

日本薬局方を巡る環境の変化

◆ 局方の国際的な環境

- ◆ 従来は 日本薬局方の国際活動=日米欧の三薬局の調和=PDG であった
- ◆ 欧米薬局方とアジア、南米諸国等の薬局方との交流の活発化

これからは？

19

USPやEPの国際活動

- ◆ USP: 中南米(施設開設)、西欧(事務所開設)、東欧(審査期間とMOU)、中東・北アフリカ(国際会議開催)、東アジア(施設開設およびMOU)、南アジア(施設開設およびMOU)との交流を実施
- ◆ EP: 韓国KFDA(食品医薬品庁)及びNIFDS(国立食品医薬品安全性評価研究所)、中国NIFDC(国立食品医薬品管理研究所)との間でMOU

20

局方の国際会議の開催

◆ International Meeting of World Pharmacopoeias

WHOが提案者となった国際、地域、国別薬局方が参加する国際会議

Good Pharmacopoeial Practice (GPhP)の作成

◆ The Global Summit of Pharmacopoeias

中国薬局方CPとUSPが提案者となった薬局方の国際会議

局方収載医薬品データベースの作成

21

ご静聴有り難うございました



22

バイオ医薬品の工程開発・管理、並びに、規格及び試験方法に関する研究

分担研究者 川崎ナナ
 協力研究者 橋井則貴
 協力研究者 日向昌司
 協力研究者 栗林亮佑

24年度の成果

1. 抗体の糖鎖部分のリスク分析手法として、グリコフォームと血中安定性を評価する手法を開発した
2. CHO細胞を用いて抗体を試験的に製造し、HCPの同定を行った

日本及び海外における Bioanalysis Method Validation (BMV) 関連のガイダンス

年	内容	発行元
1991	生物製剤試験ガイドライン(製薬業界等)	
1992		Shah et al. Analytical Methods Validation Pharm. Res. 9, 538-542 AAPS/CDAS/PharmBioAC
1996	トキシコキネティクス(毒性試験)における全身的暴露の評価に関するガイドライン(GM 204)	
1997	分析値バリデーションに関するテキスト(ICH Q2A/B) 医薬品の安定性に関する試験の実施の基準に関する省令(省令第141号) 生物医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(省令第141号)	OSCD principle of GLP (revised) ICH Q2A, B
1998	糖鎖分析の一般指針について(医薬品省令第10号) ICH E8) 非臨床薬物動態試験ガイドライン(医薬品省令第10号)	ICH E8
2001	医薬品の臨床薬物動態試験について(医薬品省令第96号, ICH E6の参考資料)	IEA, Guidance for Industry (E6: Good Clinical Practices)
2007		AAPS/CDAS White Paper
2008	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(厚生省令第114号) 医薬品の安定性に関する試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(厚生省令第114号) 医薬品の生物学的同等性試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(厚生省令第114号)	
2009		EMA, Draft Guideline on Validation of Biopharmaceuticals
2010		Global Bioanalytical Consensus (GBC)
2011		EMA, Guidance on bioanalytical method validation
2012	BMV指針案 JBF Suggestion Task Force	

これまで、日本にBMVに関する詳細なガイドラインはなかった。 2nd JBF Symposium 資料一頁改定

Large molecules のバイオアナリシスに用いられる方法

- FDA及びEMAのガイダンス、並びにGBCにおけるHarmonization Teamのテーマで取り上げられている方法はLigand binding assayのみ
- 一方、6th WRIB では、LC/MSによるlarge molecules の分析についてディスカッションされた。

White Paper
 For report order, please contact report@fda.gov

2012 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis and Alignment of Multiple Guidelines

Deliberate Discussions, Recommendations & Consensus Points

LC-MS topics:
 1. Reference Standards
 2. Bioanalytical Report Writing
 3. Large Molecule Bioanalysis by LC-MS
 4. Assay specificity and stability with co-administered drugs
 5. Incurred Sample Reanalysis (ISR)
 6. Dried Blood Spots

Bioindi DeSiva et al. 2012 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis and Regulatory Agencies' Alignment towards Multiple Harmonized Bioanalytical Guidance/Guidelines, Bioanalysis 2012;14(18):2113-26

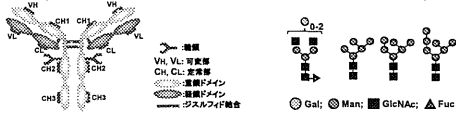
BMVガイドライン指針案(JBF案, 2013年3月)

2. 適用

本ガイドラインは、対象薬物又はその代謝物のトキシコキネティクス試験及び臨床試験における生体試料中薬物濃度の定量に用いられる分析法のバリデーション並びに当該分析法を用いた実試料分析に適用するものとする。対象薬物は低分子化合物を中心とし、主に液体クロマトグラフィー (liquid chromatography, LC)、ガスクロマトグラフィー (gas chromatography, GC)、又はそれらと質量分析法 (mass spectrometry, MS) を組み合わせた分析法を対象とする。なお「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月26日厚生省令第28号)の対象とならない非臨床試験で使用される分析法については、当該ガイドラインの対象ではないが、当該ガイドラインの内容を参考に必要なバリデーション等を実施することを妨げるものではない。

今後、高分子及びバイオマーカーのバイオアナリシスに関する指針案作成も開始される予定

抗体の糖鎖はクリアランスに影響する



Author(s)	Antibody	Fc glycan studied	Host	Effect on clearance
Garate et al. ¹⁴	Human	Oligomannose	Human	Oligomannose rapidly cleared
Chan et al. ¹⁵	Human	All glycans	Human	No impact on clearance
Jones et al. ¹⁶	Fcγ2b with TNF receptor	Terminal N-acetyl glucosamine	Human cynomolgus	Terminal N-acetyl glucosamine is rapidly cleared
Kend et al. ¹⁷	Fcγ2b with TNF receptor	Terminal N-acetyl glucosamine	Human	Terminal N-acetyl glucosamine is rapidly cleared
Wright and Blumberg ¹⁸	Chimeric mouse/human	Oligomannose	Mouse	Oligomannose rapidly cleared
Chandler et al. ¹⁹	Chimeric mouse/human	Fucosylated vs. non-fucosylated and oligomannose	Mouse	Oligomannose rapidly cleared. No difference between fucosylation
Ellou et al. ²⁰	Human	Non-fucosylated oligomannose	Mouse	No impact on clearance
McDonald et al. ²¹	Human	Complete or high-mannose oligomannose	Mouse	No impact on clearance
Newark et al. ²²	Mouse	Gal (NG2F) vs. H2AF	Mouse	Gal has longer half life
Wang et al. ²³	Mouse	Aglycosylated vs. glycosylated	Mouse	Aglycosylated is rapidly cleared

グリコフォームごとのバイオアナリシスが必要

参考文献: Alessandri, L. et al., MAb, 2012, 4(4):509-20
 Increased serum clearance of oligomannose species present on a human IgG1 molecule.

抗体医薬品のバイオアナリシスに用いられる方法

	Ligand binding assay (protein bioanalysis)	Assay based on mass spectrometry (peptide bioanalysis)
手法	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA • RIA • ECL 	<ul style="list-style-type: none"> • LC/MS/MS (SRM/MRM)
課題	<ul style="list-style-type: none"> • 対象薬物検出用抗体の作製に2-3ヶ月 • 対象薬物検出用抗体の特異性 • 試料中の抗薬物抗体の影響 • 操作性 • グリコフォームごとの解析はできない 	<ul style="list-style-type: none"> • Matrix Effects • Carry-over effect • 高感度分析のためのナノフローHPLCが必要 • Folded/unfoldedタンパク質を区別できない • グリコフォームごとの解析はできない

血液中の抗体医薬品を簡便且つ迅速に回収する技術

参考文献
 Kay, R.G., et al., Bioanalysis, 2012, 4(8):857-60
 Thway, T., et al., J Pharm Biomed Anal., 2010, 51(3):626-32
 Timmerman, P., et al., Bioanalysis, 2012, 4(6):827-31

60th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics
(第60回米国質量分析学会) 参加報告 日時: 2012年 5月20~24日
5/21 1日目 a.m. 場所: バンクーバーコンベンションセンター

タンパク質関連ポスター発表(288演題)の内訳
(総演題数: 2863演題)

Protein Therapeutics Quantitative Analysis, 20

Bioanalysis in R&D: Regulatory Submission Challenges and Opportunities

目的

抗体(抗TNF- α 抗体)に対して、親和性、特異性、及び頑健性が高いペプチドカラムの開発

↓

抗体医薬品のグリコフォームごとの体内動態解析に応用する

・なぜ抗TNF- α 抗体か？

- 既に複数の抗TNF- α 抗体医薬品(インフリキシマブ, アダリムマブ, ゴリムマブ)が上市されている。
- 今後、バイオ後続品が開発される可能性がある。

・ペプチドをカラムの担体として使用する利点

- 化学合成が可能のため、安価である。

1. 親和性ペプチドのスクリーニング法

①抗体固定化ゲルの作成
抗TNF α 抗体 → ゲルに固定化 → 抗体固相化ゲル

②ペプチドライブラリーの作成
原料による断片化 → ペプチド断片化

③抗体と結合するペプチドの選別
混合 → (1) 結合しないペプチドの除去 (2) 結合したペプチドの回収

④ペプチドの同定
LC/MS

1. LC/MSIによる親和性ペプチドの同定

表1 抗TNF- α 抗体親和性ペプチド同定結果

Peptide	配列	位置	m/z	charge	Observed MW (monoisotopic)	Theoretical MW (monoisotopic)
Peptide 1	IAVSYQTK	83-90	455.26	2+	908.51	908.50
Peptide 2	TFSDKPVAFVYANPQAEGLQWLNR	7-32	728.65	4+	2910.60	2910.52
Peptide 3	ANALLANGVELR	33-44	620.86	2+	1239.72	1239.69
Peptide 4	YVANPQAEGLQWLNLR	16-31	911.99	2+	1821.98	1821.95
Peptide 5	YNLSIAK	91-98	429.28	2+	856.56	856.55

抗TNF- α 抗体親和性ペプチド及びペプチドカラム

(A) CGSGSGSIAVSYQTK
リンカー 親和性ペプチド

(B) 合成ペプチド

TSKgel Tresyl-5PW カラム → 洗浄 → 4℃で一晩反応 → フロッキング → 洗浄 → ペプチドカラム

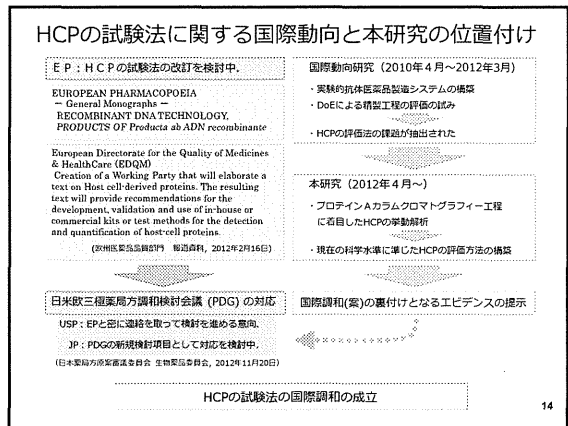
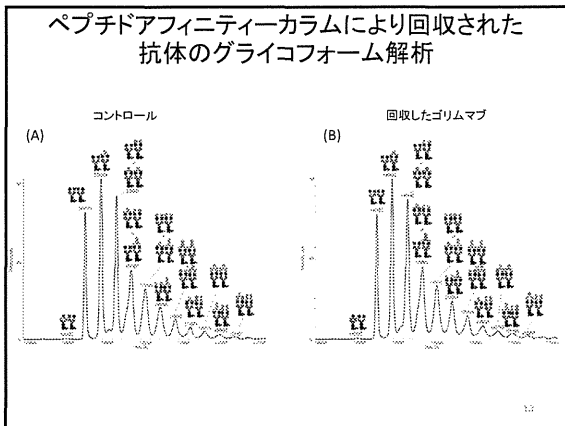
図3 抗TNF- α 抗体親和性ペプチド及びペプチドカラムの作製法
(A), 合成ペプチドのアミノ酸配列; (B), ペプチドカラムの作製法

ペプチドアフィニティカラムを用いた血漿中からの抗TNF- α 抗体の回収

(A) Plasma + Anti TNF- α antibody
Adalimumab, Infliximab, Golimumab

(B) Plasma
Peptide column, Protein A column

Control, Wash, Elution



EUROPEAN PHARMA COEPIA General Monographs

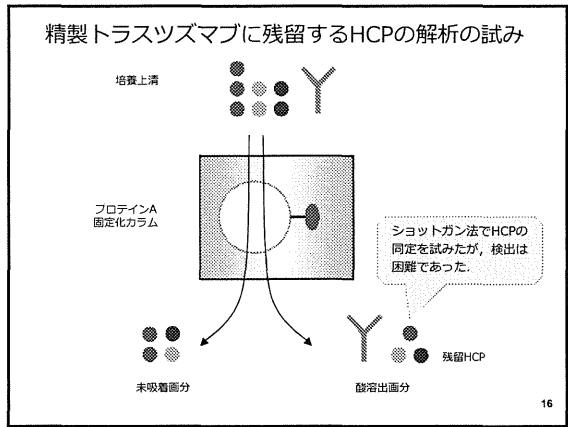
RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY, PRODUCTS OF Producta ab ADN recombinante

Host-cell-derived proteins.
Host-cell-derived proteins are detected by immunochemical methods, using, for example, polyclonal antisera raised against protein components of the host-vector system used to manufacture the product, unless otherwise prescribed. The following types of procedure may be used: liquid-phase displacement assays (for example, radio-immunoassay), liquid-phase direct-binding assays and direct-binding assays using antigens immobilised on nitrocellulose (or similar) membranes (for example, dot-immunoblot assays, Western blots). General requirements for the validation of immunoassay procedures are given under 2.7.1. *Immunochemical Methods* In addition, immunoassay methods for host-cell contaminants meet the following criteria:

— **Antigen preparations.**
Antigens are raised against a preparation of antigens derived from the host organism, into which has been inserted the vector used in the manufacturing process that lacks the specific gene coding for the product. This host cell is cultured, and proteins are extracted, using conditions identical to those used for culture and extraction in the manufacturing process. Partly purified preparations of antigens, using some of the purification steps in the manufacturing process, may also be used for the preparation of antisera.

— **Calibration and standardisation.**
Quantitative data are obtained by comparison with dose-response curves obtained using standard preparations of host-derived protein antigens. Since these preparations are mixtures of poorly defined proteins, a standard preparation is prepared and calibrated by a suitable protein determination method. This preparation is stored in a stable state suitable for use over an extended period of time.

— **Antisera.**
Antisera contain high-avidity antibodies recognising as many different proteins in the antigen mixture as possible, and do not cross-react with the product.

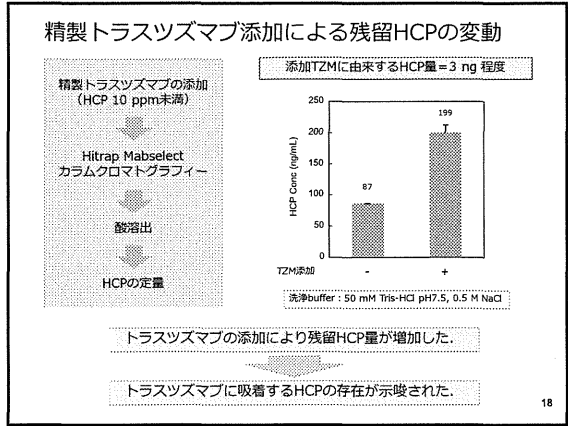


精製トラスツズマブに残留するHCPのショットガン解析の試み

- LC/MSでタンパク質同定が確実に行える量
20 fmol (分子量5万の場合: 1 ng)
- 精製TZM中のHCP: 160 ppm (16 ng / 100 μg)

↓

- TZM以外のフラグメントは検出されなかった。
- HCPは複数の分子種の混合物である。したがって、分子種あたりの含量は少ないため、同定できなかったものと考えられた。



まとめ

24年度の成果

1. 抗体の糖鎖部分のリスク分析手法として、グリコフォームと血中安定性を評価する手法を開発した。
2. CHO細胞を用いて抗体を試験的に製造し、HCPの同定を試みた

25年度の計画

1. 抗体のグリコフォーム分布と血中半減期の関係を明らかにする。
2. HCPを同定し、精製方法と残存するHCPの関係を明らかにする

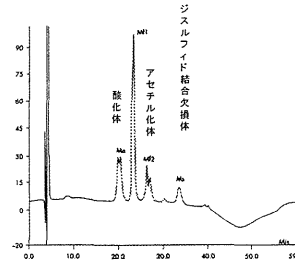


管理すべき抗体の糖鎖構造及びHCPを明らかにし、それらの管理手法を考察する。

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための
規制の国際調和の推進に係わる研究

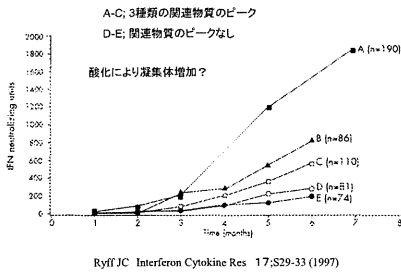
バイオ医薬品の目的物質由来不純物が
免疫原性に及ぼす作用に関する研究
生物薬品部 新見伸吾

IFN- α 2AのRP-HPLC



Hochuli E Interferon Cytokine Res 17; S15-21 (1997)

異なったIFN- α 2a製剤の抗体価の平均



Ryff JC Interferon Cytokine Res 17;S29-33 (1997)

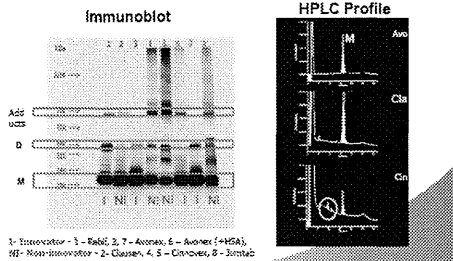
Table 2
Excipients of the three interferon (IFN)- α formulations and the IFN beta-1a standard

	Stabilizers	Buffer
Current IFN formulation	D-Mannitol Human serum albumin	0.01 M sodium acetate
IFN-1	Polysacchar 188 Lysine	0.01 M sodium acetate
IFN-2	D-Mannitol Benzyl alcohol L-Methionine Polysacchar 188	0.01 M sodium acetate
IFN beta standard	None	50 mM sodium acetate
IFN-Redif [®] New Formulation	None	None

Jaber A et al. J Pharm Biomed Anal 43(4) 1256-1261 (2007)

臨床第三相試験における中和抗体の陽性率
48週 Current IFN formulation 24.4% New formulation 13.3%
48週における高い中和抗体(>1000 NU/mL)
Current IFN formulation 19.5% New formulation 11.1%
Giovannoni G et al. Clin Ther 29 (6) 1128-45 (2007)

Different IFN- β products



HSAを含むIFN- β はHSAを含まないIFN- β に比べて高分子量の凝集体含量が多い。
Robin Thorpe Immunogenicity summit 2011

Antibodies and Adverse Effects - EPO

>60 PRCA cases identified in Thailand. 14 EPO products marketed. Link to product(s) ?

PRCAの出現頻度
コビ-2668人に1人
先発品: 10万人ICD~5人

Safety Study for Binocrit Suspended
- No increased immunogenicity from IV use in patients with renal anaemia or SC use in cancer patients (both licensed)
- Postmarketing SC trial in previously untreated renal anaemia patients: two cases of neutralising Ab

Pure red-cell aplasia and anti-EPO antibodies in patients treated with EPO (EPREX)

2002 - 13 cases in CRF patients, rapid development of severe transfusion dependence within months of therapy, resistant to other EPO products.
Pre 1998 - 2/3 cases
1998 to June'05 - 265+ cases worldwide

Cause(s) ?

Binocrit approved - 2007
Rigorous physico-chemical, biological characterisation & clinical trial data
Brockmeyer & Seidl (2008) Biologicals

Casadevall et al - NEJM 2002; 346 : 469-475

Robin Thorpe Immunogenicity Summit 2011

エポエチン製剤の等電点電気泳動のウエスタンブロット

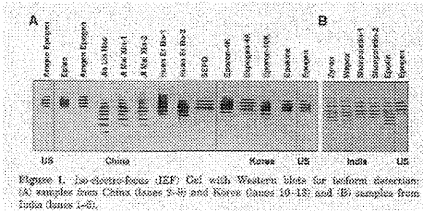
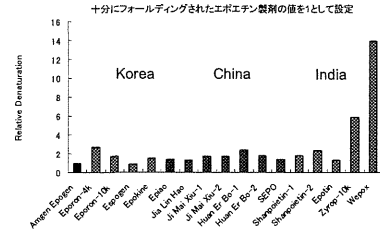


Figure 1. Isoelectric focus (IEF) Gel with Western blots for isoform detection (A) samples from Korea (Classes 8-9) and Korea (Classes 10-12) and (B) samples from India (Classes 1-2).

エポエチン製剤先発品とそのコピーでは等電点電気泳動のパターンが異なる。したがって、アイソフォームの分布は両者で異なる。

Park SS et al. J Pharm Sci 98(5) 1688-99 (2009)

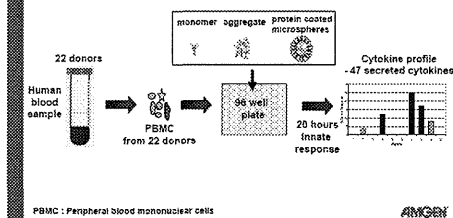
エポエチン製剤の相対的な変性 (アンフォールディングを認識する9G8A抗体を用いたアッセイ)



コピーのエポエチン製剤のほとんどで値が1を超えている。製造工程、ハンドリング、保存条件等が先発品と比べて適切ではないためアンフォールディングされている可能性が考えられる。

Park SS et al. J Pharm Sci 98(5) 1688-99 (2009)

Experimental Design for Assessing the Potential Innate Immune Response using an *In Vitro* PBMC Assay



PBMC: Peripheral blood mononuclear cells

AMGEN

Vibha Jawa Protein Aggregation and Stability part of the Eight Annual PEGS Summit

Aggregate Characteristics (Number of Particles in the 2-10 μ m Range and a Folded Conformation) are Associated with a Response in PBMC

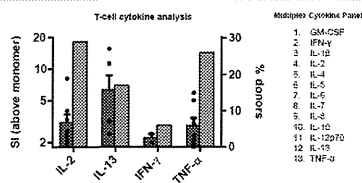
Molecule	Stress treatment	Response of PBMC	Particle concentration < 2 μ m	2-10 μ m	> 10 μ m	Folded secondary structure	Positive
microspheres	control	+++	+++	ND	ND	100%	+++
	epo-20h	+++	+++	+++	22%	100%	+
	epo-3d	+++	+++	+++	28%	100%	+
mAb1	eSCpH 8.5	+++	+++	+++	24%	100%	+++
	svTage-sv*	+++	+++	+++	32%	100%	++
	monomer	+	+	+	ND	100%	+
mAb2	epo-20h	+++	+++	+++	33%	100%	+++
	epo-3d	+++	+++	+++	33%	100%	+++
	eSCpH 8.5	+++	+++	+++	32%	100%	+++
mAb3	epo-20h	+++	+++	+++	33%	100%	+++
	epo-3d	+++	+++	+++	33%	100%	+++
	eSCpH 8.5	+++	+++	+++	33%	100%	+++
monomer	ND	-	-	-	100%	-	

+++ statistically insignificant
++ not tested
ND: not detected

AMGEN

Vibha Jawa Protein Aggregation and Stability part of the Eight Annual PEGS Summit

Aggregation of mAbs Enhances the Secretion of T-cell Effector Cytokines

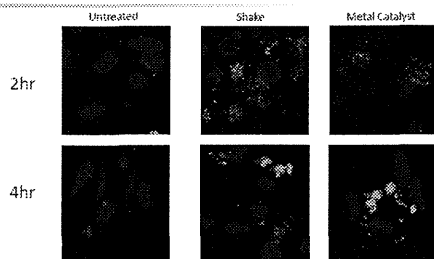


Results are shown as the average SI and standard deviation of the population.

AMGEN

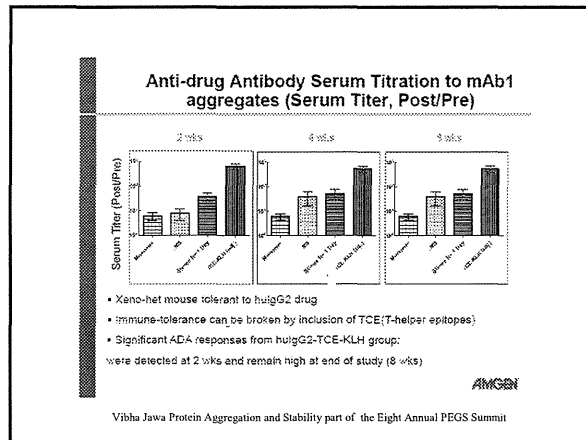
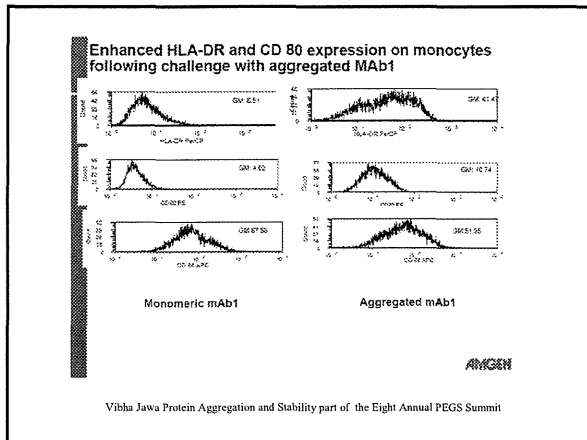
Vibha Jawa Protein Aggregation and Stability part of the Eight Annual PEGS Summit

Study 2 Uptake by DC: IgG Aggregate Labelled with Alexa 488



DCIにおけるIgGの取り込みは単量体より凝集体のほうが高い。

Matthew Baker Immunogenicity part of the Eight Annual PEGS Summit



結論

- IFN- α 、IFN- β 製剤において賦形剤として添加されたHSAが酸化され、製剤との複合体形成により生じた高分子量の凝集体が抗体産生を促進する可能性が示された。
- コピーのエポエチン製剤において先発品との何らかの品質特性の違いにより抗体産生が増加する可能性が示された。
- 粒子径が2~10 μ mの部分的にフォールディングされた凝集体が抗原提示細胞への取り込み増加及び成熟化、T細胞によるサイトカインの産生促進を介して抗体産生を促進する可能性が示された。

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
 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究
 平成24年度班会議(平成25年2月8日)

分担研究課題

バイオ後続品の評価に関する研究

生物薬品部 第二室 石井明子

報告事項

1. 背景: バイオ後続品製品開発とガイドライン策定の国際的動向
2. バイオ後続品ガイドラインの国際比較
3. 日本におけるバイオ後続品の開発・審査の迅速化に関する課題の考察

背景

バイオ後続品製品開発の国際的動向

2010年までに欧州で13製品、日本で2製品の承認
 → バイオシミラー/バイオ後続品開発・承認の本格化

バイオ後続品ガイドライン策定に関する国際的動向

欧州・・・2003年から現在まで、継続的にガイドライン策定/改訂が進む
 日本・・・2009年に指針策定
 米国・・・2010年にBPCL法成立、2012年にガイダンス案公表
 諸外国でもガイドライン作成が進む

製品開発、承認審査の経験に基づく知見の蓄積
 → バイオシミラー規制環境のアップデートが続く現状

- 最新の国際的動向をもとに、日本でのバイオ後続品開発・承認審査における課題を抽出
- 対応の考察、及び、解決策の提示

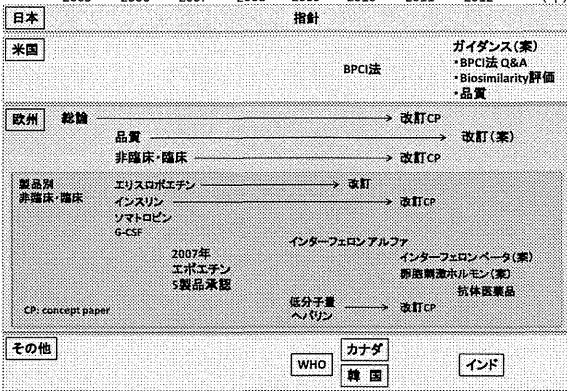
日米欧で承認されたバイオ後続品/バイオシミラー

一般名	参照品 商品名	バイオ後続品/バイオシミラー 商品名		承認年 欧州 米国 日本
		承認企業	承認年	
somatropin	Genotropin	Omnitrope	成長ホルモン分泌 不全症身長促進	Sandoz 2006 2006 -
somatropin	Humatrope	Valtropin	不全症身長促進	BioPartners, LG Life 2006 <2007> -
ソマトロピン	ジェトロピン	ソマトロピンBS皮下注「ザンド」	ザンド	- 2008
	Eprex/Enryo	Binocrit	腎性貧血	Sandoz 2007 -
	Eprex/Enryo	Epoetin alfa Hexal	腎性貧血	Hexal Biotech 2007 -
	Eprex/Enryo	Abscamed	腎性貧血	Medicine Arzneimittel 2007 -
epoetin zeta	Eprex/Enryo	Silapo	腎性貧血	Stada Arzneimittel 2007 -
epoetin zeta	Eprex/Enryo	Retacrit	腎性貧血	Hospira 2007 -
エポエチン (エポエチン カップ アルファ(後続1))	エスポー	エポエチン アルファBS注「JCR」	日本タカミカリサーチ	- 2010
filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	がん化学療法による 好中球減少症	Teva Generics 2008 -
filgrastim	Neupogen	Ratigrastim	がん化学療法による 好中球減少症	Ratiopharm 2008 -
filgrastim	Neupogen	Biograstim	がん化学療法による 好中球減少症	CT Arzneimittel 2008 -
filgrastim	Neupogen	Zarzio	がん化学療法による 好中球減少症	Sandoz 2009 -
filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	がん化学療法による 好中球減少症	Hexal Biotech 2009 -
filgrastim	Neupogen	Nivostim	がん化学療法による 好中球減少症	Hospira 2010 -
フィルグラスチム	グラン	フィルグラスチムBS注「モナダ」、開「F」	特田 富士	- 2012

フィルグラスチムBS注 (日本化薬、ラバ製薬) 2013年1月31日 卸会で承認

バイオ後続品/バイオシミラーに関するガイドライン整備の国際動向

2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 (年)



報告事項

1. 背景: バイオ後続品製品開発とガイドライン策定の国際的動向
2. バイオ後続品ガイドラインの国際比較
3. 日本におけるバイオ後続品の開発・審査の迅速化に関する課題の考察

海外バイオシミュラーガイドラインとの比較に基づく
日本のバイオ後続品指針および現状の特徴に関する考察

- ▶ 海外ガイドラインと概ね同じ方向
- ▶ 参照品を日本承認製品に限定している
- ▶ 臨床試験における非劣性試験の適用可能性に関する記載がない
- ▶ 免疫原性評価について、具体的な期間などは明示されていない
- ▶ 代替・混用に関する記載があるが、運用実態が不明
当該(製造販売後)調査期間においては、患者対象のレーサビリティを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある。
- ▶ バイオ後続品の命名ルールが確立している

課題考察1 指針のアップデートにより規制側が方向を示すことで、
バイオ後続品の開発・承認審査の迅速化につながる可能性
(国際調和にも近づく?)

バイオ後続品 日本における開発動向

薬品名	開発名	製薬名	開発企業
関節リウマチ			
抗TNF抗体	アダリムマブ	ヒュミラ	・協和発酵キリン富士フィルムバイオロジクス
抗TNF抗体	インフリキシマブ	レミケード	・韓国セルトリオン+日本化薬 ・韓国アプロジェン+日医工+サノフィ
TNFRFc	エタネルセプト	エンブレル	・第一三共
腫瘍			
抗CD20抗体	リツキシマブ	リツキサン	・第一三共 ・韓国アプロジェン+日医工
抗HER2抗体	トラストズマブ	ハーセプチン	・韓国セルトリオン+日本化薬 ・韓国アプロジェン+日医工
抗VEGF抗体	ベバシズマブ	アバステン	・協和発酵キリン富士フィルムバイオロジクス
G-CSF			・横浜バイオリサーチアンドサブライ
ERL506エチン			・ニプロ+東洋紡 ・横浜バイオリサーチアンドサブライ
細胞刺激因子			・JCR+あすか製薬
インターフェロン-2 アルファベータ			・JCR+あすか製薬
α ₁ グロブリン			・JCR
グルコセラロゲゼ			・JCR

関節リウマチ治療薬の一日あたり薬剤費

	インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ	エタネルセプト	トシズマブ	アバステプト
一般名	インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ	エタネルセプト	トシズマブ	アバステプト
販売名	レミケード	ヒュミラ	シンボニー	エンブレル	アクテムラ	オレンシア
承認年	2002年	2008年	2011年	2005年	2005年	2010年
主な製剤	100mg 点滴静注用	40mg 皮下注用	30mg 皮下注用	25mg 皮下注用	400mg 点滴静注用	250mg 点滴静注用
2012年 薬価	100,539円	71,097円	142,184円	15,501円	88,094円	33,467円
用法用量 (維持量)	8週毎 3mg/kg	2週毎 40mg	4週毎 50mg	週2回 25mg	4週毎 6mg/kg	4週毎 500mg
1日当 り薬剤費	3,591円 ^{*1}	5,078円	5,078円	4,429円	3,146円 ^{*2}	3,819円 ^{*3}

Cf. メトトレキサート(リウマトレックス*) 1日あたり薬剤費 898円

*1 体重65kg未満の場合
*2 体重50kg以下の場合
*3 体重60kg未満の場合

中沢真也 日経メディカルオンライン 患者視点のリウマチ診療 レポート 2013.1.22 を元に作成

抗体医薬品のバイオ後続品開発が活発化
→ 日本には品目別ガイドラインがない

課題考察2 (平成25年度の課題)

抗体医薬品後続品の評価に関する考え方の整理

- ・同等性/同質性評価(品質・非臨床・臨床)
- ・品質特性と生物活性, PK, PD, 有効性, 安全性の関連付け

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための
規制の国際調和の推進に係わる研究

—先端バイオ医薬品規制に関する研究—

遺伝子細胞医薬部 内田 恵理子

2013.2.8

1

先端バイオ医薬品規制に関する研究・研究計画

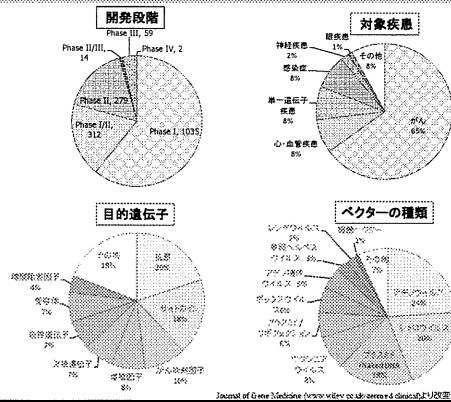
先端バイオ免疫制御製品について、海外での規制や有効性・安全性評価の指標を調査する。種々のアッセイ法の有用性と問題点、免疫抑制状態の評価指標など、国際調和に必要な要素を示す

今年度

先端バイオ免疫制御製品のうち、遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製品に関する国内外の開発動向と規制状況等を調査

2

遺伝子治療の現状



3

臨床開発後期の遺伝子治療薬(例)

薬名 (開発名・開発者)	ベクターの種類	目的遺伝子	適応症	開発段階
allipogene tiparivovec	AAV1	LPL (S447Xバリエント)	LPL欠損症	承認 (EU 2012年)
velimogene aliplasimid (Allovecitin-7)	プラスミド/DMRIE:DOPE複合体	HLA-B7/ β 2ミクログロブリン	転移性メラノーマ	Phase III
bepermingene perplasmid	プラスミド	HGF	重症下肢虚血	Phase III (日本)
alferminogene tadenovec	5型アデノウイルス	FGF-4	冠動脈疾患	Phase III
talimogene laherparepvec (OncoVEX)	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	メラノーマ, 乳腺がん	Phase III
(TK)	レトロウイルス	HSV-TK/ALNGFR	白血病 (GVHD予防)	Phase III
Belagenpumatucel-L (Lucanix)	遺伝子導入 NSCLO cell	TGF β -AS	非小細胞肺癌	Phase III
amifloimogene bepiplasimid	プラスミド/生分解性ポリマー複合体	16,17型HPV E6,E7	子宮頸部異形成	Phase II/III
Reolysin (GSK2696273)	腫瘍溶解性レオウイルス	—	頭頸部がん	Phase III
(GSK2696273)	レトロウイルス	ADA	ADA欠損症	Phase III
(AAV2-hRPE65V2)	AAV2	RPE65	レーバー先天性黒内障	Phase III

がん免疫療法用製品の分類

能動免疫(宿主の抗腫瘍免疫を誘導)

● 治療用がんワクチン

- > ペプチド
- > タンパク質・抗体
- > DNA(プラスミド)
- > 組換えウイルス・細菌ベクター
- > 細胞(がん細胞、樹状細胞、遺伝子改変細胞)

受動免疫(直接作用)

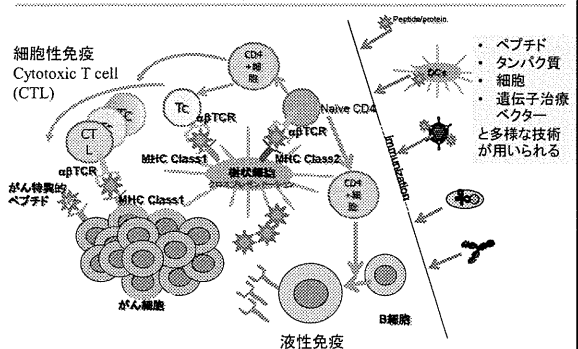
● 養子免疫細胞療法(T細胞療法)

- > 活性化T細胞
- > 遺伝子導入T細胞

● 抗腫瘍抗体

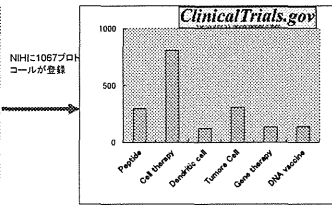
5

治療用がんワクチン
がん免疫の増強による抗腫瘍効果



治療用がんワクチン

種類	詳細
ペプチドワクチン	9-10merのがん細胞特異的ペプチドやタンパク質
細胞治療	樹状細胞がん抗原発現細胞
遺伝子治療	ウイルスベクター遺伝子改変細胞 plasmid



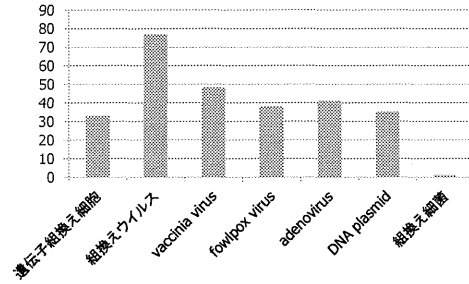
がんワクチンに関連する海外の状況

EMA: Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (2008)

FDA: Guidance for Industry Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (2010)

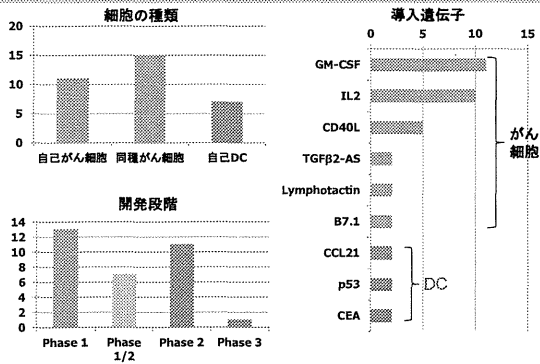
Provenge (Sipuleucel-T) の承認: がんワクチンとして最初に承認された細胞治療薬

遺伝子工学を利用したがんワクチンのProtocol数 (ClinicalTrials.gov)



8

がんワクチンとしての遺伝子改変細胞 (ClinicalTrials.gov)

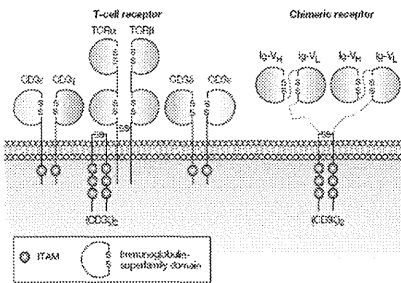


9

遺伝子改変T細胞療法

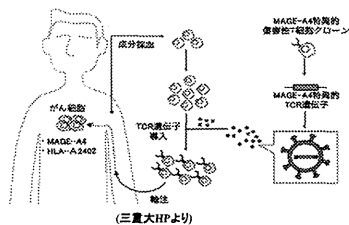
2006年, 2009年のICH FDA update

がん抗原を認識するT細胞受容体遺伝子や、キメラ受容体遺伝子を導入した自己T細胞を用いる養子免疫遺伝子治療が増加



遺伝子改変T細胞療法: TCR

T細胞受容体(TCR)遺伝子治療 (HLA依存性)



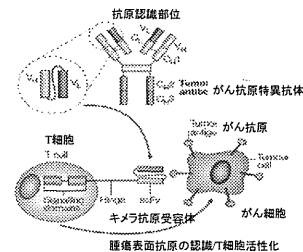
三重大:

- MAGE-A4特異的TCR遺伝子を導入したT細胞を用いる遺伝子治療について、臨床研究実施中
- 内因性TCRと導入TCRとのミスペアリングを防ぐため、TCRに対するsiRNAとWT1特異的TCR遺伝子を導入したT細胞を用いる遺伝子治療臨床研究を申請中

11

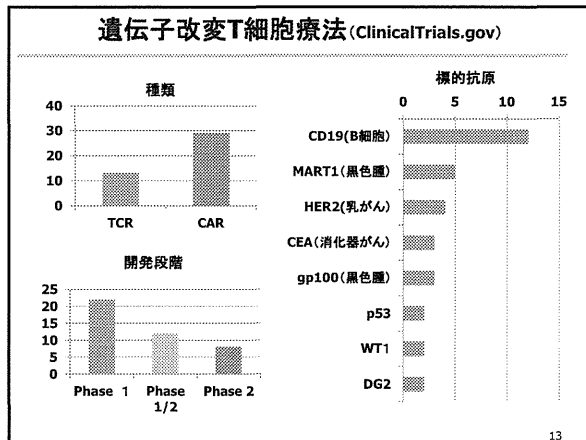
遺伝子改変T細胞療法: CAR (T-body)

キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子治療 (HLAの型に依存しない)



CD19を認識するCAR遺伝子導入T細胞を用いた慢性リンパ性白血病遺伝子治療により3名中2名が完全寛解 (Sci. Transl. Med. 3, 85, 2011)

12



遺伝子改変細胞・がんワクチンに関する規制

機関	規制内容
日本	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する指針 ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 カルタヘナ(組換えウイルス・細菌を用いる場合)
FDA	<ul style="list-style-type: none"> Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy(1998)他、遺伝子・細胞治療指針 Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (2011)
EMA	<ul style="list-style-type: none"> Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products 他、遺伝子治療、細胞治療関連指針 Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (2007) Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (2008)

- ### Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (FDA, 2011)
- A. 臨床試験デザインの考慮事項
 1. 患者の選択
 2. 免疫応答のモニタリング
 3. 有効性評価のバイオマーカー
 4. アジュバント
 5. 多価抗原ワクチン
 6. 投与後の疾患の進行・再発
 7. 併用療法、投与後の治療法
 - B. 初期臨床試験の考慮事項
 1. 初回投与量、投与スケジュール
 2. プラースター
 3. 投与量の漸増
 4. シングルアーム試験とランダム化PhaseII試験
 - C. 後期臨床試験の考慮事項
 1. 初期臨床試験からの安全性プロファイル
 2. エンドポイント
 3. 統計処理
 4. 対照群
 5. 遅延性ワクチン効果
 6. 自己ワクチン療法
 7. 迅速承認制度

- ### Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (EMA, 2007)
- がん免疫療法に用いる細胞製剤の力価試験に関する指針
- 化学的に不活化処理した細胞や遺伝子導入細胞も対象
- 細胞性免疫を測定可能な力価試験を考慮する
- in vivo (動物) 力価試験 (動物モデル、Tg動物、免疫不全動物の使用)
 - in vitro 力価試験 (標的細胞のlysis、サイトカイン産生、代替法: 表面マーカー、活性マーカー、遺伝子発現等)
 - 生細胞数計測
 - 細胞の生存率は重要なパラメーター
 - 定量的な抗原発現やバイオアッセイで得られる生物活性とのリンクが必要
 - 自己細胞製剤
 - 参照品の調製
 - 力価の定まった参照品が必要
 - アジュバント含有免疫療法製剤 (アジュバントは力価試験を妨害する可能性)

- ### Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA, 2008)
- 品質**
1. 原材料(細胞、その他の試薬等)
 2. 製造工程(細胞調製、遺伝子導入、他の工程、工程管理)
 3. 特性解析(同一性、純度、力価)
 4. 品質管理
 5. 安定性試験
- 非臨床**
1. 薬力学、薬物動態試験(体内動態、ホーミング、細胞の生存期間)
 2. 毒性試験(挿入変異による癌化)
- 臨床**
1. 投与量選択
 2. 薬力学
 3. 薬物動態
 4. 臨床有効性
 5. 臨床安全性
 6. フォローアップ
- 医薬品安全性監視**
- 環境リスク評価**

- ### 今年度のまとめと来年度の予定
- 先端バイオ免疫制御製剤のうち、遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製剤に関する国内外の開発動向を調査した
 - 特に遺伝子改変細胞を用いたがん免疫療法を中心に開発動向を明らかにした
 - 遺伝子改変細胞を用いたがん免疫療法の規制の国際動向を明らかにした
 - 品質や安全性面から求められる要件(対象疾患を考慮): 造腫瘍性や挿入変異の惹起について考慮(必ずしも求めない)。Ex vivo導入におけるカルタヘナ法対応。
- 来年度
- 遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製剤の中で、プラスミドやウイルス等を利用した製品についての国内外の開発動向と規制状況について、遺伝子治療用医薬品に関する指針との関係を含めて調査し、国際調和に必要な要素を示す

大野班バイオアナリシス分科会のこれまでの活動状況

大野班(旧山口班)報告会 2013/02/08 香取典子

バイオアナリシス (bioanalysis) とは

- 前臨床のトキシコキネティクス試験および臨床試験のすべての段階で得られた生体マトリックス中(例えば血清、血漿、血液、尿、および唾液など)の薬物濃度を測定するために適用される分析方法を示す。
- 測定対象は低分子化合物(LC/MS/MS等)、高分子化合物(LBA等)、金属(ICP-MS)、標識化合物(AMS)およびバイオマーカーなどを含む。
- バイオアナリシス分析法バリデーション(BMV: Bioanalytical Method Validation)は新薬及びジェネリック医薬品の申請に際して、薬物動態データの信頼性を保証する目的で行う。

BMVガイドラインの法的な位置づけ

3

国際調和および条約 (新薬申請、その他)

4

BMV分科会の概略

組織:
 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究(厚労科学研究、研究代表者: 大野素雄)
 分担研究: バイオアナリシス(生体試料分析) バリデーションに関する研究(研究分担者: 香取典子)

目的:

1. 日本版BMVガイドライン素案(低分子LC)に関する議論の論点整理
2. 国内におけるBMVガイドライン実施に際しての問題点の抽出
3. LBAのガイドライン素案の策定
4. 高分子医薬品、バイオマーカー、マイクロドージングなどについての日本のBMVのあり方の議論
5. 海外の状況とGBCにおける調和案に対する対応案についての議論

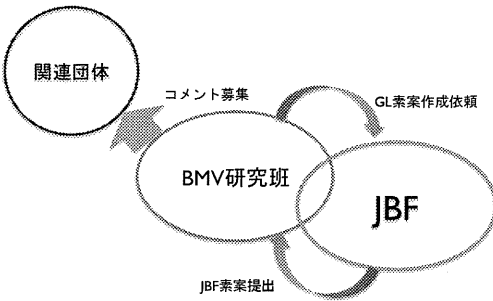
5

メンバー

<p>製薬性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 酒井 和明 (非臨床) 帝人ファーマ(株) ・ 井島 正貴 (臨床) アステラス製薬(株) <p>フェニックス薬協</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 立本 秀尚 東和薬品(株) <p>安研協</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 藤原 一天 (株) 住化分析センター ・ 井上 則子 (株) JCLEバイオアッセイ <p>JEF</p> <p>ロクスフオース</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 半山 智城 武田薬品工業(株) ・ 中込 聡 味の素製薬株式会社 <p>LBAクスフオース</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 谷口 佳隆 (株)東レリサーチセンター ・ 寺邊 真実 ノバルティスファーマ(株) ・ 久母 洋司 武田薬品工業(株) ・ 中村 隆広 (株)新日本科学 ・ 藤田 善幸 (株)鳥深テクノロジー ・ 藤 和弘 中野製薬(株) ・ 堀本 淳 協和発酵キリン(株) 	<p>PMDA</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 佐藤 玲子 PMDA 新薬審査第二部審査役 ・ 岩田 大祐 PMDA 新薬審査第四部専門員 <p>国立衛研</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 奥田 晴宏 薬品部長 ・ 川崎 ナナ 生物薬品部長 ・ 石井 明子 生物薬品部 第2室長 ・ 香取 典子 薬品部 第3室長 <p>オブザーバー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 光岡 俊成 医薬食品局審査管理課 ・ 倉持 薫路 PMDA RS推進部長 ・ 細木るみこ PMDA RS推進部 研究課長 ・ 永井 尚美 PMDA スペシャリスト(薬物動態担当) ・ 仁後 知子 PMDA 一般薬等審査部 ・ 染谷 仁 PMDA 信頼性保証部 ・ 瀬戸 宏祐 PMDA 信頼性保証部 ・ 榎田 綾子 PMDA 規格基準部医薬品基準課 ・ 新田 晃子 PMDA 規格基準部医薬品基準課
---	---

6

BMV研究班とJBF



大野班バイオアナリシス分科会班会議の進展(1/2)

- 2011年10月6日 第1回班会議(旧大野班)
JBFに日本版BMVガイドライン素案の作成を依頼
- 2011年12月7日 第2回班会議(旧大野班)
JBFが素案のScopeと項目名を提出
- 2012年2月20日 第3回班会議(旧大野班)
JBFから素案の作成状況が報告(3月末に)
- 2012年3月8日 第2回JBFシンポジウムでJBF素案の概略について説明
- 2012年 3月末日日本版BMVガイドラインJBF素案が提出された
- 2012年 4月中旬 製薬協、GE薬協、安研協などにJBF素案へのコメント提出を依頼

JBF素案 - 項目

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに 2. 適用 3. 標準物質 (標準品) 4. 分析法バリデーション <ol style="list-style-type: none"> 4.1. フルバリデーション <ol style="list-style-type: none"> 4.1.1. 選択性 (特異性) 4.1.2. 定量下限 4.1.3. 検量線 4.1.4. 真度及び精度 4.1.5. マトリックス効果 4.1.6. 回収率 4.1.7. キャリーオーバー 4.1.8. 希釈妥当性 4.1.9. 安定性 4.2. パーシャルバリデーション 4.3. クロスバリデーション | <ol style="list-style-type: none"> 5. 実試料分析 <ol style="list-style-type: none"> 5.1. 分析法の妥当性 <ol style="list-style-type: none"> 5.1.1. 検量線 5.1.2. QC試料 5.1.3. キャリーオーバー 5.1.4. ISR 5.2. 注意事項 <ol style="list-style-type: none"> 5.2.1. 定量範囲 5.2.2. 再分析 5.2.3. インテグレーション 6. 文書化 <ol style="list-style-type: none"> 6.1. バリデーション報告書 6.2. 実試料分析報告書 6.3. 記録の保存 7. 補足
用語解説 |
|--|--|

大野班バイオアナリシス分科会班会議の進展(2/2)

- 2012年 3月末日日本版BMVガイドラインJBF素案(低分子LQ)が提出された。
- 2012年 4月中旬
製薬協、GE薬協、安研協などにJBF素案へのコメント提出を依頼。
- 2012年7月17日 第1回班会議
コメントへの対応、今後の進め方などを中心に議論が行われた。
- 2012年9月27日 第2回班会議
LBAガイドライン 策定のためのWGが出来た。
- 2012年11月5日 第3回班会議
BMVガイドライン案に関する最終確認。
- 2013年1月11日 第4回班会議
BMVガイドライン案へのPMDAの意見への対応、パブコメ案発出までのスケジュール確定。

H24大野班香取分担バイオアナリシス分科会 LBAワーキンググループ

- 座長: 国立衛研 石井 明子 生物薬品部 第2室長
メンバー:
- | | |
|------------|------------------------|
| 製薬協 | 酒井 和明 帝人ファーマ(株) |
| | 片島 正貴 アステラス製薬(株) 臨床薬理部 |
| JBF LBA-TF | |
| | 谷口 佳隆 (株)東レリサーチセンター |
| | 今里 真実 ノバルティスファーマ(株) |
| | 久世 洋司 武田薬品工業(株) |
| | 中村 隆広 (株)新日本科学 |
| | 南出 善幸 (株)島津テクノリサーチ |
| | 宮 和弘 中外製薬(株) |
| | 細木 淳 協和発酵キリン(株) |
| 国立衛研 | |
| | 奥田 晴宏 薬品部長 |
| | 川崎 ナナ 生物薬品部長 |
| | 香取 典子 薬品部 第3室長 |
| | 新見 伸吾 生物薬品部 第3室長 |
| | 石井 明子 生物薬品部 第2室長 |
| オブザーバー | |
| 厚生労働省 | 光岡 俊成 医薬食品局審査管理課 |

大野班バイオアナリシス分科会 LBAワーキンググループの進展

- 2012年9月21日 第1回WG会議
JBF-LBAタスクフォースとの顔合わせ、LBAガイドライン作成方針。
- 2012年11月6日 第2回WG会議
LBAガイドライン 項目案の要点と作成方針。
- 2012年11月29日 JBF LBA-TFよりWGへ、LBAガイドライン項目案提出。
- 2012年12月22日 WGから分担研究者へLBAガイドライン項目案提出。

今後の予定

- ・ 2月末までに、LBAガイドライン本文案を提出予定(JBF LBA-TF)。
- ・ 2013年3月11日 第3回WG会議 議題:LBAガイドライン案

LBAガイドライン項目案(項目比較)

1.低分子LC(低分子ガイドライン)	1.高分子、リソント粒子系低分子ガイドライン(今回提案)
0 はじめ	0 適用
0 適用 (標準品)	0 標準物質 (標準品)
4 分析法バージョン	0 分析法バージョン
4.1 フルバージョン	0.1 フルバージョン
4.1.1 適用性(試薬品)	0.1.1 特異性
4.1.2 定検下限	0.1.2 選択性
4.1.3 検量線	0.1.3 検量線
4.1.4 検定及び精度	0.1.4 検定及び精度
4.1.5 マトリックス効果	
4.1.6 回収率	
4.1.7 キャリーオーバー	
4.1.8 希釈線形性	0.1.5 希釈線形性
4.1.9 安定性	0.1.6 安定性
4.2 パーシャルバージョン	0.2 パーシャルバージョン
4.3 クロスバージョン	0.3 クロスバージョン
5 実証分析	4 実証分析
5.1 実証分析における分析法の妥当性と再現性	4.1 分析法の妥当性
5.1.1 検量線	4.1.1 検量線
5.1.2 0%材料	4.1.2 0%材料
5.1.3 ISM	4.1.3 ISM
5.1.4 キャリーオーバー	
5.2 注意事項	4.2 注意事項
5.2.1 定量範囲	4.2.1 定量範囲
5.2.2 検出限	4.2.2 検出限
5.2.3 クロマトグラムの歪み処理	4.2.3 キャリーオーバー
5.2.4 システム適合性	4.2.4 のりネットワーク
	4.2.5 重量収率
	4.2.6 平行性
	4.2.7 不分散性
6 文書化	5 文書化
6.1 バリデーション報告書	5.1 バリデーション報告書
6.2 実証分析報告書	5.2 実証分析報告書
6.3 記録の保存	5.3 記録の保存
標準ガイドライン-互	
用語解説	用語解説
別添	

13

BMV分科会 今後の予定

~2月中旬 BMVガイドライン最終案メール審議後、内容確定、必要なら関連団体へ確認

- 2月末 厚労省へパブコメ案を提出、英訳を依頼
- 3月 BMVガイドライン(低分子LC)を発出し意見募集(1~3ヶ月)
- 4月 英訳版をリリース
- 5月 班会議を予定(Q&Aの検討)

今後の課題

- ❖ 高分子LC、MSⁿのためのガイドライン案
- ❖ バイオマーカー、マイクロドージング等への対応

14

【研究成果の刊行に関する一覧表】

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	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ohno Y	A Japanese perspective on implementation of the three Rs: Incorporating best scientific practices into regulatory process.	Jan Willem van der Laan・Joseph J. DeGeorge	Global Approach in Safety Testing	Aapspress, Springer.	New York	2013	29-36
Rolf Bass, Ohno Y, Beate Ulbrich	Why and How did reproduction toxicity testing make its early entry into rapid success in ICH?	Jan Willem van der Laan・Joseph J. DeGeorge	Global Approach in Safety Testing	Aapspress, Springer.	New York	2013	175-214
内田恵理子	Part IV第3章遺伝子治療薬	西島正弘・川崎ナナ	バイオ医薬品	化学同人	京都	2013	印刷中
内田恵理子	第15章生物薬品	宮田直樹	医薬品の名前システムを知らばクスリがわかる	じほう	東京	2013	185-215
大野泰雄	マイクロドーズ臨床試験、安全性薬理試験、トキシコキネティクス、ICH	笠原忠・木津純子	新しい薬学辞典	朝倉書店	東京	2012	331-339
山口照英, 内田恵理子	第7部第2章 核酸医薬品: 核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保		世界への薬事申請書の書き方 成功へのバイブル	技術情報協会	東京	2012	印刷中 (第7部第2章)
内田恵理子	第2部第4章ゲノム創薬技術・遺伝子治療薬・核酸医薬の開発動向		希少疾患/難病の診断・治療技術と製品開発	技術情報協会	東京	2012	95-107
内田恵理子	第8章トランスジェニック動物によるバイオ医薬品生産に関する海外ガイドライン解説	山口照英	バイオ医薬品製造の効率化と生産基材の開発	シーエムシー出版	東京	2012	202-209
新見伸吾	バイオ医薬品の凝集体とHCPの免疫原性バイオ(抗体)医薬品における不純物/凝集の評価・試験と免疫原性		ウイルス安全性への対応	サイエンス&テクノロジー	東京	2012	245-269
山口照英	開発戦略と研究の考え方		バイオ/抗体医薬品の開発・製造プロセス	情報機構	東京	2012	1-17