

# バイオ医薬品等をめぐる 最近の動向と話題



近畿大学 薬学総合研究所 教授  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 臨時顧問  
大阪大学 医学部 未来医療センター 招聘教授  
早川 堯夫

## 1—はじめに

バイオ医薬品や医療機器には、①細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品、②遺伝子治療用医薬品、③細胞・組織利用医薬品・医療機器、④トランスジェニック動物や植物由来の製品、⑤核酸医薬品、などが挙げられる。これらがより望ましい形でより早く世に出て、疾病治療等に適正に供されるには、基礎研究、開発研究、実用化研究、承認審査、適正使用、市販後の製品管理や情報収集などがそれぞれ合理的、効率的、効果的に推進、運用されるとともに、相互の密接な連携のもと各活動や要素が相乗的に作用することが必要である。これらをめぐる最近の動向と話題をいくつかとりあげてみる。

## 2—細胞基材由来タンパク質性医薬品

### 1) 細胞基材由来タンパク質性医薬品は依然として開発の主役

大腸菌、酵母、ヒト及び動物細胞由来のタンパク質性医薬品は、1980年代に初めて上市されて以来、バイオ医薬品の代名詞になった。これらは現在もなお最も盛んなバイオ医薬品開発の対象となっている。わが国では最近5か年に新規酵素及びその制御剤6種類、新規ホルモン及びホルモン誘導体5種類、組換えインターフェロンサブタイプ3種類、改変型エリスロポエチン1種類、ヒト化抗体及びヒト抗体4種類、融合タンパク質（可溶性TNF受容体Fc）1種類、ヒト血清アルブミンなどが承認されている。このうち、ヒト化抗IL6受容体抗体、アルブミン、トロンボモデュリンなどがわが国オリジナルで、開発者のご努力には深甚なる敬意を払いたい。しかし、世界全体の開発数に占める割合は国力からみるとかなり低い。現在、わが国で申請中のものは、適応追加を中心に約11品目、申請準備中が2品目である。フェーズ1以上のものは、適応や剤型追加も含めて50品目以上にのぼるが、わが国オリジナルなものは数例でしかない。近年の新有効成分開発の中心は、抗体医薬品であり、その開発は初期のマウス抗体からキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体と

進化し、さらにはFc部分と他の機能分子を融合したタンパク質も開発されてきている。承認については米が先行し、EUがその7割近くであるが、わが国は4割程度である。欧米にあるものがわが国にないドラッグラグは患者さんの利益からすると重大であり解消される必要があるが、この問題は徐々に解決の兆しがみえる。ちなみに、第1世代のインスリン、エリスロポエチン（EPO）、インターフェロン、ヒト成長ホルモン（hGH）などのアミノ酸配列改変、糖鎖改変、PEG化など改変型タンパク質性医薬品については7割を越える程度にドラッグラグは解消してきている。一方で抗体医薬品の場合、わが国オリジナルなものもただ1例（数%）であり、それも欧米市場に進出していないことは残念である。さらに現在世界中のフェーズ1以上のバイオ医薬品開発状況をみると、わが国オリジナルなものが約3%に過ぎないことは深刻に憂慮すべき問題である。

### 2) 後続バイオ製品、捲土重来を期待

後続バイオ製品の規制に関する論議が盛んである。著者も、最近6か月の間に4つの国際シンポジウムに招かれ、後続バイオ製品に関する見解を述べた（Biosimilar2007：2007年9月ワシントンDC、第2回PMDA国際シンポ：2008年1月東京、WCBP2008：2008年1月ワシントンDC、Biogenerics2008：2008年3月ボストン）。要約中の要約を図1に示す。本問題は、先発品の上市以来約20年に及ぶ知見、蓄積を踏まえた上で品質、安全性、有効性の保証に焦点を絞って論議を進めていけば、科学的にはさほど解決困難なものではない。しかし、欧米では、法律、経済、先発企業や地域の思惑などの要素がさまざまにからまった中で問題が論じられ、複雑化している。わが国は、2003年にICHで製法変更に伴う製品の同等性・同質性評価（Q5E：コンパラビリティ）の課題を取り上げる際、科学的観点から後続品もスコープに入れるべく強く提案したが、米・EUの反対にあって容れられなかった。Q5E終了後の2005年に改めてICH新規課題として提案したが、欧米産官は製法問題がより優先するとした。その

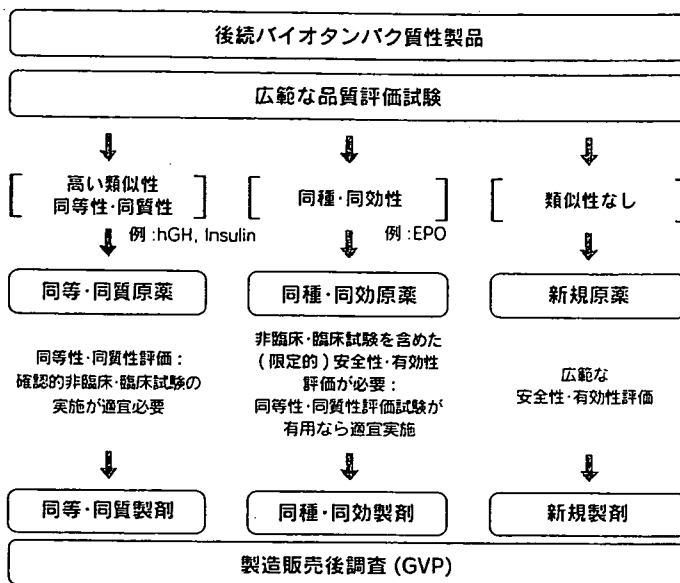


図1 後続タンパク質性医薬品の評価

際わが国が独自の指針作りなどに踏み出すチャンスがあったが機を逸した。その間、EUは後続品をBiosimilarと称していくつかの指針を出した。これらには域内の先発保護の要素も含まれ、科学的不合理さもあるが既成事実の積み重ねは大きい。WHOもEUに類似した指針の制定を準備中とのことである。ところで十数年前わが国のバイオ医薬品開発への試みは非常に活発であったが、その勢いは特許問題等によってブレーキがかけられ、多くのリソースが散逸した。著者はわが国のバイオ医薬品開発の復活と振興を願い、その一環として開発目標が明確な後続バイオ製品の開発を契機に、残されたリソースや潜在力を結集して、やがては新薬の開発にも及ぶような活動を開始することを5、6年前より提言してきた。しかし現在のところ、欧米企業の先行を許している状況である。EUでは2006年にhGH2製品、2007年にEPO3製品を承認し、現在EPO2製品が承認見込みという。このままでは後続バイオ製品も外来品にほとんど専有されかねない。チャンスはまだある。わが国独自の取組みの強化を切望したい。

### 3) タンパク質性医薬品固有の安全性問題に対する取組み

タンパク質性医薬品の安全性確保上の主要問題の一つに抗原性の問題がある。これについては、有効成分とその他の成分による抗原性に分けて考えた方が合理的である。その他成分については製造過程で極力低減化に努めること及び最終製品への存在許容量を理化学試験法で規定することが合理的であると思われる。有効成分によって引き起こされる抗原性については、動物を用いた非臨床段階で予測することはほとんど困難であり、臨床試験

で注意深くモニターする以外に適切な方策はない。しかし、限られた数の患者や期間では明らかな異常は検出できても、幅広い患者に長期間投与した際の影響は観察できない。したがって、製造販売承認後の安全性モニター計画を綿密に立て、一定期間詳細な観察を続けることが合理的方策であると考えられる。

もう一つは、2006年に抗CD28スーパーアゴニスト抗体のPI試験 (First in Man : FIM) においてみられた重篤な副作用発生事件の教訓を今後いかに生かすかである。特に留意すべき事項は、①薬物の特性や生物学的作用の特徴、作用機構などに関するデータを極力収集し、これらを踏まえてヒト体内で起こりうる現象を想定し、非臨床データからヒトでの反応がどの程度予測できるか、ヒトに重篤な副作用を生じる可能性があるかを、慎重に評価すること、②FIM試験における開始用量の設定に関し、表1に例示したような明らかなリスクを有する

表1 明らかなリスクを有する薬物の例示

- 1 生体系に重篤な生理学的攪乱を引き起こす薬物
- 2 アゴニストあるいは亢進作用を有する薬物
- 3 先行する事例のない新規の作用機序を有する薬物
- 4 高い種特異性によって前臨床でのリスク評価が困難/不可能であるような薬物
- 5 天然のリガンドよりも高いポテンシーを有する薬物
- 6 多機能性の薬物 (例: 二価抗体、Fc結合)
- 7 正常な制御機構をバイパスする薬物
- 8 免疫系を標的とする薬物
- 9 *In vivo*での生物学的増幅系に作用する可能性のある薬物

薬物については、動物での無毒性量に基づく算出法にのみ依存するのではなく、例えば、ヒト細胞や霊長類等での「最小の生物学的作用を生じる用量」を考慮するなど幅広いアプローチを採択すべきこと、③FIM試験では投与方法を緩徐なものとする、投与間隔を十分に空けて投与後の有害事象の発生の有無を観察すること、④副作用発症後の処置等を含めて慎重に吟味された試験デザインを作成すること、⑤被験者の急変に備えた緊急体制、ICUの確保、活用等に万全を期すること、⑥免疫系に作用する医薬品のように作用が全身に及ぶことが予測される場合には、FIM試験には、患者を用いることを考慮すること、などである。また、別に、規制当局間での情報共有化のための非公開データベースの構築や審査プロセスの充実、FIM試験の実施環境の整備や人材の育成も望まれるところである。

#### 4) 科学に基づく効果的・効率的で柔軟な品質規制を 各国に適した形で

タンパク質性医薬品の品質をめぐる問題については、国際レベルではICHQ5A～E、Q6B及びCTD (Common Technical Document) において基盤的な問題についての科学的な留意事項に関する調和ガイドラインが示されている。これらに盛り込まれた医薬品の品質確保の目的や本質、科学的基本原則を踏まえ、個々の事例への適用を柔軟で合理的なものにするという前提で考え、解釈運用を適切に行えれば、患者さんに速やかに優良な医薬品を提供するという目標に対する品質関連の規制環境はほぼ整備されていると考えられる。ただ、バイオ医薬品の製造関連事項については、CTDの説明にはあるが、対応する技術的要件に関する正式な指針がICHガイドラインとしてはない。そこで2年半ほど前よりバイオ医薬品の製造問題をICHの課題としてとりあげる機運が欧米を中心に高まり、一旦はわが国の立場、意見も取り込んだコンセプトペーパーが6極の専門家の同意を得て完成した。ところが、品質問題について総合的に新たな概念と方向性を掲げて進めたいとする欧米の産官、特に化学薬品関係者からの強い要望によって、バイオ医薬品も渦中におかれ、独自の活動は中断したままになっている。新たな概念と方向性とは、筆者の理解が及ぶ範囲で要約すれば、知見や経験の蓄積を最大限活用し、医薬品のライフサイクルにわたってリスク管理と科学を根拠として効率的、効果的に品質の改善改良を統合的にかつ柔軟に行うことが肝要であるという概念や体系を産官ともに認識し、共有してことを進めるといふものかも知れない。これは、ことの本質から製造、工程管理、工程評価/検証、規格設定など個々の要素はもとより、品質確保全体戦略にも適用される。とはいえ具現化する際には、製品毎、会社毎に適用の仕方は異なり、同等・同質製品を対象にした場合にもアプローチは異なることになる。肝要なのは申請者側が最終的に採用した方策の妥当性を明らかにする

ことであり、規制側にとってはその方策を十分に理解した上で評価するということであろう。こうした動きの背景の一つには現行の欧米の審査のあり方が深く関わっている。欧米では、基本的にCTDの第3部が承認対象であり、それをベースに審査する。そのため、業界にとっては膨大な資料の作成が必要である。必然的に、承認後の一部変更も膨大な作業量と人的/時間的リソースを要することになる。それは審査当局にとっても同様の作業量やリソースを要することを意味している。わが国より一桁あるいは二桁近くの人員を要する米国やEUをもってしても、現行のままでは立ち行かない。そこで、より高い科学的達成度を目指しつつ、一方でリソースの合理的活用や柔軟な対応に向けての方向性の提示やある種の制度的改革を必要とすることになった。それ自体はそれぞれの国や地域の事情に応じた政策であり、コメントの余地はない。しかし問題は、世界的企業が世界同一文書による承認を究極には目指して、また、欧米が地域の政策的統合のためのテコとなるよう、あるいは汎欧米主義を意識して、これをICHの場に持ち出し、しかも特殊な用語を概念や方向性を示すキーワードとして政策的に用いている事であろう。その用語とはQbD (Quality by Design) であり、Design Space (DS) などである。また、その背景となるガイドラインはQ8、Q9、Q10ということである。ところで1月末に開催されたWCBP2008では多くのFDA担当官をはじめ約450名の関係者が集まり、口々にQbDやDSを唱えたが、議論は混迷を極めた。QbDやDSに対するそれぞれの理解や解釈が非常にまちまちであったからである。また、一口に製品の製造や品質確保といっても、課題の対象を、①医薬品候補物質の探索段階、②治験に入る前の段階、③承認申請のための最終データ整備段階、④承認申請・審査、⑤市販後の改善改良・一変のいずれの段階に焦点をあてて議論しているのか、何をどの程度、科学的目標課題とし達成度とするのか、それぞれの段階で課題に取り組む主体が誰なのか明確に定義されないまま議論が行われているところにも混乱の原因があると思われる。この筆者の見解にFDAやPhRMAのICH代表は全く異議をほさなかつた。バイオ医薬品の製造に関して、筆者はICHでは産・官に最も共通する上記④に焦点を絞り、その上で前後を見渡すべきと考える。また、ICHが技術的要件の調和をはるかに越えてある国や地域の政策やシステムの変更、世界戦略の展開の具にすることは避けるべきと思う。加えて、彼の地でさえ関係者間で共通の理解や認識が得られない政策的キーワードを共通の理解や認識が最も核心をなすICHという場に持ち込むべきではないと思う。適宜、適所で共通・共有の情報媒体となる平易な表現を用いて必要な科学的事項を記述すればすむことである。審査官の人数等が圧倒的に少なく、第2部に第3部のエッセンスを要約し、第2部のエッセンスを第1部の承認事項としていて、

科学的・効果的・効率的で柔軟な規制制度を有しているわが国と、第3部をベースにした承認事項の合理化や柔軟な取り扱い、人的資源スリム化を図ろうとしている欧米とは事情が異なる。FDA等の目指す理想の究極に日本型モデル(図2)があるのではないかとの問いに、うなずくFDAの専門家も多い。ところでQ8の一部、Q9、Q10は現在のところオプションである。それらには多くの学ぶべきこともあり、必要に応じて適宜活用するのは望ましいことといえる。一方で、化成品とバイオ医薬品原薬製造に関する共通ガイドラインをQ8、Q9、Q10をバックボーンにしながら作成しようとする動きがある。そのような形で技術的要件のガイドラインができてしまうと、それを通してオプションであるはずのQ8の一部、Q9、Q10が要求事項になってしまうことに思い至る必要がある。ICHは各国に適用できる形で必要な科学的要件の調和を図るべきであろう。

### 3—遺伝子治療薬や核酸医薬品はこれから

遺伝子治療はまだ安全性・有効性が確立されていないため、重篤な遺伝子疾患、がん、その他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患を対象としている。臨床開発初期段階のものが多く、日米欧では未承認であるが、中国等では承認例も出ている。わが国における遺伝子治療研究はいまだ20余例で米国の約840例や欧の約320例に比較して少ない。しかしわが国独自の導入遺伝子としてHGF、ベクターとしてセンダイウイルスベ

クターやその構成要素を用いた膜融合リボソームの開発などが試みられており、今後の発展に期待したい。遺伝子治療は現在のところ、X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)、アデノシンデアミナーゼ欠損症、慢性肉芽腫症、パーキンソン病などの単一遺伝子疾患で、著効あるいは一定の効果が得られているが、癌に対する効果は限定的である。一方、X-SCID遺伝子治療でT細胞白血病様症状発症(治療可能)やアデノウイルスベクターの不適切な大量投与による異常免疫反応等の重篤な副作用も見られ、安全性などに慎重な検討が必要である。遺伝子治療用医薬品においては、①複製(増殖)性ウイルスの検出方法、存在許容量と管理方法、②ウイルスタンパク質による抗原性に対する留意と軽減方策、③目的外の細胞・組織への遺伝子導入の回避と投与量の軽減のための方策、④染色体への遺伝子組み込みに伴う遺伝毒性、がん原性発現への慎重な対処と回避策、などが安全性確保上の重要課題であるといわれており、ICHのワーキンググループでも検討対象となっている。

最近ウイルス療法が、がんの治療で遺伝子治療よりも高い効果が期待されるとして注目を浴びてきた。これは、正常細胞内では増殖できず、標的とするがん細胞内でのみ選択的に増殖可能な腫瘍溶解性ウイルス(変異又は組換え単純ヘルペスウイルスや組換えアデノウイルスなど)を用いたがんの新しい治療法である。わが国では4例ほどの実施例がある。

核酸医薬品は、一般にゲノム医学を背景に、特定の遺

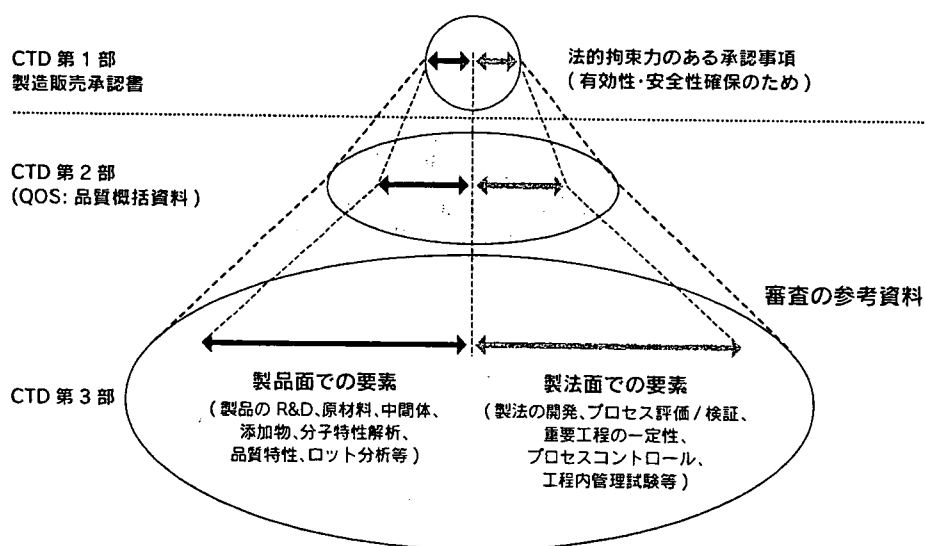


図2 科学に基づく効果的・効率的で柔軟なわが国の品質に関する規制

伝子発現を制御するよう設計した塩基配列を有するものである。アンチセンス、リボザイム、デコイ、siRNA (small interfering RNA) などがこの範疇に含まれる。海外ではサイトメガロウイルス性網膜炎を対象にしたアンチセンスが医薬品となっている。さらに、海外では少なくとも18品目以上のアンチセンス医薬品について臨床試験が行われている。siRNA医薬品は、海外では少なくとも7品目以上の製品について臨床試験が行われている。リボザイムについてはVEGF受容体、EGF受容体、HCVをターゲットにしたものなどが臨床試験の段階にある。DNAワクチンについては海外で、エイズ、B型肝炎、インフルエンザなどの感染症や、がんを対象とした臨床試験が進められている。

#### 4-1日、米、EU、韓国でしのぎをけずる細胞治療

ヒトまたは動物より分離した細胞や組織を培養、加工し、直接患者に投与することによりさまざまな疾患の治療を行うことを一般に細胞治療あるいは再生医療と称している。細胞治療や再生医療に用いられる細胞と対象疾患の関係は、例えば、ガンには活性化リンパ球や樹状細胞等、神経疾患には神経幹細胞、熱傷・創傷等には表皮細胞/線維芽細胞、心筋梗塞には骨格筋芽細胞/心筋芽細胞/血管内皮細胞、リウマチには軟骨芽細胞、骨粗しょう症には骨芽細胞、再生不良性貧血には血液幹細胞、糖尿病にはランゲルハンス細胞、重篤な肝疾患には肝細胞、筋ジストロフィーには筋芽細胞等がある。当面は他の治療法では治療困難な疾患が対象である。わが国では、最近、培養皮膚が製造販売承認を得た。また、外傷性軟骨欠損症などを適応とする軟骨細胞が治験を終了し、さらに心機能改善のための骨格筋芽細胞や造血幹細胞移植時の移植片対宿主病を適応とするヒト間葉系幹細胞が治験準備中である。いわゆる確認申請済みあるいは申請中のものは合わせて6品目である。一方、医師主導型で臨床研究が行われていると推定される例は200例を越える。

最近、再生医療の一層の推進を目指して、確認申請やその審査（先端的治療に用いられる細胞・組織製品における品質・安全性をヒトに投与する前に確認するという、いわゆる上乗せ部分の申請・審査）のあり方についての再検討を含めて、関係指針の見直しが行われている。改訂指針案の概略を表2に示す。

最近、再生医療の一層の推進を目指して、確認申請やその審査（先端的治療に用いられる細胞・組織製品における品質・安全性をヒトに投与する前に確認するという、いわゆる上乗せ部分の申請・審査）のあり方についての再検討を含めて、関係指針の見直しが行われている。改訂指針案の概略を表2に示す。

表2 ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する改訂指針案の概略

1	自己由来のものと同種(他家)由来のものに分け、それぞれの製品における品質及び安全性確保のために必要な基本的要件を明確にすること。
2	基本的要件は承認申請をも念頭においたものであるのに対して、確認申請とは治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の問題があるか否かを確認するためという趣旨を踏まえて、基本的要件のうち確認申請までにどの程度の試験や評価をするべきかを明確にすること。
3	従来は必要な試験や評価に関する科学的考え方及び申請に際して必要な情報や記載すべき事項が1つの指針に盛り込まれていたが、確認申請の記載要領に関することは別記事項として明確にする。
4	指針の記述は理解しやすいものとするとともに、Q&Aにより、必要な背景説明を行うこと。
5	細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。従って、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応することが必要であること。
6	最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理の他、中間製品の品質管理を細胞・組織加工医薬品等の品質管理全体方策の要素ととらえ、これらを相補的、合理的に組合わせて全体として品質管理の目的が達成されるとの観点に立つこと。
7	製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は <i>in vitro</i> での試験を実施すること。ヒト由来の試験用検体は貴重であり、また、ヒト由来製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。合理性のない試験の実施を求める趣旨ではないという前提で、製品の特性等を考慮して適切な試験を検討すること。
8	技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物、細胞等を用い、適切に設計された試験により、製品の機能発現、作用持続性、医薬品・医療機器として期待される効果を検討すること。

再生医療分野では、世界の再生医療技術の3分の1を日本発にというスローガンでその推進を図ろうとしている。例えば、角膜再生ではわが国が先行している。皮膚再生、心筋再生、神経再生、膵島再生でわが国は米国あるいはEU等と並んでいる。一方、再生骨・軟骨や体性幹細胞による肝細胞再生技術等では、米国、EUや韓国の後塵を拝している。

ところでヒト胚性幹細胞（ES細胞）はあらゆる細胞に分化誘導可能な万能細胞として注目を浴びてきたが、科学技術的な問題はもとより、倫理的問題が大きなネックとなってきた。最近、皮膚など正常な組織（細胞）から適切な遺伝子群の導入と適切な増殖因子を組合せる培養により、再プログラム化された人工多能性幹細胞（iPS細胞）が得られることが明らかになった。iPS細胞は、さまざまな基礎研究の対象としてきわめて重要な意義を持つ。その一方で、各種の目的細胞・組織に分化・誘導して、基礎・応用研究に必要な細胞を得ることや、さらに細胞治療・再生医療用の素材としてもきわめて大きな期待を集めている。実用化には、より効率的・効果的なiPS細胞作成技術の開発とその確実性、品質・安全性の確保、iPS細胞の大量獲得技術、各種目的細胞への確実かつ安全な分化・誘導技術と目的細胞の大量生産技術、各段階での細胞の確実な特性解析と最終製品での品質・安全性確保のための評価技術の開発、臨床評価等、切り拓くべき課題は多い。しかし、わが国の本分野の英知を結集して取り組むに価する課題であることは明かである。最終ゴールへの道を明確に示し、推進を図る規制環境のさらなる整備も充実していく必要がある。

●—参考文献

- 1) 早川堯夫監修：バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、エル・アイ・シー、東京、2007

早川 堯夫 はやかわ・たかお  
近畿大学 薬学総合研究所 教授  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 臨時顧問  
大阪大学 医学部 未来医療センター 招聘教授  
徳島県生まれ  
大阪大学大学院 博士課程修了  
薬学博士  
専門は生化学、分子生物学

## “想像力”と“創造力”

早川 堯夫

ダヴィンチやガウディは、自然現象に、絶妙に統合化された均衡や生物機能の発現に合目的性を持つよう造形された形態があることを洞察し、“想像力”と“創造力”を発揮して創作に投影した。天才が自然の摂理に学んだ創造物は時空を超えて普遍的な人類の遺産となった。

医療分野では、生命が直接対峙し、学ぶ対象である。天才によらずとも、生命現象の本質や原理、合目的性について洞察し、“想像力”と“創造力”を発揮すれば、必然的に人類共通の資産である医薬品などを効果的に創出できる機会は多くなると期待される。

生命現象のミクロな有機的機能単位は、細胞、細胞外マトリクスおよび生体内機能分子の動的連携的な相互作用で成り立っている。正常な生命現象が営まれている際には、これらの要素に関する適切な場(環境)の形成ならびに量や時間的制御が行われ、いわば内在性のDDSが成立している。このホメオスタシスが破綻すれば病的状態となる。

薬物療法や医療技術は、疾病原因や疾病機構を制御し、破綻を修復することにより正常な生命現象への回復と維持を図ることを目標としている。その際、最終製品レベルで人為的に操作しうる最も効果的な手段がDDSである。DDSの基本的コンセプトは、有効成分などが生体のバリ

アを通過し、標的部位に選択的に到達し、その場で、必要な濃度で必要な時間その機能を発揮する方策を付与することである。このコンセプトをさらに広げ、標的部位での内在性のDDS状態(正常な生命現象)をミミックする複合的方策を目指せば、DDSの医療における活用範囲は一段と広がり、意義は高くなる。

たとえば、再生医療では外部から目的細胞を移植する試みが一般的だが、生体に残存している内在性の目的細胞やその前駆細胞の増殖・分化・機能発現(再生)を促すために、その場の周辺環境整備に必要な要素(機能分子のカクテルやクロストーク

に必要な細胞など)を送達するというDDSも試みられてよい。各がん細胞に特異的ながんワクチンの組合せによる免疫細胞群動員戦略や、特定細胞にトロイの木馬を導入して、つぎの指令で細胞での効果を目指すDDSもありうる。

新たなDDS技術の開発に併せて、適正な評価技術の開発が不可欠なのはいうまでもない。

ゲノム科学や幹細胞学の進展を背景に、新規遺伝子や蛋白質、細胞、それらの制御分子など医薬シーズの探索・開発競争が熾烈である。この段階でもわが国なりの成果が望まれるが、究極の課題はDDSにより医薬シーズを患者にいかに効果的に適応させるかである。

わが国のDDSは高いレベルにあり、世界に伍して医薬振興を図っていくうえで基幹技術としてきわめて重要な位置を占めていると考えられ、今後ますますの進展が期待される。

開発研究を実用化に結実させるには、産・学・官の関係者が、一日でも早い患者の治療が共通の目標であるとの認識のもと、みずから担う役割と目標の関係について“想像力”と“創造力”を発揮し、それぞれの立場でベストを尽くし、かつ緊密に連携をすることが肝要である。関係者が適所で光を放ち、その英知の結晶が一つでも多く、わが国独自に生まれることを切望している。



はやかわ たかお  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問  
近畿大学薬学総合研究所教授  
大阪大学医学部招聘教授

## 品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion)\*\*

早川 堯 夫\*

### 1. はじめに

本稿では Quality Strategy Discussion (品質戦略) に関する議論について、世話人からの討議資料、関係機関の見解、我が国の見解と提案、シカゴ会議での議論の経過、更に今後に向けた現状分析と論点再整理について順次説明します。

### 2. なぜ今、品質戦略に関する議論か？

なぜ今、品質戦略に関する議論をするのかと言いますと、Table 1 に示すような四つの要因及び背景が考えられます。このうち特にバイオ製品の原薬製造に関する ICH ガイドライン作成への動きが直接のきっかけとなっています。

### 3. バイオ医薬品新規課題をめぐる経緯

(Table 2)

新規バイオ課題候補についての議論は、2004年11月の横浜会議から始まり、途中、米国側の思惑に振り回されましたが、2005年11月のシカゴ会議で、MHLW から提案の「バイオ後続品」に関する課題を含めてさまざまな提案のうち、EU/EFPIA から提案のあった製法課題に関する各国合意のコンセプトペーパーの作成が可能か検討することとなりました。日本側は、「製法は各極の承認制度や方針が影響する課題であり、内容によって難しくなる」との理由により保留としましたが、米国側が製法に関する課題の採択を支持したため、一步踏み出すこととなりました。

ところが、コンセプトペーパーの作成作業が大詰めを迎えた2006年6月の横浜会議直前になって、FDA が突然「①バイオと化成品原薬製造の双方を

カバーするガイドラインを作成すべきである、②バイオ単独のEWGの立ち上げには同意できない、③Quality by Design (QbD) の概念を導入すること、④Q8グループとの将来の共同作業」などを骨子とした驚くべき新規提案を出してきました。

こうした状況を踏まえ、バイオの Informal Working Group (IWG) 及び Steering Committee (SC) で善後策をいろいろ協議した結果、取りあえず現行のコンセプトペーパーの合意作成を目指す方向となりました。その結果、IWG では、FDA、PhRMA を含めた6者の合意案が完成し (Table 3)、タイトルやコンセプト、あるいは対象とする範囲や目標等が定められました。

ところがこれを SC に報告したところ、PhRMA/FDA が「現行案でのコンセプトペーパー等の是認はできない、修正が必要である」と異論を唱えました。その理由は、①NCE や Q8, Q9, Q10 ガイドラインと考え方が同じか否かが不明瞭である、すなわち Q 全体として同一のかさのもとでの考え方の整合性が必要であること、②ガイドライン作成作業の効率や効果に問題があること、③Quality by Design に通底する目標を明確に表現する必要があることです。

その意見に対して Rapporteur は反論し、更に日欧の SC メンバーも IWG 案を支持しましたが、結局、SC で合意に至らず、IWG で再度議論することとなりました。

IWG では、SC 対応として特に内容はともかく Q8-Q10 という言葉をいかにコンセプトペーパーに取り込むかについて議論が集中し、課題選定の際にわが国が留保した立場を配慮してコンセプトペーパー

\* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-2-2 (〒100-0013)

\*\* 当協会主催の第15回 ICH 即時報告会 (平成18年12月21日) における講演による。



Table 1 なぜ今、品質戦略に関する議論か？

- 2003年7月 Pharmaceutical Quality System に関するビジョンを討議
- Q8, Q9, Q10 の進捗
- FDA の品質戦略
- バイオ製品の原薬製造に関する ICH ガイドライン作成への動き

一原案を起草していた EU が次第に米に傾斜する方向が強まってきました。

我が国としては、もともと課題採択かどうかは内容次第として留保していた点を乗り越えて IWG で科学的に合意にこぎつけたコンセプトペーパーを再改訂することは不適切と判断しました。具体的理由として、①経緯が不当であること、②米国の SC の

Table 2 バイオ医薬品新規課題をめぐる経緯

2004年11月(横浜)：新規バイオ課題候補について議論

2005年5月(ブリュッセル)：本格的議論開始を計画；米側が提案未完成を根拠に延期を主張(Q10 論議開始)

2005年11月(シカゴ IWG：非公式専門家会議)：EU/EFPIA から製造方法が提案される；日本側は「製法は各極の承認制度や方針が影響する課題」ということで保留したが、FDA/PhRMA が製法を支持。

2005年11月(シカゴ SC)：EU/EFPIA, FDA/PhRMA の4者が支持したバイオ医薬品製法課題に関する各国合意のコンセプトペーパーの作成が可能かを検討し、横浜会議 SC で結果を報告すること。

2005年12月以降：コンセプトペーパー“CP”の作成、改訂作業を実施。

2006年5月中旬：FDA が突然、①バイオ・化成品原薬製造の双方をカバーする GL の必要性とこれに関する“CP”を作成すべきこと、②横浜でのバイオ単独の EWG の立ち上げには同意できないこと、③統一 GL は各種原薬製造に“QbD”の概念を導入すること、④Q8 グループとの将来の共同作業などを骨子とする新規提案

2006年5月末：ラポータによる“CP”最終案は MHLW からのコメントを完全に反映、日欧 vs 米の構図  
2006年6月5日：

- IWG (非公式専門家会議) の主な見解
  - ・ IWG はシカゴでの計画に基づき、“CP”の作成作業を継続する
  - ・ Q8 の概念(?)の大半はすでにバイオ医薬品では当然のこととして実施されている
  - ・ 仮に NCE を含むとしても、現 IWG での作業を継続して“CP”を作成し、ガイドライン作成作業を早期に開始する
- SC の意見
  - ・ FDA/PhRMA よりバイオ単独での作業に異論が出たが、日/欧は IWG を支持。結論として、現“CP”の合意形成を目指す方向を了承。
- SC での議論
  - ・ PhRMA/FDA：現行案での“CP”等の是認はできない。修正が必要。理由：①NCE や Q8, Q9, Q10 GL と考え方が同じか否か不明瞭(Q全体として同一のかさのもとでの考え方の整合性が必要)である、②GL 作成作業の効率や効果に問題がある、③“QbD”に通底する目標を明確に表現する必要がある。
  - ・ ラポータ：“QbD”の解釈は多様であり、これを“CP”に明確に反映することは困難
  - ・ EU/EFPIA, MHLW/JPMA は IWG 案を支持
  - ・ SC で合意に至らず、これをふまえて IWG で再度議論することとなった(SCは目標の明確化や Q8 との連携に関する記述を要望)
- IWG での議論・SC への回答
  - ・ SC 対応として Q8・Q10 という言葉をいかに“CP”に取り込むかについて議論。米・欧で妥協点を探る方向へ
  - ・ わが国は、IWG で科学的に合意できていた“CP”を再改訂することは不適切と判断：①経緯における不当性、②SC 意見の根拠の非合理性、③原薬製法に関連する Q8・Q10 の概念及びその理解や確立時期の不確定性・不明瞭性・解釈多様性、④これらを上位概念とすることの非妥当性、⑤GL 作成の非効率性、⑥国際調和の名のもとで特定地域のあるポリシーをあまねく他地域に強制しようとするものの不当性・不公平性、⑦欧米主導で進められる可能性が強まった GL のわが国への不利益性
  - ・ 既に合意された“CP”を超えての6者の新たな合意形成は得られなかった旨を SC に報告

Table 3 提案する調和GL (6者合意案)

<p>タイトル：バイオ医薬品／生物起源由来医薬品原薬の製造</p> <p>コンセプト：製品の品質と恒常性を確保する全方策の一部である製造方法に関する科学的、技術的原則の調和</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象：CTD-Q S2.2～2.6</li> <li>・対象：Q6Bの定義にあるバイオ医薬品／生物起源由来医薬品の原薬</li> <li>・原則はその他の医薬品原薬にも適用できる場合もある</li> <li>・本ガイドラインの作成作業とは別に、将来のある時点でバイオ医薬品、化成品原薬の製法に関するガイドラインを統合する機会も考える。</li> </ul> <p>目標</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原薬の品質とその恒常性の確保を保証できる製法とするための科学的な考え方の概略</li> <li>・一定の品質の製品を確実に生産できる優れた製造方法とする（である）ためにはどのような目標を持ち、どのような検討が必要かの明確化</li> <li>・申請資料が製造方法に関する情報とその妥当性に関して適切であることを推進</li> <li>・承認審査の迅速化</li> <li>・製法変更に関して規制がより柔軟に対応できるよう製法及び製品に関する知見をいかに示せばよいかの方策を確立すること</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

意見の根拠が合理的でないこと、③原薬製法に関連するQ8-Q10の概念が未だ明瞭でなく、その理解や解釈は多様であること及び今後これらが共通のものとして確立する可能性があるとしても、その確立時期が不確定であること、④これらを上位概念とすることが妥当とは考えられないこと、⑤合意できていた明瞭なコンセプトやタイムテーブルをこわし不明瞭な内容や計画の下で行うガイドライン作成が効率的でないこと、⑥国際調和の名の下で特定地域のあるポリシーをあまねく他の地域に強制しようとするのは、不当でアンフェアではないかということ、⑦欧米主導で進められる可能性があるガイドラインが、果たして我が国にとって利益があるのか疑問であること、などが挙げられます。

結局IWGとしては、既に合意できていたコンセプトペーパーを越えての新たな6者の合意形成は得られなかった旨をSCに報告しました。

ここから、品質戦略会議への流れが始まるわけです。

#### 4. 品質戦略会議開催への流れ (Table 4)

バイオIWGの報告に対してSCは、原薬製法をバイオのみの問題として取り上げることに反対した米国側が考えるコンセプトペーパーの提言をSCに示すことを求めました。一方で、Q8の説明に関連して、シカゴ会議でEUとPhRMAが世話役となり、NCEとバイオグループが方向、優先順位、基本原則などで一致するためのPlenary Sessionを1日開催することをSCが勧告したので、結果的に二つのSCの異なる勧告が示されてしまいました。

しかしながら、EUとPhRMAの世話人は、Strategy Discussion一本に絞るとの独自の判断のもとで討議に向けての背景、会議で合意形成を意図する事項に関する提案などを含む討議資料を配布しました。世話人はいずれもNCEグループのメンバーで、彼らが作成した資料ということもあり、問題がバイオに留まらず品質分野全体、更に新規のみならず既存のガイドラインにも広がったため、規制の方策全

Table 4 品質戦略会議開催への流れ

- SCの勧告 (バイオIWGに関して)
  - ・PhRMA/FDAが次回SC電話会議でいかに前進するかの枠組みを提示する (彼らの考える“CP”の提言をする)
- SCの勧告 (Q8のプレゼンに関連して)
  - ・シカゴでNCEとバイオグループが方向、優先順位、基本原則などで一致するためのPlenary sessionをEU/PhRMAが世話役で1日開催すること。
  - ・EU/PhRMAが会議の目的に関する提案をSCの電話会議の前に流す (バイオグループ自体はこの件に関して当時は知らなかった)。
- EU/PhRMAとFDA/PhRMAの動き
  - ・EU/PhRMA(いずれもNCEグループ)から、討議に向けての背景、会議で合意形成を意図する事項に関する提案などを含む討議資料が配布された。
  - ・これに対する各極からのヴィジョン、とるべき戦略、GL作成 (や議論) が必要な分野、新GL提案のタイミングなどに関するコメント提出が要請される。
  - ・SCの勧告であったFDA/PhRMAのバイオに関するコンセプトペーパーは独自判断により出さないこととされた。これにより、問題はバイオにとどまらず、品質分野全体、また、新規のみならず既存のGLにも広がり、規制の方策にも影響が及ぶ様相を呈することとなった。

体にも影響が及ぶ様相を呈することとなりました。

これからその討議資料の概略を紹介して参ります。

### 5. 世話人 (EU/PhRMA) からの討議資料

討議資料は EU/PhRMA 世話人の見解と位置づけられていましたが、大きな問題提起を意図したものでありました。

まず、品質戦略会議の目的については、製造販売承認の世界同一申請に向けて品質分野で ICH がなすべきことを明らかにすること、二つ目は取り上げるべき新たなトピックと関連する活動計画を明らかにすること、三つ目は技術の進歩を踏まえ、見直しが必要な既存のガイドラインを明らかにすることを挙げていました。

そして ICH 活動の歴史や現在のオーバービューとして、これまでに ICH から得た成果を示し (Table 5)、また現在進行中の Q8 (R1) や Q10、Q4B について解説しています (Table 6)。

更に現在提案されている新課題として Quality Overall Summary (QOS) を挙げ (Table 7)、そ

Table 5 討議資料見解：ICHから得たもの

- 企業は試験の重複を避け、患者さんに効率的に新薬が届けられるようになった
- 申請資料として何が必要かが企業・規制側双方に明確になり、不必要な問い合わせ等がなくなってきた
- ICHGLは科学に基づいた資料の作成や審査に役立っている。例：安定性試験、不純物、PAT, real time release, design space

Table 6 討議資料見解：進行中の活動

- Q8(R1)：数種の剤形を例にとり、それら個々の製剤開発に係わる要素と相違を詳細に記述；Q8で創出された概念の理解を促進させるはず
- Q10(PQS)：既存 GMP の補完を意図。目的は、1) 一定品質の製剤を保証する管理体制の確立や維持及び製剤のライフサイクルにわたる継続的改善の促進に必要な新規品質システムの構成要素について記述すること、2) 製品のライフサイクルの各段階での個別 GMP 対応型から全ライフサイクルにわたる包括的な“QS”アプローチへのパラダイムシフトを促進すること
- Q4B：局方試験法の相互受入：継続の必要性等要議論

の背景を説明した後、彼らが言う新たなヴィジョンを説明し、これをシカゴ ICH-Q Strategy Meeting へ提案すべきと主張しています。

#### 5.1 世話人による新たなヴィジョンと称するものを背景にした主張内容

討議資料における世話人の主張は、まず、2003年7月に Quality Plenary Session で新たなヴィジョンに関する合意、すなわち品質リスクマネジメントと科学に向けた統合的アプローチを機軸に、製品のライフサイクルを通して適用可能な医薬品品質システムの国際調和を図っていくとの合意があり、これが Q8, Q9, Q10 の作成につながってきたということです (著者注：そのような見方もできるかも知れないが、この間、ICH ではこれとは無関係に Q5E が開始されて ICH 国際調和文書が完成、Q4B が新たに開始、2004年11月からのバイオの新規課題論議も独自に開始され、2005年11月以降の製法論議に対しても SC は何の注文もつけていないことも事実なので世話人の見解には独善的なものがある)。そして更に討議資料では、従来の ICH の品質ガイドラインは、新規承認申請のための開発試験に焦点を当ててきたのに対して、新たなガイドラインは、開発から製造にわたる製品のライフサイクル全体を通して適用されることを強く意識しているという点で大きな違いが出てきたと主張しています。

更に、討議資料では、新たなガイドラインは、「いかに」開発試験を実施すべきかに特化することより、開発時に「何を」考えるべきかに焦点を当てていると (ここは論旨がよくわからなかったところですが)。そして、こうした変化は、Quality by Design の概念を取り入れながら、企業が製品を開発し、改善する上で適正な科学や品質リスク管理の適切な活用体制を構築し、充実させていく上での大

Table 7 討議資料見解：提案されている新課題

- CTD-Quality Overall Summary (QOS)
  - ・ 現在、QOS に Key となる情報を記載することにより主要な評価手段として用いる目的で、QOS を修正しようという提案がある。
  - ・ 修正により、承認申請資料中で承認の可否に重要な情報を浮き彫りにすることが眼目だが、内容については引き続き議論が必要。
  - ・ 議論の時期は戦略会議の結果次第である。

きな一歩としてある、との彼らの見解を強調しています。

新たなガイドラインの作成や施行の間に、開発や承認過程に関する従来の考え方を科学技術の進歩を考慮して見直す必要があることが明らかになった、と。したがって、既存のガイドライン及び今後のガイドラインに「新たな概念」を取り込む中で、将来のICH-Q 戦略を考え直す時であるとの見解を主張しています。

また、医薬品の品質に関する技術の進歩が続いていることも品質戦略を検討する理由であり、ここ数年間、医薬品の品質に関して最適な承認資料を作成する方策、つまり適正に設計した製造過程で品質をコントロールする方策が議論されてきた、と。それはすなわち規格（出荷）試験中心型から製品や製造工程に関する高度な理解と Design Space の確立に基づいた方策にいかに変えていくかといった点であるとの主張を展開しました。

そして Q8 の効用に話が及びます。Q8 ガイドラインは、製剤の重要かつ核心的な面を明らかにするとの視点のもとで作成されている、そして、製剤開発の基本をなす従来型アプローチ、高度な知識が得られた時点でのアプローチ、上記アプローチの中間のものすべてといった三つの重層的アプローチをとることが合意されている、と。

更に、製剤やその製造工程に関する科学的・機能的理解を深めることにより高度な知識が得られる。理解度が高くなれば、品質リスク管理ツール及び効率的な医薬品品質システムの活用と併せてリスクの軽減、新たな技術及び継続改良の実施や定着の促進につながり、ひいては変更管理プロセスが最適化される結果になると主張。

上記の概念をいかに原薬のケースにも取り入れるか、すなわち NCE 及びバイオ原薬双方の品質問題を考えるにあたって、適用すべき共通の了解事項を作り出す必要があるとし、まずは、NCE 及びバイオ原薬の類似点と相違点を知る必要があり、更に将来のガイドラインの構成上、重要な要素となる基本的用語と原則、例えば Quality by Design 等を定める必要がある、と主張。

Quality by Design や Design Space (DS) などの概念が NCE 及びバイオ原薬双方に適用されるとすれば、これを統一文書に記載し、NCE やバイオに

固有の問題は、別個の annexe に記述することが考えられる、と。Quality by Design という新たな考え方からみると、規格に関する Q6A や Q6B ガイドラインを Q8 で定められた新たなコンセプトをとり入れるべく改訂する必要があるのではないかとの問題意識が生じてくる、と。新たなビジョンが知識・情報の集約、重要事項の明確化を強調していることからすれば、QOS の価値や三極を通して活用することができるようにするための見直しも考えられる、と。Module 2 を第一義的、かつ主な審査資料とするための QOS ガイダンスの改訂が必要との意見も増えてきているとの見解を述べています。

## 5.2 シカゴ ICH-Q Strategy Meeting への提案

そして極めつけは、今回のシカゴ会合で、新たな医薬品品質ビジョンとその実現のための戦略に各極合意する必要があると主張、SC への報告には、以下の事項が含まれるべきであると強調しました。すなわち、一つ目はこの目標を実現するための全体戦略に関して合意すること、二つ目は本ビジョンを達成するために必要な新しいガイドラインを認定すること、三つ目は改訂を必要とする既存ガイドラインを明らかにすること、四つ目は活動計画に関する提案、つまり優先順位とタイミングに関する提案をすること、といった極めてラジカルな提案をしてみました。

## 6. 各極関係機関の討議資料に対する主な見解

### 6.1 EFPIA/PhRMA

EFPIA と PhRMA は自ら提案した討議資料なので、ほとんどの点に賛同し、技術の進歩に合わせて ICH 内での前進が重要であり、新規課題として考えられるものを示しました (Table 8)。

更に EFPIA は、世界戦略として Table 9 に示す開発研究から最後の Post-approval Maintenance

Table 8 新規課題として考えられるもの

- QOS の改訂
- APIs に対する QbD
- 市販後変更管理(Post-marketing change management)
- Q6A 及び Q6B
- Genotoxic impurities, catalysts 等に関する GL (EFPIA)

Table 9 EFPIA・ICH Quality Strategic Goals

- A convergent process leading to realisation of the original ICH goals
  - Same development studies
  - Same submission format
  - Same technical standards
  - Same submission content
  - Same registered details and compliance commitments leading to,
  - Same post-approval maintenance framework ideally globally
- \* Generating a common science- and risk based approach to review and approval and potential for Mutual Recognition of Decisions & Inspections

Framework まで全て一緒にすべきと主張しました。

### 6.2 FDA の見解 (Table 10)

FDA は、Q8, Q9, Q10 ガイドラインが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との見解を示しました。しかし、その施行・運営にあたっての経験は未だ不足しているとしています。

新しいガイドラインは、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していると。

更にこの新たなパラダイムのベネフィットを具現

Table 10 各極関係機関の討議資料に対する主な見解—FDA—

- 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？

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り、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ことになると。

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ますが、目標達成への道筋はこれからとも述べています。

更に FDA は Table 10 に示すように、個々の課題に対し一つひとつコメントを加え、その真価を見定めてから次のステップに入りたいといった点を強調しているのが特徴的です。

### 6.3 EU の見解 (Table 11)

EU は、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ことにすること、提案を具体化、具現化する必要があること、新たな品質ビジョンの全関係者による合意が必要であること、用語や概念を明確にするための統一文書を作成すること、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通してニューパラダイムに関する共通の理解に至るべきであるとの見解を示しました。

更に個別の事項についてコメントしていますが、その中で各極それぞれの規制にも考慮を払う必要があるとも述べている点が注目されます。

### 6.4 Health Canada (HC) の見解 (Table 12)

Health Canada は、Q8, Q9, Q10 コンセプトを新たなビジョンとして是認したいとの見解を示しました。

### 6.5 EFTA の見解 (Table 13)

EFTA は 2003 年 7 月の ICH ビジョンを支持するとの見解を示しました。

### 6.6 JPMA の見解 (Table 14)

JPMA の見解は総じて提案に否定的で、いくつか疑問点を呈しました。

第一の疑問点は、なぜバイオの製法ガイドラインが化成品のかきの下でなければならないのか理由が明確でないことです。

二点目は、QbD や Design Space は新たな概念であって、製品間、各極間、規制側及び企業間のそれぞれにおいて正確で、かつ同じレベルの理解が前提として必要ではないかとの疑問点です。

三点目は、最近のガイドラインは、科学や経験の

Table 11 各極関係機関の討議資料に対する主な見解-EU-

- 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
- 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.

Table 12 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

反映よりも, 概念的あるいは観念的になってきており, 科学や経験に対してポリティカルになってきていることが果たして良いのか, すなわち各極の規制環境における必然性, 影響, 受け入れ態勢は十分調査されているのか, 観念だけで施行できるか, 更に ICH ガイドラインは本当に各極で同じように扱っているのかなどの点を含め, ICH が向かうべき方向の確認が必要ではないかとの疑問点です.

四つ目は, Q8-Q10 は mandatory でないのに, それをベースにガイドラインを作成するのは, 混乱のもとになりかねないとの疑問点です.

バイオテクノロジーガイドラインについて, JPMA は, 横浜で合意した案に沿って作成すべき

Table 13 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 ビジョンを支持
- 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

という考えであり, 必要に応じて QbD や QRM の専門家と議論をする仕組みを作成しても良いとの見解を示しました.

## 6.7 MHLW の見解

### 6.7.1 シカゴ会議での意見

MHLW としては, 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, 最終製品の有効性や安全性の確保にあり, これが最も重要な最上位概念として位置づけられるべきもの, すなわち品質のための品質のような議論は本質的ではないと主張しました (Fig. 1).

この目的に向かう方策はさまざまであり, 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み合わせ, 有効性, 安全性の確保にあたればよいと

Table 14 各極関係機関の討議資料に対する見解—JPMA—

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.

“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

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?

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.

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

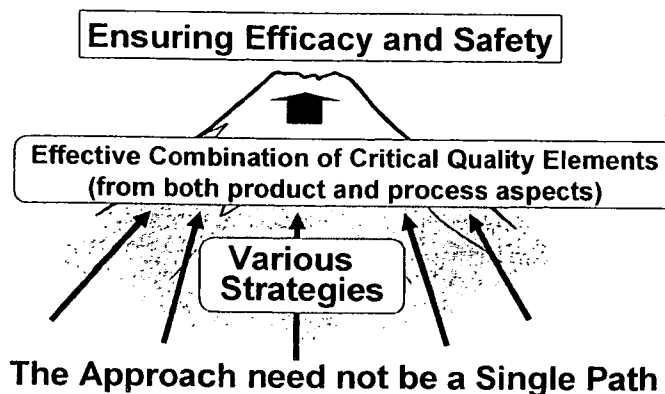


Fig. 1 Drug's Quality is NOT for itself, but for Efficacy and Safety

ということです。すなわちさまざまな性質の製品に応じ、品質の確保や恒常性の維持を図るには、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側にも選択肢が広がり、より望ましいのではないかとということです (Table 15)。

更に、日本の規制についても改めて説明しました (Fig. 2)。

我が国では、CTDの第3部やQOSなどで記載された製品及び製法に関することは、承認審査の際の

Table 15 手段や方策には選択肢が多い方がよい

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.

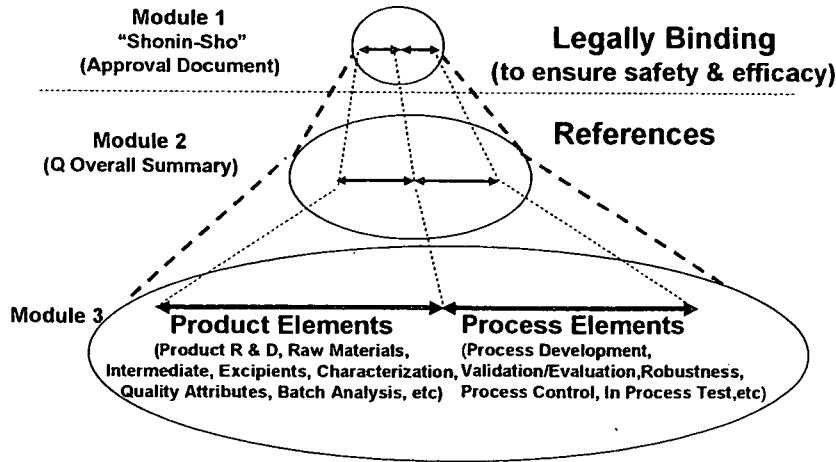


Fig. 2 Japan's Science-Based Effective/Efficient/Flexible Quality Regulation (1)

参考資料で、法的に拘束力のある製造販売承認事項ではありません。第3部のエッセンスがQOSになり、QOSのエッセンスが承認申請書に記載されて承認事項となります。

審査に当たっての着目点は、製品の安全性、有効性に関連する品質の保証に必要な不可欠、あるいは重要な製品面、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み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。

そこで、どのような品質の要件、要素をもって、法的拘束力のある製造販売承認事項とするのか、言い換え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といったことが問題となるわけですが、その答え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、すなわち、臨床試験及び非臨

床試験に用いられ、その安全性、有効性が認められた製品の品質特性、要件がベースとなって、確保すべき品質の範囲が定められるべきだということです (Fig. 3)。

そしてそれらのなかで、安全性、有効性の確保に重大な、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。こうした品質確保、すなわち安全性、有効性の継続的保証を効果的に図るためには、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、恒常性維持、管理方策を図ることがポイントで、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て、GMPで管理し、必要な検証を実施することです (Fig. 4)。

製品レベルでどのような要素・要件に、製法レベ

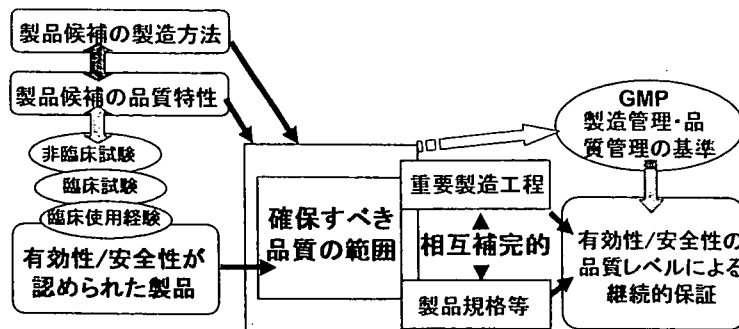


Fig. 3 確保すべき品質の範囲



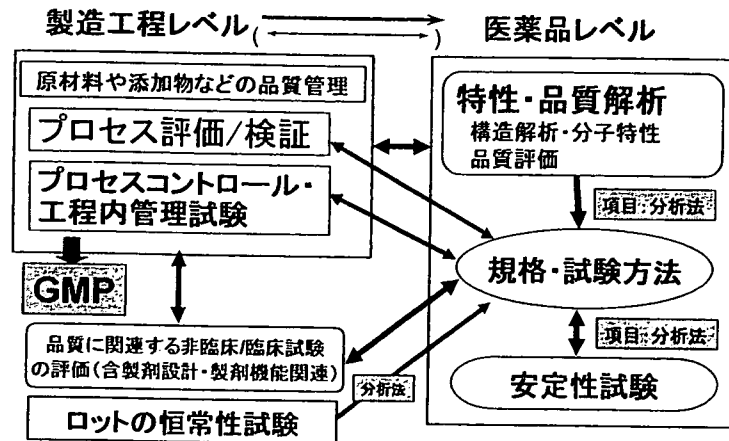


Fig. 4 バイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素

ルでどのような要素・要件に重点を置いて、それらをどのように組み合わせるかについては、品質の確保、恒常性維持、管理という目的に適えば、どのようなものでも良く、一義的には申請者が選択することであり、その妥当性をいかにきちんと示してレビューアを納得させられるかがポイントとなるということでもあります。

Fig. 4における、「規格及び試験方法」、「原材料や添加物などの品質管理」、「プロセス評価/検証」、「プロセスコントロール・工程内管理試験」などが、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を考えています。しかし、もちろんウイルス安全性のように品質確保が製造工程に大きく依存するような事項に関しては、おのずと該当する製造方法関連要素を選択する必要があります。

そして、開発時、承認申請時、市販後といった医

薬品のライフサイクルを通した品質問題をどのように考えるかを Fig. 5 に要約して説明しました。

製品開発及びその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、主に企業側の課題と考えているが、承認のための評価に必要な直接関係する重要事項、あるいは背景データについては、十分意識しておく必要があり、特に 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、効果的に決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

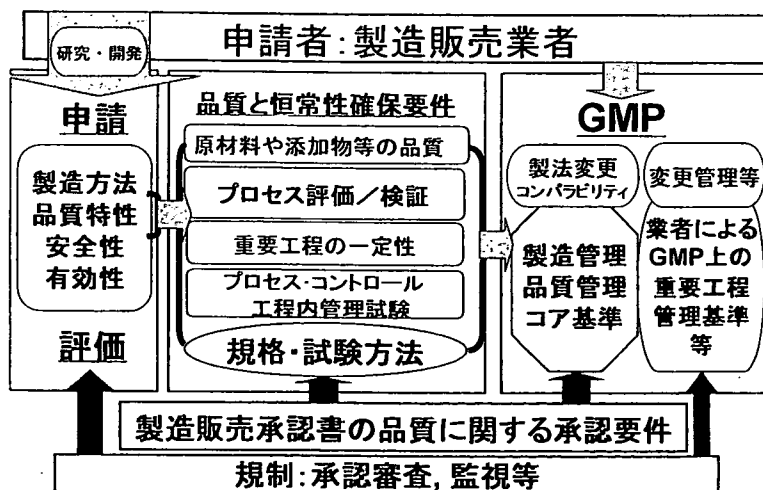


Fig. 5 承認事項としての品質と恒常性確保要件

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見て、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った面では、規格及び試験方法があります。製造方法面では、ケースにもよりますが、含まれる可能性がある要素を挙げるとすれば、原材料や添加物の品質管理、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。全てが含まれるべきということでは必ずしもありません。

これらの要素をいかに合理的に選択し、相互補完的に組み合わせ、きちんと承認申請書に盛り込むか、更にその妥当性を説明するかということが申請者の腕の見せどころである。これに対し、いかに適正に評価して合理的な承認要件とするかがレビューアの腕の見せどころとなるべきである、と。

こうして「承認要件」として決まったものは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」となります。このコア基準は必ずクリアする必要があります。クリアしない場合は承認事項からの逸脱となります。

野球に例えて言えば、この「承認事項となった品質確保のコア要素」すなわち「GMP上では製造管理、品質管理のコア基準」は、安全性という横の幅、有効性という縦の幅（高低）からなるストライクゾーンに製品が必ず入るよう品質面から規定したものとと言えます。一般には安全性、有効性というわく取りでのストライクゾーンよりは、品質面でのゾーンはかなり狭く設定されています。製造管理が投げ方や球筋からストライクを保証する、品質管理が規格のようにホームベース上での判定でストライクを確認するといったところでしょうか。「コア基準すなわち承認事項」とは品質のストライクを確実にとるための必要十分条件であり、逸脱があってはならない、というものです。この品質のストライクゾーンと充たすための必須要素・要件を決めるまでが承認審査の仕事です。以降、業者は製造販売承認条件たるストライクを絶対にとる必要があります。

逆に言えば、逸脱がないよう、決してボールにならないようにする必要があります。そのために、更

に業者はGMPとして2重3重のセーフティネットをはりめぐらすこととなります。すなわち、独自でGMP上の重要工程や基準等を設定することでストライクの確率100%を一層ゆるぎのないものにしていきます。既にストライクゾーンと最低限充たすための条件は決まっていますが、より確実にストライクをとるための投げ方、球種、球速等はそれぞれの工夫であり、どれだけセーフティネットをたくさん張り巡らせるかといったことも企業側の課題です。企業側が作成するGMPに関しては、企業側が責任を持って作成し、例えば変更する場合、変更管理をどのように行うかが、腕の見せどころです。

一方、このストライクゾーンそのものや守るべき製造管理・品質管理、すなわちコア基準を変える方がより合理的・効率的・効果的医薬品製造となるという事態も科学技術の進歩、情報・経験の蓄積などの結果として必然的に生じてきます。「製造管理・品質管理のコア基準という承認要件の変更」の場合は、当然、一変の対象ですので、企業側はComparability試験を行い、その結果は審査官によりその妥当性が評価、承認される必要があります。なお、承認事項以外に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、変更管理の対象として行えば良いと思われれます。

Fig. 6は、CTD-Qと日本の承認及び市販後の規制の関係を示したものです。この図に見られますように、MHLWは科学にベースを置いて、効果的かつ効率的で、更に必要なエッセンスさえ満たせば他は多様な実施方法を認め、また変更の可能性を大きくしたフレキシブルな品質確保のあり方が良いと考えています。

したがって、この現行システムを変更したり、現在提起されている新たなアプローチ、あるいは概念等に重きを置く必要はないと考えている、と説明しました。

#### 6.7.2 MHLWの見解 (Table 16)

MHLWの見解は、1) 新たな上位概念は必要でないこと、2) 安全性や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置き、効果的で効率的、更にフレキシブルな規制のやり方を維持していきたいこと、3) 既に目的に適った方策ができてきているのに、それを変更するための多大な人的リソースや時間などをかけたくないこと、4) QbDあ

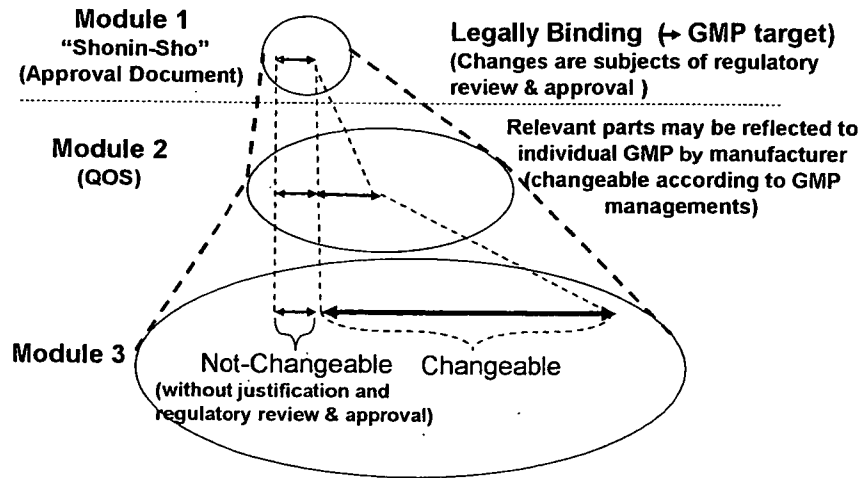


Fig. 6 Japan's Science-Based Effective/Efficient/Flexible Quality Regulation (2)

Table 16 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) is 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

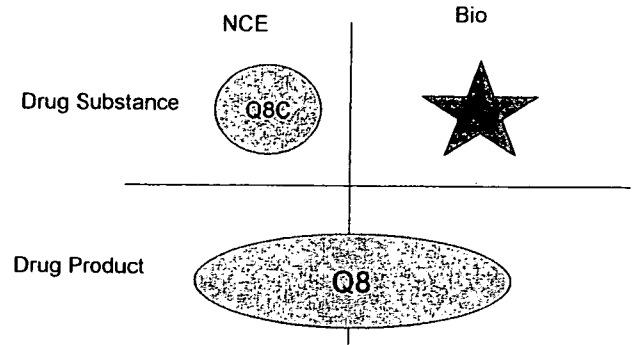


Fig. 7 Missing Link

Table 17 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

るいは Design Space (DS) 等の用語は、それにすべて依存するほど根拠がしっかりしていないこと、5) Q8におけるDSは申請者が適宜提案してくるかもしれない概念の一つで、Q9は、ガイドラインに記載されているように現行規制を超える意図ではなく作成されている、Q10はオプションであること、6) バイオ製品の製法に関するICHガイドラインは、Fig. 7に示すように現在欠けている、いわゆるミッシングリンク状態だが、作ろうと思えばできる状態であると考えている、といった見解を示しました。

6.7.3 MHLW の提案 (Table 17)

MHLW としては、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沿って作成すること、2) 現在のガイドラインの作成作業は現在検討しているものについては継続して良いこと、3) Q8は施行し、Q9、Q10は、義務的ではないものとして扱うこと、4) QOSに関する議論は続けること、5) 現行ガイドラインの見

直しは必要ないこと、を提案しました。

## 7. SC への報告

### 7.1 Agenda

前項で説明した各関係機関の見解をベースに議論した品質戦略会議について世話人がまとめ、SCに報告しましたので、その資料について説明します。最初に Agenda を Table 18 に示します。

### 7.2 Scope (Table 19)

討議内容ですが、製造販売承認の世界同一申請に向けて、品質分野で ICH がなすべきことを明らかにし、既存のガイドラインの見直しの必要性について議論したと言うことです。更に業界としてどうしても加えたい文章を入れた Industry バージョンの Scope が参考として、SC 資料に入っています。

Table 20 は 2003 年の Statement を再掲したということです。

### 7.3 Gaps & Opportunities (Table 21)

シカゴ会議で問題とされ、今後の展開に向けてとということとくに議論の対象となった具体的事項は、

**Table 18** Agenda for ICH-Q Strategy Meeting  
22 October 2006

1. Future strategy for ICH Quality
2. Review and implementation of Q8, Q9, Q10
3. Develop a common understanding between chemical and biotech entity experts
4. Identification of gaps and opportunities
5. Plan(s) or recommendations to achieve the ICH-Q vision/strategy

**Table 19** Scope

- To identify those areas in pharmaceutical quality which need to be addressed at ICH level in order to further advance towards the goal of achieving the same global submission.
  - Need to review the existing portfolio of ICH guidelines.
- [Industry]
- To identify those areas in pharmaceutical quality which need to be addressed at ICH level in order to achieve a transparent, science- and risk-assessment based approach to product development, dossier submission, review, approval, and post-approval change management in the ICH regions.
  - Need to review the existing portfolio of ICH guidelines

**Table 20** July 2003, vision statement

“Develop a harmonised pharmaceutical quality system applicable across the life cycle of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and science”

**Table 21** 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

原薬のガイドライン、キーワードとコンセプトの明確化、QOS 及び市販後の変更管理問題です。

### 7.4 Agreement

結局、シカゴ会議で合意に達したことは現在活動中の Q8R, Q10, Q4B は更に継続していくことでした。

今後考慮すべき課題として挙げられた事項は、Table 22 に示したようなものです。一つ目は化成品とバイオの原薬の製法に関するガイドラインについての検討ですが、ここでは、分からない言葉は使用しないとの理由で QbD という用語は使用されず、best scientific practices ということになっています。二つ目は用語とコンセプトの明確化です。三つ目は

**Table 22** Topics to be considered

- 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
- 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