

photoreactive, and one was classified as phototoxic, resulting in a specificity of 80% (12/15), and a false positive rate of 20% (3/15). However, it is important to note that of the non-phototoxic chemicals producing photoreactive results, all three responses were categorized as weakly photoreactive in the first study, and 2 of the 3 responses were categorized as weakly photoreactive in the second study.

Evaluation Criterion 7: All data supporting the assessment of the validity of the test method should be available for expert review.

All raw data for the two validation studies was provided in the validation study reports, which are readily available electronically from the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods at the National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan.

Evaluation Criterion 8: Ideally, all data supporting the validity of a test method should have been obtained in accordance with the principles of Good Laboratory Practice (GLP).

The panel concluded that there was a high level of within and between laboratory reproducibility, which suggested a consistently high level of quality of the validation studies. While the studies were not conducted in strict accordance with GLPs, six of the seven laboratories participating in the validation studies were GLP certified. This included two of three of the labs in Study #1 (Atlas), and all four of the labs participating in Study #2 (Seric). There was no significant variability between laboratories, which suggested a consistent level of quality. The validation management team also confirmed that quality control audits found that validation report data accurately reflected the raw data results.

Evaluation Criterion 9: The applicability domain of the validity of the test method should be defined for expert review.

The applicability domain of the ROS Assay is currently restricted to only those chemicals that meet the solubility criteria outlined in the protocol. The panel recommended that as experience is gained from use of the ROS assay, the applicability domain could be more fully described in terms of physicochemical properties and/or chemical classes. This would contribute to increased efficiency by providing criteria that can be used to identify whether a chemical may be satisfactorily tested in the ROS assay, or whether an alternate assay should be used initially.

Chemicals that are insoluble in the recommended vehicles and therefore are not suitable for testing with this assay may be able to be tested in other vehicles, such as BSA, alcohol, and acetone. However, further characterization and standardization of procedures using these alternative vehicles should be performed before incorporation into routine use.

Evaluation Criterion 10: Proficiency chemicals should be provided in the proposed protocol.

The panel concluded that the list of 9 proficiency chemicals provided in the test method protocol for laboratories to use to demonstrate ability to perform the assay was appropriate. These 9 chemicals were selected from the validation study reference chemicals and represent a wide range of responses in the assay as well as a wide range of solubilities.

Evaluation Criterion 11: Performance standards should be developed for the proposed protocol.

The panel agreed with the appropriateness of the 17 reference chemicals identified for qualification of proposed solar simulators other than the two solar simulators used in the validation studies. The reference chemicals were appropriately selected from the reference chemicals used for the validation studies. While performance standards were not specifically proposed, the panel considered that these reference chemicals would be appropriate for incorporation in future performance standards for the ROS assay.

Evaluation Criterion 12: Are there advantages in terms of time, cost and animal welfare?

The ROS assay can potentially provide significant savings in time, cost and reduced animal use when used in an integrated photosafety testing strategy by allowing decisions to be made earlier and with fewer overall tests for many chemicals. These advantages are illustrated in Figure 1, which shows that chemicals that are non-photoreactive in the ROS assay need not be tested in animals or other tests. The ROS assay also reduces the number of chemicals which progress to testing in the 3T3 Phototoxicity Assay, with a subsequent reduction in the number of positive results in the 3T3 assay that may progress to *in vivo* tests for confirmation.

Conclusion

The panel concluded that the reproducibility and predictivity of the ROS assay is sufficient to support its use in an integrated photosafety testing and decision strategy for drug research and development. In this integrated strategy, negative results in the ROS assay would not require further testing in animals or other tests, while positive, weakly positive, and inconclusive results would proceed to the next level of testing in an *in vitro* test system such as the 3T3 Phototoxicity Assay (OECD Test Guideline 432). The panel also concluded that use of the ROS assay will provide significant potential savings in time, cost and reduced animal use for photosafety assessments. Furthermore, incorporating the ROS assay into a photosafety testing strategy will significantly reduce the overall number of substances that require additional testing in the *in vitro* 3T3 Phototoxicity Assay, and substantially reduce the number of substances that require subsequent testing in animals.

Appendix 1

Independent Peer Review Panel Members

Horst Spielmann, M.D., Panel Chairman

Dr. Spielmann is a Professor for Regulatory Toxicology in the Institute for Pharmacy, Faculty of Biology, Chemistry, and Pharmacy at the Freie Universität Berlin in Berlin, Germany. He is the former and first head of the National German Center for the Validation of Alternative Methods (ZEBET) at the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) in Berlin, Germany, where he directed the standardization and international validation of several in vitro methods and also served as the head of the Department of Scientific Services. He served as Germany's first national representative on the Scientific Advisory Committee for the European Centre for the Validation of Alternative Methods at the European Commission's Joint Research Centre in Ispra, Italy, and has served as an expert for many years for the European Commission's Framework Programs on alternatives to animal testing and in vitro toxicology. In December 2012, he was appointed as the Animal Welfare Officer for the State of Berlin.

William S. Stokes, D.V.M., Rapporteur

Dr. Stokes is an Adjunct Professor in the Department of Molecular Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, U.S.A. He recently retired from the United States Public Health Service where he was an Assistant U.S. Surgeon General. He served as the first Director of the U.S. National Toxicology Program's Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods at the National Institute of Environmental Health Sciences from 1997-2012, where he directed the international validation and scientific peer review of numerous new test methods for regulatory safety assessments. He also served as the first Executive Director of the U.S. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods from 1997-2012. He is a Fellow of the Academy of Toxicological Sciences and a board certified environmental scientist, and is also board certified in laboratory animal medicine and animal welfare.

Ikuo Horii, Ph.D.

Dr. Horii is a global consultant for Pfizer and former Executive Director of Pfizer Drug Safety Research and Development in Nagoya, Japan. He is a Certified Toxicologist in the Japanese Society of Toxicology with a background in biochemistry, pharmacology, pathology, and molecular toxicology. He is currently a Visiting Professor at several institutions, including the School of Pharmacy at Showa University in Japan, Dalian Medical University in China, and Cambridge University in the United Kingdom. He is a Visiting Research Fellow at the National Institute of Health Sciences in Tokyo, Japan and Lecturer at Kyoto University, Tokyo University, and Chiba Institute of Science. He is President of Horii Science Associates and a board member of the Japanese Society of Toxicology.

Bae-Hwan Kim, D.V.M., Ph.D.

Dr. Kim is a Professor in the Department of Public Health at Keimyung University in Daegu, Republic of Korea, where he leads a biomedical research program and lectures in the College of Natural Sciences. He previously worked in the pharmaceutical and cosmetic industry for 15 years as a Team Leader in the Preclinical Department. His research includes investigation of the oxidative stress and oxidative photodamage induced by UV radiation and interventional strategies for avoidance of UV irradiation damage. His focus is on the safety evaluation of substances applied to the skin and the development of alternative methods to animal

experiments. Dr. Kim serves on the Editorial Board of the Journal of Biomedical Research and is a Council Member of the Korean Association for Laboratory Animal Science and the Korean Society for Alternatives to Animal Experiments.

Appendix 2

Acknowledgements

The Peer Review Panel members gratefully acknowledge Steven Venti from BHK Limited for his invaluable assistance with translation and editing during the peer review process. The Panel also acknowledges the members of the Validation Management Team for the completeness of the validation study reports, their cooperation and responsiveness to requests for additional information and analyses, and their responsive consideration of suggestions and updating of the validation study reports and test method protocol. Finally, the Panel expresses its appreciation to Dr. Hajime Kojima and his staff at the National Institute of Health Sciences for their excellent support and arrangements for the peer review panel meetings.

Appendix 3

Glossary¹

3T3 NRU-PT: In vitro 3T3 neutral red uptake phototoxicity test.

Dose of light: The quantity [= intensity \times time (seconds)] of UV or visible light incident on a surface, expressed in J/m² or J/cm².

Irradiance: The intensity of UV or visible light incident on a surface, measured in W/m² or mW/cm².

MEC: Molar Extinction Coefficient (also called molar absorptivity) is a constant for any given molecule under a specific set of conditions (e.g., solvent, temperature, and wavelength) and reflects the efficiency with which a molecule can absorb a photon (typically expressed as L mol⁻¹ cm⁻¹).

Photoreactivity: the property of a chemical to react with another molecule as a consequence of photon absorption. Excitation of molecules by light can lead to generation of reactive oxygen species (ROS) such as superoxide anion (SA) and singlet oxygen (SO) through energy transfer mechanisms.

Phototoxicity: acute toxic response that is elicited after the first exposure of skin to certain chemicals and subsequent exposure to light, or that is induced similarly by skin irradiation after systemic administration of a chemical.

ROS: Reactive Oxygen Species, including superoxide anion (SA) and singlet oxygen (SO).

UVA: Ultraviolet light A (wavelengths between 320 and 400 nm).

UVB: Ultraviolet light B (wavelengths between 290 and 320 nm).

UVC: Ultraviolet light C (wavelengths between 190 and 290 nm).

¹ Note: definitions derived from OECD TG 432 and the ROS assay protocol

Appendix 4

References

1. OECD. Guidance Document No. 34: Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, France. 2005. Available at:
[http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&cite=env/jm/mono\(2005\)14](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&cite=env/jm/mono(2005)14)
2. OECD. Test Guideline 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, France. 2005. Available at:
http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-432-in-vitro-3t3-nru-phototoxicity-test_9789264071162-en
3. ROS Assay Validation Management Team. Validation report for the international validation study on ROS (Reactive Oxygen Species) assay as a test evaluating phototoxic potential of chemicals (Atlas Suntest version), 20 September 2013.
4. ROS Assay Validation Management Team. Validation report for the international validation study on ROS (Reactive Oxygen Species) assay as a test evaluating phototoxic potential of chemicals (Seric version), 9 October 2013.
5. ROS Assay Validation Management Team. Reactive Oxygen Species (ROS) Assay to Examine Photoreactivity of Chemicals: ROS Assay Protocol, version 3.1, 20 September 2013.

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）
平成25年度分担研究報告書

医薬品・治験薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する研究
－米国におけるリスクベースな変更管理制度への移行－

研究分担者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）

研究協力者：安藤 剛（(独)医薬品医療機器総合機構）

研究協力者：阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第二室長）

研究要旨

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）に及び、例えば成分・分量欄の記載においてもリスクベースな取り扱いが認められている。本研究では年次報告対象の変更の内容を検討し、わが国における影響を考察した。

キーワード：変更管理、医薬品品質

A. 研究目的

原薬の開発と製造に関するICH Q11ガイドラインは、2012年5月1日にステップ4に達した。このガイドラインの完成で2003年から続けられた新たな概念に基づく品質ガイドライン（Q8-11）の作成はいったん終了した。原薬及び製剤に関してリスクベースな開発及び製造に関するガイドラインが作成されたことから、今後はこの方針に伴って医薬品開発が実施されることになる。

このような国際的な流れの中、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、届け出後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）である。

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）として発出されており、その中で年次報告に収載することが可能とされているminor changeとは以下のように説明されている：A minor change is a change that has minimal potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the drug product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the drug product. The applicant must describe minor changes in its next Annual Report (§ 314.70(d)). 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。

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。

B. 研究方法

下記ガイドラインを検討した。

- Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004)
- CMC Postapproval Manufacturing Changes Reportable in Annual Reports (June 2010)

C. 研究結果

2010年に米国は新薬申請（new drug applications, NAD）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。はじめにイントロダクション、背景、考察の内容の概略を紹介したのち、付属文書Aの内容を論述する。

イントロダクションの項で、製品品質に関して悪影響を与えないであろうと想定される承認後変更について、「これら変更は「年次報告」で報告されることで良いであろう」と位置付け、本ガイドラインは新薬および後発品の申請者に年次報告に関する指針を与えるものであることを述べている。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。

このガイドラインは、発出する目的として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、「2004年にFDAはcGMP for the 21st Century- A risk based approachの最終報告を公表し、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。この一連の取り組みの一つとして、このガイドラインは、より効果的に公衆衛生に取り組むために、CMCの審査を製品品質の理解とリスクを管理する最も効率的な方法に基礎を置くこととしたものである」ことを述べている。

「考察」項では、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。

一方、本考察は以下の事項を強調している。即ち、変更の区分によらずにcGMPの規則に適合することが要求されていること、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こと、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、試験法のバリデーション、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ことなどが指摘されている。

付属文書A 年次報告で報告することが可能なCMC承認後変更管理（抄訳）

成分・分量

- 製造中のロスを補償するために行われる過量仕込みの中止および減少。注：保存中の力価のロスに対しては過量仕込みを適用しないこと。
- 他の錠剤で承認実績のあるコーティング材料である場合、即放錠におけるコーティング組成の変

更。ただし、その変更が放出性に影響を与えないこと。

- ・製剤機能に最小限の影響しか及ぼさない添加物に関する新たな供給業者の追加であって、受け入れ基準に変更がない場合。

製造場所

- ・製品製造区域あるいは無菌保証に影響を与えずかつ製品の品質および規格を変更しない既承認製造施設の修正。
- ・確立した手順によって適格であると認められバリデートされている充填・混合区域において工程への人間の干渉を防止するためのバリアーの追加。
- ・複数製品製造施設として認可されており、別の製品を製造中の施設における製剤（治験薬を含む）の追加製造であって、以下の条件を満たす場合。
- ・当該施設における全製品を識別可能な特異的な確認試験法が存在し、かつ
 - ▶ 製造工程の切り替え手順が確立しており、製品を追加することによるリスクレベルの増加がない。リスクレベルの増加とは以下が含まれる（ただしこれだけに限定されない）：高毒性あるいは高活性を有する製品、免疫原性、アレルギー性の製品（ペニシリン等）、別の製品の分解を促進する製品（酵素等）、外来性因子（adventitious agent）のリスクの導入あるいは増加をもたらす製品、小児用製品の製造ラインへの成人用製品の追加。

製造工程

- ・以下に記載するあらゆる製造工程
 - ▶ 非無菌工程における凝集物除去のため篩工程
 - ▶ 即放錠および液剤に対する混合時間の変更
 - ▶ 即放系固形製剤の乾燥時間の変更
- ・全バッチが既承認の工程管理値に適合し、次工程の重要操作パラメータに影響を与えない場合の、バッチのプールまたは分割スケールの変更。
- ・無菌工程以外であって、同一の意図と操作原理を有し、工程の方法論と工程管理値に影響を与えない

い装置への交換（新充填ライン、新凍結乾燥機）。

- ・原薬および製剤の製造工程の複数化（連鎖工程および単位工程）であって、工程管理値および規格に影響を与えないもの。
- ・完全性試験の不成功によるバイオバーデンを管理するための再濾過に対する再加工プロトコルの追加、除去および変更。
- ・工程に影響を与えない改良である場合の開放系の操作工程の減少。
- ・ろ過工程のパラメータの変更（流量、圧力、時間、量、ただしフィルターの材質及び細孔のサイズは含まない）であって、現在のバリデートされているパラメータの範囲内であり、新パラメータに対する新たなバリデーション研究を実施することが適当ではないかもしれないもの。
- ・無菌製剤に関して、容器施栓系の調製について、適格であると認められた滅菌チャンバー（エチレンオキシド、オートクレーブ）から他の同じ設計及び操作原理の他のチャンバーへの変更であって、新たなチャンバーと載荷形態（load configuration）がバリデートされており、以前にバリデートされたパラメータの範囲内で操作できるもの。バリデーションパラメータが変更になる場合は含まない。

規格及び試験方法

- ・既存添加物に対する規格の追加。
- ・公定書に従うための原薬および製剤に対する規格の変更は、下記の場合に年次報告に記載可能。
 - ▶ 既存の許容基準をきつくする場合、あるいは承認されているNDAあるいはANDAにおいて定量、純度試験、目的物質関連物質、生物活性の変更以外の変更
- ・既承認の試験方法の変更であって、変更後の方法が基本的な試験方法論に変更がなく、当該原薬あるいは製剤が有するとされている確認試験、力価、純度、有効性に関して同等以上の保証を与える場合（HPLC法における流量やサンプル調製の変更など）。
- ・非特異的な確認試験から許容基準の変更を伴う

識別できる確認試験法への置き換え（SDS-PAGEからペプチドマップへの置き換え）

- ・ 工程内試験の追加
- ・ 混合均一性あるいは工程均質性試験から混合の適切性を保証する他の適切な方法への置き換え。
- ・ 錠剤の硬度試験の修正であって、溶出プロファイルに有意な差を認めないもの。
- ・ 出荷時に溶出試験が設定されている場合の工程内試験としての崩壊試験の消去。
- ・ 日常試験としての均質性試験削除、ただし製品の均質性を証明するために製造工程管理が適切である場合。
- ・ 品質保障を強化するための包装資材の試験の追加。
- ・ 既存の許容基準をきつくする場合。

容器施栓系

- ・ 非無菌製品の貯蔵に用いる容器施栓系の変更であって、新たに提案される容器施栓系が抽出プロファイルの点で溶出物質（液剤）のリスクを増大させず、また同等の保護特性を有している場合。
- ・ 製品のストッパーの洗浄のための委託製造企業（CMO）の利用であって、申請者が委託製造業者の洗浄プロセスのバリデーションを承認し、かつ委託製造業者の施設が申請者（申請者がスポンサーとなっている他の組織）によって監査されcGMPを遵守していることが明らかとされている場合。
- ・ 経口固形製剤
 - 瓶の下敷きの除去
 - すでに承認されている製品で使用実績のある同等の乾燥剤への変更。
 - クリンプキャップ（フレールおよびキャップ／オーバーシール）の変更であって、表示および色に変更がなく、バリデートされている試験法によって容器施栓系の完全性が証明されている場合。
- ・ 無菌製剤の場合のガラス供給業者の変更であって、ガラスの種類、コーティングおよび容器施栓系の大きさ形状に変更がない場合。

その他

- ・ 承認された安定性試験プロトコルに従い、パイロットバッチスケールのデータからリアルタイムの安定性データに基づく有効期間の延長。
- ・ 安定性の不成功以外の理由による製剤の有効期日の短縮。
- ・ 溶出試験が実施された場合、承認された安定性プロトコル試験からのnonstability indicating testである確認試験や硬度試験の除去。
- ・ 以前に変更が承認された内容と完全に一致する変更であって、同様の製剤に追加する場合。

D. 考 察

米国は承認後の変更管理に関してmajor change（事前申請）、moderate change（届け出）、minor change（年次報告）の3段階に区分している。本ガイダンスは、従来補遺・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ものである。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の変更の全領域に及んでいる。今回の変更の特徴に関して以下に考察する。

成分・分量:「Changes to an Approved NDA or ANDA」では成分分量の変更は原則としてmajor changeの対象であり、色に関する変更がminor changeとされており、それ以外はSUPACガイダンスによって取り扱われていた。本ガイダンスでは他の錠剤で承認実績のあるコーティング材料である場合、即放錠におけるコーティング組成の変更がminor changeの対象とされた（放出性に影響がない場合）。わが国では成分分量欄の変更は、微量の範囲でかつ新たな成分の追加を伴わない場合を除き、原則として一変対象（major change）であり、両国の規制区分が異なることに留意すべきである。

製造方法：従来は原薬の製造装置の変更はminor changeの対象では原則としてなっていなかったが、無菌工程以外であり、同一の意図と操作原理を有し、工程の方法論と工程管理値に影響を与えない場合は

minor changeの対象とされた。

規格及び試験方法：従来は、分析手順の変更は、原則としてmajor changeあるいはmoderate changeの対象であった。既承認の分析手順と同等以上の保証がある場合においても、製剤の構成成分、最終中間体以降の中間製品、最終中間体以降で導入される出発物質に対して用いられる試験の分析手順は、moderate change (CBE) の対象であり、原薬製造で用いられる原材料や最終中間体以前に導入される出発物質に用いられる試験の手順の変更などのみがminor changeの対象とされていた。一方、本ガイダンスでは、変更後の方法が既承認の方法と基本的な試験方法論に変更がないことを条件に、既承認の分析手順と同等以上であることが保証されていれば、分析方法の手順の変更は年次報告で良いこととされた。試験法の原理に変更がなければ、変更に必要なバリデーションの要件は承認時と同等であり、変更時のリスクは低いと判断したものと思われる。

容器及び施栓系：従来は非無菌製剤であっても、液剤（半固形製剤を含む）の用いられる容器材料は同様の剤形・投与ルートで承認前例のある場合を除き、major changeの対象であり、既承認のプロトコールあるいは公定書に示されたプロトコールによって同等であることが示された場合のみがminor changeの対象であったが、本ガイダンスによって、新たに提案される容器施栓系が抽出プロファイルの点で溶出物質（液剤）のリスクを増大させず、また同等の保護特性を有している場合はminor changeの対象となった。

わが国では承認申請書記載事項が承認事項となるため、CTD第三部に記載される事項の全てが承認事項の対象となるわけではないので、米国では新たにminor changeの対象となるとされた事項は実質的にはCTD第二部あるいは三部の記載事項であって、承認事項ではない可能性があることに留意すべきである。

PICS加盟申請に伴い、グローバルな整合性の観点から品質保証を充実することを目標にGMP施行通知の見直しが求められ、下記6項目が検討課題となった。

1. バリデーション基準の全面改訂
2. 年次レビュー（製品品質の照査）の導入
3. 経時安定性（オンゴーイングでの安定性モニタリング）
4. 参考品（製品だけでなく原材料も保管）
5. 原材料メーカー（サプライヤー）の管理
6. リスクマネジメントの概念の取り込み

このことを受けて、改定された薬食監麻発0830第1号（平成25年8月30日）「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」では、「GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。」とされ、製品品質の照査が必要とされることとなった。そのことに伴い、照査された内容を記載するための様式が検討されているところである。

一方、わが国の承認事項の変更手続きは一部承認変更と届け出の2通りが存在し、その変更のリスクに応じて承認事項が承認時にいずれかに区分される。欧米と区分方法が異なることから、わが国においても年次報告制度の設定が要請されることも考えられる。従来日本には受け皿となる品質の年次照査に関する報告書の規定がなかったことから、年次報告制度の設定は困難な点が多いと考えられてきたが、GMP施行通知の改定で定期照査の報告制度が確立するのであれば、わが国の変更管理制度に年次報告制度を組み込んだ3段階の区分とする可能性も見えてくる。

わが国の変更管理制度を改定する際には、国際整合性の観点から欧米のminor changeの内容と可能な限り矛盾しないことが望ましく、上記ガイダンスの内容も参照すべきと考える。

E. 結論

米国は、CMCに関する承認事項の変更をmajor change（事前審査）、moderate change（届出）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。

医薬品のCMCをライフサイクルを通して管理するために、承認事項の円滑な変更は重要であるものの、国際的なガイドラインは現在存在しない。CMCの変更管理のより円滑な運用に向けて、各地域の規制動向に今後とも留意する必要がある。

品質評価手法に関する研究としては、バイオアベイラビリティの向上を図るために高エネルギー状態に誘導された医薬品について、製剤中における当該医薬品の存在状態や保存による状態の変化（安定

性）を評価する手法として、¹³C-固体高分解能NMRが有用であることを明らかにした。

F. 研究発表

学会発表

- 1) T. Miyazaki, Y. Aso, Y. Goda, H. Okuda, Inhibition of surface crystallization of amorphous nifedipine by coating with PVP and HPMC. AAPS, San Antonio, 2013年11月
- 2) 宮崎玉樹、阿曾幸男、奥田晴宏「高分子で被覆した非晶質ニフェジピン固体表面の結晶化抑制」日本薬剤学会第28年会、名古屋市、2013年5月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
平成25年度分担研究報告書

医薬品・治験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－

研究分担者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）

研究協力者：安藤 剛（（独）医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

がんの標準的治療は一定の成果を挙げてきたがその効果は限定的であり、新たなコンセプトの治療方法の開発が望まれている。近年、活性化自己リンパ球によるがん治療が国内外の医療機関で実施されている。本邦では、これまでにがんの免疫細胞療法が高度医療（先進医療B）に4件認められているほか、今後も細胞を利用した新たな治療方法の開発が進むことが想定される。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と考えられる検査項目を検討した。

キーワード：免疫細胞療法、品質管理

A. 研究目的

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。

近年、活性化自己リンパ球によるがん治療が国内外の医療機関で実施されている。この技術により一定の有効性及び安全性を得られることが期待され、平成26年1月16日までに4件の先進医療B（旧第3項先進医療（高度医療））が認められている。今後も細胞を利用した新たな技術が先進医療として申請される可能性がある。

先進医療Bに認められているがんの免疫細胞療法
（平成26年1月16日時点）

- ・転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（東京女子医科大学病院）
- ・非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法（Chiba-NKY）（千葉大学医学部附属病院）
- ・標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療（東京大学医学部附属病院）
- ・NKT細胞を用いた免疫療法 頭頸部扁平上皮

がん（千葉大学医学部附属病院）

先進医療Bでは、承認又は認証を受けていない医薬品又は医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適用外使用を伴う医療技術等のうち、一定の要件の下に行われるものについて、有効性及び安全性の評価が行われる。一般的に、ヒトの幹細胞を含む細胞・組織を利用した製品であれば、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成22年厚生労働省告示第380号）の適用範囲となるため、先進医療Bに申請する前に、厚生労働省から本指針への適合性を承認される必要がある。しかし、がんの免疫細胞療法については、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の疑義解釈について」（医政研発第0214第1号平成23年2月14日付け）のA1-8で、「がん細胞免疫療法を用いた研究は、失われた臓器や組織の再生を目的とするものでありませんので、本指針の対象外です。」とされており、厚生労働省への申請が不要とされている。がんの免疫細胞療法に使用される製品の品質については、製品の特性を考えると「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の適応範囲と考えると良いのではないかと思われるが、上記の通り適応範囲外とされており、先進医療B等の臨床研究、すなわち「治験」とは異なる制度の下でのヒトへの試験を行うに際し、該当する指針は存在しない。

先進医療Bとして認められた技術であれば一定の評価がされていると考えられるものの、それ以外の臨床研究で実施されているがんの免疫細胞療法については、公的に確認されておらず、劣悪な製品により健康被害が生じる可能性も否めない。欧米では臨床試験の適用可能ながんの免疫細胞療法に特化されていないものの、細胞製品の品質確保に関する指針はある。

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。

B. 研究方法

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）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－」と以下の平成25年12月11日にがん免疫細胞療法に関係する6団体が合同で公表した「細胞免疫培養ガイドライン」（http://jsbt.org/misc/jrai_guidelines_20131211.pdf）を調査した。

C. 研究結果

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（詳細は表1～4を参照）。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

下記のうちいずれか、又はその両方を実施
－フローサイトメトリー

－活性化マーカー

③細胞の純度試験

－目的細胞の純度（NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞等）

－目的外細胞の純度

④細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

－IL-4等の免疫反応抑制サイトカインの検出

⑤製造工程由来不純物試験

－原材料（培地成分等）を考慮して設定

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

－HIV及びHTLV否定試験

⑨効能試験

下記のうちいずれか、又はその両方を実施

－刺激活性化試験

－活性化マーカーの検出

⑩力価試験

*細胞から分泌される特定の生理活性物質が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要

前述の試験項目と細胞免疫培養ガイドラインを比較し、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挙げている。

表 1

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
1. 目的細胞の細胞数、回収率、生存率	1. 細胞数並びに生細胞数
2. 確認試験 フローサイトメトリー 活性化マーカー 加工した細胞の特性解析 加工した細胞について、加工に伴う変化を調べるために、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。	2. 調製細胞の特性解析 目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、生細胞率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、その他適切な遺伝型又は表現型の指標等
3. 細胞の純度試験 目的細胞の純度 (NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞等) 目的外細胞の純度	3. 細胞の純度試験 目的細胞以外の純度
4. 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 IL-4等の免疫反応抑制サイトカインの検出	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質試験 原材料（培地成分など）を考慮して設定	5. 調製プロセス由来不純物質試験

下線：平成24年度報告から修正

表 2

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
6. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	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	7. エンドトキシン試験
8. ウイルス試験 HIV及びHTLVは否定が必要 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及びQ&A： B型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、成人T細胞白血病（HTLV）、パルボウイルスB19、エンドトキシン、マイコプラズマ、細菌、真菌、異常プリオン等 同種細胞利用時に考慮（否定）の必要な感染性物質： サイトメガロウイルス、EBウイルス、ウエストナイルウイルス、梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等	8. ウイルス等の試験
9. 効能試験 下記のうちいずれか又はその両方を実施 刺激活性化試験 活性化マーカー	9. 効能試験

表 3

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
10. 力価試験 細胞から分泌される特定の生理活性物質の分泌が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要	10. 細胞・組織由来の生理活性物質に関する考慮 細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該最終調製物の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、 <u>当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。</u> 遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。

表 4

平成24年度報告	細胞免疫療法細胞培養ガイドライン
第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験 ・株化細胞を用いた場合には、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること（同種）。 ・製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。 また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること（同種・自己）。	11 その他の試験等 上記1～10以外の項目についての試験等が必要な場合、試験方法及び規格を設定し、実施すること。また、試験検査の一部あるいはすべてを外部委託する場合においては、業者等と委託範囲や方法及び手順等について予め取り決めておくこと。

D・E 考察および結論

がんの免疫細胞療法に用いられる最終製品（細胞製剤）の有効性及び安全性の評価は、様々な臨床試験が実施されることにより検討されている。今後さらなる研究が行われることにより、その有効性及び安全性、また有用性が明らかにされるであろう。臨床試験を実施する際には使用される最終製品は、品質を一定に管理する必要があるが、その製造工程に培養工程を含むため一般的に品質管理が難しい。また、製造は医療機関が中心となるため、特に製造管理者の医薬品等の製造の知識や経験が十分ではない機関では、製造施設の構造設備は一定の基準は満たしていたとしても、最終製品の品質管理が十分になされていない可能性もある。

がんの免疫細胞療法を臨床開発するためには適切に品質管理された製品を用いて試験を行うことが必須であることから、平成22年度から23年度に亘り国が一定の評価を行い実施されている先進医療Bで用いられている製品の品質管理項目や国内外のガイドラインを、調査研究してきた。

この度、がん免疫細胞療法に関係する団体が作成した「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」が公表された。このガイドラインで挙げられている最終製品の試験項目については本研究のこれまでの結果と

比較して過不足無く示されていた。細胞・組織を利用した製品は、原材料から最終製品にわたり適切に管理する必要がある。本研究では原材料や製造工程の詳細までは検討を行っていないものの、「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」では、これら必要な項目も管理すべき項目として挙げられている。

細胞免疫療法に用いられる細胞が承認される際には、いわゆる再生医療製品として承認されると考えられる。「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」は診療に使用される製品も見据えて作成されているため本邦の生物由来原材料基準等の基準が適切に示されているか、また原材料や製造工程の管理の考え方が適切なものであるか確認が必要である。今後、これらが適切に示されているか検討が必要であろう。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
平成25年度分担研究報告書

－先端バイオ医薬品規制に関する研究－

研究分担者：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 第一室長）

研究要旨

先端バイオ医薬品規制に関する研究として、今年度はプラスミド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。臨床開発動向としてClinicalTrials.govに登録されている臨床試験を分析した結果、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、治療用と予防用の比率はほぼ1:1であった。規制の現状としては、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い。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。

キーワード：プラスミドDNAワクチン、がんワクチン、遺伝子治療製品

A. 研究目的

本研究は、遺伝子治療製品や細胞治療製品等の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うことを目的としている。これら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。

昨年度は、遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製品、特にが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。

B. 研究方法

プラスミドDNAワクチン製品の開発動向は米国立衛生研究所（NIH）の治験データバンクClinicalTrials.govに登録されている治験プロトコルを中心に、関連する書籍や論文等を調査・分析した。規制動向は、米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）のHP情報を中心に調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は調査研究であり、倫理面への配慮が必要な試料・資料の取り扱いはない。

C. 研究結果及び考察

1. プラスミドDNAワクチンの開発動向

1.1 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。抗原を一定期間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。

プラスミドDNAは安全性の高い遺伝子治療製品として開発が行われているが、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治療を行うものである。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

品の一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。

1.2 プラスミドDNAワクチンの臨床開発の現状

NIHの治験データバンクClinicalTrials.govに登録されている治験プロトコルを中心に開発動向を調査した。プラスミドDNAワクチンは、単に「DNAワクチン」と呼ばれることも多いが、「DNAワクチン」にはDNAウイルスベクターが含まれる場合もあることから、今回の調査対象は「plasmid DNA vaccine」に限定した。その結果、「plasmid DNA vaccine」で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アレルギーに対するワクチンが登録されていた (Fig.1)。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 (Fig.2)。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ることが明らかとなった (Fig.3)。

臨床プロトコルについてさらに詳しく分析した。感染症ワクチンではヒト免疫不全ウイルス (HIV) 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

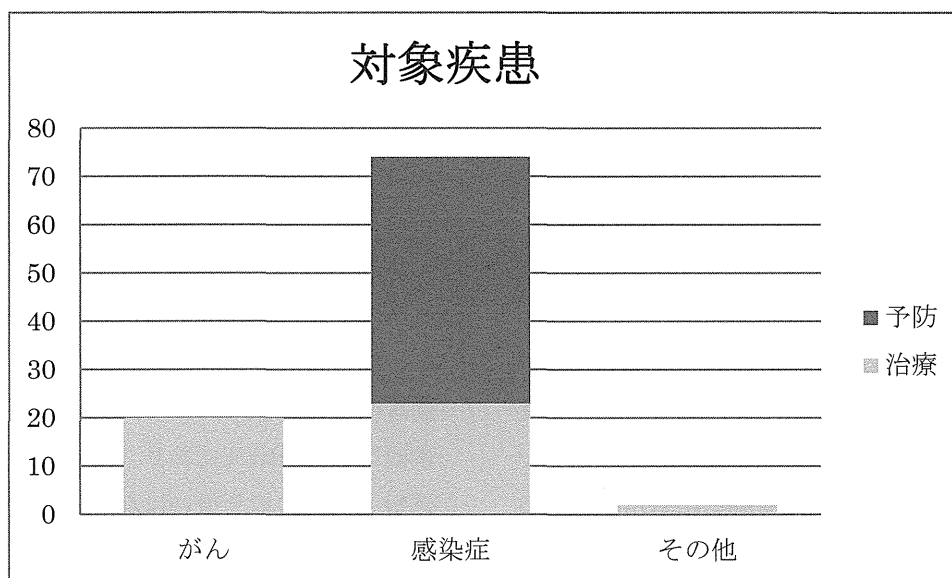


Fig.1 プラスミドDNAワクチンの対象疾患
(ClinicalTrials.gov登録数)