

バイオリジクスの新しい審査体制

國枝 卓

(独)医薬品医療機器総合機構生物系審査部

03-3506-9449、kunieda-takashi@pmda.go.jp

1. はじめに

近年、医薬品・医療機器分野では、バイオ・ゲノムなどの技術を利用した製品が数多く開発されてきている。こうした中で生物由来製品などバイオリジクスの安全性をいかに確保し、国民に安心して提供していくかが重要なポイントとなっている。このため、先般の薬事法改正により、昨年7月から生物由来製品の安全性確保対策のさらなる充実が図られた。また、本年4月に設立された(独)医薬品医療機器総合機構において、生物由来製品の感染等被害救済業務が新たに開始されるとともに、生物由来製品などのバイオリジクスの審査を専ら担当する生物系審査部が新たに発足している。ここでは、バイオリジクスの新しい審査体制につきご紹介することとしたい。

2. バイオリジクスの概念・特徴

「バイオリジクス」は、ワクチン、血液製剤等のいわゆる「生物学的製剤」のみならず、広く生物材料・機能を用いて製造される製品であって、従来の医薬品又は医療用具(機器)の区分を超えた概念と言える。薬事法が規定する「生物由来製品」は、生物由来という特性によるウイルス等感染防止の安全性確保対策のためのもので、「バイオリジクス」はさらに広い概念である。また、敢えて言うならば、現行の薬事法の対象外の医療行為で整理されているものも含まれると考えられる。

バイオリジクスの特徴としては、従来の医薬品・医療機器では求めることが出来なかった効能・効果が期待される反面で、生物由来あるいは複雑な製造方法に起因するウイルス等の感染症や品質不良での副作用などの健康被害の発生や拡大のための特別な対策が必要なことである。また、バイオ・ゲノム時代を迎えて、先端的なバイオリジクス開発の急速な展開が期待されるが、これらを支援する体制や方策の構築も併せて必要なことである。

3. バイオリジクスの新しい審査体制

1) 医薬品医療機器総合機構の設立とその組織

医薬品・医療機器の承認審査の充実・効率化、市販後安全対策の充実、健康被害救済の迅速化などを目的として、本年4月に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。)が設立された。総合機構の組織は図1のとおりであり、全部で14部から構成されている。このうち審査関連は、8つの部と部独立の優先審査調整役からなっている。審査関連の業務は、審査センター長が統括し、これを2名の審議役が補佐している。審査関連組織の新旧対応は図2のとおりで大きな変更は二点ある。一つは、従来治験相談やGCP調査・初回治験届出調査を実施していた治験指導部の業務について、治験相談及び初回治験届出調査が新薬審査各部及び生物系審査部に、GCP調査が信

頼性保証部で行うこととなったことである。これにより治験相談と承認審査が同一組織・チームで行うことが可能となり、より効果的な治験相談が可能となった。もう一つは、従来審査各部で実施していたバイオリジクスに関する承認審査等の業務について、バイオリジクスの承認審査を専ら担当する生物系審査部を設けたことである。これにより、従来審査各部で別々に行われていたバイオリジクスの承認審査が、医薬品だけでなく医療機器も含め、一元的かつ横断的に対応出来るようになった。

図1. 医薬品医療機器総合機構の組織(概要)

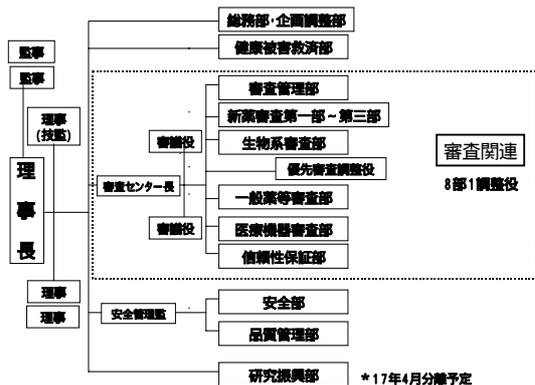
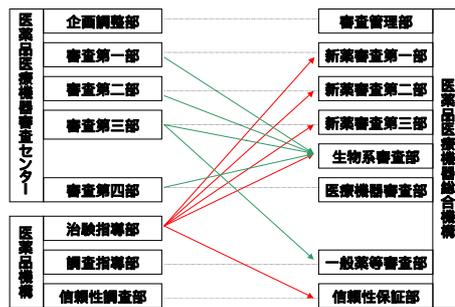


図2. 審査関連組織新旧対応概念図



注)この図は、各部の代表的な業務について、新旧組織の対応関係を示したものであり、それ以外の多くの業務の対応関係については省略している。

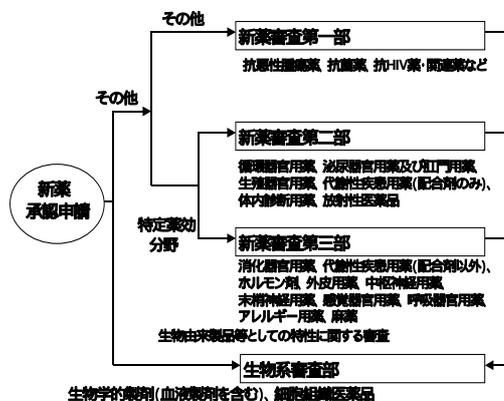
2) 生物系審査部の担当業務

バイオリジクスの審査を担当する生物系審査部の具体的な業務は図3のとおりである。

図3. 生物系審査部の担当業務

- 生物学的製剤、細胞組織医薬品、細胞組織医療機器の承認審査・再審査再評価・治験計画調査
- 新薬審査第1部から3部及び医療機器審査部担当の医薬品・医療機器のうち生物由来製品の特性に関する承認審査等
- 「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」、「細胞組織利用医薬品・医療用具の品質及び安全性確保に関する指針」に基づく承認の事前審査
- 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」に基づく承認・確認の事前審査
- 上記承認審査等に係る対面助言、治験中の副作用報告調査

図4. 新薬承認審査における主担当部門



新薬承認申請の場合、図4のとおりであり、第一に述べたように生物学的製剤、細胞組織医薬品に該当するものであれば、無条件で生物系審査部になる。それ以外の特定の薬効群に該当するものは、新薬審査第二部、第三部の担当となっており、他のどこにも属さないものは、抗悪性腫瘍剤、抗菌剤、抗HIV・関連薬とともに、第一部で担当することとなる。第一部、第二部、第三部で担当する品目に関しても、生物由来製品等の特性についての審査は、生物系審査部で担当することとなる。例えば、抗悪性腫瘍薬である抗体医薬品の場合、新薬審査第一部が主担当部門となるが、生物由来製品等の特性についての審査の担当は、生物系審査部となる。

新薬等の審査は、新薬審査担当部において図5のとおり部長、審査役(課長相当)のもと品質、毒性、薬理、薬物動態、臨床、生物統計を専門とする審査員で構成される審査チ

ーム(1チーム約10名。この中から個別品目ごとに担当審査チームが編成。)により行われ、薬効分野ごとに10を超えるチームがある。生物系審査部では、新薬以外に後発薬や生物由来用具なども担当しており、ワクチン、血液製剤、細胞・組織、生物由来医療機器、遺伝子治療、カルタヘナ、バイオ規格・後発・マルものにわけてチーム(1人が複数のチームを兼任)が出来ている。新薬の承認審査は図6のとおりで、承認申請前の対面助言(任意)を経て、承認申請後は面談、専門協議、面接審査会(承認にかかわる問題がある場合に限る)、審査報告、薬事食品衛生審議会審議(報告)、承認、審査報告等公表という形で進行する。専門協議あるいは対面助言などに参加する外部専門家は、大学・病院・研究所などの各分野の専門家で約700名以上がプールされている。

図5. 審査チームの構成

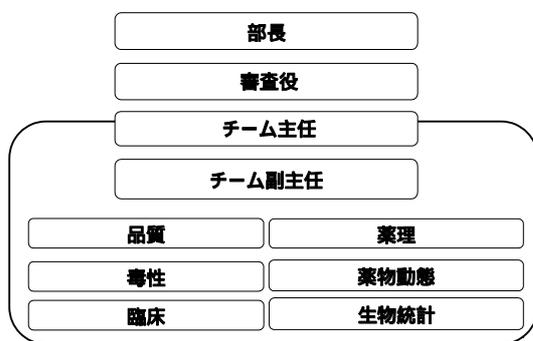
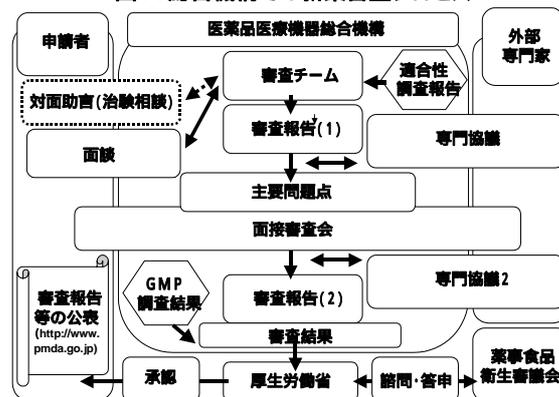


図6. 総合機構での新薬審査プロセス



4. 生物系審査部の現状と今後の方向性

1) 生物系審査部の現状

生物系審査部の現状は、図7のとおりである。

図7. 生物系審査部の現状

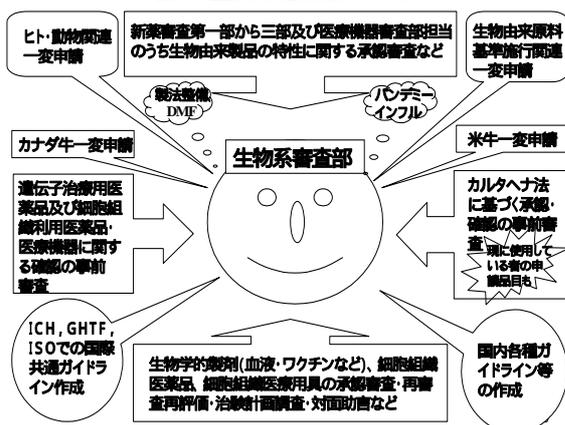
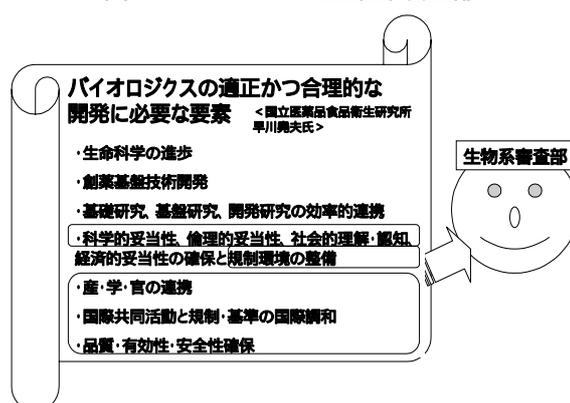


図8. バイオロジクスと生物系審査部



2) 今後の方向性

バイオロジクスは、これまでも疾病の治療・予防において大きな役割を果たしてきたが、今後ゲノム・バイオ時代を迎え、先端的なバイオロジクス開発の急速な展開が期待されており、これらを支援する適切な体制や方策が必要とされている。バイオロジクスの適正かつ合理的な開発に必要な要素として、国立医薬品食品衛生研究所早川堯夫氏は、生命科学の進歩、創薬基盤技術開発、基礎研究、基盤研究、開発研究の効率的連携、科学

的妥当性、倫理的妥当性、社会的理解・認知、経済的妥当性の確保と規制環境の整備、産・学・官の連携、国際共同活動と規制・基準の国際調和、品質・有効性・安全性確保をあげている。バイオリジクスの承認審査を専ら担当する生物系審査部が、これらの要素の中で関与する部分は、図8のとおりで、品質・有効性・安全性確保を中心に関与出来る部分は多く、その責任は重いと考えている。また、直接関与しない部分においても情報の共有化は、研究・開発そして実用化において重要である。

生物系審査部は、設立してまもなく、体制的にも不十分である。今後の方向性としては、ゲノム・バイオやウイルス等の専門的知識・経験を持つ審査担当者の更なる充実を図るとともに、国立医薬品食品衛生研究所や国立感染症研究所と一層の連携を図ることが、まずあげられる。バイオリジクス開発の進展は著しく、審査担当者は審査のみを担当するのではなく、これら研究所で審査に必要な知識・経験に資する研究を行う、あるいは実際の生産現場でバイオ製品の製造・品質管理を経験出来るような機会等も必要と考える。体制の強化により、質を落とすことなく承認審査の迅速化を図ることができ、総合機構の定めた計画の達成も可能となり、審査遅延に伴う申請者の負担が軽減される。

バイオリジクスは、生物由来あるいは複雑な製造方法に起因するウイルス等の感染症対策や品質不良による副作用対策、新しい作用機序に伴う有効性・安全性評価手法の開発などで、通常製品と相違する困難性を伴う。バイオリジクスの開発段階における必要な品質・安全面で留意すべき基本的な要件は、これまでもICH各種ガイドラインや適合性指針などでかなり示されているが、バイオリジクスのめざましい今後の進展とそのもたらす恩恵を考えると、産・官・学が連携し、またICH、GHTF、ISOなどの枠組みも利用した国際的な協力・調和により、品質・安全面での留意事項や有効性・安全性の評価手法をさらに開発していくことが必要で、生物系審査部も積極的に協力することが重要と考える。

バイオリジクスの製造及び市販後段階におけるウイルス等の感染症リスクは、特定生物（生物）由来製品制度、生物由来原料基準、ヒト・動物やウシの関連通知などで安全対策が着実に講じられてきているが、製造・品質管理に資するバイオリジクス専門家や試験・検査機関等の育成などの基盤整備も併せて図る必要がある。また、一般に新薬申請の際の治験例数は安全性等を十分に評価するには限られたもので、特にバイオリジクスについては、その製造方法や作用機序から市販後段階での安全対策の万全を図ることが必要なものも多い。拠点医療機関ネットワークの利用や一定期間（数）の全例調査なども考慮し、早期かつ正確に重要な副作用等の状況把握が出来るような市販後安全対策を安全部との十分な連携のもとで審査段階から作成することが必要と考えている。

バイオリジクスの中でも、特に遺伝子治療や再生医療（細胞治療）は、治療用遺伝子を体内に投与し遺伝子産物を発現させ治療する、あるいは細胞・組織を利用して失われた細胞・組織の機能の再生を図ることにより従来困難であった疾病の治療を行うことが期待されている。他方、こうした研究・開発は、臨床研究の延長でベンチャー企業が行うのが現状では大半であり、新薬等の開発経験も乏しく人的にも限られた体制で、指針で示された検討も不十分なことが多い。生物系審査部としては、指針適合の確認申請や対面助言などにより、開発段階から申請者側と意見交換を進め、今後も効率的な開発、申請後の迅速な審査を行えるようにすることが重要と考えている。現在、国内で承認された製品は皆無で

あり、海外でもごく一部であるが、さまざまなアイデアが実用化をめざして研究・開発中であり、従来型の医療機器との組み合わせも検討されている。これらの研究開発及び実用化促進を図るとともに、製品の品質・安全性の確保と有用性評価を進める上でどのようなやり方が最も適切かの検討も必要と考えている。

開発途中及び承認取得後にバイオロジクスの製法変更を行う必要がある場合に、変更前後の同等性評価等をどのように行うかは重要な問題である。これは、現在検討中である ICH の Q5 E (生物薬品の製造工程変更に伴う同等性・同質性評価) により基本的な考え方の国際的なコンセンサスが形成されることとなるが、個別品目の変更に際しての評価プロトコルやこれに従って実施した試験結果の判断などに関する相談体制などの充実を今後更に図っていく必要があると考える。平成 17 年 4 月の改正薬事法の施行では、製造承認から販売承認制度に移行するとともに、原薬承認が廃止され、また製剤承認の際に GMP 適合が要件とされた。このため 4 月以降申請の製剤承認申請書には、原薬に関する事項及び原薬・製剤の製造場所の記載が求められ、これに併せ、新薬承認申請で義務化されている CTD などを参考に、特に後発品や古い承認品についても従来よりもかなり詳細な製造方法とする記載整備が必要となっている。軽微変更届出も導入されるが、バイオロジクスは、製法変更による品質・安全性や有効性の影響評価が通常の化学薬品にくらべ難しく、またその多様性から軽微変更の範囲を一律規定することが困難なため記載事項変更の多くは一変申請の対象となる。今後製法変更の一変申請及びそれに関連する相談の増加が予測され、その意味でも相談・審査体制の充実が急務である。

バイオ・ジェネリックの関心が高まっており、FDA/CBER でのワークショップなども開催され、欧米では、既に実際に承認申請されたものもある。バイオ・ジェネリックでどの程度の試験が必要かとの議論は、製法変更に伴う同等性評価等と類似点が多いが、申請者が比較する製品(この場合、先発品)の製法・品質などの具体的詳細を把握していない点で大きな相違がある。糖鎖の有無等を含む構造の複雑さの程度と、物理化学的及び生物学的な種々の分析手法による品質特性解析や薬物動態などでの比較により、必要となる非臨床及び臨床試験の内容や規模もある程度整理されるものと考えるが、対象とされる疾病や投与方法・期間などの要因もあり、またこれまでこのような審査経験も乏しいことから、個別品目ごとに十分吟味した対応が必要である。いずれにせよ今後バイオ・ジェネリックの登場に備えた相談・審査体制が必要と考えている。

5. おわりに

バイオロジクスの医療における重要性は今後さらに拡大することが期待されており、その安全性・有効性等の確保と適正な開発支援において、承認審査等を専ら担当する生物系審査部の果たす役割は重い。審査体制のさらなる充実を図るとともにコミュニケーション改善等による審査過程の透明化を進め、より迅速かつ信頼性のある審査システムを構築し、医薬品医療機器総合機構の使命である「より有効で、より安全な医薬品や医療機器などをより早く国民の皆様に」を果たすべく努力したい。

(注)本文中の筆者の意見にかかわる部分は、あくまでも個人的な見解で(独)医薬品医療機器総合機構を代表するものではない。