

## 総括研究報告書

1. 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
2. 研究開発代表者： 斎藤嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所）
3. 研究開発の成果

本研究は、医薬品・医療機器メーカーにおける開発現場のニーズに基づいて、戦略的にテーマ設定された、非臨床段階における主として安全性に関する標準的評価法を、医薬品関係として 5 種、医療機器関係で 2 種、それぞれ新規開発することにより、本邦における医薬品・医療機器開発の効率化を行い、幅広い医薬品・医療機器開発の底上げを図ると共に、試験系として広く実用化することを目的としている。

全 6 テーマの平成 27 年度の成果は以下の通りである。

### 【1. 新規 in vivo 評価法開発】

テーマ 1-1) 新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法の構築

非臨床における毒性指標となりうる内在性分子候補を探索すると共に、その適格性に影響を及ぼす因子の解明により、標準的評価法を構築する。昨年度に作製した毒性モデル動物の試料を用いて、血液・尿中のバイオマーカー候補を探索した。さらに見出した候補分子に関して、雌雄差・食餌影響等の背景因子の影響や個体差・変動倍率・変動時期の、要因としての重要性評価等を行った。

テーマ 1-2) 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

既知発がん物質について in vivo のデータを蓄積した。具体的には、メトロニダゾール、アクリロニトリル、MNNG、塩化カドミウムについて検討を行い、いずれも、前年度の仮説「発がん物質スクリーニングのための in vivo 遺伝毒性試験は、エンドポイントと標的臓器が異なる、小核試験（末梢血または骨髄）とトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験（肝臓）の組合せがよい」に矛盾せず、仮説の有用性を示唆する結果となった。

### 【2. 新規 in vitro 評価法開発】

テーマ 2-1) 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

昨年度までに確立した培養細胞を用いる血清中 IgE の評価法への抗原の種類・濃度・物理化学的状态等の影響を検討し、セツキシマブ等による牛肉アレルギー患者血清中 IgE の架橋を介する応答は非常に弱く、何らかの血中の共存因子が必要である可能性が示唆された。さらに、モデル抗原への培養樹状細胞の応答を表面抗原の発現を指標に評価することに成功した。

テーマ 2-2) 分子標的薬のオフターゲット効果評価法の開発

生体分子への結合も評価できるユビキチン化レベル検出法がタンパク質レベル法より有

用性が高いことを明らかにした。またエストロゲン受容体の分解を誘導する化合物の合成を行うと共に、標的分子との結合を効率的に測定するためにペプチドライブラリーをシート上に合成する技術を開発した。

#### テーマ 2-3) 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・毒性評価系の確立

新規肝代謝評価法として、人工染色体ベクターを作成し発現および活性を確認した。また、新規基材を用いた肝代謝評価について、ad-MED ビトリゲル培養による薬物代謝能亢進を見出し、ヒト肝薬物排泄を外挿する評価系を開発した。ヒト肝細胞キメラマウス由来 PXB-cells は、トランスポーター発現のドナー間差が少なく、長期間維持されることを見出した。また、リポタンパク産生系による肝細胞機能評価として、ad-MED ビトリゲルの有用性を確認すると共に、血中 HDL 粒子 2 種を解析する手法を確立した。

#### テーマ 2-4) 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

簡易溶血性試験法は、9 機関によるラウンドロビンテスト及び新規血液バッグ用素材を用いた検証実験により、再現性・頑健性が検証されたことから、現行公定法の代替法として利用できることが明らかとなった。可塑剤の炎症誘導能を評価する *in vitro* 試験法は、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。また、可塑剤によるサイトカイン産生の亢進は、自然免疫に由来する炎症反応に由来することが示唆された。