

の特殊な製剤に関する生物学的同等性試験の記載のはじめに口腔内崩壊錠が取り上げられている。口腔内崩壊錠は口腔内で速やかに崩壊する錠剤であり、口腔内崩壊錠が他の経口製剤からの剤形追加である場合には、水ありで服用および水なしで服用の試験を含む3群3期の試験が推奨されている。しかし、水なしでの口腔内崩壊錠と、水ありの標準製剤の同等性が示されれば、口腔内崩壊錠の水ありでの同等性は類推することが可能とされている。もし、標準製剤も試験製剤も口腔内崩壊錠の場合は、標準製剤が水あり、水なしでの服用が可能な場合は、水なしでの通常の同等性試験を実施すれば、水ありでの同等性は類推可能とされている。標準製剤が水なしでの服用で、試験製剤も水なしの服用のみの場合には、水なしでの同等性試験を実施する。標準製剤、試験製剤ともに水ありのみでの服用の場合には、水ありでの同等性試験を実施する。標準製剤が、水ありか水なしのどちらかで服用され、試験製剤がその反対の方法のみで服用する場合には、3群3期のBE試験を実施するとされている。このようにEMAでは、試験製剤の用法用量が、標準製剤に含まれないものを認める場合、水なしで服用することで、水ありの服用を簡略化することが認められている。

2 局方における口腔内崩壊錠の試験法設定

第一六改正 日本薬局方以後、口腔内崩壊錠は、通常錠とは別に独立した医薬品各条として収載される方針となった。16局では、エバスタチン口腔内崩壊錠(Ebastine Orally Disintegrating Tablets)が初めて収載されている。通常錠のエバスタチン錠のすぐ後に収載されているが、両者を比較すると、口腔内崩壊錠でのみ、崩壊試験が設定されている点と、溶出試験規格が若干異なることを除くと、他の規格はまったく同一となっている。崩壊試験の規格が、「別に規定する」と記載されているのは、承認時の規格が製剤ごとに異なるため、一律に規定することが不可能で、承認申請書の規格をそれぞれに参照することが必要なためである。なお、医薬品各条の原案作成会社には、崩壊性の規格試験方法のほか、ヒトの口腔内で実際に適切に崩壊するデータを示してもらい、問題がないことを確認することとされている。したがって、日局の口腔内崩壊錠の崩壊性の項には、崩壊試験の実施方法は記載されず、それぞれの製剤の承認申請書に任されることになる。

米国薬局方(USP)では、製剤総則に口腔内崩壊錠に関

する特別な記載はないが、USP34の医薬品各条には、クロナゼパム口腔内崩壊錠、ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠、mitrazepine口腔内崩壊錠、オンダンセトロン口腔内崩壊錠の4製剤が収載されており、崩壊性は、<701>の崩壊試験法を引用して、オンダンセトロン口腔内崩壊錠では10秒以内、その他の3製剤では60秒以内の規格が設定されている。

ヨーロッパ薬局方(EP)では、口腔内崩壊錠(Orodispersible Tablets)は口腔内で飲み込む前に速やかに崩壊する錠剤とされており、崩壊試験の一般試験法番号Disintegration (2.9.1)が明記された状態で、通常の崩壊試験を適用した場合の崩壊時間を3分以内と規定している。EPには製剤は収載されていないため、個々の製剤の規格は示されていない。

3 口腔内崩壊錠の種々の崩壊試験方法の変遷

わが国の承認申請書における口腔内崩壊錠の崩壊試験法は、当初、新薬メーカーが製剤特性を表す試験方法を工夫し、いろいろな方法が採用されてきた経緯がある。その後、後発メーカーでは、多くが日局の崩壊試験法を採用し、現在に至っている。それぞれの製剤で工夫された崩壊性の測定方法が、すべての製剤に有効でない場合もあり、日局崩壊試験法でも、実際の口腔内崩壊時間とほぼパラレルな場合が多いが、口腔内では速やかに崩壊するにもかかわらず、日局崩壊試験法では10数分かかる事例などもみられる。口腔内崩壊錠の規格設定にあたって、実際に口腔内で適切な時間で崩壊することを示すことが不可欠であり、さらに、類似処方の開発中の製剤において口腔内崩壊時間と崩壊性の間に、ある程度の相関を示すこと、安定性試験などで崩壊時間の遅延が認められる場合などで、口腔内崩壊時間と崩壊性の間にある程度の相関を示すことなどにより、その妥当性を示すことが望ましい。

諸外国の事情に関しては、2008年10月のFIP(国際薬学連合)と英国薬学会共催の「種々の特殊な製剤における溶出試験に関するシンポジウム」でのFDAのDr. Lucindaによる報告で垣間みることができる。口腔内崩壊錠の開発当初、Desktop Disintegration Test⁵⁾と称している方法が提示された。すなわち、口腔内崩壊錠に1 mLの水を5~10秒かけて滴下し、30秒後に、崩壊状態をマニュアルで振って確認するものである。ざっと崩壊特性を把握するのに適しており、崩壊が不十分な場

口腔内崩壊錠の崩壊試験

合には、さらに製剤特性を検討するものとされている。また、Texture Analyzerは、食品分野で使用される機器であるが、これを口腔内崩壊錠に適用した例も示された⁶⁾。これは、錠剤に力をかけたときの錠剤の厚さの変化をプロファイルとして得られるもので、人工唾液中での5種類の口腔内崩壊錠のプロファイル特性を示し、実際の口腔内での崩壊と相関性があるとしている。さらに、溶出試験器のパドル法の装置で、ベッセルの縁からシンカーを吊して、100回転の水 flow で崩壊させる方法⁷⁾も報告され、錠剤の崩壊が終了し、すべてがシンカーから落ちるまでの時間を崩壊時間としている。この方法は、ボランティアによる実際の口腔内崩壊時間とよい相関が得られることも示されている。

口腔内崩壊錠を網の上に置き、下から水に接触させながらCCDカメラで撮影し、崩壊時間を評価する方法⁸⁾も提案されており、錠剤が崩壊して落下し、CCDカメラに写らなくなる点を終点としている。この場合の変動要因は錠剤を置く網のメッシュサイズと水の攪拌力であった。

わが国の口腔内崩壊錠の新薬承認申請でも、いろいろな方法が試みられてきており、いくつかの口腔内崩壊錠専用の試験器が発売されるに至っている。市販の装置の第1号として、富山産業から2006年に口腔内崩壊錠試験器ODT-101が発売されている(図1)。これは、かつての坐剤崩壊試験器をベースとして、口腔内の崩壊過程を模すように、錠剤の上に置かれた錘が回転するように設計されているものである。終点の検出は、錠剤の下に置かれたステンレスの金属多孔板が半円形で左右に分かれた電極となっており、錠剤の崩壊により下りてきた導体の棒が左右の金属板をつなげて通電することによる。錘の重さと、回転数などを調整することにより、錠剤特性に応じた崩壊条件を作り出すことができる。この装置によりファモチジン口腔内崩壊錠を測定した結果が報告されている^{9, 10)}。実際の口腔内での崩壊は日局試験器とは異なることもあり、口腔内崩壊錠試験器ODT-101では、条件を選択することで、実際の口腔内での崩壊状態により近づける可能性が示されている。富山産業により測定された、ボグリボース口腔内崩壊錠市販品の測定結果を図2に示す。横軸は、日局の通常の崩壊試験器による測定結果であり、縦軸が口腔内崩壊錠試験器(口腔内崩壊錠試験器ODT-101)による測定結果である。崩壊試験器の測定終点は自動終点検出器により測定されたもので、11~40秒と、口腔内崩壊錠試験器ODT-101

による18.46~42.39秒よりもやや短い。両者の測定値のばらつきは錠剤により異なるものの、ほぼ同程度であり、両者に良好な相関関係が認められた(相関係数0.99)。

ボグリボース口腔内崩壊錠は比較的新しい製剤であり、崩壊錠の製剤特性が崩壊試験器で評価されやすいものが多くなっているためとも考えられる。また、当初、ボグリボースのフィルム製剤の測定は困難であったが、改

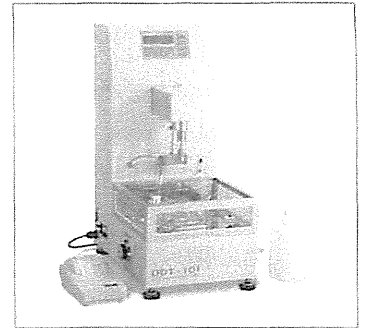


図1 口腔内崩壊錠試験器ODT-101

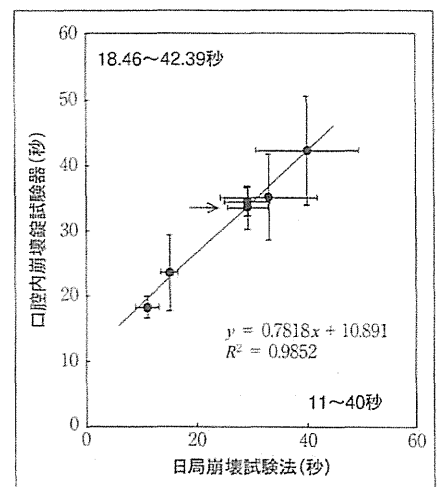


図2 ボグリボースOD錠の口腔内崩壊錠試験器と日局崩壊試験器での測定結果の比較

良によりフィルム製剤の測定も可能となったようであり、口腔内を模したモデル機としてのさらなる可能性が期待される。

その後、2010年6月に、岐阜薬科大学、岡田精工とニプロの共同開発によるトリコープ

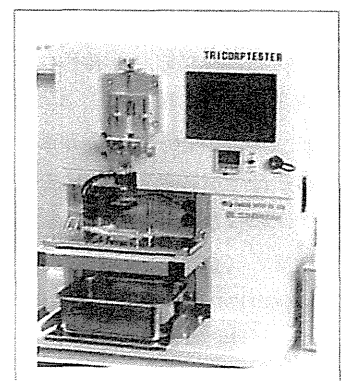


図3 トリコープテスタ

テスタが発売された(図3)¹¹⁾。2枚の金属メッシュの間に錠剤を挟み、上側のメッシュに荷重をかけながら人工唾液(1.44g/L NaCl + 1.47g/L KCl + 0.3% Tween80)を滴下し、錠剤が崩壊してメッシュが接触することで終点を検出するものである。口腔内崩壊錠試験器ODT-101と比較すると、錠剤への回転摩擦力がないこと、口腔内崩壊錠試験器ODT-101は水を下部水槽から吸い上げる形となるのと比較し、上部からの滴下であることが、大きな相違点である。図4

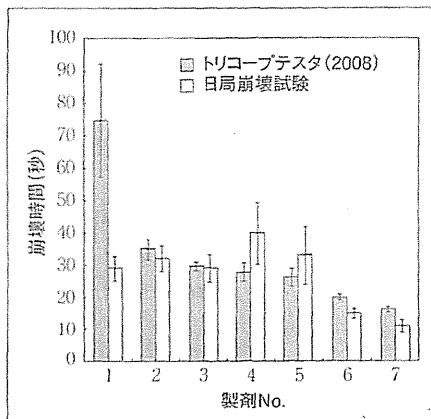


図4 トリコープテストによるボグリボースOD錠の測定結果と日局崩壊試験による崩壊時間

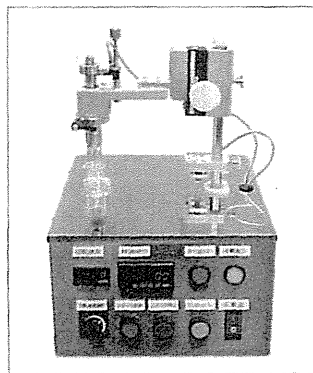


図5 口腔内崩壊錠試験器 OD-mate

コープテストの適用では、竹中ら¹¹⁾が、市販26製剤で崩壊試験を実施し、良好な結果が得られたことを報告している。

さらに、樋口商会からは、口腔内崩壊錠試験器OD-mate¹²⁾が発売され(図5)、試験液がピーカー様のガラス容器に入れられているために、容易に回収、交換できるような工夫がみられる。

以上のように、現在、わが国では3種類の口腔内崩壊錠専用の崩壊試験器が発売されており、それぞれに特徴を有している。

おわりに

種々の固形製剤の溶出性に関する検討がFIP等を中心に議論されているが、大筋として、できる限り、現在の確立された溶出試験器や崩壊試験器で対応していくのが望ましいという方向にある。しかし、口腔内崩壊錠の承認申請にあたっては、特に崩壊性のための試験法が限定されているということはないため、通常の崩壊試験法が

に、トリコープテスト発売前の2008年当時、岡田精工から展示されていたモデルで測定したボグリボース口腔内崩壊錠の測定結果を示す。基本的な機器特性は変わっていない

と思われ、製剤1は、崩壊後やや芯が残る錠剤で、このような製剤では、口腔内崩壊錠試験器ODT-101よりもトリコープテストによる崩壊時間が長い傾向があると思われる。なお、製剤1は図2ではほぼ中央に矢印で示したものに相当する。トリ

口腔内での崩壊挙動を反映していて、評価法として有効な場合は、そのままの崩壊試験器の使用が簡便であると思われるが、個々の製剤特性を適切に評価でき、実際のヒトによる官能試験との相関性がより良好な試験法がある場合には、品質の維持管理に有効な試験方法として採用されることが望ましい¹⁴⁾。

参考文献

- 1) 医薬品承認申請ガイドブック2000, 95, 薬事日報
- 2) 医薬品製造販売指針2010, 844, じほう
- 3) Guidance for Industry, Orally Disintegrating Tablets, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2008
- 4) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the investigation of bioequivalence, European Medicines Agency, January 2010
- 5) F. Fang, R. Adams, H. A. Hahm : Desktop Disintegration Test for Orally Disintegrating Tablets (ODT's): A Rapid and Simple Method for Observing the Disintegration Behavior for the Regulatory Review Scientists in the Evaluation of Drug Applications, FDA Science Forum 2006
- 6) G. Abdelbary, C. Eouani, P. Prinderre, J. Joachim, Jp. Reynier, Ph. Piccerelle : Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration, *Int J Pharmaceut*, 292, 29-41 (2005)
- 7) Y. Bi, H. Sunada, Y. Yonezawa, K. Danjo, A. Otsuka, K. Iida : Preparation and Evaluation of a Compressed Tablet Rapidly Disintegrating in the Oral Cavity, *Chem Pharm Bull*, 44, 2121-2127 (1996)
- 8) Y. Morita, Y. Tsushima, M. Yasui, R. Termoz, J. Ajioka, K. Takayama : Evaluation of the Disintegration Time of Rapidly Disintegrating Tablets via a Novel Method Utilizing a CCD Camera, *Chem Pharm Bull*, 50, 1181-1186 (2002)
- 9) R. Narazaki, T. Harada, N. Takami, Y. Kato, T. Ohwaki : A New Method for Disintegration Studies of Rapid Disintegrating Tablet, *Chem Pharm Bull*, 52, 704-707 (2004)
- 10) T. Harada, R. Narazaki, S. Nagira, T. Ohwaki, S. Aoki, K. Iwamoto : Evaluation of the Disintegration Properties of Commercial Famotidine 20 mg Orally Disintegrating Tablets Using a Simple New Test and Human Sensory Test, *Chem Pharm Bull*, 54, 1072-1075 (2006)
- 11) 帆足洋平, 竹内洋文, 姉帯 勝, 湯川十三 : 口腔内速崩壊錠試験機トリコープテストの開発, 製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, 27, 28-29 (2010)
- 12) 竹中俊一, 山田健二郎, 内田吉郎, 三浦基靖, 田中紫栄子, 加藤安宏, 内田信也, 並木徳之 : 口腔内崩壊錠の新規崩壊試験法の検討と全自動錠剤分包機による分包の影響, 日本薬学会年会講演要旨集, 26, 112 (2011)
- 13) 角谷 亮, 酒井 寛, 植野 正, 池崎秀和, 寺岡 誠 : 口腔内崩壊錠の新規崩壊試験器及び味覚センサーによる苦味評価, 製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, 27, 152-153 (2010)
- 14) 四方田千佳子 : OD錠の崩壊時間測定器と日局における取り扱いの現状, *薬剤学*, 71, 35-38 (2011)

日本薬局方の今とこれから

川西 徹
Toru KAWANISHI
国立医薬品食品衛生研究所副所長

1 はじめに

日本薬局方(日局)の歴史を振り返ると、1886年に初版が発布されているが、明治政府がその制定を決定し発行の準備を開始したのは1880年である。この年は日本薬学会が誕生した年でもあり、日局の誕生にかかわられた先達の多くは同時に日本薬学会の誕生にもかかわっておられる。このように日局はその誕生から日本薬学会と関連が深い。以来130有余年、医薬品を巡る環境の変化に対応しつつ、共に歴史を積み重ねている。本稿では、日局の現在についてまとめるとともに、日局周辺の状況の変化、さらには日局の今後を考えてみたい。

2 日局とは?

薬局方とは「医療上重要と認められる医薬品の性状および品質などを定めた“医薬品の規格基準書”」である。世界を見渡すと、薬局方は各国単位あるいは各地域単位で発行されており、ほとんどの薬局方は公定書(=政府が法律に基づいて規格・基準を定めて公布する文書)である。日局の場合、薬事法第41条で「厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する」と位置付けられており、法律ではないが、薬事法との連動によって法律に準じる機能を有する。また、我が国における「医薬品」は薬事法第2条で規定されているが、その第1項は「日本薬局方に収められているもの」とされており、さらに薬事法第56条では「販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない(医薬品)」の第1項として、「日本薬局方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの」となっている。したがって日局で定める規格・基準に適合しないものの流通等は、すなわち薬事法違反の対象となる。

日局は通則(日局の記載、解釈、運用全般にわたる原則)、総則(生薬総則、製剤総則)、一般試験法(共通性の高い試験方法)、医薬品各条(収載医薬品毎の規格および試験方法)、参照スペクトル、その他(参考情報等)からなるが、単に日局収載医薬品ばかりでなく、新薬や後発品を含めた医療用医薬品はもちろん、一般用医薬品さらには薬局製剤に至るまで、我が国の医薬品の品質管理において参照すべき品質規範書と位置付けられる。このように日局は、製薬企業や規制当局にとって極めて重要なものである。また薬局が調剤業務を行う場合にも、局方試験法は重要である。さらに我が国では、薬学教育の場で薬局方は医薬品の品質試験法を学ぶテキストとして長年使用されてきた。

3 日本薬局方の今

1. 日局の改正

日局を所管するのは厚生労働省医薬食品局であるが、現在日局改正案作成の審議は医薬品医療機器総合機構(PMDA)に設置されている日本薬局方原案審議委員会が行っている(事務局は規格基準

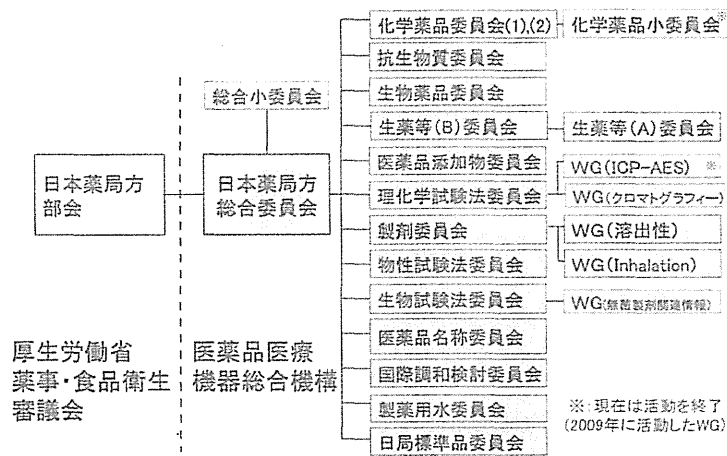


図1 日本薬局方改正の審議体制

部医薬品基準課)。原案審議委員会は図1に示す構成となっているが、これらの委員会には延べ400人余の産官学の専門家が参画している。原案審議委員会で作成された改正原案は、薬事・食品衛生審議会に報告され、日本薬局方部会での審議を経て改正案として承認される。この間PMDAから1回以上、厚生労働省から1回の意見公募が行われる。

日局の改正については、薬事法第41条第二項により少なくとも10年に1度は全面改正するとされているが、第9改正(1976年)以降は5年ごとに全面改正が行われている(さらに第12改正からは全面改正の間に2度の追補が発行されている)。その第16改正日本薬局方(日局16)が、2011年3月24日に告示されたところである。

2. 日局16

日局16では医薬品を巡る環境の変化を反映した広範な改正が行われたが、主要な改正点は次の通りである；①製剤総則の大改正、②水各条に関する改正、③生薬等の医薬品各条の成分含量測定法の項の改正、④試薬・試液の名称改正、⑤JIS廃止試薬の規格案の作成、⑥医薬品各条の含量規格値の改正、⑦溶出性の項の記載整備。また、医薬品各条への新規収載品目数は106(化学薬品87, 抗生物質3, 添加物1, 生薬3)にのぼり、改正された各条330(削除数15)を含み、収載品目数は1,764となった。これらの改正の詳細については、別の総説、解説¹⁾を参照いただくとして、以下、上記の主要改正点のうち、影響が最も大きいと思われる①について解説する。

日局製剤総則は医療現場で汎用される製剤を分類、定義し、それぞれについて製法、品質を保証するために必要な品質試験、品質を保持するための容器・包装、貯法等を示したものである。日局において製剤およびその関連品質管理事項を独立した製剤総則としてまとめ、主要な剤形を50音順に記載、それぞれ定義、製法等を記した局方製剤総則のスタイルが完成したのは日局7(1961年施行)であるが、以後50年近くにわたって基本的な構成は変わっていなかった。そのため、(1)臨床現場で汎用されているにもかかわらず収載されていない製剤が少なくない(例；輸液剤、透析溶剤、点耳剤、点鼻剤、舌下錠等)、(2)分類、定義が適切でない製剤がある(例；液剤の定義＝「液状の内用剤又は外用剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないもの」)、(3)各製剤の品質管理に必要な試験等の記載が不十分、等の問題が生じていた。そこで7年の検討期間をかけて、日局16の告示にあわせて大改正した。

日局15では、まず「1. 製剤通則」として製剤全般の共通事項が記載され、「2.」以下に50音順

に剤形名およびその説明が列記されていた。日局 16 では日局 15 同様に「製剤通則」を〔1〕としてまとめているが、さらに〔2〕は「製剤各条」とし、大分類、中分類、小分類からなる剤形分類にしたがって剤形を列記する構成とした。日局 16 製剤総則の最大の特徴は、この分類法にある。剤形をまず投与経路および適用部位の別で大分類し、さらに剤形の形状、機能、特性から分類する方法を採用している。投与経路や適用部位により剤形を分類してみると、臨床で使用されている製剤の全体像を把握しやすくなるだけでなく、品質管理上の留意点にも共通点が多いため、品質規範書である日局として品質管理に必要な要件をまとめる上でも適切な分類法といえる。

次いで、大分類した剤形を形状等から中分類し規定した(例；経口投与する剤形では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など主要な剤形への分類)。さらに中分類で規定された各々の剤形について、必要に応じて特徴のある剤形を規定して小分類した(例；錠剤では口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠など特別の機能を有する剤形)。分類した剤形の記載順序は、汎用性、重要性、性状、用途を基準に優先順位を付け、優先順位が付けられないものについては 50 音順とした。なお、主として生薬を原料とする製剤剤形である生薬関連製剤は、〔2〕製剤各条の後に、〔3〕生薬関連製剤各条としてまとめて記載した。

製剤各条に挙げた剤形については、まず剤形の定義、次に製法、さらに品質管理上当該製剤が有すべき製剤特性およびその試験、次に容器・包装および貯法について記した。剤形の定義は妥当なものについては極力日局 15 製剤総則の定義を踏襲したが、散剤、顆粒剤、軟膏剤等については、合理性や国際的整合性に配慮し定義の変更を行った(詳細は別の総説³⁾を参照)。

4 日本薬局方を巡る問題とこれから

1. 異図的混入物質に対する日局の対応

近年、医薬品の原材料の調達、製造、流通の国際化が著しい。このような環境の変化の中、従来では考えられなかった医薬品への異図的な混入物質による健康被害が起こっている。最も有名な事例は、グリセリンへのジエチレングリコール(DEG)の混入である。新聞でも大きく報道されたが、中国で製造された DEG にグリセリンのラベルが貼られ、スペインを経てパナマに輸入され、風邪薬用シロップの原料として使われたために多数の幼児が死亡した。⁴⁾ 同様の DEG 混入は西アジア、アフリカでも頻繁に起こっており、米国 FDA は米国薬局方 USP に対して、グリセリンの確認試験として DEG の混入否定試験を追加するよう強く要請した。同様な事件はヘパリン製剤でも起こり、過硫酸化コンドロイチン硫酸(OSCS)が混入された中国産ヘパリンを使用して製造されたヘパリン製剤によって、多数の患者にアレルギー反応などによる重篤な副作用が米国およびドイツで起こった。⁵⁾ この事件への対応についても、FDA は USP に対してヘパリンの確認試験として OSCS の混入否定試験を追加するよう強く要請し、USP はこれらの要請に応じた。

薬局方国際調和の場で上記 USP の改正対応がテーマとして挙がり、日局原案審議委員会で日局の対応を検討したところ、「異図的、犯罪的に加えられる混入物質への対応は GMP レベルの問題であり、本来薬局方でカバーする問題ではない」という意見と、「公衆衛生上の薬局方の役割を考えれば、実際にリスクが想定される場合は、日局が対応することも選択肢とすべき」という意見が対立した。最終的には医薬食品局審査管理課の判断により、グリセリンとヘパリンについてはそれぞれ上記異図的混入物について純度試験を追加することで決着した。

その後米国では、同様の異図的混入物質(エチレングリコールやメラミン)の医薬品原料への混入に対する対応要請が引き続き FDA から USP になされ、薬局方のあるべき姿と国際調和の狭間の中で、日局としての対応について議論が継続している。

2. 製造工程の違いへの対応および医薬品品質管理の新しい潮流

薬局方は医薬品の規格基準書であり、一般試験法に従って医薬品各条の規格試験を行い、規格値を満足すれば、医薬品として認められる。一方で、同じ有効成分からなる原薬であっても製造方法が異なれば不純物は異なる。したがって製法が異なる医薬品について、同一の不純物規格で妥当か、という問題がある。この問題に対して欧州薬局方 EP では、純度試験として、異なる製造業者によって製造された製品に検出される不純物を網羅するという方策を採用している。ただし、日局がこの方策を採用するには、改正に係わるリソースに限界があるなかで、今後ともフォローが可能かを見極める必要がある。

今後、各条への収載が増えることが予想される組み換えタンパク質性医薬品の場合は、更に問題は複雑である。これら医薬品の場合有効成分においても分子多様性を示す製品が多く、不純物のみならず、有効成分においても同一規格での規格設定が妥当か考えなければならない製品が増える。

その他、医薬品製剤の各条への収載に際しては、現在は同一有効成分かつ同一剤形に分類される製剤については、同一規格として収載することを基本としている。しかしながら、製剤設計が異なる製剤を、同一規格でどこまで規格設定が可能か、見極める必要がある。

現在日局では、上記のように製品間で一律の規格設定が妥当ではない規格項目については、「別に規定する」として、個別の製品の具体的な規格は承認申請書に規定する方法が可能となっている。しかしこの方法を多用することは、取りも直さず日局の規格は製品品質の一定性担保に十分ではないことを示すこととなり、規格基準書としての立場を弱める可能性がある。

現在、医薬品品質管理の現場では、製品の品質の一定性を確保するための方法として、最終製品の規格試験に加え、製造工程管理を採用するケースが増えている。さらに、品質管理の新しい潮流として、ICH では quality by design (QbD) という考えが提案され、この考えに沿った品質ガイダンスの国際調和が進んでいる。この手法は科学的体系的に製造工程を設計し管理するという考えに基づくものであるが、品質管理の方法としては、最終製品の規格に代えて、製造工程中での試験あるいは製造工程の管理による製品品質の一定性の保証に重きを置くという方法である。QbD によって開発、製造されている医薬品はまだ少ないが、米国あるいは欧州の規制当局は QbD 的な医薬品開発手法を推奨しており、これらの医薬品をやがて薬局方に収載する場合に、問題が生じることが予想される。すなわち、現在の日局は最終製品の規格での品質基準が主体であり、製造工程管理を取り入れるのに十分なフレームワークとなっていない。

3. 薬局方の国際調和

1) 日米欧の国際調和活動の進捗

様々な分野で国際化が進捗しているなか、薬局方も例外ではなく、国際調和の必要性が叫ばれている。日局にとって国際調和活動は既に 20 年に及んでおり、日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) 開始とほぼ同じ時期に、薬局方検討会議 (PDG) で USP, EP と日局間の国際調和が開始されている。調和対象は、一般試験法と添加物各条である。国際調和の状況そのものは別の総説²⁾を参照いただくとして、局方国際調和関係者としては現在までに相当の成果が得られていると考えている。しかし、薬局方国際調和は遅々として進んでいないという批判も聞こえてくる。これには、以下のような事情が考えられる。

第 1 は USP, EP, 日局はそれぞれの極での立場が異なる。JP は厚生労働省が所管しており規制当局と一体であるので、国際調和決定事項は医薬品規制の現場でもそのまま採用される。一方 USP は規制当局 FDA と別組織であり、公的なものとはいえ民間団体であるため、USP で採用されても FDA がそのまま従うということではない。EP は政府系の欧州医薬品品質理事会 EDQM が

作成しているが、欧州医薬品庁 EMA とは別の組織である。このような医薬品規制上の立場、そして局方としての構成や考えの違いは、真の国際調和を困難にする要因となっている。

第2は国際調和対象の問題である。ICHでの国際調和は医薬品規制の一般原則をテーマとすることが多く、各極の規制への導入にあたって調整の余地が残されている場合が多い。一方薬局方の国際調和対象は、それまで各極で医薬品の品質管理基準となっていた試験法あるいは規格そのものであり、調整の余地は小さい。したがって、調和したとされているものでも部分調和箇所が散見される。

このような事情が関係して、日米欧三極の規制当局と業界団体から構成されるICHの場で、薬局方国際調和試験法を評価し、相互受入条件を明確にするICH-Q4Bが7年前に開始され、2010年一定の成果を得たということで活動が終了された。

このように日米欧薬局方の国際調和活動は継続されているものの、薬局方全体から見れば調和部分は一部であり、現在の国際調和活動では調和達成まであまりに時間がかかりすぎるという批判もあり、薬局方の調和を目指すより規制当局の相互認証を検討すべきという声が上がっている。

2) 日米欧以外の国際交流

従来、日局にとって国際調和活動はすなわちPDGによる日米欧の国際調和であった。しかし現在、世界各地の経済的なバランスは大きく変動しており、医薬品製造、医薬品流通、医薬品消費という点で東アジア、西アジア、中南米の比重が高まっている。実際USPは世界各地に事務所を開設、薬局方本体の普及と併せてUSP標準品の普及を進めている。近年EPもその活動を広げており、中国あるいは韓国の研究機関とMRAを結び連携を強化している。このように主要な薬局方は、国際的普及活動を積極的に開始している。日局にも新たな戦略の構築が必要となっている。

5 おわりに：21世紀の日局であるために

以上、日局の今、そしてこれから対応すべき問題についてまとめた。日局16を含め、日局改正関連の情報は、PMDAの日局ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/kyokuhou.html>)に公開されている。ご存知のない方は是非とも一度訪れ、ご利用いただきたい。

日局については、アカデミアの先生方から、内容が古いという批判を頂くことが多い。日局は評価の定まった医薬品を収載し、各条の規格試験の内容も通常の製造所あるいはラボで実施可能な試験法を採用するため、一部のラボしか実施できないような先端的な内容を取り入れにくいという事情がある。また対象とする医薬品が広範囲にわたるため、改正の影響は極めて大きく、試験法や規格のアップデートにも相当の準備が必要という事情がある。しかし、医薬品を巡る環境の変化の中で必要な対応は行う必要がある。例えば日局16製剤総則の改正は、21世紀を見据え、新たに出現する医薬品製剤を日局に収載可能なフレームワークを作る作業と考えた。また製造工程の異なる医薬品、あるいは新しい開発手法で開発された医薬品を収載する柔軟なフレームワークを作ることは、近々の重要課題と考える。さらに医薬品の製造、流通の国際化の中で、薬局方共通の課題への対応策を日局が提案し、それを国際的にも提案していくことが重要と考えている。

21世紀の日局であるための知恵と工夫が試されている。

引用文献

- 1) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編, "日本薬局方試験法ガイド," じほう, 東京, 2011.
- 2) 川西 徹ほか, 薬局, 62, 100-144(2011).
- 3) 川西 徹, *Pharm. Tech. JAPAN*, 27, 15-22(2011).
- 4) McLean R., McDonald B., *The New York Times*, 2007年5月6日.
- 5) Kishimoto T. K. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 358, 2457-2467(2008).

シリーズ（医薬品評価をめぐる最近の話題）

医薬品の品質を巡る話題 —化学合成医薬品に係わるレギュラトリーサイエンス—

Recent Topics of Regulatory Science in the Quality Area of Chemical Drugs

川西 徹

Toru KAWANISHI

Abstract

Recent three topics in the quality area of chemical drugs are introduced as issues which should be addressed in regulatory science. First, health hazards by adulterated drugs have occurred under internationalization of drug production including supply of raw materials and drug distribution. To prevent the hazard, exhaustive impurity test using LC-MS may be useful when raw materials are selected. Second, application of science-based and risk-based modern quality management techniques to pharmaceutical production and quality assurance was proposed and the ICH guidelines for the application have been harmonized. For the implementation, the development and establishment of Process Analytical Technology by co-operation among industry, government and academia group are needed. Third, importance of regulatory science in development of innovative drugs is pointed out by the Council for Science and Technology Policy in the Cabinet Office. The point-to consider about quality aspects in the development of peptide drugs and nucleotide drugs should be made, because there is no consensus open.

抄 録

化学合成医薬品の品質分野において、レギュラトリーサイエンスとしての研究や議論が必要と思われる三つの話題をとりあげた。第一は医薬品製造・流通の国際化を背景に発生した、有害物質によって異図的に汚染された医薬品による健康被害である。医薬品製造原料を選択する際に、液体クロマト質量分析法によって網羅的に不純物を試験すれば、このような健康被害を未然に防ぐことができよう。第二は科学的かつリスク分析に基づいた開発手法を医薬品製造および品質管理に応用しようという提案がされ、この考えに基づいたICH品質ガイドラインの国際調和が進んでいることである。この手法を実現、普及させるには、産官学共同でプロセス解析法の開発および確立を図る必要がある。第三は総合科学技術会議によって指摘されたように、先端的医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスの役割の重要性である。主たる対象は再生医療製品等であるものの、化学合成医薬品類でも、ペプチド性医薬品や核酸医薬品等では、開発にあたって品質面について考慮すべき要件をまとめることは、これら医薬品の開発促進に結びつくと思われる。

Key words: quality, adulteration, QbD, peptide drug, DNA drug

1. はじめに

医薬品・医療機器を主なスコープとしたレギュラトリーサイエンス学会が設立され、活発な活動が開始された。医薬品のレギュラトリーサイエンスにかかわる産官学の意見交換の場としては、医薬品品質分野においては国内で既に医薬品品質フォーラム¹⁾、バイオロジクスフォーラム²⁾、あるいは日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会³⁾等の活動が行われており、既に8年が経過している。本稿ではこれらの活動経験をもとに、特に化学合成医薬品の品質を対象としたレギュラトリーサイエンス関連の最近のトピック、およびその課題を、オムニバスとしてまとめる。

2. 医薬品の品質とは

レギュラトリーサイエンス学会は広く医薬品の規制に係わる評価を対象とした学会であるが、学会員の皆様には、医薬品の「品質」に馴染みが薄い方もおられると思われる。そこで蛇足となるかもしれないが、「医薬品の品質とは何か？」から本稿を始めたい。

医薬品の評価の三つの要素として、有効性、安全性、品質という表現がしばしば使われる。この中で、有効性は「医薬品の効きめ」、安全性は「医薬品の有害（望まれない）作用」と表現できる。一方「医薬品の品質」はどのように表現できるか？ 工業製品の「品質」といえば、一般には「提供される製品やサービスについて、買い手側である顧客（消費者）が求める特性との合致度（合致度が高ければ品質が高いといわれる）（2011年10月29日ウィキペディア）」というように受け取られているものと思われる。この理解では、有効性、安全性も品質に含まれることとなり、また一般の方々には、「医薬品の品質」といえば、有効性や安全性をも含む概念と受け取られている方が多いと思われる。しかし、医薬品の規制においては、「医薬品の品質」という言葉はより限定された意味で使われている。即ち「物質としての医

薬品」である。

我が国では新有効成分医薬品を市販しようとする場合、申請者は規制当局に製造販売承認申請を行って審査をうける。その際、通常以下のような内容からなる申請資料およびデータを提出する。

- ① 医薬品の開発の経過（起源又は発見の経緯及び外国における使用状況）
- ② 物質としての医薬品（製造方法、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料）
- ③ 医薬品の安定性（安定性に関する資料）、
- ④ 医薬品の作用（動物や細胞等への薬理作用に関する資料）
- ⑤ 医薬品の毒性（非臨床試験での安全性に関する資料）
- ⑥ 医薬品の体内動態（吸収分布代謝排泄に関する資料）
- ⑦ 医薬品の有効性・安全性（臨床試験における治療効果、有害作用に関する資料）
- ⑧ その他

以上の中で、「品質」は②と③である。この中味をさらに分けると以下のようにまとめられる

- (ア) 医薬品の製造方法（医薬品原料および製造工程の管理方法を含む）
- (イ) 医薬品の構造および物理化学的特性（タンパク質性医薬品のような生物医薬品の場合は生物学的特性も含む）
- (ウ) 医薬品の規格および試験法（医薬品が一定であることを確認するための試験セットおよび判定基準）
- (エ) 医薬品の安定性（医薬品が安定であることの確認 → 規格および保存条件の設定）

このような医薬品の「品質」部分を、米国食品医薬品庁FDAでは“CMC”と称するが、これは“Chemistry, Manufacture, Control（化学、製造、管理）”の略である。

では「医薬品の品質」の重要性は何か？ 新薬の場合、承認申請時では上記のように、非臨床試験による薬理試験、安全性（毒性）データ、臨床

試験による有効性、安全性を示すデータを提出、審査を受け承認される。しかし、実際の医薬品には有効成分以外に不純物が含まれるが、製造企業が異なれば通常は製造方法に違いがあり、有効成分は同一でも含まれる不純物は異なる。さらに、ヒトに投与するにあたっては、有効成分は製剤化され、医薬品製剤として投与される。例えば、経口固形製剤では消化管で有効成分が溶出し、血液中に吸収され、作用部位に到達して作用を発現する。溶出率や溶出速度が異なれば作用も異なる。したがって、同じ有効成分からなる医薬品でも、製造メーカーが異なると有効性、安全性も異なる可能性があり、また同じメーカーでも製造方法が変動すると、製造ロット間で有効性、安全性が変わることがある。しかし、一度承認された医薬品は、製造方法に大きな変更がある場合を除いて、非臨床試験、あるいは臨床試験による有効性、安全性試験を繰り返すことはなく（新薬は承認後の再審査期間中、市販後調査を課せられるが、これは厳重な比較試験ではない）、医薬品の一定性は品質面での管理（製造原料、製造工程の管理、および製品規格試験からなる）によって担保される。したがって、医薬品の製造方法、および品質管理は、医薬品の有効性、安全性を保証するように設定されている必要があり、品質部分は申請者と規制当局との約定ともいえる承認事項をまとめた文書である製造販売承認申請書の中核をなす。

このように医薬品の「品質」は、物質としての医薬品を対象としたものであるが、その目的は医薬品の有効性、安全性の確保にあるといえる。

3. 医薬品の製造・流通の国際化への対応

3-1. 医薬品原料への異図的な有害物質混入事件

現在我々の身の回りを見渡すと国際化の波は著しいものがある。身の回りの品々の生産地をみると、東アジア、東南アジア、西アジア、南米、中米、東欧を含めて様々である。医薬品の場合、服装品や電化製品ほどではないが、様々な国々で製造された製品が流通するようになっている。さら

に製造原料の供給国をたどるとその範囲は一段と広がり、供給先を突き止めることが困難ともいえる状況になりつつある。

このような医薬品の製造・流通の国際化の中、ここ数年でヒトの健康に直接係わる医薬品にとって由々しき事件が発生している。その一つは医薬品添加物グリセリンへのジエチレングリコール DEG の異図的な混入による健康被害である。最も有名な事件として、中国で製造された工業用 DEG にグリセリンのラベルが貼られ、スペインの商社をへてパナマに輸入され、これを原料として製造されたシロップ風邪薬によって、多数の小児が死亡したことが国際的に報道された⁴⁾。DEG 混入は最近では日本で報道されることは少ないが、同様な事件は今でも西アジアやアフリカで繰り返し起こっている。続いて国際的に有名な事件は、抗凝固ヘパリン製剤の原料ヘパリンへの過硫酸化コンドロイチン硫酸 OSCS の異図的な混入事件である。これも中国産ヘパリン原料への混入が原因であることが明らかとなっているが、米国を中心にアレルギー反応によって多数の健康被害が生じた⁵⁾。医薬品の国際的流通が欧米ほど活発ではない日本では、幸いにも健康被害事件とはなっていないものの、日本でも OSCS が混入したヘパリン原料が見つかった。このように悪質な有害物質混入原料が、国際的な流通ルートの中で巡り巡って、地球の裏側で健康被害を起こすという事件が立て続けに起こり、米国 FDA や欧州医薬品規制当局、あるいは WHO 等は警戒を強めている。特に FDA は医薬品原料へのエチレングリコール、メラミン混入等にも注意を向けている。

3-2. 異図的な混入物質に対するレギュラトリーサイエンスの対応

現在、このような健康被害を未然に防ぐためには、どのような医薬品品質管理体制を敷くべきか、議論が行われている。米国 FDA や欧州議会には、緊急な措置としてそれぞれの域の薬局方に対応を求め、その結果、日本薬局方を含め、各域の

薬局方は純度試験等で当該異図的不純物の混入を否定する等の対応をとった。しかし、この種の混入物質に対する総合的な対策として、有機化合物医薬品原料の不純物について、網羅的な解析が可能な標準的な分離分析法の設定が重要なテーマになると思われる。分析法としては液体クロマトグラフ質量分析法 LC-MS が試験法としての網羅性、選択性という点からもっとも適していると思われる。新たに医薬品原料を調達する際は、標準的ないくつかの移動相セットで LC-MS 分析することによって、異図的な有害混入物質の混入の可能性を否定するステップを踏むことが方策としては適切と著者は考える。その際、医薬品原料群ごとの妥当な試験条件、および判定基準の設定が、レギュラトリーサイエンスの課題になると思われる。

4. 医薬品の製法開発・品質管理手法の新しい潮流とその対応

4-1. 医薬品製法開発・品質管理の新しい手法⁶⁾とは

医薬品の品質分野では、Quality by Design (QbD) アプローチという言葉に象徴される新しい医薬品製法開発・品質管理戦略が欧米から提案され、ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) においても、一大テーマとなっている。この潮流が生まれた背景は以下の通りである。

医薬品はヒトの体内に投与され健康に直接関わる製品であるため、極めて厳しい規制が行われてきた。また一度開発、承認されても、品質の向上あるいは製造コストの改善等を目指した製法変更にあたっては、規制当局による承認あるいは届出が課せられ、変更の実施までに時間、経費がかかる。そのため製造工程の変更を避ける傾向にあり、工業製品の中でも製造・品質管理は古いままであることが少なくないといわれている。一方規制側から見ると、承認申請の審査ばかりでなく、製法変更に関する承認審査、さらに GMP 査察等のために大きなリソースが必要とされ、規制コストの増大を招いているといわれている。そこで、

医薬品製法開発・品質管理に新しい製造科学とリスク分析の考えを導入し、製造・品質管理を近代化しようというわけである。

この新しいアプローチでは、

- ① 医薬品製剤を開発するにあたって、製剤設計を科学的に行うと同時に各種リスク分析手法を活用し、有効性、安全性に影響する製剤の品質特性パラメータを明らかにし、その許容範囲を明確にする
- ② 製造工程において、製剤の品質特性パラメータに影響する原料特性及び製造工程パラメータを特定し、品質特性パラメータと原料特性及び製造工程パラメータとの機能的関係を特定する
- ③ 以上の情報、知識をもとに医薬品製剤の適切な管理戦略を構築するという過程を踏むとされる。

この管理戦略では、最終製品の品質試験ではなく、製造工程パラメータ管理、およびプロセス解析工学 (PAT) を活用した製造工程中の試験またはリアルタイムリリース試験による管理を目指す。その際、上記②の段階で得られた情報・知識を利用して、管理値を柔軟なものとする (= デザインスペース) とともに、製品を実生産する間に得られる知識を加味して、製品ライフサイクルにわたって改善を図る。また製造工程管理が柔軟なものになった結果、規制当局の承認が必要な製法変更の機会は減り、規制コストの削減に結びつく。

4-2. QbD 的アプローチを普及させる上でのレギュラトリーサイエンスの課題

このような科学的アプローチ (= QbD アプローチ) による医薬品製法開発および品質管理手法の実現を促進する上でのレギュラトリーサイエンスの課題としては、以下のようなものが考えられる。

- (1) 重要品質特性の特定、および有効性・安全性に悪影響を及ぼさない重要品質特性の変動範囲を求めるための手法の開発、さらに関連す

る情報・知識の蓄積

製造管理に柔軟性をもたらすデザインスペースを設定するためには、重要品質特性を特定するとともに、有効性・安全性に悪影響を及ぼすことのない重要品質特性パラメータの許容幅を求める必要があるが、製品の特性上これを達成することが困難な製品群があり、QbD的手法の適用は制約される。例えば、タンパク質性バイオ医薬品の多くは、目的物質の分子多様性や、不純物のヒトにおける安全性予測の困難さ等による制約がある⁶⁾。また、小分子化学合成医薬品でも製剤に標的性を付与したDDS製剤の場合などは困難が予想される。即ち、有効性・安全性に関わる体内動態として、血中濃度を指標としたバイオアベイラビリティの評価のみでは十分ではなく、標的部位への分布を含めた生体内分布情報と品質特性との関係、および生体内分布と有効性と安全性との関係の情報が必要となる。したがって、これら製剤の場合デザインスペースの設定には困難が伴うことが予想される。

このようなバイオ医薬品やDDS製剤等における問題を克服するためには、バイオ医薬品では構造解析手法の更なる革新とともに、構造あるいは理化学的特性と生物作用の関係に関する情報の蓄積という、地道な技術的科学的情報の蓄積が必要となる。またDDS製剤のような機能性製剤においては、製剤機能に関わる製剤の理化学的特性の特定が重要であり、これらの情報の蓄積により、現状の高いハードルがやがて解消されてゆくことが期待される。

(2) 製造工程リアルタイムモニタリング手法の開発および確立

科学的アプローチを採用する効用の第一として、最終製品の出荷試験による製造管理から、工程パラメータ管理およびリアルタイムモニタリング手法を活用した製造管理を重視した、医薬品製造管理の高度化にあると考える。リアルタイムモニタリングにより製造工程中の製品の品質特性を

確認し、その結果を工程管理に反映させながら製造工程を制御することが可能になれば、高品質の製品の高効率な生産が実現し、さらにリアルタイムリリースの実現に結びつく。このような製造管理の革新を実現する上でキーとなる技術は、製造工程のリアルタイムモニタリング手法であり、今後医薬品製造管理に関わる分析技術として注力すべきポイントはこれらの手法の開発にあると考えられる。その例としてはイメージング手法を含めた近赤外分析法、有効成分や不純物を高速かつ定量的にモニタリングする技術として、超高压液体クロマトグラフィー(UHPLC)等があげられる

(3) 新しい手法に関する、申請側と規制側との理解の一致

上記(1)、(2)に記したような情報・知識の蓄積、あるいは技術開発においては、製造側と規制側とが理解を一致させながら進捗させることが望ましい。その意味から、レギュラトリーサイエンスの課題とするに相応しい問題と考える。

5. 先端的医薬品の開発とレギュラトリーサイエンス

総合科学技術会議における第4期科学技術基本計画⁷⁾、あるいは医療イノベーション推進室の文書⁸⁾等の中で、我が国において先端的医薬品・医療機器開発を促進する上でのレギュラトリーサイエンスの充実・強化が最重要課題としてあげられている。これらライフイノベーションあるいは医療イノベーションが対象とする先端的医薬品としては、細胞組織加工医薬品・医療機器等のバイオテクノロジー応用製品が中心になると思われるが、核酸医薬品やペプチド性医薬品、あるいは先端的製剤技術を利用したナノ医薬品やDDS製剤などもその対象になろう。そこで、これら通常の化学合成医薬品製剤とバイオテクノロジー応用製品との中間に位置するような医薬品の品質面の課題について考察する。

我が国において新有効成分医薬品の承認申請に

において参照すべき規制文書としては、ICH 品質ガイドラインが第一にあげられる。このうち化学合成医薬品については、ICH-Q6A が規格および試験法の設定、ICH-Q3シリーズが不純物（残留溶媒を含む）評価、ICH-Q1シリーズが安定性評価、ICH-Q4B が主要な品質一般試験法、ICH-Q2 が分析法バリデーションを扱い、原薬 GMP を扱った ICH-Q7を含めて、開発時あるいは承認申請に当たって必要な品質面の要件の基準が示されている。これら化学合成医薬品質ガイドラインの適用対象をみると、ICH-Q6A では小分子量化学合成ペプチドは適用可能とされているが、高分子量のペプチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチドは適用対象から外されている。またペプチド、オリゴヌクレオチドは ICH-Q3シリーズの適用対象から外されている。このことは、これらペプチド性医薬品あるいは核酸医薬の多くは、化学合成で製造されるものが多いとはいえ、既に準備されている化学合成医薬品質ガイドラインとは別途の配慮が必要とみなされていることの反映である。一方これらの医薬品の有効成分は比較的分子量が大きく、物質的にも生体成分と共通しており、タンパク質性医薬品を中心とした生物薬品のガイドラインをベースにするという考えもあるかもしれない。しかし、生物薬品の品質ガイドラインである ICH-Q5シリーズおよび ICH-Q6B でも、合成ペプチド及びポリペプチドや DNA を成分とする医薬品は適用対象から外されている。

このように化学合成された分子量が比較的大きいペプチド性医薬品、あるいは核酸医薬品を適用対象とした品質面での規制ガイドラインはなく、規制に当たっては個別の製品ごとの判断にゆだねられている状況にある。特に核酸医薬品については承認された製品はまだ少なく、世界を見渡しても品質評価にあたっての基本的要件をまとめた文書はみあたらない。したがって、これら先端的医薬品の開発環境を整備するという意味からも、レギュラトリーサイエンスの課題として取り上げる意義は大きい。即ちこれらの医薬品の開発経験者

と規制関係者が開発段階から情報交換を行い、開発に際して考慮が必要な要件を随時まとめてゆくことは、これら医薬品の臨床応用を早期に実現する上でも大きな推進力となる。

ペプチド性医薬品の品質評価は、①有効成分の生物作用がアミノ酸一次構造で一義的に決定されるのか、あるいはタンパク質性医薬品と同様に生物作用が異なるような複数の高次構造を持ちうるのか、②生体内で特別な生物作用を発現するような構造の有無、③有効成分および不純物の生物作用の種特異性の有無、および動物を用いた非臨床試験のヒト作用の予測性の有無、④免疫原性の有無、等の特性の違いによって、整理されると思われる。

一方核酸医薬品（＝オリゴヌクレオチド医薬品）の品質評価においては、アンチセンス、リボザイム、デコイ、siRNA、アプタマー等、その作用メカニズムに応じた配慮が品質評価においても必要になると思われる。またアプタマーなど高い標的特異性をもたせた医薬品については、ヒト型タンパク質性医薬品同様にヒト細胞系を用いた生物学的特性解析が品質評価においても重要になるかもしれない。また核酸医薬品の多くは、臨床応用に際しては DDS 製剤化が必要となり、DDS 製剤としての品質評価も必要となる。

以上、ペプチド性医薬品と核酸医薬品の品質評価について、筆者が要点と考えている点について触れた。これらに加えて、先端的医薬品の品質評価の重要な視点としては、ヒト初回臨床試験に先立って確認しておくべき品質特性の整理が重要であり、レギュラトリーサイエンスの格好のテーマになると思われる。視点としては、①ヒト試験の安全性確保に関わる品質特性は何か、②ヒト初回臨床試験以降、承認申請に至るまでの開発過程の中で一定性の確保を図るべき品質特性は何か、の二つがあげられる。

6. おわりに

以上、化学合成医薬品を中心に、医薬品品質分野のレギュラトリーサイエンスにおける課題例をあげ、考察を加えた。本稿にあげた課題例は筆者が個人的見解として選択したものであり、これら以外にも様々な課題がある。今後これらの課題についてレギュラトリーサイエンス学会において産官学で意見交換、情報交換が行われ、医薬品の適切な規制に結びつく成果が生まれることを期待する。

文 献

- 1) <http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/>
- 2) http://www.nihs.go.jp/dbcb/Biologics_forum/bioforum-9.html
- 3) <http://www.nihs.go.jp/doc/rs/index.html>
- 4) McLean R, McDonald B, The New York Times, 2007年5月6日
- 5) Kishimoto TK, et al., N Engl J Med. 2008; 358: 2457-2467
- 6) 川西 徹. 製剤機械技術ハンドブック第2版. 製剤機械技術研究会編. 2010; 943-949.
- 7) 科学技術基本計画. 平成23年8月23日閣議決定.
- 8) 医療イノベーションの進め方. 平成23年10月内閣官房医療イノベーション推進室.

抗体医薬品のバイオ後続品の 将来展望

KAWASAKI NANA / ISHII AKIKO

川崎ナナ/石井明子

●国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

要旨 抗体医薬品の市場規模は拡大を続け、世界の医薬品市場の上位を抗体医薬品が占めるようになってきた。2000年前後に日米欧で承認された抗体医薬品製品の多くが特許期間満了となる時期を迎え、世界中で抗体医薬品のバイオ後続品/biosimilars 開発への関心が高まっている。また、薬価の高い抗体医薬品の普及は、患者の経済的負担を増大させていることから、7割の薬価で供給されるバイオ後続品の普及は、患者の経済的負担を軽減させる効果があると期待されている。本稿では、我が国におけるバイオ後続品に対する規制要件と承認状況、並びに抗体医薬品バイオ後続品の展望を概説する。

はじめに

初めてのモノクローナル抗体医薬品ムロモナブ-CD3 が誕生してから四半世紀が経過し、世界保健機関 (WHO) の国際一般名 (INN) リストに掲載されている抗体医薬品は200品目を超えている。そのうち約30品目は日米欧のいずれかの国で上市されるようになり、抗体医薬品の市場規模は急速に拡大している。承認されている抗体医薬品の多くは免疫調節薬もしくは抗腫瘍薬であり、関節リウマチ・乾癬等の自己免疫疾患や、B細胞性非ホジキンリンパ腫、結腸・直腸癌、乳癌等の治療に効果を発揮している。最近は、これまで有効な治療法がなかった全身性エリテマトーデスに対する抗体医薬品や、高脂血症など生活習慣病治療薬としての抗体医薬品開発が進むなど、幅広いニーズに応える医薬品として抗体医薬品への期待は益々高まっている。

一方、抗体医薬品を含め、バイオ医薬品の薬価

は高く設定されていることから、バイオ医薬品の普及は患者への経済的負担の増大にもつながっており、高額な薬価は社会的問題として考えられるようになってきた。その中で、1990年前後に開発された初期のバイオ医薬品の特許期間・再審査期間が終了し、非臨床および臨床試験を簡略化することにより、低コストでの開発が期待できるバイオ後続品/biosimilars[®]に世界的な注目が集まるようになった。2013年以降は大型抗体医薬品の特許が相次いで終了することから、抗体医薬品のバイオ後続品/biosimilars への関心が高まっている。

■バイオ後続品とは

バイオ後続品とは、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異な

る製造販売業者により開発される医薬品」のことである。平成 21 年 3 月に厚生労働省よりバイオ後続品に関する一連の通知が発出され、この中で我が国におけるバイオ後続品に対する考え方が示された¹⁻⁵⁾。

「バイオテクノロジー応用医薬品」とは、遺伝子組換え技術および細胞培養技術を応用して製造される医薬品のことであり、通例、目的物質をコードする遺伝子を導入した細胞を培養し、培養上清あるいは細胞抽出液から目的物質を精製、製剤化することにより製造される。「新有効成分含有医薬品」、すなわち、既承認医薬品および日本薬局方に定められている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品、として製造販売承認申請される場合は、特性（構造、物理的・化学的性質、生物学的性質および不純物）解析、安定性試験および品質管理方法等、並びに非臨床・臨床試験による安全性・有効性評価結果に関するデータが要求される。

これに対してバイオ後続品は、新有効成分含有医薬品を開発した業者とは「異なる製造販売業者」が、独自に宿主・ベクター、セルバンク、培養・精製工程、および製剤化工程を構築して製造する医薬品である。バイオ後続品として製造販売承認申請する場合は、新有効成分含有医薬品と同様に、特性解析、安定性評価、および品質管理方法の設定等が要求され、さらに、先行バイオ医薬品と「同等/同質の品質、安全性、有効性」を有するこ

とを示すデータが求められる。

同等/同質とは、必ずしも製品の品質特性が全く同じであることを意味するものではない⁶⁾。製品間の類似性が高いこと、並びに品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。バイオ後続品開発においては、先行バイオ医薬品との品質比較試験、非臨床試験として薬理作用の比較試験および毒性試験、臨床試験としては概ね臨床薬物動態 (PK) 試験、薬力学 (PD) 試験、PK-PD および有効性、安全性の比較試験データを基に、同等/同質性の有無が判定される。

■ジェネリック医薬品との違い

ジェネリック医薬品とは、すでに承認されている医薬品と有効成分、投与経路、用法・用量、効能・効果が同一の医薬品のことであり、ジェネリック医薬品の対象は主に化学薬品である。化学薬品の場合は、理化学的手法等により既存品との有効成分の同一性を検証することが可能であり、多くの場合、先発品との不純物プロファイルの比較を含む特性解析結果から、非臨床試験により毒性を評価すべき不純物が含まれないことを示すことができる。製造販売承認申請にあたって、適切な品質評価結果と生物学的同等性を示すことができれば、非臨床試験・臨床試験による有効性・安全性の確認は必要とされない。臨床での化学薬品の使用に際しては、処方箋に「変更不可」となっていないければ、先発品からジェネリック医薬品への代替調剤が可能である。

これに対して、バイオ医薬品の有効成分は、一般に分子量が大きく構造が複雑で、かつ分子多様性が存在するために、先行品とバイオ後続品との間で同一性を検証することは容易ではない。また、毒性や許容範囲が明らかになっていない不純物も多いので、バイオ後続品開発には、非臨床・臨床試験を含む、先行バイオ医薬品との同等性/同質性の検証と非臨床の毒性試験が要求される。さら

*459 頁脚注：「先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」に対する呼称と規制要件は日本、米国、欧州、カナダおよび WHO 等で異なっている。米国では Biosimilars、欧州では Similar Biological Medicinal Products、カナダでは Subsequent Entry Biologics (SEBs)、WHO では Similar Biotherapeutic Products (SBPs) が用いられている。Biosimilar は主に欧米で用いられている呼称であり、日本国内では、薬事上はバイオ後続品が正式な呼称である。本稿では、国内規制および製品に関してはバイオ後続品を用い、海外を含む規制および製品に関してはバイオ後続品/biosimilars を用いて解説する。

に、免疫原性などはヒトに投与しなければ評価が難しく、治験で得られる情報に限りがあること、安全性に関して販売後に集積される要素もある。バイオ後続品の使用にあたっては有害事象のトレーサビリティを確保する必要性があり、一連の治療期間内において、先行品との混用や代替は避ける必要があるとされている。このように、バイオ後続品とジェネリック医薬品は、開発・販売承認申請においても、使用方法においても、薬事上は明確に区別されている。

■これまでに開発されたバイオ後続品

我が国では、規制上、バイオ後続品の製造販売承認申請は、先行バイオ医薬品の再審査期間の満了等をもって可能となるとされている。再審査期間は新有効成分含有医薬品の場合8年、希少疾病用医薬品や長期の薬剤疫学調査が必要とされる医薬品は10年である。したがって、我が国では現在、2000年初期までに承認されたバイオ医薬品が開発の対象となり得る。

我が国ではこれまでに、成長ホルモン（一般名ソマトロピン）製剤であるジェノトロピン[®]およびエリスロポエチン（一般名エポエチンアルファ）製剤であるエスポー[®]を先行品とする2品目のバイオ後続品が承認されている（表1）。ジェノトロピン[®]のバイオ後続品は、ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」および同10mg「サンド」であり、2009年に承認されている。関連製品は欧米ではOmnitrope[®]の製品名で販売されている。欧米では別の成長ホルモン製剤Humatrope[®]のbiosimilarとしてValtropin[®]が承認されているが、日本では承認されていない。エリスロポエチン製剤エスポー[®]の後続品は、エポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」他である。エリスロポエチン類のbiosimilarとして欧州では、Eprex[®]/Erypo[®]を参照品として、5製品が承認されているが、米圏ではエリスロポエチン類のbiosimilarは販売されていない。

日本では、先行バイオ医薬品が複数の効能・効

果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等/同質であり、他の効能・効果においても薬理的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合がある。また、先行バイオ医薬品に含まれていない効能でも、別途臨床試験を実施した上で追加される可能性があるとされている。ジェノトロピン[®]のバイオ後続品であるソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」および同10mg「サンド」の効能・効果は、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）および成人の重症成長ホルモン分泌不全症の治療である。プラダー・ウィリー症候群並びにSGA（small-for-gestational age）については、ジェノトロピン[®]の効能・効果に含まれているが、ソマトロピンBS皮下注「サンド」には含まれていない。一方、バイオ後続品であるエポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」の効能・効果は、先行品エスポー[®]注射液と同様、透析施行中の腎性貧血および未熟児貧血治療である。

この他に、ヨーロッパでは2008年、顆粒球コロニー刺激因子（日本での関連医薬品一般名フィルグラスチム）製剤であるNeupogen[®]のbiosimilarが次々に承認され、現在6製品が承認されている（表1）。日本国内では、2011年12月に富士製薬と持田製薬が共同で、また、2012年3月14日に興和テバ、大洋薬品および日本化薬が共同で、フィルグラスチムの医薬品製造販売承認申請を行っている。いずれも先行バイオ医薬品との同等性/同質性にかかわる臨床試験を終了しているので、バイオ後続品として申請されたものと思われる。

■抗体医薬品

2012年6月末現在、我が国では21品目の抗体

表1 日米欧で承認されているバイオ後続品/biosimilars

蛋白質	日本		米国			欧州	
	先行品 名(開発会社)	製品 製品名(開発会社)	先行品 名(開発会社)	製品 名(開発会社)	biosimilar 製品名(開発会社)	先行品 名(開発会社)	製品 製品名(開発会社)
成長ホル モン	ジェノトロピ ン® (ファイ ザー)	ソマトロピン BS 皮下注「サンド」 (サンド)	Genotropin® (Pharmacia and Upjohn)	Omnitrope® (Sandoz)	Genotropin® (Pfizer)	Omnitrope® (Sandoz)	
	—	—	Humatrope® (Eli Lilly)	Valtropin® (LG Life)	Humatrope® (Eli Lilly)	Valtropin® (BioPartners)	
エリスロ ポエチン	エスポー® (協和発酵キ リン)	エポエチナル ファ BS 注「JCR」 (日本ケミカルリ サーチ)	—	—	Epex®/ Erypo® (Janssen- cilag)	Silapo®(Stada Arzneimittel) Retacrit® (Hospira) Abseamed®(Medice Arzneimittel) Binocrit® (Sandoz) Epoerin alfa Hexal®(Hexal Biotech)	
顆粒球コ ロニー刺 激因子	グラン® (協 和発酵キリン)	開発コード: FSK0808*1 2011年12月申請 開発コード: TKN732** 2012年3月申請	—	—	Neupogen® (Amgen)	Tevagrastim® (Teva Generics) Ratiograstim® (Ratiopharm) Biograstim® (CT Arzneimittel) Zarzio® (Sandoz) Filgrastim Hexal® (Hexal) Nivestim® (Hospira)	

*1: 富士製薬工業および持田製薬

*2: 興和テバ, 大洋薬品工業および日本化薬
【透析療法ネクスト XI】より改変

医薬品, 並びに3品目の抗体関連医薬品 (Fc 融合蛋白質医薬品) が上市されている (表2)。抗体医薬品の多くは, 免疫調節薬あるいは抗腫瘍薬であり, 免疫機能にかかわるヒト蛋白質や腫瘍細胞に存在するヒト蛋白質を抗原とするモノクローナル抗体を作製して⁷⁾, 医薬品として用いているものである。日本では2001年以降, 遺伝子組換え技術を応用して製造された抗体医薬品の承認が増加しており, 最近では, バイオ医薬品の中では, 抗体医薬品が最も承認品目の多い製品群となっている⁸⁾。

抗体は, 本来, 感染防御にかかわる液性免疫を担う生体内蛋白質であり, ヒト血漿から精製されたヒト免疫グロブリン製剤は, 現在でも, 麻疹, 肝炎, ポリオ, 破傷風, あるいは重症感染症における抗生物質との併用等を効能・効果として用いられている。一方で, 承認されているモノクローナル抗体医薬品で唯一, 感染症を対象としたものは, 抗RSウイルス (respiratory syncytial virus) F蛋白質を標的分子とするシナジス® (パリビズマブ) であり, 新生児, 乳児および幼児に

おけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制に用いられる。実用化には至っていないが, 日本ではヒトリンパ球からヒトモノクローナル抗体を取得する新たな技術が開発されており⁹⁻¹¹⁾, B型肝炎ウイルスに対する抗体等の作製例が報告されている。

Fc融合蛋白質医薬品は, IgGのFc領域を受容体細胞外領域等の生理活性蛋白質と融合させた人工蛋白質を有効成分とする医薬品であり, 標的分子への特異的結合を持つこと, Fc領域により血中安定性が確保されていることといった点で, 抗体と類似した性質を持つ¹²⁾。例えば, エタネルセプトは, TNF受容体の細胞外領域とIgG由来Fc領域の融合蛋白質であり, TNFに結合することにより生体内でTNFの作用を抑制するため, 抗TNF抗体と同様に関節リウマチの治療薬として用いられている。

■抗体医薬品のバイオ後続品

抗体医薬品類の各効能・効果における再審査期間および再審査期間終了時を表2に記載した。抗

体医薬品類は希少疾病医薬品として開発される例が多く、再審査期間が10年と定められている製品が多い。初回承認後、新効能医薬品として承認申請され、効能・効果が追加されるケースもあり、その際には、追加される効能・効果についても再審査期間が設定される。抗TNF抗体であるレミケード®（インフリキシマブ）の再審査期間が、効能・効果により異なっているのは、そのためである。効能・効果の追加の際、すでに承認された効能・効果に関する再審査期間の残余期間が、新たな効能・効果に関する再審査期間とされることもある。アバスタチン®（ベバシズマブ）等がその例である。ハーセプチン®（トラスツズマブ）、リツキサン®（リツキシマブ）、シムレクト®（バシリキシマブ）、シナジス®ではすでに再審査期間が終了し、レミケード®については、一部の効能・効果について再審査期間が終了している。

表3は、欧州および米国別に、世界の医薬品市場で売上上位を占める大型バイオ医薬品が特許期間の満了を迎える時期をまとめたものである。Herceptin®, Synagis®, Erbitux®, Enbrel®, Humira®, Remicade® および Rituxan® の特許が、欧州または米国において数年以内に切れることが示されている（日本では関連製品がそれぞれハーセプチン®, シナジス®, アービタックス®, エンブレル®, ヒュミラ®, レミケード® およびリツキサン® として販売されている）。実際、2012年4月 Cellrion 社は、欧州医薬品庁（EMA）に、Remicade® の biosimilar の製造販売承認申請を行っている。Infliximab は、キメラ型抗ヒトTNF- α 抗体であり、関節リウマチ治療薬として用いられている。ヨーロッパでは1999年に承認され、2014年8月に特許が切れることになっている。これまでに申請された抗体医薬品のバイオ後続品/biosimilars は、現在のところ Remicade® の後続品のみであるが、報道や各社のプレス発表の状況から、今後数年の間に、抗体医薬品バイオ後続品の申請が増えるものと予想される。

各国の規制当局も、バイオ後続品/biosimilars

申請・審査のためのガイドライン作成や制度作りを進めている。これまで、EMA が先導的にガイドライン整備を進め、2005年以降、総論的ガイドラインに加えて、非臨床・臨床試験に関する製品群別のガイドラインを継続的に公表している。EMA の製品群別ガイドラインには、抗体医薬品に関するものも含まれ、2012年5月に最終版が公表された¹³⁾。このガイドラインの中では、段階的アプローチ（stepwise approach）による同等性/同質性評価が推奨され、非臨床試験では、*in vitro* 試験の結果に基づいて *in vivo* 試験の必要性や規模を決めること、臨床試験では、まず、PK および PD の比較試験を行うこと、PD の比較による判断が難しい場合には、有効性の比較を行うこと等が示されている。腫瘍効果を持つ抗体医薬品 biosimilar の臨床試験では、先行品については生存期間の延長など、患者にとってのベネフィットがすでに確認されていることを踏まえ、先行品と biosimilar の特性の違いを検出しやすい方法として、均一な患者集団を対象とし、腫瘍体積の変化等を指標とすることも考慮できるなど、biosimilar の臨床評価に特有と思われる考え方も示されている。2009年にはWHO、2010年にはカナダでもガイドラインが公表されている。米国では、2012年2月に企業に向けたドラフトガイダンスが公開されており、今後 biosimilar 開発が加速することが予想される。日本では2009年にバイオ後続品承認申請のための新たな区分が設けられ、同時に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が通知として発出されており、バイオ後続品の承認申請を受け入れる体制は整っている。

我が国ではバイオ後続品に関する薬価算出ルールも整備されている。現在の薬価算定のルールでは、同じ効果を持つ類似薬がある場合には、市場での公正な競争を確保する観点から、新薬の1日薬価を既存類似薬の1日薬価に合わせるようになっていたが、バイオ後続品が新たに承認され、薬価収載される場合は、後発医薬品と同様に、先行