

イオアッセイとしては、A431細胞を用いたパニツムマブによるEGF依存的なEGFRリン酸化の促進の阻害に対する抗体の抑制作用を測定する。患者612名のうち2名がブリッジELISAで抗体陽性と判定され、その中で1名が中和抗体のバイオアッセイで陽性であった。同様に表面プラズモン共鳴では25名が陽性と判定され、その内8名が中和抗体のバイオアッセイで陽性と判定された。なお、中和抗体のバイオアッセイで陽性と判定された患者では、治療効果の低下は認められず、中和抗体の力価と治療効果の低下との関連は示されなかった。

抗体陽性と判定された患者の数がブリッジELISAより表面プラズモン共鳴のほうが多い理由として、ブリッジELISAでは低親和性の抗体が検出されなかった可能性が考えられる。そこで、パニツムマブに対する親和性の異なるマウスモノクローナル抗体が作成され、その段階希釈により、ブリッジELISAの検出感度に及ぼす影響が調べられた。その結果、親和性の低い抗体ほど感度が低下することが示された。なお陽性コントロールを用いて最小検出感度を測定した結果、ブリッジELISAでは10 ng/mL、表面プラズモン共鳴では1 µg/mLと、ブリッジELISAの方が高かった。

一方、抗体治療薬は比較的大量に治療に用いられ、血清における半減期は長いことから、血清中に残存する抗体治療薬がその治療薬に対する抗体の検出を妨害することが懸念される。そこで、先の抗パニツムマブマウスモノクローナル抗体に異なる濃度のパニツムマブをスパイクし、酸解離法を用いてブリッジELISAにおける抗体の検出に及ぼす影響が調べられた。その結果、親和性の高い抗体ほど干渉を起こしにくく、場合によっては最大380倍過剰量パニツムマブを添加しても干渉を起こさないことが示された。この理由については、以下のように考えられる。高親和性の抗体はウエルに固定したパニツムマブと溶液中の標識パニツムマブとより効果的にブリッジを形成する。一方、親和性の低い抗体は固定したパニツムマブと解離しやすく、遊離された抗体は溶液中の標識パニツムマブ及び残存するパニツムマブとより結合しやすくなる。その結果、感度の低下とパニツムマブの干渉を受けやすくなる。表面プラズモン共鳴でも酸解離法を用いないで、同様の検討が行われた。その結果、添加パニツムマブにより干渉を受けやすく、抗体よりも2倍高いモル濃度添加するだけで抗体の80%が干渉を受けた。この点は、血清中に高濃度の治療薬の存在が疑われる場合は、表面プラズモン共鳴において考慮すべき点かもしれない。

おわりに

治療用タンパク質に対する抗体の産生は、規制当局、製薬会社、医師、患者にとって有効性及び安全性における大きな懸念である。したがって、患者における抗体の産生を適切に検出し、抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響を評価することが重要である。中和抗体アッセイを行う前のスクリーニングとして用いる結合アッセイには様々な方法があり、それぞれ短所及び長所がある。操作性、感度、大量処理能の観点から、最初の選択としてはELISAと表面プラズモン共鳴を併用することが一般的かもしれない。特に表面プラズモン共鳴は低親和性抗体を検出できるだけでなく、各種の抗体の特性解析に有用であり、他の結合アッセイとの併用が有用である。次に行う中和抗体アッセイは個々のタンパク質治療薬の生物活性に依存して異なり、適切な測定指標を設定する必要がある。これら抗体の結合アッセイ及び中和抗体アッセイの妥当性評価において特に注意すべき点は、血清中のマトリックス成分により測定結果が影響を受ける可能性である。したがって、マトリックスの影響を適切に評価し、マトリックスが測定結果に影響を与えないことを示す必要がある。更に、重要なカットオフポイントの設定については、適切なブランクサンプル及び統計手法を用いて設定し、真の陽性患者の見逃しを極力回避することが重要である。最終的に、結合アッセイ特に中和アッセイにより抗体陽性と判定された場合は、有効性及び安全性との関連で評価し、必要に応じて適切な処置を取る必要がある。その関連をより共通に評価するには、個々のタンパク質治療薬について、対象とするタンパク質治療薬の生物活性に基づいて設定された中和抗体のアッセイ方法、陽性コントロール並びにカットオフポイントの設定方法等を標準化する必要がある。更に、有効性及び安全性に影響を及ぼす中和抗体のタイターの下限値が設定可能ならば、治療を継続すべきかどうかの判断に有用となる。今回は、本稿も含めた免疫原性に関する一連の総説^{8,12)}のまとめとして、リスクに基づいた治療用タンパク質に対する抗体の評価の戦略について概説する。

文 献

- 1) Walsh, G.: *Nat. Biotechnol.*, **24**(7), 769-776 (2006).
- 2) Li, J., Yang, C., Xia, Y., Bertino, A., Glaspy, J., Roberts, M. and Kuter, D. J.: *Blood*, **98**(12), 3241-3248 (2001).
- 3) Rudick, R. A., Simonian, N. A., Alam, J. A., Campion, M., Scaramucci, J. O., Jones, W., Coats, M. E., Goodkin, D. E., Weinstock-Guttman, B., Herndon, R. M., Mass, M. K., Richert, J. R., Salazar, A. M., Munschauer, F. E., 3rd, Cookfair, D. L., Simon, J. H. and Jacobs, L. D.: *Neurology*, **50**(5), 1266-1272 (1998).

- 4) Porter, S.: *J. Pharm. Sci.*, **90**(1), 1-11 (2001).
- 5) Ryff, J. C. and Schellekens, H.: *Trends. Pharmacol. Sci.*, **23**(6), 254-256 (2002).
- 6) Schellekens, H.: *Clin. Ther.*, **24**(11), 1720-1740; discussion 1719 (2002).
- 7) Casadevall, N., Nataf, J., Viron, B., Kolta, A., Kiladjian, J. J., Martin-Dupont, P., Michaud, P., Papo, T., Ugo, V., Teyssandier, I., Varet, B. and Mayeux, P.: *N. Engl. J. Med.*, **346**(7), 469-475 (2002).
- 8) 新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英: 医薬品研究, **41**(5), 390-400 (2010).
- 9) Proceedings of the International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Tripartite guideline, S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, July 1997. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA503.pdf>.
- 10) Committee for Medical Products (CHAMP) For Human Use: Concept paper on immunogenicity assessment of therapeutic proteins, February 2006, EMEA/CHAMP/BMWP/246511/2005. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/2461105_en.pdf.
- 11) Shankar, G., Shores, E., Wagner, C. and Mire-Sluis, A.: *Trends. Biotechnol.*, **24**(6), 274-280 (2006).
- 12) 新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英: 医薬品研究, **40**(11), 703-715 (2009).
- 13) Mire-Sluis, A. R., Barrett, Y. C., Devanarayan, V., Koren, E., Liu, H., Maia, M., Parish, T., Scott, G., Shankar, G., Shores, E., Swanson, S. J., Taniguchi, G., Wierda, D. and Zuckerman, L. A.: *J. Immunol. Methods*, **289**(1-2), 1-16 (2004).
- 14) Thorpe, R. and Swanson, S. J.: *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **12**(1), 28-39 (2005).
- 15) Wadhwa, M. and Thorpe, R.: *J. Immunotoxicol.*, **3**(3), 115-121 (2006).
- 16) Kaliyaperumal, A. and Jing, S.: *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **10**(4), 352-358 (2009).
- 17) Ferbas, J., Thomas, J., Hodgson, J., Gaur, A., Casadevall, N. and Swanson, S. J.: *Clin. Vaccine Immunol.*, **14**(9), 1165-1172 (2007).
- 18) Neyer, L., Hiller, J., Gish, K., Keller, S. and Caras, I.: *J. Immunol. Methods*, **315**(1-2), 80-87 (2006).
- 19) Brickelmaier, M., Hochman, P. S., Baciuc, R., Chao, B., Cuervo, J. H. and Whitty, A.: *J. Immunol. Methods*, **227**(1-2), 121-135 (1999).
- 20) Koskinen, J. O., Vaarno, J., Vainionpaa, R., Meltola, N. J. and Soini, A. E.: *J. Immunol. Methods*, **309**(1-2), 11-24 (2006).
- 21) van der Neut Kofschoten, M., Schuurman, J., Losen, M., Bleeker, W. K., Martinez-Martinez, P., Vermeulen, E., den Bleker, T. H., Wiegman, L., Vink, T., Aarden, L. A., De Baets, M. H., van de Winkel, J. G., Aalberse, R. C. and Parren, P. W.: *Science*, **317**(5844), 1554-1557 (2007).
- 22) Mierendorf, R. C., Jr. and Dimond, R. L.: *Anal. Biochem.*, **135**(1), 221-229 (1983).
- 23) Schwab, C. and Bosshard, H. R.: *J. Immunol. Methods*, **147**(1), 125-134 (1992).
- 24) Bendtzen, K., Hansen, M. B., Ross, C. and Svenson, M.: *Mol. Biotechnol.*, **14**(3), 251-261 (2000).
- 25) Park, M. K., Briles, D. E. and Nahm, M. H.: *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **7**(3), 486-489 (2000).
- 26) Morgan, E., Varro, R., Sepulveda, H., Ember, J. A., Apgar, J., Wilson, J., Lowe, L., Chen, R., Shivraj, L., Agadir, A., Campos, R., Ernst, D. and Gaur, A.: *Clin. Immunol.*, **110**(3), 252-266 (2004).
- 27) Swanson, S. J., Mytych, D. and Ferbas, J.: *Dev. Biol. (Basel)*, **109**, 71-78 (2002).
- 28) Lofgren, J. A., Dhandapani, S., Pennucci, J. J., Abbott, C. M., Mytych, D. T., Kaliyaperumal, A., Swanson, S. J. and Mullenix, M. C.: *J. Immunol.*, **178**(11), 7467-7472 (2007).
- 29) Patton, A., Mullenix, M. C., Swanson, S. J. and Koren, E.: *J. Immunol. Methods*, **304**(1-2), 189-195 (2005).
- 30) Lofgren, J. A., Wala, I., Koren, E., Swanson, S. J. and Jing, S.: *J. Immunol. Methods*, **308**(1-2), 101-108 (2006).
- 31) Sickert, D., Kroeger, K., Zickler, C., Chokote, E., Winkler, B., Grenet, J. M., Legay, F. and Zaar, A.: *J. Immunol. Methods*, **334**(1-2), 29-36 (2008).
- 32) Smith, H. W., Butterfield, A. and Sun, D.: *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **49**(3), 230-237 (2007).
- 33) Bourdage, J. S., Cook, C. A., Farrington, D. L., Chain, J. S. and Konrad, R. J.: *J. Immunol. Methods*, **327**(1-2), 10-17 (2007).
- 34) Shankar, G., Devanarayan, V., Amaravadi, L., Barrett, Y. C., Bowsher, R., Finco-Kent, D., Fiscella, M., Gorovits, B., Kirschner, S., Moxness, M., Parish, T., Quarumby, V., Smith, H., Smith, W., Zuckerman, L. A. and Koren, E.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **48**(5), 1267-1281 (2008).
- 35) Geng, D., Shankar, G., Schantz, A., Rajadhyaksha, M., Davis, H. and Wagner, C.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **39**(3-4), 364-375 (2005).
- 36) Gupta, S., Indelicato, S.R., Jethwa, V., Kawabata, T., Kelley, M., Mire-Sluis, A. R., Richards, S. M., Rup, B., Shores, E., Swanson, S. J. and Wakshull, E.: *J. Immunol. Methods*, **321**(1-2), 1-18 (2007).
- 37) Liang, M., Klakamp, S. L., Funelas, C., Lu, H., Lam, B., Herl, C., Umble, A., Drake, A. W., Pak, M., Ageyeva, N., Pasumarthi, R. and Roskos, L. K.: *Assay. Drug Dev. Technol.*, **5**(5), 655-662 (2007).
- 38) Wang, H., Cao, C., Li, B., Chen, S., Yin, J., Shi, J., Ye, D., Tao, Q., Hu, P., Epstein, A. and Ju, D.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **57**(5), 677-684 (2008).
- 39) Schmidt, E., Hennig, K., Mengede, C., Zillikens, D. and Kromminga, A.: *Clin. Immunol.*, **132**(3), 334-341 (2009).
- 40) Avramis, V. I., Avramis, E. V., Hunter, W. and Long, M. C.: *Anticancer Res.*, **29**(1), 299-302 (2009).
- 41) White, J. T., Argento Martell, L., Prince, W. S., Boyer, R., Crockett, L., Cox, C., Van Tuyt, A., Aguilera, A. and Foehr, E.: *Aaps J.*, **10**(3), 439-449 (2008).
- 42) Svenson, M., Geborek, P., Saxne, T. and Bendtzen, K.: *Rheumatology (Oxford)*, **46**(12), 1828-1834 (2007).
- 43) Killestein, J. and Polman, C. H.: *Curr. Opin. Neurol.*, **18**(3), 253-260 (2005).
- 44) Rice, G.: *Arch. Neurol.*, **58**(8), 1297-1298 (2001).
- 45) Deisenhammer, F., Schellekens, H. and Bertolotto, A.: *J. Neurol.*, **251**, Suppl 2, II 31-39 (2004).
- 46) The IFN β Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group.: *Neurology*, **47**(4), 889-894 (1996).
- 47) Kappos, L., Clanet, M., Sandberg-Wollheim, M., Radue, E. W., Hartung, H. P., Hohlfeld, R., Xu, J., Bennett, D.,

- Sandrock, A. and Goelz, S.: *Neurology*, **65**(1), 40-47 (2005).
- 48) Francis, G. S., Rice, G. P. and Alsop, J. C.: *Neurology*, **65**(1), 48-55 (2005).
- 49) Giovannoni, G., Munschauer, F. E., 3rd and Deisenhammer, F.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **73**(5), 465-469 (2002).
- 50) Sorensen, P. S., Deisenhammer, F., Duda, P., Hohlfeld, R., Myhr, K. M., Palace, J., Polman, C., Pozzilli, C. and Ross, C.: *Eur. J. Neurol.*, **12**(11), 817-827 (2005).
- 51) Lawrence, N., Oger, J., Aziz, T., Palace, J. and Vincent, A.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **74**(9), 1236-1239 (2003).
- 52) Pachner, A. R.: *Neurology*, **61**(10), 1444-1446 (2003).
- 53) WHO Expert Committee on Biological Standardization World Health Organization Technical Report Series 725. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- 54) Farrell, R. A. and Giovannoni, G.: *Mult. Scler.*, **13**(5), 567-577 (2007).
- 55) Antonelli, G., Bagnato, F., Pozzilli, C., Simeoni, E., Bastianelli, S., Currenti, M., De Pisa, F., Fieschi, C., Gasperini, C., Salvetti, M. and Dianzani, F.: *J. Interferon Cytokine Res.*, **18**(5), 345-350 (1998).
- 56) Kivisakk, P., Alm, G. V., Fredrikson, S. and Link, H.: *Eur. J. Neurol.*, **7**(1), 27-34 (2000).
- 57) Abdul-Ahad, A. K., Galazka, A. R., Revel, M., Biffoni, M. and Borden, E. C.: *Cytokines Cell. Mol. Ther.*, **3**(1), 27-32 (1997).
- 58) Vallittu, A. M., Halminen, M., Peltoniemi, J., Ilonen, J., Julkunen, I., Salmi, A. and Eralinna, J. P.: *Neurology*, **58**(12), 1786-1790 (2002).
- 59) Massart, C., Gibassier, J., Oger, J., Le Page, E. and Edan, G.: *Clin. Chim. Acta*, **377**(1-2), 185-191 (2007).
- 60) Grossberg, S. E., Kawade, Y. and Grossberg, L. D.: *J. Interferon Cytokine Res.*, **29**(2), 93-104 (2009).
- 61) Gilli, F., Marnetto, F., Caldano, M., Valentino, P., Granieri, L., Di Sapio, A., Capobianco, M., Sala, A., Malucchi, S., Kappos, L., Lindberg, R.L. and Bertolotto, A.: *J. Neuroimmunol.*, **192**(1-2), 198-205 (2007).
- 62) Nestaas, E., Files, J., Nelson, J. and Pungor, E.: "Quantitation and characterisation of multiple sclerosis antibodies to interferon- β ". *Interferon Therapy of Multiple Sclerosis*, Reder, A. T., ed., New York, Marcel Dekker, 1996, p. 523-530.
- 63) Bertolotto, A., Gilli, F., Sala, A., Capobianco, M., Malucchi, S., Milano, E., Melis, F., Marnetto, F., Lindberg, R. L., Bottero, R., Di Sapio, A. and Giordana, M. T.: *Neurology*, **60**(4), 634-639 (2003).
- 64) Goodin, D. S., Frohman, E. M., Hurwitz, B., O'Connor, P. W., Oger, J. J., Reder, A. T. and Stevens, J. C.: *Neurology*, **68**(13), 977-984 (2007).
- 65) Bertolotto, A., Gilli, F., Sala, A., Audano, L., Castello, A., Magliola, U., Melis, F. and Giordana, M. T.: *J. Immunol. Methods*, **256**(1-2), 141-152 (2001).
- 66) Casoni, F., Merelli, E., Bedin, R., Sola, P., Bertolotto, A. and Faglioni, P.: *Acta Neurol. Scand.*, **109**(1), 61-65 (2004).
- 67) Cook, S. D., Quinless, J. R., Jotkowitz, A. and Beaton, P.: *Neurology*, **57**(6), 1080-1084 (2001).
- 68) Gilli, F., Bertolotto, A., Sala, A., Hoffmann, F., Capobianco, M., Malucchi, S., Glass, T., Kappos, L., Lindberg, R. L. and Leppert, D.: *Brain*, **127**(Pt 2), 259-268 (2004).
- 69) Ozenci, V., Kouwenhoven, M., Huang, Y. M., Xiao, B., Kivisakk, P., Fredrikson, S. and Link, H.: *Scand. J. Immunol.*, **49**(5), 554-561 (1999).
- 70) Files, J. G., Gray, J. L., Do, L. T., Foley, W. P., Gabe, J. D., Nestaas, E. and Pungor, E., Jr.: *J. Interferon Cytokine Res.*, **18**(12), 1019-1024 (1998).
- 71) Pungor, E., Jr., Files, J. G., Gabe, J. D., Do, L. T., Foley, W. P., Gray, J. L., Nelson, J. W., Nestaas, E., Taylor, J. L. and Grossberg, S. E.: *J. Interferon Cytokine Res.*, **18**(12), 1025-1030 (1998).
- 72) McKay, F., Schibeci, S., Heard, R., Stewart, G. and Booth, D.: *J. Immunol. Methods*, **310**(1-2), 20-29 (2006).
- 73) Moore, M., Meager, A., Wadhwa, M. and Burns, C.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **49**(2), 534-539 (2009).
- 74) Lam, R., Farrell, R., Aziz, T., Gibbs, E., Giovannoni, G., Grossberg, S. and Oger, J.: *J. Immunol. Methods.*, **336**(2), 113-118 (2008).
- 75) Vallittu, A. M., Eralinna, J. P., Ilonen, J., Salmi, A. A. and Waris, M.: *Acta Neurol. Scand.*, **118**(1), 12-17 (2008).
- 76) Ronni, T., Melen, K., Malygin, A. and Julkunen, I.: *J. Immunol.*, **150**(5), 1715-1726 (1993).
- 77) Pachner, A., Narayan, K., Price, N., Hurd, M. and Dail, D.: *Mol. Diagn.*, **7**(1), 17-25 (2003).
- 78) Sominanda, A., Hillert, J. and Fogdell-Hahn, A.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **79**(1), 57-62 (2008).
- 79) van der Voort, L. F., Kok, A., Visser, A., Oudejans, C. B., Caldano, M., Gilli, F., Bertolotto, A., Polman, C. H. and Killestein, J.: *Mult. Scler.*, **15**(2), 212-218 (2009).
- 80) Malucchi, S., Gilli, F., Caldano, M., Marnetto, F., Valentino, P., Granieri, L., Sala, A., Capobianco, M. and Bertolotto, A.: *Neurology*, **70** (13 Pt 2), 1119-1127 (2008).
- 81) Pachner, A. R., Dail, D., Pak, E. and Narayan, K.: *J. Neuroimmunol.*, **166**(1-2), 180-188 (2005).
- 82) Peces, R., de la Torre, M., Alcazar, R. and Urrea, J. M.: *N. Engl. J. Med.*, **335**(7), 523-524 (1996).
- 83) Prabhakar, S. S. and Muhlfelder, T.: *Clin. Nephrol.*, **47**(5), 331-335 (1997).
- 84) Gershon, S. K., Luksenburg, H., Cote, T. R. and Braun, M. M.: *N. Engl. J. Med.*, **346**(20), 1584-1586 (2002).
- 85) Swanson, S. J., Ferbas, J., Mayeux, P. and Casadevall, N.: *Nephron Clin. Pract.*, **96**(3), c88-95 (2004).
- 86) Wei, X., Swanson, S. J. and Gupta, S.: *J. Immunol. Methods*, **293**(1-2), 115-126 (2004).
- 87) Bouche, O., Beretta, G. D., Alfonso, P. G. and Geissler, M.: *Cancer Treat. Rev.*, **36**, Suppl 1, S1-10 (2007).

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、それぞれに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、

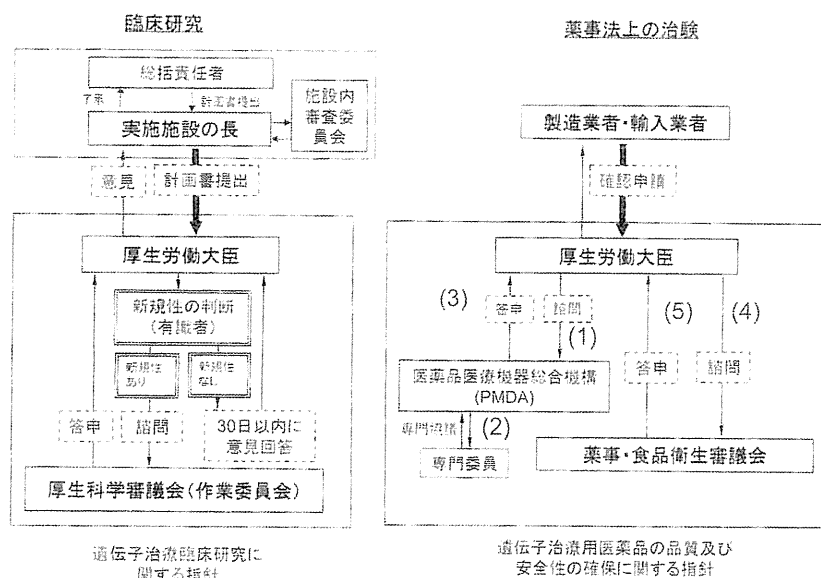


図1 日本の遺伝子治療臨床試験の審査体制

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の臨床プロトコールの大半は臨床研究として実施されているが、最近で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ール導入が大半を占めていたが、最近で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

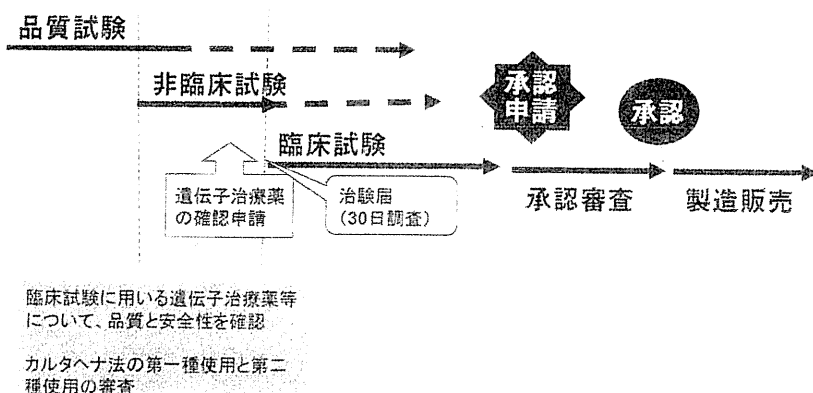


図2 薬事法に基づく先端医薬品(遺伝子治療薬)の臨床試験の品質・安全性の確保

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¹⁾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				終了(9)*2
2000	慈恵医大/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(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 パージャージャー病	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	レシ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_prctcl/prctcl-j3.html

治療の安全性等に関して見解 (ICH considerations) やガイドラインの作成を行っている。ICH見解はガイドラインとは異なり各規制当局への拘束力はないものの、現時点での科学的な見解をICHとしてまとめたもので、参考にされることが望ましいものである。これまでにICH GTDGで取り上げられた主なトピックを表2に示した。これまでに3つの見解⁷⁾を公表し、米国の長期フォローアップガイドラインやEMAのレンチウイルスベクターに関するガイドラインも議論された。これまでに発出された見解の概要を以下に紹介する。

1) 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

生殖細胞の意図的な遺伝子改変は日米欧すべてで禁止されているが、本見解はベクターの投与により、意図せずに生殖細胞に組み込まれるリスクをどのように試験し、どう対応すべきかの基本原則を明確にするとともに、ヒトでの臨床試験の実施に際して発生するリスクを最小にするための考慮事項を示したものである。非臨床試験で生体内分布試験により生殖組織にベクターが分布するか否かを調べることが求められており、非臨床試験で生殖細胞への分布が認められない場合でも、臨床試験期間中は避妊手段を取ることが推奨されている。

2) 腫瘍溶解性ウイルス

遺伝子治療の対象疾患はがんが6割以上を占めるが、従来のがん遺伝子治療薬では十分な有効性が得られにくく、様々な新しい治療薬の開発が試みられている。その一つが腫瘍溶解性ウイルスである。従来のがん遺伝子治療用ウイルスベクターは非増殖性ウイルスが用いられてきており、効果が感染細胞に限定されるが、腫瘍溶解性ウイルスはがん細胞で選択的に増幅して細胞を破壊するとともに、その際、放出されたウイルスが近隣のがん細胞や、遠隔転移細胞にも広がることで高いがん治療効果が期待されている。日米欧ではまだ承認品目はないが、中国では腫瘍溶解性アデノウイルス1品目が承認され、日本でもヘルペスウイルスやアデノウイルスを基にした腫瘍溶解性ウイルスの臨床開発が進められている。腫瘍溶

解性ウイルスは治療上の有用性が期待される一方で、複製能を有するウイルスを臨床で使用するというリスクとのバランスが重要であり、本見解はこのような腫瘍溶解性ウイルスの臨床開発のための一般原則を提示している。

3) ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方

ウイルスやベクターの排出 (Shedding) とは、遺伝子治療薬の投与を受けた患者の分泌物や排泄物を介してウイルスやベクターが体外に拡散することを意味する。体外に排出されたウイルスやベクターは、医療従事者や家族などの第三者に伝播する公衆衛生上のリスクが懸念されるが、特にがん遺伝子治療分野で最近開発が進展している腫瘍溶解性ウイルスやがん免疫療法用のポックスウイルスベクター、腫瘍へのターゲティングやがん免疫促進アジュバントとして用いられる細菌ベクター等は増殖性があり、投与後に体内で増殖するため排出・伝播の懸念が高い。排出に伴う安全性上の問題は今までのところ確認されていないが、排出と伝播に関するデータの蓄積が求められている。本見解はウイルスやベクターの排出の可能性と伝播のリスクを評価するための基本的な考え方を提示したもので、非臨床及び臨床における排出試験のあり方、収集すべきサンプルの種類、サンプリングの頻度や期間、排出の分析法、結果の解釈等が提示されている。

5—今後の課題

我が国の遺伝子治療に関する2つの指針はいずれも国内初の遺伝子治療が開始される1995年頃に作成されたものが基となり、その後、数回の改正を経たものの、遺伝子治療の基本原則や品質・安全性確保の要件等の内容については15年以上経過した現在まで見直しが行われていない。この間、欧米やICHでは上述のとおり遺伝子治療の技術の進歩や経験の蓄積に対応して新たな指針・見解等を策定しており、我が国の指針も最新の科学の進歩や海外の規制動向を反映した見直しが必要と考えられる。また、日本の遺伝子治療は主に臨床研究として実施されているが、最近少し増加傾向が見られるものの欧米に比較して実施数はかなり少ない。これは遺

表2 ICH GTDGで取り上げられたトピック

● 生殖細胞へのベクターの組み込みリスク	} ICH見解の作成
● 腫瘍溶解性ウイルス (Oncolytic virus)	
● 患者からのウイルス/ベクターの排出 (Shedding) ----->>> ガイドライン化検討	
● ウイルス参照品 (Adenovirus type 5)	} ICH見解作成検討
● 増殖性ウイルスの検出 (RCRやRCA)	
● X-SCID遺伝子治療における挿入変異によるがん化	
● 長期フォローアップ (FDA ガイドライン)	
● レンチウイルスベクター (EMA ガイドライン)	
● ファースト・イン・ヒューマン	
● 投与量の設定	

伝子治療臨床研究の申請手続きが煩雑で、審査に時間がかかることも一因と考えられている。そこで、厚生労働科学特別研究島田隆⁸⁾において「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の見直しが検討され、現行指針の問題点を抽出し、国内外の規制の動向等も考慮して新たな指針作成のための原案の検討が行われた。本原案は厚生労働科学研究成果データベースで公開予定であるが、主な改正点を表3に示した。原案では昨年改正された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」や欧米の遺伝子治療関連指針を参考に、従来の指針ではほとんど記載のない被験者に投与する最終産物の品質・安全性評価に関しても指針別紙に詳しく記載した。また指針の対象を治療に限らず遺伝子導入を対象とすることでDNAワクチンも含め、臨床研究期間中の避妊や研究終了後の追跡調査の実施等について規制動向を取り込んだ。今後は、研究班が作成した原案を基に、厚生科学審議会での検討やパブリックコメントの聴取などを経て指針の改正が行われる予定である。本原案作成ではコンセンサスとして、臨床研究審査の効率化を目指すとしており、これまで以上に迅速な審査が行われることが期待される。

6—おわりに

欧米での遺伝子治療の規制動向や技術の進展を受けて、我が国でも指針の見直しが検討されている。改正案には従来の指針にはない新たな項目も追加されているが、これは規制強化を目的としたものではなく、我が国の遺伝子治療研究を活性化し迅速な臨床応用を可能にすることを目的としており、今後、指針改正に向けた公式の作業が早期に開始されることが望まれる。また、治療に適用される「遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する指針」についても、最新の動向を反映した指針の改正や追加の指針策定等の作業が必要な時期が来ていると考えられ、厚生労働省の取り組みが待たれ

る。一方、ICH GTDGにより発出されるICH見解やガイドラインは、現行の国内指針ではカバーできていない点を埋める役割を果たしており、現在は活動が中断しているが、早期の活動再開が望まれる。これらの動きが遺伝子治療薬の適切かつ円滑な開発促進につながることを期待したい。なお、国内の遺伝治療の現状やICH GTDGの活動に関しては、国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部ホームページ (<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/home-j.html>) で公開しているので参考にいただければ幸いである。

参考文献

- 1) 遺伝子治療臨床研究に関する「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」に基づく第一種使用規程承認申請の手続等について（厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知 科発第0219001号 平成16年2月19日）
- 2) Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy: Center for Biologics Evaluation and Research March 1998
- 3) Quality: Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products: CPMP BWP 3088-99 (Apr-01)
- 4) Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events: Center for Biologics Evaluation and Research November 2006
- 5) FDA の遺伝子治療関連指針：
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/default.htm>
- 6) EMA の遺伝子治療関連指針：
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation_general/general_content_000410.jsp&mw1=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958d
- 7) ICH considerations: <http://www.ich.org/products-consideration-documents.html>
- 8) 島田隆：遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究、厚生労働科学研究費補助金行政政策研究分野特別研究事業平成22年度総括研究報告書（厚生労働科学研究成果データベース文獻番号201005014A）

表3 「遺伝子治療臨床研究に関する指針（案）」の主な改正点

- 全体構成：現行の章立てを見直し、単純で分かり易く再構成
臨床研究申請段階で必要とされる情報を具体的に記載
- 科学の進歩に合わせ遺伝子治療の定義及び適用範囲の再検討：指針の対象を明確化
- 多施設共同研究への対応
- 対象疾患の見直し：新規性のない遺伝子治療の規制を一部緩和
- 審査体制：施設内審査委員会と臨床研究作業委員会の役割の明確化、審査期間の短縮化
- 実施施設からの報告：報告の期限設定、研究経過報告の義務付け
- 情報の公開、記録の保存、インフォームド・アセントを含む人権保護に関する事項の記載

内田 恵理子 うちだ えりこ

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
島田 崇生 まね
東京大学 薬学部 薬
東京大学大学院 薬学系研究科 修士課程修了
薬学博士
専門は遺伝子治療学、生物医薬化学

解説

医薬品規制国際調和会議 Q-IWG の活動

檜山行雄

国立医薬品食品衛生研究所

Activities of ICH Q8, Q9, Q10 Implementation Working Group

Yukio HIYAMA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

キーワード：ICHQ8, Q9, Q10

本稿では ICHQ8, Q9, Q10 のガイドライン実践導入の促進のため編成された Q8, Q9, Q10 Implementation Working Group (Q-IWG) の議論の経過を解説する。

ICHQ8, Q9, Q10 作成の経緯

医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use) は日本、米国、欧州の3つの地域(3極)の行政(日本:厚生労働省, 米国:食品医薬品庁(FDA), EU:欧州委員会(EC)), 企業(日本:日本製薬工業協会(JPMA), 米国:米国研究製薬工業協会(PhRMA), EU:欧州製薬団体連合会(EFPIA))の6者が集まり、新薬申請提出の国際調和を進めるため1990年に組織された。これまでに、有効性(E: Efficacy), 安全性(S: Safety), 品質(Q: Quality)の3分野で約60のガイドラインが作成され規制の国際調和に大きな貢献をしてきた。

2003年7月に ICH GMP (Good Manufacturing Practices) ワークショップが開催され、医薬品品質保証の将来像を考え、今後、国際調和ガイドラインとして何が必要

であるのが議論され“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”とのビジョンが採択された。これにより、品質システムの基礎となる製剤開発(Q8: Pharmaceutical Development)と品質リスクマネジメント(Q9: Quality Risk Management)のガイドラインを作成の後、医薬品品質システム(Q10: Pharmaceutical Quality System)発行し今日に至った。

Q8には製剤開発が科学とリスクマネジメントに基づき行われるべきことと、製剤開発によって得られた知識がその他の領域のリスクマネジメントの基礎となることが強調されている。一方、Q9には製剤開発はリスクマネジメントの適用領域とされ、適用機会として、安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体、幅広い物質物性(粒度分布、水分含量、流動特性など)に関する化合物特性解析、適切な規格や製造管理法の確立、品質特性の変動の抑制/スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目の評価などが例示されている。又、Q10の序文には「ICH Q10は、公衆衛生の利益のために、世界中で医薬品の品質及び安定供給を強化する実効的な医薬品品質シ

システムに対する、企業及び規制当局の支持を具体的に示している。製品ライフサイクルの全期間にわたり ICH Q10 を実施することは、イノベーションと継続的改善を促進し、医薬品開発と製造活動の連携を強化するものでなければならない。」とあるように、企業のみならず行政への高い期待を示している。このように3つのガイドラインは、企業に対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざした努力を促し、それに呼応し、行政の係わりを弾力的に行える体制を構築していくことを推奨している。

Q-IWG 発足の経緯

作成側の意図・期待にかかわらず、三つのガイドラインの理解がなかなか進まないと言われる。その理由としては、1) それぞれのガイドラインには概念的記述が多く、具体的な指示がない。2) 対象にしている業務が広範囲に渡っている。3) 相互に関連する3つのガイドラインの作成が五月雨的であった。などが考えられる。

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、Q10のパブリックコメントを募集している2007年半ばには個別のガイドラインを発行するだけでは、ICHが目指すビジョンに対する理解は得られないという認識が大勢をしめるようになった。

2007年11月の横浜会合の機会に一日だけ、この件に関する非公式会議が開催された。この結果Q8, Q9及びQ10の一貫した導入と実践を世界的に行うこと、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を目指しImplementation Working Group (IWG) が編成された。

その後、2010年6月のタリン(エストニア)会議までに以下のように6回のQ-IWG作業部会会議が行われた。

以上をまとめると、

- 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 パリ中間会議
- 2010年6月 タリン研修会、タリン会議

Q-IWGの検討課題と運営方法

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。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て行う。外部団体と共同作業も行う。

Q-IWGの活動手法として、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 や事例の作成をし、又、ワークショップの開催も行う。さらに、ICHのweb siteを通して提案を受け付ける。

ICHQ-IWG 会議の進捗概要

2007年10月28日横浜予備会合

ICH 専門家会議内外においてQ8からQ10の実践に関わる議論が活発になり、ICH自体が各ガイドラインの実践に関して、Q&Aを作成するなどして積極的な関与をすべきであるとの議論が1-2年されてきた。

これを踏まえ、この会合では各極から問題提起が行われ、ICHによる活動に関する提案が作成された。これにより、以下が基本合意された。①Q8-Q10は相互に関連するため、Q8, Q9, Q10に対応する個別の作業グループを結成するのではなく、一つの作業グループを結成する。②ガイドラインの導入・実践を推進するためには、ICH外部からの事例研究を引用し、又、ICHの作業グループでQ&Aを作成する。③2008年6月の専門家会合で第一回目の正式Implementation group 会合を開催する。

2008年6月ポートランド会議

電話会議などを通じ集められていたQ8, Q9, Q10に関連する課題をリスト化しおよそKnowledge management, Quality by Design, Quality systemの3つの大きな領域にわける作業をまず行った。さらに分科会に分かれ、議論を深めた。この過程においてCriticalityは単独の課題としては採用しないコンセンサスが形成された。

IWGとしての成果物として、簡単なQ&Aは出来るだけ早く公表(2008年秋か2009年春)することが合意された。引用する論文・事例などはグローバルに貢献できる

ものという条件も採択された。2008年秋のブリュッセル会議までに Knowledge management, Quality by Design, Quality system の3つの領域に関する Q & A 案を、日本、米国、欧州の地域を作成担当として叩き台を作成することとなった。この後、電話会議などを通じ、Q & A 案は集計、修正をされ、ブリュッセル専門家会議で調整されることとなった。

2008年11月ブリュッセル専門家会議

約40のQ & A案が集められ、議論され多くが仮採択された。例えばリアルタイムリリース (RTR) においては (RTR とは、端的に言えば、製品試験結果に代え、工程試験 (リアルタイムリリース試験: RTRT) 結果を基に出荷判断をすること)、RTRT を設定した上でも最終の製品の規格および試験法の設定は必須あるという原則を示し、RTRT が何らかの理由で RTRT が使えない場合 (逸脱) の逸脱管理についても Q & A 案により注意喚起を盛り込んだ。

意見募集および2009年3月電話会議

仮採択した Q & A 案は各極内で非公式の意見募集を行った。これらの意見には、製剤処方成分に対するデザインスペース、Process Validation に関する Q & A の要望も含まれた。2009年3月には電話会議が開催され、寄せられた意見も考慮しながら、約20のQ & A が最終合意され公表された。

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3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こととなった。講義を半日、

分科会を1日、分科会報告・パネルディスカッションを半日程度それぞれに割り付ける正味2日の計画となった。開催時期は、欧州は2010年春のブラッセル (*エストニアのタリンに変更) 会議前に、日本では2010年秋の横浜 (*福岡に変更) 会議前に、米国ではその中間あたりで開催を予定することとなった。

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合った。

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、調整を図った。この困難さの背景として;

1. Q8R (2) パート I の用語欄には『連続的工程モニター (continuous process verification) 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、以下の QA として合意された。

What is an appropriate approach for process validation using ICH Q8, Q9 and Q10?

The objectives of process validation are unchanged when using ICH Q8, Q9 and Q10. 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 [see definition in ICH Q8 (R2) glossary] 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. (以下参考翻訳: 正式のものとは異なる可能性があるので

注意)

ICH Q8, Q9, Q10 を用いたプロセスバリデーションの方法として、どのようなものが適切か？

プロセスバリデーションの目的は、ICH Q8, Q9 及び Q10 を用いた場合でも変わらない。プロセスバリデーションの主な目的は、ある製造プロセスにおいて、予め設定された品質基準に適合する製品が得られることを確認することであることに変わりはない。ICH Q8, Q9 及び Q10 は、製品の重要品質特性、デザインスペース、工程及び管理戦略を規定するための体系的方法を提示するものである。この体系的な方法から得られた情報は、初回商用生産バッチの製造前、あるいは製造時に実施する各種検討の種類及び対象を特定するために活用することができる。初回の商用生産時やその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とした製造工程の変更に、従来のプロセスバリデーションに代わる方法の一つとして、継続的工工程確認 [ICH Q8 (R2) の用語集に記載された定義を参照] をプロセスバリデーション実施計画書に適用することができる。

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。

2010年3月パリ中間会議

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。

厚生労働研究班が作成したサクラ錠の製剤に、対応する原薬プロセスを付加した Case Study が作成された。研究班の成果の中で ICH により注目された点は、リスクアセスメントの段階的に適用した製剤開発プロセス、リアルタイムリリースを採用した管理戦略、並びにそれらを具体的に示した製造工程・品質管理手法であった。

この Case Study を基に3日間の教育プログラムが作成され、欧州、米国、日本で繰り返し開催されることとなった。

このプログラムの特徴は具体事例 (Case Study) をもとにした企業、行政両側からライフサイクルの活動 (開発・申請、審査・GMP 査察) を通じての講演に続き、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つのテーマについて企業・行政からの参加者が一つのテーブルを囲み少人数で議論をするところにあ

る。

2010年6月2-5日 エストニアタリンにおける教育研修会

予定通りのスケジュールで開催された。240名の参加者そのうち100名が行政関係者であった。3日間の研修会は盛況であった。

約70枚に渡る事例研究スライドが事前に配布され、予習をするように指示が出された。

参加者からの評価 (アンケート回収率 66%) は、企業・行政が一つのテーブルにつき議論することには 90% 近い支持があるなど非常に高いものであった。一方、主催側からは討論内容、参加者の予備知識レベルなど一部に期待外れのところがあった。

表 エストニア タリンにおけるプログラムの構成 (カッコ内は予定時間および実時間)

6月2日午後1時から

Welcome 講演 (20, 17)

ICHQ8Q9Q10 の相乗効果 (20, 17)

開発プロセス (50, 50)

審査における留意 (50, 51)

製造および品質システム (50, 48)

GMP 査察 (50, 32)

パネル議論 (30, 50)

ミキサー (60, 90)

6月3日午前8時半から

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4回繰り返した1回の分科会に2時間かけた

2時間の内訳はリーダーからの講演 (30)、分科会討論 (60) および分科会まとめ (30)

午後6時に終了

開催側 (Q-IWG) は深夜までまとめのスライドを作成した

6月4日午前8時半から

Q-IWG アップデート講演 (30, 15)

各分科会からの報告 (30, 17 ; 30, 23 ; 30, 18 ; 30, 32)

パネル討論 (55, 80)

結論・次のステップ (20, 20)

2010年6月タリン会議（研修会の翌週の6日から9日に開催）

ICH 会合の前に開催されたトレーニングは、運営に関する問題は特段なく、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、Facilitator（議論の誘導役）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。

新たに1題のQ & Aについて合意した。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で合意した。又、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、次回福岡会合でのQ-IWGの終了が適当であるとの意見があるものの、Q-IWG内での意見はまとまらなかった。

学会などにおける関連する議論の紹介

2007年9月 APEC ソウル開催されたICH教育プログラム APEC主催によるICHに関するワークショップが韓国ソウルで開催された。

テーマはICH Q8からQ10のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した。

2008年12月ICHワークショップ北京

APEC主催によるICHに関するワークショップが中国北京で開催された。

テーマはICH Q8からQ10のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築とICHガイドラインの関連を述べた。中国からの参加者は日本がICHガイドライン導入をしつつ製造販売制度に移

行した点に特に興味を示した。

2009年6月ICH東京シンポジウム

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。

2009年12月日本PDA製薬学会 ICH Qトリオに関する研修会

Q8, Q9, 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の実際の会社組織への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。

2010年1月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』

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。

まとめ

Q8, Q9, Q10の実践に関して事例研究が世界的に活発に行われている。ICHの研修会資料にも採用された厚生労働科学研究班による製剤開発申請資料モックを参照しながらリアルタイムの品質管理の意義を考察してみる。この事例においては、リアルタイムの品質管理が錠剤の溶出性、含量均一性、含量に対して適用され、最終の品質試験を実行することなく、製造工程内で得られるデータに基づき、出荷の判断が行われるリアルタイムリリースが採用されている。リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。

リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に進行を評価し続けることの意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容

易にすることにあると考えられる。Q8 本文にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験の（実施）の減少につながる」とされ、用語欄には「継続（連続）的工工程モニター」は工程バリデーションの代替法」と記述されている。又、Q10 の付属書には「Q8, Q9, Q10 の実践を通じプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする」との記載もある。リアルタイムの品質管理は今迄のバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメーターを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものと考えられる。

ICHQ-IWG の Q & A をいくつか紹介し、その役割を考察する。QA2.2.1 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。

QA5.1 では、知識管理は新しい概念ではなく、Q8, Q9 及び Q10 の発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、QA4.1 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心に焦点があ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。2010年6月のタリンにおけるワークショップから、さらに教育への要望が明確になった。それに基づき、2010年秋に開催が予定されているワシントン、東京におけるワークショップにも期待がかかる。

本稿では、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解説した。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。

製剤総則の改正

川西 徹

国立医薬品食品衛生研究所 副所長

Key Points

50年ぶりともいえる製剤総則の全面改正を行った。

医療現場で汎用される製剤について、①投与経路および適用部位から大分類、②さらに製剤の形状、機能、特性から細分類した。

分類された各製剤を定義するとともに、品質保証に必要な試験法、容器・包装、貯法などを示した。

この改正により医薬品製剤の全体像の把握が可能となるとともに、新規製剤の速やかな局方収載を可能とするフレームワークが完成した。

はじめに

第十六改正日本薬局方(日局16)では第十五改正と比較して数多くの改正がなされている。そのなかでもっとも大きな改正ポイントの1つは、製剤総則の改正といえる。日本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合理的に分類、定義し、品質を保証するのに必要な試験法、容器・包装、貯法などを示すものである。日進月歩の医療技術のなかで製剤技術についても革新が著しいにもかかわらず、日本薬局方は法律に準じる公定規格基準書であり改正の影響が大きいと、製剤総則は個別の追加・訂正以外は本格的な整備をしないままに長時間が経過してきた。そこで7年にわたる検討期間を経て、第十六改正にあわせ全面改正を行った。

本稿では、改正理由、方針、その内容など

について概説する。

改正理由

日本薬局方では、製剤関連事項をまとめた独立した製剤総則の形をとったのは日局6に遡ることであるが、さらに日局7(1961年施行)において現在の製剤総則の基本形が完成した。日局7の製剤総則では、主要な製剤がアイウエオ順に分類され、定義、製法および品質管理に必要な試験、貯法などが記され、その後追加や部分的な改正はされたが、日局15の製剤総則に至るまでそのスタイルに大きな変更はなく引き継がれてきた。

このように50年近くにわたって日本薬局方製剤総則について大きな改正がなされなかった理由としては、「個々の製剤を明瞭に区分できるように分類、定義する」という日局

の不文律があるため、製剤の定義が硬直的であり、新しい製剤の取り込みが困難であったこと、②製剤総則は日本国内を対象としたものであり、改正を行わなくても大きな支障は生じず、むしろ改正した場合に医薬品規制に影響が出ることがあげられる。しかし、近年新しい多種多様な製剤が医療現場で使用されるようになり、これら製剤を分類、定義し、品質管理の現場で参照、使用するには旧来の製剤総則は不十分なものとなっていた。例えば、エアゾール剤は外用、吸入、内服、空間噴霧など、噴出して用いる製剤すべてを含むが、これらの製剤では品質管理に必要とされる試験は、それぞれ異なる。また散剤と顆粒剤は粒子径の違いで分類されてきたが、その合理的理由は見当たらない。

そこで、製剤総則の意義：「医療の場で使用される製剤を合理的かつ適切に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、貯法等を示す」に立ち返り、全面改正を行うこととした。改正作業は2004年3月に開始し、7年の歳月をかけて改正に至った。その間、医薬品医療機器総合機構(以下、機構)日本薬局方原案審議委員会を通じた関係者への意見聴取、そして機構ホームページを通じて2度の意見公募、厚生労働省ホームページを通じた1度の意見公募を行ってきた。

改正の基本方針

このたびの改正にあたっては、日局製剤総則の目的に照らし、以下の基本方針をたてた。

①臨床で汎用されている製剤の収載

改正理由に記したように、長年にわたって大きな改正を行わなかったため、臨床現場で汎用されている製剤でも、収載されていない製剤も少なくなかった。例えば口腔内崩壊錠、経口ゼリー剤、舌下錠などがあげられる。

②製剤の適切な分類と定義

製剤を適切に分類するとともに適切かつ簡潔に定義する。改正の規制への悪影響を抑えるため、収載製剤の定義は妥当なものについては日局16でも極力日局15を踏襲する。ただし、散剤、顆粒剤、軟膏剤については、合理性や国際的整合性に配慮し定義の変更を行う。

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(および貯法)記載の整備

各製剤の品質確保に必要な基本的な試験を整理するとともに、製剤試験および貯法について記載整備を行う。

⑤国際調和への配慮

現在医薬品製剤の開発、製造、流通の国際化は著しい。国際間で製剤の規制上の取り扱いが異なると、医薬品の品質管理に混乱を招くので、国際的整合性への配慮は必須である。

日局16製剤総則における製剤の分類

製剤の分類基準は多種多様である。例えば形状からみると、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤などに分類、製法でみると錠剤は素錠、糖衣錠などに分類できる。製剤機能を取り上げると、放出性から即放錠、腸溶錠、徐放剤などに、崩壊・分散性からは口腔内崩壊錠、発泡錠、分散錠などに分類できる。また作用からみると全身作用製剤、局所作用製剤に分類できる。このように個々の製剤をとりあげてみると、形状、機能特性の組合せでさまざまな分類が考えられる¹⁾。

日局16製剤総則においては、製剤をまず投与経路および適用部位の別で大分類し、さらに製剤の形状、機能、特性から分類する方法を採用した。すなわち、投与経路や適用部位から製剤を分類してみると、品質管理上留意すべき点に共通点が多く、適用部位ごとの剤

形の把握が容易になると考えられた(図1)。この投与経路および適用部位による分類は、現在同様に改正を検討中である米国薬局方の製剤分類の考え方や、現在の欧州薬局方の分類方法とも共通するところである^{2, 3)}。

次いで各々の大分類ごとにさらに形状などから主要な剤形を中分類し、規定した。例えば経口投与する製剤については錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など主要な剤形への分類、あるいは含嗽剤や点鼻剤のような特殊な用途による剤形グループへの分類を行った。

さらに各々の中分類で規定された剤形について、必要に応じて特徴のある剤形を規定して小分類した。例えば錠剤では口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠など特別の機能を有する剤形への分類、経口液剤ではエリキシル錠、懸濁錠、乳剤のように特定の処方・製法による製剤グループへの分類である。

以上の分類によって、日局15製剤総則で収載された剤形数は28であったのに対し、日局16製剤総則では71剤形となった(表1)。なお上記大中小三段の分類とは別に、製造方法や形態をもとにさらに分類されたものもあり、例えば錠剤の場合は素錠、フィルムコーティン

グ錠などへの分類、注射剤では凍結乾燥注射剤、粉末注射剤、充てん済みシリンジ剤、カートリッジ剤などへの分類が行われている。

日局16製剤総則の構成

日局15までは、まず「1. 製剤通則」として製剤全般の共通事項が記載され、2. 以下にアイウエオ順に製剤名およびその説明が列記されていた。日局16では日局15同様に〔1〕として「製剤通則」をまとめたが、〔2〕は「製剤各条」とし、大分類、中分類、小分類からなる剤形分類の順番にしたがって剤形およびその説明を列記する構成とした。各剤形の説明は剤形の定義、製法、製剤の特性、試験法、貯法からなるが、日局16収載の剤形の説明は、妥当なものは日局15の説明を極力踏襲することとした。なお、主として生薬を原料とする製剤である生薬関連製剤については、〔3〕生薬関連製剤各条としてまとめて記載することとした。

剤形の記載順序は、汎用性、重要性、性状、用途を基準に優先順位をつけた。すなわち、大分類では 経口投与製剤>注射剤>…>皮膚適用製剤の順、中分類では 固形剤>液剤>半

収載製剤の大分類	品質管理上の留意点
経口投与する製剤	→ 消化管内での溶出性
口腔内に適用する製剤	→ 口腔内での溶出性
注射により投与する製剤	→ 無菌、異物、発熱性物質
透析に用いる製剤	→ 微生物汚染
気管支・肺に適用する製剤	→ 粒子径、微生物汚染
目に投与する製剤	→ 無菌、異物
耳に投与する製剤	→ 微生物汚染
鼻に適用する製剤	→ 噴霧量
直腸に適用する製剤	→ 直腸内での溶融、溶解
腔に適用する製剤	→ 腔内での溶融、溶解
皮膚などに適用する製剤	→ 皮膚吸収、刺激性
生薬関連製剤	→ 生薬成分の特殊性

図1 投与経路および適用部位の別により大分類された製剤において、品質管理上留意すべき点

日局16製剤総則において製剤各条にあげた製剤の分類

[2]製剤各条		6. 目に投与する製剤	6-1. 点眼剤
1. 経口投与する製剤	1-1. 錠剤	7. 耳に投与する製剤	6-2. 眼軟膏剤
	1-1-1. 口腔内崩壊錠	8. 鼻に適用する製剤	7-1. 点耳剤
	1-1-2. チュアブル錠		8-1. 点鼻剤
	1-1-3. 発泡錠		8-1-1. 点鼻粉末剤
	1-1-4. 分散錠		8-1-2. 点鼻液剤
	1-1-5. 溶解錠	9. 直腸に適用する製剤	9-1. 坐剤
	1-2. カプセル剤		9-2. 直腸用半固形剤
	1-3. 顆粒剤		9-3. 注腸剤
	1-3-1. 発泡顆粒剤	10. 陰に適用する製剤	10-1. 陰錠
	1-4. 散剤		10-2. 陰用坐剤
	1-5. 経口液剤	11. 皮膚等に適用する製剤	11-1. 外用固形剤
	1-5-1. エリキシル剤		11-1-1. 外用散剤
	1-5-2. 懸濁剤		11-2. 外用液剤
	1-5-3. 乳剤		11-1-1. リニメント剤
	1-5-4. リモナーデ剤		11-1-2. ローション剤
	1-6. シロップ剤		11-3. スプレー剤
	1-6-1. シロップ用剤		11-3-1. 外用エアゾール剤
	1-7. 経口ゼリー剤		11-3-2. ポンプスプレー剤
2. 口腔内に適用する製剤	2-1. 口腔用錠剤		11-4. 軟膏剤
	2-1-1. トローチ剤		11-5. クリーム剤
	2-1-2. 舌下錠		11-6. ゲル剤
	2-1-3. バッカル錠		11-7. 貼付剤
	2-1-4. 付着錠		11-7-1. テープ剤
	2-1-5. ガム剤		11-7-2. パップ剤
	2-2. 口腔用スプレー剤	[3]生薬関連製剤各条	
	2-3. 口腔用半固形剤	1. エキス剤	
	2-4. 含漱剤	2. 丸剤	
3. 注射により投与する製剤	3-1. 注射剤	3. 酒精剤	
	3-1-1. 輸液剤	4. 浸剤・煎剤	
	3-1-2. 埋め込み注射剤	5. 茶剤	
	3-1-3. 持続性注射剤	6. チンキ剤	
4. 透析に用いる製剤	4-1. 透析用剤	7. 芳香水剤	
	4-1-1. 腹膜透析用剤	8. 流エキス剤	
	4-1-2. 血液透析用剤		
5. 気管支・肺に適用する製剤	5-1. 吸入剤	大分類の製剤はゴシック文字、中分類の製剤は斜体ゴシック文字で、小分類の製剤は明朝体文字で記している。また灰色の背景色の製剤は日局16で新規に収載された製剤を表す。	
	5-1-1. 吸入粉末剤		
	5-1-2. 吸入液剤		
	5-1-3. 吸入エアゾール剤		

固形剤＞…＞用途別の順、小分類では 口腔内崩壊錠＞チュアブル錠＞発泡錠＞分散錠の順に記載した。

各剤形の試験法については、原則として日局一般試験法の記載順序に従った。

製剤通則

製剤通則は製剤全般に共通する事項を記載するものであるが、日局15の7項に比して日局16では11項となった。

(2)は剤形の分類法についての説明であるが、追加的に(3)において「製剤各条には一般に使用されている剤形を示したが、それら以外にも適切なものであれば日局の剤形とすることができる」と注釈されている。例えば、投与経路と製剤各条の剤形を組み合わせる新たな剤形とすることができる。なお、各条の剤形名であるが、同じ剤形が複数の投与経路に使用される場合、主たる投与経路の剤形名には投与経路を付していない。例えば、内用カプセル剤、内用散剤についてはいずれもカプセル剤、散剤を剤形名としている。

(4)は製剤各条では、剤形に応じて製剤特性が規定され、この製剤特性については「適切な試験」により確認するべきであることを記したものである。これら試験については本来局方のなかで一般試験法として設定されていることが望ましいが、製品ごとに個別な対応が必要な製剤特性、あるいは一般試験法を設定するには時期尚早な製剤特性もあり、そのような場合は製剤各条では「本剤は、適切な〇〇特性を有する」という表現にとどめている。いずれにせよ、日局一般試験法の設定が可能となった時点で試験法の整備をはかるべきである。

(8)は非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避けて、製剤を製造、保管す

ることの重要性を示し、必要に応じて、微生物限度試験を適用すべきことを示した。微生物限度試験を適用すべきケースについては、製剤が微生物に汚染されるリスク、微生物汚染の人体に与える影響を考慮して判断すべきである。

(9)は製剤均一性試験のうち含量均一性試験および溶出試験法については、生薬成分は適用除外とすることを記したものである。この規定は従来別途当局からの通知で示されていたが、日局16では製剤通則に書き込まれた。一方、一般用医薬品に関する適用除外については、従来同様に通知で示される。

(10)は容器・包装に関する記述であるが、「製剤の容器・包装は、製剤の品質確保とともに、適正な使用および投与時の安全確保に適したものとす」とされている。日局15までは各剤形の各条に一律の貯法が記されてきた。しかし製剤の安定性は処方や製法が違えば異なるので、一律の規定は合理的ではない。したがって日局16では各条の貯法の記載は「通例、〇〇容器とする」としたうえ、例えば「製品の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いる」のように容器の選択の条件を具体的に示すこととした。

製剤各条

1 製剤各条一般

製剤各条には、製剤を剤形分類順に記載し、その定義、製法、試験法、容器包装および貯法を示している。ただし、各条に記された試験法および容器・包装に関する記述は基本的な要求事項であり、また、製法は一般的な製法を示したものである。添加剤についての記述は最小限のものである。したがって、個別の製品においてはそれ以外の要求事項もあつ得るし、また製法が製剤総則の製法と異なる

ことも十分にあり得ることである。

2 製剤の定義の変更

㉑ 散剤と顆粒剤

日局15製剤総則までは、散剤、顆粒剤は粒度に基づいて分類されてきた。この分類は日本薬局方独自のものであり、欧米では製剤粒子の結合状態の強弱によって散剤、顆粒剤の分類が行われている。粒度による分類は3つの製剤を明瞭に区別できるという利点を有するものの、造粒された顆粒でも粒径が小さいものは散剤に分類されてきた。経口投与製剤では、吸収速度に直結する溶出性が品質管理上重要であるが、造粒された製剤では崩壊過程が溶出の律速段階となる場合もある。一方、造粒されていない散剤では粒径が溶出性と密接に関係する。このように①粒度は分類には都合がよいが、品質管理上では粒度で分類する合理性はない、②造粒の有無によって製剤の溶出の律速が異なる場合があり、品質管理上では造粒の有無で分類の方が合理的、③欧米との整合性を図ることは重要という理由から、日局16では製造工程における造粒の有無で、散剤と顆粒剤を分類することとした。

また細粒剤は日局15では比較的大きな粒径にそろった散剤という位置づけであり、欧米にはない剤形である。これら細粒剤は造粒工程を経て製造されており、日局16では、日局15細粒に規定されたのと同様の粒度規定を満たす(ただし、日局16細粒剤は日局15細粒に比較して粒度の下限は緩い)顆粒剤として分類することとした。

以上の定義の変更により、粒径が小さいため日局15では散剤に分類された造粒製剤は日局16では「細粒剤」あるいは「顆粒剤」に分類されることになり、販売名の変更が必要となる。しかし名称の変更は長年医療現場へ浸透してきた製品においては、販売面への影響や

安全性などのモニタリングに影響を及ぼすことから、顆粒剤の項(6)に「本剤のうち、微粒状に造粒したものを散剤と称することができる」を追記することとした。ただし、この項の追加は、既存の製品について当面名称変更の措置をとらなくてよいこととすることが意図であり、今後、新たに申請される造粒製剤の場合は、顆粒剤または細粒剤と称すべきと考える。

㉒ 軟膏剤とクリーム剤

日局15までは軟膏剤は「通例、適切な稠度の全体を均質な半固形状に製した、皮膚に塗布する外用剤」と定義され、一方クリーム剤は「軟膏剤のうち、通例、乳化した基剤を用いたものをクリームと称することができる」とされ、軟膏剤の一部と定義されてきた。しかし臨床上では軟膏剤とクリーム剤とはしばしば使い分けられており、調剤指針⁴⁾にも「商品名から基剤を判断すると誤解を生じたり、あるいは基剤を想定できない場合があり注意が必要」とある。また「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」⁵⁾などにおいても異なる製剤として扱われ、規制上でも扱いは異なる。そこで日局16では水中油型または油中水型に乳化した半固形状の皮膚に塗布する製剤をクリーム剤とし、軟膏剤とは独立した製剤とした。すなわち、軟膏剤は「皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解又は分散させた半固形の製剤である」とし、クリーム剤は「皮膚に塗布する、水中油型又は油中水型に乳化した半固形の製剤である」とした。またクリーム剤のなかで水中油型または油中水型クリーム剤は、通常、水性または油性クリーム剤と呼ばれることが多いが、両者を名称で簡単に区別するため、油性クリーム剤にのみ“油性クリーム”を称することができることとした。

日局16における以上の定義の変更により、