



入門書

ICH Q6B  
NBE  
CBER

バイオ医薬品ラボの  
コンプライアンス

Ludwig Huber



Agilent Technologies

## 目次

序文 .....	III
<b>1. はじめに .....</b>	<b>1</b>
1.1 規制と品質保証の重要性と価値 .....	2
1.2 定義 .....	3
1.3 資料 .....	4
<b>2. 規制およびガイドライン .....</b>	<b>5</b>
2.1 米国 .....	7
2.2 欧州 .....	10
2.3 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) .....	11
2.5 米国薬局方 (USP) .....	13
2.4 医薬品製造査察共同機構 (PIC/S) .....	13
<b>3. バイオ医薬品製品の登録 .....</b>	<b>15</b>
3.2 臨床研究 .....	18
3.1 前臨床研究 .....	18
3.3 販売承認 .....	20
3.5 電子記録および署名の要件 .....	22
3.4 製造 .....	22
<b>4. バイオ医薬品ラボの要件 .....</b>	<b>23</b>
4.1 コンプライアンスの概要 .....	25
4.2 品質保証に関する一般的な要件 .....	26
4.21 文書 .....	26
4.22 組織構造および責任 .....	27
4.23 担当者の適格性の認定 .....	27
4.24 施設および環境 .....	29
4.25 内部監査 .....	30
4.3 製品試験に関連する特定の品質要件 .....	31
4.31 サンプルング .....	31
4.32 試験対象の物質の取り扱い .....	32

---



4.33 試験.....	33
4.34 規格外試験結果の処理.....	33
4.35 データのバリデーションと結果レポートの作成.....	34
4.36 試薬および溶液.....	35
4.37 (認定済みの) 参照試料.....	35
4.38 記録の保存と検索.....	36
4.39 機器.....	37
4.40 分析メソッドのバリデーション.....	42
<b>5. バイオ医薬品製品の品質管理.....</b>	<b>49</b>
5.1 ICH Q6B指導書 – 概要.....	51
5.2 分析アプローチ.....	53
5.3 ルーチン品質管理の規格.....	56
5.31 規格の入力.....	57
5.32 原薬および製剤の規格.....	58
5.4 規格と判定基準を確認するための方法.....	60
<b>用語集.....</b>	<b>64</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>65</b>



---

## 序文

本書では、バイオ医薬品の開発、製造に携わる研究者に、FDA 規制やそれに相当する国際的な要件を説明します。本書は、品質管理マネージャやスタッフ、またバイオ医薬品の登録プロセスに関わるすべての担当者に役立ちます。さらに、このような要件を最もコスト効率の高い方法で履行する方法についての戦略や、規制の対象となるラボに固有の推奨事項も示します。


本書で、次の項目を1日で学習することができます。

- バイオ医薬品の開発、臨床研究、製造時の品質管理に関連する、FDA やそれに相当する規制当局の国際規制
- 薬物のライフサイクル全体にわたる規制の適用と施行
- バイオ医薬品の登録プロセス
- ラボに関連する一般的な品質保証の原則
- ラボ機器の適格性評価、分析メソッドのバリデーション、テスト、確認、テスト結果の承認など、ラボに固有の要件
- バイオ医薬品と原薬の仕様、判定基準の設定
- バイオ医薬品と原薬の試験に一般的に使用する分析メソッドと機器

本書で説明する概念とアイデアは筆者個人のものであり、アジレントや Labcompliance の正式なポリシーを必ずしも反映していません。

規制や品質の標準はきわめて流動的なもので、数年ごとに更新されています。業界の特別委員会により策定される履行のためのガイドラインは、それ以上に頻繁に公開されています。特にバイオ医薬品の開発や分析など、急速に変化する分野では、現在の最新の情報が将来においても適切であるとは限りません。

---



すべての情報を適時更新することは重要です。このためには、インターネットなどのオンライン情報ツールの使用は不可欠です。この点を考慮して、この入門書のトピックに関連する更新が定期的に行われる推奨 Web サイトを次にいくつか挙げます。

**<http://www.fda.gov>**

バイオ医薬品業界の規制、ガイドライン

**<http://www.ema.europa.eu/>**

欧州医薬品庁の Web サイト

**<http://www.ich.org>**

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の Web サイト

**<http://www.picscheme.org/>**

医薬品製造査察共同機構の Web サイト

**<http://www.usp.org>**

米国薬局方の Web サイト

**<http://www.who.org>**

世界保健機関の Web サイト

**<http://www.labcompliance.com>**

ラボの品質とコンプライアンスの問題に関連するチュートリアル、多くの参考文献、定期的な更新が掲載された Web サイト

Dr. Ludwig Huber

グローバル FDA および

ISO 17025 コンプライアンス担当チーフアドバイザー、

Labcompliance

**[ludwig\\_huber@labcompliance.com](mailto:ludwig_huber@labcompliance.com)**



## 第1章

---

### はじめに

## はじめに

歴史的には、ほとんどの薬物は低分子化合物から化学合成されていましたが、この20年間で大きく変化しました。生体から直接抽出された、または生体由来の、あるいはバイオテクノロジープロセスを使用して作り出された医薬品が増え続けています。

### 1.1 規制と品質保証の重要性と価値

規制や品質保証の原則は、医薬品、バイオ医薬品業界でますます重要な役割を果たすようになってきました。薬物が開発のパイプラインにある企業には、規制の検討、履行、施行が求められており、これに従わない場合は、薬物の販売が承認されません。化合物が新薬の候補として定義された時点から規制の対象となります。臨床研究に必要なすべての手順や、薬物を市場に投入するまでの販売承認プロセスを実行するための財源を持たない企業もあります。しかし、品質保証の原則に従うことは、買収プロセス、また他の企業に研究を委託する場合にその企業の価値が高まるといった、大きなメリットをもたらします。

規制はグローバル化しています。薬物を開発し、販売するまでのコストはこれまでになく上昇し、最大20億ドルもの費用がかかります。このため、企業は製品を複数の国に販売することでこのコストを回収する必要があります。

薬物を販売するには、販売対象国の規制を遵守しなければなりません。国際標準に準拠する規制が施行されていない国では、これが、医薬品業界や薬物、原薬、および原材料メーカーにとっての大きな課題となります。このような国では、国際規制を遵守するための知識、経験、品質プロセスがないこともあります。しかし、先進工業国の高い標準に基づいて規制を履行し、施行する開発途上国が増え続けています。

ラボは、薬物および原薬の開発と製造の両方で大きな役割を果たしており、製造施設と同じ規制に従わなければなりません。つまり、バイオ医薬品ラボのすべてのスタッフが規制を十分に理解している必要があります。この入門書は、このような目標の達成に役立つはずで



## 1.2 定義

「バイオ製品」、「医薬品バイオテクノロジーにより得られた製品」、「バイオ医薬品」といった用語は、同じ意味の用語として使用されることがあり、人によって解釈が異なることもあります。しかし、会議での終わりの見えない議論を避けるために、共通の理解がきわめて重要です。したがって、この項では、本書で述べ、使用している用語の最も重要な定義について説明します。すべての読者が、この入門書で使用する用語を同じ意味に解釈できるようになることが最も重要です。たとえば、この入門書では、「バイオ医薬品」という用語を、高分子に基づくすべての薬物について使用します。

<b>バイオ製品</b>	生物学的プロセスにより得られた治療薬。
<b>バイオテクノロジー 医薬品</b>	治療や in vivo での診断に使用する医薬品で、その全体または一部がバイオテクノロジーを利用して作成されたもの。
<b>バイオ医薬品</b>	治療や in vivo での診断に使用する、タンパク質または核酸由来の医薬品で、天然物 (人工物ではないもの) からの抽出以外の方法で作成されたもの。 この入門書のコンテキストでは、高分子に基づくすべての薬物を指します。
<b>ジェネリック医薬品</b>	特許が切れた医薬品のコピー。
<b>バイオシミラー医薬品 (欧州)、特許が切れたバイオ医薬品のコピー。 後続タンパク質 (米国)</b>	
<b>GxP</b>	Good Practice。ここで、x は「L」(Good Laboratory Practice)、 「C」(Good Clinical Practice)、 および「M」(Good Manufacturing Practice) を表します。 この入門書では GxP を頻繁に使用します。
<b>cGMP</b>	FDA 用語の Good Manufacturing Practice (GMP) は、 通常は、current Good Manufacturing Practice を表す cGMP と呼ばれます。 「current」とは、業界が常に FDA の実際の (現行の) ガイドラインと、規則のその他の解釈を履行しなければ ならないことを示しています。この入門書のコンテキスト では、GMP には cGMP も含まれます。
<b>FDA</b>	FDA は食品医薬品局を表します。 米国 FDA が最も広く知られていますが、他の国にも、 これに相当する別の組織があります。この入門書の コンテキストでは、FDA は 米国 FDA を指します。

図 1  
生物製剤とコンプライアンスに関連する定義

### 1.3 資料

この入門書は、バイオ医薬ラボ向けのコンプライアンスの概要を提供することを目的としていますが、その詳細を確認できる多くの資料があります。これらの資料は、監督機関、業界/政府機関の特別委員会、また個人の著者によるものです。規制やその他の公式な文書については次の章で説明します。

従来の学術論文、オンライン記事、従来の教科書として発行されている個人の著者による多くの出版物があります。オンライン記事については、一般的なインターネット検索エンジンを使用してください。この項では、個人の著者または組織により発行された教科書の概要を示します。

- Biopharmaceuticals, Biochemistry and Biotechnology<sup>1</sup>  
この書籍は、バイオ医薬品製品の学術性とアプリケーションについて概説しています。規制要件に関する詳細な情報が含まれます。
- The Pharmaceutical Regulatory Process<sup>2</sup>  
この書籍には、医薬品およびバイオ医薬品の開発および販売承認プロセスに関する情報が含まれます。
- FDA Regulatory Affairs: A Guide for Prescription Drugs, Medical Devices and Biologics<sup>3</sup>  
この書籍には、規制要件とプロセスの詳細が記載されており、生物製剤に関する章が含まれています。
- Protein Pharmaceuticals<sup>4</sup>  
この書籍の1つの項では、非経口タンパク質製剤の規制の問題について述べています。
- アジレントは、2冊の入門書『Analytical Instrument Qualification and System Validation<sup>5</sup>』および『Validation of Analytical Methods<sup>6</sup>』を発行しています。これらは、バイオ医薬品ラボに特化した書籍ではありませんが、バイオ医薬品ラボのコンプライアンスと品質保証のさまざまな側面について理解する上で非常に有効です。

## 第2章

---

### 規制および ガイドライン

## 規制およびガイドライン

医薬品業界は、最も多くの規制がある業界の1つです。すべての先進工業国とますます多くの開発途上国では、薬物の開発と製造が、一連の法律、規制、および指導文書を通じて政府機関により管理されています。最も重要な根底にある規制は、GLP (Good Laboratory Practice)、GCP (Good Clinical Practice)、および GMP (Good Manufacturing Practice) で構成される、いわゆる GxP 規制です。これに加えて、製品のラベル、規制された環境でのコンピュータの使用、販売の承認のための特別な規制があります。

規制の主な目的は、薬物の品質、安全性、および有効性を保証することです。新薬の販売の承認では、政府機関が研究データを評価し、薬物の安全性が不十分なために発生する危険性よりもその薬物の利点が大きいかどうかを確認します。一般に、医薬品業界の規制は最新の品質システムの原則に従っており、データの精度、信頼性、および完全性が重視されます。

規制プロセスの原理はほとんどの国では非常に類似していますが、その履行の方法が異なる場合があります。法律は政府が公布し、監督機関が、その法律の履行方法についての情報を使用して規制を作成します。監督機関は関連する業界の施設を査察し、その業界のコンプライアンスを確認します。

すべての先進工業国に規制があり、規制を定める開発途上国が増えつつあることは、医薬品業界にとっての大きな課題です。理想としては、規制と販売承認は同じプロセスであることが望まれます。しかし、実際にはこのようなことはなく、近い将来にも実現不可能であるため、少なくともいくつかの面で調和が試みられています。世界的な規制とガイドラインの実現を目指している最も重要な組織は、医薬品製造査察共同機構 (PIC/S) と日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) です。米国、欧州、および日本の薬局方も、試験法を調和するためのプログラムを進めています。

この章では、米国 FDA と欧州の保健機関の役割を説明し、最も重要な文書のリストを示します。また、PIC/S、ICH、USP など、医薬品業界に大きな影響を与える他の組織や特別委員会の任務および文書についても説明します。

## 2.1 米国

米国では、医薬品の開発と製造は食品医薬品局 (FDA) により規制されています。FDA の活動の目標は、人および動物用の薬物およびバイオ製品の安全性、有効性、および品質を保証することにより公衆衛生を保護することです。FDA では、薬物に加えて食品、たばこ、医療機器、化粧品も管理しています。FDA の法的権限は、連邦食品医薬品化粧品法 (FD&C 法) に基づいています。この法律の起源は、不純物が含まれる、または不正表示のある食品および薬物の州をまたいだ販売を禁じた、1906 年に制定された食品医薬品品質法にあります。

最初の FD&C 法は、1938 年にすでに議会を通過しています。この法律は、新薬を販売する前に企業がその安全性を証明することを初めて求めたものです。化粧品や治療機器についての規制も追加し、消費者の安全保護を向上するために全般的な改訂も行いました。

1962 年の法改正では、すべての薬物の安全性に加えて有効性も証明することを求め、処方薬の広告を規制する権限が FDA に与えられました。1976 年の医療機器修正法では、診断用製品を含む医療機器の安全性と有効性を保証する権限が FDA に与えられました。

法律はきわめて一般的なものであり、通常は、履行と施行の詳細については述べていません。法の施行については、食品医薬品局 (FDA) などの連邦政府機関が規則や規制を公布します。これらは連邦規則集 (CFR) として連邦官報で公開され、公衆や業界に法の履行方法を伝えます。

薬物の開発および製造に関する最も重要な FDA 規制は、Good Laboratory Practice、Good Clinical Practice、および Good Manufacturing Practices (GxP) です。図 2 に、これらの規制や、バイオ医薬品業界にとっても重要な医薬品業界のその他の規制を示します。

パート	タイトル	適用対象
11	Electronic Records & Signatures (電子記録および署名)	すべての FDA 規制
50	Protection of Human Subjects (被験者保護)	GCP、臨床試験
56	Institutional Review Boards (治験審査委員会)	GCP、臨床試験
58	Good Laboratory Practice	GLP 研究、前臨床
210	Manufacturing/Distribution (製造/流通)	cGMP、定義
211	Finished Pharmaceuticals (最終製剤)	cGMP、品質管理を含む
312	Investigational New Drugs (治験新薬)	GCP、臨床試験
314	New Drug Marketing Approval (新薬の販売承認)	承認プロセス
320	Bioavailability/Bioequivalency (バイオアベイラビリティ/生物学的同等性)	前臨床
511	New Animal Drugs for Investigational Use (動物用治験新薬の使用)	動物用医薬品
514	New Animal Drug Applications (動物用新薬の承認申請)	動物用医薬品
600	Biologic Products General (バイオ製品一般)	バイオ製品
601	Biologics Licensing (生物製剤の承認申請)	生物製剤の承認
610	General Biological Products Standards (バイオ製品の一般的な標準)	cGMP

図 2  
(バイオ) 医薬品業界に関する重要な FDA 規制

バイオ製品の製造および販売承認は、パート 600、601、610 に記載されています。治験用の新しい生物製剤は、治験新薬と同じ規制によって管理されています。

一般に、規制では、業界や FDA の査察官にとって履行と施行の詳細情報が不十分です。したがって、FDA は多くのトピックについて査察と業界の指導文書を作成しています。これらの指導文書は、FDA のスタッフや業界向けにインターネットで入手できます ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)、「FDA Guidance」で検索)。これらの指導文書は、議会が求める、または FDA により規制として発行された要件を明確にし、業界がこれらの法的/規制要件を遵守する方法を説明することで、規制対象の業界を支援します。また、FDA の審査官が有効で公正な、一貫した方法で政府機関の権限を確実に行使するための検討と施行に関する固有のアプローチが記載されています。法律や規制は業界にとっての義務ですが、指導文書はそうではありません。規制を遵守するために指導文書を使用するかどうかの選択が可能です。

バイオ医薬品ラボに関連のある重要な FDA 指導文書を次に示します。

- Analytical Procedures and Methods Validation (草稿)<sup>7</sup>
- Bioanalytical Method Validation<sup>8</sup>
- Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs<sup>9</sup>
- Biotechnology Inspection Guide<sup>10</sup>

規制、ポリシー、指導文書の作成に加えて、FDA は製造施設の許可および査察、製品の試験、医薬品販売や広告表現の評価なども行っています。

FDA は、食品、医薬品、化粧品、機器など、異なる製品を担当する複数のセンターで構成され、これらのセンターは、米国大統領により任命された局長が率いています。バイオ医薬品の評価と承認は、医薬品評価研究センター (CDER) と生物製剤評価研究センター (CBER) が行っています。CDER は、主として化学薬品を原料に生成された薬物の開発および販売プロセスの規制、CBER は、生物製剤の規制を行っています。バイオ医薬品製品に関しては、CDER と CBER で規制されるものの明確な定義がなく、ケース毎で決まることが頻繁にあります。規制プロセスと要件は CDER と CBER で類似していますが、管理の詳細は異なることがあります。販売の承認に必要な主な文書は、治験新薬申請 (IND)、新薬承認申請 (NDA)、および生物製剤承認申請 (BLA) です。

## 2.2 欧州

欧州では、薬物の販売承認は欧州医薬品庁 (以前の EMEA、現在は EMA) により評価されます。EMA は、ロンドンに本部を置く、欧州連合から独立した機関です。主な役割は、公衆衛生の保護と促進です。人に使用する医薬品についての EMA による科学的見解は、欧州医薬品委員会 (CHMP) が作成しています。米国と同様に欧州でも、薬物は流通の前に販売承認を受けなければなりません。販売承認は次の方式により適用することができます。

- 1) 中央承認審査方式
- 2) 相互認証審査方式
- 3) 国別審査方式

最も一般的な方式は中央承認審査方式です。国別審査方式は、主として一国だけで販売承認を適用する場合に使用します。ある国で販売が承認されると、申請者はこの国を参照国として指定し、相互認証審査方式を使用して承認を他国に適用することができます。安全性のリスクがない限り、相互認証審査方式の対象国は販売承認を受理します。

バイオ医薬品のすべての販売承認には中央承認審査方式を使用する必要があります。この審査方式では、製品の評価は EMA が行います。EMA 内部では、欧州医薬品委員会 (CHMP) が申請内容の実際の評価を行い、科学的見解を発行します。この見解に基づき、EU は販売承認を与えるかどうかを決定します。欧州での薬物、またはいわゆる医薬品製品についての GMP の要件は、EU ガイド『The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4: Good Manufacturing Practices Medicinal Products for Human and Veterinary Use<sup>11</sup>』に記載されています。



### 2.3 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH)

ICH は 1990 年に創設され、日本、欧州、米国の監督当局と、医薬品業界の 3 分野のエキスパートが協力し、製品登録の科学のおよび技術的側面についての議論を行っています。

ICH は、欧州などの参加国で法律として制定される、あるいは米国 FDA などの国家機関により推奨されるガイドラインを発行します。

バイオ医薬品に関連する最も重要な文書は、次の ICH Q6B、Q5C、Q5D、Q5E、および S6 ガイドラインです。

- ICH Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance criteria for Biotechnological/Biological Products<sup>12</sup>

この文書では、遺伝子組み換え型または非組み換え型培養細胞由来のタンパク質およびポリペプチドの仕様の根拠を示し、規格を設定するための手引きを提供します。この文書の適用対象は、十分に特性解析されたバイオテクノロジー製品に制限されていますが、その概念は他の生物学的製剤にも適用できます。

- Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products<sup>13</sup>

この文書は、安定性試験に関する他のより一般的な ICH 指導書を補足するもので、通常は有効成分がタンパク質やポリペプチドである製品の固有の特性を考慮する際に必要となる安定性試験手順の一部の側面を取り上げています。

- Q5D: Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products<sup>14</sup>

このガイドラインの目的は、バイオテクノロジーバイオ製品の作成に使用するヒト/動物細胞系および微生物細胞由来の物質、または製造に使用するセルバンクの作成および特性解析に関する適切な標準についての幅広い手引きを提供することです。

- Q5E: Comparability of Biotechnological/ Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing process<sup>15</sup>

この文書の目的は、原薬または製剤の製造プロセスを変更する前または変更した後のバイオテクノロジー/バイオ製品の同等性/同質性評価の原則を提供することです。この文書は、特定の分析、非臨床試験、または臨床試験の実施方法については述べていません。この文書は品質面を中心に説明しています。

- S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals<sup>16</sup>

この指導書の目的は、バイオテクノロジーを利用した医薬品の前臨床安全性評価において推奨される基本的な枠組みを示すことです。これは、バクテリア、酵母、昆虫、植物、および哺乳動物細胞を含むさまざまな発現系を使用して特性解析を行った細胞に由来する製品に適用されます。

- Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Definitions and Methodology<sup>17</sup>

この指導書は、分析メソッドのバリデーション用パラメータと手順を設定するための国際標準です。

## 2.4 医薬品製造査察共同機構 (PIC/S)

PIC/S は、GMP 規制および査察の世界的な調和の分野で最も重要な組織の 1 つです。その使命は、「医薬品分野における調和された GMP (Good Manufacturing Practice) 基準および査察業務に関する品質システムの国際的な開発、履行、保守を先導すること」です。これは、調和された GMP 基準および指導文書の開発および促進、所管官庁 (特に査察官) のトレーニング、査察の評価 (および再評価)、所轄官庁および国際組織の協力およびネットワーク作成の促進により達成されます。2011 年 1 月時点で、EU の全加盟国、オーストラリア、シンガポール、およびカナダの保健機関、また米国 FDA を含む 39 の政府機関が参加しています。その他にもいくつかの組織が PIC/S への参加を申請しています。ほとんどの場合、独自の GMP 規制を持たない新規加盟国は、EU GMP ガイドに非常に類似した PIC/S GMP に準拠することになります。たとえば、スイス、シンガポール、オーストラリアは、国内の GMP 規制として PIC/S GMP ガイドの使用を宣言しています。

バイオ医薬品に関連する重要な文書として、PIC/S ガイド『Inspection of Biotechnology Manufacturers<sup>18)</sup>』があります。

## 2.5 米国薬局方 (USP)

USP は、FDA の規制対象となる業界のさまざまな分析法について、明確な適用方法や総則を開発しています。USP では、連邦食品医薬品化粧品法第 501 条に従って、法的基準が構成されています。販売承認を得るために、メーカーは、原薬、賦形剤、および製剤についての USP 基準を満たす必要があります。USP は、品質管理ラボに関連するいくつかの総則も開発しています。

- Chapter <111> 「Design and Analysis of Biological Assays<sup>19)</sup>」  
この章の目的は、USP バイオアッセイの生物測定手順の根拠を簡潔に示すことです。

- Chapter <1058> 「Analytical Instrument Qualification<sup>20</sup>」  
この章では、分析機器の適格性評価の枠組みを提供します。仕様の作成および据え付けから、初期試験および実行中の試験およびメンテナンスまで、すべてのプロセスを網羅しています。
- Chapter <1226> 「Verification of Compendial Methods<sup>21</sup>」  
この章は、公定書収載のメソッドおよび標準メソッドを実施しているラボのために作成されています。この勧告は、他のラボから得られたバリデーション済みメソッドを実行しているラボにも有効です。

米国では、ルーチン分析の品質管理サンプルとして使用できる、または分析メソッドの精度のバリデーションに使用できる標準や認定済み参照試料も開発し、提供しています。バイオ医薬品の特性解析に利用可能なさまざまな参照試料が用意されています。

## 第3章

---

### バイオ医薬品製品の 登録

## バイオ医薬品製品の登録

創薬、薬剤開発、および販売承認プロセスは、一般に 10 年以上の時間を要する長いプロセスです。このプロセスは、図 3 に示すいくつかのフェーズに分割することができます。基礎研究および創薬の活動から始まり、次にその結果を使用して、新薬候補物質の有効性の目標を定義します。創薬フェーズでは、多くの場合、数千または数万もの NCE (new chemical entity) や NBE (new biological entity) を、目的の疾病に対する活性に関してスクリーニングする必要があります。次に、再びスクリーニング型の試験を使用して、合格した NCE (NBE) の潜在的な毒性をチェックし、正式な開発段階に進む原薬の数を減らします。基礎研究と創薬の活動は規制の対象にはなりません。

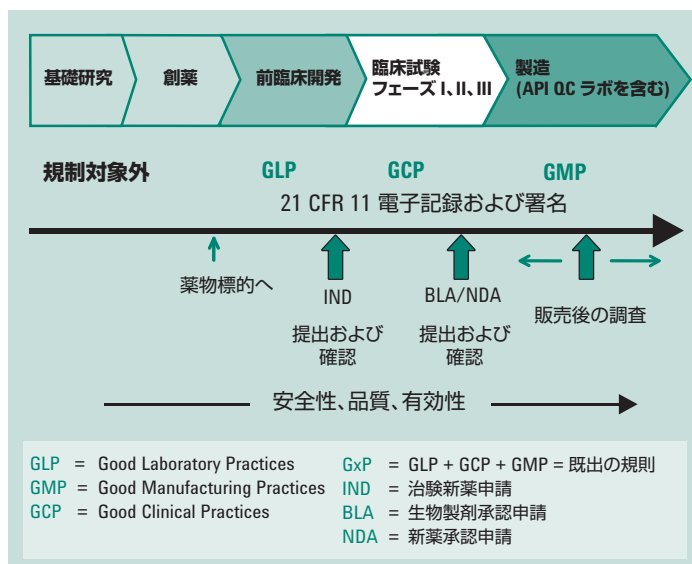


図 3  
医薬品の開発および登録プロセス

標的化合物が新薬候補物質として識別されると、初期安全性試験のための前臨床研究の対象となります。これは Good Laboratory Practice で規制されます。臨床試験には Good Clinical Practice が、製造プロセスには current Good Manufacturing Practice が適用されます。原薬 (API) の製造プロセスに加えて、品質管理ラボも GMP の規制対象になります。前臨床研究の終わりに、規制対象の企業は治験新薬申請 (IND) を提出し、臨床試験の終わりに新薬承認申請 (NDA) または新規生物製剤承認申請 (NBA) を提出します。これらの申請は FDA が確認し、薬物を次のフェーズに進めることが可能かどうかを決定します。

BLA は、食品医薬品化粧品法 (FD&C-Act) ではなく、公衆衛生法 (PHS-Act) により管理されます。治験薬と生物製剤の要件は非常に類似しており、臨床試験は同じ FDA 規制 21 CFR 312 により管理されています。

薬物が登録され、販売可能になると、販売された製品の試験と製造施設の査察を通じて、保健機関が GMP 規制によりコンプライアンスを定期的に管理します。順守していない場合は、保健機関が執行措置をとります。その例として、企業経営者に警告書を送付して、米国内の企業に対しては製品の出荷停止を指示し、米国外の企業に対しては輸入警告を発行することがあります。

開発を通じて GxP の 3 つの柱の原則は次のとおりです。

- 安全性。薬物によりもたらされる利益に関連して生じる有害事象からの最大限の保護を保証。
- 品質。技術製品の高い良好性を保証。
- 有効性。製品の効果を証明。

### 3.1 前臨床研究

人に対して実施されないため、場合によっては「非臨床」と呼ばれる前臨床研究は、GLPの原則により規制されています。販売承認のためにはGLP研究データが必要です。試験の主な目的は、以降の臨床試験において人が使用する場合の安全値を確認することです。さらに、予備的な有効性情報を取得する必要があります。一般に、毒性、バイオアベイラビリティ、薬理学についての試験を行います。さらに、安全性に関する予備的な情報を取得する必要があります。最初の試験は試験管内で行い (in vitro)、次に動物で行います (in vivo)。

GLPの基礎となるUS規制は21 CFR Part 58です。国際的なGLP規制は、経済協力開発機構(OECD)<sup>26</sup>のGLPの原則に基づいています。この規制は、ラボの研究を計画、実施、監視、記録、および報告する際の組織的側面と条件を述べています。目標は、試験結果の品質、トレーサビリティ、完全性、妥当性を保証することです。

GLPは、ラボの施設、動物飼育施設、人員、文書を管理しています。GLPでは、試験データの生成、管理、および文書作成の定形化を進めることを求めています。たとえば、5年以上前に行った実験であっても、文書に基づいてその実験を再現できなければなりません。

### 3.2 臨床研究

前臨床研究の目的は、人を対象とした試験に移るために薬物が適度に安全であることを確認できる十分なデータを取得することですが、臨床試験は、新薬の最終的な販売前試験の根拠となります。これらの試験では、治験化合物は人に投与され、特定の疾病の治療、予防、または診断におけるその安全性と有効性が評価されます。この試験の結果が、新薬の承認または却下を決定する最も重要な唯一の要素となります。

臨床試験の目的は、安全性および有効性データを取得することですが、これらの研究でそれ以上に優先して考慮すべきことは、被験者の安全性です。CDERまたはCBERは、研究計画と臨床試験の実施を監視し、被験者が不要なリスクに曝されないよう確認します。臨床試験は、3つの連続した承認前フェーズと、1つの任意の承認後フェーズで実施されます。



図 4 に、この 3 つのフェーズの主な目的、被験者のタイプ、予想される結果を示します。この表は、指定範囲内で低分子および高分子由来の薬物に適用されます。

フェーズ I の臨床研究では、薬物代謝と構造活性を評価します。このフェーズでは、治験新薬を初めて人に投与します。この研究は詳細に監視され、通常は健康な治験ボランティアに対して行われますが、患者に対して実施することもできます。

この研究は、人に対する薬物の代謝と薬理作用、投与量の増加に伴う副作用を確認し、可能であれば、初期の有効性の証拠が得られるように計画します。

	フェーズ I	フェーズ II	フェーズ III
<b>主な目的</b>	人に対する安全性の評価	有効性の調査	多くの人に対する安全性と有効性の確認
<b>被験者のタイプ</b>	健康な男性	患者	複数の国および複数の年齢層の患者
<b>被験者の数</b>	10 ~ 100 名	50 ~ 500 名	2000 名以上
<b>期間</b>	1 年間	1 ~ 2 年間	3 ~ 5 年間
<b>期待される結果</b>	最大投与量の予備的な推定	フェーズ III の投与レベルの決定	安全性と有効性の総合的な理解

図 4  
臨床フェーズ I、II、III

フェーズ I では、十分に管理された科学的に有効なフェーズ II の研究を設計できるように、薬物の薬物動態および薬理効果に関する十分な情報を取得する必要があります。被験者の数は通常は 100 名未満で、このフェーズの継続期間は最大で 1 年間です。

フェーズ II では、管理された初期の臨床試験を実施し、ある疾病または条件を持つ患者の特定の兆候について薬物の有効性に関するいくつかの予備的なデータを取得します。このフェーズの試験は、薬物の一般的な短期副作用とリスクの確認にも役立ちます。フェーズ II の研究は、一般に十分に管理され、詳細に監視されて行われ、通常は数百人の被験者を必要とします。フェーズ II の研究期間は、一般に最大 2 年間です。フェーズ II の終わりに、治験依頼者は FDA との会議を開き、フェーズ III のデータおよび計画について話し合います。

フェーズ III の研究は、フェーズ II で薬物の有効性を示す予備的な証拠が得られた後に実施します。これらの研究の目的は、薬物の包括的な利益とリスクの関係を評価するために必要な有効性と安全性に関する追加情報を得ることです。フェーズ III の研究では、結果から一般集団の場合を推定するための十分な根拠も提供します。通常は、研究には数百人から数千人の被験者が必要で、期間は 3~5 年間です。また、フェーズ III の研究では、最終的な処方、販売時の広告表現、製品の安定性、パッケージ、保管条件を確立します。

フェーズ II および III では、研究が安全ではない場合、または記載された目的を満たすにはプロトコルの設計が明らかに不十分である場合に、CDER または CBER が臨床研究を停止させることができます。

### 3.3 販売承認

臨床フェーズ III の終わりに近づくとき、企業は販売承認プロセスを開始します。このためには、前臨床および臨床研究を完全に文書化する必要があります。このような文書は、印刷時には 100,000 ページ以上のものになります。

生物製剤は、食品医薬品化粧品法 (FD&C-Act) ではなく、公衆衛生法 (PHS-Act) により承認されます。考慮が必要な FDA 規制は、従来の薬物 (NCE) では CFR 314、バイオ製品 (NBE) では 601 です。規制は、新薬を評価するための十分な情報を FDA に提供するように構成されています。従来の薬物には新薬承認申請 (NDA) を、生物製剤には生物製剤承認申請 (BLA) を使用します。

ICH の一般的な技術文書ガイドは、このような文書を提出する際の推奨ガイドラインです。

販売承認プロセスには次の手順が含まれます。

- 申請者が FDA との提出前会議を要請し、未解決の疑問点を解決する。
- 承認の対象が従来の薬物であるか、バイオ製品であるかに応じて、申請者が NDA (印刷物または電子データ) を CDER または CBER に提出する。
- FDA が予備的な技術スクリーニングを実施し、主にその文書が完全なものであるかどうかを確認する。「完全」であれば、FDA がその申請を「受け付け」、確認プロセスを開始する。
- FDA のさまざまなオフィスの技術スペシャリストで構成されるチームが文書を確認する。このチームは、化学者、医師、統計学者、または薬理学者などで構成される。
- 容易に修正できる不備が見つかった場合、FDA は申請者にその旨を伝える。
- 申請者が不備を修正し、NDA を再提出する。
- FDA が予備的な確認報告書を作成する。この時点で FDA が GMP 査察を実施することもある。
- 最終的な確認は適切な指導者の監督の下で行う (顧問チームに助言を求めることも可)。
- 申請者との間で延長についての合意があった場合を除き、確認の開始後 180 日以内に意見書が発行される。
- 提出が受領された場合は承認される。

1984 年の Hatch-Waxman 法に従い、従来のジェネリック医薬品についてはすべての開発プロセスを実施する必要はありません。

この法では、新薬簡略承認申請 (ANDA) の受理により販売が承認されます。提出書類には、ジェネリック医薬品の有効成分が、FDA によってそれまでに許可された薬物と「生物学的に同等」であることの証拠が含まれていなければなりません。メーカーは、前臨床および臨床安全性および有効性研究の結果を提出する必要はありません。

現行の米国法では、バイオジェネリック医薬品 (FDA では後発生物製剤と呼ばれる) については簡略された提出は許可されていません。バイオ医薬品のメーカーはすべての臨床試験を実施し、これらの製品について完全な BLA を作成する必要があります。欧州では状況が異なり、バイオシミラー医薬品 (欧州ではこう呼ばれる) については簡略化された提出が可能です。ただし、一部の臨床研究は実施する必要があります。

実行する必要がある研究の手引きを求める声に応じて、欧州医薬品庁は、モノクローナル抗体 (mAb) を含むバイオ医薬品製品などについての非臨床および臨床研究のための勧告<sup>29</sup>を発行しています。

### 3.4 製造

製造と関連する品質管理は Good Manufacturing Practice により管理されています。GMP は、API と薬物が品質および安全性仕様に従って製造されていることを保証する必要があります。

米国の関連する規制は、一般的な要件が含まれる CFR 210 と最終製剤についての 211 です。API の GMP は、通常は ICH Q7 に従います。GMP は、次のようなすべてのプロセスを網羅しています。

- 製造、パッケージ、流通
- 品質管理ラボ
- 臨床試験の原材料の製造
- 最終製剤および原薬または API

GMP の品質管理試験には、原材料、中間体、最終製剤、実施中の安定性試験、実施中の溶解試験が含まれます。バイオ医薬品の QC 要件については、次の章で詳細に説明します。

### 3.5 電子記録および署名の要件

1997 年に、FDA は電子記録および署名の固有の規制 21 CFR Part 11 を発行しました。この規制は、データの生成、評価、記録保管、検索、転送にコンピュータを使用するすべての場合に適用されます。この規制は、コンピュータにより処理された記録と署名が、紙の上の記録や署名と同等の信頼性があることの保証を求めています。この規制とその施行では、データの精度、確実性、完全性、セキュリティ、可用性に重点を置いています。この規制には、これらの目標を達成するための次のような要件が詳細に指定されています。

- コンピュータシステムのバリデーションを行う必要がある。
- 記録に対するすべての変更を、オペレータからは独立したシステムにより記録する必要がある。
- コピーを作成する場合は、正確で完全なものでなければならない。または、その内容と意味を維持しなければならない。これは、電子記録を印刷する場合に特に重要です。
- コンピュータシステムおよびデータへのアクセスは、手順と関連するソフトウェア機能により制御しなければならない。
- コンピュータにユーザーの ID を記録しなければならない。

## 第4章

---

### バイオ医薬品ラボの 要件

## バイオ医薬品ラボの要件

安全で有効な薬物だけが販売の承認を受け、製品を出荷できることを保証するために、バイオ医薬品ラボでは、信頼性が高い正確なデータを測定することが重要です。したがって、バイオ医薬品の開発およびQCラボは、GxP規制に従ってデータの品質を証明しなければなりません。要件は次の2つのカテゴリに分類できます。

1. 一般的な品質システムの要件。

文書の管理、内部監査、担当者の適格性認定など、企業内の規制対象となるすべての活動に適用されます。通常は管理要件と呼ばれます。

2. ラボに固有の要件。

分析メソッドのバリデーション、サンプリング、製品の試験、試験報告書の確認と承認など、ラボに固有の状況に適用されます。

この章では、バイオ医薬品ラボのGxP要件について説明します。この章を読むと、科学者や分析の専門家は、要件の多くが常識的なものであり、正式なコンプライアンスは不要と感ずるかもしれません。しかし、規制の世界では、実施すべきことを理解するだけでは不十分です。これらの要件を履行しても十分とはいえません。最も重要な点は、履行の内容を文書化することです。査察官は、文書化されていないものは、すべて実行していないものと見なします。

原則として、リストに含まれる要件は、開発および製造のすべてのフェーズに適用されますが、前臨床研究から最終製剤のQCラボまでのフェーズの履行には追加的なアプローチを使用する必要があります。たとえば、臨床フェーズIでは、分析メソッドがその目的とする用途に適している理由を説明した文書を作成するだけで十分でしょう。一方、フェーズIIIでは、記載内容は必ず実験によって裏付けなければなりません。

繰り返し行われる大量バッチ生産からサンプリングした市販薬の品質を管理するQCラボは、CFR Part 210 および 211 に記載されたすべてのGMP要件を完全に遵守する必要がありますが、初期フェーズではこれは必ずしも必要ありません。たとえば、FDAは『Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational drugs<sup>27</sup>』を発表しています。このガイドには、「バイオおよびバイオテクノロジー製品」に関する章があります。この指導書に記載されているアプローチでは、適切な製品品質を得るために必要な一部の製造管理と品質管理の範囲が、治験薬と

市販薬の製造で異なるだけでなく、臨床試験のさまざまなフェーズでも異なるという事実が反映されています。たとえば、フェーズIでは、FDAは、ベンダーの評価で USP Chapter 1058<sup>20</sup> に従った分析機能の適格性評価を完全に履行することを必ずしも期待しておらず、キャリブレーションとシステム適合性試験に重点を置くことを推奨しています。このガイドでは、規格外の状況が発生したときに不適合の正式な調査を開始すべきであるとも述べていません。

#### 4.1 コンプライアンスの概要

規制がバイオ医薬品ラボに与える総合的な影響は、図5に示すサンプル/データのワークフロー全体を確認するとよくわかります。最上部は、規制対象のラボに適用される一般的な品質保証要件を示しています。図の下の部分は、ラボにおけるサンプルおよび試験データの一般的なワークフローを主要な要件と共に示しています。中央の部分は、サンプルまたはデータワークフロー全体に適用される要件を示しています。

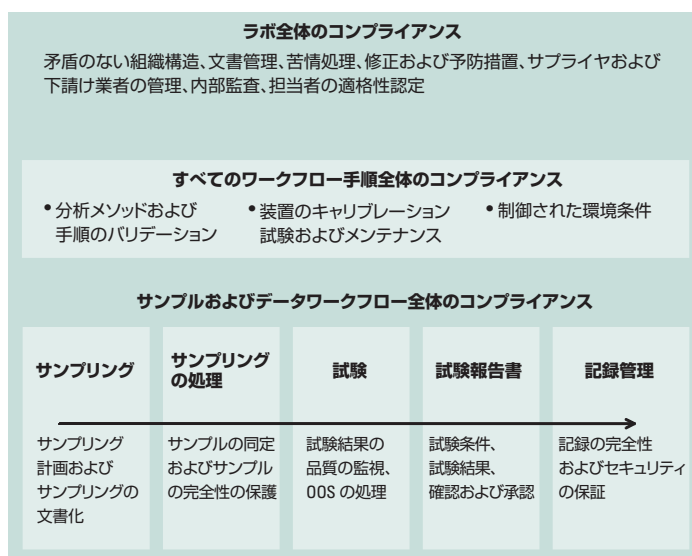


図5  
バイオ医薬品ラボの要件

## 4.2 品質保証に関する一般的な要件

バイオ医薬品ラボは、規制対象の業界で一般に受け入れられている品質保証の慣行に従うことが期待されます。品質保証の目標は、医薬品製品の GMP に関する EU ガイドに、「The sum … of the organized arrangements made with the object of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use (医薬品がその目的とする用途に必要な品質を持つことを保証するための取り決めをまとめること)<sup>11)</sup>」のように定義されています。

### 4.21 文書

GxP では、規制対象の文書は作成から廃棄まで管理されている必要があります。規制業界では、図 6 の文書ピラミッドに示すさまざまな種類の文書を使用しています。

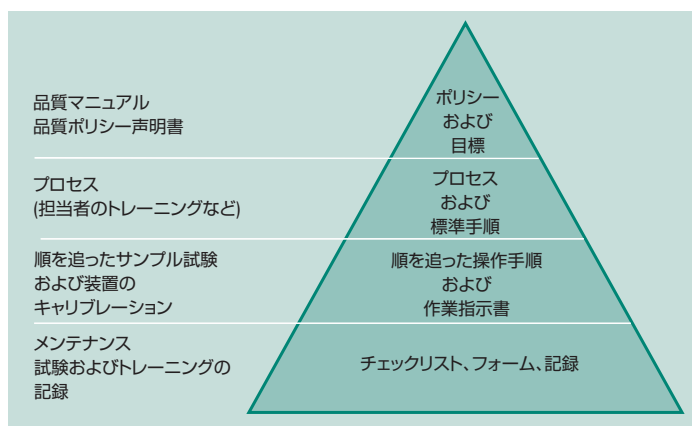


図 6  
文書ピラミッド

ポリシーは、GxP の履行に関するラボの意思を文書化したものです。品質マニュアルまたはコンプライアンスマスタ計画は、文書階層の最上位にあります。これらは、品質データを得るためのアプローチを記述したものです。ここには、GxP 要件の遵守に関するラボの意思を記述したポリシー声明書も含まれます。たとえば、ポリシー声明書を、「規制の対象となる活動に関わるすべての担当者は、与えられた作業を実行するための適格性認定を受け、その認定書を文書化する必要がある」のようなものにすることができます。



一般的な手順では、さまざまな品質要件を達成する方法を記述します。たとえば、「担当者は、与えられた作業を実行するための適格性認定を受ける必要がある」などの要件を履行する方法を説明します。

標準業務手順書 (SOP) または作業手順は、特定の機器のキャリブレーションなど、特定の作業を厳密に実行する方法についての順を追った指示書です。

記録は毎日作成します。この例として、製品試験の分析結果や天秤のキャリブレーション記録などがあります。

すべての文書は適切に管理する必要があります。たとえば、文書は、文書化された手順に従って作成、確認、許可、配布する必要があります。また、変更は承認して記録する必要があり、更新された文書には新しい改訂番号またはコードを付けなければなりません。

#### 4.22 組織構造および責任

GxP は、利益が衝突する部門がデータの品質とコンプライアンスに悪影響を与えないように組織を構成することを求めています。たとえば、経理部と QA 部門は、ラボの活動とは独立して運営されていなければなりません。

査察官は組織図の確認を求めます。経営者側とスタッフの責任を定義し、1年ごとに見直す必要があります。品質保証部門は、コンプライアンスシステムの設定に関する責任を負わなければなりません。システムの導入とメンテナンスは、各マネージャ、管理監督者、従業員の責任です。職務内容記述書、求職申込書、履歴書、年次報告書のコピーは、人事部および QA 部門のファイルに保管しておく必要があります。

#### 4.23 担当者の適格性の認定

正確で信頼性の高いデータを得るための最も重要で影響力のある唯一の要素は、適格なスタッフを雇用し、トレーニングし、管理することです。高度な機器とバリデーション済みメソッドがラボに用意されていたとしても、ラボのすべての活動を行うための適格性と意欲が担当者にはない場合は、常に信頼性のあるデータは得られません。

従業員のトレーニングが行われていないこと、または不十分であることは、FDAの査察や警告書で頻繁に指摘される逸脱の1つであり、すべてのGxP規制は、規制された環境で働くすべての従業員について、割り当てられた作業を実行するための適格性が認定されていることを求めています。適格性は教育、経験、またはトレーニングにより培われるものです。重要な点を次に挙げます。

- 各従業員について、割り当てられた作業に関する職務内容記述書が用意されていなければならない。査察官は、割り当てられた作業を行うための従業員の適格性が認定されていることを証明する文書を求めます。ここには、教育や以前の職務経験に関する情報が記載された経歴書や、トレーニング認定書などが含まれます。
- 担当者の適格性を証明する十分な文書がない場合、管理監督者は従業員と共にトレーニング計画を作成し、不足を補う必要がある。
- トレーニングが終了したら、その従業員がトレーニングに参加し、トレーニングが有効であったことを証明する認定書またはその他の文書を発行する必要がある。ラボでは、十分に特性分析された既知量のサンプルを実行して分析の有効性を証明することができます。トレーニングを受けた従業員が行った分析で目標とする結果が得られた場合は、トレーニングは成功です。
- トレーニングは認定されたトレーナーから受けなければならない。トレーニングやトレーナーを提供する企業の適格性を文書化する必要があります。
- トレーニングは、操作だけでなく、GxP規制も網羅したものでなければならない。
- トレーニングは継続して実施しなければならない。
- トレーニングを定期的な品質監査の一環とし、トレーニングプログラムとトレーニング手順に従っていることを確認する必要があります。ここには、手続きの一部であるテンプレートとチェックリストを適切に使用していることの確認も含まれます。

#### 4.24 施設および環境

その施設と環境条件が、サンプルの処理、機器、機器のキャリブレーション、適格性評価および製品テストに悪影響を及ぼすものではないことを保証する手順がラボに必要です。この手順では、次の内容を保証する必要があります。

- ラボが気候および排気制御機能を備えており、ラボの施設が、機器メーカーが指定した、またサンプルの処理に必要な温度および湿度などの必要な環境条件を満たしていること。
- ラボの床に、ほとんどの化学薬品に対する耐性を持ち、容易に殺菌できる素材を使用していること。
- 作業台に、容易に殺菌でき、ほとんどの化学薬品に対する耐性を持つ素材を使用していること。
- 分析手順で使用または生成される危険物質を捕捉し、大気中の危険な濃度の毒性物質から従業員を保護するためのドラフトがラボにあること。
- 危険な、または高感度の作業の緊急用電源として、補助的な発電システムが用意されていること。
- ラボの保管エリアが、サンプル、標準、試薬のための適切な保管条件を提供すること。
- ガラス容器や持ち運び可能な機器を適切に保管できる十分な広さの保管エリアがラボ内にあること。
- 適合しない操作を行うための個別のエリアが保持されており、クロスコンタミネーションを防止するための対策が取られていること。
- ラボのエリアが、管理サービス、食堂、会議室など建物内の他のセクションから独立していること。
- 危険な生物物質や化学物質を含む、指定された分析条件に関するラボのその他の条件を満たしていること。
- スケジュールに従ってラボの清掃とメンテナンスが実施されていること。

- 管理監督者がラボの環境管理プログラムを履行していること。
- 環境条件を満たさず、実行中の試験に悪影響を及ぼす条件を管理監督者が認識していること。監視によって必要な環境条件が満たされていないことがわかった場合は、分析は実行されません。
- ラボの従業員が指定エリアでラボの業務を計画し、実施すること。
- ラボの従業員が、サンプリングと分析を実施するために必要なすべての環境管理を特定してその履行を提案し、これらの要素がテスト結果の品質に悪影響を及ぼさないことを確認すること。
- ラボの従業員が、危険物廃棄計画に従って危険廃棄物を適切に処理し、保管すること。

#### 4.25 内部監査

内部監査は品質システムの重要な要素です。その目的は、活動や既存の文書を評価し、これらが事前に指定された内部/外部標準および規制や顧客の要件を満たしていることを確認することです。内部および外部標準へのコンプライアンスを確認するほか、内部および外部監査には、さらに重要な別の側面があります。これらの監査を使用してプロセスの向上に役立て、ラボの所有者、従業員、および顧客にメリットをもたらすよりよいシステムを確立することができます。この手順が正しく実行されると、ラボの部署は査察官や検査官から広く情報を得ることができます。これは、品質や能率を向上する方法について、このような第三者から有効な専門知識とヒントがもたらされるからです。

一般に、ラボでは一度にすべての項目についての監査は行われません。ただし、特定の期間内にすべてのラボのすべての項目をチェックする必要があります。したがって、監査は長期的な計画に従って実施しなければなりません。目標は、計画した期間内にすべての部門またはラボですべての項目についての監査を実施することです。監査の優先順位は、現在の傾向と規制の注目点に基づいて設定することもできます。

全体を網羅するためには、2つの方法、つまり水平型と垂直型のアプローチがあります。水平型のアプローチを使用すると、組織および分析方法または機器などの同じ項目について、特定の同じ時期にすべての部門が詳細な監査を受けます。それ以降の監査で他の項目がチェックされます。垂直型の監査では、特定の同じ時期にすべての、または選択したさまざまな項目がチェックされます。実際には、すべてのラボの監査が同時に行われるわけではなく、監査スケジュールに従って順次行われます。

#### 4.3 製品試験に関連する特定の品質要件

##### 4.31 サンプルング

GxPは、サンプルング計画に従ってサンプルングを実施し、すべてのサンプルの詳細を文書化することを求めています。試験で使用する物質、原料、または製品のサンプルングは、十分に文書化された手順に従わなければなりません。査察官は、サンプルングシステム、サンプルングの実施方法、担当者、また該当する場合はサンプルングの実施場所にSOPが用意されていたかどうかの説明を求めます。その他の要件として次のものがあります。

- 殺菌装置および無菌サンプルング技術を必要に応じて使用する必要がある。
- サンプルは、各ロットまたはバッチを代表するものでなければならない。
- サンプルング計画は、可能であれば適切な統計手法に基づいていなければならない。
- サンプルング中、およびサンプルの移動および保管中にサンプル間のクロスコンタミネーションを防止しなければならない。
- サンプルングプロセスでプロセスストリームが汚染されないように、バイオ医薬品製品をサンプルングする場合には特別な注意が必要となる。
- サンプルは独自にに特定できるものでなければならない、サンプルの移動および保管中にサンプルの完全性を保護しなければならない。
- 使用したサンプルング手順、場所、サンプルング担当者のID、サンプルングに使用した機器、環境条件など、該当するサンプルングデータを記録する必要がある。
- 特定のGMP要件では、十分な保存用サンプルの収集が必要になります。これは、製品試験と結果が仕様から外れた場合にこれらのサンプルが必要になるからです。不適合の結果となった調査では、サンプルの再分析が必要なこともあります。

#### 4.32 試験対象の物質の取り扱い

ラボでは、サンプルを収集してから廃棄するまで、サンプルを適切に識別し、保護しなければなりません。

受領、保護、保管、処理、保存、および廃棄について手順に記載する必要があります。この手順には、輸送、処理、および保管時の劣化、消失、または損傷に対する保護対策が含まれていなければなりません。サンプルに保存のための特別な環境条件が必要な場合は、環境条件を制御し、監視する必要があります。適切なサンプル処理のための手順を作成しなければなりません。この手順では、次の内容を保証する必要があります。

- 各サンプルがサンプル番号またはコードにより独自に識別されること。サンプル番号は、サンプルの収集から分析の完了までサンプルを追跡するために用いられます。また、サンプル番号は、サンプルと試験結果の間のトレーサビリティを提供するためにも使用します。
- サンプルがラボに到着したときに物理的に検査し、異常やその他の特別な所見を記録すること。サンプル条件をそれまでに定義されている条件と比較し、相違点がある場合は、ラボはその部門のマネージャにサンプルの入手元を問い合わせます。問い合わせの後、試験を続けるか、新しいサンプルを使用するかを決定します。
- サンプルの処理手順をサンプルごとに定義し、その手順に従うこと。
- 各出荷物の個々のロットを代表する、適切に識別された保存用サンプルを保存しておくこと。
- 製品が設定された仕様を満たしているかどうかを確認するためのすべての試験に必要な量の1.5倍以上の保存用サンプルがあること。
- 保存用サンプルを、製剤を販売するときと同一か、または基本的に同じ特性を持つ、直接容器/施栓で保存すること。

#### 4.33 試験

個々の独立した試験や一連の試験は、文書化された手順に従って実施しなければなりません。この手順では、次の内容を保証する必要があります。

- 目的とする用途に適したメソッドだけを試験に使用すること。
- 適格性が認定された機器だけを試験に使用すること。
- 適格性が認定された担当者が試験を実施すること。
- 最初のサンプル分析の前にシステムのキャリブレーションを行い、一連の分析中に十分なキャリブレーションを行うこと。
- システム適合性試験を十分に実施すること。
- 判定基準を試験ごとに指定すること。
- 試験結果をプロトコルに従って文書化すること。
- 試験手順およびパラメータを十分な詳細情報とともに文書化し、データの評価を含むサンプル分析をこの文書に基づいて繰り返し実行できるようにすること。
- 試験の品質を監視すること。

#### 4.34 規格外試験結果の処理

FDA は、規格外 (OOS; Out Of Spec) の結果が観察された場合に調査を実施することを求めています。ここには、GMP 規制の適用範囲での API、原材料製造時のラボ試験、および最終製品の試験が含まれます。安定性試験も含まれます。OOS の結果には、新薬承認申請、生物製剤承認申請、公定書、またはメーカーにより設定された仕様または判定基準を外れたものが含まれます。OOS の状況が発生した場合は、不適合についての調査を開始する必要があります。ラボには、規格外の状況と不適合の調査を処理するための SOP が用意されていなければなりません。

#### 4.35 データのバリデーションと結果レポートの作成

試験結果には分析担当者が署名し、確認と承認は別の担当者が行わなければなりません。確認は、分析担当者の管理監督者や QA スタッフのメンバーが担当することができます。試験結果の確認とレポート作成では、SOP に従って次の点を確認しなければなりません。

- 分析データを生成した分析担当者が、データの正確性と完全性についての主要な責任を負うこと。
- 分析担当者が、データの説明と処理された各バッチサンプルのバリデーションに必要な、関連するすべての生データが含まれるデータパッケージの収集に責任を負うこと。一般に、データパッケージには、定量分析レポート、機器パラメータのリスト、またクロマトグラムやスペクトルなどの裏付けとなるグラフが含まれます。
- パッケージを別の担当者が確認し、承認すること。

確認する情報は試験によって異なります。通常は、クロマトグラフィック試験には次の情報が含まれます。

- 記載された仕様に対する試験結果の適合性
- サンプルングおよび試験メソッドに関する情報
- 化合物の同一性および強度に関する情報
- レポートヘッダーの完全性
- 試験を実施した担当者のイニシャルまたは署名および試験の実施日
- クロマトグラムなど、裏付けとなる資料の完全性
- キャリブレーションおよびリテンションタイムウィンドウの基準
- 手動積分の結果の適切な文書化
- 試験で採用したメソッドに関するすべての変更内容の完全な記録
- 測定単位、変換係数、等価係数など、試験に関連して行ったすべての計算
- 品質管理またはシステムの適合性データ
- 不規則性に関する文書



#### 4.36 試薬および溶液

GxP 研究で使用する試薬と溶液の品質を常に保証するために、購入及び試験は品質保証プログラムによって実施されなければなりません。ここにはサプライヤの適格性評価も含めなければなりません。

ラボエリア内のすべての試薬と溶液には同一性、力価または濃度、保管要件、使用期限を記したラベルを付けなければなりません。劣化、または期限が切れた試薬および溶液は使用してはなりません。

使用期限は化学薬品の性質によって異なります。塩化ナトリウムには、実質的に使用期限はありません。このような場合には、使用期限について、ラベルに NONE または該当なし (N/A) と記入することができます。この指定の根拠を示す準備がラボに必要です。指定した使用期限の根拠を示すために、必ずしも正式な実験は必要ありません。サプライヤからの情報、参考文献、ラボでの経験に基づいた使用期限を指定するだけでも十分です。

#### 4.37 (認定済みの) 参照試料

各ラボには、参照試料および標準試料のための品質保証プログラムが必要であり、これを企業またはラボの品質計画の一部にしなければなりません。

このプログラムのステップには次の手順が含まれている必要があります。

- サプライヤの適格性評価。ISO 9001、またはこれに相当する標準による認定を受けることを強く推奨します。認定がない場合は、直接の監査が必要です。
- 入手した試料のチェック頻度および種類。チェックには同一性と量の確認を含めることができます。
- 試料のデータベースへの登録。
- 試料の処理および保管。
- 購入した試料を使用した内部参照試料 (IRM) と作業標準の前処理。

- 使用期限、保存条件、毒性などのラベル付け。
- 純度および量などの試料の定期的なチェック。定義された手順に従って、参照、一次、および作業標準の定期的な中間チェックを実施します。
- 判定基準を満たさない場合に行う処置。
- 企業内の別のラボで調製され、提供された参照試料の受領時試験(いくつかのチェックも必要)。
- 使用済み試料の廃棄。

バイオ医薬品製品の試験では、多くの場合、参照標準は市販されていません。このような場合、製造および臨床試料を代表するロットから調製した、適切な承認を受けた社内の一次参照標準を使用することを ICH Q6B では推奨しています。社内の参照標準作業は、この一次標準を基準にしてキャリブレーションしなければなりません。

#### 4.38 記録の保存と検索

GxP には、記録保管する必要があるものや保存期間など、記録とデータの保存および検索方法を詳細に説明したいいくつかの項目があります。

記録保管が必要な文書のリストには、生データから最終結果までのすべてのデータに加えて、研究の完全性に関する意思決定があった場合には、会議で得られたプロトコルも含まれていなければなりません。

GLP は公文書保管人の指名を求めています。これは、保管記録に責任を持つ非常勤または常勤のスタッフのいずれでもかまいません。企業によっては、保管人、または保管人が指名した担当者だけに保管記録の文書のチェックを求める手順を設定している場合もあります。文書を保管記録から取り出す場合は、これを文書化し、その文書を請求した担当者が、変更、追加、削除を一切行っていないことを宣言する文に署名する必要があります。

GLP では、記録と標本の保存期間も指定しています。たとえば、米国では、FDA への提出を裏付ける資料の保管期間は次のとおりです。

- FDA の認可後 2 年間
- FDA への提出後 5 年間

ただし、これは米国 FDA だけに適用されるもので、他の国では保管期間が異なることがあります。2 年および 5 年間は長いように感じられませんが、FDA の認可後 2 年間、FDA への提出後 5 年間は長い期間になることがあります。場合によっては、GLP の実験を行ってから FDA により販売が許可されるまでに 10 年以上の期間が必要なことがあります。

QC 試験に必要な保存期間はこれよりも短くなります。ほとんどの GMP 規制によると、必要な保存期間は、薬物の使用期限が切れた後 1 年間です。通常は、これは 6~7 年間になります。

#### 4.39 機器

GxP は、分析データの生成、測定、および評価に使用する分析機器が目的とする用途に適切であることを求めています。つまり、事前に設定された仕様を確実に遵守するように、機器の設計、承認、キャリブレーション、またはチェックが適切に実施されていなければなりません。他の多くのものと同様に、この分野でも、さまざまな組織が同じ作業に異なる用語を使用しています。たとえば、HPLC 性能の仕様を基準にして数量の精度をチェックする場合について考えます。通常、業界ではこれを機器 (equipment) の適格性評価と呼んでいます。FDA の用語では、これを機器 (equipment) のキャリブレーションと呼びますが、査察官は機器 (equipment) の適格性評価プロトコルを要求します。一方、USP では機器 (instrument) の適格性評価と呼ばれています。この入門書では、USP Chapter <1058> の発行後に業界で広く使用されている USP の用語を使用します。

分析機器の標準プロセスは、USP Chapter「Analytical Instrument Qualification<sup>20</sup>」で定義されています。これは、バイオ医薬品ラボで使用する機器について作成されたものではありませんが、その概念を適宜採用することができます。この項では、適格性評価とメンテナンスに関する USP プロセスについて簡単に説明します。詳細については、アジレントの入門書『Analytical Instrument Qualification and System Validation<sup>5</sup>』を参照してください。

#### 4.39.1 USP による分析機器の適格性評価

機器の適格性評価とコンピュータ化システムのバリデーションは、製品のライフサイクル全体を対象としています。誰かが特定の製品を必要としたときに始まり、機器の使用が終了したときに終わります。

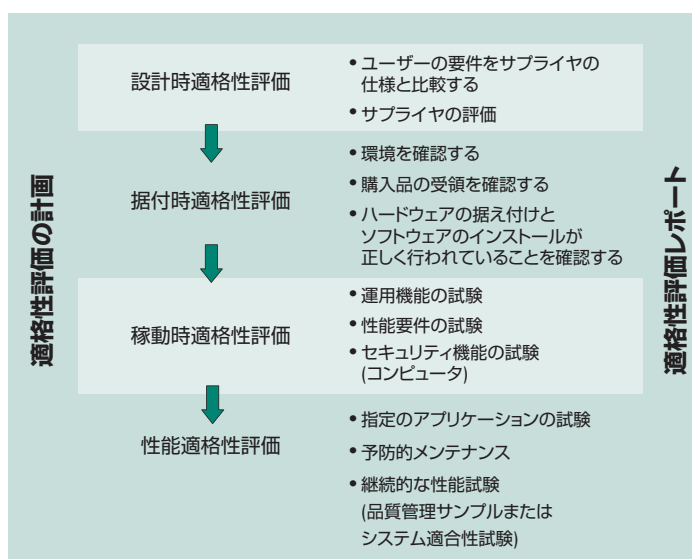


図 7  
40 モデルによる分析機器の適格性評価

この期間は長く複雑なため、このプロセスは、ライフサイクルフェーズと呼ばれる短いフェーズに分割されています。適格性評価とバリデーションについては、複数のライフサイクルモデルが記述されています。USP では、医薬品ラボで広く使用されている 4Q モデルを選択しています。このプロセスを図 7 に示します。

適格性評価プロセス全体は、設計時適格性評価 (DQ)、据付時適格性評価 (IQ)、稼働時適格性評価、および性能適格性評価 (PQ) の 4 つの適格性評価フェーズに分割されます。特定のプロジェクトのプロセス全体の概要を適格性評価の計画で示し、結果を適格性評価レポートにまとめます。

DQ フェーズでは、ユーザーが機器の要件仕様を作成します。ここには、機器に必要なすべての機能と、目的とするアプリケーションに求められる、機器が満たす必要がある性能仕様が含まれます。次に、ユーザーは仕様とベンダーの仕様シートを比較します。ベンダーの仕様がユーザーの要件と同一か、それを上回っている限り、その設計は目的とする用途に適格です。

DQ フェーズには正式なベンダーの評価も含まれます。これは、ベンダーとのこれまでの関わりに基づいて、メール監査または直接監査により行うことができます。

機器を購入し、ラボに据え付けます。IQ フェーズでは、配送内容を発注書と比較して、完全に一致しているかどうかを確認し、ベンダー提供の据え付け手順を実行します。ここには、ラボがベンダーの環境仕様 (湿度および室温など) を遵守しているかどうかのチェックが含まれる場合もあります。据え付けプロセスの最後に IQ プロトコルが終了し、ベンダー、モデル、シリアル番号、その他の関連情報が記録されます。

IQ フェーズの完了後、要件仕様の文書で定義されている機能および性能仕様を基準にして機器を試験します。これらの OQ 試験は、ベンダー側の代表者またはユーザーが実施することができます。いずれの場合でも、ユーザー側の代表者が OQ 文書に署名する必要があります。機器の OQ は定期的に繰り返し実施します。

適格性評価の実行頻度は、機器自体、機器メーカーからの推奨期間、ラボの経験、使用の程度によって異なります。たとえば、pHメータのキャリブレーションは、使用前に毎回行い、HPLC 可変波長検出器の波長のキャリブレーションは、毎月、またはセルを取り外して再び設置するたびに実施します。通常は、クロマトグラフ機器の完全な OQ 性能試験は、6~12 か月ごとに行う必要があります。

また、定期的な OQ の間に、毎日、または機器を使用するたびに機器の性能をチェックする必要があります。この PQ 試験はアプリケーションに固有のもので、多くの場合に経時的に変化する、最も重要な性能パラメータに重点を置いて行う必要があります。液体クロマトグラフィーのカラム性能や、UV 検出器のベースラインノイズがこの例です。対応する試験を、特定のアプリケーションに関するシステム性能をチェックするために USP が求めるシステム適合性試験 (SST) と組み合わせることができます。

#### 4.39.2 ソフトウェアおよびコンピュータシステムのバリデーション

GxP により規制された環境で使用するソフトウェアおよびコンピュータシステムは、バリデーションを行う必要があります。機器の場合と同様のアプローチを使用します。主な違いは次の点です。

- サプライヤの適格性評価に重点を置く必要があります。サプライヤは、文書化されたプロセスに従って開発が行われ、ソフトウェアがこのプロセスの一環としてバリデーションされていることの証拠を文書化し、提供しなければなりません。
- ハードウェア機器の適格性評価では、すべての仕様をユーザーの環境で確認しますが、ソフトウェアではこれは不要です。ソフトウェアの比較的少数の主要な機能を確認し、システム全体の試験を実行するだけで十分です。
- レポートジェネレータを使用して、またはネットワーク構成を設定する場合に、ユーザーは頻繁にコンピュータシステムをカスタマイズします。ユーザーは、これらの構成を要件仕様の文書に含め、正しく機能することを確認しなければなりません。

ソフトウェアとラボのコンピュータシステムに関するバリデーションの詳細および例は、参考文献 5 に記載されています。

#### 4.39.3 機器の記録とその他の文書

すべての査察、メンテナンス、試験、キャリブレーション、適格性評価/バリデーション処理についての書面による記録を保持しなければなりません。処理日を含むこれらの記録には、作成された SOP に従ってメンテナンス操作を実施したかどうかを記載する必要があります。

不適合または誤動作が発生した結果、機器で行った修理に関する書面による記録を保持しなければなりません。そのような記録には、欠陥の特性、欠陥の検出方法と検出日時、その欠陥の修復措置のために行った処置を文書化しなければなりません。修復措置には、欠陥の検出前に生成されたデータに対する影響の確認などを含める必要があります。そのようなすべての記録は、機器のログブックに記入する必要があります。ログブックは、その機器で分析データが生成される限り保管しておかなければなりません。

#### 4.39.4 (予防的) メンテナンス

分析機器は、適切な性能を維持できるように正しくメンテナンスする必要があります。分析データに悪影響を及ぼし始める前に問題を検出し、修正する、ハードウェアの定期予防的メンテナンスのための手順を用意しなければなりません。この手順には、次の内容が記載されている必要があります。

- メンテナンスを実行すべき時期。
- メンテナンスを実行する方法。
- メンテナンスの実行後に再度適格性評価を行う必要があるもの。たとえば、機器のメンテナンスの実行後には必ず PQ 試験を実行しなければなりません。
- メンテナンス活動を文書化する方法。

計画されたメンテナンス活動は、文書化された機器のメンテナンス計画に従って実行しなければなりません。一部のベンダーは、予防的メンテナンスをスケジュールされた間隔で実施するサービスのメンテナンス契約を提供しています。一連の診断手順を実行し、重要な部品を交換して、常に信頼性の高いシステム稼働時間を保証します。

計画された活動に加えて必要な予定外の活動は、機器のユーザー、または機器の責任者が正式に要請する必要があります。要請したメンテナンスの理由を優先度とともに記入する必要があります。すべてのメンテナンス活動は機器のログブックに文書化する必要があります。

#### 4.39.5 欠陥がある、または不適格な機器の処理

欠陥がある、または不適格な機器は、ラボエリアから移動するか、欠陥または不適格であることが明確にわかるラベルを付ける必要があります。

欠陥がある UV 検出器ランプなど、最も一般的な問題に関する手順を用意する必要があります。手順には、再度の適格性評価が必要かどうかと、その種類についての情報も含める必要があります。明白な理由なしに HPLC ポンプが故障したなどの発生頻度の低い問題は、機器ユーザーに修理プロセスと再設置の方法を説明する特別な手順によって処理しなければなりません。この場合には、それ以前に生成されたデータに対する欠陥の影響を評価する必要があります。

#### 4.40 分析メソッドのバリデーション

GxP では、目的とする用途への適合性を証明するための分析メソッドのバリデーションを求めています。薬物の品質、有効性、安全性をチェックするために使用するすべてのメソッドをバリデーションする必要があります。バイオ医薬品の精製プロセスで行う機器のクリーニングは重要であるため、クリーニングの有効性を確認するためのメソッドも完全にバリデーションしなければなりません。メソッドバリデーションプロセスの最終的な目標は、そのメソッドで、目的とする処理を正確に、高い信頼性および再現性で実施できることを証明することです。

監督機関やその他の公式の組織が、分析メソッドのバリデーションに関する文書をいくつか発行しています。たとえば、FDA は指導書 (草稿) 『Analytical Procedures and Methods Validation<sup>7</sup>』と、指導書 『Bioanalytical Method Validation<sup>8</sup>』を発行しています。

USP には、「Verification of Compendial Methods」という項があります。分析メソッドのバリデーションのための参考文献として、ICH Q2(R1) ガイド『Validation of Analytical Procedures: Definitions and Methodology』があります。これらのすべての公式文書は、低分子の分析に使用するメソッドのバリデーション用に作成されたものです。FDA の指導書 『Bioanalytical Methods Validation』のタイトルを見ると、バイオテクノロジーによって得られた製品のバリデーションに適用できそうですが、この指導書の適用範囲は、血液などの生体試料の分析であり、前臨床および臨床研究での使用が推奨されています。この指導書の概念は、バイオ医薬品の品質管理には適用できません。



現時点では、バイオ医薬品製品の特性解析に使用するメソッドのバリデーションに利用できる公式の指導書はなく、近い将来に発表される予定もありません。また、比較的分子量の小さい一部のペプチドを除き、バイオ医薬品製品の完全な特性解析は、多くの場合は不可能です。Swartz および Krull<sup>30</sup> は、この点について詳細な議論を行っています。彼らも、バイオ医薬品に使用するメソッドのバリデーションについては、既存のバリデーション指導書に限界があるという結論に達しています。たとえば、多くの場合、参照標準は精度測定には使用できないため、不純物の定量は困難であるか、不可能です。また、連結技術に基づく今日の高度な機器をもってしても、すべてのタンパク質を分離できないことがあります。FDAはこの限界を認めているようで、複雑なタンパク質バイオ医薬品には、低分子医薬品と同じ明確なバリデーションの結果を期待していません。期待されていることは、ICH プロトコル要件の不可避の欠陥を文書化し、根拠を説明することです。

それにもかかわらず、業界では、可能な範囲で ICH Q2 指導書を参考文献として使用しています。この項では、この指導書に従ったメソッドのバリデーションについて簡単に説明します。詳細については、アジレントの入門書『Validation of Analytical Methods<sup>6</sup>』を参照してください。たとえば、ここには、ICH Q2 により求められるすべてのバリデーション特性の定義と詳細な試験パラメータが含まれます。

#### 4.40.1 ICH Validation Parameters for Target Applications

ICH Q2 は、バリデーションパラメータについて説明し、バリデーションメソッドの推奨事項を提供しています。バリデーションパラメータを図 8 に示します。このリストには頑健性は含まれませんが、ICH では、メソッドの開発中に試験を実施することが望まれています。FDA やその他の機関では、関連する頑健性試験がメソッドバリデーションパッケージに含まれることが望まれています。

ICH の概念では、図 8 に示すすべての分析パラメータを必ずしも常にバリデーションする必要はありません。たとえば、微量定性分析にメソッドを使用する場合は、そのメソッドの定量下限や直線性を機器のダイナミックレンジ全体で試験し、バリデーションする必要はありません。バリデーションの範囲は、薬物のライフサイクルフェーズによって異なります。監督機関は、臨床フェーズ III ですべてのバリデーションの実施を期待していますが、薬物製造管理の場合、

前臨床研究やフェーズⅠの臨床研究では、中間精度、再現性、堅牢性などの最も時間のかかる試験は、ほとんどの場合は不要です。ただし、そのメソッドが目的とする用途に適格であるとメーカーが考える理由を求められます。

ICH Q2 によると、バリデーションパラメータと判定基準の選択は、規制要件に基づいて決定し、その根拠を示して文書化する必要があります。

ICH では、次の 4 種類の分析手順のバリデーションを定義しています。

- 同定試験
- 不純含有物の定量試験
- 不純物管理の限界試験
- 薬物の有効成分またはその他の主要成分の定量試験

分析作業が同定の場合は、確度、あらゆるタイプの精度、検出下限および定量下限は不要です。アッセイでは、通常は測定対象となる主要成分や有効成分は高い濃度で含まれるため、検出下限および定

分析作業	不純物試験			
	同定	定量	限界試験	アッセイ
確度	なし	あり	なし	あり
精度				
繰り返し性	なし	あり	なし	あり
中間精度	なし	あり	なし	あり
再現性	なし	あり	なし	あり
特異性	あり	あり	あり	あり
検出下限	なし	なし	あり	なし
定量下限	なし	あり	なし	なし
直線性	なし	あり	なし	あり
範囲	なし	あり	なし	あり

**図 8**  
ICH のバリデーションの特性  
(用語と方法の詳細については、参考文献 7 を参照)

量下限をバリデーションする必要はありません。不純物の定量試験では、検出下限を除くすべてのパラメータをバリデーションする必要があります。限界試験では、特異性と検出下限のバリデーションだけが必要です。

#### 4.40.2 メソッドバリデーションの戦略

特定のメソッドの妥当性は、日常的に分析する不明サンプルに類似したサンプルや標準を使用して、ラボの実験で証明する必要があります。前処理と実行の方法は、バリデーションプロトコル (順を追った指示形式で作成されたものが望ましい) に従わなければなりません。

機器の適格性評価やコンピュータシステムのバリデーションと同様に、メソッドのバリデーションも一度限りのものではありません。これは、誰かがラボに対する新しいメソッドの導入を希望したときに始まり、そのメソッドが使用されなくなったときに終了します。この期間は長く複雑なため、このプロセスはいくつかのフェーズに分割されます。このプロセスを図9に示します。

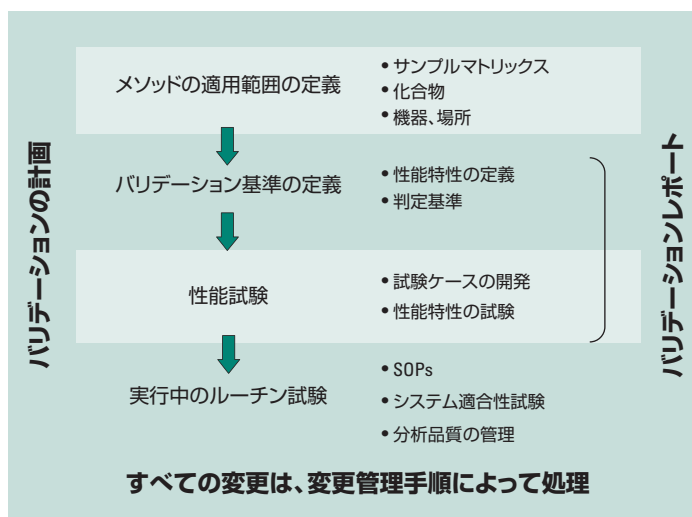


図9  
メソッドのバリデーションプロセス

最初に、所有者、責任、成果物が含まれるバリデーション計画を作成します。次に、メソッドの適用範囲を定義します。ここでは、濃度範囲、サンプルマトリックス、使用する必要がある特定の機器、サンプル分析でメソッドを使用する場所が含まれます。分析対象がわかったら、性能特性、性能試験、および判定基準を定義します。次に、すべての実験の詳細が含まれる試験プロトコルを開発し、試験プロトコルに従って試験を実行します。試験結果を判定基準と比較します。最後のステップとして、このメソッドを日常的に使用し、実行中のシステム性能を分析時に確認する手順を開発します。試験には、システム適格性試験や品質管理サンプルの分析を含めることができます。すべての実験条件とバリデーション結果をバリデーションレポートに文書化します。

#### 4.40.3 公定書に記載されたメソッドの確認

規制対象の環境で業務を行っているラボは、米国材料試験協会 (ASTM) や USP などの承認された組織によって開発されたバリデーションされた正式なメソッドを使用することを推奨します。たとえば、米国食品医薬品化粧品法では、FDA の規制業界が公定書記載のメソッドを使用することを、または等価性を証明することを求めています。これらのメソッドはバリデーション済みであるため、多くの分析担当者は、それ以上のバリデーション、確認、または試験をラボで行わずに、そのまま使用できるものと信じています。これは間違った憶測です。FDA GMP 規制の 21 CFR 211.194 a には、「採用したメソッドが、米国薬局方の最新版または他の認定規格の参考文献に含まれる場合、あるいは承認された新薬承認申請に詳細に記載されており、その参照したメソッドが変更されていない場合は、そのメソッドと参考文献を記載した文で十分であり、すべての試験メソッドの適格性は、実際の使用条件下でバリデーションする必要がある」と記載されています。

この結果、正式なメソッドは、変更されていない限りバリデーションの必要はありませんが、ラボは、そのメソッドを正しく実行できることを証明しなければなりません。ここでの問題は、それをどのように行うかです。一部の、またはすべてのバリデーションの実験を繰り返すべきでしょうか。または、正しく実行された適格性試験や品質管理サンプルの分析で十分でしょうか。

その答えは、USP の Chapter <1226> 「Verification of compendial methods<sup>21</sup>」にあります。指定された推奨事項は、公定書収載のメソッドだけではなく、どのようなメソッドの実行にも有効です。

主な推奨事項は次のとおりです。

- システム適合性試験によってラボとシステムの性能を示す。
- メソッドの重要性和複雑性を評価する。
- メソッドの最も重要な性能特性を選択する。
- メソッドの重要性和複雑性に応じて、1~3 つの最も重要なバリデーション実験を繰り返す。

社内のメソッド開発のバリデーションと同様に、標準メソッドの評価および確認も、バリデーション計画や SOP などの文書化されたプロセスに従う必要があります。結果は、バリデーションプロトコルに文書化する必要があります。

#### 4.40.4 分析メソッドの移動

バリデーション済みのメソッドをラボ間で移転する場合、受領側のラボは、ラボでそのメソッドを正しく実行できることを証明しなければなりません。メソッドの移転が発生する代表的な例として、研究開発 (R&D) ラボから品質管理 (QC) へ、製品ラインを移転したときにサイト A からサイト B へ、治験依頼元の企業から下請けラボへ、または製品を別の企業から購入したときに企業 X から企業 Y への移管などがあります。現時点では、受領側のラボの性能を証明する方法に関する指導書として使用できる公式の文書はありません。最も有望なものとして、USP General Chapter Expert Committee が USP の H. Pappa の指導の下で発行した Stimuli の記事、『Transfer of Analytical Methods – A Proposal for a New General Information Chapter<sup>23</sup>』があります。

主な推奨事項は次のとおりです。

- 移動元のラボが、1つ以上の十分に特性分析されたサンプルを定義し、メソッドパラメータとメソッドの精度などの判定基準を文書化する。このサンプルは、メソッドを最初にバリデーションしたときに指定した範囲全体をカバーするものでなければなりません。
- 受領側のラボでサンプルを分析し、結果を判定基準と比較する。
- 分析の重要性とメソッドの複雑性に応じて、不純物の定量分析の定量下限など、1つまたは2つのバリデーション試験を繰り返す必要がある。

メソッドの移転は、移管計画または SOP などの文書化されたプロセスに従わなければなりません。

## 第5章

---

### バイオ医薬品製品の 品質管理

## バイオ医薬品製品の品質管理

他のすべての医薬品製品と同様に、バイオ医薬品の API (Active Pharmaceutical Ingredient) と完成製品は、事前に設定された仕様の遵守を保証するために、厳しい品質管理の対象となります。タンパク質含有量や安定性など、製品の同一性、不純物、品質を試験して、バイオ医薬品製品の安全性と有効性を保証します。すべての GMP 規制では徹底的な品質管理も求められ、多くの場合は規制査察の対象となります。

バイオ医薬品 QC ラボは、前の章で説明したものと同一品質保証の原則に従います。たとえば、ICH Q6B では、分析メソッドをバリデーションし、市販または社内標準参照物質を品質管理に使用することを求めています。バイオテクノロジーにより生成された製品は、従来の製品と同じ GMP により規制されます。必要に応じて、FDA の 21 CFR 610 や ICH Q6B<sup>12</sup> など、バイオ医薬品の詳細を網羅する特別な規制と指導文書が作成されています。

従来の医薬品とバイオ医薬品の QC の基本的な違いは、同一性、力価、純度、不純物プロファイルなど、製品の特性を確認するために使用するメソッドにあります。これは、製品の特性が大きく異なるからです。

バイオテクノロジーにより生成された製品の分析は、非常に複雑であるため、より高度な分析手順が必要です。タンパク質の分子は、従来の薬物とは分子量が 2~3 桁違います。API は生細胞由来のものであり、通常は、製品やプロセスに関連する不純物の複雑なパターンが含まれます。さらに、タンパク質は複雑な翻訳後修飾を受け、3 次、ときには 4 次の高い特異構造を持ち、凝集や吸着が生じる可能性があります。

従来の医薬品 QC ラボでは、HPLC と UV 可変波長検出器などの比較的単純なルーチン機器を使用していますが、これに対し、バイオ医薬品 QC ラボでは、従来の薬物の研究開発だけで使用される高度な機器を使用しています。

この章では、次の項目の概要を説明します。

- 製品の特性解析のための ICH Q6B 勧告
- バイオ医薬品 QC ラボで使用される分析技術
- 規格および判定基準



## 5.1 ICH Q6B 指図書 – 概要

包括的な特性解析プロファイルは、バイオ医薬品の品質管理に重要です。これにより規格と判定基準を設定することができます。ICH Q6B は、そのようなプロファイルの開発に関する情報を提供します。また、規格の設定とその根拠の提示についての推奨事項も提供します。さらに、分析試験に関する注意事項についても述べています。このガイドは、タンパク質およびペプチド、その誘導体、またそれらが成分となる製品に適用されます。この指図書の適用範囲は、遺伝子組み換え培養細胞発現系から生成されたタンパク質ですが、この指図書の概説にある原則は、組織や体液から分離したタンパク質やポリペプチドなど、他のタイプの製品にも適用することができます。このガイドには試験のオプションがいくつか記載されていますが、特定の推奨事項は含まれません。

この指図書では、物理化学的特性、生物活性、免疫化学活性、純度、および物質により製品の特性解析を行うことを推奨しています。

### 5.11 物理化学パラメータ

物理化学パラメータには、一次構造、組成、物理化学的特性の確認が含まれます。一次構造に関する情報は、ペプチドマッピング、C および N 末端シーケンシング、アミノ酸組成および配列を組み合わせることで得られます。タンパク質の高次構造も、製品の活性に大きな影響を与えるため重要です。これらの構造に関するデータは、円二色性偏光 (CD) や NMR などの分光法により得られます。分子量またはサイズ、アイソフォームパターン、吸光係数、電気泳動パターンなど、物理化学特性に関するその他のデータも収集する必要があります。同一性、均一性、純度に関するデータも、さまざま液体クロマトグラフィーメソッド、MS、または HPLC-MS の組み合わせなどにより収集できます。

### 5.12 生物活性

生物活性が薬物の治療効果を決定するため、生物活性を調べることは重要です。生物活性データは、機能に関する情報を提供し、適切なタンパク質フォールディングに関する情報を間接的に提供します。

生物活性の測定に使用する手順の例として、動物を用いたバイオアッセイ、細胞培養アッセイ、生化学アッセイなどがあります。バイオアッセイの結果は、市販の、または社内の参照標準を基準にしてキャリブレーションを行った活性の単位で表す必要があります。特別な場合には、生物活性を測定するためのバイオアッセイを物理化学試験と置き換えることもできます。この場合は、結果は量で表す必要があります。

### 5.13 免疫化学特性

対象の製品が抗体の場合は、免疫特性を完全に特性解析する必要があります。精製済みの抗原と抗原の定義領域に抗体を結合するアッセイを行い、親和性、結合活性、免疫反応性を調べる必要があります。タンパク質の免疫化学特性を使用して、その同一性、同質性、または純度を確立します。

### 5.14 量

製品に含まれるタンパク質の量は、通常は紫外分光光度法により測定します。UV 吸光度は非常に高純度のタンパク質に使用するのが適切です。これは、他のタンパク質では試験結果への干渉があるからです。最大吸光波長における吸光度を測定し、実験で得られた吸光係数を使用してタンパク質濃度を計算します。

### 5.15 不純物

タンパク質に基づく薬物中の不純物は、製品(目的物質由来)に関連するものとプロセス(製造工程)由来のものとの2つのカテゴリに分類できます。プロセスに関連する不純物は、細胞、培地、その他の精製プロセスで発生したものです。これらの不純物として、宿主細胞由来 DNA またはタンパク質、成長ホルモンなど細胞培地の成分、ダウンストリームのプロセスまたは精製プロセス自体で使用する物質があります。酵素、化学または生物処理試薬、無機塩、配位子、その他の浸出物などがその例です。

製品関連の不純物は、酸化、異性体化、および翻訳後修飾(脱アミド化合物、凝集、トランケーションなど)のような修飾です。

## 5.2 分析アプローチ

ICH Q6B には、構造特性解析や物理化学特性の実行可能な分析アプローチが記載されています。また、考えられる不純物、そのソース、関連する分析アプローチも記載されています。記載されたアプローチは推奨事項ではなく、既存の技術に対する新しい分析技術やアプローチが継続的に開発されているため、これらのアプローチは適宜使用することがこの指導書で述べられています。

1999 年のこの指導書の発表以降、分析手法は大幅に向上しています。たとえば、Krull および Rathore は、2010 年に『Analytical Tools for Characterization of Biotechnology Products and Processes<sup>22</sup>』を更新しています。最も注目すべき点に、標準の HPLC を高速化した超高性能液体クロマトグラフィー (UHPLC) の導入、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) に代わる、タンパク質の低レベル凝集の定量に使用する超遠心分析沈降速度法 (SV-AUC) の導入、UHPLC-エレクトロスプレーイオン化 (ESI) – MS-MS およびサイズ排除クロマトグラフィー – 多角度光散乱 (SEC-MALS) などの連結技術の日常的な使用などがあります。

結果の解釈と確認のための高度なソフトウェアとデータベースが利用可能になりました。たとえば、炭化水素の構造は、実際の NMR スペクトルを Glycan データベース<sup>28</sup> のスペクトルと比較することで確認できます。サンプル前処理のための自動化ツールも、サンプルスルーットの総合的な向上につながりました。Rathore<sup>24</sup> は、高度な技術によって分析の性能と速度を向上できるいくつかの状況について説明しています。たとえば、液体処理のロボット化、サンプル前処理の自動化、およびラピッドレゾリューション HPLC (RR-HPLC) を組み合わせることで、N 結合型オリゴ糖マッピングのスルーットを、5 日間で 1 サンプルから、24 時間で 30 サンプルにまで短縮することができました。

機器サプライヤは、タンパク質の吸着を防止し、幅広い pH 範囲と高い耐塩性を持つシステムの操作を可能にする生体不活性システムを導入しました。たとえば、アジレントは、ステンレスを使用しない、チタンベースのポンプ、金属を使用しないオートサンブラ、金属を使用しない検出器フローセル、金属を使用しないキャピラリーおよび接続などを用いた Bio-Inert HPLC システムを開発しました。図 10 に、生体不活性な HPLC システムを使用したペプチドマップを示します。ペプチドマッピングは、非常に特異性の高い同定メソッドです。これを、製品の特定ロットのタンパク質構造と、参照標準や製品の以前のロットを比較するためのツールとして使用し、ロット間一貫性の適合性を示すことができます。

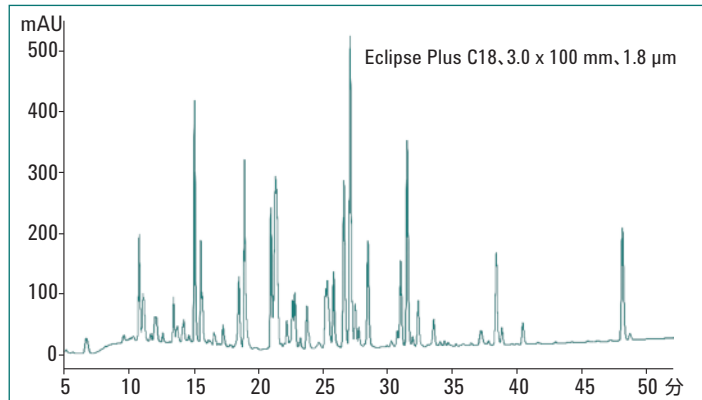


図 10  
生体不活性な HPLC システムを使用したペプチドマップ

方法	分析手順
アミノ酸シーケンス	自動化エドマン法/HPLC または MS/MS
アミノ酸組成	加水分解 + 逆相 HPLC + ポストカラム誘導体化
N 末端シーケンシング	自動化エドマン法および HPLC 分析
C 末端シーケンシング	ペプチドマッピング + LC-ESI-MS/MS の組み合わせ、 酵素消化や MW 分析との組み合わせ
ペプチドマップ	選択性を持つ酵素または化学分解による断片化と、 UHPLC、HPLC、または LC/MS による断片の分析
ジスルフィド架橋	ペプチドマッピング、適切な酵素による消化、 および LC/MS による分析
炭化水素の構造	GC-MS を使用した単糖類の組成分析、 NMR を使用した既知スペクトルとの スペクトル比較によるオリゴ糖パターンの分析

図 11  
構造解析と確認のための方法および分析機器

分析機器の向上にもかかわらず、バイオテクノロジーにより生成された薬物を完全に特性解析することは未だに不可能です。したがって、FDA と業界では、「完全に特性解析されたバイオ医薬品」という用語は使用せず、「十分に特性解析されたバイオ医薬品 (WCBD)」という用語を使用しています。

図 11 に、構造解析のための分析アプローチを示します。このリストには、ICH Q6B のアプローチと新しい技術が含まれます。最適な技術的アプローチは製品によって異なります。

図 12 に、原薬と製剤の物理化学的特性を測定するための分析手順を示します。

物理化学的性質	分析手順
分子量またはサイズ	サイズ排除クロマトグラフィー、 SDS-PAGE、質量分析法、超遠心分析沈降速度法
アイソフォームパターン	等電点電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、 HPLC、SDS-PAGE
吸光係数	UV/Vis 分光光度法 MALDI-TOF MS
電気泳動パターン (+ 同一性、同質性、 純度に関するデータ)	等電点電気泳動、SDS-PAGE、ウエスタンブロット、 キャピラリー電気泳動
液体クロマトグラフィー パターン (+ 同一性、同質性、 純度に関するデータ)	サイズ排除クロマトグラフィー、HPLC、 イオン交換クロマトグラフィー、 アフィニティクロマトグラフィー
分光光度プロファイル	UV/Vis スペクトル 円二色性および NMR (高次構造用)

図 12  
物理化学的特性を測定するための分析手順

### 5.3 ルーチン品質管理の規格

ICH Q6B では、規格及び試験方法は、「試験、分析手順の参照、および適切な判定基準のリストであり、記載されている試験の数値で表した限界、範囲、またはその他の基準」と定義されています。製品の販売を通じて規格を設定、維持、管理することは、すべての GMP の要件です。規格は、原薬と最終製剤だけではなく、原材料、賦形剤、実行中の試験、安定性試験についても用意しなければなりません。製剤の規格は、最終的には使用に適していない薬物から患者を保護するために設定します。規格は、薬物メーカーが設定し、その根拠を示す必要があります。

ICH Q6B には、規格と判定基準を設定するためのアプローチが記載されていますが、判定基準の厳密な数値はなく、範囲さえも指定されていません。これらは製品に固有のものであり、メーカーが定義しなければなりません。判定基準を定義するためのプロセスは、できれば意思決定ツリーのフローチャートが含まれる文書化された手順に従う必要があります。Q6A には、さまざまなシナリオ向けにそのような 8 つの意思決定ツリー<sup>25</sup>があります。Q6A はバイオ医薬品に特化したものではありませんが、その概念はバイオ医薬品に適用することができます。例を図 13 に示します。

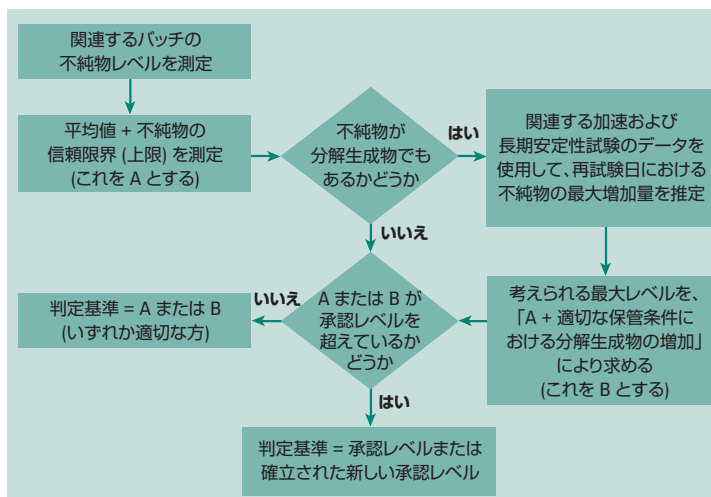


図 13 製剤の不純物仕様を設定するためのケーススタディ (参考文献 25 より)

### 5.31 規格の入力

規格と判定基準は次の項目に関連していなければなりません。

- 前臨床および臨床研究中の経験と収集した安全性データ。特に患者に対する薬物の力価などの適切なデータがない場合は、力価に関する規格は意味のないものとなります。
- 原薬の1日の許容摂取量(通常はmg/日で表す)。たとえば、不純物の規格は、1日の許容摂取量が高い薬物については低い値に設定しなければなりません。
- 薬物の管理期間。たとえば、不純物の規格は、降圧剤など、継続的に服用し続ける薬剤については低い値に設定しなければなりません。
- 前臨床および臨床研究に使用する製造ロットから得られるデータ
- 製造の全範囲の一貫性を証明するために使用するプロセス条件の代表的な範囲で製造された、十分な数のロットから得られたデータ
- 分析手順のバリデーション実行時に収集したデータ
- 安定性試験の実行時に収集したデータ。製品の出荷に使用する規格は、有効期間の規格と異なる場合があります。出荷期限は、安定性研究に基づく社内の、または登録済みの期限で、保管期間中に製品を使用できることを示します。使用期限の規格は、安定性試験に基づく規格で、製品を使用できなくなる時期を示します。安定性試験はICH Q5C<sup>13</sup>に従って実施する必要があります。出荷規格は、指定された保管期間を通じて製品を使用できるように設定する必要があります。
- 規制または公定書収載の規格(利用可能な場合)。これらは、属性と限界が十分に定義された規格です。

その他の推奨事項として次のものがあります。

- 規格は、薬物の申請時に設定し、NDAまたはBLAに含めなければならない。この時点では、特に製造プロセスの定常性について得られるデータは限られています。したがって、より信頼性の高いデータが入手可能になり、製造の定常性が向上し、安全性や有効性などの製品品質に影響を与えない場合は、規格を更新しなければなりません。

- 臨床安全性および有効性データから属性の限界が完全に得られない場合は、プロセスの変動とバッチ間再現性を反映する十分な限界を設定しなければならない。
- 製品の規格に加えて、より厳密な管理と操作の限界を設定し、監視する必要があります。予想される品質の問題は、規格外 (OOS) の状況が発生する前に特定し、修正することができます。これは、OOS の状況や不適合の調査の軽減に役立つだけでなく、継続的なプロセス向上にも貢献します。

### 5.32 原薬および製剤の規格

原薬 (DS) と製剤 (DP) の規格を設定する必要があります。ほとんどの規格は類似していますが、一部の規格では注目すべき点が異なります。たとえば、DP の不純物試験が製品とプロセスの不純物を対象としているのに対し、DS の試験では、不純物試験は分解生成物に注目して行います。ガイドでは、DP と DS の外観、同一性、純度、不純物、力価、量のチェックを推奨しています。

#### 外観試験と一般的な試験

DS と DP について、物理的な状態 (固体、液体など)、色、目に見える粒子の存在などのその他の観察事項を目視検査し、記録する必要があります。

#### 同一性

この試験は非常に特異的なものであり、分子構造の一意性に基づいて行う必要があります。通常は、これは定性試験です。



### 純度および不純物

DS の主な目標は、主要成分を製品やプロセス関連の不純物から分離することです。DP では、保管時に、また賦形剤から発生する分解生成物から主要成分を分離することに重点を置いています。通常は、いくつかのメソッドを組み合わせで測定します。

### 力価

関連するバリデーション済みの力価アッセイを DP の規格の一部にしなければなりません。適切な力価アッセイを DP に使用している場合は、DS 純度試験では、これに代わる物理化学/バイオメソッドを使用するだけで十分です。同様に、適切な力価アッセイを DS に使用している場合は、DP では、これに代わる物理化学/バイオメソッドを使用するだけで十分です。ただし、そのような選択を行った場合は根拠を示す必要があります。

### 量

DS と DP の量は、通常はタンパク質質量含有率に基づくもので、適切なアッセイにより測定されます。

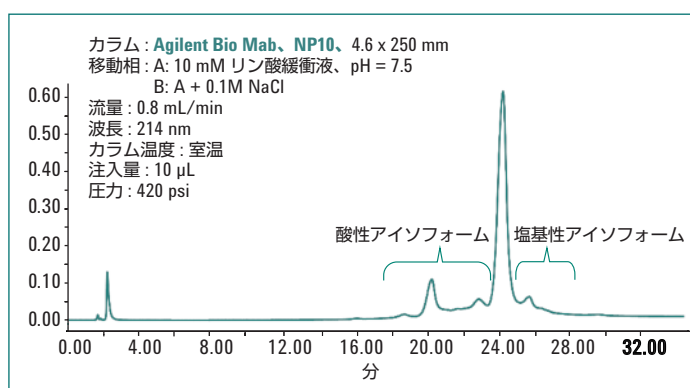


図 14  
HPLC により酸性および塩基性アイソフォームを分離したモノクローナル抗体タンパク質

#### 5.4 規格と判定基準を確認するための方法

図 15 に、製剤のすべての規格を設定するための分析手順の例を示します。薬物および原薬の外観、色、目に見える/溶解した粒子のルーチン評価を使用して、精製プロセスで、または保管時に大きな変化が生じたかどうかを確認することができます。溶解した粒子の濃度は浸透圧により測定します。

同一性と不均質性の測定にはさまざまな技術を使用することができます。タンパク質の同一性は、通常は複数の試験メソッドを組み合わせることで確認します。ここでは、液体クロマトグラフィーパターン、電荷パターン、分子量、および構造の確認などが含まれます。たとえば、未処理の分子と副次成分の分子量は、いずれも SDS-PAGE または SEC HPLC 手順により求められます。これらの参照標準を使用した HPLC による分離後に、リテンションタイム、UV スペクトル、または MS スペクトルを比較することは、タンパク質の同定に頻繁に使用される手法です。グリコシル化の不均質性は、GC-MS または HPAEC-PAD とオリゴ糖パターンを使用した単糖類組成分析により求められます。

同定用に記述された一部の試験は、純度プロファイルと不純物の測定にも有効です。たとえば、分解物、切断物、アイソフォームなどの生成物関連不純物は、HPLC、UHPLC、MS、LC/MS、および還元/非還元 SDS-PAGE を使用して確認します。二量体や高次の凝集体は、サイズ排除クロマトグラフィーや超遠心分析法を使用して確認します。

ダウンストリームのプロセス関連の不純物には、残留溶媒、酵素、無機塩のほか、重金属、プラスチック、樹脂などの浸出物があります。GC ヘッドスペースおよび ICP-MS/OES は、残留溶媒および微量金属分析の例として挙げられます。

	規格	測定	
一般的な試験	pH	キャリブレーション済みの pH メータ	
	溶解した粒子の濃度	浸透圧	
	外観	色、透明度、目に見える粒子 (目視検査)	
同一性および不均質性	液体クロマトグラフィー法	HPLC、UHPLC、LC/MS、SEC	
	電荷パターン	イオン交換クロマトグラフィー (IEC)、等電点電気泳動 (IEF)	
	分子量	SEC、MS、SDS-PAGE	
	一次構造	エドマン法および HPLC によるペプチドマッピング	
	高次構造	NMR、円二色性	
	グリコシル化の不均質性	GC-MS または HPAEC-PAD とオリゴ糖パターンを使用した単糖類組成分析	
	タンパク質のアミノ末端 (不均質性)	自動化エドマン法および HPLC 分析による N 末端シーケンシング	
	C 末端と切断物の同定 (不均質性)	ペプチドマッピングと ES-MS/MS の組み合わせによる C 末端シーケンシング	
	純度および不純物	分解物、切断物、アイソフォーム	SDS-PAGE (還元/非還元)、HPLC、UHPLC、LC/MS
		脱アミド化生成物	等電点電気泳動、IEC、ペプチドマッピング
二量体および高次の凝集体		SEC、超遠心分析法、SDS-PAGE	
翻訳後修飾		ペプチドマッピングに基づくジスルフィド架橋分析、適切な酵素による消化、および LC-ESI/MS による分析 C 末端シーケンシング分析	
ホスト細胞タンパク質		SDS-PAGE、イムノアッセイ	
関連タンパク質		SDS-PAGE、イムノアッセイ、HPLC、LC/MS	
プロセス関連の不純物の例		GC ヘッドスペースおよび GC-MS ヘッドスペース (残留溶媒)、ICP-MS および ICP-OES (微量金属)	
力価		適切なバリデーション済み バイオ力価アッセイ	力価
量		タンパク質含有量	UV スキャン

図 15  
バイオ医薬品の出荷試験の例

図 16 に、サイズ排除クロマトグラフィーによって二量体から分離されたモノクローナル抗体の単量体のクロマトグラムを示します。

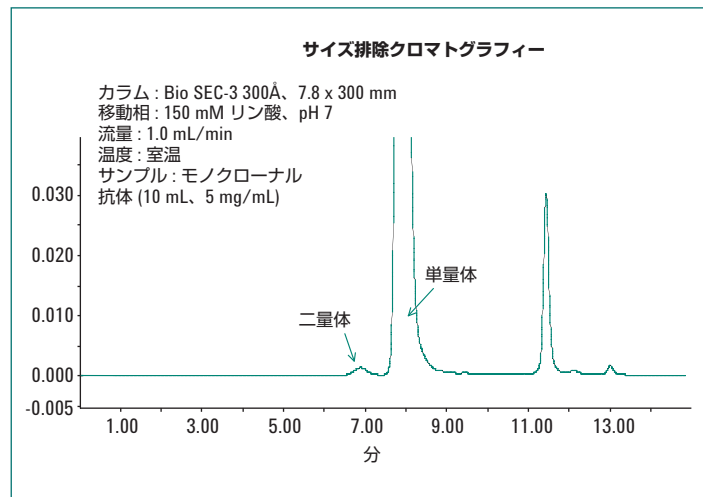


図 16  
サイズ排除クロマトグラフィーによって二量体から分離されたモノクローナル抗体

**参考文献**

---

**用語集**

1. G. Walsh, *Biopharmaceuticals, Biochemistry and Biotechnology*, Wiley, **2003**
2. I.R. Berry and R.P. Martin, *The Pharmaceutical Regulatory Process*, Informa, New York, **2008**
3. D.J. Pisano and D. Mantus, *FDA Regulatory Affairs: A Guide for Prescription Drugs, Medical Devices and Biologics*, CRC press, Boca Raton, **2004**
4. H.C. Mahler, G. Borchard and H-L-Luessen, *Protein Pgarpharmaceuticals*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, **2010**
5. L. Huber, *Analytical Instrument Qualification and System Validation*, Agilent Technologies, Publication Number: 5990-3288EN, **2009**
6. L. Huber, *Validation of Analytical Methods*, Agilent Technologies, Publication Number: 5990-5140EN, **2010**
7. U.S. FDA – Guidance for Industry (draft): *Analytical Procedures and Methods Validation: Chemistry, Manufacturing, and Controls and Documentation*, **2000**
8. U.S. FDA – Guidance for Industry, *Bioanalytical Method Validation*, **2001**
9. U.S. FDA – *Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs*, **1993**
10. U.S. FDA – *Biotechnology Inspection Guide*, **1991**
11. European Commission: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4: Good Manufacturing Practices Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, **2004**
12. ICH Q6B “*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/biological Products*”, **1999**
13. Q5C “*Quality of Biotechnological Products : Stability Testing of Biotechnological/Biological Products*”, **1996**
14. Q5D: *Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*, **1997**
15. Q5E: *Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process*, **2004**
16. S6: *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*, **1997**
17. ICH Q2(R1), *Validation of Analytical Procedures: Definitions and Methodology*, Geneva, **2005**
18. PIC/S Guide: *Inspection of Biotechnology Manufacturers*, **2007**
19. USP Chapter <111> on “*Design and Analysis of Biological Assays*”
20. USP Chapter <1058> on “*Analytical Instrument Qualification*”
21. USP 32 – NF 27, *General Chapter 1226, Verification of Compendial Procedures*, **2009**
22. I.K. Krull and A.S. Rathore, *Analytical Tools for Characterization of Biotechnology Products and Processes*, *Chromatography Online*, June **2010**
23. USP Stimuli Paper: *Transfer of Analytical Procedures: A Proposal for a New General Information Chapter*, *Pharmacopeial Forum*, Vol. 35 (6), **2009**
24. A. S. Rathore, *Analytical Tools for Process and Product Characterization*, *BioPharm*, August **2009**
25. ICH Q6A, *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*
26. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) *Principles of Good Laboratory Practice*, **1998**
27. FDA *Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs*
28. K. Hashimoto, S. Kawano, S. Goto, K. F. Aoki-Kinoshita, M. Kawashima and M. Kanehisa, *A Global Representation of the Corbohydrate Structures: a Tool for the Analysis of Glycan*, *Genome Informatics* 16(1): 214-222, **2005**
29. European Medicines Agency: *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies (draft)*, **2010**
30. M. Swartz and I. Krull, *Analytical Method Validation for Biotechnology Proteins, Peptides, and Antibodies*, *Chromatography Online*, July **2009**

ANDA	Abbreviated New Drug Application (新薬簡略承認申請)	MALS	Multi-angle Light Scattering (多角度光散乱)
API	Active Pharmaceutical Ingredients (医薬品成分)	NDA	New Drug Application (新薬承認申請)
BLA	Biologic License Application (生物製剤承認申請)	NBE	New biological entity
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research (生物製剤評価研究センター)	NCE	New chemical entity
CD	Circular Dichroism (円二色性)	PIC/S	The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (医薬品製造査察共同機構)
CDER	Center for Drug Evaluation and Research (医薬品評価研究センター)	PTM	Post Translational Modification (翻訳後修飾)
CFR	Code of Federal Regulations (連邦規則集)	QA	Quality Assurance (品質保証)
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls	QC	Quality Control (品質管理)
DAD	Diode-Array Detector (ダイオードアレイ検出器)	SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate – PolyAcrylamid Gel Electrophoresis (ドデシル硫酸ナトリウム – ポリアクリル アミドゲル電気泳動法)
DP	Drug product (製剤)	SEC	Size Exclusion Chromatography (サイズ排除クロマトグラフィー)
DS	Drug substance (原薬)	SEC-MALS	Size Exclusion Chromatography with Multi-Angle Laser Light Scattering (多角度光散乱検出器付 きサイズ排除クロマトグラフィー)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	SOP	Standard Operating Procedure (標準業務手順書)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁) (以前の EMEA)	USP	United States Pharmacopeia (米国薬局方)
EP	European Pharmacopeia (欧州薬局方)	WCBP	Well-characterized Biopharmaceutical Product (十分に特性解析されたバイオ医薬品製品)
EU	European Union (欧州連合)		
FDA	Food and Drug Administration (食品医薬品局)		
GCP	Good Clinical Practice		
GLP	Good Laboratory Practice		
GMP	Good Manufacturing Practice		
HHS	Department of Health and Human Services (保健福祉省)		
HPAEC-PAD	High Performance Anion Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection (パルスアンペロメトリック検出法を使用 した高速陰イオン交換クロマトグラフィー)		
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (高速液体クロマトグラフィー)		
ICH	International conference for Harmonization (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)		
IEF	Isoelectric Focusing (等電点電気泳動)		
IND	Investigational New Drug (Application) (治験新薬 (申請))		

ホームページ  
[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)

カスタムコンタクトセンタ  
0120-477-111

本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は  
予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社  
© Agilent Technologies Inc., 2013  
Printed in Japan, February 1, 2013  
5990-7001JAJP



**Agilent Technologies**