

201427029A(1/2)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等規制調和・評価研究事業

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)

平成26年度

総括・分担研究報告書(1)

研究代表者 西川秋佳

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等規制調和・評価研究事業

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)

平成26年度

総括・分担研究報告書（1）

研究代表者 西川秋佳

平成27(2015)年3月

本報告書は平成26年度厚生労働科学研究費補助金による医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究」の研究成果を収録したものである。

目 次

【Ⅰ．総括研究報告書】

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 西川秋佳 p. 1

【Ⅱ．分担研究報告書】

がん原性試験に関する研究	小川久美子 p. 15
抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究	中江大 p. 42
バイオ医薬品及び核酸医薬品の安全性評価に向けた新たな課題に関する研究	平林容子 p. 52
発生毒性試験の代替法に関する研究	堀本政夫 p. 67
薬物相互作用評価に関する研究	斎藤嘉朗 p. 75
遺伝毒性不純物に関する研究	本間正充 p. 163 阿曾幸男
重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究	四方田千佳子 p. 198 広瀬明彦
ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究	松本峰男 p. 203
遺伝子治療薬に関する研究	山口照英 p. 208
医薬品一般試験法に関する研究 ―薬局方の国際調和活動―	奥田晴宏 p. 214
バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究	川崎ナナ p. 218
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 ―バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究―	橋井則貴 p. 225
バイオ後続品の評価に関する研究	石井明子 p. 232
先端バイオ医薬品規制に関する研究	内田恵理子 p. 239
バイオアナリシス（生体試料分析）バリデーションに関する研究	香取典子 p. 247
小児治験ガイドラインについての研究	中村秀文 p. 365
医薬品規制情報の国際規格化に関する研究	岡田美保子 p. 368

【Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表】 p. 377

【Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷】 p. 385

【 I . 總括研究報告書】

－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：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長)

研究要旨

新規の優れた医薬品の開発に対する要請の急激な増大に伴い、近年の医薬品開発は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。このような時代の要求に応えるためには、医薬品の許認可にかかる各極での不調和を解消し、国際的調和を図ることが必要である。本研究では、産・学・官が協調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、抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究、発生毒性試験の代替法に関する研究および薬価相互作用に関する研究を開始し、その他の研究を継続した。国際的調和に至るまでの状況は各課題によって異なるが、いずれも大きな進展がみられた。特筆すべきは、遺伝毒性不純物および重金属不純物に関するガイドラインを最終化したことである。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

- (1) がん原性試験に関する研究
- (2) 抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究
- (3) バイオ医薬品及び核酸医薬品の安全性評価に向けた新たな課題に関する研究
- (4) 発生毒性試験の代替法に関する研究
- (5) 薬物相互作用に関する研究
- (6) 遺伝毒性不純物に関する研究
- (7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究
- (8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

- (1) 遺伝子治療薬に関する研究
- (2) 医薬品一般試験法に関する研究（薬局方の国際調和活動）
- (3) バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究
- (4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究
- (5) バイオ後続品の評価に関する研究
- (6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究
- (7) バイオアナリシス（生体試料分析）バリデーションに関する研究

3. 医薬品の臨床試験等に関する検討

- (1) 小児治験ガイドラインに関する研究
- (2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究

研究分担者：小川久美子（国立医薬品食品衛生研究所 病理部）
中江 大（東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部）
平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 毒性部）
堀本 政夫（千葉科学大学）
斎藤 嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部）
本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部）
阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）
四方田 千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）
広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室）
松本 峰男（(独)医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部）
山口 照英（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）
川崎 ナナ（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部）
橋井 則貴（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部）
石井 明子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部）
内田恵理子（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）
香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）
中村 秀文（国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター）
岡田美保子（川崎医療福祉大学）

キーワード：医薬品開発、国際調和、ICH、安全性、品質

A. 研究目的

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を確立し、試験の重複排除・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環境整備を行うことを目的とする。このための研究として、医薬品承認申請書等に関連する品質、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。

国際的な試験法・評価法の調和の推進にあたって

は、過去の長い医薬品開発の経験と動物福祉に対する社会の関心の高さから、安全性試験法の効率化と適正化が求められている。また、原材料の品質保証、国境を越えた複数サイトでの医薬品製造や工程管理のあり方、また、そのための試験法の共通化など、医薬品の開発段階から承認申請、市販後調査に至る様々なステージで国際調和が求められている。特に、新規医薬品の品質・安全性評価等では、新たな評価手法の開発や評価基準の設定、さらには適切な指針の作成がより迅速な開発のために求められており、そのための調査・研究を先導的に行うことが重要である。

我が国においても産・学・官が協力して必要な研究を行い、医薬品の品質確保や有効性、安全性評価

のための共通ガイドラインを作成するとともに、それらを実施に移すことが、国際的な先端的技術レベルと非臨床試験や臨床試験における倫理的要請を踏まえた効率的医薬品開発に必要である。本邦において、産・学・官が協力した、こうした研究協力のフレームワークは本研究以外にはなく独創的である。また、本研究は日、米、欧による国際協調により医薬品開発の促進を志向しているものであり、その意味でも国内・国外に同様な研究を実施している研究者の見られない独創的な研究である。

我々の先行する研究では、上記目的に基づいた検討を行い国際的な差異を明らかにするとともに、内外の専門家と議論を行い、国際的調和に向けての検討を行ってきた。その成果は、遺伝毒性不純物、重金属不純物、光毒性試験、バイオ医薬品、治験薬の製造・品質管理など、国際的な多くの医薬品評価ガイドラインの作成および改訂作業に活用されており、国内外より高く評価されている。

B. 研究方法

本研究の目的は、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。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

(1) がん原性試験に関する研究

平成25年8月（本邦訳文は10月）に発出した前向き検討の規制通知文書（Regulatory notice document ; RND）に基づき、2年間ラットがん原性試験の省略に関するがん原性評価文書（Carcinogenicity assessment document ; CAD）の募集と審査を実施した。

(2) 抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究

ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパーを解析して、その内容を把握・共有すると共に、問題点を抽出して今後の対応方針を検討した。また、国内におけるS9ガイドラインに関する現状と、S9 Q&Asに盛り込むべき項目に対する要望等を認識すべく、PMDAおよびJPMAそれぞれの組織を通じた調査を行った。

(3) バイオ医薬品及び核酸医薬品の安全性評価に向けた新たな課題に関する研究

国内の産官学の関係組織（PMDA、JPMA、阪大）などから研究協力者の参加を得て、S6（R1）に関連する事案のフォローアップや、核酸医薬品に対して、その非臨床安全性試験に対するS6（R1）ガイドラインの考え方の適用の可否、という側面からのpoints to considerのとりまとめを目指して、情報収集やケーススタディなどの調査研究を行った。特に、日米EUの核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する専門家を招聘したClosed seminarなどにより、情報の収集や認識の共有を図った。

(4) 発生毒性試験の代替法に関する研究

代替法に関する利用状況に関する実態調査と2回のInformal Working Group対面会議（ミネアポリス、

リスボン)を通して、*in vitro*、*ex vivo*、非哺乳類*in vivo*試験等の代替法としての有用性および課題、ICH S5 (R2) ガイドラインの改定すべき項目について議論した。

(5) 薬物相互作用に関する研究

薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定に関しては、幹事会と3種のワーキンググループを設置した。昨年度案の微修正によるガイドライン最終案化への作業、コメント意見内容の精査に基づくQ&A一次案の作成を行った。また、ガイダンス案の最終化作業を継続している米国FDAの担当者Lei Zhang博士を平成26年9月に招聘し、日米の案について意見交換を行った。トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成に関しては、研究班を組織し、コンセプトペーパー及び文献情報等を参考に、Q&Aの一次案作成を行った。

(6) 遺伝毒性不純物に関する研究

規制側として国立衛研の本間、阿曾、PMDAの柘、福地が、企業側からはJPMAの橋爪、小松、福津、井越がICH-M7の専門家会議 (EWG) に参画するとともに、国内での調査研究を行い、ガイドラインの策定に携わった。

(7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究

昨年度のブリュッセル会議でのステップ2文書のサインオフに伴い、厚生労働省のホームページ上でパブリックコメントを求めた。2014年5月のミネアポリス会議で、最終的なパブリックコメントを踏まえた調整を行い、データ見直しによる大幅なPDE値の修正、元素のクラス分け修正も行った。しかし、既存薬の取り扱いと大容量注射剤に関する対応案に関する課題が残り、電話会議による議論を継続した。

(8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究

WHO 'Guidelines on the nonclinical evaluation of

vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines' (邦題「ワクチンアジュバント及びアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」)の策定の過程で主な論点となった事項を総説として発表するとともに、平成26年度第1回分班会議 (平成27年1月7日) を開催し、同ガイドラインの発出に伴うわが国におけるワクチンの非臨床安全性評価に及ぼす影響について議論した。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

(1) 遺伝子治療薬に関する研究

EMA及びFDAの遺伝子治療関連ガイドライン中で共通している3つのガイドラインを取り上げ、その要件について調査した。また、これらの調査の中で特にFIHまでに必要な非臨床試験データの要件について整理し、我が国の指針改定で盛り込むべき要素についても整理した。

(2) 医薬品一般試験法に関する研究 (薬局方の国際調和活動)

PDG会議 (ロックビル、米国、2014年6月及びストラズブルグ、フランス、2014年10月) ならびに日局 (<http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/pdg.html>) EP (<https://www.edqm.eu/en/international-harmonisation-614.html>) およびUSP (<http://www.usp.org/usp-nf/harmonization>) 関連ホームページより情報を収集した。

(3) バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究

WHOのINN専門家協議が発行しているInternational Nonproprietary Names (INN) for biologicals and biotechnological substances (a review) 2014. 1版、及びr-INN情報 (<http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/index.html>) を参考にした。

(4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究

血中抗体医薬品の糖鎖不均一性解析技術を開発する一環として、これまでに開発した抗体親和性ペプチドの構造的特徴を明らかにすることを目的として、高次構造及び抗体との相互作用解析を行った。

(5) バイオ後続品の評価に関する研究

バイオ後続品の開発、承認及びガイドライン策定・改定に関する国際的動向を調査した。バイオ後続品開発・承認に関する現状とガイドラインの国際比較をもとに、日本のバイオ後続品ガイドラインの中で、改定すべきポイントを考案した。

(6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究

増殖性ウイルス製品の開発動向は米国国立衛生研究所 (NIH) の治験データバンクClinicalTrial.govに登録されている治験プロトコールを中心に、関連する書籍や論文等を調査・分析した。規制動向は、米国食品医薬品局 (FDA) および欧州医薬品庁 (EMA) のHP情報を中心に調査した。

(7) バイオアナリシス (生体試料分析) バリデーションに関する研究

厚労省、PMDA、日本製薬工業会 (製薬協)、ジェネリック医薬品製薬協 (GE薬協)、安全性研究協議会 (安研協) および国立医薬品食品衛生研究所からなるメンバーで、バイオアナリシスフォーラム (JBF) が作成した素案を元にBMVガイドライン案作成を行い、さらに規制上の問題点について議論した。

3. 医薬品の臨床試験等に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインに関する研究

日米EUにおいて幼若動物を用いた非臨床試験ガイドラインの差異も念頭に、ICH S11での国際的議論の論点候補の整理を行い、ICHにおける議論についての国内検討のための意見交換を行った。またほぼ同時に進行しているICH S11補遺の検討についても情報共有し、国内での小児医薬品評価の現実に踏まえたEWGへのサポートを行った。

(2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究

M2の活動動向、SDOプロジェクトの動向、関連国際規格の動向を調査し、医薬品規制情報の国際規格化における課題を整理し、国際的整合性を維持し、国内要件に適う医薬品規制情報の標準化について考察した。

C. 研究結果

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

(1) がん原性試験に関する研究

平成27年1月末までに19件のCADが提出され、国内の審査委員会では17件について審査を終了した。そのうち8件については3規制当局間で見解が議論され、当初4件 (50%) については規制当局間でカテゴリ分類についての判断が異なったが、協議により同意に達した。サンプルCADについて、6極間において非公式ながら議論がなされた。

(2) 抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究

ICH S9 Q&As文書については、「容易に合意できるもの」に関しては2015年第2四半期にパブリックコメント募集を経ずに、「合意に時間を要するもの」に関しては2016年第4四半期にパブリックコメント募集を経て、それぞれStep 4に到達する予定である。PMDAおよびJPMAそれぞれの組織を通じて、S9 Q&As策定に対する国内の状況について調査を行い、作業自体を年度内に終了した。

(3) バイオ医薬品及び核酸医薬品の安全性評価に向けた新たな課題に関する研究

核酸医薬品の非臨床安全性試験の現状や関連する問題点に関する情報収集として、日米EUの核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する専門家を招聘したClosed seminarを主催し、日米EU各極の規制当局における核酸医薬品の非臨床安全性試験にかかる相談・審査状況や、国際的にオリゴヌクレオチド製剤に関する豊富な情報を有する事で知られるOligonucleotide safety working group (OSWG) における討議内容を取りまとめたwhite paperの論点、等について、豊富な実例を含む情報を得た。昨年度これまで収集した情報を基にブレインストーミング会議を行い、核酸医薬品の従来の医薬品 (化成品やバイオ医薬品) との違いに着目したpoints to considerを取りまとめる為の方針を決めた。この方針に基づき、核酸医薬品全般に対して、検討課題 (サロゲート/分解物・代謝物/オフターゲット作用/クラスエフェクト/遺伝毒性/生殖発生毒性/動物種選択

／試験デザイン等)を設定して、専門誌への投稿を目指したとりまとめの作業を進めた。

(4) 発生毒性試験の代替法に関する研究

ミネアポリスでのS5 Informal Working Group 会議では、①試験法のアップデート、②胚・胎児発生に関する試験、③代替法について議論した結果、代替法による発生毒性評試験の動物種の削減や一種の代替法での*in vivo*試験結果の予測は難しいが、複数の代替法の組み合わせや胚・胎児発生に関する予備試験の活用などで予測できるのではないかとの結論に達した。リスボンでのS5 Informal Working Group会議では、主に①S5 (R2) ガイドライン改定に際して「解決すべき課題」の特定、②改定が必要と考えられる項目の討議、③日米欧の代替法に関する現状調査の結果報告を行った。討議の結果、現行ガイドラインの改定は、発生毒性試験の代替法の利用に限らず、他のICHガイドラインとの整合性や胚・胎児発生に関する予備試験の活用など、全面改定をする必要があるとの見解で一致した。

(5) 薬物相互作用に関する研究

薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定に関しては、幹事会を4回開催し、他はより頻回に検討を行った。ガイドライン案については、文言の統一化、項立て等、約20項目の微修正を行った。さらに審査管理課と協議の上、微修正を行った。最終案は平成26年7月8日に、厚生労働省医薬食品局審査管理課より事務連絡として発出された。ガイドライン案に対するコメントを基に、Q&Aとして作成すべき内容の抽出を行い、一次案を作成した。また、米国FDAのZhang博士を招聘し、日本の最終案と米国の2012年案の間で相違がある部分を中心に議論を行い、一部については調和を図るべく、検討を行うこととなった。トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成に関しては、合計2回の班会議を開催した。まず、本Q&A作成の意図やタイムライン等の情報共有と今後の方向性の決定を行った。その後、Q&A一次案のたたき台の作成と加筆・修正等

を行った後、論点整理、回答案の全体構成と文言の修正について議論を行い、合計10項目程度のQ&A一次案を作成した。英訳後、IWGメンバーに送付し、追加、修正等を依頼する予定である。

(6) 遺伝毒性不純物に関する研究

医薬品中の遺伝毒性不純物に関する国際的ガイドライン (ICH-M7) 策定のための専門家会議 (EWG) は2010年11月の福岡会議から開始され、2012年11月のサンディエゴ会議においてStep 2に至った。本年度は、Step 2のドラフトガイドラインにパブリックコメントを反映させ、2014年6月のミネアポリス会議で最終化に至った (Step 4)。最終化にあたり、M7ガイドラインは、現在開発中の医薬品に関しては、18ヵ月は適用されないなどの猶予期間を設けることが合意された。

(7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究

既存薬の取り扱いと大容量注射剤に関する対応案について、電話会議による議論がおこなわれ、10月に専門家グループ (EWG) による合意がなされた後、2014年10月22日にMHLWはポスタルサインオフを行った。その後、ステアリング会議でサインされたステップ4文書が、12月16日付けでICHのWebページで公開された。また、ICHの専門家作業部会 (EWG) はサインオフをもって解散するが、ICHガイドラインの取り込みには、トレーニングマテリアルの作成が必須であるとしてIWGが結成され、トレーニングマテリアルやQ&Aの作成作業が開始された。

(8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究

治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験のための考察内容を、‘Considerations for non-clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines’ として国際誌に発表した。また、昨年度まで策定活動に参加し、本年度に発出されたWHO「ワクチンアジュバント及びアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」における主な事項を総説として発表した。さ

らに現在、同ガイドラインの発出がわが国におけるワクチンの非臨床安全性評価に及ぼす影響について、新たな論文を準備中である。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

(1) 遺伝子治療薬に関する研究

FIHまでに明らかにしておくべき非臨床データ、治験申請（IND）や承認申請等で求められる環境影響評価、さらに遺伝子治療を受けた患者の長期フォローアップに関するガイドラインで共通している要件や差異のある要件について明らかにした。

(2) 医薬品一般試験法に関する研究（薬局方の国際調和活動）

ロックビル会合においては添加物各条としては、Glucose Monohydrate/Anhydrousの2品目が新たに合意に達するとともに、Gelatin, Mannitol, Hypromellose, Methylcellulose, Alcohol/Dehydrated Alcoholの各各条の訂正が合意に達した。一般試験法に関してはThermal Analysisが新規試験法として合意に、またPolyacrylamide Gel Electrophoresisについては修正合意に達した。ストラスブルグ会合においては、添加物各条としては、Hydroxypropylcellulose、low substitutedおよびSodium laurylsulfateの2品目が新たに合意に達するとともにSaccharin sodiumの改正が合意された。また、Stearic Acid Rev 1 Corr 2、Polysorbate 80 Corr 2、Glucose Monohydrate Corr 1の修正が合意された。この結果、この時点で、調和課題に上がった一般試験法36項目の内29項目が、また同じく添加物各条62項目の内48項目が調和された。

(3) バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究

医薬品の国際一般名（INN）は、医薬品を分類するためのステム（stem）を用いて命名される。現在、生物薬品には20種類のステムと、5つの命名スキームが設定されている。既存の命名ルールが適用できない新規医薬品に対しては、新たな命名ルールの設定やルールの見直しなどが行われるが、国内関係機関への周知が十分でないケールが見受けられる。本

年度は、JAN整備の一環として、biologicals and biotechnological substances（生物薬品及び核酸医薬品）について、最近新たに設定または変更されたpre-stemや命名ルールについて調査した。pre-stemとして「-apt」アプタマー、「-siran」siRNAが、また、サブシステムとして、「-ba-」B細胞活性化因子受容体「-fri-」、frizzled受容体、「-na-」インターロイキン-1受容体、「-ta-」CTLA-4受容体、「-taci-」transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor、「-ter-」TGF受容体、「-gr(o)-」抗体医薬品の標的、「-glutide」GLP-1類縁ペプチド、「-motide」がんワクチン、「alb-」アルブミン融合タンパク質、「ef-」Fc融合タンパク質、「-mab&-dotin」及び「-mab&-tansine」抗体薬物複合体が追加されていることが確認された。

(4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究

抗体親和性ペプチドは、バッファー中で、β-turn構造をとることが明らかとなった。また、pHが5～6のとき安定であること、イオン強度が高いと構造が不安定となり、抗体との相互作用が弱くなることが示唆された。さらに、抗体親和性ペプチドは、抗体のCL領域及びCH1領域に結合することが明らかとなった。抗体親和性ペプチドは、既存の抗体親和性分子とは異なる相互作用により抗体と結合することが実証された。

(5) バイオ後続品の評価に関する研究

2014年は、世界で初めて、インスリン グラルギンのバイオ後続品が欧州および日本で承認された他、欧州に続いて日本でも、抗体医薬品のバイオ後続品としては初めて、インフリキシマブのバイオ後続品が承認された。また、EMAから、総論、品質、及び、非臨床・臨床に関するガイドラインの改訂版、ならびに、インスリン類バイオシミラーに関するガイドラインの改訂案が発出された。FDAからは、バイオシミラーの臨床薬理評価に関するガイダンス案、及び、先行品の独占期間に関するガイダンス案が新たに発出された。日本では、既に7品目のバイオ後続品が承認されているが、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成21年3月4日

薬食審査発第0304007号)の発出以降、最新の国際動向を踏まえた改定はなされていない。欧米において、バイオ後続品開発のグローバル化に対応した規制環境整備が進んでいる現状を踏まえ、日本においても、バイオ後続品指針を改定し、規制要件等を明確化することが課題となっている。

(6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究

増殖性ウイルス製品の臨床開発の現状として、がん細胞でのみ増殖性を示す腫瘍溶解性ウイルス製品と異種抗原を発現するワクシニアウイルスベクター製品の開発動向を調査した。腫瘍溶解性ウイルス製品はアデノウイルス、ワクシニアウイルス、レオウイルス、ヘルペスウイルスを中心に77件の臨床試験が米国で実施されている。Phase 3も実施され承認申請品目もあるなど開発が進んでおり、日本でも複数の製品の臨床開発が進められている。一方、ワクシニアウイルスベクター製品はがん治療用ワクチンと感染症予防・治療用ワクチンに大別されるが、企業の開発は少なく、日本での開発は行われていない。規制の枠組みとしては、腫瘍溶解性ウイルス製品のうち、外来遺伝子を発現する場合は遺伝子治療製品となるが、組換えによる弱毒化のみの場合や自然変異の場合に遺伝子治療に該当するかどうかは各国で異なっていた。

(7) バイオアナリシス(生体試料分析)バリデーションに関する研究

当研究班の成果としてH25年にクロマトグラフィー、低分子を対象とした生体試料分析バリデーション(BMV)ガイドラインおよびQ&A、H26年度4月にはリガンド結合法(LBA)を対象としたBMVガイドラインおよびQ&Aが発出された。また、両ガイドライン発出と同時に、英文版もリリースされた。さらに、研究班の活動を通じて、様々な関連団体に対しBMVガイドラインの存在を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の重要性を周知させた。今後はさらに重要性を増してくる高度な分析法(高分子LC/MSやバイオマーカー測定)における規制下バイオアナリシスについて、集

中的な議論を行うことが必要と考えられる。

3. 医薬品の臨床試験等に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインに関する研究

非臨床分野ではICH S11の制定に向けた動きが開始された。今後も臨床分野との緊密な連携を維持しながら制定の議論を進める必要がある。臨床分野ではICH E11について補遺が作成されることとなった。こちらについては、各地域の規制には影響しないハイレベルな内容を纏めることで合意しているとのことであるが、今後の注意深い検討が必要である。

(2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究

2014年6月のICH会合にてPDF/AはESTRI勧告として承認された。ICSRについては2011年11月にISO/HL7 ICSR規格が制定され、ICH IGは2012年11月にStep 4に到達した。M5のトピックは、ISOではIdentification of Medicinal Product (IDMP)と呼ばれ、2012年11月に5つのISO IDMP規格が制定された。eCTDについてはHL7で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、規格草案のテスト、フィードバックを繰り返しながらHL7 RPSの規格開発が進められた。

D. 考 察

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

(1) がん原性試験に関する研究

CADは概ね十分に記載されており、審査可能と考えられたが、3規制当局間の議論により、提出されたCADには、薬理作用に関連する類薬の情報やoff-targetに関する情報が不十分である場合、遺伝毒性試験に関する投与量や曝露量の情報が不十分である場合、反復投与毒性試験に関する投与量や無毒性量の記載、毒性所見の記載が不十分である場合があることが指摘され、電話会議においてCAD提出企業側とも情報共有を行った。前向き評価に最低限必要なCADを50件と想定しているが、17ヵ月経過して19件の提出に留まっている。ICH S1ガイダンスの見直しには、科学的根拠が必要であり、さらに積極的なCADの提出が望まれる。

(2) 抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究

本研究グループは、ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパーの内容について、Q&As項目・Q&As項目を「容易に合意できるもの」と「合意に時間を要するもの」に分け、それぞれ別の文書として発出すること・タイムテーブルについて、さらなる検討・協議を要するものと考察し、今後のIWGでの協議において、日本側の意見として提示する予定である。一方、S9 Q&As策定に対する国内の状況について調査については、来年度に、結果の解析と考察を行う予定である。

(3) バイオ医薬品及び核酸医薬品の安全性評価に向けた新たな課題に関する研究

S6 (R1) が発出してちょうど3年が経過し、様々なフォローアップに取り組んできたが、未だに理解不足と考えられる事例が散見され、今後も、S6 (R1) の正しい運用の為の情報発信を続ける事が肝要と思われる。また、既存の医薬品と比較した場合における、核酸医薬品全般に共通する非臨床安全性評価の考え方を整理し、本邦での指針作成に資する情報としての発信を目指した。本研究期間内に完結することはできなかったが、今後も肅々と当該課題に取り組んでゆきたい。

(4) 発生毒性試験の代替法に関する研究

本研究は「従来の2種の動物を用いた発生毒性試験を見直して、*in vitro*、非哺乳類*in vivo*試験等の代替法を活用して動物種を減らすことはできないか」という議論から始まったが、日米EUの代替法に関する現状調査、2回のICH会議 (Informal Working Group) での議論を経て、現状では代替法により一律にウサギ試験の廃止は困難であるとの結論に達し、S5ガイドラインの改定に関するConcept Paperの骨子が大きく変わった。すなわち、発生毒性試験の代替法の利用に限らず、他のICHガイドラインとの整合性や胚・胎児発生に関する予備試験の活用など、ガイドラインの全面改定を前提として改定が必要と考えられる項目 (検討すべき事項) について整理した。

(5) 薬物相互作用に関する研究

薬物相互作用評価のガイドライン改定に関しては、主としてQ&A案の作成を行った。多くのコメントが国内外から寄せられ、集約後の内容に関する検討は非常に大変な作業であったが、幹事会及びワーキンググループメンバーの献身的な作業により一次案作成を行うことができた。今後、さらなる検討が必要であるが、ガイドライン本文の発出と時期を合わせて、発出される予定である。ICH S3A Q&A作成に関しては、マイクロサンプリングにより使用動物数の削減や、個体毎の毒性と薬物動態との関連評価が可能となることから、非臨床試験への適用に期待が高まっている。今年度はQ&Aの一次案作成を行った。今後、欧米を始めとする他国のIWGメンバーとの議論を経て追加・改訂し、さらに意見の相違がある部分については電話会議等により合意を経て、早期のStep 2到達を目指す予定である。

(6) 遺伝毒性不純物に関する研究

2010年から策定が開始されたICH-M7ガイドラインは、2014年6月のミネアポリス会議で無事最終化することができた。現在、国内実施に向けたStep 5文書の作成、医薬品不純物として頻発する不純物の許容摂取量に関するAddendumの作成作業が進行中である。本Addendumは2015年3月にStep 2、2015年中に最終化の予定である。

(7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究

ICHのホームページにアップロードされた時点で正式にICHガイドラインとなり、我が国は翻訳語、通知として発出することになる。ICH EWGは、正式ガイドラインが公開されると役目を終えることとなるが、ICHQ3Dガイドラインの国際的に整合のとれた取り込みを実現するためには、ガイドラインの改定だけでは困難であることが実感され、ステアリングコミッティーに対して、ガイドラインの実施作業部会 (IWG) の活動を開始し、トレーニングマテリアルの作成が必要であることを申請した。今後、6月初めに予定されているIWGの会議メンバーのみに

よる対面会合を目標にトレーニングマテリアルを完成させ、その後、各極において、共通の資料を用いるワークショップなどを実施することも検討されている。尚、今後のその他の課題といえる状況としては、USP及びEPがそれぞれに既存の医薬品や原薬に対して、Q3Dガイドラインの適用時期を公表している点がある。今後、各極内での調整によりガイドラインの適切な取り込みが望まれる。

(8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究

治療用ペプチドワクチンにおいて問題となる安全性懸念の内容を、感染症予防ワクチンとの比較において概念的に明かにするとともに、標的となるがん抗原等が正常部位において発現するか否かについての情報を得ることが重要である。治療用ペプチドワクチンにおいては、本来はon-target懸念について評価できる動物種を適切動物種とすべきであるが、細胞性免疫に伴うHLA拘束性が存在するため、安全性評価に関して動物からヒトへの外挿性を期待することは困難であり、したがって、実質上、そのような適切動物種が存在し得ない。また、治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験としては、off-target毒性を評価するための動物試験が標準的なものとなること、並びに臨床試験での安全性に関するモニターが重要となる。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

(1) 遺伝子治療薬に関する研究

本年度はEU及び米国から発出されている遺伝子治療関連のガイドラインで共通しているものを取り上げ、その要件と規制の差異について検討してみた。共通するガイドラインとしては、長期フォローアップ、環境影響評価、及びFIHまでに明らかにしておくべき非臨床試験データについてである。これらの調査結果を基に、我が国で遺伝子治療の臨床試験開始までに求めておくべき非臨床試験データの概要について、特にPOC、毒性試験、挿入変異などについての要件をまとめた。

(2) 医薬品一般試験法に関する研究（薬局方の国際調和活動）

医薬品市場の国際化と複雑化するサプライチェーンという状況下で、適格な品質の医薬品開発、医薬品製造の継続的改善、円滑な流通を促進するとともに、一方では、不良品や欠品リスクにも規制当局や医薬品産業界は対応する必要がある。医薬品製造現場では局方収載されている一般試験法や添加物の規格に基づき出荷試験が実施されるので、局方の製造及び流通の与える影響は極めて大きい。一方で、より強固な医薬品品質保証システムを確立するには、生産活動を監視するPIC/Sや新薬の品質ガイドラインを作成するICHを含めて、国際的な医薬品品質の規制を考えていく必要がある。

(3) バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究

バイオテクノロジーの進展は、新規なタイプのバイオ医薬品の創成を可能とし、既存のシステムや命名スキームでは命名が困難なケースも生じている。今回、命名ルールに変更が見られた核酸、抗体、受容体、ペプチド、抗体薬物複合体は、いずれも革新的医薬品として着目されている医薬品であり、INNの変更は、今後の開発動向や承認申請品目を推定する上で参考になるだろう。また、Fc融合タンパク質については、途中で接頭辞「-ef」をつけるように命名ルールが見直されたため、統一がとれておらず、JAN整備においても注意が必要と思われた。

(4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究

抗体親和性ペプチドと抗体との相互作用では、バッファーのpHを下げることで、及びイオン強度を低くすることが重要であることが明らかとなった。また、抗体親和性ペプチドは、抗体のCDR領域を含む可変領域、CH2及びCH3領域とは相互作用していないことが示唆された。抗体のアフィニティー精製等に用いられるプロテインAはCH2領域に結合することから、本研究で検討した抗体親和性ペプチドは、プロテインAとは異なる相互作用により抗体と結合することが明らかとなった。

(5) バイオ後続品の評価に関する研究

日本のバイオ後続品指針は、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、参照品が日本承認製品に限定されている、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、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、という特徴がある。また、海外では策定されている免疫原性評価ガイドラインが日本にはないという課題がある。その他、代替・混用に関する運用実態は不明であり、用語の定義も含めた明確化が必要である。

(6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究

増殖性を持つウイルス製品に共通する課題としては、組換えウイルスの表現型の変化（弱毒化／複製レベル、指向性の変化、神経毒性、組換えウイルスの遺伝的安定性、野生型株による病原性復帰や組換えによる病原性の獲得、染色体または生殖細胞系列への組込み、既存免疫及び免疫誘導、ウイルスの排出（Shedding）による第三者への伝播、遺伝子組換え生物による環境影響などの点が重要と考えられる。

(7) バイオアナリシス（生体試料分析）バリデーションに関する研究

これまでは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において、BMVに関して何の規制文書も持たない日本はPK、TKデータの信頼性を担保することが困難になると予想されたが、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。

3. 医薬品の臨床試験等に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインに関する研究

幼若動物を用いた非臨床試験ガイドライン（ICH S11）の制定に向けた動きが開始された。本ガイドラインの範囲には既存のガイドラインに記載されていない新規な内容も組み込まれる予定であり、議論に向けて情報収集などの準備が必要と考えられ

る。また、本ガイドラインは小児治験の実施のタイミングやデザインにも関わる可能性があることから、今後、小児臨床分野との緊密な連携を維持しながら制定の議論を進める必要があると考えられる。

(2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究

ESTRI（Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information）勧告の策定・維持・更新は、M2の主たる役割の一つである。ICH地域の規制当局は、すべてのM2勧告を、ほぼ同時に採用するものとされていたが、ICHがSDOプロセスに移行し、M2の役割も大きく変化し、M2は技術的オプションを提示するものであり、各規制当局は地域固有の制約を課しうるなど、2014年11月、ESTRI勧告の定義が見直しされた。これにより、今後は、より柔軟な勧告が可能になると考えられるが、一方で、当局間（地域間）の相互運用性が成立しなくなる可能性がある。ファイルフォーマットとして2014年6月にPDF/AがESTRI勧告に追加された。DOCXについては、文書情報の部分的構造化に活用の期待があるものの、各規制当局で受け入れ状況や、制約条件が異なり、ESTRI勧告に採用し得るか、結論に至っていない。SDOプロセスに関して、昨年度の分担研究では、SDOの規格開発とICH IG開発が同時進行するプロセスと、ICH IGのメンテナンスのプロセスについて調査し、各種要因を整理するとともに課題を検討した。

E. 結論

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

(1) がん原性試験に関する研究

今後、さらにデータを集積すると共に、どのような場合に2年間ラットがん原性試験の実施意義はないとの一致した見解が得られるのか、さらには、これらの判断と2年間ラットがん原性試験の結果に齟齬がないかを検証することが重要と考えられる。ICH S1ガイダンスの見直しには、科学的根拠が必要であり、今後積極的なCADの提出が望まれる。

(2) 抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究

ICHでは、S9 Q&As策定に関わる作業が、正に開

始されつつある。本研究グループとしては、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一して、ICHにおける国際的に標準化されたS9 Q&Asの策定作業を支援すべく、研究を進めていく予定である。

(3) バイオ医薬品及び核酸医薬品の安全性評価に向けた新たな課題に関する研究

タンパク製剤に限定しない生物製剤、特に核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するS6 (R1) ガイドライン適用の可否といった側面からの調査研究を行い、一定の成果を得た。

(4) 発生毒性試験の代替法に関する研究

発生毒性試験の代替法として開発された*in vitro*、*ex vivo*、非哺乳類*in vivo*試験などの日米EUにおける現状に基づいて議論した結果、これらの代替法は単独で哺乳類の発生毒性試験に置き換えることは難しいが、当該試験を組み合わせることや胚・胎児発生に関する予備試験の活用などで発生毒性のリスク評価を行える可能性が示唆された。

(5) 薬物相互作用に関する研究

薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定に関し、昨年度作成した新規ガイドライン案をさらに微修正し、ガイドライン最終案の審査管理課からの事務連絡としての発出に貢献した。またコメント意見を基に、Q&A一次案を作成した。ICH S3AのQ&Aに関しては、研究班を立ち上げると共に、Q&Aの一次案を作成した。

(6) 遺伝毒性不純物に関する研究

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。特にそれら不純物に遺伝毒性が疑われた場合は、たとえその不純物が微量であったとしても、適切なリスク評価と管理が必要である。

(7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究

医薬品における金属不純物の規制に関するガイド

ラインは、既存薬の取り扱いと大容量注射剤に関する対応案について議論がおこなわれ、10月にEWGによる合意がなされ、ステップ4文書が、12月16日付けでICHのWebページで公開された。

(8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究

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ために必要な非臨床安全性試験とは大きく異なると考えられる。当調査研究分班では本件に関する事項を「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考察」としてまとめ、国際誌に発表した。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

(1) 遺伝子治療薬に関する研究

FDA及びEMAから共通して発出されている遺伝子治療に関するガイドラインで求めている要素について調査を行った。これらのガイドラインでは欧米の当局が遺伝子治療に品質や安全性確保、さらには環境影響について共通する必要な事項が明らかにされている。長期フォローアップで対象とすべきウイルスベクターやFIHまでに明らかにすべき非臨床データについては我が国の指針の改定でも参考にすべき情報が多い。

(2) 医薬品一般試験法に関する研究（薬局方の国際調和活動）

医薬品製造現場では局方収載されている一般試験法や添加物の規格に基づき出荷試験が実施されるので、局方の製造及び流通の与える影響は極めて大きい。より強固な医薬品品質保証システムを確立するには、生産活動を監視するPIC/Sや新薬の品質ガイドラインを作成するICHを含めて、国際的な医薬品品質の規制を考えていく必要がある。

(3) バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究

INNの命名ルールが一部見直され、核酸医薬品、抗体、受容体、ペプチド、抗体薬物複合体にpre-stem及びサブシステムが設定された。JAN整備において参

考になると思われる。

(4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究

抗体親和性ペプチドは、バッファー中で、 β -turn構造をとることが明らかとなった。また、pHが5～6のとき安定であること、イオン強度が高いと構造が不安定となり、抗体との相互作用が弱くなることが示唆された。さらに、抗体親和性ペプチドは、抗体のCL領域及びCH1領域に結合することが明らかとなった。抗体親和性ペプチドは、既存の抗体親和性分子とは異なる相互作用により抗体と結合することが実証された。

(5) バイオ後続品の評価に関する研究

日本のバイオ後続品指針見直しのポイントは、参照品の要件、臨床試験における非劣勢試験の受け入れ可能性、免疫原性評価、互換性・代替性に関する考え方の明確化、であると考えられた。

(6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究

増殖性ウイルス製品である腫瘍溶解性ウイルス製品とワクシニアウイルスベクター製品の開発と規制の国際動向を調査し、増殖性ウイルスに共通する安全性上の課題を考察した。

(7) バイオアナリシス（生体試料分析）バリデーシ ョンに関する研究

当研究班において2つの生体試料分析バリデーシ
ョンガイドライン発出に貢献した。また、高分子
LC/MSおよびバイオマー測定へのガイドライン適用
に際しての問題点について明らかにした。

3. 医薬品の臨床試験等に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインに関する研究

非臨床分野ではICH S11の制定に向けた動きが開始された。今後も臨床分野との緊密な連携を維持しながら制定の議論を進める必要がある。臨床分野ではICH E11について補遺が作成されることとなった。こちらについては、各地域の規制には影響しないハイレベルな内容を纏めることで合意しているとのこ

とであるが、今後の注意深い検討が必要である。

(2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究

日本をはじめ各地域における要件と国際的整合性との調和、医薬品規制情報と国際規格との調整等の取り組みが、知識と経験の積み重ねにより向上し、医薬品規制情報ハーモナイゼーションの推進に貢献していると考えられ、国内からの積極的な参加と情報発信がますます重要となっている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究代表者 西川秋佳)

- 1) Akagi JI, Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K.
Validation study of the combined repeated-dose toxicity and genotoxicity assay using *gpt* delta rats. *Cancer Sci.* in press.
- 2) Matsushita K, Ishii Y, Takasu S, Kuroda K, Kijima A, Tsuchiya T, Kawaguchi H, Miyoshi N, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T. A medium-term *gpt* delta rat model as an *in vivo* system for analysis of renal carcinogenesis and the underlying mode of action. *Exp Toxicol Pathol.* 2015; 67(1): 31-39.
- 3) Matsushita K, Kuroda K, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Kawaguchi H, Miyoshi N, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T. Improvement and validation of a medium-term *gpt* delta rat model for predicting chemical carcinogenicity and underlying mode of action. *Exp Toxicol Pathol.* 2014; 66(7): 313-321.

(研究分担者) 各分担研究報告書を参照。

H. 知的所有権の取得状況

該当なし

【Ⅱ. 分担研究報告書】

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

－がん原性試験に関する研究－

研究分担者：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）

小川久美子（国立医薬品食品衛生研究所 病理部）

研究協力者：中江 大（東京都健康安全研究センター）

野中 瑞穂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

小野寺博志（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

甘粕 晃平（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

藤田 清仁（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

久田 茂（あすか製薬株式会社、日本製薬工業会）

青木 豊彦（エーザイ株式会社、現サン普拉ネット、日本製薬工業会）

福田 良（武田薬品工業株式会社、日本製薬工業会）

務台 衛（田辺三菱製薬株式会社、日本製薬工業会）

アドバイザー：中村 和希（塩野義製薬株式会社、日本製薬工業会、現北里大学）

研究要旨

平成25年8月（本邦訳文は10月）に発出した前向き検討の規制通知文書（Regulatory notice document；RND）に基づき、2年間ラットがん原性試験の省略に関するがん原性評価文書（Carcinogenicity assessment document；CAD）の募集と審査を実施中である。これまでに、19件のCADが提出されており、そのうち13件について提出者はカテゴリ3としている。国内の審査委員会では17件について審査が終了している。また現在のところ、3規制当局が合意したカテゴリと提出者のカテゴリとの一致は3/8（37.5%）であり、規制当局間のカテゴリの一致は4/8（50%）であった。今後、この前向き検討を通じて、ラット長期がん原性試験を省略できるとする科学的重みづけの妥当性を検証した上で、ラット長期がん原性試験の見直しについて検討する。

キーワード：がん原性試験、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化

A. 研究目的

化学物質の評価において、発がん性は最も懸念すべき有害影響の一つである。そのため、実験動物による発がん性評価は、ラットおよびマウスの長期がん原性試験に基づいて実施されており、医薬品を除く農薬、食品添加物等の発がん性評価では現在までその方針が踏襲されている。医薬品についても、従来のICH3極における発がん性評価のための行政上

の要求は、通常ラットとマウスの2種のげっ歯類を用いる長期のがん原性試験を実施することと規定されていた。しかし、これらの試験には費用がかかりすぎることや多くの動物が用いられていることから、1990年代当初のICHにおいて、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種にすることが可能か検討された。その結果、原則として1種（明らかな根拠がなければラットを選択することが推奨