

トやデータベースに取り込む機能をサポートする

- ・（文書）作成のための無償のツールがある
- ・オープンスタンダードで、広く利用されている
- ・完全な仕様が文書化され公開されており、情報が（内部で）どう表現されているか明確になっている
- ・コピーライト、特許、商標登録、他の制約がなく、誰でも費用負担をすることなく、いかなる目的にも利用可能である

3. SDOプロジェクト

ICH SDOプロジェクトとしては、E2B (R3) のICSR、M5の「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」、M8のeCTD (V4.0) がある。ICSRについては2011年11月にISO/HL7 ICSR規格が制定され、ICH IGは2012年11月にStep 4に到達した。M5のトピックは、ISOではIdentification of Medicinal Product (IDMP) と呼ばれ、2012年11月に5つのISO IDMP規格が制定された。2013年6月、ICH M5の活動は終了し、その後E2B (R3) においてICSRに範囲を限定して検討が継続されている。

eCTDについてはHL7でRPS (Regulated Product Submission) が開発中であったことから、ICHから要件を提出し、規格草案のテスト、フィードバックを繰り返しながらHL7 RPSの規格開発が進められた。SDOプロセスでは、米国ではHL7規格、欧州ではCEN規格であることが行政的要件とされたことから、最終的にISO規格にすることとされていた。そのため、RPSはHL7で制定された後、ISOに迅速手順で提出されることが想定されていたが（図3）、HL7における規格の無償化に伴い、ISOでは迅速手順を受け入れない方向にあることが表明された。しかしこの問題は、その後M8のICH IG策定に、特に影響はないと考えられている。今後、SDOプロセスを見直す可能性はあるが、未定である。

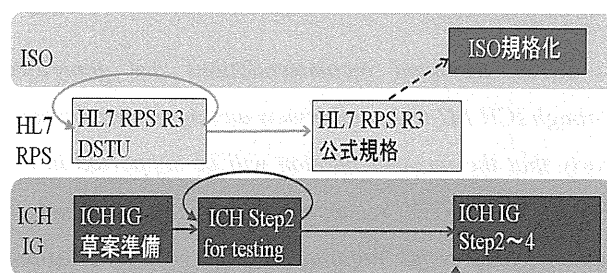


図3 ICH M8 IG開発の想定された概要
（下方の▲印は現時点）

4. 国際規格・技術標準等との関連

4.1 SDOモニタリング活動

ESTRI勧告は情報技術規格等に基づいており、技術動向を常に把握することとしているが、SDOプロセスの導入以降は、医薬品規制情報に関わるSDO規格の動向についても、把握が求められている。

医薬品規制情報に関連する規格は多岐にわたり、SDOも複数存在するが、多くのICH関係者がSDOの活動に関与しているため、そこから得られる情報を統合的に把握し、できるだけ時宜を得た評価や改訂を行っていくこととした。この活動はSDOモニタリングと呼ばれている。

ICHに関連する、あるいは関連する可能性がある規格（または規格草案）の一覧を表2に示す。ただし表2は必ずしも網羅的ではない。SDOモニタリングでは、個々の項目ごとに担当者を割り当て、追跡していくこととしており、そのプロセスは随時見直しされている。以下は、表2に示す項目の概要である。

4.2 ESTRI勧告関係

表2の「ESTRI勧告：検討中の技術規格」として、前述のOOXMLの他、genericcodeとSHA-2があげられている。GenericcodeはOASIS (Organization for the Advancement of Structured Information Standards、構造化情報の標準を推進するコンソーシアム) による標準で、コードリストの内容を表す標準的モデルとXML表現、およびコードリストの要素と対応するデータの標準的モデルとXML表現を定めることを目的としている。

また、ESTRI勧告ではデータファイルの内容の改

表2 ESTRl recommendations、SDOプロジェクト、その他の関連規格等

ICHとの関連	規格名	SDO
既存のRecommendations	PDF (ISO 32000)	ISO/TC171
	XML	W3C
	Ediint AS1/AS2	IETF
	MD5 (RFC1321)	IETF
検討中の技術規格	OOXML (ISO 29500)	ISO/IEC JTC
	genericode	OASIS
	SHA-2	NSA
SDOプロジェクトで参照されている規格	Individual Case Safety Report (ISO/HL7 27953)	ISO/TC215
	Individual Case Safety Report (HL7)	HL7
	Regulated Product Submission (HL7)	HL7
SDOプロジェクトとの関連が想定される規格	ISO IDMP (Substances) (ISO 11238)	ISO/TC215
	ISO IDMP (dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging) (ISO 11239)	ISO/TC215
	ISO IDMP (units of measurement) (ISO 11240)	ISO/TC215
	ISO IDMP (medicinal product) (ISO 11615)	ISO/TC215
	ISO IDMP (Pharmaceutical product) (ISO 11616)	ISO/TC215
	ISO IDMP (Substances) IG (ISO DTR 19844)	ISO/TC215
	ISO IDMP Maintenance of Identifiers and Terms (ISO/AWI TR 14872)	ISO/TC215
	ISO IDMP (Pharmaceutical Product ID) IG	ISO/TC215
	ISO IDMP (Dose Forms/Routes of Administration) IG	ISO/TC215
	ISO IDMP (Medicinal Product Identification) IG	ISO/TC215
関連の可能性を検討	SPL/CPM for IDMP	HL7
	SPL for Content of Labeling, Establishing Registration, Lot Distribution Reporting, REMS	HL7
	ePSUR	HL7
	Risk Management Plans	HL7
	eStability	HL7
	Med. Prod. Dictionaries for Clinical Care (ISO DTS 19256)	ISO/TC125
	Study Data Exchange	CDISC
	Dataset-XML	CDISC

ざん検知のためのアルゴリズム（ハッシュ関数）としてMD5が勧告されているが、現在、改ざん検知のためのアルゴリズムとしてSHA-2を分析・評価している。

4.3 SDOプロジェクトに関連する可能性のある規格

ICH M5 EWGのもとでSDOプロジェクトが推進され、5つのISO IDMP規格が2012年に制定された。表2の「SDOプロジェクトとの関連が想定される規格」の最初の5項目がこれに該当する。それ以外の5項目は、2012年以降に提案されているIDMPに関連する作業項目であり、一部については草案の検討が進んでいる。ICHでは2013年6月にM5の活動を終了し、その後ICSRのスコープに範囲を限定して、ICH E2B (R3)で同トピックの検討が継続されている。SDOプロジェクトとの関連が想定される規格については

継続的に状況を追跡する必要がある。

4.4 ICHへの影響の可能性のある規格開発の動向

標準化団体で開発中の、あるいは開発が予定されている規格のうち、医薬品規制ハーモナイゼーションに関連する可能性のある規格について、開発・改訂の動向を把握し、ICHに対し時宜を得た報告をすることとしている。「関連する可能性がある規格」をどのように絞るかはおよそ次のような基準に基づいている。

- 規格の内容がICHのスコープに関連している
- 規格の内容がICHのトピック領域と重なる
- 認知された標準化団体による規格である
- 規格を採用しているICH参加極がある
- (当該団体による) 正規の規格である

表2の「関連の可能性を検討」に示すSPL、ePSUR、

eStability（以上HL7）、Study Data Exchange、Dataset-XML（以上CDISC）等は、これら基準を満たすものであり、モニタリング活動として視野にしている。

D. 考 察

ICHでは、医薬品規制情報伝達の標準化のため、M2 EWGを1996年に設置した。そのトピックESTRI（Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information）が表すとおり、ESTRI勧告の策定・維持・更新は、M2の設置以来、主たる役割の一つである。

ICH地域の規制当局は、すべてのM2勧告を、ほぼ同時に採用するものとされていたが、ICHがSDOプロセスに移行し、M2の役割も大きく変化し、M2は技術的オプションを提示するものであり、各規制当局は地域固有の制約を課しうるなど、2014年11月、ESTRI勧告の定義が見直しされた。これにより、今後は、より柔軟な勧告が可能になると考えられるが、一方で、当局間（地域間）の相互運用性が成立しなくなる可能性がある。

ファイルフォーマットとして2014年6月にPDF/AがESTRI勧告に追加された。DOCXについては、文書情報の部分的構造化に活用の期待があるものの、各規制当局で受け入れ状況や、制約条件が異なり、ESTRI勧告に採用し得るか、結論に至っていない。従来のESTRI勧告の定義によると、全地域で統一された基準を要したが、改訂されたESTRI勧告では、地域で固有の制約を課すことを可能とした。この改訂後の定義に基づいて2015年6月ICH会合で、継続して検討される予定である。改訂後の定義によると、地域により実装時期が大きく異なる、制約が異なる等により、結果的に地域間での互換性、相互運用性が成立しなくなる可能性がある。今後、標準化する内容の性質により、（基盤技術と業務に直接依存する技術のような）レベル分けをしてESTRI勧告を整理する必要があると考えられる。また、勧告の制定と、その後の実装の追跡は、これまで以上に慎重に行う必要があり、地域における実装にあたってのサポートなども重要になると考えられる。

SDOプロセスに関して、昨年度の分担研究では、SDOの規格開発とICH IG開発が同時進行するプロセスと、ICH IGのメンテナンスのプロセスについて調査し、各種要因を整理するとともに課題を検討した。本年度の分担研究では、医薬品規制に関わる規格等のモニタリングの取り組みについて調査した。医薬品規制情報に関わるISO等の標準化活動がさらに進んでおり、モニタリングの必要性、対象の絞り方も次第に明確となり、他EWG等へのフィードバックなど一定の効果も生まれている。今後は、ICHへの影響度の判断基準、ICHへのフィードバックの手順等を、さらに明確化していく必要がある。

E. 結 論

ICHでは、1994年のICH会合で、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M2 EWGを設置した。電子伝達の基本的標準をESTRI勧告としてSCの承認のもとに定めることは、発足当初から現在に至るまでM2の主な役割である。

情報技術は時代とともに進展・変化するため、ESTRI勧告は適時、見直すこととされている。例えば、ファイルの整合性検証のためのアルゴリズム（ハッシュ関数）のような基盤技術の場合は、新しい技術動向を調査し、全地域で共通化することは、さほど困難ではない。しかし、ファイルフォーマットのように業務上の用途に大きく依存する場合は、各規制当局で一斉に統一されたフォーマットを採用することは、実質的とはいえない。2014年度は、ESTRI勧告の技術的内容だけでなく定義自体の見直しが行なわれた。今後は標準化する内容の性質により、レベル分けをしてESTRI勧告の捉え方を整理する必要があると考えられる。

SDOプロセスへの移行により、ICHのSDOプロジェクト間における技術仕様の整合性調整、SDO規格の動向把握、SDOとの関係調整など、M2の役割は大きく変化してきた。このため、SDOモニタリングとよばれる活動が重要性を増しており、継続的な取り組みにより評価基準も明確化されつつあり、一定の成果も得られている。

日本をはじめ各地域における要件と国際的整合性

との調和、医薬品規制情報と国際規格との調整等の
取り組みが、知識と経験の積み重ねにより向上し、
医薬品規制情報ハーモナイゼーションの推進に貢献

していると考えられ、国内からの積極的な参加と情
報発信がますます重要となっている。

【Ⅲ. 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
奥田晴宏, 川崎ナナ	“16.7その他の医薬品と関連物質”, IV編 有機・高分子化学品/材料, 16章 医薬品	辰巳敬	第7版化学便覧応用化学編	公益社団法人日本化学会, 丸善出版社	東京	2014	p.1079-1084
石井明子, 川崎ナナ	“2節 バイオ医薬品(組換えタンパク質医薬品)の品質関連規制と対応の留意点”, 第13章 細胞培養製品の品質に関わる規制・ガイドラインへの対応		《最新》動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術	株式会社技術情報協会	東京	2014	p.523-532
石井明子	第4章 生体試料薬物濃度分析(リガンと結合法)におけるバリデーションのガイドラインのポイントおよび実施の注意点		医薬品開発における生体試料薬物濃度分析手法	技術情報協会	東京	2014	p.43-56
石井明子, 川崎ナナ	第13章第2節 バイオ医薬品(組換えタンパク質医薬品)の品質関連規制と対応の留意点		動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術	技術情報協会	東京	2014	p.523~531
香取典子	「第1章 ガイドラインの概要」生体試料薬物濃度分析法バリデーションガイドライン解説		LCガイドライン	じほう	東京	2015	p.2-16

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
Akagi JI, Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Nohmi T, <u>Nishikawa A</u> , <u>Ogawa K</u> .	Validation study of the combined repeated-dose toxicity and genotoxicity assay using gpt delta rats.	Cancer Sci.			in press
Matsushita K, Ishii Y, Takasu S, Kuroda K, Kijima A, Tsuchiya T, Kawaguchi H, Miyoshi N, Nohmi T, <u>Ogawa K</u> , <u>Nishikawa A</u> , Umemura T	A medium-term gpt delta rat model as an in vivo system for analysis of renal carcinogenesis and the underlying mode of action.;	Exp Toxicol Pathol.	67(1)	31-39	2015
Matsushita K, Kuroda K, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Kawaguchi H, Miyoshi N, Nohmi T, <u>Ogawa K</u> , <u>Nishikawa A</u> , Umemura T.	Improvement and validation of a medium-term gpt delta rat model for predicting chemical carcinogenicity and underlying mode of action.	Exp Toxicol Pathol.	66(7)	313-321	2014
<u>中江 大</u>	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	45	597-603	2014
<u>Hirabayashi Y</u> .	Radiation-induced, cell cycle-related gene expression in aging hematopoietic stem cells: enigma of their recovery	Annals of the New York Academy of Sciences	1310	69-73.	2014

<p>Makoto Ema, Katsumi Endoh, Ryou Fukushima, Sakiko Fujii, Hiroaki Hara, Mutsuko Hirata-Koizumi, <u>Akihiko Hirose</u>, Hitoshi Hojo, <u>Masao Horimoto</u>, Nobuhito Hoshino, Yoshinori Hosokawa, Yukari Imai, Hiroshi Inada, Kunifumi Inawaka, Keiichi Itoh, Yoshihiro Katsumata, Hiroyuki Izumi, Hirohito Kato, Maki Maeda, Kiyoshi Matsumoto, Seiki Matsuo, Toshiki Matsuoka, Ikuo Matsuura, Hiroshi Mineshima, Yoji Miwa, Nao Nakano, Masato Naya, Hiroko Noyori, Takafumi Ohta, Harutaka Oku, Atsushi Ono, Tatsuya Shimizu, Kazuhiro Shimomura, Ikuro Takakura, Ryota Tanaka, Taishi Tateishi, Yuko Tominaga, Tohru Uesugi, Chizuru Urakawa, Kaoru Yabe, Akihito Yamashita, Toshiaki Yamaguchi, Ryohei Yokoi</p>	<p>Historical control data on developmental toxicity studies in rodents</p>	<p>Congenital Anomalies</p>	<p>54</p>	<p>150-161.</p>	<p>2014</p>
<p>前田和哉、樋坂章博、齋藤嘉朗、永井尚美、久米俊行</p>	<p>医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）について</p>	<p>薬剤学</p>	<p>74</p>	<p>406-413</p>	<p>2014</p>
<p>齋藤嘉朗、前川京子、大野泰雄</p>	<p>薬物相互作用に関する新ガイドライン案</p>	<p>レギュラトリーサイエンス学会誌</p>	<p>4</p>	<p>249-255</p>	<p>2014</p>
<p>永井尚美</p>	<p>薬物相互作用に関する指針の改定について</p>	<p>ファルマシア</p>	<p>50</p>	<p>647-651</p>	<p>2014</p>

Horibata K, Ukai A, <u>Honma M.</u>	Evaluation of rats' in vivo genotoxicity induced by N-ethyl-N-nitroso urea in the RBC Pig-a, FIGRET, and gpt assays.	Genes and Environment	36	199-202	2014
Matsumoto, M., Masumori, S., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., <u>Honma, M.</u> , Yokoyama, K. and <u>Hirose, A.</u>	Evaluation of in vivo mutagenicity of hydroquinone in Muta™ mice.	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen	775-776	94-98	2014
Morita, T., Miyajima, A., Hatano, A., <u>Honma, M.</u>	Effects of the proposed top concentration limit on an in vitro chromosomal aberration test to assay sensitivity or to reduce the number of false positives	Mutation Research	769	34-49	2014
Yasui M, Kanemaru Y, Kamoshita N, Suzuki T, Arakawa T, <u>Honma M.</u>	Tracing the fates of site-specifically introduced DNA adducts in the human genome.	DNA Repair	15	11-20	2014
Sassa A, Suzuki T, Kanemaru Y, Niimi N, Fujimoto H, Katafuchi A, Grúz P, Yasui M, Gupta RC, Johnson F, Ohta T, <u>Honma M.</u> , Adachi N, Nohmi T.	In vivo evidence that phenylalanine 171 acts as a molecular brake for translesion DNA synthesis across benzo[a]pyrene DNA adducts by human DNA polymerase κ .	DNA Repair	15	21-28	2014
<u>阿曾幸男</u>	医薬品の発がん性不純物の評価と管理に関するガイドンス	公衆衛生	78	125-129	2014

Matsumoto, M., Komatsu, S., Tsuchimoto, M., Matsui, H., Watanabe, K., Nakamura, K., Amakasu, K., Ito, K., Fueki, O., Sawada, J., Maki, K. and Onodera, H.	Considerations for non- clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines	Regulatory Toxicology and Pharmacology	70	254-260	2014
松本峰男, 小松真一, 土本まゆみ, 松井元, 真木一茂	ワクチンの非臨床 試験ガイドライ ン・新発出の WHOガイドライ ンを中心に	Bio Industry	31	48-54	2014
山口照英	再生医療の安全性 確保法と薬事法改 正	レギュラトリ サイエンス学 会誌 (RSMP)	4(3)	237-247	2014
Maeda,D., Yamaguchi,T., Ishiduka,K., Takekita,T., Sato,D.	Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan. in "Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products in Japan	Springer, Serbian,M. &Galli,M.C. eds.,			in press
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	日本薬局方参考情 報収載マイコプラズ マ否定試験のPCR 法改正のための共 同研究	マイコプラズマ 学会雑誌			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 サイエンス	45 (5)	442-451	2014
奥田晴宏	国内で流通してい る医薬品における サプライチェーン の国際化と品質保 証	薬剤学	74(5)	341-34 4	2014
奥田晴宏, 檜山行雄	化学薬品の局方収 載の現状と課題	レギュラトリ サイエンス学 会誌	4(2)	139-14 7	2014

川崎ナナ	生物薬品の局方収載の現状と課題 (Current Status and Issues of Biologicals in Japanese Pharmacopoeia)	レギュラトリーサイエンス学会誌	4 (2)	149-154	2014
川崎ナナ	8. バイオ後続品の品質評価の現状と課題, 特集1 バイオシミラーの今後のあるべき姿～ジェネリック医薬品も視野に～	医薬ジャーナル	50(5)	91(1375)-96(1380)	2014
Hashii N, Harazono A, Kuribayashi R, Takakura D, Kawasaki N	Characterizations of N-Glycan Heterogeneities of Erythropoietin Products by Liquid Chromatography/Mass Spectrometry and Multivariate Analysis	Rapid Commun. Mass Spectrom.	30;28(8)	921-932	2014
Stevenson L, Amaravadi L, Myler H, Salazar-Fontana L, Gorovits B, Kirshner S, Xue L, Garofolo F, Alley SC, Thway T, Joyce A, Bansal S, Beaver C, Bergeron A, Cai XY, Cojocaru L, DeSilva B, Dumont I, Fluhler E, Fraser S, Gouty D, Gupta S, Haidar S, Hayes R, Ingelse B, Ishii-Watabe A, Kaur S, King L, Laterza O, Leung S, Lévesque A, Ma M, Petit-Frere C, Pillutla R, Rose M, Schultz G, Smeraglia J, Swanson S, Torri A, Vazvaei F, Wakelin-Smith J, Wilson A, Woolf E, Yang TY.	2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 3 - LBA and immunogenicity)	Bioanalysis	6(24)	3355-3368	2014

Dufield D, Neubert H, Garofolo F, Kirkovsky L, Stevenson L, Dumont I, Kaur S, Xu K, Alley SC, Szapacs M, Arnold M, Bansal S, Haidar S, Welink J, Le Blaye O, Wakelin-Smith J, Whale E, <u>Ishii-Watabe A</u> , Bustard M, Katori N, Amaravadi L, Aubry AF, Beaver C, Bergeron A, Cai XY, Cojocar L, DeSilva B, Duggan J, Fluhler E, Gorovits B, Gupta S, Hayes R, Ho S, Ingelse B, King L, Lévesque A, Lowes S, Ma M, Musuku A, Myler H, Olah T, Patel S, Rose M, Schultz G, Smeraglia J, Swanson S, Torri A, Vazvaei F, Wilson A, Woolf E, Xue L, Yang TY.	2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 2 - hybrid LBA/LCMS, ELN & regulatory agencies' input)	Bioanalysis	6(23)	3237-3249	2014
<u>山口照英、内田恵理子</u>	遺伝子治療の開発に関する我が国の規制と海外動向	Pharma Medica			印刷中
<u>Teruhide Yamaguchi</u> and <u>Eriko Uchida</u>	Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies	Current Cancer Drug Targets			in press
内田恵理子、五十嵐友香、佐藤陽治	遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発促進のためのレギュラトリーサイエンス共同研究	衛研報告	132	10-12	2014

<p>E. Fluhler, R. Hayes, F. Garofolo*, I. Dumont, O. Le Blaye, M. Arnold, Surendra Bansal, T. Verhaeghe, A. Wilson, L. Stevenson, H. Myler, R. Bauer, A. Bergeron, M. Bustard, X.-Y. Cai, M. Carbone, L. Cojocar, D. Desai-Krieger, J. Duggan, S. Haidar, S. Ho, B. Ingelse, N. Katori, A. Lévesque, S. Lowes, M. Ma, K. Mettke, J. Michon, A. Musuku, T. Olah, S. Patel, M. Rose, G. Schultz, J. Smeraglia, N. Spooner, B. Stouffer, F. Vazvaei, J. Wakelin-Smith, J. Wang, J. Welink, E. Whale E. Woolf, L. Xue & T.-Y. Yang</p>	<p>2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 1 – small molecules by LCMS)</p>	<p>Bioanalysis.</p>	<p>6(22)</p>	<p>3039–3049</p>	<p>2014</p>
--	---	---------------------	--------------	------------------	-------------

【IV. 研究成果の刊行物・別刷】

第 7 版
化 学 便 覧

応用化学編

日本化学会
編

丸 善 出 版

Committee ISO/TC249 Traditional Chinese Medicine (provisional) (<http://www.isotc.iso.org/livelink/livelink/open/tc249>)

参考文献

- 厚生労働省, 第16改正日本薬局方 (<http://jpdb.nihs.go.jp/jp16/>)
- 伊藤美千穂 編著, “生薬学へのいざない”, 京都廣川書店 (2009).
- Paul M Dewick 著, 海老塚豊 監訳, “医薬品天然物化学”, 南江堂 (2004).
- 高石喜久, 馬場さみ江, 本多義昭 編, “薬用植物学・生薬学テキスト”, 廣川書店 (2011).

16.7 その他の医薬品と関連物質

16.7.1 生物由来製品, 特定生物由来製品

血液製剤, ワクチン, 細胞培養/遺伝子組換え製剤, および細胞組織医療機器などは, 人その他の生物(植物を除く)の細胞, 組織などに由来する原料または材料を用いて製造される。これらの製品は, ① 未知の感染性因子を有している可能性を否定できない, ② 不特定多数の人や動物から採取されている場合, 感染因子混入のリスクが高い, ③ 感染因子の不活化処置などに限界がある場合がある, などをおもな特徴とする。これらの感染因子を伝播するおそれが完全には否定できないため, 平成14年, 改正薬事法において「生物由来製品」「特定生物由来製品」の概念が定義され, 平成15年7月より, その特性に応じた安全対策が講じられるようになった。

a. 生物由来製品

「生物由来製品」とは, 「人その他の生物(植物を除く)に由来するものを原料または材料として製造される医薬品, 医薬部外品, 化粧品または医療用具のうち, 保健衛生上特別の注意を要するものとして, 厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するもの」と定義されてい

る(表16.17)。たとえば, ワクチン, トキシノイド, 遺伝子組換え製剤, 動物成分抽出製剤, 尿由来製剤, 動物由来心臓弁, ヘパリンコーティングカテーテルなどがある(図16.138)。遺伝子組換え製剤であっても, 非病原性の細菌の培養により製する製剤(大腸菌や酵母由来の遺伝子組換え製剤), および, 動物成分抽出製剤であっても, 高度な加熱・化学処理などがなされているゼラチンなどや人獣共通感染症のおそれがない魚類由来コンドロイチン硫酸エステルなどは, 生物由来製品に該当しない。

生物由来製品を取り扱う製造者および医療機関・薬局, ならびに厚生労働大臣には, 安全性対策が求められている。製造販売業者には, 適切な表示が義務づけられており, 生物由来製品の直接の容器には, 白地, 黒枠, 枠囲い黒字をもって「生物」と表示し, 製造番号・記号を表示する。また, 予防的なBSE対策などによりプリオン病に対するリスクの蓋然性が低い場合, あるいは長期リスクの可能性に備えた対応のため, 原材料に応じて10または30年間の製造記録の保管, 並びに感染症定期報告が義務づけられる。厚生労働大臣は, 毎年度, 報告の状況について薬事・食品衛生審議会に報告し, 必要に応じて, 意見を聞いて必要な措置を講ずるとされている。医療機関・薬局は, 感染症が起きたときに厚生労働省に報告を行う必要がある。

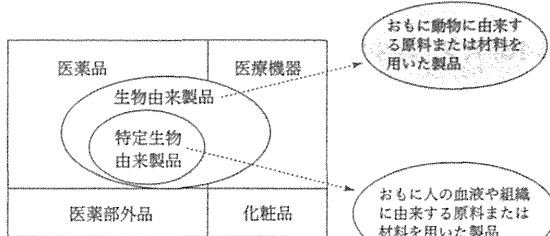


図16.138 生物由来製品及び特定生物由来製品の概念図 [厚生労働省ホームページより]

表16.17 生物由来製品および特定生物由来製品

	生物由来製品	特定生物由来製品
定義	人その他の生物(植物を除く)に由来するものを原料または材料として製造される医薬品, 医薬部外品, 化粧品または医療用具のうち, 保健衛生上特別の注意を要するものとして, 厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するもの(薬事法第2条第5項)	生物由来製品のうち, 販売し, 賃貸し, または授与した後において当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの(薬事法第2条第6項)
製品例	ワクチン, トキシノイド, 遺伝子組換え製剤, 動物成分抽出製剤, 動物由来心臓弁, ヘパリンコーティングカテーテルなど	輸血用血液製剤, 血液凝固因子, 人血清アルブミン, 人免疫グロブリン, 人胎盤由来抽出物など
製造販売者の役割	① 原材料の安全性確保・汚染防止など ② 人血液成分以外の成分に関する提供者・製造記録の保管10年・人血液成分を含む場合の人血液成分に関する記録の保管30年 ③ 適切な表示・情報提供・適正使用など ④ 感染症定期報告	① 原材料の安全性確保・汚染防止など ② 提供者・製造記録の保管30年 ③ 適切な表示・情報提供・適正使用など ④ 感染症定期報告 ⑤ 参考品の保存10年
医療機関・薬局の役割	① 感染等情報の報告	① 患者への適切な説明 ② 使用記録の作成と保管20年 ③ 感染等情報の報告
厚生労働大臣の役割	毎年度, 報告の状況について薬事・食品衛生審議会に報告し, 必要があると認めるときは, 意見を聞いて必要な措置を講ずる	

b. 特定生物由来製品

生物由来製品のなかでも、血液製剤や、人組織由来の医薬品などのように、感染症の発生リスクが理論的にも、かつ、経験的にも高いものは「特定生物由来製品」として位置づけられる。具体的には、輸血用血液製剤、血液凝固因子、人血清アルブミン、人免疫グロブリンのような血液製剤や、人胎盤抽出物などがある。遺伝子組換え製剤であっても、製造工程や製剤の添加物に人由来原料が使用されている製剤は特定生物由来製品に該当する。

特定生物由来製品には、生物由来製品よりも厳しい安全対策が要求される。承認取得者には、提供者・製造記録の保管30年、適切な表示、情報提供、適正使用、感染症定期報告および参考品の保存10年が求められる。特定生物由来製品の直接容器には、白地、黒枠、黒囲い文字による「特生物」のラベルと、製造番号・記号が表示される。また、原料となる血液の採血国や採血方法として「献血」または「非献血」が表示される。医療機関および薬局は、特定生物由来製品を使用するさいに、製品のリスクとベネフィットについて患者（またはその家族）に説明を行い、理解を得るようにする必要がある。さらに、特定生物由来製品を使用した場合の情報（製品名、製造番号、患者の氏名・住所、投与日）を記録し、医療機関で少なくとも20年間保管することが義務づけられている。（川崎ナナ）

■ 16.7.2 希少疾病用医薬品

難病、エイズなどを対象とする医薬品は医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少なく、その研究開発を円滑に進めることが困難であること、また、医療をめぐる国民のニーズは多様化し、安全かつ良質な医薬品を1日も早く医療の現場に提供することがいっそう求められていることから、一定の条件を有する医薬品を希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）とし、試験研究を促進するための特別の支援措置が講じられている。下記に、指定基準および

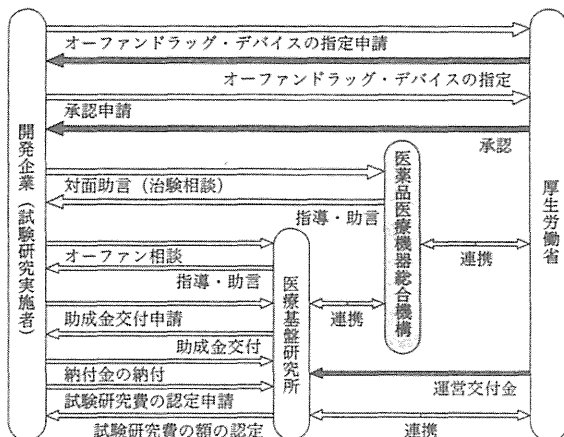


図 16.139 オーフアン制度に係る組織

本制度は医療機器も対象としているため、オーファンデバイスも含めて記載

【厚生労働省ホームページより】

支援措置の概略を示すとともに、図 16.139 に本制度を示す。

a. 希少疾病用医薬品の指定基準

(i) 対象者数 当該医薬品の用途に係る対象者数が、本邦において5万人未満であること。

(ii) 医療上の必要性 難病等重篤な疾病を対象するとともに、次のいずれかに該当するなど、とくに医療上の必要性が高いものであること。

- ・代替する適切な医薬品または治療法がないこと、
- ・既存の医薬品と比較して著しく高い有効性または安全性が期待されること、

(iii) 開発の可能性 対象疾病に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること。

b. 支援措置について

(i) 助成金の交付 希少疾病用医薬品の開発に係る経費の負担を軽減するため、医薬基盤研究所を通じて助成金の交付を受けることができる。

(ii) 指導・助言 希少疾病用医薬品に関する試験研究について厚生労働省、医薬品医療機器総合機構および医薬基盤研究所による指導・助言を受けることができる。

(iii) 税制措置 医薬基盤研究所からの助成金の交付対象期間に行う試験研究に係る費用のうち、希少疾病用医薬品に係る試験研究費総額（医薬基盤研究所の助成金を除く）の12%を税額控除額として算定できる。

(iv) 優先審査 希少疾病用医薬品に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるように、他の医薬品に優先して承認審査がなされる。通常品に比べて承認審査に係る手数料が減額される。

(v) 再審査期間の延長 希少疾病用医薬品に指定され、承認された医薬品は再審査期間が最長10年間に延長される。

希少疾病用医薬品は、企業からの希少疾病用医薬品の指定申請に基づき、指定基準に合致するものを薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定する。

表 16.18 に平成23年度に指定を受けた希少疾病用医薬品の一覧を示す。（奥田晴宏）

■ 16.7.3 医療用医薬品、一般用医薬品、薬局医薬品、医薬部外品

医薬品は、有効性、安全性および品質に関するリスクに応じて、規制されている。医薬品を規制の観点から医療用医薬品、一般用医薬品、薬局製造販売薬品（薬局製剤）に大別することができる。

a. 医療用医薬品と一般用医薬品

医療用医薬品は、医師もしくは歯科医師によって使用されるか、またはこれらの者の処方せんもしくは指示によって使用されることを目的として供給される医薬品である。それに対して、一般用医薬品は、その効能および効果において人体に対する作用が著しくないのであって、薬剤師

表 16.18 平成 23 年度に指定を受けた希少疾病用医薬品

指定年月日	指定を受けた医薬品	指定を受けた予定される効能、効果または対象疾病	製造販売承認を受けた効能または効果
H23.1.28	crizotinib	ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
H23.3.9	スチリベントール	クロバザムおよびバルプロ酸ナトリウムでは発作を十分にコントロールできない乳児重症ミオクロニーてんかん(Dravet 症候群)患者の間代発作および強直間代発作の補助療法。クロバザムおよびバルプロ酸ナトリウムと併用する。	クロバザムおよびバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作または強直間代発作に対するクロバザムおよびバルプロ酸ナトリウムとの併用療法
H23.3.9	アポモルヒネ塩酸塩水和物	通常の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病における症状の日内変動に対するレスキュー療法	パーキンソン病におけるオフ症状の改善(レボドパ含有製剤の頻回投与および他の抗パーキンソン病薬の増量などを行っても十分に効果が得られない場合)
H23.3.9	Genz-112638	ゴーシェ病 1 型	—*
H23.3.9	ミグルスタット	ニーマン・ピック病 C 型	ニーマン・ピック病 C 型
H23.5.13	Velaglucerase alfa	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫および骨症状)の改善	指定取消(H 25.4.4)
H23.6.10	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	嚢胞性線維症における肺機能の改善	嚢胞性線維症における肺機能の改善
H23.6.10	トラベクテジン	染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍	—*
H23.6.10	スニチニプリング酸塩	根治切除不能な膵内分泌腫瘍	脳神経内分泌腫瘍
H23.6.10	ルフィナミド	Lennox-Gastaut 症候群(4 歳以上)における強直発作および脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作および脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法
H23.8.8	カフェインクエン酸塩	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	—*
H23.9.8	ruxolitinib	骨髄線維症	—*
H23.9.8	オフアツムマブ(遺伝子組換え)	慢性リンパ性白血病	再発または難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
H23.9.8	テトラベナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	ハンチントン病に伴う舞踏運動
H23.9.8	リオングアト	慢性血栓性肺高血圧症	—*
H23.9.8	ヘミン	急性ポルフィリン症の発作	急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善
H23.9.8	BIBF 1120	特発性肺線維症	—*
H23.11.16	リルビピリン塩酸塩	HIV-1 感染症	HIV-1 感染症
H23.11.16	ストレプトゾシン	膵・消化管神経内分泌腫瘍	—*
H23.11.16	バゾパニブ塩酸塩	進行性悪性軟部腫瘍	悪性軟部腫瘍
H23.12.14	エベロリムス	結節性硬化症	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫(錠剤製剤のみ)結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
H23.12.14	tafamidis meglumine	トランスサイレチンアミロイドポリニューロパチー(家族性アミロイドポリニューロパチー)	—*
H23.12.14	サリドマイド	らい性結節性紅斑	らい性結節性紅斑
H23.12.14	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1-PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	FIP1L1-PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

* 開発中、[(独)医薬基盤研究所ホームページより抜粋(一部改変)]

その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることを目的とする医薬品である。したがって、医療用医薬品の多くは、販売授受に際して、医師の処方せんを必要とする処方せん薬であるが、一般用医薬品は、需要者が自らの判断で使用する医薬品であって、安全性を確保できる成分が配合されている場合が多い。一般用医薬品はそのリスクの程度に応じて第 1 類から第 3 類までに分類される。

b. 薬局製造販売医薬品

薬局製造販売医薬品(薬局製剤)は、薬局開設者が当該薬局における設備および器具をもって製造し、当該薬局において直接需要者に販売し、または授与する医薬品であって、厚生労働大臣の指定する有効成分以外の有効成分を含有し

ない医薬品である(承認を要する 385 品目および承認不要の 9 品目の合わせて 394 品目が指定されている)。

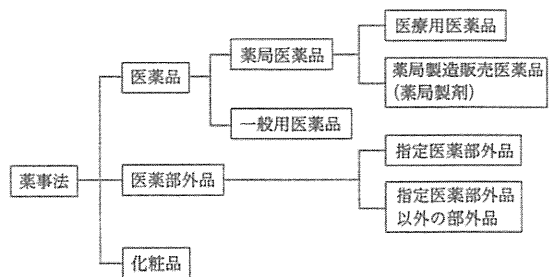


図 16.140 医薬品の分類

表 16.19 薬局医薬品販売・授与時における情報提供

書面で説明すべき事項
・当該医薬品の名称
・当該医薬品の有効成分の名称(一般的名称があるものについては、その一般的名称、以下同じ)およびその分量(有効成分が不明のものについては、その本質および製造方法の要旨、以下同じ)
・当該医薬品の用法および用量
・当該医薬品の効能または効果
・当該医薬品に係る使用上の注意のうち、保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な事項
・その他当該医薬品を販売し、または授与する薬剤師がその適正な使用のために必要と判断する事項

医療用医薬品と薬局製剤を合わせて、薬局医薬品と呼称される(図 16.140)。薬局医薬品に関しては、薬剤師による対面販売・授与と適正な使用のために必要な文書による情報提供が必要である。情報提供すべき内容を表 16.19 に示す。また、調剤室以外の場所に貯蔵し、または陳列してはならないことが定められている。

c. 医薬部外品

医薬部外品とは、薬事法では人体に対する作用が緩和なものであって、以下の目的のために使用される薬物あるいはネズミ、ハエ、蚊、ノミなどの駆除に用いられるものとされていたが、規制緩和をはかるため、厚生労働大臣が指定するものとして 27 種の用途に供する薬物が追加された。

- ・吐きけその他の不快感または口臭もしくは体臭の防止
- ・あせも、ただれなどの防止
- ・脱毛の防止、育毛または除毛 (奥田晴宏)

■ 16.7.4 麻薬・向精神薬、覚せい剤・覚せい剤原料、指定薬物、習慣性医薬品

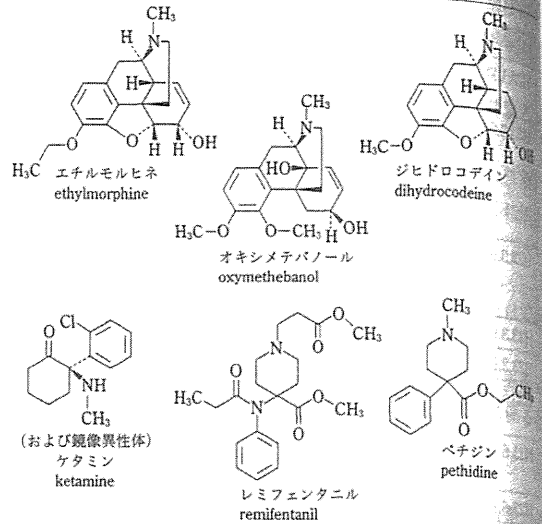
a. 麻薬

麻薬とは、あへんやあへんアルカロイドおよびその誘導体のうち、著しい精神および身体依存性を有する強力な鎮痛作用を有する薬物を指す用語として用いられていた。最近では、これらの薬物と類似の作用を示す合成あるいは天然の薬物も含めて麻薬とよばれる。

これら麻薬は、「麻薬及び向精神薬取締り法」により、厳重な取締りの対象となっている。同法においては、モルヒネおよびその塩類、ジアセチルモルヒネ(別名ヘロイン)、コデイン、エチルモルヒネその他モルヒネのエーテルおよびその塩類その他モルヒネのエステルおよびその塩類、コカインその他エグゴニンのエステルおよびその塩類等多数の薬物が麻薬として指定(これらを含む物を含む、ただし、1%以下のコデイン、ジヒドロコデインまたはこれらの塩類を除く)されている。図 16.141 に日本で医薬品として流通している麻薬の例を示す。

b. 向精神薬

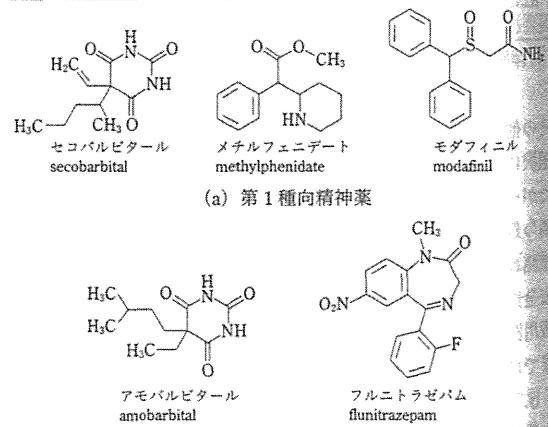
向精神薬は、「麻薬及び向精神薬取締り法」で取締りの対象になっている。中枢神経に作用して精神機能に影響を及ぼし、濫用のおそれのある薬物である。濫用や有害作用発現のリスクは麻薬や覚せい剤よりも低いとされ、濫用のリ



モルヒネ、コデイン、オキシコドン、フェンタニル[構造式: 図 16.33 参照]
コカイン[構造式: 図 16.136 参照]

図 16.141 麻薬の構造式

スクと治療上の有用性に応じて第 1 種から第 3 種の 3 種類に分類されている。第 1 種および第 2 種向精神薬に関しては、譲り受け、譲り渡し、または廃棄したときは、記録することが必要である。また輸出入に関して、第 1 種向精神薬に関してはそのつど許可を得ることが、第 2 種向精神薬に関してはそのつど届け出が必要である。鎮咳、鎮痛、中枢抑制あるいは興奮、抗てんかん、食欲抑制などの薬理作用を示し、医薬品として市販されている薬物も多い。日本で流通している第 1 種向精神薬にはセコバルビタール、メチルフェニデートおよびモダフィニルが、第 2 種向精神薬にはアモバルビタール、ブプレノルフィン、フルニトラゼパム、ペンタゾシンおよびペントバルビタールなどがある。図 16.142 に構造式を示す。



(a) 第 1 種向精神薬

(b) 第 2 種向精神薬

ブプレノルフィン、ペンタゾシン[構造式: 図 16.33 参照]
ペントバルビタール[構造式: 図 16.32 参照]

図 16.142 向精神薬構造式

c. 覚せい剤および覚せい剤原料

覚せい剤は、強い中枢興奮作用を有する交感神経興奮薬であり、フェニルアミノプロパン(アンフェタミン)、フェニルメチルアミノプロパン(メタンフェタミン)が相当する。なお、アンフェタミンおよびメタンフェタミンは光学活性体であるが、覚せい剤取締法における覚せい剤では立体異性は問われない。

これらの薬物は、強い精神依存性を有し乱用されることから、「覚せい剤取締法」によって取り締まられており、さらにその合成原料や中間体も「覚せい剤原料」として規制されている。図 16.143 に覚せい剤および覚せい剤原料の例を示す。

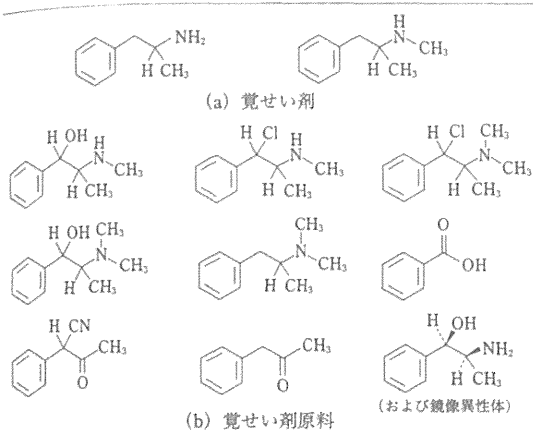


図 16.143 覚せい剤および覚せい剤原料の構造式

d. 指定薬物

近年、いわゆる「違法ドラッグ」による健康被害が頻発したことにより、指定薬物制度が平成 18 年の薬事法改正で新たに制定された。指定薬物は、中枢神経系の興奮もしくは抑制または幻覚的作用(当該作用の維持または強化の作用を含む)を有する蓋然性が高く、かつ、人の身体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生するおそれがあるもので、薬事法で指定されている。

従来の法的措置では、薬事法上の医薬品にあたることを立証し、無承認無許可医薬品として取締りを実施してきたが、人体摂取を目的としない医薬品以外のものであるかのように偽装され、迅速かつ実効ある取締りが困難であることから設けられた。

化合物ごとに中枢神経系に対する作用や保健衛生上のリスクを判断して、指定薬物は指定されている。しかし、構造を一部変換して指定薬物としての指定を逃れる違法ドラッグの流通が続くため、個別指定に加えて平成 25 年から定量的構造活性相関などのデータを基に基本骨格を同じくする一群の化合物を包括的に指定薬物とする制度が導入された。合成カンナビノイドがまず本制度の対象となり、(1*H*-インドール-3-イル)(ナフタレン-1-イル)メタンを基本骨格とする化合物 775 個(うち 16 個は麻薬や指定薬物として認定済み)が平成 25 年 2 月に指定薬物に加えられ

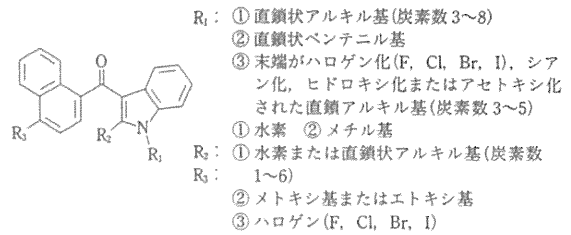


図 16.144 包括指定された合成カンナビノイドの構造

た。図 16.144 に包括指定された合成カンナビノイドの構造を示す(なお、カンナビノイド様の作用がないことが明らか化合物などが除かれているので、R₁, R₂, R₃のすべての組合せが指定されているのではないことを付記する)。さらに、2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オンを基本骨格とするカチオン系化合物の誘導体、約 500 種の包括指定の作業が進行している。

指定を受けた薬物(含有するものを含む)は、疾病の診断、治療または予防の用途および人の身体に対する危害の発生を伴うおそれがない用途以外の用途に供するための製造、輸入、販売、授与、または販売もしくは授与の目的での貯蔵、もしくは陳列が禁止されている。

e. 習慣性医薬品

習慣性医薬品とは、習慣性があるものとして厚生労働大臣が指定した医薬品であり、直接の容器に、「注意 習慣性あり」の表示が薬事法で義務づけられている。向精神薬と合わせて指定されている医薬品も相当数存在する。表 16.20 に習慣性医薬品名の例を示す。(奥田晴宏)

表 16.20 習慣性医薬品例

アストモリジン、エスタゾラム、エブタゾシン臭化水素酸塩、セコバルビタールナトリウム、ゾピクロン、ゾルピデム酒石酸塩、チアミラールナトリウム、チオペンタールナトリウム、デクスメドミジン塩酸塩、トリアゾラム、ニトラゼパム、バルビタール、ハロキサゾラム、フェノバルビタール、プロプレノルフィン塩酸塩、フルニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、プロチゾラム、プロポフォール、プロモバレリル尿素、ベンタゾシン、ベントバルビタールカルシウム、マジンドール、ミダゾラム、リルマザホン塩酸塩水和物、ロールメタゼパム、酒石酸ブトルファンール、抱水クロラール

■ 16.7.5 動物用医薬品

動物用医薬品は、もっぱら動物のために使用される医薬品であって、同様に薬事法により規制されている。薬事法に動物用医薬品の読み替え規定があり、ヒトに使用する医薬品に準じた規制が実施される。神経用薬、循環器官、呼吸器官および泌尿器官用薬、消化器官用薬、繁殖用薬、外用薬、代謝性用薬、病原微生物および内寄生虫薬(生物学的製剤)などの医薬品が存在する。

ヒトに使用する医薬品との大きな違いは、適正に使用されなかった場合に対象動物の肉、乳その他食用に供される生産物でヒトの健康がそこなわれる危険のあるものが生産される可能性があるため、そのような危険性を有する動物