

required in clinical trials if a target antigen of a therapeutic peptide vaccine is found to be expressed in normal sites based on *in silico* or human TCR data (Fig. 3①).

### 3. Selection of an animal species/model for therapeutic peptide vaccines

#### 3.1. Selection of animal species/models in general toxicity studies

The decision tree in Fig. 4 should be referred to when considering the criteria for choice of an animal species/model for general toxicity studies for therapeutic peptide vaccines. Since it is difficult to define a relevant animal species for these vaccines as described above, safety studies using animals should focus on toxicity other than on-target toxicity; i.e., off-target toxicity in one animal species. While on-target toxicity related to the pharmacological action of peptides is difficult to evaluate, it is required to conduct an off-target toxicity study of the therapeutic peptide vaccine to at least support the first time in humans.

An animal species which has high sequence similarity to the gene/peptide/protein of a target antigen in humans serves as a justification for animal selection for the off-target toxicity study. However, even use of this animal species does not allow examination of on-target toxicity; therefore, the sequence similarity of the gene/peptide/protein of a target antigen does not necessarily need to be examined prior to evaluating off-target toxicity. Yet, it is preferable in this study to use an animal species in which the anticipated clinical dose can be given via the anticipated clinical route, and to evaluate the local toxicity of the vaccine. Generally, reproductive and developmental toxicity studies for therapeutic peptide vaccines, including evaluating off-target toxicity in any animal species, are not needed.

### 4. Design of nonclinical safety study for therapeutic peptide vaccines, etc

#### 4.1. Selection of the highest dose in toxicity studies

First, as stated in Section 3 above, the standard method for toxicity studies for therapeutic peptide vaccines using animals is an off-target toxicity study in one animal species performed as part

of a general toxicity study. In this study, dose selection is not possible based on the pharmacological action of the therapeutic peptide vaccine (e.g., maximum pharmacological dose: MPD in biopharmaceuticals; (ICH, 2011)). Moreover, considering the immune response to be the primary pharmacological action, dose selection based on blood exposure of the administered peptides is insignificant and unrealistic. Consequently, the anticipated one-time clinical dose is allowed to be selected as the highest dose (mg or mL/body) in this study.

If a decision to perform a study using CTL-induced animals is made in an attempt to evaluate on-target toxicity (Fig. 4, gray letters and Note 3), the highest dose should primarily be considered in each of these studies so that it meets the criteria of MPD. Indeed, there is a report that demonstrated the dose dependent pharmacological effect of therapeutic peptide vaccines in a preclinical study using mice (Motomura et al., 2008). Alternatively, it might be possible to evenly define the highest dose in these studies based on the aforementioned anticipated one-time clinical dose (mg or mL/body). This rule could also be applied as this value is expected to greatly exceed MPD in light of the big difference in body weight between rodents and humans.

In either case of off-target- or on-target toxicity study, a dose that exceeds the human dose by body weight conversion (mg or mL/kg) may be used when it is not feasible to administer the full human dose (Guidelines for nonclinical studies of prophylactic vaccines for infectious diseases, 2010; Sun et al., 2012). Plural dosage setting is not considered necessary in a toxicity study of therapeutic peptide vaccines, provided that the comparable vaccine formulations and components to those of the clinical use are used, as is the case with preventive vaccines against infectious diseases (Guidelines for nonclinical studies of prophylactic vaccines for infectious diseases, 2010; Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, 2013).

#### 4.2. Dosing period in a general toxicity study

The decision tree in Fig. 5 should be referred to for determination of the dosing period in a general toxicity study for therapeutic peptide vaccines. First, as mentioned in Section 3, the standard general toxicity study for a therapeutic peptide vaccine

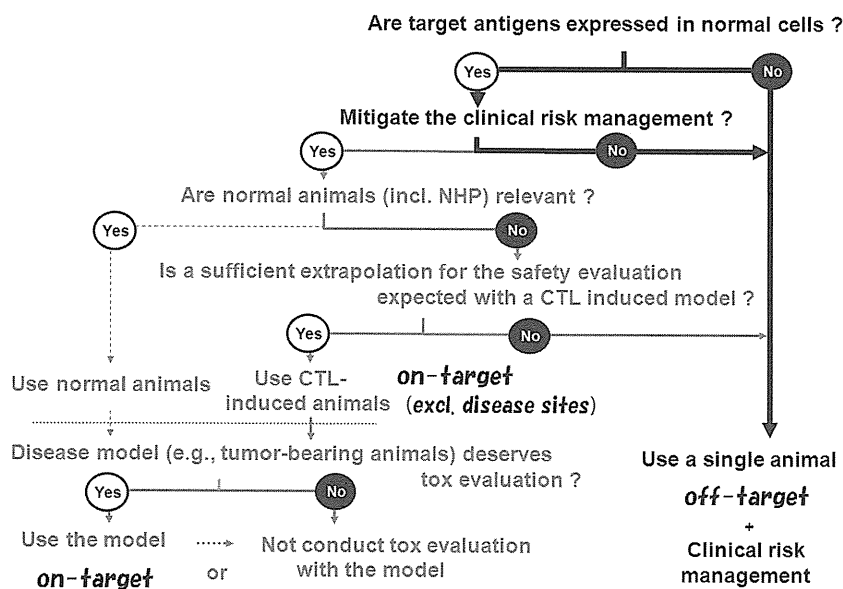


Fig. 4. Animal species/model selection for general toxicity studies of therapeutic peptide vaccines (see Notes 3 and 4). Gray letters, arrows and lines indicate rare situations.

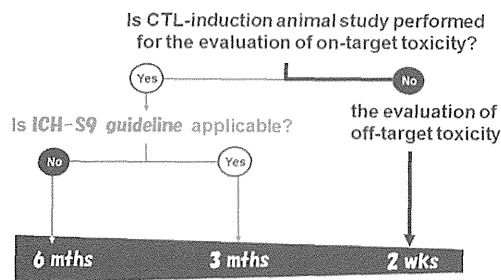


Fig. 5. Dosing period of a repeated dose toxicity study for therapeutic peptide vaccines. \*ICH-S9 guidelines for nonclinical evaluation of anticancer pharmaceuticals.

is an off-target toxicity study in one animal species. Thus, the dosing period in rodents or non-rodents should be around two weeks regardless of the clinical dosing period, based on the corresponding approach for biopharmaceuticals (Fig. 5, right, solid line). While referred to as a 2 weeks study, it might virtually have to be a 2 weeks observation after a single administration, namely, single dose toxicity study. Since such a decision could be made for a therapeutic peptide vaccine, the titles in Fig. 5 and in this section refer to a general toxicity study, rather than a repeated dose toxicity study. When repeated administrations are not employed in this study, it means that ‘cumulative local toxicity’, i.e., local toxicity in the event that repeated administrations are given onto a single site, can never be evaluated. In this case, even if a prominent observation of local toxicity is not found in this 2 weeks study, a proper caution should be made in clinical trials as to the possibility that cumulative local toxicity might arise, together with the conduct of a discreet observation upon the local toxicity around the administered site. Alternatively, it would be possible to deal with this concern by clinical labeling to ‘avoid administration at the same site’, taking it for granted that a certain therapeutic peptide vaccine will have a certain level of cumulative local toxicity.

In Fig. 4, there is also a choice of conducting a study to evaluate on-target toxicity in CTL-induced animals as part of a repeated-dose toxicity study, although this is unlikely to be performed. It is reasonable to set the dosing period in this study to 6 months, following the longest dosing period used in repeated dose toxicity studies of biopharmaceuticals in rodents or non-rodents. However, when it is clear that the therapeutic peptide vaccine to be evaluated will be used solely as an anticancer agent, a dosing period of 3 months could be used, in reference to ICH-S9 guidelines (ICH, 2009). In contrast, if the therapeutic peptide vaccine may be used for purposes other than treatment of advanced cancer, e.g., in early treatment for cancer or as postoperative maintenance therapy, the ICH-S9 guidelines do not apply.

## 5. Conclusion

There are no guidelines for non-clinical studies required for development of therapeutic peptide vaccines in Japan and overseas.<sup>1</sup> For the peptide active ingredient, parts of the ICH-S6 (R1) guidelines can be used as a reference, and non-clinical study guidelines for vaccines for infectious disease prevention and WHO guidelines can also be partially used because of the similar mechanism of action of the vaccines. However, meaningful data from non-clinical safety studies for therapeutic peptide vaccines for clinical use are

<sup>1</sup> There are no finalized guidelines in Japan, but the Japan Society for Biological Therapy published “Guidelines for cancer therapeutic peptide vaccines (draft)” (Guidance for cancer therapy peptide vaccines, 2011).

currently limited. In this document, we examined the conceptual details of safety concerns, which are problematic for therapeutic peptide vaccines, and explained the clinical risk management for these vaccines.

## 6. Notes for ‘Considerations for non-clinical studies of therapeutic peptide vaccines’

### 6.1. Note 1. Interpretation of Fig. 2

It is a precondition for biopharmaceuticals to choose a relevant animal species; i.e., an animal species in which a pharmacological action of the biopharmaceutical can be demonstrated (Fig. 2①). This reflects the understanding that toxicity of biopharmaceuticals is mainly on-target toxicity. For biopharmaceuticals such as monoclonal antibodies and other antibody products directed at foreign targets such as bacteria and viruses, the ICH-S6 (R1) guidelines indicate that use of animal disease models, i.e., animals infected with targets of the biopharmaceutical, is not uniformly required in nonclinical safety evaluation (ICH, 2011). Only a limited description is given of when such an animal disease model should be used in a series of pharmacological studies, in which a safety evaluation can also be included. This is because there is always a question of validity in regarding a study in an animal disease model as a safety study. Toxicity is often difficult to interpret because data accumulation may not be sufficient in an animal disease model and the number of animals may not meet the standard for safety evaluation. For such biopharmaceuticals, a short term study in an animal species is defined as a framework to evaluate off-target toxicity. However, it is important to require appropriate risk control management clinically, given that on-target toxicity may not have been evaluated in animal studies (Note 5 Fig. a). A designation of a relevant animal species in nonclinical studies for prophylactic vaccines against infectious diseases does not indicate a disease model; i.e., animals expressing the same gene/protein as the foreign antigen that is the target of a vaccine immune response, as described above. The designated relevant animal species may be a species that exhibits immune responses toward the vaccine regardless of the presence of the same gene/protein as the foreign antigen, i.e., an animal species that allows evaluation of antigen-nonspecific on-target toxicity (Fig. 2②). See the text for the concept of ‘relevant animal species’ for therapeutic peptide vaccines.

### 6.2. Note 2. Utilization of *in silico* data and conduct of human tissue cross reactivity studies

For therapeutic peptide vaccines where cellular immunity is the main constituent of the immune response, a target antigen can be recognized by TCRs after presentation on a cell by HLA molecules, regardless of whether the origin of the antigen is an intracellularly expressed protein, a secreted protein or a plasma membrane protein. Hence, expression of the target antigen in normal tissues should be investigated with utilization of *in silico* data or conduct of a human tissue cross reactivity study, regardless of the variance of expression sites of the target antigen in a normal cell. However, potential alternative methods for human tissue cross reactivity studies should be examined because it is likely that currently available antibodies will become difficult to obtain or produce. Data may also be obtained for expression levels of HLA class I or II molecules, or for the cytotoxic activity of specific CTLs against tissues expressing the antigen. Knowledge of the distribution of target antigens in normal human tissues and the function of the antigen molecule provides particularly useful information.

6.3. Note 3. Conduct of general toxicity studies in CTL-induced animals (gray areas in Fig. 4)

A general toxicity study using CTL-induced animals is not necessarily a good solution for evaluating on-target toxicity of therapeutic peptide vaccines. Yet, such studies may be useful if the target antigen of the vaccine is proved to be expressed at normal sites and the sponsor intends to mitigate the clinical risk management practice by reducing the warning level in the labeling. In such circumstances, the conduct of a study for evaluating on-target toxicity in CTL-induced animals may be an option. However, even when the sponsor has an intent to evaluate this particular concern using CTL-induced animals, this study may only be useful if there is sufficient similarity between immune responses in animals and those in humans. This would be a situation in which target antigens in mice appear on HLA molecules in normal cells, due to a sufficient sequence similarity with those in humans, and T cell receptors of mice that are expressed in CTLs recognize the target antigens, again based on high sequence similarity with those of humans. This is also true when administration of mice homologous peptides is chosen for CTL induction. Whether HLA-induced mice or homologous peptides are used for inducing CTLs, better extrapolation from animals to humans is likely when there is higher sequence similarity between peptides of therapeutic peptide vaccines and the corresponding sequences in animals, with regard to the safety evaluation related to immune responses. The information regarding the potential similarity of the recognition patterns of the target antigens by T cell receptors between those animals and humans, if it is available, might also a key factor to decide whether those measures can be taken for the safety evaluation. Thus, the satisfactory similarity of immune responses in animals and humans together with the sufficient data accumulation (see Section 2.2) are prerequisites for safety evaluation of therapeutic peptide vaccines in CTL-induced animals.

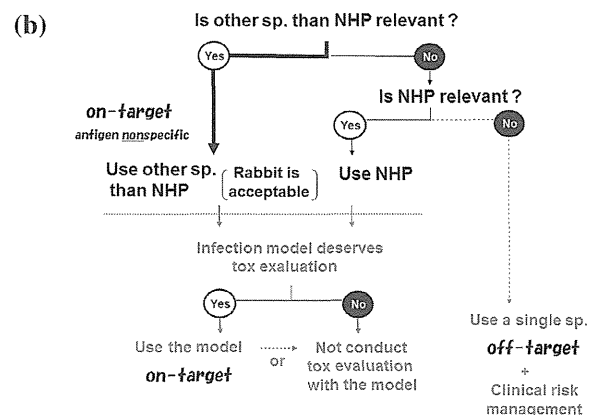
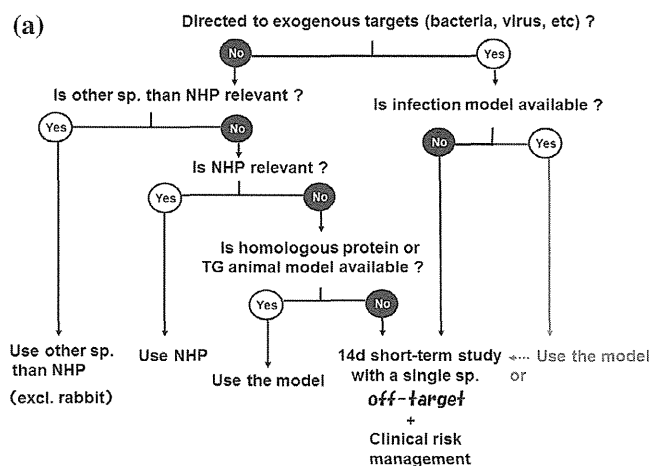
The significance of evaluating narrow-sense on-target toxicity (disease sites), i.e., toxicity derived from the vaccine immune response toward the target antigen expressed at disease sites, is not necessarily negated. However, such a toxicity evaluation often becomes possible only by incorporating the safety evaluation into mode-of-action (MOA) studies in disease models such as a tumor-bearing animals or genetically modified tumor models. Given the peculiarities of studies using CTL-induced animals, it is not considered necessary to conduct these studies in two species (one in rodents and one in non-rodents). If such a study is to be performed, use of one rodent species (mice or rats) is sufficient.

6.4. Note 4. Significance of safety evaluation of antigen-nonspecific on-target toxicity for therapeutic peptide vaccines

The significance of performing a safety study of antigen-nonspecific on-target toxicity of a therapeutic peptide vaccine also requires discussion, similarly to prophylactic vaccines against infectious diseases. However, we conclude that this type of study is insignificant. This decision is best understood by revisiting the reasons for evaluation of antigen-nonspecific on-target toxicity for prophylactic vaccines. These are related to the situation in which vaccines are used for prevention, and not for therapy. That is, there is a precondition that such vaccines are mostly administered to healthy individuals, rather than to patients, and thus the related risks compared with the benefits may not be acceptable. Furthermore, the time for which foreign antigens as targets coexist with vaccine immunity in a host is limited clinically. In other words, target antigens only exist in the host for a short time compared to the vaccine immunity, which indicates that antigen-nonspecific on-target toxicity requires evaluation.

The opposite is true for therapeutic peptide vaccines. First, the purpose of these vaccines is almost always therapeutic, rather than preventive, which makes the risks relatively allowable compared to the benefits. Second, the presence of target antigens in a host extends over a relatively long period. A further issue related to antigen-nonspecific on-target toxicity is the concern of a cytokine storm that accompanies administration of therapeutic peptide vaccines. Several reports suggest that CTLs (CD8+ cells) activated through HLA class I molecules and helper T (CD4+) cells stimulated through HLA class II molecules are of importance depending on the length or type of therapeutic peptide vaccine (Shirai et al., 1994; Kitamura et al., 2010; Ribas et al., 2003; Melief, 2003). The concern of a cytokine storm is even greater for a therapeutic peptide vaccine that is a combination of peptides that activate both CD4+ and CD8+ cells. This particular concern may be properly evaluated using an *in vitro* study in cultured human cells, whereas prediction of a cytokine storm based on CTL-induction in animals is difficult. Thus, the conduct of animal studies is insignificant for the purpose of evaluating the toxicities of therapeutic peptide vaccines accompanied by a nonspecific action of the vaccine immune response.

6.5. Note 5. Selection of animal/model species for general toxicity studies for biopharmaceuticals (a) and prophylactic vaccines against infectious disease (b)



Gray areas (letters/arrows/lines) indicate a rare situation. NHP: non-human primates

### Conflict of interest

This research was conducted by investigational working group for establishing nonclinical guidelines for vaccines, which was funded by Health and Labor Sciences Research Grant (organizers: Drs. Yasuo Ono and Akiyoshi Nishikawa, National Institute of Health Sciences). This research has not been funded by other grants and organizations.

### Acknowledgments

The authors wish to acknowledge fruitful discussions with Drs. Kazutoshi Shinoda and Teruhide Yamaguchi (PMDA).

### References

- Guidance for cancer therapy peptide vaccines (draft), 2011. Committee of guidance for cancer therapy peptide vaccines, Japan Biotherapy Society, November 2011 <<http://www5.ocn.ne.jp/~jbt/pdf/guidance2012b.pdf>>.
- Guidelines for nonclinical studies of prophylactic vaccines for infectious diseases, 2010. Notification of yakushokushinsahatsu. No. 0527-1. May 27, 2010 (Japanese literature).
- Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, 2013. World Health Organization. <[http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS\\_Post\\_ECBS\\_edited\\_clean\\_Guidelines\\_NCE\\_Adjuvant\\_Final\\_17122013\\_WEB.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf)>.
- ICH, 2009. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. S9. ICH Harmonized Tripartite Guideline.
- ICH, 2011. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. S6 (R1). ICH Harmonized Tripartite Guideline 2011.
- Kitamura, H. et al., 2010. Long peptide vaccination can lead to lethality through CD4+ T Cell-mediated cytokine storm. *J. Immunol.* 185 (2), 892–901.
- Melief, C.J., 2003. Regulation of cytotoxic T lymphocyte responses by dendritic cells: peaceful coexistence of cross-priming and direct priming. *Eur. J. Immunol.* 33 (10), 2645–2654.
- Mistry, B.V. et al., 2013. Differential expression of PRAMEL1, a cancer/testis antigen, during spermatogenesis in the mouse. *PLoS One* 8 (4), e60611.
- Motomura, Y. et al., 2008. HLA-A2 and -A24-restricted glypican-3-derived peptide vaccine induces specific CTLs: preclinical study using mice. *Int. J. Oncol.* 32, 985–990.
- Ribas, A. et al., 2003. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 21 (12), 2415–2432.
- Shirai, M. et al., 1994. Helper-cytotoxic T lymphocyte (CTL) determinant linkage required for priming of anti-HIV CD8+ CTL *in vivo* with peptide vaccine constructs. *J. Immunol.* 152 (2), 549–556.
- Singer, B.B. et al., 2002. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 expression and signaling in human, mouse, and rat leukocytes: evidence for replacement of the short cytoplasmic domain isoform by glycosylphosphatidylinositol-linked proteins in human leukocytes. *J. Immunol.* 168 (10), 5139–5146.
- Sun, Y. et al., 2012. Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 65 (2), 49–57.
- Yoshimura, S. et al., 2014. Identification of an HLA-A2-restricted epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2). *PLoS One* 9 (1), e85267.

## 《イントロダクション》

## 日本における医薬品のサプライチェーンの国際化と品質保証

奥 田 晴 宏\* Haruhiro Okuda

国立医薬品食品衛生研究所

## 1. はじめに

医薬品は先端的な工業製品であり、他の工業製品と同様、国際商品である。Globalizationの進展に伴い、医薬品原材料の供給・流通体制も国際化し、より複雑になりつつある。一方、工業製品としては、医薬品は特異な性格を有している。生命に直結することはもちろんであるが、医薬品は出荷時には性能（有効性や安全性）は試験されず、品質試験によって、性能が保証されている。しかも、その品質の良し悪しを末端消費者（患者）は把握できないという特徴を有する。極端なケースとして、有効成分が含まれていなくても、患者は全く気が付かないということがあり得る。医薬品の品質は消費者には「見えない」のである。本稿では、我が国の医薬品のサプライチェーンの状況と、その状況に対応して医薬品品質を保証するために必要な方策の一端を紹介する。

## 2. 平成 17 年薬事法改正

少し古い話から始めたい。2005年（平成17年）に改正薬事法が施行になり、承認・許可の制度が大きく修正された。医薬品を製造する企業が責任を持つ体制から、医薬品を市場に最終的に供給する業者が責任を負う体制に変更になったのである。許可要

件が承認要件に統合され、GMPの基準に適合していることが承認の要件となった（図1）。この改正は、企業の市販後安全対策の責務の強化を図ることが目的であったが、さらに製造管理・品質管理の確保による品質保証体制を構築し、アウトソーシング（全面委受託）を可能とすることも併せて目的とされていた。

制度的には、承認を取得する医薬品は病院・薬局等に流通するものに限られ、原薬のみの承認は廃止され、製剤の承認の一部を構成するものとなった。原薬に対しても、円滑に品質保証できるための規制体制が必要となり、マスターファイル（MF）制度が併せて導入された（MF制度：原薬の製造方法を規制当局が運用するマスターファイルに登録する制度。原薬製造企業は製剤メーカーに製造情報を開示することなく、原薬のCMC情報を規制当局に伝達することができる）。この制度改正によって、我が国の品質に関する薬事承認は欧米のmarket authorization方式と国際整合性のある制度となった。

## 3. サプライチェーンの国際化

改正薬事法の施行を受けて、医薬品製造の全面委受託が可能となり、多様なビジネスモデルが生まれた。結果として、我が国の医薬品原材料のサプライチェーンは複雑化、国際化し、さらにアジア新興諸国の台頭とも相まって、特に後発品分野においてはアジアからの原薬および医薬品原材料の輸入が増大した。（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）の品質管理部は、第33回医薬品GQP・GMP研究会（平成25年10月30日）で、PMDAが実施している海外事業所のGMP査察に関する興味深いデータ

\*1983年東京大学薬学部博士課程修了（有機化学専攻）、慶應義塾大学医学部、東京薬科大学を経て、PMDAの前身の国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センターに入所、その後有機化学部、薬品部を経て2013年より同所副所長。主に低分子合成医薬品の品質保証に関するレギュラトリーサイエンス研究を実施している。連絡先：〒150-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 E-mail: okuda@nihs.go.jp

|                      |                             |                   |                           |                        |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|------------------------|
|                      | <b>個別医薬品</b>                |                   | <b>事業者</b>                |                        |
| 平成17年<br>3月31日<br>以前 | 製造承認<br>品質・有効<br>性・安全性      | 品目追加<br>許可<br>GMP | 製造業許可<br>構造設備基準<br>GMP    |                        |
| 平成17年<br>4月1日<br>以降  | 製造販売承認<br>品質・有効性・安全性<br>GMP |                   | 製造販売<br>業許可<br>GVP<br>GQP | 製造業許可<br>構造設備基準<br>GMP |

図1 承認・許可に関する制度変更

を公表している<sup>1)</sup>。即ち、PMDAは2005～2013年度の8年間に36か国504製造所を調査し、そのうちアジア地域の調査件数が43%（主要国の製造所数：中国98，韓国58，インド34）を占めたことを報告している。さらに医療用後発医薬品に関する地域別、分野別にGMP調査品目統計を公表しており、総品目数が1,238品目に達し、そのうち75%が原薬であり、その63%がアジア地域で生産された原薬であったことを明らかにしている。

後発品原薬を中心にアジア地域に日本企業の医薬品サプライチェーンが伸長していることは、別途厚生労働省の調査結果からも確認できる。厚生労働省は、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進に取り組んでいるところであるが、その事業の一環として、平成24年度に「ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業」を実施した。その事業では、武藤正樹教授（国際医療福祉総合研究所所長）を座長とする検討委員会が日本ジェネリック協会加盟製薬企業や後発医薬品の薬価収載実績のある製造販売業者等にアンケート調査を実施し、「後発医薬品の原薬調達状況に関する調査結果」を公表している<sup>2)</sup>。そのアンケートの取りまとめによると、後発医薬品の生産では、すべての工程を国内で製造する原薬を使用するものが全体の38%であるのに対して、輸入した原薬をそのまま使用するものが購入金額ベースで46%と全体の半分近くを占めること、そのまま使用する輸入原薬の調達先としては、購入金額ベースでは韓国、中国、次いで、スペイン、イタリア、ハンガリー、インド

などが続いており、その韓国、中国およびインドを合わせたシェアは購入金額ベースで約5割を占めること、さらに粗製品または最終品を輸入し国内精製または加工して用いる場合では、金額は輸入原薬をそのまま使用する場合の20%弱ではあるものの、インド、韓国、中国のシェアが購入金額ベースで合わせて80%を占めることなどの現状が明らかにされている。後発品原薬の調達先を海外に求めることは医薬品製造コストの引き下げに有効であるが、一方で安定供給の点で懸念があり、欠品のリスクに対応しなければいけないことが本報告書から窺える。

サプライチェーンが延長し、複雑化することによるより深刻なリスクは、不良医薬品が医療現場に流入することである。幸いにして我が国では起きていないが、海外では死亡事例が報告されている。添加物に起因する事例ではあるが、2006年パナマでグリセリンと偽って輸入されたジエチレングリコールによる咳止めシロップ剤による死亡事故が生じた。さらに、2007～2008年には米国バクスター社等のヘパリン製剤を投与された患者にアレルギーや死亡事故が生じており（死者は約100名に及ぶと報告されている）、同時期にドイツにおいてもヘパリン製剤に起因すると思われるアレルギーが報告されている。我が国では、予防的措置として国内メーカー3社がヘパリン製剤を自主回収するなどの措置が行われた。原因究明が行われ、その原因は意図的に混入された過硫酸化コンドロイチン硫酸によることが明らかとなった。問題となったヘパリンは中国の粗ヘパリンから生産され、欧州や米国に流通されたものである

と言われている。このヘパリンの事例は大手製薬会社を含む事故だけに、我が国においても常に不良医薬品によるリスクが存在することの教訓となった事件である<sup>3)</sup>。

我が国ではこれらの事件に関しては日本薬局方が対応した。日本薬局方は大臣告示であり、局方で示された基準は法的拘束力を有する（一定の経過措置の後は基準に合致しない医薬品は販売することができない）ため、緊急にリスク対応をする必要があるときは局方基準の改正が有効な手段となり得る。先に述べたジエチレングリコールとヘパリンの事例に関しては、局方の一部改正という手段がとられ、局方各条が迅速に改正された。即ち、2008年2月には医薬品各条グリセリンが一部改正され、純度試験にジエチレングリコールの試験が追加、さらに同年7月には医薬品各条ヘパリンナトリウムおよびヘパリンカルシウムに純度試験として過硫酸化コンドロイチン硫酸が追加された。意図的な混入物・不純物（工程由来不純物や分解物でなく）を純度試験に収載することに関しては、局方の科学的な立場から議論がなされたところであるが、リスク対応の立場から、局方各条に純度試験として位置付けることが適切と判断されたのである。

#### 4. PIC/S

もはや世界のどの国も一国で世界各地に展開されている医薬品サプライチェーンの監視を継続していくことは困難である。GMP 査察情報を各極が共有する体制整備が必須であり、その枠組みとして1995年に The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme（医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム：PIC/S）が設立され、2014年5月現在、44当局（40か国）が加盟している。PIC/Sの使命は次のように要約されている：「PIC/S' mission is "to lead the international development, implementation and maintenance of harmonised Good Manufacturing Practice (GMP) standards and quality systems of inspectorates in the field of medicinal products."」。即ち、医薬品分野において、国際GMP基準と査察に関する品質システムを作成、実行し、さらに維持する活動を国際的に主導することである。

PIC/Sは査察当局間の非公式な協力の枠組みであ

り、当初は欧州が主体であった。現在は、先進諸国の多くが加盟し、アジア地域からは、台湾、シンガポール、マレーシア、インドネシアが既に参画している。さらに、2011年1月には世界各地に多数のGMP 査察官を派遣し、独自に医薬品品質に関して監視活動を推進していたFDAがついにPIC/Sに参加を果たし、事実上PIC/SのGMP基準が国際標準となっている。

日本もGMP 査察体制を整備し、2012年に加盟申請した。PIC/S当局により我が国のGMP体制に関して書面評価、実地調査（原薬2013年4月、製剤2013年9月）がなされ、2014年5月15、16日ローマで開催された総会で、45番目のメンバーとして加盟が承認された。我が国ではGMP 調査権を47の都道府県が保有するため、加盟に際して、47の調査当局およびPMDAが統一したシステムで、PIC/S基準に従ったGMP 調査を実施しうることを示すための体制の整備が必要となった。新たなGMP施行通知の発出およびGMP事例集の改訂、都道府県のGMP 査察の品質システムの整備、GMP 査察官の教育、都道府県の連絡協調体制の構築、GMP 取去サンプルを試験検査する公的試験検査機関（都道府県の衛生研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所）の整備等の一連の作業を実施した<sup>1)</sup>。

#### 5. 薬局方の国際調和

円滑なサプライチェーンの確保には国際的な整合性のある、局方を整備することが重要である。科学的合理性に乏しい独自の基準は、徒に出荷時の試験を増加させ、コストアップの要因となるとともに、円滑な医薬品の流通を阻害する。一方、他極に比べ脆弱な規制の部分があれば、不良な医薬品が混入するリスクを増大させかねない。

局方の国際調和を図る組織としては1990年に Pharmacopoeia Discussion Group（日米欧三薬局方検討会議、PDG）が設立され、局方の一般試験法や各条の調和活動を続けている。まわり持ちで半年に1回 face to face の会議を開催し、開催国が議長を務める。直近は2013年11月東京で会議が開催された。その会議報告として、三薬局方による調和活動の対象とされている試験法と医薬品添加物各条は、それぞれ合計35項目と62項目に上っており、今回の会議の結果、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が報告されている<sup>4)</sup>。

## 6. お わ り に

2005 年の薬事法の改正により、我が国の製造販売に関する薬事承認は欧米と同様の「市場に最終的に医薬品を供給する企業が責任を負う」制度へと変更されるとともに、生産設備を有せずとも、薬事承認が取得できることとなった。その結果、全面委受託を含めたような多様なビジネスモデルが可能となり、企業活動の自由度が増加したと言える。一方、医薬品のサプライチェーンは海外にまで及ぶものとなり、特に後発品分野ではアジア地域への依存が著しい。このような状況に対応して、我が国は GMP の国際調和組織である PIC/S への加盟が承認され、他国と協力して、世界にまたがるサプライチェーン監視にあたらうとしている。さらに日本薬局方も米国薬局方や欧州薬局方とともに局方調和に貢献し、

医薬品の円滑かつ安全な製造と流通に努めている。医薬品品質リスクを一定レベルに保ちつつ、製薬企業の多様な活動を保証することが求められており、我が国も各地域の規制当局や国際機関との連携を一層強化することが必要である。

## 引 用 文 献

- 1) PMDA 品質管理部, GMP 適合性調査等に関する指導と PIC/S 加盟に向けた活動について, <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/file/gmpgqp-slide20131114.pdf>
- 2) 厚生労働省医政局経済課, 委託事業平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業一報告書, [http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatsu-iyaku/dl/h24-02\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatsu-iyaku/dl/h24-02_1.pdf)
- 3) 川崎ナナ, ヘパリン不純物問題とその対応, *ファルマシア*, **44**, 1167-1171 (2008).
- 4) PDG プレスリリース (翻訳版) 日米欧三薬局方検討会議の成果—2013 年 11 月 5・6 日東京会合開催—, [http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/pdf/jpdata/pdg\\_press\\_release\\_jp.pdf](http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/pdf/jpdata/pdg_press_release_jp.pdf)



ワクチンの非臨床試験ガイドライン…  
新発出の WHO ガイドラインを中心に

Guidelines for Non-clinical Studies for Vaccines with a Focus on the Newly Released WHO Guidelines

松本峰男\*1 小松真一\*2 土本まゆみ\*3  
松井 元\*4 真木一茂\*5

- \*1 (独)医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 主任専門員
- \*2 グラクソ・スミスクライン(株) 前臨床開発部 マネージャー
- \*3 サノフィ(株) 開発薬事第1部 シニアマネジャー
- \*4 (一財)化学及血清療法研究所 病理部 病理部長
- \*5 (独)医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 主任専門員

シーエムシー出版刊『月刊バイオインダストリー 2014年6月号』抜刷

ワクチンの非臨床試験ガイドライン…  
新発出の WHO ガイドラインを中心に

## ワクチンの非臨床試験ガイドライン・ 新発出の WHO ガイドラインを中心に

Guidelines for Non-clinical Studies for Vaccines with a Focus on the Newly Released WHO Guidelines

松本峰男<sup>\*1</sup> 小松真一<sup>\*2</sup>

土本まゆみ<sup>\*3</sup> 松井 元<sup>\*4</sup> 真木一茂<sup>\*5</sup>

近年、ワクチン開発においてはアジュバントの使用機会が明らかに増え、それに伴いワクチンの非臨床安全性試験の内容を規定し直す必要性が高まっていた。本稿においては、主にこのような背景のもと 2013 年に発表された WHO 「ワクチン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」について解説する。

### 1. はじめに

ワクチンについては、現在であれば従来型の感染症に対する予防用ワクチンのみならず、がんやアレルギー等の非感染症に対する治療用ワクチンについても考慮する必要がある。実際、これら非感染症に対する治療用ワクチンは従来の範疇を超えた次世代型のワクチンとして認識されつつあるが<sup>1)</sup>、現在までにワクチンの非臨床安全性評価のためのガイドラインは主に感染症予防用ワクチンを対象としている。感染症予防ワクチンに対する非臨床安全性ガイドラインは、まず EMA<sup>2)</sup>、WHO<sup>3)</sup>、次いで FDA<sup>4)</sup> (生殖発生毒性試験のみ)の順で発表された。わが国では、厚労省科学研究・西班牙の活動により臨床ガイドラインと同時期に「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(以下、日本のガイドライン)が作成され<sup>5)</sup>、パンデミックインフルエンザのプロトタイプワク

チンに関するガイドライン<sup>6)</sup>においても、非臨床安全性評価について記載されている。

これらのガイドラインが最初に作成された十数年前と現在の状況を比較した場合、最も異なる状況の一つとしてアジュバントの使用が考えられる。アジュバントはワクチンの効果を高めるために用いられる免疫補助剤であるが、その使用機会が明らかに増加している。また、近年ではアジュバントの種類についても、従来のアルミニウム塩に加えて、Toll-like receptor (TLR) 作用型や oil-in-water 型等への多様化が進んでいる。アジュバントに特化したガイドラインも EMA より発出されているが<sup>7)</sup>、最近の状況に十分対応できていないとの声が高かった。このような背景のもと、WHO より 2013 年 12 月 19 日に「ワクチン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」が発表された<sup>8)</sup> (以下、2013 年 WHO ガイドライン)。

<sup>\*1</sup>Mineo Matsumoto (独医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 主任専門員)

<sup>\*2</sup>Shinichi Komatsu グラクソ・スミスクライン(株) 前臨床開発部 マネージャー

<sup>\*3</sup>Mayumi Tsuchimoto サノフィ(株) 開発薬事第 1 部 シニアマネジャー

<sup>\*4</sup>Hajime Matsui (一財)化学及血清療法研究所 病理部 病理部長

<sup>\*5</sup>Kazushige Maki (独医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 主任専門員)

従来発出された上記ガイドラインの内容については、他に詳しい論説が存在し<sup>9)</sup>、日本のガイドラインについても近著において解説されている<sup>10)</sup>。そこで本稿では、今般新たに発出された2013年 WHO ガイドラインに焦点を当て、日本のガイドラインを含む従来のガイドラインとの比較からその内容を論ずることにしたい。

なお、本稿で述べる内容は厚生労働省科学研究費補助金・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、国立医薬品食品衛生研究所・大野泰雄）・ワクチンの非臨床研究ガイドライン策定に関する調査研究グループ（以下、厚労科研・ワクチン非臨床調査研究グループ）の活動成果を受けたものである。

## 2. 2013年 WHO ガイドラインの策定の経緯とその概要

新規性の高いアジュバントがワクチンに使われ

始めた状況を踏まえ、アジュバント及びアジュバント添加ワクチンの開発において必要な非臨床評価をどのように規定すべきかをテーマに、WHO によるガイドラインの策定作業が行われた。2011年に開始されたガイドライン策定作業過程の詳細については、同ガイドラインの巻末を参照されたい<sup>8)</sup>。今後、2013年 WHO ガイドラインは WHO Technical Report Series (TRS) として発出される予定である。

2013年 WHO ガイドラインは、日本のガイドラインを含めた上記関連ガイドラインの内容を十分踏まえて作成されている。また、2005年に発出された WHO 「ワクチンの非臨床評価ガイドライン」(以下、2005年 WHO ガイドライン)<sup>3)</sup>と比較した場合、ガイドラインの項目(図1)には「アジュバントの使用に関する理論的根拠」(同4)、「アジュバント単独の毒性試験」(同6.2)、「アジュバントによる自己免疫疾患」(同6.3)、そして「ヒト初回試験における考察」(同7)が新た

| <b>ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの<br/>非臨床試験ガイドライン</b>           |  |
|---|--|
| 目次  |  |
| 緒言  |  |
| 背景  |  |
| 範囲  |  |
| 1. 概論   |  |
| 2. 定義   |  |
| 3. ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの<br>非臨床及び臨床評価に関する製造および品質における考察 |  |
| 3.1 非臨床薬理試験において用いられるロットの製造、特性及び品質保証                       |  |
| 3.2 非臨床毒性試験およびヒト初回投与試験において用いられるロットの製造、<br>特性及び品質保証        |  |
| 3.3 後期臨床試験に必要な情報  |  |
| 4. アジュバントの使用に関する理論的根拠                                     |  |
| 4.1 <i>In vivo</i> 概念実証研究                                 |  |
| 4.2 <i>In vitro</i> 支持研究                                  |  |
| 5. ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床評価に対する<br>動物種の選択における考察      |  |
| 5.1 非臨床薬理試験に対する動物種の選択                                     |  |
| 5.2 非臨床安全性研究に対する動物種の選択                                    |  |
| 5.3 動物試験の限界   |  |
| 6. 動物における非臨床安全性評価   |  |
| 6.1 概評  |  |
| 6.2 ワクチンアジュバントと最終的なアジュバント添加ワクチン製剤の毒性試験                    |  |
| 6.3 更に考慮しなければならないこと                                       |  |
| 7. ヒト初回投与試験における考察   |  |

図1 2013年 WHO ガイドラインの目次<sup>8)</sup>

に付け加わっている。このうち、「アジュバントによる自己免疫疾患」については2013年WHOガイドライン策定活動とほぼ同時期に進行した国際生命科学研究機構/健康環境科学研究所 (ILSI/HESI)・「アジュバントと自己免疫プロジェクト」における議論内容が重要である(後述)。2013年WHOガイドラインで規定されているアジュバント及びワクチンのための非臨床安全性試験は、一部の例外を除けば動物試験に関する3R (Replacement, Reduction 及び Refinement) が考慮され、全体として従来に比べ限定的なものとなっている。今回新たに「ヒト初回試験における考察」の項が加わった背景には、非臨床安全性試験の規定内容に関するこのような事情が存在する。以下、2013年WHOガイドラインの策定にあたり争点となった事項、特に日本のガイドラインを含む従来のガイドラインと異なる事項について論じていきたい。

### 3. 2013年WHOガイドライン策定において争点となった事項

#### 3.1 ガイドラインの適用範囲(図1,「範囲」)

「本ガイドラインは、感染症に対する予防と治療の両方に用いられるアジュバント添加ワクチンに適用する」との記載がなされている。当該内容については、2005年WHOガイドラインからの変更はなく、また日本のガイドラインの記述とも共通している。ここで「感染症に対する治療を目的としたアジュバント添加ワクチン」とは、具体的にはB型肝炎ウイルス、帯状疱疹、狂犬病に対する治療を指すものと理解される。

しかしながら、2013年WHOガイドラインにおいては、「本ガイドラインの原則のいくつかは、他の適応症(例、がん)に対するアジュバント添加治療ワクチンの非臨床及び初期臨床試験にもあてはまるかも知れない」との記載が加わった。当該記載はこれまで国内外のワクチン非臨床ガイドラインのいずれにも見られない新しい見解である。つまり、2013年WHOガイドラインは従来のガイドラインよりも適用範囲が若干広がった

と考えられる。これに関し、厚労科研・ワクチン非臨床調査研究グループでは、2013年WHOガイドライン中の「局所刺激性評価」(図1, 6.2)は、非感染症に対する治療用ワクチンにも応用できると考えている。一方、「動物種選択の妥当性」(同5.2)及び「アジュバント単独の毒性試験」(同6.2)については、当該記載をそのまま非感染症に対する治療用ワクチンに対して応用することはできないとの見解を示している(論文投稿中)。

#### 3.2 アジュバント添加ワクチンの反復投与毒性試験における投与回数(図1, 6.2)

ワクチンの反復投与毒性試験における投与回数については、国内外のこれまでのガイドラインとの比較において、その規定内容が以下の二つに分かれていた。即ち、①投与回数は予定臨床投与回数と同一でも受け入れ可能であり、かつそれ「以上」であるべきとする考え方、②予定臨床投与回数と同一では受け入れ不可であり、反復投与毒性試験においては少なくとも臨床投与回数より1回多い投与を行うべきとする考え方(いわゆる「N+1回ルール」; Nとは予定臨床投与回数のこと)である。これまで2005年WHOガイドラインは①の立場を、対して日本のガイドラインは「原則、臨床試験の接種回数を超える回数の投与を行う」としており、②の立場を選択してきた。また、EMAではガイダンス上は①の立場を選択し、FDAではガイダンス上、当該事項に関する規定はみあたらない。しかしながら、いずれの規制当局とも近年のワークショップ等ではわが国同様、②の立場を支持する旨を宣言していた<sup>11)</sup>。一般に②の「N+1回ルール」を支持する論拠としては、「本来、毒性試験においては、臨床で想定される以上の過酷な条件により毒性プロファイルを把握すべきである」こと、及び「開発過程もしくは承認後にワクチンの投与回数が増やされる場合があるため、あらかじめ反復投与毒性試験においてはその分の回数を見越した投与を行うべきである」ことが考えられている。

2013年WHOガイドラインにおいては上記の

規制当局からの意見が考慮され、これまでの①の立場に加えて②の立場が加味された記載内容となった。即ち、「反復投与毒性試験での投与回数は予定臨床接種回数と同じか、それ以上とする。しかしながら多くの場合、臨床試験の追加接種の可能性を見越して、臨床試験で計画した接種回数よりも1回多い投与回数でデザインされる」というものである。

### 3.3 アジュバント添加ワクチンの生殖発生毒性試験の投与時期 (図1, 6.2)

通常、「三試験計画法 (I, II 及び III 試験)」が適切とされる一般の低分子医薬品の生殖発生毒性試験と異なり、ワクチンの生殖発生毒性試験では I と II 試験の投与期間を統一した「単一試験計画法」<sup>12)</sup> で実施されることが多い。これは低分子化合物に比べて、アジュバント添加の如何にかかわらず、一般にワクチンに起因した生殖発生毒性の懸念は高くないものと認識されていることによる。ワクチンの生殖発生毒性試験について最も詳細な規定を行っている FDA のガイダンスにおいても、この「単一試験計画法」を前提とした記載がなされている。

2013年 WHO ガイドラインにおいて従来のガイドラインの記載内容から変化がみられたのは、その「単一試験計画法」の投与期間である。具体的には、「交配前投与」の必要性について変更が加えられた。即ち、2005年 WHO ガイドラインでは交配前投与について、「必要な場合が多い」と記載され、これは FDA のガイダンスにおいても同様である。ところが2013年 WHO ガイドラインでは「交配前投与は必要かも知れないが、アジュバントに起因する生殖発生毒性の観点からはむしろ妊娠1日 (交尾確認日: 妊娠0日) からの投与を推奨する」旨の内容に変更された。

上記変更をもたらした要因については、同じ項の「アジュバントによっては、アジュバント誘発全身性炎症反応についての懸念があるかもしれない。例えば、発熱は、妊娠の早期には有害な影響を及ぼす可能性がある」という記述が何らかの鍵

を握るものと思われる。即ち、アジュバント添加ワクチンの生殖発生毒性については本来、①ワクチンの有効成分に対する抗体 (ワクチン抗体) と②ワクチンに添加されたアジュバントに起因する生殖発生毒性の二つに分けて考えられるのであるが、上記の記述からは現在、①よりもむしろ②、即ちアジュバントに関連した要因に重きを置かれつつあることが推察される。

なお、日本のガイドラインでは、ワクチン製剤の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は、反復投与毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要であるとされており、①と②の区別はなされていない。

### 3.4 新規アジュバント単独の毒性評価 (図1, 6.2 他)

ワクチンにおいて新規アジュバントが用いられた際、アジュバント単独での毒性評価をどのように行うかは重要な事項である。2005年 WHO ガイドラインでは「新規アジュバントについて毒性データが存在しない場合には、アジュバントのみの毒性試験を最初に実施する」と規定していたが、2013年 WHO ガイドラインでは「新規アジュバント単独の毒性評価は重要となる可能性があるが、アジュバント添加ワクチンの毒性試験の中にアジュバント単独の1群を設けることで対処可能」と変更された。これには、新規アジュバントの安全性は、あくまでそれを含むワクチン製剤の毒性の一環として捉えることが重要であるという考え方が一般化してきたことに加え、3Rの精神も関係しているものと理解される。

次にこうした新規アジュバント単独での毒性評価において、一般毒性試験及び生殖発生毒性試験では何種類の動物種を用いた評価が必要であろうか。これについて2005年 WHO ガイドライン及びEMAのアジュバントガイドラインでは、一般の低分子医薬品と同様、げっ歯類1種及び非げっ歯類1種の合わせて2種の動物種による毒性評価が必要であると記載していた。これに対し、2013年 WHO ガイドラインにおいて本件に関しての

積極的な記載はなされていない。しかしながら、上記のように「新規アジュバント単独での毒性評価はそれを含むワクチン製剤としての毒性試験の1群を設けることで対処可能」及び「アジュバント添加ワクチン製剤での毒性評価は適切な動物種、即ちワクチンに対して免疫応答を示す1種の動物種を用いて行う」(図1, 5.2及び6.2)という記載から判断すると、新規アジュバント単独についても基本的にはワクチン製剤同様、1種の動物種を用いて毒性評価を行えば良いものと解釈できる。新規アジュバント単独の毒性評価に係る件は、2005年WHOガイドラインとの比較において最も大きな変更事項の一つと言えよう。なお、日本のガイドラインでは、新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価並びに新規アジュバントと抗原の両方を含んだ製剤での毒性評価も必要とされているが、使用する動物種をはじめ、具体的な評価方法については記載されていない。

### 3.5 ワクチンアジュバントによる自己免疫疾患 (図1, 6.3)

アジュバント本来の免疫補助剤としての作用より類推される安全性上の懸念の一つに自己免疫疾患が考えられる。当該事例としては、米兵において発症したいわゆる「湾岸戦争症候群」において、炭疽菌ワクチンにおけるアジュバントの接種に関係していたとの報告がある<sup>13)</sup>。本件については、2013年WHOガイドライン策定活動と並行して実施された国際生命科学研究機構/健康環境科学研究所(ILSI/HESI)の「アジュバントと自己免疫」において議論され(2012年10月18・19日、オランダ・アムステルダムにおいて同名のワークショップ開催)、本ワークショップでの結論が2013年WHOガイドラインに反映された。例えば、アジュバントの一種であるプリスタン(サメ肝臓から抽出される天然油の夾雑物)を単回投与した場合、全身性エリテマトーデス(SLE)で認められる同様の種類の自己抗体の産生が惹起されるというマウスの試験系が報告され<sup>14)</sup>、自己抗体の産生はType I IFN及びTLR7に依存した現象

と考えられている。また、別のワクチンアジュバントであるスクアレノ(サメ肝油の不飽和炭化水素)や不完全フロイントアジュバントをマウスに投与した場合にも、自己抗体の産生が惹起されることから、当該試験系は、ヒトにアジュバントが投与された場合に起こり得る自己免疫疾患を理解するための有用なモデルと考えられている<sup>14)</sup>。しかしながら、本ワークショップでは、当該試験系について、ヒトにおけるワクチン接種とアジュバントの組成、投与量及び投与経路等について大きく異なることが指摘され、現段階では当該モデルによる試験結果をヒトに外挿することについて慎重となるべき、との結論に至った。

以上を含む議論を踏まえ、2013年WHOガイドラインには「現時点において、アジュバントにより自己免疫疾患が誘発されるという有力な臨床的な証拠は存在せず」、「現時点で、本件に関する確固とした動物モデルは存在しない、したがって、推奨できる特別な非臨床試験は存在しない」、更に「自己免疫疾患は複雑かつ多要因が絡む現象であり、追加のバイオマーカーを同定する更なる研究が必要である」の文言が加えられた。

## 4. おわりに

近年、ワクチン開発においてはアジュバントの使用機会が明らかに増え、それに伴いワクチンの非臨床安全性試験の内容を規定し直す必要性が高まっていた。2013年WHOガイドラインの発出はこのような昨今の状況に照らし、正に時宜を得たものと言えよう。本総説で述べてきた内容が、2005年WHOガイドラインとの主な違いとなる。

また、2013年WHOガイドラインには、ワクチンの規制に関する事項ではあるものの、各国固有の状況に左右されるため、規定することができないとして、その現状を吐露している箇所が存在する。即ち、「規制当局の多くは、免疫促進生物活性に基づくアジュバントの定義に加え、各国それぞれアジュバント成分の規制及び/又は法的分類を提供する。規制当局によって用いられる詳細

な定義に応じて、追加試験が必要となる可能性がある。これらの規制及び法律問題は、各規制当局に特有のものであり、本文書の範囲を超えている」(図1,「範囲)」という記載がそれである。これに関し、わが国では薬事上の取り扱いにおいて、アジュバントは「添加剤」として位置づけられているが、添加剤としてのアジュバントの位置づけと免疫補助剤としてのアジュバントの実体との間の隔たりが大きくなり、規制上で様々な問題が生じつつある。具体的な問題点としては、「添加剤の定義からの逸脱」「申請資料上の記載に関する問題」「GMP 準拠の必要性」「添加剤としての位置づけでは安全性評価が不十分となる問題」、逆に「添加剤としての位置づけで過剰な評価が求められる項目の存在」及び「アジュバントの毒性評価を行うべきタイミング」等が挙げられる。一方、既に欧米においては、アジュバントについては、単なる添加剤という立場を越えた位置づけが与えられており、該当する問題は基本的には解決済みである。その意味で、わが国においても欧米の方式を参考にし、薬事上の取り扱いにおいて早期にアジュバント独自の位置づけを確立していくべきであろう。以上が筆者ら調査研究グループの見解である。詳しくは近著を参照されたい<sup>15)</sup>。

[謝辞] 本稿の執筆にあたってご協力並びに貴重なご助言を頂いた以下の方々に感謝の意を表したい(敬称略)。大野泰雄(国立医薬品食品衛生研究所, 当該研究事業班主任研究員), 小野寺博志, 笛木修, 伊藤かな子, 甘粕晃平, 澤田純一(いずれも PMDA), 渡部一人(中外製薬), 中村和市(塩野義製薬)(以上, 当該調査研究グループ参加者), 篠田和俊(PMDA 毒性領域), 國澤純(医薬基盤研究所), 石井健(大阪大学, 医薬基盤研究所), 浦野勉, 紀平哲也(いずれも PMDA ワクチン等審査部), 宮崎生子(PMDA 信頼性保証部), 安田尚之(厚生労働省)。

注) 本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

- 1) 山内一也, 三瀬勝利, ワクチン学, p.191, 岩波書店(2014)
- 2) European Agency for the Evaluation of Medicine (EMA), Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/465/95 (1997)
- 3) World Health Organization (WHO), Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series No.927 (2005)
- 4) Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications (2006)
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課, 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン, 薬食審査発 0527 第1号 (2010)
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課, パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン, 薬食審査発 1031 第1号 (2011)
- 7) European Agency for the Evaluation of Medicine (EMA), Guideline on adjuvants in vaccines for human use, EMA/CHMP/VEG/134716/2004 (2005)
- 8) World Health Organization (WHO), Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (2013)  
[http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS\\_Post\\_ECBS\\_edited\\_clean\\_Guidelines\\_NCE\\_Adjuvant\\_Final\\_17122013\\_WEB.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf)
- 9) 下村和裕, ワクチン開発における最新動向: 規制動向・安全性評価・品質管理・アジュバント・開発事例, p.27, 情報機構 (2013)
- 10) 医薬品非臨床試験ガイドライン研究会, 医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2013, p.229, 薬事日報社 (2013)
- 11) Y. Sun *et al.*, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **65**, 49 (2012)
- 12) 厚生省薬務局審査課, 医薬品の生殖毒性検索のための試験法ガイドライン, 薬審第 470 号 (1994)
- 13) G. Matsumoto & A. Vaccine, The covert government that's killing our soldiers and why Gis are the only first victims, BasicBooks (2004)



- 14) M. Satoh *et al.*, *J. Autoimmun.*, **21**, 1 (2003)  
15) 松本峰男, わが国の薬事上の取り扱いにおけるア

ジュバントの位置づけについての考察, レギュラト  
リーサイエンス学会誌, **3** (3), 175 (2013)

特集 (日本薬局方)

## 化学薬品の局方収載の現状と課題

### Current Situations and Challenges of Official Monographs on Chemical Drugs

奥田 晴宏\*, 檜山 行雄

Haruhiro OKUDA and Yukio HIYAMA

#### Abstract

The purpose of monographs is to publish the specifications as official standards so as to assure quality of drugs marketed in Japan. Monographs of chemical drugs are prepared by JP expert committee based on the innovator's specification (test procedures and acceptance criteria) and supporting data. Although generic drugs are approved after confirmation of equivalency between generic and innovators drugs, test methods described in draft monographs are occasionally not applicable to generic drugs. Feasibility of draft monographs is confirmed by public comment procedures, and specification and testing methods are modified if needed. The preparation process of monographs on chemical drugs, that is to say, is a process in which specifications specific to innovators' drugs are universalized so as to be applicable to all of the drugs marketed in Japan. Test procedures requiring adverse reagents as well as special reagents and apparatuses are modified through the process. Recent ICH guidelines Q8-Q11 encourage pharmaceutical companies to develop new drugs on a QbD basis, emphasizing scientific approach of pharmaceutical development and establishment of quality control strategy, where control of starting materials, reagents and intermediates as well as in-process control are recommended. Requests for publication of drugs developed by the new approach are predicted within several years. It is probably not only difficult but also inappropriate to adopt the conventional JP approach to the critical quality attributes assured by methods other than final product testing. In order to resolve the problem derived from discrepancy between the role of JP and the QbD approach, the following two issues should be addressed; 1) to recognize the importance on complementary relationship between the role of review process on generic drugs and that of JP and to strengthen the relation, 2) to construct additional frameworks being able to incorporate new concepts such as real time release testing and process analytical technology in JP.

#### 抄 録

各条の目的は規格を公的基準として公開し、わが国で流通する医薬品の品質を保証することである。化学薬品各条は先発医薬品の規格に実績値をもとに作成される。後発医薬品は先発医薬品と同等であることを確認して承認されるが、先発医薬品の試験方法が適用できないことが稀ではない。原案の実施可能性はパブリックコメントの手続きを経て確認し、必要があれば原案を修正する。各条の作成過程は、

---

国立医薬品食品衛生研究所  
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1  
\*連絡先著者

言い換えると、新薬に固有の規格をわが国で流通している全ての医薬品に普遍化する過程であるといえる。有害試験や特殊な試験や装置を使用する試験はこの過程を経て除外される。最近のICHガイドライン Q8-11は製薬会社に QbD の方法論による製剤開発を奨励しており、科学的な製剤開発と品質管理戦略の確立が強調されている。品質管理戦略では、出発物質、原材料、中間製品の管理、工程内管理が奨励されている。数年以内にこの新しい方法で開発された医薬品の収載要望が予想される。最終製品の試験以外の方法によって保証されている重要品質特性に従来の日局の方法論を適用することはおそらく困難であるだけでなく適当でないであろう。日局の役割と QbD 方法論のかい離から発生する問題を解決するためには、次の2点が必要である：1) 後発医薬品承認審査プロセスと JP の役割に関する相補的な関係の重要性を認識し、関係を強化すること、2) リアルタイムリリース試験やプロセス解析工学のような新しい概念を取り込むためのフレームワークを構築すること。

**Key words:** monographs, chemical drugs, specification, QbD, generic drugs

## はじめに

日本薬局方は、学問・技術の進歩と医療需要に  
応じて、我が国の医薬品の品質を適正に確保する  
ために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示  
す公的な規範書であると位置づけられている。薬  
事行政、製薬企業、医療、薬学研究、薬学教育な  
どに携わる多くの医薬品関係者の知識と経験を結  
集して作成されたものであり、それぞれの場で関  
係者に広く活用されることが期待されている。化  
学薬品各条の目的の第一はわが国で流通する医薬  
品の規格を設定・公開し、医療に必要な医薬品全  
般の品質を適正に確保することである。一方、一  
部の産業界の関係者を除き、化学薬品の各条がど  
のような経緯を経て作成され、どのように運用さ  
れているか、他極の局方と比べてどのような特徴  
があるか、等に関して十分に知られていないと思  
われる。本総説では、それらの点に関して解説す  
るとともに、局方各条の課題を抽出し、解決すべ  
き方策を検討する。

## I 化学薬品各条の現状

医薬品各条は生薬総則に規定される生薬等の各  
条とそれ以外の各条から構成されている。生薬等  
以外の各条には化学薬品（化学合成医薬品および  
高度に精製された天然物等）、抗生物質等、添加  
物、生物薬品などが含まれる、それぞれの専門原

案審議委員会で審議される。化学薬品に分類され  
る医薬品が最も多い。

### I-1 各条記載内容

表 1 に医薬品各条に記載される項目を示す。原  
則として、13)-21) が出荷試験項目となり、この  
基準に適合しないと、局方医薬品とはならない。  
ただし、医薬品各条の規定中、性状の項及び製剤  
に関する貯法の項の保存条件は参考に供したもの  
で、適否の判定基準を示すものではない。

### I-2 化学薬品各条の作成過程

#### 1) 新規収載品目の選定

新規収載に当たっては以下の①-④の観点から  
優先的に新規収載すべき品目が検討され、改正の  
たびに70-80品目程度の医薬品が新規収載され  
る。；①医療上汎用性があり、かつ必要性が高い  
と考えられる医薬品（対象患者が多く、医療現場  
で広く用いられている医薬品等）、②優先審査が  
なされた画期的な医薬品、③代替薬が無い医薬品  
（希少疾病用医薬品等）、④米国薬局方（USP）や  
欧州薬局方（EP）等に収載され、国際的に広く  
使用されている医薬品

日局改正のスケジュールに合わせて新規収載候  
補品目に関して企業から要望を受けるとともに、  
医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が新  
規収載候補品目を選定し提案している。企業の要

表1 医薬品各条の記載項目

| 項目                        | 原薬 | 製剤 |
|---------------------------|----|----|
| 1) 日本名                    | ○  | ○  |
| 2) 英名                     | ○  | ○  |
| 3) ラテン名（生薬関係品目についてのみ記載する） | △  | △  |
| 4) 日本名別名                  | △  | △  |
| 5) 構造式                    | ○  | ×  |
| 6) 分子式及び分子量（組成式及び式量）      | ○  | ×  |
| 7) 化学名                    | ○  | ×  |
| 8) ケミカルアブストラクトサービス登録番号    | ○  | ×  |
| 9) 基原                     | △  | △  |
| 10) 成分の含量規定               | ○  | ○  |
| 11) 表示規定                  | △  | △  |
| 12) 製法                    | ×  | ○  |
| 13) 性状                    | ○  | △  |
| 14) 確認試験                  | ○  | ○  |
| 15) 示性値                   | △  | △  |
| 16) 純度試験                  | ○  | △  |
| 17) 乾燥減量，強熱減量又は水分         | ○  | △  |
| 18) 強熱残分，灰分又は酸不溶性灰分       | △  | ×  |
| 19) 製剤試験                  | ×  | △  |
| 20) その他の特殊性能試験            | △  | △  |
| 21) 定量法又は成分の含量            | ○  | ○  |
| 22) 貯法                    | ○  | ○  |
| 23) 有効期限                  | △  | △  |
| 24) その他                   | △  | △  |

(注) ○印は原則として記載する項目，△印は必要に応じて記載する項目，×印は原則として記載する必要がない項目を示す

望品目には再審査終了直後（予定）品目が多く、医療上汎用されている医薬品や国際的に汎用されている長い実績のある医薬品が候補として挙がっていないケースがあるからである。両プロセスによる新規収載候補品目案は、まず局方原案審議委員会で収載の妥当性を審議し、パブリックコメントを経て決定される。

有効性及び安全性が確認された医薬品を収載するという観点から、かつては、日局収載時までには再審査が終了した医薬品を収載していたが、再審査が終了していない場合にあっても「製造販売後調査及び評価が終了し、有効性および安全性に問題がない旨の文書」が提出されていれば収載される<sup>1)</sup>。いち早く新しい品目の収載を可能にする体制に変更したといえる。

2) 各条作成過程

図1に化学薬品各条作成の手順を示す。通例最短期でも1年半を要するかなり複雑なプロセスである。①から⑤はPMDAと原案審議委員会の作業、⑥以降は厚生労働省が実施する作業であり、2回のパブリックコメントの機会を設けている<sup>2)</sup>。

① PMDA 内に設置された事務局の原案作成依頼を受けて、原案作成会社（先発会社）は原案を事務局に提出、②事務局による原案事前整備（追

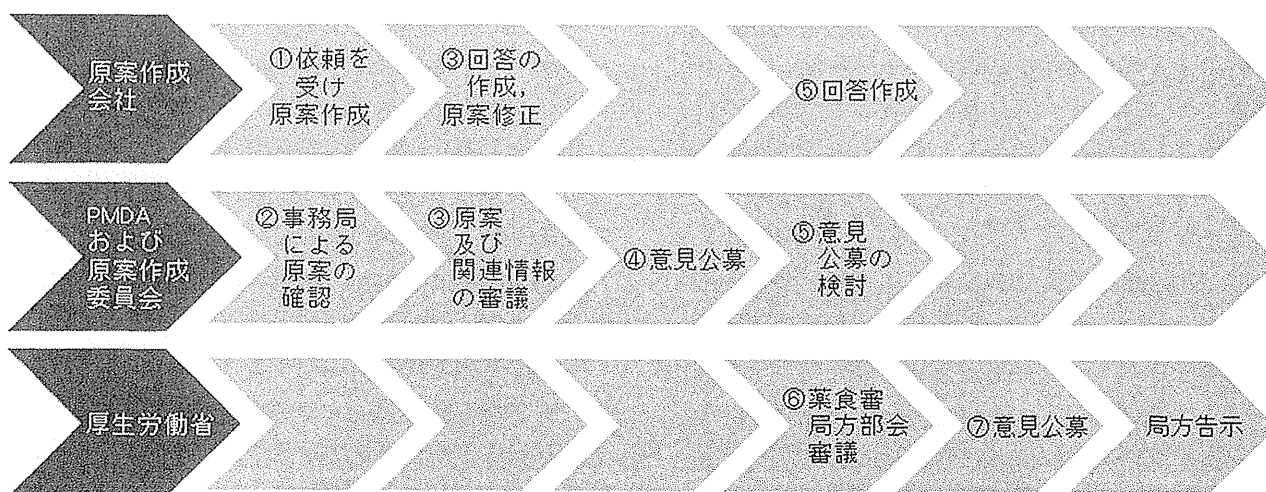


図1 局方作成プロセス