

20000791

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12年度研究業績報告書

平成10年度～平成12年度

総括研究報告書

平成13年3月

主任研究者 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12年度研究業績報告書

平成13年3月

主任研究者 上田慶二

本報告書は平成12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

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）平成12年度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12年度班会議総会プログラム		p. 6
附2. ICH Topic and Guideline 進行状況		p. 8
平成12年度のICHの進展	池谷 壮一 佐藤 大作	p. 9

## 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）平成12年度分担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研究	小嶋 茂雄	p. 15
不純物ガイドラインの改定に関する検討ならびにICHホームページの構築	小嶋 茂雄	p. 20
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	青柳 伸男	p. 32
微生物限度試験法の国際調和	棚元 憲一	p. 36
安定性試験のデータ評価における統計解析の国際調和に関する研究	吉岡 澄江	p. 40
薬局方の国際調和推進に関する研究	武田 寧	p. 49

## 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）平成12年度分担総括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	黒川 雄二	p. 57
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. 61
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. 68
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. 76
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）平成12年度分担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－有効性に関する総括－	開原 成允	p. 103
小児の治験のための国際的治験ガイダンスの作成	辻本 豪三	p. 108
臨床試験におけるQOL指標使用の動向：世界の趨勢と日本の現状	福原 俊一	p. 113
E10（対照薬）ガイドラインが我が国の臨床試験に与える影響	長澤 俊彦	p. 119
医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究－最近の診療ガイドラインと大規模介入試験成績からICHガイドラインを考える－	石井 當男	p. 122
E2B/M2個別症例安全性報告仕様の改訂とeCTDアーキテクチャに関する研究	岡田美保子	p. 130

#### 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）平成12年度分担総括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. 135
--	-------	--------

#### ◎総括研究報告書

3年間にわたる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. 141
---------------------------------	-------	--------

# 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） 平成12年度総括研究報告書 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（（財）医療情報システム開発センター 理事長）  
首藤 紘一（国立医薬品食品衛生研究所 所長）  
青柳 伸男（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長）  
棚本 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 微生物部長）  
吉岡 澄江（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第2室長）  
武田 寧（（財）日本公定書協会 専務理事）  
三森 国敏（東京農工大学農学部 教授）  
林 真（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 変異遺伝部長）  
大野 泰雄（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 薬理部長）  
藤森観之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部顧問）  
辻本 豪三（国立小児病院 小児薬理研究部長）  
福原 俊一（京都大学大学院医学系研究科 健康医学専攻理論疫学分野 教授）  
長澤 俊彦（杏林大学学長 医学部教授）  
石井 當男（横浜船員保険病院 院長）  
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）  
高仲 正（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 信頼性調査部 顧問）  
岡田美保子（川崎医療福祉大学 医療技術部医療情報学科 教授）

## 要旨

医薬品に関する試験データの相互受け入れの阻害因子になっている医薬品の安全性と品質に関する試験法、臨床試験法や承認申請の様式などの相違点ならびに問題点等を討議、検討するための研究を行い、また我が国の研究成果を踏まえ、日、米、EU 3 極間での共同研究をも実施した。多くの課題につき 3 極間での整合性が図られ、ハーモナイズされたガイドラインが完成した。

ことに医薬品の承認申請様式と添付文書などに関するコモンテクニカルドキュメント（CTD）について 3 極間で合意が得られたことは大きな成果の一つであった。主要研究課題は下記の通りであり、いずれも ICH 運営委員会で取り上げられた課題ならびに関連事項である。

1. 医薬品の品質に関する研究。(1) 原薬および製剤の不純物ガイドライン、(2) 薬局方に関する研究、(3) 質量偏差試験の運用基準に関する研究、(4) 微生物限度試験法の国際調和、(5) 安全性試験のデータ評価における統計解析の国際調和に関する研究、(6) 「ICH ガイドラインと関連情報」ページの構築。

2. 非臨床試験（安全性）に関する研究。(1) 遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験に関する研究、(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、(3) 一般/安全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、(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。

3. 臨床試験（有効性）に関する研究。(1) 小児の治験のためのガイドラインの研究、(2) 臨床試験におけるQOL指標使用の動向、(3) 対照薬選定のガイドラインが日本に与える影響に関する研究、(4) 降圧薬の国際的臨床評価ガイドライン、(5) 電子媒体による情報交換に関する基準。

4. コモンテクニカルドキュメント（CTD）に関する研究

キーワード：医薬品の品質試験、非臨床（安全性）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8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最終段階を迎え、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	分担研究者	青柳 伸男	化学医薬品の品質試験法	同上
同上	同上	棚元 憲一	微生物限度試験法	同上
同上	同上	吉岡 澄江	安定性試験法	同上
同上	同上	武田 寧	薬局方	(財)日本公定書協会
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

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
安全性	分担研究者	三森 国敏	がん原性試験	国立医薬品食品衛生研究所
同上	同上	大野 泰雄	毒性試験	同上
同上	同上	林 真	小核試験	同上
同上	同上	藤森観之助	一般薬理試験	医薬品副作用被害救済研究振興調査機構
有効性	幹事（分担研究者）	開原 成允	総括（有効性）	医療情報システム開発センター
同上	分担研究者	辻本 豪三	小児ガイドライン	国立小児病院
同上	同上	福原 俊一	QOL指標	京都大学大学院
同上	同上	長澤 俊彦	対照薬の選定	杏林大学医学部
同上	同上	石井 當男	降圧薬の臨床評価	横浜船員保険病院
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
同上	分担研究者	高田 幸一	CTD	同上
同上	同上	高仲 正	CTD	医薬品副作用被害救済研究振興調査機構
同上	同上	高田美保子	e-CTD	川崎医療福祉大学

### B. 研究方法

上表に示した如き研究組織を構築した。分担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。

研究は各分担研究者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12年7月17日より7月20日までの期間ベルギー ブリュッセルにて、また平成12年11月5日より11月8日の期間米国サンディエゴにて開催した。なおICH 5本会議が平成12年11月9日より11月11日の期間米国サンディエゴにて開催された。また研究班会議総会を平成12年1月22日に航空会館にて開催した。

### C. 研究結果

平成12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

一医薬品の品質確保並びにその評価方法の確立に関する研究一

本年度には、以下の6項目についての研究を行った。

##### ①原薬および製剤の不純物ガイドライン

上記ガイドラインは既に4年以上前より実施されているが、その実施に際して問題点が明らかとなり、改定作業のための検討が続けられている。解決すべき問題点として、通常の数値のまとめ方（0.1%を巡る記載）の問題、その他の不純物の一般的な限度値に関する問題、試験結果の報告に関する問題などが挙げられている。

##### ②薬局方

3極の薬局方については、薬局方検討会議（PDG）を組織して討議を重ねており、含量均一性試験法、溶出試験法などの重要な5試験法について3極間で合意が得られた。さらに試験法の調和等に関しては、薬局方検討会議とICHとの間に新たな協調体制が構築された。

##### ③質量偏差試験の運用基準に関する研究

ICH Q6A専門家会議では質量偏差試験の適用について規定しているが、今回市販製剤を用いて本試験法の妥当性について検討した。その結果25mg/25%の基

準を絶対視するのではなく、含量均一性試験から得られる主薬濃度の均一性のデータを基に質量偏差試験の適用の可否を決めるのが妥当であると結論された。

##### ④微生物限度試験法の国際調和

本試験法の国際調和に向けて3極の薬局方間の主な相違点について検討を重ね、非無菌医薬品の微生物限度値とその許容範囲ならびに排除すべき特定微生物について合意に達することができた。これを受けて日局14の参考情報に新たな記載を設けた。

##### ⑤安定性試験のデータ評価における統計解析の国際調和に関する研究

今回分散分析法の有用性と限界を検討し、また新しい方法として有限期間の推定値の範囲に基づいて安定性の同等性を評価する方法を考案し、その有用性を分散分析法と比較検討してその成績を示した。

##### ⑥「ICHガイドラインと関連情報」のページの構築

本年度にはICH会議の開催に関する情報の掲載、ガイドラインの策定や改定に伴うファイルの更新、追加掲載などを実施した。

#### 2) 非臨床試験（安全性）に関する研究

一動物実験等による薬物代謝及び安全性等のための国際共同研究一

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遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する研究

遺伝子改変動物を用いた短期がん原性試験のバリデーションに関する最新情報を収集して解析するとともに、国立医薬品食品衛生研究所病理部において実施されたP53<sup>+</sup>マウスを用いたphenolphthaleinについての研究成績をまとめ、その有用性と問題点について検討した。その結果発癌メカニズム、披験物質の投与期間や実験動物における発癌標的性および感受性などについて問題点があることが明らかになった。以上より短期発癌試験モデルを用いて発癌性を評価する場合には、使用する系統や遺伝子操作などの違いを十分考慮すべきことが示唆された。

##### 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

In vitro試験系においては、化学物質の染色体異常誘

発性を評価するのに、げっ歯類の骨髄細胞を用いる小核試験が推奨されている。しかしin vitro試験系においてはいくつかの不確定要素があることも指摘されているので、最適な試験条件の確定のための基礎データの収集を行った。そのためチャイニーズハムスター肺由来細胞CHL/IUなどについて、in vitro小核試験の全体的な評価をまとめた。

### ③一般/安全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

日本の一般薬理ガイドラインに対するICH各極の反応を基礎に国際的に受け入れうるガイドライン案を作成して討議した。ICHガイドライン案の各ステップ案について国内での企業と規制当局の試験実行面、あるいは評価過程に関する問題等を検討して、「ICH-S7安全性薬理試験ガイドライン」をstep 2よりstep 4として成立させた。

### ④2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

雄性生殖器への毒性影響の有無を評価するための投与期間が2週間でよいとするバリデーションの結果が得られたので、この成績を論文として発表するとともにICH-S5bおよびICH-M3ガイドラインの変更案を作成し、ICHの運営委員会において了承を得た。また我が国のガイドラインの改定も行った。

### 3) 有効性に関する研究

本年度には以下の5項目に関する研究を行った。

#### ① 小児の治験のためのガイドライン

上記のガイドラインは1999年1月の第1回専門家会議においてDraft 1aの作成が行なわれた後、度重なる討議を重ね、2000年11月の専門家会議と運営委員会において各極の合意を得て、step 4に達してガイドラインの完成をみた。このガイドラインにおいては、「目的」、「一般的原則」、「臨床試験の開始時期」、「試験の種類」、「年齢区分」、「倫理」の各項目について記載がみられる。今回小児の臨床試験の枠組みについて国際調和が得られたことにより、国際的な小児の医薬品の開発促進が期待されている。

#### ② 臨床試験におけるQOL指標の使用の動向について

臨床試験におけるQOL指標の使用状況を日本と欧米の文献についてMEDLINEを用いて調査した。1970

年から2000年の間に報告されたランダム化比較試験は135,383件であり、その中で日本は3,145件であったが、その中でQOLに言及しているものは全体では1.32%、日本では0.73%であった。方法論的にはSF-36が最も多く、次いでNSPであった。日本においても今後国際的な動向を見極めながら研究を行う必要がある。

### ③対照群選定のガイドラインが我が国の臨床試験に与える影響

「比較・検証試験における対照群の選定」に関するガイドラインは4年間の討議を経て、2000年7月に3極の同意に基づいてstep 4に達した。今後我が国において非劣性試験を実施する際には、対照とする実薬の効果に対する感度を調査確認すること、試験のデザインを過去の試験と類似させること、適切な非劣性マージンを統計的裏付けと臨床的判断から決定すること、ならびに治験の質を高めることなどが要求されることが明らかになった。

### ④降圧薬の国際的臨床評価ガイドライン作成の研究

1999年3月の専門家会議において3極の降圧薬臨床評価のガイドラインを比較検討した結果、3極のガイドラインに共通する降圧薬の臨床評価に関する必要事項をdocumentとしてまとめることとなった。その後専門家会議において検討を重ね、2000年3月にまとめたdraftがICH運営会議においてConsensus Draft Step 2として承認された。

### ⑤個別症例安全性報告仕様とCTDアーキテクチャ

ICH-M2 専門家会議は医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準を中心課題として活動しているが、その主な課題の一つにE2Bガイドラインに基づく症例安全性報告の電子的伝送の問題があり、交換書式としてSGMLを採用してICSRDTD Version 2.0が開発された。今回はMedDRAとの関係を考慮して改正が進められた。またCTDに対する電子的支援に関しての検討も行ない、これに基づいてCTDの概念が定められた。今後電子申請が次第に普及することが期待されている。

### 4) コモンテクニカルドキュメント (CTD)

本部門の研究においては、申請資料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で作業が進められており、平成12年7月と平成12年11月に開催された専門家会議においての検討を経て

品質に関する資料概要 (Overall Summary)、安全性及び有効性に関する概括評価 (Overview)、さらに安全性に関する概要 (概要文 Written Summary)、概括表 (Tabulated Summary)、有効性に関する概要など全ての項目について合意に達し、step 4となった。今後今回の議論をふまえて、各極において実施に向けての具体的な準備が行われることとなる。国内において本ガイドラインの円滑な導入に向けた最終的な検討を行うこととなった。

#### D. 考察

我が国および米、EUの3極において医薬品試験成績の相互受け入れの障害を除去し、優れた医薬品の審査承認の迅速化を図るための3極間のハーモナイゼーションは確実に進展しており、ICHにおける共同研究の成果が明確に得られている。ICHにおいて3極が合意に達した項目 (step 4) とガイドラインなどの成果を国内の規制に変換した項目 (step 5) の合計は、「品質部門」については16項目、「安全性部門」については14項目、「有効性部門」については14項目、「多関連

事項 (Multidisciplinary)」では4項目に及んでいる。ことに重要な課題であったCTDがstep 4に達したことは特筆されるべき成果であるが、今後これらの今年度の研究成果の活用により、優れた医薬品が我が国をはじめ諸外国においても迅速に承認され、速やかに臨床に活用されることが期待される。

#### E. 結論

品質、安全性、有効性ならびにCTDの部門の多くの課題について研究が重ねられ、我が国における研究成果に基づき日、米、EU3極のハーモナイゼーションが得られて、国内の規制への変換が図られている。今後これらの規制の実施状況とその問題点を注意して観察し、円滑なICHガイドラインの国内導入に努力すべきであろう。

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12年度研究班総会プログラム

附2 ICH各課題の進捗状況  
(平成13年3月6日現在)

## 附 1. 平成12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	厚生労働省医薬局 審査管理課長	池谷 壮一
ICH5を終えて (10:05～10:20)	厚生労働省医薬局 審査管理課 国際化専門官	佐藤 大作
<b>I. 有効性部会報告 (10:20～11:05)</b>	<b>座長</b> (財)医療情報システム開発センター	開原 成允
1. 小児臨床試験ガイドライン(E11)について(15分)	国立小児病院小児医療研究センター	辻本 豪三
2. E10 (対照薬選定) ガイドラインがわが国の臨床 治験に与える影響 (15分)	杏林大学医学部内科	長澤 俊彦
3. 最近の大規模高血圧介入試験成績からICHガイド ラインを考える (15分)	横浜船員保険病院	石井 當男
<b>II. 安全性情報部会報告 (11:05～12:05)</b>	<b>座長</b> (財)医療情報システム開発センター	開原 成允
1. 新薬電子申請の国際的動向と日本の課題 (15分)	(財)医療情報システム開発センター	開原 成允
2. e-CTD : Common Technical Documentの電子化に 関する研究 (15分)	川崎医療福祉大学医療技術学部	岡田美保子
3. E2B/MedDRA : 個別症例安全性報告に関する改訂 と日本における実施について (15分)	東京大学医学部中央医療情報部	小出 大介
総括・総合討論 (I, II) (15分)		開原 成允
事務連絡 (5分)		
休憩 (12:10～13:00)		
<b>III. 品質部門報告 (13:00～14:30)</b>	<b>座長</b> 国立医薬品食品衛生研究所	小嶋 茂雄
1. 不純物ガイドライン改定とその問題点 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	小嶋 茂雄
2. 含有均一性試験、溶出試験の判定法に関する研究 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	青柳 伸男
3. 微生物限度試験法の国際調和	国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部	棚元 憲一
4. 安定性試験のデータ評価における統計解析の国際 調和に関する研究 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	吉岡 澄江
5. 薬局方国際調和の理想と現実 (15分)	(財)日本公定書協会	武田 寧
総括・総合討論 (15分)		小嶋 茂雄

IV. CTD部会報告 (14:30~14:55)

座長

国立医薬品食品衛生研究所

首藤 絃一

1. Common Technical Document (CTD) (15分)

国立医薬品食品衛生研究所

高田 幸一

医薬品医療機器審査センター

医薬品副作用被害救済・研究

高仲 正

振興調査機構

総括・総合討論 (10分)

首藤 絃一

休憩 (14:55~15:15)

V. 安全性部会報告 (15:15~16:30)

座長

国立医薬品食品衛生研究所

黒川 雄二

安全性生物試験研究センター

1. 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 (15分)

国立医薬品食品衛生研究所

林 真

安全性生物試験研究センター

変異遺伝部

2. 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 (15分)

東京農工大学

三森 国敏

農学部獣医学科

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バリデーションとICH-S5B、ICH-M3ガイドラインの改訂 (15分)

国立医薬品食品衛生研究所

大野 泰雄

安全性生物試験研究センター

薬理部

4. 安全性薬理試験ガイドライン (S7A) に関する研究 (15分)

医薬品副作用被害救済・研究

藤森観之助

振興調査機構

総括・総合討論 (15分)

黒川 雄二

総括・閉会挨拶 (16:30~16:40)

班長・主任研究者

上田 慶二

附2 ICH Topic and Guideline 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キスト: 用語とその定義</p> <p>Q2B: 分析法バリデーションに関するテキスト: 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>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>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>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>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ドランス</p> <p>S1C: 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイドランス</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ドランス</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ドランス</p> <p>S3B: 薬物動態試験: 反復投与組織分布試験のガイドランス</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>S5BM: 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>S7A: Safety Pharmacology</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>E10: 臨床試験における対照群選定のガイドライン</p> <p>E11: 小児の臨床試験ガイドライン</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>E12A: 降圧薬の臨床評価に関する原則</p>	<p>M1: 薬事関連用語集 (メディアカルターミナロジー)</p> <p>M3: 非臨床試験と臨床試験の実施タイミング</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> <p>M2 (e-CTD): 電子化申請様式について</p>
Step 4	<p>Q1AR: 安定性試験の見直し (一部のみ)</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/3局方との調和を継続)</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>Q7A: 原薬GMP</p> <p>Q3A/BR: 不純物に関するガイドラインの見直し</p> <p>Q3CM: 不純物に関するガイドライン: 残留溶媒</p> <p>Q1D: Bracketing &amp; Matrixing</p>			
Step 3				
Step 2				
Step 1	Q1AR: 安定性試験の見直し	S7B: Safety Pharmacology (Annex)		M2 (e-CTD): 電子化申請様式について

(平成13年3月6日現在、河本 光宏)

# 平成12年度のICHの進展

池谷 壮一：(厚生労働省 医薬局審査管理課長)

佐藤 大作：(厚生労働省 医薬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12年度までに、50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51個。)が完成している。

本年度では、まず平成12年7月にブリュッセル(ベルギー)で運営委員会/EWGが開催され、E10(臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題)とE11(小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス)がステップ4に到達している。また、同時に、コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)がステップ2に到達した。

さらに、平成12年11月に、運営委員会/EWGに引き続き、本会議が、米国サンディエゴで開催され、CTDがステップ4に到達している。その他、Q7A(原薬GMP)、Q1A(安定性試験ガイドラインの改正)及びS7(安全性薬理試験ガイドライン)がステップ4に到達している。

### 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12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、次の6個である。

・E2B(M)及びM2(「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」)

・Q5D(「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について)

・E11(小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて)

・E10(臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題について)

・SSB(M)(医薬品の生殖発生毒性試験のガイドラインの改正について)

・M3(M)(医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドラインについて(改正)

また、現在、CTDをはじめとする6個の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。

## 2. フェーズ2のICH活動

ICHがフェーズ2に入って既に3年以上が経過し、ICH-6はおよそ2年半後に控えている。今後の展望について概観する。

### 1) CTDについて

医薬品承認申請データの配列及びその内容に関するガイドライン(コモン・テクニカル・ドキュメント)に関するガイドラインがステップ4に到達したことを受けて、CTDガイドラインに基づく医薬品の承認申請資料の受付を平成13年7月から開始するための運用に関する検討が当面の最重要課題である。CTDガイドラインは三極において合意されたものの、実際にCTDガイドラインに従って作成された、医薬品の承認申請資料というものは未だ存在せず、実際の運用に向けての各極の規制当局及び業界において積極的な検討がおこなわれているところである。また、電子的CTD(eCTD)の仕様に関しても平成13年5月の完成に向けて作業を

進めることとされている。

## 2) フェーズ1から継続しているガイドラインの作成

ICH4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及びE10であった。これらのすべてのトピックについて進展が見られ、すべてステップ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、現在は、テトラヒドロフラン、ポリエチレングリコール及びN-メチルピロリドンの3種類の溶媒に関するガイドラインのうち、2つのガイドラインについてステップ2に到達している。その他、Q3A及びQ3B（不純物に関するガイドライン）の改正がステップ2に、Q1A（安定性ガイドライン）及びE2Bの改正がステップ4に到達している。

## 4) 新トピック

ICH4以降、新たに検討が開始されたガイドラインのうち、Q7（原薬GMP）、E11（小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス）及びS7（安全

性薬理試験ガイドライン）がステップ4に到達している。また、E12A（降圧剤の臨床評価に関する原則）については、ステップ2に到達し、現在検討が行われている。また、遺伝子・細胞治療用医薬品及び新医薬品の市販後安全対策の2つの新しいトピックが、ICHで採用することがICH5で合意され、今後検討が行われることとされている。

## 5) ICH-6について

ICH-6は、平成15年秋に開催することとされている。CTDの運用、遺伝子・細胞治療医薬品及び市販後安全対策が中心議題となることが予想される。

## 6) 今後の展望

ICHの設立以降、既に10年以上が経過し、医薬品の承認申請のための試験ガイドラインの調和、承認申請資料の構成に関する調和が達成されたことにより、世界的な規模での新医薬品の開発及び三極での同時申請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今後とも継続し、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みの検討が進められているところである。



表 1 : ICHガイドライン進捗状況 (平成12年度末現在)

トピック 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	H06/10	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	
E02B(M)	個別症例安全性報告を送送するためのデータ項目	ステップ 5		H12/11	H13/03/30
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		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容量-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	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	臨床試験の一般的指針	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の選定とそれに関連する諸問題について	ステップ 5	H11/04	H12/07	H13/02/27
E11	小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて	ステップ 5	H11/10	H12/07	H12/12/15
E12A	降圧薬の臨床評価の原則	ステップ 3	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 5	H11/03	H11/10	H13/03/30
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
M3(M)	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 (改正)	ステップ 5		H12/11	H12/12/27
M4	コモン・テクニカル・ドキュメント	ステップ 4	H12/07	H12/11	
M4-E	臨床に関するコモン・テクニカル・ドキュメント	ステップ 4	H12/07	H12/11	
M4-S	非臨床に関するコモン・テクニカル・ドキュメント	ステップ 4	H12/07	H12/11	
M4-Q	品質に関するコモン・テクニカル・ドキュメント	ステップ 4	H12/07	H12/11	
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)	安定性試験ガイドラインの改訂	ステップ 4	H11/10	H12/11	

トピック コード	ガイドライン名	現在のStep	Step 2	Step 4	通 知
Q1B	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン	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
Q1D	原薬及び製剤の暗転性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について	ステップ 3	H12/11		
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
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	H08/06/23
Q3AB (R)	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の改正について	ステップ 3	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	ステップ 5	H07/11	H09/03	H12/02/22
Q5B	組換えDNAを応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について	ステップ 5	H07/03	H07/11	H10/01/06
Q5C	「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) の安定性試験について	ステップ 5	H07/03	H07/11	H10/01/06
Q5D	「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について	ステップ 5	H09/01	H09/07	H12/07/18
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 (バイオテクノロジー応用医薬品/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	
Q7A	原薬に関するGMP	ステップ 4	H12/07	H12/11	
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'	医薬品のがん原性試験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	H08/08/06
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体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

トピック コード	ガイドライン名	現在のStep	Step 2	Step 4	通 知
S3B	薬動態試験：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査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査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
S5B(M)	医薬品の生殖毒性試験のガイドラインの改正	ステップ 5	H12/07	H12/11	H12/27
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 5	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 4	H12/03	H12/11	

## **II. 分担研究報告（品質部門）**