

表5 Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA, 2008) の概要

<p>品質</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原材料 (出発原料、その他の原材料) 2. 製造工程 (細胞調製、遺伝子導入、他の工程、工程管理) 3. 特性解析 (同一性、純度、力価) 4. 品質管理 5. 安定性試験 <p>非臨床</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬力学、薬物動態試験 (体内動態、ホーミング、細胞の生存期間) 2. 毒性試験 (挿入変異による癌化) <p>臨床</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 投与量選択 ② 薬力学 ③ 薬物動態 ④ 臨床有効性 ⑤ 臨床安全性 ⑥ フォローアップ <p>医薬品安全性監視</p> <p>環境リスク評価</p>
--

表6 プラスミドDNAワクチンの品質・安全性に関する指針

対象製品	日本	米国FDA	欧州EMA
プラスミドDNA製品	遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する指針	<ul style="list-style-type: none"> • Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998) • Guidance for FDA reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2008) • Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (Draft Guidance) (2012) 	<ul style="list-style-type: none"> • Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (2001) • Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (2008)
プラスミドDNAワクチン (感染症適用)	同上	<ul style="list-style-type: none"> • Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications (2007) 	<ul style="list-style-type: none"> • Concept paper on guidance for DNA vaccines (2012)

表7 ICH見解Oncolytic Virus（2009年9月17日）の概要

1. 緒言
2. 腫瘍溶解性ウイルスの特性解析
2.1 選択性
2.2 分子変異体
2.3 外来性病原体試験
3. 非臨床試験
3.1 選択性の評価
3.2 動物モデルの選択とその限界
3.3 薬理学/POC
3.4 生体内分布
3.5 ウイルス排出に関する考慮事項
3.6 毒性試験及び安全性試験
3.7 医薬品安全性試験実施基準（GLP）試験
4. 臨床試験
4.1 薬物動態、薬力学及び生物活性
4.2 免疫及び免疫反応
4.3 バイオセーフティー

表8 組換えウイルスベクターワクチンの品質、非臨床、臨床面のガイダンス（EMA 2010）の概要

1. 序論（背景）
2. 適用範囲
3. 総論
4. 法的根拠
5. 品質面
5.1. 総論
5.2. 遺伝学的開発
5.3. ワクチンシードロット
5.3.1. 概要
5.3.2. ワクチンシードロットの特性評価
5.3.3. 外来性因子の安全性試験
5.4. ワクチンの製造
5.4.1. ワクチンの作製
5.4.2. ハーベスト
5.4.3. ウイルスプール
5.4.4. 最終バルクワクチン
5.5. 最終ワクチンの管理
5.5.1. 同一性試験
5.5.2. 力価試験
5.5.3. 安定性試験
5.5.4. 製造の一貫性
6. 非臨床での免疫学的および安全性に関する要求事項
6.1. 概論
6.2. 薬力学試験（免疫防御および免疫原性）
6.3. 非臨床安全性試験（毒性試験）
6.3.1. 単回投与/反復投与毒性試験
6.3.2. 分布試験
6.3.3. 生殖発生毒性試験
6.3.4. 局所刺激性試験
7. 臨床試験
7.1. 諸言
7.2. 免疫原性試験
7.3. 安全性試験

表9 Draft Guidance for Industry: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products (FDA, 2014) の概要

- I. 緒言
- II. 適用範囲
- III. 背景
- IV. 臨床開発中に排出試験データを収集するのはなぜか？
- V. 排出試験のデザイン：指針
 - A. 生物学的特性
 - B. 投与経路
- VI. 前臨床試験における排出データの収集
- VII. 臨床試験における排出データの収集
 - A. 臨床試験において排出データを収集する時点はいつか？
 - B. 試験デザイン
- VIII. 排出を測定するための分析方法
- IX. 排出試験データの分析
 - A. 排出した物質の特性
 - B. 排出の程度
- X. 臨床排出試験報告書に含めるもの
- XI. 排出が原因で未治療患者に伝播する可能性の評価
 - A. 未治療患者への伝播の可能性を評価するため、排出試験データのどの情報が使用可能か？
 - B. 未治療患者への伝播のモニタリング

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24～平成26年度分担研究報告書

ーバイオアナリシス（生体試料分析）バリデーションに関する研究ー

研究分担者：香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長）

研究要旨

生体試料中の薬物、バイオマーカー等の生体試料分析バリデーション (BMV) について、欧米ではBMVのガイダンス／ガイドラインがすでに出されている。日本においてもBMVガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要であり、当研究班ではクロマトグラフィーによる低分子医薬品の定量を対象としたBMVガイドラインおよびリガンド結合法 (LBA) を対象としたガイドラインの発出に貢献した。さらに、高分子LC/MSおよびバイオマーカーワーについて指針となる文書の作成を検討した。

キーワード：bioanalytical method validation (BMV)、Japan Bioanalysis Forum (JBF)、Large Molecular LC-MS、biomarkers

研究協力者：

飯嶋 康祐	協和発酵キリン(株)	酒井 和明	帝人ファーマ
石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所	坂本 知昭	国立医薬品食品衛生研究所
伊藤 雅彦	(株)ボゾリサーチセンター	佐藤 玲子	医薬品医療機器総合機構
井上 則子	(株)JCLバイオアッセイ	清水 久夫	武田薬品工業(株)
今里 真実	ノバルティスファーマ(株)	鈴木 孝昌	国立医薬品食品衛生研究所
岩田 大祐	医薬品医療機器総合機構	高村不二子	アステラス(株)
鵜藤 雅裕	(株)新日本化学	立木 秀尚	東和薬品(株)
江口 睦志	(株)LSIメディエンス	田中 誠治	あすか製薬(株)
大住 孝彦	大塚製薬(株)	谷口 佳隆	(株)東レリサーチセンター
大津 善明	アステラス製薬(株)	團野 典行	(株)JCLバイオアッセイ
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所	富樫 一天	(株)住化分析センター
角尾 浩幸	大鵬薬品工業(株)	中村 隆広	(株)新日本科学
掛樋 真彰	武田薬品工業(株)	中山 聡	味の素製薬(株)
片島 正貴	アステラス製薬(株)	野本 眞博	MeijiSeikaファルマ(株)
川崎 ナナ	国立医薬品食品衛生研究所	橋井 則貴	国立医薬品食品衛生研究所
久世 洋司	武田薬品工業(株)	秦 信子	(株)Ig-M
合田 竜弥	第一三共(株)	古田 盛	ゼリア新薬工業(株)
後藤理恵子	(株)JCLバイオアッセイ	星野 雅輝	(株)LSIメディエンス
小林 信博	第一三共(株)	細木 淳	協和発酵キリン(株)
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所	前川浩太郎	久光製薬(株)
		松永 雄亮	医薬品医療機器総合機構

松丸 剛久 大塚製薬(株)
間瀬 雅成 田辺三菱製薬(株)
南出 善幸 (株)島津テクノロジー
宮井 裕子 わかもと製薬(株)
宮 和弘 中外製薬(株)
宮山 崇 中外製薬(株)
山口 頂 (株)住化分析センター
山口 建 (株)住化分析センター
米山 智城 武田薬品工業(株)

A. 研究目的

薬物動態(PK)試験、トキシコキネティクス(TK)試験および生物学的同等性(BE)試験の際には、血漿や組織中の薬物濃度を求めるため、LC/MS/MSや免疫学的測定法が用いられるが、生体由来成分が測定に影響を与えるため、分析結果が大きな変動を示すこの、生体試料中の薬物定量分析は、医薬品開発において安全性有効性を判定する上で重要であり、高い信頼性が要求されるため、生体試料分析バリデーション(Bioanalytical Method Validation、BMV)が重要となる。

これまで日本で出されている分析法バリデーションの行政文書は、「分析法バリデーションに関するテキスト」(1997年、ICH Q2A、B)および日本薬局方の参考情報「分析法バリデーション」であるが、生体試料中の薬物濃度分析には十分対応していないと考えられる。

先行する米国医薬品庁(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)のガイダンス/ガイドラインに対し、日本においてもBMVガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要であり、この調査研究においては、日本におけるBMV指針作成に寄与するとともに、BMVに関する規制上の問題点を議論することを目的とする。

B. 研究方法

ガイドライン策定および規制上の問題点の議論を目的とした全体会議を、厚労省、PMDA、関連する業界団体として日本製薬工業会(製薬協)日本ジェネリック製薬協会(GE薬協)および安全性研究協議

会(安研協)、および国立医薬品食品衛生研究所からなるメンバーで行い、まず、各企業団体により、BMVガイドライン案等への意見を集約してもらい、同時にガイドラインのQ&Aに採用すべき質問事項を募った。また、素案の作成を、BMVの科学的な議論のための団体である、バイオアナリシスフォーラム(JBF)の協力により行った。LBA、高分子LC/MSおよびバイオマーカーの個別のテーマについては、それぞれワーキンググループを立ち上げ、座長およびメンバーによりBMVに関わる指針となるべき文書に関する議論を深め、規制における分析バリデーションの要求事項について検討した。

また、国際会議・学会の際には、機会を捉えて発表を行い本研究班からのデータ・意見の発信、およびフィードバックの収集に務めた。

<倫理面への配慮>

本研究では、動物を用いた研究を行っておらず、配慮すべき事項は特になし。

C. 研究結果

研究班の全体会議は年3~5回行われた。個々の議論の詳細、および成果は以下の通りである。

1) バイオアナリシス分析法バリデーションガイドライン

H25年度はBMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー)「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に関するガイドライン」がQ&Aと共にH25年7月11日に通知として発出され、また、英訳が事務連絡として同9月13日に発出された。このガイドラインの法的な位置づけは、GLPおよびGCPの適用範囲と一致し、原則としてTK以外の非臨床薬物動態試験には適用されない。

また、LBAガイドラインについても、国立医薬品食品衛生研究所の石井室長を座長としたLBAワーキンググループによって、JBFタスクフォースからの素案を元に、関連団体(製薬協、GE薬協、安研協)からのコメントが集約され議論された後、Q&Aと共にH26年4月1日に通知として発出され、また、英文版が事務連絡として5月30日に発出された。これ

ら通知等と同時にパブリックコメントへの回答がリリースされた。海外からの英文でのコメントに対しても、それぞれ回答された。これら全ての資料は国立医薬品食品衛生研究所のホームページ上で公開されている。

2) バイオアナリシス高分子LC/MS分析法バリデーションに関する指針

国立医薬品食品衛生研究所の川崎部長を座長とし、H26年2月6日より活動を開始した高分子LC/MSワーキンググループにおいて、LC/MSを用いた生体試料中の高分子医薬品の濃度分析に関するガイドライン策定を視野においた議論を重ねた。すでに出されたBMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー)は低分子医薬品を対象としたものであり、高分子医薬品の測定に関してはそのまま適用することは困難である。そこで、既存のガイドラインを補う形で、何らかの指針となる文書が必要であるとワーキンググループで結論された。

指針文書素案作成の依頼を受けたJBFにおいて、指針となるJBFタスクフォースによる文書案が作成された。JBFタスクフォースではこの案について先行のガイドラインに対するQ&A形式で素案を作成した。

この文書案について関連団体のコメントを収集すると共に、規制側(PMDA)の意見を聞いた。

これらの意見をもとにワーキンググループ内で再検討した結果、高分子LC/MSの現状と課題に関して、研究班内において共通認識を持ってもらうことが重要と考え、本研究報告書にQ&A案作成の過程で行った議論の『概略』をまとめ、Q&A案を論点メモのような形で添付することで対応することとした。高分子LC/MSワーキンググループとしては、今後も何らかの形で活動を継続することを希望している。

3) バイオマーカー等の内因性物質測定の分析法バリデーションに関する指針

国立医薬品食品衛生研究所の鈴木室長を座長とし、H26年9月3日より活動(表5)を開始したバイオマーカーワーキンググループにおいて、バイオマ

カー等の内因性物質測定の指針となる文書策定を視野においた議論を重ねた。すでに出された2つのBMVガイドライン(低分子・クロマトグラフィー、LBA)は内因性物質が原則として適用範囲から外されており、内因性物質の測定に関しては、今あるガイドラインをそのまま適用することは技術的に困難な面がある。そこで、既存のガイドラインを補う形で指針となる文書(コンセプトペーパー)が必要とされた。

指針文書素案作成の依頼を受けたJBFにおいてコンセプトペーパーのJBFタスクフォース案の作成を行った。

この文書案について関連団体のコメントを収集し、一部修正した。

しかしながら、コンセプトペーパー案についてPMDAとの完全な合意が得られなかったため、あくまで、ワーキンググループとは独立したJBF案であることを明確化し、報告書に添付することとした。

今回、時間不足のため研究班内での合意に至る十分な議論ができなかったが、今後、これまでの意見を踏まえ、何らかの基準となる文書の策定を検討することが望ましいと考えられる。

D. 考 察

研究班の活動を通じて、様々な関連団体に対しBMVガイドラインの存在及びその重要性を広く知らしめ、医薬品開発におけるPKデータの信頼性確保について一定の理解が得られたと考えられる。また、研究班の議論の中で企業からのメンバーと規制当局からのメンバーが意見の交換を行うことにより、より有意義なコミュニケーションが行われたことは、今後の薬事行政に良い影響をもたらすものと考えられる。

しかし、高分子LC/MSやバイオマーカーを対象とした分析バリデーションに関しては、今回、時間不足のため研究班内での合意に至る十分な議論ができなかったが、今後はさらに広く意見を収集し、集中的な議論を行うことが必要と考えられる。

E. 結 論

これまでFDA、EMAのガイダンス、ガイドラインが出揃い、欧米のみならず中国、インド、ブラジルなどがこれに追随しようという状況において、BMVに関して何の規制文書も持たない日本は、今後PK、TKデータの信頼性を担保することが困難になると予想されたが、研究班の活動により発出された日本版BMVガイドラインによって、日本における薬物動態関連のデータの国際的な信頼性が高まることになった。このことから、グローバルな医薬品開発の促進に寄与すると考えられ、今後の国際調和により一層貢献できると期待される。今後はさらに高分子LC/MSやバイオマーカーを対象とした部分について、集中的な議論を行うことが必要と考えられる。

F. 健康危惧情報

該当無し。

G. 研究発表

誌上発表

1. ○ L. Stevenson, L. Amaravadi, H. Myler, L. Salazar-Fontana, B. Gorovits, S. Kirshner, L. Xue, F. Garofolo, S. C Alley, T. Thway, A. Joyce, S. Bansal, C. Beaver, A. Bergeron, X.-Y. Cai, L. Cojocar, B. DeSilva, I. Dumont, E. Fluhler, S. Fraser, D. Gouty, S. Gupta, S. Haidar, R. Hayes, B. Ingelse, A. Ishii-Watabe, S. Kaur, L. King, O. Laterza, S. Leung, A. Lévesque, M. Ma, C. Petit-Frere, R. Pillutla, M. Rose, G. Schultz, J. Smeraglia, S. Swanson, A. Torri, F. Vazvaei, J. Wakelin-Smith, A. Wilson, E. Woolf and T.-Y. Yang; **2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 3 – LBA and immunogenicity)**, *Bioanalysis*. 6(24), 3355-3368 (2014).
2. ○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)

3. ○ Katori N. Regulated bioanalysis in Japan: where do we come from and where are we going?. *Bioanalysis*. 5(11): 1321-1323. (2013)
 4. ○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)
 5. ○香取典子, 「日本のバイオアナリシスの現状」, PHARM TECH JAPAN, 28(3), 21-24 (2012)
- ### 2. 学会発表
1. ○ A. Watabe-Ishii*, The Japanese BMV Guideline for Ligand Binding Assay, 7th EBF Open Symposium (Barcelona, 21 November 2014).
 2. ○ 橋井則貴, 「高分子 LC/MS バイオアナリシスの現状と課題について」, 第 27 回バイオメディカル分析化学シンポジウム (2014 年 8 月 20 日、東京) .
 3. ○ 香取典子, 「薬物動態試験における分析法バリデーションガイドラインと日本における規制バイオアナリシスについて」, 第 41 回 日本毒性学会学術年会 (2014 年 7 月 2 日、神戸) .
 4. ○ N. Katori*; The Guidelines for BMV in Japan - update of status and main items, 7th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (7th WRIB), (Long Beach, CA, USA, April 8 - 11, 2013) .
 5. ○ Katori, N.; "Bioanalytical method validation: Process of preparation and notable points of the draft Japanese guideline", 19th International Mass Spectrometry Conference (IMSC2012), (2012.9) (Kyoto).

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

特に無し。

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24～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スコープに入っている。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コープの組込みは今後、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。本ガイドラインの範囲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24～平成26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 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プロセスを実施している。平成24年度は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）の二つのSDOパイロット、eCTD仕様の改訂版（Version 4.0）を開発するSDOプロジェクトについて、進捗状況を纏め、その過程で得られた経験や知見を纏めたベストプラクティスの文書化が進められており、その経過を報告した。

平成25年度は、ICSRのICH実装ガイドが最終段階（Step 4）に達しており、その過程で得られた経験や知見をまとめた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について纏めた。また、ICSRについては担当EWGであるE2B（R3）に対するサーベイが実施され、分担研究報告として同サーベイにより得られた知見について分析要約した。さらにICHにおける電子標準の一つに電子文書フォーマットがあり、これに関する検討もなされている。本分担報告ではSDOプロセスによる国際規格及びICH実装ガイドの開発状況、電子文書フォーマットの標準に関わる状況等を調査し、課題について検討した。

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、ESTRI勧告と電子仕様の開発を役割としていたが、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。平成26年度の本分担報告では、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、国内要件に合う医薬品規制情報の標準化について考察した。

キーワード：医薬品規制情報、SDOプロジェクト、ICH M2、国際規格、ESTRI勧告

A. 研究目的

医薬品規制情報の伝達の側面も視野に置く必要がある
日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、医 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) が設置された。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。

また、ICHではM2の発足当時、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の連携によりICSRの電子仕様が開発された。その後ICHではCTDの電子様式である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国際的標準開発団体 (Standard Development Organization : SDO) に委ね、そのSDOの規格に基づいて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。平成24年～26年にかけて、これらのSDOプロジェクトが推進されてきた。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 EWGの役割は大きく変化していった。

本分担報告は、「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適う規制情報の標準化について考察することを目的としている。平成24年～26年にかけて大きく以下のテーマをとりあげ、調査、分析、考察を行ってきた。

1. ESTRI勧告

- ・維持・改訂、新たな勧告
- ・情報技術標準の動向と日本における課題

2. SDOプロセス支援

- ・SDOプロセスに関するベストプラクティス
- ・E2B (R3) へのサーベイ

3. SDOプロジェクト

- ・国際規格開発とICH実装ガイドの策定の動向
- ・SDOプロジェクト間における標準の整合性調整
- ・SDOとの関係調整

4. 国際規格・技術標準等との関連

- ・SDO規格の動向モニタリング

B. 研究方法

1. ESTRI勧告

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。文書フォーマットに関する国際規格、標準を調査する。

2. SDOプロセス

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. SDOプロジェクト

以下のSDOパイロット/プロジェクトについて動向を調査する。

- ・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 (IDMP : Identification of Medicinal Product)
- ・M8 : eCTD (electronic Common Technical Document) Version 4.0

4. 国際規格・技術標準等との関連

SDOにおける医薬品規制関連規格の動向について公開資料、国際会議への参加を通じて調査する。

C. 結果

1. ESTRI勧告 (Recommendation)

M2 EWGはICH SCに勧告を提出し、SCの承認を得ると、ESTRI 勧告としてICHウェブサイトにて公開される。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。

1.1 ESTRI勧告の位置づけ

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

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>

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、基本概念は同じままであった。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 ESTR I recommendations are designed to

promote successful regional implementation. Regions may implement restrictions for specific purposes.”

1.2 ファイルフォーマット

(1) PDF

1997年、「ファイルフォーマット」のESTRI勧告が出された。ファイルフォーマットが満たすべき要件が示され、これを満たす一例としてPDF (Portable Document Format) が挙げられた。その後、同勧告は改訂され、2005年にはPDFが勧告の対象となった。さらに、2011年4月にPDFの勧告はISO 32000-1 (PDF1.7) の勧告に改訂された。(PDF 1.7はISO 32000-1には含まれない拡張を含み、ISO32000-1と完全に同等ではない。)

その後、PDFの他にPDF/Aを勧告に追加することの是非が議論され、平成24(2012)年度、平成25(2013)年度を通じて、本分担研究ではPDF、PDF/Aについて調査・検討を行った。PDFにはPDF1.7、PDF2.0等の他に表2に示す仕様がある。このうち、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電子文書の表示に重点を置いた仕様であり、長期保存ファイルの必須要件として主に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圧縮等（電子署名は可）

国内では日本語フォントの問題がある。一般に埋め込み可能な欧文フォントと異なり、日本語フォントはライセンスによって埋め込みの可否が異なる。比較的新しいフォントの場合は、埋め込み許可情報が含まれているが、それ以外の場合はライセンスを確認する必要がある。

平成26（2014）年6月のICH会合にてPDF/AをESTRI勧告に加えることが承認された。表1に示すようにICHサイトでは各地域における実装状況も示されており、平成26（2014）年11月現在、PDF/Aは米国とスイスの規制当局で実装されている。他の規制当局では保留状態である。

表2 PDFの各種仕様と規格

PDF	概要	ISO規格
PDF/X	従来の印刷領域／業界での仕様	ISO 15930（1999）
PDF/A	デジタル文書のアーカイブ、長期保存のための仕様	ISO 19005（2005）
PDF/H	医療情報の取得、交換、維持、保護を促進するための実装ガイド	ISO規格ではない（AIIM：Association for Information and Image Managementによるガイド）
PDF 1.7		ISO 32000 Part 1（2008）
PDF 2.0		ISO 32000 Part 2（審議中）

(2) XML

XML（Extensible Markup Language）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言語で、1998年、W3Cにより策定・勧告され、基本技術として定着している。XMLの用途の一つにデータ交換がある。ICHではICSRおよびeCTDの電子仕様としてXMLが用いられている。

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用いることが考えられていた。当初は一般に利用可能な文書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。

XMLに基づいたファイルフォーマットの1候補として、ICH M2では平成24（2012）年度から平成26（2014）年度を通じてDOCXについて議論がなされ、本分担研究で調査・検討してきた。DOCXは各規制当局で用途に差異がある。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に準拠した仕様で、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ではStrictに限定すべきか議論があり平成27（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、各地域で検討し、次回ICH会合（2015年6月）で議論されることとなっている。

(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PDFの勧告がなされ、その中でフォーマットが満たすべき要件が示された。しかし、ファイルフォーマットとして勧告が複数になった場合は、一般的要件を別途定義し、これを各勧告が参照する方が適切である。そこで、File Format Criteriaとよばれる文書を纏め、ESTRI勧告のサイト上に公開している。同文書では以下の6項目を必須要件として挙げ、他に望ましい要件として27項目を挙げている。

【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

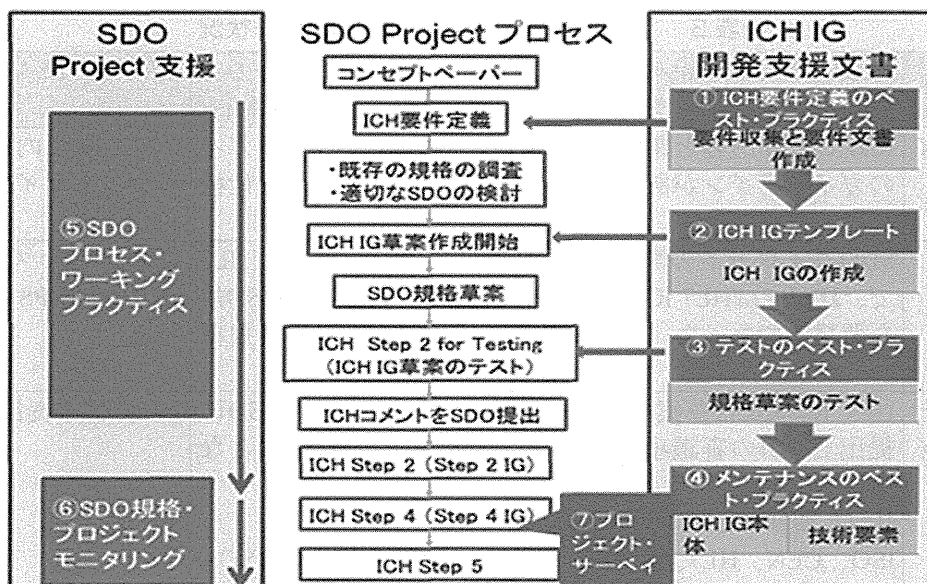


図1 SDO プロセスと各種文書の関係

・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

2. SDOプロセス

平成24（2012）年～25（2013）年にかけて医薬品規制情報と国際規格の関係を明確化し、円滑なICH IGの策定を支援し得るようにSDOプロセスを整理した。

2.1 SDOプロセス関係組織

国際的に医療情報の標準化を推進しているSDOとして以下がある。

- ・ ISO/TC215 : International Organization for Standardization/Technical Committee 215
- ・ CEN/TC251 : European Committee for Standardization/Technical Committee 251
- ・ HL7 : Health Level Seven

ISO/TC215では医薬品関係はWG6「Pharmacy and Medicines Business」が担当している。HL7は医療情報システム間の情報交換のための標準を定めており、日本をはじめ36カ国が国際支部として活動している。近年、ISO/TC215のもとで対等なリエゾン関係にあるSDOの間でJoint Initiative Council (JIC) が発足した。当初はISO/TC215、CEN/TC251、HL7の3団体で構成されていたが、その後、CDISC (Clinical Data

Interchange Standards Consortium)、IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organisation)、GS1が加わった。JICは重複または対立する作業項目に焦点をあて、合同審議が適切と判断される項目について同時進行での審議・承認を目指している。いずれの作業項目の審議に参加するかは各団体の判断による。

なお、ICHのSDOプロセスに直接的に関わっているSDOは、ISO/TC215とHL7のみである。

2.2 SDOプロジェクト支援文書

医療情報のISO規格は世界の国々で採用されることに意義があり、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。2006年からE2B (R3)、M5のパイロットが始まり、その後M8によるSDOプロジェクトが始まった。プロセスは一様でなく、プロジェクト開始時点でSDOに同等の規格(規格草案)があるか、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。

ICH M2 EWGでは、当該EWGがSDOプロジェクトを円滑に推進し、目的とするゴールに到達するのを

表3 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)
既存のICHガイドライン	ICHに項目内容と電子仕様のガイドラインがある。	ICHに内容についてのガイドラインがある。電子仕様はない。	ICHに項目内容と電子仕様のガイドラインがある。
HL7との関係	SDOパイロットの開始時点で、HL7ではHL7 ICSR規格を開発中であった。	交換メッセージとしてHL7 SPLを採用の見込み。ISO規格にはメッセージ交換規格は含まない。	SDOプロセスの開始時点でHL7ではRPSを開発中であった。
ISOへの提出とジョイント・イニシャティブ	HL7 ICSR規格草案をISOへ提出し、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に提出し、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月にM5 EWGは解散し、以後は、ICSRに範囲を限定してE2B (R3) に引き継がれている。	ICH IG Step 2到達

※2015年1月末現在

支援するためベストプラクティスをまとめ、文書化を進めた。図1はSDOプロセスのステップと支援文書の対応関係を表す。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。

ICH IGについては、ICH内からの改訂要求の他に、SDO規格の改訂など様々な要因が影響する (図2)。このため、ICH IGに関係する組織、改訂の対象となる要素、改訂のタイミングを洗い出し、E2B (R3) とM2の共同により、メンテナンスのベストプラクティスが作成された。平成24 (2012) 年から25 (2013) 年にかけて分担研究の一環としてSDOプロジェクト支援文書の策定に貢献した。経験及び知見を蓄積しながら、随時見直し、改訂することとされている。

3. SDOプロジェクト (パイロット)

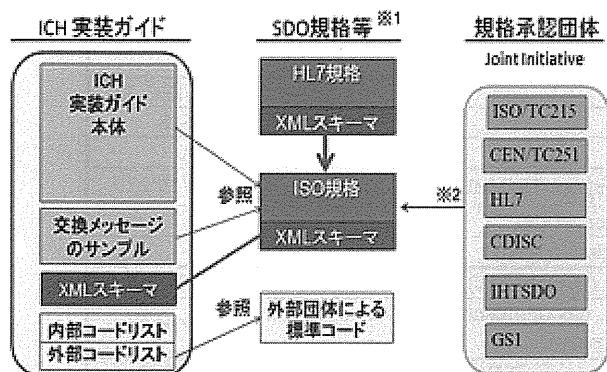
3.1 ICH SDOプロジェクトの経過

SDOプロセスの詳細はプロジェクトにより異なっ

ている。各SDOプロジェクト (パイロット) の経過を表3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Step4に到達している。IDMPについては2012年11月にISO規格が制定された。ISOではICSR、IDMPのいずれもJICの作業項目となり、ICSRにはISO、CEN、HL7、CDISCの4団体が、IDMPには、これにIHTSDOも加わり5団体が審議に参加した。平成25 (2013) 年6月、ICH M5は解散し、ICSRに範囲を限定したE2Bにおける活動として継続されている。

eCTDについてはHL7で対応する規格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、HL7規格草案をテスト・フィードバックしながら、HL7で規格開発が進められた。平成27 (2015) 年1月末現在、ICH IGはまもなくStep 2に到達する予定である。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判明した。しかしこの問題は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プロセスを見直しする可能性がある。



※1 HL7で開発した規格をISO規格として制定する場合を想定
 ※2 作業項目により審議に参加する団体が異なる。審議に参加する場合はJoint Initiativeの各団体の判断による。

図2 ICH IGのメンテナンスの検討

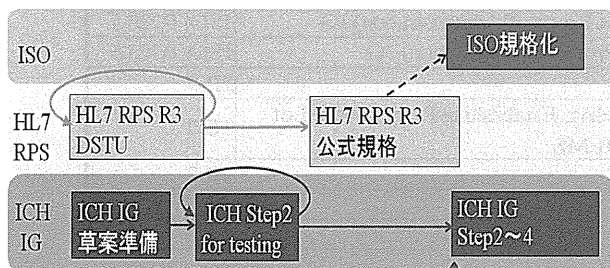


図3 ICH M8 IG開発の想定された概要（下方の▲印は現時点）

3.2 SDOパイロットの評価

SDOパイロット開始にあたり、ICH M2においてパイロット評価のための基準が作成された（2007年）。表4に基準を示す。この基準に基づいたSDOパイロットのサーベイを、ICH IGがStep 4に達した時点で実施することとされており、E2B（R3）について、平成25（2013）年度にサーベイが実施された。対象はE2B（R3）の参加各極である。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

表4 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

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

ICH IGの改訂には様々な要因が影響するが、一方、多くの関係者がSDO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して、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、目的は次のように要約される。

- 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

表5 ESTR I 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
	Edint 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/HL 7 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 (dorse forms, uits of presntation, routs of admini 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/Routs 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

ICHに関連する、あるいは関連する可能性がある規格（草案）の一覧を表5に示す。ただし表5は網羅的ではない。SDOモニタリングでは、個々の作業項目に担当者を割り当て、追跡している。表5の「ESTRI勧告：検討中の技術規格」として、前述のOOXMLの他、genericodeとSHA-2があげられている。GenericodeはOASIS (Organization for the Advancement of Structured Information Standards) の標準で、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改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、アルゴリズムとしてSHA-2を分析・評価している。

4.2 SDOプロジェクトに関連する可能性のある規格・ICHへの影響の可能性のある規格開発の動向

ICH M5のもとでSDOプロジェクトが推進され、5つのISO IDMP規格が制定された。表5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。他の5項目は、2012年以降に提案されたIDMPに関連する作業項目であり、草案の検討が進んでいる。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。

SDO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。「関連する可能性のある規格」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5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おいている。

5. 医薬品規制情報と国際規格 ー求められるマネジメント

M2 EWGの役割は、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。電子仕様の独自開発から、SDOプロセスへと移行し、活動は大きく変わる中で、平成26(2014)年11月現在、役割は以下のように整理される。図4はこれを図式的に纏めたものである。

(1) ESTRI勧告

- ・既存のESTRI勧告の見直し
- ・国際規格の動向把握と評価、新たな勧告

(2) ICH SDOプロジェクト支援

- ・技術的要件を有するSDOプロジェクト間の調整

- ・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

- ・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

- ・関連標準の動向モニタリングとフィードバック
- ・ICHに関連するSDO活動のモニタリングと評価

(4) ICH EWGに対する支援

D. 考 察

ICHではM2 EWGを1996年に設置した。ESTRI勧告の策定・維持・更新は、M2の主たる役割の一つである。各規制当局は、すべてのM2勧告をほぼ同時に採用するものと解釈されてきたが、2014年11月、ESTRI勧告の定義が見直しされた。M2は技術的オプションを提示する、各規制当局はおって採択する、地域固有の制約を課しうるなど、より柔軟な勧告が可能になると考えられるが、一方、当局間（地域間）で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互換性、相互運用性が損なわれる懸念もある。今後、勧告する標準のレベル分け（基盤技術と業務に直接依存する技術等）するなどESTRI勧告をさらに見直す必要があると考えられる。

ICHでは、2011年にISO 32000-1 (PDF1.7) をESTRI勧告として採用した。さらに長期保存用の仕様とされるPDF/Aについて議論がなされ、2014年6月、

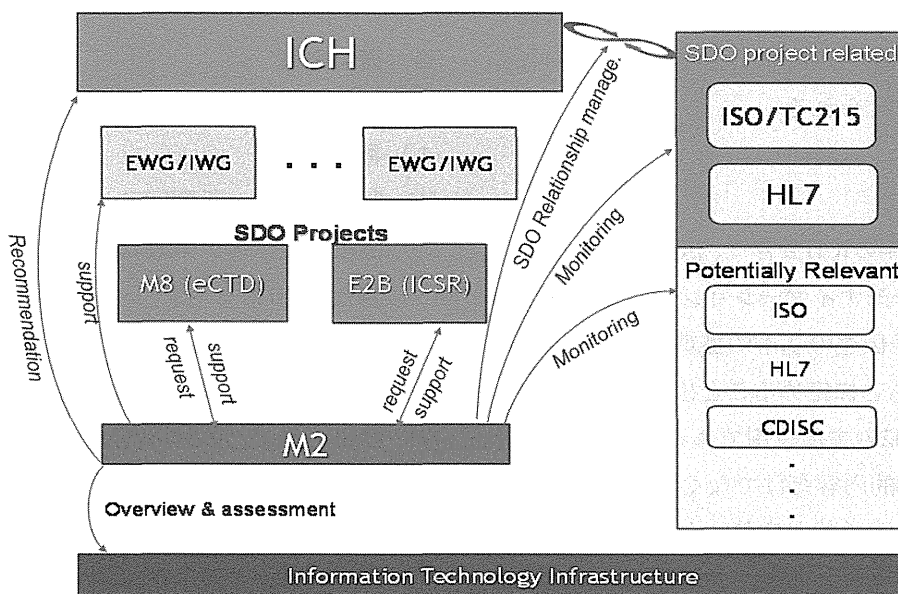


図4 医薬品規制情報の電子標準に関わる ICH M2 の役割

PDF/Aが勧告に追加された。PDF/Aは欧米では比較の利用が見られ、様々な応用分野の研究報告等があるが、国内では報告事例も少ない。日本語にはフォントのライセンスの問題があり、利用可能性について、さらに検討する必要がある。

DOCXについては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。次回2015年6月ICH会合にて議論される予定となっている。業務上の要件のみならず、実務に用いるソフトウェア製品には言語圏による違いがあり、国内での検討が必須となる。

SDOプロセスでは、医薬品規制の要件に合致する規格が定められたとしても、業務上要件はICH IGに集約されており、技術仕様に明示されるわけでない。規格は改訂されていくが、業務要件と分離された改訂がなされることのないよう、本分担研究では関係組織、改訂動向のモニタリング、改訂のタイミング等について分析し、プロセスを纏めてきた。今後も引き続き追跡が必要である。また、ICH M2ではSDOモニタリングとよばれる活動が軌道に乗りつつある。今後、SDO規格のICHに対する影響度の判断基準、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。

もう一つの取り組みとしてRedactionを電子的に支援する方法について検討がなされている。国により、地域により、法規制、業務要件等が異なるため、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

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。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なされた。より柔軟な定義により、勧告の調和が容易になると考えられるが、同時に、地域間の相互運用性が損なわれる可能性がある。今後は標準化

する対象の性質により、(基盤技術と応用等) レベル分けによるESTRI勧告の捉え方を整理することも考えていく必要がある。

SDOプロセスではSDOとの連携、規格開発におけるICHの要件定義、時宜を得たテストとフィードバック、さらにICH IGが制定された後のメンテナンスが長期的な課題となることから、SDOプロセスの整理と、各種ベストプラクティス文書の作成に分担研究として貢献した。

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。SDOモニタリングの活動は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。

F. 健康危惧情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

[1] 岡田美保子、稲岡則子: 6.6 EHR、新版医療情報医療情報システム編 第2版、393-396、篠原出版新社、2012.

2. 学会発表

[1] 岡田美保子、長谷川英重、稲岡則子、木村通男、茗原秀幸: ISO TC215各ワーキンググループの活動、医療情報学 32 (suppl.), 194-197, 2012.

[2] 岡田美保子: 電子化診療データを活用した疫学研究、医療情報学32 (suppl.), 18-19, 2012.