

200940004A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の
改正のための研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川 西 徹

平成22 (2010) 年 4月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

医療品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の
改正のための研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川 西 徹

平成22 (2010) 年 4月

目 次

I.	総括研究報告	1
	医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究	
	川 西 徹	
II.	分担研究報告	
	1. 国際調和の促進に関する研究	41
	早 川 堯 夫	
	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	53
	－分析法バリデーションにおける真度・精度の評価方法に関する検討－	
	小 嶋 茂 雄	
	3. 生物製品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	61
	－バイオ後続品の局方収載における留意点と局方国際調和－	
	山 口 照 英	
	4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究	83
	－ショウキョウ及びカンキョウの成分含量測定法の新規設定	
	並びにヤクモソウの品質評価に関する研究－	
	川 原 信 夫	
	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	97
	阿 曾 幸 男	
	6. 理化学試験法の改正に関する研究	107
	－ICP-AES 分析による金製剤投与ラットの体毛動態に関する基礎研究－	
	中 村 洋	
	7. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究	125
	四方田 千佳子	
	9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究	133
	宮 田 直 樹	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 141

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究

研究代表者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長

日本薬局方 (JP) に記載されている一般試験法や医薬品各条規格などについて、医薬品を巡る環境の変化および分析法等の科学技術の進歩に応じた記載内容の検討を行い、今後の改正に向けた提言を行うための研究を行った。本年度は、第 16 改正 JP 以降さらに改定が必要と考えられる項目について、調査ならびに実験による検証を行った。

1. **局方国際調和関連** —国際調和活動の進捗状況と課題— 16改正最終案作成時点(平成21年度)における局方の国際調和の進捗状況、および調和にむけての課題をまとめた。
2. **化学合成医薬品関連** —システム適合性に関する研究— システム適合性に関連して、分析法バリデーションで得られた「真度と精度」の推定値の妥当性に関して、統計学的手法を適用し、消費者危険と生産者危険の観点に立って評価する方法を示した。
3. **生物薬品関連** —バイオ後続品の評価に関する検討— 昨年度まとめた「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の背景にある、バイオ後続品評価の基本原則、製法の確立、同等性/同質性評価(品質面の比較に始まり非臨床、臨床評価をケースバイケースに組み合わせる)の考え方をまとめるとともに、バイオ後続品をJP収載する場合に配慮すべき点を考察した。
4. **生薬関連** —シンキョウ、カンキョウ等の試験法設定に関する研究— ショウキョウ及びカンキョウの成分含量測定法案に従いシステム適合性試験および市場品の含量測定を行い、測定法案の妥当性を検証した結果、これらの生薬の成分含量測定法として設定可能であると考えられた。その他ヤクモソウの成分分析、メハジキの確認試験について検討した。
5. **医薬品添加剤関連** —医薬品添加剤のFRCの意義と規格化に関する検討— USPのPharmacopeial Forum Vol. 35 (5) (2009)に提案されたUSPのGeneral Information <1059> EXCIPENT PERFORMANCEを参考に、USPのFRCに対する対応をEPと比較し、同一試験項目でも試験方法が異なる例があることから、試験法の調和の必要性を考察した。
6. **理化学試験法関連** —高周波誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES)の検討— ICP-AESの応用研究を行い、金チオリンゴ酸ナトリウム(リウマチ治療薬)をラットに投与し、生体サンプル中のAu(III)量を測定することにより、Au(III)の生体内移行を捉えることに成功した。
7. **製剤試験法関連** —経皮吸収製剤の放出試験法に関する検討— 16局製剤総則改定後に整備が必要となる経皮吸収製剤の放出試験法についてツロブテロール貼付剤をモデルに検討した結果、USPやEPが採用しているパドルオーバーディスク法に加え、シリンダー法の採用が妥当と考えられた。
8. **名称関連** —化学薬品の一般名称に関する研究— JP収載の化学薬品類のうち多価酸塩や多価塩基塩にみられる構造式と化学名の不整合について各国の局方などと照らし合わせた検討を行い、修正が必要な点を明らかにした。

研究分担者

早川堯夫	近畿大学 薬学総合研究所長
小嶋茂雄	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問
山口照英	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
川原信夫	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室 室長
阿曾幸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長
中村 洋	東京理科大学 薬学部 教授
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室 室長
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授

研究協力者

掛樋一晃	近畿大学薬学部 教授
安藤 潔	東海大学医学部 教授
横谷 進	国立成育医療センター 部長
荒戸照世	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査役
井口豊崇	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査官
川崎ナナ	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長
石井明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長
新見伸吾	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長
内田恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 室長
渕野裕之	医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター筑波研究部室長
嶋田康男	日本生薬連合会 技術委員会
山本 豊	日本生薬連合会 技術委員会
保立仁美	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室
柴田寛子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室

A. 研究目的

近年の医薬品開発の活発化により数多くの優れた医薬品が開発され、医療の場で使用される標準的な医薬品の変化は著しい。また種々の分析機器が開発され、医薬品の品質管理の場で使用される分析法の進歩も著しい。このような背景の中、我が国の医薬品の規格規準公定書である日本薬局方においても革新が求められている。すなわち、第16改正日本薬局方作成基本方針では、保健医療上重要な医薬品の全面的各条収載による充実が第一の方針にあげられ、優先審査された画期的な医薬品や希少疾病用医薬品をも含む重要な医薬品の可能な限り速やかな各条収載がうたわれた。また第二の方針として、最新の学問・技術の積極的導入による通則、製剤総則、一般試験法等の改正があげられており、さらに第三の方針として、ICH活動等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。本研究はこの三つの方針の実現を図るために実施するものである。

局方は規格規準公定書であるがゆえに、試験法としては普遍性が高く歴史的に評価が定まった方法が採用される例が多かった。しかしこのことが局方医薬品の分析法の革新を阻む一つの要因となるとともに、新しい分析技術を用いた医薬品の各条収載の審議を困難にする要因になる傾向があった。そこで本研究は新しい試験法の局方一般試験法への導入あるいは試験法の問題点の解決に第一の焦点をあてる。第二の焦点としては、医薬品各条の作成を容易にするための通則や医薬品名称の整備である。もう一つの焦点は、国際調和を阻害する要因の解析およびその解決法の策定である。研究班は局方改正原案の作成に係わる各分野の専門家から構成され、各分野の課題及び横断的な課題の解決に向けた適切な方針を策定し、その解決にあたる。

本研究の成果は、(1)局方医薬品の試験に用いられる試験法の近代化；(2)保健医療上重要な医薬品の新規各条収載作業の促進；さらに(3)欧米の局方に先立つ試験法等の導入は、国際ハーモナイゼーションにおいても主導的な立場にたつことに結びつく。

B. 研究方法

B-1：局方国際調和の促進に関する研究

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した。

B-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

分析法バリデーションの基本的な手順について考察するとともに、“真度と精度”の推定値の妥当性の評価方法として、鹿庭の提唱したアプローチ（分析法バリデーションで得られた真度と精度値を基に、消費者危険と生産者危険の観点に立って、統計学の初歩的な手法を適用することにより、分析法の妥当性を評価するアプローチ）を取り上げ、医薬品の試験データに実際に適用して、その有用性を検証した。

B-3：生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EMAやHealth Canadaのバイオ後続品／バイオシミュ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努めた。

B-4：生薬に関する試験法及び各条規格の改正に関する研究

B-4-1: ショウキョウの成分含量測定法に関する検討

試料

生薬試料：2003年から2009年にかけて日本、中国、インド及びナイジェリアで収集した市場品ショウキョウ64検体及びショウキョウ末29検体を用いた。

成分含量測定用試薬：成分含量測定用[6]-ギンゲロールは、和光純薬株式会社製ロット No. CDK3306を用いた。

試験方法

本品の粉末約1gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、メタノール／水混液（3:1）30mLを加え、20分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物はメタノール／水混液（3:1）30mLを加えて、更に2回、同様に操作する。全抽出液を合わせ、メタノール／水混液（3:1）を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に成分含量測定用[6]-ギンゲロール5mgを精密に量り、メタノール／水混液（3:1）を加えて正確に100mLとし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー（2.01）により試験を行い、それぞれの液の[6]-ギンゲロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$[6]\text{-ギンゲロールの量 (mg)} = W_S \times A_T / A_S$$

$$W_S: [6]\text{-ギンゲロールの秤取量 (mg)}$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長:205nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度。

移動相：水／アセトニトリル／リン酸混液（3800:2200:1）

流量：[6]-ギンゲロールの保持時間が約19分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：システムの性能：標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、[6]-ギンゲロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、[6]-ギンゲロールのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

B-4-2: カンキョウの成分含量測定法に関する検討

試料

生薬試料：2004年から2009年にかけて日本及び中国で収集した市場品ショウキョウ45検体(表3)を用いた。

成分含量測定用試薬：成分含量測定用[6]-ショウガオールは、和光純薬株式会社製ロット No. CDK3788を用いた。

試験方法

本品の粉末約1.0gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、移動相30mLを加え、20分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は移動相30mLを加えて、更に2回、同様に操作する。全抽出液を合わせ、移動相を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に成分含量測定用[6]-ショウガオール5mgを精密に量り、移動相を加えて正確に100mLとし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液の[6]-ショウガオールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$[6]\text{-ショウガオールの量 (mg)} = W_s \times A_T / A_S$$
$$W_s : [6]\text{-ショウガオールの秤取量 (mg)}$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長:225nm)

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度。

移動相：アセトニトリル/水(3:2)

流量：[6]-ショウガオールの保持時間が約14分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、[6]-ギンゲロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、[6]-ギンゲロールのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

B-4-3:ヤクモソウの加工調製法に関する検討

試料

生薬試料：筑波研究部実験圃場にて栽培を行った

メハジキ(*Leonurus sibiricus*)を用いた。

収穫日：2009年7月1日

乾燥条件：15, 40, 50, 70, 90 $^{\circ}$ Cの5段階、4日間抽出方法：約1gの本品粉末にメタノール10mLを加えて10分間振り混ぜる。その後遠心分離し、上澄み液を試料溶液とし、10 μ Lをスポットした。(局方に準拠)

TLC条件

展開溶媒：①CHCl₃/MeOH混液(5:1)

②CHCl₃/MeOH/H₂O混液(6:4:0.8)

検出：254nm, 366nm, 10%H₂SO₄/△, 10%H₂SO₄/△+366nm

HPLC条件

Column：TSK-gel 80T_M(150mmx4.6mm)

Solvent system: 0.1%TFA/CH₃CN

-0.1%TFA/H₂O混合溶液(75:25)

Flow rate: 1.0 mL/min

Detector: PDA max plot (190-400 nm)

GCMS条件

カラム温度 90 $^{\circ}$ C(15min)→120 $^{\circ}$ C(30min)→150 $^{\circ}$ C(35min)→220 $^{\circ}$ C(40min)→275 $^{\circ}$ C(40min)。

カラム SLB-5ms 0.32 mm I.D. x 30 m (SUPELCO)

日本薬局方確認試験法によるTLC条件

2009年に圃場において栽培を行ったメハジキの葉と花(2009年7月24日収穫)と国内市場品ヤクモソウ4種類に関して日本薬局方に従いTLCの検討を行った。抽出条件は同上。展開溶媒：水/メタノール混液(1:1)展開終了後に風乾し噴霧用ドラージェンドルフ試液を噴霧し、さらに亜硝酸ナトリウム試液を噴霧しRf値0.5に灰緑色のスポット(スタキドリン)を検出する。

B-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

EPの各条規格のFRCのセクションの記載内容やUSPのPharmacopeial Forumになされた提案を精査するとともに、それらを比較検討することにより、JPにおけるFRCの取り扱い方を考察した。

B-6:理化学試験法の改正に関する研究

B-6-1: ICP-AES 装置及び測定条件

ICP-AES には SPS7800 (セイコーインスツルメンツ) を使用し、アルゴンプラズマ条件は Rf 周波数 27.12 MHz, Rf 出力 1.2 kW, プラズマガス流量 16 L/min, 補助ガス流量 0.7 L/min, キャリアーガス流量 0.4 L/min, プラズマ観測高さはコイル上 15 mm とした。

B-6-2: 使用したラットおよびラット飼料の分析操作

実験に使用したラットは Wistar 系 (♀, 3 週齢) とし、飼育中は薬学部動物舎 (室温 23±2°C、湿度 55±5%) で飼育し、小動物用固形飼料 (日本農産工業株式会社製 Labo MR stock) 及び飲料水を自由摂取させた。

ラットを薬学動物舎で飼育するに当たり、ラットが通常摂取する飼料及び水が本研究に及ぼす影響について調べた。テフロン製のビーカーに乳鉢で粉末状になるまですりつぶした Labo MR stock 1.0 g 及び硝酸 18 mL, 過酸化水素 9 mL を加えて一晩放置後、ホットプレート上で 200°C、3 時間加熱して飼料を分解した。分解が完了して固形物がなくなったら分析試料の酸濃度を低下させるためにホットプレート上で酸を蒸発乾固させた。残留物を水で 50 mL に希釈して分析試料とした。ICP-AES の測定条件は前年度と同様である。

B-6-3: 飲料水の分析操作

飲料水の分析の場合は、(1) 飲料水が液体であること、(2) そのまま分析しても ICP-AES での測定に影響を与える因子はないと考えられること、などの理由から前処理は行わず、そのまま分析に供した。

B-6-4: ラットへの金製剤投与・採毛・洗毛・体毛の分解方法 (投与後 5,10,15 週間後の分析)

まず投与前にラットの全体毛を専用のシェーバー (小動物用) で刈り取った。刈り取った体毛はブランク試料として分析に供した。全毛を刈り取ったラットに金チオリンゴ酸ナトリウムを 40 mg/kg 腹腔内投与した。投与後 5, 10, 15 週間後に新たに生えてきた体毛を採取して分析に供した。

ラットの体毛は直接外部に接触しているため、体毛表面に付着している埃などの汚れが実験結

果に影響する可能性がある。洗浄操作を行わないと測定物質が体毛の外部に付着しているものか内部に蓄積しているものか判断し難いので、適切な洗浄法により洗浄を行う必要がある。そこでラット体毛をアセトンで 1 回、次いで水で 3 回、アセトンで 1 回洗浄した。洗浄後は空气中で乾燥させて次の分解操作を行った。

B-6-5: ラットへの金製剤投与方法、採毛方法及び前処理方法 (投与後 5 週間まで)

ラットに金チオリンゴ酸ナトリウムを 40 mg/kg 腹腔内投与した。投与後 1, 3 週間後の体毛を専用のシェーバーで刈り取り、採取した体毛を分析に供した。なお、本実験では投与後 1, 3 週間後の分析という前節と比較して採毛間隔が短い。よって、投与後 1, 3 週間の分析を全て同一のラットで行ってしまうと投与間隔である 2 週間では体毛が完全に生えてこず、分析不能になってしまう危険性が考えられた。よって、投与後 1, 3 週間の分析はそれぞれ別のラットを用いた。さらに、投与した金製剤が体毛のどの部位に蓄積しているかを調べるために、腹部と背部に分けて体毛を採取して分析に供した。

B-6-6: ラットへの金製剤投与方法及び採毛方法 (投与部位による比較)

投与後 1 週間後の体毛を腹部と背部に分けて専用のシェーバーで刈り取り、採取した体毛を分析に供した。投与後 1 週間で体毛を採取する必要があったため、投与前に体毛を刈り取り、ブランク試料として用いることはしていない。

B-6-7: ラットへの金製剤の連続投与

3 週齢のラットに金チオリンゴ酸ナトリウムを 10 mg/kg の投与量で 6 日間連続で腹腔内投与した。前項までは一回のみの投与であったが、連続投与により体毛蓄積度にどのような違いがでるのかを考察した。投与完了から 1 週間後の体毛を専用のシェーバーで刈り取り、採取した体毛を分析に供した。

B-6-8: ラットへの金製剤投与量と体毛濃度の関係

3 週齢のラット (Wistar 系、♀) に金チオリンゴ酸ナトリウムを腹腔内投与した。投与量は前項までは 40 mg/kg としていたが、本項では 10 mg/kg, 20 mg/kg の 2 通りとし、投与量により体毛蓄積度にどのような違いがでるのかを検討

した。投与してから1週間後の体毛を専用のシェーバーで刈り取り、採取した体毛を分析に供した。

B-7：製剤試験法の改正に関する研究

ツロブテロール製剤として、市販の13製剤を使用した。ツロブテロール定量用標準品は供与されたものを使用した。

溶出試験器として、富山産業製 NTR-8000AC を使用し、パドルオーバーディスク用のディスクは Quality Lab Accessories(USA) から購入した Part. No.APPFIVE-V35 のものを、回転シリンダーは富山産業製のものを、FDA 法におけるテフロンメッシュ付き時計皿は、ハンソンリサーチ社製のものを使用した。

ツロブテロールの放出率は逆相 HPLC または UV 測定により定量した。

B-8：医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

JP15 (第15改正日本薬局方) 記載の化学薬品のうち、本体がアミン誘導体でありその多価酸塩が JP 記載品目になっている医薬品、および、本体が有機酸誘導体などでありその多価塩基塩が JP 記載品目になっている医薬品について、構造式、化学名、組成式、分子式の不整合について調査するとともに、米国薬局方 (USP)、欧州薬局方 (EP) などの記載内容と比較検討した。

(倫理面への配慮)

動物、あるいは特定個人のヒト試料、ヒト情報は研究に使用せず、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

C-1: 局方国際調和の促進に関する研究

C-1-1: 局方国際調和のための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。また会議の間は、電話会議やメール等でのやりとりを通じて活動した。

(1)PDG 横浜会議：2009年6月7日～11日、横浜、日本

(2)PDG St. Louis 会議：2009年10月26日～29日、St. Louis, Missouri, USA

C-1-2: PDG における国際調和項目の合意年月 (日局収載予定年月)

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

- ・ Water-solid Interaction (固体-水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定)：2009.10 (2012.9. JP16 第一追補収載予定)

② 医薬品添加物

- ・ なし

(2)改定項目

① 一般試験法

- ・ なし

② 医薬品添加物

- ・ Methyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸メチル)：2009.6 (2012.9. JP16 第一追補収載予定)

(改定内容：純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)

- ・ Ethyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸エチル)：2009.6 (2012.9. JP16 第一追補収載予定)

(改定内容：純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)

- ・ Propyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸プロピル)：2009.6 (2012.9. JP16 第一追補収載予定)

(改定内容：純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)

- ・ Ethylcellulose (エチルセルロース)：2009.6 (日局に収載しない)

(3)誤記訂正

① 一般試験法

- ・ Microbial Enumeration Tests (微生物限度試験法:生菌数試験): 2009.6(2011.3. JP16 (収載予定) (訂正内容: 菌名の変更)
 - ・ Sterility (無菌試験法): 2009.6 (2011.3. JP16 収載予定) (訂正内容: 菌名の変更)
 - ・ Bulk and Tapped Density (かさ密度及びタップ密度測定法): 2009.6 (2011.3. JP16 収載予定) (訂正内容: ①装置 2; 寸法の変更 ②装置 3; 試験条件の追加 ③記号の変更)
 - ・ Bacterial Endotoxins Test (エンドトキシン試験法): 2009.10 (2011.3. JP16 収載予定) (訂正内容: ①LAL 試薬の認証要件を削除 ②LAL 試薬の区分 ③EP の Local requirements)
 - ・ Capillary Electrophoresis (キャピラリー電気泳動法): 2009.10 (変更なし) (訂正内容: 記号の変更)
- ② 医薬品添加物
- ・ Polysorbate 80 (ポリソルベート 80): 2009.10 (2012.9. JP16 第一追補収載予定) (訂正内容: 用語の変更)

(4) 国際調和した総計項目数/全項目数

- ① 一般試験法: 28 項目/35 項目
- ② 医薬品添加物: 40 項目/62 項目

C-1-3: PDG プロセスの改善

- (1) 毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行っているが、2009 年 7 月以降は WebEx を利用した Web 会議に切り替えて実施した。
- (2) PDG 関連情報を、共通の Web site に保管して利用することに合意し、Web site の開発を進めることとした。

C-1-4: 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)

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。検討対象は Q6A で示された 11 項目の一般試験法及び新たに Q4B 評価対象とされた 5 項目の一般試験法である。そのうち、2009 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、以下に示すような状況あるいは進捗があった。Q6A 関連 11 項目のうち、Colour については、依然 PDG での調和にさえ至っていない。新たに Q4B 検討対象に拡大された 5 項目のうち 3 項目については Q4B 評価が行われた。Bacterial Endotoxins test 及び Bulk and Tapped Density については、Q4B 評価資料を作成することとされた。Q4B 評価対象についてはさらなる拡大が検討され、選定作業が開始された。さらに PDG 未調和の 5 項目について PDG へ調和を依頼しており、PDG の検討課題となっている。

(1) 調和済み項目の Q4B 評価

- ①Dissolution (溶出試験法): Q4B は、2005.8 調和文書(Rev.1)を評価し、step 4 に sign-off した(2009.10)。Rev. 2 (フロースルーセル法で脈流のない装置の使用を追加規定)の内容は、Q4B で step 4 の評価を行うために、各薬局方の正式テキストを提出することとなった(日局は 2010 年 3 月に一部改正で告示する予定)。
- ②Disintegration (崩壊試験法): Q4B は step 4 に sign-off した(2009.6)。
- ③Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法): Q4B で step 4 合意されるために、PDG は、T 及び W-bar の定義に合意できたが、2% exemption (25 mg/25%の閾値に達しない場合でも、有効成分の濃度の RSD が 2%以下であれば質量偏差試験を採用できる)は FDA の合意が得られていない。
- ④Microbiological quality (微生物限度試験法): Q4B は step 4 合意済みであるが、生菌数試験の Correction (菌名の変更)が、Q4B に伝えられた。
- ⑤Test for extractable volume of parenteral preparations (注射剤の採取容量試験法): Q4B は step 4 合意済みであるが、USP は、用時溶解して用いる注射剤に対する記載につ

いて検討を始めた。

- ⑥Test for particulate contamination: sub-visible particules (注射剤の不溶性微粒子試験法): Q4Bはstep 4合意済みであるが、JPは、微粒子試験用水の定義等を調和文書の表現にあわせるよう改正する(2011.3. JP16 掲載予定)。
- ⑦Residue on ignition/Sulphated ash (強熱残分試験法): Q4Bはstep 4合意済み。
- ⑧Sterility (無菌試験法): Q4Bに各薬局方の正式テキストを提出し、Q4Bはstep 4にsign-offした(2009.6)。
- ⑨Analytical Sieving (粒度測定法:ふるい分け法): Q4Bは、2007.5調和文書(Rev.1)を評価し、step 2にsign-offした(2009.10)。Q4Bは、評価結果をPDGに送付した。
- ⑩Tablet Friability (錠剤の摩損度試験法): Q4Bは、2004.2調和文書を評価し、step 4にsign-offした(2009.10)。
- ⑪Capillary Electrophoresis (キャピラリー電気泳動法): Q4Bは、2002.9調和文書を評価し、step 2にsign-offした(2009.10)。Q4Bは、評価結果をPDGに送付した。
- ⑫Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法): Q4Bは、2007.5調和文書を評価し、step 4にsign-offした(2009.10)。

(2) 残りの Q4B 評価対象項目

- ①Bacterial Endotoxins test (エンドトキシン試験法): PDGは、2009.10調和文書(Rev.1-Corr.1)に基づき、Q4B評価資料を作成することになった。
- ②Colour (Instrumental method) (-): EPは、Fab表色系を溶状試験(色調)に適用するStage 3 rev案を作成することになった。
- ③Bulk and Tapped Density (かさ密度及びタップ密度測定法): PDGは、2008.6調和文書(Rev.1)に基づき、Q4B評価資料を作成することになった。

(3) Q4B/PDG 間のプロセス改善

- ①Q4B/PDG間で、評価項目について正式に通信する場合、OCD (Official Communication

Document)に記入して行うことになった(2009.10)。

- ②PDGは、Q4Bが開発するIT文書管理でQ4B-PDG関連資料を保管するコンセプトを支持した。
- ③Q4Bは、評価項目のstatus表であるATT (Annex Tracking Table)を定期的に更新し、PDGに提供することになった。

(4) Q4B 評価対象の拡大

- ①Q4Bは、評価対象をさらに拡大し、これまで調和された試験項目のうち、2項目(Powder fineness、Porosimetry by Mercury Intrusion)以外の10項目から選定する作業を開始した(2009.10)。
- ②Q4Bは、これまでにまだ調和されていない試験法5項目の調和をPDGに依頼した(2009.6)。PDGは、Q4Bから提案された5項目のうち、Chromatographyを最優先の項目とし、新規調和項目への採択の可否について検討を開始することを了承した(2009.10)。

C-1-5: PDG 調和文書の改定

(1) 一般試験法

- ①Dissolution (溶出試験法): JPの改正提案(Q値の判定基準)は合意が得られず、一方USPの改正提案(basket mesh size)は採択され、USPがCPに指名された(2009.6)。
- ②Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法): USPの改正提案(2008.10.16)及びEPの改正提案(2009.5.18)は採択され、USPがCPに指名された(2009.6)。

(2) 医薬品添加物

なし

C-1-6: PDG に新規調和項目として Q4B や Tri-PEC から提案された事項への対応

(1) 一般試験法

JPは、Chromatographyを調和項目とすることに対して可否の検討を開始する前に、三薬局方の専門家がface-to-faceで協議することを提案した。その結果、まずChromatographyの相違点と論点が明確となる資料を三薬局方

それぞれが作成し、それを基に、次回 PDG 会議で、相違点を解消した試験法を起案するための専門家会議をどのように開始するかについて協議することとなった(2009.10)。

(2) 医薬品添加物

Tri-PEC から提案された新規調和候補品目リストについて、三薬局方は次の優先品目を報告した。

JP：氷酢酸、カルナウバロウ、セタノール、クエン酸ナトリウム水和物、D-ソルビトール

USP：IPEC の優先品目 (Sorbitol and Sorbitol Liquid, Xylitol, Sodium Citrate Dehydrate, Cetyl Alcohol, Acetic Acid (100%), Dextrin) に同意する。

EP：Isomalt

結論は、将来の調和品目として保留し、現在は、当面の調和品目に集中することとされた。

C-1-7: 薬局方の国際調和に関する検討事項

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

国際調和した試験法に対する質疑応答 FAQ は、三薬局方で合意すれば、各局の Web site に掲載できることとされたが、JP は、その Web site に「三薬局方で合意された FAQ である」旨を記載しないよう要請し、合意された(2009.6)。そのような Q&A は本省から通知されるものであり、Web site を見た JP ユーザーが日本にも自動的に適用されると誤解しないためである。

(2) 非調和箇所の表示

各局方テキストに、調和テキストからの non-harmonized 箇所(三薬局方で相違あり)、local requirement 箇所(一薬局方だけ記載あり)及び削除箇所を、それぞれ区別して表示することは、JP も同意した(2009.10)。ただし、削除箇所については、日局本文(法律の扱い)に記載又は表示することは困難であるが、参考情報(行政通知の扱い)には記載できることを説明し、PDG として受け入れられた(2009.10)。

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

一薬局方だけの非調和箇所(local requirement)について、調和署名ページには署名した時点での情報を記載し、その後、Local requirements を変更する場合は、新規に別の調和署名ページを Appendix 4 として設定することで合意した。EP は、この合意に基づいて、PDG Working Procedures の改正案を作成することとなった(2009.10)。

(4) 金属不純物の純度試験

USP 提案の<232>金属不純物の限度値には、各金属の許容限度値が記載されているので、PDG で調和する対象外であり、ICH の Q3 が担当する業務であるとの考えで合意した(2009.10)。ICH において、金属不純物のガイドラインを調和するため、新しいトピックとして Q3D が承認された(2009.10)。

USP 提案の<233>測定法についても、PDG での協議を継続することとなった(2009.10)。

(5) DEG 及び EG の純度試験

USP は、FDA の勧告に応じて、Glycerin 及び Propylene Glycol の品目に対して、DEG (Diethylene Glycol) 及び EG (Ethylene Glycol) の試験を設定することを提案した(2009.6 及び 2009.10)。

JP は、意図的に混入されるものを特定して試験することは薬局方の趣旨ではなく、意図的な混入に対する対応は、薬事法上の課題であり、GMP を含めた行政措置で対応するのが適切であるとの最終判断を伝えた(2009.10)。

結論として、DEG 及び EG 試験は非調和項目とし、Glycerin 及び Propylene Glycol の調和を進めることとされた(2009.10)。

(6) オブザーバー追加(中国薬局方)提案への対応

PDG のオブザーバーとして中国薬局方を加える USP 提案は、EP 及び JP に同意されなかった。PDG は、現在の課題解決を優先することとなった。

(7) 容器の定義

JP は、容器の定義が三薬局方で異なることを説明し、非調和項目とするか、要件を global

style で記載し、各局方が該当する容器を規定するか選択することを提案した。EP は、貯法は non-mandatory であるので、非調和項目とすることを提案し、合意された。

C-2：化学合成医薬品等の各条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いない。

そこで、昨年度は、試験結果の信頼性確保のための指針について検討を行い、検討の成果を日局15第2追補に新しく収載された参考情報「システム適合性」に反映することにより、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。今年度は、分析法バリデーションの具体的な評価方法、特に分析法バリデーションで得られた推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないとの声が聞かれる“真度と精度”の評価方法に関して検討した。

C-2-1：分析法バリデーションの基本的手順

C-2-1-1. 均一と見なされる試料の準備

① 分析法バリデーションでは、分析過程から発生する誤差の評価のみを行う。そのため、分析法バリデーションは、均一な試料を必要量用意することから始まる。

溶液および原薬は、均一な試料と考えられる。製剤の分析法では、製剤の構成成分または製剤を均一になるまで混和してもよい。

1個1個の製剤を用いることは、ロット内のバラツキを分析法の評価に持ち込むことになるので、絶対に避けるべきである。承認申請資料を見ていると、未だに固形製剤をそのまま分析法バリデーションに用いたケースが見られる。

② 分析法バリデーションは、実際に分析が実施さ

れる状態での分析法の性能を評価するのが目的であるので、できる限りマトリックスが存在する状態（実試料）で検討を行う。

マトリックスによる目的成分の吸着効果、あるいは閉じ込め効果（繊維やプラスチックのように、構造を有するマトリックスの場合など）が認められることがある。このため、単に標準液を用いて回収実験を行うことは適切とは言えない。また、ブランク試料に標準液を添加して回収実験を行う場合にも、上記の効果の影響がないかどうかを確認しておく必要がある。

C-2-1-2. 分析法は独立して繰り返す

分析法バリデーションの基本は分析を独立して繰り返すことにある。独立して分析を繰り返すことは、前の分析結果が次の分析結果に影響を及ぼさないように、分析法の手順の一番初めから繰り返すことを意味する。

C-2-1-3. 評価が必要な分析能パラメータ、例えば、真度と精度を1つの実験計画に基づいて同時に評価することが望ましい

分析法のバリデーションは、製品の品質試験に用いられる分析法の性能を評価するために、製品の開発段階や分析法の変更の際などに特別に行うものであるから、その点を考慮したデザインで行う必要がある。

各変動要因の影響を分離して評価することは、必ずしも要求されない。評価の条件の違いに起因する推定値のずれが分析法の妥当性を評価する際の妨げとなることもある。

C-2-1-4. 分析能パラメータの推定値から分析法の妥当性を評価する

分析法バリデーションの試験を行って得られた分析能パラメータの推定値に基づいて、分析法の妥当性について評価を行う。

① しかしながら、各パラメータの妥当性を評価する方法（あるいは、そのための基準の設定方法）が分からないとの質問が多い。特に分析法バリデーションの要である真度および精度について、その推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないという声が聞かれる。

この評価方法については、ICH-Q2A&Bにも、日局の参考情報にも示されておらず、適切な方法で行えばよいとされている。

また、これまでは分析法バリデーションをやること自体を定着させる必要があるとの考えから、承認審査においても、そうした方法により分析法の妥当性を評価した記載がなくてもよしとしてきた経緯がある。

②承認申請資料を見ていると、精度について、明確な基準なしに、ただ「小さいから良い」との評価を行っているものが多い。

これでは、どの程度小さければ良いのかあいまいで恣意的な判断が紛れ込む可能性がある。また、作用が緩和で含量規格の幅を広く設定してもよい医薬品に用いる分析法には、作用が強く含量規格の幅を狭く設定すべき医薬品に用いる分析法ほどの精度は求めなくても良いと考えられるが、ただ小さければ良いというのではそうした区別もできない。

中には必ずしも妥当と思われない独自の基準を設け、それに適合しているから良いとしている場合もある。

③真度についても、どのような場合に分析法に真度による補正を規定しなければならないかがあいまいである。

④鹿庭は2003年にその著書（医薬品の分析法バリデーション，林純薬工業（大阪）（2003））の中で、真度及び精度の推定値を用いて、生産者危険と消費者危険の両側面から分析法の妥当性を評価するアプローチを提唱している。

次項（C-2-2）に、実際の医薬品の分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値の妥当性の評価にこの鹿庭のアプローチを適用した例を示す。

分析法バリデーションを行うことは定着しつつある今、もう一步話を進めて、このように得られた真度や精度から分析法の妥当性を評価するアプローチを積極的に採用することが望まれる。

なお、あくまで一例として示すものであり、他に適切な評価方法があれば、それを用いても何ら差し支えないことは言うまでもない。

C-2-2. 真度と精度を用いた分析法の妥当性評価の

具体例

C-2-2-1. 実験計画および得られた試験データ

1濃度（100.0%）の試料について、試験日8日に試験者、装置、カラムの各変動要因をランダム化した形で割り付けた8つの試験条件（下表）で2回ずつ試験を繰り返す実験計画を立てて試験を行い、得られた試験結果から真度および精度の評価を行う。

（試験データ）

試験条件 (試験日)	試験者	装置	カラム	試験結果 (%, 対表示量)	
1	I	A	a	98.9	99.8
2	I	A	b	99.1	99.7
3	I	B	a	99.4	99.3
4	I	B	b	99.4	98.6
5	II	A	a	100.5	100.1
6	II	A	b	98.8	99.0
7	II	B	a	99.6	99.6
8	II	B	b	99.0	99.8

〔注： 試験者（I & II）、装置（A&B）、カラム（a&b）の組み合わせでできる8つの条件のすべてで試験を行って評価する完全繰り返し型枝分かれ実験計画である。〕

C-2-2-2. 一元配置分散分析結果

上記の表の試験データをExcelにアドインされた一元配置分散分析プログラムで解析した結果は下記の分散分析表の通りである：

（分散分析表）

変動要因	変動	自由度	分散
試験条件間	2.5275	7	0.361071
試験条件内	1.33	8	0.16625
合計	3.8575	15	

試験条件間の変動 $S_{RW} = 2.5275$

試験条件内の変動 $S_r = 1.33$

試験条件間の自由度 $\varphi_{RW} = J \cdot 1 = 7$

試験条件内の自由度 $\varphi_r = J(N \cdot 1) = 8$

試験条件間の分散 $V_{RW} = S_{RW} / \varphi_{RW} = 0.361071$

試験条件内の分散 $V_r = S_r / \varphi_r = 0.16625$

併行精度 $s_r = \sqrt{V_r} = \sqrt{0.16625} = 0.408$
 室内再現精度 $s_{IM} = \sqrt{V_r + (V_{RW} - V_r) / N} =$
 $\sqrt{0.16625 + (0.361071 - 0.16625) / 2} = 0.513$
 室内再現精度の自由度

$$\phi_{IM} = N^2 \times S_{IM}^4 / (V_{RW}^2 / \phi_{RW} + (N-1)^2 \times V_r^2 / \phi_r)$$

$$= 2^2 \times 0.513^4 / (0.361071^2 / 7 + 1^2 \times 0.16625^2 / 8)$$

$$= 12.55 \quad (\rightarrow \text{切り捨てて、12 とする})$$

総平均 $1590.6 / 16 = 99.4$

真度 $d = 99.4 - 100.0 = -0.6$

(100%に近い濃度範囲での分析の真度)

試験条件間の自由度 $\phi_A = \phi_{RW} = 7$

1回の試験あたりの試験条件間の分散

$$A = V_{RW} / J / N = 0.361071 / 2 / 8 = 0.0226$$

室内再現精度の95%信頼区間

$$\frac{\phi_{IM} S_{IM}^2}{\chi^2(\phi_{IM}, \alpha/2)} \leq \sigma_{IM}^2 \leq \frac{\phi_{IM} S_{IM}^2}{\chi^2(\phi_{IM}, 1 - \alpha/2)}$$

$$\frac{12 \times 0.513^2}{\chi^2(12, 0.025)} \leq \sigma_{IM}^2 \leq \frac{12 \times 0.513^2}{\chi^2(12, 0.975)}$$

$$\rightarrow 0.13532 \leq \sigma_{IM}^2 \leq 0.71711$$

$$\rightarrow 0.37 \leq \sigma_{IM} \leq 0.85$$

真度の95%信頼区間

$$d - t_{0.025(\phi_A)} \sqrt{A} \leq \delta \leq d + t_{0.025(\phi_A)} \sqrt{A}$$

$$-0.6 - t_{0.025(7)} \sqrt{0.0226} \leq \delta \leq -0.6 + t_{0.025(7)}$$

$$\sqrt{0.0226}$$

$$\rightarrow -0.96 \leq \delta \leq -0.24$$

C-2-2-3. 評価に用いるデータ

➤ 目標値

限度品質の基準： 90.0%以下および110.0%以上
 は好ましくない

消費者危険の基準： 5.0%

生産者危険の基準： 5.0%

製品の予想される品質 (20錠の平均質量)

仕込み量から予測したロットの定量値の期待
 値： $m = 100.0\%$

ばらつき (製造実績ロットのロット間のばら
 つき)： $s_p = 1.6\%$

規格値： 95.0 ~ 105.0%

➤ 真度・精度評価試験の結果

分析法の室内再現精度の推定値：

$$s_{IM} = 0.513\%$$

真度 (差で表す)： $d = -0.6\%$

C-2-2-4. 生産者危険の評価 (1) (小嶋分担研究報
 告書生産者危険の評価(1)図参照)

ロットの定量値の期待値が100.0%の製剤にこの
 分析法を適用すると、分析結果の期待値は99.4%、
 標準偏差は $sd = \sqrt{s_p^2 + s_{IM}^2} = 1.68\%$ となる。
 そこで、製剤の含量の分析結果は、平均値99.4%、
 標準偏差1.68%の正規分布をすると仮定する。

- 分析結果の期待値と規格下限値95.0%の差
 4.4%は、分析結果の標準偏差1.68%の
 2.619倍であり、規格下限値を下回って規格外
 れを起こす確率を正規分布表から求めると、
 0.44%である。
- 同様にして、分析結果の期待値と規格上限値
 105.0%の差5.6%は、分析結果の標準偏差
 1.68%の3.333倍であり、規格上限値を上回っ
 て規格外れを起こす確率を正規分布表から求
 めると、0.04%である。

以上から、この分析法を用いたときの生産者危険
 (規格に適合する品質の良いものが規格外れとさ
 れてしまう確率) は、 $0.44\% + 0.04\% = 0.48\%$ と推
 定され、生産者危険の基準である5.0%よりもかな
 り小さいことが分かる。

C-2-2-5. 生産者危険の評価 (2) (小嶋分担研究報
 告書生産者危険の評価(2)図参照)

本製剤の定量値の期待値は100.0%、含量の変動
 (s_p)は1.6%、分析法の室内再現精度の推定値 (s_{IM})
 は0.513%、規格下限値は95.0%である。製剤の含量
 が正規分布をしていると仮定すると、製剤の含量の
 95%信頼下限値は
 $100.0 - z(0.025) \times 1.6 \doteq 96.9\%$ (正規分布の上
 限確率 $z(0.025) = 1.958$) となる。この95%信頼下
 限値 (96.9%) の含量をもつ製剤に本分析法を適用し

たとき、分析誤差のために不合格になる確率を計算する。

- ・ 真度が -0.6% (回収率99.4%) のときには、96.9%の含量をもつ製剤の定量の期待値は96.3%となる。
- ・ この期待値と規格下限値95.0%の差1.3% は、本分析法の室内再現精度0.513%の2.534倍に相当し、96.9%の含量をもつ製剤に本分析法を適用したときに規格下限値95.0%以下の値を与えて規格外れとなる確率を正規分布表から求めると0.56%と見積もられる。

この値は、生産者危険の基準である 5.0%よりもかなり小さく、分析誤差のために品質の良い製品が不合格になる確率が低いことが分かる。

C-2-2-6. 消費者危険の評価 (小嶋分担研究報告書 消費者危険の評価(1)図参照)

このケースでは、真度が負の値 (-0.6%) であるので、規格の上限値の方で消費者にとって不利が生じるため、規格の上限値について考える。すなわち、上側の限度品質 (110.0%) の含量をもつ製剤に本分析法を適用したとき、分析誤差のために合格してしまう確率を計算する。

- ・ 限度品質110.0%の製品に真度 -0.6%の分析法を適用すると、分析結果の期待値は109.4%である。
- ・ 分析結果の期待値と規格上限値の差4.4% は、本分析法の室内再現精度0.513%の8.58倍に相当し、非常に大きい。

したがって、消費者危険 (限度品質のような好ましからざる品質をもつ製品が誤って試験に合格してしまう確率) は、限りなく 0 (ゼロ) に近いことになる。

C-2-2-7. 最終判定

以上の考察から、本分析法を採用しても差し支えないと明確に判定できる。

C-3 : 生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

C-3-1 バイオ後続品指針について

バイオ後続品指針では、バイオ後続品を「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」と定義し、その開発は「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」とした。すなわち、バイオ後続品は国内で既に承認を受けている先行バイオ医薬品が市販されており、独自に実施すべき試験に加えて、先行バイオ医薬品を対照としながら、品質のみならず、非臨床試験や臨床試験を通じて、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を示すことにより開発が可能であると結論している。

バイオ後続品指針の策定に当たっては、わが国でのバイオ後続品の審査に関する経験が殆ど無いことから、品質から非臨床開発、臨床開発、市販後調査を含めた包括的な指針となっている。また適用範囲としては、目的有効成分を明確に規定することが比較的容易で、かつ高度に精製され十分な品質特性解析が可能とされる組換えDNA技術応用タンパク質医薬品を取り上げている。組換えDNA技術応用タンパク質医薬品全てが開発可能かということに関しては、パブリックコメントで多くの意見が寄せられたが、開発の可能性については個別に判断すべきこととして組換えDNA応用タンパク質医薬品全てを含むとしている。ワクチンや血液凝固第Ⅷ因子のような複雑なタンパク質医薬品は、品質特性の類似性を示すことが困難であることが想定されるが、タンパク質化学の進歩は急速に進んでおり、適切な試験法が開発されてくることも十分考えられる。

参照する先行バイオ医薬品は国内で承認されているものとされているが、WHO ガイドラインや Health Canada のガイドライン案では国内市場の大きさや経済的な理由から先行バイオ医薬品の開発が行われていない製品も多く、国内未承

認の製品を参照して開発することもありえるとしている。しかし国内指針では、使用経験が無く、さらにわが国で治験が行われておらず、バイオ医薬品に対する審査の経験も無い製品に対するバイオ後続品を十分評価可能であるか不明なことなどから、現時点では認められないとしている。また、先行バイオ医薬品は新薬として承認された組換え DNA 技術応用タンパク質医薬品（バイオ医薬品）としているが、将来的な課題として市場での十分な経験を持つバイオ後続品を参照とすることが可能か検討する必要がある可能性はある。

先行バイオ医薬品の特許期間や再審査期間等を考慮すると、一般的にバイオ後続品は先行バイオ医薬品の開発から 10-15 年の科学の進歩があることから、この間の科学進歩を積極的に取り入れた安全性対策を模索し、また最新の評価手法を適用することが求められると考えられる。さらに、先行バイオ医薬品の市場での安全性や有効性に関する経験を生かし、合理的な非臨床試験や臨床試験の設定が可能であることも示している。このためには品質特性の類似性が示される必要があり、類似性がどの程度示せるかによって、必要とされる非臨床試験や臨床試験のデータも異なると想定される。

バイオ後続品の開発に当たって、先行バイオ医薬品の製法に関して添付文書や関連論文等から、使用している細胞基材や製法の部分的な情報は得られても、その情報は非常に限定的なものと想定される。後述するように、開示されているデータから細胞基材などを同一にすることが望ましいとされることはあっても、先行バイオ医薬品の収集可能な情報から製法を確立することは考えにくい。従ってバイオ後続品の開発では、通常の新規バイオ医薬品と同様に品質の一定性を担保できる製法を独自に確立する必要がある。確立した製法で製造されたバイオ後続品について新薬と同様に品質特性解析を行い、得られたデータを提出することが求められる。その上で、先行バイオ医薬品との品質特性の高い類似性を示し、さらに合理的かつ必要と考えられる同等点同質性を

非臨床試験、臨床試験をデザインし、これらの試験を総合して先行バイオ医薬品との同等性・同質性を示すことによりバイオ後続品としての開発が可能と考えられる。従って、非臨床試験や臨床試験については、一部のデータの取得は不要であるとしても、化学薬品の後発品と異なり承認申請資料としては CTD の第 3 部から 5 部までのデータの提出が求められる（山口分担研究報告書図 1 参照）。現実には、製法の確立に当たっては、先行バイオ医薬品との比較検証を行い、もし品質特性に大きな差異が認められた場合には、製法の改良を行うことも必要になると想定される。

製法と品質特性に関しては、まず新薬同様に開発を行っていくことが必要となるが、先行バイオ医薬品との品質特性の比較試験の結果、品質特性に差異が認められた場合には 2 つの選択肢が想定される。

1 つには、明らかに不均一性等に差異がある場合に、それが培養工程や精製工程等を工夫することにより品質特性のより類似した製品の開発が可能と予測される場合には、製造工程を再デザインし、目的とする先行バイオ医薬品と類似性の高い品質特性を持つバイオ後続品を得られるように製法を最適化していくことである。

一方、先行バイオ医薬品との類似性は示されているものの、有効性や安全性に悪影響がないと結論するにはデータが不足している場合には、非臨床試験や臨床試験での先行バイオ医薬品との比較試験を実施し、同等性・同質性を実証していくことも想定される。品質特性での類似性をどの程度立証できたかにより、必要となる非臨床試験や臨床試験のデータが異なってくると想定される。

先行バイオ医薬品との同等性(類似性)と実証するという意味は、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。

しかし、バイオ後続品の開発では、殆どの先行

バイオ医薬品の承認申請に関連するデータがブラックボックスのなかにあることから、手法的には様々な工夫が必要となるであろう。また、試験に用いることのできる先行バイオ医薬品の入手の可能性や試験法の限界などより、実施が困難な試験も想定される。したがって、すべての特性を比較することを求めているのではなく、合理的にアプローチ可能な範囲での比較試験を実施することが求められている。

C-3-2: バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための要件

C-3-2-1 製造方法

製造方法については、細胞バンクの樹立から培養工程に関する事項とバルクハーベストから原液・製剤の製造までに分けて考えることができる。これは製法確立から、製剤の製法までの工程で参考とすべきガイドラインの適用範囲に沿うものである(山口分担研究報告書図2参照)。

種細胞の作製からマスターセルバンクの作製、さらにワーキングセルバンクから製造工程を超えて製造された細胞(CAL)の評価、培養工程の管理に関しては、新薬と同様にICH Q5D ガイドライン(細胞の特性解析等)、Q5B ガイドライン(遺伝的安定性評価)に基づいて評価を行うことが求められ、さらに動物細胞を用いる場合のウイルス安全性評価についてはQ5A ガイドラインや生物由来原料基準に従って評価を行うことが求められる。

バイオ後続品の組換え体の樹立から培養工程開発では、参照する先行バイオ医薬品の製法に関しては限定的な情報しか得られないと想定され、宿主・ベクター系、セルバンクシステム、培養・精製工程を同一とすることは不要である。しかし、対照とした先行バイオ医薬品で用いられている生産細胞基材が明らかになっている場合には、同一の細胞基材を用いることが望ましいと考えられる。しかし、CHO 細胞や BHK 細胞を用いているといった情報が得られても、そのサブタイプまでは不明の場合が多いと想定される。従って、細胞のサブタイプまでの一致が望ましいとしているわけではない。また、細胞基材が同じであっても細胞バンクの作製法や培養方法などの差異

は、品質特性に大きく影響することが知られている。特に糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が、生産基材のみならず、挿入部位や培養条件等によっても大きく変化する場合があります、また精製方法によっても製品の糖鎖の不均一性が異なってくる可能性がある。バイオ医薬品に共通して、培養工程管理は製品の恒常性確保に重要な要素であることを念頭に置くべきである。

一方、異なる生産細胞基材を用いることを否定しているわけではないが、その場合は、糖鎖の不均一性の観点のみならず、宿主由来タンパク質や目的とする細胞基材に用いられる培養液や添加剤などに由来する工程由来不純物が異なることを前提に安全性評価を行うことが求められる。

安全性確保の観点から有効性に影響を与えない範囲でより安全な製法を模索することはむしろ推奨されると考えてよい。特に、先行バイオ医薬品や関連するバイオ医薬品に関する様々な安全情報に基づき、適切な製法をデザインしていくことは有用と考えられ、例えばウシ血清を用いた培地よりも無血清培地の開発を行うことなどが挙げられる。しかし、目的とする有効成分が糖タンパク質である場合に、血清の有無はその糖鎖の不均一性に大きな影響を与える可能性もあり、ひいては糖鎖の違いによる生物活性や体内動態の大きな差異になる可能性もあるため、品質に対する影響も十分考慮する必要がある。

培養からバルクハーベストを得るまでの工程に比べ、精製工程では時によっては参照としている先行バイオ医薬品と品質特性の類似性が高い製品を製造するための様々な工夫が必要となる場合がある。バイオ医薬品は、目的物質、目的物関連物質、目的物由来不純物、製法由来不純物から構成される。単純タンパク質医薬品を開発するケースでは、目指すべき目的物質が明確であり、精製方法を確立していく上で比較的容易に製法をデザインすることも可能と想定される(山口分担研究報告書図3参照)。一方で、目的物質が糖タンパク質医薬品のように不均一性がある場合に、先行バイオ医薬品と不均一性の類似性が高い製品を製造することは困難な場合も多いと考えられる。

C-3-2.2 品質特性解析

原薬

特性解析では、原薬を用いて ICH Q6B ガイドラインに準じて、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なデータを得る必要がある。この特性解析の結果に基づき、規格及び試験方法の設定を行うことになる。

バイオ後続品の特性解析では、新規組換えタンパク質医薬品と同等レベルのデータを取得する必要がある。実際に特性解析を行う際には、後述する先行バイオ医薬品との品質特性の類似性(同等性)評価と同時の試験を行うことが想定されるが、データは別々に提示する方が理解しやすいと考えられる。バイオ後続品指針の Q&A では、概要としてのモジュール 2. 3. S、2. 3. P、2. 3. A に原薬から製剤、その他のデータを記載し、同等性試験の結果については 2. 3. R(規制当局独自の要求事項)にまとめておくことが理解しやすい。

バイオ後続品の開発では先行バイオ医薬品の情報が開示されていないとはいえ、さまざまな公開情報が利用可能な場合も想定される。これらの情報を有効に活用することにより、先行バイオ医薬品の開発企業がその開発ステージで実施した特性解析に比べ、より合理的に試験を実施できる可能性がある。また開発初期において、すでに複数の先行バイオ医薬品が(ヒト成長ホルモンは複数の同種同効バイオ医薬品が既承認となっている)市販されている場合もある。このようなケースでは、開発初期製品と市販されているそれぞれの先行バイオ医薬品の品質特性を比較し、最も類似性の高い先行バイオ医薬品を候補品とするという戦略も想定される。

生物活性や体内動態に密接に関連する品質特性や、臨床効果に密接に関連する生物活性や、副次的な生物活性に関する情報やそれらの生物活性を測定するための試験法についても、文献情報等により公知となっている可能性もある。さらに生物活性を測定するための標準品等が利用できる場合も多い。従って、特性解析試験では、公知の情報を有効に利用することはバイオ後続品開発の迅速化に有用であろう。

製剤

製剤設計に当たっては、原則的に対照バイオ医薬品と剤形や投与経路は同一であることが必要となるが、臨床での利便性から対照バイオ医薬品と異なる剤形を選択することが可能な場合も想定される。例えば、先行バイオ医薬品が凍結乾燥製剤であったとしても、品質特性や安定性に影響を与えないことが実証された液剤での開発は、むしろ臨床現場での利便性が増す可能性もある。ただ、剤形によっては貯法が大きく異なる場合も想定され、臨床で混乱が起きる可能性も考えられるので、総合的に判断することが必要である。一方、剤形の差異がある場合に、臨床試験でのブラインド化が困難になることも想定される。

製剤設計が異なっていることもありえることから、保存条件及び有効期間が対照バイオ医薬品と同一であることは必ずしも必須条件ではないが、極端に有効期間が短い場合には臨床での誤用も考えられることから、妥当とされない場合もありえる。安全性の観点から、異なる添加剤の選択が有用な場合もある。

安定性試験では、ICH Q5C に準じて実保存条件・実時間での長期保存試験の実施が求められており、この試験結果に基づき有効期間を設定することが必要となる。ただし、新規バイオ医薬品と同様に承認申請時には、少なくとも 6 ヶ月以上の試験データを提出することでよい。

保存条件及び有効期間が対照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、安定性について対照バイオ医薬品と比較試験を必ずしも実施する必要はないと考えられる。一般的に、バイオ医薬品では、加速試験及び苛酷試験により、最終的な保存期間の推定や、想定される分解物についての有用な情報を得られることもある。従って、先行バイオ医薬品との加速試験や苛酷試験を比較して行い、分解物の生成プロファイルの比較等を同等性・同質性評価に用いるという戦略もありえるが、これは開発企業の選択肢の一つと考えてよい。

C-3-2-3 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

バイオ後続品の開発では、独自に実施する品質