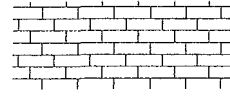


## 第 6 章



### CTD-Q 申請における品質保証と承認審査の機能

## はじめに

本章ではCTD-Q様式による申請と品質保証に関して承認審査の機能・役割と関連して考察する。1.「品質確保の基本的な考え」で品質保証全般について考察した後、2.「CTD-Qの構成」において我が国の品質規制制度とCTD-Qとの関係を欧米の薬事制度との対比も含めて概括する。3.「新たに添付資料として追加された項目」ではCTD-Qで追加された項目について承認審査との関連において留意点を解説する。4.「複数の項目に記載される関連情報」では結晶多形を例にして、CTD-Q第3部の構成上の特徴と留意点について述べる。

本章は化学薬品を対象とした。生物薬品は従来から最終原薬及び製剤の規格及び試験方法のみでは品質確保は困難であると認識され、製造方法、プロセス・コントロールについても、詳細な資料が提出されていた。CTD-Q様式による申請においても、資料の配列には変更があるものの、本質的には大きな変更はないことから、生物薬品については割愛した。

### 1. 品質確保の基本的な考え

医薬品の品質<sup>注1</sup>は①十分な当該医薬品の特性解析、②非臨床試験・臨床試験・安定性試験で用いたロットの理化学的及び生物化学的分析、③適切な規格及び試験方法の設定、④製造方法の評価とプロセス・コントロールの設定、⑤製造工程のGMPに基づく管理により確保される（図1：ICHQ6Aの品質保証の概念をわが国の薬事制度（CTD申請、平成17年4月以降）にあわせて図示）。これらの各項目は相互に関連しており、十分な医薬品の特性解析、ロット分析は医薬品の規格及び試験法が適切に設定される前提である。また、プロセス・コントロールと規格及び試験方法も不可分である。最終製品の規格設定は、工程が適切に管理され、品質特性が一定の範囲にあることが保証されている場合に初めて有効である。一方、十分に製造方法を理解し、適切なプロセス・コントロールを設定することにより、最終製品の規格及び試験法の設定が、一部必要なくなる場合もある。

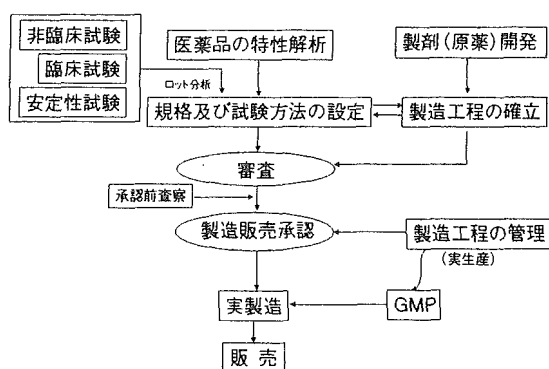


図1 医薬品の品質確保の要素 (Q6A)

承認申請添付資料がCTD 様式になっても、承認審査の視点は従来と本質的には同一である。品質の承認審査は、現に製造しようとしている医薬品が適正な品質の医薬品であり、製造されうるということを確認するとともに、医薬品を恒常的に生産し、医療現場に供給するための必須な品質に係わる要素を特定する作業である。ここで必須な要素として特定された事項（性状、成分・分量、規格及び試験方法、製造方法、貯法、有効期間など）が承認書に最終的に記載され、承認事項となり、法的規制の対象となる。新医薬品においては基本的には検証的臨床試験で有効性と安全性が確認された医薬品と同一の品質であることが要求される。

ただし、従来の日本の医薬品品質保証制度は、最終の原薬あるいは製剤の規格及び試験方法を厳格に定めることによって品質を保証するものであった。承認書への製造方法の記載は生物薬品を除けば、原薬と製剤で程度の違いはあるものの、概略の記載に留まっていた（化学薬品原薬においては製造ルート（出発物質、中間体）に関する情報が承認事項となっており、製剤に比べればある程度の情報は承認申請書に記載が必要であった）。そのために、申請者が製造方法及びプロセス・コントロールをCTD 様式に従って添付資料を作成し提出しても、規制当局は、当該医薬品が恒常的に生産可能か否かを確認するのみで、製造方法及びプロセス・コントロールを法的規制の対象とすることは殆どなかった。その代わりに、諸外国に比べて厳しい規格及び試験方法が最終製品に設定されがちであった。

一方、以下に示すように日本の薬事制度は大きな変革を遂げた。即ち、平成 14 年に薬事法が改正され、平成 17 年 4 月から全面施行された。改正薬事法では、医薬品の製造業者が当該医薬品に関して責任を負う製造承認制度から、医薬品を臨床現場に最終的に供給する業者が責任を有する製造販売承認制度に切り替えられ、医薬品の製造及び品質管理の基準に適合していることが承認の要件となった。一方で、承認後の変更手続きが改正され、品質に悪影響を与えるリスクが小さいと考えられる軽微な変更事項については、承認事項一部変更承認申請（一変申請）を要せず、届出でよいとされた。これに伴い、平成 16 年 7 月 9 日薬食発第 0709004 医薬食品局長通知において、製剤の製造販売承認書に新たに原薬に関する事項、製造所に関する情報が追加された。さらに平成 17 年 2 月 10 日医薬食品局審査管理課より薬食審第 0210001 号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」において、製造方法などに係わる記載方法並びに軽微変更届出及び一変申請に関する承認審査上の手続きが示された。従って、平成 17 年 4 月以降はこれら通知などに従い、CTD 様式に従い提出された資料に基づいて、製造方法、プロセス・コントロールの事項の内、重要な事項を承認事項として申請者は申請し、規制当局は申請内容が製造に関する承認事項として十分なものであるかを審査することとなった。

<sup>注1</sup> 品質とは ICH ガイドライン Q6A では以下のように定義される。即ち、原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を示すこともある。

## 2. CTD-Q の構成

CTD 様式に従った申請では、品質に係わる事項は3つのパートに記載されることになる(図2)。第1部「各極の行政情報」に含まれる承認申請書の写し、第2部「品質に関する概括資料」及び第3部「品質に関する文書」である。承認申請書記載事項は、薬事法の規制対象となる品質保持に必須な事項であるが、第1部に記載される事項で、CTD の対象外の事項である。第2部及び第3部は承認書記載事項の裏付けとなる資料である。この他に第3部作成の基になる生データが存在するが、生データも CTD の対象外である。

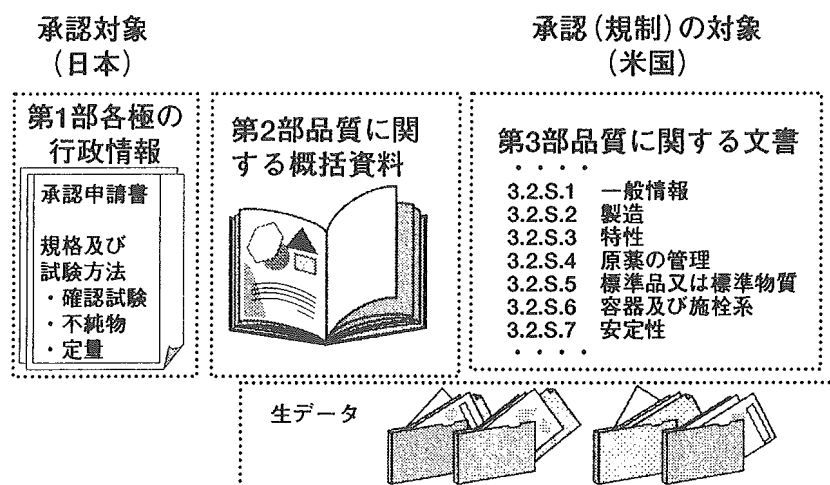


図2 品質関連事項の承認申請上の文書構成

承認申請書は他の ICH 参加地域にはない日本独自の制度である。本欄に記載された事項から逸脱すると、薬事法違反を問われる可能性があり、また記載を変更するためには一変申請あるいは軽微変更届出(平成17年4月より)などの措置が必要である。従って、承認申請書に管理条件などを記載するか否か、記載するとした場合、管理基準をどのように設定するかは極めて重要な事項となり、規制当局と申請者で大きく見解が異なる場合もある。承認審査の重要な意義は、この承認書記載事項を確認し、規制当局と申請者が品質に係わる承認要件について合意に達することにある。

一方、米国では第3部の情報が全て規制当局により、程度の差こそあれ法的拘束力のある事項として取り扱われる。ただし、法的拘束の程度は記載事項によって異なり、承認後の変更を実施する際に補遺を提出して事前承認を必要とする場合、届出が必要な場合、年次報告に記載すればよい場合などに分かれている(表1)。

表1 米国における変更管理の報告分類

変更様式	手続き	対象
Prior Approval Supplement	補遺の提出とFDAによる承認後に出荷	大きな変更：製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が大きい変更
Supplement-Changes Being Effected in 30 days	届出後30日経過後に特段の指摘がなければ出荷可能	中程度の変更：製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が中程度の変更
Supplement-Change Being Effected	届出後すぐに出荷可能	
Annual Report	年次報告書に記載	小規模の変更：製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が小さい変更

CTD 第2部「品質に関する概括資料」は従来の概要に置き換わるものであり、日本語で作成する。CTD-Qガイドラインでは、第3部の資料の範囲及び構成に即した要約と位置付けられている。しかし、一方、第2部は単なる第3部の要約ではなく、第3部の各項資料と第4部及び第5部の関連資料を総合的に考えあわせた重要事項の考察を含むものでなければならないとされている。

従来の概要は、承認申請された新医薬品について、医療上の有用性に関する申請者の評価も織り込み、申請医薬品の全体像を述べたものであった。CTD様式になっても第2部の基本的な性格は不変であり、品質に係わる第2部は当該申請医薬品の品質に関する全体像を申請者の見解と共に明らかにしたものである必要がある。

CTD 第2部は我が国の規制当局では、以下に示す理由で極めて重要な資料として位置づけられている。即ち、通常審査官は、欧米の場合とは異なり、第2部も主要な審査の対象とし、まず第2部で全体像を把握し、その後適宜第3部の資料を検討している。第2部の利用は審査促進の有効な手段であり、これを審査対象とすることにより、効率的な審査を可能としている。さらに、薬事・食品衛生審議会医薬品第一（又は二）医薬品部会では原則として評価対象資料は第2部のみである。また、知的所有権への配慮から品質の項は通常はマスクされるものの、第2部は情報公開用資料として用いられている。

CTD 第3部が従来の添付資料に相当し、CTDガイドラインでは第3部の記載事項を項目別に示している。各項目の説明は既存のICHガイドラインの記述に沿ったものとなっているが、特定の必要なデータの種類や程度を規定しているものではないとされており、データなどの取扱いは各極の方針に依存する。既存のICHガイドラインがなく、日本独自の指針も作成されていない場合、第3部の例示を参考にして、添付資料が作成される。

### 3. 新たに添付資料として追加された項目

表2にCTD第3部の目次を示す(一部省略)。新たに追加されたあるいは記載項目が大幅に増加された項目に下線を付した。原薬の製造方法は従来から資料が提出されていたが、その目的は製造工程を説明するというよりもむしろ、合成ルートを示すことにより、製造された原薬の構造が適切であることを示すためのものであった。CTD様式の申請では、製剤及び原薬とも当該製品のパイロットレベル以上の製造工程を提示することになる。また容器施栓系に関しても、材料種のみでなく、規格及び試験方法などの記述が適宜求められることとなった。以下、新しく追加された項目毎に承認申請・審査の留意点を記載する。

表2 第3部各項目の記載内容について

3.1 第3部 目次	3.2.P 製剤 [品名、剤型]
3.2.S 原薬 [品名、製造業者]	3.2.P.1 製剤及び処方
3.2.S.1 一般情報	<u>3.2.P.2 製剤開発の経緯</u>
<u>3.2.S.2 製造</u>	<u>3.2.P.3 製造</u>
3.2.S.3 特性	3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.S.4 原薬の管理	3.2.P.5 製剤の管理
3.2.S.5 標準品又は標準物質	3.2.P.6 標準品又は標準物質
<u>3.2.S.6 容器及び施栓系</u>	<u>3.2.P.7 容器及び施栓系</u>
3.2.S.7 安定性	3.2.P.8 安定性
3.2.A その他	
3.2.A.1 製造施設及び設備	
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	
3.2.A.3 添加剤	
3.2.R 各極の要求資料	
3.3 参考文献	

#### 3.1 製造方法

##### 3.1.1 原薬

製造方法は3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」の項に記載される。ガイドラインでは記載すべき事項の例として製造工程の流れ図、操作手順、代替工程、再加工工程(妥当性を含む)が挙げられている。本項の目的は、市場に供給する医薬品の製造方法を原薬に関して、規制当局に示すことである。合成化学やプロセス化学など科学的観点から原薬が適切な工程を経て製造されることが理解されるために適切な出発物質を選択し、記載する。一方、承認申請書の製造方法欄はGMP基準に従って管理すべき工程を記載する。従って、本項に記載すべき工程の範囲は承認書記載の製造工程の範囲と同一とは限らず、本項の方が承認書より長い工程を記載する場合もある(図3)。

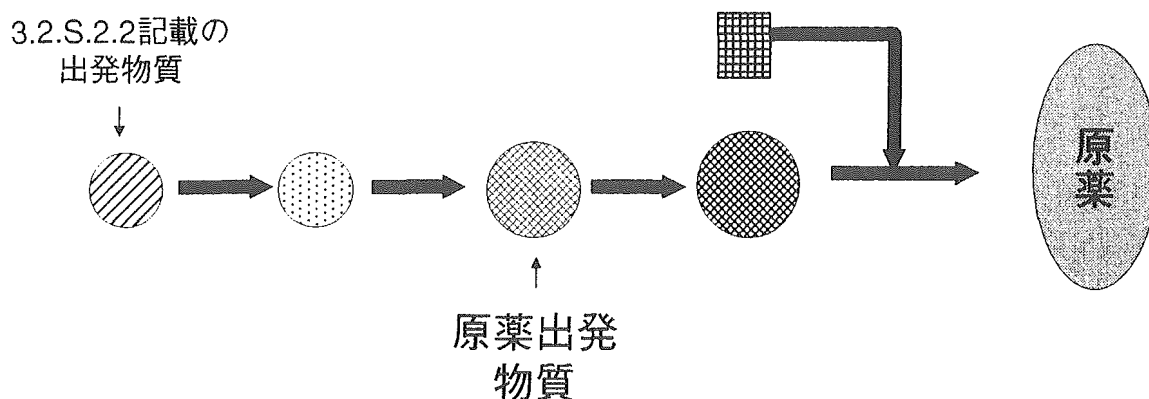


図3 化学薬品原薬の製造工程の記載

ICHQ 7 a 原薬 GMP ガイドラインでは原薬出発物質を以下のように定義している。即ち、原薬の製造に使用されるもので、

- ・原薬の構造中の重要な構成成分として組込まれる原料、中間体又は原薬
- ・市販品、委託又は販売契約の下で供給者より購入、自社製造するもの
- ・化学的性質及び構造が明確なもの

承認書申請書に記載された出発物質は上記条件を満たす必要があるが、ある化合物を出発物質とすること（即ち、GMP 基準に従い実施される製造工程の範囲を定めること）の妥当性は 3.2.S.2.3「原材料の管理」、3.2.S.2.4「重要工程及び重要中間体の管理」、3.2.S.2.5「プロセスバリデーション／プロセス評価」、3.2.S.2.6「製造工程の開発の経緯」などの記載により、裏付けられ、説明されるべきである。この説明が不十分な場合は、審査の過程で追加の説明を求められ、あるいは出発物質の変更を求められるケースがあり得る。

なお、3.2.S.3.1「構造その他の特性の解明」においても、合成経路が記載されている。本項においては異性体、立体化学に関する情報を含め当該原薬の構造決定を示すことが目的であり、その裏付けとしての合成経路を示す。従って、合成経路のごく初期で官能基の位置が特定される場合など、3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」の項の記載よりも長い工程の記載が求められることもあり得る（図3）。

### 3.1.2 製剤

従来、我が国では日本薬局方製剤総則に記載されている剤型に関しては、製剤総則に準じて製造する旨を承認申請書に記載すれば、それ以上の記載は必要なく、特段の製造方法に関する添付資料の提出も必要なかった。

CTD-Q ガイドラインでは、包装工程を含む全行程について、各工程の順序及び製造規模を

記述するとされ、製造工程の各工程について、時間、温度、pHなどの適切なプロセスパラメータを示すこととされた。また、プロセス・コントロール、中間体試験、重要工程などを明示することが必要になった。

プロセス・コントロールの詳細に関してCTDガイドラインは特に説明していない。何をプロセスパラメータとするかは各極に委ねられているが、FDAのCTD-Qに関するガイドライン案の記載は参考になろう。即ち、プロセス・コントロールとは、「工程の状態を監視し、必要に応じて調節し、設定された規格を有する中間体や最終製剤がそれぞれ規格に適合することを保証することを目的として行われる製造中の管理行為に対して用いられる全てを包含する用語である」と定義し、下記などを含むとしている。

- ・操作パラメータ： 製造工程を管理するために調節される条件（温度、pH、時間、混合時間）。
- ・環境制御： 製造施設に関連した条件（温度、湿度、クリーンルーム分類）
- ・プロセステスト： プロセスの性能を監視、評価するために用いられる試験
- ・中間体試験： 中間体などの品質特性や製造使用時の適格性を評価するために用いられる試験  
承認審査に当たっては、これらのプロセス・コントロールが適切に設定されていることが確認されるべきである。

### 3.1.3 重要工程

3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」では製造工程中の一連の操作手順を記述することを求めている。記述する事項の例示の中には、実生産を反映する代表的なロットスケールにおける原材料、溶媒、触媒及び試薬の量とともに重要工程が含まれている。また、製剤については、3.2.P.3.3「製造工程及びプロセス・コントロール」において製造工程の流れ図の中に重要工程を明示することとされている。これら3.2.S.2.2及び3.2.P.3.3で特定された重要工程において、それぞれ3.2.S.2.4及び3.2.P.3.4で工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法及び規格値／判定基準に関して根拠データを含め、記載することとされている。

CTD-Qガイドラインは、重要工程について具体的な例示をしていないが、ICHガイドラインQ7aでは「重要」に関して定義をしている。これに従えば、重要工程とは、原薬あるいは製剤が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程と定義できる。

一方、重要工程の例として、平成17年2月10日薬食審第0210001号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」に以下が例示されている。原薬に関しては、

- ・多成分の混合



- ・相の変換や分離工程（濃縮、ろか）
- ・温度及び pH の制御が重要である工程
- ・分子構造の本質的な構成要素が形成される工程及び主要な化学変換を生じる中間工程
- ・重要な不純物が生じるあるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・光学活性医薬品製造で、光学純度が決定する工程
- ・最終精製工程

製剤では

- ・低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程
- ・固形製剤の溶出特性を決める工程
- ・製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など
- ・無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など
- ・分解物が生じる可能性のある工程。固形製剤における造粒工程、乾燥工程、注射剤における薬液調製工程、最終滅菌工程など
- ・製品の安定性に影響を与える工程。乾燥工程などの製造工程、一次包装工程など

しかし、承認審査では、あくまでもケースバイケースで「重要」な工程か否かを判断することが求められるべきである。ケースバイケースの判断が重要であるとする考えは米国においても同様であり、CTD-Q のガイダンス案に次のように記載されている。「製剤及び製造方法によっては、次の例に示されるように重要と判断される、あるいは判断されないことがある」としてその事例として、攪拌速度の変動幅（エマルジョンの形成には重要であるが、化学物質の溶液の攪拌には重要でない場合がある）、製造施設の湿度（発泡性錠剤にとっては重要であるが、軟膏にとっては重要ではない場合がある）、クリーンルーム分類（無菌製剤に対しては重要であるが、非無菌製剤に関しては重要ではない場合がある）などを指摘している。

### 3.2 容器施栓系

容器施栓系については、シリンジ型の容器など特別な機能を有する容器以外は、申請医薬品の配合の適格性と申請医薬品の安定性から承認審査の過程で評価されてきた。従来は材料種のみを承認事項としてきたため、多くの場合、適格性が良好で、申請医薬品の安定性が保たれれば、詳細な容器施栓系の材質、特性や管理基準に関する資料の提出は要しなかった。なお、注射剤容器の材質については日本薬局方の規定で、溶出物を中心に管理されており<sup>註2</sup>、この規定に合致することが法的な要件として求められていた。従って、現実問題として、容器施栓系の変更管理も含

め容器の取扱いは製薬企業の自主的な判断に委ねられているのが現状であった（改正薬事法で容器施栓系についても容器の素材、特性、規格及び試験方法は承認要件となった）。

CTD-Q 申請では 3.2.S.6 及び 3.2.P.7 にそれぞれ原薬及び製剤の容器施栓系に関する試験結果を記載することとなった。本項に記載する事項の例示として、一次包装を構成する各素材並びに規格及び試験方法（外観、性状及び確認試験、寸法）が示されている。医薬品製造の恒常性を保証するという観点からは、使用する容器施栓系の材質、特性を十分に評価し、その評価に適合した容器施栓系を使用し続けることが重要である。承認審査に際しても、製造の恒常性の観点から容器施栓系の評価が十分にされているかが今後重視されるべきである。

CTD-Q では容器施栓系で評価すべき特性の例示はないが、他のガイドラインの記載は参考になろう。以下は ICH ガイドライン Q1D 2.3.2 項の抜粋である（下線著者）。

「ブラケットリング法は、他の条件が一定で容器サイズもしくは容れ目だけが異なる同じ容器施栓系に適用することができる。しかしながら、容器サイズと容れ目違いの両方について同時にブラケットリング法を適用しようとした場合、最も大きい容器と最も小さい容器がすべての包装仕様の両極端であると推測すべきではない。両極端を選択するに際しては、特に注意が必要であり、製品の安定性に影響すると考えられる容器施栓系の様々な特性を比較して行われるべきである。この特性とは、容器の壁の厚さ、施栓の構造、容量対表面積率、容量対空隙率、単位投与量又は単位容れ目量あたりの透湿速度又は酸素透過速度などを必要に応じて考慮すべきである。」

Q1D ガイドラインは水蒸気や酸素の透過速度やそれらを規定する容器の厚み、施栓の構造が医薬品の安定性に影響をあたえうることを指摘している。ブラケット法の適用に際しては適宜これらのデータを本項に示すことが必要である。また、これらの適格性に関する考察は、製剤開発の経緯の関連する項目 3.2.P.2.4「容器及び施栓系」で行うこととなる。

<sup>182</sup> 日本薬局方一般試験法注射剤用ガラス容器試験法では、用いる注射剤容器について以下の様に規定している（抜粋）。

- ①無色又は淡褐色透明
- ②分割使用を目的とする容器は、ゴム栓又は他の適当な栓を用いて密封する。栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用しないもので、注射針を挿入したとき栓の破片を混入することなく、また注射針を抜きとったとき、直ちに外部からの汚染を防ぎうるものである。輸液用を目的とする容器は、輸液用ゴム栓試験法の規定に適合した栓を用いて密封する。なお、輸液用ゴム栓試験とは、配合の適格性を保証するための試験で、使用するゴム栓が内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えないこと、微生物の侵入を防止すること、カドミウム、鉛、溶出物試験、急性毒性試験に関する定められた基準に合格することなどを定めている。

- ③アルカリ溶出試験（第1法、第2法）に適合する。
- ④着色容器に関して、鉄溶出試験及び遮光性試験に適合する。

### 3.3 製剤開発の経緯

本項の記載内容は直接の承認内容になる事項ではない。開発された医薬品が、申請の用法、用途に対して適切な機能を有し、十分な品質と製造性を有していることを規制当局に示すことが目的である。

開発段階で実施された試験を記載する。承認審査では、本項を通じて、品質の適格性が十分なものであり、製造性が十分に堅牢であることを確認することとなる。本項の記載については現在ICHで検討が進んでおり、ステップ2の段階にある。

## 4. 複数の項目に記載される関連情報

CTDでは、個々の試験は、医薬品の品質特性毎に整理するのではなく、試験の種類毎に整理される。従って、特定の品質特性の試験や製造上の管理項目が、第3部の各パートに分かれて提示される場合がある。承認審査ではそれらのパートを総合的に評価することが求められる。

CTD-Qに関連してICHではQ&Aが作成されており、多重的に記載される例として結晶多形、粒子径、不純物が示されている。このQ&Aの記載に準じて結晶多形を例にして解説する。

3.2.S.1.3「一般特性」においてまず、申請する有効成分中に含まれている結晶多形の情報が原薬の特性に関する一覧として示される。原薬に結晶多形がある場合には3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」において、どの結晶形が合成されるかが示される。

一方、3.2.S.3.1「構造その他の特性の解明」では、実際に原薬に含まれる多形に関する情報だけでなく、存在する可能性がある結晶多形を特定するために実施した試験及びその結果を示し、結晶多形の総数を本項に一覧として示すことが必要となる。即ち、ここでは、当該化合物としての物理化学的性質として、結晶多形に関する潜在的な特性を明らかにすることとなる。

製造過程で複数の結晶多形が存在する可能性があり、当該医薬品の結晶多形に関する特性から結晶多形を管理する必要がある場合、3.2.S.4.1「規格及び試験方法」に結晶多形の規定又は限定に関する情報が示される。そして、3.2.S.4.2「試験方法（分析方法）」にその試験法が、3.2.S.4.3「試験方法（分析方法）のバリデーション」のバリデーションデータとともに示される。

次いで、原薬製造の適格性並びに当該医薬品の規格及び試験方法設定の妥当性を示す資料として、3.2.S.4.4「ロット分析」に関連するロットの分析データを示し、3.2.S.4.5「規格及び試験方法の妥当性」で適宜、規格及び試験方法の妥当性、即ち結晶形について特に限定することが

適切である理由を 3.2.P.2.「製剤開発の経緯」も引用しつつ、記載する。

一方、結晶多形のある原薬を製剤化した場合には、3.2.P.2「製剤開発の経緯」の原薬及び製剤の特性を記述する項 3.2.P.2.1.1 及び 3.2.P.2.2.3 に結晶多形が原薬及び製剤剤型に及ぼす影響をそれぞれ特定する。

さらに結晶多形について、原薬のみならず、製剤化の過程で多形変換が起こりうる場合など、製剤中で結晶多形を管理する必要がある場合、3.2.P.5.1「規格及び試験方法」で製剤中の多形に関する規定を行う。製剤中で多形に関する規格設定を行った場合には、適宜、3.2.P.5.6「規格及び試験方法の妥当性」にその妥当性を記載する。

承認審査では個々の試験の記載が適切か否かに加えて、医薬品製剤全体として、これらの記載を通じて結晶多形が適切に管理されているかを判断することとなる。

## おわりに

CTD 様式による申請では従来の記載に加えて製造方法及びプロセス・コントロールの情報（ここには容器施栓系に関する情報も含まれる）が追加された。一方で、従来は、それらの情報は、医薬品製造方法の頑健性を示すデータであっても、製造方法そのものを規制当局に対して誓約（コミットメント）するものではなかったこと、並びに製造方法及びプロセス・コントロールの記載に関するガイドラインが未整備（ICH ガイドライン及び国内ガイドラインとも）のために必ずしも情報提供が十分でない。

一方で、1. 品質確保の基本的な考えに記載したように、2005 年 4 月からは改正薬事法の施行に伴い製造方法及びプロセス・コントロールに関する事項が承認要件となるとともに、軽微変更届出制が導入された。このことにより、申請者にとっては十分な製造方法及びプロセス・コントロールの資料を提出することによって、申請医薬品が十分に頑健な工程で製造されていることを規制当局に示すとともに承認申請書に記載した製造方法及びプロセス・コントロールが必要十分であることを明らかにすることが必要となった。ただし、承認審査の段階ではいわゆる GMP 上の 3 ロットのバリデーションの前の段階のため、十分に頑健であると推察できることを示すこととなる。

一方、規制当局は、製造方法の頑健性を確認するとともに申請者の提示した申請事項を基に、製造方法及びプロセス・コントロールの中から、薬事法上承認事項として規定すべき重要な事項を、一変事項及び軽微届出事項の区別を含めて特定することが必要となる。この規制当局の果たすべきこの機能は、承認書制度を有する我が国に独特であるが、効率的な規制を行う上で有効なシステムある。

CTD 様式の申請と改正薬事法による新しい品質保証システムは表裏一体の関係にある。新しい我が国の品質システム確立のために、今後の規制当局および製薬企業の知識及び経験の蓄積が必要なところであり、両者の一層の努力に期待したい。

なお、本項の一部は他の執筆者の記載とオーバーラップがあることをご容赦願いたい。承認審査の視点からの考察と理解いただければ幸いである。また、本考察は国立医薬品食品衛生研究所としての見解を代表しているものではないことを付記する。

## 文 献

- ・(社)東京医薬品工業協会・大阪医薬品協会・(財)ヒューマンサイエンス振興財団(2002年7月)CTD-品質に関する概括資料 第2部(モジュール2)原薬/製剤のモックアップ(記載例)
- ・平成14年7月31日医薬審発第0731004「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」
- ・平成15年11月5日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「コモン・テクニカル・ドキュメント、CTD-品質に関する文書Q&A/記載箇所に関する事項について」
- ・FDAドラフトガイダンス(2003年1月)Guidance for Industry, Drug Product ; Chemistry, Manufacturing and Controls Information
- ・FDAガイダンス(2004年4月)Guidance for Industry, Changes to an Approved NDA or ANDA, Revision 1

# 第Ⅱ章 細胞治療の臨床試験と判定基準

## 2. 細胞治療と行政

### はじめに

近年の細胞工学・組織工学などの発展に伴い、ヒト・動物の細胞や組織を培養、加工して治療に用いる細胞治療分野の臨床研究が盛んに行われるようになってきている。この動向を鑑み、細胞・組織の採取から取り扱いに関する科学的妥当性・倫理的妥当性の確保、さらには細胞・組織を利用した医療用具・医薬品の開発を目指す場合の品質および安全性の確保を目的として、規制環境の整備が進められているところである。本項においては、医療用具・医薬品としての開発を目指す場合に重点を置いて規制整備状況を紹介する。

さらに承認申請審査の際のポイントについても概説を試みるが、これは現時点での筆者の個人的見解であり、今後の関連技術の進歩や社会的要請などによって観点が変化する可能性があること、また、医薬品・医療用具の承認申請審査を担当している筆者の所属機関である独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではないことをご理解いただきたい。

### ① 細胞治療に関連する規制概略

一般に、医療機関などで新たな技術を臨床に応用する場合には、各施設で実施の適否が判断されるが、医薬品・医療用具の開発を目的とし、その承認申請に用いるデータを取得するために実施する臨床試験には、薬事法が適用される。以下、本稿においては、医薬品・医療用具としての承認申請のための臨床応用を「治験」、それ以外の臨床応用を「臨床研究」として区別し、それぞれについて適用される規制を概説する。

なお、医療機関で製造した細胞治療用の細胞製品を、治験以外でほかの医療施設に無償で譲渡するケースであっても、薬事法が適用される場合がある。薬事法の適用対象となるか不明な場合は、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に相談されたい。

#### 1. 臨床研究に関する規制

通常、臨床研究に適用される主な規制としては、臨床研究倫理指針<sup>1)</sup>があるが、細胞治験については、上乗せで適用される基準も整備されつつある。文部科学省科学技術会議生命倫理委員会において、ヒト胚性幹細胞(ES細胞)をはじめとするヒト胚を対象とした研究について生命倫理の側面から議論され、「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方」

(2000年3月6日)および「ヒトES細胞の樹立および使用に関する指針」(2001年8月30日、文部科学省告示第155号)が発出された。これらにより、生命倫理の観点から遵守すべき基本的な事項が具体的に定められたが、ヒトES細胞の樹立および使用については当分の間基礎的研究によるものに限定され、人体に適用する臨床研究や細胞治療への応用については、将来の規制環境の整備を待つこととされた。

一方、厚生労働省の厚生科学審議会科学技術部会において、2002年1月にヒト幹細胞の医療への応用を視野に入れた「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を策定するため、「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する委員会」<sup>2)</sup>が設置された。当初は、胚性幹細胞以外のヒト幹細胞が対象とされていたが、審議の過程において人工妊娠中絶などで死亡した胎児の幹細胞の利用についても触れるべきであろうという議論になった。厳しい条件に合致した場合のみ、これを認める方向ではあるが、その条件については慎重な議論が重ねられており、本項執筆時の2004年8月末時点では指針の確定には至っていない。

## 2. 薬事法による規制

### ① 改正薬事法について

薬事法は、医薬品・医療機器などの品質・有効性・安全性の確保のために、その製造・販売などの規制を行う法律であり、1960年に制定されてから数度の改正が行われている。2003年から2005年にかけても大きな改正が施行されつつあるが、特に細胞治療に関連の深い改正は、2003年7月から施行された、生物由来製品の安全確保と医薬品・医療用具開発に直結する臨床研究体制の整備であろう。

一般に生物由来原材料を用いる医薬品・医療用具は、原材料からの感染性因子混入のリスクを否定できず、その製造工程において、加熱や溶媒・界面活性剤処理、ウイルス除去膜処理、溶媒分画やカラムなどによって、感染性因子が不活化・除去される。しかしながら、細胞・組織利用医薬品・医療用具は生きた細胞・組織そのものである場合が多く、これらのウイルス除去・不活化処理を行うことが困難であるのみならず、培養過程で感染性因子の増幅が起こる可能性もあり、通常の規制にさらに上乘せした品質・安全性確保対策が必要となる。すなわち、表1に示すように感染リスクなどに応じて原材料管理、製造管理、市販後の対応などが定められている。細胞・組織利用医薬品・医療用具については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」<sup>3)</sup>(後述)において、より具体的な対応が定められている。

細胞・組織利用医薬品・医療用具の開発に関係が深いもう1つの改正は、医師・医療機関が主導して行う臨床研究成果を承認申請に活用できるような体制の整備である。従来は、製薬企業などが医療機関に依頼して治験実施基準(GCP: Good Clinical Practice)に準拠した治験を

表1 生物由来製品の感染リスク等に応じた考え方

安全対策の概要 分類	製品の例	原料段階	製造段階	市販後段階		
		原料基準	記録の保管	表示・添付文書の上乗せ	遡及調査のための記録作成・保存	感染症定期報告
特定生物由来製品* 当該製品の使用による保健衛生上の危害の発生または拡大の防止のために必要な措置を講ずる必要があるもの  生物由来製品 ヒトまたは生物（植物を除く）に由来する原材料を用いて製造されるもののうち、保健衛生上特別の注意を要する医薬品・医療用具	細胞・組織医薬品/機器	個体毎要	○	○	○	○
	血液製剤	個体毎要	○	○	○	○
	その他ヒト生体由来成分（尿を除く）	個体毎要	○	○	○	○
	自己由来細胞組織医薬品/機器		○	△		○
	動物組織医療用具（生細胞組織を除く）	飼育管理	○	△		○
	病原細菌・ウイルス（フクチン、抗毒素、アレルゲンなど）		○	△		○
	ヒト尿抽出物	個体又は原料ウイルス検査	○	△		○
	遺伝子組換え製剤、遺伝子治療用ベクター		○	△		○
	細胞培養医薬品		○	△		○
	細胞培養医薬品		○	△		○
動物由来成分抽出医薬品など（注射剤、植込みなど）		○	△		○	

\* 該当する製品は、新たに導入される法的分類に基づき、個別に厚生労働大臣が指定する。

○：化学薬品の要件に上乗せ規制するもの。△：各製品の特性に応じ、上乗せする義務に変更のあり得るもの。

細胞・組織由来製品は、特定生物由来製品に指定され、ドナーなど個体ごとの管理、各種製造記録の保存、添付文書やラベルへの感染性リスクなどに関する記載、投与された患者の遡及調査が可能となるような記録の保存、感染症定期報告が義務づけられている。自己の細胞・組織に由来する場合は原則として生物由来製品に指定される。

行う場合のみ、未承認の薬物・機械器具を医師・医療機関に提供することが認められていたが、改正薬事法においては医師・医療機関主導で行う治験についてもこれが認められ、その臨床応用成果を承認申請時の評価資料として利用できるようになった(図1)。それに伴い、従来企業主導の治験に適用されていたGCP基準、治験相談、治験計画の届け出、確認申請（後述）などの諸制度・手続きも、医師主導治験に拡大されることとなった。最先端の技術・研究成果が、いち早く医薬品・医療用具の開発に応用される細胞治療分野においては、この医師主導治験の制度が利用される機会が多いと考えられる。



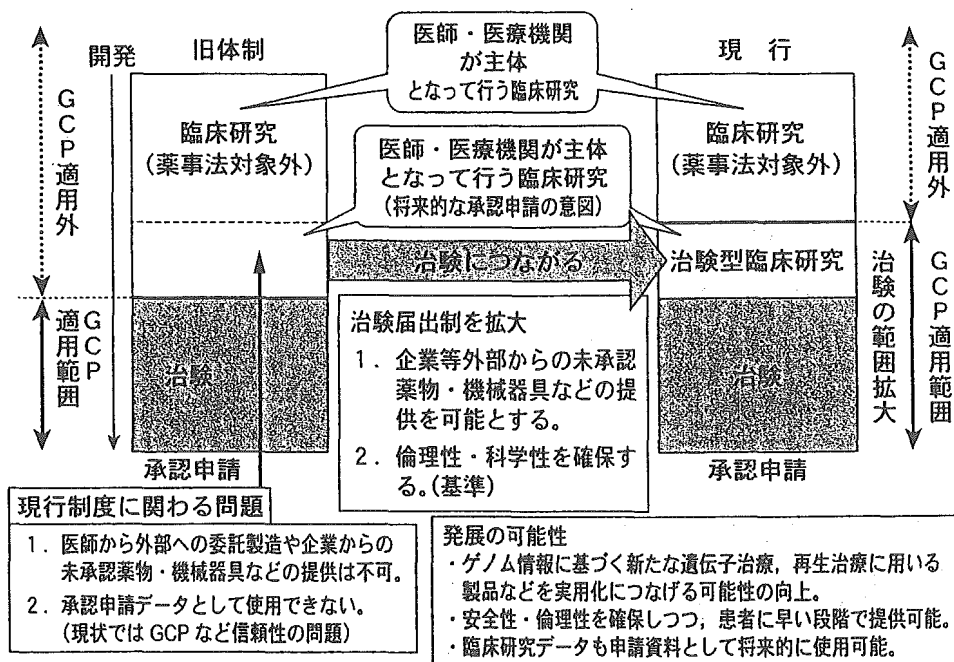


図1 臨床研究成果の医薬品・医療用具承認申請への活用

改正薬事法においては、GCP基準に則って行われた医師・医療機関主導の臨床研究成果を医薬品・医療用具承認申請に活用できる。

## ② 医薬品・医療用具開発を目的とした細胞・組織の利用

一般に、製薬企業が医薬品・医療用具の承認申請を目的として治験を行う際には、厚生労働大臣に治験計画の届け出を行うことが義務づけられている。細胞・組織利用医療用具・医薬品の場合は、臨床使用経験や知見の集積が多くないため、治験計画の届け出を行う前に、厚生労働省が品質・安全性が治験を開始するに十分であるかをあらかじめ確認することになっている<sup>4)</sup>。すなわち、細胞・組織を利用した医薬品・医療用具の治験を行おうとする企業は、製造方法、品質管理法、製品の安定性、前臨床試験成績、製造施設・設備などの資料を提出してその確認の申請を行い、厚生労働大臣の諮問機関である薬事食品衛生審議会の生物由来技術部会において、その製品の安全性および品質が一定のレベルをクリアしていることが確認されなければ、事実上治験を開始できない。

確認申請で評価される事項は、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の通知<sup>3)</sup>に具体的に記載されている。本通知は、現時点で最も基本的な細胞・組織利用製品に関する通知であり、適用対象は、ヒト・動物の細胞・組織から構成される医薬品・医療用具である。例えば、皮膚細胞や軟骨細胞を培養して製造した人工培養皮膚、人工培養軟骨、末梢血白血球を抗原などで処理したもの、細胞に遺伝子操作などを施したもののほか、ヒト・動物の細胞・組織からの抽出物や分泌物、尿抽出物、ヒト・動物細胞を利

用して製造する遺伝子組換え品などを有効成分あるいは添加剤として含有する医薬品・医療用具なども本通知の適用対象となっている。なお、血液製剤、骨髄移植、臍帯血移植、移植医療としてヒト皮膚や臓器・骨などを直接利用する医療行為は本通知の適用対象外であり、これらについては血液製剤に関する規制や移植を対象にした規制など、それぞれに応じたほかの規制が適用される。

本通知には「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」(以下「基本的考え方」)および「ヒト由来細胞・組織加工医薬品の品質及び安全性確保に関する指針」(以下「指針」)が別添として示されている。

「基本的考え方」には、細胞・組織に由来する感染伝播の防止の観点から、細胞・組織の採取から製造、使用までにわたって満たすべき要件が示されており、これは製品の承認後のみならず、治験実施時にも適用される。具体的には、細胞・組織の採取を行う医療機関およびヒト細胞・組織を利用する製造業者・輸入業者が満たすべき要件、ドナーへの説明・同意取得、ドナーおよびドナー動物の選択基準・適格性、採取記録の作成、製造時の品質管理システム、出荷・配送、製造工程の記録作成、製造に携わる職員・組織の教育・管理体制、製品使用時の医療機関への情報提供・患者の同意取得、適用された試料および患者血清の保存、適用後の患者の健康状態の把握、個人情報保護などについての考え方が示されている。

「指針」は、先に述べた確認申請の際に提出すべき資料の内容について、上記「考え方」に則って詳細かつ具体的に示したものである。詳細については他の文献など<sup>5,6)</sup>で詳しく解説されているので参照されたい。確認申請資料作成の際には、要求された事項を単に羅列するのではなく、製品の特性、他の治療法と比較した位置づけ、臨床現場での使われ方などについて、根拠に基づいて説明し、必要な情報を整理して提示し、内容を説明することが重要となる。

## ② 承認申請審査のポイント

細胞・組織利用製品の品質・安全性の確認を受けて治験を開始し、有効性・安全性を示すデータが得られれば、医薬品・医療用具としての承認申請がなされることになる。通常の医薬品・医療用具と同様、その審査の際にはリスク・ベネフィットに基づいて承認の可否が判断される。

細胞・組織利用医薬品・医療用具の一般的なリスクは、感染性因子の除去・不活化が困難であること、新しい概念に基づいて開発されるため類似製品の臨床使用経験が乏しく副作用などの問題点を予測しにくいこと、新しい技術を応用して生産されるため、一定の品質・有効性・安全性を有する製品の恒常的な生産に不安があることなどがあげられる。細胞・組織利用製品の承認申請審査の際には、このような問題や製品固有の副作用などのリスクについてどのような対応が取られているのかが重要な評価のポイントの1つとなる。一方、ベネフィットを明ら

かにするためには、有効性のみならず既存の治療法にはない有用性を明らかにし、その治療法が臨床現場でどのような位置づけを占めると期待されるかを説明することが重要である。審査の際には、リスクを上回るベネフィットが認められなくては、その製品の存在意義を認めるのは困難であろう。

本分野は研究開発の進展が早く、それに応じた規制も随時整備・更新される可能性がある。新たな治療法の選択肢を臨床現場へ迅速に提供し、適正な使用を推進するためにも、規制の動向に十分留意し、適切な品質試験・前臨床試験・臨床試験を実施して製品の評価を十分に行う必要がある。

(鹿野真弓)

## 文 献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針(2003年7月16日, 厚生労働省告示第255号)
- 2) 厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会. ヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方に関する専門委員会議事録. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#kagaku-hito>
- 3) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(2000年12月26日, 医薬発1314号)
- 4) 細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について(1999年7月30日, 医薬審906号)
- 5) 再生医療分野における指針・ガイドライン: 再生医療の適正かつ効果的な推進を目指して. 再生医療8:11-19, 2004
- 6) 細胞・組織を利用した医療用具は又は医薬品の確認申請について. <http://www.pmda.go.jp/shonin/saibousosikisinsei.html>

## コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD-Q) について\*\*\*

奥田 晴宏\*, 井越伸和\*\*

舞浜で開催（平成 15 年 2 月 3 日～2 月 6 日）された CTD-Q の IWG (Implementation Working Group) のミーティングでは、初日の午後を除いてすべて CTD-Q の Implementation についての議論を行っています。当初予定された主な議題は、前回のワシントン会議で Step 2 になった Q&A/Location 文書の最終的な Step 4 に向けての議論をすること、その後持ち上がった追加の Q&A を検討すること、及び前回決まった新しいトピック「Pharmaceutical Development (製剤開発)」の Concept Paper を作成することの三つでした。しかしながら、最終的にはどれも中途半端に終わってしまいました。

### 1. Q&A/Location 文書のステップアップ (Table 1)

Q&A/Location 文書の Step 4 へのステップアップについては、日本と EU はそれぞれ意見聴取が終わっていましたが、米国ではこの文書の Publish が遅れたことにより現在パブリックコメントを取集中であるため、今回はこのことについて深い討議は行われませんでした。次回ブラッセル会議で再度検討することになり、持ち越しになっています。

### 2. 追加 Q&A の検討

Q&A の追加については、Table 2 に示した三つの問題点についてかなりの時間を割いて議論が行われました。前回ワシントン会議からこれまでの Implementation を通じて生じた問題点として Module 2 Quality Overall Summary (QOS), つまり品質の概括資料の各極における取扱い、次にワシントン会議から引き続き議論され、今回厚生労働省がその

Q&A の Draft を作成して舞浜で議論をしようとしていた問題、及び EU から提案されたものでウイルス以外の感染性因子に関してどこに記載するかという問題について検討しました。

### 2.1 Module 2 Quality Overall Summary の 各極の取扱い

Quality Overall Summary (QOS) は、品質に関する概括資料です。この取扱いが欧米の業界団体から日本と他極で異なることは問題と主張されたものです。CTD のガイドラインのない部分はその記載内容や程度が各極に委ねられていますが、もともとの理念は共通の資料で各極に申請できることを目的としていたので、QOS の取扱いが異なることはその理念に反するということが欧米の議論の出発点です。このような問題がここでまた生じた理由の一つには、2002 年の夏に事務連絡<sup>1)</sup>した QOS のモックアップが欧米で想定していた Module 2 とイメージが違ったことにもあるようです。

元々 CTD-Q の中で QOS はどのように位置づけられたかは Table 3 に示した 4 点に集約されると思います。まず QOS は Module 3 の資料をその範囲や構成に即して要約したものですので、Module 3 や CTD の他の部分に含まれていない事項、データ及び考察は加えてはいけません。あくまでも要約です。品質の審査担当者がその添付資料の全体像を把握できるように各項に関する十分な内容を含むものでなければなりません。その結果として、申請にかかる医薬品の重要な事項を明確にしたものであることが、この CTD の Quality に関する文書の中で記載されています。また、量についても化学薬品は 40 枚以内、生物薬品は 80 枚以内、ただし図表を除

\* 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

\*\* 三共株式会社品質保証部 東京都中央区日本橋本町 3-5-1 (〒103-8426)

\*\*\* 当協会主催の第 8 回 ICH 即時報告会 (平成 15 年 3 月 6 日：東京, 3 月 11 日：大阪) における講演による。