

2008J8020A

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

国際的整合性を目指す医薬品等の品質、

有効性及び安全性に関する研究

平成20年度総括研究報告書

研究代表者 井 上 達

平成21(2009)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研究事業

国際的整合性を目指す医薬品等の品質、

有効性及び安全性に関する研究

平成20年度総括研究報告書

研究代表者 井 上 達

平成21(2009)年3月

本報告書は平成20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研究事業「国際的整合性を目指す医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究」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20年度総括研究報告書 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究	○井上 達	p. 1
附1. 平成20年度班会議総会プログラム		p. 6
平成20年度のICHの進展	○宇津 忍 大久保貴之	p. 8

II. 分担研究報告（非臨床安全性部門1）

非臨床安全性試験に関する研究（小括）	○林 真	p. 15
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. 23
遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究	本間 正充	p. 37
バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究	平林 容子	p. 65
抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究	中江 大	p. 78
光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究	小野寺博志	p. 132

III. 分担研究報告（非臨床安全性部門2）

非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究（小括）	○大野 泰雄	p. 141
女性生殖臓器への影響評価に関する研究	大野 泰雄	p. 152
医薬品の臨床試験と販売申請に必要な非臨床試験に関する研究	中澤 憲一	p. 164
動物実験の3Rsに関する研究	小島 肇	p. 173

IV. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

非臨床有効性評価一般に関する研究（小括）	○豊島 聰	p. 189
----------------------	-------	--------

Q8 (R1) 製剤開発補遺ステップ4合意に関して	豊島 聡	p. 194
first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究	奥田 晴宏	p. 201

V. 分担研究報告（臨床有効性部門）

臨床有効性に関する研究（小括）	○井上 達	p. 209
小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文	p. 212
医薬品情報の標準化—診療情報との共通利用性に関する研究	岡田美保子	p. 221

○幹事、小括担当者

I. 平成20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20年度総括研究報告書 国際的整合性を目指す医薬品等の品質、 有効性及び安全性に関する研究

- 研究代表者：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)
研究分担者：林 真 (財団法人食品農薬品安全性評価センター 技術統括部長)
三森 国敏 (東京農工大学農学部 教授)
本間 正充 (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室長)
平林 容子 (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毒性部室長)
中江 大 (東京都健康安全研究センター 参事研究員)
小野寺博志 (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主任研究者)
大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所 副所長)
中澤 憲一 (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)
小島 肇 (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室長)
豊島 聰 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事・審査センター長)
奥田 晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長)
研究協力者：嶋澤るみ子 (東北大学未来医工学治療開発センター 准教授)
研究分担者：中村 秀文 (国立成育医療センター 治験管理室 室長)
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)

研究要旨

今日、有効かつ安全な医薬品の迅速な供給は急務と考えられ、これに伴い医薬品開発に関する国際的な協力体制の推進が強く求められている。かかる世界規模での医薬品開発協力体制に寄与するため、日、米、EU 3 極をメンバーとする国際協調 (ICH) において、医薬品の同時開発、同時申請ならびに承認などの体制の整備は必須の条件と考えられている。これらの時代の要請に対応するため、医薬品の有効性及び安全性評価法について、非臨床的並びに臨床的観点から多岐にわたる課題について、総合的に研究が実施された。これらの研究の実施に際しては多くの研究者の協力を得て、本年度は下記のような諸課題で成果が得られている。

1. 非臨床安全性毒性問題一般に関する研究では、次のような諸課題について協同研究を行うと共に国内における班会議を開催し専門家会議を推進した。すなわち、(1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん試験についての情報収集 (2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究 (3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究 (4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験法等の国際的標準化に関する研究 (5) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究、の5課題である。
2. 非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究では、次のような諸課題についてガイドライン作成などを目的としこれに対応する作業グループ (EWG) が作

られガイドラインの修正作業が進んだ。(1)臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究—女性生殖臓器への影響評価に関する研究—(2)医薬品の臨床試験と販売申請に必要な非臨床試験に関する研究(3)動物実験の3Rsに関する研究

3. 非臨床有効性評価一般に関する研究では、次の2点について過去の事例を集めるなどトランスレーショナルリサーチの臨床試験に用いる被験薬の具体的な品質の管理法について調査を進めるための予備検討を行った。(1)「Q8(R1)製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して(2)first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究 アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物資の品質管理
4. 臨床有効性部門に関する研究では、小児の治験と医薬品情報の標準化について以下の2項のようなテーマに沿って引き続き研究を進めた。(1)小児治験ガイドラインについての研究(2)医薬品情報の標準化—診療情報との共通利用性に関する研究 個別の目的としては、(1)非臨床安全性毒性問題一般に関する4課題、(2)非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する2課題、(3)非臨床有効性評価一般に関する2課題、(4)臨床有効性部門に関する2課題の引き続き遂行を目的とした。

キーワード：ICH、国際協調、安全性評価、有効性評価

A. 研究目的

近年、新しい優れた医薬品の開発に対する時代の要請の増大に基づき、医薬品開発がグローバルな規模で実施されるに伴い、日、米、EUの3極で同時開発、同時申請そして同時承認の傾向が強まる時代の趨勢を踏まえ、医薬品の有効性、安全性評価の国際的協調が求められている。かかる時代の要求に応えるために、ICHを中心とした国際的ハーモナイゼーションを図るため、我が国においても産、学、官が協力して研究を行い種々の医薬品の有効性、安全性評価のためのガイドラインを作成するとともにそれらに関する研究を実施することとした。

B. 研究方法

部会	区分	研究者名	分担研究課題	所属
非臨床安全性部会1	総括(研究代表者)	井上 達	研究総括	国立医薬品食品衛生研究所
	幹事(研究分担者)	林 真	小括(非臨床安全性1)	国立医薬品食品衛生研究所
	研究分担者	三森国敏	がん原性試験	東京農工大教授
	同上	本間正充	in vitro 遺伝毒性	国立医薬品食品衛生研究所
同上	平林容子	バイオ医薬品	国立医薬品食品衛生研究所	

非臨床安全性部会2	同上	中江 大	抗悪性腫瘍薬	東京都研究安全センター
	研究分担者	小野寺博志	光毒性試験	国立医薬品食品衛生研究所
	幹事(研究分担者)	大野泰雄	小括(非臨床安全性2)	国立医薬品食品衛生研究所
	研究分担者	大野泰雄	女性生殖臓器・・・	同上
同上	中澤憲一	非臨床試験の国際的・・・	同上	
同上	小島 肇	動物実験の3Rs	同上	
非臨床有効性部会	幹事(研究分担者)	豊島 聡	小括(非臨床有効性)	医薬品医療機器総合機構
	研究分担者	奥田晴宏	Q8製剤開発補遺	国立医薬品食品衛生研究所
	研究協力者	嶋澤のみ子	first-in-man 試験に用いる・・・	東北大学未来医学工学治療開発センター
臨床有効性部会	幹事(研究代表者代行)	井上 達	小括(臨床有効性)	国立医薬品食品衛生研究所
	研究分担者	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	岡田美保子	医薬品情報の標準化	川崎医療福祉大学

本研究班においては上表に示す研究組織を構築した。非臨床安全性部会1には新規にバイオ医薬品に関する分担研究課題を新設した。又、他の3つの部会については分担研究課題名が一部改変されている。

研究分担者は各部会に所属して、それぞれの研究

課題を分担し、各部会幹事との連携の下に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協力者の協力を得ている（個別報告書参照）。

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にも協力し平成20年6月にはポートランド・オレゴン、11月にはブラッセル・ベルギーにおける専門家会議に出席し国内研究成果の発信と国際的交流を図った。また平成21年1月20日には東京にて研究班総会を開催して、それぞれの研究成果の発表と討議を行った。

C. 研究結果

本年度における個々の諸課題の研究の概略は以下の通りである。

1. 非臨床安全性毒性問題一般に関する研究

(1) 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん試験についての情報収集

医薬品のがん原性評価に用いられる遺伝子導入トランスジェニックマウスモデルについての情報収集を行った。rasH2マウスについては、発がん性検出のためのマウス皮膚モデルとしての可能性、PPAR γ のアゴニスト（トリグロタゾン）に対する発がん感受性の検討、などを情報収集もしくは直接研究した他、4-NQO投与rasH2による舌癌、食道癌に対する化学予防研究の可能性についても検討した。p53^{+/+}マウスに関する調査では、生体異物（プラスチック片）の皮下移植による酸化ストレスおよびNOストレスの発がんに及ぼす影響の報告が目された。p53 (+/-)マウスでは異物は酸化およびNOストレスが関与して、LOHに引き続くp53機能の喪失が発がんの一部に寄与していることがわれている。Tg.ACモデルのマウスについては胎児期におけるヒ素の経胎盤曝露による皮膚発がんでの発がんリスクが指摘されており、またXpaマウスについては今年度は報告が見られなかった。

(2) 遺伝毒性試験バッテリーの最適化に関する研究

これまでの2つのガイドランスS2Aと、S2Bを一つにまとめるS2 (R1)。(b)バクテリアを用いた復帰突然変異試験では、明らかな陰性の場合繰り返し試験の必要はない。(c)哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*試験

での最高用量を1mMに低減化する。(d)哺乳類培養細胞を用いた*in vitro*試験として小核試験を代替としてもよい。(e) 2つのバッテリー試験をオプションで選択することができるなどの諸点を結論としてまとめた。

(3) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究

S6ガイドラインのAddendum作成にかかる5項目について、JPMAワーキンググループの作成による案文をもとに、それぞれの項目における日本のポジショニングについて協議し、次の5点を日本側の対応案としてまとめた。①Species Selection（動物種選択）②Study design（試験デザイン）③Reproductive/developmental toxicity（生殖発生毒性試験）④Carcinogenicity（がん原性評価）⑤Immunogenicity（免疫原性評価）

(4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験法等の国際的標準化に関する研究

S9 EWGへ参画し、ポートランド会議においてはS9ガイドライン骨子文書、ブリュッセル会議においてはS9ガイドラインステップ2文書をそれぞれ作成した。S9ガイドラインステップ2文書の要点については、個別報告を参照。

(5) 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究

関連する会社にアンケートをとり58%38社より回答を得てこれを分析した。詳細は個別報告を参照。なお現行の皮膚光感作性試験について63%は新たなガイドラインへの組み入れを希望している。

2. 非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究

(1) 臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する研究—女性生殖臓器への影響評価に関する研究

1. ホルモン様作用を示す化合物Hormone analogues、2. 小卵胞へ障害を及ぼす化合物Primordial follicle damaging agents、3. 卵巣の代謝を障害する化合物Metabolic imbalance inducers、および4. 中枢を介して卵巣を障害する物質Endocrine imbalance inducersの4物質にわけて検証試験を行い

結果をまとめた（詳細は個別報告を参照のこと）。

(2) 医薬品の臨床試験と販売申請に必要な非臨床試験に関する研究

2006年10月のシカゴにおけるEWG会議、2007年5月のブラッセル会議、引き続き9月のワシントンにおける臨時会議、さらに10月の横浜会議に続いて、本年度は6月のポートランド会議と11月のブラッセル会議を経て新たに略語についての説明、3R原則の導入、臨床試験の実施を容認するための非臨床試験の選定、通常行われる試験としてのトキシコキネティクスの明記、必要に応じて行われる試験としての光毒性・免疫毒性・幼若動物における毒性などの諸項を追加し、改定案ステップ2を概略完成した（各経過の詳細は個別報告参照）。

(3) 動物実験の3Rsに関する研究

動物実験の3Rsに関する研究については、それぞれのバリデーショナル組織間の国際的な協力、共同研究、交信を促進するため、ICATMの枠組は次の重要な分野の協力について言及している。

1) 適切な計画を立案し、バリデーショナル研究を運営

規制試験に提案される代替法の国内及び国際規制の決定事項を支援する。

2) 科学的な第三者評価システムの確立

透明性及び利害関係者のための機会を供給する。

3) 代替法の正式な試験法勧告の策定

代替法の迅速な国際的採択及び多大なる努力と手段により成される資源に限定された成果及び影響力の重複を避ける。

以上の内容を盛り込んだ文書を作成し、最終的な合意を行った。

3. 非臨床有効性評価一般に関する研究

(1) 「Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4 合意に関して

a. 補遺（パート2）ステップ4文書に関してはステップ2合意後、ブラッセル会合までの間に各極はパブリックコンサルテーションを実施し、各極から寄せられたコメントを検討、ステップ4合意に向けて大きな障害になるものはなかった。そのため、

ステップ2文書とステップ4文書に大きな差はない。昨年度報告書でステップ2文書について概括したので、ステップ4における追加事項、修正事項のみ個別報告書に記述した。

(2) first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究 アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物資の品質管理

これについては治験の場合、治験はGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令）に則って行われること、治験薬の品質管理に関する事項は、・毒性試験等の実施（15条の3）、・治験薬概要書の作成（15条の5）、・治験薬の品質の確保（26条の3）、また治験機器に関しては同様に、・安全性試験等の実施（17条）、・治験機器概要書の作成（19条）、・治験機器の品質の確保（36条）の事項に定められていることが確認される。GCPでは品質管理の具体的方法まで定めているわけではなく、治験薬・機器の品質管理・安全性については、治験計画届を提出した際に確認される。これに基づいて治験薬GMPや確認申請についても種々の局長通知が発せられており基本的品質管理方針が定められている。

4. 臨床有効性部門に関する研究

(1) 小児治験ガイドラインについての研究

これについては(1)小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討を行った。アセント作成の基本的な考え方について、こどもたちは自らの健康に関わる全ての決定に際して、年齢、理解度に応じた方法で説明を受け、その決定に参加することができることを基本とし、詳細な必要事項をまとめ関連4施設における同一の治験の実施に適応した。

(2) 医薬品情報の標準化—診療情報との共通利用性に関する研究

SDOプロセスの推進については、標準開発団体（SDO）を中心に検討し、国際標準化機構ISO（International Organization for Standardization）や、欧州標準化団体CEN（European Committee for Standardization）、さらにHL7（Health Level 7）などの諸標準構想との整合性についてパイロットスタデ

イなどを構想しつつ検討した。

D. 考 察

日、米、EUの3極をメンバーとするICHの体制のもと医薬品開発の国際的協調が重視され、新規医薬品の同時開発、同時申請・承認のための協力体制が必要とされている。本研究班はかかる目的に沿った研究を実施し、それぞれ優れた研究成果を示すことが出来、将来の医薬品開発に大きく寄与するが期待される。

E. 結 論

本研究班においては、2つの非臨床安全部門、およびそれぞれ1つの非臨床有効性部門と臨床有効性部門にわたって合計13件の各個研究を実施し、それぞれにおいて有意義な研究成果を上げると共にICHにおける国際的ガイドラインの作成、改訂にむけて有益な貢献を果たすことが出来た。

F. 研究危険情報

該当する事項は認められなかった。

G. 研究発表

Hirabayashi Y, Inoue T. Aryl hydrocarbon receptor biology, xenobiotic responses in hematopoietic progenitor cells. *Biochem Pharmacol* 2008; 77: 521-35

Nakazawa T, Kurokawa M, Kimura K, Wakata A, Hisada S, Inoue T, Sagami F, Heidel SM, Kawakami K, Shinoda K, Onodera H, Kumagai Y, Ohno Y,

Kawamura N, Yamazaki T, Inoue T. Safety assessment of biopharmaceuticals: Japanese perspective on ICH S6 guideline maintenance. *J Toxicol Sci.* 2008; 33: 277-82.

Nakae D, Onodera H, Fueki O, Urano T, Komiyama N, Sagami F, Kai S, Nishimura C, Inoue T. Points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs. *J Toxicol Sci.* 2008; 33: 123-6.

Inoue T, Kodama Y. Future alternatives in "3Rs": Learning from history. *Alternatives to Animal Testing and Experimentation.* 2008; 14: 257-60.

Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T. In vitro gene expression analysis of hepatotoxic drugs in rat primary hepatocytes. *J Appl Toxicol.* 2008; 28: 227-36.

Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T. In vitro gene expression analysis of nephrotoxic drugs in rat primary renal cortical tubular cells. *J Appl Toxicol.* 2008; 28: 237-48.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考資料

付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20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
「国際的整合性を旨す医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究」

平成20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・研究代表者 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 センター長	井上 達
挨拶	厚生労働省医薬食品局 審査管理課企画官	宇津 忍
ICHの最新動向	厚生労働省医薬食品局 審査管理課専門官	大久保貴之
I. 非臨床安全性1部会報告 (10:20～11:50)	座長 財団法人食品農医薬品 安全性 評価センター	林 真
1. 遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験 についての情報収集 (15分)	東京農工大学大学院 共生科学技術研究院	三森 国敏
2. 遺伝子毒性試験バッテリーの最適化に関する 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 変異遺伝部	本間 正充
3. バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究 (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 安全性生物試験研究センター 毒性部	真木 一茂/ 平林 容子
4. 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法の国際 的標準化に関する研究 (15分)	東京都健康安全研究センター	中江 大
5. 光安全性評価に関する製薬協での調査検討に ついて (15分)	塩野義製薬株式会社 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	中村 和市/ 小野寺博志
総括・総合討論 (10分)		林 真
事務連絡 (5分)		
昼食 (11:50～12:50)		

Ⅱ. 非臨床安全性2部会報告 (12:50～13:45)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 副所長	大野 泰雄
1. 女性生殖臓器への影響評価に関する研究 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部	吉田 緑/ 大野 泰雄
2. 医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施について (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	中澤 憲一
3. ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulations) と ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) への関与 (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	小島 肇
総括・総合討論 (10分)		大野 泰雄
Ⅲ. 非臨床有効性部会報告 (13:45～14:25)	座長 医薬品医療機器総合機構	豊島 聰
1. Q8 (R1) 製剤開発補遺ステップ4合意に関して (15分)		豊島 聰
2. アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける披験物質の品質管理 (15分)	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部	奥田 晴宏
総括・総合討論 (10分)		豊島 聰
Ⅳ. 臨床有効性部会報告 (14:25～15:05)	座長 国際医療福祉大学大学院	開原 成允
1. 小児治験ガイドラインについての研究 (15分)	国立成育医療センター	中村 秀文
2. 医薬品情報の標準化—診療情報との共通利用性に関する研究 (15分)	川崎医療福祉大学 医療技術学部医療情報学	岡田美保子
総括・総合討論 (10分)		開原 成允
総括・閉会挨拶 (15:05～15:15)	班長・研究代表者	井上 達

平成20年度のICHの進展

宇津 忍（厚生労働省医薬食品局審査管理課 企画官）

大久保貴之（厚生労働省医薬食品局審査管理課 専門官）

本年度は、2008年6月に米国ポートランドで、11月にブリュッセルでICH運営委員会及び専門家作業部会が開催された。

○ ICH運営委員会/専門家作業部会における主たる検討結果

(1) 主な結果について

(i) ステップ4到達

①「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告(Q4B)」の付属書2(注射剤採取用量)及び3(注射剤不溶性微粒子試験)がポートランド会合において、付属書4(非無菌製品の微生物学的試験)がブリュッセル会合において、それぞれステップ4に達した。

②「製剤開発(Q8(R1))」は、科学的アプローチと品質リスクマネジメントにより得られた知識を提示する機会を与えることを目的としたガイドラインである。Q8ガイドラインは既に完成しているが、その補遺が作成されており、ブリュッセル会合においてステップ4に到達した。クオリティ・バイ・デザイン(QbD)やデザインスペースといった新しい概念の明確化が図られている。

③「医薬品品質システム(Q10)」がポートランド会合でステップ4に到達した。本ガイドラインはQ8及びQ9を補完する、包括的な取り組みを記載するものであり、マネジメントレビューや、継続的改善等について述べられている。

④「非抗不整脈薬のQT/QTc間隔延長及び催不整脈作用の潜在的可能性の臨床評価(E14)」のQ&Aがポートランド会合においてステップ4に到達した。本Q&Aは本体ガイドラインの施行に関して、明確化を図るものである。

(i) ステップ2到達

①「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告(Q4B)」の付属書5(崩壊試験法)がポートランド会合において、6(製剤均一性試験法)、7(溶出試験法)及び8(無菌試験法)がブリュッセル会合においてステップ2に到達し、各国において意見聴取をすることとされた。

②「開発段階における定期安全性報告(E2F)」では、開発段階における年次報告について議論され、ポートランド会合においてステップ2に到達した。各国で意見聴取後、その意見を検討し、2009年にステップ4を目指すこととされた。

③「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価(S9)」は、抗悪性腫瘍薬の開発を促進・加速し、かつ患者を不必要な副作用から守ることを目的としたガイドラインであり、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価のために必要な試験を述べたものである。ブリュッセル会合においてステップ2に到達し、各国で意見聴取が行われることとなった。

④「非臨床試験の実施時期(M3(R2))」は、ポートランド会合においてステップ2に到達し、各国において意見聴取が行われた。ブリュッセル会合ではそれら意見の検討が行われ、2009年にステップ4を目指すこととされた。

(ii) 初回会合

①Q8(製剤開発)、Q9(品質リスクマネジメント)、Q10(医薬品品質システム)の運用に関するワーキンググループとしてQuality IWGが設置さ

れ、ポートランド会合から議論が開始された。

- ②「原薬の開発と製造 (Q11)」はポートランド会合から議論を開始した。化成品とバイオ医薬品に関する新たなハイレベルなガイドラインを目指している。
- ③「ゲノム薬理学における用語集 (E15)」に続くゲノム薬理学のトピックとして、「バイオマーカーの記載方法 (E16)」の検討がポートランド会合から開始された。
- ④「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 (S6 (R1))」がブリュッセル会合から開始された。1997年に合意したS6ガイドラインについて、本体ガイドラインは変更せず、補遺 (Addendum) として、説明を加えるものである。トピックとしては、動物種の選択、試験デザイン、生殖発生毒性試験、がん原性試験及び免疫原性試験がある。

(エ) ICH見解の取りまとめ

- ①GTDG (遺伝子治療ディスカッショングループ) では、「腫瘍溶解性ウイルス」についての見解を取りまとめた。腫瘍溶解性ウイルスの臨床開発のための一般原則が示されており、取りまとめられた見解について、各国で意見聴取が行われる。同グループでは、「ウイルス/ベクターの排泄」に関する見解の取りまとめも進んでいる。

(オ) その他の現在進行中のトピックについて

- ①「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイドダンス (S2 (R1))」については、ステップ2到達後のパブリックコメントを受け、ポートランド会合において検討が行われた。さらなる経験が必要との結論になり、追加試験が行われることとなった。そのため、ブリュッセルでは会合が行われなかった。2009年のステップ4到達が見込まれている。
- ②「医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準 (M2)」では、個別症例安全性報告様式 (ICSR)、医薬品辞書 (IDMP) について、ISO等の標準作成機関 (Standard Development Organization, SDO) と共同して標準を作成するパイロットプロジェクトが進行している (SDOプロセス)。

ICHとの手続の違い、ICHという名義では、投票権がないなどの問題もあり、課題も多く残されているが、次期eCTDについては、SDOプロセスにおいて開発することが決定し、ICH要件について検討が行われている。

- ③「臨床安全性データの報告様式 (E2B (R3))」においては、SDOプロセスにおいて作成されているICSRとICH E2B (R3) との違いなどが検討された。
- ④「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (M5)」については、SDOプロセスにおいて議論が進んでいることから、2008年中は対面会合が実施されなかったが、ブリュッセル会合において、横浜会合前に中間会合を開催することが合意された。
- ⑤「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン (E7)」については、Q&Aを作成することとされた。対面会合は実施されていないが、電話会議等により議論が進められている。

○ 国際協力委員会 (GCG)

これまで、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)、GCC (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てきた。さらに、2007年横浜会合での運営委員会において、GCGへの参加について、従来の地域代表に加え、個別国の参加を認めることが合意された。この背景には、ICH地域外での治験の増加に加え、原薬、製剤の製造の増加がある。2008年のポートランド会合には韓国、台湾、シンガポール、オーストラリア当局からの参加があり、ブリュッセル会合では、これら4カ国に加え、インド、ロシア、中国のEU代表部からの参加があった。

○ ICHパブリックミーティング

ICH 6以降の大会合の取り扱いについては議論が重ねられてきたが、大会合に変わるものとして、より論点を絞った、より頻回の会議を開催することで合意された。その合意の実現方法として、運営委員会・専門家会合の直後にコミュニケーションのための会合を行うか、非営利団体と協力しICH名を冠し

た地域会合を行うこととされた。

これらの決定を受け、2007年にはICH東京シンポジウムは運営委員会・専門家会合の翌日に日本製薬工業協会及び日本公定書協会の主催で実施されたところであるが、2008年には10月に米国で、11月にEUでも開催された。2009年の横浜会合後に第2回ICH東京シンポジウムが開催される予定である。

ICHの最新動向 2008年のまとめ

厚生労働省医薬食品局
審査管理課
大久保 貴之

内容

- 開催概要
- 主な結果
- 日本におけるimplementation
- GCG
- Public Meeting
- 次回予定

開催概要

- 2008春会合
 - 日時: 平成20年5月31日から6月5日
 - 場所: 米国オレゴン州ポートランド
- 2008秋会合
 - 日時: 平成20年11月8日から11月13日
 - 場所: ベルギー ブリュッセル

開催概要

- EWG/WG等会合
 - Efficacy (E2B(R3), E2F, E14, E16)
 - Safety (S2(R1), S6(R1), S9)
 - Quality (Q4B, Q8(R1), Q10, Q11, Q-IWG)
 - Multiple (M1PTC, M2, M3(R2))
 - その他 (MedDRA MB, PDG, GTDG)
- GCG (Global Cooperation Group)

主な結果

- 新トピック
 - S6(R1) 「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」
 - ポートランドにおいて会堂
 - ブリュッセルから議論開始

主な結果

- Step 4到達
 - Q4B「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告」
付属書2 注射剤採取用量試験法
付属書3 注射剤不溶性微粒子試験法
付属書4 非無菌製品の微生物学的試験(Annex 4a, 4b, 4c)
付属書4a 主要部試験
付属書4b 特定微生物試験
付属書4c 製剤及び医薬品原料の許容基準値
 - Q8(R1)「製剤開発(補遺)」
 - Q10「医薬品品質システム」

主な結果



- Step 4到達
 - E14 (Q&A) 「非抗不整脈薬のQT/QTc間隔延長及び催不整脈作用の潜在的可能性の臨床評価」

主な結果



- Step 2到達
 - Q4B 「薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告」
- 付属書5: 原薬試験法
- 付属書6: 製剤均一性試験法
- 付属書7: 溶出試験法
- 付属書8: 無菌試験法

主な結果



- Step 2到達
 - E2F 「開発段階における安全性定期報告(DSUR)」
 - S9 「抗がん剤の非臨床評価」
 - M3(R2) 「非臨床試験の実施時期(見直し)」
- ICH見解の取りまとめ
 - GTDG 「腫瘍溶解性ウイルス」

主な結果



- 初回会合
 - S8(R1) 「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」(見直し)
 - E16 「ゲノムバイオマーカーの記載方法」
 - Q11 「化粧品及びバイオ医薬品の原薬の開発と製造」
 - Quality IWG (Q8-Q10の実施に関するWG)

日本におけるimplementation



- E15ゲノム薬理学ガイドライン
 - 平成20年1月9日
 - 薬食審査発第0109013号, 薬食安発第0109002号
- S1C(R2) Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals
 - 平成20年11月27日
 - 薬食審査発第1127001号
 - S1C(R2)に基づく、がん原性ガイドラインの改定

日本におけるimplementation



- Q4B
 - 準備中、近日発出予定
- Q8(R1), Q10, E14, S7B
 - 準備中

GCG (ICH国際協力委員会)



- 参加国の拡大
 - GCGへ個別国代表を招待(2007年横浜会合で決定)
 - オーストラリア、韓国、台湾、シンガポールの医薬品当局の参加に加え、ブリュッセル会合においては、中国、ロシアのEU代表部からも参加
 - ICHガイドライン研修支援要望：品質関連が多い

Public Meeting



- 日本では2007年11月に東京で開催
 - ICH Tokyo Symposium
- 米国は10月に開催
- EUは11月のブリュッセル会合翌日に開催
- 次回横浜でもpublic meetingを開催予定
 - 2009年6月12日(金)、タワーホール船堀

今後の予定



- 2009年6月6~11日 横浜
- 2009年10月24~29日 米国セントルイス(はるなつ)
- 2010年 5月又は6月 ベルギー・ブリュッセル

パブリックコメント



- Step2に到達したガイドラインについて実施
- M3 (2008.7.14 ~ 2008.8.29)
- Q4B
 - Annex 4.5 (2008.8.11 ~ 2008.10.10)
- E2F (2008.9.12 ~ 2008.11.11)
- S9 (2009.1.9 ~ 2009.3.9) 実施中
- GTDG (2009.1.13~2009.2.27) 実施中
- Q4B
 - Annex 6, 7, 8 (2009.2頃予定)

パブリックコメント



- 厚生労働省トップページ
 - (募集・申請関連)パブリックコメント
 - パブリックコメント・意見募集案内
 - (「電子政府の総合窓口」へリンク)
- PMDAトップページ
 - ICH情報
 - (→What's new)

ICH トピック&ガイドライン 進捗状況

2008年11月27日現在

	品質 Quality		安全性 Safety		有効性 Efficacy		複合領域 Multidisciplinary	
	コード	内容	コード	内容	コード	内容	コード	内容
Step 5*	Q1A(R2)	安定性試験法: 新有効成分含有医薬品	S1A	がん原性試験を必要とする条件	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	M1	ICH国際医薬用語集 (MedDRA)
	Q1B	安定性試験法: 光安定性	S1B	医薬品のがん原性の評価方法	E2A	臨床試験段階における安全性データの取扱い、定量的緊急報告の基準	M2	緊急安全性情報等の電子媒体による伝達
	Q1C	安定性試験法: 新剤型及び一部変更	S1C(R2) (S1C, S1C(R))	医薬品のがん原性試験のための用器選択	E2B(M)	臨床安全性データの取扱い、報告様式	M3(R1)	電子化申請様式
	Q1D	安定性試験法: フラッキング&オキシゲン	S2A	遺伝毒性試験: 変異原性試験	E2C(R1) E2C	臨床安全性データの取扱い、定期報告	M3(M)	非臨床試験の実施時期
	Q1E	安定性試験法: 安定性データの評価	S2B	遺伝毒性試験: 標準的組合せ	E2D	承認後の安全性データの取扱い		
	Q2(R1)	分析法バリデーション: 実施項目と実施方法	S3A	トキシコロジー、毒性試験における全身的暴露の評価	E2E	7-α-エトキシコカリン(PVP)		
	Q3A(R2)	医薬品の不純物	S3B	薬物動態試験: 反復投与と細分分布試験	E3	新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法		
	Q3B(R2)	製剤の不純物	S4	単回及び反復投与毒性試験	E4	新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法		
	Q3C(R3)	残留溶媒	S4, S4A	医薬品の生体毒性試験	E5(R1) 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		
	Q5A(R1)	バイオ医薬品の品質: ウルムス・リッパソン	S5(R2)	バイオ医薬品の安全性試験	E6(R1) E6	GCP		
	Q5B	バイオ医薬品の品質: 遺伝的安定性	S6	安全性薬理試験	E7	高齢者に使用する医薬品の臨床評価		
	Q5C	バイオ医薬品の品質: 製品の安定性	S7A	免疫毒性試験	E8	臨床試験の一般指針		
	Q5D	バイオ医薬品の品質: 細胞株管理(セルバグ・ストレート)	S8	免疫毒性試験	E9	臨床試験の統計的原則		
	Q5E	バイオ医薬品の品質: 同等性比較			E10	臨床試験における対照群選定		
Q6A	医薬品の規格及び試験方法(化学物質/3局方との調和を継続)			E11	小児の臨床試験			
Q6B	バイオ医薬品の規格及び試験方法			E12	隣任薬の臨床評価			
Q7	原薬GMP			E15	ゲノム薬理学における用語集			
Q8	製剤開発			E14	QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価			
Q9	品質リスクマネジメント							
Step 4*	Q4B	薬品カテゴリのICH地域における相互利用	S7B	QT延長の非臨床評価				
	Q4B(Annex1)	強熱液分試験法						
Step 3*	Q4B(Annex2)	注射剤の採取容量試験法	S2(R1)	遺伝毒性試験(見直し)	E2B(R3)	臨床安全性データの報告様式(見直し)	M5	医薬品特許のためのデータ項目及び基準
	Q4B(Annex3)	注射剤の不溶性微粒予試験法			E2F	開発段階における定期的安全性報告の取扱い(DSUR)	M3(R2)	非臨床試験の実施時期(見直し)
	Q4B(Annex4, 4b, 4c)	微生物限度試験法						
	Q4B(R1)	製剤開発(構造)						
	Q10	医薬品品質システム						
	Q4B(Annex5)	崩壊試験法						
Step 2*	Q4B(Annex6)	製剤均一性試験法	S9	抗がん剤の非臨床安全性試験				
	Q4B(Annex7)	溶出試験法						
	Q4B(Annex8)	無菌試験法						
Step 1*	Q11	原薬の製造と開発	S6(R1)	バイオ医薬品の安全性試験	E16	ゲノムバイオマーカーの記載方法		

* 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
 Step 3: 各種におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づき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

※が付与された新しいコーディング方法について
 が付与された変更(改訂、修正、追加等)の度には、コードに(R1)、(R2)、(R3)・・・が付けられます。但し、既に実施中のガイドライン本文中に記載されたコードは変更されません。

II. 分担研究報告（非臨床安全性部門1）