

vol.1 Supplement 2011

レギュラトリーサイエンス学会誌

REGULATORY SCIENCE OF MEDICAL PRODUCTS

第1回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会 プログラム・抄録集

会 期:2011年9月2日(金)・3日(土)

会 場:学術総合センター

大会長:桐野 豊(徳島文理大学)

レギュラトリーサイエンス学会

Society for Regulatory Science of Medical Products

第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 大会長挨拶

3月11日14時46分に発生した「東北地方太平洋沖地震」と津波により亡くなられた方に心から哀悼の意を表しますとともに、大切な家族・親族や友人を失われた方や困難な生活を余儀なくされている皆様に心よりお見舞い申し上げます。また、被災地や福島第1原子力発電所事故に対応してご尽力されている方々に深い謝意と敬意を表します。

レギュラトリーサイエンスは、1987年に内山 充博士（当時、国立衛生試験所（国立医薬品食品衛生研究所の前身）の副所長）によって、「我々の身の回りの物質や現象について、その成因や機構、量的と質的な実態、及び有効性や有害性の影響を、よりの確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を用いてそれぞれを予測し、行政を通じて国民の健康に資する科学」として提唱されました。以来、ごく少数の研究者、研究組織で議論がなされてきたところですが、最近になって、ようやくその重要性が認識され、大学や公的研究機関においてレギュラトリーサイエンスを標榜するところが増えてきました。

このような機運のなかで、本レギュラトリーサイエンス学会は2010年8月4日に一般社団法人として設立され、同年10月4日に学会設立記念シンポジウムを開催しました。本学会の定款は、「産学官の専門家が対等の立場で一同に会して、医薬品、医療機器等のレギュラトリーサイエンスに関する学術の進歩と普及をはかるとともに、会員相互、関連学会及び国民との連携の場となる」ことを目的に掲げています。

時をほぼ同じくして、国としても初めて総合科学技術会議答申（2010年12月24日）において、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と明記し、その充実・推進を掲げています。また、米国FDAや欧州EMAにおいてもそれぞれの考えに基づき、レギュラトリーサイエンスを定義し、推進しようとしています。

このように、レギュラトリーサイエンスは、新たな発展段階に入ったものと考えられます。ここに本学会が、「レギュラトリーサイエンスが果たす社会との調和」をテーマに、第1回の学術大会を開催する運びとなりましたことはご同慶の至りです。学会設立準備から今日に至るまでご尽力賜りました皆様方に深謝申し上げます。

本大会第1日（9月2日）の会長講演、3題の特別講演と特別シンポジウム「レギュラトリーサイエンスとはなにか」は、学会の将来や今後の会員の活動に資するよう、レギュラトリーサイエンスの基本的な考え方についていま一度議論しようとするものです。第2日（9月3日）に開催される10のシンポジウムにつきましては、運営委員会において、会

員からも意見聴取を行い、討議し、決定しました。これらがカバーする内容としては、教育、意志決定、医薬品開発・臨床試験・安全性評価、OTC 医薬品、医療機器というように、医薬品・医療機器のレギュラトリーサイエンスとして基盤となる事項がそろっているものと考えております。

これらに加え、グローバル化の観点から、米国 FDA と欧州 EMA においてレギュラトリーサイエンスのトップを務めるお二人をお招きし、日米欧の規制当局におけるレギュラトリーサイエンスの位置づけや今後の方向を討議するためのシンポジウムも用意しました。

これらの企画および一般口演・ポスターを通じて、本大会が皆様のよい情報収集及び人的交流の場となりますことを願っております。

第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会

大会長 桐 野 豊

参加者へのご案内とお願い

1. 総合受付

参加登録・総合案内

場所：学術総合センター 2 階 ロビー

日時：9 月 2 日(金) 12:00～16:00

9 月 3 日(土) 9:00～16:00

2. 参加登録費（抄録代含む）（当日）

正会員 20,000円

若手会員 10,000円

非会員 30,000円

懇親会費 6,000円

抄録のみは 1 冊 2,100円 で頒布いたします。

3. 参加証

大会会場、懇親会会場では、所属・氏名を明記した参加証を必ず着用してください。

4. 懇親会

場所：学術総合センター 中会議場 2, 3, 4

日時：2011 年 9 月 2 日(金) 18:15～19:45

当日参加ご希望の方は、2 日(金) 16:00 までに総合受付にてお申し込み下さい。

5. お食事

学術総合センター 3 階に食堂コーナー、喫茶がございますが、土曜日は営業しておりませんので近くの飲食店を御利用下さい。

6. 緊急連絡

会場内での呼び出しはおこないません。総合受付に掲示板を設置いたしますので、ご利用下さい。

7. 服装

会場へは、軽装でお越し下さい。

8. 会場内でのご注意

許可なく、会場内での録音、撮影、収録は固くお断りいたします。

会場内では、携帯電話等の電源はお切りになるか、マナーモードにしてください。

会場内は禁煙です。会場内の指定された場所で喫煙をお願い致します。

9. 大会事務局（会期中）

場所：学術総合センター 会議室 203

10. クローク

場所：学術総合センター 会議室 201

時間：9 月 2 日(金) 12:00～20:00

9 月 3 日(土) 9:00～18:00

口頭発表の方々へ

- 1 口頭発表の会場は特別会議室101及び102（1階）です。
- 2 スライドについて
 - ・口頭発表に際し使用するスライドはPowerPoint（Windows OS）で作成の上、8月25日までに、メールで事務局まで（srsn-office@imic.or.jp）お送り下さい。発表当日は事務局でPCを用意致します。なお、音声の出力はできません。
 - ・お送り頂いたスライドのデータは、学術大会終了後、事務局において消去します。
 - ・Macintoshをご利用の方は、発表当日、ご自身のPC及び専用ケーブルをご持参下さい。また、発表当日9：15までに会場で動作チェックをお済ませ下さい。
- 3 発表当日は、以下の点にご注意下さい。
 - ・ご自分の発表時間の10分前には、会場においで下さい。
 - ・発表時間は講演8分、討論4分です。終了1分前及び終了時をベルでお知らせします。

ポスター発表の方々へ

- 1 ポスター発表の会場は特別会議室103（1階）です。
- 2 ポスターの作成に当たっては以下の点にご注意下さい。
 - ・パネルのサイズは幅90cm、高さ210cmです。ただし、パネルの左上に事務局で「P-○」（縦20cm、横20cm）を貼付しますので、ポスターは幅90cm、高さ190cmの範囲に収まるよう作成下さい。
 - ・ポスターは、見やすい文字、内容を心がけて下さい。
- 3 発表当日は、以下の点にご注意下さい。
 - ・ポスターは、ご自分の演題No.のパネルに、9月3日11：00～11：30の間に貼付して下さい。押しピンは、事務局で準備します。
 - ・ポスター発表は座長無しのフリーディスカッション形式で行います。ポスター討論時（11：45～12：45）には、発表者はご自分のポスターの前に居て頂くようお願いします。
 - ・15：00～16：00の間にポスターの撤去をお願いします。16：00を過ぎても残っているポスターについては、事務局にて撤去、処分しますのでご了承下さい。また、押しピンは事務局にお返し下さい。

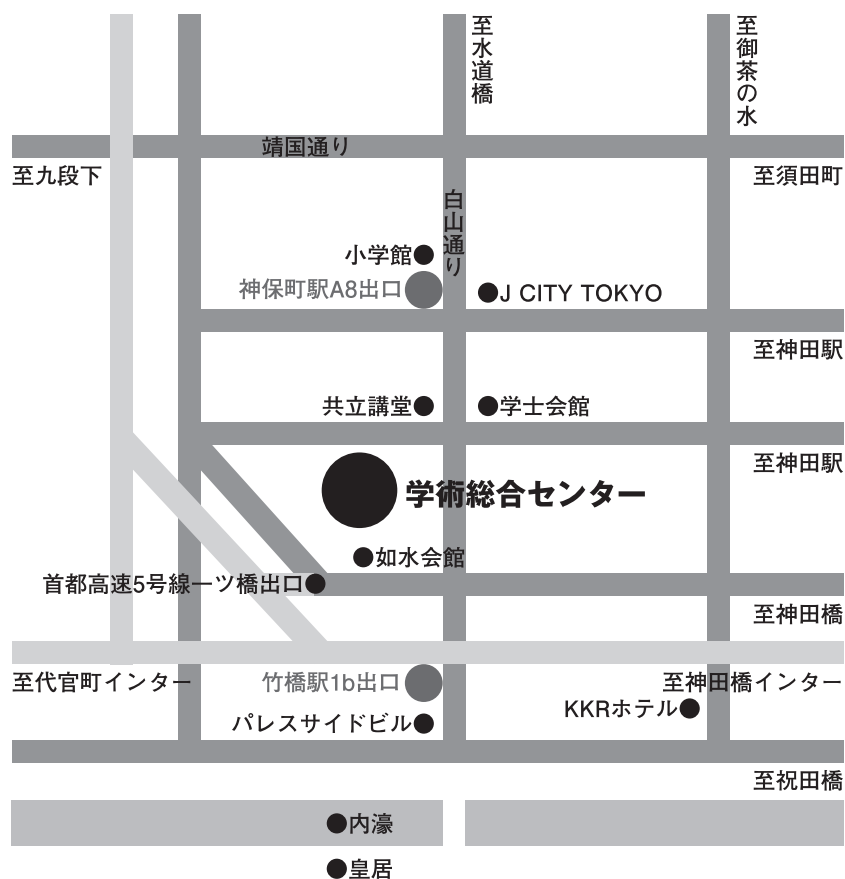
会場アクセス

学術大会会場

学術総合センター

〒101-8430 東京都千代田区一ツ橋 2-1-2

電話番号 03-4212-2000（代表）



交通アクセス

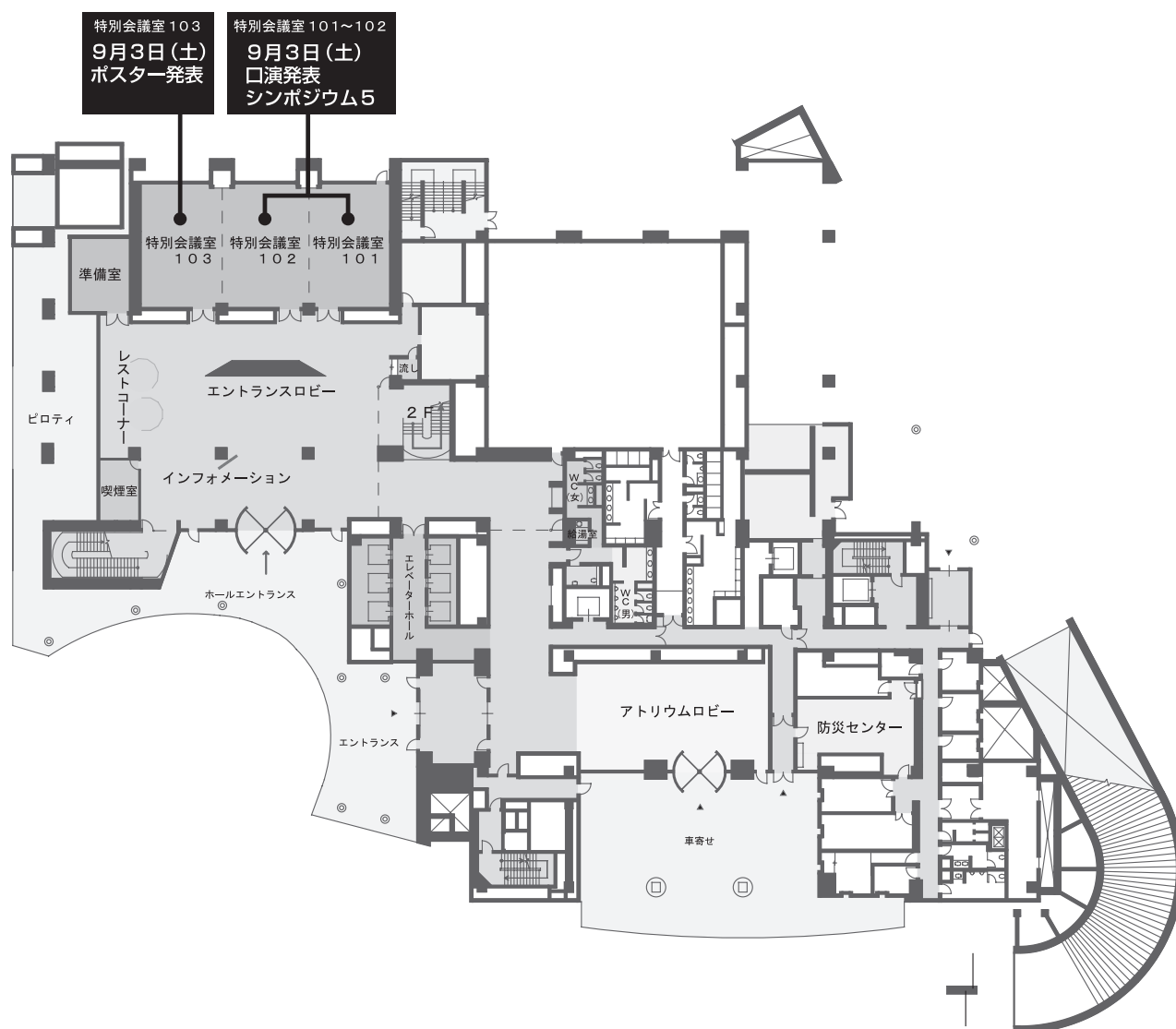
東京メトロ半蔵門線／都営地下鉄三田線・新宿線「神保町」A8出口

東京メトロ東西線「竹橋」1b出口

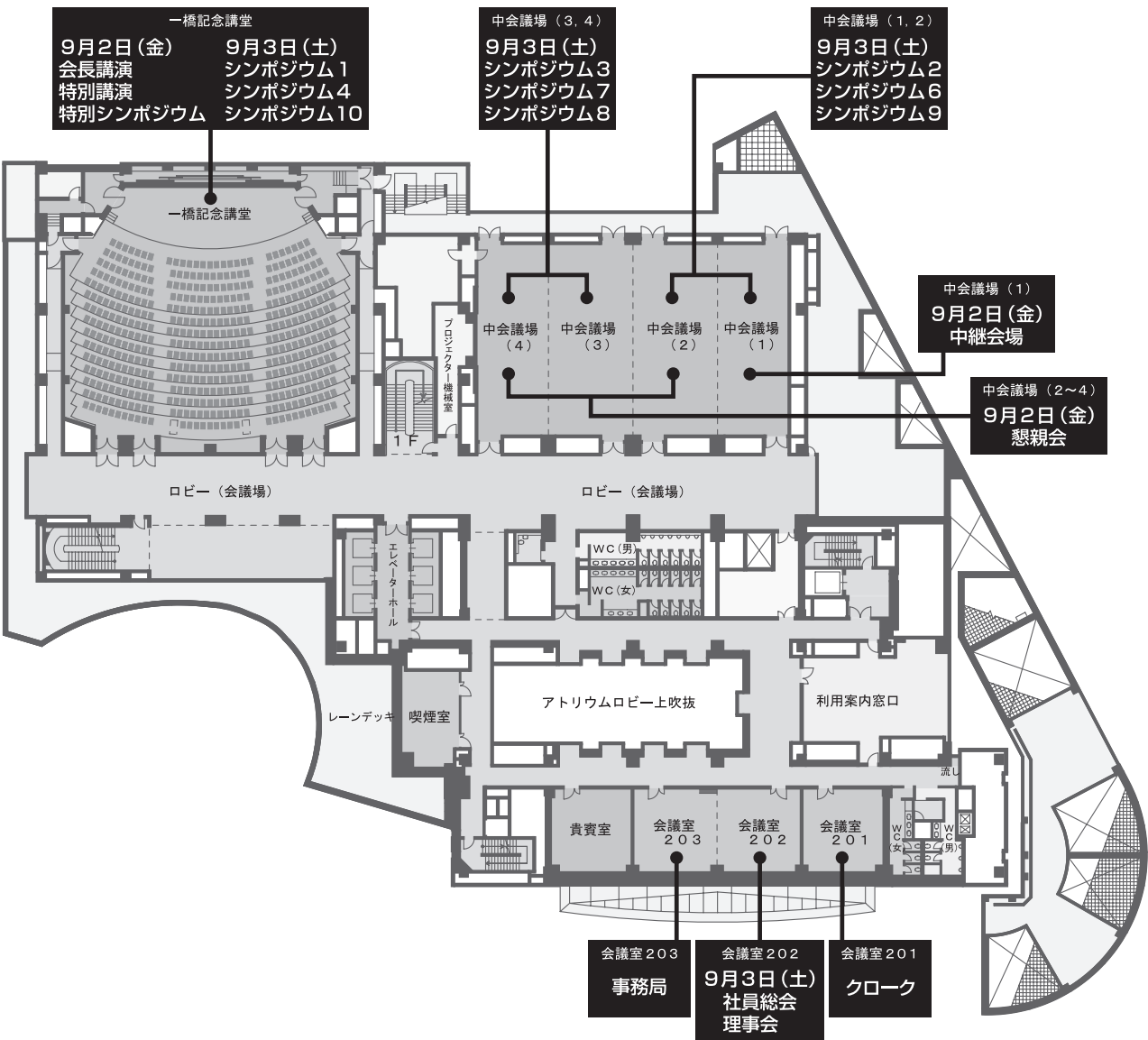
徒歩3～5分

会場案内図

学術総合センター 1 階



学術総合センター2階



初日 (2011年9月2日(金)) タイムテーブル

会場	第1会場 一橋記念講堂	第2会場 (特別会議室101+102)	第3会場 (特別会議室103)
時間割			
13:00~ 13:30	会長講演 演者：桐野 豊		
13:30~ 14:15	特別講演1 演者：金澤一郎		
14:15~ 14:30	休憩		
14:30~ 15:15	特別講演2 演者：庄田 隆		
15:15~ 16:00	特別講演3 演者：村上陽一郎		
16:00~ 16:15	休憩		
16:15~ 18:00	特別シンポジウム 座長：内山 充 演者：大野泰雄、笠貫 宏、小林傳司、 土井 脩、花井十伍		

2日目 (2011年9月3日(土)) タイムテーブル

8:00			
9:00			
10:00	シンポジウム1 国際共同治験と開発戦略 ー過去・現在・未来ー 9:30~11:15	口演1 9:30~11:15 発表：12分 (講演8分、討論4分)	口演2 9:30~11:15 発表：12分 (講演8分、討論4分)
11:00			ポスター貼付 11:00~11:30
12:00	シンポジウム4 First in Man の臨床試験の前に 確認すべきこと 12:15~14:00	シンポジウム5 レギュラトリーサイエンス 教育の現状と課題 12:15~14:00	ポスター討論 11:45~12:45
14:00			
15:00	シンポジウム10 日米欧規制当局による レギュラトリーサイエンスと 革新的新薬の開発 14:30~17:30		15:00~16:00 ポスター撤去
16:00			
17:00			
18:00			
19:00			

會議室202

18:15～ 懇親会

19:00

社員総会 11:30~12:00

シンポジウム7
世界同時開発の時代を迎え、
安全性評価は如何にあるべきか
12:15~14:00

シンポジウム8
国民の健康とセルフメディケーションに
貢献する OTC 医薬品を目指して
ー OTC 医薬品のサイエンサーー
14:15~16:00

理事会 17:45~18:15

プログラム

初日・9月2日(金)

会長講演 (13:00~13:30)

桐野 豊 (徳島文理大学)

会場：一橋記念講堂

特別講演 (13:30~16:00)

座長：内海 英雄 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

演者：金澤 一郎 (国際医療福祉大学)

「科学と行政との調和」

庄田 隆 (第一三共株式会社)

「医薬品産業とレギュラトリーサイエンス」

村上陽一郎 (東洋英和女学院大学)

「科学・技術と社会の接点」

会場：一橋記念講堂

特別シンポジウム (16:15~18:00)

テーマ：レギュラトリーサイエンスとはなにか

座長：内山 充 (公益社団法人薬剤師認定制度認証機構)

演者：大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

「医薬品や化学物質等の安全確保と動物福祉との間の調整」

笠貫 宏 (早稲田大学)

「患者・国民のためのレギュラトリーサイエンス」

小林 傳司 (大阪大学)

「レギュラトリーサイエンスに期待すること」

土井 脩 (一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

「医薬品や医療機器の審査や安全対策等にレギュラトリーサイエンスを如何に活かすか」

花井 十伍 (ネットワーク医療と人権)

「患者の視点に立ったレギュラトリーサイエンス」

会場：一橋記念講堂

懇親会 (18:15~19:45)

会場：中会議場 2, 3, 4

※会長講演，特別講演，特別シンポジウムについては，中会議場 1 で中継（スライド画面，音声）をしますので，一橋記念講堂が満席の場合は御利用下さい。

2日目・9月3日(土)

シンポジウム

シンポジウム1 (9:30~11:15)

会場：一橋記念講堂

テーマ：国際共同治験と開発戦略－過去・現在・未来－

座長：野元 正弘（愛媛大学）， 会田 保俊（日本製薬工業協会）

演者：今野 浩一（日本製薬工業協会）

「国内承認品目における外国データの使用状況～審査報告書の調査結果より～」

西田ちとせ（日本製薬工業協会）

「開発戦略の現状・課題と今後の方向性～製薬企業の立場から～」

熊谷 雄治（北里大学）

「国際共同試験における民族差－外的要因の影響－」

中西 民二（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「国際共同治験を利用した医薬品の開発と審査～感染症領域における事例の紹介」

シンポジウム2 (9:30~11:15)

会場：中会議場1, 2

テーマ：医薬品等承認制度における公衆参加の方途

座長：北村 大（北村法律事務所）， 成川 衛（北里大学）

演者：宗岡 徹（関西大学）

「セカンダリー市場（安全）の充実」

中井 清人（厚生労働省）

「薬事規制への公衆参加とパブリックリレーションズ」

長谷部也寸志（第一三共株式会社）

「企業から見た透明性」

北村 大（北村法律事務所）

「欧米における公衆参加の現状」

シンポジウム3 (9:30~11:15)

会場：中会議場3, 4

テーマ：iPS細胞技術のレギュラトリーサイエンスへの応用－その展望と課題－

座長：石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）， 内藤 真策（日本製薬工業協会）

演者：中村 和市（日本製薬工業協会）

「医薬品業界におけるiPS細胞利用の現状と期待」

水口 裕之（大阪大学）

「創薬応用を目指したヒトES/iPS細胞から肝細胞への分化誘導技術開発」

佐藤 陽治（国立医薬品食品衛生研究所）

「ヒトiPS（様）細胞を加工して製造される分化細胞の品質」

石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）

「iPS細胞技術のレギュラトリーサイエンスへの応用－その展望と課題」

シンポジウム4 (12:15~14:00)

会場：一橋記念講堂

テーマ：First In Man の臨床試験の前に確認すべきこと

座長：小林 真一（昭和大学），中村 和市（日本製薬工業協会）

演者：熊谷 雄治（北里大学）

「ヒト初回投与に際して担当医師が留意すること」

川崎 ナナ（国立医薬品食品衛生研究所）

「臨床試験に向けたバイオ医薬品の品質管理」

永山 隆（日本製薬工業協会）

「ヒト初回投与のための動物実験情報（臨床副作用と非臨床毒性の相関性）」

柊 寿珠（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「ヒト初回投与試験のガイドラインについて」

シンポジウム5 (12:15~14:00)

会場：特別会議室101, 102

テーマ：レギュラトリーサイエンス教育の現状と課題

座長：今村 恭子（日本製薬医学会），栄田 敏之（京都大学）

演者：今村 恭子（日本製薬医学会）

「世界における製薬医学のトレンド」

栄田 敏之（京都大学）

「薬系大学におけるレギュラトリーサイエンス教育の現状」

福島 雅典（財団法人先端医療振興財団）

「アカデミアにおけるレギュラトリーサイエンス」

慶田 英二（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「PMDA における教育・研修の現状と課題」

特別発言：竹内 正弘（北里大学）

「大学の立場から」

桑原 雅明（武田薬品工業株式会社）

「製薬企業の立場から」

シンポジウム6 (12:15~14:00)

会場：中会議場 1, 2

テーマ：医療機器のレギュラトリーサイエンス

座長：佐久間一郎（東京大学），伊関 洋（東京女子医科大学）

演者：田村 敦史（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「医療機器のレギュラトリーサイエンス」

山崎 健二（東京女子医科大学）

「国産植込み型補助人工心臓 EVAHEART の場合」

中里 俊章（東芝メディカルシステムズ株式会社）

「ソフトウェアは医療機器か」

三澤 裕（テルモ株式会社）

「コンビネーション製品の複雑さ」

川上 浩司（京都大学）

「医療機器における臨床試験と評価の考え方」

シンポジウム7（12：15～14：00）

会場：中会議場 3, 4

テーマ：世界同時開発の時代を迎え、安全性の評価は如何にあるべきか

座長：成川 衛（北里大学）、高橋千代美（日本製薬団体連合会）

演者：森 圭一郎（ファイザー株式会社）

「開発段階から市販後安全性評価への一貫した取組み」

古閑 晃（日本イーライリリー株式会社）

「市販後の安全性評価とその問題点」

佐藤 大作（厚生労働省）

「安全性評価：現在の規制と将来の動向」

久保田 潔（東京大学）

「我が国における最良の安全性評価：将来への展望」

パネリスト：堀 明子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

シンポジウム8（14：15～16：00）

会場：中会議場 3, 4

テーマ：国民の健康とセルフメディケーションに貢献する OTC 医薬品を目指して

ー OTC 医薬品のサイエンスー

座長：望月 真弓（慶應大学）、上原 明（大正製薬株式会社）

基調講演：黒川 達夫（慶應大学）

「これからの OTC 医薬品に求められるもの」

演者：杉本 雅史（武田薬品工業株式会社）

「セルフメディケーションと OTC 医薬品の貢献」

倉田 雅子（納得して医療を選ぶ会）

「生活者にとって信頼できる OTC 医薬品とは」

武政 文彦（東和薬局）

「医薬の専門家が求める OTC 医薬品情報」

河野 典厚（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「これからの OTC 医薬品の承認・審査」

シンポジウム9（14：15～16：00）

会場：中会議室 1, 2

テーマ：カスタムメイド治療機器開発の必要性及び評価指標作成動向

座長：岡崎 義光（独立行政法人産業技術総合研究所）、

鈴木 由香（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

演者：齋藤 知行（横浜市立大学）

「人工関節カスタム化の臨床的意義と必要性」

野原 裕（獨協医科大学）

「脊椎治療分野におけるカスタム化の臨床的必要性」

- 興松 英昭（日本メディカルマテリアル株式会社）
「カスタムメイド人工股関節ステムの開発」
鈴木 由香（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
「カスタムメイド治療機器に対する評価指標作成動向」
松本 政浩（バイオメッドジャパン株式会社）
「バイオメット PMI(R)」
岡崎 義光（独立行政法人産業技術総合研究所）
「経済産業省における開発ガイドライン事業について」

シンポジウム10（14：30～17：30）

会場：一橋記念講堂

テーマ：日米欧規制当局によるレギュラトリーサイエンスと革新的新薬の開発

座長：中村 秀文（国立成育医療研究センター），和田 康平（第一三共株式会社），
富永 俊義（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

演者：Dr. Vicki Seyfert-Margolis（FDA, invited）

Professor Hans-Georg Eichler（EMA, invited）

近藤 達也（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「レギュラトリーサイエンス～イノベーションと社会との調和～

Regulatory Science – Integration of Innovation into Society –」

一般演題

口演（9：30～11：15）

会場：特別会議室101

座長：稲垣 治（アステラス製薬株式会社），松田 勉（山形大学）

O-1 伊藤 達也（京都大学）

「臨床試験データベースを用いた海外の研究者主導臨床試験の調査研究」

O-2 伊藤 陽一（北海道大学）

「使用成績調査におけるサンプルサイズ設計」

O-3 飯原なおみ（徳島文理大学）

「医薬連携による副作用見守りシステムの構築」

O-4 中村 敏明（福井大学）

「利用者目線で見た薬剤情報提供資材の評価と今後の課題」

O-5 東 雄一郎（国立医薬品食品衛生研究所）

「転移性乳がんのカペシタビン療法による手足症候群発症と治療効果との関連
～カペシタビンの個別化治療に向けて～」

O-6 朝比奈泰子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「医薬品医療機器総合機構におけるレギュラトリーサイエンス研究実施の現状と課題」

O-7 船田 正彦（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター）

「薬物依存性および毒性の評価法：合成カンナビノイドの特性」

口演（9：30～11：15）

会場：特別会議室102

座長：田村 敦史（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、三澤 裕（テルモ株式会社）

O-8 石井 大輔（JFE テクノリサーチ株式会社）

「生体用金属材料の疲労特性における熱弾性応力解析の検討」

O-9 岡崎 義光（独立行政法人産業技術総合研究所）

「骨接合材料の耐久性試験における熱弾性応力解析の有用性」

O-10 矢野 一男（旭化成クラレメディカル株式会社）

「新しく発行された医療機器臨床試験の国際規格（ISO 14155:2011）と ISO/TC 194/WG 4活動報告」

O-11 松村 一（東京医科大学）

「新分野医療材料市販時における諸問題～再生医療製品の臨床使用を経験して～」

O-12 郷 崇文（コリン・ジャパン株式会社）

「レギュラトリーサイエンスに於ける医療機器研究開発からの一視点」

O-13 市川 瑤子（東京都福祉保健局）

「テキストマイニング手法を用いた医療機器回収事例の解析」

O-14 安藤 剛（東京大学）

「東京大学におけるトランスレーショナルリサーチの支援強化領域の検討」

ポスター（11：45～12：45）

会場：特別会議室103

P-1 西村（鈴木）多美子（就実大学）

「ヒト疾患の治療に用いられる抗体医薬品及びその類似体の非臨床試験の現状」

P-2 山田 徹（日本製薬工業協会）

「新医薬品の開発に係る対面助言に関するアンケート」

P-3 武居 誠之

「米国薬事規制（FD&C Act, and 21 CFR）最近の動向

FDA Draft Guidance “Financial Disclosure by Clinical Investigator” について」

P-4 岩城 寛尚（愛媛大学）

「医療機器治験実施側としての経験共有と今後の課題」

P-5 杉田 祐子（北里大学）

「モデリングアプローチを用いた用量－臨床反応における民族差の検討」

P-6 今泉 恵（日本製薬工業協会）

「新医薬品の審査状況に関するアンケート」

P-7 野村 俊治（ファイザー株式会社）

「非臨床開発研究とレギュラトリーサイエンス」

P-8 華山 明洋（神戸薬科大学）

「「使用上の注意の改訂指示」からみる医薬品の安全性評価に関する研究」

P-9 岩崎 麻美（北里大学）

「全例調査の現状について－臨床現場から－」

P-10 柳 健一（筑波大学）

「新たに承認された2型糖尿病治療薬における製造販売後調査計画の動向」

P-11 濱田 和真（千葉大学）

「市販後安全対策措置としての添付文書改訂の効果に関する調査」

P-12 門脇 京子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

「本邦におけるゲノム薬理学関連情報等の添付文書への記載に関する実態調査」

P-13 栗林 亮佑（国立医薬品食品衛生研究所）

「カラムスイッチング法を用いた LC/MS によるバイオ医薬品の糖鎖不均一性解析技術の開発」

P-14 原園 景（国立医薬品食品衛生研究所）

「質量分析によるエポエチン先行品と後続品のグライコフォームプロファイルの比較」

各種会合

社員総会（11：30～12：00）

会場：会議室202

理事会（17：45～18：15）

会場：会議室202

S-1-1 国内承認品目における外国データの使用状況～審査報告書の調査結果より～

今野 浩一

日本製薬工業協会

1998年8月に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（ICH ガイドライン）」（平成10年8月11日付 医薬審672）が通知されて以降、外国データを活用する申請・承認事例は著しく増加した。また、近年になり、国際共同治験のデータを用いた製造販売承認申請が増加している。

外国データを活用することのメリットとして、国内開発における成功確率の向上、症例数の最適化による開発コストの抑制等が報告されているが、開発期間の短縮に関しては、外国の臨床データの利用しやすさが薬効領域により異なること、薬効評価指標が異なること等から一定の成果に繋がっていないとの報告もある。

この度、日本製薬工業協会臨床評価部会では、外国の臨床データと開発期間の関連性等の最近の状況を把握することを目的とし、2005年7月から2010年11月までに承認された459品目を対象に、製造販売承認申請における外国データの活用状況を調査した。

調査方法は、PMDA ホームページに公開されている審査報告書およびCTDを用いて、以下の項目について情報を収集した。

①基本情報：

審査分野、初回申請年月日、承認年月日、審査の種類（通常審査、迅速審査、優先審査等）、審査期間、承認取得者名、販売名、一般名、効能・効果、申請区分、特記事項

②外国データ使用状況：

- ・外国データを評価資料として使用 ・外国データを参考資料として使用
- ・国内データのみ使用 ・試験データなし：公知申請など

③ブリッジングコンセプトまたは国際共同治験の記述の有無

その結果、調査対象459品目の66%において外国データが申請に使用されていた。

今回の調査では、審査期間内に追加試験を実施した品目、外国データとして臨床薬理試験のみを申請に用いた品目なども調査対象に含めたこともあり、外国データの利用が、直接、審査期間を短縮することを示唆する結果は得られなかった。

開発期間の短縮に関しては、外国データの外挿により国内試験の試験数・症例数を大幅に省略し申請に至った品目があった。

なお、シンポジウム当日には2010年12月以降の承認品目を追加し報告する予定である。

S-1-2 開発戦略の現状・課題と今後の方向性～製薬企業の立場から～

西田 ちとせ

日本製薬工業協会

欧米で承認されているにもかかわらず、日本では未承認の薬剤が多数存在するいわゆる「ドラッグ・ラグ」を解消するために、産・官・学がそれぞれの立場で解決の取り組みがなされているところである。このような状況において、患者さまにいち早くより良い医薬品を届けることは製薬企業の責務であると考えます。

「ドラッグ・ラグ」を解消する方策の一つとして、これまで国内のみで実施されていた臨床試験が現在においては国際共同治験として数多く実施されるようになってきている。しかし、国際共同治験を積極的に行い多くの品目で同時申請を目指している会社がある一方、国際共同治験を実施していない会社も存在しているというアンケート結果が昨年10月の設立記念シンポジウムにて武田薬品の桑原氏により講演されている。

日本製薬工業協会薬事委員会申請薬事部会では、昨年に引き続き本年も開発状況、開発戦略について現状を把握することを目的として加盟会社65社にアンケートを行った。本講演では、昨年の設立記念シンポジウムの講演内容についてさらに最新の各社の状況を反映した情報を加えて詳細に検討した結果を踏まえ、開発戦略の現状や課題を報告する。加えて今後の方向性について考察する。

S-1-3 国際共同試験における民族差—外的要因の影響—

熊谷 雄治

北里大学東病院 治療管理センター

薬物に対する反応性には人種差があることが古くから知られており、新薬の国際共同開発の際には、遺伝子の差に基づく人種差が重要なポイントになると思われてきた。しかし、最近ではむしろ遺伝子等に基づく内的要因よりも、外的要因、すなわち環境や社会的な因子が重要であることが明らかになりつつあり、注目されている。

薬効に影響する因子には薬物動態、薬物感受性とさらに評価者の背景などが挙げられる。薬物動態へ影響する外的要因としては、飲食物による吸収への影響、薬物代謝への影響などがありうる。最近、民族差が知られている薬物で、服用時の飲用水を統一すると薬物動態の差がみられなくなったという学会報告もある。また、嗜好品や健康食品には薬物代謝酵素の誘導、阻害をきたすものも存在しており、外的要因として十分に考慮すべきである。多くの薬物で吸収が食事により変化するが、その変化の程度は食事の組成により影響されるものもあることから、食事量・組成の地域差が薬物動態の民族差に影響することも十分にあり得る。しかし、これらの因子を十分にコントロールした状況下で薬物動態に民族差がないことは、各地域で投与を受ける集団で民族差がないことと同義ではないことに注意が必要である。

各地域における臨床効果に影響をおよぼす外的因子として、環境、社会的背景、医学的な状況がありうる。疾患の疫学はこれらの要因で変動しうるし、診断自体も地域で異なる可能性があり、臨床試験に含まれる集団が地域ごとに異なっていることすら考えられる。また、併用薬剤や医学的なケアも薬効評価に影響を与える。医師・患者関係も有効性・安全性評価に大きな影響を与える。プラセボ投与を受けた患者群での有害事象発現率に地域差があった例では、医師による有害事象の判断のみでなく、患者の医師への報告にも地域差があることが想定される。

民族差がない、あるいは無視できるほど少ないということはもちろん望ましいことではある。しかし、たとえば薬物動態は体重補正を行うとほとんど民族差がなくなるので、投与量の変更は必要がないと結論するようなことは、現実には薬物投与を受ける集団から遊離した議論である。外的要因が薬効評価に影響することを踏まえ、どのように民族差を説明し、戦略に生かしていくかが重要である。

S-1-4 国際共同治験を利用した医薬品の開発と審査～感染症領域における事例の紹介

中西 民二

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部 主任専門員

海外と同時又は少なくとも大きく遅れることなく、国内における医薬品の開発・承認取得を目的とした開発戦略の一つとして国際共同治験が注目されている。日本では、国際共同治験の実施に関しては、2007年に「国際共同治験に関する基本的考え方」という通知¹を発出するなど、国際共同治験を計画・実施する際の基本的考え方を示すとともに、国際共同治験への日本の参加を積極的に推進しているところである。

今回は、感染症領域における医薬品の開発のうち、国内企業が国際共同治験を実施した事例として、抗インフルエンザ薬の開発を採りあげ、国際共同治験の実施に際しての検討内容や実際の審査内容について紹介したいと考える。

今回紹介する事例のように、日本国内でも相当数の患者が罹患する疾患である場合には、国内のみでも十分な症例数の集積が可能であるかもしれない。一方、他の感染症では、国内の症例数が少なく、国内のみでは十分な規模の検証試験を実施することが困難である場合もある。PMDA としても、今後は、そのようなケースを含めて、引き続き国際共同治験の積極的な活用を推進し、必要な医薬品を一日も早く患者もとへと届けるために、尽力したいと考える。

¹ <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>

S-2-1 セカンダリー市場（安全）の充実

宗岡 徹

関西大学大学院会計研究科

医薬品と医療機器の承認制度は、審査、安全、救済の業務がそれぞれ独立かつ連携して行われている。それに対し、一般的な市場の分類でいえば、それぞれ、プライマリー市場（発行市場）、セカンダリー市場（流通市場）、アフター市場（製品保証等）に対応している。

一方、「信頼」概念を分析すると、我が国の社会制度は、日本社会特有の信頼確保の手段が必要である。日本社会では、同僚やカウンターパートナーを優遇する行動（「内集団ひいき」的行動）をとりがちであり、それに対する国民の反発も大きいものがある。そのため、特定の制度が社会的な信頼を得るためには、国民から為政者の①能力に対する期待と②意図に対する期待に応えることが必要である。このとき、内集団ひいき的行動は、国民からすると「②意図に対する期待」に応えてないことになることに留意が必要である。

医薬品等の承認制度を、国民からの「信頼」という概念により分析すると、市場ごとの特徴がみられる。プライマリー市場（審査）では、新薬の承認について、製薬会社のみならず国民（患者）の高い期待があるため、内集団ひいき的行動がみられても、制度の社会的信頼に大きな影響を与えることはない。しかし、セカンダリー市場（安全）では、製薬会社等（学会や医療関係者を含む）の利益を慮る言動（内集団ひいき的行動）に対する反発は大きく、裁判所の判断も厳しいことは、過去の薬害問題等で明らかであろう。つまり、医薬品等の承認制度が社会的信頼を損なわないためには、安全業務における慎重な言動が求められるとともに、公衆参加の方途を考慮する必要があると思われる。

たとえば、添付書類の改訂の取り扱いである。記載内容を厳しくする場合は迅速に行われるべきであるが、記載内容を緩和する場合は問題となる。現在、添付書類は承認時に厳し目の記載が求められるが、その中には杞憂的なものも含まれており、実態に応じたものとするべく、記載内容の緩和が行われる場合がある。現在、製薬会社のみならず、学会の意見等を参考に記載内容の緩和が行われているが、ここに公衆参加の可能性があり（結果論からの「後だしジャンケン」による断罪もありうる）、慎重に行われなければならない。公衆の参加により、当該緩和措置は国民の目から見ても合理的であることを担保することが求められよう。

S-2-2 薬事規制への公衆参加とパブリックリレーションズ

中井 清人

厚生労働省医薬食品局総務課

パブリックリレーションズ（Public Relations, 略称:PR）とは、個人ないし国家や企業その他の組織体で、持続的または、長期的な基礎に立って、自身に対して公的な信頼と理解を獲得しようとする活動のことを言う。我々は、主に、企業等が行う宣伝活動や広報活動を想像し、通常、ピーアールと呼んでいるが、薬事規制という公衆衛生を確保するために必要なレギュレーションにおいても、その目的を達成するために、このパブリックリレーションズの定義に戻り、国民に丁寧に説明し、信頼を得ることが必要である。この薬事規制が国民の信頼を得るための方法の一つとして、今回のシンポジウムのテーマである「医薬品等承認制度における公衆参加」を考えるべきである。

筆者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、医療機器及び医薬品の承認審査の経験があるが、その経験だけではなく、これまでの行政経験からも、レギュレーションに公衆が参加して、行政側と協力して、規制制度の最適化は無論のこと、個別品目の評価においても、それぞれの立場における意見を交換しつつ、当該医薬品等によって受けられるベネフィットとリスクについても議論することには、非常に大きな意義があるものと信じている。しかしながら、その一方で、行政実務をこなす担当者としては、知的所有権等への配慮や公衆参加のための手続き等による業務の増大が見込まれ、それによる評価期間の延長などのリスクやコストの増大が生じることも事実であり、これらを総合的に考慮して、薬事規制に係る国民の信頼を得るための活動、すなわち、パブリックリレーションズを考えるべきである。つまり、公衆参加によるベネフィットとリスクの最適化のための議論が必要であると考えている。今回のシンポジウムでは、私見ではあるが、これまでの審査等の行政経験を踏まえ、薬事規制への公衆参加について、国民の皆様の信頼が得られるレギュレーションに向けた一歩となるような議論を行いたい。

S-2-3 企業から見た透明性

長谷部 也寸志

第一三共株式会社 開発薬事部

「公衆参加の方途」を考えるにあたり、まず現在の医薬品審査の透明性について考えてみたい。医薬品の審査は、申請時に提出した品質・有効性・安全性のデータに基づいて規制当局において行われる。一昔前は、それらのデータは医薬品の添付文書、インタビューフォーム、投稿論文等の形で公になり、承認申請及び審査に関わる多くの情報は公開されていなかった。平成13年に情報公開法が施行されてからは、承認後、申請資料概要（CTD）、審査報告書、薬事審議会議事録等が公開され、より詳細で、審査経過が把握可能な情報が公にされている。また、審査より前の臨床試験段階でも、治験のプロトコルや結果がwebに公開されるようになってきている。医薬品の審査が適切に行われているかを知る上で、これら資料の透明性については欧米の情報公開の現状と比較しても遜色はないと思われる。

一方、審査過程への関わりに着目すると、企業は、総合機構による審査において照会事項を受け、回答書を提出して承認取得にむけ課題を解決していくが、その後の専門協議、医薬品部会、薬事分科会のステップにおいて直接は参画していない。課題がある場合には、当局から指示を受け、対応している。したがって、「公衆参加の方途」を考えるにあたり、公衆とともに申請者の参加についてもバランスとして考慮する必要があると思われる。前述の情報公開に基づく資料は、個人情報や、品質等を中心とした企業の知的財産に係わる部分をマスキングした上で、承認後、公開される。「公衆参加」においてはリアルタイムの情報が必要であり、不開示情報を審査の過程でいかに取扱っていくかも、審査期間短縮が期待されている中で考えるべき要素の一つである。

社会的関心度が高い、または社会的影響が大きい医薬品の審査については、パブリックコメントを募集するなど、審査過程において一般の意見を聴取する事例がいくつかある。透明性を高めつつも、より速やかに適切な審査が行われるためには、医薬品の位置づけを申請時に見極めて、必要に応じて「公衆参加」を求める別途定めた審査過程を経ることも一策と考える。企業の立場からは、情報公開法の趣旨とは異なる資料開示の現状についても言及したい。

S-2-4 欧米における公衆参加の現状

北村 大

北村法律事務所

1. 米国の現状

- (1) 承認を担当するCDER（Center for Drug Evaluation and Research）には医薬品の種類ごとにAdvisory Committeeが設けられ、その意見を元に承認の可否が判断される。これらのCommitteeの委員には消費者及び患者からの代表が含まれる。
- (2) 更に、直接的な意見表明の手段としてFederal Food, Drug and Cosmetic Actに基き「Citizen Petition」制度が導入されている（21 CFR 10.30）。この制度上なんびともFDAの措置（行政処分を含む。）に対してpetitionを提出することができ、また、FDAはこれに対して180日以内に回答することになる。個別の医薬品の承認についてもCitizen Petitionを提出でき、FDAは承認手続を中断する扱いである。

2. EMAの現状

- (1) EMA（European Medicines Agency）では、CHMP（Committee for Medicinal Products for Human Use）が承認を担当するが、その検討に当たり患者及び消費者のグループの代表との協議メカニズムが導入されている（EMEA/483439/2008 rev.1）。協議するかどうかはCHMPの判断によるとされ、また申請側はこれを拒むことができるが、拒んだ場合には記録として残される。また、CHMPが諮問するScientific Advisory Groupにおいても専門家の一部として患者及び消費者代表を任命することができる。
- (2) 他方、直接的なインプットであるpublic consultationの対象とされるものは、一般的な規則制定に関するものである。

3. フランスの現状

欧州の代表としてフランスについてみると、承認手続への公衆の参加がMediator問題を契機として拡大しつつある。EMAの規則にならない、法令上承認を担当する委員会が消費者及び患者の代表からのインプットを得ることができるとされてきたが、更に、本年6月23日に公表された改革案によれば、各種委員会を患者代表の参加に開放し、また委員会会合の記録を公表することが定められている。

S-3-1 医薬品業界における iPS 細胞利用の現状と期待

中村 和市

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会では、幹細胞利用に関する企業側の要望を各界に伝えることを目的として、加盟企業を対象に「幹細胞を用いた評価系に関するアンケート調査」（調査票配布：2011年1月6日～31日）を実施した。33社（回答率：53%）から回答を得た。

その結果、これまでに多能性幹細胞を用いたことのある企業は13社にとどまったが、今後利用を希望している企業は14社にのぼり期待の高さが窺えた。研究領域別にみると、これまでは薬効薬理、安全性薬理、毒性部門での使用経験が多かった。薬物動態部門においては、これまでの利用経験は極めて少ないものの、今後利用を希望する企業は他の領域よりもむしろ多かった。利用経験のない企業では、その理由に背景データの不足や自社に培養技術がないことなどを挙げていた。今後は申請用資料としての利用も増えるであろうが、現時点では探索試験として利用するあるいはしたいとする企業が大半であった。幹細胞の利用について有用と考えられる点としては、ヒト由来の細胞を用いることが出来ることを筆頭に入手の容易さや安定供給を挙げる企業が多かった。一方、問題点としては細胞機能・性質の安定化や培養法の簡易化の必要性などを挙げるところが多かった。また間葉系幹細胞やES細胞に比較すると、今後は総じてiPS細胞の利用に期待が寄せられていた。発表では、分化細胞ごとの使用目的や要望などについても調査したので、あわせて紹介したい。幹細胞や評価系を開発する機関へは、分化細胞の標準化、品質確認法の開発、分化細胞を用いた試験法の標準化などを要望していた。また各種プロジェクト間の連携を強め、より産官学一体となった取り組みをすべきとしていた。プロジェクトでの研究の進捗が把握しにくいという声もあり、今後は積極的な情報発信を求めている。

現在、日本では創薬基盤の弱体化が問題となっているところではあるが、臨床試験とともに非臨床試験においても日本が高い技術を保有、維持することによって、日本国内でこれらの試験の活性化につながれば良いと考える。これまでも日本発の技術や実験モデルが日本では利用されず海外で普及した例は多かった。iPS細胞を用いた探索試験や安全性試験技術の開発が海外で先行し、また逆輸入すらされず専ら海外で試験が実施されるようなことは日本の（医薬品）産業にとっても避けるべきである。

S-3-2 創薬応用を目指したヒトES/iPS細胞から肝細胞への分化誘導技術開発

水口 裕之

大阪大学大学院薬学研究科分子生物学分野 独立行政法人医薬基盤研究所幹細胞制御プロジェクト

肝毒性は医薬品候補化合物の開発中止原因の主要なものであり、正常肝細胞を用いて将来起こりえる高い潜在的毒性発現を研究開発の初期段階に予測できれば、より安全性の高い医薬品を効率良く開発することにつながると考えられる。現在は、主に初代培養ヒト肝細胞や肝ミクロソームを用いて、毒性試験や薬物動態試験が施行されている。しかしながら、コストや高機能なヒト肝細胞ロットの安定供給の問題等から、ヒトES/iPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた毒性・薬物動態評価系の開発が期待されている。

ヒトES/iPS細胞由来分化誘導肝細胞を毒性・薬物動態評価系に応用するためには、高機能な分化誘導肝細胞を作製することが最重要である。従来の方法は、液性因子（増殖因子やサイトカイン等）を付加することで分化を誘導するものであるが、ヒトES/iPS細胞から肝細胞への分化効率が低いこと、さらに得られた細胞も薬物代謝酵素の活性が低い未成熟な肝細胞であることが課題となっている。我々は、一過性に効率良く目的遺伝子を発現させることが可能なアデノウイルスベクターの特徴を最大限に生かして、ヒトES/iPS細胞から肝細胞への分化過程において、肝臓の発生に重要な遺伝子を、分化の適切な時期に導入することにより、肝細胞への分化効率を比較的に高めることに成功した。即ち、ヒトES/iPS細胞由来の中内胚葉系細胞や内胚葉系細胞、肝幹前駆細胞へSOX17遺伝子やHEX遺伝子、HNF4a遺伝子を導入することにより、従来法と比較し肝細胞への分化誘導効率が飛躍的に向上した。本講演では、我々が取り組んでいるヒトES/iPS細胞から肝細胞への分化誘導法の開発に関する研究について紹介する。

S-3-3 ヒト iPS（様）細胞を加工して製造される分化細胞の品質

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部

ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を再生医療・細胞治療に利用する細胞・組織加工医薬品等の原料として応用すること、あるいは化合物の非臨床安全性試験系の材料として応用することを目指した研究・開発は現在、国内外で活発に進められている。再生医療・細胞治療の目的は疾患や損傷の治療である。また、細胞を用いた化合物の非臨床試験安全性試験の目的は特定細胞種の機能に対する化合物の影響評価にある。したがって、研究・開発の中では常にこれらの目的から発想する考え方、アプローチが肝要であり、再生医療・細胞治療の場合、どのような疾患を対象に、どのような有効性・安全性を示す iPS 細胞加工医薬品を開発するかが第一義的課題であり、非臨床安全性試験系の場合にはどのような臓器・細胞種のどのような機能を再現した試験系を構築するのが第一義的課題となる。目的がいずれにせよ、iPS 細胞由来分化細胞については、各々の目的に叶う品質を備えていなければならない。

iPS 細胞の登場により、再生医療・細胞治療あるいは非臨床安全性試験の実用化に無限の可能性が開かれたが、このことは初期化の程度や特定 iPS 細胞の標準化が前提であるということ必ずしも意味する訳ではない。初期化の程度を一定にすることができ、iPS 細胞の標準化ができることは、細胞・組織加工医薬品等の開発や新規安全性試験系樹立の際に、特性が明らかな素材が提供できるという大きな意義を持つ。しかしこれは、全ての製品・試験系のもとが特定の iPS 細胞でなければならないということの意味するものではない。個別の製品・試験系に対して、素材としてより適切な細胞があれば、それを用いるべきである。重要なことは、細胞の分化・脱分化が人為的に操作できるというパラダイムの中で、ある特定の目的に叶う品質・有効性・安全性を有する最終製品・分化細胞を製造するのに適切な素材として人工的に分化能を誘導された細胞を適切に位置づけることである。どの細胞から、どの手段で、どの程度初期化した細胞を得て、どのような分化誘導で、どのような細胞を経て、どのような目的細胞を得るかが、各開発研究関係者の挑戦課題である。

S-3-4 iPS 細胞技術のレギュラトリーサイエンスへの応用ーその展望と課題ー

○石田 誠一

国立医薬品食品衛生研究所

iPS 細胞技術の社会応用として、再生医療や創薬などが挙げられる。その中でも、再生医療応用には、iPS 細胞から分化した組織の脱分化やがん化など克服するべき課題が多く、実用化への道のりが長いとされる。一方、創薬等の産業応用は、分化した細胞を *in vitro* で利用する為このような難関が少ないと考えられおり、早期実現化に向けた動きが盛んになってきた。

ヒト肝細胞の創薬応用に関しては、FDA ガイダンスなどでの推奨により *in vitro* 代謝試験を中心にヒト初代肝細胞の利用が進んでいるが、本邦では法規制の関係で供給をほぼ100%海外に頼っており、コストや安定供給など問題点も多い。そのため、HepaRG 細胞というような細胞株の利用も広まってきているが、iPS 細胞由来の肝細胞も代替細胞としての利用が有望視されている。

我々は先端医療開発特区（スーパー特区）において、ヒト iPS 細胞を中心とした *in vitro* 毒性評価系の開発研究を推進してきた。現在、ヒト iPS 細胞より肝細胞や心筋細胞への分化誘導を行い、初代培養細胞を代替する供給源としての可能性を検証している。その過程で再生医療応用とは異なった障害が少なからず存在していることが明らかとなった。例えば、iPS 細胞からの分化誘導法が複数の過程を経るため再現性を得るのが困難であること、分化誘導された細胞の成熟度が不十分で、多くの場合得られる細胞機能が成人より胎児期のものに近いことなどが、安全性・毒性評価への応用に関して解決すべき問題点である。

既に iPS 細胞の分化誘導技術に関しては一定の成果が上がりつつあり、今後は産業応用に向け、レギュラトリーサイエンスの観点から、iPS 細胞の分化誘導技術とそれにより得られる肝細胞の機能について評価検討を加える時期となっている。我々のこれまでの検討を通じ、分化誘導の再現性や細胞の成熟化についての知見を紹介し、これからの整備すべき課題を提起したい。

ー謝辞ー

本研究は以下の研究費の助成のもとなされた。

- ・保健医療分野における基礎研究推進事業【10-21】
- ・政策創薬総合研究事業【KHD1018】
- ・アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト【6110】
- ・二国間交流事業 共同研究

S-4-1 ヒト初回投与に際して担当医師が留意すること

熊谷 雄治

北里大学医学薬理学

薬物をヒトへ初めて投与する試験（FIH 試験, First in Human Study）は新薬の開発の上で避けて通ることができない大きなハードルである。FIH 試験を実際に施行する医師の最大の関心事は被験者の安全と健康であることはいうまでもない。FIH 試験の段階で利用可能な情報はきわめて限られており、類薬の臨床的検討が行われていない場合には、情報は非臨床試験から得られたものに限られている。低分子化合物の開発が主流であった時代には、動物における毒性所見からヒトにおける毒性発現の予測はある程度可能であり、安全に FIH 試験を行ってきた長い歴史がある。しかし、TGN1412事件の経験が示すように、抗体医薬に代表される高分子化合物の試験に関しては、これまでもまして注意深い事前の検討と、試験の試行が必要になっている。

ヒトの試験で重要なことは、化合物の毒性発現をあらかじめ予測し、その毒性が非可逆なものになる前に検出することである。通常、FIH 試験の対象はあらかじめ健康な、障害のない人間である。このような被験者で障害を残すような毒性を発現させてはならない。このために、非臨床試験データの解釈が特に重要である。試験計画作成にあたっては、毒性の発現臓器、程度、組織学的変化から予想されるヒトにおけるバイオマーカーを選択し、薬物の予想作用時間からヒトでの追跡期間を決定する。また、想定される毒性をもとに、どのような所見が見られたら中止すべきかについても、事前に想定しておく必要がある。一方、有効性の検討が可能な場合には積極的にこれを行うべきであるし、逆説的ではあるがむしろ倫理的である。デメリットの多い試験に参加する被験者にとって、参加する試験からより多くの有用な情報が得られることは望ましいことである。

試験開始後に、非臨床試験から予測できなかった事柄が明らかになる場合もある。このような場合には、試験計画の変更が必要になることが多い。投与量の変更、観察タイミング・期間の変更、安全性評価項目の追加などがそれである。基本的な考え方として、被験者の安全性確保に必要なことは思いつく限り何でもやる、というのが担当医師の基本的スタンスである。

S-4-2 臨床試験に向けたバイオ医薬品の品質管理

川崎 ナナ

国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

治験薬の品質管理の目的は、不良な治験薬から被験者を保護すること、臨床試験の信頼性を確保すること、市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保することである（治験薬 GMP）。バイオ医薬品被験薬においては、バイオ医薬品の特徴、すなわち、構造が複雑で不均一性があること、投与量を力価で規定する場合があること、不安定であること、不純物として製造工程由来不純物・目的物質由来不純物があること、ウイルス等の混入の可能性があること、を考慮した品質管理が必要である。

バイオ医薬品の臨床試験に向けて、構造／物理化学的性質を可能な限り明らかにすることが望ましい。糖タンパク質や PEG・薬物結合タンパク質においては、糖鎖の構造や PEG・薬物の結合位置等の差異が活性や薬理プロファイルに与える影響を解析し、影響が認められる場合は、被験薬の不均一性のパターンを明らかにしておく。投与量を設定するために、適切な定量法を用いて物質質量（タンパク質重量）を測定しておく。投与量を力価で規定する場合は、バリデーションされた適切な試験法を用いて力価を測定する。必要に応じて力価の基準となる標準物質を定めておく。タンパク質医薬品は一般に不安定であるので、試験期間中の安定性を確認しておく。

目的物質由来不純物（凝集体や分解物等）、製造工程由来不純物（細胞基材や細胞培養液等）及び、混入汚染物質（ウイルス等）への対応が必要である。凝集体や宿主由来タンパク質は免疫応答を惹起する可能性があるため、可能な限り除去する。ヒトや動物細胞を製造基材とする場合は、ウイルス等の混入リスクを否定する。細胞や血清等の生物由来原料を使用している場合は、生物由来原料基準への適合性を確認する。注射剤の場合は、無菌性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験等を実施する。

ヒト臨床試験に用いられる被験薬と、非臨床試験に使用されたものには、同等性／同質性が確保されていなければならない。非臨床試験後に製造方法が変更され、品質特性に差異が認められたときは、安全性・用量設定に影響を及ぼさないことを確認した上で臨床試験に用いるべきである。医薬品開発段階では、製造工程の変更がしばしば行われるため、製造販売承認申請を見据えた医薬品開発の効率的展開のため、規格を設定することが望ましい。本発表では、以上について解説したい。

S-4-3 ヒト初回投与のための動物実験情報（臨床副作用と非臨床毒性の相関性）

永山 隆

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会

臨床副作用と非臨床毒性所見の相関性については、医薬業界に携わる多くの者が興味を抱いているところであり、過去にもいくつかの調査がある。国内においては、1992年から1994年にかけて、製薬協会で開発中止薬のアンケート調査や市販薬の文献調査¹⁻³⁾などが実施されている。これらの調査は、主に非臨床試験ガイドラインの作成に当たり、その妥当性を確認することを目的として実施されたものである。海外においてはOlsonら⁴⁾の報告がある。

過去の調査から20年近く経過し、多数の生物製剤医薬品や治療ワクチンの登場など、状況も大きく変わっていることから、現在販売されている医薬品（調査対象：平成13年～22年承認の新有効成分含有医薬品）を中心に、臨床副作用と非臨床毒性の相関性を添付文書・審査報告書・承認申請資料などの公開資料を情報源として調査した。今回は、相関性が認められない部分は何かを確認することに調査の主眼を置き、それに対しては今後どのような対策が必要かを検討することとした。また、データベース化することも目的のひとつとして、公開資料の利用や新規データの追加のための方策なども考慮して調査した。

調査の結果から、副作用の種類などにより相関性の高低がわかることから、具体的な例を多数取り上げて紹介したい。

- 1) 日本製薬工業協会、医薬品評価委員会、基礎研究部会 資料52 1992年 毒性試験結果と臨床副作用の関連性
- 2) 日本製薬工業協会、医薬品評価委員会、基礎研究部会 資料61 1993年 臨床副作用と動物試験データの関連性に関するアンケート調査
- 3) 日本製薬工業協会、医薬品評価委員会、基礎研究部会 資料65 1994年 臨床副作用と動物試験結果の関連性に関する文献調査
- 4) Olson H et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2000, 32, 56-67

S-4-4 ヒト初回投与試験のガイドラインについて

柊 寿珠

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 毒性領域

医薬品開発においては、動物を用いた非臨床試験において有効性・安全性等を確認した後、臨床試験を実施しヒトにおける有効性・安全性を確認する。非臨床試験の結果より、ヒトに初めて治験薬を投与する際の安全で適切な初期投与量を算定する基準については、ICHM3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成22年2月19日薬食審査発第0219第4号）に考え方が記載されており、米国FDA（2005年）やEMA（2007年）からは独自のガイダンスが公表されているが、我が国独自のガイダンスは未整備であった。

我が国では、いわゆるドラッグラグの問題が指摘されており、その原因のひとつとして、治験の基準やその環境が整っていないことあげられている。ドラッグラグ解消を目指し医薬品の開発着手を進めるためには、早期に国内で臨床試験に着手し、POC試験を国内で行うことが重要であり、そのためにも初期用量設定に関するガイドラインの整備が求められていた。

平成22年度、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究」において、「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案）」が作成された。

本ガイダンス案は、医薬品開発における非臨床から初期臨床試験への移行を支援するため、被験薬をヒトに初めて投与する際のリスク要因を予測し、さらに、被験薬の品質、非臨床・臨床試験の進め方及びヒト初回投与に関する計画等についての基本的な考え方が示されている。

本演題においては、主に投与量の設定についてお話したい。

S-5-1 世界における製薬医学のトレンド

今村 恭子

日本製薬医学会

製薬医学こと Pharmaceutical Medicine とは、有効で安全な医薬品の開発と使用を医学的な立場から啓発推進するものであり、欧州では1970年代からの本格的な医師の製薬産業への進出にあわせて各国で製薬医学の教育体系化への取り組みが展開されてきた。

まずイギリスでは、王立医学院（RCP）の製薬医学分科会によって「製薬医学とは、患者と社会のために役立つ医薬品の発見、開発、評価、承認、監視、医学的なマーケティングなどに関する医学の専門科目である」と定義された。1975年からは英国製薬医学医師連合会（BrAPP）が2年間のパートタイム制の教育を開始して、学位認定試験を RCP が実施する形式で、毎年世界各国から受講者が参加している。

国際的な製薬医学医師連合会である IFAPP では、BrAPP を始めとする各国の教育体系を標準化し、共通のカリキュラムやシラバスを制定しており、現在14のコースが認証を得ている。製薬医学教育のコース設立はブラジルやメキシコなど欧州以外の地域でも取り組んでおり、最新のコース認証は韓国の延世大学の製薬医学教育に対して授与された。

アメリカでも製薬医学医師連合会が APPI を設立し、企業治験や医師主導治験に関わる医師の教育を推進し、資格認定試験を実施している。

一方、日本では一般財団法人日本製薬医学会が2005年から定例の教育セミナーを開始し、2008年からは認定医試験も開始して会員医師に対する教育研修の充実をはかってきたが、残念ながら海外諸国のような大学を拠点とした教育コースの確立には至っていない。

その背景には、医薬品の開発と使用において医師が果たすべき役割への認識が産学官のいずれにおいても海外と大きく異なっている現状がある。さらに、最近日本でも制度が充実してきた医師主導治験や医師主導臨床研究の推進においても、医師の教育の重要性がうたわれてはいるが、厳しさを増す一方の医療環境の中で医師がどのような役割を果たすべきか、そのためには誰が何を学ぶ必要があるかの議論まで至っていないことも、教育の制度化を阻む要因となっている。

ドラッグ・ラグやデバイス・ラグで世界の後塵を拝するのではなく、イノベーションで世界をリードするためには、医師に対する製薬医学教育が必要不可欠であり、今後の我が国でのあるべき取り組みについての活発な議論を期待する。

S-5-2 薬系大学におけるレギュラトリーサイエンス教育の現状

栄田 敏之

京都大学大学院薬学研究科

近年の医療技術の高度化、医薬分業の進展等に伴う医薬品の安全使用や薬害の防止といった社会的ニーズに応えるため、医療現場で職能を発揮し、医薬品の適正使用推進に貢献できる薬剤師の育成が火急の課題となっています。薬剤師の養成のための薬学教育においても、医療薬学を中心とした専門教育及び実務実習の充実を図ることが重要であるという論議を経て、平成16年、学校教育法が一部改正され、薬学教育の修業年限が6年に延長されました。新しい6年制教育の特徴は、合計5か月間にわたる病院・薬局実務実習に象徴されており、「薬学教育モデル・コアカリキュラム」とともに、「実務実習モデル・コアカリキュラム」が策定されました。

これまでの薬学教育では、レギュラトリーサイエンスに関する教育は、十分とは言い難いものでした。しかしながら、コアカリキュラムにて、「医薬品の開発と生産」という項目が設定されたこともあり、各々の大学で、充実した教育の実践に向けて様々な取り組みが行われています。

私どもは、まず、「医薬品の開発と生産」に特化した教科書がないという認識にたち、いくつかの薬系大学の当該科目の担当教員の協力を得て、6年制教育のための教科書を作成しました。本書は、医薬品開発に関する基本的知識の取得を目的としたものでしたので、さらに京都大学では、教育のよりいっそうの充実を目的として、開発業務受託機関の協力を得て、新入社員教育用の教材を導入して、夏季集中講座を実施しています。また、北里大学では、平成21年度、「グローバル臨床研究拠点整備事業」が厚生労働省より選定されており、この中で、国際共同臨床研究実践のための基礎知識を習得する教育カリキュラムを構築されています。

本講演では、これらを簡単に紹介させていただくとともに、大学におけるレギュラトリーサイエンス教育の課題を整理し、ご意見を頂戴できれば幸いに存じます。

S-5-3 アカデミアにおけるレギュラトリーサイエンス

福島 雅典

財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター

レギュラトリーサイエンスについて論ずるにあたって、まず明らかにしておかねばならないことは、科学と技術の相違についてである。わが国は科学・技術立国を国是としていながらも、この点について、およそ無神経、否無知というべきである(科学技術基本法、総合科学技術会議等々、推して知るべし)。そもそも、科学技術という用語などはない。これは英語に訳せば自明である。Science Technology ましてや Scientific Technology とは言わないのである。Science and Technology なのであって、すなわち、科学と技術が正しい。そもそも科学には善悪はないが、技術には善悪があるという理を、よくよく知るべきである。技術を善悪いずれにするも人の心によるのである。また、あらゆる技術には利点と欠点があり、欠点は、しばしば人々に有害な影響を及ぼしうる。すべての技術について問うてみるがよい。わが国の科学・技術政策の貧困と両者の混同が何をもたらしたか、過去と現在をみるがよい。哲学なき科学は凶器である。ひとたび科学が技術として利用されるに及ぶや、期待される利便とはうらはらに、それらはしばしばとりかえしのつかないリスク、災厄をもたらすのである。人間は、科学を技術としてその生活に用いるにあたって、便益を極大にし、リスクを極小にする努力を重ねてきた。そして、当該技術のもたらす便益とリスクを事前に十分に評価することによって、その比を極大化することを学びつつある。その技術の利用と普及にあたっては、法律・規制によってコントロールすることになる。この智慧がレギュラトリーサイエンスである。まとめれば、依法実践科学 依科学進歩改法ということになろう。アカデミアが知の創造、伝達、承継の砦であるならば、以上の理を事として実践せねばならない。その謂は、評価の内容とそのもたらす結果は、もっぱらその時点の科学の水準によるということに他ならないということである。

本シンポジウムでは、テーマである“レギュラトリーサイエンス教育の現状と課題”に応じて、文科省がすすめてきた国家的プロジェクトである、橋渡し研究支援推進プログラムのねらいとその達成について、トランスレーショナルリサーチ、クリティカルパスリサーチを軸に、アカデミアにおけるレギュラトリーサイエンスの教育、研究と実践(診療)の面から論ずる。

S-5-4 PMDA における教育・研修の現状と課題

慶田 英二

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部 研修課

平成16年4月に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、医療機器センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構が統合され、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が発足して既に7年が経過した。この間、ドラッグラグ及びデバイスラグの解消や、医薬品及び医療機器に対する安全対策の強化が叫ばれる中、PMDAの組織体制の強化の一環として職員の増員が行われ、PMDA発足時の平成16年4月の時点では256名であった職員数は、平成23年4月の時点では642名となった。今後も増員は継続される見込みであり、平成21年3月に策定された第2期中期計画では平成25年度末までに最大で751名まで増員することとされている。こうした増員の結果、平成23年4月時点での平成20年及び平成21年採用の職員は、それぞれ100名以上、平成22年採用は約90名が在籍(出向者や嘱託職員などを除く)しており、平成23年春にも約60名の職員が採用された。

これまでPMDAでは、FDAの研修カリキュラムなどを参考にしつつ、平成20年頃までに研修プログラムの整備が行われてきたところであるが、このような短期間での大幅な増員を踏まえ、若手職員のスキルの向上を図るため、特に採用後2年目及び3年目の職員を対象としたフォローアップ研修が必要と考えている。今般、フォローアップ研修に関し、関係職員を対象にアンケート調査を実施し、その結果が纏まったことから、今回はPMDAにおけるレギュラトリーサイエンス推進活動の一環として、アンケート調査の結果と現行の研修体系及び今後の研修への取り組みの方向性について紹介する。

S-6-1 医療機器のレギュラトリーサイエンス

田村 敦史

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 国際業務調整役（医療機器担当）

「医療機器は医薬品とは違うので同じ考え方で規制するのはおかしい」とよく耳にする。しかしながら、レギュラトリーサイエンスの感覚が失われているのではないかと感じる言葉でもある。レギュラトリーサイエンスとは、判断基準・価値基準の異なる物をいかに同じ土俵に上げて評価するのかを考えるサイエンスのはずである。ライフサイエンスにおいては、リスク・ベネフィット（有効性・安全性）バランスと一言で片付けられるが、リスクとベネフィットは云うほど簡単に比べられる物ではないし、答えが普遍であるものでもない。様々な科学的・社会的情報を基にその時点で適切な結論を導き出すために何が出るのか、しかも多くの人に受入れられる透明性・公平性も求められるのがレギュラトリーサイエンスの考え方だとすると、医薬品であっても医療機器であっても基本的な考え方は共通のはずである。しかしながら、規制の細かな点や評価手法について、医薬品と医療機器を同じ尺度で考えることは非科学的でありナンセンスであることは言うまでもない。

多くの人に受入れられる評価手法とはどんなものがあるのだろうか。医療機器の世界にあっては、日米欧豪加の行政及び業界の代表が集ったGHTF（Global Harmonization Task Force）の中で、医療機器規制の国際整合化を目指したガイダンスの検討及び公表を行っている。その中では医療機器を設計・製造するに当たって全ての医療機器に求められる“一般的要求事項”と医療機器の特質に応じて適応の要否が異なる“設計及び製造に関する要求事項”とから構成されている基本要件（Essential Principles）が示されている。また、医療機器の評価に際しては認知された規格・基準に従うことが好ましくその作成に努力すべきであり、ISO/IEC 等有効活用を求める反面、新たな技術要素に対してはこれらにとられ過ぎるべきではないとも言及している。また、製造販売業者は、適切な適合性評価を行うべきであり、その内容には品質マネジメントシステム、市販後監視システム、技術文書のまとめ方等が含まれるなどのガイダンスも提供されている。

このような世界的に認知された手法を用いることもレギュラトリーサイエンスを支える透明性・公平性を考慮した一つの考え方であり、国際的な動向や最新の医療機器審査の状況も情報も参考に医療機器のレギュラトリーサイエンスについて考察したい。

S-6-2 国産植込み型補助人工心臓 EVAHEART の場合

山崎 健二

東京女子医科大学 心臓血管外科

次世代型補助人工心臓を実用化することを目的に、1991年長野県諏訪市にサンメディカル技術研究所がベンチャーとして従業員2名で設立された。当初より、東京女子医科大学、早稲田大学、産学総合研究所との医工連携の体制が構築できた。1993年に米国ピッツバーグ大学に留学し、日本で製作された開発試作品を精力的に大型動物実験等により評価し、日本でそれを改良するという開発を行った。EVAHEARTは現在の仕様に固まった2002年秋から前臨床試験に入ったが、材料の生物学的安全性試験（ISO10993シリーズ）や長期耐久性試験、慢性動物実験はいずれも米国の試験施設で行った。当時明確な人工心臓開発のガイドラインや規格基準は国内外とも無かったため、独自に試験方法を探りながら実施したが、後の薬事承認審査では試験方法の正当性を示すのに苦労した。2005年5月日本でパイロットスタディを開始、2006年6月多施設共同治験のピボタルスタディを実施し、全18症例の治験を実施した。新GCPの運用においては、治験依頼者も実施医療機関側も手探りしながら質の高い治験の実現を目指した。2003年医療機器産業ビジョンが発信されて以降、人工心臓開発の環境は大幅に整備されてきた。METIS第2期活動（2007年3月まで）で、人工心臓の開発ガイドラインと審査ガイドラインが制定された。この間、2006年医療ニーズの高い医療機器等の早期導入検討がなされた。また関連学会を通じて早期承認の要望書の署名活動も行った。2010年よりJ-MACS（植込み型補助人工心臓の市販後レジストリ）が開始された。EVAHEARTは、承認申請までの治験期間に3年半、審査期間に約2年を要し、ベンチャー設立から20年かけて製造販売承認を取得した。

本邦で使用されている植込み型治療機器はほとんどが欧米製品であり、この領域における貿易収支は－5000億超／年と全く振るわない。これまで本邦を支えてきた産業が、諸外国の激しい猛追によりアドバンテージを失いつつある今日、より付加価値の高い高度な技術を要する医療機器が、次に目指すべき重要な産業分野であることは間違いない。本邦は世界に冠たる産業技術先進国であり、これらの技術力を有機的に統合すれば本邦で優れた治療機器を創出することができる。そのためには国策として医療機器産業振興に取り組み、開発インフラの整備やベンチャー企業と大企業のダイナミックな連携、レギュラトリー・サイエンスの確立に取り組まなくてはならない。

S-6-3 ソフトウェアは医療機器か

中里 俊章

東芝メディカルシステムズ株式会社

ソフトウェアは、ハードウェアに比べ、一般的には容易に複雑な処理を実装し、実行できる特徴を持っている。医療機器の分野においても、機器の制御のみならず、計測、診断及び治療支援等その応用範囲は幅広い。また、IT-ネットワークの発達・普及を得て、ソフトウェアの付加価値は一段と高まっている。

これに伴い、ソフトウェアを含む医療機器の品質及び製品規格の整備が進められる中、2010年3月、改正EU医療機器指令(MDD)により、「製造業者が、医療目的を使用目的と意図する場合、ソフトウェアそれ自体(スタンドアロン)も医療機器である」とことと「スタンドアロン又は機器に組込まれたソフトウェアについて、最新の技術水準によってバリデーションを実施しなければならない」ことが明記された。既に医療用スタンドアロンソフトウェアは、欧米では医療機器として広く認知され、用途も拡大している。

一方で、汎用コンピュータ技術の進歩と定着により、共通基盤を持つようになったソフトウェアは、それ自体で有効性を発揮できる反面、その動作環境及び操作者の特定が困難になり、安全性・有効性ともに従来とは異なる評価と保守の視点が必要となる。現在、IEC/ISOによる医療用ソフトウェアの品質及び製品についての国際標準化、規格・その他の技術文書の整備は、これらの実用化を支援する目的で進められている。

医用電気機器の安全規格を扱う国際委員会であるIEC/TC62では、2010年10月、「ソフトウェア、およびITネットワークを備えた、医療電気機器およびシステムの統合については、取り扱う技術領域すべてに影響を与える不可欠な要素である」として、関与する範囲を拡大する方向を決めた。

今回、近年の「ソフトウェアは医療機器か」という命題に向け、国際的な様々な取り組みから、国際標準化の動向とその重要性を解説する。

S-6-4 コンビネーション製品の複雑さ

三澤 裕

テルモ株式会社 研究開発本部 開発戦略部

コンビネーション製品は、薬剤溶出ステント、プレフィルドシリンジなどに代表されるように、「医療機器」と「医薬品」や、「医療機器」と「医薬品」と「生物学的製剤」などと、2つ以上の要素が組み合わさった製品である。

これらコンビネーション製品は、2つ以上の規制にまたがっていることから、製品開発や承認申請において、どちらの範疇とするか判断に迷うことがあり、規制当局の考え方との整合に労力を要することもある。これまでのところ、コンビネーション製品に適用する規制は、その製品の主要な作用機序を手がかりに決めているが、今後の医療技術の進歩に伴い、再生医療製品など、製品の複雑化や規制の判断が難しい境界領域の製品が出てくることから、規制が開発の律速になることが十分予想される。

欧米では、2009年に、コンビネーション製品に関する指針が発行され、定義づけや、審査体制も整備されてきている。わが国の優れた技術開発力を世界に先駆けて実用化して、世界に発信していくためには、新しい開発品を迅速に製品化していくことが必要であることは言うまでもなく、具体的な規制適用に関する指針作りや審査体制の整備が急がれるところである。このことから、レギュラトリーサイエンスの活用による、バランスの取れた合理的なスタンダードの確立が期待されている。

本シンポジウムでは、コンビネーション製品の承認取得について、その複雑さや難しさそして将来に向けた期待について述べる。

S-6-5 医療機器における臨床試験と評価の考え方

川上 浩司

京都大学大学院医学研究所薬剤疫学

医療機器は医薬品と違い品種が多く、様々な改良や改善が行われるため1つの製品におけるライフサイクルが短いことが特徴である。また、薬剤はある程度経験のある医療従事者が使用すれば有効性において大きなばらつきはないが、医療機器の場合は使用者の習熟という因子も有効性に影響を与える。

日本においては、医療機器の分類がクラスⅠからクラスⅣまで分類されており、そのリスクに応じた承認制度が存在する。高クラスの場合は治験が必要となるが、低クラスの場合は治験が必要とならず、したがって臨床研究でデータを取得せざるをえない（以下図）。

クラス分類			製造販売		販売業・賃貸業	例
			業許可	承認等		
一般医療機器	クラスⅠ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの	必要	不要 (要届出/ 自己認証)	規制なし (一部要許可)	体外診断用機器・銅製小物・歯科技工用用品・救急絆創膏
管理医療機器	クラスⅡ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの		要承認 (要認証)	要届出 (一部許可)	画像診断装置・心電計・血圧計・家庭用電気マッサージ器
高度管理医療機器	クラスⅢ	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの		要承認	要許可	放射線治療装置・透析器・人工骨
	クラスⅣ	患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるもの				埋込型心臓ペースメーカー・心臓弁・冠静脈ステント

承認申請区分	承認基準	臨床試験（治験）の試験成績に関する資料の添付
新医療機器	なし	要
改良医療機器	なし	要
		不要
後発医療機器	なし	不要
	あり	

ところが現状の薬事法においては、未承認医療機器の医療機関への提供のありかたは不透明であり、医療機器臨床研究のあり方についての方針を整備することは緊急の課題となっている。そこで、医療技術産業コンソーシアム（METIS）では、産学の代表者からなる戦略会議において、未承認臨床研究の実施にかかる手引きの作成を実施した。今回は、その概要について紹介する。

S-7-1 開発段階から市販後安全性評価への一貫した取り組み

森 圭一郎

ファイザー株式会社 薬事統括部

新薬の世界同時開発の進展により、以前に比べて少ない日本人データで新薬が承認される事例が増えている。特にそのような新薬では、これまでのように「前例に従って3000例を集める」という発想での市販後調査では新薬の安全性評価として必ずしも適切とは言えない。このような環境変化の下では、「より計画された」、「科学的な」、「前例に捉われない」安全性評価が必要となる。

弊社では本邦での全ての新薬承認申請時に原則として日本版リスクマネジメントプランを作成しており、これまでに20本近くを作成している。また承認申請のCTD中には今後導入される日本版RMPに沿った切り口で承認申請時点での安全性情報を整理して記載している。また、これらを確実に実行するために新薬開発チームのメンバー構成、開発部門から市販後安全性部門への安全性情報のスムーズな移管等を工夫してきた。しかし今後日本版RMPが導入されることを踏まえ、これまで以上に開発部門と市販後安全性部門の情報共有、両部門の組織的位置づけ、新薬開発計画と同じ目線での市販後調査計画のScientific Review等の検討が必要と考えている。さらに、限られた日本人データだけに拘らず、外国人データ特に遺伝的に相対的な類似性が高いアジア人データを活用して科学的に日本人の安全性プロファイルを検出可能となるようなアプローチも有用な手段となり得るであろう。分子標的薬のような新たな医薬品科学の下では、国を単位とした安全性評価に科学的な意味を必ずしも見出すことは難しい。

一方、規制当局側も環境変化に合った対応が必要と考える。例えば審査の早期段階（初回面談時）から市販後の安全対策上の懸念点を審査部と安全部が連携して照会事項として出す、「一律ではない」、「前例に倣っていない」科学的根拠・仮説に基づいた安全性評価のための市販後調査を推進する、「同種同効薬で説明が付けば省略する」、「海外データも活用する」等である。

本シンポジウムでは開発段階から市販後に向けて計画的で科学的な安全性評価を可能とするための弊社開発部門での取り組みを紹介することで、我が国における医薬品安全性評価の進展に貢献出来れば幸いと考えている。

S-7-2 市販後の安全性評価とその問題点

古閑 晃

日本イーライリリー株式会社 薬事政策渉外情報部

日本に再審査制度が発足して以来30年が経過した。その間、米国市場からは1980年から2009年までの間に26種の医薬品が市場撤退したが、このうち日本が起点の問題で市場撤退したものはない。治療リスク管理（Therapeutic Risk Management, TRMP）はリスクの最小化と安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan, PvP）が2つの柱であり、日本においてはリスクの最小化策は欧米に劣ることなく実施されているものの、安全性監視については後塵を拝していると言わざるを得ない。たとえば欧米で心血管リスクが原因で市場撤退したVioxxやRosiglitazoneが日本だけで市販されていた場合はどうなったであろうか。この1、2年は特に欧米では市販品のリスクとして発がん性が問題としてよく取り上げられるが、これは再審査制度の柱である使用成績調査や全例調査、さらには自発報告などで検証は可能であろうか。日本発の医薬品であるPioglitazoneと膀胱がんのリスクについては、欧米規制当局がそれぞれの地域における疫学的データに基づいた評価を行っているのに対し、日本では欧米のデータに依存した評価を行っているのが現状である。

日本においてはICH E2E「医薬品安全性監視の計画」が2005年に通知されたものの、実質機能せず、薬害肝炎検証会の提言に基づき、本年4月により「医薬品リスク管理計画（RMP）ガイダンス（案）」が公表された。そこにはICH E2Eの実質的な実装が求められており、今後に大きな希望が持てるようになった。

本発表では、欧米における市販後のTRMPの概要を報告するとともに、日本におけるRMPガイダンス案の特にPvP部分を実行する上で、どうすれば最良のものになるかについて、期待を込めた道筋について問題点と提案を行う。

- 医療情報、クレームデータベースの構築が進行中であるが、ここ数年は真の薬剤疫学研究に役立つことに大きな期待はできず、第1次データを収集して実施する通常の薬剤疫学研究が急務であるが、そのためには企業内に薬剤疫学教育の計画的な人材育成が必要で、さらに安全性部門上層部の強いイニシアチブが重要である。
- これまでは同じ薬効群では前例主義が主流であった。ICH E2Eの原則どおり、科学的な且つ必要に応じたPvPを企業内で作成し、承認審査の早い時点で審査側と議論できること。そのためには第三者PV委員会（仮称）からの客観的な意見も議論の過程にとりいれる。
- 大きな懸念が生じた安全性問題に関しては、企業よりもアカデミア、行政自らの問題提起から始まることが多い。企業のみにPvPを果たすことだけで安全性監視が不十分であることは歴史が証明している。第三者にPvPを実施するような枠組みが必要であり、そのためには透明化された研究基金の創設を構築する。

S-7-3 安全性評価：現在の規制と将来の動向

佐藤 大作

厚生労働省 医薬食品局

新薬の世界同時開発の時代となった今、医薬品の安全性の評価は如何にあるべきかの課題について示していきたい。我が国の薬事制度の下での承認では、新薬は承認条件その他の付加的な市販後対応により、医薬品の安全性及び有効性について市販後も開発から継続的な評価を実施すること、又は、適正使用の確保を行うことは長く定着してきている。欧州のリスク管理計画（RMP）など、開発と一貫した市販後の安全性評価の考え方など、大局的に我が国の現状の規制と同じ方向性を目指している。

我が国でも、これまでに実施されてきた市販後調査や個別の流通管理等のリスク管理方策の考え方を整理し、ICH-E2E に準拠した日本版 RMP の案を作成し、本年 4 月に公表したところである。日本の市販後調査では、特に明確な目的がないままに使用成績調査や全例調査が国際的な動向とは別に実施されやすい傾向にあるとの指摘もある。市販後の安全性評価のメニューについても、ローカルな実施しやすさのみならず、国際的にみて評価に耐える内容、さらには、計画、マイルストーン、評価内容の透明性が求められることになる。

同時に、現在検討が進められている ICH-E2E（安全性定期報告）の見直しにおいて、市販後の安全性評価の国際化と共通化は一層進むことになると予測される。このため、開発もグローバルであれば、日本ローカルのみではなく、市販後の調査計画や安全性評価も世界水準で遜色ないものに近づけたい。日本の医療環境の中での実施に最も適したリスク最小化策の実施が求められる一方で、特に、市販後においても継続していくことになる「ベネフィット・リスク評価」をどのように実施していくかは我が国でも諸外国でも共通の課題である。

安全性評価に影響を与える情報として、対照のある薬剤疫学的な評価は日本においても諸外国並に実施できる環境の整備は急務である。医療情報データベースの活用などの情報インフラの整備も課題であり、政策的にも進めていかねばならない。平成 24 年に予定されている薬事法改正の中でも、RMP を含む市販後の評価制度について、同時開発時代のニーズにマッチしたものとなるよう議論を進めていただきたいと期待するものである。

S-7-4 我が国における最良の安全性評価：将来への展望

久保田 潔

東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座教授

2004 年に ICH で合意された E2E ガイドラインは 2005 年 9 月に安全対策課と審査管理課からの通知として日本の薬事行政にとりいれられた。

米国では E2E ガイドラインが実効力をもって導入されたのは 2007 年である。すなわち 2007 年に成立した FDA 再生法によって「それぞれの医薬品に固有の安全性に関する重要な問題を最も適した方法で調査する」という E2E ガイドラインの核心部分が、FDA が企業に強制力をもって実施を求める Post-Marketing Requirements (PMRs) として具体化された。また EU においても 2012 年 7 月から、企業に対して市販後の調査実施をこれまでにない強制力をもって求める体制が整えられつつあり、詳細は現時点では不明のところも多いが、E2E ガイドラインの「それぞれの薬に固有の問題に最適の方法」が志向されると思われる。

日本では、いわゆる「三千例調査」の手法による調査、すなわち新薬を使った患者に使用開始後 3 ヶ月程度の期間内に起こった有害事象などを医師が調査票に記入する使用成績調査が続いている。糖尿病治療薬による心血管リスク評価に比較群が必要であることやワクチンによる副作用のリスク評価に薬剤疫学分野で有用性が確立しているデザインが存在することが、企業と規制当局との間での共通認識になっても最終的には旧来型の調査に落ち着くことが多い。

データベース研究が「ブロックバスター」になる可能性は低い。例えば、米国の PMRs の 15% 程度は観察研究だが、そのうちデータベースによる調査の数は一次データを用いる調査の半分以下である。日本のレセプトデータベースはレコード・リンクage が不可能であるなど十分な情報が得られる事例は限られており、市販後調査で必要な情報が取得できるケースは当面まれと考えられる。

米国や欧州で本格しつつある「それぞれの薬に固有の問題に最適の方法による調査」を可能にするためには、旧来型と異なる調査を、安心感をもって実施（指示）できる条件作りが必要である。少数ではあるが、企業によって実施された比較群をもつ調査やネステッド・ケース・コントロール研究の例はあり、それらの実施プロセスを分析し、また必要に応じて新たな「モデル調査」を試みることなどにより、現実的選択肢となりうる複数の定型的調査法の「ひな形」と手順を確立することが、現状を打開するための現実的方策と考えられる。

S-8-1 OTC 医薬品のサイエンス

黒川 達夫

慶應義塾大学薬学部 レギュラトリー・サイエンス講座

- ① 日本の保健衛生の現状：高齢化社会，医療費の逼迫，日本がいつの間にか貧乏になっていること＝所得の2極化など，議論の前提となる保健衛生・経済指標の紹介と解釈。
- ② ①を受けて：長生きは望ましいことだが，同時に終末への足取りを考えなければならない時代になりつつある現実。健康を自分の持ち物，身近な問題として取り戻すこと。その意味でのセルフメディケーションへの期待。
- ③ 現在のセルフメディケーションの環境と問題点：一般用医薬品の開発・安全性・使用その他全般について，セルフメディケーションを支えるだけの科学的な基盤が用意されているのか。現在の保険制度の上では医療機関を受診の方が経済的に安く済むなど，生活者から見れば制度の全体としてうまく機能し得ないような外観になってはいないか。頼れる，また機能するセルフメディケーション環境とは何か。
- ④ 規制官庁や製薬企業，薬剤師などの専門家は，これまでセルフメディケーションの推進に努力されて来られたが，その成果と限界について。
- ⑤ 考えられるブレークスルーとはなにか。これを関係者の間で真剣に考え，実行していかなければ，セルフメディケーションの明日は見えてこないのではないか。

S-8-2 セルフメディケーションと OTC 医薬品の貢献

杉本 雅史

日本 OTC 医薬品協会副会長 武田薬品工業株式会社ヘルスケアカンパニー プレジデント

セルフメディケーションの実践が生活者の健康維持・増進に役立つことは疑いのないところである。OTC 医薬品はセルフメディケーションの多様なニーズに対応することが可能であり，これを幅広く周知していくことで人々の健やかな生活をサポートできるものと考えている。

一般用医薬品の製造販売業者の集まりである日本 OTC 医薬品協会（OTC 薬協）では，セルフメディケーション推進プロジェクトを立ち上げ，有識者11人の意見を聴取，検討し総合的なビジョンを策定した。

また，「OTC カンファレンス2009」において，生活習慣病に使われる医療用医薬品成分を OTC 医薬品にスイッチした場合の OTC 医薬品の社会的貢献について，慶應義塾大，一橋大に研究を委託し医療経済学の観点から定量的に検証した結果を報告した。その主な内容は，高血圧，糖尿病，脂質異常症のいわゆる生活習慣病の軽症患者に費やされる医療費を薬剤師の適切な指導のもとにスイッチ化された OTC 医薬品を使用した場合の経済効果の推計から，以下の3つの貢献が見込まれたというものである。

- (1) 薬だけをもらいにいくことの多い軽症患者のセルフメディケーションへの移行で一般診療費が約590億円，投薬・薬剤費が450億円と年間約1,000億円の保険医療費減少が見込まれた。
- (2) OTC 化によって通院する人々の節約される時間費用を賃金率で代理させてその規模を推計した結果，年間約90億円が試算された。
- (3) 生活習慣病薬の服用ができやすくなることから期待される保険医療費の削減効果について，例えば「高血圧」の管理により，境界域の人が10%減少できると仮定した場合，2030年時点では脳卒中で4,800億，高血圧症で2,600億の保険医療費が削減される可能性があるとの推定結果が得られた。

さらに，2010年の生活者アンケート（OTC 薬協）において，スイッチ OTC 医薬品に対する期待の高さが伺える調査結果も得られている。

そこで OTC 薬協としては，セルフメディケーションの有用性，特に生活者の立場から OTC 医薬品の有用性を示すデータの構築を目指し，今年度は二つの調査を実施する予定である。（2012年3月迄）

調査対象のひとつは，OTC 医薬品の方が種類も多く，さまざまな症状に対する有効成分の幅も広い「かぜ薬」である。OTC 医薬品と通院，なにも対処しない場合における，効果，実費用，医療費に対する影響，QOL，治癒までの時間等を定量的に把握し，その結果をもとに，OTC 医薬品のメリットを検証する。

もうひとつの調査では，生活習慣病の「高血圧」を生活者の行動の面からとりあげる。この領域は OTC 医薬品として市販されていない。そこで，血圧が高いが未治療の対象者をとりあげて，血圧管理と対処の実態を把握し OTC 医薬品が関与できる点について調査することとした。

S-8-3 生活者にとって信頼できる OTC 医薬品とは

倉田 雅子

納得して医療を選ぶ会

セルフメディケーション (Self-medication) とは自分自身で健康を管理し、あるいは疾病を治療すること。「自分の健康を自分が主体性を持って守っていく」という概念だと説明している。WHO では「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当てすること」と定義している。

そこで私たちは OTC 医薬品を利用してセルフメディケーションを実践することになるのだが、実践に伴ってメリットとデメリットがある。

- ①日常の健康管理を習慣付けるにはある程度の医学、薬学知識が必要となる。
- ②不十分・誤った知識によるセルフメディケーションが悪い結果となる可能性がある。
- ③結果に対しては自己責任を伴う。
- ④医療機関を避けることにより、重大な疾患などの発覚が遅れる可能性がある。
- ⑤効果の証明されていない健康食品や一部悪徳な事業者もある。

これらデメリットの幾つかを解決してくれるのが添付文書である。
薬を飲むにあたっての最低限の医学・薬学知識は添付文書から得られる。ある調査に因れば、添付文書を読むことで男女差は無く、年齢が高いほど「必ず読む」人が多く、特に60代以上が多い。どの年代別に見ても説明書を「必ず読む」と答えたのは5割に近く、「読むことがある」と答えた人を加えると9割以上を占める。

では生活者はこの添付文書をどのように評価しているのだろうか？

電化製品や携帯電話を購入したら分厚い取扱説明書が付いてくる。それと比べたらどうだろう。

もっと詳しく、わかりやすく。なぜ？に具体的に答えるものになっているだろうか。

添付文書だけでは解決できない。巧みなコミュニケーションで患者情報を得て適切な情報提供と受診勧奨、医療機関へつなげていく専門家達、薬剤師、登録販売者の存在だ。

医薬品を安全に使用するために忘れてはならない教訓に薬害がある。医療用医薬品ばかりでなく一般用医薬品が原因で薬害が起きた。その原因、なぜ止められずに拡がったのか。その職業倫理とは。二度と起こさない為に今後どのように生かされていくべきか。OTC 医薬品の外箱に記載される健康被害救済制度とは何か。その意味とは？

国民のこの制度の確実認知度はわずかに5.3パーセント。医師でさえ53.1パーセントに過ぎない。法律に基づく公的な制度であり、世界に誇れるもの。積極的な広報に挑んでいるのだが。

S-8-4 医薬の専門家が求める OTC 医薬品情報

武政 文彦

東和薬局

2009年6月から改正薬事法が全面施行され、OTC 医薬品の販売に際しては、専門家から需要者（生活者）への情報提供が欠かせない要素となった。

改正前であっても医薬品と情報は密接なつながりがあったことは言うまでもない。しかし法改正により OTC 医薬品がリスク分類され、薬剤師以外にも登録販売者が専門家として登場したことからよりいっそう医薬品情報の内容と質に注意が向けられることとなった。

特に薬剤師は、薬剤師法第1条に定められるようにあらゆる医薬品に精通することを求められている立場から、より専門性の高い情報提供が必要とされている。

第一類医薬品の取扱いはその象徴でもある。

しかし長年にわたり OTC 医薬品の性格が、添付文書をよく読めば大多数の生活者は適正使用が可能であり、家族で分け合っているものも想定された医薬品であったため、専門家向けの情報源に乏しかった。それだけではなく薬剤師自身も OTC 医薬品は作用の緩和な薬であり、調剤に比べて扱いやすい薬だという意識を未だに払拭しきれていない。

現実にはこの10数年の間に、ダイレクト OTC や医療用と同じ含量の OTC 医薬品の登場など、作用が強力で、かつ適正使用のためには専門家と生活者とのコミュニケーションが必須となる OTC 医薬品が次々に登場している。

しかもこれまでもなかった生活習慣病の境界領域を適用としたスイッチ OTC 医薬品成分の検討・開発もスタートしている。

したがって、今後専門家としての薬剤師が必要とする OTC 医薬品情報は、添付文書に書かれた情報の「根拠情報」がまずは基本となる。そして特に第一類医薬品に関しては、特定人の特定の症状等に適用することが想定されている OTC 医薬品であることから、薬剤師トリアージに必要な情報（セルフメディケーションの除外基準、受診勧奨の目安、他の選択肢など）が求められてくる。これらは薬剤師の判断に関わる情報であり、information というよりは intelligence といった方がふさわしい。

さらに今後画期的なスイッチ OTC 医薬品が登場するには、承認審査の段階からオーソライズされた薬剤師（組織）等が情報を合法的に入手して、適正使用のための製品説明書や販売実践ガイドランスを作成し、それを市販と同時に活用できるようレギュレーションの変更も視野に入れる必要がある。

S-8-5 これからの OTC 医薬品の承認・審査

河野 典厚

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

セルフメディケーションについて、世界保健機関（World Health Organization, WHO）は「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体的不調は自ら手当すると意識すること」との趣旨を示している¹⁾が、この考え方自体、人類が疾病との闘いを始めたときには既に存在していたともいえる。国民皆保険制度の開始以前の時代において一般用医薬品は国民の健康保持・増進の中心的存在であったが、健康保険法や現行薬事法が施行されて以降これまでの状況を考えると、医療用医薬品との比較において一般用医薬品については、その間の科学技術の進歩を考慮しても変化に乏しい領域と言える。例えば、一般用医薬品の疾患領域としてかぜ薬、解熱鎮痛剤、胃腸薬などがあるが、専門家でない一般国民が購入して使用することの限界もあり、これまでのダイレクト OTC 及びスイッチ OTC の承認前例を見ても、既存の疾患領域とほとんど異ならない。その状況を反映してか、薬事法による一般用医薬品に対する法規制については、昭和35年の法施行から平成17年薬事法改正（一般用医薬品の法律上の定義及び販売制度に関する規制制定）までの間、一般用医薬品だけをターゲットとした大きな改正は見られない。他方、平成19年以降、スイッチ化が望ましい医療用医薬品の成分として、日本薬学会・日本医学会の意見を踏まえ薬事食品衛生審議会において議論されたものが厚生労働省より順次公表されている。その中には、生活習慣病等のこれまでにない疾病領域を対象とした成分が含まれている。そのいくつかについては製薬企業による一般用医薬品としての開発が進められているところ、その開発に関して現時点のコメントをいくつか試みたい。

1. 従来の開発手法を踏襲するだけでは困難が予想される。その開発に当たっては、個々の成分と当該疾患領域の一般用医薬品としての必要性について、患者・国民、医療関係者、学会関係者等の十分な理解が必要と考える。また、個別企業努力だけではなく、セルフメディケーションの啓発活動を通じた中・長期的取り組みも必要と考えられる。
2. 購入者に対する受診勧奨をより徹底しなければならない場合が想定される。WHO もセルフメディケーションにおける薬剤師の重要性に言及しているが¹⁾、販売時の薬剤師の役割が一層重要になることから、薬学教育6年制を踏まえ薬剤師がこの分野でいかなる貢献を果たすことができるか、具体例をもって関係者の理解を得ることが必要と考える。

¹⁾ Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication, WHO Geneva 2000

S-9-1 人工関節カスタム化の臨床的意義と必要性

齋藤 知行¹、勝呂 徹²、岡崎 義光³

¹横浜市立大学 整形外科、²東邦大学 整形外科、³独立行政法人産業技術総合研究所

人工関節置換術は変形性関節症や関節リウマチによる関節障害の機能回復を目的として開発された手術的治療である。米国の人工膝関節全置換術は年間40万件、本邦でも5万件を超え、関節の機能障害を改善させる最も信頼のおける手術治療として広く認識され、現在最も成功した完全埋没型の生体材料とされる。本邦でも今後の高齢者数の増加に伴い、下肢荷重関節に使用される頻度が高まることが予測される。人工関節の作製には金属材料工学、デザイン工学、機能評価などの様々な工程を経て作製され、また人工関節を正確に設置するための機器の開発も必要となる。より機能的な人工関節の作製には手術を施行する現場の医師と企業との密接な連携は必須である。まさに医工学連携による広範囲の知識の集合体であり、経験と基盤となる分野の構築が必要となる。本邦では、優れた金属加工や材料工学の技術を活かして積極的に人工関節分野に取り組んでいる企業もあるが、使用される人工関節の多くは海外の企業に多く依存しているのが現状である。

それぞれの国で生活習慣が異なるように、それに合わせるように進化してきた人間の骨格、特に関節の解剖学的形態には微妙に人種差がある。疾患の発生様式も欧米と異なるものもある。たとえば、変形性股関節症では海外では原因の不明な一次性が大部分であるが、本邦では臼蓋形成不全に伴う二次性が多く、大腿骨頭や頸部の形態異常を伴う。また幼児期の疾病や外傷などはその後の成長の過程で関節形態の異常をきたす。このような症例では既存の人工関節の形状と適合不良となり、現状のままでの設置では人工関節の術後の長期予後に悪影響を与える。今回、人工股関節に着目し、現状の形状適合に関する問題点と課題を抽出し、そのニーズを調査した。そしてフルカスタムではなく、形状の付与、彎曲の減少、長さの延長などの既存品よりも力学的に脆弱化をきたさないような部分的な形状の改変により適合性の向上について検討を行った。既製品と同等あるいはそれ以上の安全性を担保するためには、改変の統一性を図る必要があり、そのための指針の作成を行ったので報告する。

S-9-2 脊椎治療分野におけるカスタム化の臨床的必要性

野原 裕

獨協医科大学 整形外科

脊椎インストゥルメンテーション (spinal instrumentation: SI), すなわち脊椎の変性疾患や変形・外傷・腫瘍などの手術に際して必要に応じ固定術を行うときに併用されるインプラントと器械のことであるが、現在の脊椎手術に必要不可欠のものである。SIの登場が、現在のハイレベルな術後成績をもたらせたともいえる。しかし、そのほとんどは外国 (米国、フランスなど) からの輸入品に依存している状況である。わが国には十分な技術力があると思われるが、その力がSIの開発領域には発揮されていないのである。SIが如何に有用であるのか脊椎カリエスを例にして説明する。

かつて不治の病であった脊椎疾患は、多くの困難を乗り越え現在に至っている。例えば、脊椎の結核である脊椎カリエスは、経時的に脊椎骨が破壊され両下肢の麻痺や脊柱の変形をきたし患者の日常生活活動 (ADL) は著しく傷害され、生命予後にも悪影響を与える疾患である。正岡子規の晩年がそうであった。抗結核薬の無い時代はまさに不治の病であった。その環境の中で、1911年 Hibbs と Albee は脊椎の固定術によって病巣脊椎を固めることで治癒させた経験を相次ぎ報告した。画期的な治療法であったが、脊椎を固める (固定術) 成績が不安定で、偽関節 (上手く固まらない) が多く、抗結核薬の出現後になっても「不治の病」時代は長らく続いた。現在は、病巣を搔爬し、確実にSIを併用し脊椎固定術を完成させることで治療成績は安定し、完治する疾患となった。そのキーポイントは、1. 病巣搔爬、2. 骨移植、3. 変形矯正、4. 矯正の維持と内固定である。後二者の変形矯正、その維持と内固定を担当しているのが、SIである。すなわち、SIなしには治療ができないと言っても過言ではない。

このような疾患は数多く、脊椎腫瘍手術、脊柱側弯症手術、脊椎脱臼骨折などの外傷の治療にも不可欠である。輸入品がほとんどであるので、それらの金属は日本人にはやや大きく、サイズや形状に問題がある。さらに、医療経済の見地からも、輸入品に頼る体質は問題であろう。

ここでは、具体的に臨床現場からの意見を述べたいと思う。

S-9-3 カスタムメイド人工股関節ステムの開発

興松 英昭

日本メディカルマテリアル株式会社

欧米での変形性股関節症は、解剖学的変形や基礎疾患のない1次性が多いのに対し、本邦では先天性股関節脱臼・臼蓋形成不全等を基礎疾患とする2次性のものが多い。変形性股関節症の治療として、1次性2次性共に、人工股関節置換術が最も多いが、2次性の患者は、セメントレス大腿骨ステムが適合する大腿骨近位髓腔の形状や捻れ角度が正常と大きく異なることが多い。従って、2次性変形性股関節症に対して正常解剖を基に設計されたステムで治療を行うと、股関節のバイオメカニクスの正常化が難しく、脚長や股関節可動域の適正化が困難な症例も散見される。特に、骨温存と応力遮蔽による大腿骨近位骨萎縮の回避のため近位固定型近位髓腔占拠ステムを用いた場合、大腿骨の形状にステム設置角や位置が規定され、前捻やオフセットなどの調整が更に難しい。海外メーカー製の近位髓腔占拠率向上をコンセプトとしたステムも多数臨床使用されているが、欧米人と日本人との体格の差・主流疾患型の違い等から、必ずしも臨床現場の満足を得ていない。一方、国内メーカー製ステムでも、既製品では全ての症例において近位髓腔占拠率を向上させながら前捻やオフセット・脚長などを同時に最適化することは難しく、患者個々の骨形状に沿って設計されるカスタムメイドステムの実用化が期待されている。患者の骨形状に沿った設計をするカスタムメイドステムには、主治医が作成するステムに要求する性能が記載された仕様書内の情報と、患者骨形状を把握できるCT画像を利用することが必須である。CT画像より、大腿骨3Dモデルを作成し、これに基づいた設計を行う。

これらに必要な設計のコンセプト・手順・安全性担保の手法について考察する。固定性確保のため高い髓腔占拠率を確保したカスタムメイドステムの設計には、一定の手順に沿うことが望ましい。大腿骨頸部骨切位置等は、主治医が作成する仕様書で指示されるべきである。設計されたステムの、髓腔占拠率・適応上限体重等の情報は、主治医に提供され、目指した仕様を満足するか確認される。力学的安全性は、経済的観点・受注から臨床使用までのリードタイム短縮のために実機の疲労試験等でなく、コンピューター使用のFEM解析を利用する事が望ましい。ステムの実機試験結果と、同形状3Dモデルに対して一致する結果が得られるFEM解析手法を確立すれば、その正確性・妥当性は担保できると考えられる。

S-9-4 カスタムメイド治療機器に対する評価指標作成動向

鈴木 由香

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部

近年、個々の患者に最適な治療法を提供する個別化医療に関心が集まっている。医療機器の分野においては、多くの製品が医療現場のニーズから開発されているという医療機器特有の背景から、チューブ等の比較的構造が単純な医療機器においては、サイズや形状におけるバリエーションが多様化しており、医療現場では一部でカスタムメイド化が行われていると考えられる状況がある。そのような中で、今後はさらに形状、構造が複雑な高度治療機器におけるカスタムメイド化の必要性が認識されてきている。特に、整形外科領域においては、人工関節のカスタムメイド化に注目が集まっているところである。

一方、新規技術を活用した医療機器についての開発の迅速化及び薬事承認の円滑化を見据え、平成17年度から厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が設置され、評価指標等についての検討が進められてきている。その成果として、これまでに体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）、ナビゲーション医療（手術ロボット）等について、審査及び開発のための評価指標等を公表している。平成22年度においては、カスタムメイド人工股関節について、評価指標の検討を行い、平成23年3月に審査ワーキンググループとして報告書が作成されている。

本講演においては、次世代医療機器評価指標の作成の経緯、目的及びカスタムメイド人工股関節の審査WG報告書の内容について概略を説明するとともに、カスタムメイド治療機器の開発及び審査における当該評価指標の意義などについて考察する。

S-9-5 バイオメット PMI[®]について

松本 政浩

バイオメットジャパン株式会社

今日の整形外科分野では、難しい再建例や解剖学的に異常な変形症例において、一人の患者のニーズを満たすように設計されたインプラント開発を必要とされています。バイオメット社では1977年の創業以来、PMI[®]カスタムインプラント部門で、骨損失と変形の最も複雑なケースに対処することによって、工学基盤を強化してきました。CT、X線やMRIのデータを用いて、PMI[®]チームは、迅速に複雑なケースに対処することができます。技術と熱意が融合することにより、外科医と患者が最も先進的な整形外科デザインの恩恵を受けることができます。

高品質なカスタムインプラントは、エンジニアと、24時間対応のPMI[®]製造施設を必要とします。個々のインプラントを実現するには、患者の正確なデータが必要で、CTスキャンデータから再現する3次元骨モデルが含まれることもあります。外科医と協力してインプラントのプロトタイプが設計されます。3次元PDFファイルによるデジタルデータか、実物大ラピッドプロトタイプ樹脂モデルを外科医が確認して承認すると、手術用インプラントは3-6週間程度で製造されます。

比較的多く提供されるPMIのデバイスとして、バイオメットカスタムフランジ付臼蓋コンポーネントと、CTデータをベースにした股関節大腿骨ステムデバイスの二つがあり、これらのデバイスは米国FDAの510(k)で承認されています。臼蓋骨の重度損失の場合は対処が非常に困難であり、患者の解剖学的構造に一致するインプラントは、多くの場合、好ましい選択肢です。カスタムフランジ付臼蓋コンポーネントは、既承認のロッキング技術を組み込み、多孔性プラズマスプレイコーティングの骨-インプラントインターフェイスを提供しています。

CTスキャン技術により、大腿骨の内部形状にフィットするインプラントを設計することができます。形状異常または極端な先天異常や外傷後の変形に適した形状が実現されます。こうして、各患者の骨の幾何学形状と外科医特有の設計基準に基づいてユニークなデザインが作成されます。最終的な股関節ステムは、チタン合金材料から標準製品ラインの修正品としてではなく、カスタムインプラントとして加工され、インプラントと合致するカスタムブローチが付属します。

整形外科機器メーカーは、世界中に標準製品ラインを幅広く提供していますが、これらの標準製品ラインでは対応できない症例が少数ですが、必ずあります。バイオメットカスタムインプラント部門（PMI[®]）は、この少数の患者さんたちのインプラントニーズに対応しようとする外科医に対して、特別なインプラントソリューションサービスを提供しています。

S-9-6 経済産業省における開発ガイドライン事業について

○岡崎 義光

独立行政法人産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門

厚生労働省及び経済産業省の共同において、次世代医療機器評価指標策定事業が行われている。厚生労働省では、審査に役立つ視点から国立医薬品食品衛生研究所が取りまとめの事務局となり、次世代医療機器の一つとしてカスタムメイド分野の検討がなされている。経済産業省では、開発に役立つ視点から産業技術総合研究所が事務局となり、体内埋め込み型材料分野高生体適合性（カスタムメイド）インプラントの開発ガイドラインの検討が行われている。

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に整形インプラント（骨接合用材料および人工関節など）を埋入する手術は増加する傾向にある。技術の進歩に伴い、患者の症例及び骨格構造に最適化したインプラント（カスタムメイドインプラント）の開発及び製造承認申請が可能な状況になりつつある。特に、カスタムメイドインプラントの開発では、生体適合性の高い材料の選択および力学的性能評価を簡便に行うことが重要となる。

カスタムメイド製品とは、基本性能を維持しつつ、患者の症状に応じて不適な部分が存在する場合に最小限の改善を加えることで、最良の適合性および固定性を示す製品と定義される。

カスタムメイドインプラントの臨床応用は、患者個人に適合可能なことから骨温存治療の実現、適合性と固定性の獲得、低侵襲手術の実現、優れた機能再建、耐用年数の向上、早期リハビリテーションと早期社会復帰および再手術の減少などの優れた点を有している。すなわち症例に応じて個別の要求を満足するカスタムメイドインプラントの臨床応用を通じて、患者、医療関係者の必要性を満たし優れた臨床成績を獲得することは、患者および医療関係者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。

高生体適合性（カスタムメイド）インプラント製品を製造するのに必要となる金属材料の選択に関する考え方（生体適合性）及びカスタムメイドインプラント（骨接合材料及び人工関節を中心）の策定動向に関して概説する。

0-1 臨床試験データベースを用いた海外の研究者主導臨床試験の調査研究

○伊藤 達也, 清水 章

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部

【目的】 我国では、薬事法改正により医師主導治験の実施が可能になったものの、マンパワーや資金調達の面でハードルの高い試験と認識され進んでいない。一方で、欧米の研究者主導臨床試験は大規模の試験が多数実施され、我国の臨床研究は欧米に遅れるばかりである。本研究では、我国における医師主導治験を促進するためのレギュラトリーサイエンスを確立するため、臨床試験データベースを利用して欧米の研究者主導臨床試験の実態を調査した。

【方法】 Thomson Reuters PharmaTM に収録されているプロトコルデータより研究者主導臨床試験の実施状況に関して分析調査を実施した。2010年に登録または更新されたプロトコルデータとした。Thomson Reuters PharmaTM のデータは Clinical Trials.gov の公開情報をもとにデータベース化されている。これらのデータベースを用いて研究者主導臨床試験の疾患別の開発相や試験規模などを分析した。

【結果】 2010年に登録されたプロトコル数が10万を超える膨大な量であったため、疾患領域を特定し、Cardiovascular Disease (5779), Endocrine Tumor (4641), Neurological Disease (Brain disease) (3145) の3つとした。これらの試験数のうち、大学や研究機関がスポンサーとなったプロトコル数の割合は、3つの疾患でそれぞれ約30%, 約60%, 約40%であった。開発相は第Ⅲ相試験など大きな試験を実施している場合もあったが、ほとんど第Ⅱ相試験であった。また症例数の規模も数百例ではなく、多くは20~50例規模の試験であった。一方で、Cardiovascular Disease では第Ⅳ相試験の実施も多く見られた。開発相と試験目的のクロス集計の結果、治療を目的とした第Ⅱ相試験での実施がいずれの疾患でも見られた。また、開発相と症例数のクロス集計の結果、100例以下の第Ⅱ相試験がいずれの疾患においても最も多く見られた。

【考察】 海外における研究者主導臨床試験の内容から、限られた疾患での調査ではあるが、臨床試験の大半は第Ⅱ相試験で比較的小規模（20~50例）の試験という特徴を有することが分かった。これらの結果は日本のケースと直接的な比較は難しいものの、これまでの日本における医師主導治験の開発相や目標症例数などとはほぼ同様の傾向であり、大きな隔たりはないと考える。試験内容の比較調査を進め更に精査し、我国のレギュラトリーサイエンスの促進に生かしていく必要がある。

0-2 使用成績調査におけるサンプルサイズ設計

○伊藤 陽一¹, 西本 尚樹², 江口 菜弥帆²

¹北海道大学大学院医学研究科臨床統計学, ²北海道大学探索医療教育研究センター

【目的】 GPSP では、使用成績調査実施計画書において調査の目的や予定症例数を定めることが求められている。使用成績調査は、(1)未知の副作用の把握 (2)医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3)安全性または有効性等に影響を与える要因の把握を目的としており、調査症例数は目的に応じて決められるとしている。しかし、多くの使用成績調査の症例数設計は、目的の種類に拘わらず、目的(1)のための、0.1%の副作用を95%の確率で検出するための3000例という形式を採用しており、目的に合っていない場合には問題である。そこで、本研究では、目的(2)のためのサンプルサイズ設計の方法として、副作用の発現頻度のカテゴリーを確定するための方法を提案する。

【方法】 添付文書でよく用いられる副作用発現頻度のカテゴリーは、「1%未満, 1%~5%, 5%以上」もしくは「0.1%未満, 0.1%~1%, 1%以上」であり、各副作用をこのカテゴリーに確実に分類できれば臨床上有用であると考えられる。そこで、本研究では、真の発現率が5%のときに1%未満と判断される確率および真の発現率が1%のときに、5%以上と判断される確率を1%未満に抑えるために必要な症例数と判断の閾値を二項分布に基づいて求める方法を提案する。カテゴリーが「0.1%未満, 0.1%~1%, 1%以上」のときについても同様の計算を行う。

【結果】 真の発現率が5%のときに、1%未満と判断される確率は130症例中1例以下で、0.00997となる。また、真の発現率が1%のときに、5%以上と判断される確率は60症例中4例以上で、0.00312となる。一方、真の発現率が1%のときに、0.1%未満と判断される確率は459症例中0例で、0.00992となり、真の発現率が0.1%のときに、1%以上と判断される確率は200症例中3例以上で、0.00113となった。

【考察】 発現率が5%以上の副作用と1%未満の副作用を判別するには、130症例で十分であり、一方、1%以上の副作用と0.1%未満の副作用を判別するには、459症例必要であることが明らかとなった。本研究のアプローチは、比較的少ない症例数で副作用の発生状況を把握できるので、症例を集めにくい特定使用成績調査では特に有用になると思われる。

0-3

医薬連携による副作用見守りシステムの構築

○飯原 なおみ, 桐野 豊

徳島文理大学香川薬学部

【目的】 副作用の早期発見と重症化の回避のためには、副作用の疑い・診断・追跡の過程を一人の医療者ではなく、医療スタッフが連携・協働したチームで取り組む体制の構築が求められる。そこで、病院と保険薬局との連携による地域の医療スタッフで副作用を見守るためのシステムを構築したので報告する。

【方法】 開発したシステムは、病院と複数の保険薬局とをデータセンターサーバを介してインターネットで双方向に通信するもので、病院から薬局には、処方に加えて、病名、検査情報、医師コメントを伝送し、薬局から病院には、処方変更内容、後発医薬品名、副作用状況、薬剤師コメントを伝送する。保険薬局で、病名などの患者情報を入手し、さらに医師とのIT利用によるコミュニケーションを図って、薬剤師が行う服薬指導の質を高め副作用の評価を行いやすくし、副作用を疑った場合には副作用を登録し履歴を残すとともに、登録・履歴画面を病院の医師などのスタッフが確認できるようにした。

【結果・考察】 実証事業は3カ月と短く、参加患者は単診療科受診の21名であり、実証期間内に副作用を発見した事例はなかったが、薬剤師は焦点を絞ってインタビューできたと言い、患者は薬に対する不安が軽減する、副作用の早期発見に期待すると意見を述べた。構築したシステムは、患者に生じた副作用を病院の医師らと保険薬局の薬剤師とで追跡できるようにしたが、副作用の発現は多様で多岐にわたるため、発現した有害事象全てを個別に並列で登録すると、登録した有害事象毎に経過確認の画面展開をすることとなり一瞥した形での状況確認が難しくなる。そこで、ラベル化した有害事象名のもとに詳細な有害事象名を登録するようにした。しかし、このラベルとなる有害事象名は、登録者の意に任せてよいのか（例えば「肝機能異常」「Bil値上昇」）、コード体系を伴うものを使用すべきか（MedDRA など）の検討が今後必要と考えられた。今後のシステム拡張として、データセンタに保存された副作用登録情報を活用した、厚生労働省への副作用電子報告、Webお薬手帳の副作用歴へのデータ転送を考えており、副作用見守りの体系的なシステムとして展開する上での課題について検討を重ねていきたい。

0-4

利用者目線で見た薬剤情報提供資材の評価と今後の課題

○中村 敏明, 政田 幹夫

福井大学医学部附属病院薬剤部

【目的】 患者に対し、医薬品の特徴や注意すべきポイントについて医療従事者による口頭の説明のみでは、十分な理解を得られにくい。最近、特徴的な作用を持つ薬剤も多く開発されるようになり、それぞれの説明内容も複雑化しており、ビクトグラムやイラストを活用して理解の手助けをするなど工夫されてきた。一方で、文章による説明と異なり、イラストから入手する情報は読み取る利用者間の相違が大きい印象がある。そこで、薬剤説明リーフレットの記載内容の読み取りにおける個人差の存在とその大きさを明らかにする目的で以下の検討を行った。

【方法】 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤の患者向けリーフレットから薬剤の特徴を説明した箇所を抜粋し、本学看護学科2年生61名、本学で実務実習中の薬学部5年生20名を対象に説明内容から受ける印象をアンケート調査した。調査内容は、1. 食事との相互作用、2. 用量設定のための検査採血に関するものとした。回答は、4段階評価の選択性とした。

【結果】 アンケート調査の回収率は看護学科学生59名（96.7%）、薬学部学生17名（85.0%）であった。設問内容によっては、受ける印象の評価が学生間でばらつきが認められた。9割以上の学生が一定の方向性（ネガティブあるいはポジティブの印象）を回答した設問はなかった。

【考察】 事前知識が評価に与える影響を最小限に留めるため、承認後間もない新薬の説明資材を評価対象とした。薬剤説明用リーフレットからの情報の入手には、読み手によって印象に大きなばらつきのあることが明らかになった。今回は、一切の解説やコメントは加えず、自由に読み取った印象を調査しており、実際の患者指導結果を反映したものではない。医療従事者による解説が加わることでこれらの多くは解消されるものと思われる。しかしながら、説明不足や時間経過により情報が不明瞭になり誤認することも否定できない。患者指導資材はそのような際の情報の修正や定着に役立つものであり、単独で適正な情報伝達ツールであるべきと考える。そのためには、欧州で義務付けられている User testing of PIL（Patient information Leaflets）を導入するなど、伝えた情報がどのように伝わっているかを確認することが必要と考える。

O-5

転移性乳がんのカペシタビン療法による手足症候群発症と治療効果との関連 ～カペシタビンの個別化治療に向けて～

○東 雄一郎¹, 秦 晃二郎², 佐井 君江¹, 宇田川 涼子², 頭金 正博¹, 龍島 靖明², 牧野 好倫², 横手 信昭², 藤原 康弘³, 斎藤 嘉朗¹, 山本 弘史²

¹ 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部, ² 国立がん研究センター中央病院薬剤部, ³ 国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科

【目的】 転移・再発乳がんや大腸がんの治療に用いられているカペシタビンは、手足症候群（HFS）という特徴的な副作用を高頻度に発現する。皮膚毒性はカペシタビンの主な用量制限毒性（DLT）であり、HFS 発現時には減量や休薬が行われているが、その発症要因や治療効果との関連の詳細は明らかではない。そこで本研究では、カペシタビンによる HFS の発現と関連する要因ならびに治療効果との関係について、診療録を基に後方視的に解析した。

【方法】 国立がん研究センター中央病院にてカペシタビン治療を受けた転移性乳がん患者98例について、HFS の発現状況とともに患者背景因子（年齢、性別、転移部位、Stage、ホルモン受容体、HER2発現、前治療歴等）、カペシタビンの投与状況、ならびに治療効果の指標（カペシタビン治療継続期間、転移巣の病勢進行（PD）率、腫瘍マーカー推移）との関連を解析した。

【結果】 1) 調査対象の転移性乳がん患者98例中、HFS 発現症例は71例（Grade 1：37例、Grade 2：31例、Grade 3：3例）であり、HFS 非発現例は27例であった。2) HFS の発現と何れの患者背景因子との間にも相関は認められなかった。3) HFS 発現群のカペシタビン治療継続期間（中央値）（Grade 1：182日間、Grade 2以上：195日間）は、HFS 非発現群（84日間）に対し有意に長かった（ $P<0.001$ ）。4) 肝転移巣における PD 率は、HFS 発現群（2/28例）では、HFS 非発現群（4/7例）に対し有意に低かった（ $P=0.0085$ ）。5) 肝以外の転移巣における PD 率は、HFS 発現群（4/50例）では、HFS 非発現群（5/17例）に対し有意に低かった（ $P=0.0395$ ）。6) HFS 発現群では、HFS 非発現群に比べ HFS の好発時期における腫瘍マーカー（CEA）の有意な低下が認められた（ $P=0.0325$ ）。

【考察】 本研究では、カペシタビンによる HFS 発現と治療効果との間に有意な相関が認められた。また、カペシタビンの用量は臨床試験における最大耐用量（MTD）の評価を基に設定されているが、HFS を発現しない患者集団では投与量を増量することで、治療効果を向上し得る可能性が示唆された。個別化治療の推進の観点から、今後、HFS 発現の個体差の要因を解明することが重要と考えられる。

O-6

医薬品医療機器総合機構におけるレギュラトリーサイエンス研究実施の現状と課題

○朝比奈 泰子, 宇山 佳明, 倉持 憲路, 丸山 浩

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

【目的】 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における審査、安全対策、健康被害救済の三業務の質を向上させるためには、レギュラトリーサイエンス研究の推進が重要な役割を果たす。本研究では、PMDA における当該研究実施の現状を調査し、今後の課題を明らかにすることを目的とした。

【方法】 2010年12月時点で PMDA に所属していた役職員からこれまでに発表した執筆者、講演・発表資料を収集し、それらのうち2004年4月以降に PMDA の所属で発表されたものを年度ごとに集計した。執筆者、講演・発表資料の内容を確認し、「臨床」、「非臨床」、「品質」、「審査・承認」、「市販後」、「救済」、「その他」にカテゴリ分けした。英文で公表された論文については、PubMed を用いて検索した FDA、EMA 職員による論文と、数、内容、職員あたりの執筆者数を比較した。

【結果】 2004年から2010年の間に PMDA の所属で発表された執筆者（原著論文、総説、解説）、講演・発表資料（大学講義等を含まない）の総数は、それぞれ224（英語25、日本語199）、724（英語151、日本語573）であり、年を追うごとに増加していた。一方で、著者、発表者が重複している場合も少なくなかった。内容は、臨床に関して既存のデータに基づき一定の考え方を示すような内容のものが最も多く、次いで審査・承認等の全般的な内容に関わるものが多かった。PMDA、FDA、EMA の職員が筆頭著者として2010年度に英文で公表した医薬品・医療機器関連の論文は、それぞれ6報、約180報（概算、wet 研究を含まない）、17報であり、総職員数を考慮しても PMDA の活動性は欧米よりも低かった。

【考察】 PMDA 役職員による発表は2004年の PMDA 設立以降年々増加傾向にあったが、研究活動や発表に関与する職員数は限られており、今後より多くの職員の当該活動への関与を容易にするような仕組み作りが必要だと考えられた。また、英文で公表された論文については FDA、EMA と比較すると職員あたりの論文数が少なく、医薬品・医療機器分野での国際調和の推進、国際的な貢献が求められている現状に鑑みると、より積極的に国際的な情報発信を行うことが望まれた。さらに、執筆者、講演・発表資料の内容に関しては、PMDA の業務等の解説や特定の分野・主題について論評したレビューが多くを占めており、目的、方法、結果、考察、結論等を明確にした原著的内容の研究活動の促進が必要だと考えられた。

0-7

薬物依存性および毒性の評価法：合成カンナビノイドの特性

○船田 正彦, 富山 健一, 和田 清

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所, 薬物依存研究部

【目的】 違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）として、大麻と類似の作用を示す合成カンナビノイドの乱用拡大が問題になっている。こうした物質の薬物依存性や毒性を迅速に評価し、規制するための科学的データを収集するシステムの構築は急務である。本研究では、合成カンナビノイドである CP-55,940 について、薬物依存性および細胞毒性の発現について評価を行い、評価システムの妥当性について検討した。

【方法】 行動解析実験には、ICR 系雄性マウス（20-25 g）を使用した。精神依存性：薬物の精神依存性は、conditioned place preference (CPP) 法により評価した。CP-55,940 投与による条件付けを 6 日間行ない、条件付け終了 24 時間後に、CPP 試験を行った。薬物弁別試験：FR10 スケジュールによって CP-55,940 と溶媒で訓練を行ない、CP-55,940 の弁別課題を獲得した動物を使用した。CP-55,940 弁別獲得動物において、大麻の精神活性成分であるデルタ 9-テトラヒドロカンナビノール (THC) および合成カンナビノイドの般化試験を行った。細胞毒性の評価：神経芽細胞腫由来 NG108-15 細胞を用いて評価した。

【結果】 CP-55,940 の条件付けにより、CPP が発現し精神依存の形成が認められた。これらの効果は、カンナビノイド CB1 受容体拮抗薬である AM251 およびドパミン受容体拮抗薬の併用により抑制された。薬物弁別実験では、CP-55,940 弁別獲得動物において、THC および合成カンナビノイドである CP-47,497, JWH-018 の投与により般化が認められた。また、NG108-15 細胞に CP-55,940 および CP-47,497 を処置したところ、2 時間後に濃度依存的に生存細胞率が減少し、細胞毒性の発現が確認された。

【考察】 CP-55,940 の慢性処置により、精神依存が形成されることが明らかになった。また、薬物弁別試験は、合成カンナビノイドの薬理作用について、その類似性を推測することに適していることが確認された。培養細胞による毒性解析では、迅速な評価が可能であった。本評価システムは、合成カンナビノイド乱用による薬物依存形成と毒性発現の予測に有用であると考えられる。

0-8

生体用金属材料の疲労特性における熱弾性応力解析の検討

○石井 大輔¹, 岡崎 義光²

¹JFE テクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター, ²独立行政法人産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門

【目的】 高齢化社会の到来に伴い、整形インプラントの使用量は急増する傾向にある。患者の症例および骨格構造に最適なインプラントを開発するためには、素材の疲労特性とインプラント製品の耐久性との関係を検討することが重要となる。本研究は、骨プレートや人工股関節の耐久性を評価する基礎データを得るため、素材となる金属の試験体に疲労試験を実施し、試験体表面に発生する応力を、赤外線カメラを用いた熱弾性応力解析により測定可能か検討した。

【方法】 Ti-6Al-4V 合金、ステンレス鋼および CoCrMo 合金より加工した丸棒疲労試験片を用いて疲労試験を実施し、試料を赤外線カメラで撮影した。赤外線を測定するにあたり、試験片表面からの赤外線の放射を向上させるため、試験片表面に黒体塗料を塗布した。弾性体に働く主応力 σ は、温度変化 ΔT 、絶対温度 T および熱弾性係数 K を用いて、 $\sigma = \Delta T \cdot K^{-1} \cdot T^{-1}$ で表すことができる。試験片への負荷は、引張-引張の片振りとし、正弦波荷重を与えた。負荷した応力は、Ti-6Al-4V 合金では 500-1000 MPa、ステンレス鋼では 300-900 MPa、CoCrMo 合金では 450-850 MPa とし、応力比は 0.1 とした。各応力で、負荷周波数を 1-20 Hz の間で変化させて試験し、 ΔT および T を測定して σ を求めた。

【結果】 Ti-6Al-4V 合金、ステンレス鋼および CoCrMo 合金のいずれにおいても、周波数が ΔT に及ぼす影響は小さかった。ただし、Ti-6Al-4V 合金では負荷応力 800 MPa 以上で周波数が減少するにつれ ΔT が増加する傾向があった。また、ステンレス鋼では、負荷応力 700 MPa 以上で周波数が増加するにつれ ΔT が増加する傾向があった。得られた ΔT から σ を求めた結果、いずれの材料においても、負荷した応力が低い状態では応力振幅に近い値を示すものの、負荷の増加に従いより高い値を示した。

【考察】 試験結果から、疲労試験の周波数が測定された温度変化に大きく影響しないことが確認された。また、負荷した応力が低い場合、表面応力を精度よく測定できることが明らかになった。負荷した応力の増加と共に応力が高く測定されたのは、疲労によるき裂進展および塑性変形による発熱の影響と推測される。以上のことから、インプラント材料の表面応力測定に有用となることがわかった。

O-9

骨接合材料の耐久性試験における熱弾性応力解析の有用性

○岡崎 義光¹, 石井 大輔²

¹独立行政法人産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門, ²JFE テクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター

整形外科用骨プレートの耐久性試験は、4点曲げ疲労試験により行った。試験条件としては、荷重ローラ間距離：支持ローラ間距離＝1：3、波形：サイン波、応力比（最小荷重/最大荷重）R＝0.1、周波数：3 Hzで行った。L-N（縦軸に最大荷重、横軸に破断までの繰返し回数を対数表示）曲線を用いて耐久性を評価した。

骨プレート表面には、曲げモーメントにより表面に応力が発生する。発生する表面応力は、次の関係式で表することができる。

$$M = P \cdot h/2 = \sigma_{\text{surf}} \cdot Z \quad (1)$$

$$\sigma_{\text{con}} = K \cdot \sigma_{\text{surf}}$$

ここで、M：曲げモーメント、P：荷重振幅、K：応力集中係数、 σ_{surf} ：プレート表面で生じる応力、 σ_{con} ：プレート表面の穴近傍で生じる応力、Z：断面係数（ $d \times c^2/6$ 、d：穴を除いた幅の長さ、c：プレートの厚さ）となる。応力集中係数は、穴形状との関係図を用いて算出できる。

また、プレート表面に発生する応力を熱弾性応力測定により測定した。弾性変形による熱弾性効果として、Kelvenの法則 $\Delta\sigma = -\Delta T/(k \cdot T)$ が成り立ち、 $k = a/(\rho \cdot C_p)$ となる³⁾。ここで、 $\Delta\sigma$ ：応力の変動 (Pa)、 ΔT ：温度変動 (K)、k：熱弾性係数 (1/Pa)、T：物体の温度 (K)、a：線膨張係数 (1/K)、 ρ ：密度 (kg/m³)、 C_p ：定圧比熱 (J/(kg・K)) となる。試料表面に黒鉛をコーティングし、4点曲げ試験により、R＝0.1、4 Hzの周波数で所定の繰返し荷重を負荷した。赤外線サーモグラフィを用い、温度変動 ΔT を計測し、 $\Delta\sigma$ を算出しプレートに発生する応力を測定した。工業用純 Ti の熱弾性係数としては、 3.58×10^{-12} を用いた。

赤外線応力測定により得られた骨プレート表面の応力分布では、穴周辺に応力集中がみられた。 σ_{surf} 及び穴周辺での応力集中 σ_{con} の計算値と外線応力測定により測定された応力値は、ほぼ一致することがわかった。

O-10

新しく発行された医療機器臨床試験の国際規格 (ISO 14155:2011) と ISO/TC 194/WG 4 活動報告

○矢野 一男^{1, 2}, 上野 紘機³, 上崎 勇一⁴, 古田 光子⁵, 鈴木 由香⁶, 山本 芳子⁷, 中村 晃忠⁸, 土屋 利江⁹, 松岡 厚子¹⁰

¹旭化成クラレメディカル株式会社 臨床開発センター, ²東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻, ³東レ株式会社 医薬・医療事業部門, ⁴株式会社カネカ 医療器事業部, ⁵厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全性対策室, ⁶独立行政法人医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部, ⁷BUN-NET 医療分科会, ⁸元・国立医薬品食品衛生研究所・療品部, ⁹医療機器再生医療研究会, ¹⁰国立医薬品食品衛生研究所医療機器部

【目的】 医療機器臨床試験の国際規格 (GCP) は、医療機器の生物学的評価に関する国際規格を担当する技術委員会の作業部会 (ISO/TC 194/WG 4) が、1996年から検討を開始し、2003年には、二部構成の国際規格を作成したが、主要参加国の日本と米国が国内移行を否認したまま第1版の発行となった。その後、発行5年後の改訂作業が開始され、日本、米国及びEUの代表者が編集委員会を構成し、医薬品 GCP (ICH-GCP) の概念も取り入れることにより、最新 (第2版) の医療機器臨床試験の国際規格 (ISO 14155:2011) を2011年2月1日に発行した。さらに、同国際規格の対訳版を財団法人規格協会より発行した。そこで、同国際規格の改訂内容を概説するとともに、医療機器改正 GCP 省令及び関連通知に及ぼす影響についても考察する。

【方法】 ISO 14155:2003及びISO 14155:2011を逐次比較することにより、変更内容を明確化した。又、変更箇所がICH-GCP, GHTF 文書, ISO 関連文書及び各国規制由来であるかを識別した。さらに、医療機器改正 GCP 省令及び運用通知と比較検討した。

【結果】 ISO 14155:2011では、適用範囲を医療機器の製造販売承認取得のための医療機器の安全性及び性能を評価する臨床試験とし、計画、実施、記録及び報告に関する遵守事項を定め、①被験者の人権、安全及び福祉の保護、②臨床試験の科学的実施及び成績の信頼性確保、③治験依頼者及び治験責任医師の責務の明確化、④臨床試験関係者の役割分担の明確化を図った。第1版からの主な変更内容は、倫理条項 (社会的弱者、法定代理人、再同意)、計画 (リスク評価、表示類、独立データ・モニタリング委員会)、実施 (機器不具合、治験文書の文書化とデータ管理、治験機器の管理、監査)、治験依頼者と治験責任医師の責務明確化であった。変更箇所は、臨床試験実施の一般的事項がICH-GCP、医療機器に関する事項がGHTF 文書あるいはISO 関連文書、規制に関する事項が各国規制由来であった。医療機器改正 GCP 省令及び運用通知との比較では、問題となる差異は見られなかった。

【考察】 ISO 14155:2011に準じた医療機器臨床試験の実施が、グローバルレベルでの臨床開発を推進するとともに、臨床試験データの各国の相互受入れを円滑にすると思われる。



11 新分野医療材料市販時における諸問題～再生医療製品の臨床使用を経験して～

○松村 一¹，井家 益和²

¹東京医科大学 形成外科，²株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 製品開発部

【背景】 自家培養表皮ジェイス[®]はヒト細胞・組織を利用した再生医療製品として、国内で初めての保険適用となり、重症熱傷の治療を目的として臨床使用されている。現在、上市されてから3年目となり、徐々に臨床的有用性や安全性データが蓄積されてきている。今回はこれまでの経験を通して、実際の臨床使用で良好な成績を出すための障壁となった諸問題について報告する。

【問題点】 1) 承認時の治験症例が2例のみと非常に限られていることから（全症例を対象とした使用成績調査を実施し、有効性及び安全性に関する情報を早期に収集中である）、重症熱傷の治療に十分な知識経験のある医師により使用するという制限がなされたものの、多くの使用医師は培養表皮移植の使用経験がなかった。2) 重症熱傷治療においては、創感染のリスクは高く、その状況では培養表皮移植の成功率は低いことが知られている。このため十分な局所感染管理が必要であるがどの程度までの抗菌性を有するものを使用しても培養表皮自体の生着に影響があるかが不明であった。3) 培養表皮移植早期は、非常に脆弱な創面であり、被覆ドレッシング剤の交換で容易に培養表皮自体が剥離してしまうが、具体的な術後創管理方法が明確ではなかった。

【解決策と考察】 自家培養表皮ジェイス[®]のような新規性の高い医療材料においては、その素材だけを提供するだけでは、臨床医療の現場では十分でなく、ユーザー側の治療上の試行錯誤が必要な状況であった。このため、このような新規性の高い材料、特に今後承認されるであろう再生医療・培養技術による材料においては、その周辺材料や手技・管理などのトータルなナレッジを含めたパッケージとして提供していくことが必要である。今回の自家培養表皮ジェイス[®]においても、共に使用される局所投与製剤の培養表皮に与える影響度の分析や工業やIT分野で使用される故障モード影響解析等利用した移植プロセスごとの管理も提供出来れば臨床現場で有効に活用されるものと考えられ、良好な臨床成績につながるものと考えられた。



12 レギュラトリーサイエンスに於ける医療機器研究開発からの一視点

郷崇 文

コリン・ジャパン株式会社 薬事部

【目的】 これまで手がけた幾つかの医療機器について、研究開発の視点からの問題事例が現行業事法や認証承認審査ガイドライン構築に与える影響についての一考察を行う。

機器名	問題事例	ポイント
中周波マッサージ機器	アイソトープ放射線による乱数発生技術を利用した非周期性パルスの人体へのマッサージ効能（性能）評価	性能評価ガイドライン構築の難しさ
人工股関節	新素材／新コーティング法（ビタミンE配合HXLPEライナー等）表面コーティング技術の耐久性問題（リビジョンで確認）	新たな安全性／耐久性審査ガイドラインの必要性 耐久性評価ガイドラインの再考
冠・心筋血流予備量比測定装置	冠動脈インターベンション手技の評価に利用（医療行為）	非医療機器分類再検討の必要性
IVUS 画像処理装置	3D技術／特徴抽出アルゴリズム／画像処理アルゴリズムを駆使した診断装置	非医療機器分類再検討の必要性
体外衝撃波機器	ピエゾ素子等による衝撃波の病変部（石灰化等）への効能評価の難しさ	健康機器安全管理
大規模電子カルテシステム	様々なモダリティ（MR, MSCT等）との大規模ネットワーク技術／データベース技術／画像処理技術の診断性能評価	性能評価ガイドライン構築の難しさ
IABP 補助人工心臓	光センサー計測／セーフティ機構／バルーンリアルタイム駆動用アルゴリズム構築等を含むバルーンと駆動装置の組合せ技術の評価	性能の総合評価／安全性評価ガイドライン構築の難しさ

【考察】 医療機器の病変部への効能評価が困難なケースに対する性能評価ガイドラインの構築や新素材／コーティング法の革新技術に追従できる評価体制の構築、そしてこれまで検証出来なかった耐久性評価法の再考等が急務である。また非医療機器分類再検討や健康機器の安全性への行政等の介入の見直しも必要である。大規模電子カルテシステムに代表される安全性／性能等に多大な影響を与えるネットワーク技術等の評価ガイドラインの構築と共に専門審査員の拡大が必須である。患者の生命に直接危険を及ぼし誤作動の可能性を100%拭えないIABP等の補助循環装置等の総合評価ガイドラインの構築や、今後高度化／複雑化していく医療システムをコントロールするソフトウェアのバリデーション法確立等々、国民の健康を守るために課せられたレギュラトリーサイエンスの使命は重大である。

○-13 テキストマイニング手法を用いた医療機器回収事例の解析

○市川 瑠子¹，二ノ倉 瑞妃²，谷光 あすか，町田 美紀³，瀧 昭則⁴，下村 壽一⁴，鈴木 達夫⁵

¹東京都福祉保健局健康安全全部業務課，²東京都福祉保健局健康安全研究センター広域監視部薬事監視指導課，³東京都多摩府中保健所生活環境安全課，⁴東京都福祉保健局健康安全研究センター広域監視部医療機器監視課，⁵東京都福祉保健局健康安全全部

【目的】 薬事法下において，自主回収の第一報は製造販売業の許可権者となる都道府県へ連絡することとなっている。医療機器の製造販売業者の約40%が東京都の許可業者であり，本都では多数の回収報告の事例がある。これまで，医療機器の回収要因は多様であるため，傾向等を定量的に解析し，把握することは困難であった。今回我々は，回収発生の未然防止の手がかりを得ることを目的とし，テキストマイニングの手法により事例を解析した結果，一定の考察が得られたので報告する。

【方法】 平成19年4月1日から平成21年9月30日の間に本都へ報告があった500件の医療機器回収事例を本都のデータベースから抽出し，テキストマイニングソフトを用いて解析した。

【結果】 ○集計解析 解析対象となった回収事例の医療機器を類別に集計した。類別回収件数は，医療用エックス線装置及び医療用エックス線装置用エックス線管が79件，医療用尿管及び体液誘導管が67件と特に多く，次いで内臓機能代用器46件，内臓機能検査要器具44件，理学診療用器具42件が多かった。医療機器クラス分類と回収クラス分類の関係を解析したところ，回収クラスⅠは高度管理医療機器でのみ発生していた（14件）。また，回収クラスⅠ：Ⅱ：Ⅲの構成比率（%）は，0：83.0：17.0（クラスⅠ医療機器），0：85.0：15.0（クラスⅡ医療機器），4.5：82.1：13.4（クラスⅢ医療機器）及び11.5：63.9：24.6（クラスⅣ医療機器）であった。○階層的クラスター分析 類別ごとに出現パターンの似通った語の組み合わせを分析し，医療機器（一般名）とその不具合等に係る語句（抽出語）をピックアップすることで，一定の関係性を持つ語を検出した。これにより，回収情報を定量化し，回収のリスク因子を把握することができた。

【考察】 以上の解析結果から，医療機器クラス分類におけるリスクが高くなるほど，回収におけるリスクも高くなり，特にクラスⅣ医療機器では，他のクラスの医療機器より，回収クラスⅢの発生頻度は少なく，高リスクな回収の比率が高いことが明らかになった。また，回収において特に注意をするべきリスク要因及び医療機器を把握することに成功した。今回得られた情報をもとに，事業者に対し，医療機器の回収発生の未然防止のための注意喚起を行っていく。

○-14 東京大学におけるトランスレーショナルリサーチの支援強化領域の検討

○安藤 剛¹，長村 文孝²，藤堂 具紀^{1,3}，山下 直秀²，今井 浩三²，永井 良三¹

¹東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター，²東京大学医科学研究所附属病院，³東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター

【目的】 東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター（東大病院 TR センター）は平成18年1月に設置され，平成19年度より文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラムの支援を受けて東京大学における「先端医療の開発支援拠点形成と実践」を行ってきた。東大病院 TR センターは，本プログラム開始後4年を経過し，その間に，治験届提出3件，企業にライセンスアウト4件，市販準備中1件をはじめ，その他20以上ものシーズの支援を行ってきた。今回，東京大学におけるトランスレーショナルリサーチセンターが支援を強化すべき分野を検討するために，現在の東京大学における臨床開発可能なシーズの調査を行った。

【方法】 東京大学において，臨床応用を目指して研究及び開発を行う医科学研究所，先端科学技術研究センター，本郷キャンパス内の部局（ティッシュ・エンジニアリング部，医工連携部，疾患生命工学センター，22世紀医療センター等）に所属する教員，及びこれらで研究開発されたシーズの知的財産確保の支援を行う株式会社東京大学 TLO に，東京大学における研究開発シーズに関する情報提供の協力を依頼し，提供された情報を元に東大病院 TR センターで集計した。複数の疾患を対象として開発を行っている場合は，それぞれ1シーズとして集計した。

【結果】 市販されているシーズも含め，200を超えるシーズに関する情報が寄せられた。研究科発中のシーズは，細胞組織製品（約30%），機器（約20%），低分子化合物（約15%）が多いが，診断薬・機器（約10%）やペプチド／タンパク質製剤（約10%）の他，先端技術を生かした，ウイルス製剤，核酸製剤や，ワクチン，診断結果の解析ソフトウェア等の開発も行われている。

【考察】 これまで東京大学は，臨床現場で実用化されている多くのシーズの提供や技術開発に関与してきた。今回の調査協力先は，医学の先端技術の応用のみならず，医工学の連携を通じて基礎研究の成果を集めた技術の応用を進めているほか，医療現場のニーズを踏まえた技術を開発している。東京大学におけるトランスレーショナルリサーチで今後支援の強化が必要な領域として，細胞組織製品や機器が挙げられる。また，ウイルス製剤や核酸製剤等の新規技術を用いたシーズの開発も行われており，広範囲な開発品目に対する支援体制の整備が望まれる。

P-1 ヒト疾患の治療に用いられる抗体医薬品及びその類似体の非臨床試験の現状

○西村(鈴木) 多美子, 川上 綾香, 堀 俊樹, 加藤 佑基

就実大学薬学部薬理学教室

【目的】 私達はヒト疾患の治療に用いられる遺伝子組換えモノクローナル抗体医薬品やその類似体（抗体医薬品等）の非臨床試験について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査報告書をもとに調査し、今後の開発品目の非臨床データパッケージを構築する際の留意点を提案し、日本薬理学会総会で発表してきた。今回は、2010年度に承認された抗体医薬品等4品目を調査した。

【方法】 2010年度に医薬品第一部会及び医薬品第二部会の審議を経て承認された抗体医薬品等の薬理試験及び毒性試験をPMDAの審査報告書から調査した。また、PMDAによる非臨床データのヒトへの外挿、PMDAが審査で求めた主な考察及び承認条件の有無を比較検討した。

【結果と考察】 パニツムマブ（遺伝子組換え）では、効力を裏付ける試験として *in vitro* 及び *in vivo* の試験、並びにカニクイザルを用いた安全性薬理試験が実施されていた。審査では作用機序の解析などは、研究途中とされ、継続した研究の実施が望まれていた。一方、エクリズマブ（遺伝子組換え）では、効力を裏付ける試験は、*in vitro* 試験で溶血抑制効果が確認できなかったことは止むを得ず、*in vitro* 試験結果から溶血抑制を推測することは可能とされたが、多くの *in vitro* 試験の試験回数が1回であり、再現性の確認のために複数回の試験成績をもって説明する必要があったとされた。また、安全性薬理試験は実施されなかったが、種差の観点から実施が困難であることは理解可能とされた。ウステキヌマブ（遺伝子組換え）では、安全性薬理試験は実施されなかったが、サルを用いた反復投与毒性試験成績に基づき安全性薬理コアバッテリー項目が検討されていた。遺伝子組換え融合タンパク質アバタセプトでは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルでの毒性試験が実施されていた。一方、パニツムマブ（遺伝子組換え）とウステキヌマブ（遺伝子組換え）では主にサルが用いられていた。調査したすべての薬物に承認条件が付され、市販後に全例調査を実施することとされていた。今後はICHM3（R2）ガイドラインや「動物の愛護及び管理に関する法律」第41条を考慮し、科学的に評価可能な新たな非臨床試験データパッケージが提案されることに期待する。

P-2 新医薬品の開発に係る対面助言に関するアンケート

○山田 徹¹, 池 義孝¹, 金子 薫¹, 長谷部 也寸志¹, 佐藤 弘之¹, 八重沢 康子²

¹日本製薬工業協会薬事委員会申請薬事部会第一グループ, ²日本製薬工業協会事務局

【目的】 医薬品医療機器総合機構（PMDA）が行う対面助言に対して、企業の現状認識に関するアンケート調査を実施し、その問題点を分析して改善要望を提案する事により、対面助言制度がさらに充実することを目的とした。

【方法】 申請薬事部会加盟58社に対して、第一部「対面助言全般に関するアンケート」、第二部「事前評価相談に関するアンケート」、第三部「個別事例に関するアンケート」の三部構成のアンケート調査を実施し、その回答結果を集計して内容を分析した。

【結果】 第一部については58社全社から回答を得た。第二部では12件、第三部では251件の事例を収集した。第一部では、国際共同治験に関する治験相談は治験相談全体の約4分の1を占めること、事前面談、フォローアップ相談の満足度が高いこと、新たな形態の治験相談として新薬の簡易相談に該当するものや開発や導入を決定する前の段階での相談枠の創設を望む企業が多かったことなどが明らかとなった。第二部では、回答（実施）件数は少ないものの、事前評価相談に対する満足度は高い数値を示していた。第三部では、相談自体への評価については、「今後の方針が明確になった」が90.7%であり、相談の満足度も「満足」「やや満足」の合計が83%と概ね高い評価が得られていた。ただし、相談分野別の不満件数や対面助言全般についての特記事項（自由記載）を見ると、相談分野間で、相談の内容や対応に差があると企業が考えていることが伺えた。

【考察】 2004年から開始して今回で4回目の調査となるが、相談申込みから実施までの待ち時間が非常に長いことなどプロセス面での問題点についてはPMDAの適切な対応によりほぼ解決しており、対面助言の満足度が相談分野間でばらつきがあることが現在の問題点であった。対面助言を不満とする理由は相談者の意見が否定された場合に明確な説明がない、助言内容が明確でない、杓子定規な見解しか得られなかったなどであり、今後の改善のためには専門性の高い相談担当者の早期育成が望まれる。

P-3**米国薬事規制（FD&C Act, and 21 CFR）最近の動向
FDA Draft Guidance “Financial Disclosure by Clinical Investigator” について**

○武居 誠之

国際薬事コンサルタント

【経緯】 米国の薬事法に相当する Federal Food Drug and Cosmetic Act（FD&C Act）、および Code of Federal Regulations, Title 21（CFR）が、Regulatory Practice に関係する者に必読書であるとの認識はあったが、その量と難解さに圧倒され、全訳に挑戦する機会も、気概もなかった。しかし、退職後除々に翻訳を進めた結果、お粗末ながら FD&C Act 全訳を上梓する機会を得た。ここに FD&C Act のごく概要を紹介すると共に、CFR の最近の改定動向についても、題記のトピックを例として問題点への対応の指摘を試みた。

【内容】 1960年代の FD&C Act は、A-5 版約170頁の冊子であったが、現在は電子図書化され量的な比較は困難であるが、3乃至4倍の文書量である。当時の内容は58条の構成であったが、現在は137条の構成であり、その半数近くが2000年以降に追加された条項である。紙数としても最近の10年間にほぼ倍増されているが、2009年以降には、大きな改定はない。様子であるが、今後も改定動向に注目する必要がある。一方、CFR について最近5年間に大きな改定はなく、項目数は2増2減、137項で変更なく、各項の内容には、重要な変更が多々あるが、これを着実に追跡することは容易でなく、現実的でもない。CFR の中でも重要な治験申請（IND: Investigational New Drug Application）、および新医薬品申請（NDA: New Drug Application）に関する § 312、および § 314の主たる改定の内容は多岐に亘っているが、注目すべき点は国外での臨床治験が、GCP に準拠することを条件として、新医薬品などの審査資料として従来より広く参照されることに改善されたことである。しかし、一方 CFR § 54 “Financial Disclosure by Clinical Investigator” について規定は改定せず、その運用を本年5月24日付で公表された Draft Guidance 質疑応答では、国外で実施された臨床治験の研究者にも適用することを提案している。Draft の提案であり、どう決着するかは不明であるが、もしこの様に最終決定した場合は、日本で実施した治験についても治験実施医師と治験スポンサー、または NDA 等の申請者との経済的利害関係、および取決め（financial interest and agreements）に関する情報を提出する義務が生じ、これが日本で実施した治験報告のファイルを拒絶されることが懸念される。従って、本件の今後の動向に注意し、然るべき対策を検討、準備する必要がある。

P-4**医療機器治験実施側としての経験共有と今後の課題**

○岩城 寛尚, 山崎 知恵子, 永井 将弘, 野元 正弘

愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理センター

【背景】 現在、治験を実施している医療機関は全国で1000以上と推測されており、治験センター等の治験支援システムを持つ医療機関や治験ネットワークも多く、治験水準は着実に向上している。しかし、平成19年の治験計画届出数では医薬品128件に対し医療機器19件となっており、医療機器治験の数は医薬品に比べ圧倒的に少ないため、個々の医療機関での医療機器治験の経験は十分とは言えない。愛媛大学では、2000年に創薬育薬センター（現：臨床薬理センター）が発足し、医薬品治験支援を開始した。2003年からは医療機器治験支援も開始し、2011年までに7件の医療機器治験に関わった。当センターでは医療機器治験専任のスタッフはおらず、医薬品治験と同じスタッフが担当している。全国の医療施設においても医療機器治験に特化した支援システムはほとんどなく、当院同様、現行の医薬品のための治験支援システムを医療機器にも準用している場合が多いが、医療機器と医薬品は開発にあたり相違点が多く、個々の事例について経験を共有し、検討することでノウハウを蓄積することは重要である。

【目的】 当センターで支援した医療機器治験の事例についての経験を共有する。また、個々の事例での課題の抽出を行い、より効率的な医療機器治験を行うために何が必要かを検討する。

【方法】 当センターで支援した医療機器治験について、医療機器の内容、プロジェクトの各ステップでの所要期間、症例登録率について調査した。また試験実行に際しポイントとなった点について担当 CRC を含む関係者にアンケートを取り、分析を行った。

【結果】 医療機器治験7件の内訳は、クラス1が1件、クラス2が1件、クラス3が3件、クラス4が2件であった。治験プロジェクトが当センターに持ち込まれてから倫理審査委員会で承認を受けるまでの期間は、近年短くなっており、最新のプロジェクトでは1ヶ月であった。また、延べ症例登録率は98%（115/117）であった。CRC へのアンケートでは、7件のうち4件では、通常の医薬品治験と比べて、より多くの労力が必要であったと回答があった。その理由は、医療機器開発に特有の問題によるものと、経験・ノウハウ不足によるものの2つに大別された。

【考察】 効率的な医療機器治験を行うためには、医療機器治験の特性に併せた支援体制の確立、各医療機関での経験の蓄積、及びその経験の施設間での共有が必要である。

P-5 モデリングアプローチを用いた用量－臨床反応における民族差の検討

○杉田 祐子, 井上 永介, 成川 衛

北里大学大学院 薬学研究科 医薬開発学

【目的】 近年の医薬品開発においては世界同時申請を目指した国際共同治験が増加する傾向にあるが、その結果の解釈において内因性及び外因性民族的要因の影響をいかに考慮していくかは、世界各国で大きな課題として認識されている。民族的要因により薬物動態が異なる事例はいくつか知られているものの、その臨床効果への影響に関する報告はあまり多くはない。本研究は、日米で承認用量が異なる製品が多く存在することに着目し、承認用量に影響を与える重要な因子として用量－臨床反応の民族差を検討することを目的とした。

【方法】 2003年－2010年に日本で承認された新規有効成分医薬品を対象として、日米の承認用量を調査した。日米で最小維持用量（最小有効用量）または最高用量が2倍以上大きく異なる品目について、臨床試験における用量と主要な評価指標に関するデータベースを作成した。これに基づき、モデリングアプローチにより用量－臨床反応の関係を日本人及び外国人について解析・評価し、その民族差について検討した。

【結果】 2003年－2010年に日本で承認された新規有効成分医薬品中、日米の両国で承認されており、承認用量が大きく異なる製品は14品目であった。14品目中、承認時に日本人での用量－臨床反応関係を理解するために十分なデータが得られている品目は非常に限られていた。8品目について臨床効果における民族差を検討したところ、用量－臨床反応に民族差が示唆されたのは糖尿病薬の1品目のみであった。解析対象には薬物動態が白人と日本人で2倍程度異なることが知られる品目も含まれていたが、臨床効果の民族差を申請データより検出することは困難であった。

【結論】 日米での承認用量の違いの背景として、用量－臨床反応における民族差以外の要因の影響が示唆された。また、申請データにおける日本人での用量－臨床反応の情報についてはエビデンスが限られていることが示された。今後、世界同時開発が加速する中で開発効率を高めるためには、さらなる研究により民族差に対する理解を深めていく必要がある。

P-6 新医薬品の審査状況に関するアンケート

○今泉 恵¹, 萩谷 徹朗¹, 小野 嘉彦¹, 佐藤 弘之¹, 八重沢 康子², 福島 達也³, 小野 俊介⁴

¹日本製薬工業協会薬事委員会申請薬事部会第二グループ, ²日本製薬工業協会事務局, ³日本製薬工業協会医薬産業政策研究所主任研究員, ⁴東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座准教授

【目的】 中長期的な観点から新医薬品の審査プロセスの効率化や改善に繋がる情報の収集を目的とし、審査の進捗や現状を把握するためのアンケート調査を実施した。

【方法】 日本製薬工業協会薬事委員会申請薬事部会加盟59社を対象に、2010年12月末時点で承認申請中の新医薬品及び2010年1～12月に承認された新医薬品についてのアンケートを2011年1～2月に実施した。回答結果は、日本製薬工業協会医薬産業政策研究所と協力し、アンケート各項目の有効回答数を母数として算出し、内容を分析した。

【結果】 承認申請中101品目及び承認された88品目について回答が得られた（回収率100%）。承認申請から専門協議（開催時期は企業の推測による）までの平均期間は、通常審査品目12.9ヶ月、通常審査品目以外12.0ヶ月であり、承認申請から医薬品部会までの平均期間は、通常審査品目は14.6ヶ月、通常審査品目以外は11.5ヶ月であった。いずれについても審査担当分野によりばらつきがみられた。回答企業の主観により審査遅延「あり」とされた品目は17.9%であり、これまでに行われた調査より大幅に減少した。適合性調査に関しては、承認申請から書面調査実施までの平均期間は5.9ヶ月、承認申請から国内GCP実地調査開始までの平均期間は6.5ヶ月であり、いずれも年々短縮化する傾向であった。GMP適合性調査は、承認申請のほぼ5ヶ月以内に調査申請がなされた後、4～5ヶ月かけて調査されていた。

【考察】 今回の調査では、承認申請から専門協議／医薬品部会までの期間に短縮がみられ、調査対象期間は異なるものの総合機構が掲げた中期目標である2010年度の総審査期間の中央値（通常16ヶ月、優先10ヶ月）を概ね満たすことが可能な値であった。審査担当分野間でのばらつきの解消や2011年度の総審査期間の目標値（通常12ヶ月、優先9ヶ月）の達成には、審査員の適正配置・増員や体制強化（審査チームの増加）等が望まれる。また、審査期間の短縮に伴い、承認申請から適合性書面調査、GCP実地調査及びGMP適合性調査の期間は年々早まる傾向にあることがわかった。

P-7 非臨床開発研究とレギュラトリーサイエンス

○野村 俊治¹, 堀井 郁夫²

¹ファイザー株式会社非臨床開発研究部, ²Pfizer Inc. Global DSRD

【背景】製薬企業の使命は、医薬品を待つ人々によく効き副作用の少ないものを一日も早く届け、それ以降も供給し続けることである。したがって、製薬企業は、創薬時から市販後まで常に人々のために医薬品（候補も含めて）を継続的に各評価過程で適切に評価する必要がある、全ての段階でレギュラトリーサイエンスが要求されると言える。

【検討事項】医薬品開発は、開発初期から順に創薬、第Ⅰ相試験前、臨床試験実施中、承認申請時、市販後（再評価）、と進行し、非臨床試験は各段階でその種類は異なるものの、常にリスク対ベネフィットを適切に評価するための材料（データ）を供給する。これらの非臨床試験は、ガイドラインに基づいたものと非定型的で探索的なものに大別される。ICHの活動で医薬品開発に必要とされる非臨床試験のハーモナイズも進んでいるが、医薬品を上市するためにはこれらガイドラインで規定されている試験に加え、それまでに得られた重要な知見に関する機序を検討する探索的な試験が必須である。

【事例紹介と展望】近年の医薬品開発を取り巻く環境として、3Rsの促進、承認審査期間の短縮、新しい治療法の増加やOmicsなどの新しい技術の導入がある。使用動物数の削減は、ガイドラインで要求される試験数を減少させる動きにつながっており、このことにより探索的な試験の重要性が増加するものと思われる。また、承認審査期間の短縮は、より適切なデータに基づく評価を求めるものであり、どのようなデータがどの程度必要なのかが当局との議論の対象となる。さらに、抗体以外のバイオ医薬品やワクチン、再生医療など、未知の治療法の評価や、新しい技術を用いた評価が必要となってくる。これらの全ては、新しいタイプのレギュラトリーサイエンスが今後益々重要になってくることを示している。

本発表では、医薬品開発において求められるレギュラトリーサイエンスを、非臨床開発研究に携わる立場から事例を示しつつ議論したい。

P-8 「使用上の注意の改訂指示」からみる医薬品の安全性評価に関する研究

○華山 明洋¹, 勝眞 崇元¹, 河本 亮平¹, 前川 愉加¹, 中江 裕子¹, 岩川 精吾¹, 新野 正子²

¹神戸薬科大学, ²株式会社アジャスト

【目的】医薬品の安全確保は2011年より厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会において対策強化のための検討が行われている。従来より安全対策措置の一つとして添付文書の使用上の注意の改訂が実施されてきた。

使用上の注意の改訂指示は医薬品の市販後に報告、収集された副作用等の情報を、厚生労働省が検討した結果、製薬企業に指示するものであるから、市販後における医薬品の有効性・安全性の評価の指標と考えることができる。しかしながら、改訂指示についてその内容を分析、検討した研究は少ない。医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページには「使用上の注意の改訂情報」が掲載されていることから、今回、改訂指示のデータベースを作成し検討を開始することとした。

【方法】医薬品医療機器総合機構の「使用上の注意の改訂指示」より平成16年度から22年度までの改訂情報のデータベースを作成し、各種集計を行った。また承認日を調査し、改訂指示までの日数を求めた。

【結果と考察】対象期間における改訂指示は計107回（13～18／年度）で、一般用医薬品を含む延べ898成分で改訂が行われた。改訂指示の多かったのは、薬効群では中枢神経用薬（特に「精神神経用薬」）及び抗がん剤（特に「他の腫瘍用薬」）であった。成分ではフルボキサミンマレイン酸塩の9回、インフリキシマブ（遺伝子組換え）の7回であった。改訂項目では「副作用の重大な副作用」が最多であり指示の約4割を占めた。次いで「重要な基本的注意」「禁忌」「警告」であった。警告の改訂指示中承認後1年以内のものは1件であり、5年以上のものが7割であった。改訂項目と承認との関連、副作用の種類等を更に検討することにより、今後の審査・安全対策における有用な知見が得られるものと思われる。

P-9 全例調査の現状について—臨床現場から—

○岩崎 麻美¹, 渡邊 達也², 氏原 淳², 成川 衛¹

¹北里大学大学院薬学研究科臨床医学（医薬開発学）, ²北里大学北里研究所病院臨床試験部

【目的】 医薬品の製造販売後調査における全ての使用患者を対象とした使用成績調査（全例調査）は、かつては、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）のように国内の治験症例が極めて少数で承認される品目について、製造販売後の有効性及び安全性の情報を早期に偏りなく収集し、適正使用に役立てるために実施されてきた。一方、近年、希少疾病用医薬品以外で、外国での臨床試験成績を主たる資料として承認される品目についても、承認条件として全例調査が課されることが増加してきた。このような状況の中、今般、全例調査の臨床現場における現状を調査したので報告する。

【方法】 2010年1月から12月に北里大学北里研究所病院が契約した医薬品使用成績調査のうち、全例調査7調査について、その実施要項及び調査票、並びに医薬品医療機器情報提供ホームページで公表されている当該品目の審査報告書等、申請資料概要及び添付文書を対象とし、全例調査の手続き・内容、承認審査の概要等を調査した。

【結果】 7調査のうち5調査は生物学的製剤を対象としていた。希少疾病用医薬品に指定されたものは1調査、優先審査品目に指定されたものは1調査あった。7調査の承認申請から承認取得までの期間は12～29か月で、うち5調査は承認申請時の国内の安全性評価症例は100症例未満であった。調査の目標症例数は100～3000例で、いずれも投与開始前にFAX等による患者背景の情報登録が規定されていた。また、生物学的製剤を対象とする5調査については、調査実施施設及び調査担当医師の要件が定められていた。調査票の大部分は、安全性評価に関する項目で、項目の設定は承認審査時の論点を反映していた。患者背景、併用薬等の項目も設定されていたが、安全性評価に影響を及ぼさないと考えられる併用薬の投与開始年月日等、詳細な情報を求めるものもあった。

【考察】 あらかじめ規定した目標症例数に到達するまでの全使用症例のデータを収集することは、日本人の臨床成績を早期に偏りなく収集するための手段のひとつといえる。しかし、投与開始前の患者背景情報の登録や併用薬に関する詳細な記載は、日常診療下の医師の大きな負担になると考えられる。円滑な調査実施のため、目的に応じた調査のデザイン、方法について検討していく必要があると考えられる。

P-10 新たに承認された2型糖尿病治療薬における製造販売後調査計画の動向

○柳 健一

筑波大学大学院人間総合科学研究科、次世代医療研究開発・教育統合（CREIL）センター

【目的】 近年、インクレチン関連薬を始めとして新たな糖尿病治療薬が相次いで承認されている。また、糖尿病治療薬の心血管系リスクが問題視され、FDAは平成20年12月にこの問題に対応するガイダンスを発出している。一方、我が国では、平成22年7月、経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドラインが発出され、平成24年7月から施行される。本ガイドラインでは、長期間にわたる投与がなされる経口血糖降下薬を評価する上で、製造販売後調査等の重要性が指摘されている。製造販売後調査等は我が国の薬事法において、製造販売承認時における、治験成績に基づく医薬品の有効性、安全性の評価を補完するものとして重要な位置づけがなされている。本研究ではこれらの状況を踏まえ、2型糖尿病治療薬の製造販売後調査等の動向について調査・検討した。

【方法】 平成15年度以降に新医薬品として承認され、医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されている2型糖尿病治療薬（インスリン製剤を除く）を対象とし、公表されている審査報告書から製造販売後調査等の計画について検討した。また、同ホームページに公表されている2型糖尿病治療薬の再審査報告書についても検討した。

【結果】 血糖降下薬として26件の新薬審査報告書（新有効成分8件、新配合剤3件、新効能13件、新用量5件（新効能と新用量の重複3件を含む））と2件の再審査報告書が公表されていた。新薬審査報告書のうち17件が、FDAのガイダンスが発出された平成21年以降のものであった。新有効成分医薬品として承認された8件の内、平成21年以降に承認された6件において、何れも観察期間3年間、予定症例数3000例の製造販売後調査を計画している旨の記載があった。また、これらの審査報告書には、製造販売後の心血管系リスク評価に関する情報収集の必要性についての記載があった。

【考察】 FDAガイダンスがNDA申請時に心血管系リスク評価を求めているのに対し、我が国において、承認申請時には代替指標による評価を中心とし、製造販売後により詳細な評価を行おうとする方針は妥当と考えられる。一方、製造販売後調査には、非対照試験であること等の問題点があることから、糖尿病治療における心血管系リスク評価に関しては、より多角的な視点からの検討が望まれる。

P-11 市販後安全対策措置としての添付文書改訂の効果に関する調査

○濱田 和真¹, 宮本 怜^{1,2}, 黒川 達夫^{1,2}

¹千葉大学大学院薬学研究院 国際臨床開発・規制科学, ²慶應義塾大学薬学部 レギュラトリー・サイエンス

【目的】 医薬品の市販後安全性を一層向上させるためには、未知の有害事象を可能な限り予測し、その不利益を最小化する体制が必要とされている。本研究は、市販後安全対策の効果を検討する目的で、本邦において広く取り上げられた有害事象である間質性肺炎に着目し、添付文書の改訂効果を調査した。

【方法】 2001年～2009年に本邦で承認された新有効成分含有医薬品（NME）のうち、添付文書の「重篤な副作用」に間質性肺炎が追記された医薬品について医薬品医療機器総合機構および厚生労働省ホームページから情報を収集した。

【結果】 調査した NME（215品目）のうち22品目（10.2%）において、間質性肺炎が重篤な副作用として新たに記載されており、承認から改訂指示までの期間中央値は2.2年であった。改訂指示のタイミングは、一般に有害事象症例の報告件数が増加あるいは多い時期に行われ、その後減少傾向が見られるものの、数年後再び報告件数が増加する医薬品が存在した。年間あたりの報告が10件を超えた医薬品は11品目あり、そのうち7品目は抗体薬あるいはキナーゼ阻害剤といった分子標的薬であった。承認から4年以上経過した後、改訂指示がなされた医薬品は5品目あり、それらはすべて抗生物質などの低分子薬であった。

【考察】 添付文書の改訂指示後、間質性肺炎の報告件数が減少した医薬品が多く存在することから、この安全対策措置は、ある程度効果的であると考えられるが、情報周知に伴い単に処方量が減少したこと、新規性に乏しい等の理由で医療現場が報告を行っていないといった可能性を考慮すると、報告件数の減少のみでリスクが最小化されたと結論できない。改訂指示から数年後、再び報告件数が増加する医薬品が存在するという実態を踏まえると、市販後安全性および講じた対策の効果を評価し、リスクを最小化するためには、サーベイランスシステムが必要かもしれない。間質性肺炎の報告件数が多い医薬品のうち、分子標的薬の占める比率が高いこと、今後こういった医薬品の市場規模が拡大することを考えると、承認審査時の免疫学的データ、バイオマーカーの評価、解釈および市販直後の使用患者の選定、観察が、本有害事象の予測、予防を行う上で益々重要になると推察される。

P-12 本邦におけるゲノム薬理学関連情報等の添付文書への記載に関する実態調査

○門脇 京子¹, 石黒 昭博², 高松 昭司¹, 斎藤 嘉朗³, 宇山 佳明⁴

¹独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第二部, ²独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部, ³国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部, ⁴独立行政法人医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部

【目的】 本邦におけるゲノム薬理学関連情報の利用動向を把握するため、医療用医薬品の添付文書におけるゲノム薬理学関連情報の収載状況を調査した。

【方法】 医薬品医療機器情報提供ホームページⁱにて2002～2010年度に部会審議された医療用医薬品（441品目）について、ゲノム薬理学情報として Zineh らの報告ⁱⁱを参考に以下の検索用語の有無を確認後、明らかにゲノム関連情報でない品目は除外し、ゲノム関連情報収載品目として特定した（55品目）。ゲノム薬理学関連情報収載品目として特定した医薬品について、ゲノム薬理学関連情報の分類（ウイルス・細菌、代謝酵素、薬理学的標的、その他）及び遺伝子解析の必要性（要解析、解析推奨、情報提供）の調査を行った。[検索用語]: SNP, ゲノム, ゲノミクス, 代謝型, ジェノタイプ, 多型, PM, EM, メタボライザー, ファーマコ, 遺伝, 変異

【結果・考察】 ゲノム薬理学関連情報の収載割合は2004年度をピークにその後、やや減少傾向で推移し、2011年3月末日時点で12%程度であった。分類別の記載割合は、ウイルス・細菌が44%と最も多く、次いで、代謝酵素33%, 薬理学的標的16%, その他7%であり、情報の内訳は、HIV が17%, HCV が16%, 次いで CYP2C19が14%であった。また、遺伝子解析の必要性別については、情報提供が61%を占め、要解析は16%と少なかった。当日は分類別、解析必要性別にさらに調査した結果を報告する予定である。

ⁱ <http://www.info.pmda.go.jp/>

ⁱⁱ Zineh I et al, *The Pharmacogenomics Journal*, 4(6), 2004, 354-358.

P-13 カラムスイッチング法を用いた LC/MS によるバイオ医薬品の糖鎖不均一性解析技術の開発

○栗林 亮佑, 橋井 則貴, 原園 景, 川崎 ナナ

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

【目的】 近年、医薬品の品質管理戦略の重心は、最終原薬/製品で品質を保証する手法から、重要中間体の管理又は工程内管理（工程内試験、工程パラメータ等）により保証する手法に移ろうとしている。そのため、医薬品の原料、中間体の特性や工程を遅滞なく測定できるプロセス解析工学（PAT）に注目が集まっている。しかし、バイオ医薬品は製造方法や構造等が複雑であり、化学合成品に比べPATが普及していないのが現状である。

バイオ医薬品の多くは糖タンパク質であり、糖鎖は不均一性を有する。ある種の糖タンパク質医薬品では、糖鎖不均一性の変化が生物活性等に影響することが知られており、品質の恒常性を確保するために糖鎖不均一性を確認可能なPATの開発が望まれている。そこで本研究では、抗体医薬品であるリツキシマブをモデルとして、PATに応用可能な糖鎖不均一性解析法の開発を検討した。

【方法】 プロテイン A カラムによる抗体精製と逆相系カラムによる脱塩を連続して実施可能なカラムスイッチングシステムを構築した。本システムを液体クロマトグラフィー質量分析装置（LC-MS）に接続して、試料の精製・脱塩・質量測定をオンラインで行った。DMEM 培地に1.0 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ になるようリツキシマブを添加した溶液を試料溶液とし、6 μl をカラムスイッチング LC-MS に注入した。取得したデコンボリューションマスマスペクトルを用いて、本システムの特異性及び再現性を確認した。

【結果】 本システムを用いて試料溶液を分析したところ、0～2分子のガラクトースが付加した複合型2本鎖糖鎖に由来する不均一性が確認された。1.0%（w/v）のBSAを添加した試料溶液を分析した結果、リツキシマブのみ検出され、特異性が確認された。主要な4つのグリコフォームについて相対高さ比の再現性を確認した結果、相対標準偏差は10%未満であり、再現性は良好であった。

【結論】 本研究により、カラムスイッチング法を用いた LC/MS の特異性及び再現性が確認された。また、本分析に用いたリツキシマブの量は数 μg であり、バイオ医薬品の培養工程における抗体濃度は数 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ であることから、数 μl と微量の培養液を用いて分析可能であることが示唆された。本システムはバイオ医薬品の糖鎖不均一性を確認するためのPATとして利用できる可能性がある。

P-14 質量分析によるエボエチン先行品と後続品のグリコフォームプロファイルの比較

○原園 景, 橋井 則貴, 栗林 亮佑, 川崎 ナナ

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

【目的】 エボエチンは、3個のN-結合型糖鎖（Asn24, 38, 83）と1個のO-結合型糖鎖（Ser126）が結合したアミノ酸165残基（MW: 18,235.7）からなる糖タンパク質で、腎性貧血等の治療に用いられる。エボエチンに結合した糖鎖の構造と分布は、体内動態や生物活性に影響を及ぼすことから、エボエチン後続品の承認申請において、先行品との糖鎖不均一性の比較は必須である。遊離した糖鎖のプロファイルや等電点電気泳動によるアイソフォームプロファイルでは、グリコフォームの分布や各グリコフォームの糖鎖構造は不明である。そこで、質量分析によるエボエチン先行品及び後続品のグリコフォームプロファイルの比較を試みた。

【方法】 エボエチン先行品3製剤及び後続品3製剤は、それぞれアセトン沈殿後水に溶解し、MonoCap C18トラップに吸着後、0.1% TFA 溶液で洗い、反転させ0.1%ギ酸及び0.01% TFA を含む水/アセトニトリル混液のアセトニトリル濃度のグラジエントにより MonoCap C18カラム（0.1×250 mm）より溶出させ、Q-TOF（Qstar Elite）にて分析した。溶出時間の積算マスマスペクトルをデコンボリューションし、グリコフォームプロファイルを得た。

【結果】 エボエチンは、m/z 約1,600～3,600に観測された。デコンボリューション処理により、約28,000～32,000 Daに、ペプチド骨格に NeuAc10～14Hex19～27HexNAc16～24Fuc³に相当する糖鎖が結合していることを示すピークが認められた。これは、エボエチンに結合するN-結合型及びO-結合型糖鎖は、それぞれ、シアル酸が付加したコアフコシル化された2から4本鎖の複合型糖鎖で、N-アセチラクトサミン構造を持つ場合があること、及びGalGalNAcからなる二糖にNeuAcが1又は2個結合した糖鎖であることと一致した。グリコフォームプロファイルより、先行品1は、シアル酸結合数が11～14で、アセチル化が多いこと、先行品2は、シアル酸結合数が10～14で、NeuGcが存在すること、先行品3は、シアル酸結合数が11～14で、14のグリコフォームは非常に少なく、糖鎖サイズの分布は狭いこと、O-アセチル化が多いこと、後続品1は、シアル酸結合数が10～14で、糖鎖サイズが大きいこと、後続品2は、シアル酸結合数が11～14で、12のものが多く、低分子量側にHexが一つ少ない分子種が認められること、後続品3は、シアル酸結合数が10～14で、糖鎖サイズの分布は広いことが示唆され、それぞれ特徴的なグリコフォームプロファイルを示すことを明らかにした。

【結論】 質量分析が、エボエチン先行品及び後続品のグリコフォームプロファイルの比較試験に使えることを確認した。

レギュラトリーサイエンス学会 役員名簿

理事長	桐野 豊	徳島文理大学学長
理 事	会田 保俊	日本製薬工業協会薬事委員会委員長
〃	内海 英雄	独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事
〃	川口 政良	日本製薬工業協会医薬品評価委員会委員長
〃	川西 徹	国立医薬品食品衛生研究所副所長
〃	近藤 達也	独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長
〃	永井 良三	東京大学大学院医学系研究科教授
〃	中尾 一和	京都大学大学院医学系研究科教授
〃	長野 哲雄	東京大学大学院薬学系研究科教授
〃	橋田 充	京都大学大学院薬学系研究科教授
〃	花井 十伍	全国薬害被害者団体連絡協議会代表世話人
〃	藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院副院長
〃	宗岡 徹	関西大学大学院会計研究科教授
監 事	池田 康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学科教授
〃	西川 徹	日本 OTC 医薬品協会薬制委員会委員長

※理事，監事は50音順

レギュラトリーサイエンス学会 社員名簿

会田 保俊	日本製薬工業協会
赤座 英之	東京大学先端科学技術研究センター
稲垣 治	アステラス製薬株式会社
岩崎 甫	グラクソスミスクライン株式会社
内海 英雄	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
岡崎 義光	独立行政法人産業技術総合研究所
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所
川口 政良	エーザイ株式会社
川西 徹	国立医薬品食品衛生研究所
桐野 豊	徳島文理大学
斉藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所
栄田 敏之	京都大学大学院薬学研究科
清水 美穂	東京大学大学院・情報理工学研究科
永井 良三	東京大学大学院医学系研究科
中江 大	東京都健康安全研究センター
長野 哲雄	東京大学
中村 和市	塩野義製薬株式会社
成川 衛	北里大学
西川 徹	日本 OTC 医薬品協会
西村多美子	就実大学
野元 正弘	愛媛大学
橋田 充	京都大学大学院薬学研究科
藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院
船田 正彦	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
松田 勉	山形大学
松村 一	東京医科大学
宗岡 徹	関西大学大学院会計研究科
山根 隆志	独立行政法人 産業技術総合研究所
渡邊 裕司	浜松医科大学

※50音順

レギュラトリーサイエンス学会 運営委員会名簿

委員長	川西 徹	国立医薬品食品衛生研究所副所長
委 員	会田 保俊	日本製薬工業協会薬事委員会委員長
〃	宇山 佳明	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部研究課長
〃	越前 宏俊	明治薬科大学教授
〃	海老原恵子	日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会代表委員
〃	小野 俊介	東京大学大学院薬学系研究科准教授
〃	加藤 総夫	東京慈恵会医科大学教授
〃	柴田 敏之	京都大学大学院薬学研究科統合薬学フロンティア教育センター特任教授
〃	佐藤 嗣道	東京大学大学院医学系研究科助教
〃	竹内 正弘	北里大学薬学部臨床統計・医薬品開発部門教授
〃	中江 大	東京都健康安全研究センター環境保健部長
〃	中村 秀文	国立成育医療研究センター治験推進室長
〃	中村 和市	日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会長
〃	花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院臨床試験部長
〃	松田 勉	山形大学大学院医学系研究科教授
〃	丸山 浩	独立行政法人医薬品医療機器総合機構上席審議役
〃	森 和彦	独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全管理監
〃	山田 博章	独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部長
〃	渡邊 裕司	浜松医科大学医学部教授

※委員は50音順

レギュラトリーサイエンス学会 編集委員会名簿

委員長	豊島 聡	財団法人日本薬剤師研修センター理事長
委員	小野 俊介	東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学 准教授
〃	斉藤 和幸	独立行政法人医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部長
〃	斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長
〃	辻出 清和	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
〃	中村 哲也	群馬大学医学部附属病院臨床試験部准教授
〃	成川 衛	北里大学大学院薬学研究科臨床医学（医薬開発学）准教授
〃	吉沢 昭浩	日本製薬工業協会薬事委員会

※委員は50音順

一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会

定款

第1章 総 則

(名称)

第1条 この法人は、一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会と称し、英文名では、Society for Regulatory Science of Medical Products と表示する。

(事務所)

第2条 この法人は、主たる事務所を東京都新宿区に置く。

(目的)

第3条 この法人は、産学官の専門家が対等の立場で一同に会して、医薬品、医療機器等のレギュラトリーサイエンスに関する学術の進歩と普及をはかるとともに、会員相互、関連学会及び国民との連携の場となることを目的とする。

(事業)

第4条 この法人は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

- (1) 学術集会の開催
- (2) 機関誌その他のレギュラトリーサイエンスに関連する刊行物の発行
- (3) 講演会、研修会等の開催
- (4) 国内外の関連学術団体との連絡及び協力
- (5) その他この法人の目的を達成するために必要な事業

(公告方法)

第5条 この法人の公告は、官報に掲載する方法により行う。

第2章 社員及び会員

(法人の構成員)

第6条 この法人に、次の会員を置く。

- (1) 正会員 この法人の目的に賛同した個人
- (2) 若手会員 この法人の事業に賛同して入会した35歳未満の個人であって、若手会員となることを希望する者
- 2 この法人の社員は、正会員の中から理事会で別に定める割合をもって選出された個人をもって一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下「一般法人法」という。）上の社員とする（端数の取扱いについては理事会で定める。）
- 3 社員を選出するため、原則として正会員による社員選挙を行う。社員を選出を行うために必要な事項は、理事会の決議により、別に定める。
- 4 第3項の社員選挙において、正会員は等しく社員を選挙する権利を有する。
- 5 社員の任期は選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。但し、社員が社員総会決議取消しの訴え、解散の訴え、責任追及の訴え及び役員の解任の訴え（一般法人法第266条第1項、第268条、第278条、第284条）を提起している場合（一般法人法第278第1項に規定する訴えの提起の請求をしている場合を含む。）には、当該訴訟が終結するまでの間、当該社員は社員たる地位を失わない。当該社員は、役員の選任及び解任（一般法人法第63条及び第70条）並びに定款変更（一般法人法第146条）についての議決権を有しないこととする。
- 6 正会員は、一般法人法に規定された次に掲げる社員の権利を、社員と同様にこの法人に対して行使することができる。
 - (1) 一般法人法第14条第2項の権利（定款の閲覧等）
 - (2) 一般法人法第32条第2項の権利（社員名簿の閲覧等）
 - (3) 一般法人法第57条第4項の権利（社員総会の議事録の閲覧等）
 - (4) 一般法人法第50条第6項の権利（社員の代理権証明書等の閲覧等）
 - (5) 一般法人法第52条第5項の権利（電磁的方法による議決権行使記録の閲覧等）
 - (6) 一般法人法第129条第3項の権利（計算書類等の閲覧等）
 - (7) 一般法人法第229条第2項の権利（清算法人の貸借対照表等の閲覧等）

(8) 一般法人法第246条第3項、第250条第3項及び第256条第3項の権利（合併契約等の閲覧等）

(入会)

第7条 会員として入会を希望する者は、所定の入会手続きをしなければならない。

2 入会は、理事会において別に定める基準により、その可否を決定し、入会希望者に通知する。

(会費の納入)

第8条 会員は、社員総会において定める会費を納入しなければならない。

2 会員がその資格を失ったとき、会費の未納がある場合はこれを納入しなければならない。

3 会員がその資格を喪失しても、既に納入した会費及びその他の金銭は、これを返還しない。

(会員及び社員資格の喪失)

第9条 会員は、次のいずれかに該当するに至ったときは、その資格を喪失する。

- (1) 退会したとき
- (2) 後見開始又は保佐開始の審判を受けたとき
- (3) 死亡し、若しくは失踪宣告を受けたとき
- (4) 2年以上会費を納入しないとき
- (5) 除名されたとき

2 資格を喪失した正会員が社員の場合、同時に社員資格も喪失する。

(退会)

第10条 会員は所定の退会届を提出して、任意に退会することができる。

(除名)

第11条 会員が次のいずれかに該当するに至ったときは、社員総会において、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上の多数による決議により、これを除名することができる。この場合、その会員に対し、その社員総会において決議の前に弁明する機会を与えなければならない。

- (1) この法人の定款その他の規則に違反したとき
- (2) この法人の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき
- (3) その他除名すべき正当な事由があるとき

2 前項の規定により会員を除名した場合は、代表理事はその会員に対して、通知しなければならない。

(会員資格喪失に伴う権利及び義務)

第12条 会員が本定款第8条の規定によりその資格を喪失したときは、この法人に対する権利を失い、義務を免れる。但し、未履行の義務は、これを免れることができない。

第3章 社員総会

(構成)

第13条 社員総会は、すべての社員をもって構成し、社員総会における議決権は社員1名につき、1個とする。

(権限)

第14条 社員総会は、一般法人法及びこの定款で定める事項に限り決議することができる。

(開催)

第15条 定時社員総会は毎事業年度終了後3ヶ月以内に開催する。

2 臨時社員総会は、次のいずれかに該当する場合に開催する。

- (1) 理事会が必要と判断したとき
- (2) 総社員の議決権の10分の1以上を有する社員から、代表理事に対し、社員総会の目的である事項及び招集の理由を記載した書面により、社員総会の招集の請求があったとき
- (3) 前項の規定による請求をした社員が、請求後遅滞なく招集の手続きが行われない場合又は請求があった日から6週間以内の日を社員総会とする招集の通知が発せられない場合に、裁判所の許可を得て、社員総会を招集するとき

(招集)

第16条 社員総会は、前条第2項第3号の規定により社員が招集する場合を除き、代表理事が招集する。但し、本条第3項但し書きの場合を除き、すべての社員の同意がある場合は、その手続きを省略することができる。

2 代表理事は、前条第2項第2号の規定による請求があったときは、その日から6週間以内に臨時社員総会を招集しなければならない。

- 3 社員総会を招集する場合には、次に掲げる事項を記載した書面をもって、開催日の1週間前までに通知を発しなければならない。但し、社員総会に出席しない社員が書面又は電磁的方法によって議決権を行使することができることとするときは開催日の2週間前までに通知を発しなければならない。

- (1) 社員総会の日時及び場所
- (2) 社員総会の目的である事項
- (3) その他法令で定める事項

(議長)

第17条 社員総会の議長は、代表理事がこれに当たる。

(定足数)

第18条 社員総会は社員の過半数の出席がなければ開会することができない。

(決議)

第19条 社員総会の決議は、一般法人法又はこの定款で別段の定めがある場合を除き、出席した社員の過半数をもって決する。

(書面表決等)

第20条 社員総会に出席できない社員は、あらかじめ通知された事項について、書面又は電磁的方法により議決権を行使し、あるいは他の社員を代理人として表決を委任することができる。この場合において、前2条の規定の適用については、出席した社員とみなす。

(決議の省略)

第21条 理事又は社員が社員総会の目的である事項について提案をした場合において、その提案について社員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の社員総会の決議があったものとみなす。

(報告の省略)

第22条 代表理事が社員の全員に対して社員総会に報告すべき事項を通知した場合において、その事項を社員総会に報告することを要しないことについて、社員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その事項の社員総会への報告があったものとみなす。

(議事録)

第23条 社員総会の議事については、法令で定めるところにより、議事録を作成する。

- 2 議長及び出席した社員のうち指名された議事録署名人2名は、前項の議事録に記名押印する。

(社員総会規則)

第24条 社員総会の運営に関し必要な事項は、法令又はこの定款で定めるもののほか、社員総会の決議により、別に定める。

第4章 役員

(役員の設置)

第25条 この法人に、次の役員を置く。

- (1) 理事 3名以上20名以内
- (2) 監事 1名以上2名以内
- 2 理事のうち1名を代表理事とする。

(役員の選任)

第26条 理事及び監事は、社員総会の決議によって選任する。

- 2 理事又は監事を選任する議案を決議するに際しては、各候補者ごとに本定款第19条の決議を行わなければならない。
- 3 前項の候補者の選出を行うために必要な事項は、理事会の決議により、別に定める。
- 4 代表理事は理事会が選任及び解任する。
- 5 監事は、理事又は使用人を兼ねることができない。
- 6 理事のうち、理事のいずれか1名とその配偶者又は3親等内の親族その他特別の関係にある者の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても、同様とする。
- 7 他の同一の団体の理事又は使用人である者その他これに準ずる相互に密接な関係にある理事の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても、同様とする。

(理事の職務及び権限)

第27条 理事は、理事会を構成し、法令及びこの定款で定めるところにより、職務を執行する。

- 2 代表理事は、法令及びこの定款で定めるところにより、この法人を代表し、その業務を執行する。
- 3 代表理事に事故あるとき又は欠けたときは、理事会があらかじめ指名した理事が、その職務を代行する。

4 代表理事は毎事業年度に4ヶ月を超える間隔で2回以上、自己の職務の執行の状況を理事会に報告しなければならない。
(監事の職務及び権限)

第28条 監事は、次に掲げる職務を行い、法令で定めるところにより、監査報告を作成する。

- (1) 理事の職務執行を監査すること
- (2) この法人の業務及び財産の状況を監査すること
- (3) 理事会に出席し、必要があると認めるときは、意見を述べること
- (4) 理事が不正の行為をし、若しくは不正の行為をするおそれがあると認めるとき、又は法令若しくは定款に違反する事実若しくは著しく不当な事実があると認めるときは、遅滞なく、その旨を理事会に報告すること
- (5) 前号の報告をするため、必要があると認めるときは、代表理事に対し、理事会の招集を請求すること
- (6) 前号の規定による請求があった日から5日以内に、その日から2週間以内の日を理事会とする招集通知が発せられない場合は、直接理事会を招集すること
- (7) 理事が社員総会に提出しようとする議案、書類その他法令で定めるものを調査し、法令若しくは定款に違反し、又は著しく不当な事項があると認めるときは、その調査の結果を社員総会に報告すること
- (8) 理事がこの法人の目的の範囲外の行為その他法令若しくは定款に違反する行為をし、又はこれらの行為をするおそれがある場合において、その行為によってこの法人に著しい損害が生ずるおそれがあるときは、その理事に対し、その行為をやめることを請求すること
- (9) その他監事に認められた法令上の権限を行使すること

(役員任期)

第29条 理事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。

2 監事の任期は、選任後4年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。

3 理事は2回に限り、監事は1回に限り、それぞれ再任されることができる。

4 補欠として選任された理事または監事の任期は、前任者の任期の満了する時までとする。

(役員解任)

第30条 役員は、社員総会の決議によって解任することができる。但し、監事の解任については総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上の多数による決議によらなければならない。

(報酬等)

第31条 役員は、無報酬とする。

2 役員には、その職務を執行するために要する費用を弁償することができる。

3 前項に関し必要な事項は、社員総会の決議により、別に定める。

(取引の制限)

第32条 理事は、次に掲げる取引をしようとする場合には、理事会において、その取引について重要な事実を開示し、承認を受けなければならない。

- (1) 自己又は第三者のためにするこの法人の事業の部類に属する取引
- (2) 自己又は第三者のためにするこの法人との取引
- (3) この法人がその理事の債務を保証すること、その他理事以外の者との間においてこの法人とその理事との利益が相反する取引

2 前項各号の取引をした理事は、その取引後遅滞なく、その取引についての重要な事実を理事会に報告しなければならない。

(責任の免除)

第33条 この法人は、役員等の一般法人法第111条第1項の損害賠償責任について、法令で定める要件に該当する場合には、理事会の決議によって賠償責任額から法令で定める最低責任限度額を控除して得た額を限度として、免除することができる。

第5章 理 事 会

(構成)

第34条 この法人に理事会を置く。

2 理事会は、すべての理事をもって構成する。

(権限)

第35条 理事会は、次の職務を行う。

- (1) 社員総会の日時及び場所並びに議事に付すべき事項の決定
- (2) この法人の業務執行の決定
- (3) 業務に関する規則の制定、変更及び廃止
- (4) 理事の職務の執行の監督
- (5) 代表理事の選任及び解任
- 2 理事会は、次に掲げる事項その他の重要な業務執行の決定を理事に委任することができない。
 - (1) 重要な財産の処分及び譲受け
 - (2) 多額の借財
 - (3) 重要な使用人の選任及び解任
 - (4) 従たる事務所その他の重要な組織の設置、変更及び廃止
 - (5) 法人の業務の適正を確保するための体制の整備

(種類及び開催)

第36条 理事会は、定例理事会及び臨時理事会の2種類とする。

- 2 定例理事会は、毎事業年度内に2回開催する。
- 3 臨時理事会は、次のいずれかに該当する場合に開催する。
 - (1) 代表理事が必要と認めたとき
 - (2) 代表理事以外の理事から代表理事に対し、会議の目的である事項を記載した書面をもって招集の請求があったとき
 - (3) 前号の規定による請求があった日から5日以内に、その日から2週間以内の日を理事会の日とする招集通知が発せられない場合に、その請求をした理事が招集するとき
 - (4) 本定款第28条第1項第5号の規定により、監事から代表理事に対し、理事会の招集の請求があったとき、又は本定款第28条第1項第6号の規定により監事が理事会を招集するとき

(招集)

第37条 理事会は、前条第3項第3号の規定により理事が招集する場合又は同項第4号後段の規定により監事が招集する場合を除き、代表理事が招集する。

- 2 代表理事は、前条第3項第2号又は同項第4号前段の規定による請求があったときは、その請求があった日から2週間以内に臨時理事会を招集しなければならない。
- 3 理事会を招集するときは、開催日の1週間前までに、各理事及び各監事に対して、日時及び場所並びに目的事項等を記載した書面をもって、通知を発しなければならない。但し、緊急の場合には、この期間を短縮することができる。
- 4 前項の規定にかかわらず、理事及び監事の全員の同意があるときは、招集の手続きを経ることなく理事会を開催することができる。

(議長)

第38条 理事会の議長は代表理事がこれに当たる。

(定足数)

第39条 理事会は、理事の過半数の出席がなければ開会することができない。

(決議)

第40条 理事会の決議は、決議について特別の利害関係を有する理事を除く理事の過半数が出席し、その過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

- 2 前項の場合において、議長は理事として表決に加わることはできない。
- 3 理事が理事会の決議の目的である事項について提案をした場合において、その提案について議決に加わることができる理事の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。但し、監事がその提案について異議を述べたときはこの限りではない。

(報告の省略)

第41条 理事若しくは監事が理事及び監事の全員に対して理事会に報告すべき事項を通知した場合においては、一般法人法第91条第2項の規定による報告を除き、その事項を理事会に報告することを要しない。

(議事録)

第42条 理事会の議事については、法令で定めるところにより、議事録を作成する。

- 2 代表理事及び監事は、前項の議事録に記名押印する。

(理事会規則)

第43条 理事会の運営に関し必要な事項は、法令又はこの定款に定めるもののほか、理事会の決議により、別に定める。

第6章 資産及び会計

(事業年度)

第44条 この法人の事業年度は、毎年7月1日に始まり翌年6月30日に終わる。

(事業計画及び収支予算)

第45条 この法人の事業計画、収支予算については、毎事業年度の開始の日の前日までに、代表理事が作成し、理事会の決議を経て、社員総会の承認を受けなければならない。これを変更する場合も、同様とする。

(事業報告及び決算)

第46条 この法人の事業報告及び決算については、毎事業年度終了後、代表理事が次の書類を作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、定時社員総会に提出し、本条第1号及び第2号の書類についてはその内容を報告し、本条第3号から第6号までの書類については承認を受けなければならない。

- (1) 事業報告
- (2) 事業報告の附属明細書
- (3) 貸借対照表
- (4) 損益計算書（正味財産増減計算書）
- (5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書
- (6) 財産目録

- 2 この法人は、前項の定時社員総会の終結後遅滞なく、法令で定めるところにより、貸借対照表を公告しなければならない。

(会計の原則)

第47条 この法人の会計は、一般に公正妥当と認められる公益法人の会計の慣行に従うものとする。

(非営利性)

第48条 この法人は、剰余金の分配は行わない。

- 2 この法人は剰余金の分配、残余財産の分配（引渡し）以外の方法（合併による資産の移転を含む。）により特定の個人又は団体に特別の利益を与えない。

第7章 定款の変更及び解散

(定款の変更)

第49条 この定款は、社員総会において、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上の多数による決議により、変更することができる。

(合併等)

第50条 この法人は、社員総会において、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上の多数による決議により、他の一般法人法上の法人との合併、事業の全部の譲渡をすることができる。

(解散)

第51条 この法人は、法令で定める事由により解散するほか、社員総会において、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上の多数による決議により、解散することができる。

(残余財産の贈与)

第52条 この法人が清算をする場合において有する残余財産は、社員総会の決議を経て、公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法律第5条第17号に掲げる法人又は国若しくは地方公共団体に贈与するものとする。

第8章 事務局

(事務局)

第53条 この法人の事務を処理するため、事務局を設置することができる。

- 2 事務局の組織及び運営に関し必要な事項は、理事会の決議により、別に定める。

(帳簿及び書類の備置き)

第54条 この法人の主たる事務所には、常に次に掲げる帳簿及び書類を備え置かなければならない。なお、備え置くべき期間について法令等に定めがあるものについては、それに準拠して備え置くものとする。

- (1) 定款

- (2) 社員名簿
- (3) 計算書類
- (4) 事業報告書
- (5) 監査報告書
- (6) 会計帳簿
- (7) 社員総会及び理事会の議事録
- (8) その他必要な帳簿及び書類

2 前項各号の帳簿及び書類等の閲覧に関し必要な事項は、法令の定めによるほか、理事会の決議により、別に定める。

第9章 附 則

(最初の事業年度)

第55条 この法人の設立当初の事業年度は、当法人の成立の日から、平成23年6月30日までとする。

(設立時社員)

第56条 この法人の設立時社員は次のとおりとする。

氏名 會田 保俊
 氏名 桐野 豊
 氏名 近藤 達也
 氏名 永井 良三
 氏名 藤原 康弘

(設立時役員)

第57条 この法人の設立時役員は次のとおりとする。

設立時理事	桐野 豊	會田保俊	内海英雄	川口政良	川西 徹	近藤達也	永井良三
	中尾一和	長野哲雄	橋田 充	岡村牧男	藤原康弘	宗岡 徹	
設立時監事	池田康夫	西川 徹					
設立時代表理事	桐野 豊						

(法令の準拠)

第58条 この定款に規定のない事項は、すべて一般法人法その他の法令によるものとする。以上、一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会を設立のため、設立時社員 會田保俊、桐野 豊、近藤達也、永井良三、藤原康弘、5名の定款作成代理人である司法書士大川広一は、電磁的記録である本定款を作成し、電子署名をする。

平成22年8月4日

設立時社員 氏名 會田保俊
 設立時社員 氏名 桐野 豊
 設立時社員 氏名 近藤達也
 設立時社員 氏名 永井良三
 設立時社員 氏名 藤原康弘

上記設立時社員5名の定款作成代理人

司法書士 大 川 広 一

**第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
プログラム・抄録集**

発 行 2011年8月

発行代表者 桐野 豊

発 行 所 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館
財団法人 国際医学情報センター内
TEL 03-5312-1466 FAX 03-5361-7091

印 刷 所 学術図書印刷株式会社

〒101-0046 東京都千代田区神田多町2-7-3 三好ビル5F
TEL 03-5256-6380

