

### ⑤逆浸透膜・限外ろ過膜ろ過

### ⑥膜法（←“超ろ過法”）

しかしながら、上記の案はいずれも帯に短し、襷に長しといったところで、製薬用水委員会でいずれも“超ろ過”に代わりうるものとは言えないと評価された。そこで、“超ろ過”の用語には20年近い歴史の重みがあり、わが国ではそれなりに定着してきていることを考えて現行のままとすることとした。

なお、“超ろ過”に対応する英訳語としては、内容に沿った Reverse osmosis/Ultrafiltration を用いることが適切と考えられた。

#### 1-4-3. “超ろ過”の用語の定義と超ろ過法に関する記載の扱い

上述の“超ろ過”の用語の扱いに関する議論と関連して、一般試験法「滅菌法、無菌操作法並びに超ろ過法」における超ろ過法に関する記載を削除できないかとの問題提起がなされた。

この「滅菌法、無菌操作法並びに超ろ過法」に記載された3つの方法は、いずれも試験法ではなく操作法の範疇に入るものであるという点で、一般試験法の項に収載することが適切かどうか以前から問題とされ、日局15において一般試験法のカテゴリー分けを行った際にも、唯一つ《8. その他》のカテゴリーに分類された経緯がある。

しかしながら、日局では“超ろ過”の用語はこの一般試験法の中で定義されているため、“超ろ過”の用語の定義を他の箇所で行うように手当てしないと、この一般試験法から超ろ過法に関する記載を削除できないとの意見が出された。

もともとこの「滅菌法、無菌操作法並びに超ろ過法」の内容のほとんどは参考情報に記載するのが適切であり、日局に参考情報がなかった時代に収載されたため、やむを得ず一般試験法の項に入れられていたものと考えられた。この認識に立って検討した結果、下記の対応を取った上で、この一般試験法から超ろ過法に関する記載を削除することとされた：

1) “超ろ過”の用語は、注射用水各条の製法に関する次の下線部の記載により定義する：

「本品は、・・・の蒸留又は超ろ過（逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた製造システム）により製したものである。」

2) 現在の「滅菌法、無菌操作法並びに超ろ過法」における超ろ過法に関する記載は、必要な修正を加えた上で、基本的に参考情報「製薬用水の

品質管理」に取り込む。

#### 1-5. 製薬用水各条に関するその他の事項

##### 1-5-1. 注射用水（別添1）

1) 日局15の「注射用水」の規格をバルク水と容器入りの水に切り分け、バルク水に「注射用水」の名称を与える。「注射用水」改正の最終案を別添1に示した。

2) 日局15では、超ろ過法により製した注射用水のみに「0.50mg/L以下」のTOC限度値が適用されているが、改正案では、蒸留法と超ろ過法のいずれの方法で製した注射用水に対しても同じTOC限度値（0.50mg/L以下）を適用することとした。

平成18年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」<sup>1,2)</sup>の結果によれば、注射用水の製法は蒸留法が大部分で、TOCの実測値の多くは100ppb（0.1mg/L）以下であり、最大でも230ppbであった。

3) 導電率の限度値「 $1.3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下（25℃）」はEP/USPの規定と整合させたものである。

平成18年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」<sup>1,2)</sup>の結果によれば、インラインでの測定か、オフラインでの測定かの如何にかかわらず、大部分の実測値は $1.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であり、これを超える実測値（いずれもオフラインでの値）を報告したのは2施設のみであった。

4) 導電率の試験法の記載が「注射用水」（バルク）と「滅菌注射用水」（容器入り）とで異なっているのは、バルク水の場合にモニタリング試験の結果も受け入れられるように、具体的な操作手順の記載を省略したためである。

##### 1-5-2. 滅菌注射用水（別添2）

1) 日局15の「注射用水」の規格をバルク水と容器入りの水に切り分け、容器入りの注射用水に「滅菌注射用水」の名称を与えて独立させる。

「滅菌注射用水」の最終案を別添2に示した。

2) 「滅菌注射用水」は、「注射用水」を原料とする製剤として位置づける。

EP/USPにおける当該各条の名称は、

EP: Sterilised water for injections

USP: Sterile Water for Injection

3) 製剤として考えることから、製法の項を設ける。通常は、容器に入れた後に滅菌するが、滅

菌した後、無菌操作により容器に入れるケースもあり得ることを示した。

- 4) 蒸発残留物は、日局 15 の規定にも、国際調和案 (Stage 3 案) にもあることから、残すこととした。
- 5) 1-2-1 の 1) に記載したように、無機性の不純物については、バルク水と同様に、無機塩類の総量を導電率を指標として管理することが可能と判断し、純度試験に導電率の規格を設定する代わりに、従来の無機塩類の個別化学試験項目のほとんどを削除することとした。
- 6) 1-2-1 の 2) に記載したように、容器入りの水では、容器からの溶出物により TOC レベルがかなり上昇することが認められたため、TOC を指標として管理するのは難しいと判断した。このため、有機性の不純物については、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目を現行のまま残すこととした。
- 7) 1-2-1 の 3) に記載したように、0.5-1mL の小容量製品にはこれらの試験の適用を求めないとの除外規定を設けることが適切かどうかについては結論が得られず、今後の検討に委ねられた。
- 8) 製剤として位置づけられることから、注射剤としての製剤試験の規定が必要となる。採取容量および不溶性異物の項目は、国際調和案の規格にはなく、日局の独自規定となる。

### 1-5-3. 精製水 (別添 3)

- 1) 日局 15 の「精製水」の規格をバルク水と容器入りの水に切り分け、バルク水に「精製水」の名称を与える。「精製水」改正の最終案を別添 3 に示した。
- 2) 参考情報「製薬用水の品質管理」に合わせて、基原の項に製造および一時的な保存過程において、適切な微生物管理と理化学的な水質監視が必要な旨を記載する。
- 3) 導電率および TOC をベースとして製造管理を行うべきことを規格の上でも明確にし、化学試験項目としては重金属のみを残した。

EP の規格に硝酸性窒素の項目があるため、検討途中では改正案にも硝酸性窒素の項目を残していたが、注射用水 (バルク) の規格には残していなかったことから、整合性がないとの指摘を受けたため、精製水の規格からも削除した。

- 4) 導電率の限度値「 $1.3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 (25°C)」は、バルクの注射用水の限度値と同じであり、USP と整合している。これに対して、EP はバル

クの精製水の限度値を「 $5.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 (25°C)」と規定しており、バルクの注射用水とは異なった限度値を設けている。

平成 18 年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」<sup>1,2)</sup>の結果においても、バルクの精製水とバルクの注射用水の間で導電率の実測値にほとんど差はなく、上記の規定で問題はないと考えられる。

- 5) 導電率の試験法の記載が「精製水」(バルク) と「小分け精製水」および「滅菌精製水」(いずれも容器入り) とで異なっているのは、バルク水の場合には、モニタリング試験の結果も受け入れられるように、具体的な操作手順の記載を省略したためである。
- 6) TOC の限度値「0.50mg/L 以下」は、バルクの注射用水の限度値と同じであり、USP/EP と整合している。なお、EP は過マンガン酸カリウム還元性物質による試験も別法として許容している。

平成 18 年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」<sup>1,2)</sup>の結果においても、バルクの精製水とバルクの注射用水の間で TOC の実測値にほとんど差はなく、上記の規定で問題はないと考えられる。

### 1-5-4. 小分け精製水 (別添 4)

- 1) 日局 15 の「精製水」の規格をバルク水と容器入りの水に切り分け、容器入りの精製水に「小分け精製水」の名称を与えて独立させる。「小分け精製水」の最終案を別添 4 に示した。
- 2) 1-1-2 の 2) に記載したように、「非滅菌精製水」とする案も考えられたが、最終的に「小分け精製水」との名称を採用した。
- 3) 「保存剤等を添加してはならない」のは、当然のことであるので削除した。
- 4) バルクの精製水に対して、製剤としての取り扱いを受けるべきものとして製法を規定したが、基原の項の記載と一部重複する。
- 5) 試験項目は、「滅菌注射用水」と整合するように整理した。無機の不純物については、他の各条と同様に、無機塩類の総量の限度値を導電率で規定した。一方、有機性の不純物については、「滅菌注射用水」と同様に、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目を設けた。
- 6) 本品は、“滅菌”を標榜した製品ではないが、その微生物限度は一定水準以下で管理される必要があることから、「微生物限度」の項目を設けた。その限度値は、EP に整合させて「1mL

中の生菌数は100個以下」とした。

- 7) 本品は、滅菌製品ではないが、無菌充てん又は高温充てん等の製造法の工夫により、長期間にわたっての微生物の増殖抑制が担保されている。

#### 1-5-5. 滅菌精製水 (別添5)

- 1) 日局15の「滅菌精製水」の規格を修正した上で残した。「滅菌精製水」改正の最終案を別添5に示した。
- 2) 「保存剤等を添加してはならない」のは、当然のことであるので削除した。
- 3) 「小分け精製水」と同様に製法を規定したが、基原の項の記載と一部重複する。
- 4) 試験項目は、「滅菌注射用水」と整合するように整理した。無機の不純物については、他の各条と同様に、無機塩類の総量の限度値を導電率で規定した。一方、有機性の不純物については、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目のまま残した。
- 4) 無菌の項目については、試験法を限定しない。

## 2. 通則、製剤総則、医薬品各条等の改正

- 1) 通則20項に『医薬品の試験に用いる水は、別に規定するもののほか、「精製水」とする。』との規定がある。

今回の製薬用水各条の改正案で、日局15の「精製水」が「精製水」(バルク)と「小分け精製水」(容器入り)に切り分けられるのに対応して、通則20項を『医薬品の試験に用いる水は、別に規定するもののほか、「精製水」又は「小分け精製水」とする。』と改める必要がある。

- 2) 日局15の製剤総則、医薬品各条などには「精製水」と記載された箇所が見られるため、これらについても上記と同様に「精製水」→「精製水」又は「小分け精製水」とする修正を行う必要がある。

## 3. 参考情報「製薬用水の品質管理」の改正 (別添6)

参考情報「製薬用水の品質管理」の改正は、

- ア) 製薬用水各条の改正と整合をとる

イ) 製薬用水の種類別のセクションの③注射用水の項について、超ろ過法による注射用水の製造に関する留意事項を大幅に追加する

ウ) 1-4-3で述べたように、一般試験法「滅菌法、無菌操作法並びに超ろ過法」から超ろ過法に関する記載を、必要な修正を加えた上で、取り込む

などの点を主な目的として行った。

改正の内容については、別添6を参照していただきたい。

## 4. 終わりに

平成20年2月現在、製薬用水各条の改正案はほぼまとまり、内示して意見を募集する段階となっている。

本報告の冒頭でも述べたが、医薬品の製造において、水は最も基本的かつ重要な要素の一つである。医薬品の製造に使われる水(製薬用水)の品質を如何にして適切なレベルに維持・管理するかは、各製薬企業にとって重大な関心事であり、医薬品の品質保証の上でも極めて重要なことである。

今回まとまった製薬用水各条の改正案は、日局16に記載されることになると思われるが、既に参考情報に記載された「製薬用水の品質管理」の規定と相俟って、わが国における医薬品の品質保証に資するものと期待される。

なお、別添1～6の製薬用水各条改正案および参考情報「製薬用水の品質管理」改正案については、今後の内示に対して寄せられた意見に基づく日局製薬用水委員会における議論の結果、内容が変更されることがあり得ることをご承知おきいただきたい。

## E. 参考資料

- 1) 平成18年度厚生労働科学研究(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)  
「日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究」(主任研究者:川西徹国立医薬品食品衛生研究所薬品部長) / 分担研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」(分担研究者:小嶋茂雄(独) 医薬品医療機器総合機構顧問) 報告書
- 2) 美濃部敏、大久保恒夫、森田収、岡田敏史、小嶋茂雄、日局「精製水」及び「注射用水」の導

電率及び有機体炭素（TOC）による水質評価、  
医薬品研究、印刷中

- 3) 平成 17 年度厚生労働科学研究（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）  
「日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究」（主任研究者：川西徹国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）／分担研究「膜法により制した水の信頼性に関する検討」（分担研究者：小嶋茂雄（独）医薬品医療機器総合機構顧問）報告書

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

(別添1)

## 注射用水（改正案）

本品は、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水又は「精製水」の、蒸留又は超ろ過（逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた製造システム）により製したものである。

本品を超ろ過法により製する場合、微生物による製造システムの汚染に特に注意し、蒸留法により製したものと同等の水質をもつ必要がある。

本品は、製造後、速やかに用いる必要がある。ただし、高温循環させる等、適切な保存システムが確保されている場合、一時的にこれを保存することができる。

### 性 状

本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

### 純度試験

(1) 重金属 本品 40mL に希酢酸 2mL 及び硫化ナトリウム試液 1 滴を加えるとき、液は変化しない。

(2) 有機体炭素 (2.59) 試験を行うとき、0.50mg/L 以下である。

導電率 (2.51) 本品 50mL につき、試験を行うとき、 $1.3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  (25°C) 以下である。

エンドトキシン (4.01) 0.25 EU/mL 未満。

(別添2)

## 滅菌注射用水 (改正案)

本品は「注射用水」を滅菌したものである。

なお、本品を蒸留法により製した場合、別名として注射用蒸留水と表示することができる。

### 製法

本品は「注射用水」を容器に入れ、滅菌して製するか、又は滅菌した「注射用水」を容器に入れて製する。

### 性状

本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

### 純度試験

- (1) 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品 100mL に希硫酸 10mL を加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mL を加え、更に 10 分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。
- (2) 蒸発残留物 本品 100mL を蒸発し、残留物を 105°C で 1 時間乾燥するとき、本品の内容量が 10mL 以下の製品の場合は、その残留物量が 4.0mg 以下であり、本品の内容量が 10mL を超える製品の場合は 3.0mg 以下である。

導電率 (2.51) 次の試験を行うとき、本品の内容量が 10mL 以下の製品の場合、その導電率は  $25.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ) であり、本品の内容量が 10mL を超える製品の場合、 $5.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ) である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を  $25\pm 1^\circ\text{C}$  に調節し、かき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。大気中の二酸化炭素の吸収による 5 分あたりの導電率変化が  $0.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下となったときの導電率を本品の導電率とする。

注意：導電率測定は  $15\sim 30^\circ\text{C}$  で行うことができるが、規格としては、上記のように  $25^\circ\text{C}$  で設定されている。 $25^\circ\text{C}$  以外の温度  $T$  で測定が行われた場合、温度係数  $+2\%/^\circ\text{C}$ 、又は次式を用いて規定温度 ( $25^\circ\text{C}$ ) での導電率に換算する必要がある。

$$\text{導電率}(25^\circ\text{C}) = \text{導電率}(T) \times [1 + 0.021(25 - T)]$$

導電率 ( $T$ ) : 温度  $T$  ( $^\circ\text{C}$ ) における実測導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

$T$  : 測定温度 ( $^\circ\text{C}$ )

導電率 ( $25^\circ\text{C}$ ) : 温度補正された  $25^\circ\text{C}$  における導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

エンドトキシン (4.01) 0.25 EU/mL 未満。

採取容量 (6.05) 試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子 (6.07) 試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) 試験を行うとき、適合する。

### 貯法容器

密封容器。ただし、プラスチック製水性注射剤容器を用いることができる。

(別添3)

## 精製水 (改正案)

本品は、イオン交換、蒸留、逆浸透又は限外ろ過などを単独あるいは組み合わせたシステムにより、「常水」より製したものである。

本品は、製造後、速やかに用いる必要がある。ただし、高温循環させるなど、適切な保存システムが確保されている場合、一時的にこれを保存することができる。

### 性 状

本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

### 純度試験

- (1) 重金属 本品 40mL に希酢酸 2mL 及び硫化ナトリウム試液 1 滴を加えるとき、液は変化しない。
- (2) 有機体炭素 (2.59) 試験を行うとき、0.50mg/L 以下である。

導電率 (2.51) 本品 50mL につき、試験を行うとき、 $1.3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  (25°C) 以下である。

(別添4)

## 小分け精製水 (改正案)

本品は「精製水」を容器に小分けしたものである。  
なお、別名として精製水 (小分け) と表示することができる。

### 製 法

本品は「精製水」を気密性の容器に入れて製する。

### 性 状

本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

### 純度試験

- (1) 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品 100mL に希硫酸 10mL を加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mL を加え、更に 10 分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。
- (2) 蒸発残留物 本品 100mL を蒸発し、残留物を 105℃ で 1 時間乾燥するとき、その量は 1.0mg 以下である。

導電率 (2.51) 次の試験を行うとき、本品の内容量が 10mL 以下の製品の場合、その導電率は  $25.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ) であり、本品の内容量が 10mL を超える製品の場合、 $5.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ) である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を  $25\pm 1^\circ\text{C}$  に調節し、かき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。大気中の二酸化炭素の吸収による 5 分あたりの導電率変化が  $0.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下となったときの導電率を本品の導電率とする。

注 意：導電率測定は  $15\sim 30^\circ\text{C}$  で行うことができるが、規格としては、上記のように  $25^\circ\text{C}$  で設定されている。 $25^\circ\text{C}$  以外の温度  $T$  で測定が行われた場合、温度係数  $+2\%/^\circ\text{C}$ 、又は次式を用いて規定温度 ( $25^\circ\text{C}$ ) での導電率に換算する必要がある。

$$\text{導電率}(25^\circ\text{C}) = \text{導電率}(T) \times [1 + 0.021(25 - T)]$$

導電率 ( $T$ ) : 温度  $T$  ( $^\circ\text{C}$ ) における実測導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

$T$  : 測定温度 ( $^\circ\text{C}$ )

導電率 ( $25^\circ\text{C}$ ) : 温度補正された  $25^\circ\text{C}$  における導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

微生物限度 (4.05) 平板混釈法又はメンブランフィルター法により試験を行うとき、試料 1mL 中の生菌数は 100 個以下である。

### 貯 法

容 器 気密容器。



(別添5)

## 滅菌精製水（改正案）

本品は「精製水」を滅菌したものである。

### 製法

本品は「精製水」を容器に入れ、滅菌して製するか、又は滅菌した「精製水」を容器に入れて製する。

性状 本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

### 純度試験

- (1) 過マンガン酸カリウム還元性物質 本品 100mL に希硫酸 10mL を加えて煮沸し、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 0.10mL を加え、更に 10 分間煮沸するとき、液の赤色は消えない。
- (2) 蒸発残留物 本品 100mL を蒸発し、残留物を 105°C で 1 時間乾燥するとき、その量は 1.0mg 以下である。

導電率 (2.51) 次の試験を行うとき、本品の内容量が 10mL 以下の製品の場合、その導電率は  $25.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ) であり、本品の内容量が 10mL を超える製品の場合は、 $5.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下 ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ) である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を  $25\pm 1^\circ\text{C}$  に調節し、かき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。大気中の二酸化炭素の吸収による 5 分あたりの導電率変化が  $0.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下となったときの導電率を本品の導電率とする。

注意：導電率測定は  $15\sim 30^\circ\text{C}$  で行うことができるが、規格としては、上記のように  $25^\circ\text{C}$  で設定されている。 $25^\circ\text{C}$  以外の温度  $T$  で測定が行われた場合、温度係数  $+2\%/^\circ\text{C}$ 、又は次式を用いて規定温度 ( $25^\circ\text{C}$ ) での導電率に換算する必要がある。

$$\text{導電率}(25^\circ\text{C}) = \text{導電率}(T) \times [1 + 0.021(25 - T)]$$

導電率 ( $T$ ) : 温度  $T$  ( $^\circ\text{C}$ ) における実測導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

$T$  : 測定温度 ( $^\circ\text{C}$ )

導電率 ( $25^\circ\text{C}$ ) : 温度補正された  $25^\circ\text{C}$  における導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

無菌 (4.06) 試験を行うとき、適合する。

### 貯法

容器 密封容器。ただし、プラスチック製水性注射剤容器を用いることができる。

(別添6)

## 製薬用水の品質管理 (改正案)

医薬品の製造、容器や設備等の洗浄などに使用される水を製薬用水と称する。製薬用水の品質を恒常的に確保するためには、要求される品質の水が供給されることを適切なバリデーションにより検証するとともに、日常的な水質管理によりそれを保証し続けることが重要である。

### 製薬用水の種類

#### ①常水

「常水」の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されており、水道水質基準（水道法第4条）に適合するほか、アンモニウム「0.05 mg/L 以下」に適合することが求められている。「常水」を井水又は工業用水などから各施設において製造する場合は、適切な処理と管理を行うことにより、日本薬局方が定める「常水」の規格に適合させる必要がある。また、一時的に保存して用いる場合は、微生物の増殖抑制を図る必要がある。

「常水」は、「精製水」や「注射用水」製造用の原水として用いられるほか、原薬中間体の製造や製薬関連設備の予備洗浄にも用いられる。

#### ②精製水

「精製水」、「小分け精製水」及び「滅菌精製水」の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されている。「精製水」は、原水として「常水」を用い、必要な前処理を経て、イオン交換、蒸留、逆浸透（RO：Reverse Osmosis）又は限外ろ過（UF：Ultrafiltration）等を、単独であるいは組み合わせて用いたシステムにより製造する。「精製水」の製造にあたっては、適切な微生物管理が必要である。特に、イオン交換、逆浸透又は限外ろ過により製造するときは、それぞれに対応した微生物の増殖抑制を図るか又は定期的な殺菌処理を行う。

「精製水」を製造システム中で一時的に保存する場合、殺菌処理、薬剤による微生物の増殖抑制又はエンドトキシン含有量を適切な管理基準内に維持するための特別な処理を行うことができる。この場合、薬剤濃度など、処理方法と目的に応じた規格を定め、規格に適合した水質を維持するための適切な管理を行う。

「精製水」を気密容器に入れたものを「小分け精製水」と称する。また、「精製水」を密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れて滅菌したもの、又は滅菌した「精製水」を無菌操作により密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れたものを「滅菌精製水」と称する。

#### ③注射用水

「注射用水」及び「滅菌注射用水」の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されている。「注射用水」は、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水又は「精製水」の、蒸留又は超ろ過により製造する。蒸留法により製造する場合、飛沫同伴による汚染が起こらないように留意する。超ろ過法により製造する場合、長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製造した水と同等の品質の水が恒常的に供給されることが保証される必要がある。逆浸透膜又は限外ろ過膜を単独であるいは組み合わせて用いた注射用水製造システムのいずれにおいても、注射用水として適した水が安定して供給されることが、前処理装置を含む製造システム全体によって保証されることが肝要である。製造システムに供給される水に関しては、適切なバリデーションと日常管理により、原水として適切な水質が維持されていることを担保する。製造された水に関しては、水質分析、計器によるモニタリング及び透過水量監視等の日常管理を行うとともに、定期的な膜の外観検査及びエアリーク試験を実施し、併せて使用した膜の引張り強度、リークの有無や程度について試験を行って膜の劣化の度合いを診断し、膜交換の指標あるいは膜の破断の予知方法とするなど、膜の管理手法を確立

しておくことが望ましい。また、これらに加えて、膜の使用条件に見合った適切な交換頻度を定めておくことが望ましい。

なお、「注射用水」を製造システム中で一時的に保存する場合、微生物及びエンドトキシンに関する厳密な管理が必要である。エンドトキシンについては、規格値として0.25EU/mL未満であることが要求される。

「注射用水」を密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れて滅菌したもの、又は滅菌した「注射用水」を無菌操作により密封容器又はプラスチック製水性注射剤容器に入れたものを「滅菌注射用水」と称する。

### 超ろ過法

超ろ過法は、「精製水」又は「注射用水」の製造において、逆浸透膜又は限外ろ過膜を単独であるいは組み合わせる用いた製造システムにより水を精製する方法であり、蒸留法に替わり得る製造方法として用いられる。

超ろ過法により「注射用水」を製造するときは、通例、前処理設備、注射用水製造設備及び注射用水供給設備を備えた製造システムを用いる。前処理設備は、原水から固形物、溶存塩類及びコロイド状物質などを除去し、注射用水製造設備の負荷を軽減させるために、注射用水製造設備の前に設置する。本設備は、凝集装置、沈降分離装置、ろ過装置、塩素殺菌装置、酸化・還元装置、残留塩素除去装置、精密ろ過装置、逆浸透装置、限外ろ過装置及びイオン交換装置などを原水の水質に応じて適切に組み合わせる構成される。注射用水製造設備は、前処理水供給装置、紫外線殺菌装置、熱交換装置、膜モジュール、洗浄・殺菌用装置などから構成される。注射用水供給設備は、バルクの「注射用水」を一時的に保存するための貯水タンク、使用箇所まで供給する配管、熱交換装置、循環ポンプ、調圧装置などから構成される。バルクの「注射用水」を一時的に保存するためには、通例、80℃以上の高温で熱循環させることにより微生物の増殖を阻止する。なお、超ろ過法により「精製水」を製造する場合においても、製造システムの基本的構成は「注射用水」の場合と同様である。

超ろ過法においては、原水の水質及び目標とする水質を考慮して、膜の最適な組み合わせを選択する。限外ろ過膜を「注射用水」の製造に用いるときは、微生物及び分子量約6000以上の物質を除去できる膜モジュールを用いる。

### 製薬用水の選択

(以下略)

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

生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

分担研究者 山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所

要旨

わが国のバイオ後続品開発における開発企業が明らかにすべき情報やデータについて、さらにバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための要件を明らかにする目的で、バイオシミラー／バイオ後続品の開発に関する欧米のガイドラインや文献情報を調査した。ヨーロッパ医薬品庁（EMA）はカナダ医薬品庁からガイドラインやその案が示されている。また、Nature 等の学術誌にも、バイオシミラー／バイオ後続品をめぐる動きが解説され、また、企業や規制側の取り組みについてもさまざまな角度から解析が行われている。

さまざまな議論の中から、規制的枠組みや必要とされるデータに関して、いくつかの点で差異があるものの多くの点で、コンセンサスが得られつつある。特に、品質特性に関しては、独自に新薬と同等の恒常性と頑健性を確立し、その上で、目的とする既承認バイオ医薬品との同等性／同質性の比較試験を求めている。また、非臨床試験での安全性や薬理作用に関して、比較試験を要求しているが、不純物についての安全性に関しては必ずしも比較試験が必要ではないであろう。一方、臨床試験では、基本的には PK、PD あるいは PK/PD での先発品との同等性／同質性の比較試験が必要とされている。さらに、PK、PD 試験及び品質特性でのデータ等から有効性に関して同等性／同質性が充分推察される場合には、有効性の比較臨床試験の実施が不要の場合もあるとされている。しかし、こういった場合でも安全性に関しては、担保されているわけではないので、必要に応じて臨床試験や市販後調査での綿密な調査が必要となるであろう。

研究協力者

東海大学医学部 安藤 潔教授  
国立成育医療センター 横谷 進部長  
医薬品医療機器総合機構 荒戸照世審査役

A. 始めに

多くの第一世代のバイオ医薬品の特許期間の消滅あるいは、ここ数年のうちの消滅を控え、これらの医薬品の後発品開発が現実のものとなりつつある（表1）。また、各国の新規医薬品に課せられる再審査期間の

満了もこのような動きに追い討ちをかけている。しかし、化学合成医薬品と異なり、バイオ医薬品は非常に複雑な構造と不安定性という特性を持っている。さらに、インスリンやヒト成長ホルモンのような単純タンパク質であっても、デスアミド体や酸化体、あるいは重合体などさまざまな分子多様性を含んでいることから、構造解析のみでは先発医薬品との同等性を判断することが困難である。

一方、既承認バイオ医薬品と同一の製法

を採用することが現実には困難であることから、用いる細胞基材や製造工程に依存した工程由来不純物などの品質特性に様々な差異が生じる可能性が高い。

このような背景からバイオテクノロジー応用医薬品では、後発品としての開発ではなく、既承認バイオ医薬品との類似性が高い医薬品として位置づけることにより、その開発を認めていこうとする動きが出てきた。この類似性については、バイオ医薬品の製造変更に伴う同等性／同質性評価ガイドラインに規定された「品質特性が類似しており、あるいは何らかの差異があっても当該製品の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼすような変化がないこと」を準用するという考え方によっている。

本研究では、このように世界レベルで開発が進んでいるバイオシミラーに関して、各国の規制状況、あるいは考え方などを整理し、我が国での指針策定に向けた要件について調査研究を行った。特に、EMEAで出されたガイドラインを中心に、バイオ後続品の評価に置いてどのような科学的根拠に基づくべきかを、明らかにするようにつとめた。バイオ後続品の規格試験法の設定における局方の役割についても調査研究の対象とした。

## B.方法

EMEAの指針やWHOの議事録、バイオ後続品に関連する文献等を調査の対象とした。バイオ後続品の開発や承認審査において、どのような科学的根拠に基づいて評価を行うべきかについて明らかにするようにつとめた。

## C. 結果

### 1. 世界的なバイオシミラー／バイオ後続品開発動向

既に、ヨーロッパ医薬品庁（EMEA）ではバイオシミラーという新たなカテゴリーを設け、その開発のための上位指針、品質、非臨床試験と臨床試験、及びヒト成長ホルモン（hGH）や顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）などの製品ごと臨床開発指針が出されている(1-8)。EMEAの「バイオシミラー医薬品に関するガイドライン」（CHMP/437/04）では、規制的枠組みについて概説すると共に、基本的には全てのバイオ医薬品に対してバイオシミラー製品を開発することが可能としている。一方、「品質」及び「非臨床・臨床試験」に関する指針では、組換えタンパク質医薬品のバイオシミラー製品に限定して解説している。このようなEUでのバイオシミラーに関するドライブフォースにより、ヒト成長ホルモンやエリスロポエチンのバイオシミラー製品の承認へとつながっていると考えられる。

また、WHOでは2006年から、バイオシミラーに関する国際一般名称（INN）に関する専門家会議やバイオシミラー指針の策定に是非を議論するために専門家会議を開催し、それぞれ議論についてレポートを公開してきている。日米欧の先進国と発展途上国ではバイオシミラー／バイオ後続品に対する考え方には大きな隔たりがあり、バイオシミラー製品開発における技術的ガイドラインがWHOのもとでまとまるかについては、若干不透明な所があるが、ガイドライン作成に向けた取り組みが続けられることになっている。

このような規制側の動きばかりでなく、

Nature などの学術雑誌にもバイオシミラーの開発についての動向が掲載されてきている。特に、EU でのバイオシミラー開発が先行していることを受け、世界レベルでのバイオシミラー／バイオ後続品開発に向けた産業界の動向と、開発企業の考え方が取材されている。企業側からも、バイオ医薬品はその物性の複雑さと不安定性、故に化学薬品のような後発品としての開発は困難であるとの認識が表明されている。一方で、製法や品質特性解析を新薬レベルで実施したうえで、既承認の参照医薬品との同等性、同質性を示すことにより、非臨床試験や臨床試験のかなりを省くことができるのではないかと考えられはじめており、現在出されているガイドラインやガイドライン案からもそのような共通のコンセンサスが生まれつつある。特に、開発企業側からは、臨床での既承認の参照医薬品との同等性、同質性を明らかにしていく必要性は当然あるが、試験が必須要求事項というわけではなくケースバイケースで判断すべき事項に考えるとされている。すなわち、製品によっては臨床比較試験を実施しなくてもその有効性・安全性が担保できるのではないかという主張である。

米国でのバイオ後続品のガイドライン作成等については、様々な取り組みがなされているものの、その考え方については未だ明らかにされていない。議会も巻き込んだ形でのサイエンス討論会は開催されたり、先発医薬品メーカーと後発メーカーの激しいやり取りが行われている。

一方、カナダ医薬品庁は、2008 年 1 月 30 日に後続バイオ医薬品のガイドライン案を発表した。これから産業界などの意見

を集約して最終的にガイドライン化されていくものと思われる。現在出されているガイドライン案は下記のような構成からなっている。

このカナダ医薬品庁から出された後続バイオ医薬品のガイドラインでは、品質・特性解析として新薬と同等のデータを要求するとともに、物理化学的特性、生物活性、免疫学的特性、純度、不純物、混入物質に関して同等性・同質性試験として、先行品との比較試験の実施を求めている。また、比較試験に用いる分析法の妥当性を明らかにするように求めている。

非臨床試験では、目的とする後続バイオ医薬品の受容体との結合活性や、細胞を用いた生物活性などについて先行品との比較試験を求めている。また、動物を用いた薬力学的試験、単回投与におけるトキシコキネティクス試験などを先行品との比較試験として実施することを求めている。しかし、安全性薬理試験、生殖毒性試験、変異原性試験、がん原性試験などの毒性試験は一般的に不要とされている。

臨床試験では、PK、PD 試験、薬効試験、安全性臨床試験などを考慮することとしているが、必ずしも全ての試験が必須というわけではない。

重要な点として、後続バイオ医薬品では、必ずしも承認時までには全ての安全性が担保されるとは限らないことから、市販後調査のあり方、安全監視の要件などが詳しく紹介されている。

市販後調査に関しては、わが国でバイオ後続品が承認される際にも重要な点になると考えられる。特に、どれほどの期間、どれほどの患者数に対して調査を行うのか。

また、市販後に、市場にどのように提供されるのかも密接に関連する。

\*\*\*\*\*

「産業界へのガイドライン案：バイオ後続品の承認申請に当たって求められる情報と事項」

カナダ厚生省規制当局(2008年1月30日)

- 1. 1 序論
- 1. 2 本文書の範囲と適用
- 1. 3 バイオ後続品の規制的枠組み
- 1. 4 定義
  - バイオ医薬品
  - バイオシミラーあるいはバイオ医薬品に類似性のある製品
  - 後続バイオ医薬品
  - インターチェンジビリティ
  - バイオ後続品
  - 類似性
  - 規格
  - 代替性
  - 参照バイオ医薬品
- 1. 5 背景
- 2. 0 開発のためのガイダンス
- 2. 1 序論
  - 2. 1. 1. 規制パスウェイ
  - 2. 1. 2. 効能
  - 2. 1. 3. 参照バイオ医薬品
  - 2. 1. 4. 審査期間
  - 2. 1. 5. カナダ医薬品長への相談
- 2. 2. 治験申請に当たって求められる情報
- 2. 3. 承認申請に当たって求められる情報
  - 2. 3. 1. 品質要件
    - 2. 3. 1. 1. 同等性試験で考慮すべき点

2. 3. 1. 2. 品質特性解析で考慮すべき点

- 分析法
- 特性解析
- 物理化学的特性
- 生物活性
- 免疫学的特性
- 純度、不純物、混入物質
- 規格試験
- 安定性

2. 3. 1. 3. 製法工程に関して考慮すべき点

- 2. 3. 1. 4. 同等性・類似性の判断
- 2. 3. 1. 5. 申請データ
- 2. 3. 1. 6. 承認後の製法の一部変更
- 2. 3. 2. 臨床試験での要件
  - 2. 3. 2. 1. 一般的留意点
  - 2. 3. 2. 2. 非臨床試験
  - 2. 3. 2. 3. 臨床試験
    - 薬物動態試験
    - 薬力学試験
    - 薬効及び臨床安全性試験

2. 3. 2. 4. 市販後に求められる要件

2. 4. 新薬承認申請で求められる追加的情報

- 2. 4. 1. 市販後調査
- 2. 5. 表示(各条)
- 2. 6. 各国規制当局との調和

\*\*\*\*\*

2. EUでの規制動向と開発状況

EMAのバイオシミラーに関する「品質」及び「非臨床/臨床」ガイドラインの仮訳を次に示す。

\*\*\*\*\*

「有効成分としてバイオテクノロジー応用タンパク質を含有するバイオシミラー医薬品に関するガイドライン：品質」（2006年2月22日、

EMA/CHMP/BWP/49348/2005)

## 要旨

「有効成分としてバイオテクノロジー応用タンパク質を含有するバイオシミラー医薬品に関するガイドライン：品質（EMA/CHMP/BWP/49348/2005）」は、市販されている既承認医薬品と同等・同質であるとされるバイオ医薬品に対する品質要件を規定する。」

本ガイドラインでは、バイオシミラー医薬品に関する製造工程、品質のコンパラビリティ評価、参照とする既承認医薬品（参照医薬品）選択についての考察、分析法、物理化学的特徴付け、生物活性、純度、および規格について言及している。

## 1. 序論

### 1.1 目的

企業は、品質、安全性、有効性に関して、参照医薬品と同等・同質であるとされる新しいカテゴリーに属するバイオ医薬品（バイオシミラー医薬品）を開発することが可能である。参照とする既承認バイオ医薬品（参照医薬品）は、EU共同体において販売承認を受けているものでなければならない（「バイオシミラー医薬品に関するガイドライン（Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/2004）」を参照）。

バイオシミラー医薬品は、バイオテクノロジー技術の進展による最新情報を十分に反映した技術に基づいて製造・品質管理が行われなければならない。

薬局方モノグラフなどの公式文書、あるいは公表されているその他の科学データに対する比較が可能である。しかし、有効物質と最終製剤の両方のレベルにおけるそのような比較は、限定的な情報しか得られず、バイオシミラー医薬品としての評価を確立するには十分でない。従って、バイオシミラー医薬品が、品質特性、安全性、および有効性に関して、参照医薬品と類似したプロフィールを持っていると証明するためには、大規模なコンパラビリティ評価が必要となる。

通常、バイオシミラー医薬品を開発するメーカーは、参照医薬品との徹底的な比較ができるほどに必要なすべて情報を入手できるわけではないことは規制当局も理解している。それでも、情報のレベルは確固たる結論を出せるほど詳細なものでなければならない。

コンパラビリティのアプローチに基づいて、しかも十分に感度等が評価されている分析システムを用いている場合には、品質レベルでのコンパラビリティ評価の実施によって、従来のバイオ新薬申請に比べて、非臨床・臨床データ要件を減らすことが可能になるかもしれない。バイオシミラー医薬品は、既承認の参照医薬品を使用して得られた非臨床・臨床データを参照してもよいが、バイオシミラー医薬品に関する非臨床・臨床の関連ガイドラインに記載されているように、通常は、非臨床・臨床データが必要である。

### 1.2. 規制枠組み

現行の法律で詳しく述べているように、完全な品質特性ドシエ(CTD モジュール3)が必要であり、本ガイドラインで検討して



いるとおり、コンパラビリティを立証して、申請書類を補足する必要がある。参照医薬品に対するバイオシミラー医薬品のコンパラビリティ評価は、品質関連書類の通常必要とされる要件に加えて要求される追加要素であり、申請者はデータを提示する際には別項目として書類を作成すべきであること。

本ガイドラインは、有効成分としてバイオテクノロジー応用タンパク質を含有する医薬品に係る既存のすべてのガイドライン、および、修正版指令2001/83/ECの付属文書IパートIIと併せて読むこと。

## 2. 範囲

本ガイドラインでは、組換えDNA由来タンパク質を含有するバイオシミラー医薬品に対するコンパラビリティを立証している際に起こる品質問題について検討する。結果として、本文書で採用・説明する原則は、タンパク質及びペプチド、その派生物ならびに複合物等これらが成分となっている製剤に適用される。その他の状況については、バイオシミラー医薬品に関するガイダンス（Guideline on Similar Biological Medicinal Products、CHMP/437/04）を参照のこと。

本ガイドラインは、バイオシミラー製品の製造工程の変更（開発中および承認後の変更）に関するコンパラビリティ評価については検討していない。これについてはICH Q5Eを参照すること。

## 3. 法的基盤

修正版指令2001/83/ECおよび、修正版指令2001/83/ECの付属文書IパートII。

### 4. バイオシミラー医薬品の製造工程

あらゆるバイオ医薬品に対してそうであるように、バイオシミラー医薬品も、独自

の製造工程によりその有効成分と製剤を製造するという特徴をもっている。製造工程（発現系/細胞基質、培養、精製、ウイルス安全性工程、賦形剤、処方、一次包装相互作用など）に関する最先端の科学情報に基づき、また製品特性を考慮して、製造工程を開発し、最適化する必要がある。さらに、各医薬品は、有効成分のみならずその工程から由来するさまざまな分子の複合物であり、それぞれの工程由来不純物を含んでいる。

従って、バイオシミラー医薬品は、i)目的とする有効成分の特性に関連する成分(目的物質関連物質/目的物質由来不純物を含む)、及びii)工程に関連する成分(目的とする有効成分の特性に影響を与える可能性がある工程関連不純物を含む)の2つの成分から構成される。既存のガイドラインに従って、独自の工程の一貫性とロバスト性を確立することが、申請者に求められる。

たとえ賦形剤が参照医薬品と質的かつ量的に同じであったとしても、開発過程で製剤設計に係る試験を通じて最適な剤型を設計すること。これらの試験では、安定性、互換性(賦形剤、希釈剤、包装材料との)、および意図した薬用の作用物質の有用性(生物学的および物理化学的にも両方)を担保できていることを立証すること。

どのようなバイオ由来医薬品の場合でもそうであるが、開発中の製造工程（作用物質および最終製品）の変更を行う場合に（ICH Q5Eで示されている）コンパラビリティ評価を実施すべきである。すなわち、開発中に導入した工程変更に対するすべてのコンパラビリティ評価を明らかにして、参照医薬品に対するコンパラビリティ評価

とは別々に記載すること。セクション1.2も参照のこと。

製造工程が開発中に最適化されることは認めるが、最終的な製造工程で製造された製品（つまり、商品化されるバッチの品質プロフィールを示している製品）との同等性比較試験に対して必要な臨床データを作成することが望ましい。

#### 5.参照医薬品の品質面に対するコンパラビリティ評価

品質に関する参照医薬品とのコンパラビリティ評価において、バイオシミラー医薬品の品質は重要な要素ではあるが、常に、品質が安全性や有効性にどのような影響を与えるかを考慮すべきである。参照医薬品に対するバイオシミラー医薬品の品質属性に何らかの差異が認められたとしても、その差異が製剤の安全性と有効性に何らかの有害作用をもたらさないことを示すことができるような段階的アプローチを取り、その妥当性を示すこと。

バイオシミラー医薬品と参照医薬品の品質特性はまったく同一とはならないであろう。例えば、翻訳後修飾における差異といった、有効成分における軽微な構造差異は許容されるかもしれないが、その妥当性を示さなければならない。同様に、バイオシミラー医薬品と参照医薬品の不純物プロフィールの相異についても、その妥当性を示し、不純物ごとに評価を行うこと。また、不純物の差異に関しては品質特性としての同等性・同質性の観点から評価を行い、安全性と有効性にどのような影響を与えるか評価しておくこと。

したがって、不純物プロフィールの差異や目的物質関連物質における大きな差異は、

バイオシミラー医薬品の安全性と有効性の妥当性を十分に示すためにどれほどの非臨床・臨床データが必要となるかを規定することになるかもしれない。

#### 5.1.バイオシミラー医薬品に対する参照医薬品

目的とする参照医薬品とバイオシミラー医薬品との同等性・同質性試験を、製剤及びその有効成分の両方に対して検討すること。

参照医薬品はEU共同体内で承認を受けているものであること。バイオシミラー医薬品の製剤処方、剤型、強固性などが参照医薬品と同一にして、コンパラビリティ評価を実施することも可能であるが、申請者は他のアプローチを検討してもよい。いずれの場合でも、特に品質特性と重要な品質パラメータに関して、参照医薬品を選択した基準について明確な科学的理由を説明すること。同じ参照医薬品を使用して申請書類の3つのモジュール(品質特性、安全性、有効性)すべてのデータが得られていなければならない。

コンパラビリティ評価に使用する参照医薬品の商標名、製剤処方、剤型、および強固性を明確にすること。コンパラビリティ評価を実施する際は、参照医薬品の有効期間を考慮して試験を実施するべきである。そして、必要であれば、保存期間での劣化が品質特性プロフィールへ影響を与えていないか検討すること。

バイオシミラー医薬品に含まれる有効成分の分子構造が、参照医薬品に存在する有効成分の分子構造と同等・同質 (comparable) であるとみなすことができることを担保するために、通常は、有効成分そのもので適切な比較テストを実施する必要がある。こ

の比較試験と不純物プロフィールに関する比較も併せて、以下でさらに検討する。最終製剤で、参照医薬品の作用物質の品質属性に関して必要な分析が実施できる場合は、有効成分を単離して試験を行う必要ではないかもしれない。

有効成分のコンパラビリティを立証するために、バイオシミラー医薬品の有効成分を、リファレンスとして公的標準品（欧州薬局方、WHOなど）と直接比較するのは適切ではない。なぜなら、公的標準品は、安全性・有効性プロフィールは不明であり、その定義もないからである。しかし、以下でさらに検討するように、開発中にこれらの公的標準品を使用することは多いに役立つ。さらに、バイオシミラー医薬品のメーカーは一般に、参照医薬品中の有効物質の情報を入手する手段を持っておらず、参照医薬品に含まれる有効物質とバイオ後続品メーカーの有効物質とを直接比較することはできない。

以上のような制約があるにもかかわらず、バイオシミラー医薬品のメーカーは最先端の分析法を駆使して、コンパラビリティ評価で目的とする有効成分が参照医薬品に存在する有効成分と同等・同質であることを実証しなければならない。一般的な状況では、特性解析に使用する解析技術では、バイオシミラー医薬品の有効成分と参照医薬品に含まれる有効成分を直接比較できないことがある。こうした状況では、申請者は有効成分での比較分析を実施するために、適切な手法を使って、参照医薬品に含まれる有効成分を分離すること。またそのための治療調製法の妥当性を立証するため、その精製法のバリデーションを実施すること。

## 5.2 バイオシミラー医薬品の分析法

バイオシミラー医薬品と参照医薬品の有効成分と製品に関して最先端技術を用いて網羅的な品質特性解析試験を実施すること。これによって、バイオシミラー医薬品の品質が参照医薬品と比較可能 (comparable) であることを高いレベルで保証することが可能となる。

### 5.2.1 分析手法に関する検討事項

#### -有効な分析法の適性

バイオ後続品の分子の複雑性とそれ特有の不均一性を考慮して、一連の分析的手法には、最先端技術を使用すべきである。コンパラビリティ評価に用いられる手法が、品質特性に関するあらゆる面におけるわずかな相異をも検出できる技術であることを立証するのは、メーカーの義務である。

#### -分析法のバリデーション

特性解析試験で使用する手法は、品質データパッケージの不可欠な部分を構成することから、コンパラビリティ試験に適用するのに最適な手法であることが示される必要がある。臨床試験でのコンパラビリティ評価を実施する前に、ICH 3 極調和ガイドライン「分析手法のバリデーション：定義と専門用語」および「分析手法のバリデーション：方法論」に従って出荷試験をバリデートしておくこと。

適用可能ならば、方法の適切性の確認とバリデーションにおいて、国際標準品および参照マテリアル（例：欧州薬局方、WHO等）を使用すること。

### 5.2.2 物理化学的特性

物理化学的特性の同等・同質性試験では、物理化学パラメータの評価、ならびに、ストレス安定性試験および加速安定性試験か

ら得られる目的物質関連物質および目的物質由来不純物の同定が含まれる。物理化学的特性解析では、バイオシミラー医薬品の有効成分に関する配列、物性、一次構造および高次構造決定が含まれなければならない。生合成工程に由来する、タンパク質固有の様々なレベルの構造的な不均一性が生じることがある。すなわち、バイオシミラー医薬品は翻訳後修飾に由来する複数の混合物から構成されることがある。これらの不均一性を解明するための適切な取り組みを実施すること。

### 5.2.3 生物活性

コンパラビリティ評価では、バイオシミラー医薬品と参照医薬品の生物学的性質に関する評価を含むこと。生物活性を測定するのに、複数の手法を用いたバイオアッセイを必要に応じて検討すること。その際は、製剤の生物学的性質を考慮すること。可能であり、適切と判断されるのであれば、関連するバイオアッセイの結果を、国際標準品や国内標準品に対して校正した活性単位で表すようにすること。欧州薬局方に該当する適切なアッセイ法がある場合には、該当するバイオアッセイは、欧州薬局方要件に準拠すること。

### 5.2.4 純度と不純物

参照医薬品とバイオシミラー医薬品の有効成分と製品における純度および不純物プロフィールに関して、複数の分析技術を駆使して定性的、定量的に評価すること。通常、バイオシミラー医薬品を開発するメーカーが、参照医薬品との徹底的な比較試験が実施できるほどに必要なすべての情報を入手できるわけではないことはわかっている。しかし、明らかにすべき情報は、純

度及び不純物プロフィールに関する十分な評価が可能なレベルの詳細さが求められる。

最先端技術を利用して、バイオシミラー医薬品の目的物質関連物質と目的物質由来不純物を明確に同定し、参照医薬品と比較すること。さらに、選択的分解（酸化、二量化等）を引き起こすような過酷条件下で保存されたサンプル分析によって酸化、二量化等の情報を明らかにすること。目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の比較は、具体的な分解経路および、個々のタンパク質の翻訳後修飾について明らかにするようにすべきである。参照医薬品とバイオシミラー医薬品の加速安定性試験を実施することにより、安定性プロフィールの定義及び比較が可能である。

工程由来不純物(例えば、宿主細胞タンパク質、宿主細胞DNA、試薬、後処理における不純物など)は、工程が異なれば質的にも異なると予想される。したがって、これらの不純物プロフィールの質的な比較は、コンパラビリティ評価においてあまり意味を持たないかもしれない。それでも、既存のガイドラインや公定書の基準に従って、最先端の分析技術を適用して質的な解析を行うこと。そして、これらの工程由来不純物の安全性への影響を、適切な試験(非臨床試験もしくは、臨床試験、またはその両方を含むことがある)により評価すること。

## 6.規格

いずれのバイオ由来製品においても、規格に設定すべき試験項目の選択は、製剤特有に選択すべきであり、ICH Q6B「規格に関するガイダンスノート：バイオテクノロジー応用医薬品・生物製剤の試験手順と受入基準」での記載に準じて設定するべきで