

(別添1)

Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De Jonghe S, Storer RD, Reddy MV, Kraynak A, Trela B, Bienvenu J, Bjurström S, Bosmans V, Brewster D, Colman K, Dominick M, Evans J, Hailey JR, Kinter L, Liu M, Mahrt C, Marien D, Myer J, Perry R, Potenta D, Roth A, Sherratt P, Singer T, Slim R, Soper K, Fransson-Steen R, Stoltz J, Turner O, Turnquist S, van Heerden M, Woicke J, DeGeorge JJ. (2011) An Analysis of Pharmaceutical Experience with Decades of Rat Carcinogenicity Testing: Support for a Proposal to Modify Current Regulatory Guidelines. *Toxicologic Pathology* 39, 716-744.

Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ, Olejniczak K, Hilgenfeld M, Schmidt V, Bass R. (1997) The utility of Two Rodent species in Carcinogenic Risk Assessment of Pharmaceuticals in Europe. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 6-17.

(別添1)

付録1. がん原性評価文書で検討する証拠の重み付 (WOE) の要素

2年間ラットがん原性試験の結果および実施意義の予測、及びヒトの発がんリスクの全般的かつ統合的評価を行う上で、以下に示す各要素について検討するものとする。両方の目的に適した要素もあれば、いずれか一方により適切な要素もあると考える。企業はこの付録を CAD 作成指針として利用することができる。

- 予定される医薬品の主薬効薬理、副次的薬理、並びにラット及びヒトにおける医薬品の薬理標的分布に関する知見

標的および経路に関連した機序／薬理学的特性並びに判明している副次的薬理特性は、がん原性試験の結果の予測に寄与し、潜在的なヒト発がん物質の予測性を向上させうる。CAD には、特にがん原性リスクを扱った包括的な文献レビューを含め、これらの特性すべてに関する企業の認識に基づく徹底的かつ決定的な評価の記載が望まれる。このような情報の例としては、以下のものがあげられる。

- 当該医薬品クラスの他の化合物での既知の情報
 - 当該の薬効標的又は経路におけるヒト遺伝的多型の情報
 - 治験データ
 - 遺伝子組換えげっ歯類モデル
 - 疾患動物モデル
 - 意図しない薬理作用
 - ホルモンの攪乱作用
 - 標的組織のゲノムバイオマーカーのデータ
- 遺伝毒性試験の結果
- ICH S2(R1)の基準を使用して、WOE を考慮して遺伝毒性データを評価する。

(別添1)

• ラット反復投与毒性試験の病理組織学的評価

腫瘍発生の病理組織学的リスク因子をラット6ヵ月慢性毒性試験で評価するものとする。ラットの短期反復投与毒性試験でのみ得られる所見は、一般的には2年間ラットがん原性試験の結果予測にとっての意義が低いと考えられるが、発がんとの関連性について記載するものとする。特に注目すべき病理組織学的所見としては、細胞肥大、びまん性/限局性の細胞過形成、持続性組織損傷/慢性炎症、前がん病変、及び腫瘍があげられる。この様な所見についてヒトとの関連性を論じることが重要である。例えば、肝腫瘍はラットにおいて比較的高頻度に認められ、場合によってはライディッヒ細胞及び甲状腺濾胞細胞の腫瘍が同時に認められる。肝重量の増加を伴う肝細胞肥大はしばしば肝薬物代謝酵素誘導の結果として生じ、その場合は、ヒトにはほとんど外挿されないげっ歯類に特異的な腫瘍発生の機序に基づく変化であると理解されている (McClain, 1989; Cook *et al.*, 1999)。CADでは、ヒトでのリスクを評価する際に、この様な機序の根拠となるデータを精査するものとする。

• ラット6ヵ月慢性毒性試験における安全域

発がんリスク因子のないラット6ヵ月慢性毒性試験において、慢性毒性試験における曝露量と臨床用量における曝露量との間に高い安全域がある場合は、がん原性試験免除を支持する補足的要素となる。さらに、発がんリスク因子がヒトで予想される曝露に比べて十分に高い曝露でしか生じない場合も、がん原性試験免除を考慮する補足的要素となろう。忍容性、薬理作用又は吸収の限界によりラット6ヵ月慢性毒性試験で高い安全域が得られない場合も、ラットがん原性試験免除の可能性が排除されることはない。

• 代謝プロファイル

(別添1)

ICH S1C(R2)に従い、低分子医薬品の発がん可能性を評価する場合には、ラットとヒトとの代謝プロファイルの比較も考慮する必要がある。したがってCADでは、ラットにおける代謝プロファイルの妥当性およびヒト代謝物への曝露も考察する。

- ホルモンの攪乱の証拠

ホルモンの攪乱作用の証拠は反復投与試験及び生殖発生毒性試験の両方の試験から検討するものとする。このような証拠は、内分泌器官の器官重量、肉眼的及び／又は顕微鏡的变化、又は生殖発生毒性試験のパラメータから得られる。血清ホルモンレベルは所見を検討するのに有用であるが、必ずしも必須ではない。

- 免疫抑制

免疫抑制はヒトにおける腫瘍発生の要因になり得る。免疫系への作用が腫瘍監視機構に影響することや、腫瘍ウイルスの再燃により二次的な腫瘍発生につながるものが考えられる。免疫系への影響の可能性についてICH S8ガイドラインに従って評価し、CADの要素として記載するものとする。

- 特別な試験および評価項目

特殊染色、新規バイオマーカー、新技術、及び代替試験系から得られたデータについては、それらががん原性評価に十分に寄与すると考えられる場合には、動物及び／又はヒトの発がんの経路および機序を説明又は予測するために有用であるとの科学的根拠とともに提出することができる。

- 非げっ歯類長期試験の結果

非げっ歯類毒性試験における発がんリスク因子の評価は、ラット慢性毒性試験の結果に関係なくヒトのリスク評価のために考慮すべきである。

(別添1)

- トランスジェニックマウス試験

トランスジェニックマウスを用いるがん原性試験（通常は rasH2 又は p53^{+/+}マウス）は、WOE の論拠としては必須ではない。しかし、必要に応じて実施された場合には、トランスジェニックマウスがん原性試験が WOE に寄与する可能性がある。

(別添 1)

付録 2. がん原性評価文書 (CAD) 提出用の書式

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

<i>Directions to Sponsor: Complete the left-side column for prediction of rat tumor outcome, value to overall carcinogenicity assessment and human risk implications, and categorical assignment/waiver request. The reviewing DRA will complete the 'DRA Concurrence' cell after review of the CAD, and will complete the right-side column after review of the 2yr rat carcinogenicity study report.</i>		
Tumor Outcome from 2yr Rat Carcinogenicity Study		
Prediction by Sponsor (positive/negative; and target organs) (consider "uncertain prediction" only for Category 2)	Actual Outcome According to Sponsor (positive/negative; and target organs)	
	Actual Outcome According to DRA (positive/negative; and target organs)	
Value to carcinogenicity assessment and human risk implications		
Projected Value	Actual Value	
Categorical Assignment and Waiver Request		
Predicted Category by Sponsor	DRA Concurrence (Y/N) Predicted Category	Actual Category
Waiver requested (Y/N)	Waiver supported (Y/N)	Waiver supported (Y/N)

・注

DRA : 規制当局、Waiver request : (2年間ラットがん原性試験の) 免除申請

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24～平成26年度分担研究報告書

－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－

研究分担者：中江 大（東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 部長）

研究要旨

本研究は、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。

キーワード：光安全性試験、抗悪性腫瘍薬、非臨床安全性試験、ガイドライン、国際標準化

A. 研究目的

本研究の目的は、2012・2013年度について、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、現状を検証して問題点を抽出し、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）作成に貢献することである。2014年度については、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、現状を検証して問題点を抽出し、ICHにおけるS9ガイドラインに関する質疑応答集（S9 Q&As）策定に貢献することである。

B. 研究方法

<2012・2013年度>

本研究においては、下記の研究協力者により、研究グループを構築した。なお、下線を付した者は、ICH S10専門家作業部会（EWG）メンバーである。

- 小野寺博志（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA））
- 笹木 修（PMDA）

- 関澤信一（PMDA）
- 細井一弘（参天製薬株式会社、日本製薬工業協会（JPMA））
- 中村和市（塩野義製薬株式会社、JPMA）
- 岩瀬祐美子（田辺三菱製薬株式会社、JPMA）[2012年度はオブザーヴァ、JPMA不所属、非EWGメンバー]
- 白菊敏之（大塚製薬株式会社、JPMA）
- 小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）
- 尾上誠良（静岡県立大学）
- 田中憲穂（食品薬品安全センター／鳥取大学）

本研究グループは、S10ガイドラインに関する各パーティの意向等について検討・検証し、それに基づいてICH S10 EWGにおける日本側メンバーの意思統一を行い、その結果をS10 EWGでの議論に反映して、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>

本研究においては、下記の研究協力者により、研

究グループを構築した。なお、下線を付した者は、ICH S9 Q&As実行作業部会 (IWG) メンバーである。

- 笹木 修 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA))
- 直田みさき (PMDA)
- 小野寺博志 (PMDA)
- 西村千尋 (日本化薬製薬株式会社、日本製薬工業協会 (JPMA))
- 渡部一人 (中外製薬株式会社、JPMA)
- 池田孝則 (MSD株式会社、JPMA)
- 中村和市 (塩野義製薬株式会社、JPMA) [2014年7月まで]

本研究グループは、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。

C. 研究結果

<2012・2013年度>

ICH S10 EWGの作業は、ICHサンディエゴ会議においてstep 2に到達し、パブリックコメント募集を経て、ICH大阪会議においてstep 4に到達した。本研究グループは、S10ガイドラインstep 2文書ならびにstep 4文書の和訳版を、それぞれ作成し、国内パブリックコメント対応案も作成した。

<2014年度>

ICH S9 Q&Asは、2014年10月にS9 Q&Asが正式にトピック化され、IWGが設置された。S9 Q&As IWGは、2015年1月に最初の電話会議を開催し、作業を開始する。本研究グループは、ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパーを解析すると共に、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い、作業自体を年度内に終了した。

D. 考察

<2012・2013年度>

S10ガイドラインの特徴は、従来型のtiered

approachでなく、医薬品開発者の判断でweight of evidenceにより光安全性リスクを評価するintegrated approachを採用したことである。すなわち、医薬品開発者は、各試験の重みや申請する地域を考慮してリスクアセスメントを行うものであり、「ケースバイケース」の前提で、規制当局との意思の疎通をよくして光安全性について適切な対応を図ることを要求される。S10ガイドラインの概略は、以下の通りである。

[目的]

- 光安全性評価の国際標準を推奨し、医薬品の臨床試験および市販承認のために必要な評価方法の統一を進めることである。
- 光安全性試験の開始に関する判断基準など、ICH M3R(2)ガイドライン第14章「安全性試験」の記載内容に追加すべき事項を内容とするものである。
- 光安全性評価のための*in vitro*代替法の使用や臨床情報の利用に配慮し、「3R原則」に従い、動物使用の削減に寄与せんとするものである。

[対象]

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

[取り扱うもの]

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

ので、ガイドラインにおいて扱わない。

[光アレルギー]

- 全身投与医薬品に関しては、ヒトで光アレルギー発生が希であり、確立された方法がないので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品に関しては、公的に有効性が確認された方法がなく、既存方法のヒト光アレルギー予測性が不明確であるので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品の光アレルギーに関しては、上市されるべき処方を用いた臨床的評価がphase III 臨床試験において行われることを推奨する。

[一般原則]

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

[光化学的活性]

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

[光化学的反応性]

- 光による活性化は、活性酸素種 (ROS) を産生する。

- したがって、紫外線・可視光線曝露後のROS産生は、光毒性誘導の可能性を示す指標となる。

- 光安定性試験は、単独で光化学的反応性の有無を決定するために用いるべきでない。

[組織分布/ファーマコキネティクス]

- 現時点では、光安全性にかかわるリスクを無視できる閾値を明確に定めることができない。
- メラニンやケラチンへの結合は、組織濃度の上昇や遷延性分布・蓄積に繋がることもあるが、それ自体で光安全性に関する懸念とならない。
- 組織分布・ファーマコキネティクスについては、関連するデータを基に、それらに係わる種々の要素について十分な考察を行い、更なる光安全性評価を必要とするか否かをケースバイケースで判断する必要がある。

[代謝物]

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

[薬理学的特性]

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

[非臨床光安全性試験]

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

[照射条件]

- 太陽光をシミュレートする光源の妥当性については、CIE-85-1989等を参照に標準化すべきである。

- 曝露および曝露量は、適応されるスペクトラムのUVA部分を基に標準化すべきである。
 - UVAの曝露量は、5-20J/m²が望ましい。
 - UVBの影響を考慮して、部分的なフィルタリングを考慮し、試験に十分なUVA曝露量を確保すべきである。
 - UVB照射は、皮膚適用医薬品（処方）の場合に意義がある。
 - [化学的アッセイによる光反応性試験]
 - ROSアッセイを用いることができる。
 - ▶ 感受性が高い。
 - ▶ 特異性は低い。
 - ▶ 200μMでアッセイができた場合、陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
 - ▶ 陽性所見は、それがどの濃度で得られたものであっても、フォローアップ評価の必要性を示す。
 - [*In vitro*アッセイによる光毒性試験]
 - 3T3 neutral red uptake phototoxicity test（3T3 NRU-PT）を用いることができる。
 - ▶ 感受性が高い。
 - ▶ 特異性は低い。
 - ▶ 陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
 - ▶ 陽性所見は、通常、フォローアップ評価の必要性を示す。
 - 再構成ヒト皮膚モデルを用いることができる。
 - ▶ 皮膚適用医薬品（処方）に適している。
 - ▶ ヒト*in vivo*皮膚より感受性が低いことがあるので、その場合、適当な条件調整が必要である。
 - ▶ 陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
 - ▶ 陽性所見は、通常、フォローアップ評価の必要性を示す。
 - [全身適用薬の*in vivo*アッセイ]
 - 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項。
 - ▶ 曝露感受性（最少紅斑用量など）、温度抵抗性、対照物質の結果。
 - ▶ 有色素動物か無色素動物か。
 - ▶ PKプロファイルの考慮。
 - ▶ 高用量設定、用量相関性、曝露時間。
 - ▶ 溶媒対照と非曝露対照。
 - ▶ 吸収波長が400nmを超える化合物における網膜に対する評価。
 - 光アレルギー試験は、推奨しない。
 - [経皮適用薬の*in vivo*光安全性]
 - 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項。
 - ▶ 全身投与医薬品に準拠。
 - ▶ 臨床処方を使用。
 - ▶ 全身PKプロファイルの考慮不要。
 - 光アレルギー試験は、推奨しない。
 - [臨床光安全性評価]
 - ヒト情報収集の方法には、通常の臨床試験における副作用報告から、所謂「dedicated clinical photosafety trial」まで、いくつかオプションがある。
 - 正確な方策は、ケースバイケースで策定する。
 - 米国では、皮膚適用医薬品について、上市処方による光刺激性の臨床的評価が推奨される場合がある。
 - 日本では、「dedicated clinical photosafety trial」を国内で実施できないが、海外で実施されたもののデータをを用いることができる。
 - [評価戦略]
 - 医薬品開発者の選択に基づく柔軟な戦略。
 - ▶ 紫外線・可視光線吸収スペクトラムの測定を最初に行う評価として推奨する。これによって、さらなる光安全性評価が不要となる可能性がある。
 - ▶ 皮膚や眼への分布は、ヒトにおけるリスクの懸念とさらなる光安全性評価の必要性を示唆する。
 - ▶ 適当であると判断する場合、多人数への曝露が行われる前の光毒性評価（*in vitro*、*in vivo*、臨床）を行う。
- <2014年度>
- ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパーの内容について解析した結果、以下の問題点があるものと考察し

た。

- Q&As項目については、例示されているものの妥当性や、追加すべき項目に関して、さらなる検討とIWGにおける協議が必要である。
- 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の妥当性に関して、さらなる検討とIWGにおける協議が必要である。
- 前2項の検討・協議に一定の時間が必要なため、提出されたタイムテーブルについても、さらなる検討とIWGにおける協議が必要である。

これらの問題点については、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。

本研究グループが、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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

○中江 大. 安全性に関するトピックの動向. ICH S10 光安全性の評価. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 44, 440-443, 2013.

○西川秋佳, 小川久美子, 中江 大, 三森国俊. 医薬品のがん原性試験の歴史と課題. レギュラトリーサイエンス学会誌, 3, 165-173, 2013.

○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, 45, 597-603, 2014.

2. 学会発表

○中江 大. S10: 光安全性の評価. ICH日本シンポジウム2012 (第26回ICH即時報告会), 2012.

○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.

○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.

○中江 大. S10: 光安全性の評価. 第28回ICH即時報告会, 2013.

○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回岐山毒性病理研究会, 2013.

○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.

○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年次学術集会, 2013.

○中江 大. ICHの最近の動向. 第21回岐山毒性病理研究会, 2014.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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24年度～平成26年度分担報告書

ー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ー

研究分担者：平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部）
研究協力者：真木 一茂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
 笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
 松本 峰男（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
 渡部 一人（中外製薬株式会社）
 中澤 隆弘（アンジェスMG株式会社）
 三分一所 厚司（第一三共株式会社）
 中村 和市（塩野義製薬株式会社）
 木下 潔（MSD株式会社）
 小比賀 聡（大阪大学薬学研究科）

研究要旨

本研究は、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。

キーワード：バイオ医薬品、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、S6（R1）

A. 研究目的

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の産官学の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、以下「PMDA」、日本製薬工業協会、以下「JPMA」及び大阪大学、以下「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（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日発出）のフォローアップや、関連事項に関わる新たな問題点の洗い出しなどの調査研究を進めるものである。

B. 研究方法

研究目的に従い、S6（R1）ガイドライン発出後のフォローアップと関連事項の調査研究を行った。まずS6（R1）ガイドライン発出後のフォローアップとしては、(1-1)パブリックコメントへの対応をとり

まとめて公表し、(1-2) 医薬品非臨床試験ガイドライン解説（以下、「ガイドライン解説」）の改訂を行った他、(1-3) JPMAの協力の下、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6 (R1) ガイドラインの妥当性ないしは問題点」として収集したコメントへの対応をとりまとめた。一方、関連事項の調査研究にあたっては、(2-1) タンパク質製剤に限定しない生物製剤を対象として、非臨床安全性評価にかかる新たな課題に関する調査研究を進めたほか、(2-2) オリゴヌクレオチド製剤（核酸医薬品）の開発、特に非臨床安全性評価に関する情報収集を目的として、2回にわたって、国内外の第一人者を招聘し、closed seminarを開催した（平成26年2月24日及び同年7月2日）。更に、(2-3) 収集した情報を基に、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をとりまとめるべく検討を重ねた。

本研究には、研究協力者として、先行研究から引き続き、真木 一茂・松本 峰男各氏（PMDA）及び、渡部 一人・中澤 隆弘・三分一 厚司・中村 和司各氏（JPMA、他）に参画いただいた。加えて、新たに大阪大学・国立医薬品食品衛生研究所・PMDAによる革新的医薬品・医療機器・再生医療用品実用化促進事業「核酸医薬の臨床有効性安全性の評価方法」研究班（以下、革新班）から笛木 修氏（PMDA）及び小比賀 聡教授（阪大）に参画いただいた。更に、木下 潔氏（JPMA）が加わった。尚、PMDAの井上達・小野寺 博志・篠田 和俊各氏には、オブザーバーとして、適宜参加していただいた。本研究は、これらの研究協力者やオブザーバーとの対面による分班会議（各年度3～5回）の他、適宜、電話会議やメールによる交信などを介して推進した。

それぞれの項目の概要は以下の通りである。

1. S6 (R1) ガイドライン発出後のフォローアップ

1.1. S6 (R1) ガイドラインの策定期間中に収集したパブリックコメントへの対応のとりまとめ

S6ガイドラインの補遺として策定作業をすすめていたS6 (R1) ガイドラインのstep 2文書に対して、パブリックコメントを収集した（平成22年

1月8日～3月8日）。これらのコメントは最終的に29項目に集約して、補遺策定に反映させるべく活用した。ここでは、収集した全てのコメントを再整理し、最終文書への反映状況について、とりまとめた。

1.2. S6 (R1) ガイドラインにおける改定点の国内周知を企図した「ガイドライン解説」の改訂

S6 (R1) ガイドラインでは、旧ガイドライン(S6)がそのまま新ガイドラインの第一部として改称され、新たに合意に達した補遺文書を第二部とする構成となっている。第二部は第一部を補完するものであるが、記載内容に差異がある場合は、第二部の記載が優先される。従って、今般の改訂点の国内周知には、何らかの解説の必要性が考慮された。そのための手段を検討した結果、「ガイドライン解説」を改訂することで対応するのが妥当と判断された為、2010年版の「ガイドライン解説」の該当箇所に対して、改訂作業を行うこととした。

1.3. S6 (R1) ガイドラインの発出後の実態調査

S6 (R1) ガイドラインの発出後の実態調査として、JPMAの協力の下、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6 (R1) ガイドラインの妥当性ないしは問題点」として収集したコメントについて、その対応をとりまとめることとした。

2. 関連事項の調査研究

2.1. タンパク質製剤に限定しない生物製剤に対する情報の収集

バイオ医薬品に対する継続した情報の収集に務めると同時に、タンパク質製剤に限定しない生物製剤に対するS6 (R1) ガイドラインの考え方の適用の可否についても、実例が増えつつある現状を踏まえて、情報収集やケーススタディなどの調査研究を進めることとした。ここでは、バイオベター、化学合成ペプチド、及び核酸医薬品に注目して検討を加えた。

2.2. 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研究交流による情報の収集

国内外の第一人者を招聘し、closed seminarを行い、情報の収集並びに認識の共有を図った。また、

革新班がとりまとめを進めている核酸医薬の安全性評価のためのコンセプト案についても、適宜、情報提供を受けた。これに対して、本分担研究班としての統一見解のとりまとめを行うことはしなかったが、研究協力者それぞれの修正案や意見を伝達した。

2. 2. 1. Closed seminar : 核酸医薬品に対する非臨床安全性試験の考え方 (平成26年2月24日)

AsiaTIDES (Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development) 2014 (東京、2014年2月25-27日) に出席するために来日した核酸医薬に関する第一人者 (Dr. SP Henry [ISIS Pharmaceuticals]、他) を招聘して、革新班との合同会議を開催した。

2. 2. 2. Closed seminar : オリゴヌクレオチド製剤の非臨床安全性試験の現状や関連する問題点 (平成26年7月2日)

日本毒性学会第41回学術年会 (神戸市、2014年7月2-4日) の演者として来日した米・EUの核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する専門家 (Dr. AA Levin [Avidity Nanomedicine] 及びDr. JW van der Laan [EMA/CHMP]) の参加を得て、分班会議を開催した。

2. 3. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する points to considerのとりまとめ

収集した核酸医薬品の非臨床安全性試験に対する情報に基づき、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 をとりまとめることとした。

C. 研究結果

1. S6 (R1) ガイドライン発出後のフォローアップ

1. 1. S6 (R1) ガイドラインの策定期間中に収集したパブリックコメントへの対応のとりまとめ

S6 (R1) ガイドラインの策定経過中にStep 2文書に対して収集したパブリックコメント194項目を集約した70項目のリストを再確認し、S6 (R1) ガイドラインとの照合により、パブリックコメント対応の為の適切な設問として26項目を選別した。更に、それらに対するS6 (R1) ガイドラインでの

反映状況に関する認識も整理して研究グループ内での統一を図り、最終的なとりまとめを行った。その内容は、厚生労働省から電子政府の総合窓口、平成25年8月23日付けでアップロードされる形で公表された (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 (案)) に関する意見募集の実施結果について [最終アクセス日: 平成27年1月29日] <http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495090260&Mode=2>)。

1. 2. S6 (R1) ガイドラインにおける改定点の国内周知を企図した「ガイドライン解説」の改訂

S6 (R1) ガイドラインの改訂点の国内周知を目的として「ガイドライン解説」の改訂を行った。改訂稿の執筆にあたっては、S6 (R1) ガイドラインの第一部と第二部との間の記載の差異を整理し、これに関する解説を含めることや、ガイドライン制定に至った考え方などの背景も盛り込むこと、などにより、読者のより深い理解を助けることを目指した。また、項目立てについては、旧ガイドライン (S6) がそのままS6 (R1) ガイドラインの第一部として現存することから、2010年版の「ガイドライン解説」を参考とし、ここにS6 (R1) ガイドラインの第二部の内容を盛り込んで統合した内容とすることなど、編集方針を決めた。具体的な作業にあたっては、S6 (R1) ガイドラインの第二部における5項目の策定にあたったEWGメンバーの責任者が、それぞれの担当箇所を分担して原稿を作成し、当分担班メンバー全員で確認した (医薬品非臨床試験ガイドライン解説2013 編: 医薬品非臨床試験ガイドライン研究会、株式会社薬事日報社、東京、2013)。

1. 3. S6 (R1) ガイドラインの発出後の実態調査

S6 (R1) ガイドラインの発出後の実態調査として、JPMAの協力の下、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6 (R1) ガイドラインの妥当性ないしは問題点」としてコメントを収集した。これらを集約した17件のコメントについてその対応を討議し、「S6 (R1) ガイドラインの発出後1年の実態調査『実例ないしは現実的な想定事例からみ

たS6 (R1) の妥当性ないしは問題点／網羅できない点』に関する意見とその回答」としてとりまとめた（平成25年度分担報告書の添付資料）。

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

2. 関連事項の調査研究

2.1. タンパク質製剤に限定しない生物製剤に対する情報の収集

● バイオベター

バイオベターは、バイオ後続とは異なり、先発品より改良されたものをさす。当該の改変（改良）によって、新規のバイオ医薬品として扱われるため、原則として、新薬に準じた非臨床安全性の評価が求められるが、この際、同一エピトープを標的としている先行医薬品に関する情報等の活用可否については検討の余地があるものと考えられる。引き続き情報収集に努める。

● 化学合成ペプチド

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

● 核酸医薬品

S6ガイドラインは、その適応範囲に「本ガイドラインに示される原則は、…（中略）…オリゴヌクレオチド製剤にも適用されうる。」との記載があり、ICHガイドラインのなかで唯一、オリゴヌクレオチド製剤（核酸医薬品）に対する適応に触れている。このため、当分班における、タンパク質製剤に限定しない生物製剤の検討対象として取り上げることとした。その結果明らかとなっ

た現状は以下の通りである。

近年の核酸医薬品の開発はめざましく、既に100件ほどの臨床治験が行われており、全身投与を前提とした治療薬としてKynamro[®] (Mipomersen sodium) が2013年1月にFDAの承認を得るなど、核酸医薬品の非臨床安全性評価に対する事例に基づく知見が蓄積する中で、その問題点も明らかになりつつある。即ち、核酸医薬品は、バイオ医薬品と同様の高い種特異性を持つ反面、低分子化学合成医薬品と同様のオフターゲット作用に対する検討が欠かせないなど、明らかにバイオ医薬品とは一線を画するものであり、現行のS6 (R1) ガイドラインのcase by case対応などの基本理念は適用可能と考えられるものの、各論における個別の記載事項については、たとえ適用できるとしても多くの修正を要するものと考えられる。

この結果をうけて、当分班では、以後、関連事項のうち、特に核酸医薬品に着目して、調査研究を推進することとした。即ち、次項、2.2に詳述するclosed seminarや核酸医薬品にかかる研究を推進中の研究者との研究交流などにより情報収集を進め、2.3に詳述するS6 (R1) ガイドラインの考え方に基づくpoints to considerのとりまとめをめざした。

2.2. 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研究交流による情報の収集

2.2.1. Closed seminar : 核酸医薬品に対する非臨床安全性試験の考え方（平成26年2月24日）

AsiaTIDES (Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development) 2014に出席するために来日した核酸医薬に関する第一人者 (Dr. Scott P. Henry [ISIS Pharmaceuticals : Kynamuro[®]の非臨床試験の責任者]、Dr. Bob D. Brown [Dicerna]、Dr. James D. Thompson [Moderna Therapeutics]、Dr. Pamela A. Pavco [RXi Pharma]) を招聘して、革新班との合同会議を開催した。演者の豊富な事例を交えた発表を通じて、安全性評価にかかる問題点（核酸医薬としてひとくくりにできない多様性と構造などに基づくサブグループ内でのclass effects、試験動物種の選択、試験デザイン [用量

と期間]、生殖発生毒性、遺伝毒性及びがん原性)に関する討議を行い、認識を共有した。引き続き、革新班の班員との情報交換を行い、特に、セミナーでは取り上げられなかった品質に関する問題は、非臨床安全性評価の前提となる重要な論点であることが認識された。

2.2.2. Closed seminar : オリゴヌクレオチド製剤の非臨床安全性試験の現状や関連する問題点 (平成26年7月2日)

日本毒性学会第41回学術年会の演者として来日した米・EUの核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する専門家 (Dr. AA Levin [Avidity Nanomedicine] 及び Dr. JW van der Laan [EMA/CHMP]) の参加を得て、分班会議として closed seminar を行い、情報の収集と認識の共有を図った。

まず、核酸医薬の非臨床安全性評価に対する、S6 (R1) ガイドラインの考え方の適用の可否、EUにおける現状 (特に、遺伝毒性、生殖発生毒性、がん原性に関する問題点) 日本における現状 (特に、試験動物種の選択や遺伝毒性に関する問題点) 並びに、米国における現状と、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とりまとめた white paper の論点、等について、それぞれ豊富な実例を交えた話題が提供された (平成26年度分担報告書の添付資料)。

これらの発表の最中や、引き続き行われた討議を通じて、核酸医薬の非臨床安全性評価にかかる問題点に関する認識を共有した。特に、共通する問題点として、従来の化成品を対象としてきた試験法はもちろん、サロゲートを用いるような S6 ガイドラインに基づくバイオ医薬品に対する考え方を適用したとしても、動物を用いる試験 (*in vivo* 試験) によって得られる情報は、ヒトへの外挿性という観点で見た場合に問題が少なくないこと、更には、ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験や *in silico* による理論的なリスク予測など、科学的根拠に基づく新たな代替試験法の開発が早急に求められること、などが、改めて明確になった。

2.3. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する points to consider のとりまとめ

収集してきた核酸医薬品の非臨床安全性試験に対する情報に基づき、S6 (R1) ガイドラインの考え方の適用の可否、あるいは適用可能な場合の条件という側面からの核酸医薬品の非臨床安全性試験に対する points to consider をとりまとめるべくブレインストーミング会議を行い、以下の方針を決めた。今後この方針に従い、とりまとめの作業にあたる。

- 1) 対象は核酸医薬品全般とする。即ち、核酸の構造などに基づくサブグループに分類・限局することはせず、既存の医薬品 (化学合成医薬品、バイオ医薬品) との比較において、核酸医薬品全般に共通する非臨床安全性評価における課題について、既存ガイドライン (特に S6 (R1)) での対応の可/不可を明確にすることとした。
- 2) 取り上げるべき検討課題として、以下の項目を設定した。
 - サロゲート
 - 分解物・代謝物 (生体内産生物、特に化学修飾核酸から発生しうる代謝物)
 - 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 (1種/2種問題)
 - 試験デザイン (試験の種類 (がん原性・免疫原性、他) / 投与量や期間の設定、等)
- 3) とりまとめた points to consider の公表は、2段階で行う。即ち、
 - 邦文誌への投稿: まず取り上げることとした課題毎に日本語で簡潔に要点をまとめ、その各課題単位で投稿する (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌への連載として、掲載の内諾を得ている)
 - 英文誌への投稿: 更に、各課題をまとめた英文を作成し、学会誌 (Nucleic Acid Therapeutics 誌など) 等に投稿して、受理された論文をもって最終成果とする。

D. 考 察

S6 (R1) ガイドラインが発出してちょうど3年が経過した。この間、フォローアップとして、パブコメ対応の公開や「ガイドライン解説」の改訂を行った。更に、JPMAの全面的な協力の下、ガイドラインの運用実態にかかるアンケート調査を行い、集まったコメントへの対応の、当分担研究班としての統一見解を報告書に掲載するといった事を通じて、S6

(R1) ガイドラインの正しい理解の周知を図ってきた。ところが、未だに理解不足と考えられる事例が散見されることが研究班内でも話題となった。例えば、「バイオ医薬品だから、がん原性については、何もしない」という短絡的な考え方がみられる。確かに、げっ歯類を用いた2年間のがん原性試験については、BioSafeの調査 (Vahle JL, *et al. Toxicol Pathol.* 2010; 38: 522-553) で、臨床へのリスクコミュニケーションに有効な情報を与えなかったことが示されている。つまり、適切な試験を行うことが困難なことも多く、たとえ実施可能だったとしても、実施した試験で得られた結果は、ここでの要件を満たさないことを意味する。改訂されたガイドラインもこの知見を基に記載されている。ただし、だからといって、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（当該の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、バイオ医薬品であっても必須の要件である。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、今後も粛々と当該課題に取り組んでゆきたい。尚、今回ここでは取り扱わない事にした品質に関する問題や、核酸医薬品としてひとくくりにはできない多様性なども、重要な論点として認識されており、今後の知見の蓄積によって、改めて取り組むべき課題と考えている。

E. 結 論

S6 (R1) ガイドラインの策定を支援するための先行研究に引き続き、国内の産官学の関係組織 (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。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirabayashi Y. Radiation-induced, cell cycle-related gene expression in aging hematopoietic stem cells: enigma of their recovery. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2014; **1310** (*The Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia: Impact of Drugs, Chemicals, and the Environment*): 69-73

平林容子: **ICH-S6 (R1)** ガイドラインの改訂の要点と今後の課題. レギュラトリーサイエンス学会誌, **2**, 175-184 (2012)

2. 学会発表

Hirabayashi Y: Apoptosis-related gene-expression-profiling of hematopoietic stem/ progenitor cells after radiation exposure. *The Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia: Impact of Drugs, Chemicals, and the Environment* (2013.5.29) [New York]

H. 知的所有権の取得状況

該当しない

1. 特許取得

3. その他

該当しない

該当しない

2. 実用新案登録

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

－発生毒性試験の代替法に関する研究－

研究分担者：堀本 政夫（千葉科学大学 教授（2014年9月～））
代田眞理子（麻布大学 教授（～2014年5月））
研究協力者：真木 一茂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
関澤 信一（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）
藤原 道夫（アステラス製薬株式会社）
三分一所 厚司（第一三共株式会社）
渡部 一人（中外製薬株式会社）
代田眞理子（麻布大学 教授（2014年6月～））

研究要旨

本研究は、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和改定に際し「解決すべき課題」と「検討すべき事項」を明らかにした。

キーワード：発生毒性試験、ICH S5ガイドライン、代替法

A. 研究目的

ICH生殖発生毒性試験法ガイドライン（S5（R2））が作成されて、15年以上が経過している。この間、科学技術の進歩等により従来の生殖発生毒性試験法に代わる試験として種々の代替法が考案され、その実施経験も蓄積されてきた。本研究の目的は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構および日本製薬工業協会（以下、「JPMA」）などから研究協力者の参加を得て、発生毒性試験の代替法に関する現状を調査し、代替法としての有用性および課題を明らかにすること、また、ICH S5（R2）ガイドラインの改

定の必要性について検討することである。

B. 研究方法

今年度は、下記に示す4回の分担研究班会議と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。

1. 第1回分担研究班会議（平成26年5月29日）
2. ICHミネアポリス会議（平成26年6月2日～6月5日）

3. 第2回分担研究班会議（平成26年11月4日）
4. ICHリスボン会議（平成26年11月10日～11月14日）
5. 第3回分担研究班会議（平成26年11月27日）
6. 第4回分担研究班会議（平成27年2月26日）

C. 研究結果

1. ICHミネアポリス会議前

ICHミネアポリス会議において、ICH S5 (R2) 生殖発生毒性試験ガイドライン改定に関するInformal Working Group会議が開催されることが決定し、それを受けて本研究班において発生毒性評価に関わる代替法の現状とガイドラインの見直しについて意見交換を行った（第1回分担研究班会議）。

2. ICHミネアポリス会議

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代替法の3項目を中心に議論した。

① 試験法のアップデートについて

I、II、III試験に関する試験法の見直し、他のICHガイドライン（M3 (R2)、S6 (R1)、S9）との整合性についての議論を踏まえ、現行のS5 (R2) ガイドラインの全面改定を前提としたExpert Working Group (EWG) での議論が必要であるとの見解で一致した。

② 胚・胎児発生に関する試験について

胚・胎児発生に関する試験は発生毒性を評価する上で重要な試験であり、2種の動物種（通常、ラットとウサギ）を用いることの必要性や試験数削減の可能性について議論した。その結果、現時点で一律に動物種を削減することは困難であるが、胚・胎児発生に関する予備試験等の導入により本試験を省略できる可能性が示唆され、EWGを設立して議論する必要があるとの見解で一致した。

③ 代替法について

従来の生殖発生毒性試験の代替試験として考えられている、マウスおよびヒト胚性幹細胞を用いた試験（EST）、ラットを用いた全胚培養

（WEC）、ゼブラフィッシュを用いた試験（非哺乳類*in vivo*）に関する調査結果が報告された。その報告に基づいて議論した結果、単独の試験のみでは従来の*in vivo*試験の結果を予測することは困難であったが、これらの複数の試験を組み合わせることで、発生毒性のリスクを予測できる可能性が示唆されたことから、代替法の有用性を検証するためにEWGにおいて、各企業が所有しているデータを収集して精査する必要があるとの見解で一致した。

上記の議論を踏まえ、Steering Committee (SC) に対してS5 Informal Working GroupとしてEWGの設立とガイドラインの改定を提案した。しかし、代替法に関するデータ等の収集・解析の必要性があるとの理由によりEWGの設立は見送られた。

3. ICHリスボン会議前

SC電話会議において、リスボンでのS5 Informal Working Group会議の開催決定を受けて、グループリーダーより各極における代替法に関する基礎情報を収集するよう要請があり、JPMAによる代替法の国内利用状況に関するアンケート調査を行った。アンケート調査から得られた知見は以下のように要約され、この結果をリスボン会議で発表することを確認した（第2回分担研究班会議）。

- 代替法（EST、WEC、ゼブラフィッシュを用いた試験）の実施経験があるのは45社中14社、31%であった。
- 31社（69%）は実施経験がなかった。
- 実施しない理由としては、試験の信頼性に対する懸念、リソース不足等が挙げられた。
- 実施経験のある会社によれば、動物実験の結果との一致性は、70～89%との回答であり、文献情報等とは大きな隔たりは認められなかった。

4. ICHリスボン会議

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「検討すべき事項」についての討議を行った。