



- The number of process runs should depend on the complexity of the process ,etc. For prospective and concurrent validation. Three consecutive successful production batches should be used as a guide... (Process Validation Program 12.5 ICH Q7)
(This might imply the 3 lot manufacture is the end of PV, BUT...)



- Periodic Review of Validated Systems: Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. (Process Validation Program 12.5 ICH Q7)
- Process validation studies over the product life cycle (ICH Q10 1.6.1 Knowledge management)



- Process development studies should provide the basis for process improvement, process validation, continuous process verification*, and any process control requirements (Manufacturing Process Development 2.3 ICHQ8(R2))
- * continuous process verification: An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated (Glossary 3. ICH Q8(R2))



- (The transferred)knowledge forms the basis for the manufacturing process, control strategy, process validation approach and ongoing continual improvement. (ICH Q10 3.1.2 Tech Transfer)

The process performance and product quality monitoring system should:

Provide knowledge to enable innovative approaches to process validation.

ICH Q10 3.2.1 Process Performance and Product Quality Monitoring System

Demonstrate effective pharmaceutical quality system and product and process understanding, including the use of quality risk management principles : Opportunity to enable innovative approaches to process validation (ICH Q10 Annex 1)

Q:What is an appropriate approach for process validation using Q8,Q9,Q10 (ICH QIWIWG Q&A 1.1.2)

A: The main objective of process validation remains that a process design yields a product meeting its pre-defined quality criteria. ICH Q8, Q9 and Q10 provide a structured way to define product critical quality attributes, design space, the manufacturing process and the control strategy. This information can be used to identify the type and focus of studies to be performed prior to and on initial commercial production batches. As an alternative to the traditional process validation, continuous process verification can be utilised in process validation protocols for the initial commercial production and for manufacturing process changes for the continual improvement throughout the remainder of the product lifecycle.

Q:How can information from risk management and continuous process verification provide for a robust continual improvement approach under ICH Q8, Q9 and Q10?

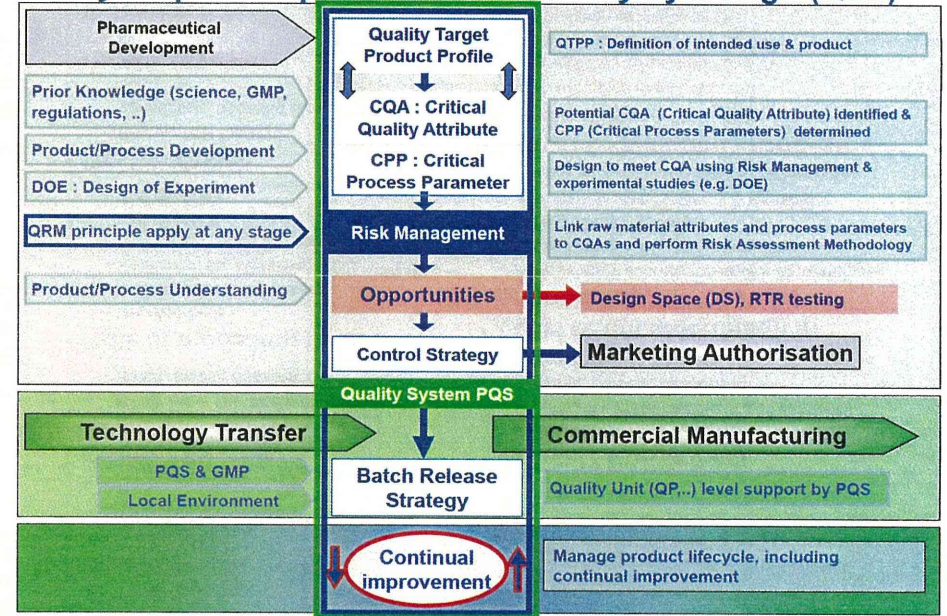
A: Like the product itself, process validation also has a lifecycle (process design, process qualification and ongoing process verification). A risk assessment conducted prior to initial commercial validation batches can highlight the areas where particular focus and data is needed to demonstrate the desired high level of assurance of commercial process robustness. Continual monitoring (e.g. via Continuous Process Verification) can further demonstrate the actual level of assurance of process

- Process Validation is a Product Life Cycle event (relies on Development, Tech Transfer and Continuous Monitor)
- Process Validation Program should be managed under GMP and under PQS
- For innovative Process Validation approaches, technology development and senior management support are required
- Do not forget exiting products
- Further clarification is needed by ICH



© ICH, November 2010

Key Steps for a product under Quality by Design (QbD)



159

Key Discussion Points from PDA JAPAN Tech/Education Committee



- Most products on the market are NOT developed under Q8—Defined as Exiting Products(EPs)
- How can we gain process/product knowledge to keep a state of control for EPs without re-initiating development work?

*The committee holds monthly meeting on Saturday in Tokyo: Process Analytical Technology (2003-2005) , ICH Q8 implementation (2006-2008), QbD for EPs(2009-2011)

Recommendations from PDA JAPAN Tech/Education Committee



- Conduct risk assessment on EPs to identify appropriate process monitors. Analyze monitoring data and conduct DOE where necessary. Improve control strategy.
- Challenging area: Collaboration between R&D and manufacturing function. Support by senior management. Lack of technological tools.

- Development knowledge is NOT perfect even for QbD based products. Because of that the recommended work process is applicable to ALL products.

- **29 pages summary report with 160 questions, comments and statements**
- **Q-IWG evaluated all issues raised**
 - **Technical and regulatory gaps**
To be addressed by Q-IWG
 - **Basic training needs**
Without direct involvement of Q-IWG

- **Harmonised definitions of process validation, verification and process qualification**
- **Need for clarity and (harmonized) regulatory expectation of continuous verification**
- **The relationship between control strategy and process validation / continuous verification**
- **Need of clarity of validation studies with design space**
 - Relationship between validation and Design Space
- **Process validation approaches and regulatory expectations for continuous manufacturing processes**

- **Control Strategy**
 - Evolution & Suitability
 - RTRT etc & Certificate of Analysis (CoA)
 - Batch release decision
- **Role of modelling in QbD**
 - Development
 - Presentation in submission
 - Relationships: Modelling - DS - RTRT
 - Verification, scale up, updating and maintenance
 - Site changes
- **Design Space**
 - Beyond ICH Q8(R2)
 - Verification, updating & maintenance
 - Scale up
 - Technical transfer
 - Clinical relevance
- **Critical / Non-critical**
 - Determination of Criticality
 - Variability in RA decisions and variability
 - Manuf. process description
 - Non-critical parameters
- **Level of documentation in submission**
 - Regulatory submission and/or at manuf. site
 - Location of QbD type information
 - Regulatory flexibility
 - Communication industry & regulators
 - Communication assessors & inspectors
- **Process validation / Process verification**
 - **Harmonised definitions**
 - **Regulatory expectation of CPV**
 - **Relationship CS & PV / CPV**
 - **Validation studies with DS**
 - **Continuous manufacturing processes**

Key Messages



- Process Validation is a Product Life Cycle event
(relies on Development, Tech Transfer and Continuous Monitor)
- Process Validation Program should be managed under GMP and under PQS
- For innovative Process Validation approaches, technology development and senior management support are required
- Do not forget exiting products
- Further clarification is needed by ICH

Acknowledgement



- ICH Q8, Q9, Q10 Implementation working group (ICH Q-IWG)
- MHLW Study Groups
- PDA Japan Chapter Technology Education Committee

Thank you for your attention!

臨床試験における海外の規制状況の調査研究

分担研究者 成川 衛 (北里大学薬学部医薬開発学准教授)

研究要旨

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、既承認医薬品の承認取消し等に関する規制及びその運用状況を調査研究した。欧州における販売承認の更新制度は着実に運用されており、米国では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・運用されてきている。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。欧米の状況も参考にしつつ、その評価判断の材料となる市販後の各種試験の適切な実施と管理、臨床試験結果を含めた医薬品市販後の情報の一層の透明化のための検討が不可欠となろう。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

初年度の研究で調査検討した欧州における販売承認の更新制度について、引き続き文献及びweb-site情報に基づき、その運用状況を調査した。また、米国における医薬品の市販後の有効性、安全性の確保のための制度のうち、特に市販後試験の実施及びそのフォローアップに関して文献調査及び訪問調査を行い、これらを踏まえて、我が国における関連規制及びその運用のあり方について検討した。

(倫理面への配慮) 外国の公的機関・組織及び公開された情報を対象とした調査であり、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

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、承認から5年後に、承認保持者(企業)からの申請に基づき、EMA (European Medicines Agency: 欧州医薬品庁)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、ひとたび更新されると、その後の販売承認の期限はなくなるが、市販後の安全監視の観点から必要と判断される場合には、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。

(「条件付き販売承認」(C.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1-3¹⁾)

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は、販売承認の一時停止又は取消しを行うとされている。現行の更新制度は2005年11月から施行されたものである。

(EC指令2001/83 第116条²⁾)

(2) 制度の運用状況

2011年は、CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use: 人用医薬品委員会)において、52品目について販売承認の更新が了承された。うち20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(下表参照)。2010年は、更新品目47のうち再更新が必要とされたものは10であり、再更新が必要とされた品目数は倍増した。

2011年	更新が了承された品目数		
	合計	期限なし	5年後に再更新
1月	4	1	3
2月	5	3	2
3月	9	6	3
4月	3*	2	1
5月	8	4	4
6月	2	1	1
7月	5	3	2
8月	—	—	—
9月	5	4	1
10月	6	4	2
11月	5	4	1
12月	0	0	0
合計	52	32	20

* この他 Avaglim (rosiglitazone/glimepiride) については更新が否決された。

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(更新に関するCHMPの結論の簡単な記述を追加)し、公表する。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、Champix (varenicline tartrate)は販売承認の更新が了承されたが、精神神経系(うつ、自殺念慮など)及び心血管系リスクの評価のため、年1回のPSURの提出と併せ、5年後に再度の更新申請が必要と判断された。

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フア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である。)

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。一方、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7¹⁾、EC規則No.507/2006³⁾、ガイドライン⁴⁾)。

2011年12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9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)
- Fampyra (fampridine : 多発性硬化症)
- Intelence (etravirine : HIV-1 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)
- Votrient (pazopanib : 進行性腎細胞がん)
- Votubia (everolimus : 星細胞腫)

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 (食品、医薬品、化粧品法) 506B 項)。ここでいう「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 (連邦規則集) 314.81、ガイダンス 5)。

- －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整理の上、年 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。(これに基づく試験は 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 (FDC Act 505(c))。(これに基づく試験は 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。

(2) 市販後試験の実施及びそのフォローアップ状況

2010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⁶⁾。PMRについては、NDA及びBLA合わせて675件のうち約90%が予定通り進行し、PMCについては、780件のうち約80%が予定通り進行している。(下表参照)

		NDA (化成品)	BLA (生物製剤)
PMRs	予定通り進行	477/526 (91%)	131/149 (88%)
	予定変更	49/526 (9%)	18/149 (12%)
PMCs	予定通り進行	399/473 (84%)	236/307 (77%)
	予定変更	74/473 (16%)	71/307 (23%)

(2010年9月30日データ)

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。(右表参照)

2009年10月から2010年9月までに完了したPMR及びPMCは合わせて319件あり、うち約80%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⁷⁾。

PMRsの状況		NDA (化成品)	BLA (生物製剤)
予定通り進行	保留中	370/477 (70%)	91/131 (61%)
	実施中	66/477 (13%)	31/131 (21%)
	提出済	41/477 (8%)	9/131 (6%)
小計		477 (91%)	131 (88%)
予定変更	遅延	47/49 (9%)	17/18 (11%)
	中止	2/49 (0.4%)	1/18 (0.7%)
	小計	49 (9%)	18 (12%)
合計		526	149

PMCsの状況		NDA (化成品)	BLA (生物製剤)
予定通り進行	保留中	201/399 (42%)	66/236 (21%)
	実施中	87/399 (18%)	95/236 (31%)
	提出済	111/399 (23%)	75/236 (24%)
小計		399 (84%)	236 (77%)
予定変更	遅延	67/74 (14%)	69/71 (22%)
	中止	7/74 (1%)	2/71 (0.7%)
	小計	74 (16%)	71 (23%)
合計		473	307

(いずれも2010年9月30日データ)

(3) 市販後試験が計画通りに進行していない場合の対応

上述のように、市販後試験(PMR及びPMC)の進捗状況については、該当企業からFDA宛てに定期的に報告が行われる。試験が計画通りに進行していない場合は、それが直ちに違反と見なされるわけではなく、企業はそれに対する正当な理由を説明することになる。その説明が正当なものか否かの最終的な判断はFDAが行うことになるが、その基準は明文化されていない。

このような場合の罰則について、一般的な民事上の罰金の他、FDC Act 334項には、FDAが人の健康への危険性等を認定した場合の製品差押え(seizure)について規定されている。しかし、米国製薬企業の法務担当者のお話では、このような罰則手続きの発動は非常に稀であるとのことである。

4. 米国における既承認医薬品の承認取消し／取下げの手続き

(1) 関連する制度の概要と変遷

FDAは、申請者に対する通知(Federal Registerに掲載)とヒアリングの機会を与えた後に、以下のいずれか状況に該当すると判断した場合には、いかなる医薬品についてもその承認を取り消す(withdrawal approval)とされている。(FDC Act 505(e)、21 CFR 314.150)

- (1) 臨床経験その他科学的データから、承認に基づく使用において、当該医薬品が安全でないことが示されること
- (2) 臨床経験に基づく新たな証拠(承認前には分からなかったもの)等について、承認時に得られていた証拠と合わせて評価した結果、承認に基づく使用において、当該医薬品が安全でないことが示されること
- (3) 新たに得られた情報について、承認時に得られていた証拠と合わせて評価した結果、labelingに基づく使用において、当該医薬

品が主張する効果を有するという実質的な証拠に欠けると判断されること

((4) 以下は省略)

なお、21 CFR 314.200に、ヒアリングプロセスに関する詳細な規定が示されている。

さらに、迅速承認(accelerated approval)制度*により承認された医薬品については、承認後に実施された臨床試験によって臨床上的有用性が示されなかった場合や、企業が要求された市販後試験を適切に実施しなかった場合には、その承認を迅速に取り消すという規定が設けられている。(21 CFR 314.530、601.43)

* 重篤な疾患に対する医薬品であって、治療上の有用性が高いものについて、サロゲートエンドポイント(代替評価指標)に基づき承認する、あるいは安全確保のための使用制限の下で承認するという制度

(2) 承認取消し／取下げの事例

以下、近年の承認取消し／取下げの例としてAvastin、Meridia、Meridiaを取り上げて、その手続きと関連制度について概説する。

● Avastin

Avastin (bevacizumab)は、2008年2月に、迅速承認制度により転移性乳がんの効能追加の承認を受けた。追加で行われた2本の臨床試験において、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たことから、FDAはベネフィットに比べてリスクが大きいものと判断し、企業に対して当該効能の取下げを勧告した。当初、企業は同意せず、その後ヒアリング手続きなどが行われ、最終的には2011年11月に当該効能の承認が取り消された。

● Mylotarg

Mylotarg (gemtuzumabozogamicin)は、2000年5月に、迅速承認制度により急性骨

髓性白血病（AML）の効能・効果にて承認された。その後 2004 年から開始された市販後臨床試験において、既存治療への本剤の上乗せ効果が示されず、本剤上乗せ群の方が死亡例が多いとの結果が得られたことから、当該試験は早期中止された。このため FDA は企業に対して承認取下げを要請し、企業は自主的に承認を取り下げた。

● Meridia

Meridia (sibutramine) は、1997 年 11 月に、体重管理の適応で承認された。2002 年 3 月にイタリアにおいて安全性の観点から本剤の販売の一時停止がなされ、米国においても心血管系リスクのためその承認取消しを求める請願が市民から FDA に提出された。FDA は labeling の記載強化などを行ったが、その後実施された追加の臨床試験においても心血管系リスクが示されたことを受け、諮問委員会 (Advisory Committee) で本剤の取扱いについて議論が行われた。最終的に 2010 年 10 月、FDA は企業に対して、本剤の自主的な市場撤退を要請し、企業はそれを受け入れた。

このように、米国では、医薬品の承認・上市後、追加で得られた情報に基づき FDA がその承認（又は効能・効果の一部）を取り消す、あるいは企業が自主的に承認を取り下げるといったケースが少なからず発生している。正確な統計はないが、FDA が承認を取り消すよりも、FDA からの承認取下げ勧告を受けて企業が自主的に承認を取り下げるといったケースの方が多いためである。これには、FDA の勧告にもかかわらず当該製品を販売し続けた場合、後に患者等から訴訟を起こされたときに不利になるという事情もあるらしい。

D. 考察

欧州では、2010 年は約 50 品目、2011 年は 47 品目について販売承認の更新が行われており、2005 年 11 月から開始された現行の承認更新制度に基づく作業が軌道に乗ってきた段階にあると言えよう。上記のうち、5 年後に再度の更新が必要と判断された品目は、2010 年は 10 品目であったのに対して 2011 年は 20 品目と倍増し、さらに 2011 年には販売承認の更新が認められなかった品目も 1 件発生した。今後の動向が注目される。また、欧州では、個別品目に関する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が確保されている。これは、医薬品の市販後情報を含めた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：薬事法第 79 条）を履行するために行われる試験、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。いずれについても、そのような市販後試験の進捗状況やその後の予定等は、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はいるが、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市販後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の各種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であろう。

また、欧州及び米国ともに、医療ニーズが高い医薬品について、不完全な承認申請データ（特に臨床試験のデータ）であっても承認し、市販後の安全監視・対応をより厳格に行うという法制度を有していることは興味深い。具体的には、欧州の条件付き販売承認制度、米国の迅速承認制度であり、いわば例外的な承認を制度化しているわけである。これを日本の特例承認制度、承認時の条件付帯（いわゆる承認条件）と比較すると、特例承認制度は「…疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な」（薬事法第14条の3）医薬品を対象とするものであり、外国（米国又は欧州を想定）での承認前例を必要とするなど、対象が比較的限定されている。また、承認条件についても、必ずしも承認時のデータの不完全性を前提としたものではない。今後、特殊な状況下での承認が必要となる医薬品が増えていく可

能性があり、また、国際調和の観点からも、市販後安全対策の強化と併せて、医療ニーズが殊更高い医薬品に対する特別な承認のあり方について、その制度化（明確化）も含めた検討を開始すべき時期に来ているものと考え

E. 結論

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、既承認医薬品の承認取消し等に関する規制及びその運用状況を調査研究した。欧州における販売承認の更新制度は着実に運用されており、米国では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・運用されてきている。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、欧米の状況も参考にしつつ、その評価判断の材料となる市販後の各種試験の適切な実施と管理、臨床試験結果を含めた医薬品市販後の情報の一層の透明化のための検討が不可欠となろう。これらと併せて、医療ニーズが殊更高い医薬品に対する特別な承認のあり方について、その制度化も含めた検討を開始すべき時期に来ているものと考え

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考資料)

- 1) Regulation (EC) No.726/2004 of the Europeanparliament and the council of 31 March 2004. (EC 規則 No.726/2004)
- 2) Directive 2001/83/EC of the European parliament and the council of 6 November 2001. (EC 指令 2001/83)
- 3) 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)
- 4) 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.
- 5) Guidance for Industry: Reports on the status of postmarketing study commitments– Implementation of Section 130 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. US FDA. Feb 2006.
- 6) Federal Register. Vol.76, No.150, Aug 4, 2011.
- 7) Search: Postmarket Requirements and Commitments for Human Drugs.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山口照英	バイオ医薬品の薬事法改正におけるウイルス安全性確保および関連する国内外の情報	山口一成	医薬品の品質管理とウイルス安全性	文光堂	東京	2011	42-52
山口照英	第Ⅱ編バイオ医薬品の製剤設計と品質管理・第1章バイオ医薬品開発初期での品質・安全性確保	森下真莉子	次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略	シーエムシー出版	東京	2011	67-77
橋井則貴, 石井明子, 新見伸吾, 川崎ナナ	「第1章申請に必要な品質評価試験項目設定でのポイント 第1節申請をふまえた構造・特性解析での押さえ所」 「第1章 第2節申請で求められる不純物分析のポイント」		バイオ医薬品CMC 申請のための品質評価と申請書作成実学集	技術情報協会	東京	2011	19-35
新見伸吾	第6章 ウイルス除去, 不活化 2) 抗体医薬品製造におけるプラットフォーム精製工程によるウイルスクリアランス, 不純物の除去	山口一成	医薬品の品質管理とウイルス安全性	文光堂	東京	2011	222-236
内田恵理子	“バイオ医薬品・生物薬品のウイルス安全性に関する国際動向”、医薬品の品質管理とウイルス安全性 (第2章医薬品に関するウイルス安全性確保と薬事法3) クリアランス, 不純物の除去	日本医薬品等ウイルス安全性研究会		文光堂	東京	2011	55-63

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Urayama, S. Sapsutthipas, M. Tsujikawa, A. Yamashita, H. Nishigaki, M.S. Ibrahim, K. Hagiwara, M. Yunoki, T. Yasunaga, T. Yamaguchi, K. Ikuta	Full-Length Sequences of One Genotype 4 and Three Genotype 3 Hepatitis E Viruses in Fecal Samples from Domestic Swine in Japan	<i>The Open Veterinary Science Journal</i>	4	11-19	2010
内田恵理子、山口照英	医薬品のウイルス安全性確保：核酸増幅検査（NAT）によるC型肝炎ウイルス検出の評価とNATによる高感度検出のためのウイルス濃縮法の開発	<i>YAKUGAKU ZASSHI</i>	130(2)	163-169	2010
T. Yamaguchi, T. Arato	Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan	<i>Biologicals</i>	39	328-332	2011
T. Arato, T. Yamaguchi	Experience of reviewing the follow-on biologics including Somatropin and erythropoietin in Japan	<i>Biologicals</i>	39	289-292	2011
山口照英	バイオ後続品／バイオシミラーの規制動向と今後の展望。「バイオシミラー・バイオベターの開発・事業化支援マニュアル」	技術情報協会		3-15	2011
A. Harazono, T. Kobayashi, N. Kawasaki, S. Itoh, M. Tada, N. Hashii, A. Ishii, T. Arato, S. Yanagihara, Y. Yagi, A. Koga, Y. Tsuda, M. Kimura, M. Sakita, S. Kitamura, H. Yamaguchi, H. Mimura, Y. Murata, Y. Hamazume, T. Sato, T. Natsuka, K. Kakehi, M. Kinoshita, S. Watanabe, T. Yamaguchi	A comparative study of monosaccharide composition analysis as a carbohydrate test for biopharmaceuticals	<i>Biologicals</i>	39(3)	171-180	2011
遊佐敬介、山口照英、川崎ナナ	ヒトに感染が疑われているレトロウイルスとウイルス安全性	<i>医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス</i>	42(5)	444-447	2011

山口照英, 内田恵理子	第16改正日本薬局方の改正点 一般試験法(参考情報を含む)の改正- ② 生物薬品関連試験	薬局	62(6)	113-118	2011
橋井則貴, 川崎ナナ, 秦艶, 山口照英	日局医薬品各条へパリンナトリウム確認試験及び純度試験	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	42	827-883	2011
中澤志織, 橋井 則貴, 鈴木琢雄, 多田 稔, 石井明子, 川崎ナナ	バイオ医薬品の品質・安全性に関する最近の話題 特性解析の新しい位置づけと重要性	レギュラトリーサイエンス学会誌	2(1)	21-30	2012
新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英	治療用タンパク質の免疫原性 その4	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	42(9)	818-826	2011
新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ	バイオ医薬品の不純物の評価(1)	ファームテクジャパン	28(3)	343-383	2012
新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ	バイオ医薬品の不純物の評価(2)	ファームテクジャパン	28(4)	113-119	2012
新見伸吾	ヒトIgG及びヒト化モノクローナル抗体製剤において様々なストレスにより誘導された凝集体の粒子径及び相対光散乱強度の動的散乱による測定	<i>Bull. Natl. Inst. Health Sci.,</i>	129	55-60	2011
Teruhide Yamaguchi and Eriko Uchida	Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies	<i>Current Cancer Drug Targets</i>			In press
内田 恵理子	遺伝子治療の動向と課題	ヒューマンサイエンス	22(4)	28-32	2011
Sakai-Kato K, Ota S, Hyodo K, Ishihara H, Kikuchi H, Kawanishi T.	Size separation and size determination of liposomes.	<i>J. Sep. Sci.</i>	20	2861-2865	2011
Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.	Stabilization of liposomes in frozen solutions through control of osmotic flow and internal solution freezing by trehalose.	<i>J Pharm Sci.,</i>	100	2935-2944	2011
Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.	Feasibility of Atomic Force Microscopy for Determining Crystal Growth Rates of Nifedipine at the Surface of Amorphous Solids with and Without Polymers.	<i>J. Pharm. Sci.,</i>	100	4413-4420	2011

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.	Impact of heat treatment on the physical properties of noncrystalline multisolute systems concentrated in frozen aqueous solutions.	<i>J. Pharm. Sci.</i> ,	100	5544-5553	2011
Sakai-Kato, K., Ota, S., Takeuchi, T., Kawanishi, T.	Size separation of colloiddally dispersed nanoparticles using a monolithic capillary column.	<i>J Chromatogr A.</i>	1218	5520-5526	2011
Miyazaki, T., Aso, Y., Yoshioka, S., Kawanishi, T.	Differences in crystallization rate of nitrendipine enantiomers in amorphous solid dispersions with HPMC and HPMCP.	<i>Int J Pharm</i>	407	111-118	2011
川西徹	製剤総則の改正概要とその影響	ファームテックジャパン	27	15-22	2011
川西徹	第16改正日本薬局方の主な改正点	日本薬剤師会雑誌	62	87-91	2011
Sakai-Kato, K., Ishikura, K., Oshima, Y., Tada, M., Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Yamaguchi, T., Nishiyama, N., Kataoka, K., Kawanishi, T., Okuda H.	Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers.	<i>Int J Pharm</i>	423	401-409	2012
川西徹	日本薬局方の今とこれから	ファルマシア	48	119-123	2012
川西徹	医薬品の品質を巡る話題ー化学合成医薬品に関わるレギュラトリーサイエンスー	レギュラトリーサイエンス誌	2	67-73	2012
檜山行雄	ICHQ8, Q9, Q10ガイドラインの実践・導入活動のその後	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	42	796-801	2011

遺伝子治療の動向と課題

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部 第1室 室長

内田 恵理子

1—はじめに

遺伝子治療は、組換えDNA技術を用いて遺伝子または遺伝子導入細胞を患者に投与し、体内での遺伝子発現により疾患を治療しようとする先端医療技術であり、遺伝子変異が原因となる先天性疾患のみならず、現在効果的な治療法のないがんをはじめとするさまざまな難治性疾患に対して従来の医薬品とは異なる画期的な作用をもたらす治療法として期待されている。遺伝子治療は1990年に米国でアデノシンデアミナーゼ欠損症に対して臨床試験が開始されて以降、既に20年以上の歴史があり、これまでに世界では1,700件以上、我が国でも約30件の臨床試験が実施されている。最近ではベクターや遺伝子導入法、周辺技術の改良や、遺伝子治療に関する知識の集積により、複数の先天性遺伝子疾患に対する遺伝子治療できわめて有望な成果が報告されている。また、遺伝子治療薬の開発で複数の品目が開発後期から承認申請に至っており実用化が期待されているが、日米欧で承認された製品はない。今のところ遺伝子治療薬で承認例があるのは、中国とフィリピンだけである。一方で、遺伝子治療では1999年にアデノウイルスベクターの投与による死亡事故、2002年のX連鎖重症複合免疫不全

症(X-SCID) 遺伝子治療による白血病発症という重篤な副作用の発現を経験しており、安全性の確保は大きな課題である。現在、安全性や有効性を高めるためのベクターの改良や新たなベクターの開発研究が進められている一方、国際的な規制動向としては、このような遺伝子治療に関する知見の蓄積や新たな開発動向を反映し、安全性を確保しつつ適切に遺伝子治療薬の開発を促進するための指針の整備が行われている。本稿では、このような遺伝子治療の最新の動向と課題について、規制的な観点から紹介する。

2—日本における遺伝子治療と規制の現状

日本では、遺伝子治療は臨床研究として実施される場合と薬事法上の治験として実施される場合の2種類に分けられる。ヒトへの適用に際しては、安全性確保のためいずれの場合も国による審査が必要とされるが、それぞれ基づく指針が異なり審査体制も異なる(図1)。「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年3月27日、平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部改正)は遺伝子治療の基本原則や遺伝子治療臨床研究実施のための手続き等、遺伝子治療臨床研究が医療上の有用性、

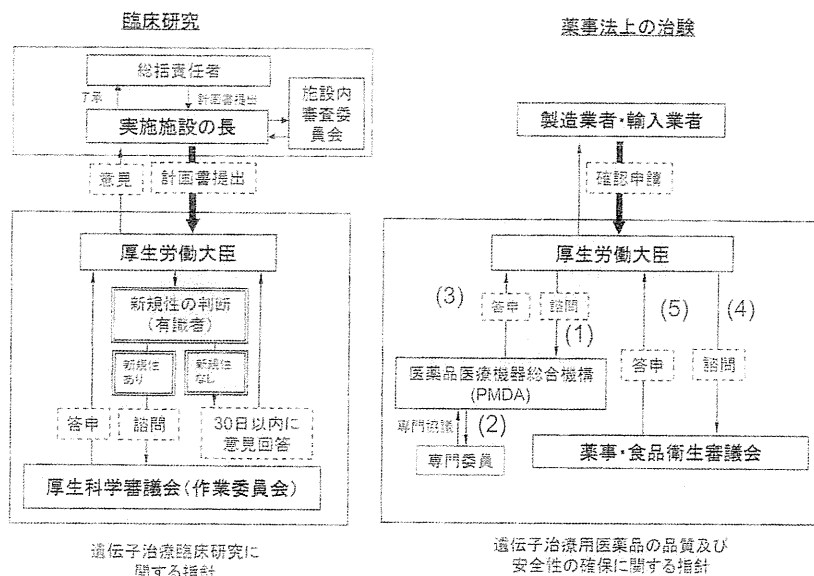


図1 日本の遺伝子治療臨床試験の審査体制

安全性、倫理性を確保し、適正に実施されるために遵守すべき事項を定めたもので、治験以外の臨床研究を実施する場合は、本指針に基づき施設内審査委員会での承認だけでなく、厚生労働大臣による承認が必要とされる。なお、本指針中、第一章の基本原則に関しては薬事法上の治験に該当する場合にも適用される。本指針により、遺伝子治療の対象疾患は重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患に限定されている。一方、「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」（平成7年11月15日厚生省薬務局長通知薬発第1062号別添、2002年及び2004年一部改正）は、薬事法上の治験に用いる遺伝子治療薬の品質、安全性確保のために必要な基本的事項を定めたもので、治験届の前に厚生労働大臣に対して本指針への適合について確認申請を行うことが義務づけられている（図2）。なお、遺伝子治療薬と同様に治験届の前に確認申請が求められていた細胞・組織加工医薬品・医療機器は、今般、確認申請制度が廃止となり、7月より開始された薬事戦略相談に代替されることとなったが、遺伝子治療薬の確認申請制度は従来通りとされている。さらに、臨床試験でウイルスベクターを用いる場合、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」で定められた「遺伝子組換え生物等」の「第一種使用（環境中への拡散防止措置を執らずに行う使用等）」に該当する。そのため、遺伝子治療臨床研究を実施するには、臨床研究計画の申請に加えて厚生科学課長科発第0219001号通知¹⁾に従い、事前にベクター（遺伝子組換え生物等）の第一種使用規程に関する承認申請の手続きも必要である。治験の場合も同様の手続きが必要とされ、さらに治験薬としての組換えベクターを国内で製造するには第二種使用等に関する申請も必要である。

日本の遺伝子治療臨床試験の現状を表1（次頁）に示した。現在までに承認された30の臨床プロトコルの大半は臨床研究として実施されているが、最近は確認申請を経て治験として実施されるものも出ており、国際

共同治験も実施されている。HGF発現プラスミドは閉塞性動脈硬化症に対する遺伝子治療薬として臨床研究から治験を経て2008年に国内で初めて承認申請されたが、昨年申請は取り下げられている。一方、臨床研究では当初は海外からのプロトコル導入が大半を占めていたが、最近は日本で開発されたセンダイウイルスベクターや腫瘍溶解性ヘルペスウイルスを用いた臨床研究、MAGE-A4抗原特異的T細胞受容体（TCR）遺伝子やがん抑制遺伝子REIC/Dkk-3などの日本独自の導入遺伝子を用いた臨床研究も行われており、我が国の遺伝子治療も活発化が見られてきている。

3-1 欧米の規制動向

欧米では日本と異なり、遺伝子治療は臨床研究も治験も区別なく中央審査が行われている。米国ではFDAによる審査が行われ、EUでは遺伝子治療薬等の先端バイオ医薬品の承認はEMAによる審査が行われている。遺伝子治療薬の品質、安全性確保に関する基本的な指針は、米国FDAは1998年²⁾、欧州EMAは2001年³⁾に発出されたものが基本となっている。これらの指針は、EMAのガイドラインではDNAワクチンを遺伝子治療に含めるのに対しFDAは遺伝子治療としないなど適用範囲に差異があるものの、内容は日本の「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」と大きく異なるものではない。しかし、欧米ではその後の遺伝子治療薬の安全性に関する新たな知見や、新たなベクター開発の進展に伴い、個別の問題に対応する指針を複数発出している。

X-SCID遺伝子治療において、レトロウイルスベクターを投与した数年後に染色体への挿入変異により高頻度（20例中5例）に白血病が発症したことは、遺伝子治療にはこのような遅発性有害事象のリスクがあり、特にレトロウイルスベクターのような染色体組込み型ベクターによる発がんリスクは長期間にわたる追跡調査の必要性を認識させるものであった。米国では、これを

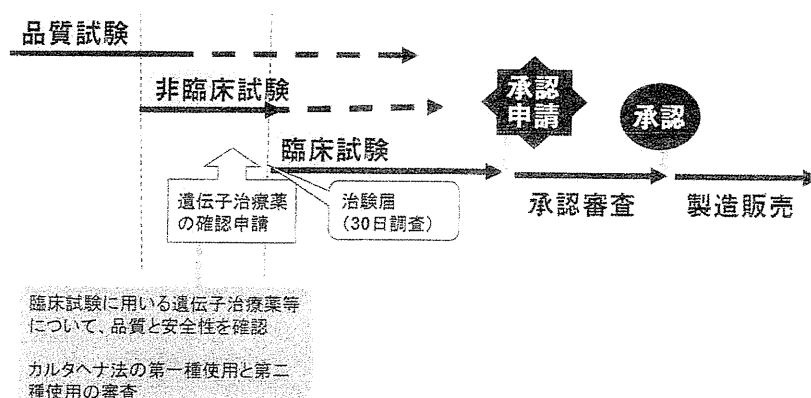


図2 薬事法に基づく先端医薬品（遺伝子治療薬）の臨床試験の品質・安全性の確保

を受けて2006年に被験者の長期フォローアップに関するガイダンス⁴⁾を発出し、遅発性有害事象のリスクがある場合、治療後最低15年間（5年間の検査とその後10年間のインタビュー）という長期のフォローアップを求めている。他にも増殖性レトロウイルス試験に関する指針やIND申請に必要なCMC情報に関する指針等、複数の指針を発出している⁵⁾。

一方、遺伝子治療の最新動向のひとつとして、レトロウイルスベクターにかわりレンチウイルスベクターやアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターが多く使われるようになったことが挙げられる。最近目覚ましい治療成績が報告された先天性疾患の副腎白質ジストロフィーやβサラセミアの遺伝子治療、キメラ抗原受容体を発現する遺伝子改変T細胞を用いた慢性リンパ性白

血病の遺伝子治療ではレンチウイルスベクターが、レーバー先天性黒内障やパーキンソン病の遺伝子治療ではAAVベクターが用いられている。EMAは、このような開発動向に対してレンチウイルスベクターやAAVベクターに関する製品毎の指針を発出して対応しているほか、長期フォローアップ、遺伝子改変細胞、環境影響評価、ファースト・イン・ヒューマンで求められる非臨床試験などに関する指針を発出して対応を図っている⁶⁾。

4—ICH遺伝子治療専門家会議

ICH遺伝子治療専門家会議（Gene Therapy Discussion Group: GTDG）は、2002年に発足した作業部会であり、遺伝子治療薬の規制に重大な影響を及ぼす可能性のある最新の問題を議論し情報交換を行うとともに、遺伝子

表1 日本の遺伝子治療臨床試験の現状（2011年8月現在）

承認年	実施施設 (付属病院・企業)	対象疾患	導入方法	導入遺伝子	実施状況 (症例数)
1995	北海道大	ADA欠損症	レトロウイルス	アデノシンデアミナーゼ (ADA)	終了(1)
1997	ミドリ十字	HIV感染症	レトロウイルス	HIV env/rev	開始前中止*1
1998	東大医科学研究所	腎細胞がん	レトロウイルス	GM-CSF	終了(4)
1998	岡山大/ RPRジェンセル	非小細胞肺癌	アデノウイルス	がん抑制遺伝子p53	終了(9) *2
2000	慈恵医大/ RPRジェンセル				終了(1) *2
2000	東北大/ RPRジェンセル				終了(2) *2
2000	東京医大/ RPRジェンセル				終了(3) *2
2000	千葉大/ RPRジェンセル	食道がん	アデノウイルス	p53	終了(10) *1
2000	癌研究会	乳がん	レトロウイルス	多剤耐性遺伝子MDR1	継続 (3)
2000	名古屋大	悪性グリオーマ	リボソーム	IFN-β	終了 (5)
2000	岡山大	前立腺がん	アデノウイルス	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-TK)	終了(9)
2001	大阪大	閉塞性動脈硬化症	プラスミド	肝細胞増殖因子 (HGF)	終了(22)
2002	筑波大	再発白血病 (GVHD防止)	レトロウイルス	HSV-TK/ ΔLNGFR	実施中 (5)
2002	東大医科研	神経芽腫	アデノウイルス	IL-2/リンフォタクチン	開始前中止
2002	北海道大	ADA欠損症	レトロウイルス	ADA	継続 (2)
2002	東北大	X-SCID	レトロウイルス	IL2受容体コモンγ鎖	自主保留中
2003	神戸大	前立腺がん	アデノウイルス	HSV-TK	終了(6)
2003	信州大	悪性黒色腫	リボソーム	IFN-β	終了(5)
2003	アンジェスMG	閉塞性動脈硬化症 バージャー病	プラスミド	HGF	終了(41) *1 終了(9) *1
2006	九州大	閉塞性動脈硬化症	センダイウイルス	FGF-2	終了(12)
2006	自治医大	進行期パーキンソン病	アデノ随伴ウイルス	ヒト芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素 (AADC)	終了(6)
2007	北里大	前立腺がん	アデノウイルス	HSV-TK	実施中
2007	タカラバイオ	再発白血病 (GVHD防止)	レトロウイルス	HSV-TK/ ΔLNGFR	実施中*1
2007	サノフィ・アベンティス	末梢動脈閉塞性疾患	プラスミド	FGF-1	実施中*1
2008	岡山大	前立腺がん	アデノウイルス	IL-12	実施中
2009	東京大	グリオーマ	腫瘍溶解性ヘルペスウイルス	Lac Z (マーカーとして)	実施中
2009	国立がんセンター	白血病 (GVHD防止)	レトロウイルス	HSV-TK/ ΔLNGFR	実施中
2009	三重大	食道がん	レトロウイルス	MAGE-A4抗原特異的TCR	実施中
2009	京都府立医大	腎細胞がん	リボソーム	IFN-β	実施中
2010	岡山大	前立腺がん	アデノウイルス	がん抑制因子REIC/Dkk-3	実施中
申請中	千葉大	家族性LCAT欠損症	レトロウイルス	レンチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT)	
申請中	九州大	網膜色素変性	サルレンチウイルス	色素上皮由来因子hPEDF	
申請中	大阪大	食道がん	レトロウイルス	MAGE-A4抗原特異的TCR	
申請中	北野病院	食道がん	レトロウイルス	MAGE-A4抗原特異的TCR	

*1: 治験

*2: 治験から臨床研究へ変更

参照: URL http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec1/gt_prtcl/prtcl-j3.html