

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。

(倫理面への配慮)

倫理的に問題となるような点は特にない。

C. 研究成果ならびに考察

1. 試験結果の信頼性確保に関する日局の規定整備のこれまでの動き

試験結果の信頼性確保に関する日局の規定整備のこれまでの動きは、以下の通りである。

[日局 13] 参考情報に「分析法バリデーション」の規定を収載

[日局 14] 各条における HPLC/GC 法表記法の変更

[日局 15 第 1 追補] HPLC/GC 法への「システム適合性」の規定の追加

[日局 15 第 2 追補] 参考情報に「システム適合性」の一般的規定を収載予定

[日局 16 追補?] 参考情報に「分析機器の適格性」の規定を収載すべく検討の予定

2. “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”および“分析システム変更時の管理”の4つのコンセプトの意義と相互の関連

試験結果の信頼性確保のための種々のコンセプトの中でわが国の医薬品分野でポピュラーなのは、何と言っても“分析法バリデーション”であり、次いで“システム適合性”であろう。

ICH の「分析法バリデーションに関するテキスト」(ICH-Q2A&B) は、平成 7 年 7 月に実施項目のテキスト (Q2A)¹⁾ が、また、平成 9 年 10 月に実施方法のテキスト (Q2B)²⁾ が、厚生省 (厚生労働省) から通知され、平成 10 年 4 月から施行されている。この ICH-Q2A&B の施行により、医薬品の承認申請に用いられる試験方法については、分析法バリデーションを行って、その試験方法が試験の目的に適用方法であることを検証することが求められるようになった。これは、それまで試験方法の妥当性の検証を試験に携わる者の常識といったものに押しつけて、あいまいな形のままで済ませてきたわが国の医薬品業界にとって大きなインパクトとなる出来事であり、施行の当初においては、実際に承認申請の審査にお

いて、申請書に記載した試験方法に関するバリデーションデータが要求されるようになって初めて、どう対応するかを検討し始めるといった状況も数多く見られた。

日局にも、参考情報に「分析法バリデーション」の規定が日局 13 (平成 8 年 4 月告示) から収載されている。この規定は、日局の医薬品各条に収載される試験方法にはどのような分析法バリデーションが必要とされるかを述べたものであり、日局記載の試験法が標準試験法として多くの会社の試験室で用いられることを考慮して、室間再現精度の評価を求めたものとなっている。(なお、ICH-Q2A&B^{1,2)} は、承認申請者の試験室のみで用いることを想定した試験法を対象とするものであるため、室内再現精度の評価をすればよいことになっている。)

分析法バリデーションに関しては、その考え方やテキストの内容を解説するもの、あるいはどのように実施したらよいかといった HOW TO 的なものなど、これまでにかかなりの数の講演が行われるとともに、いくつかの解説も出版されてきているので^{3,4)}、それらを参照していただくことにして、本稿では内容的なことには立ち入らないことにする。

2.1. “分析法バリデーション”のコンセプトはわが国で定着したか?

では、ICH-Q2A&B^{1,2)} の施行から 10 年近くが経過した平成 21 年 2 月の時点で、わが国における状況を眺めたとき、この“分析法バリデーション”のコンセプトは定着したと言えるであろうか?

確かに承認申請書には、分析法バリデーションを行って妥当な試験法であることを検証した旨がデータとともに記載されるようになった。したがって、承認申請に当たっては、分析法バリデーションを行わなければならないという意識は定着したように思われる。しかしながら、その姿勢は受け身のままで、6 年前の解説記事⁵⁾に記載した「本当は面倒くさいからやりたくないが、やれと言われるから仕方がなくやる。」といったところに止まっているように思われる。

試験結果の信頼性を確保する上でとりわけ重要なことは、“分析法バリデーション”(既存の試験法については、“試験法適用時の検証”)を行って、品質試験に用いられる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使って、目的に適用結果を与え得ることを検証することであること

を考えると、より積極的な姿勢で取り組むことが望まれる。

2.2. 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、目的に適う結果を与えうることを検証すること

2.2.1. 既存の試験法を医薬品の試験に適用する際に何をなすべきかを明確に記載した規定がないことによる誤解

新薬の承認申請に用いられる試験法や日局各条に記載される試験法は、各試験法のタイプに応じて、評価すべき分析能パラメータのすべてについて評価を行って目的に適う試験結果を与えることを示す（フルバリデーションを行う）必要があるが、ICH-Q2A&B^{1,2)} や日局参考情報の「分析法バリデーション」の規定は、これらの場合を念頭に置いて、どのようにして試験法の妥当性を検証すべきかを記載したものである。

これに対して、日局などの公定書に記載された既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に何をなすべきかについては、必ずしも明確にされてこなかった。

医薬品各条の日局収載時には、その各条の規格及び試験方法に記載される試験法が標準試験法として妥当かどうか、日局の各条担当の委員会が検討が行われる。こうした検討が行われることから、ICH-Q6A 施行通知³⁾の記の第2 1. (4)には『日本薬局方等公定書記載の試験方法、及び国際調和により同意を得ている試験方法は、バリデートされたものとみなす。』と記載されているが、この記載が拡大解釈され、日局の試験法は「どこでも使える試験法」、さらには「自社での検証なしに使ってもよい試験法」であるとする、分析に携わる者の常識を外れた誤った考え方がはびこっているように思われる。

日局に（標準試験法として）収載するに当たって、日局参考情報「分析法バリデーション」の規定にあるような空間再現精度の検討が必ず行われているのであれば、前述の「どこでも使える試験法」との考え方も一定程度うなずけるところもあるが、実際には空間再現精度まで検討されることはあまりなく、原案提出会社の室内再現精度のデータを基に試験法の妥当性が検討されることがほとんどのようである。こうした状態では、日局収載の試験法といえども、実際にその試験法を用いて医薬品の試験を行おうとする場合には、その試験室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

め確認すること（“試験法適用時の検証”）が必要となる。

この“試験法適用時の検証”では、フルバリデーションを行う必要はなく、自分のところの分析システムで試料を分析したとき目的に適う結果が得られることを適切な形で確認すればよい。鹿庭も、「医薬品の分析法バリデーション」⁴⁾の「4.4 適格性確認 (qualification)」の項で、『公定書に記載されている分析法はバリデーションされた方法であるとされている。公定書に記載されている分析法を、特定の試験室で適用する場合には再バリデーションは必要なく、その分析法が対象としている試料に対して適格であるか否かを検証するので十分であると、アメリカ薬局方は述べている。適格性確認では、分析能パラメータの一部を確認する方法をとることもできるし、また、システム適合性試験に適合することを確認することで目的を果たせ、必ずしも分析能パラメータそのものの値を求める必要がないこともあるかもしれない。試験法のタイプや分析対象の試料の特性によって、適切な方法を考えればよい。』と述べている。

2.2.2. わが国では、こうした検証を行うべきことは、分析に携わる者の常識といったあいまいなものに委ねられて、これまで明文化されてこなかった

私たちは、たとえ公定書に記載されている試験法であったとしても、これまでやったことのない試験を自分のところで行おうとする場合、分析に携わる者の常識として、その試験によって下記の点が担保されているかどうか確かめた上で、実際の試料の分析に取りかかるというやり方をとってきている。

- ・ 分析対象物質がちゃんと検出されるか（検出限界）
- ・ 妨害はないか（特異性）
- ・ 検量線はどの濃度範囲で直線性を示すか（直線性と範囲）
- ・ 添加回収率はどうか（真度）
- ・ 定量値のばらつきはどの程度か（精度）など

() 内に示したように、これらの検討作業のほとんどは分析法バリデーションにおいても要求されていることであり、公定書収載時に行われた分析法バリデーションを自分のところのシステムに合わせて簡略化した形で確かめていることになる。

2.2.3. USP31 の記載

USP31 の<1225> Validation of Compendial Procedures には、以下の記載があり、USP や NF に記載の方法を使う場合であっても、事前に、その試験室のシステムを用いて、その方法が試験の目的に適う結果を出し得ることを確かめる必要があることが明記されている。

『According to these regulations*, users of analytical methods described in the USP·NF are not required to validate accuracy and reliability of these methods, but merely verify their suitability under actual conditions of use.』 (* the Current Good Manufacturing Practice regulations = cGMP regulations)

〔cGMP では、USP や NF に記載の分析法を医薬品の試験に用いる場合には、(収載時にバリデーションが行われているから、) その方法の正確さや信頼性について再確認する必要はなく、その方法が実際に使う条件の下で試験の目的に適することを確かめておけばよいとされている。〕

USP31 では、さらに、<1226> Verification of Compendial Procedures という独立した General Information Chapter が新しく収載されて、この“試験法適用時の検証”のコンセプトについて詳しく記載されている。

こうした観点から見ると、ICH-Q6A 施行通知⁸⁾に『日本薬局方等公定書記載の試験方法・・・は、バリデートされたものとみなす。』とだけ記載されていることは舌足らずであり、USP と同様に、試験法適用時にはその試験室の分析システムを用いて目的に適う結果を出し得ることを確かめる必要がある旨を記載すべきであろう。

2.2.4. 既存の試験法を用いるときには“試験法適用時の検証”を行う必要

こうしたことから、日局 15 第 2 追補で参考情報に収載予定の「システム適合性」の規定には、そのまえがきに『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。』との記載を

盛り込み、“試験法適用時の検証”を行うことの重要性を示すこととした。

なお、日局理化学試験法委員会での審議において、この“試験法適用時の検証”のコンセプトを「システム適合性」の規定の中に記載することに違和感があるとの意見が出された。確かに、USP がこのコンセプトを <1225> Validation of Compendial procedures (General Information の「分析法バリデーション」に関する規定) の中に記載しており、さらに USP31 において<1226> Verification of Compendial Procedures という独立した Chapter を設けたように、「システム適合性」の規定の中にはなく、「分析法バリデーション」の規定の中に記載する、あるいは独立した規定を設ける方が相応しいように思われる。

今後、試験結果の信頼性確保に関する規定の整備をさらに進める中で、妥当な形に改めるよう検討すべきものと思われる。

2.3. こうして試験の目的に適う結果を与えることが検証された分析システムが、試験が続けられ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

試験結果の信頼性をその試験が続けられる間ずっと確保していくためには、上述のようにして、“分析法バリデーション”や“試験法適用時の検証”によって試験の目的に適う結果を与えることがあらかじめ検証されるだけでは十分とは言えず、実際に試験を行う現場において、こうした検証された試験方法と分析システムが、試験が続けられ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が不可欠であり、この適切な稼働状態を維持するように管理するためのコンセプトが“システム適合性”である。

ICH-Q2B²⁾には、『システム適合性試験は、多くの分析法にとって不可欠の一部をなす。この試験は、装置、電子的情報処理系、分析操作および分析試料から構成された分析システムの総体は、それが適切な状態にあるかどうか評価を行い得る完結した系をなすとの考え方に基づいている。分析法に設定すべきシステム適合性のパラメータは、バリデートしようとする分析法のタイプに依存している。詳細については、薬局方を参照すること。』と記載されており、“システム適合性”の設定は多くの分析法にとって不可欠のものとしつつも、具体的なところは各薬局方に任せている。

ところが、日局では、日局 14 において

HPLC/GC法を用いた各条の試験法にシステム適合性の規定を設けることを求めたにもかかわらず、システム適合性に関する考え方については示されてこなかった。このため、システム適合性に関する考え方が人によってまちまちとなり、“分析法バリデーション”と“システム適合性”をこっちゃんにしている人もいる。

しかしながら、前述したように、〔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うることを検証すること（“分析法バリデーション”あるいは“試験法適用時の検証”）〕と〔こうして試験の目的に合う結果を与えうることを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（“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”）〕とは明確に区別されるものである。

また、日局の各条に規定されたシステム適合性の試験さえやっていたら問題ないのではないかと声を聞くこともあるが、“システム適合性”は、試験の目的に合う結果を与えうることを検証されたときに用いられた分析システムに変更がないことを前提としたコンセプトであるため、分析システムに変更を加える（例えば、HPLC法のカラムを新しいものに替える）ときには、別途、変更前と同等とみなしうるかどうかを確認し、同等と見なせない場合には再バリデーションを行う（後述する“分析システム変更時の管理”を行う）必要があることを指摘しておきたい。

3. 参考情報記載予定の「システム適合性」の規定について

3.1. 日局15第2追補で参考情報に記載予定の「システム適合性」の内容

平成21年2月22日現在の記載案を別添資料として示した。

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コンセプトのうち、“試験法適用時の検証”および“システム適合性”についてはすでにこれまでの項で詳しく解説したので、ここでは残された“分析システム変更時の管理”について解説する。

3.2. “分析システム変更時の管理”について

試験が長期にわたって続けられる間には、試験方法や分析システムにも種々の変更が必要な状況が起こり得るが、こうした変更を行うとき（品質評価の尺度に偏りが生じるリスクがある）に、

どのような点を検討すべきかについても、これまで考え方が明確にされてきていない。“システム適合性”は、分析システムに変更がないことを前提としたコンセプトであるため、分析システムに変更を加えるときには、その変更が妥当なものであるかどうかを別途検討する必要がある。

そこで、参考情報記載予定の「システム適合性」の3項に“分析システム変更時の管理”のコンセプトを示した。

変更によって分析システムの性能に影響が認められるときには、再バリデーションを行って変更した分析システムを用いても試験の目的に合う結果を与えうることを検証する必要があり、結果次第では、システム適合性の適合要件を変更することが必要となる場合もありうる。

この“分析システム変更時の管理”は、薬事法改正に伴ってGMP規則に新しく規定された（医薬品の製造方法の）“変更管理”とほぼ同様のコンセプトであり、いかなる変更についてもその変更の妥当性を考察し、必要があれば検証するとともに、どのように対処したかを記録にとどめておくことが求められる。これらの変更を管理するためのコンセプトは、いずれもわが国においては必ずしも馴染みのないものであるため、その定着には時間がかかるものと思われる。

なお、この“分析システム変更時の管理”のコンセプトについては、日局委員会においてHPLC法にシステム適合性の規定を追加するための改正案が検討された際に行われた議論（HPLC法を用いた試験法にシステムの性能を設定する場合に溶出順を必須とすべきか？）の中でその必要性が感じられたことから、参考情報「システム適合性」に規定されたものである。

4. 試験結果の信頼性確保のためのフロー

“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”ならびに“分析システム変更時の管理”の4つのコンセプトの関連性を図1の試験結果の信頼性確保のためのフローに示した。

《 図1 》

5. 試験結果の信頼性を確保するための考え方の確立を目指して

5.1. 参考情報「システム適合性」記載の意義

これまでわが国では分析結果の信頼性が問われることがあまりなく、その確保については、分

析に携わる者の常識といったあいまいなものに委ねられてきた。そうした状況を反映して、日局にも分析結果の信頼性を確保するための考え方は、日局 13 で参考情報「分析法バリデーション」の規定が記載された以外、十分には記載されてこなかった。

今回、参考情報の「システム適合性」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。

5.2. USP31 1st Supplement で新しく記載された <1058> Analytical Instrument Qualification の規定について

この Analytical Instrument Qualification (AIQ) の規定の中の COMPONENTS OF DATA QUALITY の項において、USP は信頼性のあるデータ (quality data) を得る上で考慮すべき重要な要素として、図 2 に示した 4 つを挙げている。

- (i) Analytical instrument qualification (分析機器の適格性評価)
- (ii) Analytical method validation (分析法バリデーション)
- (iii) System suitability tests (システム適合性試験)
- (iv) Quality control check samples (品質管理用試料の分析)

これらの中で、分析機器の適格性評価は、信頼性のあるデータを得る上での基盤をなす重要な要素と位置づけられており、“分析機器がその意図した目的に適用性能を示すことを文書化された形で示すこと。適格性が示された機器を使うことは、得られたデータの信頼性の向上に大きく寄与する。”とされている。

《 図 2 》

ここで紹介した USP が信頼性のあるデータを得る上で考慮すべき重要な要素としている 4 つの要素のうち、“分析法バリデーション”については、日局においても日局 13 で参考情報に「分析法バリデーション」の規定が設けられている。また、“システム適合性”については、日局 15 第

1 追補において一般試験法「液体クロマトグラフィー」および「ガスクロマトグラフィー」に規定が追加されるとともに、日局 15 第 2 追補において参考情報に「システム適合性」の一般的規定が記載されることになっており、これらの規定により試験結果の信頼性確保に関する日局の考え方が示されることになる。

一方、“分析機器の適格性評価”と“品質管理用試料の分析”は、日局に規定されていないコンセプトであるが、いずれも妥当な考え方であり、日局にも規定するかどうかが今後検討すべきものと考えられる。

結語

最近 ICH で議論されている Q8~Q10 のガイドラインの精神とも言うべきものは、企業側が自主的に Good Practice に励み、それによって得られた成果に基づいた柔軟な品質保証のスタイルをアカウンタビリティのある形で行政側に積極的に提案すること、行政側がそうした方向での企業の努力を奨励し、企業からの提案を科学的な判断に基づいて柔軟性をもって認めていくことと考えられるが、試験結果の信頼性確保は、製品の品質確保と並んで、企業側が Good Practice に励み、行政側からの信頼を勝ち取るべき対象と考えられる。

引用文献

- 1) 厚生省薬務局審査課長通知「分析法バリデーションに関するテキストについて」、平成 7 年 7 月 20 日付薬審第 755 号
- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) について」、平成 9 年 10 月 28 日付薬審第 338 号
- 3) 鹿庭なほ子, 尾島善一: 医薬品の分析法の真度および精度を評価するための実験計画 (上), ファームテクジャパン, 16, 171-179(2000)
- 4) 鹿庭なほ子, 尾島善一: 医薬品の分析法の真度および精度を評価するための実験計画 (下), ファームテクジャパン, 16, 541-565(2000)
- 5) 小嶋茂雄: 分析法バリデーション, 特に室内再現精度の評価について - 新薬承認申請資料における記載から -, ファームテクジャパン, 18, 695-704(2002)
- 6) 鹿庭なほ子: 医薬品の分析法バリデーション, 林純薬工業 (大阪) (2003)
- 7) 安田 勉ら: ICH をふまえた分析法バリデーションの実施と統計手法, 技術情報協会 (2000)

8) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」, 平成13年5月1日付医薬審発第568号

ファームテクジャパン, 24, 1547-1556 (2008)
iv) 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)

E. 研究発表

1. 論文発表

- i) 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 追補に記載予定の参考情報「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)
- ii) 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)
- iii) 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

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)

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合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合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と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の確認）、システムの再現性（繰り返し注入におけるばらつきの程度の確認）、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*

		許容限度値 (RSD)					
		1%	2%	3%	4%	5%	10%
n=6の試験に規定されたばらつきの許容限度値							
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合う試験結果が得られることを再検証する必要がある。

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

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。

分析システム変更時の管理

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。

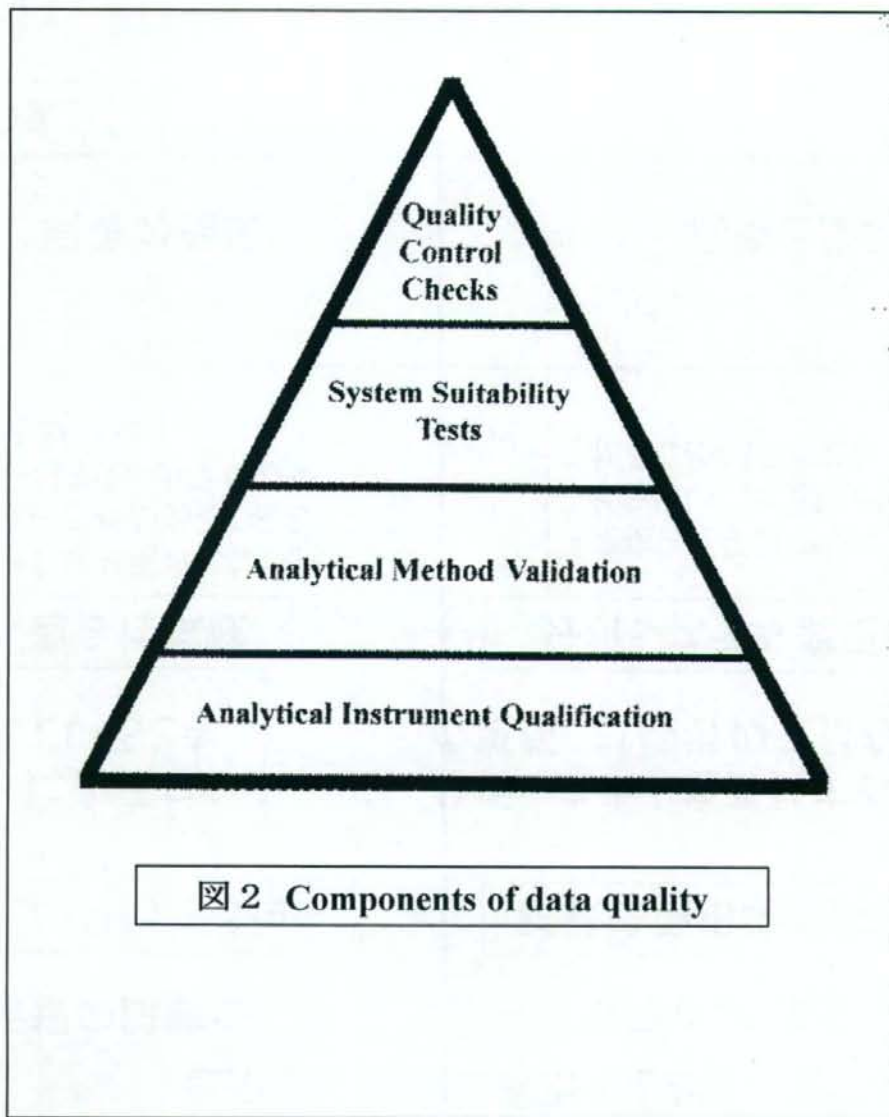
同等の結果

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



厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の要件に関する研究

分担研究者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長

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るべき情報やデータについて、特にバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点から明らかにすることを旨とした。昨年のバイオ後続品／バイオシミラー製品に関する欧米のガイドラインや文献情報を調査研究より、多くの課題が明らかにされていたことより、今年度は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。

さまざまな議論の中から、1) バイオ後続品の開発に当たっては、国内で既に承認を受けている製品を対照として開発されるべきであること、2) 製法開発に当たっては、独自に新薬と同等の恒常性と頑健性を確立すること、3) 特性解析では、まず新薬と同様に徹底した評価を行い、その上で対照とする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こと、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とする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こと、また、非臨床試験では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こと、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・同質性を示すこと、などが明らかになった。また臨床試験で、どれだけの試験を実施するか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。

これらのデータに基づきバイオ後続品の品質・安全性・有効性指針に盛り込むべき案を作製した。

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
医薬品医療機器総合機構	井口豊崇審査官
国立医薬品食品衛生研究所	川西徹部長
	川崎ナナ室長
	石井明子室長
	新見伸吾室長
	内田恵理子室長

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、各国の新規医薬品の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、構造解析のみで先発医薬品との同等性を判断することが困難である。

また、多くの糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が大きく、不均一性の類似性を実証するための技術が未だ十分なレベルに達していないこともあり、試験法の開発が必要とされている。このような糖タンパク質を有効成分とするバイオ後続品の開発においてどのようなアプローチが可能化についても大きな改題である。

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については異なってくる可能性が高い。さらに、不純物の種類によっては測定法上の限界もあり、差異のうむそのものを明らかにすることが困難な可能性がある。また、品質特性の中でも不均一性に関して製法の違いにより大きく異なってくる可能性が高い。

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 や Health Canada のバイオ後続品/バイオシミラー製品に関するガイドラインや WHO のガイドライン案、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. バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための要件

既に、ヨーロッパ医薬品庁 (EMEA) で出されているバイオシミラー製品のガイドラインや Health Canada のガイドラインなどから、バイオ後続品/バイオシミラーの評価に当たっての基本的考え方はそれほど大きな差異は無い。また、WHO の作成中のバイオ後続品/バイオシミラーガイドラインも当初の案から非常に EMEA や Health Canada ガイドラインに近い内容となってきた。基本的には、図 1 で示すように、先行バイオ医薬品のデータは開示されることはないと考えられることから、すべてブラックボックスの中にあると考えられる。従って、独自に製法を開発し、恒常性と頑健性を持つことを示す必要があると考えられる。この独自に確立した製法に基づき製造されたバイオ後続品の候補品について、品質特性を明らかにする必要がある。これらの製法と特性解析のデータは新薬と同等のレベルが要求されると考えられるが、先行バイオ医薬品との比較ではなく独自の試験として実施することになると考

えられる。その上で、科学的に可能かつ必要な範囲で、対照とする先行バイオ医薬品との類似性を明らかにすることが求められる。ただし、類似性が十分に実証することが困難な場合には、非臨床試験や臨床試験で求められるデータが多くなってくると考えられる。

以上のような基本原則に基づき、バイオ後続品の指針では表1に挙げたような項目を設定すべきと考えられる。

バイオ後続品の指針として提案された骨子を次に挙げる。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」

1. はじめに

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。

指針で記載している、「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で申請することとする。

指針では、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。

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、アレルギー抽出物、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る同等性／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の方策が考えられる。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中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「生物製品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由

来医薬品) 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うことが求められる。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、先行バイオ医薬品（可能であれば複数ロット）との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できるだけ考察し、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、必要に応じて比較試験を行う。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関連しない場合もあり、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