

200940051A

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

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 22 (2010) 年 5 月

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

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告書

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究 1

奥田晴宏

II. 分担研究報告書

1. 原薬の開発・製造情報に関する研究 20

奥田晴宏

－化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則－

奥田晴宏

－抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素－

山口照英（研究協力者）

2. 製剤の開発・製造情報に関する研究 55

檜山行雄

添付資料 1. 檜山行雄 ISPE 日本本部年次大会 PQLI ワークショップ 2009 年 4 月
17 日（東京）発表スライド

添付資料 2. 岡崎公哉、第 13 回東日本製剤懇談会（8 月 7 日星薬科大学）発表ス
ライド

添付資料 3. Yukio Hiyama, ISPE, Strasbourg, FRANCE, October 1, 2009 発表
スライド

添付資料 4. 松永浩和、第 9 回医薬品品質フォーラム、平成 22 年 1 月 28 日（東
京）発表スライド

添付資料 5. Q-IWG Training Slides of Case Study, March 2010

添付資料 6. ICH Q-IWG Training Program

III. 研究成果の刊行に関する一覧表121

IV. 研究成果の刊行物・別刷122

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

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究

研究代表者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

研究要旨

品質確保は医薬品の有効性と安全性保証の基本であるため、強固な品質保証システムが構築されている。製造方法は詳細な部分まで承認を要し、承認を受けた事項を変更するには新たな申請や届出が必要となり、承認申請や変更管理に企業・規制当局は多くの時間、労力、コストを要している。

日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、従来の品質保証システムを改善するため、医薬品規制に国際標準化機構(ISO)の品質システムの概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れるべきであることを推奨した。さらに、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和するという方針を打ち出し、その結果、より科学的な品質管理への移行が容易になり、コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の品質管理が可能となる道筋が開けた。

しかしながら、ICH ガイドラインは理念的な記載が殆どであること、また、原薬製造に関してはICH ガイドラインは作成途上の段階にあることから、新方針に従って、製品研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果の解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学技術を導入した原薬及び製剤に関する製品研究開発の事例を調査・研究し、承認審査の際の判断基準を明確にすることが急務である。

上記を踏まえ、本研究においては、製品研究開発の実情を調査し、申請承認の事例研究を実施する。この作業を通じて、規制当局に提出する研究開発レポートの実物モデルを作成し、新政策における製品研究開発に関するガイダンスを作成することを目的とする。本研究を通じて、医薬品の一層の品質確保につながる科学的な承認審査を促進することが最終目標である。

平成 21 年度は化学薬品及び生物薬品原薬並びに製剤を対象として、下記の研究を実施した。

1. 原薬の開発・製造情報に関する研究 (研究者分担 奥田晴宏)
- 1-1 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則に関する研究

現在の化学薬品原薬の品質規制システムでは、その全プロセスが公的な薬事規制の対象となるのではなく、「出発物質」と指定された化合物以降の製造工程が GMP の管理下で製造されるとともに、その主要部分は予め規制当局に登録され、承認対象となる。

出発物質の適切な設定は、製造方法の適切な管理の基本的要件の一つであることから、出発物質選択の妥当性を明らかにすることを目的として研究し、以下の結論を得た。即ち、「出発物質」選択の妥当性は、原薬製造全体の管理戦略の一環として合理的に説明すべきであり、詳細な原薬の製造工程の理解と出発物質に混入する可能性のある不純物を含めて検出可能な分析方法が必要である。出発物質から原薬までの反応工程数が長いほど、出発物質の品質変動が原薬品質に悪影響を与えるリスクが低いとみなされる。出発物質の提案に際しては、「出発物質」の品質変動が原薬の品質に影響を及ぼさない原薬の製造工程が開発され、規制当局に登録される必要がある。原薬の品質の一貫性は、(1) 出発物質の品質 (2) 提案する出発物質に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。

1-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素に関する研究 (研究協力者 山口照英)

近年、バイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の中で、特にモノクローナル抗体医薬品 (抗体医薬品) の開発が急速に進んでいる。国内で承認される多くのバイオ医薬品が抗体医薬品であり、海外先進国でも同様の状況である。これには、ハイブリドーマ作製技術やファージディスプレイシステムなどのモノクローナル抗体作製技術と、組換え DNA 技術等を利用したヒト化/ヒト抗体作製技術の進展が大きく寄与していると考えられる。

抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保の観点から、抗体医薬品特有の製法確立の要件、プラットフォーム技術、品質評価にあり方について調査研究を行った。また、将来の指針作成に有用な要素を調査した。

2. 製剤の開発・製造情報に関する研究 (分担研究者 檜山行雄)

製剤工程開発の実情を調査した上で、承認申請の事例研究を実施した。この作業を通じて、規制当局へ提出される研究開発レポート (承認申請時に規制当局に提出される品質特性や工程に関する研究レポート) の実物モデルの作成を含め、研究開発レポート及びその評価に関するガイダンスを作成することを目的とした。

H18~20 年度の研究成果を国内外の関連会議において発表し、意見を集め見直しの参考とし、さらに ICHQ8-10 実践導入作業部会 (Q-IWG) に申請書資料モックを提供した。リアルタイムリリースに関する主要論点はおおむね受け入れられた。

Q-IWG では本研究班の実物モデルを基にした研修資料に採用されることとなり、その作成に参画した。今後、ICHQ-IWG の研修資料を基にした議論もモニターしながら、最終製品試験を免除できる要件、最終製品の試験に代替される分析手法である近赤外 (NIR) 吸収測

定法の評価などを示した具体的な事例提供をめざす。

研究分担者

奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長）

檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長）

研究協力者

山口照英（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長）

A. 研究目的

品質確保は医薬品の有効性と安全性保証の基本であり、製薬企業は工程における各種パラメータを詳細に承認申請書に記載し、登録されたパラメータに従い製造することを義務づけられている。市販後に新たな製造設備の導入などで、工程パラメータの変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局は多くの時間、労力、コストをこれらの対応に要している。

この状況を打開するため、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、企業活動に品質システムの概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れるべきであること、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和するという方針を打ち出した。その結果、より科学的な品質管理への移行が容易になり、コストの削減

と開発から市販後まで一貫した企業の品質管理が可能となる道筋が開けた。現在検討が進められているICHガイドラインQ11も上記の方針に従い、原薬（化学薬品及び生物薬品）の開発から製造までのあり方を検討している。このガイドラインでは新しい概念であるプラットフォーム技術（複数の製品に共通して適用可能な技術）を利用した原薬開発に関しても言及され、最新の科学を反映した原薬開発が推奨されようとしている。

しかしながら、ICHガイドラインは品質保証の基本に関する理念的な記載が多く、具体的な実行方法に関する例示は少ない。新方針に従って、製品研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果の解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学技術を導入した製品研究開発の事例を調査・研究し、承認審査の際の判断基準を明確にすることが急務である。

本研究は製品開発～製造プロセスを再検討し、原薬開発の促進と審査プロセスの効率化を図ることを目的にそれぞれ、① 原薬の開発・製造情報に関する研究として、化学薬品に関しては「化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則」並びに生物薬品に関しては「抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素」に関して研究することを、さらに② 製剤の開発・製造情報に関する研究を遂行することとした。

B 研究方法

B-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

B-1-1 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則

日本製薬工業協会、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の審査・査察担当者と3回の研究班会議を実施し、海外ガイドラインやICH Q11等の国際的動向に注意を払いつつ、わが国における医薬品原薬の開発および製造における問題点に関して討論を行った。

B-1-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素

各国のガイドラインやICHガイドライン、さらには抗体医薬品の品質・プラットフォーム技術に関する文献等を調査の対象とした。

B-2 製剤の開発・製造情報に関する研究：

H18・20年度の研究成果の成果である『サクラ錠モック』(参考文献2)を国内および国外の学会等に広く公開し、又ICHへ提供することにより、Enhanced Approachの導入及び維持・管理に関する課題を収集した。

(倫理面の配慮)

本研究は、医薬品の各極の品質ガイドラインおよび品質基準や製造プロセスに関する実態調査等の研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C・D. 研究結果・考察

C・D-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

C・D-1-1 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則

1. 「出発物質」設定の意義

「出発物質」より上流(「出発物質」合成プロセス)と下流(原薬合成プロセス)で、製造業者の品質システム以外は公的な薬事規制が全く異なる。製造業者の観点では、「出発物質」の下流では、GMP管理が要求され、管理コストが増大すると共に、また製造方法の変更も、内容によっては規制当局への事前のデータの提出と承認が必要となり、変更の実施を遅延させる場合がある。さらに、リスク管理のため複数業者から中間化合物を必要とする場合、その工程が「出発物質」より上流にないと、複数の製造方法に関して承認を得る必要が生じる。一方で、医薬品の品質確保のため、確実な工程管理は強く求められているところであり、そのためには「出発物質」から原薬までのGMPによる管理が要求される工程は長ければ長いほど望ましいことになる。ただし、サプライチェーンを遡り、長い製造工程を公的規制の対象にすれば、公的な規制コストの増大として跳ね返ってくることになる。

医薬品の品質確保が保証できる「出発物質」を正しい位置に選択し、規制当局および産業界双方にとって最も薬事コストが少なく公的規制をかけるべき工程を決定する合理的なプロセスに関して、産業界および規制当局間で正確な合意があるとは言い難いのが現状である。

2 中間化合物を「出発物質」として設定す

る際に考慮・評価すべき事項

原薬製造プロセスの中で、どのプロセスまでが原薬製造業者の品質システムの範囲内で可能な行為であり、どこからが規制当局の管理下におかれるべき行為かは原薬製造の管理戦略と開発段階で得られた科学的な知見に依存する。「出発物質」選択の妥当性は、原薬製造全体の管理戦略の一環として合理的に説明するべきである。

「出発物質」から原薬までの製造工程数が長いほど、「出発物質」の品質変動が原薬品質に悪影響を与えるリスクが低いとみなされる（わが国では「出発物質」の品質の変動が直ちに原薬の品質へ影響を与える危険性を避けるため、2工程以上あることが好ましいとされている）。「出発物質」の提案に際しては、「出発物質」の品質変動が原薬の品質に影響を及ぼさない原薬の製造工程が開発され、規制当局に登録される必要がある。特に「出発物質」から原薬までの製造工程数が少ない場合には、提案する「出発物質」以前の製造工程の変更が原薬の品質に悪影響をもたらすリスクが少ないことを示す十分な情報を収集することが必要である。原薬の品質の一貫性は、(1) 「出発物質」の品質、(2) 提案する「出発物質」に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。

2-1 「出発物質」に求められる一般的事項

- a) 特性（構造その他の特性の解明及び不純物）が十分に解明されていること。
- b) 原薬の品質を保証するための適切な規格が設定できること。

- 不純物を識別できる適切な試験方法があること。
- 実績値又は不純物の運命の検討結果に基づいた不純物の管理値が設定されていること。
- c) 安定性に関する情報が得られていること。

2-2 「出発物質」とすることの妥当性

- a) 提案する「出発物質」の規格（管理項目、管理値及び試験方法）の妥当性
 - 開発段階の実績に基づくことができる。
 - 安定した品質の「出発物質」が製造できるプロセスであることを示すことは、「出発物質」の管理項目及び管理値設定の妥当性を評価する助けとなる。
 - 選択された「出発物質」の製造工程で原薬の重要品質特性(CQA)を決定する工程が含まれる場合と含まれない場合がある。含まれる場合には原薬のCQAに影響を与える「出発物質」の品質特性が管理されている、即ち適切な管理項目と管理値が設定される必要がある。
 - 又は、例えば、製造工程を通した不純物の由来、生成及び運命（原薬製造工程における挙動及び除去）に関する体系的な理解に基づくことができる。
 - 「出発物質」の品質特性にお

ける変動要因を特定し、原薬 CQAとの関連を理解する。

- 添加実験の結果にもとづき類縁物質の管理値を設定することは有用である。ただし、不均一系の反応はスケールアップの影響を受けやすいと考えられるので、慎重な評価が必要である。
- － 「出発物質」に認められた不純物及び混入する可能性のある不純物の原薬の製造工程における挙動（運命）及び最終原薬に認められたそれらの誘導体に関する知見を含めるべきである。
- b) 提案する「出発物質」以降の製造工程とその管理戦略
 - － 提案する「出発物質」以降の製造工程とその管理戦略において、提案する「出発物質」に由来する不純物をその後の製造工程において十分に管理できることを示す。
 - － 「出発物質」に含まれる可能性のある不純物、及び、その後の製造工程における不純物の運命及びそれらの除去について検出が可能な試験方法の情報を含める。
 - － より進んだQbDアプローチとして、提案する「出発物質」の品質特性と製造工程における工程パラメータ間の相互作用のような深い理解を得ることができる方法（例えば、実験計画法等）を使用すれば、そのような製造

工程は「出発物質」の品質の変動に順応できる。そのようにしてデザインスペースを検討した場合は申請書に記載する。

- c) 汎用市販品から原薬までの製造方法の概略を示した流れ図（フローダイアグラム）を妥当性の資料として示す。この流れ図に「出発物質」として提案する中間体を明確に示す。

2-3 「出発物質」の規格（管理項目、管理値及び試験方法）の設定

原薬のCQAへの影響を十分に考慮した上で、以下の管理項目の中から適切に選択して規格（管理項目、管理値及び試験方法）を設定する。

- 性状
開発段階の実績に基づき適切に設定する。
- 確認試験
提案する「出発物質」を異性体又は類似した構造の他の化合物と適切に識別できる方法を設定する。
- 類縁物質
「出発物質」に認められた不純物及び混入する可能性のある不純物につき、特定する不純物、特定しない不純物及び不純物合計を管理値として設定する。
- 不純物（類縁物質以外）（国内の合意も含め、今後の検討課題）
 - ◇ 毒性不純物（Class 1溶媒、金属残留物、遺伝毒性不純物）
- 含量
開発段階の実績に基づき適切に設

- 定する。
- その他
上記以外に原薬のCQAに影響する管理項目があれば管理値を設定する。

2-4 「出発物質」を設定する際に考慮すべき事項

- 「出発物質」の製造工程で使用する原材料（試薬、溶媒、金属触媒・金属試薬、酵素等）や反応による副生成物や分解物も含め、「出発物質」に混入する可能性のある不純物、例えば、動物に由来する物質（酵素等）を使用する場合のTSE agent、及び、毒性不純物（例えば、Class 1溶媒、金属残留物、潜在的な遺伝毒性不純物）を考慮すべきである。
- 一般に原薬のような厳格な不純物の規格（管理値及び試験方法）は要求されないが、原薬までの工程数が短く、「出発物質」の品質が原薬品質に大きな影響を与えるような場合は、例えば、Q3A(2)に準じた厳格な類縁物質の規格を設定することが有効な場合がある。

2-5 「出発物質」の規制上の取扱い

- 提案した中間体が「出発物質」と認められた場合、「出発物質」の規格（管理項目及び管理値）は承認事項であり、その変更は一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う必要があるが、「出発物質」までの製造工程は承認事項に含まな

い。

- 「出発物質」の製造においてGMPは適用されない。しかしながら、原薬製造業者は「出発物質」の供給業者の適格性を評価し、モニターする適切な品質システムを構築すべきである。また、「出発物質」の製造方法が変更される場合は、その変更の妥当性を評価すべきである。
- 「出発物質」の製造方法の変更、又は、新規供給業者の追加に伴い、「出発物質」の規格（管理項目及び管理値）の変更が必要となった場合は、原薬製造業者は製造販売業者が速やかに一部変更承認申請又は軽微変更届出の手続きを行える様対処すべきである。

2-6 「出発物質」を議論する際の工程の数え方

- 「出発物質」を議論する上で、反応後に中間体等を単離するまでの工程を原則として1工程とする。但し、下記のような理由で、工程内で1反応後の中間体が単離されることなく次反応を行う場合には複数工程とみなすことがある。
- 即ち、中間体の類縁物質や不純物がモニタリングされ管理されている場合、当該中間体が単離できたとしても毒性等の理由で作業員に対する安全性が危惧される場合、あるいは当該中間体が不安定なため単離できない場合は、中間体等が単離されていない工程であって

も1工程とみなされる場合がある。

- 晶析や蒸留などの精製工程や塩交換など、分子内共有結合の形成や切断を伴わない場合は1工程とはみなさない。

汎用市販品に関しては、通常、下記の理由で特別に妥当性を示すことなく、「出発物質」とすることが可能と考えられている：

- ① 汎用市販品から原薬までは一般には多段階の反応を要し、以降の工程で十分に品質管理が可能と考えられる。
- ② 十分に特性解析され多くの企業で使用されている。
- ③ 医薬品製造専用でないので公的にGMPの対象とすることは困難である。

既に欧州では遺伝毒性不純物のガイドラインが作成され、米国においてもほぼ同様の内容のガイドライン（案）が公開されている。さらにICHにおいてもトピック化することが合意されているところである。今後は、遺伝毒性が想定される不純物に関しては従来のICHガイドラインQ3A(R2)「原薬の不純物ガイドライン」における規制値よりも格段に低いレベルでの管理が求められることとなろう。また、金属触媒や金属試薬を使用した場合の金属残留物についても欧州ではガイドラインが作成され、ICHにおいてもQ3Dとして議論が始まっている。現在進行中のQ11ガイドラインにおいても「出発物質」中に含まれる毒性不純物（Class 1 溶媒、残留金属、遺伝毒性不純物）に関して議論が進行中である。製造プロセスの不純物の除去能力と関連付けて、毒性不純物を含有する可能性がある場合の「出発物質」の妥当性を検討すべきであるが、

日本及びICHにおいて毒性不純物の取扱いが議論中であることから、直接の議論の対象とはしなかった。

C・D-1-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素

海外のガイドラインや文献等の情報より、抗体医薬品の開発において求められるべき要素を明らかにした。以下にその要件を記す。

1 はじめに

抗体医薬品の開発では、遺伝子組換えによるキメラ抗体やヒト化抗体作製技術、ヒト抗体遺伝子導入動物やファージディスプレイ法等を利用したヒト型抗体作製技術、さらには、組換えタンパク質の大量生産／精製技術といった最新の技術が利用されている。このような抗体医薬品製造技術の進展を踏まえ、抗体医薬品の製法開発や品質特性解析等について、製品間で共通する事項に関する考え方を示すことは、抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保に有用と考えられる。

本指針は、抗体医薬品の製造、特性解析、規格および試験方法の設定において、共通する留意事項を明らかにし、抗体医薬品の製造販売承認申請に必要とされる事項の例を挙げることにより、抗体医薬品の合理的な開発の推進と審査の効率化を図ることを目的としている。

2 適用範囲（対象）

本指針は、治療および体内診断に用いられる遺伝子組換え技術を用いて製造される

モノクローナル抗体医薬品を適用対象とする。本指針では、抗体医薬品とは、基本構造としてイムノグロブリンの骨格を持つモノクローナル抗体 (IgG、IgM 等) を指し、これらに薬理活性を持つ低分子化合物、放射性同位元素配位性キレート、ポリエチレングリコール等による化学的修飾を施した抗体も適用対象とする。

また、適用対象とする抗体医薬品は、遺伝子組換え技術を用いて構築された動物細胞あるいはヒト細胞を生産用細胞基材として製造されるものとする。

3 開発の経緯

抗体医薬品では目的とするターゲット分子は明確であるが、開発段階では親和性やエпитープが異なる様々なモノクローナル抗体が作製されることが多い。候補となるモノクローナル抗体からの開発製品の選択に当たっては、品質特性解析や非臨床試験のみならず臨床試験を実施して判断される場合もある。このような開発の経緯について、選択したモノクローナル抗体の選択理由を含めて説明することが求められる。

4 原薬の製造方法の確立

バイオ医薬品の品質・安全性確保には、製造工程の管理と製品の品質試験の双方が不可欠であるが、バイオ医薬品の中でも分子量が大きく複雑な構造を持つ抗体医薬品では、翻訳後修飾や高次構造を含めて目的物質の構造特性を確定することが容易ではないため、製造方法の理解と管理の重要性が高い。

4-1 モノクローナル抗体生産のための遺伝

子発現構成体の構築

遺伝子発現構成体の分析は、ICH Q5B ガイドライン「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」にしたがって実施し、承認申請書には、目的タンパク質をコードする遺伝子の由来が明確になるよう、遺伝子発現構成体の作製について、遺伝子の入手方法、作製の経緯、構造に関して記載する。

4-2 細胞基材の樹立

抗体医薬品生産の出発材料であるセルバンクの調製、特性解析、管理方法は、ICH Q5D ガイドライン「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品) 製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」にしたがって実施する。動物細胞を用いる場合は、生物由来原料基準に適合することを示す必要がある。承認申請書には、マスター・セルバンク (MCB) 及びワーキング・セルバンク (WCB) 調製の経緯を記載すると共に、それらの管理方法として、(1)特性解析試験および純度試験の試験項目、分析方法、基準、(2)保存中の安定性に関する情報、(3)更新方法等を記載する。

4-3 培養および精製

一般にバイオ医薬品の品質の一定性確保のためには、頑健性と恒常性のある製法の確立が求められる。抗体医薬品の製法においても、このための培養および精製工程の管理が特に重要である。抗体医薬品原薬の製造工程の確立およびその恒常性を示すためには、①製品の不均一性の一定性が保たれていること、②製造工程由来不純物を除

去する十分な能力を持つこと等を明らかにする必要がある。また頑健性を示すためにいくつかのパラメータを変動させたときの品質の恒常性を確認することも有用である。

品質特性に影響を与える工程は重要工程とし、必要に応じて工程内管理試験を設定する。また、最終製品の品質への影響が大きい中間体は重要中間体と定め、試験及び規格値を設定して工程管理することが、最終製品の品質確保のために有用である。タンパク質に化学的修飾を施したものを原薬とする製品では、修飾前のタンパク質を重要中間体とし、規格及び試験方法を設定して品質管理を行うことが必要であろう。

承認申請書に記載されたプロセスパラメータの目標値／設定値は、原則として《一部変更承認申請》対象であるが、最終製品の品質・安全性に悪影響を与える可能性が極めて低いことが明らかな場合、『軽微変更届出』対象となる場合がある。他のバイオ医薬品にも共通することであるが、抗体医薬品の製造工程において、『軽微変更届出』とすることが許容されず、ほぼ全てのケースで《一部変更承認申請》対象とされることが求められるプロセスパラメータの例として、ウイルス除去・不活化工程や無菌工程の重要パラメータがあげられる。

*脚注・・・処置基準が記載されることもある。

4-3-1 培養工程

培養方法は、目的物質の産生量のみならず、目的物質の構造・活性等への影響、目的物質の不均一性等の品質の恒常性への影響などを考慮して開発する必要がある。WCB 解凍後の培養に関して、各ステップご

とに、使用される培地および添加物、培養スケール、培養容器・設備、培地の供給及び回収方法、温度や pH 等のプロセスパラメータを明らかにすることが重要である。また、工程内管理試験を実施する項目とその判定基準を明らかにする。無血清培養技術の進歩により、多くの抗体医薬品の培養で血清を含まない培地が使用されているが、培養に用いられる培地に血清や動物由来原材料などが用いられる場合には、原材料が生物由来原料基準に適合していることを示す必要がある。

4-3-2 精製工程

精製方法の開発においては、目的物質の不均一性の一定性確保、目的物質関連物質の含量、有効成分の純度、目的物質由来不純物および製造工程由来不純物の除去状況等を考慮する必要がある。特に、抗体は糖鎖構造等において不均一性を持つ分子であるため、一定の品質特性を持つモノクローナル抗体を精製するためには、工程の恒常性を十分に評価しておく必要がある。申請時には、各ステップごとに、クロマトグラフィ樹脂の種類及びカラムスケール、カラムへの負荷が許容されるタンパク質量（必要に応じて、タンパク質溶液の電気伝導度）等、平衡化液および溶出液、流速、目的物質の画分の選定条件、温度等のプロセスパラメータを示す必要がある。また、工程内管理試験を実施する項目とその判定基準を明らかにする。必要に応じ、許容されるカラム使用回数についてスケールダウンモデル等を用いて検討する。

抗体医薬品の一般的な精製工程は、例えば、プロテイン A アフィニティークロマト

グラフィー、低 pH 処理によるウイルス不活化、その他のクロマトグラフィー工程(陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー等)、ウイルス除去フィルターによるろ過、濃縮工程、最終ろ過等から構成される。抗体医薬品製造においては、多くは無血清培養が使用されているが、細胞培養にウシ血清を用いた場合は、血清由来のウシ IgG と目的物質の分離を考慮する必要がある。

4-4 ウイルス安全性

動物あるいはヒト細胞を用いて生産される抗体医薬品では、ICH Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」にしたがってウイルス安全性評価を実施する。CHO 細胞やマウス骨髄腫細胞を用いた場合は、ICH Q5A ガイドラインのケース B (げっ歯類のレトロウイルス (又は、げっ歯類の A 型粒子及び R 型粒子のような非病原性であるとされているレトロウイルス様粒子) のみが細胞又は未加工/未精製バルク中に存在するケース) に相当すると考えられる。この場合、実施すべき試験は、細胞株における内在性ウイルス試験および外来性ウイルス試験、未加工・未精製バルクにおける外来性ウイルス試験、精製工程に関するウイルスクリアランスの工程評価試験及び工程特性解析試験である。

4-4-1 細胞株のウイルス安全性評価

MCB、WCB、及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞 (CAL: Cells At the Limit of *in vitro* cell

age used for production) についてウイルス安全性評価を実施する。

4-4-2 ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析

4-3-2.で述べた抗体医薬品で一般に用いられる精製工程のうち、ウイルス除去/不活化に関するとして評価対象とされる工程は、主として、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー及びそれに続く低 pH 処理、ウイルス除去フィルターろ過であり、これに加えて陰イオン交換クロマトグラフィーでのウイルスクリアランスが評価されることが多い。ウイルス除去/不活化工程として設定した工程は、重要工程とすべきである。

4-5 工程管理

製造のプロセス・コントロールとしては、操作パラメータの管理と工程内管理試験 (適否の判定基準または社内の処置基準で管理する試験) などが含まれる。また、プロセスパラメータのモニタリングを行うことで、製造実績を積む中で、製造工程の恒常性・堅牢性について有用な情報が得られる場合がある。これらに加えて、汚染物質の混入に対する防止策を講じるとともに、必要に応じて、適切な段階での汚染物質に対する工程内管理試験またはモニタリングを設定する。

4-6 製法変更

抗体医薬品の場合には、開発過程でヒト抗体産生ハイブリドーマから組換え細胞に細胞基材が変更されるケースもあることや、大量生産が必要であること等の理由により、

製法変更が繰り返される場合が多い。製法が変更された場合、旧製法で製造された治験薬を用いて得られた非臨床・臨床試験データを、新製法製品でのデータとして用いるため、製法変更前後での品質の同等性／同質性評価が必要である。抗体医薬品の品質特性の同等性／同質性評価で大きな課題となるのは、目的物質の不均一性や不純物の除去状況である。品質特性の差異が認められた場合、その差異が有効性や安全性にどのようなインパクトを持つのかについて、非臨床試験や臨床試験での確認が必要な場合もある。

5 特性解析

原薬および製剤について、ICH Q6B ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」を参考に特性解析を実施し、構造、物理的・化学的性質、免疫化学的性質、生物学的性質、純度および不純物を明らかにする。

5-1 構造

抗体医薬品の構造解析では、H鎖及びL鎖について、他のバイオ医薬品と同様に、アミノ酸組成及びアミノ酸配列、N末端及びC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、並びに糖鎖構造を明らかにする。また、N末端及びC末端アミノ酸配列のプロセッシングの程度、Fc領域以外にも糖鎖が結合する場合には糖鎖の結合位置の解析なども必要となるであろう。細胞傷害活性を持つ化合物や放射性同位元素配位性キレート等が共有結合した修飾抗体においては、化合物

の結合数及び結合位置を明らかにする。抗体医薬品の高次構造については、現時点での物理的・化学的分析技術では明確に示すことは困難であるとされているが、円二色性分析や示差走査熱量測定等の分光学的測定を補助的に用いることも有用である。さらに、製法変更前後における高次構造の同等性評価について、生物活性による評価に置き換えることも可能である。

5-2 物理的・化学的性質

分子量・分子サイズ、アイソフォームパターン、電気泳動パターン、液体クロマトグラフィーパターン、及び分光学的性質を明らかにする。

5-2-1 質量スペクトル

目的物質の質量を測定するほか、質量が異なる分子変異体や糖鎖構造の異なる分子を識別することが可能である。抗体医薬品を非還元状態で測定する場合、分子量が大きいために同位体の存在によりイオンピークがブロードになるが、C末端リシンの脱離（128Da）、糖鎖のガラクトース残基数（162Da）の違いによる分子種の違いを識別できる。

5-2-2 電気泳動パターン

抗体医薬品の等電点電気泳動及びキャピラリー電気泳動では、C末端リシン残基の有無、脱アミド体、及びシアル酸結合数等の違いによって生じたアイソフォームが分離される。後述するイオン交換HPLCを用いて分析した結果を含め、分子の荷電からみた不均一性について明らかにすべきである。

5-2-3 液体クロマトグラフィーパターン

目的物質の不均一性や、目的物質の分子変化体の構造及び割合を明らかにするため、必要に応じて下記のようなクロマトグラフィーを用いた分析を行う。

5-2-3-1 サイズ排除クロマトグラフィー

2量体及びその他の凝集体（高分子量体）の存在を確認する。H鎖及びL鎖の単鎖の存在、4本鎖体形成不全体や、Fab断片またはFc断片等分解物の測定にも利用できる。

5-2-3-2 イオン交換クロマトグラフィー

脱アミド体、一方または両方のH鎖C末端リシン欠失体、一方または両方のH鎖のN末がグルタミン酸残基であるもの、グルコース付加体、シアル酸付加体、メチオニン酸化体、H鎖断片、L鎖断片、Fab断片及びFc断片などの検出が可能である。還元体、非還元体でそれぞれ分析するが、非還元体の分析で十分な情報が得られる場合は、還元体の分析が必須ではない場合もあると考えられる。検出したピークの構造を可能な範囲で質量分析等により明らかにする。

5-2-3-3 疎水性クロマトグラフィー

抗体をパラインで切断すると定常部のヒスチジンとスレオニン残基間が切断され、2分子のFab断片と1分子のFc断片が生じる。これを疎水性HPLCで分析すると、遊離システインの存在、メチオニン等の酸化や一部アミノ酸の変化（例：アスパラギン酸の異性化変化）などを確認することができる。

5-3 生物学的性質

抗体医薬品の生物活性は品目ごとに異なり、i)抗原の作用や抗原を介した生体内反応を抑制あるいは促進することにより奏功するもの、ii)抗原結合能に加えてADCC活性やCDC活性を持つもの、iii)薬理作用を持つ化合物を結合させた抗体のように、抗原を発現している細胞に取り込まれ、細胞内で解離した化合物が作用するもの等がある。期待される効能効果を反映した生物活性を測定するためにどのような生物学的試験が有用であるかは、臨床効果やその分子機構を考慮して開発企業が提示する必要がある。一般に、抗体医薬品の生物学的試験として、抗原との結合特性、及び、機能的特性を明らかにする試験の実施が必要である。抗原との結合性は抗体医薬品の免疫化学的性質でもあるが、抗体医薬品の作用の起点となる性質であるため、本指針では生物活性の一つと位置づける。

5-3-1 結合特性

抗体医薬品の結合特性として明らかにすべき主な事項は、標的抗原に対する結合親和性、抗体が認識するエピトープ、抗原と類似したタンパク質（抗原と構造の類似した分子や動物における相同タンパク質）に対する交差反応性である。標的分子との結合特性解析には、ELISA（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay）や表面プラズモン共鳴（Surface Plasmon Resonance：SPR）解析が汎用される。SPR解析では、結合親和性（解離定数）の他、結合速度定数と解離速度定数を明らかにすることができる。

5-3-2 機能的特性

抗体の結合により生じる生体反応の変化は、抗体が結合する抗原上の部位や特異性等により異なる。そのため特性解析では、結合特性の評価と共に、抗原あるいはその受容体を発現している細胞や動物を用いて、抗原に関わる生体反応に対する抗体の作用、すなわち、抗体の機能的特性を評価する。例えば、細胞増殖を促進するサイトカインあるいはその受容体を抗原とする抗体医薬品では、サイトカインによる細胞増殖を抑制する活性を評価し、ウイルス表面タンパク質に結合する抗体医薬品では、ウイルスによる細胞傷害を抑制する活性を評価する。また、エフェクター分子を介した細胞傷害活性を期待する抗体医薬品では、抗体依存性細胞性細胞傷害（ADCC）活性、あるいは補体依存性細胞傷害（CDC）活性を評価する。

5-4 不純物

抗体医薬品における目的物質の分子変化体としては、凝集体、切断体、糖鎖非修飾体、グリケーション体、ジスルフィド結合形成不全体、シグナルペプチド残存体、H鎖C末端リシン欠失体、メチオニン残基の酸化体、アスパラギンの脱アミド体、アスパラギン酸残基の異性化体等が知られている。特性解析においては、構造および物理的・化学的性質の解析において検出されたこれらの分子変化体について、クロマトグラフィー等による分取と活性測定が可能であれば、目的物質と匹敵する性質を持つ目的物質関連物質であるか、目的物質と匹敵する性質を持たない目的物質由来不純物であるかの区別とその含量を明らかにする。

6 規格及び試験方法

臨床試験に用いられたロットと同等のものが恒常的に供給されるよう、規格および試験方法を設定する。規格及び試験方法は、試験項目、用いる分析法、及びその方法で試験したときの規格値／適否の判定基準を示したものであり、ICH Q6B ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」にしたがって、外観・性状、確認試験、純度と不純物、力価、物質質量等に関して設定する。

6-1 確認試験

抗体医薬品では、ペプチドマップ、クロマトグラフィーにおける保持時間、電気泳動パターン等を標準物質と比較して、目的物質と構造および物理的・化学的性質が一致することを確認する試験が実施されることが多い。

抗体医薬品は製品間で構造の類似性が高いことから、一つの製造施設で複数の抗体医薬品を製造している場合は特に、それぞれの抗体医薬品を区別可能な確認試験を設定すること等により、他の抗体医薬品の交叉汚染がないことを確認することが望ましい。交叉汚染の回避には、GMPにおいて適切な交叉汚染防止策を設定し、実施することが有用である。

6-2 純度試験

抗体医薬品の目的物質の不均一性評価のために設定される純度試験としては、H鎖C末端リシン欠損体等のアイソフォームの含量評価を目的としたイオン交換クロマト

グラフィー、電荷不均一性の評価を目的とした等電点電気泳動またはキャピラリー等電点電気泳動、糖鎖構造の不均一性の評価を目的とした遊離糖鎖を用いるオリゴ糖マップ等がある。ADCC 活性や CDC 活性を有する抗体のように糖鎖構造が生物活性に影響することが知られている抗体医薬品では、糖鎖構造の一定性を担保するための規格および試験方法の設定を考慮する必要がある。また、異種抗原として知られている Gal α 1-3Gal を持つことが明らかな場合には、製造における含量の恒常性が十分に担保されない限り、その存在量の規格設定が必要であると考えられる。目的物質の不均一性を評価するために設定される試験では、ピーク強度比や標準物質とのパターン的一致が規格値として設定される。

目的物質由来不純物含量の規定のために設定される試験方法としては、凝集体含量の評価のためのサイズ排除クロマトグラフィー、切断体含量の評価のための SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動やキャピラリー SDS ゲル電気泳動等がある。これらの試験では、不純物あるいは目的物質の含量の限度値が規格値として設定される。目的物質由来不純物のうち、特に凝集体については、免疫原性を増強する懸念があるため、適切な規格設定が必要である。

人為的修飾を施した抗体医薬品では、非修飾抗体や抗体に結合していない修飾化合物の含量を純度試験として設定することを考慮する必要がある。

6-3 力価

結合特性あるいは機能的特性を評価する生物学的試験を実施し、標準物質との活性

の比較から算出された力価について、許容域を設定する。力価は、標準物質との活性の比 (%) として表示される場合と、独自に設定した単位を用いて物質あたり単位 (例えば、単位/mg) で表わされる場合がある。力価測定に用いられる生物活性が臨床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、臨床期待する作用と生物学的試験における活性の相関は、薬理的試験又は臨床試験において確認しておく必要がある。結合特性を指標とした力価試験では ELISA が用いられることが多い。

6-4 物質量

原液中のタンパク質濃度を規定する。紫外可視吸光度測定法等が用いられる。

7 標準物質

新たに開発される抗体医薬品では公的な標準品が存在しないため、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は、一次標準物質をもとに検定した自家常用標準物質を用いる。標準物質については、調製法、規格、保存条件、更新方法を定めておく必要がある。

8 製剤

前項 4～7 に述べた考え方は、抗体医薬品製剤の製法確立、特性解析、規格及び試験方法の設定、標準物質についても適用可能である。

抗体医薬品製剤では、その他のバイオ医薬品製剤と比較してタンパク質が高濃度に

なることが多いため、凝集体形成への配慮が必要であり、適切な試験法を設定して凝集体の量を管理する。また、必要に応じて投与時のインラインフィルターの使用を考慮すべきである。

＜抗体医薬品開発におけるプラットフォーム技術の利用＞

製品間で構造の共通性が高い抗体医薬品の製造及び品質評価には、複数の製品に共通して適用可能な技術（プラットフォーム技術）がある。

プラットフォーム技術を製造開発に用いる例としては、構造の類似した抗体医薬品の開発で、CHO細胞などのように使用実績がある宿主細胞を使用する場合、自社内の使用経験を基に、セルバンクの試験設定において合理的な対応を行ったり、同様の細胞培養および精製方法を採用する場合の工程デザインの説明にも使用できるであろう。

プラットフォーム技術を特性解析、規格および試験方法に用いる例としては、他製品の経験から得られた知識・データを、共通した試験項目の選択や、規格設定しない試験項目の妥当性説明に利用することが可能かもしれない。

C・D-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

下記学会、研究会において研究成果を発表し、聴衆と議論を重ね、国内外の規制当局や産業界の見解を得ることにより、製剤開発・製造プロセスを合理的に構築するための基盤的な理解が深めることができた。

1. ISPE会議（ブリュッセル、2009年3

月31日－4月1日）の薬事委員会 (Regulatory Affairs Committee)

リアルタイムリリース(RTR)の運営原則、すなわち①RTR試験を採用する規格項目には対応する規格試験を設定すること、②RTR試験と規格試験の使い分けの設定、③多変量解析を採用した試験法（例、近赤外）ではモデルの構築・メンテナンス手順の設定をした。『②RTR試験と規格試験の使い分けの設定』について米国FDAのGMP査察担当から、『Decision tree の判断はGMP下の逸脱管理で行われるべきもので審査過程の資料に入れること、承認書に入れることには違和感がある』とのコメントが出された。

2. ISPE日本本部年次大会PQLIワークショップ（東京、2009年4月17日）および日本薬剤学会（静岡、2009年5月21日）

リアルタイムリリースの運営原則を含めた全体像を概説した。リアルタイムの品質管理の利点をリアルタイムリリースのみならず、プロセスバリデーションへの適用も強調した。

3. インターフェックス ジャパン（東京、2009年7月2日）

『QbDによる医薬品開発と承認申請～Enhanced approachを採用するためには何が必要か～』と題して、講演を行った。リアルタイムリリース(RTR)の運営方針、RTR試験に汎用されると考えられる近赤外分光法(NIR)の申請資料への記載についても意見が寄せられた。

『デザインスペースに関しては、選んだ項目についてすべて一部変更承認申請対象

事項になるのか議論をしたのか』という質問を受けた。本来、デザインスペースは一部変更承認申請の対象であるクリティカルなパラメータに対して設定するのであり、一変対象にならない項目に対しては幅記載等で柔軟な対応が可能であり、デザインスペースを申請する必要がないと考える。

なお、本講演で収集した質問、論点の多くは既に研究班で議論されていたことであった。

4. 第13回東日本製剤懇談会（東京、2009年8月7日）

『Labo/pilot plant scale と実生産スケールで添加剤のグレードあるいはメーカーが異なることによって、品質あるいは安定性に影響を及ぼすことがあるが、どのように考えるのか？』との問いが出された。Labo/pilot plant scale において把握できなかった添加剤に関連する factor が、実生産を行う中で品質に影響することが判明し、デザインスペースにおける次元の追加あるいはスペースの変更が必要となるケースも本研究班では議論した。

5. ISPEストラスプール会議（ストラスプール、2009年9月29日－10月1日）

ICHQ 実践作業分科会（QIWG）の活動報告（参考文献3）が、Quality by Design, Knowledge management, Quality system のテーマごとに行われた。

本研究班による成果発表に対し、日本における Enhanced Approach についての申請経験及び総合機構との相談機会についての質問を受けた。

6. 医薬品品質フォーラム（東京、2010年1月28日）

本研究班の成果を発表し、この中でリアルタイムリリース(RTR)試験が採用可否について、重要品質特性と規格項目との関連理解が鍵となることを示された。又、『事例に示された溶出性は原材料の特性に依存しているのは製法が直打であることに起因している。原料特性をマスクすることが目的の一部である造粒を行った場合には、製造工程の運転条件に依存する造粒物の特性が溶出に利いてくる。従って個別の製剤および製造工程の理解程度が重要である。』という見解が示された。

規制担当者から、RTR の今後の課題として、NIR の利用方法、リアルタイム試験の不具合への対応、デザインスペースの検討との関連、申請書への記載が言及された。

7. ICHQ-IWG パリ中間会議（パリ、2010年3月4日－6日）

ICHQ-IWG パリ中間会議においては、本研究班が作成したサクラ錠の製剤に、原薬プロセスを付加した Case Study が作成された。研究班の成果の中で ICH により注目された点は、リスクアセスメントの段階的に適用した製剤開発プロセス、リアルタイムリリースを採用した管理戦略、並びにそれらを具体的に示した製造工程・品質管理手法であった。この Case Study を基に3日間の教育プログラムが作成され、欧州、米国、日本で繰り返し開催されることとなった。

本研究班の成果であるリアルタイムリリース(RTR)の運営原則、すなわち①リアル