

表2 オムニトロープ以外に米国で認可されているタンパク質性後続品リスト<sup>4)</sup>

有効成分	後続品	開発企業	EU	FDA
グルカゴン(遺伝子組換え)	グルカゴン	Novo Nordisk	-	1998
ヒアルロニダーゼ	アンファダーゼ	Amphastar Pharm	-	2004
ヒアルロニダーゼ	ハイダーゼ	Primapharm	-	2005
ヒトヒアルロニダーゼ(遺伝子組換え)	ハイレネックス	Halozyme Therap	-	2005
サケカルシトニン(遺伝子組換え)	フォルチカル	Upsher Smith	-	2005

a)石井博士, 山口博士(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部)からの情報提供により作成。

する理由は、米国の医薬品規制システムにおいて、バイオ後続品を承認する規制制度が不十分であることにある。米国ではバイオ医薬品は公衆保健サービス法(PHSA)と連邦食品医薬品化粧品法(FDCA)の2つによって規制されており、PHSAには簡略非臨床・臨床データにより承認するシステムはない。一方FDCAには化学合成医薬品の後発医薬品を承認する枠組みはあるものの、ケースバイケースで非臨床・臨床データを伴うバイオ後続品を承認する枠組みはない。それでも後者には他製品の非臨床・臨床試験データや公表文献等を利用して申請できる簡略申請システムがあり、上記オムニトロープもこのルートで承認された。またオムニトロープ以外にも、このルートによる既承認タンパク質性後続品もある(表2参照)。しかし、エボエチン後続品等のバイオ後続品を本格的に承認する法的ルートとしては不十分である。そこで米国議会では、PHSA下で簡略申請を可能にする改正法案が審議されてきた。しかし、先発企業と後続企業との利害の対立により法案成立には時間がかかっている。<sup>4)</sup>

このような事情も絡み、米国FDAによるバイオ後続品の本格的なガイドライン作成は遅れているが、FDAのWoodcockによる米国下院での証言<sup>5,6)</sup>あるいは後発医薬品の活用を支持する民主党政権の誕生も相俟って、今後対策が進むことが予想される。

### 3. 世界保健機関(WHO)におけるガイドライン作成

バイオ後続品活用の必要性は、先進諸国ばかりでなく発展途上の国においても叫ばれている。そこでWHOでは、2007年4月からバイオ後続品ガイドライン作成を決定し、作業が開始された。<sup>7)</sup>世界的にみると、先発バイオ製品が国内で開発されておらず入手が困難なこともあり、先発製品との比較データなしにバイオ後続品が既に承認されている国もある。したがって、欧米及び日本のように、国内の既承認先発バイオ医薬品との同等性/同質性データを必須とする方策に加え、先発バイオ医薬品の文献データ等との比較のみで可とする方策をも認める、複雑なガイドラインとなる可能性もある。

## 4 バイオ後続品の評価を考える — 化学合成医薬品後発品との比較

化学合成後発医薬品の条件は、①先発品と有効成分が同一であり、②先発品と同一用法・用量で、同一の効能・効果が期待される製剤、とまとめられる。

①については、今日では高速液体クロマトグラフィー等の分離用分析機器、及び質量分析、赤外分光、NMR等の構造解析用分析機器を用いれば、同一であることを示すことは容易である。②の点については、「薬物の作用、効果は作用部位での薬物濃度に依存する」→「作用部位に同一の有効成分が同一濃度に分布すれば効能、効果は同一であることが期待できる」ということから、我が国では「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン<sup>8)</sup>」に基づき生物学的同等性を示すことができれば、非臨床・臨床試験による有効性・安全性の確認は必要ないとさ

れている。ただし有害作用を示すレベル以上の不純物は含まれていないことを示す必要はある。このような後発医薬品の評価の基本的な考え方は、国際的にも認められているところである。そのため、具体的には化学合成医薬品の後発品を承認申請するにあたって、開発企業は①有効成分の同一性、②不純物の確認、③製剤の安定性、④製剤の生物学的同等性、さらには⑤製造の一定性確保の方法を示す資料の提出(①, ②, ⑤は規格及び試験方法あるいは製造方法に関する資料として提出する)を求められ、評価をうける。

バイオ後続品の評価も視点は同様である。しかし、医薬品成分の特性の違い、あるいは分析手法の限界等により、評価の現実には大きな違いがある。すなわち、

①有効成分<sup>9)</sup>の同一性：タンパク質性医薬品でも一次構造(アミノ酸配列)の同一性を示すことは容易であるが、高次構造の同一性の確認は分析手法の限界から困難であることが多い。また、後続品開発企業にとって、通常対照先発医薬品の原薬を手に入れることは困難であり、添加剤を含む製剤での比較が必要になり、分析の困難度は増す。さらに、N-末端やC-末端が種々に切断された有効成分を含む場合や、糖タンパク質などのように翻訳後修飾により分子多様性を示す有効成分の場合などは、同一性の定義すら困難である。そこで生物活性が重要な指標となるが、臨床効果に直結するヒト型タンパク質の生物活性の測定は必ずしも容易ではなく、またその結果にしても同一性を保証するものではない。したがって多くのバイオ後続品においては「有効成分の同一性」評価ではなく、「有効成分の類似性」の評価が目標となる。

②不純物の確認：製品(製造方法)が異なると通常不純物パターンは異なる。そこで化学合成医薬品では、通常対照先発医薬品と後発品の不純物パターンとを比較し、1)同一不純物については後発品における含量は対照先発品以下であること；2)同一不純物の含量が対照先発品以上の場合、あるいは新たな不純物が含まれている場合は、ICH 不純物ガイドライン<sup>10)</sup>に準じた基準で安全性に影響がないことを評価する。

一方多くのバイオ後続品においても、まずは対照先発医薬品との不純物パターンを比較することになる。この評価作業においては、後続品の不純物が対照先発医薬品より少なければ問題はない。しかし新たな不純物、特に有効成分由来の不純物の安全性を品質及び非臨床データから担保することは難しく、ICH 不純物ガイドラインの適用は難しい。すなわち、ヒト型タンパク質である有効成分に由来する不純物の生物作用は種特異性を示す可能性があり、げっ歯類を用いた定型的な非臨床安全性試験データは参考でしかない。したがって、安全性の最終的な確認は臨床データによるところが大きい。

③製剤の安定性：一般に化学合成医薬品では、加速試験(実保存条件より高温、高湿での試験)データがあれば実保存条件での安定性の予測が可能とされており、基本的には後発医薬品の承認申請では、加速試験データを求めている。しかし、タンパク質性医薬品では加速試験データはあくまで参考データであり、有効期間の設定には実保存時間、実保存条件の評価が必要である。

④製剤の生物学的同等性：化学合成後発品では作用部位での有効成分の濃度が同等であることより生物学的同等性を示すことができる。したがって循環血中に吸収されて作用する医薬品では、有効成分のバイオアベイラビリティの同等性を示すことをもって生物学的同等とすることができる。また、静注投与する後発品製剤は通常生物学的同等性試験は必要とされない。

一方、バイオ後続品においては、対照先発品との有効成分の同一性が明確ではない製品が多く、体内分布、代謝、排泄に違いが生じる可能性もあるため、たとえ静脈内投与製剤であっても通常は臨床薬物動態 PK の比較は必要である。さらに、生体への作用は作用部位での濃

度に加えて、生物活性にも依存するため、血中動態の同等性のみをもって生物学的に同等と判断できない場合が多い。したがって、定量的な評価が可能な有効性の代替マーカーが設定できる製剤においては、臨床薬力学 PD 試験による比較、あるいは PK/PD の比較が生物学的同等性を確認する上で重要になる。ただし、適切な代替マーカーが設定できる製剤は限られており、有効性を確認するには臨床有効性試験によらなければならないケースが多いと思われる。

- ⑤製造の一定性確保：バイオ医薬品の製造の一定性評価に関する基本原則は化学合成医薬品と違いはない。適切な規格及び試験法の設定、適切な工程管理の実施により一定性の確保を行う。しかし、製造にブラックボックスともいえる生物材料を用い、さらに有効成分は不安定なものも多く、製造の一定性の評価には独特の視点が必要である。

以上のような評価の現実から、バイオ後続品においては、品質データ、血中濃度の比較に加えて、多くのケースで非臨床、臨床試験による同等性/同質性評価が必要になると思われる。ただし、同等性/同質性を示すための試験の組み合わせと程度は、製品の特性に応じてケースバイケースに判断するのが合理的であろう。

## 5 我が国におけるバイオ後続品の開発及び規制

上記のような状況のなか、我が国においても独占的販売期間を過ぎたバイオ医薬品が次第に増えてきており、既にバイオ後続品の承認申請例もある。それに併せて、バイオ後続品ガイドラインの作成作業も進み、2009年3月に公表された(厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審発第0304007号 2009年3月4日)。以下にこのガイドラインにもりこまれている考え方をまとめる。

我が国におけるバイオ後続品評価の考え方は、基本的には欧州と同様である。すなわち、開発企業は先発バイオ医薬品と同様に独自に製造方法を確立した上で、先発製品と同等のレベルの品質特性データ、さらには既承認先発バイオ医薬品との同等性/同質性評価データを提出、承認審査を受けることが必要とされる。バイオ後続品の場合は、多くの製品において血中濃度の比較による生物学的同等性試験以外の臨床試験データが必要と予想されるので、「後発品」という総称は使用せずに、FDAと同様なニュアンスとして「バイオ後続品」を用いることとされた。<sup>13)</sup> また、医薬品の製造販売のための承認申請の取り扱い(2005年3月31日付薬食発0221015号医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」)については、新有効成分含有医薬品や後発医薬品(上記通知では「その他の医薬品」に分類)とも異なった、バイオ後続品用の区分が新たに設けられた(厚生労働省医薬食品局長通知「バイオ後続品の申請について」(薬食発第0304004号 2009年3月4日)。

バイオ後続品の承認申請においては、品質関連の資料は新有効成分含有バイオ医薬品とほぼ同等レベルのデータが必要である。加えて、通常は申請するバイオ後続品が同等・同質であると主張する対照先発バイオ医薬品との品質特性における比較データが必要となる。さらにほとんどのバイオ後続品では種類と程度の差はあるが、非臨床・臨床試験による同等性/同質性の確認が必要になる。

非臨床試験の目的は、①ヒトにおける臨床試験に先立った安全性の確認、②動物を用いた有効性面(薬理試験)、安全性面(毒性試験)での対照先発バイオ医薬品との同等性/同質性評価の2つの側面がある。いずれにせよ、バイオ後続品については有効成分に由来する薬理作用プロファイルあるいは毒性プロファイルは先発製品において得られているので、新有効成分含有医

薬品に比較すると非臨床試験の種類と程度を限定することは可能である。

臨床試験の目的は、①PK, PD, あるいはPK/PD 試験による同等性/同質性の確認, ②臨床有効性の比較, ③臨床安全性の確認, の3つがある。PK 試験による比較は同等性/同質性の確認にとって重要であるが, タンパク質性医薬品の特性を考えると, ほとんどの製品ではPK 試験までの結果では生物学的に同等とは結論できない。したがってPD あるいはPK/PD 試験による対照先発バイオ医薬品との比較が非常に重要となる。適切なPD マーカーが設定でき, PD やPK/PD 試験データによって同等性/同質性が確認できれば, 臨床試験による有効性の比較が必要とされないケースもあるだろう。PK, PD, あるいはPK/PD 試験によって同等性/同質性について結論が下せないバイオ後続品については, 臨床有効性を示すデータが必要となる。通常は対照先発バイオ医薬品との比較試験になるが, 臨床有効性試験のデザインについてはバイオ後続品の特性に応じてケースバイケースに決定すべきである。一方, 臨床安全性については, 上記PK, PD あるいはPK/PD 試験で同等・同質性が示された場合においても, 何らかの確認は必要と考えられる。臨床有効性試験を行う場合は, あわせて有害事象の種類, 及びその頻度を検討するような試験計画で差し支えない。

実施される臨床試験が限定されるバイオ後続品については, 免疫原性等を含めた安全性に関わる市販後調査は極めて重要である。また, 市販後調査期間においては, 有害事象のトレーサビリティ確保の観点からも対照先発バイオ医薬品とバイオ後続品とを, 一定の治療期間内に代替または混用することは基本的には避ける必要がある。

## 6 バイオ後続品評価の今後

バイオ後続品の開発対象は, 現在のところ成長ホルモン, エリスロポエチン, G-CSF, ヒトインスリン等に限定されている。しかしながら, 今後インターフェロン, モノクローナル抗体<sup>13)</sup>等についても開発が活発に試みられるようである。現状では有効成分の特性, 及び理化学的分析により明確にできる品質特性の限界により, 同等性/同質性を評価するためには, 非臨床・臨床データが必要なケースがほとんどといえる。しかし将来, 製造技術, 製造管理技術の革新, あるいは理化学的分析技術の進歩によって, 製品によっては, 現在の化学合成医薬品後発品と同様な基準の評価が実現する可能性もあると思われる。

### 引用文献及び注

- 1) Walsh G. *Nat. Biotechnol.*, 21, 865-870 (2003).
- 2) Walsh G. *Nat. Biotechnol.*, 24, 769-774 (2006).
- 3) <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- 4) Grabowski H. *Nature Review Drug Discovery*, 7, 479-488 (2008).
- 5) Woodcock J. Follow-on Protein Products, Statement before the Committee on Oversight and Government Reform, U. S. House of Representatives, 26 March 2007. FDA web site ([http://www.fda.gov/ola/2007/protein\\_32607.html](http://www.fda.gov/ola/2007/protein_32607.html))
- 6) Woodcock J. *et al.*, *Nature Review Drug Discovery*, 6, 437-412 (2007).
- 7) Meeting Reports : WHO Informal consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic Biological Products ([http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf))
- 8) 後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について (2006年11月24日薬食審査発第1124004号)
- 9) タンパク質性医薬品では目的物質及び目的物質関連物質をあわせてものとされる。<sup>10)</sup>
- 10) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物期限由来医薬品)の規格及び試験方法(2001年5月1日医薬審第571号)
- 11) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン(1997年6月23日薬審第539号)
- 12) 後発医薬品は「有効成分が同一」であり, 欧米では一般名(generic name)で処方箋に記載されることが多いので「ジェネリック医薬品」とも呼ばれる。バイオ後続品も「バイオジェネリック」と呼ばれることがあったが, 有効成分が同一とはいえないものが多く, 「バイオジェネリック」は不適当である。
- 13) Schneider C. K. *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 9, 985-990 (2008).

# バイオ後続品 —国内指針発出と今後の課題—

川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

〒158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1

E-mail : kawanishi@nihs.go.jp

## 1 はじめに

後発医薬品の使用促進については、医薬品に関わる我が国の施策として重要視されている。その理由としては、(1) 国家財政の赤字を解消してゆく上で、医療費の節約が重要、という国民経済的な視点、(2) 医薬品は生命、健康に直接関わる製品であるがゆえに、国民が等しく利用できる社会システムとして確立すべき、という2つの視点がある。現在ある後発医薬品のほとんどは化学合成低分子化合物が有効成分であるが、バイオ医薬品についても独占的販売期間を過ぎた製品が次々と生まれており、バイオ医薬品の後発医薬品開発の機運が高まっている。そこで、我が国においても本年の3月に、バイオ医薬品の後発医薬品(に相当する製品)の総称がバイオ後続品と定められ、バイオ後続品に関する基本的な留意事項等をまとめた「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が発出された<sup>1,2)</sup>。

バイオ医薬品の後発品に関する国際動向および諸外国の規制状況、および総称をバイオ後続品とした理由については、既に公開した文献<sup>3,4)</sup>を参照していただくとして、本稿では、上記指針の主な内容を著者の視点からまとめるとともに、今後の課題について考察したい<sup>1)</sup>。

1 本稿の内容は筆者の個人的な見解である。

## 2 バイオ後続品の指針

先に発出され上記指針に盛り込まれたバイオ後続品評価の考え方は、バイオ後続品の規制体制をいち早く進めた欧州に近いものといえる。バイオ後続品を承認申請するためには、新有効成分含有バイオ医薬品と同等レベルの品質関連のデータが必要である。即ち、開発企業はバイオ新薬と同様に独自に製造方法を確立した上で、製造方法関連情報、品質特性の解析データ、規格および試験法に関するデータが必要になる。さらに申請するバイオ後続品が同等/同質(英語の“comparable”に相当)であると主張する対照先行バイオ医薬品との同等/同質性評価データが必要となる。この同等/同質性評価は、バイオ医薬品の製法変更にあたっての同等/同質性評価ガイドライン(ICH-Q5E)<sup>5)</sup>と同様の考え方で行うことになる。ここで同等性/同質性とは「対照とする製品に対して同等/同質であると主張する製品が、品質特性において(対照とする製品と)類似性を示し、品質特性に差異がみられたとしても、製品の安全性、有効性には有害な影響がないこと」を意味する。ただし、通常先発製品の開発企業は製品開発の過程で多くの品質関連情報、さらに有効性、安全性を明らかにするための非臨床、臨床試験情報、加えて臨床現場での使用経験情報等を得ている。したがって、製法変更の際にもこれらの情報を活用することによって、非臨床・臨床試験を繰り返さずとも、品質試験のみで製法変更前後の同等/同質性を確認できるケースが少なくない。また品質試験のみでは結論が下せずに非臨床・臨床試験を実施するケースでも、血中動態の比較程度の小規模の臨床試験で同等/同質性を

示すことが可能な場合がほとんどである。一方、バイオ後続品においては、先発企業の協力が得られるケースを除いて、対照とする先行製品に関する開発情報は公開情報のみである。加えて、品質を比較する上で有効な原薬の比較試験は、原薬の入手が困難なことから、実施は困難である。したがって、バイオ後続品の同等/同質性評価の現実として、ほとんどのケースは非臨床・臨床試験による比較データに頼らざるを得ないと思われる。

バイオ後続品の非臨床試験の主な目的は以下の2点にあるだろう。その第一はヒトにおける臨床試験に先立った安全性の確認、第二は動物を用いた有効性面（薬理試験）、安全性面（毒性試験）での対照先行バイオ医薬品との同等性/同質性評価である。ただし、目的物質<sup>2</sup>（≒有効成分）に由来する薬理作用プロファイルあるいは毒性プロファイルは先発製品の公開情報から相当程度得られると考えられるので、新有効成分含有医薬品に比較すると非臨床試験の種類と程度を限定することは可能と思われる。

バイオ後続品の臨床試験の主な目的は以下の3点：(1) 薬物動態 (PK) 試験, 薬力学 (PD) 試験, あるいは PK/PD 試験による同等/同質性の確認；(2) 臨床有効性の比較；(3) 臨床安全性の確認 にまとめられる。PK 試験による比較は同等/同質性の確認にとって重要であるが、タンパク質性医薬品の特性を考えると、PK 試験の結果のみでは生物学的に同等と結論できるケースは少ないと考えられる。したがって PD あるいは PK/PD 試験による対照先行バイオ医薬品との比較が非常に重要となる。適切な PD マーカーが設定可能であり、PD や PK/PD 試験データによって同等/同質性が確認できれば、臨床試験による有効性の比較が必要とされないケースもあるだろう。しかし PK, PD, あるいは PK/PD 試験によって同等/同質性について結論が下せないバイオ後続品については、臨床有効性を示すデータが必要となる。この試験は通常は対照先行バイオ医薬品との比較が目的であるが、臨床有効性試験のデザインはバイオ後続品の

特性に応じてケースバイケースに決定することとなる。一方、上記 PK, PD あるいは PK/PD 試験で同等/同質性が示された場合においても、必要に応じて安全性の確認のための臨床試験の実施を検討する必要がある。

実施される臨床試験が限定されるバイオ後続品については、免疫原性等を含めた安全性に関わる市販後調査は極めて重要である。

### 3 バイオ後続品開発における課題

以上のようにバイオ後続品は、タンパク質性医薬品の特性ゆえに、後発医薬品の開発のように非臨床・臨床試験を大幅にカットすることにより開発コストを大きく下げることが困難な状況にある。実際、このような規制体制をいち早く実施している欧州の指針については、「バイオ後続品としての開発メリットは大きくない」との批判がある<sup>6)</sup>。これらの批判との関連から、我が国のバイオ後続品指針後に予想される問題、および課題を以下に考察してみたい。

(その1) バイオ後続品の安全性の担保：「臨床上の安全性、特に免疫原性等に関する的確な安全性予測法が確立していないタンパク質性医薬品について、臨床試験を省略するような開発手法が許されるのか？」という問題はバイオ後続品のもっとも大きな問題であろう。タンパク質性医薬品については、免疫原性等によって希に生じる有害作用は、例え通常の規模の臨床試験を実施しても市販後の発生を臨床試験段階で予測することは困難、と考えられるが、個別の製品についてどの程度の確認を行うことが妥当であるかについては、ケースバイケースの判断が必要であろう。この点については、バイオ後続品にとどまらず、タンパク質性医薬品の免疫原性予測手法の開発が強く望まれるところである。

(その2) バイオ後続品の適用疾患：このたびの指針では、「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

<sup>2</sup> 「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ついて」医薬審発第 571 号（平成 13 年 5 月 1 日）の用語集を参照

とが可能となる場合もある」となっている。この表現は現状では妥当と考えられるものの、個別の疾患における治療薬の作用メカニズムの異同について統一見解を得ることは困難な場合も少なくない。したがって個々のケースでは様々な議論をよぶことが予想される。

(その3) バイオ後続品の後続品：化学合成医薬品については、後発医薬品が現れ、その後先発品の販売が取りやめられる製品も少なくない。化学合成医薬品の場合有効成分の同一性の証明は容易であり、かつ生物学的同等性試験が的確に行われ、対照薬との同等性が認められれば、後発医薬品に対して同等な後発医薬品の開発は容認されよう。一方、目的物質に分子多様性が認められるような先発品に対するバイオ後続品については、先発品が販売を取りやめた場合など、どのように判断すべきか？ バイオ後続品の後続品の開発は認めるべきか？ 筆者は将来的には認められるケースもあると考える。ただし、当面は先発医薬品を対照とした開発に限定すべきであろう。

(その4) バイオ後続品開発における同等/同質性評価における臨床マーカー：バイオ後続品の適用対照である疾患の臨床エンドポイントに直結する評価マーカーが特定されていれば、バイオ後続品の臨床有効性の同等/同質性評価は容易になる。特に短期な評価が可能な評価マーカーがあれば、臨床有効性試験によらずとも、PK/PD 試験で同等/同質性を示すことが可能である。新薬の臨床有効性、安全性評価と同様に、的確な評価マーカーの発見と体系化はバイオ後続品開発を容易にする基礎的研究として、もっとも重要なテーマの一つと考えられる。バイオ後続品の場合、当面は開発対照とされる先発製品は限定されるので、これらの対象疾患の評価マーカー研究を推進することによって、その開発を促進することは可能であろう。

(その5) タンパク質性医薬品に関する構造と活性の相関情報の蓄積：タンパク質性医薬品の場合、目的物質関連物質あるいは目的物質由来不純物のヒトにおける安全性、有効性への影響を、動物実験から予測することは困難である。したがって、目的物質関連の情報として、これらの物質に関する情報の蓄積、整理は後続品の開発の上で重要なデータベースになりうる。さらに、先発医

薬品の目的物質は、通常生体内因性物質に限りなく近い物質として開発されたケースがほとんどであり、その構造と活性との関係の情報の蓄積は、バイオ後続品の開発情報として極めて重要である。近い将来開発が図られると予想される抗体医薬のバイオ後続品の場合などは、バイオテクノロジーを利用して製造されるIgGに関する構造と作用に関する情報の蓄積が、極めて重要になると予想される<sup>7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局長通知「バイオ後続品の承認申請について」(薬食発第 0304004 号 平成 21 年 3 月 4 日)
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審発第 0304007 号 平成 21 年 3 月 4 日)
- 3) 川西 徹, 医薬ジャーナル 45, 75-79 (2009)
- 4) 川西 徹, ファルマシア 45, 553-558 (2009)
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について」(薬食審査発第 0426001 号 平成 17 年 4 月 26 日)
- 6) Bethan Hughes, *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 181 (2009)
- 7) Christian K Schneider et al., *Nature Biotech.*, 26, 985-990 (2009)

## 最近の日局における生物薬品各条及び 生物薬品関連試験法の改正について\*2

早川 堯 夫\*1

本稿では、最近の日局における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について述べます。

最近の日局改正について、既に告示されたものと今後告示予定のスケジュールを Table 1 に示します。

生物薬品各条及び生物薬品関連試験法を審議している生物薬品委員会は 15 名の委員から構成されています。Table 2 に平成 21 年 8 月 25 日現在の生物薬品委員会開催実績を示します。平成 18 年度は 5 回、平成 19 年度は 4 回、平成 20 年度は 4 回、平成 21 年度は 3 回開催し、1 回の開催当たりの審議時間は 3 時間あまり、延べ 50 時間以上審議を行ってきました。

### 1. 第十五改正第一追補及び平成 20 年 7 月の 部分改正の概要

第十五改正第一追補<sup>1)</sup>では、注射用テセロイキン（遺伝子組換え）、プロタミン硫酸塩、プロタミン硫酸塩注射液の 3 品目を改正し、平成 20 年 7 月の部分改正では、ヘパリンナトリウムを改正しています。

ヘパリンナトリウムの部分改正は、アメリカを中心として異物混入ヘパリンにより有害事象が多発したことを受けて、緊急対応として、過硫酸コンドロイチン硫酸（OSCS）限度試験を規定したものです。

#### 1.1 ヘパリンナトリウム改正の経緯

2007 年 11 月にアメリカ等でヘパリンナトリウム投与によるアナフィラキシーが頻発し、死者が 200 名以上出た問題について、2008 年 3 月に FDA が原因物質として OSCS を発表しました。これを受けて 2008 年 7 月に日局を一部改正し、OSCS の限度試験を設定しました。

更に 2010 年 1 月には、後述する確認試験及び純度試験の改正を行う予定としています（2010 年 3 月現在まだ改正されていない）。

#### 1.2 OSCS 限度試験

ヘパリンナトリウム及び OSCS の混入ヘパリンナトリウムの <sup>1</sup>H-NMR スペクトルを Fig. 1 に示します。もしヘパリンナトリウムの中に OSCS が混入しているとなれば、2.18 付近に OSCS の *N*-アセチル基由来のピークが他のピークと重ならず、特異的に検出されます。これを利用して OSCS の混在許容量を規定しています。

### 2. 第十五改正第二追補の概要

第十五改正第二追補<sup>2)</sup>では、生物薬品各条の新規収載がカルシトニン（サケ）、精製ヒアルロン酸ナトリウム及びヘパリンカルシウムの 3 品目、改正がヒト下垂体性腺刺激ホルモン、バソプレシン注射液、プロタミン硫酸塩注射液、ヘパリンナトリウムの 4 品目です。生物薬品関連試験法としては、一般試験法の新規収載がたん白質のアミノ酸分析法、参考情報の改正が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に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験です。

#### 2.1 新規収載：カルシトニン（サケ）(Table 3)

基原に記載されていますように、本品は、合成された 32 個のアミノ酸残基からなるポリペプチドで、血中カルシウム濃度低下作用を有するホルモンです。

規格項目は、性状、確認試験、吸光度、旋光度、構成アミノ酸、ペプチド含量、純度試験、水分及び定量法と

\*1 近畿大学薬学総合研究所 大阪府東大阪市小若江 3-4-1 (〒577-8502)

\*2 当協会主催の第 3 回日本薬局方に関する説明会（平成 21 年 8 月 26 日：東京、9 月 1 日：大阪）における講演による。



Table 1 最近の日局改正について

・ 第十五改正：平成 18 年 3 月告示
・ 同第一追補：平成 19 年 9 月告示
・ 部分改正：平成 20 年 7 月告示
・ 同第二追補：平成 21 年 9 月告示
・ 部分改正：平成 22 年 1 月告示予定
・ 第十六改正：平成 23 年 3 月告示予定

Table 2 生物薬品委員会 審議状況

委員数：15 名（平成 21 年 8 月 25 日現在）
委員会開催実績：
平成 18 年度 第 1 回～第 5 回（5 回）
平成 19 年度 第 6 回～第 9 回（4 回）
平成 20 年度 第 10 回～第 13 回（4 回）
平成 21 年度 第 14 回～第 16 回（3 回）

Table 3 新規収載：カルシトニン（サケ）

局外規からの移行された品目  
 基原：本品は、合成された 32 個のアミノ酸残基からなるポリペプチドである。本品は、ホルモンで血中カルシウム濃度低下作用を有する。

規格項目

- ・ 性状
- ・ 確認試験：紫外吸収スペクトル
- ・ 吸光度
- ・ 旋光度
- ・ 構成アミノ酸
- ・ ペプチド含量：80.0%以上
- ・ 純度試験：酢酸 7.0%以下，類縁物質 3%以下
- ・ 水分：電量滴定法，10.0%以下
- ・ 定量法：バイオアッセイ

EP, USP は液体クロマトグラフィーによる定量法を採用しているが、標準品の供給が困難なためバイオアッセイとした。

なっています。

EP 及び USP では、本品の定量法に液体クロマトグラフィーを採用していますが、日局では標準品の供給が困難なためバイオアッセイを採用しています。

本品は、日本薬局方外医薬品規格（局外規）から移行された品目です。Table 4 に局外規からの主な変更点を示します。

名称は「サケカルシトニン（合成）」から「カルシトニン（サケ）」に、性状は「水に極めて溶けやすい」から「水に溶けやすい」に、紫外吸収スペクトルを用いた確認試験は吸収極大の記載から参照スペクトルとの比較に変更しています。

構成アミノ酸については、溶解液を変更し、アミノ酸

分析の試験条件の詳細を記載することになっています。

酢酸に関する純度試験については、局外規ではガスクロマトグラフィーで測定していましたが、日局では国際調和の観点から EP で採用されている液体クロマトグラフィーが提案され、採用されています。ただし、EP とは試料を溶解する溶媒と含量規格が異なっています。

溶媒の違いは、試料を溶解するのに日局は水、EP は移動相 A（リン酸緩衝液 pH 3.0）：B（メタノール）=95：5 を用いるというところです。

酢酸の規格については、日局は 7.0%以下、EP は 4.0～15.0%と幅記載になっている点で異なっています。日本では局外規の時も 7.0%以下でした。パブコメの際に、

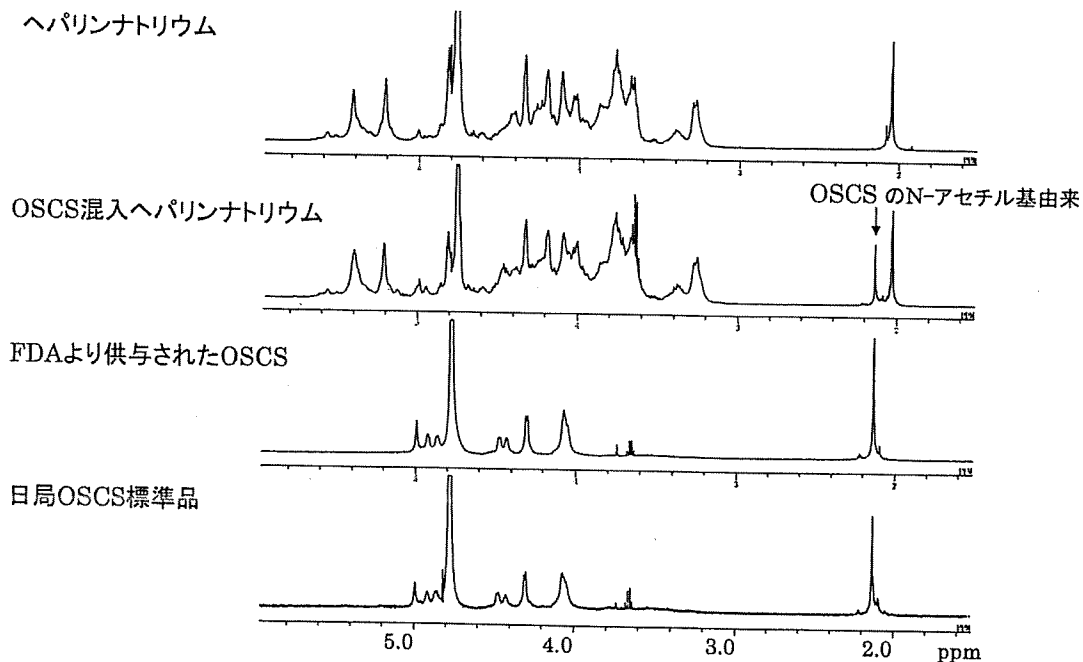


Fig. 1 ヘパリンナトリウム及びOSCS混入ヘパリンナトリウムの<sup>1</sup>H-NMR

Table 4 カルシトニン(サケ)：局外規からの主な変更点

項目	局外規	日局
名称	サケカルシトニン(合成)	カルシトニン(サケ)
性状	水に極めて溶けやすい	水に溶けやすい
確認試験 紫外吸収スペクトル 構成アミノ酸	吸収極大の記載	参照スペクトルとの比較
純度試験(酢酸)	ガスクロマトグラフィー	液体クロマトグラフィー EP との国際調和(但し溶媒, 含量規格は EP とは異なる)
水分	容量滴定法(直接滴定) 通例水分を 5~50mg を含む試料に適用	電量滴定法 水分含量(2mg 以下)を考慮し、より適切な方法に変更
定量法		「エーテル麻醉下」を削除 苦痛を与えない方法に変更

酢酸含量を EP に統一して欲しいとの意見がありました。市販製品の多くが酢酸 3% 台ということで、下限が EP の規格をはずれたところにありますので、わが国の現状を反映した規定になっています。

水分については、サンプルの水分含量を考慮し、従来の容量滴定法からより適切な方法である電量滴定法に変更しました。

定量法は、シロネズミに投与後 1 時間の血清カルシウム量を測定する方法で、カルシトニンの骨吸収抑制に伴う血清カルシウム低下作用を利用しています。なお、局外規ではエーテル麻醉下となっていたが、麻醉をエーテル麻醉に限定する必要はなく、またエーテル麻醉では覚醒することがあるため苦痛を与える可能性があるとの指摘がありました。そこで、「エーテル麻醉下」を削除し、苦痛を与えない方法を選択することとしました。

## 2.2 精製ヒアルロン酸ナトリウム Q&A

新規収載にあたってのポイントを Q&A 方式で解説します。

質問 1 名称変更の理由は？

回答 1 日局に収載予定の「精製ヒアルロン酸ナトリウム」には注射剤と点眼剤が予定されています。当然それらは日局各条の規格に適合する必要があります。これを外用剤の添加剤として使用されているヒアルロン酸ナトリウムと区別するため、各条日本名に「精製」を付けて、「精製ヒアルロン酸ナトリウム」としました。

質問 2 基原の平均分子量について、収載理由は？

回答 2 市場の流通実態を考慮しますと、平均分子量で 2 つのグループに分けられ、それらを反映した規定が

必要と考えられましたので収載することとしました。日局では本品が本試験法で規定されているいずれかの平均分子量の規格に適合することを求めています。平均分子量を換算する計算式について、科学的に最適ではないのご指摘を受けましたが、科学技術の進歩に伴う測定法の改正は今後の検討課題とすることとし、現段階では本試験内容が妥当と判断して設定しました。

平均分子量そのものを真に表現できることが最もよいわけですが、「こういう試験法でこういう操作法でやるときに、こういう規格に適合する」という規定の仕方でも consistency があることも、品質コントロールの一つのあり方であり、現段階ではそのような見方をして平均分子量の規定をしているとご理解をお願いします。

質問 3 pH の試験条件の変更及び削除の要望について、

回答 3 本品は粘性が高く、容易に溶解することはできないのご指摘がありました。濃度を下げてまで pH を設定する意義は低いものと判断し、削除しました。

質問 4 現在の承認規格に一致させてほしい。

回答 4 承認審査時の規格は、個々の製品について開発時の数少ないロットでの結果から設定されていますが、日局原案審議に当たっては、承認後日本国内に流通している製品の実測値をもとに設定しています。したがって、日局の規格値は必ずしも承認規格に一致するものではありません。

質問 5 EP の規格及び試験方法と一致させてほしい

回答 5 日局原案審議に当たっては、海外の薬局方も参考としていますが、日本で流通している製品の品質を

考慮し、主として国内流通製品の規格及び試験方法、実測値等をもとに設定しています。したがって、必ずしもEP等の海外薬局方の規格及び試験方法に一致するものではありません。

質問 6 純度試験(7) 溶血性連鎖球菌及び(8) 溶血性の項目は必要ないのでは？

回答 6 基原がニワトリの鶏冠(トサカ)の場合と微生物由来の場合があります。微生物由来の場合、混入の可能性を完全否定できないことから、安全上、管理すべき事項であるとの判断に基づき、設定しました。

質問 7 エンドトキシンの項を削除した理由は？

回答 7 日本薬局方では、エンドトキシンは原薬ではなく製剤で規定することを基本としていますので、項目を設定しません。原薬についても厳重に管理する必要があると思いますが、各社の責任において管理をお願いします。

質問 8 抗原性の項目が削除された理由は？

回答 8 抗原性は過去の実績を考慮し、また動物福祉の観点から設定しないこととしました。

質問 9 微生物限度試験において、精製ヒアルロン酸ナトリウムを1g使用することはメンブランフィルターの目詰まりを起こす等、困難であるので、使用量を0.1gとして欲しい。

回答 9 「1g当たり」であり、使用量を1gと規定したものではありません。

### 2.3 たん白質のアミノ酸分析法

参考情報の「アミノ酸分析法」を一般試験法化し、新規試験法として「たん白質のアミノ酸分析法」を規定しました。これに伴っていくつかの試薬も「生化学用又はアミノ酸分析用に製造したもの」として新たに規定しました。

国際調和文書である参考情報をどのように一般試験法化するかが議論のポイントでしたが、アミノ酸分析法の場合、一般試験法と参考情報に単純に切り分けることは困難であったことから、試験法の原理・原則の部分を抜粋して一般試験法を作成し、参考情報はそのまま残すこととしました。このため、一般試験法の名称は「たん白質のアミノ酸分析法」とし、参考情報「アミノ酸分析法」と区別しました。USPも調和文書と別の文書の二つとなっています。

国際調和文書は、科学的な原理・原則について認識を

共有することは当然の前提ですが、フォーマット的には必ずしも日本薬局方における一般試験法に配慮して作ったものではありません。ちなみにアミノ酸分析法の国際調和文書は、原理・原則とともに解説、説明等が多く掲載され、日局の一般試験法の書き振りとは異なっています。「たん白質のアミノ酸分析法」は国際調和文書を参考情報とし、それを一般試験法化した一つモデルケースと思います。

参考情報には他にも国際調和された生物薬品関連の分析法が記載されていますが、これらを一般試験法化するには必要に応じて同様の方法によると思います。一般試験法化により、各条の記載も、試験法名や試験法番号等を記載するなどの変更があります。なお、医薬品各条における試験法の表記方法については、17局原案作成要領に盛り込む予定となっています。

一般試験法「たん白質のアミノ酸分析法」の1.たん白質及びペプチドの加水分解には、方法1から方法11までであり、また2.アミノ酸分析方法には、方法1から方法7まであります。本文中、もしくは試験条件にこれらの方法番号を記載することで簡略化を行います。

医薬品各条で本試験法を用いる場合については、委員会で議論されていませんが、案としては加水分解と分析方法の項立てとすれば、方法番号を記載することができると考えます。「加水分解 方法1による。」と冒頭に記載し、その後にはこれまでと同様の記載を行い、最後は「試料溶液及び標準溶液とする。」となります。分析方法についても、同様に項を立て、「分析方法 試料溶液及び標準溶液〇μLずつを正確にとり、次の条件でたん白質のアミノ酸分析法<2.04>方法1により試験を行うとき、…」と続き、その後には試験条件やシステム適合性が続きます。

ただし、以前委員会で議論になりましたように、アミノ酸分析ではほとんど全自動の装置を使用しますので、試験条件やシステム適合性も装置メーカーによって異なり、一律に規定することは困難と思われます。試験条件やシステム適合性をどこまで規定するのは、今後の問題として残っています。

### 2.4 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に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験 (Table 5)

マイコプラズマは無細胞壁の原核生物で、人工培地に生育可能な最小の微生物であり、培養細胞を高頻度に汚染します。本試験法の適用対象は、現在は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に用いる細胞基材としていますが、今後再生医療において数多く

Table 5 20. 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に用いる細胞基  
材に対するマイコプラズマ否定試験

マイコプラズマ：無細胞壁の原核生物で、人工培地に生育可能な最小の微生物であり、培養細胞を高頻度に汚染
適用対象：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に用いる細胞基材
試験法：A. 培養法 マイコプラズマを人工培地で培養・増殖させて検出 B. 指標細胞を用いた DNA 染色法 マイコプラズマを指標細胞で増殖後、DNA 染色によりマイコプラズマ DNA を検出 C. ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による検出法 マイコプラズマ DNA を特異的プライマーを用いて PCR 検出

の細胞由来製品が作られる際に有効に使えるものと思  
います。

試験法は、培養法、指標細胞を用いた DNA 染色法及  
びポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による検出法の三つの  
方法が記載されております。

本試験法は 10 年前の第十三改正日本薬局方第二追補  
に参考情報として初めて収載され、第十五改正日本薬局  
方第二追補で初めての改正となります。

主な改正点は、培養法の培養条件及び指標菌株と接種  
量の表示単位です。

培養法の培養条件は、欧米との国際調和を考慮して改  
正するものです。従来、カンテン平板培地、液体培地と  
も好気性及び嫌気性で半数ずつ培養していたものを、改  
正案ではカンテン平板培地は微好気的条件、すなわち 5  
~10%の炭酸ガスを含む窒素ガス中のみとし、液体培地  
は気相の条件記載を削除しました。

指標菌株と接種単位については、従来の問題点として、  
DNA 染色法で陽性対象として例示されていた指標菌は  
コロニーを形成せずに接種が困難であること、また 100  
CFU 以下の接種では陽性反応が認められないことなど  
が指摘されていました。

この問題点を勘案し、より適切に対応できるようにす  
るため、まず、指標菌株を従来の菌株名から ATCC コー  
ド番号 (具体的には、*M. hyorhinitis* DBS1050 及び *M.*  
*orale* CH19299 をそれぞれ ATCC29052 及び ATCC17981)  
に変更しました。これは、従来の呼称では菌株名が同  
じでも保存所や保存条件が異なることにより試験への不  
適切性が起こる可能性があるため、ATCC コード番号  
で表示することで、より適切な菌株を入手できるように  
との意図からです。EP でも同様の表示としています。  
更に、指標菌の接種量の表示単位として従来の CFU (コ  
ロニー形成単位) に加えて、コロニーを形成しない場合  
に対応するための CCU (色調変化単位) を併記しまし

た。

併せて、DNA 染色法の指標菌の例にコロニーを形成  
しやすい菌株 (*M. hyorhinitis* BTS7) を追加しました。

更にコロニーを形成せず、接種が困難あるいは陽性反  
応が認められないものの中には、継代数を重ねると培地  
に順化して細胞に接種ができなくなるものもありますの  
で、改正案では「継代数の低いものを使用する」と明記  
しました。なお、EP では 15 継代以下の規定となってい  
ます。

### 3. 平成 22 年 1 月告示予定の部分改正

平成 21 年 8 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会日本  
薬局方部会です承された部分改正です。

#### 3.1 ヘパリンナトリウム (Table 6)

従来、ヘパリンナトリウムは各条の中で主として活性  
のみを規定していましたが、同じような活性を持つ異物  
を混入してヘパリンに替えたためにヘパリンの事件が発  
生しました。

この事件から、生物活性のみではなく、理化学的な面  
からもヘパリンナトリウムの本質をとらえ、コントロー  
ルすべきとの考えとなりました。その一環として、ま  
ずヘパリンであることを理化学的に確認するために、弱  
陰イオン交換樹脂の HPLC (WAX-HPLC) でクロマトグ  
ラフィーを行い、ヘパリンナトリウム標準品と保持時間  
が一致することをみるという確認試験を設定しました。

純度試験は、過硫酸化コンドロイチン硫酸 (OSCS)  
の項に関して、まだ危機管理措置を続ける必要があると  
の判断から、<sup>1</sup>H-NMR を使った従来の方法を更に感度を  
高めた方法に変更されています。

一方、後述するように、将来の品質管理の方向性を示  
すために類縁物質の項を設けて、WAX-HPLC でヘパリ

Table 6 ヘパリンナトリウム 確認試験&純度試験改正

項目	15局	一部改正 (平成20年7月1日)	一部改正案(部会段階)
確認試験			WAX-HPLC：ヘパリンナトリウム標準品と溶出時間が一致する
純度試験	(1) 溶状	無色～淡黄色澄明	
	(2) バリウム	混濁しない	
	(3) 総窒素	3.0%以下	
	(4) たんぱく質	10mg/mLにトリクロロ酢酸添加し白濁を生じない	
	(5) 過硫酸化コンドロイチン硫酸		<sup>1</sup> H-NMR：OSCSのN-アセチル基に由来するシグナルを認めない
	(6) 類縁物質		WAX-HPLC：ヘパリンピーク以降の溶出時間にピークを認めない
	(7) ガラクトサミン		ガラクトサミン

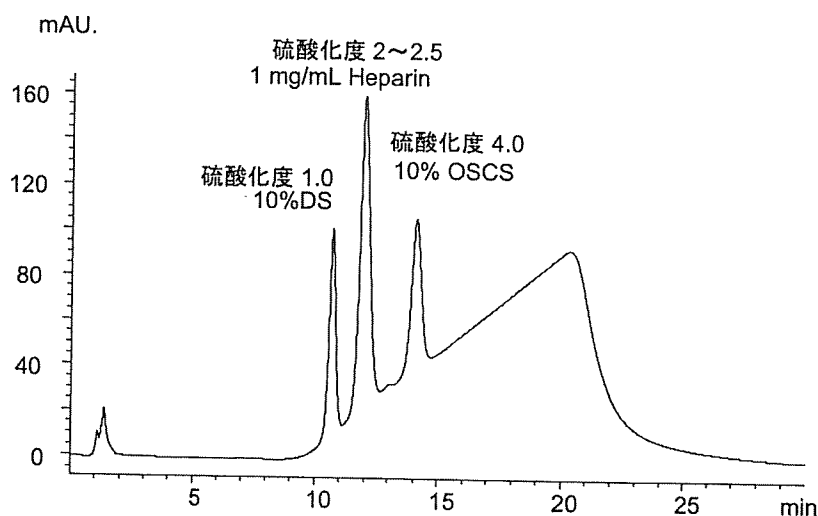


Fig. 2 確認試験用 WAX-HPLC による DS, ヘパリン及び OSCS の分離

ン以降に硫酸化度の高い多糖類の溶出ピークを認めないとの規定も設けました。

また、ガラクトサミンを純度試験に設定しています。もともとヘパリンはアミノ糖であるグルコサミンをベースにするものです。一方、問題となった過硫酸化コンドロイチン硫酸 (OSCS) はガラクトサミンというアミノ糖を構成糖とする多糖類です。また、混在物質といわれているデルマトン硫酸もガラクトサミンを構成アミノ糖とする多糖類です。このガラクトサミンの量を1%以下と規定することによって、ヘパリンとは異なるガラクトサミンを構成アミノ糖として含む多糖類の許容量を制限しようとしています。

Fig. 2 は、確認試験の一つのパターンです。これは故意に高濃度にしてありますが、デルマトン硫酸とヘパリン、OSCS が分離する条件下でヘパリン標準品に対して保持時間が一致するピークでヘパリンを確認します。

Fig. 3 は、純度試験の類縁物質の例です。OSCS が例

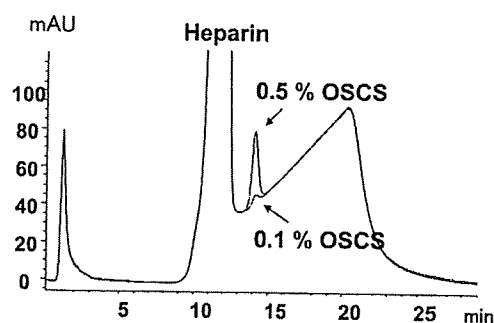


Fig. 3 純度試験用 WAX-HPLC による OSCS の検出

えば0.1%でも検出できるような条件の WAX-HPLC 法でヘパリン以降のピークを規定することにより、OSCS の混入も含めて、他の硫酸化度の高いものが入ってくることをコントロールしています。

### 3.2 ヘパリンカルシウム (Table 7)

確認試験では、ヘパリンナトリウム標準品と保持時間

Table 7 ヘパリンカルシウム 確認試験&純度試験改正

項目	15局第二追補新規収載案	今回の一部改正案
確認試験	(1)	トルイジンブルーO 溶液による呈色
	(2)	
	(3)	Ca の定性反応
純度試験	(1) 溶状	液は澄明である。400 nm における吸光度は 0.05 以下
	(2) 塩化物	0.021%以下
	(3) 重金属	30 ppm 以下
	(4) バリウム	混濁しない
	(5) 残留溶媒	別に規定する
	(6) 総窒素	3.0%以下
	(7) たん白質	混濁を生じない
	(8) 過硫酸化コンドロイチン硫酸	<sup>1</sup> H-NMR : OSCS の N-アセチル基に由来するシグナルを認めない[0.5%以下]
	(9) 類縁物質	WAX-HPLC : ヘパリンピーク以降の溶出時間にピークを認めない

が一致することを確認します。純度試験は OSCS に関する <sup>1</sup>H-NMR 及び類縁物質でコントロールしています。

### 3.3 ヘパリン各条の今後の改正方向

OSCS は製法由来不純物でもなく製品由来不純物でもなく、意図的に添加された異物です。この OSCS を対象とした特別な試験法の設定は、薬局方各条の設定項目としては本来そぐわないと考えられます。

有効性・安全性が長年にわたって立証されてきた医薬品について、その本質及び想定される製法由来不純物あるいは製品由来不純物をコントロールするのが、本来の薬局方の姿です。

OSCS は危機管理方策として日局に設定されましたが、これは原材料段階でのチェックなど、医薬品の品質確保全体戦略の中で日常管理としての合理的対策が講じられるべきものです。したがって、日本薬局方としては時機を見て（1年をめぐりに）日常的管理方策としてのヘパリン各条に改正する方向を目指し、16局追補で対応することを想定しています。

そのためには OSCS のみに注目するのではなく、ヘパリン以外の硫酸化多糖類を広義の類縁物質として包括的にコントロールできるよう、より普遍的で科学的合理性のある試験法を設定したいと考えています。WAX-HPLC 法はその試行策です。必要に応じて更なる改善、あるいはキャピラリー電気泳動法などのより適切な試験法の設定を検討したいと思います。

併せて、高分子多糖類の本質について、どの程度の理化学的な解析が各条に適切かについても検討したいと思います。

## 4. 平成 23 年 3 月告示予定の第十六改正

第十六改正新規収載予定として現在審議中の生物薬品各条を Table 8 に示します。

生物関連試験法の改定については、ペプチド及びたん白質性医薬品の質量分析を収載する予定です。

### 4.1 ペプチド及びたん白質性医薬品の質量分析

本試験法は主にペプチド及びたん白質性医薬品の確認試験に用います。従来は例えば分子量は、SDS-PAGE あるいはゲルろ過法で行われていましたが、質量分析法の適用が可能ということからの収載です。

アミノ酸組成・配列の確認にはアミノ酸分析あるいはペプチドマッピングが使われていましたが、これも質量分析法を有効に活用できると考えられます。

参考情報の案としてのペプチド及びたん白質の質量分析の目次を Table 9 に示します。まず原理があり、装置は MS と MS/MS を使うことをベースにしていますので、

Table 8 審議中（新規収載）

生物薬品各条
・ アプロチニン
・ インターフェロン アルファ (NAMALWA)
・ インターフェロン アルファ (NAMALWA) 注射液
・ エポエチン アルファ (遺伝子組換え)
・ エポエチン ベータ (遺伝子組換え)
・ ダルテパリンナトリウム
・ ナルトグラスチム (遺伝子組換え)
・ 注射用ナルトグラスチム (遺伝子組換え)
・ フィルグラスチム (遺伝子組換え)
・ レノグラスチム (遺伝子組換え)

Table 9 ペプチド及びたん白質の質量分析  
参考情報(案)目次

・ 原理
・ 装置
- MS 及び MS/MS の概念図
・ 各種測定様式
- 1. MS
- 2. MS/MS
・ 操作法
- 1. MS
- 2. MS/MS
・ 確認試験
- (1) 分子質量の確認
- (2) アミノ酸配列などの確認
・ 用語解説

概念図を記載します。次に各測定様式として MS と MS/MS について解説し、操作法についても MS と MS/MS が記載されます。また、確認試験として、分子質量とアミノ酸配列などの確認に用いることを解説します。

更に質量分析に関わる用語の解説も記載します。

## 5. 日局審議における今後の課題

一変申請中の品目については、日局の審議を止めるか、一変の審議と並行して日局の審議をするかは意見の分かれるところですが、変更点に応じて個別に対応することにしたいと思っています。

後続バイオ製品の問題については、対応する先行バイオ医薬品が既に日局に記載されている場合には、単純たん白質か糖たん白質か、原薬か製剤か等を考慮して、一般的名称、規格及び試験方法の設定策を検討する必要があります。また、日局品との関係をどうするかも検討課題となります。

## 6. 既記載の見直し

各条ではヒトインスリン製剤を新規記載し、ブタインスリン原薬及び製剤は削除する方向で見直します。

バソプレシン注射液は、従来、脳下垂体後葉から製造されていたため、主に臓器抽出製剤としての規格が設定されていますが、最近では合成品のみが流通している実態を受けて、合成品に対応する理化学的な試験方法を設定したいと考えています。ほぼ新規記載に近い見直しになります。これに伴い、バソプレシン原薬を新規記載したいと考えていますが、例えば試験法を HPLC 法とする場合に、我が国では理化学的な標準品を調達することが困難との問題があります。したがって、USP 標準品の供給の目途がついた段階で原案作成を進めたいと考えて

Table 10 インスリン製剤の見直し

第 15 改正
インスリン ← ブタ由来
インスリン製剤 ← ブタ由来
インスリン注射液
インスリン亜鉛水性懸濁注射液
無晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液
結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液
イソフェンインスリン水性懸濁注射液
プロタミンインスリン亜鉛水性懸濁注射液
ヒトインスリン (遺伝子組換え)
今後の検討
ヒトインスリン (遺伝子組換え)
ヒトインスリン製剤
ヒトインスリン注射液(仮)
ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 (仮)
二相性ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 (仮)

います。

パルナパリンナトリウムは、15 局に各条が記載されていますが、実際に流通している製品の製法は様々であり、それに対応したより適切な各条とするよう見直す予定です。

## 7. インスリン製剤の見直し (Table 10)

15 局で記載されているインスリンとインスリン製剤はブタ由来のインスリンですが、現在市場には存在していません。今後の検討としては、既に記載されている遺伝子組換えヒトインスリンをベースに、ヒトインスリン注射液 (仮称)、ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 (仮称)、二相性ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 (仮称) 等のヒトインスリン製剤を記載したいと考えています。

## 8. PDG 関連情報 (Table 11)

PDG 調和項目として、六つの生物薬品関連試験法が Stage 6 の段階となっています。更に EP, USP より Glycan Analysis (Glycan Mapping) を加える提案が 2 年ほど前にあり、平成 19 年 5 月にコンセプトペーパーが USP から届きました。生物薬品委員会では、コンセプトペーパーの内容とこの試験法を日局でどのように扱うか、また科学的進歩が急速なのでそのまま調和の方向で進めてよいかを検討し、様々な理由から、当時は調和事項とすることには同意しないこととなりました。

現在は、日局でもこの試験法の作成を検討しつつ、EP, USP の動向を調査することとなっていますので、日本で

Table 11 PDG関連情報：PDG調和項目

	Harmonization item	CP	Stage	Sign-off
B-01	Amino Acid Determination	USP	6	2002. 9.9
B-02	Capillary Electrophoresis	EP	6	2002. 9.10
B-03	Isoelectric Focusing	EP	6	2002. 9.9
B-04	Protein Determination	USP	6	2002. 9.10
B-05	Peptide Mapping	USP	6	2002. 9.10
B-06	Polyacrylamide Gel Electrophoresis	EP	6	1999.10.20
B-	Glycan Analysis			

検討しているものを国際調和のたたき台にすることを考えてもよいと思います。あるいはEP、USPでの考え方が日局の考え方に近いことがわかれば、調和事項とする可能性が出てきます。

### 9. Q4B 関連情報

2008年11月にQ4B拡大調和項目として、生物薬品関連試験法のうち、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法及びキャピラリー電気泳動法が決定しています。

これを受けてポリアクリルアミドゲル電気泳動法(Annex 10)は2009年6月にStep 2に到達し、現在意見公募中です(2009年10月にStep 4に到達しています)。

キャピラリー電気泳動法は、PDGが作成したQ4B評価文書を既にQ4Bに提出し、Q4Bの中で評価しています(2009年10月にStep 2に到達しています)。

### 10. 質疑応答

質問 1 マイコプラズマ試験について、第二追補の改正では触れられていませんが、PCR法は今後見直しされる可能性がありますでしょうか。

回答 PCR法をどうするかは難しい問題です。詳しく説明しますと、PCR法は日本薬局方がEP、USPより先行して採用しました。その当時、例えばFDAなどはPCR法はDNA断片を検出する方法であって、生きたマイコプラズマを検出する方法ではないとの考えでした。またプライマーに問題があり、プライマー次第でどれだけのマイコプラズマがカバーできるのか変わるとの議論もあり、10年前はFDAとEP共にPCR法を局方に収載する考えは全くありませんでした。

現在も基本的には培養法が生きたマイコプラズマを検知する方法ですし、DNA染色法は、筆者は本当の専門家ではありませんが、日本の細胞バンクを管理している方の話では、マイコプラズマ汚染から細胞を管理するにはDNA染色法が一番良いとの意見もあります。

一方で、例えばルーチンで品質コントロールする際に

は、PCR法は非常に手軽に簡単に実施できます。

日本薬局方ではPCR法を公的な方法として認知するが、ただし、従来より実績のある培養法とDNA染色法の二つの方法を実施することが原則で、それでDNA染色法のみで陽性を示したときに、マイコプラズマDNAでないことを確認するという位置づけにしています。なお、日局で示している2段PCR法は感度と特異性に優れた方法であり、プライマーも含めてJISとはほぼ同様の方法であること、培養細胞への汚染が知られているマイコプラズマの95%以上を検出できると確認されていること、公的細胞バンクの試験に現在も使用されている実績のある方法であることが確認されています。また、これは参考情報との位置づけで、本文に記載のとおりプライマーも含めて一例を示したものであり、妥当性が立証されれば例示の方法に限定されたものではないことから、今回は特に例示の記載を見直しする必要はないとされました。技術の進歩でプライマーなどが改良され、更に実施しやすい方法あるいはマイコプラズマをより広くカバーできる方法が出てきている、出るということであれば、妥当性を示した上で用いることはもちろん出来ると思います。

先ほど述べましたPCR法ではDNAだけしか見ていない、つまり不活性菌やゲノム断片も検出されるところをどのように克服するかによって利用範囲が広がる、と思います。例えばVero細胞などで少し培養して再度PCR法を実施し、該当するDNAが増えれば生きたDNAを検出していることになると思います。しかし、DNA染色法と比べて時間や労力の点でメリットがあるかどうかを考える必要もあります。

結局、従来の培養法あるいはDNA染色法に対してアドバンテージと合理的な根拠をどれだけ示していけるかによって利用できる程度が変わってくると思います。

実際のルーチンでの様々な管理の中で、PCR法を活用することは全く構わないと思っています。

PCR法に関して今後の情勢変化によっては、見直しについて委員会の中で議論をしていきたいと考えています。



質問 2 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験における PCR の位置づけについて、ご意見を伺いたいと思います。現行のものでは、培養法と DNA 染色法と PCR 法が 3 法あり、PCR 法は培養法が陰性で DNA 染色法が陽性になったときに、その確認のために使えるといった位置づけになっています。この試験法が導入されたころの PCR は確か非常に曖昧なところがあったと思いますが、現在 PCR は、感度、精度も相当よくなりました。今後再生医療などのように非常にスピーディに結果を出さなければならないときは PCR に頼ってしまうと思います。そういう意味で PCR をあまり継子扱いせず、第 1 法でどちらでも選択できるような位置づけにした方が、ユーザーとしてはありがたいと思います。

PCR のプライマーを日局の参考情報としてよいと思いますが、EP のようにあまり指定せずに、このようなマイコプラズマを検出できて、しかもこのくらいの数まで検出できるという記載の方がよいと考えます。

回答 PCR を日局あるいは政府のガイドライン的なものに収載したのは、日本が最初ですので継子扱いにすることはありません。ただし、新規収載当時から様々な

議論があり、長所、短所のある検出方法ですので、日局の改正には、慎重にその限界を前提とした判断を下さなければいけないこととなります。ルーチンとして再生医療など様々なケースで PCR でマイコプラズマ否定試験を実施することは運用上構わないと思います。また日本薬局方では、規定された方法より良い方法と検証されていけば使用できることになっているので、そのようなプライマーや方法であることが示されれば、もちろんそれが使えます。設定した当初は、FDA などはけんもほろろで、PCR なんて信用できないと言っていました。培養法や DNA 染色法は昔から行われている方法ですし、特に我が国の衛研のセルバンクなどは DNA 染色法がお勧めの方法との意見でした。

このような状況で現在に至っていますが、薬局方の規定の中でどのように PCR を位置づけるか、より合理的に活用できるかなどについて、使い方、プライマー、あるいは試験条件など様々な要素を勘案しつつ、検討して行きたいと思っています。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省：日本薬局方の一部を改正する件、厚生労働省告示第 316 号、平成 19 年 9 月 28 日。
- 2) 厚生労働省：日本薬局方の一部を改正する件、厚生労働省告示第 425 号、平成 21 年 9 月 30 日。

## 座談会

# 医薬品の品質確保における 日本薬局方の役割と将来展望

川西 徹 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部長)

柘植 英哉 (日本製薬団体連合会薬局方委員会委員長)

早川 堯夫 (近畿大学薬学総合研究所長)

司会 寺尾 允男 (財団法人日本公定書協会)

平成 21 年 12 月 15 日 (火), 日本公定書協会会議室

寺尾(司会) 先生方, 本日はお忙しいなかを「医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と将来展望」というテーマの座談会にご出席いただきありがとうございます。

最近, 海外でジェチレングリコールが混入したグリセリンを用いて製造されたシロップ剤による死亡事件, 過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリンを用いて製造されたヘパリン注射剤による死亡事件など, 新興工業国等で製造された医薬品原薬に起因する事件が相次いで起こっています。わが国では薬事法改正以後, 医薬品原薬や添加物を海外の途上国や新興工業国に依存するケースが多くなり, このような不良医薬品による事件を知るにつれ, わが国の医薬品の品質についての懸念が高まってきました。

わが国では, 医薬品の品質確保については日本薬局方が基準となる役割を担っています。本日は, 日本薬局方の性格やわが国の医薬品の品質確保に果たしている役割, 更に日本薬局方の抱える課題や将来展望などについて, 先生方のお考えを伺いたいと思います。

最初に, 日本薬局方の性格と, わが国に流通する医薬品の品質確保に果たしている役割について, 日本薬局方部会部会長の早川先生からお願いいたします。

### ◎◎多くの局面で医薬品規範書として活躍

早川 第十六改正日本薬局方 (JP16) の作成にあたり, その作成の基本方針が定められております。日本薬局方 (JP) の役割と性格は, 端的に言えば, 公的・公共・公開の医薬品品質規範書であるとされております。すなわ

ち JP は, その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて, わが国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書です。併せて, JP は薬事行政, 製薬企業, 医療, 薬学研究, 薬学教育などにかかわる多くの医薬品関係者の知識と経験を結集して作成されたものであり, 関係者に広く活用されるべき公共のものであるという性格も有しております。

また, JP はその作成に係わる透明性ととともに, 医薬品の品質に関する情報を開示し, 説明責任を果たす役割が求められる公開の書でもあります。更に国際社会の中で, 医薬品の品質規範書としての先進性を持ち, 国際的整合性の維持確保に応分の役割を果たし, 貢献することも求められております。この役割を果たすために, JP16 の作成の 5 本柱, すなわち保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化, 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上, 国際化の推進, 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用, 局方改正にかかわる透明性の確保及び JP の普及を掲げて, 改正作業を進めているところであります。

柘植 どのような工業製品においても, その仕様に従って一定期間の品質を確保するための一定の基準が必要です。特に医薬品は国民の健康と安全に直接かかわる製品であり, 国が医薬品としての規格を定め, 各製薬企業が同一の試験方法により試験を行うことで, 一定水準の品質を保つことが重要であると認識しております。JP が医薬品の品質を支える公的規範書とされる意味はそこにあり, 同時にわが国における医薬品の品質規格の科学



的・技術的水準を示していると理解しています。

製薬企業では、JPは医薬品のライフサイクルを通じて原薬及び製剤の開発、技術移転、工場の生産における品質確保のための用語等も含めた概念の共有と、共通の手順で行うためのツールであると認識しています。特に製剤の開発段階では、製剤研究、分析研究及び一部変更（一変）を含めた承認申請にかかわる部署が、JPを直接利用しています。

また、新薬の承認申請に関わる書類を作成する際に、規格あるいは試験方法の記載の手引きとしても利用されています。また、工場での生産過程では、出荷試験で使われています。

司会 薬学教育の場や医療現場などでは、JPはどのように扱われているのでしょうか。

柘植 病院等の薬剤師さんは、製薬企業からの医薬品情報を利用するほかに、自ら業務のなかで医薬品の品質確認や、院内製剤の製造などで利用していると思います。

司会 昔は国家試験に薬局方の問題が結構出ましたが、最近はお題数も非常に少なくなったという話ですね。

早川 私の所属する大学では、2年後期を通して週に90分の講義が組まれています。私自身はJPの講義担当者そのものではありませんが、折にふれ品質とは何かとか、医薬品とは何か、ということを講義しています。そこでは、「薬事法の第2条に“医薬品とは”という定義があり、JPの医薬品が第一に挙げられ、医薬品のまさに代表的なものです」ということから始めています。学生に、「医薬品の本質とはいったい何なんだ」という質問をするんです。誰も答えられない。「じゃあ、医薬品と化学物質の違いはいったい何なのか」と言っても、誰も答えられない。「それは品質か」というと、答えはそ

うではないわけですね。例えば品質だけだと、滴定用の標準品の方がよほど純度は高いです。結局、医薬品の本質とは何かという、そもそも論を語らないといけません。

有効性と安全性のバランスの上で、ある疾患・対象に対する有用性を示すものというのがまさに医薬品の本質です。しかし、毎回、有効性と安全性を評価しながら、生産し、使用するわけにはいかないので、有効性と安全性に直接かかっているようなcritical（必須）な品質特性を選び出し、その品質特性を守ることによって有効性・安全性、つまり医薬品としての継続性、恒常性を確保する必要があります。そういう意味でJPが非常に重要な位置にある、と説明しています。

### ◎◎JP規格は、フルか、ミニマムか

司会 もう一つ、JPの性格として、フル規格なのか、ミニマム規格なのかという点があると思います。

ヘパリン事件の後、JPでは過硫酸化コンドロイチン硫酸をヘパリンの純度試験に追加しました。これは私の想像ですが、米国薬局方（USP）が純度試験に過硫酸化コンドロイチン硫酸を追加したために、JPもUSPと整合をとった措置ではないかと思っています。しかし、これはフル規格に近い考え方だと思います。しかし、JPには「別に規定する」という表記があり、こういう規定があるということはミニマム規格であることを示しています。この問題は以前から議論があり、いまだにはっきりした見解が出されていないと思っております。

一方、薬事法改正によって医薬品原薬等を海外で製造できるようになり、技術の進歩で医薬品の製造方法が多様化してくると、国内でもこれまで医薬品の製造経験がない企業が参入してくることも考えられます。そうなる



柘植 英哉

と、ミニマム規格なのかフル規格なのかという点を明確にしないまま製造を行うと、医薬品品質の問題が生じることも考えられます。最終的には日本薬局方部会など、しかるべき委員会で議論いただく必要があると思います。

柘植 規格には、申請規格とか承認規格というものがあります。また、例えば原薬を受け入れるときには受入規格があり、製剤には出荷規格があります。これらの規格は承認規格よりも更に項目をプラスアルファしてあります。その点で、寺尾先生のおっしゃるフル規格は、企業の申請規格、あるいは行政側では承認規格のことでしょうか。

司会 そうです、はい。

柘植 製剤を例にしますと、処方、製造法、規格及び試験方法は一体のもので、処方が少し変われば規格が変わり、製造方法を変更したり、工場の製造ラインが違えば、当然、規格の一部が変わります。製薬各社は、製剤の設計思想や工場の生産設備がそれぞれ違います。すると、フル規格あるいは承認規格を全部記載するという事は、処方と製造法がある程度固定されたものを JP に載せるという話になってきます。

通常、薬局方原案作成は先発メーカーに依頼されますが、フルに記載するという事は基本的に先発メーカーの規格及び試験方法を記載することになりますので、処方と製造法が少し違う他のメーカーの製造を制約してしまいます。そういう意味で、フルで記載すればするほど、場合によってはある特定メーカーに有利になることになりませんか。

司会 フル規格というのは作り得ないというか、JP では載せられないというご意見ですか。

柘植 例えば、原薬の塩や水和物、または結晶形などを特定するような内容は製造プロセスである程度決まります。製造する会社が複数となる後々のことを考えると、あまり規格の内容を固定しないで、それぞれの規格中に別に規定することで、少し自由度を持たせていると思います。

司会 早川先生はどのようにお考えですか。

早川 医薬品にとっての品質は、有効性・安全性が評価された製品の物質的な特徴、すなわち、有効性・安全性を物質面から表現したものであると言えます。言い換えますと、医薬品の品質確保・保証・管理の目的は、最終製品の有効性及び安全性を物質面から恒常的に確保することです。

フル規格というのは、医薬品各条のみでこれを満たせば有効性・安全性が問題なく保証できるという意味だという見方ができます。つまり、有効性・安全性に関係する、あるいは影響を及ぼす品質面での要素がすべて明らかである、あるいは想定されている。そして、その製品の必須の品質特性、ある表現で言えば critical quality attribute (CQA) として把握され、これらを規格及び試験法として規定できる、すなわち、各条に適正に盛り込まれている場合を指します。

JP に記載されている医薬品は、いろいろな製造方法にもかかわらず、有効性・安全性に関して長期間、評価に耐えてきたものです。それを反映した必須の品質特性 (CQA) を現在の分析法を駆使すれば、明らかにし、規定することは、特に純度の高い化学薬品の原薬の場合、可能なケースが少なからずあるのだらうと思います。

かつての JP は、フル規格を目指していたと思います。確認試験、示性値、定量法などで有効成分の必須の品質特性を表現してきたと思います。また、純度試験で、酸化状態とか酸性・アルカリ性条件下とか、光を当てた条件とか、苛酷な条件下で、あるいは必然的に生成するであろう目的物質由来の不純物や副成物など関連物質を類縁物質として押えてきました。更に、溶状とか重金属、ヒ素、あるいは強熱残分、乾燥減量などの項目を適宜設定し、製法によって製品に存在する可能性のある不純物を一括して抑えるという非常に巧みな、工夫されたやり方で、JP はやってきたと思っております。塩や水和物、結晶形などについても規定するとか、必要な対応はしてきたと思います。CQA の反映というような言い方をするかどうかは別にして、自ずとそうになっていたのではいでしょうか。

しかしながら、各条だけで製品のすべての必須品質特性を一括的に網羅できない場合やそうすることが合理的でない場合があります。典型的な例は、先ほど柘植先生