

結晶性及び高分子添加剤を対象として、水分の吸脱着特性と水分活性値を測定した結果、吸脱着曲線のヒステリシス（履歴現象）から吸湿性を合理的に評価できることが確認された。特に、同じ含水率を示す試料であっても、吸湿後の脱離曲線の特性によって「吸湿性」を一層明確に表現できることが示唆された。

水分活性と吸着水分量の間には有意な相関関係は認められなかったが、水分活性値の定義に基づけば、脱離過程を詳細に解析することによって、本物性値は吸脱着等温線の脱離曲線との密接な関係が確認できるはずである。吸脱着特性と水分活性値の相互関係の確認は今後の検討課題としたい。

以上の検討結果は、各種の添加剤の吸湿性と機能性を客観的に評価するのに有用であると考えられる。

D-8： 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

(1) 田中らは、今回の報告のベッセルA程度のもので、ベッセルC程度のもを用いて、プレドニゾン標準錠（ただしLot.O）の溶出試験を実施し、ゆがみの多いベッセルでは、値のばらつきが非常に大きくなると報告している（Dissolution Technologies, November, 17(2005)）。しかし、我々の試験では、ベッセルのゆがみ程度で、プレドニゾン標準錠の溶出性がそれほど大きく変わるとは考えにくく、今回手元にあった同一溶出試験器で使用可能なすべてのベッセルを用いて試験を試みた。その結果、装置のパリテーションが適格で、ベッセルの交換時のセンタリング等も適切に実施されていれば、ベッセルのゆがみはプレドニゾン標準錠の溶出性にほとんど影響を及ぼさないことが明らかとなった。なお、今回使用したベッセルには、我が国で15年ほど前に製造されたベッセルも含んでおり、調査した限りでは、現在国産で流通しているベッセルは、B-Eのベッセル

の範疇に入っている。

(2) プレドニゾン標準錠の溶出試験の結果、JPベッセル使用時にはマウント形成する溶出試験条件でも、ピークベッセルを使用するとマウント形成を認めなかった。JPベッセルでは、パドル軸の真下の堆積物は攪拌の影響を十分に受けないため、ベッセルの底に静置してマウントを形成する。一方、ピークベッセルでは、ピークがパドル軸の真下への堆積を阻害するため、製剤は崩壊後に十分に攪拌され、マウント形成しなかったと考えられる。

製剤aおよびbの溶出試験では、等量の薬物Aを含む同剤形の両製剤のうち、bだけにマウント形成が見られ、マウント形成は溶出する薬物の特性に依存せず、製剤特性に起因することが確認できた。製剤aはJPベッセルとピークベッセルのどちらの使用時にもほぼ同じ溶出挙動を示した。また、製剤aとbはピークベッセル使用時にはほぼ同様の溶出挙動を示した。このように、溶出速度が十分に速い製剤の場合、JPベッセルとピークベッセルは毎分50回転の条件で、ほぼ同様の溶出試験結果を得ることが可能であり、かつピークベッセルで再現性のある溶出試験が可能と思われる。このような場合には、ピークベッセルはマウント形成を防ぐ目的で、JPベッセルの代替としての使用が期待できる。

プレドニゾン標準錠とガスター錠20mgの溶出試験の結果、両製剤とも、ピークベッセル使用時の毎分50回転での溶出挙動は、JPベッセル使用時の毎分100回転とほぼ同じであった。ピークベッセルでは製剤がパドル軸の真下に位置しないため、同じパドル回転数でも製剤が受ける攪拌強度がJPベッセルより大きく、より多くの物理的負荷を受けるためと考えられる。

D-9： 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

JP15に収載されている生物薬品およびJP収載

予定の生物薬品について本質（構造）情報の記載状況を調査し、改正すべき点を検討した。JANに登録されている生物薬品の数は毎年増加しており、遠からずこれらが順次 JP に記載されていくと考えられる。今後は、これら生物薬品の名称関連事項（日本名、英名、別名、化学名、構造式、基原の項に含まれる構造情報など）について、JAN の記載事項との整合性をとりつつ整備していく必要があると考える。

E. まとめ

1. 局方国際調和の促進に関する研究

局方国際調和の進捗状況、課題をまとめた。2008年度は2回のPDG及びICHQ4Bが開かれた。PDGでは、1項目の一般試験法及び4項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が5、医薬品添加物が4であった。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総項目数は、一般試験法35項目中27項目、医薬品添加物62項目中40項目となった。

薬局方国際調和のプロセスを改善するため、進捗状況の確認のための毎月の電話会議を実施するとともに、PDG 関連情報を共有するためのサーバーをEPに設置することになった。

薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動（ICHQ4B）については、溶出試験法が step2、崩壊試験法が step2、製剤均一性試験法が step2、微生物限度試験法が step4、注射剤の採取容量試験法が step4、注射剤の不溶性微粒子試験法が step4、無菌試験法が step2としてそれぞれ合意に達した。また Q4B/PDG 間のプロセスを改善するための方策および Q4B 評価対象品目の拡大の検討が行われた。

薬局方の国際調和に関連して、(1) Harmonization by provisions、(2) 合意署名後の Local requirements の変更への対応、(3) IR 確認

試験の取り扱い、(4) 合意した FAQ の取り扱い、(5) 非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査、(6) 重金属試験法の国際調和、(7) 外因性不純物 DEG の純度試験、(8) オブザーバー追加（中国薬局方）提案への対応などが検討事項として挙げられている。

2. 化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

医薬品の品質を確保するためには、適切な品質をもつ製品を恒常的に製造できるような製造工程を確立するとともに、その製品の品質試験では信頼性のある結果を与えるような試験方法および分析システムを用いて行う必要がある。そこで、USP や EP における規定を参考にして考察を加え、日局 15 第 2 追補において参考情報に記載予定の「システム適合性」案を作成した。この案には、“試験法適用時の検証”、“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”の3つのコンセプトを盛り込み、分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方を示した。

3. 生物医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

我が国のバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に記載すべき内容について検討した。さまざまな角度からの検討により、バイオ後続品の指針に盛り込むべき項目として、1) バイオ後続品は、国内で既承認製品を対照として開発されるべき；2) 新薬と同等に独自に恒常性と頑健性のある製法を確立する；3) 特性解析では、まず新薬と同様に徹底した評価を行い、その上で対照先行バイオ医薬品との類似性を実証データに基づき、また公知の知識などを参考に明らかにする；4) 非臨床試験では独自に得られた特性解析データや対照先行バイオ医薬品との類似性などのデータに基づき適切な試験をデザインするが、非臨床試験では薬理学的試験のように先

行バイオ医薬品との比較試験を行う場合と、不純物の安全性のように独自に評価することが可能な試験がある；5) 臨床試験では、品質、非臨床試験等で得られたデータ等を総合して、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を示す、などをあげた。また臨床試験において実施すべき試験の範囲は非臨床試験や品質特性に関するデータに基づき判断することが必要となると結論した。以上の結果に基づきガイドライン案を作成した。

4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

サンシュユの成分含量測定法設定に関して、各種市場品65検体を収集し、現在検討中の試験法を用いて指標成分であるロガニンの含量を測定するとともに、数種のカラムを使用し、システム適合性試験を実施した。その結果、分離度及び相対標準偏差とも良好なデータが得られ、本試験法はサンシュユの成分含量測定法として設定可能と考えられた。また、ソヨウに関しては、シソ特有の精油成分であるペリルアルデヒドを成分含量測定法にて、ロスマリン酸を確認試験法にて規定することにより、近年市場で散見される粗悪な中国産ソヨウの流通を防ぐことが可能となると考えられた。また規格作成にあたり精油成分のペリルアルデヒドの溶媒中の安定性を検討した。さらに一部の中国産ではペリルアルデヒドをほとんど含まず、変異原性を有する(E)-アサロンを多く含有することが明らかとなった。

5. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EP6.0 において添加剤各条に添加剤の *functionality related characteristics* (FRC) のセクションが取り込まれ、EP の FRC に対する考え方が具体的な形として提示されることとなった。また、USP は Pharmacopeial Forum に General Information Chapter として「Excipient Performance <1059>」を提案した。このような状

況のもと、FRC の薬局方各条におけるの意義と記載の方法について検討し、FRC の局方取り込みの方針について考察を行った。FRC は医薬品製剤に必要なとされる機能を実現する上で重要な役割を果たすものであり、添加剤各条においては、純度や含量などの化学的な特性に加え、FRC を記載すべきと考える。たとえ同じ添加剤であっても、製剤ごとに評価すべき FRC は異なり、また、許容基準も異なる。このような特徴を有する FRC の日局取り込みを促進するためには、特別の場合を除き FRC には基準値を定めず判定基準とはしないこと、各条に記載された試験も用途により実施しないてよいことを行政及びユーザーが理解する必要があると考えられる。

6. 理化学試験法の改正に関する研究

重金属測定における有用性で注目されている高周波誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES) を使用し、金属含有医薬品投与患者毛髪中金属濃度の測定を行い、これを指標としてコンプライアンスの評価が可能かどうかを評価した。関節リウマチの治療薬：金チオリンゴ酸ナトリウムを例にとり、ラット体毛中からの Au (III) の選択的捕集・回収条件を検討した結果、低濃度の Au (III) 測定においては、体毛を溶液化した試料に Au (III) を少量添加すると、高効率に回収可能であることをみいだした。

7. 物性試験法の改正に関する研究

医薬品原薬や医薬品添加物等の粉体の吸湿現象に関する試験法を確立するための研究の一環として、固/気界面の現象中で最も基本的な水分吸脱着特性と水分活性値の粉体物性としての有用性について検討した。各種結晶性及び高分子添加剤を対象として、水分の吸脱着特性と水分活性値を測定した結果、吸脱着曲線のヒステリシス (履歴現象) から吸湿性を合理的に評価できることが確認された。特に、同じ含水率を示す試料であっても、吸湿後の脱離曲線の特性によって「吸湿性」を一層明確に表現で

きることが示唆された。水分活性と吸着水分量の間には有意な相関関係は認められなかったが、脱離過程を詳細に解析することによって、水分活性値は吸脱着等温線の脱離曲線との密接な関係が確認できることが予想される。

8. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

溶出試験結果へのベッセルのゆがみの影響を検討したところ、装置のパリデーションが適格で、ベッセルの交換時のセンタリング等が適切に実施されていれば、モデル製剤の溶出性にはほとんど影響がないことが明らかとなった。この結果から、現在国産で流通しているベッセルについては、ゆがみがあっても溶出性には影響していないことを示していると考えられる。

次に、溶出試験の問題の一つである、製剤が崩壊した後にベッセルの底に堆積する現象：マウントを防ぐ方法の一つとされているピークベッセルの有用性を検証した。その結果ピークベッセルを使用するとマウント防止の効果があることが確認できた。

9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

JP 収載あるいは JP 収載予定の生物薬品について、その本質（構造）を規定する事項が、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号、基原の項などに適切に記載されているかを調査した。また、記載内容を USP（米国薬局方）および EP（欧州薬局方）等の公定書の記載内容と比較した。その結果、JP に収載されている生物薬品の本質（構造）情報の記載内容について、国際調和および科学的正確さの観点から改善すべき点が明らかになった。医薬品の名称関連事項は医薬品の本質を規定するものであり、本質規定は構造情報に立脚して記載されるべきである。本質（構造）情報の記載内容は、科学的に正しく、また、国際的にも調和したものになるよう今後も継続的な対応が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文および総説

- 1) Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.: Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times, *J Pharm Sci.*, **97**, 4258-4268 (2008)
- 2) Suzuki, T., Tamehiro, N., Sato, Y., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Shinozaki, Y., Nishimaki-Mogami, T., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Inoue, K., Ohno, Y., Yamaguchi, T., Kawanishi, T.: The novel compounds that activate farnesoid X receptor: the diversity of their effects on gene expression, *J Pharmacol Sci.*, **107**, 285-94 (2008)
- 3) Kadoya, S., Izutsu, K., Yonemochi, E., Terada, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Glass-state amorphous salt solids formed by freeze-drying of amines and hydroxy carboxylic acids: effect of hydrogen-bonding and electrostatic interactions, *Chem Pharm Bull.*, **56**, 821-6 (2008)
- 4) Itoh, S., Hachisuka, A., Kawasaki, N., Hashii, N., Teshima, R., Hayakawa, T., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Glycosylation analysis of IgLON family proteins in rat brain by liquid chromatography and multiple-stage mass spectrometry, *Biochemistry*, **47**, 10132-54 (2008)
- 5) Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Alteration of N-glycosylation in the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus: relative quantification of N-glycans using an isotope-tagging method, *Immunology*, (in press)
- 6) Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Simultaneous glycosylation analysis of human serum glycoproteins by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, **869**, 20-30 (2008)

- 7) 川西徹: 抗体医薬の現状と展望, 日薬理誌, **131**, 102-108 (2008)
- 8) 川西徹: 小児における抗サイトカイン薬の功罪 *Progress in Medicine* **28**, 1709-1713 (2008)
- 9) 川西徹: バイオ医薬品における規格接点・試験法の考え方, 分析法バリデーション実例集, pp409-418, 情報機構 (2008)
- 10) 川西徹: ICH ガイドライン, 医薬品のグローバル化と GMP (浅越正監修), pp292-302 シーエムシー出版 (2008)
- 11) Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and dicarboxylic acids, *Chem Pharm Bull*, **57**, 43-48 (2009)
- 12) Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T.: Feasibility of (19)F-NMR for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions, *Chem Pharm Bull.*, **57**, 61-64 (2009)
- 13) 新見 伸吾, 原島 瑞, 日向 昌司, 山口 照英, 早川 堯夫, 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 (その1) *医薬品研究*, **39**(1), 1-37(2008)
- 14) 新見 伸吾, 原島 瑞, 日向 昌司, 山口 照英, 早川 堯夫, 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 (その2) *医薬品研究*, **39**(1), 359-387(2008)
- 15) 早川 堯夫: 医薬品の品質管理について, 大阪医薬品協会会報, **712**, 1-31 (2008)
- 16) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 1 日局 15 第2 追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方, *ファームテクジャパン*, **24**, 1051-1059(2008)
- 17) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 2 日局 15 第1 追補で HPLC/GC 法に追加された「システム適合性」の規定について, *ファームテクジャパン*, **24**, 1209-1219 (2008)
- 18) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 3 USP および EP に規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方, *ファームテクジャパン*, **24**, 1547-1556 (2008)
- 19) 小嶋茂雄, 液体クロマトグラフィー並びにガスクロマトグラフィーの改正 - システム適合性に関する規定の整備 -, *医薬品研究*, **39**, 522-537 (2008)
- 20) Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, and Teruhide Yamaguchi: LC/MS of oligosaccharides. *Glycoscience Lab. Manual.*, Ed. Naoyuki Taniguchi, (in press)
- 21) Nana Mukai, Taichi Akahori, Motohiro Komaki, Toshie Kanayasu-Toyoda, Akiko, Ishii-Watabe, Akiko Kobayashi, Teruhide Yamaguchi, Mayumi Abe, Teruo Amagasa, Ikuo Morita: A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells. *Exp. Cell Res.* **314**: 430-440, 2008
- 22) 川崎ナナ, 橋井則貴, 杉本直樹, 高倉大輔, 秦 艶, 細山沙織, 戸井田敏彦, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究(3) 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の品質評価. *医薬品研究*, (印刷中)
- 23) 川崎ナナ, 橋井則貴, 杉本直樹, 高倉大輔, 秦 艶, 細山沙織, 戸井田敏彦, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究(4) 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の品質評価. *医薬品研究* (印刷中)
- 24) 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: 文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能解析」(Functional GLycomics) 研究成果公开发表シンポジウム「第3の生命鎖: 糖鎖の謎が今, 解る」(監修: 古川鋼一) (印刷中)
- 25) 川崎ナナ, 石井明子, 山口照英: 糖鎖と生物薬品. *Journal Applied Glycoscience.* (印刷中)
- 26) 掛樋一晃, 木下充弘, 橋井則貴, 川崎ナナ, 寺尾敏光, 河合健蔵, 余田 光, 山口照英: ヘパリンナトリウム純度試験に関する研究 (第3報) キャピラリー電気泳動法によるヘパリンナトリウム不純物の分析. *医薬品研究* (印刷中)
- 27) Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Noritaka Hashii, Akira Harazono, Daisuke Takakura, Teruhide Yamaguchi: Mass spectrometry for analysis of carbohydrate heterogeneity in characterization and evaluation of glycoprotein products. *Trends in Glycosci. Glycotech.* **20**, 97-116 (2008)
- 28) Mizuho Harashima, Kayo Harada, Yoshimasa Ito, Masashi Hyuga, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Teruhide Yamaguchi, Shingo Niimi. Annexin A3 Expression Increases in Hepatocytes and is Regulated by

- Hepatocyte Growth Factor in Rat Liver Regeneration, *J. Biochem.* **143**, 537-545 (2008)
- 29) Tanabe S, Sato Y, Suzuki T, Suzuki K, Nagao T, Yamaguchi T. Gene expression profiling of human mesenchymal stem cells for identification of novel markers in early- and late-stage cell culture. *J. Biochem.* **144**, 399-408, (2008)
- 30) 山口照英, 内田恵理子: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向. *Drug Delivery System*, **22**, 651-659 (2008)
- 31) 山口照英, 石井明子: 細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保への提言 *PHARMASTAGE*, **7**, 1-6 (2008)
- 32) 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 小林 哲, 石川リカ, 高井俊紀, 古賀明子, 岡本寿美子, 山口秀人, 濱詰康樹, 佐藤貴之, 窪田雅之, 掛樋一晃, 木下充弘, 島 圭介, 山田真希, 山口照英: 質量分析法を用いたペプチド及びタンパク質性医薬品の確認試験法に関する研究. *医薬品研究* **39**(10), 627-646 (2008)
- 33) 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: 糖鎖異常の網羅的解析. *蛋白質核酸酵素増刊号「糖鎖情報の独自性と普遍性.* **53**, 1690-1696 (2008)
- 34) 橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 川原信夫, 正田卓司, 杉本直樹, 藍島由二, 品川麻衣, 榛葉信久, 宮田一義, 塚本秀樹, 千秋和久, 長谷川泰介, 河合健蔵, 余田 光, 木下充弘, 掛樋一晃, 合田幸広, 奥田晴宏, 棚元憲一, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究 (第 1 報) $^1\text{H-NMR}$ によるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究. *医薬品研究*, **39**, 651-659 (2008)
- 35) 橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 福原 潔, 品川麻衣, 榛葉信久, 有村雅敏, 辰巳昌史, 奥田晴宏, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究 (第 2 報) $^1\text{H-NMR}$ によるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究. *医薬品研究*, **39**, 660-664 (2008).
- 36) 寺林進, 酒井英二, 山路弘樹, 近藤健児, 川原信夫, 合田幸広: ハトムギの“日本薬局方”収載のための基原と生薬の性状の規格. *植物研究雑誌*, **84** (2), (2009) in press
- 37) 四方田千佳子, 保立仁美, 伊豆津健一, 川西徹, 皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究 (2), *医薬品研究*, **39**, 436-441(2008)
- 38) 柘植秀哉, 大内 正, 中島辰巳, 青木光夫, 大久保恒夫, 四方田千佳子, 浸透圧測定法による機種間差による研究 (第一報), *医薬品研究*, **39**, 251-264(2008)
- 39) 伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西徹, 角谷沙織, 米持悦生, 寺田勝英, カルボン酸塩の凍結乾燥によるガラス固体化と水素結合の寄与, *低温生物工学会誌* **54** (2): 33-37 (2008)
- 40) 四方田千佳子他, 高分子分析ハンドブック, 日本分析化学会高分子分析研究懇談会編集, pp.672-674, p.678(2008)朝倉書店、東京
- 41) Kojima, T., Katoh, F., Matsuda, Y., Teraoka, R., Kitagawa, S.: Physicochemical Properties of tamoxifen hemicitrate sesquihydrate, *Int. J. Pharmaceu.*, **352**, 146-151 (2008)
- 42) 芦澤一英, 小野 誠, 石原比呂之, 柘植英哉, 勅使河原文文, 山本恵司, 松田芳久: 平成 18 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告 水分吸脱着装置を用いた水分吸脱着量の機種間差などに関する研究, *医薬品研究*, **39**, 242-250 (2008)
- 43) 松田芳久, 木下健, 森康維, 芦澤一英, 柘植英哉, 寺岡麗子: レーザー回折・散乱法を用いた粒子径測定に関する基礎的検討 一湿式分散法における測定条件及び粒子特性が粒子径分布に及ぼす影響一, *医薬品研究*, **39**, 475-487 (2008)
- 44) 松田芳久: 物性試験法に関わる薬局方国際調和における最近の動向, *ファーマテックジャパン*, **25**, 45-51 (2009)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1. 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の構成

-
1. 始めに
 2. 適用範囲 (対象)
 3. バイオ後続品開発における一般原則
 4. バイオ後続品の製法・品質特性解析
 4. 1. 製法開発
 - 宿主・ベクター系
 - セルバンクシステム
 - 培養・精製工程
 4. 2 特性解析 (構造解析、物理的・化学的性質、生物活性等)
 4. 3 製剤設計
 4. 4 安定性試験
 5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験
 - ① 構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験
 - ② 生物活性に関する比較試験
 - ③ 免疫原性等に関する比較試験
 6. 規格及び試験方法
 7. 非臨床試験
 7. 1. 毒性試験
 7. 2. 薬理試験
 8. 臨床試験
 8. 1. 臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験 及び PK/PD 試験
 8. 2. 臨床的有効性の比較
 8. 3. 臨床的安全性の確認
 9. 製造販売後調査
- 適宜参考とすべき ICH ガイドライン
用語集・定義
-

医薬品の試験に適用するとき

新規の試験法

既存の試験法

分析法バリデーション

試験法適用時の検証

分析システムに変更なく
試験を継続しているとき

分析システムを変更する(装置やカラム
の更新、試験者の交替などを行う)とき

システム適合性試験

分析システム変更時の管理

カラムの劣化などにより適合しなくなった(あるいはそのおそれがある)場合には、その原因を検討し、カラムの交換等による是正を試みる。

変更した条件でシステム適合性試験などを行い、変更前と同等の結果が得られることを確認する。

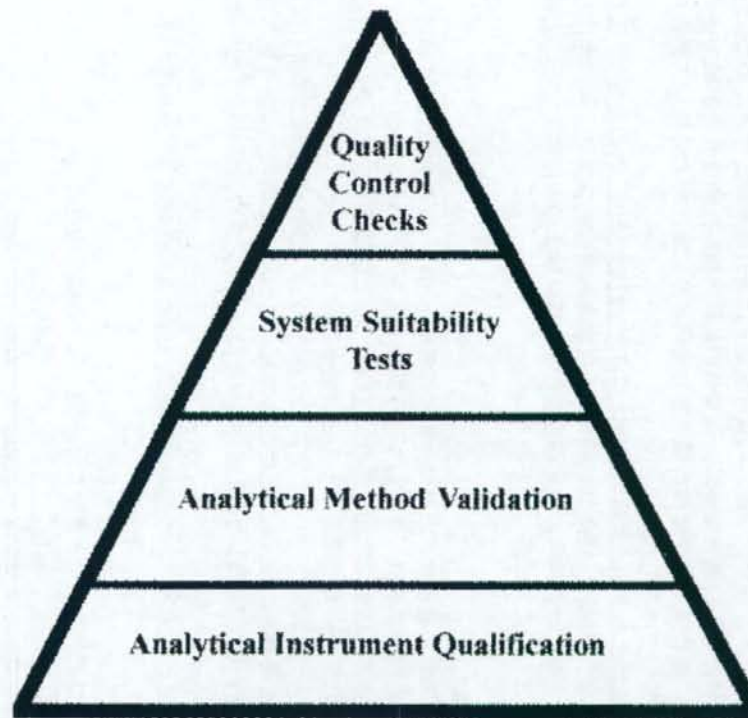
同等の結果

同等と言えない結果

そのまま試験を続けてよい

適切な再バリデーションを行う

図1 試験結果の信頼性確保のためのフロー



☒ 2 Components of data quality

システム適合性

試験結果の信頼性を確保するためには、日本薬局方などに収載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に適う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。

1. システム適合性の意義

「システム適合性」とは、試験法の適用時に目的に適う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したものであり、通常、一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われる。システム適合性の試験方法及び適合要件は、医薬品の品質規格に記載される試験方法の中で規定する。規定されたシステム適合性の適合要件が満たされない場合には、その分析システムを用いて行った品質試験の結果を採用してはならない。

システム適合性は、機器分析法による多くの規格試験法に不可欠な規定である。この規定は、装置、電子的情報処理系、分析操作及び分析試料、更には試験者から構成される分析システムが、全体として適切な状態にあることを確認するための試験方法及び適合要件を当該試験法の中に規定することによって、システムとして完結するとの考え方に基づいている。

2. システム適合性設定時の留意事項

規格試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存している。また、システム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。

例えば、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた定量的な純度試験の場合には、システムの性能（試験対象物質を特異的に分析しうることを確認）、システムの再現性（繰り返し注入におけるばらつき程度の確認）、検出の確認（限度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認）などの項目について設定する。

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」に記載されたシステム適合性の規定を補完する事項について以下に記載する。

1) 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーのシステムの再現性について

(1) 許容限度値の設定

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とする」、また、「システムの再現性の許容限度値は、当該試験法の適用を検討した際のデータと試験に必要とされる精度を考慮して、適切なレベルに設定する。」と規定されていることから、6回繰り返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして設定する。なお、日本薬局方収載の医薬品各条に規定された試験法により試験を行う場合には、当該各条に規定された許容限度値に従う。

原薬の定量法（原薬の含量がほぼ100%、あるいはそれに近い場合）：

分析システムが、製品中の有効成分含量のばらつきの評価に適切な精度で稼働していることを確認できるレベルに設定する。例えば、含量規格の幅が、液体クロマトグラフィーを用いた定量法において含量規格として設定されることの多い98.0～102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以下」を目安として適切に設定する。

製剤の定量法：

製剤の含量規格の幅、並びに原薬の定量法におけるシステム再現性の規定（原薬と製剤に同様の試験法が用いられている場合）を考慮に入れて、適切に設定する。

類縁物質試験：

標準溶液やシステム適合性試験用溶液等、システム再現性の試験に用いる溶液中の有効成分濃度を考慮して、適切に設定する。試料溶液を希釈し、0.5～1.0%の有効成分濃度の溶液を調製して、システム再現性の試験に用いる場合には、通例、「2.0%以下」を目安として適切に設定する。

なお、上記の目安は、ガスクロマトグラフィーの場合には適用しない。

(2) システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい。」と規定されている。これと関連して、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法を以下に示した。この方法により、必要な場合には、繰り返し注入の回数を減らして設定することができるし、日常の品質試験の中でも同様な考えに基づいて運用することができる。

システムの再現性の試験の質を繰り返し注入の回数が6回 ($n=6$) の試験と同等に保つために、 $n=3$ ～5の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を下記の表に示した。

しかしながら、繰り返し注入の回数を減らすということは、システムの再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すということであり、適切な技術レベルにある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持管理されることがより重要となることに留意する必要がある。

表 システムの再現性の試験の質を $n=6$ の試験と同等に保つために
 $n=3$ ～5の試験で達成すべきばらつきの許容限度値*

$n=6$ の試験に規定された ばらつきの許容限度値		許容限度値 (RSD)					
		1%	2%	3%	4%	5%	10%
達成すべきば らつきの許容 限度値	$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%
	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%
	$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%

* 排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。

3. 分析システム変更時の考え方(分析システム変更時の管理)

目的に適う試験結果を与えることが検証された試験法と分析システムが基本的に変更されずに、品質試験が日常的に繰り返される場合には、システム適合性で規定された適合要件を満たしていることを確認すればよい。

しかしながら、当該の品質試験が長期にわたって続けられる間には、試験法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得る。これらの変更は、製造方法の変更の場合のように製品の品質に直接影響を与えるものではないが、品質を評価する際の尺度に影響を与えるものであり、変更の結果、評価の尺度に狂いが生じれば、適切でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除したりすることも起こり得る。そのため、試験法や分析システムの変更時には当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺度に狂いが生じないように管理する必要がある。

試験法を変更する場合には、変更の内容に応じた適切なバリデーションを行う。一方、例えば、同じ試験室において液体クロマトグラフィーの装置やカラムの更新、試験者の交替などを行う場合には、上述の変更時の管理の一環として、変更した分析システムにより少なくともシステム適合性の試験を行って、変更前と同等の結果が得られることを確認する。同等な結果が得られないとき、例えば、液

体クロマトグラフィーのカラムを交換したとき、新しいカラムによって試験の対象成分と分離確認用物質との溶出順が逆転するなどの溶出パターンの大きな変化がもたらされるような場合には、特異性などが担保されているかが懸念されるため、そのカラムを当該品質試験に用いても目的に適う試験結果が得られることを再検証する必要がある。

薬食審査発第 0304007 号

平成 21 年 3 月 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

バイオテクノロジー応用医薬品については、化学合成医薬品と異なり既存薬との有効成分の同一性を実証することが困難である。

一方、バイオテクノロジー応用医薬品に関する製法及び解析技術等の進歩にともない、諸外国においても、バイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品としてバイオ後続品の開発が進められている。

このような技術の進歩等を踏まえ、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「バイオジェネリックの品質・有効性・安全性評価法に関する研究」（主任研究者 川西徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において検討を行ってきたところである。

今般、研究結果を踏まえ、別添のとおり「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（以下「本指針」という。）をとりまとめたので、下記の事項にご留意の上、貴管下関係業者等に対して周知徹底方ご配慮願いたい。

記

1. 指針の適用対象

平成 21 年 3 月 4 日付け薬食発第 0304004 号医薬食品局長通知の記の第 1 の 2 の（7）に規定する医薬品（以下「バイオ後続品」という。）の承認申請にあたっては、本指針を踏まえ、添付資料の作成等を実施すること。

2. 指針の適用時期

本通知による申請は、本日から適用する。

ただし、既に承認申請が行われている医薬品のうち、バイオ後続品と評価されるものについては、個別に適用する。

3. その他

(1) 申請手数料については、薬事法関係手数料令（平成17年政令第91号）第7条第1項第1号イ（1）及び同令第17条第1項第1号イ（1）とする。

(2) 薬事・食品衛生審議会との関係では、部会報告品目とする。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」

1. 始めに

バイオ後続品とは、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（以下「先行バイオ医薬品」という。）と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である。一般にバイオ後続品は品質、安全性及び有効性について、先行バイオ医薬品との比較から得られた同等性／同質性を示すデータ等に基づき開発できる。

本文書では、「同等性／同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

バイオ後続品の開発では、複数の機能部位から構成されるといった複雑な構造、生物活性、不安定性、免疫原性等の品質特性から、化学合成医薬品と異なり先行バイオ医薬品との有効成分の同一性を実証することが困難な場合が少なくなく、基本的には化学合成医薬品の後発品（以下「後発品」という。）と同様のアプローチは適用できないと考えられる。そこで、バイオ後続品では後発品とは異なる新たな評価の指針が必要である。また、後発品とは異なる新たな製造販売承認申請区分（1-（7）バイオ後続品）（*脚注）で申請することとする。

本指針は、新たな申請区分に分類されるバイオ後続品の開発を行う際に配慮すべき要件を示すとともに、承認申請に必要なデータについて明らかにしたものである。

バイオ後続品の申請は、先行バイオ医薬品の再審査期間の満了等をもって可能となると考えられる。したがって、バイオ後続品は、先行バイオ医薬品の開発・承認以降、一定期間の製造販売実績及び臨床使用期間を経てから開発することになると考えられる。その間に、目的とするバイオテクノロジー応用医薬品に関連する製法、解析技術、あるいは評価技術は急速に進歩すると考えられることから、開発に当たってはその間の情報の蓄積や最新の科学技術を十分取り入れることが求められる。また、安全性に関する最新の情報についても十分に考慮した開発が必要となる。

* 昭和59年3月30日薬審第243号通知における「既承認の組換え医薬品と製造に用いる宿主・ベクター系が異なる組換え医薬品」及び昭和63年6月6日薬審1第10号通知における「既承認の細胞培養医薬品と種細胞株の異なる細胞培養医薬品」には該当せず、また後発品とは異なる申請区分となる。

2. 適用範囲（対象）

本指針では、微生物や培養細胞を用いて生産され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析ができる遺伝子組換えタンパク質（単純タンパク質及び糖タンパク質を含む）、ポリペプチド及びそれらの誘導体並びにそれらを構成成分とする医薬品（例えば、抱合体）を対象とする。

本指針で示す基本的な考え方は、細胞培養技術を用いて生産される非組換えタンパク質医薬品、あるいは組織及び体液から分離されるタンパク質やポリペプチドのような上記の範疇以外の医薬品であっても、高度に精製され、品質特性解析可能な医薬品には適用できる場合がある。なお、適用できるかどうかについては、個々の製品ごとに規制当局に相談することが望まれる。

本文書は、抗生物質、合成ペプチド及び合成ポリペプチド、多糖類、ビタミン、細胞の代謝産物、核酸を有効成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、病原微生物を弱毒化・不活化したものや抽出物等を抗原とした従来型のワクチン、細胞又は全血若しくは細胞性血液成分（血球成分）には適用されない。

3. バイオ後続品開発における一般原則

バイオ後続品の開発においては、独自に製法を確立するとともに、新規遺伝子組換えタンパク質医薬品と同様に、その品質特性を詳細に明らかにすることが必要である。これに加えて、実証データ等を用いて品質特性について先行バイオ医薬品と類似性が高いことを示す必要がある。さらに、原則として非臨床試験及び臨床試験のデータも含め、同等/同質であることを示す必要がある。また、先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品であり、バイオ後続品の開発期間（品質、非臨床、臨床の全開発期間）を通じて同一の製品である必要がある。

バイオ後続品の同等性/同質性評価においてはICH Q5Eガイドライン：「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価」に記載されているコンセプトに基づいた適切な試験の実施が必要と考えられる。すなわち適宜先行バイオ医薬品を比較対照とし、物理的・化学的試験、生物活性試験、さらに非臨床・臨床試験データを組み合わせることにより、同等性/同質性を評価する。

バイオ後続品に関する同等性/同質性評価の目標は、先行バイオ医薬品と品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼさないことを示すことである。品質特性に関する同等性/同質性評価試験において、先行バイオ医薬品の原薬が入手可能な場合は、原薬を用いた試

験の実施が求められる。しかし、一般的に先行バイオ医薬品の原薬を入手することは困難な場合が多く、そのような場合には製剤を用いた検討を行なわざるを得ないであろう。

したがって、現在の科学技術の限界や、製剤を用いて得られるデータでは品質特性に関する同等性/同質性を評価することに限界があるものの、科学的に妥当性の示された手法を用いて可能な範囲で解析を行い、得られたデータを提出する必要がある。なお、製品によっては、文献等の情報を品質特性に関する一部の同等性/同質性評価の参考とすることも可能である。

科学的に妥当かつ合理的な範囲で品質特性に関する同等性/同質性評価を行った結果、先行バイオ医薬品との同等性/同質性がどの程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲は異なる。

非臨床試験は、バイオ後続品の特性解析を十分行なった上で実施すべきであり、バイオ後続品そのものの品質特性解析の結果や先行バイオ医薬品との品質特性の比較に基づいた同等性/同質性の評価結果を考慮して、どのような試験を実施するか適切に判断することが求められる。

臨床試験の実施に際しては、開発しようとしているバイオ後続品の品質特性、並びに先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性及び非臨床試験結果の比較に基づく同等性/同質性評価結果を考慮するべきである。また先行バイオ医薬品に関する文献等を含む種々の知見も考慮して、必要かつ合理的な試験をデザインし、先行バイオ医薬品と有効性及び安全性が同等/同質であるかを評価しなければならない。

4. バイオ後続品の製法・品質特性解析

バイオ後続品の開発にあたっては、恒常性・頑健性の高い製造方法を独自に確立することが必要である。さらに、得られた製品について、新規組換えタンパク質性医薬品と同様に十分な特性解析を実施し、データを提出することが求められる。開発しようとするバイオ後続品の有効成分の特徴や適宜先行バイオ医薬品との品質特性に係る同等性/同質性評価結果に基づき、製法を最適化するとともに、適切な規格及び試験方法のほか、工程管理法を設定する必要がある。

また、バイオ後続品であっても開発途上で製法変更があった場合には必要に応じて ICH Q5E ガイドラインにしたがって同等性/同質性を評価する。

4. 1. 製法開発

バイオ後続品の開発にあたっては、先行バイオ医薬品について、製剤処方を始めさまざまな角度から分析を行うことが想定される。しかし、他社が開発した先行バイオ医薬品の製法に関する情報や原薬そのものを入手することは通常困難であろう。

さらに、先行バイオ医薬品の製剤を用いた解析だけでは製法に関しては限定的な情報しか得られないことが多いと考えられる。例えば、添付文書等より、セルバンク作製時や培

養工程で血清や生体由来成分が用いられているか、あるいは精製工程で目的とする有効成分に対する抗体カラム等が用いられているか等についての情報を得られる可能性があるが、これらの情報も非常に限定的であると考えられる。したがって、バイオ後続品の開発では独自に恒常性と頑健性が担保された製法を開発・確立する必要がある。また、このような製法上の違いがあることを十分に考慮した上で、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との同等性/同質性を明らかにしていくことが求められる。

バイオ後続品の開発は先行バイオ医薬品の承認からかなりの期間を経た後に行われることから、バイオ後続品の製法開発にあたっては、その時点における最新の知見に基づいた安全対策等が適用可能な場合には、それを積極的に採用することが推奨される。すなわち、バイオ後続品の開発にあっても、有効性に影響しない範囲において、最新の安全対策等を積極的に採用することが求められる。したがって、無血清培養を採用する等、より安全性の高い製造方法を模索することがむしろ妥当と考えられる場合もある。

宿主・ベクター系

バイオ後続品を製造するためのセルバンクシステムの構築において、先行バイオ医薬品の宿主細胞が明らかにされている場合は同一宿主細胞を用いた開発を進めることが望ましい。あえて異なる種類の宿主細胞を用いた開発を行う場合には、宿主細胞由来不純物を含む製造工程由来不純物のプロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同一宿主細胞の場合よりも十分に行い、データを提出することが求められる。

糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が大きく、構造解析によるデータからはその同等性/同質性を示すことが困難な場合が多い。さらに糖鎖の不均一性は、宿主細胞が同一であっても遺伝子発現構成体の挿入部位や培養条件等、さまざまな要因によって大きく変動することが知られている。糖鎖の不均一性の高い製品を開発する場合、現実的には先行バイオ医薬品とバイオ後続品の糖鎖構造において高い類似性を有するように製造条件を設定することは極めて困難であることから、糖鎖の違いが安全性・有効性に及ぼす影響を評価できるような非臨床試験・臨床試験を通して最適な戦略を模索することが必要となるであろう。

宿主細胞は、新有効成分を含有する医薬品の場合と同様に、細胞の由来や履歴を明確にするため、これらの情報は可能な限り樹立した研究機関から得ることが望ましい。これらの情報が入手できない場合には、文献等の情報でもやむを得ない。培養履歴ばかりでなく、セルバンクシステムの構築、細胞基材の特性解析等についても新有効成分含有医薬品と同様の要件が求められる。

先行バイオ医薬品について、利用可能な情報が不足していることから、同一のベクター系を用いた開発は困難と考えられる。特に、プロモータやエンハンサー、シグナル配列等

については独自の戦略をもって開発することになるであろう。ICH Q5B ガイドライン「組換え DNA を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」に従い、生産細胞中の遺伝子発現構成体の分析を実施するとともに、製造工程を通じた遺伝子発現構成体の安定性についての試験を実施することが必要である。

セルバンクシステム

セルバンクシステムの構築、すなわちマスターセルバンクやワーキングセルバンク調製時の細胞培養方法、血清や添加剤の有無、さらには目的遺伝子の増幅方法等については先行バイオ医薬品の情報が得られないと考えられるので、独自に確立する必要がある。セルバンクシステムの構築やその特性解析、管理方法に関しては、ICH Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」、ICH Q5B ガイドライン及び Q5D ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」に従う。

培養・精製工程

培養・精製工程を含めた製造工程についても、先行バイオ医薬品と同一の方法を採用することは困難であることから、製造工程を独自に確立する必要がある。したがって、血清等の培養・精製工程で用いられる原材料も先行バイオ医薬品とは異なると考えられることから、培養工程由来不純物や精製工程由来不純物等が先行バイオ医薬品と異なることが想定される。

目的物質由来不純物や製造工程由来不純物によっては安全性に大きく影響するものがあることも想定される。また、測定法上の限界等により不純物プロファイルについて先行バイオ医薬品とバイオ後続品との類似性を明らかにすることが必ずしも容易でない場合が多い。こうした場合には、単に不純物の異同を評価するだけではなく、独自に確立した製法や製品の特性解析の結果に基づいて製品の安全性への影響を評価することの方が合理的であろう。このことは、不純物についてすべての安全性試験を実施することを求めるものではなく、製品の特性解析の一環として不純物の評価を行い、不純物の除去状況、不純物に関するこれまでの経験や情報を考慮して、必要かつ合理的な工程管理や規格及び試験方法の設定により安全性を担保することを求めるものである。

4. 2 特性解析（構造解析、物理的・化学的性質、生物活性等）

特性解析では、確立された製造方法により製造された製品について、新規組換えタンパク質医薬品と同様のデータが求められることになる。

特性解析では、最新の科学技術を用いて、①構造・組成、②物理的・化学的性質、③生物活性、④免疫化学的性質、⑤不純物等について十分に説明する必要がある。

不純物に関しては、目的物質由来不純物、及び製造工程由来不純物について解析を行うとともに、精製工程での除去状況も踏まえた評価を行っておくことが求められる。不純物

プロファイルが先行バイオ医薬品と同等／同質であることを証明することは困難である。しかし、免疫原性等の問題が生じる懸念があることから、必要に応じて非臨床・臨床開発の段階で適切な試験を実施することを考慮するべきである。

4. 3 製剤設計

バイオ後続品は、原則的に先行バイオ医薬品と剤形や投与経路が同一である必要がある。製剤設計に関して有効性や安全性に影響を与えない限り、製剤処方が先行バイオ医薬品と同一であることは必須ではない。異なる添加剤を選択することが妥当な場合もある。また、必要に応じて体内動態等に関する非臨床試験あるいは臨床試験の実施も考慮するべきである。

4. 4 安定性試験

バイオ後続品の開発においても、実保存期間・実保存条件での長期保存試験が必要となる。有効期間は長期保存試験データに基づき設定する。ただし、承認申請時には6ヶ月以上の試験データを提出することで差し支えない。また、保存条件及び有効期間が先行バイオ医薬品と同一であることは必須条件でないことから、先行バイオ医薬品との比較は必ずしも必要ではない。また、バイオ後続品の原薬・製剤の特性を評価する上で有用な情報が得られることから、原則として苛酷試験・加速試験の実施が望まれる。これらの安定性試験については、ICH Q5C ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験」にしたがって実施することが求められる。

5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

恒常性・頑健性のある製造方法により製造されたバイオ後続品の品質特性を十分に解析するとともに、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性に関して必要かつ可能な項目について同等性／同質性評価を実施する。異なる製法により製造されるバイオ後続品と先行バイオ医薬品との間には、糖タンパク質における糖鎖の違いのような有効成分そのものはもとより、目的物質関連物質や不純物プロファイルを含めてその品質特性に違いが存在する可能性が高い。したがって、可能であれば複数ロットを用いた品質特性に関する同等性／同質性の評価によって認められた差異が有効性や安全性に対してどのような影響があるか考察し、その結果に基づいて非臨床・臨床で実施すべき試験を選択することが求められる。

許容される品質特性の差異の範囲については、製品の特徴や医療の現場における使用目的、使用方法等によって大きく異なる。また、先行バイオ医薬品について得られている知見や文献上の情報も考慮する。

先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価において、先行バイオ医薬品原薬の入手は困