

「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン（案）」に関するご意見・情報の募集に対して寄せられたご意見等について

平成 28 年 3 月 28 日
厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン（案）」について、平成 27 年 11 月 2 日から 12 月 1 日まで厚生労働省のホームページ等を通じてご意見等を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同じ主旨のものは適宜集約し、また、パブリックコメントの対象となる事項についてのみの考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン（案）」に関する意見募集に対して寄せられた
ご意見等とそれに対する回答について

No	行	意見	回答
〈全般的事項〉			
1	全般	公的文書に一般科学論文を引用することは適当でしょうか。 現時点の知見として普遍的であれば、引用は不要と考えます。	方法論等において参照とすべき文献として記載しました。
2	全般	製法の変更と同様に処方の変更に関するセクションも設けていただきたい。処方変更に関しては、リポソーム構成成分（リン脂質等）と非リポソーム構成成分（緩衝液）の変更では製剤に与える影響度も異なると想定され、可能であればその点についても言及いただきたい。	処方変更に関しては、本ガイドライン「3.7 製法の変更」に記載の留意点が参考となります。ただし、検証的位置づけの臨床試験の実施以降の処方変更に関しては、今後の検討課題とさせていただきます。
〈はじめに〉、〈適用範囲〉			
3	64	本案は承認申請時だけでなく、開発時に対象として含めているが、開発時にどこまで従う必要があるか明確になっていません。そこで、開発段階における考え方のセクションを設け、開発時に留意あるいは必要とすべき事項を記載していただきたい。	本ガイドラインは、開発において明らかにしておくべき事項を記載しておりますが、開発者の経験や製品の特性によっては、簡略あるいは除外できる事項があるかもしれません。
4	67	「2. 適応範囲」について、開発段階（臨床試験実施前、各臨床試験（Phase1、Phase2、Phase3））や市販後に本ガイドラインを適応できることを記載していただきたい。	ご指摘を踏まえ、以下のように追記いたしました。 「本文書は、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が、製造販売後に関わる事項にも参考となるものである。」
〈化学、製造及び品質管理〉			
5	79	「脂質等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の化学、製造及び品質管理に関する情報は、有効成分と同程度の水準で詳細に示すこと。」を、「・・・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 に示すような適切な方法で品質管理すること」と変更した方がより理解しやすいと考えます。	ご指摘を踏まえ、以下のように変更いたしました。 「・・・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。」
6	90	「有効成分に対する脂質のモル比又は重量パーセント」の削除を提案します。	「有効成分に対する脂質のモル比又は重量パーセント」は、「有効成分及び各脂質の分量」より算出可能ではありますが、リポソーム製剤の体内動態や薬効、安全性を評価する上で重要な特性であるため、両記載を列記いたしました。

7	90	核酸は一般的に高い純度の原薬が得られず、目的核酸以外の類似の核酸が多く含まれる。ガイドライン案では、有効成分に対する脂質の割合が重要とされている。しかし、このような原薬を使用する場合は、目的成分に対する脂質量を一定比率にしようとする、原薬の純度により脂質組成が変化し、リポソームの構造が変わる可能性があります。このため、目的成分に対する脂質の割合を一定にするのではなく、類似の成分を含む全体（核酸の場合は全核酸量）に対し脂質組成が一定になるよう製造すべきと考えます。この場合、製剤の表示量は目的成分とすべきか、それとも類似成分を含めた全成分量（核酸の場合、全核酸量）とすべきでしょうか。	原薬の恒常性が保たれているのであれば、製剤の表示量を類似の成分を含む全体（核酸の場合は全核酸量）とすることも可能であると考えられます。また、その際には、類似の成分を含む全体（核酸の場合は全核酸量）に対する脂質組成の比が重要であると考えられます。
8	120	「適切に設定することは、」を「適切に評価することは、」に変更していただきたい。	ご指摘を踏まえ、「特性値を適切に設定することは、」を「・・・特性項目を適切に設定することは、」に訂正いたしました。
9	121	複数のロットについて、数の目安を示していただきたい。	特性により、解析すべき必要ロット数は異なるため、本ガイドラインにおいて示すことはできません。
10	136	「リポソーム製剤の凝集状態やラメラ構造を確認すること。」を「リポソーム構成成分の状態やラメラ構造を確認すること。」に変更していただきたい。	主としてリポソーム粒子どうしの凝集を意図しております。ご指摘を踏まえ「リポソーム製剤」を「リポソーム」に訂正いたしました。
11	137	透過型電子顕微鏡の記載について、通常、走査型電子顕微鏡より推奨する方法と解釈してよいでしょうか。	本ガイドラインでは、リポソームの形態に関する解析手法を例示しましたが、特に透過型電子顕微鏡を推奨している意図はなく、走査型電子顕微鏡の利用も可能と考えます。
12	180	3.2.3 in vitro 放出試験について、具体的な試験法があれば、例示していただきたい。	ご指摘を踏まえ以下のように追記いたしました。 「生理的及び／又は臨床的に適切な溶媒（例えば、緩衝液やヒト血漿など）を用い、必要に応じて攪拌しながらリポソームからの有効成分の放出を測定すべきである。」
13	188	標的組織の記載を削除する。もしくは、具体例を記載して、具体的な設定方法をイメージしやすくしていただきたい。	リポソーム製剤の特性に応じて in vitro 試験を設定して頂くために記載しており、一般化した具体的な設定方法をお示しすることは困難です。
14	202-203	「製造において以下の特徴的な工程を経ると考えられる。」を「製造において以下の特徴的な工程を経ると考えられ、必要に応じて管理戦略に基づき、工程条件、物質特性、工程管理試験などを設定して管理する。」と補足していただきたい。	ご提案を踏まえ以下のように変更いたしました。 「製造において以下の特徴的な工程を経ると考えられる。管理戦略に基づき、工程条件、製剤特性、工程管理試験などを必要に応じて設定し管理する。」
15	314-318	エンドトキシン測定法について、本ガイドラインで推奨する方法はあるでしょうか。	原則、日本薬局方収載の一般試験法を推奨することになりますが、リポソーム製剤の特性に応じて、最適な測定法を設定することが重要です。

16	324	リポソーム製剤の標準物質の設定について言及されているが、一般的にリポソームの安定性はタンパク質製剤ほどよくないため、標準製剤の設定を前提とした生物活性の評価をガイドラインで言及することは適切でないと考えます。標準物質が設定できない場合、生物活性をどのように評価するのが適切でしょうか。	長期保存可能なリポソーム製剤の標準物質を確立することが困難な場合には、有効成分の酵素活性等による評価、結合させたタンパク質分子に対する相対活性による評価などが考えられますが、個別品目の特性を踏まえて検討する必要があることから、PMDAに相談してください。
17	334-335	「長期保存試験の実保存時間を超える有効期間の設定は認められない。」を「長期保存試験の実保存時間を超える有効期間の設定は原則として認められない。」に変更していただきたい。 他、類似意見1件	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「長期保存試験において安定性が確認された期間を越えて、有効期間を設定することは原則できない。」
18	386	本ガイドライン案で記載された「検証的試験」とはICH-E8「臨床試験の一般試験」で定義される「検証的試験」との理解で良いでしょうか。	ご指摘の通りです。
〈非臨床試験・概論〉			
19	全般	リポソームにおける非臨床試験に関するガイドラインについて、FDAを始めとする各国ガイドラインとの調和の推進をより一層推進いただきたい。	今後の業務の参考にさせていただきます。
20	全般	4.2非臨床薬物動態および4.3非臨床薬力学について。 既に臨床使用されている有効成分の封入の場合と、新規有効成分の場合の区別は必要ではないでしょうか。	有効成分単独投与での情報がどの程度得られているか、製剤により差異はあるものと推察されますが、既承認の化合物封入、新規有効成分封入に関わらず、薬物動態や薬力学評価に関して本ガイドラインでの考え方は基本的に同じであると考えます。
21	393	「分布容積とクリアランスが変化し、」を「分布容積の増加、クリアランスの減少により、」に修正していただきたい。	血中滞留性を向上させたリポソーム製剤のように分布容積が減少する場合もあることから、原文のままさせていただきます。
22	402	「遊離された有効成分のクリアランス及び代謝」、は不要ではないでしょうか。	ご指摘を踏まえ削除いたしました。
23	402	「組織への取込み速度」を追記してはどうでしょうか。	組織への取り込み速度自体が変化するわけではありませんので原文のままさせていただきます。
24	403	「及び有効成分」は不要ではないでしょうか。	ご指摘を踏まえ原文より削除いたしました。
25	403	「体内分布（分布する組織の違い、薬物量）」としてはどうでしょうか。	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「体内分布（分布する臓器や組織、有効成分量の変化）」

26	409	非臨床試験で用いられたリポソーム製剤に関する情報を得ることは重要であるが、開発段階においてはこれらのデータは非臨床試験と並行して取得することも想定されます。そのため、非臨床試験使用製剤については、必ずしも事前に情報を得る必要はなく、臨床試験実施までに取得し、臨床使用製剤と同等であることが説明出来ればよいと考えます。	ご指摘を踏まえ以下の通り変更いたしました。 「・・・選択した試験条件における有効成分のリポソームからの放出速度及び製剤の安定性について情報を得ておくべきである。」
〈非臨床試験・非臨床薬物動態〉			
27	414	リポソーム構成成分の定量の必要性を記載していただきたい。	ご指摘を踏まえ、以下の文を追記いたしました。 「なお、リポソーム構成成分が安全性に影響を与えると予測される場合は、構成成分を測定可能な分析法を確立することも必要である。」
28	417-418	「・・・分離しない値を「総量」として定量すべきである。」とあるが、「・・・分離しない値を「総量」として遊離の有効成分と共に定量すべきである。」と当該文書で測定対象を2つ併記してはいかがでしょうか。 他、類似意見1件	ご指摘を踏まえ原文を以下のように変更いたしました。 「・・・分離しない値を「総量」として、遊離有効成分とともに定量すべきである。」
29	421	「生体分析結果の適切性を保証するため、分析手法を開発する際には、」に修正を提案します。 他、類似意見1件	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「得られた生体分析結果の適切性と解釈の正当性を保証するため、分析手法を開発する際には、・・・」
30	423-425	定量するために用いた分析手法のバリデーションに関する記述は必須でしょうか。 他、類似意見1件	ご指摘のガイドラインの適用範囲はトキシコキネティクス及び臨床試験ですが、リポソーム製剤の薬物動態評価における分析法のバリデーション取得の際に参考となります。
31	436	全文にわたって、臨床使用法と臨床用法が混在しているので、違いがあるのであれば明確にしていきたい。	ご指摘を踏まえ「臨床使用法」に統一いたしました。
32	456	「臓器や組織中の有効成分の総量が求められることから、」の削除を提案します。	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「臓器や組織中の有効成分の総量について・・・」。
33	464	「各臓器組織中での遊離有効成分の測定が困難である場合、代謝物等の測定を試みるべき」とあるが、(動物種によっては)代謝物が検出されない可能性があり、申請上そのデータが許容されると考えてよいでしょうか。 他、類似意見4件	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「有効性や安全性に関わる臓器や組織中の遊離有効成分の測定は、各臓器や組織中でのリポソームの安定性や有効成分の放出特性を評価する上で有益であるが、測定が困難である場合は、代謝物の測定を試みることも有益である。」 なお、個別品目の申請データの充足性についてはPMDAに相談してください。
34	464	「代謝物等の測定を試みる」について、「代謝物等」の「等」は何を想定されているのでしょうか。	ご指摘を踏まえ、「等」は削除いたしました。

35	464-465	代謝物に関しても必要（559 行目）と記載がありますが、実施する意義が理解できません。	「代謝物」（559 行目）は、臓器や組織中の代謝物のみを指しているわけではないため、原文のままとさせていただきます。
36	479-481	タンパク質及び細胞との相互作用について、その検討方法の例の記載をお願いしたい。他、類似意見 1 件	検討方法の例として、血漿タンパク結合や血球移行性を測定する手法、タンパク質や細胞との相互作用によるサイズや形状変化を光散乱計で測定する手法などがあります。その他、検討方法の事例は、関連文献（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44(12), 968-975 (2013)) をご参照ください。
37	484	「リポソーム表面へのリガンド（標的素子）・抗体等の導入は、リポソームの組織・細胞内移行性に大きな影響を及ぼしうるため、標的臓器や標的組織とともにそれ以外の臓器や組織への集積性の変化にも留意する必要がある」はリポソーム表面にリガンドがついている場合と、ついていない場合の比較の有用性を示す必要があるという意味でしょうか。	表面にリガンド（標識素子）・抗体等を導入したリポソームとリガンドなしのリポソームとの比較が必要になる場合があるとの意味です。
38	488	リポソーム構成成分が安全性に影響を与えると予測されるのは、どのようなケースが該当するのでしょうか。既知情報から安全性に懸念が予測される場合あるいは遊離体の安全性試験から想定されない毒性所見がリポソーム製剤の安全性試験で認められた場合などをもとに考察してよいでしょうか。	ご指摘のケースを想定しております。
39	489	「・・・構成成分の代謝及び排泄経路についても評価する。」は「・・・構成成分の分布、代謝及び排泄経路についても評価する。」ではないでしょうか。	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「・・・構成成分の分布、代謝及び排泄経路についても必要に応じて評価する。」
〈非臨床試験・非臨床薬力学〉			
40	492-504	495 行の「in vitro (可能であれば) 及び in vivo のモデルを用いて薬力学反応を実証する。」との記載に対し、504 行の「in vitro 及び in vivo の薬力学モデルを用いて評価する必要がある」との記載であり、(可能であれば) が抜けています。また、495 行にリポソーム製剤とあり、504 行にリポソームとあり、用語を統一すべきです。	ご指摘を踏まえ変更いたしました。 「(可能であれば)」を追記しました。また、「リポソーム製剤」に統一いたしました。
41	500	「in vivo における有効成分の放出部位と放出速度」だけでよいと思います。	ご指摘を踏まえ「有効成分の体内動態」を削除いたしました。
42	500	リポソーム製剤の標的分子、標的細胞への結合についての記載は必要ないでしょうか。	ご指摘を踏まえ以下のように追記いたしました。 「リポソーム表面にリガンド（標的素子）・抗体などを結合させた場合は、標的分子や標的細胞への結合」
43	501	細胞内に取り込まれたリポソーム成分の体内動態を見るとあるが、細胞内動態の間違いでないでしょうか。細胞に取り込まれたものと取り込まれていないものは区別できないと思われれます。	ご指摘を踏まえ「細胞内動態」に訂正いたしました。

44	505	「さらに毒性上懸念される他の細胞との相互作用の特性を示す in vitro 試験」に関して、「相互作用の特性を示す」の表現がわかりにくいので、例示など修正を提案します。	ここは薬力学に関する項目であるため、「さらに毒性上懸念される他の細胞」を削除いたしました。
〈非臨床試験・安全性薬理試験〉〈非臨床試験・毒性試験〉			
45	512-514等	下記文言を追加した方が良いと考えます。「ただし、すでに上市済みの薬物を内包したリポソーム製剤など、利用可能な薬物単独の既存のデータや見解がある場合は、それを有効活用すること。」 他、類似意見 1 件	公表データの活用をあえて本ガイドラインに記載する必要はないと考えますので、原文のままとさせていただきます。
46	512	「該当する場合は」について例として ICH S9 の適用範囲外のリポソーム製剤とありますが、何を意味するのか不明瞭です。 他、類似意見 2 件	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「例えば、ICH S9 適用範囲外のリポソーム製剤のように、安全性薬理評価が必要な場合には、4.5 項を考慮して、ICH M3 (R2)、並びに ICH S7A 及び ICH S7B に準じて安全性薬理試験を実施する。」
47	516等	「毒性試験」から「安全性試験」への訂正を提案します。 他、類似意見 1 件	毒性試験、安全性薬理試験を含めて安全性試験となりますので、原文のままとさせていただきます。
48	518	曝露評価として、遊離有効成分と総有効成分（遊離＋封入状態）の血漿中濃度の両方を分別定量することが必須でしょうか。	曝露情報は毒性試験における用量設定や他の毒性試験の評価に用いられることから、毒性用量域においても遊離有効成分と総有効成分の両方を定量することが重要であると考えます。
49	520	「・・・適切な毒性試験を実施すべきである」に関して、「適切な」の表現がわかりにくいいため修正を提案します。	ご指摘を踏まえ、原文から「適切な」を削除いたしました。
50	523	短期反復投与毒性試験の“短期“について具体的な投与期間を提示してはいかがかでしょうか。	試験期間等、個別品目毎の事情による対応が必要である事項については具体的に本ガイドラインにおいて示すことは困難と考えます。
51	524	「その結果を考慮して当該リポソーム製剤の毒性評価に必要な試験を実施する。」に関して、どのようなものが「必要な」のかわかりにくいので修正していただきたい。	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「その結果を考慮して、新有効成分含有医薬品の安全性評価のために通常実施される毒性試験のうち、当該リポソーム製剤の毒性評価に必要と考えられる試験を実施する。」
52	526-530	新規性のある有効成分で「有効成分が遊離の状態で生体内に存在する可能性がある場合」とあるが、「生体内」という表現が曖昧であり、現状の記載のままではリポソーム製剤、有効成分の両方で反復毒性試験を実施することが必須であると読み取れます。 他、類似意見 2 件	ご指摘を踏まえ「生体内」を「循環血中」に訂正いたしました。

53	529	適切な動物種は 2 種を意味するのでしょうか。	動物種の数については、1 種の動物種を用いた有効成分単独の毒性評価により、リポソーム製剤の毒性学的評価が十分な場合と、感受性や代謝物の違いから複数の動物種を用いて遊離有効成分単独の毒性評価が必要な場合も考えられ、個別製剤の特性により判断されます。
54	531	「添加剤としてのリポソーム構成成分の安全性評価は、当該製剤に限定した承認とする前提で、製剤（リポソーム全体）で評価を行うことでよいが、・・・」から「製剤（リポソーム全体）で評価を行うことでよい。但し、・・・」への訂正を提案します。	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「・・・製剤（リポソーム全体）で評価を行うことでよい。ただし、・・・」
55	531-536	リポソーム構成成分は当該製剤に限定した添加剤として承認されることから、安全性評価はリポソーム製剤について行うことでよいとされている一方で、「リポソーム製剤から有効成分を除いた構成成分の安全性評価が求められる場合がある」と説明されている。リポソーム構成成分の安全性評価に係る考え方について説明してほしい。	リポソーム構成成分は当該製剤に限定した添加剤として承認されることから、原則としてリポソーム構成成分のみの安全性評価は求められないが、リポソーム製剤の毒性試験において何らかの毒性所見が認められた場合であって、既存情報等からリポソーム構成成分の脂質構造や蓄積性に起因する毒性が予測される場合、又は有効成分単独の安全性試験から想定されない毒性所見が認められた場合等には、リポソーム構成成分のみの毒性試験の実施が必要となる場合があると考えます。
56	533	「新たな脂質構造や蓄積等による毒性が予測されるなどの理由により、リポソーム製剤の毒性試験のみでは脂質成分が関与する安全性が適切に評価できない場合には、リポソーム製剤から有効成分を除いた構成成分の安全性評価が求められる場合がある」について、よく考えると矛盾しているように思いますので修正をお願いいたします。	ご指摘の文章は、様々な可能性を想定しての記載となっております。
57	538	4.5.1 トキシコキネティクス 臓器や組織中における有効成分の測定が必要とされているが、その理由が不明確です。 他、類似意見 4 件	薬効標的、毒性標的での組織分布の変化が毒性量ではどうなるのか、との情報が有用な場合がある、ということであり、薬物動態試験で組織分布データがある場合には、毒性試験での測定は不要ということではありません。ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。「・・・ことは、毒性評価の上で有用である。」
58	539等	本項が示す非臨床試験における臓器分布試験等の実施時期について、ICH ガイドライン「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」の記載と合わせていただきたい。 他、類似意見 1 件	ICHM3 (R2) ガイドラインに則った記述になっております。

59	548	抗原性を検討するための試験とは具体的にどのような試験を想定しているのでしょうか。	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「その他の血液毒性、抗原性又は免疫毒性 (ICH S8) については、リポソームの特性や、有効成分の薬理学的特性など、リポソーム製剤の特性に応じて試験の実施を考慮する必要がある。」
60	548	「その他の血液毒性、抗原性又は免疫毒性 (ICH S8) を検討するための試験は、…性質に応じて考慮する必要がある」の「抗原性」について削除を提案いたします。	動物実験による免疫原性に関する情報は、ヒトへの直接的な外挿はできませんが、非臨床試験の解釈に役立つと考えられます。ご指摘を踏まえて以下のように訂正いたしました。 「その他の血液毒性、抗原性又は免疫毒性 (ICH S8) については、リポソームの特性や、有効成分の薬理学的特性など、リポソーム製剤の特性に応じて試験の実施を考慮する必要がある。」
〈ヒト初回投与試験において考慮すべき事項〉			
61	558	「非臨床薬物動態試験においては…採取頻度」までは不要ではないでしょうか。 他、類似意見2件	ヒト初回投与試験までに把握しておくべき非臨床薬物動態試験に関わる情報を明確にしておく必要があります。 ご指摘を踏まえ、以下のように訂正いたしました。 「非臨床薬物動態試験においては、具体的には以下のように、薬物動態パラメータ、試料採取時点及び期間を適切に選択し、総量としての有効成分及び遊離有効成分並びに代謝物、またリポソーム製剤の特性によっては封入有効成分の経時的推移を把握しておく。」
62	561	「リポソーム製剤の」の削除を提案いたします。	ご指摘を踏まえ「リポソーム製剤の」は削除いたしました。
63	566	「一般的に、有効成分の曝露が十分評価可能となる時点まで、試料を経時的に採取するよう留意すべきである」への修正を提案します。 他、類似意見1件	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「一般的に、有効成分の曝露が十分評価可能となる時点まで、試料を経時的に採取するよう留意すべきである。」
64	568-570	「リポソーム製剤の分布」とあり、具体的な内容が以下に示されているが、分布と採取頻度がどう関係しているのか分かりません。	ご指摘を踏まえ以下のように変更いたしました。 「評価の際には、標的病変部位及び主要臓器における有効成分の総量を、適切な期間にわたる経時的な薬物濃度推移の把握が可能な採取頻度で測定する。」
〈付属文書・関連するガイドライン等〉			
65	616等	医薬品の金属不純物ガイドライン (ICH Q3D ガイドライン) について step4 から国内通知への更新をお願い致します。 他、類似意見1件	ご指摘を踏まえ情報を更新いたしました。
〈補遺・製法変更時の同等性／同質性評価〉			
66	750	「採取体液は原則として血液とする。」から「採取体液は原則として、血液、血漿又は血清とする。」への修正を提案します。	原文のままとさせていただきます。