

厚生科学研究

医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究

平成11年度研究業績報告書

平成12年3月

班長 上田慶二

厚生科学研究

医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究

平成11年度研究業績報告書

平成12年3月

班長 上田慶二

本報告書は平成11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。

目 次

I. 研究総括報告

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	上田 慶二	p. 1
附1. 平成11年度班会議総会プログラム		p. 5
附2. ICH Topic進行状況		p. 7
平成11年度のICHの進展	平井 俊樹 佐藤 大作	p. 8

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）分担研究報告書 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	小嶋 茂雄	p. 13
日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討 ICHホームページの構築	小嶋 茂雄	p. 18
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. 28
規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）の国際調和に関する研究 安定性試験法ガイドライン（Q1A）の改定に関する研究	青柳 伸男	p. 42
薬局方の国際調和に関する研究	武田 寧	p. 54

III. 分担研究報告（安全性部門）

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 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. 61
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. 65
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	林 真	p. 74
2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖器官への影響評価の可否に関する研究	大野 泰雄	p. 78
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. 82

IV. 分担研究報告（有効性部門）

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 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. 101
（附）研究実績報告書（外国人研究者招へい事業）		p. 105
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. 110
臨床試験に関する一般国民の態度についての全国調査	福原 俊一	p. 116
日米欧三極の臨床試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. 124
医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究 －降圧薬の国際的臨床評価ガイドラインの作成－	石井 當男	p. 127
安全性報告E2B/M2仕様の実装と電子的CTD共通技術仕様の導出に関する研究	岡田美保子	p. 132

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）	首藤 紘一	p. 137
--	-------	--------

I. 研究 総 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名誉病院長）
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ならびに降圧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・EU3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など。
3. 臨床試験に関する研究。(1) 降圧薬の臨床評価ガイドラインに関する研究、(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) 臨床試験における対照薬選定に関する研究、(5) 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：医薬品の品質試験、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7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一段と進められており、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。

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 堯夫	バイオ医薬品の品質試験法	国立医薬品食品衛生研究所
品質	同上	青柳 伸男	化学医薬品の品質試験法	同上
安全性	幹事(分担研究者)	黒川 雄二	総括(安全性)	同上
安全性	班員(研究協力者)	三森 国敏	癌原性試験	同上
安全性	同上	林 真	変異原性試験	同上
安全性	同上	大野 泰雄	反復毒性試験	同上
安全性	同上	藤森 観之助	一般薬理	同上
有効性	幹事(分担研究者)	関原 成允	総括(有効性)	国立大蔵病院
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	石井 當男	降圧薬ガイドライン	横浜船員保険病院
有効性	同上	長沢 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	福原 俊一	医薬品臨床評価について	東京大学医学部
有効性	同上	岡田 美保子	電子媒体による情報交換	川崎医療福祉大学
CTD	幹事(分担研究者)	首藤 絃一	総括(CTD)	国立医薬品食品衛生研究所
CTD	班員(研究協力者)	高田 幸一	CTDの協調	同上

B. 研究方法

上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、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11年10月4日より10月7日の期間ワシントンにて、また平成12年2月28日より3月2日の期間東京にて開催した。また研究班会議総会を平成12年1月31日に開催した。

C. 研究結果

平成11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国際調和

上記の規格及び試験法のガイドラインは平成11年10月のワシントンでの専門家会議においてStep 4に達した。その後東京における専門家会議において薬局方試験法の調和作業に当る方針を示したconcept paperが作成され、運営委員会にて了承された。

②バイオ医薬品の品質規格及び評価試験法の国際調和

バイオ医薬品における同等性について調査研究を行ったが、特に同等性が問題となるステージや基本要件ならびに目的物質毎に充たされるべき条件などについて論点を整理し、現時点での方策を示した。

③原薬GMPの国際調和

日本の承認審査を欧米のドラッグマスターファイルなどと同様の実生産での製造方法等を視野に入れたものとする必要性が生じたので、欧米でのドラッグマスターファイルの運用の実態について調査検討を行った。

④安全性試験ガイドラインの改定

平成11年10月のワシントンにおける専門家会議にて、加速試験の条件や実生産ロットでの試験の扱い、低温保存の場合の試験条件などの5項目についての合意が得られ、ステップ2の段階に達し、今後さらに残された問題点についての討議が進められる予定となっている。

⑤薬局方の国際調和

薬局方の国際調和の現状と今後の動向を整理し、今後の調和の方針と手順の見直し、事務手続き手順の明確化、調和すべき優先項目などについて検討した。

⑥ICHデータベースの構築

インターネットのICH関連情報ホームページにおいてICHの活動やガイドラインの合意に伴うファイルの新規または追加の掲載や更新の作業を行った。

2) 非臨床安全性に関する研究

本年度には、主として以下の4項目について研究を行った。

①癌原性試験の適用とその評価法の確立

諸種の遺伝子改変動物を用いた短期がん原性試験について我が国及び外国での最新情報をまとめ、その有用性について検討した。その結果遺伝毒性発がん物質の検出に非常に感受性が高いとされるrasH2およびp53+/-マウスにおいても、必ずしもすべての遺伝性発がん物質を検出できる訳ではないことが示された。またこれらのモデルの発がんメカニズムについて今後の研究が必要であることが示された。

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

In vitro小核試験の評価を行うとともに、最適な試験条件の設定のための基礎データの収集を行った。本年度は9種類のモデル物質についての試験を実施し、Cyt-B添加の影響や検体の処理時間などについて検討した。

③2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖体への影響評価の可否に関する研究

投与期間を2週間とすることの適否を検討するバリデーションを実施した。本年度には医薬品及び化学物質24物質を選び、30プロトコルにより2週間及び4週間試験を実施して成績を比較した。その結果2週間試験においても精巣毒性物質の雄性生殖器への影響の検出が可能であるとの結果が得られた。

④一般薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進

平成11年8月の東京での臨時専門家会議においてStep 1に、平成12年3月の東京での専門家会議においてStep 2に達した。本ガイドラインを一般薬理試験ガイドラインと比較すると、安全性薬理に焦点を絞っていること、必須試験としてCoreのBattery試験を行うことならびにGLPを適用することなどが特徴として挙げら

れる。

3) 臨床有効性に関する研究

本年度には主として以下の5項目の研究を行った。

①小児の治験のためのガイドラインの作成

平成11年1月のロンドンでの臨時専門家会議においてDraft 1aが作成され、ついで同年3月のブリュッセルでの専門家会議にてDraft 2、同年10月のワシントンでの専門家会議にてガイドライン案がStep 2に達した。本ガイドライン案では小児における治験の「一般原則」、「臨床試験の開始時期」、「試験の種類」、「年齢区分」や「倫理」について述べられている。本ガイドラインは現在国内にて意見を求めている段階である。また本研究に関連して、E7のラポーターであるSpilberg氏を招いて、国内研究者とともにシンポジウムを開催した。

②臨床試験に関する一般国民の態度について

医薬品の臨床評価に関する一般指針に関連して、本年度の研究ではわが国の一般市民がこれらの臨床試験についてどのような意見を持っているかを明らかにするため調査を行った。調査は一般住民4,500名を対象に郵送法による自己記入式アンケート調査により行い、2,187名(48.6%)の有効回答について解析を行った。多くの回答者が臨床試験について知識不足を訴え、臨床試験への参加の態度を保留していることから、今後臨床試験を推進するためには一般住民への啓発が重要であると考えられた。

③臨床試験における対照群選定のガイドライン

本ガイドラインは内容として、総論(対照群の目的と種類、非劣性/同等性証明のための薬剤効果に対する感度と分析感度など)、各種の対照の詳細な説明ならびに対照群の選定より成る。現在本ガイドラインはStep 2の段階であるが、試験の分析感度について慎重な討議がなされている。

④降圧薬の臨床評価に関するガイドライン作成の研究

薬効群別ガイドラインの一つとして降圧薬の臨床評価のガイドラインの作成が行われているが、臨床評価法の詳細について必ずしも協調化が得られない現状より、「降圧薬臨床評価法の原則(仮称)」と呼ばれる文書の作成作業が行われ、平成12年3月の専門家会議に

てStep 2のサインオフが行われた。

⑤電子媒体による情報交換に関する基準

研究テーマの一つとして症例安全性報告の電子的伝送の問題があり、ICSR DTD Version 2.0を基礎として研究を実施した。今後国内向け詳細な仕様を整備することや入力支援ツールなどについても具体策を検討する。研究テーマの第2はCTDに対する電子的支援の問題であり、eCTDについてその機能的要件、技術基盤やデータ構造の検討が進められている。

4) コモンテクニカルドキュメント (CTD) に関する研究

本ガイドラインの策定においては、申請資料のうちの共通部門について出来るだけ多くの部門をハーモナイズするという方針が進められており、平成11年10月のワシントンでの専門家会議において記載項目の構成としての骨組みとなるTOCが完成した。平成12年3月の東京において記載要領、executive summaryなどについての協調化も進み、次回のブリュッセルでの会議を経てサンジエゴにてStep 4に達する可能性が考えられる。

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ズ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11項目、「安全性」については13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、厚生省通知が公表されて共同研究の成果が国内にでも活用されており、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11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12年1月24日現在)

附1. 平成11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	厚生省医薬品安全局 審査管理課長	平井 俊樹
ICH5に向けた動向 (10:05～10:20)	厚生省医薬安全局 審査管理課 国際化専門官	佐藤 大作
I. 品質部門報告 (10:20～11:40)	座長 国立医薬品食品衛生研究所	小嶋 茂雄
1. 日本における承認審査を実生産での製造方法等を視野に入れたものとするための検討 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	小嶋 茂雄
2. 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 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 同	○早川 堯夫 川西 徹
3. 薬局方の国際調和について (15分)	(財)日本公定書協会	武田 寧
4. Q6Aガイドラインの合意と今後の課題：製剤試験法の調和と新しい品質保証システムの確立 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	青柳 伸男
総括・総合討論 (20分)		小嶋 茂雄
II. CTD部会報告 (11:40～12:05)	座長 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 紘一
1. Common Technical Document (CTD)について (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	高田 幸一
総括・総合討論 (10分)		首藤 紘一
事務連絡 (5分)		
III. 安全性部会報告 (13:40～15:00)	座長 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
1. 遺伝毒性試験におけるIn Vitro小核試験 (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	○林 真 本間 正充
2. 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 病理部	三森 国敏
3. 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
4. 安全性薬理試験ガイドライン (S7) 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 代謝生化学部	藤森観之助
総括・総合討論 (20分)		黒川 雄二

休憩 (15:00~15:20)

IV. 有効性部会報告 (15:20~16:50)

座長

国立大蔵病院

開原 成允

1. 小児臨床試験ガイドライン作成について (15分)

国立小児病院

辻本 豪三

2. スピルバーグ先生を招いてのシンポジウムについて (10分)

国立大蔵病院

開原 成允

3. 臨床試験に関する国民の意識調査 (15分)

東京大学医学部

福原 俊一

4. 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 (E10) に関する研究 (15分)

杏林大学医学部

長澤 俊彦
○野崎 稔

5. 降圧薬の薬効評価ガイドライン (E12A) について (15分)

横浜船員保険病院

石井 當男

V. 安全性情報部会報告 (16:30~16:45)

座長

国立大蔵病院

開原 成允

1. 安全性報告E2B/M2仕様の実装と電子的CTD共通技術仕様の導出に関する研究 (15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

総括・総合討論 (IV、V) (20分)

開原 成允

総括・閉会挨拶 (17:05~17:20)

班長・主任研究者

上田 慶二

附2 ICH Topic進行状況

	Quality	Safety	Efficacy	Multidisciplinary
Step 5	<p>Q1A：安定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クニカルガイドライン</p> <p>Q2B：分析法バリデーションに関するテクニカルガイドライン</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>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>S5A：医薬品の生殖毒性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>S6：バイオテクノロジー医薬品の安全性試験</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：非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>Q6A：医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (化学物質は局方との調和を継続)</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 (メデイカルターミノロジー)</p> <p>M2：緊急安全性情報等の電子媒体による伝達</p>
Step 3			<p>E10：臨床試験における対照群選定のガイドライン</p>	
Step 2	<p>Q1AR：安定性試験の見直し (一節のみ)</p> <p>Q3A/BR：不純物に関するガイドラインの見直し</p>		<p>E11：小児の臨床試験ガイドライン</p>	<p>M4：Common Technical Document (Table of Contents+Sのみ)</p>
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>E12A：降圧薬の薬効評価ガイドライン</p> <p>E2BM：臨床安全性データの取扱いについて：報告様式</p>	<p>M4：Common Technical Document</p>

(平成12年1月24日現在、但野 泰一)

平成11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)

佐藤 大作：(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年にブリュッセルで開催されたICH-4以降、ICHはフェーズ2に入っている。ICH-4の時点で34個のガイドライン、その後平成10年度までに、38個のガイドライン（表1参照。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のとカウントする。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39個。）が完成している。

本年度では、まず平成11年10月4日～7日にワシントンで運営委員会/EWGが開催され、Q6A（医薬品（化学合成品）の規格及び試験方法に関するガイドライン）及びM2-DTD（個別症例安全性報告電子伝達のメッセージ仕様）がステップ4に到達している。これでM1を除いて40個のガイドラインが完成したことになる。

また、E11（小児臨床試験ガイドライン）、CTD-Q,S,E（コモンテクニカルドキュメント（品質、安全性、有効性）の各申請データ項目の配列表及び安全性のデータの概要）、Q1A(R)（安定性試験法ガイドライン改訂）及びQ3A+B(R)（不純物に関するガイドライン改訂）がステップ2に達した。さらに、平成12年2月28日～3月2日に東京にて開催されたEWGでは、S7（安全性薬理試験ガイドライン）がステップ2に到達し、E12A（降圧剤の臨床評価に関する原則）がステップ2相当の合意に達した。なお、Q7（出発物質GMP）も近くステップ2合意に達する予定である。

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発出日も示している。我が国において、平成11年度に通知によってステップ5に到達したガイドラインは2個

（Q5A（「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について）及びS6（「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について））であり、現在4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、M2-DTDの国内規制への取り込みにあわせて国内規制化が検討されており、あわせて改訂作業も行われている。

2. フェーズ2のICH活動

ICHがフェーズ2に入ってからすでに2年以上が経過し、ICH-5まであと半年足らずとなった。この間の活動と今後の展望について概観する。

1) 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（コモンテクニカルドキュメント：CTD）の作成はフェーズ2の最重要課題である。

品質（化学合成品、バイオテクノロジー応用医薬品）、安全性及び有効性の3作業部会に分かれて進行し、平成11年10月のワシントンでのEWGにおいて、それぞれ申請データ項目の配列表（Table of Contents）が完成、ステップ2を達成した。また、安全性に関しては各項目に含められるデータの概要（Summary of Contents）が完成し、ステップ2に達した。

さらに、品質及び有効性においては、データの概要（Executive Summary及びSummary of Contents）部分につき、検討が行われ、平成12年7月のブリュッセル会合において、CTD全分野においてステップ2に達する予定である。また、M2作業部会から、電子的CTD(eCTD)のプロトタイプ案が示されてきている。

2) 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、継続して検討することとなっていたガイドラインは、Q6A、Q6B、E5、E9、E10及び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とらないM2が活動を継続している）。これらの全てのトピックについて進展がみられ、E10がステップ2に達しているほか、他のトピックについてはステップ4に到達している。

3) 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及び改訂についても進展があった。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の修正作業を行っており、このEWGを常設のものとし、メンバー間での連絡により修正案を作成、完成するつど運営委員会に諮る方法が検討されている。また、Q1A、Q3A及びB、及びE2Bについてはガイドラインの改訂に関してEWGを組織し、通常トピックと同様のステップに従って検討を行っている。

4) 新トピック

ICH-4以来、出発物質GMP（Q7）、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン（E11）、降圧剤の臨床評価に関する原則（E12A）及び安全性薬理試験ガイドライン（S7）が新トピックとして採用され、現在検討が行われている。また、バイオテクノロジーの最近の急速な進展に対応するため、遺伝子・細胞治療用医薬品に関する品質ガイドラインの作成について、トピックの採用について検討が行われている。

5) ICH-5について

ICH-5は、平成12年11月9日～11日に米国カリフォルニア州サンディエゴ市で開催される。コモンテクニカルドキュメントを中心議題としており、コモンテクニカルドキュメントのステップ4達成に向け作業が進められている。

6) 今後の展望

ICHの活動も10年を迎えることとなり、コモンテクニカルドキュメントに関する合意が達成されることにより、世界的な規模での新医薬品の開発が進展することが期待されている。

ICHは日米EU三極の科学に基づいた議論を進展させ、数々の有益なガイドラインを作成してきた。この三極のフォーラムをICH-5以降も継続し、これまでの成果の実施を確実なものとし、また新しい技術の進展に対応していくための枠組の検討が進められているところである。また、今後市販後の安全対策等についてもICHの下で三極協調して取り組んでいくことも予想される。

3. 規制のための医学用語集（MedDRA）について

平成11年3月からMSSO（外国）及びJMO（日本）による副作用情報等を当局間及び企業行政間で交換する際に用いられる医学用語集MedDRAの維持管理及び提供が行われている。MedDRAの使用方法に関する文書（MedDRA Term Selection: Point to Consider）については、平成11年10月から議論が開始され、平成12年3月の東京会合において、文書が公表されることとなった。

表 1 : ICHガイドライン進捗状況 (平成11年度末現在)

トピックスコード	ガイドライン名	現在のStep	Step 2	Step 4	通知
E01	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に必要となる症例数と投与期間について	ステップ° 5	H05/10	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	H06/10	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	H09/07	
E02C	臨床安全性のデータの取扱い；副作用定期報告	ステップ° 5	H07/11	H08/11	H09/03/27
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	H07/11	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	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	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	H08/05	H09/03/27
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	H05/06	H05/12/02
E08	臨床試験の一般指針	ステップ° 5	H08/11	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	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		
E11	小児臨床試験ガイドライン	ステップ° 2	H11/10		
E12	降圧薬臨床評価ガイドライン	ステップ° 2	H12/03		
M2-1	個別症例安全性報告電子伝達のメッセージ仕様	ステップ° 4	H11/03	H11/10	
M3	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	H09/07	H10/11/13
M4	申請データ項目の配列表 (品質、安全性、有効性)	ステップ° 2	H11/10		
M4-S	安全性概要	ステップ° 2	H11/10		
Q1A	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
Q1A(R)		ステップ° 2	H11/10		
Q1B	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	H08/11	H09/05/28
Q1C	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	H08/11	H09/05/28
Q2A	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	H06/10	H07/07/20
Q2B	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	H08/11	H09/10/28
Q3A	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	H07/03	H07/09/25

トピック コード	ガイドライン名	現在のStep	Step 2	Step 4	通 知
Q3AB(R)		ステップ° 2	H11/10		
Q3B	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	H08/11	H09/06/23
Q3C	医薬品の残留溶媒ガイドライン	ステップ° 5	H08/11	H09/07	H10/03/30
Q5A	ヒト又は動物細胞由来のバイオテッ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	H09/03	H12/02/22
Q5B	バイオテッ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	H07/11	H10/01/06
Q5C	バイオテックノロジー医薬品の品質：製品の安定性	ステップ° 5	H07/03	H07/11	H10/01/06
Q5D	バイオテックノロジー医薬品の品質：細胞株管理	ステップ° 4	H09/01	H09/07	
Q6A	「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	ステップ° 4	H09/07	H11/10	
Q6B	生物薬品（バイオテッ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	H11/03	
S1A	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	H07/11	H09/04/14
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	ステップ° 5	H08/05	H09/07	H10/07/09
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	ステップ° 5	H05/10	H06/10	H08/08/06
S1C'	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	H09/07	H10/07/09
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	ステップ° 5	H06/03	H07/07	H08/07/02
S2B	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	H09/07	H10/07/09
S3A	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	H06/10	H08/07/02
S3B	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	H06/10	H08/07/02
S4	単回及び反復投与毒性試験ガイドライン（一部改正）	ステップ° 5		H03/11	H05/08/10
S4(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	H10/09	H11/04/05
S5A	医薬品の生殖毒性検素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
S5B	医薬品の生殖毒性検素のための試験法ガイドライン（一変）	ステップ° 5	H07/03	H07/11	H09/04/14
S6	バイオテッ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	H09/07	H12/02/22
S7	安全性薬理試験ガイドライン	ステップ° 2	H12/03		

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） 分担研究報告書 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)日本公定書協会専務理事）

青柳 伸男（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長）

要旨

化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）ならびに関連する薬局方試験法の調和に関する検討では、今後もICHの場で薬局方試験法の調和作業を進めることを前提に、Q6Aがステップ4に達した。また、調和が困難と考えられていた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法ならびに崩壊試験法の4つの試験法の判定基準が合意に達するという大きな成果が得られた。

バイオ医薬品におけるcomparability（同等性／同質性）に関する調査研究では、製法変更の前後における医薬品のcomparabilityを保証するためには、どのような資料が必要とされるかについて論点を整理し、現時点での方策を示した。

日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討に関しては、原薬の製造方法に関する詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態について調査を行い、原薬などのメーカーから、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供させることを狙いとするものであることを明確にし、その有用性と問題点について検討を行った。

安定性試験ガイドライン（Q1A）の改定に関しては、加速試験の条件とその試験間隔や実生産ロットでの試験の扱いなどの5項目についてステップ2に達した。

薬局方の国際調和に関しては、薬局方利用者からより実効を伴ったものとするよう求められている。そこで、薬局方調和の現状と今後の動向を整理し、薬局方利用者の評価を十分に得られる成果をあげる方策について考察した。

インターネットの国立医薬品食品衛生研究所ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴う新規掲載や更新の作業を行った。また、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにした。なお、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページから入る形になっていたが、今回、これをトップページから直接入る形に改めた。

キーワード：ICH、国際調和、国際共同研究、Q6A、薬局方試験法の調和、バイオ医薬品のcomparability、実生産での製造方法、DMF、Q1A、薬局方の国際調和、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）の活動も、この2000年で開始以来10年の節目を迎えた。ICHの活動は、既に「フェーズⅡ」の段階に入っており、①品質、安全性、有効性の各分野でこれまでに作成された数多くのガイドラインを各極で実施に移して、その有用性を検証するとともに、実施の中で生じる種々の問題を取り上げ、不都合な点の修正を図るといった活動を行うとともに、②ICHの活動が広い範囲に影響を及ぼしつつあることをベースに、より広い地域や団体が参加して、より広い課題に取り組むというグローバルなものの変貌しつつあるように思われる。

平成11年度の研究班では、化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）ならびに関連する薬局方試験法の調和に関する検討、バイオ医薬品におけるcomparability（同等性／同質性）に関する研究、日本の承認審査を製造方法を視野に入れたものとするための検討、Q1Aの改定のための検討ならびに薬局方の国際調和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原薬GMPガイドライン（Q7）の調和に向けての検討については、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. 化学合成医薬品の規格及び試験方法の国際調

和（研究協力者 青柳伸男研究報告書参照）

化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、平成11年10月のワシントンでの専門家会議において、今後もICHの場で薬局方試験法の調和作業を進めることを前提に、ステップ4に達することができた。

これを受けて、平成12年2月に東京で開催された専門家会議では、Q6Aのメンバーと薬局方検討会議（PDG）がICHの場で協力して薬局方試験法の調和作業に当たる方針を示したconcept paperが作成され、ICH運営委員会です承された。特筆すべきは、調和が特に困難と考えられていた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法ならびに崩壊試験法の4つの重要な製剤試験法の判定基準が、この会議において合意に達するという非常に大きな成果が得られたことである。

このような成果が得られた背景には、日本側が調和に向けての方向性を打ち出す役割を積極的に果たしてきたことがある：

まず、平成10年夏の東京での専門家会議において、日本側の提案により、各極が重要な薬局方試験法のまとめ役を分担し、それぞれがタスクフォースをつくって調和案を作成して、ICHの場で調和を進めるという、従来の薬局方検討会議（PDG）による調和の枠を超えた新しい調和の枠組みが作られたことが挙げられる。この枠組みが有効に働いたことが、平成12年2月の東京での会議において、調和が難しいとされていた4つの製剤試験法の判定基準が一挙に合意するという成果に帰結したものと考えられる。

また、これとともに、分担研究者らが、本研究に基づいて、含量均一性試験法と重量偏差試験法については日局13の判定法を基本とすべきこと、溶出試験法については、当面、USPのQ値を用いる判定法を基本とすべきことなどの提案を積極的に行い、これらの試験法の調和の方向性を具体的に示して、合意の達成に貢献したことを挙げることができる。

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ついては、平成11年12月に公布された第14改正日本薬局方第2追補において、通則4項の医薬品の適合基準がこれらの考え方を許容し得るように改められ、これらの考え方を実施に移すための法的根拠が確立された。

2. バイオ医薬品の品質規格及び評価試験法の国際調和（研究協力者 早川堯夫研究報告書参照）

バイオ医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6B）については、既に平成11年3月のブリュッセルでの専門家会議でステップ4に達している。

今年度の本研究では、Q6Bを実施する上で検討しておくべき点として、バイオ医薬品におけるcomparability（同等性／同質性）の問題を取り上げて、調査研究を実施し、

- ① バイオ医薬品におけるcomparabilityが問題になるステージと問題の焦点
- ② バイオ医薬品におけるcomparabilityを論ずる際の基本要件
- ③ バイオ医薬品におけるcomparabilityを論ずる前提として各タイプの目的物質毎に充たされるべき条件
- ④ バイオ医薬品におけるcomparabilityを本格的に論ずるための構造、特性解析：特に糖鎖構造解析の程度
- ⑤ 製法等変更にあたって必要な資料
- ⑥ 製法等変更にあたって製法、構造決定及び物性等に関するデータ以外に必要な資料

などについて、論点を整理し、現時点での方策を示した。

3. 日本における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討（分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照）

ICHの品質に関する種々のガイドラインを検討し我が国で実施する中で、また、CTDや原薬GMPなどの新たな課題の調和作業が進む中で、日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとする必要があるとの意見が、ICHなどの国際的な協議の場において

でも、また、国内での品質に関する検討の場においても、聞かれるようになってきていることから、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、今年度から、原薬の製造方法に関するノウハウを含む詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態、その有用性と問題点、我が国における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかなどについて検討を行うこととした。こうした検討に基づいて、長期的に見てあるべき姿を示すとともに、早期に改善すべき点を取りまとめる予定である。

今年度は、欧米でのDMF制度の運用の実態について調査研究を行い、原薬などのメーカーから、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供させることを狙いとするものであることを明確にし、その有用性と問題点について検討を行った。

- 1) DMF制度は、欧米における医薬品の承認許可制度の一部として機能しているものであり、原薬（あるいは医薬品添加物、包装材料など）のメーカーが製造方法等に関するノウハウとすべき情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査の際の参考情報として登録する。医薬品の承認申請資料の中でDMFが引用されて、その閲覧を認められることによって、規制当局は、申請のあった医薬品について、審査に必要なCMC情報（医薬品の化学、製造、管理に関する情報）を得ることができる。
- 2) 米国の制度とEUの制度（EDMF）との間には、いくつかの点で違いがある。例えば、米国の制度では、原薬、医薬品添加物、包装材料といったように、登録の対象が広いのに対して、EUの制度では、原薬のみが、原薬の製造者が医薬品の申請者と異なる場合に、登録の対象となる。

4. 安定性試験ガイドラインの改定

（研究協力者 青柳伸男研究報告書参照）

平成11年10月のワシントンでの専門家会議においては、前回（平成11年3月）のブリュッセルでの会議における下記の①～⑤の事項に関する合意の内容を安定