



## 臨床研究・治験活性化5カ年計画2012

平成24年3月30日、文部科学省・厚生労働省

### 開発が進みにくい分野への取組の強化等

小児疾患、希少・難治性疾患等への取組

- 小児疾患、希少・難治性疾患等、治験が進みにくい分野の臨床研究を促進するために、研究グループの育成や、開発企業や研究者のインセンティブについて検討
- 例えば、研究者においては継続的に予算を確保される等の仕組み等について検討する。
- 財政上の支援の充実を図る。特に、厚生労働科学研究費等において、医師主導治験への更なる支援を行う。

子ども達は、我々の未来です！

小児疾患は難病や希少疾患に包含される問題ではありません。

25

## 小児医療における医療機器及び薬物治療の課題

第一回ライフィノベーション戦略協議会懇談会平成25年1月17日(木)

- 臨床試験・治験インフラの整備
- 開発推進のための行政的・法的枠組み整備
  - EU、米国には小児に特化した委員会
  - 企業へのインセンティブと義務化
- 十分な研究開発費の投下
- 研究者及び支援者の育成
- 収集されたエビデンスの発信・医療の均霑化
- 剤形については、薬剤部・保険点数での対応も必要

疾患領域のひとつとしてではなく、大切な小児(さらには母性・産科)としての支援を考えていただきたい

26

## 特殊ミルクのおかれた複雑な状況

- > 医薬品としての新規製造承認は事実上困難
- > 登録ミルクは特殊ミルク事業によりカバー(国の補助金+企業負担)
  - ⇒ 20歳以上は国の補助がない(企業の無償提供)、
  - ⇒ 成人患者の特殊食については患者負担
- > 登録外ミルクは全額企業負担
  - ⇒ 国の関与のない登録外ミルクの安定供給に不安



欧米では保険償還等で、公費で負担されている特殊ミルクや特殊食が多い

27

## 今後の活動

- ICH E-11については規制当局の対応状況を踏まえて、対応を決定
- 海外ガイドラインの内容、海外における取組状況の継続的把握
- 小児剤形についての企業等との意見交換・連携体制強化
- 小児ガイドラインに盛り込むべき内容の検討
  - 日本小児科学会薬事委員会、関連学会薬事担当者、薬学系専門家との連携
  - 製薬協小児プロジェクトチームとの連携

28

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 裕

### 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のコピーライト・知的財産権

## 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

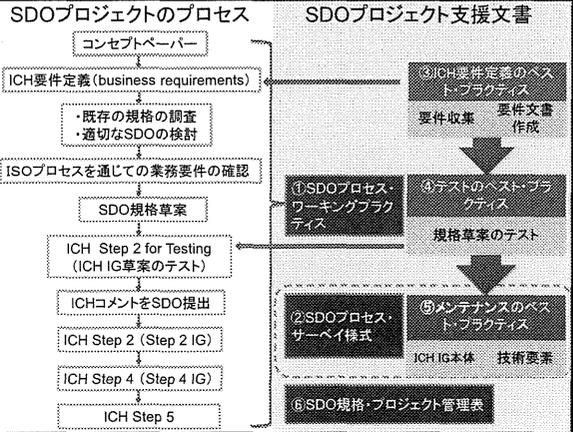
	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度
	10月	6月	2月	11月
ICH	ICH要件の提出 ICH要件定義文書改訂	ICH実装ガイド草案 Step 2 for Testing作成	テストの準備 ICH IG Step 2 for testing	ICH実装ガイドステップ 2のeCTD規格制定
SDO (HL7)		HL7 RPS DSTU投票		ICH実装ガイドステップ 2

## 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/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
  - ◆ M2ラポータからEWGラポータにアンケート依頼
  - ◆ EWGの各極から回答を得る(ウェブでの入力・収集)
  - ◆ M2とEWGラポータによる報告書(草案)の作成
  - ◆ M2とEWGによる報告書の確認
  - ◆ SCへの報告書の提出

### SDOパイロット評価基準: 経緯

- 2006年6月(横浜)
  - SDOの検討にあたりM2のあり方に関する複数のオプションを示したオプションペーパーを作成
  - オプション2cで合意(プロセスを変更するがM2はテストの義務を負う)
  - 医療機器の規格開発をモデルにSDOとの連携プロセスの案を作成する
- 2006年10月(シカゴ)
  - SDOプロセス評価のためE2B(R)とM5をパイロットとして開始することを決定
  - SDOコンソーシアムによる開発にあたってクリティカル・コンディションを作成
- 2007年10月(横浜)
  - SDOプロセスの成功基準(success criteria)を作成
  - 成功基準は、評価基準(evaluation criteria)と呼ぶことにした
- 2008年6月(ポートランド)
  - パイロット終了時に評価基準のためのデータを収集してLessons learnedを報告することを決定

### SDOパイロット評価基準とサーベイ様式(一部)

基準	SDOパイロット評価項目
評価基準1	SDO技術仕様にて、すべてのICH要件を認めることができるICH要件は維持されあるいは改善されていることを認め得る
評価基準2	ICH EWGsの人的リソース
評価基準3	ICHステップ・プロセスの遂行
評価基準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
評価基準5	ICH地域における実装の実現可能性: コピライトと機密性
評価基準6	ICH地域における実装の実現可能性: 言語
評価基準7	ICHの観点からみた規格の品質
評価基準8	規格開発に要した時間
評価基準9	ICH地域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

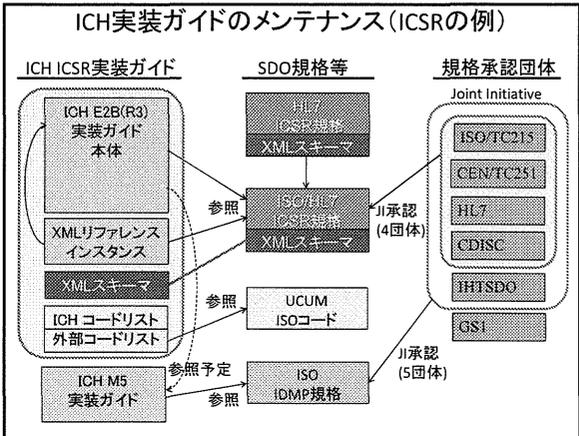
### SDOパイロット評価基準とサーベイ様式(一部)

評価基準1: SDO技術仕様にて、すべてのICH要件を認めることができるか  
ICH要件は維持されあるいは改善されていることを認め得るか

1. SDO技術仕様において、すべてのICH要件は満たされていますか?  
□はい □いいえ □不確か
2. SDOにおける開発環境で、要件が追加された場合や、当初のICH要件が修正あるいは削除された場合などがあればコメントしてください。
3. ICH要件に照らし合わせて規格をテストするのは容易でしたか?  
□はい □いいえ □不確か
4. リージョナルの要件はテストしましたか?  
□はい □いいえ □不確か

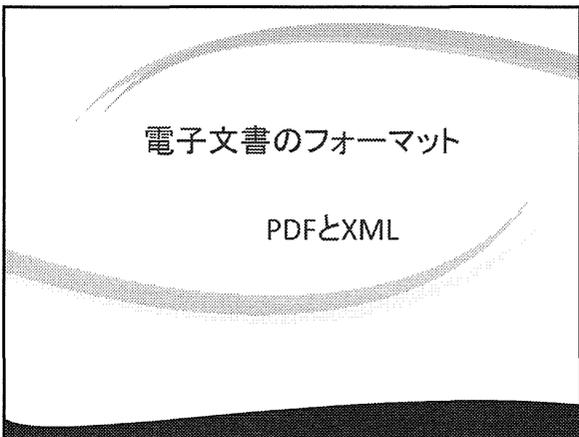
評価基準2: SDO会合への参加を含め、ICHのゴールを達成するために要した ICH EWGsのヒューマンリソースについて

1. (SDOプロジェクトの以前の) 通常のEWGの活動に要する以上に、SDOプロジェクトのために追加的な専門的知識が必要でしたか?  
 はい     いいえ     不確か
2. 設問1で「はい」の場合、プロジェクトに必要な役割、スキルはどのようなものでしたか?
3. 必要とされる専門的知識を得ることができましたか?  
 はい     いいえ     不確か
4. すべてのパーティーはそれらの役割を担いましたか?あるいはEWGの1,2人のメンバーで、いずれかの役割を担うことができましたか?
5. それぞれの役割に必要なとされた努力はどの程度のものでしたか?
6. SDOプロセスのために、余計に費やした時間もしくは減少した時間はどの程度でしたか?
7. SDOプロセスとICHプロセスとの間で、活動は冗長でしたか?



### 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



### ESTRI Recommendations (2005)

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

### ESTRI Recommendations (2011)

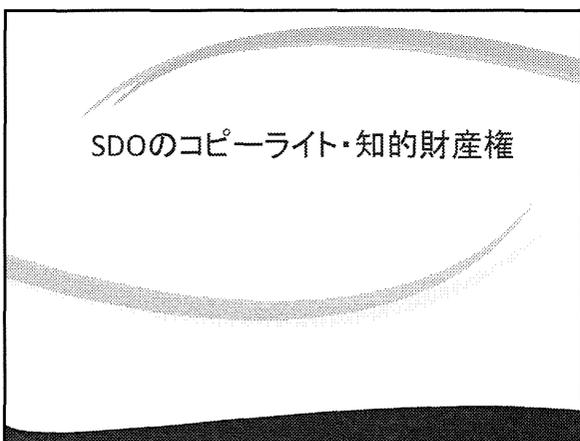
カテゴリ	レコメンデーション	概要
一般	Procedure for Recommendation (2005年11月)	M2からSteering CommitteeにRecommendationを行う手続き
	ESTRI Gateway (2005年11月)	gateway
フォーマット	ISO 32000-1 (PDF) (2011年4月)	電子書式としてISO 32000-1 (PDF1.7)
	XML (2005年11月)	電子交換書式としてXML
電子データ交換	EDIINT AS1/AS2 (2010年6月)	交換
ファイルの完全性	MD5 (2010年6月)	生成

PDFとISO規格の関係	
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、埋め込み可能が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全般的な要件を文書化
  - 電子文書における“.docx”の利用可能性を検討
    - > 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



- ### SDOのコピーライト・知的財産権
- HL7 IP (Intellectual Property) ポリシー
    - ◆ ICHとしてHL7の組織会員となる
    - ◆ ICH IGIにおけるHL7規格の利用及び公開に関する合意の成立
    - ◆ 2012年9月、HL7においてHL7規格のライセンス無償化の決定
      - 詳細については公表されていない
      - 2013年3月頃までにIPポリシー改訂の予定
  - ISOのコピーライト
    - ◆ ISO規格にはISOのコピーライトがある
    - ◆ ISO/HL7規格(HL7で開発されISO化されたISO規格)は、ISOとHL7が共にコピーライトを有する
    - ◆ ICH IGIにおけるISO/HL7規格の利用については、HL7の許諾があるならば、ISOとしては問題ない

### 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ICH IG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
- ICH IG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
  - ISO規格と同等の内容を含む場合については確認を要する

ご清聴  
ありがとうございました

厚生労働省科学研究費補助金 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

2013. 2. 7 平成24年度班会議総会

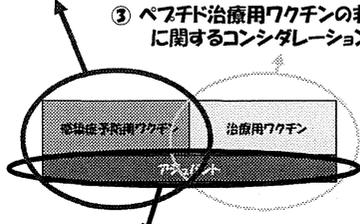
## ワクチンの非臨床ガイドライン 策定に関する調査研究

研究分担者：  
(独)医薬品医療機器総合機構  
毒性領域 松本峰男



### 平成24年度の中心業務

- 1) WHO アジュバントワクチン非臨床ガイドライン策定会議への参加
- 2) ILSI/HESI「アジュバントと自己免疫」プロジェクトへの参加
- 3) ペアチド治療用ワクチンの非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー



- 1) 「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付けについての考察」文書作成

### WHO アジュバントワクチンの非臨床評価ガイドライン案 (2012年)に掲載されたアジュバントの例

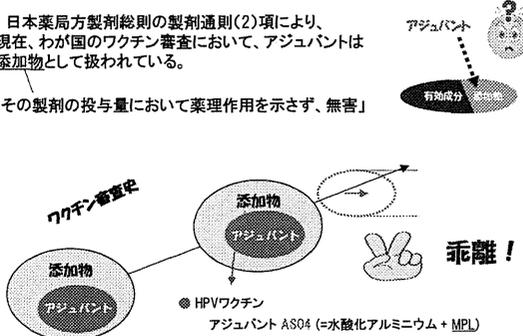
分類	アジュバント
鉱酸塩	水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、カルシウムゲル
油性乳剤および界面活性剤主体の製剤	MF59、QS21、AS03、Montanide ISA-51、ISA-720
粒子アジュバント	リポソーム、ピロソーム、ISCOMS、PLG
微生物由来物質	MPL、Detox、AGP、DC Chol、OM-174、CpGモチーフ、修饰LT および CT、合成 dsRNA、Poly I:C/LC、Poly I: PolyC12U
内因性ヒト免疫調節剤	hGM-CSF、hIL-12、Immudaptin
不活性担体	金粒子
植物由来産物	Advax、不活性ポリサッカライド*
混合アジュバント	AS04

青字は日本で既承認のアジュバントワクチンに用いられたアジュバント

1. 「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付けについての考察」文書作成

日本薬局方製剤総則の製剤通則(2)項により、現在、わが国のワクチン審査において、アジュバントは添加物として扱われている。

「その製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害」



→ 従来の添加物の範囲に収まりきれないアジュバントが既に現れている。

### 問題点

- 1) 添加物の定義からの逸脱  
審査報告書で、「アジュバントとしての使用用途に限って使用することが適切、一般的な使用前例として扱わない」との但し書きの必要性(「限定的承認」)。
- 2) 申請資料上の記載に関する問題  
CTD上の添加物の項において割けるスペースは限られているため、詳細な情報(データ)は記載されていない。
- 3) GMP準拠の必要性  
添加物に対してGMPを適用できる法的規制上の仕組みは存在しない。
- 4) 添加物としての位置づけでは安全性評価が不十分となる問題

**アジュバント X = 添加物 A + B + C**

アジュバントとしての評価 … A、B、C 個々を評価しても、Xの評価は必要  
添加物とみなした場合 … A、B、C 個々を評価すれば、Xの評価は不要

- 5) アジュバントの毒性評価を行うべきタイミング  
アジュバントの遠伝毒性試験  
… 臨床試験実施前、もしくはそれと並行して実施すべき (ICH-M3(R2)ガイドライン)  
添加物とみなした場合… 承認申請時までに実施  
→ 実施タイミングが遅れる恐れあり!
- 6) 添加物としての位置づけで、過剰な評価が求められる項目  
安定性確認  
添加物とみなした場合… 通常、3年間の確認期間が必要  
アジュバントに必要な確認期間は6ヶ月間で十分な場合あり (ワクチン製剤で6ヶ月間程度の場合があるため)  
毒性試験  
アジュバントの場合にはワクチンの臨床用法により、反復投与毒性試験の投与期間の短縮、生殖発生毒性試験の省略等が可能な場合もあると考えられる。

**欧米におけるアジュバントの取り扱い**

- Directive 2001/83/EC (EUにおける医薬品管理に関する統一規則)、3.2.2 Finished medicinal product
- US FDA 21 CFR (Title 21 Code of Federal Regulations: 連邦規則第21条、2010年改正)の Part 610 (General biological products standards)

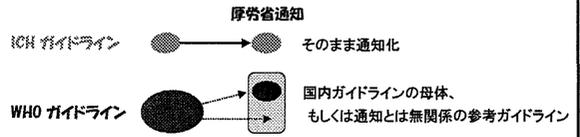
欧米では単なる添加物という立場を超えた位置づけが確立されている。CTD上もワクチンとアジュバントは並列記載。

→わが国でも、アジュバント独自の位置づけを確立すべき！

「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」



**2-1). WHO アジュバントワクチン非臨床ガイドライン案**



\* 過去のWHO ワクチンガイドライン

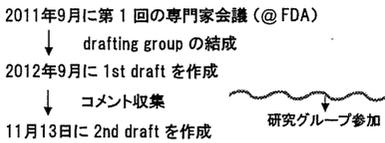
- ワクチンの臨床評価ガイドライン(2004)
- ワクチンの非臨床評価ガイドライン(2005)



その後、新規性の高いアジュバントがワクチンに多用されつつあり = アジュバントワクチン及びアジュバント単独に対して必要な非臨床評価は何か？

\*「EMA ワクチンアジュバントガイドライン」 (EMA/CHMP/VEG/134716/2004) が存在

**アジュバントワクチンの非臨床評価ガイドライン(案)**



**11月27・28日 スイス・ジュネーブ WHO 本部で専門家会議**

20ヶ国、約40名の産官学メンバーの参加

- 欧米: 米、英、加、独、仏、蘭、ベルギー、スイス、オーストリア、露
- アジア: 日本、中国、タイ、インド、インドネシア、イラン
- 中南米: ブラジル、キューバ
- アフリカ: ナイジェリア、南アフリカ

研究グループより松本(PMDA)が参加 'Temporary Advisor' として

**WHO アジュバントワクチンの非臨床評価ガイドライン(案) 2nd draft の構成**

- 導入、背景、ガイドライン範囲
- 1. 概説
- 2. 用語の解説
- 3. CMC
- 4. 動物種/モデル選択
- 5. アジュバント選択の理論的根拠
- 6. 非臨床安全性試験 (アジュバントワクチン、アジュバント単独)
- 7. 初期臨床
- 著者
- 参考文献



全48頁!

→ 2005年版には存在しなかった項

ILSI/HESIプロジェクトで多くを議論

**WHO アジュバントワクチンの非臨床評価ガイドライン(案)**

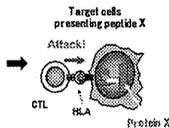
**1st~2nd draft で争点となった事項**

**ガイドラインの適用範囲**

- 「感染症に対するワクチンについては予防用のみならず、治療用としても適用可能」  
HBV、帯状疱疹、狂犬病に対する治療を想定
- 「一方、がん・アレルギー等の非感染症に対する治療用ワクチンには適用しない」

→ 研究グループとしては異存なし (日本のガイドラインとも齟齬はなし)

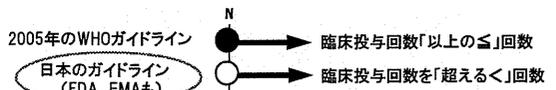
= がん・アレルギー等に対する治療用ワクチンについては別のガイドラインが必要、という考え



**1st-2nd draft で争点となった事項**

**6. 非臨床安全性試験**

**アジュバントワクチンの反復投与毒性試験における投与回数**



- ① 毒性プロファイルは臨床で想定される以上の過酷な条件により把握する必要があるため。
- ② 開発過程もしくは承認後にワクチンの投与回数が増やされる場合があるため。

\*2nd draft で提示された考え方

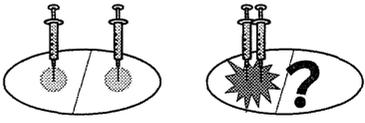
「臨床投与回数が1回または2回の時は『N+1ルール』を採用するが、3回の時には採用しなくて良い。」

→ 「何ら正当性がない」という研究グループの主張が受け入れられて再検討!

### 6. 非臨床安全性試験

#### アジュバントワクチンの局所累積刺激性評価

ワクチンが臨床で同一部位に投与された場合の局所の安全性



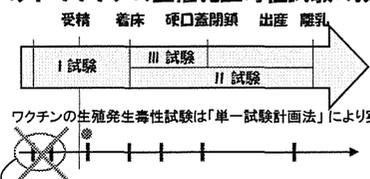
1970年台の大腸菌・破傷風菌等の教訓から、機構では独自に非臨床におけるワクチンの局所累積刺激性評価を求めてきた。但し、日本のガイドラインを含め、これまで世界中のどのワクチンガイドラインにもその規定がなかった。

→ 研究グループの主張が受け入れられ、2nd draft にて初めて局所累積刺激性評価についての記載が盛り込まれた!

「反復投与と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。」

### 6. 非臨床安全性試験

#### アジュバントワクチンの生殖発生毒性試験の投与時期



ワクチンの生殖発生毒性試験は「単一試験計画法」により実施される例が多い。

交配前投与の可否  
2005年のWHOガイドライン…「必要な場合が多い」  
今回の2nd draft …「必要なし。初期胚発生期の投与(●印)は必要」

理由 ① 受胎能への影響の評価は、反復投与毒性試験において生殖器の組織学的検査等を行うことで評価可能なため  
② ワクチンの器官形成期への影響は抗体上昇によるものと考えられていたが、実際にはその可能性は低い。

→ 研究グループとしては特に異存なし

### 6. 非臨床安全性試験

#### アジュバント単独での一般毒性試験の動物種数

ワクチンの毒性試験に必要な動物種は1種  
(=ワクチンに対して免疫反応を示す動物)

一方、新規アジュバントがワクチンに含まれる場合、それ単独での毒性試験が必要となるが、そのための動物種数は、

- 2005年のWHOガイドライン、日本のガイドライン…規定なし
- EMAのアジュバントガイドライン(2004年)…2種(げっ歯類・非げっ歯類) 化成品と同様の基準
- 今回の2nd draft …「通常1種(=ワクチンの毒性試験と同じ動物種)、懸念に応じて2種以上とする場合もあり」

→ 研究グループはEMAのアジュバントガイドラインと同様の基準により「基本2種」を主張するも、反対多数により却下!  
「現在ではアジュバントはTLR等の標的に十分特異的にデザインされたものが多い」

### WHO アジュバントワクチンの非臨床評価ガイドライン(案)

#### 今後の計画

(11月27-28日の専門家会議後)

drafting groupによる検討

2013年2月5日 3rd draft 作成

コメント収集 **現在ココ!**

3月までに4th draft を作成

コメント収集、WHO web上でパブコメ①(3-4月)

drafting groupによる検討

7月1日にWHO ECBS に5th draft として提出

WHO web上でパブコメ②(7-9月)

drafting groupによる検討

10月 WHO ECBS による審査、承認 → WHO TRS として発出へ!

### 2-2). ILSI/HESI 「アジュバントと自己免疫」プロジェクト

The International Life Sciences Institute (国際生命科学機構) / The Health and Environmental Sciences Institute (健康環境科学研究所)

非営利組織

2011年7月よりプロジェクト開始 (~2014年4月まで)

・アジュバントと自己免疫疾患との関連性を検討する目的で発足。

ワクチンアジュバントと自己免疫疾患との関連を示唆する報告あり

例) 湾岸戦争時の米兵に接種されていた炭疽菌ワクチンのアジュバント(スクワレン)と「湾岸戦争症候群」

H1N1インフルエンザワクチン(Pandemrix)のアジュバントAS03と小児のナルコレプシー(フィンランド等)

→ 但し、因果関係については未確定

松本が運営委員としてプロジェクトに参加。2012年9月まで約10回の電話会議。

### ILSI/HESI 「アジュバントと自己免疫」プロジェクト

#### ワークショップ開催 (2012年10月18-19日@オランダ・アムステルダム)

- Oil-in-water emulsions
- TLR-agonists/antagonists
- Animal models and biomarkers for autoimmunity

の3セッション。講演者14人、参加者計40数人(産官学)

本プロジェクトは実際には、WHOアジュバントワクチンの非臨床評価ガイドラインの策定活動と内容的に密接な関連

全体として否定的な結論 ① 現時点で臨床において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せず  
② 非臨床での有用なモデルや確実なバイオマーカー候補も存在せず

→ WHOガイドライン 2nd draftでの「自己免疫」の項は縮小・削減の方向に!

平成24年度班会議開催

第1回 (7月11日)

「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付けについての考察」文書作成に向けた議論

第2回 (11月19日)

WHO アジュバントワクチン非臨床ガイドライン策定会議を前にした議論

協力研究者 真木一茂 (PMDA)  
 小松真一 (グラクソ・スミスクライン)  
 土本まゆみ (サノフィ・アベンティス)  
 松井元 (化学及血清療法研究所)

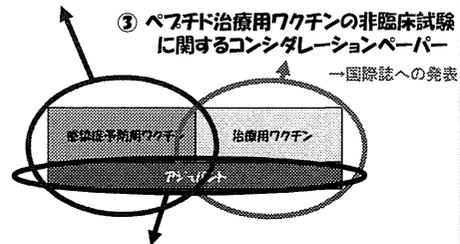
オブザーバー 小野寺博志 (PMDA)  
 笹木修 (PMDA)  
 伊藤かな子 (PMDA)  
 澤田純一 (PMDA)  
 渡部一人 (中外製薬)  
 中村和市 (塩野義製薬)



今後の予定

②

- 1) WHO アジュバントワクチン非臨床ガイドライン →策定に向けての貢献
- 2) ILSI/HESI「アジュバントと自己免疫」プロジェクト →参加継続



- ① 「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付け」  
 →考察文書発表後、実現へ向けた取り組み

平成25年2月2日

関係者各位

国立医薬品食品衛生研究所

山口 照英

研究班会議の開催について

謹啓

皆様方におかれましては、お健やかにご活躍の事と拝察申し上げます。

さて、

下記の日程にて、厚生労働科学研究費補助金大野班（旧山口班）の研究班会議を開催致します。質疑を併せて、お1人15分程度と考えております。

お忙しい折、誠に恐縮に存じますが、何卒ご出席賜りますようお願い申し上げます。

謹白

記

「研究班会議」

日時：平成25年2月8日（金）15：00～17：00  
場所：国立医薬品食品衛生研究所 28号館1階セミナー室  
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1  
TEL：03-5717-3831

以上

別紙

大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所	所長
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 研究員
川西 徹	国立医薬品食品衛生研究所	副所長
川崎 ナナ	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 部長
新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 第三室長
石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 第二室長
内田恵理子	国立医薬品食品衛生研究所	遺伝子細胞医薬部 第一室長
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所	薬品部 第一室長

厚生労働省より数名の予定

(敬称略、順不同)

平成25年2月8日

## 議 事 録

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等イノベーション総合研究事業  
「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」

### 研究班会議

実施日：平成25年2月8日（金）15：00～19：00

会 場：国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長室

出席者：

大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所	所長
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 研究員
川西 徹	国立医薬品食品衛生研究所	副所長
川崎 ナナ	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 部長
新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 第三室長
石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 第二室長
内田恵理子	国立医薬品食品衛生研究所	遺伝子細胞医薬部 第一室長
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所	薬品部 第一室長

検討事項：

- 1) 現在に至る経緯について
- 2) 各分担研究項目に関する進捗状況の発表
- 3) 今後の予定
- 4) 総括

以上

## H24年度 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

分担研究

遺伝子知立薬の臨床開発初期までに実施すべき前臨床試験の国際動向に関する研究

山口照英

## 国際動向研究(1)

- 医薬品の承認申請や試験法の国際的ハーモナイゼーション
- ICHガイドラインや局方試験法の調和
  - ICH Q4B
  - PDG
  - ICH Qトリオ
  - GT DG+M6
  - ヘパリン
- 過去の活動: ICH Q5シリーズ、Q6B、CTD

## 国際動向研究(2)

研究手法

- ICHやPDG専門家WGにおける議論とそれ裏付けとなる基盤研究
- ガイドライン作成に資するための調査研究; GLで求められる事項の根拠となったデータやその文献(専門家やJPMAとの国内会議を含む)
- 試験法の調和のための研究(試験法開発)

## 国際動向研究(3)

- PMDAの国際調和活動
  - Regulator Forum
  - FDAやEMAとのバイラテラル会議
  - バイオシミラー、がんワクチン
  - APEC(バイオシミラー等)
- NIHS

## 遺伝子治療薬の国際動向

- ICH GT DGからRegulators Forum of GT DG
  - US FDA, EMA, 日本, Health Canada, Swiss medic, India NIB, Thailand, Australia, Chinese Taipei, Singapore HSA, Brazil ANVISA, KFDA
  - テレカンとメールベースの議論
  - Regional Update
  - Face-to-face meeting (once / year)
  - Future Topic
- EUで先進国初の遺伝子治療薬の承認
  - Glybera (AAV vector: lipoprotein lipase deficiency)
- Ancillary Materials for Cell, Gene and Tissue-engineered Products <1043>USP

## Regional Update

- Glybera の承認: 次回テレカンでEMAから報告
- 遺伝子治療の定義とスコープ
  - Ex vivo 改変細胞
    - iPS細胞
    - 株化細胞+遺伝子改変
    - 予防用DNAワクチン
    - 治療用増殖性ウイルス
- ガイドライン
  - First-in-Himan(非臨床試験)FDA

## Candidate of Topics

- 非臨床試験
  - 動物を用いた非臨床試験
  - Bio-distribution data
  - 遺伝子改変細胞
- 品質・安全性
  - 治験薬, FIH
  - マイクロアレイや迷入ウイルス試験
- 臨床試験
  - 長期ホローアップ(ファーマコビジランス→バイオビジランス)

## Long-term Follow-up

- X-SCIDによる白血病発生
  - 染色体への挿入機能あるウイルスベクターを用いた臨床試験での有害事象発症のホローアップをどのように行うべきかのガイダンスはFDA 及びEMAから出されている(ICH GT DGでFDAガイダンスへのコメントはinputされている).
- ICH GT DGでLTFIについて見解作成について議論
  - 2004年X-SCIDの白血病発症時のコンセンサス
  - 患者の年齢
  - 細胞に組み込まれた遺伝子治療用ベクターのコピー数(細胞あたり平均1 を超えること)
  - 投与量(患者に投与した遺伝子導入細胞の総数)
  - 遺伝子導入細胞の種類に応じた相対的リスク
    - 骨髄系
    - T細胞又は他の既に分化した細胞
- RFGT DG
  - ファーマコビジランスについての議論
  - LTFの一環に含めるべきか

## RF GT DG (テレカン)

- 遺伝子治療薬の定義
  - 各国によって定義の記載に差異
  - 治療を目的とするか予防も含めるか
  - 安全性評価の観点
  - 増殖性ウイルス
- 遺伝子治療薬の範囲
  - 遺伝子導入ウイルスベクターやPlasmid
  - 議論の分かれる製品
    - DNAワクチン(予防)
    - 腫瘍溶解性ウイルス(非組換えウイルス)
    - 細胞由来mRNA(Health Canada)
    - 遺伝子導入株化細胞(増殖の有無)

## 24年度の報告書

- FDAの先端医薬品のIND申請で明らかにすべき非臨床試験データ
- GT DGでのFIHでの品質・安全性データの議論
- EUで承認された遺伝子治療薬(1製品)と非承認であった製品(2製品)の非臨床データの整理

## First-in-human

- ICH見解のための素案
  - 新規ウイルスベクターや新規遺伝子を用いた臨床試験に入るためのガイダンス
- Manufacturing and quality
  - material for non-clinical studies vs. first-in-human clinical studies
  - potency assays and specific gene therapy vector systems
  - viral safety testing issues
  - dosing units
- Non-clinical studies
  - animal species selection; use of animal models
  - pharmacodynamic proof of concept
  - studies to establish dose
  - safety
  - biodistribution

## Glybera

### AAV vector

- Primary PD study
  - Proof-of-concept
  - AAV 抗体出現による影響
- トキシコキネティクス
- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- 遺伝毒性
- がん原性試験
- 局所刺激試験
- 生殖発生毒性

## FDA-GL: Preclinical Considerations for Cell and Gene Therapy Products

### 基本的考慮事項

- 生物学的実証試験 (POC: biological plausibility)
- 臨床試験開始における投与量の設定、投与量の増量スケジュール、臨床投与量の設定
- 治験での投与ルートの妥当性と安全性の確立
- 患者の適格性基準の妥当性
- 臨床試験でモニタリングすべき生理学的指標の抽出
- 公衆衛生上のリスク(一般的な公衆、ケアスタッフ、家族、親しく接する人等を含む)についての確認

## 25年度以降

- RF GT DGでの検討課題
- テレカン(4/年)、F2F(1/年)
- 遺伝子治療薬の範囲
  - iPS等の樹立細胞の適否
  - 感染症防御DNAワクチン
  - 腫瘍溶解性ウイルス(遺伝子組換え欠損ベクター)
- 長期ホローアップとバイオビジランス
- FIH治験薬の品質要件

## 医薬品一般試験法に関する研究 -日本薬局方の国際活動-

国立医薬品食品衛生研究所  
川西 徹



1

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG)
- ◆ ICH-Q4B
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方の国際活動

2

## PDG会議の構成

- ◆ 薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group): 日本薬局方 (JP), 欧州薬局方 (EP), 米国薬局方 (USP) からなり、1989年に発足
- ◆ 通例1年に2回、日米EU医薬品規制調和国際会議専門家作業部会 (ICH EWG) と同時期に開催されてきた
- ◆ 2001年5月からはWHOがオブザーバーとして参加

3

## PDG調和活動の対象と目的

- ◆ 医薬品各条に汎用される一般試験法 (例: 理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、微生物試験法、生物薬品関連試験法) および医薬品添加物各条の調和



- ◆ 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軽減
- ◆ 医薬品製造に共通して用いられる添加物の共通化
- ◆ 最適の科学水準を維持することを通して、国際的な保健衛生の確保を図る

4

## PDGにとっての試験法の調和とは?

- ◆ 調和された方法により原薬、製剤、添加物などを試験するとき、同様な結果をもたらす、適否に関して同じとなる場合に、調和したものとみなす
- ◆ 完全な調和が困難な時は、「部分調和 harmonisation by attribute」をはかることにより調和の努力を行う

5

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG) について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際調和

6

## PDG国際調和とICH-Qとの関係

◆ 1997年からPDGはICH Q6A(新医薬品の規格および試験方法の設定について)にあげられた 11の試験法の調和作業に重点的に取り組む。

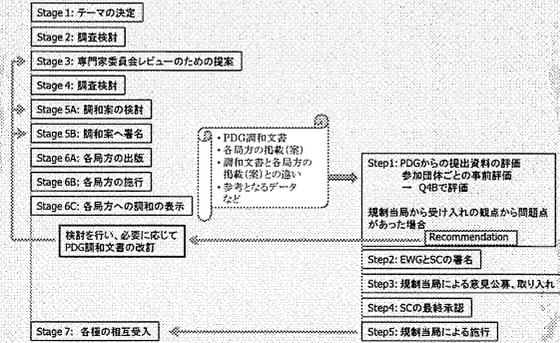
◆ Q-01:溶出試験法; Q-02:崩壊試験法; Q-03/04:製剤均一性試験法(含量均一性試験法/重量偏差試験法); Q-05:微生物限度試験(Q-05a:特定微生物試験; Q-05b:生菌数試験; Q-05c:非無菌医薬品の微生物学的品質特性); Q-06:エンドトキシン試験; Q-07:色調試験(機械法); Q-08:注射剤の採取容量試験; Q-09:注射剤の不溶性微粒子試験; Q-10:強熱残分試験; Q-11:無菌試験

7

## PDGとQ4Bとの関係

PDG(Pharmacopoeial Discussion Group)

ICH Q4B EWG



8

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議(PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動

9

## PDG国際調和の進捗(ICH-Q4B対象一般試験法)

	合意署名	局方収載
Q-01:溶出試験法	04年6月/08年11月(r1)	06年3月/10年7月(r1)
Q-02:崩壊試験法	04年6月/07年10月(r1)	06年3月/09年3月(r1)
Q-03/04:製剤均一性試験法(含量均一性試験法/重量偏差試験法)	04年2月	06年3月
Q-05:微生物限度試験		
Q-05a:特定微生物試験	05年11月/08年6月(r1)	07年9月/09年3月(r1)
Q-05b:生菌数試験	05年11月/08年6月(r1)/09年6月(c)	07年9月/09年3月(r1)/11年3月(c)
Q-05c:非無菌医薬品の微生物学的品質特性	05年9月	07年9月
Q-06:エンドトキシン試験	08年1月/08年11月(r1)/09年11月(c1)	01年3月/11年3月(r1)/11年9月(c3)
Q-07:色調試験(機械法)		
Q-08:注射剤の採取容量試験	00年7月/04年6月(r1)	05年7月
Q-09:注射剤の不溶性微粒子試験	01年5月/04年6月(r1)	05年7月
Q-10:強熱残分試験	02年9月/05年8月(r2)	02年12月/06年3月(r2)
Q-11:無菌試験	02年9月/07年10月(r1)/09年6月(c3)	04年12月/09年3月(r1)/11年3月(c3)

青字: 参考情報<sup>10</sup>

## PDG国際調和の進捗(一般試験法)

	合意署名	局方収載
G-01:粒度測定法(ふるい分け法)	04年6月/07年5月(r1)	06年3月/09年9月(r1)
G-02:かさ密度及びタップ密度測定法		
07年5月/08年6月(r1)/09年6月(c1)	09年9月/09年9月(r1)/11年3月(c1)	
G-04:粉体の粒子密度測定法	07年5月	09年9月
G-05:粉体の流動性	04年6月	06年3月
G-06:錠剤の摩損度試験法	04年2月	06年3月
G-09:粒度測定法(光学顕微鏡法)	04年6月	06年3月
G-10:粉体の細かさの表示法	07年5月	09年9月
G-11:比表面積測定法	03年11月	06年3月
G-13:レーザー回折法による粒子径測定法	08年11月	11年3月
G-14:粉体X線回折測定法	07年10月	11年3月

青字: 参考情報<sup>11</sup>

## PDG国際調和の進捗 (バイオ製品一般試験法)

	合意署名	局方収載
B-01:アミノ酸分析法	02年9月	04年12月
B-02:キャピラリー電気泳動法		
02年9月/10年6月(c2)	04年12月/10年7月(c2)	
B-03:等電点電気泳動法	02年9月	04年12月
B-04:たん白質量法	02年9月	04年12月
B-05:ペプチドマップ法	02年9月	04年12月
B-06:SDSポリアクリルアミド電気泳動法		
02年9月	04年12月	

青字: 参考情報<sup>12</sup>

## 国際調和一般試験法のICH地域の相互利用 (ICH-Q4Bでの評価)

	施行
薬局方テキストをICH地域で相互利用するための評価及び勧告(r1)	2009年5月
Annex1 強熱残分試験法(r1)	2009年5月
Annex2 注射剤の採取容量試験法(r1)	2010年2月
Annex3 注射剤の不溶性微粒子試験法(r1)	2010年2月
Annex4 (A,B,C) 微生物限度試験法(r1)	2010年9月
Annex5 崩壊試験法(r1)	2010年9月
Annex6 製剤均一性試験法	Step4合意に向けて対応中
Annex7 溶出試験法(r2)	2011年7月
Annex8 無菌試験法(r1)	2010年9月
Annex9 錠剤の摩損度試験法(r1)	2011年1月
Annex10 SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法(r1)	2011年1月
Annex11 キャピラリー電気泳動法	2011年1月
Annex12 粒度測定法(ふるい分け法)	2011年1月
Annex13 かさ密度及びタッピング密度測定法	2012年11月
Annex14 エンドキシン試験法	Step4合意(2012年10月)

下線は ICH-Q6A関連トピック

## PDGで調和検討途上にある 主な一般試験法

- ◆ Colour 色調試験法(機械法)
- ◆ Conductivity 導電率測定法(stage3)
- ◆ Metal impurity 金属不純物
- ◆ Inhalation 吸入試験法(stage3)
- ◆ Thermal Analysis 熱分析法(stage4rev)
- ◆ Uniformity of Delivered Dose of Inhalations(stage2)
- ◆ Microcalorimetry (stage5A)
- ◆ Chromatography クロマトグラフィー(stage2)
- ◆ Peptide Mapping R1 ペプチドマップ法(stage3)
- ◆ Polyacrylamide Gel Electrophoresis R1 ポリアクリルアミド電気泳動法 (stage3)

14

## 医薬品添加物各条の調和-1 (日局16収載)

	合意署名	局方収載
E-01:エタノール	01年10月/02年9月(r1)	06年3月
E-02:無水エタノール	01年10月/02年9月(r1)	06年3月
E-03:ベンジルアルコール	00年7月/08年6月(r2)	04年12月/11年3月(r2)
E-05:リン酸水素カルシウム水和物	05年11月	07年9月
E-06:無水リン酸水素カルシウム	05年11月	07年9月
E-07:カルメロースカルシウム	01年10月/03年7月(r1)	04年12月
E-09:クロスカルメロースナトリウム	01年10月	06年3月
E-10:結晶セルロース	04年2月/05年5月(r1)	06年3月
E-11:粉末セルロース	04年2月/05年5月(r1)	06年3月
E-13:セラセフェート	01年10月	04年12月
E-14:無水クエン酸	01年5月/03年11月(r1)	02年12月/06年3月(r1)
E-15:クエン酸水和物	01年5月/03年11月(r1)	02年12月/06年3月(r1)
E-21:ヒプロメロース	03年11月	06年3月
E-22:ヒプロメロースフタル酸エステル	06年6月	07年9月
E-23:無水乳酸	02年9月/08年6月(r3)	06年3月/09年9月(r3)
E-24:乳糖水和物	02年9月/08年6月(r1)	06年3月/09年9月(r1)

15

## 医薬品添加物各条の調和-2 (日局16収載)

E-26:メチルセルロース	03年11月/05年11月(r1)	06年3月
E-27:パラオキシ安息香酸メチル	04年2月	06年3月
E-33:サッカリン	03年2月	06年3月
E-34:サッカリンナトリウム水和物	03年2月/04年2月(r1)	06年3月(r1)
E-38:塩化ナトリウム	01年5月/03年11月(r2)	02年12月/06年3月(r2)
E-39:デンプングルコール酸ナトリウム	03年11月/05年5月(r1)	07年9月(r1)
E-40:トウモロコシデンプン	01年10月/07年10月(r2)	04年12月/09年9月(r2)
E-41:トウモロコシデンプン	01年10月/07年10月(r1)	04年12月/09年9月(r1)
E-42:コムデンプン	06年10月	09年9月
E-43:コムデンプン	01年10月/07年10月(r1)	04年12月/09年9月(r1)
E-46:タルク	03年11月/08年6月(r1)	11年3月(r1)
E-48:パラオキシ安息香酸エチル	04年2月	06年3月
E-49:パラオキシ安息香酸プロピル	04年2月	06年3月
E-50:パラオキシ安息香酸ブチル	04年2月	06年3月
E-52:カルメロース	08年11月	11年3月

21品目の各条が国際調和活動中、さらに13品目の各条が改定途上

16

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議(PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動

17

## PDG活動の変化

- ◆ PDG活動の質的变化
  - ◆ Prospective Harmonization (医薬品各条収載前の原薬の各条調和の試み : 日局は参加せず)の提案
  - ◆ 二局方間の調和
  - ◆ 調和の進捗が遅いという批判
  - ◆ 新たな調和対照項目の合意の困難
- ◆ ICH-Q4Bの終息(2010年11月福岡ICH-SCでの決定)
  - ◆ メンテナンスはad-hocの活動として継続

18