

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)』に関するご意見・情報の募集について」に対して寄せられたご意見等について

平成 24 年 8 月 24 日
厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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)」について、平成 22 年 1 月 8 日から 3 月 8 日まで厚生労働省のホームページ等を通じてご意見等を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同じ主旨のものは適宜集約し、また、パブリックコメントの対象となる事項についてのみの考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に対するご意見の概要と対応について

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|---------------|---|--|
| 1 | 全般 | 「開始用量」の用語は「初回投与量」とした方がよいのではないか。 | 修正案に同意し、「初回投与量」に変更を行いました。 |
| 2 | 1.1 ガイドラインの目的 | 「末期又は進行がん」の表現について、限定的な印象を受けるが、本ガイドラインについては、「がん」患者全般をさす表現が望ましいのではないかと。 | 本ガイドラインは「進行がん患者」に対象を限定することによって、非臨床試験の大幅な削減と臨床試験開始の迅速化を目的としているものであります。よって「進行がん患者」との記載と致します。 |
| 3 | 1.2 背景 | 2.4項でNOAELを求めることが必須ではないとされていることから、安全域を求めることは必要ないと考えられ、下記のように修正した方が適切と考えられる。 「標的器官の特定、安全域の推定、可逆性など薬剤の毒性プロファイルを」→「標的器官の特定、用量反応性、可逆性など薬物の毒性プロファイルを」あるいは「標的器官毒性の特定、用量反応性の特徴、可逆性など」 | 修正案に同意し、「標的器官の特定、曝露量－反応関係、及び回復性」という内容に変更を行いました。 |
| 4 | 1.3 適用範囲 | 毒性の弱い薬剤も本ガイドラインの対象になると思われませんが、その旨ガイドライン中に明記して頂きたい。 | 本ガイドラインは、いわゆる「細胞毒性型」の抗がん剤に限ったものではないことから、現状のままの記載で問題ないものと考えます。 |
| 5 | 1.3 適用範囲 | バイオテクノロジー応用医薬品についてはこの記載以降略号が使用されているので、下線部を追加した方が良く考えられる。「低分子医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）に適用する。」 | 修正案に同意し、ガイドライン原文に略号の記載を行いました。 |
| 6 | 1.3 適用範囲 | 「必要に応じて他のガイドラインを参照することも必要である。」について、具体的に提示していただきたい。 | 全てのガイドラインを記載すると数が多くなることに加え、ガイドラインが流動的に改定されている点をふまえると、記載しない方が良くものと考え、現状の記載のままとしました。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|----------|---|---|
| 7 | 1.3 適用範囲 | 「長期生存が期待できる患者」について、具体的にどの程度の期間を想定しているのか不明である。注釈などにより補足説明していただきたい。 | 「長期生存が期待できる患者」の記載については不確定要素が多いことから削除することとしました。 |
| 8 | 1.3 適用範囲 | 「悪性腫瘍の予防」を目的とした医薬品には本ガイドラインは適用されないとあるが、本ガイドラインに示された非臨床試験パッケージで進行がんを適用として承認取得した後にアジュバント療法での効能追加申請を行う場合、他のICHガイドラインに従った非臨床試験を追加実施することが求められるのか明らかにしてもらいたい。 | 頂いたコメントを参考に当該事象に対する考え方を追記しました。 |
| 9 | 1.3 適用範囲 | 本ガイドラインは「悪性腫瘍の予防」には適用されないとあるが、臨床試験中にCR に到達した後、それを維持するために長期間投与を継続しようとする場合は、この「悪性腫瘍の予防」に該当するか明示してもらいたい。 | 「進行がん」患者を対象として実施した臨床試験で、コメントのようなケースは「悪性腫瘍の予防」には該当しないと考えられます。 |
| 10 | 1.3 適用範囲 | ワクチンをガイドラインの適用から除外した理由を示していただきたい。 | がんワクチンには、ペプチドやタンパク質のみならず、プラスミドやウイルスベクターを用いた遺伝子導入や抗原となる細胞を投与する方法など広範囲のものが含まれ、原則ケースバイケース対応が適切であることから、本ガイドラインの適用範囲には入れないこととしました。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|----------|--|---|
| 11 | 1.4 一般原則 | このガイドラインには、3Rの原則（動物を使用しない方法への置換え、動物使用数の削減、動物の苦痛の軽減）の重要性に言及している箇所がない。動物福祉、健全な科学、動物資源の経済的使用のため、この部分にそのような主旨の文を追加することを提案する。 | 1.1 ガイドラインの目的で示したように、ICHのガイドラインは3Rの原則を念頭に作成されており、本ガイドラインにおいても従来の手法に比べ、大幅な使用動物数の削減が望めるものとなっています。 |
| 12 | 1.4 一般原則 | 「標準的な」非臨床試験計画の定義を明確にすべきだと考える。 | 現状の記載で特に混乱を招くものではないと考えられることから、現状のままの記載といたします。 |
| 13 | 1.4 一般原則 | 「臨床製剤のそれと同等・・・」とあるが、「同等」の定義を具体的に示していただきたい。 | ここで示しているものは製剤中の有効成分（原体）のことであり、製剤と同等のものを求めているわけではありません。 |
| 14 | 2.1 薬効薬理 | 「耐性」について、補足説明をお願いしたい。または、「薬剤耐性遺伝子との相互作用」などと限定して頂きたい。あるいは削除することが望ましい。 | 「耐性」の記載については削除しました。 |
| 15 | 2.1 薬効薬理 | 「投与スケジュール依存性」について具体例等を示すなどして補足説明をしていただきたい。 | 理解可能な内容と考えられ、本文中での説明については原則不要と考えますが、必要であればQ&Aで対応いたします。 |
| 16 | 2.1 薬効薬理 | 「抗腫瘍活性の特性」という文言はわかりにくいため、「抗腫瘍作用」に改めたほうがよいと思われる。 | ご指摘の通り、「抗腫瘍活性の特性」については「抗腫瘍作用」に変更しました。 |
| 17 | 2.1 薬効薬理 | 「薬効薬理試験では、標的及び作用機序に基づき適切なモデルを選択すべきではあるが、必ずしも臨床試験と同一の腫瘍を対象とする必要はない。」について、明確に具体的な記載をすべきと考える。 | ケースバイケースの対応が求められる事項なので、具体例の記載は不要と考えております。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|-----------|--|--|
| 18 | 2.1 薬効薬理 | 下記のように修正した方が適切と考えられる。「必ずしも臨床試験と同一の腫瘍を対象とする必要はない。」→「必ずしも臨床で適応となる腫瘍と同種の腫瘍を用いる必要はない。」 | コメントの通り、変更しました。 |
| 19 | 2.1 薬効薬理 | 「臨床試験における開始用量の選択、投与スケジュールと用量漸増計画の策定」について薬効発現の程度との関係を具体的に示すなど、補足説明をしていただきたい。 | ケースバイケースの対応が求められる事項なので、具体例の記載は不要と考えます。 |
| 20 | 2.1 薬効薬理 | 「必要に応じ、副次的薬理作用や目的とする薬理作用以外の影響についても検討する。」という記載内容に異論はないが、ここに記載されると、「必要に応じ」という点を拡大解釈されて運用される恐れがあるため、削除していただきたい。 | 副次的薬理作用の活用目的等を追記し、誤解を受けにくい表現に変更しました。 |
| 21 | 2.2 安全性薬理 | 安全性薬理のパラメータのうち、hERG、プルキンエ線維などin vitro で測定する系は一般毒性試験に含めることはできないと思われるが、心電図などで懸念がなければこれらの試験は不要と考えてよいか明らかにしてもらいたい。 | 特段の懸念事項がなければ、そのように判断して良いと考えます。 |
| 22 | 2.3 薬物動態 | 「最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中濃度曲線下面積（AUC）・・・」とあるが、「血漿」を「血漿/血清」としてはどうか | コメントの通り、「血漿/血清」どちらを使用しても差し支えない表現に変更しました。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|----------|--|---|
| 23 | 2.3 薬物動態 | 「非臨床試験で用いられる動物種における最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中濃度曲線下面積（AUC）、半減期（t1/2）などの薬物動態パラメータの評価が、 <u>第I相臨床試験での用量増加の判断に有用な場合がある</u> 」は「非臨床試験で用いられる動物種における最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中濃度曲線下面積（AUC）、半減期（t1/2）などの薬物動態パラメータの情報は、 <u>第I相臨床試験の投与レジメンの判断に有用な場合がある</u> 」に変更してはどうか？ | コメントを参考にし、「非臨床試験で使用する動物種における最高血漿/血清中濃度（Cmax）、濃度曲線下面積（AUC）及び半減期（t1/2）などの一般的な薬物動態学的パラメータを評価しておくことは、第I相臨床試験における投与量選択、投与スケジュール、増量計画を安全に進める上で有用な場合がある。」という記載に変更しました。 |
| 24 | 2.4 一般毒性 | 以下の2.5 生殖発生毒性の項で、一般的な医薬品の場合の説明を記載するのであれば、同様にここにおいてもICH S4ガイドラインに準じて、動物種は2種以上（うち1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類）とする説明を入れるべきではないか？ | コメントを参考に、本項にも動物種の取り扱いに関する記載を盛り込みました。 |
| 25 | 2.4 一般毒性 | 下線部の「したがって」の語句は削除することが望ましい。「悪性腫瘍患者を対象とした第I相臨床試験の主要目的は、その薬剤の安全性評価である。ここでは最大耐量（MTD）と用量制限毒性（DLT）までの投与を行うことが可能である。 <u>したがって</u> 、抗悪性腫瘍薬の毒性試験では、無毒性量（NOAEL）又は無作用量（NOEL）を求めることは必須ではない。」 | コメントの通り、変更しました。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|------------|--|---|
| 26 | 2.4 一般毒性 | 下線部を追加した方が良いと考えられる。「抗悪性腫瘍薬の臨床使用を支持するための毒性試験では、無毒性量（NOAEL）又は無作用量（NOEL）を求めることは必須ではない。」 | コメントを参考にし、「抗悪性腫瘍薬の臨床使用のために、非臨床毒性試験で無毒性量（NOAEL）又は無作用量（NOEL）を求めることは必須でない。」という表現にしました。 |
| 27 | 2.5 生殖発生毒性 | 「妊娠中～毒性評価は必要である」の記載は本ガイドラインの主旨と関係ないことから、この文章は不要ではないか？ | がん患者においてもこのようなリスクを評価する必要があるということを周知する目的で記載されている一文ですので、現状のままの記載とします。 |
| 28 | 2.5 生殖発生毒性 | 下線部を追加した方が良いと考えられる。「また、これらの試験は、一般毒性試験において分裂速度の速い細胞を標的とする薬剤や、発生毒性を誘発することが知られている系統の薬剤に関しては製造販売承認申請にも必須ではない。」 | コメントを参考にし、記載を追加しました。 |
| 29 | 2.5 生殖発生毒性 | 下記のように修正した方が適切と考えられる。「分裂の速い細胞を標的とする薬剤や、」→「腸管粘膜細胞、皮膚細胞、骨髄細胞など分裂の速い細胞を標的とする薬剤や、」 | コメントを参考にし、「分裂の速い細胞」について例示を行いました。 |
| 30 | 2.5 生殖発生毒性 | 下線部を追加した方が良いと考えられる。「ICH S5ガイドラインでは、 <u>胚・胎児発生に関する試験は通常2種の動物で実施することになっているが、</u> 」 | コメントを参考にし、記載を追加しました。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|----------------------|--|---|
| 31 | 2.5 生殖発生毒性 | 下記のように修正した方が適切と考えられる。「バイオ医薬品では、胚・胎児発生に関する試験は必ずしも必要ない。」→「バイオ医薬品では、胚・胎児発生に関する試験は <u>適切に実施できないケースもありうる。</u> 」 | バイオ医薬品の胚・胎児発生試験に対するアプローチ方法について、より詳細に記載を行いました。 |
| 32 | 2.5 生殖発生毒性 | 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験を省略して承認申請する場合、妊婦に対する投与は禁忌とする必要があるか確認したい。 | ケースバイケースの対応が求められる事項なので、個別に相談して頂きたいと考えます。 |
| 33 | 2.6 遺伝毒性 | 下線部を追加した方が良いと考えられる。「製造販売承認申請までに実施すべきである（ICH S2ガイドライン参照）。 <u>ただし、薬理作用やすでに実施した遺伝毒性試験結果から遺伝毒性が明らかに陽性であると考えられる薬剤については、遺伝毒性試験の一部を省略することが可能である</u> 」 | コメントを参考にし、「 <i>In vitro</i> 試験で遺伝毒性が陽性の場合、 <i>in vivo</i> 試験は必要でない。」の一文を追加しました。 |
| 34 | 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量 | 非臨床のガイドラインであるが、臨床の用量設定について記述されている。臨床に関する内容は、“Efficacy（有効性）”のガイドラインに記載することを検討してもらいたい。 | 当該内容はICH M3 (R2) ガイドラインにも記載される予定であることから、整合性をとるために本ガイドラインにも記載することといたします。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|----------------------|--|--|
| 35 | 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量 | 下記のように修正した方が適切と考えられる。「ヒトに初めて投与する初回臨床試験では、薬理的活性用量であり、かつ合理的に安全と考えられる用量を開始用量として選択する。」→「ヒトに初めて投与する初回臨床試験では、合理的に安全で薬理作用が期待できる用量を開始用量として選択する。」 | コメントを参考にし、「初回投与量選択の目的は、薬理作用が期待され、合理的に安全な投与量を明らかにすることである。」との記載に変更しました。 |
| 36 | 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量 | 3.3項は投与スケジュールについて記載されていることから、下記のように修正した方が適切と考えられる。「注釈2及び3.3項参照」→「注釈2参照」 | コメントに従い、修正を行いました。 |
| 37 | 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量 | 「暴露量」の用語は「曝露量」に訂正していただきたい。 | コメントの通り、「曝露量」に統一しました。 |
| 38 | 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量 | バイオ医薬品の場合に常に体重換算がより適切との誤解を与える懸念があるため、下線部は削除することが望ましい。「アロメトリック・スケーリングは、動物の毒性量に相当する暴露量を概算する標準的な手法であるが、その他のパラメータ（体重など）に基づいて投与量を外挿する方が適切な場合（バイオ医薬品など）もある。」 | コメントを参考に、以下の表現に改めました。「全身投与される低分子医薬品の多くにおいては、通常、体表面積を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿を行う。低分子及びバイオ医薬品のいずれにおいても、体重、AUC、その他の曝露量パラメータに基づいて投与量を外挿することが適切な場合もある。」 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|--------------------------------------|---|---|
| 39 | 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量 | 「アゴニスト活性のないバイオ医薬品や目的とする標的／リガンドのアンタゴニストであるバイオ医薬品に関しては、開始用量の選択に上記の原則を用いるべきである。しかし、アゴニスト特性を有するタンパク製剤に関しては、最小薬理用量（MABEL）を用いた開始用量の設定も考慮すべきである。」とあるが、具体的な事例を示すなど、理解しやすいものとして頂きたい。 | 必要であればQ&A等での対応を検討したいと思います。 |
| 40 | 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量 | 下記のように修正した方が適切と考えられる。「アゴニスト特性を有する」→「アゴニスト作用を有する」 | コメントの通り、変更させていただきます。 |
| 41 | 3.3 初期臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール | 既存の毒性試験の曝露量が十分であれば、追加試験が不要な場合もありうることから、下線部を追記することが望ましい。「既に実施された毒性試験より短い間隔の投与スケジュールによる臨床試験（週1回投与から週3回投与への変更など）を実施するためには、必要に応じて1種の動物種を用いた適切な毒性試験を追加すればよい。」 | コメントを参考にし、「臨床投与スケジュールを変更するために十分な毒性情報がない場合は、1種類の動物種を用いた毒性試験を追加実施する。」との記載に変更しました。 |
| 42 | 3.4 臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間 | 「開発継続のためには、予定された臨床投与スケジュールに従った3ヵ月反復投与毒性試験の結果を…（以下略）」について、第Ⅲ相前に毒性試験の結果が必要とあるが、安全性の高い／低いによってその結果の時期について、ある程度幅を持たせたらどうか。 | 被験者の安全性確保等の観点から、現状の取り扱いのままとします。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|-----------------------------|---|---|
| 43 | 3.5 薬剤の併用 | 「治療を目的とした抗悪性腫瘍薬の併用投与については、安全性を検討するための毒性試験は必要としない」とありますが、薬物動態学的・薬力学的相互作用等により作用が増加し、被験者の安全性に問題が出る可能性が考えられる。これを踏まえ、併用投与での毒性試験を行う必要はないか。 | 併用投与の実施の必要性の判断基準をより明確化し、被験者への安全性に配慮しました。 |
| 44 | 3.5 薬剤の併用 | 「併用投与の薬理学的根拠を裏付けるデータ」とは、併用投与による <i>in vivo</i> 薬効薬理試験を行うことを必須としているのか？あるいは、個々の薬剤の薬理プロファイルが明らかであり、併用投与の意義を科学的に説明することにより、そのような別個の併用薬理試験を省略することは可能なか明示してもらいたい。 | コメントに対応し、薬理試験を実施すべき条件や、薬理試験の検討内容について記載を行いました。 |
| 45 | 3.6 小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験 | 幼若動物では、臓器・器官の発育過程において生理学的な相違があるため、ヒトの小児を想定した評価は不可能と考えられることから、下線部の記載は不要と考えられる。「悪性腫瘍治療対象に小児を含めるために、幼若動物を用いた試験は通常必要としない。本ガイドラインの非臨床試験に関する内容は、小児にも適用される。ヒトでの安全性データ及びこれまでの動物試験成績が、予定されている年齢の小児での安全性評価には不十分であると考えられる場合には、幼若動物における毒性試験の実施を考慮すべきである。」 | 標的とする臓器・組織を限定するなど、適切な動物種と投与時期を選択することは可能と考えられ、試験実施の意義は十分にあるものと考えられることから、幼若動物を用いた試験の実施については否定しないものとします。 |

| No. | コメント箇所*1 | コメント（理由等） | 対応 |
|-----|---------------|--|--|
| 46 | 4.1 コンジュゲート製剤 | 「コンジュゲート製剤の成分それぞれの安全性については限定的な評価で良い」とあるが、具体的にどのような試験が必要と考えているのか例示等示して頂きたい。 | 必要であればQ&A等での対応を検討したいと思います。 |
| 47 | 4.1 コンジュゲート製剤 | トキシコキネティクスに関する記載を削除するか、あるいは次のリポソーム製剤の項にも同様に記載するかし、統一を図ることが望ましい。 | コメントに従い、コンジュゲート製剤とリポソーム製剤の項の両方にトキシコキネティクスに関する記載を行いました。 |
| 48 | 4.2 リポソーム製剤 | 「リポソーム製剤としての毒性試験の一部は省略してもよい。」とあるが、「一部」という表現があいまいで、解釈に困る。どの試験が省略可能か明確にするか、具体例を挙げていただきたい。 | 必要であればQ&A等での対応を検討したいと思います。 |
| 49 | 4.3 代謝物の評価 | 下線部は削除することが望ましい。「 <u>親化合物が胚・胎児発生に関する試験又は遺伝毒性試験で陽性であると考えられる場合には、ヒトと動物で生成割合の異なる代謝物について別個の試験を行う必要はない。</u> 」 | コメントに従い、当該部分を削除しました。 |
| 50 | 4.4 不純物の評価 | 他のICH ガイドラインにおける不純物の閾値を超えることが許容されるのはどのような「状況」か、具体的なケースを挙げて明確にしていきたい。 | 具体例についていくつか例示を致しましたが、さらに詳細な解説等が必要であれば、Q&A等での対応を検討したいと思います。 |

*1：コメント箇所の項目番号等はStep.2文書のものとなります。

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）
平成24年度分担研究報告書

－光毒性試験についての調査研究－

研究分担者：中江 大（東京都健康安全研究センター）
研究協力者：小野寺博志（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
 笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
 関澤 信一（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
 細井 一弘（参天製薬株式会社、日本製薬工業協会）
 中村 和市（塩野義製薬株式会社、日本製薬工業協会）
 白菊 敏之（大塚製薬株式会社、日本製薬工業協会）
 小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）
 尾上 誠良（静岡県立大学）
 田中 憲穂（食品薬品安全センター／鳥取大学）
オブザーヴァ：岩瀬裕美子（田辺三菱製薬株式会社、日本製薬工業協会）

研究要旨

本研究は、医薬品の非臨床安全性評価における光毒性試験のあり方に関して、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策定に貢献することを目的に行っている。本年度は、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ガイドライン）の策定に関する専門家作業部会（EWG）の作業をstep 2に到達させ、ICH S10 step 2ガイドラインの日本におけるパブリックコメント募集のために同ガイドライン文書の和訳を行った。ICH S10 EWGは、今後、各極において収集したパブリックコメントを集約し、それらへの対応を議論した上で、平成24年6月のICHブリュッセル会議を経て、平成24年11月のICH大阪会議におけるstep 4到達を目指している。本研究グループは、事態の変化に即応できる体制を整えつつ、今後も研究目的の達成に向けた作業を粛々と進める予定である。

キーワード：光安全性試験、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化

A. 研究目的

本研究の目的は、医薬品の非臨床安全性評価における光毒性試験のあり方に関して、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である。

B. 研究方法

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ガイドライン）の策定に関する専門家作業部会（EWG）の作業は、平成24年6月2－7日のICH福岡会議および平成24年11月10－15日のICHサンディエゴ会議における対面会合と、平成24年7月10日・9月12日・9月25日・10月9日・10月17日の5回開催された電話会議、さらに頻回の電子メール交換によって行われた。後述するように、ICH S10 EWGの作業はICHサンディエゴ会

議においてstep 2に到達し、その成果としてのICH S10 step 2ガイドラインは日米EU3極でパブリックコメント募集が行われた。

本研究グループは、S10ガイドラインに関する各パーティの意向等について検討・検証し、それに基づいてICH S10 EWGにおける日本側メンバーの意思統一を行い、その結果をICH S10 EWGでの議論に反映して、ICH S10 EWGの作業を支援した。そのために、本研究グループは、主として電子メールによる情報共有と意見交換を頻繁に行うと共に、平成24年5月9日（議事録を資料1として添付）に第1回分班会議を開催して、成果の取り纏めと今後の方針策定を行った。なお、平成25年3月6日には、第2回分班会議を開催し、ICH S10 step 2ガイドラインに対する日本で募集したパブリックコメントの集約作業を開始する。

C. 研究結果

既述内容と重複するが、ICH S10 EWGの作業は、ICHサンディエゴ会議においてstep 2に到達し、成果としてICH S10 step 2ガイドライン（資料2として添付）を得た。

これを受けて、本研究グループは、日本におけるパブリックコメント募集において用いるために、ICH S10 step 2ガイドラインの和訳版（資料3として添付）を作成した。

ICH S10 step 2ガイドラインについては、日米EUの3極においてパブリックコメント募集が開始された。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。

D. 考 察

ICH S10 step 2ガイドラインのポイントは、以下の通りである。

[目的と背景]

- ICH M3 (R2) Section 14の光安全性試験の項を基に、具体的な評価手順を定める。

[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。

- 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適用されない。
- 新たな懸念が生じない限り、既上市薬に適用されない。

[一般原則]

- 光毒性・光アレルギー性・光遺伝毒性・光がん原性を定義した上で、後二者の試験法が有用でないとして、光毒性・光アレルギー性のみを対象とする。

[光化学的特性]

- UVB・UVA・可視光（290-700 nm）吸収性で判断する。
- モル吸光係数（molar extinction coefficient）（MEC）が $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 未満の物質に光安全性の懸念がないとする。
- 照射後の活性酸素種（ROS）生成を、光毒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]

- メラニン結合性が、必ずしも光毒性の懸念にならないとする。
- 組織分布の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、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・MHLWが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としている。

[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、一般的概念]

- 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ものとする。

- ヒト皮膚においてUVBが表皮を超えないのに対し、UVAが血管中の血液にまで到達するとし、全身適用薬のUVBの影響がUVAに比べて臨床上重要でないとしている。

[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アッセイについて、高感度低特異性であり、陰性結果が光毒性陰性を示唆できる一方で、陽性結果でもフォローアップ試験が必要であるとする。

[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)について、陰性結果が光毒性陰性を示唆できる一方で、陽性結果でもフォローアップ試験が必要であるとする。
- 3T3 NRU-PTの最高濃度を100 µg/mLとし、PIF値2-5あるいはMPE値0.10-0.15であれば、全身適用薬において更なる試験が必要ないものとする。
- 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の試験が必要ないものとする。
- UVBのみに吸収をもつ皮膚外用剤について、ヒト皮膚再構築モデル等での評価が望ましいが、条件の調整が重要とする。
- 眼における光毒性を評価するin vitroモデルは存在しないものとする。

[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ので、best practiceとして考慮すべきであるものとする。
- 光毒性の初期徴候を、紅斑とその後に発現する浮腫とする。
- 網膜への光毒性について、400 nm以上の波長に吸収を示す物質を対象として病理組織学的に評価するものとする。
- In vivo光アレルギー性試験を推奨しない。

[経皮適用薬のin vivo光安全性]

- 全身適用薬に関する推奨内容に準拠するものとする。

[眼局所適用薬のin vivo光安全性試験]

- 標準化されたin vivoモデルが存在しないものとする。

[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から臨床での光安全性評価に特化した試験までの様々なオプションからケースバイケースで決定するものとする。

[全身適用薬に推奨される評価手法]

- 難溶性物質などで、3T3 NRU-PTの代わりに、動物・ヒトを用いた光毒性試験を初期評価として実施することが可能とする。
- 適切に実施したin vivo光毒性試験における陰性結果を、3T3 NRU-PTの陽性結果に優先させる。
- 適切に実施した臨床光毒性評価における陰性結果を、動物試験の陽性結果に優先させる。
- 動物試験あるいは臨床試験が実施されていれば、3T3 NRU-PTを実施する必要がないものとする。

[経皮適用薬に推奨される評価手法]

- MHLWとEUにおいて光反応性評価(ROSアッセイ)の陰性結果を以て更なる光安全性評価が不要と判断するが、FDAが販売用製剤を用いた臨床光安全性評価を不要としない。
- MECが $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を超える有効成分あるいは新添加物を含有する経皮投与製剤について、光アレルギー性の評価が必要とし、臨床光安全性評価に販売予定の製剤を用いることを推奨し、第Ⅲ相臨床試験の間に実施することができるものとする。

[眼局所適用薬に推奨される評価手法]

- 硝子体内など水晶体より後方に投与される化合物が400 nm未満の波長しか吸収しない場合、光毒性の懸念が低いものとする。
- MHLWとFDAにおいて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ものとする。

E. 結 論

ICH S10 EWGは、今後、各極において収集したパブリックコメントを集約し、それらへの対応を議論した上で、平成24年6月のICHブリュッセル会議を経て、平成24年11月のICH大阪会議におけるstep 4到達を目指している。ICH S10 step 2ガイドラインには、前項に記したように、極間差や十分に煮詰まっていない部分が一部残っている。ICH S10 EWGにおける今後の作業は、寄せられるパブリックコメントの質と量にもよるが、それらの解消も図らねばならず、必ずしも容易なものでないと予想される。本研究グループは、事態の変化に即応できる体制を整えつつ、今後も研究目的の達成に向けた作業を粛々と進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 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）.
- 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年次学術集会（2013年1月，茨城県つくば市）.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料1：第1回分班会議議事録

資料2：ICH S10 step 2ガイドライン

資料3：ICH S10 step 2ガイドライン和訳版（日本におけるパブリックコメント募集用）

平成 24 年 5 月 14 日

「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」

平成 24 年度 第一回班会議 議事録 (案)

平成24年度厚生労働科学研究補助金事業

「医薬品等の品質・有効性及び安全性確保のための手法の

国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究」班

(研究期間：平成24年～26年)

日時：平成24年5月9日（水） 13：30～17：00

場所：医薬品医療機器総合機構 6階会議室 4

出席者：中江 大（東京都健康安全研究センター）、小野寺博志（PMDA）、笛木 修（PMDA）、小島 肇（国衛研）、尾上誠良（静岡県立大）、細井一弘（参天）、岩瀬裕美子（田辺三菱）、中村和市（塩野義）、白菊敏之（大塚、議事録作成）
オブザーバー；北原 淳（PMDA）、山崎恵里子（PMDA）

議題：

各極のコメント(5 big issue, 11 minor issue)について検討した。

1. Key physiological and overall comments について

- ① 被験物質ごとに、検討した濃度範囲、ROS アッセイの測定結果をレビューできるようなデータシートを福岡会議で検討できるよう準備する。ROS アッセイ投稿論文のゲラ刷りを EWG メンバーに配信する。特異性が低い点に関しては、偽陰性を出さないとの観点から受け入れるべきとの見解を主張する。ROS アッセイに関して 6 月末に海外の専門家を招いてのバリデーション試験結果を検討する会議が開催されるが、試験結果に大きな問題はないことから現データで纏める。提示データの作成は JPMA が対応する。

ROS アッセイを prospective に使用した事例について EWG メンバーへの提供の可否を確認する（岩瀬・尾上委員）。

- ② Tissue distribution

光に曝露する組織への分布は、光毒性発現に重要であることは理解できるが、光に曝露する組織への蓄積あるいは分配 (partitioning) を基準とすることについて、

基準とする数値が具体的に示されない（決められない）場合は記載しないとの意見あり。

③ 3T3 NRU-PT

EU の MEC $< 1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ と最高濃度 $100 \mu\text{g/mL}$ には賛成。試験条件を改変することの妥当性は確認する（試験条件を改変することの妥当性を示した論文を最近公表したので、EFPIA は EWG メンバーに配信することのこと）。

④ Photosafety assessment in clinical evaluations

EU は M3 (R2) の光安全性評価に関する記載を補完する程度は記載すべきと主張しているが、日本としては S のガイドラインに臨床に関する記載はできないとする FDA の主張に同意する、あるいは臨床に関して触れずに M3 (R2) を参照と記載する。

⑤ Photoallergy and photoirritation testing

現状の photoallergy の非臨床試験の予測性の低さについては EU (SWP)、日本も同意している。日本では皮膚外用剤について皮膚光感作試験ガイドラインがあるが、photoallergy の非臨床評価は含めないとする S10 がガイドライン化されれば不要となると考えられる。ただし、日本では独自の医薬部外品のカテゴリーがあるため MHLW が検討する。

2. Proposals for resolution of detailed line by line comments designated critical

①S9（抗がん剤）について特別記載する必要はない。

②siRNA, oligo は S10 に含めない。

③媒体によって MEC > 1000 と MEC < 1000 となる場合、いずれかで MEC > 1000 の場合、続く試験が必要。

④GLP について：現状の光毒性評価のための非臨床試験は、十分にバリデートされたものばかりではないと考えられることから、すべてに GLP を求めることで試験ができない、あるいは結果が提出されないことが危惧されるため、すべてに GLP を適用することは難しい。科学的に妥当であれば、GMP、信頼性基準レベルでも良いと考えられる。

「high-quality scientific standards with data collection records readily available」の表現については、M3 (R2) と同じく「under GLP, GMP, or equivalent」としたほうが具体的。

⑤in vivo 評価に関する記載が長いとの指摘で書き方については検討する。

⑥経皮、眼局所剤の in vivo 評価に関する記載へのコメントに対応：PhRMA 対応

⑦3T3 NRU-PT の利用に関する記載：他の部分の検討結果を受けて対応。

⑧皮膚外用剤の in vitro, in vivo 評価に関する記載：他の部分の検討結果を受けて対応。

⑨Note 2（MEC 測定時の注意点）については、媒体によって測定値も変わることから重要である。書き方については検討する。

⑩3T3 NRU-PT のリスクアセスメントへの利用：アストラゼネカから 3T3 NRU-PT の IC50 がヒトの曝露の 300 倍を超える場合、続く試験は必要なしとする案が出されているが、FDA への申請の一例であって、根拠に乏しく記載は難しい。

⑪フローチャートについては、各極のコメントへの対応後に検討する。

[平成 24 年度分担研究報告書添付資料 2]

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

DRAFT CONSENSUS GUIDELINE

PHOTOSAFETY EVALUATION OF PHARMACEUTICALS

S10

Current *Step 2* version
dated 15 November 2012

At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Steering Committee to the regulatory authorities of the three ICH regions (the European Union, Japan and the USA) for internal and external consultation, according to national or regional procedures.