

**新しいバイオマーカー候補  
(消化管、2012年度調査)**

● 臨床副作用としての消化管障害<sup>1)</sup>

副作用	症状(副作用、マーカー)	診断、マーカー	原因薬物
味覚障害	苦味(薬物の味)、味覚脱失、口腔乾燥	問診、一般臨床検査、味覚機能検査	プロトンポンプ阻害薬、抗ウイルス薬、抗がん剤
粘膜傷害	口内炎・舌炎	疼痛	肉眼所見
	食道:炎症/潰瘍	胸痛、胸焼け、げっぷ	内視鏡
	胃・十二指腸:炎症/潰瘍	胃部不快感、下血、吐血	内視鏡、便潜血
	小腸:炎症/潰瘍	(自覚症状乏しい)貧血、下血	カプセル内視鏡、造影、便潜血
	大腸:種々の大腸炎	下痢、腹痛、発熱、下血	大腸内視鏡、便潜血
腸閉塞	機械性及び機能性	腹部膨満、X線、血液	止瀉薬、鎮痛薬、抗うつ薬、抗精神薬
肺炎	腹痛・背部痛、悪心・嘔吐	腹部診察、血中酵素の高値、腹部超音波	種々の薬剤

1)「日本臨床、vol 65, Suppl 8, 2007(医薬品副作用学)」の内容を整理

**新しいバイオマーカー候補  
(消化管、2012年度調査)**

● 機能検査・血中・組織中BM:臨床中心

下痢:便潜血、粘膜透過性試験、呼気中ガス検査  
便秘:呼気中ガス検査[水素、エタン、OCTT],Vitamin A吸収  
血中Citrulline(小腸細胞数と関連)  
組織中非対称性ジメチルアルギニン(胃粘膜障害の指標)

➢ 臨床では、化学療法時の病態把握が中心。粘膜障害の検出力を高めるため、評価法が改良されつつある。複数のパラメータを組み合わせた検討もなされている

➢ 非臨床試験でも、消化管毒性スクリーニングに有用なBMがあれば利用価値は高いと思われる

**毒性・副作用バイオマーカー  
(マイクロRNAの現状)**

**新しいバイオマーカー候補  
(マイクロRNA, miRNA)**

● BM調査を通してmiRNAの報告が多岐にわたった

肝臓:miR-122, 192 など, 心臓:miR-1, 17, 21 など  
精巣:miRNA-92a,134,188-5p,320,449a など,  
骨:miRNA-133a など, 血管炎:miR-346, 146a, 124aなど

● 2012年:miRNAのマトリクス中安定性  
Yamaura et al, PLoS ONE, volume 7, 2012

Rat: miR-122, miR-1, miR-17, miR-21, miR-92a, miR-133a, miR-346, miR-146a, miR-124a

Human: miR-122, miR-1, miR-17, miR-21, miR-92a, miR-133a, miR-346, miR-146a, miR-124a

**新しいバイオマーカー候補  
(マイクロRNA, miRNA)**

● BM調査を通してmiRNAの報告が多岐にわたった

肝臓:miR-122, 192 など, 心臓:miR-1, 17, 21 など  
精巣:miRNA-92a,134,188-5p,320,449a など,  
骨:miRNA-133a など, 血管炎:miR-346, 146a, 124aなど

● 2012年:miRNAのマトリクス中安定性  
miR-16, 21, 122の安定性をヒト及びラットETDA血漿で比較。  
安定性はヒト高>ラット低で取り扱いには十分な注意が必要

➢ miRNAの種類に種差はほとんどない

➢ 特異性が高く変動幅が大きいmiRNAは、有効なBMと期待できる

➢ 信頼性の高いデータを収集するためには、試料取り扱い、安定性、測定法などの整理が必要

**今後の展望と課題**

■ 展望

➢ 血液・尿を試料とした毒性副作用BM探索の報告多い

➢ PMDA, FDA, EMAは医薬品の開発を加速するためBM利用に積極的な姿勢を示している

➢ 科学技術の進歩に伴い、微量分析からイメージングまで幅広い測定が可能になると期待できる

➢ 多くのデータが集積することで毒性及び副作用の予測及び評価の精度向上が期待できる

## 今後の展望と課題

### 課題

- 積極的なBM探索の継続と科学的な検証
- 多項目の変動シグナルを解析する手法
- BM測定のスループット向上
- 大動物での測定法の確立
- 分析精度の向上



## 遺伝毒性不純物に関する研究

M7: 潜在的発がんリスクを低減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  
 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities  
 in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

国立医薬品食品研究所  
 本間 正充(変異遺伝部)  
 阿曾幸男(薬品部)

## 専門家会議メンバー(28名)

EU Peter Kasper, Diana van Riet-Nales  
 EFPIA Steven Spanhaak (J&J), Lutz Mueller(Roche)  
 Kevin McKiernan (AstraZeneca)  
 MHLW 本間正充(NIHS), 阿曾幸男 (NIHS), 柗 寿珠 (PMDA),  
 福地 準一(PMDA)  
 JPMA 澤田繁樹 (Eisai/Sunplanet), 井越伸和(Janssen/J&J),  
 小松一聖(Shionogi), 福津直人(Daiich-Sankyo)  
 FDA David Jacobson-Kram, Stephen Miller  
 Aisar Atrakchi  
 PhRMA Warren Ku (Boehringer, Rapporteur), David DeAntonis (Pfizer)  
 Joseph DeGeorge (Merck)  
 Others Elisabeth Klenke (EFTA), Celia Lourenco (Health Canada), Alisa  
 Vespa (Health Canada), Esther Vock (WSMI), Jack Lipman (IGPA)  
 Sun Tao (China), Looi Yee Hoo (Singapore), Young Me Song (Korea),  
 Young Na Yum (Korea)

## これまでの経緯と進捗状況

- 2010年6月9日 タリン会議
  - ・ SCでトピック化決定
- 2010年11月8～11日 福岡対面会議(1)
  - ・ ガイドラインタイトルの変更、適用範囲、一般原則
- 2011年6月13～16日 シンシナティ対面会議(2)
  - ・ 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戦略
- 2011年11月7～10日 セビア対面会議(3)
  - ・ Step1文書の完成
- 2012年6月4～7日 福岡対面会議(4)
  - ・ プレStep2文書の完成
- 2012年11月11～15日 サンディエゴ対面会議(5)
  - ・ Step2文書の完成

## M7ガイドラインの構成

1. 諸言
  2. ガイドラインの適用範囲
  3. 一般原則
  4. 市販製品に対する検討事項
  5. 製造工程と製剤中の不純物に関する評価
  6. ハザード評価の要件
  7. リスクの特性解析
  8. 管理
  9. ドキュメンテーション
  10. 注記
  11. 用語解説
  12. 参考文献
- 付録  
 I. ICH-M7ガイダンス適用のためのシナリオ  
 II. ケーススタディ

## 一般原則

- 対象は低レベルでDNAに直接損傷を与える変異原物質(Mutagens)のみ。
- このタイプの変異原性物質は、通常、エームス試験により検出される。
- 試験が実施されていない不純物に関してはTTCを適用する。生涯過剰発がんリスク $10^{-6}$ に対応相当する値として、 $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$ を用いる。
- 治験薬に関しても遺伝毒性不純物のリスク評価と管理を義務づける。
- 発がんの潜在的リスクが確認された場合は変異原性不純物を許容水準以下にしなければならない

## Step 2に向けた解決すべき主要な議題 (サンディエゴ会議)

セッション	議題
諸言および適用範囲	・M7ガイドラインが適用された場合、既存のQ3A/Bガイドラインはどうするか？ ・添加剤の適用範囲をどう考慮するか？
既存市販製剤に対する検討事項	・どのような場合に既存市販製剤にM7ガイドラインが適用されるか？
ハザード評価の要件	・ <i>in silico</i> (QSAR) 予測のための手法はどのようにすべきか？
リスクの特性解析	・臨床初期のリスク評価をどうするか？ ・複数の不純物の許容レベルをどうするか？
管理	・不純物の管理にスキップ試験(Periodic/skip testing)が適用可能か？

諸言および適用範囲

### M7ガイドラインが適用された場合、既存のQ3A/Bガイドラインはどうするか？

注1  
ICH M7ガイドラインの勧告では、不純物が突然変異を引き起こす可能性を評価するための最新のアプローチが示され、安全性確認の必要な閾値よりも低いか高いかを問わず、変異原性を評価するためにさらなる安全性の確認を行う必要がないように、そのような不純物を安全なレベルに管理されている。長期投与において1日量中の不純物の量が1 mgを超える場合、ICH Q3 A/Bで推奨されている遺伝毒性の評価を考慮することができる。

諸言および適用範囲

### 添加剤の適用範囲をどう考慮するか？

既存の市販製品で使用される医薬品添加剤および及び香料は、本ガイドラインの対象外である。製剤の包装に関連する溶出物は、本ガイドラインの適用対象ではないが、本ガイドラインで示す潜在的発がんリスクを低減するための安全性リスク評価の原則は、必要であれば適用可能である。本ガイドラインの安全性リスク評価の原則は、必要であれば、これまで医薬品に使用されたことがなく製剤に始めて使用され、かつ化学的に合成された医薬品添加剤中の不純物に対し、必要であれば適用可能である。

ハザード評価の要件

### In silico (Q)SAR: 予測のための手法はどのようにすべきか？

互いに相補的な2種類の(Q)SAR予測モデルを用いるべきである。1つは専門的な経験に基づくルールベースの方法、2つ目は統計ベースの手法である。用いられる(Q)SARモデルはOECD原則に従い、バリデーションされるべきである。コンピュータシステムに基づいた解析の最終結果は、専門的知識を利用し判断されるべきである。これは、陽性が陰性かの予測結果を支持する追加の証拠を提供すること、および矛盾する結果が生じた場合の原因を理解することに重要である。

2つの相補的な(Q)SAR(ルールベース、統計ベース)により警告構造が無いことが指摘された場合は不純物に変異原性の懸念は無いと結論するのに十分であり、それ以上、試験は必要ない。

ルールベース

DEREK  
Oncologic  
HazardExpert  
Toxtree

統計ベース

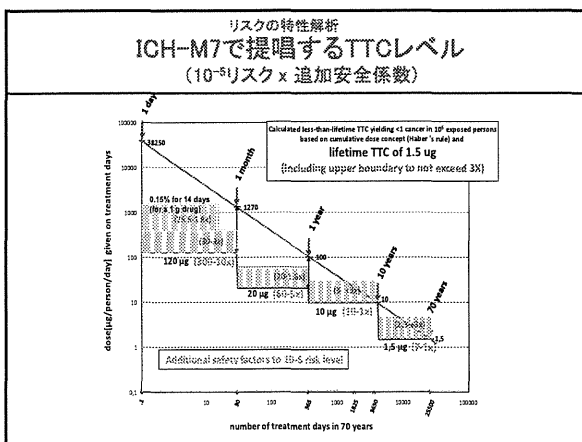
MCASE  
SciQSAR (MDL-QSAR)  
TOPKAT  
ADMEWORKS

ハザード評価の要件

### DNA反応性不純物の安全性確認のためのフローチャート

```

    graph TD
      A[不純物の分類] -- クラス1,2 --> B[TTCもしくは個別管理]
      A -- クラス3 --> C{不純物含量はTTCレベルを超えているか?}
      C -- いいえ --> D[更なる検討は不要]
      C -- はい --> E{(Q)SAR?}
      E -- いいえ --> F[更なる検討は不要 (ただし、1日投与量が1mg/dayを超える場合はQ3A/Bのガイダンスに従い遺伝毒性の評価を考慮する。)]
      E -- はい --> G{エームス?}
      G -- いいえ --> H[更なる検討は不要]
      G -- 陽性 --> I[不純物の含量をTTC以下に減らす。もしくはin vivo遺伝子突然変異試験を行い、生体影響を評価する。]
  
```



リスクの特性解析  
ICH-M7で提唱するTTCレベル  
( $10^{-6}$ リスク x 追加安全係数)

Duration of treatment	$\le 1$ month	> 1 - 12 months	> 1 - 10 years	> 10 years to lifetime
Daily intake [µg/day]	120	20	10	1.5

←----- 1.5 µg ----->

←----- 1000 10000 100000 1000000 10000000 100000000 1000000000 -----> 上市医薬品

リスクの特性解析

### 臨床初期(≦14日の第I相)のリスク評価を どうするか？

変異原性不純物の許容レベル

Duration of treatment	≦ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Daily intake [μg/day]	120	20	10	1.5

An alternative approach to the strict use of an adjusted acceptable intake for any mutagenic impurity could be applied for Phase I clinical trials of up to 14 days. Only impurities that are known mutagenic carcinogens (Class 1) and known mutagens of unknown carcinogenic potential (Class 2), as well as impurities in the cohort of concern chemical class, should be controlled (see Section 8) to acceptable limits as described in Section 7. All other impurities would be treated as non-mutagenic impurities. This includes impurities which contain structural alerts (Class 3), which alone would not trigger action for an assessment for this limited Phase I duration.

臨床初期(≦14日の第I相)の治験薬に関しては、COG、Class1、Class2以外の不純物に関しては非変異原性不純物として扱ってもよい。

リスクの特性解析

### 複数の不純物の許容レベルをどうするか？

変異原性不純物のトータルの許容レベル

Duration of treatment	≦ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Daily intake [μg/day]	120	60	10(30*)	5

\*3年までの治験に適用。正当性があれば上市薬にも適用可能。

原薬の規格に関して規定される不純物のみが、合計の算定に寄与する。  
製剤中に生成される分解物は、個別に管理し、不純物全体に対する許容限度は適用されない。

リスクの特性解析

### 新しいTTCの導入 (Compound-specific TTC)

Relative frequency

Distribution of TD50

85% tile

0.15 μg/day

1 μg/day Dose

COC (Cohort of Concern)

COLC (Cohort of Less Concern)

リスクの特性解析

### 構造クラス別の許容レベル(10<sup>-5</sup>リスク)とその分布

Alert Name	Number in CPDB	% in CPDB	Number in Synthetic Routes	% in Synthetic Routes	Daily dose Resulting in a 1 in 100,000 Excess Cancer Risk [μg]						
					Min.	10%	25%	Med.	75%	90%	Max.
Aromatic amine or amide, N hydroxylamine	43	21.6	125	20.8	0.40	0.824	2.30	14.94	67.71	279.24	3636
N-Nitro or N-nitroso compound	34	17.1	0	0.0	0.003	0.04	0.098	0.35	2.61	6.98	38.52
Aromatic nitro compound	33	16.6	88	14.6	0.017	0.77	4.95	13.68	0	296.88	793.20
Alkylating agent	19	9.5	158	25.9	2.94	3.65	6.65	45.36	79.95	1149	1656
Aromatic azo compound	8	4.5	8	1.3	1.13	1.13	1.95	4.62	73.02	844.80	844.80
Epoxide	2	2.5	13	2.2	1.79	1.79	5.355	36.84	36.84	36.84	36.84
Halogenerated alkene	5	2.5	0	0.0	0.44	0.44	2.865	12.24	20.1	21.48	21.48

(Galloway et al, in preparation)

リスクの特性解析

### アルキルハロゲン化合物と、そのTD50

No.	STRUCTURE	SMILES CAS No.	Alert Class	TD50 (mg/kg/day)	TD50 (μg/kg/day)
1	<chem>CCl</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
2	<chem>CClC</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
3	<chem>CCl(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
4	<chem>CCl(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
5	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
6	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
7	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
8	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
9	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
10	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
11	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
12	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
13	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
14	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36
15	<chem>CCl(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C</chem>	7487-387-1	Alkyl Halide	1810	36

○:モノアルキルハロゲン化合物

Brigo, A. and Müller, L. (2011) Development of the Threshold of Toxicological Concern Concept and its Relationship to Duration of Exposure, In Genotoxic Impurities (ed. A. Tossabi), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

リスクの特性解析

### 化合物特異的許容摂取量

Note 5

- 調査したモノアルキルハロゲン化合物のTD50は36-1810mg/kg/day(最低値:36mg/kg/day)
- 36mg/kg/dayは43.2μgのTTCに相当
- 変異原性発がん物質のモノアルキルハロゲン化合物に関してはデフォルトの10倍のTTCレベルを許容できる

提案(EFPIA)

- 頻繁に遭遇する個別の変異原性不純物の許容量に関して、Q3Cのような表を作成する。

Step 2 サインオフと今後の予定

- ◆ 最終Step2文書の完成(11月21日)
- ◆ Step2文書へのポスタルサインオフ(1月10日;完了)
  - ・ 日本語翻訳作業(12月～2月)
- ◆ コメント募集(30～60日間)
  - ・ 日本コメント募集
  - ・ コメント内容の英訳作業
- ◆ EWGでコメント対応(2013年6月:ブラッセル)
- ◆ Step4(2013年:大阪)

平成25年2月7日 大野班班会議総会

## ICHQ3D: 金属不純物に関する研究

### 研究分担者

四方田千佳子 (国立衛研 薬品部)  
広瀬 明彦 (国立衛研 総合評価室)

### 研究協力者

三島 雅之 (製薬協)  
植西 祐子 (製薬協)  
前田 さゆり (医薬品医療機器総合機構)

注: 使用した訳語は必ずしも確定したものではありません

## Q3D サンディエゴ会議概要

➢セベリア会議のプレステップ2文書に対する多くのコメントに対処するため、文書を改訂して再度ICH関係者にコメントを求める方向で90%の作業を終了。

➢多くの時間、品質チームと安全性評価チームに分かれて文書の改訂、安全性評価再チェックを進めた。

➢品質チーム: コントロール部分をより詳細に記述し、より理解しやすいように文書を改訂

➢安全性評価チーム: 安全性評価の再チェックでPDE値改訂、最終的に規制値の数値整理

## リスク管理に関わる変更点

- Control threshold (コントロール閾値の設定): 30%  
金属不純物がPDEの30%以下と想定される場合には、さらなる管理を必要とされない。
- 容器包装に関する記述の追加: 容器包装が金属不純物量に寄与する可能性があることを記述
- 大容量注射剤の規制の検討: 容量が大きいため測定できない精度が要求される可能性がある。あまりに厳しくなるため、特別な取り扱いが必要
- 金属の分類  
As, Pb, Cd, Hgほど毒性が高くはないものをクラス2へ分類し、そのうち、天然にほとんど存在しないため、意図的に使用した場合のみアセスメントの必要な金属を特定した。毒性が強くないために特に管理を必要としない金属をクラス3とし、実際に管理が必要となる金属の数を減らした。

## 金属の安全性評価の見直しと改訂

- 安全性評価に使われた参考情報の記載
- ICH Q3Cにおける換算係数や方法論を一貫して適用
- 評価のためのデータが十分に無い場合に、PDEの最低値を $5\mu\text{g/day}$ とする妥当性を示した。
- 金属が塩として用いられる場合には元素量で表す。
- As, Cr, W, MoのPDE値が特に大きく変更された。

## Q3D プレステップ2改訂文書構成

- 1 Introduction 変更軽微
  - 2 Scope 変更無し
  - 3 Safety Assessment of Potential Metal Impurities
  - 4 Metal Classification
  - 5 Assessment and Control of Metal Impurities
  - 6 Speciation
  - 7 Analytical Procedures 変更無し
  - 8 Life-Cycle Management of the Control Strategy for Metal Impurities 変更無し
  - 9 Recommendations for Submission of Metal Impurities Control Strategy 変更無し
- Glossary  
Appendix 1: Method for Establishing Exposure Limits  
Appendix 2: Established PDEs for Metal Impurities  
Appendix 3: Individual Safety Assessments  
Appendix 4: Illustrative Example of the Assessment and Control of metal impurities

## Q3D プレステップ2改訂文書

### Introduction

- 医薬品製剤中の金属不純物にはいくつかの由来が考えられる。
  - ・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)
  - ・混入物として存在 (製造装置との接触, 医薬品製剤の組成物)
  - これらの金属は結果として製剤中で検出可能である。
- 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3つの部分からなる。
  - ・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
- 申請者は、PDE以下であれば、製造プロセスのコントロールにより可能であっても、規制値をより厳しく設定する必要はない。
- 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。

Q3D プレステップ2改訂文書

Scope (変更無し)

- 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、各種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、他の経路と経路、短期投与期間のもの等)。

3 金属不純物の安全性評価

- 3.1 金属不純物の経口、注射、インハレーションの投与経路ごとの安全性評価 後半変更なし
- 3.2 他の投与経路 変更無し
- 3.3 PDEより高い金属不純物の妥当性 変更無し
- 3.4 大容量注射剤における考え方(提案状態のまま)
  - 摂取量が少ないので分析が困難であることから別の対応が必要か?
  - Option 1 摂取量を100gとして評価
  - Option 2 摂取量を1000gとして評価
  - Option 3 ここを3.3に移動して、LVPでもより高いPDEを認めることができること記載する

LVPに関してはEWGから新たにアンケートを作成して輸液メーカーに配信予定

3 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の経口、注射、吸入の投与経路ごとの安全性評価

- 金属の一日許容曝露量(PDE)の設定に使われた手法に関しては、Appendix 1 に詳細に議論されている。
- 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調査により評価された。
- この過程は、ICHQ3C(R2)残留溶媒の方法に従っている。
- 安全性評価で考慮される因子の中で、PDE設定のために重要な事項の序列は、製剤中に存在しそうな金属の酸化状態、ヒトにおける曝露と安全性データ、最も妥当な動物における研究、投与経路、適切なエンドポイントや指標(IARC(発癌性)分類、動物発癌性、生殖毒性、標的臓器毒性)、最も長期の動物試験をPDE設定に使用した、注射剤や吸入剤の安全性評価において、データがないか、適切でないと考えられた場合にはPDE設定においてデフォルト値を用いた、PDEの設定に感作原性は考慮しなかった、吸入剤の特別な場合には可溶性の塩について検討した。
- PDEを設定するために十分なデータが無い場合には、いずれの投与経路においても最も低いPDEは $5\mu\text{g/day}$ とした。このPDE値は、子供の鉛曝露による認知障害のデータに基づいている。

3 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の経口、注射、吸入の投与経路ごとの安全性評価(続)

- 注射での投与: データは有るものの、評価には十分でない場合は以下のような係数を採用した。
  - 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% ファクターは1
- インハレーション: 情報が不十分か、TLV/TWAが無い場合、係数は100とする。TLV/TWAは24時間、週7日に換算。  
(TLV: ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) が勧告している曝露限界、TLV/TWA: 時間加重平均として示された曝露限界: ほとんどすべての労働者が毎日繰り返し曝露しても悪影響を受けることがない、通常1日8時間労働またはは週40時間労働に對しての時間加重平均濃度である。)
- ヒト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。

3 金属不純物の安全性評価

3.3 より高いPDE値設定の妥当性

特殊な場合にはより高いPDE値が許容可能である。以下のような場合が考えられるが、以下に限らない。

- 一日用量が低い
- 曝露期間が短い
- 適応症(生命の危機に関わる場合)

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。

4.0 金属の分類

このガイドラインに含まれる金属はリスクアセスメントを容易にするために分類された。

- クラス1: すべての投与経路で毒性のある金属。混入の可能性のあるあらゆる起源に対するリスクアセスメントが要求される。
- クラス2: 以下の考察が要求される毒性のある金属。
  - V, Mo, W, Se, Ni, Co: 混入の可能性のあるあらゆる起源のアセスメント
  - Au, Ti, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru, Ag: 天然由来がほとんど無いため、製造工程で意図して使用された場合にのみアセスメントが必要。
- クラス3: 経口投与では毒性が低い(PDEが高いが)、他の投与経路ではリスクアセスメントの考察が要求される。

Table 4.1 規制対象金属とその分類

Class 1	Class 2	Class 3
As, Pb, Cd, Hg	V, Mo, W, Se, Ni, Co, Au, Ti, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru, Ag	Sb, Ba, Li, Cr, B, Al, Cu, Sn



## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

- 5.1 一般原則
- 5.2 金属不純物の起源
- 5.3 アセスメント- 含有される可能性のある金属の特定
- 5.4 アセスメント- 分析と評価
- 5.5 PDEと濃度の変換
- 5.6 アセスメントの要約
- 5.7 金属不純物のコントロール
- 5.8 バイオテクノロジー製剤に対する特別な考察

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.1 一般原則

アセスメントは以下のようなステップで行われる。

**特 定**：製剤の製造工程で金属不純物の既知のあるいは可能性のある起源を同定する。個々の金属の製剤の製造における複数の起源の可能性を考慮する。

**分 析**：製剤中の金属の存在の可能性を決定する。同定された金属のレベルを手元にあるデータや過去のデータ、文献値から評価する。金属の天然の存在を考慮して、製剤中で見いだされる可能性を探る。予測される又は経験的な存在レベルを決定する。

**アセスメント**：測定されたあるいは予想されるレベルをPDEと比較する。レベルが管理の閾値よりも小さいかどうかを評価する。

**コントロール**：製剤中の金属の管理戦略を文書化して説明する。上流での管理、品質システムでの管理、工程管理、物質管理、原料、原体、製剤における規格化を行う。

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.2 金属不純物の起源

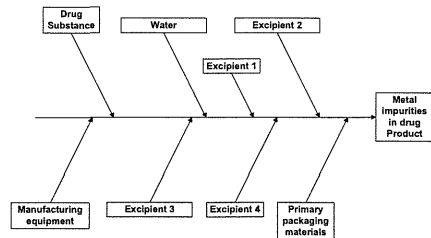
製剤の製造過程を考慮すると、金属不純物のソースはいくつかに大きく分類される。

- ・原薬、試薬、出発物質あるいは添加剤の調製に至る反応工程で意図して添加された金属（例えば金属触媒）
- ・製剤の調製に使われる原薬、試薬、出発物質あるいは添加剤中に存在が知られているか疑われる金属（混入または天然由来）
- ・製造装置から製剤中に移行することが知られているか疑われる金属
- ・容器包装から漏出することが知られているか疑われる金属

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.2 金属不純物の起源(続)

製剤の製造に用いられる典型的な物質と組成物の図を示す。アセスメントの間に、製剤への金属不純物の寄与を決定するためには、個々の物質や組成物の寄与を考慮しなければならない。



## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.3 存在の可能性と重大性の考察

#### 意図的に添加された触媒や試薬に由来する金属

特定し、減らすか消失させる技術は、使用した金属により容易に選択され、定められる。このグループに属する金属は表3.7.1のClass2である。

#### 添加剤や試薬中に天然由来か、混入により含まれる金属

天然含有量が大きく変動するため、アセスメントではこの変動を考慮しなければならない。この種の金属は一般的に多くはない。

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.3 存在の可能性と重大性の考察 (続)

#### 製造装置に由来する金属不純物

この種の金属はクラス2に分類されている。この金属のアセスメントは、類似の工程やユーティリティを用いている多くの製剤で同一である(例えば製薬用水など)。

#### 容器包装から漏出する金属

特別な製剤のタイプと容器との相互作用がありがちであるという科学的な理解に基づいて金属を特定する。容器包装が金属を含まない場合にはアセスメントは不要である。固形製剤に漏出する可能性はほとんど無いと考えられ、アセスメントの必要はない。溶液あるいは半固形製剤では、可能性が高い。考慮すべき要因としては以下のようなものがある。

- ・親水性/疎水性
- ・イオン含量
- ・pH
- ・温度(冷蔵と室温、製造条件)
- ・接触面積
- ・容器や構成要素の組成
- ・最終滅菌
- ・包装工程
- ・構成要素の滅菌
- ・移動

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.4 アセスメント 分析と評価

金属不純物の特定過程が終わると、金属のリストが集まる。金属の起源は一つの場合もあれば、多くの起源から入ることもある。多くの金属が、存在する可能性や、PDEを超えるかどうかというアセスメントにより、除外される。アセスメントの正確な完結には、金属不純物量のデータが必要かも知れない。

このアセスメントのためのデータは、これに限らないが、以下のような多くのものが含まれる。

- ・まえもって有する知識 ・掲載論文 ・類似の工程から得られたデータ
- ・製剤の組成物の分析 ・製剤の分析 ・供給元の情報やデータ

PDEは製剤に対して設定されているので、コントロール手段を取り込むには、予想されるあるいは知られている金属不純物量をPDEと比較する必要がある。これにはいくつかの方法があるので、どのOptionが最も適切か、金属起源と考えあわせて、考える必要がある。

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.5 PDEと濃度の間の変換

この文書でのPDEは製剤の最大1日投与量からの最大許容量を $\mu\text{g/day}$ で与えている。製剤中や組成中の金属を評価するためには、PDEを濃度に変換する必要がある。

許容濃度は申請者に新たな要求を課さないが、以下のことが意図される。

- ・リスクアセスメントのツールとしてPDEと予想濃度を比較
- ・上流での管理の一助として、供給者との議論に使われる。
- ・工程管理の目標濃度を設定する。
- ・規制当局に金属不純物の管理に関する情報を提供する。

以下に示すOptionの議論は、原薬や添加剤に由来する金属不純物の寄与に限定しており、完全にアセスメントをするためには、他の起源についても言及しなければならない。

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.5 PDEと濃度の間の変換 (続)

#### オプション1

1日摂取量が10gを超えない製剤における製剤の組成中の共通の許容濃度

ここでは次式において製剤の1日摂取量を10gとした計算値をAppendix 2の表A.2.2と比較する

$$\text{濃度 } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日摂取量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

製剤中のすべての原薬、添加剤などが濃度限度値に適合していれば、製剤中にどのような量比でも使用できる。

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.5 PDEと濃度の間の変換 (続)

#### オプション2a

1日摂取量が規定された製剤における製剤の組成中の共通の許容濃度

実際の製剤の1日摂取量(g/day)を用いて、式(1)から、濃度限度値を計算する。

#### オプション2b

1日摂取量が規定された製剤における製剤の組成中の等しくない分布による許容濃度

実際の製剤中の各成分に含まれる金属の濃度からPDEへの寄与を計算し、Appendix 2 表A.2.1のPDE( $\mu\text{g/day}$ )と比較する。

リスクアセスメントにより存在する可能性のないものは量的な評価は不要

$$\text{PDE } (\mu\text{g/day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

k = 製剤中のN成分に対する付与記号

C<sub>k</sub>: 成分k中の金属濃度( $\mu\text{g/g}$ )

M<sub>k</sub>: 最大1日摂取量の製剤中の成分kの含量

#### オプション3

最終製剤の分析

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.6 アセスメントの要約

以上のようなプロセスで、申請者はさらなるコントロールを要する金属に焦点を当てることができる。多くの因子が、製剤中の不純物量に影響を与えるため、アセスメントでは考慮する必要がある。以下のようなことが含まれるが、これらに限らない。

- ・更なる製造工程による金属不純物の除去能
- ・天然由来金属(意図した混入に依らない金属)
- ・特異的な起源による金属不純物の存在のかねてからの知識

一般的に、金属不純物の製造装置やユーティリティーからの混入は、無視できる程度であり、適切なGMPを遂行することで対処される。初期の設備の設計や、ユーティリティーの適格性は、プロセスの適格性の一部であり、鉄、クロム、ニッケルのような金属不純物の特定が想定される。もし、寄与が無視できない場合、リスク評価の一部として金属量がレビューされるべきである。

金属不純物量の重大性を考慮するとき、コントロール閾値はPDEの30%と定義される。30%以下であれば、その金属はさらなるアセスメントを必要としない。PDEの30%値は、PDEを超えることが無いと思われる妥当な値である。

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.6 アセスメントの要約

コントロール閾値の適用にあたり、測定値のバラツキが考慮されるべきである。重要な因子として以下のようなものがある。

- ・分析法によるバラツキ
- ・特定の起源による金属不純物量のバラツキ
- ・製剤中の金属不純物量のバラツキ

金属不純物が特定され、濃度が定量されれば、申請者はシナリオを考える必要がある。

- ・測定された、あるいは予測された金属不純物濃度はコントロール閾値よりも小さく、さらなる管理は要求されない。
- ・測定された、あるいは予測された金属不純物濃度がコントロール閾値を超える場合には、PDEを超えないことを示すためにさらにコントロールが必要である。

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.7 金属不純物のコントロール

金属不純物のコントロールには、金属の存在量を減らすか、そのまま受け入れるかの決定、存在する金属のアセスメントで特定され、評価されたそれぞれの濃度などが含まれる。

アセスメントにより金属不純物量がコントロール閾値よりも低い場合には、それ以上のコントロールは要求されない。

コントロール閾値を超える場合には、設定した管理方法で、PDEを超えないことを保証する必要がある。

製剤中の金属イオンをコントロールするためには、多くの管理要素や手法がある。

- ・製造工程において、金属不純物を減らす、特異的、非得意的な精製ステップの特定
- ・製造工程の工程内あるいは上流における金属不純物のコントロール
- ・原料や添加剤の規格の設定
- ・原薬の規格限度値の設定
- ・製剤の規格限度値の設定
- ・製剤の製造過程で使われる物質の局方規格への適合性
- ・容器包装の選択

## 5 金属不純物のアセスメントとコントロール

### 5.8 ハイテクノロジー製剤に対する特別な考察

バイテク製剤では、金属不純物が安全性に懸念が生じるような量を含むリスクは低いと考えられる。

これは次のようなファクターによる。

- 金属が、触媒や試薬として使われることは無い。
- 金属は細胞培養の培地に痕跡程度に使用される。
- バイテク工程で用いられるクロマトグラフィーステップ、透析、限外ろ過/ダイアフィルトレーション等の典型的な精製法で細胞培養/発酵ステップや製造機器などに由来する金属を無視できるレベルにまで減らす能力を有している。

バイテクによる原薬では、一般的には金属のコントロール戦略は必要ない。バイテク原薬が、合成化合物を含む場合(例えば抗体-医薬品複合体)には、低分子部分の金属不純物に対する適切なコントロールがなされるべきである。

製剤の製造におけるソース(例えば添加剤)や、他の環境由来の金属に関しては、考慮されるべきである。

## 6 スペシエーション

スペシエーションは金属不純物の酸化状態、有機化合物または複合状態による分類と定義される。

PDEは製剤中に存在する可能性のあるものについて設定した。一つ以上の存在の可能性がある場合には、より毒性の高いものについてPDEを設定した。

申請者はスペシエーションの情報提供が望ましい、このような情報により、より関連する種に対してより高いレベルを正当化することができる。

## 7 分析操作

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ある。

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はすでに、一般試験法として <233> Elemental Impurities-Procedures を掲載しており、EPも検討中。USPがCPとなる予定。

## 8. ライフサイクルマネジメント

### 9. 申請書におけるコントロール戦略の記載

#### 8. ライフサイクルマネジメント

金属不純物含量に影響を与えるような変更が行われた場合には、金属不純物の再評価を行わなければならない。そのような変更には以下のようなもの考えられるが、限定されない。

合成経路、添加剤の供給元、原料、工程、装置

#### 9. 申請書における金属不純物のコントロール戦略の記載

金属不純物のコントロール戦略は 3.P.5.6

それぞれの成分に関しては、

原薬: 規格及び試験方法の妥当性(3.2.S.4.5)

製剤: 規格及び試験方法の妥当性(3.2.P.5.6)

添加剤の管理: 規格及び試験方法の妥当性(3.2.P.4.4)

## Appendix 2 Established PDEs for Metal Impurities

(注: 数値は確定ではなく、今後変動の可能性がある)

Metal	PDE(µg/day)			Metal	PDE(µg/day)		
	Oral	Parenteral	Inhalation		Oral	Parenteral	Inhalation
As	15	15	15	Se	200	100	100
Pb	5	5	5	Mo	50	5	500
Au	10	10	5	Ni	2000	100	5
Tl	10	5	5	Ag	3000	500	50
Cd	5	5	5	W	40000	20000	5000
Hg	50	5	5	Cu	1000	100	15
Ir*	500	50	5	Sb	1000	500	25
Os*	500	50	5	Ba	10000	1000	500
Rh*	500	50	5	Sn	6000	500	50
Ru*	500	50	5	Li	1000	500	25
Co	100	10	5	Cr	10000	1000	10
Pd	100	10	5	B	2000	2000	1000
Pt	500	50	5	Al	50000	Different regional regulations	5000
V	100	10	5				

\*Insufficient data to establish an appropriate PDE; the PDE was established based on Pt PDE.

Alでは、注射に対しては各種で異なる規制をしているためここでは各種対応としている

### 今後の流れ(予定)

- ▶ Q3Dプレスステップ2改訂文書は、ICHに関わる関係者に再度公開し、得られたコメントをステップ2へ活用する。
- ▶ 全体のコメントを参考に、2012年12月から2013年3月上旬まで意見募集。2013年3-5月にQ3D文書の修正。
- ▶ 2013年6月 ICHブラッセル会議でステップ2文書完成。
  
- ▶ 国内: **Q3D厚生労働研究班**を1月から始動した。  
製薬協(井越伸和, 大久保恒夫, 高木由記子, 福津直人,  
百瀬洋介, 山下博子, 若林三都子, 岡鼻仁生)  
添加剤協会, 輸液メーカー  
厚労省, PMDA, 国衛研

## 医薬品・治療薬の有効性及び安全性 に係わる製造・品質管理・評価技術 に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所 奥田晴宏 (分担研究者)  
医薬品医療機器総合機構 安藤 剛(研究協力者)

## Q11ガイドラインの円滑な実施の ために考慮すべき要素

奥田晴宏

### Q11 EWGの活動

1. 2007年 9月 ICH Quality Satellite Roundtable Meeting,
2. 2008年 4月 Concept Paper
3. 2008年 6月 第1回EWG会議 ICH Portland, USA (Draft 1)
4. 2008年 11月 第2回EWG会議 ICH Brussels, Belgium
5. 2009年 6月 第3回EWG会議 ICH 横浜 (Draft 2)
6. 2009年 11月 第4回EWG会議 ICH St. Louise, USA (Draft 3a)
7. 2010年 6月 第5回EWG会議 ICH Tallinn, Estonia (Draft 4a)
8. 2010年 11月 第6回EWG会議 ICH 福岡 (Draft 5)
9. 2011年 5月 Step2 Sign-off
10. 2011年 6月～9月 Step 3 Public Comments
11. 2011年 11月 第7回EWG会議 ICH Sevilla, Spain (Pre-step4 Draft)
12. 2012年 4月 17日 Sign-off (内容は昨年報告時から変化なし)
13. 2012年 5月 1日 ステップ4
14. 2013年 1月 翻訳終了;コメント回答作成 ほぼ終了

### 本ガイドラインの構成

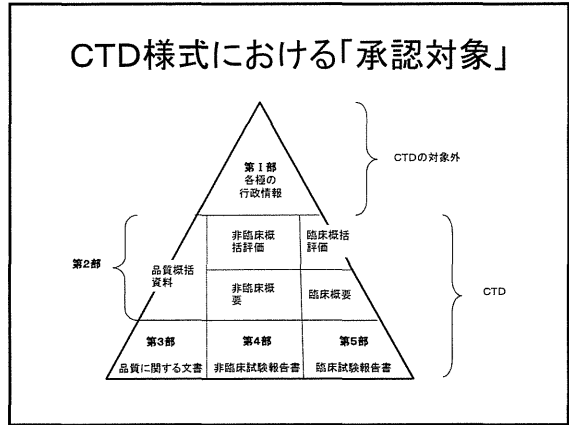
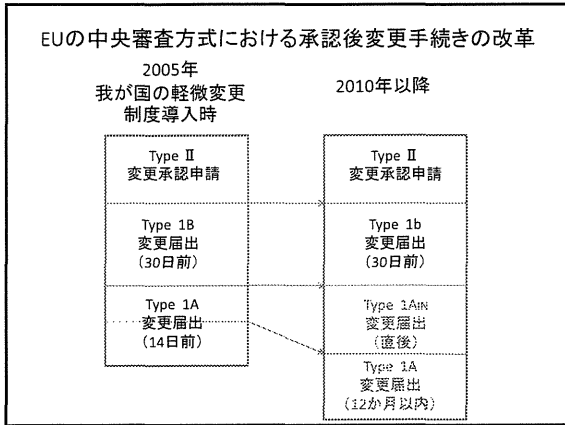
- 承認前→製造工程の開発～管理戦略の策定
- ↓
- 承認・製造→プロセス・バリデーション/プロセス  
評価
- ↓
- 市販後→ライフサイクルマネジメント
  - 市販後段階における一貫した品質保証
  - 製造会社の品質システムも経営陣の責任
  - 継続的改善の推奨

### ライフサイクルマネジメントの際に考慮すべき 規制のフレームワーク

	日本	米国	EU
変更管理 の分類	改正薬事法に 基づく医薬品 等の製造販売 承認申請書記 載事項に関す る指針につい て(Feb. 2005)	Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004)	Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products (2010)
変更管理 プロト コール		Guidance for Industry Comparability Protocols - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (Feb.2003)	Questions and answers on post approval change management protocols (March, 2010)

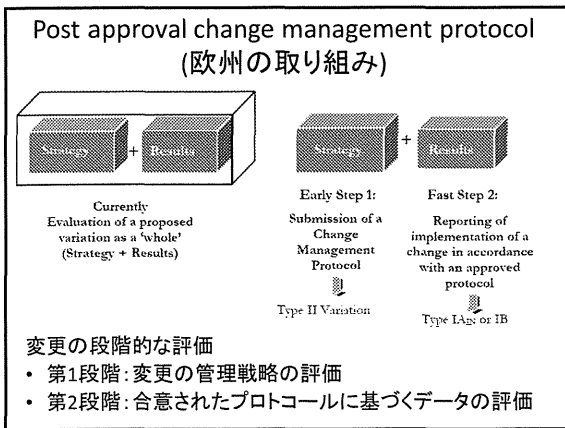
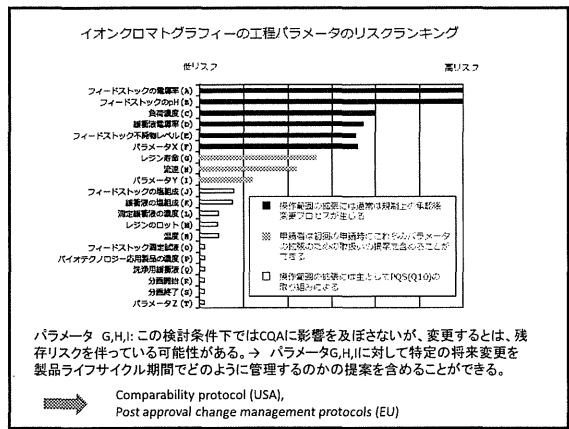
### 各極の変更管理区分

変更 レベル	日本	米国	EU
大	一部変更承認 申請	Major Change (Prior approval supplement)	Type II variation Application for approval of variation
中		Moderate change (Supplement-changes being effected) 1) Supplement-changes being effected (CBE) in 30 days	Type IB variation waiting period of 30 days before implementing the change
	軽微変更届出 出荷後30日 内の軽微変更届	2) Supplement-changes being effected (CBE)	Type IA <sub>not</sub> variation notified immediately
小		Minor Changes (Annual report)	Type IA variation submitted by the marketing authorisation holder (MAH) within 12 months after implementation



### ライフサイクルマネジメントの円滑な運用ー1

- 申請者は、製品ライフサイクルの間に、管理戦略の変更も含め将来予想される特定の変更がどのように運営されるのかの提案を初回申請の中に入れることができる。
- バイオテクノロジー応用医薬品の工程パラメータのライフサイクルマネジメントの例を、例2に示す。



- ### プロトコールに記載すべき内容
- 変更を実施する合理的理由と妥当な判定基準を設定するに十分な知見を有していることの説明
  - 変更内容の詳細(既承認との違いの明確化)と提案する変更の実現可能性(開発またはパイロットスケールデータ)
  - 変更のリスク評価
  - リスクを特定し、取り扱う管理戦略の適切性に関する検討
  - 実施すべき試験、試験方法および判定基準(申請する変更が製品品質に与える影響を評価するために使用されるもの)
  - バイオリジクスに関しては変更前後でのcomparabilityを実証するために使用される方法
  - 安定性試験計画(必要に応じて)
  - 承認されたプロトコールが有効でなくなった場合に更新することに関する誓約
  - 1つのプロトコールに複数の変更が取り扱われる場合に、変更がどのように関連しているか、1つのプロトコールで同時に検討することが有効であることを記載
  - 化学合成医薬品の場合、変更の実施を関係監督官庁に報告する方法 (Type 1A, Type 1Ain, Type 1B)

## プロトコルの申請と評価手続き

- プロトコルは初回申請と同時あるいは承認後単独でも申請可能
- 初回申請と同時にプロトコルが申請された場合には、販売承認手続きに適用される規則に従う
- 単独で申請された場合には、Type II の手続き(60日)に従う
- 承認されたプロトコルの変更はType 1Bの手続き(30日)に従う

## プロトコルに従い試験を実施した後「変更」を行う方法

- プロトコルに従って試験を行い、その試験結果が判定基準を満たすことが前提
- プロトコルの試験実施における有効性
- プロトコルに従った変更はType 1in Type 1Bで実施
- Type 1inの変更がプロトコルの評価時に合意されているときには、変更内容の事前評価なしに実施できる。
- Type 1Bの変更の場合には、監督官庁から通知があった後に、変更を実施する

医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係る  
製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究

免疫細胞療法に使用する製剤の  
品質確保のガイドライン案の作成

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
安藤 剛

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)  
2013年2月7日

## 免疫細胞療法の種類 (高度医療に認められた技術)

- リンパ球活性化療法
  - 転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導  $\gamma\delta$  T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法(東京女子医科大学病院)(高度医療番号026)
  - 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法(Chiba-NKY)(千葉大学医学部附属病院)(高度医療番号36)
  - 標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T細胞を用いた免疫細胞治療(東京大学医学部附属病院)(高度医療番号039)
- 樹状細胞療法

## 今後の検討課題

平成23年度報告会資料

- 原材料の管理方法の検討
  - ヒト由来細胞・組織加工医薬品指針等を参考に、必要な考え方の明確化
- 製造工程の考え方の検討
  - ヒト由来細胞・組織加工医薬品指針等を参考に、必要な考え方の明確化
  - ICH-Q11等の考え方の適応
- 特性解析を行うことが推奨される検査項目の検討
- 品質管理のための具体的な試験項目の検討

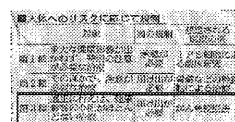
## がん免疫細胞療法の課題

平成23年度報告会資料一部改変

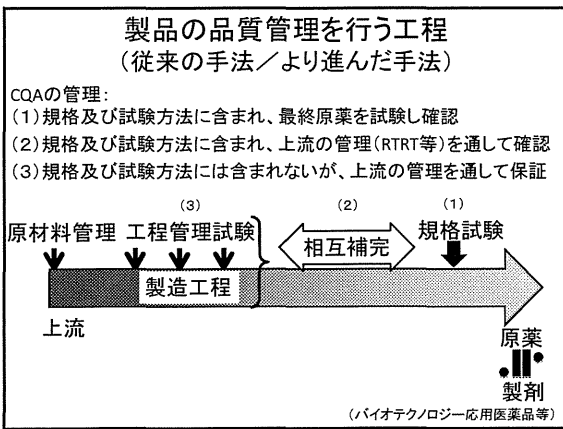
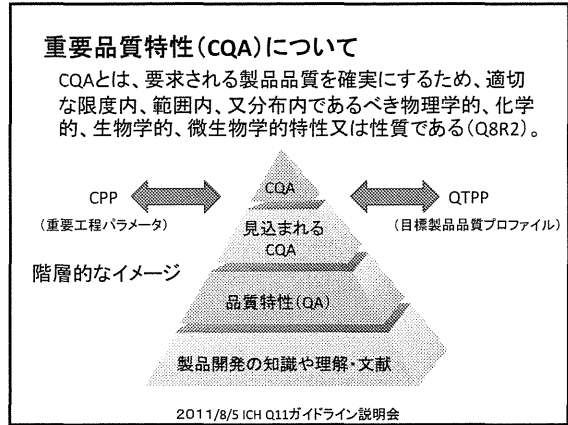
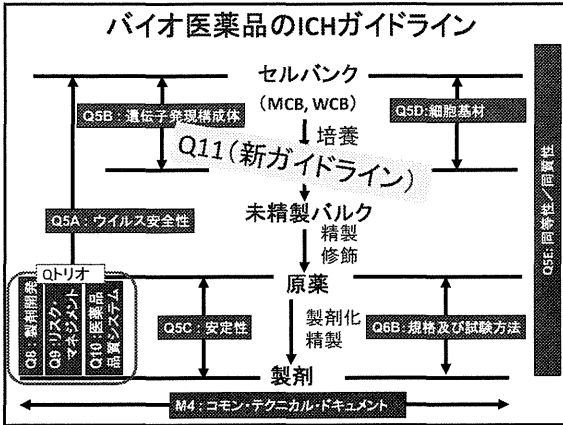
- 多くの医療機関でがん免疫細胞療法が実施されている。
- 国内外でがん免疫細胞療法の有効性を示唆する報告が多数されてきているが、製品の品質確保に関する指針がない。



製品の品質確保のための考え方を示す必要がある



平成25年1月29日朝日新聞



- ### 参考指針
- 平成23年度報告会資料
- 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」
    - 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
      - 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等
      - 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等

### 調査対象

**欧州**

Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)

Potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (EMA/CHMP/BWP/271475/2006)

**米国**

Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy March 1998

Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) April 2008

Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products January 2011

### 製品の特性解析

平成23年度報告	欧州	米国
1. 目的細胞の細胞数、回収率、生存率	2. 確認試験 (Identity) 表現型/遺伝子型 (遺伝子発現、抗原提示、生物活性)	1. 目的細胞の細胞数、生存率
2. 確認試験 フローサイトメトリー 活性化マーカー	加工した細胞の特性解析 加工した細胞について、加工に伴う変化を捉えるために、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その能動的な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。	2. 確認試験 細胞表面マーカー 又は 遺伝子多型
3. 細胞の純度試験 目的細胞の純度 (NK細胞、γδT細胞等) 目的外細胞の純度	同種細胞の場合 組織適合性指標 遺伝子多型	3. 細胞の純度試験 目的細胞の純度 目的外細胞の純度



平成23年度報告	製品の特性解析 欧州	米国
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		4. 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 サイトカイン、増殖因子、抗体、ヒーズ、血清
5. 製造工程由来不純物試験 原材料(培地成分など)を考慮して設定		5. 製造工程由来不純物試験 目的物質由来不純物 製造工程由来不純物
6. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験		6. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
7. エンドキシン試験		7. エンドキシン試験又は発熱性物質試験
8. ウイルス試験 HIV及びHTLVIは否定が必要		8. ウイルス試験
<small>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材料及びQdA: 型肝炎(BHB)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒト細胞白血病ウイルス-1、ヒト免疫不全ウイルス2型、エンドキシン、マイコプラズマ、細菌、真菌、異常プリオン等            当該細胞利用時に考慮(否定)が必要な感染性物質:            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、麻疹、トシボネー、クラミジア、淋菌、結核菌等</small>		

平成23年度報告	製品の特性解析 欧州	米国
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		9. 効能試験 10. 力価試験 生物学的分析法
10. 力価試験 細胞から分泌される特定の生理活性物質の分泌が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要		10. 力価試験 生物学的分析法
<small>In vivo:            ・ヒト主要組織適合抗原が発現したトランスジェニック動物            ・免疫寛容動物(無胸腺マウス等)            In vitro:            ・細胞表面マーカー            ・活性化マーカー            ・分泌因子            ・単一遺伝子産物の発現            ・タンパク質発現パターン            ・特異的抗原(例えばがん特異的抗原、がん関連抗原)            ・作用機序に関連することが明らかになっている場合は、フローサイトメーター等で定量することも可能かもしれない。            ・細胞数            : 生物活性との関係を示す必要がある。</small>		
<small>In vivo:            ・ヒト主要組織適合抗原が発現したトランスジェニック動物            ・免疫寛容動物(無胸腺マウス等)            In vitro:            ・細胞表面マーカー            ・活性化マーカー            ・分泌因子            ・単一遺伝子産物の発現            ・タンパク質発現パターン            ・特異的抗原(例えばがん特異的抗原、がん関連抗原)            ・作用機序に関連することが明らかになっている場合は、フローサイトメーター等で定量することも可能かもしれない。            ・細胞数            : 生物活性との関係を示す必要がある。</small>		
<small>In vivo:            ・ヒト主要組織適合抗原が発現したトランスジェニック動物            ・免疫寛容動物(無胸腺マウス等)            In vitro:            ・細胞表面マーカー            ・活性化マーカー            ・分泌因子            ・単一遺伝子産物の発現            ・タンパク質発現パターン            ・特異的抗原(例えばがん特異的抗原、がん関連抗原)            ・作用機序に関連することが明らかになっている場合は、フローサイトメーター等で定量することも可能かもしれない。            ・細胞数            : 生物活性との関係を示す必要がある。</small>		
<small>In vivo:            ・ヒト主要組織適合抗原が発現したトランスジェニック動物            ・免疫寛容動物(無胸腺マウス等)            In vitro:            ・細胞表面マーカー            ・活性化マーカー            ・分泌因子            ・単一遺伝子産物の発現            ・タンパク質発現パターン            ・特異的抗原(例えばがん特異的抗原、がん関連抗原)            ・作用機序に関連することが明らかになっている場合は、フローサイトメーター等で定量することも可能かもしれない。            ・細胞数            : 生物活性との関係を示す必要がある。</small>		
<small>In vivo:            ・ヒト主要組織適合抗原が発現したトランスジェニック動物            ・免疫寛容動物(無胸腺マウス等)            In vitro:            ・細胞表面マーカー            ・活性化マーカー            ・分泌因子            ・単一遺伝子産物の発現            ・タンパク質発現パターン            ・特異的抗原(例えばがん特異的抗原、がん関連抗原)            ・作用機序に関連することが明らかになっている場合は、フローサイトメーター等で定量することも可能かもしれない。            ・細胞数            : 生物活性との関係を示す必要がある。</small>		
<small>In vivo:            ・ヒト主要組織適合抗原が発現したトランスジェニック動物            ・免疫寛容動物(無胸腺マウス等)            In vitro:            ・細胞表面マーカー            ・活性化マーカー            ・分泌因子            ・単一遺伝子産物の発現            ・タンパク質発現パターン            ・特異的抗原(例えばがん特異的抗原、がん関連抗原)            ・作用機序に関連することが明らかになっている場合は、フローサイトメーター等で定量することも可能かもしれない。            ・細胞数            : 生物活性との関係を示す必要がある。</small>		

単独又は組み合わせ

平成23年度報告	製品の特性解析 欧州	米国
	11. 造腫瘍性 細胞の形質転換や造腫瘍性のリスクを予測するために、細胞構成物の造腫瘍性の評価をすべきである。 例えば、細胞増殖能、外部刺激依存、アポトーシス刺激の応答、染色体移動	
<small>薬4章 細胞・組織加工医薬品等の品質安全性試験            ・株化細胞を用いた場合には、適切な動物モデル等を用いて、腫瘍形成及びがん化の可能性についてを評価し、明らかにすること(同様)。            ・製造工程で培養液成分の過剰が行われている場合には、遺伝子毒性試験を実施し、必要に応じて細胞毒性試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には腫瘍性ウイルスがその複製を促進するかを調査すること。また、培養方法が遺伝子発現などに影響を及ぼしていることを明らかにすること。            ・また、導入遺伝子及びその産物の性状について、遺伝子・安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性についてを評価し、明らかにすること(同様・自己)。</small>		

今後の検討課題
<ul style="list-style-type: none"> <li>原材料の管理方法の検討               <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト由来細胞・組織加工医薬品指針等を参考に、必要な考え方の明確化</li> </ul> </li> <li>製造工程の考え方の検討               <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト由来細胞・組織加工医薬品指針等を参考に、必要な考え方の明確化</li> <li>ICH-Q11等の考え方の適応</li> </ul> </li> <li>特性解析を行うことが推奨される検査項目の検討</li> <li>品質管理のための具体的な試験項目の検討</li> </ul>

平成25年2月7日 研究会総会  
 医薬品・医療機器等シミュレーションサイエンス総合研究事業  
 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究(H24-医薬一指定-026)

## 小児治験ガイドライン についての研究

国立成育医療研究センター  
 臨床研究センター 治験推進室  
 中村 秀文

3

## 報告内容

1. インフォームドアセントの検討
2. 他施設CRCとの意見・情報交換
3. 小児関連ガイドラインと検討課題候補について
4. その他、関連する話題提供

2

## インフォームドアセントについて

- ・ 年齢、理解度に併せて、どのような内容を説明すれば適当か？
- ・ 年齢により理解できる言葉は？

説明ツールの1つとして、治験活性化5カ年計画中核・拠点医療機関でインフォームドアセント文書の統一フォーム（雛型）を作成した

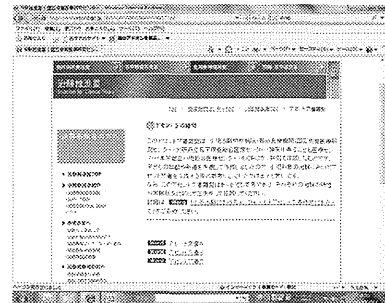
小学生用文書	・ 小学校1～3年生 ・ 小学校1年生で学習する漢字を使用
小学生用文書	・ 小学校4～6年生 ・ 小学校4年生で学習する漢字を使用
中学生用文書	・ 中学生

\* 分類は、理解度の目安として作成しており、疾患や本人の理解度により最適なものを使用するようにしている。  
 \* 高校生以上は説明文書・同意書ともに代読者用と同じものを使用して説明している。

3

## HPIによるアセント文書雛型の公開

平成24年4月より

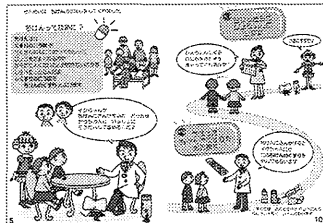


<http://www.ncchd.go.jp/center/clinical/chiken-ira11.html>  
 さらに、企業や研究者にたいしてもアセント文書作成支援を実施中

4

## 学童期の小児を対象とした治験説明の評価 ～インフォームド・アセント時使用パンフレットを使用して～

- ・ 「小児を対象とした治験があることを知っている」と回答した方は16.1%にとどまった(永縄他, 2009年)
- ・ 治験実施計画書の内容を記載したアセント文書とともに、説明補助ツールであるパンフレットを併用して説明



2010年よりパンフレットの改訂に取り組んだ。  
 ① 主要な対象を学童期と想定し使用する漢字を制限する、  
 ② 親しみやすいオリジナルキャラクターを活用する、  
 ③ 治験を現実的かつ主体的にとらえられるようにする、  
 ④ 読み聞かせてできるスタイルにする、等の配慮を行った。

5

## 学童期の小児を対象とした治験説明の評価 ～インフォームド・アセント時使用パンフレットを使用して～

責任研究者  
 野村智実： 看護部・治験推進室CRC  
 分担研究者  
 中村秀文： 治験推進室 室長  
 佐古まゆみ： 治験推進室 医師  
 宮前由里恵： 治験推進室CRC  
 武井順平： 治験推進室CRC  
 研究協力者  
 渡部静： 看護部・治験推進室CRC  
 高橋仁美： 看護部・治験推進室CRC

6

### 学童期の小児を対象とした治験説明の評価 ～インフォームド・アセント時使用パンフレット～

新パンフレットは、2012年2月より使用を開始し4名の学童後期の候補患者に対してインフォームド・アセント時に使用

<方法>

- 学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行い、治験説明について評価する

<方法と対象>

- 面接時は質問紙の回答を見ながら、回答の理由や回答から発展した内容を中心に面接を行う。
- 当初は、学童期にパンフレットを用いて治験説明を受け、かつ治験に参加した小児が4名いるため、小児とその保護者の計8名、さらに今後説明を受け、参加した小児と保護者にも実施

7

### 第7回 小児CRCの会

- 日時:2012年9月1日(土) 10:30~11:30
- 場所:大宮ソニックシティ
- 参加施設(順不同、施設法人名略):  
香川小児病院、福山医療センター、大阪市立総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、自治医科大学附属病院、神奈川県立こども医療センター、済生会横浜市東部病院、東京大学医学部附属病院、東京都立小児総合医療センター、国立成育医療研究センター
- 1. 「小児治験の問題点と工夫」について
- 2. 小児治験を実施する上での課題
  - 遺伝子検査の取扱いについて
  - 20歳での評価のある試験への対応
  - 文書保管について



8

### 報告内容

- インフォームドアセントの検討
- 他施設CRCとの意見・情報交換
- 小児関連ガイドラインと検討課題候補について
- その他、関連する話題提供

9

### ICH topic E-11関連の最近の動き

- FDA内では2011年末ころから修正に向けての検討が開始されていた模様
- FDA、EMA、MHLW/PMDA間での話し合い(まずはどういう形での再検討を行うかなどについて)が開始されている模様
- Addendum vs Revision?
- 製薬協小児プロジェクトチームとは、海外ガイドラインの内容などを共有
- 製薬協小児プロジェクトチームでは、pediatric decision tree の検討が行われた

10

### 昨年度に内容を報告した海外ガイドライン

- 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」について
- 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」について

11

### その他の最近のガイドライン

Paediatric clinical trials guidance for assessors  
June 2011, World Health Organization

Report: SURVEY OF CURRENT GUIDANCE FOR  
CHILD HEALTH CLINICAL TRIALS

The StaR Child Health Project: Standards for  
Research with Children

- F.N.J. Frakking, J.H. van der Lee, T.P. Klassen, M. Offringa, for the StaR-Child Health Group
- 1999年2月から2009年2月に出た小児臨床試験関連ガイドラインのシステマティックレビュー
  - 18 Scientific Publications and 22 Internet Guidelines

12

### SURVEY OF CURRENT GUIDANCE FOR CHILD HEALTH CLINICAL TRIALS

The *Star Child Health Project: Standards for Research with Children*

- The major problems of the guidelines included in this review are the following. First, the lack of empirical evidence for the recommendations. Second, the guidelines told 'what one should aim to do', but not 'how to do it'. And, third, the lack of transparency of the development process.
- All the guidelines received very low quality scores on all the domains of our adapted version of the AGREE instrument.

23

### GRiP: Global Research in Paediatrics

★欧米21関連機関と連携した研究プロジェクトに参加 (7/2020年~)

(WHO, CDC, ECDC, EMA, FDA, ICH, NIA, NIH, NLM, NPSA, NRC, NRS, NTA, NTP, NTPA, NTPB, NTPC, NTPD, NTPF, NTPG, NTPH, NTPI, NTPJ, NTPK, NTPL, NTPM, NTPN, NTPO, NTPP, NTPQ, NTPR, NTPS, NTPT, NTPU, NTPV, NTPW, NTPX, NTPY, NTPZ)

GRIP: Global Research in Paediatrics  
EU Framework Programme 7 Funding: Proposal No. 261060, 2011-2016

#### WORK PROGRAM

1. 小児臨床薬理・医薬品開発の国際共同トレーニングプログラム構築
2. 小児医薬品の製造販売後調査・疫学調査の共通インフラ構築
3. 小児研究の互換性 (interoperability) を高めるための研究ツールの開発
4. 小児臨床試験の新しい手法の開発 (M. Offringaも関与)
5. 小児創形検討
6. 産生現における医薬品開発
7. 普及とネットワーク化  
・製薬企業とも連携
8. 科学的連携
9. 進捗管理

24

### EUCROF/RIPPS/EMA Conference Methodological Approaches to Overcome the Challenges of Drug Evaluation in Children London - 18 April 2013

1. Modeling – simulation and extrapolation  
– Chairs: Lutz Harnisch, MD; Martine Dehlinger-Kremer, PhD
2. Adaptive and sequential designs  
– Chairs: Peter F Thall, PhD; Piergiorgio Galletti,
3. Observational approaches  
– Chairs: Gerard Pons, MD, PhD; Amparo Alemany Pozuelo
4. Acceptance of the patients  
– Chair: Agnes Saint Raymond, MD (EMA) and Deirdre McIntosh, PhD, EUCROF, UK

25

### ICH E-11の論点(私見)

- 新生児を含む適切な年齢群への臨床試験の実施  
– EMAでは新生児の臨床試験ガイドライン案も作成されている
- 薬用量設定・薬物動態評価の方法論  
– Pharmacometrics の活用
- 小児剤形についてどこまで踏み込むか
- 新規方法論をどれだけ盛り込めるか

26

### 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation 8 July 2012 EMA

Addressing unmet needs: Neonates

The PDCO routinely requests applicants to include neonates in clinical trials, almost doubling the number of plans that include neonates

Table 2: Comparison of proposals versus PDCO requirements in respect of neonates.

Applications and PDCO opinions	Number	Proportion
• Applications proposing to study neonates	60	15%
• Applications proposing to waive neonates, but PDCO opinion requiring to study neonates	50	13%
All PDCO opinions requiring to study neonates	110	28%
Total PDCO opinions agreeing a PIP	395**	100%

Source: EMA applications and opinions. \*\* Excluding allergen products as these are not relevant for neonates.

Dr. Paolo Tomassi, EMA

27

### 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation 8 July 2012 EMA

The type of trials requested by the PDCO are similar to those proposed by applicants

Table 3: Number of trials with neonates required in PDCO opinions, by type of trial and whether the PIP application proposed a study or a waiver for neonates (an opinion can have more than one study with neonates).

Number of types of trials with neonates in PDCO opinions	Application proposed to study neonates	Proportion	Application proposed to waive neonates*	Proportion
• PK (PD) and tolerability trials	34	57%	24	48%
• Non-controlled safety and activity trials	15	25%	9	18%
• Controlled safety and efficacy trials	32	53%	15	30%
Reference: Total number of applications	60		50	

Source: EMA applications and opinions. \* Additional studies other than clinical trials may have been required for the neonatal subset.

Dr. Paolo Tomassi, EMA

28