

ける患者の選択、サロゲートマーカーの利用等があげられている。臨床試験のデザインに関しては、これまでのところ同等性試験が求められているが、主要な第Ⅲ相試験において非劣性試験を用いる可能性について、考えが示される予定となっている。非劣性試験では、より高い効果が得られた可能性については統計的な判断がなされないが、同等性試験より少ない患者数での試験実施が可能である。バイオシミラーの臨床評価における非劣性試験の採用については、2009年10月に最終版が公表されたWHOガイドラインに詳しい記載があり、それ以降の各国ガイドラインには、非劣性試験の適用可能性に関連する記載がみられる。EMAからも近く見解が示されるものと思われる。また、第Ⅲ相試験の患者の選択に関しては、参照品とバイオシミラーの差を検出しやすい疾患を選択し、均質な患者集団を対象とすることが推奨される予定となっている。サロゲートマーカーについては、有効性の指標となるPDマーカーの利用をさらに推奨する予定であることが述べられている。

製品群別のガイドラインには、臨床試験で評価すべき項目や、同等性の許容域等、具体的な内容が記載されている。欧州ですでに複数のバイオシミラー製品が承認されているエリスロポエチンについては、これまでに一度、

ガイドラインの改訂が行われており、投与経路別の臨床試験の必要性、免疫原性評価のための臨床試験期間等について、それまでの開発・審査の経験を踏まえて記載が見直されている。エリスロポエチンに関するガイドライン改訂版では、皮下投与および静脈投与による比較臨床試験を独立して実施する従来のアプローチに加えて、いずれかの投与経路で有効性の比較臨床試験を実施し、もう1つの投与経路に関しては、PK/PD試験のデータを用いたブリッジングにより有効性の類似性を類推するアプローチが可能であることが記された。免疫原性に関しては、改訂後のガイドラインでも改訂前と同様、承認前に12カ月のデータが必要とされた。また、2007年にEMAから公表されたバイオ医薬品の免疫原性評価ガイドライン²⁴⁾が引用され、バリデートされた高感度な抗体検出法を用いることが義務づけられた。

(vi)規格及び試験方法の設定


他のバイオ医薬品と同様、ICH Q6Bに従って、規格及び試験方法を設定することとされ、非臨床・臨床試験に用いられたロットの分析結果、製造工程の一定性評価に用いられたロットの分析結果、安定性試験結果、参照品との同等性/同質性評価試験から得られたデータに基

医薬品製造設備をオーダーメイドで提供します!

豊富な実績と経験、提案力、
それがクリーンメカニカルです

提供設備

- 注射剤調製設備
- バイオ関連調製設備
- 注射用水製造設備
- 蒸留水製造設備
- ピュアスチーム発生設備
- ユースポイント冷却器

 クリーンメカニカル株式会社

URL <http://www.clean-m.com/>

本社・工場 〒793-0046 愛媛県西条市港新地100-1
TEL 0897-58-3611 FAX 0897-58-3612
大阪営業所 〒532-0011 大阪市淀川区西中島4-9-28 TAIYOセンタービル3F
TEL 06-4805-6077 FAX 06-4805-6088
関東営業所 〒231-0032 横浜市中区不老町1-1-5 横浜東芝ビル6F
TEL 045-651-2610 FAX 045-228-7427

注射剤調製設備

づいた規格設定が求められている。

ⅴ効能・効果の外挿

作用機構が同じ、あるいは効能・効果に関わる受容体が同じ場合は、バイオシミラーの臨床有効性試験が実施されていない効能・効果についても外挿可能であるとされている。効能・効果の外挿に際しては、投与経路の異同も考慮されている。

ⅵInterchangeability, Substitutability

互換性・代替性の判断については、EMAの権限の範囲外であるため、各国の規制当局に委ねるとされ²⁴⁾、ガイドラインのなかでの具体的な記載はみられない。専門家以外にもわかりやすく書かれているQ&Aでは、EMAの評価は、バイオシミラーと参照品の互換性に関する推奨を含むものではないこと、バイオ医薬品のスイッチングに関しては、医師や薬剤師に相談することと説明されている²⁵⁾。

③米国

(i)法律およびガイドラインの整備

米国では、2010年3月に医療保険改革法H.R.3590が成立し、そのなかに含まれるBPCI法により、公衆衛生サービス(PHS)法に351条(k)項が新設されて、バイオシミラーの規制要件が確立された。バイオシミラーは、生物薬品の規制要件を定めたPHS法の351条(k)項に従い、従来より生物薬品の申請に用いられていた351条(a)項とは別の区分として申請、審査承認される。2012年2月に、BPCI法に関するQ&A、biosimilarityの評価、品質評価に関するガイダンス案がそれぞれ公表され、BPCI法の運用に関するFDAの考え方が示された。

米国バイオシミラーの規制に関する特徴はbiosimilar productとして、参照品と“highly similar(biosimilar)な製品”、および、参照品と“interchangeableな製品”の2つのカテゴリーが設けられたことである。

BPCI法に従い、biosimilarな医薬品であることを示すには、①参照品と極めて類似性が高いことを示す品質特性解析、②毒性評価を含む動物実験、③安全性、純度、効力の点で、参照品との間に臨床的に意味のある差がないことを示す臨床試験が必要である。

Interchangeableな医薬品、すなわち参照品と互換性のある医薬品として認められるには、申請製品が参照品とbiosimilarであることを示すことに加えて、④どのよ

うな患者に対してもバイオシミラーが参照品と同じ臨床的結果をもたらすと期待されること、⑤複数回投与される製品の場合は、参照品からバイオシミラーへの変更により生じるリスクが、参照品を使い続ける場合に生じるリスクより大きくないことを示さなければならない。バイオシミラーのなかでも、参照品と互換性のある製品をあらかじめ規定して承認するという仕組みは、日本や欧州を含め他にはみられない。

BPCI法およびFDAガイダンス案では、バイオシミラーの評価について、欧州のガイドラインで用いられてきた同等性/同質性ではなく、biosimilarityという言葉が用いられている点も特徴である。BPCI法においてbiosimilarityは、「バイオ医薬品が参照品と臨床的に意味のないわずかな差があるにしても高い類似性を持ち、安全性、純度、効力に関して臨床的に意味のある差がないこと」と定義されている。ガイダンス案では、製法変更前後の比較は同等性/同質性の評価、参照品とバイオシミラーの比較はbiosimilarityの評価と使い分けがなされており、参照品とバイオシミラーの比較では、製法変更前後の比較と比べ、より広範かつ詳細データが必要になるという考えに基づく用語の使い分けかと思われる。

(ii)適用対象とする製品群

バイオシミラーに関する規制要件を定めたPHS法351条(k)項は、すべての生物薬品に適用されるが、ガイダンス案は、組換えタンパク質を対象としている。

(iii)参照品の要件

参照品となるのは、FDAにより承認された医薬品であるが、動物実験や臨床試験の一部においては、海外承認製品を参照品として用いることが可能とされている¹⁵⁾。この場合、特性解析、1件以上のPK試験、および、1件以上のPD試験において、申請バイオシミラー製品と米国承認製品の直接比較が行われることが必要である。さらに、米国承認製品と海外承認製品の関連について、図3に示すような比較試験結果および情報に基づいて、海外承認製品を参照品とした試験結果の利用が妥当なものであることを示す必要がある。

(iv)製剤設計

剤形、投与経路、効力は参照品と同じでなければならないが、参照品が複数の投与経路を持つ場合、すべての投与経路について承認を得ようとする必要はない¹⁵⁾。製

剤処方とは参照品と同一でなくともよいとされている。

(v) バイオシミラーの評価

Biosimilarityの評価に必要な試験として、BPCI法において、次の3つが求められている。

- ・申請製品と参照品の品質特性が高度に類似していることを証明する分析試験
- ・動物試験(毒性の評価を含む)
- ・参照品が承認され、使用目的とされている使用条件で、申請製品が認可を求めている使用条件のうち1つ以上の条件で、安全性、純度および効力を十分証明できる臨床試験(免疫原性およびPKまたはPDの評価を含む)

ガイダンス案においては、biosimilarityを評価するために、まず、①品質特性の比較を十分に行い、その結果をもとに②非臨床試験の内容を決定、さらに、それまでの結果を受けて③臨床試験の内容を決める、という段階的アプローチ(stepwise approach)が推奨されている(図4)。申請者は、各段階で、biosimilarityに関して不確かさが残る程度を明らかにし、次の段階を見極めることが求められる。また、ガイダンス案においてFDAは、品質特性解析から臨床試験までのすべてのデータを統合的に判断するtotality-of-evidenceアプローチによりbiosimilarityを評価するとしており、stepwise approachおよびtotality-of-evidence approachという2つの言葉がbiosimilarityと合わせて、FDAの考えを示す特徴的な用語となっている。

なお、臨床試験で証明すべきこととして、安全性(safety)、純度(purity)および効力(potency)が取り上げられているのは、PHS法において、biological productの要件として、safe, pure, potentであることが求められていることによるものと思われる。

<品質>

新薬と同様に品質特性解析を実施し、さらに適切な数のロットについて、参照品との直接比較により、biosimilarityを評価する。Biosimilarityの評価では、構造解析と機能解析を行うことが推奨されており、構造解析では、一次構造、高次構造(二次構造、三次構造、四次構造)、凝集体、翻訳後修飾、脱アミドや酸化による

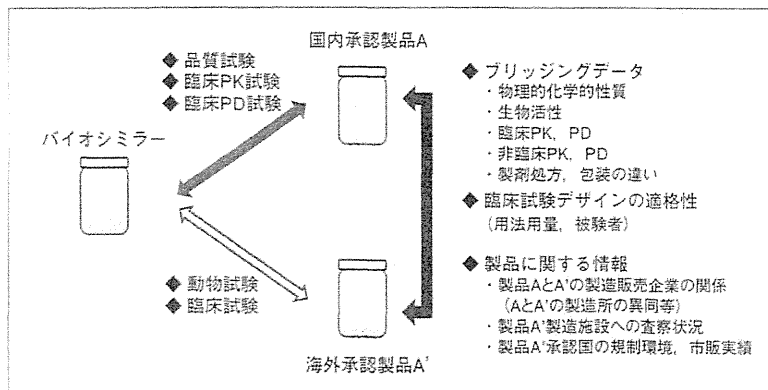


図3 海外承認製品を参照品として使用する場合の要件(FDAガイダンス案)

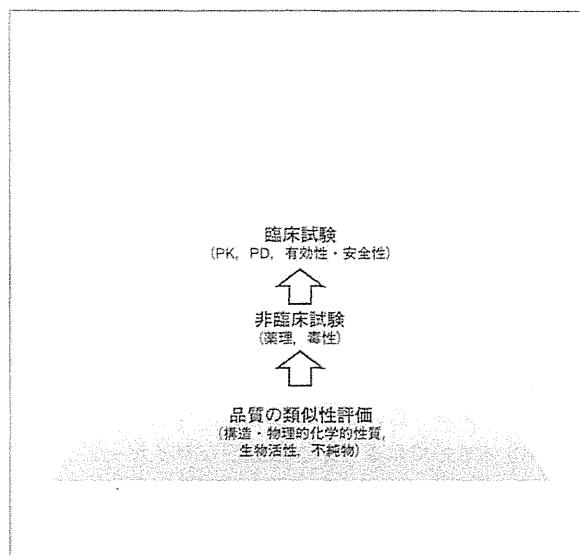


図4 バイオシミラーの評価

分子変体、意図的修飾等に関して、参照品との比較が求められている。機能解析では、酵素反応速度解析、結合試験、細胞応答性試験等の*in vitro*試験、あるいは*in vivo*試験により、参照品との比較を行う。品質特性解析は、biosimilarityの評価の最初の段階として重要であるとの認識のもと(図4)、最先端の分析技術を用いて、参照品とバイオシミラーの品質特性の差異を十分検出できるようにすることの重要性が述べられている。

不純物(目的物質由来不純物および製造工程由来不純物)に関しても、参照品とバイオシミラーでの比較が求められており、参照品と異なる不純物や参照品より含量の高い不純物が見出された場合は、薬理/毒性試験での評価が必要になるが、不純物の評価を行うよりは、それらを除去する精製工程を検討することが推奨されている。

安定性についても、参照品との比較試験の実施が求められ、加速試験、苛酷試験、強制劣化試験による比較が

推奨されている。

品質に関するガイダンス案において、最先端の分析技術により参照品とバイオシミラーの品質特性を詳細に明らかにする戦略は、“fingerprint-like analysis”という言葉で象徴的に表現されており、stepwise approachの第一歩となる段階として、参照品とバイオシミラーそれぞれの品質特性を明らかにすることの重要性が強調されている。また、製法開発に際して、クオリティー・バイ・デザインの手法を用いることの有用性が述べられており、バイオシミラーの開発においても、医薬品の製造と開発に関する近代的な手法を用いることが推奨されている。

<非臨床>

動物試験では、主に毒性試験が行われる。毒性試験は、比較試験としての実施が推奨されているが、単独の試験が妥当と判断される場合もあるとされている。その他に、PKおよびPD評価、あるいは、免疫原性評価のためにも動物試験が有用な場合があるとされている。PKおよびPD評価は、biosimilarityを証明するデータの一部となることを期待して実施されるが、動物でPKおよびPD評価を実施した場合でも、ヒトでのPKおよびPDの評価は必要である。動物での免疫原性試験は、ヒトでの免疫原性を予測するものではないが、参照品とバイオシミラーの免疫原性の差に関して情報が得られる可能性があると述べられている。特性解析および毒性試験によって、参照品とバイオシミラーの類似性が示された場合、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験は一般に不要である。

<臨床>

参照品とバイオシミラーの安全性、純度、効力について、臨床的に意味がある差がないことを示すデータは必ず必要とされている。実施すべき臨床試験の範囲と程度は、特性解析および動物実験の結果から、biosimilarityに関して残る不確かさの程度に依存し、参照品について知られている安全性上の課題等によっても、臨床試験計画は変わり得る。

一般に、biosimilarityの証明には、まずPK試験およびPD試験を実施し、さらに少なくとも1つの臨床試験で、参照品とバイオシミラーの免疫原性を直接比較することが推奨されている。品質特性解析、動物実験にこれらの臨床データを加えても、biosimilarityに関して不確かさが残る場合には、有効性・安全性に関する臨床試験が必

要とされる。

臨床試験のデザインに関して、有効性・安全性に関する臨床試験は、適切な同等性の限界値を定めた同等性試験によることが推奨されているが、免疫原性やその他の安全性エンドポイントの評価を行う試験では、非劣性試験の適用が可能であろうという考えが示されている。

(vi)規格及び試験方法の設定

規格値の設定は、参照品の品質特性の範囲のみに基づくのではなく、安定性試験結果、非臨床・臨床試験のロット分析結果を含め、申請製品の分析結果全体に基づくべきとされている。

(vii)効能・効果外挿の可能性

科学的な妥当性が示されれば外挿が可能とされ、考慮すべきこととして下記の事項が例示されている¹⁵⁾。

- ・おのおのの用法用量／効能効果における作用機序
- ・おのおのの患者集団における薬物動態と生体内分布
- ・おのおのの用法用量／効能効果と患者集団において予想される毒性の違い
- ・おのおのの用法用量／効能効果と患者集団において製品の安全性または有効性に影響を及ぼす可能性のある他のすべての要因

(viii)Interchangeability, Substitutability

バイオシミラー製品のなかでも、参照品との互換性があると認められた製品については、代替調剤が可能であろうと、BPCI法において定められている。

互換性が認められるには、2.(2)③(i)で述べたような要件を満たすことが必要であるが、参照品と互換性のある製品として承認されるために必要な具体的なデータに関しては、FDAから明示されておらず、2012年に公表されたQ&Aにおいても、検討中であるとされている¹⁵⁾。

(ix)その他

BPCI法は、生物薬品の規制に関するPHS法に改正を加えるものであるが、BPCI法により、バイオシミラーに関する承認申請枠の新設とともに、biological productの定義および、バイオシミラー以外のバイオ医薬品の承認申請に関しても、規制環境が整理されることになった(図5)。

米国においてバイオ医薬品は、食品医薬品化粧品法(FDC法)およびPHS法による規制を受けている。これ

まで、バイオ医薬品のなかでもインスリン、成長ホルモン等の一部の医薬品はFDC法の下、New Drug Application (NDA)により承認申請され、その他の多くのバイオ医薬品は、PHS法の下、Biological license Application (BLA)により承認申請されていた。しかし、これまでのPHS法では、biological productは、“virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, or analogous product”と定義され、proteinが含まれていなかった。

BPCI法の成立により、biological productの定義のなかにprotein (except any chemically synthesized polypeptide)が加えられ、タンパク質が公式にbiological productに含められることになった。ペプチドとタンパク質の規制上の区別については、FDAガイダンス案の中で見解が示され、40アミノ酸残基以上のポリペプチドをタンパク質とすることと定義された。2020年までを猶予期間として、今後、すべてのbiological productは、PHS法の下、BLA申請されることになる。

BPCI法の成立によるPHS法の改正および、FDAガイダンス案の公表により、米国におけるバイオシミラーの規制環境整備が進んだが、これまでのところ、351(k)を利用して承認されたバイオシミラー製品はない。2012年に承認されたフィルグラスチム製剤(一般名tbofilgrastim、販売名Neutroval[®])は、欧州でフィルグラスチムのバイオシミラー製品(Tevagrastim[®])を販売しているTeva Pharmaceuticals社の関連企業の製品であるが、米国では新薬として申請・承認されている。2006年にfollow-on protein product (BPCI法以前にFDAで用いられていたバイオシミラーの呼称)として承認されたsomatropin (Omnitrope[®])は、FDC法の簡略申請ルート505(b)(2)(図5)により審査承認されたものである²⁶⁾。

3. バイオ後続品の一般的名称

新有効成分にはWHOより国際一般名(International Nonproprietary Name: INN)が与えられる。INNは、原則として化学的に新規と判断された有効成分に対して

これまで			
法律	項目	申請区分の種類	製品の例
FDC法	505(b)(1)	NDA	insulin, somatropin
	505(b)(2)	NDA <abbreviated approval pathway>	somatropin (Omnitrope [®])
PHS法	351(a)	BLA	成長因子類、インターフェロン類、モノクローナル抗体等
BPCI法成立			
✓ PHS法にバイオシミラーの規制要件を記載した351(k)項を新設			
✓ PHS法におけるbiological productの定義にproteinを追加			
今後		申請区分を整理	
法律	項目	申請区分の種類	対象となる製品
PHS法	351(a)	BLA	新薬
	351(k)	BLA <abbreviated approval pathway>	バイオシミラー
NDA:New Drug Application, BLA:Biological License Application			

図5 FDAにおける組換えタンパク質医薬品の承認申請区分

命名される。バイオ後続品/バイオシミラーは化学的同一性ではなく、品質・有効性・安全性に関する同等性/同質性データに基づいて総合的に判断されるものであり、同等/同質か否かの判断は、参照医薬品や各国の規制要件によって変わりうる。現在のところ、INN委員会は、有効性・安全性の評価を含む同等/同質か否かの判断はしないという姿勢をとっている。したがって、先行品と異なるINNが付与されていても、各国の規制当局がバイオ後続品/バイオシミラーと判断する可能性がある。同様に、同一INNであっても、各国でバイオ後続品/バイオシミラーか新有効成分かの判断が分かれることもあり得る²⁷⁾。

日本では、新有効成分には、厚生労働省が一般的名称(Japanese Accepted Name: JAN)を定め、審査管理課長通知として発出される。JANはINNとの整合性を考慮して決められる。バイオ後続品の一般的名称および販売名は、先行バイオ医薬品および同一品を先行バイオ医薬品とする他のバイオ後続品と容易に区別できるようなルールが設けられている。すなわち、個別品目の承認審査によってバイオ後続品と判断された時点で、バイオ後続品のJANは、先行バイオ医薬品の一般的名称(遺伝子組換えに係る記載を除く)の末尾に「後続1(2, 3...)」を括弧書きで追加したものとなる。例えば、エポエチンアルファ後続品として国内で初めて承認された製品の場合、当初、INNはepoetin kappa、JANはエポエチン カップパと定められていたが、後続品として審査されたのち、JANはエポエチン カップパ(遺伝子組換え)[エポエチン

アルファ後続1」と変更されている。これは日本独自のルールである。医薬品の使用者が、先行品とバイオ後続品を容易に識別できるようにするために設けられたラベル付けシステムであり、免疫原性等の安全性評価を目的として、市販後安全調査の効率的な実施に寄与している。なお、成長ホルモンやインスリンのように、糖鎖などの修飾構造を持たないタンパク質(単純タンパク質)を有効成分とする場合は、新たに一般的名称を付すことなく、先行バイオ医薬品の一般的名称とすることとされている。

販売名については、平成17年9月22日付け薬食審査発第0922001号審査課長通知に準じ、一般的名称(名称中の遺伝子組換え等に係る記載は省略し、また、「後続1(2, 3, …)」の代わりに「BS」と記載)に剤形、含量および会社名(屋号等)を付すことが原則とされている。

4. わが国で承認されたバイオ後続品と期待されるバイオ後続品

(1) ソマトロピン後続品

ソマトロピンはヒト成長ホルモンと同じアミノ酸配列をもつタンパク質であり、身体の成長促進作用(軟骨形成促進、タンパク質同化促進等)や体組成改善作用を示す。日本ではソマトロピン製剤として、グロウジェクト(JCR)、サイゼン(メルクセローノ)、ジェノトロピン(ファイザー)、ノルデイトロピン(ノボノルディスクファーマ)、ヒューマトロープ(日本イーライリリー)およびソマトロ

ピンBS皮下注「サンド」(サンド)他が販売されている。ソマトロピンBS皮下注「サンド」は2009年、ジェノトロピンを先行品としたバイオ後続品として、承認された。単純タンパク質であるので、JANはジェノトロピンと同じソマトロピンである。国内ではいずれも、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薬として用いられる(表5)。ブラダーウィリー症候群ならびに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。ソマトロピンBS皮下注「サンド」の効能効果のうち、成人成長ホルモン分泌不全症は、ジェノトロピンでの再審査期間が終了した後、平成23年に承認されたものである。ソマトロピンBS皮下注は、欧米ではOmnitropeの製品名で承認されている(表4)。欧州では別に、Humatropeを参照としたvaltropinが承認されているが、日本では承認されていない。

(2) エポエチン アルファ後続品

エポエチン アルファは、ヒトエリスロポエチンと同じアミノ酸配列をもつ糖タンパク質であり、主に腎性貧血等の治療薬として使用されている。名称のなかでエポエチンの後に続くアルファ、ベータおよびカッパは、糖鎖の違いを表している。エポエチンにはN結合型糖鎖3

表5 ソマトロピン製剤の効能効果

	販売名	一般名	効能効果						
			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				成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症
			ターナー症候群	慢性腎不全	ブラダーウィリー症候群	軟骨異栄養症			
先行品	ジェノトロピン 皮下注用 0.6mg, 1.0mg, 1.4mg, 5.3mg, 12mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○	○	○		○	○
バイオ後続品	ソマトロピン BS皮下注「サンド」 5mg, 10mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○	○			○	
その他	ノルデイトロピン注 5mg, 10mg, 15mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○			○	○	○
	グロウジェクト注射用 1.33mg, 8mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○				○	○
	ヒューマトロープ 注射用 6mg, 12mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○			○	○	
	サイゼン注 1.33mg, 8mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○						

本およびO結合型糖鎖1本が結合しており、非還元末端に結合しているシアル酸の数は、エポエチンの血中半減期に関係があることが知られている。

日本では、エポエチン アルファ(販売名:エスポー、協和発酵キリン)、エポエチン ベータ(販売名:エボジン、中外製薬)およびエポエチン カッパ(遺伝子組換え)[エポエチン アルファ後続1](販売名:エポエチンアルファBS注750/シリンジ「JCR」他、日本ケミカルリサーチ)(以後エポエチンBSと省略)が上市されており、このうちエポエチンBSは、エスポーの後続品として承認された製剤である。エポエチンBS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(表6)。

現在、ヨーロッパでは、2007年に、INNを取得していない1品目3製品が、2008年にはepoetin zeta 2製品が、いずれもEprex/Erypo (Janssen-Cilag)を参照品としたバイオシミラーとして承認されている(表4)。

(3) フィルグラスチム後続品

フィルグラスチムは、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)アナログで、N末端がメチオニル化されており、糖鎖は結合していない。G-CSFには好中球前駆細胞に作用して、その分化・増殖を促進させ、骨髄からの好中球の放出を促し、機能を亢進させる作用があり、フィルグラスチム製剤は、造血幹細胞の末梢血中への動員、造

血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症に適応されている。日本ではグラン、欧米ではNeupogenの販売名で上市されている。ヨーロッパでは、2008年にNeupogenのバイオシミラーが次々に承認され、現在6製品が承認されている(表4)。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、興和テバ、大洋薬品および日本化薬が共同で2012年3月14日に、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/同質性に関する臨床試験を終了しているため、バイオ後続品として申請されたものと思われる。富士製薬と持田製薬の製品は2012年11月に承認された。なお、後者は欧州各国でテバファーマスーティカル・インダストリーズ・リミテッド(本社:イスラエル)が販売しているバイオシミラーと同じ原薬を使用する製剤である。

(4) 抗体医薬品

2012年12月末現在、わが国では23品目の抗体医薬品、ならびに4品目の抗体関連医薬品(Fc融合タンパク質医薬品)が上市されている。表7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。

表6 エリスロポエチン製剤の効能効果

	販売名	一般名	効能効果						
			腎性貧血	透析施行中の腎性貧血	連続携行式腹膜灌流施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	手術施行患者の自己血貯血	未熟児貧血	
先行品	エスポー注射液 750, 1500, 3000	エポエチン アルファ (遺伝子組換え)		○ iv				○ sc	
バイオ後続品	エポエチン アルファBS注「JCR」 750, 1500, 3000	エポエチン カッパ (遺伝子組換え) [エポエチン アルファ後続1]		○ iv				○ sc	
その他	エスポー皮下用 6000, 9000, 12000, 24000	エポエチン アルファ (遺伝子組換え)	○ sc				○ sc		
	エボジン注 750	エポエチン ベータ (遺伝子組換え)		○ iv		○ iv		○ sc	
	エボジン注 1500, 3000			○ iv, sc		○ iv, sc	○ iv	○ sc	
	エボジン注 6000				○ sc		○ iv, sc	○ iv	
	エボジン注 9000, 12000				○ sc		○ sc		
	エボジン皮下注 24000							○ sc	

iv: 静注内注射 sc: 皮下注射

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Celltrion社は、EMAに、Remicade (infiximab) の

biosimilarの販売承認申請を行っている。Infiximab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。日欧米で申請された抗体医薬品のバイオ後続品／biosimilarは、現在のところinfiximab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。

5. バイオ後続品／バイオシミラーの品質評価

前述したように、バイオ後続品製造販売承認申請では、当該先行品の承認申請以上に品質に関するデータが求められる。すなわち、新有効成分含有医薬品開発と同程度以上の品質特性解析に加え、先行バイオ医薬品との比較試験データを提出する必要がある。比較試験の対象は主に、糖タンパク質における糖鎖プロファイルや、目的物質関連物質および目的物質由来不純物のプロファイル、高次構造などになると思われる。非臨床試験としては、主に、薬理試験 (*in vitro* もしくは *in vivo*)での先行バイオ医薬品とバイオ後続品との直接比較) および毒性試験 (主に動物を用いた反復投与毒性試験) が実施される。一般に、品質比較試験および非臨床試験結果のみによって、先行バイオ医薬品との同等性／同質性を検証することは困難であるので、基本的には臨床試験により同等性／同質性が評価されるが、臨床試験の目標数は、品質面における比較試験において、どの程度類似性が確認されたかによって決められる。

先行品と後続品を比較した具体的な例として、エポエチンを示す。エポエチンに結合した糖鎖は体内動態に影響を及ぼすことが知られている。シアル酸が付加されて

いないガラクトースは肝臓からのクリアランスに関与し、さらにテトラシアロ四本鎖糖鎖は腎臓からのクリアランスを防ぐために必要である。また、シアル酸付加数だけでは生体内活性との相関は十分ではないということも報告されている。そこで、後続品の開発において糖鎖結合の比較が必須である。質量分析によりグライコフォームを詳細に分析できるようになってきたことから、日本および欧州で販売されているエポエチン先発品および後発品について、LC/ESI/MSによりグライコフォームを比較した。図6は、エポエチン溶出範囲を積算したマスペクトルをデコンボリューションしたものである。質量約28,000~32,000Daにピークが認められ、各ピークの質量から、ペプチド骨格 (C₈₀₅H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅ : 18,235.7Da) に、主に組成が NeuAc₁₀₋₁₄Hex_{n+3}HexNAc_nFuc₃ (n = 16~24) に相当する糖鎖が結合していることが推測された。このことは、エポエチンに結合するN-結合型糖鎖は、シアル酸が付加したコアフコシル化された2~4本鎖の複合型糖鎖で、N-アセチルラクトサミン構造を持つ場合があること、ならびにO-結合型糖鎖は、GalGalNAcからなる二糖にNeuAcが1または2個結合した糖鎖であることと一致する。ここに示したエポエチンはいずれの品目もCHO細胞により産生されるが、シアル酸結合数および糖鎖のサイズの分布ならびにシアル酸のO-アセチル化の程度が異なっており、それぞれ特徴的なグライコフォームプロファイルを示した。これらの品目は、糖鎖のパターンに違いが認められるものの非臨床および臨床試験の結果から、同等／同質の有効性および安全性を有していると認められたことにより承認されたと思われる。「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に記載されているように、糖鎖の不均一性の高い製

表7 大型バイオ医薬品の特許満了時期

バイオ医薬品製品	一般名	特許期間満了		日本での関連製品(一般的名称)
		欧州	米国	
Avastin	bevacizumab	2022. 1. 12	2019. 2. 26	アバスタチン(ベバシズマブ)
Herceptin	trastuzumab	2014. 7. 28	2019. 6. 18	ハーセプチン(トラスツズマブ)
Synagis	palivizumab	2015. 8. 9	2015. 10. 20	シナジス(パリビズマブ)
Erbitux	cetuximab	2014. 6. 29	2016. 2. 13	アービタックス(セツキシマブ)
Enbrel	etanercept	2015. 2. 1	2028. 11. 22	エンブレル(エタネルセプト)
Humira	adalimumab	2018. 4. 16	2016. 12. 31	ヒュミラ(アダリムマブ)
Remicade	infiximab	2014. 8. 13	2018. 9. 4	レミケード(インフリキシマブ)
Rituxan	rituximab	2013. 11. 12	2016. 9. 22	リツキサン(リツキシマブ)
Aranesp	darbepoetin alfa	2016. 7. 6	2024. 5. 15	ネスブ(ダルベポエチン アルファ)
Epogen	epoetin alfa	expired	2013. 8. 20	エスポー(エポエチン アルファ)
Neulasta	pegfilgrastim	2017. 8. 21	2015. 10. 20	なし
Neupogen	filgrastim	expired	2013. 12. 3	グラン(フィルグラスチム)

GaBi Onlineより改

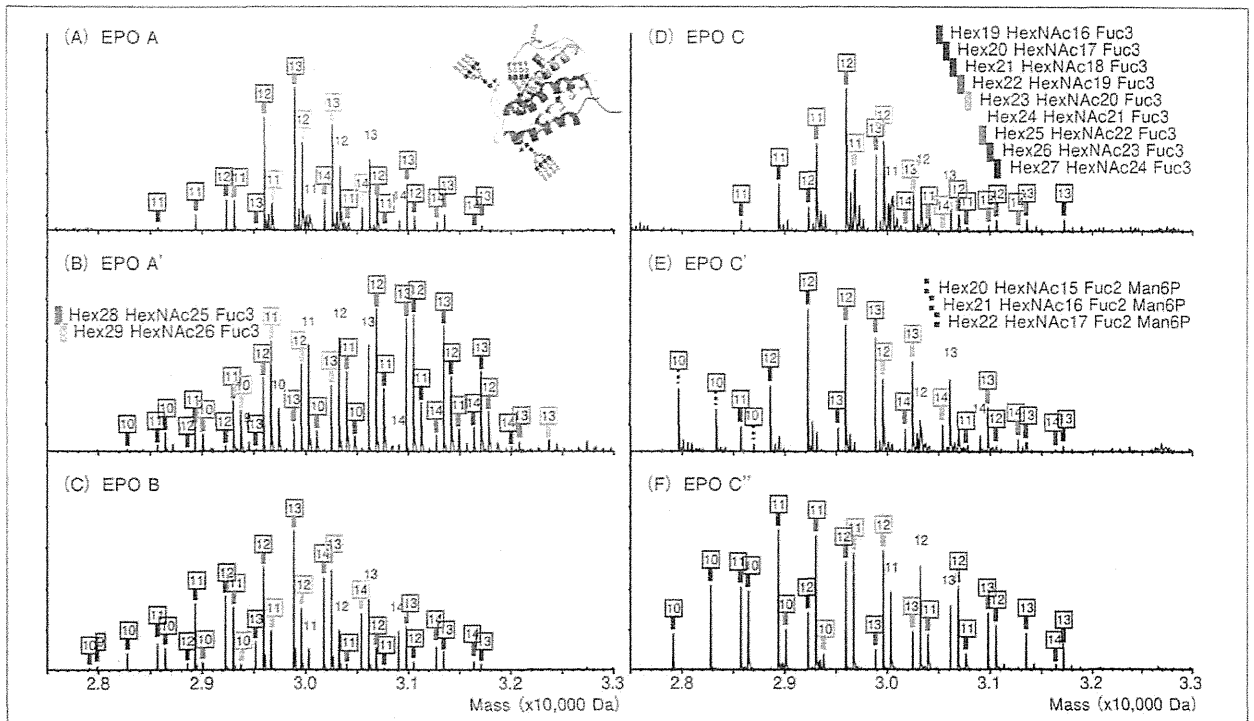


図6 LC/ESI/MSによるエポエチン先行品および後続品のグリコフォームプロファイルの比較
 それぞれ、先行品A(A)、先行品Aを参照として開発された後続品A'(B)、先行品B(C)、先行品C(D)、ならびに先行品Cを参照として開発された後続品C'(E)および後続品C''(F)のグリコフォームプロファイルである。各ピークの糖鎖組成を、数字(シアル酸数)およびカラー(その他の単糖の組成)にて示した。各品目は、シアル酸結合数および糖鎖のサイズの分布が異なる。また、先行品A、先行品Cおよび後続品C'では、シアル酸のO-アセチル化(+42Daや+84Da)のピークが観測されている。また、後続品C''では、マンノース-6-リン酸を含むグリコフォームが観測されている。

品を開発する場合、糖鎖の違いが安全性・有効性に及ぼす影響を評価できるような非臨床試験・臨床試験を通して最適な戦略を模索することが必要となるであろう。

おわりに

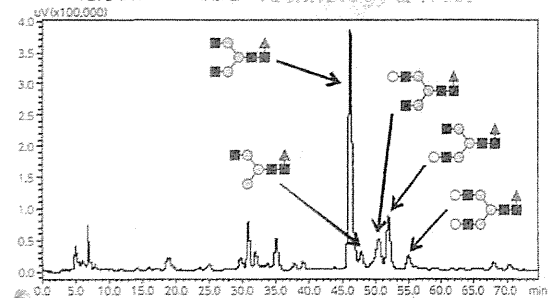
バイオ医薬品は薬価が高く設定されており、患者負担が大きいため、70~77%の薬価で販売されるバイオ後続品の普及は、高額医療費を回避する方策の1つとして効果的かもしれない。しかし一方で、Omnitrope開発過程²⁸⁾や、海外のepoetin alfaバイオシミラー製剤²⁹⁾で免疫原性が問題となったように、品質に問題が認められたケースもある。品質特性と有効性・安全性の関連に関する科学的理解に基づき、リスクマネジメントプロセスを取り入れて品質管理戦略を構築していくクオリティー・バイ・デザインの手法は、先行品の臨床での経験をもとに目標製品品質プロファイルが確立しているバイオ後続品/バイオシミラーの開発に適した手法といえるだろう。バイオ後続品開発企業には新薬開発と同程度以上の品質管理と十分な市販後安全性調査を、また、使用者側にも

研究開発・生産を支援する総合技術力 医薬品のCMC関連分析はTRCにお任せ下さい。

申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第43条)での

バイオ医薬品の糖鎖構造解析

- 糖組成分析—中性糖, アミノ糖, シアル酸
- N-グリコシド型糖鎖のHPLC分析
(逆相, 陰イオン交換, アミド)による糖鎖マップの作成
- 糖鎖マップ及び質量分析によるN-グリコシド型糖鎖の構造解析
- O-グリコシド型糖鎖の構造解析
- N-及びO-グリコシド型糖鎖の結合位置の解析
- メチル化分析, NMR測定 Technology & Trust



株式会社東レリサーチセンター・医薬営業部

http://www.toray-research.co.jp

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町3-1-8

TEL:03-3245-5666 FAX:03-3245-5804

DM資料請求カードNo.34

特集
第16改正日本薬局方
第一追補

2

ICP-AESとICP-MSの 一般試験法への新規収載

Newly addition of inductively coupled plasma - atomic emission spectrometry and - mass spectrometry to Supplemental I to the Japanese Pharmacopoeia sixteenth edition

昭和薬科大学 衛生化学研究室

小椋康光

YASUMITSU OGRA

Laboratory of Chemical Toxicology and Environmental Health, Showa Pharmaceutical University

はじめに

誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES) および誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) は、誘導結合プラズマ (ICP: Inductively Coupled Plasma) を励起源またはイオン源として利用する元素分析法である。

ICPは、高周波誘導結合法により得られるアルゴンプラズマの高温の熱エネルギーを有する励起源である。このプラズマ中に試料溶液を噴霧導入すると、試料溶液中に含有される原子が励起され、このとき生じる原子発光スペクトルの波長および強度を測定して、元素の同定や定量分析を行う方法をICP発光分光分析法という。ICPは良い励起源であると同時に良いイオン化源でもあることから、検出器として質量分析計を用い、ICPによりイオン化された元素を m/z 値ごとに分離してイオンのピーク強度を測定することにより、定性分析および定量分析を行う方法を誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) という。

ICP-AESおよびICP-MSは、原薬または製剤中の無機不純物または共存元素に対する特異的な微量分析法として優れており、アルカリ金属、アルカリ土類金属、重金属だけでなく、医薬品の安全性を確保するために適切な管理が必要とされる多くの元素の定性および定量分析が可能である。また、多元素同時分析が可能なることから、無機元素のプロファイル分析を行い、およその濃度を知ることにより、原薬などの品質確保を図ることができる。

このような利点から、日本薬局方第16改正 (JP16) で

は無機元素の分析として原子吸光光度法に加え、ICP-AESが参考情報として加えられた。しかしその後、医薬品の金属の規制を重金属としてではなく個別金属の規制として、国際的に調和を進めることとなり、ICH Q3Dとしてトピック化され、2年にわたって国際会議が持たれてきた。ICP-MSはICP-AESに比べ、さらに高感度であること、同位体希釈法といった試料中のマトリクスによる妨害を回避した測定が可能であることなどから、ICP-AESとともに米国薬局方 (USP) および欧州薬局方 (EP) ではすでに収載されている。そこで、局方の国際整合の観点から、ICP-MSを加えて、ICP-AESとともに一般試験法化することが望まれていた。

本稿では、JP16第一追補に「2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法」として一般試験法に収載されたICP-MSの必要な装置要件、測定に際して求められる装置の最適化条件などを、USP、EPおよび日本工業規格ハンドブック (JIS) と比較し、考察した。

三局方間およびJISとの比較

分析結果に大きな影響を及ぼすと想定されるICP-MSに関する以下の項目について、JP16第一追補収載の「2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法」(以下、JP)、USP、EPおよびJISの間で比較し、その結果を表1にまとめた。以下の1)~5)は装置構成要件を、6)~11)については装置の最適化や分析条件に関する項目をあげた。

ICP-AESとICP-MSの一般試験法への新規収載

表1 ICP-MSの分析上の特徴における三局方間およびJISとの比較

	USP	EP	JIS K 0133	JP
ICP-AESとの併記	Plasma spectrochemistryとして以下を併記 ICP-AES ICP-MS laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) イントロのみ	ICP-MS (ICP-AESとは別項目)	高周波プラズマ質量分析通則 ICP-MS MIP-MS装置概要のみ	ICP-AESおよびICP-MSとして併記
試料導入部	peristaltic pump self-aspiration pneumatic (concentric, cross flow) ultrasonic DIHEN etc.	peristaltic pump	送液ポンプ 自然吸引 同軸型 v溝型 クロスフロー型など 電気加熱 水素化物発生装置 超音波ネブライザーなど	型を限定しない
Hyphenation	GC, LC, laser ablation(LA)		LC, LA, キャピラリー電気泳動(CE)	
質量分離部	quadrupole time-of-flight high-resolution sector field	quadrupole magnetic sector	四重極型 磁場二重収束型 飛行時間型 三次元四重極型	四重極型
コリジョン・リアクションセル	○	×	○	○
装置の最適化 2価イオン生成比		3%以下(CeかBa)	5%以下(Ce) 10%以下(Ba)	0.05以下(Ce)
酸化物イオン生成比		2%以下(CeかBa)	3%以下(Ce) 0.5%以下(Ba)	0.03以下(Ce)
感度		to obtain the highest possible number of count	1 μg/L溶液で、 $5 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ cps (四重極型), $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^3$ cps (磁場二重収束型)	1 μg/L溶液で、数万cps
検量線の直線性 (相関係数)	0.99以上	0.99以上(ブランク含め5点)		0.99以上(定量分析)
再現性	適当な間隔をおいて測定した再定量用標準液の測定値 ±10% (単一元素分析かつ 1 ppb)。±20% (複数元素分析または <1 ppb)	3%以下(定量分析) 5%以下(純度分析)		最低濃度の検量線用標準液を6回測定して、相対標準偏差が、 3%以下(定量分析) 5%以下(純度分析)
使用する水	18MΩ以上。この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておく。		JIS K 0557に規定するA3またはA4。この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておく。	ICP分析用水を用いる。なお、その水に含まれる不純物が分析対象元素に干渉しないことを確認しておく。ICP分析用水とは、電解質及びコロイド状の無機物並びに有機物を含まず、その導電率が $1 \mu S \cdot cm^{-1}$ (25℃)以下の水とする。

〈比較検討項目〉

- 1) ICP-AESとの併記について
- 2) 試料導入部構成
- 3) hyphenation
- 4) 質量分離部構成
- 5) 干渉回避装置の収載
- 6) 2価イオン生成比
- 7) 酸化物イオン生成比
- 8) 分析上必要とする感度
- 9) 分析上必要とする直線性
- 10) 分析上必要とする再現性
- 11) 分析に用いるべき水

(1) ICP-AESとの併記について

ICP-MSはイオン化源として、ICP-AESと同様に誘導結合プラズマを用いる点で、装置の試料導入部からプラズマに至る部分までほぼ同様の装置構成となっている。そ

のため、ICP-MSとICP-AESを併記している試験法もある。

USPにおいては、Plasma spectrochemistryという項目を立てており、ICP-MSはICP-AESと併記されている。特に試料調製、試料導入、標準液調製およびプラズマ生成の原理については、ICP-AESおよびICP-MSに共通する項目として記載されている。またEPについては、別項目としてあるもののICPの基本原理はICP-AESを参照するようにICP-MSの項目に記載がある。一方、JISでは高周波プラズマ質量分析通則という項目立てになっており、分光光度法を測定原理とするICP-AESとは分離されている。しかし、ICP-MSではイオン源となるプラズマにアルゴンプラズマを用いるが、窒素をプラズマ源とするマイクロ波誘導プラズマ質量分析装置(MIP-MS)についても記載がある。

JPでは、すでに参考情報としてICP-AESが収載されていたことから、ICP-AESの記述にICP-MSに必要な内容を付記することにより、両法の比較や移行が容易にな

るようにICP-AESとICP-MSを同一項目内に記載してある。またJISに記載のあるMIPについては、現状では装置そのものがあまり普及していないことに鑑み、記載はされていない。

(2) 試料導入部構成

USPでは代表的な試料導入方法であるペリスタルティクポンプや負圧吸引による導入方法について記載がある。ネブライザーの種類についても、同軸型やクロスフロー型が取り上げられている。さらに特殊な導入方法ともいえる超音波ネブライザーや高効率直接導入型ネブライザー(DIHEN)についての記載も認められる。EPについては、ペリスタルティクポンプを用いた方法が記載されているにとどまっている。JISについては、USPで取り上げられているよりもさらに詳細な方法が記述されている。水素化物発生装置や電気加熱による導入なども取り上げられている。

JPにおいては、試料導入方法には多彩な方法が存在すること、測定対象とする元素によって適切な導入方法が異なることなどから、特定の試料導入方法を取り上げることなく、多様な手法が利用できるような記載となっている。

(3) hyphenation

hyphenationとは、ICP-MSの試料導入部の前に、適切な試料の分離装置を結合させ、試料を化学形態、例えば分子量、電荷あるいは酸化還元状態などにに基づき分離した後、ICP-MSにより元素特異的に検出するいわゆるspeciationを行うための装置構成のことである。分離装置とICP-MSという独立した2つの機器を結合させるという意味でhyphenationという語が用いられている。

USPでは、ICP-MSに結合可能な分離手段として、ガスクロマトグラフィー(GC)、液体クロマトグラフィー(LC)およびレーザーアブレーション(LA)をあげている。EPについては、hyphenationの記載はない。JISにおいては、LC、LAの他にキャピラリー電気泳動(CE)をあげている。

JPにおいては、hyphenationあるいはspeciationに関しては手法として必ずしも確立したものがあるわけではないということを考慮し、記載はしていない。しかし、ヒ素をはじめとする類金属元素の毒性は、化学形態に著しく依存していることが知られているため、今後JPにおいてもspeciationに関して記述が必要になるかもしれない。

(4) 質量分離部構成

USPにおいては、最も汎用されている四重極型に加え、飛行時間型および高分解能の磁場二重収束型の記載がある。EPにおいては、四重極型および磁場二重収束型の記載がある。JISにおいては、四重極型、飛行時間型、磁場二重収束型に加えて、三次元四重極型(イオントラップ型)の記載がみられる。

JPにおいては、四重極型以外のICP-MSは極めて特殊でまれな使用に限定されること、新たに開発されるICP-MSはほぼ四重極型に限られることから、四重極型のみ記載としている。

(5) 干渉回避装置の収載

四重極型のICP-MSの最大の短所は、分子イオンや同重体イオンの干渉を受けることである。特に鉄、ヒ素、セレン、などの金属の測定には、プラズマ源であるアルゴンに起因する大きな干渉が生じる。この干渉を回避するため、現行のICP-MSにはコリジョン・リアクションセル(CRC)やダイナミックリアクションセル(DRC)といわれる干渉回避装置が搭載されている。

USPおよびJISでは干渉回避装置の記載があるが、EPでは記載がない。JPでは汎用型の四重極型ICP-MSを使

研究開発・生産を支援する総合技術力
医薬品のCMC関連分析はTRCにお任せ下さい。

申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第43条)での
ICP-AES, ICP-MSによる重金属試験

【試験法設定, 試験法バリデーション, 実測】

- 豊富な経験により適切な前処理方法、分析手法をご提案
- クラス100のクリーンブース使用によるコンタミネーション制御で、信頼性の高いデータをご提供

USP, EMEA規制対象18元素

元素	定量限界 (ng/g)	規制値 (ng/g)	定量値 (ng/g)
As	1.37	10,000	0.48
Cd	0.48	10,000	0.75
Pb	0.75	10,000	0.95
Hg	0.95	10,000	0.60
Pd	0.60	10,000	0.19
Pt	0.19	10,000	0.80
Os	0.80	10,000	0.87
Rh	0.87	10,000	0.29
Ru	0.29	10,000	0.84
Ir	0.84	10,000	0.20
V	0.20	10,000	0.25
Mo	0.25	10,000	0.39
Ni	0.39	10,000	1.2
Cr	1.2	10,000	1.5
Cu	1.5	10,000	2.8
Mn	2.8	10,000	
Fe		10,000	
Zn		10,000	

株式会社東レリサーチセンター・医薬営業部
<http://www.toray-research.co.jp>
 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町3-1-8
 TEL:03-3245-5666 FAX:03-3245-5804

DM資料請求カードNo.234

ICP-AESとICP-MSの一般試験法への新規収載

用することを想定しているため、干渉回避装置の記載が加えられている。

(6) 2価イオン生成比

2価イオン生成比は、次項の酸化物イオン生成比とともに、測定対象イオンの感度低下を評価する指標である。2価イオン生成比は、Ceなどを含む溶液を測定した際に、測定対象イオンである m/z 140に検出される Ce^+ に対して、 m/z 70に検出される Ce^{2+} のカウンtr比で表わされる。すなわち、本来 Ce^+ として検出されるべきイオンがプラズマ内で Ce^{2+} となる比率の限界を規定する指標である。

USPでは特に数値を規定していないが、EPでは試験用液としてCeあるいはBa溶液を用いたときに3%以下、JISではCe溶液で5%以下、Ba溶液で10%以下と規定している。JPでは、確認試験や純度試験を行う際に必要な値として、Ce溶液を用いたときに0.05以下と規定している。

(7) 酸化物イオン生成比

前項同様に測定対象イオンの感度低下を防ぐ指標となる。Ce溶液を用いた時に m/z 140の Ce^+ に対して、 m/z 156で検出される $^{140}Ce^{16}O^+$ の生成比で表す。

USPでは規定はないが、EPではCeあるいはBa溶液を用いた場合、2%以下、JISではCe溶液で3%以下、Ba溶液で0.5%以下と規定している。JPでは、確認試験や純度試験を行う際に必要な値として、Ce溶液を用いた時に0.03以下と規定している。

(8) 分析上必要とする感度

感度は、規定濃度の標準溶液を導入した時に得られるカウント数のことであるが、測定条件によりイオンの積算時間が異なることを考慮し、JISやJPでは、1秒あたりのカウント数で規定している。JISでは1 μ g/Lの溶液を測定した際に、四重極型のICP-MSでは $5 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ cps (counts per second)、二重収束型のICP-MSでは $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ cpsと規定している。JPでは、測定対象となる元素ごとにイオン化効率など感度に与える影響が異なることから、1 μ g/Lの溶液を測定した際に、数万cpsと規定している。USPでは規定はなく、EPではto obtain the highest possible number of countと規定している。

(9) 分析上必要とする直線性

各試験法では、標準溶液を用いて検量線を作成したと

きの直線性を相関係数で規定している。USPでは0.99以上、EPではブランクを含め5点の標準溶液で作成した際に0.99以上と規定している。JISでは規定はない。

JPでは、定量分析を実施する際には、0.99以上であることを規定している。

(10) 分析上必要とする再現性

USPにおいては、適当な間隔をおいて測定した再定量用標準液の測定値が、単一の元素の分析であり、かつ標準液の濃度が1ng/mL以上である場合は $\pm 10\%$ 未満、複数の元素の同時分析または標準液の濃度が1ng/mL未満の場合は $\pm 20\%$ 未満と規定されている。EPでは定量分析の場合は3%以下、純度分析の場合は5%以下と規定している。JISには相当する規定が通則のなかには示されていない。

JPでは、最低濃度の検量線用標準液を6回測定して、相対標準偏差が、定量分析の場合は3%以下、純度分析の場合は5%以下と規定している。

(11) 分析に用いるべき水

USPでは、18M Ω 以上であり、この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておくことと規定されている。EPではICP-MSの項に水に関する記載はない。JISでは、JIS K 0557に規定するA3またはA4であり、この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておくことと規定されている。

JPでは、水はICP分析用水を用いるとし、なお、その水に含まれる不純物が分析対象元素に干渉しないことを確認しておく必要があるとしている。ここで、ICP分析用水とは、電解質およびコロイド状の無機物ならびに有機物を含まず、その導電率が1 μ S \cdot cm $^{-1}$ (25 $^{\circ}$ C)以下の水とすると記載している。

まとめ

USP、EPおよびJISに収載されているICP-MSに関する試験法とJPに収載されたICP-MSの試験法との比較を行ったところ、JPは汎用型のICP-MSを使用した分析に焦点を絞り、最新の技術を取り入れて、実際の確認試験や純度試験に使用されることを想定した試験法となっているといえた。また国際調和を図る際にも、JPの試験法が汎用性や実効性において最も的確であると考えられた。

