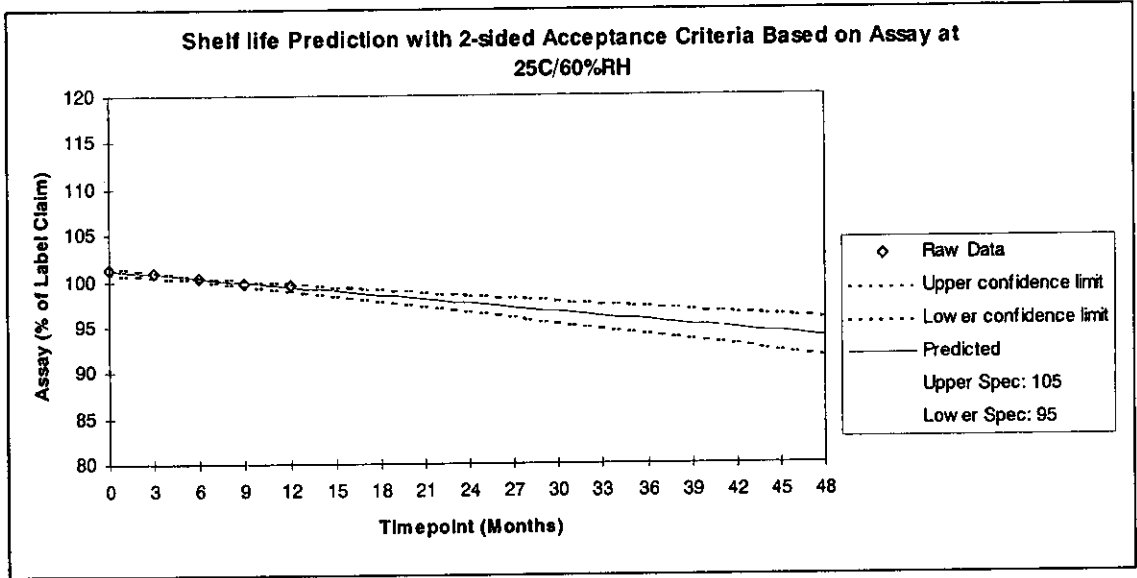


623 **B.6 References**

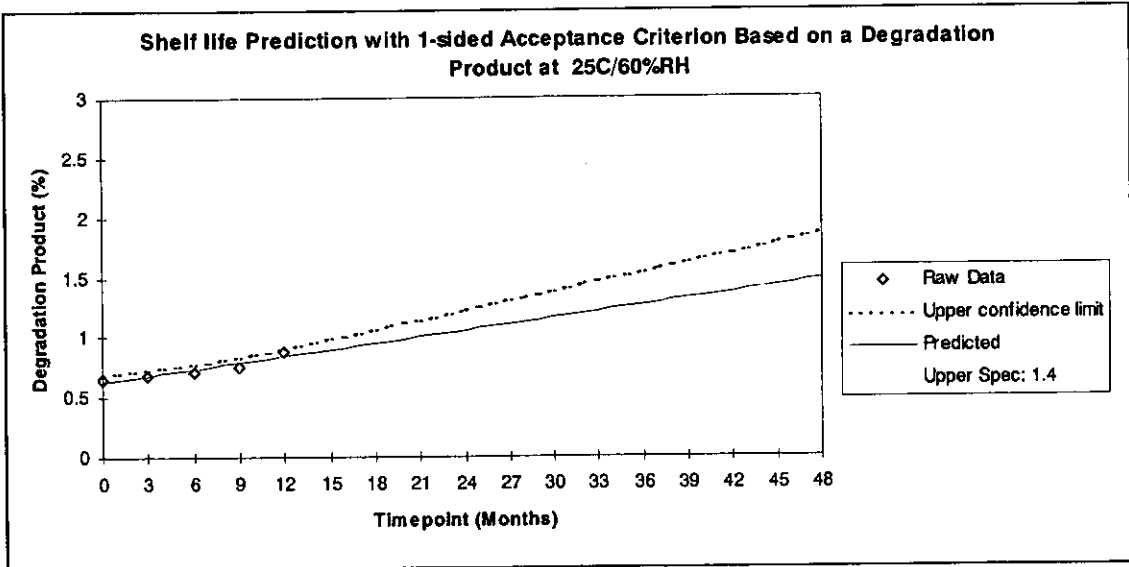
- 624
- 625 1. Carstensen, J.T., "Stability and Dating of Solid Dosage Forms," *Pharmaceutics of*
626 *Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley-Interscience, 182-185, 1977.
- 627
- 628 2. Ruberg, S.J. and Stegeman, J.W., "Pooling Data for Stability Studies: Testing the
629 Equality of Batch Degradation Slopes," *Biometrics*, 47:1059-1069, 1991.
- 630
- 631 3. Ruberg, S.J. and Hsu, J.C., "Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in
632 Stability Studies," *Technometrics*, 34:465-472, 1992.
- 633
- 634 4. Shao, J. and Chow, S.C., "Statistical Inference in Stability Analysis," *Biometrics*,
635 50:753-763, 1994.
- 636
- 637 5. Murphy, J.R. and Weisman, D., "Using Random Slopes for Estimating Shelf-life,"
638 *Proceedings of American Statistical Association of the Biopharmaceutical Section*,
639 196-200, 1990.
- 640
- 641 6. Yoshioka, S., Aso, Y, and Kojima, S., "Assessment of Shelf-life Equivalence of
642 Pharmaceutical Products," *Chem. Pharm. Bull.*, 49:1482-1484, 1997.
- 643
- 644 7. Chen, J.J., Ahn, H., and Tsong, Y., "Shelf-life Estimation for Multi-factor Stability
645 Studies," *Drug Inf. Journal*, 31:573-587, 1997.
- 646
- 647 8. Fairweather, W., Lin, T.D., and Kelly, R., "Regulatory, Design, and Analysis Aspects
648 of Complex Stability Studies," *J. Pharm. Sci.*, 84 (11):1322-1326, 1995.
- 649
- 650
- 651
- 652
- 653
- 654

654 B.7 Figures

655
656 1.a.
657



658
659
660 1.b.
661



662
663
664
665

**厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書**

不純物の安全性確認に関するQ&Aの作成

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

研究要旨 原薬および製剤の不純物ガイドライン（Q3A および Q3B）の解釈および運用方法を巡る混乱を解決することを目的として、日本製薬工業協会（製薬協）と国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）の間で、不純物の安全性確認に関する Q&A の作成に関して研究を行った。製薬協において、品質および安全性の専門家からなるプロジェクトチームを編成し、製薬協各社に対するアンケート調査などを通じて問題点を把握して、これを基に不純物の安全性確認に関する Q&A 原案を作成した。この Q&A 原案について、国立衛研の品質および安全性の専門家ならびに国立衛研医薬品医療機器審査センターの品質および安全性の担当で検討し、修正案を作成した。この後、製薬協と国立衛研の間で意見の交換を行った結果、2001 年 9 月に最終案が完成した。

このように、この不純物の安全性確認に関する Q&A は、官民の関係者の中で意見のすり合わせを行って作成されたものであり、当初の目的とされた不純物ガイドラインの解釈および運用方法を巡る混乱を解決するのに役立つものと考えられる。

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
研究協力者	
島田弘康	製薬協／不純物の安全性確認 に関する Q&A 作成プロジェ クト（第一製薬）
橋本正晴	同（藤沢薬工）
苗代一郎	同（武田薬工）
中島芳文	同（大塚製薬）
門田利人	同（日本ベーリンガー・イン ゲルハイム）
三宅幸雄	同（塩野義製薬）
森田 健	同（グラクソ・スミスクライ ン）
若田明裕	同（山之内製薬）
竹内正紀	同（ウェルファイド）
酒井喜代志	同（持田製薬）
鈴木専二	同（三菱東京製薬）
松澤利明	同（山之内製薬）
奥田秀毅	大薬協技術研究委員会（塩野 義製薬）
井上 達	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センタ ー長
林 真	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センタ ー 変異遺伝部長

長谷川隆一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センタ ー 総合評価室長
奥田晴宏	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 審査第一部審査管理官
高田幸一	医薬品副作用被害救済・研 究振興調査機構調査指導部

A. 研究目的

原薬および製剤の不純物ガイドライン（Q3A および Q3B）は、それぞれ 1995 年 3 月、1997 年 11 月に 3 極間で合意に達し、Q3A は 1997 年 4 月に、また、Q3B は 1999 年 4 月に我が国で施行になっている。これらのガイドラインについては、現在改定作業が行われており、Q3A は 2002 年 2 月のブリュッセルでの会議で最終合意に達したが、Q3B はまだステップ 2 の段階にある。なお、Q3A の改正では、不純物の安全性確保に関する記載に関しては、従来、どのような場合に用いるべきかが必ずしも明確でなかった「8. 新たな不純物」の項が「7. 不純物の安全性確認」の項に統合されるなどの変更が加えられた。

これらのガイドラインには、新医薬品の承認申請を行う場合の原薬および製剤中の不純物量の管理ならびに不純物の安全性確認に関する指針が示されており、安全性確認が必要な不純物量の

表1 不純物の安全性確認に関する Q&A 作成の経緯

1999.11	製薬協に不純物の安全性確認に関する Q&A 作成のプロジェクト設置
1999.12～2000.01	問題点の抽出、整理
2000.02	製薬協各社に対する対応状況の調査（アンケート調査の実施）
2000.03～05	アンケート調査のまとめ、Q&A 原案（Ver.1）の作成
2000.06	製薬協側 → 国立衛研側 Q&A 原案の送付
2000.11～12	国立衛研側 → 製薬協側 Q&A 修正案（Ver.2）提示
2001.02	製薬協側 → 国立衛研側 Q&A 修正案（Ver.3）提示
2001.04	国立衛研側 → 製薬協側 Q&A 修正案（Ver.4）提示
2001.05	製薬協側 → 国立衛研側 Q&A 修正案（Ver.5）提示
2001.07	国立衛研側 → 製薬協側 Q&A 修正案（Ver.6）提示
2001.09	官民関係者のミーティングで Q&A 最終案（Ver.7）に合意

閾値が原薬の1日最大投与量との関連で規定されている。しかしながら、これらのガイドラインにおける不純物の安全性確認に関する記載が必ずしも具体的でないため、その解釈および運用方法を巡って一定の混乱が生じており、各社間で対応に差が見受けられている。

そこで、不純物ガイドラインの解釈および運用方法を巡る混乱を解決することを目的として、不純物の安全性確認に関する Q&A の作成に関する検討を行った。

B. 研究方法

日本製薬工業協会（製薬協）において、品質および安全性の専門家からなるプロジェクトチームを編成した。このプロジェクトチームは、製薬協各社に対するアンケート調査などを通じて問題点を把握し、その解決策の検討結果を基に、2000年5月に不純物の安全性確認に関する Q&A 原案（Ver.1）を作成した。

この Q&A を官民共通のベースとなるものとしたいとの製薬協からの申し入れに応じて、この Q&A 原案を国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）の品質および安全性の専門家ならびに国立衛研医薬品医療機器審査センターの品質および安全性の担当で検討が行われ、出された意見を基に修正案（Ver.2）が作成されて、2000年12月に製薬協側に提示された。その後、表1に示したように、製薬協側と国立衛研側の間で数次にわたって修正案の交換が行われた結果、2001年7月の Q&A 修正案（Ver.6）で最終的に解決すべき論点が明確にされたことから、2001年9月に国立衛研と製薬協の関係者が集まって話し合いが行われ、その結果に基づいて最終案（Ver.7）が作成された。

C. 研究結果

作成された Q&A を以下に示す：

《 原薬および製剤中の不純物の安全性確認に関する Q&A 》

この Q&A においては、原薬の不純物ガイドライン（平成7年9月25日付薬審第877号審査課長通知「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」）を Q3A ガイドライン、また、製剤の不純物ガイドライン（平成9年6月23日付薬審第539号審査課長通知「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」）を Q3B ガイドラインと呼ぶこととする。

これらのガイドラインにおける安全性の確認（Qualification）の規定は、個々の不純物の毒性を評価することを目的としたものではなく、不純物を含んだ原薬あるいは製剤を医薬品として用いることの妥当性を判断することを目的としたものであることを念頭に置いて、本 Q&A を活用していただきたい。

なお、本 Q&A は、Q3A、Q3B ガイドラインの内容を解説するために作成されたものであり、これらのガイドラインには「臨床試験段階で使用するものには適用しなくてよい。」とされていることから、臨床試験で使用するものに関する事項については、各申請者の責任において対処すべきこととし、本 Q&A には含めなかった。

I. 全般的事項

Q1：個々の不純物（以下、Q3B ガイドラインでは「分解生成物」と読み替える。）の含量はいずれも安全性確認の閾値以下であるが、不純物の総量としては閾値を超える場合、安全性の確認は必要か。

A 1：一般的には不要である。Q3A, Q3B ガイドラインは、個別規格を設定した不純物の規格値の上限レベルでの安全性の確認を求め、その閾値を定めているが、不純物総量については安全性の確認を要求していない。しかしながら、不純物総量の規格値を、例えば、「10%以下」のように、高いレベルに設定しようとする場合には、当然、総量についても規格値の上限のレベルでの安全性についての考察は必要と考えられる。

Q 2：安全性に懸念のある不純物が存在する場合でも、その含量が Q3A, Q3B ガイドラインで規定している閾値以下であれば安全性を確認する必要はないと考えてよいか。

A 2：安全性に懸念のある不純物が含まれる場合、その含量が Q3A, Q3B ガイドラインで規定している閾値以下であっても、その限度値を安全性が確保できるレベルに設定する必要がある。いずれのガイドラインも、安全性に懸念のある場合には、安全性確認の閾値を低くすることを奨めている。

Q 3：「作用が強く、0.1%（別紙 1 に示された閾値）未満のレベルでも毒性又は薬理作用を示すと予測される不純物については、構造決定を試みる。」とあるが、「毒性又は薬理作用を示すと予測される場合」とは、どのような場合か。

A 3：開発段階での安全性試験や臨床試験における注意深い観察から、動物あるいは患者に認められた有害事象が医薬品中に含まれる毒性の強い不純物に起因すると考えられる場合の対処を求めた記載である。そのような不純物は、未知のものである場合、既に文献的に毒性又は薬理作用を示すことが知られているものである場合、あるいは、ある医薬品群や類似薬効群の医薬品中に含まれていて、患者における副作用の発現に関与したものである場合などが考えられる。

II. 開発段階の臨床試験および安全性試験の結果を活用した不純物の安全性確認

開発段階の臨床試験および安全性試験は、医薬品自体の有効性と安全性を評価するために行われるものであり、当該医薬品中に含まれている不純物の安全性確認を目的に行われるものではないが、Q3A, Q3B ガイドラインでは、承認申請される原薬や製剤の安全性が開発段階の臨床試験および安全性試験で十分確かめられていることを前提にして、これらの試験にどのようなロットが用いられ、それらのロット中にどのような不純物がどれくらい含まれているかが明確にされて

いる場合には、これらの情報を不純物の安全性確認に活用できることとされている。

原薬に関する事項

Q 4：「既に安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在している全ての不純物については、試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと考えることができる。」とあるが、不純物の安全性の確認は、安全性試験の結果のみで、あるいは臨床試験の結果のみで行ってもよいか。

A 4：両者を用いて行ってもよいし、そのいずれかのみを用いて行ってもよい。なお、不純物の安全性確認に臨床試験の結果を用いる場合は、使用したロット中における当該不純物の存在レベルまでは安全性が確認されたとしてよい。一方、開発段階の安全性試験の結果を用いる場合は、原薬の無毒性量レベルにおける当該不純物の投与量を基に、ヒトと動物の種差などを考慮に入れて、適切な安全域が確保されるようにする必要がある。

Q 5：「既に安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在している全ての不純物については、試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと考えることができる。」とあるが、不純物の安全性確認にはどの安全性試験の結果を用いるのが適切か。

A 5：原則的には、反復投与毒性試験および *in vitro* の遺伝毒性試験が適切と考えられるが、当該医薬品の特性などを考慮して適切な安全性試験の結果を選択すべきである。

Q 6：反復投与毒性試験における原薬の無毒性量のレベルにおいて動物に投与された不純物の 1 日当たりの量が、ヒトの 1 日最大投与量以上であれば、安全性は確認されたと考えてよいか。

A 6：ヒトと動物の種差などを考慮に入れて、適切な安全域が確保されるようにする。

Q 7：開発の過程で分析法が改良されて、それまで見つからなかった新たな不純物が検出されるようになることがある。既に臨床試験に用いた原薬中に安全性の確認が必要な閾値を超えるレベルの不純物が存在することが分かった場合、どのように対処したらよいか。

Q 7 : 既に実施した臨床試験において患者が示した症状や徴候（特に、有害事象の発現状況）を調べ直し、安全性試験の成績も含めて、当該不純物との関連を考察する必要がある。不純物の安全性に関して懸念されるようなことが見出されなければ、その存在レベルまでは当該不純物の安全性は確認されたものと考えることができる。

Q 8 : 既に海外で臨床試験が行われて、あるいは市販されて、ヒトに投与されている場合、その情報を基に安全性に関する考察を加えることによって、安全性を確認したこととしてよいか。

A 8 : 海外での臨床データを安全性確認のための情報として活用してもよい。ただし、活用に当たっては、民族差などを考慮し総合的に評価する。

Q 9 : 生物学的製剤は Q3A, Q3B ガイドラインの対象となっていないが、生物学的製剤中の不純物の安全性を確認するにはどうしたらよいか。

A 9 : 生物学的製剤中の不純物の安全性確認の考え方については、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性」ガイドライン（S6）を参照する。

Q 10 : 医薬品添加物に由来する不純物については、どのレベルまでの検討が要求されるか。

A 10 : 添加物由来の不純物に関しては Q3A, Q3B ガイドラインの対象とされていない。しかしながら、添加物又はその不純物が原薬と反応して生成したものについては、Q3B ガイドラインの対象とされている。

Q 11 : 「安全性試験や臨床試験に用いられた原薬のロット中に存在するよりも高いレベルの不純物を含む場合についても、既に行った適切な安全性試験において実際に投与された不純物の量を求め、それに基づいて考察することにより安全性の確認を行うことができる。」とあるが、どのように考えたらよいか。

A 11 : 不純物の安全性確認に臨床試験の結果を用いる場合は、使用したロットにおける当該不純物の存在レベルから 1 日当たりの投与量を算出し、そのレベルまでは安全性が確認されたとしてよい（Q51 参照）。一方、不純物の安全性確認に安全性試験の結果を用いる場合は、原薬の無毒性量のレベルにおける当該不純物の投与量を基に、ヒトと動物の種差などを考慮に入れて、適切な安全域が確保されるようにする必要がある。

Q 12 : 「安全性試験や臨床試験に用いられた原薬のロット中に存在するよりも高いレベルの不純物を含む場合についても、既に行った適切な安全性試験において実際に投与された不純物の量を求め、それに基づいて考察することにより安全性の確認を行うことができる。」とあるが、動物種の異なる試験がある場合、どの動物種のデータを用いるのが適切か。

A 12 : 既に開発段階で行われた反復投与毒性試験の結果を用いて不純物の安全性の確認を行う場合には、特定の動物種を選ぶのではなく、実施した全ての安全性試験から種差を考慮して総合的に判断する必要がある。

Q 13 : 「既に安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在するすべての不純物については、試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと考えることができる。」とあるが、複数の反復投与毒性試験が、不純物含量が異なるロットを用いて実施された場合どのように評価したらよいか。

A 13 : 当該医薬品を患者に投与した場合に、安全性を確保できるかどうかを念頭に評価すべきである。適切な投与期間をもつ反復投与毒性試験について、各々の試験での原薬の無毒性量レベルにおける用量とその原薬中の不純物の含量から、当該不純物の一日当たりの投与量を求め、これを規格に設定した限度値のレベルにおける最大一日摂取量と比較して、ヒトと動物の種差などを考慮に入れても、適切な安全域が確保されていると評価しうるかどうかを検討すればよい。

Q 14 : 原薬自体には安全性の確認が必要な不純物は存在せず、原薬を室温で長期保存したときに出現する分解生成物のみが問題となる場合、保存条件を適切に設定する（例えば、-20℃で保存する）ことにより、その分解生成物の出現を回避できる場合の取り扱いはどうか。

A 14 : 分解生成物が出現しない保存条件を採用して承認申請を行う場合には、その分解生成物は製剤の製造に用いられる原薬中には実際には存在しないので、原薬の規格にはその限度値を設定しなくてもよく、したがって、安全性の確認は行わなくてもよいと考えられる。

Q 15 : 本ガイドラインに基づいて、臨床試験や安全性試験で安全性が確認された不純物の濃度レベルを、規格値として設定してよいか。

A15：安全性に懸念のある場合（Q2参照）を除いて、不純物の規格値は、実生産工程を反映したロット中の不純物含量の実測値とそのばらつき（通常2σあるいは3σ）を基に、安定性試験の結果を考慮して、品質の恒常性が担保できるように設定する。この品質の恒常性担保の観点から見て、実生産工程を反映したロット中の不純物含量の実測値ははるかに小さいにもかかわらず、安全性が確認された値であるという理由で、臨床試験や安全性試験により安全性が確認された不純物の濃度レベルをそのまま規格値とすることは適切とは言えない。

製剤に関する事項

Q16：Q3Bガイドラインには、6. 分解生成物の安全性の確認の項に「既に安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられている新製剤中に存在するすべての分解生成物について、試験で用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと考えることができる。」との記載がある一方で、7. 新たな分解生成物の項では、「新たな分解生成物が出現し、その量が安全性確認の必要な閾値を超えた場合、分解生成物の安全性確認のためのフローチャートに従って安全性の確認を行う。」とされており、矛盾があるように思われる。〔安全性試験や臨床試験の結果を活用した安全性の確認〕と〔安全性確認の閾値を超えているかどうかを判断するための分解生成物の含量の見極め〕のいずれを先行して考慮することが妥当か。

A16：何ら矛盾はない。前者は、既に行われた安全性試験や臨床試験に用いられて安全性が確かめられた製剤中の分解生成物量のデータを活用して、規格に設定した限度値のレベルでの分解生成物の安全性確認を行う方法について述べたものである。

一方、後者は、開発が進んだ段階で、既に行われた安全性試験や臨床試験に用いられた製剤中には含まれていなかった新たな分解生成物が出現（閾値を超えて増加した場合も含む）し、新たな限度値を設定する必要性が出てきた場合の安全性確認の方法について記載したものである。

実際には、実生産工程を反映した製剤ロット中に存在する分解生成物の種類とその含量の測定を先行して行い、その実測値を基に規格に設定した限度値が安全性確認の閾値を超える場合には、限度値のレベルでの安全性を上記のいずれかの方法により確認する。

Q17：「最大一日投与量」について、パッチのような経皮吸収剤や外用剤などの場合は、一日に貼付又は塗布する最大量と考えてよい。

A17：経皮吸収剤や外用剤などの場合は、一日に貼付又は塗布する最大量と考えてよい。

Q18：経口投与を目的としない剤形についても、別紙1に示された報告、構造決定および安全性の確認が必要な閾値が適用されるのか。

A18：その通りである。別紙1の閾値は、投与経路に関わりなく、経口投与以外の製剤にも適用される。ただし、妥当な理由があれば、ケースバイケースで閾値の変更が可能である。

Q19：ガイドラインでは、投与量に基づいて閾値が設定されているので、投与量に大きな幅がある製剤では閾値が複数にまたがることになる。このような場合、より厳しい方の閾値を適用するのが妥当か。また、生体への吸収量は、投与量ばかりでなく投与経路によっても大きく異なると考えられるが、経口投与、経皮投与、静脈投与など、投与経路の異なるものを一律に考えてよい。

A19：投与量に大きな幅がある製剤では、より厳しい閾値を適用するのが妥当と考えられる。また、投与経路の異なるものについては、その投与経路に応じて安全性の確認を行うべきであり、一律に考えるのは適切でない。

Q20：外用剤や注射剤などで色調に変化があった場合、どのような対処が必要か。

A20：色調に変化があった場合には、何らかの分解生成物の増加が懸念される。変化が認められた試料の分析を行った結果、分解生成物の含量が構造決定や安全性確認の閾値以下である場合には、特に対処の必要はない。閾値を超える新たな分解生成物が出現した場合や既知の分解生成物の増加が認められた場合には、新たな分解生成物の構造決定を行うとともに、安全性確認のためのフローチャートに従って、規格に設定する限度値のレベルでの当該分解生成物の安全性の確認を行う必要がある。

Q21：日本薬局方などの公定書収載の原薬（不純物の規格は、TLC法を用いて設定されているものが多い。）を用いて、新剤形医薬品を開発した場合、原薬がQ3Aガイドラインに従ったものとなっていないため、製剤についてもQ3Bガイドラインに準じたものとするのは難しい。この場合、

製剤は Q3B ガイドラインの対象外と考えるべきか。

A21: Q3A, Q3B ガイドラインは、新有効成分含有医薬品の原薬ならびに製剤中の不純物について規定したものであり、既承認の原薬を用いて製造される製剤については、基本的には対象外と考えるべき。しかしながら、新剤形医薬品を開発した際に、新たな分解生成物が出現した場合には、Q3B ガイドラインに準じて、当該分解生成物の構造決定、規格の設定、ならびに規格値の上限のレベルにおける安全性の確認を考慮すべきである。

Q22: 製剤中において、添加物の影響で原薬が分解したり、原薬が添加物と反応したりして、新たな分解生成物ができるケースがある。このような場合の分解生成物の安全性確認のための追加毒性試験はどのように実施すればよいか。

A22: 分解生成物が安全性確認の閾値を超えた場合には、フローチャートに従って安全性の確認をする必要がある。

Q23: 「安全性試験や臨床試験に用いられたロットについて、各試験に用いられた時点での分解生成物の実際の含量に関する情報を記載することが有用である。」との記載に関して、長期にわたる安全性試験および臨床試験の間には分解生成物の量が増加することが起こり得る。その場合に、「用いられた時点での分解生成物の実際の含量」とは、試験終了後に回収した製剤を分析した結果を指すのか、それとも、試験の実施中に定期的に分析し、用いられた時点での分解生成物のプロファイルに関する情報を得ておくべきであるのか。

A23: 各試験に用いられた時点における分解生成物の種類と量に関する情報は、分解生成物の安全性を確認する上で有用と考えられるため、各試験の実施中に定期的に試料の分析を行うことが望ましい。しかしながら、それほど不安定でないものについては、製造直後と試験終了時の分析結果から各試験に用いられた時点における分解生成物の量を推定することでもよいと考えられる。

Q24: 「安全性試験や臨床試験に用いられた製剤ロット中に存在するよりも高いレベルの分解生成物についても、安全性の確認が可能な場合がある。」とあるが、具体的にはどのような場合を想定しているのか。

A24: 臨床試験や安全性試験における用量とその製剤中の分解生成物の含量から、その分解生成物の一日当たりの摂取量を求め、これを規格に設定

した当該分解生成物の限度値のレベルにおける最大一日摂取量と比較して、安全性の確認を行うことになるが、例えば、Q51 で示すように、不純物を 0.2% 含む製剤を用いて行った臨床試験において、最大用量の 200 mg/day でも安全性に問題が認められず、申請する製剤の用量は 100 mg/day とされる場合には、申請する製剤の当該分解生成物の限度値が臨床試験における分解生成物含量の 2 倍の 0.4% に設定されたとしても、この臨床試験の結果から安全性が確認されたとすることができる (Q8 参照)。

Ⅲ. フローチャートに従った追加毒性試験の実施に関する事項

開発段階の臨床試験や安全性試験の結果では安全性の確認が十分でなく、新たにフローチャートに従って安全性確認のための追加毒性試験を実施する場合に関する事項

遺伝毒性試験に関する事項

Q25: フローチャートでは、*in vitro* の遺伝毒性試験として突然変異試験と染色体異常試験が示されているが、それぞれ「細菌を用いる復帰突然変異試験」および「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」と解釈してよいか。また、ICH の遺伝毒性試験ガイドダンスに従って、「ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験」の代わりに「マウスリンフォーマ TK 試験」を用いて差し支えないか。

A25: 解釈の通りでよい。また、「ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験」の代わりに「マウスリンフォーマ TK 試験」を用いて差し支えない。

Q26: フローチャートでは、遺伝毒性のための最小限のスクリーニング試験を実施すべきことが記載されているが、「最小限のスクリーニング試験」の意味を示して欲しい。

A26: ここで言う「最小限のスクリーニング試験」とは、不純物の遺伝毒性に関する安全性が確保される最小限の試験の意味であり、菌株数や処理の軽減を念頭に置いているものではない。したがって、原則として、ICH の遺伝毒性試験ガイドダンスを満たす試験内容とする必要がある。

Q27: フローチャートでは、遺伝毒性のための最小限のスクリーニング試験として突然変異試験と染色体異常試験が挙げられているが、両者とも必要か、それともいずれか一方の試験でもよいか。
A27: 原則として、両試験とも必要であり、それ

らの試験によって、遺伝毒性に関して安全性が確認できることが重要である（Q26 参照）。

Q28：遺伝毒性検出のための試験として、*in vitro* 染色体異常試験の代わりに *in vivo* の小核試験を実施してよいか。

A28：フローチャート記載の2つの *in vitro* 試験は、ハザードの検出という意味からも必要である。これを実施しないで *in vivo* の小核試験のみを行う場合は、*in vitro* の染色体異常試験の実施が不適切であるなどの試験の変更が妥当なことを示す必要がある。

Q29：*In vitro* の染色体異常試験の代わりに不定期 DNA 合成試験で評価してよいか。

A29：不定期 DNA 合成試験は、染色体異常誘発性を検出する方法ではなく、DNA 傷害性により誘導される反応を検出する試験であり、染色体異常試験の代替とはならないと考えられる。なお、安全性確認の追加データとして示すことは有用である。

Q30：不純物を含む原薬（製剤）について遺伝毒性試験を行う場合、その最高用量は原薬（製剤）の遺伝毒性試験と同様にせざるを得ないが、それでもよいか。

A30：基本的に原薬（製剤）の遺伝毒性試験の最高用量と同じにしてよい。ただし、類似化合物の構造などから推定して不純物の遺伝毒性が強く懸念される場合には、不純物を高濃度に含有する原薬あるいは不純物単体での遺伝毒性試験が必要になることもある。

Q31：単離した不純物で遺伝毒性試験を実施する場合、最高用量としてどの程度を設定すればよいか。

A31：原則として、遺伝毒性試験ガイドラインの最高用量設定に準ずることが望ましいが、ケースバイケースの判断も可能である。

Q32：不純物の安全性の確認で、「対象となる分解生成物を含む製剤又は原薬を用いて行う」とあるが、遺伝毒性試験に用いる場合、例えば、錠剤を粉碎し、DMSO などに懸濁しても賦形剤が多く残り、試験系への影響が懸念される。原薬の場合と異なり、製剤では分解生成物を単離して遺伝毒性試験をする必要はないのか。

A32：製剤であっても、常に分解生成物を単離して遺伝毒性試験を実施する必要はない。しかしな

がら、賦形剤が試験系に影響を及ぼすような場合は、単離した分解生成物を用いるか、適切な方法により賦形剤を除去することにより、試験を実施することが望ましい。実施方法については、ケースバイケースで適切な方法を採用すべきである。

Q33：遺伝毒性試験の結果は、規格値の設定にどのように反映したらよいか。特に、陽性の結果が出た場合には、無影響濃度から設定することが可能か。

A33：遺伝毒性試験の結果が陰性の場合（安全性に懸念がない場合）には、実生産工程を反映したロット中の不純物含量の実測値を基に、安定性試験の結果を考慮して、品質の恒常性を担保できるようなレベルに限度値を設定すべきである（Q5 参照）。

一方、不純物に起因すると考えられる遺伝毒性が認められた場合には、原則として、まず、そのような不純物が含まれないようにするための方策を検討することが望ましい。その不純物の含有が避けられない場合は、無影響濃度や臨床での用法・用量などを総合的に考察し、安全性が確保できるレベルに限度値を設定する必要がある（Q2 参照）。

一般毒性試験に関する事項

1) 原薬、製剤共通の事項

Q34：不純物の安全性確認のためのフローチャートに従って、不純物の安全性確認のための追加毒性試験を実施する場合、一般毒性試験と遺伝毒性試験の両方が必要か。

A34：フローチャートには不純物の安全性確認のための一般的な指針が示されており、原則的には、一般毒性試験（反復投与毒性試験）と遺伝毒性試験の両者とも実施することが望ましいが、当該医薬品の特性などを考慮して、不純物の安全性を確認するのに最適と考えられる毒性試験を選択する。その他の特定の毒性試験を実施する必要があるかどうかについては、ケースバイケースで考慮すればよい。

Q35：不純物の安全性確認のためのフローチャートでは、「必要な場合、他の特定の毒性試験」の実施の必要性を考慮するとされているが、どのような場合にどのような試験が必要とされるのか、具体例を示して欲しい。

A35：当該不純物が、既知の毒性物質や患者に副作用を引き起こしたことがある物質に関連している（あるいは、類似している）ような場合には、

その毒性学的特性に応じた試験の実施が必要である。また、用法に応じた試験の実施を考慮すべき場合もある（例えば、外用剤における皮膚一次刺激性試験、静注剤における血管刺激性試験、タンパク質などの高分子医薬品における抗原性試験など）。

Q36：不純物の安全性確認のために行う反復投与毒性試験に用いる動物の性および動物数はどのようにして決めたらよいか。

A36：原則として、非臨床医薬品ガイドラインに従う。なお、安全性確認済みの原薬（製剤）と安全性未確認の不純物を含む原薬（製剤）との毒性学的な比較が可能と判断される場合には、ケースバイケースで適切に対応することが可能である。

Q37：フローチャートの注 b) に「一般毒性試験を実施する場合には、安全性の未確認のものと安全性の確認済みのものの比較ができるような試験計画を立てる。」とあるが、必ず両者を同時に比較する試験を行う必要があるか。

A37：原則的には、少なくとも1群の既知群を設定すべきであるが、使用動物、用量、投与期間などに留意し、科学的に妥当な比較が可能であれば、以前の試験結果との比較でもよい。

Q38：フローチャートに反復投与毒性試験の投与期間は最短14日間、最長90日間と記載されているが、臨床投与期間に対応した投与期間を設ける必要はないか。

A38：原薬（又は製剤）中の不純物について、その安全性を確認できるのであれば、臨床投与期間に対応した投与期間を設ける必要はない。

Q39：フローチャートに反復投与毒性試験の投与期間は最短14日間、最長90日間と記載されているが、投与期間はどのように決めればよいか。

A39：原則として、臨床投与期間および既知データ（毒性発現と投与期間の関連性）を考慮し、安全性確認済みの原薬（製剤）と安全性未確認の不純物を含む原薬（製剤）とを毒性学的に比較できるような投与期間を設定する。

Q40：臨床検査薬など、単回しか投与しない医薬品の場合でも、反復投与毒性試験が必要か。

A40：単回しか投与しないことが明らかな医薬品の場合は、単回投与毒性試験でよい。

Q41：従来実施していた単離した不純物での単回

投与毒性試験は必要ないか。

A41：Q3A、Q3B ガイドラインでは特に要求されていない。

Q42：不純物の安全性確認のために行う反復投与毒性試験では、安全性確認の対象となる不純物の含量を特別に多くした試料で実施してもよいか。

A42：実施してもよい。Q46を参照のこと。

Q43：単離した不純物を用いて反復投与毒性試験を実施する場合、投与量はどのような基準で設定したらよいか。

A43：不純物の含量と、原薬の反復投与毒性試験における用量や臨床用量を考慮して用量を設定する。反復投与毒性試験や臨床試験で用いられた原薬中の不純物含量から考えて、あまりにかけ離れた用量を設定することは適切ではない。

Q44：不純物の安全性確認のために行う反復投与毒性試験では、TK測定は必要か。

A44：不純物に対するTK測定は原則として不要である。本ガイドラインの目的から考えて、不純物が確実に投与されたことが保証できるならば、生体内での不純物濃度の測定は必要ない。臨床用量においては不純物としての投与量は微量になるため、その生体内濃度は検出限界を下回ることが多いことが予想される。なお、単離した不純物を用いる場合は、ケースバイケースで必要性を考慮する。

2) 原薬の試験に関する事項

Q45：Q3A ガイドラインには、7. 不純物の安全性確認の項では、「単離した不純物を用いてもよい。」と肯定的な記載がある一方で、8. 新たな不純物の項では、「単離した不純物を用いる試験を行ってもよいが、このような試験は必ずしも臨床との関連性があるとは限らない。」と否定的な考え方も述べている。この両者の関係はどのように理解すればよいか。

A45：Q3A ガイドラインにおける安全性の確認（Qualification）の規定は、個々の不純物の毒性を評価することを目的としたものではなく、不純物を含んだ原薬を医薬品として用いることの妥当性を判断することを目的としている。したがって、臨床での使用に関連のある不純物を含む原薬で安全性の確認を行うのが原則とされている。技術上の問題から単離した不純物で試験を行う方が適切な場合もあるが、試験の結果を評価する際には、臨床での用量との関連について十分な考察が

必要である。

Q46: 不純物の安全性確認のための追加毒性試験としては、不純物を単離して行う方法よりも、不純物を含んだ丸ごとの原薬を用いて行う方法を推奨しているが、どのような試料を用いてどのように評価するのかを示して欲しい。例えば、加速条件下で得られた劣化品を用いて試験を行ってもよいか。

A46: 規格に設定した規格値の上限のレベルでの不純物の安全性について十分評価できる場合には、必ずしも特別に処理した試料を用いて試験を行う必要はないが、それが困難な場合には、原薬を加速条件下あるいは苛酷条件下などで強制的に劣化させて不純物含量を高めた試料（劣化品）を用いて評価を行ってもよいが、劣化させるための処理により通常では認められない不純物が生成している可能性もあるので、評価の際には劣化品特有の不純物に起因する毒性に注意する必要がある。

Q47: 「不純物の含量が Q3A ガイドラインで規定されている安全性確認の必要な閾値を超えるようになった場合、その存在レベルでの不純物の安全性の確認を行う。」とあるが、この「不純物の含量」とは、実生産工程を反映したロットでの新たな不純物の含量と考えてよいか。

A47: 実生産工程を反映したロットにおいて安全性確認の閾値を超えて認められた全ての不純物について、その安全性を評価する必要がある。また、原薬の規格に設定した規格値の上限が安全性確認の閾値を超えている場合には、実生産工程を反映したロット中の不純物含量の実測値は閾値を超えていなくても、規格値の上限のレベルにおける当該不純物の安全性を確認する必要がある。

Q48: 原薬を強制的に劣化させるなどにより、不純物含量の高い試料を意図的に作製し、これを用いて反復投与毒性試験や遺伝毒性試験を行った場合、この試料中の不純物含量を基に規格値を設定してもよいか。

A48: 適切でない。安全性に懸念のある場合（Q2 参照）を除いて、不純物の規格値は、実生産工程を反映したロット中の不純物含量の実測値とそのばらつきを基に、安定性試験の結果を考慮して、品質の恒常性を担保できるように設定すべきである。意図的に作製し、反復投与毒性試験や遺伝毒性試験に用いられた不純物含量の高い試料は、設定された規格値の上限のレベルにおける不

純物の安全性を確認する目的にのみ用いるべきである。

Q49: 新たな複数の不純物を含んだ原薬について不純物の安全性確認のための追加毒性試験を行い、原薬よりも毒性が強い、あるいは原薬とは異なる新たな毒性（あるいは、強い薬理作用）を示す所見が得られた場合には、これらの不純物の構造を明らかにする必要があるか。

A49: 新たな不純物が含まれることにより、毒性が明確に増強された場合には、原薬中に強い毒性を有する不純物が出現したことが示唆されるため、これらの不純物を特定し構造を明らかにする必要がある。このような場合には、これらの不純物の含量を減らすか、新たな不純物を含む原薬で安全性試験を実施し、当該不純物の含量の実測値を基に設定した規格値の上限のレベルでの安全性を確認する必要がある。

3) 製剤の試験に関する事項

Q50: 製剤中の分解生成物の場合、保存期間とともに増加することが考えられるが、例えば、加速条件や過酷条件下などで分解生成物を意図的に増加させた試料（劣化品）を用いて試験を行ってもよいか。

A50: 製剤を加速条件下あるいは苛酷条件下などで処理して強制的に劣化させて分解生成物の含量を高めた劣化品を用いてその安全性の評価を行ってもよい。ただし、劣化品を用いる場合には、劣化させるための処理により通常では認められない分解生成物が生成している可能性もあるので、評価の際には劣化品特有の不純物に起因する毒性に注意する必要がある（Q46 参照）。

IV. ケーススタディ

Q51: ある不純物を 0.2% 含む原薬を用いて製剤を造り、50, 100 および 200 mg/day の用量で臨床試験を実施した結果、安全性に問題がなかった。最終的に、申請医薬品の用量が 100mg/day となった場合、この臨床試験の結果からは、当該不純物の規格値としてはどの程度まで許容されるか。

A51: 不純物の規格値は、実測値とそのバラツキを基に、安定性試験の結果を考慮に入れて設定し、臨床試験の結果は設定した規格値の上限のレベルにおける安全性の確認に用いるべきである（Q12 参照）。

本ケースでは、問題とされる不純物は、それぞれ 0.1mg/day (50mg/day x 0.2% = 0.1mg/day), 0.2mg/day および 0.4mg/day が投与されているので、

0.4mg/day のレベルまでは安全性が確認されたと考えてよい。したがって、申請医薬品の用量が 100mg/day となった場合、その医薬品の製造に用いる原薬中に当該不純物が 0.4mg/day まで含まれていても安全性に問題はないと考えることができるので、原薬中における当該不純物の規格値の上限が、実測値などに基づいて、 $0.4\text{mg/day} \div 100\text{mg/day} \times 100 = 0.4\%$ 以下のレベルに設定されるのであれば、安全性が確認されたものと考えてよい (Q24 参照)。

Q52: 単回投与毒性試験で使用した原薬ロットには、不純物 A が見かけ上 (原薬と感度係数が同じと仮定して計算した値として) 0.2%含まれており、一方、反復投与毒性試験で使用した別の原薬ロットには、不純物 A はなく、見かけ上 0.3%の新たな不純物 B が含まれていた場合、不純物 A の規格値については単回投与毒性試験の結果を、不純物 B の規格値については反復投与毒性試験の結果を、それぞれ考慮して安全性の確認を行ってもよいか [実生産工程を反映したロットでは、不純物 A および B がそれぞれ 0.2%含まれており、規格設定不純物であるとする]。

A52: 実生産工程を反映したロットでは、不純物 A および B ともに 0.2%含まれているわけであるから、その含量の実測値などに基づいて設定した不純物 A および B の規格値上限のレベルでの安全性を確認する必要がある。その場合、単回投与の医薬品を除いて、反復投与毒性試験の結果から、適切な安全域を確保して安全性を確認する必要がある、不純物 A を単回投与毒性試験で評価するのは適切とは言えない。

Q53: 既に十分に安全性を確認できている原薬について、その後精査を行ったところ、有効成分の含量は 99% 程度と問題のないレベルであったが、5 種の不純物が各々 0.2%の含量で混在していたことが分かった場合、「試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと考えてよい」と理解してよいか。

A53: 不純物ガイドラインが求めているのは、不純物の規格に設定した限度値のレベルでの安全性を確認することを通じて、実際に患者に投与される不純物のレベルでの安全性を確保することである。上記の質問では、「既に十分な安全性を確認できている原薬」と「その後の精査を行ったときの原薬」ならびに「現在製造されている原薬」との間で、不純物プロファイルの同等性が確保されているという前提が成り立つ場合には、仮に、

混在する 5 種の不純物の規格値をいずれも「0.2%以下」に設定するのであれば、これらの不純物については安全性が確認されたものと考えてよいことができる。

Q54: 原料の購入先を変更したら、原薬中に不純物が混在するようになった。製剤にも混入することになるが、この製剤は 1950 年代に認可された薬であり、どのような安全性試験が行われたか明らかでない。このような場合、どうしたらよいか。
A54: ICH の不純物に関するガイドラインは、直接には、新有効成分含有の原薬ならびに製剤を対象としたものであり、既承認の原薬を用いて製造される製剤は対象外と考えられる。しかしながら、上記のように混在の事実が把握できた場合には、何もしないのは適切な対応とは言えず、情報をできるだけ集めて、混在するようになった不純物が安全性の点で問題としなくてもよいものかどうか、評価を試みるべきであろう。その結果、安全性について懸念があることが分かった場合には、一変などにより、原薬に当該不純物の規格を設定する必要がある。

なお、新剤形医薬品を開発した場合の新たな分解生成物については、Q3B ガイドラインに準じて、規格値の設定ならびに安全性の確認を考慮すべきである (Q21 参照)。

Q55: 「安全性試験や臨床試験に用いられた原薬のロット中に存在するよりも高いレベルの不純物を含む場合についても、既に行った適切な安全性試験や臨床試験において実際に投与された不純物の量を求め、それに基づいて考察することにより安全性の確認を行うことができる。」とあるので、例えば、0.5%の不純物 A を含む新原薬で安全性試験や臨床試験が行われていて、安全性に問題がなかった場合は、実生産工程を反映したロット中の不純物 A の含量が、安全性確認の必要な閾値を超えていても、開発段階のロットと同程度以下 (0.5%以下) であれば、安全性を確認するための新たな試験は必要ないと考えてよいか。

A55: このケースでは、不純物 A の安全性については、開発段階の臨床試験から 0.5%のレベルまでは確認できていると考えられるので、不純物 A の規格値を「0.5%以下」と設定するのであれば、安全性を確認するための新たな試験は必要ないと考えられる。

しかしながら、通常行われるように、実生産工程を反映したロットの実測値とそのばらつきを基に、安定性試験の結果を考慮して、例えば、規

格値を「1.0%以下」と設定するのであれば、規格値の上限のレベル(1.0%)における不純物Aの安全性は、まだ確認されていないことになり、安全性を確認するための新たな試験が必要とされる。

V. 用語の定義

本Q&Aで使用されている用語の定義を示す：

閾値： Q3A, Q3B ガイドラインの threshold の訳語である。

限度値： 規格限度値の意味で用いている。閾値のことではない。

安全性試験： 開発段階で行われる原薬あるいは製剤自体の安全性を評価するための毒性試験を指す。本 Q&A では、「フローチャートに従った不純物の安全性確認のための追加毒性試験」とは区別して用いている。

1日総投与量： Q3A, Q3B ガイドラインでは、不純物について、1日当たりの投与量(1日総投与量)を基に、その安全性について考察することが求められている。

D. 考察

原薬および製剤の不純物ガイドライン(Q3A および Q3B)の解釈および運用方法を巡る混乱を解決することを目的として、日本製薬工業協会(製薬協)と国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)の間で、不純物の安全性確認に関する Q&A の作成に関して研究を行った。製薬協において、品質および安全性の専門家からなるプロジェクトチームを編成し、製薬協各社に対するアンケート調査などを通じて問題点を把握して、これを基に不純物の安全性確認に関する Q&A 原案を作成した。この Q&A 原案について、国立衛研の品質および安全性の専門家ならびに国立衛研医薬品医療機器審査センターの品質および安全性の担当で検討し、修正案を作成した。この後、製薬協と国立衛研の間で意見の交換を行った結果、2001年9月に最終案が完成した。

このように、この不純物の安全性確認に関する Q&A は、官民の関係者間で意見の摺り合わせを行って作成されたものであり、当初の目的とされた不純物ガイドラインの解釈および運用方法を巡る混乱を解決するのに役立つものと考えられる。

Q3A および Q3B については、現在改定作業が行われており、Q3A は 2002 年 2 月のブリュッセルでの会議で最終合意に達したが、Q3B はまだ

ステップ 2 の段階にある。なお、Q3A の改正では、不純物の安全性確保に関する記載に関しては、従来、どのような場合に用いるべきかが必ずしも明確でなかった「8. 新たな不純物」の項が「7. 不純物の安全性確認」の項に統合されるなどの変更が加えられた。したがって、本 Q&A についても今後多少の手直しが必要と思われるが、基本的な点についてはこのままでよいと考えられる。

E. 研究発表

1) 小嶋茂雄, 島田弘康, 橋本正晴, 苗代一郎, 中島芳文, 門田利人, 三宅幸雄, 森田健, 若田明裕, 竹内正紀, 酒井喜代志, 鈴木専二, 松澤利明, 奥田秀毅, 井上達, 林真, 長谷川隆一, 奥田晴宏, 高田幸一, 原薬及び製剤中の不純物の安全性確認に関する Q&A, 医薬品研究, 33, 17-27(2002).

F. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

新しい品質規格を用いた製品の評価法

分担研究者 豊島 聡 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長

本邦においては、新医薬品の承認申請に際して、承認事項を記載した承認申請書とともに、添付資料及び添付資料概要を提出し、規制当局に当該医薬品の品質、有効性及び安全性を示さなければならない。生物製品の品質は①十分な特性解析とロット分析②適切に設定された規格及び試験方法③評価された製造工程による製造、によって初めて恒常的に確保されることから、これらの事項を規制当局に適切に示し、評価を受けなければならない。本研究では各種の生物製品に関する ICH ガイドラインを検討し、品質について添付資料に記載すべき事項に関して検討を行った。また承認申請書、添付資料概要に記載する事項に関しても考察した。なお、これらの研究成果の一部は厚生労働省審査管理課の事務連絡「新医薬品の承認申請資料などに関する留意事項」に反映された。

A. 研究目的

医薬品の製造・輸入業者は医薬品の新規あるいは一部変更の承認申請を行う際、申請者は申請内容を薬事法施行規則の様式に従い規制当局に提出しなければならない。承認申請書には品質に関わる事項として、申請内容に応じ、「成分及び分量又は本質」欄、「製造方法」欄、「貯蔵方法及び有効期間」欄、及び「規格及び試験方法」欄への記載が要求されている。一方、承認申請に当たっては、有効成分の種類、投与経路、剤形などに応じて定められた資料を提出し、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、倫理性、科学性及び信頼性の確保された資料により申請に関わる品質、有効性、安全性を立証するための根拠を示さなければならない。新有効成分含有医薬品の場合、品質に関する資料として提出を要する資料は、物理的・化学的性質並びに規格及

び試験方法等に関する資料及び安定性に関する資料である。前者には 1.構造決定、2.物理的・化学的性質等、3.規格及び試験方法の資料が、後者には 1.長期保存試験、2.苛酷試験、3.加速試験の資料が必要である（平成 11 年 4 月 8 日医薬発 481）。

一方、昨年日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)合意に基づき、「生物製品（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の設定」に関するガイドラインが発出される等、生物製品に関して規格設定の考え方が新しくなりつつある。

本研究に関しては ICH ガイドラインなどを基に生物製品の承認申請に際して主に添付資料に記載すべき品質に係る事項に関して考察を行う事を目的とした。又併せて資料概要及び申請書に記載すべき事項に関して、それらの文書の位置付けとともに考察

した。

B.研究方法

最近のバイオテクノロジー応用医薬品に関して承認申請資料の記載を検討した。また生物薬品に関わる各種ガイドライン(ICH ガイドライン Q5A, Q5B, Q5C, Q5D, Q6B 等)を検討し、添付資料、申請書及び添付資料概要に記載すべき事項に関して考察した。

C.研究結果

1.品質確保の基本的な考え

バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品(以下生物薬品)の品質は①十分な当該医薬品の特性解析、②非臨床試験・臨床試験・安定性試験で用いたロットの理化学的および生物化学的分析、③適切な規格及び試験方法の設定、④製造工程の評価と工程内管理試験の設定、⑤製造工程の GMP に基づく管理により確保される(図1)。さらに、特に定められた生物医薬品に関しては、製造後に検定の対象となる。これらの各項目は相互に関連しており、十分な医薬品の特性解析、ロット分析は医薬品の規格試験法が適切に設定される前提である。生物薬品の品質の恒常性は、その医薬品の持つ本質的な多様性から、医薬品(原体または製剤)の規格及び試験方法のみでは確保し得ず、適切に評価された製造工程が伴って初めて保たれる。製造工程を十分に評価し、重要中間体・重要工程が明確にされ、必要な工程内管理試験を設定することが重要である。一方、適切に工程内試験

が設定される事により、ある種の規格及び試験方法は省略しうる場合がある。

従って、最終製品の規格及び試験方法のみならず、製造工程に関しても、申請に際しては十分な資料が提出される必要がある。

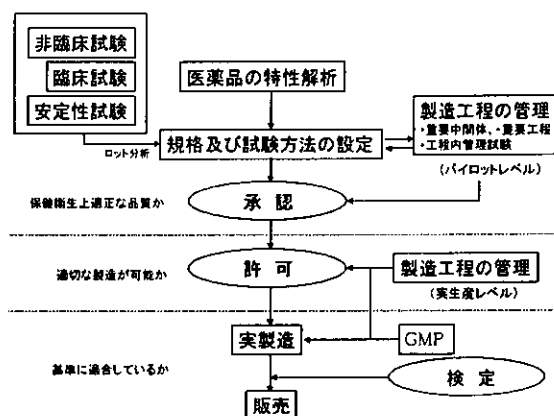


図1 新医薬品の品質確保

2. 生物薬品の承認申請に際し添付資料において留意すべき事項に関する考察

生物薬品の承認申請に際して添付資料に関して留意する事項を各項目ごとに考察する。なお、生物薬品は極めて多様であり、原則として個々の医薬品によって添付される資料は異なると考えるべきである。ここでは、主としてバイオテクノロジー応用医薬品を想定し、記載すべき標準的な事項を考察した。

(1) 全般的事項

生物薬品に関しては品質確保に際して特にケースバイケースの判断が要求される。その際の考慮すべき指針として各種の ICH ガイドラインが通知されている。それら通知に沿って品質確保の措置が図られている

ことを確認する事が重要である。

(2) 構造及び特性

(2) - (1) アミノ酸配列

①全アミノ酸配列、②ジスルフィド結合(Cys-S-S-Cys)の位置、③糖鎖付加等の翻訳後修飾、④糖や脂質等のアミノ酸以外の構成成分がある場合は、その組成及び構造(調べられているのであれば、アミノ酸等との結合部位も)を明らかにする。アミノ酸配列に関しては、ペプチドマッピングを実施し、エドマン分解やMSにより、原則として全領域のアミノ酸配列を決定するか、あるいは極めて高い精度で塩基配列から推定されるアミノ酸配列と一致している事を明らかにする必要がある。糖鎖付加等の翻訳後修飾も、ICH ガイドライン Q6B で規定している目的物質の恒常性を明らかにするためにも必須の情報である。

(2) - (2) 特性

生物活性を含む特性に関する情報の記載が必要である。また、海外において承認申請中または承認されている同種の生物薬品がある場合には、その使用状況、副作用の発生状況等について詳細に記載する。

(3) 製造方法

生物薬品の品質の恒常性は適切に評価された製造工程により確保されることから、製造方法の詳細をわかり易く示す事は極めて重要である。以下、(3)-(1)および(3)-(3)から(3)-(8)においてセルバンクの調製までに留意すべき事項を記載した。医薬品製造用細胞基材(以下細胞基材)中に含まれる遺伝子発現構成体の性質、細胞基材の特

性や関連する事項が医薬品の性質や安全性に大きな影響を与える。各項目の内容は、(3)-(8)を除きいずれも ICH ガイドラインで要求されている事項である。

また、(3)-(2)で生物起源由来物質の安全性確保情報の記載に関する留意事項を、(3)-(9)、(3)-(10)で培養および精製工程の記載に関する留意事項を記載した。

(3) - (1) 目的物質の構造遺伝子(遺伝子組換え技術応用医薬品、一部の細胞培養技術応用医薬品)

全塩基配列、由来、特徴、単離又は合成方法に関して、適切な情報を記載する。

(3) - (2) 生物由来医薬品における生物材料起源(採取部位、採取方法も含めて)、由来、材料中に混在する可能性のあるウイルス等に関する適切な情報が記載され、必要に応じて、適切な方策がとられている事を記載する。ヒト・動物由来成分やウシ等反芻動物由来物が原料に用いられている場合並びに細胞・組織利用医薬品やヒト由来細胞・組織加工医薬品については、各種関連通知に準拠した適切な対応をしている事を記載する。生物起源由来物質は基本的には未知の危険因子を含むことを前提とすべきであり、その個々の医薬品に応じた適切な処置が必要である。

(3) - (3) 宿主(遺伝子組換え技術応用医薬品)、種細胞(細胞培養技術応用医薬品)

由来、特徴(病原性、毒素産生性、生存能力、栄養要求性、薬剤耐性の有無等)に関して、十分な情報を記載する。

(3) - (4) ベクター (遺伝子組換え技術応用医薬品)

1) 由来 (起原、入手方法、構築方法)、特徴 (サイズ、制限酵素地図、薬剤耐性遺伝子、栄養要求性、複製単位、伝達性、プロモーター等) に関して、十分な情報を記載する。

(3) - (5) 発現ベクター (遺伝子組換え技術応用医薬品)

構築方法を適切かつ具体的に記載する。ベクター以外に由来する DNA 断片 (目的物質の構造遺伝子以外) が含まれている場合は、その由来、特徴 (例えば、制限酵素地図、発現調節機構、薬剤耐性遺伝子等) を記載する。

(3) - (6) 組換え体 (種細胞株) (遺伝子組換え技術応用医薬品)

宿主への遺伝子導入方法、組換え体の選択及び同定方法、並びに種細胞株確立までの操作に関して、具体的に記載する。組換え体の性質に関する必要な情報を記載する。

(3) - (7) セル・バンク・システム

マスター・セル・バンク (MCB)、ワーキング・セル・バンク (WCB) の作製・更新・保存方法を具体的に記載する。さらに MCB、WCB の管理試験 (例えば、構造遺伝子の全塩基配列確認、制限酵素消化パターンの確認、目的物質の生産性、増殖能、薬剤耐性、栄養要求性、発現ベクター保持率、異種微生物試験または微生物否定試験、ウイルス否定試験等) の試験方法、判定基準及び実測結果を具体的に記載する。 *In vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞 (CAL) を用いた遺伝的安定性、ウイルス等汚

染評価及びそれらを踏まえた培養条件の妥当性を記載する。

(3) - (8) ウイルス・バンク・システム

1) マスター・ウイルス・バンク (MVB)、ワーキング・ウイルス・バンク (WVB) の作製・更新・保存方法および管理試験の試験方法及び判定基準、実測値を具体的に記載する。遺伝子治療用医薬品やワクチンの製造時にバンク化されたウイルスが使用される場合にはウイルスに関してもバンクシステムの作製管理に関する情報の記載が必要と考える。

(3) - (9) 培養工程

① MCB から主培養工程に至る過程の具体的な培養条件 (例えば、接種細胞数、培地組成、培養スケール、培養温度、培養時間等)、② 培養上清又は菌体の回収・保存方法、③ 主培養工程における工程内管理試験及び規格値/適否の判定基準、④ 精製工程への受入れ基準を適切に設定し、記載する。

(3) - (10) 精製工程

① 適切な精製段階における精製の状況 (回収率、精製率、活性収率、比活性等)、② 不純物 (混入微生物等、外来性因子を含む) の除去効率、③ 発現産物の化学的・酵素的処理方法と最終目的物の単離方法 (実施されている場合) を記載する。また、ヒト・動物由来の製品である場合、又はヒト・動物細胞を用いて製造されている場合には、ウイルスクリアランス評価試験の結果を記載する。

精製中間体の適切に設定された保存条件及び Critical step での適正に設定された

工程内管理試験及び規格値/適否の判定基準に関して記載する。

(4) 構造決定並びに物理的・化学的及び生物学的性質等

(4) - (1) 構造・組成

アミノ酸組成（予測される組成に一致していること）及びアミノ酸配列（遺伝子の塩基配列から推定される配列に一致していること）を記載する。例えば、N末端アミノ酸配列分析、C末端アミノ酸分析、ペプチドマッピング、アミノ酸組成等の解析結果、ジスルフィド結合の位置と数を記載し、目的の構造に一致している事を確認する。必要であれば、翻訳後修飾、アミノ酸以外の成分に関して組成・構造を確認し、記載する。

(4) - (2) 物理的・化学的性質

①分光学的性質(UV等)、②等電点(等電点電気泳動、等電点クロマトグラフィー等)、③分子量(SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィー、質量分析等)、④高次構造(CD等)に関する検討結果を記載する。また電気泳動パターン(PAGE、SDS-PAGE等)及び各種クロマトグラムを記載する。

(4) - (3) 免疫化学的性質

1) 同一性、均一性や純度検定、定量等に応用する際の免疫学的手法(イムノアッセイ、免疫電気泳動、中和反応等)を適切に実施する。上記試験法及び精製に抗体を用いた場合は、その抗体の作製法、免疫学的性質を記載する。

抗体が目的物質の場合、その免疫学的性

質(例えば、親和性、交叉反応性)を十分に特性解析する。さらに関連するエピトープを有する標的分子を生化学的に規定し、可能であればエピトープ自身を規定し、記載する。

(4) - (4) 生物学的性質

目的物質の有する生物学的性質(*in vitro*での知見、*in vivo*での知見)を記載する。代表的な生物学的活性評価法として、臨床効果を可能な限り反映した適切な方法を設定する。比活性を既存薬や文献値と比較し、問題がないことを明らかにする。

(4) - (5) 苛酷条件下での変化

苛酷条件下で生じる目的物質の変化(物理的・化学的性質、生物活性等)を記載する。

(4) - (6) 不純物

最終産物に混入する可能性のある不純物の除去状況又は混在状況、並びに毒性及び副作用との関連性に関する考察等を記載する。

(5) 規格及び試験方法

1) 原薬及び製剤に関して、医薬品の品質の恒常性を担保する上で、適切な規格項目、試験方法及び規格値/適否の判定基準を設定する。

規格に設定することを考慮すべき項目の例を以下に挙げる。ただし、これ以外の項目についても、規格化が必要な場合があるし、逆に、項目によっては、規格化の必要がない場合もある。また、工程内管理試験の内容や工程バリデーションの結果によっては、規格化が不要となる項目もある。

①起原又は本質、②性状、③確認試験(例えば、理化学的試験、生物学的試験、免疫化学的試験)、④1次構造確認試験(アミノ酸組成分析、末端分析、ペプチドマッピング等)、⑤糖鎖等、アミノ酸以外の構成成分に関する組成・構造(特に、生体内での有効性、安全性に関わる項目)、⑥示性値(pH、浸透圧比等)、⑦純度試験(目的物質関連物質、不純物(例えば、分解・変化物、宿主由来たん白及び宿主DNAを含む))、⑧乾燥減量又は水分、⑨強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分、⑩エンドトキシン試験(又は発熱性物質試験。特段の理由がない限り、エンドトキシン試験を優先して設定する)、⑪無菌試験、⑫異常毒性否定試験、⑬その他の製剤試験(不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量試験、質量偏差試験等)、⑭含量、定量法

2)規格試験に用いられる標準品、標準物質について詳細を記載する。新規生物医薬品の場合、国際あるいは国内標準品が設定されておらず、自家標準物質を設定しなければならないケースが殆どであり、自家標準物質を確立するまでの経緯と更新する際の手続きに関してわかりやすい説明が必要である。例えば、目的物質がバイオテクノロジー応用たん白性医薬品で、自家標準物質を確立している場合、資料概要の記載は、以下の記載例を参考にする。

<記載例>

①自家一次標準物質

記載内容例：自家一次標準物質を確立した目的

(i)初代自家一次標準物質

記載内容例：確立方法、ロット番号、

実測値(品質、特性解析結果)*、**、国際標準品(天然型)があればそれとの関係(活性単位等)

(ii)更新された自家一次標準物質の実測値

記載内容例：実測値(規格試験項目以外の品質、特性解析結果もあれば示す)*、**

(iii)自家一次標準物質の規格及び試験方法

記載内容例：作製・更新方法、規格及び試験方法**、***、規格項目設定根拠及び規格値設定根拠の妥当性、貯蔵方法及び有効期間

②自家用標準物質

記載内容例：自家用標準物質を確立した目的

(i)自家用標準物質の実測値

記載内容例：実測値(規格試験項目以外の品質、特性解析結果もあれば示す)*、**

(ii)自家用標準物質の規格及び試験方法

記載内容例：作製・更新方法、規格及び試験方法**、***、規格項目設定根拠及び規格値設定根拠の妥当性、貯蔵方法及び有効期間

*：必要に応じて試験方法も追記

**：自家一次標準物質又は自家用標準物質の規格及び試験方法が、原薬、製剤等の規格及び試験方法とほぼ同様であっても、試験方法中、例えば比較対照に用いた物質が異なる等の相違点がある場合には、それらの点は省略せずに明示すること。規格値/適否

の判定基準については必ず明示すること

***：自家一次標準物質又は自家常用標準物質を更新する場合の規格及び試験方法

(6) 製剤設計

活性保持等を目的として製剤学的に工夫がなされている製剤については、製剤設計に関する検討結果及び最終的な処方に至った経緯を説明する。また、原薬についても、添加物や緩衝化剤等、活性保持等を目的とした工夫がされている場合には、その処方の根拠及び目的を説明する。

(7) 安定性

貯蔵方法、有効期間は、長期保存試験の成績を踏まえて設定する。また、各種規格値設定時に安定性試験成績を考慮している場合、原則として長期保存試験成績を用いていることが必要である。長期保存試験及び加速試験を行う際に、試験項目として当該医薬品の特性を考慮した試験項目を設定するとともに適切な試験方法を選択する。

なお、生物薬品は低温保存される場合が多い。医療現場での利便性を考えて一時的に室温で保存することを想定するケース、あるいは凍結乾燥注射剤を注射用水などで再溶解して使用するケースなどでは、その医療現場での想定される使用実態に応じた条件において十分な安定性の確認を行なう。

3. 申請書記載事項に関する考察

我が国の薬事制度では、医薬品の製造販売に関わる規制は「承認」と「許可」の2

段階で実施されている。「承認」によりその物が医薬品として保健衛生上適当かどうかの点について判断がなされる。一方、「許可」により、その物が実際に製造可能かが判断され、承認を受けていなければ、その品目の製造・輸入許可は与えられない。

製造許可は構造設備、品質・製造管理などが基準に適合しており、当該医薬品を実際に製造できることを確認して与えられる。製造承認申請をおこなう段階では実生産レベルのデータは要求されず、実生産を反映したパイロットレベルのデータに基づいて申請してよいとされている(図2)。

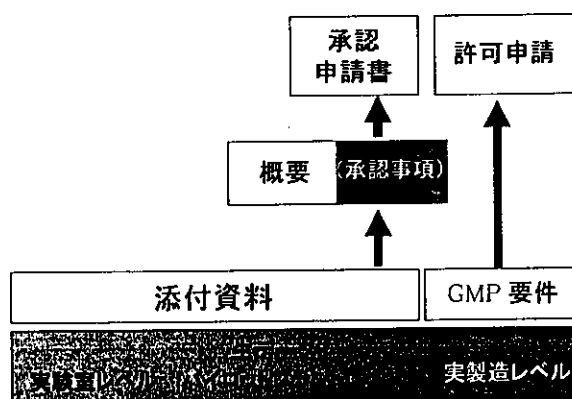


図2 承認/許可と製造スケール

薬事法で承認対象とされている事項は承認申請書記載事項である。従って、製造工程に関しても承認を要すると判断される事項は添付資料中の記載だけではなく、承認申請書に記載しなければならない。一方、製造スケールに関わるパラメーターなどについては、添付資料でパイロットレベルのデータを詳細に記載したとしても、申請書には必ずしも記載を要しない。なお、承認申請書記載事項の一部を変更するにはその変更部分について予め承認を求めなければいけないことに注意する必要がある