

## B. 研究方法

遺伝子治療臨床試験における shedding データについてまとめた論文[1]、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 遺伝子治療専門家会議により開催されたウイルス/ベクター排出に関する ICH ワークショップ (2007 年 10 月 30 日) の概要資料[2]、及び日本版バイオセーフティクリアリングハウス[3]で公開されている、日本で承認された遺伝子治療用ウイルスベクターの第一種使用規程・生物多様性影響評価書を中心に、遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターの shedding 試験の現状と shedding のリスク評価において考慮すべき事項を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献データを基に実施したものであり、倫理面での問題はない。

## C. 研究結果及び考察

### C.1 遺伝子治療臨床試験におけるウイルス/ベクター排出のリスク評価の現状

Viral shedding (ウイルス排出) とは、遺伝子治療薬や増殖性ウイルス等のウイルスをベースとする医薬品を臨床で使用する場合、患者に投与されたウイルスやベクターが患者の排泄物や体液等を介して排出されることを指す。ウイルス/ベクターの shedding は環境中への拡散による環境汚染や患者家族や医療従事者等への伝播のリスクがあり、公衆衛生の観点からの安全性確保は大きな課題である。

Shedding のリスクを評価するためには、遺伝子治療臨床試験における shedding の現状把握が必要である。Ellen Schenk-Braat らは、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、制限増殖性アデノウイルス、アデノ随伴ウイルスベクター (AAV)、ポックスウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床試験に関する文献 260 報を収集し、shedding に関する記載がある 102 報 (39%) から 1619 名の患者のウ

イルス排出に関するデータを抽出・解析することにより臨床試験における shedding 試験の現状を報告している[1]。本論文では臨床試験の報告の 90%をカバーしており、関連論文の代表例を解析していると考えられる。本論文の内容は遺伝子治療臨床プロトコールでのエビデンスに基づいたリスク評価法の確立、ウイルス排出のリスク評価に関するガイドラインの作成に有用と考えられることから、以下にその概要を紹介する。

#### 1) Shedding のアッセイ法

遺伝子治療臨床試験で使用されたウイルス/ベクター排出のアッセイ法をまとめたのが Table 1 である。アッセイには主にベクターゲノム配列に基づいた方法である定量 PCR 法または非定量 PCR 法と、感染性ウイルス粒子を検出する生物学的試験 (感染性試験) が用いられている。PCR 法では、主にベクターに特異的なプライマーを用いてベクター DNA を検出している。レトロウイルスベクターの *ex vivo* 投与では、全ての文献で shedding 試験の対象は増殖性レトロウイルスであり、アッセイ法には PCR 法又は生物学的試験が用いられている。レトロウイルスベクターの *in vivo* 投与の場合には、ベクターの shedding は全て PCR 法で検査されており、感染性試験であるマーカーレスキューアッセイや PG4S+L-アッセイは RCR の測定に用いられている。

非増殖性アデノウイルスベクターの場合、PCR 法のかわりにアデノウイルスタンパク質の ELISA による検出が用いられた例もある。アデノウイルスベクターの文献のうち 40%は、PCR 法と生物学的試験の組み合わせで shedding が検討されており、2 種類の方法を用いることにより、陽性であることの確認がなされている。感染性のあるウイルスベクターを増幅可能な 293 細胞と、ベクターの増幅はできない A549 細胞の組み合わせで試験する方法が

用いられる場合もある。生物学的試験としてフローサイトメトリーを用いた方法も報告されている。増殖性アデノウイルスは A549 細胞などのベクターが増殖しない細胞を用いてアッセイされている。

制限増殖性アデノウイルスの場合、11 報全てにおいて PCR 法が用いられており、うち 5 報ではウイルス培養が併用されている。

AAV ベクターでは、shedding は PCR 法又は生物学的試験でアッセイされている。生物学的試験の場合、試料は AAV の Rep タンパク質を発現しているアデノウイルス感染細胞を用いて AAV ベクターを増幅させた後、細胞から AAV ゲノムを抽出して PCR を行うという方法が用いられている。3 報で、PCR 法または感染性試験が別々に用いられている。アッセイ法の選択は試料の種類により異なり、PCR 法は血液試料の場合に用いられ、その他の排泄物には生物学的試験が用いられている。

ポックスウイルスベクターでは、shedding は Vero 細胞等を用いた感染性試験でアッセイが行われている。このうち 3 報では確認のために PCR 法と感染性試験の 2 種類の試験が併用されている。

## 2) Shedding 試験で採取する生体試料

遺伝子治療臨床試験において、shedding 試験で採取された生体試料をまとめたものが Table 2 である。どのベクターの場合でも、もっとも一般的に採取されている試料は尿や血液関連試料である。その他の生体試料の選択はベクターの投与経路に依存している。例えば、皮内投与では皮膚試料、吸入/鼻腔内投与の場合には鼻咽頭スワブが採取されている。非増殖性アデノウイルスベクターの排出は、ベクターを局所投与した場合でも、血液関連試料、尿、糞便、咽頭スワブ等、より広範な生体試料について shedding が調べられている。これとは対照的に、制限増殖性アデノウイルスでは、主に

血液関連試料が対象とされている。また、レトロウイルスベクターによる ex vivo 遺伝子治療の場合、血液関連試料を用いた shedding 試験が RCR 測定のために実施されている。AAV ベクターやポックスウイルスベクターは論文数が少ないが、shedding 試験は血液試料には限定されていない。AAV の場合、7 報中 5 報が嚢胞性線維症に対して吸入/経鼻投与で遺伝子治療を実施したものであるが、これらの臨床試験では、投与部位に由来する唾液や鼻咽頭スワブについて shedding 試験が実施されている。精液について調べているのは 100 報中 5 報のみであった。

## 3) Shedding 試験の実施時期

文献によりばらつきが大きい、一般的に、レトロウイルスベクターでは投与 1 ヶ月以内にベクター配列のアッセイが実施されている。一方、増殖性レトロウイルスについては治療 1 年後又はそれ以上まで調べている。

非増殖性アデノウイルスベクター及び制限増殖性アデノウイルスでは、shedding 試験は投与 1 ヶ月以内に実施されている。AAV ベクターでは、投与 1 週間以内に実施されているが、投与 4 ヶ月後まで実施している例もある。ポックスウイルスベクターでは、投与後 2 週間以内がほとんどで、21 日後が最長であった。

## 4) Shedding データの実例

合計 1619 名の患者の shedding データが収集・解析された。臨床試験によっては患者の一部を対象として shedding データを解析しているので、遺伝子治療を受けた患者実数はこれよりも多い。Shedding データとして定量的解析が行われ、検出感度が記載されているものも多いが、その定量値は文献により様々な単位、例えば、PCR 法の結果はコピー数、ウイルス粒子数、プラーク形成単位 (pfu)、陽性細胞数で表され、その値もゲノム DNA 量あたりが最も多い

が、細胞数あたり、サンプル量あたりで表されることもあり、異なる文献の値の相互比較は困難である。そのため、ベクターの shedding 量に関して一般的な結論を出すことは困難であるが、ベクター毎の概要は以下のとおりである。

#### ①レトロウイルスベクター

レトロウイルスベクターの文献全 27 報中、*ex vivo* 遺伝子治療の報告は 11 報で、その shedding データはいずれも血液関連試料を対象として増殖性レトロウイルスの出現に焦点をあてたものであった。対象となる 103 名の患者でいずれも PCR 法により増殖性レトロウイルスは検出されなかった。レトロウイルスベクターの *ex vivo* 遺伝子治療では感染性レトロウイルス粒子やベクターゲノムの排出を調べた例はないが、これはベクターの排出は無視できると考えられているからであろう。

一方、レトロウイルスベクターの *in vivo* 遺伝子治療に関する論文は 16 報あり、342 名の患者について増殖性レトロウイルスが検査され、いずれも検出されなかった。ベクターの shedding については、脳腫瘍、メラノーマ、乳癌に対する *in vivo* 腫瘍内投与、及び卵巣癌に対する腹腔内投与において、16 報中 10 報で血液中、主に末梢血単核球 (PBMC) にベクターの存在が確認された。特に、脳腫瘍への腫瘍内投与では、8 報中 6 報でベクター配列が PBMC で検出された。*In vivo* 遺伝子治療では感染性レトロウイルス粒子が排出される可能性がありうるが、いずれも感染性ウイルス粒子の確認試験は実施されていない。ベクター排出の期間は、投与後 1 日から 28 日までと大きな幅が見られた。血友病 A の遺伝子治療の例では、静脈内投与後 53 週目まで、患者 13 名の精液中のベクター配列の存在を定期的に測定した結果が報告されている。この例では、1 名の患者で投与後 9 週目に陽性シグナルが認められたが、それ以前及びそれ以降の精液試料では陰性であ

ったので、運動性精子が陽性であったわけではないと考えられている。

全 27 報中、10 報で定量的な shedding データまたはアッセイの検出感度が報告されていた。

#### ②非増殖性アデノウイルスベクター

アデノウイルスベクターに関する文献 50 報中、腫瘍内、吸入/鼻腔内、心筋内、冠動脈内、硝子体内、動脈内、胸膜内、筋肉内投与後にベクターの排出が検出されなかったのは 21 報 (42%) であった。硝子体内投与の例では RCA のみが検査されており、陰性であったと報告されている。腫瘍内投与後に血中、尿その他の排泄物へのベクターの排出が認められなかった 9 報中、5 報は脳腫瘍の遺伝子治療の例であった。しかし、同じ脳腫瘍の例で 7 名の患者のうち 2 名で血漿中に一時期ベクターの排出が検出されたという報告もある。

50 報中、ベクター DNA または感染性粒子の排出が報告されているのは 29 報 (58%) であった。測定された生体試料はベクターの投与経路、投与部位および解析時期により異なる。例えば、ベクターの鼻腔内投与や吸入の場合には、唾液や鼻咽頭液中にベクターが検出されている。腫瘍内投与の場合、26 報中 17 報において主に血液関連試料で shedding が検出されている。一般的に、血中への shedding の継続は短期間であり、投与 1 時間後にピークとなり、投与 2, 3 日後には消失している。しかし、ベクターを前立腺癌局所に投与した例では、治療を受けた患者のほとんどで投与 32 日後まで尿中にベクター配列が検出されたという報告もある。ウイルス排出がもっとも長く検出された例は、嚢胞性線維症に対して吸入投与した例と、肺癌に対して気管支内投与した例、腫瘍内投与した例であった。ベクターを一回投与後、気管支肺胞洗浄液、鼻腔スワブ、咽頭スワブ、唾液などの鼻咽頭液において、ベクター配列がそれぞれ 21 日

後、30日後、90日後まで検出された。精液については、冠動脈内投与8週後の狭心症の患者12名、及び前立腺癌で前立腺腫瘍内投与14日後の患者1名について報告されており、後者ではベクター配列が陽性であった。

Shedding 陽性を検証している例は多くないが、PCRでの陽性シグナルが感染性のあるアデノウイルスベクター粒子かどうかを確認しているものが8報あった。そのうち7報で感染性粒子が確認されており、感染性のあるアデノウイルスベクターの排出が実際に起こっていることが示されている。また、50報中11報で増殖性アデノウイルスの排出を調べているが、対象となる201名の患者で増殖性アデノウイルスはいずれも検出されなかった。

定量的な shedding データまたはアッセイの検出感度が報告されていたのは50報中18報であった。

Shedding の定義を考えると、患者の周辺でベクターが検出されるかどうかは重要である。患者に近くで接触した医療関係者の血液、糞便、咽頭スワブについて shedding を調べている報告が4報あった。興味深いことに、対象者（ある報告では54名にのぼる）のいずれからもベクターやRCAは検出されなかった。

### ③制限増殖性アデノウイルス

腫瘍内投与又は腹腔内投与後の血液、尿、皮膚へのベクターの shedding が陰性であったのは、11報中3報であった。残りの8報では、腫瘍内投与後に血液中にベクターDNAの存在がPCR法で検出されている。血液中への shedding の持続期間は、投与後数時間から76日後までと幅が見られた。うち2報では、血液中のウイルスゲノムの検出が2つのピークとなったことから、ウイルスが体内で複製していることが確認された。また別の2報では、血液中にベクターDNAが存在すれば感染性ウイルス粒子の排出と結びついているとしている。血

液中には感染性ウイルス粒子は検出されなかった。対照的に、前立腺癌腫瘍内投与の例では、8日目まで尿中に感染性ベクター粒子の排出が検出されている。

定量的な shedding データまたはアッセイの検出感度は11報中7報で報告されていた。

### ④AAVベクター

嚢胞性線維症遺伝子治療の論文5報中4報で、吸入投与又は経鼻投与後1日目の鼻咽頭液試料と唾液中にベクターの排出が検出された。血液中への排出は認められなかった。AAVベクターの残りの2報は血友病Bの遺伝子治療で、AAVベクターを筋肉内投与した場合、唾液中には24時間後まで、血液中には48時間後まで排出がPCRにより検出された。しかし、2ヵ月後の精液中にはベクターは検出されなかった。同一のベクターを肝動脈内投与した場合、投与後1週間は尿中への排泄が用量依存的に認められた。この治療を行った患者7名中6名において、ベクターDNAが精液中に治療後16週まで検出された。うち1名では、ベクターDNAは、精液中に検出されたが運動精子中には存在していないことを確認した。このケースでは、臨床試験は生殖細胞系への遺伝子組み込みとそれにより起こりうる結果を調べるために一時停止の措置が取られた。また、精液の長期モニタリングが諮問委員会から推奨されることとなった。

AAVベクターの報告では、ベクターゲノムが検出されても感染性があることを確認している報告はない。AAVはCPEを起こさないウイルスで、その増殖がアデノウイルスに依存していることから、感染性AAV粒子の確認は実験が難しいためと考えられる。

定量的な shedding データ又はアッセイの検出感度は7報中6報で報告されていた。

なお、AAVベクターに関して、ICHワークショップでは、投与方法、血清型、投与量に関係

なく、大動物(イヌ、ネコ、非ヒト霊長類)及びヒトに対する rAAV の投与は尿への排出に関連するという報告、ベクターDNA は全身の体液に一過性に分布し、投与量とベクターDNA 濃度もしくはその持続期間に関しては明確な関連が認められなかったこと、生体内分布と排出データはマウスやネコのデータとの相関性が高いという報告もなされている [2]。

#### ⑤ポックスウイルスベクター

ポックスウイルスベクターに関する文献 5 報は全て、増殖性、制限増殖性、又は非増殖性のワクシニアウイルスベクターを局所投与するものであった。4 報では、血液、尿、糞便、唾液、鼻咽頭試料、皮膚への shedding は検出されなかった。残りの 1 報は、増殖性ワクシニアベクターを皮内投与後に、治療した 8 名の患者全てで生きたワクシニアウイルスが脱落したかさぶたから検出されたが、投与部位以外から得たスワブ中には検出されなかった。ワクシニアベクターは PCR 法により確認された。同じ文献において、創傷包帯、病院の備品やベッドリネン、空気サンプルにおけるベクターの存在を検討しているが、生きたワクシニアウイルスは投与部位に用いた包帯のみで検出された。

ポックスウイルスベクターでは、全ての報告に共通して生物学的感染性粒子試験が実施されていた。

アッセイの感度は 2 報で報告されていた。

### C.2 日本の遺伝子治療臨床研究におけるウイルス/ベクター排出のリスク評価の現状

日本では、ウイルスベクターや遺伝子組換え増殖性ウイルスを臨床で患者に投与することは、「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(カルタヘナ法、平成 15 年法律第 97 号)」で定められた「遺伝子組換え生物等」の「第一種使用等(環境中への拡散を防止しないで行う使用等)」に

該当する。そのため、生物多様性影響評価書を作成し、使用規程を定めて、ウイルスやベクターの環境中への拡散、生物多様性への影響を防止することが必要とされている。平成 16 年 8 月以降に継続中あるいは新規申請された遺伝子治療臨床研究については、第一種使用規程・生物多様性影響評価書が公開されている [3]。生物多様性影響評価書にはウイルス/ベクターの shedding に関連する非臨床、臨床の情報が記載されているので、Table 3 に生物多様性影響評価書からみた日本の遺伝子治療臨床研究における shedding 試験の現状をまとめた。第一種使用規程・生物多様性影響評価書は 9 機関のものが公開されており、内訳はレトロウイルスベクターの ex vivo 遺伝子治療が 3 件、非増殖性アデノウイルスベクターが 4 件、非伝播型センダイウイルスベクターが 1 件、AAV ベクターが 1 件であった。レトロウイルスベクターの ex vivo 遺伝子治療では、Ellen Schenk-Braat らの報告と同様、shedding 試験は血液試料中の増殖性レトロウイルスを対象としたもので、アッセイは PCR 法又は感染性試験が用いられている。投与後長期間フォローしても増殖性レトロウイルスは検出されていない。非増殖性アデノウイルスベクターは全て前立腺癌の治療で前立腺局所に投与するものであるが、shedding の対象は血液、尿中のベクターであり、マウスモデルの結果を基に臨床での被験者の隔離の期間が定められている。アデノウイルスベクターは一過性に全身に分布したが、1 日後から 3 日後には消失した。患者に投与した例でも、1-3 日後には shedding は検出されず、環境中への排出も確認されなかった。センダイウイルスベクターは本件が世界で最初の臨床投与となるため、動物での体内分布がマウス、ラット、サルを用いて検討されている。血中、尿中の検出は一過性で、一週間後には検出されないことが示されており、被験者も一週間は隔離するとされている。アッセイには PCR 法と生

物学的試験が併用されている。AAV ベクターは、非臨床試験でラット及びサルのパークンソン病モデルを用いて臨床と同じ脳内投与を行い、ベクターが血液中に検出されないことを確認している。

全ての例において、ウイルス/ベクターの環境中への拡散、生物多様性影響を防止するため、投与後数日間には被験者を個室にて管理し、管理中は排泄物や使用した器具等の不活化処理を行うこと、個室管理を解除する前に血液や尿中への shedding が無いことを確認することが使用規程として定められている。遺伝子治療に用いるウイルスベクターの生物多様性影響評価、shedding の評価が適切に行われ、臨床使用において承認された使用規程が守られている限りにおいて、日本では shedding による環境影響、第三者への伝播が生ずるおそれはないと考えられる。

### C.3 ウイルス/ベクターの shedding に関するワークショップでの議論及び shedding のリスク評価において考慮すべき事項に関する考察

ICH 遺伝子治療専門家会議は、第 15 回ヨーロッパ遺伝子細胞治療学会 (ESGCT) 年会との協催で 2007 年 10 月 30 日に、ウイルス/ベクターの shedding に関するワークショップを開催した。ワークショップでは、①多様なベクター系におけるウイルス排出に関する実際のデータに関する議論、②排泄物中に排出されたベクターのアッセイ法に関する議論、③患者家族や医療従事者などの第三者への暴露や公衆衛生への影響に関する議論が行われた [2]。今後、今回のワークショップで得られた情報を基にウイルス/ベクター排出に関する ICH 見解案が作成される予定になっている。ワークショップでの議論の結果と C.1, C.2 に示した海外及び日本における遺伝子治療臨床試験での shedding 試験の現状をもとに、ウイルスやベクターの体外排出のリスク評価のあり方、考慮すべき事項

を検討した。

#### 1) ウイルス/ベクター排出に関するガイドラインについて

日米 EU 各極において、ウイルス/ベクター排出試験に関する基準、いつどのようなステージでウイルス/ベクター shedding 試験を実施すべきかについて明らかにしたガイダンスは現在どの極にも存在しない。しかし、各極とも公衆衛生上の懸念、すなわち病原体の伝播の可能性から、ウイルス/ベクター排出の評価を実施するような規制的枠組みがとられている。EU では、遺伝子組換え生物 (GMO) の環境リスク評価が求められることから、ウイルス/ベクター排出データは環境リスク評価を実施する上でも必要とされる。ICH 各極において、ウイルス/ベクター排出試験は段階的およびケースバイケースのアプローチが採用されている。水平伝播に関する試験はほとんど要求されていない。

各国で遺伝子治療の環境影響への規制状況が異なること、shedding 分析に関するガイドラインがないことから、現在報告されている遺伝子治療臨床試験に関する論文では shedding データが報告されていない例も多く、報告されていても shedding 分析のデザインは試験毎に大きく異なり、その標準化は現状では困難である。しかし、遺伝子治療臨床試験でウイルス/ベクターの shedding は現実に起こっていることであり、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療で共通の現象である。ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験では shedding 試験を実施すべきであること、及び試験すべき生体試料の種類、用いるアッセイ法、shedding 試験の技術的要件などを示したガイドラインが必要と考えられる。ガイドラインがあれば、shedding 試験の統一化が図られ、エビデンスに基づいた環境リスク評価が可能になると考えられる。今後作成が予定されているウイルス

/ベクターの shedding に関する ICH 見解にはそのような役割を果たすことが期待される。

## 2) 非臨床試験におけるウイルス/ベクター shedding 試験について

非臨床試験におけるウイルス/ベクター shedding 試験計画に関連する議論の主な要点は以下の通りである。

### ①動物モデルの選択法と妥当性

非臨床試験において、臨床における shedding を予測するための動物モデルを使用した試験が必要と考えられる。試験に使用される動物モデルとしては、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、非ヒト霊長類等が挙げられる。動物モデルの妥当性は議論になるところである。適切な動物モデルを使用し、臨床の投与経路を反映した投与を行うことにより、臨床の shedding 試験において採取すべきサンプルの種類や採取すべき時期を決定できる可能性がある。しかしながら、ウイルスの体内分布、ウイルスの感染や複製は生物種により感受性が異なること、腫瘍溶解性ウイルスの場合、癌異種移植モデルでは指向性が異なること、全ての免疫応答を動物でモデル化することはできないことなどを含めて、動物モデルには限界があると考えられる。Shedding 試験は動物試験だけで済むものではなく、臨床試験での実施により実態を把握することが重要と考えられる。

### ②Shedding のアッセイ法

ウイルス/ベクター shedding のアッセイ法には、主にウイルスゲノムの塩基配列を検出する方法である PCR 法とウイルスの感染性を調べる生物学的試験（感染性試験）が用いられている。各アッセイ法の長所および短所、試験の妥当性は議論になるところである。PCR 法を用いたベクター配列の検出が最も頻繁に用いられている手法であるが、PCR での陽性はベクタ

一の DNA、RNA の存在を示しても、有害な感染性ウイルス粒子の存在とは必ずしも一致しない。感染性粒子の排出に関する生物学的試験データは価値があるが、このような情報は限られている。PCR 法で陽性になった場合のみ、感染性試験により確認するという段階的解析も用いられているが、試料の種類やベクターの種類によっては感染性試験の実施が困難であるという技術的限界も認識されている。可能な限り、PCR 法だけではなく感染性も調べることが望ましいと考えられることから、生体試料を用いた高感度な感染性試験の技術開発も必要である。

### ③その他

その他、非臨床の排出試験において使用される被検試料は GMP で製造されたものである必要があるかどうか、また非臨床試験は GLP レベルで実施する必要があるかどうか、ワークショップでは問題点として挙げられた。

## 3) 臨床試験におけるウイルス/ベクター shedding 試験について

臨床試験におけるウイルス/ベクター shedding 試験に関する議論の要点は以下の通りである。

### ①患者のモニタリングの時期と期間

患者のモニタリングの時期と期間は、ベクターの種類、投与経路、投与量、投与スケジュールにより異なることが考えられ、現在の臨床試験の知見から結論を出すのは難しい。動物モデルで shedding が認められた期間を基に、モニタリングの時期と期間を設定することが必要であろう。増殖性ウイルスの場合、shedding は in vivo での複製後に見られることから、増殖性ウイルスでは長期間に渡り排出される可能性が示唆され、モニタリングの期間も長くなることが考えられる。

## ②解析すべき生体試料

臨床試験で採取する生体試料の例としては、尿、糞便、汗、唾液、精液、痰、口腔・咽頭スワブ、うがい液、皮膚等が挙げられる。血漿/血液、末梢血単核球などの血液関連試料は排泄物の範疇には入らないが、血液を介した第三者への感染の可能性は高いことから shedding 試験の対象とされる。ウイルス/ベクターの体内分布や排出は、ベクターの種類や投与経路により異なる。臨床試験の実データ [1] を見ると、shedding 陽性の試料は投与部位の近傍の排泄物から得られることが多い。例えば、吸入や経鼻吸収の場合は鼻咽頭スワブや唾液中、皮内投与では皮膚やかさぶた、前立腺癌では尿中に検出されることが多いので、このような試料の検査が必要であろう。レトロウイルスベクターやアデノウイルスベクターの腫瘍内投与では、一般的に血液中に排出が認められている。例外的に、アデノウイルスベクターの脳腫瘍への局所投与では排出がほとんど見られないことから、アデノウイルスベクターは脳からは排出されないと考えられる。対照的に、レトロウイルスベクターの脳腫瘍局所投与では、8報中6報でPBMC からベクターが検出されている。ベクターやベクター産生細胞の血液中への漏出や、局所で遺伝子導入したリンパ球や癌細胞の血液中への遊走が報告されている。ウイルスベクターは局所投与後に血液中に拡散する可能性が高く、臨床モニタリングや治療に携わる医療関係者及び患者に近い環境にいる人にとって、血液は汚染の原因となりうることから、血液試料の測定は必須と考えられる。

AAVベクターによる血友病Bの治療の例では、筋肉内投与の場合にはベクターは投与後2日以内に唾液や血清に現れるだけで尿中には排出されず、2ヵ月後の精液中にも検出されなかったが、肝動脈から同一ベクターを点滴投与すると、投与後1週間は尿中に排出され、7名中6名で投与16週後まで精液中に検出された。

このような知見が得られているベクター・投与経路を用いる場合、陽性が報告されている試料を試験することが望ましいであろう。

なお、ワークショップでは、ウイルス/ベクターsheddingデータの質を担保するためには、生体試料の取り扱い、保存、輸送に関する手順書の作成とスタッフの全段階におけるトレーニングも重要であると報告されている [2]。

## ③生殖細胞系列への shedding

遺伝子治療の安全性上の懸案事項として、生殖腺へのベクターの拡散、生殖細胞系列への遺伝子導入リスクの問題がある。ベクターの精液中への排出は生殖腺への生体内分布を示すものである。遺伝子治療臨床研究で精液のshedding試験はあまり実施されてはいないが、精液中に長期間ベクターが検出された例も報告されている。2006年にICHより発表された「ICH見解：生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」[4]には、ベクターの生殖細胞系列への分布に関する非臨床試験や患者のモニタリングなどの基本的考え方が提示されている。非臨床試験でベクターが一過性にせよ生殖腺に局在する可能性が示された場合には、臨床試験で患者の精液のモニタリングを考慮する必要があるとされ、検査期間も精子形成の1サイクルである64-74日間を超えて複数回実施することが望ましいとされている。ベクターの精液中への排出試験については、このICH見解に従って実施することが望ましい。

## ④試験対象

Shedding評価の対象とされるのは、投与したベクターまたは非増殖性のウイルスベクターを投与後に出現した増殖性ウイルスである。増殖性ウイルスはベクターに混入している場合と、患者体内で野生型ウイルスとの組換えにより生じる場合が考えられる。非増殖性ウイル



スペクター、特にレトロウイルスベクターの場合、患者の体内での増殖性ウイルスの出現が安全性上の重要な懸案事項となることから、増殖性ウイルスの排出が検討されている。レトロウイルスベクターによる *ex vivo* 遺伝子治療では、shedding 分析はもっぱら増殖性レトロウイルスを対象とし、ベクターの検出は行われていない。遺伝子導入細胞でフリーのベクター粒子が存在しないことは品質規格で設定されており、ベクターの排出は考慮しなくて良いと考えられる。なお、これまでの臨床試験の報告では、レトロウイルスベクターを用いた 445 名、アデノウイルスベクターを用いた 201 名について増殖性ウイルスが調べられているが、患者で検出された例はない。

#### ⑤患者の隔離に関する見解

各極の規制状況で大きく異なるものに、患者の隔離に関する見解がある。日本ではカルタヘナ法に基づき、遺伝子組換え生物等に該当するウイルスベクターや増殖性ウイルスを臨床で患者に投与する場合、遺伝子組換え生物等の第一種使用となる。この場合、使用規程を定めた上で、環境中への拡散、生物多様性への影響を防止するために、患者を一定期間個室に隔離し、ウイルス/ベクターの排出がないことを確認した後に隔離を解除するという措置が執られている。しかし、海外ではこのような患者の隔離は行われていないという。Shedding の実態に関するデータの蓄積により、shedding のリスク評価が適切にわれるようになれば、過剰な隔離は必要なくなることも考えられる。

#### ⑥Shedding 試験のインパクト

患者から排出された感染性ウイルスベクターに暴露した場合の影響は、ベクターの増殖能と遺伝子挿入能、治療用遺伝子に依存すると考えられる。例えば、自殺遺伝子をコードした非増殖性ベクターの排出が環境に与える影響は、

プロドラッグがなければ何も影響がないため、細胞毒性遺伝子を搭載した増殖性ベクターの排出と比較すると影響はずっと低いであろう。患者の排泄物を介して環境中に排出されたウイルスベクター粒子が実際に第 3 者に感染することが可能かどうか、相互汚染を起こすリスクに関しては、現時点では不明である。アデノウイルスでは、 $10^3$  pfu のウイルスを吸入すると十分に気道の感染が認められるというが、このようなデータを shedding のリスク評価として人の汚染に外挿することは難しい。ウイルス/ベクターの shedding による伝播のリスクを正しく評価するためには、shedding データの質、量を向上させ、相互比較の出来るデータを蓄積し、汎用性のあるデータを得ることが必要であろう。そのためにも、ウイルス/ベクター shedding に関する ICH 見解の作成が期待される。

#### D. 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、遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターの shedding(体外排出)試験の現状と、shedding のリスク評価において考慮すべき事項を検討した。遺伝子治療臨床試験に関する論文で shedding に関する記載があるのは半数以下であるが、長期間に渡り shedding が認められる例もあることが確認された。ウイルス/ベクターの体内分布や shedding は、ベクターの種類や投与経路(投与部位)、投与量、投与計画により大きく異なる。Shedding のアッセイ法には PCR 法が頻用されているが、リスク評価には感染性粒子の排出に関するデータが重要である。今後、ウイルス/ベクターの shedding に関する ICH 見解が作成される予定であるが、shedding に関する非臨床試験計画や、臨床試験で採取すべき試料、患者のモニタリングの時

期・期間、アッセイ法などに関する基本的な考え方が示されることにより、shedding 試験の統一化が図られ、エビデンスに基づいたリスク評価が可能になることが期待される。

#### 参考資料

- [1] Schenk-Braat, EAM et al: An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials, *J. Gene Med.*, 9, 910-921 (2007)
- [2] バイオセーフティクリアリングハウス (J-BCH) ホームページ  
<http://www.bch.biodic.go.jp/>
- [3] ICH GTDG: Communication Paper, Gene Therapy Discussion Group Meeting, Rotterdam, Oct 30-Nov 1 (2007)  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4360.pdf>
- [4] ICH Considerations : General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors (ICH見解:生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方), 25 October (2006)  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3363.pdf>  
[http://www.pmda.go.jp/ich/w/gtdg07\\_04\\_06.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/w/gtdg07_04_06.pdf)

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Teruhide Yamaguchi, Eriko Uchida: Regulatory Aspects of Oncolytic Virus

*Products, Current Cancer Drug Targets*, 7, 203-208 (2007)

- 2) Eriko Uchida, Mieko Kogi, Tadashi Oshizawa, Koei Satoh, Akiko Iwata, Mitsuhiro Murata, Mikio Hikata, Teruhide Yamaguchi: Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses, *Journal of Virological Methods*, 143, 95-103 (2007)
- 3) Toshie Kanayasu-Toyoda, Takayoshi Suzuki, Tadashi Oshizawa, Eriko Uchida, Takao Hayakawa, Teruhide Yamaguchi: Granulocyte Colony-Stimulating Factor Promotes The Translocation of Protein Kinase C $\alpha$  in Neutrophilic Differentiation Cells, *Journal of Cellular Physiology*, 211, 189-196 (2007)
- 4) 内田 恵理子: 遺伝子治療薬開発の現状と品質・安全性確保における国際的動向、*Pharmstage*, 7(9), 1-5 (2007)
- 5) 山口照英、内田恵理子: 日米EU医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制における国際動向、*Drug Delivery System*, 22-6, 651-659 (2007)
- 6) 内田恵理子、石井(渡部)明子、山口照英: 遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保、*臨床とウイルス*, 35(4), 278-290 (2007)
- 7) 川崎ナナ、内田恵理子、宮田直樹: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第7回、*Pharm Tech Japan*, 23 (2), 81-87 (2007)
- 8) 川崎ナナ、内田恵理子、宮田直樹: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第9回、*Pharm Tech Japan*, 23 (4), 101-109

(2007)

- 9) 川崎ナナ、内田恵理子、宮田直樹：薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第 12 回、*Pharm Tech Japan*, 23 (8), 85-93 (2007)
- 10) 内田恵理子、川崎ナナ、宮田直樹：薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第 15 回、*Pharm Tech Japan*, 23 (11), 93-100 (2007)
- 11) 川崎ナナ、内田恵理子、宮田直樹：薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第 18 回、*Pharm Tech Japan*, 24(1), 101-105 (2008)

## 2. 学会発表

- 1) 内田恵理子、小木美恵子、村田充弘、日方幹雄、佐藤功栄、岩田明子、鈴木和博、山口照英：ポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いた C 型肝炎ウイルスの濃縮・高感度検出法、第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2007)、2007 年 12 月 14 日、横浜
- 2) 伊藤さつき、川崎ナナ、橋井則貴、原園 景、中島 紫、高倉大輔、内田恵理子、押澤 正、山口照英：ヒト ミエロペルオキシダーゼの部位特異的糖鎖構造解析、第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2007)、2007 年 12 月 12 日、横浜
- 3) 押澤 正、豊田淑江、内田恵理子、鈴木孝昌、鈴木和博、山口照英：カルシウム結合タンパク質 S100A8 は HL-60 細胞の好中球分化において増殖・分化に重要な働きをする、第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2007)、2007 年 12 月 12 日、横浜
- 4) 古田美玲、内田恵理子、押澤正、山口照英：放射照射による Op9 細胞の造血支持能の増強に関与する分子の探索、第 7 回日本再生医療学会総会、2008 年 3 月 13 日、名古屋

屋

- 5) 内田恵理子、小木美恵子、村田充弘、日方幹雄、佐藤功栄、岩田明子、鈴木和博、山口照英：医薬品のウイルス安全性確保のためのヒト肝炎ウイルスの濃縮・高感度検出法の開発、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 27 日、横浜
- 6) 古田美玲、内田恵理子、押澤正、山口照英：造血支持能を担うストローマ細胞膜タンパク質の探索、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 27 日、横浜

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 遺伝子治療臨床試験において Shedding 分析に用いられたアッセイの種類と数 (参考資料 1 より)

アッセイ法	非増殖性 レトロウイルスベクター (n=27)	非増殖性 アデノウイルスベクター (n=52)	制限増殖性 アデノウイルス (n=11)	AAV (n=7)	ポックスウイルスベクター (n=5)
アッセイの種類					
PCR 法	23 (85%)	31 (60%)	11 (100%)	5	3
・ 定量 PCR	3	6	5	0	0
・ 非定量 PCR	14	13	5	5	0
・ 詳細不明	6	12	1	0	3
生物学的試験	7 (26%)*	35 (67%)	5 (31%)	5	5
ELISA	0 (0%)	9 (17%)	0 (0%)	0	0
詳細不明	2 (7%)	2 (4%)	0 (0%)	0	0
使用アッセイ数					
・ 1 アッセイ	18 (74%)	28 (54%)	6 (55%)	4	2
・ 2 アッセイ	5 (19%)	21 (40%)	5 (45%)	3	3
・ 2 アッセイ以上	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0	0
・ 不明	2 (7%)	2 (4%)	0 (0%)	0	0

数字は論文数 (カッコ内はベクターの種類別の比率) を示す

\*RCR 測定にのみ使用

Table 2 遺伝子治療臨床試験において Shedding 分析に用いられた生体試料 (参考資料 1 より)

ベクター	投与経路	生体試料の種類
レトロウイルスベクター (n=27) In vivo (n=16)	ip (2), it (13), iv (1)	血液関連試料(16), 糞便(1), 唾液(1), 精液(1), 皮膚(1), 尿(2)
Ex vivo (n=11)	id (2), it (1), iv (8)	血液関連試料(11)
非増殖性アデノウイルスベクター (n=50)	ic (2), im (2), inh/in (9), ip (3), it (26), ivi (2), その他* (6)	血液関連試料(35), 糞便(23), 鼻咽頭液(26), 唾液(15), 精液(2), 皮膚(1), 尿(44)
制限増殖性アデノウイルス (n=11)	ip (1), it (8), it+iv (1), it/ip (1)	血液関連試料(9), 皮膚(1), 尿(3)
AAV (n=7)	ia (1), im (1), inh/in (5)	血液関連試料(5), 糞便(4), 鼻咽頭液(3), 唾液(4), 精液(2), 尿(5)
ポックスウイルスベクター (n=5)	id (2), im (2), it (1)	血液関連試料(3), 糞便(1), 鼻咽頭液(2), 唾液(1), 皮膚(2), 尿(3)

カッコ内は論文数を示す

血液関連試料は血清、血漿、末梢血単核球を、鼻咽頭液は鼻腔スワブ、咽頭スワブ、気管支肺胞洗浄液を含む

ip: 腹腔内, it: 腫瘍内, iv: 静脈内, ic: 冠動脈内, im: 筋肉内, inh/in: 吸入/鼻腔内, ivi: 硝子体内

\*その他は動脈内(1), 皮内(1), 心筋内(1), 胸膜内(2), 静脈内(1)を含む

Table 3 日本の遺伝子治療臨床研究におけるウイルス排出試験の現状  
(生物多様性影響評価書より)

実施機関	ベクター・ 搭載遺伝子 (略称)	投与部位	被験者 の隔離	試験試料・ 対象・ アッセイ 法	関連データ
北海道大学病院	非増殖性レトロウイルスベクター・ ADA (GcspM-ADA)	遺伝子導入 CD34 陽性細胞の輸注	投与後 3日間	末梢血単核球、血漿・ RCR・ PCR法	患者に遺伝子導入 CD34 陽性細胞を静脈内投与後、7.5ヶ月、9ヶ月後に RCR の存在は認められず、第3者への感染も確認されていない。海外でも最長3年間の観察期間中、患者4名の末梢血単核球及び血清中で RCR は認められなかった。
癌研究会 附属病院	非増殖性レトロウイルスベクター・MDR1 (HaMDR)	遺伝子導入 CD34 陽性細胞の輸注	投与後 10日間	末梢血、骨髄・ RCR・ PCR法(陽性の場合 S+L-試験)	遺伝子治療を実施した患者について入院中は月に1回、退院後は2から4ヶ月に1回末梢血の RCR を検査しているが、RCR を検出したことはない。ウイルスベクターは遺伝子導入後に洗浄除去され、洗浄後の細胞からベクターが検出されたことはない。
筑波大学 附属病院	非増殖性レトロウイルスベクター・ HSV-TK, Δ LNGFR (SFCMM-3)	遺伝子導入ドナーリンパ球の輸注	投与後 3日間	末梢血単核球、血漿・ RCR・ PCR法、 S+L-試験	海外で再発白血病に対する遺伝子治療 15 例、HLA 半一致同種造血幹細胞移植に対する遺伝子治療 7 例に、同一の SFCMM-3 を用いて遺伝子を導入したドナーリンパ球を用いてドナーリンパ球輸注療法が行われた。投与後、患者細胞、ならびに血清を用いた頻回なる検査 (S+L-アッセイ、EnvPCR) においても RCR は検出されず、治療を受けた患者において SFCMM-3 の活性を認めた症例もない。
岡山大学 医学部・歯 学部附属 病院	非増殖性アデノウイルスベクター・HSV-TK (Adv. RSV-TK)	前立腺腫瘍内投与	投与後 24時間	血液、尿・ ベクター、 RCA・ PCR法	・患者7例に投与後、血液、尿及び喀痰中のベクターは投与24時間後に消失した。医療従事者や家族等への感染、環境中への放出は認められなかった。
北里大学 病院	非増殖性アデノウイルスベクター・HSV-TK (Adv. RSV-TK)	前立腺腫瘍内投与	投与後 24時間	血液、尿・ ベクター、 RCA・ PCR法	・マウスモデルに投与後一週間では尿、精液、精子にベクターは検出されず、血中では40匹中1匹のみ検出された。ベクターの分布は前立腺、精囊、精巣、骨髄リンパ節、消化管、肝臓で一過性に観察された。 ・海外では、18名の患者に投与後、症例により差があるが尿中に0~32日間(平均6.8日間)検出された(PCR法)。
神戸大学 医学部附 属病院	非増殖性アデノウイルスベクター・HSV-TK (Ad-OC-TK)	前立腺癌の骨転移巣又は局所再発巣内投与	投与後 3日間	血清、尿・ ベクター、 RCA・ 293細胞感 染性試験	・マウス前立腺癌モデルに局所投与した場合、72時間以内に動物体内及び排泄物中から消失した。 ・4例の患者に投与72時間後の血液、尿及び喀痰中にベクター、RCAは検出されなかった。被験者の個室からの排水をPCR法で検査した結果及び医療従事者や家族等の健康状態から、環境中への放出、第3者への感染は認められなかった。
岡山大学 医学部・歯 学部附属 病院	非増殖性アデノウイルスベクター・IL-12 (Adv/IL-12)	前立腺癌腫瘍内、局所再発巣又は遠隔転移巣内投与	投与後 24時間	血液、尿・ ベクター、 RCA・ PCR法	・マウスモデルで同一ベクター、同一投与経路の検討はしていない。Adv. RSV-TK の例を記載。 ・Adv. RSV-TK を患者9例の前立腺癌腫瘍内に投与後、血液中への移行は低用量群では認められず、中用量群で投与後30分をピークに翌日消失した。尿中への移行は投与直後に認められたが多くは2日目に消失した。
九州大学 病院	非伝播型セグメンタイルベクター・FGF2 (SeV/dF-hFGF2)	下肢骨格筋内投与	投与後 1週間	血液、尿・ ベクター・ PCR法及び トリ血球 凝集反応	・マウス、ラット、サルに SeV/ dF-hFGF2 を投与した場合、血中、尿中の検出は一過性であり一週間後には前例で陰転した。 ・カニクイザルに増殖伝播型セグメンタイルウイルスを接種しても同一ゲージ内の水平感染は認められなかった。
自治医科 大学附属 病院	非増殖性アデノ随伴ウイルスベクター・ AADC (AAV-hAADC-2)	脳内投与	投与後 72時間	血液、尿・ ベクター・ PCR法	ラット及びサルのパーキンソン病モデルに対して脳内へ AAV-hAADC-2 の注入を行った前臨床試験では、血液中で AAV-hAADC-2 は検出されていない。

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究

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

研究要旨

『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) において製剤開発 (ICH コード:Q8) および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。これらのガイドラインの作成が一段落した 2005 年 5 月より医薬品品質システム (Q10) の議論が再開された。

この製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムに関するガイドラインの作成作業は、2007 年 5 月にステップ 2 の合意に達した。Q10 の上位概念には、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。又、以下の基本方針がガイドラインに採用された。

①ガイドラインの性格、適用範囲：推奨事項であって、法的な要件とするものでない。研究開発ベース企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテック、小企業から国際大企業まで幅広く使える指針とする。したがって、ガイドラインに書かれている要素のすべての適用を推奨するものではない。

②ガイドラインの使用：現存のシステムの自己評価、経営・管理者の責任の明確化、研究開発部門と生産部門の連携改善などに用いる。

2007 年夏以降、各極で意見聴取が開始された。日本における意見聴取においては、『経営者の責任』の具現化が困難であること、Q10 に先立ち発行された製剤開発 (Q8) 及び品質リスクマネジメント (Q9) と関連をより明確示すべきであるとの指摘がされた。2008 年 3 月時点で ICH 全体の意見をまとめている段階であり、2008 年 6 月には最終化される見込みである。

2007 年の 10 月の ICH 専門家会議においては、Q8・Q10 を合わせた導入の努力 (教育、事例の議論) が必要であることが確認され、ICH 自体が導入作業に関与することが決定された。この導入を推進するためには、Q8 に記述されている Quality by Design の実践例を増やし、その情報を共有することがまず必要である。それに加え、深い知識と適切なシステムをもつ企業へ対しては手続きなどの軽減化が現実に示されることも必要であろう。わが国においては新薬に対する基準と既存製品に対する基準は必ずしも同一ではないことが足かせになる恐れがある。時間をかけてこれらの基準を統一していくことが適切な品質システムの運営上に必要であろう。

A はじめに

18 年度の本分担研究 (参考文献 1) では、医薬品規制国際調和会議 (ICH) の品質システム (Q10) の議論の進捗について報告した。当

該報告では、ICH 品質システム (Q10) により『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』こととなり新薬はもとより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と結論した。

本年の研究では、ICH Pharmaceutical Quality System (PQS、医薬品品質システム Q10)のステップ2文書にいたる専門家会議の議論および意見聴取の概略を報告し考察する。

## B 医薬品規制国際調和会議における Pharmaceutical Quality System (医薬品品質システム Q10)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、ICH において製剤開発 (ICH コード:Q8) および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。言うまでもないが、2003 年のワークショップでは厚生労働省は欧米の行政当局とともにこの流れを強く支持した。(当時の発表スライドの一部を添付資料4の3, 4枚目のスライドに再掲) この二つのガイドライン(参考文献2, 3)作成が一段落した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。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決められた。2006年5月横浜における専門家会議では『Q10を企業はどのように使うか?』という設問に対して、ラポーターの考察が示された。それらには①自社の品質システムの評価に用いる。②品質システム内の構成要素を明確化し、それらの間の連携を図る。③研究開発と製造の連携を強化する。④経営者・管理者の責任およびレビューの構築に役立てる。⑤効果的な品質システムを行政当局にアピールする。の5点であった。この時点における認識を以下にまとめておく。

**ガイドラインの概要:** 医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進するシステムに関する製薬企業向けガイドラインである。具体的には、GMP (製造所ごとの製造・品質管理規則—各極とも法的な要件であり、ほぼ国際調和は出来ている) で含まれていない経営者・管理者の責任、製品開発 (ICHQ8 でカバーされる) と生産工場間の技術・知識の共有などに係わる指針となる。**ガイドラインの性格、適用範囲:** 推奨事項であって、法的な要件とするものでない。研究開発ベース企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテック、小企業から国際大企業まで幅広く使える指針とする。したがって、ガイドラインに書かれている要素のすべての適用を推奨するものではない。

**ガイドラインの使用:** 現存のシステムの自己評価、経営・管理者の責任の明確化、研究開発部門と生産部門の連携改善などに用いる。

**各行政の立場:** ICH のガイドとしては推奨事項とする。

ただし、日本においては Q10 ガイドラインに記述される一部が GQP 省令を通じ、製造販売業者の許可要件となっていることが想定される。

欧州においては Q10 を GMP ルールの付属書とすることを表明している。

米国 FDA は現在ドラフトとして公表している“GMP 関連の品質システム”ガイダンスの代わりに Q10 を採用する可能性を示唆している。

2006年10月シカゴにおける専門家会議では PQS の要素である①製造プロセスおよび製品品質の監視システム、②CAPA、③変更管理、および④経営者レビューが、各 Life cycle 段階において、どのようにあるべきかを整理した。2007年1月の電話会議では、さらなる改定の方針が決定された。重要な点は①Q10 は推奨事項をまとめたものであることを明確に表現

するために OPTION という言葉を再度入れなおした。②Regulatory Flexibility という言葉から想定することが各極において異なる。言葉自体が適切ではないので改める。共通認識を行うために付属書を用い、Regulatory Flexibility のもとで議論されてきたあるべき姿へ（ビジョン）向かうための機会を説明することとなった。

### B1 2007年5月ブリュッセル専門家会議

2006年の2回の専門家会議ならびに2007年1月の電話会議における合意に対し大きな異議は出ず、ガイドライン案（ステップ2：添付資料1）に合意した。各極における意見聴取を2007年中に行い、2008年初夏の専門家会議において最終合意に至る計画を運営委員会に提出し承認された。

### B2 2007年日本における説明会及び意見聴取

製薬協 ICH プロジェクトの協力も得て、医薬品品質システムガイドライン案の日本語訳（添付資料2、3）を完成させ、意見聴取を行った。日本の専門家会議メンバーによる ICHQ10 ガイドライン（ステップ2）説明会を医薬品品質フォーラム・製薬協の協同で開催した。説明資料を添付資料4に示す。

### B3 ICH 品質サテライト円卓会議

2007年9月27日、28日、米国 Maryland Rockville FDA において

日・米・欧の規制当局・産業界のバイオおよび化学薬品の専門家が参加して円卓会議が開催された。下記の過程を踏み、化成品、バイオ両方を適用範囲とする原薬プロセスガイドライン作成の道筋がつけられた。

27日

- ・ Q8~Q9 のハイレベルな原則の総括

- ・ 化学薬品及び生物薬品に関する開発及び製造プロセスのレビュー
- ・ 生物薬品および化学薬品の専門家が均等に含まれるように配慮し、3分科会に分かれて生物薬品と化学薬品の相違点を検討（分科会毎に個別のテーマを設定したのではないことに注意；密度の高い討論が目的）
- ・ 分科会の座長がそれぞれの検討結果を報告
  - 生物薬品の特質として、本質的に多様性があること、特性解析の困難さ、変更の影響評価の困難さ、製造環境が工程に与える sensitivity が大きいこと、開発過程における製造されるバッチの数などの問題が指摘された。

28日

- ・ 前日の総括
  - Q8~Q10 の原則は適用可能である
  - ただし、生物薬品が有する原薬の複雑性が Q8 の原則の implementation に影響を与える
  - 従来手法であれ新しいパラダイムの手法であれ、適切な開発手法が CTD 文書に記載される必要がある
  - 今後作成される原薬 GL は品質保証する工程を促進することに焦点を当て、用語の問題からは距離を置く

### ・今後の ICH 活動

- コアメンバー（各極化学薬品1名、生物薬品1名）を組織し、コンセプトパーパービジネスプランを起草することを SC に提案
- 進め方（ガイドラインの構成－1 ガイドライン、2 ガイドライン、あるいは1 上位ガイドラインの下に2 サブガイドライン－等）はコアメンバーの議論で決定



## B2 2007年10月28日横浜におけるQ8,Q9、Q10 Implementation 予備会合

ICH 専門家会議内外において Q8 から Q10 の実践に関わる議論が活発になっている。

この中で、ICH 自体が各ガイドラインの実践に関して、Q&A を作成するなどして積極的な関与をすべきであるとの議論が1-2年されてきた。これを踏まえ、この会合では各極から問題提起が行われ、ICH による活動に関する提案が作成された。これにより、以下が基本合意された。①Q8-Q10 は相互に関連するため、Q8、Q9、Q10 に対応する個別の作業グループを結成するのではなく、一つの作業グループを結成する。②ガイドラインの導入・実践を推進するためには、ICH 外部からの事例研究を引用し、又、ICH の作業グループで Q&A を作成する。③2008年6月の専門家会合で第一回目の正式 Implementation group 会合を開催する。

## C 学会などにおける関連する議論

### C1 2007年9月 APEC ソウル開催された ICH 教育プログラム

APEC 主催による ICH に関するワークショップが韓国ソウルで開催された。

テーマは ICH Q8 から Q10 のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した(添付資料5)。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築と ICH ガイドラインの関連を述べた。(添付資料6)

### C2 2007年9月 米国 PDA・FDA 合同会議

この会議では ICHQ8 を基礎におく製造法開発の発表が多くあった。この中で日本 PDA 製薬学会の QAQC 委員会が ICHQ10 に関する課題について発表した。(添付資料7)

これには『経営者』の品質システムへの関わり

方など日本企業から見た、ICHQ10 実践の課題が表現されている。

### C3 2007年12月 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウム

当シンポジウムは Q8(製剤開発)と Q9(品質リスクマネジメント)の二つをとりあげたものの、製剤開発におけるリスクマネジメントの応用が議論の中心となり、二つのガイドラインの同時的な実践の重要性が認識された。(プログラム:添付資料8、発表スライド:添付資料9)

### C4 2008年1月-2月 添加剤セミナー(大阪、東京)、粉体工学会(横浜)における ICHQ8-Q10 に関する講演

筆者は ICHQ8、Q9、Q10 のガイドラインの概要と実践の展望について、スライド資料(添付資料10)を用い講演した。参加者から『個別に説明に受けるより、同時に説明を受けた方がそれぞれのガイドラインの意図がわかりやすい。ただ、3つのガイドラインの総合的な理解を推進するためには、教育活動が必要である。』とのコメントを受けた。

## D 考察

Q10 ガイドライン作成開始時に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)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つが含まれた。ステップ2に達したガイドライン案ではこれらのスコープは十分満たされているだろうか？原薬プロセスのガイドライン作成が完成すれば（B2 参照）技術的ガイドラインは網羅されることとなり、Q10 に基づく品質管理監督システムを構築し、運営していくための基礎はできたのではないだろうか。しかし、その一方で、ICH の外からは Q8、Q9、Q10 を包括的に説明、教育することに対する要望が強く寄せられている（B4、C4 参照）。これに応えるためには、Q8 に記述されている Quality by Design の実践例を増やし、その情報を共有することがまず必要である。それに加え、深い知識と適切なシステムをもって運営する企業へ対しては手続きなどの軽減化が現実に示されることも必要であろう。

「Q10 “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」との構図を広げていくためには、ICHQ8-Q10 Implementation の作業を通じ認識および情報の共有が行われることが期待される。

又、わが国においては新薬に対する基準と既存製品に対する基準は必ずしも同一ではないことが Q10 実践への足かせになる恐れがある。時間をかけてこれらの基準を統一していくことが適切な品質システムの運営上に必要だと思われる。

## 結論

ICH 医薬品品質システムガイドライン（Q10）作成の経過を述べ、Q8、Q9 ガイドラインとともに導入に際しての課題がどのような

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、品質システムを円滑に運営していくために、国際的には他の領域の品質の基準作成を進めることと国内においては基準の統一化が必要と考える。

## 添付資料

- 1 Q10 ガイドライン ステップ2 原文
- 2 Q10 ステップ2 パブリックコメント通知
- 3 Q10 ガイドライン ステップ2 日本語訳
- 4 ICHQ10 ステップ2 説明会スライド 平成 19 年 8 月 29 日
- 5 APEC ICH 教育プログラム 2007 年 9 月
- 6 APEC ICH 教育プログラムにおける発表スライド
- 7 米国 FDA・PDA 合同会議における日本 PDA の Q10 に関する発表スライド 2007 年 9 月
- 8 2007 年 12 月 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウムプログラム
- 9 2007 年 12 月 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウム発表スライド
- 10 2008 年 1 月—2 月 添加剤セミナー（大阪、東京）、粉体工学会（横浜）における ICHQ8-Q10 に関する講演 スライド

## 研究発表

なし

## 参考文献

1. 平成 18 年度厚生労働科学研究分担研究報告書“包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究” 檜山行雄

2. ICHQ8 "Pharmaceutical  
Development", [http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)

3. ICHQ9 "Quality Risk Management"  
[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)

添付資料1 Q10 ガイドライン ステップ2 原文

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

DRAFT CONSENSUS GUIDELINE

**PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM**  
**Q10**

Current *Step 2* version  
dated 9 May 2007

*At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Steering Committee to the regulatory authorities of the three ICH regions (the European Union, Japan and the USA) for internal and external consultation, according to national or regional procedures.*