

201034045A

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

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の

国際的整合性を目指した調査と妥当性研究

平成22年度総括研究報告書

研究代表者 大野 泰雄

平成23(2011)年5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

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の

国際的整合性を目指した調査と妥当性研究

平成22年度総括研究報告書

研究代表者 大野 泰 雄

平成23(2011)年 5 月

本報告書は平成22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「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を目指した調査と妥当性研究」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22年度総括研究報告書 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を 目指した調査と妥当性研究	○大野 泰雄 p. 1
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------

II. 分担研究報告（非臨床安全性・品質部門）

研究の総括およびバイオマーカーに関する調査研究	大野 泰雄 p. 27
がん原性試験についての調査研究	中江 大 p. 38
光毒性試験に関するガイドライン策定のための調査研究	小野寺博志 p. 62
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. 99
医薬品の安全性評価のための <i>in vitro</i> 生殖毒性試験についての評価	小島 肇 p. 119
遺伝毒性不純物に関する研究	本間 正充 p. 149
重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究	広瀬 明彦 p. 183 四方田千佳子
医薬品・治療薬の有効性及び安全性に関わる製造・品質管理・評価 技術に関する非臨床研究	奥田 晴宏 p. 190

III. 分担研究報告（臨床有効性部門）

小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文 p. 197
医薬品規制情報の国際規格化に関する研究	岡田美保子 p. 202
ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究	松本 峰男 p. 209
附1. 平成22年度班会議総会プログラム	p. 237
附2. 総会発表内容	p. 239
平成22年度のICHの進展	宇津 忍 p. 290 鈴木 理子

I. 平成22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22年度総括研究報告書

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の 国際的整合性を目指した調査と妥当性研究

研究代表者：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）

研究要旨

すなわち近年新しい優れた医薬品の開発に対する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ようになり、日、米、EUの3極において同時開発、同時申請・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は、医薬品の許認可に関する各極での不調和などに対しては国際的ハーモナイゼーションを図ることが必要で、本研究は産、学、官が協力して不調和の存在を明らかにし、その解決のために必要な研究を行った。また、種々の医薬品の品質や有効性、安全性評価のためのガイドラインを整備するための諸研究を行った。

今年度は、主任研究者および研究分担者を中心にし、研究協力者の協力も得、下記の項目にわたって研究を実施した。国際的ハーモナイゼーションに至るまでの状況は課題によってことなるが、「遺伝毒性試験の国際的協調に関する調査研究」を除き、いずれも大きな進展が認められた。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

- (1) 遺伝毒性試験の国際的協調に関する調査研究
- (2) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究
- (3) 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
- (4) 発がん性試験についての調査研究
- (5) 医薬品の安全性評価のための*in vitro*生殖毒性試験についての評価研究
- (6) 医薬品の有効性及び安全性に係る品質評価技術に関する非臨床研究
- (7) 遺伝毒性不純物の安全性評価とその品質確保に関する研究
- (8) 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究

2. 医薬品の有効性・安全性に関する研究

- (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—欧米の動向とICH標準に関する考察
- (3) 安全性および有効性バイオマーカーに関する調査研究

キーワード：ハーモナイゼーション、ICH、ガイドライン、医薬品開発、品質、安全性評価、小児臨床試験、市販後調査

研究分担者

- 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）
- 奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）
- 小野寺博志（（独）医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト）
- 小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所 薬理部新規試験法評価室 室長）
- 中江 大（東京都健康安全研究センター 病理部長）
- 中村 秀文（国立成育医療センター 治験管理室長）
- 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）
- 広瀬 明彦（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 総合評価研究室長）
- 本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長）
- 松本 峰男（（独）医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 主任専門員）
- 四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所、薬品部 室長）

A. 研究目的

近年、新しい優れた医薬品の開発に対する科学と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ようになり、日、米、EUの3極における同時開発、同時申請・承認の傾向が強まってきつつある。このような時代の趨勢を踏まえ、これを支える医薬品の有効性、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は日、米、EUの3極を中心とした国際的ハーモナイゼーションを図り、医薬品開発を促進するため、我が国においても産、学、官が協力して必要な研究を行い、医薬品の有効性、安全性評価のための種々ガイドラインを作成するとともに、それらを実施に移すことが必要である。本研究はこの目的のために設定された。

具体的には、以下の研究を行う。

1. 医薬品開発のための非臨床試験の検討

- (1) 遺伝毒性試験については、2009年に専門家間で国際的合意がなされたが、行政段階での合意がなされておらず、さらに協議をつけ、合意を計る。
- (2) バイオ製品の安全性評価については、国際的合意に基づいて2000年に通知された指針があるが、バイオ技術の急速な発展と対応すべき医薬品の拡大を踏まえ、2008年度より改訂のための国際的検討が始まった。本研究ではその合意を目指して国際的協議を続けるとともに、そのために必要な、調査研究を行う。
- (3) 光毒性試験については、動物を用いる方法が広く使用されて来たが、動物福祉の観点から動物を用いない*in vitro*の試験法がOECDで承認された。しかし、偽陽性が多いと指摘され、必ずしも医薬品開発に応用できていない。そこで、光毒性試験法について総合的に検討し、医薬品開発のための手法として適切な戦略を立てるための検討を行うとともに、国際的合意を計るための協議を行う。また、近未来に問題となると予想される発がん性試験についても基礎的な調査研究を行う。
- (4) EUでは化学物質等の安全性評価のための*in vitro*生殖毒性試験について評価され、動物福祉の観点から医薬品への応用も考慮されているが、我が国での検討は行われていない。そこで、種々の*in vitro*生殖毒性試験法について調査し、その利点と問題点を明らかにする。
- (5) 医薬品の有効性及び安全性を保証するための基本的条件として、医薬品の品質確保が重要であり、今まで、微生物限度試験法や崩壊試験法等について検討を進めてきたが、引き続き、品質評価技術に関する検討をおこなう。
- (6) 医薬品の不純物として存在する可能性のある遺伝毒性物質および重金属について毒性学的ならびに薬剤学的検討を行い、許容範囲について研究するとともに、国際的協議を行う。
- (7) 臨床試験の安全性とデータの一貫性を製剤の品質面から保証するために、被験薬剤のGMP下での製造が求められている。本研究では、ヒトに初め

て投与する臨床試験（First-in-human試験）に用いる治験薬の製造・品質管理のある方に関する研究を行う。

2. 医薬品開発のための臨床試験に関する検討

(1) 従来、小児向けの薬剤の開発は臨床試験の実施の困難さ等の問題があり、遅れてきた。そこで、小児治験ガイドラインについて研究を行い、小児薬開発の促進を計る。

(2) 市販後安全性調査に資することを目的に、医薬品情報の標準化と欧米との共通化を計るため、欧米の動向の調査と標準化に関する考察を行う。

3. その他

(1) 医薬品開発の促進を図る上で、安全性および有効性評価における国際的に合意されたバイオマーカーを利用することは欠かせない。そこで本研究では、臨床・非臨床段階での評価に資するバイオマーカーについて調査・整理し、将来の国際的協議に備える。

B. 研究方法

本研究は医薬品開発およびその承認申請に必要な各種試験および市販後の安全性確保のために必要な情報収集等に関する手段を標準化し、国際的調和を計ることによる医薬品開発を促進するとともに、社会的に受け入れられるよう改善を計ることにある。これらの目的に資するため、従来の国際的努力を踏まえ、残された問題の中から現在検討すべき事項および近未来に問題となると思われる事項について、動物福祉の観点も考慮し、調査・研究を行う。具体的には、以下のテーマについて、分担研究者を中心にJPMA、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所、大学等、産・学・官の専門家からなるワーキンググループ（WG）を形成し、そのサポートを得ながら検討を進めるとともに、国際的協議を行う。

1. 医薬品開発のための非臨床試験の検討

(1) 遺伝毒性試験については、行政段階での合意を図るため、FDAの状況を注視する。

(2) バイオ製品の安全性評価については、PMDA、JPMA、および国立衛研からなるEGで検討した。バイオ医薬品の非臨床安全性試験法ガイドライン

（S6ガイドライン）の補遺の策定に向けた専門家ワーキンググループ（S6（R1）EWG）でとりまとめた検討対象の5項目に対しての対応案を元に、タリン会議および福岡会議でのS6（R1）EWG及び、適宜行われたメールベースでの討論に対応した。

また、補遺の文書Step 4到達に向けた修正作業を行った。新たな問題点については、随時、WGで議論を行い、日本側の意志統一と、そのS6（R1）EWGへのフィードバックを行った。

昨年度にS6（R1）EWGで合意に達したStep 2文書に対して収集したコメントを集約し、対応を協議した。必要に応じてコメント及びこれに対する日本側の見解を補遺策定に反映させるべく、EWGへの提案を行った。また、各極が収集したコメントとその対応案に関するタリン会議直前に配布された資料についてもこれを詳細に検討し、対応に関する日本側の意志統一を図った。

また、本年度は、6月のタリン会議におけるStep 4到達を見込んで関連課題に関するワークショップを企画・実行し、補遺策定にあたっての考え方やこれを支える背景としての調査研究結果などの周知を図った。

(3) 光毒性試験について

光毒性の安全性については、平成22年ICHタリン会議で正式に新たなトピックとしてS10が認められた。平成22年11月のICH福岡会議で初のS10-EWG会議が行われ、ガイドライン作成に向けての議論が開始された。それに対応するため班会議を開催し意見の集約を行った。また各種学会等で光毒性に関する最新の話題を収集すると共に、ガイドライン策定の情報を広報し広く意見を募った。

(4) がん原性試験スキームの変更については、PhRMAおよび日本製薬工業協会（JPMA）により実施されたがん原性試験に関する調査結果を解析し、それらを基にしたがん原性試験スキームの変更に関するPhRMA提案について、検証した。また、がん原性試験に係わる記載の整合性を図るため、現行またはStep 2以上の段階にあるICHガイドライン（案）を対象に、記載の整合性に関する予備

的抽出を行った。

(5) *in vitro*生殖毒性試験については、主にEUの状況を収集し、整理した。また、ICHでのワークショップに参加し、主にEUでの研究成果を聴取するとともに、日本から参加した、行政、国立衛研、およびPMDAからの参加者とともに、医薬品の安全性評価への*in vitro*試験への利用という視点で討論した。

(6) ワクチンの非臨床安全性評価については、ICH会議におけるワクチン非臨床ガイドラインのトピックス化を視野に入れた調査研究活動として、日本及びEUの規制当局が共同で作成したコンセプトペーパーにおいて、将来ICHトピックス化されるべきワクチンについての範囲が明確化されていなかったことから、第1回班会議においてICHトピックス化に適すると考えられるワクチンの範囲明確化のための議論を行った。また、「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについての考察」文書を作成し、主に第2回班会議で議論した。また、2010年7月19日にバルセロナで開催されたIUTOXにおいて、‘Regulatory toxicology and risk assessment processes for preventative and therapeutic vaccine development’ と題したセッションの中で、日米EUの規制当局及びWHOのワクチン非臨床担当が合同発表を行い、主に感染症予防用ワクチン及びアジュバントの非臨床試験に関する各極の規制事情について議論した。

(7) 医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究、原薬の開発と製造について

以下のガイドラインを参考に検討した。

ICHガイドラインQ7原薬GMP（医薬発第12001号平成13年11月2日）；Q8R2：製剤開発（薬食審査発第0628号第1号平成22年6月28日）；Q9品質リスクマネジメント（薬食審査発第0901004/薬食監麻発0901005号平成18年9月1日）；Q10医薬品品質システム（薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号平成22年2月19日）

(8) 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究においては、ICH会議に先立ち、厚生労働

省審査管理課、医薬品医療機器総合機構、製薬協関連者、国立医薬品食品衛生研究所からなる打ち合わせ会議を開催し、ICHにおける議論の方向性を相互に確認し、会議に臨んだ。

(9) 遺伝毒性不純物

遺伝毒性不純物に関しては、EMAとFDAの遺伝毒性不純物に関するガイドラインを翻訳し、その特徴を検討した。

2. 医薬品開発のための臨床試験に関する検討

(1) 小児治験ガイドライン作成に関連して、インフォームドアセント文書の内容について、他の小児医療施設の研究協力者とも連携し、検討を進めた。今年度は、昨年度から実施したインフォームドアセント文書のひな型・統一文書についての各施設の小児に関わる専門職に対するアンケート調査の結果を踏まえて、内容の検討を行った。他施設の小児治験関係CRCとは「小児CRCの会」を開催し、意見・情報交換を行った。国際連携については、EMAやFDAの関係者等と意見・情報交換を行った。小児用の剤形変更については、国立成育医療研究センターでの検討結果を踏まえて、問題を例示し、現状における問題点を考察した。

(2) 医薬品規制情報の国際規格化に関する研究では、医薬品規制情報に関わる国際規格開発のテーマとして、SDOプロセスによる医薬品規制情報の国際規格開発および電子文書の国際規格化の問題を取り上げ、それぞれ動向を調査し、考察した。なお、前者においては、Individual Case Safety Report (ICSR)、Identification of Medicinal Product (IDMP) およびeCTD大改訂について、取り上げた。

3. その他

(1) 医薬品開発の臨床・非臨床段階での安全性評価に資する心毒性、筋肉毒性、及び神経毒性に関わるバイオマーカーについて文献的に調査・整理し、その結果について、研究班で議論しまとめた。

倫理面への配慮

非臨床試験についての検討においては、動愛法の考え方に従い、試験の目的を達成する上で妥当な範囲で、動物福祉の観点からも妥当な方法となるよう

考慮した。

臨床試験および市販後調査についての方法の検討に際しては、個人情報保護に十分な配慮を図った。

C. 研究結果

1. 医薬品開発のための非臨床試験の検討

(1) 遺伝毒性試験について（本間）

平成22年度は、専門家間で合意に達した、大きな変化は認められなかった。

(2) バイオ製品の安全性評価について〔平林〕

1. S6 (R1) EWGへの参画

S6 (R1) EWG は、欧州連合のDr. Jan-Willem van der Laanをラポーター (Rapporteur) として、タリン会議（平成22年6月7日～10日）、福岡会議（同11月8日～11日）のほか、電子メール交信を随時行い、作業を進めた。

本研究グループは、それぞれの出身母体における関係者等からの意見も収集した上で、随時電子メール交信や、5回にわたる分班会議（平成21年4月5日（電話会議）／4月7日／5月12日／5月24日／9月25日（電話会議））により対応を検討し、その結果をS6 (R1) EWG にフィードバックした。

特にタリン会議前におこなった4回の会議では、収集したコメントの整理とその対応案の協議を行い、EWGへの提案内容を決定し、翻訳およびその確認作業を行った。また、タリン会議後、ラポーターのDr. van der Laanから、福岡会議でStep 4に到達するために必要な論点の提案を求められたので、メールベースでこれに対応した。引き続き、結果として集められた各極からの意見を13項目に集約したissue listへの対応案の提出を求められたため、第5回目の班会議（電話会議）を行い、意見のすりあわせを行った。

現時点で昨年度報告したStep 2文書から修正された主要な点および論点は以下の通りである。

1-1. 緒言

- S6とS6 (R1) との関係について：S6 (R1) はS6を補完するものであること、ただしS6の記載内容と違いがある場合はS6 (R1) が優先されることを記述した。
- 適用範囲について：抗悪性腫瘍薬に対しては既

に成立した抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するS9ガイドラインを参照することとした。

1-2. Species Selection（動物種選択）

- 適切な動物種の選択における組織交差反応性（TCR）の有用性：動物組織を用いたTCRを種選択に用いることは推奨しないこととし、種選択の一般原則の中に記載することとした。
- 毒素・化合物を結合した抗体の安全性評価方法：結合する物質が新規化合物である場合は、医薬候補物質としての評価に加えて、単体での安全性評価も適切に行うこととした。

1-3. Study design（試験デザイン）

- 反復投与毒性試験の最長期間：現行のS6ガイドラインの文言（原則6ヶ月でよい）を支持することを再確認し、最終文書でも保持される方向で基本合意されることになったが、福岡会議でのStep 4到達がならなかった要因の一つであった。
- 回復性：試験施行の目的は作用の可逆性をみることにあり、完全な回復までの観察は必ずしも必要ではなく、また、遅延効果をみることは目的では無いこととし、またすべての用量ではなく、いずれか1試験で行えば良いこととしてあった。EWG外のFDAの意見として、完全な回復を要件とすることが求められたが、最終的にはこれを求めないことで合意できる予定である。

1-4. Reproductive/developmental toxicity（生殖発生毒性試験）

- 一般原則—臨床候補品を用いた評価の推奨：NHPのみがrelevant animalである場合は、NHPでの評価が代替モデルの利用より優先されることとした。
- 一般原則—動物種選択：(1)ウサギがげっ歯類に比べてハザードの検出に有用であった実例が文献として存在 (Khera, 1985) することから、EWGでの討議の結果、げっ歯類及びウサギが薬理作用を示す場合には、原則として双方の動物種で胚・胎児発生 (EFD) 試験を実施すべきであることとした。(2)NHPとげっ歯類とウサギを含む3種以上のrelevant animalが存在する場合、げ

っ歯類とウサギを優先して評価することとした。
(3) 妊娠への有害作用を示唆する十分な科学的根拠があれば、追加の非臨床試験は必要ないこととしたが、EWG以外のFDAから異論が出され、福岡でのStep 4到達が成らなかった。

- NHPを用いた試験：NHPのみがrelevant animalである場合に実施する試験の条件を定めた。

2. Step 2文書に対するパブリックコメントの収集とその対応

昨年度に合意に達したStep 2文書に対するパブリックコメントはのべ194項目に及び、これを整理しつつ対応を協議した。最終的に29項目に集約して、日本側の見解を補遺策定に反映させるべく、EWGへの提案をおこなった。また、これらのうち、他極に提出されたコメントとその極の対応案に関するタリン会議直前に配布された資料についてもこれを詳細に検討し、論点になりそうなポイントの洗い出しや、その対応に関する日本側の意志統一を図った。

3. その他

6月のタリン会議におけるStep 4到達を見込んで関連課題に関する以下のワークショップを企画・実行し、補遺策定にあたっての考え方やこれを支える背景としての調査研究結果などの周知を図った。

- 第37回日本トキシコロジー学会学術年会ワークショップ3「バイオロジクスの安全性評価における課題」(沖縄コンベンションセンター会議棟A1[第2会場]2010年6月17日9:00~12:00 [沖縄])
- 第7回医薬品評価フォーラムワークショップ及びバイオ医薬品の非臨床開発—第II部「バイオ医薬品の安全性評価について」(日本薬学会長井記念ホール 2010年9月10日13:00~12:00 [東京])
なお、Step 4到達が予定通りには進まなかったことから、本フォーラムではICH-S6 (R1)での論点に関連した科学的背景データに関して講演された。

(3) 光毒性試験について [小野寺]

厚生労働科学研究補助金「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」(H19-医薬一般-002) (H19-21年)の成果物である

「医薬品の光安全性に関する現状」を英訳した。さらにFDAとEMAのガイドラインの比較については日本製薬工業協会の基礎研究部会でまとめた資料を参考にして検討した。

その結果、現在の光物性的特徴パラメータは単独で光毒性発現の予測と直接関連しない。モル吸光係数の指標が $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 以上とすることはIWGT (International Workshop on Genotoxicity Testing Working Group) 2009では妥当とされたが、JPMAの調査によるとモル吸光係数と3T3-NRU試験あるいは*in vivo*試験との相関はなく、医薬品開発候補化合物の多くはモル吸光係数が $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 以上であるとされている。

2010年9月にはICH-S10での検討資料としてBfArMから光安全性評価の改訂案のフローチャートが示された。これによれば、いずれの光物性的条件にも該当しない場合や光非臨床および臨床試験での結果が陰性の場合には、それ以上のいかなる検討や注意喚起の必要はないとされ、陽性結果の場合には光毒性懸念の程度や臨床適応時の患者の状態に準じた注意喚起や添付文書での対応を求めている。

これらの提案を受け第3回班会議(資料7)ではICH-EWG会議直前に行われ、対応を討議した。

ROSについては尾上協力者に試験方法や現在まで得られた上市薬の評価結果や3T3-NRU試験結果との相関について福岡EWGでの説明が必要とされ会議初日に実施した。ROSアッセイについての実施可能性と有用性についての検証は、国内バリデーション結果を参考にして行うが、光物性条件を検討する手法の一つに加えることが有用であると考えられる。

*in vitro*光毒性試験としてOECDテストガイドライン432での3T3-NRU試験があるが、非常に感度が高いという問題があるが、試験の具体的な内容について変更することは適当ではなく、問題提起に留めた。また、ガイドライン策定にあたり*in vitro*試験なしに直接*in vivo*試験を行うことは3Rsの観点から推奨されず*in vitro*試験を選択する選択肢も考慮すべきであるとされた。

(4) がん原性について [中江]

1. がん原性試験スキームの変更について

PhRMAとJPMAにより実施されたがん原性試験に関する調査結果の概略は、2009年7月に米国で開催された35th Annual Summer Meeting of the Toxicology Forumにおいて、発表された。

これらの調査は、ラットにおける6ヶ月間ないし12ヶ月間の慢性反復投与毒性試験と長期（2年間）がん原性試験の結果を比較したもので、慢性毒性試験においてがん原性を示唆する組織学的変化をいくつかの組織・臓器に観察することにより、多くの場合、がん原性を予測できるとしている。過去25年間に製薬企業13社で実施された194化合物を対象としたPhRMAの調査では、試験感度79%・陰性予測率82%であった。一方、64化合物を対象としたJPMAの調査では、PhRMAの調査とほぼ同様の結果が得られ、試験感度88.5%・陰性予測率87.5%であった。ただし、こうした相関性を得るためには、慢性毒性試験における「がん原性を示唆する組織学的変化」と長期がん原性試験における腫瘍発生を全身ベースで比較せねばならず、それぞれの臓器特異性に着目して比較した場合、良好な相関性が得られなかった。また、これらの調査においては、慢性毒性試験における「がん原性を示唆する組織学的変化」として、細胞肥大や（必ずしも前がん性が証明されていない）増殖性病変も包含している。

これらの結果に基づいたPhRMAによるがん原性試験スキームの変更に関する提案は、一定の条件を満たす場合、医薬品の非臨床安全性評価においてラット長期がん原性試験を省略できるとするものである。その条件は、以下の5点である。

- ① ラット慢性毒性試験において、いかなる組織・臓器にも、がん原性を示唆する組織学的変化（細胞肥大・過形成・増殖性/前がん性病変、腫瘍など）が認められない。
- ② 遺伝毒性が認められない。
- ③ 内分泌系への影響が認められない。
- ④ トランスジェニックマウスを用いる短期がん原性試験においてがん原性が認められない。
- ⑤ 薬理的にがん原性に関する懸念がない。

2. 光がん原性試験について

ICH S10 EWGは、ICH福岡会議においてS10ガイド

ラインの策定作業を開始した。同EWGは、光がん原性試験については、M3（R2）ガイドラインが「推奨される実験モデルがない」としており、現在のところ実施を求めない方針である。

(5) *in vitro*生殖毒性試験について（小島）

*in vitro*生殖毒性試験法について、調査した。

1) ECVAMの対応

ECVAM（European Center for the Validation of Alternative Methods）では、胎児毒性試験として、マイクロマスコ培養、ラット胎児培養及び胎生幹細胞試験のバリデーションを1990年代後半に実施してきた。

バリデーションされた3つの試験法のうち、ラット胎児培養及び胎生幹細胞試験は、スクリーニングとしての有用性は高いとされた。ただし、それぞれの試験法に問題点（代謝活性化能がない、適用範囲が不明確であるなど）が多く、行政的な判断を行うESACは代替法として推奨できないと報告している（2001）。

2) 欧州支援研究

欧州第6次研究資金において、*in vitro*試験、組織、センサー技術を組み合わせ及び/またはその応用による生殖毒性試験の有害性及びリスク評価アプローチの開発プロジェクトとして、ReProTectが2004年7月から開始され、2009年末に終了した。

ReProTectの構想は、内分泌スクリーニングを核として、精母細胞発生、卵母細胞発生、受精、着床、胎児発生それぞれの段階をさらに細かく検証し、各段階に3種以上の*in vitro*試験法を用意するというものである。また、上記手法を利用して、受精率、着床、胎児発生、クロスカッティング（複数手法の編集技術）という4本の柱を基本に、生殖毒性試験の3Rを推し進めようというものである。

しかし、5年半の研究の成果として開発された方法は、レセプター結合試験法及び胎児毒性を検出するレポーター試験法（ReProGlo assay）、牛受精卵試験の一部に過ぎなかった。その理由は、このプロジェクト開始時に、ECVAMでバリデーションを行う目的がなかったことにより、研究に重点がおかれたと考えられる。

そのような理由もあり、ECVAMでバリデーション

が始まっている試験法は、MELNアッセイ（MCF-7細胞を用いたエストロゲンレポーター結合試験）のみであった。

3) ICHでのワークショップ

2010年6月6日、エストニア・タリンにて開催されたICH会議の中で、Implementation of *in vitro* approaches in Developmental and Reproductive Toxicity Testing Strategies for Human Pharmaceuticalsというブレインストーミングワークショップが開催された。

主催者の目的は、将来的にS5 (R2) 医薬品における生殖毒性試験ガイドラインへの反映である。

参加者の討論の主な内容は以下のとおり。

- 1) *in vivo*研究の解析及びデータベース調査から、種差（ラットとウサギ、1種または2種）を明らかにすべきである
- 2) *in vitro* スクリーニングで用いる被験物質を明確にすべきである

試験システムにおける方法選択を明確にすべきである。

HESIのようなコンソーシアムや他のセミナーなどにて専門家の意見を聞く機会を増やすべきである。

これらに加えて、提案者に対し、マウス胎生幹細胞試験の履行に関する調査を求める提案がなされた。

将来的にICHの正式なプロジェクトとなり、指針の更新を目指すのであれば、2番目の種を削減するような戦略が必要であると結ばれた。

欧州で研究が盛んな*in vitro*生殖毒性試験について、医薬品の安全性評価という視点で調査した。その結果、生殖毒性試験はその指標が多岐に渡るにも関わらず、一つひとつの指標毎に開発された方法や十分バリデートされた*in vitro*試験法も少なく、行政的に推奨される方法がないことが明らかになった。

(6) ワクチンの非臨床安全性評価について（松本）

ICH会議におけるワクチン非臨床ガイドラインのトピックス化を視野に入れた調査研究を行った。研究班として、将来のICHトピックスとして適切と結論したのは、ワクチンのうち特に治療用ワクチンである。一方、2010年11月に開催されたICH福岡会議において、前年に提出されていたワクチン非臨床のコンセプトペーパーはSCの意志において取り下げ

られた。理由は、福岡会議の前に、「ワクチンの非臨床評価に関するWHOガイドライン」の改訂が2011年以降に行われるという決定がWHOにおいてなされ、これに伴いICHにおいては感染症予防用ワクチン及びアジュバントを取り扱わないとの決定がなされたことにある。一方、それと同時に将来、ワクチン非臨床についてのコンセプトペーパーが提出されれば、再度ICHトピックス化の可能性について議論の場を設ける可能性は否定しないとの見解がSCより表明された。この新たなコンセプトペーパーで意味するワクチンの範囲は必ずしも明らかでないが、主として治療用ワクチンを意味するものと解釈される。第2回班会議において、福岡会議での決定を受けた今後の活動内容の方向性が話し合われた。その結果、治療用ワクチンのICHガイドライン策定を視野に入れた調査研究活動を行う方向で合意した。

日本薬局方において有効成分以外は添加物として扱われるという解釈がなされており、かつアジュバントはそれ単独では有効成分とはみなし難いことから、結果としてアジュバントは添加物としての扱いを受けている。しかしながら、添加物はその製剤の投与量において無害であることが条件とされているが、わが国のワクチン審査においては既にこの範疇を逸脱するアジュバントが出現しており、これに伴って様々な矛盾点が生じつつある。研究グループでは、この問題を深く掘り下げ、本年度において「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについての考察」としてまとめた。

感染症予防用ワクチンの非臨床ガイドラインについて、将来、国際的整合化がなされるためには、日米EUそれぞれにおける規制についての考え方の相違を明確化することが必要である。そこで、三極それぞれの発表及びお互いの議論の過程において確認された相違点、並びに従来の相違点を検討した。その結果は以下のとおり。

1) 対象とするワクチン製剤の違い

日本、EU及びWHOのガイドラインでは、いわゆる細菌・ウイルスワクチン及び組換えたん白質ワクチンを対象としているのに対し、米国では細菌・ウイルスワクチン及びDNAワクチンを対象としてい

る。

2) 適切動物種選択についての基準の違い

日本及びWHOのガイドラインでは、「ワクチンに対して少なくとも免疫原性を示す動物種、理想としてはそれに加え感染性を示す動物種」と規定されているのに対し、米国のそれでは免疫原性のみを要求していた。更に、EUのガイダンスでははっきりとした規定は存在せず、「個別選択を行う」とのみ記載されていた。しかしながら、Gruber氏及びSun氏の口演より、実際には米国及びEUにおいても、日本及びWHOと同様に「免疫原性に加え、理想的には感染性」の基準を要求している事実が判明した。

3) 反復投与毒性試験における投与回数

日本のガイドラインでは「原則として臨床投与回数を超える投与回数（いわゆる「N+1ルール」）」と規定している。それに対しEUのガイダンスでは「臨床で単回投与でも反復投与毒性試験が必要な場合がある」としてやや穏健な表現をとり、また、WHOガイドラインでは「臨床投与回数以上の回数」として更に緩和された基準となっている。一方、米国のガイドラインは元来、生殖発生毒性試験に特化されたものであるため、反復投与毒性試験の投与回数についての規定は存在しないものと思われた。しかしながら、Gruber氏の発表により、実際には米国でも日本同様に「N+1ルール」の厳しい基準を採用していることが判明した。

4) 生殖発生毒性試験完了のタイミング

日本、EU及びWHOのガイドラインではいずれも規定がない。一方、FDAのガイドラインのみにおいては、「臨床試験において適切な避妊がなされれば生殖発生毒性試験成績提出は承認申請時点で良い」旨が明記されている。日本及びEUにおいては、他の一般の医薬品やバイオテクノロジー応用医薬品と同様、ICH-M3 (R2) ガイダンスに従い、「たとえ臨床試験において適切な避妊がなされていたとしても、大規模臨床試験（通常、第Ⅲ相試験）開始までには生殖発生毒性試験成績を提出することが必要」とされる。

(7) 医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究（奥田、嶋澤）

本ガイドラインの目的は、①原薬の製法を開発し、特性を理解するための方策を記述するとともに、②CTD様式承認申請資料に記載すべき内容（製造方法及びプロセス・コントロール、原材料の管理、重要工程及び重要中間体の管理、プロセス・バリデーション/プロセス評価、製造工程の開発の経緯）に関する情報を示すことである。また適用範囲は新医薬品である。

Q-トリオの原則を原薬開発及び製造に関連づけて再度定義する事が目標であり、本質的な概念はQ8～Q10と同様である。例えば、原薬開発として本ガイドラインは多様な取り組み方があることを認め、より進んだ取り組み（enhance approach）と従来の方法（traditional approach）を選択することができることを明記している。さらに各開発の要素ごとに適宜、enhanceとtraditionalな見地から解説が加えられている。

Q-トリオはProcess Analytical Technology (PAT)、Real Time Release Testing (RTRT)、Design SpaceといったQbDアプローチで用いられる新しい品質管理のためのツールの概念を提案した。これらのツールは、traditional approachでは欠けていた点をカバーするために開発され、品質リスクを軽減するとともに、各極の規制環境の違いを乗り越えて原材料の規格や製造パラメータの変更を容易にし、継続的な改善を可能にすることが期待されている。Q11においてもこれらのツールは同様に使用可能である。

下記に本ガイドラインの構成を示す。

1. 緒言
2. 適用範囲
3. 製造工程の開発
 - 3.1 一般原則
 - 3.2 製造工程開発に関する情報の提出
4. 製造工程と工程管理の記述
5. 出発物質と原料物質の選択
 - 5.1 一般原則
 - 5.2 出発物質或いは原料物質に関する情報の提出
6. 管理戦略
 - 6.1 一般原則
 - 6.2 管理戦略情報の提出

7. プロセスバリデーション／プロセス評価

7.1 一般原則

7.2 バイオテクノロジー／生物学製品に特化する原則

8. CTD様式での製造工程開発と関連する情報の提出

8.1 品質リスクマネジメントと工程開発

8.2 重要品質特性 (CQAs)

8.3 デザインスペース

8.4 管理戦略

9. ライフサイクルマネジメント

10. 図解例

11. 用語集

Q11で新たに盛り込まれた要素は、「出発物質と原料物質の選択」と「プロセスバリデーション／プロセス評価」の2個である。

品質の恒常性を保ち、高品質の医薬品を出荷するため、医薬品の製造工程はいずれの地域に於いてもGMPルールで管理され、さらに事前に承認を受けた製造方法を変更する際には規制当局の承認・届出が必要である。

化学薬品原薬は、極めて単純な化合物から多段階の化学反応工程を経て合成されることが通常である。しかし、全ての工程を上記の管理下に置くことは、規制当局、製造者に高コストを強いることになり、非現実的である。プロセスと製品のリスクを考慮して、適切な段階の化合物（即ち、出発物質）から上記管理を開始することが重要である。

近年は特にsupply chainが多様化し、原薬の中間体の多くは外部委託されることが多い。しかも委託先は国内とは限らず、その多くは医薬品製造の歴史の浅い新興国であり、supply chainリスクが過去に比べて増大している。原薬製造のsupply chainの安全性を確保するには、出発物質を適切なポイントに設定し、管理することがますます重要になっている。

本ガイドラインではこの問題に関して、①出発物質選択のための一般原則と、②出発物質を正当化するために規制当局に提出すべき情報の観点から、議論を展開している。

①の一般原則に関しては6個の要素を指摘してい

る。

1. 一般的に、製造の出発点に近い段階での製造工程の変更ほど、原薬の品質に与える影響は小さい。
2. 原薬の品質と工程管理が適切であることを下記の観点から規制当局は評価。
3. 原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造プロセスよりも前に出発物質を設定する。
4. 複数の合成中間体同士を反応させて原薬を合成する製造プロセスを採用する場合には、それぞれの合成中間体製造プロセス毎に出発物質を設定する。
5. 出発物質は化学特性や構造が明確に特定される物質とする。
6. 出発物質は原薬の「重要な構造上の一部」として、原薬に取り込まれるものとする。

これらの一般原則に照らして、出発物質が適切に選択されているかを、申請者は規制当局に説明することが求められる。そのためには下記の情報を示して、出発物質選択の妥当性を示す必要がある。

- 出発物質中の不純物を検出する分析能力
- 出発物質以降の工程における出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動
- 原薬の品質管理戦略に対する出発物質の規格の寄与の程度

さらに、選択の妥当性を補強するために、出発物質を含め原薬製造の製造工程の概略を示すことも有効である。出発物質の製法を理解することが、原薬の品質管理戦略を理解することにつながるからである。

「市販品」を出発物質として用いる場合には妥当性の説明は不用である。市販品とは「既存の医薬品市場以外で当該出発物質以外にも販売実績があること」を意味し、注文生産される化学物質は「市販品」とはならない。従って、注文生産品を出発物質と申請する際には「一般原則」に照らしての妥当性の説明が必要となる。

市販品をさらに精製して用いる場合には、精製工程も製造工程に含まれ、精製前後の両化合物に関する規格が必要となる。

(8) 医薬品の品質確保および遺伝毒性不純物のあり方について（本間）

EMEAは2006年6月に医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドライン“Guideline on the limit of genotoxic impurities”を公表し、また、その後、ガイドラインに関するQ&Aを2010年9月まで数回発表した。また、米国FDAは2008年12月に医薬品の遺伝毒性不純物に関するドラフトガイダンス”Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and product: recommended approach”を公表した。それらの日本語訳を作成した。

ICH-M7ドラフトガイドラインとしての遺伝毒性不純物のICHガイドラインの策定は2010年5月にICH運営委員会で正式決定され、2010年11月の福岡会議からEWGが組織され、ドラフトガイドラインの策定作業が開始された。福岡会議では、タイトルを「潜在的発がんリスクを低減化するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価および管理」に変更された。また、本ガイドラインの一般原則としてDNA反応性物質（変異原性物質）のみを対象とした。従って、基本的に、ここでの不純物の評価と管理はエームス試験で行う。また、構造活性相関（QSAR）をエームス試験の予測に利用することも提案された。

本ガイドラインの適用範囲は基本的にQ3A、Q3Bガイドラインの適応範囲を踏襲することとして、以下のように定めた。しかし、一部に関してはさらに議論が必要である。

(I) 対象とする医薬品、成分

- ・ 新原薬、新製剤
- ・ 有効成分の合成経路の変更に伴い新規の不純物の発生、既存のDNA反応性不純物レベルの増加が懸念される既存医薬品
- ・ 承認後の追加申請（適応追加、用量追加等）により新たなDNA反応性不純物の発がんリスクが懸念される承認済医薬品
- ・ 臨床開発中の医薬品
- ・ 分解物*

(II) 対象としない医薬品、成分

- ・ 溶出物

・ 添加物*

・ バイオ医薬品（S6）

・ 抗悪性腫瘍薬（S9）

・ がん原性試験を必要としない有効成分*

(*：対象としてさらなる議論が必要)

また、本ガイドラインは上市医薬品だけでなく、臨床開発中の新規医薬品にも適用される。

(9) 医薬品の品質確保および重金属不純物のありかたについて（四方田、広瀬）

タリン会議では、Q3Dガイドラインの適用範囲は、新規原薬、添加剤、及び化学合成原薬を用いて製造された製剤とされた。ただし、我が国における生薬は適用対象外とされた。バイオ製品、バイオテクノロジー製品、既存薬及び治験薬を含めるか否かは今後の検討による。特に、バイオ製品、バイオテクノロジー製品は金属不純物が混入する可能性があるかを各極で調査を行うこととされた。なお、原薬や添加剤中に意図的に添加された金属や、金属そのものを治療薬剤として用いている場合も適用外とされた。

本ガイドラインで対象として取り上げる金属不純物とは、金属、半金属元素であり、これらを総じて金属と称する。また、実際の規格試験の実施方法や頻度等についてはQ8、Q9、Q10の概念を管理戦略の項に盛り込むこととされた。

Q3Dで取り上げる金属としては、①重篤な毒性を有する金属、②中等度の毒性を有する金属、③毒性が低い金属、④リスク評価の結果、考慮する必要がない金属に分類分けをする予定とされた。

規制対象とされた金属のうち、鉛、カドミウム、水銀、及びヒ素について各極ごとのサブチームで安全性評価を行い、許容一日曝露量（PDE値）（案）を提案することとされた。なお、EMAによる金属毒性の評価最終後に更新されている情報を調査検討し、現行のEMAのガイドラインの安全性/毒性評価をアップデートすることとされた。また、さらに現在リストアップした金属が、実態と照らし合わせて適切であるか否かを、別途、共通の調査票を用いて各極でアンケートが実施された。

その結果、Q3Dガイドラインはすべての医薬品製剤、すべての投与経路のものに適用する。生薬、放

射性医薬品、金属が医薬品や化合物の成分である場合には適用しない。臨床段階の医薬品、添加剤、医薬品製剤には適用しない。ただし、開発後期の段階において実生産を反映した工程で製造された新製剤にも有用であり、特に感受性の高い患者に適用される臨床試験には適用される可能性が示唆された。また、対象金属を決定した。PDEを設定する金属の候補について、利用可能な毒性データが十分存在するものについてクラス分類し、PDEの設定をしていく方針が同意された。

仮に、対象金属を3つのグループに分類する案が示された。

クラス1A 含むべきでない金属（動物試験や疫学的研究から、曝露規制を設けるべきであるとされている金属。意図しない混入物で、添加する意義はない）：鉛、水銀、カドミニウム、ヒ素

クラス1B PEDが確立されていて、制限されるべきもの（非変異原性発ガン物質や、その他の神経毒や催奇形成のような不可逆的毒性の可能性のあるもの。その他の重篤な可逆的毒性を示すもの）：Pt、Pd、Mo、Ni、Cr、V、Tl、Cs、Ce

クラス2 低毒性のもの（PDEが1000 μ g/day以上）：Cu、Mn、Al、B、Co、Sn、Sb、W、Ca、Fe、Zn、Na、K、Mg、Si、Ti

クラス3A 限られた安全性データしかないが安全性に心配がないもの（もし類似毒性を有する参照できる金属がある場合には、PDEが設定できる）：Ir、Rh、Ru、Os、Se、Ag、Au、Ba、Li

クラス3B 安全性データが不十分でPDEの設定ができないもの（申請者は、コントロールストラテジーで残存量の説明をしなければならないもの）：SC、Lanthanoide elements

2. 医薬品開発のための臨床試験に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインについて（中村）

治験の中核病院である国立成育医療センターと3拠点医療機関で小児治験におけるアセント文書の統一文書を作成し、2009年から各施設専門職にアンケート調査を開始し、今年度までにアンケートを行った小児医療関係の専門職21名について、その内容を検討した。

アンケート調査では以下の3点を重点的に調査した：①文章の長さや量、②説明内容、③イラストや表。文書Aは小学校1-3年、文書Bは小学校4-6年、文書Cは中学生を対象としている。現在の統一文書案で適当と回答した専門職は多くても半数から2/3であり、多くのコメントが寄せられた。

説明文書についての以下のコメントがあった。

- ・ プラセボの説明は小学生には入れなくても良い。
- ・ 「治験薬の開始日・終了日」など全体の流れがわかるような記載が必要。
- ・ 説明順の変更が必要。
- ・ 前半で薬について、後半で薬を飲む場合の話に記載の方が良い。
- ・ 「良いこと」「良くないこと」が、効果と副作用とはわかりにくい。
- ・ 相談は「誰」にすれば良いのか、相手を明確に記載すべき。
- ・ 試験デザインの内容が難しい。

またその他のコメントとして以下があった。

- ・ 小学生に治験参加の意思決定をさせる事は難しいのでは？
- ・ 治療に対して意欲を持ってもらえる文書であってほしい。
- ・ 子どもに対しては、守ってもらいたいことを中心に記載すべき。

これらコメントを踏まえて、さらに検討を進め、来年度を目標にアセント文書を一般公開することとした。

ガイドライン作成も念頭におき、小児医療施設CRCとの意見・情報交換を2010年10月2日に実施し、以下についての情報共有・意見交換を行った。

- ・ 治験活性化5カ年計画中間見直しについて
- ・ 小児治験ネットワークについて
- ・ アセント文書の統一化について
- ・ CRC募集の困難
- ・ 治験数増加のための方策

また、2010年11月にはDIA総会での講演のために来訪した、FDAおよびEMAの関係者等と意見・情報交換を行い、小児及び希少疾病開発スキームの見直し、医薬品医療機器総合機構とEMA・FDAの連携の

重要性について意見交換を行った。特に、開発ストラテジーと臨床試験のデザイン等の内容については、国際共同開発を推進するためにも医薬品医療機器総合機構との緊密な連携が必要であることが指摘された。

さらに、EUの研究費によるGlobal Research in Paediatricsに参画することとなり、以下の内容についての検討を、EMA、NIH、パドバ大学、エラスムス大学等、世界の21機関と連携して行うこととなった。

1. 小児臨床薬理・医薬品開発の国際共同トレーニングプログラム構築
2. 小児医薬品の製造販売後調査・疫学調査の共通インフラ構築
3. 小児研究の互換性 (interoperability) を高めるための研究ツールの開発
4. 小児臨床試験の新しい手法の開発
5. 小児剤形検討
6. 新生児における医薬品開発
7. 普及とネットワーク化など

本件も、将来的に治験ガイドラインに関係する可能性があるのでここに報告する。

小児剤形のニーズと剤形変更の標準化・情報発信

小児剤形検討の現状の具体的な検討内容については、「薬局」に連載中であるので、その内容を参照されたい。

小児剤形のない多くの医薬品でカプセルや錠剤を粉砕する等が、医療現場で行われているが、その手順の標準化及び徹底は、不十分である。ワルファリンの例では、粉砕後に光に暴露すると、わずか28日でも安定性に問題があることが解っている。タミフルについても適切な粉砕と予製を行わないと、適切な含量の薬を投与することが難しい。これらのニーズが高い医薬品について、適切な剤形変更の方法について検討し、最も現場薬剤師に読まれていると考えられる「薬局」により、全国への情報提供を行っている。

(2) 市販後安全性調査について〔岡田〕

1. SDOプロセスによる国際規格開発

1.1 SDOプロセス

SDOプロセスとは、ICHにおいて必要とされる医

薬品規制情報の電子仕様を標準開発団体 (SDO) と連携して開発するプロセスをいう。医療情報標準化の代表的な団体としては、国際標準化機構ISO、欧州標準化機構 CEN (European Committee for Standardization) およびHL7 (Health Level Seven) がある。SDOプロセスにおける欧米規制当局の要件としては以下がある。

- a) 欧州：規制当局が採用する電子仕様はCENの規格であること。
- b) 米国：政府組織における医療情報の標準としてはHL7の規格を用いること。

このうち a) の要件は、ISOとCENの間の技術協定 (ウィーン協定) により、ISO規格であれば満たされる。HL7は医療情報に特化した標準化団体で、HL7の文法に則って各種応用領域の規格を表現する。このため基本的にはHL7の規格草案をISOで規格化することが考えられる。

なおISO、CENで医療情報を専門とする技術委員会はそれぞれISO/TC215、CEN/TC251である。ISO/TC215では8つのワーキンググループの中のWG6「Pharmacy and medicines business」が医薬品関係を担当している。CEN/TC251においても類似領域を対象とするWGが構成されているが、医薬品に特化したWGはない。

国際規格化のゴールであるISO規格 (International Standard: IS) の開発は、図1に示すとおり6つの段階からなる。第3段階のCD (Committee Draft) までは提案内容が大きく変わることもある。第4段階はDIS (Draft International Standard)、第5段階はFDIS (Final Draft International Standard) と呼ばれ、FDIS段階では内容に踏み込んだ変更は、ほぼ不可能となり、要件に適う規格を開発するためにはDIS段階までに要件を反映させる必要がある。

通常、国際規格ISの登録までには新作業項目の登録から3年かかるが、近年は技術開発の速度が早くIS開発の迅速化が求められている。IS開発を迅速化するため、DIS段階あるいはFDIS段階から提案できる迅速手続き (Fast-track procedure) とよばれる制度がある。迅速手続きはISO/TC215でも、よく採用されている。



1.2 SDOプロセスにおける規格開発手順

SDOプロセスにはおよそ以下の作業が含まれる。

- 1) ICHの要件を定義し、SDOに提出する
- 2) SDOで規格案を開発し、規格案がICH要件を満たすかどうかICHによるテストを実施する
- 3) いずれかの段階でISOに提出する
- 4) 並行してICHステップ・プロセスを進める

SDOの規格草案を迅速手続きでISOにはかり、ISO化を目指すという流れの場合は、要件に合う規格開発のためにはSDOにおける規格草案の開発段階から関与していることが必要と考えられる。

また、実際にはSDOプロセスに着手する段階で、HL7において既に規格開発を進めている場合があること、その開発段階はテーマにより異なること、ICHで既に電子仕様が存在している場合、電子仕様は存在しない場合があるなどにより、SDOプロセスの実際の流れはテーマにより異なってくる。要件定義を行う団体（ICH）と、開発を担う団体（HL7）、国際規格を制定する団体（ISO）、これらの中で連携・シンクロナイズをはかりながら進める必要があり、複雑な流れとなっている。

1.3 SDOプロセス・パイロットによる開発経過

現在、SDOプロセスにより規格開発を進めているプロジェクトとして以下がある。

- 1) E2B: 個別症例安全性報告 (ICSR: Individual Case Safety Report)
- 2) M5: 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (IDMP: Identification of Medicinal Product)
- 3) M8: 電子的CTD (eCTD: Electronic Common Technical Document)

これら3つのプロジェクトのSDOプロセスの要約を表1に示す。表中の番号①～④は以下を表す。

- ① ICHにおけるガイドラインの有無
- ② HL7との関係
- ③ ISOへの提出の仕方
- ④ ISOにおける規格開発の段階

表1 SDOプロセスによる規格開発の状況

E2B (R3): 医薬品個別症例安全性報告 (ICSR: Individual Case Safety Report)
① ICHに項目内容と電子仕様のガイドラインあり
② SDOプロセス開始時点でHL7ではICH ICSRに基づいて既にHL7 ICSRを開発中
③ HL7のICSR規格草案をISOへ提出
④ ISOでFDIS投票開始予定
M5: 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (IDMP: Identification of Medicinal Product)
① ICHに内容のガイドラインはあるが電子仕様はない
② 交換メッセージをHL7で開発し、ISO規格からメッセージ仕様を参照する形をとる
③ ISOには新規作業項目の段階から提出
④ ISO CD投票は採択され、現在ISO DIS投票中
M8: 電子的コモンテクニカルドキュメント (eCTD: Electronic Common Technical Document)
① ICHにCTDと電子仕様eCTDのガイドラインがある
② HL7ではRPS (Regulated Product Submission) リリース1を開発済み。eCTD大改訂にあたりICH要件をHL7に提出。ICH要件を反映したRPSの次期リリースを開発中。
③ ISOへの提出については未定

ICSRではDIS投票を2回実施した後、2011年2月現在、FDIS投票の段階に至っている。IDMPは現在DIS投票を実施中である。eCTDは、対応するHL7 RPS (Regulated Product Submission) Release 3の開発に対し、ICHから要件が提出されている。まだ作業項目としてISOには提出されていない。図2はeCTD (RPS) のおよその開発の流れを、図3は作業スケジュールの概要を表す。ICHでのテスト終了時に重大なコメントがなければHL7の公式規格となる。重大なコメントがあった場合は、さらなる改訂を行い、規格草案改訂版に対して2回目のICHテストを実施することが想定される。なお、RPS R3の範囲には医療機器も含まれることからISO TC215以外のTCの関与の可能性もある。

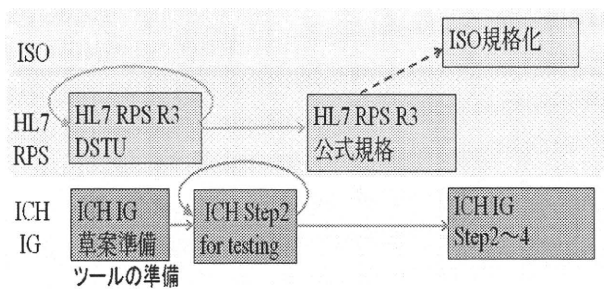


図2 RPSの開発の流れ

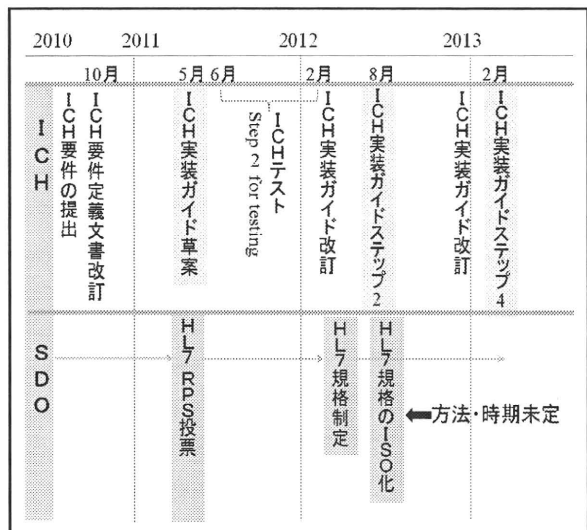


図3 RPS開発スケジュールの概要

以下、岡田の報告には、「Joint Initiativeによる国際規格開発」、「電子文書の規格化の動向」について、「ESTRI勧告」、「PDFの国際規格」、「ISO 32000-Part1 (PDF1.7)」、「文書管理関係規格」、「XML応用とHL7 CDA」について、詳細に述べられている。それらについては、当該報告書を参照されたい。

3. その他

(3) 臨床・非臨床段階での評価に資するバイオマーカーについて

医薬品開発段階で用いられ得る安全性評価のためのバイオマーカーについて、文献的に調査し、その定義と望ましい要件、受け入れ基準、現在の開発状況、並びに心臓毒性、筋肉毒性、及び神経毒性に関するバイオマーカーについてまとめた。その結果、心毒性マーカーではTn、H-FABP、BNP、筋肉毒性マーカーではFabp3、fsTnI、Parvalbumin-a、miR-133a、神経毒性バイオマーカーではS-100βとNSEなど、有望なものもいくつか現れており、今後の発展が望まれる。

D. 考察

バイオ医薬品の非臨床安全性試験について

バイオ医薬品の非臨床安全性試験法に関するS6 (R1) EWGにおける議論は、EWGメンバー内での考え方に基本的には相違はなく、比較的スムーズに進行したのに対して、EWGメンバーの出身母体からの要求はしばしば過大なものとなり、しかも直接の議論にならないがゆえに、対応に苦慮することになった。幸いにしてセントルイス会議までは、当初の計画通りの日程にそって進行し、Step 2合意に達することが出来たが、本年度中に行われた2回の面談会議ではStep 4での合意に至らず、先行きが不透明なままであった。一方、2月になって、当初より合意の妨げとなる異論の存在が懸念されていた最高用量設定、反復投与毒性試験の最長期間、発生生殖毒性における動物種選択の考え方、がん原性の評価などの事項に関して、福岡会議後に続けられていたFDA内部での調整がようやくまとまり、次回6月のシンシナティ会議を待たずにポスタル・サインオフでStep 4に到達できる見通しがたった。

光安全性試験について

医薬品における光安全性に関する国際的ガイドラインは存在せず各極独自の判断で評価している。本邦では厚生労働科学研究補助金「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」(H19-医薬一般-002) (H19-21年)においてFDAおよびEMAのガイドライン等の情報を基に検討し、指針の案として「医薬品の光安全性に関する現状」を報告した。平成22年11月のICH福岡会議から新たなSafetyトピックとしてS10「光安全性の評価」EWGの活動が開始した。トピックの目的は「光安全性評価のためのガイドライン作成」および「光安全性試験の必要に関する判断基準を設定し、光毒性物質を同定する適切な試験系を見いだす」ことであり3Rsの原則に基づいて策定される予定である。なお、モル吸光係数と3T3-NRU光毒性試験および*in vivo*光毒性試験結果との間に相関がないこと、ROSアッセイ法のバリデーション結果、また、3T3-NRU法の感度が高く医薬品への応用に問題があることについて、今後の議論が必要である。

がん原性試験について

PhRMAはSIAガイドライン改訂に関するビジネスマプランとコンセプトペーパーを本年度末のICH調整者会議と、来年度初頭のICH運営委員会に提出する構えであり、がん原性試験に関するガイドラインを取り巻く状況は流動化しつつある。がん原性試験は非臨床安全性試験の中できわめて重要な要素であり、がん原性試験に直接的・間接的に係わる各種ガイドライン間の整合性は担保されねばならず、さらに、それらの内容は時代の変化に対応する必要がある。こうした状況下で、本研究の成果と今後の遂行は、きわめて重要な意義を有している。

PhRMAとJPMAの調査結果と、それらを基にしたPhRMAの提案には、レギュラトリーサイエンスの立場から検討の余地がある。その理由は、この提案が受け容れられた場合、医薬品開発に関する各種のリソース消費の節減が図られ、特に時間的リソース消費の節減により患者への新薬の迅速な供給が可能となり、一方で、動物愛護の推進にも貢献できるからである。しかしながら、純粋科学の立場からはいくつかの疑問があり、PhRMA提案が受け容れられるためにはそれらが解消されるか、少なくともベネフィット・リスクバランスに鑑みて容認される必要がある。問題点の一つは、慢性毒性試験における「がん原性を示唆する組織学的変化」には、細胞肥大や増殖性病変が含まれていて、その妥当性についても議論の余地があること、第二点は、少数ながら「偽陰性（がん原性試験で陽性なのに、慢性毒性試験で陰性）」を示した化合物が存在したことである。また、今後の問題点として、バイオに関するS6（R1）や光毒性に関するS10の指針が作成され、がん原性が不要ないとした場合には、S1ガイドラインの見直しが必要となる。

*in vitro*生殖毒性試験についてのICHでの会議における結論は、ICH運営委員会でも正当な結論とされており、以後のICH会議でも次の展開はなされなかった。欧州側としては、5年半で総額9.1百万€を投じた巨大プロジェクトであったが、生殖発生段階の指標毎に開発された方法が少ない上に、十分にバリデートされた*in vitro*試験法も少なく、行政的に推奨

できない状況である。日本としては、過大な負担を求められないよう、独自の方針を持つべきである。この問題は、欧州で展開されている数々の毒性試験への研究基金にも関係しており、日本として、動物実験代替法の開発等においては、長期的な見通しをもって、戦略をたてることが重要である。

ワクチンの非臨床ガイドライン作成について

現在、ワクチンという名のつく医薬品は極めて広範囲に渡っており、感染症予防用ワクチン、癌やアルツハイマー病等に対する治療用ワクチン（免疫治療剤）、及びその両者に関わる存在としてのワクチンアジュバント（以下、アジュバント）の大きく三つに分類できる。現状では、これらいずれに関しても非臨床試験のガイドラインについての国際的整合化は達成されていない、もしくは一部達成されていたとしても適切な最新化がなされていない。当研究グループはこのような現状を解決することを活動目的として掲げた。なお、ワクチンのうち感染症予防用ワクチン及びアジュバントについては、WHOがその非臨床ガイドライン策定に従事するとの宣言が行われ、かつICHがこの決定に従ったことにより、2010年11月のICH福岡会議において当該コンセプトペーパーは一旦取り下げられた。以上の経緯を受け、また研究グループとしても独自にICHトピックスとしての適切性に関する見解を得ていたことから、今後の活動に関し新たな枠組みを確立するに至った。新たな枠組みとは、ワクチンのうち特に治療用ワクチンについてICHガイドライン策定を視野に入れた活動を行うというものである。

平成23年2月28日付けで作成した「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについての考察」については、次年度以降、問題の具体的解決策について十分な議論を重ね、最終年度までに「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについての提言」としてまとめる予定である。

原薬の開発と製造について

医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針について（H17年2月10日）では、GMP要件となる製造方法に関して、「出発物質は、・・・原薬GMPガイドラインについて」において示された考え方に従