

サンプル数は、分析の一貫性、信頼性が得られるに十分なものであることが必要である。また、適切なサンプルの取扱と保存も重要である。

(6) 非臨床データの解釈と伝播試験

非臨床の排出試験で得られたデータは、特に臨床での排出試験で採取すべきサンプルの種類やサンプリング頻度、試験期間の設定に有用である。もしも非臨床試験で排出が検出され、感染性試験で増殖能が確認された場合、伝播の可能性が動物実験により示される可能性がある。臨床試験でのヒトからヒトへの伝播の可能性を予測する上で、同居感染試験の実施が有用なこともあるが、人と動物では排出されたウイルス/ベクターの伝播の経路が異なることに注意すべきである。一度排出が確認されたら、伝播に関する適切な結論を得るために、臨床での伝播の可能性を臨床で綿密にモニターすることが必要であろう。

C.4.2 臨床での排出試験

臨床での排出試験を実施するには、試験の実施時期、試験計画、ウイルス/ベクターの生物特性とウイルス/ベクターの伝播の可能性と結果など、考慮すべき原則が多々ある。

現在使用されているウイルス/ベクターのほとんどは非増殖性あるいは制限増殖性であり、由来する野生型ウイルスの感染によっておこるウイルス血症と比較して、排出は短期間と考えられ、また、投与経路によっては、野生型とは異なる排出プロファイルを示すことが予測される。野生型株について知られている感染経路に関する情報が、排出試験のデータの解釈と伝播の可能性の推定に役立つと考えられる。

前述の非臨床での考慮事項、すなわち投与経路、観察された排出の期間、採取すべきサンプルの種類と頻度などは、臨床での排出試験を計画するうえでも当てはまる。臨床での排出試験を計画する際に考慮すべき主要な要素としては、

親ウイルス/ベクターの既知の生物学的特性、製品の増殖能、投与量、投与経路及び患者集団が挙げられる。

ウイルス/ベクターの投与経路と投与量は排出パターンに影響する。例えば、静脈内投与は同じウイルス/ベクター製品の局所投与と比べて、より広範囲に拡散し、排出の可能性も高まる。採取すべきサンプルの種類にも影響する可能性がある。ウイルス/ベクターの高用量の投与も組織・臓器での分布や排出のタイミングに影響する可能性がある。臨床試験に登録される患者集団とその免疫状態も、ウイルス/ベクターの排出期間を決定する際に考慮すべきであろう。

ウイルス/ベクターの排出試験は可能であればより早い時期に実施すべきであろう。伝播のリスクが高く、公衆衛生に影響する可能性のあるウイルス/ベクターの場合、排出試験は初期の臨床試験で実施すべきである。公衆衛生上の懸念が低い場合には、臨床投与量が確定した後（用量増加試験終了後）に排出試験を開始するのでも良い場合もあるかもしれない。

排出に関する十分なデータが第一相試験において得られた場合、第二相試験での排出試験の省略が妥当な場合もある。第二相試験で排出試験を追加実施する必要性に影響する要素としては、投与経路や投与計画が同じかどうか、収集したデータの質と一貫性、収集したデータが患者の排出パターンを予測しうる信頼性があるかどうかなどが考えられる。代表的な排出プロファイルが得られるように適切な患者数での試験を計画することが必要である。排出試験は独立して実施する必要はなく、本来の臨床研究プロトコールに入れることができる。考慮すべき重要な点として、患者のサンプルの採取と試験における品質管理プログラムがある。例えば、患者のサンプルは汚染が最小限となるように採取し、サンプルの分解が最小となるように一定の期間内にアッセイするか、試験を後で実

施する場合にはサンプルを即座に凍結保存することが必要である。

(1) サンプルの頻度と期間

非臨床及び類似の臨床試験から得られたデータは、サンプルの期間と頻度を定めるのに役立つ。採取頻度は試験が良く管理され、データが一定である限り、非臨床試験をベースに考えればよいであろう。サンプル頻度は非臨床と同様、一過性の排出を検出するには、投与直後の数日はより高頻度のサンプル採取を行う必要がある。採取頻度の一例として、1日目、3日目、7日目、以後28-30日目までは週に一度、さらにその後はより低頻度で収集するという方法がある。サンプル頻度はウイルス/ベクターの増殖能にも依存し、増殖性の場合、サンプルの採取期間は投与後に起こりうる2回目の排出ピークの検出を考慮する必要がある。

サンプルの期間と頻度は患者集団や臨床適用、併用する治療法、患者の免疫状態にも影響を受ける可能性がある。ウイルス/ベクターに対する免疫応答は排出プロファイルを変え、強力な免疫応答はウイルス/ベクターのクリアランスを早め、結果的にウイルス/ベクターの排出期間および排出量を減らす可能性がある。遺伝的に改変されたウイルス/ベクターに対する免疫応答は、野生型とは異なる可能性があることに注意が必要である。

増殖性ウイルスの場合、免疫不全患者は免疫機能が保たれている患者とはウイルスクリアランスパターンが異なり、2回目の感染ピークが免疫力のある患者よりも顕著になることが考えられるので、サンプルのタイミングと排出期間の再評価が必要であろう。免疫不全患者や免疫抑制剤の使用がウイルス/ベクターの排出に与える影響についても考慮すべきである。腫瘍溶解性ウイルスの多くは、排出を長期化させる可能性がある免疫抑制効果を持つ

化学療法剤と共に投与されている。

サンプリングは連続する3回のデータがアッセイの検出限界(LOD)以下になるまで継続すべきであろう。ウイルス/ベクターの量が検出限界以下にならない場合でも、継続して低下傾向を示す場合には、少なくとも連続する3回のデータポイントでプラトーであることを示すまで採取を継続すべきであろう。

ウイルス/ベクターの複数回投与が必要な臨床試験では、サンプル採取の時期は単回投与よりも長期間となる。同じウイルス/ベクターの単回投与により得られた排出データが複数回投与でのサンプル採取の目安となる。

ウイルス/ベクターの種類によっては、排出試験の終了後に再活性化を示す臨床的兆候が認められたり、長期間にわたり低レベルの排出が持続することもありうる。このような場合、被験者のサンプリングの再開を考慮すべきである。一例として、がん治療における細菌の投与では、患者で細菌の再活性化または低レベル排出が認められる可能性がある。他の例として、腫瘍溶解性ヘルペスウイルスは、再活性化されるまで潜伏感染する生物学的特性を持つウイルスをベースにしたものである。

(2) サンプルの採取

非臨床試験で収集されたデータは臨床で採取すべきサンプルの決定に役立つ。非臨床と同様、最も一般的に採取されるサンプルは尿、糞便、唾液であるが、ウイルス/ベクターの特性と臨床試験での投与経路に依存し、追加のサンプル、例えば、頭頸部がんの腫瘍内投与では、鼻咽頭洗浄液・ぬぐい液の採取も考慮する必要があるかもしれない。また、皮内又は皮下に投与する場合、投与部位を拭ったものを排出の確認用サンプルとして採取することも考慮すべきであろう。ウイルスの既知の感染経路が鼻エアロゾルを介する場合、鼻腔スワブの採取が必要であろう。

腫瘍溶解性ウイルスの主な投与経路は腫瘍内であり、その後、腫瘍切除を行うことが多い。ウイルス投与後に外科手術を行う場合、ウイルスの増殖と周辺組織への拡散の有無をバイオプシーにより確認すると、患者でのウイルスの拡散と感染のリスクおよび第三者への伝播の可能性に関する有用な情報を得られる可能性がある。

適切な試験を実施するには十分量の試料を採取すべきであり、可能であれば必要に応じて再試験を実施できるだけの量を得る必要がある。サンプルの質としては、交差汚染がなく、試験期間中安定なことが必要であろう。

血液サンプルの定量 PCR による分析は、血液中にウイルス/ベクターが存在する可能性（例えば、手術時や開放創があるとき）を評価したいときに有用な情報が得られる。

(3) 臨床での排出試験データの解釈

臨床での排出試験データの評価と排出されたウイルス/ベクターの伝播のリスク評価に際して考慮すべき重要な要素のひとつは、排出物の同定と特性解析である。特に、インタクトなウイルス/ベクターと、分解あるいは非感染性のものを区別できない分析法を用いた場合、得られたデータからは伝播のリスクはわからないため、定量 PCR などの分析法は感染性試験と組み合わせることが望ましい。定量 PCR 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、試験の感度の制約から、感染性試験を行わないかもしれないが、インタクトなウイルス/ベクターと非感染性あるいは分解物を区別できない試験のみを実施する場合、排出物は感染性があると見なすべきであろう。

伝播のリスクを評価するうえで、ウイルス/ベクターがどのように排出されるのかを明らかにすべきであり、野生型株の自然感染の経路を考慮する必要がある。例えば、エアロゾルを介して飛散するウイルスでは、唾液や鼻咽頭ぬ

ぐい液中に排出が認められた場合、他の経路（尿中等）からの排出と比較して、伝播の可能性はより高いと考えられる。また、排出量と期間も考慮すべきであり、増殖性ウイルス/ベクターは、患者体内に長期間持続し、量も増えて結果的に伝播の可能性が高まる。

非病原性株に由来するウイルス/ベクターは病原性株に由来するものと比べて排出時の懸念は低いかもしれないが、増殖性や弱毒化の程度などの他の生物学的特性にも依存する。ウイルス/ベクターに導入遺伝子が組み込まれている場合には、発現される導入遺伝子産物の安全性プロファイルや導入遺伝子がウイルス/ベクターの表現型の特徴に及ぼす影響も考慮すべきである。

非増殖性ウイルスは第三者への伝播のリスクは増殖性ウイルスより低いが、製造工程で組換えが起こり、わずかな量の増殖性ウイルス (RCV) が生じる可能性があり、このようにして出現した RCV は、野生型親株と同様の健康への懸念、伝播の可能性がある。最終的には、安全性情報は臨床試験から得ることが必要となる。

C.4.3 伝播

投与後、患者から排出が観察されたとしても、直ちに伝播が起こることを意味するものではないので、臨床プロトコールには伝播の評価を含めるべきである。データにより導かれた伝播の可能性とその結果に関するリスク評価が理論的であり入手可能な場合、第三者への有害事象の有無にかかわらず、実施すべきである。これらの知見に基づいて、企業は臨床試験及び製造承認後の伝播の評価の必要性や評価の省略を正当化できると考えられる。

(1) ウイルス/ベクターの伝播の評価の原則

以下、ウイルス/ベクターの伝播の可能性の評価と、伝播が起こったときの第三者への結果の評価で考慮すべき要素について述べる。

感染性のあるウイルス/ベクターの排出量と排出期間を評価すべきである。この情報は、伝播の可能性がウイルス/ベクターの由来する親株の感染に必要な既知の感染価と相関する可能性があるため有用である。また、伝播が最も起こりやすい時期、たとえば投与直後（医療従事者への伝播）なのかあるいは投与から遅れて出るのか（家族や病院内の他の患者、一般人への伝播）ということを検討すべきである。この評価は臨床での排出ピークと相関し、ウイルス/ベクターの増殖性にも依存すると考えられる。

ウイルス/ベクターの生物学的特性も考慮すべきであり、最も重要なのは排出物の増殖性である。排出物が感染性であっても、必ずしも第三者で増殖することを意味するものではなく、増殖しない場合でも伝播の可能性はある。第三者への伝播リスクを考慮すると、一般市民での野生型・親株に対する既存の免疫力に関する情報が有用であり、その株に対する免疫が広範に認められれば伝播リスクは一般に低くなり、製品は排出状況に関わらず安全と見なされる可能性がある。一方、患者が免疫力を持たない、あるいは免疫力が低下した人と接触する可能性について常に注意すべきであろう。

(2) 臨床における伝播の評価

臨床試験に参加した患者で排出が観察され、排出の量と期間から第三者への伝播とその結果が起こり得る可能性がある場合、リスクアセスメントを実施すべき、あるいは伝播が公衆衛生に与える影響に関する研究を実施すべきである。これは既存の臨床プロトコルの枠内で実施できるかもしれないが、市販後の場合、臨床試験の枠組みで医薬品による伝播の可能性に関する全体像を描くことはできないと考えられるので、リスク管理計画の一環としてモニタリングの継続が不可欠であろう。

ウイルス/ベクターが増殖性の場合や患者の排出データが第三者への伝播に著しい懸念を

示すような場合、伝播のリスクが最大となる医療従事者、ホームケア提供者、家族などのモニタリングが必要であろう。伝播による感染の兆候を明らかにすることが重要であり、これは野生型の親ウイルス/ベクターの感染の兆候や治療用遺伝子からの発現産物の生物活性とも関連する可能性がある。

伝播を示唆する何らかの兆候が見られた場合、モニタリングは健康状態に関する問診などの非侵襲的な方法でも行えるが、適切な調査を実施すべきである。このようなモニタリングは、ワクシニアの伝播・増殖による皮膚病変のように、伝播による感染で明らかな臨床症状が期待される場合に最も有効であるが、多くの場合、モニタリングにはウイルスに対する抗体反応や、治療用タンパク質やバイレミアの証拠を調べるための血液のサンプリングを含めるべきである。また、ウイルス/ベクターの排出を評価するサンプルの採取も考慮すべきである。この場合、望ましいサンプルは、本来の臨床試験での排出に関する知見に依存し、ウイルス/細菌/ベクターの検出に適したアッセイ（qPCR や感染性試験）を実施すべきである。

(3) 伝播のリスクと結果の解釈

伝播の程度を評価できる利用可能な臨床データ、伝播の可能性に関する理論的リスク評価及び公衆衛生に関する想定される影響に基づいて、以下の点について結論を出すべきである。

- a) 投与後、ウイルス/ベクターの大量の排出が観察されるか
- b) ウイルス/ベクターは容易に第三者に感染するか
- c) 感染により第三者に健康影響が生じるか
- d) 製品の投与により公衆衛生上のリスクが生じるか（第三者への伝播）

評価する患者数や密接な接触者の数が少ない場合、伝播が起こらないことを確実に示すことは困難かもしれない。この場合、販売承認時

に、製品のファーマコビジランスとリスク管理プログラム（安全性監視市販後調査）の一部として、伝播に関するリスク評価計画を取り込むことが必要であろう。伝播は観察されても健康影響が最小限という場合も、上記と同様のアプローチ、すなわち伝播に関する市販後の評価が必要であろう。さらに、患者への情報文書には、投与後の伝播を最小限に抑えるためにとるべき手段の詳細に関するアドバイスを入れるべきである。

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。

しかしながら、現在までに PDG で調和を終え、さらに Q4B において三極の規制当局で受

け入れ条件の確認がほぼ終了している試験法についても、長年それぞれの極で運用されてきた歴史があるために、試験法が国際調和されたとされているものの、非調和部分も含み、また各局方への取り込みの過程で問題が生じているケースもある。

そこで、本分担研究では、国際調和されたとされている薬局方製剤試験の中でも、医薬品の品質管理に適用されるケースの多い、(1)注射剤の不溶性微粒子試験法、(2)製剤均一性試験法、(3)崩壊試験法、(4)溶出試験法 について、現在の日米欧三薬局方の試験法における記載を比較し、相違部分について考察した。

C.5.1 注射剤の不溶性微粒子試験法

日局と USP との相違点（川西資料 1，川西資料 2 のマーキングを参照）

- (1) USP においては特に筋肉注射や皮下注射による注射剤は不溶性微粒子試験が必要との記載がある。
- (2) USP では方法 1（光遮断粒子計数法）のキャリブレーションは 10~25 μm の既知サイズの球形粒子を用いて行う(USP 校正用粒子)と記されているのみである。一方日局は独自の方法（JIS 法）を詳細に記載している。
- (3) 方法 1 の判定： 100mL の注射剤は USP は判定法 B，一方日局は判定法 A を採用している。

日局と EP との相違点（川西資料 1，川西資料 3 のマーキングを参照）

- (1) 方法 1 のキャリブレーション：10~25 μm の既知サイズの球形粒子を用いて行うとのみ記されている。一方日局は独自の方法を詳細に規定している。
- (2) 方法 1 の判定： 100mL の注射剤は EP は判定法 B，一方日局は判定法 A を採用。

日局は方法1（光遮蔽粒子計数法）のキャリブレーション法についてJISに従った方法を採用している。一方USPとEPはキャリブレーションについては詳細な記載は行わずに、校正用球状粒子を用いるとしているがUSPは独自の標準粒子を準備している。日局については、既にJIS法は改訂されており、日局キャリブレーション法も改訂が必要という指摘がされている。

100mL 用量の注射剤についての判定が日局とUSPとEPとは異なっているが、日局の限度値の方がより厳しい判定である。

注射剤の不溶性微粒子試験については、

- (1) 現在設定されている限度値の合理性は明確ではなく、一方現在市場にある製品に混入している粒子数ははるかに少ないという指摘がある。また安全性の観点ではより小さい粒径の粒子についても配慮すべきとの指摘もある。しかし、変更する場合には、限度値を厳しくとった場合の影響など、広範囲にわたる製品に関する市場調査が必要と考えられる。
- (2) 方法2の判定に用いられる限度値は、微粒子試験用水の粒子数の限度値（方法1で測定）より小さいという矛盾があり、適切な改正が必要という指摘がある。しかし両者は計数の方法が違い、通常方法1の方が計数は多くなるので、数値だけで比較することはできない。

C.5.2 製剤均一性試験法

日局とUSPとの相違点（川西資料4、川西資料5のマーキングを参照）

- (1) 適用対象について日局は「錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤の分包品、アンプル入りの注射剤等」と適用対象を例示しているが、USPは特段に指定していない。一方両者とも適用しない製剤として外用の皮膚適用製剤である懸濁剤、乳剤、ゲル剤をあ

げている。ただし日局における適用対象の特定が局方間に相違を生んでいるとは考えられない。

- (2) 両局方とも25mg/25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下であることが示された場合には、質量偏差試験を適用できるとしている。ただし、USPはその条件として「含量均一性試験を実施すれば、その判定基準を満たすこと」と追加的な一文が付記されている。その後、上記2%RSD除外ルールについては、FDAは米国規制当局として認めないとの指摘があり、今後このルールを削除する方針がUSPから明らかにされている。

日局とEPとの相違点（川西資料4、川西資料6のマーキングを参照）

- (1) 適用対象について日局は「錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤の分包品、アンプル入りの注射剤等」と適用対象を例示しているが、EPは適用対象を特段に指定していない。一方両者とも適用しない製剤として外用の皮膚適用製剤である懸濁剤、乳剤、ゲル剤をあげている。またEPには総合ビタミン剤あるいは微量元素製剤については、製剤均一性試験の対象としないとの一文が挿入されている。
- (2) 両局方とも25mg/25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下であることが示された場合には、質量偏差試験を適用できるとしている。日局ではこの2%RSD除外ルールの適用製剤を硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠としているが、EPは適用の特定はなく、すべての製剤でこのルールの適用が可能とな

っている。

2%RSD 除外ルールについては、米国は認めず、一方欧州ではこのルールを広く活用しようという方向にある。これは国際調和試験法の国際調和の過程において、質量偏差試験の適用条件を厳しくする 25mg/25%ルールを EP が受け入れるにあたって、2%除外ルールをあわせて採用することを条件としたことが影響していることを視わせる。一方 USP は GMP 上の検証事項である 2%RSD ルールを公的基準書の各条で適用することは事実上不可能であること等を理由として、今後 USP からは削除する方針を表明した。以上の方針の違いは、各局方が医薬品規制体制の中で役割が異なることと関係していることによるとも思われ、局方の完全な国際調和の困難さを象徴する問題といえる。

なお適用対象とする医薬品の記述については、各局方における製剤の定義の違い、局方が適用される医薬品の違いとも関係していると考えられる。

C.5.3 崩壊試験法

日局と USP との相違点 (川西資料7、川西資料8のマーケティングを参照)

- (1) 日局は適用対象として錠剤、カプセル剤以外に、顆粒剤、シロップ用剤、丸剤が含まれる。顆粒剤、シロップ用剤を適用対象とするため、独自に補助筒および補助筒を用いた操作法の記述がある。
- (2) USP ではバツカル錠、舌下錠について独自の操作法の記述がある。また軟カプセル剤と硬カプセル剤についても独立した操作法が記載されている。
- (3) 腸溶錠の第一液での崩壊時間に違いがある (USP は 1 時間、日局は 2 時間)。

日局と EP との相違点 (川西資料7、川西資料9のマーケティングを参照)

- (1) 日局では崩壊試験装置は一種類であるが、EP では 18mm 以上の長さの錠剤あるいはカプセル剤を試験するために、大きな径の管が組み込まれている装置が TEST B として規定されている。
- (2) EP では日局に記載されている腸溶錠について操作法の記載はない。

以上のように、標準的サイズの装置および錠剤やカプセル剤に関する操作はほぼ調和されているものの、顆粒剤、シロップ用剤は日局独自の装置および操作法、バツカル錠、舌下錠の操作は USP 独自の操作法、大型の錠剤、カプセル剤は EP 独自の装置および操作法がそれぞれ設定されている。

C.5.4 溶出試験法

日局と USP との相違点 (川西資料10、川西資料11のマーケティングを参照)

- (1) 日局では溶出試験法を「著しい生物学的非同等を防ぐ試験法」として位置づけている。
- (2) USP ではゼラチンカプセルあるいはゼラチンコート錠剤では、pH6.8 以下の溶出液では精製ペプシン(750,000/1000mL)の添加を、pH6.8 以上の溶出液ではパンクレアチニン(1750USPunit/1000mL)の添加が認められている。
- (3) 回転バスケット法では日局のベッセルの容量は 1L のみ認められているが、USP は 2L あるいは 4L も認められている。
- (4) USP で認められている往復シリンダ法は日局では採用されていない。
- (5) 装置の較正は、USP は回転バスケット法、パドル法、往復シリンダ法用に用意されているが、日局は特にない。
- (6) 回転バスケット法およびパドル法による即放錠の試験で USP では Pooled Sample 法が認められているが、日局には記載はない。
- (7) 腸溶性製剤は日局では酸性と中性の試験液

での溶出試験を別に行うこととなっているが、USP では酸性試験液に引き続き中性領域の緩衝液に代えて溶出を測定することとなっている。

- (8) フロースルーセル法による腸溶性製剤の試験は USP では回転バスケット法やパドル法と同様に実施することとされているが、日局では試験法の設定はない。
- (9) 結果の判定において、日局は国際調和試験法の採用以前からの判定法を判定法 2 として採用しているが、USP は判定法 1 (Q 値による方法) のみである。

日局と EP との相違点 (川西資料 10、川西資料 12 のマーキングを参照)

- (1) 日局では溶出試験を「著しい生物学的非同等を防ぐ方法」として位置づけている。
- (2) EP で認められている往復シリンダ法は日局では認められていない。
- (3) 腸溶性製剤は日局では酸性と中性の試験液での溶出試験を別に行うこととなっているが、EP では酸性試験液に引き続き中性領域の緩衝液に代えて溶出を測定する。
- (4) 結果の判定において、日局は国際調和試験法の採用以前からの方法を判定法 2 として採用しているが、EP は Q 値による方法のみである。
- (5) EP では溶出試験法ガイダンスが追加的に記載されており、試験条件、溶出試験液、装置の検証、溶出試験規格に関する解説がまとめられている。

溶出試験においては、(1)往復シリンダ法は日局で認められていない、(2)判定法 2 は日局独自である、という大きな非調和部分がある。さらに判定法 1 (Q 値法) についても、日局は統計的に不合理な判定法であり、また GMP 上の担保が前提となっている方法と考えており、推奨していない。

C.5.5 薬局方製剤試験の国際調和に関する考察

注射剤の不溶性微粒子試験法については、方法 1 (光遮蔽粒子計数法) のキャリブレーションに日局と EP, USP との間に違いがあるが、方法論に基本的な違いはない。しかし、この試験については限度値についての合理性に疑問の声がでており、今後その見直しの提案がなされる可能性がある。しかしながら、一般用医薬品までも関係する日局の見直しについては、国内的にも十分な調査が必要と考えられる。

製剤均一性試験法については、国際調和試験法が作成される過程において、折衷策として設定された 2%RSD 除外の規定が、米国、欧州においてそれぞれ逆方向に反対の姿勢が表面化し、現実的には不調和が顕在化している。また、適用対象とする製剤の範囲については、改正の提案が引き続きされるものと考えられる。さらに製剤均一性試験の判定法に関する統計的合理性については、引き続き問題提起がされるものと予想される。

崩壊試験法については、基本的な装置については調和試験法となったものの、引き続き個別の製剤の取り扱いについては、独自の装置、操作法の設定は引き続き続くことが予想される。

溶出試験法については、試験装置については日局が往復シリンダ法を採用していない点を除いて、調和されているといえる。しかし、日局は、溶出試験を「著しい生物学的非同等性を防ぐ」試験法と位置づけていること、判定法 1 (Q 値法) を推奨していない点など、実質的な調和にはなっていない。

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

本分担研究では、昨年度に引き続き 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に基づき、Q8、Q9、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年になり、非公式のQ-IWGが開催された。

その後、2011年11月の福岡会議までに以下のように7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)
2010年 6月	タリン会議 (エストニア)
2010年 11月	福岡会議

C.6.2 Q-IWGの検討課題と運営

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、申請資料の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こと、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すること、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こと、があげられる。

Q-IWGの活動として、Quality by Design (QbD)、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こと、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こと、さらに、ICHのweb siteを通して提案を受け付けることを行った。

C.6.3 今年度のICH Q-IWG活動の成果

(1) QIWGによる教育研修会 (6月タリン、10月ワシントン、10月東京)

初演となった欧州の研修会は、2010年3月Q-IWGパリ中間会議で最終決定されたプログラムを基に6月2日から4日にタリンで開催された。タリンの研修を経て資料・研修会の進行は改良され10月6日から8日ワシントンDC、10月25日から27日東京においてそれぞれ米国、日本の研修が行われた。(最終の日本語版教育資料を檜山資料1に示す。) 欧州、アメリカ、日本の研修における参加者はそれぞれ240名、460名、260名で、そのうち、行政関係者はそれぞれ50%、50%、30%であった。なお、日本においては、品質分野で企業と行政がこれだけの規模で議論をしたのは初めてであった。

3日間の研修会は初日の全体講演、2日目の4つのテーマに分かれた分科会、3日目の分科会報告、パネル討論を通じ盛況であった。事前に約70枚の事例研究スライド(檜山資料1、教育資料番号0)が電子配布され、予習をするように指示が出された。以下に研修会の構成を

示す。

(初日午後から)

- Welcome 講演
- ICHQ8Q9Q10 の相乗効果
- 開発事例
- 審査における留意点
- 製造および品質システム
- GMP 査察
- パネル質疑

(2日目午前から)

- デザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメントの4つの分科会を並行して実施
- Q-IWG は当日夜に分科会のまとめのスライドを作成

(3日目午前から)

- Q-IWG アップデート講演
- 各分科会からの報告
- パネル討論

以下にワークショップの全体講演、分科会の内容を要約する。

Welcome 講演(檜山資料1、教育資料番号1); ICHの品質トピックの進展および2003年からのICHQ8, Q9, Q10のガイドライン作成の経緯を説明し、その上で、3つのガイドラインの一貫した導入の重要性を強調した。コースの資料の概要およびコースの構成を説明し、とくに分科会議論への積極的な参加を求めた。

ICHQ8Q9Q10 の相乗効果(檜山資料1、教育資料番号2):当研修会では、Q8, Q9 およびQ10の統合的な実施に関するトレーニングを提供すること、参加者が実施戦略と経験を共有できるようにすること、参加者の意見を求めることにより実施に関わる問題点や懸念事項を明らかにするであるとし、Q8, Q9, Q10について簡単に触れた。ライフサイクルの過程で3つのガイドラインで記述されている活動がいかに関連するのかを説明した。Q8, Q9, Q10の

実施は、あらゆる製剤、製剤開発アプローチおよび規制上のシステムにとって有益であることを述べ、優れた科学に基づく開発(Q8)と、QRM(Q9)およびPQS(Q10)との組み合わせにより、医薬品の品質と医薬品製造の効率性が向上することを強調した。

開発事例(檜山資料1、教育資料番号3):冒頭でQbDにおける開発、技術移転、商業生産にわたる流れと品質システムのかかわりを概観した。原薬の特性、製剤処方の開発経緯、原薬および製剤の製造工程の概略を説明した上で、分科会の議論材料になる原薬の晶析工程、製剤では混合工程・打剤工程を工程パラメータも含め説明した。開発過程でリスクアセスメントの適用例、代替の管理戦略も紹介した。原薬の晶析工程におけるデザインスペースの異なる構築方法および含量均一性、溶出性に関してのリアルタイムリリース採用のステップを詳しく述べた。最後にリスクアセスメントの継続的使用の有用性を強調した。

審査における留意点(檜山資料1、教育資料番号4):承認審査側としての留意点を述べた。審査の目的は、製品が要求される品質を一貫して満たすことができること、製造工程に良質な製品を生産する能力があること、又、製品の有効期間およびライフサイクルを通して、市販バッチが臨床バッチとすべての関連すべき点において結びつくことの3点を評価するとした。審査の原則は開発のアプローチの違いにかかわらず同じであって、審査対象領域としては原薬、処方、製造工程、管理戦略、分析法および安定性であるとした。QbDの原則は原薬にも適用でき、製造工程の設計および管理戦略の策定において指針となり得るとした。製造工程については、審査が可能となるような詳細な記述が求められ、評価する内容としては、工程設計、リスクアセスメントを含めたリスクマネジメントの利用、デザインスペース、頑健性があげられた。リスクアセスメントについては、異

常な結果については詳細な説明を求め、方法論および結果を評価するとした。次に事例を引用し具体的な点を説明した。原薬の晶析工程におけるデザインスペースについては晶析工程の目的および開発からの知識をまとめた上で、モデルおよび開発側のリスクアセスメントを批判的に評価した。リアルタイムリリースについても、同様に、事例をまとめた上で、RTRTに対する代替試験が設定されているか否かなどキーポイントを上げ事例の詳細な評価を述べた。審査と査察の担当者の相互協力関係にも、事例を引用しながら触れ、相互のコミュニケーションの重要性を強調した。

製造および品質システム(檜山資料1、教育資料番号5)：講演の初めに、製造はライフサイクルにわたる製品と工程に関する学習の継続であること、優れた開発により製造部門の仕事は単純化されること、技術移転・開発へのフィードバックにおける製造は重要な位置を占めることを強調した。講演を医薬品品質システム、スケールアップと技術移転、プロセスバリデーション、変更マネジメントと継続的改善、品質部門と出荷の5項目に分けた。技術移転の項では、製剤の混合と打錠工程を取り上げ臨床第三相のスケール、申請上のスケール、実生産スケールへの移行に際する留意点を上げた。溶出性のリアルタイムリリースについて実生産におけるモデル検証の重要性を強調した。プロセスバリデーションのライフサイクルについて触れ、リスクマネジメントの役割を示した上で、継続的な製造工程の検証の意義を述べた。変更マネジメントの項で原薬の晶析工程における種晶の特性変化を例とした。又、変更マネジメントと知識管理のリンクの重要性も述べた。製品の定期照査、プロセスバリデーションにより変更の成功度が評価できるともした。品質部門の項では、リアルタイムリリースの採用により部門の役割は変わるものではないとしながらも、責任範囲の明確化、NIRなどの適格性へ

の役割を強調した。

GMP 査察(檜山資料1、教育資料番号6)：査察の目的、査察の種類、Q8-Q10の導入により変わる点、事例に沿った承認前査察の項目に分け講演を行った。査察の目的は実生産能力、生産および管理手順の適切性、機器および施設の適合性、ならびに全体的な管理できた状態を担保する品質システムの実効性を評価することであり、承認前調査では申請資料の信頼性、及び同一性を評価することであるとした。査察の種類にはGMPシステムを評価する定期的もの、品目に関する査察に分けられ、後者はさらに申請に基づくものと、品質問題など何か理由のあるものに分けられる。審査部門は工程の設計段階を評価するのに対し、査察部門は実施状況を評価する。査察の方法、種類、範囲などはQ8,Q9,Q10導入前と変わらないものの、デザインスペース内における変更における変更管理、リアルタイムリリースの遂行能力には焦点が当てられる。リアルタイムリリースは選択肢の一つであるが、いったん採用された場合には、許容範囲での運営、逸脱管理の運営は適切になされねばならないことも説明した。一部変更申請に際しての査察では、『管理できた状態(Q10)』維持という観点から変更マネジメントシステムに焦点があてられる。査察および承認前査察に関する一般的評価点を説明した後、事例をとりあげた。事例に提示された工程開発のリスク評価資料は査察の焦点を絞るのに有効なものであるとした。原薬のスケールアップに関して出される質問として蒸留時間、減圧レベル、蒸留温度など蒸留溶媒の切り替えに関すること、晶析工程では供給溶液の調整管理、攪拌速度などの管理が評価対象となるとした。製剤の混合末の排出、搬送、充填の管理は均一性の要点として評価対象であるとした。最後にQ8,Q9,Q10の実践がGMP適合性を強化すること査察の頻度などに好影響を及ぼすことを述べた。

パネル質疑：講演者が登壇し、講演内容への質問を受け付けた。多くの確認の質問を出された。事例研究の内容に関する意見もかなり出されたが、次の日の分科会において議論することとされた。

二日目はデザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメント4つのテーマについて分科会が1サイクル2時間、合計4回繰り返し開催された。分科会2時間の1サイクル2時間の構成は30分のプレゼンに続き60分のグループ討論、最後に分かれていた小グループが集まり30分のまとめ報告を行った。各テーマのプレゼンの骨子は以下のとおりである。

デザインスペース(檜山資料1、教育資料番号7)：デザインスペースを構築すること自体は稟事要件ではないこと、その構築に際してはリスクマネジメントを使う必要があること、実生産フルスケールによる確認が求められることなどの点が述べられた。それに続き、デザインスペース構築に際しての留意点、すでに得られている知識に関する点、リスクマネジメントプロセスに関する点、実験計画法に関する点、稟事的論点が簡単に述べられた。分科会討論のトピックとして、すでに得られている知識とはどのようなものか、事例にあった実験計画法の結果は満足できるものか、どのような情報が製造担当へ知らされるのかなど10点が上げられた。**管理戦略(檜山資料1、教育資料番号8)：**管理戦略、重要品質特性、工程管理、リアルタイムリリース試験などの定義を説明したあと、デザインスペースは任意であるが管理戦略は必須であること、管理戦略は新しい概念ではないこと、管理戦略を構築するための手順、行政側はリスクが適切にコントロールされているかという観点で管理戦略を評価する、などの論点が述べられた。開発事例から、リスクアセスメントの流れ、サクラ錠の混合工程および打錠工程

におけるオンラインモニター、含量均一性に対するリアルタイムリリース試験が詳細に説明された。トピックとしては、含量均一性の管理戦略構築のステップは何があったのか、事例に提供された管理戦略のほかどのような管理戦略があるのか、などが提示された。

品質システム(檜山資料1、教育資料番号9)：経営陣の参加、品質リスクマネジメントおよび知識管理といった手法、ライフサイクルの取り組みといったICHQ10ガイドラインに推奨されている品質向上のための主要論点が説明された。経営陣の役割とし、品質システムへの資源の配分、品質システムの重要性のコミュニケーション、開発・生産・品質保証など関連機能・組織の連携を上げた。開発事例からリスクマネジメントの適用、および開発情報を生産組織へ提供する知識管理についてマネジメントレビューを行うことの重要性を強調した。品質システムは、組織の目的、大きさ、複雑度に見合ったものであるべきことと日々の実務に密接につながったものでなくてはならないことを注意した。トピックとしてはQ10に示されているような品質システムを導入するメリットはどのようなものか、既存の品質システムにどのような修正が必要か、継続的改善にどのように役立つか、Q10のようなシステムを導入する際の課題は何か、などが提示された。

品質リスクマネジメント(檜山資料1、教育資料番号10)：リスクマネジメントはより良い結論を導き出すこと、そのプロセスは一度だけの活動ではなく繰り返し行われること、リスクの認識の推進の役立つことなどが説明された。ライフサイクルを通じてのリスクマネジメントの使われ方の説明もされた。ICHQ9に記述されているリスクマネジメントのプロセスが簡単に復習された。企業側へは、リスクマネジメントの結果を提示する場合には国際的に認められた用語を使い、用いた手法・結論にいたる論理を明確にすること、又、GMPの逸脱を不

当に正当化するためにリスクマネジメントを悪用してはならないことなどが述べられた。行政側に対しては、品質リスクマネジメントを承認審査、査察先の優先決定などに使うことを求めた。分科会のトピックとしては、全体講演で説明された事例を用い、リスクマネジメントのステップを当てはめるという作業が参加者に課された。議論のトピックとして、リスクマネジメントに関する教育がどの程度必要か、審査官・査察官はどのようにリスクマネジメントを使うべきか、などが提示された。

各分科会の討論は、Q-IWG メンバー以外から選ばれたファシリテーターによって進行された。ファシリテーターには事前に研修会資料と分科会進行の指示が送られていた。

2日目の分科会終了後、各分科会からの意見をQ-IWG は深夜までかけスライドにまとめた。

3日目

Q-IWG の UPDATE(楡山資料1、教育資料番号11) : Q-IWG の経緯が簡単に説明された。
各分科会テーマからの報告:主催側から提供された論点が理解されたかという点に関しては、品質リスクマネジメントにおいてはあまり明確に理解されておらず、管理戦略および品質システムの分科会からは良く理解されているという報告がされた。又、デザインスペースの分科会においては、ほぼ理解されたと報告された。導入に際する課題としては、デザインスペースからは、フルスケールにおける確認、プロセスバリデーションへの新たな取り組み、技術移転、既存知識の利用、ライフサイクルでの適用、教育などの項目が上がった。リアルタイムリリースは今までの手法に比べ科学的でありかつ保証度は高いものの、試料採取、分析法バリデーション、輸入時の再試験などの課題があると、管理戦略の分科会では議論された。リスクアセスメントの重要性、新規技術への国際的ガイド

ライン、ICH 域外における enhanced approach の受け入れなどが課題とされた。経験不足、既存のシステムの変更が品質システム分科会での課題の上位に顔を出した。さらに、上級経営陣の役割、品質照査を意味のあるものにする、システム構築前の業務理解、審査官と査察官の連携なども課題とされた。品質リスクマネジメントの分科会からは、参加者から出された質問の概要が説明された。リスクマネジメント使用法の品質システム内における統一、上級経営陣からのサポート、non-critical とされた項目の管理などが課題として上がった。

(2) 2010年6月タリン(エストニア)会議

研修会について : ICH 会合の前に開催されたトレーニングは、運営に関しての問題は特段なく、成功裏に実施された。一方、研修効果の観点から以下のような問題点が指摘された。

- ・ 参加者のレベルの差が大きく、一部の参加者が議論についていけなくなることがある。
- ・ 参加者の興味に偏りがあり、議論が一部の話題に集中してしまうことがある。

これらの改善のため、ワークショップでの説明をより基本的内容にした上で、説明時間より討議時間を増加し、ファシリテーター(議論の進行役)の介入をより積極的に行うこととした。また、これにあわせて教材となるスライドも適宜修正を行った。また、Q&A として記載しなくても明確であるものなど、いくつかの Q&A 案については作成しないことを合意した。

これまでの Collaboration の状況について報告があり、ワークショップを PDA/ISPE と共同で行っていることから、今後の活動はワークショップをもって代えることとした。

Q-IWG の将来構想について :

Q-IWG のもともとの枠組みは Q8~Q10 の進展を図るものであるため、現在行っている米

国及び日本でのトレーニングが終了し、そのフォローアップを行えば Q-IWG の役割は終わると考えられることから、次回福岡会議での Q-IWG の終了が適当であると厚生労働省は主張した。しかし、Q-IWG 内での意見はまとまらなかったため、運営委員会への報告として、短期的(福岡会合終了までに実施すべき内容)、長期的(Q8~Q10 に関係する今後の課題)な将来構想を提示した上で、長期的な将来構想を ICH の枠組みで行うかについて運営委員会の判断を仰ぐこととした。結果として、福岡会議後の Q-IWG の存続又は終了については、次回福岡会合で結論をもらうこととなった。

運営委員会では、短期的な部分について福岡会合できちんと終わらせること、Q-IWG の存続又は終了についての議論のため、長期的な部分について行うべきことを福岡会合では明確にすること等の指摘があった。

タリン会議における作業部会から運営委員会への報告を添付したので参照されたい(檜山添付資料 2)。

(3) 2010 年 11 月福岡会議

福岡会議では、研修会からの報告と今後の教育研修について、懸案の Q&A についての議論、既存のガイドラインへの影響、および Q-IWG の終結へ向けての議論が議題となった。欧州、米国、日本における 3 つ研修会からは合計約 160 の質問・要望を受け、これら意見を精査した。研修資料については、修正の必要は無いと結論し、10 月の米国、および日本(日本語)開催の版で固定をして公表することとなった。又、受けた質問を Q-IWG が関与して答えなければならないものと Q-IWG が関与しなくともよい基本的な教育項目とに振り分けた。Q-IWG が関与して答えなければならないものを以下の 6 つのサブテーマにわけ points to consider を 2011 年度中に作成することとなった。

○管理戦略 (control strategy)

○Critical / Non-critical

○申請資料の程度 (内容と量)

○QbD 下におけるモデル化の役割

○デザインスペース

○プロセスバリデーション / プロセスベリフィケーション

緊急度の高い前 3 者を次の Q-IWG シナチ会議をめぐりに作成し、残りの 3 つについては秋の Q-IWG 欧州会議において完成させることとなった。

又、以下 1 件の Q&A(2.1.9)が採択された。

『Q: 商業生産スケールにおけるプロセスバリデーションの検討中に、デザインスペースの outer limits での検討が必要か?』

A: 不要である。商業生産スケールにおけるプロセスバリデーションの検討中に、デザインスペースの outer limits で、適格性確認のバッチ生産を行う必要はない。デザインスペースは開発段階で十分に検討されていなければならない。』

2011 年 11 月までに採択された Q&A は添付資料 3 を参照されたい。

Q-IWG の終結については、前出の points to consider 作成のため 2011 年度中の延長を提案することとなり、運営委員会から了承された。

福岡会議のまとめは檜山添付資料 4 の運営委員会報告を参照されたい。

C.6.4 学会などにおける関連する議論

(1) 大阪医薬品協会技術(研究)委員会(2011 年 1 月 11 日)

Q-IWG 研修会資料の概説を、リアルタイムリリース試験を切り口として 1 時間の講演を行った。ここでは、「リアルタイムリリース試験を採用した場合は安定性の試験・モニターは必要無くなるのではないか」、「現在、工程管理を採用している製品において、登録している規格試験は実施しなくとも良くなるのか」といっ

た、全くの誤解に基づく質問・意見が出された。

(2) 11回医薬品品質フォーラム(2011年2月3日)

薬事法改正5年を振り返り、GQP、Q10ガイドラインについての議論・討論が行われた。Q10の導入状況についての企業(GMP懇談会)によるアンケートでは、導入検討段階にとどまる企業が多いことが報告された。

C.6.5 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

教育資料の特徴としては、開発から生産のライフサイクル全般を見渡した事例を用いた、製薬企業側および行政側の双方の側面を包含した総合的な、3極同一の研修資料としたことが挙げられる。

研修会の特徴としては、講演と分科会により構成され、企業、行政から広い参加(欧州、アメリカ、日本の参加者はそれぞれ240名、460名、260名、行政関係者はそれぞれ50%、50%、30%)があったことが挙げられ、また、企業・行政両サイドから議論進行役を採用(欧州24名、米国32名、日本18名)したことが挙げられる。

研修会を通じ、ガイドラインの作成に直接関与した者(ICHの専門家)とそれ以外の専門家の間では、多くの点で、基本的な理解の差があること、又、ICHの専門家内でも認識が統一されていない点が明らかになったことは意義のあることであった。

参加者からの質問・意見の中にはICHからのガイドライン・Q&Aから自明なものが非常に多く、基本的教育の必要性が痛感される。又ICH外の集まり、例えば大阪医薬品協会技術(研究)委員会(2011年1月11日)で出された質問からも同様に、基本的教育の必要性が認識できる。

C.7 臨床試験における海外の規制状況の調査研究

本分担研究は、承認審査、市販後調査を含め医薬品規制の国際調和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、市販後臨床試験等の監視のための方策等に関する規制及びその運用状況を調査し、将来の我が国での制度のあり方について検討することを目的とする。

C.7.1 欧州における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」の下では、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。通常、販売承認は、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。なお、「条件付き販売承認」(C.7.2参照)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。なお、申請者は、更新申請に際して、1製品ごとに12,500ユーロの手数料を支払う。

(EC規則No.726/2004第14条1-3⁷⁾)

更新に関する審査の結果、①通常の使用状況において危険がある場合、②有効性がない場合、③品質が不良な場合、④申請書類が不正確である場合においては、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⁸⁾)

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。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。市販後の安全対策に関しては、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ようである。

(2) 制度の運用状況

2010 年に、CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use : 人用医薬品委員会) において販売承認の更新が了承された品目数は 47 であり、うち 10 品目については 5 年後に再度の更新が必要と判断されている。(表 4)

EMA (European Medicines Agency : 欧州医薬品庁) 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 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、Rotarix (rotavirus vaccine) は販売承認の更新が行われたが、腸重積症のリスクを評価するための市販後臨床試験が進行中であり、安全性プロファイルを注意深く監視するため、5 年後に再度の更新申請が必要と判断された。また、Keppra (levetiracetam : 抗てんかん薬) についても承認の更新が行われたが、途中、小児適応の追加が行われており、小児における安全性データを収集するため、再度の更新申請が必要とされている。

C. 7. 2 欧州における条件付き販売承認制度

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 ㉞、EC 規則 No.507/2006 ㉟、ガイドライン¹⁰⁾)。

2011 年 3 月時点で、本制度下で承認され販売されている品目は、以下の 7 品目である。

- Arzerra (ofatumumab : フルダラビン及びアレムツマブに無効の慢性リンパ球性白血病)
- 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)
- Humenza (split influenza virus, inactivated : インフルエンザワクチン)
- 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)
- Votrient (pazopanib : 進行性腎細胞がん)

C. 7. 3 米国における市販後試験の実施及びそ

のフォローアップ

(1) 関連する制度の概要と変遷

1997年のFDA近代化法（FDA Modernization Act）において、医薬品の市販後試験の進行を監視する権限がFDAに付与された（FDC Act 504B項）。ここで言う「市販後試験」とは、市販後に行われる各種の臨床試験及び非臨床試験のうち、FDAが実施を指示したもの又は企業がその実施についてFDAと合意したものを指す。（すなわち、市販後に企業が自主的に実施する試験は含まれない。）

この制度の下では、企業は、年次報告において、試験の実施状況をFDAに報告することが義務付けられる。米国における当該品目の承認日が基準となり、企業は、毎年の基準日から60日以内にFDAに報告書を提出する。報告書には、以下に示す情報を含めることとされている（21 CFR 314.81、ガイダンス¹¹⁾）。

- －申請者名
- －製品名、NDA番号
- －米国での承認日
- －市販後試験の約束日
- －市販後試験の約束の内容
（目的、試験タイプ、被験者集団、適応・用量など）
- －市販後試験のスケジュール
- －市販後試験の現在の状況
（保留中／実施中／遅延／中止／提出済）
- －試験状況の説明
（被験者の集積率など）

一方FDAは、企業から報告された情報を、年に1回Federal Register（連邦公報）で公表しなければならない。

従前は、市販後に臨床試験等が実施されるのは、FDAと承認保持者（企業）との自主的な合意に基づく場合か、あるいは以下に示すような特殊な状況にある場合に限られていた。（これらはPMC（Post-Marketing Commitment）

と呼ばれる。）

- 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年の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等の実施を求める新たな権限がFDAに付与された。（PMR（Post-Marketing Requirement）と呼ばれる。）そして、このPMRについても、PMCと同様の形で、その状況に関するFDAへの報告が求められる。

なお、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) 市販後試験の実施及びそのフォローアップ状況

2009年9月末時点において未完了のPMRs及びPMCsの状況がFDAにより公表されている¹²⁾。PMRについては、NDA及びBLA合わせて、500件程度のうち約90%が予定通り進行し、PMCについては、1,300件程度のうち約85%が予定通り進行している。（表5）

予定通り進行しているPMR及びPMCは、さらに、保留中（試験は開始されていないが遅延の基準には該当しないもの）、実施中（スケジュール通りに試験が進行中であるもの）、提出

済（試験は終了又は中止し試験報告書が FDA に提出されたもの）に分類される。予定変更の PMR 及び PMC は、遅延（元々のスケジュールから遅れているもの）、中止（試験が完了前に中止されたが試験報告書が FDA に提出されていないもの）に分類される。PMC について、予定通り進行しているものの中の内訳をみると、（NDA 及び BLA 合わせて）保留中のものが約 48%、実施中のものが約 20%、提出済みのもものが約 31%となっている。（表 6）

2008 年 10 月から 2009 年 9 月までに完了した PMR 及び PMC は合わせて 423 件あり、うち約 75%において当初の要求が満たされたと判断されている。

米国における PMRs 及び PMCs に関する情報はデータベース化され、FDA の web-site において、企業名、製品名、NDA/BLA 番号、試験の状況、試験実施の根拠規定などをキーワードとして検索が可能である¹³⁾。

(3) 抗悪性腫瘍薬の市販後臨床試験

1995 年以後、FDA は、迅速承認制度の下で 49 の抗悪性腫瘍薬（効能追加を含む）について迅速承認を行った。このうち 27 件については、市販後臨床試験において臨床上的有用性が確認され、通常承認に移行した。一方、5 件については、有用性の証明がうまくできなかったなどの理由で承認が取り下げられる又はその過程にある。

例えば Mylotarg（gemtuzumab ozogamicin：急性骨髄性白血病）は、2000 年 5 月に迅速承認された後に市販後臨床試験が実施されたが、延命効果が示されず、死亡例も比較的多いとの結果が得られたことから、販売企業は当該製品を自主撤退させた。また、Avastin（bevacizumab）は、2008 年 2 月に迅速承認制度による転移性乳がんの効能追加の承認を受けたが、追加で行われた臨床試験の結果、PFS（無増悪生存期間）のわずかな延長が

認められたものの種々の重篤な副作用が認められ、FDA はリスクがベネフィットを上回るものと判断し、当該効能の取扱いについて検討中である。

FDA は、迅速承認制度の下で承認された抗悪性腫瘍薬の市販後臨床試験の状況をフォローするとともに、市販後臨床試験全般についてその計画・実施を改善し、迅速承認制度をより効果的に運用するための方策について検討する目的で、2011 年 2 月に抗悪性腫瘍薬諮問委員会（Oncologic Drugs Advisory Committee）を開催した（同種の会合は過去 2003 年 3 月、2005 年 11 月にも開催）。会合では、Erbix（cetuximab）、Bexxar（tositumomab）、Clolar（clofarabine）、Arranon（nelarabine）、Vectibix（panitumumab）、Gleevec（imatinib）の市販後臨床試験の進捗状況について報告され、確認・議論が行われている。

C.7.4 医薬品販売承認の更新、市販後安全監視のための方策等の規制に関する考察

欧州では、2005 年 11 月から施行された新たな販売承認の更新制度に基づく作業が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といえる（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実施）。なお、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。

欧州において、2010 年は約 50 品目について販売承認の更新が行われており、昨年度の調査研究において EMA 担当者から聴取した件数の見込みと一致する。うち 2 割程度の品目について 5 年後に再度の更新が必要と判断されたものの、更新自体が否決されたものはない。基本的な安全対策については、5 年後の承認更

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われるという実態を反映したものと理解する。全ての医薬品を対象として、市販後一定期間を経過した時点で、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いう位置づけになるであろう。なお、個別品目に関して、販売承認の更新を含めた市販後の種々の対応が、その簡単な背景等も含めて EPAR に記載され、web-site を介して公表されるというプロセスは、透明性確保の観点から重要なものであり、参考となる。

米国においては、1997 年の FDA 近代化法に基づき市販後試験に対する FDA の監視権限の強化が図られて以後、関連規則やガイドラインが逐次整備され、市販後に実施される臨床試験等の状況が体系的にフォローアップされるシステムが構築されている。具体的には、企業から FDA への年次報告の内容に関する詳細なガイダンスの公表、報告された情報の FDA におけるデータベース化、Federal Register (連邦公報) 及び FDA の web-site を介した情報公表プロセスの確立とその実施である。

近年、我が国においても、既承認医薬品について市販後に臨床試験等が実施されるケースが増えてきている。これらの試験は、承認に付された条件 (いわゆる承認条件) を履行するために行われる試験 (薬事法第 79 条)、再評価指定を受けた医薬品について再評価申請資料の作成のために行われる試験 (同第 14 条の 6) など、その実施根拠が比較的明確なものと、承認審査の過程において規制当局から指示され、当局と申請企業との合意に基づいて実施される試験に大別できる。(後者についても、結果として、再審査申請資料の作成のための調査・試験として位置づけされることにはなる。)

そのような市販後試験の進捗状況やその後の予定等について、新薬に関しては安全性定期

報告書に記載され、規制当局に提出されることになっている。しかし、当該報告書は安全性に関する情報の報告に主眼が置かれ、有効性の再確認を主たる目的として実施されるような市販後試験の状況を的確にフォローアップするための手段としては十分ではない。また、新薬以外の既承認医薬品について臨床試験等が行われる場合、その進捗状況等を体系的に把握する手段は設けられていない。

今後、医療に関連する技術や情報の進歩に応じて、既承認医薬品の承認内容の見直しをより積極的、機動的に行っていくことは、医薬品の適正使用の推進及び安全対策の強化の一環としても重要な作業となる。このためには、その評価判断の材料となる市販後試験の適切な実施と管理が不可欠であり、そうした観点からの我が国の関連規制の見直しが検討されるべきと考える。その際には、米国での状況も参考にしながら、我が国の現行の薬事規制及び医療システムを踏まえて、以下の事項について検討されることが望まれる。併せて、制度の適正な運用のためには、規制当局内における相応のリソースの確保についても検討する必要がある。

- 市販後試験に係る情報の規制当局への報告に関する法的根拠の整備
- 報告内容及び手続きに関するガイダンス等の整備
- 市販後試験に関するデータベースの構築及びその維持管理
- 市販後試験の状況及び結果に関する情報の公表を含めたプロセスの透明性の確保

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

- 1) 製造方法の開発・変更モデルとして FSH の実験的製造システムを確立した。
- 2) LC/MS を用いて DG44 細胞より産生した FSH の糖鎖構造を解析したところ、培地に添

加した血清の影響は見られなかったが、他の細胞基材で産生された FSH とは明らかな違いが認められた。LC/MS は、同等性/同質性評価法として利用できる可能性がある。

3) レポータージーンアッセイ/SPR イムノアッセイによる比活性測定法を開発し、FSH の比活性を測定したところ、無血清培地で産生させると比活性が 1.5 倍に増加することが明らかになった。本比活性測定法は、同等性/同質性評価法や PAT として利用できる可能性が示唆された。

D.2 先端バイオ医薬品の生物学的試験法に関する研究

抗体医薬品の生物活性のうち Fc 領域の機能性評価法に着目し、フローサイトメーターを利用した下記試験法を構築して、その有用性を明らかにした。

1) Fc γ 受容体発現細胞株を用いた Cell-based Binding Assay : 抗 TNF α 抗体を用いたモデル実験を行い、Fc γ 受容体結合親和性の測定、及び、抗原結合に依存した Fc γ 受容体結合親和性の変化の検出が可能であることから、本法が品質特性解析法として適用可能であることを示した。

2) 抗原発現細胞及び Fc γ 受容体発現細胞株を用いた Bridging Assay : 抗 CD20 抗体を用いたモデル実験を行い、標的細胞のうちエフェクター細胞と架橋された細胞の割合を bridging index とすることで、抗体医薬品の抗原結合能と Fc γ 受容体結合能を評価できることを示した。Cell bridging assay は、頑健性の高い試験法確立が困難とされる ADCC 活性の代替試験法として適用できる可能性があると考えられた。

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法に関する研究

大腸菌及び CHO 細胞で発現させ精製した組換え抗ヒト VEGF 抗体医薬品製剤の生物活性について VEGF による HUVEC の増殖促進の障害ア

ッセイ及び SPR 法により測定した。その結果、二種類の抗ヒト VEGF 抗体製剤は VEGF による HUVEC の増殖促進の障害ではほぼ同様の値を示した。しかし、SPR 法では異なる値を示した。本結果から製造方法の異なる抗 VEGF 抗体製剤の活性の比較には VEGF による HUVEC の増殖促進の障害アッセイが有用であることが示された。一方 SPR 法では少なくとも今回用いた測定条件で両者の活性を比較することは困難であることが明らかになった。

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

遺伝子治療用ベクターや腫瘍溶解性ウイルス製品を投与した患者の排泄物からのウイルスやベクターの排出に関する基本的な考え方に関する ICH 見解を基に、今後、排出と伝播のリスク評価に国際調和ガイドラインに盛り込むべき要件について、特に非臨床試験及び臨床試験での排出試験のあり方と伝播のリスク評価の観点から検討した。非臨床の排出試験は臨床での排出試験の立案、特にサンプルの種類やサンプリング頻度、試験期間の設定に有用であるが、臨床での排出試験を代替するものではない。臨床での排出試験は可能な限り初期の試験で実施すべきであり、親ウイルス/ベクターの生物学的特性、増殖能、投与量、投与経路、患者集団とその免疫状態などを考慮する必要がある。さらに、臨床では伝播の可能性と結果に関するリスク評価を実施すべきであり、評価に際して考慮すべき事項について考察した。

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

PDG(日米欧三薬局方調和検討会議)において調和されたとされ、さらに ICH-Q4B において三極規制当局によって相互受け入れのための検討が終了しつつある 4 つの製剤試験(注射