

### 1.3 SDOプロジェクト支援文書

SDOプロジェクトでは、ICHにおけるIGの開発と、SDOによる規格の開発が半ば並行して進行する。SDOによって規格開発の参加者（団体）、開発プロセス、投票ルール等が異なるとともに、文書だけからは判断が困難な事項も少なくない。

ICH M2 EWGでは、当該EWGが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、下記のステップのベストプラクティスをまとめ、文書化を進めている。

- ICH要件定義のベストプラクティス
- テストのベストプラクティス
- メンテナンスのベストプラクティス

該当するステップとベストプラクティスの対応関

係を図1に示す。これらの文書は、新規あるいは進行中のプロジェクトを支援するために、先行するプロジェクトの経験及び知見を蓄積するものであり、随時見直し、改訂することとされている。

## 2. SDOパイロット（プロジェクト）

### 2.1 進捗状況

各SDOパイロット（プロジェクト）の状況を表1に示す。ICSRについては、2011年11月にISO国際規格が制定された。ICH IGは2012年11月にStep 4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。

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) はパイロットの着手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。

ICSR、IDMPのいずれもISOにおいてはJoint Initiative(JI)の作業項目となり、ICSRにはISO、CEN、HL7、CDISCの4団体が、IDMPにはこれにIHTSDOが加わり5団体が審議に参加している。

もう一つのSDOプロジェクトとして、ICH M8 EWGによるeCTDがある。同プロジェクトは、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、パイロットの位置付けにはない。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。ISOには作業項目として提出されていない。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。なお、Step 2 for Testing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Step 2は、2013年11月の予定とされている。

## 2.2 評価

SDOプロセスのパイロットを開始するにあたり、ICHにおいてSDOパイロットを評価するための評価基準 (Evaluation Criteria) が2007年に作成された。表2に、各基準のタイトルのみ示す。これら評価基準の詳細に基づいた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こととなっている。E2B(R3)によるIGが既にStep 4に到達しているため、2013年度にサーベイが実施される予定である。

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

## 2.3 ICH実装ガイド (IG) のメンテナンス

SDOプロセスで開発されるICH IGはSDOの規格に基づいて作成されるため、IGに直接関わる技術的要素の切り分け、技術的要素をIG本体に含めるべきか、別資料とすべきか等、ICH IGの構成をはじめ、ICH内から生じる改訂要求の他に、SDO規格の改訂など、ICH IGの改訂には様々な要因が影響する(図2)。このため、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り、SDOパイロット/プロジェクトを担うEWGとM2 EWG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。

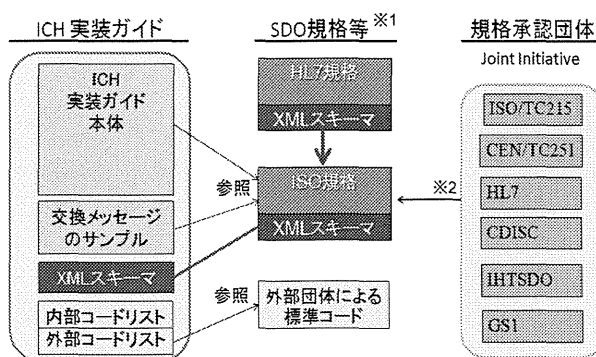


図2 ICH IGのメンテナンスの検討

### 3. 電子文書フォーマット標準

#### 3.1 PDFとISO規格

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、ESTRI recommendationsとして、ISO 32000-1 (PDF1.7) と定められた。ただし、PDF 1.7にはISO 32000-1には含まれない拡張 (extension) が含まれ、両者は完全に同等ではない。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)

#### 3.2 PDF/A

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、表4に示すように、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。長期保存ファイルの主な必須要件として以下が挙げられている。

- デバイス非依存、すなわち、ハード・ソフトに関わりなく再現可能であること
- 表示・印刷に必要なフォント等の要素をすべて内蔵していること
- ファイル情報 (メタデータ) を標準形式で内蔵していること
- 長期保存ファイルに含めることのできない要素として、「暗号化、埋め込みファイル、マルチメディア、JavaScript、外部コンテンツ参照、LZW圧縮等 (電子署名は可)」等

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。なお、PDF/A-1には以下の二つのレベルが規定されている。

PDF/A-1a (レベルA) : ISO 19005-1完全準拠

PDF/A-1b (レベルB) : ISO 19005-1一部準拠

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。

#### 3.3 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。

表 4 PDF/AとISO規格の対応

PDF/A	ISO規格
PDF/A-1	ISO 19005-1: 2005 ドキュメント・マネジメント- 長期保存のための電子文書ファイルフォーマット- Part 1: PDF 1.4の使用
PDF/A-2	ISO 19005-2: 2011 ドキュメント・マネジメント- 長期保存のための電子文書ファイルフォーマット- Part 2: ISO 32000-1 (PDF1.7) の使用
PDF/A-3	ISO 19005-3: 2012 ドキュメント・マネジメント- 長期保存のための電子文書ファイルフォーマット- Part 3: ISO 32000-1 (PDF1.7) の使用、任意のファイル埋め込みに対応

#### D. 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。本分担研究では、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。

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。

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は欧米で比較的利用が見られ、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

SDOパイロットとして始まった個別症例安全性報告と、医薬品辞書のためのデータ項目及び基準については、2011年、2012年にそれぞれISO規格が制定された。SDOプロセスでは、規格開発の主体であるSDOとの連携、規格開発におけるICHの要件定義、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。さらに、ICH IGが制定された後のメンテナンスが長期的な課題となることから、要件の収集、テスト、メンテナンスについて、ベストプラクティスの文書が作成されつつある。2012年度は、これらに対し国内の状況を踏まえて、提案を行ってきた。規格が制定された後のメンテナンスのプロセスについては、さらに詳細分析を行い、進行中のSDOプロジェクトや今後の新規プロジェクトに益するようにベストプラクティスの文書化をしていかなければならない。また、電子文書フォーマットについて国際規格を整理した。今後さらに、医薬品規制における要件を分析し、これに照らして電子文書フォーマットの検討を進めていく必要がある。

#### 参考文献

1. 岡田美保子: 医薬品国際規格開発の実際と国内導入に向けての課題, 医療情報学31 (suppl), 167-168, 2011.
2. ISO 32000-1:2008 Document management -- Portable document format -- Part 1: PDF 1.7
3. ISO 19005-1:2005 Document management -- Electronic document file format for long-term preservation -- Part 1: Use of PDF 1.4 (PDF/A-1)
4. ISO 19005-2:2011 Document management --

Electronic document file format for long-term  
preservation -- Part 2: Use of ISO 32000-1 (PDF/A-2)  
5. ISO 19005-3:2012 Document management --

Electronic document file format for long-term  
preservation -- Part 3: Use of ISO 32000-1 with  
support for embedded files (PDF/A-3)

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
国際的整合性を旨す医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究  
平成24年度研究班総会

## 医薬品規制情報の 国際規格化に関する研究

2013年2月7日

研究分担者 川崎医療福祉大学 岡田美保子  
研究協力者 医薬品医療機器総合機構 飯島 稔  
医薬品医療機器総合機構 渡邊 卓  
プリストル・マイヤーズ株式会社 庄本幸司

### 医薬品規制情報の国際規格化

#### 平成24年度の主な報告事項

- SDOパイロットプロジェクトの経過
  - ◆ ICH E2B (R3) (ICSR: Individual Case Safety Report)
  - ◆ ICH M5 (IDMP: Identification of Medicinal Product)
  - ◆ ICH M8 eCTD (RPS: Regulated Product Submission)
- SDOパイロットプロジェクト支援文書
  - ◆ SDOパイロットプロジェクトの事後評価
  - ◆ ICH IGと関連技術要素のメンテナンス
- 電子文書フォーマット - PDFとXML

## SDO パイロット/プロジェクトの経過

### ICH SDOパイロット/プロジェクトの経過

プロジェクト (パイロット: ICSR, IDMP)	E2B: ICSR 医薬品個別症例 安全性報告	M5: IDMP 医薬品辞書のため のデータ項目及び 基準	M8: eCTD (RPS: Regulated Product Submission)
SDOへの 提出	(2006/パイロット決定) HL7からICSR規格草 案をISOに提出	(2006/パイロット決定) ISOに新規作業項目 提出	HL7で開発中の RPSに対しICH要 件を提出
ISO規格	国際規格IS発行 (2011年11月)	国際規格IS発行 (2012年11月)	未提出
ICH 実装 ガイド (ICH IG)	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  交換規格としてHL7 SPL採用の見込み	ICH IG Step 2 for Testingの準備と 実施

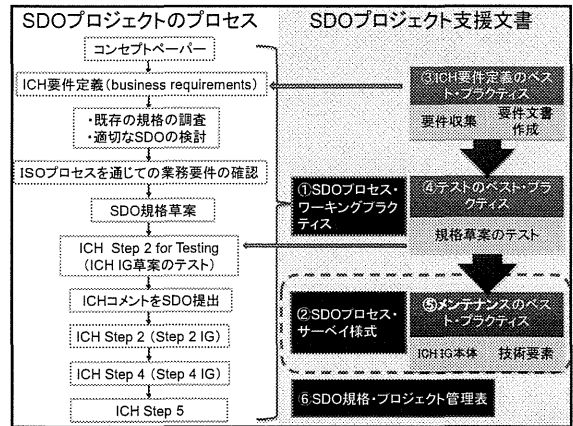
### eCTD NMV実装ガイド開発スケジュール

2011年度	2012年度	2013年度	2014年度
10月	6月	2月	11月
ICH 要件の提出 ICH要件定義文書改訂	ICH実装ガイド草案 (Step 2 for Testing)作成	テストの準備  ICH実装 Step 2 for testing	ICH実装ガイドステップ2  ICH実装ガイドステップ4
SDO (HL7)	HL7 RPS DSTU 放棄		HL7 RPS規格制定

## SDO パイロット/プロジェクト支援文書

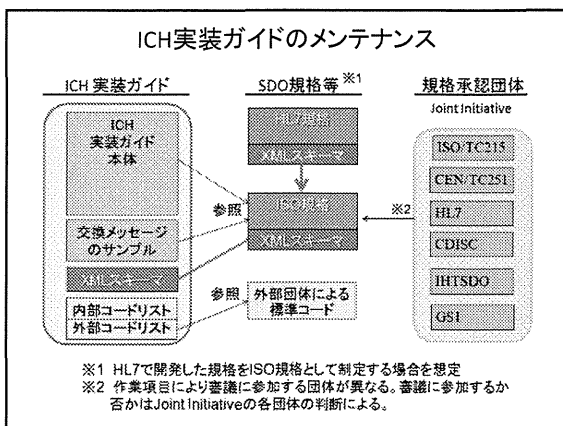
### サーベイ・評価とメンテナンス

SDOプロジェクト支援文書	
主要な文書	状況
①SDOプロセス・ワーキングプラクティス	確定
②SDOサーベイ様式	確定
③ICH要件定義のベスト・プラクティス	草案(1回目)
④テストのベスト・プラクティス	確定
⑤メンテナンスのベスト・プラクティス	草案を各EWGでレビュー
⑥SDO規格・プロジェクトの管理表	草案(7回目の改訂)



SDOパイロット評価基準	
基準	SDOパイロット評価項目
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	国際規格のサブセットをICH実装ガイドラインに実装し得る
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

- ### SDOパイロット/プロジェクト・サーベイと報告
- SDOパイロットの事後評価基準に基づいたサーベイ様式の確定
  - ステップ4に達したパイロット/プロジェクトに対するサーベイの実施
    - 当該EWGの各極から回答を得る(ウェブでの入力・収集)
    - M2と当該EWGのレポート・コラボータの協力による報告書(草案)作成
    - M2と当該EWGによる報告書の確定



- ### ICH実装ガイドのメンテナンス
- SDO規格に基づいた実装ガイドの改訂
    - ICH実装ガイドに対する改訂
      - ICHガイドラインの改訂手続き: Change Request, Revision Procedure
      - いかなる場合に、どのような手順で改訂がなされるかを規定
    - 規格改訂、技術仕様の誤り・追加・変更要求
      - XMLスキーマ、リファレンスインスタンス、サンプルインスタンス等
      - ISO/HL7規格の改訂
      - HL7のベース規格(RIM、データタイプ等)の改訂
  - 実装ガイドの改訂プロセス
    - 関係組織: ICH、HL7、ISO/TC215、JIC (Joint Initiative Council)
    - SDOにおけるメンテナンス
      - ISO: すべてのISO規格は5年以内に(必要に応じてより早く)見直し
      - HL7: 規格発行後、必要に応じて次のリリースとして改訂
    - ICH IGのメンテナンス・プロセス

# 電子文書のフォーマット

## PDFとXML

カテゴリ	レコメンデーション	概要
一般	Procedure for Recommendations	M2からSteering CommitteeにRecommendationを行う手続き
	ESTRI Gateway	各規制当局にESTRI Gatewayを設置
フォーマット	PDF	電子書式として満たすべき要件要件を満たす1例としてPDF
	XML	電子交換書式としてXML
電子データ交換	TCP/IP (インターネット)	インターネットによるデータ交換

カテゴリ	レコメンデーション	概要
一般	Procedure for Recommendations (2005年11月)	M2からSteering CommitteeにRecommendationを行う手続き ・PDF1.7以外のPDFは? ・PDF/Aは?
	ESTRI Gateway (2005年11月)	gateway
フォーマット	ISO 32000-1 (PDF) (2011年4月)	電子書式としてISO 32000-1 (PDF1.7)
	XML (2005年11月)	電子交換書式としてXML
電子データ交換	EDI/INT AS1/AS2 (2010年6月)	データ交換 ・文書フォーマットとしてのXMLの利用は? 等が生
ファイルの完全性	MD5 (2010年6月)	

PDF	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/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	(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 (開発中)

- ### PDF/A-1 (ISO 19005-1:2005)
- PDF 1.4を基本とし長期にわたる保存を要する電子文書の見た目に重点
  - 長期保存ファイルの必須要件として
    - ◆ デバイス非依存: ハード・ソフトに関わりなく再現可能
    - ◆ 表示・印刷に必要なフォントなどの要素をすべて内蔵
    - ◆ ファイル情報(メタデータ)を標準形式で内蔵
  - 長期保存ファイルに含めることのできない要素
    - 暗号化、埋め込みファイル、マルチメディア、JavaScript、外部コンテンツ参照、LZW 圧縮等(電子署名は可)
  - 二つのレベルを規定
    - ◆ PDF/A-1a (レベルA): ISO 19005-1 完全準拠
    - ◆ PDF/A-1b (レベルB): ISO 19005-1 一部準拠

- ### PDF/A-1 (ISO 19005-1:2005)
- 国内の課題として日本語フォント
- 2バイトコードの処理に関しては日本、中国、韓国の国立公文書館を中心にISOに働きかけ
  - フォントのライセンス
    - ◆ 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
    - ◆ フォント埋め込みを許可する場合でも「表示と印刷のみ許可」、「編集を許可」、「インストールを許可」など異なるレベルがある
    - ◆ 比較的新しいフォントには埋め込み許可情報が含まれており、埋め込み可能かどうか自動的に識別できる



## 文書フォーマットとしてのXMLの検討

- eCTD Module 2 QOS(Quality Overall Summary)及びそれを支えるModule 3の文書におけるXMLの利用可能性を検討
  - 電子文書のフォーマットとして求められる一般的な要件を文書化
  - 電子文書におけるOOXMLの利用可能性の検討
- XMLはソフト製品を使わなくとも処理でき長期保存に耐え得るが、この特徴はXMLに限定されるものではない
- XMLによる文書化では既存の標準規格に準拠すべき
- 既存の規格によるXML文書の事例、実績を調査する必要がある
- 申請文書への適用に関して各種のニーズを調査し検討する必要がある

## 医薬品情報国際規格開発 - まとめ

- SDOパイロットのサーベイ・評価
  - ICH要件を満たす国際規格開発のプロセス、マネジメントについて分析評価し、提案をはかる
- メンテナンス
  - SDO規格に基づいたICHIGのメンテナンスについては実現可能なプロセスの詳細を具体化していく必要がある
- 電子文書の書式
  - PDF/A: 国内の現状調査とICH要件について検討が必要
  - XML: 既存の規格による実績の調査と、ICHとしての必要性について議論が必要
- ICHIGにおけるSDOのコピーライト
  - これまでのところ課題はクリアされている

ご清聴  
ありがとうございました

**【研究会議資料】**

# 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規制の国際調和の推進に係わる研究

## 平成24年度班会議総会

班長・研究代表者 大野泰雄  
国立医薬品食品衛生研究所  
所 長

総 会： 平成25年2月7日(木)  
午前10時～午後4時10分  
日本薬学会長井記念館 1F 会議室A+B  
渋谷区渋谷2-12-15  
TEL: 03-3406-3326

## 平成24年度班会議総会プログラム

		発表者
開会挨拶及び班長報告 (10:00～)	班長・研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所	大野 泰雄
挨拶	厚生労働省医薬食品局 審査管理課企画官	安田 尚之
ICHの最新動向	厚生労働省医薬食品局 審査管理課	猪熊 泰子
I. 非臨床安全性 1 部会報告 (10:20～11:10)	<b>座長</b> 財団法人食品農医薬品安全性 評価センター	林 真
1. がん原性試験に関する研究 (20分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター	西川 秋佳
2. 光毒性試験に関する研究 (20分+5分)	東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部	中江 大
II. 非臨床安全性 2 部会報告 (11: 10～12:25)	<b>座長</b> 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部	中江 大
1. バイオ医薬品の新しい課題に関する研究 (20分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部	平林 容子
2. <i>In vitro</i> 安全性試験に関する研究 (20分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部	小島 肇
3. バイオマーカーに関する研究 (20分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所 久光製薬株式会社基礎研究所 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所	大野 泰雄 高橋 光一 小林 章男
事務連絡 (5分)		
休憩 (12:30～13:30)		

Ⅲ. 非臨床品質/安全性部会報告 (13:30~14:50)	座長 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	奥田 晴宏
1. 遺伝毒性不純物に関する研究 (20分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬品部	本間 正充 阿曾 幸男
2. 重金属不純物に関する薬剤学的研究 (12分+3分)	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	四方田千佳子
3. 重金属不純物に関する毒性学的研究 (12分+3分)	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 総合評価研究室	広瀬 明彦
4. 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・評価技術に関する研究 (20分+5分)	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	奥田 晴彦
Ⅳ. 臨床有効性・その他部会報告 (14:50~16:05)	座長 班長・研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所	大野 泰雄
1. 小児治験ガイドラインについての研究 (20分+5分)	国立成育医療センター	中村 秀文
2. 医薬品情報の国際規格化に関する研究 (20分+5分)	川崎医療福祉大学医療福祉 マネジメント学部医療情報学科 医薬品医療機器総合機構	岡田美保子 飯島 稔
3. ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究 (20分+5分)	医薬品医療機器総合機構	松本 峰男
総括・閉会挨拶 (16:05~16:10)	班長・研究代表者	大野 泰雄

+ 5分、あるいは+ 3分は質問時間です。

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究(H24-医薬-指定-026)

研究班の目的

医薬品の許認可に関する各極における不調和などに対し、国際的な規制のハーモナイゼーションを図るため、

- 1) 産、学、官が協力して、各極における不調和の存在を明らかにし、その解決を科学的な観点から図っていくために必要な研究を行う。
- 2) 種々の医薬品の品質管理、有効性、安全性評価のためのガイドライン策定に向けた科学的知見を提供するための研究を進める。

分担研究者と分担項目 (Group 1)

研究者名	分担研究項目
大野 泰雄	研究の総括、バイオマーカーに関する研究
本間 正充	遺伝毒性不純物に関する研究
阿曾 幸男	同上
西川 秋佳	がん原性試験に関する研究
中江 大	光毒性試験に関する研究
平林 容子	バイオ医薬品の新しい課題に関する研究
小島 肇	In vitro安全性試験に関する研究
奥田 晴宏	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・評価技術に関する研究
中村 秀文	小児治験ガイドラインに関する研究
岡田美保子	医薬品情報の国際規格化に関する研究
松本 峰男	ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究
広瀬 明彦	重金属不純物に関する毒性学的研究
四方田千佳子	重金属不純物に関する薬剤学的研究

分担研究者と分担項目 (Group 2)

研究者名	分担研究項目
山口 照英	遺伝子治療用医薬品の規制に関する研究
川西 徹	医薬品一般試験法に関する研究
川崎 ナナ	バイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究
新見 伸吾	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
石井 明子	バイオ後続品の評価に関する研究
内田恵理子	先端バイオ医薬品規制に関する研究
香取 典子	バイオアナリシス(生体試料分析)バリデーションに関する研究

Group 1での検討課題

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
  - (2) 光毒性試験に関する研究
  - (3) がん原性試験に関する研究
  - (4) In vitro安全性試験に関する研究
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
  - (2) 遺伝毒性不純物に関する研究
  - (3) 重金属不純物に関する研究


検討課題

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
4. その他
  - (1) バイオマーカーに関する研究
  - (2) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究
  - (3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究




## ICHの最新動向 2012 San Diego会合

厚生労働省医薬食品局  
審査管理課  
猪熊 泰子




## 内容

- 開催概要
- 主な結果
- 各トピックの状況
- EWG以外のトピック
- 次回予定



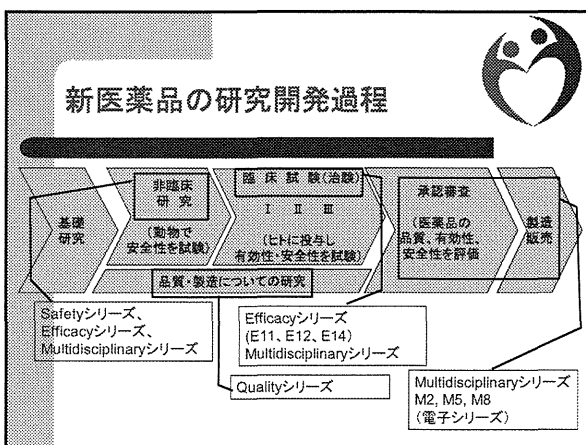

## 開催概要

- 日時： 平成24年11月10日から11月15日
- 場所： 米国・サンディエゴ
- 参加者： 厚生労働省/医薬品医療機器総合機構  
日本製薬工業協会  
米国FDA、PhRMA  
EC/EMA、EFPIA 他



## 開催概要

- EWG/IWG等会合
  - Efficacy (E2B(R3), E2C(R2))
  - Safety (S1, S10)
  - Quality (Q3D, Q7IWG)
  - Multidisciplinary (M1PtC, M2, M5, M7, M8)
- GCG (Global Cooperation Group)

## 主な結果

- Step 4到達
  - E2B(R3): Electronic Transmission of ICSR, Implementation Guide
  - E2C(R2): Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)
  - M8: V1.23 of the Change Request/Q&A document
- Step2到達
  - S10 「光安全性ガイドライン」
  - M7 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価および管理」
- 新規グループの設立
  - Quality Topic Recommendation Working Group
  - Safety Topic Recommendation Working Group

### 各トピックの状況



- E2B(R3)「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及び電子仕様」
  - Step4: Implementation Guide
    - ISO、HL7
    - 今回SCIにて了承
  - IWG設立

### 各トピックの状況



- E2C(R2)「臨床安全性データの取扱い 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告」
  - Step4
    - R2: Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)
    - R1: Periodic Safety Update Report (PSUR)
  - EU施行:2013年
  - IWG
    - Q&A

### 各トピックの状況



- S1「がん原性試験を必要とする条件」
  - Regulatory Notice Document (RND)
    - ハブコメ予定

### 各トピックの状況



- S10「光安全性」
  - Step2到達
  - パブリックコメント開始

### 各トピックの状況



- Q3D「金属不純物」
  - 毒性と品質に分けて議論
  - 次会合でstep2目指す(2013年6月)

### 各トピックの状況



- Q7「原薬GMP」
  - Q&A
    - What to do / How to do
    - ICH ガイダンスに基づくもの
    - PIC/S



## 各トピックの状況



- M1 PtC
  - MedDRAバージョンアップ
  - EU新PhV規制への対応
    - ガイドンスのrefine
      - Overdosesコード
      - 適用外使用のコード

## 各トピックの状況



- M2「医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準」
  - E2B, E2C, M5, M8
  - HL7, ISO

## 各トピックの状況



- M5「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」
  - IG(6つ)
  - Maintenance Organization

## 各トピックの状況



- M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価および管理」
  - Step2到達
  - 現在和訳中

## 各トピックの状況



- M8 EWG/IWG「電子化申請様式(v.4.0)」
  - Step 4
    - V1.23 of the Change Request/Q&A document
  - Endorse
    - eCTD v4.0 test plans (step2 for testing)

## GCG



- Reform
  - より多くの規制当局の参加/効率化
  - トレーニング
  - 規制当局間の対話の場
- EWGへの非ICH国からの参加
  - 韓国、台湾、シンガポール、中国
    - Continuousな参加の必要性

## 次回予定



- 2013年6月1～6日 ベルギー(ブリュッセル)
- 2013年11月9～14日 日本(大阪)
- 2014年春 米国

## パブリックコメント



- 厚生労働省トップページ  
→国民参加の場  
→パブリックコメント(意見募集案)  
→パブリックコメントの募集案内等  
(「電子政府の総合窓口」へリンク)  
→キーワードで絞り込む(「ICH」と入力)
- 「パブリックコメント ICH トピックコード」で  
google検索

ICH  
harmonisation for better health

## がん原性試験に関する研究 S1: がん原性試験の見直し

研究分組委: 西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所)  
研究協力者: 小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所)、中江大(東京都健康安全研究センター)、野中瑞穂、小野寺博志、三枝由紀恵、甘粕晃平、笛木修(以上、医薬品医療機器総合機構)、久田茂、青木豊彦、務台衛、中村和希(以上、日本製薬工業会)

© 2013 ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registrations of Pharmaceuticals for Human Use

平成24年度ICH班会議総会(2013年2月7日)

ICH  
harmonisation for better health

## Nov 2012 S1 EWG出席者

国	氏名	役職
BIO	Shawn Fielder	Interested Party
DRA Singapore	Toh Tiang	Expert
EFPIA	Ulrich Deschl	Topic Leader
	Johannes Harleman	Deputy Topic Leader
EFTA	Claudine Falier	Observer
EU	Jan Willem van der Laan	Topic Leader
FDA	Todd Bourcier	Deputy Topic Leader
Health Canada	Celia Lourenco	Observer
JMCA	Shigeru Haseida	Topic Leader
	Toyohiko Aoki	Deputy Topic Leader
MHLW	Akiyoshi Nishikawa	Topic Leader
	Kumiko Ogawa	Deputy Topic Leader
	Mizuhito Notsuka	Topic Expert
PhRMA	Frank Sistare	EWG Rapporteur, Topic Leader
	Michael Graziano	Deputy Topic Leader

© 2013 ICH

ICH  
harmonisation for better health

## これまでの大まかな流れ

retrospectiveな解析 (Sistare et al., 2011など)

↓

一定の要件を満たせばがん原性試験を省略可能

↓

prospectiveな検証作業が必要

↓

regulatory notice document (RND)

↓

パブリックコメント

↓

carcinogenicity assessment document (CAD)

↓

Step 2

© 2013 ICH

ICH  
harmonisation for better health

## 福岡とSan Diegoの間の達成目標 (ステップ1, 2 & 4の道程)

1) Steering CommitteeからのStep 4へ至る手続きの確認

Draft Regulatory Notice Document (RND) for Public Input (Final @ Nov 2012 Mtg) → RND published online by 3 Health Authorities for 30 days. Published, also posted on ICH Website. Seeks input on proposal, criteria and on prospective data collection period. → Public Comments incorporated into a Revised RND (Rego revisions @ June 2013 Mtg)

Finalized Regulatory Notice Document: A) Proposes modification to S1 Guidance w/ specific criteria for justifying a carco study waiver; B) Explains the design and includes the prospective non-binding trial evaluation period (RND Finalized June 2014, possibly sooner) → Publish via ICH Process → Prospective Data Collection & Preparation of Draft Step 2: 2014 ~ 2016/17; 2 possible outcomes (publish Prior Reviewed Scientific Manuscript Prior to June 2017)

Step 2 Document Published for Public Input → Data support Step 2 Document w/ revision (2009-2012) → Step 4 Guidelines (2009-2012)

Data refers Proposal to Modify S1 → Abandon Effort

2) RND (案)及びWoEアプローチを含むAppendix (案)に関する概略の提議  
3) 11月のface-to-face EWG 会合前に、RND、WoE及び4種類のCarcinogenicity Assessment Documents (CADs)の草案を完成

© 2013 ICH

ICH  
harmonisation for better health

## San Diegoで合意されたこと

1) Public InputのためのAppendix 1 (WoEの要素)を含む RNDの最終化

RNDは、発がん性評価法の変更提案を検証するprospective evaluation periodおよびCADsに含まれるWoE各要素の妥当性について、public inputを求める通知文書。

2) 追加データのレビュー

- 腫瘍発生に及ぼす薬理作用に関するデータベース上の再解析
- 曝露マージンに関するデータベース上の解析
- 2年間ラット試験における新規の非腫瘍性病変の再解析
- ICH S6 ガイダンス(バイオ医薬品) CADsに関するFDAの経験
- 低分子医薬品CADs(案)の代表例のレビュー

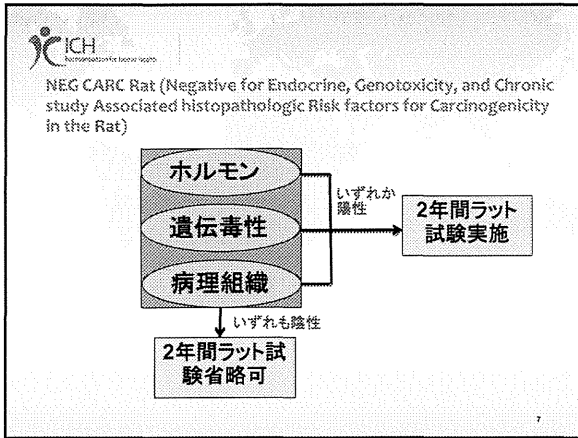
© 2013 ICH

ICH  
harmonisation for better health

## RND 記載のカテゴリ分類

カテゴリ	状況	がん原性試験
1	ヒトに対する発がん性ありと予測される場合	ラベルすることにより省略可
2	ヒトに対する発がん性不明と予測される場合	実施する価値あり
3a	ラットに発がん性ありでも、ヒトに外推できないと予測される場合	実施する価値なし
3b	ラット及びヒトに発がん性なしと予測される場合	省略可

© 2013 ICH



- ICH  
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- Appendix 1における WoE の要素
- 当該医薬品の標的及び経路の薬理作用、二次的及び標的外の薬理作用、標的分布に関するラット及びヒトにおける知見
  - 遺伝毒性試験の成績
  - ラット反復投与毒性試験の病理組織学的評価
  - ラット慢性毒性試験における曝露マージン
  - ホルモンかく乱作用の証拠
  - 免疫抑制作用
  - 特殊な試験及びエンドポイント
  - 非げっ歯類毒性試験の成績
  - 遺伝子改変マウス試験

- ICH  
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- 腫瘍発生に及ぼす薬理作用に関する再解析 (EU EMA/SWP)
- Van Oosterhout, Van der Laan, De Waal, Olejniczak, Hilgenfeld, Schmidt, Bass (1997). The utility of Two Rodent species in Carcinogenic Risk Assessment of Pharmaceuticals in Europa. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 6-17, 1997  
合計 221 化合物 (うち181はマウス・ラットの試験あり)
  - Contrera, Jacobs, DeGeorge (1997). Carcinogenicity Testing and the Evaluation of Regulatory Requirements for Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 130-145, 1997  
合計 282化合物 (うち229 は既承認)

ICH  
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

評価したデータベース

Class of compounds	number
CNS	74
Cardiovascular	103
Antiviral	8
Hormonal	11
Metabolic	19
Antimicrobiological	39
Respiratory	28
Immunological and NSAIDs	30
Remaining	58
Total (EU + FDA)	370

ICH  
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

解析結果 (1)

Related to pharmacology	No. compounds	positive in rats
Dopamine agonists	4	4 (uterus)
D2-antagonist (PRL-enh)	8	6 (mammary)
Vasodilators	11	7 (kidney)
Ca-antagonists	11	6 (ging hyperpl)
Steroid hormones	11	8 (mam/testes)
Beta-2-agonists	10	6 (mesovarian)
Acid secretion inhibitors	3	2 (stomach)
Corticosteroids	5	5 (various)
Fibrates	4	4 (liver)
Statines	4	4 (forestomach)

ICH  
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

解析結果 (2)

Associated with liver pathology	No. compounds	positive in rats
Antiepileptics	14	6
5HT3 agonists	2	1
Anxiolytics (incl. benzos)	21	9
Ca-antagonists	11	6
Antivirals	8	4
Antifungals	7	6