

アルタイムリリース試験に関してもQ6Aで言及されている規格試験方法との関係など、本補遺の記載だけでは十分でない箇所が存在する。このような更なる明確化が必要な箇所に関しては、ICH Q-IWGで別途議論され、QAの形式でその成果が出版される予定である。Q8 (R1) で論じられている内容は極めて広範囲であり、新しい概念を数多く含んでいる。各極とも今後密接に協力し、この円滑な実施に向けて活動することになる。

## 2. first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理

TRにおける被験物質の品質管理方法に関して、今回治験の場合とそれ以外に分けて調査した。大学等が主体となって実施された新規物質を被験物質とした医師主導治験はまだ非常に少なく（確認申請はなし、その他公表されているものが数試験）、実際のTRの臨床試験は、治験外で実施されることが多数を占めるのが現状である。現実に新規物質を用いてTRを実施する場合の問題点としては、①治験以外で臨床試験を実施する場合、品質管理方法に明確な基準等がない、②TRで扱う被験物質は、多くの場合、最先端の科学技術を盛り込まれたものであり、かつ技術や対象疾患の分野が多岐にわたることから、一施設の倫理審査委員会で審査をするには限界がある。③研究者・医師の臨床試験を取り巻く規則・規制に

関する知識が少なく、学習機会も少ない、④日本は治験と治験外臨床試験の場合の扱いが違うなど、研究者・医師にとっては複雑で学習しづらいなどがあり、臨床試験実施には障害となっている。

TRの性質（先進性、希少性）からガイドラインを作成し一定の基準を設定する方法には限界があると考えられることから、今後も海外制度との比較検討も踏まえて、TR支援体制の充実を図っていく必要があると思われる。

## F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

## G. 研究発表

1. Mori, K., Toyoshima, S., Recent approaches by the PMDA to promoting new drug development : change in the status of the PMDA in relation to new drug development over the last five years. *Drug Information Journal*, **2009**, 43, 47-55
2. Shimazawa, R., Nagai, N., Toyoshima, S., Okuda, H., Present State of New Chiral Drug Development and Review in Japan. *Journal of Health Science*, **2008**, 54, 23-29

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## －Q8（R1）製剤開発 補遺 ステップ4合意に関して－

研究分担者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）

研究協力者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）

嶋澤るみ子（東北大学未来医工学治療開発センター 準教授）

### 研究要旨

「製剤開発に関するガイドライン（Q8）」は、パート1が2005年10月に作成され、引き続きその補遺がパート2として、ICH専門家会合で議論されてきた。2008年11月に「補遺」がステップ4の正式合意に達し、製剤開発ガイドラインQ8は、パート1および2を併せてQ8（R1）と改称された。

パート1は製剤開発の一般原則を解説すると共に、デザインスペース（DS）等新しい概念を製剤開発研究に導入した。一方、パート2「補遺」では「最小限必要な製剤開発アプローチ」に対比して「より進んだ製剤開発アプローチ（いわゆるクオリティーバイデザイン（QbD）アプローチ）」が具備する要素（製剤と製法の体系的な評価と理解、DS、リアルタイムリリース試験、継続的改善とイノベーションの促進）が詳細に論じられた。さらにDSの実例やリスクマネジメントツールの利用例が示された。なお、補遺も、親ガイドラインと同様、新たな規制を導入することを意図しておらず、「より進んだ製剤開発アプローチ」は任意の取り組みである。

DSやリアルタイムリリース試験は概念のみが先行し、具体的な事例やその規制上の位置付けが明確でなかったこと、これらの設定には製剤開発時に更なる投資が必要になること、等からわが国の医薬品産業界はQbDアプローチの導入に消極的であったが、Q8（R1）の完成によって新しい概念に基づいた製剤開発研究が実施されることが期待される。

キーワード：製剤開発研究、デザインスペース、製造プロセス

### A. 研究目的

2005年10月「製剤開発」に関するICHガイドラインが合意され、我が国においては平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」として通知され12月1日より施行された。

本ガイドラインは、承認申請書添付資料の様式を定めたCTDの3.2.P.2項「製剤開発」の記載内容に関するガイドラインであるが、加えて新科学技術とリスクマネジメントに基づく製剤開発研究を促進することを意図している。

2005年に公表されたガイドライン（パート1）は、製剤開発の一般原則を解説すると共に、デザインスペース（DS）等新しい概念を製剤開発に導入したものである。新規概念の詳細な説明までは至っていないことから、パート1の完成と相前後して、その補遺（パート2）が検討された。

本補遺は、2007年10月横浜会合でステップ2に、2008年11月ブラッセル会合でステップ4に達した。この結果、製剤開発ガイドラインのコードがQ8から、Q8（R1）に変更されることとなった。パート1部分

の記載内容に変更はない。

平成19年度研究では補遺のステップ2文書を解説した。平成20年度研究では製剤開発ガイドラインがQ8 (R1)として完成したことから、1) 補遺(パート2) ステップ4文書に関して、2) Q8 (R1) ガイドライン設立の背景、3) 本ガイドラインの運用とわが国に与える影響に関して考察したい。

## B. 研究方法

下記のICHガイドライン、通知を対象とした。

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (Q8R1)

Current Step 4 version

(<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>)

製剤に関するガイドライン

日本語：[http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8\\_06\\_9\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1.pdf)

英語：[http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8\\_06\\_9\\_1e.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1e.pdf)

## C. 研究結果

### 1. 補遺(パート2) ステップ4文書に関して

ステップ2合意後、ブラッセル会合までの間に各極はパブリックコンサルテーションを実施し、各極から寄せられたコメントを検討した。ラポーターの見解は、「Most of the comments/new proposals received from MHLW, FDA, EU and HC were mainly editorial and have been incorporated directly in the guideline (draft step 4, version 1).」であり、ステップ4合意に向けて大きな障害になるものはないとのものであった。日本から寄せられたコメントも、翻訳に関するコメントを除けば、DS設定等に関してさらなる例示や運用上の詳細な説明を求めるものであった。

したがって、ステップ2文書とステップ4文書に大きな差はない。昨年度報告書でステップ2文書について概括したので、本節でステップ4での追加事項、修正事項を中心に検討する。

表1に「補遺」目次を示す。

表1 補遺目次

1. 緒言 製剤開発のアプローチ
2. 製剤開発の要素
2.1 品質標的製品プロファイル
2.2 重要品質特性(CQA)
2.3 リスクアセスメント:原料特性及び工程パラメータと製剤CQAとの関連づけ
2.4 デザインスペース
2.4.1 変数の選択
2.4.2 申請書におけるデザインスペースの定義及び説明
2.4.3 単位操作デザインスペース
2.4.4 デザインスペースとスケール及び装置との関係
2.4.5 デザインスペースと立証された許容範囲
2.4.6 デザインスペースと不適合境界
2.5 管理戦略
2.6 製品ライフサイクル管理と継続的改善
3. コモンテクニカルドキュメント(CTD)フォーマットでの製剤開発情報及び関連情報の提出
3.1 品質リスクマネジメントと製品・工程開発
3.2 デザインスペース
3.3 管理戦略
3.4 原薬関連情報
4. 用語
添付1. 異なる製剤開発アプローチ
添付2. 実例

### ① 品質標的製品プロファイル

ステップ2文書では「標的製品プロファイル」と記載されていたが、品質に係わるプロファイルであることを明記するため、「品質」の文字が追加された。またその定義に若干の変更が加えられた。即ち、品質標的製品プロファイルとは、「安全性及び有効性を考慮し、望ましい品質を保証するため理論的に到達すべき製剤の品質特性についての先を見越した要約である。」とされた。設定時に考慮すべき事項として、

- ・ 臨床用途、投与ルート、剤形、送達システム
- ・ 容れ目
- ・ 容器施栓系
- ・ 薬効成分の放出あるいは送達特性と薬物動態特性
- ・ 製品の品質基準

が例示されている。

### ② リアルタイムリリース試験

リアルタイムリリースとしてステップ2文書では取り扱われていた概念が、リアルタイムリリース試験として整理された。

本ガイドラインは、「単位剤形ごとの含量均一性試



験（例えば、近赤外線（NIR）測定法と組み合わせた質量偏差試験）を工程内で行えば、リアルタイムリリース試験が可能となり、公定書の含量均一性の基準を用いた従来の最終製品試験に比べて品質保証レベルが高まる。」として、リアルタイムリリース試験の有効性を強調している。

リアルタイムリリース試験は最終製品の試験の実施に置き換えることは可能であるが、製品出荷の際のGMPで定められた品質の照査のプロセスに置き換えることは出来ないことが明記された。

### ③ 製品のライフサイクル管理と継続的改善

「数理モデル（NIRのケモメトリックスモデルなど）を利用したDSの場合、モデルの性能を保証したり（校正チェックなど）、追加データに基づいてモデルを更新したりする上で、定期的な保守は欠かせない。」とし、DSの維持管理の必要性が指摘されている。

DSに変更のない限り、数理モデルの維持管理は製薬企業の品質システムの中で自主的に取り扱うことが出来る。また、得られた新たな情報によって、DSの拡大、縮小、再定義が必要になる可能性があるが、「DSの変更は各種の規制要件に従うこと」が指摘され、DSの変更には規制当局の承認が必要な場合があることが合意された。

## 2. Q8 (R1) ガイドライン設立の背景

2003年から現在に至る医薬品品質ガイドライン作成の背景には、米国政府FDAの医薬品開発の遅れに関する問題意識とそこから発生した医薬品開発の新戦略が関連している。

FDAの新戦略は治験のあり方まで含めた広範な領域をカバーするものであり、品質保証に関する戦略はその一部である。FDAのレポートPharmaceutical cGMPs for the 21<sup>st</sup> Century-A Risk-Based Approachで医薬品産業の品質保証の問題点が論じられている。

即ち、「cGMPガイダンスは長年更新されず運用されてきたが、その間生産技術及び製造方法は格段の進歩を遂げた。半導体産業のようなハイテク産業では進歩した製造技術を用いて、極めて不純物の少ない高品質の商品を生産し、しかも同時に継続的な改善を通じて、生産コストと品質のさらなる改善を実

施している。一方、医薬品は人命に直結し、しかも生産に不確実な要素が避けられないため、高品質の医薬品を供給するために厳しい管理が課せられてきた。その結果、製薬会社は各種の高い規制のために、製造工程や製造施設の変更をためらい、製造コストと規制コスト（承認申請後の承認変更にかかる費用等）の高騰を招きしかも、医薬品の品質は向上しないという結果を来すようになってしまった。」

FDAはこのような認識に立ち、他の産業が既に取り入れている製造科学、品質管理システム、品質リスクマネジメントの手法の導入を推進する方針を打ち出した。さらに規制制度もリスクに基づいた制度へと転換することを表明した。

産業界は、承認後変更の手続きの簡素化、共通化につながるFDAの新たな方針を歓迎した。

このような潮流の中、2003年ICHブッラセル会合で今後の品質ガイドラインの方針が議論された。

わが国は、同時期改正薬事法施行の準備段階にあり、開発から市販後までの包括的な品質管理（リスクマネジメント、技術移転、変更管理の要素を含む）の必要性を同会合で表明した。

最終的に、「科学」と「リスクマネジメント」に基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な国際調和医薬品品質システムをめざす」というビジョンが採択され、その後のガイドライン（Q8～Q10）の基本理念となった。

## 3. 本ガイドラインの日本に与える影響

Q8 (R1) ガイドラインは化学薬品に関する従来のICH品質ガイドラインとその性格を異にしており、本ガイドラインの運用は他のガイドラインのケースとは異なってくることが予想される。

化学薬品に関するガイドラインとして、安定性、分析法バリデーション、不純物、規格および試験方法、原薬GMPに関するガイドラインが作成されたが、原薬GMPを除けば、これらのガイドラインは、新薬の承認申請に用いるためのデータの取得方法に関する技術的なガイドラインである。一方、Q8 (R1) は個々の技術や試験法に関するガイドラインというよりも、製剤開発研究のシステムを対象としたガイドラインの色彩が強く、同時期に作成された品質リス

クマネジメント (Q9) や医薬品品質システム (Q10) は、技術的なガイドラインというよりもシステムそのものを対象としたガイドラインである。

さらに、Q8 (R1) ガイドラインは、新たな規制を導入することは意図していないとの位置付けであり、従来型の医薬品開発アプローチも、適切な機能を有する医薬品を開発することが出来るとの立場から排除していない。従って、Q8 (R1) の運用は各社の製剤開発研究の方針によって依存する。

しかし、新たな規制の導入を意図しないにしても、本ガイドラインは「従来型の製剤開発研究」が実施された場合のCTD3.2.P.2の記載事項の内容に言及しており、承認申請資料の記載は今後変化して来るであろう。

即ち、本ガイドラインは「最小限必要な製剤開発アプローチ」の要素として品質標的製品プロファイルの明確化に始まり、管理戦略の決定までの5つの項目を明記した。従来から製薬会社はこれらの要素を開発時に念頭に置いて研究していたところであるが、このように明記されたことによって、これらの観点から見た製剤開発の妥当性を規制当局に伝達することになる。特に、「重要品質特性の特定」が「最小限必要な製剤開発」の要素に組み込まれたので、今後は、企業は品質特性の中で「重要品質特性」が何かを決定し、それを管理する方策（管理戦略）を明確にする必要が生じたこととなる。

本ガイドラインが推奨しているいわゆるより進んだ製剤開発研究（科学とリスクマネジメントに基礎を置く体系的アプローチ (QbD)）に基づく開発は、市販後の継続的な改善やイノベーションのしやすさ、規制の弾力的運用の獲得といったメリットがある。しかし、製剤開発期間の延長や開発費の増大また、生産設備への投資の増大が必要になってくるため、本ガイドラインが意図している開発研究アプローチの採用を躊躇する製薬企業が多い。

一方、米国FDAは産官共同で、パイロットプログラムを立案し、QbDアプローチに基づく承認申請・審査を実行した。既にこのいくつかは承認されたこ

とが公表されている。このような流れは中期的には日本における医薬品開発に影響を与えるであろう。

わが国の品質に関する承認システムは、製造パラメータの運用にある程度の自由度を与えていることから（パラメータの幅記載、軽微変更）、製造パラメータのフレキシビリティを獲得するためのDSの設定よりも、最終製品の規格試験の実施の省略が可能になるリアルタイムリリース試験の採用がQbDアプローチのメリットになるかもしれない。

#### D・E 考察および結論

本補遺はQ8ガイドラインで合意された新しい概念を製剤開発研究に円滑に導入するためのガイドラインである。本補遺が合意されたことにより、より合理的な製剤開発研究が実施されることが期待されるが、実施に当たっては更なる議論が必要な箇所も未だ存在する。例えばDSと「立証された許容範囲」との関係、DSと工場の変更と問題、等々である。リアルタイムリリース試験に関してもQ6Aで言及されている規格試験方法との関係など、本補遺の記載だけでは十分でない箇所が存在する。このような更なる明確化が必要な箇所に関しては、ICH Q-IWGで別途議論され、QAの形式でその成果が出版される予定である。

Q8 (R1) で論じられている内容は極めて広範囲であり、新しい概念を数多く含んでいる。各極とも今後密接に協力し、この円滑な実施に向けて活動することになる。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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  
国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究

### Q8(R1)製剤開発補遺 ステップ4合意に関して

研究分担者 医薬品医療機器総合機構 豊島 聡  
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所奥田晴宏  
研究協力者 東北大学未来医工学治療開発センター  
嶋澤るみ子

### ブラッセル会議(2003.7) GMPワークショップで採択された ビジョン

- 科学とリスク管理に基づく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システム
- Q8: 製剤開発(ステップ5)
- Q8(R1): 製剤開発補遺(ステップ4)
- Q9: 品質リスクマネジメント(ステップ5)
- Q10: 医薬品品質システム(ステップ4)
- Q11: 原薬の開発と製造(ステップ1)

### EWG活動記録

- 2003.02 舞浜: 製剤開発のトピック化へ合意
- 2003.07 ブラッセル: GMP ワークショップ
- 2003.11 大阪: Q8 EWG検討開始
- 2004.11 横浜: Q8 Step 2
- 2005.05 ブラッセル: Q8(R1) EWG検討開始
- 2005.11 シカゴ: Q8 Step 4達成
- 2007.11 横浜: Q8(R1)ステップ2
- 2008.11 ブラッセル: Q8(R1)ステップ4

### Q8(R1)ガイドラインの構成

- Q8本論(ステップ5)
  - 製剤開発の一般原則
  - 新規概念
  - 規制の弾力的運用
- Q8補遺(ステップ4)
  - 製剤開発のアプローチ
    - Minimal and Enhanced Approaches
  - 製剤開発の要素の詳細
    - 重要品質特性; デザインスペース; 管理戦略

### ステップ2文書に寄せられた各極のコメントに対するラポータの見解

- Most of the comments/new proposals received from MHLW, FDA, EU and HC were mainly editorial and have been incorporated directly in the guideline (draft step 4, version 1).
- 議論のポイント
  - 付表1: 実際の製剤開発との乖離
  - リアルタイムリリースと最終製品の規格試験方法
  - デザインスペースの維持管理
  - 記載場所

### わが国で収集されたステップ2文書に対するコメント

- 内容の明確化を求める事項(例)
  - デザインスペースの設定の実例(多変量解析モデル)
  - デザインスペースとスケール
  - リアルタイムリリースと規格
  - デザインスペースとproven acceptable rangesの関係
- 翻訳に関する事項

## 補遺目次

1. 緒言  
製剤開発のアプローチ
2. 製剤開発の要素
  - 2.1 品質標的製品プロファイル
  - 2.2 重要品質特性 (CQA)
  - 2.3 リスクアセスメント: 原料特性及び工程パラメータと製剤CQAとの関連づけ
  - 2.4 デザインスペース
    - 2.4.1 変数の選択
    - 2.4.2 申請書におけるデザインスペースの定義及び説明
    - 2.4.3 単位操作デザインスペース
    - 2.4.4 デザインスペースとスケール及び装置との関係

## 補遺目次(続き)

- 2.4.5 デザインスペースと立証された許容範囲
- 2.4.6 デザインスペースと不適合境界
- 2.5 管理戦略
- 2.6 製品ライフサイクル管理と継続的改善
3. コモンテクニカルドキュメント(CTD)フォーマットでの製剤開発情報及び関連情報の提出
  - 3.1 品質リスクマネジメントと製品・工程開発
  - 3.2 デザインスペース
  - 3.3 管理戦略
  - 3.4 原薬関連情報
4. 用語  
添付1. 異なる製剤開発アプローチ : 添付2. 実例

## Q8: 製剤開発研究

製剤開発研究の目的: 選択した剤形の種類や提示した製剤処方が用途に適していることを立証する知識の提示/製剤と製造工程の開発についての理解を深めるための十分な情報を得ること

- **最低限必要な事項** (従来実施していた開発手法)
  - Baseline (minimum approach) approach
- **追加的な事項** (より広範かつ深い知識)
  - Quality by design approach

## Quality by design Approachのメリット

- 製品ライフサイクルの全期間を通じた**継続的な改善及びイノベーションの推進**
- **規制の弾力的取組**
  - リスクに基づいた規制当局の判断(審査及び査察)
  - 追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内での製造工程の改善
  - 承認後申請の低減
  - 最終の製品出荷試験の減少につながる「リアルタイム」の品質管理

## 製剤開発時に実施すべき要件 (at Minimum)

- 投与経路、剤形、生物学的利用能、用量、安定性などを考慮した、品質、安全性、有効性に関連する、**品質標的製品プロファイル**の定義
- 当該製剤の**重要品質特性 (CQA) の特定**。この特定により製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる
- **原薬、添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択**
- 適切な**製造工程の選択**
- **管理戦略の明確化**

## 製剤開発時に実施すべき要件 (Enhanced)

- 製剤処方及び製造工程の**体系的な評価、把握、精糖化**
  - 従前の知識、実験、リスクアセスメントなどを通じ、製剤の**CQAに影響を及ぼしうる原料特性及び工程パラメータを特定**する。
  - 原料特性及び工程パラメータと製剤のCQAを関連づける**機能的関係を特定**する。
- 適切な管理戦略を確立するための、品質リスクマネジメントと組み合わせた**深い工程理解の活用**
  - **デザインスペース及び/又はリアルタイムリリーステスト**についての提案

## 管理戦略

- 工程内管理及び管理が最終製品の品質にどのように寄与するかを記述、妥当性を説明
  - 使用される原材料（原薬及び添加剤）、容器及び施栓系、中間体及び製剤
  - 製剤、処方、工程の理解に基づいて行われるべきであり**少なくとも**重要なパラメータ及び特性の管理が含まれている必要がある。
- 工程及び製剤処方の理解と変動の原因を特定
- その変動が製剤の品質に影響を与える原因を特定、理解し、管理又は制御

13

## 包括的な管理戦略のメリット

- **管理を上流に移行できるような柔軟なアプローチ**を行うことが可能、最終製品試験の必要性を最小限に抑えることができる。
- この工程の理解は品質リスクマネジメントとの組み合わせにより工程パラメータ管理の裏付けとなる。その結果、**原料に変動があっても、融通性にとむ工程により補完**され、一貫した製品の品質をもたらす。

14

## デザインスペースの維持管理

- 数理モデルを活用したデザインスペースはそのモデルが機能することを保証するために定期的な維持管理が有効である。
- デザインスペースに変更がない限り、**モデルの維持管理**は企業自身の品質システムの範囲で管理することのできる活動である。
- より一層のプロセスに関する知識の獲得がなされれば、DSの拡張、減少、再定義が望まれる。**デザインスペースの変更**は各地域の要求事項に従う。

15

## リアルタイムリリース テスト(1)

### リアルタイムリリーステスト(ステップ4)

工程データに基づいて工程内製品及び/又は最終製品の品質を評価し、その品質が保証できること。

通常、**測定された原料特性と工程管理との**適切な組み合わせを含む。

16

## リアルタイムリリース テスト(2)

- リアルタイムリリーステストは最終製品の試験の実施(ファイナルプロダクトテスト)に置き換えることができる
- リアルタイムリリーステストは当該バッチを出荷するためにGMPで求められている品質のレビューと品質管理の手続きには置き換わらない。
  - リアルタイムリリーステストを設定しても最終製品の規格及び試験方法は必要
  - GMPで求める品質管理の要件は変わらない。

17

ご協力有り難うございました。

Q-11、Q-IWGもよろしくお願いします。

18



## first-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究 アカデミアのトランスレーショナルリサーチにおける被験物質の品質管理

研究分担者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）

奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）

研究協力者：嶋澤るみ子（東北大学未来医工学治療開発センター 准教授）

### 研究要旨

トランスレーショナルリサーチ（TR）においては、ヒトに初めて使用される（first-in-man）被験物質を用いた試験も実施されるが、治験薬GMP以外その品質管理方法には、明確な基準等がないのが現状である。

TRの臨床試験は、治験外で実施されることが多数を占め、またTRの性質（先進性、希少性）などからガイドラインを作成し一定の基準を設定する方法には限界があると考えられ、ケースバイケースで対応して行く必要がある。今後、過去の事例を集めるなど、具体的な品質管理法について調査を進める予定である。

キーワード：トランスレーショナルリサーチ、品質管理、GMP

### A. 研究目的

近年、大学等のいわゆるアカデミアにおけるトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究、以下TR）の重要性が認識され、その支援の為の様々な試みが実行されている。

TRにおいては、ヒトに初めて使用される（first-in-man）被験物質を用いた試験も実施されるが、特に治験以外で臨床試験を実施する場合には、その品質管理方法には、明確な基準等がないのが現状である。

本研究は臨床試験（治験及び治験外）における被験物質の品質管理方法について、現状を調査し、適切な品質管理を行う提案をすることを目的とする。本年度は、日本国内のその規制の内容と実体について調査した。

### B. 研究方法

調査対象は全て公表されている資料（審議会議事

録等はHP掲載分）を用いた。

日本の臨床試験に関わる規制は、治験（承認申請を目的とした臨床試験）と治験外の臨床試験で異なっている。調査は治験の場合と、治験外臨床試験の場合に分け、医薬品を中心として行い、医療機器については医薬品と異なる部分を調査した。また治験に関しては、自ら治験を実施しようとする者による治験（いわゆる医師主導治験）を対象として調査した。

### C. 研究結果

#### 1. 治験の場合

治験はGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令）に則って行われることになる。

治験薬の品質管理に関する事項は、

- ・毒性試験等の実施（15条の3）
- ・治験薬概要書の作成（15条の5）

・治験薬の品質の確保（26条の3）  
が定められている。

治験機器に関しては同様に、  
・安全性試験等の実施（17条）  
・治験機器概要書の作成（19条）  
・治験機器の品質の確保（36条）  
の事項が定められている。GCPでは品質管理の具体的方法まで定めているわけではなく、治験薬・機器の品質管理・安全性については、治験計画届を提出した際に確認される。

その他、治験薬・治験機器を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法、必要な構造設備に関しては以下のような決まりがある。

#### ① 治験薬GMP

治験薬に関しては、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について」（薬食発第0709002号、平成20年7月9日）の局長通知がある。なお、治験機器に関して同様の通知等は定められていない。

#### ② 確認申請

「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（医薬発第906号、平成11年7月30日）及び「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」（薬発第1062号平成7年11月15日、改正医薬発第329004号平成14年3月26日、改正薬食発第1228004号平成16年12月28日）の通知により、細胞・組織利用医療機器等や遺伝子治療用医薬品に係る治験は治験計画届の提出前に、厚生労働大臣に治験機器又は治験薬の安全性及び品質の確認を求めるとされている。具体的には薬事・食品衛生審議会 生物由来技術部会（2003年6月まで薬事バイオテクノロジー一部会）により指針に適合しているか確認される。

2008年末時点で議事録が公開されている範囲で確認がされている申請は、以下の通りである。（日付は部会審議日）

- ・2007/12/25  
自家培養皮膚（複合型培養皮膚 医療機器 ピーシーエス）
- ・2007/11/6

- NVIFGF（遺伝子治療 医薬品 サノフィ・アベンティス）
- ・2007/9/5  
TBI-0301（遺伝子治療 医薬品 タカラバイオ）
- ・2007/5/29  
JR-031（骨髄由来のヒト間葉系幹細胞 医薬品 日本ケミカルリサーチ）
- ・2006/4/12  
TRE-1043（骨格筋芽細胞 医薬品 テルモ）
- ・2004/2/6、2003/4/25  
ACC-01（自家培養軟骨 医療機器 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）
- ・2003/9/2  
HGF（遺伝子治療 医薬品 アンジェスMG）
- ・2002/3/5  
J-TEC-01（自家培養表皮 医療機器 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）

#### 2. 治験外臨床試験の場合

治験以外の臨床試験に関しては、その規制をする法律はなく、臨床試験に用いられる被験物質の安全性や品質管理の審査は、実施施設における倫理審査委員会で行なわれるのが原則である。

但し、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日、平成16年12月28日全部改正）及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日）の対象となるものについては、事前に厚生労働大臣への届出、一定の要件のもの（新規性を有する場合）に対しては、厚生科学審議会 科学技術部会での審議が行われている。

#### D. 考 察

TRにおける被験物質の品質管理方法に関して、今回治験の場合とそれ以外に分けて調査した。大学等が主体となって実施された新規物質を被験物質とした医師主導治験はまだ非常に少なく（確認申請はなし、その他公表されているものが数試験）、実際のTRの臨床試験は、治験外で実施されることが多数を占めるのが現状である。現実に新規物質を用いてTRを実施する場合の問題点としては、

1. 特に治験以外で臨床試験を実施する場合には、

その品質管理方法に明確な基準等がない。

2. TRで扱う被験物質は、多くの場合、最先端の科学技術を盛り込まれたものであり、かつ技術や対象疾患の分野が多岐にわたることから、一施設の倫理審査委員会で審査をするには限界がある
3. 研究者・医師の臨床試験を取り巻く規則・規制に関する知識が少なく、学習機会も少ない
4. 日本は治験と治験外臨床試験の場合の扱いが違うなど、研究者・医師にとっては複雑で学習しづらいなどがあり、臨床試験実施には障害となっている。

TRの性質（先進性、希少性）からガイドラインを作成し一定の基準を設定する方法には限界があると考えられることから、今後も海外制度との比較検討も踏まえて、TR支援体制の充実を図っていく必要があると考える。

#### E. 結論

TRの臨床試験は、治験外で実施されることが多数

を占め、またTRの性質（先進性、希少性）からガイドラインを作成し一定の基準を設定する方法には限界があると考えられ、ケースバイケースで対応して行く必要がある。今後、過去の事例を集めるなど、具体的な品質管理法について調査を進める予定である。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Shimazawa, R.; Nagai, N.; Toyoshima, S.; Okuda, H.  
Present State of New Chiral Drug Development and Review in Japan, *Journal of Health Science* 2008, 54, 23-29

##### 2. 学会発表

今年度はなし。



非臨床有効性部会報告  
First-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理に関する研究

## アカデミアのトランスレーショナルリサーチ (TR) における被験物質の品質管理

- 研究分担者：豊島 聰  
    (医薬品医療機器総合機構)
- 研究分担者：奥田晴宏  
    (国立医薬品食品衛生研究所)
- 研究協力者：嶋澤のみ子  
    (東北大学未来医学工学治療開発センター)

## 研究の背景

- 国内でのTR推進
  - 各種TR支援の実施
- TR推進の特徴=臨床試験実施のハードル
  - 試験の被験物質が化成品(比較的臨床試験実施の方法論が確立しているもの)である場合が少ない
  - 試験の対象が幅広い(物質に限らない)

## TRにおける被験物質の品質管理の難しさ

- 特に治験以外で臨床試験を実施する場合には、その品質管理方法に明確な基準等がない
- 最先端の科学技術を盛り込まれたものが多く、かつ技術や対象疾患の分野が多岐にわたることから、一施設の倫理審査委員会で審査をするには限界がある
- 研究者・医師の臨床試験を取り巻く規則・規制に関する知識が少なく、学習機会も少ない(品質管理基準の作成や安全性確認の知識がある人は皆無に近い)
- 日本は治験と治験外臨床試験の場合の規則が違うなど、研究者・医師にとっては複雑で学習しづらい
- 品質は知財と直結するため、個々の事例について詳細が公表されない場合が多い

## 研究の目的

- 臨床試験での被験物質の品質管理に関する実例を収集し、TRにおける被験物質の品質管理方法に役立てる
- 臨床試験での被験物質の品質管理に関する規制・ガイドライン等をまとめて、効率的に研究者・医師に情報提供する方法を確立する

## 本日の発表内容

- 国内でのTR推進の現状
  - 東北大学での取り組み
- 本年度の調査
  - 治験の場合
    - 治験計画届
    - 確認申請
  - 治験外臨床試験の場合
    - ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
    - 遺伝子治療臨床研究に関する指針

## トランスレーショナルリサーチ (TR) とは？







### 治験の場合1

- GCP(医薬品・医療機器、省令)
  - 毒性試験(安全性試験)等の実施
  - 治験薬(治験機器)概要書の作成
  - 治験薬(治験機器)の品質の確保が定められている。  
(具体的な内容まで言及されているわけではない)
- 治験薬・機器の品質管理・安全性は治験計画届を提出した際に確認されている

### 治験の場合2

- 治験薬GMP(局長通知)
  - 治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法、必要な構造設備について定めたもの
  - 治験機器に関して同様の通知はない

### 治験の場合3

- 確認申請: 遺伝子治療と細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品が対象
  - 「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」
  - 「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」
    - 「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」
    - 「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」
    - 「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」

これまで確認申請を通過したもの  
(生物由来科学技術部会の議事録で確認できるもの)

- 自家培養皮膚(複合型培養皮膚 医療機器)
- NV1FGF(遺伝子治療 医薬品)
- TBI-0301(遺伝子治療 医薬品)
- JR-031(骨髄由来のヒト間葉系幹細胞 医薬品)
- TRE-1043(骨格筋芽細胞 医薬品)
- ACC-01(自家培養軟骨 医療機器)
- HGF(遺伝子治療 医薬品)
- J-TEC-01(自家培養表皮 医療機器)

### 治験外臨床試験の場合

- 治験外臨床試験に用いられる被験物質の安全性や品質管理の審査は、原則実施施設における倫理審査委員会で行なわれる。
- 以下の指針の対象となるものについては、事前に厚生労働大臣へ意見を求める(新規性を有する場合は厚生科学審議会科学技術部会で審議)
  - 遺伝子治療臨床研究に関する指針
  - ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針



## まとめ

- 治験と治験外臨床試験に関して被験物質の品質管理について規制・ガイドライン等とその実体を調査した
  - 具体的な品質管理や安全性確認の基準は、多くの場合、個々の事例を参考にすることができないのが現状
  - 現在までの確認申請は全て企業により行われており、大学等では治験外臨床試験により新規物質の臨床試験が実施されていることが窺える
- 今後は過去の事例を調査・整理することで、TRIにおける被験物質の品質管理方法に役立てる

## V. 分担研究報告 (臨床有効性部門)

## －臨床有効性に関する研究－

### 小児治験ガイドラインについての研究および 医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討

小括担当者代理：井上 達（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長）  
研究分担者：中村 秀文（国立成育医療センター治験管理室長）  
研究協力者：清水 裕子（国立成育医療センター病院看護部副看護師長 治験リサーチナース）  
林 良子（神奈川県立こども医療センター薬剤部・治験管理室CRC）  
研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

#### 研究要旨

小児治験ガイドラインについての研究はインフォームドアセントの具体的説明内容の妥当性についての検討と、他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換に引き続き、今年度は、「新たな治験活性化5ヵ年計画」による拠点医療機関3施設のCRCと小児治験における説明文書、特にアセント文書統一フォームの検討を行った。また、他施設の小児治験CRCとの連携を継続し、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換などを行った。他方、医薬品規制情報の電子伝達・世界標準規格の開発方策の検討については、標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携してSDOプロセスとよばれる手順により、メッセージ開発を行うこととした。ここでは国際的な動向調査に基づいて、まずSDOプロセスの手続き上の課題について、続いて国際的診療情報の標準化と国際協調にあたって医薬品情報電子メッセージの関わりについて考察した。

キーワード：インフォームドアセント、医薬品規制情報世界標準規格、SDOプロセス

#### A. 研究目的

小児治験ガイドラインについてICHにおける国際協調のもとで「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号）として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている。本研究ではこのガイダンスに関連した研究を継続的に行っている。今年度は、「新たな治験活性化5ヵ年計画」による拠点医療機関3施設のCRCと小児治験における説明文書、特にアセント文書統一フォームの検討を行った。さらに、他施設の小児治験CRCとの連携を

継続し、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換などを行った。

また、医薬品規制情報の電子伝達・世界標準規格の開発方策の検討については、生涯電子保健医療記録（HER：Electronic Health Record）をコアとして、規格開発の努力がなされている。EHRは医療施設内だけでなく、医療施設をわたり地域や国をわたり継続的な医療を支え、最終的には生涯継続可能な医療記録を目指すものとされている。このために日米EU医薬品規制調和国際会議は医薬品規制情報の電子伝達のための標準的仕様の策定に努めてきたが、米国



におけるHL7の突出及びEUにおけるCENの規格の突出により規制調和のための新たな枠組みとして標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携を行う（SDOプロセスとよばれる）メッセージの開発が求められている。本報告では、第一にSDOプロセスの手続き上の問題について、第二に国際的な診療情報の標準化活動における医薬品情報の電子メッセージ開発の関わりについて考察した。

## B. 研究方法

小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討については、4小児医療施設のCRCで協力し、1)アセント作成の基本的な考え方についての確認、2)アセント文書の対象年齢わけの決定、3)使用する文字の検討、4)成育医療センターで作成した案をもとに各年齢群ごとのアセント文書の内容の検討、という流れで行った。

他施設の小児治験CRCと連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換については、2008年10月11日に金沢にて「第3回小児CRCの会」を、「第8回CRCと臨床試験のあり方会議」の際に金沢にて開催し、7施設のCRCでの情報交換・意見交換を開催し、1)施設での問題点、2)治験以外の臨床研究へのかかわり、3)アセント文書の統一・公開について、4)実施予定治験の情報共有、国際治験への対応、等について情報交換・意見交換を行った。

### ① SDOプロセスによる標準化

医薬品規制情報の電子伝達・世界標準規格の開発方策の検討については主要な議論としては、以下の2点について検討を行った。

- ・ Individual Case Safety Report (ICSR)
- ・ Identification of Medicinal Product (IDMP)

### ② eCTDの大改訂に向けての検討

本分担研究では、最初に国際的な医療情報標準化の動向を調査し、SDOプロセスについて考察した。

次に、上記のテーマに共通する課題として、SDOにおける規格開発の例としてHL7 Ver3を取り上げ、国際的医療情報交換規格と、ICHにおける医薬品情

報の電子的仕様との関わりについて考察した。

## C. 研究結果

### (1) 小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討

アセント作成の基本的な考え方については、1)こどもたちは自らの健康に関わる全ての決定において、年齢や理解度に応じた方法で説明を受け、その決定に参加することができることを基本とし、2)低年齢の被験者についても本人に理解できるだろうと思われる範囲の内容でわかりやすい言葉で説明する、また3)理解を得るよりも、最善の方法で説明し、理解を得られるような努力をすることを大切にす、とした。以下アセント文書の対象年齢わけ、ならびに実際の個別の検討、4施設での同一の治験の実施については個別の報告を参照。今後は、テレビ会議も活用し引き続き、意見・情報交換を行い、より具体的な取り組みを続けていくこととした。

### (2) SDOプロセス推進の概要

SDOプロセスは、ICHにおける電子メッセージを標準開発団体（SDO）と連携して開発するプロセスであり、これにおけるSDOとしては、国際標準化機構ISO (International Organization for Standardization)、欧州標準化団体CEN (European Committee for Standardization)、およびHL7 (Health Level 7) が想定されている。今期は個別症例安全性報告 (ICSR) と医薬品辞書 (IDMP) を対象として、SDOプロセスのパイロットが開始された。またSDOプロセスにおいては、規格草案が得られた段階で、強制的なテストを行うこととなっている。プロセスの詳細については個別の報告を参照。

## D. 考察

### (1) 小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討

各施設ごとにアセント文書フォームはあったが、内容についてはばらつきがあったため、見直す良い機会となった。他施設の意見を聞くことによって、自施設だけでは気付かなかった点にも気づくことができた。CRCは感想を述べている。このようにして

施設間の差をなくすことによって一定のレベルを保ち、さらに施設や依頼者の治験準備における負担の軽減につながることを考え、今後とも検討していきたい。また、治験の内容によっては、そのまま使用できないことがあるため、さまざまな種類の治験に対応できるように、さらに検討を続けたい。アセント文書についてはその内容の評価がまだ行っていないが、多施設で同一のものを使うことができれば、第三者による評価がある程度の症例数で行うなども可能になると考えられる。今後ともCRCを中心とした検討を継続できればと考えている。

#### (2) 医薬品規制情報の電子伝達・世界標準規格の開発方策の検討

SDOが目指す方向は、実装上の自由度をできるだけ損なわない汎用性の高い標準化である。汎用性が高いほど、低コストで実装できるか、容易に実装できるか（ベンダー、技術者等、十分対応できるか）、細部まで要求どおりにできるかなどが問題となる。HL7 Ver3は国内では導入実績がほとんどなく、ICHによる採択後の国内導入には未知数の部分がある。なお、RIMの応用であるCDAについては、個別報告の考察を参照。

### E. 結論

小児治験ガイドラインの研究については、小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討と、他施設の小児治験CRCとの連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換を主に

行った。

アセント文書については、4施設のCRCの協力により、統一のフォームを作成した。4施設で同一の治験を実施する機会があり、このフォームを用いてアセント文書を、また同意説明文書も、共同で作成したが、各施設のIRBで大きな修正を指摘されたことはなかった。他施設の小児治験CRCとの連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換についても考察した。

医薬品規制情報の電子伝達・世界標準規格の開発方策の検討については、SDOプロセスとして開発主体SDO、ISOおよびICHの3つのプロセスが同時に動くが、鍵は開発主体SDOにあり、その開発手法をよく理解し、時宜を得た評価とフィードバックを行うことが決定的に重要である。

医療情報の国際的SDOが目指す方向は、汎用性の高い標準化とそれに伴う実装上のコストが問題となっており、国内では導入にあたっては未知数の部分がある。なお、CDAの普及を通じた今後の展開も注目される。診療文書交換規格であるCDAとICHの電子メッセージとの関係について今後、検討する予定である。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

各分担研究者の報告書を参照。

## －小児治験ガイドラインについての研究－

研究分担者：中村 秀文（国立成育医療センター）  
研究協力者：清水 裕子（国立成育医療センター）  
宮前由里恵（国立成育医療センター）  
渡部 静（国立成育医療センター）  
林 良子（神奈川県立こども医療センター）  
石渡 裕子（神奈川県立こども医療センター）  
山崎美智子（大阪府立母子保健総合医療センター）  
吉田 陽子（東京都立清瀬小児病院）

### 研究要旨

今年度は、「新たな治験活性化5カ年計画」による拠点医療機関3施設のCRCと、小児治験における説明文書、特にアセント文書統一フォームの検討を行った。さらに、他施設の小児治験CRCとの連携を継続し、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換などを行った。

アセント文書については、基本的考えをまず共通認識としたうえで、年齢わけ、使用する漢字のレベルなども検討し、各施設からの意見を尊重しつつ、概ね合意の上で統一したものを作成した。今年度4施設で実施した治験でも統一した文書を用いたが、IRBで大きな修正は指摘されなかった。今後内容の妥当性の検討、様々な治験にあった内容の検討などを進める必要がある。

他施設の小児治験に関わるCRCとは年に一回会合を開いているが、今年度は10月11日に第3回を開催し、1)施設での問題点、2)治験以外の臨床研究へのかかわり、3)アセント文書の統一・公開について、4)実施予定治験の情報共有、国際治験への対応、等について情報交換・意見交換を行った。また4施設でテレビ会議を実施できるようになったことから、これも活用しており、今後より具体的な連携ができればと考えている。

欧米では、小児治験推進策が法令化され、インフラ整備やガイドラインの整備も進んでいる。より本格的な取り組みが必要な時期が来ていると考えられる。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験、体制整備

### A. 研究目的

ICH E-11は「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号）として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている。本研究で

はこのガイダンスに関連した研究を継続的に行っている。今年度は、「新たな治験活性化5カ年計画」による拠点医療機関3施設のCRCと、小児治験における説明文書、特にアセント文書統一フォームの検討を行った。さらに、他施設の小児治験CRCとの連携