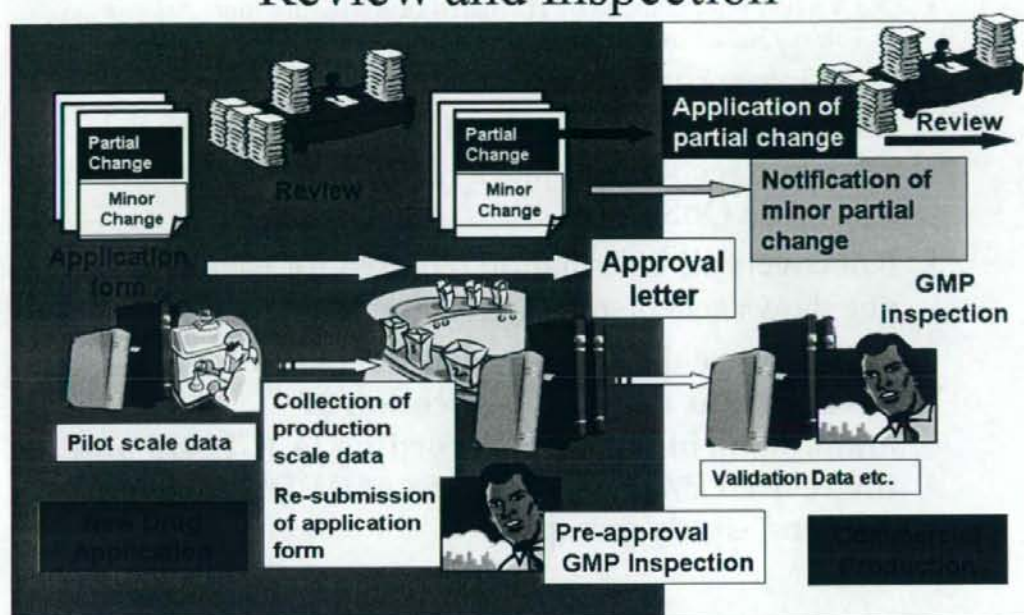


Framework for Review and Inspection



Challenges when implementing rPAL regulations with ICH Q8

- Baseline expectations need to be clarified
- “At minimum(identify risks and risks controlled)” expectations do not seem to be traditionally submitted in Japanese NDA. With “traditionally” submitted contents, it is difficult to sort out pre-approval matters, minor change matters. ← expect Q8(R) address this
- Range for excipients as a design space: scientific basis, description in approval letter ← under consideration with “approval matters” study group
- Design spaces with interacting multi-variables and with interacting unit operations: description in approval letter ← see industry’s creativity
- Real time release: process and facility dependence ← Need final scale data to justify. Specification with test method would not go away because of need for later evaluations including generics

Revision Mockup of Japanese QoS

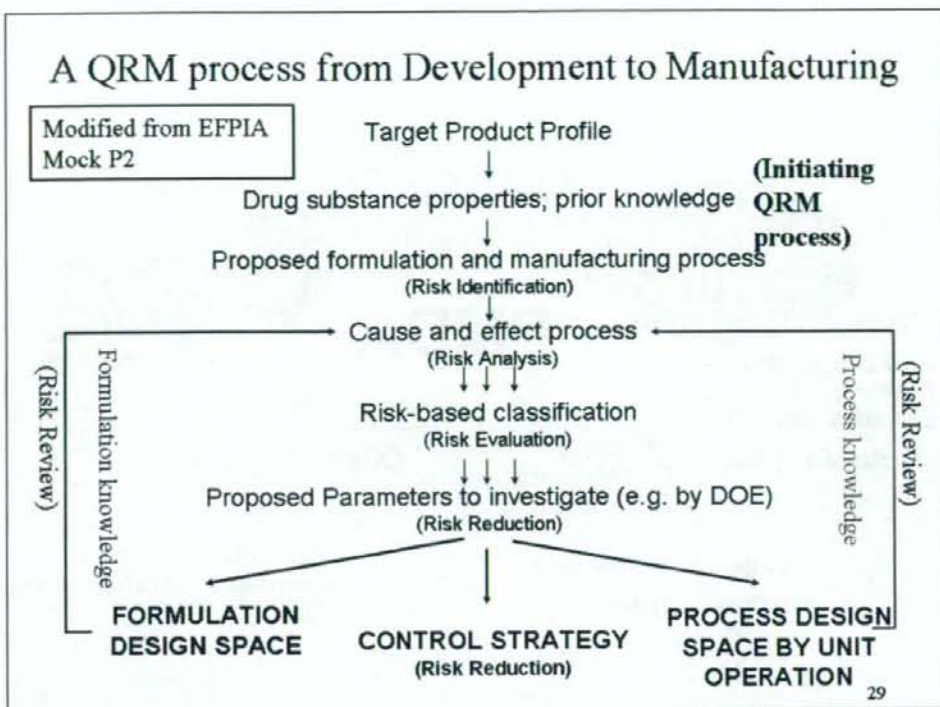
- Old Version was published by Pharmaceutical Manufacturers Association of Tokyo, Osaka Pharmaceutical Manufacturers Association and Japan Health Sciences Foundation in July 2002
- Merely shows an example of description for each module 2 section and just a reference for an applicant to prepare QoS.
- Not covers all information required for each NDA, nor shows acceptance criteria for each categories.
- **NEED more description on pharmaceutical development and on justification of manufacturing process according to ICH Q8 and the revised PAL. ←2006-2008 MHLW “Approval matters” study group**

27

Opportunities by Q9

- Integration to Industry’s Pharmaceutical Quality Systems
(ICH Q10 will address this area)
- Integration to Regulatory Authorities’ work process (e.g. QS for GMP inspectrate)
- Integration to Guidance Development and Pharmacopoeia Policy (Government and Industry joint effort)

28



6. Establishment Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

- Reviews and Related Operations
 - Approval reviews of pharmaceuticals and medical devices GMP/QMS audits to assess pharmaceutical and medical device facilities, processes, and quality management systems
 - Re-assessment and re-evaluation based on Pharmaceutical Affairs Law etc.
- Post-marketing Safety Operations
- Adverse Health Effect Relief Services

Organization of PMDA



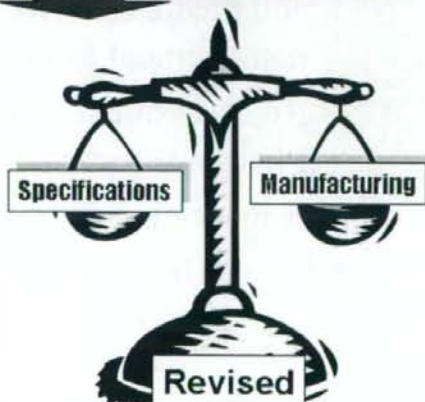
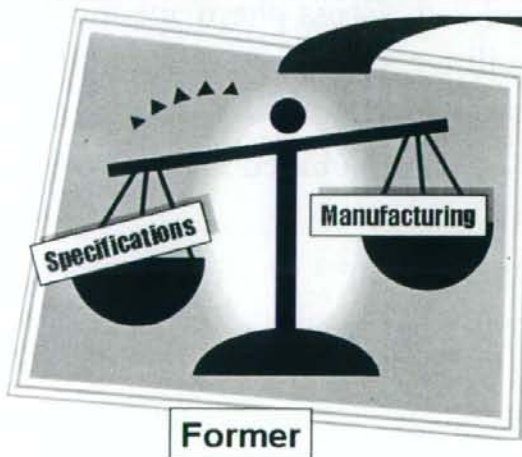
31

Balance between “Specification” and “Control of Manufacturing”

- Implementation of ICH-CTD (July, 2003)
- Revision of Pharmaceutical Affairs Law (April, 2005)

ICH Q8, Q9&Q10

Help us to implement rPAL



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名 (編集者名)	出版社	頁 (出版年)
Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Teruhide Yamaguchi et al.	Glycosylation analysis using LC/MS and LC/MSn. Site-specific glycosylation analysis if a glycoprotein	The protein Protocols Hand-book. Third Edition. (John Walker)	Human a Press, USA.	印刷中
Nana Kawasaki, Teruhide Yamaguchi, et al.	LC/MS of oligosaccharides	Glycoscience Lab. Manual., (Naoyuki Taniguchi)	KODANSHYA Springer	印刷中
川崎ナナ, 山口照英, 他	マスマスペクトロメトリーにより糖鎖の異常を解析する	文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能解析」(Functional Glycomics)研究成果公開発表シンポジウム「第3の生命鎖:糖鎖の謎が今,解る」(古川鋼一)		印刷中
川西 徹	バイオ医薬品における規格接点・試験法の考え方	分析法バリデーション実例集	情報機構	409-418 (2008)
川西 徹	ICH ガイドライン	医薬品のグローバル化とGMP (浅越正監修)	シーエムシー出版	292-302 (2008)
新見伸吾	抗体医薬品の特性・品質等の評価	バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 (早川堯夫)	エル・アイ・シー	346-355 (2007)
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)	エル・アイ・シー	51-67 (2007)
早川堯夫, 他	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)	エル・アイ・シー	125-150 (2007)
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)	エル・アイ・シー	249-261 (2007)
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)	エル・アイ・シー	265-284 (2007)
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)	エル・アイ・シー	308-329 (2007)
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)	エル・アイ・シー	369-378 (2007)

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)	エル・アイ・シー	381-399 (2007)
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)	エル・アイ・シー	403-422 (2007)
早川堯夫、他	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)	エル・アイ・シー	445-478 (2007)
早川堯夫、他	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)	エル・アイ・シー	551-562 (2007)
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)	エル・アイ・シー	563-577 (2007)
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)	エル・アイ・シー	702-718 (2007)
檜山行雄	品質リスクマネジメント	医薬品の品質確保 (奥田、清原、小嶋)	エル・アイ・シー	490-502 (2006)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号、頁	出版年
Shingo Niimi, Mizuho Harashima, Masashi Hyuga	Current Status of Therapeutic Angiogenesis with Protein Gene and Cell Therapy.	Current Drug Therapy		印刷中
Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Takakura, D., Qin, Y., Xiaoyu, H., Yamaguchi, T.	The significance of glycosylation analysis in development of biopharmaceuticals.	Biol. Pharm. Bull.		印刷中
N. Kawasaki, T. Yamaguchi, et al.	LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides	Methods in Molecular Biology,	534:1-10	2009
Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Harazono, A., Takakura, D., Yamaguchi, T.	Mass spectrometry for analysis of carbohydrate heterogeneity in characterization and evaluation of glycoprotein products.	Trends in Glycosci. Glycotech.	20, 97-116.	2008
Nana Mukai, Akiko Ishii-Watabe, Teruhide Yamaguchi, et al.	A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells	Exp Cell Res.	314, 430-440	2008

Fuminori Sakurai, Takao Hayakawa, et al.	Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates	Mol. Ther.	16(4), 726-33	2008
Shibata H, Hayakawa T, et al.	Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist	J. Biol. Chem.,	283(2), 998-1007	2008
Yasuhiko Kizuka, Nana Kawasaki, et al.	Laminin-1 is a novel carrier glycoprotein of non-sulfated HNK-1 epitope in mouse kidney	Glycobiology	18(4):331 -8	2008
Sakurai F., Hayakawa T., et al.	Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors	Gene Ther.,	14, 912-9	2007
Xin H, Hayakawa T, et al.	Targeted-Delivery of CX3CL1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells	Stem Cells	25, 1618-26	2007
Kawabata K., Sakurai F., Hayakawa T., et al.	Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP	Gene Ther.,	14(16), 1199-207	2007
Moriuchi A, Hayakawa T, et al.	Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation	Biochem Biophys Res Commun.	356, 1024-30	2007
Murakami S., Sakurai F., Hayakawa T., et al.	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, 1525-153 3	2007
Kanehira M., Hayakawa T., et al.	Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells	Cancer Gene Ther.,	14, 894-903	2007
Tanaka, H., Kawanishi, T., et al.	Involvement of the Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger in ouabain-induced inotropy and arrhythmogenesis in guinea pig myocardium as revealed by SEA0400	J Pharmacol Sci.,	103, 241-246	2007
Yoshioka, S., Kawanishi, T. et al.	Significance of Local Mobility in Aggregation of Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose	Pharm Res.,	24, 1660- 1667	2007

Miyazaki, T., Kawanishi, T. et al.	Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature	Int J Pharm,	336, 191-195	2007
Ida-Tanaka, N., Kawanishi, T., Nakamura, et al.	Involvement of intracellular Ca ²⁺ in the regulatory volume decrease after hyposmotic swelling in MDCK cells	J. Pharmacol., Sci.,	104, 397-401	2007
Aso, Y., Kawanishi, T., et al.	Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by (1)H-NMR spin-lattice relaxation	Chem Pharm Bull ,	55, 1227-123 1	2007
Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Teruhide Yamaguchi, et al.	Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Furrier transformation ion cyclotron resonance mass spectrometry	J. Chromatogr. A,	1160, 263-269	2007
Toshie Kanayasu-Toyoda, Akiko Ishii-Watabe, Teruhide Yamaguchi, et al.	A new role of thrombopoietin enhancing ex vivo expansion of endothelial precursor cells derived from AC133 positive cell	J. Biol. Chem.	282, 33507-14	2007
Uchida E, Yamaguchi T. et al.	Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses	J Virol Methods	143, 95-103	2007
Wada Y, Kawasaki N, , et al.	Mass spectrometry of glycoprotein glycans: HUPO HGPI (Human Proteome Organization Human Disease Glycomics/Proteome Initiative) Multi-institutional study.	Glycobiology	17, 411-422	2007
Baba M., Kawasaki, , et al.	Glycosylation-dependent interaction of Jacalin with CD45 induces T lymphocyte activation and Th1/Th2 cytokine secretion.	J. Leukoc. Biol.	81(4),100 2-11	2007
Akiko Ishii-Watabe, Toshie Kanayasu- Toyoda, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Teruhide Yamaguchi, Toru Kawanishi	Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture.	Biologicals	35(4), 247-57	2007

Martin K. Ng, Jenny Wu, Edwin Chang, Bing-Yin Wang, Regina Katzenberg-Clark, Akiko Ishii-Watabe, and John P. Cooke	A central role for nicotinic cholinergic regulation of growth factor-induced endothelial cell migration.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	27, 106-112	2007
Shingo Niimi, Mizuho Harashima, Masashi Hyuga, and Teruhide Yamaguchi	Study of hepatocytes using RNA interference.	Journal of Organ Dysfunction	3, 164-182	2007
Uchida E., Kogi M., Oshizawa T., Furuta B., Satoh S., Iwata A., Murata M., Hikata M., and Yamaguchi T.	Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses.	Journal of Virological Methods	143(1), 95-103	2007
Kanayasu-Toyoda T., Suzuki T., Oshizawa T., Uchida E., Hayakawa T., and Yamaguchi T.	Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase Ci in neutrophilic differentiation cells.	J. Cell. Physiol.	211, 189-196	2007
Yamaguchi, T., and Uchida, E.	Regulatory aspects of oncolytic virus products.	Curr. Cancer Drug Target	7, 203-208	2007
Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., and 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
Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., and Mizuguchi H.	Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production.	J. Immunol.	178, 1767-1773	2007
Sakurai F., Akitomo K., Kawabata K., Hayakawa T., and Mizuguchi H.	Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors.	Gene Ther.	14(11), 912-9	2007
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, 1767-1773	2007

Kurachi S., Koizumi N., Sakurai F., Kawabata K., Sakurai H., Nakagawa S., Hayakawa T., and 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
Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Sakurai, H., Ohata, H., Honda, K., Momose, K., Hayakawa, T., and Kawanishi, T.	Caspase cascade proceeds rapidly after cytochrome c release from mitochondria in tumor necrosis factor- α -induced cell death.	J. Pharmacol. Sci.,	103, 159-167	2007
Miyazaki, T. Yoshioka, S., Aso, Y. and Kawanishi, T.	Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature.	Int. J. Pharm.	336(1):19 1-5	2007
Zhao Y., Kawasaki N., et al.	Deletion of core fucosylation on α 3 β 1 integrin down-regulates its functions.	J. Biol. Chem.	281, 38343-38 350	2006
Mizuho Harashima, Shingo Niimi, Hitomi Koyanagi, Masashi Hyuga, Seiji Noma, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa	Change in Annexin A3 expression by regulatory factors of hepatocyte growth in primary cultured rat hepatocytes.	Biol. Pharm. Bull.	29, 1339-134 3	2006
Zhao Y., Kawasaki N., , et al.	N-acetylglucosaminyltransferase III antagonizes the effect of N-acetylglucosaminyltransferase V on α 3 β 1 integrin-mediated cell migration.	J. Biol. Chem.	281, 32122-32 130	2006
Sakurai F., Kawabata K., Koizumi N., Inoue N., Okabe M., Yamaguchi T., Hayakawa T., and Mizuguchi H.	Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction into human CD46-transgenic mice.	Gene Ther.	13, 1118-112 6	2006
Minamisawa S, Uemura N, Sato Y, Yokoyama U, Yamaguchi T, Inoue K, Nakagome M, Bai Y, Hori H, Shimizu M, Mochizuki S, and Ishikawa Y.	Post-transcriptional downregulation of sarcolipin mRNA by triiodothyronine in the atrial myocardium.	FEBS Lett.	580, 2247-225 2	2006

Sakurai F, Murakami S, Kawabata K, Okada N, Yamamoto A, Seya T, Hayakawa T, and Mizuguchi H.	The short consensus repeats 1 and 2, not the cytoplasmic domain, of human CD46 are crucial for infection of subgroup B adenovirus serotype 35.	J. Control Release	113, 271-278	2006
Nukiwa M, Andarini S, Zaini J, Xin H, Kanehira M, Suzuki T, Fukuhara T, Mizuguchi H, Hayakawa T, Saijo Y, Nukiwa T, and Kikuchi T.	Dendritic cells modified to express fractalkine/CX3CL1 in the treatment of preexisting tumors.	Eur J Immunol.	36, 1019-27	2006
Kida S, Maeda M, Hojo K, Eto Y, Gao JQ, Kurachi S, Mizuguchi H, Hayakawa T, Mayumi T, Nakagawa S, and Kawasaki K.	Design and synthesis of a Tat-related gene transporter: A tool for carrying the adenovirus vector into cells.	Bioorg. Med. Chem. Lett.	16, 743-745	2006
Hama S., Akita H., Ito R., Mizuguchi H., Hayakawa T., and Harashima H.	Quantitative comparison of intracellular trafficking and nuclear transcription between adenoviral and lipoplex systems.	Mol. Ther.	13, 786-794	2006
Koizumi N., Kawabata K., Sakurai F., Watanabe Y., Hayakawa T., and Mizuguchi H.	Modified adenoviral vectors ablated for coxsackievirus-adenovirus receptor, alphav integrin, and heparan sulfate binding reduce in vivo tissue transduction and toxicity.	Hum. Gene Ther.	17, 264-279	2006
Kawabata K., Sakurai F., Koizumi N., Hayakawa T., and Mizuguchi H.	Adenovirus vector-mediated gene transfer into stem cells.	Mol. Pharm.	3, 95-103	2006
Suzuki T., Hayakawa T., Kawanishi T., et al.	Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using green fluorescent protein derivatives.	Phytomedicine	13, 401-411	2006
Kawanishi, T.	Regulatory perspectives from Japan - comparability of biopharmaceuticals.	Biologicals	34, 65-68	2006

山口照英、石井明子	早期臨床開発段階でのバイオ医薬品の品質・安全性確保	臨床評価		印刷中
川崎ナナ、石井明子、山口照英	糖鎖と生物薬品	Journal Applied Glycoscience		印刷中
新見伸吾、山口照英、早川堯夫、他	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, 1-37	2008
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2	医薬品研究	39(6), 359-387	2008
原園 景、川崎ナナ、山口照英、他	質量分析法を用いたペプチド及びタンパク質性医薬品の確認試験法に関する研究	医薬品研究	39(10), 627-646	2008
橋井則貴、川崎ナナ、山口照英、他	ヘパリン純度試験に関する研究(第1報) 1H-NMRによるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究.	医薬品研究	39, 651-659	2008
橋井則貴、川崎ナナ、山口照英、他	ヘパリン純度試験に関する研究(第2報) 1H-NMRによるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究	医薬品研究	39, 660-664	2008
掛樋一晃、川崎ナナ、山口照英、他	ヘパリンナトリウム純度試験に関する研究(第3報) キャピラリー電気泳動法によるヘパリンナトリウム不純物の分析.	医薬品研究	39 (11) 713-720	2008
川崎ナナ、山口照英、他	ヘパリン純度試験に関する研究(4) 合成過硫酸化コンドロイチン硫酸の日局標準品としての適用性の評価.	医薬品研究	39 (11) 721-729	2008
川西 徹	抗体医薬の現状と展望	日薬理誌	131, 102-108	2008
川西 徹	小児における抗サイトカイン薬の功罪	Progress in Medicine	28, 1709-1713	2008
川崎ナナ	ヘパリン問題と日局一部改正	ファルマシア	44, 1167-1171	2008
山口照英、石井明子	細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保への提言	PHARMAST AGE	7, 1-6,	2008

川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英	糖鎖異常の網羅的解析	蛋白質核酸酵素増刊号「糖鎖情報の独自性と普遍性.	53, 1690-1696	2008
川崎ナナ、内田恵理子、 他	薬の名前. ステムを知れば薬がわかる 第18回	Pharm. Tech. Japan,	24, 101-105	2008
川崎ナナ、内田恵理子、 宮田直樹	薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第21回	Pharm Tech Japan	24 (4), 101-106	2008
内田恵理子、川崎ナナ、 宮田直樹	薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第24回	Pharm Tech Japan	24 (8), 103-109	2008
蜂須賀暁子、川崎ナナ、 内田恵理子、宮田直樹	薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第28回	Pharm Tech Japan	24 (12), 105-113	2008
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
後藤洋子、新見伸吾	ラクトース修飾絹フィブロイン基材上における初代培養ラット肝細胞のスフェロイド形成と維持	高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu)	65 (4), 312-316	2008
早川堯夫	バイオリジクス開発に関する規制と今後の動向	PHARMAST AGE	7, 1-4	2007
早川堯夫	想像力と創造力	Drug Delivery System,	22, 617	2007
川崎ナナ、山口照英、 他	液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた糖タンパク質構造解析	実験医学増刊号	25, 1127-1136	2007
川崎ナナ、内田恵理子、 宮田直樹	薬の名前. ステムを知れば薬がわかる 第7回	Pharm Tech Japan	23, 81-87	2007
川崎ナナ、内田恵理子、 他	薬の名前. ステムを知れば薬がわかる. 第9回	Pharm. Tech. Japan,	23, 101-109	2007

川崎ナナ、内田恵理子、他	薬の名前、ステムを知れば薬がわかる。第12回	Pharm. Tech. Japan,	23, 1603-1611	2007
内田恵理子、川崎ナナ、他	薬の名前、ステムを知れば薬がわかる。第15回	Pharm. Tech. Japan,	23, 2187-2194	2007
山口照英、石井明子	次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について -TGN1412 が薬の開発に与えたインパクト-	毒性質問箱	10, 1-33	2007
山口照英	ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について	Bio Clinica	27, 67-74	2007
山口照英、内田恵理子	日米 EU 医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向	Drug Delivery System	22, 651-659	2007
山口照英、他	細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性評価	YAKUGAKU ZASSHI	127, 839-840	2007
川崎ナナ、山口照英、他	細胞治療薬の品質・安全性評価における糖鎖解析の重要性と LC/MS の応用可能性	News Letter 糖鎖フラッシュ号, Functional Glycomics,	9, 35-41	2007
山口照英	Gene Therapy Discussion Group の動向について	医薬品研究	38, 50-59	2007
内田恵理子、石井明子、山口照英	遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保	臨床とウイルス、	35 (4), 278-290	2007
檜山行雄	医薬品の品質のためのガイドライン ICHQ8 及び Q9 について	ファルマシア	43 (4), 337-342	2007
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	38 (8), 391-406	2007
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, 14-23	2007

山口照英	Gene Therapy Discussion Group の動向について	医薬品研究	38, 50-59	2007
山口照英	ICH 遺伝子専門家会議	医薬品研究	38, 277-285	2007
早川堯夫	第十四改正日本薬局方第二追補に ついて	医薬品研究	37, 27-41	2006
新見伸吾	Follow-on Biologics ワークショッ プ (Follow-on たん白質製剤の類似 性の評価における科学的な問題点) の報告	医薬品研究	37, 526-540	2006
新見伸吾、原島 瑞、 日向昌司、野間誠司、 川西 徹、早川堯夫	血管新生療法の現状と展望	医薬品研究	37, 641-670	2006
早川堯夫	局方の国際調和と日本薬局方の今 後の動向	医薬品研究	37, 676-696	2006
早川堯夫	第十五改正日本薬局方の概要、医薬 品各条 (生物薬品) 及び今後の動向	医薬品研究	37, 769-788	2006
川西 徹	バイオロジクスのトランスレーシ ョナルリサーチ(2)	日薬理誌	127, 49	2006
内田恵理子、川崎ナナ、 宮田直樹	薬の名前システムを知らば薬がわか る 第5回	Pharm Tech Japan	22, 91-99	2006
福永悟史、鹿野真弓、 田中克平、早川堯夫	細胞組織利用製品の品質確保	再生医療	5, 27-32	2006
山口照英	医薬品各条の改正点ー生物薬品	薬局	57, 89-95	2006
檜山行雄	ICH Q9 品質リスクマネジメン トー議論経過の解説ー	PDA ジャー ナル	8, 1-9	2006
内田恵理子、川崎ナナ、 宮田直樹	薬の名前システムを知らば薬がわか る 第5回	Pharm Tech Japan	22, 91-99	2006
山口照英	ICH 遺伝子治療専門家会議シカゴ ミーティングと今後の展望	ファルマシア	42, 357-360	2006

2008J8002B 2/2

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品等の品質・安全性に係る
国際的動向を踏まえた評価に関する研究

平成18～20年度 総合研究報告書

2/2

研究代表者 新 見 伸 吾

平成21(2009)年 4月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品等の品質・安全性に係る
国際的動向を踏まえた評価に関する研究

平成18～20年度 総合研究報告書

2/2

研究代表者 新 見 伸 吾

平成21 (2009) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告	
	医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究	1
	新見 伸吾	
参考資料 1	FDA. Guidance for industry : Drugs, biologics, and medical devices derived from bioengineered plants for use in humans and animals. [cited; Available from: http://www.fda.gov/cber/gdlns/bioplant.pdf	
参考資料 2	EMA. Guideline on the quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants (EMA/ CHMP/BWP/48316/2006) . [cited; Available from: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/4831606enfin.pdf	
参考資料 3	Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10, Questions and Answers – Vol 1	
参考資料 4	「ICH Q8、Q9 及び Q10 ガイドラインの運用に関する質疑応答集(案)」に関するご意見の募集について	
参考資料 5	First ICH Quality Guidelines Q8, Q9, Q10 Seminar, Opportunities and Challenges Related to Implementation.	
参考資料 6	APEC 主催による ICH に関するワークショップ、発表スライド	
II.	分担研究報告	
1.	新規医薬品の品質基準の評価、特性・品質解析等に関する研究	324
	—抗血管新生治療法の現状と展望—	
	—RNA interference を用いた医薬品開発の現状と展望—	
	早川 堯夫	
2.	医薬品の製造方法の評価に関する国際動向研究	409
	川西 徹	
3.	生物薬品の特性・品質評価解析、品質評価法の開発に関する研究	419
	川崎 ナナ	

4. トランスジェニック植物により製造されるタンパク質性医薬品の品質評価等に関する研究	445
---	-----

石井明子

5. バイオ医薬品の品質・安全性評価に関する研究	526
--------------------------	-----

山口照英

6. 遺伝子治療薬の品質・安全性評価に関する研究	558
--------------------------	-----

内田恵理子

7. 包括的な医薬品品質監督システムの国際動向とありかたに関する研究	597
------------------------------------	-----

檜山行雄

参考資料 3 Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10, Questions and Answers – Vol 1

参考資料 4 「ICH Q8、Q9及びQ10ガイドラインの運用に関する質疑応答集(案)」に関するご意見の募集について

参考資料 5 First ICH Quality Guidelines Q8, Q9, Q10 Seminar, Opportunities and Challenges Related to Implementation.

参考資料 6 APEC 主催による ICH に関するワークショップ、発表スライド

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	641
---------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	652
-----------------	-----

Follow-on Biologics ワークショップ (Follow-on たん白質製剤の
類似性の評価における科学的な問題点) の報告

新見 伸吾*

Report of Follow-on Biologics Workshop (Scientific Issues in Assessing
the Similarity of Follow-on Protein Products)

Shingo NIIMI*

はじめに

今後数年でバイオテクノロジー応用医薬品の製造業者はジェネリック製品と競合するようになる。2006年の終わりに特許を失うたん白質性医薬品は11種類あるが、現在その売り上げは合計150億ドルある。2015年にはそれ以外に10種類以上のたん白質性医薬品の特許期限が切れる。しかし、現在、米国において新しい種類の生物学的医薬品を開発、製造、承認するための法律的及び規制に関する基盤は整備されていない。これは事実上、biogenericあるいはfollow-on biologic (FOB) 製品を開発する製造業者が自社の製品を先発の製造業者の製品と比較し承認のプロセスを効率よく行うための最も重要なステップである指針が無いことを意味する。そのような指針が米国 Food and Drug Administration (FDA) からの公式な指導の形で示されない限り、FOBは新薬として処理され、製造業者がFDAに対して承認を行うにはその製品について非臨床及び臨床試験のすべてを行うことが要求される。

有能な化学者であれば、低分子の化学薬品をリバーシ・エンジニアリングし、数日のうちに化合物の作成法を考案できる。しかしながら、生物学的製品について同様なことを行うことはそれほど簡単ではない。たん白質性医薬品は生体で作られる非常に複雑な製品である。製造工程がほんの少し異なっても、

先発製品と根本的に異なった挙動を示す可能性がある。たん白質性医薬品の先発の製造業者はそのプロセスを開示する義務はない。したがって、FOBを開発する製造業者は自社で製造方法を考案し、その最終製品が先発製品と同様な挙動を示すたん白質であることを期待するしかない。

FOBを開発する製造業者は様々な分析方法を駆使し、自社の製品が先発製品と構造及び機能において十分類似していることを示すことになる。その最終目的は、安全性と有効性の証明において、規制当局に対して広範囲にわたる非臨床及び臨床試験を行う必要性がないことを納得させることである。しかし、現時点において、最も効果的で信頼できる分析方法及びアプローチが何かについては明らかにされていない。このような課題を解決するための取り組みの一つとして、ニューヨーク科学アカデミーはFDA及びNational Institute of Standards and Technology (NIST) と協力してFOB製品の類似性の評価に関し科学的な問題を中心としたワークショップを2005年12月12~14日ブルックリンブリッジのニューヨークマリOTTで開催した。本会議では大学、製造業者、政府の研究者がたん白質製剤の特性解析を行うための具体的な分析方法を中心に、たん白質の構造と機能に関する科学的な問題について発表及び議論がなされた。著者は本会議に参加する機会を得たので、その内容について報告する。

* 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)
Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1
Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan