

発段階における生物学的同等性評価の最近の傾向)。さらにヒト由来細胞・組織加工医薬品に関しては、癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤に関して、求められる要件について国内ガイドライン等を分析し、考察した(3. 免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保)。

B. 研究方法

B.-1 医薬品原薬の開発と製造

以下のガイドラインを参照した。

- ICHガイドラインQ7原薬GMP (医薬発第12001号平成13年11月2日)
- Q8R2: 製剤開発(薬食審査発第0628号第1号平成22年6月28日)
- Q9: 品質リスクマネジメント(薬食審査発第0901004/薬食監麻発0901005号平成18年9月1日)
- Q10: 医薬品品質システム(薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号平成22年2月19日)
- 「ICH Q11: 原薬の開発と製造(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)ガイドライン(案)」に関する御意見・情報の募集について(医薬食品局審査管理課、平成23年6月28日)。

B.-2 医薬品の開発段階における生物学的同等性評価の最近の傾向

承認品目の調査は、審査報告書(医薬品医療機器情報提供ホームページ 医療用医薬品の承認審査情報 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>)を対象に行った。審査報告書で、「生物学的同等性」に関する記載があるものを選び出し、その内容を精査した。

B.-3 免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保に関して

以下のガイドライン、及び平成23年度末時点で高度医療として認められているがんの免疫細胞療法の3技術に対する高度医療評価会議の委員から各申請

者への質問事項への回答を参考にした。

- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成22年厚生労働省告示第380号)
- 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針(平成13年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業)
- ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(厚生省医薬安全局長通知 平成12年12月26日付け医薬発第1314号)(別添1:細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方、別添2:ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針)

C. 研究結果

C.-1 医薬品原薬の開発と製造

ICHQ11ガイドライン(ステップ2)及びステップ4文書を検討した。

C.-1-① ICHQ11ガイドラインの概要

本ガイドラインの目的は、①原薬の製法を開発し、特性を理解するための方策を記述するとともに、②CTD様式承認申請資料S.2.2-2.6に記載すべき内容(製造方法及びプロセス・コントロール、原材料の管理、重要工程及び重要中間体の管理、プロセス・バリデーション/プロセス評価、製造工程の開発の経緯)に関する情報を示すことである。また適用範囲は新医薬品(ICH Q6AおよびBで規定される範囲)である。

Q8-10ガイドラインの原則を原薬開発及び製造に関連づけて再度定義する事が目標であり、本質的な概念は上記ガイドラインと同様である。例えば、原薬開発として本ガイドラインは多様な取り組み方があることを認め、より進んだ取り組み(enhance approach: QbDアプローチ)と従来の方法(traditional approach)を選択することができることを明記している。さらに各開発の要素ごとに適宜、enhanceとtraditionalな見地から解説が加えられている。

Q-トリオはProcess Analytical Technology (PAT)、Real Time Release Testing (RTRT)、Design SpaceといったQbDアプローチで用いられる新しい品質管理の

ためのツールの概念を提案した。これらのツールは、**traditional approach**では欠けていた点をカバーするために開発され、品質リスクを軽減するとともに、各極の規制環境の違いを乗り越えて原材料の規格や製造パラメータの変更を容易にし、継続的な改善を可能にすることが期待されている。Q11においてもこれらのツールは同様に使用可能である。

下記に本ガイドラインの構成を示す。

1. 緒言
2. 適用範囲
3. 製造工程の開発の経緯
 - 3.1 一般原則
 - 3.2 製造工程の開発情報の提出
4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記述
5. 出発物質及び生物起源原材料の選択
 - 5.1 一般原則
 - 5.2 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出
6. 管理戦略
 - 6.1 一般原則
 - 6.2 管理戦略の情報の提出
7. プロセスバリデーション／プロセス評価
 - 7.1 一般原則
 - 7.2 バイオテクノロジー／生物起源由来医薬品に特有の原則
8. コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）様式での製造工程開発情報と関連情報の提出
 - 8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発
 - 8.2 重要品質特性（CQAs）
 - 8.3 デザインスペース
 - 8.4 管理戦略
9. ライフサイクルマネジメント
10. 図解例
11. 用語

C. -1-② 原薬製造に用いる出発物質

本ガイドラインは第5章で化学合成医薬品、半合成医薬品および生物薬品に関する「出発物質と生物

起源原材料の選択」の基本を述べている。本報告書では主に化学薬品に関して取り扱う。

化学薬品の変更管理の規制とGMPは出発物質以降で実施されるため、原薬の規制の上で出発物質に対する考え方は大きな議論を呼ぶところである。

品質の恒常性を保ち、高品質の医薬品を出荷するため、出発物質以降の製造工程はいずれの地域に於いてもGMPのルールで管理され、さらに事前に承認を受けた製造方法を変更する際には規制当局の承認・届出が必要である。

本ガイドラインではこの問題に関して、①出発物質選択のための一般原則と、②出発物質の適切性を説明するために規制当局に提出すべき情報の観点から、議論を展開している。

①の一般原則に関しては6個の要素を指摘している。

1. 一般的に、製造の出発点に近い段階での製造工程の変更ほど、原薬の品質に与える影響は小さい。
 - リスクと製造工程数の関係は、リスク評価時の対象とする品質特性によって異なる。物理的特性（結晶形、粒子径）は最終精製工程以降のプロセスが決定的な要因となる。一方、不純物に関しては、最終精製工程以降のプロセスに限定されないが、工程の早い段階の不純物は除去されやすいことから、リスクは小さいと考えられる。
2. 原薬の品質と工程管理が適切であることを下記の観点から規制当局は評価。
 - 十分な工程数の呈示（通常、複数の工程の呈示）；工程変更が生じた場合の不純物の生成や挙動に及ぼす影響；管理戦略の原薬製造工程に対する適切性
3. 原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造プロセスよりも上流で出発物質を設定する。
4. 複数の合成中間体同士を反応させて原薬を合成する製造プロセスを採用する場合（収束的合成）には、それぞれの合成中間体製造プロセス毎に出発物質を設定する。
5. 出発物質は化学特性や構造が明確に特定される物質とする（未単離の中間体は出発物質としな

い)。

6. 出発物質は原薬の「重要な構造上の一部」として、原薬に取り込まれるものとする（試薬との違い）。

これらの一般原則に照らして、出発物質が適切に選択されているかを、申請者は規制当局に説明することが求められる。そのためには下記の情報を示して、出発物質選択の妥当性を示す必要がある。

- 出発物質中の不純物を検出する分析系の能力
- 出発物質以降の工程における出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動
- 原薬の品質管理戦略に対する出発物質の規格の寄与の程度

さらに、選択の妥当性を補強するために、出発物質を含め原薬製造の製造工程の概略を示すことも有効であることを指摘している。出発物質の製法を理解することが、原薬の品質管理戦略を理解することにつながるからである。

また、「市販品」を出発物質として用いる場合には妥当性の説明は不用である。市販品とは「既存の医薬品市場以外で当該出発物質以外にも販売実績があること」を意味し、注文生産される化学物質は「市販品」とはならない。従って、注文生産品を出発物質と申請する際には「一般原則」に照らしての妥当性の説明が必要となる。

市販品をさらに精製して用いる場合には、精製工程も製造工程に含まれ、精製前後の両化合物に関する規格が必要となることが指摘されている。

C.-1-③ 最終合意文書（ステップ4文書）作成における主な論点に関して

Q11ガイドラインは2011年5月postal sign offに達し、各極はその後パブリックコメントを実施、広く意見を収集した。日本、米国およびEUは、それぞれ590個、430および480のコメントを収集した。集められたコメントの内訳は、製造工程開発に関するコメントがもっとも多く約30%を占め、次いで出発物質及び生物起源材料の選定に関するコメント、さらに図解例、管理戦略、ライフサイクル等の順であった。

これらのコメントを各極はあらかじめ評価し、EWGで検討すべき課題を約200に絞り込み、EWG会合で検討し、ステップ4文書を作成した。

以下にステップ4文書に盛り込まれた主要な論点を示す。

3.1.5 製造工程開発／物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

本項では特に化学薬品の開発時における不純物の研究が重要であることが追記された。

「化学薬品の開発時には、不純物に関する知識と管理方法に焦点が主にあてられる。不純物の生成、挙動（不純物は反応し、化学構造が変化するか否か）、除去（不純物は、結晶化、抽出等によって除去されるか否か）を理解し、また原薬CQAとして原薬に最終的に残存する不純物との関係を理解することが重要である。不純物は複数の工程操作を通して推移していくので、不純物の適切な管理を確立するために、工程を評価しなければならない。」

3.1.6 製造工程開発／デザインスペース

バイオテクノロジー応用医薬品のデザインスペースに関して新たに文章が追加された。

「工程の変動及び原薬の複雑性（例えば、翻訳後修飾）等の要因により、ある種のバイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、デザインスペース（DS）を開発し、承認することは困難である場合がある。これらの因子は、DSの承認後の残存リスク（スケール感受性に関連した不確実性のために重要品質特性（CQA）への予期しない変動の可能性等）に影響を与える場合がある。残存リスクの程度により、承認後にDS内の移動をどのように管理するかについての提案を行うことは、申請者にとって適切であるかもしれない。提案では、工程知識、管理戦略及び特性解析方法をどのように組み合わせ用い、承認されたDS内での移動後の製品品質を評価するかが示されるべきである」

下線部で示された概念は、ステップ2文書においても存在していたが、例2のリスクランキングの注に述べられているのみであった。一方、ステップ4文書では明確に残存リスクのあるDSの取り扱いが

記載された。この欧米では初回申請時に変更管理の手順、評価方法をあらかじめ提案しておく comparability protocol の制度が存在するが、我が国では対応するガイダンスがなく、当面ケースバイケースで、DS内での移動の際に実施する残存リスクの管理方法を評価することになる。

6.1.2 管理戦略／管理戦略開発時の留意点

管理戦略、CQA、原薬の規格との関係が明確に整理され、「すべてのCQAが原薬の規格及び試験方法に含まれる必要はない。」ことが記載された。この内容自体はQ6Aにおいて既に語られていたことであるが、再度記載された。

「管理戦略は、原薬の品質を確保するために、各原薬CQAが適切な範囲内、限度内、分布内にあることを保証すべきである。原薬の規格及び試験方法は、管理戦略全体の要素の一つであり、すべてのCQAが原薬の規格及び試験方法に含まれる必要はない。CQAは、規格に含まれ原薬で試験してもよく、規格に含まれるが上流の管理（例えば、リアルタイムリリース試験（RTRT））を通して確認してもよく、また、規格には設定せず上流の管理を通して保証しても良い。」

6.1.2 管理戦略／管理戦略開発時の留意点

CQAの管理は製造プロセスの一か所のみで行われるべきではないとして、下記記載に欧州は当初異論を唱えたが、すでに例5bに示された管理戦略では、残留溶媒の管理が一か所のみで実施されており、一か所のみでの管理もあり得ることから、最終的には下記文章で合意が図られた。

「管理戦略を開発するとき、CQA及び潜在的な問題点を検出する個々の管理の能力と関連したリスクに従い、製造業者はあるCQAについての管理を一か所又は複数の箇所で行うことを考慮することができる。例えば、無菌の化学薬品又はバイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、低レベルの微生物汚染又はウイルス汚染を検出する能力には本質的に限界がある。このような場合、原薬の試験では品質の適切な保証を与えられないと考えられることから、追加の管理ポイント（例えば、特性及び工程内管理）を管理戦略に組み込む。」

9 ライフサイクルマネジメント

ライフサイクルマネジメントの記述は最後まで調整が続けられた。FDAは当初、製造工程の継続的確認の有効性を主張し、「and on an on-going basis, e.g. using a lifecycle approach to process validation.」の語句を挿入することを求めたが、新たな要求事項となる可能性があること、またこの記載は具体的なライフサイクルマネジメントの方策に踏み込むもので、本ガイドラインのスコープを超える可能性があることから、最終的に下記の記載で合意した。ICHQ7が求めている製品品質の年次照査は最終製品にのみ焦点があてられ、プロセスに触れられていないことから、Q11で記載することは適当でないとされ、合わせて削除された。

「原薬の製造工程の開発と改善は、通常、そのライフサイクルにわたって継続する。管理戦略の有効性を含め、製造工程の能力は、定期的に評価しなければならない。商業生産から得られた知識は、製造方法の理解及び稼働性能をより改善し、原薬品質を確実にするための管理戦略を調整するために用いることができる。」

C.-2 医薬品の開発段階における生物学的同等性評価の最近の傾向

近年承認された医薬品において、その開発段階における生物学的同等性評価がどのように行われているか、経口固形製剤を中心に実態を調査した。

C.-2-① 調査対象の背景

2005年1月～2009年12月の5年間に医薬品第一及び第二部会審議を経て承認された255申請の審査報告書を対象に調査した。255の内、生物学的同等性についての記述があるものは122申請であった。この122申請の審査報告書を詳細調査の対象とした。

C.-2-② 生物学的同等性評価の対象となった製剤

生物学的同等性評価が行われている122申請のうち、経口固形製剤は84申請であった。残り38申請は、注射剤30、経皮剤4、吸入剤3、点眼剤1であった。

C.-2-③ 経口固形製剤84申請の内容

生物学的同等性評価が行われている経口固形製剤84申請の内訳は以下の通りである。

①承認年の推移

2005～2009年の承認年の内訳は、2005年10申請、2006年15申請、2007年19申請、2008年21申請、2009年19申請であった。

②申請区分の内訳

申請区分の内訳は、以下のようになった。(複数ある場合は、数字の小さい区分を優先)、

- 1-(1) 新有効成分含有医薬品：57申請
- 1-(2) 新医療用配合剤：9申請
- 1-(3) 新投与経路医薬品：2申請
- 1-(4) 新効能医薬品：9申請
- 1-(5) 新剤型医薬品：4申請
- 1-(6) 新用量医薬品：3申請

③生物学的同等性評価がなされている製剤間の関係

経口固形製剤84申請における生物学的同等性評価の内容を、i) 処方違い(同一剤型の形状違い、製法変更を含む)、ii) 剤型違い、iii) 含量違い、iv) その他(単剤と配合剤など)に分けて調べた。(生物学的同等性を評価している製剤が3種類以上ある申請が56あるため、重複あり。)

- i) 処方違い：49申請
- ii) 剤型違い：16申請
- iii) 含量違い：38申請
- iv) その他：6申請

なお、生物学的同等性が、試験方法や試験結果の評価基準として使用されているだけ(製剤間の生物学的同等性を評価していないもの)のものが3申請あった。

④実施している評価の方法

評価方法については、i) 溶出試験までで同等性が評価されているもの、ii) ヒト試験まで実施しているもの、に分けて調査した。(いずれも、試験方法や評価基準がガイドライン通りでないものを含む)

- i) 溶出試験まで：18申請
- ii) ヒト試験実施：62申請

なお、③に記載した製剤間での生物学的同等性評価が行われていない3申請に加え、処方違い製剤間

での生物学的同等性評価が実施されていない1申請があった。

⑤評価結果

対象の80申請中(経口固形製剤84申請中、製剤間の生物学的同等性評価が行われていない3申請、未検討の1申請を除く)、製剤間の生物学的同等性が成立していないと判断される場合が1つでも含まれる場合は18申請あった。承認結果に同等性の有無が影響していたのは1申請(同等性の検証されていない製剤の取り下げ)であった。また、18申請中1申請を除き、ヒト試験が実施されていた。

同等性評価の基準は、ガイドライン基準が用いられていた。

C.-3 免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保

がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物(細胞医薬)の品質確保に必要な検査項目について論じた。

がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物は、ヒトの細胞を利用しているため、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」は適用する必要がある。最終調製物には、ヒト自己又は同種由来の細胞を利用する可能性があるため、最終調製物の由来を考慮して「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」及び「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」の両指針に示された、一般的な最終調製物で検査すべき項目を以下に挙げる。

- ①細胞数、回収率及び生存率
- ②確認試験
- ③細胞の純度試験
- ④細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤製造工程由来不純物試験
- ⑥無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- ⑦エンドトキシン試験
- ⑧ウイルス等の試験

*自己由来細胞製品であれば、ウイルス試験

- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験
- ⑪ 力学的適合試験

がんの免疫細胞療法では細胞を投与することになるため、これら11の検査項目のうち⑪力学的適合試験は不要と考える。

それ以外の10項目については最終調製物の特性を示すため、下記の検査項目の実施が必要となる。各項目で特記すべき点は、各項目に記した。

- ① 目的細胞の細胞数、回収率及び生存率
- ② 確認試験
 - 下記のうちいずれか、又はその両方を実施
 - フローサイトメトリー
 - 活性化マーカー
- ③ 細胞の純度試験
 - 目的細胞の純度（NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞等）
 - 目的外細胞の純度
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
 - IL-4等の免疫抑制性サイトカインの検出
- ⑤ 製造工程由来不純物試験
 - 原材料（培地成分等）を考慮して設定
- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- ⑦ エンドトキシン試験
- ⑧ ウイルス等の試験
 - HIV及びHTLV否定試験
- ⑨ 効能試験
 - 下記のうちいずれか、又はその両方を実施
 - 刺激活性化試験
 - 活性化マーカーの検出
- ⑩ 力価試験
 - * 細胞から分泌される特定の生理活性物質が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要

細胞製品の原材料及び最終製品では、製品の特性から感染性物質の混入が無いことを確認する必要がある。がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物で特に考慮する必要のある感染性物質は以下のとおりである。

ヒト（自己）由来細胞を利用した最終調製物では、

以下を考慮する必要がある。

B型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、成人T細胞白血病（HTLV）、パルボウイルスB19、エンドトキシン、マイコプラズマ、細菌、真菌、異常プリオン等

これらのうち、HIVとHTLVはT細胞を宿主とし増殖するウイルスである。T細胞を用いた製品では、製造工程、特に培養工程でHIV及びHTLVの増殖の可能性が高いため、全ての生物由来原材料について、これらのウイルス否定試験のほか、最終製品でのウイルス否定試験の実施が必要である。

また、ヒト（同種）由来細胞を利用した最終調製物では、以下の感染性物質の否定が必要となる。

サイトメガロウイルス、EBウイルス、ウエストナイルウイルス、梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等

D・E 考察および結論

D・E-1 原薬の開発と製造

ICH Q11ガイドラインはQ-トリオ（Q8-10ガイドライン）の原則を踏まえて作成されているが、いくつかの事項に対してはより詳細な解説が加えられている。即ち、

- 知識管理（ICH Q11）として、プラットフォーム製造（同一の申請者が同じタイプの他の医薬品を製造するために使用したことがある、同様の製造工程からなる新医薬品の製造戦略に関する開発の方法論）の概念が追加された。
- 上流における管理に基づく管理戦略の事例（規格設定と実施／規格設定と上流管理、上流のみでの管理）が具体的に設定された。
- デザインスペースの事例として、科学的原理に基づく設定事例が提供された。
- プロセス・バリデーションの方法は一律ではないことが示された。即ち、必要なロット数は工程の複雑さ、工程の変動レベル、開発データや工程知識に依存すること、また小規模モデルに基づくバリデーションはスケーラビリティに関する考察が必要である。
- ライフサイクルマネジメントに関しては製造工

程の能力は定期的に評価すべきであること、また、将来の変更提案を見越した初回申請事例が提供された。

- 出発物質はQ11特有の事項であるが、選定の原則が示されるとともに委託合成と市販品を区別すべきであることが提唱された。

Q11が完成し、原薬においてもQbDアプローチが推奨される枠組みが完成した。現在米国と欧州では「EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications」がスタートしている。このプログラムは、Q-トリオガイドラインを両地域で差異なく実施し、新しい規制の考え方の適用情報を共有することなどを目的とし、いくつかの申請品目に関してQbDに関連した品質部分の評価を並行して実施することを目的とする。当然原薬も対象となってくるものと思われる。我が国もこのプログラムにオブザーバーとして参加しており、継続的に本ガイドラインの円滑な実施のための努力が必要である。

D・E.-2 医薬品の開発段階における生物学的同等性評価の最近の傾向

今回対象とした申請の内、約半数の申請で、審査報告書で生物学的同等性評価が議論されており、開発段階における生物学的同等性評価が重要であることがわかった。

現在、経口固形製剤の生物学的同等性評価に関するガイドラインは下記の4つが存在する（通知初回発出順）。

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日医薬審487、平成13年5月31日医薬審786、平成18年11月24日薬食審査発1124004）
- 2) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日医薬審67、平成13年5月31日医薬審786、平成18年11月24日医薬審査発1124004、平成19年5月30日審査管理課事務連絡）
- 3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日医薬審64、平成13年5月31日医薬審796、平成18年11月24日医

薬審査発1124004、平成19年5月30日審査管理課事務連絡）

- 4) 剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成13年5月31日医薬審783）

これらのガイドラインはいずれも承認医薬品の処方変更等を行う場合に対するガイドラインであり、開発段階は直接の対象となっていない。

これまでに開発段階の処方変更等における生物学的同等性評価に関する取扱いに関しては、以下のような見解がある。

- ①「治験依頼者は、開発期間中に被検薬又は対照薬の製剤組成が大きく変更される場合には、製剤組成に関する追加の試験（安定性、溶出性又は生物学的利用性等）に基づき、それらの変更が当該被検薬又は対照薬の薬物動態上の性質を大きく変えるか否かを評価するのに必要な成績を、新しい製剤組成の薬剤の使用前に入手しておかなければならない。」（医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容 平成9年3月13日付 中央薬事審議会答申 8-1-9-7）
- ②「開発途中の処方変更や含量・剤型違い製剤の取扱いについては、処方変更を行う時期や含量違い製剤の使用目的等も考慮の上、ガイドラインも参考に、申請者が適切と考える方法を採用することよ。ただし、検証的な臨床試験を実施した後に変更等を行った場合には、原則として人を対象とした生物学的同等性試験により生物学的同等性を確認すべきである。」（医薬品承認申請基本通知に関するQ&Aについて 平成11年8月2日事務連絡 下線部一部省略）
- ③「開発段階での処方変更については、臨床試験のフェーズや処方変更の程度、薬物の有効性、安全性の観点から科学的な考察を行って、製薬会社の責任において本ガイドラインの適応の良否を判断すればよい」（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A 平成13年5月31日事務連絡、平成18年11月24日事務連絡）

つまり、開発段階での処方変更等に関する生物学的同等性評価は、製薬企業の科学的合理的判断で適切な試験が実施され、妥当な結果が得られていれば良いことになる。

生物学的同等性が成立しているとされた品目は、
i) ガイドラインでは、溶出試験で同等性評価が可能とされている変更範囲であるので、溶出試験で生物学的同等性評価、ii) ヒト試験を実施し、ガイドラインで定められた同等性範囲であることを証明している場合、が存在した。また試験方法などは厳密にガイドライン通りではない場合（溶出試験の条件が欧米のガイドラインに沿ったものであるなど）もあった。

一方、生物学的同等性が成立していない申請、あるいはガイドライン通りの厳密な生物学的同等性評価を行っていない申請も存在した。これら生物学的同等性不成立、あるいは未検討例は、申請製剤と初期臨床試験製剤（例えば食事の影響試験の使用製剤と申請製剤）の間、配合剤と単剤間などであり、新薬審査においては、製剤の変更の程度・時期などに応じて、比較的柔軟な判断が行われていることが伺えた。

以上、開発段階における生物学的同等性評価は、約半数の申請で審査報告書での議論があり、開発段階における重要なポイントであることが確認できた。また、経口固形製剤の生物学的同等性評価では、適宜承認後対象のガイドラインを活用しつつ、同等性判断が行われていることが明らかになった。

D・E-3 免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保

がんの免疫細胞療法に用いられる最終調製物（細胞製剤）の有効性及び安全性の評価は、臨床試験を実施し検討されているところであり、今後さらなる

研究が行われることにより、その有効性及び安全性、また有用性が明らかにされるであろう。臨床試験を実施する際には使用される最終調製物は、品質を一定に管理する必要があるが、その製造工程に培養工程を含むため一般的に品質管理が難しい。また、製造は医療機関が中心となるため特に製造管理者の医薬品等の製造の知識や経験が十分ではない機関では、製造施設の構造設備は一定の基準は満たしているにもかかわらず、最終調製物の品質が十分に担保されていない可能性もある。

最終調製物で適切な検査項目を設定することにより最低限の品質確保は可能と考えるが、今後の課題として、高度医療として実施されているがんの免疫細胞療法に用いられる最終調製物の品質管理を適切に行うため、生物由来原材料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）、ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（厚生省医薬安全局長通知 平成12年12月26日付け医薬発第1314号）（別添2：ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針）、ICHのQ5A、B、C、D、E及びQ6Bや、作成中のQ11（原薬の製造と開発）等を参考に指針を作成し、がんの免疫細胞療法に用いられる最終調製物の製造方法の考え方を示していく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
平成22年度～平成23年度分担研究報告書

－ 遺伝毒性不純物に関する研究 －

分担研究者：本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）
阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所・薬品部）
協力研究者：澤田 繁樹（エーザイ(株)・安全性研究部）
紺世 智徳（第一三共株式会社・分析評価研究所）
井越 伸和（ヤンセンサプライチェーン）
小松 一聖（塩野義製薬株式会社・CMC技術研究所）
吉富 真理（(独)医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出したことを受けて、2010年5月に日本、欧州、米国による国際ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定がICH運営委員会で正式決定された。EMAとFDAの遺伝毒性不純物に関するガイドラインの特徴を検討するとともに、2010年11月の福岡会議、2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビリア会議で面談会議に参画し、Step 1文書の策定に携わった。現在、各パーティー内でのStep 1文書のレビュー作業、意見の集約が行われており、それに基づいたStep 2文書の策定作業が続けられている。

キーワード：ICHガイドライン、遺伝毒性不純物、変異原性、リスク管理

A. 研究目的

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICHのQ3ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、それら不純物に遺伝毒性が疑われた場合はやっかいである。一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による突然変異や染色体異常等の影響は否定できない。従って、ICH-Q3ガイドラインでの不純物の規

格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した。これを受けて2010年から日本、欧州、米国による国際ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定が開始された。このガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる遺伝毒性不純物に暴露された場合の治験者・患者の生涯発がんリスクの特徴を明らかにし、そのリスクの軽減と管理のための様々な方法を取り入れる予定である。

本研究班は、国際ガイドライン策定のための専門家会議に参画し、医薬品の安全性と、国際的整合性が確保される遺伝毒性不純物の評価と管理のためのガイドラインを米国、欧州と歩調を共にして作成することを目的とする。また、そのための国内外のガイドラインの調査研究や、製薬企業の動向や、実態の調査も行う。

B. 研究方法

本研究は規制側として国立衛研の本間、阿曾、PMDAの吉富が、企業側からはJPMAの澤田、紺世、井越、小松がICH-M7の専門家会議（EWG）に参画し、ガイドラインの策定に携わった。また、EMAとFDAのガイドラインの特徴を検討した。

C. 研究結果

EMAとFDAの遺伝毒性のガイドラインは、これらに先んじて2006年に発表されたPHARMAのポジションペーパー（Toxicol. Pharmacol., 44, 198-211, 2006）を参考にして作成されたため類似点が多い。いくつか異なる点があるものの重要な相違点とは考えられず、ICH-M7のガイドライン策定には大きな障害とはならないものと考えられる。

国際ガイドライン（M7）の策定に関して、2010年10月の福岡会議においては、ガイドラインの性格を明らかにするためタイトルを「潜在的発がんリスクを低減化するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価および管理」に変更した。ガイドラインの適用範囲、一般原理について議論が行われた。2011年6月のシンシナティ会議においては、適用範囲の明確化、構造活性相関（SAR）、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理について議論が行われ、2011年11月セビリヤ会議においては製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、また、シンシナティ会議で課題となった項目を中心に見直しを行い、Step 1文書を完成させた。

D. 考察

2011年6月の福岡会議から3回の対面会議を経て、ICH-M7ガイドラインStep 1文書が完成された。現在Step 2文書に向け各パーティー内でのレビュー作業が進められている。適用範囲、SARによるハザード評価、臨床初期段階（Phase I）でのDNA反応性不純物のリスク評価に関して、議論の必要があると考えられる。Web会議や対面会議においてEWGでの論議を行い、2012年でのステップ2、2013年でのステップ4を目指す。

E. 結論

2010年11月の策定作業が開始された遺伝毒性不純物に関するICH-M7のStep 1文書を完成させた。現在Step 2文書策定へむけ、Step 1文書について各パーティー内でのレビュー作業が行われ、意見の集約が行われている。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

本間正充 構造活性相関による遺伝毒性の予測 国立医薬品食品研究所報告 128, 39-43 (2010)

黒川美佐夫、中村和市、細井一弘、本間秀行、上出良一、小野寺博志、吉田武美、下村和裕、笛木 修、木村 敬、成松鎮雄、永山 隆、大野泰雄、影山明彦、Charles Humfrey、本間正充、岸本康弘、三分所厚司、庄司龍雲、津田雅之、原田 寧、前田昭夫、望月正隆、西島正弘 第5回医薬品評価フォーラム－国際的に未解決な毒性試験の諸問題－ 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 41, 878-889 (2010)

本間正充：安全性に関するトピックの動向 M7：遺伝毒性不純物 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42, 812-815 (2011)

2. 学会発表

本間正充；*In vitro*遺伝毒性試験の問題点と将来
第17回HAB研究機構学術年会（2010.5）

Mekenyan, O., Ptkov, P., Todorov, M., Kotov, S., Stoeva,
S., Dimitrov, S., Honma, M., Hayashi, M., Benigni, R.；
Modeling *in vivo* micronucleus test by simulating
detoxification pathways
QSAR2010、(2010.5)

本間正充；遺伝毒性試験とその科学的リレバンス
第11回日本トキシコロジー学会生涯教育講演会
(2010.6)

本間正充；リスク評価における*in vitro*遺伝毒性試験
の役割
第37回日本トキシコロジー学会学術年会（2010.6）

本間正充；医薬品における遺伝毒性不純物の管理と
安全性評価
日本環境変異原学会第39回大会（2010.11）

Masamitsu Honma: Assessment of DNA-reactive
Impurities by (Q) SAR Approaches. DIA/FDA
Quaititative Structure-activity Relationship (Q) SAR
Approaches to Assessing Genotoxic Impurities in
Pharmaceuticals (2011.4)

本間正充；何故、DNA反応性（変異原性）不純物が
問題なのか？
第38回日本トキシコロジー学会学術年会（2011.7）

阿曾幸男；ICH DNA反応性（変異原性）不純物ガイ
ドライン（M7）の進捗状況
第38回日本トキシコロジー学会学術年会（2011.7）

Masamitsu Honma: Risk Assessment and Management
of Genotoxic Impurities in Phrmaceuticals. 3th Annual
Conference of Environmental Mutagen Society in India
(2012.2)

H. 知的所有権の取得状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成22年度～平成23年度分担研究報告書

重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究

分担研究者：四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）

広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究）

研究要旨

平成22年より、医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的としてQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成22年の会議（タリン、福岡）ではQ3Dガイドラインの適用範囲、取り上げるべき金属不純物に関してほぼ方向性が決まり、平成23年の会議（シンシナティ、セベリア）に於いては、コントロールストラテジーに関する議論と各種金属の毒性評価を終了し、プレステップ2文章を完成させた。今後、平成24年6月の福岡会合でステップ2の合意を目指す予定となっている。

キーワード：金属不純物，ガイドライン，ICH

研究協力者

本橋慧樹（独）医薬品医療機器総合機構

三島雅之 中外製薬株式会社

植西祐子 大日本住友製薬株式会社

A. 研究目的

医薬品中の金属不純物の規制は、長らく重金属試験法に依存し、限度値としては、検出感度に依存して一律10ppm程度の総量としてきた。しかし、従来の重金属試験法で捉えられる金属は鉛が中心であり、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。一方、近年の機器分析法の発達を背景としたアメリカ薬局方（USP）からの個別金属の規格設定と個別金属試法の設定が提案され、そのうち個別金属の規制値の設定に関しては、国際調和の観点からICHで議論されることとなった。

本研究では、2010年6月よりICHのトピックス（Q3D）として開始されたEWG活動への積極的な参加を通して、ガイドライン文書を作成するための科学的な知見の収集とQ3D_EWG最新動向の把握を目

的とする。

B. 研究方法

平成22年より23年まで、計4回のICH会議（タリン、福岡、シンシナティ、セベリア）に参加した。最初のタリン会議以降、ガイドラインの適用範囲を継続的に検討すると共に、選定した金属に関して、各局が分担して評価文書を作成し、それらの毒性評価をまとめる安全性評価チームと、コントロールストラテジーの作成を中心とした品質チームに分かれて作業を行い、4回目のセベリア会合において、プレステップ2文書を完成させた。以下にプレステップ2文書の概要を記す

C. 研究結果

ガイドライン文書の構成と概要に関しては、目次の章立てに沿って示す。

1 Introduction

・医薬品製剤中の金属不純物には、合成過程での意図的添加（治療上の利点から添加された金属は除

く) や不適切な混入 (製造装置との接触、医薬品製剤の組成物中の金属含量) など、いくつかの由来が考えられる。

- ・ 医薬品製剤中の金属不純物は許容範囲内に管理されなくてはならない。
- ・ ガイドラインは以下の3つの部分 (金属不純物の毒性データの評価、個々の金属の1日許容暴露量 (PDE)、医薬品製剤中への金属不純物量のPDE以下への管理戦略) からなる。
- ・ 申請者は製造プロセスのコントロールから可能であっても、規制値をより厳しくする必要はない。
- ・ このガイドラインで確立されたPDE値は全ての患者の健康を考慮したものである。
- ・ 金属が医薬品製剤の品質に大きな影響を及ぼす場合には、金属不純物量をより少なく規制する必要があるかも知れない (蛋白質の金属酸化)。
- ・ 金属の毒性以外の考察はこのガイドラインのスコープ外である

2 Scope

- ・ このガイドラインは毒性のある金属不純物の許容できる安全性限度値を基に作成された。
- ・ ガイドラインは新薬に適用される。
- ・ ガイドラインは生薬、放射性医薬品、従来型ワクチン、医薬品の成分である金属には適用されない。
- ・ 臨床研究段階で用いられる新薬には適用されない。
- ・ 医薬品開発の後期では、このガイドラインの概念は提示された市販製剤の工程で製造される新薬ロット中の金属不純物量の評価に有用である。
- ・ 既存市販製剤への適用は、各極の規制に任せられている。
- ・ 時として、このガイドラインよりも高い金属不純物規制値が許容されうる場合があり、規制値の妥当性はケースバイケースで示されるべきである。
(生命を脅かす病気の医薬品、他の経与経路、短期投与期間のもの等)

3 General Principles

3.1 Methods for Establishing Exposure Limits

科学雑誌に掲載された論文や公的な評価を用いて、毒性学的、疫学的なデータを用いて暴露限度値の設定が行われた。個々の金属のPDEの設定方法: Appedix 1に評価結果と、Appedix 2にPDE値、Appedix 3に濃度規制値の設定方法 (Q3Cと同様の方法) が記載された。

3.2 Control Strategy

最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式や金属不純物の管理は様々な方法で達成できるとされた。例としては、
・ 原料の管理、
・ 製造プロセスのデザインに含まれる管理、
・ 工程管理、
・ 原薬の管理、最終製剤の管理がある。GMP品質システム関連である、ユーティリティ、装置、空気、水、施設由来因子などのリスクアセスメントは通常、規制当局への文書には記載されない。

リスクアセスメントの手法としては、ツール自体をここではガイドラインでは記載しないが、以下の因子は考慮すべきであるとされた。

- ・ 投与経路に基づく適切なPDEの決定と用量、
・ 金属不純物のソース、
・ 原薬合成に使われる原料 (出発物質、触媒、反応試薬、中間体)、
・ 原薬、
・ 添加剤 (タイプ、量、起源)
- ・ 製造装置 - 原薬、製剤の製造で使用される容器、ユーティリティ、
・ 環境由来 空気、水、
・ 一次容器包装。

その他に、製造段階における金属不純物の除去、減少の可能性、
・ 原薬が化学合成品であるかバイオ製品かも重要な因子である。

リスクアセスメントの観点から金属不純物は以下の3種類 (医薬品製剤に含まれる可能性の無い金属、医薬品製剤に含まれる可能性があるがGMPにより管理可能な金属、PDEと比較した評価が必要な金属) に分類できる。この分類過程に従って、必要な場合は、PDEを基に各種製剤 (原料) における濃度限度値を設定するオプションは3種類用意された。

ライフサイクルマネージメントとしては、金属不純

物含量に影響を与えるような変更が合成経路、添加剤の供給元、原料、工程、装置等に行われた場合には、金属不純物の再評価を行わなければならないとされた。さらに、申請書には金属不純物のコントロールストラテジーの記載が推奨されることが付け加えられた。

3.3 Analytical Procedures

金属の定量は適切な方法で実施する。特に正当化されない限り、試験法はそれぞれの金属に特異的であるべきで、可能であれば、局方の方法を用いる。

(注：PDGへの調和の動きはまだ始まっていない。USPとEPはすでに類似の試験法案を作成している。Q3Dがステップ2に達する時期にPDGへの提案がなされれば、JPとして対応していくこととなる。)

3.4 Principles of the Safety Assessment of Metal Impurities for Oral, Parenteral and Inhalation Routes of Administration

基本的に、このガイドラインで取り上げられた金属は、科学雑誌に掲載されたデータ、政府機関による研究レポート、国際的な規制値やガイドライン、規制当局による研究や評価レポート等を基に評価されている。PDEの基本的な計算手法はQ3Cに倣うこととした。一部の金属オスミウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウムはデータが不十分であったため、プラチナ類似物としてリストした。人に対するリスクが低い金属 (Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg) にはPDEを設定しなかったが、GMPや他の品質要求として管理されるべきであるとした。最も低いPDEはTTCである1.5 μ g/gを用いている。

3.5 Speciation

金属によっては、酸化の価数等が異なる金属種が存在するが、このガイドラインでは、製剤中に存在する可能性のあるものについてPDEを設定した。また、一つ以上の存在の可能性がある場合には、より毒性の高い種についてのPDEを設定した。PDEを基評価は、毒性情報が投与経路と同じである場合を基本として算定するが、評価に十分なデータがない場

合には、以下の様に算定した。

3.6 Other routes of administration

注射による暴露の場合、経口でのPDEに対して以下の計数を適用した。

- ・経口での生物学的利用能<50% 10で除する
- ・経口での生物学的利用能50%~90% 2で除する
- ・経口での生物学的利用能>90% 係数は1

また、吸入暴露に関する情報はTLV/TWAから換算してPDEを算定するが、情報が不十分な場合は、経口のPDEに係数100を適用して算出することとした。

3.7 Justification for metal impurity levels higher than the PDE

特殊な場合 (低い一日用量、短い暴露期間、適応症 (生命の危機に関わる場合等) にはより高いPDE値が許容可能である。しかし、PDE値を高くする妥当性は、ケースバイケースで示す必要があるとされた。

D. 考 察

平成22年度に調和を開始した金属不純物のガイドラインは、品質チームと安全性評価チームによる効率的で集中した各局専門家の共同作業のおかげで、短期間でQ3Dプレステップ2文書を完成することができたと考えられる。今後は、セベリア会議で完成したQ3Dプレステップ2文書は、ICHに関わる関係者に限定的に公開し、得られたコメントを活用する。得られたコメントを参考に、2012年5月までに、Q3Dプレステップ2文書の修正を行い、2012年6月のICH福岡会議でステップ2の合意を目指す。

E. 結 論

平成22年より、医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的としてQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成22年の会議ではQ3Dガイドラインの適用範囲、取り上げるべき金属不純物に関してほぼ方向性が決まり、平成23年の会議に於いては、コントロールストラテジーに関する議論と各種金属の毒性評価を終了し、プレステッ

プ2文章を完成させた。今後、平成24年6月の福岡
会合でステップ2の合意を目指す予定である。

F. 健康危険情報

該当する情報なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
2. 実用新案登録

なし

II. 分担研究報告

2. 医薬品の有効性・安全性に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成22年度～平成23年度分担研究報告書

－小児治験ガイドラインについての研究－

研究分担者：中村 秀文（国立成育医療研究センター）
研究協力者：宮前由里恵、荻島美奈子、渡部 静、高橋 仁美、
武井 順平、佐藤 千明、栗山 猛、米子 真記、
小嶋 純（国立成育医療研究センター）
山崎美智子、宮部 祐子（大阪府立母子保健総合医療センター）
林 良子、長谷川 愛、板垣奈保子、三浦恵美子、
井阪久美子（神奈川県立こども医療センター）
吉田 陽子、友常 雅子（東京都立小児総合医療センター）

研究要旨

小児治験のアセント文書の4施設統一文書について平成22年度には専門職21名のアンケート結果の内容を吟味し、その検討結果を踏まえて、平成23年度にはプラセボや説明デザインの説明の修正、文書の構成の再検討、漢字・用語の使用方法やルビの振り方などについての見直し等を行った。その結果を踏まえたひな形を、各施設のウェブサイトで公開することとし、またアセント文書の作成の意図が理解できるような基本的考え方について解説した「アセント文書の作成にあたって」も併せて公開することとした。

国内外専門家との意見・情報交換を通して、医薬品医療機器総合機構が積極的に国際的な情報を収集し、必要要件等についての国内外の格差をなくし、さらに適切なアドバイスを行う等をして、我が国における小児治験をやりやすくする必要があると判断した。また、規制当局のみならず、企業や学会関係者も、欧米の小児関連ガイドラインや海外での治験経験等も踏まえて、適切な治験プロトコルの作成の努力をすることも重要と考えられた。

小児剤形のない多くの医薬品について、カプセルや錠剤を粉砕する等が医療現場で行われているが、その手順の標準化及び徹底は、不十分であることが明らかになってきた。今後、検討を進め、手順の標準化とその周知を徹底する必要がある、また小児用の剤形変更のルール作りをしていく必要があると考えられた。

EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」及びEUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について」の内容について調査・検討を行った。これまでのガイドラインと比べてより踏み込んだ内容が盛り込まれているが、さらに経験を踏まえて修正されるであろう内容の記載もある。将来的に、ICH E-11ガイドラインの改訂がおこなわれる場合には、これらガイドラインの内容等も踏まえた検討を進めることになると考えられた。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験

A. 研究目的

ICH E-11は「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(医薬審第1334号)として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている。本研究ではこのガイダンスに関連し、小児治験に関連したガイドライン、インフォームドアセント、その他小児医薬品開発推進のスキーム等について、将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭においた検討を行う。

B. 研究方法

インフォームドアセント文書の検討については、4小児医療施設の研究協力者と連携し、内容の検討を進めた。各施設の小児に関わる専門職に対するアンケート調査の結果を踏まえた内容の検討に基づき、内容の修正を行い、公開用資料を確定した。

他施設の小児治験関係CRCとは引き続き「小児CRCの会」を開催し、意見・情報交換を行った。

小児用の剤形変更については、国立成育医療研究センターでの検討結果を踏まえて、問題を例示し、現状における問題点を考察した。国際連携については、EMAやFDAの関係者等と意見・情報交換を行った。また我が国での治験の参考とするため、別研究により和訳を終了しているEMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」及びEUのガイドライン「小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮につ

いて」の内容について調査・検討を行った。

(倫理面への配慮)

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対してはICH E-11等も参考に、十分に配慮した。

C. 研究結果

小児治験におけるアセント文書の内容についての検討

平成18年には、治験の中核病院である国立成育医療センターと3拠点医療機関でアセント文書の統一文書を作成した。この内容についてアンケート調査を実施し、小児医療関係の専門職21名からの回答に基づいて、アセント文書の内容を平成22年度から再検討(表1)した。平成23年度は、この検討結果を踏まえて、プラセボや説明デザインの説明の修正(表2)、文書の構成の再検討(表3)、漢字・用語の使用方法やルビの振り方などについての見直し(表4)を終了した。その結果を各施設のウェブサイトで公開することとし、またアセント文書の作成の意図が理解できるような基本的考え方について解説した「アセント文書の作成にあたって」も併せて作成した。

表1：平成22年度からのアセント文書の再検討内容の例

説明内容	<ul style="list-style-type: none">・プラセボなど試験デザインの記載について・年齢別で伝えるべき治験内容の再確認・試験デザインの例では、イラストや図でイメージできるような工夫
文書の構成	<ul style="list-style-type: none">・文章の量、記載順序・使用する言葉について (アセント文書AとBに、分かりづらい言葉が多い)
その他	<ul style="list-style-type: none">・署名の必要性について・アセント文書の使用方法や考え方、ICH(E11)の取り決め等を理解してもらえるような対応・各アセント文書に、何をどこまで記載し、どのように伝えるか・各年齢層及び発達年齢に応じた、より理解しやすい文章構成や記載量などについて

表2：プラセボや説明デザインの修正方針

	プラセボ・試験デザインの説明について
アセント文書A	アンケートの結果でも「プラセボについての理解は難しい」との意見があり、プラセボ等、試験デザインについては説明を行わないこととした。
アセント文書B,C	プラセボ対照二重盲検比較試験,並行群間比較試験,無作為割り付けについて記載例を作成した。

表3：文書の構成の再検討内容

アセント文書A	アセント文書B	アセント文書C
1. はじめに 2. どのようなことをするの？ *病院で行うことと家で行うことを分けて記載する(Bも同様) 3. こんなことがあるかもしれません *主に副作用について説明する 4. しんぱいなことはきいてください	1. はじめに 2. 「新しい薬」がみんなに使えるようになるには？ *治験について簡単に説明する *治験・治験薬という言葉を使用する 3. どのようなことをするの？ 4. こんなことがあるかもしれません *効果と副作用について説明する 5. 心配なことは聞いてください	1. はじめに 2. 「治験」とは？ 3. 「治験」の内容 *参加人数,参加スケジュール,治験薬の服薬方法,試験デザインについても説明 4. 「〇〇〇」の効果と副作用 5. 守ってほしいこと 6. 個人情報の保護について 7. 治験への参加について 8. 「治験」の相談窓口

表4：漢字・用語の使用方法やルビの振り方などについての見直し内容

	使用する漢字の基準とルビの有無	アルファベット
アセント文書A	小学校1年生で習う漢字は使用し,全てにルビを振る.	
アセント文書B	小学校3年生までに習う漢字については,ルビなしで使用する. 小学校4年生で習う漢字は,ページの始めに出てきたもののみルビを振り使用する. 治験・検査などの一部の医療用語についてはルビ付きで漢字を使用する.	カタカナでルビを振り使用
アセント文書C	小学校6年生までに習う漢字については,ルビなしで使用する. 中学校1年生で習う漢字や医療用語などは,ページの始めに出てきたもののみルビを振る. ※基本的に漢字を使用する. 漢字で記載して意味が分からないと思われる言葉については,別の表現を考える.	ルビなしで使用

小児医療施設CRCや海外専門家との意見・情報交換

12医療施設CRCと小児治験についての意見・情報交換会である「小児CRCの会」を2010年10月2日及び2011年9月24日に実施し、以下についての情報共有・意見交換を行った。

- ・ 治験活性化5カ年計画 中間見直しについて

- ・ 小児治験ネットワークについて
- ・ CRC募集の困難
- ・ 治験数増加のための方策
- ・ 治験の中核病院・拠点医療機関4施設の取り組み紹介
- ・ その他の医療施設における取り組み（治験受託

内容、啓発活動の紹介など)

- ・ アセント文書統一フォームについて

2010年11月にはDIA総会での講演のために来訪した、FDAのDianne Murphy氏、EMAのAgnes Saint-Raymond氏等と意見・情報交換を行い、小児及び希少疾病開発スキームの見直し、医薬品医療機器総合機構とEMA・FDAの連携の重要性について意見交換を行った。特に、開発ストラテジーと臨床試験のデザイン等の内容については、国際共同開発を推進するためにも医薬品医療機器総合機構との緊密な連携が必要であることが指摘された。

小児剤形のニーズと剤形変更の標準化・情報発信

本研究班の総会では、当センターの治験推進室における研究協力者の米子、小嶋、佐藤、栗山等による、小児剤形検討の現状について紹介した（本研究班の活動として、剤形検討そのものを行ったものではない）。

小児剤形のない多くの医薬品でカプセルや錠剤を粉砕する等が、医療現場で行われているが、その手順の標準化及び徹底は、不十分である。これらのニーズが高い医薬品について、適切な剤形変更の方法について検討し、情報提供を行った。

EMAの「小児集団における医薬品開発での薬物動態の役割に関するガイドライン」

2007年1月1日に実効となったこのGuideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric populationは、あくまでアドバイスの位置づけと明記されている。例えば、同程度の暴露量で、同程度の有効性を得ることが可能であると考えられる場合、薬物動態情報を用いた成人から小児への、もしくは年齢の異なる小児間での臨床的有効性の外挿が可能とされている。また、濃度と臨床的有効性との関係が小児・成人間で同様と考えられない場合は、PK/PD（バイオマーカー）データを用いて有効性を外挿することが可能とされている。ただしバイオマーカーの妥当性の十分な検討が必要であり、成人のみで証明されている場合は、小児での妥当性の十分な検討が必要である。

また例えば腎濾過のみにより排泄される薬などでは、他の薬剤の薬物動態情報に（部分的もしくは完全に）依存することが出来るとされている。生物学同等性試験はなるべく成人で実施することとされているが、試験結果が小児集団に外挿可能なことの根拠を示さねばならないとの記載があり、特定年齢層の小児での製剤の吸収が有意に異なると考えられる理由がある場合、当該小児での裏付けが必要となる可能性もある。そのデザインは、器官の成熟度や類似する薬の動態などを参考に決定することとされている。

サンプリングについては、特に重要性の高い年齢の小児患者の組み入れに集中する方法や、標的年齢全体にわたる薬物動態データを均一な分布で得る方法などが考えられる。青少年では、限られた検証的PKデータがあれば通常は十分であることは、我々の常識の通りの記載である。代謝されず、主に腎排泄の場合、あるいは薬剤の一部が用量線形性に腎排泄で除去される場合は、尿中排泄のデータで除去能を記述してよいとの記載がある。

早産児、正期産新生児、乳幼児については、在胎期間、生後年齢、出世児および現在の体重、腎機能、血清アルブミン値、併用薬、他の疾患という因子を考慮せねばならない。対照群の薬剤暴露量は、有効性及び安全性が示されている集団の暴露量を反映しなければならないが、特異的な因子がなければ、ヒストリカル対照群を用いてもよいとされている。

本ガイドラインでは、母集団薬物動態法について比較的詳しい記載がある。スパスサンプリングの使用が可能となるとしており、従来デザインの薬物動態試験に取って代わる可能性があるとして記載している。

事前情報にもとづくシミュレーションまたは理論的最適デザインアプローチを、採血時間及び被験者数設定のツールと考えるべきであるし、小児での十分な予測が可能である限り、成人データを事前情報として用いた解析を考慮してもよいとしている。

相互作用については、成人から小児への相互作用データの外挿が適切であるかの考察が必要であるとされている。代謝・排泄やタンパク結合率などの差の