

性試験ガイドライン（Q1A）に反映する作業が行われた結果、ステップ2文書がまとめられ、日米欧の行政当局ならびに業界団体の6者によるサインオフが行われた。

- ①加速試験の条件とその試験間隔
- ②実生産ロットでの試験の扱い
- 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

上記の事項に関するQ1Aの改正に関しては、各極で内示が行われている段階であり、平成12年7月にブリュッセルで開催される専門家会議において、最終合意に向けての検討が行われる予定となっている。

平成12年2月の東京での会議では、⑥ブラケットティング&マトリキシング、ならびに⑦統計処理したデータの解釈についての検討が行われたが、⑦が⑥の前提となるので、この両者を絡めて議論すべきであるとのFDAの主張と両者を切り離して議論すべきであるとのEFPIAの主張が対立しており、合意までにはまだ時間がかかる見込みである。

5. 薬局方の国際調和（研究協力者 武田 寧研究報告書参照）

日米欧3薬局方の国際調和は、薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group、PDG）によって、医薬品添加剤各条、一般試験法および生物製品関連試験法について進められているが、その成果については薬局方利用者から高い評価を得ているとは言えず、より実効を伴う調和が求められている。そこで、薬局方の国際調和の現状と今後の動向を整理し、薬局方利用者の評価を十分に得られる成果をあげる方策として、

- ①薬局方の国際調和の方針の見直し
- ②薬局方の調和手順の見直し
- ③事務手続き手順の明確化
- ④調和項目の整理と優先項目の選定
- ⑤日本薬局方の今後の対応

について考察した。薬局方の国際調和に参画している各薬局方の現状に則した柔軟な理解と協力、ならびにそれに呼応した日本薬局方の組織的な対応により、内外の要請に十分に応えうる「21世紀の薬局方国際調

和」が展開されることが期待される。

6. ICHホームページの構築（分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照）

インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）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（<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>）を設けて、このページにアクセスすることにより、国民が誰でもICHの活動に触れることができるようにしている。平成11年度には、下記の各項目に関して、ICHの活動やガイドラインの合意に伴うファイルの新規または追加の掲載や更新の作業を行った。なお、「医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究報告書」の項目は、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにしたものである。なお、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページから入る形になっていたが、今回、これをトップページから直接入る形に改めた。

- ・ニュース
- ・医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究報告書
- ・品質（Quality）
- ・有効性（Efficacy）
- ・安全性（Safety）
- ・複合領域（M1～M4）

D. 考察

Q6A関連の薬局方試験法の調和の進展と日本側の貢献

昨年度の報告書には、『Q6Aがステップ4に達することができるかどうかは、薬局方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、成果を挙げることはできないと、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、PDGが薬局方の試験法の調和を推進する方針を打ち出し、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。』と薬局方の調和に悲観的な見方をしていたが、平成12年2月の東京での専門家会議において、調和が特に困難と考えられていた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法ならびに崩壊試験法の4つの試験法の判定基準が一挙に合意に達するという大きな成果が得られたことは、そうした悲観的な見方を吹き飛ばし、その将来に希望を抱かせるものであった。

このように状況を好転させることができた背景には、日本側が調和に向けての方向性を打ち出す役割を積極的に果たしてきたことがある：

まず、平成10年夏の東京での専門家会議において、日本側の提案により、「判定基準絡みの5つの試験法を各極が分担し、各地域で行政当局、企業側、薬局方の3者がタスクフォースをつくって、分担した試験法の判定基準に関する調和案を作成し、それをICHの専門家会議で検討する」という従来のPDGによる調和の枠を超えた新しい調和の枠組みが作られたことが挙げられる。その後、紆余曲折はあったものの、結局、この

枠組みが有効に働いたことが、調和が特に困難と考えられていた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法ならびに崩壊試験法の4つの試験法の判定基準の合意という大きな成果を産んだものと考えられる。

これとともに、分担研究者らが、本研究に基づいて、含量均一性試験法と重量偏差試験法については日局13の判定法を基本とすべきこと、溶出試験法については、当面、USPのQ値を用いる判定法を基本とすべきことなどの提案を積極的に行い、これらの試験法の調和の方向性を具体的に示して、合意の達成に貢献したことを挙げるができる。

このような新しい調和の枠組みができたことは、これまで壁とされてきた薬局方の調和の課題を乗り越える展望が切り開かれたものとして評価される。すなわち、これまでPDG任せでなかなか進まなかった薬局方に関する調和についても、必要に応じてICHの場で検討して解決を図るという形が採られるようになるものと思われること、ならびにPDGにおける国際調和の検討作業自体にも大きなインパクトを与え、その調和が促進される契機となり得るものと思われる。

日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたもの とするための検討 ICHホームページの構築

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：岡田 敏史（国立医薬品食品衛生研究所大阪支所長）
森川 馨（国立公衆衛生院衛生薬学部）
田中 良治（大阪府保健衛生部薬務課）
鈴木 正広（静岡県健康福祉部薬事指導室）
野田 和昭（東京都衛生局薬務部薬事指導課）
勝俣是五郎（日薬連薬制委員会（大薬協薬事法規研究委員会副委員長））
橋本 治（日薬連薬制委員会（東薬工薬事法規委員会副委員長））
黒河内雅夫（日薬連薬制委員会（東薬工薬事法規委員会））
栗本 雄三（日薬連薬制委員会（大薬協薬事法規研究委員会））
長江 晴雄（日薬連GMP委員会）
森本 明（日薬連GMP委員会）
松村 行栄（日薬連GMP委員会）
奥田 秀毅（大薬協技術研究委員会委員長）
中西 昭雄（東薬工技術委員会委員長）
協力研究者：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）

研究要旨

ICHの品質に関する種々のガイドラインを検討し我が国で実施する中で、また、コメントテクニカルドキュメント（CTD）や原薬GMPなどの新たな課題の調和作業が進む中で、日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとする必要があるとの意見が、ICHなどの国際的な協議の場においても、また、国内での品質に関する検討の場においても、聞かれるようになってきていることから、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、今年度から、原薬の製造方法に関するノウハウを含む詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態、その有用性と問題点、我が国における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかなどについて検討を行うこととした。今年度は、欧米でのDMF制度の運用の実態について調査研究を行い、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにすることを狙いとしたものであることを明確にし、その有用性と問題点について検討を行った。

また、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴

う新規掲載や更新の作業を行った。また、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにした。なお、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページから入る形になっていたが、今回、これをトップページから直接入る形に改めた。

キーワード：ICH、国際調和、国際共同研究、承認審査、実生産での製造方法、ドラッグマスターファイル（DMF）制度、インターネット、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページ、「ICHガイドラインと関連情報」のページ

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。

ICHの品質に関する種々のガイドラインを検討し我が国で実施する中で、また、コモンテクニカルドキュメント（CTD）や原薬GMPなどの新たな課題の調和作業が進む中で、更なる調和を進めていくためには、日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとする必要があるとの意見が、ICHなどの国際的な協議の場においても、また、国内での品質に関する検討の場においても、聞かれるようになってきている。

本研究は、このような状況に鑑み、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、原薬の製造方法に関するノウハウを含む詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態を調査し、その有用性と問題点を洗い出した上で、我が国における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかなどについて検討を行うものである。

また、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページにおいて、ICHの活動や合意されたガ

イドラインについて紹介するための作業を行う。

B. 研究方法

I. 日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討

平成11年度には、本研究課題に関して、3回の班会議を開催した。第2回班会議においては、最近、欧米に調査団を派遣して、欧米におけるDMF制度の運用の実態について調査を行った日本製薬団体連合会（日薬連）薬制委員会から、調査の結果の報告を受け、それに基づいて検討を行った。また、第3回班会議においては、東薬工ならびに大薬協の技術（研究）委員会から、欧米において医薬品の承認申請を行っている製薬企業が作成したDMFの実例を基に、その内容について説明を受けた後、我が国において承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかに関する概略の議論を行った。

II. ICHホームページの構築

国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部において、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所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（<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>）に、ICHの活動やガイドラインの合意に伴って必要となるファイルの新規あるいは追加掲載や更新などの作業を行った。

C. 研究成果

I. 日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討

1) 欧米の医薬品承認許可制度とDMF制度に関する

調査結果の概略

欧州連合（EU）、米国および我が国における医薬品承認許可制度は、それぞれの歴史と文化を反映した薬事制度に関する法律ならびに薬事行政組織の下で施行されている。EUおよび米国では、医薬品承認許可制度の下にDMF制度が設けられており、その一部として機能している。なお、EUおよび米国のDMF制度は、果たす役割は同じであるが、内容的に異なっているところがある。

1. 欧米の医薬品承認許可制度の要約

1-1. 承認許可の概念

1-1-1. 医薬品の承認許可対象

我が国においては、製剤原料（いわゆる原薬）と製剤が製造（輸入）承認および許可（Manufacturing or Import Approval and License）の対象とされているが、EUにおける市販承認（Marketing Authorisation）と米国における市販承認（Marketing Approval）では、製剤が対象とされており、原薬は対象外である。

なお、欧米における原薬の取扱いについては、製剤の構成成分として、より詳細な資料要件が要求されている。

1-1-2. 医薬品承認許可制度

医薬品を市販するためには、我が国では、当該品目の製造（輸入）承認と許可の取得が必要であり、EU（各加盟国を含む）および米国では、市販承認と製造所許可の品目変更許可（EU）又は品目登録番号の指定（米国）の取得が必要である。

1-2. 医薬品の承認対象事項

我が国では、承認の対象は医薬品製造（輸入）承認書（承認申請書を含む）である。EUでは、承認裁定書、資料概要、試験報告書、添付文書および表示内容が、また、米国では、承認状、資料概要、試験報告書、添付文書および表示内容が承認の対象であり、欧米では対象の範囲が広範である。

なお、我が国では、欧米での承認事項を許可事項で対応している部分がある。

2. 欧米のDMF制度の要約

欧米におけるDMF制度は、医薬品の承認申請者と

原薬などの製造業者とが異なっており、原薬などの製造業者がその製造方法などに関する情報を、自社の知的財産権（ノウハウを含む）として、承認申請者に開示したくない場合に、その製造業者（権利保有者）の当該機密情報をDMFとして登録しておき、規制当局に直接提出できる制度である。

承認申請者が承認申請書において関連するDMFを引用することにより、規制当局はその権利保有者の許可を得て、DMFに記載された機密情報を承認申請資料の一部として審査し、市販承認を承認申請者に授与することになる。DMFが単独で承認の対象となることはないが、DMFに記載された原薬および製剤の製造方法は、GMP要件を満たすことが条件となっている。また、医薬品の承認取得後には、DMFは、他の承認申請資料とともに承認事項の一部となり、その内容に変更があれば承認事項の変更の手続きが必要となる。

この制度は、米国、EU、カナダなどで採用されているが、米国およびEUの制度について、その概略を以下に述べる。

2-1. 米国のDMF制度

FDAによる治験薬申請書（IND）、新薬申請書（NDA）、簡約新薬申請書（ANDA）の審査時に、原薬、中間体、医薬品添加物、包装材料等の製造業者から、審査の参照情報として提出され、登録される。DMFの届出は、製造業者（権利保有者）の自主判断でよく、法的要件ではない。その内容をFDAが検討するのは、IND、NDA、ANDAの審査に関連するときだけである。

FDAのガイドラインによると、現在、Type II～Type Vの4つのタイプがあり、原薬に加えて、中間体、製剤、包装材料および医薬品添加物等についても提出が認められている。Type IIは原薬、中間体および製剤、Type IIIは包装材料、Type IVは添加剤、色素および香料など、Type VはFDAが受入れたその他の参照情報（Type II～Type IVに入らないもの）に関するものである。

提出されたDMFは、形式に問題がなければ、登録が受け付けられて、2～3週後にFDAからDMF番号が文書で通知される。承認申請者から、FDAにDMFの参照許可を与えるよう要請を受けて、DMF保有者はFDA宛のDMF参照許可状を提出する。

DMFの内容に変更が生じ、品質に影響がある場合は、その都度、変更に必要な資料をFDAに提出しなければならない。また、DMFの内容を変更した旨を承認取得者に通知しなければならない。さらに、年1回、前回提出日より1年後に、現状に合わせた改訂の内容（または、改訂がない旨）の報告を行わなければならない。これを怠ると無効ファイルとして処理されることになる。

なお、米国では、承認事項の変更の手続きは、①事前承認（FDAの承認が得られてから行うべき変更）、②事後承認（FDAの承認前に行ってもよい変更）、③年次報告（年次報告書に記載することでよい変更）に分かれており、変更の内容に応じたいくつかの運用のためのガイダンス（SUPAC-IR、SUPAC-SS、SUPAC-MR、BACPACなど）が出されている。DMFの内容を変更する場合も、同様な対応を取るようになってきている。

2-2. EUのDMF制度

EUでは、DMFの対象を原薬のみとしている。DMFに記載することのできる原薬は、

- ①EP（欧州薬局方）または加盟国の薬局方に未収載の原薬
- ②EPまたは加盟国の薬局方に収載されている原薬で、薬局方に記載されていない不純物が生じる可能性のある方法で製造され、かつ、収載された各条ではその不純物について十分な品質管理ができない原薬である。なお、現在、EUの規制当局は、DMFの対象を中間体および包装材料まで拡大することを提案している。

EUのDMF（EDMF）は、承認申請者資料パート（Applicants Part）〔申請者パート〕および原薬製造業者限定資料パート（Active Substance Manufacturer: ASM Restricted Part）〔原薬製造業者パート〕から構成されている。申請者パートは、原薬製造業者から承認申請者に提供され、販売承認申請に含められる。原薬製造業者パートは、規制当局に対してのみ提供される。原薬製造業者は、市販承認申請がなされた後、直ちに両資料パートをDMFとしてまとめて審査当局に提出する。

申請者パートには、通常、製造方法の簡単な概要、製造方法に由来する不純物、単離操作に由来する不純

物（天然物）、分解に由来する可能性のある不純物に関する情報および該当する場合には、規格設定不純物の毒性に関する情報が記載される。

また、原薬製造業者パートには、反応条件、温度、バリデーションおよび製造工程の重要なステップの評価データなどの製造方法の個別ステップに関する詳細な情報、ならびに製造中の品質管理に関する詳細情報が記載されるが、これらの情報には貴重なノウハウが含まれることがあるので、規制当局に対してのみ提供される。

原薬製造業者パートに変更が生じた場合には、規制当局のみに通知する。一方、申請者パートが変更された場合は、当該DMFに関連する全ての販売承認申請者または承認取得者に通知しなければならない。

なお、EUの承認後の承認事項の変更基準は、Type IとType IIに分かれており、前者は申請後30日で、後者は申請後90日で審査される。品質に関する変更事項は、主にType Iに規定されているが、変更手続き開始後30日以内に規制当局より異議がなければ、承認されたものと見なされ、変更することができる。DMFの内容の変更においても、同様の基準が利用されている。

2) 日本における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかについて考えていく上で検討が必要な項目

上述の欧米のDMF制度の運用の実態についての調査結果から、欧米のDMF制度は、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにすることを狙いとしたものであることを明確にし、その有用性と問題点について、我が国での状況を踏まえて検討を行った。

DMF制度を我が国に導入することも含めて、日本における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかについて考えていく上で、検討する必要があると思われる項目を以下にとりまとめた。

- ①承認審査制度の違いにより、原薬および製剤の製造に関わる資料の審査時期が欧米と異なっている。日本の承認許可制度のどのようところが欧米の制度

と比べて独特であるのかといった点まで掘り下げて議論する必要がある。DMF制度を導入する場合、医薬品承認許可制度の中で、どのような位置付けとするのかを明確にする必要がある。

- ②品質を確保する上で製造方法の担保は重要と考えられるが、現行の日本薬局方収載原薬が承認不要とされているのをどう取り扱うか、検討する必要がある。
- ③製剤の承認のあり方を含め、原薬承認の必要性の可否を検討する必要がある。
- ④DMFを導入する場合、その内容を現行の製造承認書の製造方法欄で規定するのではなく、別の形で規定し、変更がフレキシブルにできるようなシステムを構築する必要がある。
また、欧米のDMF制度を参考に、ICHのCTD-Q、Q6A&B（規格及び試験方法）およびQ7（原薬GMP）の内容や取り扱いをも考慮に入れて構築する必要がある。
- ⑤DMFを導入する場合、その対象とする範囲（原薬、製剤、医薬品添加物、包装材料などについて検討する必要がある。
- ⑥DMFの導入に際しては、提出先、提出時期、提出資料の変更に関する制度、提出様式、手数料、欧米との相互認証制度などの検討が必要である。

II. ICHホームページの構築

インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）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（<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>）を設けて、このページにアクセスすることにより、国民が誰でもICHの活動に触れることができるようにしている。なお、下記の作業Dにおいても触れているように、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページになっていたが、今年度、厚生省からの要請により、図1のように、これをトップページから直接入る形に改めた。

平成11年度には、平成12年1月末までに、図2の各項目に関して、ICHの活動やガイドラインの合意に伴うファイルの新規または追加の掲載や更新の作業を行った。なお、「医薬品規制ハーモナイゼーション推進

国際共同研究報告書」の項目は、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにしたものである。

具体的な作業としては、次のA～Dがある。

- 1) 作業A：文章ファイル
 - ①厚生省から送られてきた文章ファイル（主にWordファイル）をWWW上で読めるようにHTML（Hyper Text Markup Language）ファイルに変換する。
 - ②インデックスを書き換え、該当するWWW上のページに記載する。
- 2) 作業B：図表を含む文章ファイル
 - ①厚生省から送られてきた文章ファイル（主にWordファイル）をWWW上で読めるようにPDF（Portable Document Format）ファイルに変換する。
 - ②インデックスを書き換え、該当するWWW上のページに記載する。
- 3) 作業C：PDFファイルなど
 - ①MO等で送られてきたファイルを適切な大きさに分割する。
 - ②インデックスを書き換え、該当するWWW上のページに記載する。
- 4) 作業D：WWW上の記載位置と全体構成の変更
 - ①以前は、NIHSホームページ／厚生省関連情報およびNIHSホームページ／医薬品に関する情報／医薬品情報ガイドからICHホームページにエントリーしていたが、ICH関連情報は官民一体で作成して行くものであるため、NIHSホームページのトップページから直接入る形に変更した。
 - ②全体構成を考慮して、記事の記載位置を編集した。

D. 考 察

医薬品の承認審査において製造方法に関する詳しい情報が必要とされる理由

既にこれまでに品質に関する種々のガイドラインがICHの場で合意に達して、我が国においても実施に移されている。これらのガイドラインの中には、その基本的な考え方がDMF制度などにより製造方法について詳しい資料を要求している欧米における医薬品の承認許可制度に根ざしたものであるため、欧米とは異なった承認許可制度をもつ我が国で実施しようとすると、

これまでの考え方との間で矛盾を生じて、どう対処すべきか困るようなケースも見受けられている。

1-1. 新規の原薬の類縁物質規格に関連して

一例として、新規の原薬の類縁物質規格の設定に関する問題を挙げる。問題の発端は、ICHの原薬の不純物に関するガイドライン（Q3A）〔平成9年4月施行〕において、0.1%以上含まれる不純物については、構造決定を行い、個別の規格を設定するとともに、規格値のレベルにおける安全性を確認すべきこととされたことである。

我が国では、従来、いろいろな不純物を「類縁物質」として引っ括った形の規格、例えば、『純度試験 類縁物質：本品0.10gを水10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に250mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及標準溶液5 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用セルロース（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、*n*-プロパノール／水／氷酢酸混液（16:8:1）を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これにニンヒドリンのアセトン溶液（1→50）を均等に噴霧した後、90℃で10分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。』（第十三改正日本薬局方収載「塩酸ドパミン」）のような規格が中心となってきた。この規格では、規定の検出法により、1/250の量の原薬のスポットより濃いスポットを与えない不純物については、化学構造は不問のまま、全て規格に適合する（限度値：見かけの濃度として、0.4%）ことになり、Q3Aの0.1%以上含まれる不純物については構造決定を行い、個別に規格を設定するとの要求を満たしていないため、Q3Aの直接の適用対象である新薬には、従来のような類縁物質規格を設定することは許されなくなった。

従来のような類縁物質規格であれば、製造方法の違いで含まれる不純物が異なっても、その量さえ限度値を超えない限り規格に適合するため、製造方法を問題としないで済んできた。ところが、Q3Aに沿って不純物を扱い、0.1%以上含まれる不純物については、構

造決定を行い、個別の規格を設定するとともに、規格値のレベルにおける安全性を確認しようとすると（すなわち、不純物プロファイルに基づいて、原薬の品質を管理しようとする）、原薬の不純物プロファイルは、その製造方法や反応条件の違いによって変化するため、品質の恒常性を担保する観点からは、承認審査の際にも製造方法に関する詳しい資料が必要であり、これを変更しようとする場合には、不純物プロファイルの同等性が担保されていることを示す必要があると考えられる。

しかしながら、我が国では、後述する日本薬局方収載原薬が承認不要とされていることもあって、製造方法に関する詳しい資料の提出を求めることは難しい状況にある。

1-2. 薬局方新収載原薬の類縁物質規格に関連して

日本薬局方に新しく収載する原薬の不純物規格をどうするかも大きな問題である。既収載の原薬には、従来の類縁物質試験を設定したものが多いが、新収載の原薬はQ3Aに沿ったものにすべきだとの意見もあり、日本薬局方調査会で議論が行われているところである。

従来のような類縁物質規格であれば、製法の違いで含まれる不純物が異なっても、その量さえ限度値を超えない限り、どの会社のものも適合することになるが、Q3Aが規定するように0.1%以上含まれる不純物については構造決定を行った上で、個別に規格を設けることになると、製造方法や合成の条件の違いによって不純物のプロファイルが異なってくるため、先発品の規格を基に設定した不純物規格には、他の会社のもは適合しないという問題が生じ得る。すなわち、どの会社のものも適合し得るような共通の不純物規格の設定は難しく、会社ごとに独自の不純物規格を設定せざるを得ないことになる。

現在、日本薬局方収載原薬は、新薬の承認申請の際には承認不要とされているが、これはどの会社のもも規格に適合することが前提になっている。上記の点はこれと矛盾しており、日本薬局方調査会での議論においても、

- ①これでは日本薬局方に新しく収載する原薬の規格には不純物の規格は設定できない
- ②設定したとしても、先発品の不純物プロファイル

に近いものしか適合しないことになる

③日本薬局方収載原薬の承認不要との位置付けを変えて、不純物の規格は承認事項とすべきだなどの意見が出されている。

第14改正の時点で日本抗生物質規格（日抗規）を日局に取り込むとの厚生省の方針とも関連して、第14改正日本薬局方作成の基本方針で、日局収載原薬の規格として、従来の承認不要の性格の規格とともに、Minimum Requirementsの性格の規格も認めるとの方向が打ち出されている。日本薬局方調査会総合委員会における議論において、このMinimum Requirementsの規格は、必要があれば、日抗規関連の規格以外にも適用可能であることが確認されており、Q3Aに沿って新薬に設定された規格が、再評価を経て、日局に収載される際には、Minimum Requirementsの形の規格が適していると考えられる。

なお、既にQ3Aに沿って新薬に設定された規格が、局外規への収載の対象となっており、原薬提出会社（先発品メーカー）の不純物プロファイルに基づく類縁物質規格が基本的に採用されているとのことであるが、局外規収載時と日局収載時とで違った方針で議論されることを避けるためにも、局外規においてもMinimum Requirementsの性格の規格を認める必要があるように思われる。

Minimum Requirementsの性格の規格においては、製造方法に依存する類縁物質や残留溶媒の規格は承認事項となり、1-1項で考察したのと同様に、承認審査の際にも製造方法に関する詳しい資料が必要であり、これを変更しようとする場合には、不純物プロファイルの同等性が担保されていることを示す必要があると考えられる。

1-3. 原薬GMPガイドライン（Q7）に関連して

平成12年2月の東京でのICH専門家会議において、ステップ2の合意に達した原薬GMPガイドライン（Q7）には、原薬の品質を不純物プロファイルの同等性に基づいて管理していく必要がある旨の規定が盛り込まれている。すでに述べたように、製造方法や合成の条件の違いによって不純物のプロファイルが異なってくるため、この規定を実施するためには、原薬の製造にどのような製造方法を用いているかを把握し、

これを変更しようとする場合には、不純物プロファイルの同等性が担保されていることを確認する必要があると考えられる。

1-4. コモンテクニカルドキュメント（CTD）に関連して

日本の医薬品承認許可制度にDMF制度がないことが直接問題にされたのは、品質分野のコモンテクニカルドキュメント（CTD-Q）の専門家会議においてである。日本にDMF制度がないことが欧米と日本の間の制度上の壁となっており、CTD-Qの調和を困難にしているとの指摘がラポーターからなされており、その指摘の全てを日本側の問題として受け入れる必要はないまでも、早期に対応が求められている問題であることは確かである。

E. 結 論

1. ICHの品質に関する種々のガイドラインを検討し我が国で実施する中で、また、コモンテクニカルドキュメント（CTD）や原薬GMPなどの新たな課題の調和作業が進む中で、日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとする必要があるとの意見が、ICHなどの国際的な協議の場においても、また、国内での品質に関する検討の場においても、聞かれるようになってきていることから、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、今年度から、原薬の製造方法に関するノウハウを含む詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態、その有用性と問題点、我が国における承認審査を实生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかなどについて検討を行うこととした。今年度は、欧米でのDMF制度の運用の実態について調査研究を行い、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにすることを狙いとしたものであることを明確にし、その有用性と問題点について検討を行った。
2. インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に設けた「ICHガイド

ラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴う新規掲載や更新の作業を行った。また、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにした。なお、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページから入る形になっていたが、今回、これをトップページから直接入る形に改めた。

F. 参考資料

- 1) The Rules Governing Medicinal Products in the

European Union, Guidelines, European Drug Master File Procedure for Active Substances, Volume 2A, Notice to Applicants.

- 2) Code of Federal Regulations 21 Part 314.

- 3) New Drug Applications; Drug Master File, 2000.

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

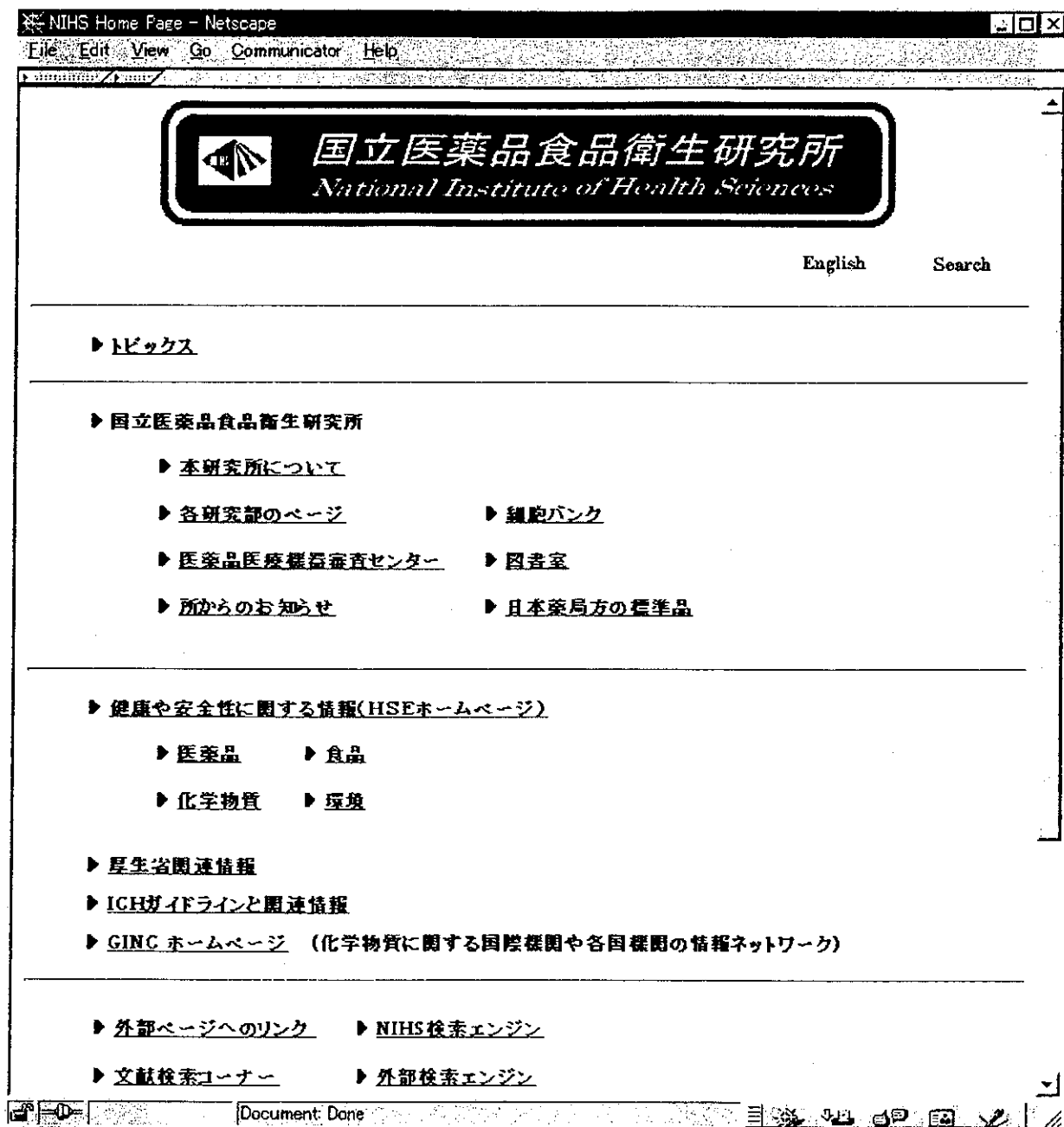


図1 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) ホームページ

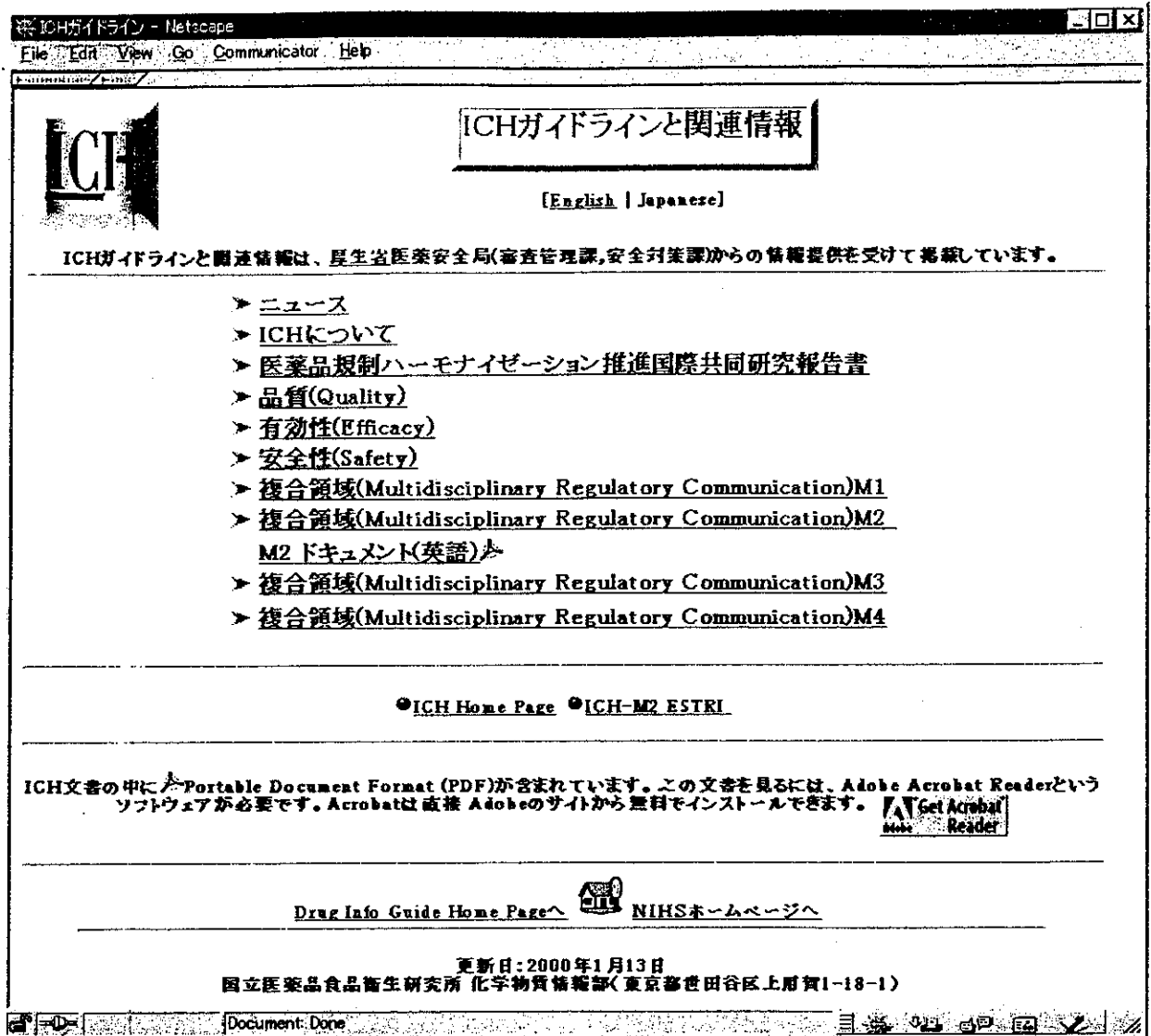


図2 「ICHガイドラインと関連情報」のページ

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）

協力研究者：川崎 ナナ（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第一室長）

協力研究者：太田美矢子（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部主任研究官）

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、品質分野で国際的に話題となっている諸課題のうち、バイオ医薬品におけるcomparability（同等性／同質性）について、調査研究を実施し、1）バイオ医薬品におけるcomparabilityが問題になるステージと問題の焦点、2）バイオ医薬品におけるcomparabilityを論ずる際の基本要件、3）バイオ医薬品におけるcomparabilityを論ずる前提として各タイプの目的物質毎に充たされるべき条件、4）バイオ医薬品におけるcomparabilityを本格的に論ずるための構造、特性解析：特に糖鎖構造解析の程度、5）製法等変更にあたって必要な資料、6）製法等変更にあたって製法、構造決定及び物性等に関するデータ以外に必要な資料などについて、論点を整理し、現時点での方策を示した。

キーワード：バイオテクノロジー応用医薬品、不均一性、同等性／同質性、目的物質、製法変更。

(Biotechnology-derived drugs, Heterogeneity, Comparability, Desired products, Manufacturing variation)

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推進していくための一環として、今後どのような課題があるかについて調査し、それらを順次取り上げてさらに詳細に検討することとした。本年度は、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）の品質分野において国際的に話題となっている諸課題のうち、バイオ医薬品にお

けるcomparability（同等性／同質性）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、必要な問題点の抽出、その解決のための方策について検討を進めた。

C. 研究結果

1. バイオテクノロジー応用医薬品の品質分野で国際的に話題となっている主な事項例とComparability

バイオ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を推進していくための一環として、今後どのような課題があるかについて調査し、それらを順次取り上げてさらに詳細に検討することとした。

現在、バイオテクノロジー応用医薬品の品質分野で

国際的に話題となっている主な事項例としては、1) バイオ医薬品におけるcomparability (同等性/同質性)、2) 遺伝子治療薬、3) 細胞治療薬、4) トランスジェニック/クローン動物由来医薬品などがある。

このうち、comparabilityの問題は、ICHの初期の頃、欧米からmanufacturing variationとしてICHのトピックスとして取り上げるべき重要課題として提示されたことがある。当時は未経験の部分も多く、また事前相談という制度の整備状況などをはじめ承認審査制度が3極で著しく異なるということもあり、ICHのトピックスとして取り上げられなかった。しかし、欧米を中心にその後も、議論が継続して続けられており、ことある毎に将来のICHのトピックスとして論議したい意向が示されている古くて、新しい問題である。現在、バイオ医薬品における経験の蓄積や品質等評価技術の進歩、バイオ製品にあつては開発途上や承認後でのさまざまな製法一部変更が高頻度に試みられること、さらには、後発品の登場という背景なども含めて、欧米ではホットな話題になっている。わが国においても、同様の背景が存在する。したがって、ICHの今後のトピックスになるかどうかとは別に、わが国においても問題整理を行っておく必要があると考えられる。

そこで、本年度は、バイオ医薬品のcomparabilityの問題をどのように捉え、現在の科学的視点からみて、どのように対応して行くべきかについて検討した。

2. バイオ医薬品におけるComparability (同等性/同質性) が問題になるステージと問題の焦点

バイオ医薬品におけるcomparability (同等性/同質性) が問題になるステージは、1) 研究開発途上におけるさまざまな製法変更時、2) 承認後の製法等一部変更時、3) 後発品としての開発時などである。

問題の焦点は、「旧製法による製品で得られたデータや知見が、新製法による製品にどれだけ適用できるか」、「新製法による製品に必要なデータにはどのようなものがあるか」ということである。

3. バイオ医薬品におけるComparability (同等性/同質性) を論ずる際の基本要件

バイオ医薬品におけるcomparability (同等性/同質

性) を論ずる際の第一歩は、新旧両製品について、果たして「有効成分」において同等・同質であるか、「不純物」の問題をクリアできているかということである。

「有効成分」において同等/同質であるかどうかは、ある製品における「有効成分」をどのようなものとみなすかによって評価が定まってくる。「有効成分」とは何かのコンセプトは、ICHQ6Bガイドラインでのそれを適用するのが妥当であると考えられる。ICHガイドラインでは、「有効成分」は、「目的物質」と「目的物質関連物質」を含むとされているから、「有効成分」において同等/同質であるかどうかは、「目的物質」と「目的物質関連物質」において同等/同質であるかどうか、ということになる。このうち、「目的物質関連物質」は、「目的物質から派生した物質のうち、目的物質とは理化学的には区別されるが、生物学的に匹敵する活性があり、製品の有効性に寄与し、安全性等に関しては悪影響を及ぼさないもの」を適切に位置づけるためのカテゴリーであるので、先ずは、ある製品の「目的物質」における同等性/同質性をどのように捉えるかに依存している。

一方、「不純物」には、「製造工程由来不純物」及び「目的物質関連不純物」がある。

「目的物質関連不純物」は“目的物質の分子変化体(例えば、前駆体、製造中や保存時に生成するある種の分解物・変化物など)で、生物活性、有効性及び安全性の点で目的物質のそれに匹敵する性質を持たないもの”とされているから、これも「目的物質」の種類や特性が基本でそれとの関係づけで判断すべきことである。

バイオ医薬品を構成する「有効成分」や「不純物」の関係図をFig.1に示した。

この図全体のコンセプトは、バイオ製品における生物活性と多様な化学構造との複雑な関係を整理するためにわが国から提唱し、ICHQ6Bにおけるすべての議論や論旨の出発点になったコンセプトで、comparabilityを考える際にも、当然基本にすべきコンセプトであると思われる。

そこで、本研究を進めるに際して、こうしたコンセプトを提示する背景となったバイオ医薬品における成分の不均一性問題、分子構造的な識別と生物活性との

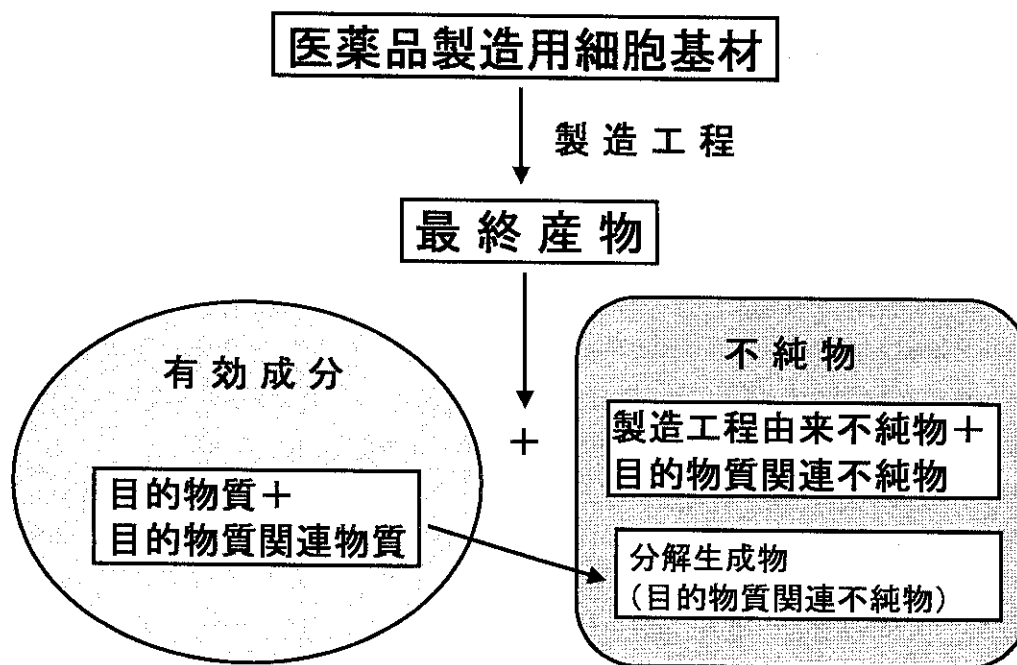


Fig. 1

多様な関係、及びこれらの問題に科学的、合理的に対応するための考え方などについて、改めて、確認しておく必要があると思われる。

3.1 バイオ医薬品における成分の不均一性問題とその対応

バイオ医薬品における構造解析、特性解析、品質評価を行うにあたって、まず留意すべきことの一つは、これら医薬品の成分を物質構造面からみると、不可避的な不均一性が存在する可能性があることである。不均一性は、バイオ医薬品等の製造面の特徴及び成分の本質がタンパク質であるという物質面の特徴の双方に起因して生じる。まず、バイオ医薬品はその生産のために、完全な人為的制御が不可能な生きた細胞による生合成過程を利用していることから、生産物であるタンパク質において分子構造的な不均一性が不可避的に発生する可能性がある。最も典型的な例は、生産物が糖タンパク質の場合である。これは、仮に単一の遺伝子から単一の発現タンパク質に翻訳されたとしても、糖鎖付加という翻訳後の修飾により、①発現タンパク質各糖鎖結合部位への糖鎖付加の有無をはじめ、②付加した糖鎖の種類が多様性、③同一糖鎖結合部位に付加した糖鎖における種類が多様性と存在量の不均一性

などが生じ、結果的に生産物の構成成分が分子種としてきわめて多様な糖鎖付加体（グリコフォーム）の集合体となるケースである。糖鎖付加以外に、目的物質が分子としての不均一性を示す原因となる翻訳後修飾には、リン酸化、アセチル化、タンパク分解プロセッシング等がある。いずれの場合も、目的物質は予想される範囲内の翻訳後修飾を受けた不均一な分子種の混合物ということになる。これとは別に、細胞培養医薬品であるインターフェロン α のように、生産誘導剤により複数（10数種類）存在する遺伝子が同時発現するため、必然的に生産物が分子種の異なる複数の遺伝子発現タンパク質の混合物になるケースもある。

このような、組換え医薬品や細胞培養医薬品の製造面の特徴及びタンパク質であるという物質面の特徴に起因して生じる不可避的かつ人為的に制御不可能な不均一性については、それを前提とした科学的で合理的な対処が必要である。

一方、不均一性は、不安定な高分子タンパク質であるという物質面の特徴に起因して、原薬又は製剤の製造中あるいは保存中にも起こりうる。これについては回避するべく可能な方策がとられるとしても、完全に回避することは難しいので、それ相応の適切な対処が

必要となる。

3.2 バイオ医薬品における分子構造的な識別と生物活性との多様な関係

バイオ医薬品の最大の特徴は、その生物活性にある。一方で、今日の理化学的技術の発達は、高分子タンパク質のアミノ酸1残基の変化や微細な糖鎖構造の異同を識別することを可能にしている。これにより、前項で述べたようにバイオ医薬品における成分の分子的不均一性が解析されるようになった。その結果、一部の分子構造的変化が、生物活性には影響しないケースや、逆に、影響するケースなど、バイオ医薬品における分子構造的な識別と生物活性との多様な関係が明らかになってきた。このように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タンパク質性生物薬品について、今日の理化学的技術によって識別可能となった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が新たに生じ、対処することが必要となった。

3.3 バイオ医薬品における目的物質

3.1項や3.2項での問題への直接的な対応として、バイオ医薬品における「目的物質」とは、物質面からみてどのようなものであり、目的物質といえないものはどのようなものであるかを明確にしておくことが、まず何よりも重要である。これは、バイオ医薬品の本質やアイデンティティについて論じ、一般名称を定め、構造解析や特性解析、品質評価をする上での基本中の基本であり、comparabilityを論ずる際の出発点ともなる。

ICHの特性解析・規格に関する国際調和ガイドラインを作成する際にも「目的物質」をどのように定義するかは、最もホットな議論の対象の一つであった。議論の収束に基本的な方向づけをしたのは、わが国から出されたコンセプトであった。このコンセプトは、前項での述べたようなバイオ医薬品生産の特徴であり、生産物に不可避免的に存在する分子の不均一性の問題に対してどのように対処すればよいか、また、バイオ医薬品における分子構造的な識別結果と生物活性との多様な関係をふまえて、バイオ医薬品における「有効成分」、「目的物質関連物質」、「目的物質関連不純物」の定義や各物質の相互の関連づけも含めて論点を整理し、

向かうべき方向を明確にするべく提起されたものであった。

ICHガイドラインでは、「目的物質」とは、1) 予期した構造を有するタンパク質、2) DNA塩基配列から期待されるタンパク質、3) 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、4) 生物活性分子を生産するのに必要な、意図的な加工・修飾操作から期待されるタンパク質のいずれかにあてはまるものを指すと定義された。このうち、1) はモノクローナル抗体のような場合を想定している。また、3) は、前項で述べた生産物に不可避免的に存在する分子の不均一性の問題への対処を考慮したもので、得られた不均一な分子集合体を総体として目的物質として取り扱うことが合理的であるとの考えに基づいて定義されたものである。

一方、明らかに翻訳後修飾以降に起こった変化によって生じたとみなされる変化体は、当然、目的物質の範疇には含めない。しかし、これら製造中あるいは保存中に生成する目的物質由来の物質は、その特性に応じてさらに2つのカテゴリーに分類して取り扱うことが合理的であるとされた。まず、活性があり、製品の安全性に関して悪影響を及ぼさず目的物質に匹敵する特性を備えているものは、「目的物質関連物質」と称し、不純物とは考えず、「有効成分」として扱うこととされた。生物活性の面から考えると「目的物質」と「目的物質関連物質」を合わせたものを「有効成分」とすることが実際のであり合理性もあるということである。ただし、「目的物質関連物質」には当然、許容量に限界が設けられる必要がある。他方、目的物質の分子変化体で、生物活性、有効性及び安全性の点で目的物質のそれに匹敵する性質を持たないものは「目的物質関連不純物」と称し、文字通り不純物として扱われることとなった。

4. バイオ医薬品におけるComparability（同等性／同質性）を論ずる前提として各タイプの目的物質毎に充たされるべき条件

上記のように、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「目的物質」、「有効成分」、「目的物質関連物質」、「目的物質関連不純物」の定義と各物質の相互の関係づけを、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。

ここで、注目すべきは、その基本となる「目的物質」の「構造・組成」、「物理的・化学的性質」、「生物学的性質」が、各タイプの目的物質毎にその特徴に応じて異なることを前提とした考え方に立っている点である。

バイオ医薬品におけるcomparability（同等性／同質性）を論ずる際の成分本体に係わる「構造・組成」、「物理的・化学的性質」、「生物学的性質」に関する同等性／同質性の判断基準は、ICHガイドラインにおける『目的物質』を定義したコンセプトを背景として、さらに必要に応じてケース・バイ・ケースで考える方向がとられるべきであると考えられる。

これは、「目的物質」の種類と構造、特性などに応じて、新しく得られた物質と旧目的物質との同等性／同質性が論じられるべきことを意味している。同時に、同じレベルで「有効成分」、「目的物質関連物質」、「目的物質関連不純物」に係わる「構造・組成」、「物理的・化学的性質」、「生物学的性質」の同等性／同質性が論じられるべきであることも意味している。

具体的にcomparabilityの議論をするときは、そもそも新しく得られた目的物質において旧目的物質との同等性、同質性が充たされなければ話の前提が成り立たない。したがって、どのような条件が充たされれば、その後のcomparabilityの議論に入ることができるのかを明らかにしておくことが必要である。以下に各タイプの「目的物質」毎に、具体的にどのような分子がその範疇に入るべきか、どのような分子が「目的物質関連物質」とみなされるのかについて検討した結果を示す。

4.1 予期した構造を有するタンパク質（例：モノクローナル抗体）における同等性／同質性

モノクローナル抗体の場合は、本来、単一クローンの抗体産生細胞が産生する抗体で一次構造が均一（クラス、サブクラス、アロタイプ、L鎖の型、イディオ

タイプなどの点で均一）であるものを指す。したがって、産生クローンが同一でない限り同一の一次構造をもつ抗体分子は得られない。このことは、種細胞株（MCB）が異なれば同等性／同質性を論ずる前提は成り立たないことを意味している。これに対して、種細胞株（MCB）は同一であるが、細胞の培養条件の変更等による糖鎖構造の変動については、ケース・バイ・ケースで考える必要があると思われる。

なお、目的モノクローナル抗体の製造を（一部）遺伝子組換え技術による場合は、組換え糖タンパク質に準じて対処する必要がある。

種細胞株（MCB）以降の製法を変更した場合、同等性を立証すべき項目例としては、1）化学構造（ペプチドマッピング等）、物理的・化学的性質、2）免疫化学的性質（アフィニティ、アビディティ、免疫反応性等）、3）標的抗原特異性、類似抗原に対する交叉反応性、組織学的結合性等、4）体内動態等が考えられる。さらに、5）有害因子、不純物問題をクリアすべきことは必須条件である。

4.2 DNA塩基配列から期待されるタンパク質における同等性／同質性

DNA塩基配列から期待されるタンパク質の「目的物質」の典型は、ヒト成長ホルモンやインスリン等の単純タンパク質である。「目的物質」における同等性／同質性を論ずる前提は、新旧製品の1）一次構造の同一性（アミノ酸配列）、2）物理的・化学的性質の同一性、3）生物学的性質、特に活性高次構造を保証する生物学的性質：臨床上的効能・効果と密接に関連した生物学的性質の同等性／同質性にあることは言うまでもない。さらに、4）有害因子、不純物問題をクリアする必要がある。

このカテゴリーにおける、「目的物質関連物質」の典型的な具体例は、ヒト成長ホルモンにおける、デスアミド体やスルホキシド体、ヒトインスリンにおけるデスアミド体である。これらは、「目的物質」と同等の活性を持っているが、製品の安全性に関して悪影響を及ぼすことは知られていないので、「目的物質関連物質」となり、有効成分の一部とみなすことができる。しかし、その存在量については許容限量が定められるべきものである。したがって、新製品における存在

量が旧製品を上回らないことが同等性/同質性を論ずる前提となると考えられる。一方、例えば、成長ホルモンにおける2量体や多量体は、最大でも成長ホルモンの50%程度の活性しか示さず、抗原性も高いとされているので、「目的物質関連不純物」として取り扱われる。「目的物質関連不純物」についても新製品における存在量が旧製品を上回らないことが同等性/同質性を論ずる前提となると考えられる。

4.3. 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における同等性/同質性
このカテゴリーに属する「目的物質」の典型的な例は糖タンパク質である。代表的な糖タンパク質であるエリスロポエチン（EPO）を例に「目的物質」をどのようなものとしてとらえればよいかについて考察した。Fig.2は、糖タンパク質が目的物質であった場合、いかに、その糖鎖に多様性があるか、すなわち、糖鎖付加という翻訳後の修飾により、結果的に生産物の構成成分が分子種としてきわめて多様で、不均一な糖タン

パク分子の集合体となるかを、LC/MSを使って分析した結果を示している。ちなみに、Fig.2の結果は、Fig.3に示した手法のうち、糖タンパク質（Glycoprotein：EPO）からEPOの38位、24位、126位、83位を含むグリコペプチド（Glycopeptides）をRP/LCで単離し、massで分析したものである。Fig.2からEPOの38位、24位、126位、83位の各糖鎖結合部位には、それぞれ、少なくとも図示したような異なる糖鎖が付いていることが判明した。実際の個別糖タンパク分子（グリコフォーム）の数は、この各糖鎖結合部位毎の異なる糖鎖の組み合わせの数だけあり得るということであり、夥しい数になることが容易に推察される。しかも、Fig.2中の例えば、10、16のピークは単にmassで同一ということであり、さらに、Fig.4に示すような異性体が存在する可能性が考えられる。事実、解析を進めてみると、massが同じで、構造が異なるというものが、さらにFig.5のように存在することが判明した。

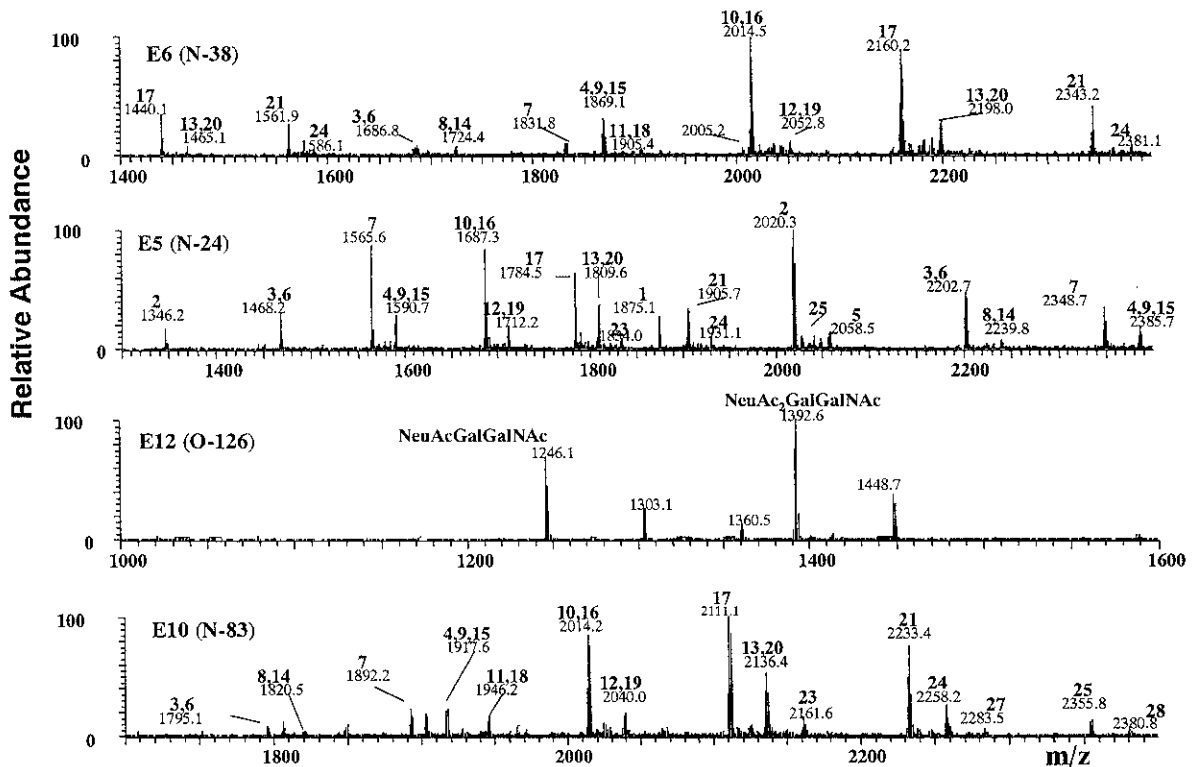


Fig.2 Mass spectra of glycopeptides derived from EPO

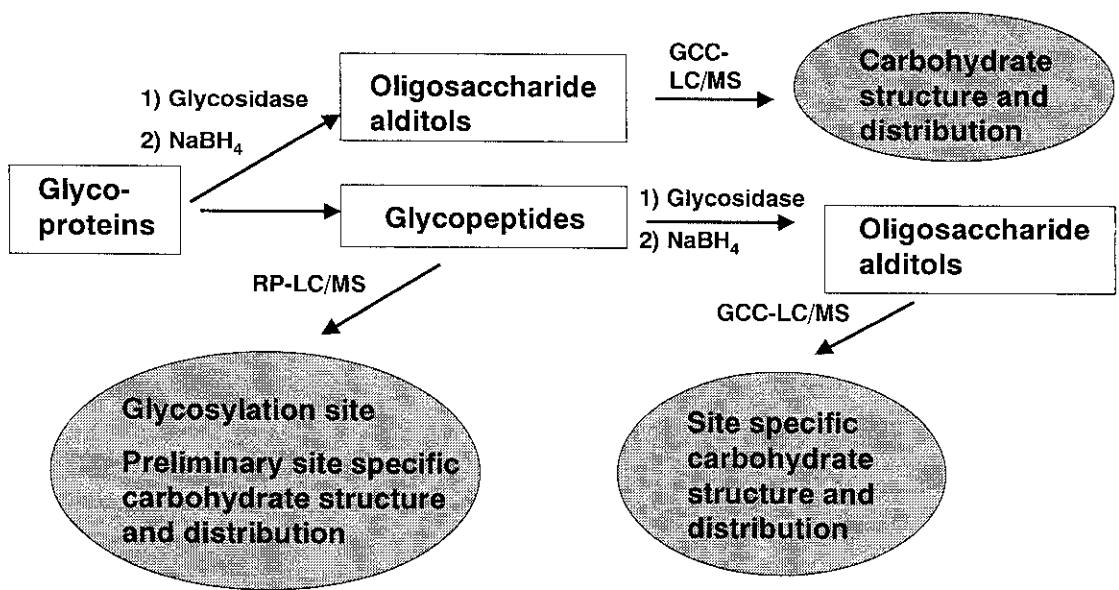


Fig.3 LC/MS for the evaluation of glycoprotein products

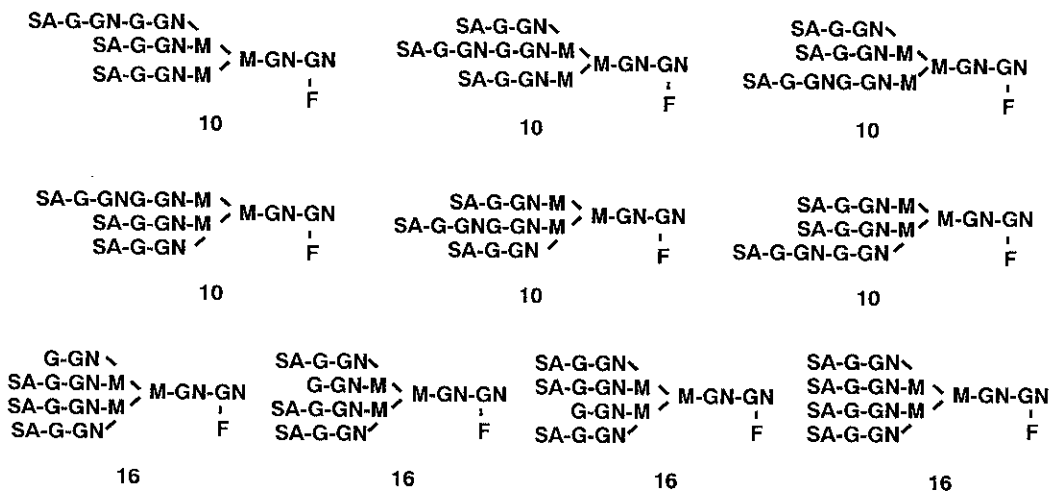


Fig.4 Structure of Carbohydrates, No.10 and 16

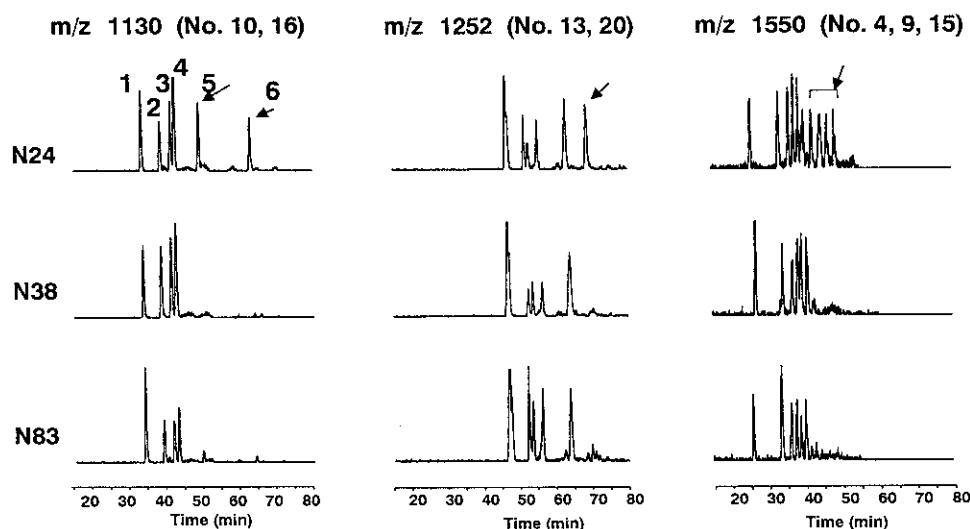


Fig.5 Chromatograms of Carbohydrates at m/z 1130, 1252 and 1550

これらを考慮すると、いかに多くの異なる糖タンパク分子が存在するかということになる。もちろん、最終製品において1つ1つ異なる糖タンパク分子を単離して解析することは不可能なので、このような分子レベルで厳密に同一かどうかをcomparabilityの問題として議論することは、現実的にも、適切ではないと考えられる。

したがって、糖タンパク質における目的物質は、とりあえず翻訳後修飾でできたもの、すなわち多様で不均一な分子集合体を“あるがまま”としてそこからスタートするしかないというのが、今回の検討結果の結論である。

このように、本カテゴリーの「目的物質」レベルでのcomparabilityを論ずる際には、糖鎖構造の多様性から考えて、厳密な意味での化学的同一性を求めるのは、適切ではないが、それでは何を同等性/同質性を論ずるための指標にするかが問題の焦点となる。

当然の前提は、何よりもまず、生物活性が適切な範囲で同等ということが肝要である。とくに、糖タンパク質の場合には、in vivo活性が同等であることが、大前提である。Fig.6には、4種の異なるEPOの生物活性を示している。生物活性のみを基準にするとこれらは同等、同質ということになる。

しかし、生物活性の同等性は必要条件ではあるが、十分条件ではない。Fig.6で示したEPOはそれぞれ異なる

MCBからの産物であることにも留意する必要がある。従来より、糖タンパク質における翻訳後修飾にかかわる糖鎖付加の様相はそれぞれの細胞、クローンによって異なるとされているので、種細胞が違えば、由来する製品は相互にcomparabilityを論ずる対象ではないとして整理した方がよいと考えられる。事実、Fig.7に示すように、LC/MSを用いて、3種の異なる種細胞からのEPOの大まかな糖鎖パターンを調べた結果では、それぞれに異なっていることが明らかであった。したがって、理論的にも、経験的にも、また、実際の解析結果からも示されるように、最初から糖鎖構造において異なると判明している、異なる種細胞からの「目的物質」は、相互にcomparabilityは論じられないものとして区別すべきであると考えられる。

次の設問は、種細胞株あるいはMCBが同じであっても、同等性、同質性を論じるための必要十分条件を備えたことになり得るか否かである。答えはノー！である。