

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. 8
がん原性試験に関する研究	西 川 秋 佳	p. 64
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. 68
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 －米国におけるリスクベースな変更管理制度への移行－	奥 田 晴 宏	p. 106
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. 112
先端バイオ医薬品規制に関する研究	内 田 恵 理 子	p. 117
バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究	川 崎 ナ ナ	p. 128
バイオ医薬品において免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響	新 見 伸 吾	p. 142
バイオ後続品の評価に関する研究	石 井 明 子	p. 152
遺伝毒性不純物に関する研究	本 間 正 充 阿 曾 幸 男	p. 159
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. 191
医薬品一般試験法に関する研究 －薬局方の国際活動について－	川 西 徹	p. 275
小児治験ガイドラインについての研究	中 村 秀 文	p. 396
遺伝子治療薬に関する研究	山 口 照 英	p. 400
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. 413
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. 495
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. 513
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. 541
【研究成果の刊行に関する一覧表】		p. 547

【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25年度分担報告書

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）
松本 峰男（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
渡部 一人（中外製薬株式会社）
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）
中村 和市（塩野義製薬株式会社）

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るものである。本年度は、昨年度に引き続きS6（R1）ガイドラインに関するフォローアップと共に関連する諸課題に対する調査研究を進めた。即ち、フォローアップとしては、JPMAの協力の下でS6（R1）ガイドライン発出後の実態調査を行い、収集した意見への対応を検討した。また調査研究としては、バイオ医薬品に対する継続した情報の収集に務めると同時に、タンパク質製剤に限定しない生物製剤にも対象を広げ、特に低分子化学合成医薬品とバイオ医薬品との中間に位置する特性を持つ核酸医薬に着目して、本邦での指針作成に資する情報の収集を進めた。今後も、バイオ医薬品および関連生物製剤に関する継続した調査研究を粛々と進めるとともに、国内外の関連分野の研究者を招聘した研究交流など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（以下、「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、以下「PMDA」及び日本製薬

工業協会、以下「JPMA」）などから研究協力者の参加を得て、関連事項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るものである。

本年度は、昨年度に引き続きS6（R1）ガイドライン発出後の実態調査と共に関連する諸課題に対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) ガイドライン策定を支援するための先行研究に引き続き、関連事項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るものである。昨年度は、関連事項に関するフォローアップを中心に活動を進め、パブコメ対応やガイドライン解説をとりまとめた。本年度は、関連事項の調査研究を進めるにあたり、まず今後取り上げるべき課題など活動方針を検討した（予備会議 [電話会議] 平成25年7月17日、第一回分班会議 [於PMDA] 平成25年10月22日）。その結果、本年度は以下2項目に関する調査研究を進めることとした。

尚、研究協力者として、先行研究から引き続き、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) ガイドラインの発出後の事態調査

S6 (R1) ガイドラインに基づく国内通知「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」(平成24年3月23日 薬食審査発0323第1号)の発出後の実態調査として、JPMAの協力の下、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6 (R1) ガイドラインの妥当性ないしは問題点」として収集したコメントについて、その対応をとりまとめることとした。

2. 関連する諸問題の検討

引き続きバイオ医薬品に対する継続した情報の収集に務めると同時に、タンパク質製剤に限定しない生物製剤に対するS6 (R1) ガイドラインの考え方の適用の可否についても、実例が増えつつある現状を踏まえて、情報収集やケーススタディなどの調査研究を進めることとした。本年度は、特に以下3項目を取り上げることとした。

- バイオベター
- 化学合成ペプチド
- 核酸医薬

C. 研究結果

1. S6 (R1) ガイドラインの発出後の事態調査

予備会議に基づきS6 (R1) ガイドラインの発出後の当該ガイドラインの適用にかかる実態調査を行うにあたり、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6 (R1) の妥当性ないしは問題点/網羅できない点」として、JPMAの協力の下、意見を収集した。寄せられた意見の数は17件ののぼり、これをS6 (R1) ガイドラインの項目毎に分類すると、以下の表の通りであった。

S6 (R1) の項目毎に分類したコメントの数

非臨床安全性試験	1
動物種の選択	6 *
試験デザイン	3 *
免疫原性	2
生殖発生毒性	3 *
がん原性	1 *
その他	1

(* 報告書に掲載するには不適切と判断したコメントを含む)

これらの意見に対する対応を、対面会議（第一回分班会議、第二回分班会議 [於PMDA] 平成26年1月21日）及びメールベースでの発信によって討議し、これを取りまとめた。（別添資料1：S6 (R1) ガイドラインの発出後1年の実態調査「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6 (R1) の妥当性ないしは問題点/網羅できない点」に関する意見とその回答）。

例えば、NHPを用いた生殖発生毒性の評価が必要になった際に、その方法のひとつとしてS6 (R1) ガイドラインで新たに例示されたePPND (enhanced pre- and post-natal development) 試験は動物福祉3Rの観点からも有用な評価法ではあるものの、この試験法で評価しなければならない、あるいは、一律にePPND試験で評価しておけば良い等の誤解が広がりつつあるとの指摘があった。また、別添一覧表には掲載しなかったが、いまだに行政から要求されるリスクを勘案して、薬理作用を示さないげっ歯類を用いて2年間投与のがん原性試験を定型的に実施しているケースも挙げられた。バイオ医薬品の非臨床安

全性評価にあたっては、それぞれの候補物質の特性に応じた評価法を考慮する必要があることから、開発初期の段階からPMDAでの対面助言（例えば、安全性相談等）等を活用するとともに、状況の改善の為に、引き続きS6（R1）ガイドラインの周知を進める必要があるものと考えられる。

尚、これらの対応を協議する過程で抗体-薬物/毒素複合体（ADC）に含まれるリンカー部分にかかる非臨床安全性試験の考え方には整理が必要であることが再認識されたので、今後の検討課題とすることにした。

2. 関連する諸問題の検討

● バイオベター

バイオベターは、バイオ後続（日本での呼び方：別名として、フォローオンバイオリジクス [米国での呼び方] やバイオシミラー [EUでの呼び方]）がある）とは異なり、先発品より改良されたものをさす。即ち、同じエピトープを標的としている抗体医薬品の中でも、例えば、糖鎖やFc部分の改変などによって、生物活性の向上や血清中の半減期の延長といった薬理効果の改善が図られているものをさす。

当該の改変（改良）によって、新規のバイオ医薬品として扱われるため、原則として、新薬に準じた非臨床安全性の評価が求められるが、この際、同一エピトープを標的としている先行医薬品に関する情報等の活用の可否については検討の余地があるものと考えられる。

引き続き情報収集に努める。

● 化学合成ペプチド

ペプチド製剤は、その合成効率や品質管理の面から、バイオによる生成よりも化学合成が主体となりつつあり、低分子化学合成医薬品として扱われる危険性が考慮された。但し、少なくとも日本（PMDA）では、化学合成ペプチドにもS6（R1）ガイドラインに示される原則が適応されると判断していることから、現時点で取り上げるべき論点は乏しいものと考えられる。

引き続き情報収集に努める。

● 核酸医薬

S6（R1）ガイドラインの適用の項には本ガイドラインに示される原則が核酸医薬にも適応できる可能性がある旨が記載されているものの、バイオ医薬品と低分子化学合成医薬品との中間の特性を持つことから、on targetの検討に加え、off targetの検討が欠かせないことや、分子骨格等によって性質が多岐にわたり、ひとくくりにとめることには困難があるなど、特有の問題点をはらんでいる。以下の取り組みによって情報収集を進め、今後S6（R1）ガイドラインの考え方に基づくwhite paperのとりまとめをめざす。

- 1) Kynamuro (Mipomersen、2013年1月FDAの承認済み、一方EMAでは承認見送り) についてのケーススタディ (DIAでの情報収集)
- 2) Oligonucleotides Safety Working Group (OSWG) が作成したwhite paperの内容の把握 (JPMAでの邦訳作業中)
- 3) 核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者との研究交流による情報収集

特に1) 及び3) を目的として、核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者との研究交流を通じて核酸医薬開発に関する情報収集を目的とした班会議を開催した（第三回分班会議 [於国際文化会館] 平成26年2月24日）。尚、本分班会議は、大阪大学・国立医薬品食品衛生研究所・PMDAによる革新的医薬品・医療機器・再生医療用品実用化促進事業「核酸医薬の臨床有効性安全性の評価方法」研究班（以下、革新班）との合同会議として開催した。この班会議の中で、AsiaTIDES 2014*に出席するために来日した核酸医薬に関する第一人者として、Scott P. Henry (ISIS Pharmaceuticals: Kynamuroの非臨床試験の責任者)、Bob D. Brown (Dicerna)、James D. Thompson (Moderna Therapeutics)、Pamela A. Pavco (RXi Pharma) を招聘してclosed seminarを行った。演者の豊富な実例を交えた発表を通じて、安全性評価にかかる問題点（核酸医薬としてひとくくりにはできない多様性と構造などに基づくサブグループ内でのclass effects、試験動物種の選択、試験デザイン [用量と期間]、生殖発生

毒性、遺伝毒性及びがん原性)に関する討議を行い、認識を共有した。更に、引き続き上記革新班の班員との情報交換を行い、特に、セミナーでは取り上げられなかった品質に関する問題は、非臨床安全性評価の前提となる重要な論点であることが認識された。尚、革新班の小比賀 聡氏には、次年度の本分班の研究協力者としての参加の内諾を得た。

* AsiaTIDES2014: Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development

D. 考 察

以上、本研究はS6 (R1) ガイドラインの策定を支援するための先行研究に引き続き、関連事項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。また、タンパク質製剤に限定しない生物製剤として、特に核酸医薬に注目し、次年度に向けて、S6 (R1) ガイドラインの考え方に基づく核酸医薬の非臨床安全性評価に関するwhite paperのとりまとめを目指して、関連する情報収集やケーススタディなどの調査研究を進めるためにclosed seminarなども企画した。

E. 結 論

S6 (R1) ガイドラインの策定を支援するための先

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、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

該当しない

2. 学会発表

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]

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

S6(R1)通知後の事例ないしは現実的な想定事例に基づく妥当性や問題点/網羅できない点などに関する意見およびその回答

大項目	小項目	意見	理由	回答
非臨床安全性試験	動物種/モデルの選択	第1部の3.3「・・・1種類の動物種を用いた限定的な毒性試験（例えば、14日間以内の反復投与毒性試験）によりいくつかの側面について毒性評価を行うことは、慎重を期す必要がある」 ● S6(R1)以前からの記述であるが、例として挙げられている14日以内の根拠が不明のままである。 現状での「薬理作用を示さない動物種を用いた限定的な毒性試験」の実施実態を知りたい。	すでに当局といくつかのケースで議論がなされ、一定の方針が決まっているのであれば、動物種/試験系などを具体的に例示して欲しい。	ご指摘の試験は、非臨床試験にあたり、薬理作用を示す適切な動物種が存在しない場合にも、ヒトへの投与の前に、生体への投与を行うことで、予想外の意図しない/非特異的な生命に重篤な作用（不純物による影響も含む）がないことを確認することを目的としております。従って、当該試験において毒性所見がみられない場合であっても、ヒトでの安全性を十分に担保するものでないと考えます。 なお、試験デザインについては、臨床候補品の特性や動物福祉等を考慮し、ケースバイケースで申請者が考慮すべきと考えます。
		● なお、Part II の2.2「臨床候補品が、げっ歯類及び非げっ歯類の2種類の動物種に薬理作用を示す場合は、両動物種を用いた短期（1ヵ月以内）の一般毒性試験を実施する」と、期間の考え方をそえた方がよいのでは？	第2部の2.1ではPart I の3.3を参照との記述があることから、両者の整合性を考えた記述とした方がよいと思われる。	ご指摘の期間などの差異は、それぞれ前提となる条件も試験の目的も異なることに起因するものです。
動物種の選択	一般原則	第2部の2.1「Species selection for an antibody-drug/toxin conjugate (ADC) incorporating a novel toxin/toxicant should follow the same general principles as an unconjugated antibody (see above and see Note 2)」 ● この記載のみでは、drug/toxin に対する感受性における種差が考慮されていないのでは？	昨今のADC開発の増加に伴い、ADC関連情報の充実が必要と思う。	毒素単体の評価については、第2部の注2に記載されているとおり、短期試験の実施を求めており、この際の動物種選択は、当該の毒素がげっ歯類で活性を示さない場合を除いては、げっ歯類で施行されることが推奨されています。 尚、各種薬物結合性のADCに対する考え方は、当該記載のとおり、それぞれの単体での評価を前提としています。従って、今後開発される種々のADCについても、S6R1で対応可能と考えます。
動物種の選択	一般原則	第2部の注2「Data should be provided to compare the metabolic stability of the ADC in animals with human.」 ● ADCにおいてdrug/toxinのin vivo曝露評価がどうあるべきか、具体的な事例紹介は必要ないか。	昨今のADC開発の増加に伴い、ADC関連情報の充実が必要と思う。	具体例の事例紹介は、ケースバイケースの考え方から差し控えます。評価のポイントは第2部の注2をご参照下さい。
		● また、ヒトと動物のin vitroのデータをヒト初回投与試験までに提示するということか、それともヒトと動物のin vivoでのデータを承認申請時までに提示するということか。明確にしてほしい。	データの内容と提示すべき時期の明確化。	ご指摘のデータは臨床用量を安全性、有効性の両面で適切に予想するために活用されるものと考えます。従って、これらのデータは、ヒト初回投与試験前に提示されるべきものと考えます。
動物種の選択	一般原則	第2部の2.1「when no relevant species can be identified, use of homologous molecules or transgenic models can be considered」 ● Homologous molecules については、2.3に考え方の記載があるが、合わせてtransgenic models 使用に関する考え方も例示して欲しい。	Homologous proteins については、量的なリスク評価には適さないことが明記されているが、transgenic models については、得られたデータがどの程度まで活用できるのか、考え方が不明確。	既存のtransgenic models については、モデル動物種の背景データや、ヒト型分子からの細胞内シグナルなどの相同性に関する情報などを総合的に検討することによって、ケースバイケースで有用性が判断されるものと考えられます。
		● この場合に代替法が適用出来ないと「a short-term safety study in one species can be considered」が適用されるか否か、判然としなない。 ●	代替法の選定と正常な動物を用いた試験の位置づけが不明確。	代替モデルの利用も含めて、活用可能な情報を総合的に検討したうえで、判断されるものと考えられます。
動物種の選択	一般原則	第2部の2.1「Choice of species to be justified by the sponsor」 ● typical healthy preclinical species ではなくtargetの発現が認められないこのような場合に、げっ歯類を推奨するのであれば、それを明確にすべきでは？	すでに当局といくつかのケースで議論がなされ、一定の方針が決まっているのであれば、動物種/試験系などを具体的に例示して欲しい。	試験デザインについては、臨床候補品の特性や動物福祉等を考慮し、ケースバイケースで申請者が検討すべきと考えます。

大項目	小項目	意見	理由	回答
動物種の選択	1 種類又は 2 種類の動物種	第 2 部の 2.2 <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験の前に、少なくとも 1 種類では適切な期間の反復投与による GLP 試験を実施することを前提とすれば、それに先立って実施する 2 種動物の試験が同等の毒性所見を示すか否かの判断は、non-GLP 試験でも可能と考えられないか。 	リソースの有効活用、動物福祉 3Rs の観点から。 非 GLP 試験成績も治験薬概要書や CTD に盛り込むことは問題ないとする。	動物種選択における重要な基本情報となるので、科学的根拠が示せるデータ保証と評価の充足性が求められます。なお、製造販売承認申請の際に添付すべき非臨床安全性試験に係る資料については、原則として GLP に従ってデータが収集され、かつ、作成される必要があると考えます。
試験デザイン	曝露評価	<ul style="list-style-type: none"> 抗体医薬における曝露評価に、Total と Free 体を区別して測定するケースが増えつつある。今後、PK/PD アプローチの精度向上に義務化されるであろうか？ 	Bioanalytical approaches to quantify "total" and "free" therapeutic antibodies and their targets: technical challenges and PK/PD applications over the course of drug development. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240643]	科学的に適切で技術的に実現可能な評価系の改善は取り組むべきものと考えます。このケースで言えば、Free 体が Total に比べてはるかに少量で、その割合に種差があるような場合は、Total と Free 体を区別して測定する意義は十分にあると考えます。
試験デザイン	安全性薬理	<ul style="list-style-type: none"> 類薬が存在する遺伝子組換えタンパク医薬品（糖鎖タンパク、製剤処方が異なる）の非臨床試験において、安全性薬理試験（in vitro 試験以外のコアバッテリー試験）の実施が必要か否か、分からない。 	補遺によって、明確化されていないため。 バイオ後続の評価にも関連する話題かも知れない。	新薬やバイオベクターであれば、原則として、安全性薬理試験項目に関する情報は必要と考えます。ただし、試験の実施が必要かどうかはケースバイケースで判断することから、類薬に関する非臨床および臨床での知見、作用機序などを鑑み、試験の省略が可能と申請者が考える場合はその科学的根拠を示し、当局に試験の省略を提案することが可能と考えます。なお、バイオ後続であれば、安全性薬理試験の必要性は低いと考えられます（「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」平成 21 年 3 月 4 日付け 薬食審査発第 0304007 号）。
免疫原性	ADA に関連した毒性評価 (NOAEL)	<p>「(ADA 産生に関連した) 貧血は本薬の薬理作用に基づく影響ではないことを理由に、無毒性量の根拠とされていない。安楽死に至っている個体がいることも踏まえ、薬理作用との関連性の有無にかかわらず、本薬投与による毒性とした上で、無毒性量を判断する必要性はないのか」との照会 (PMDA) を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗体医薬品において、薬理作用との関連性の有無を考慮しないで、無毒性量を決定することに疑問を感じる。 	ADA 産生はヒトにおける抗体産生を予測するものではなく、非臨床での抗体産生に関連する所見については、特段の理由（懸念）がない限り、無毒性量を推察する際に考慮する必要はないとする。	ヒトへの外挿性に関する十分な情報が得られていなかったための照会と考えられますが、毒性試験で認められた所見について、種特異的な変化であることが示された場合には、無毒性量の基準に含めないことで差し支えないと考えます。
免疫毒性	評価法	<p>免疫系の修飾を意図する抗体の評価に関する記述がほとんどなく、免疫系の評価は申請者の判断にゆだねられている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬理作用に応じたケースバイケースの対応が基本とは言え、例えば種差を考慮したヒト白血球の in vitro 評価の可能性や、非臨床のリスク評価と初回投与量算出における MABEL アプローチの関係性など、具体的に例示して欲しい。 ✓ TGN1412 事件後の研究の蓄積を考慮し、免疫学的リスク評価はどうあるべきかが、もう少しクリアにできればよいと思う。 	近年免疫修飾抗体の開発が増加しているが、免疫学的リスク評価に関する記述がガイドラインにほとんどない。 すでに当局といくつかのケースで議論がなされ、一定の方針が決まっているのであれば、具体的に例示する好機ではないか。	抗体による免疫毒性の評価については、抗体の機能、標的分子・細胞の種類等が多岐にわたるため、個々の薬理作用に応じてケースバイケースで検討する必要があり、一律に評価法を提示することは適切ではないと考えます。 なお、初回投与における留意点等については、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性確保のためのガイダンス」（平成 24 年 4 月 2 日付け、薬食審査発 0402 号）が参考になると考えます。また、in vitro 試験の利用については安全性評価に有用である可能性も考えられることから、PMDA の対面助言（例えば、安全性相談等）を利用されることを勧めます。

大項目	小項目	意見	理由	回答
生殖発生毒性	ePPND	<p>ガイドラインを鵜呑みにして、チェックボックス的に試験を計画・実施するため、最大規模の試験に成りやすい。</p> <p>ePPND が伝家の宝刀/免罪符との認識（誤解）が広がりつつある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 例えば、対象が殆ど男性の適用疾患でも、定型的に試験計画に組み込むため、審査側もあえて疑問視（否定）しないケースがある。 ● 合わせて NHP で胎盤・胎児移行性のデータを求められるケースもあり、実際面での懸念が高まる。 ● 薬剤特性・適用疾患に応じた実施の要否、具体的な生後の観察項目、免疫機能検査の種類・要否など、ケースバイケースで相談できる体制があると良い。 	<p>ePPND を一律に実施することは、科学的にも疑問で、動物福祉にも反する。</p> <p>なお、现阶段では、データの蓄積が必要なことは理解するが、...</p> <p>現状は申請・審査の両方が必須要件と拡大解釈して、安全策を目指す傾向にある。</p>	<p>妊娠可能な女性に投与される可能性がある場合には、生殖発生毒性（特に胚・胎児）の評価は必要と考えます。</p> <p>NHP で胎盤・胎児移行性のデータを得ることは、生殖発生毒性のリスク評価には必須でないと考えます。</p> <p>生殖発生毒性試験の要否や試験デザインについては、バイオ医薬品の特性や動物福祉等を考慮して、ケースバイケースで検討する必要があることから、開発初期の段階から PMDA の対面助言（例えば、安全性相談等）を利用されることを勧めます。</p>
生殖発生毒性	既知情報の利用	<p>抗体医薬品において、既承認薬で同一標的の生殖発生毒性プロファイル（特に懸念なし）が既知の場合にも、開発品で新規の NHP 試験を求められるケースがある。</p> <p>（事例）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fc 構造変更などで、レセプター結合性の増減や PK 改善あり。胎盤・胎児移行性などの違いは不明。 ● 他試験のデータを活用して、生物活性や曝露量の比較から、マージンの推定は可能（ハザード評価）。 	<p>構造変更の影響は完全には否定できないが、動物福祉の観点からも多数の NHP を利用してまで、ハザードを検出する価値は乏しいのではないかと。</p> <p>✓ すでに「懸念あり」であれば、新規試験は求められないか？</p> <p>✓ 適用疾患・薬剤特性によって、新規試験の要否は応変するか？</p>	<p>胚・胎児への重大な影響が懸念される場合は、S6R1、第2部、5.4 に示されているように、当該懸念を添付文書に反映した上で、妊娠可能な女性への投与を避ける必要があり、開発品での NHP を用いた生殖発生毒性試験は必要ないと考えます。</p> <p>一方、当該懸念のない開発品については、原則として新規の生殖発生毒性試験を検討する必要があります。ただし、抗体の特性（品質、動態（胎盤通過性を含む）、薬理作用等）、毒性プロファイル（一般毒性等）、標的分子の発現等の情報を踏まえて、既承認薬から開発品の毒性が十分に説明できるのであれば、新規の NHP による生殖発生毒性試験を省略できる可能性も考えられることから、開発初期の段階から PMDA の対面助言（例えば、安全性相談等）を利用されることを勧めます。</p>
その他	品質同等性の評価	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験物質の品質同等性を評価する際に、求められる非臨床データ（製造工程変更等）について、最新の開発事例や情報に基づいて例示して欲しい。 ● 特に、ヒトを含む生物学的な PK/PD 比較の要否、動物種選択、試験系などについて <p>例えば)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 凍結乾燥剤から液剤への変更 - MCB 変更 	<p>品質保証の一環として、生物学的な PK/PD 比較を定型的に行う必然性はあるのだろうか？</p> <p>NHP が唯一の動物種の場合に、少数例で実施しても、科学的な意義は低い（検出力不足）ため、3R の観点からも定型的に実施すべきでない。</p> <p>物理化学的な CMC 特性比較が主要項目であり、もし生物学的な同等性比較が必要な場合には、げっ歯類（薬理作用がない）を用いることも考慮すべきではないか（実例あり）。</p>	<p>このご質問は品質の問題であり、S6 のスコープ外と思われますが、Q5E に示されたとおり、製造工程変更前後の製品の品質上の comparability の程度により、ケースバイケースで非臨床試験の要否を決めることになります。</p>

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25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）
 岩瀬裕美子（田辺三菱製薬株式会社、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）

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 4に到達させ、ICH S10ガイドライン文書の和訳を行い、国内パブリックコメント対応案を作成中である（年度内完成予定）。ICHでは、S10に関わる作業が終了し、今後、安全性に関するいくつかの新しいトピックが開始される予定である。これを受けて、本研究グループとしては、当面ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」に関するQ&A策定に貢献することを目的とした研究に移行することを予定し、事態の変化に即応できる体制を整えるものである。

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）の本年度の作業は、平成25年6月のICHブリュッセル会議と、同年11月のICH大阪会議における対面会合と、平成25年9月17日・10月1日・10月21日・10月28日に4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大阪会議においてstep 4に到達し、その成果と

してのICH S10ガイドラインは日米EU 3極等に配信され、各国／地域においてstep 5作業が行われつつある。

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25年4月15日・4月22日・5月29日・平成26年1月23日の4回の分班会議（開催通知・議事録を資料1として添付）を開催して、成果の取り纏めと今後の方針策定を行った。

C. 研究結果

既述内容と重複するが、ICH S10 EWGの作業は、ICH大阪会議においてstep 4に到達し、成果としてICH S10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step 5作業を支援するために、ICH S10ガイドラインの和訳版（資料3として添付）を作成した。

なお、このほかに、本研究グループは、国内パブリックコメント対応案も作成中である（年度内完成予定）。

D. 考察

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よ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。

ICH S10ガイドラインの概略は、以下の通りである。

[目的]

- 光安全性評価の国際標準を推奨し、医薬品の臨

床試験および市販承認のために必要な評価方法の統一を進めることである。

- 光安全性試験の開始に関する判断基準など、ICH M3R (2) ガイドライン第14章「安全性試験」の記載内容に追加すべき事項を内容とするものである。
- 光安全性評価のための*in vitro*代替法の使用や臨床情報の利用に配慮し、「3R 原則」に従い、動物使用の削減に寄与せんとするものである。

[対象]

- 全身投与医薬品の新規医薬品有効成分（API）及び新規添加物、皮膚パッチを含む皮膚適用医薬品の臨床処方、光線力学療法医薬品に適用される。
- 眼局所投与薬については、適切な試験法がないので、特定のガイダンスを行わない。
- ペプチド・蛋白・抗体（蛋白）抱合物・オリゴヌクレオチドは、対象としない。
- 既市販品については、たとえば錠剤から外用薬への処方変更の場合のように、新たな懸念が生じない限り、対象としない。

[取り扱うもの]

- 光毒性（光刺激性）：光反応性化学物質に対する組織の急性光誘導性反応。
- 光アレルギー：光化学反応による「光産物」（蛋白質付加体など）生成に基づく免疫学的反応。
- 「光感作性」という用語は、光毒性と光アレルギーを峻別するため、ガイドラインにおいて用いない。
- 光遺伝毒性と光発がん性は、適切な評価法がないので、ガイドラインにおいて扱わない。

[光アレルギー]

- 全身投与医薬品に関しては、ヒトで光アレルギー発生が希であり、確立された方法がないので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品に関しては、公的に有効性が確認された方法がなく、既存方法のヒト光アレルギー予測性が不明確であるので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品の光アレルギーに関しては、上

市されるべき処方を用いた臨床的評価がphase III臨床試験において行われることを推奨する。

[一般原則]

- 光安全性評価は、光化学的特性の特定・非臨床試験・ヒトでの情報収集を有機的に統合し、柔軟に行う。
- 光安全性評価は、ヒトにおける副作用を防止するためのリスク低減化処置の必要性を決定するために行う。
- 光毒性・光アレルギーの評価においては、以下の3点が重要である。
 - ▶自然太陽光の範囲内での光吸収 (290-700 nm)。
 - ▶紫外線・可視光線吸収に基づく反応性物質の産生。
 - ▶光に曝露される組織への十分な分布。
- 上記の内ひとつ以上が該当しなければ、通常、直接的な光毒性はないと考えられる。
- 間接的機構により皮膚の光感受性が増加する場合があるが、そのような機構は、対象としない。

[光化学的活性]

- 290-700 nmの間のどこかで光吸収がある。
- 290-700 nmにおける最大吸収のMECが $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を超える。
- 原則的にメタノールを溶媒とする。
- 上記のいずれかが該当しなければ、通常、直接的な光毒性を誘導する光化学的活性はないと考えられる。

[光化学的反応性]

- 光による活性化は、活性酸素種 (ROS) を産生する。
- したがって、紫外線・可視光線曝露後のROS産生は、光毒性誘導の可能性を示す指標となる。
- 光安定性試験は、単独で光化学的反応性の有無を決定するために用いるべきでない。

[組織分布/ファーマコキネティクス]

- 現時点では、光安全性にかかわるリスクを無視できる閾値を明確に定めることができない。
- メラニンやケラチンへの結合は、組織濃度の上昇や遷延性分布・蓄積に繋がることがあるが、それ自体で光安全性に関する懸念とならない。

- 組織分布・ファルマコキネティクスについては、関連するデータを基に、それらに係わる種々の要素について十分な考察を行い、更なる光安全性評価を必要とするか否かをケースバイケースで判断する必要がある。

[代謝物]

- 代謝によって母物質と明確に異なる光化学的特性を持つ物質が発生するとは通常考えられないので、代謝物に関する光安全性試験は不要である。

[薬理学的特性]

- 多くの場合、光毒性の有無は、薬理学的特性でなく、化学構造に依存する。
- 免疫不全やヘム代謝異常など一部の薬理学的特性は、光反応を促進する場合がある。
- ガイドラインは、これらの間接的機構による光毒性の評価について論じない。
- 間接的機構による光毒性は、通常、非臨床薬理/毒性試験で検出・評価できることもあるが、ヒトでのみ発現するものもある。

[非臨床光安全性試験]

- 高い感受性を必要とする。
- ある試験の陰性所見が、それ以上の試験を必要としないことを決定する要因となるので、高い陰性予言性を必要とする。
- 現在使用できる*in vitro*および*in vivo*の試験は、光毒性誘導の可能性を検出するが、その結果が必ずしも直ちに臨床的光毒性の有無を予想できない。

[照射条件]

- 太陽光をシミュレートする光源の妥当性については、CIE-85-1989等を参照に標準化すべきである。
- 曝露および曝露量は、適応されるスペクトラムのUVA部分を基に標準化すべきである。
- UVAの曝露量は、 $5-20 \text{ J/m}^2$ が望ましい。
- UVBの影響を考慮して、部分的なフィルタリングを考慮し、試験に十分なUVA曝露量を確保すべきである。
- UVB照射は、皮膚適用医薬品 (処方) の場合に

意義がある。

[化学的アッセイによる光反応性試験]

- ROSアッセイを用いることができる。
 - ▶感受性が高い。
 - ▶特異性は低い。
 - ▶200 μMでアッセイができた場合、陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
 - ▶陽性所見は、それがどの濃度で得られたものであっても、フォローアップ評価の必要性を示す。

[*In vitro*アッセイによる光毒性試験]

- 3T3 neutral red uptake phototoxicity test (3T3 NRU-PT) を用いることができる。
 - ▶感受性が高い。
 - ▶特異性は低い。
 - ▶陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
 - ▶陽性所見は、通常、フォローアップ評価の必要性を示す。
- 再構成ヒト皮膚モデルを用いることができる。
 - ▶皮膚適用医薬品（処方）に適している。
 - ▶ヒト *in vivo* 皮膚より感受性が低いことがあるので、その場合、適当な条件調整が必要である。
 - ▶陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
 - ▶陽性所見は、通常、フォローアップ評価の必要性を示す。

[全身適用薬の *in vivo* アッセイ]

- 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項。
 - ▶曝露感受性(最少紅斑用量など)、温度抵抗性、対照物質の結果。
 - ▶有色素動物か無色素動物か。
 - ▶PKプロファイルの考慮。
 - ▶高用量設定、用量相関性、曝露時間。
 - ▶溶媒対照と非曝露対照。
 - ▶吸収波長が400 nmを超える化合物における網膜に対する評価。

- 光アレルギー試験は、推奨しない。

[経皮適用薬の *in vivo* 光安全性]

- 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項。
 - ▶全身投与医薬品に準拠。
 - ▶臨床処方を使用。
 - ▶全身PKプロファイルの考慮不要。
- 光アレルギー試験は、推奨しない。

[臨床光安全性評価]

- ヒト情報収集の方法には、通常の臨床試験における副作用報告から、所謂「dedicated clinical photosafety trial」まで、いくつかオプションがある。
- 正確な方策は、ケースバイケースで策定する。
- 米国では、皮膚適用医薬品について、上市処方による光刺激性の臨床的評価が推奨される場合がある。
- 日本では、「dedicated clinical photosafety trial」を国内で実施できないが、海外で実施されたもののデータを用いることができる。

[評価戦略]

- 医薬品開発者の選択に基づく柔軟な戦略。
 - ▶紫外線・可視光線吸収スペクトラムの測定を最初に行う評価として推奨する。これによって、さらなる光安全性評価が不要となる可能性がある。
 - ▶皮膚や眼への分布は、ヒトにおけるリスクの懸念とさらなる光安全性評価の必要性を示唆する。
 - ▶適当であると判断する場合、多人数への曝露が行われる前の光毒性評価 (*in vitro*、*in vivo*、臨床) を行う。

E. 結論

ICHでは、S10に関わる作業が終了し、今後、安全性に関するいくつかの新しいトピックが開始される予定である。これを受けて、本研究グループとしては、当面ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」に関するQ&A策定に貢献することを目的とした研究に移行することを予定し、

事態の変化に即応できる体制を整えるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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.

2. 学会発表

- 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).
- 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).

- 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).

- 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).

- 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).

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: 分班会議開催通知・議事録

資料2: ICH S1ガイドライン (英文 ICHウェブサイト掲載版)

資料3: ICH S10ガイドライン (和文)

[平成 25 年度分担研究報告書添付資料 1]
分班会議開催通知および議事録

2013年度厚労科研大野ICH支援班光毒性分班第1回分班会議の開催について

みなさま

下記の通り、2013年度厚労科研大野ICH支援班光毒性分班第1回分班会議の開催通知をお送りしますので、よろしくお願い申し上げます。

記

会議名： 2013年度厚労科研大野ICH支援班光毒性分班第1回分班会議
日時： 2013年4月15日(月)13時30分開始, 17時30分終了(暫定)
場所： 東京都健康安全研究センター本館6階会議室6D
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1
電話, 03-3363-3231

議題： ICH S10 step 2 guidelineパブコメへの対応について

以上

中江 大
東京都 専門参事
東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 部長

169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1
電話, 03-3363-3231
ファクス, 03-3363-3481/03-3368-4060
電子メール, agalennde.dai@nifty.com

平成 25 年 4 月 21 日

厚生労働科学研究費補助金
医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当
性研究（大野班）
光毒試験に関するガイドライン策定のための調査研究班
第 1 回班会議 議事録

日時:平成25年4月15日(月) 13:30～18:30

場所:東京都健康安全研究センター本館6階 会議室6D

出席者: 中江大班長(東京都健康安全研究センター)、小野寺博志(PMDA)、笛木修(PMDA)、関澤信一(PMDA)、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)

議題:

PMDA 及び JPMA において検討した「ICH S10:医薬品の光安全性評価ガイドライン(案)」に寄せられたパブリックコメントへの対応案について協議した。

また、Charles River Laboratories, Preclinical Services (PA, US)の Douglas B. Learn, Ph.D から ICH 事務局に寄せられた 6 項目のコメントについては、日本のパブコメ扱いとし対応を協議した。

Douglas B. Learn, Ph.D からのコメントへの対応

- 「光照射機器のスペクトル特性、照射強度・用量、測定機器等の方法論については明確に説明されるべき」及び「全身適用される医薬品においては、UVA に比べ UVB による光化学的な活性化は臨床重要ではないと考えられている」の変更を提案 BALB/3T3 NRU PT で UVB の照射量を増やし UVB に吸収を持つ化合物を評価する系については、特定の実験条件下における知見をもとにしたもので、採用すべきではないと考える。
- これらのコメントについては、EWG で協議することを日本側から提案する。

日本のパブコメ対応

- NPO 法人 動物実験の廃止を求める会(JAVA)からの *in vitro* 光毒性試験を強く推奨し、*in vivo* 試験を削減すべき旨のコメントについては、ガイドラインでは、現時点でも十分に 3R を推進することが謳われていると考えるが、JAVA の主旨を受け入れ、*in vitro* 或いは臨床データの活用をより強く推奨する文言にすることを提案する。
- 3 極の考え方の相違に対するコメントについては、更なるハーモナイズに向け努力する。
- フローチャートの追加は Step 2 文書の考え方に合致しないため「光安全性評価の概念図」の作成を考慮する。
- ガイドラインを適用する医薬品の新規医薬品有効成分(API)及び新規添加物の定義について、7 項

の用語の解説に「新添加物とはヒトに初めて使用される添加物および投与経路変更あるいは摂取量増加に伴って光安全性リスクが増大する懸念がある場合を示す」を追加することを提案する。

- ワクチンや配合剤の扱いを追記するため「また、各有効成分の光安全性が評価済であれば、通常は配合剤としての光安全性を評価する必要はない。」を追記することに関して、EWG で協議するよう提案する。
- 「通常、代謝により新たなクロモフォアが生じることはない」との記述に関しての文献引用については必要ないと考える。一方で「アミノレブリン酸」が、生体内で合成され、光毒性をもつプロトポルフィリン IX が生じる。代謝でクロモフォアが生じることはまれなケースで、本文に記載する必要はないが、注を設定し「アミノレブリン酸から光毒性をもつプロトポルフィリン IX が体内で生成されることが知られている」と記載するよう提案する。
- BALB/3T3 NRU PT について、現行の OECD TG 432 には準じない改良法を提案するのであれば、第三者評価を経た正規改良法を確立すべきとのコメントに対しては、すでにワークショップの報告を引用して説明しているので、対応の必要はない。
- 有色及びアルビノ動物モデルの使用に関しては、「一般的にはメラニン含有量が少なく、色調の変化が捉えやすいアルビノの皮膚のほうが有色皮膚よりも皮膚の感受性や光毒性徴候の検出感度が高い傾向があるが、有色及びアルビノのいずれの動物モデルも利用可能である」の文章に換えることを提案する。
- *In vivo* 試験の投与期間については、「単回」の追記を提案する。
- 「化学的分類上関連する化合物」については、「class-related compounds」の「class」が「chemical class」であって「pharmacological class」でないことがわかるよう文言を改める。
- 「大部分の化合物では 100 μ M 近辺の濃度で有用な紫外-可視吸収スペクトルを得ることができる。」については、「For most compounds, useful UV/visible spectra can be obtained, at concentrations around 100 μ M.」の一文削除を提案する。
- 注釈中の MEC 測定に関しては、技術的問題点として日本から提案する。
- 注釈中の BALB/3T3 NRU PT で PIF 値が算出できない場合の評価について、非照射下の IC50 が測定できない場合でも OECD calculation sheet で PIF 値を求めることは可能であるため、修正案をする。

中江班長からの連絡事項

- 4月23日に6極以外を対象として教育を目的とする ICH S10 の Webinar が日本時間の 20:00 から PMDA で行われる。演者は中江班長で、小野寺氏 (PMDA)、細井氏 (JPMA) も同席する。
- 2014 Society of Toxicology, Phoenix, AZ USA で ICH S10 のシンポジウム或いはワークショップが企画されており、日本からは“Chemical Methods for Detection of Photoreactive Pharmaceuticals”についての演者候補として静岡県立大学 尾上誠良先生を提案する(大野班から拠出可能であることを確認 4/18、今後の連絡は若林さん)。

次回班会議の予定:

2013年度 第2回班会議: 2013年4月22日(月) 13:30~

東京都健康安全研究センター本館6階 会議室6A

以上

2013年度厚労科研大野ICH支援班光毒性分班第2回分班会議の開催について

みなさま

下記の通り、2013年度厚労科研大野ICH支援班光毒性分班第2回分班会議の開催通知をお送りしますので、よろしくお願い申し上げます。

記

会議名： 2013年度厚労科研大野ICH支援班光毒性分班第2回分班会議
日時： 2013年4月22日(月)13時30分開始, 17時30分終了(暫定)
場所： 東京都健康安全研究センター本館6階会議室6A
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1
電話, 03-3363-3231

議題： ICH S10 step 2 guidelineパブコメへの対応について

以上

中江 大
東京都 専門参事
東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 部長

169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1
電話, 03-3363-3231
ファクス, 03-3363-3481/03-3368-4060
電子メール, agalennde.dai@nifty.com