

の独立した無作為フェーズⅢ試験が進行中であり、一つは化学療法レジメンとして Carboplatin+Paclitaxel もう一つは Cisplatin+Gemcitabine である。Sorafenib 単剤による米国東海岸癌臨床試験グループ試験が、過去に治療経験のある非小細胞肺癌の患者で進行中であり、これは大規模な無作為中止試験である。さらに、この薬剤による治療効果を最大限に引き出すことを目的として、進行性固形腫瘍において各種化学療法剤（Irinotecan、Dacarbazine、Gemcitabine）あるいは分子標的薬剤（Gefitinib）と Sorafenib を組み合わせた各種フェーズⅠ/Ⅱ試験が進行中である。特に、Sorafenib+ Gefitinib のフェーズⅠ試験では Sorafenib と Gefitinib はそれぞれ 1 日に 2 回 400 mg および毎日 250 mg という治療効果が十分期待される量で組み合わせることが可能であることが示された。進行性の固形腫瘍の患者 17 人で行われた Sorafenib と Erlotinib のフェーズⅠ試験から、フェーズⅡの推奨投与量は Sorafenib で 1 日 2 回 400 mg、Erlotinib で 1 日 150 mg と十分な推奨投与量であり、有害事象は許容できることが示された。進行性非小細胞肺癌の年長者患者（>70 歳）あるいは一般状態が 2 の患者における Sorafenib+ Gemcitabine そして Sorafenib+Erlotinib のフェーズⅡ無作為試験が始まった。進行性非小細胞肺癌の治療において Bebacizumab で良好な結果が得られていることを考えると、化学療法および Erlotinib の組み合わせ、Sorafenib あるいは Sunitinib と Bebacizumab の組み合わせは非常に興味深い。フェーズⅠの進行性固形腫瘍の治療において Sorafenib は

Bebacizumab との組み合わせで用量漸増試験が行われた。この試験では、Sorafenib および Bebacizumab の単剤投与でみられるよりも臨床効果が増大するが有害事象も増加させるように思われた。本研究から示唆された今後の研究における投与スケジュールは、1 週間のうち 1-5 日、1 日に 2 回 200 mg の Sorafenib および 2 週間 5 mg/kg の Bebacizumab であった。

Sorafenib は Bebacizumab 抵抗性の非小細胞肺癌の治療で将来発展する可能性がある。幾つかの興味あるデータが転移性腎細胞癌で最近報告されている。Bebacizumab のように VEGF と結合する薬剤に抵抗性の患者における Sunitinib の活性が Bebacizumab 難治性の転移性腎細胞癌で行われたフェーズⅡ試験で評価されている。Bebacizumab に抵抗性の腫瘍では部分的に Sunitinib に感受性の経路を介して成長が促進されるという仮説が立てられた。登録された 60 人の患者のうち 32 人で反応が評価された。26 人の患者（81%）である程度腫瘍が縮小し、その中には客観的な部分奏功を示した患者が 4 人いた（13%、95%信頼区間、4-29）。このように、Sunitinib は Bebacizumab 難治性の転移性腎細胞癌の患者において十分な抗腫瘍活性を示し、Sunitinib は Bebacizumab の抵抗性に関するシグナル伝達経路を阻害することが示唆された。Bebacizumab に抵抗性の腫瘍における Sunitinib に対する反応の正確な作用機構を今後明らかにする必要がある。

最近提出された非常に興味深い非臨床モデルにおいて、非小細胞肺癌を含む固形腫瘍の治療に Sunitinib を臨床応用できる可能性が示唆された。他の難治性末期臓器癌

に対する有効性を向上させるため、ImanitibとSunitinibがPDGFR- β を介した周皮細胞による腫瘍内皮細胞の安定化を抑制することを期待して、最大忍容投与量あるいはメトロノーム化学療法そしてVEGFRの阻害の組み合わせで用いられた。Imatinibは単独治療としては有効性が疑わしいが腫瘍血管に対する周皮細胞の被覆を減少させ、メトロノーム化学療法あるいはVEGFR阻害剤との組み合わせで有効性を増強した。これら三つの全てを含むレジメンはさらに効果的であった。Cyclophosphamideを最大忍容投与量用いると一過性の退行が起きるがすぐに再成長する。一方、Imatinib+Cyclophosphamideのメトロノーム療法では安定した病勢が得られた。最大忍容量のレジメンでは腫瘍細胞のアポトーシスは引き起こされるが内皮細胞のアポトーシスは起きない。一方、他のレジメンでは有効性と一致して内皮細胞のアポトーシスを増加させる。連続した最大忍容投与量とメトロノーム化学療法を含むchemo-switchプロトコールでは、PDGFR- β およびVEGFRの複数を標的した阻害が重なり、完全寛解および前例のない延命効果が得られた。この研究の戦略は、標準治療化学療法の次に新規の維持レジメンで治療するというものである。すなわち、PDGFR- β を標的として周皮細胞により腫瘍血管の安定化を阻害し、一方で化学療法そしてVEGFR阻害剤はこれら薬剤に感受性のある内皮細胞を標的とする。その結果、共同で既存の腫瘍血管を不安定化し進行している血管新生を阻害する。このように厳密に設定された非臨床モデルにおける結果は、このような戦略が臨床試験においても有効である可

能性を示唆している。

3-3. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤

Gefitinib および Erlotinib の開発により進行性非小細胞肺癌患者の治療により多くの選択肢が提供された。Gefitinib は最初に発見された EGFR に選択的な阻害剤であり、延命効果ではなくフェーズ II の IDEAL 試験からの予備的な結果に基づいて FDA により迅速承認された。進行性非小細胞肺癌の患者に無作為に Gefitinib あるいはプラセボが振り分けられた ISEL 試験では Gefitinib 単独で延命効果は示されなかった。これはプラセボを上回って 2 箇月まで全生存を改善させた Erlotinib 試験 (BR. 21) の結果と対照的である。Gefitinib と Erlotinib における結果の違いは多くの研究者の驚きであり、なぜ Gefitinib では延命効果における有効性が失敗したか疑問に思った。考えられる解釈は Gefitinib と Erlotinib の作用機構が必ずしも同じではない可能性である。最近報告された結果によると、EGFR チロシンキナーゼドメインにおける幾つかの変異は Gefitinib および Erlotinib に対する反応性と関連していることが示された。これらの変異は Gefitinib と Erlotinib で重複しているが、両薬剤がどの変異についても同等な活性を有するかどうかは不明である。Gefitinib は Erlotinib よりも特定の EGFR 変異に対する親和性が低いこともあり得る。別の考えられる解釈は、Gefitinib の試験では最大忍容投与量よりも低い投与量で行われたため有効性が示されなかった可能性である。Gefitinib および Erlotinib のフェーズ I 試験では推奨投与量として、Gefitinib で

は 250 mg Erlotinib では 150 mg の毎日の持続的な固定された量の経口投与が選択された。Gefitinib の場合、IDEAL 試験で示されるように、250 mg の投与量では毒性が少なく、500 mg の投与量と有効性は同じであった。従って、250 mg は最適な生物活性を示す投与量に近い。Erlotinib の場合、150 mg の投与量は過去に規定された最大忍容投与量に対応する。EGFR チロシンキナーゼおよび下流のシグナル伝達経路を最大に抑制するには、チロシンキナーゼ阻害剤は可能な限り最大限投与すべきである。150 mg の投与量では、Erlotinib の AUC は $38.42 \mu\text{g/h}$ である。同様な AUC ($36.08 \mu\text{g/h}$) がほとんど最大忍容投与量である 700 mg/日の Gefitinib で得られている。Erlotinib について mg 投与量当たりの高い AUC と EGFR に対する高い親和性 (50% 阻害濃度、Gefitinib で 5 nM に比べ 2 nM) を組み合わせると、Gefitinib を上回る Erlotinib の顕著な有効性が得られる。経口投与薬剤の場合、多くの因子が活性薬剤の体内動態に影響を与える。特に、患者間の違いにより Gefitinib と Erlotinib の吸収および代謝が顕著に影響を受ける。最終的に EGFR に到達する実際の量は個々の患者で異なっている。これらの点についてはさらに検討する必要がある。

Gefitinib および Erlotinib は組み合わせ治療 (Gefitinib、INTACT-1 および 2; Erlotinib、TALENT および TRIBUTE) で単剤治療を上回る有効性が得られなかった。これらの研究の論理的根拠は、細胞傷害性薬剤と Gefitinib あるいは Erlotinib と組み合わせると EGFR を高発現するヒト異種移植で相乗的に作用するという *in vivo* の非

臨床試験の結果に基づいている。組み合わせ治療が失敗した原因は、用いた組み合わせおよびスケジュールが非臨床試験とは大きく異なり、お互いに拮抗した可能性がある。非臨床試験では細胞傷害性薬剤を毎週投与するまでの週末の 48 時間は動物に Gefitinib あるいは Erlotinib は投与されなかった。その結果腫瘍細胞が G1 から S への移行の阻止から解放され細胞傷害性薬剤に感受性を有するようになったと考えられる。一方、臨床試験では、Gefitinib および Erlotinib は中断することなく持続的に投与された。

Gefitinib と Erlotinib 治療に関する最近の関心は将来の方向性である。Gefitinib と Erlotinib の開発により EGFR の変異が特に非小細胞肺癌の患者特に腺癌の非喫煙患者でかなり見られるという予期しない知見が得られた。これらの発見により非小細胞肺癌の治療に対するアプローチが多く、点で変更されることが期待される。

特に患者が Gefitinib、Erlotinib あるいは他の EGFR 阻害剤の治療により恩恵を受けるかどうか、EGFR の変異プロファイルを将来の臨床試験に組み込むことが重要である。最近の研究によると Gefitinib あるいは Erlotinib による耐性に関与する T790M 変異のある腫瘍において HKI-272 は非常に効果的であることが示された。EGFR の変異を検出するための試験が多く、専門の医療施設で確立されまもなく広く利用可能になる。例えば感度の高い PCR アッセイでエクソン 19 と 21 における共通の変異を検出できる。K-ras および akt のような他の遺伝子を共にプロファイリングする研究が最近盛んに行われている。ISEL 試験では

Gefitinib 対プラセボで延命効果を示すことができなかったが、これは治療の前に変異のスクリーニングをしていないためバイアスがかかっている可能性がある。登録された患者のなかで EGFR 変異の患者が Erlotinib 試験 (BR. 21) に比べて少なすぎたため、全体の延命効果が希釈された可能性がある。

さらに、世界の異なった地域で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の臨床試験を始めることが重要である。EGFR および他の可能性のある遺伝子の変異の出現頻度が地域により違うことにより試験結果が異なる可能性がある。特に西アジア対北米・ヨーロッパのようにある薬剤に対する奏功率がある地域では低かったり高かったりする可能性がある。

最近、Gefitinib と Erlotinib が少なくとも過去に 1 回 Pulatinum による治療が失敗した進行性非小細胞肺癌の治療に使用されている。扁平上皮癌および腺癌に対して Erlotinib は効果的であることを考慮すると、Erlotinib の投与は Gemcitabine、Pemetrexed あるいは Docetaxel のような従来の化学療法よりもむしろ第二選択治療として考えるべきである。非小細胞肺癌以外に、上気道消化管、肺、結腸、膵臓、胸部、卵巣、膀胱の腫瘍でも EGFR が過剰発現していることが示されている。これら腫瘍の変異のスクリーニングにより、単独治療あるいは組み合わせ治療として Gefitinib および Erlotinib をさらに開発するうえにおいて有用な情報が提供されることが期待される。有望な結果が Gefitinib を EOLFOX と組み合わせた場合の結腸直腸癌の治療、Celecoxib と組み合わせた場合の頭頸部扁

平上皮癌の治療で得られている。Erlotinib は Capecitabine あるいは Oxaliplatin と組み合わせた場合において結腸直腸癌の患者の治療で、Bebacizumab との組み合わせで頭頸部扁平上皮癌の患者の治療で肯定的な結果も得られている。最近、Gefitinib および Erlotinib を放射線療法と組み合わせた場合に有望な結果が得られている。さらに、非小細胞肺癌の様々なサブグループの患者の最適に理論的枠組みを見つける研究が行われている。EGFR の阻害は病気が初期の患者および EGFR の変異に感受性がある患者の第 1 選択治療としてそして新補助あるいは補助治療として効果的である可能性があるが、これにはさらに検討が必要である。

結論として、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は将来有望な抗癌剤であるが、治療から最適に恩恵を受ける患者群を選択することは当然である。ISEL 試験により開発者は標的薬剤の開発プロセスを強化すべきであることが示された。薬剤を臨床開発する前に標的に対する薬物動態を十分理解することが重要である。これは患者のために最も成功しやすい開発戦略を選択する手助けとなる。

D. 結論

最近抗血管新生療法として血管新生に関与する分子特に VEGFR および EGFR を標的とした低分子化合物の治療薬の開発が進んでいる。一部の薬剤については既に承認されており、さらに単剤あるいは化学療法等との組み合わせで他の疾患に対する臨床試験が行われている。また、承認には至っていないが臨床試験において良好な結果が得ら

れている分子標的薬剤もある。一方、非臨床試験においては有効性を示すことができたが、臨床試験においては重篤な有害事象の発現と有効性を示すことができなかつたため開発が中止されたものも多い。今後の課題としては、有効性が示される可能性の高い患者の選択、適切な投与量および投与スケジュールの設定、他の作用機構が異なる薬剤との適切な組み合わせなどがあげられる。今後の分子標的薬剤を用いた抗血管新生療法の発展に期待したい。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

- [1] R.C. Kane, A.T. Farrell, H. Saber, S. Tang, G. Williams, J.M. Jee, C. Liang, B. Booth, N. Chidambaram, D. Morse, R. Sridhara, P. Garvey, R. Justice, R. Pazdur, Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 7271-7278.
- [2] K.T. Flaherty, Sorafenib in renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res* 13 (2007) 747s-752s.
- [3] D.J. George, Phase 2 studies of sunitinib and AG013736 in patients with cytokine-refractory renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res* 13 (2007) 753s-757s.
- [4] A. Sandler, R. Herbst, Combining targeted agents: blocking the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 4421s-4425s.
- [5] J.V. Heymach, M. Nilsson, G.

Blumenschein, V. Papadimitrakopoulou, R. Herbst, Epidermal growth factor receptor inhibitors in development for the treatment of non-small cell lung cancer, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 4441s-4445s.

[6] A.A. Adjei, Novel combinations based on epidermal growth factor receptor inhibition, *Clin Cancer Res* 12 (2006) 4446s-4450s.

[7] S.R. Shah, T.M. Tran, Lenalidomide in myelodysplastic syndrome and multiple myeloma, *Drugs* 67 (2007) 1869-1881.

[8] G.A. Silvestri, M.P. Rivera, Targeted therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a review of the epidermal growth factor receptor antagonists, *Chest* 128 (2005) 3975-3984.

[9] M.H. Cohen, G.A. Williams, R. Sridhara, G. Chen, R. Pazdur, FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets, *Oncologist* 8 (2003) 303-306.

[10] E.P. Rock, V. Goodman, J.X. Jiang, K. Mahjoob, S.L. Verbois, D. Morse, R. Dagher, R. Justice, R. Pazdur, Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma, *Oncologist* 12 (2007) 107-113.

[11] D. Strumberg, J.W. Clark, A. Awada, M.J. Moore, H. Richly, A. Hendlisch, H.W. Hirte, J.P. Eder, H.J. Lenz, B. Schwartz, Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors,

Oncologist 12 (2007) 426-437.

[12] M.H. Cohen, G.A. Williams, R. Sridhara, G. Chen, W.D. McGuinn, Jr., D. Morse, S. Abraham, A. Rahman, C. Liang, R. Lostritto, A. Baird, R. Pazdur, United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets, Clin Cancer Res 10 (2004) 1212-1218.

[13] P. Maione, C. Gridelli, T. Troiani, F. Ciardiello, Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC, Oncologist 11 (2006) 274-284.

[14] P.G. Richardson, C. Mitsiades, T. Hideshima, K.C. Anderson, Lenalidomide in multiple myeloma, Expert Rev Anticancer Ther 6 (2006) 1165-1173.

[15] M.H. Cohen, J.R. Johnson, Y.F. Chen, R. Sridhara, R. Pazdur, FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets, Oncologist 10 (2005) 461-466.

[16] M. Ponz-Sarvise, J. Rodriguez, A. Viudez, A. Chopitea, A. Calvo, J. Garcia-Foncillas, I. Gil-Bazo, Epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer treatment: what's new?, World J Gastroenterol 13 (2007) 5877-5887.

[17] K.V. Rao, Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma, Am J Health Syst Pharm 64 (2007) 1799-1807.

[18] A. Morabito, E. De Maio, M. Di Maio, N. Normanno, F. Perrone, Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions, Oncologist 11 (2006) 753-764.

[19] P. Martin, C.M. Kelly, D. Carney, Epidermal growth factor receptor-targeted agents for lung cancer, Cancer Control 13 (2006) 129-140.

[20] W.S. Siegel-Lakhai, J.H. Beijnen, J.H. Schellens, Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa), Oncologist 10 (2005) 579-589.

[21] C. Gridelli, P. Maione, F. Del Gaizo, G. Colantuoni, C. Guerriero, C. Ferrara, D. Nicoletta, D. Comunale, A. De Vita, A. Rossi, Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, Oncologist 12 (2007) 191-200.

[22] A.R. Quesada, R. Munoz-Chapuli, M.A. Medina, Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials, Med Res Rev 26 (2006) 483-530.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kurachi S, Koizumi N, Sakurai F, Kawabata K, Sakurai H, Nakagawa S, Hayakawa T, Mizuguchi H: Characterization of capsid-modified adenovirus vectors containing heterologous peptides in the fiber knob, protein IX, or hexon. *Gene Ther.* 14, 266-274 (2007)

2) Kanayasu-Toyoda T, Suzuki T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T, Yamaguchi T: "Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase Ciota in neutrophilic

- differentiation cells.", *Journal of Cell. Physiol.*, 211, 189-196(2007)
- 3) Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T. : Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs. *Hum. Gene Ther.*, 18, 74-80 (2007)
- 4) Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., Mizuguchi H. : Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production, *J. Immunol.*, 178(3):1767-73 (2007)
- 5) 早川堯夫 : Biotechnology (品質) に関するガイドラインの動向について. *医薬品研究*, 38(1), 14-23 (2007)
- 6) Sakurai F., Akitomo K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. : Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors, *Gene Ther.*, 14(11):912-9. (2007)
- 7) Kawai H, Suzuki T, Kobayashi T, Ishii-Watabe A, Sakurai H, Ohata H, Honda K, Momose K, Hayakawa T., Kawanishi T. : Caspase Cascade Proceeds Rapidly After Cytochrome c Release From Mitochondria in Tumor Necrosis Factor-alpha-Induced Cell Death, *J Pharmacol Sci.* 103(2):159-167 (2007)
- 8) 早川堯夫 : 細胞基材の品質・安全性評価、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 51-67 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 9) 早川堯夫, 福永悟史 : 感染性物質概論、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 125-150 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 10) 早川堯夫 : 生物由来製品の指定、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 249-261 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 11) 早川堯夫 : 製品の特性解析・品質規格及び安定性、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 265-284 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 12) 川崎ナナ, 早川堯夫 : 糖鎖構造解析、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 308-329 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 13) 堤康央, 石井明子, 早川堯夫 : 機能性人工タンパク質 バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 369-378 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 14) 早川堯夫 : コンパラビリティ及び後続品の評価<概論>、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 381-399 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 15) 永田龍二, 早川堯夫 : 非臨床における安全性評価ガイドライン、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 403-422 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 16) 早川堯夫, 安藤 剛 : 細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 445-478 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 17) 早川堯夫, 前田大輔, 水口裕之 : 遺伝子治療用医薬品の品質、安全性等の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 551-562 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 18) 水口裕之, 早川堯夫 : アデノウイルスベクター バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修,

- pp. 563-577 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 19) 石井明子、鈴木琢雄、川西 徹、山口照英、早川堯夫：植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 702-718 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- 20) Xin H, Kanehira M, Mizuguchi H, Hayakawa T, Kikuchi T, Nukiwa T, Saijo Y. : Targeted-Delivery of CX3CL1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*, 25(7):1618-26 (2007)
- 21) Kawabata K., Tashiro K., Sakurai F., Osada N., Kusuda J., Hayakawa T, Yamanishi K., Mizuguchi H. : Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP., *Gene Ther.*, in press.
- 22) 早川堯夫：品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion) . 医薬品研究、14、1199-1207(2007)
- 23) 早川堯夫：バイオロジクス開発に関する規制と今後の動向. *PHARMASTAGE*, 7, 1-4 (2007)
- 24) 新見 伸吾, 原島 瑞, 日向 昌司, 山口 照英, 早川堯夫：癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 その1. 医薬品研究、39(1), 1-37 (2008)
- 25) Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K. : Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun.*, 18;356(4):1024-30. (2007)
- 26) Murakami S., Sakurai F., Kawabata K., Okada N., Fujita T., Yamamoto A., Hayakawa T, Mizuguchi H. : Interaction of penton base Arg-Gly-Asp motifs with integrins is crucial for adenovirus serotype 35 vector transduction in human hematopoietic cells. *Gene Ther.*, 14, 1525-1533 (2007)
- 27) Kanehira M., Xin H., Hoshino K., Maemondo M., Mizuguchi H., Hayakawa T, Matsumoto K., Nakamura T., Nukiwa T., Saijo Y. Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.*, 14(11), 894-903(2007)
- 28) Fuminori Sakurail, Shin-ichiro Nakamura, Kimiyo Akitomol, Hiroaki Shibata, Keiji Terao, Kenji Kawabata, Takao Hayakawa, Hiroyuki Mizuguchi: Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates, *Mol. Ther.*, (in press)
- 29) Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Taniai M, Nomura T, Kayamuro H, Nabeshi H, Sugita T, Imai S, Nagano K, Yoshikawa T, Fujita T, Nakagawa S, Yamamoto A, Ohta T, Hayakawa T, Mayumi T, Vandenberg P, Aggarwal BB, Nakamura T, Yamagata Y, Tsunoda SI, Kamada H, Tsutsumi Y. : Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist, *J. Biol. Chem.*, (in press)
- 30) 早川堯夫：想像力と創造力、*Drug Delivery System*, 22, 617 (2007)
- 31) 早川堯夫：バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、ヒューマンサイエン

ス, 19, 32-37 (2008)

2. 学会等発表

- 1) Hayakawa T: Evaluation of Subsequent-entry Protein Products -A View from Japan, *Biosimilar 2007*, Washington DC, USA (2007. 9)
- 2) Hayakawa T: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, *PMDA:2nd International Symposium on Biologics*, Tokyo, Japan (2008. 1)
- 3) Hayakawa T: Regulation of Biopharmaceutical Products from a Japanese Perspective including Subsequent-Entry Protein Products, *WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, Washington DC, USA (2008. 1)
- 4) Hayakawa T: Observations in GMP Inspections on Biologics Manufacturing Sites by PMDA, *WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, Washington DC, USA (2008. 1)
- 5) Hayakawa T: A View from Japan Regarding Evaluation and Control of Subsequent-Entry Protein Products, *Biogenerics 2008*, Boston, USA, (2008. 3)
- 6) 早川堯夫: バイオロジクス、特にバイオ医薬品の安全性評価について、第23回日本実験動物学会 (2007. 5)
- 7) 早川堯夫: バイオ医薬品をめぐる最近の動向、第129回薬事研究会、東京 (2007. 12)
- 8) 早川堯夫: 医薬開発の進展に必要な要素、近畿大学薬学総合研究所・大学院薬学研究科ハイテクリサーチセンター第1回シンポジウム、大阪、(2007. 12)
- 9) 早川堯夫: 医薬品の品質管理について、平成19年度医薬品総括製造販売責任者講座、大阪 (2007. 12)
- 10) 早川堯夫: 細胞・組織加工医薬品等をめぐる最近の話題～ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性評価指針1314号改正案、バイオロジクスフォーラム第5回学術集会 (2008. 1)
- 11) 早川堯夫: ヒト細胞・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改訂、第7回日本再生医療学会総会、名古屋 (2008. 3)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

医薬品の製造方法の評価に関する国際動向研究

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨

ICH の品質分野のガイドラインのテーマとして、医薬品ライフサイクル全体を通じた製造科学とリスク管理に基づいた新しい品質管理システム構築が提案され、その方針に基づいて、Q8 から Q10 に至る一連の品質ガイドラインの国際調和活動が進んでいる。その中の Q8 製剤開発ガイドラインでは、新しい製剤開発・品質管理アプローチ（QbD アプローチ）の概念が提案された。しかしその具体例については Q8 ガイドラインの中で必ずしも明確にされないままの状況にあった。このたび QbD アプローチについて、経口固形製剤を例に、その中味をより具体的に示した Q8(R1) 製剤開発 Q8 付属書がステップ 2 に達した。そこでこの付属書によって、より明確に示された QbD アプローチの説明をもとに、原薬の製法開発、とりわけバイオテク応用医薬品原薬の製法開発における QbD アプローチの適用について考察した。QbD アプローチは一般的な概念としてはバイオテク応用医薬品の製法開発においても共通して適用できるものであるが、タンパク質性医薬品原薬の品質特性を構成する有効成分、不純物、安定性等の要素は、化成品に比較して複雑であり、品質特性と工程パラメータとの関係の解析、とりわけ、相互作用を示すような複数のパラメータとの関係の解析が可能と思われるケースは限定的であることが予想される。また、有効性・安全性に悪影響を及ぼさない品質特性の変動幅を臨床データでの確認なしに保証することが困難という特性を加味して考えると、バイオテク応用医薬品原薬の品質管理におけるデザインスペースの活用は限定的なものと考えられる。一方製造工程のリアルタイムモニタリング手法のような PAT（Process Analytical Technology）関連技術の活用は、バイオテク応用医薬品の品質管理法としても有用性は高く、技術開発および品質管理システムへの積極的な応用が期待される。

A. 研究目的

ICH 品質分野の国際調和活動では、化学合成医薬品の規格および試験法、不純物、安定性、分析バリデーション等の主要な技術テーマに関する各ガイドラインの国際調和は終了し、さらに CTD-Q として、新医薬品の製造販売承認申請に際して提出する資料に記載すべき品質関連の項目がリストアップされた。同時に、バイオ医薬品については、規格および試験法、遺伝子発現構成体の分析、細胞基質、ウィルス安全性評価、安定性試験に関する各ガイドライン、さらには製法変更時の同等性・同質性評価ガイ

ドラインが作成された。このように、ICH 品質分野では製品の品質特性に関する主要な技術課題についての国際調和ガイドライン作成はほぼ完成したといえる。

引き続き数年前より新たなテーマの検討が開始され、化成品品質グループを中心として、2003 年 7 月のブラッセル会議 GMP ワークショップにおいて、「製造科学とリスク管理手法を統合したアプローチによる、医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用する新しい品質管理システムの構築」が提案され、今後品質の中心テーマにすることに三極は合意

した。その後この合意に従い、「製剤開発に関するガイドライン」(Q8) および「品質リスク管理に関するガイドライン」(Q9) の国際調和が進みステップ4に達するとともに、「製剤開発 Q8 付属書」(Q8(R1)) および「医薬品品質システムに関するガイドライン」(Q10) も専門家会議の間での合意(ステップ2)に至った。さらにこれに続いて今現在、化学合成医薬品およびバイオテク応用医薬品の両方を適用対象とした原薬製法ガイドラインの作成に向けた動きが始まっている。

昨年度は、Q8-Q10 ガイドラインについて、特にバイオテク応用医薬品への適用について考察を行った。しかし Q8 ガイドラインによって提示された新しい製造工程開発・品質管理アプローチ(QbD アプローチ)の具体例は、Q8 ガイドラインの中で示されてはいなかった。この点について、このたび ICH では Q8(R1)製剤開発 Q8 付属書の作成が行われ、その中で QbD アプローチがより具体的な姿として提示され、ステップ2に至った。そこで本報告では、Q8 および Q8(R1)ガイドライン作成の背景についてまとめるとともに、バイオテク応用医薬品原薬の開発における QbD アプローチの適用についてさらに考察を進めた。

B. 研究方法

医薬品の品質に関連する既存の ICH 国際調和ガイドライン、米国 FDA の関連文書、EMA CHMP の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国および欧州の関連情報、また医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見等を参考に、ICH Q8 製剤開発ガイドライン作成の背景をまとめ、バイオテク応用医薬品原薬の製法開発に適用する場合の、可能性および問題点等を考察した。

C. 研究結果および考察

(1) ICH-Q8 ガイドライン作成の背景

ICH 品質分野において、新しい品質システム構築が提唱された背景としては、FDA の新しい戦略があるものと思われる。

米国 FDA は、ゲノム創薬等新しい医薬品開発手法が生まれ、医薬品開発が活発化しているにもかかわらず、近年、承認される医薬品数が減少傾向にあることに危機感を表明するとともに、2004年に”Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products” (平成18年度分担研究報告書資料1) という文書を発表し、医薬品開発および承認審査を妨げる要因を解析し、これを克服するための戦略を打ち出した。これとほぼ時を同じくして、医薬品の品質管理においても新しい考え方を打ち出し、“Pharmaceutical CGMPs for the 21st century- A risk-based approach” (平成18年度分担研究報告書資料2)として公表し、品質リスク管理に基づくアプローチによる、新しい総合的品質システム構築を提唱した。その後、後者の品質管理システム構築の提案は、前者の総合的な医薬品開発促進策の提案の一部に組み込まれ、“Critical Path Initiatives”という国家計画として FDA によって再編成されている (“Critical Path Opportunities Initiated During 2006” (2006)) (平成18年度分担研究報告書資料3)。

FDA の医薬品品質管理についての危機意識は以下のようなものである。医薬品はヒトに投与される商品であり、特に健康にかかわるがゆえに、歴史的に極めて厳しい規制体制が確立されてきた。このことが要因の一つとなり、医薬品の開発製造コストが高騰し、承認までの時間が延長し、医薬品開発は困難になってきている。また一度開発、承認されても、品質の向上あるいは製造コストの改善等を目指した製法変更は、規制当局による承認あるいは届出が必要なため、実施までに時間、経費がかかる。そのた

め製造工程の変更を避ける傾向にあり、工業製品の中でも製造管理は旧態依然のシステムで行われていることが少なくない。一方規制側からみると、製法変更に関する承認審査のために大きなリソースが必要とされるため、規制コストの増大を招いている。このような問題を解決するために、医薬品の品質管理に製造科学と品質リスク管理の考えを導入した新しい開発アプローチを導入し、品質管理システムを近代化させる必要がある。

FDA はこの新しいアプローチを “Quality by Design (QbD)” 的アプローチと称しているが、その意味するところは、環境要因、工程上の要因、原材料、品質特性といった工程上の重要な要素を確認し、これら要素が医薬品の性能や品質へ及ぼす影響を解析、それに基づき品質管理システムを構築するアプローチである。このアプローチをとる目的は、製造工程を科学的に解析することにより、生産される製品の品質を評価あるいは改善する能力を高め、最終製品の規格試験に頼らずに品質確保を行うことを可能とする新しい製造管理手法を構築することにあるとされる。その際、製品の品質特性を近赤外やラマン分光あるいはイメージングによってリアルタイムにモニタリングする手法 (Process Analytical Technology (PAT)) は、品質を保証する上で重要な製造段階をモニターするための分析手法となり、これらの手法を活用すれば、最終製品のロット試験なしにリアルタイムの出荷が可能となる。したがって、PAT は QbD アプローチを実現させるために極めて有力な技術と位置づけられる。

ICH の Q8 以降のガイドラインがテーマとして取り上げられていることについては、以上の FDA の新たな戦略が背景にあると考えられ、このような方向は、医薬品の世界同時開発を目指す医薬品開発企業の向かう方向にも合致したため、これら新しい ICH 品質ガイドライン作成が推進されているものと考えられる。

(2) ICH Q8 ガイドラインについて

2-1 Q8 製剤開発ガイドライン

ICHQ8「製剤開発ガイドライン」は、CTD に示された承認申請時に必要とされる添付資料の中で、3.2.P.2 「製剤開発の経緯」の項において推奨されるべき記載内容に関するハイレベルな指針として作成された。

製剤開発研究の目的は、第一に適正な品質を有する医薬品を設計することであり、第二に意図した機能を有する医薬品を一貫して供給できる製造工程を設計することである。この目的を達成する過程においては、科学的手法と品質リスク管理の適用が推奨される。製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報の理解により、製造管理法、及び規格が確立されるが、製造工程の理解が深まるにつれ、最終製品の規格試験による品質保証は、製剤設計及び工程の設計による品質保証に置き換えることが可能となる。さらに製造方法に関する科学的理解が深まり、製造管理においてその範囲では品質の一定性が保証されるデザインスペースを確立することができれば、その範囲での運用は規制上の製法変更とはみなされず、承認事項一部変更のための規制手続きの必要がなくなり、製法変更の弾力的な運用が可能となる。

このように Q8 ガイドラインは「製剤開発の経緯」の項の記載方法のガイドラインであるばかりでなく、医薬品製剤の品質管理における科学的手法と品質リスク管理の本格的導入を推奨する先進的/先導的ガイドラインである。これは、化成品規格および試験法ガイドライン (Q6A) においてスキップテストあるいはパラメトリックリリースとして萌芽的に導入された、最終製品規格試験に代わる工程管理による品質管理手法を、さらに品質管理法として様々な工程で導入することを推奨するガイドラインといえる。その際、デザインスペースという概念を導入し、製法変更の弾力的運用を可能にする方法の導入を図ったガイドラインでもあ

る。

2-2 Q8(R1) 製剤開発 Q8 付属書 (資料1)

Q8 ガイドラインは、新しい製造工程開発・品質管理手法を提案する先進的/先導的ガイドラインであるが、それを現すための象徴的言葉であり、Q8 ガイドライン作成の過程の議論において汎用されていた「QbD アプローチ」という用語そのものは Q8 文書中では用いられず (文書中では“to design a quality product”, “quality should be built by design”と表現されている)、その定義についても文書化されないままにあった。また、規制上に柔軟性をもたらすための「design space デザインスペース」の概念についても、用語集の中で「品質を確保することが立証されている入力変数 (原料の性質など)と工程パラメータの多角的な組み合わせと相互作用; このデザインスペース内で運用することは変更とみなされない; デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる; デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する」と説明されているものの、その具体例、設定方法、さらには規制への具体的な取り込み等について、必ずしも統一的な理解がされていないままに合意に至ったと思われる。

そこで、次のステップとして、経口固形製剤、注射剤、経口液剤を例に、具体例や設定方法について明確にし、さらには従来行われてきた製造工程開発の手法 (この文書では「最小限アプローチ」あるいは「基本となるアプローチ」と称せられる) とリスク管理手法を導入して製造科学に基づいて行う「体系的アプローチ (QbD アプローチ)」を比較検討、まとめるという方向で Q8 を補足する複数の付属書の作成が開始された。しかしこの付属書を作成する過程で、QbD アプローチの中でも、規制上の弾力性を持たせるうえで要となる概念である

「デザインスペース」の定義、具体例、設定方法へ議論の中心が移り、ステップ2ガイドラインは製剤別の具体例あるいは設定方法の例示というより、デザインスペースの概念の明確化、設定の考え方、CTD フォーマットにおける記載法に議論の中心が移り、ステップ2文書においても、記述の相当部分がこの点に割かれることとなった。

さらに、製剤毎に具体例を検討するとされていた、注射剤あるいは経口液剤については、付属書作成は立ち消えとなってしまった。さらに当初「QbD アプローチ」とともにまとめるとされていた「最小限アプローチ」についても最小限の記述にとどめられ、「QbD アプローチ」と対比した表一つに概念がまとめられたのみとなった。

(3) Q8 および Q8(R1) ガイドラインにおける QbD アプローチ のバイオテク応用医薬品原薬の製法開発への適用

Q8(R1) 付属書では、製剤開発における旧来のアプローチ: 最小限アプローチ において必要な要素は、以下のようにまとめられている。

- (1) 投与経路、剤形、生物学的利用能、用量、安定性などを考慮した、品質、安全性、有効性に関連する標的製品プロファイルの定義
- (2) 当該製剤の重要品質特性(CQA)の特定; この特定により品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる
- (3) 原薬、添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択
- (4) 適切な製造工程の選択
- (5) 管理戦略の決定

QbD アプローチでは、以上の要素に加えて下記の要素が必要とされている。

- (6) 製剤処方及び製造工程の体系的な評価、理解、洗練; これには以下に挙げるような作業が含まれる

- ・従前の知識、実験、リスクアセスメントなどを通じ、製剤の CQA に影響を及ぼしうる原料特性及び工程パラメータの特定
- ・原料特性及び工程パラメータと製剤の CQA を関連づける機能的関係の特定

(7)適切な管理戦略を確率するための、品質リスクアセスメントと組み合わせた深い工程理解の活用；これにはたとえばデザインスペース及び/又はリアルタイムリリースについての提案が含まれる。

以上の要素が満足されるような開発アプローチがとられることによって、製品ライフサイクルの全期間を通じた継続的な改善およびイノベーションが実現する、とされている。

これを原薬に移し替えると、QbD アプローチをとる際、標的製品プロファイルの設定、あるいは CQA を特定するにあたっては、(1)有効成分の特定（定義）が可能な特性、(2)不純物（有効成分に由来する不純物、および工程由来不純物）の特性、(3) 混入物質の特性、(4)安定性を考える必要がある。これらの点について、バイオテク応用医薬品原薬の場合は、化成品原薬とは以下のような違いがある。

(1)有効成分として特定が可能な特性： 化成品原薬においては、NMR あるいは赤外スペクトルといった構造解析によって有効成分を特定（定義）できる。しかしバイオテク医薬品では、構造解析からの定義、構造解析以外の物理化学的特性からの定義、そして生物学的特性からの定義を併用することになる。即ち、多くのバイオテク応用医薬品においては、高次構造解析手法の限界により構造解析データのみから有効成分を特定することは困難である。したがって有効成分を定義する上で、構造解析+物理化学的特性の分析に加えて、生物活性値を合わせて物質を定義せざるを得ない製品がほとんどである。ここで生物活性試験と臨床効果との

関係が明瞭な物質の場合は、生物活性から有効性（あるいは安全性）へのインパクトを予測することは可能と考えられるが、生物活性と臨床効果の関係が明瞭でない物質の場合は、有効性・安全性に悪影響を及ぼすことのない変動幅を設定することは必ずしも容易でないが、バイオテク応用医薬品の中には、このように生物活性と臨床効果の関係が明瞭でないものが少なくない。

さらにペプチドの N-末、C-末における翻訳後修飾に由来する分子多様性、あるいは糖タンパク質に代表されるような複合タンパク質のもつ分子多様性ゆえに、有効成分を定義（特定）するために構造の特性をパターンとして表現せざるを得ない。ただし、このパターンは赤外スペクトルのように同一性が明確に判定できるものではなく、同等性/同質性を判定する上での判定基準が明確に設定しにくいパターンである。

また有効成分には、目的物質と同様の生物活性を示す目的物質関連物質も含まれることから、有効成分一つをとってみても、有効性、安全性へ悪影響を及ぼさない品質特性の範囲について境界を明確化することは困難である。

(2)不純物の特性： 化成品不純物の多くは、液クロ、ガスクロでの定量的な解析が比較的容易であり、不純物混入の安全性へのインパクトについては、ICH 不純物ガイドラインで設定されている基準量から整理することができよう。さらに、毒性を確認する必要があるほどの量の不純物が含まれている場合でも、動物実験によって安全性へのインパクトを予測することは比較的容易である。一方、多くのバイオテク応用医薬品の場合、含有される可能性のある目的物質由来不純物については、開発中に行うロット分析によって特定し、CQA の絞り込みも可能かもしれないが、不純物個々の生物作用は種特異的である場合が多いので、動物実験でヒトに対する有効性・安全性へのインパクトを定量

性を含めて予測するには限界がある。さらに特にヒトに対する抗原性を示す可能性は、極低レベルでもあるので、安全性へのインパクト予測は困難であり、化成品 ICH 不純物ガイドラインを適用することはできない。したがって例え不純物に関する CQA と工程パラメータとの関係は求められても、その変動の安全性へのインパクトを量的に求めることは困難である。

(3)混入物質の特性： 無菌性の評価については、化成品でもバイオテク応用製品でも、同様と考えられる。しかし、デザインスペースを設定する際に必要な、種々条件を変えての検討を、ウィルスあるいはプリオンに関する製造工程の除去能について行うことは、コスト的にも定量的評価の困難さを考えても現実的ではない。したがって、ウィルスあるいはプリオン除去に関係するような工程パラメータについてのデザインスペースの設定は困難かと思われる。

(4)安定性： 化成品原薬の実時間、実保存条件での安定性については、加速試験結果からの外挿が可能な場合が多く、安定性という要素をデザインスペースの設定に加味することは比較的容易と考えられる。一方、タンパク質性医薬品の場合、加速試験条件の安定性データからの実時間安定性の予測性は特定のタンパク質製品を除いて十分とはいえない。したがって、実時間、実保存条件での安定性データが基本である。そのため、原料特性および工程パラメータと安定性との関係の解析は、化成品と比べて格段に制限されると考えられる。

(4)バイオテク応用医薬品のデザインスペース設定の可能性

以上のように、有効成分、不純物、混入物質、安定性 という品質特性パラメータを特定する上で配慮すべき要素に関して、バイオテク応用医薬品の場合、多様であり、工程パラメータと品質特性パラメータの関係の解析が困難なものも少なくないと思われる。さらにパラメータ

間の相互作用についても、科学的な解析が可能なものは必ずしも多くないことが予想される。

また有効性・安全性へ悪影響を及ぼさない品質特性の変動幅を、臨床データなしに求めることは、多くのバイオテク応用医薬品では困難である。したがって、デザインスペースの設定の検討において、判定基準となる CQA は、第三相臨床試験に用いたロットの品質特性に縛られることとなり、設定できてもデザインスペースは限定的なものになるものと思われる。

ただし、例えば、生産培養工程のように、細胞個々がおかれる物理的、化学的環境要因について、要因（温度、攪拌条件、スケール、溶液中の物質濃度等）間の相互作用を数式で表現できるような製造工程においては、例えばスケールアップ時の温度あるいは攪拌条件等の工程パラメータに関するデザインスペースを、リスク管理手法を応用して求めることは可能と考えられる。

また同様に精製工程のカラムクロマトグラフィーなどについても、物理的、化学的解析から、パラメーター間の相互作用の関係を数式で表現できるケースがあり、そのような場合は、工程パラメータに関するデザインスペースの設定は可能と考えられる。

(5)バイオテク応用医薬品の製造工程における PAT について

QbD アプローチのメリットとして、リアルタイムモニタリング手法を導入して、製品ロット試験を行わずして、リアルタイム出荷を実現することが挙げられている。このポイントについては、化成品とバイオテク応用医薬品の間に相違はない。ただし、原薬は、最終製剤からみると、中間体の一つとみなせ、リアルタイム出荷は、製剤におけるほどの実質的なインパクトはない。しかし、リアルタイムモニタリング手法の採用は、原薬の品質向上に役立つと考えら

れる。

例えば生産培養工程において、細胞の生育状態、培養液中の成分濃度、あるいは目的タンパク質の生合成量、目的物質関連物質や不純物量等をリアルタイムモニタリングし、フィードバック的に培養時間、培養条件等を適宜調節すれば、生産効率の向上、不純物量の低下、原薬の一定性確保という視点から、より合理的な生産管理が可能と考えられる。したがって、培養工程における各種リアルタイムモニタリング手法、精製工程における不純物、混入物質等のリアルタイムモニタリング手法の開発・導入は、製品の一定性確保および品質向上に資するところ甚だ大と思われる。

同様のことは、クロマトグラフィーによる精製工程においても当てはまることであり、流出物のリアルタイムモニタリングを行い、フィードバック的に流出条件を調節するようなシステムにすることで、製品の品質向上も期待できる。

D. 結論

現在 ICH 品質分野で議論の中心となっている新しい品質管理システム (QbD アプローチ) については、Q8(R1)「製剤開発に関するガイドライン付属書」の作成過程において、その概念等が明らかとなってきた。バイオ医薬品では従来から製品の規格と工程管理を相互補完的に製造管理に取り入れて、品質の一定性を確保する品質管理手法が積極的に取り入れられており、その点では QbD アプローチは特段新しい概念ではないので、化成品原薬とバイオテク応用医薬品原薬に共通して適用できよう。しかし、バイオテク応用医薬品の多くでは、有効成分における分子多様性にみられるように、品質特性パラメータは多様であり、品質特性パラメータや工程パラメータ間の相互作用が科学的に明らかになっているものは限られる。さらに有効性・安全性へ悪影響がない品質特性パラメータ

の変動幅を、臨床データなしに明確にすることは、通常は困難である。したがって、バイオテク応用医薬品原薬において設定可能なデザインスペースは限られると予想される。一方リアルタイムモニタリングのような PAT 解析手法については、品質向上にも寄与するところ大であり、積極的に手法の開発を行うとともに、実際の製造工程での活用をはかるべきと考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Sakurai, H., Ohata, H., Honda, K., Momose, K., Hayakawa, T., Kawanishi, T.: Caspase cascade proceeds rapidly after cytochrome c release from mitochondria in tumor necrosis factor-alpha-induced cell death, *J Pharmacol Sci.*, **103**, 159-67 (2007)
- 2) Tanaka, H., Shimada, H., Namekata, I., Kawanishi, T., Iida-Tanaka, N., Shigenobu, K.: Involvement of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in ouabain-induced inotropy and arrhythmogenesis in guinea-pig myocardium as revealed by SEA0400, *J Pharmacol Sci.*, **103**, 241-246 (2007)
- 3) Ishii-Watabe, A., Kanayasu-Toyoda, T., Suzuki, T., Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Kawanishi, T.: Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture, *Biologicals*, **35**, 247-254 (2007)
- 4) Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Significance of Local Mobility in Aggregation of β -Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose, *Pharm Res.*, **24**, 1660- 1667 (2007)
- 5) Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi,

- T.: Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature, *Int J Pharm*, **336**, 191-195 (2007)
- 6) Ida-Tanaka, N., Namekata, I., Kaneko, M., Tamura, M., Kawanishi, T., Nakamura, R., Shigenobu, K., Tanaka, H.: Involvement of intracellular Ca^{2+} in the regulatory volume decrease after hyposmotic swelling in MDCK cells, *J. Pharmacol., Sci.*, **104**, 397-401 (2007)
- 7) Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T., Tanaka, K., Kitamura, S., Takakura, A., Hayashi, T., Muranushi, N.: Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by $(1)\text{H-NMR}$ spin-lattice relaxation, *Chem Pharm Bull*, **55**, 1227-1231 (2007)
- 8) 川西徹:平成17年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告ーバイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究ー 医薬品研究, **38**, 381-390 (2007)
- 9) Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.: Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times, *J Pharm Sci* (in press)
- 10) 川西徹:抗体医薬の現状と展望, 日薬理誌, **131**, 102-108 (2008)

2. 学会発表
なし

F. 参考資料

資料 1 . Q8 (R1) : Pharmaceutical Development Revision 1, Step 2 document

資料 1

ICH DRAFT: STEP 2

Topic Reference: Q8 (R1)
Subject: Pharmaceutical Development Revision 1

Draft No. 8.1 *Dated:* 1 November 2007

Rapporteur: Dr. John Berridge (To Step 2)
Address: Pfizer Ltd
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

e-mail: john.berridge@pfizer.com

TABLE OF CONTENTS

1. Introduction	1
2. Elements of Pharmaceutical Development	2
2.1 Target Product Profile	2
2.2 Critical Quality Attributes	2
2.3 Linking Material Attributes and Process Parameters to CQAs – Risk Assessment	3
2.4 Design Space	3
2.4.1 Selection of variables.	3
2.4.2 Defining and describing a design space in a submission	4
2.4.3 Unit operation design space(s)	4
2.4.4 Relationship of design space to scale and equipment	4
2.4.5 Design space versus proven acceptable ranges	5
2.4.6 Design space and edge of failure	5
2.5 Control Strategy	5
2.6 Product Lifecycle Management and Continual Improvement	6
3. Submission of Pharmaceutical Development and Related Information in Common Technical Document (CTD) Format	6
3.1 Quality Risk Management and Product and Process Development	6
3.2 Design Space	7
3.3 Control Strategy.....	7
3.4 Drug Substance Related Information.....	7
4. GLOSSARY	8
Appendix 1. Differing Approaches to Pharmaceutical Development	9
Appendix 2. Illustrative Examples	10

1 **1. Introduction**

2
3 This guidance is an annex to ICH *Q8 Pharmaceutical Development* and provides
4 further clarification of key concepts outlined in the core guideline. In addition, this
5 annex describes the principles of quality by design (QbD). The annex is not intended
6 to establish new standards; however, it shows how concepts and tools (e.g., design
7 space) outlined in the parent Q8 document could be put into practice by the applicant
8 for all dosage forms. Where a company chooses to apply quality by design and quality
9 risk management (ICH Q9, Quality Risk Management), linked to an appropriate
10 pharmaceutical quality system, then opportunities arise to enhance science- and risk-
11 based regulatory approaches (see ICH Q10, Pharmaceutical Quality Systems).

12
13 **1.1. Approaches to Pharmaceutical Development**

14
15 In all cases, the product should be designed to meet patients' needs and the intended
16 product performance. Strategies for product development vary from company to
17 company and from product to product. The approach to, and extent of, development
18 can also vary and should be outlined in the submission. An applicant might choose
19 either an empirical approach or a more systematic approach to product development.
20 An illustration of the potential contrasts of these approaches is shown in Appendix 1. A
21 more systematic approach to development (also defined as quality by design) can
22 include, for example, incorporation of prior knowledge, results of studies using design
23 of experiments, use of quality risk management, and use of knowledge management
24 (see ICH Q10) throughout the lifecycle of the product. Such a systematic approach can
25 enhance the process to achieve quality and help the regulators to better understand a
26 company's strategy. Product and process understanding can be updated with the
27 knowledge gained over the product lifecycle.

28
29 A greater understanding of the product and its manufacturing process can create a
30 basis for more flexible regulatory approaches. The degree of regulatory flexibility is
31 predicated on the level of relevant scientific knowledge provided in the registration
32 application. It is the knowledge gained and submitted to the authorities, and not the
33 volume of data collected, that forms the basis for science- and risk-based submissions
34 and regulatory evaluations. Nevertheless, appropriate data demonstrating that this
35 knowledge is based on sound scientific principles should be presented with each
36 application.

37
38 Pharmaceutical development should include, at a minimum, the following elements:

- 39
- 40 • Defining the target product profile as it relates to quality, safety and efficacy,
41 considering e.g., the route of administration, dosage form, bioavailability,
42 dosage, and stability
 - 43
44 • Identifying critical quality attributes (CQAs) of the drug product, so that those
45 product characteristics having an impact on product quality can be studied and
46 controlled
 - 47
48 • Determining the quality attributes of the drug substance, excipients etc., and
49 selecting the type and amount of excipients to deliver drug product of the
50 desired quality
 - 51
52 • Selecting an appropriate manufacturing process