

Chemistry) を適用し、in lineでモニターして得られる顆粒の水分含量と乾燥時間を変数に組み込んだデザインスペースを設定した場合に、水分含量の時間推移はスケールに依存しない(1~25kgまで同一の推移を示す)ことを紹介している。さらにQ&Aでは、製造サイト依存的な要因を十分に考察し、サイト非依存的なデザインスペースを利用して、製造場所の変更の妥当性を示すことは可能であるとしている。

⑤デザインスペースと立証された許容範囲

立証された許容範囲(PAR)とは、ある一つの工程パラメータについて、他のパラメータを一定とするとき、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られるとして特定された範囲と本ガイドラインでは定義されている。PARとデザインスペースを明確に区別しているが、Q&Aではその理由として、一種類の変数を用いた実験結果から得られたPARではパラメータ間の、あるいはパラメータと物質特性との相互作用に関する知見がないことを指摘している。

⑥デザインスペースと不適合境界

「不適合境界(関連する品質特性が適合しなくなる境界)を確定することや欠陥モードを明示することは、デザインスペースを設定する上で不可欠な要素ではない」として、必ずしもこれを越えるとCOAを維持することができない限界が明らかになってもデザインスペースは成立するものとされた。このことにより、実験計画法を設計する際に、申請者が獲得したい領域に焦点を絞り、変数を変動すれば良いことになった。

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：米国で臨床試験を実施する場合には、IND (Investigational New Drug) 申請が必要とされる。IND申請の対象となるのは、未承認医薬品だけではなく、既承認医薬品を新たな疾患や患者に投与する場合も含まれ、CommercialとResearch (non-commercial) の2つのカテゴリーがある。米国のGMPは、試験段階でも承認後も原則CGMPがそのまま適応されるが、Phase 1についてはCGMPを免除し、ガイダンス(CGMP for Phase 1 Investigational Drugs) に留意点を記載している。

CGMP for Phase 1 Investigational Drugsの対象外に関するガイダンスとして、ヒト細胞・組織製品に関しては、CGTP (Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement; Final Rule) が決められている。なお、試験段階での取扱いに関する特別な記載はない。

一方、欧州では、Clinical Trial Directiveが2001年に交付され、2004年5月までの各国で履行されている。これにより、販売承認目的に限らず、あらゆる臨床試験の開始に倫理委員会の承認と規制当局の許可を必要とするようになった。品質管理に関しては、スポンサーは、製品の品質と安全性を一括して管理するQP (qualified person) を置かなければならない。

日本では、同じ被験物質first-in-man試験であっても、治験であるのか治験外臨床研究であるのかにより扱いが異なってくる。アカデミアでの臨床研究の多くが治験外で実施されており、治験外臨床研究は、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」に基づき、倫理審査委員会の承認が得られれば、原則として実施可能である(遺伝子治療やヒト幹細胞を用いる臨床研究については、厚生科学審議会での審査が必要)。「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」には、被験物質の品質管理に関する記述がない(遺伝子治療、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関してはそれぞれの指針で、治験薬GMPレベルでの品質管理を要求している)。一方、治験に関しては、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)(薬食発第0709002号 平成20年7月9日)」に基づく被験物質の品質管理が行われている。また治験薬GMPは省令GCP(「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成9年厚生省令第28号)第17条第1項及び第26条の3の規定に基づく通知であり、医薬品GMPと直接関連のない形式をとっており、米国及び欧州が(市販製品の)GMPを基盤にしているのとは異なっている。治験の被験物質の品質・安全性に関しては、治験計画届により確認されている。なお「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、平成21年5月18日改正）」の対象となるものは、治験計画届前の確認申請により、被験物の品質・安全性が確認される。

臨床試験における被験物質の品質管理についての国際的なガイドラインは、ICHの原薬のGMPガイドライン（Q7A）「19 臨床試験に使用する原薬」のほか、WHO good manufacturing practices; specific pharmaceutical products の中で、Investigational pharmaceutical products for clinical trials in humanが取り扱われている。

以下、日米欧の試験薬GMPの異同、それぞれの特徴をまとめた。なお、比較に用いたガイドラインは、それぞれ、日：治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）（薬食発第0709002号 平成20年7月9日）、米：CGMP for Phase I Investigational Drugs(July 2008)、欧：Volume 4, Good manufacturing practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products (July 2003)である。

①対象範囲

- 日：治験のみが対象（その他の臨床試験は非対象）
- 米：I相試験専用であり、非対象の物（ヒト細胞・組織製品など）が明記されている。
- 欧：承認目的に限らず、全ての臨床試験が対象で、対象物の限定も特にない

②日米欧に共通している部分

- i. 製造管理と品質管理の分離
日米欧とも製造と品質の管理を独立した部署（人）で行うのを原則としている。（米国は推奨レベル。）
- ii. 製造管理、品質管理及び変更管理
- iii. 包装及び表示
日本では主にGCP省令16条で規定
- iv. 教育訓練
- v. 記録の管理
- vi. 構造設備

③欧米でのみ記述がある部分

- i. 生物製剤に関する特記

- ii. 無菌製剤に関する特記
- iii. 盲検化の手順（欧州のみ）
- iv. ランダム化の規則（欧州のみ）

④日本でのみ記述がある部分

- i. 外部試験検査機関の利用
- ii. 自己点検

D・E 考察および結論

1. Q8 (R1) 製剤開発 補遺 ステップ4合意に関する研究：Q8 (R) は、親ガイドラインで記述されている新規概念を詳しく解説することを目的に作成されたものである。目標製品品質プロファイル、重要品質特性、リスクアセスメント（物質特性及び工程パラメータと製剤の関連づけ）、デザインスペース、管理戦略等に関して解説がなされている。そのうち、変更管理の柔軟性に大きく関連し、製薬企業にとって研究開発のあり方に最も大きな影響を与えるデザインスペースに最大の紙面が割かれている。

Q8 (R) では、デザインスペースの設定のためのアプローチはデザインスペースを申請する製薬企業の開発戦略によって異なりうること、どの様な変更管理や操作の柔軟性を必要とするかで、構築すべきデザインスペースが異なることを指摘している。デザインスペースを設定する場合、最も多くの場合に遭遇する問題はスケールファクターであろう。EFPIAモックP2に示されているように、中間製品（例えば造粒物）の特性に関してPATを用いて解析し、デザインスペース設定の変数として利用することにより、将来的にはスケールに依存しないデザインスペースの設定が可能になるかもしれない。海外ではデザインスペースの設定のための製剤開発研究が実施され、その成果を取り入れた医薬品が医療現場に供給されているが、わが国独自に開発されたデザインスペースに関しては情報がない。今後、Q8 (R) やQ&Aを活用して、日本に適したデザインスペース設定のための研究開発がより活発に実施されることを期待したい。

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：日米欧3極での臨床試験における被験物質の品質管理に関する扱いは、基本的な考え方は同じであるが、法律上・制度上の扱いが大きく異なっているが、共通している基本的な考え方は、被験物質の品質管理の目的は、被験者保護、臨床試験の信頼性と市販後製品の有効性・安全性を保証することにある。市販後のGMPとは異なり、開発段階に応じた弾力的な運用を認めている。

日本が欧米と主に異なっている部分としては、i) 治験と治験以外の臨床試験であるかにより、制度的な取扱いが異なる、ii) 治験薬GMPはGCPの規定に基づき、医薬品GMPとは独立した形式になっている、の2点が上げられる。欧米は開発の段階や被験物質の特質（制度上の医薬品の範囲）などにより適応されるガイドラインが異なる場合があるが、基本的な臨床試験における被験物質の法的な取り扱い、承認申請を目的としているか否かによらず同じであり、また試験薬のGMPが市販製品のGMPの一部あるいは例外規定となっている状況と対照的である。

結論としては、以下のようにまとめられる。①日米欧3極での臨床試験における被験物質の品質管理に関する扱いは、基本的な考え方は同じであ

るが、法律上・制度上の扱いが大きく異なっている。②共通している基本的な考え方は、被験物質の品質管理の目的は、被験者を保護し、臨床試験の信頼性と市販後の製品の有効性・安全性を保証することにある一方、開発段階であることから弾力的な運用を認めている部分である。

なお、日本における治験と治験外臨床試験の制度的な違いなど、3極での臨床試験段階の被験物質の品質管理における制度的な違いは大きい、国際共同治験の推奨・増加の流れからみても、被験物質の品質管理に関する国際調和は重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

Ando, T., Hiyama, Y., Matsuda, Y., Nakanishi, T., Okuda, H., Inside ICH-MHLW, working groups ramp up quality-based implementation, *Pharmaceutical Technology*, 33 (9), 72 (2009)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
平成21年度分担研究報告書

－ICHガイドラインQ8Rの国内対応について－

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）

鳴澤るみ子（東北大学未来医工学治療開発センター 准教授）

研究要旨

「製剤開発」に関するICHガイドラインQ8は、2005年10月に合意された。本ガイドラインでは、製剤開発研究に最先端の科学技術と品質リスクマネジメントを導入することが推奨され、また規制の弾力的な運用を可能にするデザインスペース等の概念が創出された。しかし、運用するにはより詳細な説明が必要とされたことから、デザインスペース設定の手順等を具体的に示すことを目的として補遺（Q8（R））が作成されると共に、各種Q&AがQ8-11ガイドラインの実施のための作業グループによって発表された。

本年度研究では、特に変更管理の柔軟性を獲得するために注目を浴びているデザインスペースの設定のためのアプローチをQ8（R）およびQ&Aから抽出し、解析した。

Q8（R）は、製品開発戦略が製薬企業や開発すべき製品によって異なることを前提としている。構築すべきデザインスペースの種類は、どのような変更管理や操作の柔軟性を必要とするかで異なる。既に欧米ではQ8の概念を取り入れた製品開発研究が進み、その成果を取り入れた医薬品が医療現場に供給されている。わが国においても、日本の実情に適した独自の開発戦略でデザインスペースを設定するための研究が進展す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

「製剤開発」に関するICHガイドラインQ8は、2005年10月に合意され、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」として通知されている。本ガイドラインでは、最先端の科学技術と品質リスクマネジメントの概念を製剤開発研究に取り込むことが推奨されるとともに、その研究開発成果としてデザインスペースを製造工程に設定することにより、変更管理のプロセスが簡略化されることが述べられている。

デザインスペースは、「品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用」と定義さ

れ、さらにその規制上の位置づけは「このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する」とされた。各極で異なる変更管理の規制から生じる諸問題（例えば、ある極で認められた変更が他極では認められないため、一定期間古い製造工程を残す必要があるなど）を解決し、円滑な新技術の導入につながることを期待されている概念である。

製剤開発補遺Q8（R）は、親ガイドライン（Q8）では新規概念の詳細な説明までは至っていなかった

ことから、デザインスペース設定の手順等を具体的に示すことを目的として作成された。

平成20年度研究ではQ8ステップ4の設立の背景およびわが国の品質保証システムに与える影響を考察した。

本年度は、Q8 (R) に示された新しい概念の実現方法を考察すると共に、Q8 (R) の翻訳案の作成を行った(厚生労働省に提出済み)。本報告書では、同時期に活動したQ8-11ガイドラインの実施のための作業グループ(Q-EWG)が作成したQ&Aのうちデザインスペースに関するQ&A(以下Q&A)も含めて、現在ICHで議論されているデザインスペースの設定及び運用を紹介し、考察する。

B. 研究方法

下記のICHガイドラインおよびQ&Aを対象とした。

- PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (Q8R1)
Current Step 4 version:
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>
- Q8/Q9/Q10 - Questions & Answers:
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5783.pdf>

C. 研究結果

Q8 (R) は、デザインスペースを設定する際に留意すべき6個の項目を論じている。即ち、① 変数の選択、② 承認申請資料におけるデザインスペースの説明 ③ 単位操作のデザインスペース、④ デザインスペースとスケール及び操作との関係 ⑤ デザインスペースと立証された許容範囲、⑥ デザインスペースと不適合境界。以下、各項目について解説する。

1. 変数の選択

「工程の入力変数(物質特性及び工程パラメータ)とCQAとの関係は、デザインスペースを用いて説明

することができる」とされており、CQA(重要品質特性)はデザインスペースを適切に設定することにより保証できること、その設定に際しては、工程パラメータだけでなく物質特性も変数として用いることができることが明記された。

また、設定に際しては「申請においては、デザインスペースに含まれ、その設定のために検討された工程パラメータ及び物質特性、並びにこれらが製品の品質に及ぼす影響について説明するべきである。デザインスペースに含めた根拠も示すべきである。場合によっては、含められなかったパラメータについて、その理由を示すことも有用である。」とされ、デザインスペースを設定するために、検討した全パラメータを変数とする必要はないとしている。

Q&Aではさらにデザインスペースを構築するためには、全パラメータの多変量的な相互作用を検討する必要はなく、リスク評価と申請者が希望する工程操作のフレキシビリティに応じて、適宜パラメータと物質特性を選択すればよいとしている。

2. 承認申請資料におけるデザインスペースの説明

「デザインスペースは、物質特性や工程パラメータの範囲、又はより複雑な数学的関係を用いて記述することができる。また、デザインスペースを、時間依存的関数(凍結乾燥サイクルの温度及び圧力サイクル等)として、あるいは多変量モデルの構成要素のような変数の組み合わせとして定義することも可能である」として、Q8 (R) ではデザインスペース設定のアプローチは一つには限定されていない。

また、同一のデータセットを用いても複数のデザインスペースの設定があり得ることをQ8 (R) は指摘している。即ち、造粒プロセスにおいてCQAである溶出率とプロセスパラメータ1および2が、図1の関係にある場合、デザインスペースの設定方法として2通りの方法があり得ることを示している。

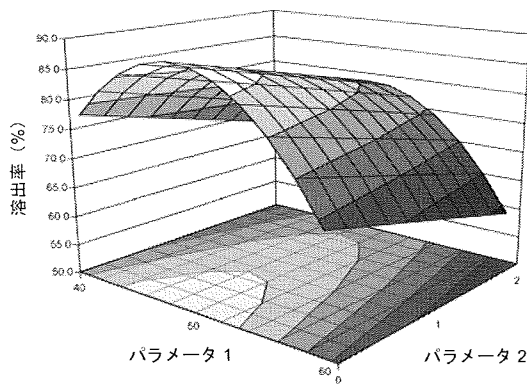


図1a

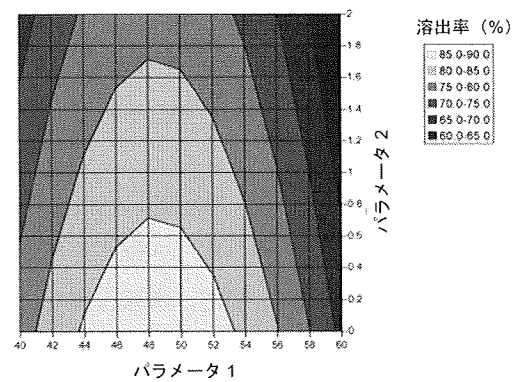


図1b

溶出率の応答グラフを曲面図(図1a)及び等高線図(図1b)として示す。パラメータ1及び2は、錠剤の溶出率に影響を及ぼす造粒操作の2種類の因子である(添加物特性、水分量、顆粒径等)

図1 溶出率と造粒プロセスパラメーター

即ち、図2 aは、非線形的な組合せでCQAを満足する領域を最大限デザインスペースとして設定したケース、図2 bでは領域は狭くなるが、よりデザインスペースの管理が容易な線形的な組合せとして、設定したケースである。

3. 単位操作のデザインスペース

「申請者は、一つあるいは複数の単位操作について

それぞれ個別にデザインスペースを構築することもできるし、複数の操作にわたる一つのデザインスペースを構築することもできる。多くの場合、単位操作ごとに別個のデザインスペースを開発する方が容易であるが、全工程に及ぶ一つのデザインスペースを開発すれば、より柔軟な操作の運用が可能となる。」と記載されている。申請者がどのような工程操

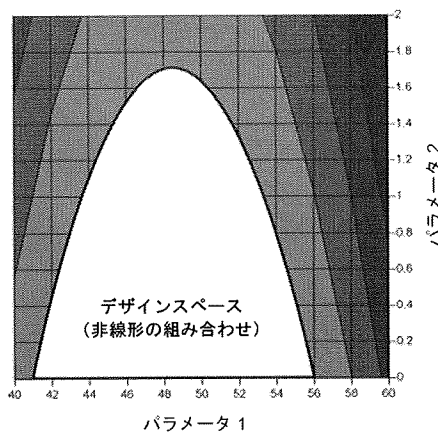


図2a

造粒パラメータの非線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率(80%超)をもたらす造粒パラメータのデザインスペース

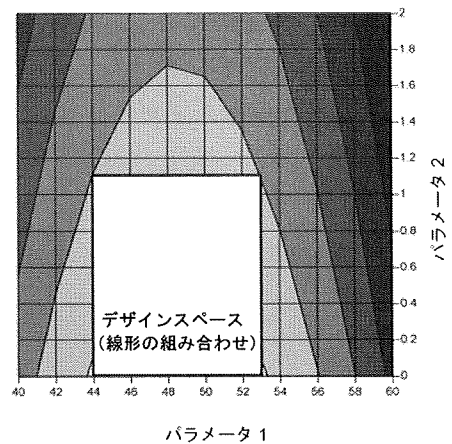


図2b

造粒パラメータの線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率(80%超)をもたらす造粒パラメータのデザインスペース

図2 溶出率を重要品質特性として特定された造粒プロセスのデザインスペース

作上のフレキシビリティを求めるかによってデザインスペースの設定の戦略が変わる。

4. デザインスペースとスケール及び操作との関係
どの製造スケールのデータでデザインスペースを設定するかは、実際にデザインスペースを設定する場合には極めて重要な問題であるが、本ガイドラインでは、「単位操作のデザインスペース」の記載と同じく「申請者は、デザインスペースを記述する際、どのようなタイプの操作運用上の柔軟性を望むかについて留意すべきである。」として、申請者の戦略によって異なるとしている。小スケールの開発データに基づいて設定されたデザインスペースを大規模な製造に適応するためにはリスクに関する考察が必要になることを指摘している。また、複数のスケールに適用可能なデザインスペースを設定するためには、スケールとは独立したパラメータを用いてデザインスペースを設定することを推奨している。

Q&AではEFPIA Mock P2（欧州製薬協が発表した製剤開発研究の実物大模型）におけるスケール非依存性のパラメータを用いたデザインスペースをスケールに依存しない例として紹介している。即ち、流動層乾燥工程にPAT（Process Analytical Chemistry）を適用し、in lineでモニターして得られる顆粒の水分含量と乾燥時間を変数に組み込んだデザインスペースを設定した場合に、水分含量の時間推移はスケールに依存しない（1～25kgまで同一の推移を示す）ことを紹介している。

さらにQ&Aでは、製造サイト依存的な要因を十分に考察し、サイト非依存的なデザインスペースを利用して、製造場所の変更の妥当性を示すことは可能であるとしている。

5. デザインスペースと立証された許容範囲

立証された許容範囲（PAR）とは、ある一つの工程パラメータについて、他のパラメータを一定とするとき、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られるとして特定された範囲と本ガイドラインでは定義されている。「立証された許容範囲を組み合わせるだけではデザインスペースは構築されない。」として、PARとデザインスペースを明確に区別している。Q&Aではその理由として、

一種類の変数を用いた実験結果から得られたPARではパラメータ間の、あるいはパラメータと物質特性との相互作用に関する知見がないことを指摘している。

6. デザインスペースと不適合境界

「不適合境界（関連する品質特性が適合しなくなる境界）を確定することや欠陥モードを明示することは、デザインスペースを設定する上で不可欠な要素ではない」として、必ずしもこれを越えるとCOAを維持することができない限界が明らかになっていなくてもデザインスペースは成立するものとされた。

このことにより、実験計画法を設計する際に、申請者が獲得したい領域に焦点を絞り、変数を変動すれば良いことになった。

D・E 考察および結論

Q8（R）は、親ガイドラインで記述されている新規概念を詳しく解説することを目的に作成されたものである。目標製品品質プロファイル、重要品質特性、リスクアセスメント（物質特性及び工程パラメータと製剤の関連づけ）、デザインスペース、管理戦略等に関して解説がなされている。そのうち、変更管理の柔軟性に大きく関連し、製薬企業にとって研究開発のあり方に最も大きな影響を与えるデザインスペースに最大の紙面が割かれている。

Q8（R）では、デザインスペースの設定のためのアプローチはデザインスペースを申請する製薬企業の開発戦略によって異なりうること、どの様な変更管理や操作の柔軟性を必要とするかで、構築すべきデザインスペースが異なることを指摘している。

デザインスペースを設定する場合、最も多くの場合に遭遇する問題はスケールファクターであろう。EFPIAモックP2に示されているように、中間製品（例えば造粒物）の特性に関してPATを用いて解析し、デザインスペース設定の変数として利用することにより、将来的にはスケールに依存しないデザインスペースの設定が可能になるかもしれない。

海外ではデザインスペースの設定のための製剤開発研究が実施され、その成果を取り入れた医薬品が医療現場に供給されているが、わが国独自に開発さ

れたデザインスペースに関しては情報が無い。今後、Q8 (R) やQ&Aを活用して、日本に適したデザインスペース設定のための研究開発がより活発に実施されることを期待したい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

Ando, T., Hiyama, Y., Matsuda, Y., Nakanishi, T., Okuda, H., Inside ICH-MHLW, working groups ramp up quality-based implementation, Pharmaceutical Technology, 33 (9) , 72 (2009)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度医薬品・医療機器等
レギュラトリーサイエンス
総合研究事業研究班総会
ICHガイドラインQ8Rの国内対応について

平成22年1月19日

豊島 聡

研究協力者 奥田晴宏／嶋澤のみ子

平成21年度実施項目

- 6月7～11日 ICH Q11EWG
- 10月25～29日 ICH Q11EWG
- Q8R: 製剤開発補遺翻訳終了
 - ステップ2パブリックコメント回答(案)とともに厚生労働省に提出(平成21年10月)
- Q8Rの概念の普及
 - PMDA, JPMAに対する講演

はじめに(1)

工業製品としての医薬品

- ヒトの生命・健康に直結する
- 最終消費者が品質の良否を判断することが困難
 - 例えば液晶テレビでは「ポチ」が入れば簡単に不良品と判る
 - でも医薬品に不純物がいっていたとしても・・・
 - 含量が多すぎるあるいは少なすぎたとしても？
- 時にして長期間製造される
 - 長いライフサイクル

はじめに(2)

良い品質の医薬品とは

- 医薬品の有効性及び安全性は各種非臨床試験を経た後、最終的には患者を対象とした臨床試験で評価される。
- 医薬品の有効性・安全性は、この臨床試験で評価された治験薬に相当する品質のものが恒常的に医療現場に供給されることが前提となっている。
- 治験薬と同等性が保証されていることが良い品質の医薬品であることの基本

はじめに(3)

厚生労働省への品質のコミットメント

- 厚生労働省にデータを提出し、承認をうける
 - 製法／規格及び試験方法／貯法・有効期間
 - データの取得や試験方法の設定には各種ガイドラインに従う
- 承認内容は承認申請書に記載
- 承認内容を変更するには
 - 承認事項一部変更申請
 - 軽微変更届(変更後30日以内)
- GMP査察

新しい品質ガイドライン(Q-トリオ)

- 医薬品品質確保に特有な問題に対応するための規制が結果として:
 - 製法変更の障害
 - 新技術導入の遅延
 - 高い製造コストと規制コスト
- 医薬品品質保証システムの見直し
 - Q8: 製剤開発(ステップ5)
 - 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: 原薬の製造と開発(ステップ1)

Q8(製剤開発)の成果

1. 「製剤開発」研究の意義—ライフサイクルマネジメントとリンク
2. 新しい科学の推奨
3. 品質リスクマネジメントの活用
4. 製剤開発研究を遂行するための概念の提供(規制当局とのコミュニケーションに有効)-デザインスペース等
5. Baseline approachとEnhanced approach
6. 医薬品品質規制の弾力的運用

Q8R製剤開発補遺の成果 デザインスペース

- 変数の選択
- 承認申請添付資料におけるデザインスペースの説明
- 単位操作デザインスペース
- デザインスペースとスケール及び装置との関係
- デザインスペースと立証された許容範囲
- デザインスペースと不適合境界

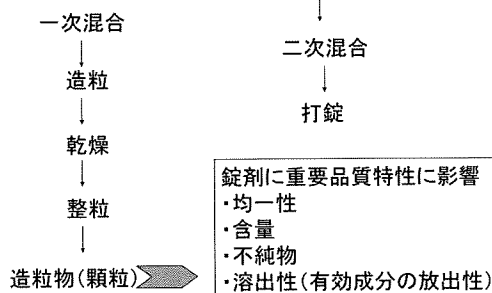
デザインスペースの定義

- 品質を確保することが立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。
- このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。
- デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。

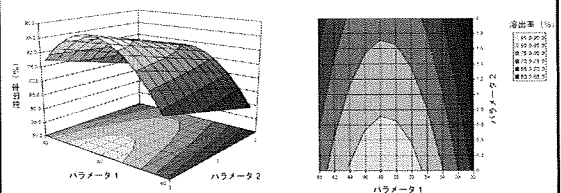
承認申請添付資料における デザインスペースの説明

- デザインスペースは、物質特性や工程パラメータの範囲、又はより複雑な数学的関係を用いて記述することができる。
- また、デザインスペースを、時間依存的関数(凍結乾燥サイクルの温度及び圧力サイクル等)として、あるいは多変量モデルの構成要素のような変数の組み合わせとして定義することも可能である。
- デザインスペースが複数の操作スケールに及ぶような場合には、スケールの要素を含めることも可能である。過去のデータの解析がデザインスペース設定に寄与することもある。
- デザインスペースがどのように開発されたかにかかわらず、デザインスペース内で操作を行えば、規定の品質を満たす製品が得られることが求められる。

錠剤の製造プロセスと品質



溶出率と造粒プロセスパラメーター



溶出率の応答グラフを曲面図(図1a)及び等高線図(図1b)として示す。パラメータ1及び2は、錠剤の溶出率に影響を及ぼす造粒操作の2種類の因子である(添加物特性、水分量、顆粒径等)

溶出率を重要品質特性として特定された造粒プロセスのデザインスペース

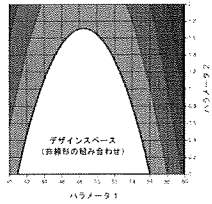


図1c: 造粒パラメータの非線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率(80%超)をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

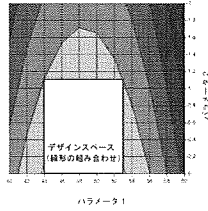
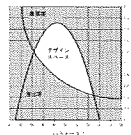
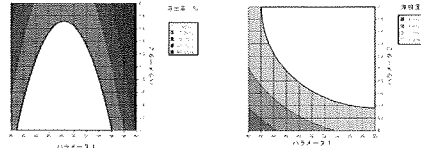


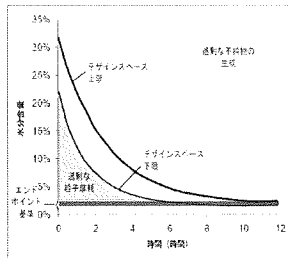
図1d: 造粒パラメータの線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率(80%超)をもたらす造粒パラメータのデザインスペース

多数の重要品質特性に対して、適合操作範囲の共通領域により規定したデザインスペース



二つのCOA(例として、錠剤の摩損度及び溶出率)と2種類の造粒工程パラメータとの関係を図2a及び2bに示す。パラメータ1及び2は、錠剤の溶出率に影響を及ぼす造粒操作の2種類の因子である(添加物特性、水分量、顆粒径など)。図2cは、これらが重なる領域を示し、デザインスペースの最大領域を提示している。申請者は、領域全体をデザインスペースとすることもできるし、その一部をデザインスペースとすることもできる。

温度及び/又は圧力の経時変化に影響される乾燥操作のデザインスペース



水分含量のエンドポイントは1~2%である。デザインスペースの上限を上回る操作は過剰な不純物の生成を引き起こすおそれがあり、下限を下回る操作は過剰な粒子摩耗を引き起こすおそれがある。

Q8の概念を円滑に取り込むには

■ 規制当局

- 審査と査察の連携
- 海外におけるGMP査察の強化
- GMPの国際的連携の強化

■ 産業界

- ライフサイクルマネジメントを意識した開発戦略

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 アカデミアの臨床研究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

アカデミアの臨床研究においては、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、治験外で実施されることが多く、被験物質の品質管理には試験、施設によるばらつきがあるのが現状である。臨床試験段階での被験物質の品質管理は、国際的なハーモナイゼーションが行われていない部分でもあることから、本年度は米国及び欧州におけるfirst-in-manなどの特に早期臨床試験における被験物質の品質管理に関する基準についての調査を行い、国内の状況と比較した。

日米欧3極での臨床試験における被験物質の品質管理に関する基準は、基本的な考え方は同じであるが、法律上・制度上の扱いが大きく異なっている。

共通している基本的な考え方は、被験物質の品質管理の目的は、被験者を保護し、臨床試験の信頼性と市販後の製品の有効性・安全性を保証することにある一方、開発段階であることから基準の弾力的な運用を認めている部分である。

日本における治験と治験外臨床試験の制度的な違いなど、3極での臨床試験段階の被験物質の品質管理における制度的な違いは大きいですが、国際共同治験の推奨・増加の流れからみても、被験物質の品質管理に関する国際調和は重要であると考えます。

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。

日本以外のICH地域である米国と欧州においては、

治験と治験以外の臨床研究の区別はなく、アカデミアでの学術的な臨床試験と承認申請を目的とした臨床試験は同じ規制の下に行われている。米国、欧州ともそれぞれ臨床試験の被検薬製造のガイドライン（GMP）があり、日本も治験薬を対象とした治験薬GMPが作成されている。一方ICHの品質（Quality）ガイドラインは承認医薬品を対象としており、臨床試験段階の品質管理に関しては、原薬のGMPガイドライン（Q7A）「19 臨床試験に使用する原薬」以外は、特に定められたものがない状況である。

本年度は米国及び欧州におけるfirst-in-manなどの

特に早期臨床試験における被験物質の品質管理についての調査を行い、国内の状況と比較した。

B. 研究方法

調査は全て公表されている資料（規制当局HP、ガイドライン、論文等）を用いた。

C. 研究結果

1. 米国の特徴

米国で臨床試験を実施する場合には、IND (Investigational New Drug) 申請が必要とされる。これは1962年の法改正 (Kefauver-Harris Amendment Act) により導入された。IND申請の対象となるのは、未承認医薬品だけではなく、既承認医薬品を新たな疾患や患者に投与する場合も含まれる。IND申請には、CommercialとResearch (non-commercial) の2つのカテゴリーがある。

IND申請では、1) 動物による薬理・毒性試験、2) 製造に関する情報、3) 臨床試験プロトコール及び試験実施医師に関する情報が必要とされる。

米国のGMPは、試験段階でも承認後も原則CGMPがそのまま適応されるが、Phase 1についてはCGMPを免除し、その代わりに①のガイダンスに留意点を記載している。

①CGMP for Phase 1 Investigational Drugs

このガイダンスはPhase1試験に使用する被験薬（化学医薬品と生物学的製剤）を対象にして2008年7月に採用されたものである。1991年にGuideline on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) が作成されていたが、例えばラボスケールなどの製造については取り扱っていなかった。このガイダンスでは、対象外（ヒト細胞・組織製品、医療機器の承認に係る製品の臨床試験、P2及びP3の試験薬、承認医薬品、PET医薬品）以外のP1での試験薬と生物製品について定めている。

②CGMP for Phase 1 Investigational Drugsの対象外に関するガイダンス

ヒト細胞・組織製品に関しては、CGTP (Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments;

Inspection and Enforcement; Final Rule) が決められている。試験段階での取扱いに関する特別な記載はない。

2. 欧州の特徴

欧州では、Clinical Trial Directiveが2001年に交付され、2004年5月までに各国で履行されている。これにより、販売承認目的に限らず、あらゆる臨床試験の開始に倫理委員会の承認と規制当局の許可を必要とするようになった。品質管理に関しては、スポンサーは、製品の品質と安全性を一括して管理するQP (qualified person) を置かなければならない。

3. 日本の特徴

同じ被験物質first-in-man試験であっても、治験であるのか治験外臨床研究であるのかにより扱いが異なってくる。

アカデミアでの臨床研究の多くが治験外で実施されており、治験外臨床研究は、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」に基づき、倫理審査委員会の承認が得られれば、原則として実施可能である（遺伝子治療やヒト幹細胞を用いる臨床研究については、厚生科学審議会での審査が必要）。

「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」には、被験物質の品質管理に関する記述がない（遺伝子治療、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関してはそれぞれの指針で、治験薬GMPレベルでの品質管理を要求している）。

一方、治験に関しては、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）（薬食発第0709002号 平成20年7月9日）」に基づく被験物質の品質管理が行われている。また治験薬GMPは省令GCP（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成9年厚生省令第28号）第17条第1項及び第26条の3の規定に基づく通知であり、医薬品GMPと直接関連のない形式をとっており、米国及び欧州が（市販製品の）GMPを基盤にしているのと異なっている。

治験の被験物質の品質・安全性に関しては、治験計画届により確認されている。なお「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、平

成21年5月18日改正)」の対象となるものは、治験計画届前の確認申請により、被験物の品質・安全性が確認される。

4. 国際的なガイドライン等の状況

臨床試験における被験物質の品質管理についての国際的なガイドラインは、ICHの原薬のGMPガイドライン (Q7A)「19 臨床試験に使用する原薬」のほか、WHO good manufacturing practices; specific pharmaceutical products の中で、Investigational pharmaceutical products for clinical trials in humanが取り扱われている。

5. 日米欧のFirst-in-man被験物質に対するGMP比較

以下、日米欧の試験薬GMPの異同、それぞれの特徴をまとめた。なお、比較に用いたガイドラインはそれぞれ、日：治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）（薬食発第0709002号 平成20年7月9日）、米：CGMP for Phase 1 Investigational Drugs(July 2008)、欧：Volume 4, Good manufacturing practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products (July 2003)である。

①対象範囲

日：治験のみが対象（その他の臨床試験は非対象）

米：I相試験専用であり、非対象の物（ヒト細胞・組織製品など）が明記されている。

欧：承認目的に限らず、全ての臨床試験が対象で、対象物の限定も特がない

②日米欧に共通している部分

i. 製造管理と品質管理の分離

日米欧とも製造と品質の管理を独立した部署（人）で行うのを原則としている。（米国は推奨レベル。）

ii. 製造管理、品質管理及び変更管理

iii. 包装及び表示

日本では主にGCP省令16条で規定

iv. 教育訓練

v. 記録の管理

vi. 構造設備

③欧米でのみ記述がある部分

i. 生物製剤に関する特記

ii. 無菌製剤に関する特記

iii. 盲検化の手順（欧州のみ）

iv. ランダム化の規則（欧州のみ）

④日本でのみ記述がある部分

i. 外部試験検査機関の利用

ii. 自己点検

D. 考 察

日米欧3極での臨床試験における被験物質の品質管理に関する扱いは、基本的な考え方は同じであるが、法律上・制度上の扱いが大きく異なっている。

共通している基本的な考え方は、被験物質の品質管理の目的は、被験者保護、臨床試験の信頼性と市販後製品の有効性・安全性を保証することにあるが、市販後のGMPとは異なり、開発段階に応じた弾力的な運用を認めるところにある。

その一方で、日本が欧米と主に異なっている部分としては、i) 治験と治験以外の臨床試験であるかにより、制度的な取扱いが異なる、ii) 治験薬GMPはGCPの規定に基づき、医薬品GMPとは独立した形式になっている、の2点が上げられる。欧米は開発の段階や被験物質の特質（制度上の医薬品の範囲）などにより適応されるガイドラインが異なる場合があるが、基本的な臨床試験における被験物質の法的な取り扱いは、承認申請を目的としているか否かによらず同じであり、また試験薬のGMPが市販製品のGMPの一部あるいは例外規定となっている状況と対照的である。

E. 結 論

日米欧3極での臨床試験における被験物質の品質管理に関する扱いは、基本的な考え方は同じであるが、法律上・制度上の扱いが大きく異なっている。

共通している基本的な考え方は、被験物質の品質管理の目的は、被験者を保護し、臨床試験の信頼性と市販後の製品の有効性・安全性を保証することにある一方、開発段階であることから弾力的な運用を認めている部分である。

日本における治験と治験外臨床試験の制度的な違いなど、3極での臨床試験段階の被験物質の品質管理における制度的な違いは大きいですが、国際共同治験

の推奨・増加の流れからみても、被験物質の品質管理に関する国際調和は重要であると考える。

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
今年度はなし。
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

アカデミアの臨床研究における 被験物質の品質管理 — 日米欧の制度比較 —

- 分担研究者： 豊島 聡
(医薬品医療機器総合機構)
- 分担研究者： 奥田晴宏
(国立医薬品食品衛生研究所)
- 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)

アカデミアにおける被験物質の品質管理

- 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。品質管理の知識がある人は皆無に近い。
- 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ため、各研究者や実施施設に依存する。
- 一施設の倫理審査委員会で内容を審査をするには限界がある。
- 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ため、過去の事例を学習することもできない。

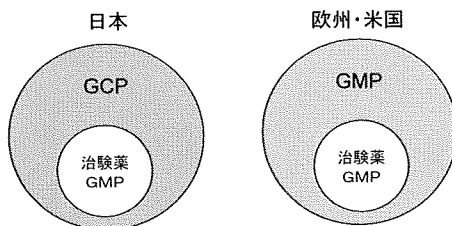
研究の目的

- 臨床試験での被験物質の品質管理に関する日米欧の制度を比較して、
 - 国際的展開を目標とする被験物質の品質管理方法に役立てる
 - 臨床試験段階の品質管理法のハーモナイゼーションの可能性について考察する

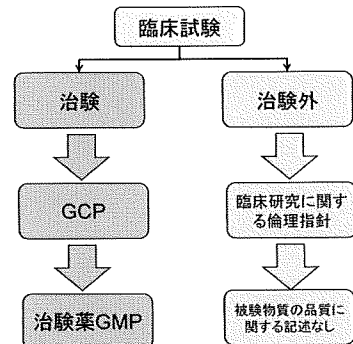
日本の特徴

- 対象となる臨床試験が治験か治験外かによって、制度が異なる。
 - 治験の場合：GCP→治験薬GMP
 - 治験外の場合：臨床研究に関する倫理指針ほか
- 治験薬GMPは、GCP省令下の制度

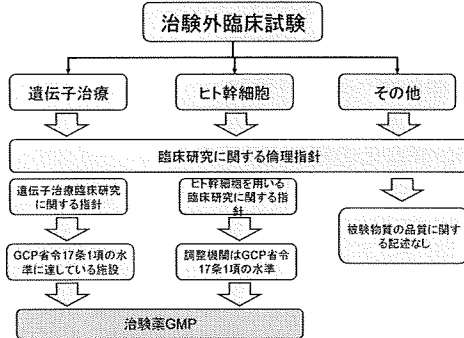
治験薬GMPの制度上の位置づけの違い



日本の臨床試験における被験物質の品質管理の特徴



日本の治験外臨床試験における被験物質の品質管理



国際的な治験薬GMPガイドライン

- ICH-Q7A(原薬GMPのガイドライン)
 - 「19.臨床試験に使用する原薬」がある
 - 開発段階においては、Q7Aガイドラインの管理手法の全てが適切とはいえないため、治験用原薬に特異的なガイドラインを示している
- WHO good manufacturing practices; specific pharmaceutical products
 - Investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans

米国の特徴

- 臨床試験は全てIND制度で管理
 - 承認申請目的に限らず、アカデミアでの臨床試験も同じ制度で管理
- 医薬品は臨床試験段階、承認後の区別なく原則としてCGMPで管理される
 - Phase 1に関してはCGMPが免除。“Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs”が示されている

欧州の特徴

- 臨床試験はClinical Trial Directiveで管理
 - 承認申請目的に限らず、アカデミアでの臨床試験も同じ制度で管理
- EU-GMPと臨床試験段階特有の事項を補完するAnnex 13 (Manufacture of investigational medicinal products)で管理

共通した基本的な考え方

- 臨床試験段階でのGMP(品質管理)の目的
 - 被験者の保護
 - 臨床試験の信頼性の確保
 - 市販製品の有効性と安全性の保証
- 開発段階であることを考慮し、弾力的な運用を認めている

比較した臨床試験に関するGMP

- 日：治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)(薬食発第0709002号 平成20年7月9日)
- 米：Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs(July 2008)
- 欧：EUDRALEX Volume 4, Good manufacturing practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products (July 2003)

日米欧で共通している部分

- 製造管理と品質管理の分離
- 製造管理、品質管理及び変更管理
- 包装及び表示(日:GCP省令16条で規定)
- 教育訓練
- 記録の管理
- 構造設備

米欧のみで記載されている部分

- 生物製剤に関する特記
- 無菌製剤に関する特記
- 盲検化の手順(欧州のみ)
- ランダム化の規則(欧州のみ)

まとめ

- 日米欧3極での臨床試験における被験物質の品質管理に関する扱いは、
 - 基本的な考え方や内容は共通している
 - 法律上・制度上の扱いが異なっている
- 国際共同治験の推奨・増加の流れからみても、被験物質の品質管理に関する国際調和は重要であるとする

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）

岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究要旨

1. 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、昨年度は、「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。最終年度、同インフォームドアセント文書は、その検討の背景理論を整理し、専門家による評価を受け、さらに複数施設での検討を経て改善し、公表のはこびである。これと併行して、海外の専門家との情報交換・意見交換により、ガイドライン作成の国際連携を進め、海外での取り組み情報を調査した。WHOなどでは先進国のみならず発展途上国も含めた小児医薬品開発のスキーム作りが進んでいる。この中でアジアでの連携も進みつつあり、中国や韓国なども積極的である。情報収集・意見交換を進めることは、小児医薬品開発の国際舞台での日本の役割を拡大し、我が国における小児医薬品開発推進に貢献するものと考えられる。
2. 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、医療の情報化が急速に進む今日、医療情報の標準化が急務となっている。医療情報の標準化を担う国際的な標準開発団体として、ISO、CEN、HL7がある。医療情報標準化は、一つの医療施設内だけでなく、医療施設、地域、国をわたり継続的な医療提供を支え、異なる応用領域間での情報の互換性を可能とするため医療情報システム間の相互運用性を目指している。欧米では医療行政において医療情報の相互運用性を高めるための標準化が推進されており、米国ではHL7の仕様を用いることが、EUでは電子仕様を用いる場合はCENの規格を用いることが求められている。こうした国際的な標準化の動向の中で、国際協調のためには、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方針となっている。ここでは、国際的な医療情報標準化と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：小児、ICH E-11、アセント、治験、国際連携HL7、ISO、CEN、医療情報の標準化、SDOプロセス