

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

研究代表者：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）

研究要旨

近年新しい優れた医薬品の開発に対する要請の増大に基づき、医薬品開発がグローバルな規模で実施されるようになり、日、米、EU の 3 極において同時開発、同時申請・承認の傾向が強まる時代の趨勢を踏まえ、医薬品の有効性、安全性評価の国際的協調が求められている。かかる時代の要求に応えるためには、医薬品の許認可に関する各極での不調和などの国際的ハーモナイゼーションを図ることが必要である。本研究では産、学、官が協力して不調和の存在を明らかにし、その解決のために必要な研究を行うとともに、種々の医薬品の品質や有効性、安全性評価のためのガイドラインを調和・整備するための諸研究を行ってきた。今年度は、昨年度に引き続き、下記の項目についての研究を実施した。なお、国際的ハーモナイゼーションに至るまでの状況は課題によって異なるが、いずれも大きな進展が認められた。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

- (1) バイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するガイドラインの補遺（S6（R1））に関するフォローアップとして、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、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。
- (2) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（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）の策定に関する専門家作業部会の作業を行い、Step 4 の合意を達成した。また、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した。
- (3) いくつかのデータベースの retrospective の詳細な解析に基づき、医薬品の薬理作用と毒性所見から、実験動物およびヒトに対するがん原性の有無が予測できない場合にのみ、げっ歯類（特にラット）の長期がん原性試験を実施する意義があるという基本理念が提案され、医薬品の長期がん原性試験に関する見直し作業を開始した。そこで、この理念を prospective に確認するための「規制通知文書（案）」の最終化作業を進めた。この医薬品規制当局による確認作業が成功するか否かは、「がん原性評価文書」の提出を含めた製薬企業の積極的な参加に依るところが大きい。
- (4) 上記、ICH S10 ガイドラインに、日本で開発され、バリデーションを行った光毒性スクリーニング法 ROS（Reactive Oxygen Species）アッセイ法を掲載させるため、昨年度に試験法の国際的な第三者評価会議を実施した。今年度は、会議での指摘に基づき、報告書やプロトコルの改訂を行い、当該会議に附した。結果として、ROS アッセイは光安全性評価のため、時間、経費、動物数の削減に有用であると結論され、ガイドラインに記載された。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

- (1) 原薬の開発と製造に関する ICH Q11 ガイドラインが Step 4 に達した。製造段階における合理的な薬事手続きを可能にするためには各極の品質に関する承認後変更の手続きが共通化されていることが望ましい。本年度は特に米国における承認後変更手続きの最近の取り組みを調査し、我が国への影響を考察した。米国は、CMC（化学、製造、品質管理）に関する承認事項の変更を major change（事前審査）、moderate change（届け出）、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。
- (2) がんの免疫細胞療法で使用される最終製品の品質は一定に管理される必要があるが、細胞を用いた製品の製造工程は一般的に品質管理が難しく、がんの免疫細胞療法に使用される製品でも品質管理が十分に行われぬ可能性がある。一方、現在までこれらの考え方を示す指針等が整備されていない。最近がん免疫細胞療法に関係する6団体が合同で「細胞免疫培養ガイドライン」を作成し公表した。本研究では、このガイドラインと2年度に亘り行った研究結果を比較調査し、がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要と考えられる検査項目を検討した。
- (3) 先端バイオ医薬品規制に関する研究として、プラスミドDNAワクチンの開発と規制の国際動向について調査した。臨床開発されているプラスミドDNAワクチンは感染症の予防・治療用製品と、がん治療用製品に大別され、治療と予防用の比率はほぼ1:1であった。欧米では感染症用のプラスミドDNAのみワクチンとして規制し、その他の治療用プラスミドDNAは遺伝子治療製品として区別されているが、両者に本質的な違いはなく、日本ではプラスミドDNA製品は感染症用の製品でも遺伝子治療製品としている。FDAの感染症に対するプラスミドDNAワクチンのガイダンスを基に、製造で明らかにすべき点や実施すべき試験、非臨床試験としての安全性や免疫原性の評価法、生体内分布と持続性試験、染色体組込試験を実施すべき要件等、感染症に限らず免疫誘導を目的とするプラスミドDNAワクチンの品質、安全性確保の観点で考慮すべき事項を考察した。
- (4) 抗体医薬品の品質管理において、糖鎖と宿主由来タンパク質（HCP）の管理基準の設定が課題となっている。糖鎖については、糖鎖の変動が血中濃度に及ぼす影響を考慮することが重要である。そこで、質量分析（MS）により、血中で安定な糖鎖構造を明らかにすることを目的として、昨年度開発した抗体親和性ペプチド固定化ゲルを充填したスピンカラムを作製し、血漿試料から抗体医薬品を回収できることを確認した。HCPについては、MSによる管理手法を開発する第一歩として、CHO細胞の培養上清及びプロテインA（PrA）カラムクロマトグラフィー工程で残留するHCPを、ショットガンプロテオミクスの手法により同定した。
- (5) バイオ医薬品の免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について調査した。IFN-β製剤、natalizumab、infliximab、adalimumab、alglucosidase alfa、血液凝固第因子製剤では中和抗体の生成率が高く、有効率が低下した。即効型遺伝子組換え活性型第因子製剤であるvatreptacog alfaの臨床第相試験において、患者一人で中和抗体が出現した。Cetuximab、adalimumabで型アレルギーの発症が示された。Infliximab、trastuzumab、rituximabで型アレルギーの発症が示唆された。

alglucosidase alfa, infliximab, natalizumab で 型アレルギー反応が報告されている。Rituximab, infliximab, alglucosidase alfa, natalizumab で抗体産生が原因とみられるインフュージョン反応が報告されている。PEG-rHuMGDF, アメリカ以外で販売されたある特定のエポエチン α 製剤 (Eprex[®]) でそれらと相同性を有する内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患が起こった。

- (6) バイオ後続品の日米欧における製品開発とガイドライン整備の動向を調査した。2013 年に抗 TNF 抗体, 及び, 卵胞刺激ホルモンの後続品が欧州で承認された。日本でもフィルグラスチムの後続品が承認され, バイオ後続品の承認件数がこれまでで最多であった。欧州では, バイオ後続品評価のためのガイドライン総論, 非臨床・臨床ガイドライン改訂案, 及び新たな品目別ガイドラインが発出された。これまでの知見の蓄積を踏まえ, 日本においても指針の改定を考える時期にきていると思われる。また, ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスの現状と課題に関して調査した。ほとんどの品目でリガンド結合法が用いられており, 真度, 精度等の分析能パラメータは, 概ね, バイオアナリシスガイドラインで求められる水準であった。リガンド結合法の特徴として, 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。
- (7) 遺伝毒性不純物に関する国際ガイドライン(ICH M7)の Step2 ガイダンスを翻訳し, 2013 年 3 月 6 日から 4 月 30 日までパブリックコメントを募集し, 得られたコメントの内容の確認と対応について議論した。6 極での 2 回の web 会議と 2013 年 11 月の大阪会議において, 提起された重要なポイントを含め多くのポイントが解決された。Step4 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内容の確認と対応について議論を継続している。
- (8) 医薬品の金属不純物規制に関するガイドライン案について, ブリュッセルでの対面会議において Step 2 の合意に達した。その後, 各極でパブリックコメントを行い, 次回のミネアポリス会議での Step 4 合意を目指して, 得られたコメントを取りまとめた。
- (9) 医薬品の品質管理に汎用する一般試験法の国際調和では薬局方の国際調和を含めた国際活動が重要である。日本薬局方にとって薬局方の国際活動は従来 PDG(薬局方検討会議)における日米欧三薬局方の国際調和活動であった。しかし医薬品の製造・流通の国際化に伴い, 日米欧以外の国々の比重も高まり, より広い範囲で国際交流が望まれるようになってきている。このような状況下, PDG 活動については, 薬局方を支える科学技術を先導する活動になるよう今後の方向を定めるとともに, 世界の主要薬局方が参加する世界薬局方国際会議で作成が開始された適性薬局方規範(GPhP)においては, 日本も積極的に関与し先導的役割を果たすべきと考える。

3. 医薬品の臨床試験に関する検討

- (1) 小児治験に関する本邦のガイドライン等策定も念頭に入れ, ICH E-11 の見直しに向けた情報収集, 検討を進めた。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について, 質問紙法と半構成的面接法による面接を併用した調査を 8 組の親子に対して行い, その結果を今後の見直しに活用することとした。また, ICH E-11 ガイドラインの再検討が行われるとされていることから, 「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」の研究班等と連携し、現状把握を行うとともに対応準備を行った。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で、かつ ICH E-11 ガイドライン見直しの際の検討テーマになる可能性が高いと考えられる、小児剤形・用量等の検討、M&S などの薬理学的手法の小児臨床試験への応用、新生児における治験・適応拡大、小児医薬品開発における倫理的配慮、等についての情報収集と検討が進んでいる。

- (2) 遺伝子治療薬のヒト初回投与試験 (First-in-human; FIH) までに実施すべき非臨床試験及び承認時まで取得すべき非臨床試験について、EMA で昨年承認されたりポタンパク質リパーゼ (LPL) 欠損症による重篤な高脂血漿治療薬である Glybera の評価レポートを調査すると共に、EMA で承認されなかった 2 つの遺伝子治療薬の非臨床試験の報告と比較した。1) インビボ試験でヒトと同様の病態を示すモデル動物で、ヒトでの有効性を示唆するデータを明らかにすることを求めた。2) 特にモデル動物の選択に当たっては、高脂血漿の動態や黄色腫のみならず LPL 欠損患者で临床上、最も問題となる急性膵炎がモデル動物で発症することや血中トリグリセリド上昇などを考慮してマウス、ネコ、ウサギが選択された。その結果、Glybera 投与により血中トリグリセリドの正常化とその持続性が示されている。3) 毒性試験では、3 用量での単回毒性試験が実施され、急性炎症と筋肉の退行性反応が認められたが、これは発現している LPL の種差のためとされた。NOEL が 10^{11} gc/kg 体重とされた。4) 遺伝毒性試験やがん原性試験は実施されていないが、挿入変異や挿入変異に基づく造腫瘍性試験が実施されており、挿入変異により造腫瘍性のリスクは少ないとされている。

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) 日本における生体試料分析バリデーション (Bioanalytical Method Validation, BMV) の指針作成に寄与することを目的に検討し、昨年度はガイドライン案 (対象：低分子, LC/MSn) を提出し、さらに、リガンド結合アッセイ (LBA) の BMV を対象としたガイドラインを作成するため、新たにワーキンググループを立ち上げた。本年度は 4 月に意見公募された BMV ガイドライン案 (クロマトグラフィー, 低分子) に対し集まったパブリックコメントを整理し、ガイドライン正式版と Q&A を完成させ、7 月に厚生労働省より発出された。また、LBA に関するガイドライン案についても 12 月に厚生労働省に提出した。今後は新たに立ち上げられた高分子 MS ワーキンググループにおいて、ガイドライン策定を視野に入れた議論を行う予定である。

4. その他

- (1) 医薬品開発の上で、個々の安全性バイオマーカーの臨床的・非臨床的な有用性を評価する試みを行った。その材料として、心臓毒性マーカーを選択した。評価の結果、心臓への影響を診断するパラメータとしての実績は、miRNA を除き十分に有しており、非臨床への応用は十分に可能であることが再確認された。ま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。一方で、これらの評価が経時的に解析されている報告、また、一般毒性や機能への影響との関連性の報告等は無い、あるいはごく少なく、それらの評価は、各研究施設や開発会社での施設内での判断

に依存している。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するためには，測定手法，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，既にある程度評価が定まっている腎臓や，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コンソーシアム等を形成し検証する必要がある。

- (2) 「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(案)」についてさらに議論を深めて完成させ，英語論文として投稿した。また，「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」が二度のパブリックコメント収集を経て12月19日に最終化され，発表された。
- (3) ICHでは，医薬品規制情報に関わる電子仕様の国際規格開発を標準開発団体(Standard Development Organization: SDO)に委ね，これに基づいたICH実装ガイド(Implementation Guide: IG)を作成するSDOプロセスを定めている。これまで実施されてきた医薬品個別症例安全性報告(ICSR)，医薬品辞書のためのデータ項目及び基準(IDMP)，及びeCTD改訂(Version 4.0)のためのSDOパイロット/プロジェクトの状況について要約した。また，ICSRについては，既にICH実装ガイドが最終段階(Step4)に達しており，担当EWGであるE2B(R3)に対するサーベイが実施され，得られた知見を報告した。さらに，SDOプロジェクトを支援するための各種ベストプラクティス等の文書，ICH IGのメンテナンス等のためのSDOモニタリングとよばれる活動，及び電子文書フォーマットに関わる議論について調査結果を報告し，課題について考察した。

キーワード：国際調和，医薬品開発，ICH，安全性，品質，有効性

研究分担者

阿曾 幸男(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長)	中村 秀文(国立成育医療研究センター 社会・臨床研究センター 開発企画部 臨床試験推進室長)
石井 明子(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長)	新見 伸吾(国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長)
内田恵理子(国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞薬部 室長)	西川 秋佳(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 センター長)
岡田美保子(川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部医療情報学科 教授)	平林 容子(国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長)
奥田 晴宏(国立医薬品食品衛生研究所 副所長)	広瀬 明彦(国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長)
香取 典子(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長)	本間 正充(国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長)
川崎 ナナ(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長)	松本 峰男((独)医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 主任専門員)
川西 徹(国立医薬品食品衛生研究所 所長)	山口 照英(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 客員研究員)
小島 肇(国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 新規試験法評価室 室長)	四方田千佳子((独)医薬品医療機器総合機構 規
中江 大(東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部長)	

格基準部)

A. 研究目的

近年、新しい優れた医薬品の開発に対する科学と時代の要請の増大に基づき、医薬品開発がグローバルな規模で実施されるようになり、日、米、EUの3極における同時開発、同時申請・承認の傾向が高まっている。このような時代の趨勢を踏まえ、これを支える医薬品の品質、有効性、及び安全性評価の国際的協調が求められている。また、抗体医薬品や改変タンパク質医薬品、核酸医薬品など、新たなバイオ医薬品の開発や新規DDS製剤や遺伝子治療薬などの先端医薬品の開発が急速に進展している。これらは従来の医薬品にない概念や画期的な機能を有している一方で、これまでないコンセプトや新たな技術を用いて創薬されることから、従来の経験では評価しきれないリスクも考えられる。従って、その品質、安全性、有効性の担保には新たな評価手法の開発が望まれている。また、先端医薬品のもう一つの大きな特徴は、これまで以上に世界規模での市場をにらんだ開発が行われていることである。従って、医薬品の評価手法や開発ステージで明らかにしておくべきデータ、あるいは承認申請において求められるデータ等の国際調和の重要性が一段と大きくなってきている。さらには、医薬品の品質リスク管理においてもグローバル化に対応した新しいシステムの導入や試験法の標準化が大きな課題となっている。

本研究では、産・官・学が協力して、承認審査、市販後調査を含め規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和を推進することにより、医薬品のグローバルな開発環境の整備及び安全性確保体制の確立、試験の重複排除、さらには、医薬品の開発手順の提示により、世界最高水準の医薬品を国民に迅速に提供するための環境整備を行うことを目的としている。

このための研究として、医薬品承認申請等に関連する品質、有効性、安全性評価に必要な試験の内容やガイドライン・コンセプトペーパーなどの国際調和文書に盛り込むべき要件についての裏付けとなる科学的データの取得や調和を進めるために先導的な調査および研究を行うことにより、国際調和案の裏付けとなるデータを明らかにし、国際調和活動

や調和文書に盛り込むべき要件を明らかにすることを旨とするとともに、日米EU間での国際的協議を行い、関連する種々ガイドラインの作成にあたった。具体的には、以下の研究を行った。

なお、本報告書は分担研究者の報告をまとめたものであり、内容の詳細および引用文献等は個別の分担報告書を参照されたい。

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)

バイオ医薬品安全性評価に関する日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の新ガイドライン(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」薬食審査発0323第1号[平成24年3月23日]発出後の問題点の有無に関する情報を収集するため実態調査を行うと共に関連する諸課題に対する調査研究を行った。

(2) 光毒性試験に関する研究(中江)

光毒性試験については、動物を用いる方法が広く使用されてきたが、動物福祉の観点から動物を用いない*in vitro*試験法がOECDで承認された。しかし、この試験法は、偽陽性が多いと指摘され、必ずしも医薬品開発に適用できていない。本研究では、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した。

(3) がん原性試験に関する研究(西川)

医薬品による発がんリスクを評価するため、ヒトへの安全性を損なうことなく2種のがん原性試験を1種にすることができるかICHで検討された。その結果、原則として1種の長期げっ歯類がん原性試験に加えて、短期あるいは中期の*in vivo*げっ歯類試験系が他の1種のげっ歯類のがん原性試験の代替として容認されることになった(ICH S1B, 1998)。その後、低分子医薬品の毒性データや薬理学的知見を評価することによって、2年間げっ歯類がん原性試験の結果を予測し、ヒトにおける発がんリスクを推測するために十分な情報が得られる場合があるとの解析結果が報告された。つまり、特定の条件を満たす医薬品については、2年間げっ歯類がん原性試験を省略できるとする仮説が立てられた。

本研究では、その仮説の妥当性を prospective に確認する作業を行っている。

(4) *In vitro* 安全性試験に関する研究 (小島)

尾上らによって開発された ROS(Reactive Oxygen Species: 活性酸素種)試験法のバリデーション結果を第三者により評価するため、光毒性およびバリデーションの国際的な専門家による第三者評価会議の結果を踏まえ、バリデーション報告書や提案プロトコルの改訂を行い、第二回第三者評価会議を開催し、報告書を完成させた。

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 FDA は CMC (化学, 製造, 及び品質管理) の事項に関する変更管理をリスクベースな観点から見直した。米国は CMC の事項に関する変更管理として下記の 3 つの区分を用意している: Major change (事前申請), Moderate change (補遺の届出, 届け出 30 日後に変更が可能になる CBE30 と届け出後ただちに変更が可能になる CBE の 2 区分が存在), および Minor change (年次報告) であり, 各区分に対応する変更内容に関するガイダンスが Changes to an Approved NDA or ANDA (2004) として発出されている。さらに, 製造所, 製造プロセス, 規格及び試験法, 容器施栓系, 表示他のそれぞれに関して年次報告対象となる変更が例示されている。一方, 2010 年に FDA は, 従来は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。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。本研究では年次報告対象の変更の内容を明らかにし, わが国における影響を考察することを目的とした。また, 「原薬の開発及び製造」を円滑に実施するための研究の一つとして, 化学合成医薬品の品質評価手法に関する研究を合わせて実施した。

(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)

がんの標準的治療は, 複数の有効な抗がん剤や放射線治療を組み合わせることにより, 腫瘍縮小効果や生存率の延長など一定の成果を挙げてきたが, その効果は限定的である。また, 標準治療に抵抗性を示す患者や, 標準的な治療法を実施するも再発又は増悪をきたす症例においては新たなコンセプトの治療方法の開発が望まれている。本研究では, 平成 25 年 12 月 11 日にがん免疫細胞療法に関係する 6 団体が合同で公表した「細胞免疫培養ガイドライン」と平成 24 年度分担研究報告書「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・評価技術に関する非臨床研究 - 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 -」を比較しながら, がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要な検査項目について論じる。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究 (内田)

遺伝子治療製品や細胞治療製品等の先端バイオ医薬品は, 従来の化学薬品やバイオ医薬品とは異なる構造・特性・生物活性・作用機序を持つものであり, 品質, 有効性, 安全性確保には従来の医薬品とは異なる視点が必要である。またこれら医薬品の開発・実用化の促進には規制の国際調和が必要である。そこで本研究では, それら先端バイオ医薬品の品質, 有効性, 安全性確保のための規制の国際調和の推進に関わる研究を行った。昨年度は, 遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製品, 特にがん免疫療法に用いられる遺伝子改変細胞製品を中心に, 国内外の開発動向と規制状況を調査した。今年度は, がん免疫療法にも用いられるプラスミド DNA ワクチンの開発と規制の国際動向について調査を行った。なお, 「ワクチン」という用語は, 本来は感染症の予防用の製品に用いられるが, ここでは広く免疫誘導を目的とする製品としての広義の「ワクチン」を対象とした。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究 (川崎)

抗体医薬品の品質管理において, 糖鎖と宿主由来タンパク質 (HCP) の管理基準の設定が課題となっ

ている。糖鎖については、有効性・安全性に影響する場合があることから、管理すべき糖鎖の構造と範囲を明らかにすることが重要である。特に抗体医薬品においては、糖鎖の変動は血中安定性(作用時間)に影響を及ぼすことが知られており、血中から経時的に抗体を回収し、糖鎖の分布の変化を調べる方法の開発が求められている。血中の抗体医薬品を回収する方法として、抗体特異的リガンドが用いられる場合が多いが、回収率や抗体特異的リガンド結合担体の作製に長時間を要するなどの課題がある。そこで、本年度は、昨年度開発した抗 TNF- α 抗体親和性ペプチドを固定化させたゲルを用いて、操作が簡便なスピカラムを作製し、血漿試料から抗体医薬品を回収する方法を検討した。また、本カラムの抗 TNF- α 抗体以外の抗体への選択性についても検証した。HCP については、従来の免疫化学的手法では、一定の管理が困難なタンパク質が存在する可能性が議論されている。そこで、免疫化学的手法に代わる方法として、質的量的な解析を可能にする多重反応モニタリング(MRM)を利用す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、残留性 HCP の同定を行った。

(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)

バイオ医薬品が医療の現場における有効性及び安全性の観点から、現在、最も問題となっているのが免疫原性である。FDA の安全性情報に基づいたバイオ医薬品による抗体の産生率に関する報告では、患者の多くでバイオ医薬品に対する抗体が産生され、高いものでは約 40%に達する場合がある。ほとんどのバイオ医薬品では、産生された抗体により有効性の低下及び有害事象の発症は起こらないが、中和抗体が産生され、治療効果が低下する場合もある。また、 I 型アレルギー、 II 型アレルギー、インフュージョン反応及びバイオ医薬品に対応する内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患などの有害事象がバイオ医薬品に対する抗体により引き起こされることがある。そこで、免疫原性が有効性に及ぼす作用、免疫原性が安全性に及ぼす作用について明らかにするための研究を行った。

(6) バイオ後続品の評価に関する研究(石井)

バイオ後続品は、先行品の独占的販売期間終了後に、先行品と同等/同質の品質・有効性・安全性を有する医薬品であることを示すデータに基づき、承認される。2006 年以降、欧州を中心に、ソマトロピン、エポエチン アルファ、フィルグラスチムのバイオ後続品が承認されてきた。バイオ後続品に関するガイドラインも欧州が先行して整備を進め、現在は、総論、品質、非臨床・臨床ガイドラインの改訂作業が進められている他、各論ガイドラインの新たな策定が行われている。

バイオ後続品の開発では、新有効成分含有医薬品の開発と同様の品質特性解析に加え、品質の比較試験が必要である。その結果に応じて、非臨床・臨床試験が行われ、先行品との同等性/同質性が評価される。バイオ後続品の有効性・安全性を確保しつつ、効率的な開発を推進するには、これらの試験の内容や実施方法について、蓄積しつつある知見をもとに、具体的な要件を明らかにしていくことが有用と考えられる。本研究では、バイオ後続品の製品開発とガイドラインに関する最新の知見をもとに、その開発に求められる要件を明らかにし、開発や審査の迅速化に資する日本の指針改定に関して考察することを目的とする。今年度は、ガイドラインの記載内容について国際比較を行った昨年度の調査研究に続き、日米欧における製品開発とガイドライン整備の国際動向を調査した。また、バイオ後続品の開発において、臨床試験における薬物動態の比較が必ず実施されていることから、薬物動態試験結果の評価に必要な要件を明らかにするため、ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス(生体試料中薬物濃度分析法)の現状と課題を調査した。

(7) 遺伝毒性不純物に関する研究(本間,阿曾)

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICH の Q3 ガイドラインでは医薬品(原薬および製剤)の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露によ

る突然変異や染色体異常等の影響は否定できない。従って、ICH Q3 ガイドラインでの不純物の規格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。そこで、ICH では、2010 年より遺伝毒性不純物についての国際ガイドライン（ICH M7 guideline）の検討を始め、2013 年 2 月に Step2 文書がポストアルサインオフされた。本年度は、各極でのパブリックコメントの募集が行われ、得られたパブリックコメントの確認と対応を行った。

(8) 重金属不純物に関する研究（四方田，広瀬）

金属不純物についての国際調和を計ることを目的に、ICH におけるガイドライン作成のための検討を行い、ステップ 2 の合意を達成した。最終合意を達成するため、アメリカ薬局方（USP）の提案文書とのすり合わせが必要な状況となっている。

(9) 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）

ICH の調和対象は品質分野では特定の試験法ではなく評価の一般原則であり、品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法の調和は扱われておらず、主要な品質試験法については薬局方一般試験法の国際調和に委ねられている。従来、薬局方の分野では PDG（薬局方検討会議）の場で一般試験法と医薬品添加物各条について、日米欧の国際調和が行われている。しかしながら、PDG の枠組みについては、欧米局方関係者を中心としてその進捗速度等について批判がでている。また医薬品の生産・流通の国際化の中で、役割を増しつつある中南米あるいはアジア諸国からより広い国際間の薬局方の交流を望む声がおきている。そこで、本研究では、初年度は薬局方の国際状況および国際交流について調査研究を行った。今年度は平成 25 年度における薬局方の国際活動をまとめるとともに、近年開催された薬局方国際会議、特にその中で作成が開始された適正薬局方規範（GPhP）についてまとめる。

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）

ICH E-11 は「小児集団における医薬品の臨床試

験に関するガイダンス」（医薬審第 1334 号）として平成 12 年 12 月 15 日に発出され、平成 13 年 4 月 1 日以後に開始される治験に対して適用されている。本研究ではこのガイダンスに関連し、インフォームドアセントやその他の重要と考えられる要検討課題について、将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭に、ICH E-11 の見直しに向けた情報収集、検討を進める。

(2) 遺伝子治療薬の臨床開発初期までに実施すべき前臨床試験の国際動向に関する研究（山口）

2012 年に先進国として初めて遺伝子治療薬が EMA により承認されたように、遺伝子治療薬の実用化が本格化するに従い、これまでとは異なるベクターや対象疾患の変遷があり、新規ベクターや新規ターゲット分子遺伝子を搭載したベクターの開発が行われようとしている。EMA や FDA は既に遺伝子治療薬の臨床開始（First-in-human; FIH）までに取得しておくべき非臨床試験データについてのガイドラインあるいはその案を作成している。ICH 遺伝子治療専門家会議でも FIH に関する見解作成に着手していたが、ICH GT DG でのガイドライン作成が中断したために FIH 見解作成も中断している。一方、我が国でも、センダイウイルスやサル免疫不全ウイルス（SIV）を用いた独自のウイルスベクターを開発しつつある。また先天性代謝疾患など新規遺伝子を用いた開発も行われている。即ち、我が国で開発されてくる遺伝子治療薬の FIH で求められるデータを明らかにしておくことは、国内遺伝子治療開発の促進にもつながり、かつ被検者の安全確保の観点からも急務である。そこで、本研究では、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、その審査での評価レポートが公開されていることから、この評価レポートを対象として治験開始時までに実施すべき非臨床試験と承認時に提出すべき臨床試験データについて EU の考え方を整理した。この報告書と、これまで EMA が承認をしなかった 2 つの遺伝子治療薬の報告とも比較することにより、今後のわが国でのガイドライン改定や審査における参考とすることを目的に、非臨床試験でどのようなデータを EU が求めているのかを明らかにした。

(3) バイオアナリシス(生体試料分析)バリデーション(BMV)に関する研究(香取)

薬物動態(PK)試験,トキシコキネティクス(TK)試験および生物学的同等性(BE)試験の際には,血漿や組織中の薬物濃度を求めるため,LC/MS/MSや免疫学的測定法が用いられるが,生体由来成分が測定に影響を与えるため,分析結果が大きな変動を示す.特に,LC/MSでは,このような現象を「Matrix Effect」と呼んでいる.この,生体試料中の薬物定量分析は,医薬品開発において安全性・有効性を判定する上で重要であり,高い信頼性が生体試料分析バリデーション(Bioanalytical Method Validation, BMV)で示されている必要がある.現在,日本で出されている分析法バリデーションの行政文書は,「分析法バリデーションに関するテキスト」(1997年,ICH Q2A, B)および日本薬局方の参考情報「分析法バリデーション」だが,これらは原薬・製剤の品質試験を念頭に置いたものであり,生体試料中の薬物濃度分析には十分対応していないと考えられる.既にFDA, EMAのガイダンス,ガイドラインが出揃い,欧米のみならず中国,インド,ブラジルなどがこれに追随しようという状況では,日本においてもBMVガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要であり,この調査研究においては,日本におけるBMV指針作成に寄与することを目的とした.

4. その他

(1) バイオマーカーに関する研究(大野)

医薬品開発においては,候補物質の有効性および安全性をどのようにとらえるか,また,それをどのように評価し,開発過程における意志決定に反映させるかが,重要である.その際,臨床における病気による苦痛の軽減や延命,Quality of Lifeの改善などの真の臨床指標が明確かつ短期的に把握できるものは開発を進めやすい.しかし,長期間における作用の結果現れる薬効や副作用,体外からは観察しにくい副作用については,通常の臨床試験で行われている数ヶ月程度の臨床試験では捉えられないことがある.このような場合,検出された時には既に重篤化していたり,販売承認を受けた後に思いがけない副作用が検出されたりして,回収・販売停止等の措置につながることもある.したがって,安全性評

価に関わるバイオマーカーでは,毒性が軽症で可逆的なうちに検出できる感度の高いマーカーが望ましい.また,選択性が高く,測定が容易なものが望ましい.真の臨床指標に替わるバイオマーカーの確立は医薬品開発を効率的かつ迅速に進める上で極めて重要である.米国では国と企業とが協力し,バイオマーカーコンソーシアムを設立し,そのようなバイオマーカーの開発に努めている.一方,もし有効なバイオマーカーが特定の企業に独占されるようなことになると,他の企業の医薬品開発に支障を来すことになる.このような背景から,本研究班では,産官の共同研究として,安全性評価に関わるバイオマーカーについて,文献的に探索し,その有用性を調査することとした.今までに,心臓・筋肉・神経・肝傷害,肝脂肪化,肺炎及び血管炎,精巣毒性,骨毒性,及び消化管毒性に関わるバイオマーカー情報を検索し,有用と思われるものを抽出し,報告してきた.今年度は,これらのバイオマーカーが真に非臨床試験や臨床試験に使用できるか否かについて評価する試みを,心臓毒性マーカーを材料として実施した.

(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)

ワクチンという名のつく医薬品は広範囲にわたっているが,製剤的な観点からは感染症予防用ワクチン,癌やアルツハイマー病等の非感染症に対する治療用ワクチン(免疫治療剤),及びその両者に関わる存在としてのワクチンアジュバント(以下,アジュバント)の大きく3つに分けて考えることができる.現状では,これらいずれに関しても非臨床試験のガイドラインについての国際的調和は達成されていない,もしくは一部達成されていたとしても適切な最新化はなされていない.当調査研究グループでは,これらワクチンあるいはアジュバントについてのガイドラインの国際的整合化を図る,ないしはそのための調査研究を行った.

(3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究(岡田)

ICHでは,標準開発団体(Standard Development Organization: SDO)に電子仕様の国際規格開発を委ね,その規格に基づいてICH実装ガイド

(Implementation Guide: IG)を策定する SDO パイロットが実施されてきた。対象は E2B (R3) 専門家会議 (EWG) のトピックである医薬品安全性報告 (ICSR) と M5 EWG のトピックである医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (IDMP) である。また、M8 EWG による eCTD の改訂 (Version 4.0) の開発が SDO プロジェクトとして進行中である。さらに、ICH では M2 EWG により、医薬品規制情報の電子標準を ESTR1 recommendation として定められているが、そのうちの電子文書について検討がなされている。本研究では、SDO パイロット (プロジェクト)、SDO プロセスを支援する各種文書、SDO モニタリング活動、E2B (R3) へのサーベイ、並びに電子文書に関する議論について調査した。

B. 研究方法

本研究は医薬品開発およびその承認申請に必要な各種試験および市販後の安全性確保のために必要な情報収集等に関する手段を標準化し、国際的調和を図ることにより医薬品開発を促進するとともに、社会的に受け入れられるよう改善を図ることにある。これらの目的に資するため、従来の国際的努力を踏まえ、残された問題の中から現在検討すべき事項および近未来に問題となると思われる事項について、動物福祉の観点も考慮し、調査・研究を行う。具体的には、上記のテーマについて、分担研究者を中心に JPMA、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所、大学等、産・学・官の専門家からなるワーキンググループ (WG) を形成し、そのサポートを得ながら検討を進めるとともに、国際的協議を行った。また、必要な実験的検討を行った。テーマ毎の方法の詳細については、それぞれの分担報告を参照されたい。

倫理面への配慮

本研究は、主に文献的情報に基づく検討を行うものである。ヒトや個人情報、あるいは実験動物を用いた研究を行う場合は、それぞれ該当する倫理委員会での審議と承認を得て行った。従って、人権や動物福祉に関わる倫理的問題を起こすことは無い。なお、小児という脆弱な患者グループに対する取り組みについては、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては、十分に配慮した。

C. 研究結果

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

(1) バイオ医薬品の新しい課題に関する研究 (平林)

S6 (R1) 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 17 件、の意見に対する対応を討議し、まとめた。なお、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、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た。尚、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。

また、タンパク質製剤に限定しない生物製剤にも調査対象を広げ、バイオベクター、化学合成ペプチド、核酸医薬に関する課題の検討を進めた。

バイオベクターは、新規のバイオ医薬品として扱われるが、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。化学合成ペプチドは、S6 (R1) に示される原則が適応されると判断している。一方、核酸医薬は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、と off target の両面から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、ひとくくりにま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。これらの問題点のうち特に S6 (R1) ガイドラインに関連する事項に焦点を当てた white paper のとりまとめをめざして、核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者を招聘しての班会議の開催や、核酸医薬開発に関するケーススタディや関連白書、や専門研究者等からの情報収集などを進めた。

(2) 光毒性試験に関する研究 (中江)

本年度開催された ICH 大阪会議において、ICH S10 EWG の作業は step 4 に到達し、成果として ICH S10 ガイドラインを得た。その後は、日本における指針の通知のための作業を支援するために、ガイド

ラインを和訳した。また、国内パブリックコメント対応案を作成している（付記：平成 26 年 5 月に最終化が終了し、通知が発出された）。なお、分担報告書には、ガイドラインの概要が示されているが、その内、光毒性の評価戦略としては、「医薬品開発者の選択に基づく柔軟な戦略が必要であり、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。試験実施が適当であると判断される場合、多数への曝露が行われる前に光毒性評価を行う。」とされている。

(3) がん原性試験に関する研究（西川）

2014 年 2 月までに、FDA に対して 4 通の「がん原性評価文書」が提出され、審査委員会での評価が終了した。一方、がん原性試験を省略できるかを規定する Weight of Evidence（WOE）の各要素について、早急に論文化することが検討された。また、「がん原性評価文書」に記載すべきカテゴリー分類について、各カテゴリーの代表例の作成も進められ、論文化をめざすことが合意された。

(4) *In vitro* 安全性試験に関する研究（小島）

光毒性試験法のバリデーション結果の第三者評価

昨年度は、バリデーション報告書をもとに、日米韓 EU の第三者専門家により ROS アッセイが評価され、提案プロトコールが改定された。今年度は、第三者評価を継続するとともに、評価者による質問に対して回答した。第三者委員会ではこの回答について議論し、以下のように結論した。

- 1) ROS アッセイの再現性と予測性は、医薬品の研究開発における決定戦略および総合的な光安全性試験の一つとして十分な試験法である。
- 2) ROS アッセイで陰性の場合、動物実験や他の試験は不要である。
- 3) 陽性、弱い陽性、あるいは結論が出ない場合には、OECD で示された 3T3 光毒性試験（Test Guideline 432）のような *in vitro* 試験という次の試験に進むことになる。
- 4) ROS アッセイは光安全性評価のため、時間、経費、動物数の削減に有用である。

- 5) ROS アッセイは、追加試験である 3T3 光毒性試験並びに動物試験を実施する物質数を減らすことができる。

2. 医薬品の品質に関する非臨床的研究

(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）

化学薬品およびバイオテク応用医薬品原薬の開発と製造に関する国際的指針の円滑な実施のための調査を行った。

2010 年に米国は新薬申請（new drug applications, NDA）及び後発品申請（abbreviated new drug applications, ANDA）の CMC に関する変更手続きに関するガイドラインを発出し、承認後変更を実施しようとする企業は、“Changes to an Approved NDA or ANDA”とともにこのガイダンスを参照することとなった。本ガイドラインは、「イントロダクション」、「背景」、「考察および年次報告通知の内容」に引き続き、付属文書 A が添付されている。その内容は分担報告書に要約された。その概略は以下のとおり。

- 1) 製品品質に関して悪影響を与えないと想定される承認後変更については、年次報告で報告されることで良いとした。具体的な変更内容は、付属文書 A に示され、従来は Moderate change として、届出の対象としていた変更のうち、一般的には低リスクと考えられる事項のリストが添付されている。
- 2) ガイドラインの目的として、2004 年に FDA が打ち出した新たな施策 “cGMP for the 21st Century- A risk based approach” に言及し、FDA は品質管理の進歩に合わせ、また、限られた資源をより効果的に使用するために、医薬品製造管理に関してもリスクベースな取り組みを行うことを公表している。
- 3) NDA および ANDA に関して moderate change の申請数が近年増大し続けたことから、FDA は CMC の補遺として提出されていた変更管理の内容を「Pharmaceutical Product Quality Initiative」と審査のリスクベースな取り組みに関連づけて見直したことを述べている。その結果、その補遺の対象の多くは製品品質に関するリスクが極めて低く、補遺として提出する必要がないことを結論している。

なお、以下の事項が強調されている。

- 1) 変更の区分によらずに cGMP の規則に適合する。
- 2) Q7A ガイダンスに記載されている原薬製造に関する指針にも留意すべき。
- 3) cGMP の要求事項には 製造装置が目的にかなっている品質であること、試験法のバリデーション、製造工程の管理が保証されていること、品質部門が監査承認したという適切な文書化された手順を有することが含まれている。

(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)

平成 24 年度分担研究報告書において、がんの免疫細胞療法に用いる製品では、下記の試験項目の実施が必要となるであろうことを報告した。なお、細胞製剤の原材料及び最終製品では、製品の特性からウイルス等感染性物質の混入が無いことを確認する必要がある。

目的細胞の細胞数、回収率及び生存率

確認試験

細胞の純度試験

細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

製造工程由来不純物試験

無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

エンドトキシン試験

ウイルス等の試験

効能試験

力価試験

最近がん免疫細胞療法に関係する 6 団体が共同で作成した「細胞免疫培養ガイドライン」と前述の試験項目とを比較し、不足している項目の有無を検討したが、不足している項目は特段認められなかった。なお、平成 24 年度報告において製品の特性を考慮し、非臨床安全性試験として造腫瘍性の評価が必要な場合があり、評価項目として増殖性の変化、腫瘍形成、がん化の可能性の確認を行うべきことを挙げている。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究 (内田)

- 1) プラスミド DNA ワクチンの開発動向

プラスミド DNA ワクチンの定義

「プラスミド DNA ワクチン」とは、遺伝子組換

え技術により抗原をコードする DNA を搭載したプラスミド DNA のことを指す。通常のワクチンは、抗原となる病原体、あるいは抗原となるタンパク質・ペプチドを投与して、生体内での免疫誘導を目的とするものであるが、「プラスミド DNA ワクチン」は生体内に導入した遺伝子から抗原が発現されることにより免疫誘導を行うものである。一定期間抗原を発現し続けることにより、従来のワクチンよりも高い免疫応答の誘導が期待される。また、生ワクチンや不活化ワクチンと比べて安全性が高く、製法が簡単でコストがかからず、保存・備蓄も容易という利点がある。なお、プラスミド DNA ワクチンとプラスミド DNA を用いた遺伝子治療製品とはプラスミドの構造に違いがあるわけではない。遺伝子治療用製品は、治療用の目的遺伝子がプラスミドに組み込まれており、体内で目的遺伝子が発現することで医療目的を果たすものである。目的遺伝子として抗原遺伝子を使用し、免疫誘導を目的としたものがプラスミド DNA ワクチンであり、プラスミド DNA 製品の形態としてプラスミド DNA ワクチンが含まれると考えられる。

プラスミド DNA ワクチンの臨床開発の現状

「plasmid DNA vaccine」で検索し、ヒットした臨床試験の登録総数は 97 件であった。対象疾患の分類としては感染症の予防・治療用ワクチンが 73 件、がんの治療用ワクチンが 20 件であり、その他としてスギ花粉のアレルギーに対するワクチンが登録されていた。ワクチンの主目的で分類すると、治療用ワクチンと予防用ワクチンの比率はほぼ 1:1 となった。臨床開発段階としては大部分が Phase 1 であり、Phase 3 の登録はまだなく、開発は初期段階であった。

対象疾患としては、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の予防あるいは治療を対象とするものが 44 件と半数以上を占め、次いでインフルエンザウイルス (パンデミックインフルエンザ及び季節性インフルエンザ) の 13 件であり、その他の感染症はいずれも 5 件以内だった。HIV 以外では、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒトパピローマウイルス (HPV) といった慢性の感染症に対する治療用ワクチンが開発されている。一方、インフルエンザやエボラなどの急性感染症には予防用ワクチンとしての開発が進められている。一方、

がんの治療用ワクチンでは、メラノーマを対象とするものが6件で1/3近くを占めていた。

臨床試験の実施地域では、北米が2/3を占めるが、アフリカや中南米などの発展途上国でも相当数の臨床試験が行われていた。

導入されている遺伝子としては、病原体の抗原タンパク質・ペプチド抗原をコードする遺伝子やがん抗原が用いられており、異なる抗原をコードした複数のプラスミドを混合した多価のワクチンとしての開発例が多い。がん治療用ワクチンでは、がん抗原としてヒトの遺伝子のかわりに異種の相同遺伝子を用いる例、たとえばヒトのCD20のかわりにマウスのCD20を抗原とする例がいくつか認められた。これは、ヒトと相同の異種抗原を用いることで、CD8⁺ T cell が誘導されるという治験に基づいた手法である。また、免疫を増強するためのサイトカイン遺伝子を組み込んだプラスミドを単独、もしくは他のプラスミドとの併用で用いる例もある。

生体への導入方法としては、プラスミド DNA は遺伝子導入効率が低いが、筋肉内投与では naked DNA で取り込まれて発現することが知られ、筋肉内の直接投与が多く用いられている。また、アジュバントを用いたり、カチオン性脂質やエレクトロポレーション、金コロイド粒子を用いたニードルフリーインジェクション法等のドラッグデリバリーシステム (DDS) も多く利用されている。

プラスミド DNA ワクチンの投与方法として、時期を変えて異なる種類のワクチンを投与することにより免疫原性の増強を行う方法であるプライム・ブースト (prime-boost) 法が用いられる例も見られた。これには DNA ワクチンとワクシニアウイルスベクターやアデノウイルスベクターなどとの組み合わせが用いられている。このような使用法は遺伝子治療にはないワクチン独自の手法である。

日本の現状

「plasmid DNA vaccine」でヒットしなかったが日本でもプラスミド DNA ワクチン (開発コード: ASP0113) の臨床試験が実施中である。これは造血細胞移植後のサイトメガロウイルス (CMV) の感染抑制を目的としたワクチンである。筋肉内に投与され、投与部位において、CMV 抗原タンパク質を発現し、抗原特異的な免疫を獲得・増強させることで、結果として CMV の再活性化抑制効果や再活性化後

の感染症の重症化防止の効果をもたらすことを目指したものとされている。昨年より、約 500 例を対象とする国際共同第 Ⅲ 相試験として実施されている。

2) プラスミド DNA ワクチンに関する規制・指針の国際動向

欧米の規制との比較

プラスミド DNA ワクチンは、日本では遺伝子治療製品として規制されている。プラスミド DNA ワクチンに特化した指針はなく、遺伝子治療用医薬品の指針が適用される。なお、平成 22 年に「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」が発出されているが、プラスミド DNA ワクチンは適用外である。一方、FDA は、感染症の予防・治療用 DNA ワクチンはワクチン (生物製剤) として規制されるが、感染症以外の治療用プラスミド DNA 製剤は遺伝子治療薬として扱われており、規制的には両者は区別されている。FDA は感染症に対するプラスミド DNA ワクチンに特化したガイダンス (Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications, Nov.2007) を発出している。これは FDA が 1996 年に発出した「Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications」について、その後のプラスミド DNA ワクチンの前臨床試験成績や臨床使用実績を反映して、ガイダンスの内容を改めたものである。がんに対するプラスミド DNA については、遺伝子治療製品の指針の他に、治療用がんワクチンの臨床試験に関するガイダンス (Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (2011)) が適用される。また、EMA でも感染症に対するプラスミド DNA ワクチンは遺伝子治療薬には含めないとされ、感染症に対する DNA ワクチンのガイダンス作成に関するコンセプトペーパーが発出されているが、ガイダンス本体はまだ公表されていない。FDA のガイダンスの概要は分担報告書を参照されたい。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究 (川崎)

抗体医薬品の品質管理手法構築の基盤となる品質特性を解析するための新しい手法について検証実験を実施した。

抗体医薬品の糖鎖の管理値設定に関する研究

抗体の糖鎖の構造と分布（不均一性）の変動が血中安定性に及ぼす影響を評価する手法の開発を目的として、投与された抗体を血中から回収する方法の検討を行った。昨年度開発した抗体親和性ペプチドをゲルに固定化し、さらにそれを充填したカラムを作製した。モデル抗体として抗 TNF- α 抗体の golimumab を用いて、洗浄バッファの種類及び塩濃度の最適化を行い、回収率 100%の条件を設定することに成功した。これにより、抗体の糖鎖の管理値設定に必要な糖鎖不均一性と血中安定性の関係を明らかにするための評価が可能となった。

MS による HCP の定量法の開発に関する研究

原薬に残留する可能性のある HCP を明らかにするため、培養上清中及び PrA カラムに残留する HCP の 2 次元電気泳動を行った。培養上清の HCP (CM-HCP) と PrA-HCP の泳動パターンは明らかに異なっていることから、残留する HCP 種が異なることが示唆された。次に、CM-HCP (40 ng 相当) と PrA-HCP (20 ng 相当) について、ショットガンプロテオミクスを行い、CM-HCP から 1612 個 (タンパク質として 237 個)、PrA-HCP から 322 個のペプチド (タンパク質として 50 個) が同定された。PrA-HCP からのみ同定されたタンパク質は、25 個であった。また、半定量ではあるが、主要なペプチドのピーク面積から相対的タンパク質含量を比較した結果、CM-HCP と PrA-HCP の両方から検出された 25 個のタンパク質の量比 (PrA-HCP/CM-HCP) は、タンパク質ごとに異なることが明らかとなり、HCP 種ごとに残留しやすさが異なることが示唆された。尚、PrA-HCP からのみ同定された 25 個のタンパク質のうち 12 個については、keratin であり、そのうち 10 個はヒトの keratin と共通する配列であり、ヒト由来の keratin が混入している可能性が示唆された。

(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)

免疫原性が有効性に及ぼす作用

IFN- β 製剤はバイオ医薬品の中で患者における中和抗体の陽性率が高く、Betaseron、Rebif、Avonex で、それぞれ、28~47%、5~38%、2~14%である。Betaseron 使用患者での罹患率 (1 年間で再発する患

者の数の割合) は中和抗体陰性患者で 0.56、中和抗体陽性患者で 1.08 であった。また、Rebif では中和抗体陰性患者で 0.6、中和抗体陽性患者で 1.0 であった。IFN- β 製剤で抗体が産生されやすいのは、IFN- β が免疫反応を促進する性質を有していること、凝集体を形成しやすいことによると考えられる。Rebif に比べて Betaseron で中和抗体陽性率が高いのは糖鎖が付加されていないこと、アミノ酸の欠失及び置換によりヒト IFN- β と一部のアミノ酸配列が異なっていること、賦形剤として凝集体の形成促進への関与が示されているヒト血清アルブミンが添加されていることによると考えられる。

抗体医薬品では natalizumab 再発性寛解型多発性硬化症患者における臨床試験で、患者の 9%が抗体陽性で、そのうち一過性の陽性が 3%、持続性の陽性が 6%であった。3~6 ヶ月において有効性の低下を示す EDSS スコアを陰性患者と比較すると、持続的な抗体陽性患者では約 3 倍、一過性の抗体陽性患者では約 2 倍増加した。Infliximab 反応性消失あるいは不寛容のクローン病の患者において、adalimumab の有効性がみられない患者は、抗体陰性患者及び抗体陽性患者で、それぞれ 15%及び 80%であった。関節リウマチ及び硬直性脊椎炎患者においても adalimumab への抗体産生と有効性との関係が評価され、同様の結果が得られている。Infliximab で治療したクローン病の患者において、トラフ値、抗 infliximab 抗体、有効性が評価された。有効性は中和抗体が産生されると短くなる。リウマチ患者においても、トラフ値、抗 infliximab 抗体、有効性が評価され、抗体陽性患者の割合は約 30%であり、抗体価は良好あるいは適度な反応者より非反応者で高く、抗体陽性患者の生存期間の中央値は抗体陰性患者の半分であった。リウマチ及び脊椎関節炎の患者における平均トラフ値は、抗体陽性患者で低かった。これら抗体医薬品に対して抗体が産生されるのは、キメラ抗体及びヒト化抗体ではマウス由来の配列が免疫原性を有するため、ヒト抗体では特に相補性決定領域がヒトによっては免疫原性を有することによると考えられる。

Alglucosidase alfa 及び血液凝固第 Ⅲ 因子製剤に対する抗体産生の状況についても検討し、報告した。免疫原性が安全性に及ぼす作用

バイオ医薬品の投与による Ⅰ 型アレルギーの発

症機構についてまとめた、また、発症状況については、Cetuximab 及び Infliximab, Trastuzumab, Rituximab 及び Adalimumab が投与患者において情報が得られた。

型アレルギーについても、その主な発症機構とそれに起因する疾患をまとめた。なお、Alglucosidase alfa で報告されている型アレルギーの症状は、皮膚潰瘍、皮膚壊死、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、タンパク尿、血尿である。Infliximab と natalizumab では血清病および血清病様型アレルギー反応が報告されている。

インフュージョン反応とは、薬剤投与中または投与開始後24時間以内に発現する症状の総称である。インフュージョン反応の症状は型アレルギーの症状と類似している。インフュージョン反応の発症機構は明らかになっていない。抗体医薬品における発症機構としては、標的細胞表面に存在する標的分子との結合により、あるいは、抗体医薬品のFc領域とNK細胞及び好中球などの細胞表面に存在するFc受容体との結合により、細胞内にシグナルが伝達されて、サイトカインの発現亢進が起こり、一過性の炎症やアレルギー様反応が引き起こされる可能性が考えられている。インフュージョン反応を高頻度に発症する rituximab の検討では、大半の患者で投与90分後にサイトカインが高値を示し、サイトカインが高値な症例ほど高頻度に grade 3, 4 のインフュージョン反応が起こる。ほとんどの抗体医薬品でインフュージョン反応が認められ、注意喚起されている。抗体産生の誘導によりインフュージョン反応が増加する可能性を示されているが、その理由については明らかではないが、特に抗体医薬品の場合は抗体医薬品とそれに対する抗体の複合体がFc受容体に結合しFc受容体がクロスリンクされ、抗体医薬品単独の場合よりも強いシグナルを細胞に伝達する可能性が考えられる。

内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患については、PEG化組換えヒトMGDFおよび組み換えヒトエリスロポエチンについて調査した結果が分担報告書に報告されているが、本稿では省略した。

(6) バイオ後続品の評価に関する研究(石井)

バイオ後続品の製品開発とガイドライン整備の国

際的動向

日米欧におけるバイオ後続品の承認件数は、2007年に最初のピークがあった後、減少傾向にあったが、2013年は承認件数が顕著に増加し、欧州において、somatropin (Genotropin[®])のバイオシミラー Somatopin Biopartners[®], filgrastim (Neupogen[®])のバイオシミラー Grastofil[®], 抗TNF α 抗体 infliximab (Remicade[®])のバイオシミラー Inflectra[®]及び Remsima[®], 卵胞刺激ホルモン follitropin alfaのバイオシミラー Ovaleap[®]が、日本では、フィルグラスチムの後続品フィルグラスチムBS注「NK」[®]及び同「テバ」[®]が承認された。米国での承認例はなかった。なお、フィルグラスチムのバイオ後続品の我が国での承認に際し、臨床試験では、健康成人を被験者として、PKと薬力学(PD)の比較が行われ、患者を対照とした有効性の同等性を検証する試験は行われていない。

バイオ後続品に関するガイドラインについては、欧州では、2013年に総論ガイドライン、非臨床・臨床ガイドライン、及び、低分子量ヘパリンの非臨床・臨床ガイドラインの改訂案が公表された。また、インターフェロン β の非臨床・臨床ガイドライン、卵胞刺激ホルモンの非臨床・臨床ガイドラインが新たに策定された。日本では、2012年にバイオ後続品の一般的名称に関する通知が出されたが、バイオ後続品の指針自体は改訂されていない。米国では、ガイドライン案が公表された後、最終版は発出されていない。

ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス

バイオ後続品の臨床試験では、PK比較が重要であり、薬物濃度測定結果の信頼性が必須である。そこで、日本におけるペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスに関する現状と課題を調査した。調査対象は、2013年6月までに国内で承認されたペプチドおよびタンパク質医薬品103品目のうち、2001年以降の申請資料概要および審査報告書に生体試料中薬物濃度分析法に関する記載があった76品目(85件)とした。

その結果、抗体に結合した放射性核種の放射能を測定した1件と生物活性を測定した9件以外はリガンド結合法(Ligand Binding Assay: LBA)を利用して分析されていた。その内、最も多く使用されたの

は ELISA で 44 件あった。抗体，サイトカイン，エリスロポエチン，融合タンパク質のほとんどが ELISA による分析がなされていた。ペプチドやホルモン類では radio immunoassay が多く使用されていた。そのほか ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay：電気化学発光免疫測定法)，TRFIA (time-resolved fluorescence immunoassay：時間分解蛍光免疫測定法)，SPR (surface plasmon resonance：表面プラズモン共鳴)，抗体捕獲バイオアナリシス，免疫抗体法が使用されていた。なお，分担報告書では，定量感度，標準試料中の PEG 化位置異性体組成の相違による影響，連続希釈で直線性が認められない例，溶血による赤血球からインスリン分解酵素の放出などの問題点と対応，及びバリデーション結果についても記述された。

(7) 遺伝毒性不純物に関する研究(本間，阿曾)

ICH における遺伝毒性不純物に関するガイドライン案 Step2 文書について 2013 年 3 月 6 日から 4 月 30 日までパブリックコメントを募集した結果，国内では 100 を超えるコメントが寄せられた。各極に集まったコメントについて，内容の確認および対応を議論した。主な点は下記のとおり。

1) 既存市販製品に対するガイドラインの適用

ガイドラインが発効する前に市販された医薬品製品への適用を意図していないが，特別な懸念の原因がある場合には適用される場合がある。なお，アフラトキシンなどの”cohort of concern”に分類される構造でない限り，不純物に警告構造が認められるだけでは追加措置を開始するには不十分と考えられ，変異原性試験の結果がトリガーになる。

2) コンピュータ(Q) SAR 法による毒性評価

細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する(Q) SAR 法を用いて実施し，相補的な二つの(Q) SAR 法において警告構造のないことが示された場合は，懸念がないと結論され，更なる試験は必要とされない。なお，コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は，専門的知識に基づいたレビューが必要である。

3) 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

合剤においては，個々の不純物に TTC に基づく許容摂取量が適用される。クラス 2 あるいは 3

の不純物が 2 種類存在する場合，個別の限度値が適用される。なお，クラス 2 あるいは 3 の変異原性不純物が 3 種類以上ある場合の合計限度値が示された。

化合物特異的あるいはクラスに関連した(クラス 1)許容摂取限度値を有する不純物については，クラス 2 及び 3 不純物の合計値には組み入れない。

1 年を超えて 10 年未満の投与期間の医薬品の全不純物に対する許容摂取量は，他の投薬期間と同様に，個々の不純物の許容摂取量に対する 3 倍の値(30 µg/日)に変更された。

4) その他

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についての考えが示された。なお，医薬品の製造に汎用される不純物数十種について許容摂取量を Addendum として例示することで合意し，個々の化合物に関する許容摂取量算出する作業を進めている。本 Addendum の最終化については，本文とは別に，次回の EWG 会議までに個別化合物の算出報告書を纏めた後，パブリックコメントを募集予定である。

(8) 重金属不純物に関する研究(四方田，広瀬)

ブリュッセル ICH 会議において，金属不純物の毒性データの評価手法と毒性学的に懸念のある金属の 1 日許容暴露量(PDE)の設定，および製剤中の金属不純物量の PDE 値以下へ抑える管理方法の策定に関して記されたガイドライン案文書(ステップ 2 文書)が合意された。その後我が国でのパブリックコメントが実施された。我が国で寄せられた主なパブリックコメントは以下のとおりであり，現在電話会議で順次，対応を協議中である。

適用範囲について：先進治療医薬品(ATMP, advanced therapy medicinal products)が適用範囲外であることの明記。“Herbal products”の定義新規製剤に，剤型追加は含まれるか。

その他の投与経路に対するガイダンスの必要性 PDE 値が高い場合の準拠する，他のガイドラインについて

製造設備，あるいは容器からの溶出に対する管理法

大容量注射剤のリスク評価法
管理閾値の考え方と測定不要な場合の事例
分析法の課題

(9) 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)

1) 日本薬局方の国際活動

第 17 改正日本薬局方の改正基本方針として、日米欧の国際調和の推進とアジア地域での貢献を活動があげられている。一方、近年 20 年余の日局の国際活動は事実上 PDG 対応および ICH Q4B 対応を意味していた。

PDG は医薬品各条で汎用される一般試験法および医薬品添加物の調和を目的としたもので、日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP)、米国薬局方 (USP) から構成されており、1989 年発足し、通例年に 2 回の対面会議が行われて三薬局方の国際調和を行ってきた。またこの会議には 2001 年からは WHO もオブザーバーとして参加している。平成 25 年度は 2 回の対面会議が開催され、ヒドロキシプロピルセルロースおよびイソマルの 2 つの添加物各条が調和に至った。そのほかサッカリン (r1)、デンプングリコール酸ナトリウム (r3) の 2 項目の添加物各条の改正が調和、エタノール、無水エタノール、ステアリン酸マグネシウムの 4 項目の添加物各条で訂正がなされた。また各局方の地域限定の改正を反映させるための調和カバーシートの改正 2 件が行われた。また、一般試験法ではかさ密度及びタップ密度測定法など、2 項目の調和改正案が、医薬品添加物では塩化ナトリウムとコメデンプンなど 5 項目の調和改正案が合意署名に至った。その結果、試験法については、累計 28 項目、医薬品添加物については、累計 45 項目が調和に至ったことになる。

なお、インド薬局方の PDG へのオブザーバー参加要望に対する議論がなされ、現段階ではインド薬局方のオブザーバー参加は認めないということで三薬局方の合意が得られた。

一方、薬局方は世界的にみると規制当局そのものが作成しているとは限らず、薬局方間で調和しても、FDA や EMA が医薬品の審査で調和試験法を受け入れることを保証するものではない。そこで ICH では、「ICH Q6A：化学医薬品の規格および試験法ガイドライン」において医薬品品質試験で汎用され調和す

ることが望ましいとされた試験法について、ICH 参加日米欧規制当局および日米欧業界代表によって PDG 調和試験法が相互受け入れ可能 interchangeable なものとして扱ってよいかとの検討が ICH Q4B で行われ、さらに ICH Q6A で言及された試験法以外にも、5 試験法が追加され検討された。これらの検討結果は、相互受け入れする上での条件等も追記された調和文書としてまとめられ、ICH Q4B ガイドラインの補遺として公表されている。

なお、ICH Q4B 活動は平成 25 年度に Annex6 の Step4 が合意され、ICH Q4B の常設活動は終了した。

世界の薬局方が集う国際会議は、4 月に International Meeting of World Pharmacopoeias (インド薬局方主催、WHO 共催) が、9 月に The Global Summit of Pharmacopoeias (USP 主催、中国薬局方 CP 共催) が開催された。

2) 適正薬局方規範 GPhP (Good Pharmacopoeia Practices) の作成

昨年の第一回世界薬局方国際会議で決定された、適正薬局方規範 GPhP 作成については、事務局の WHO が作成した GPhP 一次ドラフトに対し、コンセプトペーパー作成の必要性との意見が寄せられた。そのため GPhP ドラフトと平行して、まずはコンセプトペーパードラフト作成が行われ、その一次改正案が完成した。その内容は分担研究報告書に記載されている。

適正薬局方規範 GPhP 本体の構成は、1. 背景、2. 目的、3. 恩恵 (波及効果)、4. 施行 の 4 つの導入部から始まり、GPhP 本体部分である 5. 各条の作成、6. 標準品、7. 分析法、8. 薬局方間の協力と交流、9. 利害関係者との協力 からなる予定である。各条の作成は、各局が分担して原案作成を行うことになった。

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について、学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行った。現在、そのとりまとめを行っている。

現在、ICH E-11 ガイドラインの再検討のための議

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とすることに同意した。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、規格草案をテストし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 件づつ、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

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係る団体が作成した「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、薬物だけの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にはない。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戦略が、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の 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) バイオ医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 アッセイのパ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を整理した。
- (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, Rippke 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：パ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—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: 日本での皮膚感受性代替法開発状況について, 皮膚感受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: ビトリゲルチャンバ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, 斎藤幸一, 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, 斎藤幸一, 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：動物実験の重要性と安研協への期待．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