

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の品質、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 25 年度研究報告書 (1)

総括研究報告書

研究代表者 大野 泰 雄

平成 26 年 (2014) 年 3 月

【総括研究報告書】

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

研究代表者：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）

研究要旨

近年新しい優れた医薬品の開発に対する要請の増大に基づき、医薬品開発がグローバルな規模で実施されるようになり、日、米、EU の 3 極において同時開発、同時申請・承認の傾向が強まる時代の趨勢を踏まえ、医薬品の有効性、安全性評価の国際的協調が求められている。かかる時代の要求に応えるためには、医薬品の許認可に関する各極での不調和などの国際的ハーモナイゼーションを図ることが必要である。本研究では産、学、官が協力して不調和の存在を明らかにし、その解決のために必要な研究を行うとともに、種々の医薬品の品質や有効性、安全性評価のためのガイドラインを調和・整備するための諸研究を行ってきた。今年度は、昨年度に引き続き、下記の項目についての研究を実施した。なお、国際的ハーモナイゼーションに至るまでの状況は課題によって異なるが、いずれも大きな進展が認められた。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

- (1) バイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するガイドラインの補遺（S6（R1））に関するフォローアップとして、JPMAの協力の下でS6（R1）ガイドライン発出後の実態調査を行い、収集した意見への対応を検討した。また、バイオ医薬品に対する継続した情報の収集に務めると同時に、タンパク質製剤に限定しない生物製剤にも対象を広げ、特に低分子化学合成医薬品とバイオ医薬品との中間に位置する特性を持つ核酸医薬に着目して、本邦での指針作成に資する情報の収集を進めた。
- (2) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）における医薬品の非臨床光安全性試験方法に関するガイドライン（S10）の策定に関する専門家作業部会の作業を行い、Step 4 の合意を達成した。また、ガイドライン文書の和訳を行い、国内パブリックコメント対応案を作成した。
- (3) いくつかのデータベースの retrospective の詳細な解析に基づき、医薬品の薬理作用と毒性所見から、実験動物およびヒトに対するがん原性の有無が予測できない場合にのみ、げっ歯類（特にラット）の長期がん原性試験を実施する意義があるという基本理念が提案され、医薬品の長期がん原性試験に関する見直し作業を開始した。そこで、この理念を prospective に確認するための「規制通知文書（案）」の最終化作業を進めた。この医薬品規制当局による確認作業が成功するか否かは、「がん原性評価文書」の提出を含めた製薬企業の積極的な参加に依るところが大きい。
- (4) 上記、ICH S10 ガイドラインに、日本で開発され、バリデーションを行った光毒性スクリーニング法 ROS（Reactive Oxygen Species）アッセイ法を掲載させるため、昨年度に試験法の国際的な第三者評価会議を実施した。今年度は、会議での指摘に基づき、報告書やプロトコルの改訂を行い、当該会議に附した。結果として、ROS アッセイは光安全性評価のため、時間、経費、動物数の削減に有用であると結論され、ガイドラインに記載された。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

- (1) 原薬の開発と製造に関する ICH Q11 ガイドラインが Step 4 に達した。製造段階における合理的な薬事手続きを可能にするためには各極の品質に関する承認後変更の手続きが共通化されていることが望ましい。本年度は特に米国における承認後変更手続きの最近の取り組みを調査し、我が国への影響を考察した。米国は、CMC（化学、製造、品質管理）に関する承認事項の変更を major change（事前審査）、moderate change（届け出）、minor change（年次報告）の3区分で管理している。FDAはこの制度をリスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告にすることが適当であるものをリストにして公表した。その対象は、2004年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱った全領域（成分・分量、製造場所、製造工程、規格及び試験方法、容器及び施栓系）に及んでいる。
- (2) がんの免疫細胞療法で使用される最終製品の品質は一定に管理される必要があるが、細胞を用いた製品の製造工程は一般的に品質管理が難しく、がんの免疫細胞療法に使用される製品でも品質管理が十分に行われない可能性がある。一方、現在までこれらの考え方を示す指針等が整備されていない。最近がん免疫細胞療法に関係する6団体が合同で「細胞免疫培養ガイドライン」を作成し公表した。本研究では、このガイドラインと2年度に亘り行った研究結果を比較調査し、がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要なと考えられる検査項目を検討した。
- (3) 先端バイオ医薬品規制に関する研究として、プラスミドDNA ワクチンの開発と規制の国際動向について調査した。臨床開発されているプラスミドDNA ワクチンは感染症の予防・治療用製品と、がん治療用製品に大別され、治療と予防用の比率はほぼ1:1であった。欧米では感染症用のプラスミドDNAのみワクチンとして規制し、その他の治療用プラスミドDNAは遺伝子治療製品として区別されているが、両者に本質的な違いはなく、日本ではプラスミドDNA製品は感染症用の製品でも遺伝子治療製品としている。FDAの感染症に対するプラスミドDNA ワクチンのガイダンスを基に、製造で明らかにすべき点や実施すべき試験、非臨床試験としての安全性や免疫原性の評価法、生体内分布と持続性試験、染色体組込試験を実施すべき要件等、感染症に限らず免疫誘導を目的とするプラスミドDNA ワクチンの品質、安全性確保の観点で考慮すべき事項を考察した。
- (4) 抗体医薬品の品質管理において、糖鎖と宿主由来タンパク質（HCP）の管理基準の設定が課題となっている。糖鎖については、糖鎖の変動が血中濃度に及ぼす影響を考慮することが重要である。そこで、質量分析（MS）により、血中で安定な糖鎖構造を明らかにすることを目的として、昨年度開発した抗体親和性ペプチド固定化ゲルを充填したスピンカラムを作製し、血漿試料から抗体医薬品を回収できることを確認した。HCPについては、MSによる管理手法を開発する第一歩として、CHO細胞の培養上清及びプロテインA（PrA）カラムクロマトグラフィー工程で残留するHCPを、ショットガンプロテオミクスの手法により同定した。
- (5) バイオ医薬品の免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について調査した。IFN- β 製剤、natalizumab, infliximab, adalimumab, alglucosidase alfa, 血液凝固第VIII因子製剤では中和抗体の生成率が高く、有効率が低下した。即効型遺伝子組換え活性型第VII因子製剤である vatreptacog alfa の臨床第III相試験において、患者一人で中和抗体が出現した。Cetuximab, adalimumab でI型アレルギーの発症が示された。Infliximab, trastuzumab, rituximab でI型アレルギーの発症が示唆された。

alglucosidase alfa, infliximab, natalizumab でⅢ型アレルギー反応が報告されている。Rituximab, infliximab, alglucosidase alfa, natalizumab で抗体産生が原因とみられるインフュージョン反応が報告されている。PEG-rHuMGDF, アメリカ以外で販売されたある特定のエポエチン α 製剤 (Eprex[®]) でそれらと相同性を有する内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患が起こった。

- (6) バイオ後続品の日米欧における製品開発とガイドライン整備の動向を調査した。2013年に抗TNF抗体、及び、卵胞刺激ホルモンの後続品が欧州で承認された。日本でもフィルグラスチムの後続品が承認され、バイオ後続品の承認件数がこれまでで最多であった。欧州では、バイオ後続品評価のためのガイドライン総論、非臨床・臨床ガイドライン改訂案、及び新たな品目別ガイドラインが発出された。これまでの知見の蓄積を踏まえ、日本においても指針の改定を考える時期にきていると思われる。また、ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスの現状と課題に関して調査した。ほとんどの品目でリガンド結合法が用いられており、真度、精度等の分析能パラメータは、概ね、バイオアナリシスガイドラインで求められる水準であった。リガンド結合法の特徴として、目的物質と類似物質の識別が困難な場合があること、一部の医薬品では溶血の影響が生じる場合があること等から、生体試料中の薬物濃度測定結果を正しく評価するためには、分析法の特徴を十分に理解しておくことが重要と考えられた。
- (7) 遺伝毒性不純物に関する国際ガイドライン(ICH M7)のStep2ガイダンスを翻訳し、2013年3月6日から4月30日までパブリックコメントを募集し、得られたコメントの内容の確認と対応について議論した。6極での2回のweb会議と2013年11月の大阪会議において、提起された重要なポイントを含め多くのポイントが解決された。Step4をめざし、引き続き3極に寄せられたパブリックコメントの内容の確認と対応について議論を継続している。
- (8) 医薬品の金属不純物規制に関するガイドライン案について、ブリュッセルでの対面会議においてStep2の合意に達した。その後、各極でパブリックコメントを行い、次のミネアポリス会議でのStep4合意を目指して、得られたコメントを取りまとめた。
- (9) 医薬品の品質管理に汎用する一般試験法の国際調和では薬局方の国際調和を含めた国際活動が重要である。日本薬局方にとって薬局方の国際活動は従来PDG(薬局方検討会議)における日米欧三薬局方の国際調和活動であった。しかし医薬品の製造・流通の国際化に伴い、日米欧以外の国々の比重も高まり、より広い範囲で国際交流が望まれるようになってきている。このような状況下、PDG活動については、薬局方を支える科学技術を先導する活動になるよう今後の方向を定めるとともに、世界の主要薬局方が参加する世界薬局方国際会議で作成が開始された適性薬局方規範(GPhP)においては、日本も積極的に関与し先導的役割を果たすべきと考える。

3. 医薬品の臨床試験に関する検討

- (1) 小児治験に関する本邦のガイドライン等策定も念頭に入れ、ICH E-11の見直しに向けた情報収集、検討を進めた。インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットについて、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用した調査を8組の親子に対して行い、その結果を今後の見直しに活用することとした。また、ICH E-11ガイドラインの再検討が行われるとされていることから、「小児医薬品の早期

実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」の研究班等と連携し、現状把握を行うとともに対応準備を行った。再検討の方針はまだ明らかにされていないが、我が国においても重要で、かつ ICH E-11 ガイドライン見直しの際の検討テーマになる可能性が高いと考えられる、小児剤形・用量等の検討、M&S などの薬理学的手法の小児臨床試験への応用、新生児における治験・適応拡大、小児医薬品開発における倫理的配慮、等についての情報収集と検討が進んでいる。

- (2) 遺伝子治療薬のヒト初回投与試験 (First-in-human; FIH) までに実施すべき非臨床試験及び承認時まで取得すべき非臨床試験について、EMA で昨年承認されたリポタンパク質リパーゼ (LPL) 欠損症による重篤な高脂血漿治療薬である Glybera の評価レポートを調査すると共に、EMA で承認されなかった 2 つの遺伝子治療薬の非臨床試験の報告と比較した。1) インビボ試験でヒトと同様の病態を示すモデル動物で、ヒトでの有効性を示唆するデータを明らかにすることを求めた。2) 特にモデル動物の選択に当たっては、高脂血漿の動態や黄色腫のみならず LPL 欠損患者で临床上、最も問題となる急性膵炎がモデル動物で発症することや血中トリグリセリド上昇などを考慮してマウス、ネコ、ウサギが選択された。その結果、Glybera 投与により血中トリグリセリドの正常化とその持続性が示されている。3) 毒性試験では、3 用量での単回毒性試験が実施され、急性炎症と筋肉の退行性反応が認められたが、これは発現している LPL の種差のためとされた。NOEL が 10^{11} gc/kg 体重とされた。4) 遺伝毒性試験やがん原性試験は実施されていないが、挿入変異や挿入変異に基づく造腫瘍性試験が実施されており、挿入変異により造腫瘍性のリスクは少ないとされている。

Glybera の評価レポートから EMA が臨床試験前と承認時にどのような非臨床試験を求めたのかが理解でき、わが国でも遺伝子治療薬の安全性や臨床試験に結びつけるための有効性をどのようにモデル動物で示すべきかの参考になる。

- (3) 日本における生体試料分析バリデーション (Bioanalytical Method Validation, BMV) の指針作成に寄与することを目的に検討し、昨年度はガイドライン案 (対象: 低分子, LC/MSn) を提出し、さらに、リガンド結合アッセイ (LBA) の BMV を対象としたガイドラインを作成するため、新たにワーキンググループを立ち上げた。本年度は 4 月に意見公募された BMV ガイドライン案 (クロマトグラフィー, 低分子) に対し集まったパブリックコメントを整理し、ガイドライン正式版と Q&A を完成させ、7 月に厚生労働省より発出された。また、LBA に関するガイドライン案についても 12 月に厚生労働省に提出した。今後は新たに立ち上げられた高分子 MS ワーキンググループにおいて、ガイドライン策定を視野に入れた議論を行う予定である。

4. その他

- (1) 医薬品開発の上で、個々の安全性バイオマーカーの臨床的・非臨床的な有用性を評価する試みを行った。その材料として、心臓毒性マーカーを選択した。評価の結果、心臓への影響を診断するパラメータとしての実績は、miRNA を除き十分に有しており、非臨床への応用は十分に可能であることが再確認された。またトロポニンに関しては、医薬品承認申請資料にも利用されているケースも散見され、非臨床試験への応用の妥当性は十分にあり得るものと考えられた。一方で、これらの評価が経時的に解析されている報告、また、一般毒性や機能への影響との関連性の報告等は無い、あるいはごく少なく、それらの評価は、各研究施設や開発会社での施設内での判断

に依存している。これらの評価，データを広く普及させ，標準的な評価として確立するためには，測定手法，評価手法を標準化し複数の施設でバリデーションを兼ねた共同試験が必要になってくると考えられる。これらの課題は，既にある程度評価が定まっている腎臓や，今後評価していかなければならない肝臓等にも共通しており，課題を克服してゆくにはコンソーシアム等を形成し検証する必要がある。

- (2) 「治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験に関するコンシダレーションペーパー(案)」についてさらに議論を深めて完成させ，英語論文として投稿した。また，「アジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」が二度のパブリックコメント収集を経て12月19日に最終化され，発表された。
- (3) ICHでは，医薬品規制情報に関わる電子仕様の国際規格開発を標準開発団体(Standard Development Organization : SDO)に委ね，これに基づいたICH実装ガイド(Implementation Guide:IG)を作成するSDOプロセスを定めている。これまで実施されてきた医薬品個別症例安全性報告(ICSR)，医薬品辞書のためのデータ項目及び基準(IDMP)，及びeCTD改訂(Version 4.0)のためのSDOパイロット/プロジェクトの状況について要約した。また，ICSRについては，既にICH実装ガイドが最終段階(Step4)に達しており，担当EWGであるE2B(R3)に対するサーベイが実施され，得られた知見を報告した。さらに，SDOプロジェクトを支援するための各種ベストプラクティス等の文書，ICH IGのメンテナンス等のためのSDOモニタリングとよばれる活動，及び電子文書フォーマットに関わる議論について調査結果を報告し，課題について考察した。

キーワード：国際調和，医薬品開発，ICH，安全性，品質，有効性

研究分担者

阿曾 幸男 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長)	中村 秀文 (国立成育医療研究センター 社会・臨床研究センター 開発企画部 臨床試験推進室長)
石井 明子 (国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長)	新見 伸吾 (国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長)
内田恵理子 (国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 室長)	西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター センター長)
岡田美保子 (川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部医療情報学科 教授)	平林 容子 (国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長)
奥田 晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所 副所長)	広瀬 明彦 (国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長)
香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長)	本間 正充 (国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長)
川崎 ナナ (国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長)	松本 峰男 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 主任専門員)
川西 徹 (国立医薬品食品衛生研究所 所長)	山口 照英 (国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 客員研究員)
小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 新規試験法評価室 室長)	四方田千佳子 ((独) 医薬品医療機器総合機構 規
中江 大 (東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部長)	

A. 研究目的

近年、新しい優れた医薬品の開発に対する科学と時代の要請の増大に基づき、医薬品開発がグローバルな規模で実施されるようになり、日、米、EUの3極における同時開発、同時申請・承認の傾向が高まっている。このような時代の趨勢を踏まえ、これを支える医薬品の品質、有効性、及び安全性評価の国際的協調が求められている。また、抗体医薬品や改変タンパク質医薬品、核酸医薬品など、新たなバイオ医薬品の開発や新規DDS製剤や遺伝子治療薬などの先端医薬品の開発が急速に進展している。これらは従来の医薬品にない概念や画期的な機能を有している一方で、これまでにないコンセプトや新たな技術を用いて創薬されることから、従来の経験では評価しきれないリスクも考えられる。従って、その品質、安全性、有効性の担保には新たな評価手法の開発が望まれている。また、先端医薬品のもう一つの大きな特徴は、これまで以上に世界規模での市場をにらんだ開発が行われていることである。従って、医薬品の評価手法や開発ステージで明らかにしておくべきデータ、あるいは承認申請において求められるデータ等の国際調和の重要性が一段と大きくなってきている。さらには、医薬品の品質リスク管理においてもグローバル化に対応した新しいシステムの導入や試験法の標準化が大きな課題となっている。

本研究では、産・官・学が協力して、承認審査、市販後調査を含め規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和を推進することにより、医薬品のグローバルな開発環境の整備及び安全性確保体制の確立、試験の重複排除、さらには、医薬品の開発手順の提示により、世界最高水準の医薬品を国民に迅速に提供するための環境整備を行うことを目的としている。

このための研究として、医薬品承認申請等に関連する品質、有効性、安全性評価に必要な試験の内容やガイドライン・コンセプトペーパーなどの国際調和文書に盛り込むべき要件についての裏付けとなる科学的データの取得や調和を進めるために先導的な調査および研究を行うことにより、国際調和案の裏付けとなるデータを明らかにし、国際調和活動

や調和文書に盛り込むべき要件を明らかにすることを旨すととともに、日米EU間での国際的協議を行い、関連する種々ガイドラインの作成にあたった。具体的には、以下の研究を行った。

なお、本報告書は分担研究者の報告をまとめたものであり、内容の詳細および引用文献等は個別の分担報告書を参照されたい。

1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究

(1) バイオ医薬品の新しい課題に関する研究(平林)

バイオ医薬品安全性評価に関する日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の新ガイドライン(ICH S6(R1))：「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」薬食審査発0323第1号[平成24年3月23日] 発出後の問題点の有無に関する情報を収集するため実態調査を行うと共に関連する諸課題に対する調査研究を行った。

(2) 光毒性試験に関する研究(中江)

光毒性試験については、動物を用いる方法が広く使用されてきたが、動物福祉の観点から動物を用いない*in vitro*試験法がOECDで承認された。しかし、この試験法は、偽陽性が多いと指摘され、必ずしも医薬品開発に応用できていない。本研究では、医薬品の非臨床安全性評価における光毒性試験のあり方に関して、現状を検証し、問題点を抽出し、以てICHにおける国際協調ガイドライン作成に貢献した。

(3) がん原性試験に関する研究(西川)

医薬品による発がんリスクを評価するため、ヒトへの安全性を損なうことなく2種のがん原性試験を1種にすることができるかICHで検討された。その結果、原則として1種の長期げっ歯類がん原性試験に加えて、短期あるいは中期の*in vivo*げっ歯類試験系が他の1種のげっ歯類のがん原性試験の代替として容認されることになった(ICH S1B, 1998)。その後、低分子医薬品の毒性データや薬理学的知見を評価することによって、2年間げっ歯類がん原性試験の結果を予測し、ヒトにおける発がんリスクを推測するために十分な情報が得られる場合があるとの解析結果が報告された。つまり、特定の条件を満たす医薬品については、2年間げっ歯類がん原性試験を省略できるとする仮説が立てられた。

本研究では、その仮説の妥当性を prospective に確認する作業を行っている。

(4) *In vitro* 安全性試験に関する研究 (小島)

尾上らによって開発された ROS (Reactive Oxygen Species: 活性酸素種) 試験法のバリデーション結果を第三者により評価するため、光毒性およびバリデーションの国際的な専門家による第三者評価会議の結果を踏まえ、バリデーション報告書や提案プロトコルの改訂を行い、第二回第三者評価会議を開催し、報告書を完成させた。

2. 医薬品の品質に関する非臨床研究

(1) 医薬品の有効性及び安全性に係る品質評価技術に関する研究 (奥田)

米国 FDA は CMC (化学, 製造, 及び品質管理) の事項に関する変更管理をリスクベースな観点から見直した。米国は CMC の事項に関する変更管理として下記の 3 つの区分を用意している: Major change (事前申請), Moderate change (補遺の届出, 届け出 30 日後に変更が可能になる CBE30 と届け出後ただちに変更が可能になる CBE の 2 区分が存在), および Minor change (年次報告) であり, 各区分に対応する変更内容に関するガイダンスが Changes to an Approved NDA or ANDA (2004) として発出されている。さらに, 製造所, 製造プロセス, 規格及び試験法, 容器施栓系, 表示他のそれぞれに関して年次報告対象となる変更が例示されている。一方, 2010 年に FDA は, 従来は届出の対象としていた変更事項を, リスクベースな観点から見直し, 製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く, 年次報告にすることが適当であるものをリストにして公表した。その対象は, 2004 年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱った CMC の変更の全領域 (成分・分量, 製造場所, 製造工程, 規格及び試験方法, 容器及び施栓系) に及んでいる。本研究では年次報告対象の変更の内容を明らかにし, わが国における影響を考察することを目的とした。また, 「原薬の開発及び製造」を円滑に実施するための研究の一つとして, 化学合成医薬品の品質評価手法に関する研究を合わせて実施した。

(2) 癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤の品質に関する研究 (奥田, 安藤)

がんの標準的治療は, 複数の有効な抗がん剤や放射線治療を組み合わせることにより, 腫瘍縮小効果や生存率の延長など一定の成果を挙げてきたが, その効果は限定的である。また, 標準治療に抵抗性を示す患者や, 標準的な治療法を実施するも再発又は増悪をきたす症例においては新たなコンセプトの治療方法の開発が望まれている。本研究では, 平成 25 年 12 月 11 日にがん免疫細胞療法に関する 6 団体が合同で公表した「細胞免疫培養ガイドライン」と平成 24 年度分担研究報告書「医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究—免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保のガイドライン案の作成—」を比較しながら, がんの免疫細胞療法に用いる最終製品の品質確保に必要な検査項目について論じる。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究 (内田)

遺伝子治療製品や細胞治療製品等の先端バイオ医薬品は, 従来の化学薬品やバイオ医薬品とは異なる構造・特性・生物活性・作用機序を持つものであり, 品質, 有効性, 安全性確保には従来の医薬品とは異なる視点が必要である。またこれら医薬品の開発・実用化の促進には規制の国際調和が必要である。そこで本研究では, それら先端バイオ医薬品の品質, 有効性, 安全性確保のための規制の国際調和の推進に関わる研究を行った。昨年度は, 遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製品, 特になん免疫療法に用いられる遺伝子改変細胞製品を中心に, 国内外の開発動向と規制状況を調査した。今年度は, がん免疫療法にも用いられるプラスミド DNA ワクチンの開発と規制の国際動向について調査を行った。なお, 「ワクチン」という用語は, 本来は感染症の予防用の製品に用いられるが, ここでは広く免疫誘導を目的とする製品としての広義の「ワクチン」を対象とした。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究 (川崎)

抗体医薬品の品質管理において, 糖鎖と宿主由来タンパク質 (HCP) の管理基準の設定が課題となっ

ている。糖鎖については、有効性・安全性に影響する場合があることから、管理すべき糖鎖の構造と範囲を明らかにすることが重要である。特に抗体医薬品においては、糖鎖の変動は血中安定性（作用時間）に影響を及ぼすことが知られており、血中から経時的に抗体を回収し、糖鎖の分布の変化を調べる方法の開発が求められている。血中の抗体医薬品を回収する方法として、抗体特異的リガンドが用いられる場合が多いが、回収率や抗体特異的リガンド結合担体の作製に長時間を要するなどの課題がある。そこで、本年度は、昨年度開発した抗 TNF- α 抗体親和性ペプチドを固定化させたゲルを用いて、操作が簡便なスピカラムを作製し、血漿試料から抗体医薬品を回収する方法を検討した。また、本カラムの抗 TNF- α 抗体以外の抗体への選択性についても検証した。HCP については、従来の免疫化学的手法では、一定の管理が困難なタンパク質が存在する可能性が議論されている。そこで、免疫化学的手法に代わる方法として、質的量的な解析を可能にする多重反応モニタリング（MRM）を利用することの可能性を探るため、ショットガンプロテオミクスの手法により、残留性 HCP の同定を行った。

(5) 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（新見）

バイオ医薬品が医療の現場における有効性及び安全性の観点から、現在、最も問題となっているのが免疫原性である。FDA の安全性情報に基づいたバイオ医薬品による抗体の産生率に関する報告では、患者の多くでバイオ医薬品に対する抗体が産生され、高いものでは約 40% に達する場合がある。ほとんどのバイオ医薬品では、産生された抗体により有効性の低下及び有害事象の発症は起こらないが、中和抗体が産生され、治療効果が低下する場合もある。また、I 型アレルギー、III 型アレルギー、インフュージョン反応及びバイオ医薬品に対応する内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患などの有害事象がバイオ医薬品に対する抗体により引き起こされることがある。そこで、①免疫原性が有効性に及ぼす作用、②免疫原性が安全性に及ぼす作用について明らかにするための研究を行った。

(6) バイオ後続品の評価に関する研究（石井）

バイオ後続品は、先行品の独占的販売期間終了後に、先行品と同等／同質の品質・有効性・安全性を有する医薬品であることを示すデータに基づき、承認される。2006 年以降、欧州を中心に、ソマトロピン、エポエチン アルファ、フィルグラスチムのバイオ後続品が承認されてきた。バイオ後続品に関するガイドラインも欧州が先行して整備を進め、現在は、総論、品質、非臨床・臨床ガイドラインの改訂作業が進められている他、各論ガイドラインの新たな策定が行われている。

バイオ後続品の開発では、新有効成分含有医薬品の開発と同様の品質特性解析に加え、品質の比較試験が必要である。その結果に応じて、非臨床・臨床試験が行われ、先行品との同等性／同質性が評価される。バイオ後続品の有効性・安全性を確保しつつ、効率的な開発を推進するには、これらの試験の内容や実施方法について、蓄積しつつある知見をもとに、具体的な要件を明らかにしていくことが有用と考えられる。本研究では、バイオ後続品の製品開発とガイドラインに関する最新の知見をもとに、その開発に求められる要件を明らかにし、開発や審査の迅速化に資する日本の指針改定に関して考察することを目的とする。今年度は、ガイドラインの記載内容について国際比較を行った昨年度の調査研究に続き、日米欧における製品開発とガイドライン整備の国際動向を調査した。また、バイオ後続品の開発において、臨床試験における薬物動態の比較が必ず実施されていることから、薬物動態試験結果の評価に必要な要件を明らかにするため、ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス（生体試料中薬物濃度分析法）の現状と課題を調査した。

(7) 遺伝毒性不純物に関する研究（本間、阿曾）

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICH の Q3 ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露によ

る突然変異や染色体異常等の影響は否定できない。従って、ICH Q3 ガイドラインでの不純物の規格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。そこで、ICH では、2010 年より遺伝毒性不純物についての国際ガイドライン (ICH M7 guideline) の検討を始め、2013 年 2 月に Step2 文書がポストアルサインオフされた。本年度は、各極でのパブリックコメントの募集が行われ、得られたパブリックコメントの確認と対応を行った。

(8) 重金属不純物に関する研究 (四方田, 広瀬)

金属不純物についての国際調和を計ることを目的に、ICH におけるガイドライン作成のための検討を行い、ステップ 2 の合意を達成した。最終合意を達成するため、アメリカ薬局方 (USP) の提案文書とのすり合わせが必要な状況となっている。

(9) 医薬品一般試験法に関する研究と薬局方の国際動向に関する研究 (川西)

ICH の調和対象は品質分野では特定の試験法ではなく評価の一般原則であり、品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法の調和は扱われておらず、主要な品質試験法については薬局方一般試験法の国際調和に委ねられている。従来、薬局方の分野では PDG (薬局方検討会議) の場で一般試験法と医薬品添加物各条について、日米欧の国際調和が行われている。しかしながら、PDG の枠組みについては、欧米局方関係者を中心としてその進捗速度等について批判がでていた。また医薬品の生産・流通の国際化の中で、役割を増しつつある中南米あるいはアジア諸国からより広い国際間の薬局方の交流を望む声がおきている。そこで、本研究では、初年度は薬局方の国際状況および国際交流について調査研究を行った。今年度は平成 25 年度における薬局方の国際活動をまとめるとともに、近年開催された薬局方国際会議、特にその中で作成が開始された適正薬局方規範 (GPhP) についてまとめる。

3. 医薬品の臨床試験に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインについての研究 (中村)

ICH E-11 は「小児集団における医薬品の臨床試

験に関するガイダンス」(医薬審第 1334 号) として平成 12 年 12 月 15 日に発出され、平成 13 年 4 月 1 日以後に開始される治験に対して適用されている。本研究ではこのガイダンスに関連し、インフォームドアセントやその他の重要と考えられる要検討課題について、将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭に、ICH E-11 の見直しに向けた情報収集、検討を進める。

(2) 遺伝子治療薬の臨床開発初期までに実施すべき前臨床試験の国際動向に関する研究 (山口)

2012 年に先進国として初めて遺伝子治療薬が EMA により承認されたように、遺伝子治療薬の実用化が本格化するに従い、これまでとは異なるベクターや対象疾患の変遷があり、新規ベクターや新規ターゲット分子遺伝子を搭載したベクターの開発が行われようとしている。EMA や FDA は既に遺伝子治療治験薬の臨床開始 (First-in-human; FIH) までに取得しておくべき非臨床試験データについてのガイドラインあるいはその案を作成している。ICH 遺伝子治療専門家会議でも FIH に関する見解作成に着手していたが、ICH GT DG でのガイドライン作成が中断したために FIH 見解作成も中断している。一方、我が国でも、センダイウイルスやサル免疫不全ウイルス (SIV) を用いた独自のウイルスベクターを開発しつつある。また先天性代謝疾患など新規遺伝子を用いた開発も行われている。即ち、我が国で開発されてくる遺伝子治療薬の FIH で求められるデータを明らかにしておくことは、国内遺伝子治療開発の促進にもつながり、かつ被検者の安全確保の観点からも急務である。そこで、本研究では、リポタンパク質リパーゼ (LPL) 欠損による高脂血症の治療薬として先進国で最初に遺伝子治療薬 Glybera が EU で承認され、その審査での評価レポートが公開されていることから、この評価レポートを対象として治験開始時までに実施すべき非臨床試験と承認時に提出すべき臨床試験データについて EU の考え方を整理した。この報告書と、これまで EMA が承認をしなかった 2 つの遺伝子治療薬の報告とも比較することにより、今後のわが国でのガイドライン改定や審査における参考とすることを目的に、非臨床試験でどのようなデータを EU が求めているのかを明らかにした。

(3) バイオアナリシス(生体試料分析)バリデーショ ン (BMV) に関する研究 (香取)

薬物動態 (PK) 試験, トキシコキネティクス (TK) 試験および生物学的同等性 (BE) 試験の際には, 血漿や組織中の薬物濃度を求めるため, LC/MS/MS や免疫学的測定法が用いられるが, 生体由来成分が測定に影響を与えるため, 分析結果が大きな変動を示す。特に, LC/MS では, このような現象を「Matrix Effect」と呼んでいる。この, 生体試料中の薬物定量分析は, 医薬品開発において安全性・有効性を判定する上で重要であり, 高い信頼性が生体試料分析バリデーション (Bioanalytical Method Validation, BMV) で示されている必要がある。現在, 日本で出されている分析法バリデーションの行政文書は, 「分析法バリデーションに関するテキスト」(1997年, ICH Q2A, B) および日本薬局方の参考情報「分析法バリデーション」だが, これらは原薬・製剤の品質試験を念頭に置いたものであり, 生体試料中の薬物濃度分析には十分対応していないと考えられる。既に FDA, EMA のガイダンス, ガイドラインが出揃い, 欧米のみならず中国, インド, ブラジルなどがこれに追随しようという状況では, 日本においても BMV ガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要であり, この調査研究においては, 日本における BMV 指針作成に寄与することを目的とした。

4. その他

(1) バイオマーカーに関する研究 (大野)

医薬品開発においては, 候補物質の有効性および安全性をどのようにとらえるか, また, それをどのように評価し, 開発過程における意志決定に反映させるかが, 重要である。その際, 臨床における病気による苦痛の軽減や延命, Quality of Lifeの改善などの真の臨床指標が明確かつ短期的に把握できるものは開発を進めやすい。しかし, 長期間における作用の結果現れる薬効や副作用, 体外からは観察しにくい副作用については, 通常の臨床試験で行われている数ヶ月程度の臨床試験では捉えられないことがある。このような場合, 検出された時には既に重篤化していたり, 販売承認を受けた後に思いがけない副作用が検出されたりして, 回収・販売停止等の措置につながることもある。したがって, 安全性評

価に関わるバイオマーカーでは, 毒性が軽症で可逆的なうちに検出できる感度の高いマーカーが望ましい。また, 選択性が高く, 測定が容易なものが望ましい。真の臨床指標に替わるバイオマーカーの確立は医薬品開発を効率的かつ迅速に進める上で極めて重要である。米国では国と企業とが協力し, バイオマーカーコンソーシアムを設立し, そのようなバイオマーカーの開発に努めている。一方, もし有効なバイオマーカーが特定の企業に独占されるようなことになると, 他の企業の医薬品開発に支障を来すことになる。このような背景から, 本研究班では, 産官の共同研究として, 安全性評価に関わるバイオマーカーについて, 文献的に探索し, その有用性を調査することとした。今までに, 心臓・筋肉・神経・肝傷害, 肝脂肪化, 肺炎及び血管炎, 精巣毒性, 骨毒性, 及び消化管毒性に関わるバイオマーカー情報を検索し, 有用と思われるものを抽出し, 報告してきた。今年度は, これらのバイオマーカーが真に非臨床試験や臨床試験に使用できるか否かについて評価する試みを, 心臓毒性マーカーを材料として実施した。

(2) ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する研究 (松本)

ワクチンという名のつく医薬品は広範囲にわたっているが, 製剤的な観点からは①感染症予防用ワクチン, ②癌やアルツハイマー病等の非感染症に対する治療用ワクチン(免疫治療剤), 及び③その両者に関わる存在としてのワクチンアジュバント(以下, アジュバント)の大きく3つに分けて考えることができる。現状では, これらいずれに関しても非臨床試験のガイドラインについての国際的調和は達成されていない, もしくは一部達成されていたとしても適切な最新化はなされていない。当調査研究グループでは, これらワクチンあるいはアジュバントについてのガイドラインの国際的整合化を図る, ないしはそのための調査研究を行った。

(3) 医薬品情報の国際規格化に関する研究 (岡田)

ICH では, 標準開発団体 (Standard Development Organization: SDO) に電子仕様様の国際規格開発を委ね, その規格に基づいて ICH 実装ガイド

(Implementation Guide: IG) を策定する SDO パイロットが実施されてきた。対象は E2B (R3) 専門家会議 (EWG) のトピックである医薬品安全性報告 (ICSR) と M5 EWG のトピックである医薬品辞書のためのデータ項目及び基準 (IDMP) である。また、M8 EWG による eCTD の改訂 (Version 4.0) の開発が SDO プロジェクトとして進行中である。さらに、ICH では M2 EWG により、医薬品規制情報の電子標準を ESTRI recommendation として定められているが、そのうちの電子文書について検討がなされている。本研究では、SDO パイロット (プロジェクト)、SDO プロセスを支援する各種文書、SDO モニタリング活動、E2B (R3) へのサーベイ、並びに電子文書に関する議論について調査した。

B. 研究方法

本研究は医薬品開発およびその承認申請に必要な各種試験および市販後の安全性確保のために必要な情報収集等に関する手段を標準化し、国際的調和を図ることにより医薬品開発を促進するとともに、社会的に受け入れられるよう改善を図ることにある。これらの目的に資するため、従来の国際的努力を踏まえ、残された問題の中から現在検討すべき事項および近未来に問題となると思われる事項について、動物福祉の観点も考慮し、調査・研究を行う。具体的には、上記のテーマについて、分担研究者を中心に JPMA, PMDA, 国立医薬品食品衛生研究所、大学等、産・学・官の専門家からなるワーキンググループ (WG) を形成し、そのサポートを得ながら検討を進めるとともに、国際的協議を行った。また、必要な実験的検討を行った。テーマ毎の方法の詳細については、それぞれの分担報告を参照されたい。

倫理面への配慮

本研究は、主に文献的情報に基づく検討を行うものである。ヒトや個人情報、あるいは実験動物を用いた研究を行う場合は、それぞれ該当する倫理委員会での審議と承認を得て行った。従って、人権や動物福祉に関わる倫理的問題を起すことは無い。なお、小児という脆弱な患者グループに対する取り組みについては、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては、十分に配慮した。

C. 研究結果

1. 医薬品の安全性に関する非臨床的研究

(1) バイオ医薬品の新しい課題に関する研究 (平林)

S6 (R1) ガイドラインの適用にかかる実態調査を行うにあたり、「実例ないしは現実的な想定事例からみた S6 (R1) の妥当性ないしは問題点/網羅できない点」として、JPMA の協力の下、意見を収集した。寄せられた 17 件、の意見に対する対応を討議し、まとめた。なお、バイオ医薬品の非臨床安全性評価にあたっては、それぞれの候補物質の特性に応じた評価法を考慮する必要があることから、開発初期の段階から PMDA での対面助言 (例えば、安全性相談等) 等を活用するとともに、S6 (R1) ガイドラインの周知を進める必要があるものと考えられた。尚、抗体-薬物/毒素複合体 (ADC) に含まれるリンカー部分にかかる非臨床安全性試験の考え方には整理が必要であることが再認識された。

また、タンパク質製剤に限定しない生物製剤にも調査対象を広げ、バイオベクター、化学合成ペプチド、核酸医薬に関する課題の検討を進めた。

バイオベクターは、新規のバイオ医薬品として扱われるが、この際、同一エピトープを標的としている先行医薬品に関する情報等の活用可否については検討の余地があるものと考えられる。化学合成ペプチドは、S6 (R1) に示される原則が適応されると判断している。一方、核酸医薬はバイオ医薬品と低分子化学合成医薬品との中間の特性を持つことから、on target、と off target の両面からの検討が欠かせないことや、分子骨格等によって性質が多岐にわたり、ひとくくりにまとめることには困難があるなど、特有の問題点をはらんでいる。これらの問題点のうち特に S6 (R1) ガイドラインに関連する事項に焦点を当てた white paper のとりまとめをめざして、核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者を招聘しての班会議の開催や、核酸医薬開発に関するケーススタディや関連白書、や専門研究者等からの情報収集などを進めた。

(2) 光毒性試験に関する研究 (中江)

本年度開催された ICH 大阪会議において、ICH S10 EWG の作業は step 4 に到達し、成果として ICH S10 ガイドラインを得た。その後は、日本における指針の通知のための作業を支援するために、ガイド

ラインを和訳した。また、国内パブリックコメント対応案を作成している（付記：平成 26 年 5 月に最終化が終了し、通知が発出された）。なお、分担報告書には、ガイドラインの概要が示されているが、その内、光毒性の評価戦略としては、「医薬品開発者の選択に基づく柔軟な戦略が必要であり、紫外線・可視光線吸収スペクトラムの測定を最初に行う評価として推奨する。これによって、さらなる光安全性評価が不要となる可能性がある。皮膚や眼への分布は、ヒトにおけるリスクの懸念とさらなる光安全性評価の必要性を示唆する。試験実施が適当であると判断される場合、多人数への曝露が行われる前に光毒性評価を行う。」とされている。

(3) がん原性試験に関する研究（西川）

2014 年 2 月までに、FDA に対して 4 通の「がん原性評価文書」が提出され、審査委員会での評価が終了した。一方、がん原性試験を省略できるかを規定する Weight of Evidence（WOE）の各要素について、早急に論文化することが検討された。また、「がん原性評価文書」に記載すべきカテゴリー分類について、各カテゴリーの代表例の作成も進められ、論文化をめざすことが合意された。

(4) *In vitro* 安全性試験に関する研究（小島）

光毒性試験法のバリデーション結果の第三者評価

昨年度は、バリデーション報告書をもとに、日米韓EUの第三者専門家により ROS アッセイが評価され、提案プロトコールが改定された。今年度は、第三者評価を継続するとともに、評価者による質問に対して回答した。第三者委員会ではこの回答について議論し、以下のように結論した。

- 1) ROS アッセイの再現性と予測性は、医薬品の研究開発における決定戦略および総合的な光安全性試験の一つとして十分な試験法である。
- 2) ROS アッセイで陰性の場合、動物実験や他の試験は不要である。
- 3) 陽性、弱い陽性、あるいは結論が出ない場合には、OECDで示された3T3光毒性試験（Test Guideline 432）のような*in vitro*試験という次の試験に進むことになる。
- 4) ROS アッセイは光安全性評価のため、時間、経費、動物数の削減に有用である。

- 5) ROS アッセイは、追加試験である3T3光毒性試験並びに動物試験を実施する物質数を減らすことができる。

2. 医薬品の品質に関する非臨床的研究

(1) 医薬品の有効性及び安全性に係る品質評価技術に関する研究（奥田）

化学薬品およびバイオテク応用医薬品原薬の開発と製造に関する国際的指針の円滑な実施のための調査を行った。

2010 年に米国は新薬申請（new drug applications, NDA）及び後発品申請（abbreviated new drug applications, ANDA）の CMC に関する変更手続きに関するガイドラインを発出し、承認後変更を実施しようとする企業は、“Changes to an Approved NDA or ANDA”とともにこのガイダンスを参照することとなった。本ガイドラインは、「イントロダクション」、「背景」、「考察および年次報告通知の内容」に引き続き、付属文書 A が添付されている。その内容は分担報告書に要約された。その概略は以下のとおり。

- 1) 製品品質に関して悪影響を与えないと想定される承認後変更については、年次報告で報告されることで良いとした。具体的な変更内容は、付属文書 A に示され、従来は Moderate change として、届出の対象としていた変更のうち、一般的には低リスクと考えられる事項のリストが添付されている。
- 2) ガイドラインの目的として、2004 年に FDA が打ち出した新たな施策 “cGMP for the 21st Century-A risk based approach” に言及し、FDA は品質管理の進歩に合わせ、また、限られた資源をより効果的に使用するために、医薬品製造管理に関してもリスクベースな取り組みを行うことを公表している。
- 3) NDA および ANDA に関して moderate change の申請数が近年増大し続けたことから、FDA は CMC の補遺として提出されていた変更管理の内容を「Pharmaceutical Product Quality Initiative」と審査のリスクベースな取り組みに関連づけて見直したことを述べている。その結果、その補遺の対象の多くは製品品質に関するリスクが極めて低く、補遺として提出する必要がないことを結論している。

なお、以下の事項が強調されている。

- 1) 変更の区分によらずに cGMP の規則に適合する。
- 2) Q7A ガイダンスに記載されている原薬製造に関する指針にも留意すべき。
- 3) cGMP の要求事項には、製造装置が目的にかなっている品質であること、試験法のバリデート、製造工程の管理が保証されていること、品質部門が監査承認したという適切な文書化された手順を有することが含まれている。

(2) 癌免疫細胞療法に用いられる細胞製剤の品質に関する研究 (奥田, 安藤)

平成 24 年度分担研究報告書において、がんの免疫細胞療法に用いる製品では、下記の試験項目の実施が必要となるであろうことを報告した。なお、細胞製品の原材料及び最終製品では、製品の特性からウイルス等感染性物質の混入が無いことを確認する必要がある。

- ① 目的細胞の細胞数、回収率及び生存率
- ② 確認試験
- ③ 細胞の純度試験
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤ 製造工程由来不純物試験
- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- ⑦ エンドトキシン試験
- ⑧ ウイルス等の試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験

最近がん免疫細胞療法に関係する 6 団体が合同で作成した「細胞免疫培養ガイドライン」と前述の試験項目とを比較し、不足している項目の有無を検討したが、不足している項目は特段認められなかった。なお、平成 24 年度報告において製品の特性を考慮し、非臨床安全性試験として造腫瘍性の評価が必要な場合があり、評価項目として増殖性の変化、腫瘍形成、がん化の可能性の確認を行うべきことを挙げている。

(3) 先端バイオ免疫製剤製品の評価に関する研究 (内田)

- 1) プラスミド DNA ワクチンの開発動向

プラスミド DNA ワクチンの定義

「プラスミド DNA ワクチン」とは、遺伝子組換

え技術により抗原をコードする DNA を搭載したプラスミド DNA のことを指す。通常のワクチンは、抗原となる病原体、あるいは抗原となるタンパク質・ペプチドを投与して、生体内での免疫誘導を目的とするものであるが、「プラスミド DNA ワクチン」は生体内に導入した遺伝子から抗原が発現されることにより免疫誘導を行うものである。一定期間抗原を発現し続けることにより、従来のワクチンよりも高い免疫応答の誘導が期待される。また、生ワクチンや不活化ワクチンと比べて安全性が高く、製法が簡単でコストがかからず、保存・備蓄も容易という利点がある。なお、プラスミド DNA ワクチンとプラスミド DNA を用いた遺伝子治療製品とはプラスミドの構造に違いがあるわけではない。遺伝子治療用製品は、治療用の目的遺伝子がプラスミドに組み込まれており、体内で目的遺伝子が発現することで医療目的を果たすものである。目的遺伝子として抗原遺伝子を使用し、免疫誘導を目的としたものがプラスミド DNA ワクチンであり、プラスミド DNA 製品の形態としてプラスミド DNA ワクチンが含まれると考えられる。

プラスミド DNA ワクチンの臨床開発の現状

「plasmid DNA vaccine」で検索し、ヒットした臨床試験の登録総数は 97 件であった。対象疾患の分類としては感染症の予防・治療用ワクチンが 73 件、がんの治療用ワクチンが 20 件であり、その他としてスギ花粉のアレルギーに対するワクチンが登録されていた。ワクチンの主目的で分類すると、治療用ワクチンと予防用ワクチンの比率はほぼ 1:1 となった。臨床開発段階としては大部分が Phase 1 であり、Phase 3 の登録はまだなく、開発は初期段階であった。

対象疾患としては、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の予防あるいは治療を対象とするものが 44 件と半数以上を占め、次いでインフルエンザウイルス (パンデミックインフルエンザ及び季節性インフルエンザ) の 13 件であり、その他の感染症はいずれも 5 件以内だった。HIV 以外では、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒトパピローマウイルス (HPV) といった慢性の感染症に対する治療用ワクチンが開発されている。一方、インフルエンザやエボラなどの急性感染症には予防用ワクチンとしての開発が進められている。一方、

がんの治療用ワクチンでは、メラノーマを対象とするものが6件で1/3近くを占めていた。

臨床試験の実施地域では、北米が2/3を占めるが、アフリカや中南米などの発展途上国でも相当数の臨床試験が行われていた。

導入されている遺伝子としては、病原体の抗原タンパク質・ペプチド抗原をコードする遺伝子やがん抗原が用いられており、異なる抗原をコードした複数のプラスミドを混合した多価のワクチンとしての開発例が多い。がん治療用ワクチンでは、がん抗原としてヒトの遺伝子のかわりに異種の相同遺伝子を用いる例、たとえばヒトのCD20のかわりにマウスのCD20を抗原とする例がいくつか認められた。これは、ヒトと相同の異種抗原を用いることで、CD8⁺ T cell が誘導されるという治験に基づいた手法である。また、免疫を増強するためのサイトカイン遺伝子を組み込んだプラスミドを単独、もしくは他のプラスミドとの併用で用いる例もある。

生体への導入方法としては、プラスミドDNAは遺伝子導入効率が低いですが、筋肉内投与ではnaked DNAで取り込まれて発現することが知られ、筋肉内の直接投与が多く用いられている。また、アジュバントを用いたり、カチオン性脂質やエレクトロポレーション、金コロイド粒子を用いたニードルフリーインジェクション法等のドラッグデリバリーシステム(DDS)も多く利用されている。

プラスミドDNAワクチンの投与方法として、時期を変えて異なる種類のワクチンを投与することにより免疫原性の増強を行う方法であるプライム・ブースト(prime-boost)法が用いられる例も見られた。これにはDNAワクチンとワクシニアウイルスベクターやアデノウイルスベクターなどとの組み合わせが用いられている。このような使用法は遺伝子治療にはないワクチン独自の手法である。

日本の現状

「plasmid DNA vaccine」でヒットしなかったが日本でもプラスミドDNAワクチン(開発コード:ASP0113)の臨床試験が実施中である。これは造血細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)の感染抑制を目的としたワクチンである。筋肉内に投与され、投与部位において、CMV抗原タンパク質を発現し、抗原特異的な免疫を獲得・増強させることで、結果としてCMVの再活性化抑制効果や再活性化後

の感染症の重症化防止の効果をもたらすことを目指したものとされている。昨年より、約500例を対象とする国際共同第Ⅲ相試験として実施されている。

2) プラスミドDNAワクチンに関する規制・指針の国際動向

欧米の規制との比較

プラスミドDNAワクチンは、日本では遺伝子治療製品として規制されている。プラスミドDNAワクチンに特化した指針はなく、遺伝子治療用医薬品の指針が適用される。なお、平成22年に「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」が発出されているが、プラスミドDNAワクチンは適用外である。一方、FDAは、感染症の予防・治療用DNAワクチンはワクチン(生物製剤)として規制されるが、感染症以外の治療用プラスミドDNA製剤は遺伝子治療薬として扱われており、規制的には両者は区別されている。FDAは感染症に対するプラスミドDNAワクチンに特化したガイダンス(Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications, Nov.2007)を発出している。これはFDAが1996年に発出した「Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications」について、その後のプラスミドDNAワクチンの前臨床試験成績や臨床使用実績を反映して、ガイダンスの内容を改めたものである。がんに対するプラスミドDNAについては、遺伝子治療製品の指針の他に、治療用がんワクチンの臨床試験に関するガイダンス(Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (2011))が適用される。また、EMAでも感染症に対するプラスミドDNAワクチンは遺伝子治療薬には含めないとし、感染症に対するDNAワクチンのガイダンス作成に関するコンセプトペーパーが発出されているが、ガイダンス本体はまだ公表されていない。FDAのガイダンスの概要は分担報告書を参照されたい。

(4) 抗体医薬品の品質管理手法構築に資する研究(川崎)

抗体医薬品の品質管理手法構築の基盤となる品質特性を解析するための新しい手法について検証実験を実施した。

抗体医薬品の糖鎖の管理値設定に関する研究

抗体の糖鎖の構造と分布（不均一性）の変動が血中安定性に及ぼす影響を評価する手法の開発を目的として、投与された抗体を血中から回収する方法の検討を行った。昨年度開発した抗体親和性ペプチドをゲルに固定化し、さらにそれを充填したカラムを作製した。モデル抗体として抗 TNF- α 抗体の golimumab を用いて、洗浄バッファーの種類及び塩濃度の最適化を行い、回収率 100%の条件を設定することに成功した。これにより、抗体の糖鎖の管理値設定に必要な糖鎖不均一性と血中安定性の関係を明らかにするための評価が可能となった。

MS による HCP の定量法の開発に関する研究

原薬に残留する可能性のある HCP を明らかにするため、培養上清中及び PrA カラムに残留する HCP の 2 次元電気泳動を行った。培養上清の HCP (CM-HCP) と PrA-HCP の泳動パターンは明らかに異なっていることから、残留する HCP 種が異なることが示唆された。次に、CM-HCP (40 ng 相当) と PrA-HCP (20 ng 相当) について、ショットガンプロテオミクスを行い、CM-HCP から 1612 個（タンパク質として 237 個）、PrA-HCP から 322 個のペプチド（タンパク質として 50 個）が同定された。PrA-HCP からのみ同定されたタンパク質は、25 個であった。また、半定量ではあるが、主要なペプチドのピーク面積から相対的タンパク質含量を比較した結果、CM-HCP と PrA-HCP の両方から検出された 25 個のタンパク質の量比（PrA-HCP/CM-HCP）は、タンパク質ごとに異なることが明らかとなり、HCP 種ごとに残留しやすさが異なることが示唆された。尚、PrA-HCP からのみ同定された 25 個のタンパク質のうち 12 個については、keratin であり、そのうち 10 個はヒトの keratin と共通する配列であり、ヒト由来の keratin が混入している可能性が示唆された。

(5) 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（新見）

免疫原性が有効性に及ぼす作用

IFN- β 製剤はバイオ医薬品の中で患者における中和抗体の陽性率が高く、Betaseron, Rebif, Avonex で、それぞれ、28~47%, 5~38%, 2~14%である。Betaseron 使用患者での罹患率（1年間で再発する患

者の数の割合）は中和抗体陰性患者で 0.56, 中和抗体陽性患者で 1.08 であった。また、Rebif では中和抗体陰性患者で 0.6, 中和抗体陽性患者で 1.0 であった。IFN- β 製剤で抗体が産生されやすいのは、IFN- β が免疫反応を促進する性質を有していること、凝集体を形成しやすいことによると考えられる。Rebif に比べて Betaseron で中和抗体陽性率が高いのは糖鎖が付加されていないこと、アミノ酸の欠失及び置換によりヒト IFN- β と一部のアミノ酸配列が異なっていること、賦形剤として凝集体の形成促進への関与が示されているヒト血清アルブミンが添加されていることによると考えられる。

抗体医薬品では natalizumab 再発性寛解型多発性硬化症患者における臨床試験で、患者の 9%が抗体陽性で、そのうち一過性の陽性が 3%, 持続性の陽性が 6%であった。3~6 ヶ月において有効性の低下を示す EDSS スコアを陰性患者と比較すると、持続的な抗体陽性患者では約 3 倍、一過性の抗体陽性患者では約 2 倍増加した。Infliximab 反応性消失あるいは不寛容のクローン病の患者において、adalimumab の有効性がみられない患者は、抗体陰性患者及び抗体陽性患者で、それぞれ 15%及び 80%であった。関節リウマチ及び硬直性脊椎炎患者においても adalimumab への抗体産生と有効性との関係が評価され、同様の結果が得られている。Infliximab で治療したクローン病の患者において、トラフ値、抗 infliximab 抗体、有効性が評価された。有効性は中和抗体が産生されると短くなる。リウマチ患者においても、トラフ値、抗 infliximab 抗体、有効性が評価され、抗体陽性患者の割合は約 30%であり、抗体価は良好あるいは適度な反応者より非反応者で高く、抗体陽性患者の生存期間の中央値は抗体陰性患者の半分であった。リウマチ及び脊椎関節炎の患者における平均トラフ値は、抗体陽性患者で低かった。これら抗体医薬品に対して抗体が産生されるのは、キメラ抗体及びヒト化抗体ではマウス由来の配列が免疫原性を有するため、ヒト抗体では特に相補性決定領域がヒトによっては免疫原性を有することによると考えられる。

Alglucosidase alfa 及び血液凝固第Ⅷ因子製剤に対する抗体産生の状況についても検討し、報告した。免疫原性が安全性に及ぼす作用

バイオ医薬品の投与による I 型アレルギーの発

症機構についてまとめた、また、発症状況については、Cetuximab 及び Infliximab, Trastuzumab, Rituximab 及び Adalimumab が投与患者において情報が得られた。

Ⅲ型アレルギーについても、その主な発症機構とそれに起因する疾患をまとめた。なお、Alglucosidase alfa で報告されているⅢ型アレルギーの症状は、皮膚潰瘍、皮膚壊死、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、タンパク尿、血尿である。Infliximab と natalizumab では血清病および血清病様Ⅲ型アレルギー反応が報告されている。

インフュージョン反応とは、薬剤投与中または投与開始後 24 時間以内に発現する症状の総称である。インフュージョン反応の症状はⅠ型アレルギーの症状と類似している。インフュージョン反応の発症機構は明らかになっていない。抗体医薬品における発症機構としては、標的細胞表面に存在する標的分子との結合により、あるいは、抗体医薬品の Fc 領域と NK 細胞及び好中球などの細胞表面に存在する Fc 受容体との結合により、細胞内にシグナルが伝達されて、サイトカインの発現亢進が起こり、一過性の炎症やアレルギー様反応が引き起こされる可能性が考えられている。インフュージョン反応を高頻度に発症する rituximab の検討では、大半の患者で投与 90 分後にサイトカインが高値を示し、サイトカインが高値な症例ほど高頻度に grade 3, 4 のインフュージョン反応が起こる。ほとんどの抗体医薬品でインフュージョン反応が認められ、注意喚起されている。抗体産生の誘導によりインフュージョン反応が増加する可能性を示されているが、その理由については明らかではないが、特に抗体医薬品の場合は抗体医薬品とそれに対する抗体の複合体が Fc 受容体に結合し Fc 受容体がクロスリンクされ、抗体医薬品単独の場合よりも強いシグナルを細胞に伝達する可能性が考えられる。

内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患については、PEG 化組換えヒト MGDF および組み換えヒトエリスロポエチンについて調査した結果が分担報告書に報告されているが、本稿では省略した。

(6) バイオ後続品の評価に関する研究 (石井)

バイオ後続品の製品開発とガイドライン整備の国

際的動向

日米欧におけるバイオ後続品の承認件数は、2007 年に最初のピークがあった後、減少傾向にあったが、2013 年は、承認件数が顕著に増加し、欧州において、somatropin (Genotropin[®]) のバイオシミラー Somatopin Biopartners[®], filgrastim (Neupogen[®]) のバイオシミラー Grastofil[®], 抗 TNF α 抗体 infliximab (Remicade[®]) のバイオシミラー Inflectra[®] 及び Remsima[®], 卵胞刺激ホルモン follitropin alfa のバイオシミラー Ovaleap[®] が、日本では、フィルグラスチムの後続品フィルグラスチム BS 注「NK」[®] 及び同「テバ」[®] が承認された。米国での承認例はなかった。なお、フィルグラスチムのバイオ後続品の我が国での承認に際し、臨床試験では、健康成人を被験者として、PK と薬力学 (PD) の比較が行われ、患者を対照とした有効性の同等性を検証する試験は行われていない。

バイオ後続品に関するガイドラインについては、欧州では、2013 年に総論ガイドライン、非臨床・臨床ガイドライン、及び、低分子量ヘパリンの非臨床・臨床ガイドラインの改訂案が公表された。また、インターフェロン β の非臨床・臨床ガイドライン、卵胞刺激ホルモンの非臨床・臨床ガイドラインが新たに策定された。日本では、2012 年にバイオ後続品の一般的な名称に関する通知が出されたが、バイオ後続品の指針自体は改訂されていない。米国では、ガイドライン案が公表された後、最終版は発出されていない。

ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス

バイオ後続品の臨床試験では、PK 比較が重要であり、薬物濃度測定結果の信頼性が必須である。そこで、日本におけるペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスに関する現状と課題を調査した。調査対象は、2013 年 6 月までに国内で承認されたペプチドおよびタンパク質医薬品 103 品目のうち、2001 年以降の申請資料概要および審査報告書に生体試料中薬物濃度分析法に関する記載があった 76 品目 (85 件) とした。

その結果、抗体に結合した放射性核種の放射能を測定した 1 件と生物活性を測定した 9 件以外はリガンド結合法 (Ligand Binding Assay: LBA) を利用して分析されていた。その内、最も多く使用されたの

は ELISA で 44 件あった。抗体、サイトカイン、エリスロポエチン、融合タンパク質のほとんどが ELISA による分析がなされていた。ペプチドやホルモン類では radio immunoassay が多く使用されていた。そのほか ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay : 電気化学発光免疫測定法), TRFIA (time-resolved fluorescence immunoassay : 時間分解蛍光免疫測定法), SPR (surface plasmon resonance : 表面プラズモン共鳴), 抗体捕獲バイオアナリシス, 免疫抗体法が使用されていた。なお, 分担報告書では, 定量感度, 標準試料中の PEG 化位置異性体組成の相違による影響, 連続希釈で直線性が認められない例, 溶血による赤血球からインスリン分解酵素の放出などの問題点と対応, 及びバリデーション結果についても記述された。

(7) 遺伝毒性不純物に関する研究 (本間, 阿曾)

ICH における遺伝毒性不純物に関するガイドライン案 Step2 文書について 2013 年 3 月 6 日から 4 月 30 日までパブリックコメントを募集した結果, 国内では 100 を超えるコメントが寄せられた。各極に集まったコメントについて, 内容の確認および対応を議論した。主な点は下記のとおり。

1) 既存市販製品に対するガイドラインの適用

ガイドラインが発効する前に市販された医薬品製品への適用を意図していないが, 特別な懸念の原因がある場合には適用される場合がある。なお, アフラトキシンなどの“cohort of concern”に分類される構造でない限り, 不純物に警告構造が認められるだけでは追加措置を開始するには不十分と考えられ, 変異原性試験の結果がトリガーになる。

2) コンピュータ (Q) SAR 法による毒性評価

細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する (Q) SAR 法を用いて実施し, 相補的な二つの (Q) SAR 法において警告構造のないことが示された場合は, 懸念がないと結論され, 更なる試験は必要とされない。なお, コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は, 専門的知識に基づいたレビューが必要である。

3) 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

合剤においては, 個々の不純物に TTC に基づく許容摂取量が適用される。クラス 2 あるいは 3

の不純物が 2 種類存在する場合, 個別の限度値が適用される。なお, クラス 2 あるいは 3 の変異原性不純物が 3 種類以上ある場合の合計限度値が示された。

化合物特異的あるいはクラスに関連した (クラス 1) 許容摂取限度値を有する不純物については, クラス 2 及び 3 不純物の合計値には組み入れない。

1 年を超えて 10 年未満の投与期間の医薬品の全不純物に対する許容摂取量は, 他の投薬期間と同様に, 個々の不純物の許容摂取量に対する 3 倍の値 (30 µg/日) に変更された。

4) その他

製造工程由来不純物の管理方法, Q3A/B ガイドラインとの整合性, LTL 曝露における対象患者についての考えが示された。なお, 医薬品の製造に汎用される不純物数十種について許容摂取量を Addendum として例示することで合意し, 個々の化合物に関する許容摂取量算出する作業を進めている。本 Addendum の最終化については, 本文とは別に, 次回の EWG 会議までに個別化合物の算出報告書を纏めた後, パブリックコメントを募集予定である。

(8) 重金属不純物に関する研究 (四方田, 広瀬)

ブリュッセル ICH 会議において, 金属不純物の毒性データの評価手法と毒性学的に懸念のある金属の 1 日許容暴露量 (PDE) の設定, および製剤中の金属不純物量の PDE 値以下へ抑える管理方法の策定に関して記されたガイドライン案文書 (ステップ 2 文書) が合意された。その後我が国でのパブリックコメントが実施された。我が国で寄せられた主なパブリックコメントは以下のとおりであり, 現在電話会議で順次, 対応を協議中である。

- ① 適用範囲について : 先進治療医薬品 (ATMP, advanced therapy medicinal products) が適用範囲外であることの明記。 “Herbal products” の定義
- ② 新規製剤に, 剤型追加は含まれるか。
- ③ その他の投与経路に対するガイダンスの必要性
- ④ PDE 値が高い場合の準拠する, 他のガイドラインについて
- ⑤ 製造設備, あるいは容器からの溶出に対する管理法

- ⑥ 大容量注射剤のリスク評価法
- ⑦ 管理閾値の考え方と測定不要な場合の事例
- ⑧ 分析法の課題

(9) 医薬品一般試験法に関する研究と薬局方の国際動向に関する研究 (川西)

1) 日本薬局方の国際活動

第 17 改正日本薬局方の改正基本方針として、日米欧の国際調和の推進とアジア地域での貢献を活動があげられている。一方、近年 20 年余の日局の国際活動は事実上 PDG 対応および ICH Q4B 対応を意味していた。

PDG は医薬品各条で汎用される一般試験法および医薬品添加物の調和を目的としたもので、日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP)、米国薬局方 (USP) から構成されており、1989 年発足し、通例年に 2 回の対面会議が行われて三薬局方の国際調和を行ってきた。またこの会議には 2001 年からは WHO もオブザーバーとして参加している。平成 25 年度は 2 回の対面会議が開催され、ヒドロキシプロピルセルロースおよびイソマルの 2 つの添加物各条が調和に至った。そのほかサッカリン (r1)、デンプングリコール酸ナトリウム (r3) の 2 項目の添加物各条の改正が調和、エタノール、無水エタノール、ステアリン酸マグネシウムの 4 項目の添加物各条で訂正がなされた。また各局方の地域限定の改正を反映させるための調和カバーシートの改正 2 件が行われた。また、一般試験法ではかさ密度及びタップ密度測定法など、2 項目の調和改正案が、医薬品添加物では塩化ナトリウムとコメデンプンなど 5 項目の調和改正案が合意署名に至った。その結果、試験法については、累計 28 項目、医薬品添加物については、累計 45 項目が調和に至ったことになる。

なお、インド薬局方の PDG へのオブザーバー参加要望に対する議論がなされ、現段階ではインド薬局方のオブザーバー参加は認めないということで三薬局方の合意が得られた。

一方、薬局方は世界的にみると規制当局そのものが作成しているとは限らず、薬局方で調和しても、FDA や EMA が医薬品の審査で調和試験法を受け入れることを保証するものではない。そこで ICH では、「ICH Q6A : 化学医薬品の規格および試験法ガイドライン」において医薬品品質試験で汎用され調和す

ることが望ましいとされた試験法について、ICH 参加日米欧規制当局および日米欧業界代表によって PDG 調和試験法が相互受け入れ可能 interchangeable なものとして扱ってよいかとの検討が ICH Q4B で行われ、さらに ICH Q6A で言及された試験法以外にも、5 試験法が追加され検討された。これらの検討結果は、相互受け入れする上での条件等も追記された調和文書としてまとめられ、ICH Q4B ガイダンスの補遺として公表されている。

なお、ICH Q4B 活動は平成 25 年度に Annex6 の Step4 が合意され、ICH Q4B の常設活動は終了した。

世界の薬局方が集う国際会議は、4 月に International Meeting of World Pharmacopoeias (インド薬局方主催、WHO 共催) が、9 月に The Global Summit of Pharmacopoeias (USP 主催、中国薬局方 CP 共催) が開催された。

2) 適正薬局方規範 GPhP (Good Pharmacopoeia Practices) の作成

昨年の第一回世界薬局方国際会議で決定された、適正薬局方規範 GPhP 作成については、事務局の WHO が作成した GPhP 一次ドラフトに対し、コンセプトペーパー作成の必要性との意見が寄せられた。そのため GPhP ドラフトと平行して、まずはコンセプトペーパードラフト作成が行われ、その一次改正案が完成した。その内容は分担研究報告書に記載されている。

適正薬局方規範 GPhP 本体の構成は、1. 背景、2. 目的、3. 恩恵 (波及効果)、4. 施行 の 4 つの導入部から始まり、GPhP 本体部分である 5. 各条の作成、6. 標準品、7. 分析法、8. 薬局方間の協力と交流、9. 利害関係者との協力 からなる予定である。各条の作成は、各局が分担して原案作成を行うことになった。

3. 医薬品の臨床試験に関する検討

(1) 小児治験ガイドラインについての研究 (中村)

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットについて、学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行った。現在、そのとりまとめを行っている。

現在、ICH E-11 ガイドラインの再検討のための議