

201132025A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュ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

国際的整合性を旨した調査と妥当性研究

平成23年度総括研究報告書

研究代表者 大野 泰雄

平成24(2012)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23年度総括研究報告書

研究代表者 大野 泰雄

平成24(2012)年5月

本報告書は平成23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23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

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

安全性評価のためのバイオマーカーについての調査研究	大野 泰雄	p. 31
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. 45
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. 49
がん原性試験についての調査研究	中江 大	p. 114
医薬品の安全性評価のための光毒性試験代替法についての評価	小島 肇	p. 156
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. 163
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 晴宏	p. 196
遺伝毒性不純物に関する研究	本間 正充 阿曾 幸男	p. 233
重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究	四方田千佳子 広瀬 明彦	p. 268

2. 医薬品の有効性・安全性に関する研究

小児治験ガイドラインについての研究	中村 秀文	p. 309
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. 346
附1. 平成23年度班会議総会プログラム		p. 353
附2. 総会発表内容		p. 355
ICHの最新動向	安田 尚之 猪熊 泰子	p. 408

I. 平成23年度總括研究報告

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23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 国際的整合性を旨と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 所長）

研究要旨

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ある。本研究では産、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うとともに、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てきた。

今年度は、昨年度に引き続き、下記の項目についての研究を実施した。なお、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異なるが、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：米国の反対で停滞していた遺伝毒性試験についての指針が国際的合意に到達した。
- (2) バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究：ICHにおけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインの補遺（Addendum）が、2010年11月の福岡会議でほぼ完成されていたが、各極内での最終調整並びにそれを踏まえた修正を終え、2011年6月のシンシナティ会議を前にStep 4の合意に達した。研究班では、完成したStep 4文書の日本語版を作成した。
- (3) 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：医薬品における光安全性に関する国際的ガイドラインを作成するため前記の福岡会議からSafetyトピックとしてS10「光安全性の評価」EWGの活動を開始した。その後、2011年のシンシナティ及びセビア会議における議論をへて、Step 1文書を完成させた。
- (4) 発がん性試験についての調査研究：PhRMAによる、医薬品のがん原性に関する非臨床試験のスキームの変更提案と、同提案に基づいたICHにおける医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス（S1Aガイドライン）改訂提言に向けた動きを受け、関連情報の収集・解析を行い、今後の日本の方針を決定した。
- (5) 医薬品の安全性評価のための3次元培養表皮モデルを用いた光毒性試験についての評価研究：EUにおける評価情報を検討した。
- (6) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究：治療用ワクチン、特に治

療用ペプチドワクチンについて、非臨床試験のためのコンシダレーションペーパー案を作成した。

- (7) 医薬品・治験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関するICH Q11ガイドラインは、2011年5月postal sign offでStep 2に達し、2012年3月Step 4合意文書が完成した。本ガイドラインの完成でQbDに基づく医薬品開発に関する一連のガイドラインは完成した。

がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物の品質確保に必要な検査項目について論じるとともに、原材料の管理から最終調製物までの各工程の管理について考察した。

- (8) 遺伝毒性不純物に関する研究：遺伝毒性不純物に関する国際ガイドライン(ICH-M7)の策定が2010年11月から開始された。今年度は、適用範囲、構造活性相関、リスクの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理等について議論がなされ、Step 1文書が完成した。

- (9) 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究：コントロールストラテジーに関する議論と各種金属の毒性評価をほぼ終了し、プレStep 2文章を完成させた。

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：小児治験の4施設統一アセント文書についてのアンケート結果を踏まえて見直し等を行い、作成したひな形と基本的考え方について解説した「アセント文書の作成にあたって」をWeb上で公開することとした。EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」及びEUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」の内容について検討した。

- (2) 医薬品情報の国際規格化に関する研究：

近年の医療情報標準化の動向と欧米規制当局の電子仕様の要件等を踏まえ、標準開発団体(SDO)と連携するSDOプロセスにより、医薬品規制情報の電子伝達に関わる電子仕様を開発するパイロット、即ち、医薬品個別症例安全性報告(ICSR)、医薬品辞書のためのデータ項目及び基準(IDMP)の二つのプロジェクトが進行している。また、eCTD大改訂をSDOプロセスで開発するプロジェクトも始まっている。既に一つのプロジェクトについてはISO規格が制定され、ICH実装ガイドの策定が最終段階に至っている。

3. その他

- (1) 安全性および有効性バイオマーカーに関する調査研究：

安全性評価に関わるバイオマーカーを文献調査した。心毒性マーカーに関しては、メタボロミクスやmiRNAが注目された。筋肉毒性マーカーとしてはfnTnIが注目された。肝傷害マーカーとしては、逸脱酵素やmiRNAが特異性や変化率が高かった。精巣毒性のマーカーとしてのInhibin B及びFSHの血中濃度の変化、Creatineの尿及び血液中の変化、精巣特異的なmiRNAの変化、精子の酸化的ストレスに関連したマーカーやSP22が注目された。

- (2) バイオアナリシス手法に関する調査研究：生体試料中の薬物、バイオマーカー等の定量分析法について、欧米ではバイオアナリシス分析法バリデーション (BMV) のガイダンス、ガイドラインがそれぞれ整備されつつあり、民間国際団体GBCは国際共通ガイドライン案を作成中である。

キーワード：ICH、ガイドライン、国際的整合性、医薬品開発

研究分担者

阿曾 幸男 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 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)
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 毒性部 室長)
広瀬 明彦 (国立医薬品食品衛生研究所 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。なお、研究内容の詳細は分担報告書を参照されたい。

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、さらに合意を計る。
- (2) バイオ医薬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。今年度は、代替法としての利用を最終目的に、*in vitro* 試験を使ってReductionを目指している光毒性試験代替法について、医薬品の安全性評価という視点で調査した。また、ICHでの光安全性評価の

ためのガイドライン作成のための情報収集、EWG会議での議論や問題点を収集分析し、当面はStep 1文書作成を目的とした。

- (4) がん原性試験については、PhRMAによる、医薬品のがん原性に関する非臨床試験のスキームの変更に関する提案と、同提案に基づいたICHにおける医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス(S1A)改訂提言に向けた動きを受け、日本としての対応方針を早期に定める目的で、関連情報の収集・解析を行う。ICHにおける医薬品の非臨床光安全性試験方法に関するガイドライン(S10)策定において、光がん原性試験に関する部分を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図る。
- (5) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究については、非臨床試験ガイドラインの国際的整合化がほとんど行われていないワクチンのうち、今年度は治療用ワクチン、そのうち特にわが国において特に開発が進んでいると考えられる治療用ペプチドワクチンに焦点を当て、その非臨床試験のためのコンシダレーションペーパー案の作成を行った。
- (6) 医薬品の品質を確保するには開発段階で十分に製品の特性を解析し、重要な品質特性を保証し得る生産工程を構築し、最終製品の規格及び試験法を設定する必要がある。特に最近の国際的な品質保証の取組みでは、製品品質は設計段階から組み込まれているべきであるとするQuality by design(QbD)が重視されている。ICHは、QbDを「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」と定義し、品質リスクマネジメントと最新の科学成果を基盤とする医薬品開発を推奨している。本研究では医薬品原薬、経口固形製剤およびヒト由来細胞・組織加工医薬品の品質に関して、主にその開発段階に焦点を当て、開発の現状と課題を解析した。なお、癌免疫細胞療法に用いられる細

胞製剤に関しては、最終調製物の品質確保がされているか不明であり、劣悪な調製物により健康被害が生じる可能性もある。そこで、本報告書では、がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物の品質確保に必要な検査項目についても論じた。

- (7) ICHのQ3ガイドラインでは医薬品(原薬および製剤)の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかし、遺伝毒性物質については閾値がないとされ、微量でも突然変異や染色体異常等の影響がゼロとは言えない。本研究では、臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる遺伝毒性不純物に暴露された場合の治験者・患者の生涯発がんリスクの特徴を明らかにし、そのリスクの軽減と管理のための国際ガイドラインを策定する。一方、医薬品中の金属不純物の限度値は、検出感度に依存して一律10ppm程度としてきた。しかし、従来の重金属試験法で捉えられる金属は鉛が中心であり、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。そこで、近年の機器分析法の発達を受け、国際調和を踏まえた個別金属の規制値を設定するための会議に参画するとともに、必要な科学的な知見の収集とQ3D EWG最新動向の把握を行うとした。

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。具体的には、「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)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て検討を行う。
- (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。具体的には、当初、ICHでは電子化を要するトピッ

クについてはICH内で電子仕様を作成してきたが、近年は国際的標準開発団体（Standard Development Organization : SDO）に電子仕様の規格開発を委ね、その規格に基づいてICHの実装ガイド（Implementation Guide : IG）を策定する、SDOプロセスのパイロットに着手した。対象はE2B（R3）「医薬品個別症例安全性報告（ICSR）」及びM5「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）」の2つである。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の経過と現状を調査した結果を要約するとともに、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。

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。
- (2) 生体試料中の薬物定量分析は、医薬品開発において安全性有効性を判定する上で重要であり、高い信頼性が要求されるため、分析法バリデーション（Bioanalytical Method Validation、BMV）が重要である。現在、日本で出されている分析法バリデーションの行政文書は、「分析法バリデーションに関するテキスト」（1997年、ICH Q2A、B）および日本薬局方の参考情報「分析法バリデーション」があるが、これらは原薬・製剤の品質試験を念頭に置いたものであり、生体試料中の薬物濃度分析には十分対応していないと考えられる。一方、既にFDA、EMAのガイダンスやガイドラインが出揃い、欧米のみならず中国、インド、ブラジルなどがこれに追随しようとしており、日本においてもBMVガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要である。本研究においては、日本におけるBMV指針作成に寄与することを目的とした。

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) バイオ医薬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EWG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5項目の検討対象に関するメールベースでの討論に参画し、Step 4文書の完成に向けた修正作業に従事した。その結果、6月のICHシンシナティ会議の直前にStep 4に到達した。その後、合意文書の翻訳作業を行い、他のガイドラインとの整合性を図りつつ、日本語版を作成した。また、これに併行して、パブリックコメントへの対応から派生した諸問題など、関連する諸問題について検討した。
- (3) 光毒性試験については、各極の臨床現場での光安全性に関する対応の違いを知るため、各極の主な皮膚科臨床医にアンケート方式あるいは直接、情報を得ることとした。医薬品の光反応性を物性的特性から検出する系としてROSアッセイを新規候補とするため、JPMA主導でバリデーションを実施した。ICH会議での議論に対応するため班会議を開催し意見を集約した。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。本年度は、ICHにおける（非公式）ワーキンググループ（ICH S1A (I) WG）の活動を支援し、がん原性試験スキームの変更に関する各極の意向や解析結果について、検討・検証した。また、医薬品添付文書を用いた検討により、NEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性を省略することにより問題が発生する懸念のある事例があるか検討した。なお、光がん原性試験については、光安全性試験研究グループの研究を支援し、専門家ワーキンググループ（ICH S10 EWG）によるS10ガイドラインの策定作業に関する日本側の意思統一を行い、その結果をS10 EWGでの議論に反映した。
- (5) 3次元培養表皮モデル（欧米で販売されているEpiDerm、EPISKIN、SkinEthicsなど）を用いた光毒性試験についての、過去のECVAMの対応を調査した。
- (6) 「治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー案」の作成は、まず、製薬協メンバーによりQ（問題）案を提出し、それに対し、全てのメンバーが回答案を作成し、班会議の場で、Q&A集を完成させた。次いで、Q&A集より主要部分を抽出。電子メール上で内容を討議し、全メンバーによりコンシダレーションペーパー案を作成する。
- (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、原薬の開発と製造については、Q11 Step 2ガイドラインとその日本語訳、および各極パブリックコメント（非公開）を検討対象とした。がんの免疫細胞療法のための製剤の品質確保に関しては、以下のガイドライン、及び平成23年度末時点で高度医療として認められているがんの免疫細胞療法の3技術に対する高度医療評価会議の委員から各申請者への質問事項への回答を参考にした。
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）、異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針（平成13年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業）、ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（厚生省医薬安全局長通知 平成12年12月26日付け医薬発第1314号）
- (8) 遺伝毒性不純物に関しては、ICH-M7の専門家会議（EWG）に参画し、ガイドラインの策定に携わった。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、2回のICH会議（シンシナティ、セベリア）に参加した。また、シンシナティ会議におけるQ3D_EWGの準備として、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た。セベリア会議の前には、EWGはコントロールストラテジーと毒性評価に分かれて電話会議が開催され、会議に向けたドラフト案の作成等の作業が行われた。
- ## 2. 医薬品開発のための臨床試験に関する検討
- (1) 小児治験のためのインフォームドアセント文書の検討について、昨年度に実施した4小児医療施設の専門職に対するアンケート調査の結果を踏まえ、内容の修正を行い、公開用資料を確定した。また、他施設の小児治験関係CRCとは引き続き「小児CRCの会」を開催し、意見・情報交換を行った。また我が国での治験の参考とするため、EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」及びEUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」の内容について調査・検討を行った。
- (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、昨年度と同様に、SDOプロセスによる医薬品規制情報の国際規格開発プロジェクトとして1) Individual Case Safety Report (ICSR)、2) Identification of Medicinal Product (IDMP)、3) eCTD大改訂の3つを取り上げ、それぞれ動向を調査する。また、ICH M2 EWGによる2011年の電子

文書の勧告についても調査した。

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。前年度の本研究班では心臓・筋肉・神経領域の毒性バイオマーカーを過去10年間遡って検索し、有用と思われる物質を抽出・報告した。今年度は、前年度の継続調査として、2011年度に公開された論文を検索し、前年度分と照らし合わせ、新規性がある箇所を中心に詳細な調査を実施した。また、新たな毒性標的に関する調査では、主なデータベースとして、肝障害・肝脂肪化に関わるバイオマーカーについてはPubMedを、肺炎及び血管炎についてはEMBASE及びPubMedを、精巣毒性についてはMedlineを利用し、過去5年を目安とした総説及び論文を調査して新規バイオマーカー情報の収集を行なった。新規バイオマーカーの情報は、現状と問題点、問題解決のために近年使われている技術、個別の新規バイオマーカー情報について、今後の展望と課題として整理した。
- (2) 生体試料中の被試験物質分析法のバリデーション (BMV) については、ガイドライン策定を目的とした打合せ会議を、厚労省、PMDA、関連する業界団体および国立医薬品食品衛生研究所からなるメンバーで行った。まず、各企業団体により、日本におけるBMVの現状についての調査結果を集約してもらい、同時に海外のガイドライン等の規制文書の比較検討を行った。また、日本版BMVガイドライン素案の作成を、日本で唯一のBMVの科学的な議論のための団体である、バイオアナリスフォーラム (JBF) の協力により行った。

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

平成22年度に専門家間で合意に達した文書について、FDAが長く保留されていたが、2011年11月になって承認され、国際的合意が達成された。これにより、従来のICH S2AとS2Bの二つの指針がS2 (R1)の指針に合体された。

(2) バイオ製品の安全性評価について [平林]

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、6極及び、カナダ保健省 [Health Canada]、バイオテクノロジー工業機構 (BIO) からの参加者で検討され、平成23年6月のシンシナティ会議の直前にStep 4の合意が達成された。なお、Step 4文書は、S6ガイドラインをそのまま第一部とするS6 (R1) ガイドラインの第二部として、平成23年6月12日付けでICH steering committeeの承認を経て公開されている。更に、EUでは平成23年7月にStep 5作業を終了し、EMA/CHMP/ICH/731268/1998として発出された。

公表されたStep 4文書で、これまでの報告との相違点、問題となった論点とその最終結論の概略は以下の通り。

- 1) S6ガイドラインと補遺文書との関係について、補遺文書はS6ガイドラインを補完するものであり、S6ガイドラインの記載内容と違いがある場合は補遺文書が優先されることが明らかになるように記述された。なお、S6ガイドラインは、内容はそのままS6 (R1) ガイドラインの第一部として改称され、今回作成した補遺文書はその第二部として統合された。
- 2) 反復投与毒性試験の最長期間は現行のS6ガイドラインの文言 (原則6ヶ月でよい) を支持することが再確認された。
- 3) 回復性については、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いこと、また、遅延効果 (遅発作用) 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、かついずれか1試験で行えば良いこととした。また、ヒトのリスク評価に適切な用量を選定することとし、用量の妥当性は、申請者が説明することとした。

- 4) 生殖発生毒性評価については、妊娠への有害作用を示唆する十分な科学的根拠（作用機序に関する遺伝子改変動物等の情報）があれば、追加の非臨床試験は必要ないこととしたが、“under appropriate circumstances”を加筆することを条件に、最終合意に達した。
- 5) がん原性評価においては、(1)発がん性の懸念が不明の場合、リスクの軽減のために実施する追加試験に従来のげっ歯類を用いたがん原性試験を含まないとした点や、(2)発がんリスクの予測に有用な試験系や追加検査項目ないしはendpointに関しては、case by caseであり、現時点では明示しないとして、合意に達した。

なお、特に専門用語の和訳など、他のガイドラインとの整合性には留意し、Step 4文書の日本語版を作成した。また、Step 2文書に対して寄せられたコメントなど諸々の資料を取捨選択して、改定ポイントに関する質問事項（Q）を作成し、これに対して、最終合意との関係での回答（A）をつくることを想定して検討を進めた。

(3) 光毒性試験について〔小野寺〕

2011年6月のシンシナティ会議までに日本とEUは皮膚科専門医にインタビューを行いEWG会議ではPhRMAからDr. TresslerとDr. Uemuraから眼科ならびに皮膚科の臨床医からの光毒性評価の現状について報告を受けた。その結果本ガイドラインでは臨床に関する項目は扱わないとされた。また、光毒性試験実施の必要性は階層的アプローチで判断すること、また、対象とする投与経路は全身経路と経皮そして眼局所にするという、ガイドラインの骨子が定められた。その後、眼科用局所製剤の非臨床安全性評価の現状調査と国内でのROSバリデーションが実施された。また、各地域での眼科局所剤に対する対応方針に各極で違いがあることを確認し、最終ドラフト案を作成するための課題について意見交換を行った。2011年11月セビリア会議では、光毒性と皮膚3Dモデ

ルについてDr.Helenaから、現在の3D-skinモデルは製品によって特性が異なり評価が困難な場合や、製剤の形状によっては適さない事や、アレルゲンに対しては反応しないということが説明された。会議後に電話会議やメール会議を行い、Step 1文書を完成させた。

(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による提案の骨子は、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3点で、それをNEG CARC (Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the Rat) 基準と呼ぶ。

- 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。

その根拠は、NEG CARC基準に基づくラット発がん陰性予測性の高さ（85%前後）と偽陰性化合物（NEG CARC化合物でラット発がん性陽性）による腫瘍の毒性学的意義の低さである。ただし、NEG CARC化合物であっても、薬理作用から発がん性が懸念される場合（細胞増殖に関連する受容体発現等を想定）や、トランスジェニックマウス短期がん原性試験が陽性の場合には、ラットがん原性試験を実施するとしている。

ICHにおいては、このPhRMA提案を基盤としたconcept paperとbusiness planの提出を受けた2011年4月の運営委員会でICH S1A (I) WGが設置され、検討した結果、ICH S1A (I) WGは、本件を正式にトピック化し、専門家ワーキンググループ（ICH S1 EWG）を設置するのが妥当であるとの結論に達し、修正版のconcept paperとbusiness planを、work planと共にICH事務局に提出した。それらによれば、本件は、S1Aガイドラインに留まらず、医薬品のがん原性を検出するためのガイダンス（S1B）や医薬品の

がん原性試験のための用量選択のガイダンス (S1C (R2)) にも影響する可能性がある。なお、本件は、2014年にStep 2に、2017年にStep 4に到達することを目標とした。

本年度の研究は、基本的にICH S1A (I) WGにおける日本側メンバーの立場・意見・提案等を醸成するもので、各パーティから出される意見・提案や、それらに基づく (I) WGの議論の推移に対して、それらを吟味し、その結果を (I) WGにフィードバックした。

2. 関連情報の収集・解析について

医薬品添付文書を用いて検討したところ、NEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性試験を省略することにより問題が発生する懸念のある事例を見出した。例えば、1) ガバペンチンは、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験で増殖性病変が観察されず、遺伝毒性試験が陰性であるので、NEG CARC基準に基づけば、がん原性試験を省略してよいことになる。しかし、実際に実施されたラット2年間がん原性試験では、雄に膵臓腺房細胞腫瘍が発生した。

2) エンテカビル水和物は、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験で増殖性病変が観察されず、遺伝毒性試験が陰性であるので、がん原性試験を省略してよいことになる。しかし、実際に実施されたラット2年間がん原性試験では、雌雄に脳神経膠腫、雌に肝細胞腺腫/がんが発生した。3) ピレスパは、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験で増殖性病変が観察されず、遺伝毒性試験が陰性であるが、実際に実施されたラット2年間がん原性試験では、肝細胞腺腫と子宮癌が発生した。一方、ある種の事例では、ラット2年間がん原性試験によってはじめて非腫瘍性病変が検出された。例えば、プレガバリン、ブラミベキソール、ランソプラゾールなどでは、ラット反復投与毒性試験で眼における所見がなかったが、2年間がん原性試験において網膜の変性・萎縮を観察した。また、イマチニブでは、2年間がん原性試験において初めて心の肥大・拡張を観察した。ラパチニブでは、2年間がん原性試験において雄で腎梗塞・腎乳頭壊死を観察した。

3. 光がん原性試験について

ICH S10 EWGは、光毒性試験に関わるガイドラインのStep 1文書を起草した。本研究グループは、光安全性試験研究グループの研究を支援した。光がん原性試験については、昨年度に報告したとおり、医薬品の臨床試験および製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス (M3 (R2) ガイドライン) が「推奨される実験モデルがない」としていることから、現在のところ実施を求めない方針である。

(5) *In vitro*光毒性試験について [小島]

2000~2007年に実施された3次元培養表皮モデルEPISKIN、SkinEthicsを用いた光毒性の検討において、EpiDermと合わせ、40物質の評価がなされた。その結果、3T3-NRU光毒性試験法と同様の陽性物質を検出できる一方、3T3-NRU法で偽陽性となる物質も正しく予測できることから、3T3-NRU法陽性または判定不能物質の次段階の評価に有用と提案された。また、外用剤の評価においては、3次元培養表皮モデルではヒト光毒性と同じ濃度で光毒性を検出することは困難であり、10倍の安全係数が必要であると報告された。炎症性サイトカイン産生を指標に判定する試みもなされているが、良好な結果は得られていない。なお、最新の研究においては、培養液に溶解または懸濁させて被験物質を処理する改良法 (旧法ではモデルに直接適用) を推奨している。

(6) 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]

治療用ワクチンのうち、わが国において特に開発が進んでいると考えられるペプチドワクチンについて、非臨床試験のためのコンシダレーションペーパーを作成した。ここでは、「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価及びその適切動物種選択の考え方」、「治療用ペプチドワクチンにおける動物種/モデル選択について」、「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験デザイン」及び「アジュバントについて」の4つを扱った。

(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 [奥田、安藤]

1) Q11の指針について

Step 2の指針案についての主要な論点を以下に示す。

3.1.5 製造工程開発／物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

本項では特に化学薬品開発時における不純物に関する研究（生成、挙動、除去等）が重要であることが追記された。

3.1.6 製造工程開発／デザインスペース

バイオテクノロジー応用医薬品のデザインスペース（DS）に関して、ある種のバイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、DSを開発し、承認することは困難で、DSの承認後の残存リスクに影響を与える場合があることから、「残存リスクの程度により、承認後にDS内の移動をどのように管理するかについての提案を行うことは、申請者にとって適切であるかもしれない。提案では、工程知識、管理戦略及び特性解析方法をどのように組み合わせて用い、承認されたDS内での移動後の製品品質を評価するかが示されるべきである」とされた。なお、欧米では初回申請時に変更管理の手順、評価方法をあらかじめ提案しておくcomparability protocolの制度が存在するが、我が国では対応するガイダンスがなく、当面ケースバイケースで、DS内での移動の際に実施する残存リスクの管理方法を評価することになる。

6.1.2 管理戦略／管理戦略開発時の留意点

管理戦略、CQA、原薬の規格との関係が明確に整理され、「すべてのCQAが原薬の規格及び試験方法に含まれる必要はない。」ことが記載された。なお、CQAの管理は製造プロセスの一か所のみで行われるべきではないとの議論もあったが、一か所のみでの管理もあり得ることから、最終的には下記文章で合意が図られた。

「管理戦略を開発するとき、CQA及び潜在的な問題点を検出する個々の管理の能力と関連したリスクに従い、製造業者はあるCQAについての管理を一か所又は複数の箇所で行うことを考慮することができる。例えば、無菌の化学薬品又はバイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、低レベルの微生物汚染又はウイルス汚染を検出する能力には

本質的に限界がある。このような場合、原薬の試験では品質の適切な保証を与えられないと考えられることから、追加の管理ポイント（例えば、特性及び工程内管理）を管理戦略に組み込む。」

9 ライフサイクルマネジメント

FDAは当初、製造工程の継続的確認の有効性を主張し、「and on an on-going basis, e.g. using a lifecycle approach to process validation.」の語句を挿入することを求めたが、新たな要求事項となる可能性があること、またこの記載は具体的なライフサイクルマネジメントの方策に踏み込むもので、本ガイドラインのスクープを超える可能性があるとして、記載事項が変更された。また、ICH Q7が求めている製品品質の年次照査は最終製品にのみ焦点があてられ、プロセスに触れていないことから、Q11で記載することは適当でないとされ、該当部分が削除された。

(7)-2 がんの免疫細胞療法に用いられる細胞の品質について

がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物は、ヒト細胞を利用しているため、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」が適用される。また、ヒト自己又は同種由来の細胞を利用する可能性があるため、最終調製物の由来を考慮して「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」及び「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」の両指針に示された、一般的な最終調製物で検査すべき項目のうち、「力学的適合試験」を除く以下の10項目についての検査が必要と考えられる。

- ① 目的細胞の細胞数、回収率及び生存率
- ② 確認試験（フローサイトメトリーか活性化マーカーのうちいずれか、又はその両方）
- ③ 細胞の純度試験（目的細胞の純度（NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞等）、目的外細胞の純度）
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験（IL-4等の免疫抑制性サイトカインの検出）
- ⑤ 製造工程由来不純物試験（原材料（培地成分等）

を考慮して設定)

- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- ⑦ エンドトキシン試験
- ⑧ ウイルス等の試験 (HIV及びHTLV否定試験など)
- ⑨ 効能試験 (刺激活性化試験か活性化マーカーの検出試験のうちいずれか、又はその両方)
- ⑩ 力価試験 (細胞から分泌される特定の生理活性物質が製品の効能又は効果の本質である場合)

なお、ヒト (自己) 由来細胞を利用した最終調製物では、以下の感染性因子の混入がないことを確認する必要がある。(B型肝炎 (HBV)、C型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、成人T細胞白血病 (HTLV)、パルボウイルスB19、エンドトキシン、マイコプラズマ、細菌、真菌、異常プリオン等)

ヒト (同種) 由来細胞を利用した最終調製物では、以下の感染性物質の否定が必要となる。(サイトメガロウイルス、EBウイルス、ウエストナイルウイルス、梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等)

(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、阿曾)

ガイドラインの適用範囲、一般原則については昨年度議論された。今年度は6月のシンシナティ会議で適用範囲の明確化、構造活性相関 (SAR)、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理について議論が行われ、Step 1 Working Draftが作成された、11月のセビリア会議においては、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、Step 1文書を完成させた。以下に、その概要を記す。

ガイドラインの適用範囲に関して

既存の医薬品添加剤は適用範囲外としたが、新規添加剤 (Novel excipient) は適用範囲に含めることとなった。しかし、新規添加剤の定義について明確化されておらず、さまざまな事例についてM7ガイドラインが適用されるかを議論した。例えば、M7発行前にある地域で医薬品が承認されており、M7発行後に他地域にその医薬品を承認申請した場合に、申請地域においてはこの医薬品に対してM7が適用される

ことになる。

製造工程と製品中の不純物の評価に関して

DNA反応性 (変異原性) 不純物のリスク評価を行う上で、実在する不純物および存在する可能性のある不純物を理解することが重要である。不純物の評価はQ3A/B「報告の必要な閾値」を超えたものを、また、分解生成物は安定性試験でその閾値を超えたものを対象とするとされた。存在する可能性のある不純物は、出発原料、試薬、中間体、出発原料および中間体に含まれる構造既知の不純物、副生成物が対象になる。存在する可能性のある分解生成物は、加速試験および光安定性試験において「構造決定の必要な閾値」を超えるものを対象とする。また、関連した既知分解経路の知識に基づく評価も含まれる。ハザード評価に関して

ハザード評価は、構造活性相関 (SAR) により変異原性と関連する官能基を同定する方法とICH-S2 (R1) ガイドラインおよびOECD 471ガイドラインに基づいて実施された1回のAmes試験によって行われる。SAR評価は、以下の手順で行うこととされた。

1. 信頼性の高い一つのIn Silico Systemで構造アラートの有無を調べる。
2. 構造アラートが疑われる場合、クラス分類を行い、リスクレベルを確認する。
3. 構造アラートがない場合、以下のいずれか、あるいは両方で更に調べる。
 - a) 最初とは異なるアルゴリズムのIn Silico Systemで構造アラートがないことを確認する。
 - b) データベースおよび文献検索により類似化合物のAmes試験データを調べ、不純物の変異原性の有無を予測する。

なお、不純物の調製・分析はGLP下では困難であるかもしれないこと、試験に用いる菌株は構造アラートに感受性の高いものに限定できるかもしれないこと、また、合成あるいは単離できない分解生成物は、250µg/plate以上になるような不純物を含む被験物質を用いたAmes試験により評価することができると記述された。

リスク評価に関して

リスクレベルの緩和策として、毒性学的懸念の閾値（TTC）と70年より短い暴露を前提にしたリスク管理戦略が合意された。臨床試験6ヶ月までは 10^{-6} 発がんリスク（ $0.15\mu\text{g}/\text{day}$ ）で管理し、さらに1ヶ月まではこれに補正係数（Dose Rate Correction Factor）を乗ずること、6ヶ月以降の臨床試験および上市医薬品は 10^{-5} 発がんリスクで管理することが合意された。なお、保守的な方法に基づいていることから、一般に、すべての投与経路、患者集団に対して適用されるとされた。

不純物の管理に関して

ある不純物が変異原性を有することが明らかになった場合、原薬、製品中のその不純物の濃度が供用限度を下回ることを保証するために管理戦略を構築することが重要であり、その方法として、以下の4つのオプションが考えられる。

- Option 1：適切な分析法と原薬の規格によって不純物が許容限度以下であることを確認する。
- Option 2：適切な分析法と中間体／出発原料／原料の規格又はIn-Process管理によって不純物が許容限度以下であることを確認する。
- Option 3：適切な分析法と中間体／出発原料／原料の規格又はIn-Process管理によって不純物を最終産物に求められる許容限度より高いレベルで管理するが、不純物の消長および浄化の理解とそれらに関連する工程管理に基づいて、追加の試験で確認せずとも最終産物では許容限度以下であることを保証する。
- Option 4：プロセスパラメーターの不純物残留量に与える影響（不純物の消長および浄化を含む）の理解に関し、不純物が許容限度以下になる十分な信頼性があれば、不純物の分析は要求されない。

(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〕

ICH会議における今までの議論の結果を以下に要約する。

1. Q3Dガイドラインのスキープの再検討

生薬、放射性医薬品、意図的に金属を添加する製剤、臨床試験用製剤は規制対象外としたが、今回の議論では、バイテク医薬品をスキープから除外しないこと、従来型ワクチンはQ6Bと同様にスキープから外す、とされたが、大規模臨床試験の場合は、完全に除外というわけにはいかないかもしれない。なお、本ガイドラインでは、規制すべき金属（半金属元素を含む）を選定し、各金属に対する安全性に基づいた限度値を設定する。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。

2. 金属の安全性評価ドラフト文書の作成

前回の会議で、Q3Dで取り上げる金属として、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リスクアセスメントの結果、考慮する必要がない金属に仮に分類分けをおこない、一次ドラフトが作成されたAs、Pb、Hg、Cdの4物質に加えて、対象金属を全28種とし、4物質の2次ドラフトの作成とその他の金属についての毒性アセスメント文書作成を開始した。我が国は、Rh、Ru、Mo、B、Se、を担当して、毒性評価文書を作成した。なお、基本的に日米欧の環境規制など、既に存在する公的規制値も考慮して、1日許容量（PDE）を決定することが確認されたが、Pbについては10倍異なるPDEが出ており、調整の難航が予想された。

3. コントロールストラテジー

コントロールストラテジーの方針として、①汚染物質としての4金属（Hg、As、Cd、Pb）も含めて、原薬、添加物、原料、試薬、施設等からの混入の可能性について、まずアセスメントを行う。②その場合、一部試験を伴うこともあるし、必要に応じて規格を設定することもある。③以上をすることで、混入する可能性のある金属が、いずれもPDE値に適合することを保証するものである。④これらの管理戦略を、実施例を用いて、よりわかりやすくすることを目標とした。会議の結果、コントロールストラテジーが完成した。その概要を以下に示す。

1) 金属不純物の管理は、最新の製品及び製造工程

の理解から導かれるものであり、原料管理、製造プロセス管理、工程管理、原薬の管理、最終製剤の管理の段階等について、様々な方法で達成される。

- 2) GMP品質システム関連であるユーティリティ、装置、空気、水、施設由来因子などのリスクアセスメントは通常、規制当局への文書には記載されない。
- 3) リスクアセスメントの手法自体はガイドラインに記載しないが、考慮すべき因子として、投与経路に基づく適切なPDEの決定と用量、金属不純物のソース、原薬合成に使われる原料（出発物質、触媒、反応試薬、中間体）、原薬、添加剤、製剤の製造で使用される容器や装置、製造環境、容器包装、製造段階における変動、化学合成品であるかバイオ製品か、などがリストアップされた。

4. 金属の安全性評価方針

基本的に、科学雑誌、政府機関による研究レポート、国際的な規制値やガイドライン等を基に評価され、PDEの基本的な計算手法はQ3Cに倣うこととした。一部の金属オスミウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウムはデータが不十分であったため、プラチナ類似物としてリストした。人に対するリスクが低い金属（Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg）にはPDEを設定しなかった。最も低いPDEはTTCである1.5µg/gを用いた。金属によっては、酸化の価数等が異なる金属種が存在するが、製剤中に存在する可能性のあるものについてのみPDEを設定した。また、一つ以上の存在の可能性がある場合には、より毒性の高い種についてのPDEを設定した。PDEの評価に十分なデータがない場合、注射による暴露と比較するため、経口での生物学的利用能が、50%以下、50%～90%、90%以上ではそれぞれ、10、2および1で除することとした。また、吸入暴露に関する情報はTLV/TWAから換算してPDEを算定するが、情報が不十分な場合は、経口のPDEに係数100を適用して算出することとした。

さらに、特殊な場合にはより高いPDE値が許容可能であるとして、その事例を示した。

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について〔中村〕

小児治験におけるアセント文書の内容についての検討

先に、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を作成し、その内容についてアンケート調査を実施し、小児医療関係の専門職21名からの回答を得た。それに基づいて、アセント文書の内容を平成22年度から再検討した。今年度はこの検討結果を踏まえて、プラセボや説明デザインの説明の修正、文書の構成の再検討、漢字・用語の使用方法やルビの振り方などについての見直しを終了した。その結果を各施設のウェブサイトで公開することとした。また、アセント文書の作成意図が理解できるように、基本的考え方について解説した「アセント文書の作成にあたって」も併せて作成した。また、小児医療施設CRCとの情報交換を目的に、12医療施設CRCと小児治験についての意見・情報交換会である「小児CRCの会」を2011年9月24日に実施し、アセント文書統一フォームの紹介などについての情報共有・意見交換を行った。

EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」

2007年1月1日に実効となったこのGuideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric populationは、あくまでアドバイスとの位置づけであるが、薬物動態情報を用いた成人から小児への、もしくは年齢異なる小児間での臨床的有効性の外挿、小児集団からの被験者サンプリングについて、早産児、正期産新生児、乳幼児における考慮因子等について述べられている。また、母集団薬物動態法について比較的詳しい記載がある。事前情報にもとづくシミュレーションまたは理論的最適デザインアプローチの採用や、可能な限り、成人データを事前情報として用いた解析を考慮してもよいとしている。また、成人から小児への相互作用データの外挿の適切性や代謝・排泄やタンパク結合率などの差の影響を考慮する必要があることを指摘している。推奨投与量の開発に関し

ては、定常状態血中濃度が測定されていない場合、予測暴露量のシミュレーションを行うことを勧めている。

EUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」

本ガイドラインは、EUのGCP履行に関する Directive 2001/20/ECの実施のためのガイドライン作成を目的としたアドホックグループにより作成されたものであり、インフォームドコンセント・アセントについても説明がなされている。IRBの構成やプラセボ使用などの試験デザインについて記述されている。疼痛・苦痛・恐怖の最小化など、特に小児において留意が必要な点についても記載があり、またリスク・ベネフィットの評価とそのバランスについて、試料採取・解析・採血量についての記載もあり、採血量については1回当たり全血液量の1%を超えない、また4週間で全血液量の3%を超えないとしている。

(2) 市販後安全性調査について [岡田]

1. 医療情報分野のSDO

医療情報標準化の代表的なSDOとして、国際標準化機構 ISO、欧州標準化機構 CEN (European Committee for Standardization) 及びHL7 (Health Level Seven) がある。

ISO/TC215 (Technical Committee 215) “Health Informatics” は医療情報分野の審議を行う専門委員会である。ISO/TC215には現在9つのワーキンググループ (WG) がある (図1)。WG1~WG4は医療情報の基盤となる規格開発を担当し、W6~WG8は個別応用分野として医薬品、医療機器及びEHR (電子健康記録) 等の規格開発を担当する。なお、WG6「Pharmacy and medicines Business」が医薬品関係を担当している。

HL7は医療情報システム間の情報交換のための標準を策定しており、2012年3月現在で日本を含む36カ国が国際支部として活動している。

HL7には大きく Version 2と Version 3と呼ばれる規格がある。ICHのSDOプロセスではVersion 3による規格開発が行われている。Version 3は参照モデルとよばれる情報モデルを基盤として情報の構造を表し、

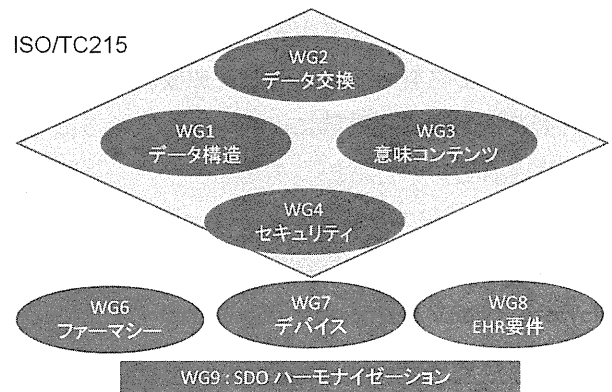


図1 ISO/TC215のワーキンググループ

ポ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している。

近年、ISO/TC215のもとで対等なリエゾン関係にあるSDOにより、ジョイント・イニシャティブ協議会 (JIC) が発足した。JICは重複または対立する作業項目に焦点をあて、ジョイントによる審議が適切と判断される作業項目について、同時進行の審議・承認を目指している。JICは当初ISO/TC215、CEN/TC251、HL7で発足し、その後CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)、IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organization)、GS1が加わった。CDISCは臨床研究、臨床治験データの取得、交換、提出、アーカイブを支えるための規格を開発している。IHTSDOは国際医療用語集SNOMED-CTの開発維持を行う団体である。GS1はEAN Internationalが2005年に改名したもので、サプライチェーン・マネジメントのためのバーコードやRFID等の規格を定めている。

2. SDOプロセス

SDOプロセスは、ICHで必要な電子仕様を標準開発団体 (SDO) と連携して開発し、ICHで実装ガイドを策定するプロセスである。SDOプロセスに対する欧米規制当局の要件として以下があげられる。

- 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) は、ISOとCENの間のウィーン協定により、ISO規格であれば満たされる。b) を満た

すためにはHL7の規格（規格草案）をISO規格にすることが考えられる。

SDOプロセスによるプロジェクトの流れは、基本的に図2のとおりである。

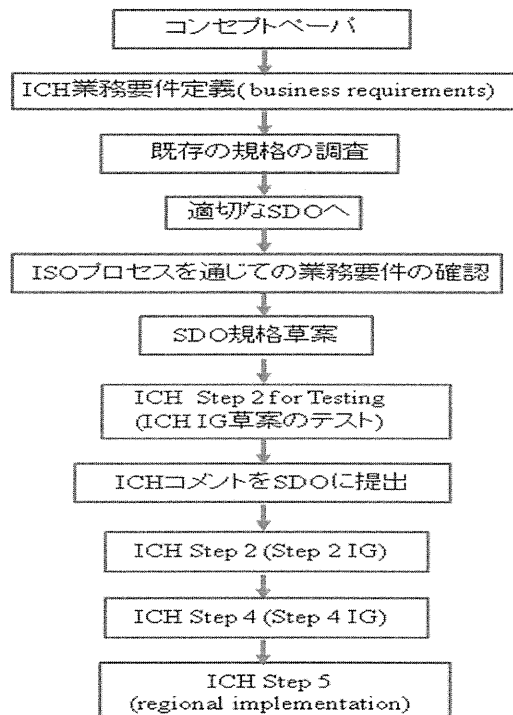


図2 SDOプロセスの流れの概要

ICH、HL7、ISOのプロセスの関係

ISO規格（International Standard : IS）の開発は、以下の6段階からなる。

第1段階：新規作業項目提案

（New Work Item Proposal : NWIP）

第2段階：作業原案の作成

（Working Draft : WD）

第3段階：委員会原案の開発

（Committee Draft : CD）

第4段階：国際規格原案の開発・照会

（Draft International Standard : DIS）

第5段階：最終国際規格原案の公式投票

（Final Draft International Standard : FDIS）

第6段階：国際規格の発行

（International Standard : IS）

第5段階では大きな変更はできない。通常、新作業項目の登録から国際規格の発行まで3年かかるが、

近年は他団体等で開発された規格を第4段階から提案できる迅速手続きも多用されている。

HL7では正規規格の発行前に、DSTU（Draft Standard for Trial Use）とよばれる段階がある。DSTUを発行するには、HL7の各担当委員会からHL7技術委員長に申請する。技術委員長の承認後、DSTU投票（委員会レベル）と理事会の承認を経てDSTUとして発行され、試用期間に入る。試用期間の長さは委員会によるが2年以内とされ、通常12～15ヵ月の試用期間の後に正規の規格として発行される。試用期間に大きな改訂が必要となった場合は、委員会での再投票にかけられる。

ICH EWGでは規格開発の進行と同時に、具体的に規格をどのように用いるかを記述したICH実装ガイド（IG）草案の作成に取り組む。ICH実装ガイドでは、通常SDOの規格自体を含めることはなく、SDO規格を参照して具体的にどのように規格を用いるかを説明するのみである。

ICH実装ガイド草案が作成され、HL7でDSTUが投票で決まった時点から、ICH Step 2 for Testingが実施される。この時点でISOに作業項目を提出済みの場合は、ICH Step 2 for TestingはISO DIS投票と概ね並行して実施される。ISOに未提出の場合は、SDOにおけるDSTUの開発に合わせて、ICH Step 2 for Testingが実施される。

SDOプロセス・パイロットの状況

SDOプロセス・パイロットとして以下の二つのプロジェクトについて、プロセスの要約を表1に示す。

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）

ICSRについては、DIS投票を2回実施した後、2011年11月にISO規格として制定された。ICHではStep 2に達し、現在Step 3パブリックコンサルテーションが実施されている。

IDMPは2012年3月1日現在、FDIS投票を実施中である。ICH実装ガイドはαテストを2012年3月～4月に実施し、2013年11月にStep 4達成の予定である。

ICH SDOプロセス・パイロットではICSR、IDMP

のいずれもJoint Initiative (JI) の作業項目となっており、ICSRにはISO、CEN、HL7、CDISCが、IDMPには、これらに加えて、IHTSDOが審議に参加している。

電子的CTD (Electronic CTD: eCTD)

もう一つ進行中のSDOプロジェクトとして、ICH M8のeCTD (Electronic CTD) がある(表1)。現行のICHで開発された電子仕様eCTD v3.2.2からeCTD v4.0への改訂にあたり、SDOプロセスによる開発を進めている。プロジェクト開始時点で、eCTDに対応するHL7の規格としてRPS (Regulated Product Submission) が開発中であり、ICHがHL7に対して要件を提出し、規格草案をテストしてフィードバック

を行いながら、RPS R2 (Release 2) のさらなる開発が進められている。ISOには、まだ作業項目として提出されていない。

ICHとRegionalの両方の実装ガイドを開発中である。予備テストとして α テストを実施し、ICH要件が満たされているかを確認するための β テスト (Step 2 for Testing) を2012年6月～2013年6月に実施の予定である。

SDOプロセスの評価基準

SDOプロセスのパイロットに取り組むにあたり、2007年に作成されたSDOプロセスの評価基準を、2011年に再検討し、個々の基準は適用され得ることを確認した。

表1 SDOプロセスによる規格開発の状況

プロジェクト※	E2B (R3) : 医薬品個別症例安全性報告 (ICSR)	M5 : 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (IDMP)	M8 : eCTD (RPS)
既存のICHガイドライン	ICHに項目内容と電子仕様のガイドラインがある。	ICHに内容のガイドラインがある。電子仕様はない。	ICHに項目内容と電子仕様のガイドラインがある。
HL7との関係	SDOプロセスの開始時点で、HL7ではICH ICSRに基づいたHL7 ICSRを開発中であった。	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。	SDOプロセスの開始時点でHL7ではRPSを開発中であった。
ISOへの提出とジョイント・イニシアティブ	HL7のICSR規格草案をISOへ提出した。JIの審議項目となる。 JIの審議参加団体： ISO、CEN、HL7、CDISC	ISOに新規作業項目の段階から提出した。JIの審議項目となる。 JIの審議参加団体： ISO、CEN、HL7、CDISC、IHTSDO	ISOには未提出。
ISOにおける規格の開発段階	ISOで2011年11月、International Standard (Par1、Par2) が制定された。うち医薬品の安全性報告はPar2。	ISO FDISの投票中。	
ICHにおけるIGの開発段階	IGのStep 3パブリックコンサルテーション実施中。	IGの α テストを2012年3月～4月に実施。Step 2は11月、Step 3パブリックコンサルテーションは2013年2月～6月、Step 4は2013年11月の予定。	IGの草案を開発中。Step 2 for Testingを2012年6月～2013年6月に実施の予定。遅くとも2013年11月までにStep 2の予定。

※ ICSRとIDMPはSDOプロセスのパイロットプロジェクトとして着手。eCTD (RPS) はパイロットプロジェクトの着手後に開発が決まり、パイロットには含まれない。