

3.4.2. 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又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Galα1-3Gal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-PAGEやキャピラリーゲル電気泳動等がある。これらの試験では、不純物又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、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又は工程内管理試験のいずれも設定しない場合がある。

3.4.3. 力価

結合特性又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。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ことが有用である。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。

3.4.4. 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。

3.5. 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、承認申請時まで、代表的な製造ロット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ことができる。標準物質については、調製法、規格、保存条件等を定めておく必要がある。

3.6. 製剤

前項 3.3～3.5 に述べた考え方は、製剤の特性解析、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。抗体医薬品製剤の製法確立では、「ICH Q8 ガイドライン「製剤開発に関するガイドライン」(平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)を参考にできる。

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。

4. 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工程に用いる場合は、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際に、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自社の経験を利用することができるであろう。

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場合は、自社での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の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、又は、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

抗体医薬品生産用の種培養の方法の確立に当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当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、陽イオン又は陰イオン交換樹脂が選択される。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. 放射性同位体元素による人為的修飾

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

抗体医薬品原薬又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。

参考文献

関連する ICH ガイドライン

ガイドライン	タイトル
ICH Q2A	分析バリデーションに関するテキスト（実施項目）
ICH Q2B	分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）
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
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
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」
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
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）の製造工程の変更ともなう同等性／同質性評価
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
ICH Q8	製剤開発に関するガイドライン

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥田晴宏	第一部 品質・規格等のデータ評価、第1章 総論	内山 充等	医薬品評価概説	東京化学同人	東京	2009	9-18
奥田晴宏	第一部 品質・規格等のデータ評価、第2章 化学薬品の品質評価	内山 充等	医薬品評価概説	東京化学同人	東京	2009	19-48
檜山行雄	ICHQトリオの実践・運用に際し留意すべき点	石川英司	承認申請をふまえたICH Q8・9・10の実例と留意点	サイエンス&テクノロジー	東京	2010	1-7
檜山行雄	医薬品の品質とICH	板井 茂	製剤機械技術ハンドブック	製剤機械技術研究会	東京	2010	869-888
Yukio Hiyama	International Harmonization and Scientific Development of Quality Practices		Proceedings of EDQM: International Conference on Quality of Medicines in a Globalized World	Council of Europe	Prague	2010	15-17
奥田晴宏	承認申請書記載事項について一厚生労働科学研究を実施した立場から	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団	薬事法における一変と軽微変更に関する課題	じほう	東京	2012	39-53

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発 (補遺)	医薬品研究	40	660-666	2009

Ando, T., Hiyama, Y., Matsuda, Y., Nakanishi, T., Okuda, H.	Inside ICH-MHLW, working groups ramp up quality -based implementation	Pharmaceuti cal Technology,	33	72	2009
Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T.	Time-dependent changes of oxytocin using 1H-NMR coupled with multivariate analysis: A new approach for quality evaluation of protein/peptide biologic drugs	Chem. Pharm. Bull.	57	1396-1399	2009
Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuahra, K., Okuda, H., Yamaguchi, T.	Complete NMR analysis of oxytocin in phosphate buffer	Magn. Reson. Chem.	48	168-172	2010
檜山行雄	ICHガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について	薬剤学	69	210-216	2009
奥田晴宏	医薬品各条の改正点-② 新規収載及び既収載医薬品	薬局	62(6)	2667-2674	2011
奥田晴宏	第16改正日本薬局方の主な改正点について	東京都病院薬学会雑誌	61(1)	9-15	2012
Sakai-Kato K., Nanjo K., Kawanishi T., and Okuda H.,	Rapid and sensitive method for measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites	Chem. Pharm. Bull.	60(3)	391-396	2012
K. Sakai-Kato, K. Ishikura, Y. Oshima, M. Tada, T., Suzuki, A. Ishii- Watabe, T. Yamaguchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Kawanishi, H. Okuda,	Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers	Int J Pharm.	423 (2)	401-409	2012
Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K.	A New Approach to Characterization of Insulin Derived from Different Species Using (1)H-NMR Coupled with Multivariate Analysis	Chem. Pharm. Bull.	60 (3)	320-324	2012
小出達夫、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏	PATによる医薬品品質管理の課題と展望	PHARM TECH JAPAN	28(4)	651-654	2012

1. 総論

1.1 はじめに

新薬承認申請時の品質関連事項のデータセットは欧米では CMC (chemistry, manufacturing and control) とよばれ、品質関連の薬事申請手続きを担当する部署は CMC 部門と称せられる。医薬品品質を保証する要素はこの名前にまさに示されている。

新医薬品は承認申請時に、製品の化学的、生物学的および物理化学的特性、製造方法およびその管理方法、規格および試験方法、容器・施栓系ならびに安定性などに関する情報を審査当局に提出する。提出を受けた品質担当部門は、申請された医薬品が適切な品質か否か、恒常的に生産可能かを判断し、わが国では品質確保に必須と判断された事項は承認事項となる。

最近までわが国の品質保証制度は、特に化学合成医薬品（以下、化学薬品）に関しては、最終製品の規格および試験方法に強く依存した制度となっていた。製造方法に関して承認を要する要素はきわめて限定的であり、原薬に関しては骨子のみ、製剤に関しては特殊な製剤を除き、日本薬局方の記載内容程度で許容されていた。2003 年の改正薬事法により、わが国の品質保証システムは規格試験を重視した保証システムから、欧米型の品質保証システムへと改められ、化学薬品においても製造方法を承認申請時に評価し、承認事項とすることとなった。

承認申請時に提出されるデータの多くは、ICH*ガイドラインに即して試験され、解析される。ICH は、後述するように医薬品規制調和を図るための官民からなる国際的な組織であり、品質関連事項に関しても多数の国際調和ガイドラインを作成している。一方、審査当局は、ICH ガイドラインに即して、データ評価を行い、その妥当性を判断することとなる。

最近の ICH は、製薬企業が製品のライフサイクルを通じて製品の継続的改善を可能にする品質保証システムを目指しており、そのために製品の開発段階から実製

* International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議

造を見据えた研究を実施することを推奨している。

本論では、新医薬品の品質評価の背景にある基本的な考えを最新の ICH の動も含めて解説する。

1・2 ICH ガイドライン

ICH は、“よりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けること”を理念として日本・米国・EU それぞれの医薬品審査当局と産業界代表で構成されている組織である。ICH は、上記理念のもと、地域ごとの各種試験の不必要な繰返しを防ぎ人的・物的資源を節約することによって、医薬品開発や承認申請を効率化するため新薬承認審査の基準を国際的に統一し、品質試験・非臨床試験・臨床試験の実施法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化するための作業を実施している。

ICH の活動対象は、品質 (Q)、安全性 (S)、有効性 (E) および複合領域 (M) に分類される。

ICH は、化学薬品に関しては、2004 年までに安定性 (Q1A(R2), B, C, D, E)、解析バリデーション (Q2A, B)、不純物 (Q3A(R2), B(R2))、規格および試験方法 (Q6A) に関するガイドラインを作成するとともに、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) に関しては、ウイルス安全性 (Q5A(R1))、遺伝子発現構成体 (Q5B)、安定性 (Q5C)、製造用細胞基剤 (Q5D)、製造工程更改に伴う同等性・同質性評価 (Q5E)、規格および試験方法 (Q6B) に関するガイドラインを作成した。これらのガイドラインによって、新薬の承認申請に用いるためのデータの取得方法に関する調和ガイドラインがほぼ完了した (表 1・1)。そして、化学合成医薬品および生物薬品の両方をカバーする原薬 GMP (good manufacturing practice) に関してもガイドラインが作成された。

医薬品企業は、これらガイドラインに原則として準拠し、新薬承認申請に用いるデータを収集し、評価する。また審査当局は、そのデータや評価の科学的妥当性をこれらガイドラインに従って判断することになる。評価に際して大事なことは、試験対象となる製品の特性や科学的背景を慎重に考慮し、柔軟に対応する必要があることである。科学的に妥当な理由がある場合には、ICH ガイドライン以外の適切な実施方法を用いてもよいのである。

Q1~Q6 までのガイドラインが完成した時期と相前後して、M4Q “品質に関する申請文書の作成要領に関するガイドライン [CTD (common technical document) Q ガイドライン]” が作成された。このガイドラインは、新医薬品の製造販売承認

表1・1 ICH 品質ガイドライン

通 知 文 書	通知日	通知番号
化学薬品		
・ Q1A(R2)：安定性試験ガイドラインの改定について	2003. 6. 3	医薬審発第 0603001 号
・ Q1B：新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて	1997. 5. 28	薬審第 422 号
・ 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について	1997. 5. 28	薬審第 425 号
・ 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について	2002. 7. 31	医薬審発第 0731004 号
・ Q1E：安定性データの評価に関するガイドラインについて	2003. 6. 3	医薬審発第 0603004 号
・ Q2A：分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について	1995. 7. 20	薬審第 755 号
・ Q2B：分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について	1997. 10. 28	医薬審第 338 号
・ Q3A(R)：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改定について	2006. 12. 4	薬食審査発第 1204001 号
・ Q3B(R)：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改定について	2006. 7. 3	薬食審査発第 0703004 号
・ Q3C：医薬品の残留溶媒ガイドラインについて	1998. 3. 30	医薬審第 307 号
・ Q3C(M)：医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について	2002. 12. 25	医薬審発第 1225006 号
・ Q3C(M)：医薬品残留溶媒の限度値について	2002. 12. 3	厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡
・ Q6A：新医薬品の規格及び試験方法の設定について	2001. 5. 1	医薬審発第 568 号
・ Q7A：原薬 GMP のガイドラインについて	2001. 11. 2	医薬発第 1200 号
・ Q8：製剤開発に関するガイドライン	2006. 9. 1	薬食審査発第 0901001 号
・ Q9：品質リスクマネジメントに関するガイドライン	2006. 9. 1	薬食審査発第 0901004 号 薬食監麻発第 0901005 号
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」について	2000. 2. 22	医薬審第 329 号
・ 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について	1998. 1. 6	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）の安定性試験について	1998. 1. 6	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」について	2000. 7. 14	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とまなう同等性/同質性評価について	2005. 4. 26	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について	2001. 5. 1	医薬審発第 571 号

申請に際して提出する資料に記載すべき品質関連の項目をリストアップしたものである。新医薬品を承認申請する際に審査当局に提出する各種資料の配列順序を共通化することにより、審査当局と申請者間、あるいは審査当局間の円滑な情報交換が意図されている。

一方、近年“科学とリスクマネジメントに基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な国際調和医薬品品質システムをめざす”というビジョンが、ICHで採択され、Q8からQ10に至るガイドラインはこのビジョンのもとに作成されることとなった。これらのガイドラインは以前のガイドラインと異なり、システム全体を取扱うガイドラインであり、Q8を除きテクニカルなガイドラインの要素が少ない。

1.3 品質評価の目的

品質保証の目的は、当該医薬品の有効性及び安全性を確保することである。

新医薬品の規格および試験方法を定めたICHガイドラインQ6Aでは品質を“原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある。”と定義している。有効性・安全性が確保されている品質か否か、すなわち意図への適切さは、最終的には臨床試験（特に検証的臨床試験）によって判断される。

したがって承認審査では市販される製品の品質が、臨床試験で使用された主要な治験薬のロットと同一あるいは同等の特性をもち得ると判断されれば、適切な品質の医薬品として認められることとなる。なお、この段階では市販製剤は必ずしも製造されていないことに注意。あくまでも今後実生産される製品を見越して判断しているのである。

承認審査段階における医薬品の品質評価では、まず、製品品質が十分に科学的に解明されている必要がある。そして、主要臨床試験ロットに用いられた治験薬の特性解析が十分に行われていることを確認することが重要である。これらの作業を通じて、有効性・安全性を確保するに足る化学的、物理的、生物学的、および微生物学的特性が特定されていなければならない。そのうえで、その特性の中から規格試験が適切に選択されている必要がある。

一方、後述するように、規格試験のみで最終製品の適格性を判定することは困難である。併せてその製造プロセスが、恒常的に同一・同等の特性をもつ医薬品を生産可能か否か、適切な工程管理がなされているかを評価することが必要とな

る。

評価された製造方法に従って、製造されていることを構造設備、バッチレコードを含めて確認することが、新薬承認時における GMP 査察である。

1・4 化学薬品と生物薬品

基本的な品質保証の考えは、化学薬品においても遺伝子組換え医薬品においても同一であるが、その製品の複雑性の程度の違いから評価の尺度が異なる。

遺伝子組換え医薬品の場合、最終製品は化学薬品と異なり均一な製品ではなく、翻訳後修飾の違いに基づく多数の構造の異なる分子の複合体であるケースが多い。さらにタンパク質の高次構造の変化はその活性に大きな影響を与える。そのため、市販製剤と主要臨床試験に用いられたロットの特性を比較する際、化学薬品では“同一性”の有無が問題となるのに対して、生物薬品では“同等・同質性”の観点からの評価が必要となる。

加えて、生物薬品に特有の問題として、製造プロセスに生物由来の原料を用いることによるウイルスなどの汚染のリスクの評価が重要な問題となる。

このような生物薬品の特性から、生物薬品の品質保証には、化学薬品の場合よりもさらに製造方法の理解と管理の比重が大きいことが従来から認識されており、わが国においても従前から製造方法が承認事項となっている。

1・5 規格試験法と工程管理

ICH Q6A では、“規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである”として、このほかにも規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMP の遵守（たとえば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）などの重要性を指摘している。

最終製品は規格試験を経て出荷されるが、規格試験による品質保証は、製造プロセスが適切に設定され、実施されているときに初めて有効である。

規格および試験方法と工程管理の関係に関して考えてみたい。

規格および試験方法に用いられる試験は抜取り試験である。1ロットあたり 10 万個を超えるような場合でも、通常は数十サンプルを抽出して分析するにすぎない

ので、検出率を考慮する必要がある。たとえば含量均一性試験を例にして説明したい。

個々の錠剤の中に一定量の（表示量の）薬効成分が正しく含有されていることを保証するために含量均一試験が実施される。本試験は、表示量より25%以上あるいは以下の錠剤を不良品とみなし、1個でもある場合は不適としている。しかしサンプル数はたかだか10個あるいは30個であり、含量均一性試験の不良品検出率は高くないことに注意すべきである。たとえばサンプル数10個のとき、不良品率5%の場合60%のロットが合格してしまうのである。試験個数を30個に増やすと不良品率5%の場合合格率20%とかなり改善されるが、それでも消費者危険率（医薬品の場合5%に設定）よりもかなり高い¹⁾。

しかし、製品が適切に製造されている場合には製品の含量分布は正規分布する。その場合には平均と標準偏差で含量の分布がある程度推定できるため、含量均一性の判定基準を満たしていれば、実際には不良品率がこれほど高くなることはない。

一方、工程が適切に管理されず、含量が正規分布をはずれるようなケースでは、不良品が頻度高く発生しても、検出されないケースが生じうる。たとえば造粒工程で粒子の凝集が生じ、想定外に大きい顆粒が生成した場合には、錠剤中の含量分布が正規分布から+方向にはずれた分布を示し、結果として不良品を多く含むロットが製造され、しかも含量均一性試験をすり抜けてしまうケースもありうるのである。

言い換えると、含量均一性試験は、製造条件が確立され、その条件が確実に保たれ、製造されていることが前提になっていることになる。そのためには開発段階における医薬品の十分な特性解析と製造プロセスの設計が必要であり、また製造段階では定められた製造プロセスを確実に実施することが必須となる。

もう一つの例を示す。

ICH Q3A(R)は原薬中の不純物に関するガイドラインであり、設定すべき基準値などを定めている。不純物を評価するうえで注意すべきことは、試験条件はあくまでも想定される特定の不純物を対象としたものであり、意図しない不純物に対しては、検出が保証されていないことである。たとえば、通常HPLC（高速液体クロマトグラフィー）が不純物の検出に用いられるケースが多いが、想定外の不純物は、あらかじめ設定された溶出時間内に溶出していないかもしれないし、検出波長が適当ではないかもしれない。反応工程が安定しており、不純物が特定されている場合に、不純物の分析は可能となるのである。反応工程の管理が不十分である場合など、

不純物を見逃すケースもありうることに留意すべきである。

1・6 品質評価と承認事項

適切な品質の医薬品が恒常的に生産され、医療現場で使用されることが保証されていることを評価することが品質審査の目的である。審査過程を通じて、品質を保証するために必要な要素（最終製品の品質だけではなく、工程管理にかかわる事項を含む）が特定されていることを確認することとなるが、この作業を通じて特定された要素が適切に承認申請書に反映されていることが重要である。

新医薬品は、CTD 様式に基づいたデータセットによって承認申請される。CTD 様式は、階層構造をもっており、第 3 部に医薬品品質（CMC すべて）に関する個別の試験、工程プロセスのデータなどが記載され、第 2 部にそのサマリーが、そして第 1 部に承認申請書（日本の場合）をはじめ地域ごとの提出文書が記載されている（図 1・1）。

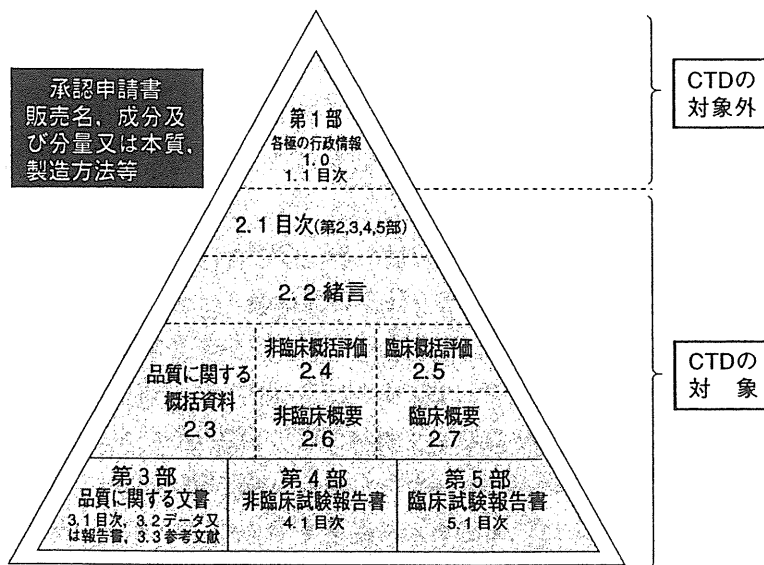


図 1・1 ICH CTD 構成の概念図

わが国の医薬品品質保証システムは、欧米の方法とは異なる。欧米では第 3 部が直接審査の対象となり、当該医薬品が承認されたあかつきには、第 3 部記載事項が程度の差こそあれすべて承認事項となり、なんらかの薬事規制上の対象となる。

一方、わが国では直接評価の対象となる文書は第2部であり、審査官は必要に応じて適宜第3部を参照する審査方式を採用している（審査のリソースを節約し、効率化を図るためである）。したがって、第2部のサマリーは欧米とは異なりかなりの詳細さが要求されている。そして、品質保証に特に重要な事項は、第2部記載事項の中から承認申請書の記載事項となり、薬事法上の規制対象、すなわち承認事項となるのである。第2部および第3部はあくまで承認申請書記載事項を説明するための説明資料の位置づけである。

1.7 薬事法改正と承認事項

わが国の品質保証制度は、2003年度の薬事法改正で大きく変更され、製造承認制度から製造販売承認制度へと移行した。この制度改正により、製造業者が最終責任を負う制度から、医療現場に医薬品を供給する業者が当該医薬品に責任を負う欧米型の制度となった。その結果、医薬品の安全対策が強化されるとともに、製造販売業者は必ずしも製造工場を所有する必要がなくなり、全面委託などの多様なビジネスモデルの展開が可能となった。この変更に伴い、製造承認と許可のシステムは、個別医薬品に関する製造販売承認ならびに医薬品製造あるいは販売業者を規制する製造業許可と製造販売業許可の制度へと移行した。

販売業については、その製造販売業としてその責務が明確化され、GQP省令（医薬品・医薬部外品・化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令）とGVP省令（医薬品・医薬部外品・化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令）に基づいて、品質管理および市販後安全対策を実施することとなった。

医薬品の品質に関する承認要件として規格および試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された（施行は2005年4月1日）。また、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することはできなかったが、軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。また、具体的な軽微変更の運用のためのガイドラインが作成され（2005年2月10日薬食審査発0210001号）、目標値・設定値の導入などが行われた。

このような改革により承認書の位置づけが変更されたと考えることができる。従来の承認書は、審査当局と申請者が合意した適格性の判定基準（規格試験方法）を記載することにより当該医薬品が保健衛生上適切な医薬品であることを保証しよう

とするものであった。一方、改正薬事法下においては、製品の適格性（出荷の適否）の判定の基準が規格のみならず製造方法にも及ぶようになった。主要な製造工程管理がパラメーターを含めて記載されることにより、製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準としての性格をもったことになる。

1・8 医薬品の新しい品質保証システム

現在の ICH 品質専門家グループでは、総合的な品質保証システムの構築に向けた活動をしている。CTD-Q ガイドライン施行に向けての対応がほぼ終了した 2003 年 ICH ブラッセル専門家会合で GMP ワークショップが開催され、今後の品質保証システムのあり方が検討された。その結果、§1・2にも記載したように「科学」と「リスクマネジメント」に基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な国際調和医薬品品質システムをめざす」というビジョンが採択され、Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）、Q10（医薬品品質システム）のガイドラインはこのビジョンのもとに作成されることとなった。

これらのガイドラインは、他の先端産業で採用している最新の科学とリスクマネジメントの手法を取入れ、製薬企業の自主的な取組みによる製品の継続的な品質の改善を可能にする品質保証システムを構築することが狙いである。

Q8 およびその付属書（現在ステップ 4）では、製剤開発の新しいあり方として、処方設計や工程設計にプロセス解析工学（PAT）などの最新の科学と品質リスクマネジメントを導入することを推奨している。医薬品企業は、品質にとって重要となるリスクを特定し（リスクアセスメント）、対策を施すことによって受容できる程度にリスクを低減し（リスクコントロール）、これらのプロセスと結果を文書化して審査当局に提示する（リスクコミュニケーション）ことが期待されている。このような新しい取組みは規制要件ではないが、このような取組みを実施した場合には、従来の規制要件の弾力的な運用が可能となる基盤づくりを Q8 ガイドラインは目標としている。

一方、Q9 品質リスクマネジメントは、リスクマネジメントの原則を解説し、リスクマネジメントツールの例を紹介している。

Q10 は、新薬承認時の医薬品の品質に直接かかわるガイドラインではないが、製薬企業の取組むべきマネジメントシステムを論じたものである。

この Q8 および Q9 は近い将来多くの承認申請において参照されることとなろう。その結果、従来実施されてきた最終製品の規格および試験方法を軸においた品質保証から、リアルタイムリリースに代表されるより上流で品質管理を行う品質保

証に今後移行するケースも少なからず生じる可能性がある。今後は品質リスクマネジメントに基づく医薬品の評価も必要となってくるものと思われる。

参 考 文 献

- 1) 香取典子, 青柳伸男, 小嶋茂雄, 薬剤学, 55, 139~147 (1995).

2. 化学薬品の品質評価

2・1 はじめに

本章では、化学薬品原薬および製剤に関して承認申請から審査のプロセスにおける品質評価のポイントを解説する。承認審査プロセスでは最終製品の品質が適正に評価されているか、その品質の恒常性を維持できる生産工程が確立しているか、さらには承認申請書に品質規格および製造工程が適切に提示されているかがポイントとなる。

新医薬品の承認申請はCTD様式で編纂された資料に基づいて実施されるので、CTD-Qガイドライン（ICH M4Q）で規定された項目に準じて解説することとした。表2・1に原薬に関する、表2・2に製剤に関する、CTD様式で審査当局に提出される事項の配列と内容を示す。この中から特に申請・審査に当たって審査上のポイントになると思われる箇所を中心に、筆者の経験も踏まえて取上げた。

なお、化学薬品としては、ICH Q6Aで有機化学合成的手法を用いて製造された原薬およびその製剤を想定した。

2・2 化学薬品原薬

提出される資料は大きく以下の6種の資料に分けることができる。1) 原薬特性の評価に関する情報、2) 不純物の評価に関する情報、3) 原薬製造に関する情報に加えて、4) 原薬を管理する方法と、5) 原薬を保管する容器や保存条件に関する情報、6) 安定性評価とリテスト期間の設定に関する情報である。

2・2・1 原薬特性の評価

原薬特性に関する情報には、物理的特性、物理化学的特性、化学的特性、微生物学的特性および不純物（不純物に関する情報は事項に記載）が含まれる。微生物学的特性に関する評価を除けば、通常の化学物質の特性の把握と基本的には異なることはない。ただし、一定の薬理作用を期待してヒトに投与される物質であるために、結晶多形、結晶水、粒子径に関する詳細な評価が実施される。これらの要素は原薬

表 2・1 CTD-Q 様式による記載事項の配列と内容 (化学薬品原薬) 承認審査事項の対象を太字で示す。

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.S 原薬 (品名, 製造業者)	
3.2.S.1 一般情報 (品名, 製造業者)	
3.2.S.1.1 名称 (品名, 製造業者)	INN, JAN, IUPAC, 企業コード
3.2.S.1.2 構造 (品名, 製造業者)	分子量・分子式
3.2.S.1.3 一般特性 (品名, 製造業者)	物理的・化学的性質の一覧表
3.2.S.2 製造 (品名, 製造業者)	
3.2.S.2.1 製造業者 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 受託者を含むすべての製造業者の名称, 住所及び分担の範囲, 並びに承認を得ようとする医薬品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設について記載する。
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 製造工程 (合成工程) の流れ図 (出発物質・中間体の分子式, 仕込量, 収率, 化学構造, 試薬の分子式, 仕込量, 化学構造, 及び原薬の分子式, 収率, 化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を含む。) を示すとともに操作条件及び溶媒を明記する。 製造工程中の一連の操作手順を記述する。記述する事項は, 実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料, 溶媒, 触媒及び試薬の量, 重要工程, プロセス・コントロール, 装置, 操作条件 (温度, 圧力, pH, 時間等) 等である。 代替工程がある場合は, その記載も, 本工程と同程度の詳細さとする。再加工を行う場合には, その工程を明らかにし, その妥当性を示す。妥当性の根拠となるデータを文献等により引用して示すか, 3.2.S.2.5 において添付資料として示す。
3.2.S.2.3 原材料の管理 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 原薬の製造に使用される原材料 (原料, 出発物質, 溶媒, 試薬, 触媒等) について, 当該原材料の使用される工程を明らかにしたうえで一覧表を作成する。 これらの原材料の品質及び管理について記述する。原材料 (培地成分, モノクローナル抗体, 酵素等の生物起源の原材料を含む。) がその使用目的に応じた規格に適合していることを裏付ける資料 (外来性因子のクリアランス又は管理を含む。) を必要に応じて示す。 生物起源の原材料については, その起源, 製造及び特性に関する資料を含める (詳細は 3.2.A.2 に記述)。
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 重要工程: 製造工程のうち 3.2.S.2.2 で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法及び規格値/判定基準 (その設定根拠となる試験データを含む。) を記述する。 重要中間体: 製造工程中で単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。

表 2・1 (つづき)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・非臨床試験や臨床試験用のロット, スケール・アップ検討時のロット, パイロット・スケール及び実生産規模 (もしあれば) のロットにおいて原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があったときは, 変更内容の説明及び考察を記述する。
3.2.S.3 特性 (品名, 製造業者) 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (品名, 製造業者) 3.2.S.3.2 不純物 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・合成経路, スペクトル分析結果等に基づいた構造決定の結果を示す。異性体存在の可能性, 立体構造の決定, 得られた結晶多形等についても記述する。 ・不純物について記述する。
3.2.S.4 原薬の管理 (品名, 製造業者) 3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (品名, 製造業者) 3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (品名, 製造業者) 3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名, 製造業者) 3.2.S.4.4 ロット分析 (品名, 製造業者) 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・原薬の規格及び試験方法を示す。 ・原薬の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。 ・原薬の試験方法の分析法バリデーションについて, 試験成績を示し, 記述する。 ・ロット及びロット分析結果について記述する。 ・原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述する。
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・原薬の試験に用いられる標準品又は標準物質について記述する。
3.2.S.6 容器及び施栓系 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め, 記述する。また, 容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験 (その他, 重要と思われるものについては, 適宜, 寸法を図示すること) が含まれる。必要に応じて, 公定書にない試験方法を含め, そのバリデーションとともに示すこと。 ・機能を有しない二次包装材 (例えば, 追加保護機能のないもの等) については, 外観・形状に関する簡潔な記述のみでよい。機能を有する二次包装材については, 追加される機能に関して記述する。 ・容器及び施栓系の適格性について, 素材の選択, 防湿性, 遮光性, 素材と原薬との適合性等の観点から, 容器への吸着, 溶出や素材の安全性を示すことを含めて記述する。