

# 国立医薬品食品衛生研究所における レギュラトリーサイエンスの実践



国立医薬品食品衛生研究所  
川西 徹

日本環境変異原学会シンポジウム(平成26年5月24日)

# 本日の話題

- レギュラトリーサイエンスのいま
- 国立医薬品食品衛生研究所のいま
- 健康医療戦略のためのレギュラトリーサイエンスの推進
  - 例示：ナノ医薬品、バイオ医薬品、核酸医薬、再生医療等製品
- 食と生活の安全に向けたレギュラトリーサイエンスの推進
- 化学物質の非臨床安全性評価の現代化にむけたレギュラトリーサイエンスの推進

# 本日の話題

## ➤レギュラトリーサイエンスのいま

## ➤国立医薬品食品衛生研究所のいま

## ➤健康医療戦略のためのレギュラトリーサイエンスの推進

例示: ナノ医薬品、バイオ医薬品、核酸医薬、再生医療等製品

## ➤食と生活の安全に向けたレギュラトリーサイエンスの推進

## ➤化学物質の非臨床安全性評価の現代化にむけたレギュラトリーサイエンスの推進

# レギュラトリーサイエンス

## (1) 歴史(日本において)

- 内山 充国立衛研元所長(当時副所長)がレギュラトリーサイエンスの必要性を提唱: 「科学技術の進歩を真に人と社会に役立つ最も望ましい姿に調整(レギュレート)するための, 予測・評価・判断の科学」(衛生支部ニュース 1987; No272: 1)
- 日本農薬学会レギュラトリーサイエンス研究会設立 (1994年)
- 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会創設 (2002年10月)
- レギュラトリーサイエンス学会設立(2010年)

# レギュラトリーサイエンス

## (2) 政府の施策への取り組み

- 第四期科学技術基本計画（平成23年8月19日閣議決定）

### (3) ライフイノベーション推進のためのシステム改革

- ・ 国は、レギュラトリーサイエンス\*を充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準の策定等につなげる。
- ・ 国は、医薬品及び医療機器の承認審査迅速かつ効率的に行うため、審査機関の体制を大幅に整備、強化するとともに、当該審査機関におけるレギュラトリーサイエンスの研究機能の充実、これらに精通した人材の養成及び確保を推進する。

\*科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学

# レギュラトリーサイエンス

## (2) 政府の施策への取り組み

- 日本再興戦略(平成25年6月14日)
  - 医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速させる規制・制度改革
    - 審査当局である独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)や国立医薬品食品衛生研究所と大学等との人材交流を促進し、各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立する。

# レギュラトリーサイエンス

## (3) 法律への取り込み

### 健康・医療戦略推進法

(研究開発成果の実用化のための審査体制の整備等)

第十三条 国は、医療分野の研究開発の成果である新たな医薬品等の実用化が迅速かつ安全に図られるよう、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第十四条、第二十三条の二の五又は第二十三条の二十五の規定による医薬品等の承認のための審査その他の医薬品等の実用化のために必要な手続の迅速かつ的確な実施を可能とする審査体制の整備その他の施策を講ずるものとする。

2 国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする。

# レギュラトリーサイエンス (4) PMDAにおいて

## レギュラトリーサイエンスとは

- 「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」(第4次科学技術基本計画 平成23年8月19日閣議決定)
- 今後、PMDAが医薬品および医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究を積極的に推進し、日本の規制当局としての考え方などを広く公表・発信していくことは、PMDAの三業務(=医薬品、医療機器等の審査及び安全対策、並びに健康被害救済)の遂行に寄与し、PMDA及び日本の薬事行政に対する国民の信頼を高めるためだけでなく、国際調和を推進し、積極的に世界に向かって期待される役割を果たしていくことにもつながると考えております。(参考文献: Clin Pharmacol Ther, 90(1), 29-31, 2011)

<http://www.pmda.go.jp/regulatory/>

# レギュラトリーサイエンス

## (5) 農林水産省において

- 農林水産省では、科学的根拠に基づいた食品安全、動物衛生及び植物防疫に関する施策等を実施していくため、レギュラトリーサイエンス(※)を推進しています。
- (※)レギュラトリーサイエンスとは  
科学的知見と行政が行う規制措置等との間のギャップの橋渡しとなる研究(regulatory research)と、行政が行う安全確保のための規制措置やその規制措置の国際的な調和を図る取組(regulatory affairs)を包含するものです。(アメリカ医薬品科学者会議の資料を改編)

[http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/regulatory\\_science/](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/regulatory_science/)

# レギュラトリーサイエンス

## (6) 食品安全性リスクアナリシスでは

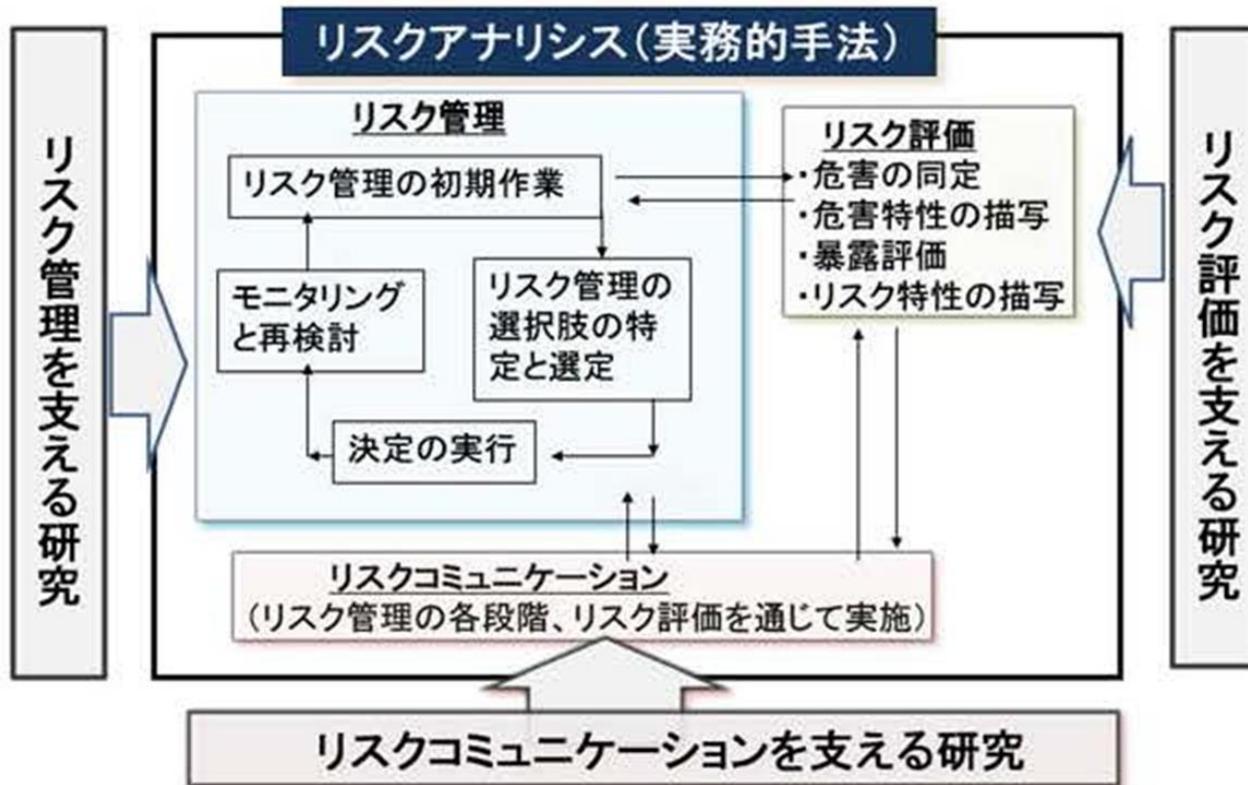


図2 リスク分析を支えるレギュラトリーサイエンス

日本学術会議 農学委員会・食料科学委員会・健康・生活科学委員会 食の安全分科会  
『我が国に望まれる食品安全のためのレギュラトリーサイエンス』(平成23年9月28日)

# 本日の話題

- レギュラトリーサイエンスのいま
- **国立医薬品食品衛生研究所のいま**
- 健康医療戦略のためのレギュラトリーサイエンスの推進
  - 例示: ナノ医薬品、バイオ医薬品、バイオマーカー、再生医療等製品
- 食と生活の安全に向けたレギュラトリーサイエンスの推進
- 化学物質の非臨床安全性評価の現代化にむけたレギュラトリーサイエンスの推進

# 国立医薬品食品衛生研究所 概要

## 《沿革》

- 明治7年に東京司薬場として発足した、わが国で最も歴史のある国立試験研究機関。
- 昭和24年に国立衛生試験所として世田谷に移転
- 平成9年に国立医薬品食品衛生研究所に改組（敷地3万m<sup>2</sup>、建物2.6万m<sup>2</sup>）
- 平成24年、川崎市への移転を決定、28年度竣工を目標。

## 《主な業務》

事務・事業	業務内容
試験・調査研究業務	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 医薬品等の品質・安全性・有効性の評価</li> <li>○ 食品中の残留農薬、食品添加物、微生物、放射性物質等の研究</li> <li>○ 化粧品、家庭用品、飲料水及び室内空気等の衛生化学的試験・研究</li> <li>○ 医薬品、食品、化学物質の安全性に関する国内外の情報収集・解析・発信、データベースの作成、国際機関との協力</li> <li>○ 実験動物、細胞等を用い、医薬品、食品・食品添加物、食品用器具・容器包装等の化学物質について、安全性及び有効性を確保するための試験・研究</li> </ul> 等
一斉取締試験等業務	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 医薬品・医療機器、食品、医薬部外品、化粧品について、薬事法等に基づく試験・検査等を実施</li> </ul>

## 《基礎データ》

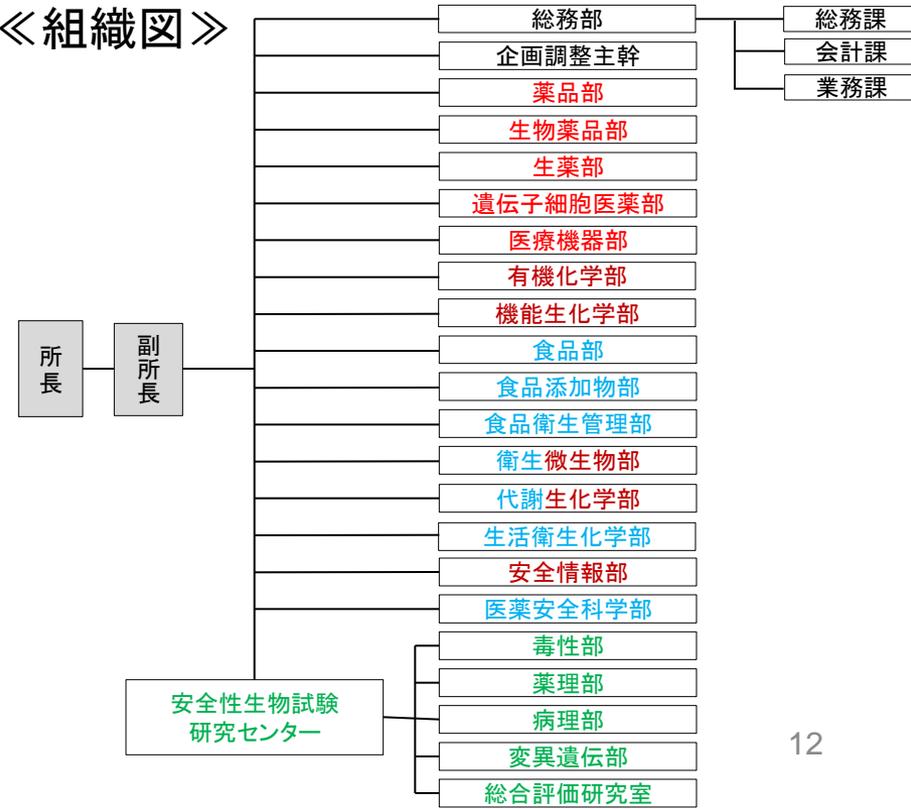
	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
定員合計	217	216	213	210	205
うち研究員	182	184	181	178	175

※その他、研究生、実習生等が在籍

	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
予算額合計	36億円	32億円	32億円	32億円	32億円
うち試験研究費等	10億円	10億円	10億円	10億円	10億円

※その他、厚生労働省本省からの試験研究費等（支出委任等）、厚生労働科学研究費、文部科学省科学研究費等の補助金等がある。

## 《組織図》



# 国立衛研の今後の研究のあり方

## 使命

医薬品・食品・化学物質等の人間への影響について、品質・安全性・有効性を科学的に正しく評価するための試験研究(レギュラトリーサイエンス)の遂行



## 基本方針

日本再興戦略等(医療イノベーション)、健康危機管理、国として不可欠な試験・検査への対応



## 重点項目

(1) 先端的医薬品・医療機器の開発を支援するレギュラトリーサイエンスの強化(日本再興戦略等への対応)

- 再生医療製品、遺伝子治療製品、核酸医薬品、分子標的薬、コンパニオン診断薬等の取組強化  
→ 再生医療製品部、遺伝子医薬部の新設等
- DDS、ナノメディシン等の新しい製剤技術への取組
- 医薬品の品質管理の高度化に対応した品質管理戦略の策定
- 埋植機器等に使用される材料、その表面修飾構造等の評価方法
- iPS細胞の創薬応用、安全薬理試験への導入 など

(2) 食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充(健康危機管理への対応)

- TPP等を通じた国際的な食品流通の増大を踏まえた食品、添加物の安全確保
- 感作経路の多様化等が進む食物アレルギー研究
- 家庭用品中の化学物質による製品事故を踏まえた調査研究
- ヒトにおける予測性の向上を目指した非臨床安全性試験法の現代化
- インシリコ評価技術開発等による化学物質リスク評価の加速化 など

(3) 国として不可欠な試験・検査への対応

- 違法ドラッグ対策のための構造解析、構造活性相関解析、分析法、データベース作成等
- ジェネリック製品、バイオ後続品の品質確保やGMPの国際化への対応
- 漢方製剤の国際標準化
- 食品中の放射能汚染への対応
- マリントキシン等の毒素、大腸菌O104等の食品微生物の研究強化

など

移転予定

平成28年  
竣工予定

川崎市川崎区  
殿町三丁目  
(羽田国際空港  
の対岸)

最寄り駅:  
小島新田  
(京浜急行)  
徒歩10分



# 本日の話題

- レギュラトリーサイエンスのいま
- 国立医薬品食品衛生研究所のいま
- **健康医療戦略のためのレギュラトリーサイエンスの推進**
  - 例示: ナノ医薬品、バイオ医薬品、核酸医薬品、再生医療等製品**
- 食と生活の安全に向けたレギュラトリーサイエンスの推進
- 化学物質の非臨床安全性評価の現代化にむけたレギュラトリーサイエンスの推進

# 先端的医薬品・医療機器の開発にむけたレギュラトリーサイエンス研究の推進

## 背景1. (医薬品・医療機器開発共通の問題点)

- (1) 医薬品・医療機器は生命に直接関わる製品
- (2) 医薬品・医療機器は公的医療保険制度によって費用負担される公的な性格を有する特殊な工業製品
- (3) 医薬品・医療機器は厳しい規制下にあり、承認審査基準および市販後監視が厳格

開発経費 ↑ 開発の困難さ ↑

## 背景2. (我が国での問題点)

- (1) 我が国は先端的な医薬品・医療機器シーズ開発のための基礎研究レベルは高い
- (2) しかし 製品化及び承認申請・審査の過程のシステム整備が不十分

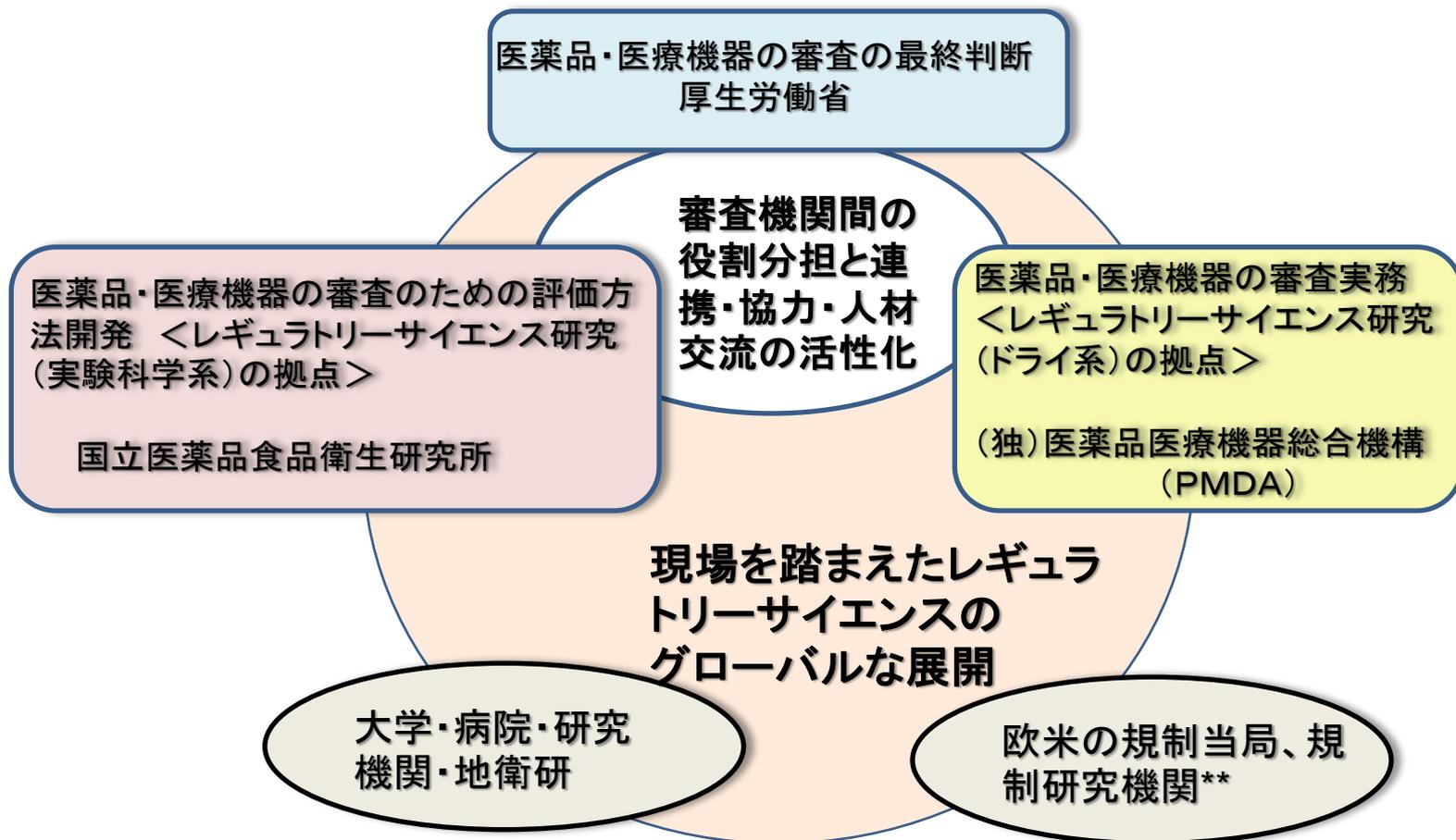
医薬品・医療機器として実用化するスピードが遅い ドラッグラグ、デバイスラグ

日本発の新薬・医療機器等の開発を効率的・効果的に行うため、レギュラトリーサイエンスを充実・強化し、医薬品・医療機器の評価、根拠に基づいた審査指針や基準策定等を推進(“第四期科学技術基本計画”、“日本再興戦略”、“健康・医療戦略推進法”)

## 先端的医薬品・医療機器の評価技術開発 =レギュラトリーサイエンスからの開発支援

- 1) 先端的医薬品・医療機器の臨床試験のための条件(品質および安全性の確認)の明確化とその手法の開発
- 2) 先端的医薬品・医療機器候補について、医療における有用性を確認、確保するための評価法の開発、及びその標準化
- 3) 先端的医薬品・医療機器を承認申請するにあたって考慮すべき要件の明確化、及び基準の作成
- 4) 先端的医薬品・医療機器について、問題が疑われる事例についての公的試験検査の実施
- 5) 欧米の規制研究機関との連携協力によるグローバルな展開

# 先端的医薬品・医療機器の開発にむけた レギュラトリーサイエンス研究の推進体制



\*\* ICHはもとより、ナノメディシン、動物代替試験法開発に  
おけるFDA等との協力の経験を踏まえて実施

## <<科学技術基本計画>>

国は医薬品及び医療機器の承認審査を迅速かつ効率的に行うため、審査機関の体制を大幅に整備・強化するとともに、当該審査機関におけるレギュラトリーサイエンス研究機能の充実、これらに精通した人材の養成及び確保を推進する。

# 先端的医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発にむけたレギュラトリーサイエンス研究

## 日本発の革新的医薬品・医療機器の開発を効率的・効果的に行うため、レギュラトリーサイエンスを充実・強化し、医薬品・医療機器の評価、根拠に基づいた審査指針や基準策定等を推進

- 個別化医療、分子診断薬評価： コンパニオン診断薬等を用いる個別化医療技術に関する評価方法の開発、標準化（医薬安全科学部、遺伝子細胞医薬部）
- 先端的製剤(DDS, ナノメディシン等)評価： 先端的医薬品に利用される製剤技術の評価方法の開発、標準化（薬品部）
- がんペプチドワクチン評価： がんペプチドワクチンの評価方法の開発、標準化（生物薬品部）
- 先端的バイオ医薬品評価： 高度改変タンパク質性医薬品、トランスジェニック生物由来医薬品等の評価方法の開発、標準化（生物薬品部）
- 核酸医薬品評価： アンチセンス医薬品、アプタマー医薬品、デコイ核酸医薬品、siRNA医薬品等の核酸を有効成分とする医薬品評価方法の開発、標準化(遺伝子細胞医薬部)
- 遺伝子治療用医薬品評価： 遺伝子治療用医薬品および治療技術の評価方法の開発、標準化(遺伝子細胞医薬部)
- 細胞・組織加工医薬品評価： 組織細胞医薬品、その他の細胞又は組織を利用して製造される医薬品の評価方法の開発、標準化（遺伝子細胞医薬部）
- 細胞・組織加工医療機器評価： 細胞又は組織を利用して製造される医療機器の評価方法の開発、標準化（医療機器部、遺伝子細胞医薬部）
- ウイルス等感染性因子安全性評価： 細胞・組織加工製品の感染性因子の検出、不活化及び除去技術の開発、標準化（生物薬品部）
- 先端的医用材料評価： 医療機器に使用される新材料等の生体適合性等を評価する手法の開発、標準化（医療機器部）

### 期待される効果

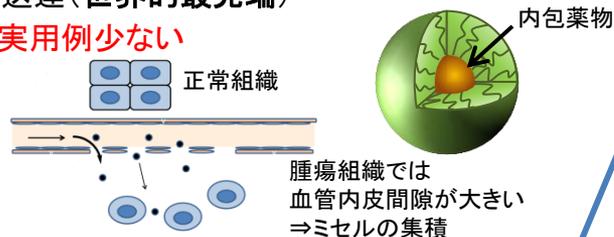
1. 安全性が確保された早期臨床試験
2. 承認申請における要件の明確化による開発の促進
3. 評価基準の明確化による承認審査の迅速化
4. 安全性が疑われる場合の速やかな対応

革新的医薬品・医療機器  
の臨床応用の早期実現

# ナノテクノロジー応用DDS製剤の評価に関するRS研究(薬品部)

国内外でナノテクノロジー応用DDS医薬品の研究が進展  
我が国: **高分子ミセルキャリア**や**リポソーム**による抗癌剤  
や核酸等の送達(世界的最先端)

→ **しかし、実用例少ない**



## 問題点

- 新規素材による最先端のナノテクノロジーを利用  
→製品としての品質確保の基準が不明。
- 体内動態(標的性、放出性、安定性)を精巧に制御し  
複雑化 → ヒトにおけるPK/PDの予測が難しい
- 安全性への留意 → ナノDDS製剤の形状、物性に  
よる免疫学的応答の発生予測が難しい

## ガイドライン策定に関する研究

- 品質特性, 製造工程管理の留意点および評価試験法
- 薬物動態, 作用メカニズム, 非臨床安全性の評価にあたっての留意点および評価試験法
- 初回ヒト試験に先だて確認しておくべき事項
- ナノDDS製剤の分類手法とデータベース化手法の開発

H24末

H25末

H26末

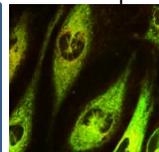
### 1. 品質特性評価系の開発

- ・粒子径、表面物性、分散性などの物理的・化学的特性評価手法研究
- ・体内動態に影響を及ぼす重要品質特性の同定

体内動態に影響を及ぼす重要品質特性とは？

### 2. 体内動態に関する研究 (in vitro)

- ・in vitroにおける標的性、放出性、安定性の評価手法研究、
- ・**イメージング技術**による細胞内における動態評価手法の開発



### 3. 体内動態に関する研究 (in vivo)

- ・腫瘍モデル動物によるPK(血中濃度プロファイリング)、標的組織及び免疫担当組織における分布評価手法研究  
⇒薬理的、毒性学的評価

### 4. 安全性に関する研究 (in vitro, in vivo)

- ・ナノDDS製剤の過敏症反応を評価する手法の開発  
(既存試験法への適応性評価)



共同研究

国立衛研  
WET, DRYな評価手法の開発・品質特性評価

アカデミア  
シーズ・基礎研究, ユーザーとしてのニーズ

ナショナルセンター等  
非臨床試験評価・臨床試験のフィードバック

厚生労働省  
全体オーガナイズ

レギュラトリー  
サイエンス

PMDA  
DRYな評価基準の開発

製薬協  
創薬シーズ・開発ノウハウ・ライフサイクルマ  
ネージメント戦略に基づくアドバイス

# ナノDDS製剤の体内動態に関する研究

## ブロック共重合体ポリマーの細胞内動態

細胞内でのキャリアーの動態

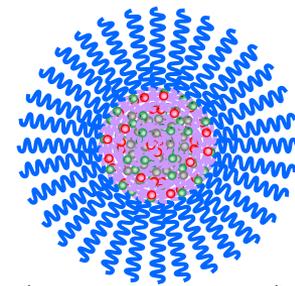
⇒

- ・有効成分の動態への影響
  - ・医薬品全体の安全性への影響
- に関する情報

親水性ポリマー 疎水性ポリマー



自己組織化



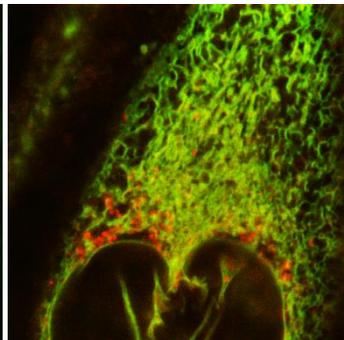
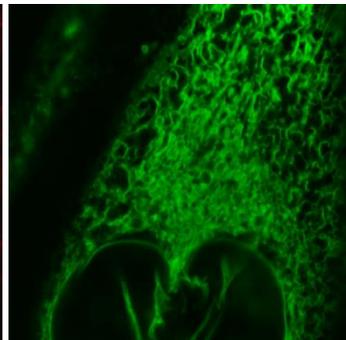
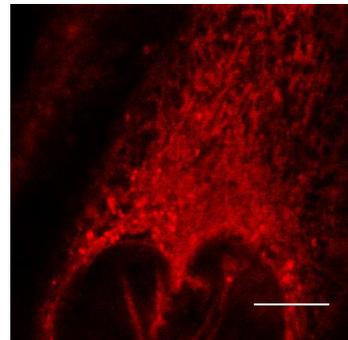
↑  
蛍光標識

← 約30nm →

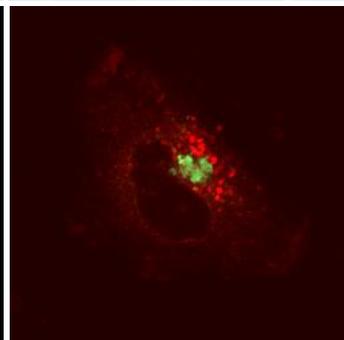
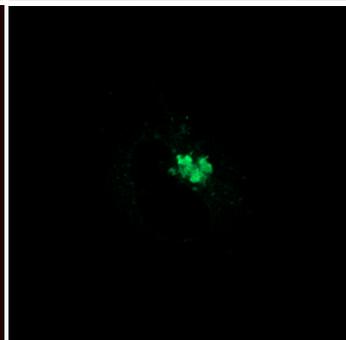
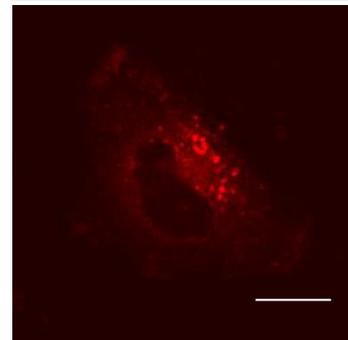
ポリマーの染色像

オルガネラ染色像

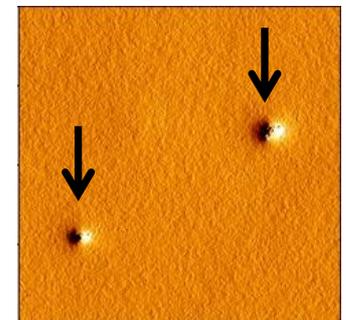
Merge



小胞体



ゴルジ体



ブロック共重合体  
ミセルの原子間力  
顕微鏡写真

Int. J. Pharm.  
2012 423(2):401-9.

Bars:5μm

# 施策への貢献, ガイドライン, マニュアル等の作成

## 1) ナノ医薬品に関する国際専門家会議への参画

- ・電話会議への参画
- ・EMA主催 第1回国際ワークショップへの参画 (2010年9月2-3日)
- ・EMA共催 第4回臨床ナノメディシン欧州会議への参画(2011年5月23-25日)
- ・EMA主催 東京大学 片岡一則教授による「ブロック共重合体ミセル製剤の開発に関するwebセミナー」の共催(2011年11月29日)

## 2) EMAとブロック共重合体ミセル医薬品開発に関する共同リフレクションペーパーの作成

- ・EMAとのface-to-face meeting
- ・EMAとの電話会議

## 3) ナノ医薬品に関する勉強会の開催

事務局: 厚生労働省審査管理課、国立衛研

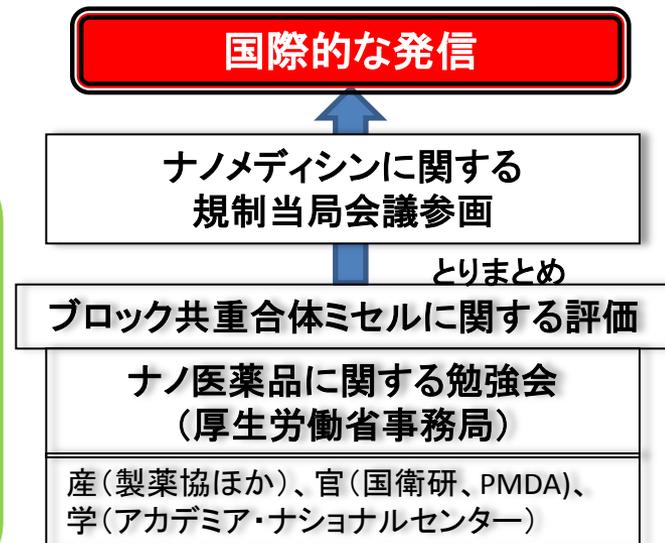
議題: ナノ医薬品の品質・有効性・安全性を確保するために必要な要件等について議論

成果:

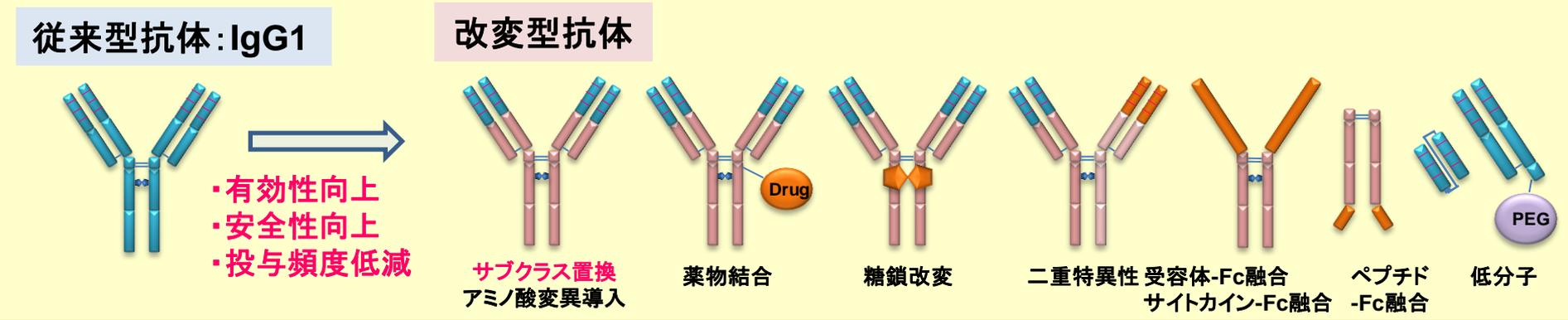
**Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products,**

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発について厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクション・ペーパー

**2014年1月10日 (日欧同日発出) 薬食審査発0110第1号**  
質疑応答集 事務連絡



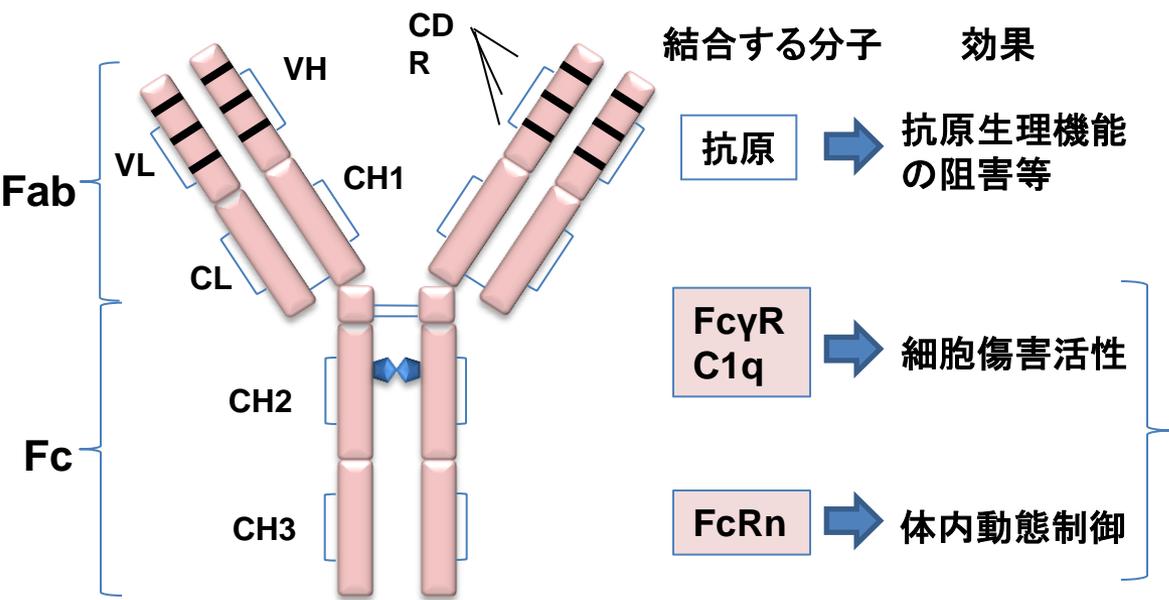
# これからの抗体医薬品と求められる評価技術(生物薬品部)



## 主な傾向

### 構造改変によるPK/PDプロファイル改良技術の進歩

＜エフェクター活性の増強または減弱, 血中半減期延長, 抗原消失の促進＞



- 構造面では, 再びヒトタンパク質から離れていく
- 機能的には未知の部分が拡大

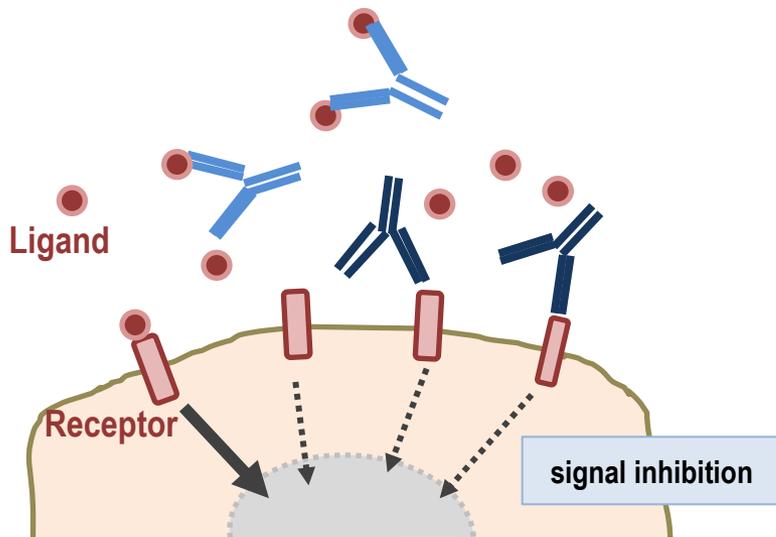
【基本は, on-target作用】

- ✓ 作用機構の理解
- ✓ 未知な有害作用の検出
- ✓ 品質試験における活性評価
- ✓ バイオアッセイの信頼性確保

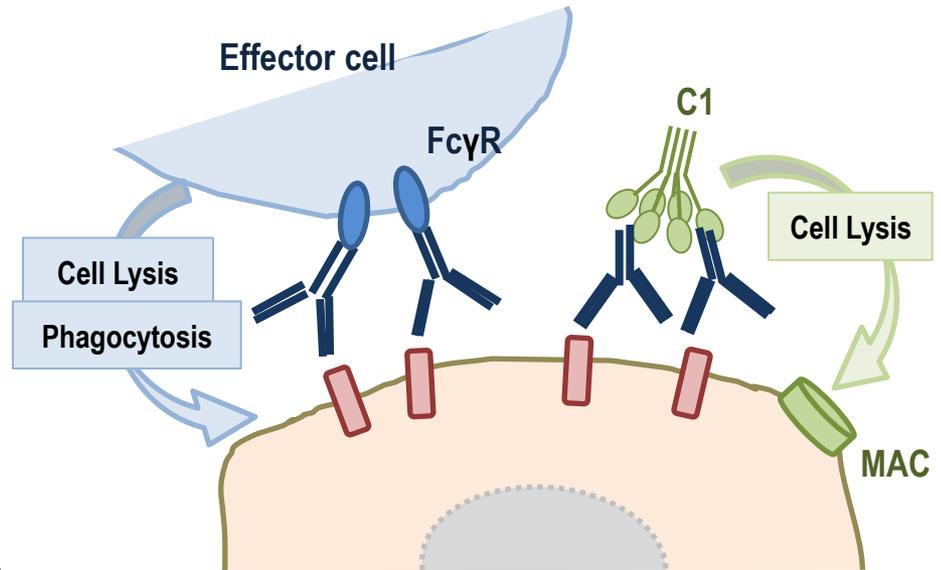
**Fc領域の機能評価**

# 抗体医薬品の主な作用機序

リガンド・受容体など標的分子の中和

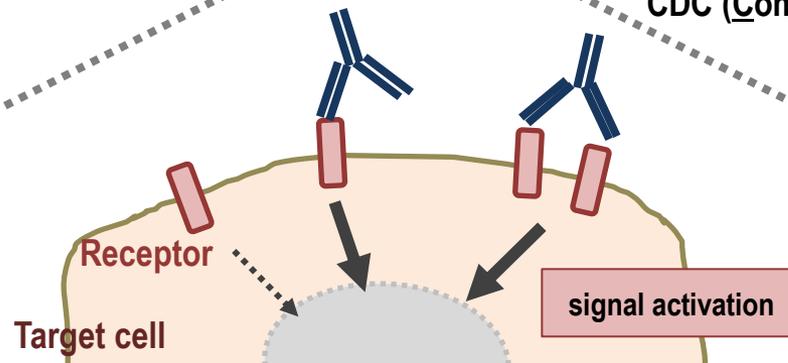


エフェクター細胞、補体を介した細胞傷害活性



ADCC (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)

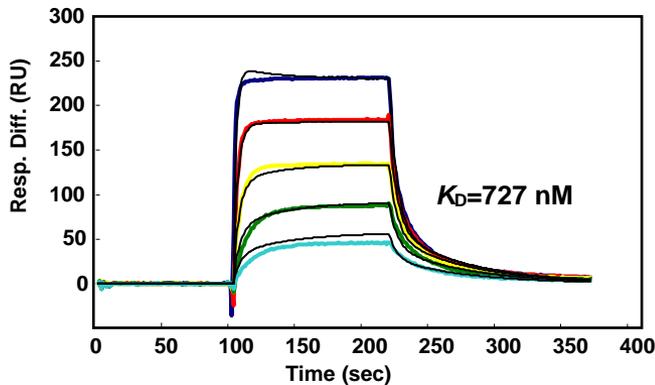
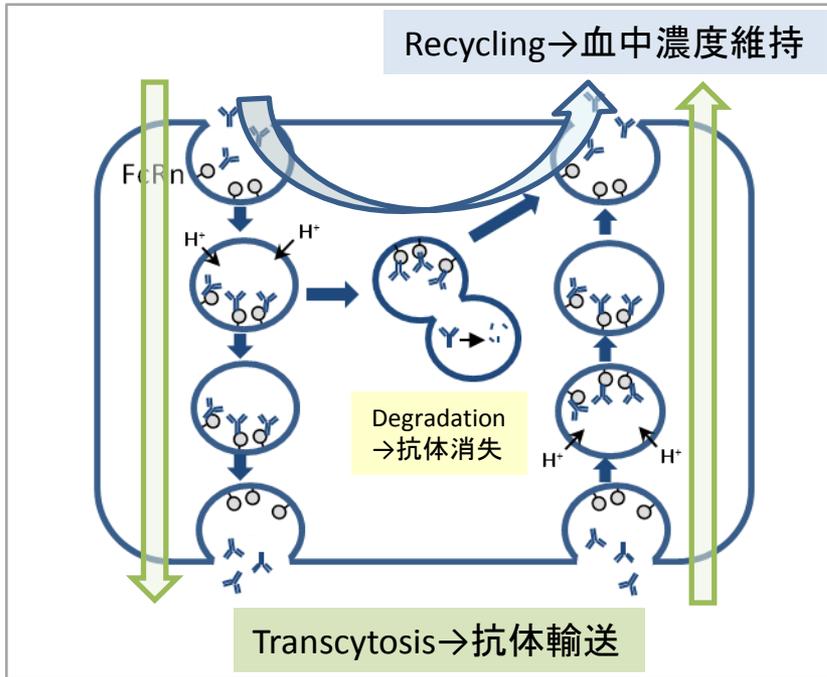
CDC (Complement-dependent cytotoxicity)



アゴニスト活性

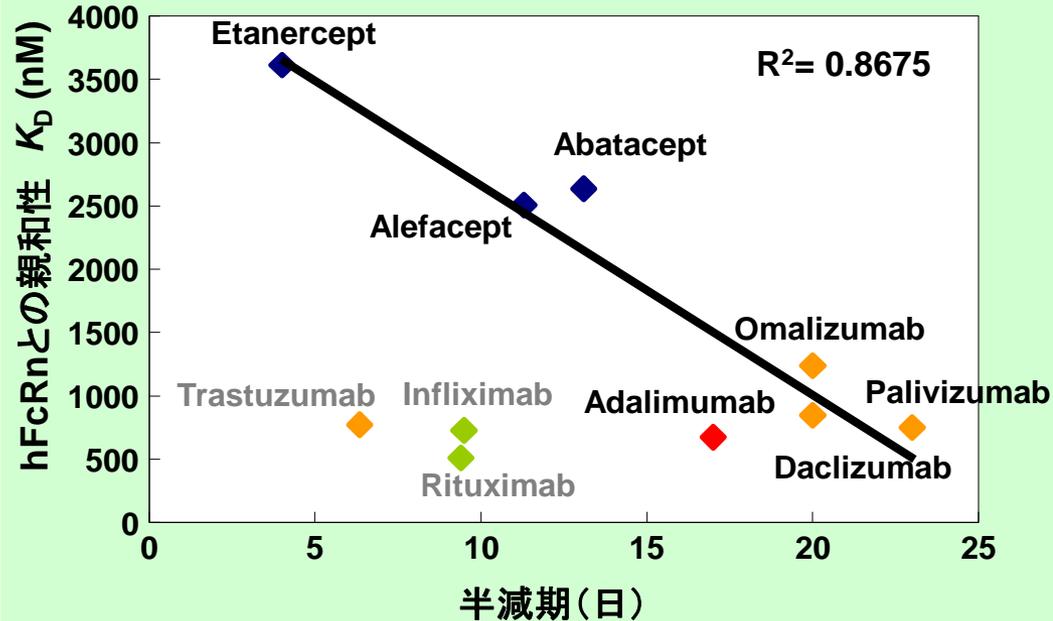
# 既承認抗体医薬品およびFc融合タンパク質医薬品のFcRn結合親和性とヒトでの血中半減期

## FcRn: IgGの細胞内輸送／分解抑制に関わる受容体



SPRでFcRnとの親和性を解析

Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., et al. *J. Immunology*, **184**: 1968-76 (2010)



- ◆ Human antibody
- ◆ Chimeric antibody
- ◆ Humanized antibody
- ◆ Fc domain fusion protein

一部の抗体を除くとFcRnとの親和性と血中半減期には高い相関が認められた

抗体およびFc融合タンパク質医薬品のヒトでの血中半減期制御において、FcRnとの結合親和性が重要

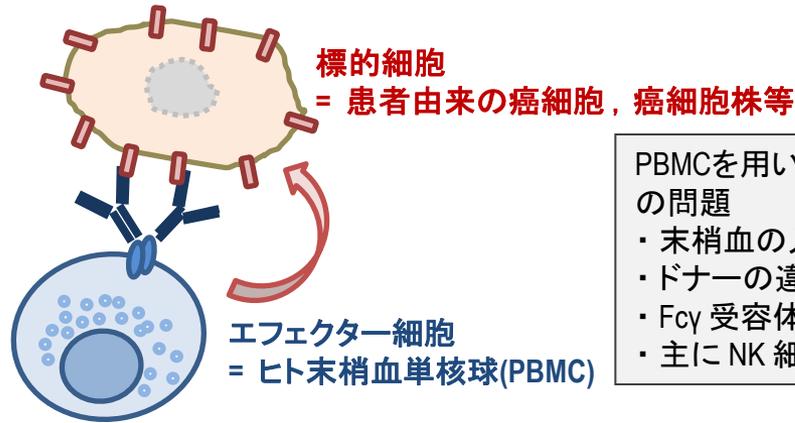
\* Trastuzumab, Rituximab, Infliximabは抗原によるインターナリゼーションによる分解等の他の分解の寄与が高いと考えられる

# モデルエフェクター細胞を用いたADCC活性評価系の開発

## ADCC (抗体依存性細胞傷害) 活性

ADCC活性:  
抗体医薬品の抗腫瘍メカニズムの一つ

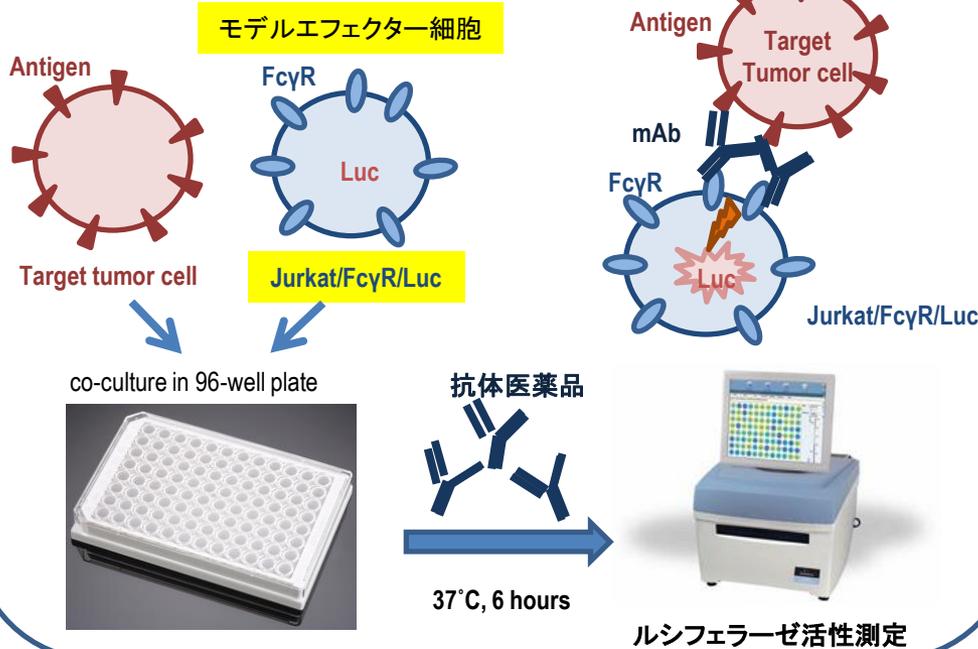
Fcγ受容体を介した免疫エフェクター細胞の活性化により、腫瘍細胞が傷害される。



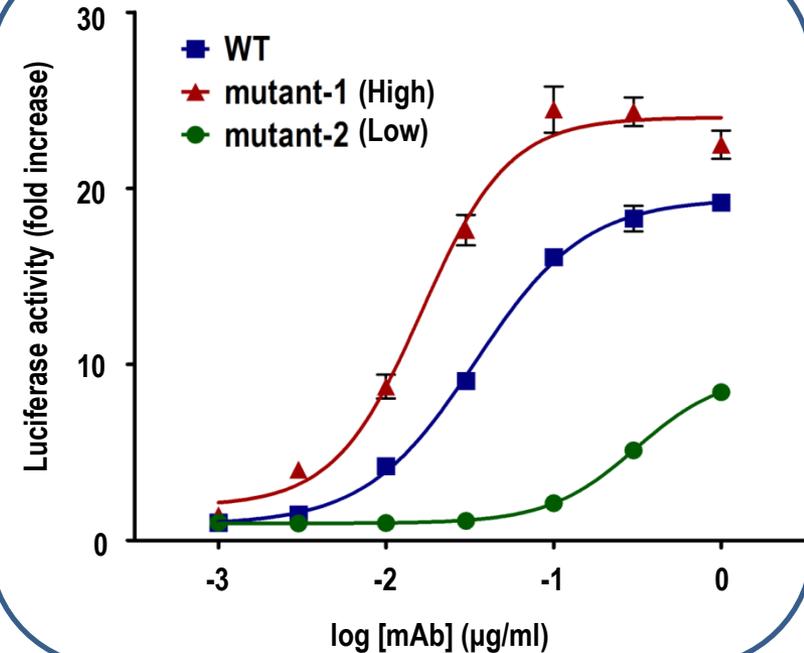
PBMCを用いる従来のADCC活性測定法の問題

- ・末梢血の入手・調製の煩雑さ
- ・ドナーの違いによる再現性の問題
- ・Fcγ受容体の多型
- ・主にNK細胞(FcγRIIIa)の寄与を評価

## 開発した評価系

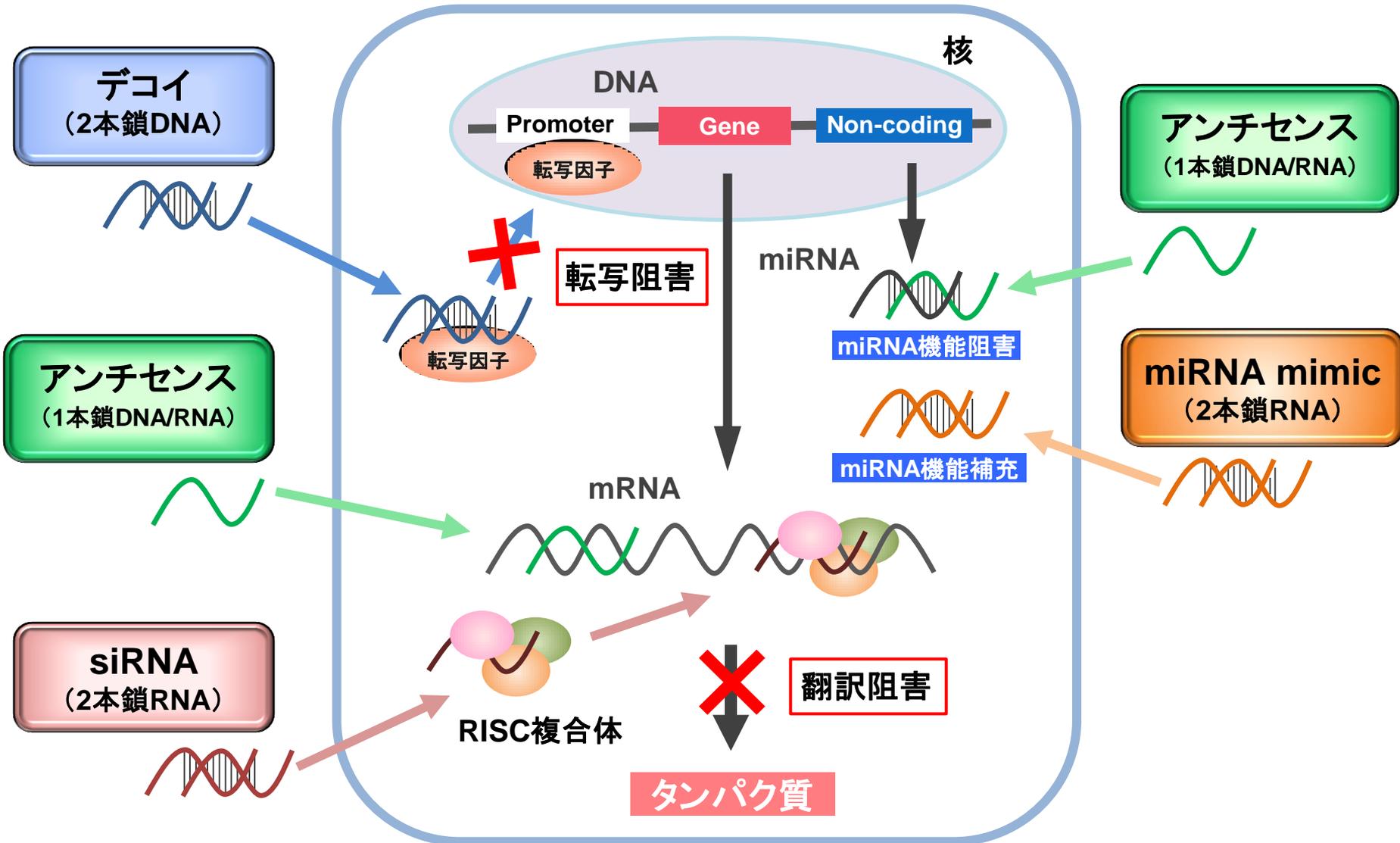


## 改変型抗CD20抗体への適用例



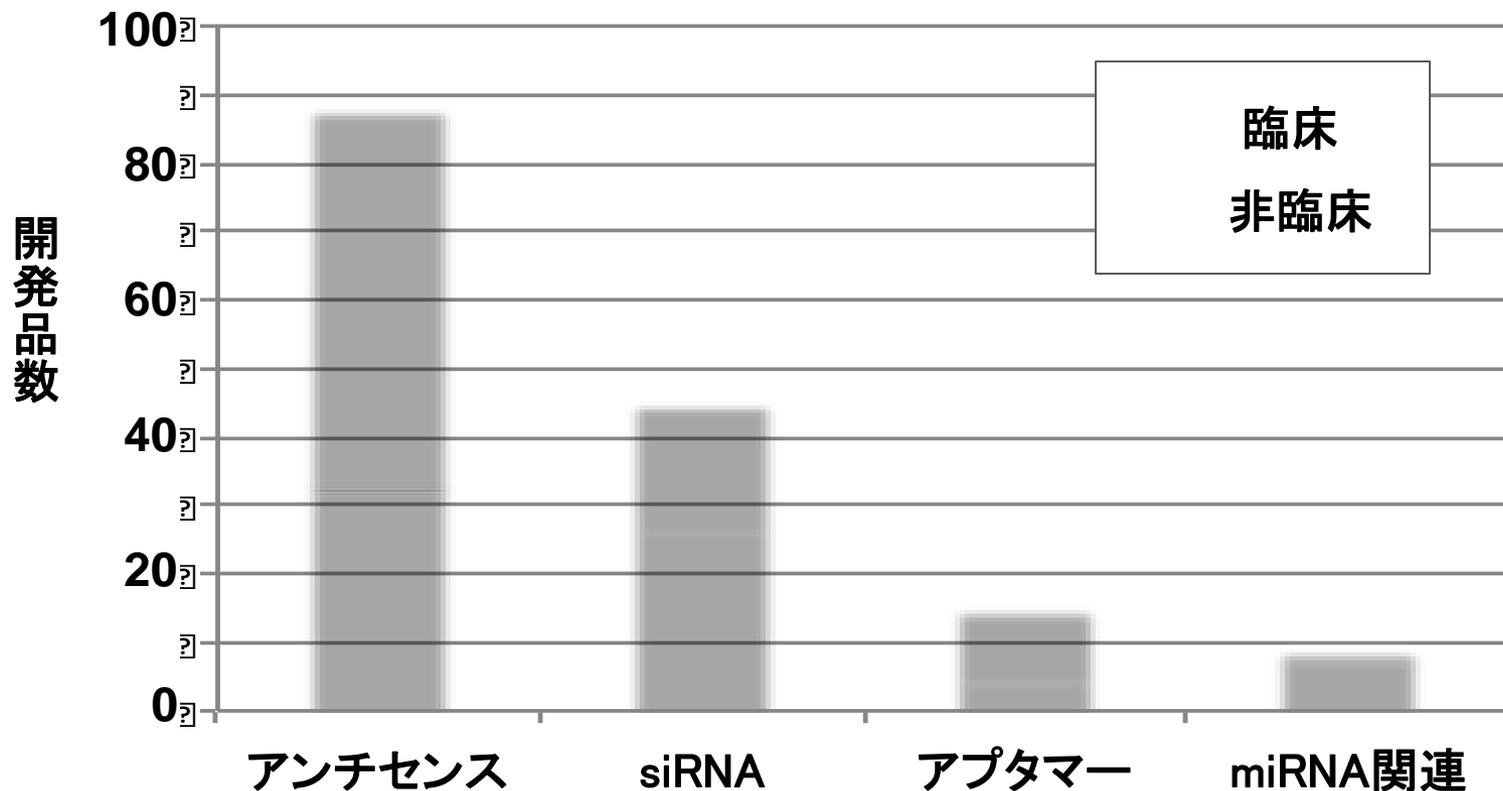
従来法に比べ、簡便性、測定精度・頑健性に優れたADCC活性評価系を開発

# 多様な核酸医薬品



# 核酸医薬品の開発動向

2012年度版  
世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望  
シードプランニング社 を改変

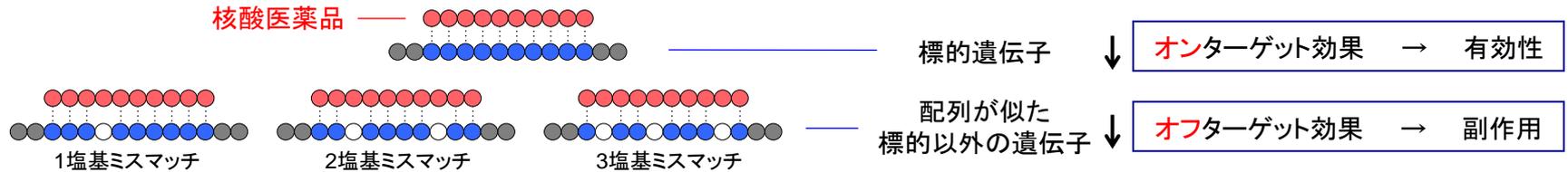


「RNAを標的とする核酸医薬品」の開発が急速に進んでいる

# オフターゲット効果の評価法開発（遺伝子細胞医薬部）

## 【標的遺伝子以外の発現抑制効果(オフターゲット効果)とは？】

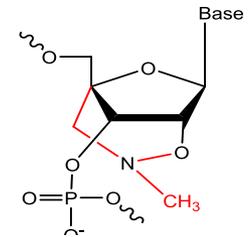
核酸医薬品が標的以外の遺伝子に結合して、その機能を阻害する現象。副作用の発現につながる。



## 【背景】

- 日本が世界に先駆けて開発した「架橋型人工核酸」は、RNAとの結合力が格段に高いため、日本独自の優れた核酸医薬品を作ることが可能である。
- これらの核酸医薬品は、標的遺伝子以外の発現を抑制する「オフターゲット効果」を引き起こす可能性があり、副作用の発現が懸念されるが、その評価法は整備されておらず、実験的検証も行われていない。

## 架橋型人工核酸の例



## 【研究内容】

“どの程度配列が似ていればオフターゲット効果が起こるのか”、配列の法則性を明らかにする。

核酸医薬品の種類	作用機構	塩基長	標的配列数	修飾核酸の種類	評価系	評価手法
Gapmer型	mRNAの分解	13, 15, 18	3	LNA, ENA, BNAN <sup>C</sup>	ヒト細胞	マイクロアレイ 定量PCR
スプライシング制御型	スプライシングの変化	15, 18, 21	3	LNA, ENA, BNAN <sup>C</sup> , モルフォリノ	ヒト化マウス (ヒト化肝臓マウス)	HTA RNA-seq 定量PCR

標的遺伝子以外の発現抑制効果(オフターゲット効果)の評価法が確立され、リスクが懸念される遺伝子が予測可能となる。これにより、オフターゲット効果の評価/審査に要する時間、労力が大幅に軽減され、核酸医薬品開発が促進される。



(遺伝子細胞医薬部)

## 国の再生医療実用化推進策

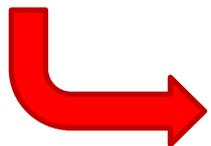
- 第4次科学技術基本計画(平成23~27年度)
  - …幹細胞利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進
- 『日本経済再生に向けた緊急経済対策』(H25年1月)
  - …再生医療等に係る研究開発・実用化支援する環境整備の必要性
- 再生医療推進法成立(平成25年4月) …再生医療の迅速・安全な研究開発・提供・普及促進
- 薬事法改正案(平成25年5月衆議院提出) …「再生医療等製品の暫定承認制度」導入



世界的にも未整備

「幹細胞学、発生学、生物学などの学問の対象」としてではなく、「再生医療製品の製造」という

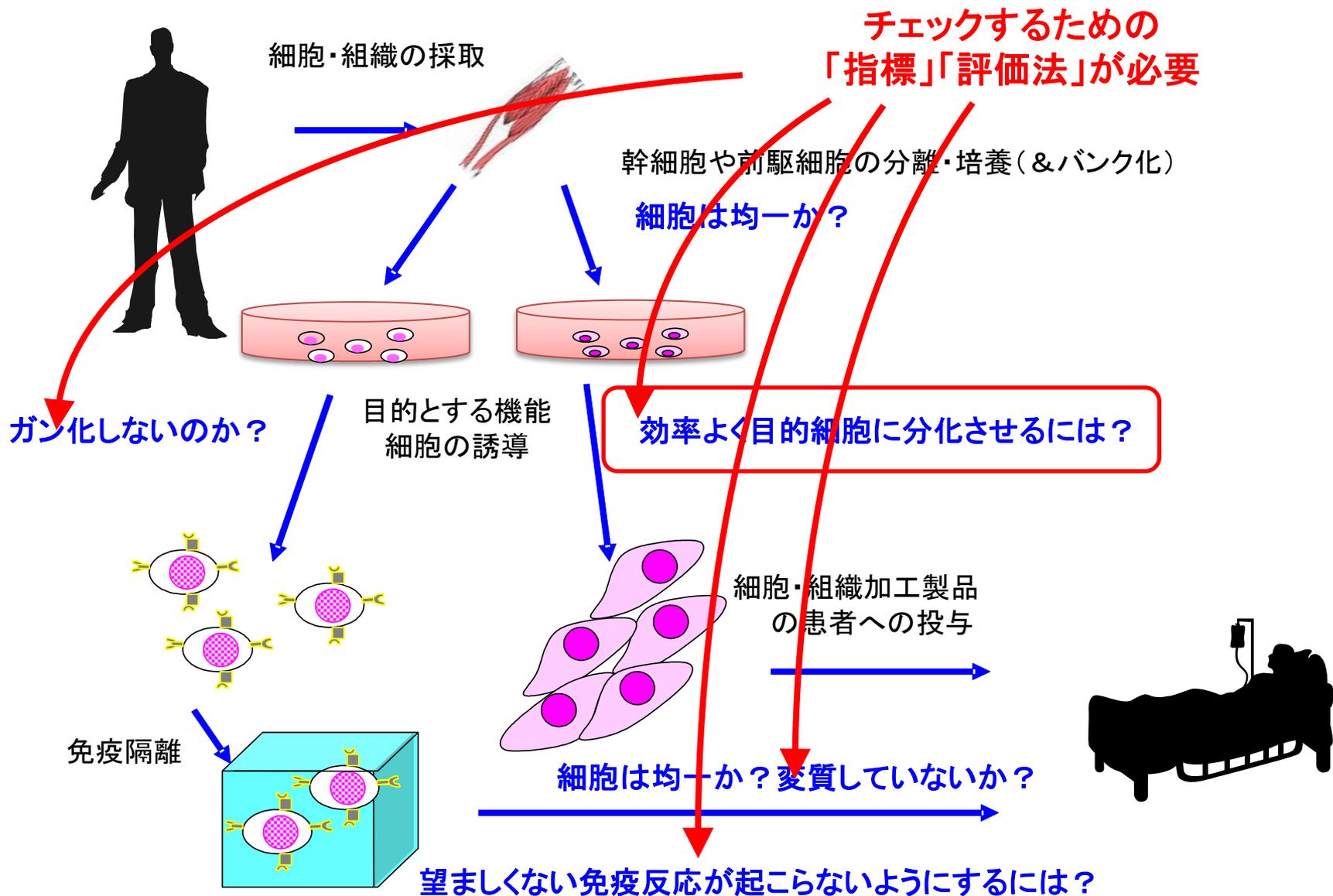
特定の目的に使う素材としての「細胞」の品質(安全性・有効性)の考え方、その確保の方法



体系化・標準化 → 国民の健康の維持・増進  
に貢献

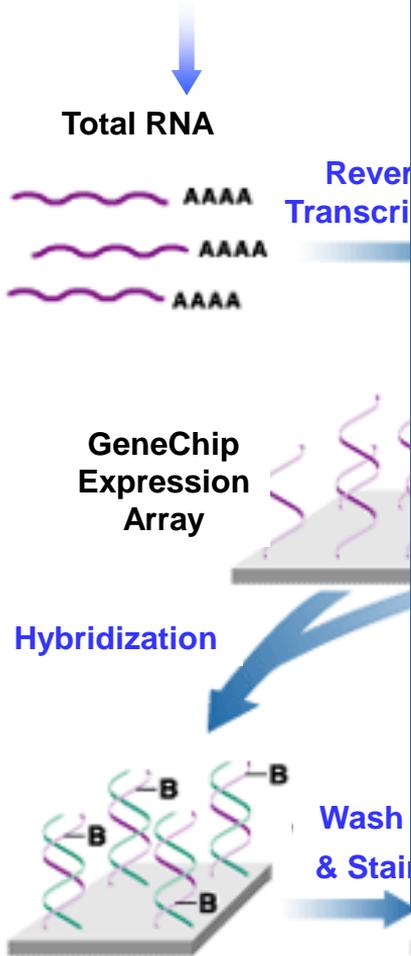
＝国立衛研の目標

# 再生医療製品(細胞・組織加工製品)の品質・安全性評価



# 例：幹細胞の網羅的な遺伝子発現解析

## Cell Lines



Biochem. J. (2011) **437**, 345–355 (Printed in Great Britain) doi:10.1042/BJ20110520 345

### AW551984: a novel regulator of cardiomyogenesis in pluripotent embryonic cells

Satoshi YASUDA\*, Tetsuya HASEGAWA\*†, Tetsuji HOSONO\*‡, Mitsutoshi SATOH†, Kei WATANABE\*§, Kageyoshi ONO||, Shunichi SHIMIZU§, Takahiro YAKAWA¶, Teruhide YAMAGUCHI\*\*\*, Kazuhiro SUZUKI\* and Yoji SATO\*<sup>1</sup>

\*Division of Cellular and Gene Therapeutics, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kami-yoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan, †Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Teikyo University, Miyama 2-2-1, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan, ‡Laboratory of Medical Microbiology, Yokohama College of Pharmacy, 601 Malanocyo, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan, §Department of Pathophysiology, School of Pharmacy, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan, ¶Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University, 1091-1 Suwarashi, Midori-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-5195, Japan, \*\*Pharmaceutical Research Institute, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka, Osaka 577-8502, Japan, and \*\*\*Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kami-yoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

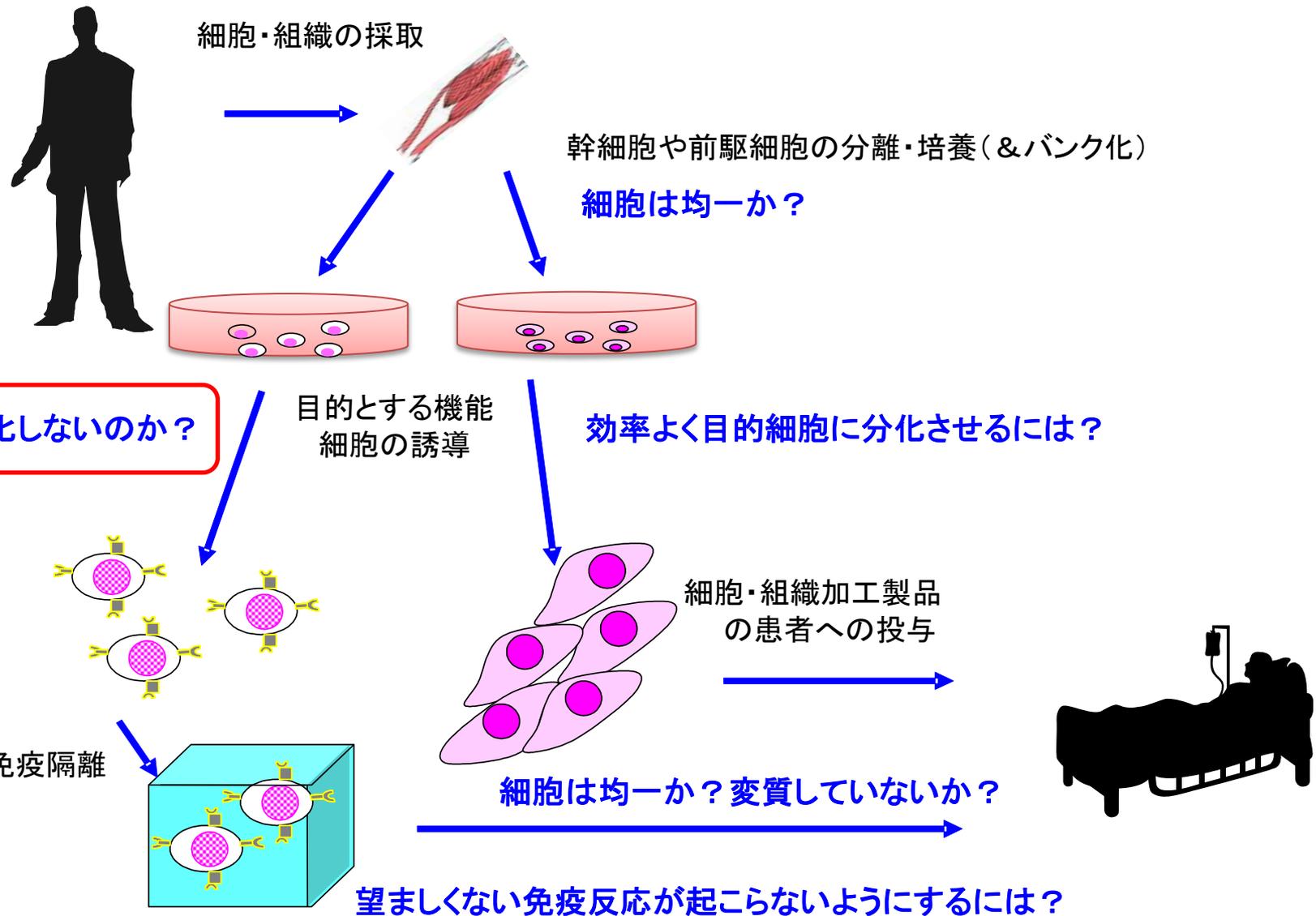
An understanding of the mechanism of differentiation of pluripotent embryonic cells is essential for the effective generation of cell-based therapy products. We identified AW551984 as a novel gene that modulates cardiomyogenesis in embryonic cells. We investigated the distinct properties of AW551984 during cardiomyogenesis of the CMR gene. We found that 18 genes influence the levels of cardiac markers in embryonic cells. We also performed mouse ES (embryonic stem) cell differentiation. Three

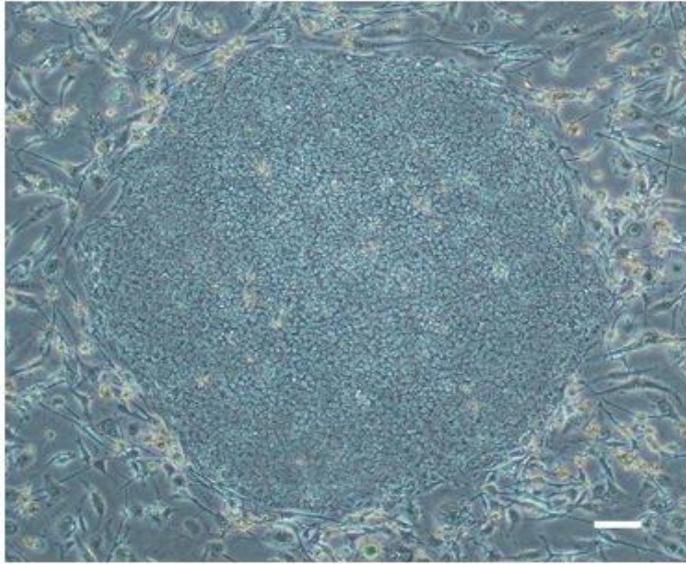
(RIKEN cDNA 2810405K02 gene) and Cd302 (CD302 antigen),

**未分化細胞に発現し、かつ心筋細胞分化を制御する新規因子の発見**

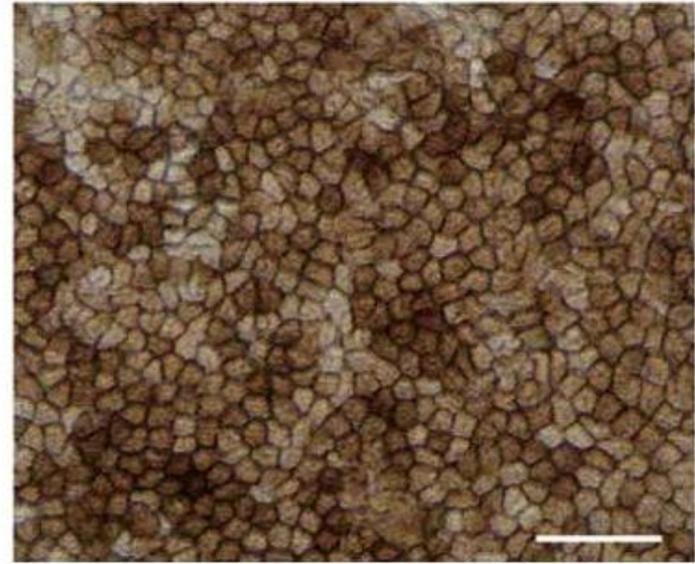
**⇒ 心筋に分化しやすい幹細胞の選抜法開発**

# 再生医療製品(細胞・組織加工製品)の品質・安全性評価





ヒトiPS細胞



ヒトES細胞より分化させた  
網膜色素上皮細胞

et al. Nature Biotechnology Vol.26  
(2008より) Scale bar=100 $\mu$ m

**iPS細胞自体が元来  
腫瘍(テラトーマ)形成能を持つから！**

**大きな懸念：未分化なiPS細胞の残存**

# Highly Sensitive In Vitro Methods for Detection of Residual Undifferentiated Cells in Retinal Pigment Epithelial Cells Derived from Human iPS Cells

Takuya Kuroda<sup>1,2</sup>, Satoshi Yasuda<sup>1</sup>, Shinji Kusakawa<sup>1,2</sup>, Naoya Hirata<sup>3</sup>, Yasunari Kanda<sup>3</sup>, Kazuhiro Suzuki<sup>1</sup>, Masayo Takahashi<sup>2,4</sup>, Shin-Ichi Nishikawa<sup>2,5</sup>, Shin Kawamata<sup>2</sup>, Yoji Sato<sup>1,2,6\*</sup>

1 Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan, 2 Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan, 3 Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan, 4 Laboratory for Retinal Regeneration, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan, 5 Laboratory of Stem Cell Research, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan, 6 Department of Pharmaceutical Quality Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan

**残存 iPS 検出可能に  
網膜細胞移植研究に活用**

iPS細胞(新型万能細胞)を網膜細胞に変化させる際、変化しきれなかったiPS細胞を見つづける技術を開発した。iPS細胞はがん化の恐れがあるため、この技術は、網膜細胞を移植医療に活用する際に安全性の確保に使える。理化学研究所は2013年、iPS細胞を使った世界初の臨床研究を網膜細胞を用いて始める方針で、この技術を使うという。米科学誌「プロスワン」電子版に18日、発表する。

iPS細胞は、あらゆる細胞に変化できるうえ、異常に増殖する性質を持つため、そのまま体内に入れるとがんになる可能性が高い。移植医療に適用するためには、確実に患部の細胞に変化したものだけを用いる必要がある。

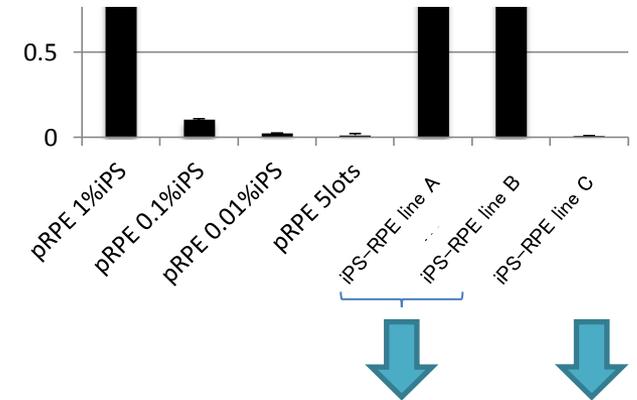
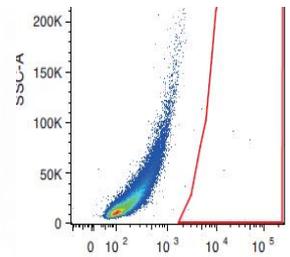
国立医薬品食品衛生研究所の佐藤陽治部長らは、人間のiPS細胞と網膜細胞の遺伝子の働き具合を比較。iPS細胞では通常「Lin28」という遺伝子が働いているが、網膜細胞では全く働いていないことがわかった。Lin28を目印に、5万個の網膜細胞の塊から、変化しないで残っていたわずか1個のiPS細胞を検出することができた。

この新技術を使えば、iPS細胞が全く残っていない細胞の塊を選ぶことができていくという。

細胞に変化できるうえ、異常に増殖する性質を持つため、そのまま体内に入れるとがんになる可能性が高い。移植医療に適用するためには、確実に患部の細胞に変化したものだけを用いる必要がある。

国立医薬品食品衛生研究所の佐藤陽治部長らは、人間のiPS細胞と網膜細胞の遺伝子の働き具合を比較。iPS細胞では通常「Lin28」という遺伝子が働いているが、網膜細胞では全く働いていないことがわかった。Lin28を目印に、5万個の網膜細胞の塊から、変化しないで残っていたわずか1個のiPS細胞を検出することができた。

この新技術を使えば、iPS細胞が全く残っていない細胞の塊を選ぶことができていくという。



使用不可 OK!

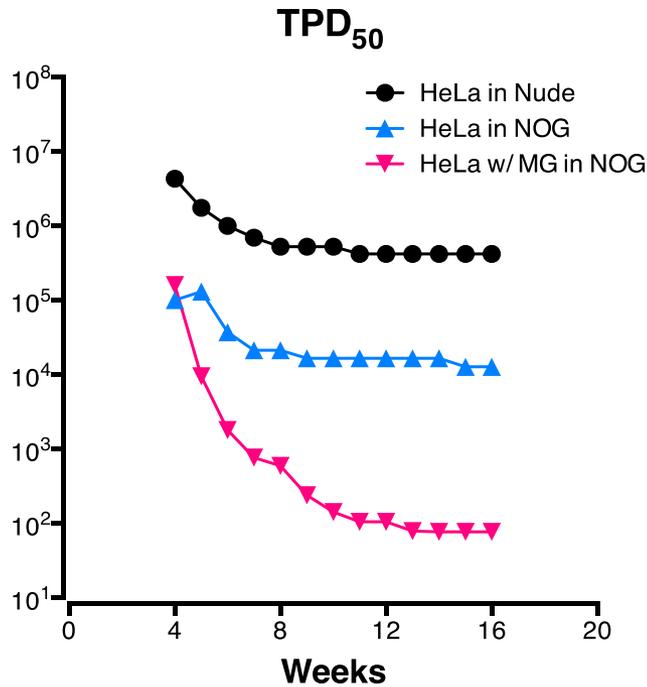
平成24年5月18日 読売新聞(33面)

ヒトiPS細胞由来の網膜色素上皮細胞(RPE)に混入する未分化細胞の評価方法の開発

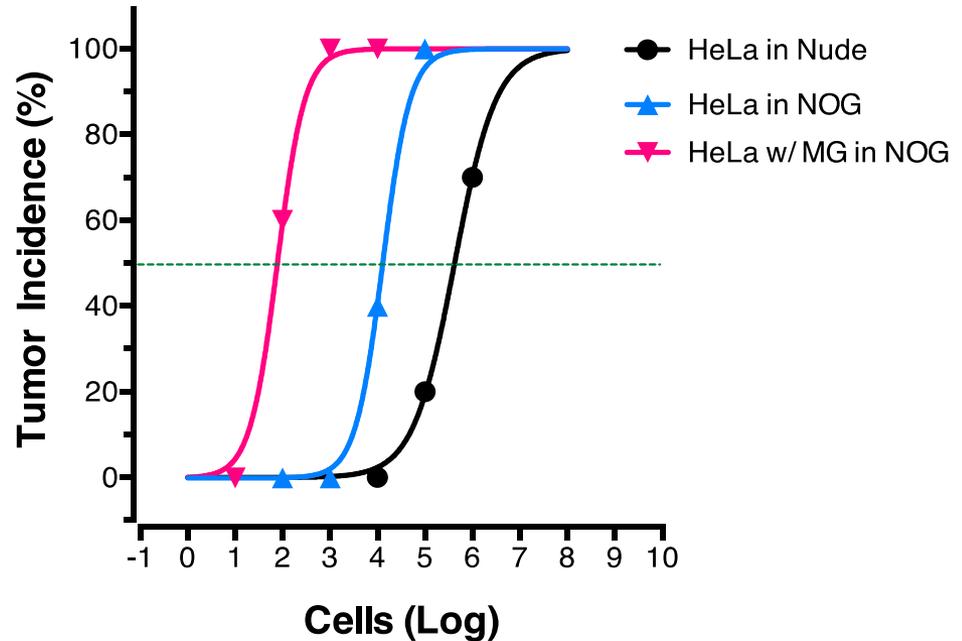
# 重度免疫不全NOGマウスのin vivo造腫瘍性試験への適用



NOD/SCID/ $\gamma$ C<sup>null</sup>(NOG)マウス  
 T、BおよびNK細胞欠失、補体  
 活性消失、マクロファージや樹  
 状細胞の機能不全  
 国産(実験動物中央研究所が  
 樹立、2002年に報告:M.Ito *et*  
*al.*, *Blood* 2002 100(9):3175)



### Nodule Formation 16 weeks



	TPD50	Fold
Nude	4.2 x 10 <sup>5</sup>	1
NOG	1.3 x 10 <sup>4</sup>	33
NOG +Matrigel	7.8 x 10	5,431

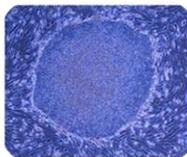
**TPD<sub>50</sub>は16週の時点でほぼ安定に**

TPD<sub>50</sub>:投与した動物の半数で腫瘍を形成させる細胞数 **マトリゲルで懸濁してNOGに移植した場合が最も感度が高い**

# 医薬品の安全性等を評価する試験法の開発 (薬理部)

## 「ヒトiPS細胞由来分化細胞の創薬応用」

ヒトiPS細胞



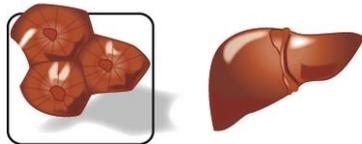
心筋細胞



神経細胞



肝臓細胞

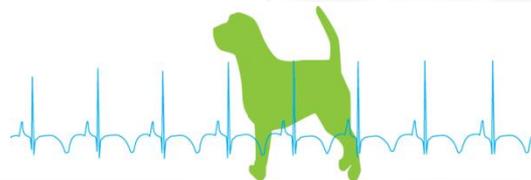


創薬プロセス

化合物探索



非臨床試験



臨床試験

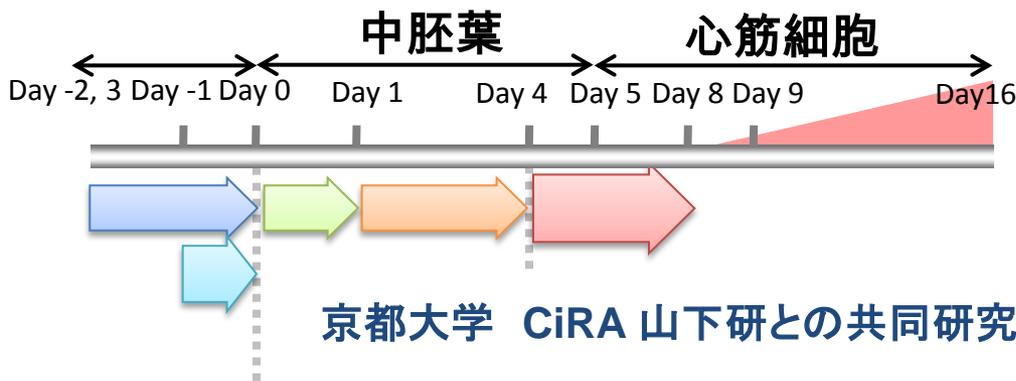
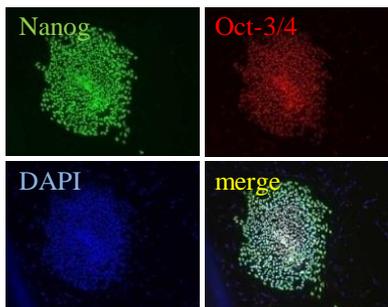


医薬品製造 販売

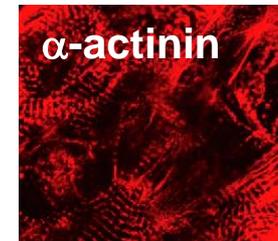


# 心筋細胞

未分化iPS細胞



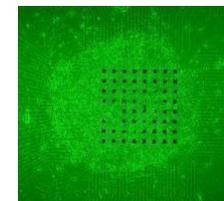
心筋特異的タンパク質の発現



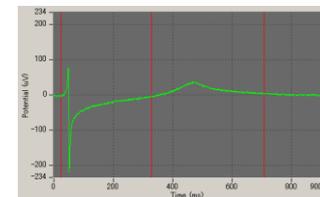
## 心筋細胞の電気生理学的特性の解析

- 拍動するシート状培養からの細胞外電位記録
- 単一心筋細胞からの活動電位記録

多点電極で記録した心筋の電気活動



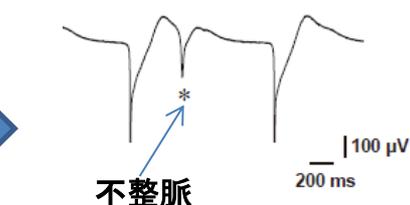
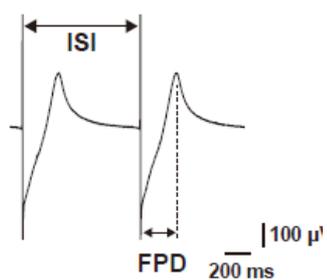
拍動する心筋シート



細胞外電位

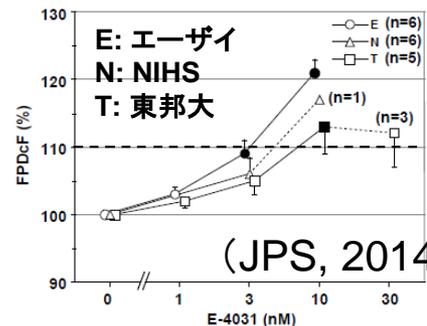
## 心筋細胞による心臓安全性評価法開発

- ヒトの薬剤性不整脈の予測性評価



薬剤による不整脈の検出

- 産官学による試験法バリデーショ



プロトコルの頑健性

試験結果の再現性

催不整脈性予測

国際共同プロジェクトと連携して国際的標準化に取り組む

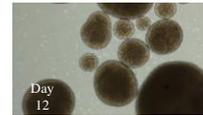
# 神経細胞

ヒトiPSC 細胞株



253G1 株

201B7 株



神経幹細胞塊

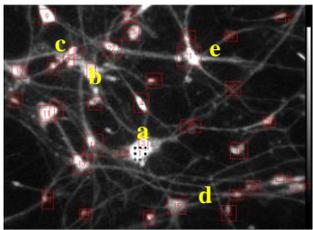
神経細胞へ分化誘導

薬理的性質の解析

中枢毒性試験法の開発を行う。

どんな薬に反応するのか？

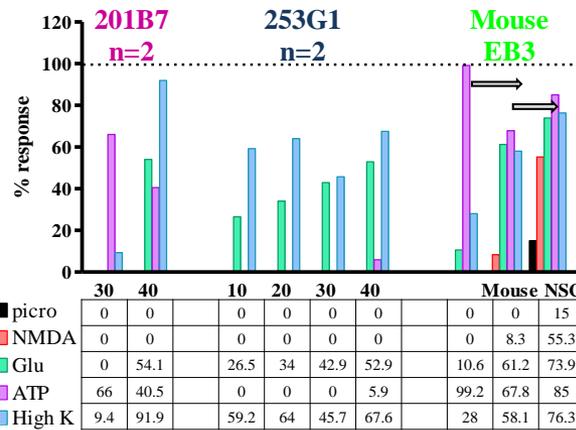
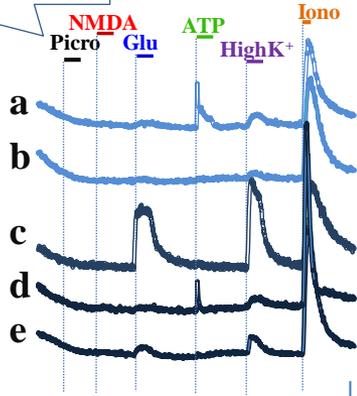
Differentiation Day 40



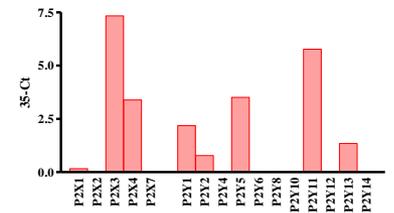
n = 37

Picro: 50  $\mu$ M picrotoxin 2min  
 NMDA: 50  $\mu$ M NMDA 2min  
 Glu: 100  $\mu$ M glutamate 2min  
 ATP: 100  $\mu$ M ATP 2min  
 High K<sup>+</sup>: 80 mM 2min  
 Iono: 5  $\mu$ M ionomycin 1min

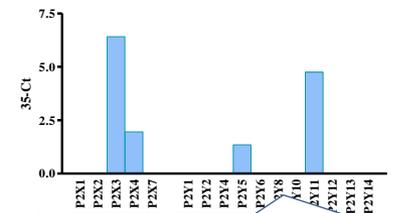
Picro n=0; Glu(a,c,e) n=20; NMDA n=0; ATP(a, d) n=15; HighK<sup>+</sup> (a-e) n=34



201B7, Day 10



253G1, Day 10



細胞内カルシウムイメージング法

どのくらい脳内の神経細胞に近い？

受容体のバリエーション

# 本日の話題

- レギュラトリーサイエンスのいま
- 国立医薬品食品衛生研究所のいま
- 健康医療戦略のためのレギュラトリーサイエンスの推進
  - 例示：ナノ医薬品、バイオ医薬品、バイオマーカー、再生医療等製品
- 食と生活の安全に向けたレギュラトリーサイエンスの推進
- 化学物質の非臨床安全性評価の現代化にむけたレギュラトリーサイエンスの推進

# 医薬品関連部門

- 薬品部

- 化学医薬品品質管理
- 日本薬局方原案の作成
- 後発医薬品の品質確保(生物学的同等性ガイドライン、ジェネリック医薬品品質情報検討会)

- 生物薬品部

- 生物薬品品質管理

- 生薬部

- 生薬品質管理
- 麻薬、覚醒剤対策、**違法ドラッグ対策**

- 生活衛生化学部

- 医薬部外品、化粧品品質管理

# 国立衛研の違法ドラッグに対する取り組み

## 国立衛研

- ◆違法ドラッグ製品の国内外情報収集及び買上げ調査
- ◆新規流通成分の検索と構造解析, 製造法の検討
- ◆国内外における流通実態や構造活性相関, 合成の容易さなどから今後の流通化合物を予測
- ◆規制対象となりうる構造類似化合物に関するデータの整備
- ◆違法ドラッグの物性・体内動態・中枢活性に関するデータ

- ◆分析用標品の製造, 品質管理, 配布
- ◆迅速分析法の開発及び標準化
- ◆情報提供, 分析同定依頼等への対応

対応強化



## 厚生労働省

指定薬物部会

依存薬物検討会

規制強化

開催頻度、審議品目の急増  
指定薬物「包括」指定の導入

薬事法

麻薬及び向精神薬取締法

「指定薬物」指定

「麻薬」指定

地方衛研, 税関, 麻薬取締部,  
警察等における分析調査

麻薬取締部、警察  
等による鑑定

# 国立衛研生薬部における違法ドラッグ製品流通実態調査(過去12年間)

## ●厚生労働省全国違法ドラッグ製品試買調査に係わる分析

全国買い上げ 2002年度～2013年度 893製品(914試料)

本省分析依頼等 2002年度～2012年度 144製品

## ●国立衛研違法ドラッグインターネット試買調査(厚労科研費等)

～2008年度 39製品+植物149製品(合成カンナビノイド含有を除く)

2009年度 76製品 2013年度 384製品

2010年度 105製品

2011年度 440製品

2012年度 512製品

## ●他公的試験機関からの正式な分析依頼

毎年約20製品程度 (その他メール, ファックス, 電話等での問い合わせ)

違法ドラッグ製品分析 2013年度までに計2837製品

## ●指定薬物分析用標品の他公的分析機関への交付

2007年度～2012年度 のべ642化合物

# 国立衛研 違法ドラッグデータ閲覧システム

<http://npsdb.nihs.go.jp/Search/>

## 2014年3月時点における収載数

- 指定薬物及び構造類似未規制化合物, 指定薬物に関連した麻薬類, PDE5阻害剤(21)

**計543化合物(GC-MS, LC-PDA-MSデータ等)**

- 違法ドラッグ製品(2009年以降)

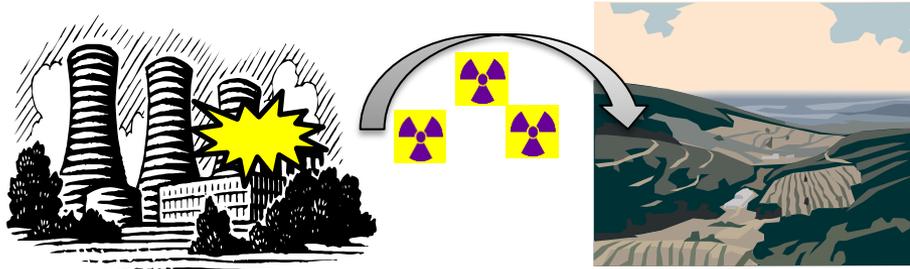
**計1785製品(含有成分一覧・写真付き)**

# 食品・生活衛生関連部門

- 食品部
  - 食品中の残留農薬等の化学物質や放射性物質のモニタリング及び規格・基準等
- 食品添加物
  - 食品添加物や食品用容器包装の規格・基準等
- 食品衛生管理部
  - 食品のHACCP分析および衛生管理等
- 衛生微生物部
  - 食中毒の原因微生物, 医薬品等の微生物汚染等の同定および試験等
- 代謝生化学部
  - 食物アレルギー、遺伝子組換え食品対応等およびRI管理
- 生活衛生化学部
  - 水道水, 空気, 家庭用品等の衛生管理

# 食品中の放射性物質への対応(食品部)

原発事故により放射性物質が環境中に放出



放射性物質による食品汚染



放射性物質を含む食品の摂取による健康への影響が懸念されている！



食品の安全・安心を確保するため、食品部では下記の業務を実施(平成23年度～現在)

- ① 食品中の放射性物質試験法の整備
- ② 出荷前の検査体制の検証・補完を目的に、流通食品の放射性物質検査
- ③ 食品摂取による内部被ばく状況の把握のため、マーケットバスケット調査及び陰膳調査
- ④ 基準値検証のため、放射性セシウム以外の核種(Sr-90、Pu等)濃度の実態把握

# ① 新基準値に対応した放射性セシウム試験法の整備

## ○放射性セシウムの新基準値(平成24年4月)

食品群	規制値 (Bq/kg)
一般食品	100
乳児用食品	50
牛乳	50
飲料水	10

以下の事務連絡・通知を食品部で作成

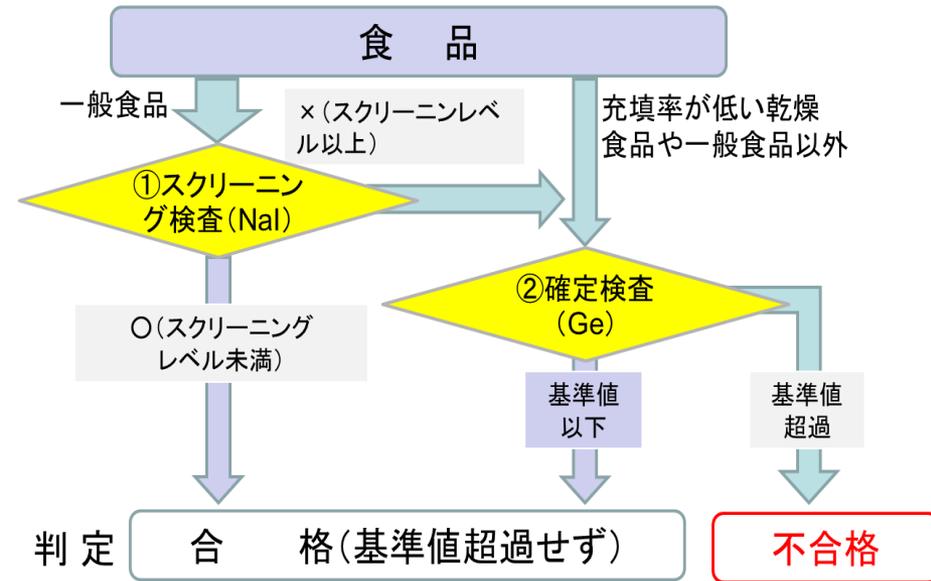
## ①「食品中の放射性セシウムスクリーニング法」平成24年3月1日(最終改正) 事務連絡 NaIシンチレーションスペクトロメータ等を用いた放射性セシウムスクリーニング法

- ◆ 牛の全頭検査が発端になり、検査の効率化のためにスクリーニング法を整備
- ◆ 一般食品を対象に、基準値より放射性セシウム濃度が確実に低い試料を判別するための性能要件を規定

## ②「食品中の放射性物質の試験法について」平成24年3月15日 通知 ゲルマニウム半導体検出器等による放射性セシウムの核種分析

- ◆ 新基準値は食品衛生法11条に基づく成分規格として定められたため、基準値への適合の判定を行うための試験法を新たに整備
- ◆ 測定結果の信頼性を担保するため、目標とする検出限界値と基準値レベルにおける相対標準偏差を導入

## ○食品の放射性セシウム検査の流れ



## ② 流通食品の放射性セシウム検査

### ○平成23年度の流通品検査の結果(計1,435試料)

食品区分	試料数	測定下限値以上の数 ≥25 Bq/kg	新基準値超過数 >100 Bq/kg	測定下限値以上の割合 (%)
肉	55	2	0	3.6
乳	59	3	0	5.1
たまご	33	0	0	0.0
米	50	0	0	0.0
茶	29	19	17	65.5
果実	169	11	1	9.1
野菜	317	9	1	6.5
きのこ	207	28	8	13.5
海藻	47	0	0	0.0
淡水魚	28	2	0	7.1
海水魚	353	14	1	4.0
海産物	54	0	0	0.0
その他	34	1	1	2.9
合計	1435	89	29	6.2

暫定規制値(500 Bq/kg)超過:6件  
(0.4%)

- ◆ 製茶5試料、原木椎茸1試料が暫定規制値を超過
- ◆ 特定の産地の製茶で暫定基準値を超過する試料が集中  
→ 関係の自治体で出荷前のモニタリング体制の強化
- ◆ 新基準値をあてはめた場合の超過率は29試料(2.0%)

### ○平成24年度の流通品検査の結果(計1,735試料)

食品区分	試料数	測定下限値以上の数 ≥25 Bq/kg	新基準値超過数 >100 Bq/kg	測定下限値以上の割合 (%)
肉	180	0	0	0.0
乳	2	0	0	0.0
たまご	2	0	0	0.0
米	84	0	0	0.0
茶	27	5	0	18.5
果実	305	7	0	2.3
野菜	425	1	0	0.2
きのこ	310	37	3	11.9
海藻	15	0	0	0.0
淡水魚	36	15	0	41.7
海水魚	228	2	0	0.9
海産物	40	0	0	0.0
その他	81	3	2	3.7
合計	1735	70	5	4.0

基準値(100 Bq/kg)超過:5件  
(0.3%)

- ◆ 原木・天然茸3試料、桑の茶加工品2試料が基準値を超過
- ◆ 多くの食品種(特に野菜、茶など)で流通食品中の放射性セシウム濃度は23年度と比較し減少傾向

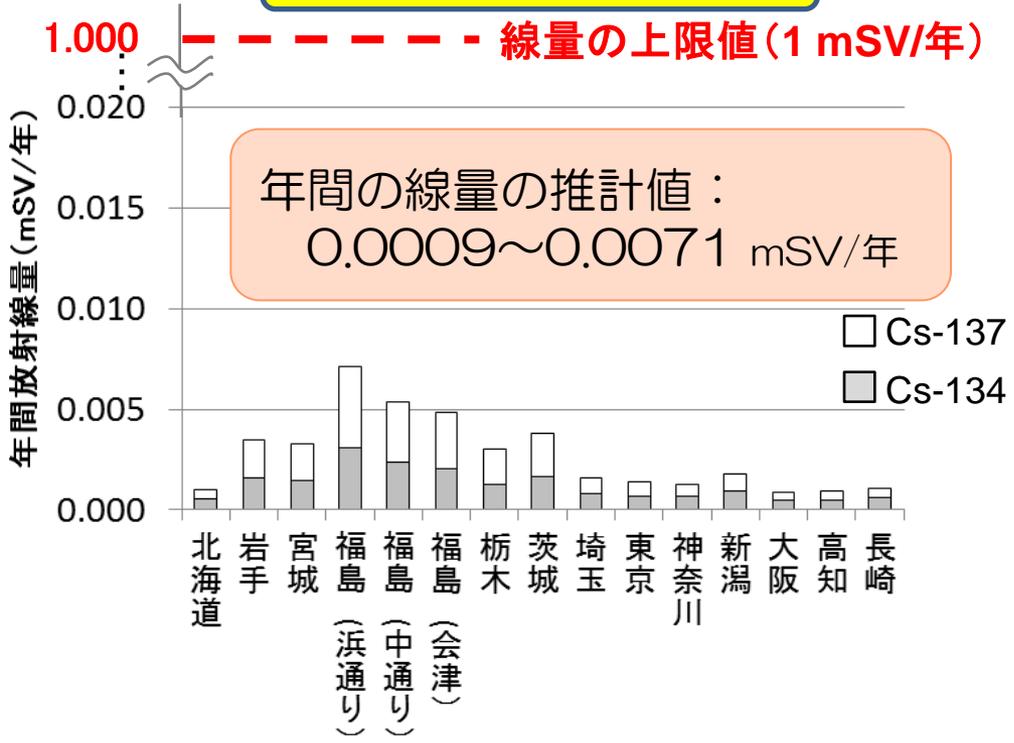
・暫定規制値・基準値の超過は全体の0.5%以下であり、出荷前の検査体制は適切に整備・強化されていることが確認  
・今後注意を払う食品としては、茸、種実類、淡水魚など

# ③ 食品中の放射性セシウムからの年間線量の推定

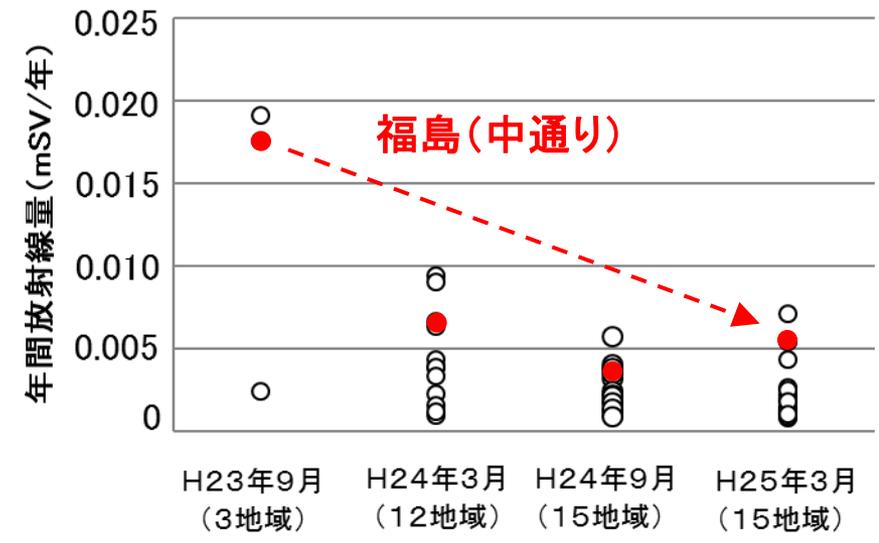
○マーケットバスケット調査(平成23年より6ヶ月毎に実施)・・・年間約420試料を分析

- ◆ 国民健康・栄養調査に基づいて一般的な国民が一日に摂取する食品(100種以上)を購入する。簡単な調理を実施した後、食品群毎に大別し、混合均一化したものを分析試料とした。
- ◆ 生鮮食品は可能な限り地元産・近県産を購入
- ◆ 推定値の信頼性を確保するため、放射性セシウムの検出限界は0.5 Bq/kg(22~24時間測定)

平成25年3月調査結果



平成23年~25年調査結果



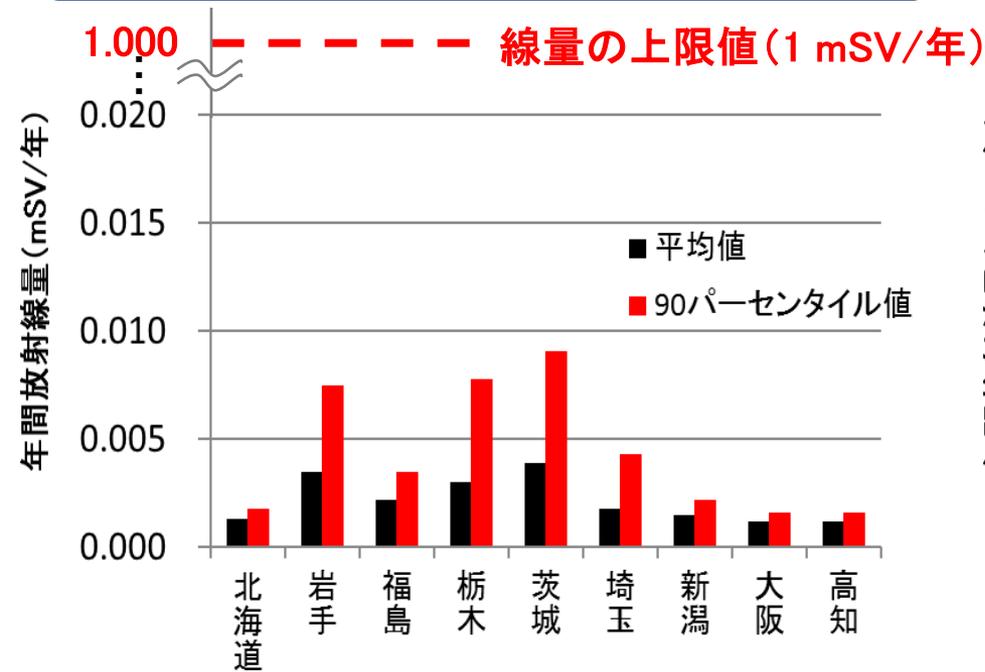
最も高い値を示した地域でも、食品からの放射性セシウムの年間線量は1 mSv/年よりも著しく低い値であった。また、平成23年9月と比べると、福島(中通り)では放射線量は低下傾向にあった。

# ③ 食品中の放射性セシウムからの年間線量の推定

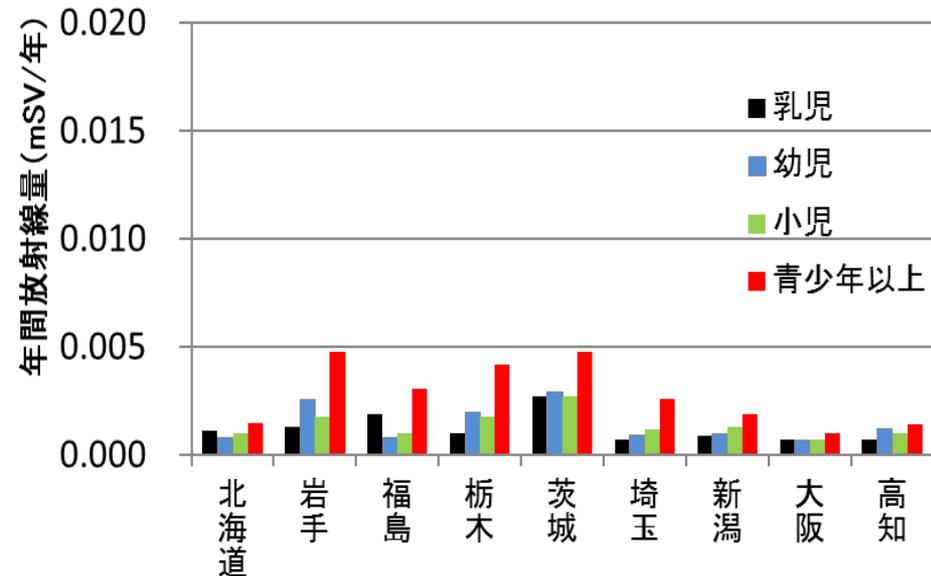
## ○陰膳試料の調査(平成24年3～5月に実施)・・・計351試料を分析

- ◆ 地域毎に6年齢区分の男女6名と妊婦3名(計39名)の一日分の食事を全て集めて測定
- 年齢区分・・・乳児(1歳未満)、幼児(1～6歳)、小児(7～12歳)、青少年(13～18歳)、一般成人(19～60歳)、高齢者(60歳超)

### 陰膳試料からの年間線量(地域別)



### 陰膳試料からの年間線量の平均値(年齢区分別)



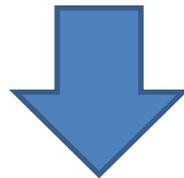
陰膳で高い濃度となった食事を1年間継続しても、年間線量は上限値より2桁程度低いと推定される。また、年齢区分毎の線量の平均値を比較すると、乳児～小児の線量は青少年以上よりもやや小さい値であった。

# 本日の話題

- レギュラトリーサイエンスのいま
- 国立医薬品食品衛生研究所のいま
- 健康医療戦略のためのレギュラトリーサイエンスの推進
  - 例示: ナノ医薬品、バイオ医薬品、バイオマーカー、再生医療等製品
- 食と生活の安全に向けたレギュラトリーサイエンスの推進
- 化学物質の非臨床安全性評価の現代化にむけたレギュラトリーサイエンスの推進

# 化学物質の非臨床安全性評価の現代化 にむけたレギュラトリーサイエンス研究

- 動物を用いる化学物質の非臨床安全性評価系は一応の完成をみており、基本的な試験法ガイダンスは整備されている。
- しかし、これら評価法については、(1)ヒトにおける安全性の予測性は必ずしも満足できるものではなく、(2)それに対してコストと時間を要する、(3)さらに動物愛護の観点からの批判もあり、改善が必要である。



非臨床安全性評価試験の現代化(モダナイズ)  
=ヒトでの予測性を高めた合理的な安全性評価系の開発

# 非臨床安全性試験法の 現代化にむけて

1. ヒト予測性の向上にむけた (1) ヒト細胞等を用いた評価系の開発、(2) トランスジェニック動物等を用いた評価系の開発、(3) 適切な疾患動物試験系の開発、(4) オミックスの活用、(5) in silico解析の活用、(6) 体内動態シミュレーション法の開発
2. 3Rの観点からの動物代替法の開発
3. 短期発がん性評価法の確立、後世代影響評価法のリファイン
4. 幼児等の高リスク群の安全性確保のための非臨床安全性評価系の開発および評価
5. 物質の特性に応じた(ナノ物質、医薬品(バイオ医薬品、核酸医薬品、ナノDDS製剤等)、あるいは 特殊な暴露経路(吸入毒性等)による安全性評価系の開発および評価

# 化学物質の非臨床安全性評価 (安全性生物試験研究センター)

- 毒性部
  - Omix (Percellome), Epigenetic Toxicology, Mechanical Toxicology
- 病理部
  - 短期代替発がん試験、子供への毒性
- 変異遺伝部
  - In vivo遺伝毒性試験、in silico遺伝毒性試験
- 薬理部
  - 安全性薬理試験法、実験動物代替法 3R
- 総合評価研究室
  - ナノマテリアル

# まとめ



- レギュラトリーサイエンスの推進が国の施策として謳われている。
- 国立衛研はこれにこたえるべく、関係者のご協力をいただきながら、
  - 先端的医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発に向けたレギュラトリーサイエンス研究の推進体制の整備
  - 食とくらしの安全・化学物質の安全研究の強化
  - 国として不可欠な試験・検査への対応能力の維持・強化をはかっている。

ご清聴ありがとうございます ！

