

術の変化、その他の要因による変化に柔軟に対応できる仕様を開発することが必要である。

G. 研究発表

1. 開原成允：ICH医薬品安全性情報電子的標準－国内への導入に向けて、「ICHの概要および医薬品安全性情報電子的標準の位置づけ」、医学のあゆみ、Vol.193, No.11, 911-912, 2000.
2. 小出大介：ICH E2B－個別症例安全性報告の伝送のためのデータ要素、医学のあゆみ、Vol.193, No.13, 1025-1029, 2000.
3. 岡田美保子：ICH M2－個別症例安全性報告の電子的伝送に関するメッセージ仕様、医学のあゆみ、Vol.193, No.13, 1030-1034, 2000.
4. 岡田美保子、開原成允、小出大介：医薬品規制情報電子的標準に関する検討－電子申請を中心として、第20回医療情報学連合大会論文集、306-307, 2000.

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）

分担研究者：首藤 紘一（国立医薬品食品衛生研究所、所長）
研究協力者：高仲 正（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、技術顧問）
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）
協力研究者：小野 俊介（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）
宇津 忍（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（Common Technical Document：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。全7回の専門家会議をとうして、全ての分野について記載項目の構成としての骨組みとなるTable of Contents、品質に関する概括資料（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） 概要表（Tabulated Summary））、有効性に関して概要など全ての項目において合意に達し、Step 4となった。

キーワード： コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）、申請資料の共通化、ICH-M、品質・安全性・有効性、ステップ4
(Common Technical Document (CTD), Common Set of Regulatory Dossier, ICH-M4, Step 4, Quality・Safety・Efficacy)

A. 研究目的

新ガイドラインのコモン・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。本研究は、申請資料の国際的調和に関して検討し、その結果をICHの場における議論に反映させることを目的として行った。

申請資料の共通化を目指した本トピックが最終合意されたことから、今後は実際の申請についての問題点

等、円滑な導入に向けた検討が行われると思われる。

B. 研究方法

1. 今までのEWGにおける討議経過

① 第1回ICH-EWG会議（1998年2月2日－5日、米国、タイソングコーナー、Ritz-Carlton Hotel）では日・米・欧三極の新薬の申請から承認までの相違を認識するために、各極の承認申請の流れについて説明し、三極の承認申請の相互理解を図った。

② 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）では、品質においては本会議より生物薬品（以下、バイオ）のメンバーも参加し、品質のメンバーとしてはほぼ2倍の参加者を加えて開始された。この会議では範

囲 (Scope)、タスクフォース、CTD-Qとその他のICH トピックスとの関連性が討議された。安全性については三極が分担し、具体的なたたき台を提示し、配列順、図表の重み付けを含め検討された。有効性については Executive Summaryのあり方、薬物動態試験等に関する情報のまとめ方及び有効性に関する情報のまとめ方等が検討された。

③ 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) では品質についてCTDの全体としての方向性が問題となり、その結果、フォーマットにおいては簡単な説明を加えることの合意が得られ、TOCのStep 1ドラフトの合意に達した。また、この会議でStageの概念が導入された。安全性についてはTOC、Executive Summary及びWritten Summaryの追加、修正がなされ、ほぼStep 2に達しているということで合意された。有効性についてはTOC及びそのSummaryの作り方について検討がなされた。

④ 第4回ICH-EWG会議 (1999年10月4日-8日、米国、ワシントン、Renaissance Washington, D.C. Hotel) では、品質について化学薬品と生物薬品の2グループに分かれて、TOCに関して検討が行われた結果、TOCがStep 2として合意された。安全性に関しては、細部の修正を行い、Table of Contents、Written Summary及びTabulated Summary、すべての部分において合意に達し、Step 2となった。有効性に関しては、全ての分野で添付資料 (総括報告書) の配列順に関するガイダンスについてStep 2の合意に至った。これについては、1999年12月に意見聴取のために公表している。

⑤ 5回ICH-EWG会議 (2000年2月28日-3月2日、東京、港区台場、ホテルグランパシフィック) では、品質において本会議では追加説明文書、Executive Summary Reportの2点が主に取り扱われた。追加説明文書を含めてTOCは次回ブリュッセルでのStep 2合意を目標とすることとされた。安全性に関しては、EUの意見聴取が5月まで、米国においても東京会議までに意見聴取が間に合わないことから、正式な会議は行わなかった。このため意見聴取が終了後、速やかにコメントを集め、次回のブリュッセルに対応することとなった。有効性に関しては、Written Summary作成の

ガイダンスの継続的な検討、Executive Summaryのガイダンス作成の継続的な検討を行った。

⑥ 第6回ICH-EWG会議 (2000年7月17日-7月20日、ベルギー、ブリュッセル、SAS Hotel)、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/研究をおこなった。

⑦ 第7回ICH-EWG会議 (2000年11月6日-11月10日、米国、サンディエゴ、San Diego Marriott Hotel)、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. 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。これらのメンバーを中心に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. 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、サンディエゴの会議において、安定性試験の一部見直し (Q1AR)、医薬品の規格及び試験法に関するガイドライン (化成品) (Q6A)、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) (Q6B)、原薬のGMP (Q7A) がStep 4になった。さらに、不純物に関するガイドラインの見直し (Q3A/BR) がStep 3に、Bracketing及びMatrixing (Q1D) がStep 2となった。

i) ブラッセル会議での検討内容

品質部分は総括サマリーに関してEU等から提出された原案に対する検討、並びにTOC、Appendixに対する再検討を行った。総括サマリーに関しては、他の分野と同様に品質についてもモジュールIIに表形式等でわかりやすくまとめたモジュールIIIの要約を入れることを日本側として提案したが、総括サマリートの分量を増やすことで対応することとなった。総括サマリートの分量としては、図表を除き、新規化学薬品で40ページまで、生物薬品で80ページまでとすることで合意した。また、TOCの適用範囲において、「特定の必要なデータの種類や程度については言及していない。各極の要

求に依存するものである。」の一文を加え、各極の規制当局によって要求される内容やその深さが異なることを示した。これらの検討を行った結果、最終的に総括サマリー、TOCはStep 2となった。

その後、Step 2の合意文書について翻訳し、同年8月、意見聴取のため関係団体等に通知した。その後、寄せられた意見をもとに、サンディエゴ会合にむけての意見を集約した。

ii) サンディエゴ会合での検討事項

品質の総括サマリー、TOC、Appendix、地域情報について、Step 2文書に対して各局からの意見を出し合い検討を行った。主要な点では、TOCの適用範囲に「添付資料中に記載された項目は、単に各資料の配列順序を示したものにすぎない。」を加え、各極規制当局により要求される内容やその深さが異なることをさらに明確化したこと、製剤の中に「標準品又は標準物質」の項を加え、地域情報にEU独自の要求事項として医療用具を加えたこと、説明内容の変更は伴わないが、AIの表題が「製造施設及び設備」に変更されたことである。一方、モジュール2中の品質に該当する個所の名称が、「品質に関する総括サマリー」から「品質に関する概括資料」と変更されたが、内容には変更はなく、分量も図表を除いて新規化学薬品で40ページ、生物薬品は80ページまでである。

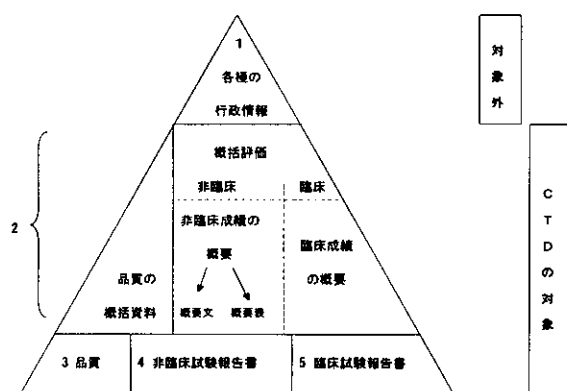


図1. CTDの構成

iii) サンディエゴ会合後の対応

CTDがStep 4となったことで、今後は日本国内でどのように適用させていくかが焦点である。特に、モジ

ュール3の品質に関する事項は、日本では承認と許可という2つの制度に関わる事項であり、資料としていつ、どこまで提出するか等について、可能な限りその取扱いを示すことが求められている。そのため取扱い案を作成し、平成13年2月5日付厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の作成要領（案）について」の「承認申請書添付資料第3部の提出資料に関する取扱い」として、現在、関連団体等に意見を求めて成案とする予定である。

本取り扱い案の主要な点は以下のとおりである。

1. 提出資料はパイロットスケール以上で製造された製品の品質の適格性に係るデータに基づき作成すること。パイロットスケールでのデータによる場合、パイロットスケールは想定される実生産スケールを反映したものであることが必要である。製造許可にあたって実施した実生産スケールでのデータはパイロットスケールのデータと同等・同質であることを実証すること。
2. パイロットスケールのデータで承認申請した場合は、従前のおり製造許可にあたって実施した実生産スケールでの試験データを申請者において保管しておくこと。
3. 承認された医薬品について、製造方法等の変更を行い、承認事項の変更の必要が生じる場合にあっては、承認事項一部変更申請を行うことが必要である。
4. 専ら原薬に係る承認申請を行う場合は、製剤に関する項目に係る資料を提出する必要はない。
5. 専ら製剤に係る輸入承認申請を行う場合にあっては、製剤の承認申請者において原薬に関する項目に係る資料を提出する。なお、製剤の承認申請者と原薬の承認申請者が別の法人又は個人である場合にあっては、製剤の承認申請者が提出する資料に原薬の承認申請者が作成する原薬に関する資料を含めて提出することで差し支えない。
6. その他、本ガイドラインの取扱いは以下の通りとする。

(1) 製造者又は製造施設に関する項目

S2.1 製造者

承認申請時には以下に関する情報を記載する。なお

医薬品製造（輸入販売）業許可又は医薬品製造（輸入）品目変更（追加）許可申請時には、現に医薬品を製造（輸入販売）を行う施設について記載する。

- a. 国内製造品目については、製造予定施設を記載する。
- b. 輸入品目のうち、既に、外国で製造されている場合は、製造施設に関する情報を記載し、製造されていない場合は製造予定施設に関する情報を記載する。
- c. 製剤の承認申請者が原薬の承認申請者と異なる場合であって、製剤の申請者の提出する資料に原薬に関する資料を含むときは、原薬の製造予定施設について記載する。

P3.1 製造者

承認申請時には以下に関する情報を記載する。なお、医薬品製造（輸入販売）業許可又は医薬品製造（輸入）品目変更（追加）許可申請時には、現に医薬品を製造（輸入販売）を行う施設について記載する。

- a. 国内製造品目については、製造予定施設を記載する。
- b. 輸入品目のうち、既に、外国で製造されている場合は、製造施設に関する情報を記載し、製造されていない場合は製造予定施設に関する情報を記載する。
- c. 区分許可製造、委受託製造を行う場合は当該施設に関する情報を記載する。

A1 製造施設及び設備

生物薬品承認申請時には以下に関する情報を記載する。なお、医薬品製造（輸入販売）業許可又は医薬品製造（輸入）品目変更（追加）許可申請時には、現に医薬品を製造（輸入販売）を行う施設について記載する。

- a. 国内製造品目については、製造予定施設及び設備を記載する。
- b. 輸入品目のうち、既に、外国で製造されている場合は、製造施設に関する情報を記載し、製造されていない場合は製造予定施設及び設備に関する情報を記載する。

(2) 容器に関する項目：平成12年医薬審第39号厚生省医薬安全局審査管理課長通知に準じた記載で差し支え

ない。

(3) R 地域の情報：提出する必要はない。

② 安全性

安全性に関しては、サンジエゴの会議において、安全性薬理試験のガイドライン（S7A）がStep 4になり、さらに、安全性薬理試験のAnnexがStep 1となった。

i) ブラッセル会議での検討内容

安全性については、合意されたStep 2文書に基づき、各極において意見聴取が行われた。各極からの意見、要望等が寄せられ、それらを基に全体の構成、用語、表現についてEWGで検討された。今回の会議で品質、有効性分野において、全ての部分で合意されたため、安全性についても再度意見聴取が行われた。

ii) サンディエゴ会議での検討内容

本会議においてEWGはStep 2文書に対する各極から寄せられた意見について検討作業が行われた。大きな問題はないものの、用語、表現、記載等に改善すべき点について検討し、改訂を行った。具体的には毒性試験の中に幼若動物を用いた試験を追記した。本会議の結果、各極は合意に達し、Step 4文書として公表された。

公表されたガイドラインを現在の本邦における資料概要の記載要領と比べると、一番目としては概括評価（Nonclinical Overview）の新設、二番目としては非臨床試験の構成が毒性・薬理・薬物動態の順から薬理・薬物動態・毒性の順に変わったこと、三番目としては薬理の中に安全性薬理が独立・新設されたことである。

非臨床のモジュール2は概括評価と概要で構成されている。非臨床の概括評価は原薬／製剤の薬理的、薬物動態学的及び毒性学的評価に関して包括的で客観的な評価を示すことであり、必要に応じて非臨床試験で得られた所見と医薬品の品質、臨床試験の結果、そして類薬で認められた作用との関連性について示すことが要求されている。なお、非臨床の概括評価は約30ページとされている。

非臨床の概要は薬理、薬物動態及び毒性の概要文及び概要表から構成され、概要表を含めず約150ページとされている。

iii) 実施に向けての準備

今回の議論を踏まえて、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。国内における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。

③ 有効性

有効性に関しては、臨床試験に関する部分を調和させることが必要とされている。この分野のガイドラインは、長期投与 (E1)、安全性 (E2A, E2B, E2C)、総括報告書 (E3)、用量-反応関係 (E4)、人種差 (E5)、GCP (E6)、高齢者 (E7)、一般指針 (E8) 及び統計的原則 (E9) がStep 5となっている。さらに、サンディエゴの会議において、臨床安全性データの取り扱いについて (E2BM)、臨床試験における対照群選定のガイドライン (E10)、小児の臨床試験ガイドライン (E11) がStep 4に、降圧薬の臨床評価に関する原則 (E12A) がStep 2となった。

有効性に関しては、2000年7月のブラッセル会議及び2000年11月のサンディエゴ会議において次のような内容が検討され、検討結果を踏まえて、最終的な合意に至った。

i) ブラッセル会議での検討内容

有効性のEWGでは、全体の構成、用語、表現について検討作業を行い、Step 2文書に合意した。特に、開発プログラム全体の記述の仕方、安全性データの記載の仕方、総括報告書の提出の方法 (シノプシスの作成) 等について各地域の違いを踏まえた検討が行われた。合意されたStep 2文書に基づいて、各地域において意見聴取が行われた。

ii) サンディエゴ会議での検討内容

2000年11月のサンディエゴ会議におけるEWGでは、Step 2文書に対する各極の規制当局、産業界、学会、団体等から寄せられた意見を踏まえて、Step 2文書の改訂作業が行われた。寄せられた意見の多くは、本CTDガイドラインの主旨に大きな問題点はないとするものであったが、ガイドライン中の用語の使用法、表現・記載に関しては改善すべき点が数多く寄せられたため、これらに対して順に検討が加えられた。

ガイドラインの実質的な内容に関して行われた検討

のうち、(1)地域間の有効性、安全性の外挿を行う目的で実施された試験、いわゆるブリッジング試験 (E5ガイドライン参照) に関する記載のあり方、記載箇所、(2)有効性評価においてきわめて重要である臨床試験の分析感度 (E10ガイドライン参照) に関する記載のあり方、記載箇所については、いずれもモジュール2の臨床の概括評価、臨床の概要、モジュール5の臨床試験報告書にわかり易い記載を設けることとなった。

また、検討の中で、各局に固有の要求事項 (例えば、米国における小児試験の実施に関する事項等) について、ガイドラインとの整合性が十分検討され、今回合意に至った最終案で特に問題は生じないこともあわせて確認された。

iii) 実施に向けての準備

今回の議論を踏まえて、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が、特に有効性分野との関連では、(1)モジュール1にどのような文書、情報を求めるか、(2)従来提出されてきた症例一覧表等 (資料概要の別冊等) の扱い、(3)総括報告書等の具体的な提出の方法 (翻訳の扱い等) 等について確認を行い、国内における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

第6回、第7回専門家会議を通して、品質・安全性・有効性いずれにおいても、すべての項目についてStep 4に達した。今後は各規制当局がStep 5に向けて作業することになる。日本においては意見聴取時に寄せられた意見を参考にして翻訳作業等を行いつつ通知案を作成し、実施に向けての具体的な事案に対処していくことになると考えられる。

また、安全性及び有効性の分野における概括評価 (Overview) は現在の資料概要には該当する部分がない。概括評価については、新しく設けられたもので、ヨーロッパで用いられているエキスパートレポートとほぼ同様なものと考えられている。日本ではこの様なセクションはないことから、作成時に混乱する可能性が考えられる。これらのことを踏まえ、今後の実施については、柔軟に対処する必要があると考える。

E. 結論

本ガイドラインの策定においては、申請資料の全てをハーモナイズし、規制当局の個々の要請を全て満たすことは、最初から企画されておらず、共通部分についてできるだけ多くの内容につきハーモナイズしようという柔軟性のあるスタンスでの作業がはじまったものである。ワシントン会議で記載項目の構成としての骨組みとなるTOCが完成し、さらに、今回のサンジエゴ会議で最終目標である全ての項目においてStep 4へ到達した。

今後は、実施に向けての検討が成されると考えられる。

F. 研究発表

1) 首藤絃一、高仲 正、高田幸一：Common Technical Document (CTD)，医薬品等国際ハーモナイゼーショ

ン促進研究推進班平成12年度班会議総会、航空会館、2001年1月22日

2) K. Takada：ICH-5, The Common Technical Document Session 2：Safety, San Diego, California, USA, November, 9-11, 2000.

表1 ICH-M4の主なメンバー

<品質>	
MHW	宇津 忍、奥田晴宏、山本順二 鹿野真弓、近澤和彦
JPMA	佐藤仁尤、出口収平、奥田秀毅 古賀淳一、横手公幸
<安全性>	
MHW	高田幸一、西村多美子 高仲 正、
JPMA	河合睦文、松澤利明、青木豊彦
<有効性>	
MHW	平山佳伸、小野俊介、
JPMA	木次純夫、安藤良光

厚生科学研究

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

厚生科学研究費（医薬安全総合研究事業）
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

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（同上 安全性生物試験研究センター長）
" 首藤 紘一（国立医薬品食品衛生研究所 所長）
" 開原 成允（（財）医療情報システム開発センター 理事長）

研究要旨

医薬品に関する外国の承認申請資料の相互受け入れの阻害要因となっている医薬品の品質、安全性などに関する非臨床試験法の方法や評価法ならびに臨床試験の実施法や人種差などの問題点について、わが国において独自の研究を進めるとともに一部の課題については欧、米とも共同研究を実施した。主要研究課題は下記の通りで、いずれもICH運営委員会で取り上げられた課題及びその関連事項である。

1. 医薬品の品質に関する研究

(1) 安定性試験ガイドライン、(2) 不純物ガイドライン、(3) 薬局方、(4) 規格及び試験法に関するガイドライン、(5) 原薬GMPガイドライン、(6) その他

2. 医薬品の安全性に関する研究

(1) 癌原性試験、(2) in vitro小核試験の評価、(3) 反復投与毒性試験による雄性生殖器への影響の評価、(4) 一般薬理ガイドライン、(5) その他

3. 臨床試験に関する研究

(1) 人種・民族的要因に関する研究、(2) 臨床試験における対照群選定のガイドライン、(3) 小児の臨床試験ガイドライン、(4) 降圧薬の臨床評価ガイドライン、(5) その他

4. コモン テクニカル ドキュメント (CTD)

3極における新医薬品の承認申請資料の様式、添付データ等のハーモナイズを図る研究を実施した。

これらの研究は平成4年度より6年間実施された後、平成10年よりさらに3年間継続された。この期間の本研究に基づくICHにおける討議により多くの3極共通のICHガイドラインが成立した。3極の合意を示すStep 4ならびに国内の規制に変換されたStep 5段階に至ったICHトピックスは、品質部門では16項目、安全性部門では14項目、臨床的有効性部門では13項目、多部門関連 (Multidisciplinary) では4項目に及んでいる。これらの成果は医薬品のより迅速な承認を可能とすることに大きく寄与することが期待される。

A. 研究目的

ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) は日、米、EUの3極の医薬品行政機関と製薬企業団体により構成され、医薬品の承認審査に関わる技術的・専門的な必要要件の調和を図り、他の極において実施された試験成績の相互受け入れを可能とし、医薬品承認の迅速化を目的とするものである。

本研究は、ICHにおける諸課題の科学的原則に基づく調和（ハーモナイゼーション）を図るため、わが国においてICHの目指す諸課題の研究を促進するとともに一部の課題については、米・EUとの共同研究の実

施を目的とするものである。これらの研究によって得られた成果をICHにおけるハーモナイゼーションの討議に用い、可及的早期に合理的な調和が得られることを目指している。

B. 研究組織と研究分野

研究班をICHに準じ、品質、安全性、有効性、CTDの4部会に区分して研究を実施した。下表に示したように研究協力者（班員）は各部会に所属して、それぞれの研究課題を分担し、各部会の分担研究者（幹事）の指導監督下ではあるが、担当した課題につき自主的に研究を展開した。これらの分担研究者および研究協力者の氏名と所属、研究課題を下表に記載した。

表1 研究班の組織と研究分野

主任研究者（班長） 上田 慶二（東京都多摩老人医療センター）

品質部会

分担研究者（幹事） 小嶋 茂雄（国立医薬品食品衛生研究所）

年度（平成）	10	11	12
分担研究者（幹事） 所属 研究課題	小嶋 茂雄 国立衛研 総括 Q1	小嶋 茂雄 国立衛研 総括	小嶋 茂雄 国立衛研 総括 Q3
分担研究者（班員） 所属 研究課題			吉岡 澄江 国立衛研 Q1
分担研究者（班員） 所属 研究課題			棚元 憲一 国立衛研 Q6A
研究協力者（班員） 所属 研究課題		青柳 伸男 国立衛研 Q1, Q6A	
研究協力者（班員） 所属 研究課題	武田 寧 公定書協会 Q7A Q4	武田 寧 公定書協会 Q4	武田 寧（分担研究者） 公定書協会 Q4
研究協力者（班員） 所属 研究課題	早川 堯夫 国立衛研 Q6B	早川 堯夫 国立衛研 Q6B	

安全性部会

分担研究者（幹事） 黒川雄二（国立医薬品食品衛生研究所）

年度（平成）	10	11	12
分担研究者（幹事） 所属 研究課題	黒川 雄二 国立衛研 総括	黒川 雄二 国立衛研 総括	黒川 雄二 国立衛研 総括
研究協力者（班員） 所属 研究課題	三森 国敏 国立衛研 S1B	三森 国敏 国立衛研 S1B	三森 国敏（分担研究者） 国立衛研 S1B
研究協力者（班員） 所属 研究課題	祖父尼俊雄 国立衛研 S2B	林 真 国立衛研 S2B	林 真（分担研究者） 国立衛研 S2B
研究協力者（班員） 所属 研究課題	広瀬 雅雄 国立衛研 S4		
研究協力者（班員） 所属 研究課題	大野 泰雄 国立衛研 M3	大野 泰雄 国立衛研 M3	大野 泰雄（分担研究者） 国立衛研 M3
研究協力者（班員） 所属 研究課題	藤森観之助 国立衛研 S7	藤森観之助 国立衛研 S7	藤森観之助（分担研究者） 医薬品機構 S7

有効性部会

分担研究者（幹事） 開原 成允（医薬情報システム開発センター）

年度（平成）	10	11	12
分担研究者（幹事） 所属 研究課題	開原 成允 国立大蔵病院 総括	開原 成允 国立大蔵病院 総括	開原 成允 医療情報システム開発センター 総括
研究協力者（班員） 所属 研究課題	内藤 周幸 東京通信病院 E5		
研究協力者（班員） 所属 研究課題	辻本 豪三 国立小児病院 E11	辻本 豪三 国立小児病院 E11	辻本 豪三（分担研究者） 国立小児病院 E11
研究協力者（班員） 所属 研究課題	福原 俊一 東京大学大学院 E8	福原 俊一 東京大学大学院 E8	福原 俊一（分担研究者） 京都大学大学院 E8
研究協力者（班員） 所属 研究課題	吉村 功 東京理科大学 E9		
研究協力者（班員） 所属 研究課題	長沢 俊彦 杏林大学 E10	長沢 俊彦 杏林大学 E10	長沢 俊彦（分担研究者） 杏林大学 E10

年度（平成）	10	11	12
研究協力者（班員） 所属 研究課題		石井 當男 横浜船員保険病院 E12	石井 當男（分担研究者） 横浜船員保険病院 E12
研究協力者（班員） 所属 研究課題	岡田美保子 川崎医療福祉大学 M2	岡田美保子 川崎医療福祉大学 M2	岡田美保子（分担研究者） 川崎医療福祉大学 M2

CTD部会

分担研究者（幹事） 首藤 絃一（国立医薬品食品衛生研究所）

年度（平成）	10年度	11年度	12年度
分担研究者（幹事）	首藤 絃一 国立衛研 総括	首藤 絃一 国立衛研 総括	首藤 絃一 国立衛研 総括
研究協力者（班員） 所属 研究課題	高田 幸一 審査センター 安全性	高田 幸一 審査センター 安全性	高田 幸一（分担研究者） 審査センター 安全性
研究協力者（班員） 所属 研究課題			高仲 正（分担研究者） 医薬品機構 安全性
協力研究者（班員） 所属 研究課題	森本 和滋 審査センター 品質		
協力研究者（班員） 所属 研究課題	小野喜志雄 審査センター 有効性	小野喜志雄 審査センター 有効性	
協力研究者（班員） 所属 研究課題		佐藤 岳幸 審査センター 品質	
協力研究者 所属 研究課題			小野 俊介 審査センター 有効性
協力研究者 所属 研究課題			宇津 忍 審査センター 品質

註）平成10年度、11年度の研究協力者の一部は、平成12年度には分担研究者であるので、上表の平成12年度欄には（ ）にてその事項を記載した。

C. 研究計画

3年間を通じ、ICHのトピックス区分に準じて、品質部会、安全性部会、有効性部会とCTD部会の4部会に分けて、それぞれICHのQ、S、EおよびCTDのついたトピックスとその関連課題を研究対象とした。

研究費については、中央経費を除き、残りは幹事会の討議を経て各部門に配分した。部会内の配分はそれぞれの部会担当の幹事に委任した。各部門の研究計画は下記のごとくであるが、研究成果は毎年1月に開催された班会議総会で発表され、かつ報告書に取りまと

められて刊行された。総会開催場所は平成10年度と11年度は国立教育会館、平成12年度は航空会館であった。

(1) 品質部会

平成10年度

- 1) 小嶋茂雄、青柳伸男、吉岡澄江、中田琴子：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、安定性試験ガイドラインの改定、ICHホームページの構築
- 2) 早川堯夫：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
- 3) 武田寧、堀光彦、黒川征史、松本直樹、廣野善昭、笹島仁、松田岳彦：薬局方の国際調和に関する研究、原薬GMPの国際調和に関する研究

平成11年度

- 1) 小嶋茂雄、勝俣是五郎、橋本治、黒河内雅夫、栗本雄三、長江晴雄、森本明、松村行栄、奥田秀毅、中西昭雄、岡田敏史、森川馨、田中良治、鈴木正広、野田和昭、中田琴子：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
- 2) 早川堯夫、川崎ナナ、太田美矢子：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
- 3) 武田寧：薬局方の国際調和に関する研究
- 4) 青柳伸男、鹿庭なほ子、香取典子、吉岡澄江：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

平成12年度

- 1) 小嶋茂雄、中田琴子：不純物ガイドラインの改定に関する検討、ICHホームページの構築
- 2) 武田寧：薬局方の国際調和推進に関する研究
- 3) 青柳伸男、香取典子：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
- 4) 棚元憲一：微生物限度試験法の国際調和
- 5) 吉岡澄江：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

(2) 安全性部会

平成10年度

- 1) 三森国敏、林裕造、野村達次、臼居敏仁、広瀬雅雄、西川秋佳、井上達、梅村隆志、祖父尼俊雄、岡宮英明、西川智、務台衛：癌原性試験の適用とその評価法の確立
- 2) 祖父尼俊雄、林 真、松岡厚子、田中憲徳、島田弘康、若田明裕、森田健、浜田修一、宮島博文：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) 広瀬雅雄、井上達、長谷川隆一、西川秋佳、小野宏、松沢利明、門田利人、橋本 正晴：反復投与毒性試験の適用とその評価法の確立
- 4) 大野泰雄、川島邦夫、堺俊治、高橋道人、馬屋原宏、三森国敏：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
- 5) 藤森観之助、遠藤仁、大原直樹、尾崎幸紘、金井浩三、本坊敏保、水口清、柳田知司、渡辺和夫：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年度

- 1) 三森国敏、林裕造、野村達次、臼居敏仁、広瀬雅雄、西川秋佳、井上達、梅村隆志、祖父尼俊雄、岡宮英明、西川智、務台衛：癌原性試験の適用とその評価法の確立
- 2) 林 真、松岡厚子、田中憲徳、島田弘康、若田明裕、森田健、浜田修一、宮島博文：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) 大野泰雄、川島邦夫、堺俊治、高橋道人、馬屋原宏、三森国敏：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
- 4) 藤森観之助、遠藤仁、大原直樹、尾崎幸紘、金井浩三、本坊敏保、水口清、柳田知司、渡辺和夫：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12年度

- 1) 三森国敏、林裕造、野村達次、臼居敏仁、広瀬雅雄、西川秋佳、井上達、梅村隆志、祖父尼俊雄、岡宮英明、西川智、務台衛：癌原性試験の適用とその評価

法の確立

2) 林 真、祖父尼俊雄、松岡厚子、田中憲穂、島田弘康、若田明裕、森田健、浜田修一、宮島博文、小沢重成、荒木春美、千手奈美、内藤寿英：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) 大野泰雄、川島邦夫、堺俊治、高橋道人、馬屋原宏、三森国敏：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

4) 藤森親之助、遠藤仁、大原直樹、尾崎幸紘、金井浩三、橋本敬太郎、本坊敏保、水口清、柳田 知司、渡辺和夫：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

(3) 有効性部門

平成10年度

1) 内藤周幸：ICH-E5の我が国におけるimplementation状況について

2) 辻本豪三：小児治験のための国際的治験ガイドラインの作成

3) 福原俊一、Peter Glickman、田辺昇、上田慶二、黒川清：GCPの改訂が我が国の臨床試験に与える影響に関する研究

4) 吉村功、佐藤俊哉：臨床試験データの統計解析ガイドラインに関する研究

5) 長沢俊彦、野崎稔：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

6) 岡田美保子、開原成允、小出大介：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

平成11年度

1) 辻本豪三：小児治験のための国際的治験ガイドラインの作成

2) 福原俊一、松村真司、黒川清：臨床試験に関する一般国民の態度についての全国調査

3) 長沢俊彦、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

4) 石井當男：医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究 —降圧薬の国際臨床評価ガイドライ

ンの作成—

5) 岡田美保子、開原成允、小出大介：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

平成12年度

1) 辻本豪三：小児治験のための国際的治験ガイドラインの作成

2) 福原俊一：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

3) 長沢俊彦：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

4) 石井當男：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—

5) 岡田美保子、小出大介、開原成允：E2B/M2個別奨励安全性報告費用の改定とeCTDアーキテクチャに関する研究

(4) CTD部会

平成10年度

首藤紘一、森本和滋、高田幸一、小野喜志雄：コモン テクニカル ドキュメント (CTD)

平成11年度

首藤紘一、高田幸一、小野喜志雄、佐藤岳幸：コモン テクニカル ドキュメント (CTD)

平成12年度

首藤紘一、高田幸一、高仲 正、小野俊介、宇津 忍：コモン テクニカル ドキュメント (CTD)

D. 研究費と研究活動状況

平成10年度より3年間「医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究」として厚生科学研究費補助金を受けた。補助金額は平成10年度、11年度、12年度とも46,250,000円であった。

本研究班では毎年度5月、7ないし8月、1月に研究計画策定、研究費配分、業績報告集の編集、総会運営などの協議や連絡のため、班長、並びに各部会幹事

が参集して幹事会を開催した。なおICHとの関連で幹事会には、厚生省及び日本製薬工業協会の担当者の出席を要請した。

本研究事業を支援するため(財)日本公定書協会会長の配慮により平成10年度よりの3年間に計3名を招聘し、計21名を海外に派遣した。なお平成11年11月に米国Dr.Spielbergを招聘し、小児の治験のガイドラインに関してシンポジウムを開催した。また平成12年12月に新薬の電子申請に関するシンポジウムを開催した。これらの詳細は後述する。

今回の研究期間にICH5(総会)が平成12年11月に米国サンディエゴで開催され、本研究班からも多数の研究者が参加した他、それと同時、あるいは別の機会に専門家会議(EWG)が頻回に開催され、関連する幹事、班員等が参加した。

本研究事業の進行を点検評価する推進委員会は平成10年より毎年1回7月ないし8月に開催されている。委員は4~5名で、班長が出席して前年度の研究業績と当該年度の研究計画等を報告し、それについての討議が行われ、それらの意見が当該年度の研究に反映される仕組みになっている。

本研究班の事務局は公定書協会の事務室の一隅を借りて遠山隆之氏が一貫して担当された。なお日本製薬工業協会市川和彦専務理事、日本公定書協会の内山充前会長、寺尾允男現会長、ならびにその他関連各位のご指導とご協力に深謝したい。

E. 研究結果と考察

(1) 品質部会

1) 安定性試験ガイドライン(Q1A-R、Q1D、Q1E、Q1F、Q1G、Q1H:小嶋、青柳、吉岡)

安定性試験ガイドライン(Q1A)は、1993年に品質分野のガイドラインとしては最も早くステップ4に達したものであるが、その後、各極において実施される中で、このガイドラインでは十分にカバーされていなかった点を明確にすべきだとの声が強まり、非公式の話し合いが行われてきた。こうした話し合いを経て、1998年夏に東京で準備会議が開催され、どのような項目について改定作業を行うかが検討され、下記の項目を検討対象とすることが運営委員会です承された。

- ① ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消(Q1A-R)
- ② 加速条件での試験間隔(Q1A-R)
- ③ 実生産ロットでの試験(Q1A-R)
- ④ 低温保存の場合の試験条件(冷蔵保存&冷凍保存)(Q1A-R)
- ⑤ 半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件(Q1A-R)
- ⑥ ブラケットティング&マトリキシング(Q1D)
- ⑦ 統計的評価(Q1E)
- ⑧ 気候条件Ⅲ&Ⅳの地域での試験(Q1F)
- ⑨ ジェネリック製品に必要な安定性試験(Q1G)
- ⑩ 保存条件のラベル表示(Q1H)
- ⑪ Site-specificな安定性試験
- ⑫ 一部変更申請の試験条件

上記の諸項目の検討は、1999年3月のブリュッセルでの専門家会議から始められ、2001年3月現在も継続中である。まず、①~⑤の5項目について合意が得られ、安定性試験ガイドライン改定案(Q1A-R)としてまとめられた。この改定案は、2000年11月のサンディエゴでのICH5においてステップ4に達した。上記の合意後は、⑥と⑦を中心に検討が進められており、この両者の関連を巡る意見の対立がMHWの提案に基づいて解決を見た結果、⑥については、2000年11月のサンディエゴでのICH5において合意が得られ、ステップ2の案が作成された。引き続き、⑦を中心に検討が続けられる見込みである。

2) 不純物ガイドライン(Q3A-R、Q3B-R、Q3C-M:小嶋)

原薬の不純物ガイドライン(Q3A)は1995年に、また、製剤の不純物ガイドライン(Q3B)は1996年に、それぞれステップ4に達したものであるが、その後の各極における実施の中で、ガイドライン中の記載自体に矛盾があることが分かったり、各極間で解釈の違いが表面化したりしたことから、安定性試験ガイドラインと同様に、非公式の話し合いを経て、不純物ガイドラインの改定(Q3A-R、Q3B-R)が課題として取り上げられることとなった。主な論点は、①0.1%を巡る記載の矛盾の解消(Q3A)、②数値の丸め方(Rounding)に関する規定の再検討(Q3A、Q3B)、③

構造決定および報告の閾値の再検討 (Q3A)、④その他の分解生成物の一般的な限度値の設定 (Q3B) などである。この改定作業については、1999年11月のワシントンでの専門家会議において改定案がまとめられてステップ2となったが、その後、数値の丸め方などを巡る意見の対立が再燃し、2000年11月のサンディエゴでの ICH5ではステップ4に達することができなかった。現在、その対立を解消し、ステップ4に達するための努力が続けられている。

残留溶媒に関するガイドライン (Q3C) は、1997年にステップ4に達したものであるが、ガイドライン作成の過程においても、このガイドラインに含まれる種々の溶媒の許容限度値〔PDE値 (Permitted Daily Exposure)〕については、新しい毒性試験のデータが得られた場合には、その結果に基づいて評価し直す必要があり、そのためのメンテナンス体制を構築する必要があるとされていた。その後、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールの3種の溶媒について、新しい毒性試験の結果に基づいたPDE値の改定が提起され、運営委員会の了承を得て、これら3種の溶媒のPDE値改定を行う専門家グループ (Q3C-M) が組織された。このグループは、電子メールやFAXなどによる意見交換を主な手段として検討を進めており、*N*-メチルピロリドンとテトラヒドロフランの2溶媒については、2000年11月のサンディエゴでのICH5までに合意 (ステップ2) に達することができたが、エチレングリコールに関しては、なお検討を継続中である。

3) 薬局方 (Q4: 武田)

日米欧の薬局方は、1990年2月に薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group=PDG) を組織して以来、ほぼ半年毎に会議を開催して、薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定など薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和の進捗状況を確認し、薬局方調和の推進を図っているが、この10年間の成果は薬局方利用者の十分な評価を得ているとは言い難い状況であり、ICHからも実効のある調和を求められてきた。

しかし、最近になって、この状態から抜け出し、新たな展開が行われる兆しが見え始めてきたように思わ

れる。その契機となったのは、4で述べるように、ICH Q6A専門家会議において薬局方試験法の調和が取り上げられて、含量均一性試験法、溶出試験法、微生物限度試験法などの重要な5つの試験法の判定基準について日米欧3薬局方を含めて3極間で合意が得られたことである。上記の実績を踏まえて、試験法の調和に関しては、ICHと薬局方との間に新たな協調体制 (ICH Q4 専門家会議) が構築され、薬局方だけで解決できない問題の解決に当たることとなった。また、添加剤各条の調和に関しては、これまでの全項目の調和を目指す方針にとられずに、調和が困難な部分は一時的に棚上げし、合意できた部分で調和する「部分的調和」という現実的な方策を取り入れられることになった。これらの方策により薬局方調和が促進されることが期待されている。

しかしながら、これまでの日本薬局方の薬局方調和への対応は、必ずしも十分なものではなかった。今後、薬局方調和が促進される中で、日本薬局方とその責任を果たすとともに、その存在を示していくためには、調和作業に的確に対応するための方策を講ずることが必要と考えられる。

4) 規格及び試験方法に関するガイドライン (Q6A, Q6B: 小嶋、早川、青柳、棚元)

化学合成医薬品に関するガイドライン (Q6A) は、1999年11月のワシントンでの専門家会議において、また、バイオテクノロジー医薬品/生物学的製剤に関するガイドライン (Q6B) は、1999年3月のブリュッセルでの専門家会議において、いずれもステップ4に達した。これらのガイドラインは、それぞれの分野における医薬品の品質規格に関する包括的な考え方を示した重要なガイドラインであり、これが実施に移されたときのインパクトは非常に大きなものがあると予想される。

Q6Aの検討の中では、3極の企業側が、日米欧3薬局方間で試験法に違いがあると、結局、試験を繰り返さなければならず、設定する規格の項目についての調和が達成されても企業側にとってメリットが少ないので、重要な12の薬局方試験法について、違いを解消して調和した方法とするための手だてを取ることを強く要求した。この12の試験法のうち、判断基準が絡まな

いものは3薬局方間で調和が可能であるが、判断基準の絡み含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法の5つの試験法については、薬局方だけでは調和が難しいので、ICHの場で行政当局、企業側、薬局方が協力して調和を達成する必要があるとされたことから、これら5つの試験法の調和がQ6Aの成否を握る最大の課題となり、これを如何にして進めるかが問われることとなった。

そこで、これら5つの試験法の調和を具体的に進めるための方策として、1998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、「判定基準絡みの5つの試験法を各極が分担し、各地域で行政当局、企業側、薬局方の3者がタスクフォースをつくって、分担した試験法の判定基準に関する調和案を作成し、それをICH Q6A専門家会議で検討する」という従来の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。その後、紆余曲折はあったものの、結局、この枠組みが有効に働いて、これらの試験法が調和する見込みが立ったことから、Q6Aは、ステップ2となつてから2年余り経った1999年11月のワシントンでの専門家会議において、やっとステップ4に達した。

残された試験法の調和に関しては、これに引き続く2000年2月の東京での専門家会議において、これまで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一挙に合意に達するという非常に大きな成果が得られた。このような大き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たことが挙げられる。すなわち、含量均一性試験法と重量偏差試験法については、日本側がタスクフォースとしての役割を積極的に果たすことにより、これらの調和が難しいと考えられていた試験法の調和をまとめ上げたものであり、また、溶出試験法についても、日本側から、当面USPのQ値を判定基準に用いることを提案し、EU側も歩み寄った結果、調和が達成されたものである。5つの試験法の中で調和が最も遅れていた微生物限度試験法についても、2000年7月のブリュッセルでの専門家会議において非無菌製剤の微生物の限度値などに関して合意を得ることができた。

こうして、ICH Q6A専門家会議は、企業側から課せられた薬局方試験法の調和の課題を基本的に達成するという画期的な成果を挙げることができたが、3で述べたように、この成果が薬局方調和に新たな展開を見せる契機となったわけである。

5) 原薬GMPガイドライン (Q7A : 武田)

原薬GMPガイドライン (Q7A) の調和は、1998年度の本研究のテーマとされ、国際調和の検討経過および調和上の主な問題点を整理するとともに、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考察を行った。我が国の医薬品承認/監視制度と欧米の制度との間には様々な相違があり、GMP制度も例外ではないため、本ガイドラインの策定ならびに施行には、GMPの背景の相違を十分考慮に入れる必要がある。しかしながら、この課題は、1999年度以降は別の厚生科学研究の課題とされて、本研究のテーマからは外された。

なお、このガイドラインは、2000年11月のサンディエゴでのICH5においてステップ4に達した。

6) 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 (小嶋)

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、コモン テクニカル ドキュメント (CTD) や原薬GMPガイドライン (Q7A) といった新たな課題の調和作業が進む中で、更なる調和を進めていくためには、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。本研究は、このような状況に鑑み、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、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) 制度の運用の実態を調査し、その有用性と問題点を洗い出した上で、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ものである。

1999年度には、欧米でのDMF制度の運用の実態について調査研究を行い、原薬などの製造業者が、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できるようにすることを狙いとした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。2000年度は、本研究を一時棚上げして、別な課題の検討を行ったが、2001年度以降に検討を継続する予定である。

7) ICHホームページの構築 (小嶋)

1998年度に、国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部の協力により、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) 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 (日本語、英語) を開設し、このページにアクセスすることにより、国民が誰でもICHの活動に触れることができるようにした。その後も、厚生労働省から化学物質情報部に送付されてくるICHガイドラインや関連情報を、WWW (World Wide Web) で閲覧できる形式に変換し、編集して、ホームページに載せる作業を継続して行っている。

当初は、NTサーバで公開していたため、情報が多くなるにつれて接続が途絶えるなど、稼働が不安定となることもあったが、現在は、UNIXサーバに情報を移して公開しており、安定して稼働するようになった。このため、利用者が非常に多くなっており、「ICHガイドラインと関連情報」のページの利用件数は月に6000～7000件に上っている。

8) 考察

8-1) ICHの活動について

ICHにおけるガイドライン作りの作業が一通り終わり、その活動もこれまでに作成された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うメンテナンス的なものへと軸足を移しつつあるが、そうした中で求められるのが、これらのガイドラインを我が国において如何にして周知し、実施していくかという地道な、ある意味では困難な活動である。今後は、本研究の力点も、我が国におけるガイドラインの実施に向けての feasibility studyや実施する中で生じた問題点を明らかにし、ICHの場でガイドラインの改定を提起するための準備作業といったものに移っていくものと思われる。

8-2) 薬局方の調和について

このように、新薬に関するガイドラインの作成がほぼ終わるという状況の中で、取り残された重要な課題が薬局方の調和である。薬局方の調和については、この10年間の成果は薬局方利用者の十分な評価を得ているとは言い難く、ICHからも実効のある調和を強く求められてきたが、今年度の報告から分かるように、そうした状況を打破する新たな展開の兆しが見え始めたところである。その契機となったのは、平成12年2月の東京でのICH Q6A専門家会議で、これまで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一挙に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り、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たことがその背景にある。

これらの試験法の調和が急速に進展し、日本側が積極的な役割を果たせたのは何故かを考察してみると、ICH Q6A専門家会議が5つの試験法を重点課題として掲げたことから、各薬局方がこれらの試験法に精通した専門家を調和作業に振り向けて集中的にこれに取り組んだことにあると思われる。そうした絞られた課題に集中できる場合には、日本側もそれまでの蓄積を生かして積極的な提案を行い、会議をリードするような役割も果たせることが実証されたものと考えられる。したがって、現在のように多くの項目の調和を同時並行的に進めるよりも、不急の項目を整理して、重点項目に集中して調和の作業を行う方が、マンパワーの乏しい日本側の負担も少なく、結果として効率的に調和作業を進められるように思われる。

他の薬局方に比べて、国際調和に対応するための体制の脆弱な日本薬局方が、その体制を強化することは薬局方の国際調和を促進する上でももちろん必要なことではあるが、当面、そうした強化が十分できない状況の下では、このような重点項目に集中した形で調和作業を進める方が適切ではないかと思われる。

(2) 安全性部会

研究の総括として研究班発足以来の経緯及び現時点における安全性部門の活動内容について以下に述べる

が、先ず、ICH全体と関連した経緯について記す。

ICH-1 (1991年11月、ブリュッセル) では、急性毒性試験法に関して概略の致死量を求めること、及び用語の定義についての三極間の合意が得られた (S4)。さらに、長期反復投与試験法に関しては、げっ歯類の投与期間を6ヶ月にすることに三極間の合意が得られ、これに伴い日本のガイドラインが部分的に改訂された (S4)。1993年3月のワシントンEWGでは、生殖発生毒性試験法の統一化についての三極の合意が得られ、日本のガイドラインとしても有効なものとして1994年7月に公表された (S5A)。

ICH-2 (1993年10月、オランダ) において三極間でほぼ合意に達し、その後1994年10月のEWGで調印されたガイドラインは、①癌原性試験法の中、用量設定に関する方法 (S1B)、②遺伝毒性試験法の中のガイダンス (S2A)、③トキシコキネティクスのガイドライン (S3A)、④トキシコキネティクスの臓器分布に関するガイドライン (S3B) である。即ち、ICH-3までに7つのガイドラインがStep 5に達した (ただし、未だガイドラインの一部が合意に至らないものも含む)。

ICH-3 (1995年12月、横浜) では、癌原性試験法の中、必要な条件に関するガイドライン (S1A)、雄授精能の評価法に関するガイドライン (S5B) が、Step 4に達した。

ICH-4 (1997年7月、ブリュッセル) においては、懸案の、癌原性試験法の中、いわゆる2つの動物種の使用に関する問題 (S1B)、限界量の設定 (S1CR)、遺伝毒性試験法の標準バッテリー (S2B)、バイオ医薬品の安全性試験 (S6)、毒性試験と臨床試験のタイミング (M3) に関する5つのガイドラインが、Step 4に達した。非げっ歯類の反復投与期間に関する問題 (S4B) は、Step 2の段階に留まったが、その後のEWGでStep 4の合意に達している。

ICH-5 (2000年11月、サンディエゴ) においては、1999年から新たに開始された一般/安全性薬理試験ガイドライン (S7) が、Step 4に到達した。

従って現時点では、生殖発生毒性、トキシコキネティクス、遺伝毒性、がん原性、反復投与毒性、バイオ医薬品及び臨床試験とのタイミングについてのガイ

ドラインが公表・通知されている。

次に国内における動向について記すと、当研究班は、平成4年度から12年度にかけて、延べ52の研究課題(研究協力者52名)に対して、延べ409名の研究協力者の参画を得てきた。その内訳は、産148名、官105名、学156名である。以下に、今期平成10-12年度における研究結果と考察を記す。

1) 癌原性試験の適用とその評価法の確立 (S1; 三森): 三森班員による「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」においては、国立衛研安全センター病理部で実施されたp53^{+/+}マウスを用いたphenolphthaleinについての研究成績をまとめ、これらの有用性について検討した。これらの調査結果から、短期発がん試験モデルを用いて発がん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充分考慮すべきことが示唆された。さらに、ILSIのHESIが、2000年11月に米国で開催したrasH2マウス、C57BL p53^{+/+}マウス、Tg.ACマウスおよびXPA^{-/-}マウスなどの遺伝子改変動物を用いた短期発がん原性試験のバリデーションに関する国際ワークショップについての情報をまとめた。

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 (S2; 林): 国際的な共同研究 (SFTG) の一環として、in vitro小核試験の評価を行うと共に、最適な試験条件の設定のための基礎データの収集を目的とした。近年in vitro小核試験が脚光を浴びていることをふまえ、ICHにおける遺伝毒性の試験等に関するメンテナンスの動きが出ているが、in vitro染色体異常試験の代替法としてin vitro小核試験が使用可能かどうか大きな検討課題の一つとなっている。これは、in vivoにおける細胞遺伝学的評価において、骨髄を用いる染色体異常試験と小核試験が同等に使用可能であることがICHで認められたことを受けたものと考えられる。しかし、最近になってさらに積極的な考えが持ち上がっている。2000年12月に刊行された、英国Department of Healthの諮問機関であるCOMのガイダンスにおいて、in vitro小核試験はin vitro染色体異常試験の代替法としてだけでなく、染色体の数的異常を検出するための試験法として推奨されている。これは、遺伝毒性の分野における新しい動きと考えることが出来る。