

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證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の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さ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

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

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

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.

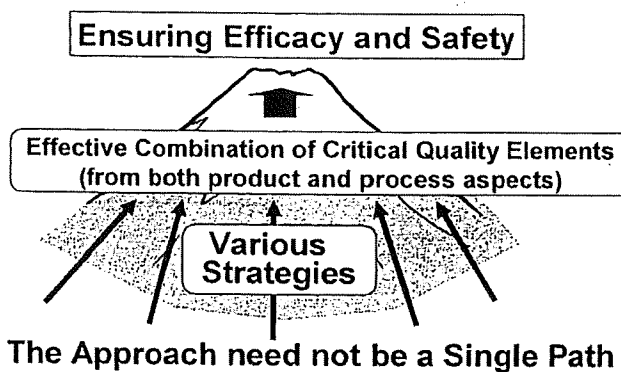
- Experience base vs. policy base
- Readiness/need/impact on regional regulatory environment
- Are we clear that we are going to implement new guidance on conceptual discussion basis
- Does each region deal with ICH guideline in a same way?

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



The Approach need not be a Single Path

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

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.

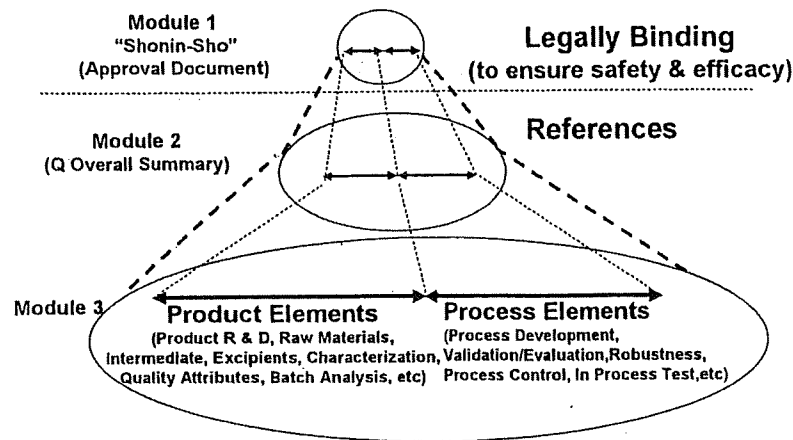


Fig. 2 Japan's Science-Based Effective/Efficient/Flexible Quality Regulation (1)

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

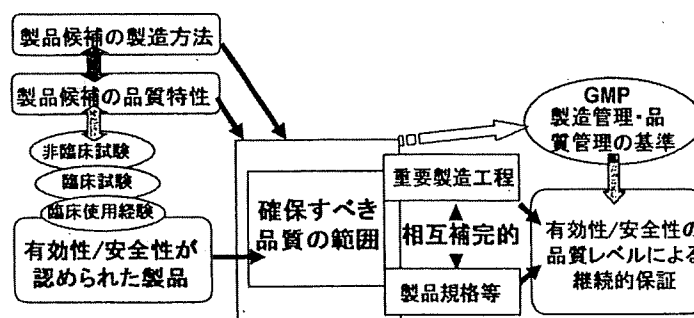


Fig. 3 確保すべき品質の範囲

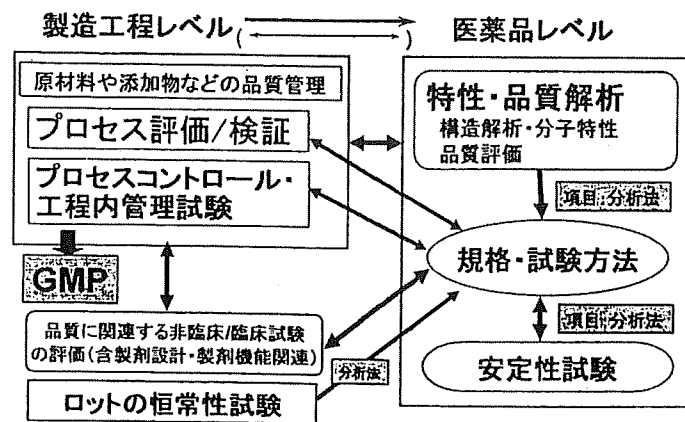


Fig. 4 バイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素

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じ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

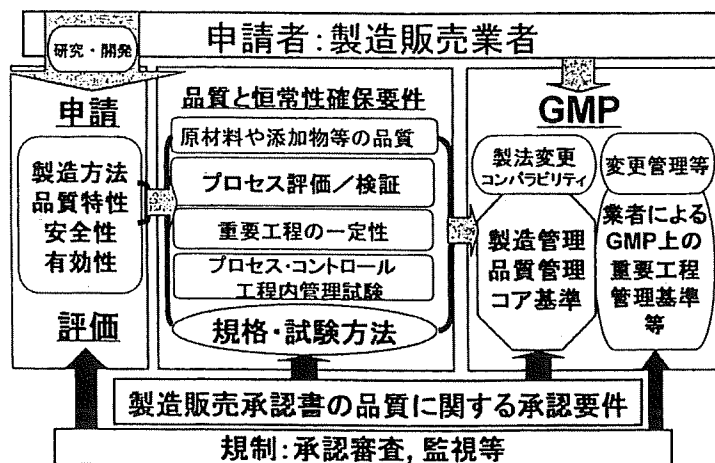


Fig. 5 承認事項としての品質と恒常性確保要件

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象も科学技術の進歩、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) 既に目的に合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

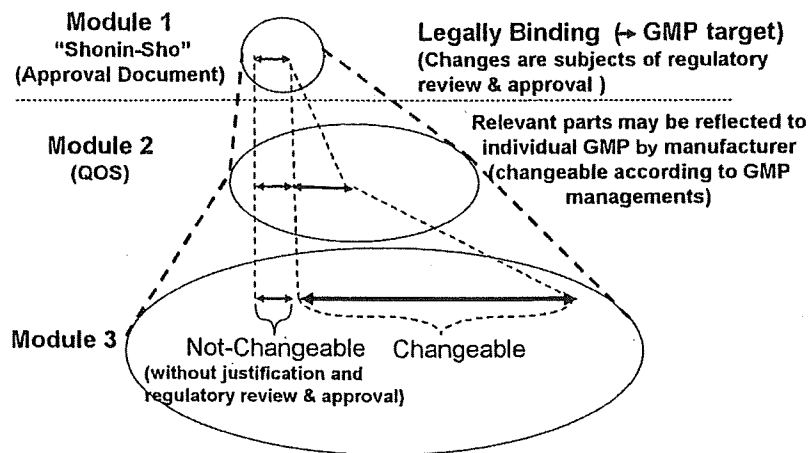


Fig. 6 Japan's Science-Based Effective/Efficient/Flexible Quality Regulation (2)

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

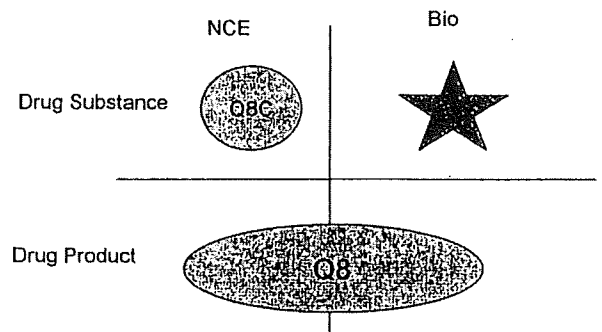


Fig. 7 Missing Link

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いうこと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

重要用語に対する Q8 と Q10 の共同作業を行うことです。四つ目は Module 3 の重要事項、エッセンスを盛り込んだ QOS を作りたいとの意見もありますので、それに関する改定指針の作成を検討することです。五つ目は科学の技術の進歩を反映した既存ガイドラインの見直しの是非を検討することです。これらは課題提起であり、合意されたものではありません。

その他、企業は大いに関心のある重要事項として考えていますが、規制側はそれによって影響を受けるとの理由で消極的である事項との前提つきで、市販後の変更管理システムが調和していないことも企業側から問題点として挙げられました。更に、承認申請とライフサイクルに関する部分と区別してアプリケーションする仕組みができないかといったことも EFPIA, PhRMA から提案されました。

8. Proposed Next Steps (Table 23)

次のステップへの計画については、Table 23 に示していますが、この一つ目はグループに諮ることなく、世話役が独断で作成したものを SC で発表したものです。しかし、SC がこのまま承認してしまいました。先ほどから問題となっている Quality Strategy についての調和とその作業計画に関する議論を続け、次回のブリュッセル会議で終わりにする予定としているということです。「終わりにする」という言葉が何を意図しているかにもよりますが、「統一化を遂げるといって終わりにする」という意図の可能性も大いにありですので、今後の対応について頭の痛い問題です。

また、原薬ガイドラインに関して化成品とバイオの専門家が対話をする事、これは合意したことで

Table 23 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.

9. 今後に向けて

9.1 現状分析

品質に関しては CTD Module 3, GMPなどをベースに R&D,あるいは承認申請,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,効率化を目指すと共に、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ます。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、これに関連した ICH ガイドラインが Q8, Q9, Q10 です。特に欧米の企業は世界戦略, EU は域内統合, FDA は最近確定した新しい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ます。シカゴ会議は、こうしたヴィジョンの三極での合意と達成のための戦略, 行動計画の策定を目指したものでした。

FDA は、Q8, Q9, Q10 の施行結果を見極めてから次の行動を取りたいとしています。

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ます。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持ち合わせているようにも見えます。

欧米の企業は、世界同一規制の実現を最終目標に、前進を図る考えです。Q8の一部, Q9, Q10 はオプションとして示されていますが、欧米の産・官にとっては品質戦略の中核となります。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彼我の大きなギャップがあるように思います。

9.2 論点の再整理

以上述べてきましたことの論点を、科学面, ガイドライン面, 規制面, 調和活動面から再整理してみたいと思います。

9.2.1 科学面

品質課題の最終目的は、有効性, 安全性の確保にあり、品質確保はその手段です。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、基本的概念にもなり得ないと思います。

また、品質確保にはさまざまな科学的方策があり、製品の特性, 規制環境, 企業の創意工夫などといったそれぞれの状況に応じて適用され、目的を達することができればそれで良いと思います。ICH はこれらの科学的要素や方策・手段を提供する方針をと

ってきました。最近では概念、方策及び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止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。科学的な創造活動と方策を一元化することは、そもそも二律背反する要素です。

9.2.2 ガイドライン面

ガイドライン面では、Q9は現行の規制要件を越えた新たな要件を創出することは意図しないとガイドラインに記載されています。また、Q10はオプション、Q8は製剤開発に関するガイドラインで、“Design Space”は選択肢の一つとされています。

そういった位置づけのものが今後のICHガイドライン作成の基盤要件、前提条件のごとく関係付けられ、また既存のガイドライン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ありません。

“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、状況によって多様な適用の仕方があります。そうした用語を上位概念的にすべてのICH-Qガイドラインに適用することは問題が多く、品質の最上位概念とも言えません。内容的に同一趣旨のことは、その状況や必要に応じ、一般的用語で適切に既存のICHガイドラインに既に述べられてきています。必要な概念を言いたいのであれば、適宜、その状況に応じて内容を平易に説明する方が良いと思われます。一つの言葉で括ろうとすることにはいろいろ無理があります。

“QRM”や“Life cycle approach”など、全体方策やシステムに関わるQ9、Q10を他のガイドライン作りのベース、あるいは前提条件の一つとして仮に位置付けるとしますと、例えば製造方法に関する新たなガイドラインを作成して施行した時点でそのガイドライン自体は拘束力を持ちますので、そのガイドライン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、その本質から見て、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。拘束力を持つ規制要件となりますと、日本国内の医薬品規制に重大な影響を及ぼすため、大きな問題になると考えられます。

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という、あるいは現行規制がQ9及びQ10により影響を受けることは意図していないとしています。仮に良い考えであったとしても、現実対応が困難であり、現行規制を順守すれば必要な品質確保は可能であるのにわざわざそこまでする必要はないということです。

9.2.3 規制面

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触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。日本が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるか、もしくは合わせざるかを国益、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。

CTD Module 3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日本の承認制度や承認書は、リソースに乏しい日本で工夫された合理性の極致と言えます。QOSの合理性、効率性が見直されているということは、その表れであり、欧米が目指している様々な政策の一つのあり方が、実は日本にあるのではないかと考えられます。こういった優れた方策に更に磨きをかける視点で対応すれば良いのではないかと考えています。

9.2.4 調和活動面

目標達成のため、各極関係者がとる方策、手段はそれぞれの実状、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、制度やシステムの変更に及ぶような合意への要請は、国際調和活動とは言えないと思います。

ICH調和文書では、その目的から見て、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り、それらに相違ができれば、調和文書から非調和が生まれるということになります。これを回避するために、全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ガイドラインを作成すべきだと思います。欧米人にさえ難解な英語を無理に理解させようとするのは調和活動とは言えません。現在のような概念論争でICHガイドライン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。

ICHガイドラインには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す。

これらの要件が充たされる程度がより高いほど、

ICH ガイドライン作成の意義はより高くなります
ので、今後の推移を見ながら適切に対応をしてい
かなければならないと思います。

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、さらに成分ごとに見れば、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、安全性を体现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、何かをしぼる、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、効率的に目的に適う医薬品を開発し、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思われる。

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。

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がただ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見ると、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

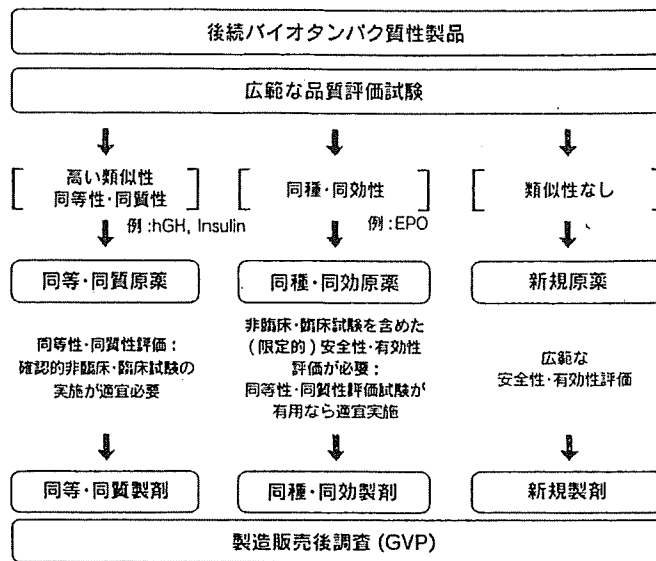


図1 後続タンパク質性医薬品の評価

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ものかも知れない。これは、この本質から製造、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代表は全く異議をはさまなかった。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、