

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、規格及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。なお、本指針の対象となる抗体医薬品類は、他の関連する全ての通知やガイドラインの適用も受ける。

2. 適用範囲（対象）

本指針は、治療及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。

ハイブリドーマ由来非組換え抗体、ポリクローナル抗体、Fab、F(ab')₂、scFv、diabody 等の低分子化抗体、Fc 融合タンパク質・ペプチドは対象外とするが、本指針

の考え方は適用可能である。

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ピト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。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

モノクローナル抗体作製法には、主に以下が挙げられる。①マウスを免疫して得られたリンパ球と骨髄腫細胞との細胞融合によりハイブリドーマを作製してモノクローナル抗体を取得し、マウスハイブリドーマから得られたモノクローナル抗体の遺伝子及びアミノ酸配列をもとに遺伝子組換えによりキメラ型あるいはヒト化抗体を作製する方法、②ヒト抗体遺伝子導入動物を免疫してヒト型抗体を取得する方法、③ファー

ジディスプレイ等を利用してヒト型抗体断片を取得する方法等がある。抗体断片を取得した場合は、必要に応じてイムノグロブリン骨格構造の付加等の改変が行われる。これらの他、ヒト B 細胞を利用したヒト型モノクローナル抗体作製技術のように、新たな技術も開発されてきている。本指針の適用対象となる遺伝子組換え技術を用いて製造される抗体医薬品の製造過程では、得られた抗体の遺伝子を組換えタンパク質発現に適したベクターに挿入して遺伝子発現構成体を構築する。

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」に従って実施し、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」に従って実施する。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特性解析試験及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。

動物細胞を用いる抗体医薬品の製造では、主に CHO 細胞や、SP2/O または NS0 等のマウス骨髄腫細胞等が用いられる。これらの細胞で製造された組換えタンパク質には、*N*-グリコシルノイラミン酸（NeuGc）やガラクトース α 1-3 ガラクトース（Gal α 1-3Gal）のような非ヒト型の糖鎖が付加されている例が知られている。これまで、抗体医薬品に付加された NeuGc に関連する有害作用の報告はないが、Fab 領域に糖鎖を持つ抗体医薬品では、Gal α 1-3Gal に対する IgE を持つ患者で過敏症反応が生じる可能性があり、宿主細胞の選択に当たっては抗体への非ヒト型糖鎖の付加に関する知見を考慮する必要もあろう。

後述するウイルス安全性評価の点で、抗体医薬品生産の宿主細胞として、これまで十分な使用実績を持つ CHO 細胞等では、開発初期段階でのウイルス安全性試験において自社での他の抗体医薬品の開発経験を活用する等、合理的な対応が可能なケースも想定される。一方、タンパク質の大量発現に適した新たな細胞株の開発も進められているが、医薬品生産への応用実績が少ない細胞では、内在性ウイルスの評価等、開発初期段階から安全性確保のための十分な検討が必要である。新規細胞基材を用いる場合には、細胞選択の経緯、樹立方法等について情報を示し、その妥当性を説明する必要がある。

4.3. 培養及び精製

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、このための培養及び精製工程の管

理が特に重要である。抗体医薬品原薬の製造工程の確立及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。

申請時には、製造方法の恒常性を確認するために、プロセス・バリデーション／プロセス評価として、パイロット又は実生産スケールで製造した結果（工程内管理試験の結果、その他の重要なパラメータ、精製工程での不純物の除去状況を含む）を示す。また、添加回収実験等による不純物クリアランス試験等、実験室スケールでの試験結果が、製造方法の恒常性を保証するためのデータとなる場合もある。

承認申請書には、原材料、品質に影響を及ぼす可能性のある試薬類、重要工程、重要中間体、主要な装置、重要なプロセス・パラメータ（温度、pH、時間等）等を適切に記載する。特別な機能を有する装置のうち、品質に影響を及ぼす機器に関してはその詳細（機能、容量等）を記載する。抗体医薬品の製造工程では、生産培養用のバイ

オリアクターやカラムがこれに相当する。工程内管理試験を設定した重要工程については、その試験項目、分析方法、適否の判定基準（*脚注）を記載する。また、単離・保存される重要中間体が設定されている場合は、保存条件及び保存期間を記載する。さらに、重要中間体について工程内管理試験が設定されている場合は、その試験項目、分析方法、適否の判定基準を記載する。

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等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、使用される培地及び添加物、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等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及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、クロマトグラフィー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、平衡化液及び溶出液、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。必要に応じて、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。

製造工程由来不純物については、原薬の規格及び試験方法の中に項目を設けて管理する場合の他、工程内管理試験として規格を設定して除去状況を管理する場合があり、工程内管理試験により最終製品での残存量が十分に管理可能とするデータが得られていれば、原薬での規格設定は不要とするこ

とも可能である。さらに精製工程で恒常的に十分に除去されることが示された不純物については、工程内管理試験や原薬における試験が設定されないケースも想定される。精製工程の不純物除去能を明らかにした上で、不純物残存量の管理方法を明らかにする必要がある。抗体医薬品原薬に含まれる可能性のある製造工程由来不純物は、宿主細胞由来タンパク質及び DNA、アフィニティークラムの担体として用いられるプロテイン A、BSA 等の血清成分、培地成分、MTX 等の添加物等である。また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合成培地が使用されているが、このような合成培地であっても生物由来原料から製される添加剤を用いる場合は、安全性の評価されたものを用いる必要がある。

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」に従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及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。CHO 細胞やマウス骨髄腫細胞を用いた場合に、工程評価試験に使用される特

異的モデルウイルスとしては、マウス白血病ウイルス (Murine Leukemia Virus) 等がある。

各工程のウイルスクリアランスを総計することにより、工程全体のウイルスクリアランス能を評価するが、求められるウイルスクリアランスについて明確な基準があるわけではない。総ウイルスクリアランスの値よりも、それぞれの工程の頑健性 (Q&A 参照) やウイルスクリアランスの機構 (除去あるいは不活化) が重要である。可能であれば 2 つ以上のクリアランス工程を採用し、そのうち少なくとも 1 つはウイルスクリアランス能に関して頑健性のある工程であることが望ましい。

前述したようにアフィニティークロマトグラフィー工程と低 pH 暴露工程をウイルス除去と不活化工程として独立して評価可能な場合には、それぞれのウイルスクリアランス値を最終的なウイルスクリアランス値に組み入れることが可能であろう。

<開発初期段階におけるウイルス安全性評価>

承認申請データとしては製品ごとに十分なウイルス安全性評価を行うことが必要である。しかし、開発初期段階、すなわち、初期の臨床試験に用いる治験薬の評価に関しては、同一の親細胞から調製した細胞基材を用いる場合等では、セルバンクの試験では共通の試験が適用できるであろう。また、ウイルスクリアランス工程評価試験の設計に当たっては効率的な試験デザインが可能と考えられ、例えば、プロテイン A クロマトグラフィー工程やウイルスろ過工程等における抗体濃度や緩衝液系等の設定に

ついて、共通化が可能な場合が多いと考えられる。文献や開発から得られた経験から、ウイルスクリアランス能を期待できる製造工程については、開発初期段階の製品においてウイルスクリアランス工程評価試験を減らすことができるかもしれない。

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）等が含まれる。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

バイオ医薬品の開発段階では、製造工程の改良やスケールアップのため、製法変更が実施されることが少なくない。特に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。また、バイオ医薬品製造に関する最新技術の採用や、感染性

物質に関する新たな情報等から、承認後にも製法が変更されることがある。この場合も、製法変更前後の製品に関して同等性／同質性評価が求められる。同等性／同質性評価は、ICH Q5E 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）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価」に従って実施する。

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

原薬及び製剤について、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、純度及び不純物を明らかにする。

5.1. 構造

抗体医薬品の開発においては、モノクローナル抗体の基本骨格構造を念頭に徹底した構造解析を行わなければならない。ヒト抗体の基本構造は、同一H鎖2分子と同一L鎖2分子から構成される4本鎖構造であり、構成する定常領域の違いにより、IgG、IgD、IgE、IgA、及びIgMの5種類のクラスに分類される。IgG抗体はさらにIgG1、IgG2、IgG3及びIgG4の4つのサブクラス

に分類される。

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等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。

5.1.1. アミノ酸組成及びアミノ酸配列

5.1.1.1 アミノ酸組成及びアミノ酸配列分析

アミノ酸組成分析及びアミノ酸配列分析は、目的物質のアミノ酸組成及び配列が、目的物質をコードする遺伝子配列から推定されるアミノ酸組成及び配列に一致することを確認するために実施する。抗体のような高分子タンパク質では、アミノ酸組成分析やアミノ酸配列分析に加えて、N末端及びC末端アミノ酸配列分析やペプチドマップ等の結果を統合して全一次構造を明らかにする。特に近年ペプチドマッピング

と質量分析を組み合わせることにより目的とするアミノ酸配列の確認がより容易になりつつある。

5.1.1.2. N末端及びC末端アミノ酸、N末端及びC末端アミノ酸配列

末端アミノ酸分析は、N末及びC末アミノ酸の種類及び不均一性の確認のために行う。目的物質をコードする遺伝子配列から推定される末端アミノ酸配列と比較して不均一性が認められた場合は、各分子体の割合を適切な分析方法により測定しておくべきである。抗体医薬品のH鎖N末端はグルタミンやグルタミン酸残基であることが多い。質量分析法(MS)を用いたペプチドマッピング等を用いて、ピログルタミン酸の形成の有無を確認し、ピログルタミン酸の形成が確認された場合は、その割合を求める。また、ほとんどの抗体医薬品において、H鎖C末端のリシンの大部分は欠失しており、C末端アミノ酸の不均一性を確認する必要がある。

5.1.1.3. ペプチドマップ

ペプチドマッピングは、主としてタンパク質性医薬品のアミノ酸配列を確認することを目的とした特性解析法の一つである。通常、ジスルフィド結合を還元アルキル化した後、トリプシン等で消化し、生じたペプチド断片を逆相HPLCにより分離・回収する。各ペプチドのアミノ酸組成を質量分析(MS)により、または、アミノ酸配列をタンデム質量分析(MS/MS)やエドマン分解により確認し、目的物質のアミノ酸配列が遺伝子配列から推定されるアミノ酸配列に一致することを確認する。液体クロマトグ

ラフィー質量分析(LC/MS)を用いてペプチドマッピングを行うと、N末端及びC末端アミノ酸配列の不均一性、ジスルフィド結合、糖鎖の結合位置と糖鎖構造、人為的修飾、及び分子変異体の解析も同時に行うことができる。

5.1.2. スルフヒドリル基、及びジスルフィド結合

IgGはL鎖内、H鎖内、L鎖-H鎖間、及びH鎖間に複数のジスルフィド結合を持つ。スルフヒドリル基及びジスルフィド結合解析は、それぞれジスルフィド結合していないチオール基の割合を明らかにすること、及び目的とするジスルフィド結合が形成されていることを確認するために実施する。スルフヒドリル基は、5、5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)(DTNB試薬)を用いた比色定量法(エルマン反応)等によって定量することができる。ジスルフィド結合は、例えば、還元アルキル化処理された抗体及び非還元抗体をトリプシン等で消化した後、LC/MSを用いたペプチドマッピングを行い確認する。

IgG骨格を持つ抗体の中でもIgG2サブクラスでは、ヒンジ領域、CH1領域、及びCL領域のシステイン間で形成されるジスルフィド結合に不均一性が存在することが知られているため、不均一性の有無についても注意を払う必要がある。IgG3のヒンジ領域には11箇所のジスルフィド結合があるため、IgG3骨格を持つ抗体医薬品を開発する場合にも、ジスルフィド結合の不均一性には注意を要する。また、非改変型のヒンジ領域を持つヒトIgG4では、H鎖間のジスルフィド結合が切断された1本鎖抗体

が生じる可能性があるため、原薬中の1本鎖抗体の含量を明らかにする。

5.1.3. 糖鎖

抗体医薬品の多くは糖タンパク質である。IgGを基本骨格とするモノクローナル抗体では、通常、H鎖のCH2ドメインの1箇所共通してN結合型糖鎖が結合している(コンセンサス糖鎖)。コンセンサス糖鎖の基本構造は、ガラクトースが0~2分子結合したフコシル2本鎖糖鎖(慣用的にG0~G2と呼ばれる)である。このコンセンサス糖鎖の有無を確認した上で、結合糖鎖の構造と各糖鎖の結合の割合を明らかにする必要がある。特に、抗体依存性細胞性細胞傷害(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC)活性もしくは補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity; CDC)活性を利用している抗体医薬品では、それぞれN結合型糖鎖のトリマンノシルコア部分に α 1-6結合しているフコースもしくは非還元末端ガラクトースがその細胞障害活性等を制御することが知られていることから、糖鎖構造がADCC活性やCDC活性に及ぼす影響についても様々な角度から検討すべきである。また、可能であれば抗体の糖鎖構造と体内動態の関連を明らかにしておくことも有用である。

可変部にN結合型糖鎖のコンセンサス配列(Asn-Xaa-Ser/Thr; XaaはPro以外のアミノ酸残基)が存在する場合、N結合型糖鎖が結合している可能性があるため、糖鎖の有無を確認する。可変部の糖鎖構造はG0~G2とは異なる場合も多く、糖鎖構造の詳細と主な糖鎖の不均一性について明らかにする必要がある。抗体医薬品では他のバイオ

医薬品と比較して投与量が多いことや、細胞基材によっては非ヒト型糖鎖含量が従来例より多くなる可能性も考えられることから、非ヒト型糖鎖を持つ糖鎖が結合している場合は、その割合を明らかにするとともに、安全性への影響を考慮すべきであろう。動物細胞で生産される組換えタンパク質に付加される非ヒト型糖鎖としては Gal α 1-3Gal や NeuGc が知られており、Gal α 1-3Gal については抗体医薬品投与時のアナフィラキシー発症との関連が報告された例がある。

抗体の糖鎖解析法として、単糖に加水分解して分析する方法（単糖組成分析）、糖鎖を酵素等で切り出して分析する方法（オリゴ糖分析）、トリプシン等で糖ペプチドとして解析する方法（糖ペプチド解析）及び糖タンパク質のまま解析する方法（グリコフォーム分析）等が適用可能であろう。Fc 部分のコンセンサス糖鎖については、これまでシアル酸の結合による生物活性への影響についてはあまり知られていない。一方、Fc 部分のコンセンサス糖鎖以外に糖鎖結合を持つ場合、シアル酸が体内動態に影響を与える可能性もあり、シアル酸を含む糖鎖についての解析を実施することが有用であると考えられる。

5.1.4. 人為的修飾

放射性同位元素を配位させるためのキレート化合物、細胞傷害活性を有する化合物、ポリエチレングリコール等の高分子を共有結合させた修飾抗体では、修飾剤の結合数と結合位置を明らかにする。また、非修飾抗体や遊離の化合物の含量等も明らかにする。修飾剤の結合数と結合位置の解析には、

修飾抗体のペプチドマップと未修飾抗体のペプチドマップの比較が有用である。

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。物理的・化学的性質の解析は、目的物質の不均一性を含む物性を明らかにし、品質の一定性を評価する上で重要である。抗体医薬品において不均一性が存在する要因として、凝集、断片化、N 末端グルタミンあるいはグルタミン酸残基のピログルタミン酸形成、H 鎖 C 末端リシン残基の欠失、アスパラギン酸残基の異性化、アスパラギンの脱アミド化、メチオニン残基の酸化及びジスルフィド結合異性体等ポリペプチド鎖上に生じた分子変化（分子変異体の存在）、並びに糖鎖の不均一性等が知られている。

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

分子量の違いで分子種を分離する SDS-PAGE 及びキャピラリーゲル電気泳動と、等電点の違いにより分離する等電点

電気泳動及びキャピラリー等電点電気泳動がある。

還元条件下で IgG の SDS-PAGE を行うと、50～60kDa に H 鎖、25～30kDa に L 鎖が検出される。非還元条件下で行った場合は 150～200kDa に 4 本鎖抗体が検出される他に、凝集体、断片、1 本鎖、及びジスルフィド結合の誤りによって生じた分子が検出される。

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 断片等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）等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、①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、②抗原結合能に加えて ADCC 活性や CDC 活性を持つもの、③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。

生物活性を定量的に表す尺度は「力価」であり、「単位」で表される。抗体医薬品では標準品が存在しないケースが殆どであると考えられることから、特性解析した自家標準物質を確立しておき、試験結果は自家単位で表示する。抗体医薬品原薬の生物活性は、物質あたり力価（例えば、単位/mg）、あるいは標準物質の活性と比較した相対力価（%）で表される。

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。

ヒト細胞や組織に対する結合性を解析することにより、意図しない薬理作用や有害作用発現の可能性を考慮することができるため、特性解析においても、免疫組織学的手法を用いて結合の特異性や交差反応性を明らかにしておくことが有用である。

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、抗原が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

バイオ医薬品の製造過程では、細胞内や培養液中で生じる酵素反応や物理化学的相互作用等により、目的物質の分子変化体が生成する。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、構造及び物理的・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。

また、バイオ医薬品原薬中には宿主細胞や培養及び精製工程に由来する不純物が存在し、これらは製造工程由来不純物とされる。動物細胞を用いて製造される抗体医薬品原薬に含まれる可能性のある製造工程由来不純物には、宿主細胞由来タンパク質、DNA、プロテイン A、BSA 等の血清成分、培地成分、培地添加物等がある。製造工程中の試料あるいは原薬について、存在が想定される製造工程由来不純物の含量をそれぞれ測定する。

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、規格及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」に従って、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

確認試験は目的とするタンパク質が得られていることを確認するための試験であり、高い特異性が求められる。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、目的物質と構造及び物理的・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

純度試験は、目的物質の不均一性の恒常性確保、及び、不純物含量の規定のために設定される。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及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。

製造工程由来不純物の評価のために設定される試験項目としては、宿主細胞由来タンパク質、DNA、等がある。不純物含量は、原薬の規格及び試験方法を設定して管理する他、精製工程で許容できるレベル以下に除去することが恒常的に可能であることが示されているものについては、原薬を対象とする試験を設定せず、工程内管理試験の実施により管理する場合がある。また、プロセスバリデーション及びプロセス評価で、恒常的かつ高いレベルでの除去が確認された不純物については、原薬の規格及び試験方法あるいは工程内管理試験のいずれも設定しない場合がある。

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、臨床上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

原薬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

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 細胞等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、同様の細胞培養及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、規格及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。

プラットフォーム技術が用いられる場合、論文等の公知情報、あるいは、自社での抗体医薬品の製法及び評価法確立を通じて蓄積されたデータを利用することにより、開発を合理的に進めることも可能であると考えられる。ただし、公知情報に関しては、その根拠となっている生データの入手が困難であると考えられるため、情報の利用可能性は限定的と考えられる。

補遺 (Appendix)

A.1 培養工程確立のための検討事項の例

抗体医薬品生産用の種培養方法の確立にあたって検討する項目の例としては、温度、培地及び添加成分、培養期間、(必要に応じて、pH、細胞密度、細胞生存率)等があげ

られる。また、次のステップへの受入れの指標を検討する。

抗体医薬品の生産培養工程の確立にあたって検討する項目の例としては、温度、pH、培地及び添加成分、培養期間、(必要に応じて、細胞密度、溶存酸素、浸透圧、細胞生存率)等があげられる。また、培養液の回収(ハーベスト)の指標(必要に応じて、細胞密度、細胞生存率、目的物質の生産量等)を検討する。

A.2 精製工程確立のための検討事項の例

A.2.1 プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー

プロテイン A に対する IgG Fc ドメインの親和性を利用して抗体を精製するステップであり、宿主細胞由来タンパク質、DNA、低分子物質等が除去できることが知られている。製造方法の確立に際し、検討が必要と考えられる主なプロセスパラメータの例は、タンパク質負荷量、及び溶出液の pH である。また、カラムからのプロテイン A の漏出について考慮する必要がある。抗体医薬品ごとに溶出液の pH 等が異なる場合がある。使用するプロテイン A の起原(例: 遺伝子組換え)に関する情報を示す必要がある。一般的には、ウイルスクリアランス能のある工程として評価されている。

アフィニティークロマトグラフィーに用いられるリガンドとしてはプロテイン A が汎用されるが、その他に、プロテイン A と同様 IgG の Fc ドメインに親和性を有するプロテイン G や、 κ 鎖に親和性を有するプロテイン L 等が用いられることもある。プロテイン G はプロテイン A への結合性が十分でない抗体の精製に有用であり、プロテ

イン L は、本ガイドラインの適用対象ではないが、Fc 領域を持たない Fab、F(ab')₂、scFv 等の低分子抗体の精製に有用である。

A.2.2 低 pH 処理

アフィニティークロマトグラフィーと一体化した工程をなす場合が多いが、アフィニティークロマトグラフィーから溶出後にさらに低 pH に一定時間保持することにより、ウイルス不活化を行う場合がある。後者のケースでは、アフィニティークロマトグラフィー工程によるウイルス除去と低 pH 処理によるウイルス不活化を区別可能な場合がある（例：アフィニティークロマトグラフィー工程でのウイルスの物理的除去能を PCR 等で評価し、低 pH 処理工程でのウイルス不活化能を感染性試験で評価する）。主にエンベロープウイルス等を不活化する工程とされている。製造方法の確立に際し、検討が必要と考えられる主なプロセスパラメータの例は、pH 及び時間である。ウイルス不活化を目的とするため、重要工程となる。

A.2.3 イオン交換クロマトグラフィー

イオン交換クロマトグラフィーは、目的物質と不純物の分離、緩衝液置換等の目的で使用されている。目的物質の等電点とカラムへの目的物質吸着の必要性に応じて、陽イオンあるいは陰イオン交換クロマトグラフィー樹脂が選択される。目的物質を樹脂に吸着・溶出させて精製する場合（吸着モード）と、不純物を吸着させて目的物質を精製する場合（パススルーモード）がある。製造方法の確立に際し、検討が必要と考えられる主なプロセスパラメータの例は、

タンパク質負荷量、負荷液の pH や電気伝導度である。吸着モードの場合は溶出液の組成や pH の他、サンプルを採取する画分の選択条件についても検討する。

陽イオン交換クロマトグラフィーでは凝集体の除去、陰イオン交換クロマトグラフィーでは、宿主細胞由来タンパク質、DNA、プロテイン A、エンドトキシン、混入する可能性のあるウイルスの除去が可能であるとされている。ウイルス除去に関わる工程として評価されることもある。

また、イオン交換クロマトグラフィーの担体として、イオン交換膜が使用されることもある。

A.2.4 その他のクロマトグラフィー

その他、疎水性相互作用クロマトグラフィー、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー等が、抗体医薬品の精製に使用されている。

A.2.5 ウイルス除去フィルターによるろ過

混入する可能性のあるウイルスを除去する工程である。製造方法の確立に際し、検討が必要と考えられる主なプロセスパラメータの例は、ろ過圧及びろ過量である。必要に応じて、負荷液のタンパク質濃度の影響を検討する。ウイルス除去に関わる工程であるため、重要工程とするべきである。工程内管理試験として、フィルター完全性試験の設定が必要と考えられる。

A.3. 特性解析

A.3.1. N 末端及び C 末端アミノ酸、N 末端及び C 末端アミノ酸配列

N 末端アミノ酸配列はエドマン分析法により、また、C 末端アミノ酸配列は酵素等で逐次遊離することにより直接決定できることが知られている。抗体医薬品の H 鎖 N 末端はグルタミンやグルタミン酸残基である場合が多く、それらの一部はピログルタミン酸を形成しているため、エドマン分析法により配列を確認できないことがある。

A.3.2. 人為的修飾

目的物質に放射性同位体元素が含まれる場合は、放射性同位体結合前の中間体に関する特性解析を十分に行った上で、放射性同位体結合後にも可能な範囲で特性解析を実施する。

A.4. 抗体医薬品の規格及び試験方法に用いられる日本薬局方一般試験法

抗体医薬品原薬あるいは製剤の規格及び試験方法において参照される日本薬局方一般試験法としては、〈2.01〉液体クロマトグラフィー、〈2.04〉アミノ酸分析法、〈2.24〉紫外可視吸光度測定法、〈2.47〉浸透圧測定法、〈2.48〉水分測定法、〈2.54〉pH 測定法、〈4.01〉エンドトキシン試験法、〈4.05〉微生物限度試験法、〈4.06〉無菌試験法、〈6.02〉製剤均一性試験法（質量偏差試験）、〈6.05〉注射剤の採取容量試験法、〈6.06〉注射剤の不溶性異物検査法、〈6.07〉注射剤の不溶性微粒子試験法等があげられる。

E. 結論

抗体医薬品の開発では、従来のバイオ医薬品に共通する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に加え、

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、製造方法や特性解析技術において抗体医薬品に共通に利用可能な基盤技術が利用されている。抗体医薬品製造技術の進展を踏まえ、抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保に資するため、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した。また、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、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を列挙した。

F. 参考文献

1. Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls Information for a Therapeutic Recombinant DNA-derived Products or Monoclonal Antibody Products for In Vivo Use, CDER/CBER, FDA, 1995.
2. Point to Consider in the Manufacturing and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. CBER, FDA 1997
3. Guideline; Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies (EMEA, 3AB4A, 1994)
4. Guideline on development, production, characterization and specifications for

- monoclonal antibodies and related products. London, EMEA/CHMP/BWP/157653/2007, EMEA, 2008
5. ICH Q2A 分析バリデーションに関するテキスト (実施項目)
 6. ICH Q2B 分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法)
 7. ICH 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
 8. ICH Q5B 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
 9. ICH 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」
 10. ICH 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
 11. ICH 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
 12. ICH 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
 13. ICH 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

G. 健康危険情報

とくになし

H. 研究発表

1) 論文発表

とくになし

2) 学会発表

とくになし

I. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

平成 21 年度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 分担研究報告書
製剤の開発・製造情報に関する研究
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、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ことにより規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出し、合理的な品質管理とコスト削減の道が開かれた。しかし、運用方法については殆ど示されていないので、我が国の実情も踏まえ、科学的な製品研究開発と審査のあり方を具体的に示すことが急務となった。本分担では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する。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する。

製剤の実物モデルに関しては、H18~20 年度厚生労働科学研究で検討し、意見公募を通じ申請資料モックの作成および承認書記載案を提案した。今後の ICH の動向を踏まえ必要な見直しを実施するため本年度は、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。

本研究がリアルタイムリリースに関して提案していた、①リアルタイムリリース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、②リアルタイムリリース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に対し、内外の関連会議において、多くの質問・意見が寄せられた。おおむね肯定的に受け入れられたが、“②リアルタイムリリース試験と規格試験の使い分けは審査段階で決めるものではなく、日常の GMP 下の逸脱処理で決めるべきである”という意見が企業からも、海外の行政からも寄せられた。これに対しては、“現在の規制の枠組みでは確かに逸脱処理を審査段階で決定しないが、リアルタイムリリースの運営が一般化するまでは、審査段階で十分な議論をしておくべきだ”と考える。一方、ICH 実践作業部会 (Q-IWG) においては上記の 3 つの論点と同等な Q&A が合意された。リアルタイムリリース試験が採用される条件として相当する規格試験項目の説明要因の大部分がリアルタイムリリース試験に含まれることがあげられ、又、工程パラメーターよりも品質特性が説明要因として理解しやすいことも指摘された。

さらに、ICH では、本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。研修資料を基にした議論から具体的な問題点の抽出が期待される。

今後、ICHQ-IWG の研修資料を基にした議論も注視しながら、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。

研究協力者：

浅田 隆太	東北大学未来工学
大河内 一宏	武田薬品工業(株)
岡崎 公哉	ファイザー(株)
木越 誠	協和発酵キリン(株)
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
下野 法人	大日本住友製薬(株)
寶田 哲仁	持田製薬(株)
田中 伸行	アステラス製薬(株)
谷口 陽一	塩野義製薬(株)
中西 民二	医薬品医療機器総合機構
中野 善夫	金星薬品工業(株)
日比 加寿重	アストラゼネカ(株)
松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
松永 浩和	武田薬品工業(株)
山田 哲	持田製薬(株)

A. 研究目的

日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、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ことにより規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した(参考文献1)。新しい品質保証の概念における製品開発研究(Enhanced Approach)の具体例を示し、規制当局と企業が共通の基盤に立って医薬品開発研究を評価することを可能とさせる。これら新技術の導入の際に考慮すべき要因が例示されれば、企業に対しては新技術の円滑な開発と高品質の医薬品製造が、規制当局に対してはそれらの一層の科学的な評価が可能になることが期待される。結果として、医薬品開発期間の短縮、審査期間の短縮が可能になる。

B. 研究方法

18-20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今後の研究方針決定の一助とした。

ICH 実践作業部会(Q-IWG)はQ8、Q9、Q10のガイドラインの趣旨・意図を理解した国際的な専門家集団であり、各ガイドラインの実践・導入のための具体的な事例を広く求めている。ISPEなどの国際会議は欧米企業、3極の行政が参加し、事例をもとに具体的な課題に対して議論できる場である。それに対し国内の会議は国内企業からの事例発表は限られ、海外企業の事例紹介が多い傾向にあり、その結果聴衆には自らの経験が少ないことが想定される。これらの異なる特性を持つ聴衆へ対し研究班の成果を示しながら意見を集めた。

C. 研究結果

ブリュッセル ISPE 会議 (2009年3月31日-4月1日)の薬事委員会(Regulatory Affairs Committee)において本研究班の成果であるリアルタイムリリースの運営原則、すなわち①リアルタイムリリース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、②リアルタイムリリース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(添付資料3のスライド17-22と同じもの)示した。『②リアルタイムリリース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。一方で、欧州医薬品庁の審査担当からは『良く整理をされており、今後広く公表して欲しい』との意見も示された。

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）および日本薬剤学会
静岡 2009 年 5 月 21 日において本研究班の成
果、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（添付資料 1）。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。リアルタイムリリースの運営方針につ
いては、確認のための質問が繰り返された。
又、研究班の事例と実際の申請資料、あるいは
進行中の開発内容と対比した質問・議論がなさ
れた。研究班の事例は議論のための Case study
であり、要件を示すものでないことを確認した。

研究協力者の小出と岡崎がそれぞれ、インタ
ーフェックス ジャパン 7 月 2 日（東京）に
おいて『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～』、第 13 回東日本製剤懇談会（星薬科大
学 2009 年 8 月 7 日）において『P2 Mock - Q8
Enhanced Approach - 「2.3 品質に関する概括資
料 サクラ錠」』と題して、講演を行った。7
月の講演会では、リアルタイムリリース（RTR）
に関して、多くの質問及び意見が得られ、その
導入への関心がうかがえた。導入に興味がある
企業より、『これまで規格試験が主となり、絶
対的なものと考えてきたが、ディジションツリ
ー等を見るとリアルタイムリリース試験が主で
これまでの規格試験は従となる印象を受け、こ
れまでの考え方と違うのか』という質問が出さ
れた。RTR と従来の品質試験との安易な併用・
代替の禁止がこのような印象を与えたと考えら
れる。また今後、RTR 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。今回の講演での
質問、意見については研究班で議論され、分担
報告書中に盛り込まれている点が多い。従っ
て、QbD Enhanced Approach の理解を進めるに
は本 Mock だけではなく報告書本文も活用する
必要があると考える。

製剤の専門家の集まりである 8 月の講演会
では、『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。ただ、モックには
その事例は含めなかった。理想的には、添加剤
のグレードあるいはメーカーも input
variable のひとつであるので、Q8 の目的であ
る process understanding として開発期間に
十分検討を行うことが望ましい。（二つの講演
ではほぼ同じスライドが使われたため、岡崎氏
のスライドのみを添付した）

2009 年 9 月 29 日～10 月 1 日の ISPE ストラ
スブル会議では、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。QbD については技術的問題
に対し多くの Q&A により明確化が図られた。一
方、承認前 GMP 査察においては Design Space
の背景データなどが生産現場に伝わっていない
場合が見られるという指摘がされた。又、研究