

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：医薬品の安全性およ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
2. 研究開発代表者：西川秋佳（国立医薬品食品衛生研究所）
3. 研究開発の成果：

医薬品開発のグローバル化に伴うICHの国際的調和において、産・学・官が協力して不調和の解決を科学的な観点から図っていくことを目的とする。1) ラットがん原性試験の省略可否を判定する前向き評価を実施中であり、そのためがん原性評価文書（CAD）を収集し、各極審査委員会で審査の上、電話会議および対面会合で規制当局間の判定の差異について協議した（S1）。2) トキシコキネティクスに関するマイクロサンプリング手法の利用に関する質疑応答集（Q&A）案の作成を行うため、国内研究班及び海外のワーキンググループメンバーと電話会議及びメール会議を行い、7つのQ&AにまとめたStep 1を完了した（S3A）。3) 生殖発生毒性試験について、ヒトの曝露を考慮したリスク評価、試験の柔軟な組み合わせ、科学の進歩に基づいた評価、代替法や予備試験の活用等の観点から見直して改定原案を作成中であり、今年度は見直す9項目のうち6項目について討議した（S5 R2）。4) バイオ医薬品について、米国専門家を招聘してクロードセミナーを行い、がん原性試験の実施状況に関する情報を収集するとともに、バイオ関連医薬品、特にオリゴヌクレオチド製剤について、適用可否など含め多面的に検討した（S6 R1）。5) 抗がん剤の適用範囲について、国内調査等により情報収集し、研究グループ内で検討して日本としての見解を統一したことにより、対面会合においてStep 1技術ドキュメントの策定作業が円滑に遂行できた（S9）。6) 幼若動物を用いた安全性試験について、国内でのデータベース作成を開始し、電話会議においてデータベース解析に関する進捗状況を情報共有するとともに、対面会合においてそれらデータの解析結果を踏まえて、ガイドラインの具体的内容を協議した（S11）。7) 化合物特異的な許容摂取量算出の適用原則に基づき、医薬品中の不純物として検出されやすい変異原性化学物質、もしくは非変異原性化学物質に関して、許容量（AI）もしくは1日許容曝露量（PDE）を設定し、これら化学物質の毒性プロファイルのモノグラフと許容摂取量算出の適用原則をまとめ補遺（Step 2）を完成させた（M7）。8) 日米EUの3極において運用されている後発医薬品の安定性評価に関するガイドラインならびに新有効成分医薬品について比較分析し、日本のガイドラインにおいて見直しの必要性がある項目を明らかにし、見直しの方向性を定めた（Q1）。9) 元素不純物のガイドライン公開を受けて、実施作業部会の活動が開始され、多くのトレーニングマテリアルについて、完成版が公開された（Q3D）。また、残留溶媒ガイドラインの補遺作成については、Step 4に向けた議論をメール会議で審議中である（Q3C）。10) 局方の一般試験法および添加物規格の国際調和に関して、PDG（Pharmacopoeia Discussion Group）会合に参画し、10個の試験法等を改訂するとともに、医薬品原薬の製造に用いる出発物質について、品質保証のシステムの国際調和に資するため、16個のQA案を作成した（Q11）。11) アジュバント添加ワクチン等に関するWHO非臨床試験ガイドラインについて、適用範囲、反復投与毒性試験の投与回数、生殖発生毒性試験の投与時期、新規アジュバント単独の毒性評価及びアジュバントによる自己免疫疾患を中心に考察し、論文報告した。12) ESTRI勧告（規制情報の基盤的標準）への追加案件（電子ファイルの整合性、文書フォーマット及びコードリスト表現）について国内状況を調査検討し、ICHの合意を得た（M2）。13) 従来のバイオアナリシスガイドラインの適用外とされた高分子LC/MS及びバイオマーカーについて、生体試料分析バリデーションの指針作成を目指して議論を開始した。