

201427029B

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24～26年度

総合研究報告書

研究代表者 大野泰雄（平成24～25年度）

西川秋佳（平成26年度）

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24～26年度

総合研究報告書

研究代表者 大野泰雄（平成24～25年度）

西川秋佳（平成26年度）

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．総合研究報告書】

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	大野 泰雄	p. 1
	西川 秋佳	

## 【Ⅱ．分担研究報告書】

がん原性試験に関する研究	西川 秋佳	p. 17
	小川久美子	
光毒性試験についての調査研究および抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究	中江 大	p. 41
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. 46
発生毒性試験の代替法に関する研究	堀本 政夫	p. 53
薬物相互作用評価に関する研究	斎藤 嘉朗	p. 61
遺伝毒性不純物に関する研究	本間 正充	p. 149
	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. 187
	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. 198
遺伝子治療薬に関する研究	山口 照英	p. 203
医薬品一般試験法に関する研究－薬局方の国際活動について－	川西 徹	p. 229
	奥田 晴宏	
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. 237
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. 264
バイオ後続品の評価に関する研究	石井 明子	p. 280
先端バイオ医薬品規制に関する研究	内田 恵理子	p. 297
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. 318
小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文	p. 322
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. 325

【Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表】

p. 337

【Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷】

p. 363

## 【I. 総合研究報告書】

## －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：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員、平成24～25年度）  
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、平成26年度）

### 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。平成24年度～26年度の3年間に於いて、下記の項目について研究を継続ないし開始した。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、光安全性試験、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（西川・小川）
- (2) 光毒性試験および抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究（中江）
- (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（平林）
- (4) 発生毒性試験の代替法に関する研究（堀本・代田）
- (5) 薬物相互作用に関する研究（斎藤）
- (6) 遺伝毒性不純物に関する研究（本間・阿曾）
- (7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究（四方田・広瀬）
- (8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究（松本）
- (9) 医薬品の安全性評価のための*in vitro*毒性試験の評価に関する研究（小島）

#### 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（山口）
- (2) 医薬品一般試験法に関する研究（川西・奥田）
- (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（川崎）

- (4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究（橋井）
- (5) バイオ後続品の評価に関する研究（石井）
- (6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究（内田）
- (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（香取）
- (8) バイオ医薬品の免疫原性に関する研究（新見）
- (9) バイオマーカーに関する研究（大野）

### 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（中村）
- (2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究（岡田）

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、平成26年度より）  
 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、平成26年度より）  
 代田眞理子（麻布大学、平成26年度より）  
 斎藤 嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部、平成26年度より）  
 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）  
 小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、平成24～25年度）  
 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）  
 川西 徹（国立医薬品食品衛生研究所 所長、平成24～25年度）  
 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、平成26年度より）  
 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）  
 新見 伸吾（国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部、平成24～25年度）  
 大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員、平成24～25年度）  
 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、国際的調和を計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計ることにある。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、目的の項で述べた課題について、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文献的な検討を進めるとともに、国内でのWG及びICHなどの国際的枠組みを利用して、協議を行い、国際的にハーモナイズされた指針の作成を図る。

### （倫理面への配慮）

非臨床試験についての検討においては、動愛法の考え方に従い、試験の目的を達成する上で妥当な範囲で、動物福祉の観点からも妥当な方法となるよう考慮した。

臨床試験および市販後調査についての方法の検討に際しては、個人情報保護に十分な配慮を図った。

### 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（西川・小川）

特定の条件を満たす医薬品については、2年間ラットがん原性試験を省略できるとする仮説の妥当性を検討するため、平成24年6月のICH福岡会議においてS1ガイダンス見直しに関する前向き検討の実施が合意された。平成24年11月のICHサンディエゴ会議においてその規制通知文書（Regulatory notice document ; RND）案を作成し、パブリックコメントを経て、平成25年6月のICHブリュッセル会議において改定作業を開始し、平成25年8月にRNDを最終



化、本邦訳文は10月に発出した。現在、RNDの内容に基づいて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。

(2) 光毒性試験および抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究（中江）

2012・2013年度において、S10ガイドラインに関する各パーティの意向等について検討・検証し、それに基づいてICH S10 EWGにおける日本側メンバーの意思統一を行い、その結果をS10 EWGでの議論に反映して、その作業を支援した。そのために、本研究グループは、主として電子メールによる情報共有と意見交換を頻繁に行うと共に、分班会議を開催した。2014年度においては、ICH S9 Q&As IWGに対して、日本側メンバーの意思を統一して議論に反映することにより作業を支援すべく、主として電子メールによる情報共有と意見交換を頻繁に行うと共に、分班会議を開催した。

(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（平林）

日米EU医薬品規制調和国際会議におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインの補遺（S6（R1）ガイドラインの第二部として発出）の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の産官学の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、及び大阪大学）などから研究協力者の参加を得て、S6（R1）ガイドライン発出後のフォローアップや、関連事項としてタンパク質製剤に限定しない生物製剤に関わる新たな問題点の洗い出しなどにかかる調査研究を進めた。特にオリゴヌクレオチド製剤（核酸医薬品）に着目して、本邦での指針作成に資する情報の収集に努めた。

(4) 発生毒性試験の代替法に関する研究（堀本・代田）

平成26年度は、4回の分担研究会議と2回の Informal Working Group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と課題、ICH S5（R2）ガイドラインの改定について議論した。

(5) 薬物相互作用に関する研究（斎藤）

「薬物相互作用ガイドライン案作成 幹事会」を組織し、ガイドラインの内容は大きく3つの分野に分類できるため、幹事会の下に産学官の研究分担者及び研究協力者で組織する3つのワーキンググループを設置し、詳細な検討を行った。また、「トキシコキネティクスにおけるマイクロサンプリングに関する研究」班を組織した。メンバーは国立衛研、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、安全性試験受託研究機関協議会、バイオアナリシスフォーラムから推薦を受けた専門家、ICH S3AのQ&A作成に係るIWGメンバーを中心とした。

(6) 遺伝毒性不純物に関する研究（本間・阿曾）

本研究は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の澤田、橋爪、小松、紺世、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。また、EMAとFDAのガイドラインの特徴を検討した。

(7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究（四方田・広瀬）

ICH Q3Dガイドラインは、2010.6 タリン会議でのEWG議論開始から、2010.11 福岡会議、2011.6 シンシナティ会議、2011.11 セベリア会議、2012.6 福岡会議、2012.11 サンディエゴ会議、2013.6 ブリュッセル会議を経て、ステップ2に達し、2014.5 ミネアポリス会議（8回目）でPDE値の修正、元素のクラス分け修正、リスクアセスメント部分の記載修正後、ステップ4案をほぼ完成した。その後、既存薬に関する取り扱いを明記、高容量注射剤の取り扱いを修正し、リスボン会議でSCの承認を経て、ステップ4文書は2014年12月16日にICHホームページに掲載された。

(8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究 (松本)

がん等に対する治療用ペプチドワクチンについては、平成22年度より非臨床安全性試験の内容が議論された。複数回の分班会議を経て、議論内容を平成25年度研究報告書の中の「コンシダレーションペーパー」としてまとめた。一方、感染症予防ワクチンについては、2005年のWHO「ワクチンの非臨床評価ガイドライン」が存在するが、新規性の高いアジュバントを含むワクチンが数多く開発されつつあることに対応して、WHOにおいて新たなガイドラインの策定活動が2011年より開始されていたところ、2012年に参加要請に応じた。同年11月にWHO本部において開催されたガイドライン策定のための非公式専門家会議に松本研究分担者が参加した。また、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する問題を重視し、平成24年度においてレギュラトリーサイエンス学会誌に論評した。

(9) 医薬品の安全性評価のための*in vitro*毒性試験の評価に関する研究 (小島)

コード化された42種類の被験物質 (200 $\mu$ M) を含む反応液を96ウェルプレートに分注してソーラーシュミレーター (Atlas Suntest CPS seriesおよびSeric) による1時間の擬似太陽光照射後 (1.9~5.0mW/cm<sup>2</sup>)、ROS (Singlet oxygenとSuperoxide) の産生量をそれぞれ測定した。実験は3回繰り返し、各化合物の光毒性リスクを評価した。Atlas Suntest CPS seriesのバリデーションには3施設が、Sericのバリデーションには4施設が参加した。それぞれの結果はバリデーション報告書としてまとめられた。国際的な光毒性あるいはバリデーションの専門家を第三者評価委員として招聘し、平成25年2月に第一回、平成25年8月に第二回第三者評価会議が東京にて開催された。第二回会議終了後、メールで最終報告書案について意見交換がなされ、10月中旬に最終報告書が第三者評価委員会から提出された。

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 (山口)

FDAの遺伝子治療薬と細胞治療薬の治験までに実施すべき前臨床試験についてガイドライン、EMAの遺伝子治療薬のFIHまでに実施すべき非臨床試験についてのガイドライン、ICH GT DGにおける遺伝子治療薬のFIH見解案の議論を中心に調査を行った。FDAのガイドラインは遺伝子治療のみならず細胞治療薬についても記載されているが、*ex vivo*遺伝子治療で参考になる箇所以外については遺伝子治療薬についての記載にみと対象とした。EMAが先進国で最初に承認した遺伝子治療薬であるGlyberaと、EMAが承認しなかった2つの遺伝子治療薬について、その審査に関する報告書を解析した。特に、非臨床試験について承認時、承認申請時にどのようなデータを求めたのか、他のバイオ医薬品等との考え方の差異についても調査した。EMA及びFDAは遺伝子治療関連ガイドラインを数多く発出しているが、その中で共通している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。すなわち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検討した。

(2) 医薬品一般試験法に関する研究 (川西・奥田)

医薬品の品質試験法の国際調和の舞台となっている国際、地域、各国薬局方の国際活動の状況について調査するとともに、その将来動向について考察した。

(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 (川崎)

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課題として、薬物動態や薬理作用への影響を考慮した糖鎖管理、頑健性の高い宿主由来タンパク質 (HCP) 管理、及び新規な特性を反映した一般名の命名がある。本研究では、第一に、血中抗体安定性評価技術を開発する一環として、血中の抗体医薬品の回収を目的とした抗体親和性ペプチド

固定化ゲル充填スピンカラムを作製した。第二に、HCPとして残存する可能性のあるタンパク質をショットガンプロテオミクスの手法により同定した。第三に、biologicals and biotechnological substancesにおいて、最近設定・変更されたpre-stemや命名ルールについて調査した。

#### (4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究 (橋井)

抗体は付加糖鎖の構造の違いにより、血中のクリアランス速度が異なることが示唆されている。抗体医薬品の血中における糖鎖不均一性と血中安定性の関係性を解明することは、管理すべき糖鎖の特定、及びその糖鎖の管理基準/許容範囲を設定のための有益な科学的根拠となる。本研究では、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、抗体親和性ペプチドの開発、及び本ペプチド固定化カラムの作製を行い、血漿試料から抗体医薬品を回収するためのカラムとしての応用可能性を検証した。

#### (5) バイオ後続品の評価に関する研究 (石井)

バイオ後続品の承認状況は、医薬品医療機器総合機構、FDA及びEMAの医薬品情報提供サイトから情報を収集した。バイオアナリシスに関しては、医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の承認審査情報サイトに掲載されている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から情報を収集した。

#### (6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究 (内田)

各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 (香取)

ガイドライン策定および規制上の問題点の議論を

目的とした全体会議を、厚労省、PMDA、関連する業界団体として日本製薬工業会 (製薬協) 日本ジェネリック製薬協会 (GE薬協) および安全性研究協議会 (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行い、まず、各企業団体により、BMVガイドライン案等への意見を集約してもらい、同時にガイドラインのQ&Aに採用すべき質問事項を募った。また、素案の作成を、BMVの科学的な議論のための団体である、バイオアナリシスフォーラム (JBF) の協力により行った。LBA、高分子LC/MS およびバイオマーカーの個別のテーマについては、それぞれワーキンググループを立ち上げ、座長およびメンバーによりBMVに関わる指針となるべき文書に関する議論を深め、規制における分析バリデーションの要求事項について検討した。また、国際会議・学会の際には、機会を捉えて発表を行い本研究班からのデータ・意見の発信、およびフィードバックの収集に務めた。

#### (8) バイオ医薬品の免疫原性に関する研究 (新見)

文献及び海外のコンフェレンスの資料等を基に調査及び研究を行った。

#### (9) バイオマーカーに関する研究 (大野)

今までの調査結果を踏まえて、バイオマーカーを評価するためのポイントについて審議し、表としてまとめた。ついで、心臓毒性についてのバイオマーカーを検討することとし、従来の調査結果に基づき、ワーキンググループ委員はそれぞれ評価すべきバイオマーカーを分担し、前記の表に基づいて基本的な情報の有無とその内容について文献調査を実施し、その結果をワーキンググループで評価した。これに基づき、評価結果を文書としてまとめた。

### 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 (中村)

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 (岡田)

ESTRI勧告における情報技術標準について、公開情報およびISO規格等入手し検討した。また、文書フォーマットに関する国際規格、標準を調査した。SDOプロセス支援について、ICH M2における活動、議論等をICH国際会議、国際テレカンファレンスへの参加を通じて調査した。SDOプロジェクトについて、E2B (R3) : 医薬品個別症例安全性報告 (ICSR : Individual Case Safety Report)、M5 : 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (IDMP : Identification of Medicinal Product) 及びM8 : eCTD (electronic Common Technical Document) Version 4.0のSDOパイロット/プロジェクトについて動向を調査した。国際規格・技術標準等との関連については、SDOにおける医薬品規制関連規格の動向について公開資料、国際会議への参加を通じて調査した。

## C. 研究結果および考察

### 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 (西川・小川)

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。

#### (2) 光毒性試験および抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究 (中江)

2012・2013年度において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検証・問題点抽出を行い、日米EU医薬品規制調和国際会議

(ICH) における国際協調ガイドライン (S10ガイドライン) 策定に貢献した。2014年度は、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン (S9ガイドライン) の運用に関して現状検証・問題点抽出を行い、ICHにおいて開始されつつあるS9ガイドラインに関する質疑応答集 (S9 Q&As) 策定に貢献しようとしている。

#### (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 (平林)

S6 (R1) ガイドライン発出後のフォローアップとして、「ガイドライン解説」の改訂を行った。バイオ医薬品については、がん原性評価をしなくて良いということではなく、作用機序からみた理論的リスクの有無や、既存の情報 (当該因子の過剰発現やノックアウト動物における文献情報など) を用いたがん原性にかかる評価は必須の要件である。その結果、がん原性に関する情報が不足している場合には、これを明らかにする為の、科学的根拠に基づいた適切な*in vitro*試験などをおこなうことが優先される。今後も、S6 (R1) ガイドライン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。オリゴヌクレオチド製剤 (核酸医薬品) の安全性評価にかかる問題点は多岐にわたり、ガイドライン化には困難が予想される。ここでは、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について、既存ガイドライン (特にS6 (R1)) での対応の可/不可といった側面から整理し、本邦での指針作成に資する情報として発信してゆくことを目指した。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 (堀本・代田)

従来の発生毒性試験の代替法として考案された種々の試験法に関する現状を調査して、代替法としての有用性および課題を明らかにし、それに伴うICH生殖発生毒性試験法ガイドライン (S5 (R2)) の改定の必要性について検討した。日米EUでの代替法



の基礎情報に関する調査に基づいて議論した結果、代替法として開発された*in vitro*、*ex vivo*、非哺乳類*in vivo*試験などは、現状では単独で哺乳類の発生毒性試験に置き換えることは困難であるが、これらの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、一定程度行える可能性が示唆された。これらの検討結果を踏まえ、S5 (R2) ガイドラインの全面改定の必要性と改定に際し「解決すべき課題」と「検討すべき事項」を明らかにした。

#### (5) 薬物相互作用に関する研究 (斎藤)

平成25年度までに作成した「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン案」を修正し、最終案としての事務連絡発出に貢献した。最終案をまとめるにあたり、関連団体から寄せられたコメントを集約して内容を検討すると共に、意見に基づいたQ&A一次案の作成を並行して行った。また国際的な調和が行われていない項目に関し、米国FDAの担当官との意見交換を行った。さらに、ICH S3A「トキシコキネティクスに関するガイダンス」におけるマイクロサンプリングに関するQ&A作成のトピック化に伴い、国内implementation working group メンバーを中心として一次案の作成を行った。

#### (6) 遺伝毒性不純物に関する研究 (本間・阿曾)

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月のサンティエゴ会議においてStep 2に至った。その後、2013年11月の大阪会議において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)。本ガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる変異原性不純物のリスク評価と管理のための最新の手法が取り入れられている。

#### (7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究 (四方田・広瀬)

アメリカ薬局方 (USP) の個別金属の規格設定と

個別金属試法の設定の提案に欧州医薬品庁 (EMA) の金属触媒の基準も加え、国際調和の観点から、個別金属の規制値の設定に関してはICHの場での議論が適当であろうという判断がなされ、2010年6月よりICHのトピックスとして調和が開始された。その後、昨年度ステップ2文章が合意され、それに対する各極のパブリックコメントをパブリックコメントに反映させ、計8回の対面会合により2014年末にステップ4に達した。ICHの元素不純物のガイドラインステップ4では、ステップ2から、既存薬への適用時期、大容量注射の取り扱いに関する記載が具体的に追加された他、適用範囲 (生薬の定義)、元素不純物のPDE値やクラス分けの変更、その他の投与経路における安全性評価、スペシエーション、付録1のQ3Cからの変更、付録4の事例解説等に変更が行われた。

#### (8) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究 (松本)

ワクチンのうち、がん等に対する治療用ワクチンについては、ICHにおけるトピックス化を視野に入れ、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国際誌に発表した。感染症予防ワクチンについては、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」(平成26年)の策定に貢献し、かつ関連の総説を発表した。また、これら両者に関わるアジュバントについて、規制上の問題を「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」として国内誌に発表した。

#### (9) 医薬品の安全性評価のための*in vitro*毒性試験の評価に関する研究 (小島)

ICH光毒性試験ガイドライン (S10) に、日本で開発された光毒性スクリーニング法 ROS (Reactive Oxygen Species : 活性酸素種) アッセイを掲載させるため、バリデーションが日本製薬工業協会およびJaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) の協力にて実施された。このバリデーション報告書に対する国際的な第三者評価会議が昨年度に開催され、

バリデーション報告書や提案プロトコルの改訂が求められた。この要求に応じて改訂された書類を用いて、第三者評価委員会が再検討し、第三者評価報告書を完成した。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（山口）

遺伝子治療薬のFIHまでに実施すべき前臨床試験について、FDAやEMAのガイドライン、さらにはICH GT DGでの議論を踏まえ検討した。その結果、盛り込むべき項目としては、1) 薬力学的POC試験、2) 生体内分布、3) 投与量設定のための試験、4) 毒性試験、5) 染色体への組込み能、生殖細胞への挿入試験、6) 投与装置に関する試験、7) 造腫瘍性試験が挙げられる。但し、ベクターごとに必要性や追加の試験を必要とする場合もある。2012年にEMAで承認された重篤な高脂血症を呈するリポタンパク質リパーゼ（LPL）欠損症に対する遺伝子治療薬であるGlyberaの評価レポートを調査し、非臨床試験として要件を調査し、1) 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、2) モデル動物の選択に当たっては、高脂血症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が求められ、用いたモデル動物で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、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、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。

### (2) 医薬品一般試験法に関する研究（川西・奥田）

医薬品の品質管理に汎用する一般試験法や個々の医薬品の規格の国際調和では薬局方の国際調和を

めた国際活動が重要な役割をもつ。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）を舞台とした日米欧三薬局方の国際調和活動を意味していた。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、より広い範囲でも国際交流が望まれるようになっている。このような状況下、PDG活動については、多くの成果を挙げてきたものの、その作業手順を見直し、調和活動を促進するとともに、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必要がある。さらに、世界の主要薬局方が参加する世界薬局方国際会議の活動が開始され、作成が開始されたGood Pharmacopoeia Practices（GPhP）においては、我が国も作成に積極的に関与し、先導的役割を果たすべきと考える。

### (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（川崎）

抗体医薬品親和性ペプチド固定化スピンカラムを用いることで、様々な抗体医薬品を簡便かつ迅速に高収率で回収できることが明らかとなった。また、血漿中のgolimumabを特異的かつ高収率で回収できることが確認された。本カラムは、血中抗体医薬品の糖鎖を解析するための前処理方法として有用である。プロテインAカラムクロマトグラフィー工程において、部分精製で残存HCPを回収する際には、目的物質である抗体医薬品に吸着するHCPに留意する必要がある。ショットガンプロテオミクスの手法による解析を実施し、いくつかの残存性HCPを同定した。今後、定量用ペプチドプローブリストを作成する予定である。INNの命名ルールに以下のpre-stem及びサブシステムが追加されたことが確認された。最近のバイオ医薬品開発動向を反映したものと思われる。

### (4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究（橋井）

抗体親和性ペプチド固定化カラムの洗浄バッファーとして25mM AcONH<sub>4</sub>（pH7.0）を用いることで、golimumabの回収率に影響を与えずに洗浄できることが示唆された。洗浄バッファー（25mM

AcONH<sub>4</sub>)のpHを5～8に調節することで、golimumabを回収することができることが明らかとなった。洗浄バッファのpHを最適化することで、本カラムにより様々な抗体医薬品を回収できる可能性が示唆された。本カラムを用いて血漿から特異的にgolimumabを回収する場合、洗浄バッファとしては25mM AcONH<sub>4</sub> (pH8.0)が適していることが明らかとなった。抗体親和性ペプチドと抗体との相互作用では、バッファの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。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 (石井)

国内外で開発が活発化しているバイオ後続品に関して、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、国際的動向を踏まえた日本のバイオ後続品の規制環境整備について考察した。日本のバイオ後続品ガイドラインに関しては、参照品の要件、臨床試験における非劣性試験の適用可能性、免疫原性評価の要件、互換性・代替性に関して、これまでの知見の蓄積をもとに、改定が必要と考えられた。また、バイオ後続品の評価において薬物動態の比較が重要となることを踏まえ、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を行った。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。バイオ後続品指針改定で明確化すべき事項の一つに、免疫原性評価の要件があるが、欧米と異なり、日本では、免疫原性評価に関するガイドラインが整備されていないため、バイオ後続品指針の改定と合わせて、早急な対応が必要と考えられる。

#### (6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究 (内田)

先端バイオ医薬品規制に関する研究として、24年度は、がん免疫療法に用いられる遺伝子改変細胞製品、25年度はプラスミドDNAワクチン、26年度は増殖性ウイルス製品について開発動向と規制状況の調査を行い、各製品の臨床開発の現状を明らかにすると共に、これら製品の品質、安全性確保において考慮すべき点を考察した。

#### (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 (香取)

生体試料中の薬物、バイオマーカー等の生体試料分析バリデーション (BMV) について、欧米ではBMVのガイダンス/ガイドラインがすでに出されている。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、当研究班ではクロマトグラフィーによる低分子医薬品の定量を対象としたBMVガイドラインおよびリガンド結合法 (LBA) を対象としたガイドラインの発出に貢献した。さらに、高分子LC/MSおよびバイオマーカーワーについて指針となる文書の作成を検討した。

#### (8) バイオ医薬品の免疫原性に関する研究 (新見)

バイオ医薬品において免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について研究を行い以下の点を明らかにした。IFN-β製剤、natalizumab、infliximab、adalimumab、alglucosidase alfa、血液凝固第Ⅷ因子製剤で、有効性が低下した。即効型遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤であるvatreptacog alfaの臨床第Ⅲ相試験において、患者一人で中和抗体が出現した。Cetuximab、adalimumabでⅠ型アレルギーの発症が示された。Infliximab、trastuzumab、rituximabでⅠ型アレルギーの発症が示唆された。alglucosidase alfa、infliximab、natalizumabでⅢ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<sup>®</sup>) 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。

### (9) バイオマーカーに関する研究 (大野)

医薬品開発段階での安全性評価に利用されるバイオマーカーに焦点をあて文献調査研究を進めた。平成24年度までに、肝臓、腎臓、心臓などの安全性バイオマーカーが期待できることを報告してきた。しかし、個々のバイオマーカーに関して、バリデーションなどを含めて、どのような研究がされ、安全性バイオマーカーとしてどのような課題があるかに関してはまとめられていない部分が多く、バイオマーカーの可能性や必要性に言及する段階に留まっている現状もある。そこで25年度は、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検討した。その材料として、文献的な評価が一定程度されていること、臨床で診断応用されているにも関わらず、非臨床安全性評価においては十分に活用されていない、さらには従来的一般毒性試験等の臨床病理学的検査において評価に加えられる可能性が高いものとして、心臓毒性マーカーを選択した。その結果、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。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、各研究施設、開発会社毎に集積してきたデータから、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してゆくことが必要であると考えられる。

## 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 (中村)

2014年にPhRMAからICHに対しS11のコンセプトペーパー案が提出された。主旨は、小児開発を支援するための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドラインをハーモナイズすることである。その前提として幼若動物を用いた試験は有用であり、試験デザインを示すことでスリムな医薬品の開発、科学的

厳格性の維持及び使用動物数の軽減につながるとしている。本コンセプトペーパー案はICH他団体からも概ね支持され、改訂後の2014年11月のICHリスボン会議にてEWGを設立することとともに承認された。スケジュールとしては2017年でのStep 5が想定されている。今後、2015年3月までにICHステアリングコミッティーにて2015年6月のICH福岡会議での対面会議実施の可否が決定される。一方、ICH E11ガイドラインについては2000年に策定されて以降、成人用医薬品開発の様々な分野の進展に伴い小児医薬品開発にも進展がもたらされた。小児集団に関連する科学的・技術的問題、欧米における小児臨床試験計画に対する法的要件、小児患者集団における臨床試験のインフラ整備等はこの十年で著しく進歩してきたが、小児分野の国際的にハーモナイズされたガイドラインであるE11はこれまで改訂等もなく、その内容は反映されていない。昨年11月のリスボンでのICH対面会議から、E11をトピックの一つとして取り上げ、その新たに得られた科学的・技術的な知見の特定と補足、追加する内容について、EWGで検討が開始された。

### (2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究 (岡田)

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 (SDO) に委ね、これに基づいたICH実装ガイド (IG) を作成するSDOプロセスを実施している。平成24年度は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) の二つのSDOパイロット、eCTD仕様の改訂版 (Version 4.0) を開発するSDOプロジェクトについて、進捗状況を報告した。平成25年度は、ICSRのIGがStep 4に達し、その過程で得られた経験や知見を各種ベストプラクティス等の文書に纏めた。また、ICSRについては、担当EWGであるE2B (R3) に対するサーベイにより得られた知見を分析要約した。さらに、ICHにおける電子標準の一つである電子文書フォーマットに関しても調査した。SDOプロセスを採用して以降、M2の役割はSDOプロジェクト間での電子仕様の整合性調整、ICH実装ガイド制定後のSDO規格の動向調査・評価、SDOとの



関係調整等に移行している。平成26年度の本分担報告では、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。

## D. 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（西川・小川）

ICH S1 EWGにおいて、げっ歯類（特にラット）を用いる長期がん原性試験についての見直し作業が実施されている。今回の見直しは、医薬品の薬理作用および実験動物に対するがん原性の有無を予測し、予測が困難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。この基本理念は、いくつかのデータベースの詳細な解析に基づいているが、あくまでもretrospectiveな検討であるため、平成25年8月（本邦訳文は10月）に発出されたRNDに沿って、特定の条件を満たす医薬品については、2年間ラットがん原性試験を省略できるとする仮説の妥当性を前向きに検討する作業が実施されている。平成27年1月末までに、19件のCADの審査を実施し、そのうち8件について3規制当局での議論が終了している。現在のところ37.5%（3/8件）について提出企業のカテゴリーと3規制当局間で合意されたカテゴリーの見解が一致していた。特に2例については、カテゴリー3との判断が一致していた。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) 光毒性試験および抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究（中江）

ICHでは、S10に関する作業が終了し、S9 Q&As策

定に関す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における国際標準化作業を支援すべく、研究を進めてきた。今後も、同様に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（平林）

S6 (R1) ガイドラインの策定を支援するための先行研究に引き続き、国内の産官学の関係組織（PMDA、JPMA、阪大）などから研究協力者の参加を得て、S6 (R1) ガイドライン発出後のフォローアップ、並びに、バイオ医薬品関連事項としての核酸医薬品など、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（堀本・代田）

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により、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（斎藤）

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、産学官の専門家から成る検討会議（幹事会及び3つのワーキンググループ）により、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としてまとめ、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、産官のメンバーからなる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 (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。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。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、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。本ガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる変異原性不純物のリスク評価と管理のための様々な手法が取り入れられている。

#### (7) 重金属不純物に関する毒性学的及び薬剤学的研究 (四方田・広瀬)

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の調和を目的とし、平成22年よりQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成25年の6月のブリュッセル会議でステップ2文書の合意に至り、計8回目の対面会合が行われ平成26年5月のミネアポリス会議で、パブリックコメントを踏まえた最終調整が行われた後、10月に専門家グループによる合意がなされた後、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 (松本)

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。一方、感染症予防ワクチンのための国際的な非臨床ガイドラインについては、WHOにおいて新規性の高いアジュバントが近年数多く開発されつつあることに対応して新たなガイドライン策定が検討されていたが、当調査研究分班よりガイドライン策定活動に参加した結果、2014

年にWHO「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」の発出をみた。当調査研究分班においては、アジュバントがわが国において便宜上、添加物として位置づけられていることに伴う問題を「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」としてまとめ、国内誌に発表した。

#### (9) 医薬品の安全性評価のための *in vitro* 毒性試験の評価に関する研究 (小島)

ROSアッセイのバリデーション報告書を受け、昨年度～本年度に掛け、国際的な第三者評価会議が実施された。この会議にて、バリデーション報告書や提案プロトコルの改訂が求められた。改訂された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 (山口)

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 (川西・奥田)

従来、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を意味していた。しかし医薬品の製造・流通の国際化に伴い、薬局方においても国際的な情報交換、意見交換、協力活動が活発化しており、薬局方の国際交流をテーマとして国際会議の開催も続いている。このような背景の中、日本薬局方としてはPDG活動についても、積極的に円滑な進捗に引き続き協力するとともに、今後の活用の方向への提案が必要となっている。その際、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。一方薬局方間での国際活動として、世界薬局方国際会議においてGPhPの作成が開始されたが、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。国際調和、あるいは相互受入の状況を作るには、一層の努力と時間が必要と考えられるものの、これを目指す過程においても、日本薬局方の諸外国への発信を積極的に行うことが重要と考えられる。具体的にいえば、英語版の速やかな発行、および英語版を日本語版に匹敵するように質的な向上をはかるべきと考えられる。

### (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 (川崎)

抗体医薬品親和性ペプチド固定化スピンカラムを用いることで、様々な抗体医薬品を簡便かつ迅速に高収率で回収できることが明らかとなった。また、血漿中のgolimumabを特異的かつ高収率で回収できることが確認された。本カラムは、血中抗体医薬品の糖鎖を解析するための前処理方法として有用であった。ショットガンプロテオミクスの手法による解析を実施し、いくつかの残存性HCPを同定した。INNの命名ルールに以下のpre-stem及びサブシステムが追加されたことが確認された。

### (4) バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究 (橋井)

抗体親和性ペプチド固定化スピンカラムを用いることで、様々な抗体医薬品を簡便かつ迅速に高収率で回収できることが明らかとなった。また、血漿中のgolimumabを高収率で回収できることが確認された。抗体親和性ペプチドは、pH5~6の25mM AcONH<sub>4</sub>バッファー中で、β-turn (II型) 構造をとること、抗体のCL領域及びCH1領域に結合すること、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明らかとなった。本抗体親和性ペプチドカラムは、血中抗体医薬品の糖鎖不均一性解析する際の、新規抗体回収方法として利用できる可能性が示唆された。

### (5) バイオ後続品の評価に関する研究 (石井)

本邦のバイオ後続品ガイドライン「バイオ後続品の品質・安全性・有効性に関する指針」は、公表後6年を経過した。ガイドライン策定当時と比較し、バイオ後続品に関する国内外の知見の蓄積や開発環境の変化は極めて大きく、日本のガイドラインも、今後、参照品の要件、臨床試験における非劣性試験の適用可能性、免疫原性評価の要件、互換性・代替性に関する考え方等について、国際的動向を踏まえた改訂が必要である。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である。また、免疫原性評価のためのガイドライン整備が、今後の課題の一つである。

### (6) 先端バイオ医薬品規制に関する研究 (内田)

先端バイオ医薬品規制に関する研究として、24年度は、がん免疫療法に用いられる遺伝子改変細胞製品、25年度はプラスミドDNAワクチン、26年度は増殖性ウイルス製品について開発動向と規制状況の調査を行った。各製品の臨床開発の現状を明らかにすると共に、これら製品の品質、安全性確保において考慮すべき点を考察した。

### (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 (香取)

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、今後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。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。今後はさらに高分子LC/MSやバイオマーカーを対象とした部分について、集中的な議論を行うことが必要と考えられる。

#### (8) バイオ医薬品の免疫原性に関する研究（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。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。

#### (9) バイオマーカーに関する研究（大野）

心臓への毒性的影響を診断するためのバイオマーカー（トロポニン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、脳性ナトリウム利尿ペプチド、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント、心臓型脂肪酸結合蛋白、miRNA、及びイメージング）を詳細に検討した結果、バイオマーカーとしての実績は、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。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。しかし、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、各研究施設、開発会社毎に集積してきたデータから、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、既にある程度評価が定まっている腎臓や、今後評価していかね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（中村）

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（岡田）

ICHでは、1994年のICH会合で、医薬品規制情報の伝達に関わるハーモナイゼーションのためM2 EWGを設置した。電子伝達の基本的標準をESTRI勧告としてSCの承認のもとに定めることは、発足当初から現在に至るまでM2の主な役割である。2014年度は、ESTRI勧告の技術的内容だけでなく定義自体の見直しがなされた。より柔軟な定義により、勧告の調和が容易になると考えられるが、同時に、地域間の相互運用性が損なわれる可能性がある。今後は標準化する対象の性質により、（基盤技術と応用のような）レベル分けによるESTRI勧告の捉え方を整理することも考えていく必要がある。SDOプロセスではSDOとの連携、規格開発におけるICHの要件定義、時宜を得たテストとフィードバック、さらにICH IGが制定された後のメンテナンスが長期的な課題となることから、SDOプロセスの整理と、各種ベストプラクティス文書の作成に分担研究として貢献した。SDO