

を述べています。

- Q8, Q9, Q10 は製品へのライフサイクルアプローチの基盤として効果的に機能すれば、高度な品質保証や臨床開発の成功率を高める製品設計に繋がる可能性が期待できる。しかし、その施行・運用にあたっての経験は未だ不足している。
- 新 GL は、企業の現行品質保証システムにきわめて多大な変化をもたらすが、規制側にも審査、査察、compliance programs などに関して大きな変化を必要とする。
- この新たなパラダイムのベネフィットを具現化するために、各極では慎重な計画と、施行の整合性が必要となる。新方策の展開、改訂作業、スタッフの教育訓練、各種アプローチの成果に関する相互比較・評価などにいかに精力を使い、努力するかが、施行をいかに早く、効果的に行えるかに影響する
- FDA では開発段階、市販後段階に特化して審査できるような組織再編も行っている。目標達成への道筋はこれからである [スライド 51]。

各極関係機関の討議資料に対する主な見解 FDA (1)

- Q8, Q9, Q10は製品へのライフサイクルアプローチの基盤として効果的に機能すれば、高度な品質保証や臨床開発の成功率を高める製品設計に繋がる可能性が期待できる。しかし、その施行・運用にあたっての経験は未だ不足している。
- 新GLは、企業の現行品質保証システムにきわめて多大な変化をもたらすが、規制側にも審査、査察、compliance programsなどに関して大きな変化を必要とする。
- この新たなパラダイムのベネフィットを具現化するために、各極では慎重な計画と、施行の整合性が必要となる。新方策の展開、改訂作業、スタッフの教育訓練、各種アプローチの成果に関する相互比較・評価などにいかに精力を使い、努力するかが、施行をいかに早く、効果的に行えるかに影響する
- FDAでは開発段階、市販後段階に特化して審査できるような組織再編も行っている。目標達成への道筋はこれから。

[スライド 51]

さらに FDA は、個々の課題に対しても、その真価を見定めてから次の step に入りたいという点を強調しているのが特徴であります。すなわち、

- Q4B：2010年まで進展をみて再評価
- Q8(R1)：固形経口製剤が Step2 に達した時

点で、本事例が QbD アプローチと関連する原則を他の製剤に明確に適用可能か否かを見極める評価をしたい。

- Q10：新たな品質パラダイムの基盤の一つ。Q8, Q9 の完全施行に重要
- QOS：審査資料として有用なものとするとの改訂論議もあるが、新たな品質戦略の経験の蓄積又は進行中の GL の完全施行を待ってみてはどうか。
- 新規 GL 作成については、Q8、Q9、Q10 がそろって Step4 になり、各極でこれらの活用に焦点をあて、盛り込まれた原則の真価を見定めてから作成を検討しては？

ということです [スライド 52]。

各極関係機関の討議資料に対する主な見解 FDA (2)

- Q4B：2010年まで進展をみて再評価
- Q8(R1)：固形経口製剤がStep2に達した時点で、本事例がQbDアプローチと関連する原則を他の製剤に明確に適用可能か否かを見極める評価をしたい。
- Q10：新たな品質パラダイムの基盤の一つ。Q8, Q9 の完全施行に重要
- QOS：審査資料として有用なものとするとの改訂論議もあるが、新たな品質戦略の経験の蓄積又は進行中のGLの完全施行を待ってみてはどうか。
- 新規GL作成については、Q8、Q9、Q10がそろってStep4になり、各極でこれらの活用に焦点をあて、盛り込まれた原則の真価を見定めてから作成を検討しては？

[スライド 52]

EU の見解

EU (欧州連合) は、まず、

- 科学・技術の進歩に絶えず着目し、これらを規制に取り込むようにすること
- 提案を具現化する必要
- Q8R、Q10 を完了させる。Q9 の施行・定着化
- Q8、Q9、Q10 の施行経験に基づく段階的戦略
- “新たな品質ビジョン” の全関係者による合意。産・官の経験や技術の進歩を勘案した審査、査察、研究室管理などの進展
- 用語や概念を明確にするための統一文書の作成

- 原薬の製法開発とバリデーションに関するガイドライン作成過程をとおして“New paradigm”に関する共通の理解に至るべしと述べています [スライド 53]。

**各極関係機関の討議資料に対する主な見解
EU (1)**

- 科学・技術の進歩に絶えず着目し、これらを規制に取り込むようにすること
- 提案を具現化する必要
- Q8R、Q10を完了させる。Q9の施行・定着化
- Q8、Q9、Q10の施行経験に基づく段階的戦略
- “新たな品質ビジョン”の全関係者による合意。産・官の経験や技術の進歩を助案した審査、査察、研究室管理などの進展
- 用語や概念を明確にするための統一文書の作成
- 原薬の製法開発とバリデーションに関するガイドライン作成過程をとおして“New paradigm”に関する共通の理解に至るべし

[スライド 53]

さらに EU は、スライド 54 に示すように、いろいろとコメントをしています。それらは、

- Q8, Q9, Q10 の施行：企業側（例：専用施設、品質欠陥疑義製品等）と行政側（例：査察方法、査察官の教育・訓練、承認審査等）でそれぞれなすべきことを調和させつつ各極でいかに取り組むか、GL の施行と維持に関する ICH 方針に基づき評価
- QOS：各極間での整合、製品別、全体戦略への適合性、QOS と Mod.3 での資料の書き分け等について議論が必要
- Q8, Q9, Q10 に依存するが Regulatory flexibility, Post-approval change management, 提出資料の量についての議論が必要
- 最終目標は、Lower Risk Operations, Innovation, Continual Improvement, Optimized Change Management Process
- しかし、各極それぞれの規制にも考慮を払う必要がある

と言っているのが、大事なポイントかなと思いました。

FDA や EU の論調も含めて、現行の動きを内容的にそのまま延長していくと、理論的な帰結としては、産業界・規制側とも、組織再編的なことを含めて、ほぼ世界共通のシステ

ムを構築しなければならないということになりますが、EU 自体も現実的にはそのようなことは非常に困難であると認識していることの現れではないかと思います。特に、新薬開発のみならず、既存品にまで ICH GL が適用されるとすれば、既存体制の大きな見直しが必要となってくることは、明確に認識しておかなければならないと思います。

**各極関係機関の討議資料に対する主な見解
EU (2)**

- Q8, Q9, Q10の施行：企業側(例：専用施設、品質欠陥疑義製品等)と行政側(例：査察方法、査察官の教育・訓練、承認審査等)でそれぞれなすべきことを調和させつつ各極でいかに取り組むか、GLの施行と維持に関するICH方針に基づき評価
- QOS:各極間での整合、製品別、全体戦略への適合性、QOSとMod.3での資料の書き分け等について議論が必要
- Q8,Q9,Q10に依存するがRegulatory flexibility, Post-approval change management, 提出資料の量についての議論が必要
- 最終目標は、Lower Risk Operations, Innovation, Continual Improvement, Optimized Change Management Process
- しかし、各極それぞれの規制にも考慮を払う必要がある。

[スライド 54]

Health Canada の見解

Health Canada は、

- Q8, Q9, Q10 コンセプトを新たなビジョンとして是認する、
- 重層的アプローチに賛同でありかつ重要、
- Q8/Q9 共通の補遺を作成することに賛同である旨を述べ、
- 新たな ICH 活動として：いくつかの具体的提案をしています [スライド 55]。

**各極関係機関の討議資料に対する主な見解
HC**

- Q8, Q9, Q10 コンセプトを新たなビジョンとして是認
- 重層的アプローチに賛同でありかつ重要
- Q8/Q9 共通の補遺を作成することに賛同
- 新たな ICH 活動として：
 - QOS の改訂
 - 品質関連の統一用語集
 - NCE と バイオ原薬 に関する Q8 タイプ の GL

[スライド 55]

EFTA の見解

EFTA（欧州自由貿易連合）も、

- 2003年7月のICH ヴィジョンを支持する
とし、

新たなICH活動としてスライドに示した
いくつかの点を挙げています〔スライド56〕。

各極関係機関の討議資料に対する主な見解 EFTA

- 2003年7月のICHヴィジョンを支持
- 新たなICH活動として:
 - QOSの改訂
 - Q5ガイドラインを全て包含したバイオ原薬の製造方法(Q7Aに類似のもの)
 - Q8の適用に関する製造過程のバリデーション
 - 高活性・高感受性の医薬品に関するRM

〔スライド56〕

JPMA（日本製薬協）の見解

JPMAのコメントは総じて提案に否定的ですが、以降5枚のスライドでかいつまんで説明いたします〔スライド58～62〕。

第1の疑問点として、なぜバイオの製法ガイドラインが化成品の傘のもとでなければならないかよくわからない、ということが挙げられています〔スライド58〕。

ICH Quality Strategy Discussion JPMA Proposal for Discussion

Oct. 21,22,2006
in Chicago

59

〔スライド57〕

ICH-Quality Topics Future Development (1)

The reason is still unclear why biotech manufacturing guidance has to be under umbrella of small molecules. Manufacturing perspective, somehow biotech guidance is prepared to cover those historically and is more advanced in this sense. It may be needed that biotech group has to be in the discussion of overarching guidance, which biotech has not been.

〔スライド58〕

次に、QbD”や“Design Space”は新たな概念であり、製品間、各極間、規制側と企業間それぞれに、正確でかつ同じレベルの理解が特に必要である、としています〔スライド59〕。

ICH-Quality Topics Future Development (2)

“QbD” and “Design Space” are new concept and there is a strong need to reach precise and same level of understanding.

- Between product types
- Between regions
- Between regulator and industry

61

〔スライド59〕

また、最近のガイドラインは、科学や経験の反映というより概念的・観念的になってきている。科学や経験に対してポリティカルになっているがそれでよいのか、各極の規制環境における必然性、影響、受入れ体制はどうか、観念で施行ができるのか、ICHガイドラインを各極が同じように扱っているのかを含めて、ICHが向かうべき方向の確認が必要ではないか、と問いかけています〔スライド60〕。

ICH-Quality Topics Future Development (3)

By now, we have been discussing guidance by sharing experience. Recent guidance is conceptual, and positioning may be different from existing guidance. We need to confirm new direction of ICH.

- Experience base vs. policy base
- Readiness/need/impact on regional regulatory environment
- Are we clear that we are going to implement new guidance on conceptual discussion basis
- Does each region deal with ICH guideline in a same way?

【スライド 60】

さらに、Q8-Q10で mandatory でないといっているのにそれをベースにガイドラインを作るのは、混乱のもとになりかねないのでは、と【スライド 61】。

ICH-Quality Topics Future Development (4)

We know that Q8 -Q10 are high level guidance and not mandatory. This could cause confusion when we made guideline based on "non-mandatory" guidance.

- Not mandatory but overarching?
- Gray zone has been always existed. We covered by discussion on science basis but not conception basis.

【スライド 61】

それからバイテクガイドラインに関する提案として：

- 現行案に沿って作成すること。
- 必要に応じて、QbD/QRM 関係の専門家と議論する仕組みを作ること、

などをコメントしています【スライド 62】。

ICH-Quality Topics Future Development (5)

JPMA suggest actions as follows regarding biotech guidelines:

- Prepare biotech guidelines as it is.
- Set mechanism to review with experts for QbD and Quality Risk Management when needed
- During discussion, call for comments on these concepts

【スライド 62】

MHLW の見解

次に、MHLW（日本の厚生労働省）が当日発表したスライドを以降 10 枚ほどそのまま示します【スライド 64～73】。

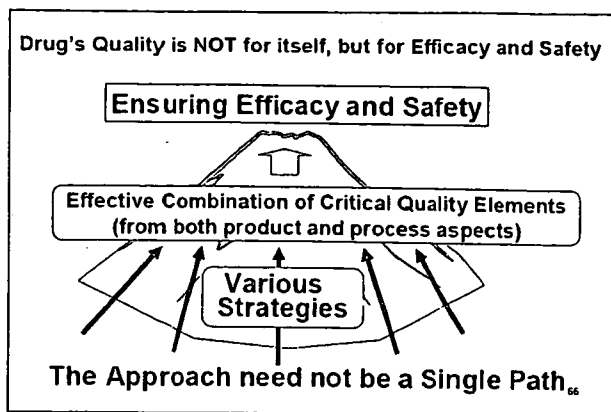
ICH Q Strategy Discussion MHLW's View

Oct. 21,22, 2006, Chicago

【スライド 63】

まず、冒頭、医薬品の品質確保、すなわち保証・管理と恒常性確保の目的は、「最終製品の有効性・安全性確保にある」（G5E）というコンセプトが最も重要で、これが、最上位概念として位置づけられるべきものであるということを主張しました。品質のための品質と言うことではないということでもあります。

この目的に向かう方策は、さまざまであつて良いわけであり、要は製品面と製法面からコアとなる要素を選択して、効果的に組合わせて有効性、安全性の確保にあたればよいのではないか、ということでもあります【スライド 64】。



【スライド 64】

言い換えれば、様々な性質の製品に応じて、その品質と恒常性を図るには、方策や手段とその効果的な組み合わせが多ければ多いほど、規制側にも企業にも選択肢が拡がり、より望ましいということでありませう【スライド 65】。

To meet Products of different properties and to ensure their quality & consistency, the more the approaches/tools and their effective combinations are for Regulators and Manufacturers to choose from, the better.

【スライド 65】

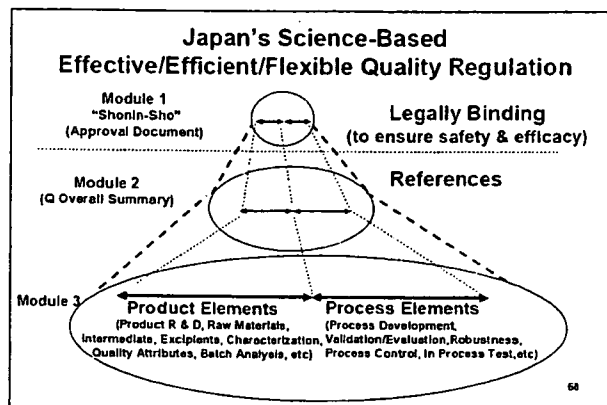
わが国の規制についても改めて紹介しました。

わが国では、CTD 第 3 部や QOS など記載された製品あるいは製造方法に関するものは、承認審査の際の参考資料であります、法的に拘束力のある製造販売承認事項とはならないこと。

第 3 部のエッセンスが QOS に、QOS のエッセンスが承認申請書に記載され承認事項となること。

審査にあたっての着目点は、製品の安全性、有効性に関連する品質の保証に必要不可欠あるいは重要な製品面及び製造方法面での事項や要素が何か、あるいはそれらの要素の組合

わせの妥当性を確認すること、併せて、一定品質の製品が恒常的に生産できることを確認することにあると考えている、と【スライド 66】。



【スライド 66】

そこで問題は、どのような品質の要件、要素をもって法的に拘束力のある製造販売承認事項とするのか、いかにすれば、何が必須要件になるか、確保すべき品質の範囲とは、どのようなものであるかが、問題となる訳ですが、その答は、繰り返し述べているように、各製品の安全性と有効性との関係において決めるべきことである、と。すなわち、

- 臨床、非臨床試験に用いられ、安全性/有効性が認められた製品の品質特性、要件がベースになり確保すべき品質の範囲が定められる、そしてそれらの中で、安全性、有効性確保に重大な、あるいは影響を及ぼすと思われる製品の要素と製法の要素を選択することが肝要になる、

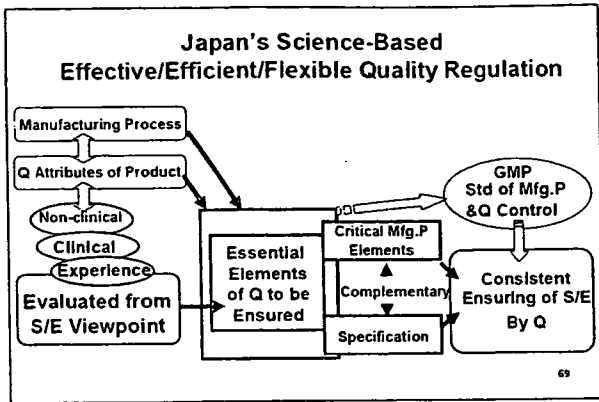
というコンセプトであると。そして、

- 効果的に品質確保（安全性・有効性の継続的保証）を図るためには、この製品レベルでの要件と製造レベルでの要件を相互補完的に組み合わせて恒常性維持・管理方策を図ることがポイント（Q6B）

で、具体的には

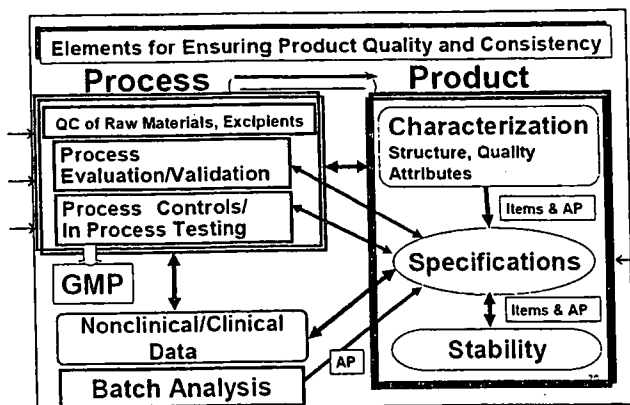
- 有効性/安全性確保に必要な製造工程部

分・工程管理法、規格及び試験方法等を合理的、効率的にバランスよく設定し、GMPで管理、変更があれば必要な検証を実施することである、と〔スライド67〕。



〔スライド67〕

- 製品レベルでのどの要素、要件、製法レベルでのどの要素、要件に重きをおき、それらをどう組み合わせるかは、品質の確保、恒常性維持・管理という目的にかなえどのようなものでも良いわけで、一義的には申請者が選択することであるが、その妥当性をいかに示し、審査官を納得させられるかということがポイントであること。
- スライド68でブルーでマークしたもの(欄外から→で示した4つの要素)が、製品レベルや製造工程レベルでの典型的要素とその組み合わせと考えているが、
- 品質確保が製造工程に依存する例では、自ずとそれを選択する必要があると。



〔スライド68〕

そして開発時、承認審査時、市販後という

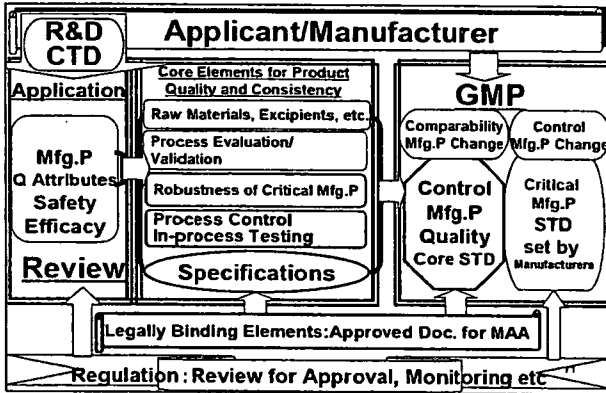
医薬品のライフサイクルを通じた品質問題をどう考えているかをスライド69で要約して示し、説明しました。すなわち、すでに述べたことと同じことですが、

- 製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどのような考え方、アプローチで臨むかは、主に企業側の課題であると考えているが、承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データについては、十分意識しておく必要があり、とくにQOSに反映して欲しい、と。
- 承認審査段階では、有効性・安全性との関係において承認条件として確保すべき品質の範囲を①製品の品質特性面、②製造方法面、③製品面と製法面の相互補完関係から、いかに合理的、効果的に定めていくかが審査側及び企業側の共通の課題となること。したがって、この段階で必要な情報・資料と評価に関する共通認識と理解のためのガイドラインは必要で、そのようなものなら我々は作成したいと考えていること。
- 我々が考える、承認事項となるべき品質確保のコア要素とは、あくまで安全性、有効性を保証するための品質確保という視点からみて最小限必要な要素のエッセンスである。例えば、製品の品質特性のエッセンスの反映という面では規格及び試験方法、製造方法面で、ケースにもよりますが、含まれるべき要素としては、原材料や添加剤の品質管理、プロセス評価・検証、重要工程の一定性、プロセスコントロール、工程内管理試験があります。

これらをいかに合理的に選択し、組み合わせ、きちんと承認申請書に盛り込み、その妥当性を説明するかが申請者の腕の見せ所、いかに適正に評価して合理的な承認要件とするのかがレビューアの腕の見

せ所となるべきだと。

- この承認要件は GMP とも直結しており、必然的に GMP 上で絶対守るべき製造管理、品質管理のコア基準となる。これは必ずクリアする必要があり、そうしなければ承認事項からの逸脱になる。そこでコア基準すなわち承認事項から逸脱がないようさらに業者が独自で GMP 上の重要工程や基準等を設定することになるが、いかに合理的に変更管理等を行っていくかは、製造業者としての腕の見せ所となるべきだと。
- なお、コア基準である製法の変更は、一変の対象であり、コンパラビリティ試験により評価される必要がある。一方、コア基準以外、すなわち、承認事項以外で業者が自主的に定めた製造管理及び品質管理の基準の変更は、変更管理の対象となるということである、と。



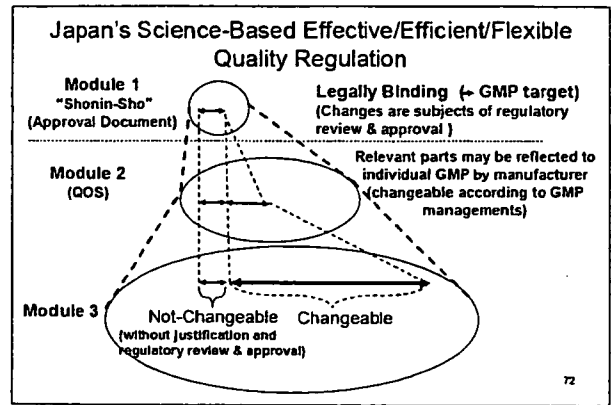
【スライド 69】

スライド 70 では、品質確保と製品の恒常性に関連して、CTD-Q と日本の承認及び市販後の規制の関係を図示しました。

この図にみられるように、MHLW は、科学にベースをおき、効果的で、効率的、さらに必要なエッセンスさえ充たせば、あとは多様なやり方を認める、あるいは変更可能性を大きくしておくという意味でのフレキシブルな品質確保の在り方がよいと考えていること。

したがって、現行のシステムを変えたり、今提起されている新たなアプローチあるいは概念とされるものに重きをおく必要性は感じ

ていない、と説明したということでもあります。



【スライド 70】

というわけで、MHLW のポジション、見解は [スライド 71]、

1. 新たな上位概念は必要ではない
2. 安全性/有効性に関連した品質確保と恒常性維持に関する科学にベースをおき、効果的で、効率的、さらにフレキシブルな規制のやり方を維持していきたい
3. 既に目的に叶った方策ができているのにそれを変更するために多大な人的リソースや時間などはかけたくない
4. QbD, DS 等の用語はそれに依存できるほど根拠がしっかりしていない
5. Q8 における DS は申請者が適宜提案してくるかも知れない概念の一つであり、Q9 は現行規制を超える意図のものではなく、また、Q10 はオプションである
6. バイオ医薬品の製法に関する ICH ガイドラインは、次のスライドに示すように現在欠けている、いわゆる Missing link 状態だが、一方、作れる状態であると考えている、ということである [スライド 72]。

MHLW's Position

1. No new dominant Philosophy needed
2. Maintain Scientific-based, Effective, Efficient, Flexible Regulatory Approaches to ensure Product Quality and Its Consistency in relation to Safety and Efficacy
3. General Revision's Cost (Human Resources, Time) too Large, where aimed Approach already allowed.
4. Notion on QbD, DS etc. still NOT solid enough to rely on
5. DS in Q8 is a concept that might be proposed by applicant in some cases where possible and appropriate; No new regulatory requirements beyond the current situation is intended by Q9; Q10 is optional
6. ICH Guideline on Manufacture of Bio Drug Substance is currently lacking and ready to develop where appropriate

【スライド 71】

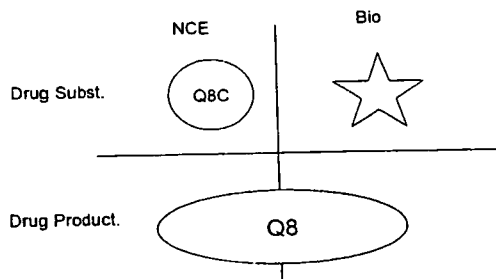
MHLW's Proposal

- ICH begin developing a guideline relating manufacture of biological/biotech drug substances (High level: based on Yokohama's Concept Paper)
- Continue with the ongoing guidelines, i.e. Q8R, Q4B, and Q10.
- Implementation on Q8 (Q9 and (Q10), as being not mandatory guideline)
- Discussion on QOS
- No need to revisit any existing GLs at present

75

【スライド 73】

Missing Link



【スライド 72】

各関係機関見解のまとめ

各関係機関の立場、意見は、ご紹介のとおりでしたが、何らかの形でまとめる必要があるということで、世話人がまとめて、ICH 運営委員会 (SC) に報告したスライドが以下 6 枚のものでありまして、ご参考のためにつけておきました。必要などころだけ、簡単に説明して参ります。

MHLW の提案

そして MHLW の提案ですが、

1. バイオ医薬品原薬の製法に関するガイドラインを横浜で合意したコンセプトペーパーにそって作ること。
2. 現在の GL 作成作業は継続
3. Q8 の施行。Q9、Q10 は mandatory ではないものとして扱う。
4. QOS に関する議論
5. 現行ガイドラインの見直しは必要なし

というものでした【スライド 73】。

ICH Quality Strategy Session Report to the Steering Committee

Robert BAUM, PhRMA
Jean-Louis ROBERT, EU

Chicago, 25 October 2006

76

【スライド 74】

スライド 75 は、会議で問題となった事項と今後の展開ということで特に議論の対象となったことを挙げています。

- 原薬の製法に関するガイドライン
- キーワードとコンセプトの明確化
- QOS
- 市販後の変更管理問題

Gaps & Opportunities

- Guideline on development and manufacture of drug substance (chemical and biotech)
- Clarification of key terms and concepts
- Quality Overall Summary
- Post-approval change management

〔スライド 75〕

結局、会議で合意に達したのは、Q8R, Q10, Q4B と現在活動中のものをさらに継続していくことでした。

Agreement

- Continue development of the current activities: Q8R, Q10, Q4B

〔スライド 76〕

今後、考慮すべき課題としては〔スライド 77〕、

- 化成品とバイオ原薬の製法に関するガイドライン（ここでは QbD という用語を使わないようにとの合意のもと、使っていない。）
- 用語とコンセプトの明確化（Q8, 9, 10 の施行）
- 重要用語に関する Q8 と Q10 の共同作業
- M3 の重要情報、エッセンスを盛り込んだ QOS とするための改訂指針
- 科学技術の進歩を反映した既存 GL の見直し、などがあり、

Topics to be considered (1)

- Drug substance guidance addressing chemical and biotech (similarities & differences), traditional and 'best scientific practices' for S2 of CTD
- Clarity on terms and concepts (implementation of Q8, Q9, Q10)
- Q8 and Q10 EWGs to work together on high priority terms
- Guidance on content of an 'improved' QOS placing key information into QOS backed up by Mod 3.
- Updating of existing guidelines to accommodate technical advances

〔スライド 77〕

その他、企業としては大いに関心があり、重要事項であるが、規制に影響を与える可能性があるので問題がある課題として〔スライド 78〕、

- 市販後の変更管理システムが調和していないこと
- 承認申請とライフサイクルに関する部分とを区別して application する仕組みの構築、

などが挙げられています。

Topics to be considered (2)

- Others (important, but can affect legislation):
 - Post-approval change management systems not harmonised
 - Distinguish between sections of application for review/approval vs life-cycle commitments

〔スライド 78〕

スライド 79 は、世話役がグループに諮ることなく、とくに一つ目の件に関して独断で SC に次のステップに向けての提案ということでプレゼンした内容です。SC がこれを是認したということで、今後の対応に、また頭が痛いところですが、

- 品質戦略と作業計画に関する調和を図っていくために、ブリュッセルで ICH Q

- 戦略に関する議論を続け、終了させる
- 原薬ガイドラインに関して化成品とバイオの専門家との対話を続ける

ということでありませう。

Proposed Next Steps

- The two co-chairs suggest
 - To continue and finalise ICH Q strategy discussion in Brussels in order to work out a harmonised quality strategy and a workplan.
 - To continue the dialogue between chemical experts and biotech experts on a section S2 (drug substance) guideline.

[スライド 79]

Quality by Design 例

スライド 80 には、Q8R draft ver.5 Table 1 の Quality by Design 例を示しています。

これをみると、QbD あるいは QbD アプローチと称されるものは、製剤開発全般、製造工程、プロセスコントロール、製品規格、製品品質確保戦略、ライフサイクルマネーজে

ントと、次元、局面、視点、状況の異なるものにいずれも適用されるものであり、また、製品毎に、会社毎に異なるものでもある、ということでありませう。

このような用語や概念を簡潔明瞭に定義したり、包括的に解説することはきわめて困難であることは一目瞭然でありませう。QbD という用語からは、日本語的には解説されているような内容をイメージできるヒトは多くないと思ひませう。一律に定義できない用語や概念は、当然、多様な理解と解釈を生みませう。国際調和にとって最も重要なことの1つはガイドラインに記載されている内容が各国間、各関係者間に共通の理解、解釈をもたらすこととせう。そうでなければ英文で書かれた調和文書に署名はされても、施行の段階で不調和が生じ、本来の目的からはずれた不都合な事態になります。そのような事態にならないことをあらかじめ極力回避する努力も ICH ガイドライン作りの必須の要素でありませう。その意味からも、明快には定義できない上に、医薬品関係用語としてはなじみのなかつた特殊な用語や概念を、製剤開発のみにとどまらず、医薬品全体に当てはめなければならないという主張は適切ではないと思ひませう。

Aspect	Baseline Approach	Quality-by-Design Approach
Overall Pharmaceutical Development	Mainly empirical Developmental research often conducted one variable at a time	Systematic, relating mechanistic understanding of input material attributes and process parameters to drug product CQAs. Multivariate experiments to understand product and process. Establishment of design space. PAT utilised
Manufacturing Process	Fixed Validation primarily based on initial full-scale batches Focus on optimization and reproducibility, not process understanding or robustness	Adjustable within design space Lifecycle approach to validation and, ideally, continuous process verification Focus on control strategy and robustness Use of statistical process control methods
Process Controls	In-process tests primarily for go/no go decisions Off-line analysis with slow response	PAT tools utilized with appropriate feed forward and feedback controls, to provide a more reproducible product Process operations tracked and trended to support continual improvement efforts post-approval
Product Specifications	Primary means of quality control Based on regulatory expectations, and batch data available at time of registration	Part of the overall quality control strategy Based on desired product performance with relevant supportive data
Control Strategy	Drug product quality controlled primarily by intermediate and end product testing.	Drug product quality ensured by risk-based control strategy for well understood product and process Quality controls shifted upstream, with the possibility of real-time release or reduced end-product testing
Lifecycle Management	Reactive to problem solving and corrective action Extensive post-approval changes	Continual improvement enabled and provided for within the design space

QbD approaches to product and process development will vary from firm to firm and from product to product. An applicant might choose to implement only certain aspects of the QbD concept (e.g., material attributes, select unit operations) to gain enhanced understanding regarding those aspects, while applying baseline approaches to other aspects of development.

[スライド 80]

ちなみに、この例示にかかれたようなそれぞれのケースによるアプローチ、蓄積された知識や経験の活用、新たな技術や方法論の積極的採用、そうした要素を合理的にかつ柔軟に組み合わせ、ライフサイクルを通して効率的な品質確保を図ること、それ自体は望ましく推奨すべきことと思います。しかし、そうだとでもこれらを QbD という特殊な用語で一括して言うのではなく、ガイドラインの該当するそれぞれの局面でそれぞれ適切に当てはめられる、まさに例示のような一般的な表現で語れば済むことです。

この中で例示されているものには、既存のガイドラインに当然の努力目標として、しかも平易な表現として語られてきたものが多いです。ICH では、6 者が常任理事国であり、日本語が公用語であります。

ガイドライン作成の場では英語を使用していますが、英語ではもとより日本語でほぼ同じ理解、解釈に至れるよう関係者は今まで努力してきましたし、これからもそうすべきだと思います。

先にお話ししたように、昨年シカゴでの品質戦略全体会議では、少なくとも品質全体にわたる議論をするときの前提として QbD という用語を使わないとの合意があり、使われていません。

5. 今後に向けて：現状分析

今後に向けて改めて現状分析をしてみたいと思います [スライド 81]。

- 品質に関して、CTD M3, GMP などをベースに R&D、承認申請、審査、製造販売承認、市販後対応をしてきた欧米は、産・官とも合理化、効率化を目指すとともに新たな品質概念やシステムを導入した域内のパラダイムシフトを図ろうとしている。

そうした動きの中核をなす概念や方策が、QbD, DS, QRM, Life cycle approach など

である。これに関連した ICH GL が Q8, Q9, Q10 である。特に欧米の企業は世界戦略、EU は域内統合(?), FDA は最近確定した新薬事行政路線の展開の観点などから、これらが ICH レベルで浸透することを、タイミングはともあれ、推進しようとしている。シカゴ会議は、こうしたヴィジョンの 3 極での合意とヴィジョン達成のための戦略、行動計画の策定を目指したものであった。

今後に向けて：現状分析(1)

- 品質に関して、CTDM3、GMPなどをベースにR&D、承認申請、審査、製造販売承認、市販後対応をしてきた欧米は、産官とも合理化、効率化を目指すとともに新たな品質概念やシステムを導入した域内でのパラダイムシフトを図ろうとしている。
- そうした動きの中核をなす概念や方策が、QbD, DS, QRM, Life cycle approachなどである。これに関連したICHGLがQ8, Q9, Q10である。特に欧米の企業は世界戦略、EUは域内統合(?), FDAは最近確定した新薬事行政路線の展開の観点などから、これらがICHレベルで浸透することを推進しようとしている。シカゴ会議は、こうしたVisionの3極での合意とVision達成のための戦略、行動計画の策定を目指したものであった。

[スライド 81]

この会議で明らかになったことですが [スライド 82]、

- FDA は、Q8, Q9, Q10 の施行結果を見極めてから次の行動をとりたい。
- EU は現時点では ICH レベルでの品質戦略活動に関して FDA より積極的な方向に転じたようにみえる。しかし、ICH が規制当局を縛るべきではないと考える側面も併せ持っているようにもみえる。
- 欧米の企業は世界同一規制の実現を最終目標に前進を図る。
- Q8 の一部、Q9, Q10 はオプションとして示されているが、欧米の産・官にとっては品質戦略の中核のようである。その認識に立って ICH レベルで議論しようとしているところに私達との違い、大きなギャップがあるように思います。

今後に向けて:現状分析(2)

- FDAは、Q8、Q9、Q10の施行結果を見極めてから次の行動をとりたい。
- EUは現時点ではICHレベルでの品質戦略活動に関してFDAより積極的な方向に転じたように見える。規制当局としての側面も併せ持つ。
- 欧米の企業は世界同一規制の実現を最終目標に前進を図る。
- Q8の一部、Q9、Q10はオプションとして示されているが、欧米の産・官にとっては品質戦略の中核のようである。その認識に立ってICHレベルで議論しようとしているところに大きなギャップがある。

[スライド 82]

今後に向けての論点再整理:科学面から

- 品質課題の最終目的は、有効性、安全性の確保にある。品質確保はその手段である。品質自体(手段)を目的とした品質論(自己目的化)は一義的目標ではなく、基本概念にもなり得ない。
- 品質確保にはさまざまな科学的方策があり、それぞれの状況(製品の特性、規制環境、企業の創意工夫など)に応じて適用され、目的を達することができればそれでよい。ICHはそれらの科学的要素や方策・手段を提供するという方針をとってきた。概念、方策、システムの一元化を図ることは必ずしも適切ではない(科学的創造活動と一元化はそもそも二律背反)。

[スライド 83]

今後に向けての論点の再整理： 科学面から

次に、今後に向けての論点再整理をしておきたいと思います。まず、科学面からみますと [スライド 83]、

- 品質課題の最終目的は、有効性、安全性の確保にある。品質確保はその手段である。品質自体(手段)を目的とした品質論(自己目的化)は一義的目標ではなく、基本概念にもなり得ないと思います。
- 品質確保にはさまざまな科学的方策があり、それぞれの状況(製品の特性、規制環境、企業の創意工夫など)に応じて適用され、目的を達することができればそれでよいはずですが。ICHは従来それらの科学的要素や方策・手段を提供するという方針をとってきました。最近では概念、方策、システムの一元化を図るような動きが顕著です。これらがオプションや参考事項にとどまっているうちには有用ですが、一元化やその強制化は必ずしも適切ではないと思います。古今東西、科学的創造活動と一元化はそもそも二律背反する要素です。

今後に向けての論点の再整理： ガイドライン面から

次に、GL面から見た今後に向けての論点再整理をしておきたいと思います [スライド 84]。

- Q9は現行の規制要件を超え新たな要件を創出することは意図しないものであり、Q10はオプション、Q8は製剤開発に関するGLで、“Design Space”は選択肢の一つであるとされている。そのような位置づけのものが、今後のICH GL作成の基盤要件、前提条件のごとく関係づけられ、また、既存のGLの見直しの根拠になることは、論理的にも、規制的にも適切ではない。
- “Quality by Design”、“Design Space”などの用語や概念には、極めて多様な解釈や理解があり、また状況により、多様な適用の仕方がある。そうした用語を上位概念的にすべてのICH-QGLに適用することは、問題が多い。品質の最上位概念ともいえない。内容的に同一趣旨のことは、状況や必要に応じ、一般的用語で適切に既存のICH GLに述べられてきている。これに関連する事項は内容を平易に説明する方がよいと思われます。

今後に向けての論点再整理:GL面から(1)

- Q9は現行の規制要件を超え新たな要件を創出することは意図しないものであり、Q10はオプション、Q8は製剤開発に関するGLで、“Design Space”は選択肢の一つであるとされている。そのような位置づけのものが、今後のICHGL作成の基盤要件、前提条件のごとく関係づけられ、また、既存のGLの見直しの根拠になることは、論理的にも、規制的にも適切ではない。
- “Quality by Design”、“Design Space”などの用語や概念には、きわめて多様な解釈や理解があり、また状況により、多様な適用の仕方がある。そうした用語を上位概念的にすべてのICH-QGLに適用することは、問題が多い。品質の最上位概念ともいえない。内容的に同一趣旨のことは、状況や必要に応じ、一般的用語で適切に既存のICHGLに述べられてきている。本関係事項は内容を平易に説明の方がよいと思われる。

[スライド 84]

GL 面からみた今後に向けての論点再整理の続きですが [スライド 85]、

- “QRM” や “Life cycle approach” など全体方策やシステムにかかわる Q9、Q10 を他の GL 作りのベースあるいは前提条件の一つとして位置づけると、例えば製造方法に関する新たな GL を作成して施行した時点で、その GL は拘束力を持つので、その GL を介してオプションであるはずの Q9 や Q10 の関連する内容が結果的に新たな規制要件、拘束力を創り出すこととなります。
- “QRM” や “Life cycle approach” は、その本質からみて、新薬のみならず、あらゆる医薬品に適用しなければ、政策的、概念的整合性がとれない、という側面を持っています。拘束力をもつ規制要件となると、わが国の医薬品規制に重大な影響を及ぼすので、大きな問題になると思います。
- MHLW は、Q9 及び Q10 による新たな規制システムや方策を整備することや、現行規制が Q9 及び Q10 により影響を受けることは、現在のところ意図していないと聞いています。よい考えであっても、現実対応が困難である。現行規制を遵守すれば必要な品質確保は可能であるということです。

今後に向けての論点再整理:GL面から(2)

- “QRM”や“Life cycle approach”など全体方策やシステムにかかわるQ9、Q10を他のGL作りのベースあるいは前提条件の一つとして位置づけると、例えば製造方法に関する新たなGLを作成して施行した時点で、拘束力を持つ当該GLを介してオプションであるはずのQ9やQ10の関連する内容が結果的に新たな規制要件、拘束力を創出することになる。
- “QRM”や“Life cycle approach”は、その本質からみて、新薬のみならず、あらゆる医薬品に適用しなければ、政策的、概念的整合性がとれない、という側面を持っています。拘束力をもつ規制要件となると、わが国の医薬品規制に重大な影響を及ぼす。
- MHLWは、Q9及びQ10による新たな規制システムや方策を整備することや、現行規制がQ9及びQ10により影響を受けることは、意図していない。

[スライド 85]

今後に向けての論点の再整理： 規制面から

規制面からみた今後に向けての論点再整理ですが [スライド 86]、

- 品質、特に製法の取り扱い問題は各極の承認事項や承認制度の根幹にふれる側面を持つことをきちんと認識、整理しておく必要があります。わが国が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるか、せざるかを国益、国際益のバランスシートにかけて対応する必要があります。わが国が平均的に見て現行規制の中でも世界最高の品質を誇る国であることを思い出す必要があります。より優れたシステムを産官とも変え、しかもそのために多大なリソースを消費するという選択肢はないのではないかと思います。
- また、CTD M3のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスを承認事項としてきたわが国の承認制度や承認書は、リソースに乏しいわが国で工夫された合理性の極致といえます。QOSの合理性、効率性が見直されていることは、その現れであります。欧米が目指す一つのあり方がわが国にあるのではないかと。わが国は、この優れた方策にさらに磨きをかける視点で対応すればよいのではないかと思います。

今後に向けての論点再整理:規制面から

- 品質、特に製法の取り扱い問題は各極の承認事項や承認制度の根幹にふれる側面を持つことをきちんと認識、整理しておく必要がある。わが国が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるか、せざるかを国益、国際益のバランスシートにかけて対応する必要がある。
- CTDM3のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスを承認事項としてきたわが国の承認制度や承認書は、リソースに乏しいわが国で工夫された合理性の極致といえる。QOSの合理性、効率性が見直されていることは、その現れである。欧米が目指す一つのあり方がわが国にあるのではないか。わが国は、この優れた方策にさらに磨きをかける視点で対応すればよいのではないか。

【スライド 86】

今後に向けての論点再整理:調和活動面から(1)

- 目標達成のために各極、関係者がとる方策、手段はそれぞれの実情、合理性、効率性に合ったフレキシブルなものであるべきである。制度やシステムの変更に及ぶような合意への要請は、国際調和活動とはいえない
- ICH調和文書では、その目的からみて、用語、概念、文章などが共通の理解や解釈をもたらすことが生命線である。それらに相違ができれば、調和文書の非調和ということになる。これを回避するには、すべての関係者に共通の理解や解釈をもたらす平易で明快な用語や概念を用いてGLを作成すべきである。欧米人にさえ難解な英語を無理に理解させよう(理解しよう)とするのは、調和活動とはいえない。また、概念論争でICHGLの作成が遅延していくのは、ICHの精神にも公益にも反する。

【スライド 87】

今後に向けての論点の再整理：
調和活動面から

調和活動面からみた、今後に向けての論点再整理ですが【スライド 87】、

- 目標達成のために各極、関係者がとる方策、手段はそれぞれの実情、合理性、効率性に合ったフレキシブルなものであるべきであります。制度やシステムの変更に及ぶような合意への要請は、国際調和活動とはいえないと思います。
- ICH 調和文書では、その目的からみて、用語、概念、文章などが共通の理解や解釈をもたらすことが生命線である。それらに相違ができれば、調和文書の非調和ということになる。これを回避するには、すべての関係者に共通の理解や解釈をもたらす平易で明快な用語や概念を用いて GL を作成すべきである。欧米人にさえ難解な英語を無理に理解させよう(理解しよう)とするのは、調和活動とはいえない。また、概念論争で ICH GL の作成が遅延していくのは、ICH の精神にも公益にも反する、と思います。

調和活動面からみた、今後に向けての論点再整理の続きですが【スライド 88】、

- ICH GL には、
 - 1) 各極に共通のニーズ、目標が存在すること、
 - 2) その背景となる基本概念、目標達成に必要な科学的原則や要素、普遍的な方策・手段に関する議論が同一基盤で成り立つこと、
 - 3) 成果が各極、各関係者に受入れられ、共有され、活用されること、などの要件が重要であります。
- これらの要件が充たされる程度がより高いほど、ICH GL 作成の必要性と意義はより高くなる、と思います。

今後に向けての論点再整理:調和活動面から(2)

- ICHGLには:
 - 1)各極に共通のニーズ、目標が存在すること
 - 2)その背景となる基本概念、目標達成に必要な科学的原則や要素、普遍的な方策・手段に関する議論が同一基盤で成り立つこと
 - 3)成果が各極、各関係者に受入れられ、共有され、活用されること、などの要件が重要である。
- これらの要件が充たされる程度がより高いほど、ICHGL作成の必要性と意義はより高くなる。

【スライド 88】

国際調和活動についての個人的見解

さらに国際調和活動についての個人的見

解ですが〔スライド 89〕、

- 日本人が日本人にわかる日本語で明瞭に語り、説明でき、理解され、受け入れられるような概念や考え方、一般原則、指針でないと、わが国が行う国際調和とは言えない。
- とりあえず、自らの目標、概念や考え方、原則、言葉を持つことが、国際調和活動の前提である。

と思います。

- 日本人が日本人にわかる日本語で明瞭に語り、説明でき、理解され、受け入れられるような概念や考え方、一般原則、指針でないと、わが国が行う国際調和とは言えない。
- とりあえず、自らの目標、概念や考え方、原則、言葉を持つことが、国際調和活動の前提である。

〔スライド 89〕

ここでいかにわが国は国際社会で生き抜き、かつ貢献するかということに関してですが〔スライド 90〕、

- 国際社会で生き抜き、貢献するためには、独自の医薬開発、独自のデータ、アイデア、コンセプトや、あるいはまた他を凌駕するものがなければならない、というのは、自明の理であると思います。
- また、国際調和や国際貢献の前提は、国が自立し、独自の立場（主体性）を持っていること、こうした主体性を互いに持っていることを理解し、信頼しうる関係を構築することにある。その上で問題意識を共有し、積極的に問題解決に取り組むことが重要である。例えば国際調和は、自立した各国（ナショナル）からの寄与やせめぎ合いを通して、はじめてそれらを止揚した高いレ

ベルでのインターナショナルのあるべき姿や調和が創造、達成されるということを経験に銘ずる必要がある、と思います。

- ナショナルのないインターナショナルなどありえないということでもあります。

いかに我が国は国際社会で生き抜き、貢献するか

- 国際社会で生き抜き、貢献するためには、独自の医薬開発、独自のデータ、アイデア、コンセプトや、あるいはまた他を凌駕するものがなければならないのは自明の理
- 国際調和や国際貢献の前提は、国が自立し、独自の立場（主体性）を持っていること、こうした主体性を互いに持っていることを理解し、信頼しうる関係を構築することにある。その上で問題意識を共有し、積極的に問題解決に取り組むことが重要である。例えば国際調和は、自立した各国（ナショナル）からの寄与やせめぎ合いをとおして、はじめてそれらを止揚した高いレベルでのインターナショナルのあるべき姿や調和が創造、達成されるということを経験に銘ずる必要がある。

〔スライド 90〕

最後にわが国が国際調和や国際競争に積極的に参画し、優良な新医薬品・医療用具を開発することは、国益に適うと共に、平和的で素晴らしい保健衛生上の国際貢献にもなる。それがより主体的であり、またより高い独自性の発揮であればあるほど、光を放ち、目的の達成度も高い、という視点をわが国の関係者が共に持つことを期待しつつ講演を終わりたいと思います〔スライド 91〕。

長時間にわたり、ご清聴有難うございました。

わが国が国際調和や国際競争に積極的に参画し、優良な新医薬品・医療用具を開発することは、国益に適うと共に、平和的で素晴らしい保健衛生上の国際貢献にもなる。それがより主体的であり、またより高い独自性の発揮であればあるほど、光を放ち、目的の達成度も高い、という視点をわが国の関係者が共に持つことが期待される。

〔スライド 91〕

ICH トピック&ガイドライン 進捗状況

<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichtopic/shinntyoku070220.pdf>

2007年2月20日現在：厚生労働省 HP より

品質 Quality			
	コード	旧コード	内容
Step 5*	Q1A(R2)		安定性試験法: 新有効成分含有医薬品
	Q1B		安定性試験法: 光安定性
	Q1C		安定性試験法: 新剤型及び一部変更
	Q1D		安定性試験法: フラケッティング&マトリキシング
	Q1E		安定性試験法: 安定性データの評価
	Q2(R1)	Q2A, Q2B	分析法バリテーション: 実施項目&実施方法
	Q3A(R2)		原薬の不純物
	Q3B(R2)		製剤の不純物
	Q3C(R3)	Q3C, Q3C(M)	残留溶媒
	Q5A(R1)	Q5A	バイオ医薬品の品質: ウイルスバリテーション
	Q5B		バイオ医薬品の品質: 遺伝的安定性
	Q5C		バイオ医薬品の品質: 製品の安定性
	Q5D		バイオ医薬品の品質: 細胞株管理(セルサブストレート)
	Q5E		バイオ医薬品の品質: 同等性比較
	Q6A		医薬品の規格及び試験方法(化学物質 / 3局方との調和を継続)
Q6B		バイオ医薬品の規格及び試験方法	
Q7	Q7A	原薬GMP	
Q8		製剤開発	
Q9		品質リスク・マネジメント	
Step 4*			
Step 3*	Q4B		局方調和の規制当局による受入れ
	Q4B(Annex1)		強熱残分試験法
Step 2*			
Step 1*	Q8(R1)		製剤開発(補遺)
	Q10		医薬品品質システム

バイオリジクス開発に関する規制と今後の動向

早川 堯夫 医薬品医療機器総合機構

1 バイオリジクスとは

バイオリジクスとは何か、ということに関してはいろいろな切り口がある。

例えば、「起源・製造方法面」という切り口でみれば、生物由来の医薬品・医療機器又は生物機能を利用して製造した医薬品・医療機器ということになる。

「機能面」からみれば、① 生体内機能分子としての作用を発現させようとするもの、② 生体内機能分子の作用を促進又は制御するもの、③ 生体細胞・組織等の再生・修復又は補充・代替に資するもの、となる。

「物質面」からみれば、ペプチド・タンパク質、核酸、糖質、細胞・組織、あるいは組織・臓器抽出物等ということになる。

バイオリジクスを大きく分けると、血漿分画製剤を含む血液製剤、ワクチン、抗毒素、人や動物の体液・組織由来医薬品、微生物由来医薬品のように、かなり古くからあるものから、近年のバイオテクノロジー等の先端技術を応用して生産されたものまである。

バイオテクノロジーを応用して生産された医薬品は「バイオ医薬品」あるいは「先端的バイオリジクス」と呼ばれているが、これには狭義と広義の意味がある。

狭義には1980年代前半から開発、実用化されてきた大腸菌、酵母、動物細胞などの組換え体や有用培養細胞株により生産されるいわゆる「細胞基材由来のタンパク質性医薬品」を指す。その代表的なものは、各種のホルモン、酵素、サイトカイン、成長因子、モノクローナル抗体、血液凝固因子、ワクチン等である。このホルモンやサイトカインという呼称は主たる機能や作用様態から分類したものであって、さらに成分ごとにみれば、例えばホルモンではインスリン、グルカ

ゴン、成長ホルモン、ソマトメジン、ナトリウム利尿ペプチド、卵胞刺激ホルモンやそれらの誘導体、サイトカインでは、インターフェロン α 、 β 、 γ 、エリスロポエチン類、顆粒球コロニー形成刺激因子類、インターロイキン類などがある。現在までに70品目以上が承認されている。

さらに、広義に「バイオ医薬品」あるいは「先端的バイオリジクス」と呼べるものには、遺伝子治療用医薬品、細胞・組織利用医薬品・医療機器、核酸医薬品（アンチセンス、SiRNA、リボザイム、DNA ワクチンなど）、トランスジェニック動物由来医薬品（タンパク質及び細胞・組織）、トランスジェニック植物由来医薬品（タンパク質）、複合型製品（細胞・組織＋医療材料など）、人工機能性タンパク質などがある。

今後、ゲノム解読後の重要な進歩として遺伝子やタンパク質機能の解明が進めば、これらを直接利用したり、修飾加工したり、あるいは制御することによる先端的バイオリジクス開発がより活発になることが期待されている。また、幹細胞学の進歩は再生医療等に新たな地平を切り開くと考えられる。

2 医薬品規制の目的

バイオリジクスに限らず、医薬品等の規制の最も重要な目的は、患者さんへ有用な医薬品をより早く届け、その有効性と安全性を継続的に保証していくことである。

この有効性と安全性の保証とは、臨床上の適応対象によって相対的に変化するものであり、その時点での臨床上の有用性、便益とリスクのバランスとして個別のケース毎に評価される。医薬品等の研究・開発段階で目指すものは究極的には最終製品における臨床上の有用性の達

成である。承認申請や審査は、その達成度の科学的合理性、倫理的妥当性などを客観的に評価する観点から行い、患者さんに届けるべきか否か、臨床上の有用性を判断する作業である。そして製造販売承認後は、適正使用はもとより、有効性、安全性に関する情報の的確な収集や、科学の進歩、知見の集積等を反映した再評価、見直し等、方策を講ずることが必要である。

ここで観点を変えると、医薬品や医療機器とは医療に資する観点から有効性、安全性という面で意義づけ、特徴づけられたものであるということである。単なる化学物質や機器等と医薬品等との明確な差異はそこにある。したがって評価された有効性、安全性を体現する物質としての特性がどのようなものか、あるいはどうあるべきなのか、どのように維持管理していくべきかが物質レベルでの方策として必要不可欠である。評価されたあるいは守るべき有効性、安全性の物質レベルでの継続的保証は、有効性、安全性と関連する当該医薬品等の品質特性（分子構造、有効成分や不純物の性質や存在量、製剤特性、安定性などを含む）の解析とその維持・保証によって確保される。

このように品質確保は有効性・安全性確保という第一義的な目標のための手段である。そして、医薬品に関する研究・開発段階から申請・評価の段階、製造販売承認後の段階を通じて有効性、安全性と関連づけながら適切な方策が講じられる必要がある。その際の規制側の課題は、有効性及び安全性と品質の関係を検討、評価し、製造面及び製品面で品質確保に必要な要素や確保すべき品質の範囲及び管理法を承認要件として定め、その恒常性をいかに監視するかということである。医薬品製造及び販売業者にとっては、合理的、効果的、かつ恒常的な品質確保は製品の開発、製造及び供給に当たって死命を制する課題であり、創意工夫を発揮すべきところでもある。

規制という言葉には、何かをしる、あるいは物事の進行にブレーキをかけるといった響きがあるが、本質的にはそのようなものではない。医薬品の場合には、患者さんのためにという目標が明確に設定されているし、また、優良な医薬品は世界共通の財産であるという視点で考えれば、規制は、いかに合理的、効果的、効率的に目的に合う医薬品を開発し、有効性、安全性、品質の確保

及び適正使用の推進を図るかという方策を示すためのものであるといえる。

3 バイオリジクス規制の一般性と特殊性

バイオリジクスは、始めに述べたようにきわめて多種多様であるが、大部分の製品を通じて一般に適用されるべき考え方とそれぞれの特質、特徴を踏まえて適用されるべき事項がある。例えば、ヒトや動物などを原材料とする製品については、安全性上、まず懸念されるのは感染性物質の問題である。そこで、これらの製品については、一般にウイルス等の感染のリスクを排除するための方策と万が一のケースを想定した方策が考えられている。すなわち、2002年の薬事法改正に伴い、感染症伝播に関するリスクについて各製品を科学的・行政的見地から評価し、「保健衛生上特別の注意を要するもの」及び「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」をそれぞれ生物由来製品及び特定生物由来製品という規制区分に指定し、必要な措置が講じられることとなった。その際、輸血用血液製剤、血漿分画製剤、人細胞組織製品、人尿由来原料、人由来原料、反芻動物由来、動物細胞組織製品、動物由来原料と分類された生物由来原料基準も定められた（2003年5月20日付け厚生労働省告示第210号）。この一連の規制環境の整備で目指された重要なコンセプトは、原材料採取・製造から市販後まで一貫した安全確保対策を導入して、安全性をさらに向上させ、患者を保護するとともに、安全性確保による先端技術への信頼を深め、さらに新規製品が適正にかつ合理的に開発できるための方向性を指し示すということである。

特殊性に着目したバイオリジクス開発に関する規制に関しては、まず、狭義の「バイオ医薬品」すなわち、組換え医薬品等の「細胞基材由来のタンパク質性医薬品」に対するものが、製品開発当初から検討され、これらの製品が臨床の場に提供されることに寄与してきた。特に1991年より開始された日・米・欧の規制基準の国際整合性会議（ICH）における活動によって、「Q5A：ウイルス安全性」、「Q5B：遺伝子組換え体作成と培養中における遺伝子の安定性」、「Q5C：製品の安定性」、「Q5D：

細胞基材」,「Q5E:製法変更前後の製品の同等性・同質性評価」,「Q6B:製品の特性解析と規格及び試験方法」,「S6:非臨床安全性試験」など、細胞由来のタンパク質性医薬品を開発、製造、評価、管理する上で重要な基本的考え方や科学的原則・根拠が示され、企業及び規制当局における共通の指針として活用されている (http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)。細胞由来タンパク質性医薬品の開発は現在も活発に行われており、とりわけ抗体医薬品の開発が著しい。また、従来のバイオ製品の特許が次々に切れていくという状況の中で、先発メーカーとは異なるメーカーによる「バイオ後続製品」の開発が大きな話題になってきている。

広義の「バイオ医薬品」にあたる遺伝子治療用医薬品については、多くの基礎あるいは開発研究が行われているが、未だ実用化にはいたらず先駆的臨床研究が約20例実施されているところである。その基盤に資するため、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号,改正:平成16年12月28日,16文科振第931号,科発第1228003号)及び遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針(平成7年11月15日付け薬発第1062号薬務局長通知,一部改正:平成14年3月29日,医薬発第0329004号)がそれぞれ出されている。細胞・組織利用医薬品・医療用具についても、その品質及び安全性確保に関する指針(平成12年12月26日医薬発第1314号,別添一,別添二)が出されている。上記の法令等は厚生労働省法令等データベースシステム [<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>] で検索することにより閲覧可能である。

4 今後の動向

現在、新規開発「細胞基材由来タンパク質性医薬品」に加えて、「バイオ後続製品」を規制上どのように取り扱うかが話題となっている。わが国には、直接これに関連する公的通知等はない。従って近い将来、適切なガイドラインが作成されることが望ましい。しかし、当面は、上記ICHガイドラインQ5Eを中心に、Q5A-D、Q6B、S6などを適宜活用して対応していけば良いと考えられる。

そのポイントは、少なくとも先発品に匹敵する有効性、安全性、品質確保にあることは言うまでもない。最も重要な有効成分自体の有効性及び安全性についていえば、先発製品で多くの臨床情報が蓄積されている。従って分子特性や生物活性を含む品質特性において先発品と同等・同質性が立証されれば基本的には「バイオ後続同等・同質製品」として認めることは可能である。インスリンや成長ホルモンなどの単純タンパク質がそれにあたる。一方、糖タンパク質等の複合タンパク質製品については、糖鎖の修飾状況や不均一性など品質特性において先発品と同種・同等となることは想定し難いので、先発品との比較による適切な有効性、安全性に関する試験で独自にそれ自体の有効性及び安全性を立証する必要がある。これが妥当と評価されれば「バイオ後続同種同効医薬品」となる。

「細胞・組織加工医薬品等」は再生医療の実現に大いに期待され、多くの基礎研究等が重ねられているが、実用化段階に達したものは少ない。現在、治験に入る前に最小限必要な品質及び安全性面での情報、承認申請時までに必要な情報、自己由来ヒト製品と同種(他家)製品での必要なデータ・情報の違いなどに着目した改訂案が作成されている。

ICHでは「細胞基材由来タンパク質性医薬品原薬の製法」に関するガイドライン作成について議論が続けられているが、製法問題は科学の問題のみならず、各極の規制制度に抵触する要素も含まれるので、今後の展開については予断をゆるさない。

国際競争や国際調和における最重要課題の1つである先端技術を利用した優良な医薬品等の開発を国内的に強力に推進していくためには、学問技術の進歩や社会的要請もふまえながら、わが国が自立的に独自の技術や考え方を確立しておくことが必要である。このような主体的な取組みを前提に国際競争にも互し、国際調和にも3極の1極として応分の寄与をしていくことが可能になる。そしてこれらに成果が挙げれば、世界に対して医薬品という共通資産を提供することに繋がり、結果的にわが国の国際社会に対するすばらしい平和的貢献となる。

5 おわりに

バイオリジクスを含む医薬品の研究、開発、承認申請、審査、市販後の適正使用や副作用対策、製造管理、監視、いずれの局面でも最大の効果、効率、合理性を発揮させるためには適切な規制環境の絶えざる整備が必要である。その際、一般的に適用できる原理、原則、留意事項についてはその時点での科学や関係者の討議の結果としてのコンセンサスを反映したものが可能な限り網羅的に公表されることが望ましい。一方、きわめて多種多様な各製品の取扱いにあたっては、それぞれのカテゴリーの中で一般化出来ることはミニマムコンセンサスパッケージとしてまとめられ、ガイドライン等として公表されることが望ましいが、個別製品ごとの特性・特徴が明確な部分については、臨床適用法等も勘案しながらケース・バイ・ケースの原則で柔軟に取り扱われる必要がある。ケース・バイ・ケースとはケース毎に最も適切な科学的対応がなされるということである。バイオリジクスの規制ではこのようなアプローチが最も真価を発揮すると考えられる。

医薬品規制は、科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解・認知、経済的許容性を基盤的要素とし、患者さんのためにという究極の目的の実現を第一義的に、同時に関係者すべてに最大公約数的な満足度をもたらす、新たな医薬品開発推進、適正使用に繋がるべきものである。