

論が進行中とされていることから、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「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班等と連携し、対応準備を行った。再検討の方針はまだ明らかにされていないが、我が国においても重要と考えられる以下についての情報収集と検討が進んでいる。

- 1) 小児剤形・用量等の検討
- 2) M&S などの薬理学的手法の小児臨床試験への応用
- 3) 新生児における治験・適応拡大
- 4) 小児医薬品開発における倫理的配慮

欧州では別に、国際的な小児臨床研究のための研究班 Global Research in Paediatrics (GRiP) においてもこれらを含む検討が進められている。

(2) 遺伝子治療用医薬品の規制に関する研究(山口) EU で承認された Glybera と承認の推奨を受けなかった 2 つの遺伝子治療製品の比較

EMA は複数の遺伝子治療薬の承認申請を受け、審査を行っている。現在、Glybera, Cerepro (ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子 (HSV-tk) を発現するアデノウイルスベクター)、及び Contusogene Ladenovec Gendux (p53 発現アデノウイルスベクター) の審査における評価状況が入手可能である。そこで Glybera とこれらの承認を得られなかった 2 製品の非臨床試験の評価を比較し、遺伝子治療薬としての承認に必要と考えられている要素を解析した。

Cerepro はアデノウイルス 5 型の E1 領域と E3 領域の一部を欠損、悪性グリオーマを対象とし、Cerepro が導入されたグリオーマが、ガンシクロロビル投与により HSV-tk により代謝されたガンシクロロビルリン酸になり細胞毒性を発揮する。動物モデルでは Cerepro の有効性が十分説明されていない。科学的には HSV-tk を発現している細胞ではガンシクロロビル投与により細胞死を導くことができることは理解できるとされた。しかし、手術でグリオーマを除去した後に残存しているグリオーマそれぞれに非増殖性のアデノウイルスベクターが到達できるか不明であることや、申請者が提唱しているバイスタンダー効果についても明確な実証はな

く、更なる検討が必要であるとされており、有効性を示唆する試験の評価としては十分ではないと結論されている。

Contusogene, Ladenovec, Gendux は頸頭部再発扁平上皮がんを対象として開発が進められてきたアデノウイルスベクターであり、増殖性アデノウイルスに関する試験から、増殖性ウイルスの残存があることが示されている。薬力学試験として、インビトロ及びインビボ試験が実施されている。対象とする p53 を搭載していないベクターでも抗腫瘍効果が認められたが、このような対照ベクターでの抗腫瘍効果は被験薬の有効性を評価するのを困難にしているとの評価がなされている。さらに残存している RCA でも臨床効果が認められたとする結果も提出されているが、再現性が認められていない。

Glybera の承認を推奨する EMA の評価レポートでは提出された非臨床試験結果についての評価が示されている。その詳細については分担報告書に記載されている。なお、申請者は、ベクターの挿入に関する評価の試験でがん原性を評価するのに十分であるとし、がん原性試験は実施されていなかった。Glybera は造腫瘍性を引き起こす可能性のあるエレメントであるマーモット翻訳後因子と挿入変異を引き起こす可能性のある 2 つのエレメントを持っている。申請者はこれらの 2 つの因子に関する十分な試験と、結論を導くには十分なデータが得られないとしても、その試験結果を踏まえた考察を求め、またリスクに対する対応を明らかにするよう求められた。AAV は理論的な染色体への挿入リスクとそれによる増腫瘍性リスクが存在するが、そのリスクは小さいと考えられた。全体を通じて、CAT と CHMP は、提出された全てのデータから造腫瘍性の懸念は無いことに同意した。造腫瘍性に関する他の試験法やそのリスクを評価可能な他の方法はなく、今得られている証拠からはそのリスクは無いか極めて小さいと考えられる。Glybera は染色体へ挿入され、それによる腫瘍を引き起こす理論的なリスクはあるが、CAT はこの懸念について解析を進める意味のあるさらなる動物試験や実験は必要ないとする申請者の意見に同意した。申請者のデータについて同意することができ、CAT が最初に提起した問題点については解決した。また、WHx が発現することによるがん化のリスクと挿入変異についてのリス

クは解決したと考えられた。以上のような評価に基づいて非臨床試験で得られたデータから Glybera の承認に関して反対する理由はないと結論された。

(3) 生体試料分析法バリデーションに関する研究 (香取)

昨年度、作成した BMV ガイドライン案(低分子, クロマトグラフィー) のパブリックコメントの公募を, H25 年 4 月 5 日から 2 ヶ月間行い, 国内外から 150 を超すコメントが寄せられた。その中から重要と思われるものについて吟味し, 内容をガイドラインに反映すると共に, これらの疑問に答えるための適切な Q&A 作成を行い, 最終的に 7 月 11 日に通知として発出された。また, 今回のガイドラインと Q&A は英訳され, 事務連絡として 9 月 13 日に発出された。このガイドラインは海外からも注目され高く評価された。評価された原因の一つは, それまでの欧米のガイドラインが分子量でカテゴリ化されていたのに比べ, 日本ではクロマトグラフィーと, リガンド結合アッセイ (LBA) と言うように, 手法でカテゴリ化したことが, 合理的であるとの評価を受けた。9 月に FDA が BMV ガイダンスの改訂版を出したが, 日本のカテゴリ化を踏襲してのものであった。

LBA ガイドラインについては, H25 年 3 月に出された JBF 素案について関連団体 (製薬協, 安研協) からのコメントを集約した。得られたコメントを元に LBA ガイドラインを改訂し, さらに PMDA 等の規制当局からの意見を反映させた後, 2013 年 12 月末に厚労省に提出した。H26 年 1 月 10 日より 1 ヶ月間意見公募された。現在, 集まったコメントを元にガイドラインの改定作業が行われている。

今後は, H26 年 2 月 6 日より活動を開始した高分子 MS ワーキンググループにおいて, 高分子 MS ガイドライン策定を視野においた議論を重ね, 指針となる文書の完成を目指す。

4. その他

(1) バイオマーカーに関する研究 (大野)

心臓毒性評価のためのバイオマーカーとして, 1) トロポニン, 2) 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP), 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP), 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメン

ト (NT-pro BNP), 3) 心臓型脂肪酸結合蛋白 (H-FABP), 4) miRNA, 5) PET イメージング, 6) 心エコー, 7) Micro-CT, について詳細な文献調査を行い, 評価を行った。評価にあたっては, 1) 歴史・由来, 2) 生理学的意義, 3) 臨床における使用の特徴 (診断マーカーとして), 4) 測定方法, 5) 非臨床への応用 (種差), 6) 非臨床への応用 (薬剤応答性), 7) 非臨床への応用 (予見性・回復性), 8) 非臨床への応用 (病理学的変化との相関性), 9) 臨床・非臨床の相関性 (定性的/定量的), 10) ガイドラインの有無, について情報を整理した上で, ワーキンググループで議論し, 結果をまとめた。

その結果, バイオマーカーとしての実績は, miRNA を除き, いずれも十分に有しており, 非臨床への応用は十分に可能であると思われた。トロポニンに関しては, 医薬品承認申請資料にも利用されているケースも散見され, 非臨床試験への応用の妥当性は十分にあるものと考えられた。

(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)

「治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験に関するコンシダレーションペーパー」(日本語版) を完成させた。また, 昨年度に論文投稿していた「わ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」が, レギュラトリーサイエンス学会誌に掲載された。さらに上記とは別に昨年度よりガイドライン策定会議に参加していた「アジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について, 本年度二度のパブリックコメントの公募が行われ, それを元に 12 月 19 日に最終化され, 発表された。

本ガイドラインは近年, ワクチンにおいて新規性の高いアジュバントが多用されつつあることに伴い, 新たにそれを前提としたワクチンガイドラインを作成する必要が生じてきたことに対応して策定されたものである。なお, EMA においては 2005 年にワクチンのアジュバントガイドラインを作成していたものの, その後開発されたアジュバントの種類と数は著しく, 従来のアルミニウム塩を主体としたアジュバント以外のアジュバント, 例えば TLR 作用型のアジュバント, あるいは oil-in-water 型のアジュバントが開発されていた。このような背景の元,

WHOにおいて2011年9月より「アジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」の策定が開始された。これを受け、分担研究者はワクチン非臨床調査研究グループにおいて検討を開始し、その結果を踏まえて同年11月にWHO本部で開催された専門家会議に参画した。

本ガイドラインは、わが国の「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（薬食審査発0527第1号、平成22（2010）年5月27日発出）を含めた関連ガイドラインの内容を踏まえて作成されている。また、新たに「アジュバントの使用に関する理論的根拠」や「ヒト初回投与試験」等、全く新たな項目が付け加わっている。なお、従来のWHOのガイドラインと比較し多くの点で改訂されているが、特に、「アジュバント単独での毒性評価」については、大きな変更がなされた。

アジュバントに付随する安全性懸念の一つに自己免疫疾患があり、ILSI/HESI（国際生命科学研究機構/健康環境科学研究所）の「アジュバントと自己免疫」プロジェクトにおいて議論され、今回のWHOガイドラインの中に「現時点において、アジュバントにより自己免疫疾患が誘発されるという有力な臨床的な証拠は存在せず」、「現時点で、本件に関する確固とした動物モデルは存在しない」、さらに「自己免疫疾患は複雑かつ多要因が絡む現象であり、追加のバイオマーカーを同定するさらなる研究が必要である」の文言が加えられた。なお、癌・アレルギーに対する治療用ペプチドワクチンにおいては「動物種選択の妥当性についての考え方」、及び「アジュバント単独に対して必要な毒性試験のあり方」が今回のガイドラインとは異なるとの見解を明らかにしている。

(3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究（岡田）

1) SDO プロジェクトの状況

ICH SDO プロセスでは、ICH の要件を SDO に提出して、電子仕様規格の開発は SDO に委ね、ICH では ICH IG を策定する。なお、これまで直接的に関わっている SDO は ISO/TC215 と HL7 のみである。

SDO パイロット（プロジェクト）における医薬品個別症例安全性報告（ICSR）については、既に ISO 規格が制定され、ICH IG は 2012 年に Step

4 に到達している。医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）については 2012 年 11 月に ISO 規格が制定されている。2013 年 6 月、IDMP 全体についての活動（ICH M5）に代えて、ICSR に範囲を限定した E2B における活動として検討されることとなった。もう一つの SDO プロジェクトとして、ICH M8 EWG による eCTD がある。HL7 では対応する規格として RPS（Regulated Product Submission）が開発中であったことから、ICH から要件を提出し、規格草案をテストフィードバックを行いながら、HL7 で RPS の規格開発が進められてきた。ICH では ICH IG の策定が進められている。

2) SDO プロジェクト支援文書

ICH M2 EWG では、当該 EWG が SDO プロジェクトを円滑に推進し、目標を達成するのを支援するため、各種ベストプラクティス等の文書を開発している。それらには、4 件のプロジェクトを直接的に支援する文書、進行中あるいは終了後のマネジメントに関する文書 1 件ずつ、プロジェクト終了後の評価のためのサーベイ様式を示したものがある。

3) SDO パイロットの評価

SDO プロセスのパイロットを開始するにあたり、ICH において SDO パイロットを評価するための評価基準（Evaluation Criteria）が 2007 年に作成されている。ICH IG が Step 4 に到達した時点で、評価基準に基づいたサーベイ様式による調査が実施されることとなっている。E2B（R3）による ICH IG が Step 4 に到達していることから 2013 年にサーベイが実施された。サーベイの結果、得られた知見は分担報告書に要約されている。

4) SDO モニタリング

SDO プロジェクトが終了し、ICH IG が公表された後、ICH IG の改訂には、様々な要因が影響してくる。他方、多くの関係者が SDO の活動に関与しており、そこから得られる情報を統合的に把握することにより、できるだけ時宜を得た改訂を行っていくことが考えられる。この活動は SDO モニタリングとよばれている。目的は以下のように要約することができる。

- ・関係する国際規格・標準コード全体の把握

- ・ ICH IG が参照する SDO 規格の改訂動向の把握
- ・ 当該 EWG/IWG への報告
- ・ 複数 ICH IG における技術仕様の基礎となる規格・標準の整合性維持
- ・ 影響の可能性のある SDO 規格開発の動向把握と時宜を得た報告

SDO モニタリングでは、対象とすべき標準、技術等に対して、モニタを割り当て、追跡していくものである。まだ開始されたところであり、そのプロセスは、今後、随時見直していくこととされている。

5) 電子文書フォーマット標準

ICH における ESTR1 recommendations (医薬品規制情報の電子標準) とよばれる基本的な電子標準の一つに電子文書フォーマットがある。電子文書が満たすべき要件と、これを満たす一例として PDF が挙げられていたが、2011 年 4 月に ISO 32000-1 (PDF1.7) と改訂された。現在、ISO では ISO 32000-1 の拡張である、ISO 32000-2 (PDF2.0) が審議中である。また、PDF の recommendation として、PDF/A を加えることが可能か検討されている。適切であると判断された場合には、Recommendation が改訂される。なお、PDF/A はデジタル文書のアーカイブ、長期保存のための仕様である。

XML は、「拡張可能なマーク付け言語」と訳され目的に応じてタグを定めることができる言語で、その大きな用途の一つとしてデータ交換がある。医薬品個別症例安全性報告 ICSR は交換時の電子フォーマットとしては XML が用いられている。テキストだけを用いて、タグにより情報の階層構造を記載することも可能で、現在、世界に広く普及している技術である。ICH M2 では異なる目的のために共通のデータ要素を利用し得る可能性など、XML あるいは docx の業務要件に照らした利用について検討が行われている。

6) Redaction

Redaction とは一般的な意味では、法的、あるいはセキュリティの観点からテキストの一部分を校閲し、見えないようにする処理をいうが、資料公開に関しては法人情報、知的財産の保護の

観点からマスキングを行うことを指している。これを電子的に支援する方法について、検討が始まった。国により、地域により、法規制、業務要件等が異なるため、まず、各地域におけるビジネスニーズを集約することとしている。

D. 考 察

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

(1) バイオ医薬品の新しい課題に関する研究 (平林)

バイオ医薬品の非臨床安全性試験法に関する S6 (R1) ガイドラインの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、S6 (R1) ガイドライン発出後の実態調査として収集した意見への対応作業にあたっては、規制側 (PMDA) と開発側の意志疎通の重要性が改めて確認された。

(2) 光安全性試験について (中江)

ICH S10 ガイドラインの特徴は、従来型の tiered approach でなく、医薬品開発者の判断で weight of evidence により光安全性リスクを評価する integrated approach を採用したことである。すなわち、医薬品開発者は、各試験の重みや申請する地域を考慮してリスクアセスメントを行うものであり、「ケースバイケース」の前提で、規制当局との意思の疎通を良くして光安全性について適切な対応を図ることを要求される。

(3) がん原性試験について (西川)

ICH S1 の活動にとって、発がん性予測に関する prospective な確認作業は非常に重要であると考えられる。ヒトにおいて発がん性の可能性が高いことを予測するカテゴリー1 は主に薬理作用によって判定される。一方、カテゴリー3b は主として毒性所見によって判定されるが、カテゴリー3a を含めて、ヒトにおける発がん性の可能性がないことを予測できる事例がどれほど集まるか興味深いところである。しかし、prospective な検証作業を開始してから、5 カ月を経過したが、これまでに 4 通の「がん原性評価文書」が提出されたのみであり、見込みを大きく下回る提出状況は、今後の見直し作業が大幅な遅延を余儀なくされる懸念がある。

(4) *In vitro* 光毒性試験バリデーション結果の第三者評価について (小島)

ROSアッセイの国際的な第三者評価会議を経て、ROSアッセイの評価報告書を完成することができた。同時に、第三者評価委員からの指摘でバリデーション報告書と提案プロトコルを改訂した。これらを10月中旬にICH S10検討グループに送付した。これを受け、ICH S10検討グループはROSアッセイをガイドラインに掲載することを決めた。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

(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)

米国は承認後の変更管理に関して major change (事前申請), moderate change (届け出), minor change (年次報告) の3段階に区分している。本ガイダンスは、従来補遺・届出の対象としていた変更事項を、リスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告にすることが適当であるものをリストにして公表したものである。その対象は、2004年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱ったCMCの変更の全領域に及んでいる。今回の変更の特徴に関して、1) 成分・分量、2) 製造方法、3) 規格及び試験方法、4) 容器及び施栓系、について考察された。

一方、PICS加盟申請(2014.5に加盟承認)に伴い、グローバルな整合性の観点から品質保証を充実することを目標にGMP施行通知の見直しが求められた。これを受けて、改定された薬食監麻発0830第1号(平成25年8月30日)「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」では、「GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。」とされ、製品品質の照査が必要とされることとなった。なお、わが国の承認事項の変更手続きは一部承認変更と届け出の2通りが存在し、その変更のリスクに応じて承認事項が承認時にいずれかに区分される。欧米と区分方法が異なることから、わが国においても年次報告制度の設定が

要請されることも考えられる。従来日本には受け皿となる品質の年次照査に関する報告書の規定がなかったことから、年次報告制度の設定は困難な点が多いと考えられてきたが、GMP施行通知の改定で定期照査の報告制度が確立するのであれば、わが国の変更管理制度に年次報告制度を組み込んだ3段階の区分とする可能性も見えてくる。

わが国の変更管理制度を改定する際には、国際整合性の観点から欧米のminor changeの内容と可能な限り矛盾しないことが望ましく、上記ガイダンスの内容も参照すべきと考える。

(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)

がんの免疫細胞療法に用いられる最終製品(細胞製剤)は、品質を一定に管理する必要があるが、その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、製造施設の構造設備は一定の基準は満たしていたとしても、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。そこで、平成22年度から23年度に亘り国が一定の評価を行い実施されている先進医療Bで用いられている製品の品質管理項目や国内外のガイドラインを、調査研究してきた。この度、がん免疫細胞療法に関係する団体が作成した「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」が公表された。このガイドラインで挙げられている最終製品の試験項目については本研究のこれまでの結果と比較して過不足無く示されていた。細胞・組織を利用した製品は、原材料から最終製品にわたり適切に管理する必要がある。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究 (内田)

臨床開発中のプラスミドDNAワクチン製品は、感染症の予防・治療用ワクチンとがん治療用ワクチンに大別されるが、両方とも免疫誘導を目的としたプラスミドDNAであり、両者に本質的な違いがあるわけではなく、行政的な区分によるものと考えられる。治療用プラスミドDNAワクチンと遺伝子治療用プラスミドDNAにも本質的な違いはない。ワクチンとして用いる場合にはアジュバントを用い

たり複数のプラスミドを組み合わせたり、複数回の投与を行うことなど、ワクチン独自の適用法があるが、プラスミド DNA ワクチンは遺伝子治療製品の形態と考えることに問題はないと考えられる。なお、プラスミド DNA については FDA のガイダンスがある。これについては、分担報告書にまとめてある。FDA のガイダンスは、感染症にとどまらず、プラスミド DNA ワクチンやプラスミド DNA 製品の品質・安全性確保の方策を考える上でも参考になるものと考えられる。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究 (川崎)

抗体医薬品の糖鎖の管理値設定において考慮すべき点として、糖鎖と血中安定性の関係を明らかにすることが上げられる。本研究では、抗体親和性リガンドペプチド固定化ゲル充填カラムを開発し、糖鎖と血中安定性の関係を評価するための前処理方法として有用であることを確認することができた。また、HCP 管理方法として、従来の免疫化学的手法に代わり、MS を用いた方法を導入することの利点と可能性を検討した。残存する HCP は工程により変動することから、管理方法の設定において、ショットガンプロテオミクスの手法が有用であること、また、モデル実験を通じて、MS による管理には実現可能性があることを確認した。

(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)

バイオ医薬品に対して抗体が産生されても、有効性及び安全性に影響を及ぼさない場合は、承認の妨げとはならないと思われる。また、抗体により有効性及び安全性が低下した場合においても、患者が受けるリスクとベネフィットの観点からケースバイケースで総合的に承認の可否が判断される。承認申請の段階では試験した患者数が少ないため、免疫原性と有効性及び安全性との関連を統計学的に評価することが困難であり、市販後に継続的な調査を求められる場合もある。最も重要な点は安全性に及ぼす影響であるが、頻度、重篤度及びその後の対処が可能かどうかの観点から総合的に判断されると思われる。

(6) バイオ後続品の規制に関する国際動向 (石井)

バイオ後続品についての日本の指針は海外ガイドラインと概ね同じ方向であり、国際的整合性が保たれているが、参照品を日本承認製品に限定していること、臨床試験における非劣性試験の適用可能性に関する記載がないこと、免疫原性評価について、具体的な期間などは明示されていないこと、代替・混用に関する記載があるが、運用実態が不明であること等が指摘される。日本においても、バイオ後続品の開発、審査の経験が蓄積してきていることから、これまでの知見をもとに指針を見直すことが、バイオ後続品の開発と審査の迅速化、適正使用、普及促進の一助になると考えられる。

ペプチドおよびタンパク質医薬品の生体試料中薬物濃度測定には、リガンド結合法が標準的手法として用いられていた。一方、分析前処理において、高分子医薬品では、低分子医薬品で標準的手法として用いられているクロマトグラフィーを利用した分析法の構築が難しい一方で、抗体等の結合試薬の調製に適した分子量を持ち、結合試薬を利用することで、求められる性能を有する分析法の構築が可能である、という背景から、リガンド結合法が標準的な手法として用いられていると言えるだろう。

今回、国内で承認されたペプチドおよびタンパク質医薬品の申請資料概要および審査報告書中に記載されているバイオアナリシスについての情報を得て、測定上問題となった点やその解決法について考察した。併せて、薬物動態データを収集し、実際の測定データとの関連について考察した。

リガンド結合法を使った測定では、不均一性の高い薬物では、ロットにより薬物濃度分析に用いる結合試薬との結合性が異なる場合があり、注意が必要である。マトリックス中の妨害物質の影響を考慮し、平行性の評価が必要となる場合がある。また、インスリン等では試料の溶血の影響に留意する必要がある。内因性物質と構造が類似している医薬品では、内因性タンパク質との交叉反応性が認められる場合も多くある。内因性タンパク質との総濃度も必要な情報ではあるが、薬物のみ濃度の測定を可能にするためには、より特異性の高い分析法 (LC/MS とのハイブリッド法など) の開発が望まれる。

(7) 遺伝毒性不純物について（本間，阿曾）

寄せられたパブリックコメントのうち、重要なポイントについての対応が合意された。しかし、多数のコメントが寄せられたため、他の問題については引き続き、Web会議において、コメントの確認と対応について議論が続けられることとなった。また、今回改定されたStep2文書についても、各極に持ち帰り、内容の確認を行い、必要があればWeb会議での議論を行う。2014年6月に予定される対面会議にて、Step 4到達を目指す。

(8) 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）

PDG は添加物各条の調和においては順調に実績があがっており、PDG の継続が危ぶまれる状況はない。一方で、既存の課題についての調和作業を進めているのみであり、新たな調和課題の提案はすべて不調に終わっている。レトロスペクティブな国際調和は極めて困難とされ、プロスペクティブな調和に傾注すべきという意見は、特に EP 関係者に強い。即ち、新技術による一般試験法や、バイオ医薬品等の新しいタイプの医薬品の分析方法等が今後の PDG における一般試験法の調和候補になるものと思われる。一方、USP は添加物各条の近代化を行うべきと考えている。しかし、小規模な添加物企業の対応には困難が予想され、日局としてどのように対応するかは議論の余地がある。

ICH Q4B 活動は平成 25 年度の Annex6 製剤均一性試験法の Step4 合意によって終息した。今後の試験法の改正時の規制当局の相互受け入れの議論を含め、PDG における調和内容の実効性を高めるために、薬局方の調和内容に対して、規制当局の受け入れを確認するシステムをどのように構築するかについては、今後の大きな課題といえる。

世界各国の薬局方の交流活動が活発化し、世界薬局方国際会議で GPhP の作成が開始された。しかしドラフト作成にあたって EP は原薬各条について EP の原案作成要領をもとにした詳細な案を提出してきた。EP のドラフト案については、日局の記載とあわない部分も多く、日局としては是々非々を明らかにして対応する必要がある。

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（中村）

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットは低学年の小学生を対象として作成されているが、実際にはより大きい子どもにも使用しており、簡単すぎるという指摘が出ている。その他の内容についても詳細を確認している。その他にも、入院治験実施における CRC のサポート体制のあり方に関する検討のための病棟看護師に対する意識調査、臨床研究参加時の意思決定要因と満足度調査の研究なども開始しており、その結果を踏まえて、今後の説明内容や、あるべき体制などの検討を進めていきたい。

正式には ICH E-11 ガイドラインの見直しは始まっていないが、世界の最新動向を把握する作業が国内でも進んでおり、関係者との情報・意識共有が行われた。以下が重要なテーマになると考えている。

- 1) 新生児を含む適切な年齢群への臨床試験の実施
- 2) 薬用量設定・薬物動態評価の方法論
- 3) 小児剤形
- 4) 新規方法論

なお、倫理的配慮は社会的弱者に必須であることから、我が国からも臨床研究倫理専門家の参画が必須であると考えている。

(2) 遺伝子治療用医薬品の規制に関する研究（山口）

リポタンパク質リパーゼ（LPL）欠損による高脂血症の治療薬として先進国で最初に遺伝子治療薬 Glybera が EU で承認された。Glybera はアデノ随伴ウイルス（AAV）をベースにした組換えウイルスベクターであり、ヒト LPL 遺伝子を発現する。ヨーロッパ医薬品庁（EMA）は Glybera の審査における評価レポートを公開している。Glybera の評価レポートから EMA が臨床試験前と承認時にどのような非臨床試験を求めたのかが理解でき、わが国でも遺伝子治療薬の安全性や臨床試験に結びつけるための有効性をどのようにモデル動物で示すべきかの参考になる。

(3) 生体試料分析法バリデーションに関する研究（香取）

様々な関連団体に対し BMV ガイドラインの存在と重要性を広く知らしめ、医薬品開発における PK

データの信頼性確保について一定の理解が得られた。また、研究班の議論の中で企業からのメンバーと規制当局からのメンバーが意見の交換を行うことにより、お互いの誤解が解け、より有意義なコミュニケーションが行われた。高分子 MS やバイオマーカーを対象とした分析バリデーションに関しては、未だ議論が続けられており、今後はさらに広く意見を収集し、集中的な議論を行うことが必要と考えられる。

4. その他

(1) バイオマーカー (BK) に関する研究 (大野)

心臓への毒性的影響を診断するための BK を詳細に評価した結果、BK としての実績は、miRNA を除き十分に有しており、非臨床への応用は可能であると思われた。トロポニン_Tは、心筋梗塞の診断における確立された BK であるが、高感度測定系の開発により心筋梗塞の早期診断や心不全診断への応用に関してさらなるエビデンスの構築が期待される。今後、さらにほかの生化学的指標と組み合わせるリスク評価を行うマルチバイオマーカーストラテジーが、心血管疾患診療に有用な戦略となっていくことが期待されている。トロポニン_Tは、ラット、マウス、イヌ及びサルにおいても心筋傷害の高感度かつ臓器特異性の高い BK として利用されているが、測定方法によっては検出感度が異なる動物種があるため、薬物応答性の種差を調べる上では注意が必要である。これらの評価データを広く普及させ、標準的な評価として確立してゆくためには、測定手法と評価手法を標準化し複数の施設でバリデーションを兼ねた共同試験が必要になってくると考えられる。これらの課題は、腎臓や肝臓等の毒性評価の為に BK にも共通しており、本研究班とは別に、コンソーシアム等を形成し、検証してゆくことが必要であると考えられた。

(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)

癌やアルツハイマー病等に対する治療用ワクチンの開発に必要な非臨床安全性試験は、感染症予防ワクチンの場合とは異なると考えられ、当該事項を「治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験に関するコンシダレーションペーパー」として

まとめ、論文として公表した。

一方、薬局方上での解釈により、わが国の薬事上の取り扱いにおいてワクチンアジュバントは添加物として位置づけられている。しかし、添加物の範疇を超えるアジュバントが出現しつつあることから、毒性評価を含むアジュバントの規制に関し、様々の矛盾を生じている。そこで、問題の分析と解決策の提示を試み、その成果を「わ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」として学会誌に公表した。

「アジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」を最終化した。当該ガイドラインは 2005 年版の WHO ガイドラインと比較した場合、「アジュバントの使用に関する理論的根拠」及び「ヒト初回投与試験」の項が新たに加わり、また「ガイドラインの適用範囲」、「アジュバント添加ワクチンの反復投与毒性試験における投与回数」、「同、生殖発生毒性試験における投与時期」及び「アジュバント単独での毒性評価」等について変更が行われている。

(3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究 (岡田)

SDO プロセスを支援するベストプラクティス等の文書が作成された。ICH IG のメンテナンスには SDO との関係の上でその体制やプロセスを考える必要があり、昨年度の本分担研究報告では、関係組織、改訂の動向のモニタリング、改訂のタイミング等について検討した。これに関して、ICH M2 ではメンテナンス文書が開発され、大きな枠組みとしては整理された。しかし、実装に至った後には、様々なレベルでの改訂が生じると考えられ、今後の実運用の経験と並行して、メンテナンスの仕組みを洗練させていく必要がある。

SDO パイロットの開始にあたっては、事後的に評価することの必要性が指摘され、ICH では 2007 年に評価基準が定められた。これに基づいて調査様式が作成されている。2013 年度は E2B (R3) を対象としたサーベイが実施され、パイロットを通じて得られた知見が要約された。

電子文書フォーマットとして、PDF/A を追加すること、および DOCX 形式を用いることについて、検討されているところである。各国による業務フロー、要件の違いもあることから、次回の ICH 会

合にて、recommendation とすることの可否について議論される予定となっている。Redaction についても同様に、日、米、欧、各極におけるビジネスケースを収集して、要件、課題を明らかにした上で取り組みの方針を決定すべきと考えられる。

E. 結論

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

- (1) バイオ薬品の安全性評価に関する S6 (R1) ガイドライン発出後の実態調査への対応や、核酸医薬などのタンパク製剤に限定しない生物製剤の非臨床安全性評価に関する調査研究を行った。
- (2) 非臨床光毒性試験ガイドラインの ICH S10 に関わる作業が終了した。
- (3) げっ歯類を用いる長期がん原性試験についての見直し作業が開始された。今回の見直しは、医薬品の薬理作用およびより短期の毒性試験情報からヒトおよび実験動物に対するがん原性の有無を予測し、予測が難しいまたはできない場合にのみ、長期のがん原性試験を実施する意義があるという基本理念に立脚しているが、あくまでも retrospective な解析にものであることから、prospective な検証作業が求められている。
- (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、国際的な第三者評価会議が実施された。この会議の結果に基づき、プロトコールが改訂された。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

- (1) 米国は、CMC に関する承認事項の変更を major change (事前審査), moderate change (届出), minor change (年次報告) の 3 区分で管理している。FDA はこの制度をリスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告にすることが適当であるものをリストにして公表した。その対象は、2004 年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱った CMC の変更の全領域 (成分・分量、製造場所、製造工程、規格及び試験方法、容器及び施栓系) に及んでいる。

医薬品の CMC をライフサイクルを通して管理するために、承認事項の円滑な変更は重要であるものの、国際的なガイドラインは現在存在しない。

CMC の変更管理のより円滑な運用に向けて、各地域の規制動向に今後とも留意する必要がある。

品質評価手法に関する研究としては、バイオアベイラビリティの向上を図るために高エネルギー状態に誘導された医薬品について、製剤中における当該医薬品の存在状態や保存による状態の変化 (安定性) を評価する手法として、¹³C-固体高分解能 NMR が有用であることを明らかとした。

- (2) プラスミド DNA ワクチンの開発と規制の国際動向を調査した。開発品目は感染症の予防・治療用ワクチンと、がんの治療用ワクチンに大別された。海外では感染症を対象とする製品はワクチンとして、その他の治療に用いる製品は遺伝子治療製品として規制されているが、免疫誘導を目的とする製品としての本質には違いはないと考えられる。FDA のガイダンスを基に、製造工程で明らかにすべき事項や製剤の出荷試験として設定すべき事項、非臨床試験の考え方など、プラスミド DNA ワクチンの品質・安全性確保で考慮すべき事項を考察した。
- (3) 抗体医薬品の糖鎖の管理値設定においては、糖鎖構造や分布の変動が、血中安定性に及ぼす影響を考慮することが重要であり、糖鎖と血中安定性を評価するための前処理方法として、抗体医薬品親和性ペプチド固定化スピンカラムを用い、様々な抗体医薬品を投与後、血漿から簡便かつ迅速に高収率で回収する方法を開発した。また、HCP 管理法として、質量分析法を用いることの可能性を探るため、ショットガンプロテオミクスの手法により、いくつかの残留性 HCP を同定した。
- (4) バイオ医薬品に対して抗体が産生されても、有効性及び安全性に影響を及ぼさない場合は、承認の妨げとはならないと思われる。また、抗体により有効性及び安全性が低下した場合においても、患者が受けるリスクとベネフィットの観点からケースバイケースで総合的に承認の可否が判断される。承認申請の段階では試験した患者数が少ないため、免疫原性と有効性及び安全性との関連を統計学的に評価することが困難であり、市販後に継続的な調査を求められる場合もある。最も重要な点は安全性に及ぼす影響であるが、頻度、重篤度及びその後の対処が可能かどうかの観点から総合的に判断されると思われる。一方、vatreptacog

alfa の開発中止で示されるように、既に同種同効医薬品が存在する場合、新たに開発したバイオ医薬品の免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす作用は、少なくとも先発品と同様の程度であることが要求される場合があるかもしれない。

(5) バイオ後続品の開発は、欧州および日本で進んでおり、2013 年は今までに承認件数が最も多かった。欧州ではガイドラインの改訂が進んでおり、日本においても、これまでの知見の蓄積をもとに、指針の見直しが必要と考えられる。バイオ後続品の臨床試験でも重要となる薬物動態試験に用いられるバイオアナリシスについては、概ね、信頼性が確保されていることを示すバリデーション結果が示されていた。しかし、目的物質と類似物質の識別が困難な場合があること、一部の医薬品では溶血の影響が生じる場合があること等から、生体試料中の薬物濃度測定結果を正しく評価するためには、分析法の特徴を十分に理解しておくことが重要と考えられた。

(6) 遺伝毒性不純物に関する指針策定のため、M7 ガイドラインの適用、コンピュータによる毒性評価、複数種類の変異原性不純物に関する許容摂取量、製造工程由来不純物の管理方法、Q3A/B ガイドラインとの整合性、LTL 曝露における対象患者等について議論が行われ、合意された。2014 年 6 月に予定される対面会議での Step4 到達をめざし、引き続き 3 極に寄せられたパブリックコメントのコメントの内容の確認と対応について議論を継続する。

(7) 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が行われて来たが、今後は、世界の薬局方を先導する役割を果たすような方向性を提案することが重要と考える。また、世界薬局方国際会議において GPhP の作成が開始され、日局の国際的な役割を果たす意味からも積極的な関与が必要と考える。

3. 医薬品の臨床試験に関する研究

(1) 小児臨床試験のためのインフォームドアセント時の説明パンフレットについて評価が行われた。ICH E-11 ガイドライン改定も念頭に置いた連携と情報収集が行われ、重点課題と考えられるテーマについての国内外の現状と我が国での取組みにつ

いて情報共有された。

- (2) 遺伝子治療薬の承認審査に関し、Glybera の評価レポートから EMA が臨床試験前と承認時にどのような非臨床試験を求めたのか整理した。
- (3) 研究班の活動により発出された日本版 BMV ガイドラインによって、日本における薬物動態関連のデータの国際的な信頼性が高まることになった。このことから、グローバルな医薬品開発の促進に寄与すると考えられ、今後の国際調和により一層貢献できると期待される。

4. その他

- (1) 心臓への毒性的影響を診断するためのバイオマーカーについて、非臨床への応用は可能であると思われた。しかし、これらを標準的な評価指標として確立してゆくためには、測定手法と評価手法を標準化し複数の施設でバリデーションを兼ねた共同試験が必要になってくると考えられる。これらの課題は、今後評価していかなければならない肝臓等にも共通しており、課題を克服してゆくには、本研究班とは別に、コンソーシアム等を形成し、検証してゆくことが必要であると考えられた。
- (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。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 E2B (R3) の個別症例安全性報告については、ICH IG が発行されパイロットとして終了したため、参加メンバーに対するサーベイが実施された。アンケート結果から、現在継続中の、あるいは新たなプロジェクトに対する具体的な知見、lessons learned を提示することが可能となった。また ICH M2 では SDO モニタリングとよばれる活動が開始されている。ICH IG メンテナンスのため重要な活動であるが、関連する規格は極めて多数となりかねず、長期的なモニタ活動を継続するためには範囲を広げすぎず重要事案の確実な把握に留意することが必要である。また、モニタリングの継続性を支える仕組みを検討する必要がある。SDO プロジェクト支援のあり方につ

いては、組織的枠組みも含め検討する必要がある。電子文書書式として docx に関しては、各極の業務要件に照らして recommendation の可否を議論する必要がある。

E. 健康危険情報

該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) 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 44, 440-443, 2013.
- 2) 西川秋佳, 小川久美子, 中江 大, 三森国俊：医薬品のがん原性試験の歴史と課題。レギュラトリーサイエンス学会誌 3, 165-173, 2013.
- 3) 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.
- 4) 西川秋佳, 小川久美子, 中江大, 三森国敏：医薬品のがん原性試験の歴史と課題。レギュラトリーサイエンス学会誌 3, 165-173, 2013.
- 5) 西川秋佳, 野中瑞穂, 小川久美子：安全性に関するトピックの動向—S1 がん現性試験（見直し）。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44, 939-945, 2013.
- 6) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（18）遺伝毒性試験—組合せ, COSME TECH JAPAN, 3 (4) 74-77 (2013)
- 7) 小島肇夫：経皮吸収型製剤の安全性を考える, ファルマシア, 49(5), 415-419 (2013)
- 8) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（19）遺伝毒性試験—エイムス試験, COSME TECH JAPAN, 3 (5) 82-85 (2013)
- 9) 小島肇夫：動物実験代替安全性試験プロトコル集, シーエムシー出版, 3-10 (2013)
- 10) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（20）遺伝毒性試験—哺乳類の培養細胞を用いる試験, COSME TECH JAPAN, 3 (6) 72-77 (2013)
- 11) 小島肇夫：機能性化粧品と薬剤デリバリー, シーエムシー出版, 22-27 (2013)
- 12) Kojima H, Hayashi K, Sakaguchi H, Omori T,

Otoizumi T, Sozu T, Kuwahara H, Hayashi T, Sakaguchi M, Toyoda A, Goto H, Watanabe S, Ahiko K, Nakamura T, Morimoto T : Second-phase validation study of short time exposure test for assessment of eye irritation potency of chemicals., Toxicology In Vitro, 27(6), 1855-69 (2013)

- 13) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（21）遺伝毒性試験—げっ歯類を用いる小核試験, COSME TECH JAPAN, 3 (7) 116-120 (2013)
- 14) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（22）ウサギを用いる眼刺激性試験, COSME TECH JAPAN, 3 (8) 67-71 (2013)
- 15) 小島肇夫：化粧品・医薬部外品およびその原料の安全性評価と規格・試験法設定, サイエンス&テクノロジー, 29-65 (2013)
- 16) Yamaguchi H, Kojima H, Takezawa T : Vitrigel-Eye Irritation Test Method using HCE-T cells, Toxicological Sciences, 135(2), 347-55 (2013)
- 17) 小島肇夫, 技術講座 安全性評価試験（23）実験動物を用いる皮膚刺激性試験, COSME TECH JAPAN, 3 (9) 81-84 (2013)
- 18) 小島肇夫：In vitro 毒性・動態評価の最前線, シーエムシー出版, 1-7 (2013)
- 19) Kojima H, Katoh M, Shinoda S, Hagiwara S, Suzuki T, Izumi R, Yamaguchi Y, Nakamura M, Kasahawa T and Shibai A : A catch-up validation study of an *in vitro* skin irritation test method using reconstructed human epidermis LabCyte EPI-MODEL24, Journal of Applied Toxicology, (2013)
- 20) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（24）実験動物を用いる連続皮膚刺激性試験, COSME TECH JAPAN, 3 (10) 22-25 (2013)
- 21) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（25）実験動物を用いる皮膚一次刺激性試験, COSME TECH JAPAN, 3 (11) 36-39 (2013)
- 22) 小島肇夫：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 回大会記念誌, 27-34 (2013)
- 23) 小島肇夫：経皮吸収性の試験法と評価法, 株式会社 情報機構, 1-54 (2013)
- 24) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験（26）実験動物を用いない眼刺激性試験, COSME

- TECH JAPAN, 3 (12) 44-48 (2013)
- 25) Stokes W, Srinivas G, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Casey W, Walker A, Draayer H, Sebring R, Brown K, Balks E, Stirling C, Klaasen E, Hill R, Rippe B, Ruby K, Alt D, Mukhopadhyay S, Kojima H, Johnson N, Rinckel L, Doelling V, Jones B. : Report on the international workshop on alternative methods for *Leptospira* vaccine potency testing: state of the science and the way forward., *Biologicals*, 41 (5), 279-94 (2013)
- 26) Onoue S, Hosoi K, Toda T, Takagi H, Osaki N, Matsumoto Y, Kawakami S, Wakuri S, Iwase Y, Yamamoto T, Nakamura K, Ohno Y, Kojima H : Intra-/inter-laboratory validation study on reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation using two different solar simulators., *Toxicology In vitro*, 28(4), 515-523 (2013)
- 27) Kojima H: Update from the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM).— *Alternatives to Laboratory Animals*, 41(6), 435-441(2013)
- 28) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (27) 生殖毒性試験, *COSME TECH JAPAN*, 4 (1) 70-74 (2014)
- 29) 小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験 (28) 動物実験代替法を巡る動向 2013 年, *COSME TECH JAPAN*, 4 (2) 36-42 (2014)
- 30) 小島肇夫: 動物実験代替法を用いた「これからの化粧品・医薬部外品の安全性評価とその根拠の示し方」, *COSMETIC STAGE*, 8 (3) 1-8 (2014)
- 31) 川崎ナナ, 石井明子: バイオ後続品の今後の動向 *医薬ジャーナル* 50, S-1, 36-42 (2014) 新薬展望 2014
- 32) 石井明子: リガンド結合法を用いた生体試料中薬物濃度分析法に関するガイドラインの策定状況 *Chromatography* 4(3), 151-156 (2013)
- 33) 本間正充: 安全性に関するトピックの動向 M7: 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理 *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 44, 1010-1015 (2013)
- 34) Hayashi M, Honma M, Takahashi M, Horibe A, Tanaka J, Tsuchiya M, Morita T. : Identification and Evaluation of Potentially Genotoxic Agricultural and Food-related Chemicals. *Food Safety* 1, 32-42 (2013)
- 35) Stefan Pfuhrer, Rosalie Elespuru, Marilyn Aardema, Shareen H. Doak, E. Maria Donner, Masamitsu Honma, Micheline Kirsch-Volders, Robert Landsiedel, Mugimane Manjanatha, Tim Singer, James H. Kim : Genotoxicity of Nanomaterials: Refining Strategies and Tests for Hazard Identification. *Environment Mol. Mutagen.* 54, 229-239 (2013)
- 36) Kimoto T, Horibata K, Chikura S, Hashimoto K, Itoh S, Sanada H, Muto S, Uno Y, Yamada M, Honma M. : Interlaboratory trial of the rat Pig-a mutation assay using an erythroid marker HIS49 antibody. *Mutation Research*, 755, 126-34 (2013)
- 37) 本間正充: 第II編 薬物評価における *in silico* 手法の活用, 第4章 変異原性の予測—医薬品中に存在する不純物の評価— 「*In vitro* 毒性・動態評価の最前線」シーエムシー出版 (小島肇夫監修) 2013年
- 38) 阿曾幸男, 医薬品の発がん性不純物の評価と管理に関するガイダンス. 公衆衛生, 印刷中(2014)
- 39) Koide, T., Nagato, T., Kanou, Y., Matsui, K., Natsuyama, S., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared chemical imaging, *Int J Pharm* 441, 135-145 (2013)
- 40) Izutsu, K., Yomota, C., Okuda, H., Kawanishi, T., Randolph, T. W., Carpenter, J. F.: Impact of heat treatment on miscibility of proteins and disaccharides in frozen solutions, *Eur J Pharm Biopharm* 85, 177-183 (2013)
- 41) Sakai-Kato, K., Un, K., Nanjo, K., Nishiyama, N., Kusahara, H., Kataoka, K., Kawanishi, T., Goda, Y., Okuda, H: Elucidating the molecular mechanism for the intracellular trafficking and fate of block copolymer micelles and their components, *Biomaterials* 35, 1347-1358 (2013)
- 42) 川西 徹: 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究 衛研

報 131, 2-6 (2013)

- 43) 川西 徹, 清原 孝雄, 檜山 行雄, 津田 重城: 今後の日本薬局方の新しい流れ, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44, 790-801 (2013)
- 44) Iijima K, Sako M, Saito Oba M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, and Yoshikawa N: Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2014;9(2):1-8
- 45) Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S: Safty of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. Journal of Pediatric Infectious Diseases 2013;8(2):71-81
- 46) 中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳: 日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討 多施設共同非盲検試験 (N01223) 14 週間での評価. BRAIN and NERVE, 医学書院, 2013; 65:9:1083-1092
- 47) 中村秀文: 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 一般社団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2013; 44:5:400-403
- 48) 中村秀文: 小児の特徴と現場における小児用量の考え方. 調剤と情報, じほう, 2014; 20:2:12-17
- 49) K. Sakai-Kato, K. Nanjo, T. Yamaguchi, H. Okuda, and T. Kawanishi: High-performance liquid chromatography separation of monoclonal IgG2 isoforms on a column packed with nonporous particles. Analytical Methods 5, 5899-5902 (2013)
- 50) Itoh,S. Hiruta,Y., ashii,N., Fujita,N., Natsuga,T., Hattori,T., Bandoc,A., Sekimoto,Y., Miyata,K., Namekawa,H., Mabuchi,K., Sakai,T., Shimahashi,H., Kawai,K., Yoden,H., Koyama,S., Odgaard Herr,S., Natsuka,S., Yamaguchi,T., Kawasaki,N.: Determination of Galactosamine Impurities in Heparin Sodium using Fluorescent Labeling and Conventional High-Performance Liquid Chromatography. Biologicals, in press
- 51) 内田恵理子, 古田美玲, 菊池 裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子, 小原有弘, 大谷 梓, 松山晃文, 大倉華雪, 山口照英: 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 印刷中
- 52) 松本峰男: わ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, レギュラトリーサイエンス学会誌 (vol.3, no.3, p.175-180, 2013)
2. 学会発表
- 1) Hirabayashi Y: Apoptosis-related gene-expression-profiling of hematopoietic stem/progenitor cells after radiation exposure. The Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia: Impact of Drugs, Chemicals, and the Environment (2013.5.29) [New York]
- 2) 中江 大: ICH S10 専門家作業部会における ICH S10 ガイドライン作成作業の経緯と今後の展望. 第 40 回日本毒性学会学術年会 (2013 年 6 月, 千葉県千葉市).
- 3) 野中瑞穂, 小川久美子, 小野寺博志, 中江 大, 西川秋佳: 医薬品のがん原性の評価方法変更の提案について. ICH S1 EWG における検討内容. 第 40 回日本毒性学会学術年会 (2013 年 6 月, 千葉県千葉市).
- 4) 中江 大: S10: 光安全性の評価. 第 28 回 ICH 即時報告会 (2013 年 7 月, 東京都渋谷区).
- 5) 中江 大: ICH における非臨床光安全性評価に関するガイドライン制定の動向について. 第 20 回岐山毒性病理セミナー (2013 年 11 月, 岐阜県岐阜市).
- 6) 中江 大: S10: 光安全性の評価. ICH 日本シンポジウム 2013 (第 29 回 ICH 即時報告会) (2013 年 12 月, 東京都渋谷区).
- 7) 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

- 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)
- 8) 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)
- 9) 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, 中村和司: 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)
- 10) 小島 肇: シンポジウム8: *in vitro*を用いた創薬安全性評価とその外挿性, *in vitro*によるスクリーニング(総論), 第40回日本毒性学会学術年会, 2013年6月17-19日, 幕張メッセ
- 11) 山口宏之, 小島肇, 竹澤俊明: Vitrigel-EIT法: ヒト角膜上皮組織シート型培養モデルをもちいた高感度な*in vitro*眼刺激性試験, 第40回日本毒性学会学術年会, 2013年6月17-19日, 幕張メッセ
- 12) 川上 哲, 尾上誠良, 松本康浩, 戸田嗣人, 大崎尚人, 若栗 忍, 岩瀬裕美子, 山本敏誠, 高木広憲, 中村和司, 細井一弘, 小島 肇: 医薬品の光毒性ポテンシャル評価のためのROSアッセイバリデーション試験, 第40回日本毒性学会学術年会, 2013年6月17-19日, 幕張メッセ
- 13) 内野 正, 竹澤俊明, 山下邦彦, 小島 肇, 清水久美子, 秋山卓美, 五十嵐良明: Vitrigel-EIT法: ヒト角膜上皮組織シート型培養モデルをもちいた高感度な*in vitro*眼刺激性試験, 第40回日本毒性学会学術年会, 2013年6月17-19日, 幕張メッセ
- 14) 小島 肇: 日本での皮膚感作性代替法開発状況について, 皮膚感作性試験ワークショップ, 2013年7月12日, 日本化学工業協会
- 15) Kojima H: Workshop: Alternative Test Methods and International Regulatory perspectives, JaCVAM: Recent Progress and Future Plans for the Validation and Acceptance of Alternative Testing in Japan, The XIII International Congress of Toxicology, June 30-July 4, 2013, COEX, Seoul, Korea
- 16) Morita T, Kojima H, Hayashi M: General Principles of Chemical Selection for *in vivo*, Validation Studies, The International Symposium of the Center of Alternative Methods for Safety Evaluation of Cosmetics, July 2, 2013, COEX, Seoul, Korea
- 17) Kojima H: Our Practical Examples of International Validation Studies for Establishing OECD Test Guidelines, The International Symposium of the Center of Alternative Methods for Safety Evaluation of Cosmetics, July 2, 2013, COEX, Seoul, Korea
- 18) 小島 肇: 代替法の国内外の動向, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム, 2013年8月1日, 亀戸文化センター
- 19) 小島 肇: 動物実験代替法の国内外の動向と化粧品・医薬部外品の規制, 日本化粧品技術者会大阪支部 勉強会, 2013年8月30日, 薬業年金会館
- 20) 小島 肇: 代替法の最新情報, 動物実験についての知識を高めるための教育訓練 2013年9月11日, 農研機構 中央農業総合研究センター
- 21) Kojima H, Oshimura M, Saito K, Saito F and Imatanaka N: Japanese Project “ARCH-Tox” for the Future Chemicals Management Policy: Research and Development of *in vitro* and *in vivo* Assays for Internationally Leading Hazard Assessment and Test Methods, 15th Annual Congress of European Society for Alternative to Animal Testing, 2013年9月17日, リンツ(オーストリア)
- 22) Kojima H, Stokes W, Horii I, Hwan K.B and Spielmann H, Peer Review Panel Evaluation of the ROS Photosafety Assay, 15th Annual Congress of European Society for Alternative to Animal Testing, 2013年9月15日, リンツ(オーストリア)
- 23) 小島 肇: *in vitro* 探索毒性試験の展望, 日本薬物動態学会 第28回年会シンポジウム9, 2013年10月10日, 東京
- 24) 小島 肇: 三次元培養モデルの現状と可能性, 株式会社ニコゲームリサーチ 創立10周年記念特別講演会
- 25) 小島 肇: 動物を用いないで医薬部外品の承認申請を取ることは可能か?, 日皮協 会員研修会, 2013年10月24日, 京都
- 26) Kojima H, Oshimura M and Imatanaka N: Japanese Project “ARCH-Tox” for alternative to 28-day

- repeated dose oral toxicity study) , 10th annual Meeting of KSAAE (Korean Society of Alternative Animal Experiments) , 2013 年 11 月 6 日, 韓国中央大学
- 27) 小島 肇 : 昨今の皮膚毒性評価法の動向, 安全性評価研究会 安全性評価研究会 2013 年冬のセミナー, 平成 25 年 12 月 7 日, 住友ベークライト, 東京
- 28) 小島 肇 : J a C V A M 国際シンポジウム : 日本動物実験代替法学会の活動, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 29) 小島 肇 : シンポジウム 4 : 動物実験代替法の化粧品規制に関する現状, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 30) 小島 肇 : ランチョンセミナー : 動物実験代替法開発における課題とカイコの可能性, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 31) 内野 正, 清水久美子, 竹澤俊明, 山下邦彦, 小島 肇, 秋山卓美, 五十嵐良明 : ビトリゲルチャンパーを用いた皮膚感作性試験代替モデル(下面暴露法), 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 32) 木村 裕, 藤村千鶴, 渡辺美香, 齋藤 るみ子, 鈴木紀之, 岩城知子, 山影康次, 齋藤幸一, 中島芳浩, 近江谷克裕, 酒井綾子, 丸谷あおい, 大森 崇, 山崎晶次郎, 小島 肇, 田中憲穂, 相場節也 : IL-8 Luc assay の施設間差試験およびデータセットの作製, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 33) 丸谷あおい, 相場節也, 木村 裕, 渡辺美香, 鈴木紀之, 岩城知子, 山影康次, 齋藤幸一, 中島芳浩, 近江谷克裕, 山崎晶次郎, 小島 肇, 田中憲穂, 小林眞弓, 森 梓, 大森 崇 : IL-8 Luc assay におけるばらつきを考慮した班手基準の提案, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 34) Kojima H, Stokes W, Horii I, Hwan K.B. and Spielmann H : Peer Review Panel of the Japanese validation study of the ROS *in vitro* phototoxicity for ICH, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 35) 加藤義直, 山本直樹, 佐藤 淳, 中田 悟, 小島 肇 : 不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY) を用いた三次元角膜再構築モデルの作製, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 36) 古川正敏, 榊原隆史, 六川潤美, 伊藤浩太, 佐々木啓, 平賀武夫, 小島 肇, 松浦正男 : 牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP 法) における被験物質の濃度および曝露時間の影響, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 37) 大森 崇, 簾内桃子, 池田英史, 中村香織, 鄭 美淑, 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 (II), 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 38) 小島 肇, Nicole Kleinstreuer, Chae-Hyung Lim, 寒水孝司, 渡辺美香, 新妻 健, 山下邦彦, 福田 隆之, 山口典子, 藤原 聖, 山口 宏, 竹澤俊明 : Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) 法のプレバリデーション研究, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 39) 成田和人, 石原有人, 小島 肇, 板垣 宏 : 培養細胞を用いた試験における難水溶性物質の暴露方法の検討, 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会, 平成 25 年 12 月 19-21 日, 京都テルサ
- 40) 古川正敏, 榊原隆史, 六川潤美, 伊藤浩太, 佐々木啓, 平賀武夫, 小島 肇, 松浦正男 : 牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP 法) における病理組織学的検査, 第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会, 平成 26 年 1 月 30, 31 日, あわぎんホール (徳島)
- 41) T. Miyazaki, Y. Aso, Y. Goda, H. Okuda : Inhibition of surface crystallization of amorphous nifedipine by coating with PVP and HPMC. AAPS, San Antonio, 2013 年 11 月
- 42) 宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏 : 高分子で被覆

- した非晶質ニフェジピン固体表面の結晶化抑制, 日本薬剤学会第 28 年会, 名古屋市, 2013 年 5 月
- 43) 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質管理. クオリティ・バイ・デザインと質量分析. BMS コンファレンス (2013. 7. 8-10)(宮崎市)
- 44) 橋井則貴: 抗体医薬品高親和性ペプチドカラムの開発とバイオアナリシスへの応用. 第 61 回質量分析総合討論会 (2013.9)(つくば市)
- 45) Hyuga, M., Takakura, D., Hashii, N., Ishii, A., Niimi, N., Kawasaki, N.: Shotgun proteomics of residual host cell derived proteins in Protein A chromatography eluate, Measurement of Residual Host Cell Protein and DNA in Biotechnology Products Workshop (2013.6)(Rockville, MD, USA)
- 46) Shingo Niimi: Immunogenicity evaluation of biotechnology-derived drug including biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. URI/Epivax Westin Immunogenicity Seminar (9 May 2013 Tokyo)
- 47) 新見伸吾: 免疫原性の予測, リスク因子, 臨床における有効性, 安全性に及ぼす影響 第 40 回日本毒性学会学術年会 ワークショップ 4 バイオ医薬品の免疫原性評価 (平成 25 年 6 月 18 日 千葉)
- 48) 石井明子: 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開発の課題 代々木会特別講演会 (2013. 5. 29) 東京
- 49) 石井明子: 日本の BMV (リガンド結合法) ガイドライン策定状況 第 20 回クロマトグラフィーションポジウムワークショップ (2013. 6. 5) 神戸
- 50) 石井明子, 西村和子, 鈴木琢雄, 多田 稔, 川崎ナナ: ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス 日本薬物動態学会 第 28 回年会 (2013.10) (東京)
- 51) Akiko Ishii-Watabe, Kazuko Nishimura, Nana Kawasaki: Regulated bioanalysis of therapeutic peptides and proteins in Japan, Immunogenicity summit 2013 (2013.11) (Washington DC)
- 52) Akiko Ishii: Japanese LBA guideline 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2014.3.11-13) LA Universal City
- 53) 本間正充: ICHガイドライン状況-遺伝毒性不純物 (M7), 日本環境変異原学会MMS研究会第 62 回定例会 2013 年 5 月 長野県諏訪郡
- 54) 本間正充: 医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の安全性評価, 日本環境変異原学会 微生物変異原性試験研究会第 49 回定例会 2013 年 6 月 東京
- 55) 本間正充: 医薬品開発における遺伝毒性予測とリスク評価, CBI学術講演会 2013 年 東京
- 56) 本間正充: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals (医薬品中の遺伝毒性不純物のリスク評価と管理), 第 3 回中国薬物毒理学会医薬品非臨床安全性評価研究フォーラム 2013 年 7 月 中国蘇州
- 57) 本間正充: 遺伝毒性の予測とリスク評価, 平成 25 年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム 2013 年 7 月 東京
- 58) M. Honma: A New Strategy for Hazard and Risk Assessment of Genotoxic Impurities, 第 6 回遺伝毒性試験国際ワークショップ 2013 年 10 月 ブラジル・イグアス
- 59) M. Honma: Risk Assessment and Management of Genotoxic impurities in Pharmaceuticals, 第 11 回国際環境変異原学会 2013 年 11 月 ブラジル・イグアス
- 60) 阿曾幸男: ICH M7ガイドライン(ステップ2文書)の概要, 第 10 回 DIA 日本年会, 2013.11
- 61) Nakamura H: Current status of pediatric drug development in the EU, the US and Japan: Expanding the horizon to global collaboration. International Conference at Seoul National University Hospital, Souel, 2013.4.5
- 62) Nakamura H: How do Japanese children take their medicines?. Formulating better medicines for children 5th conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Barcelona, 2013.9.19
- 63) Nakamura H: Efforts to Foster Pediatric Drug Development in Japan. The 63rd Korean Pediatric Society Annual Congress, Souel, 2013.10.18
- 64) 中村秀文: 希少疾患治療開発における欧米の動向. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013 年 8 月 31 日

- 65) 中村秀文：こどもの薬物動態・薬力学：授乳と薬を考えるために。大分県医師会母乳と薬研修会，大分，2013年10月5日
- 66) 中村秀文：ARO 発医薬品開発と今後の展望「成育医療センターの試み」。10th Annual Meeting DIA Japan，東京，2013年11月7日
- 67) 中村秀文：小児臨床試験の特性。研究倫理研修セミナー，東京，2013年12月2日
- 68) Kishioka, Y, Sakurai, K, Yamaguchi, T.: Current Situation of Japanese Biosimilar Regulation. APEC International Symposium Soul Korea, (2013)
- 69) 花房弘之，森川裕二，上原健城，兼藤雅子，小野 敦，山田 弘，大野泰雄，漆谷徹郎：マルチプレックスイムノアッセイによる肝障害時のサイトカイン変動解析。第40回日本毒性学会学術年会P-58 (2013.6.17 千葉県 幕張メッセ)
- 70) 大村 功，森川裕二，上原健城，林 仁美，三森国敏，南 圭一，神吉将之，小野 敦，山田 弘，大野泰雄，漆谷徹郎：肝発がんにおけるDNAメチレーションと遺伝子発現の関連。第40回日本毒性学会学術年会P-65 (2013.6.17千葉県 幕張メッセ)
- 71) 南 圭一，上原健城，近藤千晶，大村 功，神吉将之，堀之内 彰，小野 敦，山田 弘，大野泰雄，漆谷徹郎：ラット腎におけるmRNA発現と腎障害モデルにおける変動の比較検討。第40回日本毒性学会学術年会P-142 (2013.6.19 千葉県 幕張メッセ)
- 72) 大野泰雄：動物実験の重要性和安研協への期待。安全性試験受託研究機関協議会(2013.7.5 東京 市ヶ谷アルカディア)
- 73) 松本峰男：第7回 次世代アジュバント研究会「ワクチンアジュバント開発に必要な非臨床安全性評価- WHO ガイドラインを中心として-」(松本)(2014年1月21日，独立行政法人 医薬基盤研究所主催，大阪府豊中市)

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

201328036A (2/3)

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25年度研究報告書 (2)

分担研究報告書

研究代表者 大野 泰雄

平成26(2014)年3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規制の

国際調和の推進に係わる研究

平成25年度研究報告書（2）

分担研究報告書

研究代表者 大野 泰雄

平成26(2014)年3月

本報告書は平成25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。