

図 10. USP31 に記載されている Insuline

についても記述している。

USP のインスリンは、JP と同様にウシまたは/およびブタ由来のインスリンである。USP31 には、ウシおよびブタのインスリンのペプチドのアミノ酸配列がアミノ酸の一字表記で記されている。また、それぞれの分子式、分子量、CAS 番号も記載されている (図 10)。

JP のインスリンについても、USP や EP と同様の構造情報が記載されることが望ましい。しかし、現在、日本ではインスリンは市場に流通しておらず JP からの削除が検討されている。

・ヒトインスリン (遺伝子組換え)

ヒトインスリン (遺伝子組換え) は、JP に最初に収載された遺伝子組換え医薬品である。ヒト由来のインスリンとブタ由来のインスリンは、B 鎖 C 末端の 30 番目のアミノ酸が異なる。ヒトインスリン (遺伝子組換え) は、遺伝子組換え技術によって産生され、ヒトのインスリンと同じ化学構造を持つインスリンである。JP15 には、本質 (構造) に関する情報として、アミノ酸配列、ジスルフィド結合の位置、分子式、分子量および CAS 番号に加えて遺伝子組換え技術によって製造されていることが記載されている (図 11)。

EP5 では、JP と同様の記載に加えて、A 鎖の 21 番目の Asn 欠落体の存在%につい



図 11. JP15 に記載されているヒトインスリン (遺伝子組換え)

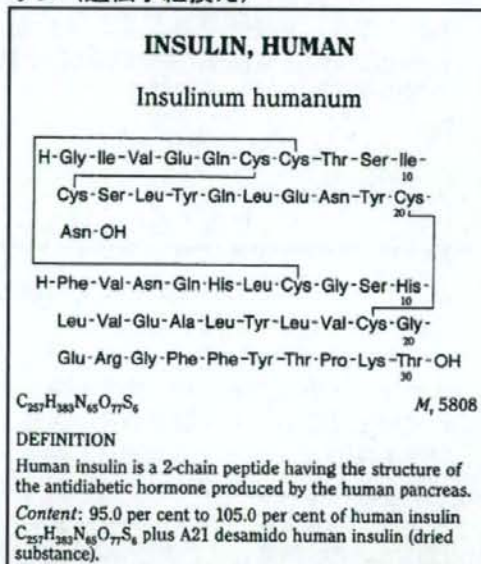
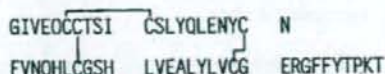


図 12. EP5 に記載されている Insuline, Human

ても、成分 (Content) の項目に記載されている (図 12)。

USP31 の Insulin Human は、二本のペプチド鎖がアミノ酸の一字表記で記載され、二本鎖間の二つのジスルフィド結合、分子式、分子量、CAS 番号が書かれている。なお、USP の Insulin Human は、遺伝子組み換え技術による製造に加えて、ブタのイ

Insulin Human



C₂₃₇H₃₉₃N₆₉O₇₅S₆ 5807.58
 Insulin (human) [11061-68-0]

» Insulin Human is a protein corresponding to the active principle elaborated in the human pancreas that affects the metabolism of carbohydrate (particularly glucose), fat, and protein. It is derived by enzymatic modification of insulin from pork pancreas in order to change its amino acid sequence appropriately, or produced by microbial synthesis via a recombinant DNA process. Its potency, calculated on the dried basis, is not less than 27.5 USP Insulin Human Units in each mg. The proinsulin content of Insulin Human derived from pork, determined by a validated method, is not more than 10 ppm. The host cell derived proteins content of Insulin Human derived from a recombinant DNA process, determined by an appropriate and validated method, is not more than 10 ppm. The host cell or vector derived DNA content and limit of Insulin Human derived from a recombinant DNA process that utilizes eukaryotic host cells are determined by a validated method.

図 13. USP31 に記載されている Insuline Human

ンスリンを酵素を用いたアミノ酸変換反応によってヒトのインスリンのアミノ酸配列に変換する方法でも製造されており、その場合のブタ由来のインスリンの含量についても規制も記載されている (図 13)。

・セルモロイキンとテセロイキン

セルモロイキンとテセロイキンは、インターロイキン (interleukin) 類を示すシステム「-kin」のサブシステムでインターロイキン-2 類を示すサブシステム「-leukin」を持つ。JP15 には、セルモロイキンとテセロイキンが収載されている (図 14)。これらはいずれもヒトインターロイキン-2 の cDNA を導入した大腸菌で製造されるタンパク質であり、セルモロイキンは天然のインターロイキン-2 と同じ 133 個のアミノ酸からなるペプチドであるのに対して、テセロイキンは N 末端にメチオニン 1 残基が付加した 134 個のアミノ酸残基からなっている。いずれも、天然のインターロイキン-2 とは異なり糖鎖は付加していない。JP15 には、それぞれの正名に遺伝子組換え医薬品

セルモロイキン (遺伝子組換え)

Celmoieukin (Genetical Recombination)



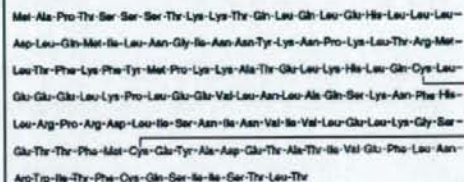
C₆₆₁H₁₁₁₄N₁₇₀O₇₃₆S₈ : 15415.82

[94218-72-1]

本品の本質はヒトインターロイキン-2 cDNA の発現により大腸菌で製造される 133 個のアミノ酸残基からなるたん白質である。本品は水溶液である。本品は T-リンパ球活性化作用を有する。

テセロイキン (遺伝子組換え)

Teceleukin (Genetical Recombination)



C₆₆₈H₁₁₂₂N₁₇₀O₇₃₆S₈ : 15547.01

[136279-32-8]

本品の本質はヒトインターロイキン-2 cDNA の発現により大腸菌で製造される 134 個のアミノ酸残基からなるたん白質である。本品は水溶液である。本品は T-リンパ球活性化作用を有する。

図 14 JP15 に記載されているセルモロイキンとテセロイキン

であることを示す「(遺伝子組換え)」がついている。また、本質 (構造) に関する情報として、アミノ酸配列、ジスルフィド結合、分子式、分子量および CAS 番号が記載されている。また、基原として大腸菌で製造されることが記載されている。局方の記載は、これらインターロイキン-2 類の本質 (構造) 情報を明示している。

セルモロイキンとテセロイキンともに USP および EP には収載されていない。

一般名：セルモロイキン(遺伝子組換え)
[Celmoleukin (Genetical Recombination) (JAN)]
構造：133個のアミノ酸残基からなる蛋白質
分子式： $C_{308}H_{512}N_{179}O_{204}S_8$
分子量：15415.82

一般の名称：テセロイキン(遺伝子組換え)(JAN) [日局]
Teceleukin (Genetical Recombination)
略号：rIL-2
分子式： $C_{698}H_{1127}N_{179}O_{204}S_8$
分子量：15547.01

Teceleukin [1987] (tek' e loo' kin), $C_{698}H_{1127}N_{179}O_{204}S_8$, 15,547.03. (1) Interleukin 2 (human), *N*-L-methionyl-; (2) *N*-L-Methionylinterleukin 2 (human). CAS-136279-32-8; CAS-94218-75-4 [reduced protein moiety]. INN; BAN. Immunostimulant. \rightarrow Ro 23-6019; BG 8301

H

APTSSSTKKT QIQLEHLLLD LQMLNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELQIQCLE EELKPLEEVL HLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
TTFMCEYADE TATVIFLNR WITFCQSIIS TLT

図 15 添付文書に記載されているセルモロイキンとテセロイキン

図 15 に添付文書に記載されたセルモロイキンとテセロイキン、および、USAN2008 に記載された Teceleukin を示す。

・バソプレシン

「-pressin」は、血管収縮薬及びバソプレシン誘導体を示すステムである。バソプレシンは下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモンでありヒトを含む大部分のほ乳類のバソプレシンはアミノ酸9残基からなるペプチドである。

JP15 には、バソプレシン注射液が記載されているおり、本質(構造)に関する情報として由来(ウシまたはブタ、あるいは、合成)のみが記載されている(図16)。

USP には、Vasopressin が記載されている。USP31 には、アミノ酸一文字表記のペプチド鎖、ジスルフィド結合、8番目のアミノ酸の由来による違い(Arg または Lys)、分子式と分子量、CAS 番号、および、由来(ブタまたは他の動物、あるいは、合成)が記載されている(図17)。

バソプレシンは EP には、非記載である。JP 記載品はバソプレシンの製剤品である。

バソプレシン注射液

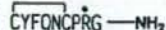
Vasopressin Injection

本品は水性の注射剤である。

本品は健康なウシ又はブタなどの脳下垂体後葉から大部分の子宮収縮成分のオキシトシンを除いて得た血圧上昇成分のバソプレシン又は合成によって得たバソプレシンを含む。

図 16 JP15 に記載されているバソプレシン注射液

Vasopressin



* in pig vasopressin, R is K.

$C_{44}H_{68}N_{13}O_{12}S_2$ 1084.24

Vasopressin, 8-L-arginine- [113-79-1].

$C_{44}H_{68}N_{13}O_{12}S_2$ 1056.22

Vasopressin, 8-L-lysine- [50-57-7].

» Vasopressin is a polypeptide hormone having the properties of causing the contraction of vascular and other smooth muscles, and of antidiuresis. It is prepared by synthesis or obtained from the posterior lobe of the pituitary of healthy, domestic animals used for food by humans. Its vasopressor activity is not less than 300 USP Vasopressin Units per mg.

図 17 USP31 に記載されている Vasopressin

一方、JP にはバソプレシンの原薬が記載されていない。JP にバソプレシンの原薬が記載され、バソプレシンの構造情報が明記されることが必要である。

・ウロキナーゼ

ステム「-ase」は酵素類を示す。ウロキナーゼはセリンプロテアーゼ(EC:3.4.21.73)の一つで、411個のアミノ酸残基からなる分子量約54,000の糖タンパク質であり、分子量約22,000のA鎖と分子量約33,000のB鎖がジスルフィド結合で結合した二本鎖タンパク質である。

JP に記載されているウロキナーゼは、ヒト尿から精製した高分子量型ウロキナーゼである。JP15 に記載されているウロキナーゼの本質(構造)情報を図18に示した。JP には、CAS 番号と、本質記載に分子量約54,000の酵素であるという情報のみが記載されている。

ウロキナーゼ

Urokinase

[9010-53-1]

本品はヒト尿から得たもので、プラスミノゲンを活性化
する作用のある分子量約 54000 の酵素である。
本品は適当な緩衝液を溶媒とした液である。

図 18 JP15 に記載されているウロキナーゼ

UROKINASE

Urokinasum

DEFINITION

Urokinase is an enzyme, obtained from human urine, that activates plasminogen. It consists of a mixture of low-molecular-mass (LMM) (M_r 33 000) and high-molecular-mass (HMM) (M_r 54 000) forms, the high-molecular-mass form being predominant. The potency is not less than 70 000 International Units per milligram of protein.

PRODUCTION

It is produced by validated methods of manufacturing designed to minimise or eliminate microbial and viral contamination and vasoactive substances; in particular, adequate measures to inactivate viruses are taken, such as heating of the substance in solution at 60 °C for 10 h.

図 19 EP5 に記載されている Urokinase

EP5 には、Urokinase が記載されている。分子量情報として、分子量約 33000 の低分子質量のものと分子量約 54000 の高分子質量のものからなり、高分子質量のものが主であること、ヒトの尿由来であることなどが記載されている。アミノ酸配列についての構造情報は記載されていない。

USP には、ウロキナーゼは記載されていない。

JP のウロキナーゼの本質（構造）情報に、糖タンパク質であること、ペプチド鎖に関する構造情報（分子量、アミノ酸配列など）およびペプチド鎖の修飾に関する構造情報が記載されることが望ましい。

・β-ガラクトシダーゼ（アスペルギルス）
およびβ-ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）

β-ガラクトシダーゼは、非還元末端の

β-ガラクトシダーゼ（アスペルギルス）

β-Galactosidase (Aspergillus)

アスペルギルス産生ガラクトシダーゼ

[9031-11-2]

本品は *Aspergillus oryzae* の産生する乳糖分解力がある酵素を含むものである。

β-ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）

β-Galactosidase (Penicillium)

[9031-11-2]

本品は *Penicillium multicolor* の産生する乳糖分解力がある酵素を含むものである。

図 20 JP15 に記載されているβ-ガラクトシダーゼ

ガラクトースを分解するエキソグリコシダーゼで、乳糖を分解する作用を持つ。JP15 にはアスペルギルスが産生するβ-ガラクトシダーゼ（アスペルギルス）とペニシリウムが産生するβ-ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）が記載されている（図 20）。本質（構造）に関する情報としては、ともに CAS 番号と産生菌の名前が書かれているのみであり、構造に関する情報は全く記載されていない。

β-ガラクトシダーゼは、USP および EP には記載されていない。

カリジノゲナーゼ

カリジノゲナーゼは、血液中のキニノーゲンに作用してキニン遊離するタンパク質分解酵素である。医薬品としてはブタの膵臓由来のものが使用されている。JP15

カリジノゲナーゼ

Kallidinogenase

[9001-01-8]

本品は健康なブタの膵臓から得た酵素で、キニノーゲンを分解し、キニンを遊離する作用がある。

図 21 JP15 に記載されているカリジノゲナーゼ

には、本質（構造）に関する情報として、CAS 番号と由来のみが記載されている（図 21）。

カリジノゲナーゼは、USP および EP には記載されていない。

・ジアスターゼ

ジアスターゼは、デンプンを加水分解する酵素の総称である。JP15 には、麦芽から精製したものが記載されているが、本質（構造）に関する情報として、由来（麦芽）のみが記載されている（図 22）。

ジアスターゼは、USP および EP には記載されていない。

ジアスターゼ

Diastase

本品は主として麦芽から製したもので、でんぷん消化力がある酵素剤である。

図 22 JP15 に記載されているジアスターゼ

・セラペプターゼ

セラペプターゼは、セラチア属細菌から精製したタンパク質分解酵素である。JP15 には、本質（構造）に関する情報として、CAS 番号と由来（セラチア（*Serratia*）属細菌から製したもの）のみが記載されている（図 23）。

セラペプターゼは、USP および EP には記載されていない。

セラペプターゼ

Serrapeptase

[95077-02-4]

本品はセラチア（*Serratia*）属細菌から製したもので、たんぱく質分解作用を有する酵素である。

図 23 JP15 に記載されているセラペプターゼ

・性腺刺激ホルモン

「(-)gonadotropin」は、性腺刺激ホルモン類を示すシステムである。JP には、血清性性腺刺激ホルモン、注射用血清性性腺刺激ホルモン、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンが記載されている。

このうち、たとえば、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンは、92 個のアミノ酸残基からなる α 鎖 1 分子と 145 個のアミノ酸残基からなる β 鎖 1 分子から構成される糖タンパク質である。JP15 には、本質（構造）に関する情報として由来のみが記載されている（図 24）。

USP31 には、Chorinoic Gonadotropin が記載されており、ポリペプチドホルモンであることと由来が記載されている（図 25）。

また、EP にも、Chorinoic Gonadotrophin が記載されており、由来と糖タンパク質であることが記載されている。

JP においても、本質（構造）情報として、

血清性性腺刺激ホルモン

Serum Gonadotropin

本品は健康な妊馬の血清について適切なウイルス検査を行い、ウイルスを除去又は不活性化する工程を経て得た性腺刺激ホルモンを乾燥したものである。

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

Human Menopausal Gonadotrophin

本品は健康な閉経後の婦人の尿からウイルスを除去又は不活性化する工程を経て得た性腺刺激ホルモンを乾燥したもので、卵巣刺激ホルモン作用と黄体形成ホルモン（間質細胞刺激ホルモン）作用を有する。

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

Human Chorionic Gonadotrophin

胎盤性性腺刺激ホルモン

本品は健康な妊婦の尿からウイルスを除去又は不活性化する工程を経て得た性腺刺激ホルモンを乾燥したものである。

図 24 JP15 に記載されている性腺刺激ホルモン

Chorionic Gonadotropin

» Chorionic Gonadotropin is a gonad-stimulating polypeptide hormone obtained from the urine of pregnant women. Its potency is not less than 1500 USP Chorionic Gonadotropin Units in each mg, and not less than 80.0 percent and not more than 125.0 percent of the potency stated on the label.

図25 USP31に記載されている性腺刺激ホルモン

GONADOTROPHIN, CHORIONIC

Gonadotropinum chorionicum

DEFINITION

Chorionic gonadotropin is a dry preparation of placental glycoproteins which have luteinising activity. The potency is not less than 2500 IU/mg.

PRODUCTION

Chorionic gonadotropin is extracted from the urine of pregnant women using a suitable fractionation procedure. It is either dried under reduced pressure or freeze-dried. It is prepared in conditions designed to minimise or eliminate microbial and viral contamination. The manufacturing process must have been shown to reduce any viral contamination such as hepatitis virus or HIV by appropriate validated methods.

図26 EP5に記載されている性腺刺激ホルモン

糖タンパク質であることを記載した方がよい。

・ヘパリン及び低分子量ヘパリン類

ヘパリンは D-グルコサミンおよびウロン酸の2糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンである。ヘパリン及び低分子量ヘパリン類は、ステム「-parin」を用いて命名される。

JP15には、原薬として、ヘパリンナトリウムとパルナパリンナトリウムが収載されている。

ヘパリンナトリウムは、硫酸化グリコサミノグリカンのナトリウム塩であるが、JP15には、本質（構造）に関する情報として由来のみが記載されている（図27）。

EP5には、Heparin Sodiumが収載されており、加水分解するとD-グルコサミンなどが生成することが記載されている（図28）。

ヘパリンナトリウム

Heparin Sodium

本品は健康な食用獣の肝、肺又は腸粘膜から得たもので、血液の凝固を遅延する作用があり、肝又は肺から製したものは1mg中110ヘパリン単位以上、腸粘膜から製したものは1mg中130ヘパリン単位以上を含むものである。

図27 JP15に記載されているヘパリンナトリウム

HEPARIN SODIUM

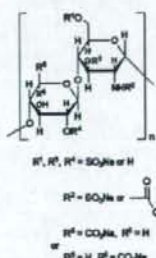
Heparinum natriicum

DEFINITION

Heparin sodium is a preparation containing the sodium salt of a sulphated glucosaminoglycan present in mammalian tissues. On complete hydrolysis, it liberates D-glucosamine, D-glucuronic acid, L-iduronic acid, acetic acid and sulphuric acid. It has the characteristic property of delaying the clotting of freshly shed blood.

図28 EP5に記載されている Heparin Sodium

ヘパリンナトリウム



[JP15-2]

本品は、健康な食用動物の肝、肺又は腸粘膜から得たD-グルコサミン及びウロン酸（D-グルコロン酸又はD-グルクロン酸）の2糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンのナトリウム塩である。

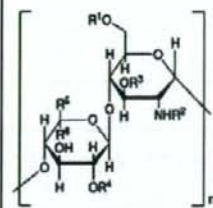
図29 JP15の第2追補で修正される予定のヘパリンナトリウム

なお、JP15の第2追補ではヘパリンナトリウムの記載内容が修正され、化学構造式、CAS番号、および由来などの本質（構造）情報が記載される予定である（図29）。

パルナパリンナトリウムは、ヘパリンナトリウムを過酸化水素および酢酸第二銅で分解して得られる低分子量ヘパリンであり、平均分子量は4,500から6,500であ

パルナパリンナトリウム

Parnaparin Sodium



$R^1, R^2, R^3 = SO_3Na$ 又は H

$R^2 = SO_3Na$ 又は $CO-CH_3$

$R^2 = CO_2Na, R^3 = H$

又は

$R^2 = H, R^3 = CO_2Na$

$n = 4-21$

本品は健康なブタの腸粘膜から得たヘパリンナトリウムを過酸化水素及び酢酸第二銅を用いて分解して得た低分子ヘパリンナトリウムで、質量平均分子量は 4500 ~ 6500 である。

図 30 JP15 に記載されているパルナパリンナトリウム

る。JP15 に記載されているパルナパリンナトリウムは、本質（構造）情報として、硫酸化グリコサミノグリカンの構造式、質量平均分子量、由来および製法が記載されている（図 30）。

EP5 には、Parnaparin Sodium が記載されている。本質（構造）情報として、硫酸化グリコサミノグリカンの構造式、質量平均分子量、硫酸化の度合い、由来および製法、などが記載されている（図 31）。

ヘパリンカルシウムは JP15 の第 2 追補に収載予定である。ヘパリンカルシウムでは、本質（構造）情報として硫酸化グリコサミノグリカン構造と CAS 番号および由来が記載される予定である（図 32）。

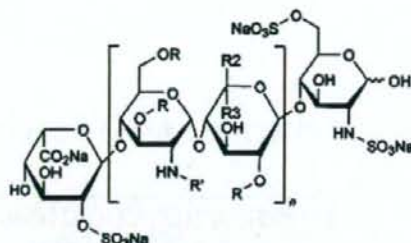
EP5 には、Heparin Calcium が収載されており、EP5 に収載された Heparin Sodium と同様に加水分解すると D-グルコサミンなどが生成すること、および由来と製造法が記載されている（図 33）。

なお、USP には、ヘパリン類は収載されていない。

ヘパリンおよび低分子量ヘパリン類は、

PARNAPARIN SODIUM

Parnaparinum natricum



$n = 1$ to 21, $R = H$ or SO_3Na , $R' = SO_3Na$ or $CO-CH_3$
 $R_2 = H$ and $R_3 = CO_2Na$ or $R_2 = CO_2Na$ and $R_3 = H$

DEFINITION

Sodium salt of a low-molecular-mass heparin that is obtained by radical-catalysed depolymerisation, with hydrogen peroxide and with a cupric salt, of heparin from bovine or porcine intestinal mucosa. The majority of the components have a 2-O-sulpho- α -L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 2-N,6-O-disulpho-D-glucosamine structure at the reducing end of their chain.

Parnaparin sodium complies with the monograph on *Low-molecular-mass heparins (0828)*, with the modifications and additional requirements below.

The mass-average molecular mass ranges between 4000 and 6000 with a characteristic value of about 5000.

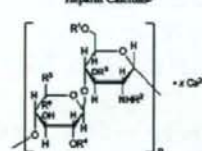
The degree of sulphatation is 2.0 to 2.6 per disaccharide unit.

The potency is not less than 75 IU and not more than 110 IU of anti-factor Xa activity per milligram calculated with reference to the dried substance. The ratio of anti-factor Xa activity to anti-factor IIa activity is between 1.5 and 3.0.

図 31 EP5 に記載されている Parnaparin Sodium

ヘパリンカルシウム

Heparin Calcium



$R^1, R^2, R^3 = SO_3^-$ or H

$R^2 = SO_3^-$ or $CO-CH_3$

$R^2 = CO_2^-, R^3 = H$

or

$R^2 = H, R^3 = CO_2^-$

[37279-89-4]

本品は、健康な食用ブタの腸粘膜から得た D-グルコサミン及びグルコロン酸（L-イソロン酸又は D-グルコロン酸）の二糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンのカルシウム塩である。

図 32 JP15 の第 2 追補に収載される予定のヘパリンカルシウム

HEPARIN CALCIUM

Heparinum calcicum

DEFINITION

Heparin calcium is a preparation containing the calcium salt of a sulphated glucosaminoglycan present in mammalian tissues. On complete hydrolysis, it liberates D-glucosamine, D-glucuronic acid, L-iduronic acid, acetic acid and sulphuric acid. It has the characteristic property of delaying the clotting of freshly shed blood. The potency of heparin calcium intended for parenteral administration is not less than 150 IU/mg, calculated with reference to the dried substance. The potency of heparin calcium not intended for parenteral administration is not less than 120 IU/mg, calculated with reference to the dried substance.

PRODUCTION

It is prepared from the lungs of oxen or from the intestinal mucosae of oxen, pigs or sheep.

It is produced by methods of manufacturing designed to minimise or eliminate microbial contamination and substances lowering blood pressure.

図 33 EP5 に掲載されている Heparin Calcium

JP15 の第 2 追補において、本質（構造）情報が明示されるような記載方法に整備・調和される。

D. 結論と考察

JP15 に掲載されている生物薬品および JP 掲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 に掲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。

本調査研究を遂行するにあたって、日本公定書協会「日本薬局方の試験法に関する研究」の研究費の一部を利用した。

5. 参考文献

- 1) 「平成 15 年度 日本薬局方の試験法に関する研究：日本薬局方掲載医薬品などの名称、構造式、化学名の国際調和に関する研究（第 3 報）」、医薬品研究

35(12) 627-637(2004).

- 2) INN Working Document 05.179, 「International Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」, 08/11/2007 (http://www.who.int/medicines/services/inn/CompleteBioRevdoc%2008-11-07_2_.pdf)
- 3) 「The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances」 WHO/PSM/QSM/2006.3, (<http://www.who.int/medicines/services/inn/RevisedFinalStemBook2006.pdf>)
- 4) 「第十五改正日本薬局方名称データベース」, (<http://jpd.b.nihs.go.jp/jp15db/>)
- 5) 「薬の名前：ステムをすれば薬がわかる：No. 5, No. 7, No. 9, No. 12, No. 15, No. 18, No. 21, No. 24, No. 28」, 宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子、蜂須賀暁子、*Pharm. Tech. Japan*, 22, 2483-2491(2006), 23, 283-289, 659-667, 1603-1611, 2187-2193(2007), 24, 101-105, 651-656, 1605-1611, 2515-2523(2008).

F. 知的所有権の取得状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版 地	出版年	ページ
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	情報機構	東京	2008	pp409-418
川西 徹	ICH ガイドライン	浅越正	医薬品のグローバル化とGMP	シーエムシー出版	東京	2008	pp292-302
N. Kawasaki, S. Itoh, T. Yamaguchi	LC/MS of oligosaccharides	Naoyuki Taniguchi	Glycoscience Lab. Manual.	じほう		In press	
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)	古川鋼一	研究成果公開発表シンポジウム「第3の生命鎖:糖鎖の謎が今、解る」			印刷中	
四方田千佳子他		日本分析化学会高分子分析研究懇談会編集	高分子分析ハンドブック	朝倉書店	東京	2008	672-674

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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,	<i>J Pharm Sci</i>	97,	4258-4268	2008
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	<i>J Pharmacol Sci.,</i>	107,,	285-294	2008
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,	<i>Chem Pharm Bull.</i>	56,	821-826	2008

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	<i>Biochemistry</i>	47,	10132-10154	2008
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	<i>Immunology</i>		In press	
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	<i>J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.</i>	869	20-30	2008
川西徹	抗体医薬の現状と展望	日薬理誌	131	102-108	2008
川西徹	小児における抗サイトカイン薬の功罪	<i>Progress in Medicine</i>	28,	1709-1713	2008
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,	<i>Chem Pharm Bull,</i>	57,	43-48	2009
Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T.	Feasibility of (19)F-NMR for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions	<i>Chem Pharm Bull.</i>	57,	61-64	2009
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	1-37	2008
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	359-387	2008
早川 堯夫	医薬品の品質管理について	医薬品協会会報、	712,	1-31	2008
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	ファームテックジャパン	24,	1051-1059	2008
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	ファームテックジャパン	24,	1209-1219	2008
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	ファームテックジャパン	24,	1547-1556	2008
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
Nana Mukai, Taichi Akahori, Motohiro Komaki, Toshie Kanayasu-Toyoda,	A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells.	<i>Exp. Cell Res</i>	314:	430-440,	2008

Akiko, Ishii-Watabe, Akiko Kobayashi, Teruhide Yamaguchi, Mayumi Abe, Teruo Amagasa, Ikuo Morita					
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	
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	
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	
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	
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
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
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
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
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
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	627-646	2008
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
橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき	ヘパリン純度試験に関する研 究(第1報) ¹ H-NMR によるヘ	医薬品研究	39,	651-659	2008

川原信夫, 正田卓司, 杉本直樹, 龍島由二, 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	バリナトリウム純度試験に関する研究.				
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	Qヘパリン純度試験に関する研究(第2報) ¹ 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
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	In press	2009
四方田千佳子, 保立仁美, 伊豆津健一, 川西徹	皮膚適用剤の溶出試験に関する研究(2)	医薬品研究	39,	436-441	2008
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
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	33-37	2008
Kojima, T., Katoh, F., Matsuda, Y., Teraoka, R., Kitagawa, S	Physicochemical Properties of tamoxifen hemicitrate sesquihydrate,	Int. J. Pharmaceu.	352,	146-151	2008
芦澤一英, 小野 誠, 石原比呂之, 柘植英哉, 勅使河原正文, 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
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 - 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 -	医薬品研究	39	475-487	2008
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

第 3 項 バイオ医薬品における規格設定・試験法の考え方

1 バイオ医薬品の品質確保における「規格及び試験方法」の位置づけ¹⁾

医薬品の「規格及び試験方法」は、試験項目、用いる分析方法、及びその方法で試験したときの規格値 / 適否の判定基準(数値で表した限度値又は範囲、あるいはその他の基準)を示したものであり、原薬、製剤又はこれらの製造工程における中間体が、それぞれの使用目的にかなっていると判定するために必要な要素をセットにして定めたものである。即ち、「規格及び試験方法」は、原薬及び製剤の品質特性の網羅的な解析というより、むしろ医薬品の安全性及び有効性確保を目的とした品質の一定性確保のために選択した試験項目、試験方法及び規格値 / 適否の判定基準のセットと考えるべきである。

このように「規格及び試験方法」設定の目的は医薬品の品質及びその恒常性の確保にあるが、特にバイオ医薬品の場合は、例えば不純物や混入物質の管理など、製品で測定するよりむしろ原材料の試験あるいは製造工程での管理による方が合理的と考えられる場合が少なくない。したがって、製品の恒常性の確保は、「規格及び試験方法」のみならず、原材料の試験²⁴⁾、製造工程の評価 / 検証に裏付けされた工程内管理、さらには GMP の遵守⁵⁾等の各要素が相補って達成されると考えるべきである。

2 バイオ医薬品の規格及び試験方法の設定に関連する事項

2-1 特性解析

バイオ医薬品において適切な「規格及び試験方法」の設定に先立ち、まず開発段階で原薬や製剤あるいは中間体について広範かつ詳細な特性解析(物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度及び不純物に関する解析など)を実施して、バイオ医薬品の品質プロファイルを明かにしておく必要がある。このような詳細な特性解析は、品質に影響を及ぼす可能性のある製法変更があった場合にも必要に応じて実施される。

2-1-1 バイオ医薬品の構成成分の分類と特徴(図 1)

タンパク質性バイオ医薬品は、生体による生合成過程を生産に利用していることから、有効成分においても本質的に分子構造上不均一なものが産生される可能性がある。例えば翻訳後修飾が想定されるケースでは、医薬品有効成分は糖タンパク質におけるグリコフォームのように翻訳後

修飾を受けた多様な分子種の混合物となり、おのこの分子種は、同等の生物活性を示す場合がある。このような物質的な特徴を考慮して、バイオ医薬品では、有効成分を「目的物質」と称し、以下のようにそれぞれの物質群に応じた定義を与えている。

- 1) 抗体等：予期した構造を有するタンパク質
- 2) 単純タンパク質：DNA 塩基配列から期待される構造を有するタンパク質
- 3) 糖タンパク質等：しかるべき翻訳後修飾から期待されるタンパク質
- 4) 修飾/改変タンパク質等：生物活性分子を生産するのに必要な意図的な加工・修飾操作から期待されるタンパク質

さらに製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で、目的物質に匹敵する生物活性(目的物質の70%程度以上の生物活性が目安)等の特性を備え、製品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさない物質は、不純物とせずに「目的物質関連物質」と称し、有効成分に含む。

一方、目的物質、目的物質関連物質、及び添加剤以外の原薬及び製剤中に存在する成分を「不純物」とするが、不純物は目的物質の分子変化体で生物活性、有効性及び安全性の点で目的物質に匹敵する特性をもたない「目的物質由来不純物」と、製造工程に由来する不純物である「製造工程由来不純物(製造用細胞に由来する宿主細胞由来タンパク質や宿主細胞由来DNA、あるいは細胞培養液に由来する抗生物質や培地成分、目的物質の抽出、分離、精製に由来する試薬・試液類やクロマトグラフ担体からの漏出物)」に分類される。

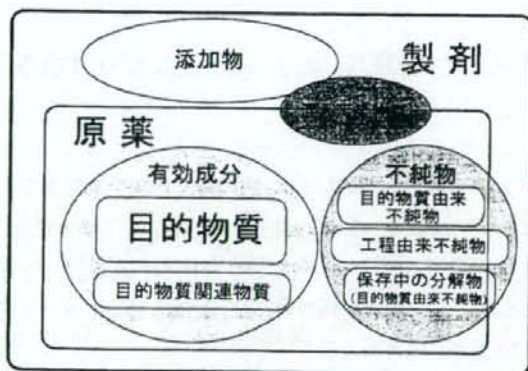


図1 バイオ医薬品の構成成分

2-1-2 物理的・化学的性質

バイオ医薬品の物理的・化学的性質の解析には、通常、構造解析・構造確認、物理的・化学的性質の測定が含まれる。前者としては、目的物質に関するアミノ酸配列、アミノ酸組成、末端アミノ

酸配列、ペプチドマップ、スルフヒドリル基及びジスルフィド結合の分析、糖組成・糖鎖構造の分析等が含まれる。目的の高次構造を形成していることは、通常、その生物活性の測定によって間接的に確認されるが、X線構造解析、NMR等による高次構造情報が望まれる場合もある。一方後者としては、分子量・分子量サイズ、アイソフォームパターン、比吸光度、電気泳動パターン、液体クロマトグラフィーパターン、分光学的性質等の分析が含まれる。

2-1-1で触れたように、タンパク質性医薬品では、目的物質においても分子構造上不均一である製品が少ない。しかし個々の分子種を分離し、生物活性や有効性及び安全性を評価することは困難なことが多く、また医薬品としての利用を考えると個々の生物学的特性データまでも求めることは必ずしも必要ない。そこで、品質確保上で必須な解析として、目的物質がどのような不均一性のパターンを示すかを調べ、不均一性の程度およびプロファイルを明らかにする。次に、これが非臨床試験及び臨床試験で有効性及び安全性を確認する際に用いたロットにおけるパターンと一致すること、さらに製造ロット毎にも不均一性のパターンに恒常性があることを確認することとする。

次いで、目的物質関連物質についても物理的・化学的特性を明らかにするとともに、製品において不均一性があり、そのパターンが非臨床試験及び臨床試験に用いた製品でみられていたパターンと異なる場合には、その変化がどのような意味を持つかについて評価する。

2-1-3 生物活性

タンパク質性バイオ医薬品においては、有効成分における不均一性がある製品、あるいは高次構造が物理的・化学的分析手法のみでは確定できない製品が多い。このような場合、特性解析プロファイルを確立する上で、生物学的性質の評価は必要不可欠といえる。生物活性は、特定の生物学的効果を発揮するための特異的な機能やその程度を表す生物学的性質である。

生物活性を測定するための生物学的試験(バイオアッセイ)例としては、

- ・ 動物を用いるバイオアッセイ(製品に対する生体の生物学的応答を測定)
- ・ 培養細胞を用いるバイオアッセイ(細胞レベルでの生化学的又は生理学的応答を測定)
- ・ 生化学的試験(酵素反応速度の解析による生物活性の測定や、免疫学的相互作用により引き起こされる生物学的応答を測定)
- ・ その他(リガンド-レセプター結合試験等)

が挙げられる。

当該医薬品の生物活性を定量的に表す尺度として通常力価(単位は「単位」)が用いられる(一方、タンパク質量は物質質量(単位は「質量」)で表される)。力価測定に用いられる生物活性は臨床上期待される作用と同様あるいは類似のものである必要は必ずしもないが、臨床上期待する作用と生

物学的試験における活性との相関は、薬力学試験又は臨床試験において確認しておく必要がある。生物学的試験の結果は、「国際標準品」又は「国内標準品」が入手可能で、かつ当該試験に適切である場合には、標準品を基に検定した活性単位で表す。公的標準品が存在しない場合は、特性解析した「自家標準物質」を確立しておき、製造ロットの試験結果は自家単位で報告する。

2-1-4 免疫化学的性質

抗体が目的物質の場合には、精製抗原及び抗原の特定の領域と抗体との結合試験を行い、可能な限り、アフィニティ(1価の抗原結合部位と1価のエピトープ(抗原決定基)との間での結合の強さ)、アビディティ(多価抗体と多価抗原との結合の強さ)、免疫反応性(交差反応性を含む)を決定する。更に、関連するエピトープを有する標的分子を生化学的に明らかにし、可能ならばエピトープ自身も明確にする。

2-1-5 純度、不純物、混入汚染物質

- ・ 純度

タンパク質性バイオ医薬品には、生体の合成系を利用した製造工程により生産されるという特徴と、独特な分子特性があり、原薬が数種類の分子種あるいは分子変化体を含んでいることがある。これらの分子種の中で、上述したように目的物質、あるいは目的物質関連物質に該当する物質について、可能な限り構造を明らかにするとともに、特性解析を行う。目的物質と目的物質関連物質は、有効成分とみなされる。

- ・ 不純物

不純物には目的物質由来不純物と製造工程由来不純物があるが、構造が明らかにできるもの、部分的に特性解析できるもの、同定できないものなどがある。不純物がそれなりの量、生成する場合には、可能な範囲でそれらの特性解析を行う。できれば、生物活性についても評価する必要がある。

- ・ 混入汚染物質

医薬品中の「混入汚染物質」とは、製造工程には本来存在しないはずのもので、外来性の化学物質や生化学的な物質(例えば、微生物由来プロテアーゼ)あるいは微生物類のようなものすべてを指す。汚染物質の混入は厳に避けるべきであるが、混入が止むをえない場合は、適切な工程内管理試験の規格値/適否の判定基準や処置基準値あるいは原薬及び製剤の規格及び試験方法により適正に管理する必要がある⁶⁾。

2-1-6 物質量

物質量は、通常、タンパク質量として測定される生物薬品にとって重要な要素であるので、適切な試験法(通例、理化学的な原理を持つ方法)を用いて測定する。物質量に基づく定量値が、生物学的試験法を用いて得られた値と直接関連していることを証明できる場合もある。このような相関があれば、製造工程のうち充填のような工程では、生物活性よりも、むしろ物質量を尺度として用いる方が適切な場合もある。

2-2 標準品及び標準物質

新有効成分含有医薬品を承認申請する際においては、国際標準品又は国内標準品が利用できる場合はほとんどない。承認申請時までに、製造業者は、代表的な製造ロットでかつ臨床試験に用いた検体を代表するロットから調製し、適切に特性解析した「自家一次標準物質」を確立する。生産ロットの試験に用いる「自家用標準物質」は、この一次標準物質を基に検定する。国際標準品又は国内標準品が利用でき、かつ適切であれば、これを基に標準物質を検定する。生物学的試験及び理化学試験の両方に同一の標準物質を使用することが望ましいが、別々の標準物質が必要な場合もある。また、目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物に対して、それぞれの標準物質を個別に確立する必要がある場合もある。標準物質については、調製方法、規格及び試験方法、保存条件についても定める。

2-3 工程内管理

2-3-1 「規格および試験方法」と工程内管理との関係

製造工程の適切な設計及び工程が有する能力の把握は、品質の恒常性が確保され、規格及び試験方法に適合する原薬あるいは製剤を製造することができる製造工程を確立するために必要な方策の一部である。不純物のうち、あるものについては、効果的なプロセスコントロールにより許容できるレベル内に収まっているか、あるいは容認できるレベル以下まで効率的に除去できることを適切な検討によって実証していれば、原薬や製剤を対象とする試験は必ずしも必要ではなく、かつ規格及び試験方法に含めなくてもよい場合がある。

2-3-2 工程内管理試験における規格値/適否の判定基準及び処置基準値

工程内管理試験は、重要品質特性に影響が及びやすい段階や、製造工程が一定に保たれていることを確認するに適した段階で実施する。工程内管理試験の結果は、「処置基準値」として社内記録の扱いにするか、「規格値/適否の判定基準」として公的な報告の対象とするか、いずれかになる。工程内管理試験を実施することにより、原薬や製剤の段階で「規格および試験方法」による試

験を実施する必要がなくなる可能性がある。

2-3-3 原材料及び添加剤の規格及び試験方法

原薬(又は製剤)の製造に使用する原材料の品質は、その使用目的にかなった基準を満たす必要がある。生物由来原材料又は試薬に関しては、慎重な評価を行って有害な内在性感染性物質あるいは外来性感染性物質の有無を確認しなければならない場合がある。

製剤化の際に(場合によっては、原薬に)使用する添加剤及び容器/施栓系の品質は、薬局方に規格及び試験方法があり、かつそれが適切である場合には、薬局方の基準を満たす必要がある。薬局方に収載されていない添加剤に関しては、適切な規格及び試験方法を設定する必要がある。

3 バイオ医薬品の「規格及び試験方法」の設定にあたって考慮すべきポイント

規格及び試験方法の項目は、医薬品の特性解析を目的として選択するというより、むしろ品質の確認を旨として選択する。したがって、規格及び試験方法として特定の品質特性についての試験を採択したり除外したりする根拠及びその妥当性を明確にする必要がある。規格及び試験方法を設定するにあたって考慮すべき主要なポイントは以下の通りである。

- (1) 製造工程：規格及び試験方法は、製造の一定性を立証するために使用したロットから得られたデータに基づいて設定される必要がある。規格及び試験方法を製造工程と関連付けて考えることは重要なことであり、特に、目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物については重要である。製造工程の変更や保存中の分解物・変化物の生成により、不均一性パターンが非臨床試験及び臨床試験に用いた製品でのパターンと異なってしまうことがある。その場合には、その変化がどのような意味を持つかについて評価する必要がある⁷⁾。
- (2) 原薬及び製剤の安定性：原薬及び製剤の分解・変化は、保存中に生じる可能性があるが、規格及び試験方法を設定する際には、これらについても考慮する。バイオ医薬品は本質的に複雑な分子であるため、安定性面での特性をそれだけで明らかにすることができるような安定性評価試験法やパラメータはない。したがって、当該医薬品の同一性、純度及び力価の変化などを総合的に捉えることができる安定性評価指標を定め⁸⁾、この安定性評価指標に基づいて実施した試験の結果を考慮して、規格及び試験方法を設定する。
- (3) 非臨床試験及び臨床試験に使用したロット：規格及び試験方法で設定する適否の判定基準は、非臨床試験及び臨床試験に使用したロットから得られたデータに基づくべきである。また実生産で製造される医薬品の品質は、非臨床試験及び臨床試験に使用したロット

トの品質に相当するものである必要がある。

- (4) 規格及び試験方法に用いる分析方法：バイオ医薬品の品質特性は、様々な分析法により評価できるが、分析法が違えば結果も異なる。医薬品開発の過程においては、医薬品の開発状況と平行して分析法が発達していくことも希ではない。このため、開発中に得られたデータが、承認・許可の時点で提出したデータと関連していることを確認することが重要である。

4 バイオ医薬品の「規格及び試験方法」の内容

規格及び試験方法に採用する項目及び試験法の選択は、製品により異なるが、設定した規格値/適否の判定基準の適合範囲の設定根拠を明らかにする必要がある。

原薬又は製剤の段階で試験を実施するより、むしろ製造段階で試験を実施する方が適切で、かつ受け入れられる場合もある。その場合、試験結果は、工程内管理試験の規格値/適否の判定基準の対象と考えるべきである。

4-1 原薬の規格及び試験方法

後述の試験及び規格値/適否の判定基準に係わる項目は、通例、すべての原薬において設定されるべきものである。原薬では、適宜、薬局方の試験(例えば、エンドトキシン試験)を行う。これらに加えて、原薬ごとに必要とされる規格値/適否の判定基準を設定する。

4-1-1 外観・性状

原薬の物理的状態(例えば、固体、液体)及び色を定性的に規定する。

4-1-2 確認試験

確認試験は、その原薬に極めて特異的である必要がある。また、分子構造上の特徴やその他の特有の性質に基づいて設定する必要がある。定性的なものでよいが、同一性を確認するためには、2種類以上の試験(理化学試験、生物学的試験、免疫化学的試験)を設定することが望ましい。

4-1-3 純度と不純物

生物製品の絶対的な純度を決定するのは困難であり、また、得られた結果は用いた試験方法に依存する。このため、原薬の純度は、通例、複数の分析方法を組合せて評価する。分析方法を選択し、最適化する際には、目的物質、目的物質関連物質及び不純物を相互に分離することに重点

を置く。

目的物質関連物質については、それぞれ個別の若しくは総量での規格値を設定する必要がある。不純物(製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物)に関する規格値も同様に、それぞれ個別に若しくは総量で設定する必要がある。不純物によっては、適切な工程管理を行うことにより、規格値の設定の必要がなくなるものもある。

目的物質あるいは目的物質関連物質において不均一性がみられる製品では、不均一性のパターンの類似性を評価する試験として設定する場合もある。

4-1-4 力価

バイオ医薬品の原薬の規格及び試験方法には、通常定量法として、適切なバリデートされた力価試験が必要である。しかし、適切な力価試験を製剤について設定していれば、原薬の段階での定量的な評価には、代替試験法(理化学的試験法や生物学的試験法)でも十分な場合がある。また、比活性の測定により、更に有用な情報が得られる場合もある。

一方、以下のような条件が整った場合は、定量法に関して、生物活性試験を理化学的試験に置き換えてもよいと考えられている。

- ・ 理化学的方法により、高次構造に関する情報を含めて、当該医薬品に関する十分な物理的・化学的情報があますところなく得られ、かつ生物活性との適切な相関が証明されていること。
- ・ 十分に確立された製造実績があること。

定量法に理化学的試験が採用されているバイオ医薬品の例としては、日局ヒトインスリン(遺伝子組換え)がある。

4-1-5 物質質量

通例タンパク質量(質量)で表される原薬の物質質量は、適切な定量法を用いて測定する。物質質量(タンパク質量)の測定には標準品・標準物質を必要としない場合もある。製品の製造が力価に基づいて行われる場合には、別途あえて物質質量(タンパク質量)の測定をする必要はない。

4-2 製剤の規格及び試験方法

後述の試験及び規格値/適否の判定基準に係わる項目は、通例、すべての製剤において設定される。剤形について薬局方に関連する規定がある場合、それらの規定が適用される。薬局方に収載されている代表的な試験法には、無菌試験、エンドトキシン試験、微生物限度試験、実容量試験、不溶性微粒子試験及び不溶性異物検査、製剤均一性試験、並びに凍結乾燥製剤に対する含湿度試