

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
事後評価報告書**

研究開発課題名	医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発
代表機関名	国立医薬品食品衛生研究所
研究開発代表者名	斎藤 嘉朗
全研究開発期間	平成26年5月16日 ～ 平成29年3月31日

1. 研究開発成果

企業ニーズが高く、行政的にも有用と考えられた下記の評価法7種の開発・標準化を行った。毎年、研究の進捗を、公開の成果発表会にて報告した。

(a) 新規低分子安全性バイオマーカー(BM)探索における標準的評価法の構築：

非臨床試験段階において、主として薬物性肝障害・腎障害発症の指標となりうる内在性子候補を探索すると共に、適格性に影響を及ぼす重要要因を解明した。まず複数薬物を用いてラットを対象に、血中・尿中の低分子代謝物 BM 候補を同定した。背景因子により大きく変動する代謝物を除外した後、複数方法での検証を行い、さらに異なる動物種を用いて BM の普遍性を明らかにした。その過程での知見等を利用し、重要要因を盛り込んだ BM 同定の標準的評価法を構築した。

(b) リスク評価のための信頼性の高い in vivo 遺伝毒性評価スキームの確立

ICH ガイドライン S2 (R1) に、遺伝毒性試験の標準的組合せとして、オプション2 (Ames 試験+二つ以上の in vivo 試験) が追加されたことから、骨髄小核試験と組み合わせる最適な in vivo 試験法を検討した。発がん物質 11 種について、複数の in vivo 試験を実施し、既存データも含めて結果を精査した。未知の化合物について実施する in vivo 遺伝毒性試験の適切な組合せは、エンドポイントと標的臓器が異なる、小核試験 (骨髄) とトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験 (肝臓) と考えられた。

(c) 新規培養細胞株を用いたインフュージョン反応惹起性評価法の開発

インフュージョン (IF) 反応を in vitro で予測する系の開発を目的とし、特殊な糖鎖 (α -Gal) で修飾されているセツキシマブを対象に選定した。 α -Gal 特異的 IgE 抗体を有する牛肉アレルギー患者の血清を 30 名以上収集し、応答する抗原を同定した。さらに、独自に開発したヒト化マスト細胞株を用いて、供与された牛肉アレルギー患者血清中 IgE で受動感作した細胞の各種抗原への応答性を解析し、 α -Gal 単独による IgE 架橋は弱いものの評価系を開発した。

(d) 分子標的薬のオフターゲット効果の評価法の開発

タンパク発現レベルの変化やユビキチン修飾されたタンパク質を網羅的に解析する評価系を構築し、標的タンパク質以外へのオフターゲット作用を検出する評価法の開発を行った。これら評価法の検証に用いる標準的活性物質として、慢性骨髄性白血病原因遺伝子産

物である BCR-ABL タンパク等の分解を誘導する分子を創製した。また標的分子をアイソザイムレベルまで峻別できる分解能を持った制御分子同定技術を開発し、Bcr-Ab1 の PH ドメインを標的とした、新規高親和性結合化合物を複数種同定した。

(e) 新規培養基材やキメラ動物技術を用いた肝薬物代謝・動態・毒性評価系の開発

キメラマウス由来ヒト肝細胞の薬物代謝能を解析し、ヒト初代培養肝細胞の代替となりを示した。肝薬物代謝・胆管排出に関する評価系への ad-MED ビトリゲルの有用性を示した。DNA メチル化阻害剤処理によりヒト肝癌由来細胞株の CYPs 発現が亢進できた。さらに脂質代謝の評価系の検討、多孔質膜/ガス透過膜を用いた三次元培養の構築、CYPs の発現を発光により観察できるヒト肝癌細胞株の作成を行った。

(f) プラスチック製医療機器の化学物質影響評価法 2 種の開発

血液接触型ポリ塩化ビニル製医療機器を対象とした簡易溶血性試験法及び炎症誘導能評価法を開発した。簡易溶血性試験法は各公定法と同等以上の感度を有し、国内 9 機関が参画したラウンドロビン (RR) テストにより再現性・頑健性が検証された。可塑剤の炎症誘導能はヒト細胞に対する IL-6 産生誘導能を指標として評価し、その再現性・頑健性は、国内 4 機関による RR テストにより検証された。さらに試験法を細胞毒性評価を加味したハイスループット検査法へ進化させた。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

- ・医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の開発は、企業にとっても、行政にとっても極めて重要である。本研究では 7 種の評価法に行いて開発・標準化を行い、着実に成果を上げている。ただし、課題全体としての統一性に欠けるところがある。

以上