

に炎症を惹起させ、生体に影響を与える作用を有するが、上記の添加物としての定義を大きく踏み越えるものではないと考えられた。

しかしながら、平成21年承認の組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン「サーバリックス」に用いられたアジュバントについては、一般の添加物の範疇を逸脱していると考えられる。即ち、当該ワクチンにおいて用いられたAS04アジュバントは、水酸化アルミニウムに加えモノホスホリル・リピッドA (MPL) という微生物由来物質が含まれ、このMPLはリピッドAに比べて毒性は低いものの、マクロファージ活性化やサイトカイン放出等の薬理活性を有する。そのため、審査報告書には「添加物の枠組みでの評価に加え、有効成分に準じて評価する」旨が明記されている。もしMPLが通常の添加物として認められた場合、使用前例となり、他の製剤への添加物としての使用が可能となる。そのような使用を制限するため、同審査報告書では、以下の但し書きが付けられている。「MPL及び水酸化アルミニウム共に、従来のアジュバントに比べ、局所刺激性等の反応が若干強い可能性が示唆された。これらの添加物を一般的な添加物として認め、他の製剤でも幅広く使用することについては問題があると考えられるため、アジュバントとしての使用用途に限って、使用することが適切である」。本事例は、アジュバントを一般の添加物と同列に分類することについて、既に問題が生じていることを示すものである。

翻って海外に目を転じた場合、欧米の薬事上の取り扱いにおいては、アジュバントには単なる添加物という立場を越えた位置づけがなされている。まず、欧州ではDirective 2001/83/EC (EUにおける医薬品管理に関する統一規則)、3.2.2 Finished medicinal productの中にアジュバントが含まれており、添加物の一つと位置づけられているものの²⁾、サーバリックスの例を含め、実際には有効成分と同格の扱いとなっている。米国においても、US FDA 21 CFR (Title 21 Code of

Federal Regulations: 連邦規則第21条、2010年改正)のPart 610 (General biological products standards)において、ワクチン製剤の有効成分と同格なものとして扱っている³⁾。以上の結果、国際共通化資料 (Common Technical Document: CTD) に関しても欧米ではワクチン抗原とアジュバントは並列記載となっている。このように既に欧米においてはアジュバントに対し、それ自体が免疫賦活剤としての薬理作用を有するという特徴を踏まえた薬事上の取り扱いがなされている。本邦における前述のような「矛盾」や欧米での取扱いと異なる現状を解決し、行政上の国際的整合性を図るためには、アジュバントの新たな位置づけについての議論が必要と考えられる。

II. 問題点の整理

以下、現在の問題点を整理し、より具体的な説明を加えたい。

1) 添加物の定義からの逸脱

アジュバントが添加物の範疇を逸脱している場合、審査報告書の該当箇所に「当該アジュバントは、分類上添加物ではあるものの、通所の添加物としての評価に加え、有効成分に準じた評価をする」、又は上述のように「アジュバントとしての使用用途に限って使用し、一般的な使用前例としては扱わない」等の使用を制限した但し書きを毎度記載する必要がある。

2) 申請資料上の記載に関する問題

通常、CTD上で添加物の項における情報量は限られている。したがって、添加物の範疇を越えるアジュバントの場合、本来はそのアジュバントの非臨床安全性等 (品質、薬理、薬物動態、毒性等) が詳述されて然るべきであるが、十分な情報が提供されないこととなる。これは、申請者及び審査側にとって、またCTDの目的としても不十分である。特に、CTD2.3.P (製剤) の項で記載される添加物についての情報は通常、承認後にお

いても部分的にしか公開されない。

実際、上記 MPL の CTD 上での記載様式については、海外での申請時にはワクチン抗原と並列記載になっていた内容の多く（薬物動態及び毒性）を、本邦での申請に当たっては「添加物」の項に要約、転載している。更にこの場合、添加物の項に記載されるべき内容は、アジュバント全体としての記載ではなく、アジュバントを構成する成分ごととなっているため、海外の記載様式との間に大きな差異があり、国際調和を図る必要がある。

3) GMP 準拠の必要性

アジュバントを有効成分の範疇又はそれに準ずるものとした場合、その品質を十分担保するためには、その製造は GMP 下で行われることが望まれる。しかしながら、現在添加物に対して GMP を適用する法的規制は存在せず、したがって、審査の立場からはアジュバントに対し GMP 準拠を求める法的根拠がないという問題がある。

4) 添加物としての位置づけでは安全性評価が不十分となる問題

現在、新添加物に原則として求められる毒性評価は一般毒性（単回及び反復投与毒性）、遺伝毒性及び生殖発生毒性である⁴⁾。また、臨床使用の前例があっても、投与経路が異なるために新添加物とみなされ、安全性評価に必要と考えられる場合、局所刺激性の評価が求められている（通常、非経口投与の場合は求められる）。一方、アジュバントの目的の一つである免疫賦活作用を考慮に入れると、新規アジュバントに必要と考えられる毒性評価項目としては、欧州のガイドラインで求められているように、一般毒性、過敏症・アナフィラキシー誘発性、発熱原性、遺伝毒性、生殖発生毒性及び局所刺激性等が挙げられる。

また、医薬品において複数の添加物が同時に含まれる場合、それら複数の混合物での毒性評価を行うことは求められていない。これは、添加物に

ついては個々の毒性評価で「無害」であることを示すことが前提であるため、結果として複合体での毒性評価は不要となると判断されるからである。一方、アジュバントが複数の物質によって構成されている混合物の場合、それぞれ単独での作用と比べ免疫賦活作用は増強される可能性が高いため、混合アジュバントでは個々のアジュバント成分の毒性評価に加え、混合物としての毒性評価が必要と考えられる。なお、混合アジュバントが既存成分の組合わせで、新たな成分を混合しない場合には、基本的には（合理的理由があれば）個々の評価は不要であり、混合物のみを評価対象としようと考えられる。

以上のことから、新規アジュバントの安全性評価を実施する場合、新添加物としての評価で求められている内容では不十分な場合が多い。

5) アジュバントの毒性評価を行うべきタイミング

現在、新添加物の毒性評価は承認申請時までに行えばよいことになっているため⁴⁾、臨床試験開始前までに新添加物の各毒性について評価することは少ない。また、感染症予防用ワクチン製剤に関するガイドライン⁵⁾に新規アジュバントの毒性評価の実施時期については記載されていない。即ち、新規アジュバントの毒性評価のうちワクチン製剤に必要な毒性評価項目に入っていない項目（例えば、遺伝毒性）については、その評価は本来、臨床試験開始前まで、又は臨床試験と並行して実施すべき場合が多いと考えられるにも関わらず、法的には何ら評価が行われないうまでも臨床試験の開始が可能である。

6) 添加物としての位置づけで、過剰な評価が求められる項目

上記 3)～5)においては、添加物として位置づけした場合、アジュバントの毒性評価が不十分となる可能性について説明した。逆に、添加物としての位置づけでは評価が過剰となりうる場合も考

えられる。

一般に添加物の安定性については通常3年間の確認期間が求められている。しかしながら、製剤である感染症予防ワクチンでは通常と異なり安定性確認期間が6ヶ月間程度と短い場合もある。アジュバントがワクチン製剤にのみ用いられることを考慮すると、アジュバントの安定性確認について、通常の添加物で求められる3年間に適用することは必ずしも妥当とはいえない。

上記4)で述べたように、新添加物に対する毒性評価としては一般毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性、並びに必要と考えられる場合に局所刺激性の評価が求められている。これらの毒性評価は、その新添加物が次回以降の医薬品に使用され前例となることを見越して、一律に課せられるものである。しかしながら、アジュバントは、ワクチン製剤にのみ用いられることから、ワクチンの臨床用法によっては、アジュバントの毒性評価を行う際に、反復投与毒性試験の投与期間を限定的なものとする、あるいは生殖発生毒性試験を省略すること等が考えられる。

Ⅲ. 考えられる解決策

今後の対応としては、以下の方策が考えられる。

- ① 現在の制度、施行を変更しない。即ち、添加物としてアジュバントを位置づけ、かつ添加物の中にアジュバントとして新たな分類も設けない。たとえAS04アジュバントのようにそれ自体が薬理作用を有する、又は局所刺激性の強い新規アジュバントが開発された場合でも、これまで同様、「一般的な使用前例としない添加物とする」ことで逐一对処する。
- ② 添加物として位置づけを維持するものの、添加物の中にアジュバントの新たな位置づけを設けることで対処する（例：添加物の中に、「特殊添加物」のような別枠を設ける）。
- ③ アジュバントを新たに有効成分の範疇又はそれに準ずるものとして扱う（例：「準有効成分

等」）。また、CTD2.6.6及びCTD2.6.7にワクチン抗原と並列表記する。

まず、方策①の場合は1)～6)の問題のいずれも解決されないことは明らかで、現在の矛盾、混乱を蓄積するだけである。次に、方策②の場合でも1)～6)の問題の全てないし少なくとも一部、特に1)～3)については十分に解決できない可能性が高い。一方、方策③により1)～6)の問題はいずれも何らかの形にて解決されるものと期待できる。例えば、アジュバントを添加物から区別することによって、GMP準拠での製造管理、またアジュバントの特性に応じた新たな毒性評価の要件を設定することも十分可能となろう。以上より、当研究班としては、より抜本的と考えられる③の「アジュバントを新たに有効成分の範疇又は有効成分に準ずるものとして扱う」方法により今後の運用が最も的確、円滑になるものとする。米国ではアジュバントは有効成分と同格、欧州でも現実的には同格という取扱いがなされていることから、③の方法をとることによって、欧米との開発上の整合化を図るという意義も大きい。③の方法を遂行する場合には、現行の薬事上の取り扱いを変更する等の対応が必要とされる。

なお、方策③に関連するものとして、「アジュバントを完全に有効成分の一部として、その中で取り扱う」というあり方が挙げられるかもしれない。このようなあり方が存立するためには、アジュバントが単独の医薬品として承認されることがその前提となるものと理解されるが、アジュバント本来の役割（ワクチンの免疫補助剤）に照らした場合、その必然性は低いと言わざるを得ない。実際、米国ではアジュバント単独での承認は認められていない。また、当該事実の帰結として、ワクチン製剤をワクチン抗原とアジュバントによる配合剤と規定する方法は現在採用されていない⁶⁾。また、欧州ではワクチン製剤とは別の部位や異なるタイミングで単独で投与される免疫賦活剤は、「immunomodulator」として、通常のア

ジュバントと区別している⁷⁾。以上より、③の方法は、正確には「有効成分と同格である新たな枠を新設する」に限定されるものと理解される。

「サーバリックス」以降、本稿執筆時点までに、従来の添加物の範疇を大きく逸脱したアジュバントを有する新規ワクチン製剤はまだ申請されていない。しかしながら、国内外で開発中のワクチンを鑑みるに、多岐にわたる新しいタイプのアジュバントが開発されつつあり、その開発速度も速い。例えば、健康人に対する感染症予防用ワクチンだけでなく、がんやアルツハイマー病等に対する治療用ワクチンの開発も進んでおり、そこでは、より強力な免疫賦活作用を有するアジュバントが使用される可能性が高い。また、サイトカインアジュバントなども実用化の段階にあるが、これを添加物に分類することは困難であろう。

当研究グループとしては、以上に述べた理由より、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、早急に実務的な議論が開始されることを望むものである。

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班、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、ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究グループ研究分担者・松本峰男

.....

本稿は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班、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、ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究グループの活動の一環として執筆されたものであり、著者の所属する組織・団体等の公式見解を示すものではない。

謝 辞

本稿の執筆に当たってご協力並びに貴重なご助言を頂いた以下の方々に感謝の意を表したい（敬称略）。大野泰雄（国立医薬品食品衛生研究所，当該研究事業班主任研究員），真木一茂（PMDA），小松真一（グラクソ・スミスクライン），土本まゆみ（サノフィ・アベンティス），松井元（化学及血清療法研究所）（以上，当該研究グループ協力研究者），渡部一人（中外製薬），中村和市（塩野義製薬），澤田純一，伊藤かな子，笹木修，小野寺博志（いずれもPMDA）（以上，当該研究グループ参加者），石井健（大阪大学，医薬基盤研究所），紀平哲也，浦野勉（いずれもPMDA ワクチン等審査部），安田尚之（厚生労働省）。

文 献

- 1) 厚生労働省. 第十六改正日本薬局方. 製剤総則 [1] 製剤通則(6). 平成23年3月24日 厚生労働省告示第65号.
- 2) Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 3) Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 610.15 Constituent materials.
- 4) 医薬品製造販売指針2012. 東京：株式会社じほう, 2012: 359.
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 感染症予防用ワクチンの非臨床試験ガイドライン. 平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号.
- 6) US FDA. Guidance for industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: production, testing and clinical studies. April 1997.
- 7) EMA. Explanatory note on immunomodulators for the guideline on adjuvants in vaccines for human use. EMEA/CHMP/VMP/244894/2006. July 2006.

【研究班會議資料】

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年度班会議総会 プログラム

【日時】平成26年2月5日(水) 10:00～16:10

【場所】日本薬学会 長井記念館 1階会議室A+B

東京都渋谷区渋谷2-12-15/TEL 03-3406-3326

【プログラム】

※+5分、あるいは+3分は質問時間です。

※今後、内容に変更のある場合もございますが、その際は改めてご連絡申し上げます。

10:00～ 開会挨拶及び研究代表者報告

国立医薬品食品衛生研究所 大野泰雄

挨拶

厚生労働省医薬食品局審査管理課 安田尚之

ICHの最新動向

厚生労働省医薬食品局審査管理課 猪熊泰子

I. 非臨床安全性1部会報告 座長:林 真(公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター)

10:20～ がん原性試験に関する研究 (20分+5分)

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 西川秋佳

10:45～ 光毒性試験に関する研究 (20分+5分)

東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 中江 大

II. 非臨床安全性2部会報告 座長:中江 大(東京都健康安全研究センター)

11:10～ **In vitro**安全性試験に関する研究 (20分+5分)

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薬理部 小島 肇

11:35～ バイオ医薬品の新しい課題に関する研究 (20分+5分)

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 平林容子

12:00～ バイオマーカーに関する研究 (20分+5分)

国立医薬品食品衛生研究所 大野泰雄
協和発酵キリン株式会社 鈴木 睦

12:25～ 事務連絡

12:30～13:30 休憩

III. 非臨床品質／安全性部会報告 座長:奥田晴宏(国立医薬品食品衛生研究所)

13:30～ 遺伝毒性不純物に関する研究 (20分+5分)

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変異遺伝部 本間正充

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 阿曾幸男

13:55～ 重金属不純物に関する薬剤学的研究 (12分+3分)

医薬品医療機器総合機構 四方田千佳子

14:10～ 重金属不純物に関する毒性学的研究 (12分+3分)

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総合評価研究室 広瀬明彦

14:25～ 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 (20分+5分)

国立医薬品食品衛生研究所 奥田晴宏

医薬品医療機器総合機構 安藤 剛

IV. 臨床有効性・その他部会報告 座長:大野泰雄(国立医薬品食品衛生研究所)

14:50～ 小児治験ガイドラインについての研究 (20分+5分)

国立成育医療研究センター 中村秀文

15:15～ 医薬品情報の国際規格化に関する研究 (20分+5分)

川崎医療福祉大学医療情報学科 岡田美保子

医薬品医療機器総合機構 矢花直幸

15:40～ ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究 (20分+5分)

医薬品医療機器総合機構 松本峰男

16:05～ 総括・閉会挨拶

国立医薬品食品衛生研究所 大野泰雄

ICHの最新動向 2013 大阪会合

厚生労働省医薬食品局
審査管理課
猪熊 泰子

内容

- 開催概要
- 主な結果
- 各トピックの状況
- EWG以外のトピック
- 次回予定

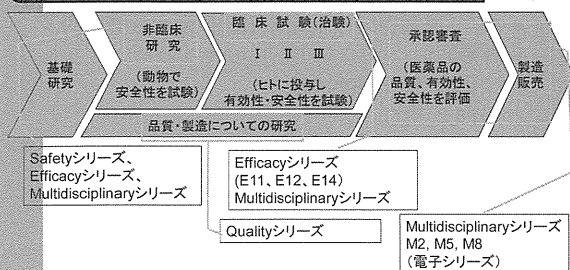
開催概要

- 日時： 平成25年11月9日から11月14日
- 場所： 大阪
- 参加者： 厚生労働省/医薬品医療機器総合機構
日本製薬工業協会
米国FDA、PhRMA
EC/EMA、EFPIA 他

開催概要

- EWG/IWG等会合
 - Efficacy (E2B IWG/sub-group, E2C IWG)
 - Safety (S10)
 - Quality (Q7 IWG)
 - Multidisciplinary (M2, M7, M8)
 - Safety Brain Storming Group
- GC Session(Global Cooperation Session)
- IPRF

新医薬品の研究開発過程



主な結果

- Step 4到達
 - S10「光安全性ガイドライン」
 - M8:V1.25 of the Change Request/Q&A document
 - Q4B(薬局方テキストのICH地域における相互利用)Annex6(製剤均一性試験法)
- 新規トピックに向けた合意(E及びM案件)
 - 6partyより新規トピックの提案、議論
 - E及びM分野にて今後優先的に進めていくトピックを合意
 - S分野: Safety Brain Storming Sessionの意見取り入れ
 - Q分野: Quality Brain Storming Groupにて議論予定

各トピックの状況



- E2B IWG/subgroup
「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及び電子仕様」
 - 目的: 個別症例安全性報告の効率的な伝送を推進
 - IWG
 - R2からR3のスムーズな移行を目的
 - Subgroup
 - ISO IDMPからE2Bで必要となる項目を同定

各トピックの状況



- E2C IWG
「臨床安全性データの取扱い 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告」
 - Q&A作成、次回会合でstep4を目指す

各トピックの状況



- S10 「光安全性」
 - Step4到達
 - 2014年3月にWebinar予定(日本時間夜)

各トピックの状況



- Q4B「薬局方テキストのICH地域における相互利用」(対面会合はなし)
 - Annex6
 - これをもって全てのAnnexが終了

各トピックの状況



- Q7「原薬GMP」IWG
 - Q&A
 - 114の質問を3グループへ分け、次会合に向け議論
 - ICH ガイダンスに基づくもの
 - PIC/S

各トピックの状況



- M2 「医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準」
 - E2B, E2C, M5, M8
 - HL7, ISO

各トピックの状況



- 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)不純物の評価および管理」
 - 2013年2月: Step2到達(ポスタル)
 - パブコメを受けた文書revise
 - 2014年6月: Step4到達目標

各トピックの状況



- M8 EWG/IWG「電子化申請様式(v.4.0)」
 - EWG
 - Step 4
 - V1.25 of the Change Request/Q&A document
 - IWG
 - eCTD v4.0 test plans

Safety Brainstorming Group



- Development of Q&A for ICH S9 on *Evaluation of Anti-Cancer Drugs* to facilitate S9 implementation;
- Revision of ICH S5(R2) on *Reprotoxicity* to evaluate new data collected;
- Development of Q&A for ICH S3A on *Toxicokinetics* to address the use of microsampling techniques that would lead to saving of animals;
- Development of a new ICH Guideline on *Non-Clinical Safety Assessment for Pediatric Drugs*.

GCG→GC



- Reform
 - より多くの規制当局の参加/効率化
 - トレーニング
 - 規制当局間の対話の場
- 参加国の興味
 - SADC, EAC, 台湾: Q8/Q9/Q10/Q11
 - Brazil: Q7, Q11

次回予定



- 2014年5月31日～6月5日 ミネアポリス(米国)
- 2014年11月8日～13日 欧州(場所未定)
- 2015年春 日本

パブリックコメント



- 厚生労働省トップページ
 - 国民参加の場
 - パブリックコメント(意見募集案)
 - パブリックコメントの募集案内等(「電子政府の総合窓口」へリンク)
 - キーワードで絞り込む(「ICH」と入力)
- 「パブリックコメント ICH トピックコード」で google 検索

がん原性試験に関する研究 S1: がん原性試験の見直し

研究分担者: 西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所)
研究協力者: 小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所)
中江大(東京都健康安全研究センター)
野中瑞穂、小野寺博志、三枝由紀恵、甘粕晃平、
笛木修(以上、医薬品医療機器総合機構)
久田茂、青木豊彦、福田良、務台衛、中村和市
(以上、日本製薬工業会)

平成25年度ICH班会議総会(2014年2月5日)

これまでの大まかな流れ



医薬品のがん原性試験に関する ガイダンス (ICH S1)

- S1A: 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス (Step 4: 1995年11月)
- S1B: 医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス (Step 4: 1997年7月)
- S1C: 医薬品のがん原性試験の用量設定のガイダンス (2回改定されており、最新版のStep 4: 2008年3月)

現在、本邦ではS1A/B/Cの内容が全て下記の通知に記載されている。
「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」
(平成20年[2008年]11月27日 薬食審査発第1127001号)

ICH S1A (がん原性試験の必要性)

現行のがん原性試験が必要となる場合

- 6か月以上継続して用いられる医薬品、間欠的な方法でも繰り返し6か月以上にわたって適用される医薬品等において
- 1) 遺伝毒性試験の所見
 - 2) 製品レベルの曝露においてヒトにがん原性を引き起こす恐れが前もって示されている場合
 - 3) 構造活性相関から、遺伝毒性あるいはがん原性が示唆されている場合
 - 4) 反復投与毒性試験において前腫瘍性変化等がみられる場合
 - 5) 親化合物又は代謝物が長期間組織に停滞し局所の組織変化あるいは病的变化を引き起こす場合

歴史的背景

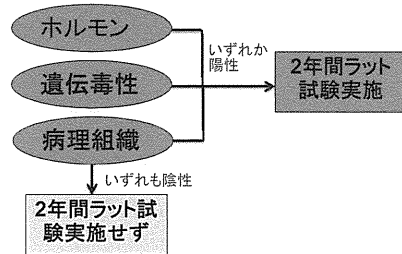
- 製薬企業側からの提案: 将来の状況改善を希望
 - PhRMA: NEG CARCデータベース提示 (182の医薬品+86のIARCヒト発がん物質)
 - JPMA:独自のNEG CARCデータベース提示 (64の医薬品)
- 双方ともに、ラット6か月慢性毒性試験、遺伝毒性及びホルモン作用がすべて陰性の場合、2年間ラットがん原性試験における陰性結果を予測できる確率は約80%と結論。

PhRMAのNEG CARCデータベース

- Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, Jonghe SD, Storer RD, Reddy MV, Kraynak A, Trela B, Bienvenu JG, Bjurström S, Bosmans V, Brewster D, Colman K, Dominick M, Evans J, Hailey JR, Kinter L, Liu M, Mahrt C, Marien D, Myer J, Perry R, Potenta D, Roth A, Sherratt P, Singer T, Slim R, Soper K, Fransson-Steen R, Stoltz J, Turner O, Turnquist S, van Heerden M, Woicke J, DeGeorge JJ
- An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines
- Toxicologic Pathology 39: 716-744, 2011

•Data collected from 182 marketed and nonmarketed pharmaceuticals demonstrate that there is little value gained in conducting a rat two-year carcinogenicity study for compounds that lack: (1) histopathologic risk factors for rat neoplasia in chronic toxicology studies, (2) evidence of hormonal perturbation, and (3) positive genetic toxicology results. Using a single positive result among these three criteria as a test for outcome in the two-year study, fifty-two of sixty-six rat tumorigens were correctly identified, yielding 79% test sensitivity. When all three criteria were negative, 62 of 76 pharmaceuticals (82%) were correctly predicted to be rat non-carcinogens. The fourteen rat false negatives had two-year study findings of questionable human relevance. Applying these criteria to eighty-six additional chemicals identified by the International Agency for Research on Cancer as likely human carcinogens and to drugs withdrawn from the market for carcinogenicity concerns confirmed their sensitivity for predicting rat carcinogenicity outcome. These analyses support a proposal to refine regulatory criteria for conducting a two-year rat study to be based on assessment of histopathologic findings from a rat six-month study, evidence of hormonal perturbation, genetic toxicology results, and the findings of a six-month transgenic mouse carcinogenicity study. This proposed decision paradigm has the potential to eliminate over 40% of rat two-year testing on new pharmaceuticals without compromise to patient safety.

NEG CARC Rat (Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the Rat)



結果の比較: FDA, PhRMA, JPMAのデータセット

	Positive Predictivity	Negative Predictivity	Error Rate for Negative Predictivity	Sensitivity
	TP/TP+FP	TN/TN+FN	FN/TN+FN	TP/TP+FN
FDA	65%	88%	12%	92%
PhRMA	50%	82%	18%	79%
JPMA	58%	87%	13%	88%

	TN	FN	TP	FP
FDA n=51	29%	4%	45%	22%
PhRMA n=182	35%	8%	28%	28%
JPMA n=64	32%	5%	37%	26%

(FDA Comments on NEG CARC, 10/21/2011)

ICHにおけるS1ガイダンス見直しの経緯

年月日	会議場所	主な出来事
2011年11月	セビア	ICH S1 Informal Working Group 対面会合
2012年6月	福岡	ICH S1 EWG 発足 対面会合
2012年11月	サンディエゴ	ICH S1 EWG 対面会合 規制通知文書 (RND) 案の最終化
2013年1月 ~3月		国内においてRND案に対するパブリックコメント募集
2013年6月	ブリュッセル	ICH S1 EWG 対面会合 各種のパブリックコメントを踏まえて、RNDの最終化
2013年8月		RNDがICHの公式Web Siteに公表
2013年10月		前向き評価期間 (PEP) 開始
2013年10月		国内においてRNDなど関連文書発出

S1ガイダンス改定のための前向き評価の背景

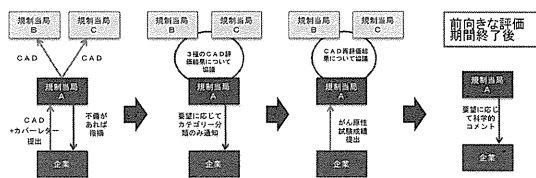
仮説: WOEに基づき、ヒトにおける発がんリスクのカテゴリー分類が可能

証拠の重み付け (WOE : weight of evidence)
 【薬理作用】
 【遺伝毒性】
 【主にラット6カ月反復投与毒性試験における病理組織学的評価】
 【ラット6カ月反復投与毒性試験における安全域】
 【代謝のプロファイル (ラットとヒトの比較)】
 【ホルモンの攪乱作用】
 【発癌抑制】
 【特別な試験及び評価項目】
 【非げっ歯類慢性毒性試験の結果】
 【トランスジェニックマウス試験】

ヒトにおける発がんリスクのカテゴリー分類
 【カテゴリー1】
 ヒトにおいて発がん性がある可能性が高いため、製品の添付文書にその旨が明記されることから、2年間ラットがん原形試験の実施意図はない。
 【カテゴリー2】
 入手可能な薬理学的及び毒性的データのセットからは、ヒトに対する発がん性を確実に予測することができます。2年間ラットがん原形試験によりヒトのリスク評価に意義が付加される可能性が高い。
 【カテゴリー3a】
 ラットにおける発がん機序が既に立証されており、かつ、それがヒトに関連しないことが知られていることから、ラットにおいては発がん性があるがヒトにおいては発がん性がない可能性が高いため、2年間ラットがん原形試験の実施意図はない。
 【カテゴリー3b】
 ラット及びヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、2年間ラットがん原形試験は不要である。

S1ガイダンス改定の是非を判断するためには、上記の仮説を規制当局が主体となって前向き (Prospective) に検証する必要がある。

規制当局による前向き (Prospective) 評価の概要



* 規制当局 A、B、C は MHLW / PMDA、FDA 及び EMA のいずれかを目指す

* CAD は、提出企業名及び化合物名は匿名化して企業が作成。企業が CAD を提出した規制当局のみが提出企業・化合物名の情報を入手可能

- ### 企業が規制当局に提出するCAD
1. 2年間ラットがん原性試験(投与開始18カ月以内)について予測される試験結果
 2. がん原性試験に関する総合評価及びヒトに対するリスク評価における2年間ラットがん原性試験の実施意義の予測
 3. CADが2年間ラットがん原性試験の免除を裏付けるか否かについての明確な記述及び説明と、それぞれの化合物のカテゴリー分類

がん原性評価文書(CAD)提出用の書式

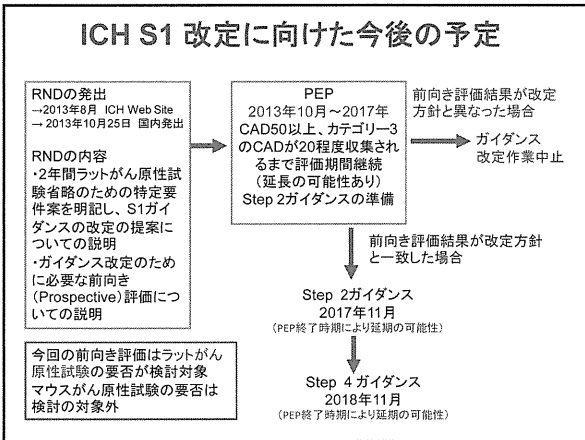
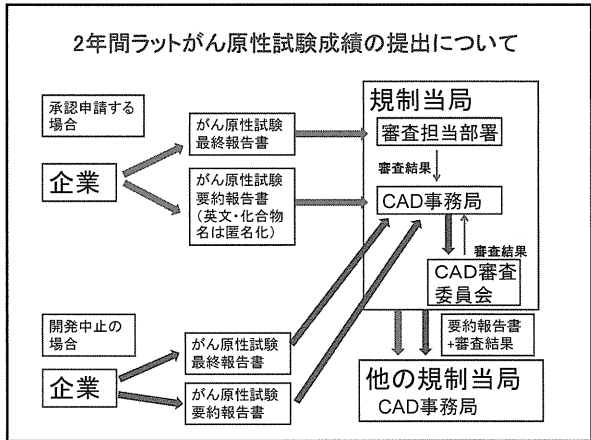
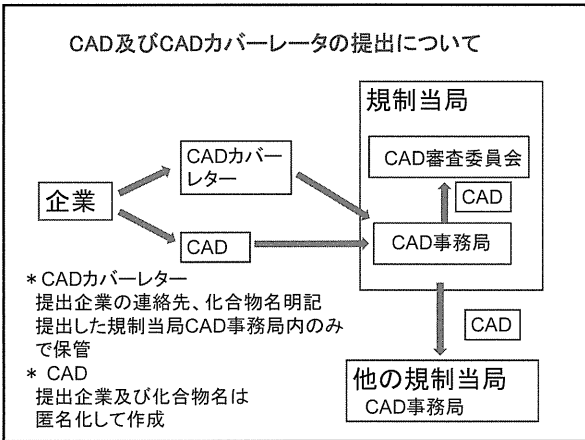
○ CAD提出時記入箇所

Check one: 1) Sponsor DOES wish to receive DRA feedback.
 2) Sponsor DOES NOT wish to receive DRA feedback.

Directions to sponsor: (記載方法についての説明文)

Tumor outcome from 2yr Rat Carcinogenicity Study		
Prediction by Sponsor	Actual outcome According to Sponsor	
○	Actual outcome According to DRA	
Value to carcinogenicity assessment and human risk implications		
Projected Value	Actual Value	
○		
Categorical Assignment and Waiver Request		
Predicted Category by sponsor	DRA Concurrence Predicted Category	Actual Category
○	○	○
Waiver requested(Y/N)	Waiver requested(Y/N)	Waiver requested(Y/N)
○	○	○

DRA:規制当局 (MHLW/PMDA、FDA及びEMA)



平成25年度厚生労働省科学研究費補助金
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

H24-医薬-指定-026
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

非臨床安全性1部会

光毒性試験に関する研究

厚生労働省科学研究費補助金
(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 (H24-医薬-指定-026)
「光毒性試験に関する研究」分班

・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* (MHLW, PMDA)
菅木 修* (MHLW, PMDA)
関澤 信一* (MHLW, PMDA)
細井 一弘* (JPMA, 参天製薬株式会社)
中村 和市* (JPMA, 塩野義製薬株式会社)
岩瀬 裕美子* (JPMA, 田辺三菱製薬株式会社)
白菊 敏之 (JPMA, 大塚製薬株式会社)
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)

*ICH S10 IWGメンバー

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。

分班会議実績

1. 第1回分班会議：2013年4月15日
 2. 第2回分班会議：2013年4月22日
 3. 第3回分班会議：2013年5月29日
 4. 第4回分班会議：2014年1月23日
- 於：東京都健康安全研究センター

ICH S10専門家作業部会 (EWG)

EU: Ulla Wandel Liminga

EFPIA: Phil Wilcox, Daniel M. Bauer

MHLW: Dai Nakae, Hiroshi Onodera, Osamu Fueki,
Shin-ichi Sekizawa

JPMA: Kazuhiro Hosoi, Kazuichi Nakamura, Yumiko
Iwase

FDA: Abigail (Abby) Jacobs, Paul C. Brown

PhRMA: Lewis Kinter, Roderick Todd Bunch

EFTA (Observer): Claudine Faller

WSMI (Interested Party): Olaf Kelber

ICHプロセスによるガイドライン制定の経緯

- ◇ 2009年10月, ICHセントルイス会議: 提案.
- ◇ 2010年4月: CP/BP提出.
- ◇ 2010年6月, ICHタリン会議: トピック化
- ◇ 2010年11月, ICH福岡会議: EWG発足,
step 1作業開始.
- ◇ 2012年11月, ICHサンディエゴ会議: Step 2到達.
- ◇ 2013年3月: パブリックコメント募集終了,
step 3作業開始.
- ◇ 2013年6月, ICHブリュッセル会議.
- ◇ 2013年11月, ICH大阪会議: Step 4到達.

ICH S10ガイドラインの表紙

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

Guidance on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals
S10

Step 4 Version

November 12, 2013

ICH S10ガイドラインの目次

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION	1
1.1 Objectives of the Guideline	1
1.2 Background	1
1.3 Scope of the Guideline	1
1.4 General Principles	2
2. FACTORS TO CONSIDER IN THE PHOTOSAFETY EVALUATION.....	3
2.1 Photochemical Properties	3
2.2 Tissue Distribution/Pharmacokinetics	3
2.3 Metabolite Considerations	4
2.4 Pharmacological Properties	4
3. NONCLINICAL PHOTOSAFETY TESTS	5
3.1 General Considerations	5
3.2 Photoreactivity Tests Using Chemical Assays	5
3.3 Phototoxicity Tests Using in vitro Assays	6
3.4 Photosafety Tests Using in vivo Assays and Systemic Administration	7
3.5 Photosafety Tests Using in vivo Assays and Dermal Administration	8
4. CLINICAL PHOTOSAFETY ASSESSMENT	9
5. ASSESSMENT STRATEGIES	9
5.1 Recommendations for Pharmaceuticals Given via Systemic Routes	9
5.2 Recommendations for Pharmaceuticals Given via Dermal Routes	10
6. ENDNOTES	14
7. GLOSSARY	15
8. REFERENCES	16

ICH S10ガイドラインの特徴

- ◆ 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。
 - ✓ 「アセスメント/評価(assessment)」は、必ずしも「試験実施(testing)」を意味しない。
 - ✓ 光安全性の評価が必要になった場合には、*in vitro*試験、*in vivo*試験、臨床試験のいずれかで判断する。
 - ・ 非臨床試験は、毒性性が少なく、かつ適切と考えられる試験系を使用する。
 - ✓ 「ケースバイケース」で規制当局と検討する。

- 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ことが重要である。

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⁶phase III臨床試験において行われることを推奨する。

一般原則1

- 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。

一般原則2

- 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は、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⁶1000 L mol⁻¹ 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・ファルマコキネティクス

- 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・蓄積に繋がることもあるが、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 J/m²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1

- 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。

*in vitro*アッセイによる光毒性試験2

- 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。

全身投与医薬品の*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。

皮膚適用医薬品の*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。
 - 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。

まとめ

- ICH S10ガイドラインstep 4文書は、既に、ICHホームページに掲載され、関係各国(地域)にも伝達された。
- 本分班は、当該文書の和訳と国内パブリックコメント対応案の作成を行い、現在、その最終化作業中である。
- 来年度は、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に関する研究に移行する予定である。

In vitro安全性試験に関する研究

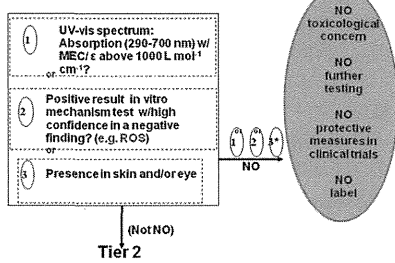
- 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター薬理部 小島 肇

1

Peer review of the Japanese validation study of the ROS in vitro phototoxicity assay for ICH

2

Fig.1 Photosafety Strategy: Tier 1 in ICH S10 guideline Systemic route



3

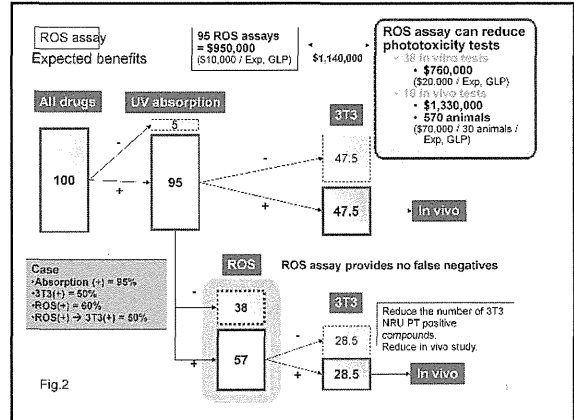


Fig.2

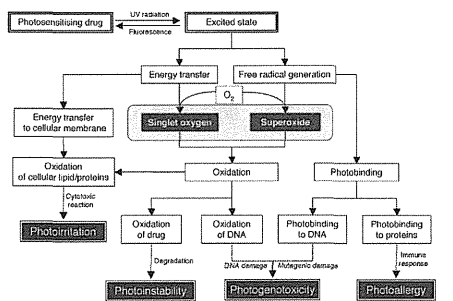
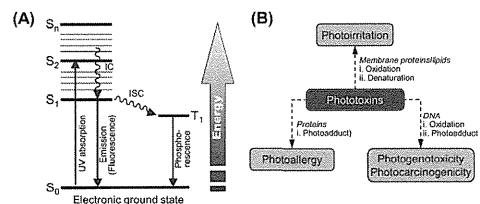


Fig. 5. Schematic representation of possible pathways for phototoxic responses induced by photosensitive drugs.

Rationale for ROS assay



(A) Jablonski diagram. S: singlet state; T: triplet state; IC: internal conversion, and ISC: intersystem crossing. Each line among singlet states indicates the excited vibrational states, and excited rotational states were not shown.
 (B) Several phototoxic responses caused by photo-activated drugs.

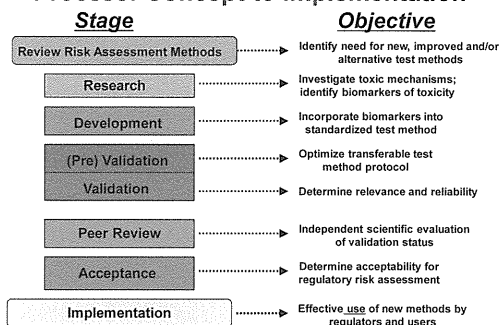
6

ROS determination

1. Singlet oxygen (1O_2);
by bleaching of *p*-nitrosodimethylaniline (RNO)
 $^1O_2 + A \rightarrow [AO_2] \rightarrow AO_2$
 $[AO_2] + RNO \rightarrow -RNO + \text{Products}$
(A, 1O_2 acceptor, imidazole; RNO: nitroso compounds)
2. Superoxide anion (O_2^-)
by reduction of Nitroblue tetrazolium (NBT)
 $O_2^- + NBT \rightarrow O_2 + \text{Nitroblue diformazan}$

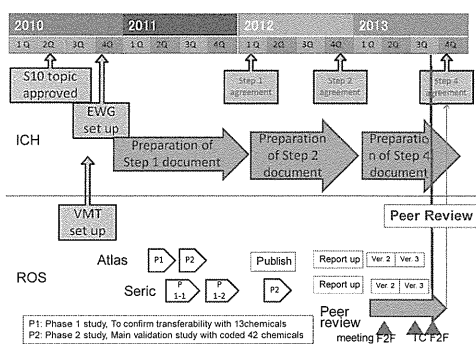
7

Test Method Evolution and Translation Process: Concept to Implementation



8

ICH S10 ROS Validation: Progress Flowchart courtesy of Dr. Hosoi



9

Peer review panel

W Stokes¹, I Horii², BH Kim³ and
H Spielmann⁴

¹NCSU, Raleigh, NC, USA; ²Pfizer, Nagoya, Japan;
³Keimyung U, Daegu, Korea; ⁴Panel Chairman,
FU Berlin, Berlin, Germany

10

Major recommendations from the peer review panel

- ✓ It might have been better to limit data to just blind phase 2 study. The basis for overall evaluation of sensitivity, specificity, positive and negative predictivity, and overall accuracy (performance criteria) should be focused using these data. In this data set, 100% negative predictivity was highly encouraged, even though refers to chemicals that provided conclusive data.
- ✓ The panel doubt if 5-FU causes phototoxicity in human, and recommended re-examining whether the human data for 5-FU phototoxicity were derived from "high quality human data" or not.
- ✓ The database could be expanded by taking solubility into account, hence the (negative) results at 20 μ M should be accepted.
- ✓ Low specificity of data is problematic. If possible, re-set the acceptance criteria based on validation study data (from 20 to x for superoxide).

11

Re-examination on the results of validation studies 1/3

- ✓ The data from the phase 2 study, which was conducted under the masked condition, were re-analyzed.
- ✓ The VMT members re-examined the information on 5-FU phototoxicity in human. Since there were no high quality human data indicating that the changes occurring with 5-FU was photo-derived, we considered that the phototoxicity of 5-FU was unknown.
- ✓ The VMT members also re-examined the human phototoxicity data for each test chemical whether they have "high quality human data" or not. For rosiglitazone, one of phase 2 test chemicals, the VMT members could not find high quality human data which indicates rosiglitazone as a phototoxic drug, though rosiglitazone was positive in 3T3 NRU-PT. It is considered probably as non-phototoxic. We eventually omitted the rosiglitazone data from the re-examination of the phase 2 results. (No. of test chemicals: 42 \rightarrow 41)