

第11回 日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム

# AMED第3期における レギュラトリーサイエンス研究への期待

～医薬品等規制調和・評価研究事業 成果報告会 同日開催～

令和7年12月3日水 (開場 12:15) 13:00～18:00

会場 ■よみうり大手町ホール 定員300名  
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル  
<https://yomi.otemachi-hall.com/>

■オンライン 定員500名 ※大手町駅直結

参加費無料

## 要旨集

主催



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

創薬事業部 レギュラトリーサイエンス課

# 第11回日本医療研究開発機構 レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 要旨集

日時 令和7年12月3日(水) 13:00～18:00

会場 よみうり大手町ホールにて開催 及び オンライン同時配信

## 目次

### 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業

プログラムスーパーバイザー・プログラムオフィサーのご紹介	03
はじめに	04
プログラム	05

### セッション①

---

「AMED第3期におけるレギュラトリーサイエンス研究への期待」	07
日下部 哲也（日本医療研究開発機構 創薬事業部 部長）	

### セッション② 新規医薬品等の開発の環境整備に資する研究

---

「mRNAを用いた医療モダリティの品質確保に関する取り組み」	09
井上 貴雄（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長）	

「mRNAワクチンの新規有効性・安全性評価法の開発に資する研究」	10
水上 拓郎（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長）	

「大規模データベースを活用した承認後ワクチンの安全性評価手法に関する疫学・生物統計学的検討」	11
石黒 智恵子（国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター データサイエンス部 臨床疫学研究室長）	

### セッション③ 若手研究者による新たなRS研究

---

「精巢（生殖）毒性と回復性評価の迅速化・省力化・高精度化に資する新規代替評価法の開発」	13
横田 理（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 室長）	

「リアルワールドデータを用いた希少疾病用医薬品等の安全性評価に関する取り組み」	14
中國 正祥（国立成育医療研究センター 臨床研究センター・遺伝子細胞治療推進センター 専門職）	

「質量分析計を用いた核酸医薬品ならびに代謝物のバイオアナリシス手法の開発」	15
孫 雨晨（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官）	

成果報告会 ポスター発表一覧	17
----------------	----

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業  
プログラムスーパーバイザー・プログラムオフィサーのご紹介

プログラムスーパーバイザー（PS）

---

担当する事業の目的及び課題を把握し、事業の運営を行う。

奥田 晴宏  
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 会長

プログラムオフィサー（PO）

---

PSを補佐して事業運営実務を行う。

近藤 昌夫  
大阪大学 大学院薬学研究科 教授

佐瀬 一洋  
順天堂大学 大学院医学研究科 教授

松山 晃文  
大阪はびきの医療センター 次世代創薬創生センター センター長

矢守 隆夫  
日本薬剤師研修センター 理事長

(50 音順)

## はじめに



国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
医薬品等規制調和・評価研究事業  
プログラム・スーパーバイザー

**奥田 晴宏**

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業は、毎年レギュラトリーサイエンス(RS)に関連したシンポジウムを実施しています。今年は「AMED 第3期におけるレギュラトリーサイエンス研究への期待」を表題に掲げて、講演とポスターセッションから構成されるシンポジウムを企画いたしました。

AMED は医療分野の研究開発関連予算を集約し、基礎から実用化まで切れ目ない研究開発を支援することをミッションとして 2015 年設立、本年が第 3 期の初年度にあたります(1 期 5 年)。第 2 期では AMED が支援した課題から 56 件の薬事承認が得られるなど、研究成果が社会へ還元されつつありますが、一方でこの間ドラッグラグ／ロス問題や新型コロナ感染症に対するワクチンや治療薬開発問題が顕在化し、一層の創薬力の強化が切望されております。

創薬力の強化を図り、迅速に医薬品等を実用化するためには、規制環境の整備・充実が重要で、RS 研究の推進、評価系の一段の充実が望まれている状況にあります。

シンポジウムでは、冒頭で AMED ・日下部哲也氏から「AMED 第3期におけるレギュラトリーサイエンス研究への期待」として、第 3 期の医薬品プロジェクトの取り組みや当研究事業の活動状況などについて発表いたします。次いで、現在本事業で実施している研究の中から mRNA ワクチンに関して、品質確保研究分野から国立医薬品食品衛生研究所・井上貴雄氏、臨床開発研究分野から国立健康危機管理研究機構・水上拓郎氏、ワクチンの安全性評価に関する疫学研究分野から国立健康危機管理研究機構・石黒智恵子氏にご登壇をいただき、当事業が支援している RS 研究の一端をお示しいたします。また、当事業では次世代を背負う RS 研究者の育成が急務と考えており、研究支援を積極的に行ってています。今回はその中から、若手研究者による RS 研究 3 演題を紹介いたします。合わせて、ポスターセッションを設け、RS 研究者が異分野の研究者を含め広く情報共有する機会とし、RS 研究の活性化の一助としたいと思います。

本シンポジウムが AMED 第 3 期の活動と RS 研究に関してご理解を深める機会となれば幸いです。活発なディスカッションを期待しております。

# プログラム

## 13:00 開会挨拶

中釜 齊（日本医療研究開発機構 理事長）

## 13:15 セッション①

座長：奥田 晴宏

「AMED第3期におけるレギュラトリーサイエンス研究への期待」

日下部 哲也（日本医療研究開発機構 創薬事業部 部長）

## 13:35 セッション② 新規医薬品等の開発の環境整備に資する研究

座長：松山 晃文、矢守 隆夫

「mRNAを用いた医療モダリティの品質確保に関する取り組み」

井上 貴雄（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長）

「mRNAワクチンの新規有効性・安全性評価法の開発に資する研究」

水上 拓郎（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長）

「大規模データベースを活用した承認後ワクチンの安全性評価手法に関する疫学・生物統計学的検討」

石黒 智恵子（国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター データサイエンス部 臨床疫学研究室長）

## 15:00 セッション③ 若手研究者による新たなRS研究

座長：近藤 昌夫、佐瀬 一洋

「精巢（生殖）毒性と回復性評価の迅速化・省力化・高精度化に資する新規代替評価法の開発」

横田 理（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 室長）

「リアルワールドデータを用いた希少疾病用医薬品等の安全性評価に関する取り組み」

中國 正祥（国立成育医療研究センター 臨床研究センター・遺伝子細胞治療推進センター 専門職）

「質量分析計を用いた核酸医薬品ならびに代謝物のバイオアナリシス手法の開発」

孫 雨晨（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官）

## 16:15 閉会挨拶

奥田 晴宏（医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムスーパーバイザー）

## 16:30 成果報告会 ポスターセッション 会場のみ（Web 配信なし）

---

## セッション①

---

座長

**奥田 晴宏**

医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムスーパーバイザー

## AMED 第3期におけるレギュラトリーサイエンス研究への期待

日下部 哲也

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 創薬事業部 部長

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は、国が定める「健康・医療戦略」のもと、我が国の医療分野における研究開発及びその環境整備において中核的な役割を担う組織として、2015年4月に設立された。以来、創薬等シーズの継続的な創出に向けた支援を強化し、基礎・応用研究から臨床研究に至る各段階において、企業への導出を含む社会還元の視点を重視した事業展開を推進している。

医薬品等は、各国・地域の規制当局が定める規制（レギュレーション）を満たすことで、当該市場での流通が認められる。これらのレギュレーションは、製品の品質・有効性・安全性を確保し、使用による保健衛生上の危害の発生や拡大を防止することを目的としており、開発を含む製品ライフサイクルの各段階を厳格に制御している。レギュレーションを熟知することは、不要なデータ取得の回避や、次に必要な研究の方向性の明確化などにつながり、開発を効率的かつ円滑に進める上で有益である。さらに、国際的に調和されたレギュレーションへの適合は、製品の国際展開を促進する上でも有利に働くことが期待される。

レギュレーションは、科学的根拠に基づいて適切に設定されることが重要であり、その根拠を構築する役割を担うのがレギュラトリーサイエンス研究である。「レギュラトリーサイエンス」は、「科学技術の成果を、『人と社会』に調和させ、真に役立たせるために必要な独自の科学分野」として、1987年10月、内山充博士（国立衛生試験所（現・国立医薬品食品衛生研究所）第21代所長）によって提唱された。レギュラトリーサイエンスの適切な実践と、レギュレーションの熟知と遵守は、創薬等イノベーションの達成に不可欠な要素である。

現在、モダリティの多様化が急速に進展する中、分野横断的なアプローチによる創薬力の強化や、国際競争力のある新規モダリティの開発加速が求められる一方、今後開発が進む新規モダリティ等は、承認実績が乏しく、関連するレギュレーションの考え方も十分に整理されていない場合も想定される。各モダリティの特性を踏まえた上で、品質・有効性・安全性を科学的知見に基づいて適正かつ迅速に予測・評価・判断するためのガイドラインの策定が重要であり、こうした取り組みは、国際的な規制調和の場への提案等を通じて、国際標準の作成を主導することにもつながる。このような背景から、これらの基盤を支えるレギュラトリーサイエンス研究への期待は、今後さらに高まっていくと考えられる。

本講演では、AMED 第3期における医薬品プロジェクトの取り組みや、医薬品等規制調和・評価研究事業の活動状況等の紹介とともに、今後の展開に向けたレギュラトリーサイエンス研究への期待について述べる。

## 略歴

- 1993年 京都大学薬学部卒業
- 1995年 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了
- 1996年 京都大学大学院薬学研究科博士課程中退（1999年 博士（薬学）京都大学）
- 1996年 厚生省入省（医薬品・医療機器等の安全対策や承認審査、品質管理、監視指導、国際規制調和など、主として薬事行政に従事。その間、文部科学省ライフサイエンス課、（独）医薬品医療機器総合機構PMDAへの出向、米国ハーバード大学公衆衛生大学院への留学、米国薬局方事務局USPへの赴任などを経験）
- 2016年 厚生労働省化学物質安全対策室 室長
- 2017年 大阪市立大学大学院医学研究科医薬品・食品効能評価学 教授
- 2020年 PMDA国際業務調整役（～2024年）
- 2021年 PMDA医療機器品質管理・安全対策部 部長
- 2024年 AMED創薬事業部 部長（現在に至る）

---

セッション②

**新規医薬品等の開発の環境整備に資する研究**

---

座長

**松山 晃文**

医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

**矢守 隆夫**

医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

## mRNA を用いた医療モダリティの品質確保に関する取り組み

井上 貴雄

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部長

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の mRNA ワクチン開発の成功を契機に、mRNA を用いた医療モダリティ (以下、mRNA 医薬) の臨床開発が活発化している。mRNA 医薬はその使用目的により、感染症予防 mRNA ワクチン、がん mRNA ワクチン、疾患治療 mRNA 医薬 (非ワクチン) に大別され、2025 年 9 月現在、COVID-19 予防 mRNA ワクチン 5 品目、RS ウィルス予防 mRNA ワクチン 1 品目が日米欧のいずれかで承認されている。また、約 20 品目のがん mRNA ワクチンならびに約 30 品目の疾患治療 mRNA 医薬を含む 160 品目以上の開発品が臨床試験段階にある (参考 1)。さらに、ゲノム編集酵素をコードする mRNA を包含した脂質ナノ粒子製剤がゲノム編集製品として開発されており、第 3 相段階の 2 品目を含む 10 品目以上が臨床試験段階にある (参考 2)。mRNA 医薬は一度開発プラットフォームが確立すれば、その配列を変えるだけで次の製品を短期間に開発でき、また、プラットフォームが同一であれば、その品質特性や薬物動態特性等を比較的容易に予測・評価できるという特徴がある。これらの優位性は、新興感染症ワクチンの緊急開発、ウィルス変異や季節性ワクチンへの対応、個別化医療などに適した特性であり、現代のアンメットメディカルニーズに応える有望なモダリティと捉えることができる。

以上のように、新たな治療モダリティとして注目を集めている mRNA 医薬であるが、その品質評価・管理の観点では、従来の医薬品とは異なる分子構造、物理化学的性質、生体作用等を有し、かつ製造法も異なることから、特有の考慮事項が存在する。mRNA 医薬の品質評価項目については、世界的には WHO、米国薬局方、欧州薬局方、欧州ガイダンス等の文書、国内ではリフレクションペーパー等において共通性の高い評価項目が示されており、「mRNA 医薬の何を評価すればよいか」については国際的にコンセンサスが得られつつある。しかし、各評価項目 (全長 mRNA 含有率、キャップ付加率、ポリ A 鎮長分布、二本鎖 RNA 含量等) の各評価法について、その分析能力、検出限界、再現性、堅牢性等の詳細は明らかにされておらず、各機関が手探りで分析条件等を検討しているのが現状である。これを踏まえ、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「mRNA を用いた医療モダリティの品質評価及び管理に関する研究」班では、mRNA 医薬の品質評価の現状と課題を把握するため、各評価手法の「モノサシ」となる参照標準物質 (鎮長の異なる複数の mRNA 原薬モデル、二本鎖 RNA 等の不純物モデル、分離分析の指標となる塩基長マーカーなど) を体系的に作製し、これを mRNA 医薬の製造企業、受託試験機関、分析機器メーカー等の各機関に配布し、同一の mRNA 試料を用いた多施設一斉評価を行っている。

本シンポジウムでは、mRNA 医薬の臨床開発動向を概説した後、国立医薬品食品衛生研究所を中心とする上記研究班のこれまでの取り組みと進捗状況を紹介する。

【参考 1】 <http://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section3-2.pdf>

【参考 2】 <http://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section1-3.pdf>

### 略歴

- 1998 年 3 月 東京大学薬学部薬学科 卒業
- 2003 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科 機能薬学専攻 博士後期課程 修了
- 2003 年 4 月 東京大学大学院薬学系研究科 助手 (2007 年 4 月より助教に改称)
- 2011 年 10 月 国立医薬品食品衛生研究所 (国立衛研) 遺伝子細胞医薬部 主任研究官
- 2013 年 10 月 国立衛研 遺伝子細胞医薬部 第 5 室 (核酸医薬室) 室長
- 2014 年 10 月 日本医療研究開発機構 (AMED) 設立準備室 (併任)
- 2015 年 4 月 AMED 規制科学・臨床研究支援長 (現・レギュラトリーサイエンス課長) (出向)
- 2017 年 6 月 国立衛研 遺伝子医薬部 第 2 室 (核酸医薬室) 室長
- 2020 年 4 月 国立衛研 遺伝子医薬部 部長 (現職)

## mRNA ワクチンの新規有効性・安全性評価法の開発に資する研究

水上 拓郎

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長

新型コロナウイルスは2019年末に中国で発生し、パンデミックとなった。新規モダリティである mRNA ワクチンが開発・承認され、本邦では90%以上の人人が2回以上接種され、感染及び重症化対策が可能となった。我々はバイオマーカーによる mRNA ワクチンの新規有効性・安全性評価法の開発を行ってきた。またワクチン接種者の長期フォローアップを行い、接種後の抗体推移やサイトカインプロファイル等を調査し、有効性・安全性評価を行うと共に、microRNA など新規バイオマーカーの探索も行ってきた。その過程で、mRNA ワクチン接種者において、mRNA の高感度検出系を用い、接種1~2週間後の血清及び血餅において mRNA ワクチン由来の核酸 vaccine derived mRNA (vmRNA) が存在していることを明らかにした。また初回接種より2回接種後の血中 vmRNA 量が有意に高く、複数回接種により血中 vmRNA 量が徐々に増加傾向にあることを明らかにした。接種1~2週後の血中 vmRNA 量が高い接種者一部では、接種3ヶ月後においても極低コピーであるが vmRNA が確認された。6ヶ月以降はいずれの検体からも検出されず、ワクチン接種後、3~4ヶ月で完全に消失することが示唆された。

このような血中 vmRNA の生物学的意義を明らかにするため、まず vmRNA 完全性確認のための全長 PCR を行った。その結果、核酸量  $10^5$  以上の検体ではほぼ全ての検体で完全長の vmRNA が確認され、シーケンスも mRNA ワクチンのものと一致したが、核酸量が  $10^4$  以下になると全長 mRNA を含む割合は80%に低下し、 $10^2$  の検体では33%と減少し、核酸量の低下に伴い vmRNA の分解が進むことが明らかとなった。

そこで血中 vmRNA の機能解析を行うため、血中 vmRNA 量  $10^7$  の検体を用い、in vitro での S 抗原の產生能について評価したが、いずれも検出限界以下で S 抗原の產生は確認できなかった。血中 vmRNA 量と Spike 抗体產生能、中和抗体値を比較したが、相関関係は確認されなかった。また血中 vmRNA の炎症原性を明らかにするために、接種者のサイトカインプロファイルを解析したが、いずれのサイトカインも有意な変動は確認できなかった。また血中 vmRNA 量と発熱や倦怠感、頭痛、腫脹・疼痛などの副反応発生の有無、副反応症状の程度を比較したが、いずれも相関関係は確認されなかった。

本研究の結果、高感度検出系を用いることで、接種者における血中 vmRNA の動態をより詳細に明らかにすることが可能となった。血中 vmRNA 量はワクチンに含まれる核酸量に比べ極微量で in vitro の S 抗原產生能、炎症原性は確認されず、現時点では血中 vmRNA が生体に与える影響は極めて低いと考えられた。引き続き vmRNA の体内動態や生物学的意義を明らかにし、ワクチンの有効性・安全性評価のバイオマーカーとなるか検証を続けたい。

## 略歴

- 2004年 東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用動物科学専攻 博士（農学）取得
- 2004年 三菱化学生命科学研究所 組織再生グループ 日本学術振興会 特別研究員 PD
- 2004年 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第4室 研究員
- 2009年 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第4室 主任研究官
- 2009年 Oxford 大学, John Radcliffe 病院 Weatherall 分子医学研究所 Hematopoietic Stem cell Lab 研究員
- 2011年 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第4室 室長
- 2021年 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第1室 室長 (2022年 次世代生物学的製剤研究センター改組)
- 2023年 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長
- 2025年 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長
- 賞罰：日本獣医解剖学会 奨励賞 (2004)、日本毒性学会 技術賞(2015)、日本ワクチン学会 高橋奨励賞(2017)、  
多賀谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞(2022) 他
- 教育：東京大学農学部 非常勤講師、帝京大学 医療技術学部 非常勤講師 他

## 大規模データベースを活用した承認後ワクチンの安全性評価手法に関する疫学・生物統計学的検討

石黒 智恵子

国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター データサイエンス部 臨床疫学研究室長

本邦では、ワクチン以外の医薬品については承認後の安全性監視の情報源として副作用報告や一次データ収集による調査以外にも医療情報データベースの活用が進んでいる。一方、日本にはこれまでワクチン接種情報を含むデータベース（DB）が存在せず、ワクチンの安全性監視体制は今もなお副作用報告及び副反応疑い報告の個別症例評価や一次データ収集による調査が主な手段となっている。そのため、偶発症例等との鑑別など多くの限界がある状態が続いている。

COVID-19 パンデミックを機に、欧米諸国のような大規模データベースを活用した疫学的評価体制整備に向けて、厚生労働省主導で全国のワクチン接種歴を含むデータベース構築が現在進められている。構築後は匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）と個人単位でのリンクエージが可能となり、ワクチン接種前の背景情報や接種後の疾病発生情報が取得可能となる計画である。しかしながら、データベース完成後のワクチン安全性監視への活用について体系的な議論はされていない。

本研究課題「大規模データベースを活用した承認後ワクチンの安全性評価手法に関する疫学・生物統計学的検討」（課題番号：24mk0121297）ではワクチン安全性監視の各ステージ（シグナル検出～強化、検証、リスク最小化）に応じてDBを活用した疫学的評価手法導入のための疫学的・生物統計学的課題の検討、方法論の開発、さらに既存の自治体基盤データベース（VENUS Study）を活用した各種手法を適用したパイロットスタディを実施している。本シンポジウムでは、シグナルモニタリング（検出・強化）手法としてRapid Cycle Analysisの実用化についてシステムティックレビュー及び実データへの適用、シグナル検証手法としての自己対照デザインの因果推論的解釈およびTarget Trial EmulationのThree-Step Approachの実データへの適用、そして、リスク最小化策のためのハイリスク集団特定手法の検討状況等について報告する。

## 略歴

- 2004年 北海道大学薬学部 卒業  
 2006年 京都大学大学院医学部社会健康医学系専攻専門職課程 修了（MPH 取得）  
 2006年 医薬品医療機器総合機構 調査専門員（疫学）  
 2017年 医薬品医療機器総合機構 主任専門員（疫学）  
 2019年 医薬品医療機器総合機構 準スペシャリスト（疫学）  
 2021年 国立国際医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部 臨床疫学研究室 室長  
 2025年（組織合併による名称変更）  
 国立健康危機管理研究機構 臨床研究センター データサイエンス部 臨床疫学研究室 室長（現在に至る）

その他：

- 2017年 名古屋市立大学薬学部（PhD 取得）  
 2010年 Boston University, School of Public Health 在外研究  
 2010年 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research 在外研究

---

### セッション③

## 若手研究者による新たなRS研究

---

座長

近藤 昌夫

医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

佐瀬 一洋

医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

## 精巣（生殖）毒性と回復性評価の迅速化・省力化・高精度化に資する新規代替評価法の開発

横田 理

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 室長

動物を用いた毒性試験と相関性の高い結果を示す新たな *in vitro* 評価法は、候補化合物の毒性の早期探索や非臨床開発戦略の検討において有用となることが期待される。これまでに様々な毒性試験に対する *in vitro* を用いた代替法の検討が進められてきた一方で、私たちはこれまでに開発が遅れていた精巣（生殖）毒性評価に着目し、器官培養系を用いた新たな代替評価手法の開発に取り組んできた。

先行研究において、経時的な小動物用 MRI を用いた非侵襲的評価と組織学的評価により、雄マウスへの抗がん剤の投与量に応じて傷害を受ける生殖細胞系列が異なることを明らかにしている。マウス/ラット、靈長類、ヒトといった哺乳類の精子は精巣内にある精細管で產生される。精細管には、将来精子となる様々な分化段階の精細胞（精祖細胞（幹細胞含む）、精母細胞、円形/伸長精子細胞）と、それらの分化過程を支持するセルトリ細胞から構成される。精子形成にはヒトでは 65 日、マウスでは 35 日もの日数を要する。このように精子形成は多種多様な生殖細胞系列をもとに複雑なプロセスを経て進行するため、生体内の精子形成効率と高い相関性を示す *in vitro* 評価系は、精巣（生殖）毒性及びその回復性をメカニズムベースで検討できる有用な系となり得る。

本研究課題において、私たちはげっ歯類を用いた動物試験による精巣（生殖）毒性評価を回復性とともに評価し、うる新たな体外培養技術の開発を進めている。新生児マウス精巣組織片を用いた器官培養法を毒性評価に適用するため、酸素透過性の高いシリコーン樹脂を用い、簡便な操作一つで精巣器官の長期培養系を可能とした。このシリコーン樹脂を板状に加工・整形した新規チップをアガロースゲル上の精巣組織片に被せると、組織は溝に沿って広がり円盤状になる。精細管が一層となるようにチップの溝の深さを制御することにより、精巣組織の体積変化を正確に捉えるとともに、生体内の精子產生能を反映した評価を実現した。また、減数分裂の中期及び終末期から雄性生殖細胞で GFP を発現する Acrosin-GFP トランスジェニック (Acr-GFP Tg) マウスを用いることにより、精子形成の進行度を GFP 蛍光の変化量としてリアルタイムに定量的な測定が可能となり、同一サンプルから経時的に精巣（生殖）毒性発現から回復までを追跡することを可能とした。これにより、医薬品候補化合物の毒性標的となる生殖細胞系列を迅速に予測することも見込まれる。本研究では、現在小児がん治療において使用されているシスプラチニンを例に、我々が毒性評価用に開発した精巣器官培養法の結果の一部について紹介する。

## 略歴

- 2007 年 東京理科大学 薬学部製薬学科（衛生化学）卒業、薬剤師免許取得  
 2010 年 日本学術振興会 特別研究員  
 2012 年 東京理科大学大学院 薬学研究科薬学専攻 博士課程終了 [博士（薬学）]  
 2013 年 立命館大学 総合科学技術研究機構 神経発生学研究室 ポストドクタルフェロー  
 2015 年 奥羽大学 薬学部 衛生薬学分野 助教  
 2018 年 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 主任研究官  
 2024 年 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 第二室長（現在に至る）

- 2023 年 日本薬学会関東支部基礎部門 奨励賞  
 2025 年 日本先天異常学会 奨励賞

薬事審議会専門委員、名古屋市立大学大学院薬学研究科 非常勤講師、千葉大学予防医学センター 客員准教授、熊本大学大学院生命科学研究部 客員准教授、日本薬学会 学術誌編集委員会委員、等

## リアルワールドデータを用いた希少疾病用医薬品等の安全性評価に関する取り組み

中國 正祥

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臨床研究センター・遺伝子細胞治療推進センター 専門職

難治性の希少疾患に対する治療薬の臨床ニーズは高く、患者に早く治療を届けられるように早期承認の枠組みが設けられている。一方で、希少疾病用医薬品等の早期承認の枠組みでは、少数例の試験結果等の限られた情報で製造販売承認の意思決定を行わなければならず、市販後の安全対策が重要となる。希少疾病用医薬品等の安全性評価において全国調査データやレジストリは有益なデータソースであるが、課題としては、情報収集の労力と時間、対象品目非使用者に関する情報収集のハードル等が挙げられる。そこで、本研究では、希少疾病用医薬品等の安全対策における他のデータソースの活用可能性を検討するため、電子カルテデータとモバイルアプリデータを用いた調査研究を実施した。

電子カルテデータの活用については、小児臨床現場における副作用と被疑薬の実態調査を行い、希少疾患患者における被疑薬使用と有害事象発現の関連性を評価することにより検討した。本研究では、代表的な副作用として薬物性肝障害に注目した。まず、小児医療情報収集システムデータベースの電子カルテデータを用いて小児薬物性肝障害の実態調査を行った結果、抗がん剤・免疫抑制剤2剤、解熱鎮痛剤1剤、抗菌薬1剤の計4剤が薬物性肝障害の被疑薬として挙げられた。その中でもメトトレキサートによる肝機能障害に着目し、当該電子カルテデータと自己対照研究デザインを用いて、希少な小児炎症性疾患患者におけるメトトレキサートと肝機能検査値異常の関連性を明らかにした。本研究にて大規模なデータベースと自己対照研究デザインを用いることにより、希少疾患患者における医薬品安全対策に役立つ情報が得られた。さらに、我々は、電子カルテデータを用いた早期安全性シグナルの検出に資するツールとしてダッシュボードを作成した。

モバイルアプリデータの活用については、遺伝子治療を受けた患者を対象にした調査を行い検討した。遺伝子治療は難治性疾患に対する有用な治療選択肢の一つとなることが期待されている。一方で、希少な疾患を対象とした治療法が多く、製造販売時の重要な安全性情報の不足や潜在リスクの特定が必要となる。さらに、長期フォローアップが必要な製品もある。そこで、本研究では、モバイルアプリを用いた安全対策への活用について検討した。長期フォローアップの継続性を確保する上では、患者側のアプリの使用感と有益性が重要な要因となる。昨今、米国では遺伝子治療の長期フォローアップ手法としてレジストリ以外にも分散型臨床試験 (Decentralized Clinical Trial, DCT) 等のIT技術の活用について議論されている。本研究を通じて、IT技術を活用したフォローアップ・安全対策の実装に向けて有用な知見が得られた。

ICH-M14やCIOMSレポート等、昨今、市販後安全対策へのリアルワールドデータ活用に関する規制調和が進んでおり、データ利活用環境の整備と安全対策への活用事例が求められている。本研究の成果は今後の希少疾病用医薬品等の安全性評価手法を検討する上で有用であると考えられる。

### 略歴

- 2014年 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻遺伝医療学分野 修了
- 2014年 国立成育医療研究センター 病院 薬剤部
- 2016年 同センター 研究所 成育遺伝研究部
- 2018年 同センター 臨床研究センター 多施設連携部門（現在に至る）
- 2020年 同センター 病院 遺伝子細胞治療推進センター 併任（現在に至る）

## 質量分析計を用いた核酸医薬品ならびに代謝物のバイオアナリシス手法の開発

孫 雨晨

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官

核酸医薬品は化学合成により製造されるオリゴ核酸であり、その構造に応じて標的核酸やタンパク質に特異的に結合し、標的分子の発現や機能を調節することで疾患の原因となる分子機構を根本から制御する新規医薬品モダリティである。従来の低分子医薬品や抗体医薬品では標的困難であった難治性遺伝性疾患の治療への応用が期待されており、アンチセンス医薬品や small interfering RNA (siRNA) 医薬品を主軸として、アプタマー等を含め 20 品目以上が上市している。核酸医薬品は低分子医薬品や抗体医薬品と異なる特有の構造や物理化学的性質を有することに加え、薬効主成分と塩基鎖長が類似する代謝物も薬効を示し得ることが報告されている。そのため、非臨床試験や臨床試験における有効性や安全性の評価のための生体試料中薬物濃度分析（バイオアナリシス）が核酸医薬品開発において極めて重要である。

生体試料中薬物濃度分析法に関する国際的なガイドラインとして、ICH は 2022 年 5 月に「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するガイドライン」(ICH M10 ガイドライン) を発出し、米国および欧州での適用を経て、本邦においても 2024 年 12 月に施行された。本ガイドラインはリガンド結合法やクロマトグラフィー法（主に液体クロマトグラフィー-質量分析法；LC-MS 法）を用いた化学薬品や生物薬品の生体試料中薬物濃度分析法に関する指針であるが、核酸医薬品やその代謝物分析に対する適用や留意事項は明記されておらず、本分野に特化した国際的な規制文書の整備が喫緊の課題である。

本課題解決に向けて、我々は主要な核酸医薬品であるアンチセンス医薬品ならびに siRNA 医薬品を対象として、薬効主成分と代謝物を分離し個別に定量可能な LC-MS 法に着目した高感度測定法を多数開発してきた。また、多施設分析法検証試験を通じて、分析法の標準化や社会実装、さらに既存指針の判定基準値への適合性を評価するレギュラトリーサイエンス研究を推進してきた。これら研究を通じて得られた知見に基づき、質量分析計を用いた核酸医薬品の生体試料中薬物濃度分析における技術要素や留意点を整理した総説を複数公表した。さらに近年は、リガンド結合法とクロマトグラフィー法の両方の特性を有するハイブリダイゼーション LC-MS 法を用いた核酸医薬品分析法の研究開発とバリデーション試験を実施している。

本発表では、質量分析計を用いた核酸医薬品の分析法開発に関するこれら一連の研究成果を紹介したい。

### 略歴

- 2013 年 千葉大学薬学部薬学科 卒業
- 2015 年 千葉大学大学院医学薬学府総合薬品科学専攻（修士課程）修了
- 2015 年 文部科学省がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン国際協力型がん薬学研究指導者コース 修了
- 2016 年 EB House Austria, Cancer and Wound Healing Group, Guest Researcher
- 2017 年 千葉大学大学院医学薬学府先端創薬科学専攻（博士後期課程）修了（薬科学博士）
- 2017 年 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 研究員
- 2024 年 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 主任研究官（現職）

2023 年 日本薬学会 長井記念若手薬学研究者賞 受賞

2024 年 日本薬学会 関東支部奨励賞 受賞

---

成果報告会  
ポスター発表一覧

---

## ポスター発表一覧

番号	代表者氏名 (代表研究機関)	研究開発課題名
1	齋藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所)	セラノスティクス対応放射性医薬品の試験要件についての評価研究
2	井垣 浩 (国立がん研究センター)	ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価の標準化に関する研究開発
3	三澤 隆史 (国立医薬品食品衛生研究所)	重医薬品の品質・安全性に資する研究
4	山口 照英 (日本薬科大学)	感染症ワクチンの細胞性免疫迅速測定系構築とon/off-target評価に関する研究
5	阿部 康弘 (国立医薬品食品衛生研究所)	脂質ナノ粒子製剤の品質確保に向けた評価法の開発に関する研究
6	井上 貴雄 (国立医薬品食品衛生研究所)	mRNAを用いた医療モダリティの品質評価及び管理に関する研究
7	出水 康介 (国立医薬品食品衛生研究所)	ペプチド薬物複合体の品質及び安全性評価に関する研究
8		
9	諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所)	ヒトiPS細胞技術とAI・機械学習を用いた統合的な抗がん剤心毒性評価法の開発と国際標準化
10	水口 裕之 (大阪大学)	ヒト生検腸管およびヒトiPS細胞由来腸管オルガノイドを用いた新規ヒト型in vitro試験系の規格化・標準化に関する研究
11	川岸 裕幸 (国立医薬品食品衛生研究所)	小児用医薬品のDILIリスク評価バッテリーの構築に向けた非臨床試験の高度化研究
12	山崎 大樹 (国立医薬品食品衛生研究所)	生体模倣システム(MPS)を用いた新規in vitro評価法の国際的な規制調和の推進に関する研究
13	足利 太可雄 (国立医薬品食品衛生研究所)	NAMsを用いた医薬品等の安全性評価試験の開発と行政活用に関する研究
14	伊澤 和輝 (国立医薬品食品衛生研究所)	ヒト肝臓代謝を反映した迅速かつ簡便な新規in vitro変異原性試験法の開発
15	西村 有平 (三重大学)	医薬品開発の迅速化・省力化・高精度化に資するゼブラフィッシュを用いた発達神経毒性評価法の開発研究
16	佐原 寿史 (鹿児島大学)	移植医療への応用を想定した動物由来臓器の品質・有効性・安全性評価法に関する研究開発
17	山本 武範 (国立医薬品食品衛生研究所)	アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療用製品の安全性評価法に関する研究
18	安田 智 (国立医薬品食品衛生研究所)	AI画像解析を応用した細胞加工製品の品質評価技術の研究開発

# ポスター発表一覧

番号	代表者氏名 (代表研究機関)	研究開発課題名
19	岡田 潔 (日本再生医療学会)	自己由来再生医療等製品の規格外品の人道的な供給に関する調査研究
20	河野 隆志 (国立がん研究センター)	免疫チェックポイント阻害薬の重篤副作用を予測するバイオマーカーの同定
21	築茂 由則 (国立医薬品食品衛生研究所)	新興感染症パンデミックに備えた核酸增幅検査薬の性能評価手法に関する研究
22	高橋 祐次 (国立医薬品食品衛生研究所)	医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築
23	渡邊 真哉 (筑波大学)	脳腫瘍領域における臨床評価手法に関するレギュラトリーサイエンス研究
24	田中 康一 (国立医薬品食品衛生研究所)	アジア人を対象にしたファーマコゲノミクス情報の利用における医薬品添付文書への情報反映方法に関する研究
25	中島 直樹 (九州大学)	医療施設における標準コードの効率的なマッピング手法に関する調査および実証研究
26	村島 温子 (埼玉医科大学)	レジストリ研究も含むリアルワールドデータを用いた妊婦・授乳婦における医薬品の安全性・有効性のエビデンス創出に資する方法論の開発に関する研究
27	佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所)	医薬品等の微量不純物管理のための分析法及び管理方法等に関する研究
28	工藤 由起子 (星薬科大学)	マイコプラズマ否定試験法における試験法検証に関する研究
29	坂本 知昭 (国立医薬品食品衛生研究所)	革新的製造技術に対応したプロセス評価技術の開発及びCMC開発の標準化に関する研究
30	大野 彰子 (国立医薬品食品衛生研究所)	アドバンストマテリアルを利用した医薬品・医療機器等の安全性評価に資する研究
31	大津 洋 (順天堂大学)	多様な情報源を用いた新たな医療機器安全対策とイノベーションの創出に関する研究開発
32	野村 祐介 (国立医薬品食品衛生研究所)	医療機器の生物学的安全性評価の精度管理と標準材料開発に関する研究
33	山本 栄一 (国立医薬品食品衛生研究所)	医療機器の感作性試験動物実験代替法の高度化と標準化に関する研究
34	山本 栄一 (国立医薬品食品衛生研究所)	医療機器の安全性や品質維持のための洗浄プロセスの検証に関する研究

# ポスター発表一覧

## 若手育成枠課題

番号	代表者氏名 (代表研究機関)	研究開発課題名
35	原矢 佑樹 (国立医薬品食品衛生研究所)	リポソーム医薬品の同等性/同質性の確保に向けた単一粒子分析法の研究
36	孫 雨晨 (国立医薬品食品衛生研究所)	新規ハイブリダイゼーション非イオンペアLC-MS法を利用した核酸医薬品分析法の開発と評価への応用
37	佐藤 洋平 (福井大学)	遺伝子治療用製品の品質及び安全性管理に有用な新規評価手法の開発
38	横田 理 (国立医薬品食品衛生研究所)	精巢毒性を有する抗がん剤等医薬品の回復性評価の迅速化・省力化・高精度化に資する新規代替評価法の開発
39	水野 忠快 (東京大学)	化合物の毒性データを背景情報とともに抽出可能な言語AIの開発
40	中國 正祥 (国立成育医療研究センター)	リアルワールドデータを用いた希少疾病用医薬品等の安全性評価手法に関する研究開発

## 日本医療研究開発機構 (AMED)

番号	担当組織	事業名
41	日本医療研究開発機構 創薬事業部 レギュラトリーサイエンス課	医薬品等規制調和・評価研究事業

---

国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
創薬事業部 レギュラトリーサイエンス課  
医薬品等規制調和・評価研究事業

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 22階  
TEL : 03-6870-2235  
E-mail : [kiseikagaku@amed.go.jp](mailto:kiseikagaku@amed.go.jp)

---