

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究
（英語）Studies on the acceleration of global harmonization for regulating safety and quality assurance of pharmaceuticals

研究開発実施期間：平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）平林 容子
（英語）Yoko Hirabayashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）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 安全性生物試験研究センター長
（英語）Director、 Biological Safety Research Center National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

日・米・欧の3極で進められてきた「医薬品の同時開発、同時申請・承認」を可能とする医薬品の品質管理、有効性、安全性評価に係る国際調和会議（ICH）には、カナダ、スイス、韓国、中国及びブラジルが加わり、医薬品規制に関する国際調和は益々重要となってきた。本研究は、医薬品の品質管理及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備並びに国際調和の推進に資する研究を行うことを目的としている。こうした研究の性格上研究課題は多岐にわたり、更に研究期間中のICHでの状況に応じて課題を追加したことから、最終的には17課題の研究を遂行することになった。また、各研究課題は産・官・学の連携により実施することを特徴としており、特に、産業界の関与については、これまでの先行研究同様、製薬工業会が独自に構成しているICH対応のための各課題に対するタスクホースの担当専門家、複数名の参加を得て、産業界のニーズの反映、実装へ向けた課題の整理、あるいは、問題意識の共有を図りつつ研究を進める体制を整えた。尚、各分担課題に応じて協力研究員の構成には人数の多寡はあるものの、研究班全体としては、産業界からの協力研究員は4割程度を占めている。

ここでの研究成果は、ICHにおける議論を日本がリードし中心的立場を担うためのバックボーンとして貢献し

うるものであり、ひいては、社会的経済的な発展にも寄与することが期待される。さらに、動物福祉への配慮も十分浸透しており、3R(Reduction: 使用動物数の削減/Refinement: 苦痛の軽減等/Replacement: 代替法の利用)の原則にも適うものである。特に、Refinement は実験動物における苦痛の軽減のみではなく、動物種差を克服して、ヒトの健康影響をより適切に評価できる洗練した評価系の構築を目指すことにつながるはずである。本研究班で検証される種々の動物試験の代替法は、医薬品開発の ADMET 探索にも応用可能であり、ひいては化学物質一般の安全性評価のスクリーニングにも範囲できる可能性を秘めている。

各課題における成果の概要は以下の通り。

バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究：ICH S6(R1)ガイドライン（バイオ医薬品の GL）の関連事項に対するフォローアップとしては、専門家を招致してクローズドセミナーを開催したり、関連する学会・集会などの機会を活用したりして情報収集を行った。現状において、ICH S6(R1)ガイドラインを改訂する必要性は必ずしも高くないが、中でも抗体医薬品については、米国を中心として、科学的根拠の蓄積に基づき Q&A 作成の動きが伝えられており、今後、ICH のトピックス化した場合には、専門家作業部会（EWG）の支援のための更なる調査研究を行う。核酸医薬品に特化した、国際的にも通用する非臨床安全性評価指針の作成については、これに資する Points to consider をまとめてきており、学会発表や総説の発刊などによる外部発信に努めた。更に、邦文の総説をまとめて国際誌に投稿し、2021 年 3 月に online で発刊された。また、「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン（案）」をまとめ、パブリックコメントの募集に基づく修正後、薬生薬審発 0330 第 1 号（令和 2 年 3 月 30 日）として発出した。更に、この通知を英文化し 2020 年 8 月に PMDA のウェブサイト上で公開した。尚、ICH のガイドライン化を目指して、新規トピックスの提案を試みたが、未だ各極の同意を得るには至っていない。この目標は未達に終わったが、国内通知の発出や、国際誌への掲載など、十分な成果を挙げることができた。引き続き、ICH のガイドライン化へ向けて、これまでの成果を元に、関連学会・集会での検討結果の発表を通じた情報発信を継続する。

がん原性試験に関する研究：医薬品の非臨床がん原性試験の GL 改定を目的に、科学的根拠に基づくラットによるがん原性試験の省略可否について、2013 年 10 月に開始した前向き評価の結果を踏まえた ICH S1B (R1)のステップ 1 文書の完成に貢献した。

幼若動物試験に関する研究：小児医薬品開発における非臨床試験の実施と試験デザインに関しては、既に日米欧で GL 公布され、また、ICH M3(R2)において国際合意されている状況ではあるが、要求事項が規制当局間で異なるという課題があった。特に幼若動物を用いた非臨床試験の実施の可否は開発スケジュールに大きく影響するため、規制調和が望まれていた。さらに、小児のみ、あるいは小児で先行して開発する医薬品に関するサポートはされていない。本課題では、小児用医薬品の開発のために推奨される非臨床安全性評価について規制調和を図ることを目的として研究開発活動を行い、以下の ICH S11 の EWG の活動に貢献した。即ち、2018 年 3 月にステップ 2 文書を公開し、寄せられたパブリックコメントについてアムステルダム会合（2019 年 6 月 3～6 日）、電話会議、メールベースの協議により修正を行い、GL 案を最終化、2020 年 3 月にステップ 3 サインオフ、同年 4 月にステップ 4 に到達した。並行してトレーニングマテリアルの作成を行った。本邦においては、令和 3 年 3 月 30 日に通知化された（薬生薬審発 0330 第 1 号「小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン」について）。

局方における規格及び試験法の国際化に関する研究：局方における規格及び試験法の国際化に関する研究として、天然物医薬品の規制及び公定規格等の国際調和活動を推進した。第 8 回レギュラトリーサイエンス国際会議（北京）に参加し、我が国における天然物医薬品の承認システムの現状を含む天然物医薬品の規制について局方関連情報を中心に発信した。また、WHO 主催の植物薬規制の国際協力に関する会議（IRCH）において、その運営委員会メンバーとして、IRCH の活動方針・作業計画の策定、年会プログラム作成等の運営活動に携わり、ハンガリーブタペスト（2019 年 12 月）及び web（2020 年 11 月）にて開催された IRCH 年会に参加し、各国の植物薬規制に関する情報交換において日局の改正状況を中心に我が国の植物薬規制の現状について説明し、世界植

物薬局方の作成に関する手順、留意点等について議論し、生薬、生薬エキス、製品の3つの専門家委員会を組織して推進することで合意した。さらに、東アジア三国薬局方（生薬等）検討会に関して、第3回（2018年10月天津）、第4回（2019年11月、川崎）、第5回（2020年12月web）に参加し、特に第4回は主催し、伝統薬の品質管理に関する方法論、新型コロナウイルス感染症に関する天然物医薬品・植物薬を用いた対応、及び日中韓三国共有薬局方の作成に関する議論・情報共有を行った。また、日本薬局方収載の天然物医薬品の基原種及び試験法の改正について検討するため、イギリス王立 Kew 植物園及び王立 Edinburgh 植物園を訪れ、日本薬局方収載のハッカの基原植物に関する標準標本について調査した(2019年10月)。

遺伝毒性不純物に関する研究：2014年に発出された ICH-M7 は医薬品中に存在する変異原性不純物の評価と管理に関する GL であり、QSAR による変異原性の評価、TTC による管理、不純物の化学特性や、暴露期間を考慮した管理基準の緩和等、最新の科学的知見が反映されている。しかしながら、適用から約5年経過した本 GL に対して、実際に運用するといくつかの問題点が指摘された。主な問題点としては①曖昧な表現、②特定の変異原性不純物の個別管理、③QSAR の信頼性とエキスパート評価法、が挙げられる。本研究班ではこれら問題に対して、①Q&A の策定、②化合物特異的な許容レベルの設定、③QSAR の信頼性の向上と、エキスパート評価法の開発を行った。①②に関しては ICH-M7 専門家グループで議論を重ね、ICH-M7 (R2) の改訂版を策定中である。③に関しては QSAR モデルの予測性向上のための国際共同研究や、ワークショップを開催し、その成果を科学論文として発表した。

医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究：医薬品の品質確保のための分析法の開発に関する新規 GL (ICH Q14), 及び分析法バリデーションの改訂 (ICH Q2(R2)) について EWG での以下の活動に寄与した。まず、concept paper 及び business plan を作成したのち、分析法開発及び分析法バリデーションの骨子及び Table of Contents を確定し、新規 GL 案および改訂案に記載すべき具体的な要素を整理した。各パーティー内レビュー用の Q14 及び Q2(R2)のドラフトを作成した。

バイオウエーバーに関する研究：BCS (Biopharmaceutics Classification System) に基づくバイオウエーバー (ICH-M9) は、溶解性・膜透過性に基づき薬物を4つに分類し、特定のクラス(クラス1、3)については、添加剤と溶出性が一定の条件を満たす場合に生物学的同等性試験 (BE) 試験を免除できるとするものである。本考え方は日本では導入されていなかったことから、国内専門家らおよび業界団体の意見を踏まえつつ検討を進めた。溶出試験で海外とのギャップが大きかった試験液の種類に関して、日本特有の水に代わる試験液として低緩衝能液の有用性を検証し提案した。ICH M9 EWG では、GL 本体と並行して Q&A 文書およびトレーニングマテリアルを作成し、2019年11月にステップ4に到達した。さらに国内実装に向けた検討として、GL 本体及び Q&A 文書について和文版を作成し、2020年12月に国内実装された(ステップ5)。円滑な運用を行うため、BCS クラス分類および製剤特性評価における課題を整理し、総説として取りまとめ和文雑誌に投稿した。今後は、溶解性が高く製剤特性が類似していることを根拠に BE 試験が免除となることで、医薬品開発における企業側の負担が軽減されるだけでなく、BE 試験に参加する健康成人の医薬品への暴露リスクが低減することが期待される。

金属および溶媒等の不純物に関する研究：ICH Q3 の各 EWG での活動を支援する調査研究を行った。即ち、元素不純物の GL 改定作業グループにおける最初の改定作業 Q3D(R1)としてカドミウムの吸入曝露 PDE のエラーの修正を行い、ステップ5まで進むことができた。その後改訂作業 Q3D(R2)として、経皮曝露による各種金属の PDE を設定した補遺案を作成しステップ2に達した。現在はパブコメを終了し、ステップ3へ向けた議論を継続中である。残留溶媒の GL 改訂作業グループにおいて、新規の3溶媒に対する PDE を設定しステップ4に達した。現在はステップ5に向けた翻訳を作成中である。溶出物/抽出物に関する GL 作成グループが立ち上がり、コンセプトペーパーを作成した。現在は GL スコープや、試験法や毒性評価などのサブグループに分かれてステップ1に向けて議論を継続中である。

薬物濃度分析法に関する研究：薬物濃度分析法に関する研究では、ICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション) EWG における議論に参加し、2018年12月に専門家作業部会で合意した GL 案 (Step 1 文書) の

作成に貢献した。GL案の和訳版を作成して厚労省での意見公募用に提供し、2019年5月21日～8月18日に行われた意見公募期間中に、本研究班主催でGL案の説明会を開催した。以降は、各極で実施された意見募集において収集されたコメントをもとに、GL案本文の改定作業と、トレーニング資材の作成が必要な事項の抽出作業を進めた。

バイオマーカー及び薬物相互作用に関する研究：バイオマーカー分析法に関する研究では、研究会議体を設立し、3年間で計17回開催し議論を行った。議論の結果に基づき、「医薬品開発ツールとしてのバイオマーカーの分析法バリデーションと実試料分析に関する留意点文書」を完成させた。本文書は、本文10ページ、表2ページ、用語集(55種)7ページで構成されており、英文化も行い、内容に関し、FDA担当者と議論を行った。現在、公表準備中である。

バイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する調査研究：令和元年11月の医薬品規制調和国際会議(ICH)シンガポール会合において、Q5A(R1)GL「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」をQ5A(R2)として更新するためのEWGが正式に発足した。その後4回のEWG会合で議論が重ねられている。このEWG発足の見通しを受けて、令和元年8月より当該分担補助事業を開始し、令和元年度および2年度にわたり、1)ウイルス様粒子やウイルスベクターなどの先進的なバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性確保のための留意点、並びに2)Q5A(R1)発出後の製造技術・ウイルス分析技術の発展、及び3)ウイルスクリアランス工程評価戦略の進歩を調査し、Q5A(R2)のテクニカルドキュメントの第一稿に反映させた。

医薬品の安全性評価の効率化に向けたStandard for Exchange of Nonclinical Data (SEND)に基づく非臨床電子データの活用に関する研究：SENDデータの本邦における医薬品審査プロセスへの導入の可能性を検討するため、以下を実施した。①サンプルデータを用いたSEND可視化・解析の試行。②毒性用語の整備。③SEND可視化・解析ソフトウェアの仕様の検討。④可視化・解析勉強会の開催。⑤FDAにおける情報の収集と共有。活動の結果、以下の結論を得た。①現状の審査体制にSENDを導入することは時期尚早である。②蓄積したSENDデータを活用した解析により、日本発の新薬開発に寄与する情報が得られる可能性がある。本研究の活動内容については「医薬品の安全性評価の効率化に向けたSENDに基づく非臨床電子データの活用に関する提言書」としてまとめ、公表予定である。

発生毒性試験に関する研究：ICH S5(R3) EWGの活動を支援する調査研究を行った。EWGでは、ICH S5(R2) GLの全改定作業として、2018年度から2019年度にかけて、3回のICH会合(神戸、シャーロット、アムステルダム)が実施され、ステップ3としてパブリックコメントを基にGL案の修正作業を行った。2020年2月にICH S5の改定作業が最終化(ステップ4)した。ステップ4文書を基に国内通知化のための作業(翻訳)を行い、2021年1月29日に国内通知として「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」についてが発出され、ステップ5に到達した。適宜学会等でGLの改定概要について周知・解説を行った。

非臨床における心室再分極遅延(QT間隔延長)評価に関する研究：ICH-S7BGLの補遺(Q&A)について、QT間隔又は催不整脈リスク評価に関する*in vitro*及び*in vivo*に関わる新規試験系を用いるためのバリデーション方法、結果解釈及びヒトリスク評価へ用いるための具体的な方法及び要件(条件)を検討し、以下の①～④に示すQ&Aの検討と作成を行った。①統合的リスク評価について、②*in vitro*試験に関するベストプラクティスの考慮事項について、③*in vivo*QT試験に関するベストプラクティスの考慮事項について、④催不整脈モデルの原則について、これらの規制当局で合意されたQ&Aについてパブリックコメントを行い、Q&Aの改定に考慮すべきコメントの検討を行った。

ワクチン及び免疫治療薬等の安全性に関する研究：平成29年度のICHに対してトピック提案した「がん等に対する治療用ワクチンに関する安全性ガイドライン」は平成30年度に不採択となった。HESI-ITCに対して平成30年度に提案したテーマ「免疫修飾剤のFIH用量設定に係る研究」が採択され、論文発表を目指してプロジェクト継続中である。「妊娠免疫リスクに関わるバイオマーカー」に関する講演を第5回PMDAレギュラトリーサ

イェンスサイエンス研究展示会、他 1 件（横浜理研、令和元年度）で行った結果、前者において「最も関心の高かった講演」の一つに選出された。新型コロナの PCR 検査普及の重要性について謳う HESI 共著論文を発表した（Pettit SD, et al）。

遺伝子治療製品の非臨床生体内分布に関する研究：令和元年 11 月の ICH シンガポール会合において、「遺伝子治療製品の非臨床生体内分布」（ICH S12）の EWG が正式に発足したことを受けて、令和 2 年度から、当該研究の分担研究課題として追加された。分担研究班会議（2020/7/27 及び 2021/1/19）における国内の専門家及び関係者の意見を EWG の Step1 文書案作成時の議論に反映させた。2021 年 7 月までに Step2b 到達を目標として引き続き調査研究を続ける。

医薬品情報の国際規格化に関する研究：医薬品規制情報の国際規格化に関し、ICH M2 における検討事項を中心に調査・検討を行った。ICH M2 では ICH 実装ガイド E2B (R3) および M8 eCTD v4 が参照している HL7 規格の現状と動向を調査、評価するとともに、医薬品規制に影響を及ぼし得る情報分野の新技术について調査、検討を行っている。そこで HL7 FHIR 規格を含め規制領域における新標準の開発状況を調査して纏めた。また、電子標準を ICH で合意し実装に至るまでには長い年月を要し、その間に情報標準が古くなってしまおうという状況に関し国際調和の観点から要因を分析し ICH M2 の議論にフィードバックをはかった。

The aims of this study are 1) to provide scientific evidence to develop or revise guidelines on safety evaluation and/or quality control of new drug registration in the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and 2) to achieve worldwide harmonization process based on the scientific consensus among academy, regulatory, and industry experts. The outcomes in this study are also expected to contribute to the prompt and efficient drug development and to the experimental animal welfare, so called “3Rs”. This study consists 17 subgroups as follows:

1. Study on safety evaluation for the biotechnological products and the oligonucleotide therapeutics; Gathered information related to ICH S6. Published the Guideline for preclinical safety assessment of oligonucleotide therapeutics and a review paper (doi: 10.1089/nat.2020.0879).
2. Study on carcinogenicity test; contributed the ICH S1(R1) EWG to compile the status report 2019 “The ICH S1 Regulatory Testing Paradigm of Carcinogenicity in rats and to sign off the ICH S1(R1) step 1 document.
3. Study on nonclinical safety testing in support of development of pediatric medicines; contributed the ICH S11 EWG to finalize the guideline ICH S11 (Step5, March 2021) and to create training materials.
4. Study on pharmacopeial harmonization promotion; for the global harmonization of the regulation and official standards of natural medicines, information on the status of the approval system of the natural medicines and the standards and test methods for the natural medicines in Pharmacopoeia was shared in the international meetings on natural medicines such as IRCH and TEAPN.
5. Study on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk; contributed the ICH M7(R2) EWG to resolve the problems of ICH M7 and to formulate revised guideline, ICH M7(R2), *i.e.*, (1) made Q & A document, (2) set compound-specific acceptable levels, (3) improved the reliability of QSAR, and developed an expert judgement method.
6. Study on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology/ Analytical Procedure Development; contributed the EWG of ICH Q2 (R2) and ICH Q14 to formulate their step 1 document.
7. Study on biopharmaceutics classification system (BCS)-based biowaivers; contributed the ICH M9 EWG to finalize the guideline ICH M9 (December 2020 (Step 5)) and to create Q&A documents and training materials.
8. Study on elemental impurities and residual solvents; contributed the ICH Q3 EWGs to finalize the guideline ICH Q3D(R1) (Step5, June 2020), to formulate the guideline ICH Q3D(R2) (Step3, November 2020) and ICH Q3C (R8) (Step4, April 2021), and to prepare a concept paper of ICH Q3E.
9. Study on bioanalytical method validation; contributed the ICH M10 EWG to formulate ICH M10 step 2 document and now to be under revision considering the comments collected through the public consultation in each region.
10. Study for analytical methods for biomarker validation on drug development; published a document entitled " Point to Consider Document on Analytical Method Validation and Study Sample Analysis for Biomarkers as a Drug Development Tool" as a result of the study.
11. Study on the quality of biotechnological products; viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin; contributed the ICH Q5A(R2) EWG to formulate the first draft of the technical document for Q5A(R2).
12. Study for active use of the electronic common technical document (eCTD) based on standard for exchange of nonclinical data (SEND); examined a possibility to apply the SEND data for the new drug application (NDA) review system in Japanese regulation for pharmaceuticals.
13. Study on Developmental and Reproductive Toxicity testing; discussed the scientific requirements to apply alternative methods and contributed the ICH S5(R3) EWG to finalize the ICH S5(R3) (Step5, January 2021).
14. Study on clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential; contributed the ICH S7B EWG to formulate Q&A of the ICH S7B (Step3, September 2020).
15. Study on the safety evaluation for therapeutic vaccines and immune therapy; summarized and presented "biomarkers related to pregnancy

immune risk" at 5th PMDA Regulatory Science Research Exhibition and Yokohama RIKEN. 16. Study on Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products; discussed the contents of Step1 draft document for ICH S12 (Step1). 17. Study on the electronic standards; contributed the ICH M2 EWG to investigate recent trends in standard development activities, HL7 FHIR, which potential impact on the existing and future ICH electronic standards.