

るが、それを通して得た信頼や評価を今後の活動に活用することができれば、我が国の国際社会に対する一層の貢献につながるものと考えられる。

2. 安定性試験ガイドラインの改定について（分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照）

安定性試験ガイドライン(Q1A)の改定に関しては、平成10年夏の東京での準備会議を経て、平成11年3月のブリュッセルでの専門家会議から実際の作業が始められた。東京での準備会議でリストアップされた種々の検討対象項目のうち、比較的容易に調和できると見られていた下記の5つの項目について検討が行われた結果、ほぼ合意に達することができた。これらの項目については、次のワシントンでの専門家会議においてステップ2に達するものと思われる。

- 1) 試験間隔
- 2) 実生産ロットでの試験
- 3) 低温保存の場合の試験条件
- 4) 半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件
- 5) ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消
引き続き、ブラケットティング&マトリキシングなどの項目について検討作業が行われることになっている。

3. 原薬 GMP ガイドラインの調和について（分担研究協力者 武田 寧研究報告書参照）

原薬 GMP の国際調和は、ICH 設立当初から品質分野の課題として提案されてきたものであるが、ICH 4 後の1998年2月に ICH 5 に向けての調和の課題として採択され、調和への努力が精力的に積み重ねられている。

しかしながら、GMP は、承認時のみならず承認後の監視にも係わるとともに、新医薬品のみならず既承認医薬品にも係わるものであるため、承認時のみに係わる他の課題にはない種々の問題点があり、3 極間の合意は必ずしも容易ではない。

「最終製剤の製造段階では担保できない品質を原薬の品質保証に求める必要がある」との観点から現時点での原薬 GMP ガイドライン案を評価した場合、その内容は概ね妥当なものと考えられる。

しかしながら、日本と欧米の間には、例えば、日本にだけ承認不要品目が存在し、具体的な製造方法が規

定されていなくても製造できること、あるいは承認品目であっても欧米の Drug master file などの記載に比べて簡単にしか記載されていないことなどの薬事制度上の違いがあるため、本ガイドラインを我が国の現行制度の下で適用しようとする、運用上に問題を生じるおそれがある。

したがって、ICH における CTD の調和や薬局方の調和の進捗状況をにらみつつ、監視指導部門と審査管理部門とでよく協議し、現行の薬事制度の見直しを含む対応策を早急に検討する必要がある。

4. 薬局方の国際調和について（分担研究協力者 武田 寧研究報告書参照）

薬局方の調和に関しては、ICH とは別の組織である薬局方検討会議(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)によって、医薬品添加剤各条、一般試験法、バイオ医薬品関連試験法について進められているが、現在、ICH の Q6A の専門家会議から、製剤試験法を中心とした12の試験法の調和が求められており、これに応えることが急務となっている。

PDG では、これを受けて、薬局方の試験法の調和に努めることとしたが、要請のあった12の試験法のうちの6つの試験法（溶出試験法、崩壊試験法、含量均一性試験法、重量偏差試験法、微生物限度試験法、保存効力試験法）の判定基準については、行政的な判断が必要であり、3 薬局方のみでは対処しがたい面があるため、Q6A の専門家会議と協力して調和を図ることを提案した。Q6A の専門家会議は、これらの試験法の調和を図るためにタスクフォースを組織しており、ICH の場で行政当局、企業側および薬局方が協力して試験法の調和の作業を進めることになっている。

薬局方の国際調和は、薬局方利用者のニーズに応え、薬事規制の国際調和に資するものでなければならない。しかし、ICH の Q6A への対応に見られるように、これまでの PDG の活動は必ずしもこの線に沿ったものとの評価は得られていない。PDG は、このような現実を真摯に受け止め、各薬局方が他の薬局方の立場や背景を相互に理解し尊重しつつ、これまでの薬局方の国際調和を再点検し、成果を効率的に挙げるための方策を講じる必要がある。

また、日本薬局方が薬局方の国際調和に主体的に係わり、その存在を示して行くためには、関係専門家の理解と協力を得ることのみならず、時機を失することなく欧米に対応できるように日本薬局方の事務局体制を充実・強化することが必須である。

5. 「ICH ガイドラインと関連情報」のページの作成 (分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照)

インターネットの厚生省ホームページの中に「ICH ガイドラインと関連情報」のページを開設した。このページには、ICH の活動に関する解説や最新情報、品質、有効性、安全性の各分野のガイドラインなどが掲載されており、このページにアクセスすることにより、ICH の活動に国民の誰もが触れることができるようにした。

ICH ガイドラインのページでは、ガイドラインの英文原文とその日本語訳にアクセスできるようになっている。

D. 考察

薬局方の調和の必要性

上述のように、Q6A が今回のワシントンでの専門家会議においてステップ4に達することができるかどうかは、薬局方の試験法の調和が達成できるかどうかにかかっている。薬局方の調和がなかなか進まないことに、ICH 運営委員会、特に企業側の代表は、強い不信感をもっており、平成10年夏の東京での専門家会議で合意された6つの試験法の調和のためのスキームがうまく働いて、成果を挙げることができないと、その不信感が決定的なものとなるおそれがある。

このためには、平成11年4月に東京で開催される薬局方検討会議(PDG)において、薬局方の試験法の調和を推進するための方針を打ち出し、それに沿って積極的に作業を進める必要がある。ICH に対して不満をもつ USP をいかに説得し、10月のワシントンでの専門家会議までの短い期間に、調和の成果をいかに挙げて

いくか、薬局方の調和は非常に難しい局面を迎えている。

日本薬局方としても、国際調和の動きに対応できるような体制を早急に整える必要がある。特に、Q6A に絡んで調和が要請されている12の試験法については、短時間のうちに調和案や修正意見を作成できるように小回りのきくワーキンググループを企業側の協力も得て設置することが必要であろう。

ICH の活動の広がり

平成9年7月にブリュッセルで開催されたICH4では、ICH の活動が「フェーズI」の段階を終えて、「フェーズII」のより幅広い活動を展開する段階に入ったとの認識が表明されたが、平成11年3月のブリュッセルでの専門家会議は、ICH の活動が広い範囲に影響を与えつつあることをより強く印象づけるものであった。

これまでICH ガイドラインの適用対象は新医薬品とされてきたが、原薬 GMP ガイドライン(Q7)の検討の中で、製造されたロットの品質を原薬の不純物ガイドライン(Q3A)をベースとした不純物プロファイルの恒常性を基に管理していく方向が打ち出されてきている。この考え方は、新医薬品だけでなく、既承認医薬品についても適用されることになるものと考えられ、ICH の活動がいよいよ既承認医薬品にも及ぼうとしていることが強く感じられた。

これまでも、例えば、EU では既承認医薬品であっても、その承認を5年毎に見直すことになっており、その際にはICHの不純物ガイドラインに適合するように求めてきていたが、今回のQ7での議論は、より直接的にすべての地域での既承認医薬品への適用を念頭に置いたものとなっている。

この不純物プロファイルによる製造ロットの品質管理の考え方は、我が国における従来の類縁物質試験の考え方(規格に適合しさえすれば、不純物プロファイルについては問わない)と大きく異なっており、その導入は日本の既承認医薬品の製造業者にとって非常に大きなインパクトを与えるものになると思われる。

化学合成医薬品の規格及び試験方法の国際調和に関する研究

分担研究者：小嶋 茂雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）

協力研究者：青柳 伸男（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長）

吉岡 澄江（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第二室長）

中田 琴子（国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部第二室長）

要旨

ICH において品質分野のトピックスとして挙げられている諸課題のうち、化学合成医薬品に関する規格及び試験方法のガイドラインの作成、ならびに安定性試験ガイドラインの改定のための検討を行った。また、インターネットの厚生省ホームページに「ICH ガイドラインと関連情報」のページを開設した。

化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドラインに関しては、最終合意に向けての検討作業が行われているが、ステップ2に漕ぎ着ける際に先送りした日米欧三薬局方の試験法の調和がステップ4に達する上でのネックとなっているため、ICH の場で行政当局、企業側および薬局方が協力して試験法の調和の作業を進めることになっている。この調和の作業が成果を挙げ、このガイドラインが平成11年10月のワシントンでの専門家会議でステップ4に達することが期待されている。また、安定性試験ガイドラインの改定に関しては、平成11年3月のブリュッセルでの専門家会議から作業が始められ、種々の検討対象項目のうち、比較的容易に調和できると見られていた5つの項目について検討が行われた結果、ほぼ合意に達することができた。これらの項目については、次のワシントンでの専門家会議においてステップ2に達するものと思われる。引き続き、ブラケットティング&マトリキシングなどの項目について検討作業が行われることになっている。

また、インターネットの厚生省ホームページの中に「ICH ガイドラインと関連情報」のページを設けて、ICH に関する最新の情報や品質、安全性、有効性の各分野においてこれまでに作成されたガイドラインに、国民の誰もがアクセスできるようにした。

キーワード：ICH、国際調和、国際共同研究、化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドラインの作成、安定性試験ガイドラインの改定、インターネット、厚生省ホームページ、「ICH ガイドラインと関連情報」のページの作成

A. 研究目的

新しく開発された優れた医薬品が世界の医療現場で速やかに利用されるようにするためには、その障壁となっている各国間における医薬品規制の違いをできる限り解消する必要がある。こうした考えから、医薬品規制の国際調和を図る目的で、日米欧三極の規制当局と製薬団体により、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織されており、品質、安全性、

有効性の各分野の種々の課題ならびにこれらの分野にまたがるいくつかの課題について、調和を達成するための努力が続けられている。

本研究は、ICH の化学合成医薬品の品質に関する諸課題の調和を達成する上での問題点とその解決の方向について検討し、その結果を ICH での議論に反映させることを目的としている。

B. 研究成果

本報告は、平成11年3月15日現在の状況に基づいて作成した。

1. 規格及び試験方法のガイドラインの作成

本ガイドラインについては、平成9年7月のブリュッセルでの専門家会議において、薬局方の試験法の調和の課題の解決を先送りした形でステップ2に漕ぎ着けている。

[ブリュッセルでの専門家会議までの経過については、本研究平成九年度研究業績報告書参照]

1-1. お台場における専門家会議

その後の各極での内示を経て、平成10年8月31日～9月3日にかけて東京（お台場）で開催された専門家会議において、ステップ4に向けての最初の検討が行われた。

お台場での専門家会議では、

- 1) ステップ2ドラフトにおいて先送りした薬局方の試験法の調和の課題を解決するためのスキームの作成
 - 2) 定期的試験/スキップ試験を巡る問題点に関する議論
 - 3) 各極での内示に対する意見に基づいて作成されたステップ2ドラフトの1998年8月付け修正版の内容の検討
- などが行われた。

1-1-1. 薬局方の試験法の調和のためのスキームの作成

本ガイドラインのステップ2ドラフトでは、

- ① 日米欧の三薬局方間で試験法に違いがあると試験を繰り返さなければならず、設定する規格の項目についての調和が達成されても企業側にとってメリットが少ないことから、表1に示した12の試験法について、違いを解消して調和した方法とする必要がある、
- ② このうち、判定基準の絡まない右側の6つの試験法については三薬局方間で調和することが可能である、

- ③ 判定基準の絡む左側の6つの試験法については、三薬局方だけでは調和が難しいので、ICHの場で行政当局、企業側、薬局方が協力して調和を達成する必要がある、とされていた。

お台場の会議において、日本側は、判定基準絡みで調和の達成が難しい6つの試験法の調和を薬局方間で検討に任せておくと、日米欧各薬局方間の方針の食い違いなどからなかなか調和が進まないという事情を踏まえて、ICHの場において調和のためのスキームを作成する必要があることを提案し、議論の結果、この日本側の提案が基本的に受け入れられ、このスキームに沿って積み残しとなっていた薬局法の試験法の調和を進めることになった。

スキームの内容は、日米欧三極が下記の試験法を担当し、それぞれタスクチームを作って課題の処理に当たることとされた。

担当：日本	含量均一性試験法
	重量偏差試験法
米国	微生物限度試験法
	保存効力試験法
EU	溶出試験法
	崩壊試験法

このタスクチームは、それぞれの地域の行政側、企業側ならびに薬局方の代表から構成し、

- ・担当した試験法、特にその判定基準に関する調和の原案を作成する
- ・それを他の2つの地域の関係者に送付する
- ・他の地域の関係者はこの調和の原案に対するコメントを作成し、担当のタスクチームに送付する
- ・担当のタスクチームは、これらのコメントに基づいて調和の第2次案を作成する
- ・次回の専門家会議で、こうして作成された試験法の

表1 調和が必要とされている薬局方の試験法

含量均一性試験法	不溶性微粒子試験法
重量偏差試験法	Extractable volume（日本の実用量試験法に相当）
溶出試験法	強熱残分試験法
崩壊試験法	着色度及び澄明度（溶状）の試験法
保存効力試験法	無菌試験法
微生物限度試験法	エンドトキシン試験法

調和案の検討を行うことになっている。

この薬局方の試験法の調和に関連して、EU 側から一つの問題点が指摘され、議論が行われた：

すなわち、EU においては、薬局方の試験法が改正された場合、直ちに既承認の医薬品を含む全ての医薬品に適用されることとしてきたため、ICH での試験法の調和が進んで各地域の薬局方に取り込む場合に、変更の内容によっては既承認の医薬品への適用が困難となることが懸念されるというものであった。

この問題の解決のため、既承認の医薬品については暫定的に従来の試験法を適用し、新しく承認申請される医薬品には調和された試験法を直ちに適用するという 2-tiered system を導入する案が提起され、この案に対する意見を次回の専門家会議に持ち寄って、その是非について議論することとされた。

我が国では、平成 8 年 3 月の第 13 改正日本薬局方の公布に伴う告示においても、「規格及び試験法」欄で、試験法の一部について日本薬局方の一般試験法による旨を記載して承認された医薬品であって、日本薬局方に記載されていないもの』の取扱いに関して、基本的に「試験法については、承認当時の日本薬局方で定める一般試験法によって行うものとする」とされていることから、2-tiered system の導入が本ガイドラインに盛り込まれても大きな問題はないものと考えられる。

しかしながら、上述の EU 側からの問題提起の趣旨から見ても、この 2-tiered system は暫定的なものとして位置づけられていることは明らかである。薬局方の試験法の改正は、その必要性があって、その時点の科学技術水準に即して行われるのであるから、我が国においても、一般試験法の改正が行われた場合、いつまでも古い薬局方の試験法のままでもよいとしておくのは適当ではなく、一定の暫定期間の後には全ての医薬品に適用されるようにすべきであろう。

1-1-2. 定期的試験/スキップ試験を巡る議論

お台場での会議での検討に用いられた本ガイドラインのステップ 2 ドラフト（1998 年 8 月付け修正版）の定期的試験/スキップ試験の項には、“It should be noted that some regulatory authorities have a GMP requirement for batch by batch laboratory determination of conformance.” との記載が加えられており、FDA の規則では

定期的試験/スキップ試験の採用は許されていないと法律屋が言っているからだとの説明がラポターからなされた。

しかしながら、本ガイドラインの検討が始まった初期の段階で、厚生省以外の 5 つのパーティが、FDA を含めていずれもこの概念の採用に賛成の態度を表明し、唯一反対の態度を表明した厚生省が態度の変更を厳しく迫られたことがあったことからいって、今ごろになって、そんな経緯などなかったように、定期的試験/スキップ試験は採用できないかも知れないといった姿勢を表明することは、厚生省にとって全く納得できないものであった。また、厚生省が、平成 8 年 11 月のロンドンでの専門家会議で、定期的試験/スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースなどの我が国にとって新しい概念を採用することに基本的な合意を表明し、その後も日本国内での実施に向けての体制の整備を進めつつあるのに対して、随分いい加減な態度ではないかと思われた。

このため、この記載はこれまでの経過を無視したもので、厚生省にとって全く納得できないものであり、このままにするということであれば、厚生省としても定期的試験/スキップ試験の採用を撤回せざるを得ないとして、この文章の削除を求めた。

これに対して、ラポターから、現在、FDA では、定期的試験/スキップ試験が受入れ可能なように規則を改正する方向で検討を進めており、この改正が実現することを前提に Q 6 A の検討を進めたいとの表明がなされたことから、厚生省としても、当面、ドラフトの検討を進めることに合意した。

ここで、日本国内において、定期的試験/スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースなどの新しい概念を実施可能とするためにどのような準備が進められているかについて若干触れてみたい。

その一つは、行政側が本ガイドラインの要請に対処するための法的な根拠を整備すること、具体的には、日本薬局方の通則の 4 項を改正して、医薬品の適合基準を定期的試験/スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースの概念を許容し得るものとするところである。表 2 の改正案が、日本薬局方フォーラム第 7 巻 1 号での内示を経て、第 13 改正日本薬局方第 2 追補に

表2 日本薬局方の通則改正案

4項を次のように改める。

4 日本薬局方の医薬品の適否は、その医薬品各条の規定、通則、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定によって判定する。ただし、性状の項において（ただし、生薬を除く）、味（ただし、生薬を除く）、結晶形、溶解性、液性、安定性、吸光度、凝固点、屈折率、脂肪酸の凝固点、旋光度、粘度、比重、沸点及び融点、並びに医薬品各条中の製剤に関する貯法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。

また、製品の製造工程バリデーションあるいは製造工程の管理データにより品質が薬局方に適合することが保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じて各条の規格項目の一部について試験を省略することができる。（下線部を追加する）

収載される予定となっている。

もう一つは、「どのような場合に適用できるのか、申請する際にはどんなデータが必要か、申請を審査し承認する体制はどうするのか」などの点に関する feasibility study を行政側と企業側が協力して行うことである。平成10年度の厚生科学研究/医薬安全総合研究事業において、「医薬品の品質保証基準及び品質判定システムに関する研究」が認められており、平成10年度から3年計画で定期的試験/スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースの feasibility study が進められつつある。

1-1-3. ステップ2ドラフト（1998年8月付け修正版）の内容の検討

各極におけるステップ2ドラフトの内示に対して寄せられた意見に基づいてラボターが作成したステップ2ドラフト1998年8月付け修正版の内容について検討が行われたが、上述の定期的試験/スキップ試験に関する点を除けば、あまり問題となるような点はなかった。

1-2. セブリアでのEP主催の国際シンポジウムの際の9者会議

お台場での専門家会議には USP が参加しなかったため、平成10年10月にスペインのセブリアで開催されたEP主催の国際シンポジウムの際に、日米欧の行政当局、製薬協、薬局方の9者（日本：厚生省、日本製薬協、日本薬局方、米国：FDA、PhRMA、USP、EU：CPMP、EFPIA、EP）の会議が持たれて、上述のスキームにより薬局方の試験法の調和を進めることが改めて確認された。

なお、お台場の会議で提起された2-tiered system については、この会議で USP が消極的な態度を示したことから、当面、その導入を前提とした形での試験法の調和は難しい状況にある。

1-3. ブリュッセルでの専門家会議

1-3-1. 薬局方の試験法の調和

この会議における議論の中心は、東京での会議に引き続いて、薬局方の試験法の調和の問題であった。

各極が分担した含量均一性試験法、重量偏差試験法、微生物限度試験法、保存効力試験法、溶出試験法、崩壊試験法+Extractable Volume、不溶性微粒子試験法の8つの試験法に関する調和案の作成状況やその内容に関する議論が行われ、次回のワシントンでの ICH 専門家会議までの調和の作業のスケジュールが決められた。

《含量均一性試験法と重量偏差試験法》

日本側が調和案の作成を担当している。

《経緯》

・第1次案（日局13記載の方法）に対し、PhRMA が3月までに対案を日本側に提示することとされた（平成10年10月のセブリアでの9者会議）。

・PhRMA から対案が提示された（3月の ICH 専門家会議、USP Forum 7月号に記載の予定）。

・この PhRMA の対案を踏まえて、日本側が4月末までに第2次案を作成し配布することとされた（3月の ICH 専門家会議）。

《日本案と PhRMA 案の相違》

	日本案	PhRMA 案
基準値：	表示量	平均含量又は特定の値* ¹
判定基準：	全製剤共通	製剤により異なる* ²

*1 既承認製剤を適合させるため

*2 例：カプセルの判定基準が錠剤より緩い

《第2次案作成の方針》

・PhRMA 案を原則として受け入れる。ただし、錠剤と

カプセルの判定基準を同一とする。

《課題》

JP がない製剤への試験の適用 (USP) の取り扱い
(例：経皮吸収製剤、吸入剤、坐剤)

【溶出試験法】

EU 側が調和案の作成を担当しており、EP から第 1 次案が提示されている。3 月末までにコメントするよう求められている。

《主要な問題点》

- 1) 記載の形式がガイドライン的なものとなっており、日本薬局方の形式に馴染まない。
- 2) 溶出試験の役割が品質管理と製造工程や最終製品の恒常性の確保に限定されており、生物学的同等性の概念について記載されていない。
- 3) 日米欧三薬局方に共通に記載されているパドル法、回転バスケット法及びフロースルーセル法のほかに、日本薬局方に記載されていない新しい試験装置 (Reciprocating cylinder、坐剤試験用のセル) の記載が提案されているが、これらの装置について検討する時間的余裕がないので、当面調和案に記載するのは、すでに三薬局方に共通に記載されている 3 つの方法に限るべきではないか。
- 4) USP の Q 値を基本とする判定基準が提案されているが、統計、規格値設定の面から問題がある。
- 5) 腸溶性製剤の我が国の試験方式 (パラレルテスト) が記載されていない。
- 6) バスケットの網目のサイズが日本薬局方と異なる。

【崩壊試験法】

EU 側が調和案の作成を担当しており、溶出試験と同様、EP から第 1 次案が提示されている。3 月末までにコメントするよう求められている。

《主要な問題点》

- 1) ピーカーのサイズが日局と異なる。

【保存効力試験法】

米国側が調和案の作成を担当することになっていたが、ブリュッセルでの会議において、日本や EU では規格にこの試験を設定した医薬品がないことから、ICH の場で調和すべき試験法のリストからは削除することとされた。

なお、PDG (日米欧三薬局方会議) レベルでの調和

は続けられる。

【微生物限度試験法】

米国側が調和案の作成を担当している。

ごく最近、USP が本試験法の新しい案を提案したが、これが①PDG レベルでの USP 単独の提案なのか、②FDA も含めた ICH レベルでの米国側の提案なのか明確でなかったため、ブリュッセルでの会議においてラポターに確認したところ、USP 単独の提案であるとのことであったため、FDA も含めた米国側としての案を示すように求めた。

こうしたことから、USP の新しい案を FDA の専門家がレビューして米国側としての案を作成し、5 月の中旬までに日本側と EU 側に送付することとされている。1-3-2. ガイドライン本体の内容の検討

ガイドライン本体に関しては、東京会議後に作成されたステップ 2 ドラフト (1998 年 9 月付け修正版) へのコメントを含めたステップ 2 ドラフト (1999 年 3 月付け修正版) に基づいて議論が行われた。

ステップ 2 ドラフト (1998 年 8 月付け修正版) の定期的試験/スキップ試験の項にあった "It should be noted that some regulatory authorities have a GMP requirement for batch by batch laboratory determination of conformance." の記載は、この 1999 年 3 月付け修正版では削除されていたことから、特に議論の対象とはならなかった。このため、記載が大幅に変更された原薬の光学活性及び製剤の溶出試験/崩壊試験に関する部分の検討を次回送りとしたほかは基本的に合意に達することができた。ブリュッセルでの議論の内容を反映した新しいドラフトをラポターが作成し、3 月末までに各パーティに送付することになっている。

上述のように、本ガイドラインが最終合意に達することができるかどうかは、薬局方の試験法の調和が達成できるかどうかにかかっている。次回の会議までに何らかの成果が得られて、ステップ 4 サインオフが行われることを期待したい。

2. 安定性試験ガイドラインの改定

2-1. これまでの経過

安定性試験ガイドラインに関しては、このガイドラインで十分にカバーされていなかった

- 1) 低温保存の場合の試験条件
 - 2) 半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件
 - 3) ブラケットティング&マトリキシング
- の3点について、3極間で共通の認識を得るために非公式会合を開催するなどの努力が払われてきた。

こうした経過を踏まえて、どのような項目についてガイドラインの改定を行うかを検討するための準備会議が平成10年夏に東京のお台場で開催され、ICH 運営委員会に対して表3のような検討対象項目が提示され、了承された。

2-2. ブリュッセルでの専門家会議における議論

今回のブリュッセルでの専門家会議は、改定作業を始めることが決ってから最初の会議であり、表3の検討対象項目のうち、「進行中」及び「次回の会議で」とされていた次の5項目についての検討が行われ、ほぼ合意に達した。次回のワシントンでの専門家会議において、ステップ2のサインオフがなされる見込みである。

- 1) 試験間隔
- 2) 実生産ロットでの試験
- 3) 低温保存の場合の試験条件
- 4) 半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件
- 5) ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消

各項目に関する合意の内容の概略を次に記す：

2-2-1. 試験間隔 (Testing Frequency)

《長期保存条件 (25℃/60%RH) での試験》

変更なし

《加速条件 (40℃/75%RH) での試験》

少なくとも3回 (0、3、6ヶ月)

・3回と4回で意見が分かれたが、全く変化しないものは3回でよいことになった。

・開発段階での経験から、significant change かどうかの判断が必要と予想される場合は、結果の信頼性を保証するのに十分な試験を行う (4回目の試験を行う、あるいは試験する試料数を増やす)。

《中間条件 (30℃/60%RH) での試験》

少なくとも4回 (0、6、9、12ヶ月)

・加速との考えの3回 (0、6、12ヶ月) と室温の上限での試験との考えの5回 (0、3、6、9、12ヶ月) で意見が分かれて、結論が出るまでに時間がかかったが、結局、少なくとも4回とすることで妥協が成立した。

2-2-2. 実生産ロットでの試験 (Production Batch)

1) 承認申請が実生産ロットの長期保存試験及び加速試験のデータに基づいて行われ、承認された有効期間を満たすデータがある場合：

承認後にさらに実生産ロットを用いた試験を行って、承認時のデータと差がないことを確認する必要はない。

2) それ以外の場合：

① 承認申請が実生産以外のロットのデータに基づいて行われた場合：

表3 安定性試験ガイドラインの改定における検討対象項目

項目	作業の内容	重要度	達成目標
・ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消	明確化	高い	進行中
・加速条件での試験間隔	明確化	高い	次回の会議で
・実生産ロットでの試験	明確化	高い	次回の会議で
・低温保存の場合の試験条件			
冷蔵保存の場合	拡張	高い	次回の会議で
冷凍保存の場合	拡張	高い	次回の会議で
・半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件	拡張	高い	次回の会議で
・ブラケットティング&マトリキシング	拡張	高い	一年で
・保存条件のラベルへの表示	拡張	高い	ICH 5までに
・統計処理したデータの解釈	拡張	高い	ICH 5までに
・場所を考慮した安定性試験	新規	高い	ICH 5までに
・ジェネリック製品に必要な安定性試験	新規	高い	ICH 5までに
・ゾーンⅢ & Ⅳの気候条件の地域への拡張	新規	中程度	ICH 5以降
・一部変更申請の試験条件	新規	高い	ICH 5以降

承認後に製造された実生産の最初の3ロットを用いて長期保存試験を行い、承認時のデータと差がないことを確認する必要がある。

② 承認申請時に、上記に加えて、実生産の3ロットの安定性データも提出されたが、承認された有効期間を満たしていなかった場合：

有効期間を満たすまで安定性試験を継続し、承認時のデータと差がないことを確認する必要がある。

3) この実生産ロットを用いて行う実生産ロットの安定性確認のための試験のプロトコールは、ほかに科学的に正当な理由がない限り、承認申請書に記載の安定性試験のプロトコールと同じにする必要がある。

4) 承認申請時の加速試験において significant change が認められている場合：

この実生産ロットを用いて行う実生産ロットの安定性確認のための試験においても、中間的な条件を用いた試験を追加して行う必要がある。

加速条件で試験を行ってもよいが、この試験で significant change が認められた場合、承認申請時に中間的な条件でのデータを提出する場合と同じレベルのデータが要求がされることになる。

2-2-3. 低温保存の試験条件 (Low Temperature)

① 冷蔵保存 (Refrigerated Condition) における試験条件

長期保存試験：5℃±3℃

加速試験：25℃±2℃/60%RH±5%

・6ヶ月の加速試験で significant change が認められなければ、長期保存試験での試験期間以上に外挿した有効期間を設定してもよい。

・3ヶ月の加速試験で significant change が認められなければ、長期保存試験での試験期間に基づいて有効期間を設定する。

・3ヶ月の加速試験で significant change が認められる場合には、有効期間の短縮など、ラベリングの内容に制限を加える。

加速試験による短期のデータも、長期保存試験の条件を逸脱した場合の影響を見るために、承認申請の際に提出する。

② 冷凍保存 (Freezer Condition) における試験条件

長期保存試験：-20℃±5℃

加速試験：5℃±3℃

・冷凍保存の製品の有効期間は、長期保存試験のデータに基づいて設定する。

・5℃保存の短期の安定性データも、長期保存試験の条件を逸脱した場合の影響を見るために、承認申請の際に提出する。

・-20℃より低い温度での保存が必要な製品の安定性試験については、ケースバイケースで行う。

2-2-4. 半透湿性容器に入った液剤、懸濁剤の試験条件 (Low Humidity)

半透湿性容器に入った製品の安定性試験においては、水分ロスと製品の化学的安定性の両方を評価する必要がある。

① 水分ロスについては、下記の条件を用いて評価する：

長期保存試験：25℃±2℃/40%RH±5%

加速試験：40℃±2℃/25%RH以下

・代替法：恒温恒湿器内に保存した試料の水分ロスから、Fick's law に基づいて、長期保存試験及び加速試験における水分ロスを計算する。

・水分ロスに関する significant change：

40℃/25%RH、3ヶ月で5%以上

② 化学的安定性については、他の製品と同様の安定性試験条件で評価する。必要があれば、水分ロスを補正した後に評価する。

なお、今後の検討事項としては、次の項目が予定されている。

・ブラケットティング&マトリキシング

・ゾーンⅢ&Ⅳの気候条件の地域への拡張

・統計処理したデータの解釈

・ジェネリック製品に必要な安定性試験

3. 「ICH ガイドラインと関連情報」のページの作成

インターネットの厚生省ホームページの中に開設した「ICH ガイドラインと関連情報」のページを図1に示す。このページには、ICH の活動に関する解説や最新情報、品質、有効性、安全性の各分野のガイドラインなどが収載されており、このページにアクセスすることにより、ICH の活動に国民の誰もが触れることが



ICHガイドラインと関連情報

[English | Japanese]

ICHガイドラインと関連情報は、厚生省医薬安全局(審査管理課, 安全対策課)からの情報提供を受けて掲載しています。

- > [ニュース](#)
- > [ICHについて](#)
- > [品質\(Quality\)](#)
- > [有効性\(Efficacy\)](#)
- > [安全性\(Safety\)](#)
- > [複合領域\(Multidisciplinary Regulatory Communication\)](#)
- > [M2 ESTR1:医薬品規制情報の電子的伝送標準](#)
- > [複合領域\(Multidisciplinary Regulatory Communication\)M3](#)

● [ICH Home Page](#) ● [ICH-M2 ESTR1](#)

ICH文書の中にPortable Document Format (PDF)が含まれています。この文書を見るには、Adobe Acrobat viewerというソフトウェアが必要です。Acrobatは直接 Adobeのサイトから無料でインストールできます。



[Drug Info Guide Home Page](#)へ  [NIHSホームページへ](#)

更新日：1998年12月17日
国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部 (東京都世田谷区上用第-18-1)

図1 「ICH ガイドラインと関連情報」のページ

できるようにした。

また、品質分野のガイドラインのページを図2に示した。ICH ガイドラインの英文原文とその日本語訳にアクセスできるようになっている。

C. 考察

上述のように、化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン(Q6A)が次回のワシントンでの専門家会議において最終合意に達することができるかどうかは、薬局方の試験法の調和が達成できるかどうかにかかっている。薬局方の調和がなかなか進まないことに、ICH 運営委員会、特に企業側の代表は、強い不信感をもっており、平成10年夏のお台場の会議で合意された6つの試験法の調和のためのスキームがうまく働いて、成果を挙げるができなと、その不信感が

決定的なものとなるおそれがある。

このためには、平成11年4月に東京で開催される日米欧三薬局方会議(PDG)において、薬局方の試験法の調和を推進するための方針を打ち出し、それに沿って積極的に作業を進める必要がある。ICH に対して不満をもつ USP をいかに説得し、10月のワシントンでの専門家会議までの短い期間に、調和の成果をいかに挙げていくか、薬局方の国際調和は非常に難しい局面を迎えている。

日本薬局方としても、こうした国際調和の動きに対応できるような体制を早急に整える必要がある。特に、Q6Aに絡んで調和が要請されている12の試験法については、短時間のうちに調和案や修正意見を作成できるように小回りのきくワーキンググループを企業側の協力も得て設置することが必要であろう。

品質 (Quality)

トピックス	ガイドライン名 (厚生省通知)	ステップ	通知日	日本語	英語
Q1A	安定性試験法ガイドラインについて	5	1994. 4. 21	日	英*
Q1B	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて	5	1997. 5. 28	日	英*
Q1C	新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて	5	1997. 5. 28	日	英*
Q2A	分析バリデーションに関するテキストについて	5	1995. 7. 20	日	英*
Q2B	分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) について	5	1998. 10. 28	日*	英*
Q3A	新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて	5	1995. 9. 25	日	英*
Q3B	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて	5	1997. 6. 23	日	英*
Q3C	医薬品の残留溶媒ガイドラインについて	5	1998. 3. 30	日	英
Q5A	ヒト又は動物細胞由来のバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 (案)	4	1996. 6. 12	-	英*
Q5B	組換えDNAを応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について	5	1998. 1. 6	日	英
Q5C	生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験について	5	1998. 1. 6	日	英*
Q5D	バイオテクノロジー応用医薬品/生物製剤細胞基材の由来及び特性についてのガイドライン	4	1997. 5. 22	-	英*
Q6A	「新原薬及び新製剤の規格：試験方法と判定基準に関するガイドライン」 (案) について	2	1998. 3. 31	日*	英
Q6B	「生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の規格：試験方法と判定基準に関するガイドライン」 (案) について	2	1998. 5. 25	日*	英*

図2 品質分野のICH ガイドラインのページ

バイオテクノロジー応用医薬品の品質確保に必要な試験・評価法とその国際調和に関する研究

研究協力者：早川 堯夫（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長）

要旨

生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品及び生物起源由来医薬品）の品質確保に必要な試験・評価法とその国際調和に関する研究の一環として、ICH のトピックスとして挙げられていた諸課題のうち、Cell Substrate、Specifications（規格）について、日・米・欧各極の関係者と共同して調査研究を実施し、本分野における科学的到達点を明らかにするとともに、ハーモナイゼーションの推進を図るために必要な問題点の抽出、その解決のための方策やプログラムについて検討し、ICH ガイドラインの作成を進めた。その結果、Cell Substrate の ICH 国際調和文書のフォローアップとしてのマイコプラズマ否定試験法を作成した。また、Specifications については Step 4 の段階に達することができた。本ガイドラインは各極の従来のガイドラインにない多くのコンセプトや試験・評価に関する斬新なアプローチが盛り込まれている。

キーワード：バイオテクノロジー応用医薬品、マイコプラズマ試験、特性解析、規格。

(Biotechnology-derived drugs, Mycoplasma testing, Characterizations, Specifications)

A. 研究目的

生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品及び生物起源由来医薬品）の承認規制の技術的課題面での国際的ハーモナイゼーションを推進するために、生物薬品の品質確保に必要な試験・評価法とその国際調和に関する研究を行うことを目的とする。

B. 研究方法

生物薬品分野の品質部門において ICH 4 で Step 4 に達した Cell Substrate（細胞基材）に関する ICH 国際調和文書のフォローアップとしてマイコプラズマ否定試験法を作成する。また、ICH 4 後に残されたトピックスである Q 6 B：Specifications（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の特性解析と規格）について、日・米・欧各極の関係者と共同して調査研究を実施し、本分野における科学的到達点を明らかにするとともに、ハーモナイゼーションの推進を図るために必要な問題点の抽出、その解決のための方策やプログラムについて検討する。これらの成果を踏まえて ICH ガイドラインを作成する。

C. 研究結果

1. バイオテクノロジー応用医薬品及び生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験の作成

ICH 4 で Step 4 に達した Cell Substrate（細胞基材）に関する ICH 国際調和文書のフォローアップとしてマイコプラズマ否定試験法を作成した。わが国におけるマイコプラズマ試験のあり方について、ICH 4 後も各関係研究者を交えて検討を重ね、試験内容の詳細な詰めを行い、成案を得た。本案は、日本薬局方の参考情報に収載すべく、現在、日本薬局方フォーラムに掲載して最終的コメントを求めている段階である。その内容の要点は次のとおりである。1) ICH ガイドラインで規定された「医薬品製造のための細胞バンク及び培養後の細胞」を対象とした。2) 「培養法」及び「指標細胞を用いた DNA 染色法」を基本とした。3) ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による検出法が適正に活用できる方向があることを盛り込んだ。4) 米国 FDA 指針 (PTC) 及び Ph. Eur. の内容と可能な限りの整合性をとった。

2. Specifications

生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品及び生物起源由来医薬品）の規格についての本課題は、1996年5月サンフランシスコでの専門家会議で本格的討議が開始された。その後、1996年9月アヌシー、1997年1月サンフランシスコ、同年3月成田、同年7月ブリュッセルでの専門家会議において直接討議するとともに、その間は各極、各関係団体の専門家がそれぞれに調査研究し、文書での往復を通して意見交換するという形で検討を重ねてきた。国内的には頻繁に関係者との議論を行いながら活発な研究活動を展開させてきた。その結果、本 ICH ガイドラインは1998年2月ワシントンでの専門家会議で Step 1/draft 8 を経て Step 2 へ達した。ただし、この Step 2 は、大きな問題点は解決したとの趣旨で合意されたものであった。細かな詰めは Step 3、Step 4 の課題として残されていた。

1999年3月ブリュッセルの専門家会議では、Step 2 文書について各極で行ったコンサルテーションの結果、専門家会議に寄せられたコメント（MHW から約45、FDA から約135、EC から約50のコメント）をもとに、Step 4 に向けた討議を行った。本報告では、そのうちの主要なコメントを説明するとともに、Step 4 文書においてなされた主な変更点について報告することとする。

Step 4 ガイドラインの正式タイトル名は、Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (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規格及び試験方法) である。主要な項目は、1) 目的、背景、適用範囲、2) 規格及び試験方法設定に際して一般に考慮すべき事項及び概念、3) 品質確保のための方策全体における規格及び試験方法の位置づけ、4) 原薬及び製剤での規格及び試験方法の項目、5) 用語、6) 理化学的解析法と不純物に関する付録、である。

2.1 本ガイドライン全体にわたるコメントと改定内容の概要

1) Step 2 文書では、EWG による署名後、FDA ラポーターが最終編集する過程で、“ICH guideline” という表記がことごとく “ICH guidance” という表記に書き換えられていた。MHW はこれをもとの表記にするようコメントし、すべて “ICH guideline” と書き改められた。

2) 従来 ICH ガイドラインに共通して用いられてきた表現方法として、“and/or” の意味で / (スラッシュ) が用いられてきた。しかしながら、FDA の法律家からのコメントとして、and と or を明確に区別するようという指摘がなされた。そこで本ガイドラインでは、表題の Biotechnological/Biological を除いて “/” を “and”、“or”、“and/or” のいずれかに置き換える作業を行った。

3) その他、本ガイドライン全体にわたって用いられていた “justified” という言葉を “supported” あるいは “rationale” に置き換えたいとのコメントが FDA から事前に提案されていたが、これについては FDA 自らが提案を取り下げ、Step 2 文書からの変更はなされなかった。

2.2 各章へのコメントと改定内容の概要

2.2.1 第一章：目的、背景、適用範囲

本ガイドラインの趣旨、目的は、新たに上市を目指す生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品又は生物起源由来医薬品）の規格設定やその根拠が可能な限り国際的に共通なものとなるように、その一般原則を示すことにある。

ガイドラインの適用範囲は、高度に精製され、適切な一連の分析法を用いて特性解析され得るポリペプチド、タンパク質及びその誘導体などとなっている。本ガイドラインの内容は組織あるいは血液から取り出された生物薬品にも適用可能であるが、個々の製品の適用に関する適否については各規制当局と個別に相談する必要がある。

ガイドラインの導入部分であるこの章の変更点の第一は、ICH ガイドラインについて提案された共通フォーマットに従い、再編集することであった。すなわち、Step 2 文書では前書きに記述されていた背景説明を2番目の項目：背景 (Background) として取り込み、目的 (Objective)、背景 (Background)、適用範囲 (Scope) の3項目による構成とした変更である。

その他の主な問題としてはまず、“specifications (規格)” の定義が論議的となった。Step 2 ガイドラインでは「規格」は “Specifications are legally binding quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities.” と定義されていた。しかし FDA の法律家から “legally” の削除を求めたコメントが寄せられた。この表現は “Specification”

が新薬の製造承認において法的拘束力も持つものであることを明確に表すものとして、法的拘束力を持たずメーカー独自に設定する“Action limit”等との違いも意識して、Step 1 の論議の中で採用され、専門家会議の中では深く浸透し、Step 2 でも合意に達し、FDA の法律家のチェックも受けていた表現であった。“binding”という単語には「束縛する」という意味が含まれているとはいえ、legally を削除すると「法的な」というニュアンスが失われる可能性を考慮し、MHW は 1. legally を残す、あるいは、2. 表現を変更する、という 2 つの選択枝を提案した。FDA は 2 日間にわたり本国と連絡を取り合い協議し、また、Q6 A、Q6 B 専門家会議の合同協議も行った。その結果、後者の方法が採用され、“Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.” という表現とすることになった。

次に、Specification の位置づけに関する記述、“Specifications are one part of a total control strategy designed to ensure product quality and consistency. Other parts of this strategy include thorough product characterization during development, upon which many of the specifications are based, a validated manufacturing process, raw materials testing, in-process testing, stability testing, etc. (規格は、製品の品質と恒常性を保証するためにデザインされた方策全体の一部である。その他の部分としては、規格設定上のきわめて重要な基盤となる開発時における製品の特性解析、検証された製造工程、原材料の試験、工程内試験、安定性試験等がある。)”において、品質確保上重要な要素である GMP に関する記載がなされていなかった。そこで MHW は、“adherence to Good Manufacturing Practices,” という一文を追加挿入することを提案した。その結果、“Specifications are one part of a total control strategy designed to ensure product quality and consistency. Other parts of this strategy include thorough product characterization during development, upon which many of the specifications are based, adherence to Good Manufacturing Practices, a validated manufacturing process, raw materials testing, in-process testing, stability testing, etc.” という表記に書き改められた。

2.2.2 第二章：規格及び試験方法設定に際して一般に考慮すべき事項及び概念

本ガイドラインにおいては、規格及び試験方法設定に際して一般に考慮すべき事項及び概念として、1) 製品の特性解析、2) 標準品や標準物質、分析法バリデーションに関する考え方、3) プロセスコントロール、4) 薬局方規格等の活用、5) 出荷規格と有効期間内規格、6) 統計、が挙げられている。これらのうち、ガイドラインの趣旨に変更が生じるようなコメントが寄せられた 1)、および 3) につき、以下に述べる。

1) 製品の特性解析

まずこの章全体に関わる問題としては、「バイオテクノロジー応用製品の領域では新しい分析技術の開発改良が続いており、規格および試験法においても、適切であれば新しい方法を積極的に採用する」ことを推奨する立場から、“不純物 Impurities” の項で、分析に関して記載されていた“New analytical technology and modifications to existing technology are continually developed and should be utilized when appropriate.”という一文をこの項においても記載することとした。

Step 2 文書において、生物活性については、“Although mimicking the biological activity in the clinical situation is not necessary, a correlation between the expected clinical response and the activity in the biological assay should be established. (臨床の場での生物学的活性を模倣する必要はないが、臨床上期待する反応と生物学的試験における活性との相関は確立しておく必要がある)”という記述がなされていた。しかしながら、製品によっては生物活性試験の活性値と臨床効果との相関をとることは必ずしも容易ではない。そこで、原文が過度の要求となることを懸念した MHW からのコメントを採用し、“Mimicking the biological activity in the clinical situation is not always necessary. A correlation between the expected clinical response and the activity in the biological assay should be established in pharmacodynamic or clinical studies.” という表現に変更された。

純度に関する記述では、まず EU から、“Due to the unique biosynthetic production process and molecular characteristics of biotechnological and biological products, the drug substance can include several molecular entities or

variants. When these molecular entities are derived from anticipated post-translational modification, they are part of the desired product.” の文中にある “they are part of the desired product.” の表記を、“they may be part of the desired product.” とするようコメントが出された。FDA も一時この意見に同調する気配を示した。しかし、MHW は、これに強く反対した。

その理由は次のようなものであった。今回の ICH 文書を作成するにあたって、最もキーポイントになったのは、生体によって生産される製品でかつタンパク質であるという特徴を踏まえたときの、医薬品原薬の基本成分となる目的産物あるいはいわゆる有効成分とは一体どのようなものとして定義すればよいかということであった。この点が定まらなるとあらゆる議論が始まらないからである。これは、バイオテクノロジー応用医薬品特有で不可避的な翻訳後修飾や一部構造の変化による不均一性をどのようにとらえ、取り扱うかという課題でもあった。

多くの論議の結果、Step 2 では、次のような問題整理をした。①DNA 塩基配列から理論的に想定されるタンパク質及び糖鎖付加など予期した翻訳後修飾で得られたタンパク質並びに活性成分を得るために意図的に必要な加工をして得られたタンパク質を目的産物 (desired product) とする。②目的産物に由来する物質を 2 つのカテゴリーに分ける。一つは目的物質と同等の生物活性を持ち、かつ安全性上の問題が無いとみなされるもので、これを product-related substance と称し、有効成分の一部とみなす。もう一つは生物活性、薬効、安全性などの点で目的物質と同等とはみなされないもので、これを product-related impurities と称し、有効成分とは明確に区別する。糖タンパク質における糖鎖の不均一性による heterogeneity に関しては、その糖鎖の存在が生物活性面や安全性上からみて明らかに望ましくないとされるもの以外は、目的産物であり有効成分となるとして整理する。

すなわち、タンパク質性医薬品が持つ固有で不可避的な不均一性を包含できる唯一の実際的かつ論理的な概念として “desired product” という用語が創りだされ、その定義がなされたのである。ここでは前掲の表記、“anticipated post-translational modification” という中の

“anticipated” という表現に深く、重い意味がある。まずは “anticipated” を文字通り受け取る必要がある。そのことの不確かさ、是非は論じない。もし、これを論じようとするれば、翻訳後修飾を受けたどのような生産物なら是で、どのような生産物なら非であるという判断基準があらかじめ用意されていなければならないことになる。しかし、それは理論的にも実際的にも不可能である。周知のように、目的遺伝子を挿入した形質転換細胞内あるいは目的遺伝子があらかじめ存在する細胞株にあって、当該遺伝子の発現産物であるタンパク質部分の構造については事前に予測することが可能である。しかし一方、どのような翻訳後修飾が起きるかについて予測することは、現在の知識では不可能である。仮に非常に多様なグリコフォームの集合体である糖タンパク質を組換え技術で生産するという例を考えると、どのような翻訳後修飾、すなわち糖付加を受けるかは、動物種、細胞のタイプ、導入遺伝子 (遺伝子発現構成体)、導入遺伝子が体細胞染色体のどの部位に挿入されたか、発現タンパク質部分、細胞培養条件、などさまざまな因子によって支配される。極端には、同一実験者が、同一の CHO 細胞に同一遺伝子発現構成体を導入して組換え体細胞を構築し、同一の手順でクローニングし、同一の細胞培養条件で培養するという手順を同様に繰り返したとしても、糖鎖付加に関しては同一の糖タンパク質 (グリコフォームの集合体) を生産するクローンを得ることは困難である。すなわち、全く同一の翻訳後修飾は期待できない。遺伝子発現構成体を体細胞染色体の全く同一の位置に挿入する技術は未だ完成していないし、外来遺伝子が近傍にしろ、遠隔にしろ体細胞染色体に挿入された場合、糖鎖合成や修飾に係わる酵素がどのような影響を受けるかについては、全く解明されていないので、翻訳後修飾を人為的に制御することはできないのである。その意味では、“anticipated post-translational modification” という中の “anticipated” に対する確たる判定基準は存在しない。それでは、“anticipated” とはどのように具現化されるのであろうか。これには、遺伝子発現構成体、医薬品生産細胞株、培養条件などを選択する際に、当然、従来からの多くの知識や経験、予備的検討などを総合して適切と思われる選択をすることになるが、その延長線

上に具現化するであろうものが“anticipated”であると答える他ない。それはやや概念的な部分を含むものであって、厳密な科学的基準ではない。明らかな異常事態は起こらない選択をした結果としてある“anticipated”である。

一方、最終的に得られた精製タンパク質中に多種多様に存在し分布するどのようなグリコフォームならば、すなわち期待されたものであり、どのようなグリコフォームなら非であるかということに関しても、各グリコフォームを分離し、試験・評価することは、現在の科学技術水準では不可能である。また、糖タンパク質の場合、医薬品原薬としての立場から考えるとグリコフォームのレベルにまで細分して考える必要はない。医薬品としての品質確保上からみて実際的に重要なことは、分子集合体としての不均一性が終始一貫して恒常的に保持されていることである。

EUの指摘の問題点は、第一に、“desired products”や“anticipated”を現実には解析可能な評価対象や判断基準の対象としようとしたことである。これらは完全な解析が結局は不可能なものであり、かつ、論理的概念の部分がある程度含み、厳密な判断基準の設定が困難なものである。この論理的概念部分は、解析不可能であることを前提とした上で、解析可能な部分に関してのみ評価するという切り分けをするべきであったのにできていなかった。第二の問題点は、膨大な論議の果てにやっと創出した論理的概念を、“they may be”と“あいまい”なものにすることによって、次の論理展開や科学技術的対応を閉ざしてしまうことである。すべての議論や思考の出発点となった論理的概念の基盤が崩れれば、本 ICH 文書は改めて全面的に書き直さざるを得ず、しかも出発点の“あいまい”さのためにそれ以降の展開はできず、無理に進めても迷走するのみで合意できる論理的帰結には至らなかったであろう。出発点を“they are”と断じること、論理的帰結、科学的解決に至ることができる。

MHW は、1) 評価できるものとできないものが混同されている、2) 概念としての“anticipated”と、品質評価、非臨床評価、あるいは臨床評価のような実際の評価作業を行った結果としての“anticipated”が混同されている、という論拠を中心に変更には同意できない

ことを説いた。本来、この論理は、Step 2 に至る間に各極 EWG 間では十分理解、浸透しているはずであった。論議の中で、かつて EWG の議論に参加していたメンバーは次第にこの点を再認識することとなった。結局、EU 及び FDA は MHW の説明を理解し、この項は原文のままとなった。

一方、引き続いての表記、“When variants of the desired product are formed during the manufacturing process and have properties comparable to the desired product, they are considered product-related substances and not impurities (目的産物の変異体が製造工程中で形成されかつ目的産物と同様の特性を持つならば、それらは成分関連物質と考え、不純物とはしない)”については、‘変異体は貯蔵中にも生成する可能性がある’との MHW からのコメントに従い、“When variants of the desired product are formed during manufacturing process and/or during storage and have properties comparable to the desired product, they are considered product-related substances and not impurities.”に変更された。

不純物に関しては“When adequate quantities of impurities can be isolated, the identity of these materials should be determined as a minimum requirement and, where possible, their biological activities should be evaluated. (十分量の不純物が単離できれば、最低限それらの物質を同定する必要がある。可能ならば、その生物学的活性を評価する)”となっていたが、MHW は不純物の同定は非常に困難なことが少なくない、という理由から表現の修正を求めた。その結果、“When adequate quantities of impurities can be generated, these materials should be characterized to the extent possible and, where possible, their biological activities should be evaluated. (十分量の不純物が生成するような場合には、可能な範囲でそれらの物質の特性解析を行う必要がある。できれば、その生物学的活性を評価する)”となった。

その他プロセスコントロール関連の「工程内規格値」及び「Action Limit: 処置基準値」に関する記述については、各局から記述の再整備を求めるコメントが寄せられ、内容に変化は伴わないものの、より理解しやすい記述にするために表現の訂正が多くの部分でなされた。

2.2.3 第三章：品質確保のための方策全体における原薬及び製剤の規格及び試験方法の位置づけ

本ガイドラインでは品質確保のための方策全体における原薬及び製剤の規格及び試験方法の位置づけについては、プロセス評価と工程内管理試験と合わせて相互補完的に考える方向を明確に打ち出した。

しかし、このことを謳った一文“The setting of specifications for drug substance and drug product is part of an overall control strategy which includes control of raw materials and excipients, in-process testing, process evaluation /validation, stability testing and testing for consistency of lots. (原薬及び製剤の規格の設定は、原材料及び添加剤の管理、工程内試験、工程の評価・バリデーション、安定性試験、ロットの恒常性についての試験などを含めた全体的な管理方策の一部である。)”には、第一章の場合と同様、GMP に触れる表現がなかった。

そこで、GMP が品質確保の方策の一部である旨の表現が挿入され、“The setting of specifications for drug substance and drug product is part of an overall control strategy which includes control of raw materials and excipients, in-process testing, process evaluation or validation, adherence to Good Manufacturing Practices, stability testing and testing for consistency of lots.” となった。

なおこの点も含めて、原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定は、製造方法、製品の安定性、非臨床安全性試験や臨床試験、分析法と密接に関連しており、これらの要素を考慮しながら設定して行くべきことが改めて確認された。

2.2.4 第四章：原薬及び製剤での規格及び試験方法の項目

Step 2 ガイドラインでは、原薬及び製剤での規格及び試験方法の項目については、どのような製品にも一般的に盛り込まれるであろう主要項目を例示し、必要な解説をすることとなっていた。原薬にあつては、外観/性状、確認試験、純度試験/不純物、力価、質量などが具体的項目として挙げられている。ただし、力価試験については、製剤で適切に実施される場合、原薬段階では理化学試験や半定量的な生物活性試験で評価してもよいとされている。また、力価試験がきちんと定

量的に実施される場合には、質量に関する定量試験の実施は必要としないとされた。製剤では、外観/性状、確認試験、純度試験/不純物、力価、質量などの項目に加えて pH や浸透圧などある種の製剤での一般的品質指標に関する項目、製剤機能試験その他製剤に特有な事項に関する試験の実施が例示されている。

Step 4 ガイドラインを完成させるにあたって、以上の内容、構成には変更がなかった。しかし部分的記述の修正が行われた。

まず、原薬における純度および不純物試験に関する記述の不純物の項において、“The choice and optimization of analytical procedures should focus on the separation of the desired product and product-related substances from impurities. (分離分析法を選択し条件設定する場合には、目的産物及び成分由来物質と不純物との分離を考慮すべきである)” との表記を EU が“The choice and optimization of analytical procedures should focus on the separation of the desired product from product-related substances and from impurities. (分離分析法を選択し条件設定する場合には、目的産物と成分由来物質との分離、並びに目的産物と不純物との分離を考慮すべきである)” と修正するよう提案があった。

しかし、MHW は、修正により意味が変わること、不純物の項における原文の記述は正しいと主張し、もし EU の趣旨を活かすなら総論の部分に表記すべきことを提案した。その結果、総論に EU 案文が付け加えられることとなった。

一方 “These impurities should be minimized by the use of appropriate well-controlled manufacturing processes.” との下線記述部分に対して、EU から “validated manufacturing processes” に変更するようコメントが寄せられた。しかし、我が国においては製造承認申請段階ではフルスケールレベルの製造工程のバリデーションデータは必要ないという制度上の違いがあること、この点は draft 5 から draft 6 の段階で合意改定された箇所であることを再度強調したところ、我が国の主張に沿ってこの修正要求は却下された。

製剤における純度および不純物試験に関する記述部分では、貯蔵段階での不純物の生成に関する記述が2カ所抜けているとの MHW のコメントに従った修正が

行われた。

さらに、“When an appropriate potency assay is used for the drug substances, an alternative method (physicochemical and/or biological) may suffice for quantitative assessment of the drug product. (原薬に関して適切な効力試験が用いられている場合、製剤の定量的評価は理化学試験あるいは生物学試験である代替試験で十分である)”旨の記述には、MHW のコメントを FDA が後押しする形で、“However, the rationale for such a choice should be provided.” の一文が付け加えられた。

2.2.5 用語

Step 2 ガイドラインでは heterogeneity を有することが特徴である生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品)における目的産物 (Desired Product) とは何か、“Contaminants”、“Product-Related Substances”、“Product-Related Impurities”、“Reference Standard”、“In-House Primary Reference Material”、“In-House Working Reference Material”、さらには “Potency” の定義などを含めて、新たな概念と国際的合意に基づいた19の用語が定義された。このうち、“Raw materials” については Glossary に載せるまでもないことを理由に削除した。その他すべての用語について主に細かな表記上の再整備を行った。

ただし、目的産物にあたる “Desired Product” の定義については Step 2 ガイドラインでは “The protein which is expected from the DNA sequence and anticipated post-translational modifications (including glycoforms) and intended downstream processing necessary to produce an active biological molecule. (目的産物とは、DNA 塩基配列から期待されるタンパク質、あるいはしかるべき翻訳後修飾 (グリコフォームを含む) から期待されるタンパク質、あるいはまた生物活性分子を生産するのに必要な意図的な加工操作から期待されるタンパク質である)” となっていたが、モノクローナル抗体がこの定義にあてはまりにくいという FDA や EU からの指摘があり、従来の文章を(2)とし、その前に、“(1)The protein which has the expected structure,” の一文を加えるという定義の拡大を行うことによって合意を得た。

また、“Drug Substance (原薬)” の説明の中に “It may also contain excipients and other components such as

buffers” という記述がなされていたが、excipients に buffer が含まれるか否かが議論され、MHW の提案した “It may also contain excipients including other components such as buffer” という表現に修正された。

さらには “Process-Related Impurities (製造工程由来不純物)” の定義において、細胞基材由来不純物の例示として host cell proteins, host cell DNA を加えた。“Product-Related Impurities” では、例示として新たに precursors を挙げるとともに、“Product-Related Substances (成分由来物質)” では製造中あるいは貯蔵中に生成する物質である旨の記述 “formed during manufacture and/or storage” を加えた。

その他本文中の定義および説明との整合性をはかるための記述の修正を行った。

2.2.6 付録

付録は、理化学試験法の例示、および不純物に関する解説からなっている。前者については、細かな表記上の整備がいくつかなされた。後者の不純物の解説部分については、記述内容の大幅な再整理がなされた。

理化学試験法では、アミノ酸組成試験に関する記述において “The overall amino acid composition is determined using various hydrolytic and analytical procedures, and compared with the amino acid composition deduced from the gene structure for the desired protein, or the natural counterpart, if considered necessary, taking account the size of the molecule. (全アミノ酸組成は、分子の大きさに配慮しながら、種々の加水分解法及び分析方法により決定し、それを目的産物の遺伝子配列から推定されるアミノ酸組成と比較する。また、必要と考えられる場合には、それに対応する天然型 (タンパク質) のアミノ酸組成と比較する。)” という説明がされていたが、“taking account the size of the molecule” については言及する必要がないという EU からの指摘が採用され、削除された。

比吸光度に関する記述では、“The extinction coefficient is determined using UV/visible spectrophotometry on a solution having a known protein content as determined by techniques such as amino acids composition analysis or nitrogen determination, etc. (比吸光度は、タンパク質濃度が既知の溶液を試料として、紫外可視分光光度法によ

り決定する。このタンパク質濃度は、アミノ酸組成分析又は窒素定量法等の方法により測定して得たものである。)にFDAからのコメントに従って、さらに“*If a UV absorption is used to measure protein content, the extinction coefficient of the particular product should be used*”という比吸光度を利用した紫外分光光度法によるタンパク質濃度測定法に関する説明文が付け加えられた。

不純物に関する付録では、Process-related impurities (工程由来不純物)の項において、MHWは、Step 2 文書の改定案として、1) テキスト中にウイルス等 Contaminants に関する記述があるので表題にそのことを示すべきである、2) 細胞基材由来のDNAあるいはタンパク質等の検出方法に関する問題とクリアランス試験に関する問題とを区別整理して記述すべきである、とのコメントを出した。関連してFDAから、1) 細胞基材由来タンパク質の試験方法をより一般的に記述すること、2) クリアランス試験により細胞基材由来のDNAあるいはタンパク質等が適切に除去できることを示せば、製品レベルでの規格からこれら不純物に関する規格設定が不要になる場合もあることを記述すること、また、EUからウイルスクリアランスに関する記述には、意図的に用いたウイルスの他に外来性及び内在性ウイルスの件も含めておくこと、などのコメントが出された。Step 4 文書では、これらのコメントを盛り込んだ記述に書き改められた。

また、Product-related impurities (製品由来不純物)の項において、MHWは、Step 2 文書において、ア) product-related impurities の分離や特性解析に関する一般論、イ) 製造過程や保存中にそれなりの量生成する分解・変化物についての適切な規格設定と試験に関する一般的記述、ウ) 予測される分解・変化物の例示と解説、分析法の例示が混然としている点を指摘し、再整備案を示した。Step 4 文書では、MHWのコメントに沿った再整備をした記述に書き改められた。予測される分解・変化物としては、Truncated form (切断体)、その他修飾体(デスアミド体、異性体、ミスマッチS-S体、酸化体、糖鎖付加やリン酸化の変化物等)、Aggregates (凝集体)に分類、例示し、それぞれのカテゴリー別に用いられる分析法についても例示した。

D. 考察

タンパク質性生物薬品の規格に関するICHガイドラインは、1996年5月サンフランシスコでの専門家会議で本格的討議が開始されて以来、2年10ヶ月を経た1999年3月ブラッセルの専門家会議においてStep 4に達した。

本ガイドラインのStep 2までのレポートはEFPIAとFDAであり、Step 4までのレポートはFDAであった。しかし、MHW/JPMAの本文書の完成に向けての貢献度はきわめて高かったと考えられる。

今回のICH文書を作成するにあたって、最もキーポイントになったのは、生体によって生産される製品でかつタンパク質であるという特徴を踏まえたときの、医薬品原薬の基本成分となる目的産物とは一体どのようなものとして定義すればよいか、あるいは従来いわゆる有効成分として称されていたものをタンパク質性生物薬品の場合、どのような成分構成のものと考えべきかということであった。この点が定まらないとあらゆる議論が始まらないからである。これは、1) 従来バイオアッセイによる生物活性でほとんど包括的にその品質・特性が規定されていた生物薬品について、今日の理化学的技術によって識別可能な分子レベルでどう捉え直し、識別されたこれらの分子を生物活性との関係でどう有効成分と不純物に割付け直すかという課題であった。また、2) バイオテクノロジー応用医薬品特有で不可避的な翻訳後修飾や一部構造の変化による不均一性をどのようにとらえ、取り扱うかという課題でもあった。

わが国から提案した問題整理は、①DNA塩基配列から理論的に想定されるタンパク質、及び糖鎖付加など予期した翻訳後修飾で得られたタンパク質並びに活性成分を得るために意図的に必要な加工をして得られたタンパク質を目的産物(desired product)とする。②目的産物に由来する物質を2つのカテゴリーに分ける。一つは目的物質と同等の生物活性を持ち、かつ安全性上の問題が無いとみなされるもので、これをproduct-related substance と称し、有効成分の一部とみなす。もう一つは生物活性、薬効、安全性などの点で目的物質と同等とはみなされないもので、これをproduct-related impurities と称し、有効成分とは明確に区別する。糖タ

ンパク質における糖鎖の不均一性による heterogeneity に関しては、その糖鎖の存在が生物活性面や安全性上からみて明らかに望ましくないとされるもの以外は、目的産物であり有効成分となるとして整理する、というものであった。

結局、ICH ガイドラインは、タンパク質性生物薬品における生物活性と理化学的特性との多様な関係を医薬品品質評価の立場から科学的合理性に基づいて識別したり統合したりする概念、並びに生物薬品が持つ固有で不可避的な不均一性を包含できる唯一の実際的かつ論理的概念としてわが国が中心となって提唱したものを、すべての議論や思考の出発点及びベースにすることによって作成された。

ICH ガイドラインは、こうした新たな概念を創出する一方で、これらの問題への実際の対応策についての提言を行っている。すなわち、heterogeneity に関連して最も重要なことは、ロット間での恒常性を維持すること並びに臨床や前臨床で用いられたものと heterogeneity のパターンに関して同等性を担保することであると提言している。また、product-related substance と product-related impurities については、必要に応じて、製品中の存在限量に関する適切な規格を定める必要があることを提言した。そのことによって、例えば、product-related substance を有効成分として含めるという生物活性と理化学的特性との多様な関係を超克するための概念が一方的に解釈され、品質確保という現実的目標から逸脱することのないようにしている。こうした論理と現実を調和させる構成は、わが国からの提言によるところが大きかったと思われる。

標準品や標準物質について ICH ガイドラインは、まず、WHO や各極の公的機関が確立したものと、各メーカーが確立したものに分け、前者を標準品 (Reference Standard)、後者を自家標準物質 (In-House Reference Material) と称することとしている。各メーカーは、医薬品の開発に当たって既に標準品が存在していればこれを用いて“自家標準物質”を設定することになる。しかし、開発当初には公的標準品が確立していないケースも多い。このような場合は、独自に適切に特性解析した“自家一次標準物質 (In-House Primary Reference Material)”を確立する必要がある。これをもとに、ルー

チンの品質管理用として、試験目的とする特性に着目した“自家作業用標準物質 (In-House Working Reference Material)”を設定することになる。こうした概念の提言及び表記案の提出はすべてわが国からなされたものである。

プロセスコントロールについては、各極の承認制度の違いもあって、本文書にどのような内容で記載するか、すなわちどのような内容を規格と関連した技術的要求とするかに関して長期間にわたる多大な議論があった。米国及び EU では、医薬品申請時に実生産スケールでの process validation に関わる全てのデータを提出することを義務づけており、本ガイドラインにもこの考え方を含めることを要求していた。一方わが国では、①欧米流の process validation は承認後に行う作業に関連する事項であり ICH の本来の目的である申請時に必要なデータではないこと、また、②わが国では申請時に実生産スケールでのデータを提出する必要がないこと、③本文書は製品の規格及び試験方法等に関わるプロセスコントロールについて述べるのが目的であること、すなわち精製工程における不純物や有害因子の除去と工程内管理試験が議論の対象であり、製造手順や装置等に関わるバリデーションを議論しているのではないことなどを説明し、これらと概念的/内容的に異なる process validation という用語の使用を避け、process evaluation といった概念を用いるよう提案した。後者は、Q 5 A の Viral Safety Evaluation で採用されている概念であり、製造・精製工程により不純物や有害因子が許容できるレベルにまで除去されているか、またその恒常性があるかを評価し、その結果を受けて製品段階での規格の設定の必要性や規格値を決めたり、あるいは適切な工程内試験や規格を設定することを考え方の基盤としている。議論の最終結論としては、process validation という用語は用いず、process evaluation の概念に沿った形の内容を記述した案が受け入れられることになった。しかし一方で、欧米では現実に実生産スケールでのデータの提出が既成の事実としてあることや、わが国でも品目としての審査が終了し承認された後には実生産スケールでのデータをとることになっていることから、この概念をそれぞれの極の実情に合わせた形で適用する旨も記載されることになった。