

4) 光毒性試験法の1つである ROS アッセイのバリデーション報告書を受け、第三者による国際的評価を行い、第三者評価報告書（第一案）をまとめた。

## 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。今後は、このガイドラインの円滑な実施に向けての取り組みが必要となる。本ガイドラインはライフサイクルマネジメントを重要視し、タイトルにも掲げられているように「製造」行為も、科学のおよびリスクベースに基づいて実施されることが期待されている。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の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に用いられる最終製品（細胞製剤）の有効性及び安全性の評価については、今後さらなる臨床研究が行われることにより明らかにされるであろう。臨床試験で使用される最終製品は、製造工程に培養工程を含むため一般的に品質管理が難しい。また、製造は医療機関が中心となるため、特に製造管理者の医薬品等の製造の知識や経験が十分ではない機関では最終製品の品質管理が十分になされていない可能性もある。
- 3) がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞製品は、治療用がんワクチンとして用いられる遺伝子改変がん細胞や樹状細胞と、養子免疫療法に用いられるがん抗原特異的 T 細胞受容体やキメラ抗原受容体を導入した遺伝子改変 T 細胞に大別される。遺伝子改変細胞は遺伝子治療薬と細胞治療薬の両指針を考慮する必要があり、使用するウイルスベクターによっては個別指針も参照する必要がある。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

の場合必ずしも重要ではない。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。

- 4) 抗体医薬品結合性ペプチドアフィニティーカラムを用いることで、血中の抗体医薬品をグライコフォームの違いに関わらず高収率且つ特異的に回収することができることが確認され、グライコフォームごとの体内動態解析手法としての応用が期待された。プロテイン A カラムクロマトグラフィー工程において、部分精製で残留 HCP を回収する際には、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。
- 5) バイオ医薬品の凝集体が免疫原性に及ぼす影響は個別的に評価されるようになってきている。抗体医薬品の場合は凝集体を形成しやすい領域が予測されており、何らかのストレスにより凝集体を形成する可能性は考慮する必要がある。今後、凝集体の形成を抑制する戦略及び免疫原性と凝集体との関連についての個別の研究がさらに進み、リスクの低減が図られることを期待する。
- 6) 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。一方、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は、各国ガイドラインでの扱いに違いがあった。日本の特徴は、指針において参照品を自国承認製品に限定していること、バイオ後続品の命名ルールが確立していることにある。今後、参照品の要件、臨床試験における非劣性試験の適用可能性、免疫原性試験の必要度合い等について、国際的動向を踏まえたアップデートが必要と考えられた。
- 7) 遺伝毒性不純物に関する ICH M7 ガイドライン策定のため、そ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、Step 1 文書を完成させた。現在 Step 2 文書策定へむけ、意見の集約が行われている。

- 8) 金属不純物に関する ICH Q3D ガイドラインについては、プレ Step 2 文書を見直し、再びプレ Step 2 文書を完成させ、専門家にコメントを求めた。
- 9) 従来日本薬局方の国際活動は、PDG を舞台とした日米欧三薬局方間の国際調和を意味していた。しかし医薬品の製造・流通の国際化に伴い、薬局方においても国際的な情報交換、意見交換、協力活動が活発化しており、薬局方の国際交流をテーマとして国際会議の開催も続いている。このような背景の中、日本薬局方については英語版の早期発行、質の向上を第一目標とし、将来的には日局改正に関する海外ユーザーとの意見交換を行う意味からも、英語ウェブサイトの充実、さらには英語での意見公募のシステム導入が目標となろう。一方 PDG 活動についても、世界の薬局方を先導するためにも、その活動の維持・発展を図るべきである。

### 3. 医薬品の臨床試験に関する研究

- 1) 小児治験におけるアセント文書の内容の見直しが終了し、国立成育医療研究センターのウェブサイトで公開した。また、学童期の小児を対象とした治験説明の評価研究を開始した。また、近い将来に開始されるとされている ICH E11 ガイドラインの改定作業を念頭に、これまでに調査したガイドライン、世界保健機関のガイドライン、また文献検索により小児臨床試験関連ガイドラインのシステムティックレビュー等の情報を収集し、内容の検討を開始した。
- 2) 遺伝子治療薬のFIHまでに実施すべき前臨床試験として、薬力学的POC試験、生体内分布、投与量設定のための試験、毒性試験（反復投与及び単回投与は製品ごとに決める）、染色体への組込み能、生殖細胞への挿入試験、投与装置に関する試験、造腫瘍性試験、を盛り込むべきと考えられた。
- 3) 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おり、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。今後、日本においてもBMVが認知され、活発な議論を呼ぶものと考えられる。

- 3) すでに FDA、EMA のガイダンス、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いう状況では、BMV に関して何の規制文書も持たない日本は、今後 PK、TK データの信頼性を担保することが困難になると予想されるが、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できた。今後、日本においても BMV が認知され、活発な議論を呼ぶものと考えられる。日本版 BMV ガイドラインができることにより日本における薬物動態関連のデータの信頼性が高まり、グローバルな医薬品開発の促進に寄与すると考えられる。

### 4. その他

- 1) 今までに心臓・筋肉・神経・肝臓、腎臓、肺及び血管、精巣に関する毒性バイオマーカーの調査を実施した。今年度はそれらについて追跡調査を行うとともに、新たに骨、消化管毒性について調査した。その結果、各臓器共に複数のマーカーが挙げられたが、特性の比較はできなかった。今後、感度・特異性・再現性等、バイオマーカーに必要な特性を項目別に挙げ、それぞれのマーカーが合致するかを確認し、どのマーカーがより理想的であるかを比較検討していく必要がある。
- 2) 「我が国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察」についてまとめたものを基に論文を作成した。また、WHO による「アジュバント添加ワクチンのための非臨床試験ガイドライン」作成作業に参画し、日本の研究成果を反映させた。
- 3) SDO パイロットとして始まった個別症例安全性報告と、医薬品辞書のためのデータ項目及び基準については、2011 年、2012 年にそれぞれ

れ ISO 規格が制定された。SDO プロセスでは、規格開発の主体である SDO との連携、規格開発における ICH の要件定義、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。さらに、ICH IG が制定された後のメンテナンスが長期的な課題となることから、要件の収集、テスト、メンテナンスについて、ベストプラクティスの文書が作成されつつある。2012 年度は、これらに対し国内の状況を踏まえて、提案を行ってきた。規格が制定された後のメンテナンスのプロセスについては、さらに詳細分析を行い、進行中の SDO プロジェクトや今後の新規プロジェクトに益するようにベストプラクティスの文書化をしていかなければならない。また、電子文書フォーマットについて国際規格を整理した。今後さらに、医薬品規制における要件を分析し、これに照らして電子文書フォーマットの検討を進めていく必要がある。

## E. 健康危険情報

該当せず。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表等

- 1) 平林容子: ICH-S6(R1)ガイドラインの改訂の要点と今後の課題. レギュラトリーサイエンス学会誌, 2, 175-184 (2012)
- 2) 西川秋佳: 安全性等に関するトピックの動向. ICH S1A Informal Working Group Meeting の進捗状況. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 43, 726-731, 2012.
- 3) 柘植英哉、森充生、大庭澄明、大内正、寺田三郎、五島隆志、田邊豊重、山影康次、田中憲穂、渡辺美香、畔上二郎、大向英夫、小島 肇: 平成 21 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告、輸液用ゴム栓試験法の見直し（第 4 報）－細胞毒性試験法の検討－、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 43(5), 473-482 (2012)
- 4) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (6), COSME TECH JAPAN, 2(4): 59-63 (2012)
- 5) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (7), COSME TECH JAPAN, 2(5): 51-54 (2012)
- 6) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (8), COSME TECH JAPAN, 2(6): 60-63 (2012)
- 7) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (9), COSME TECH JAPAN, 2(7): 55-58 (2012)
- 8) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (10), COSME TECH JAPAN, 2(8): 50-53 (2012)
- 9) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (11), COSME TECH JAPAN, 2(9): 43-48 (2012)
- 10) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (12), COSME TECH JAPAN, 2(10): 48-51 (2012)
- 11) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (13), COSME TECH JAPAN, 2(11): 44-48 (2012)
- 12) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (14), COSME TECH JAPAN, 2(12): 39-42 (2012)
- 13) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (15), COSME TECH JAPAN, 3(1): 68-72 (2013)
- 14) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (16), COSME TECH JAPAN, 3(2): 51-57(2013)
- 15) Kojima, H.: The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM): Recent ICATM Contributions and Future Plans, ALTEX Proceeding, 1/12, Proceedings of WC8 (2012)
- 16) Onoue S, Hosoi K, Wakuri S, Iwase Y, Yamamoto T, Matsuoka N, Nakamura K, Toda T, Takagi H, Osaki N, Matsumoto Y, Kawakami S, Seto Y, Kato M, Yamada S, Ohno Y, Kojima H.: Establishment and intra-/inter-laboratory validation of a standard protocol of reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation., J Appl Toxicol. (2012)
- 17) Seto Y, Hosoi K, Takagi H, Nakamura K, Kojima H., Yamada S, Onoue S.: Exploratory and regulatory assessments on photosafety of new drug entities., Curr Drug Saf. 7(2):140-8 (2012)
- 18) Stokes W, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Gatewood D, Levis R, Halder M, Pulle G, Kojima H., Casey W, Gaydamaka A, Miller T, Brown K, Lewis C, Chapsal JM, Bruckner L, Gairola S, Kamphuis E,

- Rupprecht CE, Wunderli P, McElhinney L, De Mattia F, Gamoh K, Hill R, Reed D, Doelling V, Johnson N, Allen D, Rinckel L, Jones B.: Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: state of the science and planning the way forward. *Biologicals*. 40(5):369-81(2012)
- 19) 小島 肇、西川秋佳：日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成 23 年度報告書、AATEX-JaCVAM1(1), 88-103 (2012)
- 20) Ono A, Takahashi M, Hirose A, Kamata E, Kawamura T, Yamazaki T, Sato K, Yamada M, Fukumoto T, Okamura H, Mirokuji Y, Honma M. Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavor chemicals. *Food Chem Toxicol*. 50, 1536-1546 (2012)
- 21) Mekenyan OG, Petkov P, Kotov S, Stoeva S, Kamenska VB, Dimitrov S, Honma M, Hayashi M, Benigni R, Donner M, Patlewicz GY. Investigating the relationship between in vitro - in vivo genotoxicity: Derivation of mechanistic QSAR models for in vivo liver genotoxicity and in vivo bone marrow micronucleus formation which encompass metabolism. *Chem Res Toxicol*. 25, 277-296 (2012)
- 22) 奥田晴宏, クオリティバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望、レギュラトリーサイエンス学会誌、3, 1-7, 2013
- 23) Inoue Y, Otsuki T, Nakamura H, Nakagawa E, Usui N; Efficacy, safety, and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients. *臨床医薬* 2012; 28:623-632
- 24) Nakamura H, Kawashima H, Azuma R, Sato I, Nagao K, Miyazawa K: Pharmacokinetics of the H2 blocker roxatidine acetate hydrochloride in pediatric patients, in comparison with healthy adult volunteers. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2012; 27:422-429
- 25) 中村秀文： シリーズ小児医療第 2 回 小児の臨床試験. あいみつく, 2012 ; 33-3: 44(2)-46(4)
- 26) 渡邊裕司, 景山茂, 楠岡英雄, 藤原康弘, 小野俊介, 斉藤和幸, 中村秀文, 山本晴子, 笠井宏委, 川島弓枝, 米盛勸, 山本学, 栗原千絵子, 中島唯善, 青木寛, 可知茂男, 鈴木千恵子, 中山智紀, 近藤恵美子, 星順子; 医師主導治験の現状と課題. *臨床評価* 2012 ; 40 : 5-18
- 27) 岡田美保子: 医薬品国際規格開発の実際と国内導入に向けての課題, *医療情報学* 31 (suppl), 167-168, 2011.
- 28) ISO 32000-1:2008 Document management -- Portable document format -- Part 1: PDF 1.7
- 29) ISO 19005-1:2005 Document management -- Electronic document file format for long-term preservation -- Part 1: Use of PDF 1.4 (PDF/A-1)
- 30) ISO 19005-2:2011 Document management -- Electronic document file format for long-term preservation -- Part 2: Use of ISO 32000-1 (PDF/A-2)
- 31) ISO 19005-3:2012 Document management -- Electronic document file format for long-term preservation -- Part 3: Use of ISO 32000-1 with support for embedded files (PDF/A-3)
- 32) Ryosuke Kuribayashi, Noritaka Hashii, Akira Harazono, Nana Kawasaki: Rapid evaluation for heterogeneities in monoclonal antibodies by liquid chromatography/ mass spectrometry with a column-switching system. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 67-68, 1-9 (2012)
- 33) Shiori Nakazawa, Noritaka Hashii, Akira Harazono, Nana Kawasaki: Analysis of oligomeric stability of insulin analogs using hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, 420 (1), 61-7 (2012)
- 34) Sakamoto T, Fujimaki Y, Takada Y, Aida, K, Terahara T, Kawanishi T, Hiyama Y: Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging, *J Pharm Biomed Anal.* 74, 14-21 (2013)
- 35) Sakai-Kato K, Ishikura K, Oshima Y, Tada M, Suzuki T, Ishii-Watabe A, Yamaguchi T, Nishiyama N, Kataoka K, Kawanishi T, Okuda H: Evaluation

- of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers, *Int J Pharm.* 423, 401–409 (2012)
- 36) Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K: A new approach to characterization of insulin derived from different species using 1H-NMR coupled with multivariate analysis, *Chem Pharm Bull.* 60, 320-324 (2012)
- 37) Sakai-Kato K, Nanjo K, Kawanishi T, Okuda H: Rapid and sensitive method for measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites, *Chem. Pharm. Bull.* 60, 391-396 (2012)
- 38) Shibata H, Saito H, Kawanishi T, Okuda H, Yomota C: Comparison of particle size and dispersion state among commercial cyclosporine formulations and their effects on pharmacokinetics in rats, *Chem Pharm Bull.* 60, 967-975 (2012)
- 39) Shibata H, Saito H, Yomota C, Kawanishi T, Okuda H: Alterations in the detergent-induced membrane permeability and solubilization of saturated phosphatidylcholine/cholesterol liposomes: effects of poly(ethylene glycol)-conjugated lipid, *Chem Pharm Bull.* 60, 1105-1111 (2012)
- 40) Shibata H, Yomota C, Kawanishi T, Okuda H: Polyethylene glycol prevents in vitro aggregation of slightly negatively-charged liposomes induced by heparin in the presence of bivalent ions, *Biol Pharm Bull.* 35, 2081-2087 (2012)
- 41) Un K, Sakai-Kato K, Oshima Y, Kawanishi T, Okuda H: Intracellular trafficking mechanism, from intracellular uptake to extracellular efflux, for phospholipid/cholesterol liposomes, *Biomaterials.* 33, 8131-8141 (2012)
- 42) Sakamoto T, Portieri A, Arnone D D, Taday P F, Kawanishi T, Hiyama Y: Coating and Density Distribution Analysis of Commercial Ciprofloxacin Hydrochloride Monohydrate Tablets by Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging, *J Pharm Innov.* 7, 87-93 (2012)
- 43) 川西 徹: 第 16 改正日本薬局方製剤総則における「経口投与される製剤」および「口腔内に適用する製剤」—口腔内崩壊錠の位置づけ—*ファームテックジャパン.* 28, 20-25 (2012)
- 44) 川西 徹 日本薬局方の今とこれから *ファルマシア* 48, 119-123 (2012)
- 45) 川西 徹 医薬品の品質を巡る話題 —化学合成医薬品に関わるレギュラトリーサイエンス— *レギュラトリーサイエンス誌* 2, 67-73 (2012)
- 46) 石井明子, 原園 景, 川崎ナナ: バイオ後続品／バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価 *Pharm Tech Japan* 29(1), 23-42 (2013)
- 47) 新見伸吾 バイオ医薬品の免疫原性予測方法 *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.44* 26-35 (2013)
- 48) 新見伸吾 バイオ医薬品の免疫原性が薬物動態、有効性、安全性に及ぼす影響とその軽減戦略 *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.44* 114-122 (2013)
- 49) 新見伸吾 第 10 章 バイオ医薬品の凝集体と HCP の免疫原性 バイオ (抗体) 医薬品における不純物／凝集の評価・試験と免疫原性, ウイルス安全性への対応 *サイエンス&テクノロジ* pp.245-269
- 50) 「日本におけるバイオアナリシス分析法バリデーションの実施に関する指針(バイオアナリシスフォーラム素案)について」米山智城,井上則子,立木秀尚,富樫一天,中山聡,工藤喬, 清水久夫,香取典子;*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 43(8)、2012
- 51) 香取典子; 生体試料中薬物濃度測定の規制の最近の動向, *Pharm Stage*, 12(3) 1-2 (2012)
- 52) 香取典子、「日本のバイオアナリシスの現状」、*PHARM TECH JAPAN*, 28(3), 21-24 (2012)
- 53) 山口照英、内田恵理子; “世界の薬事規制対応・承認申請”, *核酸医薬品: 核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保*, 技術情報協会, 東京(2013), 印刷中
- 54) Teruhide YAMAGUCHI and Eriko Uchida:

- Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies, Current Cancer Drug Targets ( in press)
- 55) 内田恵理子: “バイオ医薬品”, Part IV 第3章 遺伝子治療薬, 西島正弘・川崎ナナ編, 化学同人, 京都(2013), 印刷中
- 56) 内田恵理子: “医薬品の名前 ステムを知ればクスリがわかる”, 第15章 生物薬品, 宮田直樹編著, じほう, 東京 (2013), pp185-215
- 57) Teruhide YAMAGUCHI, Toshie KANAYASU-TOYODA, Eriko UCHIDA: Angiogenic Cell Therapy for Severe Ischemic Diseases, Biol. Pharm. Bull., 36 (2), 176-181 (2013)
- 58) 内田恵理子: 遺伝子治療臨床研究の現状, PharmStage, 12(11), 1-3 (2012)
- 59) 内田恵理子: “希少疾患/難病の診断・治療技術と製品開発”, 第4章 ゲノム創薬技術・遺伝子治療薬・核酸医薬の開発動向, 技術情報協会, 東京(2012), pp95-107
- 60) 内田恵理子: 遺伝子治療の現状と課題について, Risk Management Times, 28, 1-4 (2012)
- 61) 内田恵理子: 講座こうすればできる日本薬局方微生物試験 7 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件, 防菌防黴, 40 (7), 435-444 (2012)
- 62) 内田恵理子: “バイオ医薬品製造の効率化と生産基材の開発”, 第8章 トランスジェニック動物によるバイオ医薬品生産に関する海外ガイドライン解説, 山口照英監修, シーエムシー出版, 東京(2012), pp202-209
- 63) 山口照英: バイオ医薬品の効率的製造に向けた世界動向と規制状況. BioIndustry, 30, 47-54 (2013)
- 64) 山口照英: 第十六局方第一追補に収載された生物薬品と関連する試験法について. Pharm Tech Japan, 28,39-43 (2012)
- 65) 山口照英: 開発戦略と研究の考え方. 「バイオ/抗体医薬品の開発・製造プロセス」(情報機構), pp.1-17 (2012)
- 66) 山口照英: バイオシミラーについて. 「分子標的薬」(日本臨床 増刊号) pp.678-687 (2012)
1. 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2012 (第26回ICH即時報告会) (2012年7月, 東京都渋谷区).
- 2) 野中瑞穂, 小川久美子, 小野寺博志, 中江大, 西川秋佳. 医薬品のがん原性評価の方法について—ICH S1 EWGにおける検討内容. 第29回日本毒性病理学会学術集会 (2013年1月, つくば)
- 3) 西川秋佳, 野中瑞穂, 小川久美子. ICH S1の最新動向. シンポジウム 8—慢性毒性試験結果からの発がん性予測. 第39回日本毒性学会学術年会 (2013年7月, 仙台)
- 4) 久田茂, 澤田繁樹, 工藤哲, 和藤英司, 熊澤俊彦, 森山賢二, 三島雅之, 笠原義典, 鬼頭耀子, 井上健司, 青木豊彦, 中村和希. 医薬品のラットにおけるがん原性陰性の予測性に関するデータ調査. 第39回日本毒性学会学術年会 (2013年7月, 仙台)
- 5) 山本直樹, 平野耕治, 山下宏美, 加藤義直, 佐藤 淳, 水谷 宏, 中村政志, 原 和宏, 宇佐美雅仁, 谷川篤宏, 堀口正之, 谷口孝喜, 小島 肇: 不死化角膜上皮細胞 (iHCE-NY) を用いた眼刺激性試験代替法に関する研究日本組織培養学会 第85回大会, 京都大学, 京都(2012.5)
- 6) 小島 肇: 動物実験代替法の国際的理解, 日本実験動物科学・技術 九州 2012, 別府国際コンベンションセンター, 大分 (2012.5)
- 7) 小島 肇: 欧米, 日本における代替法の現状と化粧品安全性評価における代替法, 未来へのバイオ技術勉強会 月例会, (一財) バイオインダストリー協会, 東京 (2012.5)
- 8) 尾上誠良, 細井一弘, 若栗 忍, 岩瀬裕美子, 山本敏誠, 松岡奈央子, 中村和希, 戸田嗣人, 高木 広憲, 大崎尚人, 松本康浩, 川上 哲, 世戸孝樹, 加藤尚視, 山田静雄, 大野泰雄, 小島 肇: ROS アッセイ多施設バリデーション: 物性からの光毒性リスク予測を目指して, 日本薬剤学会第27年会, 神戸国際会議場, 兵庫

- (2012.5)
- 9) Kojima, H. : Session: Regulatory Acceptance of Alternative Carcinogenicity tests (セッション：発癌性試験代替法の行政的な受入れ) OECD Activities on the Cell Transformation Assays, World Congress on in Vitro Biology, 2012, Bellevue, Washington, USA (2012.6)
- 10) Kojima, H., Tanaka, N., Oshimura, M., Saito, K., Saito, F. and Imatanaka, N. : New Research Projects in Japan for Alternative to Repeated Dose Oral Toxicity Studies, EUROTOX 2012, Stockholm, Sweden (2012.6)
- 11) 小島 肇 : シンポジウム : *in vitro* 毒性試験法の探索毒性試験への展開、*in vitro* 探索毒性試験の展望、第 39 回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 12) 山口宏之、小島 肇、竹澤俊明 : コラーゲンペプチド膜チャンバー内に再構築したヒト角膜上皮組織シート : 化学物質の眼刺激性評価指標としての経皮電気抵抗値の重要性、第 39 回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 13) 松本康浩、尾上誠良、細井一弘、若栗 忍、岩瀬裕美子、山本敏誠、松岡奈央子、中村和市、戸田嗣人、高木広憲、大崎尚人、川上 哲、世戸孝樹、加藤尚視、山田静雄、大野泰雄、小島肇 : 光安全性評価のための ROS アッセイ多施設バリデーション、第 39 回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 14) 内野 正、竹澤俊明、山下邦彦、小島肇、清水久美子、宮永裕子、五十嵐良明、西村哲司 : ビトリゲルチャンバーを培養担体とする皮膚感作性試験代替モデルを構成する細胞のサイトカイン産生能について、第 39 回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 15) 六川潤美、榊原隆史、伊藤浩太、河村公太郎、古川正敏、藤平司朗、市戸等、並木正人、平賀武夫、小島肇、松浦正男 : 眼刺激性評価のための牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP 法)、第 39 回日本毒性学学術年会、仙台国際センター (2012.7)
- 16) 小島 肇 : 皮膚刺激性評価法の最新動向、皮膚基礎研究クラスターフォーラム、タワーホール船堀、東京(2012.7)
- 17) 伊藤浩太、榊原隆史、六川潤美、平賀武夫、小島肇、松浦正男 : 牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験代替法(BCOP 法)、第 32 回比較眼科学会年次大会、名古屋国際会議場(2012.7)
- 18) 小島 肇 : 皮膚感作性試験代替法における最新動向、Workshop on the Adverse Outcome Pathways for skin sensitization assay,京都教育会館(2012.9)
- 19) Kojima, H., Tanaka, N., Oshimura, M., Saito, K., Saito, F. and Imatanaka, N. : Japanese New Project "ARCH-Tox" for the future Chemicals Management Policy: Research and Development of *in vitro* and *in vivo* Assay for Internationally Leading Hazard Assessment and Test Methods, 1st annual meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (ASCCT),ベセズタ、米国(2012.9)
- 20) Yoshifumi Uno for JaCVAM Comet Assay International Validation Project Team : Update of the Status of the JaCVAM Organized International *In Vivo* Comet Assay Validation Study 2012 Genetic Toxicology Association (GTA) meeting, John M. Clayton Hall Conference Center, University of Delaware, Newark, DE (2012.10)
- 21) Kojima, H. : Historical background on the Japanese Validation Study, International Workshop on the HET-CAM Assay, ベルリン、ドイツ(2012.10)
- 22) 小島 肇 : テストガイドラインの現状、三次元生体組織構築公開シンポジウム、化学会館ホール、東京(2012.11)
- 23) 小島 肇 : 今後の化学物質等の安全性評価の方法はどうなるのか、第 16 回コロイド・界面技術者フォーラム、KKR 江の島ニュー向洋、神奈川(2012.11)
- 24) 濱田修一、高島理恵、嶋田圭祐、松本和美、川上哲、田中仁、松本浩孝、中井智博、今村匡志、松村奨士、真田尚和、井上健司、武藤重治、萩尾宗一郎、林亜耶、高柳智美、萩原庸介、前田

- 晃央、成見香瑞範、寺島ゆかり、高沢博修、小川いづみ、大山ワカ子、涌生ゆみ、川迫一史、佐野正樹、大橋信之、森田健、小島肇、林真、本間正充：反復投与による肝臓小核試験法の有用性の検討：MMS 共同研究の報告、日本環境変異原学会第 41 回大会、グランシップ 静岡(2012.11)
- 25) 大山ワカ子、成見香瑞範、岡田恵美子、藤石洋平、高柳智美、堀妃佐子、松村奨士、池田直弘、夏目匡克、田中仁、高島理恵、松本浩孝、須井哉、浅野哲秀、森田健、小島肇、本間正充、濱田修一、林 真：反復投与による消化管小核試験法の有用性の検討：MMS 共同研究の報告、日本環境変異原学会第 41 回大会、グランシップ 静岡(2012.11)
- 26) 小島 肇：化粧品の安全性を考える、「化粧品のススメ」、東京農業大学世田谷キャンパス(2012.12)
- 27) 小島 肇：25 周年記念講演「日本動物実験代替法学会バリデーション委員会と JaCVAM」、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 28) 山口 宏之、小島 肇、竹澤 俊明：シンポジウム：コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを用いた AMET 解析に有用な培養システム「コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを利用した眼刺激性試験法の開発現状」、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 29) 内野 正、清水久美子、竹澤俊明、山下邦彦、小島 肇、五十嵐良明、秋山卓美：シンポジウム：コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを用いた AMET 解析に有用な培養システム「コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを利用した皮膚感作性試験法の開発現状」、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 30) 小島 肇、安中 希、土屋成一朗、吉武裕一郎、許 睿、鈴木 克、嶋谷 亘、梶田明美、中村牧、渡辺美香、中嶋圓、坂本興嗣、竹田竜嗣、久間將義、池田英史、稲垣愛美、棟近由記美、山本 裕、笠原利彦、福田隆之、仲原 聡、渡辺真一、倉田隼人、篠田伸介、加藤雅一：培養角膜モデル LabCyte CORNEA-MODEL24 を用いた眼刺激性試験代替法共同研究、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 31) 木村 裕、渡辺 美香、斎藤 るみ子、鈴木 紀之、岩城 知子、金子 愛、高田 めぐみ、田中 裕美、渡辺 文、山影 康次、斎藤 幸一、中島 芳浩、近江谷 克裕、酒井 綾子、大森 崇、山崎 晶次郎、小島 肇、田中 憲穂、相場 節也：IL-8 Luc assay の施設間差試験-Phase I, Phase II a の結果ならびに今後の展望-、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 32) 簾内 桃子、福田 隆之、池田 英史、鄭 美淑、大森 崇、田中 裕美、山影 康次、萩野 滋延、小島 肇：SIRC-CVS 試験を用いた眼刺激性評価代替法の国際バリデーション研究 (I)、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 33) 岩瀬 裕美子、山本 敏誠、若栗 忍、尾上 誠良、世戸 孝樹、大崎 尚人、高木 広憲、戸田 嗣人、中村 和希、松本 康浩、川上 哲、細井 一弘、小島 肇：医薬品の光安全性評価のための Reactive Oxygen Species (ROS) アッセイ - JaCVAM 多施設バリデーション研究 -、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 34) 榊原 隆史、六川 潤美、伊藤 浩太、河村 公太郎、古川 正敏、藤平司郎、市戸等、並木正人、平賀武夫、小島肇、松浦正男：眼刺激性評価のための牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP 法)、日本動物実験代替法学会 第 25 回大会、慶応義塾大学芝共立キャンパス(2012.12)
- 35) 小島 肇：iPS 細胞を用いた安全性評価試験が行政的に受け入れられるために、日本学術会議薬学委員会シンポジウム 「iPS 細胞研究の創薬への応用」、日本学術会議講堂、東京(2013.1)
- 36) 古川 正敏、六川 潤美、榊原 隆史、伊藤 浩



- 太、藤平 司郎、平賀 武夫、小島 肇、松浦 正男：眼刺激性評価のための牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法（BCOP 法） - 病理組織学的検査を中心に -、第 29 回日本毒性病理学会総会および学術集会、つくばフロンティアセンター(2013.1)
- 37) 小島 肇：最近の動物実験代替法の開発状況、革新的な医療機器の開発と動物実験代替法の最前線、富士ソフトアキバプラザ 5 階富士ソフトアキバホール、東京(2013.2)
- 38) H Kojima, N Annaka, S Tsuchiya, Y Yoshitake, R Xu, M Suzuki, W Shimatani, A Kajita, M Nakamura, M Watanabe, M Nakajima, K Sakamoto, R Takeda, M Hisama, H Ikeda, M Inagaki, Y Munechika, Y Yamamoto, T Kasahara, T Fukuda, S Nakahara, S Watanabe, H Kurata, S Shinoda, M Katoh : Collaboration study on eye irritation alternative method with human corneal model; LabCyte CORNEA-MODEL24、52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)
- 39) W Casey, P Ceger, J Strickland, L Rinckel, E Grignard, Susanne Bremer, H Kojima, SY Han, W Stokes: Regulatory Acceptance of the BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method, 52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)
- 40) J Kulpa-Eddy, R McFarland, G Srinivas, A Walker, M Halder, H Kojima, K Brown, H Draayer, R Sebring, V Doelling, B Jones, N Johnson, L Rinckel, W Casey, W Stokes: International Workshop on Alternative Methods for Veterinary *Leptospira* Vaccine Potency Testing, 52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)
- 41) T Toda, S Onoue, Y Seto, H Takagi, N Osaki, S Kawakami, Y Matsumoto, Y Iwase, T Yamamoto, S Wakuri, K Hosoi, K Nakamura, and H Kojima : Intra- and inter-laboratory validation study on reactive oxygen species (ROS) assay for photosafety evaluation of pharmaceuticals, 52th Society Of Toxicology, San Antonio, Texas (2013.3)
- 42) 小島 肇：動物モデルの必要性、日本薬学会第 133 年会、横浜(2013.3)
- 43) 本間 正充；RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF GENOTOXIC IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS；2012 年遺伝毒性国際ワークショップ(中国・上海 2012.8)
- 44) 本間 正充；医薬品の遺伝毒性評価；リカレント講座（大阪 2012.9）
- 45) 本間 正充；RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF GENOTOXIC IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS；第3回アジア環境変異原学会（中国・杭州 2012.10）
- 46) 本間 正充；遺伝毒性を如何に評価、解釈するのか？；第41回日本環境変異原学会（静岡 2012.11）
- 47) Mineo Matsumoto, ‘Consideration on nonclinical studies required for therapeutic peptide vaccines’, 2<sup>nd</sup> International Conference on Vaccines and Vaccination (‘Vaccines-2012’)（2012 年 8 月 22 日、OMIC グループ主催、米国シカゴ市）
- 48) T. Miyazaki, Y. Aso, and H. Okuda, , Chicago, IL, USA, Effects of PVP and HPMC on the dynamic viscoelastic properties of amorphous nifedipine. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) 2012 Annual Meetin & Exposition, 2012.10.14 – 20
- 49) Nakamura H: Nurturing growth of a pediatric system in Japan. Uniting global pediatric drugs stake holders. World Pediatric Drugs Congress. MD, USA. April 11, 2012.
- 50) Endo T, Goto M, Nakajima H, Ishikawa Y, Nakamura H, Fujimoto J, Takahashi M.: Development of spherical formulation of candesartan cilexetil for children. 4th Conference of the European paediatric formulation initiative. Prague, Czeck Republic. September 19-20, 2012.
- 51) 中村秀文：医療機関及び専門医集団の取り組みと見え -小児科領域- 第 2 回早期臨床試験国際会議「世界をリードする効率的な開発戦略」。

- 福岡, 2012年2月18日.
- 52) 中村秀文: 臨床現場から見た小児・希少疾病医薬品開発. 第2回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム「希少疾病医薬品開発の現状と課題 -開発促進に向けて-」. 東京. 2012年9月3日.
- 53) 中村秀文: 小児医薬品評価を取り巻く国内外の最新動向 第33回日本臨床薬理学会総会 教育講演. 那覇. 2012年11月29日.
- 56) 栗林亮佑, 橋井則貴, 原園景, 川崎ナナ: カラムスイッチング法と液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた抗体医薬品の不均一性迅速解析法. BMS シンポジウム(2012, 11, 19)東京
- 57) 中澤志織, 橋井則貴, Joomi Ahn, 廣瀬賢治, 川崎ナナ: 水素/重水素交換質量分析によるヒトインスリンアナログの多量体安定性解析. BMS シンポジウム(2012, 11, 19)東京
- 58) 川崎ナナ: バイオ医薬品の新しい品質管理戦略と展望. BMS シンポジウム(2012, 11, 19)東京
- 59) 川崎ナナ: バイオ医薬品の FIH 試験の課題. レギュラトリーサイエンス学会第1回学術大会シンポジウム. (2012, 9, 2-3)東京
- 60) Hashii, N., Kuribayashi, R., Kawasaki, N.: Alteration of glycan profile during early-stage of mesenchymal stem cell differentiation. 19th International Mass Spectrometry Conference, (2012, 9, 15-21) Kyoto
- 61) Shiori Nakazawa, Noritaka Hashii, Nana Kawasaki: Analysis of interaction between TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents by hydrogen deuterium exchange/mass spectrometry. 19th International Mass Spectrometry Conference, (2012, 9, 15-21) Kyoto
- 62) Shiori Nakazawa, Joomi Ahn, Noritaka Hashii, Kenji Hirose, Nana Kawasaki: Local dynamics analysis of human insulin and a rapid-acting insulin analog by hydrogen deuterium exchange/mass spectrometry. ASMA
- 63) Akiko Ishii, Takuo Suzuki, Noritaka Hashii, Yukari Nakagawa, Tomoko Takahashi, Akiko Ebisawa, Seiichi Nishi, Naho Fujita, Aya Bando, Yuko
- 54) 中村秀文: 小児医薬品及び剤形開発についての国内外の最新動向. PLCM (耕薬) 研究会第7回シンポジウム「口腔内速崩壊錠の現状と展望」. 名古屋. 2013年1月30日.
- 55) 中村秀文: 小児医療における医療機器及び薬物治療の現状と課題 内閣府第一回ライフノベーション戦略協議会懇談会. 東京. 2012年1月17日.
- Sekimoto, Kazuyoshi Miyata, Toshio Endo, Takuma Otsu, Shiori Sugimoto, Tadashi Kondou, Yuji Fujita, Naoyuki Miyanaga, Masahiro Mashimo, Norihiko Shimada, Hikaru Yoden, Hideo Shimamura, Yasunori Kurata, Nana Kawasaki: Current Status toward Revision of the Potency Assay in the JP Heparin Sodium Monograph, 5th Workshop on the Characterization of Heparin Products. Aug. 14-15th, 2012 (Rockville)
- 64) 新見伸吾 バイオ医薬品の免疫原性のリスク因子の予測・評価方法, 有効性及び安全性に及ぼす影響, リスクを低下させるための実践的開発・市販後調査を探る 薬事エキスパート研修会 第6回 品質/科学技術特別研修 平成24年9月19, 20日 (大阪, 東京)
- 65) Shingo Niimi Risk factors, clinical consequence and mitigation of immunogenicity Immunogenicity for Biopharmaceuticals & Biosimilars Asia (16 October 2012 Singapore)
- 66) Shingo Niimi Requirement for Approval of Biotechnology-derived Pharmaceuticals in the Clinical trials from the Perspective of Immunogenicity-consideration Based on the Examination Reports 2nd Novel Immunotherapeutics Summit Immunogenicity & Immunotoxicity (1 February 2013 San Diego)
- 67) 香取典子; 日本における BMV の現状および JBF 活動報告, 第2回 JBF シンポジウム(2012.3, 東京)
- 68) 香取典子; 日本版バイオアナリシス分析法バリデーション指針案の要点と背景, 第25回バイオメディカル分析化学シンポジウム

(BMAS2012)、東京 (2012.08)

69) 香取典子; 生体試料定量分析 (バイオアナリシス) の動向-2012 年, 第 16 回 薬物動態談話会セミナー、三島 (2012.08)

70) Katori, N.; "Bioanalytical method validation: Process of preparation and notable points of the draft Japanese guideline", 19th International Mass Spectrometry Conference (IMSC2012), (2012.9) (Kyoto)

71) N. Katori,; Regulated bioanalysis status in Japan and notable points of the draft Japanese BMV guidelines, 5th EBF Open Symposium (Barcelona, 16 November 2012).

72) Birei Furuta, Eriko Uchida, Ken Nishimura, Manami Ohtaka, Souko Takayasu, Mahito Nakanishi, Teruhide YAMAGUCHI : The application of gp91phox expressing Sendai virus vector in X-CGD gene therapy, 第 18 回日本遺伝

子治療学会学術集会 (2012.6) (熊本)

73) 内田恵理子: 核酸医薬品開発の動向と課題、薬物動態学会第 27 回年会 (2012.11) (江戸川区)

74) 竹内光恵, 小木美恵子, 會澤康治, 西村駿, 内田恵理子, 得永嘉昭: Nd:YAG レーザーによる応力波を用いた遺伝子導入, 第 35 回日本分子生物学会年会 (2012.12) (福岡)

75) 内田恵理子: 国内外の遺伝子治療に関する指針及び ICH 遺伝子治療専門家会議について、第 3 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム (2013.1) (港区)

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし





201235057A(2/2)

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

2 / 2

研究代表者 大野 泰雄

平成25(2013)年3月

# 目 次

## 【分担研究報告書】

バイオ医薬品の新しい課題に関する研究	平 林 容 子	p. 1
光毒性試験についての調査研究	中 江 大	p. 16
がん原性試験に関する研究	西 川 秋 佳	p. 55
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. 59
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・評価技術に関する研究 －Q11ガイドラインの円滑な実施のために考慮すべき要素－	奥 田 晴 宏	p. 74
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－	奥 田 晴 宏 安 藤 剛	p. 78
先端バイオ医薬品規制に関する研究	内 田 恵 理 子	p. 84
抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究	川 崎 ナ ナ	p. 96
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 伸 吾	p. 106
バイオ後続品の評価に関する研究	石 井 明 子	p. 119
遺伝毒性不純物に関する研究	本 間 正 充 阿 曾 幸 男	p. 134
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 広 瀬 明 彦	p. 169
医薬品一般試験法に関する研究 ー薬局方の国際活動についてー	川 西 徹	p. 177
小児治験ガイドラインについての研究	中 村 秀 文	p. 185
遺伝子治療薬に関する研究	山 口 照 英	p. 189
バイオアナリシス（生体試料分析）バリデーションに関する研究	香 取 典 子	p. 202
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. 229
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. 246
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. 262

## 【研究班会議資料】

第一グループ p. 273

第二グループ p. 333

【研究成果の刊行に関する一覧表】 p. 361

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(2013)年3月

本報告書は平成24年度厚生労働科学研究費補助金による医薬品・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規制の国際調和の推進に係わる研究」の研究成果を収録したものである。



## 【分担研究報告書】

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24年度分担研究報告書

ーバイオ医薬品の新しい課題に関する研究ー

研究分担者：平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部）  
研究協力者：真木 一茂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部）  
松本 峰男（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部）  
渡部 一人（中外製薬株式会社 研究本部）  
中澤 隆弘（アンジェスMG株式会社）  
三分一所 厚司（第一三共株式会社 安全性研究所）  
中村 和市（塩野義製薬株式会社 開発薬事部）

研究要旨

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [PMDA] 及び日本製薬工業協会 [JPMA]）などから研究協力者の参加を得て、関連事項に関するフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めるものである。本年度は、昨年度末に発出された新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公表に向けたとりまとめや、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を中心に、これらを支援する調査研究を行った。パブリックコメントへの対応については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他、ガイドライン解説については2013年版としての発刊に向けて準備中である。次年度以降も、S6（R1）の改訂時に見直しの必要性が提案された項目のうち、S6（R1）に反映されなかった項目や、新規バイオ医薬品に対する継続した情報収集並びに本邦での指針作成の要否を検討するための調査研究を粛々と進めるとともに、講演会などを介した改訂内容の国内周知のための発信も適宜進める予定である。

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

A. 研究目的

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の関係組織（独立行政法人医薬品医療機

器総合機構 [PMDA] 及び日本製薬工業協会 [JPMA]）などから研究協力者の参加を得て、関連事項に関するフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めるものである。

本年度は、昨年度末に発出された新ガイドライン（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(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い、一定の成果を得た。

## B. 研究方法

本研究は、S6(R1)策定作業、並びに先行研究で協力研究者として参画していただいた、真木 一茂・松本 峰男各氏(PMDA)及び、渡部 一人・中澤 隆弘・三分一 厚司・中村 和司各氏(JPMA、他)に、引き続き研究協力者として参加いただくことで進めた。尚、PMDAの井上 達・小野寺 博志各氏には、オブザーバーとして、適宜参加していただいた。

### 1. 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

昨年度末に発出されたS6(R1)の策定経過中(平成22年1月8日～3月8日)に収集したパブリックコメント194項目を集約した70項目のリストを再整理して、パブリックコメント対応の為の適切な設問を選別し、それらに対するS6(R1)における反映状況についてとりまとめることとした。

### 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して改称され、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おり、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。従って、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の必要性が考慮された。そのための手段を検討した結果、ガイドライン解説の改訂で対応することが妥当と判断されたので、現最新版である2010年版の文章の該当箇所を中心として、改訂作業を行うこととした。

### 3. 関連する諸問題の検討

新規バイオ医薬品に対する継続した情報収集や、パブリックコメントへの対応などから派生した課題など、関連する諸問題について検討することとした。

## C. 研究結果

### 1. 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)の策定経過中に収集したパブリックコメントをとりまとめた70項目のリストは、更に29項目に集約して、日本側の見解を反映させるべくEWGへの提案をおこなうなど、step2文書のstep4化の為に活用した。S6(R1)の通知発出に伴い、収集したパブリックコメントへの対応も公表することになったため、第一回分班会議(平成24年4月11日)を開催して対応にあたった。即ち、EWGへの提案に利用した29項目に限定することなく、70項目のリストを再確認し、S6(R1)との照合により、パブリックコメント対応の為の適切な設問として26項目を選別した。更に、それらに対するS6(R1)での反映状況に関する認識も整理して研究グループ内での統一を図った。引き続きメールアドレスでの交信を介して、この共通認識に則り、最終的なとりまとめを行った。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、8月23日付けでアップロードされる形で公表された。(別添資料1:「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>)

### 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)の改訂点の国内周知の為のフォーマットについても、第一回分班会議で検討した。当初審査管理課から示唆されていたQ and A形式は、回答例がケースバイケースの基本理念に相反する危険性を伴うことや、ICH-EWGでの確認作業など、国内対応だけでは完結しないこと、学会誌などを利用した誌上発表については、執筆者名の扱いに難点が想定されること、などの問題点が指摘された。一方、ガイドライン解説の改訂で対応する方法は、この時点では改訂時期は未定であったので、なるべく早期に周知するという目的には必ずしも合致しないながら、い

ずれ改訂される折には、S6 (R1) に則り修正加筆作業が必須であるため、現時点で草案だけでも作り上げておくことは重要と考えられたことや、執筆者名が特定されないことなどの利点などにより、もっとも妥当な手段であるものと判断された。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とした。また、項目立てについては、旧ガイドラインがそのまま第一部として現存することから、2010年版のガイドライン解説を参考とし、ここに第二部の内容を盛り込んで統合した内容とするなど、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ったが、計画した時程で対応可能であったので、2回の分班会議（第二回、平成23年10月15日：第三回、平成23年11月6日）並びにメールベースの交信などを通じて改訂作業を進め、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中である。

### 3. 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) をつくることを想定した検討を進めた。

## D. 考察

以上、本研究は、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と拡充の必要性に対応したアップデートの手段としての補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、関連事項に関するフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めた。特に、ガイドライ

ン解説の改訂作業にあたっては、生物医薬品の種類とS6 (R1) の適用範囲について再確認し、バイオ医薬品のカテゴリーには入らないが、バイオ医薬品のように種特異的な薬理作用を有し、動物を用いた安全性評価が困難なペプチドミミックや核酸医薬などについては、安全性評価にあたって本ガイドラインのケースバイケースという基本原則が役に立つと考えられるものの、バイオ医薬品とは明らかに異なる性質から別途安全性評価の基準が求められるものと考えられ、今後の検討課題として再認識された。

## E. 結論

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って国際合意文書を完成させるなどした先行研究に引き続き、国内の関係組織 (PMDA、JPMA) などから研究協力者の参加を得て、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点の国内周知を企図した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い、一定の成果を得た。

## F. 健康危険情報

該当しない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

平林容子：ICH-S6 (R1) ガイドラインの改訂の要点と今後の課題。レギュラトリーサイエンス学会誌, 2, 175-184 (2012)

### 2. 学会発表

該当しない

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

該当しない

### 2. 実用新案登録

該当しない

### 3. その他

該当しない