の細胞増殖活性を評価するためのスコアリング用途マーカー
9	単回および反復投与試験で肝臓の脂質代謝活性亢進の分子メカニズムを評価するための診断マーカー
10	単回投与試験で肝臓の小胞体ストレスを評価するためのスコアリング用途マーカー
11	単回投与試験で肝臓の酸化ストレスを評価するためのスコアリング用途マーカー
12	ヒトおよびラット肝細胞(24時間曝露)で肝臓の小胞体ストレスを予測するための判別マーカー
13	単回および反復投与試験で肝臓の壊死を評価するためのp53, TNF α メカニズムに基づいたスコアリング用途マーカー

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)、
山本恵司(武田薬品工業)、篠田和俊(総合機構)、
大野泰雄(国立衛研)

検討期間: 2010年-2011年度

活動: e-mail、電話、F2F会議(シンシナチ、セビリア)

平成23年度の進捗:

- Step 4達成: Limit dose, Reversibility of toxicity, Metabolites (シンシナチ), Combination drug toxicity testing(セビリア会議後)
- 電話会議で検討中: Safety pharmacology (1), Juvenile animal studies (3), Limit dose (q9を追加), Reproductive toxicity (4), Exploratory clinical trials (12)

平成23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。

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	(MHLW, PMDA)
	野中 瑞穂*	(MHLW, PMDA)
	甘粕 晃平	(MHLW, PMDA)
	三枝 由紀恵	(MHLW, PMDA)
	小川 久美子*	(MHLW, 国立医薬品食品衛生研究所) 久
田	茂*	(JPMA, あすか製薬株式会社)
	青木 豊彦*	(JPMA, エーザイ株式会社)
	務台 衛	(田辺三菱製薬株式会社)
・アドヴァイザ	西川 秋佳*	(MHLW, 国立医薬品食品衛生研究所)
	中村 和市	(JPMA, 塩野義製薬株式会社)
・研究協力者	笛木 修	(MHLW, PMDA)

*ICH S1A IWGメンバー

本年度の主な活動

1. 第1回分班会議：2011年8月8日
2. 第2回分班会議：2011年10月19日
3. 第3回分班会議：2011年12月9日
4. 第4回分班会議：2012年1月17日

於：東京都健康安全研究センター

1. がん原性試験スキームの変更について
2. 前項に関連する医薬品添付文書を用いた検討
3. 光がん原性試験について

PhRMAによるS1A改訂提案

・NEG CARC Rat (Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the Rat) 基準

- 以下が認められなければラット2年間がん原性試験を省略できる
 - ・ラット慢性毒性試験における病理組織学的に検出される増殖性変化（過形成・肥大・前がん病変）
 - ・ホルモン作用：内分泌系器官・組織の肥大・萎縮、ホルモンレベル変動、薬理作用
 - ・遺伝毒性
- 根拠
 - ・NEG CARC基準のラット発がん陰性予測性の高さ（85%前後）
 - ・偽陰性化合物（NEG CARC化合物でラット発がん性陽性）による腫瘍の毒性的意義の低さ
 - ✓高用量のみ腫瘍発生増加、片性、ラット特異的、ヒト外挿性なし等
- ただし、NEG CARC化合物であっても、薬理作用から発がん性が懸念される場合（細胞増殖に関連する受容体発現等を想定）や、Tgマウス短期がん原性試験が陽性の場合には、ラットがん原性試験を実施

ICHにおけるS1A改訂問題の経緯

4月 ICH SC 会合：(I) WG設置決定。ただし、6月 ICHシンシナティ会議でのF2Fは不許可。
(I) WGによるTC：7月14日、8月25日、9月8日
9月 ICH SC TC：11月 ICHセヴィリア会議でのF2Fを許可。最初の1日は規制当局のみ。
(I) WGによるTC：12月13日
(I) WGメンバー

- ✦MHLW: Akiyoshi Nishikawa (Topic Leader), Kumiko Ogawa (Deputy Topic Leader), Mizuho Nonaka (Expert)
- ✦JPMA: Shigeru Hisada (Topic Leader), Toyohiko Aoki (Deputy Topic Leader)
- ✦FDA: David Jacobson-Kram (Topic Leader), Todd Bourcier (Deputy Topic Leader)
- ✦PHRMA: Frank Sistare (IWG Group Leader, Topic Leader), Gregory Lundeen (Deputy Topic Leader), Joseph DeGeorge (Expert)
- ✦EU: Beatriz Silva Lima (Topic Leader), Jan Willem van der Laan (Deputy Topic Leader)
- ✦EFPIA: Ulrich Deschl (Topic Leader), Johannes Harleman (Deputy Topic Leader)
- ✦EFTA: Tania Cecilia Cavaliero (Observer)
- ✦Canada: Felix Omara (Observer)

S1A改訂問題に関する議論1

•発がんに関係ないsignalを試験実施のトリガーとする場合があるのでクライテリアは修正すべきであり、病理診断が重要である(FDA)。

•遺伝毒性の判断基準に科学的な問題がある(FDA)。

- NEG CARC基準はコアバッテリー試験のうちいずれかの試験で陽性結果が得られた場合に陽性と判断しており、ICH S2ガイドラインに基づく遺伝毒性の総合評価とは異なっている。また、ICH S2ガイドラインは改訂され、コアバッテリー試験の組合せを変更することも可能となっている。NEG CARC基準をガイドライン化する際には、NEG CARC基準を適用する場合の遺伝毒性の評価方法と試験の組合せについて規定しておく必要がある(MHLW)。

S1A改訂問題に関する議論2

•NEG CARC基準では偽陰性率が高く、それを許容可能な程度に低減する方が必要である(MHLW/FDA)。

- 偽陰性となった医薬品について将来問題とならない確証がない(FDA)。
- NEG CARC基準が適応されると、それ以降、偽陰性の発生が検出されない(FDA)。
- 病理組織学的試験とホルモン作用の検討を詳細に行うことにより偽陰性率を低減できる(JPMA)。

•がん原性試験の省略により検出できなくなる晩発性の非腫瘍性病変がある(MHLW)。

- EWG設立後に議論してもいい(MHLW)。

•レトロスペクティブな解析しかなされておらず、プロスペクティブな解析も必要である(FDA/MHLW)。

S1A改訂問題に関する議論3

•ホルモン作用を事前に検出できない場合がある(MHLW)。

- NEG CARC基準を適用してラットがん原性試験を省略するに当たり、確実に増殖性変化やホルモン作用を検出できるようにするため、一般毒性試験や生殖発生毒性試験等に必要な検査項目を追加することを検討する(JPMA)。
- スクリーニング検査として、ヒト試料を用いて各種成長因子やホルモン分泌への影響やトキシコゲノミクス等の検討を必須とすることも一案である(MHLW)。

S1A改訂問題に関する議論4

•NEG CARC基準だけでなく薬理作用を考慮し、発がん性陽性は主に薬理作用に、発がん性陰性は主に反復投与毒性試験病理組織学的所見に、それぞれ基づいて判断する(EMA)。

- 薬理作用から発がん性が予測される場合には、ラットがん原性試験を実施せずに注意喚起で対応してもいい(EMA)。
- いわゆる「off-target作用」による発がんの懸念等が存在するため、同意できない(MHLW)。
- 薬理作用を発がん性と関連してどのように分類し、また、具体的にどのように薬理作用を発がん性の予測に活用するのが不明なので、それらについて検討する(FDA)。
- 病理組織学的試験とホルモン作用の検討を詳細に行うことにより偽陰性率を低減できるので、NEG CARC基準に薬理作用を追加する必要がない(JPMA)。

S1A改訂問題に関する議論5

薬理作用から発がん性が予測される場合にラットがん原性試験を実施せずに注意喚起で対応しても良いとするEMAの提案とNEG CARC基準とを両立させる場合、以下の様な決定樹を検討する(MHLW/JPMA)。

1. 薬理作用に基づいて発がん性の懸念の有無を判断する。
2. 前項により、「発がん性の懸念がある」と判断された場合。
 - ✦ ラットがん原性試験を不要として、適切な注意喚起で対応する。ただし、慢性毒性試験において薬効標的以外の部位に増殖性病変が認められた場合など、薬効薬理作用(on-target作用)以外の機序(off-target作用または毒性)による発がんが疑われる場合はラットがん原性試験を実施する。
 - ✦ 判断に係わらず、ラットがん原性試験を実施する。
3. 前々項により、「発がん性が予測されない」と判断された場合、NEG CARC基準を適用してラットがん原性試験の要否を決定する。

小括（今後の予定）

- FDAは、3月までに最終的な意志を決定するとしている。
- (I)WGは、2月28日にTCを予定しており、FDAの意志決定を受けて、その場でEWG設立の可否を決する見込である。
- EWGを設立する場合は、2014年6月にStep 2到達、2015年6月にStep 4到達を目指す予定である。

1. がん原性試験スキームの変更について
2. 前項に関連する医薬品添付文書を用いた検討
3. 光がん原性試験について

NEG CARC基準に対する疑義事例1

[ガバペンチン]

- 抗てんかん薬（電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合）
- ラット6カ月間反復投与毒性試験：増殖性病変なし
遺伝毒性試験：陰性
- NEG CARC基準に基づけば、ラット2年間がん原性試験は、陰性と予測されるため、省略してよいことになる。
- 実際は、ラット2年間がん原性試験で雄に隣臓腺房細胞腫瘍が発生した。

NEG CARC基準に対する疑義事例2

[エンテカビル水和物]

- 抗ウイルス薬（HBV DNAポリメラーゼ阻害）
- ラット6カ月間反復投与毒性試験：増殖性病変なし。
遺伝毒性試験：ヒトリンパ球染色体異常試験のみ陽性で、総合的に陰性と評価。
- NEG CARC基準に基づけば、ラット2年間がん原性試験は、陰性と予測されるため、省略してよいことになる。
- 実際は、ラット2年間がん原性試験で雌雄に脳神経膠腫、雌に肝細胞腺腫/がんが発生した。

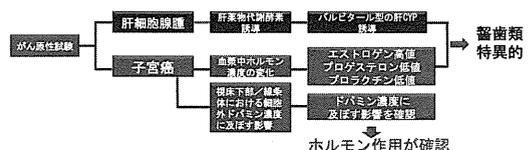
ラット2年間がん原性試験実施後に ホルモン作用が判明した事例

[ピレスパ]

- 特発性肺線維症薬剤（炎症性サイトカインの産生抑制）
- ラット6カ月間反復投与毒性試験：増殖性病変なし。
遺伝毒性：陰性
- NEG CARC基準に基づけば、ラット2年間がん原性試験は、陰性と予測されるため、省略してよいことになる。
- 実際は、ラット2年間がん原性試験で肝細胞腺腫と子宮癌が発生した。

ピレスパの事例

- 生殖発生毒性試験で性周期の延長、妊娠期間延長や分娩への影響等があったが、一般毒性試験と薬理作用からはホルモンへの影響が明らかに示唆されなかったためホルモン作用があると判断されなかった。
- がん原性試験で子宮癌発生を検出した後、機序説明試験を行うことにより、ホルモン作用が明らかになった。



NEG CARC基準を採用したS1A改訂が行われる場合は、一般毒性試験の中でホルモン作用を詳細に検討することが必要である。

ラット2年間がん原性試験によって非腫瘍性病変が検出された事例1：網膜変性／萎縮

・プレガバリン

- ◆ 薬効分類：末梢性神経障害性疼痛治療剤
- ◆ 効能・効果：末梢性神経障害性疼痛

・プラミキソール

- ◆ 薬効分類：ドパミン作動性パーキンソン病治療
- ◆ 効能・効果：パーキンソン病

・ランソプラゾール

- ◆ 薬効分類：消化管薬
- ◆ 効能・効果：胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎など

反復投与毒性試験：眼所見なし
 (プレガバリンの場合、52週間でもなし)
 2年間がん原性試験：網膜変性／萎縮を観察

ラット2年間がん原性試験によって非腫瘍性病変が検出された事例2：網膜以外

一般名	ラット2年間がん原性試験における非腫瘍性病変	ラットの6か月間反復投与毒性試験	遺伝毒性	薬理作用	効能・効果
イマチニブメシル酸塩	心臓肥大/拡張(がん原性あり)腎臓、小腸、鼻腎臓、前胃、後腸、包皮腺	心臓所見なし腎臓上皮過形成/拡張肥大など	陽性(染色体異常試験)	チロシンキナーゼ活性阻害剤	慢性骨髄性白血病
ラパチニブシル酸塩	腎臓癌/腎臓壊死(純)(がん原性なし)	腎臓所見なし肝臓肥大、乳腺上皮過形成、子宮内腫瘍、盲腸粘膜上皮びらん・炎症など	陰性	EGFR及びHER2チロシン自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害	HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌
アバカビル	心血管系(がん原性あり)包皮腺、陰核腺、肝臓、膀胱、リンパ節、皮下組織等	不明チロシトシ？未試験？	陽性(in vivo染色体異常試験：マウスリンフォーマ試験及びin vivoP試験)	HIVの逆転写酵素によりウイルスDNA鎖に書き込まれ、DNA鎖の伸長を停止	HIV感染症
ビルフェニドン	子宮：のう腫性内腫瘍形成、腺性内腫瘍形成(がん原性あり)肝臓、子宮	子宮所見なし肝臓	陽性(ブライツフィー及びin vivo UDS試験)	炎症性サイトカイン(TNF-α、IL-1、IL-6等)の産生抑制	特発性膀胱癌

小括

- ・ 医薬品添付文書を用いた検討により、NEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性を省略することへの懸念が示唆される事例を見出した。
- ・ したがって、ラット2年間がん原性を省略するか否かは、より厳重に判断されるべきであり、NEG CARC基準にどのような条件を加えるべきかさらに検討することが必要である。
- ・ 今後は、たとえば開発中止事例なども含めた総合的な解析など、様々な観点から検討を続ける方針である。

1. がん原性試験スキームの変更について
2. 前項に関連する医薬品添付文書を用いた検討
3. 光がん原性試験について

小括

- ・ 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。
- ・ ICH S10 EWGにより作成されたICH S10ガイドラインStep1文書においては、光がん原性試験の実施を求めないと記載した

まとめ

- ・ ICHにおいては、数ヶ月以内に、S1A改訂のトピック化の正否が決定する見込である。
- ・ 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、本分班担当研究分担者を、西川 秋佳 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に交替する予定である。

平成23年度 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
国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究
光毒性試験に関するガイドライン策定についての調査研究(平成22年～24年)

「光安全性評価に関する調査研究」
平成24年3月7日

分担研究者	小野寺 博志	(医薬品医療機器総合機構)
協力研究者	中江 大	(東京都健康安全センター)
	前木 肇	(医薬品医療機器総合機構)
	小島 肇	(国立医薬品食品衛生研究所)
	榎井 一弘	(参天製薬株式会社)
	高木広章	(大正製薬株式会社)
	原上誠良	(静岡国立大学)
	田中憲博	(食品医薬品安全センター)
	白菊敏之	(大塚製薬株式会社)
アドバイザー	中村 和希	(塩野義製薬株式会社)
	若瀬裕美子	(田辺三菱製薬株式会社)

医薬品の光安全性評価

ICH活動・予定

2010.6(タリン)	トピック化 (S10)
2010.11(福岡)	第1回EWG会議
2011.6(シンシナティ)	第2回EWG会議
2011.11(セピリア)	第3回EWG会議
2012.6(福岡)	第4回EWG会議 (Step2)
2012.11(サンディエゴ)	第5回EWG会議
2013.6	Step4

電話会議	国内班会議
2011.12.19	5月 第1回班会議 東京都健康安全センター
2011.12.21	7月 第2回班会議 //
2012.1.10	9月 第3回班会議 //
	11月 第4回班会議 //
	12月 第5回班会議 医薬品医療機器総合機構

医薬品の光安全性評価ガイドライン S10

- ・ 光毒性と光アレルギーの区別は困難
- ・ 臨床関する内容はスコープ外

光安全性試験 (M3(R2))

平成22年2月19日薬企審発0219第4号(伏格)

光安全性試験の妥当性及び試験実施のタイミングは、以下の項目を考慮して決定
1)化合物分子の光化学的性質(例えば、光吸収性と光安定性)
2)化学的に関連する化合物の光毒性に関する情報
3)組織分布
4)光毒性を示唆する臨床又は非臨床所見

光化学的特徴と薬理学/化学的分類に基づいて、光毒性の可能性に関する初期評価。ヒトでの光毒性のリスクが強く懸念される場合、臨床試験では適切な保護対策。ヒトでのリスクや追加試験の必要性に関する情報として、薬物分布の検討を実施。光毒性に関する実験的評価(インビトロ又はインビボの非臨床試験あるいは臨床試験)が適切である場合には、大規模臨床試験(第Ⅲ相試験)の開始前には実施。

従来のアプローチの代わりに、非臨床又は臨床試験において直接評価も可能である。この結果が陰性なら、開発早期における分布の評価や保護対策の必要ない。光毒性評価によって光がん原性のリスクが示唆、臨床試験でインフォームドコンセントや販売用の製品情報に警告として記載するなどの保護対策によって、管理可能(注6)。

注6:
光がん原性試験のために現在使用可能なげっ歯類のモデル(例えば、げっ歯類の無毛動物)は、医薬品開発の役に立てて有用ではないと考えられており、一般的に推奨されない。

・ 光遺伝毒性と光がん原性試験について現在のところ妥当な評価法はない

↓

S10 ガイドラインでは扱わない

TABLE OF CONTENTS (Step1 Draft)

1. INTRODUCTION
 - 1.1 Objectives of the Guideline
 - 1.2 Background
 - 1.3 Scope of the Guideline
 - 1.4 General Principles
2. FACTORS TO CONSIDER IN THE PHOTOTOXICITY EVALUATION
 - 2.1 Photo-chemical Properties
 - 2.2 Tissue Distribution/Pharmacokinetics
 - 2.3 Pharmacological Properties
 - 2.4 Metabolite Considerations
3. NON-CLINICAL PHOTOTOXICITY TESTING
 - 3.1 General Considerations
 - 3.2 Photosafety Testing Using Chemical Assays
 - 3.3 Phototoxicity Testing Using In Vitro Assays
 - 3.4 Photosafety Testing Using In Vivo Assays and Systemic Administration
 - 3.5 Photosafety Testing Using In Vivo Assays and Dermal Administration
 - 3.6 Photosafety Testing Using In Vivo Assays and Ocular Administration
4. PHOTOTOXICITY ASSESSMENT IN CLINICAL EVALUATIONS
5. TESTIMONIALS
 - 5.1 Recommendations for Testing of Pharmaceuticals Given Via Systemic Route
 - 5.2 Recommendations for Testing of Pharmaceuticals Given Via Dermal Route
 - 5.3 Recommendations for Testing of Pharmaceuticals Given Via Ocular Route
6. ENDNOTES
7. GLOSSARY
8. REFERENCE

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION

1.1 Objectives of the Guideline

1.2 Background

1.3 Scope of the Guideline

1.4 General Principles

1.1 ヒトを対象とした医薬品の臨床試験と申請に関する国際規格と調和を目的

1.2 M3(R2)では詳細時期について言及されているが、実施内容は示されていない

1.3 新規全身投与・局所(皮膚)・眼内投与・光力学療法での低分子医薬品に適用

1.4 光によって誘発される有害作用の予防に着目
光遺伝毒性と光がん原性は除外、光毒性と光アレルギーの区別は困難
光感作性は扱わない
UV/可視光(90-700 nm)に吸収があり、光曝露箇所(皮膚・眼)に分布

TABLE OF CONTENTS

2. FACTORS TO CONSIDER IN THE PHOTOSAFETY EVALUATION

2.1 Photo-chemical Properties

2.2 Tissue Distribution/Pharmacokinetics

2.3 Pharmacological Properties

2.4 Metabolite Considerations

2.1 光-化学的特性
モル吸光係数(1000 L mol⁻¹ cm⁻¹以下)、ROSアッセイ、光安定性

2.2 臓器分布、蓄積性があることが光毒性反応には必要、メラニンに蓄積するだけでは光毒性は誘発されない、血漿中濃度より高い場合は懸念する

2.3 薬理学的特徴から光毒性を予測することが可能

2.4 代謝物は考慮しない、代謝活性化を考慮しない試験結果で判定している

TABLE OF CONTENTS

6. NON-CLINICAL PHOTOSAFETY TESTING

6.1 General Considerations

6.2 Photosafety Testing Using Chemical Assays

6.3 Phototoxicity Testing Using In Vitro Assays

6.4 Photosafety Testing Using In Vivo Assays and Systemic Administration

6.5 Photosafety Testing Using In Vivo Assays and Dermal Administration

6.6 Photosafety Testing Using In Vivo Assays and Ocular Administration

6.1 一般的な記述で適切な実験動物がない、常時日光に照射される可能性
動物の成績とヒトへの結果が必ずしも同じでなくて良い

6.2 光毒性が惹起されるためには化学的に反応、励起状態が必要
ROSアッセイ等が有用

6.3 In vitro試験がいくつか開発されたが、医薬品に適用されていない
3T3-NRU試験について説明

6.4 全身投与でのIn vivo試験系はない、条件が複雑で標準化が困難

6.5 適切な条件での試験が必要、接触アレルギーは臨床で評価可能

6.6 眼内投与での光毒性は他経路の投与で外挿されてきた

TABLE OF CONTENTS

4. PHOTOSAFETY ASSESSMENT IN CLINICAL EVALUATIONS

4 多数の患者に投与する前に臨床における光安全性を評価する必要
臨床で直接光毒性試験を実施するオプションも考慮

TABLE OF CONTENTS

5. TESTING STRATEGIES

5.1 Recommendations for Testing of Pharmaceuticals Given Via Systemic Route

5.2 Recommendations for Testing of Pharmaceuticals Given Via Dermal Route

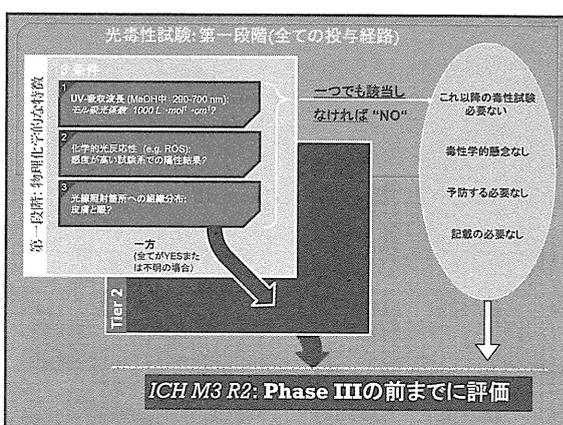
5.3 Recommendations for Testing of Pharmaceuticals Given Via Ocular Route

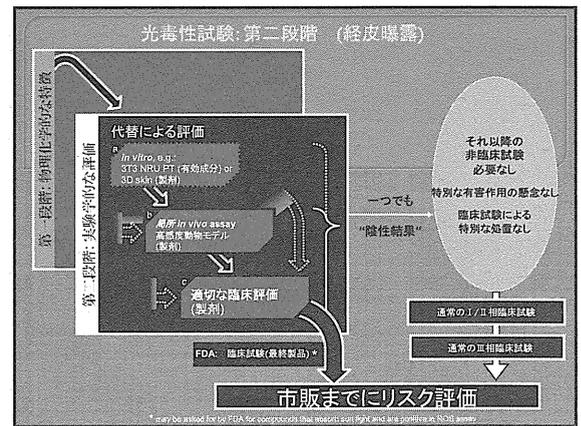
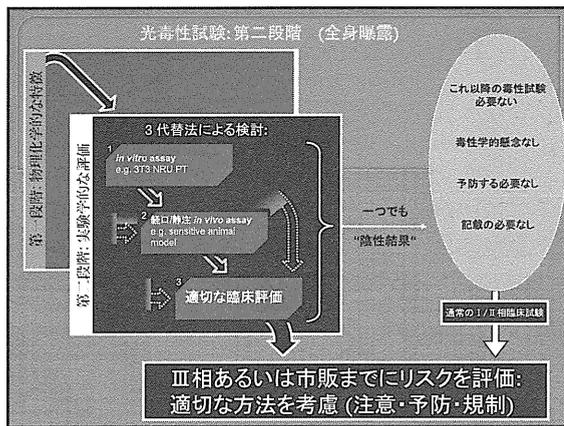
5 非臨床の代わりに臨床で試験が可能の場合、申請者の選択に任せる
試験が危険なら追加の試験は不要、化学的特徴により検討内容が異なる

5.1 全身投与での段階的アプローチ

5.2 局所投与での段階的アプローチ

5.3 眼内投与での段階的アプローチ





今後の主な問題点

Tier 1
組織分布 V.S 蓄積性
依然として蓄積性の有無を要否の基準とすべきとの考えがあり、
更なる議論が必要。

Tier 2
皮膚外用剤への3D皮膚モデルの適用
製剤の選択、低感度への対応、行政としての受け入れ
皮膚外用剤の光アレルギー評価
動物モデルの予測性は不十分か?
ヒトでの評価を要求すべきか? (Safetyトピックの限界)
眼局所剤の光安全性評価
評価方法の未確立の中での対応



ICHの最新動向

厚生労働省医薬食品局審査管理課

1



内容

- ▶ 開催概要
- ▶ 主な結果 (Seville会合)
- ▶ 次回会合までの見込み (福岡会合)
- ▶ 次回以降予定

▶ 2



開催概要-2011 Seville会合-

- ▶ 日時: 平成23年11月5日～11月10日
- ▶ 場所: スペイン・セビリア
- ▶ 参加者: 厚生労働省/総合機構
日本製薬協
米国FDA、PhRMA
EC/EMA、EFPIA 他

▶ 3



開催概要-2011 Seville会合-

- ▶ EWG/IWG等会合
 - ▶ Efficacy (E2B(R3), E2C(R2), E14-IWG)
 - ▶ Safety (S1A Informal, S10)
 - ▶ Quality (Q3D, Q11, Q-IWG)
 - ▶ Multidisciplinary (M1PtC, M2, M3(R2)IWG, M5, M7, M8)
 - ▶ その他 (MedDRA MB)
 - ▶ 下線付き:PMDA
- ▶ 濃い青字:NIHS

▶ 4



主な結果-2011 Seville会合-

- ▶ Step 4到達
 - ▶ S2(R1) 「遺伝毒性試験」 ガイドライン
 - ▶ M8 「CTD電子化申請様式」 Q&A
- ▶ 承認事項
 - ▶ Q-IWG 「品質関係ガイドライン作業部会」
留意事項文書3点
 - ▶ E2B(R3) 「個別症例安全性報告」
ガイドライン技術的文書3点

▶ 5



S2(R1) 「遺伝毒性試験」

- ▶ 2009年 step 4 文書完成
- ▶ 2011年11月 step4到達
 - ▶ FDA
- ▶ 2012年3月1日 Webinar
 - ▶ GCGメンバー対象に、S2ガイドラインについて説明
 - ▶ Background
 - ▶ Objective of the Guideline
 - ▶ Scope/Content of the Guideline
 - ▶ Implementation of the Guideline
 - ▶ Conclusion

▶ 6

M8
「CTD電子化申請様式」 Q&A 

- ▶ CTDの電子版(eCTD)について議論
 - ▶ 新医薬品の承認審査で使用
 - ▶ M2(電子化関係トピックの仕様開発グループ)から独立(ICH2010年秋会合時)
- ▶ M8 IWG/EWG
 - ▶ IWG:現行バージョンのメンテ
 - ▶ EWG:メンテ・バージョンアップ
 - ▶ Step4到達: Q&A
 - v1.21 of the Change Request/Q&A

▶ 7

Q-IWG
「品質関係ガイドライン作業部会」 

- ▶ SC承認:留意事項(PtC)文書3点
 - ▶ Process validation / continuous process verification
 - ▶ General considerations
 - ▶ Continuous Process Verification (CPV)
 - ▶ Pharmaceutical Quality System
 - ▶ Role of models in QbD
 - ▶ Categorisation of Models
 - ▶ Developing and Implementing Models
 - ▶ Model Validation and Model Verification
 - ▶ Documentation of Model related Information
 - ▶ Design space
 - ▶ Development of Design Space
 - ▶ Verification and Scale-up of Design Space
 - ▶ Documentation of Design Space
 - ▶ Life-cycle management of a Design Space
- ▶ セビリア会合にて活動休止

E2B(R3)
「個別症例安全性報告」 

- ▶ ICH2011秋会合における承認事項:
 - ▶ ガイドライン技術的文書3点
 - ▶ パブコメ終了:2011年9月12日
~2012年1月31日
- ▶ 今後:
 - ▶ ICH2012春会合:パブコメ踏まえ議論
 - ▶ ICH2012秋会合:step4

▶ 9

次回会合までの見込み 

- ▶ Step 4到達
 - ▶ Q11「原薬の製造と開発」
ガイドライン
 - ▶ E14「QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価」
Q&A
 - ▶ M3(R2)「非臨床試験の実施時期」
Q&A
- ▶ その他
 - ▶ SIA
 - ▶ E2C(R2)

▶ 10

S1A
「がん原性試験を必要とする条件」 

- ▶ 改訂内容:
 - ▶ 2年間ラットがん原性試験の省略
 - ▶ 特定の要件を満たす必要あり
- ▶ Informal WG
 - ▶ 2012年3月:コンセプトペーパー草案を提出
 - ▶ 了承されれば次回会合でWG設立

▶ 11

E2C(R2)「臨床安全性データの取扱い
市販医薬品に関する定期的安全性最新報告」 

- ▶ BenefitとRiskのバランスを考慮するための改訂
 - ▶ Benefitについても記載、評価の充実
- ▶ ガイドライン名変更
 - ▶ (前) Clinical Safety Data Management: Periodic Safety update Reports for Marketed Drugs
 - ▶ (後) Periodic Benefit Risk Evaluation Report
- ▶ step2へ
- ▶ 日本:パブコメ2011年3月までにスタート

▶ 12

パブリックコメント



- ▶ 厚生労働省トップページ
- 国民参加の場
- パブリックコメント(意見募集案)
- パブリックコメントの募集案内等
(「電子政府の総合窓口」へリンク)
- キーワードで絞り込む(「ICH」と入力)

▶ 13

次回以降予定



- ▶ 2012年6月2~7日 福岡
- ▶ 2012年11月9~15日 米国(サンディエゴ)
- ▶ 2013年春 欧州

▶ 14

ICH トピック&ガイドライン 進捗状況

2011/11/21現在

	品質 Quality			安全性 Safety			有効性 Efficacy			複合領域 Multidisciplinary			
	コード	旧コード	内容	コード	旧コード	内容	コード	旧コード	内容	コード	旧コード	内容	
Step 5*	Q1A(R2)		安定性試験法: 新有効成分含有医薬品	S1A		がん原性試験を必要とする条件	E1		慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間	M1		ICH国際医薬用語集(MedDRA) 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達 電子化申請様式 (v.3.2.2) M3(R2) M3(M) 非臨床試験の実施時期 M4 コモン・テクニカル・ドキュメント	
	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				M2			
	Q1C		安定性試験法: 新剤型及び一部変更	S1C(R2)	S1C, S1C(R)	医薬品のがん原性試験のための用量選択				M2(e-CTD)			
	Q1D		安定性試験法: プラケッティング&マトリキング	S2A		遺伝毒性試験: 変異原性試験	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	M3(R2)			
	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				M4			
	Q2(R1)	Q2A, Q2B	分析法バリデーション: 実施項目&実施方法	S3A		トキシコキネティクス: 毒性試験における全身的暴露の評価	E2B(R2)	E2B(M)	臨床安全性データの取扱い: 報告様式				
	Q3A(R2)		原薬の不純物				E2C(R1)	E2C	臨床安全性データの取扱い: 定期報告				
	Q3B(R2)		製剤の不純物	S3B		薬物動態試験: 反復投与組織分布試験	E2D		承認後の安全性データの取扱い				
	Q3C(R5)	Q3C, Q3C(M)	残留溶媒	S4	S4, S4A	単回及び反復投与毒性試験	E2E		ファーマコジニクス・プランニング (PvP)				
	Q4B		薬局方テキストのICH地域における相互利用	S5(R2)	S5A, S5B	医薬品の生殖毒性試験法	E3		治験の総括報告書の構成と内容				
	Q4B(Annex1)(R1)		強熱残分試験法	S6		バイオ医薬品の安全性試験	E4		新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法				
	Q4B(Annex2)(R1)		注射剤の採取容量試験法	S7A		安全性薬理試験	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(Annex3)(R1)		注射剤の不溶性微粒子試験法	S7B		QT延長の非臨床評価							
	Q4B(Annex4A, 4B, 4C)(R1)		微生物限度試験法及び非無菌医薬品の微生物学的品質特性	S8		免疫毒性試験	E6(R1)	E6	GCP				
	Q4B(Annex5)(R1)		崩壊試験法	S9		抗がん剤の非臨床安全性試験	E7		高齢者に使用する医薬品の臨床評価				
	Q4B(Annex9)(R1)		無菌試験法				E8		臨床試験の一般指針				
	Q4B(Annex9)(R1)		摩損度試験法				E9		臨床試験の統計的原則				
	Q4B(Annex10)(R1)		ポリアクリルアミドゲル電気泳動法				E10		臨床試験における対照群選定				
	Q4B(Annex11)		キャピラリー電気泳動法				E11		小児の臨床試験				
	Q4B(Annex12)		粒度測定法(ふるい分け法)				E12	E12A	降圧薬の臨床評価				
Q5A(R1)	Q5A	バイオ医薬品の品質: ウイルスバリデーション				E14		QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価					
Q5B		バイオ医薬品の品質: 遺伝的安定性				E15		ゲノム薬理学における用語集					
Q5C		バイオ医薬品の品質: 製品の安定性				E16		医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー					
Q5D		バイオ医薬品の品質: 細胞株管理(セルサブストレート)											
Q5E		バイオ医薬品の品質: 同等性比較											
Q6A		医薬品の規格及び試験方法(化学物質 / 3局方との調和を継続)											
Q6B		バイオ医薬品の規格及び試験方法											
Q7	Q7A	原薬GMP											
Q8(R2)		製剤開発											
Q9		品質リスク・マネジメント											
Q10		医薬品品質システム											
Step 4*	Q4B(Annex7)(R2)		溶出試験法	S6(R1) S2(R1)		バイオ医薬品の安全性試験(補遺) 遺伝毒性試験(見直し)	E2F		開発段階における定期的安全性報告(DSUR)				
Step 3	Q4B(Annex6)(R1)		製剤均一性試験法				E2B(R3)		臨床安全性データの報告様式(見直し)	M5		医薬品辞書のためのデータ項目及び基準	
	Q4B(Annex13)		かさ密度及びタップ密度測定法										
	Q4B(Annex14)		エンドトキシン試験法										
	Q11		原薬の製造と開発										
Step 2*													
Step 1*	Q3D		金属不純物	S10		光安全性の評価	E2C(R2)		臨床安全性データの取扱い 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(見直し)	M7		潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価および管理	
										M8(e-CTD)		電子化申請様式 (v.4.0)	

* 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: 各極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調和ガイドライン最終合意 Step 5: 各極における国内規制への取入れ

※ガイドラインの新しいコーディング方法について

ガイドラインの変更(改訂、修正、追加等)の度に、コードに(R1)、(R2)、(R3)・・・が付けられます。但し、既に実施中のガイドライン本文中に記載されたコードは変更されません。

