

リポソーム製剤等の製法変更 —Comparability評価の考え方—

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

加藤くみ子

内容

1. リポソーム製剤の概要
2. リポソーム製剤の開発に関するガイドライン概要
3. リポソーム製剤の製法変更
—Comparability評価の考え方—

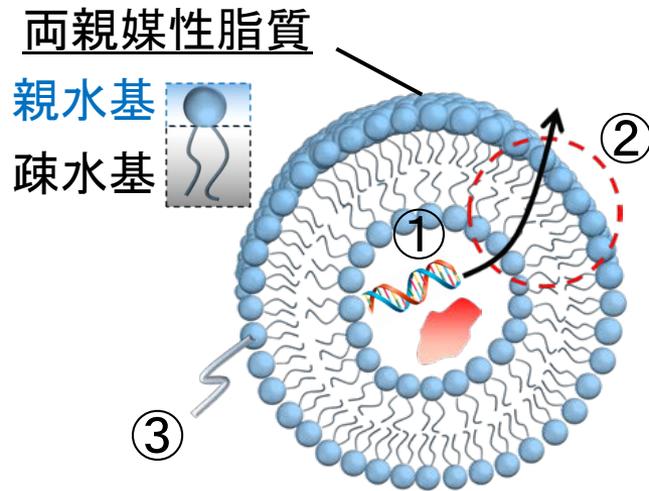
世界で承認されている主なリポソーム製剤

Brand Name	Active substance	Approved year*	Main Indication
DOXIL /Caelyx	Doxorubicin hydrochloride	1995 (US) 1996* (EMA) 2007(JPN)	metastatic carcinoma of the ovary AIDS-related Kaposi's sarcoma
DaunoXome	Daunorubicin citrate	1996 (US)	AIDs-related Kaposi's sarcoma
AmBisome	Amphotericin B	1997 (US) 2006 (JPN)	fungal infection
DepoCyt**	Cytrabine	1999(US) 2001* (EMA)	lymphomatous meningitis.
Myocet	Doxorubicin hydrochloride	2000 * (EMA)	metastatic breast cancer
Visudyne	Verteporfin	2000(US) 2000 * (EMA) 2003(JPN)	subfoveal choroidal neovascularization
DepoDur **	Morphine sulfate	2004(US)	pain following major surgery
Marqibo	Vincristine sulfate	2012(US)	acute lymphoblastic leukemia (ALL)
Onivyde	Irinotecan hydrochloride	2015(US)	metastatic pancreatic cancer

リポソーム製剤の特徴

人工脂質二分子膜小胞(リポソーム)

1960年代に開発



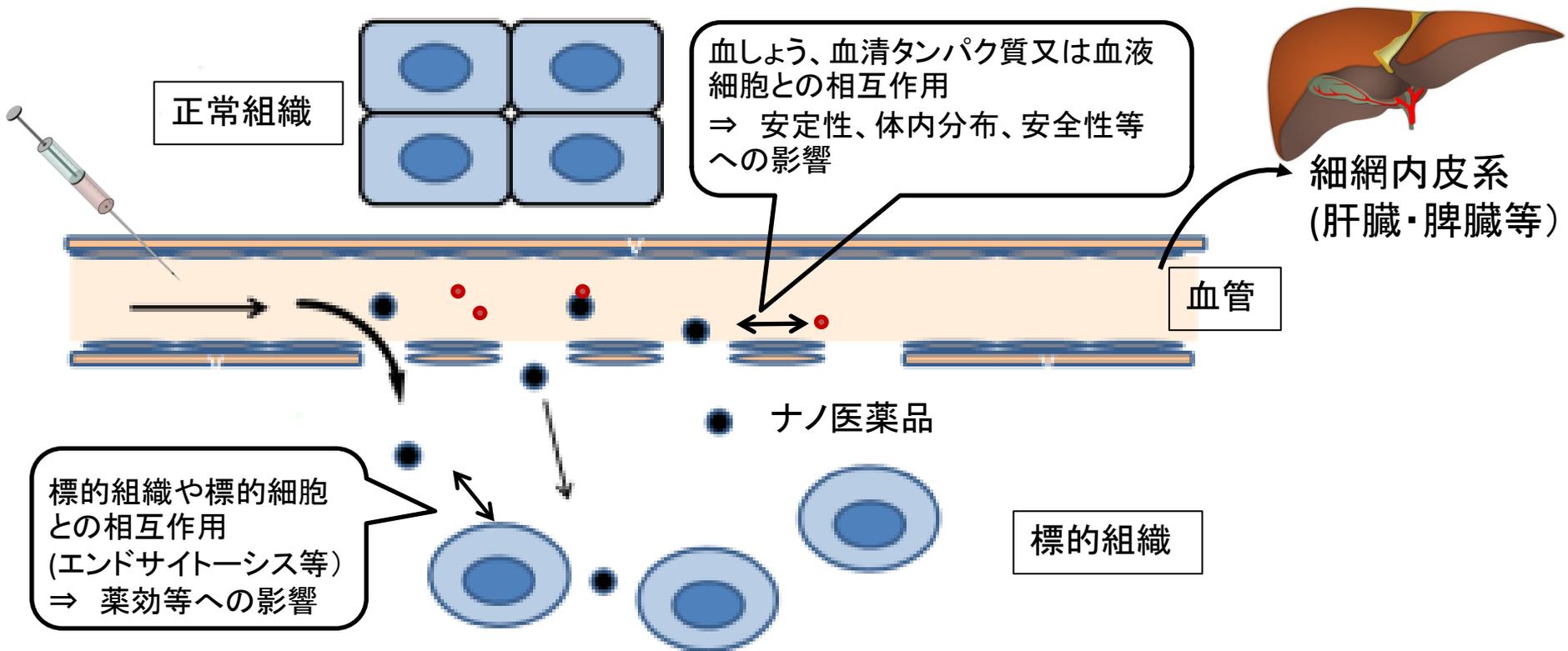
特徴

- ①有効成分の封入 (脂質二分子膜又は内相に封入)
- ②脂質組成による薬物放出性等の製剤特性の制御
- ③表面修飾による高機能性の付与
例) がん細胞特異的リガンド提示によるターゲティングやポリエチレングリコール (PEG) 修飾による血中滞留性向上

有効成分の生体内安定性、組織移行性プロファイルなどの薬物動態、細胞内分布などに影響するように設計

リポソームと生体との相互作用

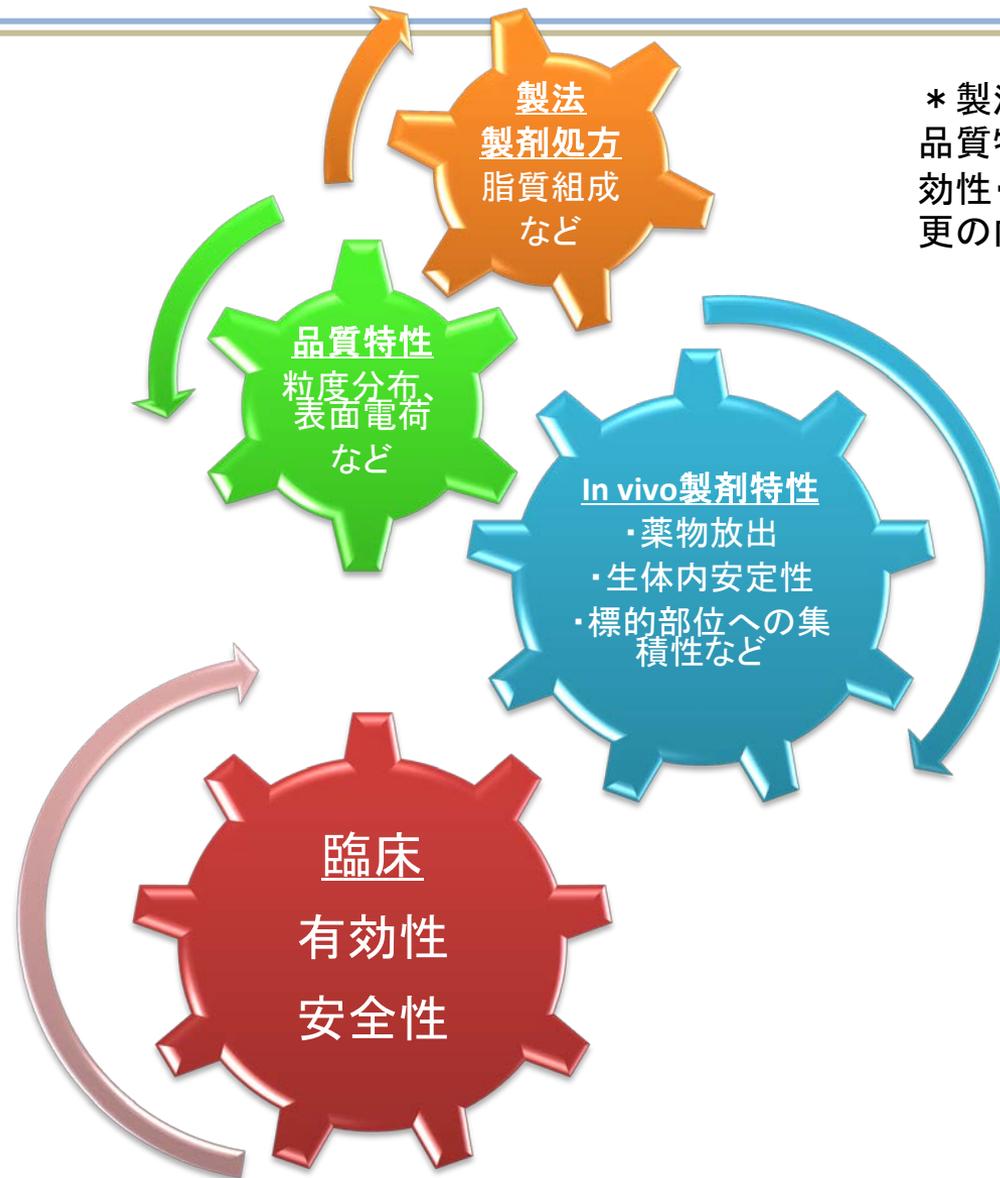
リポソーム製剤の体内分布や、安定性及び安全性に影響する可能性があるため、**静脈内に投与したリポソームとタンパク質及び細胞との相互作用**について考察することも重要であるだろう。ーリポソーム製剤の開発に関するガイドラインよりー



ナノ医薬品とタンパク質・細胞との相互作用の模式図*

* 本図は主として静脈注射製剤の事例であり、理解を助けるための模式図です。

製法変更の影響



* 製法変更(処方変更を含む)による、品質特性、in vivo製剤特性、臨床有効性・安全性の変動の大きさは、変更の内容や程度により異なる。

内容

1. リポソーム製剤の概要
2. リポソーム製剤の開発に関するガイドライン概要
3. リポソーム製剤の製法変更
—Comparability評価の考え方—

リポソーム製剤の開発に関するガイドライン作成の経緯

リポソーム製剤の開発に関するガイドライン案作成

2015年11月2日－12月1日 厚生労働省による意見公募

↓
国内・国外からのコメントを踏まえ、最終化

↓
2016年3月28日

リポソーム製剤の開発に関するガイドライン

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知 ([薬生審査発0328第19号](#))

質疑応答集 [事務連絡](#)

http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/nano_j.html

解説論文

「リポソーム製剤の特性と評価」

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 47(5) 333-341, 2016

リポソーム製剤の開発に関するガイドライン

1. はじめに

2. 適用範囲

3. 化学、製造及び品質管理

3. 1. 組成・性状

3. 2. 製剤設計及び特性解析

3. 3. リポソーム製剤の製造工程及び品質管理

3. 4. リポソーム構成成分の管理

3. 5. リポソーム製剤の管理

3. 6. 安定性

3. 7. 製法の変更

4. 非臨床試験

3. 2. 1 概論

3. 2. 2 非臨床薬物動態

3. 2. 3 非臨床薬力学

3. 2. 4 安全性薬理試験

3. 2. 5 毒性試験

5. ヒト初回投与試験において考慮すべき事項

6. 用語集

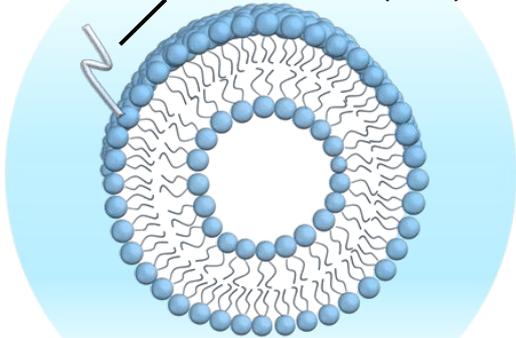
付属文書：関連するガイドライン等

補遺 (Appendix)：製法変更時の同等性／同質性評価

2. 適用範囲

- **有効成分の生体内安定性、組織移行性プロファイルなどの薬物動態、細胞内分布などに影響するように設計され、製造されたリポソーム製剤を対象とする。**
 - **有効成分の内包や可溶化、輸送促進を目的として用いられた、脂質二分子膜を形成しない脂質・有効成分混合物及び会合体は本文書の適用範囲外であるが、本文書の考え方は有益である。**
 - **製剤開発、非臨床試験及び初期の臨床試験に関する情報を中心に提供するものである。**
 - **製造販売後に関わる事項にも参考となるものである。**
- **対象とする有効成分：低分子化学合成品、核酸、又はペプチドやタンパク質などの生物起源若しくはバイオテクノロジーを利用して産生された成分**

がん細胞特異的リガンドの提示や
ポリエチレングリコール (PEG) 修飾



- **Enhanced permeability and retention (EPR) 効果**
- **リガンド(標的素子)・抗体を利用した能動的なターゲティング**

* 図は理解を助けるための模式図です。

3. 化学、製造、及び品質管理

3. 化学、製造及び品質管理

3. 1. 組成・性状

3. 2. 製剤設計及び特性解析

3. 3. リポソーム製剤の製造工程及び品質管理

3. 4. リポソーム構成成分の管理

3. 5. リポソーム製剤の管理

3. 6. 安定性

3. 7. 製法の変更

■ **リポソーム製剤に特有の情報に焦点を当てている。**

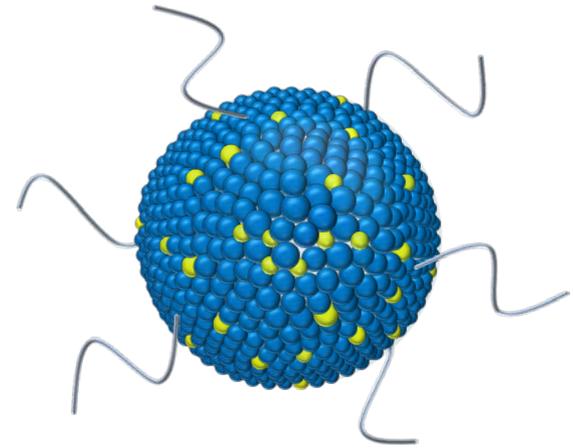
■ **脂質などのリポソーム構成成分の品質がリポソーム製剤全体の品質に影響を及ぼす可能性があるため、リポソーム構成成分は、3. 4項に示すような適切な方法で品質管理すること。**

3.2.2.製剤の特性解析

【特に考慮すべき品質特性の事例】

- 粒度分布
- リポソームの形態・構造
- 表面電荷(ゼータ電位)
- 熱力学的特性
- In vitro放出特性
- 浸透圧
- pH(分散液)
- 凝集
- 有効成分の封入率
- 不純物

原料に由来する不純物、製造工程に由来する不純物、目的物質由来不純物(リポソーム凝集物や変化物など)、経時的分解物



3.7 製法の変更

製剤に設定された規格及び試験方法に加えて、製剤特性、管理戦略、製造方法の変更内容を考慮して、当該製法変更により影響する可能性が否定できない物理的、化学的及び生物学的特性に関する試験項目を特定して評価を行い、変更前後で製剤品質が**同等／同質 (comparable)**であることを確認すること。

⇒ICH Q5E(生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価について)ガイドラインに示された考え方を参考にすること。

Comparability「同等性/同質性」

ーバイオ医薬品ー

- (1) 製法変更前後の製品間の同等性/同質性評価 (ICHQ5E)
- (2) バイオ後続品 (Biosimilar) の先行医薬品との同等性/同質性評価において用いられる。
- 製法変更前後の製品が品質面において高度に類似する (highly similar) とともに、例え品質面に差があるとしても有効性や安全性に有害な影響はない。(ICHQ5E)
- まず品質比較試験、さらにケースバイケースの原則で非臨床、臨床評価を交えて評価

内容

1. リポソーム製剤の概要
2. リポソーム製剤の開発に関するガイドライン概要
3. リポソーム製剤の製法変更
—Comparability評価の考え方—

3.7 製法の変更

留意点

■スケール依存性

リポソーム製剤では、スケールアップ時に特性が変化するリスクが通常の低分子医薬品などと比較して高いと考えられる。

スケール依存性に関する評価

例)

- ・リポソームのサイズ調整のエクストルージョン工程
加圧方法や使用されるフィルターの種類などの変更
- ・サイズ排除クロマトグラフィーを利用した精製操作
カラムスケールの変更に伴う分取条件（流量、処理量など）の変更

これらの工程変更の内容とリポソーム製剤の品質特性の関係について精査し、変更前後で製剤品質が同等／同質であることを確認する必要がある。

3.7 製法の変更

留意点

- 以下の変更は、有効性及び安全性への影響を否定できない場合があるので留意すること。
 - ▶ リポソーム製剤において、リポソームの形成に関連する製造原理
 - ▶ リポソームへの有効成分の封入方法、脂質量と有効成分量の比
 - ▶ 脂質二分子膜の組成に係る変更
 - ▶ リポソームへの表面修飾工程 など

- 検証的試験実施後における製法変更では、承認後に製法変更を行う場合と同様に、広範かつ詳細に製法変更前後の製品の同等性／同質性を評価する必要がある。

補遺 (Appendix) : 製法変更時の同等性／同質性評価

品質に関するデータにより同等性／同質性が確定できない場合、非臨床あるいは臨床試験を追加することにより立証する。

A1. 非臨床試験

- A1. 1 非臨床薬物動態
- A1. 2 非臨床薬力学試験
- A1. 3 非臨床毒性試験

A2 臨床試験

- A2. 1 臨床薬物動態試験
- A2. 2 その他の臨床試験
- A2. 3 安全性事項

解説論文も参照ください

A1.非臨床試験

製法変更の程度、当該リポソーム製剤の複雑さ、薬力学的特性、開発段階などに応じて、**必要な試験の組み合わせなどをケースバイケースで判断する。**

品質の同等性/同質性評価



非臨床試験

薬物動態
薬理
毒性

総合的に判断

総合的に判断



臨床試験



A1.1. 非臨床薬物動態

- 動物モデル、細胞を用いた*in vitro* モデル
- 適切な動物種と動物モデルの選択：
製法変更の目的・内容・程度と品質特性・薬物動態学的特性への影響の観点から、そのモデルの選択の妥当性。
- 適切な投与量や投与スケジュール、測定項目（総量及び遊離有効成分、必要に応じて封入有効成分の動態）などを選択

A1.3. 非臨床毒性試験

一般的に、品質特性解析により品質上の類似性が認められた場合は、通常、新たな毒性試験を実施する必要はないが、以下の場合については、解析結果によっては試験の実施が必要となる場合もあるであろう。

例：製法変更に伴う新たな不純物の生成 等

輸注反応：

多くはリポソーム組成に依存

しかし、、、

凝集物の増加、粒度・粒度分布、封入量の変化等に留意

製法変更により有効性や安全性への影響が想定される品質特性の事例

粒度・粒度分布・形態(凝集合む)

影響が考えられる工程

水和: 時間、温度、混合速度

混合: 時間、温度、混合速度、溶媒(種類、イオン強度など)

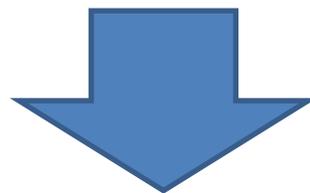
サイズ排除クロマトグラフィー: 樹脂の種類、カラムスケール、アプライ量、分離・分取条件

エクストルージョン: 回数、脂質濃度、フィルター(孔サイズ、組み合わせ、順序)、温度、圧力

影響が考えられる製剤成分

グレード変更

(天然脂質混合物、半合成脂質、PEG修飾脂質等)



品質特性の比較試験結果によっては、同等性/同質性評価が想定される非臨床試験

血中濃度推移(総量、遊離、封入)
臓器や組織分布
毒性試験(輸注反応)
免疫原性

参照: 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス

47(5) 333-341, 2016

製法変更により有効性や安全性への影響が想定される品質特性の事例

放出性 (in vitro)

影響が考えられる工程

リポソーム構成脂質の流動性
水和: 時間、温度、混合速度

リポソーム構成脂質の均一性

混合: 時間、温度、混合速度、溶媒(種類、イオン強度
など)

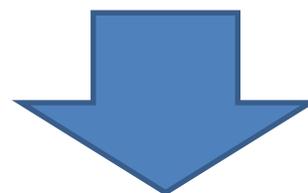
影響が考えられる製剤成分

不純物

例: 脂質の酸化、加水分解
(リゾ脂質、遊離脂肪酸)

グレード等変更

(天然脂質混合物、半合成脂質、PEG修飾脂質等)



品質特性の比較試験結果によつては、同等性/同質性評価が想定される非臨床試験

血中濃度推移(総量、遊離、封入)
薬力学

参照: 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス

47(5) 333-341, 2016

A2. 臨床試験

品質試験、非臨床試験で、リポソーム製剤の同等性／同質性が確定できない場合には、臨床試験を実施する。

A2. 1 臨床薬物動態試験

- 試験デザイン
- 試験対象者
- 投与回数
- 投与量
- 試料
- 測定項目
- 主要な薬物動態パラメータ
- 同等性許容域

A2. 2 その他の臨床試験

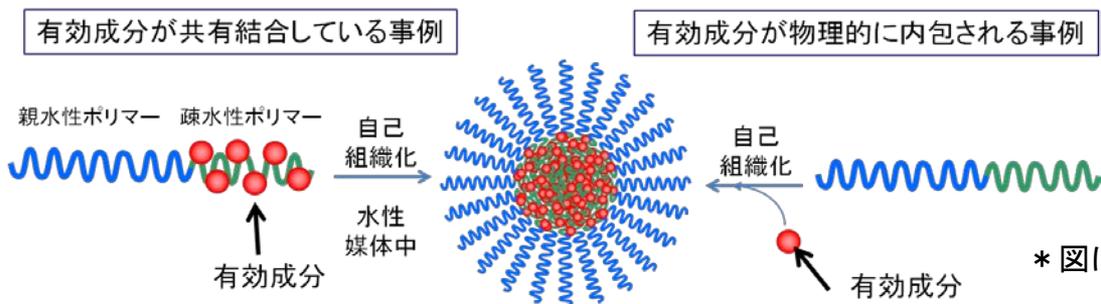
品質、非臨床、臨床薬物動態試験の結果を以てしても、製法変更前後における製剤の同等性／同質性を判断できない場合は、薬理効果又は臨床効果(効力を裏付ける薬理作用又は効能に対する治療効果)を指標とした臨床試験が必要となる。

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関するRP

3. 1. 7 開発段階における製法の変更

製造工程変更前後の製品間の**同等性／同質性(コンパビリティー)評価**にあたっては、生物薬品に関して考え出された原則の適用を考慮することも重要である。

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー
平成26年1月10日付 厚生労働省 医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0110第1号



* 図は理解を助けるための模式図です。

薬食審査発 0110 第 1 号
平成 26 年 1 月 10 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公印省略)

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

05 March 2012
EMA/CHMP/QWP/799402/2011
Compliance and Inspection

Reflection paper on the pharmaceutical development of
intravenous medicinal products containing active
substances solubilised in micellar systems

Final

FDA draft guidance (リポソーム製剤)

Scope: new drug application (NDA), abbreviated new drug application (ANDA), or biologics license application (BLA)

8. Postapproval Changes in Manufacturing

Liposome drug products are complex and sensitive formulations that may respond to CMC changes with greater unpredictability than more conventional formulations.

Therefore, changes to the formulation, container closure, site of manufacture, or manufacturing process (including substantive equipment and scale changes) will usually require a prior approval supplement. **It may be advisable to conduct in vivo studies if the changes can affect the performance of the drug product.** You can contact the appropriate review division if you have questions regarding the type of information to generate or the appropriate reporting mechanism for a postapproval change.

Draft Guidance for Industry, Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation (Revised October 2015))

EMA reflection paper (リポソーム製剤)

Scope: a marketing authorisation of intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product.

3.1 Pharmaceutical Quality

Pharmaceutical comparability between the applicant's product and the innovator product should be established before progressing to non-clinical and clinical investigations. **Due to the complexity of liposomal formulations, establishing pharmaceutical comparability to the reference product alone cannot replace the need for non-clinical and/or clinical data but may justify reduction in the amount of such studies.** The extent and complexity of clinical and non-clinical studies should be driven by the results of the comparability work at each stage.

Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product (2015)

まとめ

- リポソーム製剤は、リポソームの物理的・化学的特性を工夫し、循環血中に入った後の有効成分の有効成分の生体内安定性、組織移行性プロファイルなどの薬物動態、細胞内分布などに影響するように設計された製剤である。
- 製法の変更前後における製剤間の同等性／同質性（comparability）評価の考え方については、ICH Q5E ガイドラインに示された考え方が参考になる。
- リポソーム製剤の同等性/同質性評価の考え方がガイドライン本文及び補遺に示された。

ご清聴ありがとうございました