

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）医薬品の品質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と国際調和の推進に資する研究

（英語）Studies to promote the development of domestic infrastructure and international harmonization to ensure the quality and safety of pharmaceuticals

研究開発実施期間：令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）平林 容子

（英語）HIRABAYASHI, Yoko

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 of Center for Biological Safety Research, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

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）は、現在は各国からの参加を受け入れ、メンバー21団体、オブザーバー39団体によって構成されており、医薬品規制に関する国際調和は益々重要となってきている。本研究は、産・学・官が協力して、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た。即ち、科学の進歩や経験の蓄積など、エビデンスベースで、既に合意に達したガイドラインの改定、更には革新的な医薬品や新たなモダリティに対する新規ガイドライン制定などの諸課題に対応しており、関係する部署との密な情報共有により分担研究を選定した。そのため、分担研究は多岐にわたり、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16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、産業側のニーズの反映、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、ICH で合意されるガイドラインは、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)の原則に適うものである。本研究においても、評価のための試験法には、試験数の削減や使用動物数を必要最小限にとどめるなどの Reduction を前提として、より高精度の試験結果を得る意味でも重要な Refinement への配慮、昨今の科学技術の進展に伴う動物試験の置換え(代替)試験法の開発等への目配りも取り組むべき課題としている。

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:核酸医薬品については、先行研究の研究成果として発出された核酸医薬品の非臨床安全性評価にかかる国内ガイドラインに対する疑問点を収集し、その回答について調査研究をおこなった結果を総説として纏めた。更に EMA と共同提案した ICH での新規トピックスが採択された(2024 年度から活動予定)ことを受けて、核酸医薬の超希少疾患(n-of-1)への適用に関する非臨床安全性評価のあり方なども含め、国内指針の ICH ガイドライン化に向けた課題検討を開始した。

がん原性試験に関する研究:ICH ガイダンスの補遺 ICH S1B(R1)案の作成にかかる国際前向き評価研究(Weight of evidence (WoE)を用いたラット 2 年間がん原性試験の結果予測に関する前向き評価)に参画した。研究成果は論文としてまとめ、令和 6 年 1 月に Frontiers in Toxicology に受理された。これらの成果を元に ICH S1B(R1)の国際調和に寄与した。当該ガイドラインは令和 5 年 3 月に国内通知された。国内通知後は、フォローアップ研究を行い、適切な運用をサポートするための調査研究を行った。

天然物医薬品の品質確保に資する薬局方の規格及び試験法の国際調和に関する研究:天然物医薬品の公定書における規格及び試験法に関して、東アジアを拠点とするグローバルな国際調和活動を推進するため、WHO が主催する「植物薬規制の国際協力に関する会議(IRCH)」、日中韓 3 国の局方委員会(生薬部門)が共同主催する「東アジア三国薬局方(生薬等)検討会(TEAPN)」及び西太平洋地区 7 ヶ国(日本、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、香港、オーストラリア)が共同主催する「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議(FHH)」に参画し、国際植物薬局方の作成、各国薬局方における生薬の基原植物及び試験法の実態調査、天然物医薬品に関する各国薬局方委員会との情報共有を行った。

遺伝毒性不純物に関する研究:国内通知された「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正(ICH-M7(R2))の制定に寄与した。ICH M7/QSAR ワークショップを継続的に開催し、QSAR の予測精度の向上に貢献した。また、予測が困難な化学構造を精査し、エキスパート評価を行ったが、客観的な判定を行うツールの開発には至らなかった。多くの不純物の変異原性の評価は Ames/QSAR で可能であるが、ニトロソアミン類に関しては現時点では TG 試験が必要と結論づけられた。

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ガイドラインの作成、及び ICH Q2(R1)分析法バリデーションの改訂に寄与するべく、対面会合及び電話会議などを活用した調査研究を進めた。ガイドライン案は 2023 年 11 月に ICH で合意に達した。引き続き、トレーニングマテリアルの作成に資する検討を進めた。

生物学的同等性試験に関する研究:先行研究で取り組んだ ICH M9 (BCS に基づくバイオウエーバー)に関するガイドラインの国内実装を受け、溶解度測定法の標準化や溶出類似性判定法の最適化、添加剤の差の許

容幅、溶出試験における酵素の使用など、実運用で想定される技術的な課題を総説に取りまとめた。また、ICH において新規採択されたトピック（ICH M13：即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験）に対して、事前に各規制当局の関連ガイドラインのギャップ解析を行い、試験製剤や標準製剤の選定方法、食後投与 BE 試験の必要性、低胃酸患者への配慮が必要な製剤への対応などが明らかとなった。特に低胃酸患者への配慮については、高齢者で低胃酸者が多いという日本を始めとしたアジア人特有の事象であり、現行ガイドラインでは日本だけ記載がある項目である。近年、海外においても制酸剤使用者が多いという背景から、低胃酸に対する考慮の重要性が認識されており、調和案の中に取り入れる方向に進めることができた。一部地域のガイドラインにのみ記載がある項目（partial AUC など）についても、科学的背景を確認し、事例を Q&A に書き込むこととされた。その他の多くのマイナーな差異についても調査研究にて確認し、ドラフト作成に寄与した。

金属、溶媒、溶出物等の不純物に関する研究：経皮曝露の PDE 設定を記した追補案にかかる調査研究を行い、令和 5 年 1 月に国内通知が発出された ICH Q3D(R2) 改訂ガイドラインの制定に寄与した。溶出物/抽出物に関する ICH Q3E においては、ドラフト案の作成に寄与するべく議論を継続して行っている。非発がん影響の閾値の合意に向けて、約 400 物質におよぶ溶出物/抽出物の PDE を設定する調査委託を開始した。

薬物濃度分析法に関する研究：ICH M10 ガイドライン（Bioanalytical Method Validation）の作成は厚労省からの提案により ICH において採択されたトピックであり、本研究において、生体試料中薬物濃度分析法に関し、バリデーション及び実試料に関する要件を明らかにする為の調査研究を施行し、ICH M10 ガイドラインの国際調和に寄与した。さらに、ICH M10 ガイドラインの各章における記載のうち、より詳細な説明や具体的な図表を用いた説明が必要と考えられた項目を選択し、ガイドライン運用の助けになる解説を記載した Training Material の作成にも寄与した。Training Material は 2024 年 1 月 27 日付けで ICH web サイトで公表された。

薬物動態等に関する研究：ICH M12（薬物間相互作用）ガイドライン策定のための調査研究を行った。さらに、医薬品開発ツールとしてのバイオマーカー分析法の規制調和に資するため、定量 PCR で分析する際の分析法バリデーションと実サンプル測定に関する留意点文書を最終化し、さらに英語版を作成して公開した。内容としては、標準品・測定コントロール、感度、特異性、検量線、真度、精度、マトリックス効果、平行性、安定性、回収率、パーシャルバリデーション、クロスバリデーション、実試料分析、注意事項の各項目について記載した。

バイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究：ICH Q5A(R2)ガイドライン案における課題の抽出（対象とすべきバイオ医薬品のカテゴリーや適用にあたっての留意点、我が国の規制環境及び開発環境との整合性、次世代シーケンサー、核酸増幅法などの新規ウイルス検出法の能力と限界並びに既存の試験法との性能の差、先進的なウイルスクリアランス工程評価技術や戦略の潮流、及び先進的な製造（連続生産など）のためのウイルスクリアランス工程評価法とリスク低減戦略）とその調査研究を行い、ICH Q5A(R2)ガイドラインの国際調和に寄与した。

製剤の安定性に関する研究：安定性試験ガイドラインの国際調和を進める上での課題の洗い出しを行った。特に、ジェネリック医薬品の安定性評価やモデルを用いた安定性予測については、国内では承認事例がほとんどないため、モデルケースの整備及び導入を図る際には事前相談等を利用して官民で連携を取りながら承認申請を進める必要があると考えられた。また、ジェネリック医薬品、中間体の安定性評価、使用期間の起算日については各国で状況が異なるため、国際調和を進めるには調査した現状を踏まえて幅広く受け入れ可能な調和案が必要であると考えられた。

非臨床データ(SEND)活用に関する研究：蓄積した SEND データの利活用に関する必要事項の洗い出しとその対応に関する調査研究を行った。また、Microsoft Access を用いて作成したデータベースを製薬企業と共有、意見交換を実施し、データベースの改良に役立てたほか、ボランティア企業から提出された SEND デー

タを活用し、Virtual Control Group の試行を実施し、今後の検討課題としての問題点の抽出を行った。さらに、海外で開催された CDISC、SEND 関連の会合や、FDA が主催する Webinar に協力研究者が参加し、当該研究活動状況を紹介するとともに、海外における SEND データの活用に関する情報の収集に務めた。

発生毒性試験に関する研究：日本製薬工業協会主催の生殖発生毒性代替法シンポジウムでの講演など、先行研究の成果として発出された ICH S5(R3)ガイドラインの周知活動を進めた。バイオ医薬品におけるサルを用いた生殖発生毒性試験の代替評価について、論文化が完了した。In vivo 試験デザイン及び代替法に関する現況調査はアンケート結果の集計が完了し、結果に基づく考察を含めた発表の準備を進めている。先述の生殖発生毒性代替法シンポジウムに加え、米国先天異常学会に参加し生殖発生毒性試験代替法の開発状況に関する情報収集を行った。

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 S7B 心室再分極遅延（QT 間隔延長）の非臨床安全性評価について、前回の改定から iPS 細胞由来の心筋細胞等を用いた新たな試験法の開発、或いは、動物を用いた非臨床試験における心電図評価のヒトへの外挿性に関する新たな知見が報告され、これら新たな試験（評価）系の有用性検討を踏まえた現行評価の Q&A を作成すること目的として、本邦のみならず各局から提案される具体的な in vitro 及び in vivo 評価系を規制試験として受け入れるための条件、非臨床における心室再分極遅延評価のための具体的な評価戦略（試験法選択や組み合わせ）等について、科学的根拠に基づいた検討を行い、補遺を作成する上での調査研究を行った。

遺伝子治療製品の非臨床生体内分布に関する研究：遺伝子治療製品の非臨床生体内分布に関する ICH S12 ガイドライン作成のための調査研究を行った。即ち、ガイドラインが対象とする遺伝子治療製品の範囲、遺伝子治療製品の非臨床生体内分布試験デザインや評価方法、臨床試験に非臨床生体内分布データをどのように活用すべきか等のガイドラインに記載予定の内容について検討課題を抽出し、科学的根拠に基づいた検討を行い、国際調和並びに国内通知の発出に寄与した。

医薬品規制に係る国際調和に資する電子的標準に関する研究：標準開発手法と技術に関する調査研究（ICH M11 への対応）及び海外規制当局におけるデータ利活用・テクノロジーの動向調査（ICH M2 への対応）を施行した。ICH M11(Clinical electronic Structured Harmonised Protocol: CeSHarP)では HL7、CDISC と連携しての技術仕様が開発中である。CDISC 標準における Terminology 標準を調査するとともに外部組織との連携における CDISC のポリシーについて、CDISC 執行部への聞き取り調査を行い、国内的にも問題ないと考えられた。M11 の HL7 FHIR 実装仕様(FHIR IG)については、HL7 のサイトで「FHIR M11Report プロファイル」が公開されており、国内実装の観点から開発中のプロファイルについて確認した。ICH M2 では生成 AI 活用の試行を検討している。本分担研究では、規制領域における生成 AI の活用動向調査、活用可能なツールの調査を行った。公開された規制関係文書を対象とした生成 AI 適用の feasibility を検討し、実用上の一定の可能性が見込まれた。データ活用に関しては規制領域の用語について現状を確認した。日本が先行している eCTD v4 の実装について、FDA では導入が公表され、EU でも予定されている。eCTD v4 実装を促しつつ、増分ステップ的にデータ利活用性の進展をはかる方向で調整されている。

英文

The objectives of this study are 1) to provide scientific evidence for the development or revision of guidelines for the safety assessment and/or quality control of new drug registrations in the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and 2) to achieve a global harmonization process based on scientific consensus among academic, regulatory and industry experts. These collaborations ensure that industry needs are reflected and problems are shared and addressed effectively. Approximately 40% of the researchers involved in the project are from industry.

The results of this study are also expected to contribute to rapid and efficient drug development and to the welfare of laboratory animals, the so-called "3Rs".

The research project is divided into 16 sub-studies and the main research results are as follows:

- 1. Safety evaluation for the biotechnological products and the oligonucleotide therapeutics (ONT);** Issues related to ICH S6 were collected and discussed. Joint proposals with the EMA led to the adoption of new ICH topics on ONT, which are scheduled to start in 2024. Based on the domestic guidelines for non-clinical safety evaluation of ONT prepared by this sub-group, a comprehensive review including non-clinical safety evaluation for ultra-rare disease (n-of-1) therapies was conducted in preparation for the ICH discussion.
- 2. Carcinogenicity test;** Participated in an international prospective evaluation study to predict the outcome of a 2-year rat carcinogenicity study using a weight of evidence (WoE) approach. Results will be published in *Frontiers in Toxicology*. Contributed to the development of the ICH S1B(R1) addendum based on the study.
- 3. Promotion of international harmonization of pharmacopoeias for herbal medicinal products:** The study promoted global harmonization of quality standards and testing methods for herbal medicines through participation in various international meetings, such as the WHO-led IRCH, TEAPN, and FHH.
- 4. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk;** Contributed to a partial revision of ICH M7(R2) and to improving the prediction accuracy of QSAR. Also, conducted expert evaluations by reviewing chemical structures that were difficult to predict, but was unable to develop tools to make objective determinations.
- 5. Development and validation of analytical methods to assure the quality of pharmaceutical products;** Conducted studies to contribute to the development of new guidelines for the development of analytical methods to assure the quality of pharmaceutical products and the revision of ICH Q2(R1) Analytical Method Validation. The draft guideline was approved by the ICH in November 2023. The study also contributed to the development of training materials.
- 6. Biopharmaceutics classification system (BCS)-based biowaivers;** Addressed technical issues in the practical implementation of ICH M9 guidelines for bio-waivers based on BCS, and contributed to the new topic ICH M13 for bioequivalence testing of immediate-release oral solid dosage forms.
- 7. Elemental impurities and residual solvents;** Conducted research to support the establishment of PDEs for impurities such as metals and solvents, and contributed to the ICH Q3D(R2) guidelines. Discussions are ongoing for the ICH Q3E guidelines for extractables/leachables, focusing on establishing PDEs for approximately 400 substances.
- 8. Bioanalytical method validation;** Supported the ICH M10 Guidelines for Validation of Bioanalytical Methods through detailed research on validation requirements and real sample analysis, resulting in the creation of training materials published on the ICH website.
- 9. Analytical methods for biomarker validation on drug development;** Conducted research to develop ICH M12 guidelines for drug-drug interactions and harmonized biomarker analytical methods, contributing to international consistency in these areas.
- 10. Quality of biotechnological products:** Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin; Identified and investigated issues related to ICH Q5A(R2) guidelines, such as the use of new virus detection methods and advanced virus clearance assessment techniques, and contributed to their international harmonization.
- 11. Stability of pharmaceutical formulations;** Surveyed the current status of the latest stability evaluation methods in Japan and identified issues to promote international harmonization, such as stability evaluation of generic drugs and stability prediction using models.
- 12. Active use of the electronic common technical document (eCTD) based on standard for exchange of nonclinical data (SEND);** Developed a database using Microsoft

Access to utilize SEND data, shared it with pharmaceutical companies, and conducted virtual control group studies. Gathered information on the use of SEND data by attending international conferences and webinars. **13. Developmental and reproductive toxicity testing;** The results of a survey on the current status of in vivo study design and alternative test methods were compiled and are being prepared for publication, including a discussion based on the results. Participated in the American Society for Congenital Anomalies and other related scientific meetings to gather information on the status of development of alternative methods for reproductive toxicity testing. **14. Clinical & nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential;** Investigated new evaluation methods for QT interval prolongation using iPSC-derived cardiomyocytes and conducted a scientific review to update the current evaluation Q&A and support the preparation of supplemental materials. **15. Nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products;** Conducted research to draft ICH S12 guidelines for non-clinical biodistribution studies for gene therapy products, identifying key considerations for study design and data application in clinical trials. **16. Electronic standards for pharmaceutical regulation;** Investigated standard development techniques and technologies for ICH M11 and trends in data usage and technologies for ICH M2. Investigated the feasibility of generative AI for the application of regulatory documents and supported the implementation of eCTD v4 in Japan, the US and the EU.