

Kerkau, T., Ikemizu, S., Davis, S.J., Hanke, T. and T. Hunig: Topological requirements and signaling properties of T cell-activating, anti-CD28 antibody superagonists. The Journal of Experimental Medicine. 197(8): 955-66, 2003.

37) Tanaka, Y.: [Biologics: current therapeutic

strategies for rheumatoid arthritis]. Nippon Rinsho. 65(7): 1179-84, 2007.

38) Chapman, K., Pullen, N., Graham, M. and I. Ragan: Preclinical safety testing of monoclonal antibodies: the significance of species relevance. Nature Reviews. 6(2): 120-6, 2007.

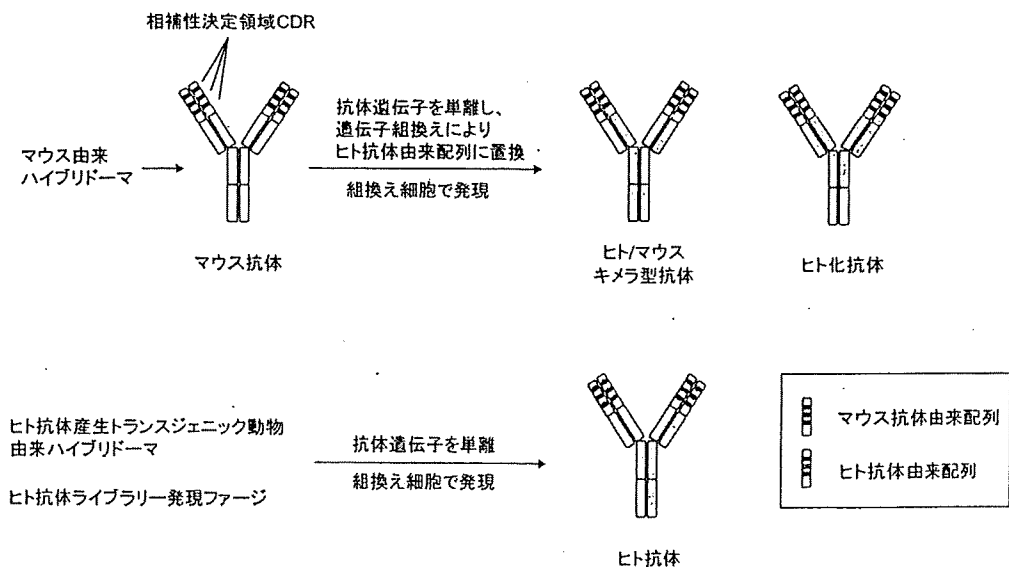
注1：バイオ医薬品

遺伝子組換え技術や細胞培養技術などのバイオテクノロジーを用いて製造される医薬品。組換えタンパク質医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療薬、細胞治療薬等が含まれる。狭義には、バイオテクノロジーを応用して製造されるタンパク質性医薬品を指し、インスリン、成長ホルモン、エリスロポエチン、インターフェロン類、サイトカイン類、モノクローナル抗体などが代表例。

注2：ヒト化抗体

マウスに抗原を免疫して得た脾細胞とマウスミエローマを融合させたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体はマウス抗体であるため、ヒトに投与すると、抗原性を示す、血中半減期が短い等の問題があり、医薬品としては適していない場合が多い。これらを解決するために、目的の抗体を産生するハイブリドーマから単離した抗体遺伝子を改変し、抗原決定に関与しない部分をヒト抗体に置き換える“抗体のヒト化技術”が開発された。マウス抗体遺伝子の不変領域をヒト抗体遺伝子に置換して作製した抗体を「キメラ型抗体」、不変領域に加えて、相補性決定領域 (complementarity determining region : CDR) のみを残して可変領域もヒト抗体遺伝子に置換して作製した抗体を「ヒト化抗体」という (注2-図)。最

ヒト型抗体の作成



注2-図

近では、ヒト抗体遺伝子を導入したマウスやファージディスプレイ法を用いてヒトモノクローナル抗体を取得する技術が開発、実用化され、既に上市されたヒト抗体もある。

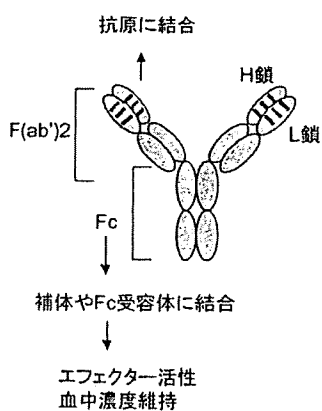
TGN1412の開発過程では、ラット CD28 に対するマウスモノクローナル抗体 JJ316 が作製されて疾患モデルにおける CD28 アゴニスト抗体の有用性が明らかにされ、続いて、ヒト CD28 に対するマウスモノクローナル抗体 5.11A1 が作製された。5.11A1 抗体遺伝子の改変によりヒト化を行い、作製されたものが TGN1412、あるいは、その IgG1 バリエント TGN1112 である。

注 3：抗体の構造と機能

抗体は、相同な 2 本の重鎖 (H 鎖) と相同な 2 本の軽鎖 (L 鎖) が S-S 結合で結ばれた構造を持つ。抗体の機能としては、第一義的には可変領域の抗原結合部位を介して抗原に結合することであり、さらに、Fc 部分を介して Fc 受容体あるいは補体と結合し、抗体依存性細胞障害 (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity: ADCC) や補体依存性細胞障害 (Complement Dependent Cytotoxicity: CDC) により抗原を発現する細胞を障害するエフェクター機能を有している (注 3-図)。

抗体には、IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 つのクラスが存在するが、これまでに医薬品として開発されたモノクローナル抗体は、すべて IgG である。ヒト IgG には、IgG1 ~ 4 の 4 つのサブクラスが存在し、サブクラスごとにエフェクター機能等に差があることが知られている (Filpula D. *Biomol. Eng.* 24: 201, 2007)。組換え抗体医薬品では、目的とする医薬品の特性に応じたサブクラスが選択される。これまでに開発されている組換え抗体医薬品では、サブクラスが IgG1 のものがほとんどであり、エフェクター機能により標的分子を発現する細胞を障害する効果が期待できる。IgG2 はエフェクター機能が低い。IgG3 はヒンジ領域が長いので他のサブクラスと比較して分子量が大きく、エフェクター機能は高い。凝集体を形成することがあるとされている。IgG4 は補体結合能を持たないことが特徴である。生体内の IgG4 では、重鎖 + 軽鎖の交換が起こり、バイスベシフィックな分子にもなることが知られている (Aalberse RC et al., *Immunol.* 105: 9, 2002)。

抗体の構造と機能



IgG各サブクラスのFc受容体および補体との結合

		IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
単球	FcγRI	++	-	+++	++
	FcγRIIa	+	(+)	++	-
	FcγRIIIa	+	-	+	-
好中球	FcγRIIa	+	-	+	-
	FcγRIIIb	+	-	+	-
補体		++	+	+++	-

<多田富雄監訳 免疫学イラストレイテッドより改変>

注 3-図

#### 注4：抗体医薬品の品質

抗体医薬品は、作製した抗体遺伝子をCHO細胞、あるいは、Sp2/0細胞、NS0細胞などに導入して細胞の培養上清中に抗体を分泌させ、その培養上清から目的の抗体を精製することにより生産する。(TGN1412はCHO細胞で製造された。)したがって、最終的に得られる抗体医薬品の品質(有効成分の構造・組成、物理化学的性質、免疫化学的性質、生物学的性質などの特性の他、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物、混入汚染物質の存在等も含めて評価される)は、生産細胞の特性や培養条件、あるいは精製工程などの製造工程に大きく影響を受ける。そのため、抗体医薬品をはじめとするバイオ医薬品の品質・安全性確保においては、目的産物の特性解析を詳細に行い、望ましい有効性・安全性プロファイルの得られる目的物質の品質を規定する方法(規格および試験方法)を明らかにすると共に、製造ロットごとに品質の差が生じないように、製造工程を厳密に管理することが重要である。

バイオ医薬品の品質・安全性確保に関しては、日米欧でこれまでに議論された結果が国際調和ガイドラインとしてまとめられている(注4-表(1))。我が国においては、バイオ医薬品の承認申請に際して申請者がどの程度のレベルでどの程度の量のデータを蓄積すればよいかなどを示すため、注4-表(2)のようなガイドラインが定められている。

#### 注4-表(1)

### バイオ医薬品の品質・安全性確保に関するICHガイドライン

- Q5A ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価  
Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin  
(2000.2.22) 【厚生省医薬安全局審査管理課長 医薬審第329号】
- Q5B 組換えDNAを応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析  
Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for  
Production of R-DNA Derived Protein Products  
(1998.1.6) 【厚生省医薬安全局審査管理課長 医薬審第3号】
- Q5C 生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験  
Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products  
(1998.1.6) 【厚生省医薬安全局審査管理課長 医薬審第6号】
- Q5D 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析  
Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products  
(2000.7.14) 【厚生省医薬安全局審査管理課長 医薬審第873号】
- Q5E 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  
Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process  
(2005.4.26) 【厚生労働省医薬食品局審査管理課長 薬食審査発第0426001号】
- Q6B 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  
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products  
(2001.5.1) 【厚生労働省医薬局審査管理課長 医薬審第571号】
- S6 バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価  
Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals  
(2000.2.22) 【厚生省医薬安全局審査管理課長 医薬審第326号】

国際合意に達したICHガイドラインの内容は、国内におけるバイオ医薬品の試験や評価を行う際の基本となり、そこに記載されている内容については遵守する必要がある。合意された各ICHガイドラインの内容については国内版が作成され、国内通知として出されている。

注4-表(2)

我が国におけるバイオ医薬品関連ガイドライン

バイオ医薬品の承認申請に関して、申請者が、どの程度のレベルでどの程度の量のデータを蓄積すればよいかなどを示すために、我が国では以下の3つのガイドラインが公表されている。

- (1) 薬審第243号通知(昭和59年3月30日)  
「組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について」
- (2) 薬審1第10号通知(昭和63年6月6日)  
「細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について」
- (3) 都道府県衛生主管部(局)薬務主管課宛事務連絡(平成元年5月)  
「薬審1第10号通知に関する質疑応答について」

注5：サイトカイン放出症候群に関する添付文書上の記載

医薬品添付文書においては、サイトカイン放出症候群は、“薬剤投与中または投与開始後24時間以内に多く現れる有害反応の総称”である infusion reaction に含めて記載されている場合が多い。例えば Rituximab の場合は、infusion reaction とサイトカイン放出症候群を臨床上、厳密に区別することが困難であること、また、薬剤投与に伴って認められる有害事象に対して2つの異なった用語が用いられることによって対処方法が異なる印象を与え、臨床現場に混乱を来す可能性が懸念されるとして、infusion reaction

注5-表

サイトカイン放出症候群に関連する医薬品添付文書中の記載概要(抜粋)

	Muromonab-CD3 (抗CD3抗体)	Rituximab (抗CD20抗体)	Alemtuzumab (抗CD52抗体)
日本	【重要な基本的注意】 投与初期に発熱等のインフルエンザ様症状があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、その間は患者を厳密に観察すること。	【重要な基本的注意】 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reactionが約90%の患者において報告されている。  【警告】 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用により、死亡に至った例が報告されている。	未承認
US	【警告】サイトカイン放出症候群 ほとんどの患者で、活性化リンパ球または単球からのサイトカイン放出に起因する急性の臨床症状(サイトカイン放出症候群)が生じる。  【有害事象】サイトカイン放出症候群 腎移植の急性拒絶反応の治療で、最初の2回の投与後に、2%以下の患者で致死的なレベルの肺浮腫が報告されている。	【有害反応】Infusion reactions 大部分の患者で初回投与時に、発熱や悪寒/硬直などの軽度～中程度のinfusion reactionが生じた。  【枠付き警告】Fatal infusion reactions: 投与24時間以内の死亡例が報告されている。	【警告】Infusion-related events: 低血圧、硬直、発熱、気管支痙攣、悪寒などのinfusion-related eventsが生じている。  【枠付き警告】Infusion reactions: 重篤な、時に致死的なinfusion reactionが生じている。
EU*	未承認	【投与方法】 サイトカイン放出症候群の発生に備え、患者を注意深くモニターすること。  【特別な警告と使用上の注意】 重篤なサイトカイン放出症候群が生じるリスクの高い腫瘍細胞数の多い患者では、他の治療法がない場合にのみ、特別な注意のもとに使用すること。	【副作用】Infusion-related reactions: 非常に一般的に報告された反応(サイトカイン放出に起因する)は、発熱、硬直、悪心、嘔吐等の急性のinfusion-related reactionsであった。 稀に、サイトカイン放出に伴って気管支痙攣、低酸素などの重篤な反応が起こり、致死的な結果となる例があった。

EU\*: Summary of product characteristicsより抜粋。  
いずれも、患者用添付文書ではinfusion reactionとしての記載のみ。

に統一されている（衛研発第 2458 号 審査報告書：[http://211.132.8.246/shinyaku/g0106/04/38010100\\_21300AMY00273\\_110\\_1.pdf](http://211.132.8.246/shinyaku/g0106/04/38010100_21300AMY00273_110_1.pdf)）。注 5 - 表に Muromonab CD3、Rituximab、および Alemtuzumab の日米欧における添付文書中のサイトカイン放出症候群に関連する表現を記載した。これらの医薬品では、サイトカイン放出症候群の発生を防ぐために、解熱薬や抗炎症薬の前投与が推奨されている。

Infusion reaction の原因としては、アナフィラキシー反応がよく知られているが、アナフィラキシー反応と比較して、サイトカイン放出症候群は抗体医薬品の初回投与時に起こる頻度が高いことが特徴である。これは、生体内の標的分子数が初回投与時に最も多く、2 回目以降は初回に投与された抗体の効果により標的分子を発現する細胞が減っていることが原因であると考えられている。

### ☆コラム「生殖発生毒性の理解に役立つホームページ」コラム☆

最近では生殖発生毒性のみを専門にしている毒性研究者は少なくなりました。一般毒性も生殖発生毒性も兼任されている方や特殊毒性すべてを担当されている方もいます。若い方では実際に動物室でラット新生児の性別を見分けたり、胎児の骨格を染色して観察をした経験がなく、報告書の評価をされている人もいと聞きます。もちろん、教科書等でしっかり勉強されておられるのですが、現実感がわからないのも無理のないことかも知れません。

そんな専門ではないが、生殖発生毒性に関係しなくてはならなくなった方へ、

私がお勧めするホームページは「おくすり 110 番」の中の「妊娠とくすり」のページです。このページは一般の妊婦さんのために書かれたもので、非常にわかりやすい言葉で書かれていますが、内容は包括的かつ専門的なものを含んでいます。また、臨床の立場で書かれていますので、非臨床に身を置く者にとって大局的な目を見開かされることもあります。また、薬剤ごとの妊婦における危険度がリストされていますので、自分の担当する薬剤の類薬における生殖発生毒性を調べる際にも役に立ちます。生殖発生毒性でなにか疑問に感じた時、ぜひともアクセスしてみてください。

[http://www.okusuri110.com/kinki/ninpukin/ninpukin\\_00top.html](http://www.okusuri110.com/kinki/ninpukin/ninpukin_00top.html)

(下村 和裕)

## 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<sup>1)</sup>

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<sup>24)</sup>、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<sup>5)</sup>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、おのおのの分子種は、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・試液裏やクロマトグラフ担体からの漏出物)に分類される。

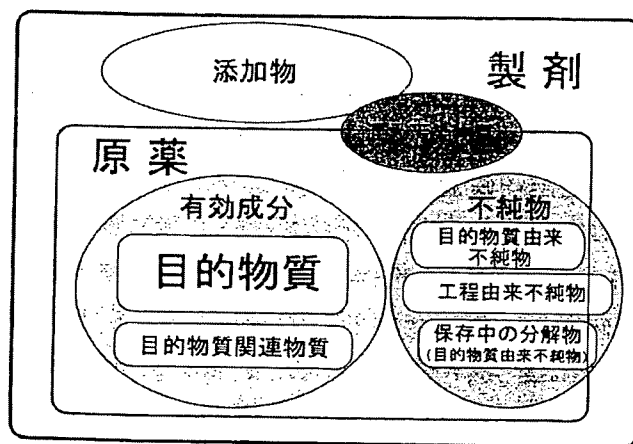


図1 バイオ医薬品の構成成分

### 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くない。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を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<sup>6)</sup>。

## 2-1-6 物質質量

物質質量は、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、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。薬局方に記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<sup>7)</sup>。
- (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<sup>8)</sup>、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相関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

験がある。製剤均一性試験は工程内管理試験として実施し、管理規格値を設定することでもよい。

#### 4-2-1 外観・性状

製剤の物理的状態(例えば、固体、液体)、色及び澄明度を定性的に規定する。

#### 4-2-2 確認試験

確認試験は、その製剤に極めて特異的である必要があり、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。確認試験は定性的なものでもよい。ほとんどの場合、1種類の試験で十分であると考えられるが、製品によっては同一性を確認するために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)が必要となる場合もある。

#### 4-2-3 純度と不純物

不純物は、原薬に元々存在する目的物質由来不純物や製造工程由来不純物と同じものか、製剤化中あるいは製剤の保存中に特異的に生成する分解物・変化物のいずれかである。もし不純物が質的にも量的にも原薬中のものと同じである場合は、試験項目として設定する必要はない。新たに不純物が製剤の製造中あるいは保存中に生じる場合には、これらの不純物のレベルを測定し、規格値を設定する必要がある。

#### 4-2-4 力価

バイオ医薬品製剤の規格及び試験方法には、適切な、バリデートされた力価試験が必要である。しかし、適切な力価試験を原薬について設定していれば、製剤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。ただし、そのような設定を行う場合には、その妥当性を示すこと。

#### 4-2-5 物質質量

製剤中の原薬の量は、通例、タンパク質量(質量)で表し、適切な定量法を用いて測定する。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。

#### 4-2-6 その他の一般的試験項目

製剤の機能を評価する上で、物理的性質及び他の品質特性の測定が重要となる場合が多い。このような試験の例としては、pH、浸透圧がある。

#### 4-2-7 特殊な剤形のための追加試験項目

剤形によっては、その特殊性に鑑み、前述の試験項目の他に、試験項目の追加が必要となる場合もあることを考えておく必要がある。

#### 参考文献

- 1) 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(医薬審発第 571 号 平成 13 年 5 月 1 日)
- 2) 生物由来原料基準(厚生労働省告示第 210 号 平成 15 年 5 月 20 日)
- 3) 組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析(医薬審第 3 号 平成 10 年 1 月 6 日)
- 4) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析(医薬審発第 873 号 平成平成 12 年 7 月 14 日)
- 5) 原薬 GMP のガイドライン(医薬発第 1200 号 平成 13 年 11 月 2 日)
- 6) ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価(医薬審発第 329 号 平成 12 年 2 月 22 日)
- 7) 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(医薬審発第 0426001 号 平成 17 年 4 月 26 日)
- 8) 生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験(医薬審第 6 号 平成 10 年 1 月 6 日)

## 4 ICH ガイドライン

川西 徹\*

### 4.1 ICH の歴史

日本・米国・ヨーロッパでは、それぞれの地域で時期は異なるものの、医薬品に関する事件や事故を経験した結果、医薬品は販売開始前に政府による評価・承認が必要であるという同様な認識をもつようになり、それぞれ独自に法制度を整備してきた。特に1960年代から1970年代に、各国で法令やガイドラインが急速に整備され、新医薬品の品質、有効性および安全性についてのデータ報告・評価の体制が整った。

しかし、品質、有効性、安全性を評価するという基本では共通していたものの、承認申請の際の詳細な技術的要件は地域によって異なっていた。一方、この間に、製薬企業は国際的に医薬品の製造・販売を行うようになってきており、新しい医薬品を地域を越えて上市するためには、地域間で異なる規制要件を満たすため、品質、有効性、安全性の評価という同じ目的であるにもかかわらず、時間とコストのかかる重複した試験を数多く行う必要があった。このことは、医薬品開発コスト、さらには健康管理コストの上昇を招くばかりでなく、何よりも必要な患者への安全で有効な新医薬品の供給を妨げる要因となり、各地域の医薬品承認審査の基準の合理化・標準化の必要性が叫ばれるようになった。

このような背景の中で、世界的な規模で医薬品の承認に必要な技術的要件を調和するという動きは1980年代中頃に始まったが、1989年にパリで開催された国際保健機関（WHO）の医薬品規制当局者会議において日・米・EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）を創設することが決められ、1990年4月、日本、米国、ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足した。この会議でICHの運営方針を決定するICH運営委員会が作られ、少なくとも年2回の会合を行うとともに、ICH国際会議も2～3年に1回程度行われている。

ICH発足以来、50を超えるガイドラインが合意（調和）に至り、各地域で実施されてきた。新医薬品の品質、有効性、安全性の評価にかかわる技術的なガイドラインだけでなく、最近では承認申請資料の形式、市販後安全性体制などにもその対象は広がっている。またICHに参加していない地域との交流、情報の共有化も進んでいる。

### 4.2 ICH の組織

ICHは日本、米国、EUの各医薬品規制当局（日本：厚生労働省、米国：食品医薬品庁（FDA）、EU：欧州委員会（EC））および各極の産業界（日本：日本製薬協会（JPMA）、米国：米国製薬

---

\* Toru Kawanishi 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長



## 第16章 GMP 関連薬事制度とガイドライン

工業協会 (PhRMA), EU: 欧州製薬団体連合会 (EFPIA)) の6者から構成されており, さらに, オブザーバーとして世界保健機構 (WHO), カナダ保健省, 欧州自由貿易連合 (EFTA) が参加している。

ICH では品質, 有効性, 安全性, あるいは複合領域のトピックごとに各極の専門家が専門家作業部会で協議し, ガイドライン等を作成する。また各局からの代表者によって構成される運営委員会では, 各トピックの進行管理やガイドラインの最終決定等の管理・運営を行う。

### 4.3 ICH 品質ガイドライン

ICH 国際調和ガイドラインは, 品質, 有効性, 安全性および複合領域の大きく4群に分けられる。以下に品質に関連するガイドラインを簡単に紹介する。個々のガイドラインは医薬品医療機器総合機構のHPに掲載されており ([http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)), 調和原文および国内通知のダウンロードが可能である (表1参照)。

#### 4.3.1 新有効成分含有医薬品の品質データ作成に関する技術課題を扱ったガイドライン (化学合成医薬品)

ICH 品質分野ガイドラインの国際調和作業は, 新医薬品申請にあたって必要とされる品質データに関する技術的ガイドラインから開始された。即ち, 安定性試験ガイドライン (Q1), 分析バリデーションガイドライン (Q2), 原薬不純物ガイドライン (Q3A) である。

安定性試験ガイドラインとしてはその後光安定性試験 (Q1B), 新投与経路医薬品への安定性試験の適用 (Q1C), ブラッケンティング法及びマトリキシング法の適用 (Q1D), 長期保存安定性試験からのリテスト期間又は製剤有効期間の外挿 (Q1E) 等が追加され, 整備された。

分析バリデーションガイドラインについては, 分析バリデーションの実施項目ガイドライン (Q2A) がまず作成されたが, その後改訂が行われ, 分析バリデーションの実施方法に関するガイドライン (Q2B) が追加され, 完成された。

純度試験ガイドラインでは, 原薬不純物ガイドライン (Q3A) に続いて, 製剤不純物ガイドライン (Q3B) が作成され, さらに医薬品中の残留溶媒ガイドライン (Q3C) が整備された。残留溶媒ガイドラインについては, その後も科学的知見の増加に伴い, 限度値の見直し等が行われている。

このように品質試験に関する特定の技術課題を扱った3群のガイドラインシリーズと平行して, 医薬品品質管理の主要な方策である, 規格及び試験方法に関するガイドライン (Q6A) が作成された。

以上の品質試験の技術的課題に関するガイドラインに引き続くものとして, 今現在, 国際調和作業中の品質ガイドラインに, 国際調和薬局方試験の評価および推奨に関するガイドライン

## 医薬品のグローバル化と GMP

表 1 ICH 国際調和品質ガイドラインおよびその国内通知一覧

(平成 20 年 9 月 30 日現在)

(1) 安定性試験	
Q1A (R2)	安定性試験ガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) : "Stability Testing of New Drug Substances and Products"
Q1B	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン (平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号 厚生省薬務局審査課長通知) : "Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products"
Q1C	新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン (平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 425 号 厚生省薬務局審査課長通知) : "Stability Testing for New Dosages Forms"
Q1D	原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用 (平成 14 年 7 月 31 日 医薬審発第 0731004 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) : "Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products"
Q1E	安定性データの評価に関するガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) : "Evaluation of Stability Data"
Q1F	「気候区域 III 及び IV における承認申請のための安定性試験成績に関するガイドライン」の廃止 (平成 18 年 7 月 3 日 薬食審査発第 0703001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) : "Explanatory Note on the Withdrawal of ICH Q1F for the ICH Website"
(2) 分析バリデーション	
Q2 (R1)	Q2A 分析法バリデーションに関するテキスト (実施項目) (平成 7 年 7 月 20 日 薬審第 755 号 厚生省薬務局審査課長通知, 平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号 一部改正)
Q2B	分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) (平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知) : "Validation of Analytical Procedure: Methodology: Text and Methodology"
(3) 不純物の試験	
Q3A (R2)	新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン (平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの一部改定 (平成 18 年 12 月 4 日 薬食審査発第 1204001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) : "Impurities in New Drug Substances"
Q3B (R2)	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 (平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) 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の一部改定 (平成 18 年 7 月 3 日 薬食審査発第 0703004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) : "Impurities in New Drug Products"
Q3C (R3)	Q3C 医薬品の残留溶媒ガイドライン (平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
Q3C (M)	医薬品の残留溶媒ガイドライン N-メチルピロリドン (N-Methylpyrrolidone) の PDE 値について/テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran) の PDE 値について (平成 14 年 12 月 25 日 医薬審発第 1225006 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) : "Impurities: Guideline for Residual Solvents" 医薬品残留溶媒の限度値について (平成 14 年 12 月 3 日 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡)
(4) 生物薬品の品質	
Q5A (R1)	ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 (平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 329 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知) : "Viral Safety Evaluation on Biotechnology Products Development from Cell Lines of Human or Animal Origin"
Q5B	組換え DNA を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析 (平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 3 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知) : "Quality of Biotechnological Products analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products"

(続く)

## 第 16 章 GMP 関連薬事制度とガイドライン

(続き)

- Q5C 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験 (平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 6 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知): "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of biotechnological/Biological Products"
- Q5D 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来, 調製及び特性解析 (平成 12 年 7 月 14 日 医薬審第 873 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知): "Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products"
- Q5E 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) の規格および試験方法の設定 (平成 17 年 4 月 26 日 薬食審査発第 0426001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知): "Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process."
- 
- (5) 規格及び試験方法
- Q6A 新医薬品の規格及び試験方法の設定 (平成 13 年 5 月 1 日 医薬発第 568 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"
- Q6B 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 (平成 13 年 5 月 1 日 医薬審第 571 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"
- 
- (6) GMP (医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)
- Q7 原薬 GMP のガイドライン (平成 13 年 11 月 2 日 医薬発第 1200 号 厚生労働省医薬局長通知): "Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical ingredients"
- 
- (7) 製剤開発
- Q8 製剤開発に関するガイドライン (平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知): "Pharmaceutical Development"
- Q8 Annex ICH Q8 Annex: 製剤開発付属書: "Q8-Annex Pharmaceutical Development" (平成 20 年 9 月現在ステップ 2)
- 
- (8) 品質リスクマネジメント
- Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン (平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 薬食監麻発第 0901005 号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長): "Quality Risk Management"
- 品質リスクマネジメント ICHQ9 プリーフィング・バック: "Quality Risk Management ICH Q9 Briefing Pack"
- 
- (9) 医薬品品質システム
- Q10 医薬品品質システムに関するガイドライン (国内通知準備中): "Pharmaceutical Quality System" (Step 4 at June 4, 2008)
- 
- (10) 薬局方国際調和の評価関係
- Q4B 国際調和薬局方一般試験法の評価および推奨: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions" (Step 4 at November 1, 2007)
- Q4B-Annex 1 強熱残分試験法: "Residue on ignition/Sulphate Ash General Chapter" (Step 4 at November 1, 2007)
- Q4B-Annex 2 注射剤の採取容量試験法: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for use in the ICH region on Test for Extractable volume of Parenteral Preparations General Chapter" (Step 4 at June 5, 2008)
- Q4B-Annex 3 注射剤の不溶性微粒子試験法: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for use in the ICH Regions on Test for Particulate Contamination: Sub-Visible Particles General Chapter" (Step 4 at June 5, 2008)

(続く)

(続き)

Q4B-Annex 4 非無菌製品の微生物学的試験：“Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbial Examination of Non-Sterile Products General Chapter” (Step 2)

Q4B-Annex 5 崩壊試験法：“Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Disintegration Test General Chapter” (Step 2)

(1) 承認申請書に添付すべき国際共通化資料 (コモン・テクニカル・ドキュメント)

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について (平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 899 号 平成 13 年 6 月 21 日 厚生労働省医薬局審査管理課長)：

「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の一部改正について (平成 15 年 7 月 1 日 薬食審発第 0701004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

M4 別紙 1：医薬品の承認申請のための国際共通化資料コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の構成：“Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use”

M4Q 別紙 3：医薬品の承認申請のための国際共通化資料 (コモン・テクニカル・ドキュメント) CTD - 品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン：“The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: MODULE 2 : Quality of Overall Summary (QOS) ; MODULE 3 : Quality”

M4Q に関する Q&A

CTD- 品質に関する文書の作成要領に関するガイドラインに対する Q&A (平成 13 年 10 月 22 日 事務連絡 厚生労働省医薬局審査管理課)：“Q&A on the CTD-Quality Guideline”

CTD- 品質に関する文書 Q&A/記載箇所に関する事項 (平成 15 年 11 月 15 日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課)：Common “Technical Document-Quality Question and Answers/Location Issues”

(Q4B) がある。

これは Q6A ガイドライン作成の過程で、医薬品の規格及び試験法の国際調和を実効あるものとするために極めて重要と指摘された、薬局方一般試験法 (含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法、不溶性微粒子試験法、注射剤の採取容量試験法、強熱残分試験法、着色度及び澄明度試験法、無菌試験法、エンドトキシン試験法) の国際調和に関連するガイドラインである。局方試験法の国際調和は薬局方検討会議 (PDG) が行っているが、各局方に取り込まれた後、各極の規制当局が受入なければ実効あるものとならない。

そこで、PDG で国際調和され局方に取り込まれた試験法を、ICH の Q4B 専門家が順次評価、確認し、必要に応じて PDG が調整を行った上で、3 極の規制当局が相互受入する上で考慮すべき事項をまとめるというものである。Q4B ガイドライン本体は Q4B の専門家会議の運営方針、評価方法等を記したものであるが、現在国際調和一般試験法個々 (強熱残分試験法、注射剤の採取容量試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法等) について検討し、その結果を補遺 (Annex) としてまとめ、順次追加している。