

原 著

C型肝炎ウイルス RNA の遺伝子検査法のための 第一次国内標準品の作製

水沢左衛子^{1)b} 岡田 義昭^{1)a)b} 堀内 善信^{2)b} 田中 建志^{3)b}
佐藤 功栄^{3)b} 金子 健二^{4)a)b} 佐々木祐子^{5)b} 田中 利明^{6)a}
伴野 丞計^{7)a} 友水 健雄^{4)b} 速水 照一^{5)a)b} 土方美奈子^{8)b)c}
平子 一郎^{9)a)b)d} 真弓 忠^{10)a} 三上 貢一^{11)a)b)e} 三代 俊治^{8)a)b}
宮本 誠二^{12)a)b} 牟田 健吾^{12)b} Thomas Weimer^{13)b}
Todd Gierman^{14)b} 小室 勝利^{1)a} 山口 照英^{15)a}

¹⁾国立感染症研究所血液・安全性研究部, ²⁾国立感染症研究所細菌第二部, ³⁾埼玉県赤十字血液センター,

⁴⁾日本製薬株式会社, ⁵⁾株式会社ベネシス, ⁶⁾バクスター株式会社バイオサイエンス事業部,

⁷⁾日本赤十字社血漿分画センター, ⁸⁾東芝病院研究部, ⁹⁾バイエル薬品株式会社, ¹⁰⁾自治医科大学,

¹¹⁾アベンティス ファーマ株式会社, ¹²⁾財団法人化学及血清療法研究所, ¹³⁾アベンティス ベーリング,

¹⁴⁾バイエルヘルスケア, ¹⁵⁾国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞薬品部,

^{a)}血液事業部会安全技術調査会 血漿分画製剤の安全性確保対策の検討小委員会

(委員長: 国立医薬品食品衛生研究所 山口照英),

^{b)}NAT 国内標準品作製のための共同研究グループ

^{c)}現国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部,

^{d)}現シェリング・プラウ株式会社, ^{e)}現バイエル薬品株式会社

(平成17年1月5日受付)

(平成17年5月6日受理)

ESTABLISHMENT OF THE FIRST NATIONAL STANDARD FOR NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNOLOGY ASSAY FOR HCV RNA

Saeko Mizusawa^{1)b}, Yoshiaki Okada^{1)a)b}, Yoshinobu Horiuchi^{2)b}, Takeshi Tanaka^{3)b},
Koei Sato^{3)b}, Kenji Kaneko^{4)a)b}, Yuko Sasaki^{5)b}, Toshiaki Tanaka^{6)a},
Tosugikazu Tomono^{7)a}, Takeo Tomomizu^{4)b}, Shouichi Hayami^{5)a)b}, Minako Hijikata^{8)b)c},
Ichiro Hirako^{9)a)b)d}, Makoto Mayumi^{10)a}, Koichi Mikami^{11)a)b)e}, Shunji Mishiro^{8)a)b},
Seiji Miyamoto^{12)a)b}, Kengo Muta^{12)b}, Thomas Weimer^{13)b}, Todd Gierman^{14)b},
Katsutoshi Komuro^{1)a} and Teruhide Yamaguchi^{15)a}

¹⁾Department of Blood and Safety Research, The National Institute of Infectious Diseases,

²⁾Department of Bacteriology II, The National Institute of Infectious Diseases,

³⁾Japanese Red Cross Saitama Blood Center, ⁴⁾Nihon Pharmaceutical Co. Ltd.,

⁵⁾Benesis Corporation, ⁶⁾Baxter Limited BioScience, ⁷⁾Japanese Red Cross Plasma Fractionation Center,

⁸⁾Department of Medical Science, Toshiba General Hospital, ⁹⁾Bayer Yakuin Ltd.,

¹⁰⁾Jichi Medical School, ¹¹⁾Aventis Pharma Co. Ltd.,

¹²⁾The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, ¹³⁾Aventis Behring Ltd., ¹⁴⁾Bayer Healthcare,

¹⁵⁾Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Science,

^{a)}Subcommittee on Safety for Plasma-Derived Products

(Chairman : Teruhide Yamaguchi, National Institute of Health Sciences),

^{b)}Working Group on the Establishment of National Standards for Nucleic Acid Technology Assay,

Present address ; ^{c)}Department of Respiratory Diseases, Research Institute,

International Medical Center of Japan., ^{d)}Schering-Plough K.K., ^{e)}Bayer Yakuhin, Ltd.

The First WHO International Standard for HCV RNA for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT) Assay (96/790) was established in 1997. The aim of our collaborative study was the establishment of the Japanese National Standard for HCV RNA calibrated against the WHO International Standard. The candidate materials were evaluated in the following two steps. First, titers of two HCV positive plasma (119 and 122) diluted in cryosupernatant were evaluated, and plasma 122 was chosen as the source plasma for the candidate for the national standard. Then, candidate 122 was prepared by diluting the source plasma to approximately 10^5 international units (IU)/ml in cryosupernatant. The relative potency of the candidate was measured against the International Standard by the end-point method. Seven laboratories from three countries participated in the collaborative study. Four laboratories used the Roche Amplicor assay (Version 1) and 3 laboratories used in-house PCR methods. There was reasonable agreement among the mean estimates from the laboratories. The overall mean potency of the candidate relative to the International Standard was $10^{5.00}$ ($10^{4.80} \sim 10^{5.20}$) IU/ml. The sample was accepted as the first Japanese national standard and assigned a titer of 100,000 IU/ml. Each vial of the National Standard contains 0.5 ml of HCV plasma (genotype 1b) diluted in cryosupernatant and should be stored at -80°C .

Key words : HCV, The WHO International Standard, National Standard, Nucleic acid technology (NAT) assay, Blood safety

1. はじめに

供血者のC型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体スクリーニングを実施したにもかかわらずヨーロッパとアメリカ合衆国では血漿分画製剤によるHCVの感染が報告された。これは、HCVに感染してから抗体が検出されるまでのウィンドウ期の血漿が原料血漿に混入していたためと考えられた¹⁾²⁾。そこで、血液製剤のより一層のウイルス学的安全性の確保を目的としてヨーロッパでは1999年7月1日から原料血漿プールでHCV-RNAの核酸増幅検査(NAT)を実施することになった。すでにイギリスをはじめオランダ、ドイツ、イタリア、アメリカ合衆国の各国では標準品やランコントロールを作製しており、NATを実施する施設で使用されていたが、HCV-RNA量がコピー数やgenome equivalent等まちまちの単位で表示されていたので、標準品のHCV-RNA量やNAT法の感度を相互に比較することが出来なかった。イギリスのNIBSCによってHCV-RNA

の国際標準品作製のための国際共同研究が組織され、1997年10月にWHO国際標準品(96/790)が制定され、国際単位を用いて各国参照品の力価を比較することが可能になった³⁾⁴⁾。わが国においては厚生省告示第427号によって、平成13年3月1日から製造され、又は輸入される血液製剤の原料血漿についてB型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAに対するNATを実施しなければならないことに改められた。実際にはそれ以前に日本赤十字社の献血血液とすべての血漿分画製剤製造所の原料血漿プールについてHCV-RNAのNATが実施された。しかし、施設ごとにNAT法が異なり、自家標準品やキットの標準品の表示単位が統一されていなかったため、それぞれの施設での感度や精度を比較・評価することができなかった。国際単位で表示された広く認められた標準品を用いて感度や精度を測定することにより、施設間の比較や評価が可能になると考えられた。一方、国際標準品

はその配布数も限られており、国際標準品に対して較正された我が国独自の国内標準品の作製が望まれていた。そこで、血漿分画製剤の安全性確保対策の検討小委員会（以下、小委員会と略）はHCV-RNA量を国際単位で表示した国内標準品を作製するための共同研究を組織し、第一次HCV-RNA国内標準品を作製したので報告する。国際標準品はgenotype 1であるが、国内標準品は我が国で最も頻度の高いgenotype 1bとした。現在、さまざまなウイルスについて臨床や研究の場でNATが実施されているが、国内標準品として定められたものはまだない。その意味で、本標準品は我が国で初めて作製されたウイルスのNATのための国内標準品でもある。

2. 材料および方法

1) 国内標準品候補の原料血漿の選択

日本赤十字社より供与されたHBs抗原、抗HIV-1/2抗体、HBV-DNA、HIV-RNAのすべてが陰性で、HCV陽性の血漿の中から日本で最も高頻度に見られるgenotype 1bの2つの血漿（119と122）を標準品の原料候補とした。各原料血漿の一部を脱クリオプール血漿で約 10^6 国際単位（IU）/mlに希釈して -80°C で凍結・保存した試料を調製し、HCV-RNA国際標準品とともに参加施設に配布した。各施設は測定ごとに新しいバイアルの候補品を脱クリオ血漿で希釈して10倍希釈系列（ 10^{-1} から 10^{-7} ）を調製することとし、日を替えて2回定性的な方法でエンドポイントの測定を実施した。一重測定を原則としたが、日常的に二重測定を実施している場合は二重測定した（第1回測定）。このとき使用した国際標準品は小分けして -80°C に凍結保存して第2回測定に用いた。

2) HCV-RNA国内標準品候補の作製と評価

1)で選択した血漿122（PHA力価 2^4 、RNA量 $2\sim 3\times 10^6$ IU/ml、容量185ml）をあらためて約 10^6 IU/mlに脱クリオ血漿で希釈、0.5mlずつガラス瓶に分注し -80°C で凍結して、HCV-RNA国内参照品候補122（候補品）とし、参加施設に送付した。各施設は初回は10倍希釈系列で予備的なエンドポイントを測定し、より正確なエンドポイントの値を得るために2回目以降はそのエンドポイン

トをはさんで7段階の 10^{0-6} 希釈系列を測定ごとに調製し、日を替えて4回測定を実施した（第2回測定）。参加施設から返送された結果を集計して、HCV-RNA国内標準品候補のWHO国際標準品に対する力価を推定した。

3) 参加施設と測定方法

日常的にHCV-NATを実施している9施設（国内6施設、米国2施設、ヨーロッパ1施設）に候補品を配布し、7施設（国内5施設、米国1施設、ヨーロッパ1施設）から試験結果が返送された。核酸の抽出と増幅の方法は各施設の任意の方法で実施した。

4) 測定値の分析

候補品、国際標準品についてそれぞれのエンドポイント濃度の対数値の平均を求め、その比を国際標準品に対する候補品の対数相対力価とする。施設ごとに国際標準品に対する候補品の対数相対力価とその95%信頼区間を推定した。7施設から得られた対数相対力価の加重平均を求めて候補品の対数相対力価を推定した。対数相対力価の真数は国際標準品に対する候補品の相対力価を現すので、真数の値を国際標準品の力価に乗じて候補品の力価を推定した。

3. 結果

1) 参加施設が実施した測定方法

血漿分画製剤製造所5施設（国内3、海外2）、公的機関1施設、その他1施設の合計7施設から結果が返送された。Table 1に参加施設を表すコード番号、抽出法、検出法を示す。4施設がアンプリコアHCV（Ver. 1）変法、2施設が自家法のnested PCR法、1施設が自家法のsingle PCR法を用いて測定した。反応当たりの試料の量は $40\sim 400\mu\text{l}$ の血漿に相当した。

2) 原料血漿の選択

国内標準品は様々なNAT法に使用されるので、候補品にふさわしい原料を選択する目的で、第一回測定では2つのHCV陽性血漿119と122を希釈した試料を配布して測定した。大きな相違がなかったので、より多くの標準品の作製が可能ないように容量の大きい血漿122を候補品の原料として選択した。血漿122のHCVコア領域の塩基

Table 1 Assays used in the collaborative study.

Laboratory	Assay	Extraction ^a	Eq. Vol. Amplified ^b
1	Amplicor	R&D	100
2	In-house single PCR	In-house Nal	40
3	Amplicor	Amplicor	50
4	Amplicor	R&D	100
5	Amplicor	QIAamp	400
6	In-house nested PCR	R&D	100
7	In-house nested PCR	R&D	100

a) R&D: Smi test EX R&D (Nippon Genetics Co. Ltd.)

Amplicor: Amplicor HCV version 1 (Roche)

QIAamp: QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN)

b) Eq. Vol. Amplified: the equivalent volume of sample that was amplified in an assay

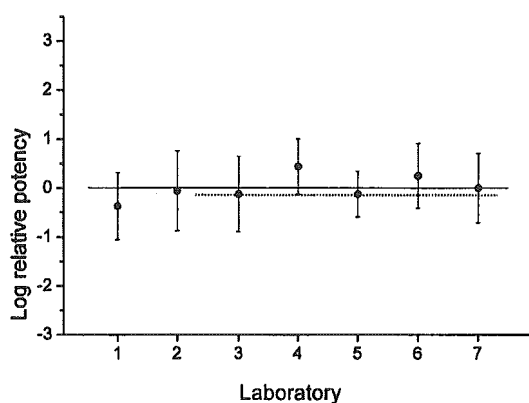


Fig. 1 Log relative potency of candidate 122 to the international standard (96/790). The laboratory code number and assay methods are explained in Table 1. The solid line indicates the mean log relative potency calculated from all data, $-0.001 (-0.204 + 0.201)$. The dotted line indicates the mean log relative potency calculated from the data excluding those of the laboratories 1 and 2, $+0.066 (-0.161 + 0.292)$.

配列を決定して genotype 1b であることを確認した。

3) 候補品 122 の国際標準品 (96/790) に対する力価の推定

あらためて候補品を送付し、7施設において $10^{0.5}$ 希釈系列で測定した(第2回測定)。5施設で独立の4回の測定、2施設で各2回繰り返し測定を独立に4回行った。エンドポイント法により国際標準品に対する候補品の対数相対力価を求め

Table 2 Estimated log potency of candidate 122 calibrated against the international standard (96/790). Overall (a) = the overall mean log potency calculated from all laboratories. Overall (b) = the overall mean log potency calculated from data excluding those of laboratories 1 and 2.

Laboratory	log ₁₀ IU/ml		
	Mean	Minimum	Maximum
1	4.63	3.94	5.31
2	4.94	4.12	5.75
3	4.88	4.11	5.66
4	5.44	4.88	6.00
5	4.88	4.41	5.34
6	5.25	4.59	5.91
7	5.00	4.29	5.71
Overall (a)	5.00	4.80	5.20
Overall (b)	5.07	4.84	5.29

た。なお、エンドポイントが最大希釈と同等となった場合は最大希釈をエンドポイントとした。また、不連続な陽性結果を含む場合は希釈率の高いほうをエンドポイントとした。施設毎に候補品の国際標準品に対する対数相対力価とその95%信頼区間を求め、全施設の測定結果を用いて候補品の国際標準品に対する対数相対力価を推定した。Fig. 1に示すように全施設の結果は誤差の範囲で一致し、国際標準品に対する候補品の対数相対力価の平均は $\log_{10} 10^{-0.001}$ であった。WHO国際標準品(96/790)の力価は 10^5 IU/ml であるから、候補品の力価は $10^{5.00}$ ($10^{4.80 \sim 5.20}$) IU/ml、即ち 100,000 IU/ml

と推定された (Table 2).

参加7施設中, 施設1では測定4回中3回でエンドポイントが最大希釈と同等となった. また施設2では不連続な陽性結果が多く, 測定結果のばらつきが大きかった. そこで, この2施設を除く5施設の測定結果を用いて分析した結果, 5施設の結果は誤差の範囲で一致し, 国際標準品に対する候補品の対数相対力価の平均は $\log 10^{0.066}$ であった (Fig. 1). よって, 候補品の力価は $10^{5.07}$ ($10^{4.84 \sim 5.29}$) IU/ml, 即ち 116,300 IU/ml と推定され, 全施設の結果を用いた分析結果と有意な相違は認められなかった (Table 2). 最尤法で本研究の測定値を分析すると候補品の推定力価は $10^{5.07}$ ($10^{4.86 \sim 5.30}$) IU/ml となり, 2つの分析法による推定値はよく一致した.

以上の結果から, 候補品 122 の国際標準品に対する力価は $10^{5.00}$ IU/ml と推定され, 力価 100,000 IU/ml の国内標準品として 1999 年 12 月に小委員会承認された.

4. 考 察

一般に個々の施設で国際標準品に対する2次標準品を作製すると新たな誤差が生じるので, 異なる2次標準品を用いて測定した結果を相互に比較するのは困難である. HCV-RNA NAT 試験において異なる施設間での測定値の比較や施設毎の検出感度の管理を実施するためには性状が詳しく調べてある広く認められた共通の標準品が必須である. 本共同研究によってわが国で初めて, 国際単位表示された HCV-RNA の国内標準品が制定された. 候補品の 95% 信頼区間は力価 $10^{5.00}$ IU/ml に対して $10^{4.80 \sim 5.20}$ IU/ml であった. また参加施設のなかの力価の最大は $10^{5.44}$ IU/ml (施設 4), 最小は $10^{4.63}$ IU/ml (施設 1) で $10^{0.81}$ 倍の相違であった (Table 2). これらの値はエンドポイントの測定を $10^{0.5}$ 倍希釈系列で実施したことを考慮すると十分に小さいといえる. これは本共同研究の参加施設を日常的に HCV-NAT を実施している信頼性の高い施設に限ったためと考えられる. 国内標準品は分与される予定であるので, 血液製剤の安全性確保のための NAT 試験法や診断薬の評価, 臨床

検査センターにおける HCV-RNA 検査の評価に広く用いられるようになれば, 相互の性能を容易に比較することが可能になり, 試験法・検査技術の向上が期待できる. 各施設で国内標準品を用いて繰り返し測定することにより有効検出限界の推定値を得ることが可能である. こうして得られた有効検出限界をもとに, たとえば 95% 陽性反応を得られる濃度と 50% 陽性反応を得られる濃度の標準品を常に測定に加えた測定結果を集積し, 継続的に各試験法の感度管理の精度向上を図ることが望まれる.

5. 結 論

血漿の HCV-RNA の NAT のための国内標準品を作製した. 国内標準品は HCV 抗体陽性の HCV genotype 1b 陽性血漿を脱クリオ血漿で希釈し, 0.5ml ずつバイアルに分注, -80°C で凍結保存したもので, その力価は 100,000 IU/ml である.

謝辞: 本研究で作製した国内標準品は国内献血血液から製造された. 本共同研究は厚生労働省科学研究費補助金「医薬安全総合研究事業, 血液製剤の安全性向上に必要な試験法評価法の開発と改良に関する研究」の助成により行われた.

文 献

- 1) Yu MW, Mason BL, Guo ZP, Tankersley DL, Nedjar S, Mitchell FD, Biswas RM, Nübling CM, Willkommen H, and Lower J: Hepatitis C transmission associated with intravenous immunoglobulins. *Lancet*, 345: 1173-1174, 1995.
- 2) Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW, Zaaijer HL, Lelie PN: Transmission of hepatitis C virus by anti-HCV-negative blood transfusion. *Vox Sang*, 68: 55-56, 1995.
- 3) Saldanha J, Lelie N, Heath A and WHO Collaborative Study Group: Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. *Vox Sang*, 76: 149-158, 1999.
- 4) Saldanha J, Heath A, Lelie N, Pisani G, Nübling M, Yu M and The Collaborative Study Group: Calibration of HCV working reagents for NAT assays against the HCV international standard. *Vox Sang*, 78: 217-224, 2000.

品質に関するトピックの動向—Q9—**

檜山行雄*

1. 品質リスクマネジメント (Q9)

品質リスクマネジメントの日本の代表は、業界側はエーザイの松村氏、行政側は筆者が担当しています。Q9のステップ2文書は、2005年2月の電話会議の後に合意しました。

Q9の位置づけを理解するためには、このトピックのICHでの取組みの経緯を理解することが重要です。Table 1に示すように2003年7月にGMPワークショップがブリュッセルで開催され、GMPシステムの調和に対し、様々な問題点及び期待が表明されました。その結果、「リスクマネジメントとサイエンスに総合的に立脚した製品のライフサイクルを通じた調和された医薬品クオリティシステム」というICHのビジョンが採択され、そのビジョンに向けて段階的に作業を進めていくことが合意されました。このビジョンの中にはサイエンス、リスクマネジメントというキーワードがあります。これはサイエンスに関しては製剤開発 (Q8) に期待し、リスクマネジメントはQ9が担当するということを意味します。

また、ライフサイクルという言葉も出てきます。これは、行政側からは審査から監視まで、企業側からは研究開発から上市後までを含みます。

ICHのビジョンに向けて、段階的に作業を進めていくことが合意された中の一つが品質リスクマネジメントに関するガイドライン (Q9) です。このガイドラインそのものでは新たな規制を導入しませんし、規制緩和を約束するものでもありません。この点がガイドラインとしての大きなポイントです。更にもう一点は企業の活動だけでなく、行政の活動にも言及しているところが特徴です。

2. 品質リスクマネジメント関連用語の定義

(Table 2)

「品質リスクマネジメント」とは、医薬品のライフサイクルにわたる品質リスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスと定義されています。「リスクマネジメント」とは、一般的にリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーションの各作業に対し、品質マネジメント方針、手順、実施を体系的に適用することです。これを医薬品の品質分野に持ち込んできたものが品質リスクマネジメントです。

「リスク」は危害の発生の可能性とそれが発生したときの重大性の組み合わせと定義しています。これはISO 51番の定義を採用しています。「危害」は健康への被害、製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含むと定義しています。「ハザード」は可能性のある危害の原因と定義しています。Table 2に示した定義はリスクに関し日常で我々が使う言葉とは異なっています。したがって、今後ガイドラインの精査をする際には定義を良く理解した上ですすめて欲しいと思います。

3. Q9ガイドライン (Table 3)

ガイドラインは序文から参考文献まで8節に分かれ、最後に付属書が付いています。英語版は、既にICHのサイトに掲示されています。日本語訳に関しては現在、鋭意準備中ですので、終わり次第速やかにステップ2文書として掲示する予定です (平成17年7月1日発出)。

リスクマネジメントは「リスク管理」と日本語で訳されていますが、異義のリスクコントロールとの

* 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

** 当協会主催の第12回ICH即時報告会 (平成17年6月21日) における講演による。

Table 1 ICHでの取り組み

- 2003年 7月, ブラッセル会議
- 2003年 11月, 大阪会議 SCにてCP承認
- 2004年 3月, ロンドン会議 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, SC承認/意見聴取開始
- 2005年 6月, パブリックコメント開始予定
(日本)

Table 2 品質リスクマネジメント関連用語の定義

- 品質リスクマネジメント
医薬品のライフサイクルにわたる品質リスクについてのアセスメント, コントロール, コミュニケーション, レビューからなる系統だったプロセス
- リスクマネジメント
リスクのアセスメント, コントロール, コミュニケーションの各作業に対し, 品質マネジメント方針, 手順, 実施を体系的に適用すること
- 製品ライフサイクル
製品の開発初期から承認前, 承認後を通じ, 製造販売中止に至るまでの全過程
- リスク(Risk)
危害の発生の可能性とそれが発生したときの重大性の組み合わせ(ISO/IEC Guide 51).
- 危害(Harm)
健康への被害. 製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む.
- ハザード(Hazard)
可能性のある危害の原因 (ISO/IEC Guide 51).

Table 3 目次

1. 序文
 2. 適用範囲
 3. QRMの原則
 4. 一般的なQRMのプロセス
 5. リスクマネジメントのツール
 6. QRMの医薬品業界及び規制当局における活動への組み込み
 7. 定義
 8. 参照文献
- 付属書 I (QRMの実践機会)

誤用を避けるためカタカナのリスクマネジメントを採用しています。このガイドラインは20数ページに及ぶものです。序文、適用範囲の次に定義を確認

しながら読むことをお勧めします。

このガイドラインの目的は、品質リスクマネジメントの適用範囲、原則、プロセスを定義し、道具の説明及び医薬品分野での活動事例、用語を定義するものです。つまり、リスクマネジメントが医薬品の品質分野によりよく取り入れられるためのガイドラインであってどの程度リスクを受け入れるべきか等の議論ではありません。

3.1 序文 (Table 4)

序文では現状の認識が記載されています。医薬品分野ではリスクマネジメントが十分使われていないこと、しかしリスクマネジメントが品質システムの有用な構成要素であるという認識はしていること、更に利害関係者により潜在リスクが異なるように認識や捕え方も異なることと記載されています。

このガイドラインに期待する事項としては、製品ライフサイクルを通じ、予防的な手段を提供することにより高品質の医薬品の供給を確実にするということが挙げられます。また、このガイドラインはICHのQ1から始まる他の品質文書とは独立して品質関連の要件を示しています。他のガイドラインを補完するためのベースとなる文書となることも期待されています。

Table 4 序文

現状

- 医薬品分野ではQRMが十分に貢献していない。
- しかし、QRMが品質システムの有用な構成要素としての重要性は認識されている。
- ステークホルダーにより潜在リスクが異なり、認識や捕え方も異なる。

期待

- ライフサイクルを通じ、予防的な手段を提供することにより、高品質の医薬品の供給を確実にする。
- ICHの他の品質文書とは独立し、品質関連の要件などを補完する基礎文書または知識源となる。

適用条件

- 現行の法規制の要件を超えた、新たな期待事項は創出されない
- 運用において、正式および略式の手法が許容される
- 薬事関連法規の遵守義務、業界と当局間のコミュニケーションは変わらない

ガイドラインの適用条件は、現行の法規制の要件を越えた新しい期待事項は出さないこと、リスクマネジメントの運用において、正式あるいは略式の手法が許されること、及び現行の薬事関連法規の遵守義務、業界と当局の間のコミュニケーションに関しては変わらないこと、の3点です。

3.2 適用範囲

ガイドラインの適用範囲は、Table 5に示すように原薬、溶剤、添加剤、包装及び表示材料を含めた医薬品原薬、医薬品製剤、生物起源由来医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品などすべての医薬品です。製品に関しては、ライフサイクルにわたる開発、製造、流通、更に行政に関しては査察、承認申請あるいは審査に関して適用されます。

3.3 QRMの原則

このガイドラインでは、品質リスクマネジメントの重要な二つの原則が示されています。一つは品質に係わるリスクの評価は、最終的には患者への潜在的な危害と結びついていなければならないこと、すなわち患者の保護に帰結することが原則ということです。これはリスクマネジメントの対象が誰に対するリスクかという議論から出てきた結論です。

もう一つはリスクマネジメント一般に言えることですが、リスクマネジメントの実施にあたっての資源配分はリスクの程度に相応したものをを用いるということです。

3.4 QRMのプロセス

Fig. 1及びTable 6に品質リスクマネジメントの一般的なプロセスを示します。リスクマネジメント

Table 5 適用範囲

- 原薬、医薬品製剤、生物起源由来医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品
- 原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料の使用
- 製品のライフサイクルにわたる開発、製造、配送、査察、承認申請/審査

ト・プロセスが開始すると次はリスクアセスメント、2番目はリスクコントロール、3番目はリスクコミュニケーション、そして最後はリスクレビューという系統的なプロセスとなります。更にFig.1に示したリスクアセスメント、リスクコントロール、リスクコミュニケーションについてはそれぞれサブステップがあります。各要素のうち強調すべきものは個別に異なることと思われませんが、しっかりしたプロセスを作るために、これらすべての要素が適切なレベルで考慮されるべきです。

3.4.1 責任

意思決定者は、組織内のさまざまな機能及び部門にわたる品質リスクマネジメントの調整、リスクマネジメントの定義づけと経営資源の投入そしてプロセスの確実な実施という3つの義務を負います。

また、リスクマネジメントのチームに関してはそれぞれ適切な分野の専門家を入れたチームを作ります。Table 6に専従チームと記載してありますが、これはあくまでも理想的なケースであって必ずしも専従のチームを作らなければならないということではありません。

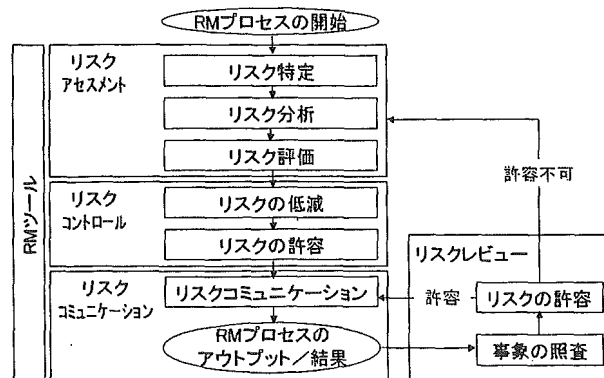


Fig. 1 一般的なQRMのプロセス

Table 6 一般的なQRMのプロセス

<p>1 責任</p> <ul style="list-style-type: none"> • 意思決定者： <ul style="list-style-type: none"> - QRMを調整する義務 - 定義づけ、経営資源投入の義務 - プロセスの確実な実施の義務 • 専従チーム <ul style="list-style-type: none"> - QRMに精通した者 - 適切な分野の専門家 <p>2 QRMプロセスの開始</p> <ul style="list-style-type: none"> • 何がリスクかを定義する • 背景情報・データを収集する • 意思決定者の関与を定義する • 推進者、投入資源を明確にする • 実施計画・成果物を明確にする <p>3 リスクアセスメント</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」から構成される。リスクマネジメントのプロセスの中で、決定を支持する情報を整理し、組み立てる系統だったプロセス <ul style="list-style-type: none"> - うまくいかないかもしれないのは何か？ - うまくいかない可能性はどれくらいか？ - うまくいかなかった場合、結果（重篤性）は？ <p>4 リスクコントロール</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「リスク低減」、「リスク受容」の決定を含む。リスクマネジメントの決定を実施するための行動（ISO Guide73） <ul style="list-style-type: none"> - リスクは受容レベルを超えているか？ - リスクの低減、抑制、回避に何が出来るか？ - 利益、リスク、資源のバランスの程度は？ - リスク抑制の結果、新たなリスクは発生しないか？ <p>5 リスクコミュニケーション</p> <ul style="list-style-type: none"> • リスクおよびリスクマネジメントの情報を、意思決定者および他のステークホルダー（患者、医療従事者、規制当局、製薬業界等）の間で交換、共有すること <ul style="list-style-type: none"> - 情報：リスクの存在の有無、本質、形態、発生の可能性、重篤性、受容可能性、対応、検出可能性、その他の側面 <p>6 リスクレビュー</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新しい知見や経験を考慮に入れる、リスクマネジメントプロセスの一過程 <ul style="list-style-type: none"> - 計画されたもの（製品レビュー、査察、監査、変更管理など） - 偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）
--

3.4.2 QRMプロセスの開始

リスクマネジメント・プロセスは、何がリスクかを定義する、背景情報・データを収集する、意思決定者の関与を定義する、推進者、投入資源を明確にする、実施計画・成果物を明確にする、という5項目から開始します。

3.4.3 リスクアセスメント

リスクアセスメントは、「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」の三つのステップから構成されています。

1番目の「リスク特定」とは、リスクに関する質問、あるいは問題の記述で特定されているハザードに関する情報を集める段階です。この情報には過去のデータ、過去の事象あるいは論理的な分析、また、寄せられた意見や利害関係者からの懸念などが情報として含まれます。

2番目の「リスク分析」は、特定されたハザードに関するリスクの推定です。「うまくいかないかもしれないのは何か?」、「うまくいかない可能性はどの程度であるか?」、「うまくいかなかった場合、結

果（重篤性）はどの程度であるか？」という質問が三つ提示してあります。最初の質問は「リスク特定」のためのもので、「リスクの分析」に関してはこの質問事項の2番目と3番目に着目して分析をします。

3番目の「リスク評価」は特定、分析されたリスクをあらかじめ決めておいたリスクの基準に従って比較する段階です。2番目のリスクに対する三つの質問が基本的となる非常に重要な質問ですが、それに対する答えの確実性、あるいはあいまいさについても考慮すべきポイントです。

3.4.4 リスクコントロール

リスクコントロールは「リスクの低減」「リスクの受容」の決定を含み、ISO 73はこの決定を実施するための行動であると定義されています。Table 6に示している「リスクは受容レベルを超えているか?」「リスクの低減、抑制、回避に何ができるか?」「リスクコントロールすることによってどのような利益が得られるか?」「それに投入する資源はどの程度なのか?」「バランスの程度はどうか?」という質問がこの段階では重要です。更に「リスクの低減」あるいは「リスクの受容」をするために何かを行う場合「新たなリスクが発生しないか?」を確認することも重要です。

3.4.5 リスクコミュニケーション

リスクコミュニケーションとはリスクとそのマネジメントに関する情報を意思決定者とそれ以外の人の間で交換することです。リスクコミュニケーションのステップは、Fig. 1のフローでは最後の前に記載していますが、必ずしも最後まで待つ必要はなく、どの段階で行ってもかまいません。

3.4.6 リスクレビュー

リスクレビューのポイントは、新しい知見や経験を考慮に入れてリスクマネジメントの結果を見直すべきということです。リスクレビューは、大まかに二つに分けることができます。一つは計画されたもの、すなわち製品レビュー（照査）、査察、監査、変更管理などで、もう一つは偶発的なもの、不良調査で判明した根本原因究明、回収などがあります。また、見直しの頻度はリスクの程度に応じることが重要です。

3.5 リスクマネジメントのツール

Table 7にリスクマネジメントのツールに関する

Table 7 リスクマネジメントのツール

科学的かつ実用的な決定の手助け
1. リスクマネジメントを促進するための基本的 手法 - フローチャート, チェックシート, 工程マ ップ, 特性要因図
2. 略式のリスクマネジメント - 観察結果や傾向, 情報集約等の経験主義的 手法
3. ハザード分析と重要管理点管理 (HACCP)
4. ハザードと操作性解析 (HAZOP)
5. 故障モード影響解析 (FMEA)
6. 故障モード影響致命度解析 (FMECA)
7. 故障の木解析 (FTA)
8. 第一次ハザード解析 (PHA)
9. リスクランキングとフィルタリング
10. 支援統計ツール 管理図など (受容管理図, 算術平均及び管 理限界を有する管理図, 累積図, シューハ ート管理図, 重み付き移動平均), 実験計画 法, ヒストグラム, パレート図, 工程能力分 析

事項を記載します。Table 7の順にガイドラインに記載されています。

3.6 QRMの医薬品業界及び規制当局における活動への組み込み

リスクマネジメントの医薬品業界及び規制当局における活動への取り組みについてTable 8に示します。詳細については付属文書に記載されている活動への取り組み例を参照して下さい。

3.7 定義と参考文献

クオリティリスクマネジメントに関連する用語の定義 (Table 9) が示され、最後に参考文献 (Table 10) が示されています。

3.8 付属書 (Table 11)

付属書には実践の機会がリストされています。1番目は企業側と規制当局双方の例として品質マネジメントが挙げられています。2番目は医薬品の企業

Table 8 QRMの医薬品業界および規制当局における活動への組み込み

- 課題の複雑度, 重大性に釣り合ったツール
- 略式: 単純で重大でない状況
- 正式: 複雑で重大な状況 (文書化が必要)
- 規制当局間での整合化された決定の推進

Table 9 定義

<ul style="list-style-type: none"> • 危害、ハザード、製品ライフサイクル、品質、品質リスクマネジメント、品質システム、要求事項、リスク、リスク受容、リスク分析、リスクアセスメント、リスクコミュニケーション、リスクコントロール、リスク評価、リスク特定、リスクマネジメント、リスクの低減、リスクレビュー、重篤性、ステークホルダー、傾向、不確実性

Table 10 参考文献

<ul style="list-style-type: none"> • 特定のツールについての詳細を知るための補助資料 • 完全な一覧ではない
--

の作業例として研究開発段階、施設管理、原材料の管理等から継続的改善まで挙げられています。3番目は規制当局の機会例として査察業務、審査業務が挙げられています。

4. Q8に関わるブリュッセル会議での話題

製剤開発 (Q8) に係わるブリュッセル会議での話題について説明します。Q8は業界側はエーザイの加藤氏、行政側は国立医薬品食品衛生研究所の奥

田氏が担当しています。Q8のコア部分が終わった後のQ8の補遺と、製剤開発に対応する原薬のICHガイドライン (Q8c) が話題となりました。

Q8は、ブリュッセル会議の前はFig.2の左側のようにQ8のPart 1, Part 2, Q8cと呼ばれていましたが、ブリュッセル会議の後はPart 1がQ8, Part 2はQ8のAddendumと呼ばれています。現状は、Q8はステップ2でパブリックコメントが進行中で (平成17年8月1日締め切り)、Addendumに関してはVersion 1の作業中です。

4.1 Q8 Addendum (補遺)

前述しましたように、Q8のAddendumは現在ド

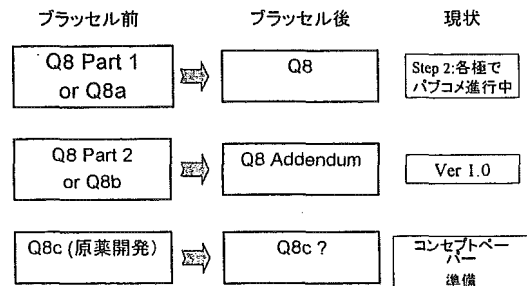


Fig. 2 Q8 シリーズ

Table 11 付属書 I : QRMの実践機会

<ul style="list-style-type: none"> • 製薬業界および規制当局でQRMを適用できる機会の例示 • 完全なリストではない • 現行の規制要件外の新たな期待事項を付加するものではない
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 医薬品業界および規制当局双方の作業の例 <ul style="list-style-type: none"> • 品質マネジメント (1. 1: 文書化, 訓練および教育, 品質 欠陥, 監査/査察, 定期的なレビュー, 変更マネジメント/変更管理) ◆ 医薬品業界の作業の例 <ul style="list-style-type: none"> • 開発 (1. 3) • 施設/装置/ユーティリティー (1. 4: 施設および設備の設計, 施設の衛生についての側面, 施設/装置/ユーティリティーの適格性確認, 設備の洗浄および環境管理, キャリブレーションと予防保全, コンピュータシステムおよびコンピュータ制御装置) • 原材料の管理 (1. 5: 原材料供給業者と受託製造業者の査定や評価, 出発原料, 保管/物流/配送条件) • 生産 (1. 6: バリデーション, 工程内サンプリングと工程内検査) • 試験検査室の管理および安定性試験 (1. 7: 安定性試験, 規格外試験結果, リテスト期間/有効期限) • 包装および表示 (1. 8: 包装設計, 容器による密閉方式の選択, ラベルの管理) • 継続的改善 (1. 9) ◆ 規制当局の作業の例 <ul style="list-style-type: none"> • 査察業務, 審査業務 (1. 2)

Table 12 Q8 Addendum (補遺)

- Version 1.0 のドラフトを作成 (現段階では非公開)
- 何をどのように記載するかの特長について留意
 - How にまで踏み込む内容を記述
 - “Design Space”を如何に設定するかの特長提示
 - Q6a 記載の剤形担当：経口固形製剤→米国，経口液剤→日本，注射剤→欧州)
 - 他の剤形 (吸入剤，経皮製剤など) についてもできるだけ記述
 - Q9 リスクツールの具体的な利用例

ラフト作成中です。その内容については Table 12 に示すように、1 番目は Q8 の本体から更に踏み込んで How に踏み込む内容を記述すること、2 番目は Q8 の本体にあるデザインスペースをいかに設定するかを具体的に提示すること、3 番目は Q6a に記載の剤形のうち、まずは経口固形製剤 (米国)、経口液剤 (日本)、注射剤 (欧州) を取り上げ、それぞれ () 内の局が担当してドラフトを作成している段階です。4 番目は吸入剤、経皮製剤などの他の剤型に対してもできるだけ記述することです。5 番目は Q9 のリスクツールを取り扱った具体的な利用例を補遺の中に入れてたいと考えています。

Q8 に関する議論について、内部的なものをもう少し詳しく説明しますと、Q8 のより具体的な解説を作成する段階でむしろ Q6a を改訂すべき、という意見がありました。Q6a では本文で現在のありべき姿について記述してありますので、一部の Decision tree には試験合格によって品質が確保されるというニュアンスを持たれる恐れがあり、このこと自体が製剤開発という Q8 のコンセプトと合わないという指摘がありました。しかし、結論として Q8 の作業グループは Q6a の改訂をするのではなく、Q8 の Addendum を利用して Q8 の考え方の普及を目指すこととなりました。

4.2 Q8C (Table 13)

原薬については、現在米国研究製薬協がコンセプトペーパーを作成している段階です。EWG で検討した後にドラフトを原薬関係者から意見を収集することとなっていますので、Q8 の Addendum の作業の後になると思います。

Table 13 Q8C

- コンセプトペーパーの Q8 EWG への提案
 - 原薬の開発に関する Q8 と同内容の ICH ガイドライン
 - PhRMA が起案
 - EWG で検討後、原薬関係者の意見収集

5. Quality System (Q10) (Table 14)

クオリティシステムに関する非公式会議が 2005 年 5 月 9, 10 日の 2 日間、ブリュッセルで開かれましたのでその報告をします。Q10 の代表は業界側が大塚製薬の山田氏、明治製菓の重光氏、行政側が筆者です。

5.1 背景

最初に説明しましたとおり、2 年前の 2003 年 7 月に共通のビジョンに対して最終的に品質システムを作ることが合意されましたので、今回再びプレーストーミングを行うこととなりました。

5.2 ICH-Q10 の非公式作業部会

この非公式作業部会に参加したグループは、通常の 6 パーティにオブザーバーも加わり、更に Q10 の会議の後に開催される Q8 の作業部会のメンバーも参加したため、合計 42 名の大きな会議となりました。全体としては専門家会議の立ち上げに前向きな討議になったと感じています。

5.3 非公式作業部会での会議の要点 (Table 14)

この会議の要点は、1 番目は 2003 年 7 月に合意された ICH のビジョンを達成するために必要な要素を調和する機会について再確認したことです。2 番目は品質システムの対象範囲について合意したことです。3 番目はガイドラインが解決を目指すべき目的について議論したことです。4 番目は調和するアクションのタイプを提案したこと、5 番目は、このガイドラインがない場合、どのようなデメリットがあるかをリストアップしたことです。以上のように、非常に有益な議論となりました。

5.4 ガイドライン (案) の対象範囲

本ガイドラインの対象範囲は 2003 年 7 月のビジョンと同じですが、製品ライフサイクルを通じた包括的なクオリティシステムとし、更に既存の GMP を補完し、Q8 などの ICH の品質ガイドラインの適用を促進することも含まれます。ご存じのように ICH の品質分野ガイドラインはもともと新薬の審

Table 14 Q10 (Quality Systems) について

- ◆背景:2003年7月のICHブラッセル会議における合意事項
 - 共通のビジョン (合意)
 - ・ 製品のライフサイクルを通じて適用されるハーモナイズされた Quality System のための国際的なプラン
 - このプランは下記を推進する
 - ・ 科学的なリスク評価及びリスクマネジメントにもとづく、企業の品質システム及び審査 (評価) ・ 査察の統合化されたアプローチ
 - ICH-Q10 (Quality System)の非公式作業部会
 - 参加したグループ
 - ・ 6 Parties (FDA, PhRMA, EMEA, EFPIA, MHLW, JPMA)+オブザーバー4 Parties
 - ・ Q8 及び Q10 の合同メンバーで会議を実施。
 - ・ 計 42 名が参加
 - 5/9, 5/10 の 2 日間実施。
 - 全体として専門家会議立ち上げに向けた前向きな討議となった。
 - ◆ICH(Q10)非公式専門家会議の要点
 - 2005年5月9日~2005年5月10日
 - ・ 合意された ICH のビジョンを達成するために必要な要素をハーモナイズする機会との認識で一致
 - ・ Quality System の対象範囲の理解
 - ・ ガイドライン (案) が解決を目指すべき目的の議論
 - ・ ハーモナイズするアクションのタイプの提案
 - ・ ガイドライン (案) について、利点と、無い場合のデメリットをリストアップ
 - ◆ガイドライン (案) の対象範囲 (ICH Q10)
 - 本ガイドラインの対象は、製品ライフサイクルを通じた包括的 Quality System とし、
 - ・ 既存の GMP を補完し、
 - ・ Q8 など ICH の Quality ガイドラインの適用を促進する要素に焦点を当て、
 - ・ 医薬品製造における継続的改善を促進するものとする。
 - ◆ガイドラインの提案内容 (骨子)
 - ハーモナイズされた医薬品の Quality System のガイドラインとなるように出発点は ISO9000 Standards に置く。
- 主たる考慮点**
- 医薬品について Quality System の枠組みを規定する要素を解説する。
 - 科学に結びついた Quality System の要素を特定し推奨する
 - ・ ICH のビジョンにおいて強調されている品質への統合されたシステムアプローチを達成するため、及び
 - ・ 製品のライフサイクル全期間に亘る継続的改善を促進するため

査のためのものです。製品ライフサイクルを通じた包括的な品質システムにすると、今まで ICH で合意された旧ガイドラインの適用を促進する要素に目を向けることが述べられています。また、三つ目は医薬品製造における継続的改善を促進するものです。

5.5 ガイドラインの提案内容

Table 14 に示すように、まずは出発点として ISO 9000 基準とすることです。

5.6 今後の対応

今後の品質システムの対応は Table 15 に示すように、米国研究製薬協 (PhRMA) が Rapporteur となることが決められ、可能であれば9月の運営会

Table 15 今後の対応(Steering Committeeにて合意された内容)

- 主導する極
 - ・ Rapporteur は米国研究製薬協 PhRMA (STEP2 まで、それ以降は FDA.)
- 速やかにコンセプトペーパーとビジネスプランを提出する。
- コンセプトペーパーとビジネスプランを作成し9月の SC 電話会議までに提出。出来なければ、11月の ICH Chicago 会議にて討議を継続し SC に提出する
- 承認されれば11月の ICH Chicago 会議にて EWG を立ち上げる。

議の電話会議までにはコンセプトペーパーとビジネス
スプランを作成し、11月のシカゴ会議では正式な
トピックとして挙げたいと考えています。