

＜参考＞

Drinking water health advisory program (USEPA) 1978～

- 水質基準とは別に、一時的な飲料水汚染や法的に規制されていない汚染物質による飲料水汚染の際に必要な情報や指針を提供
- 飲料水中に存在する、あるいは存在することが当然予想され、かつ、曝露によりヒトに有害な健康影響をもたらす可能性がある物質(約200物質)の毒性情報、勧告値、分析法、処理技術など

HA 値と発がん指標値 (法的強制力なし)

曝露期間	対象集団*	摂取率	摂取データ
One-day HA	～5 日間 小児	100%	7 日以内の曝露による発がん影響
Ten-day HA	～14 日間 小児	100%	7～30 日間曝露による発がん影響
Longer-term HA	約 7 年間 (生涯の 10%) 小児	100%	慢性曝露 (90 日から 1 年間) による発がん影響
Lifetime HA	生涯 大人	20%	慢性曝露による発がん影響
Cancer Risk Level (10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-5</sup> )	大人	100%	発がん影響

\*小児: 体重 10 kg, 飲水量 1L/day, 大人: 体重 70 kg, 飲水量 2L/day

<http://water.epa.gov/drink/standards/hascience.cfm>

Spring 2012

Page 8 of 12

Chemicals	CASRN Number	Status Reg.	Standards		Status HA Document	Health Advisories						Cancer Descriptor	
			MCLG (mg/L)	MCL (mg/L)		16-kg Child			mg/L at 16-Cancer Risk				
						One-Day (mg/L)	Ten-Day (mg/L)	RfD (mg/kg/day)					
INORGANICS													
Arsenic	7440-01-7	-	0.050	0.050	D-92	-	-	-	-	0.01	0.06	-	D
Boron	7440-38-2	F	2.00	0.41	-	-	-	0.0053	0.01	0.006	-	0.002	A
Chromium (hexavalent) (10 <sup>-6</sup> as length)	1312-26-4	F	7.61E-1	7.61E-1	-	-	-	-	-	-	-	7.61E-1	A*
Copper	7440-50-9	F	2	2	D-93	0.7	0.7	0.2	5	-	-	-	N
Fluoride	7440-11-7	F	4	4	F-92	30	30	0.002	0.03	-	-	-	-
Iron	7440-42-8	-	0.004	0.004	F-98	3	3	0.2	7	6	-	-	I
Manganese	7789-12-6	F	0.05	0.01	D-94	0.2	0.2	0.004	0.1	-	-	0.005	D
Nickel	7440-01-5	F	0.05	0.05	F-87	0.04	0.04	0.002	0.02	0.005	-	-	D
Nitrate	7632-02-8	F	10	10	D-95	-	-	0.1	3.5	1.0	-	-	-
Selenium	7782-49-2	F	0.5	0.5	D-94	0.8	0.8	0.01	1	0.8	-	-	D
Silver	7440-18-8	F	0.1	0.1	F-97	1	1	0.007	0.1	-	-	-	D
Sulfate	7446-75-8	F	1	1	D-98	1	1	0.0007	-	-	-	-	D
Vanadium	7440-66-0	F	0.2	0.2	F-97	0.2	0.2	0.0007	-	-	-	-	D
Zinc	7440-66-3	F	1	1	F-97	1	1	0.0007	-	-	-	-	D

<http://water.epa.gov/action/advisories/drinking/upload/dwstandards2012.pdf>

\*小児: 体重 10 kg, 飲水量 1L/day, 大人: 体重 70 kg, 飲水量 2L/day

HA の算出方法

$$HA (mg/L) = \frac{NOAEL/LOAEL (mg/kg/day) \times \text{体重 (kg)}}{\text{不確実係数} \times \text{飲水量 (L/day)}} \times \text{割合中 (5)}$$

不確実係数: 種差 (10), 個体差 (10), LOAEL (10), 曝露期間 (10)

データが十分でない場合は、追加の UF を適用するのではなく、より長い曝露に関する HA (Ten-day HA もしくは Longer-term HA) を代わりに用いる。

4 金属の種類

金属不純物は、リスクアセスメントの際の判断を容易にするようにカテゴリに分類されている。毒性的には、クラス1と2に本質的な違いは無い。存在様式や不純物としての混入経路の可能性から曝露リスクが変わるので、リスク管理を区別するために分類されている。

- クラス1: 意図的な混入はないが、環境汚染物質としてあらゆる経路から曝露されうる毒性の高い金属不純物 (As, Cd, Hg, Pb) → 混入する可能性のある起源すべてを対象とした評価が必要。
- クラス2: 製造過程や原材料中に不純物として認められることは稀であり、意図的に添加しない限り、製剤中に混入する可能性は低い。
  - クラス2A: 相対天然存在比が高いため、混入の可能性のある起源及び投与経路にわたって評価が必要
  - クラス2B: 意図的に添加した場合にのみ、混入の可能性のある起源を対象とした評価が必要
- クラス3: 経口製剤では毒性が低いが、他の投与経路ではリスクアセスメントが必要である。
- クラス4: 低毒性及び/又は各種の規制のために、PDE値は設定されなかった。B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al

付録2 金属不純物のPDE値

金属	PDE (µg/day)			金属	PDE (µg/day)		
	経口製剤	注射剤	吸入剤		経口製剤	注射剤	吸入剤
As	15	15	1.9	Rh <sup>3+</sup>	1000	10	1.4
Cd	5.0	6.0	3.4	Ru <sup>2+</sup>	1000	10	1.4
Hg	4.0	4.0	1.2	Tl	8.0	8.0	6.9
Pb	5.0	5.0	5.0	Ba	13000	1300	340
Co	50	5.0	2.9	Cr	11000	1100	2.9
Mo	180	180	7.6	Cu	1300	130	13
Se	170	85	140	Li	780	390	25
V	120	12	1.2	Ni	600	60	6.0
Ag	170	35	6.9	Sb	1200	600	22
Au	130	130	1.3	Sn	6400	640	64
Ir <sup>3+</sup>	1000	10	1.4	Cl: 以下の3物質はStep2合意直前にClass4に移動			
Os <sup>2+</sup>	1000	10	1.4	W	2	8400	4200
Pd	100	10	1.0	Al	3	50000	3400
Pt	1000	10	1.4	B	3	9600	9600

1 表中のPDE値は、有効数字2桁に丸められている (µg/day)。

2 適切なPDE値を設定するには十分なデータが無いため、白金のPDE値に基づいて設定した。

## 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

米国におけるリスクベースな変更管理制度への移行

国立医薬品食品衛生研究所 奥田晴宏 (分担研究者)  
医薬品医療機器総合機構 安藤 剛(研究協力者)

## 品質保証システムの国内外の状況-1

- Q8-Q11ガイドラインの完成: リスクベースな医薬品開発・製造管理の推進
  - 米国と欧州によるQbD parallel review programme (日本もオブザーバとして参加)
  - リスクベースな概念を取り入れた品質ガイドラインの作成: Q3D(金属不純物)およびM7(DNA反応性不純物)
  - 米国における後発品に関するQuestion based review (QbR)の推奨: The QbR will transform the CMC review into a modern, science and risk-based pharmaceutical quality assessment that incorporates


## 品質保証システムの国内外の状況-2

- GMPの国際協調
  - PICS (Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme) 加盟申請 (2012):
    - 査察当局間の非公式(法的効力なし)な協力の枠組み
    - EUを中心に、米国FDAも含め、全世界約40か国が加盟。PIC/Sが世界標準となりつつある
  - 国際基準に合ったGMP査察および品質管理に移行→リスクベースな取り組みが必要

## PICS加盟申請を通じて認識された日本の課題

1. バリデーション基準の全面改訂
2. 年次レビュー(製品品質の照査)の導入
3. 経時安定性(オンゴーイングでの安定性モニタリング)
4. 参考品(製品だけでなく原材料も保管)
5. 原材料メーカー(サプライヤー)の管理
6. リスクマネージメントの概念の取り込み

## 課題

- ライフサイクルを通じた科学的・合理的な品質管理
  - 新しい科学技術の積極的な採用
  - 製造企業の品質システムの役割を重視
- 
- 柔軟かつ国際的に整合性のある市販後の変更管理システムの構築

## Goals and Objectives

- 日・米・欧におけるCMCに関する変更管理システムを比較検討し、合理的な変更管理システムの構築を目指す
  - 2010年にFDAは、年次報告対象となる変更管理のリストを公表
  - 本研究では年次報告対象の変更の内容を明らかにし、わが国における影響を考察することを目的とした。

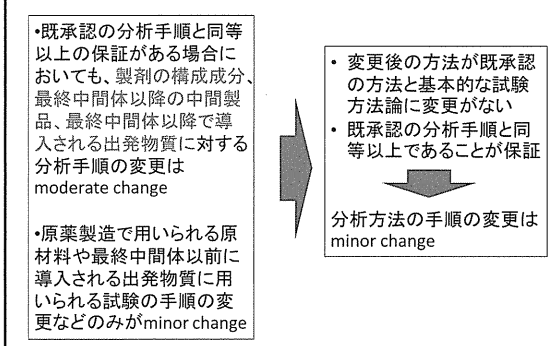
## 各極の変更管理区分

変更リスク	日本	米国	EU
大	一部変更承認申請	Major Change (Prior approval supplement)	Type II variation Application for approval of variation
中		Moderate change (Supplement-changes being effected)	Type IB variation waiting period of 30 days before implementing the change
		1) Supplement-changes being effected (CBE) in 30 days	
小～なし	軽微変更届出出荷後30日内の軽微変更届	2) Supplement-changes being effected (CBE)	Type IA <sub>M</sub> variation notified immediately
		Minor Changes (Annual report)	Type IA variation submitted by the marketing authorisation holder (MAH) within 12 months after implementation

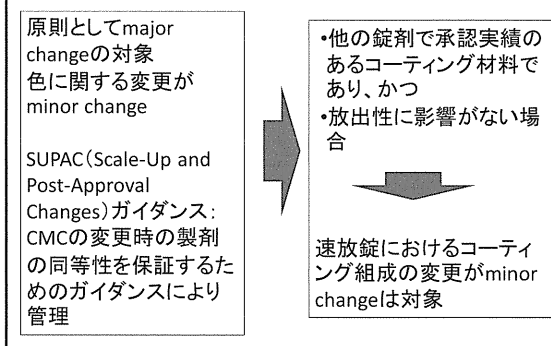
## ライフサイクルマネジメントの際に考慮すべき規制のフレームワーク

	日本	米国	EU
変更管理の分類	改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について (Feb. 2005)	Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004) CMC Postapproval Manufacturing Changes Reportable in Annual Reports ( June, 2010 )	Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products (2010)
変更管理プロトコール		Guidance for Industry Comparability Protocols -Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (Feb.2003)	Questions and answers on post approval change management protocols (March, 2010 )

## 分析手順の変更



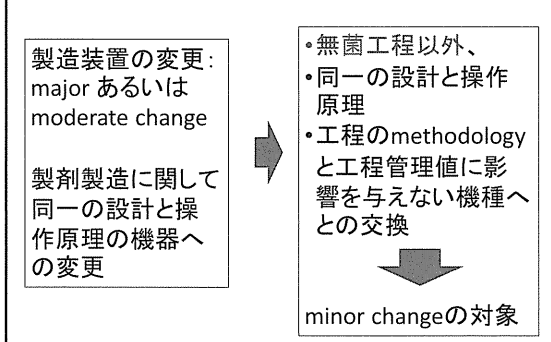
## 成分・分量－1



## 成分・分量－2

- 製造中のロスを補償するために行われる過量仕込みの中止および減少。注: 保存中の力価のロスに対しては過量仕込みを適用しないこと。
- 製剤機能に最小限の影響しか及ぼさない添加物に関する新たな供給業者の追加であって、受け入れ基準に変更がない場合

## 製造工程－1



## 製造工程－2

- ろ過工程のパラメータの変更(流量、圧力、時間、量、ただしフィルターの材質及び細孔のサイズは含まない)であって、現在のバリデートされているパラメータの範囲内であり、新パラメータに対する新たなバリデーション研究を実施することが適当ではないかもしれないもの
- 無菌製剤に関して、容器施栓系の調製について、適格であると認められた滅菌チャンパー(エチレンオキサイド、オートクレーブ)から他の同じ設計及び操作原理の他のチャンパーへの変更であって、新たなチャンパーと載荷形態(load configuration)がバリデートされており、以前にバリデートされたパラメータの範囲内で操作できるもの。バリデーションパラメータが変更になる場合は含まない。

## 製造工程－3

- 全バッチが既承認の工程管理値に適合し、次工程の重要操作パラメータに影響を与えない場合の、バッチのプールまたは分割スケールの変更
- 以下の製造工程
  - 非無菌工程における凝集物除去のため篩工程の追加
  - 即放錠および液剤に対する混合時間の変更
  - 即放固形製剤の乾燥時間の変更

## まとめ-1

- 米国は、CMCに関する承認事項の変更をmajor change (事前審査), moderate change (届け出) minor change (年次報告)の3区分で管理している。FDAはこの制度をリスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告にすることが適当であることをリストにして公表した。
- その対象は、成分・分量、製造場所、製造工程、規格及び試験方法、容器及び施栓系と2004年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱ったCMCの変更の全領域に及んでいる。

## まとめ-2

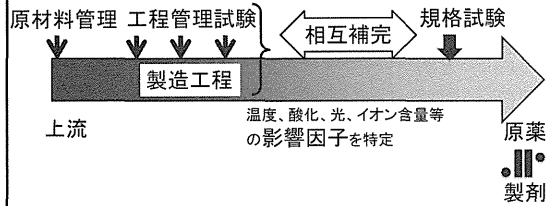
- 成分・分量や製品規格試験に適用する試験方法の変更に関して、部分的ではあるが、柔軟な取組みを米国が認めたことは注目に値する。
- 我が国では、CTDIにおけるCMCに関する記述内容がlegally boundとなる欧米の制度とは異なり、承認申請書記載事項が承認対象となるため、両者の間で承認事項に違いが存在することに留意する必要がある。





製品の品質管理を行う工程  
(従来の手法/より進んだ手法)

管理戦略には最終原薬の試験の代わりに、原薬CQAが適切な限界、範囲、又は分布内であることを工程内で決定することを含むことができる。最終原薬の試験以外のどのような手法でも、少なくとも原薬の試験と同等の原薬の品質の保証のレベルを保つべきである。原薬の品質に影響を及ぼす可能性のある下流工程の要因を特定しなければならぬ。



今後の方針

細胞免疫療法細胞培養ガイドラインの精査



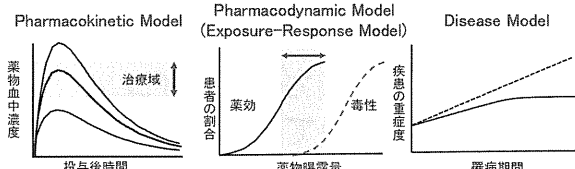


## 薬理学的手法の小児臨床試験への応用

- 研究分担者：矢野育子（京都大学）
- 研究分担者：尾崎雅弘（日本製薬工業協会）
- 研究協力者：
  - 長谷川真裕美、今井康彦（日本製薬工業協会）
  - 福田剛史（シンシナティ小児医療センター）
- オブザーバー：安藤友紀、崎山美知代、新田晃子（医薬品医療機器総合機構）

7

## 小児臨床におけるM&S



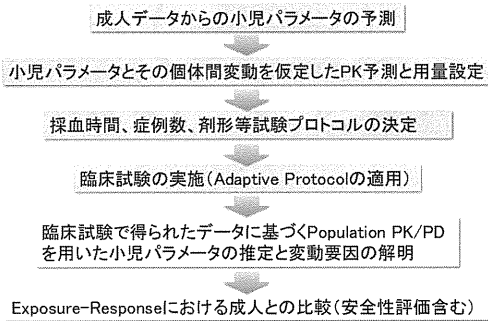
疾患の進行と薬物濃度と効果の関係が成人と同様と仮定できれば、PKデータのみで外挿可能。(FDA: Pediatric Study Decision Tree)

*Pharmacometrics is the science that deals with quantifying pharmacology and disease through modeling and simulation of data to influence drug development and regulatory decisions. Synonyms: Modeling&Simulation, PKPD, Exposure-Response, Concentration-effect relationships (by FDA)*

京都大学 矢野育子先生スライド

8

## M&Sを用いた小児臨床試験の流れ



京都大学 矢野育子先生スライド

9

## 小児剤形改善への取り組み

- ✓ RS小児研究班での取り組み (研究分担者 石川 洋一)
    - 製薬企業が小児剤形開発を行う際の留意点、開発のタイミング、開発に至らない事由等についての検討とそれに対してレギュラトリーサイエンスの観点から対応可能な課題の抽出
    - 製薬企業による小児用剤形開発推進のための行政的・法的枠組みの検討 (小児剤形開発に係る指針の検討、適切なインセンティブの検討なども含めて)
  - ✓ 日本薬剤学会との連携
    - 第1回PVM研究会「小児のための製品価値最大化」
    - 第29回年会 (5月20日-22日) ラウンドテーブルセッション5 「小児患者さんのための製品価値最大化」
- ✓ 従来から未充足の臨床ニーズがあるにも関わらず、経済的なメリットや規制面での制約、情報ネットワークの未整備などによって現在十分な取り組みが行われていない小児を対象とした製剤開発について、患者さんの課題やコメディカルの発生の現状課題を紹介していただき、解決策を模索する機会とする。それを受けてPVMフォーカスグループが各研究機関 (新薬メーカー、ジェネリックメーカー、アカデミア等) の情報を一元化したうえで、患者志向性の高い製剤設計指針などを臨床現場へ発信する。

10

## 小児剤形改善についての検討

- 大手製薬企業製剤研究所メンバーとの非公式意見交換 (2012年～)
- PLCM (耕薬) 研究会第7回シンポジウム 2013年1月30日 「小児医薬品及び剤形開発についての国内外の最新動向」について講演
- 企業と連携した製剤検討を実施
- European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)
  - 年に一回、2日にわたる発表会を開催
    - ミニタブレット、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊フィルム等の議論が多い
  - <http://www.eupfi.org/> (ウェブ講義も開催)

11

**Development of Spherical Formulation of Candesartan Cilexetil for Children**

Takahiro Endo<sup>1</sup>, Masahiro Goto<sup>1</sup>, Hiroaki Nakajima<sup>1</sup>, Yuzha Ishikawa<sup>2</sup>, Hidefumi Nakamura<sup>3</sup>, Junichiro Fujimoto<sup>4</sup>, Shinya Takahashi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Taya Capsule Co., Ltd., Shizuoka, Japan; <sup>2</sup>National Centre for Child Health and Development, Tokyo, Japan;

**Process:** (Diagram showing extrusion, pump, nozzle, and air flow)

**Formulation:**

API	candesartan cilexetil	0.119
Excipient	lactose	1.821
Excipient	croscarmellose sodium	1.750

**Packaging:** SF packed as sachet by laser-cut film.

**Results of the Tests on SF:**

- Content uniformity test:** (Table with columns for sample, mean, SD, CV, etc.)
- Stability test:** (Graphs showing stability over time for various parameters)
- Disintegration test:** (Graph showing disintegration time)
- In vitro release test:** (Graph showing release percentage over time)

2012 EuPFI

12

**How do Japanese children take their medicines?  
What are pharmacists and paediatricians doing about it?**

Plenary Lecture at EuPFI in Balcerona  
September 19, 2013

- 日本では粉で飲ませることが多い
- 分包機の使用が一般的
- 日本における剤形変更の現状、問題点
- 臨床現場や企業の改善の取り組み
- 小児剤形開発促進への取り組み 等

13

How to give medicine to small children  
Ambulatory Pediatrics, 6th Ed.

**A spoonful of sugar makes medicines go down** ♪ ♪

- Chocolate Cream
- Jam
- Condensed Milk
- Ice Cream
- Jelly
- Cocoa
- Maple Syrup
- Peanut Butter
- ...
- Clarithromycin, azithromycin, etc  
– Bitter with orange juice and yogurt
- Erythromycin  
– Unstable with acidic fluid/food
- Theophylline  
– Drug interaction with caffeine
- ...

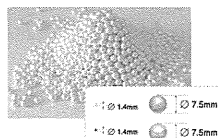
Examples from available Japanese textbooks

**Jelly to make medicines go down,,**

Available at drug stores  
Flavours: chocolate, strawberry, grape, peach, lemon, apple, vanilla, melon  
Cost: approx. 300 yen (approx. 2 Euro) / 100 ml

**Traditional Japanese medicine**

- ✓ Old traditional herbal recipe.
- ✓ Commercially available to public in as early as early 17<sup>th</sup> century
- ✓ Paediatric indication in 1916
- ✓ Still sold commonly in the market



In general, the dosage forms of medicines that are likely to prove most 'suitable' particularly for developing countries are flexible solid dosage forms, such as tablets that are oro-dispersible and or that can be used for preparation of oral liquids (for example suspension or solution).

18

## 小児医薬品開発における倫理的配慮

- 国立循環器病研究センター  
昭和大学  
国立精神・神経精神医療研究センター
- 松井健志  
田代志門  
伊吹友秀
1. これまでに策定された小児臨床試験・研究関連の倫理規制についてのオーバービュー
  2. 1. を踏まえて、広く共通する倫理規制並びに各規制間に見出される相違点を整理
  3. 成人とは異なる小児特有の倫理的課題及び対応策を検討
  4. 国内の各種倫理指針において言及された、小児対象試験・研究に関わる倫理的事項(特にアセント)について整理し、及び3. で得られる結果との比較検討を行う。

19

## 学童期の小児を対象とした治験説明の評価 ～インフォームド・アセント時使用パンフレットを使用して～

- ・「小児を対象とした治験があることを知っている」と回答した方は16.1%にとどまった(永縄他, 2009年)
- ・ 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、説明補助ツールであるパンフレットを併用して説明



20

## 学童期の小児を対象とした治験説明の評価 ～インフォームド・アセント時使用パンフレットを使用して～

- 責任研究者  
野村智実：看護部・治験推進室CRC
- 分担研究者  
中村秀文：治験推進室 室長  
佐古まゆみ：治験推進室 医師  
宮前由里恵：治験推進室CRC
- 研究協力者  
渡部静：看護部・治験推進室CRC  
高橋仁美：看護部・治験推進室CRC

21

## 学童期の小児を対象とした治験説明の評価 ～インフォームド・アセント時使用パンフレット～

- 新パンフレットは、2012年2月より使用を開始
- <方法>
- ・ 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
- <方法と対象>
- ・ 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。
  - ・ 当初は、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4名いるため、小児とその保護者の計8名、さらに今後説明を受け、参加した小児と保護者にも実施
- <進捗状況>
- ・ 現在、8組について結果集計・解析中 年度内に取り組み予定

22

## CRCによる研究

- ・ 入院治験実施におけるCRCのサポート体制のあり方に関する検討～病棟看護師に対する意識調査 CRC 高橋仁美
- ・ 臨床研究参加時の意思決定要因と満足度調査の研究 CRC 高橋仁美

23

## 第8回 小児CRCの会

- 日時：2013年9月16日(月) 11:45～12:45  
場所：東京ベイヒルトン 2階「金」
1. 臨床研究・先進医療の支援について
    - ① 臨床研究中核病院について
    - ② 各施設における臨床研究・先進医療の支援の現状について
  3. 新人教育について(山崎：大阪府立母子保健総合医療センター)
  4. アセント取得に際する検討事例について

台風にて中止

24

## 今後の活動

- 海外ガイドラインの内容、海外における取組状況の把握の継続
- 小児剤形についての企業等との意見交換・連携体制強化
- ICH E-11については今後の動向を踏まえて、対応を決定
  - ICH E-11準拠が臨床試験で求められ始めていることを踏まえての検討も必要
- 「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班の活動内容を踏まえた国内リフレクションペーパー作成とICH E-11への適宜反映
- 小児CRCとの情報交換・意見交換（現場の声の吸い上げ）
- 非臨床チームとの連携

25

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  
国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究  
平成25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

2014年2月5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 矢花 直幸  
医薬品医療機器総合機構 渡邊 卓  
医薬品医療機器総合機構 竹田 寛  
フレゼニウスカービージャパン株式会社 庄本 幸司

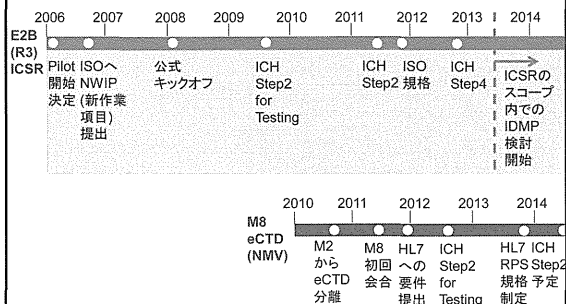
## 医薬品規制情報の国際規格化 - 目次

1. ICH SDOパイロット/プロジェクト
  - ◆ ICH E2B (R3) (ICSR)
  - ◆ ICH M5 (IDMP)
  - ◆ ICH M8 eCTD (RPS)
2. SDOプロジェクト支援文書(Information Repository)
  - ◆ SDOプロセスとSDOプロジェクト支援
  - ◆ SDOパイロット/プロジェクトの事後評価
  - ◆ SDOモニタリング
3. 電子文書フォーマット
  - ◆ PDF/AとDOCX
  - ◆ XML
4. まとめ

## ICH SDO プロジェクト

	E2B(R3) : 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 (電子的CTD)
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: Regulated Product Submission) 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)	提出を検討中
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)	2013年6月ICH M5の 解散 ICSRにスコープを限 定しE2Bで検討開始	ICH IG Step 2草案 の開発中

## ICH SDOパイロット/プロジェクト経過

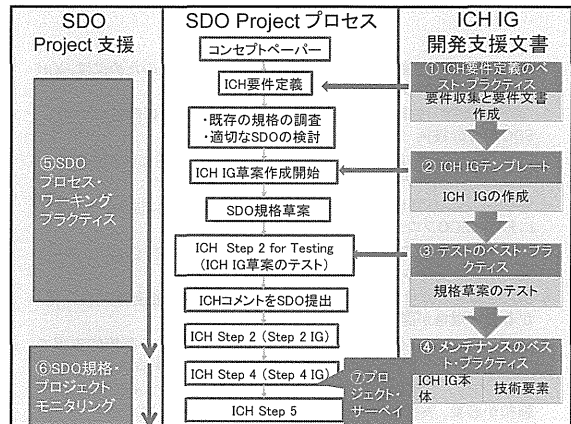


## ICH M2 Information Repository

ICH SDOプロジェクトの経験に基づいた  
一連のプロジェクト支援文書

### SDOプロジェクト支援文書

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



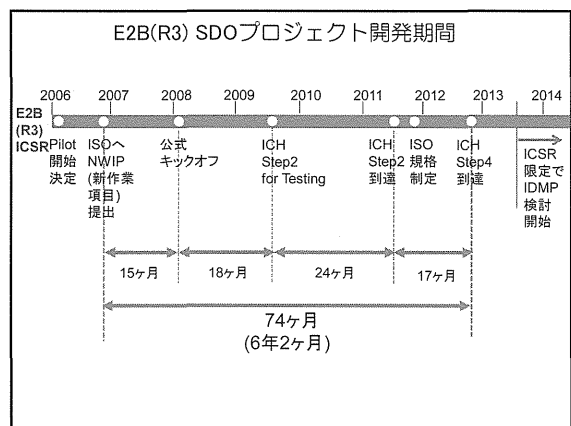
- ### ICH SDOパイロットアンケート調査と報告書作成
- 「SDOパイロット評価基準(2007)」に基づいたアンケート様式
  - 2013年6月 E2B(R3) に対するアンケート調査実施
    - ◆ E2B 6極からの回答
    - ◆ M2による報告書草案作成
    - ◆ M2とE2Bジョイントによる報告書確認
    - ◆ SCへの報告書の提出 (2013年11月大阪)

### SDOパイロット・サーベイのサマリー

基準	設問(一部)	回答
基準1: ICH要件	すべてのICH要件がSDOの規格で満たされたか	はい: 5 いいえ: 1
基準2:	ICHで要する専門性に加えて特別な専門性は必要であったか	はい: 5 いいえ: 1
基準3: ICHプロセス	SDOが定める開発期限内にICHステップ・プロセスを完了できたか	はい: 2 いいえ: 2 どちらも: 2
基準4: 規格の取込	ICH IGの中に規格のサブセットを取り込むことができたか	はい: 6

### SDOパイロット・サーベイのサマリー

基準	設問	回答
基準5: 著作権・機密性	規格開発中にICHとしてテストすることはできたか(記述式回答)	ICH内限定: 問題なし 公開: SDOとの調整により可
基準6: 言語	日本語処理, 翻訳に問題はなかったか(日本のみ)	はい: 2
基準7: 規格の品質	SDOで開発された規格全般に関して	満足: 4 不満足: 1 どちらも: 1
	SDOプロセスによるadded value	ある: 3 ない: 3
	M2の支援に対する満足度	満足: 4 どちらも: 2
基準8: 開発期間	各マイルストーン到達に要した期間 トータルの開発期間	トータルで6年2か月
基準9: 地域の実装	リージョナル要件は満たされたか	はい: 4 いいえ: 1 どちらも: 1
	Backward and forward compatibilityは満たされたか	その段階に達していない





### 文書フォーマットの要件定義

- 製品版のツールを有することなくファイル内容を読み取る、作成できる
- フォント、サイズ、色、ページ向き等を設定して表示、印刷ができる
- 構造化データに対応できる
- ファイル間のナビゲーションができる
- メタデータ (著者、タイトル、バージョン等)管理の機能がある
- 文書の部分を識別してデータベースに自動抽出できる
- 表、写真、グラフの埋め込みができる
- プレージンあるいは書式付きテキストを再書式化せずにコピー/ペーストできる
- コメント、注釈機能がある
- (文字サイズ、マージンを変えず)別の頁サイズ・レイアウトで表示・印刷できる
- (埋め込みやファイルリンクにより)複数の文字セットを用いることができる
- UTF-8 を使うことができる
- 特別なツールを用いなくとも文字埋め込みができる
- Redactionに対応する機能がある
- 国の法に基づいたアーカイブができる
- フルテキストサーチができる

### PDF/A-1 (ISO 19005-1:2005)

- PDF 1.4に基づいた長期保存のための規格
- 見た目に重点、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
- 含めることのできない要素を規程
  - 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)
- 欧米に比べて日本では、あまり普及していない

### 要件定義に照らし合わせた検討

- PDF/A, DOCXいずれも完全には要件を満たさないが、技術的には規制情報の交換に利用可能と考えられた
- PDF/A:
  - 各リージョンでの適用について確認の上、現行の ESTR I recommendationの改訂、もしくは新たな recommendationを作成
- DOCX:
  - 各リージョンで業務上での活用可能性を検討。結果に応じて ESTR I recommendationを検討

### 医薬品情報国際規格開発 - まとめ

- SDOプロジェクトのサーベイ
  - アンケート結果から、継続中あるいは新たなプロジェクトに対し具体的に lessons learnedを提示することが可能となった。
- SDOモニタリング
  - 範囲を広げすぎず、重要事案の確実な把握に留意する
  - モニタリングの継続性を支える仕組みを検討する必要あり
- SDOプロジェクト支援のあり方
  - 支援文書の共有化のみならず、SDOプロセスをどう支援できるか組織的枠組みも含め検討の必要がある
- 電子文書の書式
  - PDF/A, DOCX: 国内での採用可能性につき検討
  - XML: 構造化の有用性は明らかであるが、ICH電子標準として、どのような情報のXML化が適切か、さらなる分析が必要
- Redaction
  - 日、米、欧、各極におけるユー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

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

2014. 2. 5 平成25年度班会議総会

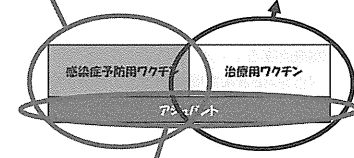
## ワクチンの非臨床ガイドライン 策定に関する調査研究

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25年度の中心業務

- ① 「WHO ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床ガイドライン」最終化に至る貢献
- ② 「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」論文掲載
- ③ 治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験に関するコンシダレーションペーパー作成



### ① WHO ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床ガイドライン



World Health Organization

FINAL ENGLISH ONLY

Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines

© World Health Organization 2013

[http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS\\_Post\\_ECBS\\_edited\\_clean\\_Guidelines\\_NCE\\_Adjuvant\\_Final\\_17122013\\_WEB.pdf](http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf)

2013.12.19 最終化 & 発表

### WHOガイドライン最終化までの歩み

- ・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)

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ることに対応  
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

### ● ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床ガイドライン案

2011年9月 第1回 専門家会議 (@ FDA)

↓ drafting group の結成

2012年9月 1st draft PMDA が参入

11月 2nd draft

(2012年) ↓

### 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

2013年 1月 3rd draft

3月 4th draft → パブコメ① (3-4月)

7月 5th draft → パブコメ② (7-9月)

● 12月19日 WHO ECBS による考査、承認  
→ WHO TRS として発出(予定)

### WHO ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床ガイドライン(最終版)

#### 目次

- 緒言、背景、範囲
- 1. 概論
- 2. 定義
- 3. CMC
- 4. アジュバントの使用に関する理論的根拠
- 5. 動物種の選択
- 6. 動物における非臨床安全性評価  
(アジュバント添加ワクチン、アジュバント単独、自己免疫疾患)
- 7. ヒト初回投与試験
- 著者
- 参考文献

2005年版(ワクチン非臨床)には存在しなかった項

ILSI/HESIプロジェクトで多くを議論

全56頁

### WHO ガイドライン策定で争点となった事項

感染症? or 非感染症?  
予防? or 治療?

#### 範囲

「本ガイドラインは、もともと感染症疾患への適応に対する予防及び治療のアジュバント添加ワクチンに向けたものである」  
HBV、带状疱疹、狂犬病に対する治療を想定

「但し、原則のいくつかは、他の適応(例、がん)に対するアジュバント添加治療ワクチンの非臨床及び初期臨床試験にも当てはまるかも知れない」

「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すべきでない」という研究グループ見解を反映した2nd draft までの文言は修正された (= 既存ガイドラインよりも若干範囲を広くつつた)。

Q. では、逆にWHO ガイドラインにおいてがん・アレルギー等に対する治療用ワクチンに適用できない部分はどこか? →③で後述!

### 6. 非臨床安全性評価

#### アジュバント添加ワクチンの反復投与と毒性試験における投与回数

2005年のWHOガイドライン (ワクチン非臨床) → 臨床投与回数「以上の≦」回数  
日本のガイドライン → 臨床投与回数を「超える<」回数

II  
「N+1ルール」…理由

- 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。

・ガイドライン文言  
「反復投与毒性試験での投与回数は、予定臨床投与回数と等しいかまたはそれ以上にならない。しかし多くの場合、臨床試験の追加の用量を含める可能性を見越して、臨床試験で計画したよりも1投与多く含むようデザインされている」

→ 研究グループの主張が受け入れられ、日本のガイドラインの内容に近づいた記載となった。

### 6. 非臨床安全性試験

#### アジュバント添加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年代の大腿四頭筋拘縮症等の教訓から、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

→ 2nd draft までは研究グループの主張を踏まえた、局所累積刺激性評価についての記載が、ガイドライン案としては世界で初めて盛り込まれていた。

「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。」

→しかし… 最終形では記載は削除!

### アジュバント添加ワクチンの局所累積刺激性評価

記載削除の要因となったと考えられる事項

(2013年、松本とWHOとの議論内容に基づく判断)

- ① 海外ではワクチンの複数回接種に伴う大腿四頭筋拘縮症に相当する問題が起きていない。
- ② 局所累積刺激性は臨床でコントロール可能と考えられる。
- ③ 動物福祉の観点からの考慮も必要。

### 6. 非臨床安全性評価

#### アジュバント添加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。

交配前投与の要否

2005年のWHOガイドライン(ワクチン非臨床)…「必要な場合が多い」

今回…「必要かも知れないが、アジュバントに起因する生殖発生毒性の観点からはむしろ妊娠1日(交尾確認日:妊娠0日)からの投与(●印)を推奨」

理由) ワクチンによる生殖発生毒性を考えた場合、ワクチン抗体の作用よりも、むしろアジュバントが母動物に引き起こす全身影響(例、発熱)に伴う二次的作用(着床や胎盤発育に対する影響)に注目して評価を行うことが妥当と考えられるため。

### 6. 非臨床安全性試験

#### アジュバント単独の毒性評価

従来のガイドラインとの違い① 評価のあり方

2005年のWHOガイドライン(ワクチン非臨床)

…「新規アジュバントについて毒性データが存在しない場合には、アジュバントのみの毒性試験を最初に実施する。」


●今回…「新規アジュバント単独の毒性評価は重要となる可能性があるが、アジュバント添加ワクチンの毒性試験の中にアジュバント単独の1群を設けることで対処可能。」

要因)

- ・新規アジュバントの安全性は、それを含むワクチン製剤の中でとらえることが最重要であるという考え方。
- ・動物試験に関する 3R

**6. 非臨床安全性試験**  
**アジュバント単独の毒性評価**

従来のガイドラインとの違い②  
 (一般毒性試験、生殖発生毒性試験における) **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)

新規アジュバント単独での毒性評価に必要な動物種数は...

2005年のWHOガイドライン(ワクチン非臨床)、  
 EMAのアジュバントガイドライン(2004年)

...化粧品と同様の基準 = 2種(げっ歯類・非げっ歯類)

● 今回... ワクチンと同様に動物種1種で十分と解釈可能。

「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」

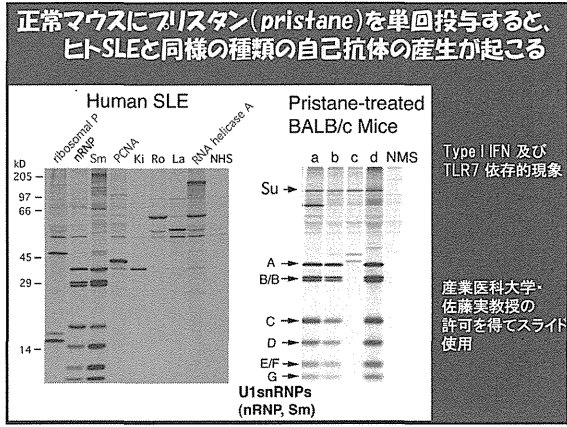
**6. 非臨床安全性試験-「更に考慮しなければならないこと」**  
**アジュバントと自己免疫疾患**

- 「現時点において、アジュバントにより自己免疫疾患が誘発されるという有力な臨床的な証拠は存在しない」
- 「現時点で、本件に関する確固とした動物モデルは存在しない」  
 → 推奨できる特別な非臨床試験は存在しない」
- 「自己免疫疾患は複雑かつ多要因が絡む現象であり、追加のバイオマーカーを同定するさらなる研究が必要である」

**ILSI/HESI「アジュバントと自己免疫」プロジェクト**

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

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)  
 ...現在 meeting reportの掲載準備中



**ヒト及び動物に対するワクチン接種では何が異なるか?**

- 投与量**  
 サケ... 魚(40g)への0.1mL ワクチン投与  
 = ヒト(60kg)への150mLのワクチン接種に相当  
 マウスモデル... マウス(20-25g)への0.5ml ワクチン(oid)投与  
 = ヒト(80kg)への1.5-2Lのワクチン投与に相当
- 投与経路**  
 腹腔内投与(動物モデル) vs. 筋肉内投与・皮下投与(ヒト)
- アジュバント**  
 サケ... ミネラルオイル  
 ヒト... アルミニウム塩、MF59(スクアレン)等
- ワクチン当たりの病原体の構成要素数**  
 4-6 細菌またはウイルス(サケ) vs. 1-3 (ヒト)

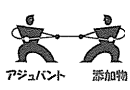
産業医科大学・佐藤実教授の許可を得てスライド使用

**② 「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」論文掲載**  
**レギュラトリーサイエンス学会誌 (vol.3, no.3, p.175-180, 2013)**  
**「オピニオン」**

わが国ではアジュバントアジュバントは添加物として位置づけられているが、添加物としてのアジュバントの位置付けと免疫補助剤としてのアジュバントの実体との間の乖離が大きくなり、現在、規制を行う上で様々な問題が生じつつある。

例)

- 添加物の定義からの逸脱
- 申請資料上の記載に関する問題
- GMP準拠の必要性
- 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
- アジュバントの毒性評価を行うべきタイミング
- 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



アジュバント 添加物


→ わが国でも、欧米同様にアジュバント独自の位置付けを確立すべき!

**③ 治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験に関するコンシダレーションペーパー**

はじめに -

- 治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価及び適切動物種選択の考え方
- 動物種・モデル選択
- 非臨床安全性試験デザインその他
- アジュバントの毒性評価

おわりに -  
 注釈(注1-7)  
 参考文献



→ 現在、英文誌に論文投稿中。題名 'Considerations for non-clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines'

