

厚生科学研究

医薬品規制ハーモナイゼーション推進

国際共同研究

平成十年度研究業績報告書

平成 11 年 3 月

班長 上田 慶二

厚生科学研究

医薬品規制ハーモナイゼーション推進

国際共同研究

平成十年度研究業績報告書

平成 11 年 3 月

班長 上田慶二

本報告書は平成10年度厚生科学研究費補助金による医薬安全総合研究事業「医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究」の研究成果を収録したものである。

無断転載複製禁

# 目 次

## I. 研究総括報告

医薬品規制ハーモナイゼーション促進に関する研究 平成10年度年次総括報告	上田 慶二	p. 1
附1. 平成10年度班会議総会プログラム		p. 5
附2. ICH 各課題の進捗状況		p. 7
平成10年度の ICH の進展	平井 俊樹 富永 俊義	p. 8

## II. 分担研究報告（品質部門）

医薬品の品質確保並びにその評価方法の確立に関する国際共同研究 （総括報告）	小嶋 茂雄	p. 13
化学合成医薬品の規格、及び試験方法の国際調和に関する研究	小嶋 茂雄	p. 17
バイオテクノロジー応用医薬品の品質確保に必要な試験・評価法と その国際調和に関する研究	早川 堯夫	p. 26
1) 薬局方の国際調和に関する研究 2) 原薬 GMP の国際調和に関する研究	武田 寧	p. 38

## III. 分担研究報告（安全性部門）

動物実験等による薬物代謝及び安全性評価等のための国際共同研究 （総括報告）	黒川 雄二	p. 47
遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験についての情報収集	三森 国敏	p. 51
In vitro 小核試験国際共同研究について	祖父尼俊雄	p. 58
反復投与毒性試験の適用とその評価法の確立	広瀬 雅雄	p. 64
2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器への影響評価の可否に 関する研究	大野 泰雄	p. 70
一般/安全性薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進の ための研究	藤森観之助	p. 80

#### IV. 分担研究報告（有効性部門）

医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究 （有効性総括報告）	開原 成允 p. 93
ICH-E5 の我が国における implementation 状況について	内藤 周幸 p. 97
小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成	辻本 豪三 p.100
GCP の改定が我国の臨床試験に与える影響に関する研究	福原 俊一 p.104
臨床試験データの統計解析ガイドラインに関する研究	吉村 功 p.110
臨床治験における対照群選定基準の国際ハーモナイゼーション に関する研究	長澤 俊彦 p.114
医薬品規制情報の電子的交換の標準化 －実施に向けての課題と新しい局面	岡田美保子 p.119

#### V. 分担研究報告（CTD 部門）

コモンテクニカルドキュメント （総括報告）	首藤 紘一 p.125
--------------------------	-------------

# I. 研究總括報告

# 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 総括研究報告書 医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究

主任研究者：上田 慶二（東京都多摩老人医療センター院長）  
分担研究者：小嶋 茂雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）  
黒川 雄二（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長）  
開原 成允（国立大蔵病院院長）  
首藤 紘一（国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター長）

## 要旨

外国の試験データの相互受入れの阻害要因となっている試験実施計画書における対照薬選定の問題や小児用治療薬の臨床評価法について検討を加えるとともに、前臨床試験の方法論や評価法について我が国の研究成果をふまえて、日・米・EU 3 極間での共同研究を実施した。またコモンテクニカルドキュメント（CTD）に関してもハーモナイゼーションに向けての研究を実施した。主要研究課題は下記の通りで、何れも ICH 運営委員会で取り上げられたトピックス及び関連事項である。

1. 医薬品の品質に関する研究。(1)化学合成医薬品の品質規格のハーモナイゼーションに関する研究、(2)バイオ医薬品の品質試験法のハーモナイゼーションに関する研究、(3)薬局方のハーモナイゼーションに関する研究など。
2. 非臨床試験に関する研究。(1)がん原性試験及び反復毒性試験などの適用とその評価法の確立に関する研究、(2)一般薬理試験のガイドラインに関する研究。
3. 臨床試験に関する研究。(1)臨床データの相互受入れに関する研究、(2)小児用薬の臨床試験ガイドラインに関する研究、(3)医薬品臨床評価の一般指針に関する研究、(4)臨床試験データの統計解析に関する研究、(5)臨床試験における対照薬選定に関する研究、(6)電子媒体による情報交換の基準に関する研究。
4. CTD に関する研究。(1)新医薬品承認申請の様式、(2)添付データなどのハーモナイゼーションに関する研究。

キーワード：医薬品の品質、非臨床試験、臨床試験、CTD。

## A. 研究目的

新医薬品審査資料の国際的ハーモナイゼーションを推進するに当たり、日・米・EU 三極間に現存する医薬品規制にかかわる障壁の除去が最も重要である。それらを科学的な裏付けをもって実行できるようにするため、我が国で独自に、また国際間で共同して研究を開始してから既に6年間を経過した。この間に多くの成果を挙げて来たとはいえ、残された課題は少なくない。さらに今年度は新たにコモンテクニカルドキュメント

のハーモナイゼーションの研究も開始され、かかる研究課題の国際的ハーモナイゼーションを支援することが本研究班の目的である。その達成によって新医薬品の研究開発が更に促進され、優れた新医薬品を迅速に患者に提供できることを目指している。

## B. 研究方法

下表に示した如き研究組織を構築した。共同研究者は各部会に所属して、それぞれの研究課題を分担し、

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
	班長(主任研究者)	上田慶二	研究総括	東京都多摩老人医療センター
品質	幹事(分担研究者)	小嶋茂雄	総括(品質)	国立医薬品食品衛生研究所
品質	班員(研究協力者)	武田 寧	薬局方	(財)日本公定書協会
品質	同上	早川亮夫	バイオ医薬品の品質試験法	国立医薬品食品衛生研究所
安全性	幹事(分担研究者)	黒川雄二	総括(安全性)	国立医薬品食品衛生研究所
安全性	班員(研究協力者)	三森国敏	癌原性試験	国立医薬品食品衛生研究所
安全性	同上	祖父尼俊雄	変異原性試験	国立医薬品食品衛生研究所
安全性	同上	広瀬雅雄	反復毒性試験	国立医薬品食品衛生研究所
安全性	同上	藤森観之助	一般薬理	国立医薬品食品衛生研究所
安全性	同上	大野泰雄	臨床試験に関連した非臨床試験の実施タイミング	国立医薬品食品衛生研究所
有効性	幹事(分担研究者)	開原成允	総括(有効性)	国立大蔵病院
有効性	班員(研究協力者)	内藤周幸	臨床データの相互受入れ	東京通信病院
有効性	班員(研究協力者)	辻本豪三	小児ガイドライン	国立小児病院
有効性	同上	福原俊一	医薬品臨床評価の一般指針	東京大学医学部
有効性	同上	吉村 功 佐藤俊哉	統計解析ガイドライン	東京理科大学工学部、統計数理研究所
有効性	同上	長澤俊彦	臨床試験における対照薬選定	杏林大学医学部
有効性	同上	開原成允 岡田美保子	電子媒体による情報交換に関する基準	国立大蔵病院、川崎医療福祉大学
CTD	幹事(分担研究者)	首藤紘一	総括(CTD)	国立医薬品食品衛生研究所
CTD	班員(研究協力者)	森本和滋	Common Technical Document	国立医薬品食品衛生研究所

各部会幹事の指導監督下ではあるが、自主的に研究を展開した。この際、本リスト記載以外の多くの研究者の協力を得た。これらを共同研究者として、その氏名

と所属を分担研究報告に研究協力者名、所属を並べて記載することとした。

研究は各分担研究班毎に国内研究を実施するとともに、国際的研究として ICH 専門家会議を平成10年8月31日より9月3日の期間に東京にて、また平成11年3月8日より11日の期間ブラッセルにて開催した。また研究班会議総会を平成11年1月21日に開催した。

### C. 研究結果

平成10年度において、品質試験、非臨床安全性試験、臨床試験及びコモンテクニカルドキュメント(CTD)を対象として、それぞれ品質部会、安全性部会、有効性部会及びCTD部会を組織し、以下の国内並びに国際共同研究を行った。

#### 1) 品質に関する研究

本年度には、主に次の6項目について研究を行った。

#### ① 化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン(Q6A)の作成

判定基準の絡む6つの試験法(含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法、保存効力試験法)の調和について、ICHにおいて行政当局、企業側および薬局方が協力して作業を進めることで合意された。

#### ② バイオ医薬品/生物由来医薬品の規格及び試験方法のガイドライン(Q6B)の作成

Q6Bは、平成11年3月のブラッセルでの専門家会議でステップ4に達することができた。Q6Bには、各種の従来のガイドラインにない多くのコンセプトや試験・評価に関する斬新なアプローチが盛り込まれている。

#### ③ 安定性試験ガイドライン(Q1A)の改訂

Q1Aの改訂に関しては、平成10年の東京での準備会合を経て、平成11年3月のブラッセルでの専門家会議から実際の作業が始められた。種々の検討対象項目のうち、比較的容易に調和できると見られていた5つの項目(試験間隔、実生産ロットでの試験、低温保存の場合の試験条件、半透明性容器に入った液剤の場合の試験条件、およびガイドラインの記載中にある不整合な点の解消)について検討が行われ、ほぼ合意に達することができた。



#### ④ 原薬 GMP (Q7) の国際調和

Q7の国際調和は、ICH 4 後の1998年2月に ICH 5 に向けての調和の課題として採択され、調和への努力が精力的に積み重ねられている。「最終製剤の製造段階では担保できない品質を原薬の品質保証に求める」との観点からは、ICH-Q7案の内容は概ね妥当なものとして評価される。本ガイドラインを我が国の現行制度の下で適用に際しては、監視指導部門と審査管理部門とでよく協議して、現行の薬事制度の見直しを含む対応策を早急に策定する必要がある。

#### ⑤ 薬局方の国際調和

薬局方の調和に関しては、ICH とは別の組織である薬局方検討会議(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)によって進められているが、ICH の Q6A の専門家会議から、製造試験法を中心とした12の試験法の調和が求められており、これに応えることが急務となっている。今後 ICH の場で行政当局、企業側および薬局方が協力して試験法の調和の作業を進めることにしている。

#### ⑥ 「ICH ガイドラインと関連情報」のページの作成

インターネットの厚生省ホームページの中「ICH ガイドラインと関連情報」のページを開設した。このページにアクセスすることにより、ICH の活動に国民の誰もが触れることができるようにした。ICH ガイドラインのページでは、ガイドラインの英文原文とその日本語訳にアクセスできるようになっている。

#### 2) 非臨床安全性に関する研究

##### ① 癌原性試験の適用とその評価法の確立

ヒト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウス(rasH2マウス)、片側の p53遺伝子を欠損させた C57BLp53 (+/-) マウスおよび活性型 v-Ha-ras 遺伝子を胎児型  $\zeta$ -globin プロモーターと SV40と共に導入した Tg.AC マウスなどの遺伝子改変動物を用いた研究を実施した。その結果、rasH2 および p53 (+/-) マウスにおいても、必ずしもすべてのがん原性物質を検出することはできないことが示され、また、Tg.Ac マウスについては TPA に対して発がん感受性が低い動物 (nonresponder) が発現し、それらには  $\zeta$ -globin 遺伝子の BamHI が欠落していることが判明した。以上のことから、2種以上の短期がん原性試験の実施も被験物質により考慮すべきであると結果された。

##### ② In vitro 染色体異常試験の代替としての in vitro 小核試験の評価

染色体異常試験の代替法として、小核試験への関心が高まっているが、今回、ICH/OECD ガイドライン作成のための基礎データを提供するという目的で、9種の被験物質を用いて、cytochalasin B 添加の必要性および6種の小核試験のプロトコールの検討を行った。その結果、cytochalasin B を添加せずに、被験物質で24時間処理を行う方法がもっとも感度よく小核を検出できると考えられる。

##### ③ 反復投与毒性試験の適用とその評価法の確立

非げっ歯類(主としてイヌ)での反復投与毒性試験の期間については、ICH 1 では12か月の投与期間が必要であるのか、6か月で十分であるのか意見の一致をみなかったが、その後少なくとも9か月間の試験期間があれば、長期毒性所見を検出する根拠があることが確認された。そこで非げっ歯類の試験期間として9か月間が提唱され、ICH 運営委員会でステップ2文書として EU、日本、および米国の合意が得られ、広く意見の聴取が始められた。1998年東京の ICH・専門家会議ではステップ2文書はそのまま合意し(ステップ4)、新提案を付記することが提唱された。その後厚生省において ICH 合意に基づく、反復投与毒性試験ガイドラインの一部改正案を作成し、その内容の検討が行われた。

##### ④ 2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器への影響評価の可否に関する研究

三極におけるホルモン化をさらに進めるために、4週間の反復投与で男性生殖器に影響を与えることの知られている物質を2週間投与した時に男性生殖器に及ぼす影響が検出できるか否かについてのバリデーションを開始した。本年度においては、本計画を製薬協傘下の企業に説明し、参加を求めた。その結果、28社の協力を得た。また、最小限の試験内容を示した統一プロトコールを作成した。また、被験物質を選考した。さらに、予備試験を実施し、本試験の被験物質とその用量、投与スケジュールを確定した。

##### ⑤ 一般薬理試験ガイドラインのホルモン化推進

医薬品等国際ホルモン化推進のための研究(ICH)として、平成8年度から始まった研究は平成

10年度から第2期に入り、ICHでの論議を前提とした活動を開始した。

### 3) 臨床試験に関する諸研究

#### ① 新しいガイドラインの作成に関する諸研究

「臨床試験における対照薬の選択に関する研究」については、有効性検証における統計学的堅牢性を確保するための条件や通常用量実薬対照非劣性試験の条件などについて慎重な研究を重ねて三極の合意した案がほぼ出来上がり、ステップ2への到達が期待される段階に至っている。「小児に用いられる医薬品の臨床試験に関する研究」については、草案についての検討が開始されている状態（ステップ1）である。

#### ② 協調化されたガイドラインの定着に関する諸研究

「外国データの受入れに関する研究」については、国内での通知の交付に伴い、国内で新たに発生した諸問題についての研究を行い、国内での通知を補足する質疑・応答集を作成するとともに事例検討を行い、円滑な定着の方法が研究された。「医薬品の臨床評価の一般指針に関する研究」においては、インフォームド・コンセントの義務づけ、治験データの直接閲覧・モニタリングなど新GCPに基づく治験の実施上の問題などがあることがアンケート調査により明らかにされた。「臨床試験データの統計解析のガイドラインに関する研究」においては、ガイドラインの実施に伴う問題として、多施設共同治験での被験者数、検証的試験数の問題、ならびに非劣性試験の有意水準などが挙げられ、質疑・応答の作成などが行われた。

③ 医薬品規制情報の電子的交換の標準化に関する研究においては、交換書式としてSGMLを採用し、症例安全性報告技術仕様書を完成して、電子的伝送のための標準を整備した。

#### 4) コモンテクニカルドキュメント(CTD)に関する研究

CTD作成の目的は、各極の規制当局が要求する新医薬品の承認申請の様式、添付データ等をハーモナイズし、申請資料の共通化を目指すものである。CTD部会においては品質、安全性及び有効性の研究グループに分けて、共同研究を実施した。各グループとも進行目標としてステージの概念を導入し、ステージ1は申請データ項目の配列表の作成、ステージ2はそれぞれの項目に含めるデータの概要の作成を定めた。品質に

ついてはステージ1に達し、安全性については項目の配列表のレベルAよりDまでを具体的に合意されるとともにExecutive Summaryについても検討され、ステージ2に到達した。有効性については報告書の項目として「生物学的利用率及び生物学的同等性に関する試験の報告書」、「臨床薬理試験の報告書」、「探索的試験の報告書」、「検証的試験の報告書」、「その他の関連する情報」の順に添付していくことに合意し、ステージ1に達した。

### D. 考察

我が国及び外国の医薬品試験成績の相互受入れの迅速化を目指して、日・米・EU三極の規制当局間のハーモナイゼーションは確実に進行しており、共同研究の成果が得られている。ICHの成果を国内の規制に変換した項目(Step 5)は「品質」については10項目、「安全性」については11項目、「有効性」については10項目、「多関連事項(Multidisciplinary)」では1項目と多く活用されている。ことに重要な課題であった「臨床試験データの統計解析のための国際的ガイドライン」並びに「臨床データの相互受入れ」については、ICHの合意文書に基づき、国内において厚生省通知が公表されて共同研究の成果が国内にても活用されており、医薬品の承認・申請の迅速化の実現が期待されている。また今年度の研究成果の活用により、今後ハーモナイゼーションを得るべきトピックスについて、国際的な協調化の促進が図られるものと考察される。

### E. 結論

品質、安全性、有効性について多くの研究課題が国際的ハーモナイゼーションに到達したが、これらの国際協調化が効果を発揮するために、国内での実施状況の評価を行うとともに、その協調化の一層の促進のための方策の検討が必要である。またCTDなど国際的ハーモナイゼーションに達していない項目については、なお強力な援助が必要である。

附1 医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究班

平成10年度研究班会議総会プログラム

附2 ICH各課題の進捗状況

(平成11年3月25日現在)

## 附1. 平成10年度班会議総会プログラム

開会挨拶及び班長報告	班長・主任研究者	上田 慶二
挨拶	厚生省医薬安全局 審査管理課長	平井 俊樹
ICH 4 の最近の動向 (10:05~10:20)	厚生省医薬安全局 審査管理課 国際化専門官	富永 俊義
I. 有効性部会報告 (10:20~12:10)	座長	
ブリッジングスタディーの相談についての現状 (15分)	国立大蔵病院	開原 成充
ICH Pediatrics の現状 (15分)	東京通信病院	内藤 周幸
新 GCP が我国の臨床治験に与えた影響と問題点に関する調査研究 (15分)	国立小児病院	辻本 豪三 ○平澤 明
臨床試験のための統計的原則をめぐる諸問題 (15分)	東京大学医学部 医療法人 今心会	福原 俊一 ○田辺 昇
E-10 draft の現状 (15分)	東京理科大学工学部	吉村 功
医薬品規制情報の電子的交換の標準化 (15分) -実施に向けての課題と新しい局面-	杏林大学医学部	長澤 俊彦 ○野崎 稔
総括・総合討論 (20分)	川崎医療福祉大学 東京大学医学部	岡田美保子 ○小出 大介
事務連絡 (5分)		開原 成充
休憩 (昼食を用意いたします) (12:15~13:00)		
II. CTD 部会報告 (13:00~13:25)	座長	
Common Technical Document (CTD) (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター	首藤 絃一
統括・総合討論 (10分)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター	森本 和滋
III. 品質部門報告 (13:25~14:30)	座長	
薬局方と GMP の国際調和について (15分)	国立医薬品食品衛生研究所	小嶋 茂雄
化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドラインの国際調和 (15分)	(財)日本公定書協会 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	武田 寧 ○小嶋 茂雄 小嶋 茂雄
ICH-Q6B ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品の規格および試験方法」ステップ3に向けての課題 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部	早川 堯夫
総括・総合討論 (20分)	同	○川西 徹 小嶋 茂雄
休憩 (14:30~14:50)		
IV. 安全性部会報告 (14:50~16:25)	座長	
がん原性試験の適用とその評価法の確立 (15分)	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	黒川 雄二
	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 病理部	三森 国敏

In Vitro 小核試験国際共同研究について (15分)	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 変異遺伝部	祖父尼敏雄
反復投与毒性試験における問題点 (15分)	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 病理部	広瀬 雅雄
2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器への影響評価 の可否に関する研究 (15分)	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 薬理部	大野 泰雄
一般・安全性薬理試験のハーモナイゼーション推進(15分)	国立医薬品食品研究所 安全性生物試験研究センター 代謝生化学部	藤森観之助
総括・総合討論 (20分)		黒川 雄二
総括・閉会挨拶 (16:25~16:40)	班長・主任研究者	上田 慶二

附2. ICH 各課題の進捗状況

	Quality	Safety	Efficacy	Multidisciplinary
Step 5	<p>Q1A：安全性試験法ガイドライン（新有効成分含有医薬品）</p> <p>Q1B：安定性試験法ガイドライン：光安定性</p> <p>Q1C：安定性試験法ガイドライン：新剤型及び一部変更</p> <p>Q2A：分析法バリデーションに関するテキスト：用語とその定義</p> <p>Q2B：分析法バリデーションにかんするテキスト：実施方法</p> <p>Q3A：不純物に関するガイドライン：原薬</p> <p>Q3B：不純物に関するガイドライン：製剤</p> <p>Q3C：不純物に関するガイドライン：残留溶媒</p> <p>Q5B：バイオテクノロジー医薬品の品質：遺伝的安定性</p> <p>Q5C：バイオテクノロジー医薬品の品質：製品の安定性</p>	<p>S1A：がん原性試験を必要とする条件</p> <p>S1B：医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス</p> <p>S1C：医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス</p> <p>S1C(R)：医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺</p> <p>S2A：医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス</p> <p>S2B：遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ</p> <p>S3A：トキシコキネティクス：毒性試験における全身的暴露の評価に関するガイダンス</p> <p>S3B：薬物動態試験：反復投与組織分布試験のガイダンス</p> <p>S4：単回及び反復投与毒性試験ガイドライン</p> <p>S5A：医薬品の生殖毒性試験試験法ガイドライン</p> <p>S5B：医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン：雄授精能評価法の確立</p>	<p>E1：慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間について</p> <p>E2A：臨床試験段階における安全性データの取扱いについて：定義と緊急報告の基準</p> <p>E2C：臨床安全性データの取扱いについて：定期報告</p> <p>E3：臨床試験データの取りまとめ方法と様式</p> <p>E4：新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方</p> <p>E5：外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因についての指針</p> <p>E6：GCP</p> <p>E7：高齢者に使用する医薬品の臨床評価ガイドライン</p> <p>E8：臨床試験の一般指針</p> <p>E9：臨床試験の統計ガイドライン</p>	<p>M3：比臨床試験と臨床試験の実施タイミング</p>
Step 4	<p>Q5A：バイオテクノロジー医薬品の品質：ウイルスバリデーション</p> <p>Q5D：バイオテクノロジー医薬品の品質：細胞株管理（セルサブストレート）</p> <p>Q6B：医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（バイオ）</p>	<p>S4A：単回及び反復投与毒性試験ガイドライン：イヌにおける長期投与</p> <p>S6：バイオテクノロジー医薬品の安全性試験</p>	<p>E2B：臨床安全性データの取扱いについて：報告様式</p>	<p>M1：薬事関連用語集（メディカルターミノロジー）</p>
Step 3	<p>Q6A：医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（化学物資）</p>			
Step 2				
Step 1	<p>Q7：原薬 GMP</p> <p>Q1AR：安定性試験の見直し</p>	<p>S7：Safety Pharmacology</p>	<p>E10：臨床試験における対照群選定のガイドライン</p> <p>E11：小児の臨床治験ガイドライン</p> <p>E12A：降圧薬の薬効評価ガイドライン</p>	<p>M2：緊急安全性情報等の電子媒体による伝達</p> <p>M4：Common Technical Document</p>

(平成11年3月25日現在)

# 平成10年度の ICH の進展

平井 俊樹 (厚生省 医薬安全局審査管理課長)

富永 俊義 (厚生省 医薬安全局審査管理課国際化専門官)

## 1. トピックの進展と ICH の成果の国内規制取り込み

### 1) トピックの進展

平成9年7月14日～18日にブルッセルで開催された ICH-4 は、ICH のフェーズ1の終了とフェーズ2の開始を画した。この時点で、34個のガイドライン (ガイドラインの改正ないしは補遺が作成された場合は、元のガイドラインとは別のもとのカウントする。さらにこれにステップアップの手続きをとらないが、ICH-4 において一応の完成を見た M1 (医学用語集) を加えると35個。なお、同じようにステップアップしない M2 も着々とその Recommendation を作成している)。が完成していた。

平成10年2月2日～5日にワシントンで開催された運営委員会/EWG でさらに E5、E9 がステップ4に到達した。

平成10年度では、平成10年8月の東京での運営委員会/EWG で S4 が、11年3月のブルッセルでの会議で、Q6B がステップ4に到達している。これで M1 を除いて38個のガイドラインが完成したことになる。

### 2) ICH ガイドラインに基づく国内規制の実施

表1には、我が国におけるガイドライン関連通知の期日も示している。我が国において、平成10年1月から平成11年4月までに通知によってステップ5に到達させたガイドラインは11個であり、現在5個のステップ4ガイドラインについて国内規制への取り込みのための作業が進んでいる (ただし E2B については改訂が提案されているので、改訂後の国内規制化となる可能性が高い)。

## 2. フェーズ2の ICH 活動

ICH のフェーズ2も1年以上を経過したところである。この間の活動と今後の展望を概観する。

### 1) ICH 参加メンバー

ジェネリック業界及び OTC 代表等の ICH 参加に関しては、ICH-4 までに決着したところであるが、以来、OECD、カナダ製薬協、世界医薬品添加物協議会がオブザーバーとしての参加希望を表明した。いずれについても、その参加による寄与の観点等から積極的な支持が得られず、実現していない。

### 2) コモンテクニカルドキュメント

医薬品承認申請データの配列及びその内容をハーモナイズするガイドライン (CTD) の作成はフェーズ2の最重要課題である。

平成11年3月のブルッセルでの運営委員会/EWG において、本ガイドラインの内容を、申請データ項目の配列表 (Table of Contents) と、それぞれの項目に含めるべきデータの概要 (Summary of Contents) の記載に分離し、前者を完成した段階をステージ1、後者の完成をステージ2と呼んで進捗状況を示すこととされた。この尺度によると、安全性分野 (CTD (S)) がステージ2、有効性 (CTD (E)) がステージ1をほぼ達成している。各分野とも、それぞれステージ2に達し次第、独立してステップ2ガイドライン案として公表される。

### 3) フェーズ1から継続しているガイドラインの作成

ICH-4 終了時点で、検討が継続していたガイドラインは、Q6A、Q6B、E5、E9、E10、S4A であった (この他に EWG としてはステップアップのメカニズムを採らない M2 が活動を継続している)。このうち、平成11年4月現在、Q6B、E5 と E9、S4A がステップ4に到達したので、残りのトピックについてさらに完成を目指し努力が継続されている。

### 4) フェーズ1で完成したガイドラインのメンテナン

スの手続き

既存 ICH ガイドラインの修正、新トピックの採用に関する手続きにつき、運営委員会での結論が出た。

この新しいルールにおいて重要なのは、既存ガイドラインに軽微な変更を加える際には、各領域を総攬できる少数の専門家からなる ICH 技術委員会(メンテナンスネットワーク)の判断のもとで、提案を行った専門家等が修正案を作成し、これを運営委員会に諮って最終確認を得ることによって修正ができるものとする点である。

なお、平成11年4月現在 EWG を組織中の Q3C (残留溶媒に関するガイドライン)については、残留溶媒の毒性についての最新の知見を継続的に取り入れるために、この EWG を常設のものとし、メンバー間での通信により修正案を作成し、それが完成するつど運営委

員会に諮る方法が検討されている。

#### 5) 新トピック

ICH 4 以来、出発物質 GMP (Q7)、小児における治験ガイドライン (E11)、降圧薬臨床評価ガイドライン (E12) が新トピックとして採用され、検討が開始されている。なお、現在、Q3A, B, C, E2B について、改訂が提案されている。

#### 6) ICH-5 について

ICH-5 は、平成12年11月に米国カリフォルニア州サンジエゴ市で開催される。平成11年3月のブルッセルにおける運営委員会で、その概略のプログラムの議論が開始されている。メインテーマはコモンテクニカルドキュメントである。

## ICHガイドライン進捗状況 99/04/21

トピックコード:	ガイドライン名:	現在の Step:	Step 2:	内示案:	締め切り:	Step 4:	通知:
E01A	致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について	ステップ 5	H05/10	H06/02/1	H 6 /04/30	H06/10	H07/05/24
E02A	治験中に得られる安全性情報の取扱いについて	ステップ 5	H05/06	H06/03/2	H 6 /05/20	H06/10	H07/03/20
E02B	臨床安全性データの取扱いについて: 報告様式	ステップ 4	H08/05	H08/08/1	H 8 /09/30	H09/07	
E02C	臨床安全性データの取扱い: 副作用定期報告	ステップ 5	H07/11	H08/02/1	H 8 /04/12	H08/11	H09/3/27
E03	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン	ステップ 5	H07/03	H07/07/1	H 7 /09/30	H07/11	H08/05/01
E04	新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針	ステップ 5	H05/03	H05/08/1	H 5 /09/15	H06/03	H06/07/25
E05	外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針	ステップ 5	H09/03	H09/05/1	H 9 /06/20	H10/02	H10/08/11
E06	医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)	ステップ 5	H07/04/2	H07/07/2	H07/09/30	H08/05	H 9 /03/27
E07	高齢者に使用する医薬品の臨床評価に関するガイドライン	ステップ 5	H04/09	H05/04/3		H05/06	H05/12/02
E08	臨床試験の一般指針	ステップ 5	H08/11	H09/4/1	H 9 /5/31	H09/07	H10/04/21
E09	臨床試験のための統計的原則	ステップ 5	H09/01	H09/4/1	H 9 /5/31	H10/02	H10/11/30
E10	臨床試験における対照群選定のガイドライン	ステップ 2	H11/04				
M 3	医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて	ステップ 5	H08/11	H09/3/31	H 9 /4/30	H09/07	H10/11/13
Q 1 A	安定性試験法ガイドライン (新有効成分含有医薬品)	ステップ 5	H04/04			H05/10	H06/04/21
Q 1 B	新原薬及び新製剤の光安定性試験法ガイドライン	ステップ 5	H07/11	H08/02/1	H 8 /04/12	H08/11	H09/05/28
Q 1 C	新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン	ステップ 5	H07/11	H07/12/2	H 8 /02/26	H08/11	H09/05/28
Q 2 A	分析法バリデーションに関するテキスト (定義と用語)	ステップ 5	H05/10	H06/02/0	H 6 /04/05	H06/10	H07/07/20
Q 2 B	分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法)	ステップ 5	H07/11	H08/02/0	H 8 /04/08	H08/11	H09/10/28
Q 3 A	原薬たる医薬品中の不純物に関するガイドライン	ステップ 5	H06/06	H06/07/1	H 6 /09/19	H07/03	H07/09/25
Q 3 B	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン	ステップ 5	H07/11	H08/02/0	H 8 /04/08	H08/11	H09/06/23
Q 3 C	医薬品の残留溶媒ガイドライン	ステップ 5	H08/11	H09/01/3	H 9 /03/31	H09/07	H10/03/30
Q 5 A	ヒト又は動物細胞由来のバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価	ステップ 4	H07/11	H08/06/1	H 8 /07/20	H09/03	
Q 5 B	バイオテクノロジー医薬品の品質: 遺伝子発現構成体の分析	ステップ 5	H07/03	H07/10/1	H 7 /11/10	H07/11	H10/01/06
Q 5 C	バイオテクノロジー医薬品の品質: 製品の安定性	ステップ 5	H07/03	H07/10/1	H 7 /11/10	H07/11	H10/01/06
Q 5 D	バイオテクノロジー医薬品の品質: 細胞株管理	ステップ 4	H09/01	H09/5/22	H 9 /06/30	H09/07	
Q 6 A	新原薬及び新製剤の規格: 試験法方法と判定基準に関するガイドライン	ステップ 2	H09/07	H10/03/3	H10/05/2		
Q 6 B	生物製品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の規格・試験方法と判定基準に関するガイドライン	ステップ 4	H10/02	H10/05/2	H10/09/2	H11/03	
S 1 A	医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス	ステップ 5	H07/03	H07/05/2	H 7 /09/01	H07/11	H09/04/14
S 1 B	医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス	ステップ 5	H08/05	H08/10/2	H 8 /11/30	H09/07	H10/07/09
S 1 C	医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス	ステップ 5	H05/10	H06/03/1	H 6 /06/17	H06/10	H08/08/06
S 1 C'	医薬品のがん原性のための用量選択のガイダンス補遺	ステップ 5	H08/11	H08/11/2	H 9 /01/10	H09/07	H10/07/09
S 2 A	医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス	ステップ 5	H 0 /03	H07/05/1	H 7 /06/05	H07/07	H08/07/02
S 2 B	医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス	ステップ 5	H08/10	H08/11/2	H 8 /12/27	H09/07	H10/07/09



トピックコード:	ガイドライン名:	現在の Step:	Step 2:	内示案:	締め切り:	Step 4:	通知:
S 3 A	トキシコキネティクス：毒性試験における全身的曝露の評価に関するガイダンス	ステップ 5	H05/10	H06/02/ 2	H 6 /05/10	H06/10	H08/07/02
S 3 B	薬物動態試験：反復投与組織分布試験のガイダンス	ステップ 5	H05/10	H06/02/ 2	H 6 /05/10	H06/10	H08/07/02
S 4 (A)	反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正	ステップ 5	H09/07	H09/10/ 3	H 9 /12/05	H10/09	H11/04/05
S 5 A	医薬品の生殖毒性検索のための試験法ガイドライン	ステップ 5	H04/09			H05/10	H06/07/07
S 5 B	医薬品の生殖毒性検索のための試験法ガイドライン（一変）	ステップ 5	H07/03	H07/06/ 2	H 7 /09/01	H07/11	H09/04/14
S 6	バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験ガイダンス	ステップ 4	H08/11	H08/12/ 2	H 9 /01/24	H09/07	

## Ⅱ. 分担研究報告 (品質部門)

# 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 総括研究報告書

## 医薬品の品質確保並びにその評価方法の確立に関する国際共同研究

分担研究者：小嶋 茂雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）  
研究協力者：早川 堯夫（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長）  
武田 寧（財団法人日本公定書協会専務理事）

### 要旨

本年度は、昨年度にステップ2となった化学合成医薬品ならびにバイオ医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A、Q6B）をステップ4とするための検討、安定性試験ガイドライン（Q1A）の改定のための検討、新規の調和の課題である原薬 GMP ガイドライン（Q7）に関する検討などを行った。

Q6A に関しては、ステップ2に漕ぎ着ける際に先送りした日米欧三薬局方の試験法の調和がステップ4に達する上でのネックとなっているため、ICH の場で行政当局、企業側および薬局方が協力して試験法の調和の作業を進めることになっている。Q6B に関しては、平成11年3月のブリュッセルでの専門家会議においてステップ4に達することができた。また、Q1A の改定に関しては、種々の検討対象項目のうちの5つの項目について合意に達した。Q7 に関しては、これまでの国際調和の検討経過および調和上の主な問題点を整理し、このガイドラインを我が国において適用する場合の運用上の問題点についても考察した。

Q4 の薬局方に関しては、ICH とは別の組織である薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group、PDG）によって、医薬品添加剤各条、一般試験法、バイオ医薬品関連試験法について調和が進められているが、Q6A の専門家会議から、製剤試験法を中心とした12の試験法の調和が求められており、これに応えることが急務となっている。

また、インターネットの厚生省ホームページの中に「ICH ガイドラインと関連情報」のページを設けて、ICH に関する最新の情報や品質、安全性、有効性の各分野においてこれまでに作成されたガイドラインに、国民の誰もがアクセスできるようにした。

キーワード：ICH、国際調和、国際共同研究、化学合成医薬品、バイオ医薬品、規格及び試験方法のガイドライン、安定性試験ガイドライン、原薬 GMP ガイドライン、薬局方、インターネット、「ICH ガイドラインと関連情報」のページ

### A. 研究目的

新しく開発された優れた医薬品が世界の医療現場で速やかに利用されるようにすることを目的として、日米欧三極の規制当局と製薬団体の6者により進められてきた医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）も、1997年7月にブリュッセルで開催された ICH 4 で一つの区切りを迎えた。ICH 4 では、ICH の活動が「フェーズⅠ」の段階を終えて、「フェーズⅡ」のより

幅広い活動を展開する段階に入ったとの認識が表明されたが、その後の展開は、ICH の活動が広い範囲に影響を及ぼしつつあることを強く実感させるものとなってきている。

平成10年度の研究班では、品質分野で残された課題である化学合成医薬品ならびにバイオ医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A、Q6B）をステップ4とするための検討を中心に、すでに調和され各国で

施行されているガイドラインのメンテナンスの課題の一つである安定性試験ガイドライン(Q1A)の改定のための検討、ならびにICH4で採択された新規の課題である原薬GMPガイドライン(Q7)の調和に向けての検討などを行った。

なお、昨年度は本研究班の研究課題の一つとされたCommon Technical Document(CTD)については、本年度は別に組織された研究班で扱うこととされた。

## B. 研究方法

各課題毎に研究協力者を選定し、それぞれの課題の内容に応じて専門家による研究グループを組織し、必要な場合には製薬企業側からの協力研究者の参加を求めて、研究を進めた。

## C. 研究成果

### 1. 規格及び試験方法のガイドラインのステップアップ

規格及び試験方法のガイドラインの調和では、化学合成医薬品の場合(Q6A)とバイオ医薬品の場合(Q6B)とでは、規格及び試験方法の設定に対する考え方が異なるところがあることから、それぞれに別個のガイドラインを策定することになっている。

そこで、本研究班においても、Q6AとQ6Bを別々のグループで検討することとした。

#### 1-1. Q6A：化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン(分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照)

Q6Aに関しては、ステップ2に漕ぎ着ける際に先送りした日米欧三薬局方の試験法の調和の問題がステップ4に達する上でのネックとなっている。

調和が必要とされている12の試験法のうちの6つの試験法(含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法、保存効力試験法)の判定基準の調和については、3薬局方のみでは対処しがたい面があるため、各極が2つずつ分担して調和案の策定に当たるなど、ICHの場で行政当局、企業側および薬局方が協力して作業を進めることで合意されており、平成11年3月のブリュッセルでの専門家会議では、各極が分担した試験法について、調和案の作成状況やその内容に関する議論が行われ、次のワ

シントンでの専門家会議までのスケジュールが決められた。

ガイドライン本体に関しては、記載が大幅に変更された部分の検討を次回送りとした他は、定期的試験/スキップ試験やパラメトリックリリースなどのこれまで我が国でとられていなかった新しい考え方も含めて、ほぼ合意に達した状況となっている。

このように、Q6Aが最終合意に達することができるかどうかは、薬局方の試験法の調和が達成できるかどうかにかかっている。次回の会議までに成果が得られて、ステップ4に達することを期待したい。

なお、Q6Aに含まれる定期的試験/スキップ試験やパラメトリックリリースなどの我が国にとって新しい考え方に対処できるようにするため、1)日本薬局方の通則の4項を、医薬品の適合基準を定期的試験/スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースの概念を許容し得るように改める、2)「どのような場合に適用できるのか、申請する際にはどんなデータが必要か、申請を審査し承認する体制はどうするのか」などの点に関するfeasibility studyを行政側と企業側が協力して行う、などの対応策がとられつつある。

#### 1-1. Q6B：バイオ医薬品/生物由来医薬品の規格及び試験方法のガイドライン(分担研究協力者 早川堯夫研究報告書参照)

Q6Bについては、平成11年3月のブリュッセルでの専門家会議でステップ4に達することができた。

Q6Bには、各極の従来のガイドラインにない多くのコンセプトや試験・評価に関する斬新なアプローチが盛り込まれているが、日本側が提唱したタンパク質性生物薬品における生物活性と理化学的特性との多様な関係を医薬品品質評価の立場から科学的合理性に基づいて識別したり統合したりする概念、ならびに生物薬品がもつ固有で不可避的な不均一性を包含できる概念をベースとしていることなど、その完成に向けての日本側の貢献度は極めて高かったと考えられる。

これは、バイオテクノロジー応用医薬品の登場以来、我が国が一貫して体系的、継続的にその品質確保のあり方や評価技術のあり方を追求し、かつその先端化を図ってきた研究活動の賜物である。

ガイドラインの完成それ自体が大きな国際貢献であ