

なるかを考えてみたい。

医薬品を分類する方法は複数ある。例えば抗腫瘍薬、抗菌剤、心不全治療薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗不安薬といった分類は適用対象疾患を基準にした分類である。このような分類に基づけば、革新的医薬品とは現在治療困難な疾病の治療薬といえるだろう。例としてあげると、難治性腫瘍に対する抗がん剤、アルツハイマー治療薬、膠原病治療薬、潰瘍性大腸炎治療薬等々が浮かぶ。一方、医薬品を有効成分の由来や品質特性から分類すると、革新的医薬品としては核酸医薬品、一部のペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品などがあげられ、さらには先端的な製剤技術を利用し標的性や生体内安定性を調節したナンドラッグデリバリー（DDS）製剤、遺伝子治療用医薬品なども革新的医薬品としてあげられるだろう。

医薬品の三つの要素である品質、有効性、安全性の評価のうち、有効性評価については治療対象とする疾患に応じた対応が妥当であるが、臨床有効性評価、臨床安全性評価については主に医薬品医療機器総合機構がその任にあっている。一方国立医薬品食品衛生研究所の起源は明治時代の輸入医薬品の品質検査を目的とした東京司薬場にあり、以来時代の変遷にともないその機能は強化されているが、国立衛研の医薬品部門における今に至るまでの終始一貫した機能は品質管理試験およびそのための評価法開発である。したがって国立衛研としては医薬品を業務として扱う場合、品質に基づく分類が妥当と考えられる。その上で所内各部にとっての革新的医薬品の例としては、化学合成医薬品製剤を主な所掌対象としている薬品部では機能性製剤、特にナノ技術応用製剤やDDS製剤が考えられる。タンパク質性医薬品を主な所掌対象としている生物薬品部では、生体由来機能性タンパク質をさらに改変して機能を調節あるいは追加したような高度改変タンパク質製剤、あるいは治療用ペプチドワクチンも対象と考えられる。遺伝子細胞医薬品においては、遺伝子治療用医薬品、核酸医薬品があげられる。さらにコンパニオン診断薬を含む新しい診断薬については遺伝子細胞医薬部と医薬安全科学部にその基盤がある。

(2) 革新的医薬品のRS研究とは

以上あげたような新しいタイプの医薬品の多くは、従来主に米国あるいは欧州のアカデミア、あるいはアカデミアから発展した創業ベンチャーがシーズを発見し、次に欧米の製薬企業がこれら創業ベンチャー等とアライアンスを組むことで新薬シーズとして取り込み、基本的な品質、安全性等の確認を行った後、規制当局に臨床試験の申請を行い試験を実施、臨床有効性、安全性を確認す

る。臨床試験と同時に製造方法および製造管理方法を確立し、これらデータ等を申請書類としてまとめて承認申請を行い、承認後市販されるケースが多い。このような場合、米国食品医薬品庁（FDA）は開発者からの相談を早期から受け、臨床試験を行うに際してもIND（新薬臨床試験実施）申請制度のもとで開発企業と密接な情報交換をおこなっているようである。さらに承認申請が近づくと、新しいタイプの医薬品開発に関するガイダンス、あるいはガイダンスまでにいたらない内容のものは開発者むけに“Point-to-Consider（開発に際して考慮すべきポイント）”等として文書にまとめ、ドラフトを公表、その間公聴会等を行ってさらに意見交換を継続し、最終化させて承認に先立って規制当局としての考えを公表することが多い。このような文書はドラフトのままでも終わることもあるが、公表文書をもとにした意見交換によって、開発者と規制当局との対立しがちなポイントを、第三者の意見も交えながら透明性をもって整理することが可能となり、開発のスピードアップに結びつく。このようなメカニズムの存在は、過去多くの革新的医薬品の開発、実用化、承認において米国が先行する大きな理由の一つとなっている。一方、近年欧州医薬品庁（EMA）も積極的に革新的医薬品の規制関連文書の整備を行っており、最近ではガイダンスという名称ではなく、まずは「開発にあたって考慮すべきポイント」について、形式および内容が柔軟な“Reflection Paper”としてまとめ、さらにその後の経験を加味して規制ガイダンスとして進化させるという方式をとっており、欧州における革新的医薬品開発の活発化に結びついているようである。一方我が国においては、新しいタイプの革新的医薬品を世界に先駆けて我が国で承認した例は少なく、多くのケースでは、欧米で既承認の医薬品を日本で承認申請されるタイミングになると、欧米における規制ガイダンス等を参考にして規制の方針を議論、場合によって厚労省からの通知等としてガイダンス化することが行われてきた。

しかし世界に先駆けた日本での革新的医薬品開発という国の施策を成功させるためには、まずは日本での開発が円滑に進むことを可能にする環境の整備が必要であり、規制面からみると、米国FDAや欧州EMAが行っているような、早期の規制関連文書の作成を通じた「開発者が開発にあたって考慮すべきポイント」の整理が必要になってくる。特に、世界に先駆けた日本での開発を成功させるためには、従来経験することがほとんどなかった我が国での初回臨床試験を行うことが必要となる。即ち、従来臨床試験がやりにくいと言われてきた我が国において、これら革新的医薬品に関して「ヒト初回臨床試験の実施可能な条件」についての合意形成を行うことが

重要となる。一方、我が国で公表されている医薬品規制関係のガイダンス等の文書は、一部を除いて、内容的には医薬品承認申請準備段階以降を扱った物が多い。そのような意味で、世界に先駆けて革新的医薬品を実用化するには、我が国では経験や実績の少ない、製品に応じた初回臨床試験に入る条件、あるいは臨床試験の段階に応じた臨床評価の基準の整理が特に重要となる。

(3) 国立衛研における革新的医薬品のRS研究

世界に先駆けて革新的医薬品の臨床応用を実現する上でRS研究のポイントは以上のように考えられるが、その中で国立衛研が担うべき内容を考察する。(1)に触れたように国立衛研は創設当初より国立試験研究機関として一環して医薬品品質管理を担ってきており(ワクチン、血液製剤、抗生物質は国立感染症研究所)、革新的医薬品についても品質管理の要件については、国立衛研が担うべきものである。さらに医薬品の非臨床安全性評価の要件についても、国立衛研安全性生物試験研究センター各部署は取りまとめ役を果たしてきており、革新的医薬品についても変わりはないと考えられる。加えて革新的医薬品の開発環境整備の上で重要な「ヒト初回臨床試験の実施可能な条件」のとりまとめについては、その主要な要素である品質評価、および非臨床薬理評価、非臨床安全性評価については各部門に専門家が揃っている。

革新的医薬品としては、今後生体由来物質に類似する高分子物質を有効成分とする製剤が多く開発されることが予想される。これらの医薬品においては品質評価においても生物学的特性の解析が重要になる。また革新的医薬品としてヒト特異的生物作用を有する有効成分の製剤が増えることが予想され、非臨床評価においても種差を克服できる試験法開発が必要となり、国立衛研の医薬品品質関係部および安全性生物試験研究センター各部署にとって、新しい領域のRS研究として研究展開をはかるべきテーマと言える。

3. 核酸医薬品、ペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品、ナノDDS製剤の品質、非臨床評価に係わるRS研究について

(1) 既存の規制ガイダンスに関する考察

以下、具体的に、核酸医薬品、ペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品、ナノDDS製剤について、これらの医薬品を適用対象としている品質、非臨床安全性評価に関する既存のガイダンスを整理するとともに、今後必要とされるガイダンス等について考察する。我が国において新有効成分医薬品の承認申請において参照すべき規制文書としては、現在では日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)国際調和ガイダンス群が第一にあげ

られる。品質面では化学合成医薬品については、ICH-Q6Aが規格および試験法の設定、ICH-Q3シリーズが不純物(残留溶媒を含む)評価、ICH-Q1シリーズが安定性評価、ICH-Q4Bが薬局方の主要な品質一般試験法、ICH-Q2が分析法バリデーションを扱い、原薬GMPを扱ったICH-Q7を含めて、開発時あるいは承認申請に当たって必要な品質面の要件の基準が示されている。ただし、これら化学合成医薬品品質ガイダンスの適用対象をみると、ICH-Q6Aでは小分子量化学合成ペプチドは適用可能とされているが、高分子量のペプチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチドは適用対象から外されている。これはこれら生体成分と同様かあるいは類似した有効成分の医薬品では、高次構造への配慮や生物学的特性評価が品質評価においても必要なケースが考えられることによるのだろう。またペプチド、オリゴヌクレオチドはICH-Q3シリーズの適用対象から外されているが、これらの高分子物質は構造によっては極めて特異性の高い作用を示す可能性があり、小分子量の化学物質と同じ原則では不純物の安全性評価が困難なケースがあることを反映している。このように、核酸医薬品やペプチド性医薬品の多くは、化学合成で製造されるものが多いとはいえ、既存の化学合成医薬品品質ガイダンスとは別途の配慮が必要とみなされる。またICH-Sシリーズとして整備されている非臨床ガイダンス群は、上記医薬品や製剤の非臨床評価においても基本となるものの、種特異的作用を示すような有効成分の医薬品などでは、小分子化学合成医薬品を対象とした安全性評価法の原則では毒性予測には不十分である場合が想定される。

一方核酸医薬品やペプチド性医薬品の有効成分は比較的分子量大きく、物質的にも生体成分と共通しており、タンパク質性医薬品を中心とした生物製品の評価ガイダンスをベースにするという考えもあるかもしれない。しかし、生物製品の品質ガイダンスであるICH-Q5シリーズおよびICH-Q6Bでも、合成ペプチド及びポリペプチドやDNAを成分とする医薬品は適用対象から外されている。この点については、バイオテクノロジーを用いて製造した医薬品独特の製造方法に関わる配慮(遺伝子発現構成体(ICH-Q5B)や細胞基質の評価(ICH-Q5D)、ウイルス安全性評価(ICH-Q5A)等)は不要であるのに対して、有効成分の特性解析という点ではICH-Q6Bの原則については適用可能な部分はある。一方バイオテクノロジー応用医薬品の安全性評価ガイダンスであるICH-S6については化学合成ペプチド製剤あるいはオリゴペプチド製剤についても適用対象とされている。ただしICH-S6ガイダンスは個別の製品特性に応じた安全性評価の必要性を強調しており、個別の追加的な配慮が必要となる。

このように化学合成された分子量が比較的大きい核酸医薬品、あるいはペプチド性医薬品を適用対象とした品質面での規制ガイダンスはなく、今現在は規制に当たっては個別の製品ごとの判断にゆだねられている状況にある。特に核酸医薬品については承認された製品はまだ少なく、世界を見渡しても品質評価にあたっての基本的要件をまとめた文書はみあたらない。また非臨床安全性評価では、これら製剤特有の評価についてまで整理されていない。したがって、これら先端の医薬品の開発環境を整備するという意味からも、製品特性に応じた医薬品の品質評価、非臨床安全性評価の要件の整理をレギュラトリーサイエンスの課題として取り上げる意義は大きい。即ちこれらの医薬品の開発経験者と規制関係者が開発段階から情報交換を行い、開発に際して考慮が必要な要件を随時まとめてゆくことは、これら医薬品の臨床応用を早期に実現する上でも大きな推進力となる。

(2) 各医薬品に関する評価に関する考察

ペプチド性医薬品の品質評価は、(1)有効成分の生物作用がアミノ酸一次構造で一義的に決定されるのか、あるいはタンパク質性医薬品と同様に生物作用が異なるような複数の高次構造を持ちうるのか、(2)生体内で特別な生物作用を発現するような構造の有無、(3)有効成分および不純物の生物作用の種特異性の有無、および動物を用いた非臨床試験のヒト作用の予測性の有無、(4)免疫原性の有無、等の特性の違いによって、整理されると思われる。

一方核酸医薬品(=オリゴヌクレオチド医薬品)の品質評価においては、アンチセンス、リボザイム、デコイ、siRNA、アプタマー等、その作用メカニズムに応じた配慮が品質評価においても必要になると思われる。それぞれの製品群において製造工程中で生成する可能性のある不純物の整理、さらにその中で特異な生物作用を持つ可能性がある不純物の可能性への配慮、特にアプタマーなど高い標的特異性をもたせた医薬品については、ヒト型タンパク質性医薬品同様にヒト細胞系を用いた生物学的特性解析が品質評価においても重要になるだろう。また核酸医薬品の多くは、臨床応用に際してはDDS製剤化が必要となり、DDS製剤としての品質評価も必要となる。

高度改変タンパク質性医薬品(生体由来タンパク質に限りなく近い製品として開発した旧来の組換え医薬品ではなく、積極的に構造を改変して生体由来のタンパク質と異なる生物学的特性をもたせた医薬品)の品質評価の場合は、ICH-Q5A, Q5B, Q5C, Q5D, Q5E および Q6B, 安全性評価ではICH-S6はそのまま有用なガイダンスとなりえる。しかし品質評価においても安全性評価

においても、製品の特性に応じて付加的に配慮すべきポイントは少なくない。さらにヒト特異的な生物作用をもつ製品について、ヒト細胞を用いた評価系の開発・確立やヒト作用を予測する上で有用なモデル動物系の開発といった、非臨床試験での評価法や試験法について、より具体的な整理が必要になることが予想される。

ナノDDS製剤の場合は、どのような課題があるだろうか? これら製剤については、今後材料面で新しい製品が出現することが予想され、ケースパーケースの対応が望まれる。とはいえ、これらの製剤の多くは、安定性を含めた有効成分の生体内動態(細胞内の微細動態を含めて)を調節することにより、薬理作用に選択性を持たせるとともに、毒性を抑えるために設計されたものである。したがって、論点は生体内動態の評価がキーとなり、品質的には生体内動態に関わる製剤特性の特定、さらには当該製剤特性の評価法、および製造方法と製剤特性との関係の解析が重要となる。また有効性、安全性との観点からは、生体内動態と有効性、安全性との関係の解析技術がRS研究の課題として浮かび上がるものと思われる。

(3) ヒト初回試験に先立ち考慮すべきポイント

ヒト初回試験に先立って考慮すべきポイントについては、既存の医薬品についてはICH-M4ガイダンスで整理された上、我が国でも「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」(厚生労働省医薬品食品局審査管理課長、薬食審発0402第1号、平成24年4月2日)が発出され、整備が進んだ。後者の通知はタンパク質性医薬品については、新しいタイプまでも考慮したものとなっているものの、カバー可能な範囲は、基本的には既存のタイプの医薬品である。したがって、今後開発が行われる核酸医薬品、ペプチド性医薬品、ナノDDS製剤等においては、それぞれの特性に応じて配慮すべきポイントの整理は重要で、世界に先立ち我が国で革新的医薬品を生み出す上でキーとなる事項であり、国立衛研におけるRS研究のメインテーマとなるべき事項といえる。

4. おわりに

以上、革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンスの目的、および成果目標についてまとめた。平成24年度から医薬品部門を中心にして開始しているプロジェクトは、

- (1) ナノテクノロジー応用DDS製剤(ナノDDS製剤)(溶解性やバイオアベイラビリティの向上や疾患組織への特異的(標的性)薬物送達を目的として、ナノメートルサイズの小胞に薬物を結合・内包した製剤)

- (2) 改変タンパク質製剤（特に改変抗体医薬品）：（治療目的にあわせて天然の生理活性タンパク質を改変設計し、製造したバイオ医薬品）
- (3) 核酸医薬品
- (4) 遺伝子治療用医薬品
- を検討対象としており、以下の視点からこれら医薬品の評価技術開発研究を、三年計画で開始している（図1）。
- (1) 革新的医薬品のヒト初回臨床試験（FIH）の実施にあたっての条件（品質および安全性の確認）の明確化

- とその手法の開発
- (2) 革新的医薬品候補について、医療における有用性・安全性を確認、確保するための評価法の開発、及びその標準化
- (3) 革新的医薬品を承認申請するにあたって考慮すべき要件の明確化、及び基準の作成。
- これらの研究結果については順次報告書等にまとめ公表する予定である。

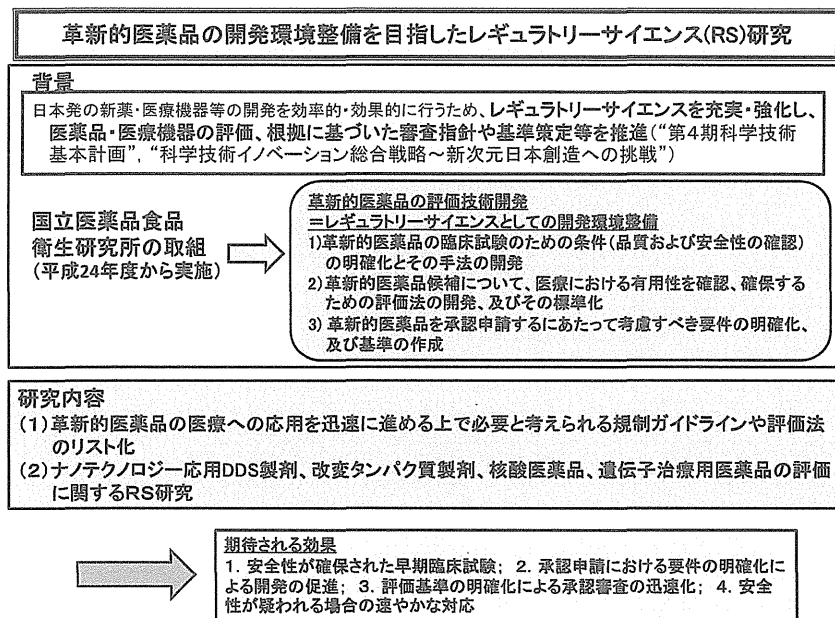


図1 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究

今後の日本薬局方の新しい流れ

川西 徹 (国立医薬食品衛生研究所)
 清原 孝雄 (医薬品医療機器総合機構)
 檜山 行雄 (国立医薬食品衛生研究所)
 司会 津田 重城 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

平成 25 年 6 月 21 日 (金), 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会議室

◎◎医薬品製造の国際化のニーズに対応した日本薬局方へ

津田(司会) 今日、「今後の日本薬局方の新しい流れ」と題して、お話をいただきます。まず、最近の日本薬局方を取り巻く国内外の情勢について、川西先生からお話しただけですでしょうか。

川西 私は、今の日本薬局方(日局)でこれから考えなくてはならないことの最も大きな要因は、国際化問題ではないかと思っています。医薬品の製造における原料の供給先や製造の国際化と共に、流通自体も国際化していることです。これは以前からあったことですが、医薬品を消費する段階、すなわち使用する医療の場でも国際化が著しいということです。

世界の薬局方をみると、米国薬局方である USP は、米国のみでなく中南米、東アジア、西アジア等への影響力は強く、一方、ヨーロッパ圏ではヨーロッパ薬局方(EP)が取りまとめ役であったのですが、最近では EP の重要性がどんどん増して、もともとあったヨーロッパ各国の局方は非常にマイナーになったり、局方の作成をやめてしまったりしています。両薬局方の影響は非常に強く、現在では、EP、USP が世界的な流れをコントロールするということになりつつあります。このあたりは、薬局方の本質的な問題と国際的な問題も含めて、日局が今後目指す方向を考えたときに、考慮しなくてはならないことです。

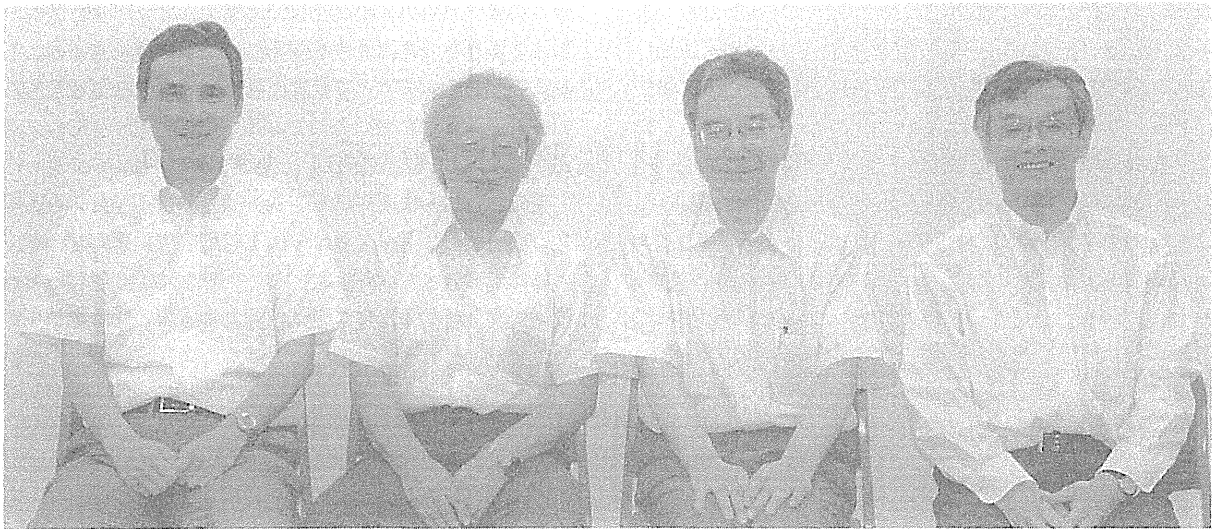
もちろん、日本の国策としてのジェネリック薬の使用促進に配慮した日局のありようなども考えるべきかもしれませんが、医薬品を取り巻く状況の国際化に対応すべく、日

局も変わっていくことを考えていかななくてはならないタイミングではないでしょうか。今のままでは、日局はこの流れに遅れて、21 世紀の薬局方として生き残れないというか、皆さんから参照される医薬品の規格基準書であり続けることが難しくなると、強く感じているところです。

清原 私は GMP に関連する仕事をしているので、GMP も含めて製造方法と局方をどうリンクするかという問題があると思っています。実際、欧米の局方の中には GMP マターの内容がかなり取り込まれています。製造方法あるいは無菌医薬品に関する管理などについても、局方に規格があります。

局方は法律ですし、GMP はガイドラインだという差がありますが、実際に運用しているときは GMP に沿ってやっているということもあるので、詳細ではなくとも、日局の中で製造方法等に関することもある程度規定していかないと、時代に遅れるというか、世界に通用しなくなっていくのではないかという感じは持っています。

檜山 私は 10 年前から、日局の化学薬品各条の作成に関与し、また、GMP のガイドライン作りにも参加し、新薬審査にも従事してきました。規格などの基準、製剤設計や研究開発のプロセス、GMP の三つの領域が品質保証の基本だと考えております。しかし、現実においては、それぞれの間の運営に関する連携があまり取られていないように思います。現在、医薬品の生産から流通までが国際化しているところから発生する課題は大きいですが、三つの領域の基準書なりガイドラインのバランスの中で、日局がどのような位置を占めるかが大事になっていくのではないかと思います。日本では品質保証の三つのバランスは比較的



良好であると思いますが、まだまだその連携が足りないのではないかと見えています。

司会 最近、川西先生はPMDAの局方の総合委員会委員長としてリーダーシップを発揮され、いろいろな新しい取り組みを始めていらっしゃいます。先生のお考えになっている新しい方向、あるいは今後進めていく方向についてお話しいただけますでしょうか。

川西 今、一番キーになる言葉を国際化としましたが、薬局方の国際化というよりは、本質的には医薬品に関するいろいろな動き、すなわち製造や流通、消費などを含めた国際化への対応ということかと思えます。それには、海外の方に日局をわかっていただくという意味もありますが、原料や製品が海外と行き来する際に日局が参照されるようにというか、認められるようにすることと考えています。

先ほどGMPとの関係などが不明確だとご指摘を受けましたが、日本国内の専門家は日本国内のルールに関する知識があるので、補って日局を解釈することが可能です。しかし、たとえば海外から日本に輸出しようとする場合とか、海外で日本から輸入した製品を受け入れるときに、日局の受け入れについて説明するときに、日局に書いてあること以外のことまで理解してもらった上でというのはなかなか難しいでしょう。

国際化という言葉にかけて、日本で製造された医薬品を海外に出すという場合でも、海外からの原料を日本の会社が受け入れる場合にも、日局の考え方を海外の関係者に理解していただく必要があるでしょう。日本の規格基準を海外に認めてもらうという意味で、日局がどのような考え方でできているかということも、もう少し理解できるようにしないといけないと思っています。

それと付随して国際調和なり相互認証という話が展開

してくると思いますが、日局は、専門家でないと、その規定は、本当はどういうことを求めているかがわからない部分が少ないかと思えます。例えば先ほど清原先生がおっしゃった、製造方法にかかわる内容であっても、製造工程関連事項は「GMPに関する規定」として触れないのではなく、日局を見れば基本的な要件は記述されているという形に整備していくことが必要だと思っています。具体的な整備については1年、2年の単位でできることではありませんが、何が問題であって、その解決のために何をやるべきかという議論は、今のタイミングで始めないと医薬品の品質管理方法の変化に追いつけません。まず問題は、どこかという共通認識を関係者が持たなくてはならないという意味で呼び掛けているところです。この問題は、来年までに解決というほど性急に進めることはありませんが、早く議論を開始して、対応方針をきめてゆくことが重要だと思います。

もう一つは、先ほど述べたように、海外からいろいろな情報を求められたり、薬局方の国際交流を求める声もありますので、日局自身も外に広報していく必要があると思っています。

司会 川西先生の中長期的なお考え、たとえば製造方法やGMPなどと局方との関係について、今までのご経験からのアイデアや提案などはありますか。

清原 川西先生が述べられた国際化は、日本に輸入する場合、あるいは輸出する場合に、日本では日局の規格で管理していますが、それが国際的に通用するかどうかでしょう。あるいは逆のケースもあります。製品を輸入する場合、原薬などで日局に規定された素材を使うには日局の試験を実施しなければならないという問題もあります。

基本的に言うと、なぜ日局がこういうことを要求してい

るのかを理解していただく必要があるということです。過去にICH-Q4Bで検討されましたが、ICHでは日局、USP、EPの3局ですが、本来、薬局方の相互承認は試験法などまでで、医薬品各条の議論までは全く行っていません。すると製品で個々に少しずつ違いがあったりする部分が、どこまで理解できているのか、逆に対応できているかという問題があると思います。流通を活発にしようとするとき、特に障害という意味で、求められる品質にかかわる試験法が違っているとか、規格が違っているという部分をどのように整理していくかが、非常に重要ではないかと思っています。

◎◎将来は収載の品目数より、製造法関連事項を含めた記述の質を充実すべき

司会 檜山先生のご意見はいかがですか。

檜山 清原先生が指摘された点も、非常に重要なことで、進めていかなければいけないと考えます。しかし私が、十数年来日局にかかわってきて思うことは、川西先生が、日本国内のエキスパートの方はわかっているとおっしゃったのですが、最近になって改正要望等々の背景をいろいろ調べていくと、薬局方編成に従事しているエキスパートの方のあいだでも、薬局方の守備範囲、記載事項の認識は異なるし、薬局方を使用しているエキスパートの間でも認識がかなり違っているということを経験して、身にしみて感じるところです。

今まで、化学薬品では各条への収載数を増やすことに努めてきました。そのためか、各条の性格についての議論が必ずしも十分でないようです。すなわち、内容によってどのように解釈されているかという認識の違いには相当の差があるようで、共通認識については、正直言ってあやういところがあると思っています。

共通認識を再確認すること自体が、国際化に向けての準備にもつながるのだと思います。国内でもそういう状態ですから、当然ながら海外ではもっとわからないということはあると思います。

司会 私も日局の事務局の経験がありますが、欧米と比べて事務局も、専門家も担当する人数が少ないです。そのため業界の関与の仕方も含めて、できるだけ効率よく審議する必要があるのは理解できました。

ただ個人的には、今後は、品目数よりはむしろ内容の充実ではないかと思っています。過去にはリソースが少なかったため、各条も試験法なども、必要最低限の記述でいいではないかということを経験して耳にしてきました。しかし、試験法などはわかりやすく記述したほうがいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

川西 私自身は、ユーザーにやさしいという視点はこれ

から必要だと思いますし、日局の場合、リソースに制約があるという今の体制でやる限りは、量より質を求めることが大切だと思います。では質を高めるためには何をしたらいいかということが、現状では必ずしも整理されていません。

量は、今の中国薬局方 (Chinese Pharmacopoeia) のように、豊富なヒューマンリソースを利用して、どんどん各条を増やしているところに対抗してやりましょうと言っても無理です。日局の今のスタイルのまま各条の数を増やしても、海外でどれくらい認められるかわかりません。今のタイミングは、世界でもそれが将来的に使われるというか、リスペクトされるような規格はどのように作っていったらいいだろうかということを見直しつつ、日局を作っていくのはどうでしょう。

では、小粒だけでも光るところがある日局にするためには、どうしたらいいか。

近頃は、新薬はICHガイダンスをもとに、Quality by Design (QbD) という管理戦略に基づいて開発、製造管理された医薬品が少なくありません。このような医薬品を日局に収載するタイミングを見据えた上で、最初に清原先生がおっしゃったように、製造工程における品質管理を、医薬品の規格基準書である日局に取り込むことを考える。そういう日局にどのように衣替えしていくかをよく検討して、保守的にならずに、作り替える方策を議論するタイミングではないかと思っています。今はまだブレイクストームの状態です。檜山先生がおっしゃったように、たとえば生物薬品を担当している人たちと、化学薬品の委員会の人たちとは、意識が相当に違って当然です。

檜山 はい、違うと思います(笑)。

川西 皆が同じである必要はありません。必要な違いは違いを残していくべきだし、そろえられるところはそろえるという形で、外から見てもわかるように、それぞれに整理していく検討をしたほうが良いのではないのでしょうか。課長通知などで補足的説明をして辻褄合わせをするのでは、後になって考えてみると、「いったいこれは何だ？」ということが少なくありません。日局を見て、ある程度考え方がわかるという形を作るためには、どのような問題があつて、どのような解決策があるかを議論することは、今のタイミングでとても重要ではないかと、私自身は思っています。

清原 日局については、収載品目数を増やす意味があるのかという話と、本当に必要な医薬品を増やしていいのかという話は、昔から問題になっていました。今は、医薬品を日局に収載するときには、かなり定着した品目が対象となっています。すると、現在市場に出回っている医薬品はフォローされない可能性が出てきます。

今までの日局の取載の仕方や書きぶりは、各条医薬品がきちっと記述されている必要がありました。それを、ある程度代表例みたいな品目、たとえばリーダープロダクトのような品目は基本的な記述をして、関連する品目については、そのリーダープロダクトの記述を上手に使いながら、品質の考え方を述べていくような方式もあるのではないのでしょうか。

そうすると品目を増やすのではなくて、新たに出てきた品目をどのように定義し、扱ったかが日局を見るとかなりわかるのではないのでしょうか。今までの日局とあまりにも違います。そのような方向を目指していくと、皆さんも参考にしてくれるでしょうし、これならば、新しく出てくる今後の医薬品についても対応していけるでしょう。

日局って古いのではないかと、という言い方もあります。要するに、再審査前の現在市場で多量に使用されている医薬品は全然取載していません。バイオ医薬品などの新しい製品には、なかなか対応できませんでした。そういう意味で、このような考え方で製法ともリンクさせるやり方で記述すると、皆さんも参考にしてくださいのではないのでしょうか。外国の人にも、こういう考え方があるかとということで、日局をもっとよく見てくれるのではないかとという気もします。これはあまりにも大胆な意見かもしれません。

◎◎局方へ取載するタイミングのルールは

司会 EPでは、特許がまだ有効なうちに、産業界を除く、中立な人たちだけで各条の審議を開始して、取載を早めるという新しい取載の方法を実行しています。

一方、製造方法についての記述は、特に後発医薬品の審査に関係してくると思うのですが、榎山先生、いかがでしょうか。

榎山 量から質へという方向転換では、薬局方の Prospective ハーモナイゼーションでは、欧米薬局方間で日本の化学薬品の各条とは全く違う内容で、パイロット的に審議されています。そうした新しい取り組みを通じて、考え方や議論の結果を解説も含めて公表するのも、日局をわかりやすくするための一つの工夫ではないかと思います。

大手の後発品製薬企業の方に薬局方について何うと、「薬局方は、本当に分かりやすくするように考えていくのですか」という疑問を聞きます。現在の書きぶりでは、解釈の差にせよ、不必要な縛りの多い、先発品製薬企業の案をそのまま取載したもので、後発品製薬企業は合わせられないことが多い、という意見でした。

そこで指摘されている問題は、どこまでが薬局方の基準、あるいは縛りとして採用する内容なのか、また、何を情報として提供しているのかということの切り分け方が明確でないということです。どこが情報で、どこが基準であるか



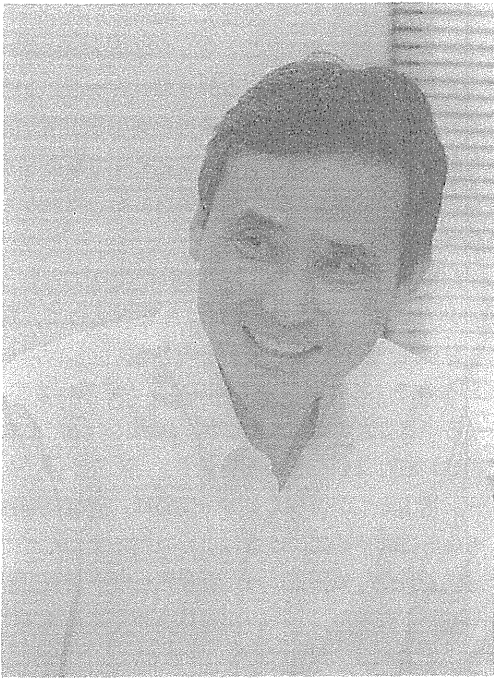
川西 徹

は、日局の委員会のメンバーのあいだではおよそ認識されていますが、それが必ずしも外部に対して説明できていないので、情報部分まで縛りと解釈する方は世の中では多いと思います。細かい点のようですが、質を上げていくためのポイントの一つと思います。

川西 日局への取載のタイミングが遅いというご発言がありましたのでコメントします。日局では従来、再審査が終了したときに取載を検討するというクライテリアが暗黙の了解のように実践されていました。ただ、いろいろ調べてみても、この基準は明文化されたものではありません。そういうこともあって、最近この方針を変えて、再審査終了よりはるか前の製品も取載候補品目として挙げ、各条案の作成を開始するというも行っています。

再審査終了の意味は、有効性、安全性に関して確認がとれたということです。したがって従来は、再審査終了ということが日局取載の一つの目安になっていた訳ですが、審査管理課の表現を借りれば、「製造販売後調査基本計画書に基づく調査及び評価を終了し、有効性・安全性に問題がない旨の文書を提出することを再審査期間終了前の品目の取載の条件とする」ということにして、再審査期間が終了しない製品についても取載候補対象にできるという方針に変更、今では、相当新しい品目も取載へ向けた審議がされています。

司会 それは承認を持っている側から文書をもらうのですか？



榎山 行雄

川西 そうです。再審査のための資料提出の前でも、製造販売後調査基本計画書に基づく調査及び評価結果をまとめ、有効性・安全性に問題がない旨の文書を提出することで、再審査期間の終了を待たずに取載対象にできるということです。この方針にしたがって、既に数品目が取載候補品目として認められています。もちろん、特許期間が残っている期間は取載できませんが、各条審議は開始するという新しい方針です。だから、今後はたとえばQbDにより開発・品質管理されているような品目でも、意外と早く審議対象になる可能性があります。

もう一つ、日局の審議方針について時としてご批判をうけることでありますが、先ほど榎山先生がおっしゃったように、原案審議委員会は未公開資料を用いて議論する場合があるため、審議は公開で行われておらず、基本的には結果だけが公表されてきました。委員会関係者としては、こちらの財団（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）に行っている説明会等々の機会をいただき説明をするようにしているのですが、例えば大きな方針の変更が行われる際に、関係各方面の理解が一致しておらず、問題が生じることがありました。そこで、先ほどから触れさせていただいている、日局における製法関連事項への取り組みについては、日局の製法問題検討ワーキンググループのようなものを立ち上げて議論を開始しております。最終的には日局医薬品各条の構成のフレームワークの変更も含めて提案させていただこうと考えておりますが、その過

程では関係各方面との意見交換等も行いつつ、進めようと考えているところです。

◎◎製法問題検討小委員会は柔軟な記載を目指し協議を開始

清原 今回のフレームワークについてですが、載る前段階ぐらいで、ある程度こういう物質の場合には、このような考え方を取り入れて検討を進めていっているといった話もどこかに公表することも考えられているのですか。

川西 具体的には、日局原案審議委員会総合委員会の中に製法問題検討小委員会を組織して議論を始めています。まだブレンストロミング段階です。局方は、基本的な規格を中心とした医薬品品質基準書ですが、先ほどもお話ししたように、一つの品目でもいろいろな供給先の原薬が使用されるようになれば、いろいろな製法の製品が対象となるので、従来の日局の規格設定では適切にカバーできず、基準書として問題がでてくるでしょう。また、生物薬品であるバイオ後続品を日局でどのように取載していくかという別の問題もあります。製法の異なる製品の品質管理の基準を表現できるような日局のフレームワーク作り、これには製法関連事項の柔軟な記載も含んだ各条規格のフレームワークが中心となると思いますが、この点について、原案審議委員会の関連各委員会等から一人ずつぐらい参加していただいて、現状の日局の問題点を整理している段階です。

小委員会で議論を始めるにあたってあげた論点は以下の通りです。一つ目は、製造工程の違いが原因で、既存の医薬品各条の様式では妥当な医薬品の品質管理基準を示すことが困難な場合はどういう場合があるだろうか。二つ目は、医薬品の品質管理において製造工程で管理することが合理的な場合はどういう場合があるだろうか。三つ目は、工程管理をするときの工程管理試験の中で、従来の日局では、一般試験法は比較的各条規格の試験に使われるものを優先していたように思います。しかし、工程管理試験の中でも非常に標準的で、今後も使用される試験法も日局の一般試験法として取載したほうがいいのか。そして、そういう試験法には何があるだろうか。四つ目としては、局方医薬品で各条に書き込めないような、製造工程の開発・確立、あるいは製造工程管理に関して、日局の総則や参考情報等にまとめると有益な事項があるだろうか、ということです。

ICHのガイダンスには製造工程関係の要件が相当程度取り入れられていますが、わが国ではICHガイダンスの適用対象は基本的には新薬という扱いかと思います。とはいえ、新薬もやがて局方に取載する段階になりますから、取載にあたっては製造工程で担保される品質要件についても局方で理解できるようにする必要があります。わが国では、ICHのガイダンスは課長通知の場合が多いため、海

外の日局ユーザーから見るとわかりにくいものになります。それなら、ICH ガイダンスをそのまま日局に収載するという方策もあります。また、このような問題について、化学薬品、生物薬品、生薬など、局方の各条の対象になっている医薬品群別に、どのように整理されるだろうか。そのような問題の議論を行い、整理しているところです。

今後、問題の整理が終われば、解決策の議論に進む予定でおります。解決策については医薬品全体で解決をはかるべき問題、例えば医薬品各条のフレームワークの変更の議論などは全体で、一方、医薬品群別、例えば生物薬品固有の問題については関連する専門家グループで議論していただき、また製剤の問題もまた特殊な部分があると思われるのでその専門家に議論していただく必要があるでしょう。小委員会は今まで3回開催し、問題点については整理されつつあります。

◎◎医薬品の審査に関する局方の法的な位置づけへの疑問

司会 局方については、法律上の位置づけの問題があります。たとえば、当財団が開催する「日本薬局方に関する説明会」のアンケートでは、参考情報の位置づけがよくわからないという質問が出ます。

清原 そうですね、日本だけではなく、欧米でも薬局方は法律だという言い方をします。EUのGMPの場合、DIRECTIVE はちょっと別にして、ANNEXなどはあくまでもガイドラインとして、それを参考としてやりなさい、と指示しています。

一方、薬局方は法律だという認識があると、薬局方の中の参考情報の位置づけはわかりにくいと思います。

司会 薬局方の各条原薬の定量値が98.0～102.0%まででなければいけないという規定は、変えるのはなかなか難しいでしょうけれども、試験法については、一応、ジェネラルな記載があって、薬局方の試験法と同等以上のものであれば、別に薬局方に書いてあるとおりにやらなくてもいいと書いてあるのですよね。

檜山 各条の記述には、今おっしゃった規格の幅などの基準として縛り、試験法の中に入ると、試料の前処理のような具体的操作に関する記述があります。非常に定性的に書いてある場合は、広く解釈をすることを想定しています。たとえば、錠剤の各条では、かき混ぜれば容易にとけるものにも超音波処理が必要なものも含め、「溶かす」とか記述しません。しかし、超音波について記述がないので使用してはならないとの解釈があるようです。これは法律だという理解から来ているのでしょうか。今、言いました操作に関する広い解釈については、周知はされていないようですので広報活動の必要はあります。

もう一つ細かいことです。前処理で、錠剤をすりつぶすとか、全部溶かすとか、ということも、今は具体的に書いています。それは原案の製剤がそうやっているから、そのまま書いています。では局方記載の操作と異なる製剤を局方製剤として承認をあたえないかというところではありません。個別の承認で、審査段階で別に手当てをしている旨の複数の証言を得ています。

通則の13条に、同等以上のものであれば使っていいという記述があります。ただ、13条には問題があって、疑義が出たときは元へ戻れと書いてあるのです。元に戻れない場合があるので、この通則も工夫が必要かと思えます。法的なところでどこまでが縛りなのか、厳密にいつてしまうと全然動きが取れないことになります。

川西 今、檜山先生がおっしゃった問題は、規制当局側が発行している日局では問題は生じにくい筈です。ただ従来、原案審議委員会での審議には、審査担当者や査察担当者は参加しておりません。もちろん意見を聞くステップは踏んでいるのですが、しばしば問題は生じているようです。そこで、製法問題検討小委員会には、信頼性保証の担当者も後発医薬品審査の担当の方も出ていただいて、更に新薬審査の担当者にも声をかけつつ、規制担当がどういうふう審査をしているかを説明いただいたり、またご意見を伺いつつ審議しています。

司会 このような取り組みは、初めてのことでないでしょうか。

川西 委員会に参加される方はベテランの方たちであることもあり、審査にあたっては、非常にフレキシブルに日局を利用していただいているように伺っています。

檜山 期待しています。

司会 3年前に当財団の会長が、本誌の座談会で薬局方というのはミニマム・リクワイアメント(最低限の要件)なのか、それとも十分条件なのか、と質問をしたと思います。今のお話を聞いていると、どっちでもないのでしょうか。

檜山 別の言い方をすると、各条は成功例の情報提供です。正式にはそうではないのですが、現実にはそうなっていると思います。

司会 そういうことは時代の流れで工夫がされていると思うのですが、申請者から見るとよくわからないということになると思いますが。

それと関係があるかもしれませんが、各会社の品質に関わっている方で、GMPは毎日のことなので当然それは知らなければいけないけれども、薬局方というのは毎日の業務という観点では関係する情報が少なく、少し縁遠いという印象を持つ方もおいでになるからです。

清原 いちばん極端な言い方をすると、会社で製造を担

当している方で局方を読んでいる方は、正直言ってかなり少ないと思います。要は試験をするために局方は必要だから読みます。もっと言うと、解説書付きの局方を読むという感じです。それ以外の人はほとんど局方を読んでいないと思います。当然、承認を受けるためには必要だし、日常的に品質管理をやるためには必要だということはわかっているけれども、実際に製造や販売・営業を担当している人を含めて、会社のいったい何割ぐらいの人が読んでいるのか、というのが現状ではないでしょうか。

先ほど楡山先生が言われましたが、局方の試験を実施する場合、もう少しユーザーフレンドリーであってもいいのではないですかね。これでは、ユーザーは局方を使う意義というか有用性があまりないと感じます。

◎◎異業種の関係者に薬局方の基本的思想を伝える

川西 日局の有用性の再認識は、国際化が契機になると思います。日本が医薬品品質管理について本当に国際化を考えようとしたときに、日本の品質管理はどういう考え方かということを知っていただく手段になると思います。言ってみれば、国内の、仲間内でやっているうちは、日局がわかりにくくても破綻なくやれるかもしれませんが、国際化の時代を迎え、海外に日本の医薬品品質管理の基本的な考えを示す上で、日局の再活用ができるのではないかと考えているところです。

司会 欧米でこのようなテーマにぶつかったら、パブリックのコンファレンス等を何回か開催し、ステークホルダー（利害関係者）に集まってもらって、意見を聴取するといったことをやるのでしょうかね。

川西 先ほどのミニマム・リクワイアメントといったお話ですが、たとえばこれを後発医薬品の規制にうまく使えるようにと考えるとすると、各条規格はフル・リクワイアメントであってほしいということになるかもしれません。そして、製造工程で配慮すべきポイントを通則、総則、あるいは参考情報に記載するという考え方はどうでしょう。バイオ医薬品の場合は、各条規格はミニマム的な表現となりがちですので、後者を充実させる。そういうところに落とし込んでいったほうがよいのではないかと。

いずれにせよ、日局が日本の医薬品品質基準書を標榜する限り、医薬品品質として配慮すべきポイントは局方の中に表現することが将来的にはあるべき姿だと思います。バイオ医薬品はまだ関係企業も限られ、今まではICHガイドンスの事項は日局バイオ医薬品にも適用と専門家のあいだでは理解できていたかもしれませんが、しかし、広いユーザーの理解を可能にするため、あるいは海外のユーザーに対して日局バイオ医薬品の品質管理の考え方を表現しようと思ったら、各条がミニマム的なものとなっても、製造工程

で配慮すべきポイント等については局方の中に示すことが必要だと思います。たとえば、生物薬品総則のような生物薬品の特殊性をまとめた総則を作る、加えて製造工程管理関係の事項を参考情報に入れ、フレキシブルに相互を補完することを可能にすることによって、日局を見れば必要な基本的な品質管理要件は理解できるようにすることが望ましいと考えます。

今後、細胞治療を含めた再生医療関係の品目を日局に収載することを考えたときには、必然的にそういう方向に行かざるを得ません。

清原 一つ私が思っているのは、今の再生治療も含め、異業種の人がどんどん参入しています。そのときに、“根本的なところ”という言い方をしたらいいのでしょうか、局方を見れば、こういう考え方が必要だということがわかるような局方であるべきではないでしょうか。だから各条ではないと思いますが、そのような内容であれば、皆、局方を見ようかと考えるのではないですか。

司会 そうすると、日局の通則や一般試験法ではなくて、むしろ USP や EP のジェネラル・チャプターに相当する部分でしょうか。最近、EP も USP も解説的な、これはこういうベーシックな考え方ですよという項目がけっこうあります。そういう方向になると、異業種から参入してくる人には、これが品質の日本の基本になる考え方だからぜひ読んでくださいと言えますね。

川西 解説としては必要だとは思っていないですが、たとえば医薬品の製造工程関連の要件ですと医薬品各条に表現できない要件について、総論として相当程度補わないとならない内容はあるでしょう。具体的に今の ICH ガイドンスの内容を相当程度入れればいいと思いますから、それはそんなに大変ではありません。

しかし、化学薬品の場合、国内的には現状の ICH ガイドンスは基本的には新薬が対象と扱われていますので、たとえば ICH ガイドンスをそのまま局方に入れたら困るという意見は出るでしょうから、そこは非常にナイーブです。一方バイオ医薬品は困るということはないと思います。局方で課長通知としてでている ICH ガイドンスについては、それを参照する表現法があれば局方に収載する必要はないかもしれませんが、日局本体に課長通知を参照する表現をいれることは意外に大変でしょうね（笑）。

司会 それは工夫のしようがあるのではないのでしょうか？

川西 法令に詳しい賢者に期待できればよいのですが、いっそのことコピーアンドペーストでもいいから局方バージョンを作成、前後の関係からうまく呼び込めるようにするというのの一つできることだろう、と私自身は思っています。

檜山 私はそれに大賛成です。ICHのガイドラインをほとんどコピーペーストでできるのではないかと思います。それをいちばん頭のところに持って行って原則論として入れるのが、抵抗はあるにしろ、いちばんすっきりするのではないかと考えています。ICHのQのガイドラインのたとえばQ6のところの基本的なところとか、あとはQ8になると少し気を使いながら書かないといけないと思うけれども。

川西 少しではない、たくさん気を使わないと(笑)。

檜山 ICHのQ8とQ11も気を使いながら書き込んでいく、原則論はそこに書かれているので、あとは製造工程や開発の部分を取り入れて、工程の部分は、別立てにしななければいけないでしょう。原則論には、驚くような新しいことはないと思いますので、個人的には参考情報ではなくて、むしろ通則の前のところに入れてはどうかと考えています。あるいは通則を書き替えるか、少し大なたをふるうようなやり方がいいのではないかと思います。あとは川西先生がどのようにまとめを書くかでしょう。

川西 今の小委員会では、どういうガイダンスを入れる必要があるかを議論しています。今後業界に説明すると徐々にいろいろな意見が出てくると思いますから、化学薬品のほうはまだ紆余曲折はあるかもしれませんが、基本的な局方医薬品の品質管理の考え方は入れていっていいのではないかと考えているところです。

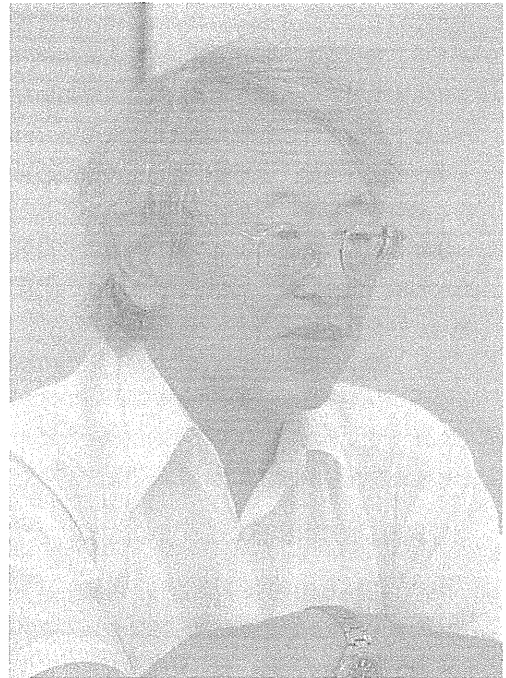
清原 先ほど参考情報と言われましたが、参考情報の位置づけは今でも不明です。あまり詳細で具体的な記述にならないようには注意しなければいけないけれども、基本的な考えですから、ベースとして法的な位置づけにすべきです。逆にいうと、審査のときにそれを使えるわけですから、企業側が主張できる内容になるわけですから、書きぶりなどは相当工夫はいるとは思いますが、本当の意味の参考ですから、根拠とできるようなところに何らか当てはめられるといいのではないかという気がします。

司会 そうすると、先ほど清原先生がおっしゃった、企業の中で薬局方を読まないといけない人も当然、増えてくるわけですね(笑)。

清原 そうなるのではないですかね。

司会 当財団では国立衛研の先生方を中心にご協力いただいで説明会を開催しています。先ほど出た、取載品目はこういうルールで選ばれていく、あるいは化学薬品の場合は局方にこうやって書いてあるけれども、審査はこうであるとか、生物薬品はこうなのだけれども審査はこうなのだとか、生薬はこうやって書いてあるけれども審査はこうなのだとか、そういう講演があると、ぜひ私は聞いてみたいという気がします。

ところで、小委員会というのは、特に具体的なタイムフ



清原 孝雄

レームを設けているのでしょうか。

川西 小委員会ではブレンストーミング的な内容はあと数回にしようと思っています。それから各委員会に下ろせるものは下ろして、共通的なフレームワークのところは続けて何回か検討したいです。たとえば不純物の規格をこれからどういうふうに扱うのかといったら、不純物標準品の問題にも拘わりますから、別途標準品委員会を再開するというようにリンクさせて動かしていくということになっていくと思います。

ブレンストーミングを終わらせたら、あとは具体的に、たとえばバイオの医薬品などは生物薬品委員会に、どのような対応策を選ぶかはお任せします。また、共通してフレームワークそのものを変えるべきところは変えればよいといったスケジュールです。大きな問題ですので、17局に間に合わせるのはなかなか難しいかもしれません。

◎◎海外での薬局方を取り巻く状況

司会 檜山先生に伺ったのですが、EMA(欧州医薬品庁)のCHMP(ヒト用医薬品委員会)にはクオリティワーキンググループがあって、およそ品質に関することは何でもそこで話すそうですね。

わが国では、なぜ局方とジェネリック薬の審査が連携していないのでしょうか。檜山先生が外国で見聞きしたお話をご紹介いただけますか。

檜山 7年前から、ほぼ年1回オブザーバー参加をした



津田 重城

経験からお話します。Quality Working Party (QWP) が CHMP の中であって、これは主に欧州加盟国全部の審査官代表が集まる会議で、一般的なことから個別の審査のやり方など、非常に綿密に議論されています。たとえばガイドライン作成は、2人ぐらいの担当者を決めて、継続的に作っていく。この会議自体は通常年4回、だいたい3日間かけて行われるのですが、そこには必ず欧州薬局方の方はいつもオブザーバー参加していて、お互いに連携を取っている。審査のほうから局方への作業のリクエストもあります。逆に局方のほうから審査のほうにもいろいろなことが提案されるわけです。傍聴していて、その連携は非常にうらやましいと思ったところがあります。

また、GMP 査察官会議と QWP は、年1回は合同で会議を行っています。EDQM (欧州医薬品品質局) の査察担当者もいつも一緒に出ています。ですから、局方関係のところから見ても、審査あるいは GMP の査察は、定式化された会議体を通じて相談の機会が欧州では作られています。30 か国近い国が集まってもできることですので日本でもそのやり方の一部でも取り入れたらいいのではないかと思います。

司会 WHO や USP で、現在、薬局方に関していろいろな会議が開かれています。日局の基本的な立場は、日局を知ってもらうこともあります。中立的な立場で国際的なガイドライン作成やたとえば WHO を中心としたいろいろな集まりに参加して、作業をして、国際貢献に資する

というのが基本的立場と思うのですが、如何でしょうか。

川西 現在の薬局方の国際交流状況をお話します。先ほどお話ししたように、今、日米欧だけではなく、世界各国の薬局方が元気になっていて、それが国際交流を求める時代になっています。今、その場としては一つは Global Summit of Pharmacopoeia というのがあって、Chinese Pharmacopoeia (CP) が USP との共催で今まで2回主催しています。実際は、USP が一緒に企画を検討し、CP を強力に支援しているという関係です。3回目は USP が企画・主催、CP が共催する形になり、米国で行うことになっています。ただ、実際のところ何をやるかはいまだによくわからないです。

もう一つは、WHO が取りまとめ役を果たしている International Meeting of World Pharmacopoeias というシリーズの集まりがあって、これは WHO が開催を呼びかけ、去年2月に1回目をやりました。こちらは議論の結果 Good Pharmacopoeial Practices (GPhP) を作るようになって、この4月に第2回目が開催され、コンセプトペーパードラフト作成を行い、各薬局方にコメントを求めているところです。一方あわせて GPhP 本体のほうもドラフティングを開始しています。WHO は取りまとめをやっていますが、世界の薬局方が共同で作成するという位置づけです。作成にあたっては、WHO の品質管理にかかわる専門家委員会がオーソライズするという形をとる予定ですが、International Pharmacopoeia を作るためのものではなくて、それぞれが薬局方をこれから作成、改正、充実させていくためというものです。

International Meeting of World Pharmacopoeias のほうは、背後で EP が支えているという印象があります。GPhP の作成の趣旨は、薬局方の作成にあたっての要件をまとめるという意味がありますが、EP は今少し戦略的に動いているようです。薬局方の調和活動については PDG では今までレトロスペクティブなハーモナイゼーションを行ってきましたが、限界が来ているという批判があり、今後の調和はプロスペクティブな方向とならざるを得ないという認識をもっているようです。これは PDG で言われている原薬各条のプロスペクティブハーモナイゼーションではなく、広い意味でのプロスペクティブです。対象は一般試験法も含み、各薬局方が GPhP に添って局方を作れば、ある局方が作った試験法でも、他の薬局方も受け入れ可能性が増すので、国際分業にもなるという話です。ところが EP が投げ込んできている EP の担当部分の GPhP ドラフト案部分は、EP の原案作成要領そのものなのです(笑)。

それはそれとして、このような薬局方の国際交流の場に参加していて感じるのですが、各薬局方が参照する他の薬局方名を説明する場合、EP と USP は必ず入るわけ

ですが、それ以外で三つ、四つ、薬局方の名前をあげると、多くの場合、日局が含まれます。これは日局が英語バージョンをずいぶん古くからコンスタントに出していたということが、非常に大きな影響を持っていることと思われ、これまで日局を支えてこられた先達に感謝するとともに、今後も、薬局方の国際交流等の活動には積極的にかかわっていくようにすべきと思います。

PDGのことも追加しておきます。PDGでは、日米欧の局方間で一般試験法と添加物各条の国際調和を行ってききましたが、その結果についてのその他の局方への影響力も相当あります。ですから、PDGの活動を止めようということとはたぶんEPもUSPも考えてないと思います。ただ他の薬局方からPDGに対して、オブザーバーでいいから参加させて欲しいという要望が具体的にきていますから、PDGの枠組みについて日局、EP、USPの3局だけ参加ということは、いずれ難しくなるのではないのでしょうか。そうすると、多くの薬局方にとっては、ハーモナイゼーションとは各条のハーモナイゼーションだと受け取られているので、そのあたりがこれからどのような展開になっていくのが問題となるでしょう。その時日局が今の体制でどのぐらい対応できるかは問題でしょう。日局はPDGで今まで実績を積んでいるからこそ、PDGは日局にとって大切だと思っています。PDGも今後は、取り扱うテーマもプロスペクティブ的なものを選択していくのではないかと想像しています。

司会 先ほど標準品委員会の話がありましたが、当財団では抗生物質以外の標準品を扱っています。先ほどモンテルカスト(プロスペクティブハーモナイゼーションで取り上げられている)の話が出ましたが、標準品のあり方もこれから変わっていかざるを得ないという理解でいいのでしょうか。

川西 私自身は、これからの時代、標準品の製造、管理、供給のすべてを日局単独でやろうということは困難という印象を持っています。諸外国の局方などとネットワーク的な製造、管理、供給体制を組むことが将来的には必要と思っていますが、日本は日本での標準品を供給するシステムはきちんと作っていく必要があります。それをどのようにやっていくかは、いろいろな考え方で柔軟にやっていくことが、必要になってくるのではないかと考えています。

◎◎標準品の問題も含め、今後の日本薬局方の目指すところ

淵原 教えていただきたいのですが、2次標準品の使用に関する検討の方はどうなっているのでしょうか。欧米ではIR(赤外吸収スペクトル測定法)などは当然標準品でやるのが基本です。でも日本は、標準品が手に入らないから参

照スペクトルでやっています。ご存じのように、機器がちょっと違ったりすると狂うという問題もあります。ですから、本来は標準品があれば標準品を使うべきでしょう。ただ、量的な問題もあるので、欧米を含めて2次標準、いわゆる自家標準を使うことを許しているわけです。私が局方に関わっていたときも、この件について話をし、かなりのところまで検討しましたが、最後はどこかで消えてしまったように記憶しています。その後、どうなっているのでしょうか。

科学的に言うと、標準品を使う方法で実施しないと、きちとした方法にはなりません。ただ、供給を考えると、2次標準を1次標準と適切に照合するというやり方を決めていかないと、供給もできないだろうと気にはなっています。

川西 2次標準については以前、標準品委員会で議論を開始しましたが、反対があって中断しました。今、標準品委員会を再開しようというのは、先ほどの不純物標準品もそうですが、2次標準についても空気は変わったと思えるからです。そのあたりのことを少し議論していただいて、日局の2次標準使用の議論で是となれば、更には、どのように2次標準を確立するのかという条件みたいなものを、検討していただければと考えています。

淵原 要は標準品を使わないと、機器が変わると違いが生じる可能性があるのです。

司会 私の拙い理解では、2次標準品に関する話は、欧米でも薬局方の中に記述はありますが、詳しく記述されてはいないと記憶しております。個人的な希望としては、ぜひ専門家の皆様でよく議論をしていただいて、ガイダンスみたいなものを出していただきたいと思いますが。

榎山 2次標準品とは何かという認識が、まず、違うと思うのです。先発メーカーがフルにキャラクタライズしたようなもので、そういったものが薬局方の標準品に採用された場合に、オリジナルのものが2次になるという考え方をしている方もいらっしゃるし、あまりやっつけはいいやり方ですが、オリジナルの先発メーカーが使っているもの、あるいはフルでキャラクタライズされたものに対して、フルキャラクタライゼーションではなくて、部分的な比較だけをして、それを2次と呼んでいる場合もあります。後者は、技術的に突き詰めていくと問題があります。

淵原 確かに一つの項目だけやっつけて、その試験用にそれだけでいいというような使い方をしているケースもあります。

榎山 局方の化学薬品の標準品は、主に赤外吸収スペクトルの同定原薬の定量と製剤の定量の三つの目的で使われています。そのため高精度の定量、結晶形の評価を含めたフルの評価が必要です。しかし製剤だけを対象にしている

業務の場合、原薬を標準品に代えて試験をするということは、ある程度許さないといけないのだと思います。

清原 本当は配布できるのがいいのですよね。ただ、先ほど言ったように、どういうことを担保しなければいけないかという問題点はあると思います。

司会 また標準品に関する議論が始まるので、当財団としても、これはきちっと対応しなくてはならない問題と思っています。

川西 こちらの財団からも参加していただけるようお願いしていると思います。

もう1点、お話ししておいたほうがいいと思っているのは、こここのところPMDAが今の活動等々を含めて、国際展開に向けたロードマップなどを作られています。その中で、日本薬局方に言及されています。PMDAが全体方針の中で医薬品の品質管理に目を向けてくれたことについて、画期的なことと思っています。一般用医薬品及び後発医薬品等の領域に関するロードマップの中で、日本薬局方収載原案の作成及び医薬部外品原料規格原案作成業務の推進という言葉で、収載原案の作成の推進という小さな言葉ですが、こういうのを入れていただいたというのは非常にありがたいことです。さらに国際戦略の一端に日本薬局方のことが挙がっており、ありがたいことだなと思っています。

とはいえ、日本薬局方自体は、PMDA以外のかかなり大勢の関係者の無償の協力により作られているし、そのリソースをうまく使うような形でこれから発展させていくことを考える必要があるのではないかと思います。実行段階のときは関係者とよく検討して、今までの有用な資源はうまく使うようにしたほうがいいのではないかと思います。

司会 私もある意味では画期的なことではないかと思いました。

今後の日本薬局方の新しい流れということでお話を聞いてきて、長い歴史がある日局ですが、いよいよ大きく変

わるのかなという雰囲気というか印象を持ちました。最後にひと言ずついただいて座談会を終わりにしたいと思います。

川西 日本薬局方、たかが薬局方ですが、日本の21世紀の医薬品の品質管理を説明するものというように形に変えていく方向をそろそろ考えたほうがいいのではないかと思います。これはすぐにできるということではありませんけれども、それを考えて、それに添って改善していくことに関しては、関係者の一人として努力したいと思ひますし、関係各位にはくれぐれもよろしくお願いしたいと思います。

清原 日局というのは日本の医薬品の一つの基準です。ですから、どういうものをもって医薬品にするのか、どういう製造方法やどういう管理をするのかということももう少し加えて、皆がそれを読むとか、皆の参考になるという言い方でもいいかもしれませんが、そういうものを目指していただければいいのではないかと。希望として述べさせていただきます。

檜山 薬局方にかけているリソースは、ほかのGMPのガイダンスや審査のガイドライン作りのリソースと比べて圧倒的に多く、また定式化されたルートで、今まで100年以上にわたってやってきました。それだけのリソースをすでにかけているものですから、基本方針、日本の医薬品はどうあるべきかというものを書く場所としてはほかにはないと思いますので、ぜひこれは皆様方の協力のもとに、いいものに変えていくべきだと考えております。よろしくお願いいたします。

司会 3年前の座談会と比べても、取り巻く環境の大きな変化に伴って、日本薬局方の今後かなり変わっていくようです。川西先生を中心に大きなイニシアチブを発揮され、日本薬局方の新しい地平線が見えてくるのではという希望を持たせてくれるようなお話を聞けたと思います。今日は各先生方、ありがとうございました。

<<出席者紹介>>

川西 徹：国立医薬品食品衛生研究所 所長
 1978年 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了(1986年薬学博士)
 1978年 国立衛生試験所安全性生物試験研究センター薬理部研究員
 1991年 同センター病理部室長
 1995年 同試験所生物薬品部室長
 2002年 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
 2006年 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
 2011年 同研究所副所長
 2013年 現職

浦原 尊雄：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員
 1975年 東京大学薬学研究科博士課程修了，薬学博士号取得。
 1975年 住友化学株式会社入社(その後医薬事業部が住友製薬株式会社として分社化)
 1984～1999年 愛媛バイオ工場に勤務
 1995年以来 業界代表として局方委員会及びICHの品質部門に参加
 2005年 住友製薬株式会社 退社
 2005年～2011年 医薬品医療機器総合機構に嘱託(GMPエキスパート)として勤務
 2011年 医薬品医療機器総合機構 専門委員の委嘱を受ける。現任。

檜山 行雄：国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
 1979年 東京大学工学系研究科工業化学博士
 1979年 米国イリノイ大学化学教室研究員
 1983年 米国国立衛生研究所(NIH)研究員
 1987年 米国及び日本のアップジョン(ファルマシア)社 品質部門，製剤開発部門
 2001年 国立公衆衛生院衛生薬学部室長
 2002年 国立医薬品食品衛生研究所薬品部室長
 2011年 国立医薬品食品衛生研究所を定年退職 客員研究員 現在に至る
 2012年 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 研修担当参事

津田 重城：一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 専務理事
 1983年 北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了
 1983年 厚生省入省
 1989年 経済協力開発機構(OECD)派遣
 1992年 厚生省薬務局安全課課長補佐
 2004年 医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課長
 2007年 厚生労働省退職，日本公定書協会学術・研修部長
 2009年 日本公定書協会常務理事
 2012年 現職

Cyclosporine C₂ Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial

Kazumoto Iijima, Mayumi Sako, Mari Saito Oba, Shuichi Ito, Hiroshi Hataya, Ryojiro Tanaka, Yoko Ohwada, Koichi Kamei, Kenji Ishikura, Nahoko Yata, Kandai Nozu, Masataka Honda, Hidefumi Nakamura, Michio Nagata, Yasuo Ohashi, Koichi Nakanishi, and Norishige Yoshikawa, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

Summary

Background and objectives An open-label, multicenter, randomized phase II trial was conducted from July 1, 2005 to March 29, 2011 to compare two protocols for treating children with frequently relapsing nephrotic syndrome using microemulsified cyclosporine.

Design, setting, participants, & measurements Ninety-three children with frequently relapsing nephrotic syndrome were randomly assigned to group A ($n=46$) or group B ($n=47$). In both groups, the 2-hour postdose cyclosporine level was monitored. For group A, the cyclosporine target was set to 600–700 ng/ml for the first 6 months and 450–550 ng/ml for the next 18 months; for group B, it was set to 450–550 ng/ml for the first 6 months and 300–400 ng/ml for the next 18 months. The primary end point was the sustained remission rate. At the end of the study, if there was no difference in safety profile between the two groups and the sustained remission rate in group A was superior to group B with a decision threshold of 8%, then the regimen for group A would be determined the better treatment.

Results Eight children from an ineligible institution, where cyclosporine levels were not measured, were excluded from all analyses. At 24 months, the sustained remission rate was nonsignificantly higher in group A ($n=43$) than group B ($n=42$; 64.4% versus 50.0%; hazard ratio, 0.57; 95% confidence interval, 0.29 to 1.11; $P=0.09$), and the progression-free survival rate was significantly higher (88.1% versus 68.4%; hazard ratio, 0.33; 95% confidence interval, 0.12 to 0.94; $P=0.03$). The relapse rate was significantly lower in group A than group B (0.41 versus 0.95 times/person-year; hazard ratio, 0.43; 95% confidence interval, 0.19 to 0.84; $P=0.02$). The rate and severity of adverse events were similar in both treatment groups.

Conclusion The sustained remission rate was not significantly different between the two treatment groups, but the regimen with the higher 2-hour postdose cyclosporine level target improved progression-free survival and reduced the relapse rate.

Clin J Am Soc Nephrol 9: ●●●–●●●, 2014. doi: 10.2215/CJN.13071212

Introduction

Cyclosporine has been found to be effective for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) or steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children (1–6). Kidney Disease Improving Global Outcomes Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis recommends that cyclosporine or tacrolimus be given as corticosteroid-sparing agents for FRNS children (7). However, tacrolimus is still off label for FRNS in Japan. Therefore, the development of more effective and safer regimens with cyclosporine for FRNS children is important.

A protocol for treating children with FRNS using Sandimmune, an older formulation of cyclosporine, was previously established in Japan (8). In patients who received Sandimmune in a dose that maintained the whole-blood trough level (C_0) at 80–100 ng/ml for the

first 6 months and 60–80 ng/ml for the next 18 months, the estimated sustained remission rate (SRR) was 57% at month 24, and mild chronic cyclosporine nephrotoxicity was found in 20% of patients who underwent renal biopsy after 24 months of treatment.

In 2000, a newer formulation of microemulsified cyclosporine (mCyA; Neoral Novartis, Basel, Switzerland) was introduced in Japan. We previously examined whether treatment with mCyA, titrated by C_0 monitoring with the C_0 target set to the same concentrations mentioned above, was effective and safe in children with FRNS the Japanese Study Group of Renal Disease in Children 07 (the JSRDC07) trial (9). In the JSRDC07 trial, the estimated SRR at month 24 was 58.1%, and mild chronic cyclosporine nephrotoxicity was detected in only 8.6% of patients. Based on these results, the Japanese Society for Pediatric Nephrology

Due to the number of contributing authors, the affiliations are provided in the Supplemental Material.

Correspondence: Prof. Kazumoto Iijima, Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, 5-1 Kusunoki-cho 7 chome, Chuo-ku, Kobe, 650-0017 Japan. Email: iijima@med.kobe-u.ac.jp

(JSPN) recommended mCyA titrated by C_0 monitoring, in which the C_0 target was set to 80–100 ng/ml for the first 6 months and 60–80 ng/ml for the next 18 months, as the standard treatment with mCyA for children with FRNS.

Because cyclosporine is stably absorbed after administration of mCyA, the dose of mCyA can be titrated based on the area under the concentration time curve during the first 4 hours after treatment (AUC_{0-4}) in children who receive kidney transplants (10). It has been reported that the best single-point predictor of AUC_{0-4} is the 2-hour postdose cyclosporine level (C_2) and that C_2 management of mCyA treatment is effective and safe in pediatric kidney transplant recipients (11). One of the clinical benefits of C_2 monitoring, shown in the majority of studies on transplantation, is a reduction in mean cyclosporine dose, which may reduce the rate of adverse effects of cyclosporine, including chronic cyclosporine nephrotoxicity (12). Several reports described the efficacy and/or safety of mCyA treatment with C_2 monitoring, mainly with single daily dose, in children with FRNS (13–20). However, there were few prospective studies to determine appropriate C_2 target with two divided oral doses of mCyA in children with FRNS. In addition, it is not known whether C_2 monitoring or C_0 monitoring is better in children with FRNS.

To address these questions, we first needed to decide on an appropriate treatment protocol for C_2 monitoring in children with FRNS. Therefore, we conducted an open-label, multicenter, randomized phase II controlled trial designed to select a better treatment for FRNS in children by comparing two target cyclosporine C_2 levels (the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children 03 [JSKDC03] trial; University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry: C000000008).

Materials and Methods

Patients

The study was approved by the institutional review board at each center and complied with the Declaration of Helsinki. Written assent was obtained from patients when they were old enough to understand, and written informed consent was obtained from all of their parents.

Patients were registered from 14 centers in Japan (Supplemental Table 1) and randomized to the higher (group A) or lower target C_2 group (group B) between July 1, 2005 and January 9, 2009. To be included in the study, patients needed to (1) have FRNS, (2) be 1–18 years old, and (3) have renal biopsy findings showing minor glomerular abnormalities, diffuse mesangial proliferation, or FSGS within 12 months before enrollment. Patients were excluded from the study if they had been treated with cyclosporine, were pregnant, or had (1) a history of steroid resistance, (2) a creatinine clearance rate of ≤ 60 ml/min per 1.73 m^2 , (3) active infections, (4) secondary nephrotic syndrome, (5) poorly controlled hypertension, or (6) severe liver dysfunction. The last patient visit was on March 29, 2011.

The definitions of nephrotic syndrome (21,22) are as follows. Nephrotic syndrome was defined as urine protein-to-creatinine ratio ≥ 1.8 or above and serum albumin ≤ 2.5 g/dl. Remission was defined as negative protein on urine dipstick test or urine protein-to-creatinine ratio < 0.2 for 3 consecutive days. Relapse was defined as protein $\geq 2+$ on urine dipstick

test for 3 consecutive days. FRNS was defined as two or more relapses within 6 months after initial remission or four or more relapses within any 12-month period. SDNS was defined as relapse occurring two times consecutively during the reduction of the prednisolone dosage or within 2 weeks after its discontinuation. Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) was defined as the daily administration of prednisolone at 60 mg/ m^2 per day that does not lead to remission within 4 weeks.

Trial Design

The JSKDC03 was an open-label, multicenter, prospective, randomized phase II controlled trial. We adopted the selection design proposed by Simon *et al.* (23) and generalized by Sargent *et al.* (24), which is frequently used for the development of antibacterial and anticancer agents, for the comparison of the C_2 monitoring of mCyA in phase II trial setting. The selection design has been used to choose which regimen should be further tested in a phase III trial, typically in limited number of patients. Randomized phase II design does not bring a confirmatory result; however, it has the advantage of being able to evaluate with a uniform evaluation criteria.

The purpose of this trial was to select a better treatment for FRNS in children by comparing two target cyclosporine C_2 levels: a higher target C_2 (group A) and a lower target C_2 (group B). A statistically significant difference in primary end point between the two groups was not required in this trial. The criteria for selection were as follows: when there was no difference in safety profile between the two groups and the SRR at 24 months in group A was superior to the SRR in group B with a decision threshold of 8%, the regimen for group A was selected as the better treatment for FRNS. Otherwise, the regimen for group B was selected. The decision threshold of 8% was set before the start of the study based on a consensus reached by pediatric nephrologists in the JSKDC.

The total sample size was determined as 100. Randomization of the patients into two groups was performed in a 1:1 ratio with a dynamic balancing method. A prestudy calculation of sample size and the method of randomization are described in detail in Supplemental Appendix.

Experimental Intervention

Within 7 days after randomization, treatment with mCyA commenced. mCyA was administered orally at least 15 minutes before meals and started at a dose of 3–4 mg/kg body wt divided into two equal doses. We adjusted each dose of mCyA to the target C_2 ranges by increasing or decreasing it by 20%–30%.

The total duration of mCyA treatment was 24 months. Group A received mCyA in a dose producing a whole-blood C_2 level between 600 and 700 ng/ml for the first 6 months and between 450 and 550 ng/ml for the next 18 months. Group B received mCyA in a dose producing a whole-blood C_2 level between 450 and 550 ng/ml for the first 6 months and between 300 and 400 ng/ml for the next 18 months.

How to determine the target C_2 levels and corticosteroid treatment at the relapse during the study is described in Supplemental Appendix. No patients received corticosteroids as a maintenance therapy. Measurement of cyclosporine

concentrations and other variables is also described in Supplemental Appendix.

After 24 months of treatment, the dose of mCyA was tapered off within 3 months, and all patients were scheduled to undergo renal biopsies.

The use of immunosuppressive agents, except for prednisolone and mCyA, was prohibited during the trial. The experimental intervention was stopped if (1) patients developed FRNS, SDNS, or SRNS after the start of mCyA treatment, (2) patients and/or their parents required the intervention to be stopped, (3) patients developed severe adverse events that required intervention to be stopped, (4) the primary investigator or the institutional review board at each center decided to stop the trial, or (5) patients were not followed up.

End Points

The primary end point was relapse-free survival based on the period of time until the first relapse. There were two secondary end points. One end point was the probability of progression-free survival based on the time until the progression to FRNS, SDNS, or SRNS. The other end point was the relapse rate, which was calculated by dividing the total number of relapses by the total duration of observations for all patients combined.

We also evaluated the rate and severity of development of chronic cyclosporine nephrotoxicity and other adverse events that occurred during the trial. A pathologist on our team (M.N.) evaluated the development of chronic cyclosporine nephrotoxicity, which was defined as cyclosporine-associated arteriopathy and/or cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions showing characteristic striped tubulointerstitial lesions.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed on an intention-to-treat basis. Individuals that did not complete 24 months of the study were still included in the analysis and counted as events. The Kaplan–Meier method was used to estimate the SRR at 24 months after randomization based on the relapse-free survival. The Cox proportional hazard model was used to estimate the hazard ratio and its 95% confidence interval (95% CI) between the groups. These methods and the log-rank test were also used to analyze progression-free survival. The unequal variance *t* test was used to compare the distributions of the average of C₂ and AUC₀₋₄. Fisher’s exact test was used to assess the statistical significance of comparisons at the patient level. All statistical analyses were conducted using SAS 9.1 software (SAS Institute, Cary, NC).

Adverse events corresponding to defined classes were tabulated first for 2 years.

Results

Patients

Between April of 2005 and March of 2009, 94 children with minimal change nephrotic syndrome, diagnosed based on pathologic analysis, were registered. One patient was later found to be ineligible because of not meeting the definition of FRNS; therefore, 93 patients were randomly assigned to two treatment groups (group A, *n*=46; group B, *n*=47). However, eight patients (three patients in group A; five patients in group B) were from an institution deemed ineligible, because C₂ levels were not measured; thus, these patients were excluded from all analyses. Twenty-five patients discontinued the treatment regimen before the end

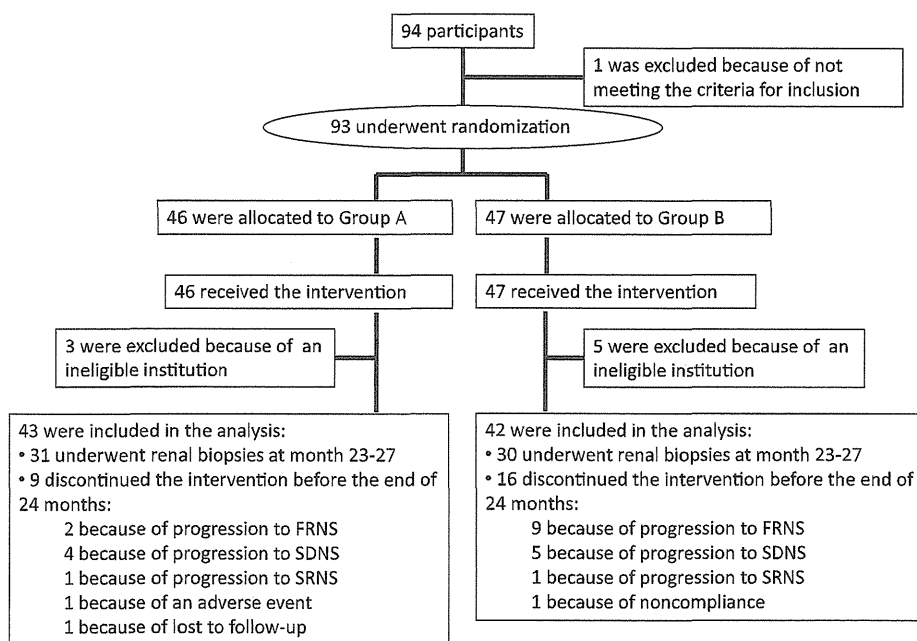


Figure 1. | Flow diagram of the patients. FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome.

of the 2-year study period but were included in the analysis for their time in the study. Eleven patients (two patients in group A; nine patients in group B) discontinued treatment because of progression to FRNS. Nine patients (four patients in group A; five patients in group B) discontinued treatment because of progression to SDNS. Two patients (one patient in group A; one patient in group B) discontinued treatment because of progression to SRNS. One patient (group A) discontinued treatment because of an adverse event, one patient (group A) discontinued treatment because of loss to follow-up, and one patient (group B) discontinued treatment because of non-compliance (Figure 1).

Characteristics of the patients are shown in Table 1. There was no clinically important difference between the two treatment groups.

C₂ and AUC₀₋₄ Levels of Cyclosporine

The mean C₂ levels during the first 6 months, the mean C₂ levels during the next 18 months, and the AUC₀₋₄ levels at 3 and 9 months after randomization were all significantly higher in group A than group B ($P < 0.001$ in all cases) (Table 2). The distribution of exact mean C₂ levels and actual doses of mCyA received by patients in the two groups are shown in Supplemental Tables 2 and 3, respectively.

Efficacy

The primary end point, relapse-free survival, is shown in Figure 2. The estimated SRR 24 months after randomization was 64.4% (95% CI, 48.0% to 76.8%) in group A and 50.0% (95% CI, 34.2% to 63.9%) in group B. The SRR in group A was 14.4% higher than the SRR in group B, which was larger than the decision threshold of 8%; 27 of 43 patients in group A and 21 of 42 patients in group B had not experienced any relapse by the end of 24 months after randomization. The hazard ratio for relapse was 0.57 (95% CI, 0.29 to 1.11; $P = 0.09$). The relapse rates in groups A and B were 0.41 and 0.95/person-year, respectively. The ratio of the two relapse rates was 0.43 (95% CI, 0.19 to 0.84; $P = 0.02$) (Table 3).

The estimated progression-free survival rate at 24 months was 88.1% in group A and 68.4% in group B; seven patients in group A showed progression (two patients to FRNS, four patients to SDNS, and one patient to SRNS), whereas 15 patients in group B showed progression (nine patients to FRNS, five patients to SDNS, and one patient to SRNS). The hazard

Table 1. Characteristics of the patients

Variables	Group A (n=43)	Group B (n=42)
Men	32 (74.4)	31 (73.8)
Age at entry (yr)	7.0±4.3	7.1±3.7
1-5	25 (59.5)	19 (45.2)
6-10	8 (19.1)	14 (33.3)
11-13	6 (14.3)	5 (11.9)
14-18	4 (9.3)	4 (9.5)
Minimal change subtype of NS	43 (100.0)	42 (100.0)
Duration of NS (mo)	18.9±35.5	12.7±15.9
History of SDNS	26 (60.5)	26 (61.9)
Previous treatment with immunosuppressive agent(s)	8 (18.6)	10 (23.8)
Mizoribine	6 (14.0)	9 (21.4)
Cyclophosphamide	1 (2.3)	1 (2.4)
Chlorambucil	1 (2.3)	0 (0)
Total protein (g/dl)	5.9±0.6	5.8±0.7
Albumin (g/dl)	3.4±0.7	3.3±0.7
BUN (mg/dl)	11.5±4.0	12.8±3.4
Creatinine (mg/dl)	0.3±0.1	0.4±0.1
Study baseline eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	122.3±30.6	116.5±21.4

Values are n (%) or mean±SD. NS, nephrotic syndrome; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; eGFR, estimated GFR.

ratio for progression was 0.33 (95% CI, 0.12 to 0.94; $P = 0.03$) (Figure 3).

Safety

The medians (25th and 75th percentiles) of estimated GFRs before mCyA treatment and at month 24 were 119.0 (106.4–130.9) and 116.0 (106.9–129.0) in group A and 114.0 (102.4–125.0) and 121.3 (109.9–134.3) in group B, respectively. There was no difference between the two groups; 61 patients (31 patients in group A; 30 patients in group B) underwent renal biopsies: 60 patients during months 23–27 and one patient at month 31. Two patients in group A (6.5%) and zero patients in group B developed mild to moderate chronic cyclosporine nephrotoxicity (Supplemental Table 4). This difference in the rate of development of chronic cyclosporine nephrotoxicity was not statistically significant.

Table 2. Mean 2-hour postdose cyclosporine levels and areas under the concentration time curve during the first 4 hours after treatment with cyclosporine

Cyclosporine	Group A (Mean±SD)	Group B (Mean±SD)	P Value
C ₂ (ng/ml)			
Months 1-6	566.4±86.9 (n=43)	472.7±73.7 (n=42)	<0.001
Months 7-24	489.5±56.4 (n=40)	382.2±86.8 (n=37)	<0.001
AUC ₀₋₄ (ng·h/ml)			
Month 3	1944.7±487.9 (n=39)	1554.7±462.8 (n=40)	<0.001
Month 9	1704.7±545.2 (n=36)	1316.6±366.0 (n=34)	<0.001

C₂, 2-hour postdose cyclosporine level; AUC₀₋₄, area under the concentration time curve during the first 4 hours after treatment with cyclosporine.