

Ⅲ. 分担研究報告（臨床有効性部門）

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年度分担研究報告書

－小児治験ガイドラインについての研究－

研究分担者：中村 秀文（国立成育医療研究センター）

研究協力者：宮前由里恵、荻島美奈子、渡部 静、高橋 仁美、
武井 順平、佐藤 千明、栗山 猛、米子 真記、
小嶋 純（国立成育医療研究センター）

山崎美智子、宮部 祐子（大阪府立母子保健総合医療センター）

林 良子、長谷川 愛、板垣奈保子、三浦恵美子

（神奈川県立こども医療センター）

吉田 陽子、友常 雅子（東京都立小児総合医療センター）

研究要旨

小児治験のアセント文書の4施設統一文書について専門職21名のアンケート結果の内容を吟味し、今後の検討内容を考察し、来年度の公開を目標に、修正作業を開始した。

国内外専門家との意見・情報交換を通して、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情報を収集し、必要要件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスを行う等をして、我が国における小児治験をやりやすくする必要があると判断した。また、規制当局のみならず、企業や学会関係者も、欧米の小児関連ガイドラインや海外での治験経験等も踏まえて、適切な治験プロトコルの作成の努力をすることも重要と考えられた。

小児剤形のない多くの医薬品について、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、不十分であることが明らかになってきた。今後、検討を進め、手順の標準化とその周知を徹底する必要があり、また小児用の剤形変更のルール作りをしていく必要があると考えられた。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験、剤形変更

A. 研究目的

ICH E-11 は「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号）として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている、本研究ではこのガイダンスに関連し、小児治験に関連したガイドライン、インフォームドアセント、その他小児医薬品開発推進のスキーム等について、将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭においた検討を行う。

B. 研究方法

インフォームドアセント文書の検討については、他の小児医療施設の研究協力者とも連携し、内容の検討を進めた。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。

(倫理面への配慮)

個人情報保護には十分な配慮が行われた。

C. 研究結果

小児治験におけるアセント文書の内容についての検討

2008年には、治験の中核病院である国立成育医療センターと3拠点医療機関でアセント文書の統一文書が作成された。2009年から各施設で、専門職にアンケート調査を開始したが、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。アンケートを実施した専門職の職種と人数を表1に示す。

表1 アンケート調査を行った専門職種とその人数

職 種	人数
保育士	9
遺伝カウンセラー(看護師)	1
チャイルド ライフ スペシャリスト	1
ホスピタル プレイ スペシャリスト	1
小児専門看護師	2
養護教諭(教員)	3
臨床心理士	3
メディカル ソーシャル ワーカー	1
合 計	21

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。現在の統一文書の内容が適当とした専門職の割合を図1に、また年齢別アセント文書ごとのコメント内容のまとめを図2に示す。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(図2)が寄せられた。

また、説明内容全体についてのコメントとして以下があった。

- ・ 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を記載する方が良い。
- ・ 「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。

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。

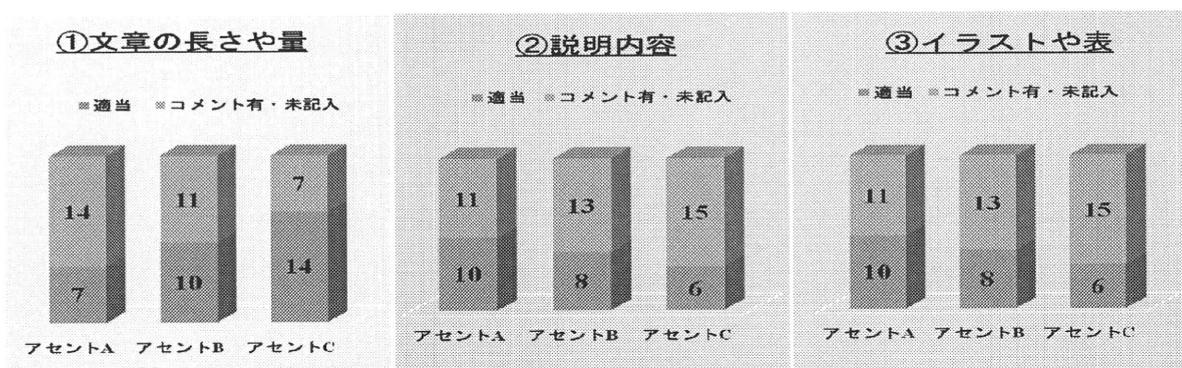


図1 アンケートの結果：適当とした専門職の割合

アセントA (小学1-3年)	文章の長さや量	1年生には長い。量も多い。かみ砕いた説明が必要。 ルビ付き漢字と平仮名の使い分け必要。
	説明内容	全体的に理解が難しい。自分で読むのは難しい。 新しい薬の色、形、量など具体的に記載必要。 「守ってほしい事」、検査の具体的な内容（時間、痛さの有無）を入れた方がよい。
	理解が難しいと指摘された言葉	せつめい かくにんしょ
アセントB (小学4-6年)	説明内容	「治験」の説明を、もう少し正確に詳しく。「守ってほしい事」を入れた方がよい。 「意思確認」の意味や、署名する意味の理解は？
	理解が難しいと指摘された言葉	正式に、薬の成分、薬の効き目 自動的に決められる、安心して使える
アセントC (中学生)	説明内容	「薬の候補」の意味がわかりづらい。中学1年では難しい。高校生レベルに感じる。 検査の必要性、空腹来院の理由、治験薬の割り付け方法をわかり易くした方がよい。 副作用の頻度は、数値で記載する方がよい。
	イラストや表	スケジュール表に絵がある方がなごむ。表の配列の工夫が必要。 読みやすい雰囲気にするため、各ページにイラストを入れた方がよい
	理解が難しいと指摘された言葉	受診 プライバシー

図2 アンケート結果：年齢別アセント文書ごとのコメント内容のまとめ

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。具体的検討事項については「考察」に示す。

ガイドライン作成も念頭においた国内外との意見・情報交換

9 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のDianne Murphy氏、EMAのAgnes Saint-Raymond氏等と意見・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 (EU Framework Programme 7) によるGlobal Research in Paediatrics (GRIP: Proposal No. 261060, 2011-2016) 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

本研究班の総会では、当センターの治験推進室における研究協力者の米子、小嶋、佐藤、栗山等による、小児剤形検討の現状について紹介した。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（本研究班の活動として、剤形検討そのものを行ったものではない）。

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。また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。「考察」に、今後の検討やルール作成の必要性について記した。

D. 考 察

小児治験におけるアセント文書の内容についての検討

今回の調査結果を踏まえて、以下の考察を行った。必要な検討を加えたうえで、来年度に最終案を公開することを目標としたい。

<文書の構成>

文章の量、記載順序、使用する言葉についてのさらなる検討が必要。アセント文書AとBに、わかりづらい言葉が多い。

<説明内容>

試験デザインの記載の必要性（プラセボ記載の是非等）や、どこまで記載するかを検討が必要。年齢層別に、伝えるべき治験内容について、再確認である。試験デザインの例では、コメントや考え方の説明を加え、イラストや図でイメージできるような工夫も行う。

<その他>

署名の必要性に対する賛否があり、各施設での対応とすべきかという意見もあるが、ICH E11で署名を得ることが規定されているため、現状では、署名は必要と考えられる。しかし、アセントの使用方法や考え方、ICH E11の取り決め等を理解してもらえないような対応を考慮する必要があるだろう。各年齢層ご

とに、何をどこまで記載し、どのように伝えるか、また、各年齢層及び発達年齢に応じた、より理解しやすい文章構成や記載量などについて、さらに検討する必要がある。

ガイドライン作成も念頭においた国内外との意見・情報交換

FDA、EMAの関係者のと意見交換・情報交換により、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情報を収集し、必要要件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスを行う等をして、我が国における小児治験をやりやすくする必要があると考えられた。実際に、欧州などの小企業の開発関係者が、日本での小児医薬品開発は極めて難しく、適切なアドバイスが受けられない、と漏らしているのを聞いたことがあるが、このようなイメージを払しょくしていく必要がある。また、規制当局のみならず、企業や学会関係者も、欧米で発出されている様々な小児関連ガイドライン等を踏まえて、適切な治験プロトコルの作成の努力をすることも重要と考えられた。GRIPでの活動は、海外と治験の方法論などを共有する上で極めて有用であると考えられる。

小児剤形のニーズと剤形変更の標準化・情報発信

これら剤形変更の作業はこれまで、薬剤師の感覚で行われてきたところがあり、方法論の十分な標準化が行われてこなかった。今後、このような検討を進め、手順の標準化とその周知を徹底する必要がある。また、剤形変更した場合の吸収の変化等も検討することが好ましく、今後そのような検討を進め、剤形変更のルール作りをしていく必要があると考えられた。

E. 結 論

アセント文書については専門家からの指摘をふまえて、再検討を要する事項について抽出し、再検討の作業を開始した。来年度の公表を目指して作業を進める。

国内外との意見・情報交換を通して、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情報を収集し、必

要件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスを行う等をする必要があると考えられた。また、海外ガイドライン等を踏まえて、企業や我々もより適切な治験プロトコルの作成に努める必要がある。

小児用の剤形変更については、手順の標準化とその周知を徹底する必要がある。検討を進め、剤形変更のルール作りをしていく必要があると考えられた。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- H. Nakamura : Current situation and critical points for pediatric research in Japan. Innovative Medicine: The Science and the Regulatory Framework. Pharmaceuticals Policy and Law Volume 12, pp 117-124. 2010
- 米子真記, 栗山猛, 八代智子, 土田尚, 中村秀文, 小嶋純: 小児医療現場で起こっている危険 錠剤の粉碎. 薬局61巻7号 2729-2735 (2010.06)
- 米子真記, 上田明子, 土田尚, 中村秀文, 小嶋純, 宮坂勝之: 小児医療現場で起こっている危険 本当は子どもに使えない薬の話. 薬局61巻8号 2895-2901 (2010.07)
- 黒川美佐男, 中村和市, 細井一弘, 水間秀行, 上出良一, 小野寺博志, 吉田武美, 下村和裕, 中村秀文, 笛木修, 木村敬, 成松鎮雄, 永山隆, 大野泰雄, 景山明彦, Charles Humfrey, 本間正充, 岸本康弘, 三分一所 厚司, 庄司龍雲, 津田雅之, 原田寧, 前田昭夫, 望月正隆, 西嶋正弘: 第5回医薬品評価フォーラムー国際的に未解決な毒性

試験の諸問題ー. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス (財団法人 日本公定書協会) Vol.41, No.11 878-890, 2010

2. 学会発表等

- H. Nakamura : Ethical and Social Challenges Facing Pharmacogenomic Research and Implementation of Personalized Medicine in Children: A Japanese Perspective. 2010 Pediatric Pharmacogenomics and Personalized Medicine Conference. April 29, 2010. Kansas city
- H. Nakamura : Pediatric TDM and clinical pharmacology in Japan. First IATDMCT Regional Meeting 2010 in China. September 24, 2010. Beijing
- H. Nakamura : Current status of pediatric clinical trials and drug development in Japan: activities of regulatory authorities, academia and industries. KFDC (The Korea Society of Food, Drug and Cosmetics Regulatory Sciences). October 14, 2010. Seoul
- 中村秀文 : 小児・妊婦等における医薬品の適正使用上の課題. 日本製薬団体連合会安全性委員会情報提供検討部会平成22年度ネットワーク会議. 2010年11月19日. 東京
- 中村秀文 : 国内外の小児科領域の現状と提言. 第88回薬事エキスパート研修会ーオーファンドラッグ開発促進に向けた国際的潮流をさぐるー欧米の現状と日本の課題ー. 2010年12月9日. 東京
- 中村秀文 : 小児・授乳中・妊娠中の薬物投与と腎. 第2回愛媛腎と薬剤研究会. 2010年12月11日. 愛媛

－ 医薬品規制情報の国際規格化に関する研究 －

研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究要旨

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では医薬品規制情報の電子伝達に関わる電子仕様が開発されてきているが、近年の医療情報標準化の動向、欧米規制当局における電子仕様の要件などにより標準開発団体（SDO）と連携したSDOプロセスとよばれる開発手法のパイロットに着手している。パイロットとしては医薬品個別症例安全性報告（ICSR）、および医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）の各プロジェクトが進行しており、またeCTD大改訂に関わるプロジェクトが始まっている。SDOプロセスは、開発主体であるSDO、国際規格制定団体であるISO、要件定義を行うICHの3団体のプロセスが同時に進行する複雑な流れとなっている。また、医薬品規制情報の標準として重要な領域の一つに電子文書がある。従来ICHでは電子文書の書式のみを標準の対象としているが、文書のライフサイクルに関わる議論のためには記録管理・文書管理の概念を踏まえ要件を整理する必要があると考えられる。本報告では、SDOプロセスによる国際規格開発に関する経過と現状、および電子文書の規格化の動向を調査した結果を報告し、国際規格化に関わる課題について考察する。

キーワード：医薬品規制情報、国際規格開発、SDOプロセス、電子文書

A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では医薬品規制情報の電子伝達に関わる電子仕様が開発されてきたが、近年の医療情報標準化の動向〔1〕、欧米規制当局における電子仕様の要件などにより標準開発団体（Standard Development Organization: SDO）と連携したSDOプロセスのパイロットに着手している。パイロットとしては、E2B「医薬品個別症例安全性報告（ICSR）」およびM5「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）」の各プロジェクトが進行している。また、eCTDの大改訂についてSDOプロセスによるプロジェクトが始まっている。

またICHでは医薬品規制情報の基礎となる電子標準をESTRI recommendationとして勧告しているが、その内容の見直しが行なされるとともに電子文書の書

式としてISO 32000-1(PDF1.7)〔2〕のrecommendationについてM2専門家会議(EWG)で合意がなされ、ICH運営委員会の承認を待つ段階となっている。

本報告では、SDOプロセスによる医薬品規制情報に関わる国際規格開発に関する経過と現状、および電子文書書式の規格化の動向〔3-6〕を調査した結果を報告し、医薬品規制情報の国際規格化に関わる課題について考察する。

B. 研究方法

医薬品規制情報に関わる国際規格開発のテーマとして以下の二つを取り上げ、それぞれ動向を調査し、考察する。

1. SDOプロセスによる医薬品規制情報の国際規格開発

- ・ Individual Case Safety Report (ICSR)
- ・ Identification of Medicinal Product (IDMP)
- ・ eCTD大改訂

2. 電子文書の国際規格化

C. 結果

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 (International Organization for Standardization)、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。

- 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。
- 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 (Health Informatics) 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。



図1 ISO規格開発の段階

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、IS化を目指すという流れの場合は、要件に適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)
①ICHに項目内容と電子仕様のガイドラインあり
②SDO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
③HL7のICSR規格草案をISOへ提出
④ISO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)
①ICH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
③ISOには新規作業項目の段階から提出
④ISO 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)
①ICHにCTDと電子仕様eCTDのガイドラインがある
②HL7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
③ISO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。

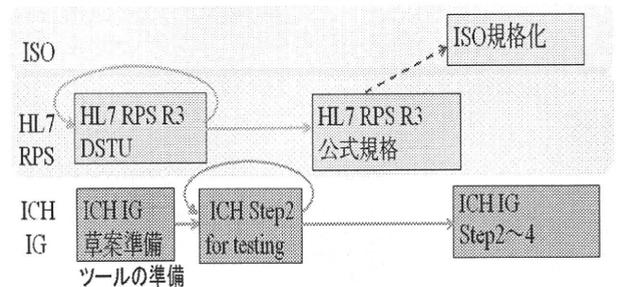


図2 RPSの開発の流れ



図3 RPS開発スケジュールの概要

1.4 Joint Initiativeによる国際規格開発

近年、様々なSDOによる医療情報の規格開発が活発に進められている中、SDO間での規格のオーバラップやギャップ、非生産的な標準開発の問題が指摘され、ISO/TC 215のもとで対等なリエゾン関係にあるSDOによるJoint Initiativeが発足した。Joint

Initiativeでは重複する、または対立する作業項目に焦点をあてジョイントが適切と判断される作業項目について同時進行の審議・承認を目指す。当初はISO/TC215、CEN/TC251、HL7の3団体で発足したが、その後CDISC (Clinical Data Interchange Standards)、IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organisation)、GS1がこれに加わった(図4)。IHTSDOはSNOMEDの開発維持を行う団体で、GS1はEAN Internationalが2005年に改名したものである。ISOの開発・投票プロセスを基本とし必要に応じて各団体での投票にもかける。

ICH SDOプロセス・パイロットではICSR、IDMPのいずれもJoint Initiativeの作業項目となっている。ただしICSRではIHTSDOとGS1が、IDMPではGS1が審議に参加していない。

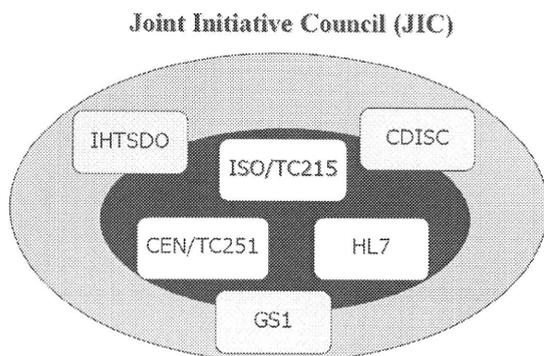


図4 Joint Initiativeの構成団体

2. 電子文書の規格化の動向

2.1 ESTRI勧告

ICHではM2とよばれる専門家会議 (EWG) が医薬品規制情報の基礎的な電子標準 (Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information: ESTRI) を勧告している。表2は1997年の勧告で、物理媒体、ネットワーク、セキュリティ、書式などのカテゴリからなる。医薬品規制情報に関わる規格として重要な領域の一つに文書があるが、ここではフォーマットのカテゴリの中で電子文書に関わる要件が定義され、要件を満たす一例としてPDF (Portable Document Format) があげられている。なお「電子文書」と「デジタル文書」は厳密に区別して議論される場合があるが、以下では区別せずに電子文書と表現する。

時代の進展に伴う技術的变化や、電子仕様の維持体制の変更などから、同勧告は改定を重ね、2010年時点では表3のように整理されている。フォーマットのカテゴリのもとで、電子文書として満たすべき要件と、これを満たす一例としてPDFがあげられ、また電子交換書式としてXML (eXtensible Markup Language) があげられている。

表2 ESTRI Recommendations (1997年)

Category	Recommendations	概要
General	General 1.1 Procedure for Recommendations	M2から運営委員会にRecommendationを行う手続き
	General 1.2 ESTRI Gateway	各規制当局にESTRI Gatewayを設置
	General 1.3 Core Standards Set	コアとなる標準セット
Physical	Physical Media 2.1 Floppy Disks	
	Physical Media 2.2 CD-ROM	
Network	Network 3.1 Messaging	通信ネットワークとしてInternetとX.400
Security	Security 4.1 Secure EDI Transmission over the Internet	インターネット上での安全な伝送のためのセキュリティ機能要件
Format	Format 5.1 Electronic Document Format	電子文書の書式として満たすべき要件の定義。要件を満たす1例としてPDF
	Format 5.2 SGML DTD Electronic format for ICSR	ICSRの電子交換書式としてのSGML DTD
	Format 5.3 Header for ICSR	ICSRの電子交換書式のヘッダ

表3 ESTRI Recommendations (2010年)

Category	Recommendations	概要
General	Procedure for Recommendations	M2から運営委員会にRecommendationを行う手続き
	ESTRI Gateway	各規制当局にESTRI Gatewayを設置

Format	PDF	電子文書の書式として満たすべき要件の定義。要件を満たす1例としてPDF
	XML	電子交換書式としてXML
Electronic Data exchange	EDIINT AS1	インターネットによるデータ交換

2.2 PDFの国際規格

表4に示すようにPDFには目的別の複数の仕様が有り、ISO規格が制定されている。このうちPDF/Aは電子文書の長期保存用の仕様として開発されたものである。PDF/Eは技術文書の表現・交換用の仕様で、PDF/Hは医療分野を対象とした実装ガイドである。一般ユーザはPDF文書の操作にAcrobatとよばれるAdobe社のソフトウェア製品を用いることが多い。一般的な電子文書の仕様であるPDFは版を重ねているが、2008年にPDF1.7がISO 32000 Part1として制定された。さらにその拡張であるISO 32000 Part2が2011年2月現在、ISOで審議中である。

表4 PDFの応用目的別仕様とISO規格

PDF	概要	ISO
PDF/X	従来の印刷領域/業界での仕様	ISO 15930 (1999)
PDF/A	電子文書のアーカイブ、長期保存のための仕様	ISO 19005 (2005)
PDF/E	技術文書の表現、技術データの交換	ISO 24517 (2007)
PDF/H	医療情報の取得、交換、維持、保護を促進するための実装ガイド	
PDF 1.7		ISO 32000 Part1 (2008)
PDF 2.0		ISO 32000 Part2 (開発中)

2.3 ISO 32000-Part1 (PDF1.7)

ICHでは、PDFの規格であるISO 32000-1 (PDF1.7)を電子文書の書式として勧告することがM2 EWGレベルでは合意に達し、ICH運営委員会の承認を待つ段階となっている。ソフトウェア製品Acrobatのバージョン

とPDFのバージョンは表5のような対応関係にある。ISO 32000-1はPDF1.7に対応しているが、PDF 1.7にはISO 32000-1に含まれない拡張(extension)が含まれている。現在ISOで審議中のISO 32000-2は、ISO 32000-1の拡張でPDF2.0に対応している。拡張は、各種メディア、動画、音、3D、Flash、CMS署名(電子署名の一つ)、署名の長期バリデーション、その他、各種の特徴を有する。医薬品規制に関わる共通の電子文書の要件として、どこまで含めるべきか、今後の検討に委ねることとされている。

表5 製品のバージョンとPDF, ISOの対応

製品*のバージョン	PDF	ISO
Acrobat 4	PDF 1.3	
Acrobat 5	PDF 1.4	
Acrobat 6	PDF 1.5	
Acrobat 7	PDF 1.6	
Acrobat 8	PDF 1.7	ISO 32000-1
Adobe Extension Level 3 / Acrobat 9.0	PDF 1.7	ISO 32000-2として審議中
Adobe Extension Level 5 / Acrobat 9.1	PDF 1.7	
	PDF2.0	

*AcrobatはAdobe社の登録商標である

2.3 文書管理関係規格

電子文書の規格として、文書自体の規格の他に、文書管理の規格がある。なお「記録管理(Record management)」と「文書管理(Document management)」という表現があるが、記録管理は情報の推移の記録に主眼が置かれ、文書自体を管理する場合は「文書管理」とよばれている(ただしこれら用語は必ずしも明確な区別をせずに使われている場合もある)。

記録管理の国際規格としてはISO 15489が、また文書管理の国内規格としてJIS Z6016、JIS Z6017などがある。以下、主な規格について簡単に述べる

(1) ISO 15489: 2001 (JIS X09021-1)

「ISO 15489: 2001 Information and documentation - Records management」は記録管理に関する規格である。同規格では、記録管理とは「業務の活動とトランザクションに関する根拠、および情報の把握と維

持のプロセスを含め、記録の作成、受領、維持、使用、廃棄の効率的で系統だった統制のためのマネジメント領域」と定義している。記録のライフサイクルにわたり義務を負う組織または個人の記録管理の指針を示している。保存の記録媒体については具体的な規定はない。保存ファイルの形式についても特定の規定はなく、長期保存の場合の復元性はユーザの責任とされている。

(2) ISO 23081: 2006

ISO 23081:2006 Information and documentation -- Records management processes -- Metadata for records - Part 1: Principlesは、ISO 15489記録管理のメタデータに関する指針で、どのようなメタデータを作成し、どう記録に結びつけて管理するかを定めている。ISO 23081には2009年発行のISO 23081 Part 2: Conceptual and implementation issuesがある。

(3) JIS Z6016: 2003 (2008年改定)

JIS Z6016「紙文書及びマイクロフィルム文書の電子化プロセス」は2003年に制定され、2008年に一部改定された。原案は画像情報マネジメント協会により作成されている。紙文書とマイクロフィルムのライフサイクルにわたる電子化、保管、活用、廃棄、品質管理、セキュリティ対策などについて定めている。2008年改定で「電子化文書作成規定及び業務手順の文書化」の項目が追加されている。ファイル形式としては2008年版ではTIFF、PDFが望ましいとされている。

(4) JIS Z6017 :2006

JIS Z 6017:2006「電子化文書の長期保存方法」は紙文書またはマイクロフィルム文書を電子化し、電子化文書を長期保存するための画像品質、ファイル形式、記録媒体、見読性、媒体移行の手順、セキュリティ、廃棄などについて規定している。保存ファイル形式としてはTIFFもしくはPDF/Aとしている。

2.4 XML応用とHL7 CDA

標準化団体等においては「記録 (record)」と「文

書 (document)」を区別して議論されることが多い。医療情報標準化における文書に関わる規格としてHL7 CDAがある [7]。CDAは「診療文書」の構造と意味の情報交換標準で、「臨床文書」とは次の特徴を有する臨床的観察と診療提供に関する記述と定義されている。

- Persistence : 法や行政通知等で定められた期間、保存される
- Stewardship : 診療の提供を信託された医療機関が管理する
- Potential for authentication : 法的認証が想定される情報集合
- Wholeness : 文書全体として認証の対象となる
- Human readability : 人が目でみて読むことができる

HL7 CDAはHL7 Version 3の参照モデルとよばれる情報モデルを基盤として、文書の構造を定め、ボキャブラリーを統制するもので、近年の医療情報の意味的相互運用性を目指す標準化の一環である (図5)。最終的にはXMLで記述されるが、その中には図5に示す概念が埋め込まれている。XMLは実装技術の一つと捉えられており、将来的にXMLに代わる実装技術が現れば、それに代えることも可能と想定されている。

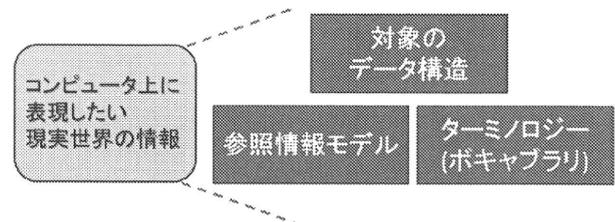


図5 意味的相互運用性を目指す標準化

D. 考察

SDOプロセスでは、開発主体であるSDO、国際規格制定団体であるISO、および要件定義を行うICHの3つのプロセスが同時に進行することになる。開発の鍵を握るのは、開発主体SDOである。要件に合う規格を円滑に開発するには、SDOと連携し時宜を得たテストとフィードバックを行うことが決定的に重要になると考えられる。SDOプロセスについては、プロジェクト終了後の事後的評価も必要とされてい

る。さらにISO規格が制定された後は、規格改訂の必要が必ず生じてくるが、ビジネス要件はICHしか把握しておらず、質の高い国際規格の維持のためにはICHの活動を通じた貴重な知識・経験が、蓄積・維持・活用される仕組みが必要である。

医薬品規制情報の電子標準として重要な領域の一つに電子文書がある。ICHでは電子文書書式の要件を定義し、その一例としてPDFをあげていた。これに対し2008年にPDF1.7がISO32000-1として制定されたことを受け、ISO 32000-1を勧告にあげることがM2 EWGレベルでは合意されている。ISO32000-1には含まれない拡張（extension）がすでに製品版ソフトウェアには組み込まれており、さらに新規にISOで審議されているISO 32000-2でPDF1.7の拡張が検討されている。ISO規格として勧告した場合、エンドユーザにとって最も身近なのはソフトウェア製品であり、ISO規格と製品版との関係を明確にする必要がある。

また、文書管理に関する国内外の規格について調査した。ICHで従来対象としているのは電子文書自体のフォーマットの問題であり、記録管理、文書管理はそれぞれの組織に委ねられている。しかし、従来なされている文書のライフサイクル、メタデータに関わる議論のためには国際規格等で整理されている記録、文書マネジメントの概念を踏まえて要件を整理する必要があると考えられる。また文書領域におけるXML応用の一例を示したが、近年の標準化は意味的相互運用性という概念の上に成り立ち、XMLは実装技術という役を担っている。XMLによる文書表現に関しては、既存の規格等を深く検討し、XMLの位置づけ・役割を吟味する必要がある。

E. 結論

SDOプロセスにおいては要件定義を行う団体（ICH）と、開発を担う団体（SDO）、国際規格を制定する団体（ISO）、これらの間で連携、シンクロナ

イズをはかりながら進めるという非常に複雑な流れとなっている。ICH要件に適うISO規格化を達成するには、開発主体であるSDOとの連携、時宜を得たテストとフィードバックが決定的に重要になると考えられる。また規格制定後の質の高い国際規格の維持のためにはICHの活動を通じた知識・経験が蓄積され継続的に活用される仕組みが必要である。

医薬品規制情報の電子標準として重要な領域の一つに電子文書がある。国際規格を電子文書の標準として採用する場合、エンドユーザにとって身近なソフトウェア製品の機能全体と必ずしも一対一に対応しないため留意する必要がある。また電子文書のライフサイクルを視野に入れるには、記録管理、文書管理の領域で蓄積されている議論、制定されている規格を踏まえる必要がある。さらに、XMLによる文書表現に関しては、意味的相互運用性の標準化の方向を深く吟味し、実装技術としてのXMLの位置づけ・役割を把握した上で考える必要がある。

参考文献

1. 豊田建、岡田美保子、稲岡則子、篠田英範、高坂定、丹治夏樹: 保健医療情報の国際標準と日本の対応、医療情報学 30(suppl)、70-71、2010
2. ISO 32000-1:2008 Document management -- Portable document format -- Part 1: PDF 1.7
3. ISO 15489: 2001-Information and documentation - Records management (JISX09021-1)
4. ISO 23081:2006 Information and documentation -- Records management processes -- Metadata for records - Part 1: Principles
5. JIS Z 6016: 2003紙文書及びマイクロフィルム文書の電子化プロセス(2008年改定)
6. JIS Z 6017:2006 電子化文書の長期保存方法
7. ISO/HL7 27932: 2009 Data Exchange Standards -- HL7 Clinical Document Architecture, Release 2

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年度分担研究報告書

－ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究－

研究分担者：松本 峰男（医薬品医療機器総合機構 主任専門員）

研究要旨

ワクチンとは、投与物に対する生体内での免疫反応を敢えて惹起させておき、結果として望まぬ外因性もしくは内因性の抗原の不活化を図るという医薬品全般に冠された語である。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いる。しかしこれらは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ている。

研究グループ発足の本来の契機は、2009年10月のICHセントルイス会議において、ワクチン非臨床ガイドラインについてのコンセプトペーパーが提出されたことにあった。しかしながら、その後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。

本来の活動目的を追求する過程において、わが国の法的規制に関わるワクチンの問題が指摘された。すなわち、わが国の法的規制においては未だワクチンアジュバント独自の位置付けが確立していないという問題である。現状では、日本薬局方においてワクチン製剤中、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、これは結果として添加物としての扱いを受けている。しかしながら、わが国のワクチン審査においては既に添加物の範疇を逸脱するアジュバントが出現しつつあり、現にこれに伴って様々の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付けについての考察」としてまとめるに至った。

キーワード：ワクチン、感染症予防用ワクチン、治療用ワクチン（免疫治療剤）、アジュバント、国際的整合化、添加物

研究分担者：

松本 峰男（医薬品医療機器総合機構 主任専門員）

研究協力者：

真木 一茂（医薬品医療機器総合機構）

小松 真一（グラクソ・スミスクライン（株））

土本まゆみ（サノフィ・アベンティス（株））

松井 元（化学及血清療法研究所）

小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）

笛木 修（医薬品医療機器総合機構）

伊藤かな子（医薬品医療機器総合機構）

A. 研究目的

現在、ワクチンという名の冠された医薬品の範囲は図のようになる。研究グループではこれらのうち少なくとも一部のための非臨床試験のガイドラインについて国際的整合化を図るべく、その調査研究を行うことを活動目的としている。

感染症予防用ワクチン	治療用ワクチン
アジュバント	

図 ワクチンの範囲（イメージ）

B. 研究方法

1. 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

研究グループ発足の本来の契機は、2009年10月のICHセントルイス会議safety部門のブレーン・ストーミングセッションにおいて、ワクチン非臨床ガイドラインのトピックス化が議論されたことにあった。実際この時に、SC（steering committee）に対して日本及びEUの規制当局の共同によるコンセプトペーパー（資料A）が提出され、その結果、ワクチン非臨床は次回以降のICH会議におけるトピックス候補の一つとして認知されるに至った。なお、米国の規制当局は本件に関し、態度保留の意志を表明していた（資料B）。当該コンセプトペーパーにおいては、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いという問題が残されていた。研究グループではこの問題を重要視し、再度のブレーン・ストーミングセッションに備えるべく、

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。

2. 「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置付けについての考察」文書作成

当該事項について、主に第2回班会議で議論した。

3. その他の研究活動（2010年7月19日、バルセロナIUTOXにおける発表）

‘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。

PMDA代表は松本が「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（参考文献1）の内容を踏まえ、主に感染症予防用ワクチンの非臨床に関する規制事情について口演した。FDA兼WHOからはMarion Gruber博士が、EMAからはYuansheng Sun博士（独ポールエーリッヒ研究所）が、主にそれぞれの極における関連ガイドライン（参考文献2、3、4）の内容を基に発表を行った。

C・D. 研究結果及び考察

1. 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

まず、2010年6月に開催されたICHタリン会議においてワクチン非臨床のトピックス化はなされず、これは前記のFDAの意向を尊重した形で保留事項のままの扱いとなった。その後、第1回班会議を開催した。議論の結果、将来のICHトピックスとして適切との結論が得られたのはワクチンのうち特に治療用ワクチンであった（第1回班会議議事録参照）。

ところが2010年11月に開催されたICH福岡会議においては、ワクチン非臨床についてのブレーン・ストーミングセッションの場は設けられず、さらに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」(参考文献2)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、かつこれに伴い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俎上に乗せることは吝かでない旨の見解がSCより表明された。ここで意味している新たなコンセプトペーパーのワクチンの範囲は必ずしも明らかでない。しかしWHOガイドラインの改訂との関連で、感染症予防用ワクチン及びアジュバントについてはICHの担当領域外との意志が一旦表明された以上、現実にはこれら以外のワクチンの種類、すなわち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(第2回班会議議事録参照)。

2. 「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置付けについての考察」文書作成

平成23年2月28日付けで文書を作成した(資料C)。なお、本文書は次年度以降、問題の具体的解決策について十分な議論を重ねた後、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。

3. その他の研究活動(2010年7月19日、バルセロナIUTOXにおける発表)

発表内容(資料D)は *The Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 誌に掲載予定である(G. 研究発表1)として記載。

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、まずは日米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となる。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の認識に対する修正点は以下の通りである。

1) ガイドラインが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み換え蛋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という違いがある。

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。さらに、EUのガイドライン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では「臨床投与回数以上の回数」としてさらに緩和された基準となっている。すなわち現在、反復投与毒性試験における投与回数の基準は、日本、EU、WHOの順で厳しいものを求めているという特徴がある。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。結果として、日本及びEUにおいては、感染症予防用ワクチンの生殖発生毒性試験完了のタイミングは他の一般の医薬品同様、ICH-M3 (R2) ガイドラインに従うべきものと判断される。すなわち、日本及びEUでは「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、第三相試験）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」として、より慎重な基準を求めているという違いがある。

現状では、感染症予防用ワクチンの非臨床試験についての規制状況について、上の1)、3)及び4)以外に、日米EU間での大きな相違は見当たらない。従って仮に将来、感染症予防用ワクチンの非臨床についての国際的整合化が日程に上った場合には、1)、3)及び4)を中心に議論を進めていけば良いものと判断された。なお、アジュバント単独についての非臨床ガイドラインとしては唯一、EUのガイドライン（参考文献5）が存在する。

E. 結論

2009年11月のICH福岡会議までの経緯をうけ、現在、特に治療用ワクチンに関する将来のコンセプトペーパー提出を視野に入れた調査研究活動を新たな活動の枠組みとするに至っている。また、わが国の法的規制においてアジュバントの位置付けがなされていない問題を指摘し、考察文書をまとめるに至った。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sun Y., Gruber M., Matsumoto M., Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. J Pharmacol Toxicol Methods. 2011 (in press)

2. 学会発表

- 1) 松本峰男. アジュバントの安全性評価について. 第2回次世代アジュバント研究会（2011年1月11日、千里ライフサイエンスセンター、大阪市）（資料E）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン（2010）平成22年5月27日付薬食審査発0527第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
2. WHO guidelines on nonclinical evaluation of Vaccines,” (2005)
3. Note for guidance on Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. (1997) EMEA. CPMP/SWP/465/95.
4. Guidance for Industry: “ Consideration for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications” (2006) FDA
5. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. (2004) EMEA

ICH

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

<p style="text-align: center;">Draft Concept Paper S12: Guideline on Non-Clinical Vaccine Testing</p>

6 November 2009

Type of Harmonisation Action Proposed

A harmonised Guideline on Nonclinical Vaccine Testing is to be published through the ICH process.

Statement of the Perceived Problem

Nonclinical testing of vaccines is only sparsely regulated by guidance papers. In the EU a Guideline exists dated from 1997, and later on the WHO-Quality and Biological Standardization, issued a general guideline in 2003. WHO Guidelines for specific vaccines exist being, however, very general in nature. The FDA has written a guideline on Developmental and Reproductive Toxicity testing of vaccines, which was finalized in 2005 (?). In the meantime the knowledge of the immune system has increased and a number of vaccines has been developed leading to the insight that calls for an update of these guidelines, e.g. with respect to the need for single dose toxicity studies, the use of the human dose and the combination with adjuvants.

Adjuvants are regulated in detail only in the EU in a Guideline issued in 2004, at a time that the discovery of the Toll-like Receptors mediating the action of several adjuvants was only a few years old. Also the occurrence of the H1N1 pandemic lead to the marketing of several oil-in-water emulsions (in EU and Canada, but not in US and Japan) adding to the regulatory experience.

Based on the increasing knowledge of the role of the immune system in keeping cancer processes under control so-called therapeutic vaccines (in EU called immunotherapeutics) are being developed using different strategies including adjuvants. There is a lot of uncertainty about the regulatory acceptability of these strategies.

New insights arose with respect to vaccination during pregnancy, i.e. the known partial immunosuppression during pregnancy, and the restricted placental transport of antibodies, especially in the first half of pregnancy.

Issues to be Resolved

The need for single dose and repeated dose toxicity studies has to be described. Furthermore the frequency of administration and the rationale for the maximum dose should be defined. Reproduction toxicity study designs have to be revised with respect to its strategy (focus on antibody exposure in the second half of pregnancy, or more on integral immune response during the whole pregnancy), and the effects of adjuvants in pregnancy, e.g. changes in cytokine-excretion balance (Th1/Th2), around implantation and later during pregnancy.

Safety aspects of therapeutic vaccines (in EU called immunotherapeutics) have to be defined and strategies to assess this to be discussed. The use and feasibility of animal disease models should be further discussed.

The general strategy how to evaluate the proof-of-concept and safety of adjuvants should be defined. The rationale for testing adjuvants alone should be defined, as the specific study designs when administering adjuvants in combination with intended antigens. It might be of value to discuss the supportive value of studies in combination with other antigens.

Clinical evaluation of vaccines and immunotherapeutics will out of the scope of this ICH process. Also DNA vaccines are outside the scope.

Background to the Proposal

1. Van der Laan JW, Forster R, Ledwith B, Gruber M, Gould S, Segal L, Penninks AH. Nonclinical testing of Vaccines: Report from a Workshop. *Drug Information J.* 2009; 43: 97-107
2. Verdier F, Barrow PC, Burge J. Reproductive toxicity testing of vaccines. *Toxicology* 2003; 185:213-219.

Type of Expert Working Group

The S12 EWG will be comprised of two members (toxicologist, preferably with experience in vaccine toxicology) nominated by the six sponsors of the ICH and one member nominated by WSMI, BIO (EVM?).

Timetable

The EWG should recommended to start after the finalization of the writing of the Addendum to ICH S6 (which is expected not later than the fall of 2010, may be earlier)

In the first meeting the EWG has to draw up a step 1 document. Existing EMEA, WHO and FDA Guidances should be consulted as an initial framework..

Subsequently, the EWG is to be asked to release a step-2 document by November 2011 and a step-4 document by November 2012.

FDA-CBER position on the Concept-Paper on Nonclinical Vaccine Testing.

11 february 2010 received by e-mail from Joan Blair (CBER)

FDA has concluded its consideration of the concept paper for a Guideline on Non-clinical Vaccine Testing. As a general point regarding the inclusion of a vaccine topic within ICH, FDA recognizes that certain past ICH topics have extended their considerations to include vaccines, however FDA has not considered vaccines to be traditionally within the product scope of ICH. Nevertheless, FDA is open to a case-by-case evaluation of potential topics that takes into consideration the perspective of WHO. With respect to the current vaccine proposal, FDA feels the concept paper needs additional modification, both in clarity and in scope. FDA believes the current scope of the topic is too broad to assure a successful harmonization undertaking. Moreover, it includes elements around which certain fundamental scientific questions are yet to be resolved. Indeed, an international scientific workshop is being convened by the International Association for Biologicals (IABS) on 29-30 April 2010 to address one such area: "Mode of Action of Adjuvants: Implications for Vaccine Safety." FDA has further learned that WHO is planning an expert consultation on a related issue concerning vaccine adjuvant safety testing in the early fall of 2010. In light of these factors, FDA would like to propose a step-wise approach to the further consideration of the proposed topic. First, we recommend that we await the outcomes of both the IABS and the WHO consultation for their potential impact on what should be considered a viable scope for the ICH topic. Second, we recommend that ICH then convene a specific brainstorming session of vaccine safety experts to reconsider the scope of a potential ICH topic, taking into account the state of the relevant science, in order to redraft a concept paper that would have a greater chance of successful harmonization. FDA will not be able to support moving forward at this time on the basis of the proposal in its current form.