

H26 西川班香取分担バイオアナリシス分科会
バイオマーカー ワーキンググループ 第2回会議

日時:平成26年10月31日(水) 10:00~12:00
場所:国立医薬品食品衛生研究所 第1会議室 (28号館3階)
(東京都世田谷区上用賀1-18-1)

議事要旨

出席者:

製薬協

古田 盛 ゼリア新薬工業(株) (非臨床薬物動態チーム)
田中 誠治 あすか製薬(株) (非臨床薬物動態チーム)
片島 正貴 アステラス製薬(株) (臨床薬理チーム)

安研協

伊藤雅彦 (株)ボゾリサーチセンター

JBF バイオマーカーTF

松丸剛久 大塚製薬(株)
宮山 崇 中外製薬(株)
飯嶋康祐 協和発酵キリン(株)
掛樋真彰 武田薬品工業(株)
小林信博 第一三共(株)
中村隆広 (株)新日本科学
江口睦志 (株)LSIメディエンス
山口頂 (株)住化分析センター
團野典行 (株)JCL バイオアッセイ

国立医薬品食品衛生研究所

鈴木 孝昌 遺伝子細胞医薬部 第三室長(座長)
斎藤 嘉朗 医薬安全部長
香取 典子 薬品部 第三室長

オブザーバー

JBF-SC

大住 孝彦 大塚製薬(株)
間渕 雅成 田辺三菱製薬(株)
大津 善明 アステラス製薬(株)
富樫 一天 (株)住化分析センター

欠席者:

谷口佳隆 (株)東レリサーチセンター

1. 活動方針について

- 分科会会議では Concept Paper (可能な限り投稿論文)として作成する方向で合意された。Publishの形式及びタイムラインは未定だが、WGとしてはこのままの形で進めて頂く。研究報告書に付随する成果物として作成する。論文化することによりPMDAが引用することが可能となり、ある程度の効力を持つことになる。
- 各関係団体の Review コメントに対する対応は全体班による確認が必要で、できれば12月もしくは1月開催で調整する。
- 各団体には研究班の報告書に付随する成果物として正式な Review を依頼するが、衛研

の HP にも掲載して広く意見を募ることも考えている。出されたコメントに対する対応は取捨選択で、特にすべてに回答する必要はない。

- I 報告書は公開されるが、今回の成果物を衛研の HP に掲載する予定(3 月末)。それ以前に作成される報告書付随の成果物としては、必ずしも最終版である必要はない。
- 3 月の最終版に対しては英訳も用意する

2. コンセプトペーパーの内容について

<タイトル>

- 「ヒト」と明記する
- 「医薬品開発においてヒト内因性物質をバイオマーカーとして利用する際の定量分析法に関する留意点」

<はじめに>

- PMDA から fit-for-purpose についても言及してはどうかとあった。
- PMDA の意見は「はじめに」と「Scope」についての書きっぷりを検討して欲しいという意見はあったが、大筋については強い反対は昨日の時点ではなかった。
- PMDA はポジティブな印象を持てる書き方を考えて欲しいという意見があった。
- 診断薬と PGx は対象外とすることについては理由を含めて明記する(別の指針があるから)
- 本文書のオーナーが研究班であることを踏まえて、主語に注意する。
- バイオマーカーの定義についても触れてよい。
- 26 行目の「標準的な推奨」は「留意点」という言葉に変更する。
- 申請資料に盛り込まれるバイオマーカーと明確にわかるような記載にする。どのようなバイオマーカーかを明確に定義しないと、誤解の原因になる。
- 非臨床で参考にしてもよいことを書く。
- なぜこの文書がでてきたのかの背景を書く。
- 適用以外
- ガイドラインを熟読した上で、この文書を読むことを記載する。書いていないことに関しては、ガイドラインを参考にしてくださいということがわかるような記載をする。

<適用>

- 「開発後期」という言葉に違和感がある。相で定義するより、目的による定義が必要である。限定した理由をきちんと記載すれば、開発後期という言葉は残せる。開発後期はやっていなければならない。なぜ、開発後期にしたのかを明確にする。開発後期になったら、全部やる必要があるのか？ 全部しなくてもいいのでは？ 定量値を調べるものはバリデーションをするのでは？
- 申請資料に盛り込むのみに限定するのでもいいのではないか。
- 開発後期という書き方のみでなく、後期の臨床試験で Primary endpoint となるような測定はきちんと測定する必要があるという考え方に基づいている。絞った理由がわかるような書き方を検討する。「検証を目的とした開発後期臨床試験の測定」など。
- 目的によっては開発後期でも探索的に測定する場合もある。前回会議では申請資料に盛り込まれるバイオマーカーと明確にわかるような記載にする。
- 定量的評価であることを明記するのも一案。タイトルに盛り込み済み。
- 分析施設での検体授受以降とするのはなぜか？ →この段落は削除する。
- 安全性マーカーの言及については、安全性に限定する必要はあるか？ 被験者の安全性に懸念があるような場合には考慮するなどをににする。
- 評価する→利用する。

<その他>

- 基本的には具体的な検証法については言及せず、実験者の判断に委ねている姿勢は踏襲する。
- 標準物質に関して「同一構造のものが望ましいが」という前提があるが、基本的にはこの文書では記載していない。
- LBA の QC は定量下限を用いることが必要とされていることの流れを記載する。
- 69-70 行の記載は誤解のないように記載を検討する
- 95-96 行「薬物濃度」は「分析対象物質濃度」に修正
- 市販の研究用キットにおけるフルバリデーションの必要について説明追加を検討する。
- 「検量線の構成」の文言を再検討する。
- 自明のことは削除していたけど、これだけを記載する理由について述べる必要がある。
- タイムラインを考慮してページ数の目安 (A4、3-4 枚) を設定していたが、必要に応じて丁寧な説明することも考慮する (特に PMDA より指摘があった“はじめに”や“適用”)。ただ、文章が多くなれば対応すべきコメントも増えるため、無用な説明は割愛する。

3. 今後のスケジュール

～11/7 までに各担当が修正案を出す。この際、議論してほしいことを明確にする。

11/11 15:00～18:00 に TF にて TC を行う。はじめに、適応を中心とし、各項目で議論点を検討する。

～11/14 Ver 2 JBF (遅くとも 11/17 の朝)

11/17～12/5 各団体・PMDA Review

12/15 WG 会議 (コメントへの対応を協議)

～1/15 頃 全体班会議 Ver 3

2 月上旬 Ver 4

4. 次回のバイオマーカーワーキング会議

1 月上旬頃、後日調整する。

以上

出席者:JBF タスクフォース(松丸、掛樋、小林、中村、宮山)、製薬協(古田、田中)、
国衛研(鈴木、香取)

1. 決定事項

- 「はじめに」と「適用」は統合し、PMDA の意向を汲んでバイオマーカーに関する記述を薄める。ただし、WG の当初目的や内因性物質測定を鑑みて、バイオマーカーに全く言及しないことは避けた。案としてバイオマーカーへの言及に濃淡を付けたものを、JBF-TF が幾つか(3 パターン程度)用意する。
- PMDA から要望のあった、各項の解説的文書(「従えること」や「なぜ、このように記載になったかの補足」)については、PMDA レビューや今期の報告書に盛り込むのは物理的に難しいので、来期以降の課題とし、今期に作業はしない。
- 来期(H27 年度)について、BMV 研究班は引き続き活動することが内定している。本ワーキングの活動については後日相談したい。

2. 今後のスケジュール

1/9:はじめに、適用範囲を除いた項目 3 以降の修正版をJBF-TF(松丸氏)から鈴木先生に送付する。この部分について先に PMDA にレビューを依頼する。

1/15-1/19(am):JBF-TF(小林氏)が「はじめに」と「適用」の合体版(複数パターン)の案を作成し、WG に送付後レビュー。製薬協では全体でコメント募集は無理なので可能な限りの査読結果を 19 日昼までに提出する。

1/20:WG より PMDA に改訂版「はじめに」と「適用」の合体版を送付する。

1/22:全体会議にてコンセプトペーパーに対する PMDA の見解を確認する。

PMDA でコンセプトペーパー案を受け入れ可能な場合

1/22-2/5:PMDA 内でレビュー、衛研の HP にてパブコメ募集を並行して行う

2/5-2/20:PMDA コメントに対応し最終化

PMDA が案を受け入れ不可とした場合

1/22~ 再度対応策を WG で協議する。(報告書は見解の並列記載か)

2/13 WG の開催予備日とする。

以上

1 医薬品開発においてヒト内因性物質をバイオマーカーとして利
2 用する際の定量分析法に関する留意点

3 (バイオアナリシスフォーラム タスクフォース作成案)

4
5 1. はじめに

6 医薬品の効率的な開発が求められる近年の状況において、バイオマーカーの利用は重要
7 性が増すとともに、その利用目的は多岐に渡っている。患者の層別化を目的としたバイオ
8 マーカーの利用については、既に通知文書「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関
9 する技術的ガイダンス等について」にてコンパニオン診断薬として提示されているが、用
10 量設定の根拠など、より定量的な目的で利用されるバイオマーカーもある。その際、定量
11 法のバリデーションが実施されていない内因性物質（内在性の分析対象物質）をバイオマ
12 ーカーとして利用するには、その特性及び分析結果の使用目的を十分考慮し、非臨床や臨
13 床開発初期などの医薬品開発の早期段階から段階的アプローチを定量法に適用することが
14 必要となる。一方で、医薬品の開発後期段階において、用量設定根拠や有効性あるいは安
15 全性評価等の高い定量性が求められるバイオマーカーを主要項目として利用し申請資料に
16 盛り込む場合、生体試料中薬物濃度分析と同様にバリデーションを実施して分析法の堅牢
17 性を担保することが望ましい。本文書は、内因性物質の定量分析法に対する堅牢性評価の
18 留意点について示し、その結果として、バイオマーカー利用を促進し、医薬品の効率的な
19 開発と患者への迅速な提供の一助になることを目的としている。

20
21 厚生労働省は、生体試料中における薬物濃度分析に関して、クロマトグラフ法を対象と
22 した“医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション（Bioanalytical
23 Method Validation, BMV）に関するガイドライン”（2013年7月、以下“LCガイドライン”
24 と略す）、リガンド結合法（ligand binding assay, LBA）を対象とした“医薬品開発における
25 生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン”
26 （2014年4月、以下“LBAガイドライン”と略す）を相次いで発出した。これらのガイド
27 ラインは、原則的に投与された薬物及びその代謝物の濃度分析を対象としている。一方で、
28 内因性物質の濃度分析法バリデーションは、当然のことながら分析対象物質が最初からマ
29 トリックス中に含まれているため、LC及びLBAガイドラインに準じてバリデーションを
30 実施することが困難な場合もある。そのため本文書では、薬物濃度分析に関するLC及び
31 LBAガイドラインが適用できない項目に焦点をあてて解説する。なお、本文書ではLC及
32 びLBAガイドラインに準ずるのが妥当と考えられる部分に関しては言及していないため、
33 不明な点はLC及びLBAガイドラインも参照されたい。また、専門用語や略語の定義は、

34 特に本文書で規定されていない場合、LC 及び LBA ガイドラインに準ずることとする。

35 本文書は一般的な留意点を提供するものであり、実際に個々の内因性物質をバイオマー
36 カーとして定量分析する上では、その特性及び分析結果の使用目的に応じて科学的に判断
37 することが優先される。

38

39 2. 適用

40 内因性物質をバイオマーカーとして利用する濃度分析の対象範囲は極めて多岐に渡るが、
41 本文書の適用範囲は以下の通りとする。

42 対象となる試験は、開発後期の臨床試験とする。非臨床試験及び開発初期の臨床試験は、
43 原則適用対象外とするが、本文書を参考にその特性及び分析結果の使用目的を十分考慮し、
44 段階的アプローチを定量法に活用して評価することが望ましい。ただし、安全性評価に用
45 いるバイオマーカーにおいて、被験者の安全性への影響が大きい場合には、開発初期の臨
46 床試験から堅牢性の高い分析法を用いることも考慮する必要がある。なお、患者の層別化
47 を目的としたバイオマーカーの利用については、前出の通り既にコンパニオン診断薬開発
48 に関する通知文書が発出されているため、本文書では対象外とする。

49 対象となる分析法は、主に液体クロマトグラフィー (liquid chromatography)、ガスク
50 ロマトグラフィー (gas chromatography)、又はそれらと質量分析法 (mass spectrometry)
51 を組み合わせた分析法、並びにリガンド結合法とする。

52 対象となる分析対象物質は、上記の分析法で定量分析が可能な内因性物質とし、臨床検
53 査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外
54 とする。

55

56 3. マトリックス

57 バリデーションに用いるマトリックスには、内因性物質を含むマトリックス、代替マト
58 リックス、内因性物質を除去したマトリックスが挙げられる。代替マトリックスや内因性
59 物質を除去したマトリックスを使用する場合、分析法を確立する過程においてその妥当性
60 を可能な限り検証する必要がある。実試料分析においては、バリデーションで妥当性が確
61 認されたマトリックスを用いて分析を行う。マトリックスのロットを変更する場合には、
62 そのロット間差に注意して使用する。

63

64 4. 標準物質 (標準品)

65 標準物質が内因性物質と同一構造では無い場合、又は品質情報が十分に得られない場合
66 (例えば市販キット付属標準物質)、標準物質は内因性物質との応答変数 (レスポンス)
67 の違いの有無に注意して使用する。

68

69 5. 選択性

70 クロマトグラフ法とリガンド結合法では選択性の評価方法が異なることに留意する必要
71 がある。

72 クロマトグラフ法にて内因性物質を含むマトリックスを用いる際、LCガイドラインに準
73 じて選択性を評価することが困難な場合がある。このような場合、内因性物質と標準物質
74 が同一であること、及び分析結果がマトリックス中の他の成分から影響を受けないことを
75 確認することが望ましい。

76 リガンド結合法において内因性物質が存在するマトリックスを使用する場合、QC 試料の
77 濃度は定量下限である必要はなく、実試料の内因性物質濃度を考慮して決定する。また、
78 実試料中に類似物質が存在すると想定される場合には、その影響を可能な限り検証する。

79

80 6. 検量線

81 内因性物質を分析する場合の検量線には、通常、代替マトリックスや内因性物質を除去
82 したマトリックスを用いて検量線を作成する。クロマトグラフ法では内因性物質の安定同
83 位体標識体を標準物質として用いる方法もある。内因性物質を含むマトリックスを用いる
84 場合、添加される分析対象物質とマトリックスに含まれる内因性物質の濃度によっては、
85 ガイドラインの判断基準を満たすことが難しい場合がある。このような場合でも、予め適
86 切な真度評価の判断基準を設定し、評価する必要がある。

87

88 7. 定量下限

89 リガンド結合法において、検量線の作成に内因性物質を含むマトリックスを使用する場
90 合、LBA ガイドラインに準じた定量下限を設定することが困難な場合がある。また、実試
91 料中の内因性物質濃度よりも低い濃度まで分析できれば、LBA ガイドラインに準じて定量
92 下限を設定する必要がない場合もある。そのため、目的に応じて科学的に妥当な手段を用
93 いて評価した結果から、適切な定量下限を設定することが望ましい。

94

95 8. 真度・精度

96 真度・精度の判断基準は LC 及び LBA ガイドラインを参考に、試料中分析対象物質の挙
97 動特性や使用する内因性物質を含むマトリックスの影響を十分考慮した上で設定すること
98 が望ましい。

99 内因性物質を含むマトリックスを QC 試料に用いる場合は、マトリックス中の内因性物
100 質濃度の分析を行い、定量に影響しないマトリックスを選択するか、以下のいずれかの式
101 により真度を算出する。

102

103 真度(%)=(試料中分析対象物質濃度-内因性物質濃度)/標準物質濃度×100

104 真度(%)=試料中分析対象物質濃度/(内因性物質濃度+標準物質濃度)×100

105

106 代替マトリックスや内因性物質を除去したマトリックスを QC 試料に用いる場合は、真
107 度・精度を評価する過程において、可能な限りそのマトリックスを使用する妥当性を検証
108 する必要がある。

109 実試料分析における QC 試料の判断基準は、バリデーションで設定された真度・精度の
110 判断基準を考慮して設定する。

111

112 9. 安定性

113 マトリックス中の安定性の評価には、内因性物質を含む又は分析対象物質を添加したマ
114 トリックスを用いることが望ましい。しかし、これらの方法による評価で安定性の情報が
115 十分に得られない場合は、実試料を用いて評価しても良い。評価する濃度は複数設定する
116 ことが望ましい。安定性は初回分析値を基準とした残存率で評価することも可能である。
117 安定性の判断基準は、当該分析法における真度・精度を考慮して設定する。

118

119 10. キット

120 研究用キットを使用する場合には、施設ごとに分析法バリデーションを実施する必要が
121 ある。ただし、LC 及び LBA ガイドラインの内容に従えない場合もあるため、その場合に
122 は対応可能な範囲でガイドラインに準じてバリデーションを実施し、その妥当性を確認す
123 る必要がある。なお、キットの製造元が確認したキットの有効（使用）期限に関する情報
124 は参照しても良い。

125 キットのロット変更の際には、ロット間において同一試料中の分析対象物質の定量値に
126 差がないことを確認することが望ましい。

No	ページ	箇所	コメント	備考
1	1	当然のことながら分析対象物質が最初からマトリックス中に含まれているため	【意見】 第2版へのコメント対応表の意見番号26及び43にあるように、本文章に対してはより分かりやすい記載を求められていると思いますので、再度、ご検討いただければと思います。	-
2	1	そのため本文書では、薬物濃度分析に関するLC及びLBAガイドラインが適用できない項目に焦点をあてて解説する。	そのため本文書では、薬物濃度分析に関するLC及びLBAガイドラインで内因性物質の測定に適用できない項目に焦点をあてて解説する。	-
3	1	定量法のバリデーションが実施されていない内因性物質(内在性の分析対象物質)を利用するには、非臨床や臨床開発初期などの医薬品開発の早期段階から段階的アプローチを定量法に適用することが望ましい。	段階的アプローチは、「3. 測定法開発」として、そこに記載してはどうか。「はじめに」にいれるような内容ではないとおもう。	-
4	2	その特性及び分析結果の使用目的に応じて科学的に判断することが優先される	本コンセプトペーパーは臨床試験の中でも申請資料として利用する中で重要な試験に限った場合を対象にしていると理解しております。以上のことを加味して本文のような少し曖昧な表現になっているのでしょうか？	-
5	2	段階的アプローチ	段階的アプローチについて、参考となる文献・通知などを引用として記載してはいかがでしょうか？	-
6	2	段階的アプローチを定量法に適用することが望ましい。	【修正案】 段階的アプローチを定量法に適用することが望ましい。適用する方法もある。	-
7	2	2. 適応	1. ばしめへの最後に「なお、本文書の対象となる分析法は…」適応記載されているとガイドラインはくんだり、その場合は、既に通知文書「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」は除外することをどこかに明記しなくてはならない。	-
8	2	対象となる分析対象物質は、上記の分析法で定量分析が可能な内因性物質とし、臨床検査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外とする。	【修正案】 対象となる分析対象物質は、上記の分析法で定量分析が可能な内因性物質とする。し、臨床検査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外とする。 【理由】 ・臨床検査項目にあるか否かは適用とは無関係 もしくは【意見】 第2版へのコメント対応表の意見番号1〜3及び61〜62にあるように、本文章に対してはより分かりやすい記載を求められていると思いますし、「臨床検査項目で用いられているような」は「体外診断用医薬品」と修正した方が分かりやすいと思います。「体外診断用医薬品」についても、対象外とするのではなく、新薬開発に用いる場合、添付文書に従わない取扱い(例えば保存安定性)で使用することも考えられます。その際には、本留意点を参考にできるものと思いますので、この記載のまま対象外することに違和感を覚えます。	-
9	2	臨床検査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外とする。	臨床検査項目は実際、本コンセプトペーパーに記載されているようなバリデーションはなされているのでしょうか？もしされているのであればあらためて、記載する必要は無いのでは。 …内因性物質とし、臨床検査項目で… →内因性物質とする。これ以降の文章は必要ないのでは。	-
10	2	バリデーションに用いるマトリックスには、内因性物質を含むマトリックス、代替マトリックス、内因性物質を除去したマトリックスが挙げられる。代替マトリックスや内因性物質を除去したマトリックスを使用する場合、分析法を確立する過程においてその妥当性を可能な限り検証する必要がある。	【意見】マトリックスの分類と説明を再考してはどうか。 内因性物質を含むマトリックスは、病態により脂質成分等大きく成分が変動する場合があります。その様な注意点に関しても記載が必要があると考えられます。マトリックスのロット以外にも、注意する点があるという記載が必要であると思います。	-
11	3	バリデーションに用いるマトリックスには、内因性物質を含むマトリックス、代替マトリックス、内因性物質を除去したマトリックスが挙げられる。代替マトリックスや内因性物質を除去したマトリックスを使用する場合、分析法を確立する過程においてその妥当性を可能な限り検証する必要がある。	【意見】マトリックスの分類と説明を再考してはどうか。 1. 実試料と同じマトリックス (1)定量に影響する濃度で内因性物質を含む場合→適切な評価基準を設定して評価する (2)定量に影響しない濃度で内因性物質を含む場合→ガイドラインに従う 2. 代替マトリックス 内因性物質を除去、異なる性/種、緩衝液などの場合→ガイドラインに従うが、使用の妥当性を検証する。	-

No	ページ	箇所	コメント	備考
12	3	4. 標準物質(標準品)	(標準品)は必要ないのでは。	-
13	3	実試料中に類似物質が存在すると想定される場合には、その影響を可能な限り検証する。	検証方法のイメージがつかめませんが、Q&Aなどで対応されるのでしょうか？	-
14	3	空行が2行続いています	一行削除	-
15	3	リガンド結合法において、検量線の作成に内因性物質を含むマトリックスを使用する場合、LBAガイドラインに準じた定量下限を設定することが困難な場合がある。	【意見】 クロマトグラフ法でも内因性物質を含むマトリックス(定量に影響する濃度で内因性物質を含むマトリックス)の場合、ガイドラインに準じた定量下限(精度及び真度、S/N)を設定することが困難な場合があるので言及してはどうか。	-
16	3	また、実試料中の内因性物質濃度よりも低い濃度まで分析できれば、LBAガイドラインに準じて定量下限を設定する必要がない場合もある。	【質問】LBAガイドラインに準じない方法で定量下限を設定できるということでしょうか。	-
17	4	そのため、目的に応じて科学的に妥当な手段を用いて評価した結果から、適切な定量下限を設定することが望ましい。	【修正案】 そのため、目的に応じて科学的に妥当な手段を用いて評価した結果から、適切な定量下限を設定することが望ましい。	同様意見 2件
18	4	真度(%)=(試料中分析対象物質濃度-内因性物質濃度)/標準物質濃度×100 真度(%)=試料中分析対象物質濃度/(内因性物質濃度+標準物質濃度)×100	真度を求める二つの式について、やはり違う値が返ってくるケースがあると思います。例えば次のような場合、一つ目の式では110%になりますが、二つ目の式では109%になります。 ・試料中分析対象物質濃度:120 ・内因性物質濃度:10 ・標準物質濃度:100 「いずれかの式を用いる」となっているので、式によって結果が異なるのはあまりよろしくないかと思います。	-
19	4	代替マトリックスや内因性物質を除去したマトリックスをQC試料に用いる場合は、真度・精度を評価する過程において、可能な限りそのマトリックスを使用する妥当性を検証する必要がある。	※他の記載と揃えました。 可能な限りそのマトリックスを使用する妥当性を可能な限り検証する必要がある	-
20	4	マトリックス中の安定性の評価には、内因性物質を含む又は分析対象物質を添加したマトリックスを用いることが望ましい。しかし、これらの方法による評価で安定性の情報が十分に得られない場合は、実試料を用いて評価しても良い。	【修正案】 マトリックス中の安定性の評価には、内因性物質を含む又は分析対象物質を添加したマトリックスを用いることが望ましい。しかし、これらの方法実試料と同じマトリックスで調製したQC試料による評価で安定性の情報が十分に得られない場合は、実試料を用いて評価しても良い。 【理由】 望ましいではなく、実試料と同じマトリックスを用いて安定性は検討すべき。	-
21	4	キットのロット変更の際には、ロット間において同一試料中の分析対象物質の定量値に差がないことを確認することが望ましい。	キット製造元の資料でも問題ないか？	-
22	-	-	【意見】 クロマトグラフ法でのマトリックス効果の評価についても言及してほしい。	-
23	-	-	実試料における分析の妥当性の面でISRがありますが、これは”はじめに”の文中で網羅されているとい理解でよろしいでしょうか	-

「医薬品開発においてヒト内因性物質をバイオマーカーとして利用する際の定量分析法に関する留意点案」への意見募集

安全性試験受託研究機関協議会

意見番号	項目	対象となる箇所	ご意見・ご質問	理由	コメント分類
1	2.適用	対象となる分析対象物質は、上記の分析法で定量分析が可能な内因性物質とし、臨床検査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外とする。	臨床検査項目の範囲、定義はあるのか。例えば対外診断用医薬品として認可されているキットや医療機器として認可されている機器で測定される項目を指すのか。	臨床検査項目に明確な定義がなく、どこまでの項目が対象外なのか不明確なため。	質問
2	2.適用	対象となる分析対象物質は、上記の分析法で定量分析が可能な内因性物質とし、臨床検査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外とする。	バリデーションは誰が実施したものを指すのか。例えばキットや機器メーカーがバリデーションを実施している場合は、その実施内容については確認した方が良いのか。またその内容は問わないのか。	臨床検査項目で実施されているバリデーションの内容はLCガイドラインやLBAガイドラインとは異なると思われるため。	質問
3	2.適用	対象となる分析対象物質は、上記の分析法で定量分析が可能な内因性物質とし、臨床検査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外とする。	測定法を改良する場合は実施するでよいのですか？また、何を根拠にバリデーションが実施されていると判断すればよいのでしょうか？		質問、追記希望
4	3.マトリクス	分析法を確立する過程においてその妥当性を可能な限り検証する必要がある。実試料分析においては、バリデーションで妥当性が確認されたマトリクスを用いて分析を行う。	重要なところなので具体的な検証法についても例示していただければ助かります。		追記希望
5	5.選択性	クロマトグラフ法にて内因性物質を含むマトリクスを用いる際、LCガイドラインに準じて選択性を評価することが困難な場合がある。このような場合、内因性物質と標準物質が同一であること、及び分析結果がマトリクス中の他の成分から影響を受けないことを確認することが望ましい。	内因性物質と標準物質が同一であることをどのようにして確認すればよいか。	どの程度の確認をもって同一であると判断できるか、参考にしたい。	質問
6	5.選択性	内因性物質と標準物質が同一であること、及び分析結果がマトリクス中の他の成分から影響を受けないことを確認することが望ましい。	具体的には検出されたピークが目的とする内因性物質であることを示す、イメージかと思いますが、もう少し説明を加えていただければと思います。	前半の記載が分かり難いと思います。	追記希望
7	6.検量線	安定同位体標識体	「安定同位元素標識体」の表記の方が宜しいのではないのでしょうか。		訂正希望
8	7.定量下限	暫定的な定量下限を設定することが望ましい。	内因性物質なので、定量下限は確実に測定できる濃度を設定することになるとは思います。		質問
9	8.真度・精度	真度(%)=(分析対象物質濃度-内因性物質濃度)/標準物質濃度×100 真度(%)=分析対象物質濃度/(内因性物質濃度+標準物質濃度)×100	2式あるメリットは何か？2012年のGCCのWhite Paperでは後述の式が推奨されている。誤差のことを考慮しても前述の式はリスクが高い。		質問
10	9.安定性	内因性物質を含む又は分析対象物質を添加したマトリクスを用いることが望ましい。しかし、これらの方法による評価で安定性の情報が十分に得られない場合は、実試料を用いて評価しても良い。	これは、薬効などにより既存の内因性物質の濃度が下がる場合を想定していると思われるので、ここでいう実試料とは実測定の際のサンプルのことで良いか？その場合、イニシャルの濃度値が当然一定の保存期間を経た値となってしまうが問題ないか。また、バリデーション試験における安定性試料の低濃度は内因性を含むマトリクスとして2濃度を設定する事で良いのか？（それとも低濃度側は実施しない??）	イニシャルの判断が難しい安定性での実施項目が不明瞭（難しい場合は1濃度でも良いのか?）	質問
11	その他		全体的にもう少し具体的に記載していただけると助かります。		追記希望
12	その他		内因性物質ですが、日内変動や食事の影響を大きく受けるものも存在します。また、関連代謝物も含めて評価するものもあります。測定法の精度よりもそれらの評価法について議論し、その評価に耐える分析精度が得られれば十分だと思いますがいかがでしょうか。		質問

「医薬品開発においてヒト内因性物質をバイオマーカーとして利用する際の定量分析法に関する留意点案」への意見募集

国立医薬品食品衛生研究所

意見番号	項目	対象となる箇所	ご意見・ご質問	理由	コメント分類	行
1	1.はじめに	その際、定量法のバリデーションが実施されていない内因性物質(内在性の分析対象物質)をバイオマーカーとして利用するには、その特性及び分析結果の使用目的を十分考慮し、非臨床や臨床開発初期などの医薬品開発の早期段階から段階的アプローチを定量法に適用することが必要となる。	修正案 (その際～実施されていない：削除) 内因性物質(内在性の分析対象物質)をバイオマーカーとして利用するには、その特性及び分析結果の使用目的を十分考慮し、非臨床や臨床開発初期などの医薬品開発の早期段階から「段階的アプローチ(tiered approach)」を定量法に適用することが必要となる。	最初の一言があると、文章の意味が分かりづらい気がしました。 BMVガイドラインを読んだことがない人には、段階的アプローチが具体的に何なのか、分からないと思いますので、LCガイドラインを引用するか、用語解説をつけた方がよいかと思えます。また、LCガイドラインでは代謝物に限定した説明になっているため、補足が必要かと思えます。	修正案	10-14
2	1.はじめに	堅牢性	堅牢性という言葉が何度か出てきますが、頑健性の方が適切ではないでしょうか。 堅牢性とするのであれば、用語解説をつけて頂けたらと思います。	ICH Q2では、頑健性(Robustness)が使われています。また、バイオマーカー分析に求められるものは、頑健性の概念に合っていて、あえて堅牢性(Ruggedness)とすべき理由がないように思いました。	質問	16
3	1.はじめに	内因性物質の定量分析法に対する堅牢性評価の留意点について示し	本文書が、「堅牢性評価の留意点」を示しているのか、堅牢性の意味も含めて、分かりづらいです。本文書が示しているのは、信頼性確保の要件、ではないでしょうか。	本文書では、選択性、真度・精度、安定性等、堅牢性以外(と思われる項目)について述べられているため。	質問	17-18
4	1.はじめに	クロマトグラフ法	修正案 クロマトグラフィー	BMVガイドラインに合わせた方がよいと思います。	修正案	21
5	2.適用	臨床検査項目で用いられているような既にバリデーションが実施されている内因性物質は対象外とする。	削除	臨床検査項目で用いられている内因性物質に関しても、別の分析法を確立してバイオマーカー測定に用いる場合、本文書の対象となるのではないかと思います。	削除提案	52-54
6	3.マトリックス	内因性物質を含むマトリックスのロットを変更する場合には、そのロット間差に注意して使用する。	修正案 マトリックスのロットを変更する場合には、そのロット間差に注意して使用する。 or 内因性物質を含むマトリックスのロットを変更する場合には特に、そのロット間差に注意して使用する。	ロット間差に注意が必要なのは、内因性物質を含むマトリックスに限られないと思います。 (内因性物質を除去したマトリックスについては、内因性物質や妨害物質の除去効率がロットによる異なる可能性があり、代替マトリックスについては、緩衝液等でなく、生体試料を用いる場合もあり得ると思われるため)	修正案	61-62
7	6.検量線	適切な真度評価の判断基準を設定する	判断基準の設定方法として適切なものがあれば、例示をお願いします。	この場合、検量線用標準物質の真度は求められないのではないのでしょうか。QC試料の真度のみを判定基準にすることもよいのかと思えます。	質問	90
8	10.キット	市販の研究用キットを使用する場合には、各分析施設でフルバリデーションが必要である。	市販のキットの場合は、段階的アプローチは不可と読めますが、よいでしょうか。	市販キットについても、段階的アプローチが許容されるかと思いました。	質問	124-125
9	その他		平行性(parallelism)の評価の必要性について、記載は必要ないでしょうか。	バイオマーカーでは問題になるケースがあるとされているため。	質問	
10	その他		複数の内因性物質を同時に定量する手法を用いる場合の留意点は、特になのでしょうか。	内因性物質測定用の市販キットには、多検体測定用のものが少なくなく、これに関する留意事項がLCガイドライン、LBAガイドラインにはないため。	質問	
11	1.はじめに	一方で、――バリデーションは	修正案 一方で内在性物質の定量分析法のバリデーションは、基本的に(又は可能な範囲で)LCおよびLBAガイドラインに従うことが望ましいが、	対応が難しくないところは、LCおよびLBAのガイドラインに従うと書いたほうが潔いが、それで大丈夫でしょうか？	修正案+質問	27-28
12	1.はじめに	なお、本文書では…参照されたい	修正案 削除	上記の記述の追加により、基本的に、従えるところはLCおよびLBAガイドラインに従うとしたほうが、中身は同じでも良い印象を受ける。	修正案	31-33
13	1.はじめに	内在性物質の濃度分析法	修正案 内在性物質の定量分析法	語句の統一	修正案	28
14	1.はじめに	分析対象物質が最初からマトリックス中に含まれているため	修正案 分析対象物質が薬物投与前からマトリックス中に存在するため	わかりやすい表現に	修正案	28-9
15	2.適用	濃度分析	修正案 定量分析法	語句の統一	修正案	40
16	7.定量下限	全体	定量下限を議論する際に、コントロールでの内因性物質の濃度のばらつきを考慮する必要はないのでしょうか？	同じマトリックスでも内因性物質の濃度にばらつきが存在する可能性があり、その程度により定量下限も影響を受けると考えられる。	質問	
17	5.選択性	内因性物質と標準物質が同一である	マトリックス中の内因性物質に由来するピークと標準物質に由来するピークが一致することを確認するというのでしょうか？	わかりやすい表現に修正をお願いします	質問	73-74

【内因性物質-PMDA コメント】

機構では、バイオマーカーについては、ケース毎に対面助言にて議論を行い、必要に応じて海外の規制関係者とも情報交換を行いながら対応しているのが現状である。(添付資料参照)。このような状況下では、以下のような懸念もあり、分析方法のバリデーションについての JBF タスクフォース案について、行政側と合意した文書とすることは難しいと考える。

- ・ 「バイオマーカー」という用語自体が曖昧であり、対象があいまいであり、延いては、文書の位置付けが曖昧となる。
- ・ バイオマーカーを対象するのであれば、現在の審査等における体制・方針との調整や整理を含めて、幅広い検討が必要となることが想定される。
- ・ これまで議論してきた低分子 LC/MS、LBA のガイドライン通知と比べると、審査事例の集積がほとんどない。

以上より、現時点で今回のようなガイドライン形式で基準を示した文書を作成するのは、時期尚早と考える。ただし、文書の主要な趣旨・内容は、内因性物質を定量するため留意事項と考えており、案の一つとして、現在の低分子 LC/MS の通知で scope 外とされている内因性物質を定量するための補足としての留意事項の位置付けであれば、議論することは可能と考える。

なお、今後、ICH のトピックなどバイオマーカーを取り巻く国際的な動向も踏まえながら、ガイドライン形式の文書を発表することも含めて継続的に検討することは必要と考えており、研究班での議論については引き続き協力したいと考えている。

以上

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

－小児治験ガイドラインについての研究－

研究分担者：中村 秀文（国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部 開発企画主幹）

研究協力者：国立医薬品食品衛生研究所

吉田 緑（病理部第2室）

日本製薬工業協会 S-11関連

松本 清（武田薬品工業株式会社）

鈴木 睦（協和発酵キリン株式会社）

藤原 道夫（アステラス製薬株式会社）

渡部 一人（中外製薬株式会社）

日本製薬工業協会 E-11関連

尾崎 雅弘（ユーシービー株式会社）

河合 延子（MSD株式会社）

佐藤 且章（グラクソ・スミスクライン株式会社）

医薬品医療機器総合機構 S-11関連

苗代 一郎（新薬審査第一部）

西村 拓也（新薬審査第二部）

関澤 信一（新薬審査第四部）

篠田 和俊（審査センター・毒性SPT）

研究要旨

2014年に幼若動物を用いた非臨床試験ガイドライン（ICH S11）のコンセプトペーパー（CP）案及びビジネスプラン（BP）案が承認された。また、ICH E11の補遺作成についても、EWGで検討が開始された。本研究では、ICH S11のExpert Working Group（EWG）議論をサポートするとともに、小児治験ガイドライン（E11）との整合性を図る。今年度の経緯と現状について報告する。

キーワード：ICH S-11、ICH E-11、小児、非臨床試験、臨床試験

A. 研究目的

ICH S11に関連しては、幼若動物を用いた非臨床試験に関する最近の動向について状況を把握し、臨床分野と情報を共有することにより小児治験の方法論・方策に関するよりよい提案ができること、並びに小児治験ガイドラインへの反映に寄与することを目的とする。ICH E11に関連しては、ICH S11側と情

報の共有を行い、整合性を図ることを目的とする。

B. 研究方法

日米EUにおいて幼若動物を用いた非臨床試験ガイドラインの差異も念頭に、ICH S11での国際的議論の論点候補の整理を行い、ICHにおける議論についての国内検討のための意見交換を行う。またほぼ同

時に進行しているICH E11補遺の検討についても情報共有し、国内での小児医薬品評価の現実に踏まえたEWGへのサポートを行う。

(倫理面への配慮)

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては、国内外ガイドライン等を参考に、十分な配慮を行う。

C. 研究結果

2014年にPhRMAからICHに対しS11のCP案及びBP案が提出された。主旨は、小児開発を支援するための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドラインをハーモナイズすることである。その前提として幼若動物を用いた試験は有用であり、試験デザインを示すことでスリムな医薬品の開発、科学的厳格性の維持及び使用動物数の軽減につながるとしている。現状の課題として、小児治験をサポートするための非臨床試験戦略には地域差がみられることから、全地域の要求を満たすための単一試験を実施するあまり、不必要な開発遅延が生じることが懸念されている。また、製薬会社によって非臨床プランにばらつきがあると言われている。提案されたCP案及びBP案では、小児開発を進めるうえで非臨床安全性試験が重要な状況かどうかの判断を明確にすることであり、地域差のないアプローチにつながるガイドラインであることが期待されている。ICH M3 (R2)では「幼若動物を用いた非臨床試験は小児治験をサポートする上で既存のデータが不十分な場合に限り必要」とされており、ICH S11もそれが基本姿勢であるとともに、ガイドラインの中で既存データの充足度の判断基準を定義するとした。さらに、小児開発のみの医薬品も本ガイドラインの範囲に入っている。このように、既存のいずれのガイドラインにも記載されていない判断基準や新規スキームの組み込みは今後、熟考したハーモナイゼーションの必要性を示唆している。

本コンセプトペーパー案はICH他団体からも概ね支持され、改訂後の2014年11月のICHリスボン会議にてEWGを設立することとともに承認された。スケジュールとしては2017年でのStep 5が想定されている。今後、2015年3月までにICHステアリングコミッティーにて2015年6月のICH福岡会議での対面会議実施の可否が決定される。

現在、EWGの対面会議実施を想定し、会議での議論を展開する上で有用となる幼若動物を用いた非臨床試験に関する情報を収集中である。

一方、ICH E11ガイドラインについては2000年に策定されて以降、成人用医薬品開発の様々な分野の進展に伴い小児医薬品開発にも進展がもたらされた。小児集団に関連する科学的・技術的問題、欧米における小児臨床試験計画に対する法的要件、小児患者集団における臨床試験のインフラ整備等はこの十年で著しく進歩してきたが、小児分野の国際的にハーモナイズされたガイドラインであるE11はこれまで改訂等もなく、その内容は反映されていない。昨年11月のリスボンでのICH対面会議から、E11をトピックの一つとして取り上げ、その新たに得られた科学的・技術的な知見の特定と補足、追加する内容について、Expert Working Group (EWG) で検討が開始された。

今回のリスボンは、第一回目の会議であることから、先ずE11ガイドラインへの反映方針 (Addendum形式で良いのか、本文のReviseなのか、サブ項目の項目分けの適切性等) について再確認を行った。その後、9月からEWGの各サブグループで検討した7項目について、情報共有を目的としたブレインストーミングが行われた。最終成果物としては、現行のE11ガイドラインは改訂せず、つぎの7項目についてAddendumを作成する方針で決定し、SCの承認を得た。

- Commonality of Content (NEW)
- Ethical Issues in Pediatric Studies (Update)
- Age Classification and Pediatric Subsets (Update)
- Clinical Trial Methodology (Update)
- Extrapolation of Data (NEW)
- MID3/Modelling & Simulation (NEW)

- Pediatric Formulations (Update)

また、以下の3項目の分野については、必要により専門家を加えることについてもSCで承認された。

- Pediatric Extrapolation

- Pediatric Formulations

- MID3/Modelling & Simulation

さらに、今後、「ICHガイドラインの新規作成又は改定の際には、小児に関する記載の追記の必要性について検討する。」ことについてもSCで承認を得た。ただし、work planについては、Step 1到達時期の見直しのため修正版を提出することになった。

参加各パーティーともに、小児用医薬品開発には多くの専門領域が係わっており、ICH E11ガイドラインでは、その全ての分野を詳細かつ完全に網羅することはできないことから、Addendumでは、7項目で新たに得られた科学的・技術的な知見についてハイレベルな内容をまとめることで合意した。

D. 考 察

幼若動物を用いた非臨床試験ガイドライン (ICH S11) の制定に向けた動きが開始された。本ガイドラインのスコープには既存のガイドラインに記載されていない新規な内容も組み込まれる予定であり、議論に向けて情報収集などの準備が必要と考えられる。また、本ガイドラインは小児治験の実施のタイミングやデザインにも関わる可能性があることから、今後、小児臨床分野との緊密な連携を維持しながら制定の議論を進める必要があると考える。

ICH E11については、SCでwork planについて見直しを指示されたことから、work planの修正版をEWG

メンバーでレビューしている。各パーティーともに、地域間の規制要件、レギュラトリープロセスの違いの存在を認識しており、Addendumでは各地域の規制には影響しないようにハイレベルな内容をまとめることで合意していることから、各局への大きな影響はないものとの認識を持っている。しかし、具体的にtechnical document案が出来た際に、十分な影響分析が必要であり、今後の検討が待たれる。

E. 結 論

非臨床分野ではICH S11の制定に向けた動きが開始された。今後も臨床分野との緊密な連携を維持しながら制定の議論を進める必要がある。臨床分野ではICH E11について補遺が作成されることとなった。こちらについては、各地域の規制には影響しないハイレベルな内容を纏めることで合意しているとのことであるが、今後の注意深い検討が必要である。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関係したものはない

2. 学会発表

本研究費に関係したものはない

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

一 医薬品規制情報の国際規格化に関する研究一

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 課長）
 渡邊 卓（医薬品医療機器総合機構 主任専門員）
 竹田 寛（医薬品医療機器総合機構 審査専門員）
 橋本 勝弘（大日本住友製薬株式会社）
 庄本 幸司（フレゼニウスカービージャパン株式会社）

研究要旨

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、1994年のICH会合で「Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information（ESTRI）」をトピックとするM2専門家会議（EWG）を設置した。M2 EWGは発足以来、医薬品規制情報の伝達に関わるハーモナイゼーションのため、基本的標準をESTRI Recommendation（ESTRI勧告）としてICH Steering Committee（SC）に勧告することを主な役割としてきた。またM2は、E2B EWGによる「個別症例安全性報告（ICSR）ガイドライン」の電子仕様をE2B EWGと連携して開発し、さらに電子的CTD仕様であるeCTDの開発を行った。しかし、近年ICHでは電子仕様の開発は標準開発団体（Standard Development Organization: SDO）に委ね、国際規格に基づいて、当該EWGにてICH実装ガイドを策定するプロセスに移行した。同プロセスによる実装ガイド策定プロジェクト（SDOプロジェクト）としては、これまでE2B（R3）EWGのICSR、M5 EWGの「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」、およびM8 EWGによるeCTD改訂（Version 4.0）がある。SDOプロセスを採用して以降、M2の役割はSDOプロジェクト間での電子仕様の整合性調整、ICH実装ガイド制定後のSDO規格の動向調査・評価、SDOとの関係調整等に移行している。本分担報告では、M2の活動動向、SDOプロジェクトの動向、関連国際規格の動向を調査し、医薬品規制情報の国際規格化における課題を整理し、国際的整合性を維持し、国内要件に適う医薬品規制情報の標準化について考察する。

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

A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、医薬品規制情報の伝達の側面も視野に置く必要があることから、1994年のICH会合で「Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information（ESTRI）」をトピックとするM2専門家会議（EWG）を設置した。1994年発足時からのM2 EWGの主な役割として、医

薬品規制情報の伝達に関わる標準のICH Steering Committee（SC）への勧告がある。この勧告はESTRI Recommendation（以下、ESTRI勧告）と呼ばれている。時代とともに情報技術は進展・変化するため、ESTRI勧告は適時、見直すこととされている。

また、M2の発足当時、ICHではE2B EWGにより個別症例安全性報告（ICSR）のガイドライン策定が進

められていたが、その電子仕様も定めることが合意され（1996年）、E2BとM2が連携してICSRの電子仕様を開発した。その後ICHでは、さらにCTDの電子仕様であるeCTDの仕様開発が行われた。

しかし近年、ICHでは電子仕様の開発は標準開発団体（Standard Development Organization: SDO）に委ね、その国際規格に基づいてICH実装ガイド（Implementation Guide: IG）を策定するプロセスが採用された。このプロセスに基づいたプロジェクトは「SDOプロジェクト」と呼ばれている。これまでE2B（R3）EWGによるICSR、M5 EWGによる「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」、およびM8 EWGによるeCTD改訂（Version 4.0）がSDOプロジェクトとなっている。

SDOプロセスへの移行により、SDOプロジェクト間における標準の整合性調整、SDO規格の動向モニタリング、SDOとの関係調整など、M2の役割は大きく変化してきた。本分担報告では、ICH M2の活動の動向、SDOプロジェクトおよびSDO規格の動向を調査し、医薬品規制情報の国際規格化における課題を整理し、国際的整合性と国内要件に合う規制情報の標準化について考察する。

B. 研究方法

1. ICH SDOプロジェクトについて、ICH国際会議への参加、および公開された資料を用いて動向を調査する。
2. ICH M2における活動、議論等をICH国際会議、国際テレカンファレンスへの参加を通じて調査する。
3. 国際的標準化団体における医薬品規制関連規格の動向について公開されている資料および国際会議への参加を通じて調査する。
4. ESTRIM勧告の候補として検討されている情報技術標準について、公開情報およびISO規格等入手し検討する。

C. 結果

1. ICH M2 EWGの活動動向

M2 EWGの役割は、基本的にはICH全体としての規制情報の技術的整合性の維持、ハーモナイゼーションの推進にある。しかし、電子的仕様の開発が、独自の開発から、SDOプロセスの導入へと移行し、M2の具体的な活動内容は大きく変わってきている。現在の活動は以下のように要約される。

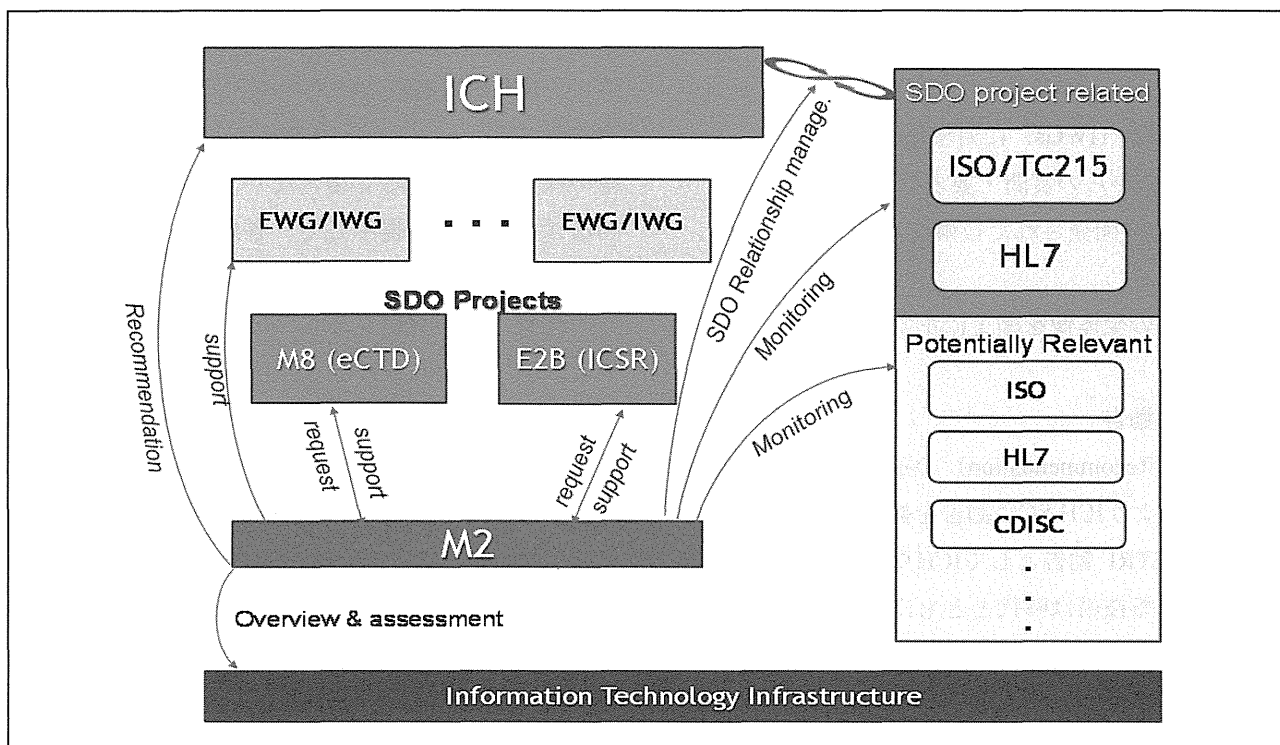


図1 ICH M2の役割の概要

表 1 ESTR I Recommendations (2014年12月現在)

カテゴリ	タイトル	バージョン	承認日	実装状況				
				欧州	日本	米国	カナダ	スイス
一般	手続き	2	2005年11月	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	ESTRIゲートウェイ	2	2005年11月	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
ファイルフォーマット	PDF	2	2011年4月	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	XML	1	2005年11月	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	PDF/A	1	2014年6月	Pending	Pending	Yes	Pending	Yes
情報伝送	EDIINT AS1/AS2	2.2	2010年6月	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
ファイルの整合性 (integrity)	MD5	1	2010年6月	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

ICH ESTR I Recommendations: <http://www.ich.org/products/electronic-standards.html>

(1) ESTR I 勧告

- ・既存のESTRI勧告の見直し
- ・国際規格の動向把握とアセスメント、ICH SCへの新たなESTRI勧告

(2) ICH SDOプロジェクト支援

- ・情報技術的要件を有するICH SDOプロジェクトのコーディネーション
- ・当該EWGと連携したSDOプロジェクトの成果物のメンテナンス
- ・標準化団体 (Standard Development Organization: SDO) との関係マネジメント

(3) 医薬品規制関連国際標準のモニタリング

- ・医薬品規制関連国際標準の動向モニタリングとICHへのフィードバック
- ・ICHに関連するSDO活動のモニタリングとレビュー

(4) ICH EWGs (IWGs) に対する支援

- ・ICH EWGsからの質問・要求等に対する対応
- ・EWGにより開発された技術仕様等のレビュー

以上の活動の全体像を図1に示す。

2. ESTR I 勧告

2.1 勧告 (Recommendation) の定義の見直し

M2 EWGよりICH SCに勧告を提出し、SCの承認を得ると、ESTRI 勧告としてICHウェブサイト公開される。情報技術は時代とともに進展・変化するため、勧告は随時見直しすることとされている。

表1は2014年12月時点におけるESTRI勧告の概要である。カテゴリ「一般」の「ESTRIゲートウェイ」

は以下を定めており、これがESTRI勧告という概念の定義となっている。

- ・日米EUの各規制当局は製薬工業会および他規制当局とのコミュニケーションのため、ESTRIゲートウェイを実装する
- ・ゲートウェイは全てのICHコア標準を支える機能を有する
- ・(一つのカテゴリに) 複数の標準が勧告されている場合は、規制当局はそのすべてを実装する
- ・製薬工業会は規制当局と電子的に交換する場合、複数の標準のうち少なくとも一つを実装する

ESTRIゲートウェイの概念はM2が設置されて間もなく勧告されたもので、一部改訂されたものの15年近くの間、基本概念は変わっていない。ESTRI勧告は、ICH参加地域全体で同時に実装することが想定されてきた。しかし、M2はEWGに対し新しい技術の採用を提案する立場となり、ESTRI勧告は技術的なオプションを提示して、各地域におけるICH標準の受け入れを促進すると解釈されることから、勧告の位置づけが見直しされ、ICHサイト上の文言が以下のように改訂された (2014年12月)。

<従来の文言>

“The approved ESTR I Recommendations must be adopted by the ICH member parties. Though adoption need not occur immediately, the standards must be in place when the members implement electronic transfer. The ESTR I recommendations are designed to assure successful regional implementation.”

<改訂後の文言>

“ESTRI technical recommendations are generated through ICH M2 technical review and agreement by each party that the recommendation will be supported in the future. The ESTRI recommendations are designed to promote successful regional implementation. Regions may implement restrictions for specific purposes.”

2.2 ファイルフォーマット

(1) PDF

平成25年度の分担研究報告書において、ファイルフォーマットの候補として、PDF/A（デジタル文書のアーカイブ、長期保存のための仕様）が検討されている旨を述べた。その後、2014年6月のICH会合にてPDF/AはESTRI勧告として承認された。表1に示すようにICHのサイト上では、勧告の各地域における実装状況も示されている。2014年12月現在、PDF/Aについては米国とスイスの規制当局で実装されているが、他の規制当局では保留状態である。

(2) XML

XML（Extensible Markup Language、拡張可能なマーク付け言語）はテキストを用いて、タグにより情報の内容や階層構造を記載できる情報処理用言語で、1998年、W3Cにより策定・勧告され、情報処理の基本技術として定着している。XMLの用途の一つとしてデータ交換がある。ICHでは医薬品個別症例安全性報告（ICSR）、およびeCTDの仕様としてXMLが用いられている。ESTRI勧告ではXMLはファイルフォーマットのカテゴリに含まれているが、従来の応用は「standard interchange format」としての利用である。

XMLの応用は、データ交換に限るものではなく、当初から文書表現にXMLを用いることが考えられていた。当初は一般的に利用可能な文書表現のための標準規格がなかったが、近年Office Open XML（OpenXML、OOXML）とよばれるファイルフォーマットがISO/IEC規格として制定された（ISO/IEC 29500:2008、Part1-Part4）。拡張子が“.docx”のMicrosoft Word®の文書は、OOXMLに基づいている。そこでXMLに基づいた文書フォーマットの候補の一つとして、DOCXについて調査・分析がなされてきた。

DOCXについては、各地域で業務上の用途に差異がある。また、OOXMLにはStrictとTransitionalという二つの仕様があり、Strictは厳密にOOXMLに準拠した仕様を指している。Transitionalは（従来のWord文書フォーマットとの）互換性重視の仕様とされている。ICH M2における議論においてはStrictに限定すべきか否かで異なる見解が存在し、2015年1月現在、合意に至っていない。ESTRI勧告の定義の見直しも踏まえて、さらに各地域で検討し、次回ICH会合（2015年6月）にて議論されることとなっている。

2.3 ファイルフォーマットの基準

ESTRI勧告のファイルフォーマットとして最初にPDFの勧告がなされた。勧告の中でフォーマットが満たすべき要件を示し、その要件に照らして適応可能であるとの評価を示している。しかし、いかなる用途に用いるかには言及していない。ファイルフォーマットとして複数の勧告が存在する場合、一般的な要件定義を別途定め、これを各勧告から参照する形の方が適切であると考えられる。

そこで、File Format Criteriaとよばれる要件定義文書を纏め、ESTRI Recommendationのサイト上に公開している。同文書では必須要件として6項目、望ましい要件として27項目をあげている。以下は6項目の必須要件と、望ましい要件の一部の例である。

【必須要件】

- 後のデータ抽出・利用が可能な形で、データ伝達をサポートする
- ファイル内、ファイル間のナビゲーションをサポートする（例えばブックマーク、ハイパーリンク）
- UTF-8をサポートする
- フォントの埋め込みができる
- ナラティブな内容（叙述文）は、テキストとして抽出が可能な形式で格納される
- 完全な読み取り（consuming）あるいは閲覧（reviewing）のための無償ツールがある

【望ましい要件の例】

- UTF-16をサポートする
- 可逆圧縮（lossless compression）をサポートする
- タグ付けされた情報を取り出し、他のフォーマット