

難であると想定されることから、先行バイオ医薬品製剤そのまま、または製剤から抽出・精製した目的物質に相当する検体を用いて試験を実施することも想定される。同等性／同質性評価のために、市場から入手可能な製剤から抽出・精製し原薬に相当する検体を調製する場合には、妥当性が評価された抽出・精製法を用いるとともに、抽出・精製法が先行バイオ医薬品の品質特性を十分に反映できる方法であることを確認しておくことが求められる。なお、先行バイオ医薬品によっては、公的な標準品が入手可能な場合があるが、標準品は構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験の対照とはなりえない。

品質特性に関する同等性／同質性評価にあたっては、①構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験及び②生物活性に関する比較試験を必要に応じて実施すると共に、③免疫原性等に関する比較試験等も検討する。

① 構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験

先行バイオ医薬品との構造・物理的・化学的性質等の差異について、比較試験を行う。目的物質について先行バイオ医薬品と一次構造上の違いがある場合には、バイオ後続品とは判断されない。N末端やC末端アミノ酸のプロセッシング等による不均一性について、先行バイオ医薬品と差異が認められる場合には、その差異が有効性・安全性に有害な影響を与えないことを担保する必要がある。

バイオ医薬品では構造・物理的・化学的性質等に関する比較試験のみをもって、品質特性の類似性を論じることは困難な場合が多く、高次構造や翻訳後修飾による不均一性の差異に基づく影響については、生物活性、体内動態、免疫学的特性等についての解析結果とあわせて評価を行う必要がある。

② 生物活性に関する比較試験

一次構造だけではなく、高次構造に関しても先行バイオ医薬品との同等性／同質性を評価することが重要であるが、試料の入手可能性や測定用検体の調製の困難さから必ずしも高次構造に関する試験法が適用できない場合がある。一方、高次構造は生物活性に反映されると考えられ、高次構造の同等性／同質性を評価する上からも生物活性の測定は重要である。したがって、生物活性は、立体構造や翻訳後修飾の不均一性の同等性／同質性評価の観点からも重要なデータと位置づけられる。使用する試験法としては先行バイオ医薬品との差異を有効性・安全性の観点から評価し得る精度を有する方法を用いる。生物活性の比較試験では、標準品が入手可能ならば、これに対して校正した値を求めておくことが望ましい。

可能な限り複数の方法を用いて、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との生物活性を比較する。例えば、細胞の増殖や分化、受容体結合活性、酵素活性等の臨床効果と密接に関連する *in vitro* での生物活性について比較試験を行うことが有用である。

一方、糖鎖構造等が体内動態に大きく影響するために、*in vitro* の活性が臨床効果と相

関しない場合もあり、その場合には *in vivo*での生物活性試験の実施が必要と考えられる。

先行バイオ医薬品の臨床用量が重量単位で設定されている場合には特に比活性について比較し、その同等性／同質性を確認する。比活性に差異がある場合、その差が認容可能かどうかを評価し、先行バイオ医薬品と同様の投与量を用いることの妥当性を説明することが求められる。

③ 免疫原性等に関する比較試験

免疫原性に影響を与える因子には、製造工程由来不純物のみならず、翻訳後修飾や目的物質由来不純物等が含まれる。また、不純物によっては免疫原性を増加させる（アジュバント効果）ばかりでなく、むしろ抑制する場合も知られている。動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価する上で有用な情報を得られることもある。

6. 規格及び試験方法

バイオ後続品の開発においても、製品の恒常性を担保するために、特性解析結果やロット分析結果等に基づいて、独自に規格及び試験方法を設定する必要がある。バイオ医薬品においては、原薬及び製剤の規格試験に加えて、製造工程管理試験によって品質管理を行うことが合理的な場合も多く、製造工程管理試験を含めた規格設定の科学的妥当性を説明することが求められる。また、必要に応じて先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価の結果も適切に反映させる。規格及び試験方法の設定に当たっては、ICH Q6B 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）の規格及び試験方法の設定」に従う。

また、先行バイオ医薬品が日本薬局方等の公定書に記載されている場合には、原則的には公定書に記載された規格及び試験方法に準じて規格設定することが望ましい。しかし、バイオ医薬品の場合、公定書では必要なすべての規格が設定されているとは限らないことから、目的とするバイオ後続品の特性解析の結果や臨床試験結果等を考慮して、不純物プロファイルや生物活性等を含めて追加の規格及び試験方法を設定することが必要な場合もある。

7. 非臨床試験

バイオ後続品の開発においても、臨床試験を開始する前までに、少なくともヒトに投与するための安全性が確認されている必要がある。すなわち、安全性に関するデータの取得を含め、臨床試験を実施するために必要とされる非臨床試験が終了している必要がある。これら非臨床試験には、先行バイオ医薬品と不純物プロファイルが異なるバイオ後続品の安全性確認のための試験のように、バイオ後続品のみを対象として試験

を実施する方が合理的な場合と、薬理作用の同等性確認試験のように先行バイオ医薬品と比較するための試験が適切な場合が含まれる。なお、不純物プロファイルが異なっている場合においても、安全性確認のために先行バイオ医薬品との比較試験が妥当な場合もある。これらの非臨床試験については、必要に応じてICH S6 ガイドライン「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評価」を参考にして実施することが適当である。

糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が体内動態に大きく影響する場合もあり、バイオ後続品の同等性/同質性評価の一環として非臨床での薬物動態を比較することが有用な場合もある。

なお、非臨床試験の実施に当たっては、十分な品質特性解析が行われていることが前提になる。また、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性における同等性/同質性の評価結果のみならず、同じ目的物質を有効成分とする他の製剤の使用実績や文献情報が安全性評価において重要な役割を果たすことがある。

7. 1. 毒性試験

バイオ後続品の単回投与毒性及び反復投与毒性を確認するためには、適切な動物種における反復投与毒性試験が有益であり、タンパク質医薬品であることを考慮してトキシコキネティクスについても検討することが有用である。また、単回投与毒性のみならず局所刺激性に関しても反復投与毒性試験において評価することが可能である。

培養工程や精製工程等製造工程の違いにより不純物プロファイルが異なる場合においても、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との毒性プロファイルを直接比較することは必ずしも必要ではない。一方、不純物プロファイルの違いが存在することを考慮した上で、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との毒性プロファイルを直接比較する方法もある。

特に、不純物プロファイルが大きく異なっている場合や、精製に用いるアフィニティークロマトグラフィーを独自に導入した場合のように先行バイオ医薬品に含まれていない新たな不純物（アフィニティークロマトグラフィー用担体に用いられる抗体等）が存在する場合には、不純物に着目した毒性試験の実施を考慮する。また、目的物質由来不純物のプロファイルが先行バイオ医薬品とは大きく異なる場合には、非臨床・臨床開発を通じて、その違いに着目した試験の実施が必要となる場合がある。

毒性プロファイルを直接比較するために動物で抗体産生を評価する場合、産生された抗体が中和抗体かどうか、あるいは薬物動態に影響を及ぼすかどうかを明らかにしておくことは、臨床における有用な情報となろう。

反復投与毒性試験の結果や先行バイオ医薬品において得られた有効成分の特性に関する情報から、特に必要と判断されない限り、バイオ後続品の非臨床試験として、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験等、その他の通常の非臨床安全性試験の必要性は低いと考えられる。

7. 2. 薬理試験

薬理試験として、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との薬理作用が同等/同質であることを直接比較する。なお、品質の特性解析試験として臨床効果と密接に関連する *in vitro* での生物活性試験（細胞を用いた試験や受容体結合活性等）を実施し、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の比較がなされている場合には、これを薬理試験として準用できる場合もある。しかし、ある種の糖タンパク質のように *in vitro* の活性が臨床効果と相関しない場合には、*in vivo* 薬理試験によって薬効や薬力学における先行バイオ医薬品との同等性/同質性を確認することが必要となる。

In vitro 生物活性等の同等性/同質性試験で十分な評価が可能な場合には、必ずしも *in vivo* での薬力学的効果に関する比較試験が求められるわけではないが、*in vivo* 薬理試験を実施することにより臨床試験の前段階として有用な情報が得られることが多い。したがって、バイオ後続品と先行バイオ医薬品との同等性/同質性を確認するために、必要に応じて *in vivo* での薬効試験や薬力学試験の実施を考慮する。

8. 臨床試験

バイオ後続品では、一般に、品質特性及び非臨床試験結果のみによって、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を検証することは困難であり、基本的には、臨床試験により同等性/同質性を評価する必要がある。

なお、臨床試験で用いる製剤は、確立された製法で製造されたものを用いることが基本的に求められるが、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。

後述する臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験又は PK/PD 試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。

臨床試験による同等性/同質性評価は、得られたデータに基づき次の試験をデザインし、ステップ・バイ・ステップで実施すべきものであり、必要とされる臨床試験の種類と内容は先行バイオ医薬品に関する情報やその特性によっても大きく異なる。各々の製品について必要とされる臨床試験の範囲については、開発ステージで得られているデータに基づいてケース・バイ・ケースの対応が必要であるので、規制当局と相談することが望ましい。

8. 1. 臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験 及び PK/PD 試験

原則的に、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性/同質性を適切にデザインされたクロスオーバー試験により確認する必要があるが、消失半減期が長い薬剤(抗体、PEG 結合タンパク質等)やヒトで抗体産生が起こる医薬品については必ずしもクロスオーバー試験が適切でないこともあるので、特性を考慮した試験デザインを検討する。その際、先行バイオ医薬品や対象疾患によって、健常人を対象とすることが適切な場合と患者を対象とする方が適切な場合がある。また、先行バイオ医薬品の目的とする効能における投与経路と同様の投与経路で検討を行う必要があり、複数の投与経路を有する場合には原則的にはそれぞれについて検討する必要がある。原則的には、先行バイオ医薬品の推奨用量で検討すべきであるが、先行バイオ医薬品の用量の範囲内で科学的に妥当な用量を選択することも可能である。主要な薬物動態パラメータとしては血中濃度曲線下面積(AUC)、最高血中濃度(Cmax)等が考えられるが、事前に同等性/同質性の許容域(同等性/同質性のマージン)を規定しておく必要がある。その際、設定した許容域の妥当性について十分な説明が必要である。

また、可能であれば製品の臨床効果を反映する PD マーカーを選択し、PD を指標にした比較を行うことが必要である。特に、技術的な問題で薬物動態試験が困難な場合においては PD マーカーによる比較が有用である。さらに、PK/PD 関係の解析により同等性/同質性の検討を行うことが望ましい。

8. 2. 臨床的有効性の比較

品質特性の同等性/同質性評価試験等によって品質面での高い類似性が示されたものの、PK、PD 若しくは PK/PD 試験の結果をあわせても、臨床有効性の同等性/同質性の結論が下せない場合は、承認を得ようとする効能について、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性が同等/同質であることを確認するための臨床試験を実施することが必須となる。

臨床試験の実施に際しては、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性に関する同等性/同質性を確認するために、適切な比較試験をデザインし、その妥当性を説明する必要がある。具体的には、必要かつ妥当な症例数を設定するとともに、臨床的に確立されたエンドポイントを用い、事前に同等性/同質性の許容域(同等/同質性のマージン)を規定しておく必要がある。適切な代替エンドポイントがある場合には、必ずしも真のエンドポイントを用いる必要はないが、その妥当性を裏付けるデータや文献等により十分な説明が必要とされる。

先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等/同質であり、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認

を取得している他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合もある。効能・効果の外挿が可能となるのは、対照薬として用いた先行バイオ医薬品の効能に限られ、先行バイオ医薬品以外の同種・同効の他の既承認組換えタンパク質医薬品の効能・効果は含まれない。

一方、それぞれの効能・効果で作用機序が異なっている場合、又はその作用機序が明確になっていない場合には、効能・効果ごとに先行バイオ医薬品と有効性が同等/同質であることを示すべきである。

8. 3. 臨床的安全性の確認

バイオ後続品は、有効性の同等性/同質性が示された場合であっても、安全性プロファイルが先行バイオ医薬品と異なる可能性がある。PK、PD 又は PK/PD 試験によって同等性/同質性が示され、有効性を評価するための臨床試験を実施しない場合であっても、必要に応じて免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討する必要がある。また、有効性を比較するための臨床試験を実施する際に、安全性（有害事象の種類、その頻度）を同時に検討するような試験計画としても差し支えない。

不純物プロファイルの解析結果から安全性について特に懸念がある場合には、十分な検討ができるよう症例数を設定する必要がある。

長期投与される医薬品においては、繰り返し投与試験の実施を考慮する。

なお、臨床開発の適切なステージで、抗体の出現の有無及びその他の免疫原性について、科学的に妥当な判断が可能な試験を行う。抗体の出現が認められた場合には出現した抗体について解析し、中和抗体であるかどうか確認し、抗体のクラス、親和性及び特異性についても解析することが望ましい。さらに、抗体の出現による有効性の低下や安全性への影響を確認することも考慮すべきである。また、不純物に対する抗体産生や特定の糖鎖抗原に対する反応性についても十分考慮すべきである。

9. 製造販売後調査

臨床試験の情報は一般に限られており、バイオ後続品にあつては、特に、免疫原性の問題等、後発品と異なる要素があることから、製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査する必要がある。その際、開発段階の同等性/同質性評価では十分に評価できなかったリスクを予め想定し、それを踏まえ適切にデザインされた製造販売後調査計画を立案する必要がある。製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画については、規制当局と相談し、承認申請に際して提出することが求められる。なお、製造販売後調査の結果については、バイオ後続品の承認後の適切な時期までに規制当局に報告する必要がある。

当該調査期間においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある。

適宜参考とすべき ICH ガイドライン

1. ICH Q2A ガイドライン 「分析バリデーションに関するテキスト（実施項目）」
2. ICH Q2B ガイドライン 「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）」
3. 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」
4. ICH Q5B ガイドライン 「組換え DNA 技術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」
5. 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」
6. ICH 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」
7. 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」
8. ICH Q6B 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）の規格及び試験方法の設定」
9. ICH S6 ガイドライン 「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評価」

1. 品質特性

製品の品質を現すのに相応しいものとして選択された分子特性又は製品特性であり、当該製品の同一性、純度、力価、安定性及び外来性感染性物質の安全性などを併せて規定されるものである。規格及び試験方法で評価されるのは、品質特性から部分的に選択された一連の項目である。品質特性には、目的とする有効成分の力価や生物活性、物理的・化学的性質等のみならず、目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物の種類や存在量も含まれる。

2. 目的物質関連物質

製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で、生物活性があり、製品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさないもの。これらの分子変化体は目的物質に匹敵する特性を備えており、不純物とは考えない。

3. 不純物

原薬又は製剤中に存在する目的物質、目的物質関連物質及び添加剤以外の成分。製造工程由来のものもあれば目的物質由来のものもある。

4. 目的物質由来不純物

目的物質の分子変化体(例えば、前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物)で、目的物質関連物質以外のもの。

5. 製造工程由来不純物

製造工程に由来する不純物。これらには、細胞基材に由来するもの、細胞培養液に由来するもの、あるいは培養以降の工程である目的物質の抽出、分離、加工、精製工程に由来するもの(例えば、細胞培養以降の工程に用いられる試薬・試液類、クロマトグラフィー用担体等からの漏出物)がある。

6. (公的)標準品

国際標準品及び国内標準品を指す。例えば National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) から配布されている国際標準品、あるいは日本公定書協会から配布されている日本薬局方標準品が該当する。これらの標準品は、力価測定用、あるいは理化学試験用等であり、目的とされている試験以外の適用は不適切である。

7. 許容域（同等性／同質性のマージン）

バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を示すことを目的とした比較試験において、主要なエンドポイントについて二つの製品を比較するための信頼区間を求めたときに、同等・同質であるか否かを判断するために用いる予め設定された範囲。

分担研究報告書

局方国際調和の促進に関する研究

分担研究者 早川堯夫（近畿大学薬学総合研究所長）

協力研究者 掛樋一晃（近畿大学薬学部 教授）

研究要旨

第十六改正日本薬局方の改正の5つの基本方針の1つに、医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とした。すなわち、国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議（PDG：Pharmacopoeia Discussion Group）活動を通じて三薬局方間の国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討した。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。これらは、2009年3月、2009年9月もしくは、2011年3月に日本薬局方（JP）に収載予定である。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計項目数は、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、各局担当者が毎月電話会議で進捗確認し、PDG関連情報をオンライン上で保管利用する方法を開発することとされたが、電話会議の効果は顕著であると確認できた。また、PDG関連情報を共有するサーバーをEPに設置することとされた。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。なお、Colourについては、未だPDGでの調和にさえ至っていない、残りのQ4B評価対象項目となっている。また、Q4B/PDG間のプロセスを改善するための方策やQ4B評価対象品目の拡大を検討している。科学技術等の進歩を受けて既存のPDG国際調和文書に関する改定が一般試験法1項目、医薬品添加物2項目について提案されている。また、新規調和項目に関しても検討が始まった。さらに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。JPは、項目毎に対応策を検討し、必要に応じて、調査、情報収集、feasibility studyなどをふまえ、JPとしての考え方、方向性を決めることとしている。

A. 研究目的

医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とする。

B. 研究方法

国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議 (PDG: Pharmacopoeia Discussion Group) 活動を通じて三薬局方国際調和を進めるとともに、ICHQ4B における活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討する。

C. 研究結果

1. 薬局方検討会議 (PDG) 及び薬局方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) に関する専門家会議の開催について

日米欧三薬局方による検討会議 (PDG) 及び ICHQ4B 専門家会議は、下記の2度開催された。こうした会議の合間には、電話会議や普段のメール等でのやりとりを通じて活動を続けている。

(1) Portland 会議: 2008年6月1日～5日、Portland, Oregon, USA

(2) Brussels 会議: 2008年11月9日～13日、Brussels, Belgium

2. PDG における国際調和項目の合意署名: 署名年月 (日局収載予定年月) について

PDG において国際調和の署名がなされた新規項目、改定項目、誤記訂正、PDG 調和手順書の改定及び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計項目数は以下のとおりである。

なお、新規項目、改定項目、誤記訂正については、署名年月及び日局収載予定年月を示した。後者は括弧内に記載している。

(1) 新規項目

① 一般試験法

- ・ Laser light diffraction (レーザー回折法による粉体粒度測定法): 2008.11 (2011.3 予定)

② 医薬品添加物

- ・ Magnesium Stearate (ステアリン酸マグネシウム): 2008.6 (2011.3 予定)
- ・ Polysorbate 80 (ポリソルベート 80): 2008.6 (2011.3 予定)
- ・ Stearic Acid (ステアリン酸): 2008.6 (2011.3 予定)
- ・ Carmellose (カルメロース): 2008.11 (2011.3 予定)

(2) 改定項目

① 一般試験法

- ・ Microbial Enumeration Tests (微生物限度試験法・生菌数試験): 2008.6 (2009.3 予定)
(改定内容: *Negative control* の記載箇所を追加)
- ・ Test for Specified Micro-organisms (微生物限度試験法・特定微生物試験): 2008.6 (2009.3 予定)
(改定内容: ①菌の命名、②*Clostridia* の試料採取法、③XLD 培地の鑑別菌 *E. coli* 削除、

④ Negative control の追記

- Bulk Density and Tapped Density of Powders (かさ密度及びタップ密度測定法): 2008.6 (2009.9 予定)
(改定内容: タップ密度測定法(第3法)試験の繰り返し数を3回と規定)
- Dissolution (溶出試験法): 2008.11(2009.3 予定)
(改定内容: Non-pulsated flow を規定、署名ページの Residual Differences 欄の記載整備)
- Bacterial Endotoxins Test (エンドトキシン試験法): 2008.11(2011.3 予定)
(改定内容: ①規格値: M の定義の明確化、②光学的測定法: 4項目、③ゲル化法: 半定量試験の判定基準を限度試験と整合させる)

② 医薬品添加物

- Benzyl Alcohol (ベンジルアルコール): 2008.6(2011.3 予定)
(改定内容: 純度試験の GC 条件、溶状を非調和)
- Lactose, Anhydrous (無水乳糖): 2008.6(2009.9 予定)
(改定内容: 純度試験(酸又はアルカリ)のフェノールフタレイン色調)
- Lactose, Monohydrate (乳糖水和物): 2008.6(2009.9 予定)
(改定内容: 純度試験(酸又はアルカリ)のフェノールフタレイン色調)
- Talc(タルク): 2008.6(2011.3 予定)
(改定内容: アスベスト不含の規定の仕方、純度試験(Ca)の標準溶液濃度)

(3) 誤記訂正

① 一般試験法

- Sterility (無菌試験法): 2008.6(2009.3 予定)
(訂正内容: ①前書きの最下文を削除、②Table 2.6.1.-3.に前書きを追加)
- Sterility (無菌試験法): 2008.11(テキスト変更なし)
(訂正内容: 署名ページの Local requirements 欄の記載整備)

② 医薬品添加物

- Povidone (ポビドン): 2008.6(2011.3 予定)
(訂正内容: 純度試験(ギ酸)の HPLC カラムの記載)
- Magnesium Stearate (ステアリン酸マグネシウム): 2008.11(2011.3 予定)
(訂正内容: 純度試験(ステアリン酸・パルミチン酸含量比): システム適合性(再現性)繰り返し数を「6回」と記載)

(4) PDG 文書

- Working procedures of the pharmacopoeial discussion group (PDG) (PDG 調和手順書)の改定: 2007.10
(改定内容: 改定内容に応じて、迅速に改定できる手順を規定)

(5) 国際調和した総計項目数/調和対象全項目数

- ① 一般試験法: 27項目/35項目
- ③ 医薬品添加物: 40項目/62項目

3. PDG プロセス改善

- (1) 薬局方国際調和のプロセスを改善するため、各局担当者が毎月電話会議で進捗確認し、PDG 関連情報をオンライン上で保管利用する方法を開発することとされた。(2008.6)
- (2) 月次電話会議による効果が確認できた。また、PDG 関連情報を共有するサーバーを EP に設置することとされた。(2008.11)

4. 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

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)では、ICHQ4B ガイドラインに示された手順によって各極規制当局が PDG での個別の試験法等に関する調和国際文書を受入れるかどうか検討する。受入れ可能となれば、Q4B ガイドラインの Annex として添付されることになる。当面の検討対象は Q6A で示された11項目の一般試験法である。そのうち、2008 年度における調和済み項目の Q4B 評価、すなわち各 Annex については、以下に示すような進捗があった。なお、Colour については、未だ PDG での調和にさえ至っていない、残りの Q4B 評価対象項目となっている。また、新たに Q4B/PDG 間のプロセス改善のための提案や、当初の目標であった11試験法の大半の Q4B 評価が順調に進捗しているところから、評価対象の拡大が検討された。

(1) 調和済み項目の Q4B 評価

- ① Dissolution (溶出試験法): Q4B は、2008.11 調和文書(Rev.2)の内容を評価し、step 2 に sign-off した(2008.11)。PDG は、調和文書(Rev.2)を取り込んだ各局テキストを Q4B に送付する。
- ② Disintegration (崩壊試験法): Q4B は、2007.10 調和文書(Rev.1)の内容を評価し、step 2 に sign-off した(2008.6)。2008.11 に step 4 案を作成したが、JP から 2009.4 末に official text を入手次第、step 4 に sign-off する予定。
- ③ Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法): Q4B は、2008.6 コメントの PDG 回答 2008.11 を評価し、step 2 に sign-off した(2008.11)。PDG は、回答 2008.11 を反映した EP テキストを Q4B に送付する。
- ④ Microbiological examination of non-sterile products (微生物限度試験法): Q4B は、2005.11 調和文書の評価し、step 2 に sign-off した(2008.6)。Q4B は、2005.11 調和文書及び 2008.6 調和文書(Rev.1)の内容を評価し、step 4 に sign-off した(2008.11)。
- ⑤ Bacterial Endotoxin test (エンドトキシン試験法): PDG は、2000.3 調和文書の Q4B 評価を見送り、改正を進めていた Rev.1 を合意署名した(2008.11)。PDG は、Q4B 評価資料を作成する。
- ⑥ Test for extractable volume of parenteral preparations (注射剤の採取容量試験法): Q4B は、2004.6 調和文書(Rev.1)を評価し、Step 4 に sign-off した(2008.6)。
- ⑦ Test for particulate contamination: sub-visible particulates (注射剤の不溶性微粒子試験法): Q4B は、2004.6 調和文書(Rev.1)を評価し、Step 4 に sign-off した(2008.6)。
- ⑧⑨ Sterility (無菌試験法): Q4B は、2008.6 コメントの PDG 回答 2008.11 を評価し、step 2 に sign-off した(2008.11)。

(2) 残りの Q4B 評価対象項目

- ① Colour (Instrumental measurement)(一): EP は、溶状試験(色調)における Instrumental method が医薬品各条にどのように規定されるのか具体的な concept paper を改めて発行す

る(Stage 3)。

(3) Q4B/PDG 間のプロセス改善

- ① USP は、Q4B/PDG 間のプロセスを改善するため、相互連絡の促進、正式な通信方式、関連情報のオンライン共有を提案した。(2008.11)
- ② 日本は、Q4B 内で電話会議等を開催すること、PDG/Q4B 間で正式な文書を発行すること、PDG/Q4B 間で関連情報をウェブサイト保管することに、賛成することとされた。

(4) Q4B 評価対象の拡大

- ① Q4B の評価対象を Q6A 関連試験法から拡大し、5 項目 (Tablet Friability / Bulk Density and Tapped Density / Analytical Sieving / Capillary Electrophoresis / Polyacrylamide Gel Electrophoresis) とされた。(2008.11)
- ② Q4B は、今後 PDG で国際調和を検討してほしい試験法 5 項目 (Chromatography / Heavy Metals / pH / Spectrophotometry including NIR / Water Determination) を提案した。(2008.11)

5. PDG 調和文書の改定

下記のように各局方から PDG 調和文書の改定が提案された。

(1) 一般試験法

- ① Dissolution (溶出試験法): JP は、Q 値の判定基準について改正提案した(2009.2.3)。別に、USP は、basket mesh size の改正提案を予定している。

(2) 医薬品添加物

- ① Review of excipient monographs including test for microbial contamination in order to harmonize corresponding attribute (EP): 微生物限度試験法の国際調和に伴って、調和済み各条品目に微生物限度試験を追加する改正提案があったが、品目毎に、設定する根拠、データに基づく判定基準値、特定微生物の種類等の資料を添えて提案することとされた。
- ② Povidone (JP): 純度試験の HPLC 条件などを改正する提案が採択され、JP が CP に指名された。(2008.11)

6. 薬局方の国際調和に関する検討事項

上記で述べた事項以外で薬局方の国際調和に関して以下のような検討事項が挙げられている。JP は、項目毎に対応策を検討し、必要に応じて、調査、情報収集、feasibility study などをふまえ、JP としての考え方、方向性を決めることとしている。

(1) 試験法の国際調和: Harmonization by provisions

Water-solid interactions は、解説的な部分の記載について 3 局の見解が異なるため、項目別に各局方での収載を記載した調和表を署名ページに追加する Harmonization by provisions の提案が、EP から提出された。JP は、その提案を受け入れることとされた。

(2) 署名ページの記載事項: Local requirements の取り扱い

合意署名時での Local requirements (一薬局方だけの規定) は署名ページに記載するが、合意署名後の変更への対応については継続検討することとされた。各局テキストの非調和箇所を表示することは理想であり、事務局間で調査することとされた。

(3) 国際調和における IR 確認試験の取り扱い

赤外吸収スペクトル測定法による確認試験において、標準品のスペクトル又は参照スペクトルと比較する方法は原理的に同じであり、標準品及び参照スペクトルは各薬局方が適正に選定したものであり、同等の判定結果が得られるので、IR 法による確認試験を harmonized attribute とし、標準品又は参照スペクトルにより確認することを調和テキストに記載し、また、各薬局方がどの確認方法を採用するかについても記載することとされた。

(4) 合意した FAQ (Frequently Asked Questions) の取り扱い

国際調和した微生物限度試験に対する EP の質疑応答 FAQ 案は 3 局で合意される情勢となった。合意した FAQ は、署名する形式はとらないが、各局の Website に掲載できること、日本国内の Q&A についても、必要に応じて、他局にコメントを求めて 3 局で合意した内容とすることとされた。

(5) Indication of harmonization

各条品目について、調和テキストとの非調和箇所を削減するために、当該品目の CP は 3 局のテキストを調和テキストと照合し、非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査を開始した。

(6) 新しい重金属試験法の国際調和

個別金属を測定する方向性は良いが、現在の重金属試験法との関係、各条品目及び承認審査への影響、規格限度値の設定等、幅広い feasibility study が必要であることとされた。

(7) 外因性不純物 DEG の純度試験

Propylene Glycol の国際調和案に DEG (Diethylene Glycol) 試験を規定することについては、その根拠とデータを入手した上で検討する。また、欧米においては他の品目にも DEG 試験の規定を追加する動きがあるため、引き続き情報収集することとされた。

(8) オブザーバー追加 (中国薬局方) 提案の対応

PDG のオブザーバーとして中国薬局方を加える提案に対して、直接審議に参加させるのではなく、PDG メンバー外との情報交換の場を設定するなど、別の枠組みをつくる中で対応する方向で検討し、審査管理課と相談しながら対応することとされた。

D. 結論

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。これらは、2009 年 3 月、2009 年 9 月もしくは、2011 年 3 月に日本薬局方 (JP) に収載予定である。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計項目数は、一般試験法 35 項目中 27 項目、医薬品添加物 62 項目 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、各局担当者が毎月電話会議で進捗確認し、PDG 関連情報をオンライン上で保管利用する方法を開発することとされたが、電話会議の効果は顕著であると確認できた。また、PDG 関連情報を共有するサーバーを EP に設置することとされた。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。なお、Colour については、未だ PDG での調和にさえ至っていない、残りの Q4B 評価対象項目となっている。また、Q4B/PDG 間のプロセスを改善するための方策や Q4B 評価対象品目の拡大を検討している。科学技術等の進歩を受けて既存の PDG 国際調和文書に関する改定が一般試験法 1 項目、医薬品添加物 2 項目について提案されている。また、新規調和項目に関しても検討が始まった。さらに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。JP は、項目毎に対応策を検討し、必要に応じて、調査、情報収集、feasibility study などをふまえ、JP としての考え方、方向性を決めることとしている。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) Fuminori Sakurai, Shin-ichiro Nakamura, Kimiyo Akitomo, Hiroaki Shibata, Keiji Terao, Kenji Kawabata, Takao Hayakawa, Hiroyuki Mizuguchi: Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates, *Mol. Ther.*, 16(4):726-33 (2008)
- 3) Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Tani M, Nomura T, Kayamuro H, Nabeshi H, Sugita T, Imai S, Nagano K, Yoshikawa T, Fujita T, Nakagawa S, Yamamoto A, Ohta T, Hayakawa T, Mayumi T, Vandenabeele P, Aggarwal BB, Nakamura T, Yamagata Y, Tsunoda S, Kamada H, Tsutsumi Y.: Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1-selective mutant of a tumor necrosis factor-alpha antagonist, *J Biol Chem.* 283(2):998-1007(2008)
- 4) 早川 堯夫: バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、*ヒューマンサイエンス*, 19, 32-37 (2008)
- 5) 早川 堯夫: バイオ医薬品等をめぐる最近の動向、*ジャパニックジャーナル(JAPIC J)*, 11 (5), 41-64 (2008)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) Satsuki Itoh, Akiko Hachisuka, Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Reiko Teshima, Takao Hayakawa, Toru Kawanishi, and Teruhide Yamaguchi: Glycosylation analysis of IgLON family

- proteins in rat brain by liquid chromatography and multiple-stage mass spectrometry, *Biochemistry*, 47, 10132-54 (2008)
- 9) Sakurai F., Nakamura S-I., Akitomo K., Shibata H., Terao K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates, *Gene Ther.* in press
 - 10) Huang H., Sakurai F., Higuchi Y., Kawakami S., Hashida M., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Suppressive effects of sugar-modified cationic liposome/NF- κ B decoy complexes on adenovirus vector-induced innate immune responses. *J. Control. Release.*, in press.
 - 11) Tashiro K., Kondo A., Kawabata K., Sakurai H., Sakurai F., Yamanishi K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379, 127-132 (2009)
 - 12) Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Kakehi K.: Comparative Studies on the Structural Features of O-Glycans between Leukemia and Epithelial Cell Lines. *J Proteome Res.* 8(2):521-537 (2009)

2. 学会等発表

- 1) Hayakawa T: Points to Consider on Effective Development of Cells/Tissue-Based Products, *BIOJAPAN 2008*, Regenerative Medicine, Stem Cell, Yokohama, JAPAN (2008.10)
- 2) Hayakawa T: Some Aspects of Evaluation and Control Regarding Subsequent-Entry Protein Products, *AusBiotech 2008*, Melbourne, Australia (2008.10)
- 3) Hayakawa T: Current Topics in Japan on Evaluation and Control of Biotechnology Products, *WCBP 2009: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, San Francisco, USA (2009.1)
- 4) 早川堯夫: ヒト細胞組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針について、(財)先端医療振興財団 シンポジウム(2008.10)
- 5) 早川堯夫: バイオ医薬品の現状と将来、近畿大学卒後研修会、(2008.11)
- 6) 早川堯夫: 再生医療実用化に向けて、BTJプロフェッショナルセミナー、東京、(2008.11)
- 7) 早川堯夫: 再生医療実用化に向けたガイドライン、第8回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム、東京 (2008.12)
- 8) 早川堯夫: バイオロジクスにおける品質とは一改めて思いつくままに、バイオロジクスフォーラム第6回学術集会、東京 (2009.2)
- 9) 早川堯夫: iPS細胞等も考慮した細胞製品の指針の整備状況について、第2回 iPS細胞研究産業応用懇話会、京都(2009.2)
- 10) 早川堯夫: 再生医療の規制基準動向、レギュラトリーサイエンスの視点、第4回再生医療の技術動向に関する調査委員会、東京 (2009.3)

H. 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

試験結果の信頼性確保に関する日本薬局方の規定の整備

分担研究者 小嶋茂雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構顧問

研究要旨 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を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。

しかしながら、わが国では長らく試験結果の信頼性が正面切って問われることがあまりなく、日本薬局方(日局)にも医薬品の品質試験結果の信頼性確保の考え方は体系的な形で示されてきていない。

そこで、“試験結果の信頼性確保”のための指針を日局参考情報に収載することを目的として本研究を行った。“試験結果の信頼性確保”の指針を作成する上での基本骨格として、次の2つのポイントが挙げられる。

- ①試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えることを検証すること
- ②こうして試験の目的に合う結果を与えることが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること

これら2つのポイントについてUSPやEPにおける規定をも参考にして考察を加え、日局参考情報に「システム適合性」の規定を収載するための案を作成し、日局理化学試験法委員会における同参考情報の審議に供した。

その結果、日局15第2追補において参考情報に収載予定の「システム適合性」の一般的規定に、“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つのコンセプトを規定することによって、参考情報「分析法バリデーション」で規定された“分析法バリデーション”のコンセプトとともに、分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方を示すことができた。

キーワード：試験結果の信頼性確保、分析法バリデーション、試験法適用時の検証、システム適合性、システムの性能、システムの再現性、検出の確認、日本薬局方、参考情報

A. 研究目的

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を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。

しかしながら、わが国では長らく試験結果の信頼性が正面切って問われることがあまりなく、日本薬局方(日局)にも医薬品の品質試験結果の信頼性確保の考え方は体系的な形で示されてきていない。

そこで、“試験結果の信頼性確保”のための指針を日局参考情報に収載することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

“試験結果の信頼性確保”の指針を作成する上での基本骨格として、次の2つのポイントが挙げられる。

- ①試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えることを検証すること
- ②こうして試験の目的に合う結果を与えることが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること

これら2つのポイントについてUSPやEPに