

路ではリスクアセスメントの考察が要求される金属 (Sb、Ba、Li、Cr、B、Al、Cu、Sn)。

大容量注射剤に対する安全性評価

大容量注射剤は製剤の重量が大きいため、実際の規制数値が分析の精度を下回ることが考えられ、特別な取り扱いが必要であることが提案されたが、プレステップ2文書の最終化までに結論は得られなかった。

そこで、Q3DのEWGでは、LVP中の金属不純物の評価に利用するガイダンス作成のため、LVPに関する経験や用語の専門家からの助言を求めるとし、そのための質問事項を作成した。

2) 品質関係の進捗状況

プレステップ2文書に対するコメントに対処するため、コントロールストラテジー部分をより詳細に記述し、理解しやすいように文書を改訂し、12月に再度コメントを求めた。

品質関連の主な変更点

改訂文書の最も大きな変更点は、コントロール閾値を導入し30%の値を設定したことである。すなわち、金属不純物がPDEの30%以下と想定される場合には、さらなる管理を必要とされないことを明らかとした。

コントロールストラテジーに関する部分は、説明を追記し、よりわかりやすくなるように改訂された。

容器包装に関する記述を追加して、容器包装が金属不純物量に寄与する可能性があること、容器からの漏出を考える上で考慮すべき点について記載が追加された。製剤のタイプと容器との相互作用の可能性については、科学的な判断で存在が疑われる金属を特定できること、また、容器包装が金属を含まない場合にはアセスメントはしなくても良いとされた。固形製剤においては、容器包装から金属が漏出する可能性はほとんど無いと考えられ、アセスメントの必要は無い。溶液あるいは半固形製剤では、容器からの漏出の可能性が高くなるため、以下のような要因を考慮する必要がある。製剤が親水性であるか疎水性であるか、イオン含量が多くないか、pH、温度（冷蔵と室温、製造時の温度条件）、製剤との接触表面積はどうか。容器やその構成要素の組成と、最終滅菌、包装工程、構成要素の滅菌の影響なども

考慮する必要がある。

PDEを濃度に換算するための各Optionの意味合いを説明するためにAppendix4に記載された金属不純物のアセスメント及び管理の事例が大きく改訂された。

(9) 医薬品一般試験法に関する研究と薬局方の国際動向に関する研究 (川西)

国際調和を図るべき医薬品一般試験法をリスト化し、リストにあがった試験法について国際間の相違を比較検討し、調和における課題を明らかにするとともに、優先順位の高い試験法から調和案を検討した。

日本薬局方の国際活動

日本薬局方の国際活動については、日本薬局方改正原案審議委員会の国際調和検討委員会が担当しており、日局の国際対応に関する審議を行っている。委員会の具体的な検討事項のほとんどは、PDG会議に関する対応、およびPDG調和試験法について規制当局が相互に受け入れる条件を検討するICHトピックであるQ4B対応であり、近年20年余の日局の国際活動はPDG対応およびICH-Q4B対応を意味していた。

PDGは日本薬局方(JP)、欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)から構成されており、1989年発足し、通例年に2回のICH専門家会議と同時期に対面会議が行われて三薬局方の国際調和を行ってきた。またこの会議にはWHOも2001年からオブザーバーとして参加している。PDGの調和対象は、医薬品各条で汎用される一般試験法および医薬品添加物の調和であり、(1)薬局方ごとに異なる方法や適否判定基準を用いて試験を行わなければならない製薬企業の負担の軽減、(2)医薬品製造に用いられる添加物の共通化を目的とするとともに、最適な科学水準の維持を通して、国際的な保健衛生の確保を図ろうとするものである。このようにPDGでは薬局方の調和作業が続けられているが、薬局方は世界的にみると規制当局そのものが作成しているとは限らず、実際米国USPは医薬品規制当局FDAとは異なるNPO法人であるUSP Conventionが発行している。またEPは医薬品規制にかかわる国際組織であるものの、欧州規制当局のEMAとは別組織が作成・発

行している。そのため薬局方間で調和しても、FDA や EMA が医薬品の審査で調和試験法を受け入れることを保証するものではない。そこで、ICH-Q6A において医薬品品質試験で汎用され調和することが望ましいとされた試験法について、PDG での調和後に ICH に参加している日米欧規制当局および日米欧業界代表によって相互受け入れ可能なものとして扱ってよいか、ICH-Q4B で検討が行われた。さらに、そのままでは相互受け入れができない場合においても、相互受け入れ可能にするための条件を確定した。以上の結果、ICH-Q6A で取り上げた試験法のほとんど、および追加的にあげられた 5 試験法の確認が ICH-Q4B で実施され、2010 年に ICH-Q4B は当初の目的を達成し、終了した。

日本薬局方を巡る環境の変化

現在我が国では医薬品品質を巡る環境が大きく変わりつつある。例えば、最終製品の規格を中心とした品質管理から、開発段階での品質管理戦略や製造工程管理に重きを置く品質管理戦略が推奨されるようになってきている。後発医薬品についていえば、その使用促進策が国策としてとられており、その中で薬局方の役割への期待が高まっている。また一般用医薬品についてもセルフメディケーションの推進から使用促進がいわれており、これら医薬品の品質管理に対しても薬局方が役割を果たすことが期待されている。さらに医薬品添加物の場合は、PDG における国際調和の中心テーマとなっている。

日本薬局方を巡る環境の変化として、特筆すべきものに、医薬品製造・流通の国際化があげられる。まず医薬品原料供給については、東欧、中南米、中国、韓国、インド等からの供給の割合が増加している。日本で製造された医薬品の海外への輸出も考えなければならない。また、中南米諸国、東アジア、西アジアを中心とした諸国の経済規模の拡大に伴い、医薬品消費の拡大が確実なこととして予想される。

一方、PDG 活動の進捗の遅さや調和されたと言われる場合でも非調和部分が試験法内で数多くみられるような場合も少なくないとの批判がある。このため、近年になって原薬調和の試みとして、まだこの局方も取り込んでいない医薬品の各条の調

和を行う Prospective Harmonization がパイロット研究として行われたり、また PDG の枠組みの中に、二局方間の調和を行うなどの工夫もなされるようになった。さらに ICH-Q4B トピックの終了は、PDG 活動への期待にも影響を及ぼし、PDG 活動の新たな展開への創意工夫が必要なタイミングとなっている。

世界の薬局方の国際交流の活発化

世界各地の経済の発展を背景に、

- (1) 欧米局方からみると、医薬品の製造・流通の国際化の中で、医薬品品質管理についても国際的な管理体制を作っていく意味で国際協調体制を作ろうとする立場、
- (2) 現在経済的に発展しつつある国の局方にとっては、国際的な活動や情報交換への参加を要望する立場

の二つが相まって、薬局方においても世界的規模の国際交流の場の創設を要望する動きが活発化している。その象徴として、2011 年より、以下の二つの系統の国際会議の開催が続いている。その詳細は分担報告を参照されたい。

(1) The Global Summit of Pharmacopoeias

主催者等：中国薬局方 CP と USP が提案者となった薬局方の国際会議

具体的活動内容：局方収載医薬品データベースの作成

(2) International Meeting of World Pharmacopoeias

主催者等：WHO が提案者となった国際、地域、国別薬局方が参加している国際会議

具体的活動：Good Pharmacopoeial Practice (GPhP) の作成

世界の薬局方情報のまとめ

医薬品規制のための基準として薬局方を作成/使用することはほとんどの国で行われている。WHO によると、現在世界 140 カ国で、国際薬局方である International Pharmacopoeia (Ph.Int.)、地域薬局方といえるアフリカ薬局方と欧州薬局方、および 30 の国別薬局方が医薬品規制に用いられている。また、現在 Mercosur 南米南部共同市場諸国（ブラジル、アルゼンチン、ウルグアイ、パラグアイ）が一つの地域薬局方への調和作業を進めており、まもなく

Mercosur 薬局方が地域薬局方に加わるものと予想される。

世界の薬局方は、通常化学医薬品原薬、生物薬品（ワクチン、血液製剤を含む）原薬、製剤、放射性医薬品等を各条収載対象にするものが多いが、中国、フランス、日本の薬局方、および EP 等は多くの生薬も収載している。またブラジル、ドイツ、ウクライナ、メキシコ等の薬局方はホメオパシー薬も収載対象としている。またセルビア薬局方は医療機器も収載しているとのことであった。また EP は、収載製剤はごく少数である。

各国では、地域薬局方を構成する国においては地域薬局方および自国の薬局方を医薬品の規制に用いることを法的に規定していることが多い。多くの国ではこれに Ph.Int も加わる。また EP、あるいは USP および PDG 国際調和事項については、これを参照する国も多い。また BP、JP、CP は自国の法律では規定されていないものの、法律で規定された局方に収載されていない場合に参照する薬局方としてあげた国も少なくない。JP への参照を言及した国としては、ウクライナ、インド、インドネシア、韓国、アルゼンチン、ブラジルがあげられる。

薬局方間の相互協力

PDG は JP、EP、USP 間における相互協力会議であるが、局方間ではその他様々な協力が行われ、また協力は拡大しつつある。上記のようにアルゼンチン、ブラジル、パラグアイ、ウルグアイは現在 Mercosur 調和薬局方を作成中である。チェコ共和国とスロバキア共和国では国の歴史とあいまって、現在も局方は共通のものを用いている。USP とメキシコ薬局方は協力協定を結んでいる。ウクライナとカザフスタンは協力関係にあり、最近になって USP との協力協定を結んだところである。BP、フランス薬局方、USP は CP と相互協力協定を結んでいる。フランス薬局方はフランス語圏であるアルジェリア、モロッコ、チュニジアと協力関係にある。また、韓国薬局方は USP と EP と相互協力協定を結んでいる。

Ph.Int.について

Ph.Int.は 20 世紀初頭から “Unified” 薬局方の作成に関するいくつかの協定を実現するものとして

WHO に国際薬局方専門家委員会を設けて作成されているもので、1951 年に第 1 版が発表された。標準品は WHO と EP が供給協定を結び、EP が供給している。収載されている医薬品各条は結核薬、マラリア薬、エイズ薬等の薬局方の整備が遅れている地域を主体とした疾病の治療薬を中心としたものである。一方 PDG 国際調和試験法の多くは Ph.Int.の一般試験法としてそのままあるいは改変して採用されている。

EP について

EP は EU 圏の地域薬局方であるが、当初 6 カ国に始まり、現在 36 のメンバー国（Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, (the former Yugoslav Republic of) Macedonia, Malta, Montenegro, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, United Kingdom）と EU によって作成されている。加えて 24 のオブザーバー（23 カ国と WHO）が委員会に出席している。

EP については EU Directives で「EP 各条は全ての原薬、製剤に適用される」とされているが、EP に収載されていない医薬品については各国局方の基準を順守するとされている。またメンバー国にはスウェーデンやフィンランドのように自国の薬局方作成を停止した国もある。フランスでは EP に加えてフランス独自の局方の両者をあわせて薬局方としている。BP は BP 独自の部分と EP をそのまま導入した部分とをあわせて BP としている。スイスでは、EP も採用しているが、スイス独自の the Pharmacopoea Helvetica も引き続き作成しているとのことである。

EP は今後の戦略について、局方の目的を失わない限りにおいて、医薬品の革新やフレキシビリティを積極的に取り入れること、バイオ医薬品各条の収載を円滑に進めるための工夫を行うとともに、PDG への参加やその他の協力を通じて局方の調和を推進する、と説明した。

USP はどこに

一方、主要薬局方の中で、国を超えて活動を広げている USP はどこに向かおうとしているのだろうか？

上記国際会議では、USP は繰り返し、Medicine Compendium (MC)への言及を繰り返している。MC は USP を作成・発行している USP Convention がその余力を投入して MC 専門家委員会を作り、医薬品基準を独自に作成できないような国々が採用可能なような医薬品の公的基準として作成したものとすることで、無料でオンラインアクセスが可能である。MC に示されている医薬品基準は化学医薬品と生物薬品等の各条、試験法、標準品からなるが、これら医薬品には原薬、添加物の両方を含んでいる。これらの基準は英語で作成され、誰でも無料で翻訳して構わない。MC の各条は一般情報、医薬品名に続いて、1)Performance Based Monograph、2)参照手順、3)許容手順から構成される。MC の一般試験法は基本的には USP-NF を参照する。MC の基準は標準品とともに MC 専門家委員会によって承認される。

Performance Based Monographs とは試験法と許容基準を含む原薬規格であり、試験法の手順については具体的には定めず、採用した試験手順が妥当であることを示すバリデーションの判定基準のみを設定するというものである。したがって MC を採用する場合は、独自に具体的な試験手順を確立すれば良いこととなり、薬局方の規格試験の運用にフレキシビリティをもたらすことができる。しかし、試験の判定基準は試験法および試験手順に依存するという考えから、試験法およびその手順を判定基準と併せて具体的に規定する従来の局方の各条構成とは異なる考えに基づくものであり、特に欧州諸国は MC に否定的である。また、FDA も MC を受け入れるとは考えにくい。

3. 医薬品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の研究 (中村)

小児治験におけるアセント文書

小児治験の国際調和を進めるために、欧米の関連ガイドライン等の情報収集と国内外専門家の意見聴取を行い、国内導入を図り、課題を考察し、アセント文書例の評価を進めた。即ち、平成 23 年度に

作成したアセント文書及びその意図が理解できるような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」を公開した。国立成育医療研究センターにおいては平成 24 年 4 月より、臨床研究センター治験推進室の治験依頼者用ホームページ (<http://www.ncchd.go.jp/center/clinical/chiken-irai11.html>) にて公開し、製薬企業関係者や研究者が自由に活用できるようにした。更に小児治験を実施する製薬企業や研究者に対するアセント文書作成支援を開始した。

また、平成 22 年より検討・作成してきた学童小児への治験説明パンフレットを治験実施計画書の内容を記載したアセント文書とともに、説明補助ツールとして平成 24 年 2 月より使用を開始した。今年度は、学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行い、治験説明について評価することとし、研究計画を確定し、倫理委員会の承認を得た。面接時は質問紙の回答を見ながら、回答の理由や回答から発展した内容を中心に面接を行うこととした。今までに、学童期にパンフレットを用いて治験説明を受け、かつ治験に参加した小児がすでに 4 名おり、小児とその保護者の計 8 名に実施し、さらに今後説明を受け参加した小児と保護者にも実施する予定である。

小児医療施設 CRC との意見・情報交換

2012 年 9 月 1 日に、大宮ソニックシティにて、香川小児病院、福山医療センター、大阪市立総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、自治医大学附属病院、神奈川県立こども医療センター、済生会横浜市東部病院、東京大学医学部附属病院、東京都立小児総合医療センター、国立成育医療研究センターの CRC と「小児 CRC の会」を行い、「小児治験の問題点と工夫」と「小児治験を実施する上での課題 (遺伝子検査の取扱い、20 歳での評価のある試験への対応及び文書保管について)」について意見・情報交換を行った。

ICH E11 ガイドライン改定も念頭に置いた、国際的ガイドラインの情報収集と検討すべき内容の検討

現在、3 局の規制当局間で ICH E-11 ガイドライ

ンの再検討のための事前準備が行われている。それへの対応として、これまでに調査したガイドライン以外に、世界保健機関のガイドラインや小児臨床試験関連ガイドラインのシステマティックレビュー等の情報を収集し、内容の検討を開始した。

FDA 内では 2011 年末頃から修正に向けての検討が開始されていた模様である。また、FDA、EMA、MHLW/PMDA 間でどのような形で、どの項目についての再検討を行うかなどについて検討が開始されている模様である。製薬協小児プロジェクトチームとは海外ガイドラインの内容などの共有を開始した。同チームでは、pediatric decision tree の検討が行われた。

これまでに内容を調査したガイドラインのほかに、以下の文献を入手した。

- Paediatric clinical trials guidance for assessors June 2011, World Health Organization
- Report: Survey of Current Guidance for Child Health Clinical Trials. The StaR Child Health Project: Standards for Research with Children. F.N.J. Frakking, J.H. van der Lee, T.P. Klassen, M. Offringa, for the StaR-Child Health Group

これらのシステマティックレビューの著者らは、小児臨床試験ガイドラインの主要な問題点として、1) 推奨についての十分な経験的根拠がないこと、2) ガイドラインは何を指すべきかは書いてあるが、どのようにやればよいかは書いていないこと、及び 3) 作成過程が不明瞭であることを挙げている。

なお、平成 25 年 4 月に EUCROF/RIPPS/EMA Conference: Methodological Approaches to Overcome the Challenges of Drug Evaluation in Children が欧州で開催される予定である。

(2) 遺伝子治療用医薬品の規制に関する研究(山口)
遺伝子治療薬の FIH 開始までに実施すべき前臨床試験について、FDA や EMA のガイドライン、さらには ICH 遺伝子治療専門家会議 (ICH GT DG) で議論を踏まえ検討を行った。

EMA と FDA のガイドラインの比較

FDA と EMA の FIH のガイドラインの遺伝子治療についての記載内容は、その詳細さや一部の記載範囲において差異が認められるものの、原則的な箇所

については大きな差異はない。

FIH までに明らかにすべき点については、薬力学的 POC の確立や投与量などについての臨床試験への外挿性について共通して記載されている。毒性評価の観点や臨床試験でモニターすべき指標の策定なども共通している。大きな違いは FDA では安全性について公衆衛生上の観点から評価することを求めている点である。これは、遺伝子治療薬そのものやその不純物としてウイルス等が混入するリスクも含めた公衆衛生上の評価をさしている。

FDA、EMA とも、遺伝子治療薬として非臨床試験で必須と考えられる試験について記載されている。遺伝子治療薬の生体内分布、投与量設定のための試験、毒性試験、デリバリー装置や添加材についての試験、挿入変異や造腫瘍性の試験等は共通しているが、EMA ガイドラインでは免疫原性や免疫毒性試験について記述しているのに対し、FDA は免疫反応性に関連する安全性評価に言及しているが、免疫原性試験の実施までは踏み込んでいない。免疫原性のヒトへの外挿性について、両者のスタンスに違いがあるものと思われる。また、EMA は環境への影響についても評価することを求めている。生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及び発がん性試験(造腫瘍性ではない)については、いずれも FIH までに実施することを求めている。

EMA、FDA とも遺伝子治療に用いられるベクター種ごとに、特にウイルスベクターや非ウイルスベクター、ex vivo 遺伝子治療薬などに分けてどのような前臨床試験が必要とされるか記載している。即ち、ベクター種ごとに挿入変異のリスクの違いや製造細胞の違いによりウイルス等の混入を含めた安全性評価を求めている。

分担報告書では、更に、FDA の遺伝子治療薬の FIH までに求められる前臨床試験、開発後期の臨床試験で考慮すべき点、その他の概要について述べられている。

(3) 生体試料分析法バリデーションに関する研究(香取)

日本における生体試料分析バリデーション (Bioanalytical Method Validation、BMV) 指針作成に寄与するため、本年度は、バイオアナリシス

フォーラム（JBF）より提出されたガイドライン素案を元に討議を重ねた。製薬協、ジェネリック薬協、安研協からのガイドライン素案への意見は約400と膨大なものであったが、その中から特に重要と思われるものについて取り上げ、内容をガイドラインに反映すると共に、これらの疑問に答えるための適切なQ&A作成を行っている。同時に、PMDAおよび厚労省などの規制当局への意見収集も行い、規制の強さが適切かどうか等についてガイドライン全体を見直した。特に、「7.補足」の中に入れられた4項目については、本文に繰り入れる、別添と言う形で記載するまたはQ&Aに取り入れるなどの方法で対応することとし、項目自体は削除した。最終案（対象：低分子、LC/MSn）をH25年3月に厚生労働省に提出した。また、H24年9月にはLBAのBMVを対象としたガイドラインを作成するため、国立医薬品食品衛生研究所の石井室長を座長とし、新たにリガンド結合アッセイ（LBA）のBMVを対象としたガイドラインを作成するため、ワーキンググループを立ち上げた。LBAガイドライン素案の作成は、先行する低分子LCガイドラインと同じくJBFに依頼することが決められた。依頼を受けたJBFからは、H24年12月までに項目名および適用案が出され、平成25年2月末にはLBAガイドライン素案が提出予定である。その後、LBAガイドライン案の完成を目指すと共に、低分子LCガイドラインについてのQ&A作成を行う予定である。

4. その他

(1) バイオマーカーに関する研究（大野）

医薬品開発段階での安全性評価に利用することを目的に、前年度までに心臓毒性、筋肉毒性、神経毒性、肝傷害・肝脂肪化、肺炎及び血管炎、精巣毒性及び腎臓毒性に関するバイオマーカーについて文献的調査を行った。今年度は、平成24年度に公開された資料に基づき追加調査を行うとともに、新たに骨毒性、消化管毒性及び腎臓毒性についても調査した。

心筋傷害のバイオマーカーとしては、臨床においてTn類の有用性が頻用されている。非臨床領域でも、主に急性心筋傷害モデルにおいて測定され、

病理組織変化と対応する結果が得られていた。一方、Tnは心筋だけでなく骨格筋等にも存在（sTnI）することから、心筋傷害のバイオマーカーとしては心筋特異的なTn（cTnT、cTnI）が測定されていた。一方、cTnIが心不全状態ではない関節リウマチ（RA）患者においても上昇していることが報告され、潜在性（無痛性）の心傷害を検出している可能性があると考えられた。心筋梗塞モデルでは血中のmiR-208aや133aの発現が1000倍近く上昇した。即ち、miRNAは既知のマーカーに比し増加の程度がケタ違いに大きく、心筋梗塞の診断応用への可能性を有している。

骨格筋マーカーとしてsTnIが測定されているが、slow twitch skeletal muscle troponin Iとfast twitch skeletal muscle troponin Iの両方に反応するラットの測定キット（電気化学発光免疫法）が市販されており、今後ヒト用の測定開発が期待される。

神経毒性については、脳損傷等の外傷性患者でのS100 β protein測定結果についての報告が散見された。S100 β は尿中や唾液等からも検出され、臨床応用が拡大される可能性が示唆された。なお、心毒性発現時にもS100 β が変動することが知られており、神経損傷時の上昇とどのように区別するかの検討が必要である。その他の脳損傷マーカーとして、NSE(neuron specific enolase)、GFAP(glial fibrillary acidic protein)、MAP (Microtubule-associated proteins)-2が報告された。

肝臓毒性のバイオマーカーとしては、miRNAがヒトへの外挿性という点で優れており、報告数が多くなる傾向がみられたが、近年血中や尿中の安定性に問題があるとの報告もあり、過去のデータの解釈について注意する必要があると思われた。

炎症のバイオマーカーに関しては、2012年も既知のマーカーを検証する報告はみられたが、バイオマーカーとしての適格性が確認できた新規の毒性・副作用マーカーの報告は見つからず、炎症領域においては信頼性のあるバイオマーカーの探索の困難さが伺われた。

精巣毒性については、新たにイメージング手法に関して調査したが、新たな報告はなく、病理組織学的検査に代わる鋭敏な評価系は報告されな

かった。

骨傷害については、臨床・非臨床を問わず、種々のバイオマーカーが盛んに利用されていた。また、臨床及び非臨床において、骨代謝マーカーを含む各種測定項目が記載されている骨粗鬆症ガイドラインが存在する。これらは、骨疾患の機構に応じて適切な骨バイオマーカーを選択するうえで有用な情報源である。今後も様々な骨バイオマーカー候補が取り上げられると思われるが、それらを採用する際に考慮すべき点を考察した。

消化管傷害については、臨床で消化管機能検査に使用されているマーカーが主に報告されていた。粘膜傷害を検出するための非侵襲的な血中マーカー等も探索されているものの、鋭敏かつ正確に傷害が検出可能と考えられるマーカーは見当たらなかった。

腎毒性については、hL-FABP がヒトでの腎障害を検出するために感度が良い指標であることが示された。

今後は、今までにリストアップされたバイオマーカーについて、臨床及び非臨床試験での有用性や開発状況について整理する必要がある。

(2)ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究（松本）

現在検討されている「WHO アジュバント添加ワクチンのための非臨床評価ガイドライン」は、2005年発出の「ワクチンの非臨床評価ガイドライン」

（WHO Technical Report Series, No.927、以下「原版」と称する）の「続版」という位置づけにあり、原版と合わせて読まれるべきであるとされている。11月のWHO会議を経た時点での案（続版の3rd draft）において原版に新たに付け加わった部分、ないし原版とは異なる規定がなされつつある部分は主に下記の通り。

ガイドラインの適用範囲

原版では「主に感染症に対する予防用のワクチンに、また場合によってはその治療用のワクチンに適用される」ことが規定されているが、続版においては新たに「ガイドラインの『原則』は癌・アレルギー等、非感染症のための治療用ワクチンに対しても適用できるかも知れない」との記載が加わった。しか

しながら、研究グループにおいては本件に関し異論を有している。すなわち、癌等に対する治療用ワクチンの作用機序にはHLA拘束性を有する等の点で感染症予防ワクチンとは大きな違いがあり、本ガイドライン案の『原則』ですらも適用できないのは明らかと考えられる。この点、現在、下記にdraft 3の内容と反論を記載した。

局所累積刺激性評価

局所累積刺激性とは、臨床における医薬品の投与を同一部位に行った時の局所刺激性を意味し、薬害等の経緯を踏まえ、国内のワクチン規制においては動物試験でこれを評価することを求めてきた。今回、研究グループの主張が受け入れられた結果、「反復投与毒性試験においては同一もしくは十分に近い部位に対する複数回投与を行い、局所累積刺激性（cumulative local toxicity）を評価することが望ましい」の記載が加わった。

生殖発生毒性試験（いわゆる単一試験計画法）における投与時期

原版ではワクチンの投与時期は「出生前から妊娠期間を経て、離乳期まで」としていたが、ワクチンにおいては免疫原性を介した生殖発生毒性の懸念は少ない等の考察に基づき、3rd draftでの投与期間は「着床期から離乳期までで良い」に変更された。しかしながら、研究グループでは本件に関してやや慎重にとらえており、現在、少なくとも「発生初期からの投与を行うべきではないか」等の反論を試みている。

アジュバント単独の毒性試験に必要な動物種の数

原版において、本件に関する規定は特に存在しない。一方、3rd draftでは「ワクチンの毒性試験は通常1種、しかしながら、新規アジュバントを用いている場合等にはもう1種以上の毒性試験が必要かも知れない。なお、アジュバント単独の目的のために必ずしも独立した毒性試験を実施する必要はなく、ワクチンの毒性試験の中にアジュバント単独群を設けるという対応で構わない」の規定が加わった。

研究グループとしては、11月のWHO会議に際し、アジュバント単独の毒性試験に必要な動物種についてEUのアジュバントガイドライン（EMA/CHMP/VEG/134716/2004）と同様の基準に

より、「通常2種」を要求していた。しかしながら、他極からの参加者のほぼ全てが「通常1種」を主張していた状況等に照らせば、3rd draft にて提示された折衷案に特に異存はない。なお、WHO 会議とは別個に開催された ILSI/HESI 「ワクチンアジュバントと自己免疫」ワークショップ（10月、オランダ）での結論は以下2つであった。

- i) 現時点において、ワクチンアジュバントにより引き起こされることが確実な自己免疫疾患は存在しない。
- ii) 当該事項に関し、非臨床での有用なモデルや確実なバイオマーカーも存在しない。

その他

ガイドライン発出までの今後のスケジュールとしては、3月中旬に WHO よりガイドライン案の 4th draft が回覧され、次に web 上での 2 度のパブリックコメントを経て、10月にガイドライン発出に至る見込みである。

現在 10月の ILSI/HESI ワークショップの meeting report を作成中である。当該プロジェクトは、実際には 2) の WHO ガイドラインの策定活動と密接に関連して行われた。上記の結論を経て、「WHO アジュバント添加ワクチンのための非臨床試験ガイドライン案」の 2nd draft までに存在していた「自己免疫」の項は、大幅に削減・縮小された。

(3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究 (岡田)

1) SDO プロセス

医療情報の標準開発を推進している SDO としては、ISO/TC215、欧州標準化委員会の CEN/TC251、Health Level Seven (HL7) がある。ISO/TC215 では、医薬品関係は WG6 「Pharmacy and Medicines Business」とよばれるワーキンググループが担当している。CEN/TC251 には医薬品専門のワーキンググループはない。HL7 International 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、日本をはじめ 36 カ国が国際支部として活動している。

近年、ISO/TC215 のもとで対等なリエゾン関係にある SDO として、ジョイント・イニシャティブ協議会 (Joint Initiative Council: JIC) が発足した。JIC は ISO/TC215、CEN/TC251、HL7 の 3 団体で

発足した後、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)、IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organisation) 及び GS1 が加わっている。JIC は重複する又は対立する作業項目に焦点をあて、ジョイントの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。いずれの作業項目の審議に参加するかは、各団体の判断に委ねられている。なお、ICH の SDO プロセスにおいて、これまで直接的に関わっているのは ISO/TC215 と HL7 のみである。

SDO プロセスは、ICH で必要な電子仕様を SDO と連携して開発し、ICH IG を策定するプロセスである。

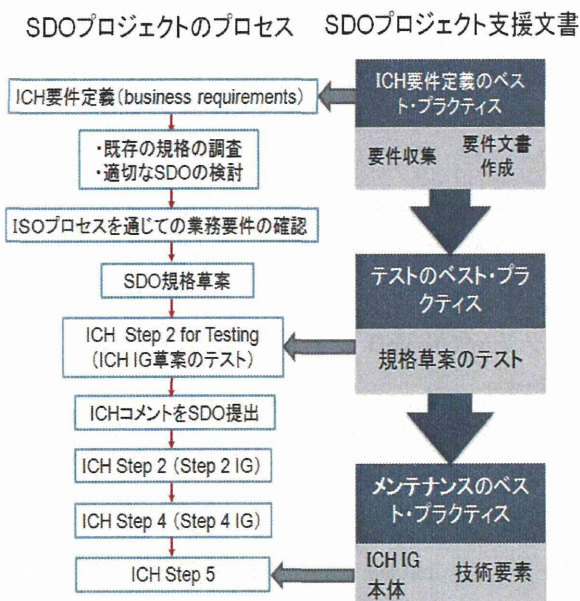


図 1. SDO プロセスの流れの概要と支援文書

SDO プロセスのおよその流れを図 1 に示す。実際にはプロセスは一様でなく、プロジェクト開始時点で SDO に同等の規格（規格草案）があるか、既に ICH で電子仕様が発定されているか、どの段階から ISO 審議にかかるかなど、プロジェクトにより異なっている。

ISO 国際規格 (International Standard: IS) を制定し、これに基づいた ICH IG を作成する場合、ISO/TC215 における国際規格は、世界の国々で採用されることに意義があることから、細部に至る仕様

まで定めることは難しい。すなわち、一般性があると同時に、詳細については様々な実装が可能となり得る。ICH の EWG では、ICH IG において国際規格の使い方を詳細に定める。ICH IG には、SDO の規格自体を含めることはなく、SDO 規格を参照しつつ、業務要件に基づいて具体的に使い方を定め、説明するものである。

ICH M2 EWG は SDO プロジェクトを円滑に推進し、目的とするゴールに到達するのを支援するため、1) ICH 要件定義、2) テスト及び 3) メンテナンスのそれぞれのステップについてのベストプラクティスをまとめ、文書化を進めている。

2) SDO パイロット (プロジェクト)

進捗状況

各 SDO パイロット (プロジェクト) の進捗状況を表 1 に示す。即ち、ICSR については、2011 年 11 月に ISO 国際規格が制定され、ICH IG は 2012 年 11 月に Step4 に到達している。IDMP は 2012

年 11 月、ISO 国際規格が制定され、ICH IG は 2013 年 2 月末現在、Step 2 草案が開発されている。ICH M8 EWG による eCTD は、ICH で開発された eCTD 電子仕様の改訂版の開発を SDO プロセスにより進めるものである。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 から要件を提出し、規格草案をテストしてフィードバックを行いながら、HL7 で RPS 規格開発が、ICH においては ICH IG の作成が進められている。ICH IG については Step 2 for Testing とよばれるテストが実施されている。これは、ICH ガイドラインに技術仕様が含まれる場合に、Step 2 の前に、特に技術仕様の観点から評価することを目的としたテストである。ICH 実装ガイドの Step 2 達成は、2013 年 11 月の予定とされている。

評価

ICH は SDO パイロットを評価するための評価

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 に内容について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 パイロットの開始時点で、HL7 では HL7 ICSR 規格を開発中であった。	交換メッセージとして HL7 SPL を採用の見込み。ISO 規格にはメッセージ交換規格は含まない。	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 ICSR 規格草案を ISO へ提出し、JI の審議項目となる。 JI の審議参加団体: ISO, CEN, HL7, CDISC	新規作業項目として ISO に提出し、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 規格の発行状況	ISO 国際規格発行 (2011 年 11 月)	ISO 国際規格発行 (2012 年 11 月)	/
ICH 実装ガイド (ICH IG) の開発段階	ICH IG Step 2 到達 (2011 年 6 月) ICH IG Step 4 到達 (2012 年 11 月)	ICH IG Step 2 草案の開発中	ICH IG の Step 2 for Testing の準備及び実施

※ ICSR 及び IDMP は SDO プロセスのパイロットとして着手されたが、eCTD (RPS) はパイロットの着事後に開発が決まったことから、パイロットには含まれない。

基準（Evaluation Criteria）を2007年に作成した。表2は各基準のタイトルである。これら評価基準に基づいたSDOパイロットのサーベイ様式が確定し、ICH IGがStep 4に到達した時点で当該様式を用いた調査が実施される。

表2. SDOパイロット評価基準

評価基準	評価項目
基準1	SDO技術仕様におけるICH要件
基準2	ICH EWGsの人的リソース
基準3	ICHステップ・プロセスの遂行
基準4	ICH実装ガイドへの国際規格サブセットの取り込み
基準5	ICHリージョンにおける実装の実現可能性- コピーライトと機密性
基準6	ICHリージョンにおける実装の実現可能性- 言語
基準7	ICHの観点からみた規格のクオリティ
基準8	規格開発に要した時間
基準9	ICHリージョンにおけるレギュレーションとしての実現可能性、既存のデータとの互換性

メンテナンス

ICH IGの改訂には様々な要因が影響することから、ICH IGに関係する組織、改訂の対象となる要素と、そのタイミングを洗い出し、メンテナンスのプロセスの詳細を検討する必要がある。SDOパイロット/プロジェクトを担うEWGとM2EWGの共同により、メンテナンスのベストプラクティスが開発されている。

3) 電子文書フォーマット標準

ICHにおけるESTRI recommendations（ESTRI: Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information、医薬品規制情報の電子標準）とよばれる基本的な電子標準の一つに、電子文書フォーマットがある。電子文書が満たすべき要件と、これを満たす一例としてPDF（Portable Document Format）が挙げられていたが、2011年4月ISO 32000-1（PDF1.7）がESTRI recommendationsと定められた。ただし、PDF 1.7とISO 32000-1とは完全には同等ではない。現在、ISOではISO 32000-1の拡張である、ISO 32000-2（PDF2.0）が審議中

である。

表3 PDFの各種仕様と規格

PDF	概要	ISO規格
PDF/X	従来の印刷領域/業界での仕様	ISO 15930 (1999)
PDF/A	デジタル文書のアーカイブ、長期保存のための仕様	ISO 19005 (2005)
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	ISO規格ではない (AIIM: Association for Information and Image Managementによるガイド)
PDF 1.7		ISO 32000 Part 1 (2008)
PDF 2.0		ISO 32000 Part 2 (審議中)

PDFには、PDF1.7、PDF2.0等の他に、表3に示す仕様がある。このうち、PDF/Aはデジタル文書のアーカイブ、長期保存のための仕様である。PDF/Aには、PDF/A-1、PDF/A-2、PDF/A-3があり、いずれも対応するISO規格が発効されている。PDF/A-1はPDF1.4を基本とした長期保存を要する電子文書の表示に重点を置いた仕様である。PDF/A-1は特殊な仕様を定めるものではなく、特殊仕様を使わないことにより、長期保存に耐えることを目的としている。PDF仕様ファミリーの共通部分を占める、ということが出来る。PDF/A-2は、ISO 32000-1(PDF1.7)に基づいた仕様であるが、比較的新しく、まだあまり普及していない。PDF/A-3は、PDF/A-2の仕様に加えて、任意のファイル埋め込みを可能としている。

国内における課題

ISO 32000、ISO 19005等の審議は、ISO/TC171にて行われている。PDF/Aは、公文書の保存に適するとされ、2バイトコードの扱いに関して日本、中国、韓国を中心に、ISO/TC171に働きかけがなされてきた経緯がある。国内においては、日本語フォントの問題がある。通常は埋め込み可能な欧文のフォントと異なり、日本語フォントはライセンスによって埋め込み可能かどうか異なっている。フォント埋め込みの制約には、「埋め込みを許可しない」、「表示・印刷のみ許可する」、「編

集も許可する」、「インストールも許可する(文書を受け取った人が、埋め込まれたフォントをパソコンにインストールして文書の作成に利用できる)」場合、と異なるレベルがある。比較的新しいフォントの場合は、埋め込み許可情報が含まれており、自動的に識別できるが、それ以外のフォントの場合は埋め込みが可能かどうかライセンスを確認する必要がある。

D. 考察

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

(1) バイオ医薬品の新しい課題に関する研究 (平林)

バイオ医薬品の非臨床安全性試験法に関する S6 ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応したアップデートの手段としての補遺の作成の為、関連情報の収集や解析にかかる先行研究を行ってきた。今年度は、それに引き続き、関連事項に関するフォローアップ並びに新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めた。特に、ガイドライン解説の改訂作業にあたっては、生物医薬品の種類と S6(R1)の適用範囲について再確認し、バイオ医薬品のカテゴリーには入らないが、バイオ医薬品のように種特異的な薬理作用を有し、動物を用いた安全性評価が困難なペプチドミミックや核酸医薬などについては、安全性評価にあたって本ガイドラインのケースバイケースという基本原則が役に立つと考えられるものの、バイオ医薬品とは明らかに異なる性質から、別途安全性評価の基準が求められるものと考えられ、今後の検討課題として再認識された。

(2) 光安全性試験について (中江)

ICH S10 EWG は、今後、各極において収集したパブリックコメントを集約し、それらへの対応を議論した上で、平成 24 年 6 月の ICH ブリュッセル会議を経て、平成 24 年 11 月の ICH 大阪会議における step 4 到達を目指している。ICH S10 step 2 ガイドラインには、極間差や十分に煮詰まっていない部分が一部残っている。ICH S10 EWG における今後の作業は、寄せられるパブリックコメントの質と量にもよるが、それらの解消も図らねばならず、必ずしも

容易なものでないと予想される。本研究グループは、事態の変化に即応できる体制を整えつつ、今後も研究目的の達成に向けた作業を粛々と進める予定である。

(3) がん原性試験について (西川)

「がん原性評価文書」では、がん原性に関連があると考えられる各要素について論じるものであって、当該医薬品の非臨床プロファイルの一般的な概要を示す必要はなく、また「規制通知文書」に記載されたすべての要素が必ずしもすべての場合に適用または利用できるわけではないとされている。「がん原性評価文書」には WOE 以外に、次の重要な要素である以下の内容を含めなくてはならない。即ち、① 計画中／進行中の 2 年間ラットがん原性試験について予測される試験結果(陽性／腫瘍発生に対する標的臓器、または陰性)、② がん原性試験に関する総合評価およびヒトに対するリスク評価における 2 年間ラットがん原性試験の実施意義と結果の予測、③ 2 年間ラットがん原性試験を実施するか免除申請するかどちらを裏付けるのかについての明確な記述および説明とそれぞれの化合物のカテゴリー分類、を含めなければならない。各極の医薬品規制当局は、提出された「がん原性評価文書」の予測の妥当性について、文書受領時にそれぞれ独自に評価するが、開発企業に対してのフィードバックはがん原性の評価において上記の 3 つの重要な要素に関する記述が不十分であった場合のみその旨の通知を行うことになる。

ヒトにおいて発がん性の可能性が高いことを予測するカテゴリー 1 は主に薬理作用によって判定されることになる。一方、カテゴリー 3b は主として毒性所見によって判定されることになるが、カテゴリー 3a を含めて、ヒトにおける発がん性の可能性がないことを予測できる事例がどれほど集まるか興味深いところである。ICH S1 ガイダンスに記載されている低分子医薬品のがん原性評価について現行の枠組みの見直しを検討している S1 専門家会合の活動にとって、この prospective な確認作業の経験は非常に重要であると考えられる。

4) *In vitro* 光毒性試験バリデーション結果の第三者評価について (小島)

ROS アッセイの国際的な第三者評価会議を経て、評価報告書の第一稿をまとめることができた。ただ、第三者評価委員からの指摘でバリデーション報告書や提案プロトコルの改訂が求められており、改訂版の作成が必要である。これらが出来上がり次第、修正内容を盛り込んだ第三者評価報告書の改訂がなされる。第二稿の作成は6月末になることが今回の会議で合意された。今後の予定として、この第二稿についてパブリックコメントを求め、その意見を8月に開催される次回会議で検討することが合意された。この会議後に作成する第三稿を9月末に完成させ、ICHには10月早々に最終報告書を提出することになった。

2. 医薬品の品質に関する非臨床的研究

(1) 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研究 (奥田)

本研究では、原薬の開発と製造に関するICH Q11ガイドラインを円滑に実施に移すために必要な要素を薬事規制の観点から、また必要とされる科学的な知見の観点から研究を実施した。

承認後の変更管理のシステムは日・米・欧でそれぞれ異なっており、国際的な調和ガイダンスは存在しない。FDAは2004年にChanges to an Approved NDA or ANDAを公表し、変更の重要度をMajor change、Moderate change、およびMinor changeの3段階に区分している。また、製造サイト、製造工程、規格試験方法、容器施設系、表示に関して、それぞれの区分に相当する変更例を示している。EMAは2010年以降、ほぼFDAと同様の変更管理の区分を再構築した。注意すべきことは、欧米ではCTD様式第三部記載事項の全てが何らかの薬事規制の対象になるのに対して、我が国では承認申請書に記載した事項のみが薬事規制の対象になるとことである。即ち前提となる薬事規制の範囲が異なっている点に留意する必要がある。

欧米では存在する年次報告の制度が我が国にはなく、軽微な変更の取り扱いが異なっていることに注意する必要がある。欧米では年次報告とされる変更が日本では承認事項とはならないかあるいは軽微変更届出事項に区分される可能性がある。なお、

我が国は昨年GMPの国際的組織であるPICSへの加盟申請に伴い、GMP制度を変更しつつあり、年次照査の制度の導入が検討されている。このことが今後の我が国の承認後変更管理制度に影響を与える可能性がある。

ICH Q11では工程パラメータの変更に関して、「申請者は、初回申請資料に、パラメータG、H及びIに対して特定の将来変更を製品ライフサイクル期間でどのように管理するのかの提案を含めることができる。」として、初回申請時に予めパラメータの拡張のための取り扱いに関する提案を規制当局に対して行う方策を記述している。

EMAは、「結果」でのべたように、2010年にEMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010で具体的な提案のプロセスを公表している。FDAは、既に2003年にドラフトガイダンスであるが、「Industry Comparability Protocols — Chemistry, Manufacturing, and Controls Information」を公表している。このガイダンスは「comparability protocol」を予め提出することにより、変更管理に関する区分を緩和し、CMCに関する承認後変更を円滑に進めることを意図したものである。日本では欧米に相当するガイドラインは公表されておらず、実際にQ11ガイドラインが述べている「製品ライフサイクル期間でどのように管理するのかの提案」に関しては、規制当局の個別の判断にゆだねられることとなる。

品質評価手法に関する研究としては、バイオアベイラビリティの向上を図るために高エネルギー状態に誘導された医薬品に関する安定性の評価手法を検討し、安定性を支配する要因を明らかにした。

(2) 癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤の品質に関する研究 (奥田、安藤)

がんの免疫細胞療法に用いられる最終製品(細胞製剤)の有効性及び安全性の評価は、臨床試験で検討されているところであり、今後さらなる研究が行われることにより、その有効性及び安全性、また有用性が明らかにされるであろう。臨床試験を実施する際に使用される最終製品は、品質を一定に管理する必要があるが、その製造工程に培養工程を含むため一般的に品質管理が難しい。また、製造は医療機関が中心となるため、特に製造管理者の医薬品等の

製造の知識や経験が十分ではない機関では、製造施設の構造設備は一定の基準は満たしていたとしても、最終製品の品質管理が十分になされていない可能性もある。

最終製品で適切な検査項目を設定することにより一定の品質確保は可能であると考えられるが、今後の課題として、がんの免疫細胞療法に用いる製品の品質管理を適切に行うため、生物由来原材料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）、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：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）、ICH-Q5A、B、C、D、E 及び Q6B や、作成中の Q11（原薬の製造と開発）等を参考に指針を作成し、がんの免疫細胞療法に用いられる製品の製造方法の考え方を示していく必要がある。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究 (内田)

先端バイオ医薬品規制に関する研究として、遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製品、特に遺伝子改変細胞を用いたがん免疫療法を中心に、その開発と規制の国際動向を調査した。がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞製品は、治療用がんワクチンとして用いられる遺伝子改変がん細胞や樹状細胞と、養子免疫療法に用いられるがん抗原特異的 T 細胞受容体やキメラ抗原受容体を導入した遺伝子改変 T 細胞に大別される。規制の現状としては、遺伝子改変細胞は遺伝子治療薬と細胞治療薬の両指針を考慮する必要があり、使用するウイルスベクターによっては個別指針も参照する必要がある。EMA の遺伝子改変細胞に関する指針は、遺伝子改変細胞全般に関して品質、非臨床、臨床の要件がまとめられており、がん免疫療法用細胞製品についても参照すべきであるが、必ずしも当てはまらない要件もある。例えば、遺伝子改変細胞での最も大きな懸念の一つに、挿入変異によるがん化のリスクが挙げられるが、治療用がんワクチンとして用いられる遺伝子導入がん細胞は、細胞が増殖しないような処理が行われており、がん化の恐れはない。また、製品の対象疾

患ががんであることから、がん化のリスクはがん以外を対象とする遺伝子改変細胞と同列に扱うことは妥当でない。さらに、遺伝子改変 T 細胞療法では染色体組込型のベクターが用いられているが、これまでに数多く実施されている T 細胞へのレトロウイルスベクターによる遺伝子導入で、がん化が生じた例は確認されておらず、造腫瘍性試験は必要ないと考えられる。その代わり、治療後のフォローアップとして、遺伝子導入細胞の持続性やクローン増殖の有無について確認することが必要と考えられる。

遺伝子改変細胞では目的外の免疫応答も安全性上の大きな課題であるが、治療用がんワクチンでは免疫誘導が目的であり、異なる視点が必要である。この点で、がん免疫療法用製品に特化した指針を考慮することが必要と考えられる。FDA の治療用がんワクチンに関する指針は、遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品の場合も、その臨床試験デザインを考えるのに有用であろう。また、EMA のがん免疫療法に用いる細胞製品の力価試験に関する指針は、がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞も対象としており、力価試験の設定では本指針が有用である。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究 (川崎)

抗体医薬品の体内動態の解析の一環としてどのような回収方法が最適か検討を行った。カラムをグライコフォームごとの体内動態解析に応用する場合、カラムで回収する前後で、抗体のグライコフォームパターンに変化がみられないことが重要である。今回検討した LC/MS により、本カラムで回収する前後の抗 TNF- α 抗体の LC/MS を行い、得られたデコンボリューションマススペクトルに基づきグライコフォームの比較を行ったところ、同様の質量及び糖鎖不均一性が確認された。従って、今回の条件がグライコフォーム解析に利用できることが明らかとなった。

HCP の解析手法の検討を行った。本実験で用いた精製トラスツズマブは、高度に精製されており、残留する HCP 量は極めて微量（10 ppm 未満）である。したがって、精製トラスツズマブの添加により観察された HCP 量の増加は、トラスツズマブの添加後に吸着した HCP が、トラスツズマブとともに回収

されたものと考えられる。

以上の結果より、部分精製で残留する HCP を漏れなく回収するためには、目的物質である抗体医薬品に吸着する HCP に留意する必要があると考えられる。今後、トラスツズマブに吸着する HCP も含め、部分精製した HCP を回収するとともに、同定を進める予定である。

(5) バイオ医薬品の目的物質由来不純物が免疫原性に及ぼす作用に関する研究（新見）

凝集体については、日本薬局方の注射剤の不溶性微粒子試験及び通常原薬及び製剤において、特にサイズ排除クロマトグラフィー(SEC) による試験で測定されない約40nmから10 μ mの粒子径の凝集体が、IFN- α 及び β のトランスジェニックマウス及びT細胞アッセイにおいて免疫原性を誘導することが示されている。この範囲の粒子径の凝集体はこれまでは問題とされていなかったが、今後も考慮しなくても良いと言えないと思われる。FDAも免疫原性のリスク評価のため、この範囲の粒子径の凝集体の測定を強く recommend しており、分担研究者も同じ考えである。患者において凝集体の抗体産生への関与が示唆されているバイオ医薬品の例は少ない。これは逆に凝集体の含量が低いバイオ医薬品が提供されていることを示唆しているのかもしれない。しかし、特に、抗体医薬品の場合は凝集体を形成しやすい領域が予測されており、何らかのストレスにより凝集体を形成する可能性は考慮する必要がある。

(6) バイオ後続品の規制に関する国際動向（石井）

各極におけるバイオ後続品の呼称と定義、及び、主なガイドラインを整理し、比較検討した。各極での定義は類似しており、既に製造販売承認を与えられているバイオ医薬品と同等/同質の医薬品であるという考え方に相違はない。しかし、適用対象とする製品群、先行バイオ医薬品（参照品：reference product）の要件、参照品との同等性/同質性を示すために求められる要件、参照品との互換性あるいは代替に関する考え方に多少の相違がある。なお、ガイドラインの適用対象は、いずれも組換えタンパク質医薬品が中心である。

これらの調査結果から、バイオ後続品の規制に関する日本の特徴として、以下の点が挙げられる。

- 1) 海外ガイドラインと概ね同じ方向であり、国際的整合性が保たれている。
- 2) 参照品を日本承認製品に限定している。
- 3) 臨床試験における非劣性試験の適用可能性に関する記載がない。
- 4) 免疫原性評価について、具体的な期間などは明示されていない。
- 5) 代替・混用に関する記載があるが、運用実態が不明である。

6) バイオ後続品の命名ルールが確立している。

2) 3) 4) について、指針の運用実態は明らかでないが、今後、これらに関する規制要件を改訂あるいは明確化することが、バイオ後続品の開発及び承認審査の迅速化に有用と思われる。5) について、指針では、「当該（製造販売後）調査期間においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある。」とされている。これまでのところ、バイオ後続品の混用や代替に関する実績は明らかでないが、市販後調査結果をもとに、対応を明確にすることが望ましいと思われる。

FDA がガイダンス案において、海外参照品を認める考えを示したこと、EU もガイドライン改訂により海外参照品を認める考えを示していることから、今後、新薬開発と同様に、バイオ後続品開発においても、グローバル化が進むことが予想される。日本においても、上記 2)~5) 等について、規制要件をアップデートしていくことが今後の課題と考えられる。

また、今後、特に抗体医薬品のバイオ後続品開発が進むと想定されることから、抗体医薬品の同等性/同質性評価要件を明示していくことも重要な課題と考えられる。

同等性/同質性評価において検討すべき項目の一つに、比活性の比較が挙げられる。比活性の比較には、先行品と後続品の相対力価を測定することが必須であり、その際には、適切な力価試験法の設定と試験成立条件の設定が必要となる。近年、米国薬局方の統計グループの検討により、力価試験法の試

験成立条件設定には、従来の分散分析と比べ、equivalence test が適しているとする考え方が示されている。力価試験による相対力価算出には、勾配比法、平行線法、4-パラメータ法等が用いられる。これらについて、適切な試験成立条件の設定に関するケーススタディーを行い、equivalence test の実践法とその有用性を明らかにすることも、バイオ後続品の評価における課題の一つと考えられる。

(7) 遺伝毒性不純物について（本間、阿曾）

ICH-M7 ガイドライン Step 1 文書において、新規医薬品添加剤が適用範囲に含まれることになり、「新規添加剤とは3極において初めて医薬品に使用される添加剤」と定義された。しかし、日本の規制においては海外において承認された添加剤であっても日本で初めて申請される場合は新添加剤として取り扱われるため、新規添加剤を適用範囲に含めるかについて検討した。また、ICH-Q3A/B で適用範囲外であるペプチド、オリゴヌクレオチドに関しては化学的に合成されるものについては適用範囲に含めるべきではないかとのコメントがあり、適用範囲に含めるあるいは除外するための合理的な理由の整理が必要と考えられる。SAR によるハザード評価に関しては Step 1 文書においては「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。」ことされていたが、FDA は最低でも2種類の QSAR が必要とコメントした。

臨床初期段階（Phase I）での DNA 反応性不純物のリスク評価に関して、Step 1 文書では、Phase I での不純物の遺伝毒性評価は不要であり、原薬についてのエームス試験により、不純物の変異原性は評価されるとの内容としたが、これに反対するコメントがあった。平成 24 年度においては、上記の論点について論議を行い、2012 年に Step 2 が達成された。

ICH-M7 ガイドライン Step 2 文書の基本原則は以下に集約される。

- 1) 本ガイドラインは、低レベルで DNA に直接損傷を与え突然変異を引き起こす可能性があり、それによってがんを誘発する可能性がある DNA 反応性物質に焦点を当てる。
- 2) このタイプの変異原性発がん物質は、通常、細菌を用いる復帰突然変異（変異原性）試験によ

り検出される。

- 3) 復帰突然変異（変異原性）試験細の結果の予測には（Q）SAR が適用できる。
- 4) 遺伝毒性、発がん性が疑われる不純物は 1.5 µg/day の TTC（threshold of toxicological concern）レベルで管理されなければならない。これは、理論上の生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する。
- 5) 一生涯よりも短い期間の曝露の場合は、開発及び製造販売のいずれにおいても、不純物の高い摂取量が許容され、同等のリスクレベルを維持できる。
- 6) ある不純物に関して潜在的リスクが確認された場合、変異原性不純物が発がんリスクの許容レベル以下となることを保証するため、製造工程の理解及び／又は分析管理を活用した適切な管理戦略を構築すべきである。
- 7) 不純物が原薬の代謝物である場合、原薬に関する適切な非臨床試験における当該代謝物の曝露量が投与される原薬中の不純物による曝露量よりも高いと予測されるならば、その不純物は安全性が確認されたものと考えられる。

以上のような基本原則が合意され、Step2 ガイダンスが2012年11月のサンディエゴ会議で策定された。

(8) 重金属不純物に関する研究（四方田、広瀬）

金属不純物に関する ICH Q3D ガイドラインについては、平成 23 年度に品質チームと安全性評価チームによる効率的かつ集中した各局専門家の共同作業により、短期間で Q3D プレ Step 2 文書を完成することができた。平成 24 年度は、それに対する関係者のコメントへの対応を行った結果、大幅な見直しが行われた。

なお、PDE 値の再評価を行い、最も低い PDE としては、昨年度に作成したプレステップ 2 文書においては、未評価化学物質の微量曝露の管理基準として用いられている閾値基準 TTC（Threshold of Toxicological Concern）を引用して 1.5 µg/day が用いられていたが、本来の TTC の概念では金属類は対象外であることからその採用は見送られた。これに代わって、極低用量での用量反応関係が十分に解析されており、且つ最も低用量曝露から有害影響が認められる鉛を基準として検討することとし、その影

響が出始める血中濃度を参考に一日摂取量を PDE を 5 µg/day と算定したものである。なお、ヒトに対するリスクが低い金属 (Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg)には PDE を設定しないこととしたが、これらの金属は GMP 上では管理される必要がある。

適用期間の短い医薬品に対応するために、より高い PDE が許容される場合の一般則についても検討されたが、金属の種類によって蓄積性が異なる他、短期及び長期で認められる影響に違いのあることから、ケースバイケースの対応とされたものである。

一方、金属のクラス分けが導入されたが、このクラス分けの基準は毒性の強さによるものではなく、曝露の可能性とリスク管理手法の分類を反映させたものである。

なお、昨年度のプレステップ 2 文書の多くのコメントの中で、品質に関する主なコメントは 75 程度であり、寄せられたコメントの内容は、以下のようなものであり、それらへの対応としてプレ Step 2 文書の変更がなされた。

- 1) すべての金属不純物についてリスクアセスメントをするのかどうか不明である。特に、土壌や環境から混入する金属について問題となる可能性がある。もし、ガイドラインに記載のすべての金属について評価する必要がないのであれば、そのように文言を追加すべきである。たとえ試験が軽減されても、リスクアセスメントに関する資料作成が大変である。リスクに基づいたアプローチについてより詳細に記載いただきたい。
- 2) どのようにプロセス関連及び環境由来の金属不純物を管理するのか、それぞれ混入の仕方が異なるので、コントロールストラテジーに記載すべきである。
- 3) コントロールストラテジーの一部は、GMP の品質システムの要素 (ユーティリティ、機器、空気、水、設備等) であり、他は、申請資料の要素 (製造プロセス、インプロセスコントロール、原薬及び製剤の品質管理) である。したがって、GMP の範疇に入る金属不純物はリスクアセスメントの一部として検討すべきであるが、通常、申請資料には記載しないため、適切な記述が必

要である。

- 4) ガイドラインの図表がコントロールストラテジーのサマリードキュメントとどう関係するのかわかりにくい。
- 5) リスクの低い金属不純物に対して、GMP 管理をすることが述べられているが、GMP 管理とはどういうことか、わかりにくい。
- 6) 計算オプション 1、2a、2b 及び 3 について、その差が明確でないので、対照表などで明記していただきたい。オプション 2a、2b、C については計算例があるが、オプション 1 にはないので、例を示すべきである。
- 7) EMA のガイダンスではスキップテストや規格の削除が述べられているが、ICH ガイドラインにも含めていただければ助かる。「無視しうる」がどの程度か明記すべきである。PDE の何%が「無視しうる」と規定されているガイドラインもある。
- 8) 培地に Fe は含まれているが、このような金属は毒性が低いことから GMP で管理すると考えられるが、他の金属と同様に、コントロールストラテジーで検討する必要があることから、リストには入れておくべきではないか?
- 9) 包装資材は剤形により異なる評価をすべきである (例えば、固形の経口剤は評価は不要など)。
- 10) Cd、As、Hg、Pb のリスクアセスメントは必ずしも添加剤や原薬で試験をすることにならないことを明記していただきたい。
- 11) 一般的な要求事項として、すべての原薬又は製剤のコントロールストラテジーにこれらの金属のデータを取得することを示唆しているのか。重金属試験でカバーされるのか、それとも、開発段階のデータや、すべてに規格及び試験方法を求めているのか?
- 12) 添加剤では、新添加物は金属不純物の管理はできるが、既存の添加物はすでに一般的に受け入れられている。金属の総量で、又は安全性に問題のある特殊な金属を管理することでよいのか明記すべきである。
- 13) 既存の添加物や食品に用いられている添加物も、試験をする必要があることになり、不要な

試験を招きかねない。

今回のプレステップ2文書に対するコメントは2月28日までに提出することとされ、3月初旬に国内のコメントを取りまとめ、3月12日に第2回の厚生労働科学研究班会議を開催して、コメント内容の精査、EWGへ提出するコメントの選択、日本語で提出されたコメントの英訳などの作業を行い、3月下旬にEWGのラポーターへ提出した。今後、6月のブリュッセル会議に向けて、電話会議での議論を行い、ステップ2文書の完成に向けた作業を進める予定である。なお、本年度に開設した厚生労働科学研究班では、ガイドラインの作成に向けた活動の他、今後の我が国でのガイドラインの運用に向けた実地的な議論の場として活用していく予定である。

なお、国内で製造された添加剤について、実態調査を目的として、クラス1の金属の分析を開始した。次年度に結果を報告するとともに、添加剤の取り扱いに付き検討する予定である。

(9) 医薬品一般試験法に関する研究と薬局方の国際動向に関する研究（川西）

医薬品の製造と流通の国際化は今後も進むものと考えられる。特に医薬品原料の調達先は世界的な市場の変化の中で様々な国に広がるものと思われる。その際、近年問題となっている医薬品への有害物質の意図的な混入への対応という意味からも、医薬品品質管理体制について世界的なネットワークを作ることが望まれつつある。一方、日本で生産され輸出される医薬品の海外諸国への受入を円滑にするためにも、医薬品規制要件について国際的な調和を進めることは必要と思われる。このような条件を整える意味から、薬局方においても国際調和を進めることは意義深いことである。また調和に至らないまでも、国際間での情報交換を進め、相互に受け入れる上での問題点が何であり、受入可能とする条件は何であるか整理することは重要であろう。

このような国際調和、あるいは相互受入の状況を作るには、一層の努力と時間が必要と考えられるものの、これを目指す過程においても、日本薬局方の諸外国への発信を積極的に行うことが重要と考えられる。具体的にいえば、英語版の速やかな発行、および英語版を日本語版に匹敵するように質的な

向上をはかるべきと考えられる。また近未来の課題として、日局改正原案に関する意見公募を英語でも行い、海外ユーザーからの意見を取り入れる体制の構築があげられる。そのための第一歩としては英語ウェブサイトの更なる充実がある。国際会議にでると、日本薬局方が諸外国で参照されていることを聞くが、この事実は日局のレベルが国際的にも高いということとともに、過去日局関係者が英語版を着実に刊行してきた成果といえる。これを一層発展させる上でも、英語版のより一層の充実・普及は、薬局方の国際化時代における日局の喫緊の課題である。さらに、上記したような海外ユーザーとの積極的な意見交換のシステムの構築が次のステップの課題と考えられる。

一方で、PDG活動はICH-Q4Bの終了もあり、活動の方向性が見直しが議論されているところである。しかしPDGは薬局方の世界では最も先端的な議論を国際的に行うことが可能な場であり、一般試験法や医薬品添加物については国際調和を先導してきており、多くの薬局方がこれを取り入れている。したがって今後も局方の動きを先導する場として活動を維持・発展すべきと考える。

3. 医薬品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の研究（中村）

アセント文書統一フォームについては、それをもとにすでに各施設で各治験に応じたアセント文書作成が行われている。また、製薬企業関係者や研究者が自由に活用でき、作成経験のない製薬企業のアセント文書作成については、CRCが作成支援を開始しており、小児アセントの質の向上に一定の効果があるものと期待している。今年度は、学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、質問紙法と半構成的面接法により、実施した治験説明についての評価を開始した。来年度にはその結果を報告できればと考えている。

小児治験ネットワーク等の活動によりCRCの間での小児治験に対する認知度が高まっている。今後も継続的に実施し、現場での問題点や取り組みなどを、ガイドライン検討等に反映させていきたい。

正式には ICH E11 ガイドラインの見直しは始まっていないが、世界の最新動向を把握する必要もあることから、海外のガイドラインを中心に情報収集を行った。個人的には、以下が見直しのテーマになると推測している。

- 1) 新生児を含む適切な年齢群への臨床試験の実施 : EMA では新生児の臨床試験ガイドライン案も作成されており、新生児を対象とした治験数も相当数増えている。
- 2) 薬用量設定・薬物動態評価の方法論 : Pharmacometrics の活用や、ポピュレーションキネティクスなど、古典的な薬物動態試験と異なるアプローチが世界的に検討されている。
- 3) 小児剤形についてどこまで踏み込むか : 世界保健機関も含め、世界的に検討の機運が高まっている。
- 4) 新規方法論 : 欧州の研究グループ Global Research in Paediatrics 等でも検討が進んでいる。

今後さらに、国内外の情報を収集し、また関連専門家と、今後のガイドライン改定に向けた必要事項の整理を行っていきたい。

- (2) 遺伝子治療用医薬品の規制に関する研究(山口) FDA の遺伝子治療薬の FIH までに実施すべき前臨床試験ガイドラインを中心に、EMA の遺伝子治療薬の FIH までに実施すべき前臨床試験ガイドライン、ICH 見解の素案などと比較検討した。免疫原性試験、環境影響試験など異なる要求事項も提示されているが、基本的な事項としては共通している。

すなわち次に挙げるような事項が FIH までに実施すべき試験として想定される。

- a. 薬力学的 POC 試験
- b. 生体内分布
- c. 投与量設定のための試験
- d. 毒性試験 (反復投与か単回投与かは製品ごとに決められる)
- e. 染色体への組込み能
- f. 生殖細胞への挿入試験
- g. 投与装置に関する試験
- h. 造腫瘍性試験

これら以外の試験は、ベクターの特性にもよるが承認審査や臨床開発後期までに実施することが必

要な場合と特殊な場合を除いて必要とされない試験に分けられると考えられる。

また毒性試験の実施に際して選択される動物種についても治験薬の特性ごとに差異はあるものの、適切な動物種がある場合には1種でも可能とされている。また POC 等の試験において毒性を評価することも可能とされており、これらの点を考慮して合理的に FIH までの試験を進めることも可能と考えられる。但し、遺伝子治療薬そのもののみならず、投与に用いる機器の安全性も考慮すべきとされており、特に心臓や脳への投与を行う場合にはヒトと可能な限り同等の投与手法により安全性を確認すべきとされている。従って、毒性をげっ歯類の小動物で評価可能であったとしても、投与機器についての評価を大動物で実施する場合も考えられる。

以上のような点を含めて今後の遺伝子治療薬の我が国での FIH までに実施すべき前臨床試験についての考え方を指針の改定に盛り込んでいく必要があると考えられた。

- (3) 生体試料分析法バリデーションに関する研究 (香取)

BMV に関して何の規制文書も持たない日本は、今後 PK、TK データの信頼性を担保することが困難になると予想される。さらには、MRA を締結している EU においては、日本で GLP 認証した施設の受入を、BMV ガイドライン無しで今後の承認してもらえるかなどの懸念もある。このままの状態を続けることは、医薬品開発における安全性有効性を担保するという見地からも、好ましくない。今回、研究班の活動を通じて、様々な関連団体に対し BMV ガイドラインの存在と重要性を広く知らしめ、医薬品開発における薬物動態(PK)データの信頼性確保について一定の理解が得られたと考えられる。また、研究班の議論の中で企業からのメンバーと規制当局からのメンバーが意見の交換を行うことにより、お互いの誤解が解け、より有意義なコミュニケーションが行われたことは、今後の薬事行政に良い影響をもたらすものと考えられる。しかし、今後新たにリガンド結合試験(LBA)を対象としたガイドラインが出されるなど、さらに広く意見を収集し、議論を行うことが必要と考えられる。

4. その他

(1) バイオマーカーに関する研究（大野）

尿中あるいは血中バイオマーカーは、臨床試験に容易に組み入れることができ、非臨床でのリスク評価結果を臨床に外挿することができる。現状では、重要な毒性の発現と関連する、適切な予測的血中バイオマーカーはほとんどない。例えば、血管炎、肺毒性（間質性肺炎など）、特異体質性肝障害、精巢毒性（セルトリ細胞毒性及び生殖細胞変性）については、有用性が立証された血中バイオマーカーは存在しない。規制当局は、革新的で安全な薬剤の開発を成功させるため、毒性を早期から臨床的に検出できる、感度が高く予見性の優れた試験法の利用を推奨している。

骨障害を評価できるバイオマーカーは、他の障害のバイオマーカーよりも比較的多く、いくつかのマーカーは臨床・非臨床共通で使われている。一方、骨組織は、個体の成長に伴う長骨の伸長、骨形成・骨吸収によって常に動的状態にあり、バイオマーカーの背景値が動物の年齢や動物種による骨生理や生化学の違いによって大きく異なる。また、動物種による骨生化学の違い、バイオマーカーの測定原理や測定感度に起因して、動物種によっては利用できないバイオマーカーもある。

臨床における消化管毒性（副作用）は、基質的な粘膜傷害、嘔吐や下痢などの目に見える症状、胸焼け・胃部不快感・腹痛など、患者からの訴えによるものなど多岐にわたる。これらの消化管毒性は、投薬中止により容易に回復する場合が多く、また重篤になる前に捕えられる場合が多いことから、バイオマーカーの必要性は薄いかもしれない。一方、がん患者においては、化学療法・放射線療法などによって惹起される粘膜炎（粘膜傷害）が問題となっている。化学療法による粘膜炎は小腸での発現が顕著であるが、直接小腸を検査・評価するのが難しいため、粘膜炎をより詳細に把握（薬物投与量の加減に重要）するためのツールが必要とされており、いくつかの機能検査法が開発されている。さらに、粘膜傷害に特異的な血中バイオマーカーの探索も試みられている。非臨床試験においては、抗がん剤または一般的な化合物投与による消化管毒性は嘔吐や下

痢を伴うことが多いが、粘膜傷害は病理組織検査で初めて検出される場合もある。そのような場合は、病理組織検査よりも鋭敏に消化管毒性を検出できるバイオマーカーも有用であろう。ただし、現状では消化管毒性に特異的な血中・尿中マーカーはほとんど利用されていない。

腎毒性については、BUN やクレアチニンクレアランスなど広く使用されているマーカーがあるが感度が低いことが問題となっており、Kim-1 などの新たなマーカーが検討されてきたことについては今までに報告した。一方、平成 24 年度に肝臓タイプの脂肪酸結合蛋白であり、ヒトの近位尿細管に発現している hL-FABP が臨床での腎傷害検出に有用であるとのことで、平成 24 年度に保険点数がついた。遊離脂肪酸は様々なストレス状態で近位尿細管に蓄積し、細胞障害を起こす。hL-FABP は、正常状態では遊離脂肪酸と結合してミトコンドリアに運ぶ輸送担体として働くが、酸化ストレスがかかった状態では、過酸化脂質と結合し細胞外に遊離され、尿中に現れる。hL-FABP の臨床での腎傷害検出における有用性について多くの論文が現れている。例えば、慢性腎障害患者の病態の進行の予測に hL-FABP が有効であることが示された。また、心臓手術後の腎障害を尿中 hL-FABP と NAG を測定することにより高感度かつ高選択的に検出できること、非糖尿病性腎障害患者において hL-FABP 量が尿中蛋白や α_1 -microglobulin 及び血清 creatinine 値と相関しているだけでなく、病勢の進展に対応していることが示された。また、hL-FABP 遺伝子を導入したマウスを用いた脂肪酸飽和 BSA、シスプラチンあるいは COX 阻害剤である meloxicam による腎毒性評価においても hL-FABP は NAG や BUN や尿中 NAG よりも感度が良いと報告されている。

(2) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究（松本）

現在、薬局方上での解釈により、わが国の薬事上の取り扱いにおいてワクチンアジュバントは添加物として位置づけられている。しかし、添加物の範疇を超えるアジュバントが出現しつつあり、毒性評価を含むアジュバントの規制に関し、様々の矛盾を生じている。研究グループでは当該問題を重視し、

問題の分析と解決策の提示を試みた文書「わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察」を作成し、論文として投稿した。

一方、近年新規性の高いアジュバントが数多く開発されつつあることに伴い、WHO では既に 2011 年より「アジュバント添加ワクチンのための非臨床試験ガイドライン」の策定作業が進められている。平成 24 年度においては、分担研究者が 11 月に WHO 会議で開催された当該ガイドライン策定のための非公式専門家会議に参加した。当該参加に当たって、研究グループとしては意見構築を行い、またその後のガイドライン案策定作業にあたって、意見を提出している。また、2011 年より研究分担者が運営委員として参加していた ILSI/HESI の「ワクチンアジュバントと自己免疫」プロジェクトの研究成果が、上記 WHO ガイドライン案に反映された。

なお、癌やアルツハイマー病等に対する治療用ワクチンについては、現在、平成 23 年度に作成した「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」の投稿準備を進めている。

(3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究 (岡田) 欧米の動向と ICH 標準に関する考察

SDO プロセスについては、ベストプラクティスとよばれる文書がいくつか作成されつつある。規格のメンテナンスは SDO との関係の上でその体制やプロセスを考える必要がある。本研究では、関係組織、改訂の動向のモニタリング、改訂のタイミング等について検討を行ってきたが、引き続き詳細分析が必要である。

SDO プロセスでは規格開発にあたって、ICH で要件定義を行い、これを SDO に提出する。医薬品規制の要件に合致するように規格が定められたとしても、ビジネス要件は ICH IG に集約され、技術仕様上に明示されるわけでない。追って、規格は改訂がなされるが、ビジネス要件と分離した改訂がなされることのないよう、規格制定後の SDO プロセスを考える必要がある。

また、SDO プロジェクト終了後の事後的評価が必要であり、ICH では 2007 年に評価基準が定められている。これに基づいて調査項目、調査様式、

調査手順について検討し、フィードバックを行った。2013 年度は調査結果を分析し、ベストプラクティスに反映する予定である。

なお、ICH では電子文書書式の要件を定義し、一例として PDF を挙げていた。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、2011 年には ISO 32000-1(PDF1.7)を標準と定めた。これ以外の PDF 仕様が幾つかあるが、そのうち長期保存用の仕様とされる PDF/A がある。PDF/A は欧米で比較の利用が見られ、長期保存に関する様々な分野の研究報告等があるが、今後、医薬品規制分野における要件を整理し、これに照らし合わせて複数の PDF 仕様について評価する予定である。

E. 結論

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

- 1) バイオ医薬品の安全性評価に関する S6 ガイドラインの明確化と拡充の為に策定した補遺へのパブリックコメントへの対応をとりまとめ公表した。また、新ガイドラインの改定点の国内周知を企図したガイドライン解説の改訂作業を中心に、これらを支援する調査研究を行った。
- 2) 非臨床光毒性試験ガイドラインの ICH S10 Step 2 文書には、極間差や十分に煮詰まっていない部分が一部残っている。今後の作業は、それらの解消も図らねばならず、寄せられるパブリックコメントへの対応と合わせ、必ずしも容易なものではないと予想される。
- 3) げっ歯類（特にラット）を用いる長期がん原性試験についてのガイドライン(ICH S1)の見直し作業が開始された。今回の見直しは、医薬品の薬理作用及びより短期の毒性試験情報からヒトおよび実験動物に対するがん原性の有無を予測し、予測が難しいまたはできない場合にのみ、長期のがん原性試験を実施する意義があるという基本理念に立脚している。この基本理念は、いくつかのデータベースの詳細な解析に基づいているが、あくまでも retrospective なものであることから、prospective な検証作業が求められている。