

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合評価研究事業

国際的動向を踏まえた医薬品の新たな
有効性及び安全性評価等に関する研究

平成16年度総括研究報告書

主任研究者 上田 慶二

平成17(2005)年3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合評価研究事業

国際的動向を踏まえた医薬品の新たな
有効性及び安全性評価等に関する研究

平成16年度総括研究報告書

主任研究者 上 田 慶 二

平成17(2005)年 3 月

本報告書は平成16年度厚生労働科学研究費補助金による医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合評価研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究」の研究成果を収録したものである。

目 次

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業） 平成16年度総括研究報告書 国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究	上田 慶二	p. 1
附1. 平成16年度班会議総会プログラム		p. 7
平成16年度のICHの進展	川原 章 近澤 和彦	p. 9

II. 分担研究報告（非臨床安全性部門）

非臨床安全性毒性問題一般に関する研究	井上 達	p. 15
遺伝子改変マウスを用いた短期発癌性試験についての情報収集	三森 国敏	p. 21
ヒト型 <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究	林 真	p. 32
免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究	澤田 純一	p. 39
安全性薬理試験（ICH-S7B：ヒト医薬品の再分極過程に関連した頻脈性心室不整脈評価に関する非臨床試験ガイドライン）の国際的ハーモナイゼーションに関する研究	藤森観之助 中澤 憲一	p. 58
合同研究項目：1、2 (1) インビボ電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究 (2) インビトロ電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究		

III. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

非臨床有効性評価一般	豊島 聰	p. 69
キラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関する非臨床研究	奥田 晴宏	p. 73
製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床研究 －設計領域の概念と我が国の承認制度－	豊島 聰	p. 79

IV. 分担研究報告（臨床有効性部門）

臨床有効性部門総括報告	開原 成允	p. 83
心毒性（QT間隔延長）の臨床評価に関する研究	笠貫 宏	p. 88
後天性QT延長症候群に於ける臨床電気生理検査学的検討	大江 透	p. 93
高分解能心電図の記録・解析に関する研究	加藤 貴雄	p. 95
台湾を中心とした東南アジア地域における薬剤の有効性・安全性とわが国における同一既承認薬剤の有効性・安全性についての比較検討について	内藤 周幸	p. 97
小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文	p. 101
eCTDに求められる電子的標準と医療機関等を含む医薬品安全性情報の共通性に関する考察	開原 成允	p. 105
	岡田美保子	

V. 分担研究報告（臨床安全性部門）

医薬品安全性監視（Pharmacovigilance）の計画に関する国際協調	谷川原祐介	p. 109
抗悪性腫瘍薬の市販後調査：Gefitinibの治験および市販後調査研究から学ぶこと	佐々木康綱	p. 117
Pharmacovigilanceの日米欧比較検討	長谷川隆一	p. 121

I. 平成16年度総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
平成16年度総括研究報告書
国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び
安全性評価等に関する研究

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：井上 達（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）
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）
澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長）
藤森観之助（医薬品医療機器総合機構 顧問）
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 薬理部室長）
豊島 聰（医薬品医療機器総合機構審査センター センター長）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）
開原 成允（国際医療福祉大学 副学長）
笠貫 宏（東京女子医科大学循環器内科 主任 教授）
大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科 教授）
加藤 貴雄（日本医科大学内科学第1 教授）
中村 秀文（国立成育医療センター 治験管理室 室長）
内藤 周幸（東京通信病院 参与）
谷川原祐介（慶応義塾大学医学部 教授 薬剤部長）
佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科腫瘍薬理学 教授）
長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長）
研究協力者：岡田美保子（川崎医療福祉大学医療技術学部医療情報学科 教授）
大塚 邦明（東京女子医科大学付属第2病院内科 教授）
藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部疫学情報室 室長）

研究要旨

医薬品開発が世界的規模で進められ、日、米、EUの3極における同時申請・承認などが実施されるような時代となり、新医薬品の有効性、安全性の評価法の国際的協調化が必要とされている。このような時代の要請に応えるため、医薬品の有効性ならびにリスク評価法につき、非臨床的観点ならびに臨床的観点や総合的観点より多岐にわたる問題点につき研究を実施した。これらの問題点はいずれも日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の運営委員会にて取り上げられた重要なテーマであり、またそれらが広範囲にわたるため多くの分担研究者の協力を得て本年度は下記の研究を実施した。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究；(1) 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 (2) ヒト型*in vitro*遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究 (3) 免疫毒性試験の標準化に関する調査研究 (4) 安全性薬理試験（ICH S7B）の

国際的ハーモナイゼーションに関する研究—1 *In vitro*電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究 (5) 安全性薬理試験 (ICH S7B) の国際的ハーモナイゼーションに関する研究—2 *In vitro*電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究

2. 医薬品の有効性に関する非臨床的研究 ; (1) 製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床的研究—設計領域の概念とわが国の承認制度 (2) キラル医薬品の品質・有効性と安全性評価に関する非臨床的研究
3. 医薬品の有効性に関する臨床的研究 ; (1) 心毒性の臨床的評価法の研究 (2) 高分解能心電図の記録・解析に関する研究 (3) 後天性QT延長症候群のイオンチャンネル遺伝子多形の研究 (4) 小児治験ガイドラインの研究 (5) eCTDに求められる電子的標準と医療機関等を含む医薬品安全性情報の共通性に関する考察研究 (6) 台湾を中心とした東南アジア地域における薬剤の有効性・安全性とわが国における同一既承認薬剤の有効性と安全性についての比較検討
4. 医薬品の安全性に関する臨床的研究 ; (1) 医薬品安全性 (Pharmacovigilance) の計画に関する国際協調 (2) Pharmacovigilanceの日米欧比較検討 (3) Gefitinibの治験および市販後調査研究から学ぶこと

キーワード : ICH、国際協調、有効性評価、安全性評価

A. 研究目的

近年医薬品がグローバルな規模で開発されるようになり、日、米、EUの3極における同時申請・承認などが実施される時代となり、医薬品の有効性安全性評価法にも世界的に共通に使用しうる普遍的な基準が求められている。かかる時代の要請に 대응するためICH、WHO、ASEANなどを中心に国際的なハーモナイゼーションが図られているが、我が国においても産、官、学が協力して研究を行い、種々の医薬品の有効性、安全性に関する評価法のガイドラインの作成に向けての研究を実施した。

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
非臨床部会	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
	幹事 (分担研究者)	井上 達	総括 (非臨床安全性)	国立医薬品食品衛生研究所
	分担研究者	三森国敏	がん原性試験	国立農工大教授
	同上	林 真	<i>In vitro</i> 小核試験法	国立医薬品食品衛生研究所
	同上	澤田純一	免疫毒性試験	同上

非臨床部会	同上	藤森颯之助	心室性不整脈評価法	医薬品医療機器総合機構
	同上	中澤憲一	心室性不整脈評価法	国立医薬品食品衛生研究所
	幹事 (分担研究者)	豊島 聡	非臨床有効性評価一般	医薬品医療機器総合機構
	分担研究者	奥田晴宏	キラル医薬品の品質・有効性	国立医薬品食品衛生研究所
	研究協力者	嶋澤るみ子	キラル医薬品の品質・有効性	医薬品医療機器総合機構
臨床部会	幹事 (分担研究者)	開原成允	総括 (臨床有効性)	国際医療福祉大学
	研究協力者	岡田美保子	電子申請	川崎医療福祉大学
	分担研究者	笠貫 宏	心毒性	東京女子医科大学
	研究協力者	大塚邦明	心電情報	東京女子医科大学付属第2病院
	分担研究者	大江 透	QT間隔延長症候群	岡山大学大学院
	同上	加藤貴雄	QT延長高分解能心電図	日本医科大学
	同上	中村秀文	小児治験ガイドライン	国立成育医療センター
	同上	内藤周幸	Non-ICH 地域の臨床試験	東京通信病院
	幹事 (分担研究者)	谷川原祐介	総括 (臨床安全性)	慶應義塾大学

臨床部会	分担研究者	佐々木康綱	情報提供	埼玉医科大学
	同上	長谷川隆一	pharmacovigilance	国立医薬品食品衛生研究所
	研究協力者	藤田利治	薬剤疫学	国立保健医療科学院

B. 研究方法

本研究班においては上表に示す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にて自主的に研究を展開した。その際本表記載以外の多くの研究者の協力を得た。

研究は分担研究者ごとに国内研究を実施するとともに、国際研究としてICH運営会議と専門家会議を平成16年6月7日より10日の期間米国ワシントンにて、またICH総会ならびに運営会議と専門家会議を11月15日より18日の期間横浜において開催して研究成果の交流を図った。また平成17年1月20日に研究班総会を開催して、研究成果の発表と討議を行った。

C. 研究結果

1) 非臨床安全性部門

本年度は以下の5項目についての研究を実施した。

①遺伝子改変マウスを用いた短期発癌性試験についての情報収集；

rasH2、p53^{+/-}、Tg.AC、Xpa⁻マウスの発がん性についての文献調査を実施した。rasH2マウスの発癌増強機序として、導入遺伝子のみならず、内因性のras遺伝子の過発現も重要な要因になっていること、p53^{+/-}マウスについては、他遺伝子とのダブルノックアウトモデルを用いた研究、発がん前段階のDNAメチル化に関する研究やp53欠損マウスを用いた遺伝毒性研究などが報告があることが判明した。Tg.ACマウスについては、p53欠損マウスとTg.ACマウスの両方の特性を有するbitransgenicマウスのがん原性試験代替法としての有用性や発がん高感受性について新たな知見が得られた。Xpaマウスは、GGR欠損のXpcマウスに比して発癌感受性が低く、細胞障害が発生しやすいという知見が得られた。PPARアゴニストの癌原性に関する米国FDAの最近の規制変更についての情報をも収集した。

②ヒト型*in vitro*遺伝毒性試験系の確立と評価に関する

研究；

ヒトリンパ芽球由来のWTK-1細胞を基礎としたヒト型*in vitro*遺伝毒性検出系を構築した。本試験系の染色体異数性検出能力をバリデートするため、マウス精子における異数性誘発物質 (trichlorfon) と倍数性誘発物質 (carbendazim) の2化合物を用い、24時間処理後のコメット試験によるDNA損傷、小核誘発率、倍数性誘発率等を検討した。その結果、両物質とも小核を誘発したが、倍数性を誘発したのはcarbendazimのみであった。この結果はチャイニーズハムスター細胞においても確認された。

③免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究；

免疫毒性試験法に関する国内外の動向調査を行うと同時に、免疫毒性試験データ調査票の改訂を行い、追加調査を行った。次いで、ICH免疫毒性試験ガイドライン案 (Step 2文書) を作成し、コメント募集を開始した。

④*In vitro* 電気生理学的測定法による心臓不整脈の評価法に関する研究；

本研究は致死的不整脈 (Torsade de points ; TdP等) の前兆であるQT間隔延長リスクを予測的に評価するための医薬品等国際ハーモナイゼーション会議 (ICH) 非臨床QT評価試験ガイドライン (S7B) 作成を目的としている。S7Bは3極間の違い (Regional Difference) の容認に基づき、平成16年6月のICHワシントン会議で臨床QT評価E14と共に改めてステップ2となり、現在国内のコメット収集が終了したところである。本年度の研究として、S7B専門作業班 (EWG) は*in vivo* QTアッセイおよび*in vitro*アッセイ (hERGおよび活動電位持続時間APD) に関するデータの精査による最終解析および評価を行い、S7B-EWG *in vivo*およびアッセイ系の結果の組み合わせは、QTリスクを有する陽性物質に対して十分なQT延長の検出感度と信頼性を有していることを再度認識した。両ドキュメントはステップ2 (S7Bは改訂ステップ2) となり、現在パブリックコメント収集が終了した状況にある。

2) 非臨床有効性部門

①製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床的研究—設計領域の概念と我が国の承認制

度；

製剤開発のあり方がICH Q8において討議され、横浜での会合においてstep 2に達した。本ガイドラインは、製剤開発研究により品質保持が補償されるプロセスパラメータとそのパラメータ巾（設計領域）が明らかになった場合には柔軟な審査・査察が可能となることを意図しており、我が国においては、2005年4月の改正薬事法が完全施行となるとともに、軽微変更届の範囲を決定する有力なツールとなることが期待される。

②キラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関する非臨床的研究；

調査の結果ラセミ医薬品の割合は減少し、キラル医薬品は増加していることが明らかとなった。ラセミ医薬品の検討内容をより適切なものにするため、医薬品のキラリティーに関する研究状況の把握が必要であることが判明した。

3) 臨床有効性部門

本年度は以下の6項目についての研究を実施した。

①心毒性（QT延長）の臨床評価に関する研究；

「Thorough QT/QTc試験」を特徴とするICHの薬剤性QT間隔延長評価ガイドライン草案が公表されたが、その内容には多くの問題点がみられる。まずQT延長の判断基準が5 msecと厳しい上、その根拠は必ずしも明確でない。特に試験系の感度を確保するための陽性対照薬を本邦で使用することは困難であるなどの点である。これまで陽性対照薬に代わる非薬物的手法として体位変換によるQT間隔計測の有用性を報告した。今年度はこの体位変換試験を日内変動の立場から検討するとともに、心電図学の専門家への「Thorough QT/QTc試験」に対するアンケート調査を行った。体位変換によるQT間隔計測ではQT/QTc間隔の午前中と夕方の差は計測者間の差異より大きく、5 msec以下の平均QT/QTc間隔変化の検出が必要な状況では無視できない値で内容に問題点が多く見られることが判明した。アンケート調査ではQT間隔計測の精度や基準値の妥当性を問題視する意見が多く、「Thorough QT/QTc試験」や陽性対照薬の使用に関して貴重な意見が寄せられた。

②高分解能心電図の記録・解析に関する研究；

本研究ではデジタル化した心電図信号についてウエ

ーブレット変換する際の周波数特性を解析することによりT波終末点を正確に特定してQT延長を正確に計測することが可能であることを示した。

③後天性QT延長症候群に於ける臨床電気生理学的検査的検討；

薬剤誘発性QT延長の機序を電極カテーテル接触法を用いてmonophasic action potential (MAP) を記録して検討した。まず、MAPの電気生理学的性質が活動電位のものと同様であることを確認した。次に、薬剤誘発性QT延長症候群患者でMAPを記録し、(1) MAP持続時間が延長している、(2) 早期遅延脱分極様のhumpが認められる、(3) 心室期外収縮はhumpから発生している、(4) 心室各部位間のMAP持続時間のバラツキが大きい、などの所見を得た。この結果から、心室期外収縮の発生機序は撃発活動で、torsades de pointesの発生機序は不応期のばらつきによるリエントリの可能性が考えられた。

④小児治験ガイドラインについての研究；

本研究ではICH E-11の国内への啓蒙を行い、またインフォームドアセントの説明文書の試案を作成し、治験審査委員会や、学会などで発表を行った。また、欧米における治験推進の法体系の現状調査を行った。インフォームドアセントについては、その説明内容、治験審査の際の位置付けなどについて今後の検討が必要であると考えられる。また法体系については、本邦でも米国やEUと同様の小児治験推進のための整備が早急に必要であると考えられた。

⑤eCTDに求められる電子的標準と医療機関等を含む医薬品安全性情報の共通性に関する考察研究；

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) においては、各種医薬品規制情報の国際的な伝達をはかる上で標準が必須であるとの考えから、電子的標準の専門家会議 (M2 EWG) を組織している。1990年代半ばは、一般的な電子標準としてICH M2勧告がまとめられた。1990年代の後半は医薬品の個別症例安全性報告のための電子仕様が開発され、その後、CTDの電子化仕様である「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD)」が策定された。個別症例安全性報告については、国内では、すでにICH標準に準拠した製薬企業から当局への電子副作用報告が開始しているが、今後の安全性情

報の活用をはかるには、発生源である医療機関も含めた安全性報告の共通化が求められる。eCTDについては、仕様で網羅されていない「試験報告に関する情報」を記載するための補足的な仕様が検討されている。本分担当研究では、ICHで策定されてきた電子的標準・仕様について、問題点を整理検討した。

⑥台湾を中心とした東南アジア地域における薬剤の有効性・安全性とわが国における同一既承認薬剤の有効性と安全性についての比較検討；

最近の新薬開発の国際化に鑑み、特に最近注目されてきているnon-ICH地域における薬物の有効性・安全性について、台湾を中心とした東南アジア地域における複数国間・多施設協同・大規模臨床試験の成績と同一薬物のわが国における第III相臨床試験の成績との比較検討を試みた。台湾のCDE（Center for Drug Evaluation）の責任者が既に行っていた“多国多中心”臨床試験のリストの入手を試みた。入手したリストによると、主として第III相臨床試験を中心として、少数の第II相及び第IV相臨床試験をも含めて、既に120の臨床試験が行われていた。その中から、わが国の現状や薬物の特性を顧慮して19の臨床試験に関連した品目の薬物を選択し、それらについて有効性・安全性を比較検討する事にした。

具体的な比較方法を示すために、5品目についてモデルを作成し、それを台湾のCDEへ送る（日本語のまま）と共に、現在翻訳（英語への）を試みている。

4) 臨床安全性部門

①医薬品安全性監視（Pharmacovigilance）の計画に関する国際協調

今回の研究においては、ICHの6極の関係者とともに医薬品の安全性監視（Pharmacovigilance）の方法、ならびにその国際協調について協議し、“E2E；Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドラインを策定した。これは、市販後安全対策に関する初めての包括的ICHガイドラインであり、本研究に基づく大きな成果と考えられる。

②Pharmacovigilanceの日米欧比較検討

新規のICHガイドラインとしてPharmacovigilance Planning（E2E）が成立したことを受けて、日米欧3極

におけるPharmacovigilance（PV）活動の現状を比較検討した。通常のPVである緊急報告及び定期的安全性最新報告については、3極で概ね共通していた。米欧では特別なサブ集団あるいは相互作用にしばしば薬物動態的手法が要請されていた。また、日本では殆どすべての新薬を対象とした市販後調査及び使用成績調査が要請されているが、米欧ではこれらの調査の要請はなかった。米国では市販後調査・研究について、方法、計画書及び結果の提出時期が承認書に明記されていた。E2Eガイドラインが各極で施行されれば、市販後調査・研究のよりシステム化された計画と実施により公衆衛生への貢献が期待される。

③Gefitinibの治験および市販後調査研究から学ぶこと

Gefitinibの開発過程の問題点を治験と市販後調査の観点から解析の結果、以下の結論を得た。(1) 延命効果が検証されていない段階で、新規薬剤を承認することには問題があり、ガイドラインの改変が求められる。(2) 市販後になって明らかになった重篤な薬物有害反応に対するモニター体制や、市販後臨床研究についての適格かつ迅速な指導と意識改革が必要である。(3) 薬物動態学的もしくは薬力学的民族差が示唆される薬剤では、日本人を対象とした検証的試験が必須である。(4) 分子標的薬剤において効果予測因子が明らかにされた場合には、対象症例の絞り込みによる臨床評価が求められる。

D. 考察

医薬品の開発がグローバルの規模で実施され、新医薬品の承認申請も国際的に同時に行われる傾向が加速されている今日においては、国際的に協調し得てまた科学的に妥当な医薬品評価ガイドラインの設定は必須の要件とみなされている。かかる現状において本研究班の広い分野におけるそれぞれの研究成果は世界規模での討議を重ねて、医薬品等の有効性評価ならびに安全性評価に関する国際協調ガイドラインに応用される状態になり、研究成果が高く評価されることが明らかとなった。今年度の研究においても、非臨床安全性部門と有効性部門ならびに臨床的有効性部門と安全性部門において、それぞれ国際的見地より医薬品の有効性と安全性の評価に重要な項目について研究成果を示し

ており、グローバルな医薬品開発に有益な研究成果であったと考えられる。

E. 結 論

非臨床安全性部門、非臨床有効性部門、臨床安全部門、臨床有効性部門において合計16件の各個研究を実施し、それぞれにおいて有意義な成果を上げるとともに国際的協調ガイドラインの作成、維持、改善などのために有益な貢献をすることが出来た。

F. 研究危険情報

該当する事項はみられなかった。

G. 研究発表

各研究者の報告書を参照のこと。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考資料

附1 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究」平成16年度研究総会プログラム

附1. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「国際的動向を踏
 まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究」

平成16年度班会議総会プログラム

開会挨拶及び班長報告 (10:00～)	班長・主任研究者 東京都多摩老人医療センター 名誉院長	上田 慶二
挨拶	厚生労働省医薬食品局 審査管理課長	川原 章
ICHの最新の動向	厚生労働省医薬食品局 審査管理課国際化専門官	近澤 和彦
I. 非臨床安全性部会報告 (10:20～11:30)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター	井上 達
1. 遺伝子改変マウスを用いた短期発癌性試験につ いての情報収集 (15分)	東京農工大学 農学部獣医学科	三森 国敏
2. ヒト型in vitro遺伝毒性試験系の確立と評価に関 する研究 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 変異遺伝部	林 真 ○本間 正充
3. S8免疫毒性ガイドライン案について (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部	澤田 純一
4. ヒト医薬品の心室再分極時間遅延 (QT間隔延長) のポテンシャル評価のための安全性薬理試験ガイ ドライン (ICH-S7B) の国際的ハーモナイゼーション に関する合同研究 (1, 2) (15分)	医薬品医療機器総合機構 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 薬理部	○藤森観之助 中澤 憲一
総括・総合討論 (10分)		井上 達
II. 非臨床有効性部会報告 (11:30～12:10)	座長 医薬品医療機器総合機構	豊島 聡
1. 製剤開発における品質、有効性と安全性評価に関 する非臨床研究 ー設計領域の概念とわが国の承認制度ー (15分)	医薬品医療機器総合機構 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部	豊島 聡 ○奥田 晴宏
2. キラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関 する非臨床研究 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 医薬品医療機器総合機構	奥田 晴宏 ○嶋沢るみ子
総括・総合討論 (10分)		豊島 聡
事務連絡		
休憩 (12:10～13:40)		

Ⅲ. 臨床有効性部会報告 (13:40～15:05)	座長 国際医療福祉大学	開原 成允
1. 小児治験ガイドラインの研究 ーインフォームドアセント及び体制整備についてー (15分)	国立成育医療センター	中村 秀文
2. 「心毒性 (QT間隔延長) の臨床評価に対する研究」 検討会 (15分)	東京女子医科大学 循環器内科	笠貫 宏
3. QT延長症候群の電気生理学的特徴 (15分)	岡山大学大学院 歯学総合研究科 機能制御学講座循環器内科	大江 透
4. ウェーブレット解析法を用いたQT時間の計測 ー特にT波とU波の鑑別についてー (15分)	日本医科大学第一内科	加藤 貴雄 ○淀川 顕司 小鹿野道雄
5. eCTDに求められる電子的標準に関する考察 (15分)	川崎医療福祉大学 医療技術学部医療情報学科 国際医療福祉大学	○岡田美保子 開原 成允
総括・総合討論 (10分)		開原 成允
Ⅳ. 臨床安全性部会報告 (15:05～16:00)	座長 慶応義塾大学医学部 薬剤部	谷川原祐介
1. ICH E2E Pharmacovigilance Planning (医薬品安全性 監視の計画) と今後の市販後安全性の課題について (15分)	慶応義塾大学医学部	谷川原祐介
2. 抗悪性腫瘍薬の第Ⅲ相試験 (15分)	埼玉医科大学 臨床腫瘍科	佐々木康綱
3. Pharmacovigilanceの日米欧比較検討 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部	長谷川隆一
総括・総合討論 (10分)		谷川原祐介
総括・閉会挨拶 (16:00～16:10)	班長・主任研究者	上田 慶二

平成16年度のICHの進展

川原 章：(厚生労働省医薬食品局審査管理課長)

近澤 和彦：(厚生労働省医薬食品局審査管理課国際化専門官)

本年度は、平成16年6月にワシントンDC近郊のTyson's Cornerで、また、同年11月に横浜ロイヤルパークホテルで、ICH運営委員会及び専門家作業部会が開催された。

ICH6が、平成15年11月12日～15日の4日間にわたり、大阪国際会議場を舞台に開催され、ICH地域の医薬品規制当局や製薬業界のみならず非ICH地域からも多くの参加者を得て、「創薬への新たな展望と将来への挑戦」というテーマの下で、様々な課題についてディスカッションが行われ、大きな成果を挙げて閉幕したことを受けての会議であり、ICH6の際にステップアップできるものは頑張って全てステップアップしたことから、若干の案件を除き、全般に大阪からの議論を継続したものが中心であった。

○ ICH運営委員会における主たる検討結果

(1) 主なトピックについて

①薬局方のインターチェンジアビリティ (Q4B)

薬局方のPDG (Pharmacopoeial Discussion Group) とともに作業を進め、次回ブリュッセルでステップ2を目指すこととされた。PDGでは三極の局方をハーモナイズする作業が進められており、そのハーモナイズされた局方を各極の規制当局が適切に受け入れるためのプロセスとprocedureについて検討している。PDGで検討された薬局方の調和テキストがどの時点でQ4Bに提示されるべきなのか、Q4Bの中で3極で独自にレビューするプロセス、accept後のWebsiteへの掲載などの手続きを検討している。

②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 (E2B (M))

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、運用上の解釈の明確化を図るためのQ&Aの作成作業を進めてきたが、それとは別に、ガイドラインそのもののメンテナンスを検討する専門家作業部会 (EWG) を組織することが平成15年11月の大阪会議で決まり、鋭意作業が進んでいる。平成17年5月のブリュッセル会議でステップ2を目指すこととされている。

③医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (M5)

3極で承認された医薬品の医薬品情報を交換して医薬品安全性監視に役立てるためのデータ項目と基準を検討している。I 必要な項目 (data elements and field)、II 標準用語リスト、III 電子交換に必要な事項 (message specifications) を取り決めることとなっている。9つの項目 (製品名、一般名、成分名、剤型、単位、投与経路、業者名、承認番号、国) と4つの標準用語リストの作成を検討している。平成17年5月のブリュッセル会議でステップ2を目指すこととされている。

④「遺伝子治療用医薬品」ディスカッショングループ

「遺伝子治療用医薬品」ディスカッション・グループからは、SCID gene therapyやGene therapyの臨床試験に参加した被験者の方々の長期フォローアップ、健康人ボランティアに対するHIV vaccination等の事項についての意見交換の結果とディスカッション・グループとしての勧告が報告されたほか、今後の活動として、平成17年11月には米国で「オンコリティック・ウイルス：進歩と安全性」と題した公開ワークショップを開催することが計画されている。なお、このディスカッション・グループの検討結果は、ICHウェブサイト (www.ich.org) にも掲載されている。

(2) 国際協力委員会 (GCG)

医薬品の規制調和の活動を行っている非ICH地域の代表として、APEC（アジア太平洋経済協力会議）、ASEAN（東南アジア諸国連合）、GCG（湾岸諸国協力会議）、PANDRH（米州医薬品規制調和ネットワーク）、SADC（南部アフリカ開発共同体）の5地域の代表が参加し、彼らから各域内での規制調和に関する最近の活動状況の説明を受けるとともに、各地域がICHと連携して活動を希望する事項について意見交換を行った。

その結果、連携を強く希望するものとして、CTDとe-submission、GCP、E5の履行、Pharmacovigilance guidelinesとMedDRAの履行があげられた。

運営面では、invitationのクライテリア、GCGのメンバー、予算のあり方が確認された。この手続きはレポートとともにICHウェブサイトに掲載していくこととなった。ICH運営委員会にGCGの結果が報告されるときには、非ICH地域の代表もSCに同席している。

(3) ICHの将来について

ICHの将来については、平成15年11月の大阪会議の際にEUから提案があったものである。大阪会議以降、ワシントン（16年6月）、横浜（16年11月）の運営委員会で引き続き議論された。

主な論点として、以下の①から⑤が議論されている。

- ①新トピックの採用プロセス：Concept Paperで確認。必要があれば、Business Planを要求する手続きとすることが確認された。
- ②プロセスの効率化：Face-to-Face Meetingの開催頻度、Teleconの活用、ラポーターの役割などを含むストリームラインドキュメントが検討された。このペーパーそのものはstand-aloneだが、今後このペーパーの内容をrevised ICH Procedureに反映させる予定となっている。
- ③既存ガイドラインの実施状況のモニタリング：FDAより、PhRMAとFDAによるパイロット・メソドロジーが紹介され、今後、ICHガイドライン履行ツールペーパー案として改定し、ブリュッセルで検討することとなっている。
- ④透明性の確保&コミュニケーション：EUがサマリーペーパーをブリュッセルまでに用意することとされた。コミュニケーションは現在アンケートを集めているところである。
- ⑤ICHのメンバーシップ：最大の懸案事項である。EU以外は現状の枠組み維持を希望している。④「透明性の確保&コミュニケーション」と併せて、次回ブリュッセルにおいて議論が行われる予定となっている。

いずれにしても、早々に結論が出るものではなく、ブリュッセルで開催される次回会合（17年5月）でも、引き続き議論される予定である。

従来からのトピック（例えば、臨床試験のガイドライン）だけでなく、最新の科学を反映した議論（例えば、遺伝子治療用医薬品、今後は特にファーマコゲノミクス）もICHには期待されていると考えており、医薬品の規制の国際的調和を進め、より良い薬をより早く患者さんに届けるという目標に向かって、厚生労働省としても、積極的に貢献していきたいと考えている。

(4) ICH and Women

経緯については以下のとおりである。

2003年ブリュッセル会議において、ICH Steering Committee (SC) のオブザーバーであるHealth Canadaが「カナダのpublic health advocacy groupが『ICHのプロセスは女性問題を無視している。老人・小児にはICHガイドライン (GL) があるのに、女性のICH GLはない。USとCanadaのGLsをtemplateにして、女性のICH GLを作る

ためのワーキンググループを作るべき。』とICHを批判している」と報告し、SCは、大阪会議に向けてHealth Canadaがconcept paperを作ることで合意した。

その後2003年大阪会議において、SCにHealth Canadaが今後の方針案提示し、Health Canadaがこの問題に関してWhite Paperを作ることになった。

2004年のTeleconferenceにおいて、Health CanadaからこれまでのICH GLsで女性がどのように記述されているかのreview結果が提示され、Informal Discussion Groupで検討した結果、女性の臨床試験への参加状況について各極で調査を行うことになった。

その後、日米欧各極の状況等をまとめてPaperを作成することが確認された。2004年のワシントン会合では中間的な現状報告が行われ、2004年11月の横浜会合で最終的な報告がまとまった。

日本は、金沢大学の小野助教授と製薬協のタイアップにより、過去3年間（2001年から2003年（暦年））に承認された新有効成分医薬品60成分の承認取得企業を対象にアンケート調査を行い、女性に対する新医薬品の最近の開発状況を調査した（56品目について回答あり）。

日本のサーベイの結論は、「日本においても十分な数の女性被験者が治験に参加し、データが得られていることがわかった。海外と比較しても遜色ない。」というものであった。

結論としては、現在あるICHのガイドラインにおいて、十分に患者のポピュレーションを反映するような記載があること、調査の結果では、一般的に、中軸となる臨床試験に十分に女性が含まれていること等が明らかになり、これらをまとめたペーパーが作成され、現在、ICHウェブサイトに掲載されている状況にある。

○ 各専門家作業部会における検討結果

(1) ステップ4に到達し、国内規制に取り入れられる段階に達したもの

①Q5E：バイオテクノロジー応用医薬品の製法変更後の同等性比較（バイオコンパラビリティ）

遺伝子組換えなどを応用して製造するタンパク、ペプチドの製造工程の変更を行った際の同等性比較に関するガイドラインであり、分析方法（例えば、物理化学的性状、不純物、生物活性など）などについて言及している。大阪会議で品質のドキュメントがステップ2になり、その後、各極でパブリックコメントが収集されたが、ワシントン会議には各極のコメントが間に合わないということで、品質の専門家に臨床、非臨床専門家が加わって、臨床、非臨床の観点から必要な検討が行われ、ステップ2ドキュメントに臨床、非臨床に係る留意事項が若干盛り込まれたが、ドキュメントを大きく変えるようなものはなかったため、その後パブリックコメントは求めなかった。平成16年11月の横浜会議でステップ4に達した。

②E2E：医薬品安全性監視の計画

ワシントン会議では、パブリック・コメント期間中のため専門家作業部会が開かれなかったファーマコビジランス・プランニング（E2E）ガイドライン。市販後調査の計画手法：1 Safety Specification（承認までに得られている情報により、安全性情報を解析、問題点を特定。）；2 Pharmacovigilance Planningから成る。横浜会議でステップ4に達した。

③E2B（M）のQ&A（追加）

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（E2B（M））については、実施作業部会（IWG）でE2B（M）ガイドラインの運用上の解釈の明確化を図るためのQ&A作成作業が鋭意進められている。

(2) ステップ2に到達し、意見聴取が行われているもの

①S7B：QT延長に関する安全性薬理試験（改定ステップ2）（案）

②E14：重大な不整脈発現を予測するための臨床評価ガイドライン（案）

ワシントンでステップ2に到達し、平成16年内にパブリック・コメントの募集が締め切られた。

これらはいずれも心電図QT延長及び重大な不整脈発現予測の評価法に関するもので、E14が臨床、S7Bが非臨床の評価法ガイドラインで、お互いに連携して議論が行われてきた。この2つのガイドラインは、非臨床ではQT延長については分からず、臨床でのthorough QT/QTc studyがどうしても不可欠とする米国FDAと、まず非臨床試験をやってみて、その結果、影響のありそうな薬物について臨床試験をやればよいとするFDA以外のパーティーとの間で考え方の乖離が大きく、大阪会議では合意に至らなかったものである。ワシントンではまだ溝は残しつつも、将来もし仮に我が国で米国のようにQT延長が大きな問題となった場合に、このガイドラインが合意されなかったとすると起こり得るかもしれない状況（不利益）をも考慮した。そして、非臨床データの利用に関する認識に地域差のあることを認める一方で、進歩の著しい分野であることから、今後新たな臨床・非臨床の知見が集積されれば、ガイドラインの見直しもあり得る、という文言を本文中に盛り込むことで、全パーティーが譲歩し、何とか合意にこぎつけたものである。今後の議論の進展に注目が集まっているトピックと考えられる。

③Q8：製剤開発

製剤開発というのは、CTDの中に「製剤開発の経緯」という項目があり、その部分の記載方法についてのガイドラインである。横浜でステップ2に到達した。運営委員会では、Q8は2つのガイドラインから成り、Part2アネックスとして、個別の剤型ごとの留意事項をまとめたもの及びリスク管理の適切な例を含むこととなった旨の説明があった。ステップ2に至ったのはPart1のみとなっている。

④Q9：品質におけるリスク管理（案）

製品のライフサイクルを通して医薬品の品質へのリスクを評価（assessment）、コントロール、伝達（communication）、レビューするためのシステマチックなプロセスを言い、それによりリスク管理を行うもので、それぞれの手順各プロセス、リスク管理ツールなどが記載される。ガイドライン案のテーブルオブコンテンツ、リスク管理プロセスフローの議論でかなりの進捗が見られた。横浜会議でステップ2に達しなかったが、その後の電話会議で17年3月にステップ2に達した。そのため、次回ブリュッセルでは、Q9の議論は行わず、「品質システム」についてのinformal meetingが予定されている。「品質システム」というのは、FDAが当初に提案したGMPイニシアティブに関して、三極の業界から提案されているもので、Q8が製品／プロセスのリスクに対するものであるのに対し、この品質システムは、製造所のリスクに対するもの、と説明されている。

⑤S8：免疫毒性試験ガイドライン（案）

日本側から提案し、大阪会議で正式トピックとすることが合意されたものである。しかしながら、ガイドラインを作成するために2度のデータ調査が行われ、ワシントン会議で、この2度の調査の中間解析の結果が報告され、通常の毒性試験でかなりの割合で免疫毒性に関するイベントが検出できることが示され、免疫機能を試験すべき化合物に対するクライテリアが検討された。Guidance on weight-of-evidence decision makingという概念で構成されている。基本的には通常の反復投与毒性試験を実施し、免疫系の検討を行う（血液学的検査、血清イムノグロブリン値など）。その後追加免疫毒性試験実施の必要性をその結果を基に判断するというステップワイズの手法となっている。横浜会議でステップ2に到達した。

○ 終わりに

横浜会合では、最近のICH活動の主な柱である、2つの活動、すなわち、①バイオ関連の規格／製造工程における管理、②市販後安全対策が一区切りを付けたところであり、また、世界規模での臨床試験の実施に係る解決

すべき問題点の整理も将来的な課題とされている。このような流れをうけて、次回ブリュッセル会合以降、①バイオ関連ブレインストーミング、②市販後対策（ファーマコビジランス）ブレインストーミング、③エフィカシーブレインストーミングの各セッションが予定されており、今後のICH活動をさらに進展させていくことが確認されている。

加えて、近年のゲノム検査技術の進展に伴い、医薬品開発、あるいは、市販後安全対策の新しいアプローチとしてファーマコゲノミクスの手法が注目されている。我が国においても、3月18日付で、「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」が通知され、ゲノム検査等を利用した臨床試験の実施状況等の把握につき関係業界への協力をお願いしたところである。今後、この分野での検討、将来的には世界的なガイドライン化を視野に入れた進展が予想されており、ICH活動の大きな柱の一つとしての成長が期待されていると考えている。

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>Q1AR : 安定性試験の見直し (一部のみ)</p> <p>Q1AR2 : 安定性試験の見直し (一部のみ)</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; 新剤型及び一相変更</p> <p>Q1D : 安定性試験法ガイドライン; Bracketing & Matrixing</p> <p>Q1E : 安定性試験法ガイドライン; 安定性データの評価</p> <p>Q1F : 安定性試験法ガイドライン; 気候室III及びIVでの提出資料</p> <p>Q2A : 分析法バリデーションに関するテキスト</p> <p>Q2B : 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>Q2C : 実施方法</p> <p>Q3A : 不純物に関するガイドライン; 医薬</p> <p>Q3AR : 医薬品の不純物に関するガイドラインの見直し</p> <p>Q3B : 製剤に関するガイドライン; 製剤</p> <p>Q3BR : 製剤の不純物に関するガイドラインの見直し</p> <p>Q3C : 不純物に関するガイドライン; 残留溶媒</p> <p>Q3Cm : 不純物に関するガイドラインのメンテナ</p> <p>Q5A : バイオアタクノロジー-医薬品の品質: ウィル</p> <p>Q5B : バイオアタクノロジー-医薬品の品質: 遺伝的</p> <p>Q5C : バイオアタクノロジー-医薬品の品質: 遺伝的安定性</p> <p>Q5D : バイオアタクノロジー-医薬品の品質: 細胞株管理 (セルサブストレート)</p> <p>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>Q7E : バイオアタクノロジー-医薬品の同等性比較 (品質)</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イン</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イン</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イン</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 : トキコネキネテイクス; 毒性試験における全身暴露の評価に関するガイドライン</p> <p>S3B : 薬物動態試験: 区別投与組織分布試験のガイドライン</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</p> <p>S5A : 医薬品における長期投与</p> <p>S5Bm : 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン; 雄</p> <p>S6 : 薬物動態試験法の確立</p> <p>S7A : 安全性薬理試験ガイドライン</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>E2Bm : 臨床安全性データの取扱いについて; 報告様式</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>E2CA : E2Cの補遺</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>M1 : 薬事関連用語集(メディア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> <p>M2(G-CTD) : 電子化申請様式について</p> <p>M3 : 非臨床試験と臨床試験の実施タイミング</p> <p>M4 : Common Technical Document</p>
Step 4*	<p>Q5E : バイオアタクノロジー-医薬品の同等性比較 (品質)</p>	<p>E2D : 承認後に得られる安全性データの取扱い</p> <p>E2E : フラマーマコビジランス・プランニング (PvP)</p>	<p>E12A : 陸軍の臨床評価に関する原則</p>	
Step 3*				
Step 2*	<p>Q8 : 製剤開発に関するガイドライン</p>	<p>S7B : 重大な不整脈発現を予測するための安全性薬理試験ガイドライン(改訂ステップ2)</p> <p>S8 : 免疫毒性試験に関するガイドライン</p>	<p>E14 : QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価ガイドライン</p>	
Step 1*	<p>Q4B : 局方調和の規制当局による受入れ (インタチェンジュアビリティ)</p> <p>Q9 : 品質リスク・マネジメントに関するガイドライン</p>		<p>E2Bm : 臨床安全性データの取扱いについて; 報告様式 (見直し)</p>	<p>M5 : 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準</p>

* Step 1 : トピックの選定・問題点の分析、EWGの設置、ICH調和ガイドライン案の起草 Step 2 : ICH調和ガイドライン案の決定・承認、各種におけるガイドライン案に対する意見聴取
 Step 3 : 寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正 Step 4 : ICH調和ガイドライン最終合意 Step 5 : 各種における国内規制への取入れ

II. 分担研究報告 (非臨床安全性部門)