

加情報提出と原案修正), ③原案審議委員会審議: 原案及び関連情報(バリデーションデータ等)の審議と原案作成会社への追加情報及び原案修正依頼(回答了承となるまで審議継続), ④PMDAによる原案に対する意見公募, ⑤原案審議委員会による提出意見の審議(原案作成会社への問い合わせを含む)。すでに市場に供給されている後発医薬品が提示された試験方法では異なった結果を与えた事例などが収集され, 試験法を修正するなどの解決が図られる。⑥PMDAから厚生労働省に提出された原案の薬食審局方部会による審議, ⑦厚生労働省による意見公募, ⑧日本薬局方告示

3) 化学薬品原案審議委員会の審議

新薬の審査と異なり, 局方ではわが国で実施可能な標準的な規格及び試験法の設定が求められている。言い換えると, 原案審議とは, 先発会社の製品に特化された規格及び試験方法を公的, 普遍的な規格及び試験方法に変換する作業である。試験項目(組み合わせも含む), 試験方法, 規格値の妥当性について今日の科学水準から見直される。一般試験法に記載されていない試験法は原則として採用されない(わが国での実施可能性を重視)。

原案審議の過程では承認を得ている先発会社の提案(即ち承認規格)が重要視されるが, 特殊な装置や入手困難な試薬・標準物質を用いる試験や海外の局方に準拠した試験などは見直しの対象となる。クロロホルム等の有害試薬を用いた試験法は, 可能な限り修正される。また, 承認時は製造実績が少ないために許容限度の大きい規格値を採用したケースなども, その後の製造実績等を踏まえて, 規格値の見直しが求められることがある。

以下, 局方で原則として設定される確認試験, 純度試験, および定量法に関して解説する。

3)-1 確認試験

原薬及び製剤の確認試験は, 日・米・欧の三極の規制当局による新薬承認審査の基準を国際的に統一するための規制調和国际会議であるICHの

Q6A「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」で述べられている方針で設定される(なお, ICHガイドラインは, PMDAのICHに関するHP: http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.htmlで閲覧可能である)。少なくとも2種以上の確認試験が設定され, そのうち1つは, 存在すると考えられる非常に類似した構造をもつ化合物同士を識別できるようなものである必要がある。原薬の場合には, 特異的に確認できる試験法として, 赤外吸収スペクトル法(IR試験法)が通常採用されるとともに, もう一つの方法として紫外可視吸収スペクトル法が採用されるケースが多い。さらに, 塩の場合には対塩に関する確認試験が求められる。

日局は, 赤外吸収スペクトル試験設定に付随して, 標準品が設定されない場合であっても, 参照スペクトルを必ず設定している。USPやEPは, 参照スペクトルを設定せずに標準品を設定している。日局のこの方針は, 標準品が設定されないことがあるため, 直接スペクトルの比較ができないケースはあるが, 入手の困難を伴うことがある標準品なしに簡便, 低コストで確認試験が可能となるメリットもある。

赤外吸収スペクトルは, 化学構造とともに結晶構造を反映することから, IR試験法による確認とは, 化学構造と結晶形を同定することが目的となる。結晶形は安定性や溶解性に影響を与えることから, 医薬品製造に当たっては管理すべき重要項目である。一方, 日局16改正では結晶形特許を有する医薬品の収載要望を受け, 各条を審議することとなった。特許対象となっている結晶形原薬を標準品あるいはそのIR参照スペクトルをIR試験法に採用すると, 実質的には他の結晶形を有する原薬は局方基準に適合しないこととなり, 市場から排除されることとなる。

原案審議委員会は, 物質特許が失効した後も結晶形特許が存在する医薬品原薬について, 収載の可否を検討した。その結果, 結晶多形は溶出性や安定性等に影響するものの, 一旦溶解してしまえ

ば、結晶多形による品質上の違いはなく、同一の生物活性が期待されるはずである。従って、原薬間で異なる結晶形であっても同等以上の製剤が製造できる場合は局方への取載は可能であると結論した。ただし、異なる水和物および溶媒和に起因する結晶多形（疑似結晶多形）は別品目として取り扱われることから、この検討の対象外である。

結晶形特許を有する原薬の IR 試験法に関しては、スペクトルに差を認めるときは適切な方法で再結晶し、IR 試験を行うこととして、結晶形を変換して測定することを可能とした。結晶多形が存在しても、結晶形特許を原案作成会社が保持していない場合には、この限りではない。製造会社は自社で定めた特定の結晶形の原薬を恒常的に製造する必要があり、そのために自社の原薬の結晶形の一貫性を保証可能な（自社の結晶形を社内標準物質に設定するなど）試験方法を設定する必要がある。

3)-2 純度試験（類縁物質）

原薬の規格で最も時間をかけて審議している試験である。原則として、ICH が作成したガイドライン Q3A「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」に準拠し、審議している。TLC を用いた試験が設定されているような承認の古い品目の場合、ICH 準拠規格にするよう照会が提出される場合がある。

典型的には、個別規格設定不純物、その他の不純物（0.1% 以下）、不純物総量が規格に設定される。ただし、ICHQ3A とは異なり、個々の不純物が 0.1% 以下で設定されている場合には、不純物総量の設定が免除されている。米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）と最も異なる点は、日局では個別規格設定不純物であっても、類縁物質の名称は特定されず、有効成分との相対保持比を用いて、試験方法が設定されている点である。通常不純物標準品は設定されず、HPLC 試験に際して規定されるシステム適合性のうちシステムの性能は、原薬の直近の存在する不純物との分離度でなく、理論段数とシンメトリー係数で規定されることが

通例である。なお、安全性の観点から特に必要な場合は、その類縁物質だけを別項目として、物質が特定され、規格が設定される。

残留溶媒の取り扱い

化学合成医薬品である原薬は製造工程で有機溶媒を使用し、最終原薬に持ち込まれ残存するケースが多く、特に残存する有機溶媒の種類は最終精製工程で使用する溶媒より決定される。残留溶媒は患者にとって利益はないので、ICHQ3C で、その残留溶媒のヒト健康へのリスクに応じて許容量が厳しく規制されている。日本薬局方は日局15第2追補から、有機溶媒を製造工程で使用している原薬に関しては、残留溶媒を規制することとし、その際に一律に残留する溶媒の種類と量を規定するのではなく、「別に規定する」とし、医薬品ごとの個別承認で規制することとした。第16改正では計73品目に残留溶媒が「別に規定する」として設定された。

3)-3 定 量

定量は、原案作成会社の製造の実測値（製造のバラつきも含む）および安定性を評価して決定される。標準品を設定したうえで、HPLC 法による定量あるいは滴定法で定量されることが多い。HPLC 法による定量は、特異性に富むものの、精度が滴定法より劣る。原薬の定量規格は、精度を考慮して HPLC 法の場合には 98.0-102.0%、滴定法では 99.0-101.0% のレンジで設定されることが多い。一方、製剤の場合は原薬に比べて製造工程でのバラつきが大きいことから、多くのケースで 95.0-105.0% かそれ以上の許容幅で設定される。

II EP および USP の取り組み

EP の製法依存的問題に対する取り組み並びに USP の各条に関する興味深い提案に関して紹介する。なお、津田・田邊らが 2013 年に欧米局方の取り組みを解説しており、参照いただきたい³⁾。

EP では、原薬中の不純物管理は ICHQ3A に準拠して実施され、不純物が構造式及び化学名とともに取載されている。EU 地域において、一定限

度以上の新たな不純物新しい後発品原薬が承認された場合、あるいは製法変更により一定限度以上の新たな不純物が生成した場合、当該原薬の各条に反映される新たな不純物を追加する制度を整え、製法依存的な不純物の存在に対応している (EP 8.0 Chapter 5.10 Control of impurities in substances for pharmaceutical use; New impurities above the specified limit の項参照)。

USP は、分析担当者が試験操作手順を選択する柔軟性を許容しうる performance-based monographs という概念を提案している⁴⁾。例えば HPLC による定量試験では、従来の標準品の代わりに、CRM (certified reference material) を供給するとともに、許容基準は設定するが試験方法に関しては、試験の性能 (真度, 精度, 特異性, 直線性等) を規定するのみに留め、試験従事者の裁量の余地を大幅に拡大する提案であり、今後の動向に興味を持たれる。

Ⅲ 課 題

Ⅲ-1 局方各条と薬事法

各条記載内容と薬事法との関係を理解しておくことは重要である。

薬事法第56条は、「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」としており、局方収載された医薬品は基準に合わない場合、製造・販売が禁じられている。従って、新たに局方に規格が収載された医薬品は、すでに承認を得て流通している医薬品であっても、一定の経過措置の後、製造販売が禁止される。局方の告示と同時に発出される課長通知で「局長通知第●の● (別紙●) に示す新規収載品目については、平成●●年●月●●日までは、なお従前の例によることができるものとされているが、同日以降は、日本薬局方に収められていない医薬品として、製造販売又は販売することは認められないので、遅

滞なく次の手続きを行わせること。」として、局方記載の基準に適合させることを求めている。

Ⅲ-2 各条における試験方法の記載

局方各条における試験方法の記載のレベル (詳細の程度) は各条担当の委員として常に悩むところである。各条の記載に基づいて試験を担当するものにとって、もう少し丁寧な記載がほしいと思われるケースも多々あると思う。例えば、前処理方法の詳細、攪拌時間など、記述があったほうが、実施者にとって試験が容易と思われるかもしれない。

現在の記載を採用している理由は、局方各条は先発会社の規格基準を基に作成されていることによる。従って、その試験方法は先発会社の製造方法及び処方に最も適した方法として開発される。後発薬は先発医薬品と品質的に同一・同等であることが必要であり、先発医薬品の規格基準を満たすように設計される。しかしながら、製造方法や処方、各会社の所有する技術や特許等によって当然異なり、必ずしも先発医薬品にとって最適であった試験方法がそれ以外の医薬品にとって最適とは限らない。

このことから、局方試験法の操作方法の記述は、各社における調整の余地を残すため、各工場の試験室に備えられている試験手順書のような詳細な記述でなく、操作手順や必須なパラメータを中心に記載される。

通則13条には、「日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。」との規定があり、日局の記載と異なる試験方法、試験手順であっても、実施を可能としている。従って、各条試験法を修正することも可能であるが、現実的には局方の手順を修正することは好まれない。

先発医薬品と異なる添加物の影響を受けて、そのまま局方試験法を適用すると、結果が異なる場

合もあり得る。例えば製剤の有効成分の確認や定量に汎用される UV 試験は、有効成分によっては pH や供雑物の影響を受けやすい場合があり、添加物の違いにより異なった結果を与えることがあり得る。この様に処方や製造方法の違いの影響を受けて、各条の試験方法が修正なしでは適用不可能な場合は、対策がより複雑となる。解決策の一つは、その試験方法を「別に規定するとして」、医薬品ごとの承認事項とすることである。溶出性のように規格基準値そのものが異なる医薬品が既に流通している場合などは、この方式が採用される。前述した残留溶媒に関しても日局15第2改正から、「別に規定する」とされた。他の方策は局方には先発医薬品の試験方法を記載し、加えて承認審査の過程で異なる試験法を承認する方法、あるいは修正が軽微な場合には、各企業の GMP の範囲で修正を認めるとする方策である。試験項目そのものを削除する方法は、規格基準を公開するという観点からは可能な限り避けるべきであろう。GMP 上の運用で解決することは、各都道府県の GMP 査察の見解が企業の見解と異なった時に、生産に支障が生じる懸念がある。

審査と局方とは相補的であり、局方でカバーしきれない個々医薬品の試験方法は、現時点では承認審査の過程で解決を図らざるを得ないものと考え（現在、製法依存的な問題に関して局方がどのように将来的に対応すべきか、検討されている）。なお、生物学的な試験法に関しては、通則14条では特別に「試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる」としている。また液体クロマトグラフィーの試験条件に関しては、一般試験法「液体クロマトグラフィー」で、「医薬品各条の試験条件のうち、カラムの内径及び長さ、充てん剤の粒径、…中略…、移動相の流量並びに反応時間及び化学反応槽温度は、システム適合性の規定に適合する範囲内で一部変更することができる。」として各試験者の裁量を認めている。

Ⅲ-3 品質保証と局方各条

上記「化学薬品原案審議委員会の審議」で局方各条審議と新薬審査の違いに関して若干述べた。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。」と規定し、この他にも、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（例えば、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）が、製品品質を確保するための要素として存在することを述べている。規格は製品品質を保証するための要素（重要ではあるが）の一つであるとの立場から、規格の各項目を選択する目的は、原薬及び製剤の特性を遍く示すことよりも、それらの品質が適切なことを確認するためであることをこのガイドラインは謳っている。したがって、新薬の承認審査では、最終製品の出荷試験のかわりに、上流における工程管理試験を規格と位置づけて、品質を保証することも可能である。

一方で、局方の場合は、複数の（場合によっては数十の）製造販売会社で製造販売され、管理方法も各社ごとに異なる可能性もある医薬品を対象とするため、現状の局方のフレームワークでは、「工程内試験」や「バリデートされた製造工程」による品質保証を各条に取り込むことはしばしば困難で、自ずと網羅的な品質規格の設定にならざるを得ない。

日局通則第12条は「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。」として、医薬品各条に設定した試験であっても、スキップ試験のように、ロット毎に実施する必要がないことを明らかにしている（「適合することを恒常的に保証」できているかという判断を含むため、運用は現実

的には容易ではない)。

21世紀に入った直後 ICH の品質専門家は、「科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質システム」の確立を目指すというビジョンを掲げ、一連のガイドライン(ICH Q8-11)を作成した。そこでは、製薬会社の品質システムの強化と新しい科学に基づく体系的な医薬品開発を促進し、品質リスクマネジメントを利用した重要品質特性(CQA)や重要工程への集中的研究開発による、総合的な品質管理戦略の必要性を明らかにした。この新たな品質管理戦略では、出発物質、原材料、中間製品の管理、工程内管理、最終製品の出荷試験を組み合わせて、総合的にCQAを保証すべきであることが強調されている。この新しい方法論(QbDアプローチ)で開発された医薬品では、最終製品の品質試験は、重要ではあるが品質管理の一要素と考えられており、品質管理に関して日局の現行の在り方からはみ出している部分が多い。表2に現在の局方への期待事項とICHの新しいビジョンに関してまとめた。

最終製品の試験以外の方法によって保証されているCQAに従来の日局の方法論を適用することはおそらく困難であるだけでなく適当でないであろう。日局の役割とQbD方法論のかい離から発生する問題を解決するためには、次の2点が必要である:1)後発医薬品承認審査プロセスとJPの役割に関する相補的な関係の重要性を認識し、関係を強化すること、2)リアルタイムリリース試験やプロセス解析工学のような新しい概念を取り込むためのフレームワークを構築すること。

数年後には、新しいガイドラインに沿って開発

された医薬品が局方収載される可能性があり、対応が急がれる。

製剤均一性試験

工程あるいは処方依存的な事項に関する化学薬品の審査部門と連携した取り組んだ事例を示す。含量均一性試験は、局方国際調和のプロセスで検討され、「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。」とされ、比較的高含量の製剤に対しては含量均一性でなく、質量偏差試験の設定が許容できるとした。一方、我が国では、原案作成要領で品質への懸念から「1錠、1カプセル等の1投与単位中の有効成分量が200mg以上であり、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で70%以上である場合には、質量偏差試験を設定することができる」として、高含量製剤のみに質量偏差試験の適用を認めてきた。製剤均一性は処方や製造工程の頑健性によって異なり、一律に25mg、25%ルールを適用すべきではなく、質量偏差試験の一律適用は製造プロセスの影響を受ける懸念が小さい200mg、75%以上の製造に限定すべきであると判断されてきたからである。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%以上のものに対しても、質量偏差試験を許容すべきであるとの要望を受けて、製造工程の適切性の判断は個別に審査過程で実施することとして、25mg、25%以上の製剤に関しては質量偏差試験、含量均一性試験のいずれかを選択することが可能とする方向で検討中である。ただし、含量均一性試験を

表2 局方と新たなICHの品質保証に関する方針

| 局方に従来要請されている事項 | ICHの新しい品質保証に関する方針 |
|------------------|-------------------------------------|
| 公的監視の手段 標準化 | 企業の品質システムの強化と自発的な品質保証 企業毎の品質管理戦略 |
| 普及した技術の使用 | 最新の科学技術の導入 |
| 最終製品の出荷試験による品質管理 | 研究開発と製造工程管理の重視 |

実施する場合の試験方法は従来と同様、局方に規定する。

おわりに

販売額の大きい医薬品では、再審査期間が終了すると、十を優に超える後発医薬品が申請され、承認を受けて市場化される。一旦これらの医薬品が局方に収載されると、先発・後発医薬品を問わず、各条の規定（試験方法ならびに規格値・許容基準）を満たすことが要求される。一方、医薬品各条は原則的には先発医薬品の規格および試験方法ならびに実測値をもとに作成される。後発医薬品は先発医薬品と同等であることを確認して承認されるが、工程依存性あるいは処方依存性な要素の影響を受け、先発医薬品の試験方法が適用できない場合がある頻度で存在する。原案作成に際して、パブリックコメントを求め、試験方法の実施可能性を確認し、必要があれば原案を修正する。

現在の各条の記載は長い歴史があり、汎用的な試験方法であるために、比較的低コストで多くの事業所で実施することができるという長所を有す

る。一方、新薬開発においては、体系的科学的医薬品開発（QbD 開発）が推進され、製造工程開発も含めた総合的品質管理戦略の確立が求められている。今後開発される新薬の規格設定は、従来よりも変化に富むものとなることが予想される。数年後にはこれらの新医薬品が局方収載の対象となるため、各条作成に際しては、審査との連携強化も含め、新医薬品の円滑な各条設定の体制整備を急ぐ必要がある。

文 献

- 1) 審査管理課, 東西合同説明会 (平成24年12月).
- 2) 新田晃子. 最近の原案審議の話題 - 第16改正第一追補収載に向けて. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*. 2012; 43: 1033-1040.
- 3) 津田重城, 田邊豊重. 最近の欧米薬局方の動向等について. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*. 2013; 44: 921-930.
- 4) Abernethy DR, Koch WF, Hauck WW and Cecila TL. Performance-based Monographs. *Pharmacopeial Forum*. 2009; 35: 765-771.

特集 (日本薬局方)

生物薬品の局方収載の現状と課題

Current Status and Issues of Biologicals in Japanese Pharmacopedia

川崎 ナナ

Nana KAWASAKI

Abstract

Because of recent changes in the therapeutic regimens for various diseases, the Japanese Pharmacopoeia (JP) monographs have begun to include more biotechnological drugs and synthetic peptides. Insulin glargine and leuprorelin acetate have been listed in the latest version as the ninth biotechnological drug substance and the sixth synthetic peptide drug, respectively. Meanwhile, state-of-the-art science and technology, including NMR, capillary electrophoresis, and *in vitro* assay, have been utilized for the quality control in the drug monographs. International harmonization is underway for some of the test methods, including electrophoresis and peptide mapping. Specifications in some of the existing monographs will be partially revised, such as purity tests for human menopausal gonadotropin and vasopressin. Glycan analysis and biological activity tests are being drafted by industry-government-academia research groups. The next challenges in JP Biologicals will be adapting a quality-by-design approach to the JP monographs, and providing quality control for the monoclonal antibodies that are not listed in the JP monographs.

抄 録

臨床現場での実績を反映して、JP 各条に収載されるバイオ医薬品や合成ペプチドの割合が増えている。第十六改正第二追補には9品目目の遺伝子組換え医薬品であるインスリングルルギンや、6品目目の合成ペプチドであるリュープロレリン酢酸塩などが収載される予定である。同時に、医薬品各条では、キャピラリー電気泳動、NMR、及び培養細胞を利用した試験法など、新しい技術が用いられるようになってきている。また、電気泳動法やペプチドマップ法の改正に向けた国際協力、下垂体性腺刺激ホルモンやバソプレシンの純度試験など既収載各条の部分改正、及び糖鎖試験法や生物活性試験法など産官学共同による各種試験方法の原案作成が進んでいる。今後の課題は、クオリティ・バイ・デザインで品質管理される医薬品への対応、及び、各条収載されていない抗体医薬品の品質管理方法をどのように示していくかであろう。

Key words: Japanese Pharmacopoeia, biologicals, biotechnological drug substance

1. はじめに

日局生物薬品には主に、生物起源由来医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）、及び合成ペプチド医薬品が含まれる。日局生物薬品の中心はこれまで、性腺刺激ホルモン類、酵素類及び多糖類などの生物起源由来医薬品であったが、第十六改正第二追補には9品目目の遺伝子組換え医薬品であるインスリングラルギンや、6品目目の合成ペプチドであるリュープロレリン酢酸塩などが収載され、臨床現場での実績を反映して、バイオ医薬品や合成ペプチドの割合が増えているといえる。同時に、新規収載医薬品の各条や標準品品質標準では、質量分析（MS）、キャピラリー電気泳動、NMR、及び培養細胞を利用した試験法など、既収載品目では利用されていなかった新しい技術が用いられるようになってきている。電気泳動法やペプチドマップ法の改正に向けた国際協力、ヘパリン類の品質・安全性確保及び国際的整合性に向けた各条の継続的な改正、並びに産官学共同による各種試験方法の原案作成も進んでいる。

このように、日局生物薬品の収載状況は、おおむね第十七改正日本薬局方作成の5本の柱である。(1)保健医療上重要な医薬品の全面的収載、(2)最新の学問・技術の積極的導入による質的向上、(3)国際化の推進、(4)必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用、及び(5)日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及、に添ったものとなっているといえよう。しかし一方で、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）により製造・管理された医薬品に対応した記載方針が明確にされていないこと、及び、医療上の重要性や国民の期待が高まっている抗体医薬品の各条収載の目途が立っていないことなど、大きな課題も残されている。本稿では、医薬品各条における生物薬品の収載状況、最新の学問・技術の導入状況、国際調和、及び部分改正状況について、また、QbDで製造・管理された医薬品、

及び抗体医薬品各条未収載に対する取り組みについて解説する。

2. 収載状況

第十四改正でインスリンヒトが収載されて以来、遺伝子組換え医薬品原薬として、第十六改正第一追補までに、セルモロイキン及びテセロイキン（インターロイキン-2）、エポエチンアルファ及びエポエチンベータ（エリスロポエチン）、フィルグラスチム、ナルトグラスチム、及びレノグラスチム（顆粒球コロニー刺激因子類）が収載された（表1）。第十六改正第二追補にインスリングラルギン（インスリンアナログ）が、また、第十七改正以降に、インスリンアスパルト、ソマトロピン、ペグインターフェロンアルファ-2b、及び細胞培養医薬品であるインターフェロンアルファ（NAMALWA）が収載される予定であり、現在、原案審議が続いている。さらに、平成25年12月総合委員会において、エタネルセプト、フォリトロピンベータ、グルカゴンが新規収載候補としてあげられたところである。いずれも1990年代から2000年代前半に承認された品目であり、ソマトロピン、エポエチンアルファ、フィルグラスチム、及びインスリングラルギンのようにバイオ後続品開発の先行品となっている医薬品も含まれている。合成ペプチドでは、エルカトニン、オキシトシン、バソプレシン、カルシトニンサケ、ゴナドレリン酢酸塩に続き、第二追補でリュープロレリン酢酸塩が収載予定である。

3. 最新の学問・技術の導入

生物薬品原薬の品質管理において、HPLC、キャピラリー電気泳動、MS、NMR、SDS-PAGE、等電点電気泳動、アミノ酸分析、ペプチドマップ法、糖鎖試験、生物活性試験、及びタンパク質定量試験など、様々な分析法や試験方法が用いられるようになってきた。HPLC、MS、NMR、アミノ酸分析は一般試験法として、また、キャピラリー電気泳動、SDS-PAGE、等電点電気泳動、ペプチド

表1 バイオ医薬品及び合成ペプチド収載状況

| | バイオ医薬品 | 合成ペプチド |
|---------|--|--|
| 第十六改正以前 | インスリン ヒト, セルモロイキン, テセロイキン | エルカトニン, オキシトシン, パソプレシン, カルシトニン サケ, ゴナドレリン酢酸塩 |
| 第一追補 | エポエチン アルファ, エポエチン ベータ, フィルグラスチム, ナルトグラスチム, レノグラスチム | |
| 第二追補 | インスリン グラルギン | リュープロレリン酢酸塩 |
| 第十七改正以降 | インスリン アスパルト, インターフェロン アルファ (NAMALWA), ベグインターフェロン アルファ-2b, ソマトロピン | |
| 新規候補品 | インターフェロン ベータ, フォリトロピン ベータ, エタネルセプト, グルカゴン | 合成グルカゴン |

(遺伝子組換え) を省略

表2 生物薬品に特徴的な試験方法

| | 一般試験法 | 参考情報 |
|--------------|------------------|--|
| 第十六改正第二追補以前 | アミノ酸分析法 | アミノ酸分析法, SDS-PAGE キャピラリー電気泳動, タンパク質量, 等電点電気泳動, ウイルス安全性確保の基本要件, 動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件, マイコプラズマ否定試験, 質量分析, ペプチドマップ法 |
| 第十七改正以降 (予定) | 糖鎖試験法 生物活性試験法 | 糖鎖試験法 (単糖, オリゴ糖) 表面プラズモン共鳴, ELISA |

マップ法, タンパク質量法, マイコプラズマ否定試験, 並びに, 一般試験法を補完するアミノ酸分析及び質量分析法は参考情報として収載されている (表2)。なお, マイコプラズマ否定試験や後述するペプチドマップ法については改定作業が行われているところである。さらに現在, 新規収載に向けて, 糖鎖試験法と生物活性試験法の原案作成が進んでいる。

3.1 糖鎖試験法

エリスロポエチン類, リソソーム酵素, 抗体, 性腺刺激ホルモンはいずれも糖タンパク質であり, 糖鎖部分は, 活性や体内動態に影響していることが知られている。糖タンパク質医薬品各条では糖鎖試験法が設定されることが多いが, 日局では糖鎖試験法が収載されていない。そこで, 国立医薬品食品衛生研究所 (国立衛研) と生物薬品関連企

業は, ヒューマンサイエンス総合事業等の官民共同研究を通じて, 糖鎖試験法の作成とその妥当性評価を実施した。糖鎖試験法を構成する単糖, 中性オリゴ糖, 酸性オリゴ糖, 糖ペプチド, 及びグリコフォーム分析それぞれの分析法バリデーション結果に基づき作成された糖鎖試験法原案は, 日局原案審議委員会生物薬品委員会事務局に提出されたところであり, 日局収載に向けた審議が開始される。

3.2 生物活性試験

生物活性試験は, 構造が複雑なバイオ医薬品の構造特性の恒常性を包括的に担保する手法として, 多くの原薬で設定されている。第十三改正以前から酵素製剤では酵素活性試験が用いられてきたところであるが, 遺伝子組換えホルモン類やサイトカイン類の収載に伴い, 結合活性や細胞応答

性等を指標とした新しい原理に基づく生物活性試験が導入されるようになってきた。そこで、糖鎖試験と同様に、国立衛研と生物薬品関連企業は共同で、生物活性試験の標準化を行っている。本試験法には表面プラズモン共鳴法、ELISA、細胞応答性試験などが含まれる予定で、表面プラズモン共鳴法はまもなくパブリックコメント収集公開される予定である。ELISA法も分析法バリデーションを終えたところであり、近日中にELISA法原案が生物薬品委員会事務局に提出される予定である。

4. 国際調和

参考情報のうち生物薬品に特徴的な試験、すなわち SDS-PAGE、等電点電気泳動、キャピラリー電気泳動、タンパク質定量法、及びペプチドマップ法は、三局が共同して策定した試験法である。これらは技術の進歩が著しい分析法であり、日局は米国薬局方及び欧州薬局方と共同で既記載試験法の部分改正に取り組んでいる。キャピラリー電気泳動法、及び SDS-PAGE 等についてはすでに改正作業を終え、現在は、ペプチドマップ法の見直しが進んでいるところである。

5. 部分改正状況

生物起源由来医薬品として、消化酵素及び消炎酵素などの酵素類、多糖類、並びに性腺刺激ホルモン類が記載されている。しかし、有害事象発生を食い止められなかった例、実際の製法と試験に不整合が生じている例、及び有効成分を見直すべき例が出始めており、部分改正に向けた対応が行われているところである。

5.1 ヘパリン

2007年、主に米国において、異物混入ヘパリンによる死亡例を含む重篤な有害反応が頻発した。直接的原因は、ヘパリンと同様な抗凝固作用をもつ非天然型多糖類過硫酸化コンドロイチン硫酸(OSCS)が混入されていたことであったが、局

方に理化学的試験が採用されていなかったことにより、非天然型異物の混入を防げなかったことも一因と考えられ、日米欧薬局方は協力しながら各条改正を進めてきた。日局でも、2008年一部改正による純度試験 OSCS、第十五改正第二追補による基原の改定、及び2010年一部改正による確認試験の設定、純度試験 OSCS の高感度化、純度試験類縁物質及びガラクトサミンの設定、第十六改正第一追補での純度試験タンパク質及び核酸の追加が行われた(表3)。さらに、第二追補で、発熱性物質試験からエンドトキシン試験への変更、定量試験の抗 IIa 活性試験への変更及び抗 Xa 活性試験の見直しが予定されている。いずれも、厚生労働省、PMDA、国立衛研及びヘパリン関連企業が協力して対応してきたところであり、第十七改正以降でナトリウム定量を追加することにより、当初の目的が達成されることになる。

しかし、当時、過度に高度な技術として採用されなかった NMR による確認試験が、欧米薬局方では採用されていること、及び、参考情報に核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試験への応用が記載され、生物学的製剤基準でも多糖類の試験法として採用されている現状を踏まえると、再検討する必要があるかもしれない。また、米国で設定されている分子量分布試験について、日局ではその必要性の議論も開始されていないことなど、まだいくつかの課題は残されていると思われる。

5.2 バソプレシン

バソプレシンとオキシトシンは9個のアミノ酸残基からなる下垂体後葉ホルモンであり、現在では合成により供給されている。オキシトシンは基原、及び試験法ともに、実際の製造方法に即した内容に変更され、試験方法も in vivo アッセイから HPLC を用いた理化学的試験に改定されている。これに対して、バソプレシンは、原薬が未記載のまま注射剤が記載されていることもあって部分改正が遅れ、基原に合成または動物由来である

表3 ヘパリンナトリウム部分改正

| 改正 | 内容 |
|-------------|--------------------------------------|
| 一部改正 2008.7 | 純度試験 OSCS の設定 |
| 第十五改正第二追補 | 本品記載の改正 |
| 一部改正 2010.1 | 確認試験, 純度試験-ガラクトサミン, 純度試験-類縁物質 |
| 第十六改正 | |
| 第十六第一追補 | 純度試験-タンパク質, 純度試験-核酸, 基原の改正 |
| 第十六改正第二追補 | 定量-抗IIa活性, 示性値-抗IIa活性/抗Xa活性, エンドトキシン |
| 第十七改正以降 | 定量-ナトリウム塩 |

この記載が残り、後者に対応した純度試験オキシトシンが設定されたままになっている。また、純度試験オキシトシンと、定量法では、試験動物を用いることとされている。第十七改正において、基原の変更と純度試験の見直しが予定されているところであるが、定量試験についても、頑健性、再現性、動物愛護の精神から、理化学的試験への変更を検討しているところである。

5.3 下垂体性性腺刺激ホルモン

下垂体性性腺刺激ホルモンは主に不妊治療に用いられる医薬品であり、有効成分は卵胞刺激ホルモン (FSH) 及び黄体形成ホルモン (LH) である。第十六改正では、定量試験として設定されているのは FSH のみであり、LH は純度試験において、LH/FSH が 1 以下であることを確認することとされている。また、FSH 及び LH ともに実験動物による定量試験が採用されているため、頑健性、再現性、動物愛護の精神、また、試験を実施できる機関と試験者の確保が難しいことなどの課題を抱えている。FSH 及び LH は糖タンパク質であることから、理化学的試験法への変更は容易ではないかもしれないが、ELISA などへの変更と、さらには有効成分として LH の含量規格の設定について議論を進めているところである。

6. QbD で製造・管理された医薬品の収載への対応

QbD の考え方は、バイオ医薬品開発初期の頃からすでに取り入れられていた。例えば、アミノ

酸配列やウイルス等の安全性の一部は細胞バンクで、また、抗生物質等多くの工程由来不純物は、工程パラメータや工程内管理試験により管理されてきた。しかし、日局各条では、規格及び試験方法によって管理される重要品質特性 (CQA) と、その規準しか開示されていない。ICH Q11 の調和により、多くの医薬品において管理方法の比重が規格及び試験方法から、原材料、工程パラメータ、工程内管理試験、重要中間体等での管理に移ることが予測される中、各条には記載されない CQA の管理方法を開示する必要性が議論されるようになってきた。そこで、製法で管理される諸問題を議論するために発足した製法問題検討小委員会において、日局生物薬品の製法で管理される CQA に関しては、生物薬品総則や、各条に製造要件の項を設けることにより対応することが提案された。それを受けて生物薬品委員会では、生物薬品総則と製造要件の記載内容について、議論を開始したところである。

7. 抗体医薬品収載に向けた対応

リツキシマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブは承認されて10年以上が経過した抗体医薬品であり、国内外で高い販売実績と治療実績をあげている。しかし、これらは今後の収載予定品目リストに加わっておらず、保健医療上重要な医薬品の全面的収載を掲げる日局の方針に、どのように応えていくかが課題となっている。

バイオ医薬品は、構造が複雑で不均一であること、また、工程に依存した不純物等が残存し、そ

の許容基準を一律に定めることが困難であることから、異なる製造業者が同一製品を製造・検証することは困難とされている。既承認薬と同等/同質の品質、安全性、有効性を有するものとして異なる製造販売業者により開発される医薬品は、バイオ後続品として扱われる。したがって、ジェネリック医薬品や一般薬が開発される可能性のある化学薬品とは異なり、一部の品目を除く多くのバイオ医薬品の各条収載には、複数の製品の規格の統一という目的はない。各条収載には、国民に品質に関する情報を開示すること、また、規範書として、追従する医薬品の基準・手本となることにより、医薬品全体の品質を向上させるという期待が込められている。抗体医薬品は共通性の高い骨格を持ち、プラットフォーム技術とよばれる類似した製造技術や管理方法を用いた製造・管理が行われる。したがって、個別の品質規格を開示できなくても、抗体医薬品開発と製造において共通して求められる品質要件を、例えば、抗体医薬品各条記載例として示していくことは、抗体医薬品に対する信頼性の確保、及び、新規な抗体医薬品開発と製造の支援、及び品質確保につながるものと考えられる。生物薬品委員会では、抗体医薬品開発支援、品質の向上に資するべく、抗体医薬品の品質要件を明確にするための方策を検討しているところである。

8. さいごに

第十七改正日本薬局方改正の5つの柱に対する取り組みを中心に、日局生物薬品の収載状況と課題を概説してきた。革新的医薬品や次世代バイオ医薬品など開発型研究が推進される中、局方には、既承認薬の品質確保だけでなく、新規医薬品に対して品質管理戦略構築の一般的考え方、標準的管理手法、及び管理基準の目標を提示することの役割も期待されている。日局の新たな役割を見据えて、取り組むべき新たな課題を整理していく必要があるだろう。

謝 辞

本稿は厚生労働科学研究費補助金、及び日局試験法に関する研究（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス財団）の成果の一部をまとめたものです。また、本稿作成にあたり、生物薬品委員会座長山口照英博士（PMDA/国立衛研）、事務局酒井喜代志博士（PMDA 規格基準部）及び高山一成博士（PMDA 規格基準部）、並びに委員の先生方にご協力いただきました。特に、糖鎖試験方法の策定、ペプチドマップ法の調和、パソプレシン及び下垂体性性腺刺激ホルモン部分改正について原園景博士（国立衛研）、ヘパリンナトリウム各条、生物活性試験の策定及び生物薬品総則について石井明子博士（国立衛研）にご協力いただきました。先生方に心よりお礼申し上げます。

医薬ジャーナル

5 月号 Vol. 50 No. 5 2014
Medicine and Drug Journal

■特集1・バイオシミラーの今後のあるべき姿 ～ジェネリック医薬品も視野に～

1. 総論：バイオシミラー医薬品の今後について 山口照英
2. 医療経済からの考察 池田俊也
3. アカデミアの立場から 三宅真二・黒川達夫
4. 医師の立場から 武藤正樹
5. 薬剤師の立場から 早狩 誠
6. 企業の立場から
 - 1) 外資系ジェネリックメーカー 小林純一
 - 2) 国内ジェネリックメーカー 草塩英治
7. ジェネリック製薬協会の立場から 伏見 環
8. バイオ後続品の品質評価の現状と課題 川崎ナナ
9. バイオ医薬品の生産システムの課題 今野由信

■特集2・バイオシミラー・フィルグラスチム

1. 総論 ～3 製剤目のバイオシミラーの臨床応用にあたって～ 佐伯俊昭
2. 日本におけるバイオシミラー・フィルグラスチムの現状と課題
..... 早川堯夫
3. バイオシミラー・フィルグラスチムの品質・安全性・有効性について
..... 荒戸照世
4. 医療経済から見たバイオシミラー・フィルグラスチム 亀井美和子
5. バイオシミラー・フィルグラスチムの臨床試験 島田浩子ほか
6. バイオシミラー・フィルグラスチムに対する期待と不安
 - 1) 薬剤師の観点から 早狩 誠
 - 2) 臨床医の観点から 田村和夫

医薬ジャーナル論壇 ▶ 薬学教育モデル・コアカリ改訂の目指すもの

メディカルトレンド 学会・ニュース・トピックス

▶ 薬学会「薬を創り、薬を育み、命を衛る」

▶ 2次医療圏データベース最新版を開発——ウェルネス——ほか

編集長VISITING(366)・「科学と社会を調和」させるRS研究 医薬品適正使用で薬剤師にも有益」
..... 黒川 達夫氏

◆連載◆

薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識(41)(高砂浩史・田中雄一郎)／薬剤師による処方設計(24)(高橋 信ほか)／患者のQOL向上と薬剤師の関わり：PART II. 服薬指導と病棟活動(85)(山田摩耶ほか)／副作用・薬物相互作用トレンドチェック(26)(佐藤宏樹・澤田康文)

Ⓜ 医薬ジャーナル社

8. バイオ後続品の品質評価の現状と課題

川崎 ナナ*

バイオ医薬品の品質上の特徴は、「アミノ酸配列は常に一定であるが、高次構造、糖鎖等翻訳後修飾、分子変化体および不純物のプロファイル等には、製造方法に依存した振れ幅がある」ことである。バイオ後続品においては、先行品と、一次構造は同一であるが、高次構造、糖鎖等の振れ幅や工程由来不純物プロファイルは異なっている。また、先行品との間で品質特性の振れ幅等に多少の差異があつたとしても、非臨床・臨床試験により、その差異は有効性・安全性に影響がないことが可能な範囲で検証されている。バイオ後続品の普及にあたっては、バイオ後続品を単なる「先行品と構造が類似しているタンパク質製剤」としてではなく、「差異があつたとしても、有効性・安全性に影響がないことが検証されたタンパク質製剤」として、医療関係者や患者に正しく説明していくことが重要であろう。

1. はじめに

バイオ後続品¹⁾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(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」である²⁾。品質面のみを見ると、一次構造は先行品と同じであるが、高次構造、糖鎖およびその他の翻訳後修飾の分布・範囲、および工程由来不純物プロファイル等は、先行品と同一ではない。しかし、それら品質特性の差異は、非臨床・臨床試験によって、有効性・安全性には影響がないことが可能な範囲で検証されている。見方を変えると、ある品質特性が、有効性・安全性に影響しない分布・範囲内にあることが保証されていればよいことになる。しかし、どの品質特性がどの程度類似していれば有効性・安全性に影響がないかは、その製

品によって異なっており、それがバイオ後続品開発における課題となっている。

本稿では、バイオ医薬品とバイオ後続品の品質上の特徴を整理しながら、品質上求められる類似性について考察していきたい。

2. バイオ医薬品と品質評価

まず、バイオ医薬品の品質上の特徴を整理してみたい。バイオ医薬品は、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主にタンパク質性医薬品のことである。通常、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。現在までに承認されたバイオ医薬品は100品目近くあり、内訳はホルモン類、酵素類、サイトカイン、血液凝固因子、抗体などである³⁾。アミノ酸配列は遺伝子によって決定されるが、高次構造、糖鎖およびその

*国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部・部長(かわさき・なな)

—■特集1・バイオシミラーの今後のあるべき姿～ジェネリック医薬品も視野に～—

他の翻訳後修飾、製造過程や保存過程で生じる分子変化体、および工程由来不純物プロファイル等には振れ幅があり、その幅は原材料、ならびに培養、精製、製剤、および保存方法によって変動する。これらの幅が有効性や安全性に影響を与える可能性があるとき、有効性や安全性が一定の範囲におさまるように、管理値（規格・基準）があらかじめ設定される。

3. バイオ後続品と品質評価の現状

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される。従って、アミノ酸配列は同一であるが、高次構造、糖鎖などの翻訳後修飾、分子変化体、不純物等の振れ幅は、先行品と異なる可能性がある。品質試験により、有効性や安全性に影響するすべての品質特性が、先行品と同じ幅の中で管理されていることを証明できれば、非臨床試験や臨床試験は必要なくなる。しかし現実には、先行品の製法、品質管理方法および管理値は公開されていないこと、また、現在の分析技術で比較することが困難な特性もあることから、非臨床試験や臨床試験により、先行品との同等性/同質性⁴⁾*^{註2}が担保される幅が検証される。なお、工程に由来する不純物プロファイルは製法に依存するので、その安全性評価と管理方法の設定は独自に行うことが求められる。また、バイオ後続品開発においては臨床試験実施例が限られているので、免疫原性等に対する

評価には課題が残されている。そのため、追跡調査が必要とされ、同一治療内での代替や混用は避けることとされている。

4. バイオ後続品の品質評価の課題

バイオ医薬品には、分子量約数千のペプチドから、約150,000の4本鎖糖タンパク質まで、あるいは、単純タンパク質からポリエチレングリコールや化学合成物質を共有結合させた不均一性の高いタンパク質まで、さまざまなものが含まれる⁵⁾。従って、同等性/同質性を担保するために比較すべき品質特性と、その許容される振れ幅は、品目ごとに異なっている。しかし、日本薬局方収載品を除き、その品質管理戦略や管理値は公開されていないので、独自に比較すべき特性を考察し、管理値を決めなければならない。

1) 単純タンパク質

ソマトロピン(成長ホルモン)やフィルグラスチム(顆粒球コロニー刺激因子)は単量体単純タンパク質である。糖鎖などの不均一性要因となる翻訳後修飾がなく、先行品と比較すべき特性は、二次、三次構造や、目的物質の分子変化体のプロファイルなど、後述する複雑なタンパク質に比べると限定的になると思われる。製造方法が先行品と異なるため、工程由来不純物のプロファイルを独自に評価する必要がある点は、単純タンパク質でも同様である。特に、残存する宿主細胞由来タンパク質(HCP)の評価は重要である。HCPはヒトにとっては異種タンパク質の混合物であり、免疫反応を引き起こす可能性がある。

HCP：宿主細胞由来タンパク質

*^{註1}：日本、米国、欧州、カナダおよびWHO(世界保健機関)において、「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¹⁾。本稿では、国内製品を対象とする場合はバイオ後続品の呼称を用いる。

*^{註2}：同等性/同質性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⁴⁾。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、同等性/同質性の有無が判定される¹⁾。

2) 多量体タンパク質

インスリンヒトは、2本のポリペプチドからなる分子量約5,500のタンパク質であり、遺伝子組換え医薬品第一号として、1985年に承認されている。糖尿病治療において不可欠な医薬品であり、多くの患者に利用されている。一見、製造が『容易』そうで『需要が高い』医薬品であるが、そのバイオ後続品がまだ上市されていないのはなぜだろうか。

インスリンヒトは製剤中では6量体を形成しており、皮下投与後、2量体に解離し、さらに単量体に解離して、毛細血管に移行し、効力を発揮する。プロタミンを添加物として加えたり、遺伝子工学的にアミノ酸残基の一部を置換したりすることによって6量体安定性を変化させ、血中への移行時間を調節することにより、作用発現時間を延長・短縮させたさまざまなインスリン関連製剤が開発されている⁵⁾。このことは、6量体の安定性は有効性・安全性に影響する重要な品質特性であり、振幅が先行品と同一でなければ、バイオ後続品の要件を満たせないことを示している。

多量体の安定性は、添加物などの製剤処方の影響を大きく受けることが知られている。製剤設計と、その多量体安定性への影響をどのように評価するかが、多量体バイオ後続品開発における課題である。

3) 糖タンパク質

既承認バイオ医薬品の多くは糖タンパク質である³⁾⁵⁾。タンパク質に結合している糖鎖は不均一で、安定性、溶解性、体内動態、薬理作用および免疫原性に影響する可能性があることが知られている。そのため、アミノ酸配列が同じでも、糖鎖が異なる場合は、異なる名称を付与して、異なる品目として区別されている。一般名にアルファやベータなどを含む医薬品は糖タンパク質であり、アルファやベータは糖鎖が異なることを表している^{*脚注3}。代表的な例にエリスロポエチン製剤がある。日本では、異なる製造業者により異なる製造方法で製造されたエポエチンアルファ、ベータおよびカップ〔エポエチンアルファ後続1〕が承認

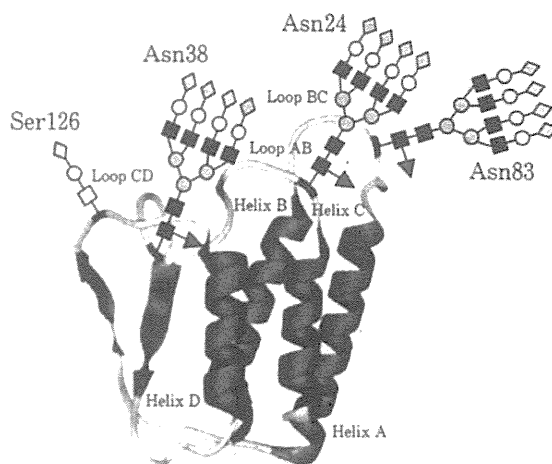


図1 エポエチンの構造

165個のアミノ酸残基

($C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$; MW: 18,235.7)

Asn24, 38, 83: N結合糖鎖

Ser126: O結合糖鎖

(Boissel JP, et al: JBC 268(21):15983, 1993より改変)

(本誌 p.10 カラーグラフィック頁参照)

されている。

同一製造業者が、同一宿主・ベクターを用いても、培養スケールや培地成分などの製造条件を変更することにより、一部の品質特性、特に糖鎖の不均一性などには変化が生じる可能性がある。そのような場合、非臨床・臨床試験を追加し、有効性・安全性に影響がないこと(同等性/同質性)を検証することが求められる。米国では、スケール拡大により糖鎖構造が変化したため、臨床試験を追加し、異なる製品名で申請することを求められた例もある⁶⁾。

異なる製造業者が、異なる宿主・ベクター系を用いて異なる条件で製造した場合、同一業者による製法変更以上に、糖鎖等の構造や分布に差が生じる可能性がある。しかし、糖鎖構造は複雑で多様性があるので、先行品と後続品の間で理化学的に比較し、「似ている」、「似ていない」を判定するのは容易ではない。品質・有効性・安全性に影響を及ぼす糖鎖の特徴を特定し、その特徴が似ていれば、臨床試験により、先行品と有効性・安全性

*脚注3: 例外としてインターフェロン類がある。インターフェロン類の一般名に含まれるアルファ、ベータ、ガンマは、糖鎖の違いではなく、生化学名で使用されている α 、 β 、 γ を意味している。

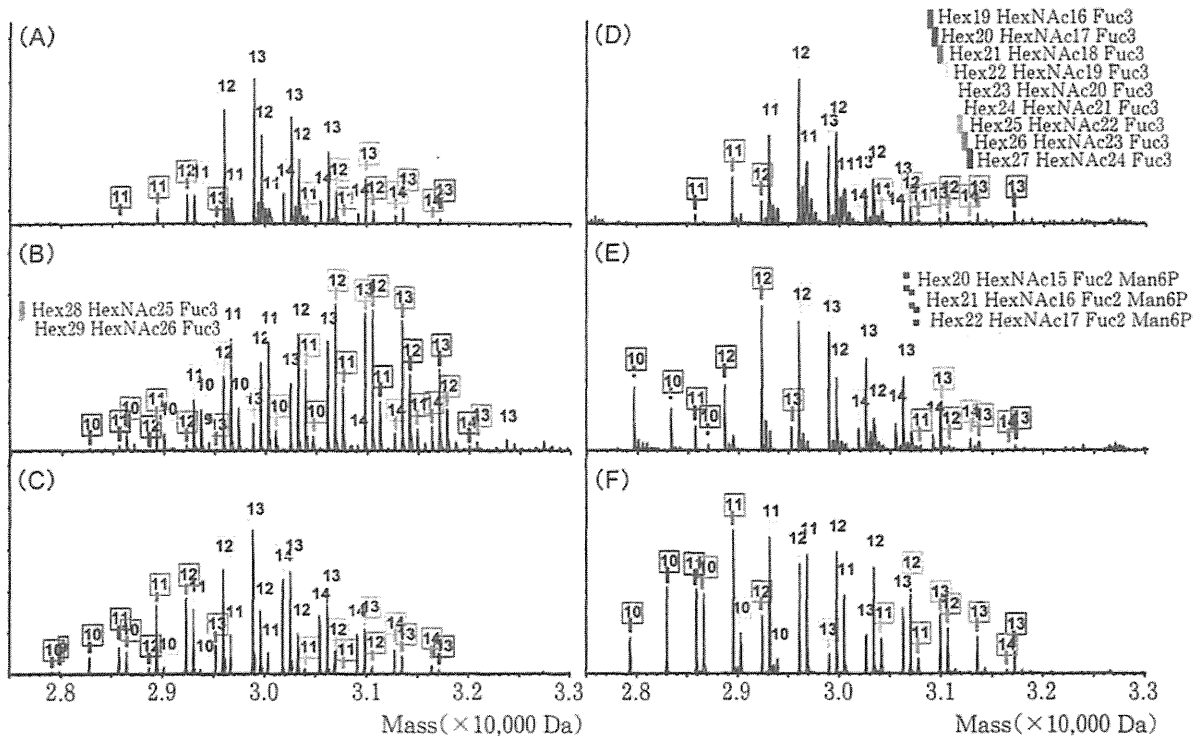


図2 ESI-MSによる6種のエポエチン製剤のグリコフォーム分布の比較

エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンカプパ〔エポエチンアルファ後続1〕 欧州 *epoetin alfa*, *epoetin alfa* biosimilar (1), *epoetin alfa* biosimilar (2) (順不同)。

□内の数字はシアル酸結合数を表す。

ESI MS：エレクトロスプレーイオン化質量分析法

(文献7より)

(本誌 p.10 カラーグラフィック頁参照)

において影響がないことを確認する。逆に、影響がないことが確認されたロットから、有効性・安全性を担保する糖鎖の分布や範囲が決定されることになるのだろう。

エポエチンカプパ〔エポエチンアルファ後続1〕は、バイオ後続品として上市されているエリスロポエチンである。一般名からも分かるように、このエポエチンは、他のエポエチンとは異なる糖鎖分布を持っている。しかし、品質・有効性・安全性に影響を及ぼす糖鎖の特徴が類似していること、また、非臨床・臨床試験により、先行品エポエチンアルファと同等/同質であることが確かめられたことにより、エポエチンアルファの後続品として承認されたものと考えられる。

エポエチンには3つのN結合糖鎖と1つのO

結合糖鎖が結合しており、最大で合計14個のシアル酸が結合可能である。(図1)。シアル酸結合数が高いほど血中半減期が長く、見かけ上の活性は高くなることが知られている。では、実際、エポエチン間で糖鎖にどの程度の差があるのだろうか。図2は、日本で販売されているエポエチンアルファ、ベータ、カプパ〔エポエチンアルファ後続1〕、並びに欧州で販売されている *epoetin alfa* およびそのバイオシミラー2製品をエレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI MS) により比較したものである⁷⁾。糖鎖の違いによって生じた分子種(グリコフォーム)の分布の違いを表している。いずれも糖鎖のパターンに特徴があるが、少なくともシアル酸結合数は同様な範囲内にあることが分かる。

ESI MS：エレクトロスプレーイオン化質量分析法

*脚注4：EMA(欧州医薬品庁)はインフリキシマブのバイオシミラーを承認している。日本でも製造販売承認申請中である。

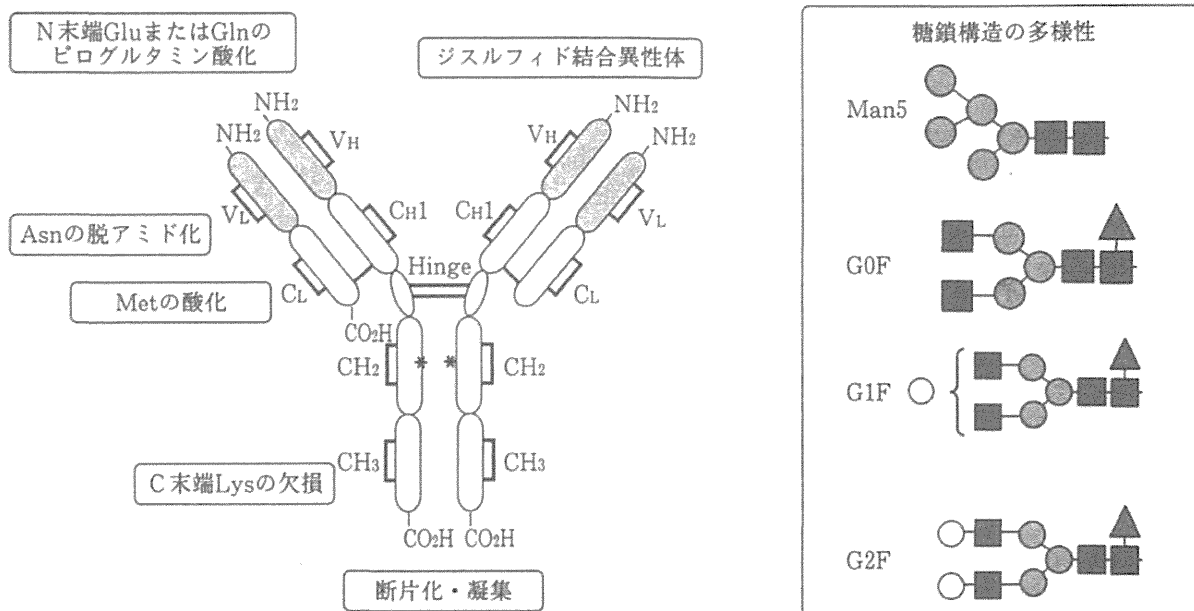


図3 Ig (免疫グロブリン) G1 の分子変化体と多様性

抗体医薬品は、4本鎖からなる分子量約15万の大きなタンパク質である。糖鎖付加に加えて、メチオニン残基の酸化、アスパラギン残基の脱アミド化、糖化、ジスルフィド結合の異性化など分子変化によって生じる不均一性が高いと言われている。

●：マンノース，○：ガラクトース，■：N-アセチルグルコサミン，▲：フコース残基

Glu：グルタミン酸，Gln：グルタミン，Asn：アスパラギン，Met：メチオニン，Lys：リシン残基

(筆者作成)

4) 抗体医薬品

最近の世界売上ランキングからも分かるように、抗体医薬品は世界の医薬品産業の活性化に寄与していると言える。臨床の場でも、関節リウマチやある種の抗悪性腫瘍治療においては不可欠な医薬品となっている。2014年以降、相次いで特許期間が終了することから、国内外の多くの製薬企業が、抗体医薬品後続品開発に関心をもっていると言われている^{*)}。抗体医薬品は高価であり、患者の経済的負担や国の医療費への影響が課題となっており、低価格で販売されるバイオ後続品の普及に期待が広がっている。

抗体医薬品は、4本鎖からなる分子量約15万の大きなタンパク質である。糖鎖付加に加えて、メチオニン残基の酸化、アスパラギン残基の脱アミド化、糖化、ジスルフィド結合の異性化など分子変化によって生じる不均一性が高いと言われている。(図3)。分子量15万の糖タンパク質の分子プロフィールを、先行品と後続品の間で完全に比較するのは困難であり、非臨床・臨床試験により、先行品と有効性・安全性において影響がないこと

を確認することが求められるだろう。課題は、エポエチンにおけるヘモグロビン値や、インスリンにおける血糖値のような明確な評価指標が存在するかどうかであり、効能によっては、比較が難しいケースがあるかもしれない。

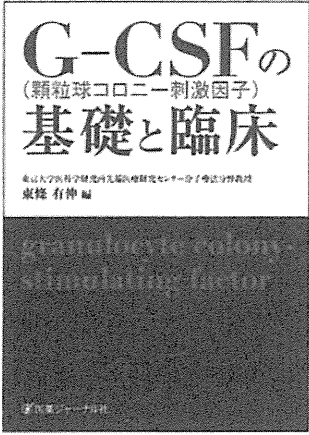
5. おわりに

バイオ後続品という規制上の用語より、バイオシミラーという通称の方が先に浸透してしまったため、バイオ後続品とは単に「構造の似ている遺伝子組換え医薬品」であるとの認識が広まってしまったかもしれない。バイオ後続品の開発や普及を促進するためには、バイオ後続品とは、「開発・審査の過程で有効性・安全性への影響を考察して品質比較が行われていること、また、品質上多少の差異があつたとしても、有効性・安全性に影響がないことが検証されたタンパク質製剤(ただし、免疫原性等の課題が多少含まれている)」であることを、医療関係者や患者に正しく説明することが重要であろう。

—■特集1・バイオシミラーの今後のあるべき姿～ジェネリック医薬品も視野に～—

文 献

- 1) 川崎ナナ, 石井明子:抗体医薬品のバイオ後続品の将来展望. 臨床と微生物 **39**(5):459-465, 2012.
- 2) バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針薬食審査発第0304007号平成21年3月4日.
- 3) 我が国で承認されたバイオ医薬品(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 ホームページ). http://www.nihgs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html
- 4) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について. 平成17年4月26日薬食審査発第0426001号.
- 5) 西島正弘, 川崎ナナ編集:バイオ医薬品. 化学同人, 京都. p.78-88, 2013.
- 6) Mack G: FDA balks at Myozyme scale-up. Nat Biotechnol **26**: 592, 2008.
- 7) Harazono A, Hashii N, Kuribayashi R, et al: Mass spectrometric glycoform profiling of the innovator and biosimilar erythropoietin and dargepoetin by LC/ESI-MS. J Pharm Biomed Anal **83**: 65-74, 2013.



G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) の基礎と臨床

東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野教授 東條 有伸 編

B 5 判 192頁 定価(本体 4,200円+税) 送料実費
ISBN978-4-7532-2622-1 C3047

おもな内容

| 第I章 基礎 | 第II章 臨床 G-CSF使用の実際 |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. G-CSFおよびG-CSFRの構造と機能 2. G-CSFのシグナル伝達 3. G-CSFによる造血幹細胞動員のメカニズム 4. G-CSFの中樞神経保護作用 5. G-CSFの心筋・骨格筋に対する作用 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 化学療法後の好中球減少症 <ol style="list-style-type: none"> 1) 白血病・リンパ腫 2) 肺がん 3) 乳がん 4) 消化器がん 5) 婦人科がん 2. 骨髄不全 (再生不良性貧血、骨髄異形成症候群) 3. 成人臍帯血移植 4. 小児血液疾患 5. 末梢血幹細胞採取 |

For reprint orders, please contact reprints@future-science.com

2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 3 – LBA and immunogenicity)



The 2014 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), a 5-day full immersion in the evolving field of bioanalysis, took place in Universal City, California, USA. Close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide convened to share, review, discuss and agree on approaches to address current issues of interest in bioanalysis. The topics covered included both small and large molecules, and involved LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA approaches and immunogenicity. From the prolific discussions held during the workshop, specific recommendations are presented in this 2014 White Paper. As with the previous years' editions, this paper acts as a practical tool to help the bioanalytical community continue advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. Due to its length, the 2014 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 3) covers the recommendations for Large molecules bioanalysis using LBA and Immunogenicity. Part 1 (Small molecules bioanalysis using LCMS) and Part 2 (Hybrid LBA/LCMS, Electronic Laboratory Notebook and Regulatory Agencies' Input) were published in the *Bioanalysis* issues 6(22) and 6(23), respectively.

The 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (WRIB) was hosted in Universal City, California, USA, on 10–14 March, 2014. The workshop included three sequential core workshop days and six training courses which together spanned an entire week in order to allow exhaustive and thorough coverage of all major issues in bioanalysis. This gathering brought together close to 500 professionals, representing over 200 companies, to share and discuss current topics of interest in the field of bioanalysis. Attendance included a wide diversity of industry experts from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations (CROs) and multiple international regulatory agencies.

The actively contributing chairs in the 2014 edition of the WRIB were Eric Fluhler (Pfizer, USA), Olivier Le Blaye (ANSM, France), Dawn Dufield (Pfizer, USA), Lakshmi Amaravadi (Biogen Idec, USA), Lauren Stevenson (Biogen Idec, USA) and Fabio Garofolo (Algorithme Pharma, Canada).

The numerous regulatory agency representatives who contributed to the 8th WRIB included Sam Haidar (US FDA), Amy Rosenberg (US FDA), Susan Kirshner (US FDA), Laura Salazar-Fontana (US FDA), Mark Bustard (Health Canada), Jan Welink (Dutch Medicines Evaluation Board [MEB] and European Medicines Agency [EMA]), Olivier Le Blaye (French National Agency for Medicines and Health Products Safety [ANSM], France), Ronald Bauer (Agency for Health and Food Safety [AGES], Austria), Katalina Mertke (Federal Institute for Drugs and Medical Devices [BfArM], Germany), Emma Whale (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA], UK), Jason Wakelin-Smith (MHRA, UK), Noriko Katori (Ministry of Health, Labour, and Welfare - National Institute of Health Sciences [MHLW-NIHS], Japan), and Akiko Ishii-Watabe (MHLW-NIHS, Japan).

As with prior WRIB editions [1–6], a substantial number of topics were addressed during the workshop and distilled into a series of relevant recommendations. In the present

Lauren Stevenson¹, Lakshmi Amaravadi¹, Heather Myler², Laura Salazar-Fontana³, Boris Gorovits⁴, Susan Kirshner^{5,3}, Li Xue⁴, Fabio Garofolo^{*,5}, Stephen C Alley⁶, Theingi Thway⁷, Alison Joyce⁴, Surendra Bansal⁸, Chris Beaver⁹, Annik Bergeron⁵, Xiao-Yan Cai¹⁰, Laura Cojocar¹¹, Binodh DeSilva², Isabelle Dumont⁵, Eric Fluhler¹², Stephanie Fraser¹³, Dominique Gouty¹⁴, Swati Gupta¹⁵, Sam Haidar³, Roger Hayes¹⁶, Benno Ingelse¹⁷, Akiko Ishii-Watabe¹⁸, Surinder Kaur¹⁹, Lindsay King¹³, Omar Laterza²⁰, Sheldon Leung⁴, Ann Lévesque²¹, Mark Ma⁷, Corinne Petit-Frere²², Renuka Pillutla², Mark Rose⁷, Gary Schultz²³, John Smeraglia²⁴, Steven Swanson⁷, Albert Torri²⁵, Faye Vazvaei¹⁸, Jason Wakelin-Smith²⁶, Amanda Wilson²⁷, Eric Woolf²⁸ & Tong-Yuan Yang²⁹

*Author for correspondence:

Tel.: +1 450 973 6077

Fax: +1 450 973 2446

fgarofolo@algorithme.com

Author affiliations can be found at the end of this article

The views expressed in this article are those of the authors and do not reflect official policy of the US FDA, Europe EMA, Health Canada, France ANSM, The Netherlands MEB, Germany BfArM, Austria AGES, Japan MHLW and UK MHRA. No official endorsement by the FDA, EMA, Health Canada, ANSM, MEB, BfArM, AGES, MHLW or MHRA is intended or should be inferred.

