

53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103

- Identifying a control strategy

An enhanced, quality by design approach to product development would additionally include the following elements:

- A systematic evaluation, understanding and refining of the formulation and manufacturing process, including:
 - Identifying, through e.g., prior knowledge, experimentation, and risk assessment, the material attributes and process parameters that can have an effect on product CQAs
 - Determining the functional relationships that link material attributes and process parameters to product CQAs
- Using the enhanced process understanding in combination with quality risk management to establish an appropriate control strategy which can, for example, include a proposal for design space(s) and/or real-time release

As a result, this more systematic approach could facilitate continual improvement and innovation throughout the product lifecycle (See ICH Q10 Pharmaceutical Quality System).

2. Elements of Pharmaceutical Development

The section that follows elaborates, by means of description and example, possible approaches to gaining a more systematic, enhanced understanding of the product and process under development. The examples given are purely illustrative and are not intended to create new regulatory requirements.

2.1 Target Product Profile

A target product profile is a prospective and dynamic summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure that the desired quality, and hence the safety and efficacy, of a drug product is realised. The target product profile forms the basis of design for the development of the product.

Considerations for the target product profile should include:

- Dosage form and route of administration
- Dosage form strength(s)
- Therapeutic moiety release or delivery and pharmacokinetic characteristics (e.g., dissolution; aerodynamic performance) appropriate to the drug product dosage form being developed
- Drug product quality criteria (e.g., sterility, purity) appropriate for the intended marketed product.

2.2 Critical Quality Attributes

A critical quality attribute (CQA) is a physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit,

104 range, or distribution to ensure the desired product quality. CQAs are generally
105 associated with the drug substance, excipients, intermediates, and drug product.
106

107 Drug product CQAs include the properties that impart the desired quality, safety, and
108 efficacy. CQAs of solid oral dosage forms are typically those aspects affecting
109 product purity, potency, stability, and drug release. CQAs for other delivery systems
110 can additionally include more product specific aspects, such as aerodynamic properties
111 for inhaled products, sterility for parenterals, and adhesive force for transdermal
112 patches. For drug substances or intermediates, the CQAs can additionally include
113 those properties (e.g., particle size distribution, bulk density) that affect downstream
114 processability.
115

116 Drug product CQAs are used to guide the product and process development. Potential
117 drug product CQAs can be identified from the target product profile and/or prior
118 knowledge. The list of potential CQAs can be modified when the formulation and
119 manufacturing process are selected and as product knowledge and process
120 understanding increase. Quality risk management can be used to prioritize the list of
121 potential CQAs for subsequent evaluation. Relevant CQAs can be identified by an
122 iterative process of quality risk management and experimentation that assesses the
123 extent to which their variation can have an impact on the quality of the drug product.
124

125 2.3 Linking Material Attributes and Process Parameters to CQAs – Risk 126 Assessment

127
128 Risk assessment is a valuable science-based process used in quality risk management
129 (see ICH Q9) that can aid in identifying which material attributes and process
130 parameters have an effect on product CQAs. While the risk assessment is typically
131 performed early in the pharmaceutical development, it can be helpful to repeat the risk
132 assessment as information and greater knowledge become available.
133

134 Risk assessment tools can be used to identify and rank parameters (e.g., operational,
135 equipment, input material) with potential to have an impact on product quality based
136 on prior knowledge and initial experimental data. For an illustrative example, see
137 Appendix 2. The initial list of potential parameters can be quite extensive, but is likely
138 to be narrowed as process understanding is increased. The list can be refined further
139 through experimentation to determine the significance of individual variables and
140 potential interactions. Once the significant parameters are identified, they can be
141 further studied (e.g., through a combination of design of experiments, mathematical
142 models, or studies that lead to mechanistic understanding) to achieve a higher level of
143 process understanding.
144

145 2.4 Design Space

146
147 The linkage between the process inputs (input variables and process parameters) and
148 the critical quality attributes can be described in the design space.
149

150 2.4.1 Selection of variables.

151
152 The risk assessment and process development experiments described in Section 2.3
153 can not only lead to an understanding of the linkage and effect of process inputs on
154 product CQAs, but also help identify the variables and their ranges within which
155 consistent quality can be achieved. These input variables can thus be selected for

156 inclusion in the design space.

157

158 An explanation should be provided in the application to describe what variables were
159 considered, how they affect the process and product quality, and which parameters
160 were included or excluded in the design space. An input variable or process parameter
161 need not be included in the design space if it has no effect on delivering CQAs when
162 the input variable or parameter is varied over the full potential range of operation. The
163 control of these variables would be under good manufacturing practices (GMP).
164 However, the knowledge gained from studies should be described in the submission.

165

166 **2.4.2 Defining and describing a design space in a submission**

167

168 A design space can be defined in terms of ranges of input variables or parameters, or
169 through more complex mathematical relationships. It is possible to define a design
170 space as a time dependent function (e.g., temperature and pressure cycle of a
171 lyophilisation cycle), or as a combination of variables such as principal components of
172 a multivariate model. Scaling factors can also be included if the design space is
173 intended to span multiple operational scales. Analysis of historical data can provide
174 the basis for establishing a design space. Regardless of how a design space is
175 developed, it is expected that operation within the design space will result in a product
176 meeting the defined quality attributes.

177

178 Examples of different potential approaches to presentation of a design space are
179 presented in Appendix 2.

180

181 **2.4.3 Unit operation design space(s)**

182

183 The applicant can choose to establish independent design spaces for one or more unit
184 operations, or to establish a single design space that spans multiple operations. While a
185 separate design space for each unit operation is often simpler to develop, a design
186 space that spans the entire process can provide more operational flexibility. For
187 example, in the case of a drug product that undergoes degradation in solution before
188 lyophilisation, the design space to control the extent of degradation (e.g.,
189 concentration, time, temperature) could be expressed for each unit operation, or as a
190 sum over all unit operations.

191

192 **2.4.4 Relationship of design space to scale and equipment**

193

194 When defining a design space, the applicant should keep in mind the type of
195 operational flexibility desired. A design space can be developed at small scale or pilot
196 scale. The applicant should justify the relevance of a design space developed at small
197 or pilot scale to the proposed production scale manufacturing process and discuss the
198 potential risks in the scale-up operation.

199

200 If the applicant wishes the design space to be applicable to multiple operational scales,
201 the design space should be described in terms of relevant scale-independent
202 parameters. For example, if a product was determined to be shear sensitive in a mixing
203 operation, the design space could include shear rate, rather than agitation rate.
204 Dimensionless numbers and/or models for scaling also can be included as part of the
205 design space description.

206

207 The creation of a design space can be helpful for technology transfer or site changes.

208 The subsequent regulatory processes will be region-specific.

209

210 **2.4.5 Design space versus proven acceptable ranges**

211

212 A combination of proven acceptable ranges does not constitute a design space.

213 However, proven acceptable ranges based on univariate experimentation can provide

214 some knowledge about the process.

215

216 **2.4.6 Design space and edge of failure**

217

218 It can be helpful to know where edges of failure could be, or to determine potential

219 failure modes. However, it is not an essential part of establishing a design space.

220

221 **2.5 Control Strategy**

222

223 A control strategy is designed to consistently ensure product quality.

224

225 The elements of the control strategy discussed in Section P.2 of the dossier should
226 describe and justify how in-process controls and the controls of input materials (drug
227 substance and excipients), container closure system, intermediates and end products
228 contribute to the final product quality. These controls should be based on product,
229 formulation and process understanding and should include, at a minimum, control of
230 the critical parameters and attributes.

231

232 A comprehensive pharmaceutical development approach will generate process and
233 formulation understanding that identifies sources of variability. Critical sources of
234 variability that can lead to product failures should be identified, appropriately
235 understood, and managed or controlled. Understanding sources of variability and their
236 impact on downstream processes or processing, intermediate products and finished
237 product quality can provide flexibility for shifting of controls upstream and minimise
238 the need for end product testing. This process understanding, in combination with
239 quality risk management (see ICH Q9), will support the control of process parameters
240 so that the variability of raw materials can be compensated for in an adaptable process
241 to deliver consistent product quality.

242

243 This process understanding enables an alternative manufacturing paradigm where the
244 variability of input materials might not need to be tightly constrained. Instead it can be
245 possible to design an adaptive process step (a step that is responsive to the input
246 materials) to ensure consistent product quality.

247

248 Enhanced understanding of product performance can justify the use of surrogate tests
249 or support real-time release in lieu of end-product testing. For example, disintegration
250 could serve as a surrogate for dissolution for fast-disintegrating solid forms with
251 highly soluble drug substances. Unit dose uniformity performed in-process (e.g.,
252 using weight variation coupled with near infrared (NIR) assay) can enable real-time
253 release and provide an increased level of quality assurance compared to the traditional
254 end-product testing using compendial content uniformity standards.

255

256 Elements of a control strategy can include, but are not limited to, the following:

257

- 258 • Control of input material attributes (e.g., drug substance, excipients, primary
259 packaging materials) based on an understanding of their impact on
260 processability or product quality
261 • Product specification(s)
262 • Controls for unit operations that have an impact on downstream processing or
263 end-product quality (e.g., the impact of drying on degradation, particle size
264 distribution of the granulate on dissolution)
265 • In-process or real-time release in lieu of end-product testing
266 • A monitoring program (e.g., full product testing at regular intervals) for
267 verifying multivariate prediction models.
268

269 A control strategy can include redundant or alternative elements, if justified. For
270 example, one element of the control strategy could rely on end-product testing,
271 whereas an additional or alternative element could depend on real-time release using
272 process analytical technology (PAT). The use of these alternative elements should be
273 described in the submission.
274

275 Adoption of the principles in this guideline can support the justification of alternative
276 approaches to the setting of specification attributes and acceptance criteria as
277 described in Q6A and Q6B.
278

279 **2.6 Product Lifecycle Management and Continual Improvement**

280
281 Throughout the product lifecycle, companies have opportunities to evaluate innovative
282 approaches to improve product quality (see ICH Q10).
283

284 For example, once approved, a design space provides the applicant flexibility to
285 optimize and adjust a process as managed under their quality system. A design space
286 is not necessarily static in nature and should be periodically reassessed to ensure that
287 the process is working as anticipated to deliver product quality attributes. For certain
288 design spaces using mathematical models (e.g., chemometrics models of NIR)
289 periodic maintenance could be essential to ensure the models' performance (e.g.,
290 checking calibration), or to update the model based upon additional data. Expansion,
291 reduction or redefinition of the design space could be desired upon gaining additional
292 process information.
293

294 **3. Submission of Pharmaceutical Development and Related Information in** 295 **Common Technical Document (CTD) Format**

296
297 Pharmaceutical development information is submitted in Section P.2 of the CTD.
298 Other information resulting from pharmaceutical development studies could be
299 accommodated by the CTD format in a number of different ways and some specific
300 suggestions are provided below. Certain aspects (e.g., product lifecycle management,
301 continual improvement) of this guidance are handled under the applicant's
302 pharmaceutical quality system (see ICH Q10) and need not be submitted in the
303 registration application.
304

305 **3.1 Quality Risk Management and Product and Process Development**

306
307 Quality risk management can be used at many different stages during product and
308 process development and manufacturing implementation. The assessments used to
309 guide and justify development decisions can be included in the relevant sections of

310 P.2. For example, risk analyses and functional relationships linking material attributes
311 to product CQAs can be included in P.2.1, P.2.2, and P.2.3. Risk analyses linking the
312 design of the manufacturing process to product quality can be included in P.2.3.

313

314 **3.2 Design Space**

315

316 As an element of the proposed manufacturing process, the design space(s) can be
317 described in the section of the application that includes the description of the
318 manufacturing process and process controls (P.3.3). If appropriate, additional
319 information can be provided in the section of the application that addresses the
320 controls of critical steps and intermediates (P.3.4). The relationship of the design
321 space(s) to the overall control strategy can be explained in the section of the
322 application that includes the justification of the drug product specification (P.5.6). The
323 product and manufacturing process development sections of the application (P.2.1,
324 P.2.2, and P.2.3) are appropriate places to summarise and describe product and process
325 development studies that provide the basis for the design space(s).

326

327 **3.3 Control Strategy**

328

329 The section of the application that includes the justification of the drug product
330 specification (P.5.6) is a good place to summarise the control strategy. The summary
331 should be clear about the various roles played by different components of the control
332 strategy. However, detailed information about input material controls, and process
333 controls should still be provided in the appropriate CTD format sections (e.g., drug
334 substance section (S), control of excipients (P.4), description of manufacturing process
335 and process controls (P.3.3), controls of critical steps and intermediates (P.3.4)).

336

337 **3.4 Drug Substance Related Information**

338

339 If drug substance CQAs have the potential to affect the CQAs or manufacturing
340 process of the drug product, some discussion of drug substance CQAs can be
341 appropriate in the pharmaceutical development section of the application (e.g., P.2.1).

342

343 **4. GLOSSARY**

344

345 **Control Strategy:** A planned set of controls, derived from current product and process
346 understanding, that assures process performance and product quality. The controls can
347 include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials
348 and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls,
349 finished product specifications, and the associated methods and frequency of
350 monitoring and control. (ICH Q10)

351

352 **Critical Quality Attribute (CQA):** A physical, chemical, biological or microbiological
353 property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or
354 distribution to ensure the desired product quality.

355

356 **Critical Process Parameter:** A process parameter whose variability has an impact on a
357 critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the
358 process produces the desired quality.

359

360 **Edge of Failure:** The boundary to a variable or parameter, beyond which the relevant
361 quality attributes or specification cannot be met.

362

363 **Proven Acceptable Range:** A characterised range of a process parameter for which
364 operation within this range, while keeping other parameters constant, will result in
365 producing a material meeting relevant quality criteria.

366

367 **Quality by Design:** A systematic approach to development that begins with predefined
368 objectives and emphasizes product and process understanding and process control,
369 based on sound science and quality risk management.

370

371 **Real-time release:** The ability to evaluate and ensure the acceptable quality of in-
372 process and/or final product based on process data, which typically include a valid
373 combination of assessed material attributes and process controls.

374

375 **Appendix 1. Differing Approaches to Pharmaceutical Development**

376

377 Note: This table is intended only to illustrate some potential contrasts between what
 378 might be considered a minimal approach and an enhanced approach regarding
 379 different aspects of pharmaceutical development and lifecycle management. It is not
 380 intended to specifically define the approach. Current practices in the pharmaceutical
 381 industry vary and typically lie between these approaches.

Aspect	Minimal Approach	Enhanced, quality by design Approach
Overall Pharmaceutical Development	<ul style="list-style-type: none"> Mainly empirical Developmental research often conducted one variable at a time 	<ul style="list-style-type: none"> Systematic, relating mechanistic understanding of input material attributes and process parameters to drug product CQAs Multivariate experiments to understand product and process Establishment of design space PAT tools utilised
Manufacturing Process	<ul style="list-style-type: none"> Fixed Validation primarily based on initial full-scale batches Focus on optimisation and reproducibility 	<ul style="list-style-type: none"> Adjustable within design space Lifecycle approach to validation and, ideally, continuous process verification Focus on control strategy and robustness Use of statistical process control methods
Process Controls	<ul style="list-style-type: none"> In-process tests primarily for go/no go decisions Off-line analysis 	<ul style="list-style-type: none"> PAT tools utilised with appropriate feed forward and feedback controls Process operations tracked and trended to support continual improvement efforts post-approval
Product Specifications	<ul style="list-style-type: none"> Primary means of control Based on batch data available at time of registration 	<ul style="list-style-type: none"> Part of the overall quality control strategy Based on desired product performance with relevant supportive data
Control Strategy	<ul style="list-style-type: none"> Drug product quality controlled primarily by intermediate and end product testing. 	<ul style="list-style-type: none"> Drug product quality ensured by risk-based control strategy for well understood product and process Quality controls shifted upstream, with the possibility of real-time release or reduced end-product testing
Lifecycle Management	<ul style="list-style-type: none"> Reactive (i.e., problem solving and corrective action) 	<ul style="list-style-type: none"> Preventive action Continual improvement facilitated

382

383 **Appendix 2. Illustrative Examples**

384

385 **Example of use of a risk assessment tool.**

386

387 For example, a cross-functional team of experts could work together to develop an
388 Ishikawa (fishbone) diagram that identifies all potential variables which can have an
389 impact on the desired quality attribute. The team could then rank the variables based
390 on probability, severity, and detectability using failure mode effect analysis (FMEA)
391 or similar tools based on prior knowledge and initial experimental data. Design of
392 experiments or other experimental approaches could then be used to evaluate the
393 impact of the higher ranked variables, to gain greater understanding of the process,
394 and to develop a proper control strategy.

395

396 **Ishikawa Diagram**

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

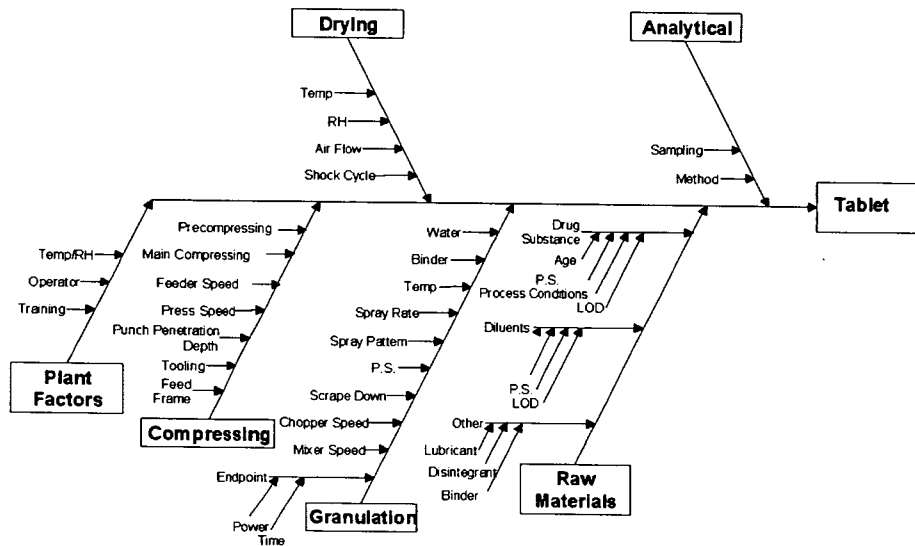
413

414

415

416

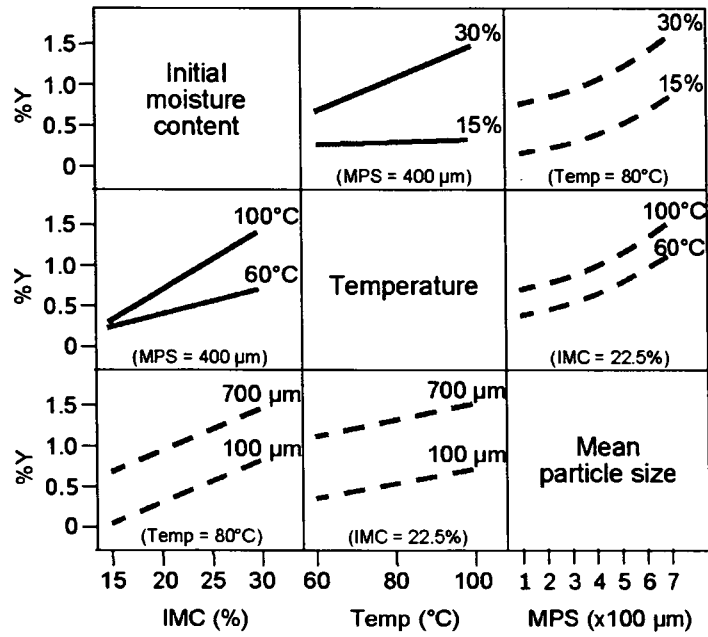
417



418 Example of depiction of interactions

419

420 The figure below depicts the effect of interactions, or lack thereof, between three
 421 process parameters on the level of degradation product Y. The figure shows a series
 422 of two-dimensional plots showing the effect of interactions among three process
 423 parameters (initial moisture content, temperature, mean particle size) of the drying
 424 operation of a granulate (drug product intermediate) on degradation product Y. The
 425 relative slopes of the lines or curves within a plot indicate if interaction is present. In
 426 this example, initial moisture content and temperature are interacting; but initial
 427 moisture content and mean particle size are not, nor are temperature and mean particle
 428 size.

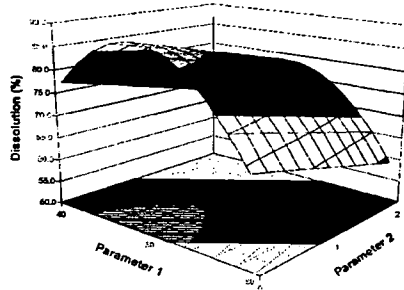


429
430

431 Illustrative examples of presentation of design space

432

433 Figure 1: Design space described with the aid of response surface plot (Figure 1a) or
 434 contour plot (Figure 1b) and defined by non-linear (Figure 1c) or linear combination
 435 (Figure 1d) of process parameter ranges. In this example, the effects of the two
 436 parameters are additive, but the two parameters do not interact.
 437



438
439

Figure 1a: Response surface plot of dissolution as a function of two parameters of a granulation operation. Dissolution above 80% is desired.

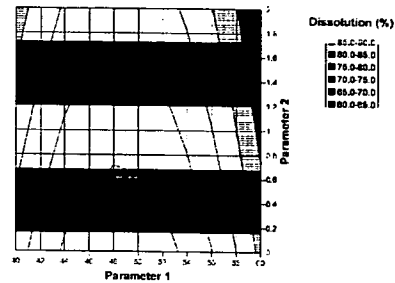
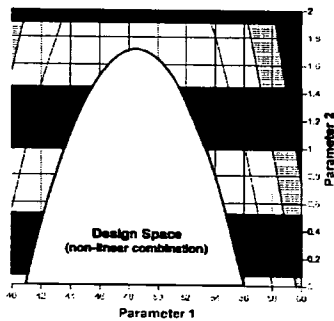


Figure 1b: Contour plot of dissolution from example 1a.

440



441
442

Figure 1c: Design space for granulation parameters, defined by a non-linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%). In this example, the design space can be optionally expressed by equations that describe the boundaries, i.e.,

- Parameter 1 has a range of 41 to 56
- Parameter 2 has a lower limit of 0 and an upper limit that is a function of Parameter 1

443

444 Where multiple parameters are involved, the design space can be presented for two
 445 parameters, in a manner similar to the examples shown above, at different values (e.g.,
 446 high, middle, low) within the range of the third parameter, the fourth parameter, and
 447 so on. A stacked plot of these design spaces can be considered, if appropriate.

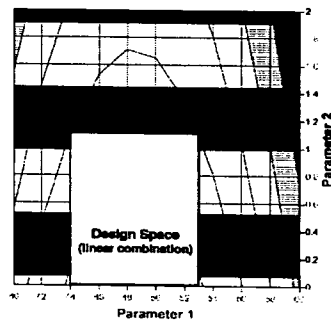
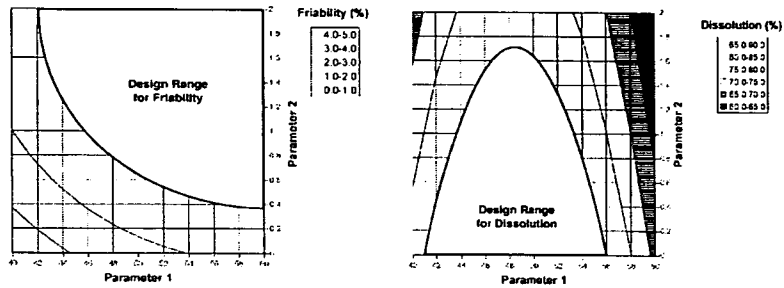


Figure 1d: Design space for granulation parameters, defined by a linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%). This design space is a subset of the non-linear design space from Example 1c, and can be optionally expressed as the following:

- Parameter 1 has a range of 44 to 53
- Parameter 2 has a range of 0 to 1.1

448 Figure 2: Design space determined from the common region of successful operating
 449 ranges for multiple CQAs. The relations of two CQAs, i.e., friability and dissolution,
 450 to two process parameters of a granulation operation are shown in Figures 2a and 2b.
 451 Figure 2c shows the overlap of these regions and the maximum ranges of the potential
 452 design space.
 453

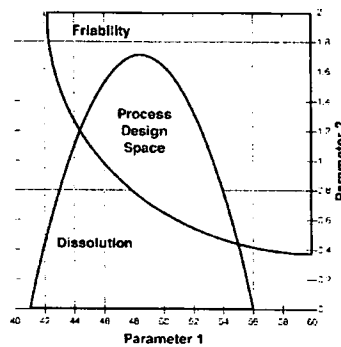


454
455

Figure 2a: Contour plot of friability as a function of Parameters 1 and 2.

Figure 2b: Contour plot of dissolution as a function of Parameters 1 and 2.

456
457

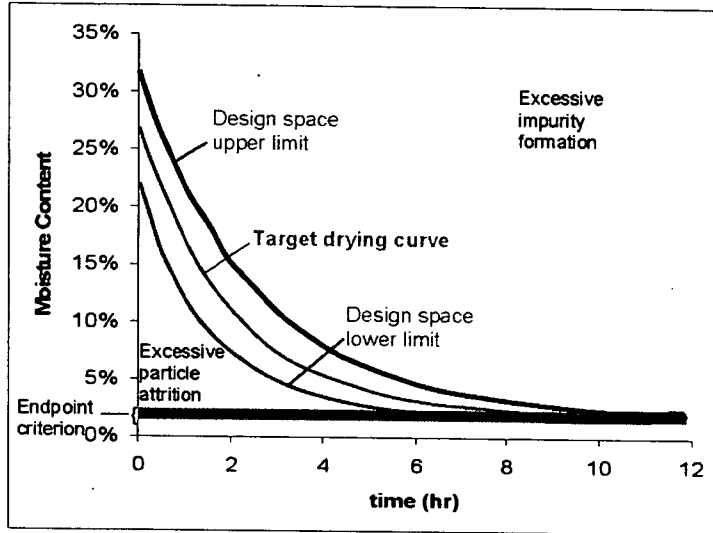


458
459

Figure 2c: Potential process design space, comprised of the overlap region of design ranges for friability and or dissolution.

460

461 Figure 3: The design space for a drying operation that is dependent upon the path
462 of temperature and/or pressure over time. The end point for moisture content is 1-
463 2%. Operating above the upper limit of the design space can cause excessive
464 impurity formation, while operating below the lower limit of the design space can
465 result in excessive particle attrition.
466
467



468
469
470

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

生物薬品の特性・品質解析，品質評価法の開発に関する研究

分担研究者： 川崎ナナ （国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第1室長）

研究要旨

バイオテクノロジー応用医薬品等の一般的名称申請書もしくは届出書作成にあたって，本質，アミノ酸配列等，及び分子式・分子量の記載に関して考慮すべき事項や要素について考察した。

A. 研究目的

医薬品の国際一般名 (international nonproprietary name, INN) は，世界保健機関 (WHO) の医薬品一般名称委員会 (INN 委員会) で審議され命名される。日本では，医薬品の一般的名称 (Japanese accepted name, JAN) は医薬品医療機器総合機構の医薬品名称専門協議 (JAN 専門協議) で審議され，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により公表される。JAN 申請もしくは届出者は，平成 18 年 3 月 31 日付薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知及び平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示されている医薬品の一般的名称の取り扱いに関する事務手続き等に従って，申請書もしくは届出書に必要事項を記入し，厚生労働省医薬食品局長宛提出する。申請書及び届出書の作成方法は，それぞれ平成 18 年 3 月 31 日の薬食審査発第 0331003 号中の【別添 2 医薬品一般的名称命名申請書作成上の注意】及び【別添 3 医薬品一般的名称届出書 (INN 収載品目) 作成上の注意】に示されており，申請/届出品目の名称，化学名又は本質記載，化学構造式又はアミノ酸配列等，CAS 登録番号，薬理作用を記載することとされている。化学名又は本質記載，化学構造式又はアミノ酸配列，並びに分子式及び分子量は，医薬品の定義に係

わる重要な事項であり，また，医療用医薬品の添付文書やインタビューフォーム等を通じて公表されることも多いので，構造特性を正確に，かつ分かりやすい表現で示すことが大切である。

バイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の本質及びアミノ酸配列等の記載方法に対する基本的方針は，平成 3 年 5 月 2 日付薬新薬第 23 号厚生省薬務局新医薬品課長通知で示され，それ以来記載方法に大きな変更はなかった。その一方で，バイオ医薬の開発は急速に進歩し，多種多様な製品開発が行われるようになってきた。特に最近では，改変型，断片型，修飾型，融合型，あるいはそれらの複合型など複雑な構造特性を有するバイオ医薬品の開発が進み，天然型ペプチドやタンパク質，あるいは一部の改変を想定して作成された当時の記載方法では構造特性を表現することが難しくなっている。このような科学進歩や製品開発の多様化に対応できるようにするためには，バイオ医薬品の本質及びアミノ酸配列等記載方法の充実を図る必要があると考えられる。また，JAN の本質記載やアミノ酸配列等，並びに分子式及び分子量の記載方法は，日本薬局方 (日局) における基原，アミノ酸配列等，並びに分子式及び分子量の記載方法といくつかの点で異なっており，今後，JAN から日局へ移行されるパ

イオ医薬品が増えることを考えると、日局の記載方法との整合性を考慮することが重要かと思われる。

そこで、本研究では、INN、米国及びEUにおける本質、アミノ酸配列等、並びに分子式及び分子量の記載方法を調査することによって、我が国におけるバイオ医薬品の本質記載、アミノ酸配列等、並びに分子式及び分子量の記載にあたって考慮すべき事項や要素について考察した。さらに、モデルペプチド/タンパク質を用いて、基本的には従来の考え方を踏襲しながら、より複雑な構造特性に対応可能で、かつ日局との整合性を考慮した、新しい記載方法を提案した。

B. 研究方法

以下を参考にした。

- INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (INN) FOR BIOLOGICAL AND BIOTECHNOLOGICAL SUBSTANCES (A REVIEW), INN Working Document 05.179, 08/11/2007,
<http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRevforweb.pdf>
- pINN および rINN のリスト：
<http://www.who.int/druginformation/general/inlists.shtml>
- 日本医薬品一般名称データベース：
<http://moldb.nihs.go.jp/jan/Default.htm>
- 医療用医薬品の添付文書情報(医薬品医療機器総合機構)：
http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html
- 医薬品一般名称辞典 JAN1996 (財)公定書協会(1996)
- FDA Drug information-Product approval : information-
<http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm>
- 宮田直樹, 内田恵理子, 川崎ナナ: 薬の名

前, ステムを知れば薬がわかる, 第1~21回, PHARM. TECH. JAPAN, vol.22 (2006)-vol.24 (2008)

(倫理面への配慮)

ヒト由来サンプル及び動物を使用していないので、特に配慮していない。

C. 結果及び考察

1. 本質記載

(1) 本文には、由来及び構造情報を記載し、製造方法の詳細や遺伝子情報の記載は最小限に留める

本文には、ペプチド/タンパク質等の由来や構造情報を記載し、有効性・安全性等に特に影響がない限り、製造方法や遺伝子情報に関する記載は最小限に留めてよいと考える。例えば、最終産物に含まれないシグナルペプチドや、mRNA の由来組織は本質記載に記す必要はない。また、DNA の種類 (例えば合成 DNA, ゲノム DNA, または cDNA 等) に関する記載は今後省略してよいだろう。

(2) 本文は、「●は、・・」で始める。ここで●は、該当品目の JAN を意味する

これまで JAN の本質は、「ヒト肝細胞の mRNA に由来するヒト xxxxx cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される---個のアミノ酸残基 (C H N O S ; 分子量:--,---) からなる糖たん白質 (分子量:約--,000)」のように、「・・からなるたん白質」や「・・からなるペプチド」で終わる 1 文で記載するのが一般的であった。しかし、最近では、改変型、断片型、修飾型、融合型、もしくはそれらを組み合わせた複雑な構造特性を有するバイオ医薬品が開発されるようになり、従来の記載方法で構造特性を表現することが難しくなっている。一方、第 16 改正日局原案作成要領において基原の書きだしは「本品は・・」とするとされており、基原、構造、

活性,及び含量等を含む多くの情報を複数の文に分けて記載することが可能になっている。そこで, JANの本質記載においても,日局の基原の記載方法に準じ,「●は,・・(●は,該当品目のJANを意味する)」で書きだすこととし,必要に応じて本質記載を複数の文に分けてもよいこととするのが適切と考えられる。以下に,具体的な記載方法を示す。

(3) 本文には, 1) 基原 ①製造方法(抽出, 合成, 又は遺伝子組換え等), ②由来, 及び型(天然型, 類縁型, 又は融合型等), ③改変, 断片, 修飾, 及び/又は融合等の内容; 2) 基材(産生細胞); 3) 構造(アミノ酸残基数, サブユニット数, 及び分子量(不均一性が高い場合))を記す

1) 基原

① 製造方法

従来通り, 申請/届出品目が天然から抽出したものの, 合成品, もしくは遺伝子組換え技術によって製造したものであることを明らかにする。細胞・組織から抽出した場合は, 「ヒトリンパ芽球で産生される」あるいは「ヒト尿に由来する」のように細胞の種類や由来組織等が明確になるように記載する。合成型, 及び遺伝子組換え型の場合は, それぞれ「合成」及び「遺伝子組換え」と記載し, さらに②及び③に示すような構造情報を記載する。表1の①に製造方法の記載例を示す。

② 由来, 及び型

合成または遺伝子組換え型の場合は, ペプチド/タンパク質等の由来と型を明らかにする。ここで型とは, 天然型, 類縁型, 及び融合型を意味する。天然型とは, 天然に存在するペプチド/タンパク質等と同一のアミノ酸配列を有し, 改変や修飾が施されていないものを指す。類縁型とは, ある一つのペプチド/タンパク質の

アミノ酸配列の一部を改変したもの, 断片に相当するもの, あるいは修飾したものを指す。融合型とは, 2つ以上のペプチド・タンパク質の全体もしくは一部分から構成されているものを指す。表1の②に由来及び型の記載例を示す。

a. 天然型

天然型の場合は, 「ヒト成長ホルモンで」, または「組織プラスミノゲンアクチベータで」のようにペプチド/タンパク質等の由来を明らかにする。多型が知られている場合は, 「□の多型の主要なバリエーションの一つで」のように記載する。また, 第VIII因子やインターフェロンアルファのように複数のアイソフォームが存在する場合は, 「△の主要なアイソフォームで」, あるいは「△のアイソフォームの一つで」のように記載するのが望ましい。

b. 類縁型

類縁型の場合は, 「ヒト成長ホルモンの類縁体で」, または「ヒト組織プラスミノゲンアクチベータの類縁体で」のように, 何の類縁体であるかを明らかにする。さらに下の③に示すように, 改変・修飾あるいは断片化等の内容について説明する。

c. 融合型

融合型の場合は, 「ヒトIgG1のFcドメインとヒトO受容体からなる融合タンパク質」のように, 構成している成分を明確にする。モノクローナル抗体の場合は, 抗体の型がわかるように「ヒト化モノクローナル抗体」や「キメラモノクローナル抗体」のように記載する。

③ 置換, 断片, 修飾, 及び/又は構成成分等の説明

類縁型の場合は, 以下のa~cに示すように, 置換したアミノ酸, 相当するアミノ酸の位置, あるいは修飾方法等について説明する。また,

融合タンパク質の場合は、以下のdに示すように、構成ペプチド/タンパク質について説明する。尚、一部の分子にのみ生じた意図しない修飾で、有効性・安全性等に特に影響しない場合は、本質記載に記載する必要はない（2. アミノ酸配列、糖鎖構造、及びその他の修飾等を参照）。（例 N末端のピログルタミン酸形成、C末端のプロセシング）、表1の③に置換、断片、修飾、及び/又は融合に関する説明の例を示す。

a. 置換

アミノ酸残基の一部が置換されたペプチド/タンパク質の場合は、置換された位置と置換後のアミノ酸残基がわかるように、「A鎖の5番目のAsnがSerに、B鎖の8番目のThrがProに置換されている」もしくは「Fcドメインの300、305及び310番目のアミノ酸残基がSerに置換されている」のように記載する。

b. 断片

あるペプチドやタンパク質の一部分からなるペプチド/タンパク質の場合は、「ヒト成長ホルモンの101～191番目のアミノ酸残基に相当する」、「組織プラスミノゲンアクチベータのクリングル2ドメイン及びセリンプロテアーゼドメインからなる」、もしくは「〇〇抗体のFab断片からなる」のように、そのペプチド・タンパク質が元のペプチド/タンパク質のどの部分に相当するかを記載する。

c. 修飾

脂質、合成化合物、PEG、あるいは改変糖鎖等が共有結合しているペプチド/タンパク質の場合は、修飾物質の種類（化学名、分子式及び分子量等）、結合数、主な結合位置、並びに結合方法等を記載する。例えば、「平均2本のメトキシポリエチレングリコール（平均分子量5,000）が共有結合している（主な結合部位：Lys5, Lys15）」、「20番目のLysにパルミチン

酸が結合している」、もしくは「H鎖のAsn305にフコース非結合糖鎖が結合している」のように記載する。

d. 融合

2つ以上のペプチド/タンパク質の全体もしくは一部が融合した形で構成されるペプチド/タンパク質の場合は、各ペプチド/タンパク質の由来と、それぞれが最終産物のどの部分に相当するかを説明する。例えば、ヒト化モノクローナル抗体、及びFcドメインと受容体の一部からなる融合タンパク質の場合は、それぞれ「マウス抗ヒトCD▲抗体の相補性決定部、並びにκ鎖を含むヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる」、及び「1～133番目はヒトCD28の細胞外領域、また134～356番目はヒトIgG1のFc領域からなる」のように記載する。

2) 基材

従来通り、糖タンパク質の場合は、「チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される」、「△酵母により産生される」、「マウスミエローマ(NSO)細胞により産生される」のように細胞の種類を記載する。尚、産生細胞のサブラインは記載する必要はない。また、ペプチドやタンパク質の場合は原則として細胞を記載しない。表1の④に記載例を示す。

3) 構造

構造情報として、従来通り、アミノ酸残基数及びサブユニットの数を記載する。モノマーの場合は、「…個のアミノ酸残基からなるタンパク質」、ホモダイマーの場合は、「…個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成されるタンパク質」、また、ヘテロダイマーの場合は、「…個のアミノ酸残基からなるA鎖及び…個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成されるタンパク質」のように記載する。抗体の

場合は、…個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 分子及び…個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 分子から構成される糖タンパク質」と記載する。

分子量が均一なペプチド、タンパク質（修飾ペプチド、修飾タンパク質、糖ペプチド、及び糖タンパク質を含む）の分子式及び分子量は、分子式及び分子量欄に記載し、本質記載には記載しないこととする（3. 分子式及び分子量参照）。分子量が不均一なペプチド、タンパク質（例：糖ペプチド、糖タンパク質、修飾ペプチド、及び修飾タンパク質等）の場合は、分子全

体の分子量を適正に反映する方法、例えば、理化学分析（質量分析法、超遠心分析法、電気泳動法、サイズ排除クロマトグラフィー等）による測定値、あるいは、アミノ酸部分の理論分子量に修飾部分の化学分析等による分子量測定値を加えた値を、“約 35,000”のように記載すればよい（百位以下の桁は四捨五入）。分子量の根拠は、理化学的研究に関する資料の中で説明する。尚、測定値と理論的な値に大きな差があるときは、測定方法を記載することが望ましい。表 1 の⑤に記載例を示す。

表1 ①～⑤ 記載例

	分類	記入例
①製造方法	a. 天然由来/培養細胞由来	ヒトリンパ芽球で産生される
	b. 合成	合成
	c. 遺伝子組換え	遺伝子組換え
②由来、及び型	a. 天然型	・ヒトエリスロポエチンで ・□□アーゼの多型の主要なバリエーションの一つで ・第 VIII 因子の主要なアイソフォームで
	b. 類縁型	・ヒト成長ホルモンの類縁体で ・ヒト組織プラスミノゲンアクチベータの類縁体で
	c. 融合型	・ヒト化モノクローナル抗体で ・融合タンパク質で
③改変、断片、修飾、及び/又は融合等の内容	a. 置換	・A 鎖の 5 番目の Asn が Ser に、B 鎖の 8 番目の Thr が Pro に置換されている
	b. 断片	・ヒト成長ホルモンの 101～191 番目のアミノ酸残基に相当する ・クリングル 2 ドメイン及びセリンプロテアーゼドメインからなる ・ヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片で
	c. 修飾	・平均 2 本のポリエチレングリコール（平均分子量 5,000）が共有結合している（主な結合部位：Lys5, Lys15）
	d. 融合	・マウス抗ヒト CD▲抗体の相補性決定部、並びにκ鎖を含むヒト IgG1 に由来するフレームワーク部及び定常部からなる ・マウス抗ヒト▼抗体の可変部、及びκ鎖を含むヒト IgG1 に由来する定常部からなる ・1～133 番目はヒト CD28 の細胞外領域、また 134～356 番目はヒト IgG1 の Fc 領域からなる
④基材	a. ペプチド・タンパク質	（原則不要）
	b. 糖ペプチド・糖タンパク質	・チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される ・△酵母により産生される ・マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される
⑤構造	a. 1 本鎖	○個のアミノ酸残基からなるタンパク質
	b. 2 量体以上（ホモ）	○個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 xxx,xxx）
	c. 2 量体以上（ヘテロ）	○個のアミノ酸残基からなる A 鎖 2 分子及び▽個のアミノ酸残基からなる B 鎖 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 xxx,xxx）

2. アミノ酸配列, 糖鎖構造, 及びその他の修飾等

(1) アミノ酸配列及び翻訳後修飾の位置

第 16 改正日局原案作成要領に準じ, 概ね 20 アミノ酸残基以下のペプチドは 3 文字で表記する. また, 概ね 21 アミノ酸残基を超えるペプチド・糖ペプチドは 1 文字で表記し, 50 残基で改行する.

意図せず生じた翻訳後修飾等は, 本質記載ではなく, 脚注に翻訳後修飾されているアミノ酸残基と翻訳後修飾の種類を記載することとする. 対象となる主な翻訳後修飾として, N 末のアセチル化やピログルタミン酸形成, C 末のプロセシング, 糖鎖付加などが挙げられる. また, 一部の分子にのみ生じた修飾は「Gln1:ピログルタミン酸形成(部分的)」や「N100:糖鎖付加(部分的)」のように記載する.

(2) ジスルフィド結合

ポリペプチド鎖内ジスルフィド結合は, システイン残基を「C-C」を用いてなるべく線同士が交差しないように結ぶ. ポリペプチド鎖間ジスルフィド結合は, 「A 鎖 Cys10—B 鎖 Cys15」や「C300:ポリペプチド鎖間ジスルフィド結合」のように記載する.

(3) 糖鎖構造

糖鎖は, 代表的な数個の糖鎖の構造を結合位置ごとに記載するのが望ましい. 糖鎖の有無や糖鎖構造が活性等に影響しない場合は, 結合の割合が多い数個の糖鎖を記載すればよい. また, 糖鎖の構造が活性等に影響する場合は, 結合数の多い糖鎖を数個と活性等に寄与する代表的糖鎖構造を数個記載する. 部位ごとの糖鎖構造が明らかでない場合はまとめて記載してよいものとする.

(4) その他の翻訳後修飾

脂質, 合成化合物, または PEG 等が結合し

ている場合は, その構造及びペプチド/タンパク質への結合方法がわかるように記載する.

3. 分子式及び分子量

(1) 対象

1) 均一なペプチド/タンパク質

分子量及び分子式が均一なペプチド及びタンパク質の場合は, 分子式及び分子量欄に分子式及び分子量を記載する. 修飾ペプチド, 修飾タンパク質, 糖ペプチド, もしくは糖タンパク質等で, 修飾の種類及び結合数が均一な場合は, 修飾もしくは糖鎖付加された分子の分子式及び分子量を記載する(例 N 末のアセチル化, C 末のアミド化, アシル基付加など). 意図せず生じた部分的修飾は, 修飾されていないものとして計算する(例 N 末の部分的ピログルタミン酸形成, C 末の部分的プロセシングなど).

2) 不均一なペプチド/タンパク質

糖ペプチド, 糖タンパク質, 修飾ペプチド, あるいは修飾タンパク質(例 PEG 化タンパク質)等で, 分子式及び分子量が不均一な場合は, 日局に準じ, ペプチドもしくはタンパク質部分の分子式及び分子量を記載する.

単純タンパク質であっても, 分子式及び分子量が不均一な場合は, 分子式及び分子量記載欄に分子式及び分子量を記載する必要はない(例 インターフェロンアルファ, 第 VIII 因子等)

(2) 計算方法

分子量は, 最新の原子量表を使って分子式から理論分子量を計算した後, 小数点以下 3 桁目で四捨五入して計算する.

N 末端, C 末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する.

分子全体の分子式は, ジスルフィド結合を S-S として計算する. サブユニットの分子式は, ポリペプチド鎖内ジスルフィド結合を S-S として計算し, ポリペプチド鎖間ジスルフィド結合

を SH (還元型) として計算する。

4. 記載例

以下にモデルペプチドあるいはタンパク質を用いて、本質、アミノ酸配列等、並びに分子式及び分子量の記載方法を示す。

(1) 置換型合成ペプチドの例 (表1における分類:①b, ②b, ③a, ④a, ⑤a)

オキシトシンの8番目の Leu 残基が Lys に置換された合成ペプチドの場合、本質記載は以下のようなになる。アミノ酸配列は3文字で表記し、C 末端のアミド結合とジスルフィド結合を記載する。分子量及び分子式はアミド結合及びジスルフィド結合したものとして計算する。

本質記載:

[英名]

- is a synthetic human oxytocin analog in which Leu at position 8 is substituted by Lys.
- is a peptide consisting of 9 amino acid residues.

[日本名]

- は、合成ヒトオキシトシン類縁体で、8番目の Leu が Lys に置換されている。●
- は、9個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

$\overbrace{\text{Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys}}^{\text{ジスルフィド結合}}\text{-Pro-Lys-Gly-NH}_2$

分子式及び分子量:

$\text{C}_{43}\text{H}_{67}\text{N}_{13}\text{O}_{13}\text{S}_2 : 1,038.20$

(2) 断片型遺伝子組換えペプチドの例 (①c, ②b, ③b, ④a, ⑤a)

ヒト成長ホルモンの101番目から191番目のアミノ酸配列と同じ配列をもつ遺伝子組換え

ペプチドの場合、本質記載及びアミノ酸配列は以下の通りとなる。アミノ酸配列は1文字で表記する。

本質記載:

[英名]

- is a recombinant human growth hormone analog which corresponds to amino acids 101 – 191 of human growth hormone. ● is a peptide consisting of 91 amino acid residues.

[日本名]

- は、遺伝子組換えヒト成長ホルモンの類縁体で、ヒト成長ホルモンの101~191番目のアミノ酸に相当する。●は、91個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

$\text{LVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS}$
 $\text{HNDDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F}$

分子式及び分子量:

$\text{C}_{455}\text{H}_{708}\text{N}_{122}\text{O}_{145}\text{S}_5 : 10,367.55$

(3) 断片型・置換型・修飾型遺伝子組換えタンパク質(均一)の例 (①c, ②b, ③a, b及びc, ④a, ⑤a)

ヒト成長ホルモンの51~191番目のアミノ酸配列と同じ配列を持つ遺伝子組換えタンパク質で、N末端側から90番目のアミノ酸残基が Ser に置換され、20番目の Lys 残基にミリスチン酸が結合している場合、本質記載は以下のようなになる。アミノ酸配列等には、一次構造及びジスルフィド結合に加えて、ミリスチン酸の結合位置及び構造を記載する。この類縁体の分子式及び分子量は均一なので、分子式及び分子式はミリスチン酸が結合しているものとして計算する。