

based limit of 50 ppm for this impurity in the drug substance, the 0.1% specification of impurity B in starting material Y is justified without the need for providing drug substance batch data on pilot scale or commercial scale batches.

Case 3: Example of an Option 2 and 4 Control Strategy: Control of Structurally Similar Mutagenic Impurities

The step 1 intermediate of a 5-step synthesis is a nitroaromatic compound that may contain low levels of impurity C, a positional isomer of the step 1 intermediate and also a nitroaromatic compound. The amount of impurity C in the step 1 intermediate has not been detected by ordinary analytical methods, but it may be present at lower levels. The step 1 intermediate is positive in the bacterial mutagenicity assay. The step 2 hydrogenation reaction results in a 99% conversion of the step 1 intermediate to the corresponding aromatic amine. This is confirmed via in-process testing. An assessment of purge of the remaining step 1 nitroaromatic intermediate was conducted and a high purge factor was predicted based on purge points in the subsequent step 3 and 4 processing steps. Purge across the step 5 processing step is not expected and a specification for the step 1 intermediate at the TTC-based limit was established at the step 4 intermediate (Option 2 control approach). The positional isomer impurity C would be expected to purge via the same purge points as the step 1 intermediate and therefore will always be much lower than the step 1 intermediate itself and therefore no testing is required and an Option 4 control strategy for impurity C can be supported without the need for any additional laboratory or pilot scale data.

Case 4: Example of an Option 4 Control Strategy: Highly Reactive Impurity

Thionyl chloride is a highly reactive compound that is mutagenic. This reagent is introduced in step 1 of a 5-step synthesis. At multiple points in the synthesis, significant amounts of water are used. Since thionyl chloride reacts instantaneously with water, there is no chance of any residual thionyl chloride to be present in the drug substance. An Option 4 control approach is suitable without the need for any laboratory or pilot scale data.

Implementation of Guideline:

Implementation of M7 is encouraged after publication; however, because of the complexity of the guideline, application of M7 is not expected prior to 18 months after ICH publication.

The following exceptions to the 18 month timeline apply.

1. Ames tests should be conducted according to M7 upon ICH publication. However, Ames tests conducted prior to publication of M7 need not be repeated.
2. When development programs have started phase 2b/3 clinical trials prior to publication of M7 these programs can be completed up to and including marketing application submission and approval, with the following exceptions to M7.
 - No need for two QSAR assessments as outlined in Section 6.
 - No need to comply with the scope of product impurity assessment as outlined in Section 5.
 - No need to comply with the documentation recommendations as outlined in Section 9.
3. Given the similar challenges for development of a commercial manufacturing process, application of the aspects of M7 listed above to new marketing applications that do not include Phase 2b/3 clinical trials would not be expected until 36 months after ICH publication of M7.

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）

平成26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－

研究分担者：四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）

広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室）

研究要旨

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調和を目的とし、平成22年よりQ3Dとして新たなトピックが開始された。25年度のブリュッセル会議において合意されたステップ2ドキュメントについてのパブコメに対して、毒性及び品質のサブチームに分かれて、電話会議での議論を経てコメント対応を行い、26年の6月のミネアポリス会議でステップ4にむけて、ほぼ合意が得られた。その後、既存薬の取り扱いと大容量注射剤に関する対応案について、電話会議による議論がおこなわれ、10月に専門家グループ（EWG）による合意がなされた後、2014年10月22日にMHLWはポスタルサインオフを行った。その後、ステアリング会議でサインされたステップ4文書が、12月16日付けでICHのWebページで公開された。また、ICHの専門家作業部会（EWG）はサインオフをもって解散するが、ICHガイドラインの取り込みには、レーニングマテリアルの作成が必須であるとしてIWGが結成された、トレーニングマテリアルやQ&Aの作成作業が開始された。

キーワード：金属不純物、一日許容摂取量（PDE）、管理閾値

研究協力者

（EWGメンバー）

三島 雅之 中外製薬（株）安全性研究部

植西 祐子 大日本住友製薬（株）分析研究所

東 利則 医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部

（研究班メンバー 日本製薬工業協会）

井越 伸和、大久保恒夫、岡鼻 仁生、福津 直人、

宮部 孝彦、百瀬 洋介、凌 義明、山下 博子、

若林三都子

あった。近年の原子吸光光度法や誘導結合プラズマ発光による分析法の発達により、承認申請時にはより厳しい個別の金属規格を設定する方向にあった。

アメリカ薬局方（USP）の個別金属の規格設定と個別金属試法の設定の提案に欧州医薬品庁（EMA）の金属触媒の基準も加え、国際調和の観点から、個別金属の規制値の設定に関してはICHの場での議論が適当であろうという判断がなされ、2010年6月よりICHのトピックスとして調和が開始された。その後、昨年度ステップ2文章が合意され、それに対する各極のパブリックコメントをパブリックコメントに反映させ、2014年末にステップ4に達した。ICHの元素不純物のガイドラインステップ4では、ステップ2から、既存薬への適用時期、大容量注射の取り扱いに関する記載が具体的に追加された他、適用範囲（生薬の定義）、元素不純物のPDE値やクラス分

A. 研究目的

医薬品中の金属不純物の規制は、従来、重金属試験法が主に用いられており、限度値としては、Pbとして総量5、10又は20ppm等が設定されてきた。しかし、微量で重篤な有害事象を引き起こすため、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分で

けの変更、その他の投与経路における安全性評価、スペシエーション、付録4の事例解説等に変更が行われた。

B. 研究方法

昨年度は、ブリュッセル会議でステップ2文書のサインオフに伴い、厚生労働省のホームページ上でパブリックコメントを求めた。

8回目の対面会合である2014年5月のミネアポリス会議で、最終的なパブリックコメントを踏まえた調整が行われ、データ見直しによる大幅なPDE値の修正、元素のクラス分け修正も行われたが、しかし、既存薬の取り扱いと大容量注射剤に関する対応案に関する課題が残り、電話会議による議論が継続した。これらの課題に対する対応案が合意された後、2014年10月22日にMHLWはポスタルサインオフを行い、12月16日にはステップ4合意文書がICHのHPに公開された。リスクアセスメント部分の記載をわかりやすく修文すると共に、ガイドライン本体のみでの説明では不十分であるため、最終的にトレーニングマテリアルの必要性が確認された。

C. 研究結果／考察

Q3D最終文書（ステップ4）におけるステップ2からの変更点を以下に記す

1. 元素不純物のクラス分け

元素不純物のクラス分けでは、大きな変更が行われた。ステップ2文書でクラス2Aとされていた金属が入れ替わり、Seは天然に存在する可能性が低いとされてクラス2Aからクラス2Bへ移動し、MoはPDE値が低くなったためにクラス3へ移動、代わりにNiがクラス2Aへ移動した。

クラス3には、経口剤のPDE値が500 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以上のものとされた。また、ステップ2文書では、その他の検討すべき元素としてあげられている元素はクラス4として分類されていたが、元素としての収載そのものを取りやめる提案もあった中で、検討したことを示すためにクラス分けをすることなく記載が残されることになった。

2. 元素不純物のPDE値

ステップ2のPDE値は、参考とした論文の再精査などを経て大きく改訂された。主に改訂されたPDE値（mg/day）として以下のものがある。

-カドミウム（注射剤）：（6 → 2）、

-ニッケル（経口）：（600 → 200）、

-白金族元素（経口）：（1000 → 100）、

-白金（経口）：（1000 → 100）、

-モリブデン（経口）：（180 → 3000）、

-アンチモン（注射剤）：（600 → 90）、

カドミウムについては、単回投与試験で認められた72週間後の注射部位の肉腫を考慮し、ニッケルについては、エンドポイントとして感作性から完成毒性に変更、アンチモンはGLP試験を設定根拠に変更したことにより、より信頼性の高い評価への変更であった。白金族元素の評価については、化学的特性より白金よりパラジウムを基とした評価に合わせた。白金及びアンチモンについては、原文の報告書に記載された投与手法（媒体）による補正を行った結果である。

また、数値の桁数が揃えられ、有効数字一桁または二桁に丸められ、小さな値は一桁として、二桁の数値の一桁目は5あるいは0に整理された。それぞれの元素のPDE値設定の経緯は付録1 暴露限度値の設定方法に詳述されており、この部分も大きく修正された。

3. 元素不純物の評価及び管理

リスクアセスメントで考慮すべき元素に記載されたクラス分類が改定された。クラス3では、意図的に添加しない場合に考慮する必要が無いものは500 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以上のもので、注射剤のPDE値がLiでは250 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、Sbでは90 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、Cuでは300 $\mu\text{g}/\text{day}$ となっているため考慮する必要がある。クラス1及びクラス2の元素は、すべての製剤でリスクを考慮する必要があることになる。

4. その他の最終文書における変更点

(1) 適用範囲

変更点は、生薬関連では、生薬という記載と、動植物由来の生薬製剤の記載が重複していると思われる、まず、生薬の定義をQ3Aと同様のものを取り込み、

動植物由来の生薬製剤という記載を削除した。ATMPに関しては、我が国のパブリックコメント対応で追加された。また、ミネアポリス会議の最後まで論点として残っていた、既存薬に対するQ3Dガイドラインの適用に関しては、電話会議で議論の末、文章が追記された。すなわち、Q3Dの既存薬への適用は、ICHによりガイドラインが発出されてから36ヶ月間は期待されない。ICHのホームページ上に調和文書が掲載されてから36か月は、いずれの地域においても既存薬の対応に猶予が設けられたことになった。対面会合時から、既存薬に関しては早い時期の適応は困難であるという意見が強く、極により適用時期が異なるのは国際的に不都合という声が大きかった。我が国における、既存薬に対するICHガイドラインの適用は、行政上の対応に依るものであり今後の課題である。

(2) その他の投与経路における安全性評価

ガイドラインのPDE値は、経口剤、注射剤、吸入剤に示されているが、その他の投与経路に関しては、ステップ2文書では、本ガイドラインの基本理念に基づいて妥当なPDE値を設定できるとして、基準としては注射剤のPDE値が適用可能とされていた。その後、パブリックコメントで、特に経皮吸収製剤ではどのように考えるのかという指摘が多かったため、議論が行われた。その結果、本ガイドラインで設定されていない経路のPDE値の算定には、基本的に経口剤のPDE値を基とすることとされた。その際には、対象元素による局所作用と全身作用との比較、投与経路に依存した生物学的利用能を比較検討するというガイダンスが追加された。

(3) PDE値よりも高い量の元素不純物を含む場合の妥当性

ここも、パブリックコメントでかなりの指摘がみられた部分であり、ステップ2では、ケースバイケースでリスクに基づいた考え方で個別に妥当性を示すべきであるとなっていた。ステップ2では単なる例としてあげられていたサブファクターアプローチについて、パブリックコメントの要望もあり、最終文書では、実際の事例が示された。詳細はWHO等の報告を参照することとされているが、事例1および

2では、対象金属の体内消失半減期に基づいて、間欠投与の間隔が長い場合には、PDE値として最大三倍程度まで高い値として許容可能であることを示唆している。ただし、ここで用いられている元素の半減期は必ずしも明らかではない場合も有り、限られた範囲での適用例であることを念頭においておく必要がある。

(4) 注射剤における元素不純物の安全性評価

注射剤のうち、特に大容量注射剤（LVP）の場合に、用量が大きくなると規制濃度が小さくなるため、検出限界以下になる可能性も示唆されていた。ミネアポリス以後の電話会議でも、さらに取り扱いが検討されてきた。その結果、人に対する水分補給は最大でも1日2Lであるということ根拠に、たとえ製剤用量が2Lを超えていても、1日投与量の最大を2Lとすることとされた。2L以下の用量の場合にはそれぞれの値をそのまま計算に使用する。USPの現行の個別金属の測定法<233>では、LVPそのものでは分析が困難であるということで、製剤の各成分を混合前に測定する方針を示しており、今後の薬局万国際調和会議（PDG）における試験法の調和の開始に当たり、その改正が注目される。

(5) スペシエーション

スペシエーションの記載は、IUPACの定義が取り入れられて、スペシエーションとは、同位体比、電子（酸化）状態、錯体構造あるいは分子構造によって定義される元素の特定の形態であるとされた。申請者が、スペシエーションに関して特に情報を求められることは無いが、リスクの説明に用いることができるというスタンスに変わりはない。

(6) 付録1のPDE値設定手法の修正

付録1の記載の殆どはQ3Cのガイドラインと同じものであるが、Q3Cとは異なる方針に基づいて設定したPDE値の設定手法に関する記載に修正が行われてた。具体的には、PDE値としてATSDRに収載されているMRLを使用したものもあり、その場合、通常のNOAELからPDEを求める場合の修正係数はすでにMRLの導入に組み込まれているので、さらに修正係数を使用しなかったこと。遺伝毒性発がん性に関しては、ユニットリスク係数を用い、1:100,000の

リスクレベルをPDE値の設定として使用したこと。また、吸入剤のいくつかのPDE値は、職業曝露限界値を用いて修正係数を適用しており、さらに呼吸器系特異的な影響を考慮して算出したことが、追記された。

(7) 付録4の事例解説

ステップ2文書では、表A4.4、表A4.5などには、検出限界としてNDと表示されていたが、最終文書では日本の提案により、検出限界は定量限界と変更され、表には<LoQと記載されることとなった。

分析化学的な立場としては、定量限界以下の数値を記載して議論することは考えられないため、変更は必須であった。

5. パブリックコメントへの対応と問題点

ステップ2文書に対して我が国で行われたパブリックコメントでは235件のコメントがあり、編集上のコメントや翻訳の問題等を除き、129件に絞って英訳してEWGに送付した、そのうち重要なもの22件については、電話会議やミネアポリスの会議で議論された。主なコメントは以下の様なものであった。

- ・ PDE値が高い場合にも、参考とすべき他のガイドラインを具体的に示して欲しい
- ・ 先進治療医薬品（ATMP）が適用範囲外かどうかを述べるべきである。
- ・ 他の投与経路でどのようにガイドラインの原則を適用するかについて、ガイダンスが必要。
- ・ 短期間の使用においてPDE値を超えた場合のサブファクターアプローチの例を示して欲しい。
- ・ 製剤中の配合割合が0.1%以下となる添加物については、元素不純物を特定する必要はないか？（配合量をゼロとして計算することになっている）
- ・ 評価により、金属不純物の量が管理閾値未満であると判断された場合には、それ以上の管理は必要とされないが、対象とする元素不純物の量が将来にわたって一貫性があり、予測可能であることを確認するために、定期的な検証試験を実施することも可能である。（意味不明瞭であるため削除）
- ・ 英語版の“Herbal products”の定義は、活性物質

として植物性原薬のみを含む医薬品（最終製品）と理解してよいか？

これらのコメントの殆どは、ステップ4文書への改訂作業の中で対応されたが、ガイドラインで提示されている以外の投与経路やPDE値よりも高い限度値を設定することについて、より判りやすい事例が求められている他、ガイドラインで規定されている以外の元素不純物、高容量注射剤の扱い、リスクアセスメントの実施、管理戦略の開発、PDE値から濃度限度値の換算する方法などについても、具体的な例示が必要であろうと思われる。

6. 今後の流れ

ICHのホームページにアップロードされた時点で正式にICHガイドラインとなり、我が国は翻訳語、通知として発出することになる。

ICHEWGは、正式ガイドラインが公開されるとお役目を終えることとなるが、ICHQ3Dガイドラインの国際的に整合のとれた取り込みを実現するためには、ガイドラインの改訂だけでは困難であることが実感され、ステアリングコミッティーに対して、ガイドラインの実施作業部会（IWG）の活動を開始し、トレーニングマテリアルの作成が必要であることを申請した。今後、6月始めに予定されているIWGの会議メンバーのみによる対面会合を目標にトレーニングマテリアルを完成させ、その後、各極において、共通の資料を用いるワークショップなどを実施することも検討されている。

尚、今後のその他の課題といえる状況としては、USP及びEPがそれぞれに既存の医薬品や原薬に対して、Q3Dガイドラインの適用時期を公表している点がある。今後、各極内での調整によりガイドラインの適切な取り込みが望まれる。

E. 健康危険情報

該当する情報なし

G. 研究発表

1. 紙上発表 なし
2. 学会発表 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

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

－ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究－

研究分担者：松本 峰男（独）医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部）
研究協力者：真木 一茂（独）医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部）
小松 真一（グラクソ・スミスクライン株式会社 前臨床開発部）
松井 元（一般財団法人 化学及血清療法研究所 病理部）
オブザーバー：小野寺博志（独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部）
笛木 修（独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部）
澤田 純一（独）医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部）
渡部 一人（中外製薬株式会社 研究本部）

研究要旨

1) 昨年度の研究報告書で報告した治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験のための考察内容を、' Considerations for non-clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines' として国際誌に発表した。また、2) 昨年度まで策定活動に参加し、本年度に発出されたWHO「ワクチンアジュバント及びアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」における主な事項を総説として発表した。さらに現在、同ガイドラインの発出がわが国におけるワクチンの非臨床安全性評価に及ぼす影響について、新たな論文を準備中である。

キーワード：治療用ペプチドワクチン、アジュバント、WHOガイドライン

A. 研究目的

ワクチンという名のつく医薬品は広範囲にわたっているが、製剤的な観点からは ①癌やアルツハイマー病等の非感染症に対する治療用ワクチン（免疫治療剤）、②感染症予防用ワクチン、及び ③その両者に関わる存在としてのワクチンアジュバント（以下、アジュバント）の大きく3つに分けて考えることができる。現状では、これらいずれに関しても非臨床安全性試験のガイドラインについての国際的調和は達成されていない、あるいは一部達成されていたとしても適切にアップデートされていない部分が多いと考えられる。当研究分班では、これらワクチンあるいはアジュバントについてのガイドラインの国際的整合化を図る、あるいはその調査研究を行うことを研究目的としている。

B. 研究方法

- 1) 平成25年度研究報告書において発表した「治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験に関するコンシダレーションペーパー」を、平成26年1月に Regulatory Toxicology and Pharmacology誌に英文にて論文投稿した。
- 2) 昨年度の研究報告書においては、WHO 'Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines'（邦題「ワクチンアジュバント及びアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」）が2013年12月19日に最終化され、web上に公開されたことを報告した。当該ガイドライン内容は、その後、2014年にWHO-Technical Report Series

(TRS 987, Annex 2, p.59-100)の一部として正式に発出された(脚注¹)。

研究分班では、当該ガイドラインの策定の過程で主な論点となった事項を総説として発表するとともに(総説、松本ら、2014、後掲及びvan der Laan, J.W., et al., 2015)、平成26年度第1回分班会議(平成27年1月7日)を開催し、同ガイドラインの発出に伴うわが国におけるワクチンの非臨床安全性評価に及ぼす影響について議論した(分班会議プログラムは後掲)。

C・D 研究結果及び考察

1) Regulatory Toxicology and Pharmacology誌に投稿した論文は、major reviseを経て受理された(平成26年6月30日)(原著、Matsumoto M, et al., 2014, 題名' Considerations for non-clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines'、後掲)。

本論文は主に、「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価及びその適切動物種選択の考え方」、「治療用ペプチドワクチンにおける動物種/モデル選択について」及び「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験デザイン」の3項目から構成されている。なお、平成25年度の研究報告書には上記3項目以外に「治療用ペプチドワクチンにおいて用いられるアジュバントの非臨床安全性評価について」が存在したが、major reviseの過程においてreviewerの要求に応じる形で削除となった。

本論文においてはまず、治療用ペプチドワクチンにおいて問題となる安全性懸念の内容を、感染症予防ワクチンとの比較において概念的に明かにするとともに、標的となるがん抗原等が正常部位において発現するか否かについての情報を得ることが重要であることを主張した。次に、治療用ペプチドワクチンにおいては、本来はon-target懸念について評価できる動物種を適切動物種とすべきであるが、細胞性

免疫に伴うHLA拘束性が存在するため、安全性評価に関して動物からヒトへの外挿性を期待することは困難であり、したがって、実質上、そのような適切動物種が存在し得ないことを明らかにした。最後に、治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験としては、off-target毒性を評価するための動物試験が標準的なものとなること、並びに臨床試験での安全性に関するモニターが重要となることを説明した。

なお、第41回日本毒性学会学術年会シンポジウム「ワクチンの安全性評価」(平成26年7月2日)において、協力研究者・小松が「治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験」として本論文内容について口演した。

2) 平成26年度第1回分班会議においては、今般発出された新たなWHOガイドラインが、わが国におけるワクチンの毒性評価に及ぼす影響について' Considerations for nonclinical safety evaluation of vaccines with implications of the new WHO guidelines; a Japanese perspective' (仮題)と題した論文の発表に向けた議論が行われた。

当該論文草稿は、現案において下記の項目に分かれている。すなわち、「ワクチン非臨床安全性試験の意義- WHOガイドラインに新たに導入された『動物試験の限界』等の項」、「非臨床安全性試験の動物種選択」、「非臨床安全性試験のデザイン」「ワクチンの安全性薬理評価(1. ワクチン安全性薬理試験の要否判断、2. ワクチン安全性薬理評価における至適測定時間)」及び「ワクチンの局所忍容性(ワクチンの場合、局所刺激性は適当ではない)」等である。これらの項目のうち、ここでは「ワクチンの安全性薬理評価(1. ワクチン安全性薬理試験の要否判断)」より一例を挙げて説明する。

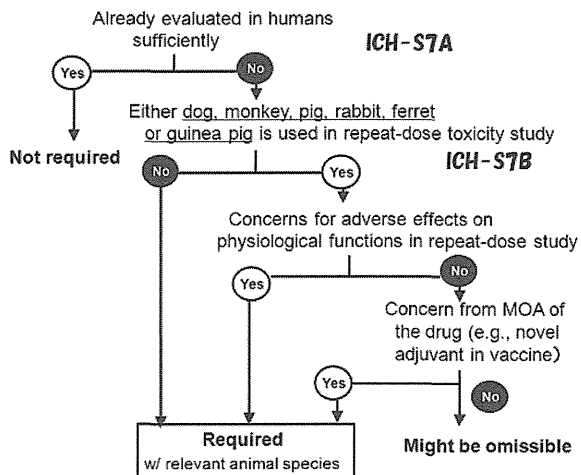
以前に当研究分班より発表した論文(脚注²)にお

¹ http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_987_Annex2.pdf?ua=1

² Sun, Y., Gruber, M. and Matsumoto, M.: Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2012, 65: 49-57.

Q. Need a stand-alone study for safety pharmacology?

A. Cardiovascular system



B. CNS & respiratory system

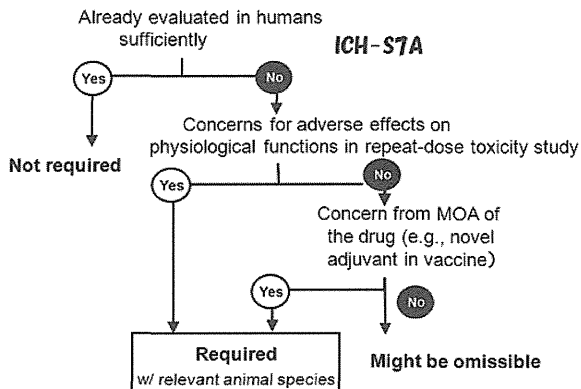


図 1. ワクチンのための安全性薬理試験の要否に関する以前の決定樹 (論文Sun Y, et al.中のFig. 1)

いては、わが国におけるワクチンのための安全性薬理試験の要否の判断基準について図 1 のような説明を行っていた。

当時、本図の確立に至った経緯は以下の通りである。すなわちまず、わが国のガイドライン（厚生労働省医薬食品局審査管理課、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン、薬食審査発0527第 1 号（2010））においては、ワクチンに対する安全性薬理コアバッテリーの「評価」は必要であるとしているものの、必ずしも独立した安全性薬理試験の実施を一律に求めてはいない。むしろ、安全性薬理評価については、まずは毒性試験より得られる情報を利用

することができるとしている。しかしながら、実際にはワクチンの安全性をより重視する立場から「評価が必要」という部分が強調されており、多くのワクチン品目において、独立した安全性薬理試験が実施されてきた。また、規制側の方もそれを求めてきたというのが実情であった。

もう一つ当時、ワクチンの心血管系への影響を心電図検査等の方法で評価する場合に、ICH-S7Bガイドラインにおいて規定されたいわゆる中大動物種（イヌ、サル、ウサギ、モルモット、ブタ、フェレット等）の使用の必要性を盛り込んでおり、かつ、中大動物種を要求しない中枢・呼吸器系への影響の評価の場合と図を分けていた（図 1 A及びB）。これは実際に、日本国内において、ワクチンに対する安全性薬理試験の要否を判断する場合にも、採用されてきた基準である。

しかしながら、WHOガイドラインにおいては、ワクチン及びアジュバントに対する安全性薬理評価について、図 1 とは必ずしも相容れない考え方が提示された。すなわち、これは「ワクチン製剤及びそこに含まれるアジュバントともに、懸念がない限り安全性薬理試験は通常は必要ではない。かつ、仮にその評価が必要になったとしても、それを独立した試験として実施するよりも、反復投与毒性試験に組み入れて検討することが推奨される」(同ガイドライン 6.2.1項及び6.2.6項) という内容である。また、もう一件の心血管系評価における中大動物使用の必要性についても、そもそもICH-S7Bガイドラインは化学物質を対象としたものであり、ワクチンを含む高分子タンパク質製剤をその対象とするという記載は見当たらない。したがって、ワクチンにおいて心血管系への影響を評価する場合に、一律に中大動物の使用を求めることは過剰要求に繋がる懸念がある。

以上を踏まえ、当研究分班においては、わが国で採用されるべきワクチンの安全性薬理試験の要否判断の方法について、新たに図 2 を考えた。

図2においてはまず、新たなWHOガイドラインの記載を優先し、反復投与毒性試験等において安全性薬理コアバッテリーに関わる生理機能に特段の懸念が生じない場合には、独立した安全性薬理試験ははっきりと不要とした。次に、図1とは異なり、心血管系への影響の評価に当たっての中大動物種使用の必要性を、化成品成分を含む新規アジュバントが含まれている場合に限定した。これは、ICH-S7ガイドラインの考え方に忠実に従った判断である。また、全体として、心血管系への影響評価に当たっての中大動物使用の機会は限定的なものになることから、図1において心血管系への影響評価及び中枢・呼吸器系への影響評価で分けていた図を一つに統合した。

E. 結論

治療用ワクチンの開発に必要な非臨床安全性試験は、感染症予防ワクチンのために必要な非臨床安全性試験とは大きく異なると考えられる。当調査研究分班では本件に関する事項を「治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験に関する考察」とし

てまとめ、国際誌に発表した。

当研究分班が策定に貢献したWHO「アジュバント及びアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」が本年度において、WHO-Technical Report Seriesの一部 (TRS 987, Annex 2, p.59-100) として正式に発出された。研究分班としては関連する総説を発表するとともに、現在、同ガイドラインの発出を踏まえたわが国でのワクチンの非臨床安全性評価方法について、新たな論文を準備中である。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

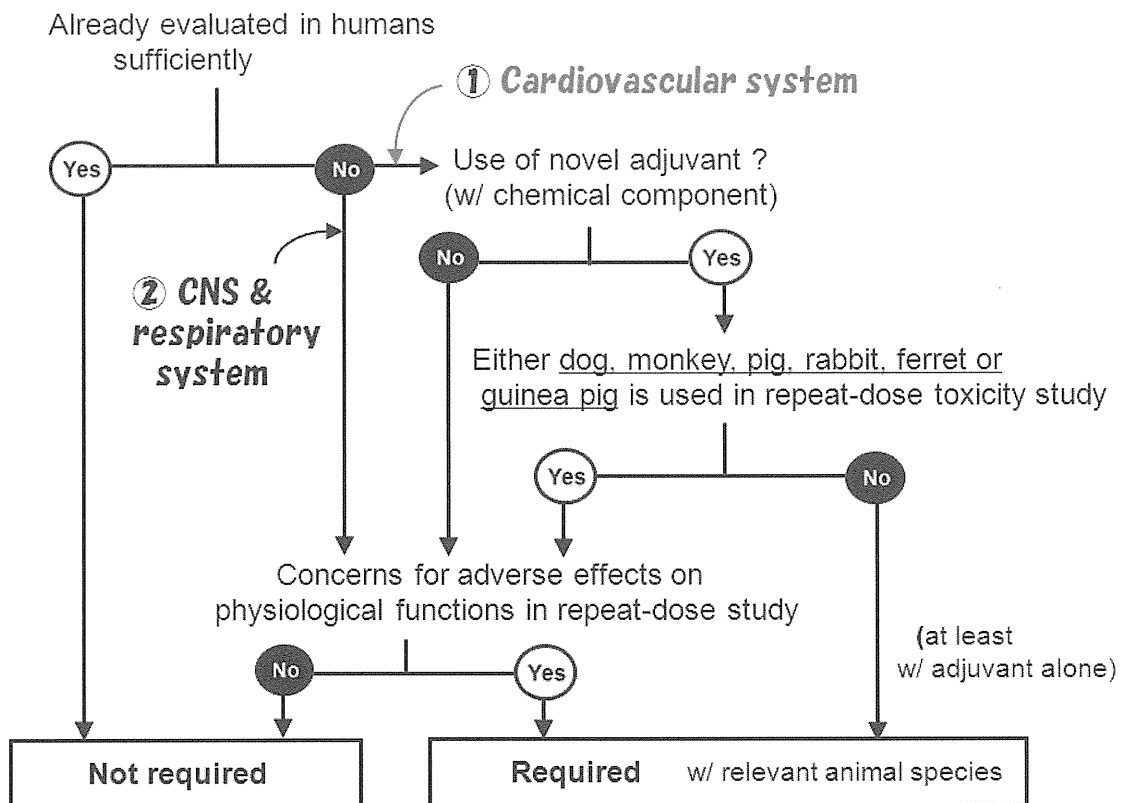


図2. ワクチンのための安全性薬理試験の要否に関し提唱される新たな決定樹

・原著

- Matsumoto, M., Komatsu, S., Tsuchimoto, M., Matsui, H., Watanabe, K., Nakamura, K., Amakasu, K., Ito, K., Fueki, O., Sawada, J., Maki, K. and Onodera, H.: Considerations for non-clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2014, 70: 254-260.
- van der Laan J.W., Gould S., Tanir J.Y., ILSI HESI Vaccines and Adjuvants Safety Project Committee, Safety of vaccine adjuvants: Focus on autoimmunity, Vaccine, 2015 33: 1507-14.

・総説

- 松本峰男, 小松真一, 土本まゆみ, 松井元, 真木一茂.: ワクチンの非臨床試験ガイドライン・・・新発出のWHOガイドラインを中心に,

Bio Industry, 2014, 31: 48-54.

2. 学会発表

- 小松真一: 治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験、2014年、第41回日本毒性学会学術年会シンポジウム「ワクチンの安全性評価」(座長; 松本峰男、石井健)

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当しない

2. 実用新案登録

該当しない

3. その他

該当しない

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

一 遺伝子治療薬に関する研究一

研究分担者：山口 照英（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部・主任研究官）

研究要旨

本年度はFDA及びEMAから発出されている遺伝子治療で共通しているものを取り上げそのガイドラインに記載されている基本的要件について調査を行った。これらのガイドラインでは欧米の当局が遺伝子治療に品質や安全性確保、さらには環境影響について共通する必要な事項が明らかにされている。長期フォローアップで対象とすべきウイルスベクターや臨床開始前（FIH）までに明らかにすべき非臨床データについては我が国の指針の改定でも参考にすべき情報が多い。

さらにこれらの海外規制当局の調査に基づき、我が国の遺伝子治療臨床研究等の指針の改定に取り入れるべきFIHまでの明らかにすべき非臨床試験の要件について整理した。

キーワード：ウイルスベクター、ガイドライン、長期フォローアップ

A. 目的

2012年に先進国として初めて遺伝子治療薬がヨーロッパ医薬品庁（EMA）により承認された。一方で遺伝子治療薬として用いられるベクターは当初アデノウイルスやレトロウイルスベクター、あるいはプラスミドを用いた開発が多かったが、近年はアデノ随伴ウイルス（AAV）やレンチウイルスを用いたベクター開発が多くなってきている。これは免疫原性や挿入変異などの有害事象を回避するための方策として、より最適なベクターの模索が行われた結果といえる。また対象とする疾患についても、当初はがんが多かったが最近ではX-SCID、ADA-SCID、WAS、CGDといった希少疾患を対象とした開発が多くなってきている。また、レーザー病のように投与手技（機器）の開発により、これまで困難とされていた疾患にも適用が可能になりつつある。

このように遺伝子治療薬の実用化が本格化するに従い、これまでとは異なるベクターや対象疾患の変遷があり、新規ベクターや新規ターゲット分子遺伝子を搭載したベクターの開発が行われようとしてい

る。従って、新規遺伝子治療薬の臨床開始前（First-in-human; FIH）までに、どのようなデータが取得されていなければならないかについて多くの議論がなされている。既にICH遺伝子治療専門家会議でもFIHに関する見解作成に着手していたが、ICH GT DGでのガイドライン作成が中断したためにFIH見解作成も中断している。一方で、EMAや米国食品医薬品局（FDA）は遺伝子治療治験薬のFIHまでに取得しておくべき非臨床試験データについてのガイドラインあるいはその案を作成している。

一方、我が国でも、センダイウイルスやサル免疫不全ウイルス（SIV）を用いた独自のウイルスベクターを開発しつつある。また先天性代謝疾患など新規遺伝子を用いた開発も行われている。このような国内動向を受けて、我が国で開発されてくる遺伝子治療薬のFIHで求められるデータを明らかにしておくことは、国内遺伝子治療開発の促進にもつながり、かつ被検者の安全確保の観点からも急務である。

本研究では、リポタンパク質リパーゼ（LPL）欠損による高脂血症の治療薬として先進国で最初に遺

伝子治療薬GlyberaがEUで承認し、その審査での評価レポートを公開していることから、この評価レポートを対象として治験開始時までには実施すべき非臨床試験と承認時に提出すべき臨床試験データについてEUの考え方を整理した。Glyberaはアデノ随伴ウイルス（AAV）をベースにした組換えウイルスベクターであり、ヒトLPL遺伝子を発現する。この報告書と、これまでEMAが承認をしなかった2つの遺伝子治療薬の報告とも比較しながら、非臨床試験でどのようなデータをEUが求めているのかを明らかにし、今後のわが国でのガイドライン改定や審査における参考となることを目指した。

B. 方法

EMA及びFDAは遺伝子治療関連ガイドラインを数多く発出しているが、その中で共通している3つのガイドラインを取り上げ、その要件について調査した。すなわちFIHまでに明らかにしておくべき非臨床データ、治験申請（IND）や承認申請等で求められる環境影響評価、さらに遺伝子治療を受けた患者の長期フォローアップに関するガイドラインで共通している要件や差異のある要件について明らかにした。また、これらの調査の中で特にFIHまでに必

要な非臨床試験データの要件について整理し、我が国の指針改定で盛り込むべき要素についても整理してみた。

C. 結果

C.1. 欧米で共通して発出されたガイドラインの位置づけ

ここ数年FDAやEMAから発出された欧米で共通する遺伝子治療関連ガイドラインを表1に挙げた。共通するガイドラインのひとつは、X-SCID等のレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療での白血病発症を受けて出されたガイドラインであり、レトロウイルス等による遅発性（1年以上経過して）の有害事象をどのようにフォローアップすべきかを示したものである。ガイドラインでは一律にフォローアップを考慮するのではなく、ベクターの組込み能の有無や投与量など製品の特性に加え、品質や非臨床試験の結果を踏まえてフォローアップ計画を考えるべきとされている。これらの試験結果やベクターの特性から遅発性の有害事象のリスクが極めて低い場合には、長期フォローアップを適用しなくともよいとされている。一方、リスクが存在しても重篤ながん患者のように余命が限られる場合にはフォローアッ

表1. 欧米で共通する指針項目

<p>遺伝子治療薬を投与した患者の長期フォローアップ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● FDA:Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events (Nov. 2006) ● EMA:Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (Oct. 2009)
<p>遺伝子治療薬のFIH（First in Human）のための非臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● FDA:Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (Draft, 2012) ● EMA: Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (May 2008)
<p>遺伝子治療薬の環境影響評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Draft Guidance for Industry: Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products. (2014) ● Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products

プを適用する意義は少ないとされ、このような場合にはケースバイケースの判断でその必要性を判断することも可能である。

特に長期フォローアップに対象となるウイルスとしては、レトロウイルス、レンチウイルス、ヘルペスウイルスが挙げられている。ヘルペスウイルスは腫瘍溶解性ウイルスとして用いられており、再活性化のリスクから長期フォローアップの対象とされている。

ファーストインヒューマンまでに実施すべき非臨床試験についても同様に欧米で相次いでガイドライン（案）が発表されている。有効性を予測するための試験（POC）、臨床試験開始時における投与量、投与量の増量スケジュール、臨床投与量の設定のための試験、このような試験の基礎データとなる生体内分布に関するデータを明らかにすることを求めている。さらに、毒性試験、染色体への組込み能、生殖細胞への挿入試験、投与装置に関する試験、造腫瘍性試験にういて必要に応じて試験を実施することを求めている。遺伝子治療薬の生体内分布、投与量設定のための試験、毒性試験、デリバリー装置や添加剤についての試験、挿入変異や造腫瘍性の試験等は共通しているが、EMAガイドラインではさらに免疫原性や免疫毒性の試験についても言及している。FDAも免疫反応性に関連する安全性評価について言及しているが、免疫原性試験の実施までは踏み込んでいない。おそらくFDAとEMAで免疫原性のヒトへの外挿性についてのスタンスに違いがあると考えられる。また、EMAは環境への影響についてもFIHまでに評価することを求めている。一方、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性試験（造腫瘍性ではない）などは治験開始前（ファーストインヒューマン：FIH）までに実施することは求めている。

遺伝子治療製品の環境影響に関するガイドラインもFDAとEMAから発出されている。FDAもEMAもそれぞれ法的規制として連邦法（米国；21CFR 25.31）やEU指令に基づいたガイドラインとなっている。連邦法では、IND申請や生物薬品承認申請など全ての

申請において評価が求められるとされているが、FDAはIND申請時には環境の質に重大な影響を及ぼさない限り適用除外としている。EMAのガイドラインはFIH及び承認申請時において環境影響評価をおこなうこととなっているが、FIHでの評価は各国の規制当局により審査が実施される。

FDAは適用外となる遺伝子治療ベクターとしてナチュラルオカレンスを定義し、ベクターに搭載している目的遺伝子が同一の種に属する場合に該当するとしている。自然界で生存できない組換え細胞も適用外としている。この点は我が国のカルタヘナ法による遺伝子治療の適用と類似した考え方のように見えるが、FDAはプラスミドも環境影響が必要としている点では異なっている。FDAは環境影響に際してはベクターの病原性、増殖能、環境での生存性などを考慮して評価を行うことを求めている。

EMAは環境影響として、遺伝子治療を実施する病院の従事者や家族、公衆衛生、他の生物のみならず植物への影響までも評価するとしている。

環境影響評価ガイドラインで求められている事項は我が国のカルタヘナ評価に通じるものがあるが、対象となるベクターの範囲は異なる面もある。しかし、欧米ではこのような環境影響の評価とウイルスベクターの患者からの排出評価をあわせてベクターの第三者への伝播の防止を図ろうとしている点を考えると実質的にはカルタヘナと同様の規制を行っているといえるであろう（図1）。

以上、欧米で共通して発表されている遺伝子治療ガイドラインについてみてきた。これ以外にもレンチウイルスベクターやAAVベクターに関する個別製品と対象としたガイドラインがEMAから出されている。また、挿入変異の解析に関するガイドライン、無菌試験などの感染因子に関する迅速法のガイドラインなど遺伝子治療薬の安全性に関する解析手法に関するガイドラインがそれぞれEMAとFDAから出されており、こういったきめ細かいガイドラインの発出により遺伝子治療製品に対する評価を先導的に実施している。

C.2. 海外動向を考慮した遺伝子治療臨床研究指針 改定における非臨床試験の考え方

欧米の規制当局が共通して発信している遺伝子治療ガイドラインは、その品質や安全性確保に重要と考えていることの反映という観点から、特に臨床試験に入るまでに必要な非臨床試験について国内指針にどのように反映すべきか検討を行った。

C.2.1. 非臨床における安全性及び効力の評価

(1) 臨床的有効性を予測するための試験

・遺伝子治療臨床研究の科学的妥当性を支持するための非臨床試験の情報を提出すること。このために *in vitro* 試験や動物を用いた試験により、製品の活性や有効性を予測できるデータを示すこと (proof of concept: POC)。遺伝子治療に特有の事項として、生体内分布や遺伝子発現の程度及び持続性が挙げられる。これらのデータは、ウイルス／ベクターの排出の評価や生殖細胞への分布に関するリスク評価にも用いることができる。

(2) 生体内分布

・動物を用いて、患者に投与する遺伝子治療用ベクター又は遺伝子導入細胞の生体内分布を経時的に分析した結果を提出すること。毒性試験の実施に先立って、必要に応じて適切なモデル動物を用いた生体内分布試験の実施を行うこと。

・患者に投与する遺伝子治療用ベクターとは同一ではないが、例えば、搭載される遺伝子のみが異なる同一構造のベクターを用いて分布を評価した結果を外挿して説明することが可能な場合もあるが、その妥当性を示すこと。その際、搭載された遺伝子の違い、発現産物の違いが、生体内分布やその排出に影響を及ぼす可能性の有無も踏まえて考察し、その情報を示すこと。

・生体内分布を検討する際には、用いる動物種の妥当性や、臨床研究で予定する投与経路をどれくらい反映しているかの検討を行い、患者に投与した場合の遺伝子治療用ベクターの排出の程度や経路の予測を行うこと。また、ヒトに投与する際に、投与手技によっては全身曝露になるリスクの有無も踏まえ、生体内分布の検討又は考察を行うこと。

・ベクターの種類によっては、生体内に潜伏するも

のもあるため、完全な消失までの観察を継続する必要は必ずしも無いが、動物における傾向を把握し、ヒトにおける分布予測などを整理した上で、考察を提示すること。

(3) 非臨床安全性評価

1) 一般毒性

・心血管系及び呼吸器系等の適切な安全性薬理試験評価項目を組み込んだ毒性試験が、遺伝子治療用ベクターの安全性を評価するために有用であることが多い。試験の実施に際しては、臨床で想定されている投与経路のほかに、全身投与による単回投与毒性試験を実施し、全身性曝露が最大となると想定される毒性学的症状を検討すること。ただ、全身の血管系への浸透性がなく、投与されたウイルス／ベクターが局所にとどまることが適切なデータにより示されている場合は、全身投与による単回投与毒性試験は必ずしも必要としない。臨床研究で複数回投与が予定されている場合には、反復投与毒性試験を実施することが求められる。

2) その他

遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性について特に必要と考えられる場合を除いて、これらの試験の実施が必ずしも必要とされるわけではない。

① 免疫原性

・遺伝子治療用ベクターによって望ましくない免疫反応の起こる危険性について、特に遺伝子治療用ベクターにコードされた目的遺伝子の発現産物に対する免疫反応性について説明をすること。動物試験の結果についての評価をヒトに外挿する場合は、遺伝子発現産物やベクターに対する免疫反応性が投与された動物の違いによる影響を受けていないかを十分に検討しておくことが必要である。現時点では、動物を用いた試験によりヒトでの免疫原性を予測できる方法はないとされているが、臨床研究においては、予期せぬ免疫反応（免疫原性）が起こることを想定し、適切なモニタリングを行うことを考慮すること。

② 造腫瘍性

・化学物質等によって引き起こされるがん原性を評価するための従来のがん原性試験は、遺伝子治療用ベクターや遺伝子導入細胞に対しては一般的には適

切ではない。遺伝子治療用ベクターにコードされた目的遺伝子のがん遺伝子との関連性について、適切なデータベース等を用いて評価しておくことが望ましい。遺伝子治療用ベクターや遺伝子導入細胞において懸念されるリスクは、遺伝子導入細胞の染色体への挿入変異による造腫瘍性の可能性である。投与した遺伝子治療用ベクターが、核内へ移行し、かつ染色体に組込まれる機構を保存している場合は、挿入変異による造腫瘍発生の懸念が高い。このため、臨床研究においては、挿入変異による造腫瘍発生を想定し、適切なモニタリングを行うこと。また、染色体への組込み機構を持たない遺伝子治療用ベクターの場合であっても、投与した遺伝子治療用ベクターが核内へ移行する場合には、頻度は極めて低いが染色体挿入の危険性があり、挿入変異による造腫瘍性を考慮する必要がある。造腫瘍性の試験を実施する場合には、適切な免疫不全動物の使用も考慮すること。ベクターの製造に用いたパッケージング細胞ががん細胞の場合には、細胞由来のがん遺伝子が標的細胞に取り込まれる可能性についても特に考慮すること。

③生殖細胞への意図しない組込みリスク

・遺伝子治療用ベクターを直接生体に投与する場合、生殖細胞への意図しない組込みのリスクについて評価を行うことが必要である。リスク評価に当たっては、「ICH見解：生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的考え方」（厚生労働省医薬食品局審査管理課、平成19年4月6日）を参考にすることが望ましい。発現ベクターが生殖器官に何らかの影響を与える可能性がある場合以外には、化学合成医薬品に求められる従来の生殖発生毒性試験を遺伝子治療用ベクターに求めることは適切ではない。

④併用療法における安全性評価

・当該遺伝子治療用ベクターの投与に付随して実施される併用療法（場合によっては患者のプレコンディショニングも含めて）の安全性について説明し、必要に応じて動物試験での確認を行うこと。

(4)非臨床試験の総括

・臨床研究を安全に実施できるとした根拠や臨床初

期投与量について説明すること

D. 考 察

本年度はEU及び米国から発出されている遺伝子治療関連のガイドラインで共通しているものを取り上げ、その要件と規制の差異について検討してみた。共通するガイドラインとしては、長期フォローアップ、環境影響評価、及びFIHまでに明らかにしておくべき非臨床試験データについてである。長期フォローアップでは、両局ともベクターの組込み能の有無や投与量など製品の特性に加え、品質や非臨床試験の結果を踏まえてフォローアップ計画を考えるべきとされている。また、対象としてはレトロウイルス、レンチウイルス、ヘルペスウイルスが中心とされている。特に腫瘍溶解ウイルスとして国内でも多くの開発が進められているヘルペスウイルスが上げられていることが注目される。

FIHまでに明らかにすべき長期臨床試験については遺伝子治療製品の指針改定においても参考にすべき内容が読み取れる。これらの調査結果を基に、我が国で遺伝子治療の臨床試験開始までに求めておくべき非臨床試験データの概要についてまとめてみた。特にPOC、毒性試験、挿入変異などについての要件をまとめてみた。

欧米では我が国のカルタヘナ第1種使用での影響評価を環境影響とウイルス排出の面から規制している。ただ第3者へのベクターの伝達防止やヒト以外の生態への影響も含めて評価を求める点が注目され、またナチュラルオカレンスとしての要件に関しても参考にすべき点が多い。

E. 結 論

FDA及びEMAから共通して発出されている遺伝子治療に関するガイドラインで求めている要素について調査を行った。これらのガイドラインでは欧米の当局が遺伝子治療に品質や安全性確保、さらには環境影響について共通する必要な事項が明らかにされている。長期フォローアップで対象とすべきウイルスベクターやFIHまでに明らかにすべき非臨床データについては我が国の指針の改定でも参考にすべ

き情報が多い。

F. 業績

- 1) 山口照英：再生医療の安全性確保法と薬事法改正、レギュラトリーサイエンス学会誌 (RSMP)、vol.4, No.3, 237-247(2014)
- 2) Maeda,D., Yamaguchi,T., Ishiduka,K., Takekita,T., Sato,D.: Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan. in "Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products in Japan." Springer, Serbian,M. &Galli,M.C. eds., in press
- 3) 内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子, 小原有弘, 大谷梓, 松山晃文, 大倉華雪, 山口照英: 日本薬局方参考情報収載マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のための共同研究、マイコプラズマ学会雑誌 (印刷中)
- 4) 内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊

佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子, 小原有弘, 大谷梓, 松山晃文, 大倉華雪, 山口照英: 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 (5), 442-451 (2014)

G. 学会発表

- 1) 山口照英、内田恵理子、小野寺裕史：「遺伝子治療製品の品質・安全性確保のための指針改定と国際動向」東京大学医科学研究所遺伝子・細胞治療センターキックオフ・シンポジウム2014年11月東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

- H.1. 特許取得 なし
- H.2. 実用新案登録 なし
- H.3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

医薬品一般試験法に関する研究－薬局方の国際調和活動－

研究分担者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）

研究要旨

PDG（薬局方検討会議）は、主に新薬の規制調和を図るICH、GMPの国際調和および情報共有を目的とするPIC/Sとともに、局方の調和を通して医薬品品質の国際調和を実施している組織である。医薬品市場の国際化やサプライチェーンの複雑化などの状況下、PDGは局方の調和を迅速に推進するため、調和作業プロセスの見直しを行っている。その一つは関係業界団体と早期から情報交換と調整を図るようにすることである。現在のPDGの調和対象は各条としては医薬品添加物のみであるが、欧州（EP）と米国（USP）の薬局方は、原薬・製剤各条の調和を図る試みを実施しており、PDGにその成果は報告されている。三薬局方の薬事上の位置づけが異なるため、PDG活動は困難が伴うが、ロジスティックを確立し、さらにスコープの幅を広げることを検討する時期であると考えられる。

キーワード：薬局方、品質、PDG

A. 研究目的

医薬品は他の工業製品とは異なり、長い製品寿命（ライフサイクル）を有する。有効性・安全性が評価された医薬品は長期間継続的に生産、使用される。このような長期収載品やジェネリック医薬品は、保険薬価が抑制されることもあり、生産コスト削減が新薬に比して強く求められることとなる。そのような経済状況下、中国、インド等の新興国が低コストをバネに原薬や中間体市場に参入し、多くの医薬品原薬や中間体が海外新興国から我が国に輸入されている。これら原薬等の円滑な流通と不良医薬品の排除のために試験方法や規格の国際的な調和が望まれている。一方、新薬も開発時間の短縮、世界同時開発および同時承認が目標とされており、有効性・安全性のみならず、品質に関しても同一基準の承認審査が求められているところである。

医薬品先進地域の規制当局（日本、米国、EU）は、上記の問題に対してICH、PIC/S（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection

Co-operation Scheme）およびPDG（薬局方検討会議）を組織し、対応している。ICHは基本的には新薬を対象とし、品質ガイドライン（安定性、不純物、規格及び試験方法等）を調和するとともに、最近はクオリティーバイデザイン（QbD）、品質リスクマネジメントを推奨するとともに、企業の品質システムを強化し、医薬品開発を促進するための医薬品産業界の自主的な取組みを推進している。PIC/SはGMPの国際組織であり、加盟国間における情報の共有、GMP基準の制定、査察官の教育を目的とし、既に世界で46の機関が加盟している（平成27年1月現在）。我が国も昨年7月に加盟を果たし、リスクの高い製品、企業、地域への重点的な査察が可能となることが期待されているところである。

薬局方に関しては、日本薬局方、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）が薬局方検討会議（PDG）を組織し、一般試験方や添加物各条に関して局方の調和に取り組んでいる。本研究では昨年を引き続き、PDGの国際活動を研究対象とし、この一年の活動、特に

PDGプロセスの改善に関する動向を報告することを目的とした。

B. 研究方法

PDG会議（ロックビル、米国、2014年6月及びストラスブルグ、フランス、2014年10月）ならびに日局（<http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/pdg.html>）EP（<https://www.edqm.eu/en/international-harmonisation-614.html>）およびUSP（<http://www.usp.org/usp-nf/harmonization>）関連ホームページより情報を収集した。

C. 研究結果

C-1. 添加物各条および一般試験法の調和の進展

ロックビル会合においては添加物各条としては、Glucose Monohydrate/Anhydrousの2品目が新たに合意に達するとともに、Gelatin、Mannitol、Hypromellose、Methylcellulose、Alcohol/Dehydrated Alcoholの各各条の訂正が合意に達した。一般試験法に関してはThermal Analysisが新規試験法として合意に、またPolyacrylamide Gel Electrophoresisについては修正合意に達した。なお、Dynamic Light Scatteringに関して調和対象とすることが決まり、日局が担当薬局方となった。

ストラスブルグ会合においては、添加物各条としては、Hydroxypropylcellulose, low substitutedおよびSodium laurylsulfateの2品目が新たに合意に達するとともにSaccharin sodiumの改正が合意された。また、Stearic Acid Rev 1 Corr 2、Polysorbate 80 Corr 2、Glucose Monohydrate Corr 1の修正が合意された。この結果、この時点で、調和課題に上がった一般試験法36項目の内29項目が、また同じく添加物各条62項目の内48項目が調和された。

C-2. PDGプロセスの改革

PDG活動は大きな成果をあげているが、調和が期待されている項目は多く、現状のPDGプロセスを改善し、より迅速なプロセスの再構築が求められている。

現行の手順は調和対象案件と担当薬局方を定めた

後は、担当薬局方が、各地域の状況の調査を含め主要な業務を担うこととなる。さらに、担当薬局方により起草された草案はPDG内部専門家によるレビューと改稿およびその後の公式な意見聴取の手順を経た後、合意に至ることになる。現行のPDGの作業手順を下記に示す。

Stage 1 : 調和対象の選択と担当薬局方 (CP) の選定

Stage 2 : CPによる各局方の既存文書、対象製品、試験方法の調査と文書案 (stage 3 draft) の起草、他2薬局方事務局への文書案の送付

Stage 3 : 各局方における専門家による草案のレビューとCPによる各極から寄せられたコメントのレビューと調和文書案 (stage 4 draft) の起草

Stage 4 : 各薬局方によるstage 4 draftのパブリックコメントと収集したコメントの分析、パブリックコメントのCPへの伝達、CPによるコメントのレビューと調和文書案 (stage 5A文書) の起草、各薬局方への送付

Stage 5 : 各薬局方によるレビューと合意
一定期間各薬局方は草案をレビューする。合意できないと判断される場合には、担当薬局方は修正文書 (stage5A/2) を起草し、コメントを付して、他の2局方に送付する。各局方は一定期間レビューする。このプロセスを合意にいたるまで繰り返す。もし、ある期間内に合意することが不可能と判断される場合には、「Harmonization by Attribute」のプロセスに移行する。

Stage 6 : 合意文書の各局方への取り込み
各局方に採用された文書を交付する各局方の法的な要求事項に基づき、一定の期間内に施行する。

調和文書である旨の表記を実施する。さらに「Harmonization by Attribute」の場合は、非調和事項での箇所を明示する。

Stage 7 : 国際的な受け入れ

ICH Q4Bによる評価（現在はこのプロセスは存在しない）と規制としての受け入れ