

生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品） の安定性試験について

（平成10年1月6日 医薬審第6号
各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

本ガイドラインは、生物薬品(バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品)の安定性試験について、ICHにおける三極の合意事項に基づき、その標準的と思われる方法を示したものである。

貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

別紙

生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験 新医薬品たる原薬及び製品に関する安定性試験のICH3極調和ガイドライン付属書

1 緒言

ICH 調和3極ガイドライン「新医薬品たる原薬及び製品に関する安定性試験」(1993.10.27)におけるガイダンスは、一般に生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）にも適用することとする。しかし、生物薬品は、通常の化学物質とは異なる特性を有しているため、これらの医薬品が安定に維持できる保存条件及び期間を定めるために行われる安定性試験の実施要領は、その特性に十分配慮したものである必要がある。生物薬品の場合、その有効成分は、一般にはタンパク質やポリペプチドであり、分子の高次構造(コンホメーション)の維持や、それを基盤とする生物学的活性の維持は、共有結合はもとより非共有結合に依存している。また、温度変化、酸化、光、イオン強度、せん断のような環境因子に特に敏感である。生物学的活性を維持し、分解等を回避するには、一般に厳密な保存条件を必要とする。

安定性評価にはさまざまな分析手段を複合的に組み合わせることが必要である。生物学的活性の測定が適用できる場合には、これを安定性試験の重要な項目とすべきである。製品の純度や特性からみて適切な物理化学的手法、生化学的手法及び免疫化学的手法が適用できる場合には、それらも分子レベルでの分析や分解物・変化物の定量手段として、安定性試験計画に盛り込まれるべきである。

申請書は、これらのことを勘案した上で、生物薬品の安定性を保証する適切なデータを作成するとともに、製品の力価、純度及び品質に影響を及ぼすさまざまな外的条件がどのようなものであるかを考察する必要がある。原薬又は製剤のいずれの貯法を申請する際にも、その根拠となる第一義的なデータは、実保存期間、実保存条件での長期保存試験により得られるデータである。したがって、適切な長期保存試験計画の立案は、製品開発の成否にきわめて重要である。本文書の目的は、申請者に対し、承認申請にあたって実施すべき安定性試験並びに承認申請書に添付する必要がある安定性試験データに関するガイダンスを示すことにある。なお、審査期間中に、引き続き実施して得られた長期保存試験データを提出できることになっている。

2 適用対象範囲

本文書に述べられたガイダンスの適用対象となる物質は、組織、体液あるいは細胞培養液から単離・精製され、あるいは組換えDNA技術を用いて生産され、十分に特性解析がなされたタンパク質、ポリペプチド類及びそれらの誘導体並びにそれらを構成成分とする製品である。したがって、本文書は、サイトカイン類(インターフェロン類、インターロイキン類、コロニー形成刺激因子類、腫瘍壊死因子類)、エリスロポエチン類、プラスミノゲンアクチベーター類、血漿因子類、成長ホルモン類、成長因子類、インスリン類、モノクローナル抗体類、十分に特性解析がなされたタンパク質又はポリペプチド類を構成成分とするワクチン類のような製品についての安定性データの作成と申請のためのものである。これに加えて、以下の項で述べられているガイダンスは、例えば従来型のワクチン類のような他のタイプの製剤に対しても適用可能であるかも知れない。ただし、これには事前に規制当局との協議が必要である。

なお、本文書は、抗生物質類、アレルゲン抽出物類、ヘパリン類、ビタミン類、全血製剤又は血液の細胞成分には適用されない。

3 用語

本文書で使用している用語のうち基本的なものの定義については、ICH 調和3極ガイドライン「新医薬品たる

原薬及び製品に関する安定性試験」(1993.10.27)の用語集を参照すること。しかし、生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の製造業者は時に伝統的用語を用いることから、便宜上、伝統的用語をカッコ書きで並記する。付録の用語集にも、生物薬品の製造に際して用いられる用語のいくつかを挙げ、定義したものが含まれている。

4 バッチの選定

4.1 原薬(バルク)

原薬が製造後、製剤化工程又は最終工程の前の段階で保存される場合には、実生産スケールを反映する3バッチ以上の試料について安定性試験成績を提出する必要がある。6ヶ月以上の有効期間を予定しているものについては承認申請時に最低6ヶ月の試験データを提出する。6ヶ月未満の有効期間を予定しているものの場合、当初の申請に最低限どの程度のデータが必要かについてはケースバイケースで決定されるであろう。培養工程及び精製工程をスケールダウンして製造した原薬についてのデータ、いわゆるパイロットプラントスケールで得たバッチのデータを承認申請用として提出することは可能である。ただし、承認後実生産スケールで製造された最初の3バッチについて長期保存試験を実施する旨の約定を規制当局と交しておく必要がある。

安定性試験に使用するバッチの品質は、非臨床試験及び臨床試験で使用するものの品質や実生産スケールで製造されるものの品質を体現するものである必要がある。加えて、パイロットプラントスケールで製造された原薬は、その製造工程や保存条件が、実生産スケールに適用される製造工程及び保存条件をともに反映したものである必要がある。原薬の安定性試験に使用する容器は、実生産の製造工程で実際に用いられる容器を適切に体現できるものを用いる必要がある。実際の製造に通常使用されるものと同じ材質及び同じタイプの容器/栓であればサイズの小さな容器を用いて安定性試験を実施しても差し支えない。

4.2 中間製品

生物薬品の製造において、ある特定の中間製品の品質とその管理が最終製品の製造に重要となる場合がある。その場合、製造業者は開発された製造工程中において、該当する中間製品を定め、自家試験データを取得し、その安定性を保証する工程管理限度値を設定することが一般的に求められる。パイロットプラントスケールでのデータも利用できるが、実生産スケールの製造工程でそうしたデータの妥当性を確立しておくべきである。

4.3 製剤(最終包装製品)

実生産スケールを反映する3バッチ以上の製剤(最終包装製品)について安定性試験成績を提出する。可能ならば、安定性試験に用いる製剤(最終包装製品)の各バッチは、異なる原薬バッチを使用して製造したものとす。6ヶ月以上の有効期間を予定しているものについては承認申請時に最低6ヶ月の試験データを提出する。6ヶ月未満の有効期間を予定しているものの場合、当初の申請に最低限どの程度のデータが必要かについてはケースバイケースで審査されることになるであろう。製品の有効期間は申請に際して根拠として提出された実際の試験データに基づく。有効期間の設定は、審査用に提出された実保存期間、実保存温度における長期保存試験の成績に基づいて行われることになるので、審査期間中にその後引き続き実施した試験の成績により、当初データでの期間が更新/延長されることになる。安定性試験に用いられる最終包装製品の品質は、非臨床試験及び臨床試験に用いられる製品の品質を体現するものである必要がある。承認後、実生産スケールで製造された最初の3バッチで長期保存試験を行う旨の約定があればパイロットプラントスケールでのデータを承認申請用資料として提出することも認められる。パイロットプラントスケールで製造されたバッチを使用した安定性試験により製品の有効期間を設定したものの、実生産スケールで製造された製品が長期保存試験でその有効期間内で規格に適合しなかったり、または非臨床試験及び臨床試験で使用されたものの品質を反映したものではなく、同等とはいえないような事態が生じたときには、申請者は当該規制当局に連絡し、適切な指導を受ける必要がある。

4.4 検体の選定

製剤に一連の容量違い(例えば、1ml、2ml、10ml)、単位違い(例えば、10単位、20単位、50単位)、質量違い(例えば、1mg、2mg、5mg)のバッチがある場合には、安定性試験に供する試料は、マトリキシング法又はブラケット法により選定することもありえる。

マトリキシング法とは、安定性試験を統計学的にデザインした方式の一つで、各測定時点で採取され試験に供されるのは全試料のうちの一部であるという方式である。本方式は、試験に供された試料の安定性が全試料の安定性を代表することを確認する適切な文書が提出されたときのみ適用されるべきである。同一製剤での試料の違いのうちには、例えば、バッチの違い、含量違い、同一の栓でサイズ違い、あるいは可能性としては、容器/栓が異なる場合などが含まれている。マトリキシング法は、例えば含量の違い、容器/栓の違いなどが安定性に影響を及ぼす可能性があるような試料で、それらの製剤が保存条件下で同じように反応することを確かめることができない場合には、適用すべきではない。

成分組成において同一でかつ容器は全く同じタイプのものを使用しているが充填量においては異なる3種以上の製剤の場合、製造業者は容器サイズの最も小さいものと最も大きいもの(充填量の最も小さいものと最も大き

いもの)のみを安定性試験の試料とすることができる。これがブラケット法である。ブラケット法をとり入れたプロトコルのデザインでは、中間的な充填量の試料の安定性は両極の充填量の試料の安定性により代表されるとの仮定に基づいている。場合によっては、両極の充填量の試料で集められたデータが全試料の安定性を適正に表わしていることを示すデータを提出する必要があるかも知れない。

5 安定性評価

一般的に、生物薬品の安定性面での特性をそれだけで明らかにすることができるような安定性評価試験法あるいはパラメーターはない。したがって、製造業者は当該医薬品の同一性、純度及び力価の変化を捉えることができる総合的な安定性評価指針を考案し、提示する必要がある。

この安定性評価指針に含まれる試験方法は申請者によりバリデートされたものであって、これに関する資料は申請時点において提出できる状態にしておくべきである。どのような試験項目を採用するかは製品の特徴に応じて定められる。以下の各項に示されている項目は、医薬品の安定性を適切に示そうとする際に、通常、資料作りが必要であろう代表的な特性項目を例示したものであり、全てを包含しているものではない。

5.1 安定性試験実施計画書 / 結果報告書

承認申請資料には、原薬及び製剤について、申請する貯法及び有効期間の妥当性を示す詳細な安定性試験実施計画書 / 結果報告書を添付する必要がある。この実施計画書 / 結果報告書には、適切に定められた規格や試験実施間隔等を含め、承認を得ようとする有効期間中をとおして生物薬品が安定であることを示すために必要な情報がすべて記載されている必要がある。統計学的手法は安定性に関する3極調和ガイドラインに記載されている方法を用いること。

5.2 力価

製品の臨床効果と、定義可能でかつ測定可能な生物学的活性とが関連性を有している場合には、力価試験は安定性評価の一部であるべきである。本文書に述べられている製品の安定性試験において力価とは、目的とする効果を発揮するための特殊な能力のことをさす。力価は、製品のある特性を測定することを基盤としており、適切な定量性のある方法により検定される。一般に、異なる試験室において測定された生物薬品の力価は、適当な標準物質の力価に関係づけて表わされる場合のみ、意味あるものとして比較することができる。その目的のために、国内標準品又は国際標準品に対して直接的又は間接的に検定された標準物質を力価測定に用いるべきである。

力価の経時的変化に関する検討は安定性試験実施計画書にしたがって適切な間隔で実施される必要がある。また、その結果は、可能な限り、国内又は国際的に認定された標準品を基準として検定された生物学的活性単位で報告される必要がある。国内標準品又は国際標準品がない場合、試験結果を、適切な特性解析がなされた自家標準物質を用いて得られた自家単位でのデータにより報告してもよい。

生物薬品の中には、力価が有効成分と第二の成分とのコンジュゲーションあるいはアジュバントとの結合に依存しているものがある。コンジュゲートあるいはアジュバントとして用いられたキャリアーからの有効成分の離脱については、流通過程で遭遇する条件も含め、実保存期間、実保存温度で検討する必要がある。この種の製品にあっては、*in vitro*の生物学的活性試験や物理的・化学的特性分析が実施不可能かあるいは正確性に欠く結果を与えるため、安定性評価が困難な場合がある。このような *in vitro* 試験における不十分さを補完するために、適切な方策（例えば、コンジュゲーションや結合前の製品についての試験、第二成分から有効成分の離脱の評価、*in vivo*による力価試験）を考えたり、又は適切な代替試験の活用を考慮する必要がある。

5.3 純度及び分子特性の解析

本文書中で述べられている製品の安定性試験において、純度とは相対的な用語である。生物薬品には、糖鎖付加、脱アミド化、あるいはその他の不均一性などがあるため、その絶対的な純度を決定することは極めて困難である。したがって、生物薬品の純度は、一般的に複数の方法により評価されるべきである。得られる純度は試験方法に依存したものになる。安定性試験の目的をふまえると、その純度試験は分解物・変化物を測定することに焦点を合わせるべきである。

安定性試験に供された生物薬品に関しては、純度はもとより、その分解物・変化物について、個々の量及び総量を可能な限り報告し、説明資料を作成する必要がある。分解物・変化物の許容限界量は、非臨床および臨床試験に用いた原薬及び製剤の分析結果に基づくべきである。

適切な理化学的分析手法、生化学的手法及び免疫化学的分析手法を用いれば、原薬及び（又は）製剤について広範囲な特性解析（例えば、分子量、荷電、親水性）を行うことができ、保存中の脱アミド化、酸化、スルホキシド化、凝集又は断片化等による物質変化を的確に検出することが可能となる。これに有用な分析方法の例としては、電気泳動法(SDS-PAGE, 免疫電気泳動法, ウエスタンブロット, 等電点電気泳動法等)、高分離能クロマトグラフ法（例えば逆相クロマトグラフ法, ゲル濾過, イオン交換, アフィニティクロマトグラフ法）及びペプチドマッピングがある。

長期保存試験、加速試験及び（又は）苛酷試験において、分解物・変化物の生成を示す有意な質的又は量的変

化が検出された場合には、計画に沿って実施された長期保存試験中に生成する分解物・変化物が安全性上問題となる可能性につき検討・考察する必要がある。また、それらの特性解析と定量的把握が必要かどうかにつき検討・考察するべきである。許容限度値については、非臨床及び臨床試験に用いた原薬及び（又は）製剤で検出された水準を勘案して設定し、その妥当性の根拠を示す必要がある。

通常分析法では適切に特性解析ができない物質又はルーチンに用いられる分析法では正確な純度の測定が不可能な製品の場合、申請者は代替試験法を設定し、その妥当性の根拠を示す必要がある。

5.4 その他の製品特性

生物薬品に特に限られた項目ではないが、下記の製品特性について最終包装形態でモニターし、報告する必要がある。

製剤の外観（溶液／懸濁液の色及び濁度、粉末の色、形状及び溶解時間）；溶液のものはそのままの状態、粉末及び凍結乾燥品を溶解剤で溶解するものについては溶解後に、肉眼で観察される微粒子の有無；pH；粉末及び凍結乾燥品の含湿度。

無菌試験またはそれに代わる試験（例えば、容器／栓の完全性試験）は少なくとも試験開始時及び申請する有効期間の最終時に実施すること。

添加剤（例えば安定剤、保存剤、賦形剤等）が製剤の保存中に変化・分解する可能性もある。予備安定性試験において、これらの添加剤における化学反応や分解が製剤の品質に悪影響を与える徴候がみられた場合には、安定性試験においてこれらの項目をモニターすべきであろう。

容器／栓は、製品に悪影響を及ぼす可能性があるため、注意深く評価する必要がある。（6.5参照）

6 保存条件

6.1 温度

生物薬品の多くは保存温度を厳密に限定する必要があるため、実保存温度、実保存期間で実施される安定性試験の保存条件は、通常、申請する保存温度に限定される。

6.2 湿度

生物薬品は、通常、防湿性の容器に入れられ、流通される。したがって、申請しようとする容器（及び申請しようとする保存条件）が、高湿度及び低湿度に対して十分な防湿効果を有することを証明できる場合、各種の相対湿度条件下での安定性試験は一般に省略することができる。防湿性の容器を使用しない場合には、適切な安定性のデータを提出する。

6.3 加速及び苛酷条件

前述したように、有効期間は実保存温度、実保存期間で実施された試験成績に基づいて設定されるべきである。しかし、原薬及び製剤について加速及び苛酷条件での試験も実施することが強く望まれる。

加速試験は、有効期間の設定上有用な補足情報を提供する 将来の製品開発（例えば、製剤処方変更、スケールアップ等のような製法変更を申請する際の予備的評価）に資する当該物質の安定性面での情報を提供する 安定性試験に用いられる分析方法のバリデーションを行う際に役立つ 原薬又は製剤の変化の様相（分解特性）の解明に役立つ情報をもたらす、などの可能性がある。

苛酷試験は、製品が申請する保存条件以外の条件に偶発的に曝された場合（例えば、輸送中）、製品に悪影響があるかどうかを判断する どのような特異的試験パラメーターが製品の安定性指標として最適かを評価する、ことなどに有用である可能性がある。また、 極端な条件下に原薬又は製剤を曝すことで、変化・分解のパターンを明らかにするのに役立つ可能性がある。仮に変化・分解のパターンが明らかとなるのであれば、同様な変化が申請しようとしている保存条件下で起きるかどうかをモニターする必要がある。安定性に関する3極調和ガイドライン中に加速及び苛酷試験の条件についての記載があるが、これらは生物薬品には適切でない場合があることに留意すべきである。条件についてはケースバイケースで慎重に選択する必要がある。

6.4 光

申請者は試験の方針を決めるに際して、ケースバイケースで当該規制当局に相談すること。

6.5 容器／栓

生物薬品において、製剤と容器や栓との相互作用によって製品の品質変化が起こる可能性がある。アンプル製品以外の液体の製品で、使用される容器や栓との相互作用が明らかになっていない場合については、正立の状態だけでなく容器を倒立又は横倒しさせた状態も含めた（すなわち栓と接触した状態で）安定性試験を実施し、栓が製品の品質に影響を及ぼさないか検討する必要がある。市販予定のすべての容器／栓の組み合わせについてのデータが必要である。

また、通常の単回使用バイアルに必要な標準的なデータに加えて、注射針などを何度も栓から入れて繰り返し

抜き取り使用するマルチプルドーズバイアルの場合は、容器、包装、添付文書などに記載する使用手引に規定された最長使用期間中、栓がそうした条件に耐え、製品の力価、純度、品質が保持されていることを示す必要がある。使用手引の表示法は各国/地域の基準に準拠することとなっている。

6.6 凍結乾燥品の溶解後の安定性

凍結乾燥品の溶解後の安定性については、容器、包装、添付文書などに記載された条件及び最長保存期間での安定性を検討する必要がある。この表示法は各国/地域の基準に準拠することとなっている。

7 試験頻度/期間

生物薬品の有効期間は、何日という単位から数年と幅が広いので、すべての製品に一律にあてはまる安定性試験の期間や試験頻度を定めることは難しい。しかし、少数の例外を除き、現存の製品あるいは将来開発される可能性がある製品の有効期間は半年から5年の範囲と考えられる。そこで本文書では、この範囲に有効期間が想定されるものとして以下のような指針を定めた。これには生物薬品における変化・分解というものが、長期保存期間中の時間経過の中の各時間間隔において、経過した時間としては同じであっても、時点が異なれば必ずしも同じ内容/程度の変化にならない場合が多いことなどを考慮している。すなわち、1年以下の有効期間を申請する場合には、長期保存試験は最初の3カ月は1カ月毎、その後は3カ月毎に試験する。1年を超える有効期間を申請する場合は、最初の1年目は3カ月毎、2年目は6カ月毎、それ以降は1年毎に試験することとする。

上記の試験間隔は承認前や許可前の段階において妥当であろうとされているものである。しかし、製品の承認/許可後であって、すでに製品の安定性に関して適切なデータがあり、問題がないことが示された場合には、試験の一部を省略しても差し支えないであろう。製品の安定性が損なわれないことを示すデータがある場合には、申請者が、承認/許可後の長期保存試験の計画書としてある特定の時点での試験（例えば9カ月の試験）の省略を裏付けるような試験計画書を積極的に提出することが望まれる。

8 規格

生物薬品では、保存中に活性の有意な低下、物理的・化学的な変化又は分解が起こる可能性があるが、出荷規格と有効期間の終了時点での規格（有効期間内規格）については、各国の基準や国際的な基準の中ではほとんどふれられていない。申請有効期間中の活性低下の最大許容範囲や物理的・化学的な変化（分解）の限度については、生物薬品の個々のタイプやグループごとでの勧告はなされておらず、ケースバイケースで考えられている。それぞれの製品は、その有効期間を通して安全性、純度、力価などにおいて定められた限度値内に規格が維持されている必要がある。この規格や限度値は、適切な統計学的手法を利用した情報に基づいて定められる必要がある。もし異なった出荷規格と有効期間内規格を用いようとする場合には、安定性に関する3極調和ガイドラインで述べられているように臨床効果に影響しないことを示す十分なデータによる裏付けが必要である。

9 ラベル表示

ほとんどの生物薬品の原薬、製剤には正確に定められた保存温度が推奨される。とりわけ凍結させてはならない原薬、製剤については、特別な勧告を記載する必要がある。これらの条件のほか、必要ならば光や湿度から保護すべき旨の勧告なども容器、包装及び添付文書などに記載する必要がある。この表示法は各国/地域の基準に準拠することとなっている。

用語の定義（あいうえお順）

コンジュゲート製品

コンジュゲート製品とは、製品の有効性や安定性を改良する目的のために、有効成分（例えばペプチド、炭水化物）を共有結合あるいは非共有結合によりキャリアー（例えばタンパク質、ペプチド、無機鉱物）と結合して調製したものである。

実生産スケールでの生産

市場へ供給する製品の製造のために、施設内で通常に行われる生産。

中間製品

生物薬品製造工程の中間過程で得られるもので、原薬や製剤ではないが、それらの製造が原薬または製剤の製造を成功させるために非常に重要なもの。一般に、中間製品とは定量的に取り扱えるもので、工程をさらに先へ進める前にそれまでの製造工程が成功裡に完了したか否かを判定するための規格が設定されるものである。中間製品には、更に分子構造上の修飾を受けるもの、あるいは次の工程まで一定期間以上保存されるものも含まれる。

パイロットプラントスケールでの生産

実生産に適用される製造方法，製造工程を十分に反映し，シミュレートした方法／工程で行われる原薬又は製剤の製造。細胞の増殖／培養，ハーベスト及び精製方法は，製造規模を除き，同一でなければならない。

不純物

原薬（バルク）又は製剤（最終包装製品）中の有効成分，添加剤として定義される物質以外のもの。

分解物・変化物

製品が経時的に変化して生成する物質である。このような変化（例えば，脱アミド化，酸化，凝集，プロテアーゼによる分解）は製造工程中又は保存中に起きる可能性がある。生物薬品の場合，分解物・変化物によっては活性を有するものがある。

英文ガイドライン 略（じほう刊：ICH 関係通知集 98追補参照）