

簡便な方法と考えられる。後者を本法と比較すると同様な表示単位依存性を示し同等な結果が得られた。なお、この方法では IFN-β1a 製剤添加 12 時間後に活性を測定している。本法は、間接的ではあるが細胞変性効果アッセイとの相関が示されたことから、細胞変性効果アッセイと置き換え可能であることが示された。

C.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

日本では、遺伝子治療薬のヒトへの投与は臨床研究として実施される場合と治験として実施される場合がある。臨床研究として実施される場合は、安全性確保のため「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省・厚生労働省告示 第2号 平成16年12月28日、平成20年12月1日一部改正)に従い、国による審査が行われているが、遺伝子治療薬をヒトに対して初めて投与するまでにどのような試験を実施しておく必要があるのかについては指針には全く触れられていない。また、遺伝子治療薬の投与を治験として実施する場合には、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性確保に関する指針」(薬発第1062号平成7年11月15日厚生省薬務局長通知、平成14年3月29日改正、平成16年12月28日一部改正)に従い、品質等に関して確認申請を行う必要がある。この指針には確認申請に必要とされる非臨床安全性試験についても触れられているが、平成7年に発出された指針が基になっており、その後の遺伝子治療薬分野をはじめとする科学技術の進歩に十分対応するものとはなっていない。

ヒトでの臨床試験を行うための非臨床安全性試験に関するガイダンスとしては、平成22年2月に「ICH M3：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(薬食審査発0219第4号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)が、また、医薬品開発における非臨床から

初期臨床試験への移行を支援するため、ヒト初回投与試験実施までに必要とされる試験に関するガイダンス案として平成23年5月に「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス(案)」が発出されている。しかし、遺伝子治療薬は従来の医薬品とは性質が異なる点が多く、ICH M3で求められる非臨床安全性試験は遺伝子治療薬には必ずしも適切ではない。また「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス(案)」は、化学薬品やバイオ医薬品を対象としているが、遺伝子治療薬は適用対象外とされている。

一方、欧州医薬品庁(EMA)からは、遺伝子治療薬のヒト初回投与試験までに必要とされる非臨床安全性試験に特化したガイドラインとして、2008年5月に「GUIDELINE ON THE NON-CLINICAL STUDIES REQUIRED BEFORE FIRST CLINICAL USE OF GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS」が発出されている。本ガイドラインは遺伝子治療薬のヒト初回投与試験までに実施すべき非臨床試験の要件に関する国際調和ガイダンスや、我が国における関連指針の作成に非常に参考になると考えられる。以下に、EMAのガイドラインを基に、非臨床試験の要件について検討した。

C.4.1 一般原則

遺伝子治療薬には、プラスミドDNA、ウイルスベクター、非ウイルスベクター、遺伝子改変ウイルス、遺伝子改変細胞などが含まれる。

遺伝子治療薬による生物学的影響の多くは、ベクター粒子やウイルスなどの運搬系によるもの、あるいは導入遺伝子/発現ベクター及び遺伝子発現産物による。必要とされる非臨床試験は、ベクター粒子などの運搬系に対するもの及び遺伝子治療薬に含まれる治療用遺伝子に対するものの両者の試験が含まれる。

類似製品から得られたデータは、補助的に用いることは可能であるが、目的とする製品のヒ

ト初回試験の安全性を保証するには一般的に十分ではない。類似製品でこれまでに得られた非臨床及び臨床レベルでの経験は、目的とする製品について適切な試験計画を立てるためのガイドとなる。遺伝子治療薬はいずれも固有の性質を持つため、初めて人に投与する前の非臨床試験計画とその妥当性は最終的には個別の事例に応じて決定する必要がある。

動物モデルは、発現遺伝子の薬理作用や治療効果を検討するモデルを考慮に入れてその妥当性を示す必要がある。選択した動物モデルは、可能な限りヒトでの薬理学的効果を評価できるものでなければならない。

非臨床試験は、以下の点を明らかにするために計画・実施する必要がある。

- 1) 非臨床モデルを用いた薬力学的試験
- 2) 生体内分布
- 3) 初回臨床投与時の投与量と投与量増加のスキーム
- 4) 毒性が発現する可能性のある臓器の特定
- 5) 生物活性が認められる可能性のある標的臓器の特定
- 6) 臨床試験でモニターすべき指標の特定
- 7) 被験者の適格性基準の特定

C.4.2 ヒト初回投与試験までに実施すべき非臨床試験の要件

遺伝子治療薬の前臨床データの評価は、適切なリスク評価を行うのに十分な情報を得ることが主目的であり、単独試験として実施しても別の試験と兼用してもよいと考えられる。

(1) 非臨床モデルを用いた薬力学的試験

期待される臨床効果、あるいは臨床効果と関連する生物学的効果・作用の分子機構の科学的妥当性をサポートするエビデンスが得られる試験として、in vivo試験、あるいはin vivo疾患

モデルが得られない場合には in vitro試験を実施する必要がある。特に、期待される臨床効果の検討にはヒトに相同性を示す動物モデルの使用が望ましい。目的臓器での正しい導入遺伝子産物の発現や、目的によっては遺伝子発現・産生の特異的制御を示す必要がある。遺伝子治療薬の品質データから異常遺伝子産物の発現が予見される場合、異常遺伝子産物により生じる生物学的影響を評価する必要がある。

(2) 生体内分布試験

生体内分布データは、標的臓器であるか否かにかかわらず、すべての臓器について調べるのが望ましい。また、遺伝子治療薬の持続性、可動性、排出も調べる必要がある。生体内分布を調べるには、一般的に、導入遺伝子/発現ベクターの分布を調べればよい。観察期間はシグナルの持続期間（導入遺伝子が発現し、活性を示す期間）をカバーするものとし、可能であればシグナルが検出されなくなる時点まで測定する。投与量は臨床投与量に適切な安全係数を含める。

(3) 投与量設定のための試験

ヒトへの初回投与量は、

- ・ 遺伝子治療薬のヒトへの投与の論理的根拠: 遺伝子導入が欠損遺伝子を永続的に置換するなどの疾患パスウェイを変更する、あるいは感染予防に働くとの仮定の妥当性

- ・ 論理的根拠を確認するための動物試験で、最初に生物学的効果が認められた投与量と投与スケジュール

を基に決定するのが望ましい。投与量は毒性試験の結果に基づき再検討する。

遺伝子治療薬による毒性発現の可能性は、いくつかの要因に影響される。患者に投与されるベクターの粒子数、ウイルスカプシドタンパク質などの構成要素が毒性発現に寄与する可能

性がある。また、導入遺伝子の発現や遺伝子の染色体挿入によっても生じる。従って、投与量決定には、投与量と相関する標的細胞に導入された遺伝子量の推定を考慮に入れることが必要となる。投与量は全ウイルス粒子数と遺伝子導入可能な感染性ウイルス粒子数との比率に基づいて決定する必要がある。

(4) 毒性試験

毒性試験は、妥当な理由がない限り、臨床プロトコールでの投与方法、投与経路で実施すべきである。遺伝子治療薬への暴露は遺伝子治療薬の種類と予定される臨床投与量から適切な量を検討する。投薬方法は臨床での用法を再現し、適切な安全係数をとる。毒性試験に動物を1種類しか用いない場合は、これまで得られた生物学的・薬理的データから予想される毒性発現が最もヒトと相関性を示す動物種を選択するとともに、その科学的妥当性を明らかにする必要がある。非臨床試験の期間と動物の性別はICH M3に準じるべきであろう。単回投与毒性試験で、導入遺伝子の発現がICH M3で示される期間よりも長いことが予測される、あるいは知られている場合、少なくとも遺伝子発現期間を反映する観察期間をとる必要がある。また、臨床で予見される場合、併用薬との相互作用についても調べる必要がある。

毒性試験には剖検、病理組織学的観察、毒性発現期間とその可逆性などの評価項目を含め、遺伝子治療薬が関与する可能性のある評価項目に焦点を当てる必要がある。

臨床試験で遺伝子治療薬を単回投与する場合は、単回投与毒性試験を実施する。動物への投与回数は、妥当な理由がない限り、臨床での投与回数以上とすべきである。アデノウイルスベクターを全身性投与する場合、肝毒性、腎毒性、炎症反応によるサイトカインストームの発現を評価項目に入れる。遺伝子の持続発現の影響を再現するなど、臨床の状況を再現するため

に複数回の投与が必要になることもあると考えられる。臨床で遺伝子治療薬を複数回投与予定の場合、反復投与毒性試験が必要とされる。

申請者は動物モデルでの毒性発現を予測できる適切なバイオマーカーを見出すことが望ましい。

毒性試験では遺伝子治療薬のコンストラクト全体(ウイルスその他の微生物あるいはベクター粒子などを含むデリバリーシステム+遺伝子発現カセットを含む発現ベクター+導入遺伝子)について評価し、細胞内での存在部位(ミトコンドリアや核染色体への組み込み部位など)や発現ベクター/導入遺伝子のコピー数(挿入による癌化の観点など)等を考慮する。また、導入遺伝子発現産物の毒性についても、過剰発現や免疫原性、望まない薬理作用などがあるか否かを検討する必要がある。

薬物の純度も考慮する。遺伝子治療薬の品質データから異常遺伝子発現産物の産生が予見される場合、毒性学的影響を評価すべきである。

プラスミドに含まれる抗生物質耐性遺伝子や、ウイルスベクターコンストラクトから発現されるウイルスタンパク質など、発現ベクターから発現される目的タンパク質以外のタンパク質の*in vivo*での影響についても調べるのが求められる。

(5) 遺伝子組み込み試験

臨床での使用用途が生命を脅かす疾患ではない場合や小児への使用などの場合、遺伝子組み込み試験が要求される。遺伝子組み込みが起こらないと考えられる分子機構の遺伝子治療薬の場合、組み込みを検出可能な*in vivo*や*in vitro*での試験データが必要である。ベクター組み込みのおこりやすさと組み込みにより起こりうる結果を評価し、起こりうるリスクを制御する手段について記載するとともにその妥当性を示すことが求められる。

(6) 生殖細胞への遺伝子導入

遺伝子治療用ベクターの生殖細胞への意図しない組み込みについては、ICH見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方（2006年10月）」を参考にすることが望ましい。

(7) 標的組織選択性

遺伝子治療薬が選択的なターゲティングや選択的発現（トロピズム）をするようにデザインされている場合、生体内分布データに加えて、標的組織での遺伝子発現の特異性及び遺伝子・活性発現の期間を確認する試験を実施すべきである。

(8) 免疫原性と免疫毒性

体液性免疫、細胞性免疫を機能的評価項目とする免疫原性試験および免疫毒性試験は、一般的に増殖因子、サイトカイン等の免疫系に影響する高分子をコードする遺伝子を搭載した遺伝子治療薬の場合に必要な。

遺伝子治療薬の品質データにより、異常遺伝子産物あるいは天然型と異なる構造のタンパク質の発現が示唆される場合、導入遺伝子産物の免疫原性を調べる必要がある。導入遺伝子産物に対する既存の免疫の影響を調べる。また、ウイルスベクターを反復投与後のベクターに対する免疫について調べることが求められる。

ある種の遺伝子治療薬は、動物モデルでは臨床を再現することができないので、説明可能な免疫毒性データは得られないかもしれない。このような特殊なケースでは、相同性を示す動物モデルを使用することが奨励される。このような場合、非臨床での免疫原性試験に加えて、臨床レベルでの適格性基準と免疫原性試験を注意深く計画する必要がある。

(9) デリバリー装置と添加剤

これまで臨床で遺伝子治療薬とともに使用

することが承認されていないデリバリー装置や添加剤を用いる場合、遺伝子治療薬の活性や生体内分布においてこれらデリバリー装置や添加剤に期待される効果を評価する試験が求められる。他の遺伝子治療薬との臨床使用が既に承認されている場合、既存のデータを補完する試験を立案すること。試験対象の遺伝子治療薬との臨床使用が承認されている場合でも、新たに提案されている臨床設定が大きく異なる場合、申請者はこれまでの臨床経験に基づき、非臨床試験が必要ないことの妥当性を示す必要がある。

(10) 生殖発生毒性試験

開発のこの段階では、生体内分布試験や生殖細胞への組み込み試験により、すでに生殖発生へのリスクの可能性は明らかにされていると考えられる。ICHM3に示されている標準的生殖発生毒性試験は、遺伝子治療薬の生物学的特徴や適応症、患者集団の特性により生殖組織・生殖機能へのリスクが示唆される場合を除き、ヒト初回試験の前に実施する必要はないと考えられる。

(11) 遺伝毒性試験

標準的遺伝毒性試験は、遺伝子治療薬では通常必要ないと考えられる。

(12) がん原性/腫瘍原性/造腫瘍性試験

標準的な長期げっ歯類がん原性試験は通常必要ないが、遺伝子治療薬の性質により他の試験が必要になると考えられる。遺伝子治療薬やその遺伝子発現産物は発がん活性を持つ可能性がある。遺伝子治療薬の発がん性の有無、たとえば発がんタンパク質の配列や遺伝子治療薬のゲノムでの作用機構などについてはin silicoで評価すべきである。発がん活性が既に検出されている場合、適切なin vivo/in vitroモデルを用いて、増殖能の分析や外来性刺激依存

性、アポトシス刺激やゲノム変異への応答などにより腫瘍原性を評価する必要がある。

(13) 排出試験

排出に関する試験については、ICH見解「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方（2009年6月）」を参照することが望ましい。

C.4.3 遺伝子治療薬・ベクターの種類別の非臨床試験要件

遺伝子治療薬に共通して適用される考慮事項に加えて、ベクターの種類毎に、それぞれ以下に示す特別な考慮事項が必要と考えられる。

(1) プラスミド

プラスミドやnaked DNAでは、目的とする臨床使用法（生命を脅かす疾患でない場合や小児への使用、予防のための使用など）や投与方法（*in vivo*エレクトロポレーションなど）によっては、遺伝子組込み試験が必要であろう。プラスミドが*in vivo*で非致死性疾患の患者や小児に用いられる場合には実施することが望ましい。

抗生物質耐性遺伝子をベクターの選択マーカーとして使用することは推奨されない。やむを得ない場合は、ヒト初回投与試験を実施する前にヒトの体細胞での耐性遺伝子の偶発的な発現について調べるべきである。

DNAワクチンのようにアジュバント配列がある場合、免疫毒性学的安全性を調べること。さらなるアジュバント物質が最終処方に含まれる場合、製品全体の免疫毒性学的安全性について調べることが求められる。

トランスポゾンを搭載したプラスミドのようにプラスミドが組込み能を持つように設計されている場合、生殖細胞への伝達と組込みに関する試験を実施すべきである。

プラスミドが非増殖性ウイルスベクターや

増殖性ウイルスを規定するように設計されている場合、プラスミドそのものの特性に加えて、導入されるウイルス/ウイルスベクター粒子の特性も十分に解析する必要がある。

(2) ウイルスベクター

① 増殖性

遺伝子改変したウイルスやウイルスベクターは増殖しないように設計されているか、逆に増殖性または制限増殖性を持つように設計されている。

増殖性を持たないように設計されたウイルスベクターでは、野生型ウイルスの相補性により意図しない増殖性を獲得する可能性を調べる。組換えにより増殖性ウイルスが生じる場合、そのような組換え体の病原性を非臨床において調べる必要がある。

増殖性ウイルスまたは制限増殖性ベクターの場合、標的及び非標的を含む異なる種類の組織、細胞で、これらのベクターが期待通りの増殖性を示すかどうかを調べる。併用療法の影響についても考慮すべきであろう。このような試験はベクターと宿主の特異性により妨げられる可能性がある。

② 染色体組込み

ベクターが組込み能を持つ場合、あるいは親ウイルスが組込み能を有し、遺伝子組換えにより復帰変異する可能性がある場合、生殖細胞への遺伝子導入と発がん性について試験することが求められる。

③ 潜伏感染/再活性化

ヘルペスウイルスのように親ウイルスが潜伏感染能を持つ場合、ベクターも潜伏感染するかどうかを調べる必要がある。潜伏感染能を持つ場合、あるいはベクターが潜伏感染するようにデザインされている場合、潜伏が特定の組織に限定されているか、またベクターは再活性化

能を持つかどうかについて調べる。潜伏期間でのベクター遺伝子の発現能と発言が特性の組織に限定されているかどうかを調べる。また、検査方法の妥当性を明らかにすることが必要である。このような試験はベクターと宿主の特異性により妨げられる可能性がある。

④免疫原性

著しい免疫応答を生じるベクターでは効果的に再投与することは難しい。患者への再投与が必要で、免疫応答が認められる場合、再投与した遺伝子治療薬に対する免疫応答の影響について調べる。このような試験はベクターと宿主の特異性により妨げられる可能性がある。

⑤病原性

親ウイルス株の病原性と意図しない組換えにより病原性を回復する可能性について考慮する必要がある。

(3) 非ウイルスベクター

バクテリアや合成核酸などの非ウイルスベクターを用いた遺伝子導入が研究されているが、その有効性や副作用はほとんどわかっていない。上述したような一般原則についてはPhase Iまでに検討することが求められる。

プラスミドや発現ベクターのトランスフェクションにリポソームなどの運搬体を用いることがある。これらについては、他の医薬品やワクチンのデリバリーに用いられるリポソームやウイルスと同様の検討を行う必要がある。

非ウイルスベクターの毒性：リポソームなどのトランスフェクション試薬の毒性を評価することは有用である。これは、遺伝子治療薬のコンストラクト全体により認められる毒性から、遺伝子発現による毒性を特定するための評価の対照群となる。またこれにより、用いる非ウイルスベクターの毒性とトロピズムなど、動

物モデルの選択が対象となるベクターの試験に適切かどうかを再検証することになる。

(4) 遺伝子改変細胞

遺伝子改変細胞の有効性と安全性の観点から、生体内分布、遊走、導入遺伝子発現を含む持続性や生存期間などについて調べる必要がある。増殖性や細胞分化を含めた細胞の表現型への影響について調べる必要がある。また、局所刺激性や、遺伝子改変細胞に対する免疫反応を調べる必要がある。

① 導入したベクターのin vivoでの放出

遺伝子改変細胞をin vivoで導入した場合、意図したものかどうかにかかわらず、ベクターやプラスミドを放出する可能性について、他の感染性物質との相互作用の可能性や、疾患治療薬があれば調べるべきである。試験の程度は遺伝子導入に用いたベクターやプラスミドの増殖能や細胞への組み込み状況に依存する。ベクターのさまざまな組織や臓器、特に生殖組織への分散（播種）と環境中への排出を調べる。分散したものの同定、感染性、持続性、活性を明らかにすることが求められる。

② 人工的な細胞の変化

In vitroと、適用可能であればin vivo試験を実施し、細胞の形態や表現型、増殖や分化、不死化、形質転換の誘導等の細胞機能や性質に与える影響を調べる。非修飾細胞と比べてベクターの導入により生じた意図しない予想外の変化を注意深く調べる必要がある。

遺伝子産物の発現の量と質を評価する。

前駆細胞などの増殖性を持つ細胞にレトロウイルスベクターや、レンチウイルスベクターなどの組み込み型ベクターを導入した場合、組み込み部位数を調べ、臨床投与との関係を論じることが必要である。可能であれば、組み込み部位に隣接する遺伝子の特定とその機能を明らかにす

る。細胞あたりのコピー数が与える影響も品質管理、恒常性の観点から評価が必要であろう。

さらに、用いるベクターと受容細胞の種類から該当する場合には、感染性ウイルスの産生によりヘルペスやEBV、CMVなどの潜伏ウイルスが再活性化される可能性について調べることが必要となる。

③ 遺伝子導入細胞の*in vivo*での行動と活性

遺伝子導入細胞の*in vivo*での適切な分布、移動、局在及び持続性を明らかにする試験を実施すべきである。また、遺伝子産物の発現、活性、局在及び持続性及び発現部位の病理学的変化について調べることが必要とされる。

遺伝子導入細胞と導入遺伝子の治療効果が、目的とする臓器・組織に限定されていることを確認すべきである。

④ 目的外の免疫応答

免疫応答が遺伝子改変の目的とする性質ではない場合、遺伝子導入細胞が不要の免疫応答を引き起こさないという証拠を提示することが必要である。

同種細胞や異種細胞を用いると、投与した細胞に対する不要の免疫応答を引き起こす可能性があり、*in vivo*動物試験により免疫応答の毒性学的影響に関する有用な情報が得られる可能性がある。

⑤ カプセル化細胞

生体適合性物質で包まれたカプセル化細胞では、含まれる細胞や移植組織の場所の互換性を支持するデータが必要である。カプセルの分解や遺伝子改変細胞の漏出について、カプセル物質の安定性を調べることが必要となる。細胞が遺伝子発現産物を分泌するように設計されている場合、その利点と想定される毒性効果について調べるべきであろう。

C.4.4 考察

遺伝子治療薬は、プラスミド DNA、ウイルスベクター、非ウイルスベクター、遺伝子改変ウイルス、遺伝子改変細胞など、様々な種類のものが含まれ、製品によって性質が大きく異なる。さらに非臨床試験では、投与する遺伝子治療薬そのものだけでなく、搭載された遺伝子からの発現産物（タンパク質）や、また遺伝子導入にリポソームやカチオン性ポリマーなどのデリバリーシステムを用いる場合にはそれらの影響も考慮する必要があるなど、遺伝子治療薬の非臨床評価では、通常の化学薬品や生物薬品とは異なる複雑な要素を検討する必要がある。

ヒト初回投与試験までに実施すべき非臨床試験項目として遺伝子治療薬に共通して必要と考えられるものには、①薬力学的試験、②生体内分布試験、③投与量設定のための試験、④毒性試験、⑤遺伝子組込み試験、⑥生殖細胞への遺伝子導入、⑦標的組織選択性、⑧免疫原性試験などが挙げられる。特に、遺伝子組込み試験や生殖細胞への遺伝子導入は、遺伝子治療薬に特有の試験項目となる。一方、遺伝子の組み込みによる発がんの可能性や遺伝子発現産物が発がん活性を持つ可能性はあるが、化学物質により引き起こされることを想定した従来の遺伝毒性試験や長期げっ歯類がん原性試験も通常必要ないと考えられる。生殖発生毒性試験も生殖細胞への遺伝子導入によりリスクが示唆される場合を除いて実施する必要はないと考えられる。

遺伝子治療薬の種類別の考慮事項としては、ウイルスベクターでは、増殖性や染色体組込み能、潜伏感染/再活性化、病原性、ウイルスに対する免疫原性などに留意すべきであり、特に遺伝子組換えベクターから野生型ウイルスへの復帰による増殖性や病原性の獲得について非臨床で評価しておくことが重要と考えられ

る。試験の実施にはウイルスの種特異性が問題となることがある。ウイルスベクターは様々なウイルスを利用したものが開発されている。ウイルスの種類によって考慮すべき事項はおおきくことなるところもあり、個別のベクターに特化したガイダンスも必要になると考えられる。

非ウイルスベクターは、プラスミドを直接投与する場合だけでなく、リポソーム等のデリバリーシステムを用いて投与する場合、また細菌ベクターなどの新たなベクター系も開発されている。またプラスミドでもトランスポゾンを用いた組込み型ベクターやウイルスを発現するプラスミドなど複雑な機構を搭載したものが開発されており、それぞれ独自の考慮が必要となる。遺伝子導入細胞では、導入したベクターの *in vivo* での放出や遺伝子導入による細胞の変化、細胞の体内動態や免疫応答などについての考慮が必要になると考えられる。

我が国の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」は現在、全面的な見直しが予定されており、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性確保に関する指針」も今後改定が必要、あるいは追加的な指針の作成が必要と考えられる。現行の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」では、その問題点の一つとして、臨床研究において人に投与する遺伝子治療用ベクターや遺伝子改変細胞の安全性、品質の確保に関する記載がほとんどなく、計画書提出までにどの程度の試験を実施しておく必要があるのか明確でないことが挙げられる。今回検討した EMA のガイドラインは、我が国における臨床研究指針の見直しや関連指針の作成、国際調和ガイダンスの作成において参考になるものと考えられる。

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

C.5.1 医薬品の品質管理の方策の新しい考え

方 — 製造工程管理について —

薬局方は“医療上重要と認められる医薬品の品質規格基準書”であり、歴史的に、規格試験に用いる試験法、および各製品の製品規格をまとめたものであった。しかし医薬品の品質確保の方策においても、製造工程の工程管理パラメータおよび原料や中間体の試験からなる製造工程管理による製品品質の一定性確保が図られるようになってきている。そのような製造および品質管理の現場の変化を反映し、主に新薬を対象とした ICH 品質ガイダンスの中には、製造工程管理の考えが導入され、医薬品品質管理の基本的考え方として既に浸透している。

このような医薬品品質管理の方策の変化は、広く臨床現場で用いられている標準的医薬品の品質管理を扱う薬局方においても考慮され、日局、米国薬局方、欧州薬局方においても一定の対応がとられている。以下、三薬局方の現状をまとめる。

C.5.2 日局における製造工程管理に関する記述

1) 通則、総則、一般試験法における製造工程管理に関する記述

日局においては、主に ICH-Q6A におけるパラメトリックリリースの議論を反映して、日局 15 において、以下の通り、通則や製剤総則に、製造工程管理による品質管理を受け入れるステートメントが記されている。

通則

11. 医薬品各条の試験において「別に規定する」とあるのは、薬事法に基づく承認の際に規定することを示す。

12. 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査などにおいて、必要に応じて各条の規格の一部

について試験を省略できる。

製剤総則

1. 製剤通則

(6) 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理とその記録の照査により、高度な水準での無菌性が恒常的に保証される場合には、出荷時の試験において、無菌試験を省略することができる（パラメトリックリリース）。

なお、通則 11 の記載の趣旨は、製造方法が異なる製品では工程由来不純物は質的に異なるので、一律の規格基準の設定は不合理であるので、個々の製品については承認申請書の規格によることを記したものである。通則 12 は製造工程において工程パラメータ管理によって品質の一定性の確保が可能であることが製法開発の過程で示されていれば、最終規格試験で品質試験の設定は必ずしも要求されないことを示したものである。

日局 15 の製剤総則の製剤通則 6 の上記記述は、ICH-Q6A で記された（無菌試験にかかわる）パラメトリックリリースに触れたものであるが、通則 12 の繰り返しであることから、日局 16 改正において製剤総則を大改正した際に、削除された。

日本薬局方の一般試験法収載の基本方針は、局方各条に汎用される試験法である。しかし製造工程管理による医薬品品質管理の考えは、薬局方の一般試験法にも部分的に影響が及んでおり、特に国際調和局方一般試験法にその影響が垣間見える。下記国際調和一般試験法である製剤試験の製剤均一性試験においても、工程管理による判定が混在している。

6. 製剤試験

6.02 製剤均一性試験

(iv) 硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠で、有効成分含量が 25mg 以上で、か

つ製剤中の有効成分の割合が質量比で 25%以上のもの。◆ただし、有効成分を含まない部分（コーティング部、カプセル殻など）を除いて計算する。◆ 25%より低い成分がある場合、その成分は含量均一性で試験する。上記の条件を満たさない製剤は、含量均一性で試験する。ただし、(iv)に示された製剤で、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、試験法の変更が認められた場合には、質量偏差試験を適用できる。有効成分濃度 RSD は、個々の製剤に対する有効成分濃度(w/w, w/v)の RSD で、個々の製剤中の有効成分含量を製剤質量で除することにより求められる。

2) 参考情報における製造工程管理に関連する記載

日局では、一般試験法としては最終製品の規格試験に用いられる試験法のみを収載し、また、各条規格においては製造工程中の品質管理は触れないことを原則としている。しかし、主に微生物管理試験関係については、GMP 関連事項が日局 15 の参考情報へも記載されてきた。またバイオテクノロジー応用医薬品の感染性物質への配慮および「動物由来原料を得る動物に求められる要件」についても参考情報へ記載されている。さらには日局 16 には医薬品各条の一般試験法に設定されておらず、製造工程管理に用いられる近赤外スペクトル測定法が参考情報へ収載された。

以下、日局参考情報に収載されている、製造工程関連の記載事項を列記する。

(1) 近赤外スペクトル測定法

1. 医薬品分野における近赤外分光法の応用としては、原薬及び製剤中の有効成分、添加剤又は水分について、定性的又は定量的評価を行

うことができる。また、結晶形、結晶化度、粒子径などの物理的状態の評価に用いることもできる。更に光ファイバーを用いることにより、装置本体から離れた場所にある試料について、サンプリングを行うことなくスペクトル測定が可能であることから、医薬品の製造工程管理をオンラインで行うための有力な手段としても活用することができる。

2. 近赤外吸収スペクトル全体を一つのパターンとみなし、多変量解析法の適用により得られるパラメータ又は対象物質に特徴的な波長(波数)でのピーク高さをモニタリングの指標とすることにより、原薬又は製剤の製造工程管理に利用することもできる。

(2) 固体又は粉体の密度

ピクノメーター法による密度は、気体置換型ピクノメーターを用いて、質量既知の粉体の体積を置換された気体の体積に等しいものと評価することにより求める。ピクノメーター法による密度の測定においては、気体の浸入が可能な開孔部のある空隙は粉体の体積とみなされないが、気体が浸入できない密閉状態にある空隙は粉体の体積の一部とみなされる。ヘリウムは拡散性が高く、開孔部のあるほとんどの空隙に浸入できるため、粒子密度測定用気体として推奨される。したがって、細かく粉碎された粉体のピクノメーター法による粒子密度は、一般には結晶密度とあまり変わらない。このため、この方法による粒子密度は、非晶質又は部分的に結晶性である試料の真密度の最良の推定値とみなされ、製造工程中にある医薬品粉末の製造管理に広く役立てることができる。

(3) 日局生物製品のウイルス安全性確保の基本要件

日局に記載された医薬品の品質規格は、当該医薬品の品質管理や品質の恒常性確保はもとより、有効性、安全性を確保する上にも基本的

な役割を果たすべきものと考えられている。一方、近年、医薬品の品質や安全性等の確保に関する時代の要請は極めて厳しいものとなってきている。生物起源由来の医薬品やバイオテクノロジー技術応用医薬品などの生物製品に関しては、特に安全性確保の面での懸念が強くなってきていることに留意した対応が望まれている。生物製品の場合、最終製品の品質規格のほかに、その起源の選択と適格性評価、製造工程の妥当性評価とその恒常性維持及び特異的な物性をいかにコントロールするかが品質、安全性確保上のキーポイントとなる。これらの点をふまえ、局方の枠組みの中でいかにその品質、安全性などを確保するかが改めて問われてきていると考えられる。

(4) バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験本マイコプラズマ否定試験

バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験本マイコプラズマ否定試験の対象は、マスター・セル・バンク(MCB)、ワーキング・セル・バンク(WCB)及び医薬品製造工程中の培養細胞である。これらに対して、A法とB法による試験を実施する。ただし、B法はマイコプラズマ由来以外のDNAも検出するので、B法のみ陽性を示した場合はC法によりマイコプラズマの存在を否定することも考えられる。この場合、C法に用いるプライマーそのほかの試薬や反応条件を含めた試験方法の選択、方法の感度と特異性及び検体調製の妥当性を含め、マイコプラズマの存在を否定できると判定した合理的な理由を示す必要がある。

(5) ペプチドマップ法

ペプチドマップ法はたん白質医薬品、特にバ

イオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法である。本法はたん白質を化学的又は酵素的に処理してペプチド断片とし、その断片を再現性よく分離確認するもので、相補的 DNA 配列の読み違い若しくは点変異などによって生じる 1 個のアミノ酸の変化をも確認できる試験法である。標準品／標準物質について同様に処理したものと比較することで、たん白質の一次構造の確認、構造上の変化の有無の検出、製造工程の恒常性及び遺伝子安定性の評価を行うことが可能である。たん白質はそれぞれ固有の特性を有しており、化学的、分析学的アプローチによって十分に特異性のあるペプチドマップが可能になるように、当該たん白質の特性についてよく理解しておかなければならない。

(6) 遺伝子解析による微生物の迅速同定法

本法は、医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物(細菌及び真菌)を遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法を示す。無菌試験や無菌製造工程で検出された汚染微生物の同定は、汚染原因の究明に役立つ。また、医薬品製造区域や医薬品原料等から検出される微生物の種類についての知見は、微生物学的に安全な医薬品を製造する上で重要である。微生物の同定法は、微生物固有の形態や生理・生化学性状、菌体成分の解析等を組み合わせて、分類階級の上位から下位に進めていく表現形質解析法が広く用いられてきた。表現形質による微生物同定用システムも数多く市販されているが、医薬品製造原料や環境から検出される微生物の中には、同定できないものも多い。また、表現形質による同定法は、一般に専門知識が必要な上、結果の判定が客観性に欠けるおそれがある。微生物の進化の歴史はリボソーム RNA(rRNA)に記録されており、近年の微生物分類学ではこの記録をもとに、系統発生的に区分する手法が採用されている。本法は、細菌については 16S rRNA

の高度可変領域の一部、真菌については 18S rRNA と 5.8S rRNA 間のスペーサー領域 (ITS1) の遺伝子配列を自動解析し、データベースと照合することによって微生物を迅速に同定又は推定する手法を示す。なお、本法は他の同定法に取って代わるものではない。また、本法に示した方法は、用いる装置や材料、実施者の経験などによって変更可能である。

(7) 培地充てん試験(プロセスシミュレーション)

本法は、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を充てん医薬品の代わりに無菌培地などを用いて検証するプロセスバリデーションの一方法である。したがって、充てん・閉塞工程、作業環境、作業操作、作業従事者などについては、実製品の製造工程を用い、かつ最悪ケースを想定したものでなければならない。また本法は、充てん・閉塞工程以外の無菌操作工程の無菌性検証にも適用可能である。

(8) 微生物殺滅法

微生物殺滅法は、医薬品の製造機器及び製造環境並びに医薬品各条に規定された、微生物関連試験法等を実施する際に必要な微生物の殺滅方法について示すものであって、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に示す「最終滅菌法」及び「ろ過法」とは異なる。したがって、本法を適用する目的によって、推測される微生物殺滅効果又は無菌性保証水準は大きく異なり、消毒法及び滅菌法における処理条件も一義的に規定することはできない。一般に、本法を適用するものの性質及び汚染状態(汚染微生物の種類及び汚染程度)に応じて、その適切な選択と操作及び条件の適正化を検討してから、通例、次に示す方法を単独で又は併用して行う。ただし、本法を医薬品の製造工程に適用するにあたっては、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に準じる

滅菌バリデーションが必要である。

(9) 非無菌医薬品の微生物学的品質特性
非無菌医薬品の微生物学的品質特性の日局 EP USP 国際調和基準をまとめたものである。

(10) 製薬用水の品質管理
医薬品の製造に用いる水の品質基準について、日局 16 で大改正が行われたが、製造先から供給される製薬用水以外に、製造所等の製薬用水製造装置によるインラインでの製造をも考慮して改正した。したがって以下のような記述がされている。

4.2. サンプリング

製薬用水システムが良好な管理下にあり、要求される品質の製薬用水が連続的に製造できていることを保証するためには、適切な頻度でモニタリングを行う必要がある。試験用サンプルは、製造工程及び供給システム内の適切な場所より採取するが、製薬用水システムの稼働状況が反映されるようなサンプリングポイントを選択する必要がある。なお、サンプリングポイント付近における微生物学的管理の方策は、それぞれの周辺状況に応じて適切に定める。

C.5.3 米国薬局方 USP における製造工程管理に関連する記載

USP においても医薬品各条については、日局同様にあくまで最終製品の規格基準で品質確保を行う記載になっている。しかしバイオテクノロジー応用医薬品を含めた生物薬品を中心に、製品群別に製造工程に由来する品質管理上の課題について、一般試験法の項や参考情報の項に解説がなされている。以下にその例を抽出した。下線およびイタリックの項目は、相当する内容の参考情報が日局にも収載されている項目を示す。

(1) 一般試験法 (General tests and

assays)

<92> 細胞治療用製品の製造に用いられる成長因子およびサイトカインについて：GROWTH FACTORS AND CYTOKINES USED IN CELL THERAPY MANUFACTURING

<130> Protein A の品質特性：Protein A Quality attribute

抗体医薬の精製工程等に使われる Protein A の品質特性についての注意点をまとめている。

(2) 参考情報 (General information)

<795> 非無菌製剤の製造に用いられる製剤原料 Pharmaceutical Compounding - Nonsterile Preparations

非無菌製剤の製造に用いられる製剤原料の調達にあたっての要件をまとめている。

<797> 無菌製剤の製造に用いられる製剤原料 Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations

無菌製剤の製造に用いられる製剤原料の調達にあたっての要件をまとめている。

<1045> バイオテクノロジー応用製品について：Biotechnology-derived articles

内容はバイオテクノロジー応用医薬品に関する品質管理の要件であり、ICH-Q6B に相当する内容がまとめられている。

<1046> 細胞組織加工医薬品および遺伝子治療用医薬品：Cell and Gene Therapy Products
細胞組織加工医薬品および遺伝子治療用医薬品の定義と概論

<1048> バイオテクノロジー応用医薬品の品質 遺伝子組換え製品の製造に用いられる細胞中での遺伝子発現構成体の分析：QUALITY

OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: ANALYSIS OF THE EXPRESSION CONSTRUCT IN CELLS USED FOR PRODUCTION OF r-DNA DERIVED PROTEIN PRODUCTS

ICH-Q5B の内容に相当する, 遺伝子発現構成体の分析にあたっての要件がまとめられている。

<1049> バイオテクノロジー応用医薬品の品質 製品の安定性試験 : QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/ BIOLOGICAL PRODUCTS1

ICH-Q5C の内容に相当する, 安定性試験にあたっての要件がまとめられている。

<1050> ヒトあるいは動物由来細胞系を用いて製造したバイオテクノロジー応用製品のウイルス安全性について : VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN

ICH-Q5A の内容に相当する, バイオテクノロジー応用製品のウイルス安全性評価にあたって配慮すべき要件がまとめられている。

<1055> バイオテクノロジー応用製品 ペプチドマッピング : BIOTECHNOLOGY-DERIVED ARTICLES-PEPTIDE MAPPING

バイオテクノロジー応用タンパク質性医薬品の品質特性試験法としてのペプチドマッピングの試験法の概説であるが, 製品開発あるいは製造工程評価への応用を含めて解説されている。

<1078> 医薬品添加物バルクの GMP: GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

医薬品添加物バルクの GMP に関する基本

的な要件をまとめられている。

<1086> 原薬および製剤中の不純物 : IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS

不純物に関連する用語の定義, および不純物評価に関する概論。

<1088> 剤形のインビボ-インビトロ評価 : IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION OF DOSAGE FORMS

<1090> 製剤性能の評価-バイオアベイラビリティ, 生物学的同等性および溶出 : ASSESSMENT OF DRUG PRODUCT PERFORMANCE-BIOAVAILABILITY, BIOEQUIVALENCE, AND DISSOLUTION

<1092> 溶出過程 開発と検証 : THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION

<1116> クリーンルームと清浄環境の微生物評価 : MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF CLEAN ROOMS AND OTHER CONTROLLED ENVIRONMENTS

<1117> 最善の微生物管理基準 : MICROBIOLOGICAL BEST LABORATORY PRACTICES

<1118> 環境モニタリング装置— 時間, 温度, 湿度 : MONITORING DEVICES - TIME, TEMPERATURE, AND HUMIDITY

<1119> 近赤外スペクトル試験 : NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY

<1150> 製剤安定性評価 : PHARMACEUTICAL STABILITY

<1163> 製剤の品質保証 : QUALITY ASSURANCE IN PHARMACEUTICAL COMPOUNDING

<1177> 医薬品包装基準 : GOOD PACKAGING PRACTICES

<1178> 医薬品再包装基準 : GOOD REPACKAGING PRACTICES

<1191> 医薬品調剤における安定性への配慮 : STABILITY CONSIDERATIONS IN DISPENSING PRACTICE

<1195> 医薬品添加物バルクの変更の重要性について : SIGNIFICANT CHANGE GUIDE FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

<1211> 薬局方各条における滅菌および無菌保証 : STERILIZATION AND STERILITY ASSURANCE OF COMPENDIAL ARTICLES

<1222> パラメトリックリリース概論 : TERMINALLY STERILIZED PHARMACEUTICAL PRODUCTS-PARAMETRIC RELEASE

<1223> 代替微生物試験法の検証について : VALIDATION OF ALTERNATIVE MICROBIOLOGICAL METHODS

<1225> 薬局方の微生物試験法の検証について : VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES

<1226> 薬局方の微生物試験法のベリフィケーションについて : VERIFICATION OF COMPENDIAL PROCEDURES

<1227> 薬局方各条の抗菌活性試験法の検証に関して : VALIDATION OF MICROBIAL RECOVERY FROM PHARMACOPEIAL ARTICLES

<1231> 製薬用水に関して考慮すべきポイント : WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES

<1235> ヒト適用ワクチンの品質等に関して考慮すべきポイント : VACCINES FOR HUMAN USE-GENERAL CONSIDERATIONS

C.5.4 欧州薬局方 EP における製造工程管理に関連する記載

EP における製造工程管理の導入の特徴としては、特筆すべき点が2点ある。第一は各条に Production の項を設けており、製造原料において管理すべき項目、あるいは製造工程中で管理してもよい品質特性(およびその試験法)の記載を行っている点である。

この項については、1.4. Monographs の中で以下のような説明がなされている。

PRODUCTION

Statements under the heading Production draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive. They constitute mandatory requirements for manufacturers, unless otherwise stated. They may relate, for example, to source materials; to the manufacturing process itself and its validation and control; to in-process testing; or to testing that is to be carried out by the manufacturer on the final article, either on selected batches or on each batch prior to release. These statements cannot necessarily be verified on a sample of the final article by an independent analyst. The competent authority may establish that the instructions have been followed, for example, by examination of data received from the manufacturer, by inspection of

manufacture or by testing appropriate samples.

The absence of a Production section does not imply that attention to features such as those referred to above is not required.

Choice of vaccine strain, choice of vaccine composition. The Production section of a monograph may define the characteristics of a vaccine strain or vaccine composition. Unless otherwise stated, test methods given for verification of these characteristics are provided for information as examples of suitable methods. Subject to approval by the competent authority, other test methods may be used without validation against the method shown in the monograph.

このようにして、規格基準書である局方の基準に、柔軟性をもたらす効果を与える一方、確認すべき品質要件を明らかとしている。

第二の特徴は原薬の不純物規格にある。EPの原薬各条不純物規格は異なる製造業者の製品すべての不純物を網羅するように設定されている。この方策は合理性をもっているものの、新規の製造方法の製品に含まれる不純物を順次追加しなければならず、不純物標準品の準備を含めて、その対応をシステム化しなければならず、日局での導入は困難かもしれない。

以下その他、EPの一般試験法あるいは参考情報への製造工程関連の記載事項をまとめる。

(1) 一般試験法 General Tests

5.1.7. ウイルス安全性 : VIRAL SAFETY

ICH-Q5A を参照しつつ、バイオテクノロジーを適用対象とするウイルス安全性評価に関する一般原則を簡潔にまとめたものである。

5.2.1. 生物薬品各条で用いられる用語 :

TERMINOLOGY USED IN MONOGRAPHS ON BIOLOGICAL PRODUCTS

5.2.3. ヒト臨床使用されるワクチンの製造に用いられる細胞基材について : CELL SUBSTRATES FOR THE PRODUCTION OF VACCINES FOR HUMAN USE

ICH-Q5D に類似した内容の、細胞基材の品質特性とその試験の要点をまとめたものである。

5.9. 結晶多形について : POLYMORPHISM

医薬品品質管理において、結晶多形をどのように扱うかについての総論を示したものである。

5.10. 製剤製造に用いられる物質の不純物管理 : CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE

EPでの不純物の取り扱いについての説明文書である。

5.14. ヒト臨床使用される遺伝子治療用医薬品について : GENE TRANSFER MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

(2) 参考情報 General Monographs

バイオテクノロジー応用製品を中心として、以下のような製品群特異的な内容の参考情報が収載されている。

ヒト臨床使用されるモノクローナル抗体の品質について : MONOCLONAL ANTIBODIES FOR HUMAN USE

培養製品について : PRODUCTS OF FERMENTATION

動物海綿状脳症感染物質のリスクがある製

品について： PRODUCTS WITH RISK OF TRANSMITTING AGENTS OF ANIMAL SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

医薬品製剤として用いられる組換え DNA 技術応用製品について： RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY, PRODUCTS OF

医薬品製剤として使用される物質について： SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE

C.5.5 考察

薬局方は伝統的には最終製品の規格および試験法からなる医薬品の規格基準書である。しかし大量生産される他の工業製品と同様に、製造方法を科学的に検討し、確立した上で、製造工程中での工程パラメータ管理による品質管理、および品質試験を実施するにしても、製造工程の妥当なステップでの工程管理試験として実施するような新しい品質管理の方法がとられるようになっていく。

このような医薬品品質管理の方策の変化に対して、薬局方が今後も医薬品の規格基準書であり続けるためには、対応が必要となっている。世界の主要な薬局方である USP と EP は、対応に違いはあるものの、積極的な対応策をとっていることがわかる。

USP においては、医薬品各条は最終製品の規格試験のみにとどめ、一般試験法も基本的には規格試験に使用される試験に限定して記載している。しかし一方で参考情報には製造工程管理に関する情報を柔軟に取り入れている。特にバイオテクノロジー応用製品の品質管理について、ICH 品質ガイダンス以上にも幅広い総説的解説を記載しており、一般試験法や各条規格に表現することができない情報を、局方ユーザーに提供している。

一方 EP においては、医薬品各条に PRODUCTION の項を設けて、各製造企業が医薬

品品質管理において柔軟な方法がとれるような工夫がなされている。また製造方法の違いによって異なる不純物の管理については、網羅的な適用が可能なような方策を採用している。前者の方法は日局についても採用が可能な方策であり、今後日局でも品質規格に柔軟性をもたらす意味からも、同様な方法の採用を検討すべきと考える。一方後者については、新たな製法による製品に応じて不純物標準品を準備するというシステム構築が必要であり、日局独自でこの方策をとるには限界があろう。

日局については、薬事法に直結して我が国で市販が許される医薬品基準として、より厳格な適用がされていることもあり、製造方法関連の情報の導入の点では欧米薬局方に比べて限定的である。今後我が国における日本薬局方の活用の方針に依存するところが大きいものの、製造現場、あるいは品質管理の現場で局方が利用されるためには、欧米局方を参考にしながら、対応してゆくことが必要と考えられる。

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

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、製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)、医薬品品質システム(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、又、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ねば 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月のセビリア会議までに以下のように9回のQ-IWG作業部会会議が行われ、完結した。

- 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
- 2011年6月 シンシナチ会議
- 2011年11月 セビリア会議（スペイン）

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ように書き込む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、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。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 23年度のICH Q-IWG活動の成果

2010年11月の福岡会議では、研修会からの報告と今後の教育研修について、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。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(留意すべき点)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

福岡会議の後、テーマごとにQ-IWG内にドラフト作成のための小グループが結成され、PtC案の作成が開始された。2カ月に一度開催される電話会議ごとにメンバーに案は配布され、検討を継続した。案文は、1テーマに対し、2ページ程度を目指すこととなった。シンシナチ会議においてはまずPtCの目的・性格について再度確認をとり、その内容を導入部分に明記することとした。又、『新たな用語は使わない』という作成上の合意が確認された。予定通り3つのテーマに関するPtCが合意され、導入も含め、一つの文書として発行された。また、2011年11月セビリア会議では『QbDにおけるモデルの役割』、『デザインスペース』、『プロセスバリデーションと連続的プロセスベリフィケーション(CPV)』の3つのPtCが作成された。

(1)導入部分

1. PtCはQ&A、研修資料を補完するものであり、これを合わせ考慮すべきであること。2. PtCはICH研修会において受けた質問に基づくものであり、行政側・企業側双方に申請およ

び査察の準備を推進する目的に作成されたものであって、新たなガイドラインではないこと。

3. 開発のアプローチは製品・製造プロセスの複雑度に基づくべきであることから、申請にどのような情報を盛り込むべきかといった個別の質問については、各極の行政との相談を推奨すること、4. QbD アプローチを用いること自体が各極の規制要件を変えることはないが、より柔軟なアプローチが可能になること。いずれの場合も GMP 要件は満たされねばならないこと、が記載された。

(2) Critical/Non Critical

本議論については、製剤開発 (Q8) ガイドラインの専門家会議が **critical** を用語として 2 度にわたり定義を試みたものの合意に至らなかった歴史がある。これは、**criticality** の対象が多岐に及んだこと、又、リスクマネジメントの適用によるリスク低減と **criticality** の関係の整理が困難であったことが原因と考える。特に後者は、『リスク低減が実現した製造工程については、企業の自主性に任せ、承認内容として登録すべきでない』という企業からの意見と、『リスク低減を実現するための手順は確実に管理されねばならないし、それらの手順は GMP 査察における注目点となる。従って、承認内容として登録しておくべきだ』とする行政側の立場との対立が背景にあったように思われる。これは、『承認後の手続きの効率化』と『より良き管理手法の推進』という、それぞれ意味のある課題を具現化する際に生じたせめぎ合いかもしれない。

合意された PtC の表題は『品質特性と工程パラメータの **criticality**』とされ、科学とリスクマネジメントにより重要品質特性 (CQA) と重要工程パラメータ (CPP) を品目ごとに決定するべきとした。又、『品質特性の **criticality** は危害の重篤度により決まり、リスクマネジメントの結果によって変わるものでないこと』と

し、一方『工程パラメータの **criticality** は CQA への影響に相応するものであること。又、確率と検出性に依存することからリスクマネジメントの結果によって変わることがある』という明確化を行った。さらに、CQA および CPP の決定と文書化についての考慮点を列挙している。CQA と CPP は、合成経路の変更などの製造プロセス変更、原材料の品質変動などに対する理解の向上により、製品のライフサイクルを通じ変わり得るものであることも示した。又、管理戦略を設定する際には CQA と CPP との相互関係を考慮する必要があること、優れた管理戦略はリスクを軽減するものの、品質特性の **criticality** を変えるものでないことを強調している。

(3) 管理戦略の PtC

管理戦略のライフサイクル、異なる製造スケールにおける管理戦略の適格性、リアルタイムリリース試験を採用する場合の規格と分析証明書、出荷判断のプロセスの 4 項目から構成されている。

管理戦略のライフサイクルの項では、『管理戦略は開発段階でまず設定されるものであるが、商用生産に入りさらに改善されるものであること』、『製品の品質特性の解析が十分に出来ない場合には、プロセス管理が相対的に重要になること』が、管理戦略の開発の小項目で記載されている。後者の例として無菌性が上げられているものの、一般的に品質特性の同定が困難なバイオ製品も想定されている。さらに、トレンド解析および Continuous process verification を管理戦略の継続的改善に使うべきであること、同一製品に対して異なる管理戦略が適用可能であること、知識管理は管理戦略の日常のパフォーマンスに重要であることが記載されている。

異なる製造スケールにおける管理戦略の適格性の項では、スケールアップに関するリスク

マネジメントが議論され、スケールアップに際し注意せねばならない管理戦略の要素が列挙されている。

リアルタイムリリース試験 (RTRT) を採用する場合の規格と分析証明書の項においては、RTRT 採用時においても規格と分析証明書の目的は変わらないことが確認された。さらに、RTRT は規格試験であることが明確に記載された。このことは、ICH 専門家間では必然のように認識されていたが、研修会などから上がる質問から推測すると、必ずしも自明なことではなかったかもしれない。RTRT を採用する場合の規格設定および分析証明書に関する考慮点が列記されている。(ICHQ6A にもあるように) すべての品質特性を規格に盛り込む必要は無いこと、測定法はバリデーションが必要であること、分析証明書には測定・評価結果、基準値、使用した分析法の引用を記載することなどが記載されている。

出荷判断のプロセスの項では、開発アプローチにより異なる管理戦略が設定されるが、管理戦略によらず、出荷判断のプロセスは守られねばならないことが記載されている。出荷判断をする責任者については、ICH 三極内では異なる規制下にあるものの、出荷判断の基礎となる要素は、生産における環境、設備、機器などの一般管理、製品特有の製造記録、製品特有の品質管理記録の3つであることが、図を含めて再確認されている。

(4) QbD アプローチによる開発における申請資料の内容・程度に関する PtC

当該 PtC は推奨事項を書きとめたものであって、新たな規制要件を示すものでないとの注意喚起がされている。この PtC の目的は、膨大な量の QbD アプローチによる開発データを十分かつ簡潔に明確に資料にまとめるための考慮点が記載されている。このため、申請資料の品質保証のため、企業内におけるピアレビ

ューを推奨している。リアルタイムリリース試験、デザインスペースなどを含んだ申請においては企業側の意図を説明した文書が役立つとしている。すべての検討項目・データの提出が必要ではないものの、提案されている管理戦略の科学的根拠、検討項目の科学的根拠、検討内容の解析手法の簡潔な記述、検討事項からの結果・結論の要約を示すために、十分な情報・データを示すべきであるとしている。リスクマネジメントの手法について、実験計画法について、製造工程の記述についてと3つの小項目に分け記載されている。製造工程の記述の項には、承認後の変更手続きの一つとして、長く米国で採用され、最近欧州でも運用を開始したが日本では制度が存在しない Compatibility Protocol の概念が記載されている。

この会議では ICH のホームページの改善の要望も行われた。

(5) QbD におけるモデルの役割

本 PtC の構成は (5.1) モデルのカテゴリ分類、(5.2)モデルの開発および導入、(5.3)製品ライフサイクルにわたるモデルバリデーションおよびモデルベリフィケーション、(5.4)モデルに関する新薬申請書における記載程度の4項目となっている。

作成の過程で、欧米企業から記載が詳細すぎて、企業活動をかえって束縛するのではないかという懸念が示された。一方、他のメンバーからは、モデルの適用は経験の少ない領域であるので、専門用語の簡潔な説明・例も含め、ある程度の紙面を割くべきであるという意見のせめぎあいとなり、最終的に3ページ強の長さとなった。企業および行政によるモデル管理の程度を製品品質への影響の程度に相応させる(リスクに応じ)という原則が貫かれている。

(5.1) モデルのカテゴリ分類の項では、製品品質への直接影響の程度に応じ、低インパクト、中インパクト、高インパクトモデルの3段

階に分類している。例えば、処方設計に使用するものは低インパクト、デザインスペースなど、重要ではあるが唯一の評価指標ではないものは中インパクト、リアルタイムリリース試験に用いる溶出試験モデルは高インパクトモデルとしている。

(5.2)モデルの開発および導入の項では開発から導入に至るステップを以下の9つわけ説明している。

1. モデルの目的の定義づけ、2. モデル開発のアプローチおよび実験的手法の決定、3. リスクアセスメントに基づいたモデルの変数設定、4. モデルの仮定の限界の理解、5. モデル開発のためのデータ取得、6. モデルの理論式の開発とパラメータの概算、7. モデルのバリデーション、8. 中インパクト、高インパクトモデルにおいてはモデルの不確実さの評価、9. モデルの文書化。

(5.3)製品ライフサイクルにわたるモデルバリデーションおよびモデルベリフィケーションの項では、モデルバリデーションは初回のモデル開発の重要な一部であり、一旦モデルが導入されれば、ライフサイクルを通じてモデル(の機能)をベリファイし続けることの重要性を強調している。第一の考慮点として、目的に応じてモデルの受容基準を決めておくことを上げ、出荷試験に代わるような試験はその対照試験と比較し、正確度を評価することを例として上げている。第二の考慮点として、キャリブレーションの正確性と予測の正確性の比較を上げ、それは、内部クロスバリデーションで実現できるとしている。内部クロスバリデーションとは当初のキャリブレーションで用いた試料の一部を用いた評価のことである。

第三点として、当初のモデル開発に用いなかった外部のデータセットを用いバリデーションを完成させることとしている。第四点として、モデルの導入(使用)に際し、対照試験との並行試験期間あるいは連続ベリフィケーション

の段階を含めることが有用であるとしている。この点において、デザインスペースのモデルを商用生産スケールでのベリフィケーションを例示としている。又、詳細なベリフィケーションの手順(例えばリスクに基づいたベリフィケーションの実行間隔)は企業内の品質システムで管理すべきものとしている。

(5.4)モデルに関する新薬申請書における記載程度の項においては、申請添付資料への記載の詳細さは製品品質へのインパクトの度合いに相応すべきであるとし、低インパクトモデルでは製造法開発にどのようにモデルが使われたかを示すことができ、中インパクトモデルではモデルの仮定、モデルの入出力の表などによるまとめが必要であるとした。高インパクトモデルではモデルの受容基準、メンテナンス計画の概要などの記述が求められるとしている。

(6)デザインスペース

本 PtC はデザインスペースの開発(6.1)、デザインスペースのベリフィケーションとスケールアップ(6.2)、デザインスペースの申請添付資料への記載(6.3)、デザインスペースのライフサイクルマネジメント(6.4)の4つの項にわけられている。

デザインスペースの開発(6.1)では、開発に際しリスクアセスメントを有効に使用することを薦めている。又、小スケールで開発されることを認知した上で、CQA との関連を評価することを強く薦めている。既存の製品に開発する折には既存の生産実績データを多変量解析を通じ用いることが出来るとしている。デザインスペースの使用には異なるアプローチが可能であるが、アプローチに応じ適切な管理戦略設定が必要であるとしている。

デザインスペースのベリフィケーションとスケールアップ(6.2)の項では、商用スケールでデザインスペース全体を再構築する必要はないが、使用に際しては(それぞれの運営点に