

集めて洗浄する前等の時点でマイコプラズマ否定試験を行うことが望ましい。試験は細胞と培養上清の両方について実施すべきである。細胞製品の多くは寿命が限られているため、出荷試験として一般的に推奨されている培養法[9]を採用することが困難な場合が多い。このような場合、製剤の開発段階では、PCR法によるマイコプラズマの検出やその他の迅速な検出法を採用することが望ましい。製品の承認申請においては、代替法が十分な感度と特異性を持っていることを証明するデータを提出する必要がある。

### (3) 迷入感染性因子(ウイルス)試験

申請者は、以下に示す迷入ウイルス試験を実施し、INDに記載することが望ましい。迷入感染性因子(ウイルス)の規制に関する情報は、ICH-Q5Aガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」[16]及び参考資料[9]を参照すること。

#### a. in vitro ウイルス試験

株化された細胞を用いる場合、その細胞株について説明し、in vitro ウイルス試験について説明することが望ましい。In vitro ウイルス試験は MCB、WCB、MVB、WVB、及び製造に用いた培養を終了した細胞(EOP)、ベクター製品について実施すること。試験では試験検体(MCB, MVB, etc.)をヒト細胞の MCR-5、サル由来の Vero 細胞などの種々の感受性のある指標細胞に添加して行う。細胞の選択は、製品をどのような原材料から得たかによる。製品の製造に用いた原材料と同じ種や組織から得た単層培養細胞を用いる試験系が必要である。ヒトウイルスを検出する場合にはヒトやヒト以外の霊長類から得た細胞を用いるべきである。また、細胞傷害性ウイルス及び血球凝集性ウイルスの両方を

検出できるような試験法を採用することが必要である。

#### b. in vivo ウイルス試験

株化された細胞を用いる場合、検体(MCB, MVBなど)を成熟マウス及び乳飲みマウス、発育鶏卵などへの接種により in vivo ウイルス試験を実施することが望ましい。モルモット、ウサギ、猿など他の動物を用いた試験も必要に応じて追加すること。これらの試験では被検動物に何らかの病的異常が認められることで評価する。追加の試験が必要な場合、用いた動物が適切であることを説明すること。

#### c. 選択した迷入ウイルスの種特異的試験

MCB, MVBについて適切な種特異的ウイルスに関する試験を実施することが望ましい。以下に示すように、実施した試験とその方法、試験を実施した製造段階(細胞バンク、ウイルスバンク、最終製品など)を明らかにすること。

##### ①種特異的ウイルス

MCB, MVBにおいて実施した全ての種特異的ウイルス試験について説明すること。製造にげっ歯類細胞株を用いる場合は、げっ歯類特異的ウイルスについて実施する必要がある。これらのウイルスは通常、抗体産生試験、マウス抗体産生(MAP)、ラット抗体産生(RAP)、ハムスター抗体産生(HAP)により検出する。製品にヒト由来細胞株を用いる場合、ヒトの病原体(CMV, HIV-1,2, HTLV-1,2, EBV, HCV, B19,その他のヒトウイルス)について必要に応じて試験を実施することが望ましい。ヒトウイルスはPCR反応を用いた試験を用いることができる。

遺伝子治療用製品をヒト由来の細胞で産

生する場合、例えばアデノウイルスベクターを293細胞で産生する場合、前述のウイルスに加えてアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス (AAV) などの他のヒトウイルスについても試験を行い、INDに記載すること。

## ②レトロウイルス

MCB, MVBをレトロウイルスベクター以外のベクター産生に用いる場合、MCB, MVBについてレトロウイルスの混入の有無を逆転写酵素試験 (RT) や電子顕微鏡により試験し、試験結果をINDに記載すること。レトロウイルスベクターの製造においては、MVB, WVB、ベクター培養上清、製造終了後の細胞、ex vivo遺伝子改変細胞を含め、ベクター製造の複数の段階で増殖性レトロウイルス (RCR) 試験を実施することが望ましい。増殖性レトロウイルス試験の詳細は「レトロウイルスベクターを利用した遺伝子治療薬及びレトロウイルスベクターを用いた臨床試験の患者の追跡調査における増殖性レトロウイルス試験に関する指針追補」[17]を参照のこと。

アンフォトロピックマウス白血病ウイルスのエンベロープを有するベクターを産生する細胞の場合、*Mus dunni*などの感受性細胞を用いてRCR試験を実施し、INDに試験結果を記載すること。エコトロピックパッケージング細胞株をレトロウイルスベクターの産生に用いる場合には、MCBに低濃度に混入する可能性のあるエコトロピックレトロウイルスを検出する試験を実施して記載すること。マウスエコトロピックウイルスの混入はXCあるいはD56プラークアッセイ法により検出可能である。

ベクター培養上清の試験法を記載すること。ベクター上清ロットの適切な試験は、*Mus dunni*細胞などの感受性細胞で増幅後、

PG-4 S+L-細胞などの指標細胞を用いて検出する方法であろう。製造終了後の細胞プールの適切な試験は、アンフォトロピックウイルスの場合は*Mus dunni*細胞などの感受性細胞との共培養を行い、増幅されたウイルスについて適切な指標細胞試験を行うことである。Ex vivo遺伝子改変細胞の場合、細胞を4日以上培養する場合にはRCR試験を実施すべきである。治療に用いる前にRCR試験の結果を得ることが困難な場合は、培養試験を開始しながら一方で代替試験 (PCRなど) を出荷試験として実施することが望ましい。

## ③アデノウイルス

アデノウイルスベクターを用いる場合、増殖性アデノウイルス(RCA)の試験をMVBおよび最終ベクター製品について実施することが望ましい。RCA混入の最大限度値は $3 \times 10^{10}$ ウイルス粒子あたり1未満、またアデノウイルスの粒子数と感染単位(iu)の比は30:1以下であることが望ましい。

## 2) 確認試験

申請者は、MCBや最終製品が目的とする製品であること、また同一製造施設で製造されている他の製品と明確に区別できるような確認試験を設定することが望ましい。最終製品の場合、確認試験はバイアルの中身が正しく表示されているかどうかを確認するのに重要である。表示に関する詳細な情報は以下のV項2)を参照のこと。

最終製品が複数の細胞株から構成されている場合には、用いられた複数の細胞株を区別可能な確認試験あるいは品質管理法を確立し、その方法について説明すること。試験法としては細胞表面マーカーや遺伝的多型性などを含めること。(参考資料[2]参照)。

### 3) 純度試験

製品の純度とは、製造工程における不可避免的なものを除いて異物の混入がないことと規定される。純度試験には、発熱性物質試験/エンドトキシン試験（下記参照）、細胞の活性化や加工に用いたタンパク質やペプチドの残存、製造に用いたサイトカイン、成長因子、抗体、血清などの試薬や成分、さらには目的外の形質を持つ細胞も含まれる。

#### (1) 残存している混入成分

製品の製造や精製工程に用いるペプチド、タンパク質、DNA、RNA、溶媒、製造に用いる成長因子、抗体、血清などの試薬の残存に関して適切な純度試験を設定すること。製品がex vivo遺伝子改変細胞の場合には、目的外の形質を持つ細胞や細胞残査を測定する試験も純度試験に入れること。詳細はICH Q3ガイドライン「医薬品の不純物について」[18]を参照のこと。申請者は実施した純度試験と出荷規格をINDに記載すること。

#### (2) 発熱性物質/エンドトキシン

リムルス試験によるエンドトキシン試験は、治験の早い段階及び市販製品で実施される代表的な発熱性物質（エンドトキシン）試験である。申請者がリムルスエンドトキシン試験を採用する場合には、「生物学的製剤基準、純度」に記載されている発熱性物質試験を用いて、製造工程によるエンドトキシン以外の内在性発熱性物質の産生を評価することも必要である。髄腔内投与される医薬品を除く全ての静注薬（非経口製剤）において、エンドトキシン上限値は1回の投与で体重1kgあたり5EU以下とすることが推奨されている。髄腔内投与される医薬品では、1回の投与で体重1kgあたり0.2EU以下が望ましい。しかしながら、実際の規格値は実際のデータに基づいて決めるべきである。詳細は、「ヒト及び動物静注医薬品、

生物薬品、医療用具の最終製品でのエンドトキシン検出のためのリムルス試験の評価」ガイドライン[19]を参照のこと。企業は実施した発熱性物質試験/エンドトキシン試験と出荷規格についてINDに記載すること。

### 4) 力価試験

申請者は、製品の力価測定に用いた全ての試験を記載し、その妥当性を示すこと。これらの力価試験法は定量性を持つ必要があるが、定性的な生物試験の側面を持つ場合もある。治験第1/2相試験では、遺伝子治療用ベクター産物の発現量を定量することが望ましい。第3相試験では、in vivo及びin vitroにおいて適切な生物活性を測定可能な力価試験を実施すること。製品の承認までに力価試験の正当性を明らかにすること。

### 5) その他

#### (1) 一般安全性試験

「一般安全性試験」で除外されている場合を除き、全ての遺伝子治療用医薬品の承認には一般安全性試験が求められている。一般安全性試験はヒトに投与する生物薬品について実施し、個別の試験は21 CFR 610.11に記載されている。申請者は製品の開発段階で一般安全性試験を実施したかどうかを報告すること。(参考資料[20])

#### (2) 生存率

製品に細胞が含まれる場合、申請者は細胞生存率の下限値の出荷規格を確立する必要がある。遺伝子改変体細胞治療薬の場合、一般的に生存率の規格値の下限として許容できるのは70%である。もし、この値の設定が難しい場合、低い生存率規格値で死細胞や細胞の破片等を投与しても医薬品の安全性や治療効果に影響しないことを示すデータを提出すること。詳細は「ヒト細胞治療及び遺

伝子治療に関するガイドライン」[1]を参照のこと。

### (3) 細胞数／投与量

製品の試験及び出荷基準の一部として、生細胞数及び目的機能を持つ細胞数の下限の規格値を設定すること。また投与される細胞数の上限値が設定されているかどうか、設定されている場合にはどのような根拠に基づくのかを報告すること。遺伝子治療用ベクターを投与する場合には、投与量をプラスミド DNA の濃度、ウイルス粒子数もしくはウイルスタイターとして示すこと。

## III. 最終製品の出荷規格試験

最終製品とは患者に投与するために製剤化された製品と規定される。遺伝子治療用製品の場合、例えばバイアルに充填されたベクターや *ex vivo* 遺伝子改変細胞が相当する。最終製品の出荷規格試験は製造された製品のロット毎に実施する必要がある。製造工程により、投薬一回分がひとつのロットとみなされる場合もありうる。最終製品の出荷規格試験の結果は患者に投与する前に得られなければならない。試験結果を出荷前に得ることができない場合には、申請者はそのことを IND 及び規格に明確に記載するとともに、もし結果が受け入れ基準に適合しなかった場合の報告の手順の詳細を添付すること。最終製品の規格案の全て (I 項に記載されている安全性試験、純度試験、力価試験、確認試験についての各試験法と受け入れ基準) について、試験の感度と特異性を含めて一覧表の形で提出すること。(製品が承認されるまでに、これらのパラメータの妥当性を明らかにすること)。

## IV. 製品の安定性

製品が治験実施に必要な期間にわたりその品質が保たれていることを保証するために、治

験の早い段階から安定性試験を実施すること (「INDの内容と書式」)。製品の承認には最終処方と保存期間を支持するデータが必要である。申請者は試験を支持するのに用いる安定性試験法について記載する必要がある。詳細は、ICH Q5Cガイドライン「生物製品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験について」[21]、Q1A (R) ガイドライン「安定性試験法ガイドラインについて」(改訂版)[22]、Q1Eガイドライン「安定性試験データの評価に関するガイドラインについて」[23]、及びガイドライン案「医薬品、医用材料の安定性試験について」[24]の最終版を参照すること。

### 1) 安定性試験

「INDの内容と書式」に示されているように、申請者は、安定性試験を治験の全ての相において実施し、申請者が提案する臨床試験の実施期間中、製品が科学的、物理的に受け入れ可能なものであることを示す必要がある。非常に短期間の臨床試験を予定している場合、提出される安定性データはそれに応じて限定されたものとなる。安定性試験プロトコールと試験データは製造中間製品及び最終の遺伝子治療用製品の両者について提出することが望ましい。安定性試験プロトコールには製品の無菌性、同一性、純度、品質及び力価の試験が含まれるべきである。実施した各試験法に関して試験方法や検体のサンプリングのタイミング (試験開始前の検体も含めること)、試験実施温度、さらにはこれらのパラメータを臨床プロトコールで要求される保存期間について測定し、製品の安定性を十分立証できる試験となっているかを示すなど、その他の適切な情報についても記載すること。

#### (1) 中間工程製品の安定性試験

細胞を凍結保存する場合、凍結保存期間の製

品の安定性確認に用いた安定性試験プロトコールについて、上述のパラメータを測定し、記載すること。凍結前と凍結保存解凍後の検体の比較試験がよく用いられる。また細胞の凍結保存やベクターのハーベスト間での一時保存、バルク製品の保存のように製造工程を一時止めるようなステップが存在する場合に実施する安定性試験について記載すること。

## (2) 最終製品の安定性試験

最終製品に関して有効期限を確立するため、製品の製剤化や患者への投与までの期間の安定性を示すデータを提出すること。安定性試験は適切な温度で、また想定される保存期間にわたり適切な時点で試験を行うことが望ましい。製品が製造場所から医療機関まで輸送される場合には輸送時間や輸送条件（梱包方法、温度等）を記載すること。安定性試験プロトコールは、提案されている輸送条件で製品の品質、無菌性、力価等が維持されることを十分に保証するものである必要がある。さらに、過酷条件下でのバリデーション試験は治験第3相までに開始し、生物製品としての承認申請を提出するまでに完了すること。

## V. その他

### 1) 製品の追跡（トラッキング）

自己由来製品及び患者特異的製品の場合、申請者は製品の追跡及び他の製品との隔離が可能なシステムを確立すること。適切な追跡システムとは、治療用製品をその採取から投与まで追跡可能であり、製品をインキュベータ内、フード内、凍結保存設備内で他の製品から隔離するような手順を含むものである。

### 2) 表示

複数の医療機関で製品を使用する場合には、製品の製造の全工程を通じた表示と、製品を適切な医療機関に確実に届けるために用いる表

示について記載すること。製品の表示には少なくとも製品の製造時期、保存条件、有効期限と使用時期、製品名及び患者を特定できる2種類の識別表示等が含まれることが望ましい。「治験薬の表示」基準に従い治験用製品に次のような記載を表示すること：「注意：新薬一連邦法に基づき治験にのみ使用すること」。自己あるいは自己以外のヒト由来細胞を用いた治療で、患者が感染性因子のスクリーニングや試験を行っていない場合、あるいは細胞治療用製品で感染性因子の試験を実施していない場合、「警告：感染性因子については試験未実施」との警告を表示することが望ましい。詳細は参考資料[7]を参照。

### 3) 容器/蓋

どのような容器や蓋が用いられているのか、用いられる容器や蓋が製品の特性に合ったものであるかを記載すること。詳細は参考資料[25]を参照。

### 4) 環境への影響

「生物製剤基準」に従い環境影響評価書を提出するか、「例外規定」に従い問題ないことを明らかにすること。環境に重大な影響を引き起こす可能性のある例外的な場合を除き、通常はこの例外規定が適用される。例外的な状況とは、環境に対して非常に有害な事象を引き起こす可能性がある場合や、種や種の重要な習性に悪影響を及ぼし、危機的な状態や絶滅の恐れを招き、特殊な防御が必要な場合などである。詳しくは「ヒト医薬品や生物製品の投与における環境への影響評価」ガイドライン[26]を参照のこと。

### 5) 製造工程の適格性

遺伝子治療用製品の製造工程には複数の異なる原材料や試薬を用いる必要があり、ウイルス等の感染性因子の混入の危険性が増加する。

試薬や原材料の品質管理、及び製造の一定性のモニタリングや製品の品質確保のための適切な精度管理を行うことは、製品を使用する患者の安全や治療の恒常性、有効性の確保された製品提供において重要な要素である。治験薬ロットの製造前、臨床試験の開始前に適切な製造管理が行えるようになることが必要である。これには品質管理プログラム (QC) や責任者の指名と役割の指定も含まれる。

製品の完全性や機能に問題を生じたり、感染性因子の伝播をもたらす可能性のある製品の欠陥を予防・検出・修正するために実施する、製品の製造品質保証 (QA) 及び品質管理 (QC) プログラムについて記載すること。QAやQCプログラムの責任者を同定し、責任者の役割をリストに示すこと。製造工程に関する最終のQA、QCの監査の日付及び製造者、販売業者その他の関連業者の契約書も含めること。

さらに、同じ施設で保存、製造される異なる遺伝子治療用ベクター間での相互汚染、あるいは異なる患者の細胞間、他の製品との間で取り違えが起こらないための製造の切り替えの方法について記載すること。相互汚染したベクターの塩基配列を調べるために用いるPCR試験法、作業エリアの清浄方法、洗浄や消毒にどのような試薬を用いるのか、作業の隔離と無菌加工工程の品質管理についても記載すること。遺伝子治療用製品は、ほとんどの場合、患者に投与する最終製品への滅菌ろ過工程の導入が困難なため無菌条件で製造する必要がある。製造工程の無菌性の恒常性を担保するために、培地を充填して調べる方法は適切である。詳細は「無菌工程で製造される無菌製品に関する指針」[27] を参照のこと。製品の承認前に製品の製造に用いる施設及び全製造工程について妥当性を検証し、製造及び試験に用いる全ての設備が適格であることを示すこと。

## 6) 生物統計学

治験計画や治験データの解析計画の妥当性を保証するため、化学、製造及び品質管理の項の関連する箇所については生物統計学部門と相談審査を行う。試験法のバリデーションや規格設定、製品の力価の評価、製品の安定性の評価等においては、試験の計画や解析法に多くの重要な問題が存在する。適切な統計デザインの立て方や治験結果の解析は、製品の品質、安全性、有効性を保証するための基本的要件である。

## VI. 前臨床試験

### 1) 概念研究の要旨

審査官は申請者から提出された治験計画の科学的妥当性を支持するための前臨床試験の情報を報告書に記載すること。この項には、製品の活性や有効性を評価するための動物試験や *in vitro* 試験から得られた前臨床試験の要約を記載する。遺伝子治療に特有の事項としては、ベクターの局在や輸送、遺伝子発現の程度及び持続性が挙げられる。

### 2) 生殖腺への分布

遺伝子治療ベクターを直接 *in vivo* 投与で用いる場合、ベクターがどの程度投与部位の外に広まり生殖腺に分布する可能性があるかのを示すデータについて、審査官は薬理・毒性審査官に相談審査する。ほとんどの場合、この情報は治験第1相開始時には得られていないが、製品の開発過程で利用可能となるはずである。通常このようなデータはPCR試験により得られる。新規のベクター、投与経路、適応、ベクターの運搬系が提案されている場合、ベクターの分布を評価する前臨床試験を治験第1相の前に実施することが適切であろう。審査報告書には試験の感度 (細胞 DNA 1  $\mu\text{g}$  あたりのベクターの量) を試験対照 (陽性対照、陰性対照、スパイクコントロール) とともに記載すること。PCR試験の感度は細胞 DNA 1  $\mu\text{g}$  あたりベクターゲノム 100 コピー以下であること。

## VII. 臨床試験

審査官は審査報告書に以下の概要を記載すること。

- 治験タイトル
- 登録患者数
- 投与経路
- 投与量

投薬計画や投与量増量試験があるかについても記載すること。増量する場合は増量幅や各投与量でどれだけの患者を登録するのかについても記載すること。また、一人の患者で増量試験を行うのか、あるいは患者間で増量試験を行うのか、また投与量を増量する時間的間隔及びデータの評価をどのように設定するのかについても記載すること。

### 1) 頻度

一回の治療サイクルあたりの投与回数および治療サイクル数を示すこと。

### 2) 遺伝学的試験、生化学的試験及び免疫学的試験

審査官は臨床試験担当審査官と共同で、患者に実施するすべての遺伝学的検査や製品に特有の生化学的試験および免疫学的試験が適切かどうか、また臨床試験段階に向けて試験が適切に開発され、バリデートされたかどうかを判断すること。生物活性を示すのに用いる試験法（たとえば免疫学的試験や PCR）の感度や特異性を評価し、その結果を審査報告書に記載すること。レトロウイルスを用いた遺伝子治療プロトコルの患者の血清は治療後 3,6,12 ヶ月で RCR の有無を分析していることを、臨床審査官と共同で確認し記載すること。治療後の試験が最初の 1 年間すべて陰性の場合、患者の試料は年に一度保存することが望ましい。（参考資料[17]参照）

### 3) インフォームドコンセント

インフォームドコンセントの文書が審査に提出されている場合、製品が正確かつ完全に記載されているかどうかを確認すること。

### 4) RAC（組換え DNA 委員会）の審査

申請者または申請者の機関、あるいは治験を行う医療機関のどこかが NIH の組換え DNA 研究費を受領している場合、NIH は NIH 組換え DNA ガイドラインに従い、RAC の審査まで治験プロトコルの開始を許可しないことを申請者に知らせること。申請者が組換え DNA 諮問委員会の審査にプロトコルを提出しているか確認すること。詳細は「組換え DNA 研究に関する NIH 指針」[28]を参照のこと。

## VIII. 勧告

審査官は治験申請の審査上不足している、あるいは不完全な情報、追加の説明が必要な事項について記載すること。また、「化学、製造及び品質管理」の観点から治験を進めてもよいか、あるいは臨床試験を保留するかの総合的な評価をすること。

## IX. 申請者へのコメント

審査官は、審査過程で未解決の事項について以下に示すように、(1)審査終了後、治験開始前に答えを出すまで治験の保留とすべき事項であるか、または(2)製品開発を進めて良い（治験の保留を行う必要がない）事項であるかのコメント案を作成すること。「新薬治験申請における治験の一時的停止に関する通知」[29]を参考にすること。

### 1) 臨床試験の保留

臨床試験の保留のコメントを出した場合、申請者は治験を開始する前に治験の保留を設定した事項について満足できる回答を提出しなければならない。このコメントは「新薬治験申

請における保留に関する事項」にあげられる基準に合致していなければならない。

## 2) 臨床試験の保留なし

製品の開発を進めながら回答を出してもよいコメントもある。申請者が製造上の特有の問題について、治験のある時点、例えば第3相の開始までに答えを提出する必要があるというような場合も想定される。どのような点がこのような分類に相当するのかを申請者に伝えておくこと。

## D. 考察

FDAは2003年8月に細胞治療薬の新薬治験申請に関する審査官向けのガイダンス案を発出している[4]。細胞治療薬のガイダンス案に関しては平成15年度の当研究班報告書で分担研究者山口照英により詳細が報告されているが、細胞治療薬の新薬治験申請にあたり、審査官が申請者に対してどのようなデータを求めるか、また審査報告書に記載すべき事項や治験開始までに確立しておくべき事項、他の審査官と協議すべき事項などをまとめた審査官への手引書である。今回検討した遺伝子治療薬の新薬治験申請に関するガイダンス案[1]は、この細胞治療薬のガイダンス案を基にして、ベクター、ウイルスバンク、パッケージング細胞、*ex vivo*での遺伝子改変、増殖性ウイルス試験、ベクターの生殖腺への分布などの遺伝子治療薬の独自の項目を追加し、さらに審査官へのガイダンスというだけでなく、申請者に対してどのような資料、データを揃えるべきか、どのような試験を実施すべきか、また試験や規格値をいつまでに確立するべきかが具体的に提示されている。

本ガイダンス案の内容について、米国で1998年に発出された「ヒト体細胞治療及び遺伝子治療に関する指針」[2]と比較すると、申請書類が作成しやすく整理されており、製品試

験については製造工程管理の重要性が述べられ、全体により詳細に記載されている。また、指針では安定性試験の記載はなかったが、ガイダンス案では安定性試験実施の考え方、タイミング、試験項目が示されている。別添で審査報告書のテンプレートが示されており、本文もテンプレートに従いこの順番で書類を作成することで必要な情報を漏れなく提示し、評価することが可能である。また、同じく別添で最終製品の出荷基準の規格と安定性プロトコルの開発において考慮すべき事項が明らかにされ、治験の各段階及び承認申請段階でそれぞれどのようなデータに基づいて受け入れ基準の設定、分析法の開発、安定性試験プロトコルの開発を行えばよいのかが示されている。

品質、安全性確保の面で特記すべき点としては、

- 細胞を用いる場合には、ドナースクリーニングによる安全性の担保を求め、注意すべき病原体を記載していること
- 製造管理試験では各細胞・ウイルスバンクで実施すべき試験が具体的に例示されていること
- 製品試験の項目が詳細に示され、特に微生物試験について試験項目や対象となる感染性因子、試験法や試験時期などについて具体的かつ詳細に例示されていること
- 増殖性ウイルスの検出について試験対象や試験法が記載され、増殖性アデノウイルスは混入限度 ( $3 \times 10^{10}$  ウイルス粒子あたり1未満) が数値で示されていること
- アデノウイルスの粒子数と感染単位の比率は1998年の指針では100:1とされていたが本ガイダンス案では30:1以下に変更されたこと
- エンドトキシンの混入上限値が示されていること
- 細胞生存率の下限値(70%)が示されていること



- ・ 前臨床試験では、生殖腺への分布に関して特記し、分布を測定するための PCR 試験の感度も数値で示されていること（細胞 DNA1  $\mu$ g あたりベクターゲノム 100 コピー以下）
- ・ 臨床試験では、レトロウイルス遺伝子治療の場合に患者の血清を治療後保存し、増殖性レトロウイルス (RCR) の試験を求めていること、治療後 1 年間陰性でも年に一度は患者の試料を保存することを求めていること

などが挙げられる。

遺伝子治療薬や細胞治療薬は従来の製品にはない複雑性を有し、品質、安全性上考慮すべき事項も多岐にわたり、治験申請書の作成も審査も前例が少なく、また判断が難しい点が多い。また、遺伝子治療薬や細胞治療薬の開発企業は従来からある製薬企業だけでなく、新たに参入した企業も多く、医薬品開発に必要とされるデータが十分に理解されていないこともある。本ガイダンス案は遺伝子治療薬の開発に当たり、治験開始までに、あるいは治験の最終段階、承認申請までに整備されるべきデータや規格試験法の設定等が示され、申請者にとって有用な情報が網羅されている。わが国でも「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（薬発第 1062 号、平成 7 年 11 月 15 日；平成 14 年 3 月 29 日医薬発第 0329004 号で改正）により、遺伝子治療薬の確認申請に必要な資料の内容が示されているが、本ガイダンス案はわが国における遺伝子治療薬の IND 審査のあり方や CMC 情報のあり方を考える上でも非常に参考になると思われる。

## E. 結論

遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、米国 FDA の「遺伝子治療薬の新薬治験申請 (IND) に必要な化学、製造及び

品質管理(CMC)情報に関するガイダンス案」を検討した。本ガイダンス案は、遺伝子治療用医薬品の新薬治験申請にあたり、申請者が CMC に関してどのような情報を提出する必要があるのか、また、審査官はどのような点に注意して審査報告書を作成すべきかをまとめたものである。遺伝子治療薬の品質、安全性面で考慮すべき点、試験を行うべき内容などが具体的かつ詳細に提示されており、治験のどの段階までにどのようなデータを揃えるべきかも示されている。フォーマットが示され、それに従って書類を作成することにより遺伝子治療薬の新薬治験申請および審査を効率的に行うことが可能である。本ガイドライン案はわが国における遺伝子治療薬の新薬治験申請における品質、安全性確保のあり方にも非常に参考になるものである。

## 参考資料

- [1] Guidance for FDA review staff and sponsors: Content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs), draft guidance, Nov. 2004
- [2] Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy, dated March 1998, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf>.
- [3] Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products, dated November 1995, <http://www.fda.gov/cder/guidance/phase1.pdf>.
- [4] Draft Guidance for Reviewers: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic

- Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), dated August 2003, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmcsomcell.pdf>
- [5] Guidance for Industry and FDA Staff: Class II Special Controls Guidance Document: Human Dura Mater, dated December 18, 2003, <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/054.html>.
- [6] Draft Guidance for Industry: Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), dated June 2002, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvcd0602.htm>.
- [7] Draft Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), dated May 2004 <http://www.fda.gov/cber/gdlns/tissdonor.pdf>.
- [8] Final Rule: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue -Based Products, (69 FR 29786, May 25, 2004), <http://www.fda.gov/cber/rules/suitdonor.pdf>.
- [9] Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals (1993), July 12, 1993, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccell.pdf>
- [10] ICH Guidance on Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, (63 FR 50244, September 21, 1998), <http://www.fda.gov/cber/gdlns/qualbiot.pdf>
- [11] Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans, dated April 2003, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.pdf>
- [12] PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, January 19, 2001, <http://www.fda.gov/cber/xap/docs.htm>.
- [13] Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, February 28, 1997, [http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc\\_mab.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc_mab.pdf).
- [14] FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, dated April 1996, [www.fda.gov/cber/gdlns/comptest.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlns/comptest.pdf)
- [15] United States Pharmacopoeia (USP) test method entitled, "Sterility Tests, 27th Edition.
- [16] ICH Guideline Q5A. Guidance on Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin, (63 FR 51074, September 24, 1998), [www.fda.gov/cber/gdlns/virsafe.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlns/virsafe.pdf)
- [17] Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors, dated October 2000, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/retrogt1000.htm>.
- [18] ICH Topic Q3. Impurities. (Including guidelines on "Impurities in New Drug Substances", "Impurities in New Drug Products", and "Impurities: Residual Solvents"), [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=276&@\\_TEMPLATE=254](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254)
- [19] Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate test as an End-Product Endotoxin Test for Human and Animal

- Parenteral Drugs, Biological Products and Medical Devices, dated December 1987, Sections I-IV, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lal.pdf>. Section V, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalsection5.pdf>. Appendix B, C and D, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappendb-d.pdf>. Appendix E, part I, [http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend\\_e.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend_e.pdf). Appendix E, part 2, [http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend\\_e2.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend_e2.pdf).
- [20] Revisions to the General Safety Requirements for Biological Products, 68 FR 10157, March 4, 2003.
- [21] ICH Guideline Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, November 1995, [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jserv?@\\_ID=276&@\\_TEMPLATE=254](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jserv?@_ID=276&@_TEMPLATE=254)
- [22] ICH Guideline Q1A(R). Stability Testing of New Drugs and Products (Revised guideline), November 2000, [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jserv?@\\_ID=276&@\\_TEMPLATE=25](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jserv?@_ID=276&@_TEMPLATE=25)
- [23] Guidance for Industry: Q1E Evaluation of Stability Data, June 2004, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ichstabdta.htm>.
- [24] Draft Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, dated June 1998, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/stabdft.pdf>
- [25] Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics; Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, dated May 1999, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cntanr.pdf>.
- [26] Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, Revision 1, dated July 1998, [www.fda.gov/cber/gdlns/environ.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlns/environ.pdf)
- [27] Guidance for Industry: Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, dated June 1987, (Reprinted June 1991), <http://www.fda.gov/cder/guidance/old027fn.pdf>.
- [28] Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines), <http://www4.od.nih.gov/oba/rac/guidelines/guidelines.html>.
- [29] Manual of Standard Operating Procedures and Policies Investigational New Drugs; Issuance of and Response to Clinical Hold Letters for Investigational New Drug Applications, SOPP8201, Version #3, April 27, 1999, <http://www.fda.gov/cber/regsopp/8201.htm>.
- F. 健康危機情報  
なし
- G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし  
2. 学会発表  
1. 内田恵理子、小木美恵子、米須杏子、永田龍二、村田充弘、日方幹雄、佐藤功栄、岩田明子、山口照英：医薬品のウイルス安全性確保のための高感度ウイルス検出法の開発ーポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いたウイルス濃縮法のヒトウイルスへの適用ー；日本薬学会第 126 年会 2006 年 3 月  
2. 古田美玲、内田恵理子、押澤正、山口照英：造血支持能を持つフィーダー細胞の解析について；第 5 回日本再生医療学会総会；2006 年 3 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

17年度 厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書  
製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向調査研究  
分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長 檜山 行雄

医薬品の品質保証の基礎は科学とリスクマネジメントであるとの認識から、医薬品規制国際調和会議（ICH）において品質リスクマネジメント（ICHコード：Q9）を2003年より新トピックとして取り上げた。医薬品の製品ライフサイクルを通じた、品質リスクに関する効果的で一貫した意思決定のためのリスクマネジメントの原則と手法を提供することを目的とし、官民共に品質関係の業務及び方針の設定の基礎となるガイドライン作成を目指した。2005年11月に最終のガイドラインが発行された。本分担報告ではICHの議論の本年度における経過、ガイドラインの骨子及び製剤開発から製造管理への適用例を示した。ICH Q8では製品設計・製造プロセスリスクアセスメント及び製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること（民から官へのリスクコミュニケーション）を求めている。さらに、規制の適用の程度がリスクの程度、特に知見に対する曖昧さに起因することをリスクマネジメントの原理に基づき踏み込んで述べている。

Q9についてはガイドライン自身から要件は創出されないが、他の品質関連ガイドラインの実行あるいは行政方針の策定の基礎となるような重要ガイドラインとなることが予想される。医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることが期待される。

2005年6月にはQuality System（Q10）ガイドラインの議論が再開された。製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、現在のGMPを補完すること、ICHのQガイドラインの要点を適用したシステムであること、及び継続的改善を推進するシステムであることの3つが含まれる。このガイドラインを作成するための手法としては、

- ①現在のGMPを補完するために、ISO9000の基準を出発点にする。
- ②医薬品の品質システムとして説明・解析する。
- ③製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびに機会を強調するために、科学を基礎とした要素を特定し充実させる。

：となっている。2005年11月にはガイドラインの草稿作成が開始された。

医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示し、既存製品に対する規制にも好影響を与えることが期待される。

## A はじめに

昨年の本分担研究では、医薬品規制国際調和会議 (ICH) の品質リスクマネジメント(Q9)の議論の進捗および Process Analytical Technology (PAT)の進展について報告した。

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動向を鑑み、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と結論した。

本年の本分担研究では、ICH Q9 ガイドラインが 2005 年 3 月に専門家会議における合意 (STEP2)、各局政府による、一般からの意見収集を経て 2005 年 11 月に最終文書合意に至った過程を報告し、新たにトピックにとりあげられた Quality System (Q10)の議論の進捗を報告する。

## B 医薬品規制国際調和会議 議論の経過

### B1 医薬品規制国際調和会議 品質リスクマネジメント (Q9) の議論の経過

医薬品の品質保証の基礎は科学とリスクマネジメントであるとの認識から、医薬品規制国際調和会議 (ICH) において品質リスクマネジメント (ICH コード: Q9) を 2003 年より新トピックとして取り上げた。医薬品の製品ライフサイクルを通じた、品質リスクに関する効果的で一貫した意思決定のためのリスクマネジメントの原則と手法を提供することを目的とし、官民共に品質関係の業務及び方針の設定の基礎となるガイドライン作成を目指した。2005 年 11 月に最終のガイドラインが発行された。(参考文献 1、添付資料 1)

本分担報告では ICH の議論の本年度における経過、ガイドラインの骨子及び適用例を示し、今後の品質リスクマネジメントの適用の展望を述べる。

ベルギー品質関連国際専門家会議 (2003 年 7 月) より 2004 年 11 月横浜専門家会議までの概略

(参考文献 2 - 5)

2003年 7月	ブラッセル会議 GMPワークショップ
2003年11月	大阪会議 運営会議にてコンセプトペーパー承認
2004年 3月	ロンドン臨時会議 第一回EWG
2004年 6月	ワシントン会議 第二回EWG
2004年11月	横浜会議 第三回EWG Step 2 文書 (案) 完成
2005年3月22日	Step 2文書を運営会議にて承認
2005年7月 1日	パブリックコメント開始 (日本)
2005年11月	シカゴ会議 第四回EWG Step 4 文書完成、運営会議にて承認

2003 年 7 月、ベルギーにおける非公式 GMP ワークショップでは“科学とリスク管理に基づいた医薬品のライフサイクル (開発から市販後) 全般に適用可能な調和された品質保証体系: A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science” とのビジョンを採択した。これに基づき製剤開発 (Q8: Pharmaceutical Development) とリスクマネジメント (Risk Management) を新たなトピックにとりあげることが合意し、段階的にビジョン達成をめざすこととなった。

2003 年 11 月の大阪品質関連国際専門家会議ではリスクマネジメントのコンセプトペーパーがまとめられた。その骨子には“リスクマネジメントの手法は完成度の高い手法で、医薬品品質以外の分野においてはよく使われている。一方、医薬品の品質分野においては一貫したリスクマネジメントは行われていないため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制

当局内での資源不足が深刻な問題となっている。本ガイドライン作成における課題として「品質、リスク、リスクマネジメント」などの用語の共通理解をすること、品質・患者への影響にリスクマネジメントをどう応用するか、その哲学を構築すること、その哲学をいかに運営していくか、リスクマネジメントと法制度の関係の明確化、リスクマネジメントの専門家グループと製剤開発の専門家グループとの連携体制が採用された。

2004年3月のロンドン品質関連国際専門家会議においては複数のコンサルタントによる講義を受け、リスクマネジメントの一般を学んだ。

医薬品品質リスク管理の議論では、品質におけるリスクマネジメントの適応範囲の議論を行った上、用語定義の第一次案をまとめ、さらにガイドラインの目次案をまとめ次回6月のワシントン会議までにガイドラインの一次案を議論することとなった。外部からの意見を積極的に求めるため、ICHとしては例外的に目次案を公表することとなった。

2004年6月のワシントン品質関連国際専門家会議では、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。リスクマネジメント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が中心議論であった。本質的な議論としては企業・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マネジメントの導入の土台作りである。”との了解が出来上がった。

2004年11月の横浜品質関連国際専門家会議では、①コンセプトペーパーの設定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、リスクマネジメント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.

2005年2月の電話会議においてステップ2に至った。

2005年11月のシカゴ品質関連国際専門家会議（参考文献6）において、各極へ寄せられたステップ2文書への主な意見を整理、検討し、最終文書（添付資料1）を完成させた。主な意見と専門家会議の対応を以下に示す。

「正式なリスクマネジメント」と「略式のリスクマネジメント」という表記が使用されているが、両者はどのように異なるのか明記する必要がある。特に両者を使い分けする必要はないのか。→コメントを受け入れ、本文を修正した。

「継続的改善の図」について、その内容の解説と矢印の意味を解説の中で説明すべきである。→当該図は議論の過程で有用ではあったが、Q10がトピックとして採用された事情を考慮し削除することとする。

「(ハザードとリスクの) 検出の可能性」は定義しておくべきである。→コメントを受け入れ定義した。

リスクマネジメントの原則に記述されている科学的知見は主にリスク評価がそれに基づかれるべきで、労力、形式、文書化が科学的知見に基づくべきとの記述は誤りではないか。→コメントに従い、本文を修正した。

「意思決定者」、「リーダー」の定義を明確にするか、本文をより明確にすべきである。→コメントを受け入れ、本文を修正、「意思決定者」の定義を行った。

新しいツールが開発され現リストが時代遅れになるので、ツールのリストは付属書へ移すべきである。→コメントを受け入れた。

現段階では日本語翻訳が発行されていないため、ガイドラインの骨子を説明した。(添付資料2)

## B2 医薬品規制国際調和会議 品質システム (Quality System Q10) の議論の経過

2005年5月ベルギーの専門家会議において品質システムの非公式会議が開催された。2004年6月のワシントンでの非公式な議論以来の開催であった(参考文献5、添付資料3)。

Ajaz Hussain氏(FDA)がQuality Systemの2003年7月のブリュッセル会議からの議論の経過を報告した後、各代表が提案を行った。FDAではGMPのためのドラフトQuality System ガイダンスを発行しているが、ICHで作業・採択されたものを取り込みたい。FDA審査からはQuality Systemにはscienceの要素は必須であるにもかかわらず、現状ではscienceが軽く扱われている。これまでのICH Qの成果(Q6A, Q8, Q9)を実行に移せる体系をQ10で作るべきであるとの主張がされた。厚生労働省は薬事法の改正要点を説明し、その上でQ10の議論に期待する旨を述べた。薬事法を改正し、新しいシステムを導入したところである。薬事法改正にともなう新しいシステムの導入に役立つ国際調和の議論は領域を限らず、歓迎すると述べた。EUはQSを議論するのであればISO9000を基礎にすべきであると主張した。業界は“一つの基準”で世界的に運営できるQuality System構築を主張した。日本の製薬協会は追加的にcompatibility protocolなどの具体的なものをトピックにとりあげるように提案した。

これらの提案発表に続き、ICH Quality Systemがどのようなもの(what does a QS look

like?)になるのか、どのような点を考慮にいれるべきか(Points to consider)のブレインストームを行いSCOPEを作成した。Q10ガイドラインにより解決したい課題、Q10ガイドラインの効用(又ガイドラインがない場合の逸失機会)が協議され、Q10のEWGが取り組むべき要素のまとめがなされた。この段階で、EU代表がRegulationを変えるものは議論できないとの発言があった。それに応え、業界側からこのままではQ10の議論を進める意義がうすいので打ち切りを示唆する発言があり議論が長く中断した。結局EUは”Regulationを変えることの約束はできないが、Q10の議論次第でRegulationを変える考慮をする約束はできる”とした。Q10を進めることの再確認をした上でQ10の進め方・EWGへの主要指示事項をとりきめ、PhRMAがラポーターとなり、Concept Paperをまとめることとなった(添付資料3)。Concept paper(添付資料4)が電話会議などを通じまとめられ9月の電話運営会議で承認された。

2005年11月のシカゴ専門家会議においてはガイドラインの目的、適用が議論され仮構成が以下のように決められた(添付資料5)。

### 1.Introduction

Objective

Background

Scope

General Principles (including QMS mode)

### 2.Pharmaceutical Quality Management System Quality Manual

Key elements to be achieved.

Product Process and business process mapping

Quality planning

Identification and action on opportunities for improvement

### 3.Management Responsibilities

Management commitment

Quality policy

Planning

Responsibility, authority and communication  
(see ISO 9001 5.5)

Resource management

Management review

Control Outsourced Operations

4.Life cycle Model

Product 'and process' realization

Continual Improvement (Measurement,  
analysis & improvement)

5.Glossary

この仮構成の章ごとに業界メンバーによる原案作成チームが編成され、章ごとに作成が開始された。2006年1月の電話会議で進捗を確認した。

## C 考察

### C1 製剤・工程開発から製造・品質管理にいたるリスクマネジメント

研究開発において行われる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計はリスクアセスメント段階と捉えられ、開発段階で定められた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階と捉えることができる。製剤開発のガイドライン (Q8) ではこれらの過程で何をなすべきかの基本的事項が示されている。欧州製薬協の ICH Q8、Q9 メンバーらが作成したフローを図1に示す (参考文献7)。

## Pharmaceutical Development Approach

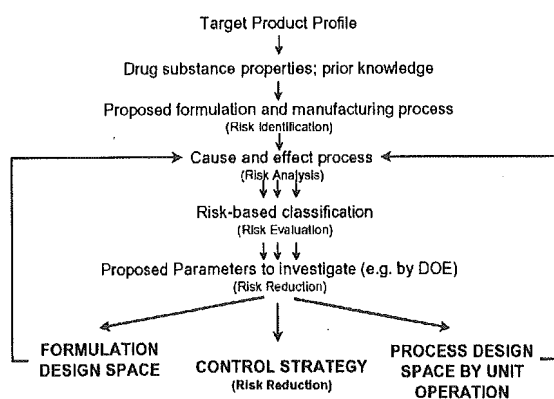


図1 Pharmaceutical Development Approach

Q9 付属文書 II 3 開発におけるリスクマネジメントには、この段階におけるリスクマネジメントの機会として以下の例示がされている。

- ①安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体
- ②幅広い物質物性 (粒度分布、水分含量、流動特性など) について化合物特性や、
- ③製造法の選択や、製造工程のパラメーターに関する深い知識取得
- ④原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、賦形剤、包装材料の重要特性の評価
- ⑤適切な規格や製造管理法を確立 (製剤開発で得られた、品質特性が持つ臨床使用における重要性に関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技量)
- ⑥品質特性の変動 (製品・材料の不良、製造不良) の抑制  
スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目 (生物学的同等性、安定性など) の評価
- ⑦デザインスペース (Q8) の有効活用

このように Q9 の付属文書では主に技術的な領域での適用を推奨している。

一方、Q8 ガイドライン (参考文献8) の目的には“(申請書の) 製剤開発の経緯の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。製剤開発の経緯の項は、審査官及び査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取り組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。”とある。



この部分では企業の行った製品設計・製造プロセスリスクアセスメント及び製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること（民から官へのリスクコミュニケーション）を求めている。さらに、規制の適用の程度がリスクの程度、特に知見に対する曖昧さに起因することをリスクマネジメントの原理に基づき踏み込んで述べている。

Q9 についてはガイドライン自身から要件は創出されないが、他の品質関連ガイドラインの実行あるいは行政方針の策定の基礎となるような重要ガイドラインとなることが予想される。医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることを希望する。

## C2 Q10に関する考察

合意されたスコープ：製品ライフサイクルを通じた包括的品質システム

(Comprehensive quality system for product life cycle that)

の具体的な上位概念には、

1. 現在の GMP を補完するシステム。  
(complements existing cGMPs or GMPs)
2. ICH の Q ガイドラインの要点を適用したシステム。

(focuses on those elements that facilitate application of ICH Quality Guidelines (e.g. ICH(Q8))

3. 継続的改善を推進するシステム。

(facilitates continuous improvement in pharmaceutical manufacturing)

の3つが含まれる。このガイドラインを作成するための手法としては

- ①現在の GMP を補完するために、ISO9000 の基準を出発点にする。
- ②医薬品の品質システムとして説明・解析する。
- ③製品ライフサイクルを通じた継続的改善および

包括的品質システムの必要性ならびに機会を強調するために、科学を基礎とした要素を特定し充実させる。

：となっている。

又、会議内外で聞こえる行政・企業の本音・認識はおおよそ以下のようなものである。

FDA: 21 世紀 GMP など、自らの業務改革に ICH の議論を利用したい。さらに FDA の業務手法に他極も合わせられればなお良い。又、大企業であっても、研究機関から工場への知識移転は不十分で問題は多い。従来の GMP などのシステムには科学性の欠如している部分がある。

EU: 企業が ISO をベースにした品質システムを持つのは EUGMP にあるように当然である。EUGMP にあるようなシステムを ICH で採用すれば、査察相互受け入れもスムーズに行くはずだ。一方、EU では製造法の変更手続きを決めたばかりであり、ICH の議論に過大な期待をされても困る。

EFPIA, PhRMA: 一部の行政が行っている、査察、審査は官民ともに資源を浪費させている。特に EU の変更手続きの現状は継続的改善を妨げる最大要因である。

さて、合意されたスコープ、作成の上位概念、本音・認識を総合すると、

「合意する“品質システム”の下に、官側は企業に明確な経営者責任 (ISO 要素)、製品ライフサイクルを通じた科学 (ICH Q ガイドライン Q1-Q8) とリスクマネジメント (Q9) をもって適切な品質保証を求める。一方、企業側は当該“品質システム”を適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる」との構図が浮かびあがる。もちろん、この構図から医薬品品質保証のあるべき未来図になるようなガイドラインになることが期待される。

一方、どのような“品質システム”になるかに

拘わらず、おそらく、それは業務の流れを示すシステムであり、品質基準そのものあるいは基準評価のためのプロトコール集にはならないと予想される。しかし、システムを運営するためには、基準（例えばICHのQガイドライン）が必要であり、一つの基準で運営するのなら短期間のうちに基準を揃える必要が出てくる。それが出来なければ、二つのシステムを国としても、企業としても運営せざるを得ない好ましくない状況に遭遇するリスクがある。

## 結論

ICH 品質リスクマネジメントガイドラインの作成経過とガイドラインの骨子を説明した。製剤開発から製造管理における適用例、製剤均一性の保証を事例としてとりあげ、リスクマネジメントの技術開発への適用、一般的方針への適用が有益であることを解説した。ICHQ9 専門家会議有志により、多岐にわたる分野の品質リスクマネジメントの教育資料が作成される。それらも参考にしつつ、医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることが期待される。

又、ICH 品質システム (Q10) トピックの初期の議論経過を述べ、ガイドラインがどのような構図を持つかを考察した。医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示すことが期待される。一方Q10で合意される内容が日本の既存製品に対する規制に好影響を与えるが、Q10適用システムと従来のシステムの二重運営を強いるような状況を発生させかねないとの懸念がある。Q10のスコープには異論はないがガイドラインの効果・影響を初期段階から覚悟して進める必要がある。

## 添付資料 リスト

添付資料1 品質リスクマネジメント(Quality Risk Management QRM)ガイドライン

(英文最終文書)

添付資料2 品質リスクマネジメント(Quality

Risk Management QRM)ガイドラインの骨子  
添付資料3 即時報告会スライド Q10部分  
添付資料4 ICH Q10 Concept paper  
添付資料5 即時報告会スライド

## 研究発表

1) 檜山行雄 品質に関するトピックの動向 平成17年6月21日 第12回ICH即時報告会、医薬品研究 37、131-139 (2006)

## 参考文献

1. ICH Q9 ガイドライン、“Quality Risk Management”, [www.ich.org](http://www.ich.org)
2. 平成15年度厚生労働科学研究分担研究報告書“製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向調査研究”
3. 平成16年度厚生労働科学研究分担研究報告書“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動向調査研究”
4. 松村行栄 品質に関するトピックの動向—Q9:品質にかかわるリスクマネージメント—平成16年7月8日 第10回ICH即時報告会、医薬品研究 35、581-585 (2004)
5. 檜山行雄 品質に関するトピックの動向 平成17年6月21日 第12回ICH即時報告会、医薬品研究 37、131-139 (2006)
6. 檜山行雄 品質に関するトピックの動向 平成17年12月日 第13回ICH即時報告会、医薬品研究 公表予定
7. Chris Potterら  
“Design Space and Regulatory Flexibility-A Way Forward EFPIA Team producing Mock P2 Document” AAPS workshop, Pharmaceutical Quality Assessment-A Science and Risk-Based CMC Approach in the 21<sup>st</sup> Century, October 5-7, 2005 North Bethesda, USA
8. ICH Q8 ガイドライン  
“Pharmaceutical Development”, [www.ich.org](http://www.ich.org)

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY RISK MANAGEMENT

Q9

Current *Step 4* version  
dated 9 November 2005

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

**Q9**  
**Document History**

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q9	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	22 March 2005	Q9
Q9	Approval by the Steering Committee of <i>Post Step 2</i> correction	15 June 2005	Q9

**Current *Step 4* version**

Q9	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	9 November 2005	Q9
----	--	-----------------------	----