

結果、2例ではグリオーマがほぼ完全に消失し、残りの2例では病態の安定化が認められた。悪性グリオーマ患者の平均生存期間は半年から1年であるが、MTH-68/Hの継続的投与により、治療開始から5~9年経た現在も患者は全例生存しているという。

②PV701^(60,61)

Wellstat Biologics社が臨床開発を行っているNDVの自然弱毒株で、遺伝的改変はされていない。3件のPhase I試験が合計113名の進行性固形癌の患者を対象として米国で実施された。ウイルスのiv投与により流感様症状や発熱等は認められたが重篤な副作用は認められなかった。また、ほとんどの患者で中和抗体の産生が認められた。臨床効果が評価可能な95例中、有効6例、やや有効が4例であり、Phase IIが計画されている。

C. 5. 3. 4 レオウイルス

①Reolysin⁽⁶²⁾

Oncolytics Biotech社が臨床開発を行っている野生型レオウイルスで、Rasが活性化した癌細胞で選択的に増殖する。臨床試験は進行性固形癌の皮下転移患者18名への腫瘍内投与によるPhase I試験、前立腺癌患者6名を対象とした腫瘍内投与によるPhase I試験がいずれもカナダにおいて終了し、それぞれ18例中11例(61%)の有効、及び6例中4例の有効が得られたというが、論文発表はされていない。また再発悪性グリオーマ患者に対する腫瘍内投与Phase I/II試験が2002年よりカナダで開始され、米国でも試験の実施が承認された。さらに、進行性固形癌患者に対するiv投与によるPhase I試験が2004年より英国で開始されており、進行性癌患者を対象としたウイルスの腫瘍内投与と放射線療法との併用療法に関するPhase I試験も2005年2月に英国で試験の実施が承認されたところである。

C. 5. 3. 5 水疱性口内炎ウイルス (VSV)

VSVは遺伝的改変を行わなくても制限増殖型ウイルスとして使用可能なウイルスであるが、病原性がなく、ゲノム構造が単純であり、RNAウイルスで染色体挿入変異の危険性がないため、遺伝子治療用ベクターとしての利用が検討されている。増殖性を有したまま、治療用遺伝子として自殺遺伝子や免疫賦活化因子の遺伝子を搭載した遺伝子組換えVSVが作製されており、まだ臨床研究は実施されていないが、動物実験レベルでは有望な結果が報告されている⁽⁶³⁻⁶⁵⁾。

C. 5. 4 日本における研究開発の現状

我が国における腫瘍溶解性ウイルスの研究開発の現状について表6にまとめた。名古屋大学医学部は、変異弱毒単純ヘルペスウイルスのHF10⁽⁶⁶⁻⁶¹⁾を用いて皮膚、皮下再発乳癌患者6名を対象とする臨床研究を既に実施している。安全性が確認された他、80%以上の腫瘍細胞が死滅するという結果が得られたという。HF10は名古屋大学で1990年に天然より分離した、遺伝子組換えを行っていない自然変異株である。自然変

異株を用いた臨床研究は遺伝子治療臨床研究には該当せず、厚生労働省には遺伝子治療以外の実験的先端医療の臨床研究を審査する制度はないため、学内倫理委員会の承認だけで臨床研究が実施されている。

一方、動物実験レベルではヘルペスウイルス、アデノウイルス、センダイウイルス、シンドビスウイルス、レオウイルス等を用いてマウスを使ったin vivoでの抗腫瘍効果が検討されている。大阪府立成人病センターは、臨床応用を目指して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスのd12.CALP及び次世代HSV-1複製・発現ベクターを開発中という^(67,62)。d12.CALPはHSV-1の複製開始に必須な転写因子をコードするICP4遺伝子を平滑筋分化マーカーであるカルボニンプロモーターで制御し、本来のICP4とTK遺伝子を欠失したもので、平滑筋肉腫が対象となる。一方、バイオベンチャー企業での研究開発も進められており、Oncolys BioPharma社では岡山大学で開発したテロメライシン(Telomelysin)の臨床開発が行われている⁽⁶⁸⁾。Telomelysinはテロメラーゼプロモーター(hTERT)によりE1A、E1Bの発現を制御することにより、テロメラーゼ活性の亢進した癌細胞で選択的に増殖する組換えアデノウイルスであり、テロメラーゼ活性が亢進したがん細胞を標的とする。ファイバーにRGDを発現することにより、感染域を広げたTelomelysin-RGDも作製されている。また、Dनावec社では日本独自のセンダイウイルスを用いた腫瘍溶解性ウイルスの研究開発が行われている⁽⁶⁷⁾。

これらの遺伝子組換えウイルスを用いる腫瘍溶解性ウイルスの臨床研究は遺伝子治療に該当するため、臨床研究の実施にあたっては実施計画書等を厚生労働大臣に提出し、厚生科学審議会(治験の場合は薬事・食品衛生審議会)の審査を受け承認を得る必要がある。また、遺伝子組換えウイルスの臨床使用は、組換え生物の使用による生物多様性への悪影響を防止するための「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」および関連政省令により、組換え生物の第1種使用(環境中への拡散を防止しないで行う使用等)に該当する。この場合、事前に厚生労働大臣及び環境大臣に対して生物多様性影響評価書を添付して第1種使用規定承認申請を行い、承認を得る必要がある。

C. 5. 5 腫瘍溶解性ウイルスの問題点と今後の展望

C. 5. 5. 1 安全性上の課題

遺伝子治療の研究はその多くが癌の治療目的で実施されてきたが、これまであまり期待された効果が得られていない。腫瘍溶解性ウイルス療法は、増殖型ウイルスを用いることにより、最初にウイルスが感染した癌細胞に対して破壊、死滅させるだけでなく、癌組織全体に感染が広がることで治療効果が高まることが期待されるものである。一方で、従来の遺伝子治療では増殖型ウイルスの混入はベクターの品質、安全性確保上重要な問題とされてきた。腫瘍溶解性ウイルス療法では癌細胞でのみ増殖する制限増殖型ウイルスを治療に用いるが、増殖型であることから格段の安全性確保が必要になると思われる。これまでに実施された臨床

研究ではいずれのウイルスの場合も重篤な副作用は認められず、安全性が確認されたとしている。しかし、広く一般的な治療法として用いるには、より安全性を高めることが望ましい。

ウイルスの設計上の問題として、欠失による標的化を行った場合には、遺伝子治療用ウイルスベクターの場合と同様、組換えによる野生型ウイルスの出現が起こる可能性がある。そのため、変異を1箇所のみでなく、複数の箇所に入れることで野生型ウイルスへの復帰変異の起こりにくい安全性を高めたウイルスが開発されてきている。

変異を入れる遺伝子の選択も重要である。ヘルペスウイルスの場合、TK、リボヌクレオチド還元酵素、 γ 134.5などを欠失させることにより制限増殖型ウイルスが作製されているが、神経病原性を低下させるという点ではリボヌクレオチド還元酵素の除去が適しているという。また、 γ 134.5も神経病原性に大きく関与している。一方で、遺伝子の欠損によりウイルスの増殖能、効力が低下してしまう場合もある。

また、ウイルスにより問題が生じた場合や治療終了後にウイルスを死滅させることができるような工夫も必要と思われる。ヘルペスウイルスの場合、TK遺伝子を保持しているものでは、抗ヘルペスウイルス薬のガンシクロビルやアシクロビルの投与によりウイルスの複製を停止させ、ウイルス感染細胞を除去可能である。他のウイルスの場合も、TK遺伝子を導入することにより同様の効果が得られ、安全性を高めることが可能である。またTK遺伝子の導入は自殺遺伝子療法としても用いられ、バイスタンダー (by-stander)効果によりTK遺伝子を発現した細胞とともに隣接する非発現細胞も死滅させ、抗腫瘍効果を増強することも期待される。

アデノウイルスベクターによる遺伝子治療での死亡事故に見られるように、強い抗原性を持つウイルスを高用量投与すると、強い免疫反応が惹起され、重篤な副作用を引き起こす可能性がある。増殖型ウイルスを投与する場合は、その投与量や投与方法およびウイルスの品質には十分な注意が必要となる。

また、腫瘍溶解性ウイルス療法では、腫瘍内で増殖したウイルスが患者の血中、尿中等に放出(shedding)されることになる。従ってウイルスが患者の家族や医療従事者に感染しないような特別な配慮が必要である。さらに遺伝子組換えウイルスを用いる場合には、生物多様性への悪影響を防止するため、環境中に組換えウイルスの放出が起こらないよう十分な配慮が求められる。

C.5.5.2 有効性上の課題

① ウイルスの感染と拡散

腫瘍溶解性ウイルス療法の抗腫瘍効果は、癌細胞内でのウイルス増殖による破壊と増殖したウイルスの周囲の細胞への拡散により得られるが、臨床応用では十分な効果が得られない場合もある。ウイルスが感染した癌の壊死領域や正常なストローマ細胞、細胞外マトリックス、あるいは基底膜などが物理的な障壁となり、ウイルスの拡散と感染が制限される。癌の増殖を抑制

し、癌細胞内でウイルスを永続的に複製させるには腫瘍全体にウイルスを拡散させることが重要であり、投与方法にも工夫が必要である。

② 宿主の免疫応答

宿主の免疫応答は腫瘍溶解性ウイルスの効力に大きな影響を及ぼす。宿主の免疫応答によって腫瘍内でのウイルスの増殖が制限され、抗体価の上昇により投与したウイルスが中和されてしまう可能性がある。HSVや麻疹ウイルスのように細胞から細胞に直接拡散するタイプの腫瘍溶解性ウイルスの場合、腫瘍内投与であれば中和抗体の出現はあまり問題にならないが、iv投与では重大な問題となりうる。補体系もiv投与する場合には障害となる。

アデノウイルス (ONYX-015) の臨床研究の場合、ウイルスの抗原性が強いため、全ての投与症例で中和抗体価の上昇が直ちに認められたという。しかし、腫瘍内投与では治療前後の中和抗体価と治療成績との相関は認められず、中和抗体は腫瘍内でのウイルス増殖には影響しないと思われる。一方、血中投与では中和抗体価が高いとウイルスの増殖が認められない傾向があり、血中のウイルスには中和抗体が影響する⁽⁶⁰⁾。

また、HSVの場合、免疫不全マウスではウイルスの腫瘍内での持続的増殖が認められても、免疫応答を示すマウスではウイルスの急速なクリアランスが起こる。臨床応用する場合、ほとんどの成人が抗HSV抗体を持っていることが有効性に影響する可能性がある⁽⁶⁰⁾。一方で、ウイルスの体外放出が起こっても、患者周囲の人に感染する危険性は少ないとも考えられる。

腫瘍溶解性ウイルスの感染による宿主の免疫系の賦活化は、一方では腫瘍細胞に特異的な抗腫瘍免疫を誘導し、抗腫瘍効果を増強する働きも期待される。免疫賦活化因子遺伝子を搭載し、腫瘍溶解性ウイルスの効力を高める研究も多く行われている。抗腫瘍効果の発現には癌細胞に対する細胞傷害性T細胞の出現が重要である。従って、望まない免疫応答は回避し、有益な免疫応答はそのまま残す方法も考案されている。例えば、中和抗体の産生は治療開始前に抗CD20抗体を投与し、Bリンパ球を叩くことにより一時的に消失する。また、血漿交換により抗ウイルス抗体を血中から除去可能である。投与したウイルスの補体による不活化を防ぐために、補体をコブラ毒因子やサイクロホスファミドで一時的に中和することも可能である。補体耐性因子をウイルス外膜に発現させ、補体系への耐性を獲得する方法もある。

③ ウイルス受容体

癌細胞表面にウイルス受容体が十分量発現していることが治療の有効性に極めて重要である。特に、腫瘍溶解性アデノウイルスの場合、このことが有効性の限界に関係していることが考えられる。アデノウイルスの受容体であるCARの発現は、癌の進行に伴い、おそらく発癌シグナル伝達系が活性化されることで低下が認められるため、悪性度の高い細胞ほど腫瘍溶解性アデノウイルスに低感受性となってしまう。そこで、Rasシグナル伝達系の阻害剤 (MEK阻害剤など) を用いて

細胞の CAR の発現を増加させ、ウイルスの感染を可能にする方法や、ウイルスの指向性の改変により CAR に依存しない感染を可能にする方法が検討されている。

正常細胞に発現されている受容体へのウイルスの結合もウイルスの物理的な投与量とウイルスの癌細胞への到達量との関係から効力及び安全性に影響する。癌細胞特異的な受容体を介してウイルスを感染させることができれば、より安全性、有効性を高めることが可能であり、また転移性の癌に対する効果も期待される。

④併用療法

腫瘍溶解性ウイルスの抗腫瘍効果は既存の化学療法や放射線療法とは全く作用機構が異なる。従ってこれら既存の癌治療法との併用により相乗効果が期待され、臨床試験でも有効性が報告されている。また、化学療法剤の使用量を減らせる可能性もある。

一方、腫瘍溶解性ウイルスに抗腫瘍効果を持つ治療用遺伝子を搭載したものも作製されているが、これらは遺伝子治療との併用療法とも考えられる。治療用遺伝子としては自殺遺伝子、免疫賦活化因子遺伝子、血管新生に関与する因子などが検討されている。

C. 6 リスク管理に基づく製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際的動向

本項では医薬品規制国際調和会議 (ICH) の品質リスク管理(Q9)の議論の進捗および Process Analytical Technology (PAT)の進展について報告する。

2003年7月のブラッセルの ICH 専門家会議以来、品質保証体制全体を見直そうとの国際的な動きとなり、製剤開発 (Q8)、リスク管理 (Q9) の2課題が採択された。課題は

- ① 品質を製品に織り込むための科学的な製剤開発および製造プロセス管理法
- ② ①のゴールになる有効性・安全性をベースにした公的品質規格の考え方とそれをもとにした品質管理の考え方
- ③ ①のゴールを達成するための技術的な道具 (例えば分光法ベースの化学イメージング) の開発。

であると昨年度報告した。又、この3つのそれぞれが医薬品の製造にとっては不足しているが、基本となる手法は他の分野でほとんど適用されている。したがって、これらを解決するには意欲があれば時間の問題と考察した。

ICH Q9 ガイドラインは2005年3月に専門家会議における合意(STEP 2)が達成され、各局政府による、一般からの意見収集の段階となった。製品開発及び製造工程の近代化をめざす PAT については米国食品医薬品局 (FDA) から最終ガイダンスが発行された。最終ガイダンスの概観および国内外における議論の概要を記述し、将来の課題を考察した。

C. 6.1 国際調和専門家会議における“品質におけるリスク管理ガイドラインQ9”の議論

2004年3月のロンドン会議でQ9ガイドラインの構成および用語定義案がまとまられた。この段階で、これらの案を専門家会議メンバー以外に公表し、意見募

集を行うことが決定された。意見・質問の主なものは①適用範囲が多岐にわたるため、ガイドライン目的がはっきりしない。

② ①の状態であると、実効の伴わないガイドラインになるのではないか。

③ リスクの定義を狭くした理由は何ゆえか？
つまり ISO/IEC Guide 51 の定義 (Combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm (”危害が発生する可能性およびその危害が生じた場合の重篤度の組み合わせ”) を採用し、”経営者によるリスクマネジメント ISO/IEC 73: 対象を harm ではなく event とする “より広い定義を採用をしなかったのはなぜか？

③の質問に対する専門家会議の立場は：広い定義にすると Q9 で想定する “品質に関するリスク” (ほとんどがネガティブの event) の視野が不必要に広がるおそれがあるため Guide 51 の定義を採用する。

Q9 の専門家会議における “Q9 では新規の規制を導入しない” との暗黙の方針を貫き、要件となる部分は全く無いため①、②の懸念は当然のものである。この方針は、以下に示す、製薬企業および規制側の目論見の相違に起因している。

企業側 欧米に存在する製造法に係わる変更手続きの煩雑さは必要以上の資源を官民ともに浪費させており、リスク管理の採用により煩雑な手続きは排除することを合意したい。一方、リスク管理の要件化のみであれば、規制強化だけでなんの進歩ももたらさない。

規制側 リスク管理の適用は官民ともに行なうべきである。企業の自主的な採用は望ましい姿ではある。しかし、一部ではかならず、悪用が出てくるため、安易に手続きの簡素化は約束できない。

相互認証のため、行政内におけるリスク管理採用は必須になるのではないかと。

ロンドンの会議後、各項目に対応するテキストを持ち寄り、5月27日には version 1 を作成した。Version 1 に対する意見を6月のワシントン会議までに提出することとなった。Version 1 は各項目の持ち寄りであることと、リスク管理の適用事例が具体的に入っていたため27ページにわたる長いものであった。この間、専門家グループの一部は ISO 等の各基準のリスク管理規格の比較、リスク管理手法の説明資料収集および適用事例の収集を行なった。

(1) ワシントン品質関連国際専門家会議参加 (2004年6月5日-11日)

本会合では ①各項目間の調整、②全体の構成、③重要課題の議論が行われ、Version 2 の作成が行なわれた。リスク管理手法の説明をどの程度行なうか、事例をどこにどの程度入れるか、および項目間の調整および全体の構成の中心議論であった。本質的な議論としては C.6.1 項で述べた企業・行政の目論見にまつわる意見が様々な事例について交換された。意見交換の結果 “Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。Q9 は医薬品品質分野においてリスク管理の導入の土台作りであ

る。”との了解が出来上がった。本会議においては企業から再び Quality System (QS) トピックの提案があったものの、QSの議論は、Q9のSTEP2到達後始めるとの合意が運営会議でなされた。

この他の本質的な議論として、製剤開発(Q8)ガイドラインとの連携をどうとるかが二つのトピック間でたびたび行われた。その結果、リスク管理の適用の具体例は両方のガイドラインからひとまず除くこととし、それに代わり、企業活動への組み込みが可能な領域をQ9に箇条書きとして述べることとなった。

ワシントン会議後 Version 2 に対するコメントが集められた。主なコメントは①元々の concept paper で約束された設問のほとんどが曖昧にされている。②Q8との連携がQ8ドラフトからもQ9ドラフトからも読み取れない。リスク管理と製造科学との繋がりがわからない。③Q9をもし core document にとどめるのであれば、教育トレーニング資料が無ければガイドラインとして機能しない。④このガイドラインは新しい規制を導入するのではとの懸念がある一方、恩恵が全く見通せない、などであった。

(2) Q9 専門家電話会議 (2004 年 9 月 29 日)

この電話会議では Version 2 への重要コメントを踏まえ次回の横浜会議までに以下の作業をし、Version 3 作成することが決定された。①に対しそれぞれの担当が concept paper の設問に対応するガイド内容を書き加える作業を行うこと。②に対しては Q9 に製造科学を事例・適用例として書き込むに留まらず、Q8に、リスク管理の概念に基づく記述をし (Q9 から提案する) 製剤開発、プロセス設計においてリスク管理を如何に使うべきかの理解を進めること。③教育トレーニング資料はSTEP2後に作成すること。④に対しては“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。Q9 は医薬品品質分野においてリスク管理の導入の土台作りである。”ことが明白となるように文書に取り込むこと。

(3) 横浜品質関連国際専門家会議参加 (2004 年 11 月)

この会議では、① concept paper の設問に対応するガイド内容を各章間で調整を図った。②Q8 専門家会議へは、リスク管理の概念に基づく記述の提案を行い、その一部が Q8 ガイドラインに採択され、当該ガイドラインはSTEP2へ到達した。③教育トレーニング資料はSTEP2後に作成することを確認した。④“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないこと”をガイドラインに明記した。⑤ 多数提案されていた Q9 の原則を以下の二つに絞り込んだ。

The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient. The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

これらの議論を受け Version 4 が 12 月始めに纏められた。

(4) 品質リスク管理専門家電話会議 (2005 年 2 月 22 日)

この電話会議においては各極からの多数会議の結果ドラフト version 6 (檜山添付資料 ハ) が作成され STEP 2 に至った。

(5) 医薬品品質フォーラム国際シンポジウム (2004 年 11 月 20 日東京) におけるリスク管理関連の議論

Q9 専門家会議を代表し、EFPIA の Peter Gough 氏が Q9 ガイドライン案の概説を行なった。この中でリスクの概念、Q9 の原則を重点に説明を行ない、製薬企業としての展望を述べた(檜山添付資料 イ)。EU の Emer Cooke 氏は EU の行政としての Q9 ガイドラインへの期待 (檜山添付資料 ロ) を、分担研究者・檜山は日本の薬事法改正との関連で Q9 ガイドラインの展望をそれぞれ述べた。(檜山添付資料 ニ)

(6) リスク管理に関する議論が行なわれた学会

日本 PDA 国際セミナー (2004 年 8 月東京)⁽⁸¹⁾、じほうセミナー (2004 年 9 月 2 2 日東京) (研究発表 2)^(82,83)、製剤機械技術研究会 (2004 年 10 月岐阜)、日本薬学会関東支部シンポジウム (2004 年 10 月千葉) などで品質リスク関係の議論が行われた。

C.6.2 Process Analytical Technology (PAT) の最近の展開

(1) FDA の PAT 最終ガイダンス (檜山添付資料ホ) の発行

2003 年発行のドラフトでは製造工程の管理にのみ焦点があてられていたが、品質保証システムとして捉えられていることに注目したい。要点は以下のようである。

- ・PAT は原料・中間製品の最重要物性、工程を(製造途中などに)遅滞なく測定することにより、製造を設計、分析、管理するためのシステム

- ・PAT のゴールは、製造工程を理解し管理することで最終製品の品質を保証すること

- ・品質は造りこむべきもの、設計すべきもの

- ・PAT における“analytical”という用語は、「統合された方法で化学的、物理的、微生物学的、

- 数学的及びリスクベース的分析を行うこと」、と広義に解釈される

本ガイダンスで注意を促しているのは、PAT は単なる分析手法ではないということである。すなわち、工程を理解することの必要性、革新ならびに業界と当局の科学に係る高度の情報交換により製造効率を向上させることに着目し、品質を製品に作りこむ・設計することを強調している(Quality by Design)。

また、PAT によって達成しようとしていることは、次のとおりである。

- ・原料、製造工程、環境のそれぞれが持つ変動要因とこれらが品質に与える影響との間にある多変量関係(multi-factorial)に焦点を当てること
- ・製剤と工程にある多くの重要要因間の関係を解明、

理解でき、効果的なリスク軽減戦略(製品規格、工程管理、教育訓練など)を発展させること

- ・この関係の理解に役立つデータ、情報は、製品のライフサイクルの中で集めた製造データの解析や、プレフォーミュレーションプログラム中あるいは開発・スケールアップ研究中の情報により補強すること

(2) 医薬品品質フォーラム国際シンポジウム(2004年11月20日東京)におけるPAT関連の議論

このシンポジウムはC.6.1項で報告したICHリスク管理(Q9)及び製剤開発(Q8)が主題であったため、PATを中心とした議論はなされなかった。しかし、FDAのAjaz Hussain氏はQ8の議論の中でPATは工程管理の手法ではなく品質システムとして捉えるべきだとの主張を行なった。EUのEmer Cooke氏はリスク管理の講演のなかで①PATは製造工程において品質リスクの同定とコントロールを行う有用な手法であること。②EU内で審査と監視合同のPATチームを結成した。③企業からの説明を受ける場を設けるとともに、模擬的なPATベースの申請を受け付けると述べた。

(3) 米国FDA主催PATワークショップ(2004年12月8日)における議論

FDAのWatts氏、Afnan氏は前出のガイダンスを説明した上で以下のことを強調した。(楡山添付資料へト)

- ・FDAは局内に審査および監視共同でPATのチームを2003年より結成した。
- ・PATベースの新規申請はこの特別チームが審査にあたる。
- ・査察対象のPAT専門教育プログラムを完成させた。この教育コースにはEU、日本など海外の査察当局へも参加を呼びかける。
- ・PATの基準設定の必要性をFDAは訴えASTMと共同作業を行なっている。

筆者はPATが改正薬事法下でどのように位置付けられるのかを議論した。品質保証の概念の歴史的変遷“品質保証のパラダイムシフト”とPATを考察し、展望した。(楡山添付資料チ)

(4) 日本PDA製薬学会PAT検討発表会(2005年2月25日)⁽⁸⁴⁾

①製造プロセスへのPATの応用、②研究開発段階におけるPATの適用、③PATにおける分析・解析技術の展開、④PATにおける品質保証のあり方の報告があった。品質保証の演題では、

“米国の規制のハードルの高さが米国医薬品産業における新技術の積極的な導入あるいは技術革新の阻害となったとの認識がある。一方で日本国内では、承認申請手続き等米国で課題になっている、医薬品製造への新技術の導入に対する障害があったとは必ずしもいえない。”と状況の違いを指摘し、“品質保証の概念の歴史的変遷をその背景とともに理解し、規制環境の変化(改正薬事法やFDAのcGMPイニシアチブ、ICHなど)と照らし合わせることで、PATの本質の理解に有用であると思われる。”との興味深い講演が行なわれた。

C.6.3 昨年の報告事項に関する進捗

2003年7月のGMPワークショップで発表したGMPガイドライン、技術移転ガイドラインおよび試験検査室管理ガイドラインは、厚生労働科学研究班でまとめられ厚生労働省より事務連絡される⁽⁸⁵⁾。

C.6.4 考察

リスク管理(Q9)専門家会議においては、官民ともに、当該ガイドラインでは新規の規制導入になることを避け、原則の合意に到達した。これにより、リスク管理をより多く取り入れた品質保証体系および規制体系を目指していることが2003年7月のブラッセル会議当時より明確になってきたことがうかがえる。将来の具体的品質保証・規制体系の議論は今後のQuality System(Q10)などの議論に委ねられることが予想される。

欧米企業ではPATの技術導入を積極的に捉えている一方、日本企業からは“品質はもう十分担保されており、PATを導入するにはコストがかかるのみでメリットがない”、“開発のスピードを要求されるため、より良き製剤。製造プロセスのための時間はない”などの発言が多く、PAT導入へのためらいが感じられる。これは“品質を工程で作りこむ”ことより、“規格に合えば十分である”との意識が強く残っているためと思われる。

規制側に目をむけると、FDA、EUとも行政内に審査・監視合同のPATチームを結成しているが日本にはそれらに相当するチームは存在しない。しかし日本へもそう遠くない将来PATをベースにした医薬品承認申請が行なわれるのは間違いのないだろう。PATベースの申請においては①“製造工程パラメータの管理ではなく、工程管理が品質に直接関係する測定値が採用”、②“3ロットの実製造の確認が行なわれぬ：必要とされない”、③“品質規格・試験は設定されているが、試験の実行はほとんどスキップする”などの提案が想定される。こういった申請を、過去のPRACTICEにとらわれず、申請内容を科学的にかつリスクベースで審査・調査にあたり、妥当な判断を行うことが求められる。

FDAにおいては過去、製造工程を技術的に深く監視をするよりもむしろCompliance中心に監視をしてきているため査察官および審査官への技術教育の必要性を表明し、教育プログラムを構築し海外の行政にも参加をよびかけている。行政官の技術教育が欧州・米国に比較し立ち遅れが否めない我が国においては、いっそうの技術教育を行う必要がある。一方、行政がどの程度、企業活動の詳細に立ち入るべきかの基本的方針を設定すべきである。

医薬品の品質保証体制はPATに代表される技術革新を取り込みつつQuality Systemなど国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行を好機と捉え、企業・行政とも競争力をつけることが必須であることに変わりはない。

C.7 医薬品等の品質・安全性評価

米国は、医薬製造および品質に関する規制・制度を現在の状況に即したものとするため、2002年にGMPに関する新しい行動指針案を発表した。その後、各種作業グループを編成し、矢継ぎ早にガイドラインあるいはガイドライン(案)を公表している。これらの活動はGMPのみに限定されるものではなく、医薬品品質に係わる規制当局の制度も含めて広範な分野にわたっている。その活動の大きな特徴は、品質管理制度を従来のやり方からリスクベースな管理へと改め、製造方法の継続的改善を促進することを意図するとともに、一層の国際調和に向けて努力することを謳っているところにあると思われる。

いうまでもなく、米国は世界でもっとも大きな医薬品市場であり、2003年には売上高で全世界の46%を占め(表7)、米国の規制制度は世界の医薬品産業に大きな影響を与える。さらに多国籍メガ企業はICH加盟国及びその他の国を対象として一層グローバルな活動を続けており、例えば、2003年では世界売上げ上位10社で、世界総売上の実に49.6%を占める(Chemical and Engineering News, 2004, December 6, pp 18-29)。このような事情を背景に、医薬品品質規制の国際調和が産業界からも強く求められている。

今後の医薬品規制制度の国際調和の動向を考察する上で、米国の新しい品質規制に関する活動を把握することは極めて重要である。上述したように、米国の医薬品品質規制制度の改革に係わる活動は極めて多岐にわたっているが、FDAの公衆衛生に係わる戦略的行動計画に関する指針と、改革案が発表された2002年以降の活動に関する総括報告はFDAの動向を把握する上で極めて興味深い。本項では今後の医薬品品質管理の国際調和の動向調査に資するため、FDAが公表した2通の報告を対象に、医薬品品質規制に関する米国規制当局の方針を考察した。

C. 7.1 The Food and Drug Administration's Strategic Action Plan: Protecting and Advancing America's Health: Responding to New Challenges and Opportunities, August 2003 (FDAの戦略的実行計画: 米国の健康の防衛と増進: 新しい局面と課題への対応, 2003年8月) に関して

本報告書は、序文を含め6章より構成されており、米国が直面している新たな公衆衛生上の課題にいかに対応するかロードマップとして、および国民が医薬品と食品に関して21世紀に相応しい知識を享受することをFDAがいかに対応するかロードマップとして作成されている(序文より)。目次を図12に示す。

各章はそれぞれ米国が現在抱えている課題を取り扱い、極めて興味深い。本報告書では医薬品品質規制にもっとも関連の深い章「効率的なリスク管理: 規制のコストに見合った最大限の公衆衛生上の利益」に焦点を当てる。

本章において、FDAは医薬品産業の現状を下記のように分析している。

- 知的犯罪者の存在: 医薬品、特殊調製粉ミルク等FDAが監視している製品を対象とした犯罪が増加しつつある。また、インターネットによる匿名性

を利用し合法的なインターネットサイトを通じた非合法薬の販売、偽薬の製造が行われている。

- 医薬品や関連する商品に関わる不正やキックバックの存在
- 貿易やひとの移動の活発化に伴う新興感染症(SARS)の危険性の増大
- 食料供給に関わるテロの潜在的危険性
- 複雑で急速に変化する製造プロセス

さらに、医薬品開発費の増大と新規承認医薬品数の減少を指摘し、審査・承認過程の効率、透明性、わかりやすさを保証することにより、新薬開発の育成促進をはかることが必要であるとしている。また、生物医学の知識に基づいて確実かつ速やかにそしてより費用をかけずに、安全で有効な医薬品が開発されることを補助する必要があることを指摘している。

当局の人的資源を最も効果的に運用し、これらの難問に取り組むための主たる方策として、FDAは、効率的なリスク管理が必要であると強調している。そして、効率的なリスク管理のためには、最高の科学的なデータ、品質基準の開発、および社会と医薬品業界に対して明確で一貫した判断と意志の疎通を提供する効率的な組織と経験が必要であると述べている。

規制当局が取り組むべき課題と課題解決のための戦略計画について、本ガイダンスの見出しに従って、各項目の概要を記載する。

(1) 実行計画: 最も効果的な公衆衛生の保持のために限りある人的資源が対象となること。

本項では課題解決のための行動基準について指摘している。即ち、

FDAの管理対象は医薬品医療機器15万、開発中の医薬品3000、栄養補助食品、600万を超える食品(急激な輸入増加)などである。この様に多くの医薬品・食品が利用可能であるということは、国民の健康と生活がより向上する機会が存在するということであるが、一方、国民生活に新たな脆弱性とリスクをもたらしている。

この状況に対応するためにFDAは2002年に食品分野を中心に800名の増員を行ったが、増大する課題に取り組むためには、最良の科学と新規のアイデアが重要である。

法令を遵守させるために、FDAはもっとも効果的な方策に資源を集中する。実施のための戦略は科学に裏打ちされる必要があり、その戦略の中には以下の主要原則が存在する。即ち、

- 明快性: 規制に関する理解が深まることが法令遵守に必須。
- 科学性: FDAの活動は常に最新の技術革新を反映したものであることを保証する必要がある。FDAの規制は必要以上の負荷を与えるものではなく、技術革新を推進すべきものである。
- 連携: 他の連邦及び州の機関、民間監査機関と連携する。そのことにより多くの人材を活用し、強力かつ協調的活動とする。
- 抑止: 犯罪行為に従事するもの、あるいは故意にFDAの重要な規則を無視するものに対する有

効な行動をとる。罰則の適用も含む。

・
(2) 新薬開発：生産性の向上の必要性。

本項では医薬品開発の問題点を分析している。即ち、

- ・ 新薬開発には10年8億ドルを要し、しかもその費用は過去10年間で倍増した。しかし、生物医学の進歩が治験の成功率の向上に反映しておらず、FDAによる承認率は臨床試験を実施した医薬品候補化合物のわずかに21.5%に留まっている。またINDの段階の医薬品は多いものの、新規医薬品の数は減少(1996年に53品目承認されたが、2002年には承認数17品目)し、かつ申請数も減少している。
- ・ 生物医薬品開発研究においてゲノミクス、プロテオミクス、イメージング、情報処理技術の点で大きな進展があったものの、生物医薬品開発における巨大投資が安全で有効な医薬品の増加に寄与するには時間がおそらく掛かる。成功までには更に費用を要するおそれがある。
- ・ 製品開発のコスト増大は医療費増大の原因となり、また最も有効な最新の治療へのタイムリーなアクセスを困難にしている重要な要因になっている。もし臨床試験の期間を41%減少することが出来るか、あるいは成功率を21.5%から31%に引き上げることが出来れば、開発費を2億ドル減少することが出来る。

・
(3) 製造：安全で有効な医薬品製造における効率向上の必要性

本項では医薬品製造と製造に関する規制の問題点を下記のように分析している。即ち、

- ・ 医薬品製造に関するガイドランス(cGMP ガイドランス)に効率的なリスク管理の原則を特に注意深く適用する。
- ・ cGMP ガイドランスは25年間更新されておらず、その間に生産技術及び製造方法は顕著な進歩した。他のハイテク産業では進歩した製造技術が用いられ、その結果、例えば半導体産業では極めて低い不純物の許容範囲を実現し、継続的な改善を通じて、生産コストと品質の大きな改善を実施してきた。一方、医薬品産業では継続的改善は関心の対象とならず、医薬品製造の専門家は純度と正確性に関して高い基準を維持し続けることこそが、製造コストを節約する道であると信じてきた。
- ・ FDAは製造方法の進歩を促す規制・制度を確立することを望んでおり、リスク管理と品質保証に関する最も新しい科学に基づいて新しいガイドランスを作成するための作業をしている。新しいガイドランスはコスト削減と製造と技術において改革を促進することを意図している。

(4) 輸入：通関量の飛躍的増大に追いつく安全査察が必要

FDAは、輸入品の増大に関して懸念を抱き、新しい対応策を指摘している。即ち、FDAが管轄している製品の輸入通関量は過去5年間で約2倍に増大している

が、検査態勢は輸入量の増大に追いついていない。例えば、2002年では当局が検査した数は、通関申請の1.3%に過ぎない。輸入の増大に対応するためには、輸出国の規制当局との協力と新規人的資源の投入が必要である。

(5) 主要な公衆衛生上の脅威となっている食物起源疾患：

食中毒のための米国の費用は年間77億ドル~230億ドルに達し、次の10年間で10-15%増加すると予想される。製造のための教育訓練、集約的流通、環境条件、食品消費パターン等における変化が新興病原体の脅威を生んでいる。FDAはHACCPなどの効果的なリスク管理手法をより活用して食中毒発生を減少させる。

(6) 効果的なリスク管理：FDAの目的

本項ではリスク管理の概念を適用する上での原則を指摘している。即ち、

- ・ 効率的なリスク管理にFDAが取組むためには、ガイドランスを改め、業界との緊密なコミュニケーションを図ると共に、最も現代的な生物医学に関する科学、経営学、経済学を利用することが必要である。その取り組みの結果、不必要な規制上の負荷の減少、査察及びコンプライアンスを改善し、より安全で有効な医薬品・食品を通じて公衆衛生の層の向上の達成が速やかに可能となると結論している。
- ・ 各種医薬品、医療機器、食品に関する審査過程を効率化し、基も効果的に人的資源を配置し、食品の安全性に係わるハザードの特定、疾病や健康被害の軽減を図る。
- ・ FDAのリスク管理の目標は具体的には以下4つを含む。
 - ① タイムリーな、質の高い費用効果に優れた、新技術および市販前の申請の審査プロセスの提供：重複した審査の原因を分析し、可能ならば追加的な審査を防ぐ方法の確立する。
 - ② リスクを軽減するための質の高い、費用効果に優れた、製造・加工・流通に関する査察：
 - ・ リスク管理に関する現在の科学的知識をcGMP査察、コンプライアンス等に適用する。
 - ・ 新しい人材によるより高率な査察方法を開発する。
 - ③ 最小限の費用による食品、化粧品の安全性の確保と消費者保護
 - ④ 方法論に関する戦略の開発とオプションの評価分析手法の開発：最も効果的かつ有効なリスク管理戦略を明らかにし、規制当局の意志決定を最適化する。そのために、新製品上市前後の段階において規制当局が最適な判断を行うための、科学データに基づく戦略の開発と評価を実施する。さらに政策立案者のための効果的なリスク管理の方策を示すために、適宜総括的なリスク評価と経済分析を実施する。

C.7.2 Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach (21世紀の医薬品cGMPーリ

スクに基づく方策) に関して:

2002年8月にFDAはPharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A Risk-Based Approach: A science and risk-based approach to product quality regulation incorporating an integrated quality systems approachを公表し、cGMPに代表される現在実施されている医薬品品質管理を再評価することを明らかにした。この再評価はcGMPガイドラインの見直しにとどまらず、様々な活動が実施され、規制当局の審査査察システムのあり方も含めて広範な範囲に及び、2004年9月に最終報告書にまとめられ公表された。

本報告書の目次を図13に示す。本報告書ではこの中から、エクゼクティブサマリーと「医薬品製造に関する規制の将来像とその実現」の項を中心に考察する。

C.7.2.1 エクゼクティブサマリー・主要な業績

本サマリーではFDAの2002年8月以降の活動3点について特に論じるとともに、主要な業績を紹介している。即ち、

(1) 製剤及びCMCに関する規制を下記方針に沿って再評価した。

- ・ 製薬業界が進歩した新技術を採用することを促進すること。
- ・ 現代的な品質管理技術の適用を促進すること(医薬品製造と品質保証にあらゆる局面において品質システムに基づく方法を実行することを含む。)
- ・ 産業界および当局の注意を重要な領域に集中する、リスクに基づく方法を促進すること。
- ・ 最新の医薬品科学に基づく審査、コンプライアンス、査察方針を保証すること。
- ・ 一貫性のある協調的なFDAの医薬品品質の規制の促進すること(品質システムに基づく方法を当局の新事業並びに審査や査察活動に関する規制方針に取り込むことによる)。

(2) cGMPプログラムの評価を終了した。

この評価は品質システムとリスク管理に基礎をおく製造の質に関する規制監督の新しい枠組みを創造するために有効であり、これに基づき当局は査察のやり方を再構築中である。将来の医薬品品質規制システムは検討中であるが、構築する際の原則は、

- ・ リスクに基づいた位置付け
- ・ 科学に基づいた方針と基準
- ・ 統合された品質システムの方向性
- ・ 公衆衛生の堅持

である。

(3) 医薬品品質システムのビジョンの実施には高度に教育訓練された統合的専門家チームが必要である。専門家はリスクベース、科学ベースの方法を用いて、医薬品のライフサイクルに亘って規制上の意志決定を行う。新しいフレームワークを構築し、貴重な人材をより効果的に活用して、多数の医薬品の品質審査を能率的に実施する。

(4) 主要な業績

21世紀のcGMPのための各種活動は多くの業績をあげたが、特記すべき事項として4点を挙げ、説明している。即ち、

① 当局の活動のための品質システムモデルの採用:

当局の全活動および計画に品質システムモデルを採用することが目標である。個別の目標としてはより組織的な取り組みを実施して、医薬品の品質を規制すること、医薬品の品質に係わる当局の各部局を統合し、協調的に運営することである。

② cGMPのための品質システムガイダンスの採用:

「Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations (cGMP規制のための産業界における品質システムに関するガイダンス)」案を作成した。

上記ガイダンスが発行された後は、包括的な品質システムに基づいてFDA当局のcGMPの要求事項に対応することが必要となるとともに、上記ガイドラインはONDC(Office of New Drug Chemistryの略、CDER内の組織の一つ)により構築される新たなリスクベースの品質評価システムと共同して、機能することとなる。

③ リスクベースの管理計画の実行:

リスクに基づく方針決定は本cGMPイニチアチブの最も主要な原則であるとFDAは認識している。リスクベースの原則を採用する前提として、以下の計画、ガイダンスが策定された。

- 1) FDA当局の戦略的計画
- 2) 査察監視のためのリスクに基づいたモデル
- 3) 継続中のデータ分析
- 4) Part11ガイダンス
- 5) 無菌工程ガイダンス
- 6) ONDC 医薬品品質評価システム

④ 製品品質の科学的な規制:

医薬品製造は熟練した技能から科学と工学に基づく活動へと転換しつつある。規制当局の意志決定、規格設定、製造工程評価の各分野で科学的かつ工学的な知識がより広く適用され、産業界及び規制当局の意志決定が有効および効率なものに変革されるべきである。米国が採用する科学的枠組みは、医薬品製造法の継続的改善と改革を促進しつつ、リスクを軽減する方策を見出すものであり、その枠組みの構築は主要な公衆衛生の達成目標である。

ONDCで実施しているcGMPから新たなリスクベースの医薬品品質評価システムへのシフトはその一例である。

品質と製造性には共通の要素-変動性の減少-がある。変動性を減少させることは企業にとっても公衆衛生にとっても共に利益がある。

C.7.2.2 医薬品製造に関する規制の将来像とその実現

本項では医薬品産業界における製造行為の現状が分

析されている。即ち、

FDA は継続して高品質な医薬品の供給を保証するために、医薬品製造業を管理指導してきた。過去には、医薬品製造には不確実な面があるために、医薬品製造のあらゆる局面において厳しい管理を課してきた。そのため、製薬会社はしばしば、想定される（あるいは現実の）規制のハードルの高さのために、製造工程や製造施設を変更することを好まなくなった。しかし最近では製造科学、品質管理システム、リスク管理方法に大きな進歩があり、製造品質を保証することのできる現代的な製造ツールが生まれた。それらのツールを用いることにより、製造業者は製造工程を検査し、分析し、正しく修正し、継続的な改善が可能になった。

現代的なツールの使用促進のための規制の枠組みの構築が本報告書の目的であり、その枠組み構築により、高品質の医薬品を信頼性高く製造可能であり、かつ継続的な改善が可能な頑健な製造工程の実現が促進される。

新しく構築される枠組みには以下に列挙する多数の要素が存在する。

(1) リスクに基づいた方法

審査、コンプライアンス、査察の各要素にリスクベースの方法を取り入れる。

査察頻度は当該医薬品や工程理解の程度、工程管理を実施している品質システムの頑健性等の幾つかの要素と関連づけられる。例えば、複雑な製造工程から製造される複雑な医薬品（タンパク質医薬品、天然由来医薬品）はより規制当局の査察が必要であり、変更の際しても追加データの提出が要求されよう。しかし、工程が良く理解されている場合の製造方法の変更は会社の変更管理プロトコールに基づき管理することによってと思われる。

2004年秋より、特定の医薬品に関してリスクベースで製造所査察の優先順位付けを実施する。

CMC 審査システムの変更を意図している。即ち、重要な製剤の品質特性に審査を集中させるとともに製造業者の製造工程、工程管理、品質システムの理解度を反映した審査を行う。

(2) 品質システムの採用

品質管理方法はGMPが最後に更新された1978年以降著しい進歩を遂げ、医薬品産業以外のハイテク産業分野で実践されてきた。FDAは医薬品産業分野で同様の取り組みを促進するために、新しいドラフトガイダンス案 Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations を作成した。このガイダンスは、包括的品質システムを採用した企業がcGMPを遵守していることを如何に保証するかを解説しており、1978年の規制と現代の品質システムをつなぐ橋としての機能が期待されている。

(3) 国内的な規制制度の調整

高度な教育訓練を受けた医薬品査察官 (Pharmaceutical Inspector) を Office of Regulatory

(ORA)内に設立する。医薬品査察官は処方箋薬その他複雑かつハイリスクな医薬品並びに承認前査察も担当し、継続的に最新の科学及び製造工学に関する教育訓練を受けることとなる。審査部門、コンプライアンス部門、GMP 査察部門の人材の共同作業により、一貫性がより向上し、判断の際の科学的な基礎が築かれる。

(4) 国際共同

医薬品品質の基準や要求事項は最大限可能な限り国際的にハーモナイズされるべきである。

FDAは他国の規制当局と一層協同する。さらにICH、VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Veterinary Medicinal Products)等とも連携を図る。Pharmaceutical Inspection Scheme (PIS/C)のメンバーとなることを強く希望する。このメンバーとなることにより、他の加盟国と情報交換の機会獲得、相互信頼関係の構築、査察官の相互訓練、及びGMP及び関連分野における情報交換の促進が期待される。

(5) cGMP 要求事項の分析

2003年に品質システムを含め、国内外のGMPを分析するため、cGMP 調和分析作業グループを組織した。EUの規則と米国の規則との比較した結果、多くの点で違いよりむしろ一致が認められ、差異は特定の製品の性質によって説明されることが判明した。

ICHおよびPIC/Sとの協調を図りつつ、連邦規則集パート210、211の修整のために追加的措置を講じる。

1996 Proposed Rule: Current Good Manufacturing Practice: Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals を撤回し、科学ベース、新しい技術革新の観点からそのルールの記載の見直しを行う。

1996年 Proposed Rule に規定されるプロセスバリデーションの明確化を行い、既に Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval (CPG 7132c.08, Sec.490.100)の改訂版を作成した。

C.7.3 考察

FDAは医薬品品質管理において四半世紀にわたって実施し、成功してきたcGMPを含め、医薬品品質に関する規制制度を改める方向へ大きく舵を切った。その理由は、医薬品製造における不確定な要素を危惧する余り、その製造方法の変更に高いハードルを引き、他のハイテク産業で実践されている現代的な製造・品質管理手法が医薬品産業に導入されにくい状況となり、高コストな生産になっているという認識にある。また、規制当局の承認審査・査察システムも、対象品目の増加や高度化・複雑化に対応するため、従来の方法から変革し、新たな品質システムモデルが必要であるとの認識もその理由の一つである。

FDAは活動の一環として2004年1月にFDA Staff Manual Guides, FDA Quality System Framework for Internal Activities を公表した。この中でFDAは

高品質な成果やサービスを提供するために用いるプロセスを管理し、保証し、改善するために品質システムを使用するとして、品質システムにおいて用いられる要素を特定している。ここで、「品質」とは顧客の要求を満足させる成果物又はサービスの程度と定義されている。また「品質システム」は経営責任を特定した、正式に承認された経営慣行と定義され、ここでは、成果物・サービスの要求事項、顧客満足、継続的改善を満たすために必要な組織上の構成、プロセス、人的資源に対する経営責任が特定される。従って、FDAが想定する品質システムは極めて広範に亘り、規制当局および製薬企業の体制全体が対象とされる。

FDAのリスクベースの考え方に基づく、審査・査察の効率化は米国を市場とする製薬企業に大きな影響を与える。米国を主要な市場としている我が国の製薬企業も、次に述べるICHの動きとも相まってリスク管理手法が積極的に導入されることとなる。

現在、ICHの化学薬品の品質分野では2つのガイドライン、即ち「製剤開発」および「品質リスク管理」がそれぞれQ8およびQ9として検討され、Q8は2004年11月に、Q9は2005年3月にステップ2に達した。

Q8ガイドラインは医薬品開発時に実施して、当局に提示すべき製剤開発研究内容を明らかにするものである。一方で、製剤開発研究の一般原則についても検討し、製剤開発研究にリスク管理の手法を取り入れ、さらに柔軟な審査・査察が可能となることを意図している。一方、Q9(C.6項参照)は医薬品品質のあらゆる局面において適用可能なリスク管理の手法の原則と応用例を提示することを目的としている全てを対象としており、開発、製造、流通、審査、査察が含まれる。

これらのICHの活動は2002年以降の米国が医薬品品質(製造行為も含む)において採用しようとしている品質管理システムの方向と完全に一致する。また、FDAはこれら新しい品質ガイドラインの作成に貢献するとともに米国の品質システムの構築にこれらのガイドラインを活用することになる。

C. 8 国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化

我が国のみならず欧米諸国のような先進国においては、薬局方は、その国の医薬品品質確保の基本とされているものであるため、国際的動向を踏まえた医薬品等の品質確保をはかるには、外国薬局方との調和動向を的確に反映した日本薬局方の国際化を図ることが必要不可欠である。

日米欧三薬局方の国際調和は、ICHによる薬事規制調和の動きに先立ち、1990年に日本薬局方(JP)、欧州薬局方(EP)及びアメリカ薬局方(USP)の自主的な活動として、薬局方検討会議(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)の名の下に開始され、一般試験法(理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法及びバイオ医薬品関連試験法)及び医薬品添加剤各条について、15年余りにわたり努力が積み重ねられている。

本項では、PDGによる薬局方国際調和の最新動向及び日本薬局方のPDGへの対応を調査、整理した。

C. 8.1 薬局方国際調和の概要

薬局方調和は、日米欧の薬局方が1990年2月に薬局方検討会議(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)を組織して以来、ほぼ半年毎に会合を持ち、薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定等薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和進捗状況を確認し、より効率的な薬局方調和の推進を図っているものである。なお、近年のPDGによる薬局方国際調和の進展に伴い、日米欧三薬局方が調和に合意し、その内容を各地域の薬局方改正に反映した他地域薬局方を規制当局が相互に受け入れる「日米欧三極の薬事規制における薬局方互換性(Regulatory interchangeability)」の確立がICHの枠組みにより進展してきているため、Regulatory interchangeability確立の促進に対応しうる薬局方国際調和とするために必要な協議、調整もPDGの任務となってきた。

薬局方調和は、医薬品添加剤各条の調和から始まったが、その後原薬及び製剤の試験に用いられる一般試験法に対象を拡大し、微生物試験法、理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、生物医薬品関連試験法の調和が進められている。一般試験法のうちのICH品質規格ガイドライン(Q6A Guideline)策定に関連して医薬品業界団体から調和要請があった試験法のうち規制当局の関与が不可欠な事項については、ICH品質専門家会合(Q6A)に組織されたタスクフォースとの協調の下に調和が検討された。

薬局方国際調和の当初の約10年間は、各薬局方の歴史、環境や編纂方針の相違を克服するための試行錯誤の繰り返しのため、目に見える調和成果をほとんどあげることなく経過したが、2000年頃から徐々に薬局方利用者からの評価も得られるようになった。

薬局方国際調和の進展には、当初目指した各条及び試験法の全体調和へのこだわりから、調和が困難な部分を明示的に除外した部分的調和(Harmonization by attribute)への路線修正が果たした役割も小さくないが、薬局方国際調和からRegulatory interchangeabilityへの展開に伴い、PDGが当初棚上げにした非調和部分の調和を再検討が求められる傾向にあり、薬局方国際調和は新たな局面にあるとも考えられる。

なお、薬局方の調和作業は、PDGにおいて合意された手順に沿って、原則として専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により進められることとされており、定期的に開催されるPDG会合において、調和作業の進捗状況を確認し、調和の推進に必要な措置をとることとしているが、局方間の見解に大きな乖離がある場合には、文書交換による調整には限界があり、必要に応じた専門家会合の開催が必要となる。

PDGによる薬局方国際調和の方針、手順及び現況、並びにPDGにより調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ(Regulatory interchangeability)の動向は、次のとおりである。

C. 8.2 薬局方国際調和の方針

1990年に組織されたPDGは、薬局方調和の方針を

内外に示すために 1994 年に「薬局方国際調和の方針 (Statement of harmonization policy)」をまとめ、公表した(日本薬局方フォーラム 4 巻 4 号、65 頁、1995)。これには、PDG による調和の最終目的は、各薬局方の考え方、試験方法、判定基準、医薬品各条を一致させることであり、その重要性は認識するが、一致が困難な現実を踏まえ「調和(harmony)であり、必ずしも一致(unison)ではない」とし、一致に到達できない場合には、客観的な同等性(objective comparability)と薬局方間の差異を明確にして調和するとされている。正論であり、理念的には受け入れられたものの、この精神を薬局方国際調和作業の現場で具現するにはやや具体性に欠けることも否めず、三薬局方間の調和作業の方針としてはやや不満の残る面を残したものと思われる。

2000 年に始まった、従来の「全体調和」とともに必要に応じて「部分的調和」をはかることとした薬局方国際調和の方針の修正をはじめとする PDG、各薬局方及びそれらの環境の様々な変化を踏まえ、薬局方国際調和の方針をよりの確に、具体的にすべく、2002 年に見直しを開始された。

見直しの中心は、「客観的な同等性」の理解に幅があり、規制当局による、薬局方国際調和成果を反映した他地域薬局方の相互受け入れ (Regulatory interchangeability) に問題を生じかねないことから「医薬品の適否判定に差異を生じない試験結果が得られること」を判断基準とし、これを「薬局方調和の定義」として明記するとともに、PDG が主体として進める薬局方国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) と、その成果を受けて規制当局が保証する調和済薬局方の行政的互換性 (Regulatory interchangeability) の切り分けを明確にすることであった。

薬局方国際調和は、” A pharmacopoeial general chapter or other pharmacopoeial document is harmonised when a substance or preparation tested by the harmonised procedure yields the same result and the same accept/reject decision is reached.” とされ、Interchangeability に関しては、薬局方国際調和は他地域の調和済薬局方の規制当局による受け入れの根拠を提供するもの (provides a basis for interchangeability) であるとされている。

改定調和方針は、2003 年 11 月の PDG 会議における三薬局方の合意署名を経て確定し、我が国の薬局方利用者への周知をはかるため日本薬局方フォーラムに掲載されている (13 巻 1 号、166 頁、2004)。

C. 8.3 薬局方国際調和の手順

薬局方の国際調和作業は、前項に記した方針に沿い、ほとんどの場合文書交換により進められるが、PDG 会合において合意した手順書が、Working procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group である。本手順書は、PDG 設立当初に検討が始まり、合意された手順は、その後改定が重ねられ、最新版は 2003 年 11 月の PDG 会議において三薬局方が合意署名した 2003 年 7 月版(日本薬局方フォーラム 13 巻 1 号、170 頁、2004) である。なお、最近の ICH における Regulatory interchangeability の確立に向けた動き呼応した薬局

方国際調和手順の修正も必要とされているが、未だ具体的な議論には至っていない。

2003 年 7 月版の調和手順は、① 薬局方調和手順、及び② 調和後の改定手順からなり、それらの概要は次のとおりであるが、総論的事項として、薬局方既収載事項のみならず、未収載事項についても調和をすること、日米欧三薬局方は、合意した調和手順尊重し、所定の意見陳述期間遵守すべきこと、各薬局方は、調和案に対するパブリックコメントを各薬局方の手順により求める等、調和の公開性を確保するとともに、各薬局方委員会の決定に基づいて調和を進めること、調和困難な事項の解決については専門家会合を開催することも規定されている。

(1) 薬局方調和手順

薬局方調和は、7 段階 (Stage) からなり、PDG が調和項目毎に指定する担当薬局方 (Coordinating Pharmacopoeia, CP) が調和案の作成、調整の中心となり、進められるが、PDG が関与するのは試験法あるいは各条の調和文書に合意署名する Stage 5 迄であり、調和内容を各薬局方改正に反映する Stage 6 以降は、各薬局方がそれぞれの薬局方所定の改正手順により進めることとされている。

各 Stage の概要は次のとおりである。

・ Stage 1, Identification : 薬局方調和項目の選定

PDG は、薬局方国際調和項目を選定し、CP を指定する。なお、CP は、三薬局方間のバランスを考慮し、薬局方の合意により、指定することとされている。

・ Stage 2, Investigation : Proposal Draft (Stage 3 Draft) の作成

CP は、担当項目につき、日米欧の薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第一次案である Proposal Draft (Stage 3 Draft) を作成し、その設定根拠等の説明を付して他の薬局方事務局に送付する。

・ Stage 3, Proposal for Expert Committee Review : Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft) の作成

各薬局方事務局は、それぞれの専門家集団に Stage 3 Draft 及びその付属文書を回付し、検討を依頼する。事務局は、2~4 ヶ月以内に専門家の意見を収集し、その後 2 ヶ月以内に当該薬局方内の意見を集約したコメントを、CP に送付する。(薬局方事務局が Stage 3 Draft を受領してからコメントを提出するまでの期間は最大 6 ヶ月である)

CP は、各薬局方から提出されたコメントを検討し、第二次案である Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft) を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

なお、Stage 4 Draft の記載様式 (Style) は、できるだけ CP 固有の記載様式を排除した ” global style ” とすることとされている。

・ Stage 4, Official Inquiry : Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft) の作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 4 Draft 及びその解説文書の全てをそれぞれの薬局方機関誌 (EP: Pharmeuropa, JP: 日本薬局方フォーラム

(JPF)、USP: Pharmacopeial Forum。以下「フォーラム」という)の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める(コメント期間:4~6ヶ月)。なお、Stage 4 Draft の掲載に当たっては薬局方利用者の便を図るための翻訳を付加や各薬局方独自の表記スタイルへの編集をしたものを掲載することができることとされている。

各薬局方事務局は、薬局方利用者からのコメントを分析、整理し、集約したコメントをコメント期間満了後2ヶ月以内に、CPに送付する。(Stage 4 Draft をフォーラムに掲載してからコメントを提出するまでの期間は最大8ヶ月である)

CPは、各薬局方のコメントを検討し、必要な修正を加えた調和文書案 Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft)を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

・ Stage 5, Consensus : 調和合意

本 Stage は、PDG による調和の最終作業となる三薬局方の調和合意文書署名に至る段階であるが、最終合意文書の作成に至る Stage 5A と合意署名の Stage 5B に分割されている。

・ Stage 5A, Provisional : Consensus Document (Stage 5B document)の作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 5A Draft を、調和合意に向けての最善の考慮を払いつつ検討し、その受け入れ可否、及び必要がある場合には修正意見を、4ヶ月以内に CP に報告する。

三薬局方の合意に至らない場合には、CP は修正意見を考慮した改定調和文書案(Stage 5A/2 Draft)を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方事務局は受け入れ可否を2ヶ月以内に CP に報告する。この調和文書改定作業を3薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

この段階で CP が全面的な調和が困難であると判断した場合には、部分的な調和 (Harmonization by attribute) を採用することができる。Harmonization by attribute による調和合意の場合には、調和署名文書には調和した事項 (Harmonized attributes/provisions) のみを記載し、非調和事項 (Non-harmonized attributes) 及び特定の薬局方のみが規定する事項 (Local attributes) は記載しないこととされ、また調和署名文書の表紙には、調和合意の状況を表形式で記載する所定の書式を用いることとされている。

・ Stage 5B, Draft sign-off : Consensus Document (Stage 5B document)の合意署名

Stage 5A の合意を受け、直近の PDG 会議開催時に調和合意署名することとなるが、最終合意署名文書の事前確認のため、CP は最終文書案となる Stage 5B Document を PDG 会合の4週間前までに各薬局方に送付する。

PDG 会議における三薬局方による合意署名により PDG による調和作業は終結し、調和合意結果を反映した薬局方改正と施行は各薬局方に委ねられることとなる。

・ Stage 6, Regional adoption and implementation :

各薬局方の改正と施行

本 Stage は、各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を直近の改正または追補に反映し、施行する段階であり、改正作業段階である Stage 6A と改正薬局方の施行段階である Stage 6B に分割されている。

・ Stage 6A, Adoption : 各薬局方における薬局方改正

各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を反映した薬局方改正を実施し、改正した試験法または医薬品各条を、改正薬局方またはその追補に収載し、出版する。

各薬局方の事情により必要な場合には、当該薬局方に固有の条項 (Local attribute) を付加するなどにより調和合意文書の内容を一部改変して薬局方に収載することができるが、調和合意署名文書に明記されていない一部改変を実施した場合には、それを PDG に報告することとされている。

・ Stage 6B, Implementation : 各薬局方における改正薬局方の施行

各薬局方は、自域における調和内容を反映した薬局方の施行日を他域薬局方に通報する。

PDG による薬局方国際調和は、三薬局方の全てにおいて調和内容を反映した薬局方が施行されることにより達成にされる。

・ Stage 7, Inter-regional implementation : Regulatory interchangeability の基盤が整備された調和

PDG による調和合意日米欧3薬局方の全てに PDG 合意内容が反映された状態であり、各薬局方の本文には、国際調和した部分が明示され、Regulatory interchangeability の基盤が整備された状態となる。

(2) 調和後の改定手順

調和手順により合意した後に、ある薬局方が調和内容の修正が必要となり、独自に調和内容とは異なる内容の薬局方改正を実施したために新たな不調和が生じることとなった経験から、調和後の改定手順について定め、この手順によらない調和合意後の混乱を避けることが合意されている。

調和改定の提案は、PDG に改定理由と改定内容を提案し、PDG の合意と CP の指名により、調和手順の Stage 2 (Stage 3 Document の作成) から開始することとされている。なお、緊急を要する場合などには、PDG の合意により手順が簡略化できることとされている。

改定提案が認められる場合として次のような場合が挙げられている。

- ・ 公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- ・ 現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- ・ 試薬の入手が不可能な場合
- ・ 新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- ・ より優れた試験方法に変更する場合

C. 8.4 薬局方国際調和の現況

薬局方調和は、既収載項目の調和 (Retrospective

harmonization) と未収載項目の調和 (Prospective harmonization) の両面にわたって進められている。前者には医薬品添加物各条及び一般試験法の調和があり、後者は生物薬品関連試験法及び医薬品添加物関連の物性試験法がある。

医薬品添加物各条の調和は、医薬品製剤の国際的流通の円滑化に資するとの考え方により薬局方調和の最優先課題として PDG が当初に採り上げたものであり、約 50 品目について調和が進められた。各薬局方の各条制定方針の相違もあり、当初は調和が難航したが Harmonization by attribute の採用により、2004 年 11 月までに 29 品目が調和合意された。調和の進捗を踏まえ、2003 年 2 月に、関連業界団体の意見も聴取の上、10 品目を新規調和項目として選定し、調和対象品目総数は 62 となった。

一般試験法は、医薬品添加剤各条の調和作業の過程において調和の必要性が認識され、調和項目に採択されたものである。対象分野は、理化学試験、微生物関連試験、製剤試験、物性試験、生物薬品関連試験法にわたり、約 30 の試験法について調和が進められている。ICH による Q6A ガイドライン策定に伴い 11 の試験法の調和が PDG に付託され、このうちの 5 試験法 (Dissolution, Disintegration, Microbial contamination, Uniformity of content, Uniformity of Mass) の判定基準に関する部分は ICH 品質分科会タスクフォースによる調和合意事項が PDG に提供されている。2004 年 11 月現在 20 試験法 (Q6A 関連の 8 項目を含む) が調和合意されている。Q6A ガイドライン関連試験法のうちの Colour/clarity については、これまでの検討から、古典的な目視法を調和することが極めて困難であることが明らかとなり、機器による測定法の Prospective harmonization がより現実的であるとの考えから、これを Q6A リストから削除することを ICH に提案し、了承されている。

生物薬品関連試験法は、薬局方既収載項目の調和とは異なり、未収載項目の調和に該当するものである。各薬局方に収載された後の調和には既収載であるが故の種々の困難が経験されたことから、収載前に調和をはかることにより効率的な薬局方調和を期待し、採択されたものである。

(1) PDG による作業を終了した調和項目

2004 年 11 月現在の調和合意署名に至ったものは、下記のとおりである。(末尾は署名年月である)

試験法 (20)

- Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) : 1999 年 10 月
- Bacterial Endotoxin Test : 2000 年 1 月
- Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations : 2000 年 7 月、改定 : 2004 年 10 月
- Test for Particulate Contamination: Sub-visible Particles : 2001 年 5 月、改定 : 2004 年 10 月
- Residue on Ignition/Sulphated Ash Test : 2000 年 11 月、改定 : 2002 年 9 月、2004 年 10 月
- Sterility test : 2002 年 9 月

- Amino acid determination : 2002 年 9 月
- Capillary electrophoresis : 2002 年 9 月
- Isoelectric focusing : 2002 年 9 月
- Protein determination : 2002 年 9 月
- Peptide mapping : 2002 年 9 月
- Specific Surface Area : 2003 年 11 月
- Uniformity of Content : 2004 年 2 月 (調和文書は、Uniformity of Mass と併合した”Uniformity of Dosage Units” である)
- Uniformity of Mass : 2004 年 2 月 (調和文書は、Uniformity of Content と併合した”Uniformity of Dosage Units” である)
- Friability of tablets : 2004 年 3 月
- Dissolution : 2004 年 6 月
- Disintegration : 2004 年 6 月
- Analytical sieving : 2004 年 6 月
- Flowability : 2004 年 6 月
- Optical microscopy : 2004 年 6 月

医薬品添加剤各条 (29)

- Benzyl Alcohol : 2000 年 7 月
- Citric Acid, Anhydrous : 2001 年 5 月、改定 : 2003 年 11 月
- Citric Acid, Monohydrate : 2001 年 5 月、改定 : 2003 年 11 月
- Sodium Chloride : 2001 年 5 月、改定 : 2001 年 10 月、2003 年 11 月
- Starch, Corn : 2001 年 10 月、改定 : 2004 年 2 月
- Starch, Potato : 2001 年 10 月
- Starch, Wheat : 2001 年 10 月
- Ethanol, Anhydrous : 2001 年 10 月、改定 : 2002 年 9 月
- Ethanol (95) : 2001 年 10 月、改定 : 2002 年 9 月
- Carboxymethylcellulose Calcium : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 7 月
- Cellulose Acetate Phthalate : 2001 年 10 月
- Croscarmellose Sodium : 2001 年 10 月
- Cellulose Acetate : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 2 月
- Ethylcellulose : 2002 年 2 月
- Lactose, Anhydrous : 2002 年 9 月、改定 : 2003 年 2 月、再改定中
- Lactose, Monohydrate : 2002 年 9 月
- Saccharin : 2003 年 2 月
- Saccharin Calcium : 2003 年 2 月 (JP : 非収載)
- Saccharin Sodium : 2003 年 2 月、改定 : 2004 年 2 月
- Hydroxypropylmethylcellulose : 2003 年 11 月
- Methylcellulose : 2003 年 11 月
- Sodium Starch Glycolate : 2003 年 11 月、改定中
- Talc : 2003 年 11 月
- Methyl Paraben : 2004 年 2 月
- Ethyl Paraben : 2004 年 2 月
- Propyl Paraben : 2004 年 2 月
- Butyl Paraben : 2004 年 2 月
- Cellulose, Microcrystalline : 2004 年 2 月

- ・ Cellulose, Powdered : 2004 年 2 月

(2) PDG による調和途上にある項目

PDG により調和項目として採択され、調和作業が進められている試験法及び医薬品添加物各条を、分野別に分類して示す。[]内は Coordinating Pharmacopoeia であり、行末の調和 Stage は 2004 年 11 月現在の状況である。

ICH Q6A ガイドライン関連試験法の調和進捗状況

- ・ Microbial contamination [EP], Stage 5A

理化学試験法

- ・ Colour/clarity [EP], Stage 2
- ・ Conductivity [EP], Stage 2
- ・ Heavy metals [USP], Stage 3

製剤試験法

- ・ Inhalation [EP] Stage 4

物性試験法

- ・ Bulk density/Tapped density [EP], Stage 4
- ・ Density of solids [EP], Stage 4
- ・ Powder fineness [USP], Stage 4
- ・ Mercury intrusion porosimetry [EP], Stage 4 (JP : 調和参画辞退)
- ・ Laser diffraction measurement of particle size [EP], Stage 3
- ・ X-ray powder diffraction [EP], Stage 3
- ・ Gravimetric water sorption of powders [EP], Stage 2
- ・ Thermal behaviour of powders [EP], Stage 2

医薬品添加剤各条

- ・ Calcium disodium edetate [JP], Stage 5A
- ・ Calcium phosphate, dibasic [JP], Stage 5A
- ・ Calcium phosphate, dibasic, anhydrous [JP], Stage 5A
- ・ Carboxymethylcellulose sodium [USP], Stage 4
- ・ Crospovidone [EP], Stage 4
- ・ Hydroxyethylcellulose [EP], Stage 4
- ・ Hydroxypropylcellulose [USP], Stage 4
- ・ Hydroxypropylcellulose, low-substituted [USP], Stage 4
- ・ Hydroxypropylmethylcellulose phthalate [USP], Stage 5A
- ・ Magnesium stearate [USP], Stage 4
- ・ Petrolatum [USP], Stage 4
- ・ Petrolatum, white [USP], Stage 4
- ・ Polyethylene glycols [USP], Stage 4
- ・ Polysorbate [EP], Stage 3
- ・ Povidone [JP], Stage 5A
- ・ Silicon dioxide [JP], Stage 4
- ・ Silicon dioxide, colloidal [JP], Stage 4
- ・ Starch, rice [EP], Stage 5A
- ・ Stearic acid [EP], Stage 4
- ・ Sucrose [EP], Stage 4
- ・ Titanium dioxide [JP], Stage 5
- ・ Glycerol [USP], Stage 3
- ・ Carmellose [JP], Stage 3
- ・ Calcium Carbonate [USP], Stage 2

- ・ Copovidone [JP], Stage 3
- ・ Gelatin [EP], Stage 2
- ・ Glucose/Dextrose [EP], Stage 2
- ・ Glyceryl monostearate [USP], Stage 2
- ・ Mannitol [EP], Stage 2
- ・ Propylene Glycol [EP], Stage 3
- ・ Sodium lauryl sulphate [USP], Stage 3
- ・ Starch pregelatinized [JP], Stage 2
- ・ Water for injection in container [USP], Stage 2

C. 8.5 PDG により調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、日米欧三極の規制当局は、それぞれの地域の薬局方に基づいて薬事行政を進めている。PDG による薬局方調和は、地域による規制の差異に起因するさまざまな障害を克服すること目的としたものである。PDG による調和成果を反映した他の地域の薬局方が当該地域の薬局方と同等と見なされて始めてその意義を発揮するものである。

薬局方国際調和の進展に伴い、PDG は、薬局方利用者である日米欧三極の製薬企業団体からの、薬局方国際調和の成果が各域の薬事規制の国際調和に結びつかない事態を改善し、Regulatory interchangeability を確立することの要請を受けるに至った。

PDG は、薬局方編纂と薬事規制との関係の地域間差を踏まえ、薬局方に収載される試験法及び医薬品添加物各条の国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) を推進するものであるが、その成果である調和した他の地域の薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) を確立することへの関与は薬局方組織の域を超えるものであり、「Pharmacopoeial harmonization」と「Regulatory interchangeability」とは切り分けて考える必要があるとの認識の下に、「Regulatory interchangeability は、規制当局が参画している ICH の枠組みの下で確立すべきものである」との見解を ICH 運営委員会に表明した。

これを受けて、ICH 運営委員会は専門家会合 (Q4B EWG) を組織して対応することとなり、2004 年 6 月の ICH 専門家会合において第 1 回の Q4B EWG 会合が開催され、調和された Q6A 関連試験法について、PDG が提供する資料に基づく認定作業が開始され、2004 年 11 月に開催された第 2 回会合において、Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations (注射剤の採取容量試験法) の Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability (RAPI) が確認された。

このように、Regulatory interchangeability に関する道筋が明確になったので、Q4B EWG による認定が円滑に進み、実効を伴った薬局方国際調和が実現することが期待される。

C. 8.6 考察

日本薬局方の国際化は、我が国における医薬品の品

質確保の国際的な整合性向上に寄与するものであるが、単に欧米の薬局方編纂組織との調和作業のみによって完結しうるものではなく、規制当局の参画の下に Regulatory interchangeability が確立されて始めて実現するものであるとの認識がようやく定着し始めたので、これをさらに発展させ、国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化を推進するために、我が国の薬局方関係者が考慮すべき事項について考察する。

(1) PDG による薬局方国際調和への日本薬局方の対応

日本薬局方の調和対応は、PDG 関連調整会議（現、国際調和検討委員会）の設置により、国際調和に関与する薬局方委員会の共通理解形成が進み、委員会間の調和案への対応の食い違いも少なくなり、調和案の審議及び審議結果に基づくコメント提出等の対応にかなりの改善が見られているが、調和合意内容を反映した日本薬局方改正案の作成段階で、調和案検討時に見逃していた Regulatory interchangeability 確立上問題になりうる事項への対処に困難が生じることが少なくない。これは、合意に至る調和案の担当委員会における審議が、薬局方改正、施行の過程で生じうる問題まで考慮していなかったためである。

調和案の審議においては、薬局方国際調和は、組織、伝統、文化の異なる欧米の薬局方との、相互理解と協調の精神が求められる共同作業であることを認識しつつ、日本薬局方の本質を曲げることない調和成果が得られるよう、慎重に検討し、必要な時にはキツパリと、コメントすることが必要である。

PDG 開始当初から継続していた混沌状態を脱し、成果を十分に挙げ得る状態になり、調和が定常的に進む状況となり、薬局方利用者の関心は、PDG による調和作業の進捗に加え、各薬局方による調和内容の薬局方改正への反映状況にも及びつつある。日本薬局方の国際調和推進には、調和案の薬局方委員会における審議の促進とともに、調和事項を反映した日本薬局方改正を迅速に進めることが求められる。

(2) Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability 確認への対応

ICH Q4B EWG による PDG 調和成果の Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability 確認が開始され、日本薬局方もこれへの対応を進めることが求められている。

Q4B による認定を受けるには、調和成果を反映した各地域の薬局方改正案の提示が必須であるが、調和合意からその成果を反映した日本薬局方改正までかなりの期間を要しており、合意署名から日本薬局方改正までに 5 年を超えるものさえあるのが実態である。このため、迅速な薬局方改正を実現するのが急務ではあるが、目先にとらわれた拙速な対応は避けるべきであり、我が国の医薬品質規制の基本である日本薬局方の本質を損なうようなことのないよう、広い視野に立った、思慮深い対応が望まれる。

また、これまでは、調和合意署名後に日本薬局方への反映に支障を生じる問題点が議論にのぼることが少なくなかったが、調和合意に至る過程における調和案

の検討に際しては、日本薬局方改正までを充分に見通した対処を心がけるべきであることを、先ず日本薬局方事務局が十分に理解し、調和案審議を担当する薬局方委員会が道を外すことのないよう議事運営に意を用いることが必要である。

(3) 日本薬局方事務局機能の整備強化

日本薬局方事務局の大半の業務が、平成 16 年度に、厚生労働省医薬安全局審査管理課から独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課に移行したことに伴い、薬局方担当職員数も増え、事務局体制が整備された。新事務局の精力的な活動により、日本薬局方改正作業が進捗するとともに、薬局方国際調和への対応においても、事務局が主体的に関与する本来の対応へと改善される方向に向かっていることは特筆すべきことである。しかし、従来に比べて改善されたとはいえ、数及び質の両面にわたり、米国薬局方や欧州薬局方の事務局に肩を並べるにはほど遠い状況であることに変わりはない実態を充分に踏まえて、薬局方国際調和に取り組むことが必要である。

「国際調和の推進」は日本薬局方改正の 5 本柱のひとつに掲げられていることから、さらなる事務局機能の充実が必要と考えられる。事務局の質的、量的充実により、事務局事項は事務局内で自立的に対処しうる体制を整え、専門家集団たる薬局方委員会は科学的な判断に専念できる環境を整えることが、「国際調和の推進」を具現するために必要と考えられる。

薬局方国際調和は、多数の調和項目について、同時並行的に、他の薬局方と歩調を合わせ進める共同作業である。このような息の長い活動に円滑かつ効率的に対応するには、事務局の継続性が必要不可欠であるということに関して、関係方面の十分な理解が得られるよう努める必要がある。

D. 結論

D. 1 バイオテクノロジー医薬品の製造法の変更時の品質確保の考え方—バイオ医薬品の同等性/同質性評価法の動向—

製造工程を変更した際のバイオ医薬品の同等性/同質性評価に関しては、作成を進めていた ICH-Q5E ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にとりまわ同等性/同質性評価」が国際調和に至った。その中ではタンパク質性医薬品にとって「同等・同質とは、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性が多少違っていても既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できる」とし、評価作業にあたっては、まず品質特性の比較を行い、その結果に応じ、場合によって非臨床、臨床データを組み合わせ、同等・同質性を判断するという原則が確立された。残された問題としては、本ガイドラインは一般原則を記したものであるため、個別のケースについて、各国の事情を考慮した Q&A のようなガイドが必要となるかもしれない。また非臨床、臨床データを求める場合のガイドラインとしては不十分という指摘も、非臨床、臨床の専門家から出されて

いる。Q5Eの適用対象から除外した後発品：バイオジェネリックの同等性/同質性評価においても、このガイドラインの基本原則は適用できるが、品質特性の比較に加えて、多くの非臨床、臨床データが必要になると考えられる。したがって、後発品の評価ガイドラインとしては、非臨床、臨床データに関するガイドの整備も必要になると思われる。

D. 2 生物薬品の特性・品質解析、品質評価法の検討

GCC-LC/liner ITMS-FT ICRMSを用いた改良型糖鎖プロファイリング法を開発した。モデル糖鎖を用いて、ポジティブ及びネガティブ両イオンモードによる精密質量測定及びデータ依存的多段階 MS 測定によって、酸性糖鎖や中性糖鎖を含む多様な糖鎖の構造と分布を短時間で明らかにすることができ、従来法より多くの糖鎖構造情報が得られることを実証した。本分析法は、糖タンパク質性医薬品はもとより、細胞治療用医薬品が発現する微量糖タンパク質の糖鎖解析に応用できることが示唆された。

D. 3 肝幹細胞を用いた肝疾患に対する細胞治療の現状と展望

肝幹細胞を用いた肝疾患に対する細胞治療の現状と展望について検討した。肝幹細胞は肝疾患の細胞治療、人工肝臓装置、遺伝子治療の担体としての使用が期待されている。肝幹細胞に関する研究の進展により、動物及びヒトにおいて多様な種類の肝幹細胞の存在が確認され、その性状についても一部は明らかになってきた。肝幹細胞の代表的な例として oval cell と骨髄由来細胞があげられ、その他にも小型肝細胞、胎児由来肝幹細胞などが知られている。また、様々な検討から肝幹細胞の細胞治療などへの臨床応用が肝疾患の治療において有用となる可能性が示唆されており、一部の動物モデル実験では肝幹細胞を細胞移植することにより病態が改善されるとの報告されている。しかしながら、ヒトにおける肝幹細胞の研究は始まったばかりであり、単一集団として分離精製し、その後増殖分化させるという基礎的段階まで達していないというのが現状である。今後のヒト肝幹細胞の基礎的な研究の進展により将来的には肝幹細胞を用いた肝疾患治療法の有効性及び安全性が確立され、臨床応用されることが期待される。

D. 4 異種細胞治療薬の品質・安全性・有効性確保のための試験法や基準についての国際的動向の研究

欧州医薬品庁 (EMA) の異種細胞治療薬の品質・安全性・有効性確保のための留意事項等について調査・研究した。本文書は EU において異種細胞治療薬の承認申請に当たって必要とされる基本事項について書かれたものである。特に、異種細胞治療薬の最も重要な点として、感染性因子の伝播を如何に防止、あるいは潜在的な感染を含めて検出するかに力点が置かれている。また、感染症に関する安全性は患者のみならず、患者と密接な接触を持つ人や医療従事者、さらには公衆衛生の観点からも十分な対処を求めている。感

染症の伝播に関連して、治療に用いた細胞等の検体の保管、記録の保管等に加え、感染性因子の動物を用いた検査を行っている場合に必要に応じてその試験に使用した動物の検体も保管することを推奨している。本留意事項文書では、異種細胞治療薬の基礎から前臨床開発、臨床開発、さらには市販後を含めたサーベイランスの広範囲の事項について、基本的考え方が述べられており、我が国での異種細胞治療薬の品質・安全性・有効性確保のための指針作成に非常に有用な情報を与えるものと考えられる。

D. 5 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する研究—Oncolytic virus (腫瘍溶解性ウイルス)を用いた癌治療について—

腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌治療に関する欧米および日本の最新の動向について検討した。腫瘍溶解性ウイルス療法は、正常細胞では増殖できないが、癌細胞で特異的に増殖する性質を有する制限増殖型ウイルスを用いる新しい有望な癌の治療法のひとつとして開発が進められ、臨床試験の初期段階にある。ウイルスの分子生物学の進歩により、ウイルスゲノムを改変し、増殖の特異性、安全性の改良、指向性の改変も可能になってきている。また腫瘍溶解性ウイルスを遺伝子治療ベクターとして用い、治療用遺伝子の搭載により治療効果を高める研究も進められている。将来的には免疫クリアランスを回避し、全身投与が可能なウイルスの開発も期待される。これまでの臨床試験成績は必ずしも *in vitro* の有効性を反映したものではないが、ウイルスのデザインや宿主の免疫応答などの安全性、有効性上の課題が認識され、より有効性、安全性の高いウイルスの開発が進められており、開発レベルでの実用性は確実に進歩している。既存の化学療法や放射線療法とは作用機構が異なるため併用療法も相乗効果が期待される。今後、腫瘍溶解性ウイルスが実用化されるには、より安全性、有効性の高いウイルスの開発と臨床における安全性、有効性の確立が重要であり、慎重な検討を重ね、有効な癌治療法として確立されることが望まれる。

D. 6 リスク管理に基づく製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際的動向

ICH 品質リスク管理 (Q9) ガイドラインは 2005 年 3 月に専門家会議における合意 (STEP 2) が達成され、各局政府による、一般からの意見収集の段階となった。Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。医薬品品質分野においてリスク管理の導入の土台作りである。多数提案されていた原則は①The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient ②The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge. の二つに絞り込まれ、今後の Quality System (Q10) など新規トピックにおいてリスク管理の具体的な適用がガイドライン化されるものと思われる。

製品開発及び製造工程の近代化をめざす Process Analytical Technology (PAT) については、米国食品医薬品局 (FDA) から最終ガイダンスが発行された。注意を促しているのは、PATは単なる分析手法ではないということである。すなわち、工程を理解することの必要性、革新ならびに業界と当局の科学に係る高度の情報交換により製造効率を向上させることに着目し、品質を製品に作りこむ・設計することを強調している (Quality by Design)。欧米企業では PAT の技術導入を積極的に捉えている一方、日本企業からは、PAT 導入へのためらいが感じられる。これは“規格に合えば十分である”との意識が強く残っているためと思われる。FDA、EUとも行政内に審査・監視合同の PAT チームを結成しているが日本にはそれらに相当するチームは存在しない。しかし日本へも遠くない将来 PAT をベースにした医薬品承認申請が行なわれるのは間違いないだろう。PAT ベースの申請においては①“製造工程パラメータの管理ではなく、工程管理に品質に直接関係する特質の採用”、②“3ロットの実製造の確認が行なわれない：必要とされない”、③“品質規格・試験は設定されているが、試験の実行はスキップする”などの提案が想定される。このような申請を科学的にかつリスクベースで審査・調査にあたり、妥当な判断を行なうことが強く求められる。

これらの動向を鑑みると、行政官へ対し一層の技術教育を行なう必要がある一方、行政がどの程度、企業活動の詳細に立ち入るべきかの基本的方針を設定すべきである。医薬品の品質保証体制は PAT に代表される技術革新を取り込みつつ Quality System など国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行を好機と捉え、企業・行政とも競争力をつけることが必須であることには変わりはない。

D. 7 医薬品等の品質・安全性評価

米国は医薬製造および品質に関する規制・制度を現状に即したものとするため、2002年にGMPに関する新しい行動指針案を発表するとともに、各種作業グループを編成し様々な活動を実施している。本項では公表された2通の報告書から米国の活動状況、活動の背景にある原則を分析した。米国はリスクベースの規制に大きく方針転換するとともに、製薬企業の技術革新を促進する規制環境を創造しようとしている。また、制度の見直しは米国規制当局の品質システムそのものにも及んでおり、より効率的な体制構築に向けて努力が払われている。このリスクベースの管理方法は最近のICHの化学薬品ガイドラインにも反映し、今後国際的な規制の枠組みもリスクベースのものとなることが強く想定される。

D. 8 国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、薬局方国際調和を反映した薬局方の国際化は、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に重要な役割を果たすものである。

近年成果をあげ始めている薬局方国際調和とそれを

とりまく環境の現状を調査し、最近の動向を踏まえた薬局方国際調和とその結果を反映した日本薬局方の国際化の推進に必要な事項を整理し、考察した。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

- (1) M. R. Alison, M. Golding, and C. E. Sarraf, Liver stem cells: when the going gets tough they get going, *Int J Exp Pathol* 78 (1997) 365-381.
- (2) M. Alison, and C. Sarraf, Hepatic stem cells, *J Hepatol* 29 (1998) 676-682.
- (3) M. Alison, Liver stem cells: a two compartment system, *Curr Opin Cell Biol* 10 (1998) 710-715.
- (4) M. R. Alison, R. Poulson, and S. J. Forbes, Update on hepatic stem cells, *Liver* 21 (2001) 367-373.
- (5) R. A. Faris, T. Konkin, and G. Halpert, Liver stem cells: a potential source of hepatocytes for the treatment of human liver disease, *Artif Organs* 25 (2001) 513-521.
- (6) G. Feldmann, Liver transplantation of hepatic stem cells: potential use for treating liver diseases, *Cell Biol Toxicol* 17 (2001) 77-85.
- (7) S. Forbes, P. Vig, R. Poulson, H. Thomas, and M. Alison, Hepatic stem cells, *J Pathol* 197 (2002) 510-518.
- (8) Z. P. He, Y. F. Tang, Y. B. Liu, and M. F. Feng, Advances in studies on hepatic stem cells, *Prog Nat Sci* 13 (2003) 166-172.
- (9) D. Min, and N. D. Theise, Prospects for cell-based therapies for liver disease, *Panminerva Med* 46 (2004) 43-48.
- (10) T. Mitaka, Hepatic stem cells: from bone marrow cells to hepatocytes, *Biochem Biophys Res Commun* 281 (2001) 1-5.
- (11) S. H. Oh, H. M. Hatch, and B. E. Petersen, Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration, *Semin Cell Dev Biol* 13 (2002) 405-409.
- (12) B. E. Petersen, Hepatic "stem" cells: coming full circle, *Blood Cells Mol Dis* 27 (2001) 590-600.
- (13) S. Sell, The role of progenitor cells in repair of liver injury and in liver transplantation, *Wound Repair Regen* 9 (2001) 467-482.
- (14) D. A. Shafritz, and M. D. Dabeva, Liver stem cells and model systems for liver repopulation, *J Hepatol* 36 (2002) 552-564.
- (15) J. Strain, and H. A. Crosby, Hepatic stem cells, *Gut* 46 (2000) 743-745.
- (16) R. Susick, N. Moss, H. Kubota, E. Lecluyse, G. Hamilton, T. Luntz, J. Ludlow, J. Fair, D. Gerber, K. Bergstrand, J. White, A. Bruce, O. Drury, S. Gupta, and L. M. Reid, Hepatic progenitors and strategies for liver cell therapies, *Ann N Y Acad Sci* 944 (2001) 398-419.
- (17) C. J. Vessey, and P. M. de la Hall, Hepatic stem cells: a review, *Pathology* 33 (2001) 130-141.
- (18) Point to consider on xenogenic cell therapy

- medicinal products. December 17 2003, EMEA
- (19) 異種移植の実施に伴う公衆衛生学的な見地からの感染症問題に関する指針 (案) 2002、厚生労働省
 - (20) Guidance for industry: source animal, product, preclinical and clinical issues concerning the use of xenotransplantation products in human. April 2003. FDA
 - (21) PHS guideline on infectious disease issues in xenotransplantation, January 19, 2001 FDA
 - (22) S.J.Ries and C.H.Brandts: Oncolytic viruses for the treatment of cancer: current strategies and clinical trials, *DDT*, 9, 759-568 (2004)
 - (23) E.Kin and J.Nemunaitis: Oncolytic viral therapies, *Cancer Gene Ther.* 11, 643-664 (2004)
 - (24) D.W.Post et al: Replicative oncolytic adenoviruses in multimodal cancer regimens, *Hum. Gene Ther.*, 14, 933-946 (2003)
 - (25) 濱田博文: 遺伝子治療用ウイルスベクターの開発、*実験医学*, 22, 139-146 (2004)
 - (26) Cascallo M et al: Ras-dependent oncolysis with an adenovirus VAI mutant, *Cancer Res.*, 63, 5544-5550 (2003)
 - (27) Yamamura H et al: Identification of the transcriptional regulatory sequences of human calponin promoter and their use in targeting a conditionally replicating herpes vector to malignant human soft tissue and bone tumors, *Cancer Res.*, 61, 3969-3977 (2001)
 - (28) Wickham TJ: Ligand-directed targeting of genes to the site of disease, *Nature Med.*, 9, 135-139 (2003)
 - (29) Zhou G et al: Engineered herpes simplex virus 1 is dependent on IL13Ralpha 2 receptor for cell entry and independent of glycoprotein D receptor interaction, *PNAS*, 99, 15124-15129 (2002)
 - (30) Nakamura T et al: Rescue and propagation of fully retargeted oncolytic measles viruses, *Nature Biotech.* 23, 209 (2005)
 - (31) Yu YA et al: Visualization of tumors and metastasis in live animals with bacteria and vaccinia virus encoding light-emitting proteins, *Nature Biotechnol.* 22, 70-77 (2004)
 - (32) Ries S and Korn WM: ONIX-015: mechanism of action and clinical potential of a replication-selective adenovirus, *Br.J.Cancer*, 86, 5-11 (2002)
 - (33) Wilder O: The sensitizing side of Onyx-015, *Gene Therapy* 12, 386-387 (2005)
 - (34) Khuri FR et al: A controlled trial of intratumoral ONIX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5 fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer, *Nature Med.* 6, 879-885 (2000)
 - (35) Dix BR et al: Does the antitumor adenovirus ONYX-015/dl1520 selectively target cells defective in the p53 pathway?, *J.Virol.*, 75, 5443-5447 (2001)
 - (36) DeWeese TL et al: A phase I trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy, *Cancer Res.* 61, 7464-7472 (2001)
 - (37) <http://www.cellgenesys.com>
 - (38) Yu DC et al: The addition of adenovirus type 5 region E3 enables calydon virus 787 to eliminate distant prostate tumor xenografts, *Cancer Res.*, 59, 4200-4203 (1999)
 - (39) Freytag SO et al: Phase I study of replication-competent adenovirus-mediated double suicide gene therapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer, *Cancer Res.* 62, 4968-4976 (2002)
 - (40) Freytag SO et al: Phase I study of replication-competent adenovirus-mediated double-suicide gene therapy in combination with conventional-dose three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of newly-diagnosed, intermediate- to high-risk prostate cancer, *Cancer Res.* 6, 7497-7506 (2003)
 - (41) Tumor-specific intravenous gene delivery using oncolytic adenoviruses, *Cancer Gene Ther.* 12, 19-25 (2005)
 - (42) Rampling R et al: Toxicity evaluation of replication-competent herpes simplex virus (ICP34.5 null mutant 1716) in patients with recurrent malignant glioma, *Gene Ther.* 7, 859-866 (2000)
 - (43) Harrow S et al: HSV1716 injection into the brain adjacent to tumour following surgical resection of high-grade glioma: safety data and long-term survival, *Gene Ther.* 11, 1648-1658 (2004)
 - (44) MacKie RM et al: Intralesional injection of herpes simplex virus 1716 in metastatic melanoma, *Lancet.*, 357, 525-526 (2001)
 - (45) Markert JM et al: Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial, *Gene Ther.* 7, 867-874 (2000)
 - (46) Bennett JJ et al: Comparison of safety, delivery, and efficacy of two oncolytic herpes viruses (G207 and NV1020) for peritoneal cancer, *Cancer Gene Ther.* 9, 935-945 (2002)
 - (47) <http://www.biovex.com/index.html>
 - (48) Liu BL et al: ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties, *Gene Ther.* 10, 292-303 (2003)
 - (49) Csatory LK et al: MTH-68/H oncolytic viral treatment in human high-grade gliomas, *J Neurooncol.* 67, 83-93 (2004)
 - (50) Pecora AL et al: Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers, *Clin Oncol.* 20, 2251-2266 (2002)
 - (51) Lorence RM et al: Overview of phase I studies of intravenous administration of PV701, an

- oncolytic virus, *Curr Opin Mol Ther.*, 5, 618-624 (2003)
- (52) <http://www.oncolyticsbiotech.com/tech.html>
- (53) Barber GN: Vesicular stomatitis virus as an oncolytic vector, *Viral Immunol.*, 17, 516-527 (2004)
- (54) Porosnicu M et al: The oncolytic effect of recombinant vesicular stomatitis virus is enhanced by expression of the fusion cytosine deaminase/uracil phosphoribosyltransferase suicide gene, *Cancer Res.*, 63, 8366-8376 (2003);
- (55) Fernandez M et al: Genetically engineered vesicular stomatitis virus in gene therapy: application for treatment of malignant disease, *Virology*, 76, 895-904 (2002)
- (56) Nakao A et al, Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in recurrent breast cancer, *Ann Oncol.*, 15, 988-989 (2004)
- (57) Kimata H et al: Effective treatment of disseminated peritoneal colon cancer with new replication-competent herpes simplex viruses, *Hepatogastroenterology*, 50, 961-966 (2003)
- (58) Takakuwa H et al: Oncolytic viral therapy using a spontaneously generated herpes simplex virus type 1 variant for disseminated peritoneal tumor in immunocompetent mice, *Arch Virol.*, 148, 813-825 (2003)
- (59) Teshigahara O et al: Oncolytic viral therapy for breast cancer with herpes simplex virus type 1 mutant HF10, *J. Surg. Oncol.*, 85, 42-47 (2004)
- (60) 西山幸広、川口寧: ヘルペスウイルスの医学的利用—遺伝子治療と癌治療への応用—、*ウイルス*, 53, 155-162 (2003)
- (61) http://chubu.yomiuri.co.jp/tpk/chubu_iryu041007.html
- (62) 山村倫子ら: 腫瘍選択的増殖型・弱毒化単純ヘルペスウイルス d12.CALPΔRR による平滑筋肉腫遺伝子治療の前臨床試験、第 63 回日本癌学会総会 (2004)
- (63) Nawa A et al: Oncolytic viral therapy for human ovarian cancer using a novel replication-competent herpes simplex virus type I mutant in a mouse model, *Gynecol Oncol.*, 91, 81-88 (2003)
- (64) Tdo T. et al: Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing., *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 : 6396-6401 (2001); 藤堂具紀ら: 脳腫瘍のウイルス療法、第 63 回日本癌学会総会(2004); 福原浩ら: 第 6 回泌尿器遺伝子・細胞治療研究会(2004)
- (65) Oyama.M et al: Intravesical and intravenous therapy of human bladder cancer by the herpes vector G207, *Hum Gene Ther.* 11,1683-1693 (2000) ; Oyama M et al: Oncolytic viral therapy for human prostate cancer by conditionally replicating herpes simplex virus 1 vector G207, *Jpn J Cancer Res.*, 91,1339-1344 (2000) ; Oyama.M et al: Treatment of human renal cell carcinoma by a conditionally replicating herpes vector G207, *Urol.*, 165,1274-1278 (2001); Oyama.M et al: Application of conditionally replicating herpes vector for gene therapy treatment of urologic neoplasms, *Mol Urol.*, 4,83-87 (2000) ; 矢崎貴仁ら: 第 61 回日本脳神経外科学会総会(2002)
- (66) Nakano K et al: Therapeutic efficacy of G207, a conditionally replicating herpes simplex virus type 1 mutant, for gallbladder carcinoma in immunocompetent hamsters, *Mol Ther.*, 3, 431-437 (2001)
- (67) Nakamori M et al: Effective therapy of metastatic ovarian cancer with an oncolytic herpes simplex virus incorporating two membrane fusion mechanisms, *Clin Cancer Res.*, 9, 2727-2733 (2003) ; Nakamori M et al: Destruction of nonimmunogenic mammary tumor cells by a fusogenic oncolytic herpes simplex virus induces potent antitumor immunity, *Mol Ther.*, 9, 658-665 (2004) ; Nakamori M et al: Potent antitumor activity after systemic delivery of a doubly fusogenic oncolytic herpes simplex virus against metastatic prostate cancer, *Prostate.*, 60, 53-60 (2004) ; 中森幹人ら: 第 6 回泌尿器遺伝子・細胞治療研究会(2004)
- (68) Umeoka T et al: Visualization of intrathoracically disseminated solid tumors in mice with optical imaging by telomerase-specific amplification of a transferred green fluorescent protein gene, *Cancer Res.*, 64, 6259-6265 (2004) ; Taki M et al: Enhanced oncolysis by a tropism-modified telomerase-specific replication-selective adenoviral agent OBP-405 ('Telomelysin-RGD'), *Oncogene.*, [Epub ahead of print] (2005)
- (69) Sunamura M et al: Oncolytic virotherapy as a novel strategy for pancreatic cancer, *Pancreas.*, 28, 326-329 (2004) ; Sunamura M et al: Gene therapy for pancreatic cancer targeting the genomic alterations of tumor suppressor genes using replication-selective oncolytic adenovirus, *Hum Cell.*, 15, 138-150 (2002) ; Oonuma M et al: Gene therapy for intraperitoneally disseminated pancreatic cancers by Escherichia coli uracil phosphoribosyltransferase (UPRT) gene mediated by restricted replication-competent adenoviral vectors, *Int J Cancer.*, 102, 51-59 (2002)
- (70) Maemondo M et al: Gene therapy with secretory leukoprotease inhibitor promoter-controlled replication-competent adenovirus for non-small cell lung cancer, *Cancer Res.*, 64, 4611-4620 (2004)
- (71) Fukuda K et al: E1A, E1B double-restricted adenovirus for oncolytic gene therapy of gallbladder cancer, *Cancer Res.*, 63, 4434-4340 (2003) ; Seo E et al: Effective gene therapy of biliary tract cancers by a conditionally

- replicative adenovirus expressing uracil phosphoribosyltransferase: significance of timing of 5-fluorouracil administration, *Cancer Res.*, 65, 546-552 (2005)
- (72) Hamada K et al: Identification of the human IAI.3B promoter element and its use in the construction of a replication-selective adenovirus for ovarian cancer therapy, *Cancer Res.*, 63, 2506-2512 (2003)
- (73) Kohno S et al: Midkine promoter-based conditionally replicative adenovirus for malignant glioma therapy, *Oncol Rep.*, 12, 73-78 (2004)
- (74) Yu L et al: Midkine promoter-driven suicide gene expression and -mediated adenovirus replication produced cytotoxic effects to immortalised and tumour cells, *Eur J Cancer.*, 40, 1787-1794 (2004) ; Yu L et al: Insertion of an exogenous promoter in the E1A regulatory region of adenovirus does not disturb viral replication despite reduced E1A transcription, *Cancer Lett.*, 203, 51-57 (2004)
- (75) Sagawa T et al: Prolonged survival of mice with multiple liver metastases of human colon cancer by intravenous administration of replicable E1B-55K-deleted adenovirus with E1A expressed by CEA promoter, *Mol Ther.*, 10, 1043-1050 (2004) ; Takahashi M et al: E1B-55K-deleted adenovirus expressing E1A-13S by AFP-enhancer/promoter is capable of highly specific replication in AFP-producing hepatocellular carcinoma and eradication of established tumor, *Mol Ther.*, 5, 627-634 (2002)
- (76) 内野順二ら: hTERT プロモーターを用いた制限増殖型アデノウイルスによる肺癌治療の試み、第 63 回日本癌学会総会(2004)
- (77) Kinoh H et al: Generation of a recombinant Sendai virus that is selectively activated and lyses human tumor cells expressing matrix metalloproteinases, *Gene Ther.*, 11, 1137-1145 (2004) ; 喜納宏昭ら: マトリックスメタロプロテアーゼ発現癌細胞を標的にした選択的腫瘍崩壊性を持つ M 遺伝子欠失型センダイウイルスベクターの改良、第 63 回日本癌学会総会(2004)
- (78) 王剛ら: 食道癌に対するシンドビスウイルス療法、第 63 回日本癌学会学術総会(2004) ; 海野洋一ら: シンドビスウイルスの抗腫瘍選択的ウイルス増殖と細胞障害効果、第 63 回日本癌学会学術総会(2004)
- (79) Etoh T et al: Oncolytic viral therapy for human pancreatic cancer cells by reovirus, *Clin Cancer Res.*, 9 1218-1223 (2003)
- (80) 永瀬浩喜: 選択的アデノウイルス自己複製による癌細胞破壊 ONYX-015(dl1520), *Molecular Medicine*, 38, 1176-1182 (2001)
- (81) 大場徹也 “日本 PDA 主催「最新の世界の品質保証と規制動向」セミナーレポート、PHARMA TECH JAPAN, 20, 2407-2411(2004)
- (82) 松村行榮 “品質に関わるリスクと GMP” PHARMA TECH JAPAN, 20, 2340-2344(2004)
- (83) 山田 哲 “リスク管理に基づく Total Life Cycle Quality Management—承認後の変更管理” PHARMA TECH JAPAN, 20, 2345-2349(2004)
- (84) 技術教育委員会「PAT と新しい品質保証の流れ」報告書 (2005) 日本 PDA 製薬学会
- (85) 檜山 行雄 (主任研究者) 平成 16 年度厚生労働科学研究報告 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Satsuki ITOH, Nana KAWASAKI, Noritaka HASHII, Akira HARAZONO, Yukari MATSUISHI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: N-linked oligosaccharide analysis by liquid chromatography with graphitized carbon column/ liner quadrupole ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes, Submitted.
- 2) Noritaka HASHII, Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Mashashi HYUGA, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structural alternation in the cells, Submitted.
- 3) Kenji Kawabata, Hiroyuki Mizuguchi, Fuminori Sakurai, Teruhide Yamaguchi, Takao Hayakawa: Efficient Gene Transfer into Mouse Embryonic Stem Cells with Adenovirus Vectors. *Mol. Therapy*. Submitted
- 4) 早川 堯夫、永田 龍二: 商品化のための規制—医薬品 in 新しい遺伝子組換え体 (GMO) による安全性評価システムガイドブック—食品・医薬品・微生物・動植物—ed.: 日野 明寛, 田部井 豊, 矢木 修身, NTS, 東京, (印刷中)
- 5) 水口裕之・川端健二・櫻井文教・早川堯夫; 改良型アデノウイルスベクターを用いた造血幹細胞、間葉系幹細胞、ES 細胞への高効率遺伝子導入、炎症・再生 (日本炎症・再生医学会学会誌), (印刷中)
- 6) 水口裕之・早川堯夫; ウイルスベクター: Drug Delivery System, (印刷中)
- 7) Akira HARAZONO, Nana KAWASAKI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Glycobiology*, in Press.
- 8) Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.: Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells. *J. Biochem (Tokyo)* (in press)
- 9) Niimi, S., Harashima, M., Gamou, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.: Expression of annexin A3 in primary cultured parenchymal rat hepatocytes and