

非増殖性ウイルスベクターを用いて ex-vivo で遺伝子導入した細胞を患者に投与する場合は、通常、感染性ウイルスが遺伝子導入細胞から遊離することは考えにくいので、排出のリスクは極めて低いと考えられる。

#### (4) ウイルス不活化及び治療法

非病原性株に由来するウイルス/ウイルスベクターは病原性株に由来するものよりも排出時の懸念は低いと考えられるが、これはウイルス/ウイルスベクターのその他の生物学的特性、すなわち増殖性や弱毒化の程度に依存する。

ウイルス/ウイルスベクターの生物学的特性として、物理的・化学的な不活化に対する感受性に関する情報は、排出されたウイルスの伝播のリスクを評価するうえで重要である。また、野生型ウイルスに対する有効な不活化法、感染患者の有効な治療法に関する情報を幅広く集めておくことは、感染のリスクとその影響をコントロールする手段として利用できる可能性がある。

#### C.4.1.2 非ウイルスベクター

プラスミドベクターは、通常は患者体内で増幅したり、第三者に伝播可能な形で排出されるということはないので、プラスミドの排出と伝播のリスクは比較的low、排出試験で考慮すべき事項は限定的なものになると考えられる。しかし、例えばフレーレンからなる安定なナノ粒子のような、特殊なドラッグデリバリーシステムを利用してプラスミドを投与する場合、そのまま修飾を受けない形で排出される可能性がある。また、ウイルスゲノムの一部を持つプラスミドや、動物細胞の自己複製系を持つプラスミドでは、ウイルス粒子やプラスミドの増幅が生じる可能性がある。このような場合には、特別な注意が必要になると考えられる。

細菌性ベクターや治療用細菌は、一般的に増殖性あるいは制限増殖性であり、この点が最も

考慮すべき事項である。しかし、これに加えて休眠性/持続性と抗生物質耐性についても考慮する必要がある。

#### (1) 増殖能

ウイルスベクターの増殖能について記載した C.4.1.1(1)の関連する部分は、細菌性ベクターや治療用細菌にも一般的に適用できると考えられる。

#### (2) 休眠状態と持続性

細菌性ベクターや治療用細菌の排出の経路と期間を推定するには、細菌性ベクターの増殖を許容する細胞の種類と、細菌性ベクターが持続感染する、あるいは休眠状態で生存する組織、臓器の特性を考慮することが重要と考えられる。ネズミチフス菌、リステリア・モノサイトジェネス、結核菌など、ある種の細菌は細胞内で増殖（細胞内感染）することが可能である。このような細胞内で増殖性を示す細菌性ベクターの排出は、より長期間に及ぶ可能性がある。

#### (3) 抗生物質感受性/耐性

抗生物質感受性は細菌性ベクターの除去や、感染した第三者への治療計画を考える上で重要な要素である。抗生物質耐性遺伝子を細菌性ベクターに組み込むことは、細菌感染の治療において利用可能な抗生物質を制限することになるので、耐性遺伝子を持たないベクターの利用が望ましい。

#### C.4.1.3 免疫系と導入遺伝子

##### (1) 免疫系の影響

ウイルスやベクターに対する免疫応答は排出プロファイルを変える可能性がある。患者の免疫応答が強力な場合、投与されたウイルスやベクターのクリアランスが早まり、その結果、ウイルスやベクターの排出期間はより短期間になる可能性がある。遺伝子改変を行ったウイ

ルスやベクターに対する免疫応答は、改変された遺伝子の影響で、野生型株に対する免疫応答とは異なっている可能性がある。

第三者への伝播のリスクを考慮する場合、一般の人々が野生型ウイルスまたは親株に対して既存免疫を獲得しているかどうかに関する情報が有用と考えられる。大部分の人々が当該ウイルス種に対して既に免疫を獲得している場合、ウイルスは効果的にクリアランスされるため、ウイルスやベクターの排出が生じてもウイルスやベクターの伝播のリスクは一般的に低いと考えられ、ほとんどの状況で安全であると見なされる。しかし、高齢者や乳幼児など、免疫能が低い人ではクリアランス機構が有効に働かない可能性があり、感染が起こると重大な結果になる可能性がある。免疫能が低下した人と患者が接触する可能性については、常に気を付ける必要がある。

## (2) 導入遺伝子の影響

ウイルスやベクターが導入遺伝子を持つように改変されたものでは、その排出は導入遺伝子により影響を受ける可能性がある。例えば、免疫系を刺激する導入遺伝子の発現により、ウイルス/ベクターのクリアランスが促進される可能性や、ウイルスの増殖機構に影響を与える可能性のある因子を導入する場合などである。

ウイルスやベクターが自殺遺伝子をコードしている場合、特殊な条件下では宿主の細胞死が誘導される可能性がある。そのような導入遺伝子は、ウイルスやベクターが宿主細胞から遊離する引き金となり、排出のタイミングに影響を与える可能性があると考えられる。

## C.4.2 ウイルスやベクターの排出の分析法

排出試験の実施には、適格な分析法を用いることが大変重要である。伝播の可能性を定量的に評価することが可能な定量的な分析法を用いることが望ましい。排出されたウイルスやベ

クターの検出には、通常、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 等の核酸増幅検査 (NAT) と感染性試験の2つの方法が用いられる。これらの方法はいずれも利点と欠点がある。NATに基づく分析法は感度が高いが、排出されたウイルスやベクターが感染性を有するインタクトなウイルスやベクターなのか、非感染性の分解物なのかを区別できない。一方、感染性試験は感染性のあるウイルスやベクターのみを検出可能であるが、NATよりも感度が低い。従って、適切なアッセイ系を選択することが重要であるが、ウイルスやベクターの遺伝子配列を検出する定量的NATに基づく方法を含めることが望ましいと考えられる。どのような試験法を選択するにしても、その妥当性を明らかにすることが必要である。

### C.4.2.1 分析法の確立における注意点

分析する検体はインタクトなウイルス/ベクター又はウイルス/ベクターの断片や分子変異体である。排出の検出に用いる分析法は、特異性があり、十分な感度を持ち、再現性のある方法で、何が排出されたのかを十分に区別できるものである必要がある。分析法は定量的方法か定性的方法のいずれかを用いる。

何が排出されたのか、「排出物」を明らかにするために、複数の分析法を組み合わせることが望ましい。例えば、single-site NATを用いた場合、短いウイルス断片も検出してしまうため、排出を過剰評価してしまう可能性がある。妥当性が示されていれば、multi-targetあるいは multiplex NATを行うことにより、ウイルスやベクターの配列全体を決定することが可能であり、排出されたウイルスやベクターがインタクトか否かに関する有用な情報を得ることが可能と考えられる。

定量的分析法の感度を考慮し、用いた方法の検出限界を明らかにすることが重要である。定量限界、特に定量下限が重要である。ウイルス

等の標準参照物質が利用可能であれば、定量的分析法を改良するのに役立つと考えられる。

排出の分析系は標的となる検体のプロファイルに依存して確立する必要がある。血液、唾液、尿などの体液中の「排出物」の量は単位容積当たりで表すことが望ましいが、生体内分布試験のPCRデータでは、ゲノムDNA 1µg当たりの量として表すことが一般的である。検体が糞便の場合には、単位重量当たりで表すことになる。

分析用試料中に含まれる試験の阻害物質となる不純物を除去するステップを入れる必要がある。また、分析データの解釈において、分析系が妨害を受けている可能性を考慮することが重要である。生体試料マトリクスによる測定妨害の評価が重要である。過度の妨害を避けるには、分析前に試料を希釈することが必要となるが、試料を希釈しても試料マトリクスの阻害作用を避けられない場合には、代替試験を開発する必要がある。

排出の適切な分析法は製品開発の初期の段階から確立する必要があるが、分析法の完全なバリデーションは承認申請までに行えば良いと考えられる。分析法の妥当性の検証には、ICH Q2 及び Q7 ガイドラインに記載されている原則が適用可能である。

#### C.4.2.2 分析法

##### (1) 核酸増幅検査(NAT)に基づく分析法

NAT に基づく分析法は1コピーから数コピーのDNA断片を増幅することによりウイルスやベクターの遺伝子配列を検出することができる。

NAT の利点は、非常に高感度で再現性があり、迅速な方法ということである。NAT の主な欠点は、インタクトなウイルス/ベクターと、感染性のないウイルス/ベクターの分解物とを区別できないことである。試料分析の第一選択としては、まず NAT によりウイルス/ベクター

に特異的な核酸断片を定量的に検出することが望ましいと考えられる。

NAT 技術は常に進歩しているので、現時点で望ましいと考えられる事項は以下の通りである。

- 測定対象に特異的で、適切な精度を持つ分析法を確立すること。定量が必要な場合、定量限界と適切な測定範囲を決定すること。
- 既知の量のウイルス/ベクター配列を含むスパイクコントロールサンプルを用いて抽出法の妥当性を示すこと。
- 検出に用いる増幅領域、プライマーとプローブの選択の根拠を示すこと。
- 分析には複数の繰り返し試料を用いること。NAT の妥当性を評価するため、各組織からの試料ひとつに対して、既知の量のウイルス/ベクター配列を持つコントロールDNAのスパイクを含めること。
- 試験の繰り返し数の根拠を提示すること。

##### (2) 感染性試験

感染性試験には、「排出物」を増殖許容性細胞株と *in vitro* で培養した後、高感度なエンドポイント検出（細胞内で増幅したウイルス/ベクターの高感度検出）により測定する方法が含まれる。非増殖性ウイルス/ベクターの場合、感染性試験には *in vitro* 培養系での形質導入と導入遺伝子の検出が含まれる。

試料中のウイルス/ベクターの感染価を測定する方法としては、ブランクアッセイが広く用いられている。50%組織培養感染量(TCID50)試験も用いられる。感染性試験の利点は、インタクトで感染性のあるウイルス/ベクターのみを検出可能なことである。感染性試験は増殖能を再獲得したウイルス/ベクターや分子変異体も検出することができる。感染性試験の主な欠点は、NAT に基づく分析法と比べて本質的に感度が低いことである。

感染性試験は、適切な感度と再現性を示すことが必要であり、統計的な妥当性を明らかにできるように、十分な繰り返し数を用いて実施する必要がある。検出感度を明らかにするには、適切な参照ウイルスを用いる必要がある。また、用いた細胞株の選択の合理性を示す必要がある。

しかしながら、感染性試験には一定の限界がある。例えば、ヒトは広範なウイルスに感染するということから生じる問題がある。臨床試料の測定には、用いる標的細胞は投与したウイルス/ベクターに特異的な感受性を持つことが必要とされるが、そのために方法の開発が困難な場合がある。感染性試験はまた、生物学的試験法の全てに共通する、値の変動が問題となる。

このような測定の難しさと定量的分析法の重要性を考慮すると、感染性試験は NAT のような定量的分析法と組み合わせて用いることが望ましいと考えられる。

しかしながら、「排出物」による伝播の可能性を正確に評価するには感染性試験を用いることが重要と考えられる。感染性試験は、「排出物」の性質、すなわちインタクトなウイルス/ベクターなのかウイルス/ベクターの断片なのかを正確に評価することが可能だからである。感染性試験は排出された増殖性ウイルス/ベクターを検出する基本的な試験として通常用いられる。また、非増殖性ウイルス/ベクターを投与した場合、「排出物」が非増殖性のウイルス/ベクターなのか、増殖性を有する組換え体なのかを確定するのに感染性試験は有益と考えられる。このような場合、感染性試験においてウイルス増殖を相補する遺伝子を持つ細胞株と持たない細胞株を用いることで実施できる。例えば、アデノウイルスベクターの場合、アデノウイルスベクターの増殖を相補する E1a 領域を持たない A549 細胞と、同領域を持つ HEK293 細胞を用いることで「排出物」の特性解析が可能である。

### (3) その他の分析法

その他の分析法として、いくつかの方法が特殊なケースや特定のウイルス/ベクターの検出に用いられる。

- イムノアッセイやサザンブロットをウイルス/ベクターの検出に用いることができる。これらの方法の主な欠点は、インタクトのウイルス/ベクターと、感染性を持たないウイルス/ベクターの分解物とを区別できない点である。
- 細菌性ベクターの場合、NATに加えて、特殊な条件下でのコロニー形成試験が通常用いられる。
- RNAベクターの場合、特殊な分析法を考慮する必要があるかもしれない。

### C.4.2.3 解釈

NAT で検出された「排出物」の量が感染性試験の検出限界以下の場合、試験感度の制約から、感染性試験による「排出物」の更なる分析を実施しない、という選択も考えられる。このように、NAT のみを実施し、感染性試験を実施しない場合、NAT により検出された「排出物」は感染性があるものと見なすべきである。また、高感度アッセイにより複数の連続した排出サンプルが陰性となるまで、感染の可能性があると見なす必要があると考えられる。

## C.5 医薬品一般試験法の国際調和を促進するための研究

医薬品の承認申請の際に規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和は ICH 等の国際調和活動によって進捗している。医薬品の品質関連分野においても、申請に必要な資料等に関する基本的な要件は国際調和されてきた。しかし、品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法については、ICH の場では扱われていない。この点

については ICH 品質ガイドラインでは、ICH-Q6A 規格および試験法ガイドラインの中に、主要な品質試験法については局方一般試験法の国際調和に委ねる旨のステートメントが記されているのみである

日米欧の局方の国際調和は従来 PDG 日米欧三薬局方調和検討会議の場で行われてきており、現在のところ、調和対象は一般試験法と医薬品添加物各条である。一般試験法については、上記 ICH-Q6A に具体的に調和すべき試験として上げられた製剤試験を中心とした試験について調和が進捗している。さらに、ICH では Q4B が開始され、PDG で調和された試験法について、三極の規制当局が受け入れ可能であるか、さらに可能な場合は受け入れ条件についての確認を国際調和活動として行っている。調和対象の一般試験法については、今後 Q6A で上げられた試験法以外にも追加されていく予定であるが、現在までに調和が確認された試験法は医薬品品質管理に用いられる試験の一部に過ぎない。そこで本分担研究では、一般試験法の国際調和に関して、調和候補となる試験法について整理することとする。

初年度は、局方の製剤試験を対象とする。16 局日本薬局方では製剤総則の大改正を行う予定である。現行の製剤総則は、(1) 医療現場で用いられている製剤においても 15 局局方の製剤総則には収載されていないものが少なくないこと、(2) 収載されている医薬品についてもその分類は国際整合を欠くとともに配列が五十音順であることから、医薬品製剤の全体像が把握しにくく、(3) 各製剤の名称は慣用的であり、製法、品質管理の要点の記載は不十分な状況にあった。そこで今回の改正では上記(1)、(2)、(3)について抜本的な改正を試みた。ただし、本来なら品質管理で用いるべき試験法についても同時に整備すべきところを、時間的、人的制約があり、「適切な---性を有すること」等の表現を行い、一般試験法としての整備は 16

局以降の課題とした。

そこで本研究では、16 改正日局製剤総則改正案の中で分類された製剤について、一般試験法として必要な製剤試験をリストアップするとともに、米国薬局方、あるいは欧州薬局方において一般試験法として設定されている試験に関して整理した。

### C.5.1 局方製剤総則の改定

医薬品のほとんどは原薬を製剤加工した製剤としてヒトに投与される。医薬品の基準書である薬局方の製剤総則は、医療現場で使用されている有用な製剤を挙げ、これらを合理的に分類、定義し、各製剤について品質を保証するために必要な試験法、容器包装、貯法等を示すことにある。しかし現行 15 局の製剤総則は、臨床現場で使用されている主要な製剤でも収載されていないものもあり、その定義も硬直的なものにとどまっていた。また品質管理に必要な試験という面でも、整理されているとは言い難い状況にあった。そこで、2004 年に製剤総則大改正の方針が出され、以降 6 年間の改正審議を経て、改正最終案としてまとまったところである。

改正の方針は以下のとおりである。

- (1) 汎用されている剤形の収載
- (2) 製剤の適切な分類と定義
- (3) 製剤の機能の確保に必要な試験内容の充実
- (4) 製剤試験（及び貯法）記載の整備
- (5) 国際調和の推進

### C.5.2 改正製剤総則（資料 2）

15 局までの製剤総則は、製剤は五十音順に記載されており、前後の製剤の関係はない。これは、製剤個々を定義することのみが目的である場合は問題ない。しかし医薬品製剤全体を俯瞰的に捉えるには適さない記載であった。日局製剤総則は我が国における医薬品製剤の分類および名称、さらには品質管理に大きな影響を

有することから、医薬品製剤全般を見通して製剤総則を構成することが望ましいと考えられた。そこで今回の改定では製剤総則を見れば製剤全体の構成を理解することが可能なように、医薬品製剤を以下のように3段階に分類した。

- (1) 大分類：投与経路あるいは適用部位から分類
- (2) 中分類：さらに、形状、機能、特性から分類
- (3) 小分類：さらに、特徴のある製剤を再分類

大分類に採用した投与経路あるいは適用部位からの分類のメリットは、品質管理上で配慮するポイントに比較的共通項が多く、また臨床の視点からも把握がしやすいことが挙げられる。

次に、製剤総則への収載にあたっては、同じグループに分類される製剤については、汎用性 → 重要性 → 性状 → 用途 → 五十音順 という優先順にグループ内での順番を決めた。具体的には、大分類では、経口投与製剤 > 注射剤... > 皮膚適用製剤、中分類では、固形剤 > 液剤 > 半固形剤 > ... > 用途別、小分類では、口腔内崩壊錠 > チュアブル錠 > 発泡錠 > 分散錠、というような順とした。また品質確保のために実施すべき試験については、原則として日局一般試験法の記載順とした。この分類によって、本来の目的ではないものの、製剤総則は薬剤師教育のテキストとしての使用にも耐えるものとなったと考える。

### C.5.3 製剤総則改正後の課題

製剤総則は以上のような方針で改正が行われ、15局と比較して大幅に構成が変わったこともあり、今後の主要な課題としては以下が挙げられる。

- (1) 一般試験法に記載のない製剤特性の試験法の設定
- (2) 製剤総則改正に関する諸外国への情報発信

### (3) 容器・包装関連の整理

- (4) 医療現場において新たに標準的に用いられるようになる新製剤を考慮したアップデート

この中で、特に(1)については早いうちの対応が必要と思われる。即ち、局方の製剤総則として確認すべき製剤特性を挙げる以上は、試験法を一般試験法として定めなければ片手落ちとなる。しかし、局方の製剤試験は、既収載医薬品製剤、新有効成分含有医薬品、後発医療用医薬品、さらには一般用医薬品にまで影響が及ぶため、拙速に設定することはできず、対応としては、品質確保の上で最低限に確認する必要な製剤特性については「適切な----性を有する」と記すことにとどめた。とはいえ、できるだけ早く一般試験法として収載をはかるべきと考えられる。

### C.5.4 製剤総則改正に伴い一般試験法に設定が必要な製剤特性の試験

製剤総則改正最終案(資料2)の製剤各条中において、確認すべき製剤特性について触れた部分をマーキングして示した。この中で、緑色のマーキングは既収載の製剤試験について触れた部分であり、対応の必要はない。青色のマーキング部分(下線付き)は、上記「適切な----性を有する」等、として今後一般試験法としての検討が必要な製剤特性関係の記載である。

次に青色マーキング部分を取り出して表9に抜き出した。この中で、「3 1. 注射剤」の(12)にある「輸液用ゴム栓試験法<7.03>」は既に一般試験法として収載されているものの、現在動物を用いた急性毒性試験法についてインビトロ試験法への代替を検討中としてここにとりあげたものである。

表10では、さらに、「試験する製剤特性」別にまとめてみた。この表の右側のカラムには、これらの製剤特性について、米国局方あるいは欧州局方の一般試験法として試験法が収載さ

れているものについて記載した。これには、坐剤等に関する放出性試験（資料 3）、経皮吸収製剤からの放出速度試験（資料 4,5）、スプレー剤等の送達性試験（資料 6,7）、半固形剤の粘性試験（資料 8）がある。これらの試験については、上記試験法を参考にして、日局試験法を検討していくことが妥当な方法と考えられる。なお、送達性試験関係については、PDG において現在国際調和対象となって調和作業を行っている試験法である。

## C.6 国際調和された医薬品品質システムの導入・実践の国際調和に関する研究

本研究では ICH による Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）及び Q10（医薬品品質システム）の 3 つのガイドラインの実施作業部会（Implementation Working Group：Q-IWG）の活動について報告する。

### C.6.1 Q-IWG の活動目的

Q-IWG の活動目的は、Q8、Q9 及び Q10 の一貫した導入と実践を世界的に行うこと、及び三つのガイドラインの相乗効果によって、より大きい成果を上げることにある。2003 年の ICHGMP ワークショップにおいて合意されたビジョン<sup>(16)</sup>に基づき、Q8、Q9 及び Q10 が作成された。これらのガイドラインは、概念的であり、今後の方針に関わることが多く、またなじみのない概念も含まれている。2006 年の Quality Strategy Meeting では、Q8、Q9 及び Q10 の導入・実践に関しては今後注意深く、ある程度精密に作業を行っていかなければ ICH ビジョンの実現は難しいという認識がされ、2007 年に非公式の Q-IWG が開催された。その後、2010 年 3 月のパリ中間会議までに以下のように 5 回の Q-IWG 作業部会会議が行われた。

2007 年 11 月 非公式会議（横浜）

2008 年 6 月 ポートランド会議

2008 年 11 月 ブラッセル会議

2009 年 6 月 横浜会議

2009 年 10 月 セントルイス会議

2010 年 3 月 中間会議（パリ）

### C.6.2 Q-IWG の検討課題と運営

Q-IWG の検討課題としては、研究開発から生産までのライフサイクルを対象に、用語の共通理解、Q8、Q9 及び Q10 のガイドラインの相互関係の理解を進めること、また、申請資料中にどの様に見えるのかといった調和の程度も課題として取り上げる。Q8、Q9 及び Q10 の導入・実践を行った場合に、今まで作成された ICH の Quality ガイドラインに影響が及ぶことが考えられるので、それらの課題を洗い出して対応していく。さらに、Q8、Q9 及び Q10 ガイドラインに関するコミュニケーションとトレーニングを、Q&A や教育資料の作成を通じおこなう。外部団体と共同作業も行う。

Q-IWG の活動として、Quality by Design、知識管理、医薬品品質システム・査察の三つの領域についてどのような具体的な問題があるのかを洗い出す。IWG の成果物である、Q&A、White papers、Position papers や事例の作成、ワークショップの開催をする。さらに、ICH の web site を通して提案を受け付ける。

### C.6.3 昨年度の進捗

2008 年のポートランド会議では、三領域に分け Brain Storming を行い、認識された課題について、知識管理は日本、Quality by Design はアメリカ、Pharmaceutical Quality System/Inspection は欧州がそれぞれ担当し、Q&A 案の作成を行なった。2008 年秋のブラッセルでは、分担作成した各領域の Q&A を持ち寄り、40 以上を仮採択した。続く、2009 年 3 月の電話会議において、30 件の Q&A を採択した。

#### C.6.4 今年度の ICH Q-IWG の進捗

##### (1) 2009 年 6 月横浜会議

横浜では Q & A の作成、Case study のレビュー、教育プログラムの構築の三つの領域で議論が行われた。

Q&A については、10 件の Q&A が新たに採択された。Case Studies を採択するため、外部論文を review して引用するには、多くの労力が必要となるためこれを断念した。それに代わり、IWG 自身が外部団体と共同で Position Papers や White Papers を書くことになり、Task force を作り、今後取り組むこととなった。

トレーニングについては、Q8、Q9 及び Q10 の implementation を世界的に一貫して行うために Q-IWG 自身が作成した資料をもとに実施することとなった。Q8、Q9 及び Q10 と Q&A を取り込み、製品のライフサイクルに合わせ、全般にわたってトレーニング・プログラムを組む計画であり、対象は企業関係者だけではなく、行政の審査や監視の担当者を含めて行う予定である。講義を半日、分科会を 1 日、パネルディスカッションを半日ぐらいの正味 2 日の計画で、開催時期は、欧州は 2010 年春のブラッセル会議前に、日本では 2010 年秋の横浜会議前に、アメリカではその中間あたりで開催を予定することとなった。(資料 9)。

##### (2) 2009 年 10 月セントルイス会議

横浜会議の後、セントルイス会議にむけ 2 回の電話会議が開催され、Q & A 作成、Case study レビュー、教育資料作成の進捗状況を確認しあった。

Q & A 作成の内、プロセスバリデーションに関しては前々回から整理が困難であったため、資料 10 のように意見を提出し調整を図った。背景として、

1. Q8R(2)パート I の用語欄には『連続的工程モニターがプロセスバリデーションに代わる』という表現がある。これが『プロセスバリデー

ションに代わる新たな枠組みが今後できる』という誤解を引き起こす懸念があったこと、

2. Q8 にある continuous process verification は PAT などによるモニターのことを指すのに対し、FDA のプロセスバリデーションガイダンス案には製品のライフサイクルの段階を示す continued process verification stage という言葉が使われ、一部で混乱が見られたこと、があった。これらの背景を共有し、Q&A 1.1.2 (資料 11) として合意された。

トレーニングに用いる教育資料として厚生労働科学研究班の成果『サクラ錠』の事例<sup>(17)</sup>が開発シナリオとして採用されることが決まり、これを基に生産シナリオ、審査シナリオ、査察シナリオが作成されることとなった。

(資料 12)

##### (3) 2010 年 3 月パリ中間会議

本会議では、2010 年 6 月 2 日から 4 日にエストニア、タリン市で開催されることとなった欧州におけるトレーニングの詳細が決められた。

#### C.6.5 学会などにおける関連する議論

##### (1) ICH 東京シンポジウム (2009 年 6 月 12 日)

Q-IWG 横浜会議直後に作業グループの概要、発行された Q & A を例示しながら説明を行った。日米欧それぞれにおける Q8・Q10 の導入状況、特に Enhanced approach を用いた申請・承認実績について質問が出され、アメリカの Pilot program、欧州の PAT team 及び日本の厚生労働科学研究班の活動が紹介された。各極ではすでに Enhanced approach に基づく品目の承認があることが認識された。

##### (2) 日本 PDA 製薬学会 ICH Q トリオに関する研修会 (2009 年 12 月)

Q8-Q10 ガイドラインの概説および Q-IWG



の活動紹介を行った。医薬品品質システムにおける上級経営陣の責任を実際の会社組織へ当てはめることに関する質問、又、原薬製造の開発・管理への Q8 の概念の取り込みについての質問が出された。

(3) 第九回医薬品品質フォーラムシンポジウム『リアルタイムリリースの実現に向けて』(2010年1月)

リアルタイムリリースに関する ICH ガイドライン及び Q-IWG Q&A による論点を、利点、展開、技術的条件、運営上の原則に切り分け解説した。

また、米国の雑誌 Pharmaceutical Technology からは ICH の議論及び各極における導入の進捗の報告を依頼され、日本における課題も含め報告をした。世界的に調和された導入に関心が高いことが分かる。

### C.6.6 国際調和された医薬品品質システムの導入・実践の国際調和に関する考察

Q&A を紹介し、その役割を考察する。

資料 11、2.2.1 には Real Time Release Testing の採用により、バッチの出荷判断にどのような影響があるかという Q があり、その答えとして、『Batch release という市場への出荷時の最終的な判断では、Real Time Release Testing を行うか、品質の試験、つまり規格の試験をするかに関わらず、GMP 下で Batch release は行われる。』という原則が記述されている。Real Time Release Testing は、ICH の Q8(R1) に定義されている一方、現実の手順は生産の現場は GMP に沿って作業が行われる。すなわち、一つのガイドラインで規定したことが、他の領域の作業に少なからず影響を及ぼす。Q10 には、「製品、製造プロセス、および構成資材の情報を獲得、分析、保管、伝播するための体系的な取り組み」と知識管理の定義が記載されている。資料 11、5.1 では、知識管理は新

しい概念ではなく、Q8、Q9 及び Q10 に関わらず重要であるが、Enhanced approach、Quality by Design、あるいは process analytical technology を採用した場合の知識管理は、より複雑な内容を扱うので、より知識管理の重要度が上がると注意喚起している。又、資料 11、4.1 では、GMP 査察において Enhanced approach、Quality by Design、あるいは process analytical technology を採用した場合の製造プロセスと研究開発で得られた知識の関係に焦点が当てられると述べられている。このように、Q&A は複数の領域に渡る課題について、方針を明確にしつつ、解説を行っている。

Q&A は単独のガイドラインよりも明確に疑問に答えることができる。しかし、実際の状況は Q&A の発行だけでは、説明しきれないため、教育プログラムに期待がかかる。6月の欧州におけるワークショップから、さらに教育への要望がはっきりするものと思われる。それらの要望に基づき、2010 年秋に開催が予定されている日本におけるワークショップも準備がなされねばならない。Q&A 及び教育資料作成を通じ、相乗的な国際調和の進展が期待される。

### C.7 臨床試験における海外の規制状況の調査研究

承認審査、市販後調査を含め医薬品規制の国際調査を推進することにより、医薬品のグローバルな開発環境の整備及び安全性確保体制を確立するための調査研究の一環として、欧米における販売承認の更新、条件付き販売承認、添付文書の承認上の位置づけ等に関する規制及びその運用状況を調査し、我が国での制度のあり方について検討した。

#### C.7.1 欧州の状況

##### C.7.1.1 販売承認の更新制度

###### (1) 制度の概要

欧州における「販売承認の更新制度」は、日本の再審査制度に類似した制度である。本制度は、中央審査方式によって承認された医薬品と各国審査で承認された医薬品で適用される規制条文が異なるが、取扱いはほぼ同じであるため、以下は中央審査方式による承認品目について記述する。

欧州では、原則として全ての医薬品の販売承認は初回承認から5年間有効となり、承認5年後に、承認保持者からの申請に基づき規制当局によるリスク・ベネフィットの再評価を経て販売承認が更新される（EC規則No.726/2004第14条1-3<sup>(48)</sup>）。販売承認は、通常、ひとたび更新されるとその後の期限はなくなるが、市販後の安全監視の観点から必要な場合には、一度に限り再度5年の期限を付すことができるとされている。EMAによると、2割程度の品目が再度の承認更新の対象となっているとのことである。その判断基準については、ガイドライン<sup>(49)</sup>において、①曝露量が少ない場合（とはいってもオーファンドラッグが全てこの対象になるわけではない）、②特別な安全性上の懸念がある場合、③その他（例外的状況下での承認品目、条件付き販売承認から通常の承認に移行した品目）の例が示されている。

なお、「条件付き販売承認」（C.7.1.2に記述）に該当する品目については、この更新が1年ごとに必要となる。

例えばViracept（nerfinavir：抗HIV薬）は、2008年1月に承認更新がなされたが、GMP上の問題（遺伝毒性物質のコンタミネーション）に伴う安全監視の必要性から、5年後に再度の承認更新が必要とされた。

現行の更新制度は2005年11月から施行されたものである。それ以前は、製品が販売されている間は（永久に）5年ごとに販売承認を更新する制度であったが、原則1回の更新に改められた。新制度施行前に販売承認された品目についても、新制度下で販売承認が更新された品

目については、その後の期限は設けられていない。旧制度は、承認保持者、規制当局ともに業務量の負担が大きく、ベネフィットとのバランスがとれていなかったために見直されたものであり、そもそも更新制度を無くす案もあったようであるが、各方面の意見も踏まえて、原則として承認後1回の更新とする内容となったとのことである。市販後の安全監視に関しては、承認更新のタイミングを待たなくとも、PSUR（Periodic Safety Update Reports：定期的安全性最新報告）等の情報を基に適時の対応が行われているという点も背景としてあると考えられる。

この販売承認の更新は、同一の有効成分・ブランドをベースとする製品群の大きな塊を単位として行われる。すなわち、含量違いの複数製剤は一つにまとめられ、有効成分が同一で同じブランド名がつけられ、同様の適応に用いられる製品（例えば普通錠と徐放錠）も一つと見なされる。ある製品について、最初の承認後に新たな効能が追加された場合は、当該追加効能について独立に承認が更新されるようなことはなく、あくまで製品ベースの措置である。

また、販売承認の更新の対象となるのは、新薬のみならず、全ての医薬品（後発品、OTCを含む）である。今後は、年間50件程度の更新申請が行われる見込みとのことである。

## (2) 更新申請の手続き、申請資料など

承認保持者は、期限の遅くとも6か月前までに更新申請を行わなければならない。期限の1年程度前に、更新申請のための規制当局との予備的相談を持つことが推奨されている。EMAは、更新申請を受けて、大きな問題がなければ90日以内、承認保持者とやり取りを行わなければならないようなケースでも120日以内に更新処理を行うこととされている。更新申請に際して、申請者は1製品ごとに12,500ユーロの手数料を支払う。

更新申請で提出される資料は以下のとおりである（ガイドライン<sup>(20)</sup>）。

- 申請書、その他の行政文書
- 製品情報（SPC、Labeling 及び PL）の改訂案
- PSUR（最終のデータ固定時点から 60 日以内のもの）
- 専門家の陳述（臨床分野、品質分野及び非臨床分野）（注：臨床に関する専門家の陳述書は 20-30 頁程度、品質及び非臨床に関しては数頁程度）

なお、欧州では、以下の 3 種の資料をまとめて「製品情報」（Product Information）と呼んでいる。

① SPC（Summary of Product Characteristics）：医療関係者への基本的な情報提供資料。日本の「添付文書」に当たるもの。

② Labeling：医薬品の容器・包装（箱、アンプルなど）への表示

③ PL（Package Leaflet）：患者向けに作成された説明資料。通常は、医薬品のパッケージ（箱など）に入っており、パッケージごと患者に渡される。

### (3) 更新の基準

販売承認の更新を行う際、以下の事項に該当する場合は販売承認の一時停止又は取消を行うとされている。（EC 指令 2001/83 第 116 条<sup>(21)</sup>）

- 通常の使用状況において危険がある場合
- 有効性がない場合
- 品質が不良な場合
- 申請書類が不正確である場合

EMA は、更新手続きが終了すると、当該製品の EPAR（European Public Assessment Report：審査報告書）を改訂し、公表する（更新に関する CHMP（Committee for Medicinal Products

for Human Use）の結論の簡単な記述が追加される）。また、販売承認の一時停止又は更新否決となった製品については、その理由を記した文書を公表する。

例えば Optison（perflutren：造影剤）は、GMP 不遵守の問題から販売承認が一時停止された。

### (4) その他

欧州には、上述の販売承認の更新制度の他、「規制当局はいつでも承認保持者に対して医薬品のリスク・ベネフィットのバランスが適切か否かを判断するためのデータを要求することができる」という日本の再評価制度に類似した規定もある（EC 規則 No.726/2004 第 16 条<sup>(18)</sup>）。しかし、公式にこの条文に基づいてデータの提出が要求されたケースはこれまでにないとのことである。実際には、EMA と承認保持者（企業）との話し合いの中で（非公式に）このようなデータが要求されることはよくあるらしい。

例えば Acomplia（rimonabant：抗肥満薬）に関して、服用症例における市販後の精神系有害事象に関する情報及びそれに基づく製品情報の改訂案の提出が承認保持者（企業）に要求された。

## C.7.1.2 条件付き販売承認

### (1) 制度の概要

製造販売時に何らかの条件が付されるケースは、以下の(a)～(c)の 3 つに分けられる。

#### (a) 条件付き承認

著しく衰弱性の疾患又は生命を脅かす疾患に使用される薬剤、公衆衛生への脅威に対応すべく緊急な状況で使われる薬剤又はオーファンドラッグについて、通常よりも不完全な承認申請データ（特に臨床試験データ）で承認をせざるを得ない場合に、特定の条件を付して販売承認を行う制度である。この場合の条件とは、

進行中の臨床試験又は新たに実施する臨床試験によってリスク・ベネフィットのバランスを再確認すること、市販後安全性監視データを収集することなどである。2005年に導入されたルールであり、新規承認品目のみに適用される（すなわち効能追加の承認等は対象外）。

条件付き承認制度の下での販売承認は、1年ごとに更新しなければならない。ひとたび条件に従ったデータが揃えば、条件付き承認は解除され、通常の承認に移行する（EC規則No.726/2004第14条7<sup>(18)</sup>、EC規則No.507/2006<sup>(21)</sup>、ガイドライン<sup>(23)</sup>）。

これまでに本制度下で承認された品目は少なく、EPARから確認できたものは以下のとおり。（該当品目のEPARリストに「C」が表記されている。）

- Cayston (aztreonam : 嚢胞性線維症患者における緑膿菌による慢性肺感染の抑制療法)
- Diacomit (stiripentol : てんかん強直間代発作)
- Intelence (etravirine : HIV感染症)
- Tyverb (lapatinib : HER2陽性の進行又は転移性乳がん)
- Vectibix (panitumumab : EGFR陽性の転移性大腸がん)

また、Sutent (sunitinib : 転移性腎細胞がん、GIST) は、承認当初は条件付き承認であったが、その後、条件がクリアされ、現在は通常の承認に移行している。

#### (b) 例外的状況下での承認

使用される状況が非常に稀である、科学知識が追いつかない又は倫理的に試験実施が不可能などという理由で、販売承認申請に当たって申請医薬品の有効性、安全性に関する十分なエビデンスを提示できない場合に、特定の手続き・条件を付して販売承認を行うという制度で

ある。この場合の条件には、市販後臨床試験の実施、使用する医療機関・医師の限定、医療関係者への注意喚起などが含まれる。

(a)の条件付き承認と異なるのは、例外的状況下での承認については、販売後に追加情報が収集されたとしても「通常の承認」に移行することは期待されておらず、このため販売承認に期限は設けられず通常の承認と同様に5年後の承認更新後は永久のものとなることである（EC規則No.726/2004第14条8<sup>(18)</sup>、ガイドライン<sup>(24)</sup>）。

これまでに本制度下で承認された医薬品は22品目ある。（該当品目のEPARリストに「E」が表記されている。）

#### (c) 非公式な条件付き承認

上述(a)、(b)に示す正式な特定の義務付き承認が行われる頻度は高くないが、実際にはほとんど全ての新薬について、市販後に何らかの課題が課せられる（“follow-up measures”と呼ばれる）。内容としては、安全性監視に関するものの他、有効性や品質に関わるものもある。この課題には明確な法的根拠はなく、承認保持者（企業）からEMAに確約書（commitment letter）が提出されるという非公式なものである。課題の内容の一部はEPARにその概要が記載されることが通例とのことであるが、網羅的ではない。

#### (2) 条件が履行されなかった場合の対応

EC指令には医薬品等の規制における罰則の規定があり、規制当局は、必要な場合には医薬品の販売承認を停止、取消し又は変更できることとされている。（EC指令2001/83第116条<sup>(21)</sup>）。これは、条件違反のみならず、医薬品等の販売承認制度一般に適用される罰則の規定である。

しかし、実際にこの規定に基づく措置がとられたことはなく、例えば承認保持者が条件とさ

れた臨床試験を規制当局と合意した期限内に実施できない場合には、非公式の協議を行い、その解決を図るという手続きで進められるとのことである。

### C.7.1.3 添付文書類と承認の関係

欧州では、製品情報 (SPC、Labeling、PL) は販売承認の対象となっており、これらを改訂する際には、原則として EMA の承認が必要となる (EU 規則 726/2004 第 9 条-4(a)(d)、同第 10 条-1<sup>(18)</sup>)。Labeling 及び PL は SPC の情報を基に作成されることから、以後は SPC の取扱いを中心に述べる。実際の SPC の変更手続きは、変更の度合いに応じて取扱いに差が設けられている。

以下に、承認された医薬品について製剤そのものや SPC を変更する場合の取扱いルールを概説する (EC 規則 1234/2008 <sup>(25)</sup>)。

#### (a) Extension

製剤について一部変更が行われる場合であり、含量、剤形、投与経路の変更、有効成分の塩変更、製造方法の変更などが該当する。

通常の承認審査プロセスを経る。

#### (b) Variation

提出した資料 (SPC を含む) の変更が行われる場合であり、以下の 3 タイプに分類される。

- 小さな変更 (タイプ I A) :

製品の品質、安全性又は有効性に全く影響しない又はわずかな影響しかない変更。製造業者の連絡先の変更などの事務的事項の変更、製造所の削除、直接の容器包装以外の容器包装の変更であって安定性・安全性などに影響がない場合、規格値の厳格化などが該当する。

EMA に変更後 12 カ月以内に届け出る。

- 小さな変更 (タイプ I B) :

タイプ I A、タイプ II のいずれにも該当しな

い変更。

EMA に事前に届出をし、30 日以内に意見がなければ変更が受理されたことになる。

- 大幅な変更 (タイプ II) :

製品の品質、安全性又は有効性に大きな影響を与える可能性がある変更 (ただし (a) の Extension には該当しないもの)。効能の追加又は変更、新たな情報に基づく SPC の大幅な変更、規格試験方法の変更、製造方法の変更などが該当する。

変更に先だち EMA の事前承認が必要となる (原則として 60 日以内に判断される)。

#### (c) SPC に変更を要しない範囲の Labeling/ PL の軽微変更

EMA に事前に届出をし、90 日以内に意見がなければ変更が受理されたことになる。(EU 指令 2001/83 第 61 条(3) <sup>(21)</sup>)

## C.7.2 米国の状況

### C.7.2.1 承認後の再審査制度

米国には、日本の再審査制度や欧州の販売承認の更新制度のように、全ての新薬を対象として、承認から一定期間後に承認内容の見直しを行うなどという制度は存在しない。

### C.7.2.2 条件付き販売承認

#### (1) 市販後臨床試験

従前は、承認後に市販後臨床試験 ("post-marketing commitment" と呼ばれている) が実施されるのは、FDA と承認保持者 (企業) との自主的な合意に基づく場合か、あるいは以下のような特殊な状況にある場合に限られていた。

- 迅速承認 (Accelerated Approval) の対象とされた品目で、市販後に臨床的利点の証明が必要とされたもの (21 CFR 314.510)
- 小児研究平準化法 (Pediatric Research

Equity Act) に基づいて小児臨床試験が必要とされた品目 (21 CFR 314.55(b))

- 動物試験による有効性データをもって承認された品目で、市販後に臨床での有効性、安全性の証明が必要とされたもの (21 CFR 314.610(b)(1))

その後、2007年FDA改正法 (FDA Amendments Act) による市販後安全対策強化の一環として、新薬 (医療用に限る) の承認時又は承認後に製薬企業に対して市販後臨床試験の実施を求める新たな権限 (“post-marketing requirement”: PMR と呼ばれる) が FDA に付与された (施行は 2008年3月)。しかしながら、その行使に当たっては種々の制限が加えられており、新たな規定に基づき FDA が市販後臨床試験の実施を求めることができるのは、以下の全ての条件を満たす場合に限られる (FDC Act 505(o)(3))。

- 適切な科学的データ (類薬に関する情報を含む) に基づいてその実施が必要と判断されること
- 新たに得られた安全性情報に基づいてその実施が必要と判断されること
- 市販後臨床試験の目的は以下のいずれかであること
  - 当該薬剤の使用に関連する既知の重篤なリスクを評価する
  - 当該薬剤の使用に関連する重篤なリスクのシグナルを評価する
  - 重篤なリスクの可能性が示唆されるケースにおいて予測できない重篤なリスクを同定する

この市販後臨床試験は、①前向き介入臨床試験と②それ以外の試験 (観察研究、動物試験など) に区別され、FDA が①前向き介入臨床試験の実施を要求できるのは、②それ以外の試験では十分に目的が達成できないと判断さ

れる場合に限られる。また、②それ以外の試験を要求できるのは、有害事象報告及び新たな安全監視システムでは十分に目的が達成できないと判断される場合に限られる。

上述のような FDA から実施が求められる市販後臨床試験の他、FDA と企業との自主的な合意に基づく市販後臨床試験 (“post-marketing commitment”: PMC と呼ばれる) も存在する。FDA としては、全ての市販後臨床試験を PMR として取り扱う意図はなく、有効性の評価を主体とした臨床試験については PMC で対応されるべきとの姿勢を示している。

PMR、PMC のいずれであっても、市販後臨床試験を実施する企業は、その進捗状況に関する定期的な報告が求められる。また、PMR に基づく市販後臨床試験については、個々の試験が完了するまでのタイムスケジュールを提出しなければならない。

正当な理由なくタイムスケジュールに従わなかった場合や進捗状況の定期的な報告を怠った場合は、承認取消し、民事上の罰金の罰則規程が設けられている。(実際には、罰則適用にまで至った例は知られていない。)

## (2) REMS

2007年FDA改正法による市販後安全対策強化の一環として、必要な場合には、新薬の承認時又は承認後に、承認申請者又は承認保持者に対して、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies: リスク評価・緩和戦略) の提出を要求する権限が FDA に付与された。FDA が、個別の医薬品についてベネフィットがリスクを上回ることを特に確保することが必要と判断した場合に、承認申請者又は承認保持者に対して、当該医薬品のリスクを評価し、そのリスクを最小化するための管理方法等を REMS として取り纏め、提出させるものであり、患者向け説明文書やリスクコミュニケーション

ョン計画の作成・実施、処方者・調剤者の限定や入院患者のみへの処方などをその内容とする。

REMS においては、承認申請者又は承認保持者は、自らの取組みに関する日程表の提出が求められ、一定期間ごとに FDA による評価が加えられる。REMS は、患者に安全な医薬品を提供するための戦略であると同時に、リスク・ベネフィットのバランスを再度確認するチェックポイントでもある。

REMS についても、正当な理由なくそれに従った対応がなされなかった場合などにおいては、承認取消し、民事上の罰金の罰則規程が設けられている。

### 7.2.3 添付文書類と承認の関係

米国においては、labeling は販売承認の対象となっており、labeling の記載を含む承認事項の一部変更を行おうとする場合の手続きについては、変更の内容、影響の程度に応じて以下の(a)~(c)の3つのように規定されている。(CFR 314.70)

#### (a) 大幅な変更

製剤の同一性、力価、質、純度又は効力に悪影響を与える可能性が大きい変更については、変更後の製品を出荷する前に当該変更に係る追加申請及び承認が必要である。

Labeling については、以下の情報の変更が該当する。

- 医薬品の名称、剤形、投与経路、警告 (boxed warning)、効能・効果、用法・用量、剤形及び力価、禁忌、使用上の注意 (warnings and precautions)、相互作用、特殊集団における使用

#### (b) 中程度の変更

製剤の同一性、力価、質、純度又は効力に悪影響を与える可能性が中程度である変更につ

いては、変更後の製品を出荷する少なくとも 30 日前までに当該変更に係る追加申請が必要である。

Labeling については以下の情報が該当し、これらについては変更に係る追加申請の提出後であれば、変更後の製品が出荷可能とされている。

- 禁忌、警告、使用上の注意、副作用の追加又は強化
- 薬物乱用、依存、心理的影響、過量投与に関する記述の追加又は強化
- 製剤の使用時の安全性を高めることを意図した用法・用量指示の追加又は強化
- 誤った、誤解を招く又は根拠のない効能・効果又は有効性の主張の削除

#### (c) 軽微な変更

製剤の同一性、力価、質、純度又は効力に悪影響を与える可能性がわずかである変更については、次回の年次報告に記載すればよい。

Labeling については、以下の情報が該当する。

- 力価や剤形の変更を伴わない製剤の説明やその供給方法に関する情報の変更
- その他編集上の又はそれと同程度の軽微な変更

なお、2007 年 FDA 改正法による市販後安全対策強化の一環として、新たなに得られた安全性情報に基づいて、承認保持者に対して labeling の変更を要求する権限が FDA に付与されている。

### C.7.3 医薬品の市販後の安全性、有効性の確保に関連する規制制度に関する考察

欧州では、全ての承認医薬品を対象とした新たな販売承認の更新制度が 2005 年 11 月から施行され、軌道に乗ってきた段階にある。この制度は、対象品目の取扱いの差はあるものの、

日本の再審査制度に類似した制度である(欧州は全医薬品が対象であり製品ベース、日本は新薬のみが対象であるが効能追加等も別途)。EMA 担当者によれば、基本的な安全対策については、5年後の更新時を待たずとも PSUR や個別の副作用報告等の情報に基づいて適宜行っているとのことであり、承認更新時に新たな問題が発見される頻度は高くはないものと思われる。全医薬品を対象として市販後一定期間を経過した後にリスク・ベネフィットのバランスの評価を改めて行うという機会は、個別品目ベースでの適時の安全対策を補完するものと考えられる。

本制度を適正に運用するためには、規制当局内にも相応のリソースが必要と考えられ、その具体的内容を EMA に尋ねたが、外部に示しづらい情報であるらしく明確な回答を得ることはできなかった。欧州の本制度についてコストパフォーマンスを含めた意義を論じるためには、然るべき時期に、承認更新時に問題となったケースの頻度や内容に関する分析が必要となろう。我が国においても、今後、再審査制度のあり方等について検討する際には、PSUR や副作用自発報告等の情報に基づく安全対策との連携や責任・業務範囲、規制当局内部リソースの割き方について整理が必要と考える。

販売承認時に付される条件に関して、欧州では、条件付き承認(通常よりも不完全な申請データで承認する場合)、例外的状況下での承認(臨床試験が実施できない場合)といったいわば特例的な販売承認が制度化されているという点は興味深い。しかしながら、大多数の品目に課される市販後の課題については、法的な根拠に基づかない企業と規制当局との合意に基づくものであり、実行性の確保を含めたプロセスの透明性を向上させていくことが重要であろう。また、欧米のいずれにおいても、合意に従わなかった場合の罰則規定が設けられているが、実際に適用された事例は知られておら

ず、「伝家の宝刀」的な位置づけにあることが伺い知れる。いずれにしても、市販後に課された課題の内容及びその背景、作業の進捗状況を適切に管理することは重要であり、その意味で、2007年 FDA 改正法(FDAAA)において市販後臨床試験のフォローアップ規定を強化・明確した FDA の対応は参考になる。

なお、欧州及び米国では、何らかのきっかけに基づき市販後に比較臨床試験を実施させることなどによって、既承認医薬品の有効性(あるいはリスク・ベネフィットのバランス)を積極的に検証させるといった我が国の「再評価制度」に類似した制度は有しておらず、市販後の対応は、有効性の存在を前提とした上での安全性確保に重点が置かれている。

添付文書類と承認の関係については、欧米では添付文書類は販売承認の対象と位置付けられており、その改訂に当たっては原則として規制当局の事前承認が必要とされる。しかしながら、改訂の内容及びその影響の大きさに応じて、承認ではなく一定期間前の事前届出や年次報告等による事後報告による対応が認められており、機動性の面で問題は生じていない。なお、“labeling”という点、米国では、我が国の添付文書と同様に「医薬品の使用方法や注意事項等が記載された医療関係者への基本的な情報提供資料」を指すが、欧州では「医薬品の容器・包装の表示」そのものを指すので、外国関係者とやり取りを行う際等には注意が必要である。

我が国では、制度上は、添付文書の情報は効能・効果、用法・用量の記載を除いて承認の対象とはされていないが、実際には、企業と規制当局の担当部局との合意の上で改訂作業が行われているのが実態である。添付文書全体を承認の対象として正式に位置づけしようとするのであれば、変更の内容や影響度に応じた機動的な取扱いルール(事前承認とするか事後報告を許容するかなど)を整備するとともに、規制



当局内のリソースの拡充も必要となろう。

## D. 結論

### D.1 生物薬品の特性・品質解析、品質試験法の開発に関する研究

nanoLC/MS は、最終製品の糖鎖の類似性評価法として利用できることが確認された。また、工程設計及び工程管理に利用できる糖鎖恒常性評価技術を開発するためのモデルシステムとして、FSH 高発現株及び精製用抗体を作製し、FSH 活性測定法を開発した。

### D.2 先端バイオ医薬品の生物学的試験法に関する研究

抗体医薬品のエフェクター活性の最適化を目的とした研究開発について調査し、エフェクター活性の増強および減弱を目的とした改変型抗体の開発動向を明らかにした。また、現状のエフェクター活性測定系における課題について考察した。

### D.3 製造方法の異なるバイオ医薬品の有効性の評価試験方法に関する研究

3種類の異なる細胞で製造された rhHGF について生物活性、抗原価及び rhHGF 受容体に対する結合性を比較した結果、各 rhHGF 標品はどの測定法で比較しても異なる値を示し、各製品間における相対強度は全ての測定法で同じ傾向を示した。本結果は製造方法の違いにより、治療タンパク質の活性が異なる場合がある可能性を示しており、バイオ後続品の評価において活性の観点からの検討の重要性が示された。

### D.4 遺伝子治療用医薬品の規制に関する国際調和推進のための基盤的研究

ウイルスやベクターの排出と伝播のリスク評価法に関する国際調和指針の作成に当たり、指針に盛り込むべき要件をウイルスやベクターの生物学的特性と排出の分析法の観点から検討した。生物学的特性としては、増殖能や持続性・潜伏感染、感染指向性、投与/感染経路、免疫系の影響や導入遺伝子の影響を考慮する

必要があることを示した。また、排出の分析法として、核酸増幅検査と感染性試験を中心に各分析法の特徴と問題点、分析法確立における注意点及び結果の解釈について考察した。

### D.5 医薬品一般試験法の国際調和を促進するための研究

第16日局改正とあわせて行われた製剤総則の大改正に伴い、今後フォローすべき課題として、日局一般試験法として今後収載を急ぐべき製剤特性の試験法をまとめた。この中には、坐剤等における有効成分の放出性試験、経皮吸収型製剤の放出速度試験、スプレー剤等の送達性試験のように、米国薬局方、欧州薬局方に既に収載されている試験があり、これらの試験については、これらの局方をもとに日局試験法を検討することが、国際調和の上でも妥当な方策と考えられる。今回の製剤総則の改正は、国際調和に配慮しつつ行ったとはいえ、欧米に先駆けての大改正であり、今後欧米に対して、積極的な説明が必要と考えられる。

### D.6 国際調和された医薬品品質システムの導入・実践の国際調和に関する研究

2009年4月から2010年3月までのICHの実施作業部会(Q-IWG)のQ&A作成および教育ワークショップの準備活動について報告した。Q-IWGにおける、Q&A及び教育資料作成を通じ、技術面のみならず行政面においても相乗的な国際調和の進展が期待される。

### D.7 臨床試験における海外の規制状況の調査研究

欧米における販売承認の更新、条件付き販売承認、添付文書の承認上の位置づけ等に関する規制及びその運用状況を調査し、我が国での制度のあり方について検討した。欧州では、2005年末から新たな販売承認の更新制度が施行されており、今後、そのパフォーマンスの評価が待たれる。条件付き承認については、欧州、米国ともに、その法令上の位置付けは明確化されているものの、実際には、規制当局と企業との

自主的な合意に基づく臨床試験実施等の事例の方が多く、いずれにしても、市販後に課された課題の内容及びその背景、作業の進捗状況を適切に管理することが重要である。添付文書類の承認上の位置付けについて検討する場合には、変更の内容や影響度に応じた機動的な取扱いの整備や規制当局内のリソース拡充についても併せて検討が必要となろう。

## E. 健康危険情報

該当なし

### 1. 資料及び参考文献

資料

1. ICH Considerations : General Principles to Address Virus and Vector Shedding, June 2009 (ICH 見解 : ウイルスとバクテリアの排出に関する基本的な考え方) (内田資料)
2. 製剤総則改正原案(川西資料1)
3. EP: DISINTEGRATION OF SUPPOSITORIES AND PESSARIES (2.9.2)(川西資料2)
4. USP: DRUG RELEASE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS-GENERAL DRUG RELEASE STANDARDS<724>(川西資料3)
5. EP: DISSOLUTION TEST FOR TRANSDERMAL PATCHES (2.9.4)(川西資料4)
6. USP: AEROSOLS, NASAL SPRAYS, METERED-DOSE INHALERS, AND DRY POWDER INHALERS <601>(川西資料5)
7. EP: PREPARATIONS FOR INHALATION: AERODYNAMIC ASSESSMENT OF FINE PARTICLES (2.9.18)(川西資料6)
8. USP : VISCOSITY <911>(川西資料7)
9. 横浜会議の運営委員会への報告(檜山資料1)
10. プロセスバリデーションについてのコメント(檜山資料2)
11. ICH Q-IWG による 2009 年 10 月現在の Q&A(<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1>

.html) (檜山資料3)

12. セントルイス会議の運営委員会への報告(檜山資料4)

### 参考文献

1. Aggarwal, S. 2009. What's fueling the biotech engine. 2008. *Nat Biotechnol* 27:987-993.
2. Strohl, W. R. 2009. Therapeutic Monoclonal Antibodies: Past, Present, and Future. In *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*. John Wiley & Sons, Inc.
3. Green, J. M., A. D. Schreiber, and E. J. Brown. 1997. Role for a glycan phosphoinositol anchor in Fc gamma receptor synergy. *J Cell Biol* 139:1209-1217.
4. Treon, S. P., M. Hansen, A. R. Branagan, S. Verselis, C. Emmanouilides, E. Kimby, S. R. Frankel, N. Touroutoglou, B. Turnbull, K. C. Anderson, D. G. Maloney, and E. A. Fox. 2005. Polymorphisms in Fc gammaRIIIA (CD16) receptor expression are associated with clinical response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 23:474-481.
5. Weng, W. K., and R. Levy. 2003. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 21:3940-3947.
6. Clynes, R. A., T. L. Towers, L. G. Presta, and J. V. Ravetch. 2000. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 6:443-446.
7. Shields, R. L., J. Lai, R. Keck, L. Y. O'Connell, K. Hong, Y. G. Meng, S. H. Weikert, and L. G. Presta. 2002. Lack of

- fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fcγ<sub>3</sub> and antibody-dependent cellular toxicity. *J Biol Chem* 277:26733-26740.
8. Shinkawa, T., K. Nakamura, N. Yamane, E. Shoji-Hosaka, Y. Kanda, M. Sakurada, K. Uchida, H. Anazawa, M. Satoh, M. Yamasaki, N. Hanai, and K. Shitara. 2003. The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* 278:3466-3473.
  9. Sazinsky, S. L., R. G. Ott, N. W. Silver, B. Tidor, J. V. Ravetch, and K. D. Wittrup. 2008. Aglycosylated immunoglobulin G1 variants productively engage activating Fc receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:20167-20172.
  10. Jung, S. T., S. T. Reddy, T. H. Kang, M. J. Borrok, I. Sandlie, P. W. Tucker, and G. Georgiou. 2010. Aglycosylated IgG variants expressed in bacteria that selectively bind Fcγ<sub>1</sub> potentiate tumor cell killing by monocyte-dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:604-609.
  11. Rother, R. P., S. A. Rollins, C. F. Mojcik, R. A. Brodsky, and L. Bell. 2007. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 25:1256-1264.
  12. Davis, P. M., R. Abraham, L. Xu, S. G. Nadler, and S. J. Suchard. 2007. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Rheumatol* 34:2204-2210.
  13. Strohl, W. R. 2009. Optimization of Fc-mediated effector functions of monoclonal antibodies. *Curr Opin Biotechnol* 20:685-691.
  14. Lazar, G. A., W. Dang, S. Karki, O. Vafa, J. S. Peng, L. Hyun, C. Chan, H. S. Chung, A. Eivazi, S. C. Yoder, J. Vielmetter, D. F. Carmichael, R. J. Hayes, and B. I. Dahiyat. 2006. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:4005-4010.
  15. Richards, J. O., S. Karki, G. A. Lazar, H. Chen, W. Dang, and J. R. Desjarlais. 2008. Optimization of antibody binding to Fcγ<sub>2a</sub> enhances macrophage phagocytosis of tumor cells. *Mol Cancer Ther* 7:2517-2527.
  16. 2003年 ICH ビジョン : 科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル (開発から市販後) 全般に適用可能な調和された品質保証体系 : A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science
  17. 平成 19 年、平成 20 年厚生労働科学研究分担研究報告書 “原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究—重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究” 檜山行雄
  18. Regulation (EC) No.726/2004 of the European parliament and the council of 31 March 2004. (EC 規則 No.726/2004)
  19. Reflection paper: Criteria for requiring one additional five-year renewal for centrally authorized medicinal products. EMEA Nov

- 2007.
20. Guideline on the processing of renewals in the centralized procedure. EMEA/CPMP Oct 2005.
  21. Directive 2001/83/EC of the European parliament and the council of 6 November 2001. (EC 指令 2001/83)
  22. Commission regulation (EC) No.507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorization for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No.726/2004 of the European Parliament and of the Council. (EC 規則 No.507/2006)
  23. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement commission regulation (EC) No.507/2006 on the conditional marketing authorization for medicinal products for human use falling within the scope of regulation (EC) No.726/2004. EMEA Dec 2006.
  24. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorization under exceptional circumstances, pursuant to article 14(8) of regulation (EC) No. 726/2004. EMEA Dec 2005.
  25. Commission regulation (EC) No.1234/2008 of 24 November 2008. ( EC 規則 No.1234/2008)
- G. 研究発表**
1. 論文発表
    - 1) 山口照英：バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための要件、医薬品研究、40(6), 312-328 (2009)
    - 2) 山口照英：バイオ後続品の「指針」について、Human Science、20 (3), 30-36 (2009)
    - 3) 山口照英：バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点、Pharm. Tech. Japan, 25, 1243-1250 (2009)
    - 4) 山口照英：バイオ後続品 ～今、なぜ・何が問題なのか～、医薬ジャーナル, 45(12), 71-74 (2009)
    - 5) 山口照英：バイオ後続品／バイオシミラー医薬品～日米欧の規制・市場状況・承認事例から今後の展望～、情報機構、東京, pp. 3-19, pp. 44-57 (2010)
    - 6) 山口照英, 川崎ナナ：抗体医薬品の品質・安全性確保、ファルマシア、45(7) 677 - 682, (2009)
    - 7) 山口照英：バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針案について、医薬情報ジャピック・ジャーナル, 14, 69-93 (2009)
    - 8) 山口照英、石井明子：早期臨床開発段階でのバイオ医薬品の品質・安全性確保、臨床評価、36, 611-627 (2009)
    - 9) Takuo Suzuki, Akiko Ishii-Watabe, Minoru Tada, Tetsu Kobayashi, Toshie Kanayasu-Toyoda, Toru Kawanishi, and Teruhide Yamaguchi: Importance of FcRn in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: A comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human FcRn. *J.Immunol.* 184(4), 1968-76 (2010)
    - 10) 川崎ナナ、石井明子、荒戸照世、山口照英：“抗体医薬品の構造及び品質特性解析”、抗体医薬品における規格試験法・製造と承認申請、サイエンス&テクノロジー社 p.119-132 (2009)
    - 11) Kita, T., Nishida, H., Shibata, H., Niimi, S., Higuti, T., Arakaki, N., Possible role of mitochondria remodeling on cellular triacylglycerol