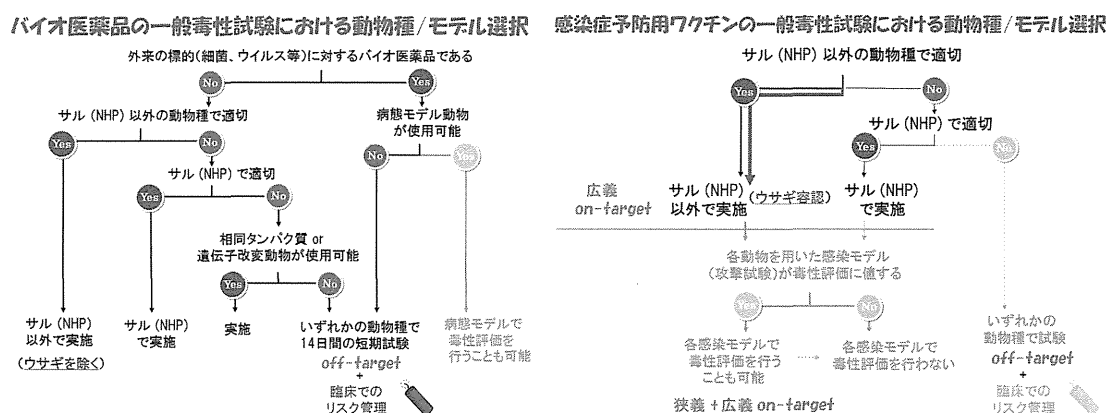


ストームを引き起こす懸念が十分考えられる。当該懸念については、ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験により適切な評価が行える可能性がある（注2）。一方、CTL 誘導動物モデルを用いるサイトカインストームの予測は困難であるとされる。

以上、治療用ペプチドワクチンにおいては、ワクチン免疫応答の非特異的な作用に伴う毒性評価のみを目的とした動物試験を行う意義は乏しい。

### 注 5. バイオ医薬品及び感染症予防ワクチンの一般毒性試験における動物種/モデル選択



図の灰字部分は稀であるという意味。

### 注 6. サイトカインアジュバント

治療用ペプチドワクチンに用いられるアジュバントとしては、従来の脂質アジュバント以外にも、GM-CSF（顆粒球単球コロニー刺激因子）や IL-2（インターロイキン 2）等の免疫賦活効果を有する医薬品が知られており、これらはワクチンとの同一製剤としてよりも同時投与で用いられることが多い。しかしながら、これらのいわゆるサイトカインアジュバントについては医薬品であることから、それを用いたワクチンは医薬品の併用という位置付けになるものと理解される。サイトカインアジュバントに対して必要な毒性試験については、使用量との関連性も含めて ICH S6(R1)ガイドライン（ref 1）等を参照する必要がある。また、ワクチンの毒性評価に当たっては、他のアジュバントと同様、ペプチドとの相乗効果に留意する必要があると考えられる。

## 参考文献

1. ICH. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. S6(R1). ICH Harmonized Tripartite Guideline 2011.
2. 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」薬食審査発 0527 第 1 号 平成 22 年 5 月 27 日
3. 「がんペプチドワクチン療法」中村祐輔編、中山書店、東京、2009、p.67
4. ICH. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. S9. ICH Harmonized Tripartite Guideline 2009.
5. WHO. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (5th draft). WHO/BS/2013.2214
6. ICH. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, M3(R2). ICH Harmonized Tripartite Guideline 2009.
7. ICH. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and nonrodent toxicity testing). S4. ICH Harmonized Tripartite Guideline 1998.
8. ICH. Detection of toxicity to reproduction for medicinal products. S5. ICH Harmonized Tripartite Guideline 1993.
9. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. EMEA/CHMP/VEG/134716/2004
10. ICH. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. S1A. ICH Harmonized Tripartite Guideline 1995.
11. ICH. The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. S7B. ICH Harmonized Tripartite Guideline 2005.
12. 「がん治療用ペプチドワクチンガイダンス (案)」日本バイオセラピー学会 がん治療用ペプチドワクチンガイダンス委員会/編 2011 年 11 月原案  
<http://www5.ocn.ne.jp/~jbt/pdf/guidance2012b.pdf>
13. Shirai M, et al. 1994. Helper-cytotoxic T lymphocyte (CTL) determinant linkage required for priming of anti-HIV CD8+ CTL in vivo with peptide vaccine constructs. *J Immunol* 152(2):549-56.
14. Kitamura H, et al. 2010. Long peptide vaccination can lead to lethality through CD4+ T Cell-mediated cytokine storm. *J Immunol* 185(2):892-901.
15. Ribas A, et al. 2003. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J Clin Oncol* 21(12):2415-32.
16. Melief CJ, 2003. Regulation of cytotoxic T lymphocyte responses by dendritic cells: peaceful coexistence of cross-priming and direct priming. *Eur J Immunol* 33(10):2645-54

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25年度分担研究報告書

## 医薬品規制情報の国際規格化に関する研究

研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学 教授）  
研究協力者：矢花 直幸（医薬品医療機器総合機構 審査役）  
                  渡邊 卓（医薬品医療機器総合機構 情報システム専門員）  
                  竹田 寛（医薬品医療機器総合機構 審査専門員）  
                  庄本 幸司（フレゼニウスカービジャパン株式会社）

### 研究要旨

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、医薬品規制情報に関わる電子仕様の国際規格開発を標準開発団体（Standard Development Organization：SDO）に委ね、これに基づいたICH実装ガイド（Implementation Guide：IG）を作成するSDOプロセスを定めている。本分担報告では、これまで実施されてきた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）、およびeCTD改訂（Version 4.0）のためのSDOパイロット／プロジェクトの状況について要約する。また、ICSRについては、すでにICH実装ガイドが最終段階（Step 4）に達しており、担当EWGであるE2B（R3）に対するサーベイが実施された。本報告では同サーベイにより得られた知見について報告する。さらに、SDOプロジェクトを支援するための各種ベストプラクティス等の文書、ICH IGのメンテナンス等のためのSDOモニタリングとよばれる活動、および電子文書フォーマットに関わる議論について調査結果を報告し、課題について考察する。

キーワード：医薬品規制情報、国際規格、SDOプロセス、ICH実装ガイド、電子書式

### A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、標準開発団体（Standard Development Organization：SDO）に電子仕様の国際規格開発を委ね、その規格に基づいてICH実装ガイド（Implementation Guide：IG）を策定するSDOパイロットが実施されてきた。対象はE2B（R3）専門家会議（EWG）のトピックである医薬品安全性報告（ICSR）と、M5 EWGのトピックである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。また、M8 EWGによるeCTDの改訂（Version 4.0）の開発がSDOプロジェクトとして進行中である。さらに、ICHではM2 EWGにより、医薬品規制情報の電子標準をESTRI Recommendation

として定められているが、そのうちの電子文書について検討がなされている。

本分担報告では、SDOパイロット（プロジェクト）、SDOプロセスを支援する各種文書、SDOモニタリング活動、E2B（R3）へのサーベイ、並びに電子文書に関する議論について調査した結果を報告する。

### B. 研究方法

下記の各EWGにおけるSDOパイロット／プロジェクトを対象に動向を調査する。

- E2B（R3）：医薬品個別症例安全性報告（ICSR：Individual Case Safety Report）
- M5：医薬品辞書のためのデータ項目及び基準

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)
プロジェクト開 始時点でのHL7 規格の開発状況	SDOパイロット開始時 点で、HL7ではHL7 ICSR規格 を開発中であった。	IDMP自体に相当する規格 はない。	SDOプロセス開始時 点でHL7ではRPSを開 発中であつた。
ISOへの提出と Joint Initiative (JI)	HL7からHL7 ICSR規格草案 をISOへ提出。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。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)	2013年6月ICH M5解散 ICSRにスコープを限定し E2Bで検討開始	ICH IGのStep 2草案の開 発中

※ ICSR及びIDMPはSDOプロセスのパイロットとして着手された。eCTD (PRS) はパイロットではない。

(IDMP : Identification of Medicinal Product)

- M8 : eCTD (electronic Common Technical Document) Version 4.0

また、ICH M2におけるSDO支援文書開発、SDOモニタリング活動、電子文書書式に関する議論等を調査する。

## C. 結果

### 1. SDOプロジェクトの状況

ICH SDOプロセスでは、ICHの要件をSDOに提出して、電子仕様規格の開発はSDOに委ね、ICHではICH IGを策定する。SDOプロセスとして、これまで直接的に関わっているSDOはISO/TC215とHL7のみである。

ISO国際規格 (International Standard : IS) 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 IGは、SDOの規格を参照しつつ、業務要件に基づいて具体的な使い方の詳細を定め、説明するものである。

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規格が制定され、ICH IGは2012年11月にStep 4に到達している。IDMPについては2012年11月にISO規格が制定されている。2013年6月、IDMP全体についての活動 (ICH M5) に代えて、ICSRに範囲を限定したE2Bにおける活動として検討されることとなった。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。HL7では対応する規格としてRPS (Regulated Product Submission) が開発中であつたことから、ICHから要件を提出し、規格草案をテストしフィードバックを行いながら、HL7でRPSの規格開発が進められてきた。ICHではICH IGの策定が進められている。

SDOプロセスは詳細については一様でなく、プロジェクト開始時点でSDOに同等の規格 (規格草案) が存在するか、既にICHで電子仕様が策定されているか、どの段階からISO審議にかけるかなど、プロジェクトにより異なっている。

## 2. SDOプロジェクト支援文書

ICH M2 EWGでは、当該EWGがSDOプロジェクトを円滑に推進し、目標を達成するのを支援するため、各種ベストプラクティス等の文書を開発している。

図1は、SDOプロジェクトを支援する主な文書である。①～④はプロジェクトを直接的に支援する文書である。⑤は進行中の、⑥は終了後のマネジメントに関する文書で、⑦はプロジェクト終了後の評価のためのサーベイ様式である。

主な文書	
ICH IG開発支援	① SDOプロセス・ワーキングプラクティス
	② ICH要件定義のベスト・プラクティス
	③ ICH IGのテンプレート(開発中)
	④ テストのベスト・プラクティス
プロジェクト管理支援	⑤ ICH IG メンテナンスのベスト・プラクティス
	⑥ SDO規格・プロジェクトのモニタリングプロセス
プロジェクト・サーベイ	⑦ SDOプロジェクト・サーベイ様式

図1 SDOプロジェクト支援文書

図2は、SDOプロセスと、各種文書の関係を示している。それぞれの文書は、先行するプロジェクトの経験及び知見を蓄積して、新規あるいは進行中のプロジェクトを支援するためのものである。さらに、経験を経て得られた知見により、随時見直して改訂していくべきものとされている。

## 3. プロジェクトのサーベイ結果

ICHパイロットの終了後には、評価を行うべきとしてICHでは表1に示す評価基準が設けられている。ICH E2B (R3) のICH IGがStep 4に達したことから、2013年にE2B (R3) に対するサーベイが実施された。サーベイ様式は、表2の評価基準に基づいて策定されている。

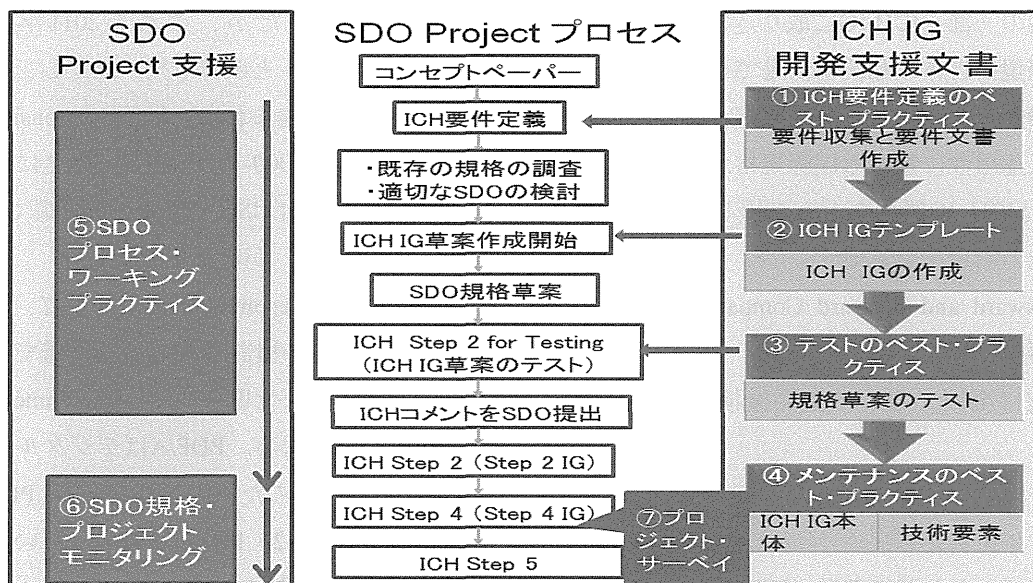


図2 SDOプロセスとSDOプロジェクト支援文書

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

サーベイの結果、得られた知見は以下のように要約された。

- ICH要件に合う国際規格開発のためには、ICHからSDO活動への直接的参加が必要
- SDOプロジェクトの推進にはSDO固有の技術・知識が必要
- ICH要件に合う規格の開発には相当の労力・時間・人的リソースが必要
- リージョンの業務要件を満たすには各リージョンにおけるSDOプロセスの理解と専門性が必要
- 規格の一部をICH IGに取り込むことは可能
- 国際規格自体の品質は満足できる
- SDOプロセスにより臨床研究、薬事、医療の相互運用性に繋がる国際規格が開発される
- M2はICH IG開発をどう支援し得るか役割と機能の明確化が必要
- Backward and Forward Compatibilityの調和が必要
- 実装に至ってないため今後検討する必要あり

#### 4. SDOモニタリング

SDOプロジェクトが終了し、ICH IGが公表された後、ICH IGの改訂には、様々な要因が影響してくる。

他方、多くの関係者がSDOの活動に関与しており、そこから得られる情報を統合的に把握することにより、できるだけ時宜を得た改訂を行っていくことが考えられる。この活動はSDOモニタリングとよばれている。目的は以下のように要約することができる。

- 関係する国際規格・標準コード全体の把握
- ICH IGが参照するSDO規格の改訂動向の把握
- 当該EWG/IWGへの報告
- 複数ICH IGにおける技術仕様の基礎となる規格・標準の整合性維持
- 影響の可能性のあるSDO規格開発の動向把握と時宜を得た報告

SDOモニタリングでは、対象とすべき標準、技術等に対して、モニタを割り当て、追跡していくものである。まだ開始されたところであり、そのプロセスは、今後、随時見直していくこととされている。

#### 5. 電子文書フォーマット標準

##### 5.1 PDF

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(図3)。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、これを2011年4月、ISO 32000-1 (PDF1.7) と改訂した。ただし、PDF1.7にはISO 32000-1には含まれない拡張 (extension) が含まれており、ISO32000-1とPDF1.7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。

現在、PDFのRecommendationとして、PDF/Aを加えることが可能か検討されている段階である。適切であると判断された場合には、Recommendationが改訂されることとなる。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

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
	ESTRI Gateway(2005年11月)	ESTRI 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)	
ファイルの完全性	MD5(2010年6月)	

図3 ファイルフォーマットに関するESTRI Recommendations

電子文書の表示に重点を置いた仕様で、長期保存ファイルに必須の主な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（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できる。

## 5.2 XML

XML (Extensible Markup Language) は、「拡張可能なマーク付け言語」と訳され目的に応じてタグを定めることができる言語で、その大きな用途の一つとしてデータ交換がある。医薬品個別症例安全性報告ICSRでは交換時の電子フォーマットとしてはXMLが用いられている。テキストだけを用いて、タ

グにより情報の階層構造を記載することも可能で、現在、世界に広く普及している技術である。

情報交換だけでなく、文書をXMLにより記述するという考え方は、比較的早くからあったが、当初は、それを処理するソフトウェアツールがなく困難であった。これに対し、近年Office Open XML (OpenXML、OOXML) とよばれるXMLをベースとしたファイルフォーマットの規格が制定されている。現在docxという拡張子を用いたWordファイルが使用されているが、docxはOOXMLに基づいた文書であり、XML形式である。ICH M2では異なる目的のために共通のデータ要素を利用し得る可能性など、XMLあるいはdocxの業務要件に照らした利用について検討が行われているところである。

## 6. Redaction

もう一つの議論としてRedactionがある。ここでいうRedactionとは、資料公開に際して法人情報、知的財産の保護の観点からマスキングを行うことを指している。近年、欧州を中心に、透明性確保とともに、redactionの処理が必要となってきた。これを電子的に支援する方法について、検討が始まったところである。国により、地域により、法規制、業務要件等が異なるため、まず、各地域におけるビジネスニーズを集約することとしている。

#### D. 考 察

SDOプロセスを支援するベストプラクティス等の文書が作成された。ICH IGのメンテナンスには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り、昨年度の本分担研究報告では、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した。これに関して、ICH M2ではメンテナンス文書が開発され、大きな枠組みとしては整理された。しかし、実装に至った後には、様々なレベルでの改訂が生じると考えられ、今後の実運用の経験と並行して、メンテナンスの仕組みを洗練させていく必要がある。

SDOパイロットの開始にあたっては、事後的に評価することの必要性が指摘され、ICHでは2007年に評価基準が定められた。これに基づいて調査様式が作成されている。2013年度はE2B (R3) を対象としたサーベイが実施され、パイロットを通じて得られた知見が要約された。

電子文書フォーマットとして、PDF/Aを追加すること、およびdocx形式を用いることについて、検討されているところである。各国による業務フロー、要件の違いもあることから、次回の2014年6月ICH会合にて、Recommendationとすることの可否につい

て議論される予定となっている。Redactionについても同様に、日、米、欧、各極におけるビジネスケースを収集して、要件、課題を明らかにした上で取り組みの方針を決定すべきと考えられる。

#### E. 結 論

SDOパイロットとして始まったE2B (R3) の個別症例安全性報告については、ICH IGが発行されパイロットとして終了したため、参加メンバーに対するサーベイが実施された。アンケート結果から、現在継続中の、あるいは新たなプロジェクトに対する具体的な知見、lessons learnedを提示することが可能となった。またICH M2ではSDOモニタリングとよばれる活動が開始されている。ICH IGメンテナンスのため重要な活動であるが、関連する規格は極めて多数となりかねず、長期的なモニタ活動を継続するためには範囲を広げすぎず重要事案の確実な把握に留意することが必要である。また、モニタリングの継続性を支える仕組みを検討する必要がある。SDOプロジェクト支援のあり方については、組織的枠組みも含め検討する必要がある。電子文書書式としてdocxに関しては、各極の業務要件に照らしてRecommendationの可否を議論する必要がある。



**【研究成果の刊行に関する一覧表】**

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小島肇夫	第1章 動物実験代替法の意義と今後	小島肇夫	動物実験代替安全性試験プロトコル集	シーエムシー出版	東京	2013	3-10
小島肇夫	第2章 1. 化粧品 の安全性	杉林堅次、 正木仁、市 橋正光	機能性化粧品 と薬剤デリバ リー	シーエム シー出版	東京	2013	22-27
小島肇夫	第2章 化粧品・医 薬部外品に求めら れる安全性試験		化粧品・医薬部 外品およびそ の原料の安全 性評価と規 格・試験法設定	サイエン ス&テク ノロジー	東京	2013	29-65
小島肇夫	第1章 動物実験代 替法からin vitro毒 性試験へ	小島肇夫	In vitro毒性・動 態評価の最前 線	シーエム シー出版	東京	2013	1-7
小島肇夫			経皮吸収性の 試験法と評価 法	株式会 社情報機構	東京	2013	1-54
本間正充	第II編 薬物評価 におけるin silico手 法の活用、第4章 変異原性の予測— 医薬品中に存在す る不純物の評価—	小島肇夫	In vitro毒性・動 態評価の最前 線	シーエム シー出版	東京	2013	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, <u>Nakamura H</u> , Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, and Yoshikawa N	Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial.	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	9(2)	1-8	2014
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (27) 生殖毒性試験	COSME TECH JAPAN	4(1)	70-74	2014
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (28) 動物実験代替法を巡る動向2013年	COSME TECH JAPAN	4(2)	36-42	2014
小島肇夫	動物実験代替法を用いた「これからの化粧品・医薬部外品の安全性評価とその根拠の示し方」	COSMETIC STAGE	8(3)	1-8	2014
阿曾幸男	医薬品の発がん性不純物の評価と管理に関するガイダンス	公衆衛生			2014 (印刷中)
内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子, 小原有弘, 大谷梓, 松山晃文, 大倉華雪, 山口照英	細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス			(印刷中)
川崎ナナ, 石井明子	バイオ後続品の今後の動向	医薬ジャーナル 新薬展望 2014	50,S-1	36-42	2014
中村秀文	小児の特徴と現場における小児用量の考え方	調剤と情報	20(2)	12-17	2014
<u>Kojima H</u> , Hayashi K, Sakaguchi H, Omori T, Otoizumi T, Sozu T, Kuwahara H, Hayashi T, Sakaguchi M, Toyoda A, Goto H, Watanabe S, Ahiko K, Nakamura T, Morimoto T.	Second-phase validation study of short time exposure test for assessment of eye irritation potency of chemicals.	Toxicology In Vitro	27(6)	1855-69	2013
Yamaguchi H, <u>Kojima H</u> , Takezawa T	Vitrigel-Eye Irritation Test Method using HCE-T cells	Toxicological Sciences	135(2)	347-55	2013

<u>Kojima H</u> , Katoh M, Shinoda S, Hagiwara S, Suzuki T, Izumi R, Yamaguchi Y, Nakamura M, Kasahawa T and Shibai A	A catch-up validation study of an in vitro skin irritation test method using reconstructed human epidermis LabCyte EPI-MODEL24	Journal of Applied Toxicology			2013 (印刷中)
Stokes W, Srinivas G, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Casey W, Walker A, Draayer H, Sebring R, Brown K, Balks E, Stirling C, Klaasen E, Hill R, Rippke B, Ruby K, Alt D, Mukhopadhyay S, <u>Kojima H</u> , Johnson N, Rinckel L, Doelling V, Jones B	Report on the international workshop on alternative methods for Leptospira vaccine potency testing: state of the science and the way forward.	Biologicals	41 (5)	279-94	2013
Onoue S, Hosoi K, Toda T, Takagi H, Osaki N, Matsumoto Y, Kawakami S, Wakuri S, Iwase Y, Yamamoto T, Nakamura K, Ohno Y, <u>Kojima H</u>	Intra-/inter-laboratory validation study on reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation using two different solar simulators.	Toxicology In Vitro	28(4)	515-523	2013
Kojima H	Update from the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)	Alternatives to Laboratory Animals	41(6)	435-441	2013
Hayashi M, Honma M, Takahashi M, Horibe A, Tanaka J, Tsuchiya M, Morita T	Identification and Evaluation of Potentially Genotoxic Agricultural and Food-related Chemicals.	Food Safety	1	32-42	2013
Stefan Pfuhrer, Rosalie Elespuru, Marilyn Aardema, Shareen H. Doak, E. Maria Donner, Masamitsu Honma, Micheline Kirsch-Volders, Robert Landsiedel, Mugimane Manjanatha, Tim Singer, James H. Kim	Genotoxicity of Nanomaterials: Refining Strategies and Tests for Hazard Identification.	Environment Mol. Mutagen	54	229-239	2013

Kimoto T, Horibata K, Chikura S, Hashimoto K, Itoh S, Sanada H, Muto S, Uno Y, Yamada M, Honma M.	Interlaboratory trial of the rat Pig-a mutation assay using an erythroid marker HIS49 antibody.	Mutation Research	755	126-34	2013
Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S	Safety of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan	Journal of Pediatric Infectious Diseases	8(2)	71-81	2013
K. Sakai-Kato, K. Nanjo, T. Yamaguchi, H. Okuda, and T. Kawanishi	High-performance liquid chromatography separation of monoclonal IgG2 isoforms on a column packed with nonporous particles.	Analytical Methods	5	5899-5902	2013
Itoh, S. Hiruta, Y., Ashii, N., Fujita, N., Natsuga, T., Hattori, T., Bandoc, A., Sekimoto, Y., Miyata, K., Namekawa, H., Mabuchi, K., Sakai, T., Shimahashi, H., Kawai, K., Yoden, H., Koyama, S., Odgaard Herr, S., Natsuka, S., Yamaguchi, T., Kawasaki, N.	Determination of Galactosamine Impurities in Heparin Sodium using Fluorescent Labeling and Conventional High-Performance Liquid Chromatography.	Biologicals			in press
Yamaguchi T, Kanayasu-Toyoda T, Uchida E	Angiogenic Cell Therapy for Severe Ischemic Diseases	Chem. Pharm. Bull	36	176-181	2013
Sakamoto, T. Fujimaki, Y., Takada, Y., Aida, K., Terahara, T., Kawanishi, T., Hiyama, Y.	Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging	J Pharm Biomed Anal	74	14-21	2013
Koide, T., Nagato, T., Kanou, Y., Matsui, K., Natsuyama, S., Kawanishi, T., Hiyama, Y.	Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared chemical imaging	Int J Pharm	441	135-145	2013

Izutsu, K., Yomota, C., Okuda, H., Kawanishi, T., Randolph, T. W.	Carpenter, J. F.: Impact of heat treatment on miscibility of proteins and disaccharides in frozen solutions	Eur J Pharm Biopharm	85	177-183	2013
Sakai-Kato, K., Un, K., Nanjo, K., Nishiyama, N., Kusuhara, H., Kataoka, K., Kawanishi, T., Goda, Y., Okuda, H	Elucidating the molecular mechanism for the intracellular trafficking and fate of block copolymer micelles and their components	Biomaterials	35	1347-1358	2013
Lauren Stevenson, Mario Rocci, Fabio Garofolo,, Binodh DeSilva, Lakshmi Amaravadi, Noriko Katori, et al.	2013 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: “Hybrid” - the best of LBA & LCMS.	Bioanalysis	5(23)	2903-2918	2013
Katori N.	Regulated bioanalysis in Japan: where do we come from and where are we going?	Bioanalysis	5(11)	1321-1323	2013
西川秋佳、小川久美子、中江大、三森国敏	医薬品のがん原性試験の歴史と課題	レギュラトリーサイエンス学会誌	3	165-173	2013
西川秋佳、野中瑞穂、小川久美子	安全性に関するトピックの動向—S1 がん現性試験（見直し）	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44	939-945	2013
西川秋佳	安全性等に関するトピックの動向. ICH S1A Informal Working Group Meetingの進捗状況	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	43	726-731	2012
中江大	安全性に関するトピックの動向. ICH S10. 光安全性の評価.	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44	440-443	2013
西川秋佳、小川久美子、中江大、三森国俊	医薬品のがん原性試験の歴史と課題	レギュラトリーサイエンス学会誌	3	165-173	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験（18）遺伝毒性試験—組合せ	COSME TECH JAPAN	3(4)	74-77	2013
小島肇夫	経皮吸収型製剤の安全性を考える	ファルマシア	49(5)	415-419	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験（19）遺伝毒性試験—エイムス試験	COSME TECH JAPAN	3(5)	82-85	2013

小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (20) 遺伝毒性試験－哺乳類の培養細胞を用いる試験	COSME TECH JAPAN	3(6)	72-77	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (21) 遺伝毒性試験－げっ歯類を用いる小核試験	COSME TECH JAPAN	3(7)	116-120	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (22) ウサギを用いる眼刺激性試験	COSME TECH JAPAN	3(8)	67-71	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (23) 実験動物を用いる皮膚刺激性試験	COSME TECH JAPAN	3(9)	81-84	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (24) 実験動物を用いる連続皮膚刺激性試験	COSME TECH JAPAN	3(10)	22-25	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (25) 実験動物を用いる皮膚一次刺激性試験	COSME TECH JAPAN	3(1)	36-39	2013
小島肇夫	日本動物実験代替法学会バリデーション委員会とJaCVAM	日本動物実験代替法学会バリデーション委員会とJaCVAM、日本動物実験代替法学会 第25回大会記念誌		27-34	2013
小島肇夫	技術講座 安全性評価試験 (26) 実験動物を用いない眼刺激性試験	COSME TECH JAPAN	3(12)	44-48	2013
松本峰男	(オピニオン) 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	レギュラトリーサイエンス学会誌	3(3)	175-180	2013
本間正充	安全性に関するトピックの動向 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)不純物の評価及び管理	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44	1010-1015	2013
山口照英	バイオ医薬品の効率的製造に向けた世界動向と規制状況	BioIndustry	30	47-54	2013

川西徹	革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究	衛研報	131	2-6	2013
川西徹, 清原孝雄, 檜山行雄, 津田重城	今後の日本薬局方の新しい流れ	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44	790-801	2013
石井明子	リガンド結合法を用いた生体試料中薬物濃度分析法に関するガイドラインの策定状況	Chromatography	4(3)	151-156	2013
香取典子	バイオアナリシスフォーラム (JBF) の活動と日本における規制バイオアナリシス	薬剤学	73(5)	296-301	2013
香取典子	日本におけるバイオアナリシス分析法バリデーションガイドラインについて	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44(7)	453-459	2013
中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳	日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討 多施設共同非盲検試験 (N01223) 14週間での評価	BRAIN and NERVE	65(9)	1083-1092	2013
中村秀文	小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44(5)	400-403	2013





201328036A (3/3)

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規制の

国際調和の推進に係わる研究

平成25年度研究報告書 (3)

資料

研究代表者 大野 泰 雄

平成26(2014)年3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規制の

国際調和の推進に係わる研究

### 平成25年度研究報告書（3）

#### 資料

研究代表者 大野 泰雄

平成26(2014)年3月

本報告書は平成25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規制の国際調和の推進に係わる研究」の研究成果を収録したものである。

# 目 次

【研究発表】	p. 1
【研究会議資料】	p. 193