

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規制の

国際調和の推進に係わる研究

平成 24 年度総括研究報告書

研究代表者 大 野 泰 雄

平成 25 年 (2013) 年 3 月

【総括研究報告書】

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の 国際調和の推進に係わる研究

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てきた。

今年度は、昨年度に引き続き、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) 昨年度末に発出されたバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するガイドラインの補遺（Addendum）のパブリックコメントで得られたコメントへの対応をまとめ、その結果が厚生労働省から電子政府の総合窓口で 8 月 23 日付けで公表された。また、新ガイドライン（S6(R1)）の改定点の国内周知を企図した医薬品非臨床試験ガイドライン解説の改訂作業を進めた。
- (2) 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）の策定に関する専門家作業部会の作業を行い、Step 2 合意を達成させた。また、本文書をパブリックコメントにかけるために和訳した。
- (3) 医薬品の薬理作用と毒性所見から、実験動物およびヒトに対するがん原性の有無が予測できない場合にのみ、げっ歯類（特にラット）の長期がん原性試験を実施する意義があるという基本理念に基づき、医薬品の長期がん原性試験に関する見直し作業を開始した。この基本理念は retrospective な解析から得られたものであることから、現在、prospective な確認のための「規制通知文書（案）」を最終化する作業を進めている。
- (4) 現在 ICH で検討が進んでいる光毒性試験ガイドラインに日本で開発された光毒性試験代替法 ROS アッセイを掲載させるため、日本製薬工業協会および JaCVAM で実施されたバリデーション結果について、国際的な第三者評価が実施された。

2. 医薬品の品質に関する非臨床的研究

- (1) 原薬の開発と製造に関する ICH Q11 ガイドラインが Step 4 に達した。製造段階における合理的な薬事手続きを可能にするためには各極の品質に関する承認後変更の手続きが共通化されていることが望ましい。本研究では特に欧州における承認後変更手続きの最近の取り組みを調査し、我が国における変更手続きと比較考察した。
- (2) がんの免疫細胞療法で使用される最終製品の品質は一定に管理される必要があるが、細胞を用いた製品の製造工程は一般的に品質管理が難しく、がんの免疫細胞療法に使用される製品でも品質管理が十分に行われない可能性がある。そこで、欧米の細胞医薬品に関するガイドラインを調査し、がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要と考えられる検査項目を整理した。
- (3) 先端バイオ免疫制御製品のうち、がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞製品の開発動向を明らかにした。また、これら製品の規制状況として、欧州には遺伝子改変細胞に特化した指針があるが、遺伝子改変細胞の安全性確保において最も懸念される造腫瘍性や遺伝子の挿入変異によるがん化の問題は、がん免疫療法に用いる製品の場合、必ずしも考慮する必要はないこと、また、一般的な遺伝子改変細胞では有害事象となりうる免疫応答の惹起を目的とする製品であることなどを含め、その品質、安全性確保には、がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞製品に特有の性質を考慮することが重要であることを示した。
- (4) 抗体医薬品の品質管理手法構築の基盤となる品質特性を解析する手法について検証した。抗 TNF- α 抗体医薬品をモデルとした高親和性ペプチドカラムを作製し、抗体医薬品のグリコフォームごとの体内動態解析のための血中抗体医薬品の回収法について検討した。また、プロテイン A カラムクロマトグラフィー工程で残留する宿主由来タンパク質の同定を試みた。トラスツズマブに吸着する宿主由来タンパク質(HCP)の存在を検証した。
- (5) バイオ医薬品の目的物質由来不純物である凝集体は実験動物で免疫原性を誘発することが知られており、ヒトにおいてもバイオ医薬品に対する抗体産生が凝集体によると推測されている。バイオ医薬品の製造から保存の間には、凝集体を形成しやすい様々な工程があるが、適切な pH、緩衝液、イオン強度、賦形剤及び添加物を使用することにより凝集体の形成を抑制できる。精製工程により凝集体を除去することも可能である。
- (6) バイオ後続品に関して、WHO 及び日本を含む多くの国でガイドラインが公表され、米国でも案が公表されている。各国におけるバイオ後続品の呼称は異なっているが定義は類似しており、ガイドラインの記載内容にも共通点が多いが、参照品の要件、先行品との互換性のある製品の指定、一般的名称、臨床試験における非劣性試験の考え方等に関して違いがあった。バイオ後続品開発のグローバル化に対応して、参照品の要件や臨床試験における非劣性試験の適用可能性等に関する規制要件を明確化することが、我が国におけるバイオ後続品の開発及び承認審査の迅速化に有用と考えられた。
- (7) 遺伝毒性不純物に関する国際ガイドライン(ICH-M7)の策定のために、①本ガイドラインへの Q3A/B ガイドラインの適用、②添加剤の適用範囲、③既存市販製品

への本ガイドラインの適用条件、④(Q)SARの予測手法、⑤臨床開発初期のリスク評価法、⑥複数の不純物の許容レベル、⑦不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件について合意が得られ、Step2 ガイドランスが完成した。

- (8) 医薬品の金属不純物規制に関する Pre-Step 2 ガイドラインに対して寄せられた約 900 のコメントへの対応、ガイドラインへの取り込みを検討した。得られたガイドラインは、再度、Pre-Step 2 文書とし、ICH 関連者にコメントを求めた。
- (9) 医薬品の品質管理に汎用する一般試験法の国際調和では薬局方の国際調和を含めた国際活動が重要な役割をもつ。日本薬局方にとっては日米欧三薬局方との国際調和活動だけでなく、より広い範囲でも国際交流が望まれるようになっている。今後は日局の英語版のより早期の発行、質の向上をはじめとして、日局の積極的な国際発信に努めるとともに、世界の薬局方の進歩を先導する役割を担うためにも、維持・発展をはかるべきと考えられた。

3. 医薬品の臨床試験に関する検討

- (1) 平成 24 年度に作成した小児治験のアセント文書の 4 施設統一文書のひな形と、その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」とを公開した。また、学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、治験説明の評価を行う研究計画書を作成し、倫理委員会での承認を経て、評価を開始した。また、現在、3 極の規制当局間で ICH E-11 ガイドラインの再検討のための準備が行われており、その関連情報の収集・検討を開始した。
- (2) 遺伝子治療薬のヒト初回投与試験 (First-in-human; FIH) までに実施すべき前臨床試験について、FDA や EMA のガイドライン及び ICH での議論を踏まえ検討した。その結果、原則として①薬力学的 POC 試験、②生体内分布、③投与量設定のための試験、④毒性試験、⑤染色体への組込み能、生殖細胞への挿入試験、⑥投与装置に関する試験、⑦造腫瘍性試験が挙げられた。
- (3) 生体試料中の薬物やバイオマーカー等の定量分析技術のバリデーションに関しては、バイオアナリシスフォーラム (JBF) より提出されたガイドライン素案を元に討議を重ね、H25 年 3 月に厚生労働省にガイドライン案 (対象：低分子、LC/MSⁿ) を提出した。さらに、リガンド結合アッセイの BMV を対象としたガイドラインを作成するため、新たにワーキンググループを立ち上げた。

4. その他

- (1) 前年度までに行った心臓毒性、筋肉毒性、神経毒性、肝傷害・肝脂肪化、肺炎及び血管炎、精巣毒性及び腎臓毒性に関するバイオマーカーについて追加調査を行うとともに、新たに骨毒性、消化管毒性及び腎臓毒性について調査した。心筋傷害マーカーとしては、非臨床急性心筋傷害モデルにおいて Tn が病理組織変化と対応しており、ヒトで潜在性 (無痛性) の心傷害を検出できる可能性が示された。心筋梗塞モデルで血中の miR-208a や 133a の発現が 1000 倍近く上昇した。一方、miRNA は他の臓器毒性のマーカーとしても有望視されているが、血中あるいは尿中での安定性に問題があることが報告され、過去のデータの解釈について注意する必要があると思われた。骨格筋マーカーとして、ラット sTnI

測定キットが市販されていた。神経毒性マーカーとして、脳外傷性患者で S100 β protein 測定結果が報告された。S100 β は尿中や唾液等からも検出された。骨傷害については、種々のマーカーが利用されており、骨代謝マーカーを含む骨粗鬆症ガイドラインが存在する。腎毒性については、hL-FABP がヒトでの腎障害を検出するために感度が良い指標であることが示された。

- (2) わが国におけるアジュバントの位置づけについて議論し、論文としてまとめた。WHO から「アジュバント添加ワクチンのための非臨床評価ガイドライン」策定作業への参加要請を受け、研究グループとしての見解をまとめ、会議に参画した。
- (3) ICH では、医薬品規制情報に関わる電子仕様の国際規格開発を標準開発団体（Standard Development Organization : SDO）に委ね、ICH 実装ガイド（Implementation Guide : IG）を作成するためのプロセスを進めている。本年度においても、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 SDO パイロット、eCTD 仕様の改訂版（V.4.0）を開発する SDO プロジェクトが進められた。ICSR に関しては、ICH 実装ガイドが最終段階（Step4）に達し、その過程で得られた経験や知見をまとめたベストプラクティスの文書化が進められている。電子文書フォーマットの検討もなされている。

キーワード： ICH、ガイドライン、国際的整合性、医薬品開発

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）	中村 秀文（国立成育医療研究センター 臨床研究センター 治験推進室長）
石井 明子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長）	新見 伸吾（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長）
内田恵理子（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞薬品部 室長）	西川 秋佳（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター センター長）
岡田美保子（川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部医療情報学科 教授）	平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長）	広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長）
香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長）	本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長）
川崎 ナナ（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長）	松本 峰男（（独）医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部 主任専門員）
川西 徹（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）	山口 照英（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 客員研究員）
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）	四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長）
中江 大（東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部長）	

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品質、有効性、及び安全性評価の国際的協調が求められている。また、抗体医薬品や改変タンパク質医薬品など、新たなバイオ医薬品の開発や新規 DDS 製剤や遺伝子治療薬などの先端医薬品の開発が急速に進展している。これらは従来の医薬品にない概念や画期的な機能を有している一方で、これまでにないコンセプトや新たな技術を用いて創薬されることから、従来の経験では評価しきれないリスクも考えられる。従って、その品質、安全性、有効性の担保には新たな評価手法の開発が望まれている。また、先端医薬品のもう一つの大きな特徴は、これまで以上に世界規模での市場をにらんだ開発（グローバル化）が行われていることである。従って、医薬品の評価手法や開発ステージで明らかにしておくべきデータ、あるいは承認申請において求められるデータ等の国際調和の重要が一段と大きくなってきている。さらには、医薬品開発のグローバル化に伴い、医薬品の品質リスク管理においても新しいシステムの導入や試験法の標準化が大きな課題となっている。

本研究では、産・官・学が協力して、承認審査、市販後調査を含め規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和を推進することにより、医薬品のグローバルな開発環境の整備及び安全性確保体制を確立し、試験の重複排除・医薬品の開発手順の提示により、世界最高水準の医薬品を国民に迅速に提供する環境整備を行うことを目的としている。

このための研究として、医薬品承認申請書等に関連する品質、有効性、安全性評価に必要な試験の内容やガイドライン・コンセプトペーパーなどの国際調和文書に盛り込むべき要件についての裏付けとなる科学的データの取得や調和を進めるために先導的な調査および研究を行うことにより、国際調和案の裏付けとなるデータを明らかにし、国際調和活

動や調和文書に盛り込むべき要件を明らかにすることを旨すととともに、日米 EU 間での国際的協議を行い、関連する種々ガイドラインの作成にあたった。

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. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

(1) バイオ医薬品の新しい課題に関する研究（平林）

昨年度末に発出されたバイオ薬品安全性評価に関する新ガイドライン（S6(R1)）：「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」薬食審査発 0323 第 1 号 [平成 24 年 3 月 23 日] の策定期間中に収集したパブリックコメントへの対応の公表に向けたとりまとめや、新ガイドラインの改定ポイントの国内周知を企図した医薬品非臨床試験ガイドライン解説（以下、ガイドライン解説）の改訂作業を中心に、これらを支援する調査研究を行う。

(2) 光毒性試験に関する研究（中江）

光毒性試験については、動物を用いる方法が広く使用されてきたが、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、この試験法は、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。本研究では、医薬品の非臨床安全性評価における光毒性試験に関する現状を検証し、問題点を抽出し、以て ICH における国際協調ガイドライン作成に貢献することを目指した。光毒性評価戦略の検討を行い、国際的協議に臨んだ。

(3) がん原性試験に関する研究（西川）

低分子医薬品の毒性データや薬理学的知見を評価することによって、2 年間げっ歯類がん原性試験の結果を予測し、ヒトにおける発がんリスクを推測するために十分な情報が得られる場合があるとの解析結果が報告された。つまり、特定の条件を満たす医薬品については、2 年間げっ歯類がん原性試験を省略できるとする仮説が立てられている。そこで、医薬品のがん原性に関する現行の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 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）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・解析を行い、がん原性試験省略の条件についての日本の対応方針を策定し、国際的協議を行った。

現在、ICH においてその仮説の妥当性を prospective に確認する作業が検討されている。

(4) In vitro 安全性試験に関する研究（小島）

光毒性試験代替法である ROS（Reactive Oxygen Species：活性酸素種）アッセイを ICH 光毒性試験のガイドラインに掲載することの可否を明らかにするため、そのバリデーション結果について国際的な専門家による第三者評価を行い、その妥当性を検討する。

2. 医薬品の品質に関する非臨床的研究

(1) 医薬品の有効性及び安全性に係る品質評価技術に関する研究（奥田）

原薬の開発と製造に関する ICH Q11 ガイドラインは、2012年5月1日にステップ4に達した。本ガイドラインは、科学とリスクマネジメントに立脚した体系的開発（QbD）の原則を原薬製造プロセスの開発に適用し、QbD による開発が規制の弾力的な運用の基盤となることを改めて述べている。最近の医薬品、特に医薬品原体は国際商品であり、弾力的な規制のための基盤が構築できたとしても、各極の運用が硬直的とならないかと懸念される。

一方、欧州は、米国の承認事項に関する変更管理制度とは異なる制度を長年維持してきたが、最近制度的には米国に近い制度を導入しつつある。本研究では、欧州の①新たな変更管理のフレームワーク、②Q11 ガイドラインにおいても推奨されている初回申請時の将来の変更に関する提案を調査した。また、「原薬の開発及び製造」を円滑に実施するための研究の一つとして、化学合成医薬品の品質評価手法に関する研究を合わせて実施した。

(2) 癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤の品質に関する研究（奥田、安藤）

近年、活性化自己リンパ球によるがん治療が国内外の医療機関で実施されている。この技術により一定の有効性及び安全性が得られることが期待され、平成24年末までに3件の先進医療Bが認められて

いる。今後も細胞を利用した新たな技術が先進医療として申請される可能性がある。そこで、癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤に関して、欧米の指針と本邦で発出済みの指針や先進医療Bで認められている技術に用いる細胞の品質管理項目について、平成23年度分担研究報告書「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－免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保のガイドライン案の作成－」と比較しながら、がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要な検査項目について論じた。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究（内田）

がん免疫療法、治療用がんワクチンの開発は、ペプチドワクチンを中心に近年非常に活発化しているが、従来の抗がん剤やバイオ医薬品とは異なる作用機序を持つものであり、品質、有効性、安全性確保には従来の医薬品とは異なる視点が必要であり、またこれら医薬品の開発・実用化の促進には規制の国際調和が必要である。そこで、本研究では、遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製品、特にがん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞製品を中心に、国内外での開発動向や規制状況、有効性・安全性評価の指標を調査し、国際調和に必要な要素を検討する。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究（川崎）

抗体医薬品は、骨格部分が共通した構造を有しており、その製造工程も類似しているが、わずかな構造の違いが、有効性・安全性に影響する可能性を排除できない。従って、抗体医薬品特有の構造や製法に立脚した品質管理手法を設定し、さらには滞りなく国際調和させるためには、裏付けとなる十分なエビデンスの蓄積が必要である。本研究は、抗体医薬品の品質特性を解析するための新しい手法を提示することを目標とし、その第一歩として、1) 目的物質である抗体医薬品のグリコフォームごとの体内動態解析のための血中抗体医薬品の回収法、2) プロテインAカラムクロマトグラフィー工程で残留する宿主由来タンパク質(HCP; Host Cell Protein)の同定手法について検討した。本研究を通じて課題を抽出し、国際調和に盛り込むべき要件を明らかに

する。

(5) バイオ医薬品の目的物質由来不純物が免疫原性に及ぼす作用に関する研究（新見）

最近、バイオ医薬品の免疫原性の主なリスク因子として懸念されているものが目的物質由来不純物に分類される凝集体である。本研究においては、凝集体の生成機構、生成されやすい製造工程、生成されやすい領域の *in silico* による予測、免疫原性について作用機構も含め動物モデル、T細胞を用いたアッセイ、臨床において問題となった事例、精製工程における除去、生成を低減させるための製剤設計とその評価について明らかにすることを目的とした。

(6) バイオ後続品の評価に関する研究（石井）

バイオ後続品は、先行品と同等／同質の品質・有効性・安全性を有する医薬品であることを示すデータに基づき、承認される。バイオ後続品の承認申請に求められる要件は、化学合成医薬品の後発品

（ジェネリック医薬品）とは異なり、その承認には、申請・審査のための新たな枠組みの検討が必要と考えられていた。これまでにバイオ後続品として承認申請が可能な製品群や、承認申請に求められる要件に関するガイドライン作成が進められ、ICH 参加国に加え、WHO、カナダ、韓国、インドで独立してガイドラインが作成されている。本研究では、これらの国や地域におけるバイオ後続品の位置づけとガイドラインの記載内容を比較検討し、日本の規制環境の特徴や、今後の課題を考察した。なお、バイオ後続品の呼称は各国で異なっているため、本報告書では「バイオ後続品」に統一して述べる。

(7) 遺伝毒性不純物に関する研究（本間、阿曾）

医薬品の遺伝毒性不純物の ICH ガイドライン (ICH-M7 guideline) に関しては、2010 年 11 月の福岡会議から協議が続いている。これまでに、①本ガイドラインの策定に伴う既存の Q3A/B ガイドラインの適用、②添加剤の適用範囲、③既存市販製品への本ガイドラインの適用条件、④(Q)SAR の予測手法、⑤臨床開発初期のリスク評価法、⑥複数の不純物の許容レベル、⑦不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件、が議論され Pre-Step 2 文書の完成に至った。本年度は Step 2 合意を目指す。

(8) 重金属不純物に関する研究（四方田、広瀬）

医薬品中の金属不純物の規制は、従来、重金属試験法が主に用いられており、限度値としては、検出感度から Pb として総量 5、10 又は 20ppm 等が設定されてきた。しかし、微量で重篤な有害事象を引き起こすため、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、承認申請時にはより厳しい個別の金属規格が設定されることがある。また、アメリカ薬局方 (USP) では、独自に個別金属の規格と個別金属試法の検討を開始し、昨年二つの一般試験法を公開した。本研究では、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 ICH 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。

(9) 医薬品一般試験法に関する研究と薬局方の国際動向に関する研究（川西）

ICH の調和対象は品質分野では特定の試験法ではなく評価の一般原則であり、品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法の調和は扱われておらず、主要な品質試験法については薬局方一般試験法の国際調和に委ねられており、一般試験法の国際調和を扱う場としては、薬局方の国際交流が主な舞台となっている。従来、薬局方の分野では PDG（薬局方検討会議）の場で一般試験法と医薬品添加物各条について、日米欧の国際調和が行われている。しかしながら、PDG の枠組みについては、欧米局方関係者を中心としてその進捗速度等について批判がでている。また医薬品の生産・流通の国際化の中で、役割を増しつつある中南米あるいはアジア諸国からより広い国際間の薬局方の交流を望む声がおきている。そこで、本研究では、初年度は薬局方の国際状況および国際交流について調査研究を行うとともに、近年開催された薬局方国際会議についてまとめる。具体的には、国際調和を図るべき医薬品一般試験法をリスト化し、リストにあがった試験法について国際間の相違を比較検討、調和における課題を明らかにする。その上で優先順位の高い試験法試験法から調和案を検討する。

3. 医薬品の臨床試験に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインについての研究

小児治験の国際調和を進めるために、欧米の関連ガイドライン等の情報収集と国内外専門家の意見聴取を行い、国内導入を図り、課題を考察する。アセント文書例の評価を進め、国内への適正な普及を図る。即ち、ICH E-11 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)として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている、本研究ではこのガイダンスに関連し、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) 遺伝子治療薬の臨床開発初期までに実施すべき前臨床試験の国際動向に関する研究 (山口)

2012年に先進国として初めて遺伝子治療薬がEMAにより承認され、遺伝子治療薬の実用化が本格化してきている。免疫原性や挿入変異などの有害事象を回避するため、これまでとは異なるベクターの使用や対象疾患も当初のがんから希少疾患にも、と変遷があり、新規ベクターや新規ターゲット分子遺伝子を搭載したベクターの開発が行われようとしている。従って、新規遺伝子治療薬の初回臨床試験(First-in-human; FIH)までに、どのようなデータが取得されていなければならないかについて多くの議論がなされ、EMAやFDAは既に遺伝子治療薬のFIHまでに取得しておくべき非臨床試験データについてのガイドラインあるいはその案を作成している。我が国でも、センダイウイルスやサル免疫不全ウイルス(SIV)を用いた独自のウイルスベクターを開発しつつある。また先天性代謝疾患など新規遺伝子を用いた開発も行われている。このような国内動向を受けて、我が国で開発されてくる遺伝子治療薬のFIHの審査で求められるデータを明らかにしておくことは、国内遺伝子治療薬開発の促進にもつながり、かつ被検者の安全確保の観点からも急務である。本研究では、遺伝子治療薬のFIHの審査で必要とされるデータをFDAのガイドラインを中心に調査し、EMAのガイドラインと共に治験までに求められている非臨床試験データを調査

した。また、ICH GT DGでの議論も参考に我が国でのガイドライン作成に当たって、盛り込むべき要素について明らかにすることを試みた。

(3) バイオアナリシス(生体試料分析)バリデーション(BMV)に関する研究 (香取)

薬物動態(PK)試験、トキシコキネティクス(TK)試験および生物学的同等性(BE)試験の際には、血漿や組織中の薬物濃度を求めるため、LC/MS/MSや免疫学的測定法が用いられるが、生体由来成分が測定に影響を与えるため、分析結果が大きな変動を示す。一方、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、高い信頼性がバリデーションで示されていることが必要である。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」だが、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と考えられる。既にFDA、EMAでは該当するガイダンス、ガイドラインが出揃い、中国、インド、ブラジルなども、これに追随しようという状況であり、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。この調査研究においては、日本におけるBMV指針作成に寄与することを目的とした。

4. その他

(1) バイオマーカーに関する研究 (大野)

医薬品開発においては、候補物質の有効性および安全性をどのようにとらえるか、また、それをどのように評価し、開発過程における意志決定に反映させるかが、重要である。その際、臨床における病気による苦痛の軽減や延命、Quality of Lifeの改善などの真の臨床指標が明確かつ短期的に把握できるものは開発を進めやすい。しかし、長期間における作用の結果現れる薬効や副作用、体外からは観察しにくい副作用については、通常の臨床試験で行われている数ヶ月程度の臨床試験では捉えられないことがある。このような場合、検出された時には既に重篤化してしまっていたり、販売承認を受けた後に思

いがけない副作用が現れたりして、回収・販売停止等の措置を講じることが必要な場合がある。したがって、安全性評価に関わるバイオマーカーでは、毒性が軽症で可逆的なうちに検出できる感度の高いマーカーが望ましい。また、選択性が高く、測定が容易なものが望ましい。真の臨床指標に替わるバイオマーカーの確立は、医薬品開発を効率的かつ迅速に進める上で極めて重要であり、様々なアプローチで新規毒性バイオマーカーが開発されている。米国では国と企業とが協力し、バイオマーカーコンソーシアムを設立し、そのようなバイオマーカーの開発に努めている。一方、もし、有効なバイオマーカーが特定の企業に独占されるようなことになると、他の企業の医薬品開発に支障を来すことになる。このような背景から、本研究班では、産官の共同研究として、安全性評価に関わるバイオマーカーについて、文献的に探索し、その有用性を調査することとした。

(2) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究（松本）

ワクチンという名のつく医薬品は①感染症予防用ワクチン、②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③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3つの側面に分けて考えられる。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調和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。このような現状を解決する、ないしはそのために必要な規制状況についての整備がなされることを目指し、本年度においては主に、③「アジュバント」及び①「感染症予防用ワクチン」について調査した。

(3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究（岡田）

医薬品情報に関する欧米の動向調査と標準化・共通化に関し考察する。今までに電子申請の規格草案やeCTDの差異をまとめた。また、ICSR、IDMP、RPSについて、医薬品規制情報・国際規格化の課題を考察した。今後、ISO規格が制定されたIDMP、HL7で規格開発が進行中のRPS、さらにPSURについて、実装あるいは開発状況を調査し、欧米にお

ける規制と規格の関係、国内導入に向けての課題を考察する。本報告では、ICHにおける標準開発団体（SDO）に委ねた国際規格開発及びICH IG策定に関する現状、SDOプロセスに関するベストプラクティスの文書化、並びに医薬品規制情報の国際規格化に関わる課題を調査し、報告する。また、電子文書フォーマットに関する国際規格の制定状況と日本における課題について述べる。

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、国際的調和を図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図ることにある。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、上記のテーマについて、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、産・学・官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検討を進めるとともに、国際的協議を行った。また、必要な実験的検討を行った。テーマ毎の方法の詳細については、それぞれの分担報告を参照されたい。

倫理面への配慮

本研究は、主に文献的情報に基づく検討を行うものである。ヒトや個人情報、あるいは実験動物を用いた研究を行う場合は、それぞれ該当する倫理委員会での審議と承認を得て行う。従って、人権や動物福祉に関わる倫理的問題を起こすことは無い。なお、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対してはICH E-11等も参考に、十分に配慮した。

C. 研究結果

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

(1) バイオ医薬品の新しい課題に関する研究（平林）

バイオ薬品安全性評価の共通指針補遺の国際合意を達成した。

S6(R1)ガイドラインの策定期間中に収集したパブリックコメントへの対応のとりまとめ

S6(R1)作成の際に収集したパブリックコメントを再検討して26項目に整理し、それらへの回答をとりまとめた。その内容は、厚生労働省から電子政府の総合窓口（e-Gov：総務省行政管理局が運営する総合的な行政情報ポータルサイト）に、平成24年8月23日付けで公表された。（「ICH S6(R1)：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（案）」に関する意見募集の実施結果について [最終アクセス日 2013.02.01]

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495090260&Mode=2>

S6(R1)ガイドラインにおける改定点の国内周知を企図したガイドライン解説の改訂

S6(R1)では、旧ガイドラインがそのまま新ガイドラインの第一部とされ、新たに合意に達した補遺文書を第二部とする構成となっている。第二部は第一部を補完するものであるが、記載内容に差異がある場合は、第二部の記載が優先される。そのような箇所に対しては、両者を統合した何らかの解説が必要とされた。そこで、現最新版である2010年版のガイドライン解説の該当箇所を中心として、改訂作業を行うこととした。執筆にあたっては、第一部と第二部との間の記載の差異を整理し、これに関する解説を含めることや、ガイドライン制定に至った考え方などの背景も盛り込むことなどにより、読者のより深い理解を助けることを目指すことなどの編集方針を決めた。具体的な作業にあたっては、5項目の補遺を策定した際の責任者が、それぞれの担当箇所を分担して原稿を作成し、全員でそれを確認する手順で年内をメドにとりまとめることとした。その後、ガイドライン解説は2013年版を出版することが決まり、予定通り12月に脱稿できた。現在、他のガイドライン解説との全体的な整合性の確認作業などの調整を経て、出版に向けた最終確認作業を行っている。

関連する諸問題の検討

本研究グループからの発信には至らなかったが、

収集したパブリックコメントなど諸々の資料を取捨選択して、改定ポイントに関する質問事項（Q）を作成し、これに対して、最終合意との関係での回答（A）を作ることを想定した検討を進めた。

(2) 光毒性試験に関する研究（中江）

光毒性試験については、既述内容と重複するが、ICH S10 EWGの作業が、ICH サンディエゴ会議においてstep 2に到達した。これを受けて、ICH S10 step 2ガイドラインの和訳版を作成し、英文版とともに公開し、日米EUの3極においてパブリックコメントの募集が開始された。この募集は、いずれも概ね平成25年3-4月頃に締め切られる。

ICH S10 step 2ガイドラインの主なポイントは、以下のとおり。

[ガイドラインの適用範囲] 全身適用薬の新規有効成分と新規添加物・局所適用製剤・皮膚貼付剤・眼科用剤・光線力学療法に用いられる薬剤の臨床製剤に適用されるが、一般的に、ペプチド・蛋白・薬剤結合型抗体・オリゴヌクレオチドには適用されない。また、新たな懸念が生じない限り、既上市薬に適用されない。また、光毒性・光アレルギー性のみを対象とする。

[光化学的特性による判定] UVB・UVA・可視光（290-700 nm）での吸収性において、モル吸収係数（molar extinction coefficient）(MEC) が $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 未満の物質には光安全性の懸念がないとする。照射後のROS生成を、光反応性ポテンシャルの指標と捉える。

[組織分布/ファーマコキネティクス] メラニン結合性では、必ずしも光毒性の懸念にならないとする。組織分布量では閾値を設定できないとし、ケースバイケースで光安全性評価実施に関する根拠に使用するものとする。血漿/組織濃度比が低いか皮膚に蓄積しない全身適用薬については、FDAが光毒性の更なる評価を一般的に必要としないのに対し、EUとMHLWは必ずしも同様に対応できないとしている。

[代謝物に関して] 個別に光安全性評価を行う必要がない。

[薬理学的特性] 光刺激性から皮膚発がんに至る紫外線の効果を増幅する可能性がある免疫抑制やヘム合成異常を除けば、重要視しない。

[非臨床光安全性試験の一般原則] 高い感度と特異性の両立が望ましいが、偽陰性を減らすべく感度を優先する。ソーラーシミュレータの放射照度と照射時間を照射スペクトルの UVA 領域に基いて標準化すべきである。ヒト皮膚において UVB が表皮を透過しないのに対し、UVA は血管中の血液にまで到達するとし、全身適用薬の UVB の影響は UVA に比べて臨床上重要でない。

[化学的試験法を用いた光反応性試験] バリデーション実施中の ROS アッセイは高感度であるが低特異性であり、陰性結果は光毒性陰性を示唆する一方、陽性結果ではフォローアップ試験が必要である。

[*In vitro* 試験法を用いた光毒性試験] 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験(3T3 NRU-PT)では陰性結果が光毒性陰性を示唆できるが、陽性結果ではフォローアップ試験が必要である。3T3 NRU-PT でヒトの光曝露組織における濃度より高濃度でのみ陽性であれば、原則的に *in vivo* の試験が必要ない。

[全身適用薬の *in vivo* 光安全性試験] バリデートされた *in vivo* 光安全性試験モデルが存在しないことから、*best practice* として考慮すべきであるものとする。*In vivo* 光アレルギー性試験は推奨されない。

[臨床における光安全性評価] 臨床試験における標準的な有害事象報告での評価とするか、光安全性評価に特化した臨床試験を実施するかまでの様々なオプションについて、ケースバイケースで決定する。

[経皮適用薬に推奨される評価手法] MHLW と EU は光反応性評価 (ROS アッセイ) の陰性結果を以て更なる光安全性評価は不要と判断するが、FDA は原則として販売用製剤を用いた臨床光安全性評価を不要としない。

[眼局所適用薬に推奨される評価手法] MHLW と FDA においては、眼局所適用薬の光毒性の実験的評価が推奨されないのに対し、EU においては、ハザード同定に十分なデータがなければ代替投与経路での実験的評価が推奨される。

(3) がん原性試験に関する研究 (西川)

2012 年 6 月の ICH 福岡会議で第 1 回専門家会合がもたれ、Step 1 に向けて、主としてラット 2 年間がん原性試験 (以後「がん原性試験」と略す) を省

略できるか判断するための証拠の重み付け

(weight-of-evidence: WOE) についての討議がなされた。続いて、2012 年 11 月の ICH サンディエゴ会議での第 2 回専門家会合では、*prospective* な検証作業を実施するための「規制通知文書 (案)」を作成した。

「規制通知文書 (案)」には、医薬品開発企業ががん原性試験の省略を求める「免除申請」を行う場合に、その根拠を示す「がん原性評価文書」を規制当局に提出することを想定していると記載されている。すなわち、「がん原性評価文書」には、本文書に示す評価項目によって予測される医薬品の総合的な発がんリスクとともに、がん原性試験の実施が発がん性評価に意義があるか否かの根拠を示すことになる。*prospective* な評価期間を設け、その間に、がん原性試験が進行中または計画されているすべての開発医薬品についての「がん原性評価文書」を医薬品規制当局に提出することを企業に求める。各極の医薬品規制当局は、提出された「がん原性評価文書」を独自に審査し、企業との見解の一致および各極の医薬品規制当局間の見解の一致の程度を調査する。提出された「がん原性評価文書」は実施したがん原性試験の結果と比較され、実際の試験結果に対する予測の正確性および適切性が評価される。

6 ヶ月間あるいはそれより短期の毒性試験を含む様々な薬理学的および毒性学的データを統合することにより、WOE に基づいて、その医薬品が以下の 3 つのカテゴリーのいずれに分類されるかを予測する。

カテゴリー 1: ヒトにおいて発がん性がある可能性が高いため、製品の添付文書にその旨が明記されることから、がん原性試験の実施意義はない。

カテゴリー 2: 入手可能な薬理学的および毒性学的データのセットからは、ヒトに対する発がん性を確実に予測することができず、がん原性試験によりヒトのリスク評価に意義が付加される可能性が高い。

カテゴリー 3a: ラットにおける発がん機序がすでに立証され広く認識されており、かつヒトへの外挿性がないことが知られているため、がん原性試験の

実施意義はない。

カテゴリー3b: ラットおよびヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、がん原性試験は不要である。

医薬品規制当局と企業の予測との間、ならびに各規制当局の間での予測の一致率を評価するために、規制当局による会議が開催される予定である。がん原性試験結果の受領後、① 「がん原性評価文書」に記載された WOE に基づくがん原性試験での腫瘍発生予測と実際の結果を比較し、予測が正確であったかどうか、② 実施されたがん原性試験の総合的な結果と比較し、企業及び各医薬品規制当局が行ったカテゴリー分類が正確であったかどうか、③ 腫瘍発生予測と実際の腫瘍発生に差異があった場合、規制にどのような影響を及ぼすかについて、「がん原性評価文書」の再評価が行われる。

現在、prospective な検証作業を実施するための「規制通知文書（案）」に対するパブリックコメントを募集している。がん原性試験を省略できるかを規定する WOE の各要素について、早急に論文化することが検討されている。また、「がん原性評価文書」に記載すべきカテゴリー分類について、各カテゴリーの代表例の作成も進められており、論文化をめざすことが合意されている。

(4) In vitro 安全性試験に関する研究（小島）

1) 光毒性試験法のバリデーション結果の第三者評価

ROS アッセイのバリデーション報告書をもとに、第三者評価を行った。以下に結果を要約する。

[試験法の科学的、規制上の妥当性] ROS 生成は化学物質の光毒性の重要な作用機構の一部である。ROS 生成は、紅斑、浮腫、刺激、炎症のようなヒトの光反応の基本である。ROS 生成は非生物学的なシステムであるが、光毒性ハザードの有無を評価する上で感受性が高い。ヒト光毒性反応の発現は、標的臓器における薬物動態や濃度に依存する。光毒性の可能性は過大評価されるかもしれないが、陰性ならば生体で光毒性は起こりそうもない。UV 曝露によって化学物質に引き起こされる ROS の生成は、前臨床の第一段階において、行政機関に提出されるべきである。

[プロトコールの構成の妥当性] 別々のソーラーシミュレーターを用いた2種類のプロトコールでバリデートされた。提案プロトコールはまだ完成していない。

[試験法の信頼性] 陽性および陰性対照として用いた42物質における結果の施設間・施設内再現性は高い。陽性および陰性対照の施設間再現性の評価には統計学的なデータ処理が必要である。絶対数と分類の2方法で分析する方法がある。

[バリデーションに用いられた物質の分類] ヒト光毒性物質を含んでおり、選択は妥当である。

[試験法の正確性] 4つの異なった評価手法の中で、一実験のみで評価するという評価手法を支持する。陽性と陰性の決定基準は再考が望まれる。

[データと結果の利用性] 2つのバリデーションのすべての生データは第三者が利用可能である。

[データの質] バリデーションは GLP 下で実施されていないが、データの質は高いと評価されている。

[試験法の有用性と限界] 溶媒として用いた DMSO 及び 20mM リン酸ナトリウム緩衝液のどちらにも非溶解の物質では評価できない。非溶解性物質の明確化と他の溶媒での検討が必要である。

[習熟物質の選択] 陽性および陰性対照と6物質が推奨される。Singlet oxygen と Superoxide のどちらか一方しか産性しない陽性物質も加えることを推奨する。適切な溶媒選択法もガイダンスに示す。

[性能標準の必要性] 習熟物質と今後のデータから決められるものである。

[時間的、コスト的な有利さと3Rsへの貢献] 時間、コスト、動物数の削減に有用である。

これらの評価に加え、提案プロトコールについても議論がなされ、日本側で用意した資料が改定された。

2. 医薬品の品質に関する非臨床的研究

(1) 医薬品の有効性及び安全性に係る品質評価技術に関する研究（奥田）

化学薬品およびバイオテク応用医薬品原薬の開発と製造に関する国際的指針の円滑な実施のための

検討を行った。

欧州における承認事項の変更管理制度の改正について

欧州では近年CMC (Chemistry, Manufacture and Control) に関する承認後の変更手続きが改正された。2010年までは、その変更内容の程度に応じて、変更前に申請し、承認後に変更の実施が可能となるType IIと、変更内容を届けることで実施が可能となるType Iに大別されていた。一方、新しい制度においては、Type IIおよびType I Bの区分については変更ないものの、Type I AはType I A_NとType I Aへと細分化されるとともに、事前届け出の必要はなく、Type I A_Nは変更直後、Type I Aは変更後12か月以内の届け出で良いこととされた。また、この新たな変更区分に応じた変更内容に関するガイドラインが発表された。2010年に公表されたガイドライン2010/C 17/01において承認後変更管理プロトコールのコンセプトが示され、2012年に公表されたQ&Aで具体的な運用方法が明らかになった。

本制度の基本的な考えは、予め(初回承認申請時)に管理戦略そのものをプロトコールとして申請し、承認を得ておいて、実際の変更時には試験結果のみを提出することで可とするものである。管理戦略そのものは、Type IIに区分されるが、試験結果はType I A_NあるいはType I Bの対象とすることによって、変更管理を迅速に実施することを意図している。プロトコールに記載すべき事項の詳細については、該当する分担報告書を参照されたい。

プロトコールの申請は初回申請時あるいは承認後のいずれでも可能であるが、初回申請と同時にプロトコールが申請された場合には、販売承認手続きに適用される規則に従うこととされている。単独で申請された場合には、Type IIの手続き(60日)に従う。承認されたプロトコールの変更はType I Bの手続き(30日)に従うとされている。

プロトコールに従って試験を行い、変更を実施する場合は、その試験結果が判定基準を満たすことは当然であるが、プロトコールが、試験実施時においても有効であることが前提となっている。Type I Bに相当する変更の場合には、監督官庁から通知があった後に、変更を実施する必要があるが、Type I

_Nの変更がプロコールの評価時に合意されているときには、変更内容の事前評価手続きなしに実施できる。

(2) 癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤の品質に関する研究(奥田、安藤)

平成23年度分担研究報告書において、がんの免疫細胞療法に用いる製品では、下記の検査項目の実施が必要となるであろうことを報告した。なお、細胞製品の原材料及び最終製品では、製品の特性からウイルス等感染性物質の混入が無いことを確認する必要がある。

- ① 目的細胞の細胞数、回収率及び生存率
- ② 確認試験
- ③ 細胞の純度試験
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤ 製造工程由来不純物試験
- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- ⑦ エンドトキシン試験
- ⑧ ウイルス等の試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験

本年度はこれと欧米の指針を比較し、不足している項目の有無を検討した。その詳細については分担報告書を参照されたい。その主なところは以下のとおり。

確認試験として、欧州では表現型や遺伝子型、米国では細胞表面マーカーや遺伝子多型を設定することが求められていた。一方、本邦の指針「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」の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」等では特性解析でこれらを確認することとされていた。

欧州では造腫瘍性の評価が求められていたが、本邦の指針では、「第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験」の項で、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際に参考とすべき事項及び留意点の例として、製品の特性を考慮し、増殖性の変化、腫瘍形成、がん化の可能性の確認が挙げられている。なお、本指針では、これらの項目について、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製

品の特性等を考慮して適切な試験を検討することとされている。

その他には、不足の項目は認められなかった。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究 (内田)

1) 遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品の開発動向

がん免疫療法は能動免疫療法と受動免疫療法に大別される。能動免疫療法は、宿主の樹状細胞による抗原提示能や液性免疫、細胞性免疫を活性化して宿主の抗腫瘍免疫を誘導する方法で、いわゆる治療用がんワクチンと呼ばれるペプチドワクチンや、DNA ワクチン、組換えウイルスや細胞など、多種多様な剤形が用いられている。一方、受動免疫療法は、それ自体が直接、抗腫瘍免疫能を持つ細胞や抗体を投与する方法で、細胞性免疫の中心的役割を担うがん細胞特異的 CTL を体外で活性化したり、遺伝子導入により作製して投与する養子免疫細胞療法や、液性免疫を担う抗腫瘍抗体を直接投与する方法などがこれに該当する。

この中で、遺伝子工学技術、遺伝子治療技術を用いたものとしては、能動免疫療法に用いられる DNA(プラスミド)ワクチン、組換えウイルス・細菌ベクターワクチン、遺伝子改変細胞ワクチンと、受動免疫療法に用いられる遺伝子改変 T 細胞が該当する。

分担研究報告書では、治療用がんワクチン、治療用がんワクチンとしての遺伝子改変細胞（がん細胞、樹状細胞）、がんの遺伝子改変 T 細胞療法について、NIH に登録されている治験プロトコールを中心に、これら製品の開発動向を分析した結果が報告されている。

2) 遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品に関する規制・指針の国際動向

がん免疫療法用製品や治療用がんワクチンに特化した規制・指針は日本には存在しないが、米国には治療用がんワクチンに関する指針が、また欧州にはがん免疫療法用細胞製品の力価試験に関する指針が存在する。

一方、がん免疫療法用製品のなかでも、本研究で対象としている遺伝子工学を利用したものについて

では、遺伝子治療薬に関する指針を参照する必要がある。日本では「遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する指針」が対象となる。欧米には遺伝子治療薬全般に関する指針の他に、遺伝子治療薬の初回投与のための非臨床試験に関するガイダンスや、遺伝子治療用ウイルスベクターの種類別の指針も発出されており、使用するベクターによっては個別指針の参照が必要となる。

また、EMA には遺伝子改変細胞に特化した指針が作成されており、がん免疫療法用細胞製品の場合は、本指針も参考になる。

がん免疫療法用製品に関する指針

米国には、治療用がんワクチンに関する指針として、“Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines”が FDA により 2011 年に公表されている。この指針は、治療用がんワクチンの IND 申請を行う開発者に対して、これらの製品の治験において推奨する臨床的な考慮点、臨床試験デザインや初期臨床試験、後期臨床試験で考慮すべき事項について示したものである。本指針は、治療用がんワクチンの種類によらず考慮すべき点を示しており、遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品の場合も、その臨床試験デザインを考えるのに有用である。

欧州では EMA より、“Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer”が 2008 年に公表されている。この指針は、がん免疫療法に用いるがん細胞や樹状細胞、養子免疫細胞療法に用いる CTL を含む細胞製品の力価試験に関する指針である。化学的処理を行った細胞や遺伝子改変細胞も対象としている。力価試験は特性解析、製造工程のバリデーション、バッチ間の一貫性確認、安定性試験など様々に活用されるため、生物学的効果と関連する適切な力価試験を可能な限り早く確立することが望ましいこと、また、抗腫瘍免疫では細胞性免疫が中心的な役割を果たすことから、細胞性免疫、CTL 活性を測定可能な力価試験の設定を考慮することが重要である。本指針は、がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞も対象としており、力価試験の設定では本指針が有用である。

遺伝子改変細胞に関する EMA の指針

EMAには遺伝子改変細胞を用いた製品に特化した指針として、“Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells”が2012年に発出されている。この指針は、遺伝子改変細胞の承認申請時における品質、有効性、安全性を確保するための要件を示したものである。分担研究報告書にその要点がまとめてある。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究 (川崎)

抗体医薬品の品質管理手法構築の基盤となる品質特性を解析するための新しい手法について検証実験を実施した。抗TNF- α 抗体医薬品を固定化したゲルとトリプシン消化により調製したTNF- α 由来ペプチドライブラリーを用いて抗TNF- α 親和性ペプチドを5種回収した。それらの内親和性ペプチド1のN末端側にリンカー配列(CGSGSGGS)を付加させることとし、その「リンカー配列-ペプチド1」を化学合成し、抗TNF- α 抗体に高親和性のペプチドカラムを作製し、抗体医薬品のグリコフォームごとの体内動態解析のための血中抗体医薬品の回収法としての適用可能性について検討した。その結果、市販のいずれの抗TNF- α 抗体を添加したヒト血漿を試料とした場合においても、コントロールと溶出画分の泳動パターンは類似していた。本カラムの特異性を確認するために、ヒト血漿のみを試料として洗浄画分及び溶出画分のSDS-PAGEを行ったところ、溶出画分の泳動像にバンドは認められなかった。一方、ペプチドアフィニティーカラムの代わりに、protein Aカラムを用いたとき、ヒト血漿中の抗体に由来するバンドが検出された。以上の結果から、本カラムを用いることにより、血液中に存在する抗体等による非特異的な結合や交差反応の影響を受けることなく、抗TNF- α 抗体のみを高収率且つ特異的に回収できることが確認された。また、本カラムで回収する前後の抗TNF- α 抗体のLC/MSを行い、得られたデコンボリューションマススペクトルに基づきグリコフォームの比較を行った結果、グリコフォーム解析に利用できることが明らかとなった。

また、プロテインAカラムクロマトグラフィー工程で残留する宿主由来タンパク質(HCP; Host Cell

Protein)の残留機構を解析した。CHO-DG44細胞の馴化培地濃縮液に精製トラスツズマブを添加したスパイクサンプルとコントロールサンプルをプロテインAカラムにアプライし、トラスツズマブ製造システムで確立した条件に従って溶出し、それぞれHCP濃度を測定した結果、コントロールサンプルと比較して、スパイクサンプルの溶出画分のHCP濃度は、約2倍高かった。本実験で用いた精製トラスツズマブは、高度に精製されており、残留するHCP量は極めて微量(10 ppm未満)である。したがって、精製トラスツズマブの添加により観察されたHCP量の増加は、トラスツズマブの添加後に吸着したHCPが、トラスツズマブとともに回収されたものと考えられた。以上の結果より、部分精製で残留するHCPを漏れなく回収するためには、目的物質である抗体医薬品に吸着するHCPに留意する必要があると考えられた。今後、トラスツズマブに吸着するHCP等、残留性HCPを回収するとともに、同定を進める予定である。

(5) バイオ医薬品の目的物質由来不純物が免疫原性に及ぼす作用に関する研究(新見)

バイオ医薬品の目的物質由来不純物であり、免疫原性を誘導する可能性が高い凝集体について、生成、除去及び免疫原性との関連について研究を行い以下の点を明らかにした。即ち、①凝集体の生成機構は5種類に分けられる。②バイオ医薬品の製造から保存までには凝集体が形成されやすい様々な工程がある。③バイオ医薬品において凝集しやすい領域を*in silico*により予測することができる。④正常マウス、バイオ医薬品等のトランスジェニックマウスにおいて、バイオ医薬品の様々な物理的ストレスあるいは化学的処理により誘導された凝集体が免疫原性を誘導することが示されている。⑤T細胞のエピトープの予測法であるT細胞アッセイにより、バイオ医薬品の凝集体がT細胞の活性化を促進することが示されている。⑥ヒトにおいてバイオ医薬品に対する抗体が産生された例で、その原因として凝集体が推測されている。⑦バイオ医薬品の凝集体は精製工程により除去することが可能である。⑧バイオ医薬品の製剤設計において、適切なpH、緩衝液、イオン強度、賦形剤及び添加物を使用することによ

り凝集体の形成を抑制できる。⑨バイオ医薬品のコンフォメーション変化に基づき凝集体形成を予測することができる。

(6) バイオ後続品の評価に関する研究（石井）

開発が進むバイオ後続品に関して、日本および諸外国におけるガイドライン整備の状況と記載内容を調査し、各国の規制要件の特色を整理した。2003年以降、欧州が先行して規制環境整備を進めてきたが、現在までに、日本、カナダ、韓国、インド、及びWHOではガイドラインが公表され、米国でもガイダンス案が公表されている。ガイドラインの適用対象は、組換えタンパク質医薬品が中心である。各国におけるバイオ後続品の呼称は異なっているが定義は類似しており、ガイドラインの記載内容にも共通点が多かったがいくつか相違が見られる。

即ち、日本及びEUでは参照品が域内で承認された製品のみ限定されているが、その他では、自国承認製品以外の利用も可能であるとしている。ただし、インドおよびWHOでは、自国で参照品となる先行バイオ医薬品が承認されていない場合でも、海外承認製品を参照として開発されたバイオ後続品の承認申請を認める可能を示しているのに対して、米国、カナダ、韓国では、自国で承認された参照品があることが前提で、一定の条件が満たされる場合にのみ、一部の試験において、自国承認製品との関連が明らかな海外承認製品を参照品として利用することを認める、としている。米国では動物実験や臨床試験の一部においては、海外承認製品を参照品として用いることが可能とされている。なお、2012年9月に更新されたEUのQ&Aでは、バイオ後続品開発のグローバル化を推進すること、及び、臨床試験の不必要な繰り返しを避けることを目的として、同等性/同質性評価のために行われる非臨床・臨床試験の一部では、海外（European Economic Area外）で承認された製品を参照品として利用することを認める予定であることが示された。このQ&Aでは、海外で承認された製品を参照品として利用する条件として、海外承認製品と国内承認製品の同等性/同質性を示す必要があり、特性の十分な比較に加え、PK及びPDに関する比較解析も必要な場合があるだろうとされている。この考え方は、バイオ後続品

に関するFDAのガイダンス案と共通しており、米国承認製品を参照品として利用するための要件について、FDAと協力して検討する予定であることも述べられている。海外承認製品の利用が可能となる具体的な時期については、バイオ後続品に関する総論的ガイドラインの改訂以降とされ、2013年にはその案が公表される予定とされている。

日本では市販開始後の有害事象のトレーサビリティを確保するため、製造販売後調査期間においては、一連の治療期間内で先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを混用又は代替することは避ける必要があるとされているが、製造販売調査期間終了後の取扱いについて、指針では言及されていない。EUは互換性・代替性の判断については、各国の規制当局に委ねるとされており、FDAでは参照品との互換性があると認められた製品については、代替調剤が可能であろうとBPCI法において定められているが、互換性が認められる製品として承認されるために必要な具体的なデータに関しては、FDAから明示されておらず、2012年に公表されたQ&Aにおいても、検討中であるとされている。

他国にない日本の特徴は、バイオ後続品の一般的な名称および販売名に関する通知が発出され、命名ルールが定められていることである。

日本においては、臨床試験における非劣性試験の考え方が示されていない。EUにおいては、これまでのところ同等性試験が求められているが、主要な第Ⅲ相試験において非劣性試験を用いる可能性について、考えが示される予定となっている。また、非劣性試験では、より高い効果が得られた可能性については統計的な判断がなされないが、同等性試験より少ない患者数での試験実施が可能である。バイオ後続品の臨床評価における非劣性試験の採用については、2009年10月に最終版が公表されたWHOガイドラインに詳しい記載があり、それ以降の各国ガイドラインには、非劣性試験の適用可能性に関連する記載がみられる。FDAでは臨床試験のデザインに関して、有効性・安全性に関する臨床試験は、適切な同等性の限界値を定めた同等性試験によることが推奨されているが、免疫原性やその他の安全性

エンドポイントの評価を行う試験では、非劣性試験の適用が可能であろうという考えが示されている。

なお、自国以外での承認製品を参照品として利用することを認める動きが広がっており、バイオ後続品の開発についても、新薬開発と同様にグローバル化が進むと考えられた。同等性／同質性評価における重要項目の一つとなる生物活性の試験法についても考察した。

(7) 遺伝毒性不純物に関する研究（本間、阿曾）

遺伝毒性不純物に関する国際的ガイドライン

（ICH-M7 guideline）の策定は2010年11月の福岡会議から開始された。その後、シンシナティ会議（2011年6月）、セビア会議（2011年11月）、福岡会議（2012年6月）を経て、2012年11月にサンディエゴ会議を行った。サンディエゴ会議では主に、①本ガイドラインの策定に伴う既存のQ3A/Bガイドラインの適用、②添加剤の適用範囲、③既存市販製品への本ガイドラインの適用条件、④(Q)SARの予測手法、⑤臨床開発初期のリスク評価法、⑥複数の不純物の許容レベル、⑦不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件、が議論され、最終的には各局で合意が得られ、Step2ガイダンスの策定に至った。以下に、その内容を要約する。M7ガイドラインの策定に伴う既存のQ3A/Bガイドラインの適用

本ガイドラインは既存のQ3A/Bガイドラインを補足するものであり、不純物が遺伝子突然変異を引き起こす可能性を評価し、不純物が安全なレベルに管理することを確実にするための最新の手法が示された。

適用範囲

一部の例外を除き、生物学的製剤／バイオテクノロジー応用医薬品、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、醗酵生成物、生薬及び動植物由来の医薬品、進行がんを適応症とする医薬品には適用されない。また、香料及び既存の市販製品で使用されている医薬品添加物は対象外である。本ガイドラインの安全性リスク評価の原則は、製剤に初めて使用され、かつ化学合成された医薬品添加物中の不純物に対し、必要に応じて適用される。

既存市販製品への本ガイドラインの適用条件

本ガイドラインの発出前に上市された製品に対する適用は意図されていないが、承認取得後の一部変更の際には変異原性不純物に関する安全性の再評価を実施する必要がある。但し、変更による影響を受けない不純物の再評価は不要である。製剤に関する承認後の組成、製造工程、剤形などの変更の際には、新たな変異原性分解物、又は既存の変異原性分解物に対する従来よりも高い判定基準に関する潜在的リスクの評価を含めるべきである。原薬に対する変更がない場合は、製剤に使用されるその原薬の再評価は不要であるか、又は実施を求められない。市販製品について変異原性不純物の限度値の再評価を必要とする可能性がある市販製品の臨床使用における変更には、一般に臨床用量の著しい増量、投与期間の延長や適応疾患の変更がある。特に懸念する原因がある場合には、市販製品に対して本ガイドラインの適用を必要とする場合がある。申請者が、市販製品に関連のある不純物の新たなハザードデータの存在を知ったときには評価を行わなければならない。

(Q)SARの予測手法

コンピュータによる遺伝毒性評価は、互いに相補的な2種類の(Q)SAR予測法を利用すべきである。一つは、専門的な経験に基づくルールベースの方法、二つ目は統計ベースの方法である。コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は専門的知識に基づいたレビューが必要である。これで警告構造のないことが示された場合は、その不純物には懸念がないと結論され、さらなる試験は必要とされない。

臨床開発初期のリスク評価法

14日以内の第I相臨床試験については、既知の変異原性発がん物質（クラス1）、発がん性が不明の既知の変異原物質（クラス2）、及び”cohort of concern”に分類される不純物のみを、許容限度値で管理する。

複数の不純物の許容レベル

複数の不純物に対してもTTCに基づく許容摂取量を個々の不純物に適用する。原薬の規格について規定された複数の変異原性不純物がある場合、臨床開発及び市販製品について、変異原性不純物含量を合計し、指針に掲載された表に従って管理する。不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件

原薬の管理戦略において、すべてのバッチの出荷に際して所定の試験が必要とされない場合がある。この方法は ICH Q6A で定期的試験又はスキップ試験と呼ばれるもので、不純物の生成／導入の後に行われる処理によって、不純物が除去されることを実証できる場合には適切である。スキップ試験が許容されるためには、製造工程が一貫して規格を満たし、適切に確立された設備、装置、工程及び操作管理計画に従い、高品質な製品を生産されることが前提となっている。ICH Q6A に示されているように、定期的確認試験において不適合となった場合には、試験が実施されなかった出荷済みのバッチについてのリスク／ベネフィットを評価するために、規制当局に届出を行う。

(8) 重金属不純物に関する研究（四方田、広瀬）

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（Q3D）については、昨年度にプレステップ2文書を作成し、ICH 関係者にコメントを求めたところ、約 900 のコメントが寄せられ、コメントへの対応、ガイドラインへの取り込みを検討した。修正ガイドラインは、再度、プレステップ2文書とし、拡大した ICH 関連者にコメントを求めた。現在、次回の6月のベルギー会議までに、得られたコメントを取りまとめ、ガイドラインへの反映を試み、ステップ2へ進むことを目指している。これまでの、2回の対面会議を通じた調和の進捗状況を以下に概説する。

1) 毒性関連の進捗状況

毒性評価文書の見直し

コメントへの対応として、各金属の毒性評価の再チェックを行い、ICH 文書としての簡潔性とレビュー作業の効率化を考慮し、エンドポイント毎の詳細な毒性評価を含む Long バージョンの評価文書から、各金属の導入部の説明と最終的な PDE の設定過程だけを記した Short バージョンものに変更された。

PDE 値の再評価

PDE 値の導出過程に対する質問やコメントに対応するために、PDE 設定のために採用した毒性所見の記述を追加し、さらに個々の金属における PDE 値の設定過程を統一化するために、PDE 設定のため

の基準の順位付けを明確にし、それに従って、各金属の毒性評価を見直した。即ち、製剤の中に存在しそうな金属の酸化状態に限定、ヒトにおける曝露と安全性データを優先的に使用、最も妥当な動物における研究を選定、投与経路が同じ実験、研究データを優先的に使用、適切なエンドポイントや指標

（IARC（発癌性）分類、動物発癌性、生殖毒性、標的臓器毒性）を選択、最も長期の動物試験を PDF 設定に使用、注射剤や吸入剤の安全性評価において、データがないか適切でない場合には PDE 設定において経口投与の PDE に対してデフォルトの係数を用いた。PDE の設定に感作原性は考慮しなかった。吸入剤の特別な場合には可溶性の塩について検討した。

また、昨年度に作成したプレステップ2文書においては、最も低い PDE として閾値基準 TTC

（Threshold of Toxicological Concern）を引用して 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ が用いられていたが、本来の TTC の概念では金属類は対象外であることからその採用は見送られ、鉛について算定した PDE (5 $\mu\text{g}/\text{day}$) を金属不純物としての最小基準値として設定し、NOAEL に MF 等を適用した結果が計算上これより低くなる場合においても、この PDE より低い値は設定しないこととした。

また、ヒトに対するリスクが低い金属（Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg）には PDE を設定しないこととした。また、適用期間の短い医薬品への対応はケースバイケースとすることが再確認された。

金属の分類

曝露の可能性とリスク管理手法の分類に基づき、以下のような金属のクラス分けを導入した。

クラス1：すべての投与経路で毒性のある金属。混入の可能性のあるあらゆる起源に対するリスクアセスメントが要求される金属（As、Pb、Cd、Hg）。
クラス2：クラス1を除いて、製造過程であるあらゆる起源から混入の可能性のある金属アセスメント（V、Mo、W、Se、Ni、Co）。天然由来がほとんど無いため、製造工程で意図して使用された場合にのみアセスメントが必要な金属（Au、Tl、Pd、Pt、Ir、Os、Rh、Ru、Ag）

クラス3：経口投与では毒性が低い、他の投与経