

(様式10)

【16mk0101026j0002】
平成 29 年 5 月 31 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 補助事業課題名 : (日本語) 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
(英語) Studies on the acceleration of global harmonization for regulating safety and quality assurance of pharmaceuticals
- 補助事業担当者 (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 センター長
西川 秋佳
- 所属 役職 氏名 : (英語) Akiyoshi Nishikawa, M.D., Ph.D.
Director, Biological Safety Research Center
National Institute of Health Sciences
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

<和文>

近年、新しい優れた医薬品の開発に対する要請の増大に基づき、医薬品開発がグローバルな規模で実施されるようになってきている。その結果、日・米・欧の3極における同時開発、同時申請・承認が強く求められており、これを可能とする医薬品の品質管理、有効性、安全性評価の国際的協調が求められている（ICH）。そのため、医薬品の許認可に関する各極における不調和などに対し、国際的な規制のハーモナイゼーションを図ることが必要不可欠である。本研究においては、産・学・官が協力して不調和の存在を明らかにし、その解決を科学的な観点から図っていくために必要な研究を行うものである。また、この研究をもとに、種々の医薬品の安全性評価および品質管理のためのガイドライン策定に向けた科学的知見を提供するための研究を進める。具体的には、国際的協調に向けた以下の研究を実施した。

がん原性試験に関する研究（ICH S1）では、がん原性試験を省略するための前向き評価の中間報告であるStatus ReportをICH公式websiteに公表し、日本毒性学会で本研究に関するワークショップを開催した。薬物動態に関する研究（ICH S3A）については、マイクロサンプリングに関するQ&A案を作成してStep 2bを完了し、training slideとともにICH公式websiteに公表した。発生毒性試験に関する研究（ICH S5）では、現行のS5ガイドラインの全面改定を目的として、改定原案となるStep 1技術ドキュメントを作成した。バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究では、バイオ医薬品の改定の要否を検討するとともに、オリゴヌクレオチド製剤の指針作成に資する要点を整理した。抗がん剤の安全性に関する研究（ICH S9）については、Q&AのStep 1技術ドキュメントを作成し、Step 2bを完了した。幼若動物試験に関する研究（ICH S11）については、ガイドライン策定のためのStep 1技術ドキュメントを作成し、Step 2bに向けて作業を進めた。遺伝毒性不純物に関する研究（ICH M7）では、医薬品中DNA反応性不純物の評価および管理に関するガイドラインの補遺の作成を遂行するとともに、QSAR適用に伴うエキスパートレビューとしてリードアクロス手法の有用性を示した。厚生労働省が提案した薬物動態分析法に関する研究（ICH M10）では、技術ドキュメント案を作成した。遺伝毒性不純物及び品質に係る安定性評価に関する研究では、後発医薬品の安定性評価についての日米EU3極における運用に実態を調査した。金属不純物および残留溶媒に関する研究（ICH Q3D及びQ3C）では、元素不純物ガイドラインの各極で統一した運用を促進するためのトレーニングマテリアルを完成させ、残留溶媒の管理のためのQ3C(R6)のStep 4を完了した。局方における規格及び試験法の国際化に関する研究（ICH Q11）では、局方の一般試験法・添加物規格および医薬品原薬の出発物質についての国際調和を推進するとともに、Q11のStep 2文書を作成した。ワクチン及び免疫治療薬等の安全性に関する研究については、WHOガイドラインにおいて不十分と考えられる毒性試験の動物種選択や局所刺激性評価における動物からヒトへの外挿性に関して、新たな概念を提唱した。バイオアナリシスに関する研究では、ガイドラインの適用外とされた高分子LC/MSおよびバイオマーカーの生体試料分析バリデーションについて、アンケート調査の素案を作成するなど引き続き検討した。

本研究は、国際協調に関する研究としての性格を持つものであり、研究推進の進展は各極において実施される対応・研究に調和させつつ進めている。

<英文>

Recently, based on the increasing request for new superior pharmaceuticals, pharmaceutical products development comes to be carried out on a global scale. As a result, the simultaneous development, application and approval in 3 poles of Japan and the United

States, Europe are strongly demanded, and to enable this the international cooperation of the quality control, effectiveness and safety evaluation of pharmaceutical products are also demanded (International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: ICH). Therefore, for the disharmony in each pole about the authorization of pharmaceutical products, it is essential to harmonize international regulation. In this study project, industry, academia and government cooperates to clarify existence of the disharmony and performs several studies necessary to plan the solution from a scientific point of view. In addition, based on this project, we push forward studies to provide scientific knowledge for the guidelines on various kinds of pharmaceutical products development for the safe evaluation and quality control. Actually, we have carried out the following studies for the international cooperation.

In the topic on carcinogenicity study (ICH S1), the Status Report which was the interim report of the prospective evaluation to waive carcinogenicity bioassay in ICH formula website was announced and the workshop in the Japanese Society of Toxicology was held. In the topic on micro-sampling (ICH S3A), the draft question and answer (Q&A) was reached Step 2b and open to public at ICH website. In addition, training slides were also released at the web site. In the topic on developmental toxicity study (ICH S5), a draft Step 1 technical document was prepared for the full-scale revision of the current S5 guideline. In the topics on safety of biopharmaceuticals and oligonucleotide therapeutics, the necessity of revision of the current ICH S6 for biopharmaceuticals was examined and the main points for a new guideline for oligonucleotide therapeutics was arranged. In the topic on safety of the anticancer agent (ICH S9), Step 1 technical document of the Q&A was prepared and Step 2b was completed. In the topic on juvenile animal toxicity study, a draft Step 1 technical document was prepared towards Step 2b. In the topic on genotoxic impurities (ICH M7), the addendum for evaluation and management of DNA reactive substances was prepared towards Step 4, and usefulness of the lead across technique as an expert judgement with the QSAR application was indicated. In the topic on pharmacokinetics analysis (ICH M10) that was proposed by the Ministry of Health, Labor and Welfare, a draft technical document was prepared. In the topic on stability evaluation to affect genotoxic impurities and quality, the actual situation for generic medicines in 3 poles of Japan and the United States and EU was investigated. In the topics on metal impurities and residual solvent (ICH Q3D and Q3C), training material unified at each pole of element impurities guidelines to promote the use was prepared and Step 4 document of Q3C(R6) for management of the remaining solvent was completed. In the topics on global harmonization for specification described in pharmacopeias and for justification of selection of starting materials used for manufacturing drug substances (ICH Q11), 6 test methods or monographs of excipients including color were newly harmonized or revised. ICH Q11 Q&A reached Step 2. In the topic on safety of vaccine and immune therapeutic drug, a new concept about animal-to-human extrapolation characteristics in animal selection and in evaluation of local irritation was proposed. In the topic on bioanalysis, a draft questionnaire survey was prepared for high molecular LC/MS and validation of biomarkers for biological specimen inapplicable to guidelines.

This project has the character as the study on international coordination and pushes

forward the progress of the study promotion while harmonizing correspondence in each pole.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 6件、国際誌 9件)

1. NONAKA M, AMAKASU K, SAEGUSA Y, NAOTA M, NISHIMURA T, OGAWA K, NISHIKAWA A. Non-neoplastic lesions found only in the two-year bioassays but not in shorter toxicity studies of rats. *Regul Toxicol Pharmacol.*, 2017, 86, 199-204
2. Yang E, Welink J, Cape S, Woolf E, Sydor J, James C, Goykhman D, Arnold M, Addock N, Bauer R, Buonarati M, Ciccimaro E, Dodda R, Evans C, Garofolo F, Hughes N, Islam R, Nehls C, Wilson A, Briscoe C, Bustard M, Coppola L, Croft S, Drexler D, Ferrari L, Fraier D, Jenkins R, Kadavil J, King L, Li W, Lima Santos GM, Musuku A, Ramanathan R, Saito Y, Savoie N, Summerfield S, Sun R, Tampal N, Vinter S, Wakelin-Smith J, Yue Q. 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV) (Part 1 - small molecules, peptides and small molecule biomarkers by LCMS). *Bioanalysis*. 2016, 8: 2363-2378.
3. 平林 容子、真木 一茂、笛木 修、松本 峰男、渡部 一人、木下 潔、中澤 隆弘、鈴木 睦、小比賀 聡、荒戸 照世、藤坂 朱紀、小野寺 博志、篠田 和俊、核酸医薬品の遺伝毒性評価 Series 核酸医薬品の非臨床安全性を考える (7). *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*、2016, 47(4), 250-253.
4. 平林 容子、真木 一茂、笛木 修、松本 峰男、渡部 一人、木下 潔、中澤 隆弘、鈴木 睦、小比賀 聡、荒戸 照世、藤坂 朱紀、小野寺 博志、篠田 和俊、核酸医薬品の生殖発生毒性試験 Series 核酸医薬品の非臨床安全性を考える (8). *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*、2016, 47(8), 568-574.
5. 平林 容子、真木 一茂、笛木 修、松本 峰男、渡部 一人、木下 潔、中澤 隆弘、鈴木 睦、小比賀 聡、荒戸 照世、藤坂 朱紀、小野寺 博志、篠田 和俊、試験デザインやその他の試験 Series 核酸医薬品の非臨床安全性を考える (9). *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*、2016, 47(10), 724-729.
6. 中江 大. 安全性に関するトピックの動向. ICH S9 Q&As. 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全評価に関するガイドライン Q&A. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2016, 47, 594-7.
7. Manganelli S, Benfenati E, Manganaro A, Kulkarni S, Barton-Maclaren TS, Honma M. New quantitative structure-activity relationship models improve predictability of Ames mutagenicity for aromatic azo compounds. *Toxicol Sci*. 2016, 153, 316-326
8. Petkov PI, Schultz TW, Donner EM, Honma M, Morita T, Hamada S, Wakata A, Mishima M, Maniwa J, Todorov M, Kaloyanova E, Kotov S, Mekenyan OG. Integrated approach to testing and assessment for predicting rodent genotoxic carcinogenicity. *Journal of Applied Toxicology* 2016, 36, 1536-1550
9. Benfenati E, Belli M, Borges T, Casimiro E, Cester J, Fernandez A, Gini G, Honma M, Kinzl M, Knauf R, Manganaro A, Mombelli E, Petoumenou MI, Paparella M, Paris P, Raitano G. Results of a round-robin exercise on read-across. *SAR and QSAR in Environmental Research* 2016, 27, 371-384
10. Morita T, Hamada S, Masumura K, Wakata A, Maniwa J, Takasawa H, Yasunaga K, Hashizume T, Honma M. Evaluation of the sensitivity and specificity of in vivo erythrocyte micronucleus and transgenic rodent gene mutation tests to detect rodent carcinogen

- s. *Mutat. Res.* 2016, 802, 1-29
11. Ahlberg E, Amberg A, Beilke LD, Bower D, Cross KP, Custer L, Ford KA, Van Gompel J, Harvey J, Honma M, Jolly R, Joossens E, Kemper RA, Kenyon M, Kruhlak N, Kuhnke L, Leavitt P, Naven R, Neilan C, Quigley DP, Shuey D, Spirkl HP, Stavitskaya L, Teasdale A, White A, Wichard J, Zwickl C, Myatt GJ. Extending (Q)SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: A case study using aromatic amine mutagenicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016, 13, 1-12
 12. Amberg A, Beilke L, Bercu J, Bower D, Brigo A, Cross KP, Custer L, Dobo K, Dowdy E, Ford KA, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey J, Hasselgren C, Honma M, Jolly R, Kemper R, Kenyon M, Kruhlak N, Leavitt P, Miller S, Muster W, Nicolette J, Plaper A, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Spirkl HP, Stavitskaya L, Teasdale A, Weiner S, Welch DS, White A, Wichard J, Myatt GJ. Principles and procedures for implementation of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016, 77, 13-24
 13. 広瀬明彦、第2章 ICH Q3D における毒性評価の考え方 「ICH Q3D 元素不純物/Q3C 残留溶媒の許容限度値・試験法設定と適切な管理手法」、サイエンス&テクノロジー社、2016
 14. 下村和裕、小松真一、池田孝則、笹木修、松本峰男、ワクチンアジュバントの非臨床安全性評価ガイドライン、「次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価」（シーエムシー出版、石井健監修）、2017年3月31日発行、第5章-4、p.343-8
 15. Mineo Matsumoto, Shin-ichi Komatsu, Takanori Ikeda, Kazuhiro Shimomura, Kazuto Watanabe, Keiji Hirabayadi, Jun-ichi Sawada, Kazushige Maki, Kazutoshi Shinoda, Osamu Fueki and Hiroshi Onodera, Investigating toxicity specific to adjuvanted vaccines (*Regul Toxicol Pharmacol*, submitted)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 前向き評価におけるがん原性評価文書 (CAD) に対する中間報告, 口頭, 小川久美子, 第43回日本毒性学会学術年会, 2016/6/29, 国内.
2. げっ歯類のがん原性試験の将来展望と課題-がん原性 RND と CAD-, 口頭, 小川久美子, 浜松毒性試験フォーラム, 2016/10/21, 国内.
3. Updates on ICH S3A Q&A on Microsampling, 口頭, Yoshiro Saito, 10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis, 2016/4/19, 国外 (Florida, USA)
4. ICH S3A マイクロサンプリングに関する Q&A について, 口頭, 斎藤嘉朗, 日本薬物動態学会第31回年会, 2016/10/13, 国内 (松本市)
5. ICHにおけるバイオアナリシス関連の動向: S3A と M10, 口頭, 斎藤嘉朗, 石井明子, 第8回 JBF (バイオアナリシスフォーラム) シンポジウム, 2017/2/8, 国内 (東京)
6. シンポジウム 21 「核酸医薬品の臨床薬理学」-6 核酸医薬品の非臨床安全性評価-既存ガイドラインの適用の可否からみた課題とガイドライン策定に向けた展望, 口頭, 平林容子, 第37回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/3, 国内
7. 「核酸医薬開発の最新動向と今後の展望-特許、DDS から安全性、製造まで-」【品質/安全性/レギュラトリーサイエンス】既存ガイドラインの適用の可否からみた核酸医薬品の非臨床安全性評価における課題, 口頭, 平林容子, 第19回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ, 2016/12/13, 国内
8. 口頭 (シンポジウム), 中江 大, 第34回 ICH 即時報告会, 2016/07/21, 国内.
9. S11: 幼若動物を用いた非臨床安全性試験、口頭, 高橋祐次, 第34回 ICH 即時報告会 2016、

2016/7/21、国内

10. S11: 小児医薬品開発のための非臨床安全性試験、口頭、高橋祐次、第 35 回 ICH 即時報告会 2016、2016/12/14、国内
11. Ames/QSAR International Collaborative Study, 口頭、Masamitsu Honma, QSAR2016, 2016/06/11, マイアミ
12. 遺伝毒性発がん物質のリスク評価, 口頭, 本間正充, 増村健一, 森田健, 日本毒性学会, 2016/07/01, 名古屋
13. 何故、今、変異原性 in silico なのか? 口頭, 本間正充, 日本環境変異原学会, 2016/11/17, つくば
14. 医薬品中に不純物として含まれる発がん性化学物質のリスク評価と管理, 口頭, 本間正充、日本薬学会, 2016/03/25, 仙台
15. Toxicity evaluation of chemical impurities as potential leachables from apparatuses used for parenteral products, ポスター, Akihiko Hirose, Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Tomoko Kawamura, Takashi Yamada, Akiko Ishii-Watabe, The 56th Society of Toxicology Annual Meeting, 2017/03/14, 国外
16. 日本 PDA 製薬学会のミッションと医薬品の国際調和, 口頭、奥田晴宏、日本 PDA 製薬学会第 23 回年会、2016/11/29、国内
17. 香取典子; バイオマーカー測定における分析法バリデーションの必要性, 第 20 回 薬物動態 談話会セミナー、東京 (2016. 8)
18. M10 生体試料中薬物濃度分析法, 口頭, 石井明子 ICH 日本シンポジウム 2016 (第 35 回 ICH 即時報告会), 2016/12/14, 国内.
19. ICH におけるバイオアナリシス関連の動向: S3A と M10, 口頭, 斎藤嘉朗, 石井明子, 第 8 回 JBF シンポジウム, 2017.2.9, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ICH S3A Q&A (focusing on microsampling) 案, 斎藤嘉朗, 研究班主催の公開説明会, 2016/5/30, 国内 (東京)

(4) 特許出願

該当無し