

主の特異性により妨げられる可能性がある。

⑤病原性

親ウイルス株の病原性と意図しない組換えにより病原性を回復する可能性について考慮する必要がある。

3) 非ウイルスベクター

バクテリアや合成核酸などの非ウイルスベクターを用いた遺伝子導入が研究されているが、その有効性や副作用はほとんどわかっていない。上述したような一般原則についてはPhase Iまでに検討することが求められる。

プラスミドや発現ベクターのトランスフェクションにリポソームなどの運搬体を用いることがある。これらについては、他の医薬品やワクチンのデリバリーに用いられるリポソームやウイルスと同様の検討を行う必要がある。

非ウイルスベクターの毒性:リポソームなどのトランスフェクション試薬の毒性を評価することは有用である。これは、遺伝子治療薬のコンストラクト全体により認められる毒性から、遺伝子発現による毒性を特定するための評価の対照群となる。またこれにより、用いる非ウイルスベクターの毒性とトロピズムなど、動物モデルの選択が対象となるベクターの試験に適切かどうかを再検証することになる。

4) 遺伝子改変細胞

遺伝子改変細胞の有効性と安全性の観点から、生体内分布、遊走、導入遺伝子発現を含む持続性や生存期間などについて調べる必要がある。増殖性や細胞分化を含めた細胞の表現型への影響について調べる必要がある。また、局所刺激性や、遺伝子改変細胞に対する免疫反応を調べる必要がある。

① 導入したベクターのin vivoでの放出

遺伝子改変細胞をin vivoで導入した場合、意図したものかどうかにかかわらず、ベクターやプラスミドを放出する可能性について、他の感染性物質との相互作用の可能性や、疾患治療薬があれば調べるべきである。試験の程度は遺伝子導入に用いたベクターやプラスミドの増殖能や細胞への組込み状況に依存する。ベクターのさまざまな組織や臓器、特に生殖組織への分散（播種）と環境中への排出を調べる。分散したものの同定、感染性、持続性、活性を明らかにすることが求められる。

② 人工的な細胞の変化

In vitroと、適用可能であればin vivo試験を実施し、細胞の形態や表現型、増殖や分化、不死化、形質転換の誘導等の細胞機能や性質に与える影響を調べる。非修飾細胞と比べてベクターの導入により生じた意図しない予想外の変化を注意深く調べる必要がある。

遺伝子産物の発現の量と質を評価する。

前駆細胞などの増殖性を持つ細胞にレトロウイルスベクターや、レンチウイルスベクターなどの組込み型ベクターを導入した場合、組込み部位数を調べ、臨床投与との関係を論じることが必要である。可能であれば、組込み部位に隣接する遺伝子の特定とその機能を明らかにする。細胞あたりのコピー数が与える影響も品質管理、恒常性の観点から評価が必要であろう。

さらに、用いるベクターと受容細胞の種類から該当する場合には、感染性ウイルスの産生によりヘルペスやEBV、CMVなどの潜伏ウイルスが再活性化される可能性について調べる必要がある。

③ 遺伝子導入細胞のin vivoでの行動と活性

遺伝子導入細胞のin vivoでの適切な分布、移動、局在及び持続性を明らかにする試験を実施すべきである。また、遺伝子産物の発現、活性、局在及び持続性及び発現部位の病理学的変化

について調べることが必要とされる。

遺伝子導入細胞と導入遺伝子の治療効果が、目的とする臓器・組織に限定されていることを確認すべきである。

④ 目的外の免疫応答

免疫応答が遺伝子改変の目的とする性質ではない場合、遺伝子導入細胞が不要の免疫応答を引き起こさないという証拠を提示することが必要である。

同種細胞や異種細胞を用いると、投与した細胞に対する不要の免疫応答を引き起こす可能性があり、*in vivo*動物試験により免疫応答の毒性学的影響に関する有用な情報が得られる可能性がある。

⑤ カプセル化細胞

生体適合性物質で包まれたカプセル化細胞では、含まれる細胞や移植組織の場所の互換性を支持するデータが必要である。カプセルの分解や遺伝子改変細胞の漏出について、カプセル物質の安定性を調べることが必要となる。細胞が遺伝子発現産物を分泌するように設計されている場合、その利点と想定される毒性効果について調べるべきであろう。

C.2.4 遺伝子治療薬のヒト初回投与試験までに実施すべき非臨床試験要件に関する考察

遺伝子治療薬は、プラスミド DNA、ウイルスベクター、非ウイルスベクター、遺伝子改変ウイルス、遺伝子改変細胞など、様々な種類のものが含まれ、製品によって性質が大きく異なる。さらに非臨床試験では、投与する遺伝子治療薬そのものだけでなく、搭載された遺伝子からの発現産物（タンパク質）や、また遺伝子導入にリポソームやカチオン性ポリマーなどのデリバリーシステムを用いる場合にはそれらの影響も考慮する必要があるなど、遺伝子治療

薬の非臨床評価では、通常の化学薬品や生物薬品とは異なる複雑な要素を検討する必要がある。

ヒト初回投与試験までに実施すべき非臨床試験項目として遺伝子治療薬に共通して必要と考えられるものには、①薬力学的試験、②生体内分布試験、③投与量設定のための試験、④毒性試験、⑤遺伝子組込み試験、⑥生殖細胞への遺伝子導入、⑦標的組織選択性、⑧免疫原性試験などが挙げられる。特に、遺伝子組込み試験や生殖細胞への遺伝子導入は、遺伝子治療薬に特有の試験項目となる。一方、遺伝子の組み込みによる発がんの可能性や遺伝子発現産物が発がん活性を持つ可能性はあるが、化学物質により引き起こされることを想定した従来の遺伝毒性試験や長期げっ歯類がん原性試験も通常必要ないと考えられる。生殖発生毒性試験も生殖細胞への遺伝子導入によりリスクが示唆される場合を除いて実施する必要はないと考えられる。

遺伝子治療薬の種類別の考慮事項としては、ウイルスベクターでは、増殖性や染色体組込み能、潜伏感染/再活性化、病原性、ウイルスに対する免疫原性などに留意すべきであり、特に遺伝子組換えベクターから野生型ウイルスへの復帰による増殖性や病原性の獲得について非臨床で評価しておくことが重要と考えられる。試験の実施にはウイルスの種特異性が問題となることがある。ウイルスベクターは様々なウイルスを利用したものが開発されている。ウイルスの種類によって考慮すべき事項はおおきくことなるところもあり、個別のベクターに特化したガイダンスも必要になると考えられる。

非ウイルスベクターは、プラスミドを直接投与する場合だけでなく、リポソーム等のデリバリーシステムを用いて投与する場合、また細菌ベクターなどの新たなベクター系も開発され

ている。またプラスミドでもトランスポゾンを用いた組込み型ベクターやウイルスを発現するプラスミドなど複雑な機構を搭載したものが開発されており、それぞれ独自の考慮が必要となる。遺伝子導入細胞では、導入したベクターの *in vivo* での放出や遺伝子導入による細胞の変化、細胞の体内動態や免疫応答などについての考慮が必要になると考えられる。

我が国の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」は現在、全面的な見直しが予定されており、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性確保に関する指針」も今後改定が必要、あるいは追加的な指針の作成が必要と考えられる。現行の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」では、その問題点の一つとして、臨床研究において人に投与する遺伝子治療用ベクターや遺伝子改変細胞の安全性、品質の確保に関する記載がほとんどなく、計画書提出までにどの程度の試験を実施しておく必要があるのか明確でないことが挙げられる。今回検討した EMA のガイドラインは、我が国における臨床研究指針の見直しや関連指針の作成、国際調和ガイダンスの作成において参考になるものと考えられる。

D 結論

1. 遺伝子治療用ベクターや腫瘍溶解性ウイルス製品を投与した患者の排泄物からのウイルスやベクターの排出と伝播のリスク評価法について、ICH 見解「ウイルス/ベクターの排出に関する基本的考え方」を基に、今後、国際調和指針の作成に当たり、指針に盛り込むべき要件を検討し、ウイルスやベクターの生物学的特性と排出の分析法、非臨床試験及び臨床試験での排出試験のあり方と伝播のリスク評価の観点から考察した。
2. 遺伝子治療薬のヒト初回投与試験までに実施すべき非臨床試験の要件について、EMA のガイダンスを中心に検討した。遺伝子治療薬には

プラスミド、ウイルスベクター、非ウイルスベクター、遺伝子導入細胞など様々な性質の異なる種類のもが含まれるが、これら遺伝子治療薬に共通して必要とされる非臨床試験要件と、各遺伝子治療薬の種類により異なる個別の考慮事項について考察した。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Yamaguchi and E. Uchida: Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies, Current Cancer Drug Targets (in press)
- 2) 内田 恵理子: 遺伝子治療薬, “バイオ医薬品”, 西島正弘・川崎ナナ編, 化学同人 (in press)
- 3) K. Nishimura, M. Sano, M. Ohtaka, B. Furuta, Y. Umemura, Y. Nakajima, Y. Ikehara, Toshihiro K., H. Segawa, S. Takayasu, H. Sato, K. Motomura, E. Uchida, T. Kanayasu-Toyoda, M. Asashima, H. Nakauchi, T. Yamaguchi and M. Nakanishi: Development of defective and persistent sendai virus vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming, J. Biol.Chem, 286, 4760-4771 (2011)
- 4) 内田 恵理子: 遺伝子治療の動向と課題, ヒューマンサイエンス, 22(4), 28-32 (2011)
- 5) 小木 美恵子, 西脇 基晃, 桜井貴裕, 内田 恵理子, 會澤康治, 得永 嘉昭: 新規遺伝子導入法としてのレーザー誘起応力波の開発, 信学技報 US2011-26 (2011-07) 21-25 (2011)
- 6) 内田恵理子: “バイオ医薬品・生物薬品のウイルス安全性に関する国際動向”、

医薬品の品質管理とウイルス安全性（第2章医薬品に関するウイルス安全性確保と薬事法3）日本医薬品等ウイルス安全性研究会編、(株)文光堂、東京（2011）、pp53-63

- 7) 山口照英、内田恵理子：核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保，*Pharmstage*, **9 (2)**, 1-5 (2009)

2. 学会発表

- 1) 古田美玲、内田恵理子、中西真人、西村健、大高真奈美、山口照英：gp91phox 搭載持続発現型センダイウイルスベクターによる X-CGD モデルマウス細胞の機能回復、第34回日本分子生物学会年会（2011.12）横浜
- 2) 小木美恵子、西脇基晃、桜井貴裕、内田恵理子、會澤康治、得永嘉昭：新規遺伝子導入法としてのレーザ誘起応力波の開発、第56回 音波と物性討論会、（2011.7）京都
- 3) 小木 美恵子、西脇 基晃、會澤 康治、内田 恵理子、得永 嘉昭：遺伝子導入用インパルス応力波の創発に関する基礎研究、日本音響学会 2011 年春季研究発表会、（201.3）東京
- 4) 小木美恵子、石丸幸大、西脇基晃、宮脇 英明、内田恵理子、得永嘉昭：遺伝子導入用インパルス応力波素子開発のための実験的検討、電子情報通信学会超音波研究会（2011.1）京都
- 5) 古田美玲、内田恵理子、豊田淑江、中西真人、西村健、大高真奈美、山口照英：持続発現型センダイウイルスベクターの CGD 遺伝子治療への応用、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会(BMB2010)，（2010.12）神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

医薬品一般試験法の国際調和を促進するための研究

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
協力研究者 加藤くみ子 国立医薬品食品研究所薬品部室長

要 旨

(1) 日局 16 での製剤総則の大改正をうけて、今後整備が必要と考えられる製剤試験法をリストアップするとともに、欧米薬局方でのこれら試験法の収載状況を調査した； (2) 薬局方における国際調和製剤試験法（注射剤の不溶性微粒子試験法，製剤均一性試験法，崩壊試験法，溶出試験法）について，各局方への取込結果を調査，比較検討したところ，これら試験法は長年にわたって各地域で適用されている実態もあり，具体的な製品群への適用において局方間に少なからぬ違いがあることが明らかとなった； (3) 日米欧の三薬局方が製造工程管理について，現状ではどのように扱っているか調査を行った結果，USP と EP では対応方針の違いがみられた．日局は USP に近い対応を行っているが，限定的である．日局が今後医薬品規格基準書として活用され続けるためには，欧米の薬局方を参考に，製造工程管理についても記載を充実することが必要と考えられる．

A. 研究目的

医薬品の承認申請の際に規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和は，ICH 等の国際調和活動によって進捗している．医薬品の品質関連分野においても，申請に必要な資料等に関する基本的な要件は国際調和されてきた．しかし，品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法については，ICH の場では扱われていない．この点については ICH 品質ガイドラインでは，ICH-Q6A「規格および試験法ガイドライン」の中で，主要な品質試験法については局方一般試験法の国際調和に委ねる旨のステートメントが記されているのみである

日米欧の局方の国際調和は従来 PDG 日米欧三薬局方調和検討会議の場で行われてきており，現在のところ，調和対象は一般試験法と医薬品添加物各条である．一般試験法については，上記 ICH-Q6A に具体的に調和すべき試験として上げられた製剤試験を中心とした試験法について調和が進捗している．さらに，ICH では Q4B によって，PDG で調和された主要な一般試験法について，三極の規制当局が受け入れ可能であるか，さらに可能な場合は受け入れ条件の確認を国際調和活動として行った．しかしながら，現在までに PDG で調和を終え，さらに Q4B において三極の規制当局で受け入れ条件の確認がほぼ終了している試験法につい

ても、長年それぞれの極で運用されてきた歴史があるために、非調和部分が散見され、また各局方への取り込みの過程で問題が生じて更なる改正が必要となっているケースもある。

一方、薬局方は医薬品の規格基準書であることから、歴史的に最終製品の規格試験による品質管理を扱っているため、一般試験法として収載される試験法は、最終製品の規格試験に用いられる品質試験が基本である。しかしながら近年の医薬品品質管理では、最終製品の出荷規格試験を製造工程中のパラメータ管理や工程管理試験に置き換える方策がとられつつある。したがって薬局方一般試験法では、医薬品の品質管理に用いられる試験をカバーしていない。この問題に対して各薬局方は(1)工程管理試験を一般試験法として収載、あるいは(2)局方内の参考情報欄を活用して対応を行う、等の対応を行っているが、局方間に対応方針に差がある。

本研究では、以上の状況を踏まえ、(1)今後日局に収載をはかるべき製剤試験法をリストアップするとともに、(2)国際調和されたとされている薬局方製剤試験の中で、医薬品の品質管理に適用されるケースの多い、①注射剤の不溶性微粒子試験法、②製剤均一性試験法、③崩壊試験法、④溶出試験法 について、現在の日米欧三薬局方の試験法の記載を比較し、相違する部分について考察した。さらに(3)製造工程評価に関する日米欧各薬局方の取り組みの比較、を行った。

B. 研究方法

各国薬局方、医薬品の品質に関連する既存のICH 国際調和ガイドライン、米国 FDA の関連文書、EMA CHMP の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国および欧州の関連情報、また医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価

技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見等を参考にとり、日局 16 製剤総則改正にともなって整備が必要な製剤特性の試験法について整理した。

次に日本薬局方については日局 15 および日局 16、欧州薬局方は EP6.7、米国薬局方は USP34-NF29 について、注射剤の不溶性微粒子試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出製剤試験について比較を行い、相違点を整理した。さらに日局 16、欧州薬局方 EP7.1、米国薬局方 USP34-NF29 Supplement1 について製造工程管理に関する記載を調べた。

C. 研究結果及び考察

C-1. 今後日局に収載をはかるべき製剤試験法

日局 16 では製剤総則の大改正を行い、医療上重要な製剤を収載するとともに、それぞれの製剤について品質確保のため必要な製剤試験および製剤特性の整備を行った。今後対応すべき課題としては以下が挙げられる。

- (1) 一般試験法として取り上げられていない製剤特性の試験法の設定
- (2) 製剤総則改正に関する諸外国への情報発信
- (3) 容器・包装関連の整理
- (4) 医療現場において新たに標準的に用いられるようになる新製剤を考慮したアップデート

この中で、特に(1)については早いうちの対応が必要と思われる。即ち、局方の製剤総則として確認すべき製剤特性を挙げる以上は、試験法を一般試験法として定めなければ片手落ちとなる。しかし、局方の製剤試験は、既収載医薬品製剤、新有効成分含有医薬品、後発医療用医薬品、さらには一般用医薬品にまで影響が及ぶため、拙速に設定することはできず、日局 16 における対応としては、品質確保の上で最

低限に確認する必要な製剤特性については「適切な……性を有する」と記すことにとどめた。とはいえ、可能なものについては一般試験法として収載をはかるべきと考えられる。

C-2. 製剤総則改定に伴い一般試験法に設定が必要な製剤特性の試験

製剤総則改定最終案の製剤各条中において、確認すべき製剤特性について触れた部分を取り出し表 1 に抜き出した。この中で、3 1. 注射剤 の(12)にある輸液用ゴム栓試験法 <7.03> は既に一般試験法として収載されているものの、現在動物を用いた急性毒性試験法について インビトロ試験法への代替を検討中としてここにとりあげたものである。

表 2 では、さらに「試験する製剤特性」別にまとめてみた。この表の右側のカラムには、これらの製剤特性について、米国局方あるいは欧州局方の一般試験法として試験法が収載されているものについて記載した。これには、坐剤等に関する放出性試験、経皮吸収性愛からの放出速度試験、スプレー剤等の送達性試験、半固形剤の粘性試験がある。これらの試験については、欧米局方の試験法を参考としながら、日局試験法を検討してゆくことが妥当な方法と考えられる。なお、送達性試験関係については、PDG において現在国際調和対象となって調和作業を行っている試験法である。

C-3. 国際調和製剤試験法の各局取込後の比較

C-3-1. 注射剤の不溶性微粒子試験法

日局と USP との相違点

- (1) USP においては特に筋肉注射や皮下注射による注射剤は不溶性微粒子試験が必要との記載がある。
- (2) USP では方法 1 (光遮断粒子計数法) のキャリブレーションは 10~25 μm の既知サイズの球形粒子を用いて行う (USP 校正用

粒子)と記されているのみである。一方日局は独自の方法 (JIS 法) を詳細に記載している。

- (3) 方法 1 の判定: 100mL の注射剤は USP は判定法 B, 一方日局は判定法 A を採用している。

日局と EP との相違点

- (1) 方法 1 のキャリブレーション: 10~25 μm の既知サイズの球形粒子を用いて行うのみ記されている。一方日局は独自の方法を詳細に規定している。
- (2) 方法 1 の判定: 100mL の注射剤は EP は判定法 B, 一方日局は判定法 A を採用。

日局は方法 1 (光遮蔽粒子計数法) のキャリブレーション法について JIS に従った方法を採用している。一方 USP と EP はキャリブレーションについては詳細な記載は行わずに、校正用球状粒子を用いるとしているが USP は独自の標準粒子を準備している。日局については、既に JIS 法は改訂されており、日局キャリブレーション法も改訂が必要という指摘がされている。

100mL 用量の注射剤についての判定が日局と USP と EP とは異なっているが、日局の限度値の方がより厳しい判定である。

注射剤の不溶性微粒子試験については、

- (1) 現在設定されている限度値の合理性は明確ではなく、一方現在市場にある製品に混入している粒子数ははるかに少ないという指摘がある。また安全性の観点ではより小さい粒径の粒子についても配慮すべきとの指摘もある。しかし、変更するとすると、限度値を厳しくとった場合の影響など、広範囲にわたる製品に関する市場調査が必要と考えられる。
- (2) 方法 2 の判定に用いられる限度値は、微粒

子試験用水の粒子数の限度値（方法1で測定）より小さいという矛盾があり、適切な改正が必要という指摘がある。しかし両者は計数の方法が違い、通常方法1の方が計数は多くなるので、数値だけで比較することはできない。

C-3-1. 製剤均一性試験法

日局と USP との相違点

- (1) 適用対象について日局は「錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤の分包品、アンプル入りの注射剤等」と適用対象を例示しているが、USPは特段に指定していない。一方両者とも適用しない製剤として外用の皮膚適用製剤である懸濁剤、乳剤、ゲル剤をあげている。ただし日局における適用対象の特定が局方間に相違を生んでいるとは考えられない。
- (2) 両局方とも 25mg/25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下であることが示された場合には、質量偏差試験を適用できるとしている。ただし、USPはその条件として「含量均一性試験を実施すれば、その判定基準を満たすこと」と追加的な一文が付記されている。その後、上記 2%RSD除外ルールについては、FDAは米国規制当局として認めないとの指摘があり、今後このルールを削除する方針がUSPから明らかにされている。

日局と EP との相違点

- (1) 適用対象について日局は「錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤の分包品、アンプル入りの注射剤等」と適用対象を例示しているが、EPは適用対象を特段に指定していない。一方両者とも適用しない製剤として外

用の皮膚適用製剤である懸濁剤、乳剤、ゲル剤をあげている。また EP には総合ビタミン剤あるいは微量元素製剤については、製剤均一性試験の対象としないとの一文が挿入されている。

- (2) 両局方とも 25mg/25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が 2%以下であることが示された場合には、質量偏差試験を適用できるとしている。日局ではこの 2%RSD 除外ルールの適用製剤を硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠としているが、EPは適用の特定はなく、すべての製剤でこのルールの適用が可能となっている。

2%RSD 除外ルールについては、米国は認めず、一方欧州ではこのルールを広く活用しようという方向にある。これは国際調和試験法の国際調和の過程において、質量偏差試験の適用条件を厳しくする 25mg/25%ルールを EP が受け入れるにあたって、2%除外ルールをあわせて採用することを条件としたことが影響していることを覗かせる。一方 USP は GMP 上の検証事項である 2%RSD ルールを公的基準書の各条で適用することは事実上不可能であること等を理由として、今後 USP からは削除する方針を表明した。以上の方針の違いは、各局方が医薬品規制体制の中で役割が異なることと関係していることによると思われる。局方の完全な国際調和の困難さを象徴する問題といえる。

なお適用対象とする医薬品の記述については、各局方における製剤の定義の違い、局方が適用される医薬品の違いとも関係していると考えられる。

C-3-3. 崩壊試験法

日局と USP との相違点

- (1) 日局は適用対象として錠剤、カプセル剤以外に、顆粒剤、シロップ用剤、丸剤が含まれる。顆粒剤、シロップ用剤を適用対象とするため、独自に補助筒および補助筒を用いた操作法の記述がある。
- (2) USP ではバッカル錠、舌下錠について独自の操作法の記述がある。また軟カプセル剤と硬カプセル剤についても独立した操作法が記載されている。
- (3) 腸溶錠の第一液での崩壊時間に違いがある (USP は 1 時間、日局は 2 時間)。

日局と EP との相違点

- (1) 日局では崩壊試験装置は一種類であるが、EP では 18mm 以上の長さの錠剤あるいはカプセル剤を試験するために、大きな径の管が組み込まれている装置が TEST B として規定されている。
- (2) EP では日局に記載されている腸溶錠について操作法の記載はない。

以上のように、標準的サイズの装置および錠剤やカプセル剤に関する操作はほぼ調和されているものの、顆粒剤、シロップ用剤は日局独自の装置および操作法、バッカル錠、舌下錠の操作は USP 独自の操作法、大型の錠剤、カプセル剤は EP 独自の装置および操作法がそれぞれ設定されている。

C-3-4. 溶出試験法

日局と USP との相違点

- (1) 日局では溶出試験法を「著しい生物学的非同等を防ぐ試験法」として位置づけている。
- (2) USP ではゼラチンカプセルあるいはゼラチンコート錠剤では、pH6.8 以下の溶出液では精製ペプシン(750,000/1000mL)の添

加を、pH6.8 以上の溶出液ではパンクレアチニン(1750USPunit/1000mL)の添加が認められている。

- (3) 回転バスケット法では日局のベッセルの容量は 1L のみ認められているが、USP は 2L あるいは 4L も認められている。
- (4) USP で認められている往復シリンダ法は日局では採用されていない。
- (5) 装置の較正は、USP は回転バスケット法、パドル法、往復シリンダ法用に用意されているが、日局は特にない。
- (6) 回転バスケット法およびパドル法による即放錠の試験で USP では Pooled Sample 法が認められているが、日局には記載はない。
- (7) 腸溶性製剤は日局では酸性と中性の試験液での溶出試験を別に行うこととなっているが、USP では酸性試験液に引き続き中性領域の緩衝液に代えて溶出を測定することとなっている。
- (8) フロースルーセル法による腸溶性製剤の試験は USP では回転バスケット法やパドル法と同様に実施することとされているが、日局では試験法の設定はない。
- (9) 結果の判定において、日局は国際調和試験法の採用以前からの判定法を判定法 2 として採用しているが、USP は判定法 1 (Q 値による方法) のみである。

日局と EP との相違点

- (1) 日局では溶出試験を「著しい生物学的非同等を防ぐ方法」として位置づけている。
- (2) EP で認められている往復シリンダ法は日局では認められていない。
- (3) 腸溶性製剤は日局では酸性と中性の試験液での溶出試験を別に行うこととなっているが、EP では酸性試験液に引き続き中性領域の緩衝液に代えて溶出を測定する。
- (4) 結果の判定において、日局は国際調和試験

法の採用以前からの方法を判定法2として採用しているが、EPはQ値による方法のみである。

(5)EPでは溶出試験法ガイダンスが追加的に記載されており、試験条件、溶出試験液、装置の検証、溶出試験規格に関する解説がまとめられている。

溶出試験においては、(1)往復シリンダ法は日局で認められていない、(2)判定法2は日局独自である、という大きな非調和部分がある。さらに判定法1(Q値法)についても、日局は統計的に不合理な判定法であり、またGMP上の担保が前提となっている方法と考えており、推奨していない。

C-4. 医薬品の品質管理の方策の新しい考え方 —製造工程管理について—

薬局方は“医療上重要と認められる医薬品の品質規格基準書”であり、歴史的に、規格試験に用いる試験法、および各製品の製品規格をまとめたものであった。しかし医薬品の品質確保の方策においても、製造工程の工程管理パラメータおよび原料や中間体の試験からなる製造工程管理による製品品質の一定性確保が図られるようになってきている。そのような製造および品質管理の現場の変化を反映し、主に新薬を対象としたICH品質ガイダンスの中には、製造工程管理の考えが導入され、医薬品品質管理の基本的考え方として既に浸透している。

このような医薬品品質管理の方策の変化は、広く臨床現場で用いられている標準的医薬品の品質管理を扱う薬局方においても考慮され、日局、米国薬局方、欧州薬局方においても一定の対応がとられている。以下、三薬局方の現状をまとめる。

C-5. 薬局方における製造工程管理に関する記述

C-5-1. 日局の通則、総則、一般試験法における製造工程管理に関する記述

日局においては、主にICH-Q6Aにおけるパラメトリックリリースの議論を反映して、日局15において、以下の通り、通則や製剤総則に、製造工程管理による品質管理を受け入れるステートメントが記されている。

通則

11. 医薬品各条の試験において「別に規定する」とあるのは、薬事法に基づく承認の際に規定することを示す。
12. 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査などにおいて、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。

製剤総則

1. 製剤通則

- (6) 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理とその記録の照査により、高度な水準での無菌性が恒常的に保証される場合には、出荷時の試験において、無菌試験を省略することができる(パラメトリックリリース)。

なお、通則11の記載の趣旨は、製造方法が異なる製品では工程由来不純物は質的に異なるので、一律の規格基準の設定は不合理であるので、個々の製品については承認申請書の規格によることを記したものである。通則12は製造工程において工程パラメータ管理によって品質の一定性の確保が可能であることが製

法開発の過程で示されていれば、最終規格試験で品質試験の設定は必ずしも要求されないことを示したものである。

日局15の製剤総則の製剤通則6 の上記記述は、ICH-Q6A で記された（無菌試験にかかわる）パラメトリックリリースに触れたものであるが、通則12 の繰り返しであることから、日局16 改正において製剤総則を大改正した際に、削除された。

日本薬局方の一般試験法収載の基本方針は、局方各条に汎用される試験法である。しかし製造工程管理による医薬品品質管理の考えは、薬局方の一般試験法にも部分的に影響が及んでおり、特に国際調和局方一般試験法にその影響が垣間見える。下記国際調和一般試験法である製剤試験の製剤均一性試験においても、工程管理による判定が混在している。

6. 製剤試験

6.02 製剤均一性試験

(iv) 硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠で、有効成分含量が25mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で25%以上のもの。◆ただし、有効成分を含まない部分(コーティング部、カプセル殻など)を除いて計算する。◆ 25%より低い成分がある場合、その成分は含量均一性で試験する。上記の条件を満たさない製剤は、含量均一性で試験する。ただし、(iv)に示された製剤で、25mg/25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下であることが示され、試験法の変更が認められた場合には、質量偏差試験を適用できる。有効成分濃度RSDは、個々の製剤に対する有効成分濃度(w/w, w/v)のRSDで、個々の製剤中の有効成分含量を製剤質量で除することに

より求められる。

3-2-2. 参考情報における製造工程管理に関連する記載

日局では、一般試験法としては最終製品の規格試験に用いられる試験法のみを収載し、また、各条規格においては製造工程中の品質管理は触れないことを原則としている。しかし、主に微生物管理試験関係については、GMP関連事項が日局15の参考情報へも記載されてきた。またバイオテクノロジー応用医薬品の感染性物質への配慮および「動物由来原料を得る動物に求められる要件」についても参考情報へ記載されている。さらには日局16には医薬品各条の一般試験法に設定されておらず、製造工程管理に用いられる近赤外スペクトル測定法が参考情報へ収載された。

以下、日局参考情報に収載されている、製造工程関連の記載事項を列記する。

(1) 近赤外スペクトル測定法

1. 医薬品分野における近赤外分光法の応用としては、原薬及び製剤中の有効成分、添加剤又は水分について、定性的又は定量的評価を行うことができる。また、結晶形、結晶化度、粒子径などの物理的状態の評価に用いることもできる。更に光ファイバーを用いることにより、装置本体から離れた場所にある試料について、サンプリングを行うことなくスペクトル測定が可能であることから、医薬品の製造工程管理をオンラインで行うための有力な手段としても活用することができる。

2. 近赤外吸収スペクトル全体を一つのパターンとみなし、多変量解析法の適用により得られるパラメーター又は対象物質に特徴的な波長(波数)でのピーク高さをモニタリングの指標

とすることにより、原薬又は製剤の製造工程管理に利用することもできる。

(2) 固体又は粉体の密度

ピクノメーター法による密度は、気体置換型ピクノメーターを用いて、質量既知の粉体の体積を置換された気体の体積に等しいものと評価することにより求める。ピクノメーター法による密度の測定においては、気体の浸入が可能な開孔部のある空隙は粉体の体積とみなされないが、気体が浸入できない密閉状態にある空隙は粉体の体積の一部とみなされる。ヘリウムは拡散性が高く、開孔部のあるほとんどの空隙に浸入できるため、粒子密度測定用気体として推奨される。したがって、細かく粉碎された粉体のピクノメーター法による粒子密度は、一般には結晶密度とあまり変わらない。このため、この方法による粒子密度は、非晶質又は部分的に結晶性である試料の真密度の最良の推定値とみなされ、製造工程中にある医薬品粉末の製造管理に広く役立てることができる。

(3) 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件

日局に記載された医薬品の品質規格は、当該医薬品の品質管理や品質の恒常性確保はもとより、有効性、安全性を確保する上にも基本的な役割を果たすべきものと考えられている。一方、近年、医薬品の品質や安全性等の確保に関する時代の要請は極めて厳しいものとなってきている。生物起源由来の医薬品やバイオテクノロジー技術応用医薬品などの生物薬品に関しては、特に安全性確保の面での懸念が強くなってきていることに留意した対応が望まれている。生物薬品の場合、最終製品の品質規格のほかに、その起源の選択と適格性評価、製造工程の妥当性評価とその恒常性維持及び特異的な物性をいかにコントロールするかが品質、安

全性確保上のキーポイントとなる。これらの点をふまえ、局方の枠組みの中でいかにその品質、安全性などを確保するかが改めて問われてきていると考えられる。

(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本マイコプラズマ否定試験

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本マイコプラズマ否定試験の対象は、マスター・セル・バンク(MCB)、ワーキング・セル・バンク(WCB)及び医薬品製造工程中の培養細胞である。これらに対して、A法とB法による試験を実施する。ただし、B法はマイコプラズマ由来以外のDNAも検出するので、B法のみ陽性を示した場合はC法によりマイコプラズマの存在を否定することも考えられる。この場合、C法に用いるプライマーそのほかの試薬や反応条件を含めた試験方法の選択、方法の感度と特異性及び検体調製の妥当性を含め、マイコプラズマの存在を否定できると判定した合理的な理由を示す必要がある。

(5) ペプチドマップ法

ペプチドマップ法はたん白質医薬品、特にバイオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法である。本法はたん白質を化学的又は酵素的に処理してペプチド断片とし、その断片を再現性よく分離確認するもので、相補的DNA配列の読み違い若しくは点変異などによって生じる1個のアミノ酸の変化をも確認できる試験法である。標準品／標準物質について同様に処理したものと比較することで、たん白質の一次構造の確認、構造上の変化の有無の検出、製造工程の恒常性及び遺伝子安定性の評価を行う

ことが可能である。たん白質はそれぞれ固有の特性を有しており、化学的、分析学的アプローチによって十分に特異性のあるペプチドマップが可能になるように、当該たん白質の特性についてよく理解しておかなければならない。

(6) 遺伝子解析による微生物の迅速同定法

本法は、医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物(細菌及び真菌)を遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法を示す。無菌試験や無菌製造工程で検出された汚染微生物の同定は、汚染原因の究明に役立つ。また、医薬品製造区域や医薬品原料等から検出される微生物の種類についての知見は、微生物学的に安全な医薬品を製造する上で重要である。微生物の同定法は、微生物固有の形態や生理・生化学性状、菌体成分の解析等を組み合わせて、分類階級の上位から下位に進めていく表現形質解析法が広く用いられてきた。表現形質による微生物同定用システムも数多く市販されているが、医薬品製造原料や環境から検出される微生物の中には、同定できないものも多い。また、表現形質による同定法は、一般に専門知識が必要な上、結果の判定が客観性に欠けるおそれがある。微生物の進化の歴史はリボソームRNA(rRNA)に記録されており、近年の微生物分類学ではこの記録をもとに、系統発生的に区分する手法が採用されている。本法は、細菌については16S rRNAの高度可変領域の一部、真菌については18S rRNAと5.8S rRNA間のスペーサー領域(ITS1)の遺伝子配列を自動解析し、データベースと照合することによって微生物を迅速に同定又は推定する手法を示す。なお、本法は他の同定法に取って代わるものではない。また、本法に示した方法は、用いる装置や材料、実施者の経験などによって変更可能である。

(7) 培地充てん試験(プロセスシミュレーション)

本法は、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を充てん医薬品の代わりに無菌培地などを用いて検証するプロセスバリデーションの一方法である。したがって、充てん・閉塞工程、作業環境、作業操作、作業従事者などについては、実製品の製造工程を用い、かつ最悪ケースを想定したものでなければならない。また本法は、充てん・閉塞工程以外の無菌操作工程の無菌性検証にも適用可能である。

(8) 微生物殺滅法

微生物殺滅法は、医薬品の製造機器及び製造環境並びに医薬品各条に規定された、微生物関連試験法等を実施する際に必要な微生物の殺滅方法について示すものであって、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に示す「最終滅菌法」及び「ろ過法」とは異なる。したがって、本法を適用する目的によって、推測される微生物殺滅効果又は無菌性保証水準は大きく異なり、消毒法及び滅菌法における処理条件も一義的に規定することはできない。一般に、本法を適用するものの性質及び汚染状態(汚染微生物の種類及び汚染程度)に応じて、その適切な選択と操作及び条件の適正化を検討してから、通例、次に示す方法を単独で又は併用して行う。ただし、本法を医薬品の製造工程に適用するにあたっては、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に準じる滅菌バリデーションが必要である。

(9) 非無菌医薬品の微生物学的品質特性

非無菌医薬品の微生物学的品質特性の日局EP USP 国際調和基準をまとめたものである。

(10) 製薬用水の品質管理

医薬品の製造に用いる水の品質基準について

て、日局16で大改正が行われたが、製造先から供給される製薬用水以外に、製造所等の製薬用水製造装置によるインラインでの製造をも考慮して改正した。したがって以下のような記述がされている。

4.2. サンプルング

製薬用水システムが良好な管理下にあり、要求される品質の製薬用水が連続的に製造できていることを保証するためには、適切な頻度でモニタリングを行う必要がある。試験用サンプルは、製造工程及び供給システム内の適切な場所より採取するが、製薬用水システムの稼働状況が反映されるようなサンプルングポイントを選択する必要がある。なお、サンプルングポイント付近における微生物学的管理の方策は、それぞれの周辺状況に応じて適切に定める。

C-5-2. 米国薬局方USPにおける製造工程管理に関連する記載

USPにおいても医薬品各条については、日局同様にあくまで最終製品の規格基準で品質確保を行う記載になっている。しかしバイオテクノロジー応用医薬品を含めた生物薬品を中心に、製品群別に製造工程に由来する品質管理上の課題について、一般試験法の項や参考情報の項に解説がなされている。以下にその例を抽出した。下線およびイタリックの項目は、相当する内容の参考情報が日局にも収載されている項目を示す。

(1) 一般試験法 (General tests and assays)

<92> 細胞治療用製品の製造に用いられる成長因子およびサイトカインについて：
GROWTH FACTORS AND CYTOKINES
USED IN CELL THERAPY
MANUFACTURING

<130> Protein A の品質特性：Protein A
Quality attribute

抗体医薬の精製工程等に使われる Protein A の品質特性についての注意点をまとめている。

(2) 参考情報 (General information)

<795> 非無菌製剤の製造に用いられる製剤原料
Pharmaceutical Compounding –
Nonsterile Preparations

非無菌製剤の製造に用いられる製剤原料の調達にあたっての要件をまとめている。

<797> 無菌製剤の製造に用いられる製剤原料
Pharmaceutical Compounding - Sterile
Preparations

無菌製剤の製造に用いられる製剤原料の調達にあたっての要件をまとめている。

<1045> バイオテクノロジー応用製品について：
Biotechnology-derived articles

内容はバイオテクノロジー応用医薬品に関する品質管理の要件であり、ICH-Q6B に相当する内容がまとめられている。

<1046> 細胞組織加工医薬品および遺伝子治療用医薬品：
Cell and Gene Therapy
Products

細胞組織加工医薬品および遺伝子治療用医薬品の定義と概論

<1048> バイオテクノロジー応用医薬品の品質 遺伝子組換え製品の製造に用いられる細胞中で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

ICH-Q5B の内容に相当する、遺伝子発現構成体の分析にあたっての要件がまとめられている。

<1049> バイオテクノロジー応用医薬品の品質 製品の安定性試験：QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/ BIOLOGICAL PRODUCTS¹

ICH-Q5C の内容に相当する、安定性試験にあたっての要件がまとめられている。

<1050> ヒトあるいは動物由来細胞系を用いて製造したバイオテクノロジー応用製品のウイルス安全性について：VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN

ICH-Q5A の内容に相当する、バイオテクノロジー応用製品のウイルス安全性評価にあたって配慮すべき要件がまとめられている。

<1055> バイオテクノロジー応用製品 ペプチド マッピング：
BIOTECHNOLOGY-DERIVED ARTICLES—PEPTIDE MAPPING

バイオテクノロジー応用タンパク質性医薬品の品質特性試験法としてのペプチドマッピングの試験法の概説であるが、製品開発あるいは製造工程評価への応用を含めて解説されている。

<1078> 医薬品添加物バルクの GMP：
GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL

EXCIPIENTS

医薬品添加物バルクの GMP に関する基本的な要件がまとめられている。

<1086> 原薬および製剤中の不純物：
IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS

不純物に関連する用語の定義、および不純物評価に関する概論。

<1088> 剤形のインビボ・インビトロ評価：
IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION OF DOSAGE FORMS

<1090> 製剤性能の評価—バイオアベイラビリティ、生物学的同等性および溶出：
ASSESSMENT OF DRUG PRODUCT PERFORMANCE—BIOAVAILABILITY, BIOEQUIVALENCE, AND DISSOLUTION

<1092> 溶出過程 開発と検証：THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION

<1116> クリーンルームと清浄環境の微生物評価：
MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF CLEAN ROOMS AND OTHER CONTROLLED ENVIRONMENTS

<1117> 最善の微生物管理基準：
MICROBIOLOGICAL BEST LABORATORY PRACTICES

<1118> 環境モニタリング装置—時間、温度、湿度：
MONITORING DEVICES—TIME, TEMPERATURE,

AND HUMIDITY

<1119> 近赤外スペクトル試験：
NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY

<1150> 製剤安定性評価：
PHARMACEUTICAL STABILITY

<1163> 製剤の品質保証： QUALITY
ASSURANCE IN PHARMACEUTICAL
COMPOUNDING

<1177> 医薬品包装基準： GOOD
PACKAGING PRACTICES

<1178> 医薬品再包装基準： GOOD
REPACKAGING PRACTICES

<1191> 医薬品調剤における安定性への配慮：
STABILITY CONSIDERATIONS IN
DISPENSING PRACTICE

<1195> 医薬品添加物バルクの変更の重要性
について： SIGNIFICANT CHANGE
GUIDE FOR BULK
PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

<1211> 薬局方各条における滅菌および無菌保
証：
STERILIZATION AND
STERILITY ASSURANCE OF
COMPENDIAL ARTICLES

<1222> パラメトリックリリース概論：
TERMINALLY STERILIZED
PHARMACEUTICAL
PRODUCTS—PARAMETRIC RELEASE

<1223> 代替微生物試験法の検証について：

VALIDATION OF ALTERNATIVE
MICROBIOLOGICAL METHODS

<1225> 薬局方の微生物試験法の検証につい
て：
VALIDATION OF COMPENDIAL
PROCEDURES

<1226> 薬局方の微生物試験法のベリフィケ
ーションについて： VERIFICATION OF
COMPENDIAL PROCEDURES

<1227> 薬局方各条の抗菌活性試験法の検証
に関して：
VALIDATION OF
MICROBIAL RECOVERY FROM
PHARMACEUTICAL ARTICLES

<1231> 製薬用水に関して考慮すべきポイン
ト：
WATER FOR PHARMACEUTICAL
PURPOSES

<1235> ヒト適用ワクチンの品質等に関して
考慮すべきポイント： VACCINES FOR
HUMAN USE—GENERAL
CONSIDERATIONS

C-5-3. 欧州薬局方 EP における製造工程管理
に関連する記載

EP における製造工程管理の導入の特徴と
しては、特筆すべき点が 2 点ある。第一は各条
に Production の項を設けており、製造原料
において管理すべき項目、あるいは製造工程中
で管理してもよい品質特性（およびその試験法）
の記載を行っている点である。

この項については、1.4. Monographs の中
で以下のような説明がなされている。

PRODUCTION

Statements under the heading Production draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive. They constitute mandatory requirements for manufacturers, unless otherwise stated. They may relate, for example, to source materials; to the manufacturing process itself and its validation and control; to in-process testing; or to testing that is to be carried out by the manufacturer on the final article, either on selected batches or on each batch prior to release. These statements cannot necessarily be verified on a sample of the final article by an independent analyst. The competent authority may establish that the instructions have been followed, for example, by examination of data received from the manufacturer, by inspection of manufacture or by testing appropriate samples.

The absence of a Production section does not imply that attention to features such as those referred to above is not required.

Choice of vaccine strain, Choice of vaccine composition. The Production section of a monograph may define the characteristics of a vaccine strain or vaccine composition. Unless otherwise stated, test methods given for verification of these characteristics are provided for information as examples of suitable methods. Subject to approval by the competent authority, other test methods may be used without validation against the method shown in the monograph.

このようにして、規格基準書である局方の基準に、柔軟性をもたらす効果を与える一方、確

認すべき品質要件を明かとしている。

第二の特徴は原薬の不純物規格にある。EPの原薬各条不純物規格は異なる製造業者の製品すべての不純物を網羅するように設定されている。この方策は合理性をもっているものの、新規の製造方法の製品に含まれる不純物を順次追加しなければならず、不純物標準品の準備を含めて、その対応をシステム化しなければならず、日局での導入は困難かもしれない。

以下その他、EPの一般試験法あるいは参考情報への製造工程関連の記載事項をまとめる。

(1) 一般試験法 General Tests

5.1.7. ウィルス安全性 : VIRAL SAFETY

ICH-Q5A を参照しつつ、バイオテクノロジーを適用対象とするウィルス安全性評価に関する一般原則を簡潔にまとめたものである。

5.2.1. 生物薬品各条で用いられる用語 : TERMINOLOGY USED IN MONOGRAPHS ON BIOLOGICAL PRODUCTS

5.2.3. ヒト臨床使用されるワクチンの製造に 用いられる細胞基材について : CELL SUBSTRATES FOR THE PRODUCTION OF VACCINES FOR HUMAN USE

ICH-Q5D に類似した内容の、細胞基材の品質特性とその試験の要点をまとめたものである。

5.9. 結晶多形について : POLYMORPHISM

医薬品品質管理において、結晶多形をどのように扱うかについての総論を示したものである。

5.10. 製剤製造に用いられる物質の不純物管理 : CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL

USE

EP での不純物の取り扱いについての説明文書である。

5.14. ヒト臨床使用される遺伝子治療用医薬 について： GENE TRANSFER MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

(2) 参考情報 General Monographs

バイオテクノロジー応用製品を中心として、以下のような製品群特異的な内容の参考情報が記載されている。

ヒト臨床使用されるモノクローナル抗体の品質 について： MONOCLONAL ANTIBODIES FOR HUMAN USE

培養製品について： PRODUCTS OF FERMENTATION

動物海綿状脳症感染物質のリスクがある製品 について： PRODUCTS WITH RISK OF TRANSMITTING AGENTS OF ANIMAL SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

医薬品製剤として用いられる組換えDNA技術 応用製品について： RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY, PRODUCTS OF

医薬品製剤として使用される物質について： SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE

D. 結論

(1) 第 16 日局改正とあわせて、製剤総則の大幅な改正を行った。この改正作業に伴い、今後

フォローすべき課題として、日局一般試験法として今後収載を急ぐべき製剤特性の試験法をまとめた。この中には、坐剤等における有効成分の放出性試験、経皮吸収型製剤の放出速度試験、スプレー剤等の送達性試験のように、米国薬局方、欧州薬局方に既に収載されている試験がある。これらの試験については、これら諸外国の局方をもとにして、日局試験法を検討することが、国際調和の上でも妥当な方策と考えられる。

(2) 局方国際調和製剤試験法のうち主要な試験法について、各局への取込状況を比較した。その結果、これらの試験法は各局とも規制上の運用が長年行われて来ており、実際の製品への適用という点では、依然として相違が大きいことが確認された。今後さらなる調和に向けた努力、戦略が必要と思われた。

(3) 医薬品品質一般試験法の国際調和の場ともなっている薬局方について、製造工程管理に関連する記載を整理し、比較した。USP は一般試験法や各条規格については特段の対応はとっていないものの、参考情報に製造工程での品質管理に関する解説を積極的に取り込んでいる。一方 EP は、一般試験法や各条規格に製造工程管理に配慮した設定の導入を図っている。日局においては、現状では USP と同様な対応となっているが、扱っている範囲は限定的であり、日局の普及、品質管理現場での活用をはかる上で、新たな対応が望まれるところである。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and

- dicarboxylic acids, *Chem Pharm Bull*, **57**, 43-48 (2009)
- 2) Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T.: Feasibility of ^{19}F -NMR for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions, *Chem Pharm Bull*, **57**, 61-64 (2009)
 - 3) Sakamoto, T., Matsubara, T., Sasakura, D., Takada, Y., Fujimaki, Y., Aida, K., Miura, T., Terahara, T., Higo, N., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman spectroscopy, *Pharmazie*, **64**, 166-171 (2009)
 - 4) Izutsu, K., Hiyama, Y., Yomota, C., Kawanishi, T.: Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids, *AAPS PharmSciTech*, **10**, 524-529 (2009)
 - 5) Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: Pharmaceutical quality evaluation of lipid emulsions containing PGE1: alteration in the number of large particles in infusion solutions, *Int J Pharm*, **378**, 167-176 (2009)
 - 6) Sakamoto, T., Portieri, A., Taday, P. F., Takada, Y., Sasakura, D., Aida, K., Matsubara, T., Miura, T., Terahara, T., Arnone, D. D., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *Pharmazie*, **64**, 361-365 (2009)
 - 7) Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Stabilization of protein structure in freeze-dried amorphous organic acid buffer salts, *Chem Pharm Bull*, **57**, 1231-1236 (2009)
 - 8) 川西徹 : 後続品の評価 ファルマシア **45**, 553-558 (2009)
 - 9) Kadoya, S., Fujii, K., Izutsu, K., Yonemochi, E., Terada, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Freeze-drying of proteins with glass-forming oligosaccharide-derived sugar alcohols, *Int J Pharm*, **389**, 107-113, (2010)
 - 10) Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Tada, M., Kobayashi, T., Kanayasu-Toyoda, T., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR, *J Immunol.*, **184**, 1968-76 (2010)
 - 11) H. Shibata, C. Saito, C. Yomota, T. Kawanishi, Ammonium ion level in serum affects doxorubicin release from liposomes. *Pharmazie*, **651**, 251-253 (2010)
 - 12) K. Izutsu, K. Fujii, C. Katori, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Terada, Effects of solute miscibility on the micro- and macroscopic structural integrity of freeze-dried solids, *J. Pharm. Sci.* **99**, 4710-4719 (2010)
 - 13) Sakai-Kato, K., Saito, E., Ishikura, K., Kawanishi, T.: Analysis of intracellular doxorubicin and its metabolites by ultra-high-performance liquid

- chromatography, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **878**, 1466-1470 (2010)
- 14) 川西 徹: バイオ後続品の開発状況とその評価, *ジェネリック研究*, **4**, 5-18 (2010)
- 15) 川西 徹: 製剤総則の改正, *薬局* **62**, 2598-2605 (2011)
- 16) 川西 徹: 製剤試験法, *薬局* **62**, 2654-2657 (2011)
- 17) Sakai-Kato K, Ota S, Hyodo K, Ishihara H, Kikuchi H, Kawanishi T. Size separation and size determination of liposomes. *J.Sep.Sci.* **20**, 2861-2865, (2011)
- 18) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Stabilization of liposomes in frozen solutions through control of osmotic flow and internal solution freezing by trehalose, *J Pharm Sci.*, **100**, 2935-44 (2011)
- 19) Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Feasibility of Atomic Force Microscopy for Determining Crystal Growth Rates of Nifedipine at the Surface of Amorphous Solids with and Without Polymers. *J.Pharm.Sci.*, **100**, 4413-4420 (2011).
- 20) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Impact of heat treatment on the physical properties of noncrystalline multisolute systems concentrated in frozen aqueous solutions, *J. Pharmaceut.Sci.*, **100**, 5244-53, (2011)
- 21) Sakai-Kato, K., Ota, S., Takeuchi, T., Kawanishi, T.: Size separation of colloidal dispersed nanoparticles using a monolithic capillary column., *J Chromatogr A.*, **1218**, 5520-6, (2011)
- 22) Miyazaki, T., Aso, Y., Yoshioka, S., Kawanishi, T.: Differences in crystallization rate of nitrendipine enantiomers in amorphous solid dispersions with HPMC and HPMCP, *Int J Pharm*, **407**, 111-8 (2011)
- 23) 川西徹 製剤総則の改正概要とその影響 *ファームテックジャパン* **27**, 15-22 (2011)
- 24) 川西徹 第16改正日本薬局方の主な改正点 *日本薬剤師会雑誌* **62**, 87-91 (2011)
- 25) Sakai-Kato, K., Ishikura, K., Oshima, Y., Tada, M., Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Yamaguchi, T., Nishiyama, N., Kataoka, K., Kawanishi, T., Okuda H.: Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers, *Int J Pharm*, **423**, 401-409 (2012)
- 26) 川西徹 日本薬局方の今とこれから *ファルマシア* **48**, 119-123 (2012)
- 27) 川西徹 医薬品の品質を巡る話題ー化学合成医薬品に関わるレギュラトリーサイエンスー *レギュラトリーサイエンス誌* **2**, 67-73 (2012)

2. 学会発表

なし