

201182025B

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

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の

国際的整合性を旨した調査と妥当性研究

平成22年度～平成23年度総合研究報告書

研究代表者 大野泰雄

平成24(2012)年5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

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～平成23年度総合研究報告書

研究代表者 大野 泰雄

平成24(2012)年5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） 平成22～23年度総合研究報告書 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	○大野 泰雄 p. 1
--	-------------

II. 分担研究報告

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

安全性評価のためのバイオマーカーについての調査研究	大野 泰雄 p. 19
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. 33
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	小野寺博志 p. 35
がん原性試験についての調査研究	中江 大 p. 36
医薬品の安全性評価のための <i>in vitro</i> 毒性試験についての評価	小島 肇 p. 45
ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究	松本 峰男 p. 53
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	奥田 晴宏 p. 55
遺伝毒性不純物に関する研究	本間 正充 p. 64 阿曾 幸男
重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究	四方田千佳子 p. 67 広瀬 明彦

2. 医薬品の有効性・安全性に関する研究

小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文 p. 71
医薬品規制情報の国際規格化に関する研究	岡田美保子 p. 78

I. 平成22～23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22年～平成23年度総合研究報告書

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

研究代表者：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 所長）

研究要旨

近年新しい優れた医薬品の開発に対する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ようになり、日、米、EUの3極において同時開発、同時申請・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、医薬品の許認可に関する各極での不調和などに対しては国際的ハーモナイゼーションを図ることが必要である。本研究では産、学、官が協力して不調和の存在を明らかにし、その解決のために必要な研究を行うとともに、種々の医薬品の品質や有効性、安全性評価のためのガイドラインを整備するための諸研究を行った。

具体的には、主任研究者および研究分担者を中心にし、研究協力者の協力も得、下記の項目についての研究を実施した。なお、国際的ハーモナイゼーションに至るまでの状況は課題によって異なるが、いずれも大きな進展が認められた。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

- (1) 遺伝毒性試験の国際的協調に関する調査研究
- (2) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究
- (3) 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
- (4) 発がん性試験についての調査研究
- (5) 医薬品の安全性評価のための*In vitro*代替試験法についての評価研究
- (6) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究
- (7) 医薬品・治験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
- (8) 遺伝毒性不純物に関する研究
- (9) 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究

2. 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についての研究
- (2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究

3. その他

- (1) 安全性および有効性バイオマーカーに関する調査研究
- (2) バイオアナリシス手法に関する調査研究

研究分担者

- 阿曾 幸男 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部室長)
- 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)
- 奥田 晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長)
- 小野寺博志 ((独) 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト)
- 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 室長)
- 中江 大 (東京都健康安全研究センター 病理部長)
- 中村 秀文 (国立成育医療センター 治験管理室長)
- 平林 容子 (国立医薬品食品衛生研究所 毒性部室長)
- 広瀬 明彦 (国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室長)
- 本間 正充 (国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長)
- 松本 峰男 ((独) 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 主任専門員)
- 四方田千佳子 (国立医薬品食品衛生研究所、薬品部室長)

(研究協力者氏名については、多数に上ることから省略した。分担研究報告書を参照されたい。)

A. 研究目的

近年、新しい優れた医薬品の開発に対する科学と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ようになり、日、米、EUの3極における同時開発、同時申請・承認の傾向が強まってきつつある。このような時代の趨勢を踏まえ、これを支える医薬品の有効性、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り、医薬品開発を促進するため、我が国においても産、学、官が協力して必要な研究を行い、医薬品の有効性、安全性評価のための

種々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ことが必要である。本研究はこの目的のために設定された。

具体的には、以下の研究を行った。なお、研究内容の詳細は分担報告書を参照されたい。

1. 医薬品開発のための非臨床試験の検討

(1) 遺伝毒性試験の国際的協調に関する調査研究：2009年に専門家間で国際的合意がなされたが、行政段階での合意がなされておらず、さらに協議をつづけ、合意を計る。

(2) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：国際的合意に基づいて2000年に通知された指針があるが、バイオ技術の急速な発展と対応すべき医薬品の拡大を踏まえ、2008年度より改訂のための国際的検討が始まった。本研究ではその合意を目指して国際的協議を続けるとともに、そのために必要な、調査研究を行う。

(3) 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：動物を用いる方法が広く使用されて来たが、動物福祉の観点から動物を用いない*in vitro*試験法がOECDで承認された。しかし、偽陽性が多いと指摘され、必ずしも医薬品開発に応用できていない。そこで、本研究では、*in vitro*光毒性試験法について総合的に検討し、医薬品開発のための手法としての検討を行うとともに、国際的合意を計るための協議を行う。また、ICHでの光安全性評価のためのガイドライン作成のための情報収集、EWG会議での議論や問題点を収集分析し、当面はStep 1文書作成を目的とした。

(4) 発がん性試験についての調査研究：PhRMAによる医薬品のがん原性を非臨床試験により評価するスキームの変更に関する提案と、同提案に基づいたICHにおける医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス (S1A) 改訂提言に向けた動きを受け、日本としての対応方針を早期に定める目的で、関連情報の収集・解析を行う。また、ICHにおける医薬品の非臨床光安全性試験方法に関するガイドライン (S10) 策定において、光がん原性試験に関する部分を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、関連情報の取

- 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る。
- (5) 医薬品の安全性評価のための*In vitro*代替試験法についての評価研究：EUでは化学物質等の安全性評価のための*in vitro*毒性試験が評価され、動物福祉の観点から医薬品への応用も考慮されている。しかし、十分なバリデーションを経て医薬品への応用可能性について十分評価されたものでなければ行政的な方法として受け入れることはできない。そこで、本研究では、EUで検討が進んでいる*in vitro*生殖毒性試験法及び皮膚三次元モデルを用いた光毒性試験について調査する。
- (6) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究：ICH会議におけるワクチン非臨床安全性評価ガイドラインのトピックス化を視野に入れた調査研究活動として、ワクチンの範囲明確化とわが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについて考察した。また、感染症予防用ワクチン及びアジュバントの非臨床試験に関する各極の規制事情について議論した。わが国において特に開発が進んでいると考えられる治療用ペプチドワクチンに焦点を当て、その非臨床試験のためのコンシダレーションペーパー案を作成した。
- (7) 医薬品・治験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：臨床試験の有効性と安全性、データの一貫性を製剤の品質面から保証するために、被験薬剤のGMP下での製造が求められている。本研究では、ヒトに初めて投与する臨床試験（First-in-human試験）に用いる治験薬の製造・品質管理のあり方に関する研究を行った。また、医薬品の品質を確保するには開発段階で十分に製品の特性を解析し、重要な品質特性を保証し得る生産工程を構築し、最終製品の規格及び試験法を設定する必要がある。特に最近の国際的な品質保証の取組みでは、製品品質は設計段階から組み込まれているべきであるとするQuality by design (QbD) が重視されている。ICHは、QbDを「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく

体系的な開発手法」と定義し、品質リスクマネジメントと最新の科学成果を基盤とする医薬品開発を推奨している。本研究では医薬品原薬、経口固形製剤およびヒト由来細胞・組織加工医薬品の品質に関して、主にその開発段階に焦点を当て、開発の現状と課題を解析した。なお、癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤に関しては、最終調製物の品質確保がされているか不明であり、劣悪な調製物により健康被害が生じる可能性もある。そこで、本報告書では、がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物の品質確保に必要な検査項目についても論じた。

- (8) 遺伝毒性不純物の安全性評価とその品質確保に関する研究：ICHのQ3ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を設定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかし、遺伝毒性物質については閾値がないとされ、微量でも突然変異や染色体異常等の影響がゼロとは言えない。本研究では、臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる遺伝毒性不純物に暴露された場合の治験者・患者の生涯発がんリスクの特徴を明らかにし、そのリスクの軽減と管理のための国際ガイドラインを策定する。
- (9) 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究：医薬品中の金属不純物の限度値は、検出感度を考慮して一律10ppm程度とされてきた。しかし、従来の重金属試験法で捉えられる金属は鉛が中心であり、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。そこで、近年の機器分析法の発達を受け、国際調和を踏まえた個別金属の規制値を設定するための会議に参画するとともに、必要な科学的な知見の収集とQ3D EWG最新動向の把握を行うこととした。

2. 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についての研究：小児向けの薬剤の開発は、臨床試験の実施の困難さ等の問題があり、遅れてきた。そこで、小児治験ガイドラインについて研究を行い、小児薬開発の促進

を計る。具体的には、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号）に関連し、小児治験に関連したガイドライン、インフォームドアセント、その他小児医薬品開発推進のスキーム等について、将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭においた検討を行う。

(2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究：欧米の動向とICH標準に関する考察：市販後安全性調査に資することを目的に、医薬品情報の標準化と欧米との共通化を計るため、欧米の動向の調査と標準化に関する考察を行う。具体的には、当初、ICHでは電子化を要するトピックについてはICH内で電子仕様を作成してきたが、近年は国際的標準開発団体（Standard Development Organization: SDO）に電子仕様の規格開発を委ね、その規格に基づいてICHの実装ガイド（Implementation Guide: IG）を策定する、SDOプロセスのパイロットに着手した。対象はE2B（R3）「医薬品個別症例安全性報告（ICSR）」及びM5「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）」の2つである。本報告では、SDOプロセスによる医薬品規制情報に関わる国際規格開発の経過と現状を調査した結果を要約するとともに、医薬品規制情報の国際規格化に関わる課題について考察する。

3. その他

(1) 安全性および有効性バイオマーカーに関する調査研究：医薬品開発の促進を図る上で、安全性および有効性評価における国際的に合意されたバイオマーカーを利用することが欠かせない。そこで、本研究では、臨床・非臨床段階での評価に資するバイオマーカーについて文献的に調査・整理し、将来の国際的協議に備える。

(2) バイオアナリシス手法に関する調査研究：生体試料中の薬物定量分析は、医薬品開発において安全性有効性を判定する上で重要であり、高い信頼性が要求されるため、分析法のバリデーション（Bioanalytical Method Validation, BMV）が重要である。現在、日本で出されている分析法バリデーションの行政文書は、「分析法バリデーションに関するテキスト」（1997年、ICH Q2A、B）および日

本薬局方の参考情報「分析法バリデーション」があるが、これらは原薬・製剤の品質試験を念頭に置いたものであり、生体試料中の薬物濃度分析には十分対応していない。一方、既にFDA、EMAのガイダンスやガイドラインが出揃い、欧米のみならず中国、インド、ブラジルなどがこれに追随しようとしており、日本においてもBMVガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要である。本研究においては、日本におけるBMV指針作成に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は医薬品開発およびその承認申請に必要な各種試験および市販後の安全性確保のために必要な情報収集等に関する手段を標準化し、国際的調和を計ることにより医薬品開発を促進するとともに、社会的に受け入れられるよう改善を計ることにある。これらの目的に資するため、従来の国際的努力を踏まえ、残された問題の中から現在検討すべき事項および近未来に問題となると思われる事項について、動物福祉の観点も考慮し、調査・研究を行う。具体的には、目的の項で述べた課題について、分担研究者を中心にJPMA、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所、大学等の専門家からなるワーキンググループ（WG）を形成し、そのサポートを得ながら文献的な検討を進めるとともに、国内でのWG及びICHなどの国際的枠組みを利用して、協議を行い、国際的にハーモナイズされた指針の作成を図る。

倫理面への配慮

非臨床試験についての検討においては、動愛法の考え方に従い、試験の目的を達成する上で妥当な範囲で、動物福祉の観点からも妥当な方法となるよう考慮した。

臨床試験および市販後調査についての方法の検討に際しては、個人情報保護に十分な配慮を図った。

C. 研究結果と考察

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

(1) 遺伝毒性試験の国際的協調に関する調査研究：

米国の反対で停滞していた遺伝毒性試験についての指針が国際的合意に到達した。これにより、従来のICH S2AとS2Bの二つの指針がS2 (R1) の指針に合体された。

(2) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：

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と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する目的で、国内の関係組織 (PMDA及びJPMA) から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析、意思統一を行った。S6ガイドラインのアップデートについては、2008年に、既存ガイドラインは保持したまま、動物愛護の原則 (いわゆる3Rs) を考慮しつつ、このものの明確化と拡充を目的として、5項目に限定して補遺を作成することが日・米・EUで合意され、このための専門家ワーキンググループ (S6[R1] EWG) が構成された。本研究班は、この補遺策定を支援する調査研究を行ってきた。補遺の策定作業は2009年にはStep2に到達したので、このStep2合意補遺案を翻訳し、パブリックコメント (2010年1～3月) に供した。平成22年度の活動としては、収集したパブリックコメントを整理して対応案を作成することから始め、派生ないしは関連する諸問題についての検討も随時行ってきた。またタリン会議および福岡会議におけるEWGに参加し、各極が収集したコメントの集約及びその対応等を補遺に盛り込む作業を中心に討議を重ねた。補遺文書はその後メールベースでの作業などを経て、2011年6月にStep 4に達し、新S6ガイドライン (S6[R1]) の第二部として公表された。引き続きこのStep4の合意補遺文書 (新ガイドライン第二部) の日本語版を作成し、厚生労働省によるStep5作業に貢献した。今後も、パブリックコメントへの対応並びにここから派生した諸問題に関する検討など関連課題の調査研究を粛々と進めるとともに、新ガイドライン第二部による改訂内容の国内周知の

ための出版物や講演会などを介した発信なども適宜進める予定である。

(3) 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：

本研究は医薬品における光安全性に関する国際的ガイドラインを作成する目的でSafetyトピックとなった。平成22年11月のICH福岡会議からS10「光安全性の評価」としてEWGの活動が開始され、これを支援する活動を行った。本研究班では、厚生労働科学研究費補助金「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」(H19-医薬-一般002) で行われた海外での「医薬品の光安全性に関する現状」に関する調査結果をもとにICHでのEWG活動に対応する国内対応を行った。この支援の基でICHのEWGに臨み、平成23年6月のシンシナティ、11月セビア会議を通じて、Step 1の文書を完成させた。その後、更に議論を行い、国際調和に向けた国内準備とその対応を行い、Step 2合意到達に向けたメドがついた。今後は、平成24年6月予定のICH-EWG福岡会議でドラフト案完成を目標として支援する。なお、ICHガイドラインは光毒性試験実施の必要性に関する項と安全性評価のための適切な試験法に関する項を主旨とし、3Rsの原則に基づいて策定される予定である。

(4) 発がん性試験についての調査研究：

米国研究製薬工業協会 (PhRMA) による、医薬品のがん原性に関する非臨床試験のスキームの変更に関する提案と、同提案に基づいた日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) における医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス (S1Aガイドライン) 改訂提言に向けた動きを受け、日本としての対応方針を早期に定める目的で、関連情報の収集・解析を行ってきた。なお、PhRMAによる提案の骨子は、一定の条件を満たす場合、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するものである。その条件は、以下の3点で、それをNEG CARC (Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the rat) 基準と呼ぶ。

- ① ラット慢性毒性試験において、いかなる組織・臓器にも、がん原性を示唆する組織学的変化（細胞肥大・過形成・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。

この根拠は、NEG CARC基準に基づくラット発がん陰性予測性の高さ（85%前後）と偽陰性化合物（NEG CARC化合物でラット発がん性陽性）による腫瘍の毒性学的意義の低さである。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、トランスジェニック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するとしている。

ICHにおいては、S1Aガイドライン改訂に関する（非公式）ワーキンググループにより、正式なトピックス化とEWGの設置が提言され、ビジネスプランとコンセプトペーパーが提出された。本件は、状況によって、S1Aガイドラインのみに留まらず、複数のガイドラインに影響する可能性がある。一方、医薬品添付文書を用いた検討によっては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され、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。さらに、がん原性試験は医薬品の非臨床安全性試験の中できわめて重要な要素であるので、がん原性試験に直接的・間接的に係わる各種ガイドライン間の整合性は担保されねばならず、さらに、それらの内容は時代の変化に対応する必要がある。また、ICHの専門家ワーキンググループによりS10ガイドラインのStep 1文書が起草された。

(5) *in vitro*毒性試験法についての調査研究：

生殖毒性試験はその指標が多岐に渡るにも関わらず、発生段階毎の指標に合わせて開発された方法が少ない上に、十分バリデートされた*in vitro*試験法も少なく、行政的に推奨される方法がないことが明らかになった。また、医薬品の安全性評価のための3

次元培養表皮モデルを用いた光毒性試験についてのEUにおける評価情報を検討した結果、次元培養表皮モデルを用いた光毒性試験については、有用なデータは揃っているものの、十分バリデートされている状況ではなく、ICH会議における議論も時期尚早であると考えた。

(6) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究：

ワクチンとは、投与物に対する生体内での免疫反応を敢えて惹起させておき、結果として望まぬ外因性もしくは内因性の抗原の不活化を図るという生物製剤に冠された語である。これは感染症予防用ワクチン、癌やアルツハイマー病等に対する治療用ワクチン（免疫治療剤）、及びその両者に関わる存在としてのワクチンアジュバント（以下、アジュバント）の大きく三つに分類できる。現状では、これらいずれに関しても非臨床試験のガイドラインについての国際的整合化は達成されていない、もしくは一部達成されていたとしても適切な最新化がなされていない。当研究グループはこのような現状を解決することを活動目的として掲げていた。

平成22年度においては、ワクチンのうち特に治療用ワクチンについてICHガイドライン策定を視野に入れた活動を行った。平成23年度においては、当該方針に基づき治療用ワクチンのうちわが国において特に開発が進んでいると考えられる治療用ペプチドワクチンについて、非臨床試験のためのコンシダレーションペーパー案の作成を行った。

アジュバントの問題については、その製剤の投与量において無害であることを前提とする日本薬局方における添加物としての位置づけと、その実体との間に乖離状態が生じ、規制側及び開発者側両方にとって様々な問題が生じつつある。研究グループでは、この問題を深く掘り下げ、平成22年度において「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについての考察」をまとめるに至った。

感染症予防用ワクチンについては、ICHよりもむしろWHOにおいて従来のガイドラインの改訂という形で非臨床試験ガイドラインの策定が担われることが宣言され、当研究グループとして今のところそ

の活動に積極的に関わるものではない。但し、その毒性審査の現状をまとめた論文を2012年2月に日・米・EUの規制当局共同で発表した。

(7) 医薬品・治験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：

原薬の開発と製造に関するICH Q11ガイドラインの目的は、①原薬の製法を開発し、特性を理解するための方策を記述するとともに、②CTD様式承認申請資料に記載すべき内容（製造方法及びプロセス・コントロール、原材料の管理、重要工程及び重要中間体の管理、プロセス・バリデーション／プロセス評価、製造工程の開発の経緯）に関する情報を示すことである。また適用範囲は新医薬品である。Q-トリオの原則を原薬開発及び製造に関連づけて再度定義する事が目標であり、本質的な概念はQ8～Q10と同様である。例えば、原薬開発として本ガイドラインは多様な取り組み方があることを認め、より進んだ取り組み（enhance approach）と従来の方法（traditional approach）を選択することができることを明記している。さらに各開発の要素ごとに適宜、enhanceとtraditionalな見地から解説が加えられている。Q-トリオはProcess Analytical Technology (PAT)、Real Time Release Testing (RTRT)、Design SpaceといったQbDアプローチで用いられる新しい品質管理のためのツールの概念を提案した。これらのツールは、traditional approachでは欠けていた点をカバーするために開発され、品質リスクを軽減するとともに、各極の規制環境の違いを乗り越えて原材料の規格や製造パラメータの変更を容易にし、継続的な改善を可能にすることが期待されている。Q11においてもこれらのツールは同様に使用可能である。

改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針については、GMP要件となる製造方法に関して、「出発物質は、・・・「原薬GMPガイドラインについて」において示された考え方に従い、決定する。また上記ガイドラインでいう反応工程とは、共有結合の生成や切断（塩交換反応は含まない）」とされており、出発物質を選択する際には通常2反応工程以上を呈示することが推奨されてきた。本ICHガイドライン（案）も通常複数工程を呈

示すべきであることを述べており、出発物質選択に際して、呈示すべき工程に内容的に大きな差はないと推定される。ただし、選択の妥当性を示す要件が具体的に述べられたことから、今後より詳細な説明が必要になることが予想される。原薬出発物質に関しては論じられていなかったが、本ガイドライン（案）では、市販品（commercial availability）の概念が導入、明確化された。今までわが国では市販品か否かは、出発物質を特定するに考慮すべき事項ではなかった。Q11ガイドライン（案）では、commercial availabilityによって、出発物質の妥当性の要件が大きく異なることから、今後は出発物質の妥当性を説明する際に、追加的説明が必要となる。

Q11ガイドラインは、2011年5月postal sign offでStep 2に達し、その後各極でのパブリックコメントを経て、同年11月セビア会合とその後の電話会合の後、2012年3月Step 4合意文書が完成した。本ガイドラインの完成でQbDに基づく医薬品開発に関する一連のガイドラインは完成した。今後はガイドラインを円滑に実施するための活動が重要である。

がんの免疫細胞療法のための製剤の品質確保に関しては、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）、異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針（平成13年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業）及びヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（厚生省医薬安全局長通知 平成12年12月26日付け医薬発第1314号）の3つのガイドライン、及び平成23年度末時点で高度医療として認められているがんの免疫細胞療法3技術に対する高度医療評価会議の委員から各申請者への質問事項への回答を参考にし、がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物の品質確保に必要な検査項目について論じるとともに、原材料の管理から最終調製物までの各工程の管理について考察した。

(8) 遺伝毒性不純物に関する研究：

遺伝毒性不純物に関する国際ガイドライン（ICH-M7）の策定が2010年11月から開始された。

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米

国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出したことを受けて、2010年5月に日本、EU、米国による国際ガイドライン (ICH-M7 guideline) の策定がICH運営委員会で正式決定された。本研究班では、EMAとFDAの遺伝毒性不純物に関するガイドラインの特徴を検討するとともに、2010年11月の福岡会議、2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビリヤ会議で面談会議に参画し、適用範囲、構造活性相関、リスクの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理等についての議論を行い、Step 1文書の策定に携わった。現在、各パーティー内でのStep1文書のレビュー作業、意見の集約が行われており、それに基づいたStep2文書の策定作業が続けられている。

(9) 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究：

平成22年度より、医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的としてQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成22年の会議（タリン、福岡）ではQ3Dガイドラインの適用範囲、取り上げるべき金属不純物に関してほぼ方向性が決まった。特に、環境土壌由来である、鉛、カドミウム、水銀、ヒ素に関する毒性評価、欧州医薬品庁（EMA）の金属触媒に関するガイドラインにおいて取り上げられている参考論文の現在までのアップデートなどが終了した。さらにガイドラインで取り扱うことが望ましいとされた金属について、分担して毒性評価を行った。平成23年度では一次ドラフトが作成された鉛、カドミニウム、水銀、ヒ素の4物質に加えて、対象金属を全28種とし、4物質の2次ドラフトの作成とその他の金属についての毒性アセスメント文書作成を開始した。我が国は、Rh、Ru、Mo、B、Se、を担当して、毒性評価文書を作成した。なお、基本的に日・米・EUの環境規制など、既に存在する公的規制値も考慮して、1日許容量（PDE）を決定することが確認された。また、コントロールストラテジーに関する議論も終了し、プレステップ2文書を完成させた。今後、平成24年6月の福岡会合でStep2の合意を目指す予定である。

2. 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についての研究：

小児治験におけるアセント文書について、専門家からの指摘をふまえて、再検討を要する事項について抽出し、再検討の作業を行った。また、小児治験の4施設統一アセント文書についてのアンケート調査を行い、その結果を踏まえて、プラセボや説明デザインの修正、文書構成や表現の再検討等の見直し等を行い、作成したひな形と基本的考え方について解説した「アセント文書の作成にあたって」をWeb上で公開することとした。EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」及びEUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」の内容について調査・検討を行った。なお、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情報を収集し、必要要件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスを行う等をする必要があると考えられた。また、小児用の剤形変更については、手順の標準化とその周知を徹底する必要がある。剤形変更のルール作りをしていく必要がある。

(2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究：

近年の医療情報標準化の動向と欧米規制当局の電子仕様の要件等を踏まえ、標準開発団体（SDO）と連携するSDOプロセスにより、医薬品規制情報の電子伝達に関わる電子仕様を開発するパイロット、即ち、医薬品個別症例安全性報告（ICSR）、医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）の二つのプロジェクトが進行している。SDOプロセスにおいては要件定義を行う団体（ICH）と、開発を担う団体（SDO）、国際規格を制定する団体（ISO）、これらの中で連携、シンクロナイズをはかりながら進めるという非常に複雑な流れとなっている。ICH要件に合うISO規格化を達成するには、開発主体であるSDOとの連携、時宜を得たテストとフィードバックが決定的に重要になる。規格制定後の質の高い国際規格の維持のためにはICHの活動を通じた知識・経験が蓄積され継続的に活用される仕組みが必要である。なお、また、eCTD大改訂をSDOプロセスで開発するプロジェクトも始まっている。既に一つのプロ

ジェクトについてはISO規格が制定され、ICH実装ガイドの策定が最終段階に至っている。

国際規格を電子文書の標準として採用する場合、エンドユーザにとって身近なソフトウェア製品の機能全体と必ずしも一対一に対応しないため留意する必要がある。電子文書のライフサイクルを視野に入れるには、記録管理、文書管理の領域で蓄積されている議論、制定されている規格を踏まえる必要がある。さらに、XMLによる文書表現に関しては、意味的相互運用性の標準化の方向を深く吟味し、実装技術としてのXMLの位置づけ・役割を把握した上で考える必要がある。

3. その他

(1) 安全性および有効性バイオマーカーに関する調査研究：

適切なバイオマーカーは医薬品開発の大きな武器になることから、多くの研究が行われ、心毒性マーカーではTn、H-FABP、BNP、筋肉毒性マーカーではFabp3、fsTnI、Parvalbumin-a、miR-133a、神経毒性バイオマーカーではS-100βとNSEなど、有望なものはいくつか現れている。

肝障害のマーカーとしては、逸脱酵素及び逸脱miRNAの報告があった。いずれの項目も、特異性や変化率の大きさに特徴があり、古くから知られているマーカーよりも肝傷害を明確に検出できる可能性があった。肝脂肪化のマーカーとしては、脂肪化に伴う炎症に関連した炎症系サイトカインについての報告がみられた他、脂質代謝の変動に関連したケモカインの報告があった。

肺炎及び血管炎に関しては、臨床で既に利用されている炎症のバイオマーカーは、血管炎に限らず、診断の補助的役割に留まっている。これらは炎症の状態を示唆するものであって、部位、病因及び進行度の特定までに至っておらず、病態特異的なマーカーではない。

精巣毒性に関しては、ホルモン濃度は臨床及び非臨床で測定可能である。Inhibin B及びFSHの血中濃度の変化が精子形成の異常を反映する可能性があり、男性不妊のスクリーニングにおける有効性が検証されている。その他のホルモン濃度の変化に関しては

総合的判断が必要であるが、いずれの場合でも、精巣毒性の検出感度は病理組織学的検査ほど鋭敏ではないと考えられる。精巣傷害に起因するCreatine等の尿及び血液中の生化学的指標の測定によっても精巣毒性の検出が可能であり、Creatineは有用なマーカーと考えられたが、その他のパラメータの精巣毒性検出感度は病理組織学的検査ほどには高くなかった。精細管からの漏出蛋白は精巣・血液関門の破壊を反映すると期待されるが、病理組織変化ほど鋭敏ではないことも確認された。一方、精巣毒性の発現に伴い増加する組織中の特異的蛋白質は、組織変化が生じない用量でも短時間で変動し、精巣毒性を鋭敏に検出できる可能性が示され、開発初期の精巣毒性スクリーニング等で有用と思われた。精巣毒性物質投与後の精巣特異的なmiRNAの変化は、病理組織変化に伴って変動することが示された。また、精子の酸化的ストレスに関連したマーカーやSP22は、精巣毒性の発生を反映している可能性があり、非侵襲的に得られる試料を用いたバイオマーカーとして有用である可能性が示された。

(2) バイオアナリシス手法に関する調査研究：

生体試料中の薬物、バイオマーカー等の定量分析法について、欧米ではバイオアナリシス分析法バリデーション (BMV) のガイダンス、ガイドラインがそれぞれ整備されつつあり、民間国際団体GBCは国際共通ガイドライン案を作成中である。

D. 結論

- (1) 遺伝毒性試験に関する国際的指針 (S2 (R1)) が最終合意に達した。
- (2) バイオ医薬品の非臨床評価に関するS6ガイドラインの明確化と拡充の為の補遺の策定を支援する目的で、国内の関係組織から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析・外部への発信、国内で収集したパブリックコメントの整理・対応の協議を行い、派生ないしは関連する諸問題についても随時検討を行った。合わせてICHの場での議論に資するための国内の意思統一を図り、S6(R1) EWGにおけるS6ガイドラインの補遺案の策定作業に携わり、国際合意文書を完成させた。

- (3) 光毒性非臨床安全性試験ガイドライン策定を目的にICH-S10がトピック化されEWG会議が開始された。国際調和に向けた国内準備と対応を行った。今後、具体的な項目について議論し、ガイドライン策定に必要な情報とICH-EWG会議に対応した結果、専門家の間でのStep 2合意到達に向けたメドがついた。
- (4) がん原性試験実施に関わるスキームの変更については、ICH S1A (I)WGにより、S1Aガイドライン等の改訂に関する検討の正式なトピック化と専門家ワーキンググループの設置が提言され、ビジネスプランとコンセプトペーパーが提出された。本件は、状況によって、S1Aガイドラインのみに留まらず、複数のガイドラインに影響する可能性がある。なお、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もあり、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。
- (5) 生殖毒性試験はその指標が多岐に渡るにも関わらず、発生段階毎の指標に合わせて開発された方法が少なく、十分バリデートされた*in vitro*試験法も少なく、行政的に推奨される方法がないことが明らかになった。三次元培養表皮モデルを用いた光毒性試験については、有用なデータは揃っているものの、十分バリデートされている状況ではなく、ICH会議における議論も時期尚早であると考えた。
- (6) 治療用ワクチンに関する将来のコンセプトペーパー提出を視野に入れた調査研究活動を新たな活動の枠組みとするに至っている。また、わが国の法的規制においてアジュバントの位置づけがなされていない問題を指摘し、考察文書をまとめた。ワクチンの構成要素のうち②の治療用ワクチンに焦点を当て、「治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー案」の作成を行った。
- (7) 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針については、GMP要件と

なる製造方法に関して、「出発物質は、・・・「原薬GMPガイドラインについて」において示された考え方に従い、決定する。また上記ガイドラインでいう反応工程とは、共有結合の生成や切断（塩交換反応は含まない）」とされており、出発物質を選択する際には通常2反応工程以上を呈示することが推奨されてきた。本ICHガイドライン（案）も通常複数工程を呈示すべきであることを述べており、出発物質選択に際して、呈示すべき工程に内容的に大きな差はないと推定される。ただし、選択の妥当性を示す要件が具体的に述べられたことから、今後より詳細な説明が必要になることが予想される。

原薬出発物質に関しては論じられていなかったが、本ガイドライン（案）では、市販品（commercial availability）の概念が導入、明確化された。今までわが国では市販品か否かは、出発物質を特定することに考慮すべき事項ではなかった。Q11ガイドライン（案）では、commercial availabilityによって、出発物質の妥当性の要件が大きく異なることから、今後は出発物質の妥当性を説明する際に、追加的説明が必要となる。

- (8) 平成22年より、医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的としてQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成22年の会議ではQ3Dガイドラインの適用範囲、取り上げべき金属不純物に関してほぼ方向性が決まり、平成23年の会議に於いては、コントロールストラテジーに関する議論と各種金属の毒性評価を終了し、プレステップ2文書を完成させた。今後、関係者による内部レビューとそれに対応した改訂を経て、平成24年6月の福岡会合でStep2の合意を目指す予定である。
- (9) 遺伝毒性不純物に関する国際ガイドライン（M7）の策定が2010年10月のICH福岡会議から開始された。ガイドラインの性格を明らかにするためタイトルを「潜在的発がんリスクを低減化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」に変更した。DNA反応性不純物の評価はエームス試験と構造活性相関によって行

う。遺伝毒性不純物に関するICH-M7ガイドラインの適用範囲の明確化、構造活性相関 (SAR)、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論し、Step1文書を完成させた。現在Step2文書策定へむけ、意見の集約が行われている。

(10) 小児治験におけるアセント文書について、専門家からの指摘をふまえて、再検討を要する事項について抽出し、再検討の作業を開始した。プラセボや説明デザインの修正、文書構成や表現の再検討等を行い各施設のウェブサイトで公開することとした。EMA及びEUの小児集団における医薬品開発のためのガイドラインの内容について調査・検討を行った。また、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情報を収集し、必要要件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスをを行う等をする必要があると考えられた。また、海外ガイドライン等を踏まえて、企業や我々もより適切な治験プロトコルの作成に努める必要がある。小児用の剤形変更については、手順の標準化とその周知を徹底する必要がある。剤形変更のルール作りをしていく必要がある。

(11) SDOプロセスにおいては要件定義を行う団体 (ICH) と、開発を担う団体 (SDO)、国際規格を制定する団体 (ISO)、これらの中で連携、シンクロナイズをはかりながら進めるという非常に複雑な流れとなっている。ICH要件に適うISO規格化を達成するには、開発主体であるSDOとの連携、時宜を得たテストとフィードバックが決定的に重要になる。規格制定後の質の高い国際規格の維持のためにはICHの活動を通じた知識・経験が蓄積され継続的に活用される仕組みが必要である。

国際規格を電子文書の標準として採用する場合、エンドユーザにとって身近なソフトウェア製品の機能全体と必ずしも一対一に対応しないため留意する必要がある。電子文書のライフサイクルを視野に入れるには、記録管理、文書管理の領域で蓄積されている議論、制定されている規格を踏まえ

る必要がある。さらに、XMLによる文書表現に関しては、意味的相互運用性の標準化の方向を深く吟味し、実装技術としてのXMLの位置づけ・役割を把握した上で考える必要がある。

(12) 適切なバイオマーカーは医薬品開発の大きな武器になることから、多くの研究が行われ、心毒性マーカーではTn、H-FABP、BNP、筋肉毒性マーカーではFabp3、fsTnI、Parvalbumin-a、miR-133a、神経毒性バイオマーカーではS-100βとNSEなどが抽出された。肝傷害マーカーとしては、逸脱酵素やmiRNAが特異性や変化率が高かった。精巣毒性のマーカーとしてのInhibin B及びFSHの血中濃度の変化、Creatineの尿及び血液中の変化、精巣特異的なmiRNAの変化、精子の酸化的ストレスに関連したマーカーやSP22が注目された。このように、有望なバイオマーカーもいくつか現れており、今後の発展が望まれる。現在のようにグローバルな医薬品開発が必要な時代では、国際的に認められた指標に基づいて臨床試験を行うことが必要である。しかし、重要なバイオマーカーが特定の企業に独占されることは望ましくない。今後も産・学・官の協力で開発・評価を進めていくことが適切である。

(13) 欧米では学会・セミナーで、バイオアナリシスの方法論や意義などが、FDAおよびEMAなど行政当局を交えて盛んに議論が行われている。日本でのBMVの議論は周回遅れであったことは否めないが、今回、JBFの協力により、約半年という短期間で日本版のガイドライン素案が出来上がったことは、日本においてもBMVに対する認知と活発な議論を呼ぶものと考えられる。

E. 研究発表

一部、研究協力者による発表も含む。

1. 論文発表等

1. 平林容子: 安全性に関するトピックの動向「S6 (R1): バイオ医薬品の安全性試験 (見直し)」
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41(10): 792-799, 2010.

2. Kojima, H.: Commentary to the Discussion on

- Topics 3, "In vitro Test Approaches with Better Predictivity" at the 5th International Workshop on Genotoxicity Testing, Genes and Environment, 32(2), 40-42 (2010)
3. 小島肇夫：総合評価の方法、有用性化粧品の方とその活用、鈴木正人監修、シーエムシー出版、東京、pp.147-151 (2010)
 4. Kojima, H., Takeyoshi, M, Sozu, T, Awogi, T, Arima, K, Idehara, K, Ikarashi, Y, Kanazawa, Y, Maki, E, Omori, T, Yuasa, A, Yoshimura, I.: Inter-laboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation. *J Appl Toxicol.* 31(1)63-74 (2010)
 5. Yamamoto, N, Hirano, K, Kojima, H., Sumitomo, M, Yamashita, H, Ayaki, M, Taniguchi, K, Tanikawa, A, Horiguchi, M.: Cultured human corneal epithelial stem/progenitor cells derived from the corneal limbus. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 46(9):774-80 (2010)
 6. Kojima, H.: 3Rs Activities in Japan, AVLR8 Alternative Testing strategies, Progress report 2010, 266 (2010)
 7. 小島肇夫：パイロジェン試験、大阪医薬品協会会報第745号31-63 (2011)
 8. 本間正充：構造活性相関による遺伝毒性の予測 国立医薬品食品研究所報告 128, 39-43 (2010)
 9. 黒川美佐夫、中村和市、細井一弘、本間秀行、上出良一、小野寺博志、吉田武美、下村和裕、中村秀文、笛木修、木村敬、成松鎮雄、永山隆、大野泰雄、影山明彦、Charles Humfrey、本間正充、岸本康弘、三分所厚司、庄司龍雲、津田雅之、原田寧、前田昭夫、望月正隆、西島正弘：第5回医薬品評価フォーラムー国際的に未解決な毒性試験の諸問題ー 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 41, 878-889 (2010)
 10. Sun Y., Gruber M., Matsumoto M., Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2011 (submitted)
 11. H. Nakamura : Current situation and critical points for peadiatric research in Japan. *Innovative Medicine: The Science and the Regulatory Framework. Pharmaceuticals Policy and Law Volume 12.*pp 117-124. 2010
 12. 米子真記、栗山猛、八代智子、土田尚、中村秀文、小嶋純：小児医療現場で起こっている危険錠剤の粉碎. 薬局61巻7号 2729-2735 (2010)
 13. 米子真記、上田明子、土田尚、中村秀文、小嶋純、宮坂勝之：小児医療現場で起こっている危険 本当は子どもに使えない薬の話. 薬局61巻8号 2895-2901 (2010)
 14. 本間正充：安全性に関するトピックの動向 M7:遺伝毒性不純物 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42,812-815 (2011)
 15. 本間正充：医薬品における遺伝毒性不純物の管理と安全性評価 PHARA STAGE 11, 1-2 (2011)
 16. 中江 大:安全性に関するトピックの動向. ICH S10. 光安全性の評価. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42, 705-708,2011.
 17. Sun Y., Gruber M., Matsumoto M., Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2012 Feb 3 (Epub ahead of print)
 18. 小島肇夫：動物実験代替法における国際協調、日薬理誌、138、103-107 (2011)
 19. 小島肇夫：経皮吸収と安全性、次世代経皮吸収型製剤の開発と応用、pp.157-164、シーエムシー出版、東京 (2011)
 20. 小島肇夫：監修および序章、動物実験代替法と動物実験の住み分け、pp.3-9、第1章第2節 日本における各種承認申請に必要な安全性試験と代替法の受理の現状、pp.19-23、第1章第3節 REACH.GHSなどの各種規制との違い、pp.24-29、第2章 皮膚腐食性試験の実験手法、pp.33-43、第4章 眼刺激性試験代替法の実験手法、pp.71-87、最新 動物実験代替法の技法ノウハウ、技術情報協会、東京 (2011)
 21. 小島肇夫：第8回国際動物実験代替法会議参加記、COSME TECH JAPAN, 1 (5) 29-33 (2011)
 22. 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (1)、

- COSME TECH JAPAN, 1 (6) 10-13 (2011)
23. Pfuhler S, Fellows M, van Benthem J, Corvi R, Curren R, Dearfield K, Fowler P, Frötschl R, Elhajouji A, Le Hégarat L, Kasamatsu T, Kojima H, Ouédraogo G, Scott A, Speit G: *In vitro* genotoxicity test approaches with better predictivity: Summary of an IWGT workshop, *Mutat. Res.*, 723 (2) : 101-7 (2011)
24. 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (2)、COSME TECH JAPAN,1 (7) 18-22 (2011)
25. Kano, S., Todo, H., Furui, K., Sugie, K., Tokudome, Y., Hashimoto, F., Kojima, H., Sugibayashi, K.: Comparison of Several Reconstructed Cultured Human Skin Models by Microscopic Observation: Their Usefulness as an Alternative Membrane for Skin in Drug Permeation Experiments, *Altern. Animal Test. Experiment*, 16(2): 51-58 (2011)
26. 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (3) コスメティックステージ、2(1) 73-77 (2012)
27. 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (4) コスメティックステージ、2(2) 65-69 (2012)
28. 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (5) コスメティックステージ、2(3) 44-49 (2012)
29. 平林容子: 安全性に関するトピックスの動向「S6(R1): バイオ医薬品の安全性試験(見直し)」。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42, 233-240, 2011.
30. M Mori, H Kawashima, H Nakamura, M Nakagawa, S Kusuda, T Saji, H Tsutsumi, S Yokota, S Itoh : Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother.* 2011, Apr; 17(2): Page 254-63.
31. K Hoppu, G Anabwani, F Garcia-Bournissen, M Gazarian, GL Kearns, H Nakamura, RG Peterson, S Sri Ranganathan, SN de Wildt : The status of paediatric medicines initiatives around the world-what has happened and what has not?. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68:1-10
32. 中村秀文: 薬物投与の基本的考え方. 小児科学改訂第10版 編集 五十嵐 隆, 2011, Page1067-1080, 文光堂, 東京
33. 飯島一誠、佐古まゆみ、木村利美、服部元史、亀井宏一、野津寛大、穴戸清一郎、相川厚、森田研、後藤芳充、和田尚弘、大塚泰史、長田道夫、斉藤真梨、本田雅敬、土田尚、中村秀文: 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験ー有効性・安全性、薬物動態の評価ー. 日本小児腎臓病学会雑誌. 第24巻第1号, 2011年4月, Page36-46
34. 中村秀文 : 小児薬物療法治療薬におけるアンメット・メディカル・ニーズ. 医薬ジャーナル 2011年8月号, Page63-66, 医薬ジャーナル社, 東京
35. Garofolo F, Rocci ML Jr, Dumont I, Martinez S, Lowes S, Woolf E, van Amsterdam P, Bansal S, Barra AC, Bauer R, Booth BP, Carrasco-Triguero M, DeSilva B, Dunn J, Gallicano K, Gouty D, Ho S, Hucker R, Jemal M, Katori N, Le Blaye O, Lee J, Li W, Michael S, Nehls C, Nicholson R, Ormsby E, Tang D, Viswanathan CT, Weiner R, Young G : 2011 White paper on recent issues in bioanalysis and regulatory findings from audits and inspections. *Bioanalysis.* 3:2081-96. (2011)
36. 香取典子: 日本のバイオアナリシスの現状、PHARM TECH JAPAN, 28(3), 501-503 (2012)
2. 学会発表
- 1) 中江 大: S10: 光安全性の評価. ICH日本シンポジウム2010 兼 第23回ICH即時報告会 (2010年12月, 東京都渋谷区).
- 2) 山本直樹、谷川篤宏、内藤紘策、綾木雅彦、小島 肇、平野耕治、堀口正之: マウス水晶体上皮細胞の不死化細胞の作出、第114回 日本眼科学会総会 (2010.4)
- 3) 小島 肇: ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*毒性評価系の構築、日本製薬工業協会セミナー (2010.5)
- 4) 小島 肇: パネルディスカッション 新しい感受性および局所刺激性 (皮膚・眼) 試験法の

- OECDテストガイドライン, 日本トキシコロジー学会学術年会, 沖縄 (2010.6)
- 5) 小島 肇: 医薬部外品、化粧品のRegulatory Scienceの展望, 第11回光老化研究会, 東京慈恵会医科大学 (2010.7)
 - 6) Kojima, H.: Global impact of 3Rs on regulatory process: sharing experiences and future trends. XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spain (2010.7)
 - 7) Kojima, H., Inoue, T. and Ohno, Y.: JaCVAM's role of new alternatives to animal testing and international harmonization. XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spain (2010.7)
 - 8) 小島 肇: 昨今の国際バリデーション研究の進捗, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム 第5回教育セミナー (2010.8)
 - 9) 小島 肇: 皮膚感作性試験のインビトロ代替法の現状, 日本免疫毒性学会学術大会, 独立行政法人国立環境研究所 大山記念ホール (2010.9)
 - 10) Kojima, H., Arai, S. and Hojo M.: Importance of each human model and the optimal protocol for regulatory use of skin irritation assay. The 23rd Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, Hokkaido University, Sapporo, Japan (2010.9)
 - 11) 小島 肇: パイロジェン試験, 大阪医薬品協会技術研究委員会, 大阪 (2010.10)
 - 12) 小島 肇, 北條麻紀: 3次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイの条件検討 第3報, 日本環境変異原学会第39回大会、つくば (2010.11)
 - 13) 宇野芳文, 小島 肇: インビボコメットアッセイ: JaCVAM国際バリデーション試験の進捗状況報告 (第2報), 日本環境変異原学会第39回大会、つくば (2010.11)
 - 14) 小島 肇, 中村 牧, 山口能宏, 泉 瑠名, 鈴木民恵, 萩原沙織, 篠田伸介, 加藤雅一: 培養皮膚モデルLabCyte EPI-MODEL24を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究, 日本動物実験代替法学会第23回大会、東京 (2010.12)
 - 15) 小島 肇, 桑原裕史, 林卓巳, 坂口眞由美, 豊田明美, 後藤 悠, 中村恒彰, 渡辺真一, 阿彦恭子, 大森 崇, 音泉 卓, 寒水孝, 森本隆史, 林 和彦, 坂口 斉: 眼刺激性試験代替法 (STE試験) バリデーション研究 第3報, 日本動物実験代替法学会第23回大会、東京 (2010.12)
 - 16) 小島 肇, 北條麻紀: 3次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイの条件検討日本動物実験代替法学会第23回大会、東京 (2010.12)
 - 17) 小島 肇: S5 化学物質の有害性評価に関する代替試験法開発—発癌性、発生毒性、免疫毒性—今後の展望, 日本動物実験代替法学会第23回大会、東京 (2010.12)
 - 18) 小島 肇: 培養皮膚モデルを用いた皮膚刺激性評価の現状, 第10回ヒューマンサイエンス研究資源バンクセミナー, 大阪 (2011.1)
 - 19) 小島 肇: 動物実験代替法における国際動向, 日本動物実験代替法学会・JaCVAM合同ワークショップ 動物実験の3Rにおける国際動向, 東京 (2011.2)
 - 20) 小島 肇: 皮膚細胞研究の応用とその可能性, 日本化粧品技術者会大阪支部 第15回勉強会ワークショップ, 大阪 (2011.2)
 - 21) 本間正充: *in vitro*遺伝毒性試験の問題点と将来 第17回HAB研究機構学術年会 (2010.5)
 - 22) Mekenyan, O., Ptkov, P., Todorov, M., Kotov, S., Stoeva, S., Dimitrov, S., Honma, M., Hayashi, M., Benigni, R.: Modeling *in vivo* micronucleus test by simulating detoxification pathways. QSAR2010 (2010.5)
 - 23) 本間正充: 遺伝毒性試験とその科学的リレバンス. 第11回日本トキシコロジー学会生涯教育講演会 (2010.6)
 - 24) 本間正充: リスク評価における*in vitro*遺伝毒性試験の役割. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)
 - 25) 本間正充: 医薬品における遺伝毒性不純物の管理と安全性評価. 日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

- 26) 松本峰男: アジュバントの安全性評価について. 第2回次世代アジュバント研究会 (2011年1月11日、千里ライフサイエンスセンター、大阪市)
- 27) H. Nakamura: Ethical and Social Challenges Facing Pharmacogenomic Research and Implementation of Personalized Medicine in Children: A Japanese Perspective. 2010 Pediatric Pharmacogenomics and Personalized Medicine Conference. April 29, 2010. Kansas city
- 28) H. Nakamura: Pediatric TDM and clinical pharmacology in Japan. First IATDMCT Regional Meeting 2010 in China. September 24, 2010. Beijing.
- 29) H. Nakamura: Current status of pediatric clinical trials and drug development in Japan: activities of regulatory authorities, academia and industries. KFDC (The Korea Society of Food, Drug and Cosmetics Regulatory Sciences). October 14, 2010. Seoul
- 30) 中村秀文: 小児・妊婦等における医薬品の適正使用上の課題. 日本製薬団体連合会安全性委員会情報提供検討部会平成22年度ネットワーク会議. 2010年11月19日. 東京
- 31) 中村秀文: 国内外の小児科領域の現状と提言. 第88回薬事エキスパート研修会—オーファンドラッグ開発促進に向けた国際的潮流をさぐる—欧米の現状と日本の課題—. 2010年12月9日. 東京
- 32) 中村秀文: 小児・授乳中・妊娠中の薬物投与と腎. 第2回愛媛腎と薬剤研究会. 2010年12月11日. 愛媛
- 33) Masamitsu Honma: Assessment of DNA-reactive Impurities by (Q)SAR Approaches. DIA/FDA Quantitative Structure-activity Relationship (Q)SAR Approaches to Assessing Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals (2011.4)
- 34) 本間正充; 何故、DNA反応性(変異原性)不純物が問題なのか? 第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)
- 35) 阿曾幸男; ICH DNA反応性(変異原性)不純物ガイドライン (M7) の進捗状況. 第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)
- 36) Honma M.: Risk Assessment and Management of Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals. 3th Annual Conference of Environmental Mutagen Society in India (2012.2)
- 37) 野中瑞穂、三枝由紀恵、甘粕晃平、笹木 修、小野寺博志、小川久美子、西川秋佳、中江 大. ラットがん原性試験を実施せずにごん原性の評価は可能か. 医薬品の添付文書におけるがん原性試験成績の記載からの検討. 第28回日本毒性病理学会年次学術集会 (2012年2月、東京都千代田区).
- 38) 松本峰男. ワクチン・アジュバントの審査行政. BioJapan 2011 (2012年10月6日、パシフィコ横浜、横浜市)
- 39) 松本峰男. 抗体薬・ワクチンの安全性薬理. 日本安全性薬理研究会・第3回学術年会 (2012年10月6日、東京大学弥生講堂、文京区)
- 40) Kojima, H.: Update of skin equivalent and its regulatory use, BIT's 4th Annual World Congress of Industrial Biotechnology-2011, Dalin, China (2011.4)
- 41) 小島 肇: 安全性評価のための*in vitro*試験法を確立するために何をなすべきか、日本組織培養学会第84回大会、成育医療センター (2011.5)
- 42) 山本直樹、平野耕治、小島 肇、住友万里子、山下宏美、中村政志、原 和宏、谷川篤宏、谷口考喜、堀口正之: ヒト角膜組織より分離した角膜上皮細胞への不死化遺伝子の導入と評価、日本組織培養学会第84回大会、成育医療センター (2011.5)
- 43) 小島 肇: 医薬品・医療機器の許認可に求められる安全性試験、第7回大阪大学医工連携シンポジウム 第2回 MEI産学官連携部門勉強会講演会 大阪大学银杏会館 (2011.6)
- 44) Yamamoto, N., Hirano, K., Sumitomo, M., Yamashita, H., Nakamura, M., Hara, K., Tanikawa, A., Horiguchi, M., Taniguchi K. and Kojima, H.: Generation and Analysis of a New Immortalized Human Corneal Epithelium Cell Line, 2011 *In Vitro*

- Biology Meeting, Raleigh, North Carolina, USA(2011.6)
- 45) Kojima, H.: Current and future of correlation with Japan and Korea on alternative to animal experiments, 8th Congress of Korean Society for Alternative to Animal Experiments, Korea (2011.7)
- 46) 小島 肇: 代替法から *in vitro* toxicology への発想転換、第38回日本トキシコロジー学会学術年会、パシフィコ横浜 (2011.7)
- 47) 小島 肇: 動物実験代替法の申請資料への活用、皮膚基礎研究クラスターフォーラム第6回教育セミナー、タワーホール船堀 (2011.7)
- 48) 小島 肇: 欧米、日本における代替法の現状と化粧品の安全性評価における代替法、千葉科学大学コスメティックサイエンスシンポジウム (第4回)、化学会館・Fホール (2011.7)
- 49) Kojima, H.: Section II-11 The International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM), JaCVAM, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 50) Uno, Y., Kojima, H., Hayashi, M.: *In vivo* Comet assay: update on the ongoing international validation study coordinated by JaCVAM, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 51) Kojima, H., Yamakage, K., Oba, S., Tsuge, H., Aoki, M.: Preliminary study of the revision of Japanese Pharmacopoeia test for rubber closure for aqueous infusions, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 52) Ono, A., Takeyoshi, M., Bremer, S., Jacobs, M., Laws, S., Sozu, T. and Kojima, H.: Results of the validation study of the stably-transfected estrogen receptor alpha transcriptional activation antagonist assay using the HeLa9903 cell line, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 53) Hayashi, K., Hayashi, T., Sakaguchi, M., Watanabe, S. and Kojima, H.: Inter-laboratory phase II validation study of *in vitro* eye irritation test; Short Time Exposure (STE) test, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 54) Nakamura, M., Suzuki, T., Shinoda, S., Kato, M. and Kojima, H.: Additional validation of alternative skin irritation test method using LabCyte EPI-MODEL24 of cultured skin, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 55) McFarland, R., Kulpa-Eddy, J., Isbrucker, R., Halder, M., Kojima, H., Johnson, N., Jones, B., Allen, D., Casey, W. and Stokes, W.: International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in human vaccine potency and safety testing, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 56) Kulpa-Eddy, J., McFarland, R., Isbrucker, R., Halder, M., Kojima, H., Johnson, N., Jones, B., Allen, D., Casey, W. and Stokes, W.: International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in veterinary vaccine potency and safety testing, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 57) Stephens, M., Kojima, H., Patlewicz-Tier, G., Spielmann H. and Telley, L.: AltTox.org: communication platform for 21st century toxicology, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 58) Kojima, H.: Necessity of validation study of new or updated test methods for hazard assessment, Workshop on Validation of 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxic Test, Guangzhou, China (2011.11)
- 59) Kojima, H.: JaCVAM update, シンポジウム動物実験代替法センターの国際協調、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 60) 小島 肇: 厚生労働省の新規対応、シンポジウ