

短期間に確立することも難しいという判断から、統計学の素養と臨床試験の実地経験が必要である、としたいとどまった。実際の試験計画の質が悪かったときに、試験統計家の責任を問うことになる。

7. Guidance の訳語は「ガイドライン」

WG ではずっと guideline という用語を用いてきたのに、FDA は突如としてこれを guidance という用語に書き改めてきた。これは英語表現の問題であり、日本人が口出しできる事柄でない。変更の趣旨を問いただしても、内容は同じだという回答しか戻らなかった。内容が同じなら変える必要がないというのが日本人の感覚であろうが、これを日本語訳にすると、ガイダンスとすべきかどうか問題となった。関係者が鳩首協議した結果、日本では使い慣れた「ガイドライン」という用語を使うことにした。それで欧米の委員もかまわないということであり、厚生省もその方針を取ることであった。

E. 結論

従来の新薬承認申請においては、申請者側が、標準的な形式、機械的ルールの提示を行政に求め、それに形式的にあわせることをもって良しとする傾向が見受けられた。これは必ずしも良薬の開発につながらないという判断が、新ガイドラインのような原則を提示するだけで個別の手法は申請者にゆだねるという方針に結実した。通知に添えられた Q & A にもその精神が貫かれている。

今後は判例的な経験の蓄積が必要である。医薬品機構での事前検討、中間相談、審査センターでのヒアリングが重要となってくるであろう。

F. 参考文献

- 1) 椿広計、藤田利治、佐藤倚男：誰がための臨床統計？わが国で実践された「患者の立場」からの臨床評価の原則と統計的方法の役割、統計数理、46、97-115、(討論：117-151) 1998
- 2) 上坂浩之他：第三回計量生物セミナー(臨床の部)講演記録、計量生物学、18、15-159、1997
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長：「臨床試験のための統計的原則」について、通知、1998年11月30日
- 4) 医薬品特別部会申し合わせ事項：臨床的同等性の検証について、1994年2月1日

G. 研究発表

論文発表

吉村功：検証的比較臨床試験の計画で考慮すべきこと——ICH 統計ガイドラインの理解のために、統計数理、46、81-95、1998

学会講演等

- 1) 吉村功：ICH 統計ガイドラインに関する Q & A、第19回日本臨床薬理学会、1998年11月20日、大分
- 2) 吉村功：「臨床試験のための統計的原則」が施行されて変わることは何か、第16回癌治療に関する医療統計勉強会、1999年3月12日、大阪
- 3) Sato, T. : What are the statistical/clinical/regulatory effects of "free" changes to ongoing trials, The Drug Information Association 34th Annual Meeting, Boston, U. S. A. (1998)
- 4) 佐藤俊哉：ICH 統計ガイドライン—今までと何が違うの？ 誰が何をやるの？—、第13回臨床薬理富士五湖カンファレンス、1998年8月27日
- 5) 佐藤俊哉：少数施設の纏め方、第6回計量生物セミナー、1998年10月16日
- 6) 吉村功：検定方法と有意水準、第6回計量生物セミナー、1998年10月16日

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（杏林大学医学部第一内科学教授）

野崎 稔（杏林大学医学部医療科学講師）

要旨

本研究では比較・検証試験における対照群選定の日米欧三極ハーモナイゼーション(ICH E-10)に関するガイドライン作成を目的に過去6回開催された専門家ワーキンググループの議論を総括し、本ガイドラインの骨子を紹介する。

- 1 有効性検証における統計学的堅牢性を確保する条件が提示され、「薬剤効果に対する感度 Sensitivity-to-Drug-Effect」および「分析感度 Assay Sensitivity」が定義された。
- 2 非劣性試験での上記条件の確保には種々の制約があることが指摘され、その欠点を補完するために3群比較試験の採用があらためて推奨された。
- 3 通常用量実薬対照非劣性試験は、当該領域において効果が確立された既存薬・治療法と被験薬との相対的な有効性・安全性検証において有用であることが明記された。
- 4 「対照群の選定は治験の目的一何を知りたいかーに依存する」というポリシーに基づいて、選定の道筋が図表化された。

キーワード： 比較・検証試験 薬剤効果に対する感度 分析感度 3群比較試験

A. 背景・目的

日米欧三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議・横浜会議(ICH-3)で提案された新規トピック「Choice of Control Group in Clinical Trials (E-10)」における専門家ワーキンググループ(EWG)の議論を踏まえて作成されつつあるガイドラインは、現在 Draft 8.1が上梓されている。本ガイドラインの構成は、

- 1 総論
 - ① 一般的枠組みとガイドラインの目的
 - ② 対照群の目的と種類、臨床試験の目的
 - ③ 非劣性/同等性を証明するための薬剤効果に対する感度と分析感度
 - 2 各種の対照の詳細な説明
 - placebo 対照、無治療対照、用量反応対照、実薬対照、外部対照(既存対照)
 - 3 対照群の選定
 - 4 付録：強化試験
- となっている。

本ガイドラインの作成にあたり、EWGでの議論の多

くは統計学的概念の三極における合意に費やされてきた。それは、比較・検証試験が本質的に持つプロトコルの多様性や、平成9年度本報告書¹⁾において述べた如く、比較・検証試験における対照群の選定には科学的合理性とともに各国の医療制度・文化・政策に影響される要素が少なからず加味されることから、各極がガイドラインに盛り込みたい(あるいは否定すべきではないと考えている)対照群の組み合わせが多種にわたり、したがって、それらすべてに三極で合意できる統計学的堅牢性(特に非劣性/同等性検証試験に対する)が付与される必要があったからである。

そうした議論の中から比較・検証試験が内在すべき基本的な統計学的堅牢性についていくつかの用語とその概念が提案されてきたのであるが、今回、1998年9月のEWG東京会議においてそれらの概念が最終合意に至ったので、本論で紹介するとともに、対照群を選定する際の論理根拠となるべき選定の道筋(フローチャート)について報告する。

なお、本論での考察は、EWGメンバーである、Dr.

B. J. Van Zwieten-Boot による draft 要約に負うものが大きいことを付記する。

B. 研究方法

過去6回開催された E-10 EWG 会議(第1回1996年5月バージニア、第2回同年10月ロンドン、第3回1997年3月成田、第4回同年7月ブリッセル、第5回1998年2月バージニア、第6回同年9月東京)での討議とガイドラインの draft(1999年3月現在 version 8.1まで作成)を総括する。

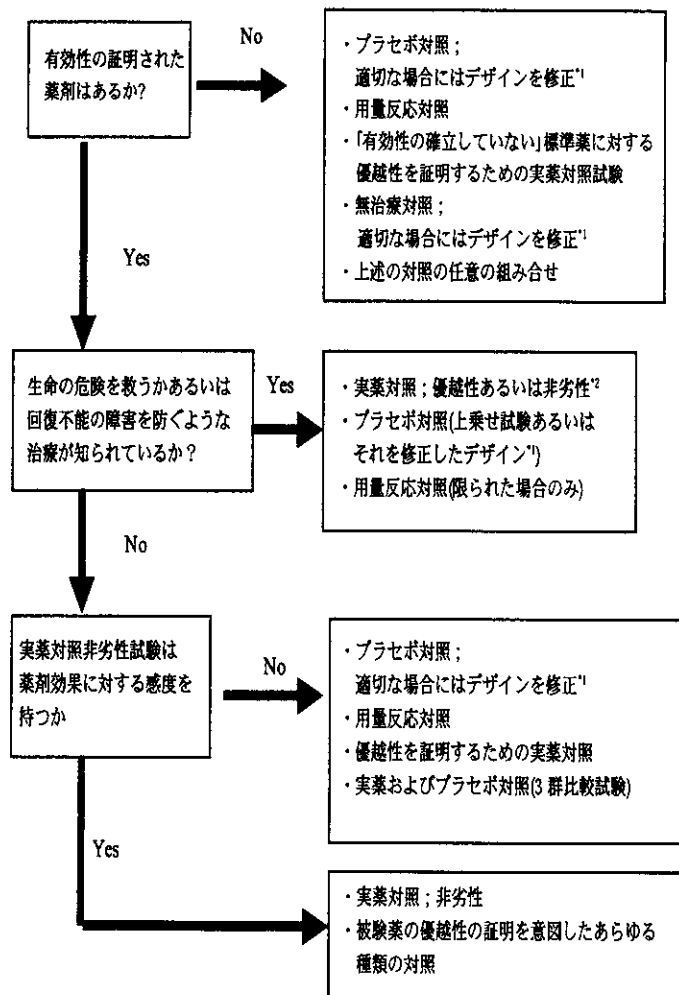
C. 結果および考察

**1 有効性検証における非劣性試験の統計学的諸問題
医薬品臨床試験における比較・検証試験は、被験薬**

の有効性の証明、安全性の評価、治療上の同等性(非劣性)、相対的なベネフィット/リスクの評価等を目的として行われるが、本ガイドラインが覆う領域は有効性の証明および相対的なベネフィット/リスクの評価に限定している。

医薬品の有効性は、被験薬の対照に対する優越性 superiority または非劣性 non-inferiority を証明することによって得られる。各極で合意されたそれらを証明するための対照群の選択は、前者における対照群として placebo 対照、低用量の実薬対照、用量反応試験の選択が推奨されること、後者の場合は通常用量の実薬対照が選択されるということである。(図1)

しかしながら、選択肢の一つとはいえ、従来我が国の臨床試験での比較・検証試験において多く用いられ



*1. 上乗せ、置き換え、早期離脱、短期のプラセボ期及びランダム化中止試験。

*2. 薬剤効果に対する感度がわかっている場合

図 1

てきた通常用量の実薬対照を用いる非劣性（同等性）検証試験によっては、真の有効性を証明することがかなり困難であることが議論の中で指摘されてきた。

なぜ非劣性試験では有効性の証明が難しいのであろうか。それは非劣性試験では「薬剤効果に対する感度 Sensitivity-to-Drug-Effect」および「分析感度 Assay Sensitivity」といった、比較・検証試験が内在しなければならぬ統計学的堅牢性を確保することが実臨床で困難であることによる。反対に比較・検証試験によって被験薬の有効性を証明したい場合には、その試験においてこれらの概念が満足されていることが必須である。

「薬剤効果に対する感度」は「実薬が一貫して placebo に勝ることができるという性質」と定義される。非劣性試験では対照薬のそうした性質は対照薬の過去のデータ（historical data）に基づくより他はないのであり、また治療領域（対象疾患）に大きく依存するので、それが満足できる場合は極めて限定的にならざるを得ない。特に、過去のデータに鑑みて、placebo 効果や実薬対照の効果そのものが変動している場合、あるいは疾患が自己限定的（自然治癒傾向を持つ）であるか、自然経過としての症状の変動がある場合には、まず「薬剤効果に対する感度」を見いだすことは不可能である。さらに、非劣性試験では、被験薬が実薬対照に劣らないとみなすための許容値（マージンあるいはデルタ）を決定しなければならないが、実薬対照が一貫して placebo に勝ることを示せなければマージンは決定できず、非劣性試験はもとより成立しない。

以上の点から非劣性試験によって被験薬の有効性を証明することが極めて困難であろうと思われる疾患を具体的に考えるならば、うつ病、不安神経症、痴呆性疾患、狭心症、症候性うつ血性心不全、花粉症のような季節性アレルギー疾患、逆流性食道炎などが挙げられる。このような疾患においては優越性 superiority を証明するための対照群の選定が望ましいこととなる。

一方、「分析感度」は「差が存在するときに、その差を検出する能力」であり、「効果を示すことができる、という特定の治験の質」と定義される。「薬剤効果に関する感度」との関係においては「分析感度＝薬剤効果に関する感度＋治験の質および治験患者数」と定義される。すなわち、分析感度の問題は「治験総体として

の質」の問題であり、非劣性試験のみならず差を示せないすべての試験で生ずるのである。例えば placebo に対して優越性を示せなかった場合、被験薬が無効だったのか、治験に分析感度がなかったのかが不明である、ということである。このように定義される治験の分析感度に影響を与える因子として、服薬不順守、治験集団の薬剤効果に対する反応性、干渉を起こすであろう併用療法の使用、自然回復が見られる集団、甘い診断基準、不適切な（感度の鈍い）薬剤効果の判定尺度、測定値の過度のばらつき、実薬対照に影響されないエンドポイント、患者/治験責任（担当）医師の期待によるバイアス、などが考えられる。

以上から非劣性試験における治験の「分析感度」の確保に危惧が生じた場合の解決策としては、治験デザインをできるだけ実薬対照に対する元の placebo 対照試験のものに合わせることで、総体としての薬剤効果やばらつきを絶えず検証すること、治験実施のモニタリングを厳密に行うこと、当該治験の内部妥当性 internal validity の確保（例えば placebo 群の加味などによって）、そして優越性試験に切り替えることも考慮しなくてはならないだろう。つまり、非劣性試験による被験薬の有効性の証明には、単に対照群の注意深い選択という要素だけが重要なのではなく、当然ではあるが治験全体の質を最高度に確保しなければならない、ということが強調されるのである。そしてそのように当該治験が分析感度を確保できるか否かの検証が重要かつ困難であるが故に、「分析感度を示す」ためだけの検証試験が存在する（表1）ことにも留意する必要がある。

通常用量実薬対照非劣性試験による有効性検証がそのような統計的脆弱性を内在し、多くの制約を課せられるとするならば、今後同試験の実施は実際には困難なのではないかという意見に対して、本ガイドラインが推奨しているのは、3群比較試験 3-arm trial の実施である。つまり、通常用量実薬対照群に placebo 対照群を加えることによって、当該治験は治験自体に（一般的な placebo 対照試験の利点として）内部妥当性を確保でき、被験薬と対照の互換性・同等性に関する結論の妥当性を保証しうる。しかしここでも placebo 群の患者数の適切性（実臨床現場では可能なかぎり少数であることが望ましいが）に関する十分な統計学的根拠が説

表1. 種々の条件における対照群の有用性

| 試験の目的 | 対照のタイプ | | | | | | | |
|--------------------------|--------|-------------|-------------|------|-------------|---------------|-------------|----------------------|
| | プラセボ | 実薬 (非劣性) | 実薬 (優越性) | 用量反応 | プラセボ +実薬 | プラセボ+ 用量反応 | 実薬+ 用量反応 | プラセボ+ 実薬+ 用量反応 |
| 絶対的な効果を測る | Y | N | N | N | Y | Y | N | Y |
| 効果の存在を示す | Y | P | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 用量反応関係を示す | N | N | N | Y | N | Y | Y | Y |
| 治療の比較(優越性を示す、あるいは非劣性を示す) | N | P | Y | N | Y | N | P | Y |
| 分析感度を示す* | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y |

Y=Yes, N=No, P=可能(しかし、この種の試験が、薬剤効果に対する感度を持つことを示せるかどうかによる。)

*=治療間の差を示す力のあることを試験内で直接示す。

明されねばならないことは言うまでもない。

2 非劣性試験による相対的有効性・安全性の検証

Placebo 対照を用いた比較・検証試験では、基本的に絶対的な薬剤効果を知ることができ、三極のうちにはその結果のみをもって承認・上市が可能であるとする立場(特にUS)もある。つまり、他剤や他の治療法との比較・選択・淘汰は市場(医療現場)にておのずと行われるので、承認時は当該被験薬が「薬である」ことを証明しさえすればよいというポリシーである。しかしながら、そのような論理は少なくとも我が国の医療事情・医療文化において素朴に認めることには抵抗がある。すなわち、try and error が許されず治療当初より最も適切な医療が提供されることを前提とする臨床現場では、ある新薬が上市される際には既存薬・既存治療法との相対的有効性・安全性に関する十分な検討が加えられているべきである、とする立場である。こうした立場はE-10を巡る議論の中で日本とEUから常に提起されてきたが、このような被験薬の相対的な臨床上的ポジショニングは、多くの場合通常用量実薬対照非劣性試験によって得られる。

十分に効果が確立された(つまり薬剤効果に対する感度 Sensitivity-to-Drug-Effect が確保された)実薬が存

在し、その実薬が当該治療領域において有用であると既に評価されている場合には、被験薬とそのような実薬との通常臨床用量における比較・検証試験が臨床現場からは強く要求され、その試験によって placebo 対照のみでは臨床に供することのできない被験薬に臨床的付加情報を付与することができ、ベネフィット/リスクの評価が可能となる。通常用量実薬対照非劣性試験の有用性は、適応疾患・適応範囲が極めて限定される被験薬の有効性検証にあるのではなく、そうした上市後の臨床情報のための試験であるという割り切り方も重要であろうと思われる。そして3群比較試験が適切にデザインされれば、一つの治験に絶対的および相対的有効性検証の双方が確度をもって混在しうるのであって、その意味からも3群比較試験が推奨される。

3 対照群の選定のためのフローチャート(図1)と種々の条件における対照群の有用性(表1)

これらの図表は、「対照群の選定は治験の目的一何を知りたいかーに依存する」というポリシーに基づいて作成されている。

D. 結論

1 医薬品の有効性は、被験薬の対照に対する優越性

superiority または非劣性 non-inferiority を証明することによって得られる。前者における対照群として placebo 対照、低用量の実薬対照、用量反応試験が推奨され、後者の場合は通常用量の実薬対照が選択される。

2 いずれの試験においても「薬剤効果に対する感度 Sensitivity-to-Drug-Effect」および「分析感度 Assay Sensitivity」が確保されていなければならない。

3 通常用量実薬対照試験は臨床上有用な相対的有効

性・安全性の検証に優れるが、単独では被験薬の有効性検証に対しては制約が多いので、3群比較試験が推奨される。

E. 参考文献

1) 長澤俊彦、野崎 稔：日米欧三極の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、医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究、平成九年度研究業績報告書：162-165、1998

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（川崎医療福祉大学医療情報学科教授）

開原 成允（国立大蔵病院病院長）

小出 大介（東京大学医学部附属病院中央医療情報部助手）

要旨

ICH M2 EWG は、医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準（Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information）をトピックとして活動を行なっている。これまでの中心課題の一つに E2B ガイドラインに基づいた症例安全性報告の電子的伝送がある。M2 では交換書式として SGML を採用し、ICSR DTD (Individual Case Safety Report Document Type Definition) Version 1.0 を開発した。平成10年度は DTD Version 1.0 の改訂をはかり、日米欧の各極における実装に耐える ICSR DTD Version 2.0 を開発した。さらに安全性報告の受領通知を開発すると共に、ユーザの便宜のため、安全性報告技術関係資料をすべて集めて解説を加えた症例安全性報告技術仕様書（ICSR Specification Document）を完成し、電子的伝送のための標準を整備した。さらに、今年度はもう一つのテーマとして CTD（Common Technical Document）に対する電子的支援を取り上げ、その第一段階として electronic CTD に必要とされる技術的仕様要件に関する調査検討に着手した。Electronic CTD に対する支援は、M2 の今後の活動の中心として計画されている。

キーワード：Individual Case Safety Report（ICSR）、SGML DTD、Acknowledgement Message、Common Technical Document（CTD）、Electronic Submission

A. 研究目的

ICH M2 EWG は、医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準（Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information：ESTRI）をトピックとして活動を行なっている [1-3]。これまでの中心課題の一つに、ICH E2B ガイドラインに基づいた症例安全性報告（Individual Case Safety Report：ICSR）の電子的伝送がある。M2 では交換書式として SGML（Standard Generalized Markup Language）[4] を採用し、ICSR DTD（Document Type Definition）Version 1.0 を開発した。平成10年度は DTD Version 1.0 の改訂をはかり、日米欧の各極における実装に耐える ICSR DTD Version 2.0 を開発する。また、安全性報告の受領通知のための Acknowledgement message の項目を定義し、その DTD を完成させると共に、ユーザの便宜のため、安全性報告技術関係資料をすべて集めて、これに解説を加えた症例安全性報告技

術仕様書（ICSR Specification Document）を完成させる。さらに、もう一つのテーマとして CTD（Common Technical Document）に対する電子的支援を取り上げ、その第一段階として electronic CTD（eCTD）に必要とされる技術的仕様要件に関する調査検討に着手する。

B. 研究方法

1. 症例安全性報告の電子的伝送

① 安全性報告交換書式 ICSR DTD Version 2.0

日本製薬工業協会のイニシャティブにより開発の始まった安全性報告交換書式 ICH ICSR DTD Version 1.0 の評価・改訂をはかるとともに、多言語サポート機能をもつ ICSR DTD Version 2.0 を完成させる。

② 安全性報告受領通知の完成

安全性報告の受信に際して、相手に返信する受領通知の内容を検討し、国際的に利用しうる DTD を完成さ

せる。

③ 安全性報告技術仕様書の完成

E2B ガイドラインに基づいた項目属性定義、ICSR DTD、安全性報告送信メッセージ（複数の安全性報告を1回で送信する書式）の作り方、受領通知の作り方など、安全性報告の交換に必要な技術資料一式をまとめ、解説を加えたものを準備する。

2. CTD に対する電子的支援

CTD の電子的支援について検討するため、各規制当局、CTD-E、CTD-Q、CTD-S の各 EWG、および世界各地の電子申請グループにおける技術的仕様要件を調査し、これを整理して検討する。また electronic CTD (eCTD) に必要な、あるいは適切と考えられる機能的要件について検討する。

C. 研究結果

1. 症例安全性報告

① 交換書式 ICSR DTD の改訂

安全性報告電子交換書式 ICSR DTD Version 1.0 に対し、以下の改訂・変更を行ない、改訂版を ICSR DTD Version 2.0 とした。

i) 更新処理要求について

ICSR DTD Version 1.0 に定義されている属性 append、delete、replace について検討した結果、同属性は Version 2.0 では削除することとした。

ii) 多言語サポートについて

DTD による多言語サポートの方法について、いくつかの案を検討した結果（Version 1.0 では英語のみをサポート）、各極の必要に応じて選択・調整が可能な、複数の DCL (declarations) ファイルを DTD と共に提供する方法を取ることにした。また、利用する言語を指定する属性 lang を Version 2.0 に導入した。

iii) Sequence number について

Version 1.0 で、繰り返し項目に対し定義されている Sequence number のエンタティは削除することとした。

iv) その他

- ・いくつかの項目のフィールドサイズを変更した。
- ・Version 1.0 で定義されている safetyreportid、safetyreportversion の項目は、各地域のオプションとすることに

した。

・Active Drug Substance は Version 1.0 では1回以上の繰り返しとなっていたが、これを0回以上の繰り返しの改訂した。

・<や&などの特殊記号の処理方式は SGML の標準的方法とすることにした。

② ユニーク ID について

安全性報告をユニークに識別するための識別子（ユニーク ID）の設定について検討を進めてきたが、ユニーク ID の項目を新規に設定する代わりに、E2B の症例報告 ID に関する項目 A.1.10.1~A.1.10.3 の記載方法について、以下を M2 技術仕様書に明記することにした。

i) E2B ステップ4・ガイドラインの下記項目については、一度記入した後は、安全性報告を転送する場合に変更しない。

A.1.10.1 National regulatory authority's case report number

A.1.10.2 Company's case report number

A.1.10.3 Other sender's case report number

ii) 上記各項目の記入に際しては、国名（A.1.1-Identification of the country of primary source）、組織名（A.3.1.2-Sender Identifier, Sender Organization）、症例報告番号（care report number）をハイフンでつなぎ、以下の形式で記入する。

country ID-organization ID-report ID

iii) 症例安全性報告を転送する場合、送信者は A.1.10.1-A.1.10.3 には記入しない。代わりに A.1.11 Suspected duplicate の項目に記入する。

③ ICSR の受領通知について

安全性報告を電子的に送信した場合に、これを受領した旨を通知するアクノレジメント・メッセージの仕様を検討し、データ項目定義と SGML DTD を開発した。受領通知には、元メッセージ送信者 ID、元メッセージ受信者 ID、ローカルなメッセージ番号、受信メッセージに対する返答（Parsing エラー、エラーのため一部ロード不可、全メッセージロード完了）などを記述する。交換されるメッセージの抽出・格納には、リレーショナル・データベースを想定しているが、データベースそのものに関しては組織内での実装の問題として、対

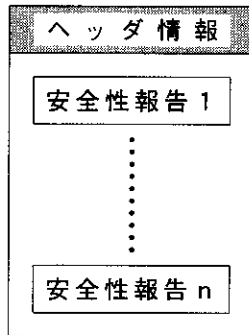


図1 症例安全性報告 (ICSR) 送信メッセージの構成

象とはしていない。

④ 安全性報告技術仕様書について

安全性報告の電子的伝送に関する技術資料をすべて集めて、解説を加えた Specification document を作成した。同解説資料には、安全性報告の送信メッセージの作り方、受領通知メッセージの作り方等が説明されている。図1に安全性報告送信メッセージの全体構成を示す。1回の送信メッセージには、1つのヘッダ情報をつけ、その後1件ないし2件以上の安全性報告 (ICSR) を記入する。送信するメッセージは、およそ図2のようなテキストとなる。図2は、ICSR DTD Version 2.0に基づいて、各データ項目をタグでくくって表したものである (SGML インスタンス)。受信した安全性報告に対する受領通知は、一般に受信した個々の安全性報告ごとに、「エラーの有無、エラーが有る場合はその種類など」を通知する。ただし、SGML の文法的な誤りがあった場合は、各安全性報告ごとの通知は返さず、SGML のエラーがあったことだけを通知して返す。

2. CTD に対する電子的支援

ICH では Common Technical Document (CTD: 新薬承認申請に関わる各種資料のハーモナイゼーション) をトピックとして、CTD-Q (Quality)、CTD-E (Efficacy)、CTD-S (Safety) の3つの EWG が組織されている。M2 EWG からの CTD 支援として、適切な電子的フォーマットの選択、表形式・図形式等の選択、データ構造の記述方法の検討など、eCTD に関する技術的側面に関する検討に着手した。

① 関係組織における要求分析

```

<ichicsr>
  <ichicsrmessageheader>
    <messagetype> ichicsr </messagetype>
    <messagedate> 19980301 </messagedate>
    .....
  </ichicsrmessageheader>
  <safetyreport>
    <occurcountry> jp </occurcountry>
    <reporttype> 1 </reporttype>
    <serious> 1 </serious>
    .....
  </safetyreport>
  <safetyreport>
    <occurcountry> jp </occurcountry>
    <reporttype> 2 </reporttype>
    <serious> 2 </serious>
    .....
  </safetyreport>
</ichicsr>

```

図2 ICSR DTD に基づいてタグ付きテキストで表した送信メッセージ

主として、以下の関係組織について新薬の承認申請を中心とする電子申請に関する技術的要件を調査した。その結果については、現在整理を進めている。

- ・米国 FDA、日本厚生省
- ・DAMOS (独 BfArM への申請を中心とした電子申請グループおよび、その標準仕様)
- ・MANSEV (EC の電子申請プロジェクト)
- ・SEDAMM (仏の規制当局への申請を中心とする電子申請プロジェクト)

電子的書式としては TIFF、ASCII (DAMOS) や PDF (FDA、SEDAMM、他)、HTML (厚生省、DAMOS、SEDAMM、他) などが、媒体としては CD-ROM や光ディスクなどがみられるが、現在は機能的側面についての電子申請に必要と考えられる仕様が検討されている。

② Electronic CTD の機能的仕様について

規制当局、企業それぞれの立場からみた、eCTD に対する要件について検討し、機能的要件の資料を作成した。機能的要件とは、たとえば目次をクリックすると、その部分に飛べること、キーワードで検索ができること、テキストのコピー・ペーストができること、注釈を書くことができること、などである。これについては、今後さらに深く検討を進める予定である。

D. 考察

M2 EWG では、E2B EWG による安全性報告データ項目定義ガイドラインに基づいて、電子交換に必要な技術的標準を整備してきた。今年度は、電子的交換書式 ICSR DTD を Version 1.0 から Version 2.0 へと改訂した。DTD Version 1.0 は英語のみをサポートし、欧米を中心として評価がなされてきた。Version 1.0 の問題点について検討した結果、今回 Version 2.0 への改訂に至ったが、Version 2.0 は日本語を含む多言語をサポートし、国内へ本格的に導入される最初の版となるものと考えられる。現在、安全性報告技術仕様書など、日本語化の整備が進められているが、国内システム、海外との交換システムそれぞれについて、安定した運用へ至るため、実装レベルの諸問題について詳細を性急に検討することが必要である。

今後とも情報技術の進展などに伴い、M2 関係の資料は改訂されることが予想されるが、関係資料はすべて以下の M2 ウェブ・サイトで管理され、最新の情報をダウンロードすることが可能となっている。

<http://www.ifpma.org/m2-site/m2-main.html>

インターネットで規制情報の交換を行う場合のセキュリティについて、M2 では公開鍵方式に基づいた EDI ソフトウェアの利用を検討し、セキュリティ機能の仕様を勧告した (Recommendation Security 4.1)。しかし日米欧間で公開鍵方式によるデータ交換を実施する場合、鍵管理の方式が問題となる。一般に公開鍵の保証には証明書 (certificate) が利用されている。鍵管理方式としては証明機関 (Certificate Authority: CA) による方式が検討されているが、欧米各国における法的規制の相違など、複数の CA による証明書の相互認識について複雑な問題がある。このため今後各国の実状を詳しく調査し、ICH の目的にかなう方法を慎重に検討することとしている。

今年度は electronic CTD (eCTD) の支援に着手した。M2 が支援の対象とする eCTD の範囲としては、ドシエ全体とし、最初の申請だけでなく、その追加や変更も含むことを運営委員会に確認している。CTD については Efficacy, Safety, Quality の各 EWG により、その具体的内容の検討が進められており、現在 CTD の各グループと相互に必要なに応じて連絡をはかりながら、eCTD

に関する予備的な調査・検討を開始した段階である。

最後に、M2 は他の EWG のようなステップ制度を取っていないため、作業の達成度や終了時点が不明確であり、実施時期も見極めにくい等の問題が指摘されていた。そこでステップと同様の考え方を M2 の作業過程に適用することについて検討がなされている。

E. 結論

ICH M2 では安全性情報の伝送のための交換書式 ICSR DTD Version 2.0 をはじめ、各種の電子的標準を合意し、日米欧の間で具体的に安全性報告の交換を実施するための準備を整えた。米国、欧州ではすでに試行が始まっており、国内においても国内副作用報告情報システムと、ICH 標準との調整の努力がなされている。ICH 標準の国内への本格的導入にあたり、日本語技術資料の整備など、国内における実装レベルの諸問題について詳細を性急に検討することが必要である。

また今年度は electronic CTD に対する支援に着手した。CTD 支援は M2 の今後の活動の中心となるものと考えられる。

F. 参考文献

1. 小出大介、大江和彦、岡田美保子、開原成允、廣田光恵、村上貴久：医薬品情報の電子的交換-ICH における標準化への取組み、第16回医療情報学連合大会論文集、776-777、1996
2. 岡田美保子、開原成允、大江和彦、小出大介：ESTRI：ICH M2 医薬品規制情報伝送標準、第17回医療情報学連合大会論文集、570-571、1997
3. 岡田美保子、開原成允、小出大介、大江和彦、村上貴久：医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 (ICH) -電子的情報交換の標準を中心として- 医療情報学、第17巻、第4号、523-532、1997
4. Eric van Herwijnen: Practical SGML-Second Edition, Kluwer Academic Publisher, 1994

G. 研究発表

1. 岡田美保子、開原成允、村上貴久、小出大介、大江和彦：医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 (ICH) -ICH 4 M2 ブリュッセル会議を終えて、

医療情報学、第18巻、第1号、71-77、1998

和彦：ICH 連携、第18回医療情報学連合大会論文集、

2. 岡田美保子、開原成允、魚井徹、小出大介、大江

42-43、1998

V. 分担研究報告 (CTD 部門)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 コモンテクニカルドキュメント（CTD）

分担研究者：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、センター長）
研究協力者：森本 和滋（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、審査管理官）
協力研究者：小野喜志雄（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、審査管理官）
高田 幸一（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、主任審査官）

要旨

コモンテクニカルドキュメント（CTD）は、各極の規制当局が要求する新医薬品承認申請の様式、添付データ等をハーモナイズし、申請資料の共通化を目的としている。3回の専門家会議をとうして、ステージ1が品質・安全性・有効性いずれにおいても達成されようとしている。即ち、記載項目の構成としての骨組みとなる Table of Contents が完成し、今後の作業の道標ができた。Body of Information、Summary of Contents などを検討するステージ2のより詳細な協議が更に進展するものと考えられる。

キーワード：コモンテクニカルドキュメント（CTD）、申請技術資料の共通化、ICH-M4、品質・安全性・有効性、ステージ1
(Common Technical Document (CTD), ICH-M4, Quality・Safety・Efficacy, Stage 1)

A. 研究目的

コモンテクニカルドキュメント（Common Technical Document, CTD）の作成の目的は、各極の規制当局が要求する新医薬品承認申請の様式、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。

共通の申請資料様式が策定され、3極の規制当局に受理されれば、申請業務の迅速化がはかられ、大量の申請資料の重複を避けられる為、省資源になる。申請資料の共通化を目指した本トピックは、2年目の作業が進展しつつある。

B. 研究方法

(1) 東京 EWG での討議

第2回 ICH-EWG 会議(1998年8月31日-9月3日、東京、港区台場、ホテルグランパシフィック)に参加し、本会議において提起された問題を中心に、具体的な障害となる問題の解決に必要な調査/研究を行った。

(2) ブリュッセル EWG での討議

第3回 ICH-EWG 会議（1999年3月8日-11日、ベ

ルギー、ブリュッセル、Europa Inter-Continental Brussels)に参加し、本会議において提起された問題を中心に、具体的な障害となる問題の解決に必要な調査/研究を行った。

(3) ICH-M4 の主要メンバー

表1に品質・安全性・有効性のメンバーを示した。これらメンバーを中心に、EWG 会議や国内委員会において本研究を推進した。

C. 研究結果

1. 我が国固有の特性解析と問題点

1) どの時系列での CTD の調和か¹⁾

欧米では、医薬品を市販する前に必要な申請のための手続きとして、我が国の承認・許可申請のような2段階の手続きではなく、1段階の手続きが行われている。例えば米国においては、申請前の治験計画の段階から規制当局と申請者の会合が行われ、随時、資料が請求・提出されている。即ち、我が国では、許可申請の際に必要なような添付資料が、欧米では市販前

手続きの終了までに、徐々にさみだれ式に要求される。しかし、最終的に市販前に規制当局に提出すべき資料は、日米欧で全体としては大きな差はないものと考えられる。対応時期が各極で異なっているため、どの時点での CTD 調和が必要かが問題となる。

2) 審査概要と製造許可資料¹⁾

具体的な記載方法に関する議論の進展に伴い、資料記載内容の詳細さの大小が統一化を進めていく上で問題となる可能性がある。その際、我が国の審査概要は、他の二極に比べて記載項目、内容等に大きな差があり、我が国だけが統一化の流れに乗り遅れる懸念がある。また、審査概要は、承認申請のための資料であり、承認制度の趣旨・目的を超えてまで無原則にその範囲・内容を拡大することはできない。

CTD 調和の目的は、医薬品の市販前申請手続きに必要な技術的資料の統一化を図ることにある。我が国の承認・許可制度の趣旨・目的、欧米制度との比較に照らせば、ここでいう市販前申請手続きとは承認申請だけでなく、許可申請も含むものとする方がある意味では合理的であるようにも考える。

CTD の一層の進展を期すためには、本件の検討対象を審査概要に限定せず、許可申請資料を含めた承認・許可申請資料全体とするのが適当であるという考えもある。その上で、CTD の各項目を承認申請資料と許可申請資料に分類すれば、現行の承認・許可制度を変更することなく調和をはかることが可能であるとも考えられる。

3) ブリュッセル会議での我が国の CTD の新方針

我が国は、第 1 回、第 2 回 EWG では、あくまで承認申請資料及び資料概要をその検討対象として議論を行ってきたため、製造管理・品質管理に関するデータの取扱いにおいて欧米諸国との間に議論の空回りがあった。

しかしながら、医薬品の品質管理におけるこれらのデータの重要性に鑑み、厚生省は、今回のブリュッセルの会合、即ち規制当局の会議において我が国は承認申請資料のみならず、許可に関連する資料も含めて CTD の論議を行いたい旨を表明した。

2. 品質・安全性・有効性の固有の問題点の解析

① 品質

品質に関しては、ブリュッセルの会議で、Q6B 医薬品の規格及び試験法に関するガイドライン、生物薬品（バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品）がステップ 4 になった。

i) 我が国固有の問題点の解析¹⁾

ICH ガイドライン「新原薬及び新製剤の規格：試験方法と判定基準に関するガイドライン」でのプロセスバリデーション関連の取扱い

1) Q6A、化成品

本ガイドラインには、製造工程における厳格なコントロールを重要視する新しい考えが導入されており、この概念が日本でも適用されれば、最終製品での試験が軽減されると期待されている。即ち、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等、現行の日本の医薬品承認・許可制度にはない考え方が導入されており、本ガイドライン実施体制整備の研究班が開始された。

2) Q6B、生物薬品（バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品）

欧米では、医薬品申請時に、プロセスバリデーションという名のもとで、それにかかわる全てのデータを提出することを義務付けているが、我が国においては、承認後に行う GMP などに関連した事項である。ICH の本来の目的は、申請時に必要なデータについて討議していることであり、我が国では、申請時に実生産スケールでのデータを提出する必要はないので、プロセスバリデーションという言葉をそのまま使ってしまうと、我が国の承認制度自体の流れを変えてしまわなくてはいけないとの考えで、プロセスエヴァリュエーションと言う言葉への変更を主張している。

ii) 第 2 回 EWG（東京会議）での検討課題

1) 会議の経過報告

本会議よりバイオのメンバーも参加し、品質のメンバーはほぼ 2 倍の参加者を得て開始された。

以下大きな 3 つの問題について述べる。

(1) 範囲 (Scope)

Generic とか OTC を現時点で含めることは困難であることが合意された。

また、化成品の範囲は、Q6A の範囲に従えばどうか、即ち、発酵製品、生薬、動物由来の粗生産物は対象外にすることとされた。

一方、バイオは、一つの提案として、Q6B の範囲を原則としてはどうか、即ち、適当な一連の分析方法により特性解析できたもの、well-characterized ないし highly purified and characterized に絞るという FDA や我が国の提案に対し、EU/CPMP 案では、もっと範囲を広げたらいいのではとの意見がでて、現在も議論中である。

(2) タスクフォース

化成品のほうで第1回 EWG で設定された3つの下記のタスクフォースについての具体的検討をすすめた。

1. 原薬の製造方法
2. 製剤の製造方法
3. 容器/被包

例えば、原薬の製造方法、S2.2の合成/製造の項目では、製造経路、合成工程を示すフローチャート、すなわち、出発原料から最終の原薬までの全合成のフローチャートを図示すること、また、各合成ステップの詳細な記述ということで、各段階での適切な説明、精製、乾燥、粉碎等、製造設備のタイプとか、溶媒、触媒、試薬（化合物名及び量）、収量範囲とかの項目が、Illustrative Examples に入ってきた。

また、容器/栓では、P6.6では、食品関連規制等に基づく各構成物の安全性とか、抽出試験、簡単に包括的な生物反応性試験や光、ガス、湿気溶媒の消失、微生物汚染、ほこり/よごれ等からの保護、器壁との接触試験、プラスチック構成部品やガラス容器の特性解析試験などが Illustrative Example に入ってきた。

(3) M4-Q とその他の ICH トピックスとの関連

1. Q7：原薬 GMP との関係。GMP との関係では、CTD における出発物質の定義と GMP の適用範囲における出発物質の定義の整合化を図ることとされた。有効成分 (API) 等の概念についても GMP と整合を図りつつ、検討することとされた。

2. M2：規制情報の電子媒体による伝達における標準ということで、電子申請との関係で、CTD グループとの協議が進行中である。

iii) ブリュッセル会議に向けての準備

Step 1 DRAFT Version 5.1のコメントを提出する直

前の会議（第5回 CTQ-Q 国内委員会、12月3日、審査センター）で、以下のことが議論のポイントとなった。

- 1) どの時系列での CTD の調和か
- 2) 品質の恒常性確保についての欧米と我が国の考え方の相違
- 3) 審査概要と製造許可資料

これらの解析は、既に本報告の1章に記述した。

iv) ブリュッセルの会議

1) レポーターからの6つの質問（2月1日付け）

①フォーマットのみでの調和か、②地域特性の要素を含む CTD をサポートするのか、③各極で内容の相違があっても Illustrative Examples の調和を続けるのか、④薬局方の調和を待つのか、⑤バイテクと一緒に CTD にするのか、⑥本当に規制当局は、単一の CTD をつくるつもりは有るのか、の質問があり、全体としての方向性のコンセンサスをはかった。

その結果、フォーマットでも簡単な説明 (with narrative sentence) を加えれば意味があるとの合意を得た。

2) Step 1 DRAFT VERSION 6.0か DRAFT VERSION 6.a か。

まず、DRAFT VERSION 6.a で作業することは、今回の会議でステージ1に達する為には意義があるとの合意を得た。

3) Table of Contents with narrative sentence の作成作業

化成品とバイオのグループで共同でまたは、場合によっては分かれて作成し、Step 1 Draft Version 8.0を作成し、ほぼ合意に達した。

4) 範囲 (Scope) について

協議のうえ、Q6A/B のスコープに準ずることで最終的に合意した。

5) Stage 1、Stage 2 概念の導入

ステージ1とは、申請データ項目の配列表 (Table of Contents)、ステージ2は、それぞれの項目に含めるべきデータの概要と要約 (Body of Information、Summary of Contents) である。品質は、ステージ1が終了したことになる。

②安全性

安全性に関しては、東京会議において毒性 (S4) が原則的に合意した。また安全性薬理試験がブリュッセル会議にて取り上げられることになった。

i) 東京会議での検討内容

1) 会議の経過報告

安全性に関しては、前回の会議において、①試験項目の記載順序：薬理、薬物動態、毒性試験の順にし、さらに項目別に細分化を行う。②薬理、薬物動態、毒性試験毎に共通したものとして実施試験一覧表および要約を作成すること。③毒性試験に関しては試験の内容により記載事項の詳細度の重み付けを行う。④薬理、薬物動態試験については記載の重複を避け簡潔に書くよう柔軟性を持たせた形にすること。

上記に記載した合意事項に基づいて、日、米、欧の三極がそれぞれ分担して素案を作成し、本会議に臨んだ。日本6名、米国4名、欧州2名の規制当局者及び米国製薬工業会3名、欧州製薬工業会4名、日本製薬工業会4名、その他5名の延べ28名が安全性（毒性、薬理・薬効薬理、薬物動態）グループとして出席し、これらの素案に対する各国の要望について討議し、修正を行った。

2) 討議内容並びに合意事項

1. 文書表記の検討

文書表記については、前回の会議において骨子は合意されていたので文章の追加、削除などの修正にとどまり大きな問題は見られていなかった。

文書表記は全体的なこと、並びに薬理・薬物動態・毒性の個別分野に分けられている。

全体的なことに関しては、各分野の順序（薬理、薬物動態、安全性の順に記載すること）、一般的な要望として動物種、投与経路、用量群などについて記載すべきとしている。表及び図の使用については表及び図を例示して説明している。なお、非臨床分野の長さは100～150ページを越えないこととされている。

個別なことに関しては、薬理として薬力学、安全性薬理、薬力学的相互作用など、薬物動態として分析方法、動態、組織分布、代謝、薬物動態相互作用など、毒性として単回毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性などについて記載すべきであるとしている。

2. 表及び図の検討

表については、前回の会議においてたたき台で合意がなされたレベルAからレベルDまでを具体的に作表

すると共に表の形式及び数値を入れた実例を提示しながら検討した。表は約37形式について作成し、表形式の全体像、さらに測定項目、注釈などをそれぞれ個別に検討・修正が成された。

①Level A：実施試験一覧表（試験項目一覧）

②Level B：毒性試験結果を簡潔に表記（急性毒性試験、予備試験など）

③Level C：毒性試験結果を詳細に表記（長期毒性試験、生殖毒性試験、遺伝毒性試験など）

④Level D：薬理、薬物動態試験に適応（試験の性格上表記に柔軟性を持たせている）

ii) ブリュッセル会議に向けての準備

東京会議での合意事項に基づき修正された素案を作成（12月中旬）した。更に、2月初旬には、コメント収集、再編集後、各 EWG メンバーに配付した。

今回、配布された資料の文書表記において、一部日本語に翻訳する場合に困るので適切な表現に修正させること（例 pivotal dose（削除）、sponsor（applicant に変更）kinetics（Absorption and Excretion をかっこ書きで追加）、表の測定（観察）項目を追加及び修正させることが必要となった。

iii) ブリュッセル会議の経過報告

今回、資料の文書表記において、一部日本語に翻訳する場合に困ることが考えられた表現は削除させた。また、ADME の項で薬物動態パラメータの算出に使われる測定法及び検出限界等の必要性を記載させた。さらに、表の測定（観察）項目について追加及び修正させた。

Executive Summary について検討した結果、このサマリーは薬理、薬物動態、毒性試験を一体化し、臨床評価に反映させるものであるとされた。

EU より安全性薬理について薬理の項ではなく毒性の項へ移動させるべきであるとの指摘が出されたが、この問題は S7 EWG メンバーに任せるべきであるとの見解が出された。

今回の会議において、安全性グループとしては、ステップ2に達しているということで合意されたが、安全性グループが提示した品質、安全性及び有効性を統括したドラフトの内容が3者で十分検討されていないことから最終合意に至らなかった。

③有効性

i) 東京会議の経過報告

まず、EUより Executive Summary の在り方について検討すべきとの提案があり、その中で EU で作成させている Expert Report をそのたたき台として構わないし、若干の改訂も、必要があれば、やむをえないとの考えが示された。なお、本会議では、Executive Summary 以外の分野の議論を先に進めていきたいとの提案が議長よりなされ、確認された。

報告書の添付の順番について、基本的に E8 (臨床試験の一般指針) に従って、臨床試験を分類し、「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とした。

a. 薬物動態試験、生物学的同等性試験、臨床薬理試験等に関する情報のまとめ方について議論し、被験者の様々な背景 (健康志願者・患者、年齢・性・人種等) と PK/PD の関係や、PK/PD への食事の影響等についてどのように情報を整理するか引き続き検討した。なお、PD 試験と探索的試験、探索的試験と検証的試験の区分が不明瞭であることが指摘され、PD 等の言葉の定義が明確にしていくことの必要性が確認された。

b. Overall Written Summary に必要な目次 (項目) と「表」の具体的な検討を行った。「全臨床試験の一覧表 (ラインリスティング)」を「安全性のまとめ」の初期ドラフトに加えて検討している。

c. 有効性に関する情報のまとめ方について議論し、検証的な試験、その他の試験に分けてデータの横断的な整理・比較を行い、その後用量-反応関係に関する情報、サブグループ解析等に関する情報を提示することとされた。今後、各項で用いられる表の代表的な例を各極から提示し合い、継続して検討することとなった。

d. 個々の試験の要約について議論し、E3 Synopsis に基づいて、主に日本の GAIYO の表をたたき台として素案を作成していくこととした。

ii) ブリュッセル会議の経過報告

有効性分野では、EWG の発足以来、臨床試験に関す

る資料の Table of Contents (資料の並べ方、グルーピングの仕方) 及びその Summary (日本で言う「資料概要」) の作り方について検討を行っている。

ブリュッセル会議では、先ず Table of Contents 及びその Guidance の内容について議論を行い、最終的に EWG 内で合意を得た。具体的には、臨床試験に関する添付資料を①BA/BE 試験、②Human Biomaterials を用いた試験、③PK 試験、④PD 試験、⑤有効性・安全性試験、⑥市販後調査、⑦その他関連資料の大きく7つに分類するというものである。これと併せて、実施した各試験をこれらのどこに分類すべきかに関する Guidance を作成した。

会議の後半は、Summary に関する議論を行った。Summary は、その構成を①BA/BE 試験のまとめ、②臨床薬理試験のまとめ、③有効性のまとめ、④安全性のまとめの4本立てとし、それぞれの項に図表の例を提示することとされている。各項は、主として①背景情報、②個々の試験成績の要約、③試験を跨った要約から成るが、その具体的な内容及び図表の例示については更なる検討が必要である。次回会合までに現行ドラフトに対する各極の内部意見を聴取し、継続的に議論することとしている。

また、Summary の構成要素である個々の臨床試験の要約については、既に ICH で合意された E3 (治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン) において作成することとされている個別の試験の要約 (Synopsis) の内容を充実し、それをそのまま Summary にも使えるようにすべきとの前回東京会合での合意を受けて、日本側で Synopsis の書き方に関するガイダンスを作成してきたところであり、今回の会合でこれについても一通り議論を終えた。

D. 考察

ブリュッセルの会議で新たな概念、即ち“ステージ”が出てきた。ステージ1が申請データ項目の配列表 (Table of Contents)、ステージ2がそれぞれの項目に含めるデータの概要 (Body of Information、Summary of Contents) である。3回の専門家会議をとうして、ステージ1が品質・安全性・有効性いずれにおいても達成されようとしている。

表1 ICH-M4-の主なメンバー

〈品質〉

MHW 森本和滋、奥田晴宏、山本順二

志田あゆみ、鹿野真弓

JPMA 佐藤仁尤、出口収平、奥田秀毅

古賀淳一、横手公幸

(アンダーライン バイオグループ)

〈安全性〉

MHW 高田幸一、西村多美子、小木勝博、柗 寿珠、佐藤洋一

高仲 正、塚本郁夫、門馬純子

JPMA 河合睦文、松澤利明、青木豊彦

〈有効性〉

MHW 小野喜志雄、成川 衛、蛭田浩一

JPMA 木次純夫、安藤良光

安全性は、既にステージ2をほぼ達成しているが、品質は、これからステージ2に入るため、三カ月後の7月に ad hoc の会議が予定されている。

今後、ステージ2のより詳細な協議が有効性と品質において進展するものと考えられる。

E. 結論

記載項目の構成としての骨組みとなる Table of Contents が完成し、今後の作業の道標ができた。

安全性は、既にステージ2をほぼ達成し、有効性は、

既にステージ2に作業が移っている。品質は、これからステージ2に入る。次回の10月のワシントンでの EWG に向かって、各分野の具体的作業が開始された。

F. 研究発表

1) 森本和滋：コモン・テクニカル・ドキュメントについて—品質分野—、医薬品研究、30(2)45-59 (1999)

2) 首藤紘一：これからの医薬品審査、ヒューマンサイエンス、9(1)、32-35 (1998)