

医薬薬審発 0514 第 2 号  
令和 8 年 5 月 14 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

「化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン」について

化学合成されるペプチド医薬品の品質評価・管理に関する考え方や留意点について、「中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」（令和 3 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業）における検討を踏まえて、別添のとおり、「化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン」として取りまとめましたので、貴管内関係事業者に対して周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等宛てに事務連絡しますので、念のため申し添えます。

(別記)

日本製薬団体連合会  
日本製薬工業協会  
米国研究製薬工業協会在日執行委員会  
一般社団法人欧州製薬団体連合会  
日本放射性医薬品協会  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
国立医薬品食品衛生研究所

## 化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン

### 1. 緒言

#### 1.1 目的

本文書では、化学合成されるペプチド医薬品の品質評価・管理に関して、開発及び審査において特に重要となる具体的な事項、すなわち、承認申請時に必要なデータやその根拠となる検討について述べる。本文書は、様々な医薬品に共通して適用される医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）ガイドラインを参照して記載されているが、本文書とあわせて、ICH ガイドライン等既存のガイドラインに記載されている原則を適宜考慮するものとする。

#### 1.2 背景

ペプチド医薬品は、化学合成あるいは遺伝子組換えにより製造され、その規格及び試験方法の設定に関しては、主に、ICH Q6A 及び Q6B ガイドラインが参照されてきた。ICH Q6A ガイドラインは、低分子量の合成ペプチドに適用されるが、高分子量のペプチドの規格を適切に取り扱うのには十分とは言えない、とされており、高分子量のペプチドでは、低分子量のペプチドとは異なる留意事項が必要になることが示唆されている。一方、ICH Q6B ガイドラインは、中～高分子量のペプチドにも適用されるが、主として遺伝子組換えペプチドが対象である。また、不純物に関する ICH Q3A、Q3B 及び M7 ガイドラインにおいても、ペプチドは適用対象外とされている。

近年、ペプチドの化学合成技術が進展し、分子量が比較的大きく、非天然型アミノ酸を構成要素に含むペプチド医薬品の開発が進んでいることから、本文書において、その品質評価・管理に関して留意すべき事項を示す。なお、本文書に挙げた各事項は、現時点における科学的知見に基づいて検討されたものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改訂されるべきものであることに留意する必要がある。

#### 1.3 適用範囲

本文書は、化学合成される天然型あるいは非天然型のペプチドを対象とする。主として分子量が 1,000～5,000 程度のペプチド（ここでは、中分子ペプチドと呼ぶ）に関する留意事項を述べるが、それ以上の分子量のペプチドについても参考になる。非天然型ペプチドには、非天然型アミノ酸残基（天然型アミノ酸の D 体を含む）や環状構造を有するものの他、側鎖の修飾を有するペプチドが含まれるが、PEG のように不均一性を有する分子による修飾を行うペプチドの場合は、原薬の重要中間体となるペプチド部分に関して本文書が適用される。ペプチド医薬品製剤の剤形は特に限定しない。

### 2. 中分子ペプチド医薬品（原薬）の品質評価・管理

中分子ペプチド医薬品の品質評価・管理の方策は、他の医薬品と同様、経験に基づく従来の手法の他、ICH Q8-11 ガイドラインを参考に、リスクマネジメントと科学的知識を活用することも可能である。開発過程では、製造された原薬について特性解析を行い、明らかになった品質特性に関するリスクアセスメントにより重要品質特性（CQA）を特定し、CQA が適切な限度・範囲・

分布となるように、製造工程の管理や原薬の規格及び試験方法を含む管理戦略を構築することが有用である。

## 2.1 原薬の特性解析

原薬の特性解析では、有効成分の構造、物理化学的性質、生物活性、不純物等について、適切な分析法を用いて詳細に解析する（別添 1 参照）。原薬の特性解析は開発品目の特性に応じて、必要かつ十分な項目の解析が行われる必要があるが、評価項目の一例を以下に示す。原則として、適切な項目を選択し、評価する。

### (1) 構造

元素分析、アミノ酸組成、アミノ酸配列、ジスルフィド結合、ペプチドマップ、分子量、構造異性体、立体異性体、質量分析 (MS) スペクトル、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル、紫外吸収 (UV) スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル、円偏光二色性 (CD) スペクトル、サブユニット構造、カウンターイオン（塩の場合）

### (2) 物理化学的性質

性状、吸湿性、融点、分配係数、比吸光度、比旋光度、溶解性、pH、熱分析、等電点、粉末 X 線回折測定、結晶構造・結晶多形

### (3) 生物活性（高次構造をとることが予測される場合等）

標的分子との結合性、細胞応答性、その他（酵素活性の調節等、意図された生物活性）、アルブミン等の生体内タンパク質との結合性（側鎖修飾されたペプチドの場合）

### (4) 不純物

ペプチド関連不純物（類縁物質）、その他の有機不純物（変異原性不純物を含む。2.2.4 を参照。）、無機不純物、残留溶媒、ペプチド凝集体

## 2.2 原薬の重要品質特性の特定

製品について設定した目標製品品質プロファイル (QTPP)、及び想定される製剤 CQA を考慮して、原薬の CQA を特定する。(ICH Q11 ガイドライン参照)

### 2.2.1 有効成分

中分子ペプチドの有効成分は、意図した化学構造を持つ分子とする。すなわち、有効成分に不均一性はなく、意図した構造と異なる分子種は、有効成分と類似した特性を持っていても不純物と考えることが原則である。ただし、有効成分と類似した構造を持つ分子種と有効成分の分離が困難な場合や、当該分子種が意図した構造の有効成分に匹敵する特性を持つことが示された場合は、これを有効成分に含めて管理戦略を構築することが可能である。有効成分が高次構造を形成する場合は、生物活性に影響する可能性があり、高次構造も CQA に該当すると考えられる。

## 2.2.2 示性値等

有効成分の構造情報の他、別添 1 に示す物理化学的性質や生物活性が CQA 候補になり得る。

## 2.2.3 製剤 CQA に影響する原薬 CQA

例えば、固形製剤や懸濁製剤の場合、結晶形、粒子径等が CQA 候補になり得る。

## 2.2.4 不純物

特性解析において原薬中に検出された不純物をリスト化して有効性・安全性に関するリスクアセスメントを行う。原薬に含まれる不純物は、主に、下記の 2 つに分類できる。

- (1) ペプチド関連不純物（有効成分と構造が類似した類縁物質であり、1 つ以上のアミノ酸から構成される原材料を含む）
- (2) その他の不純物（ペプチド構造を持たない、試薬等に由来する不純物）

これらの不純物は、いずれも CQA 候補となる。ペプチド関連不純物とその他の不純物では、有効成分との比較や原薬中の残存可能性の観点で考慮すべき内容が異なるため、可能であれば、ペプチド関連不純物とその他の不純物に分けてリスクアセスメントを行い、管理戦略を検討することが効率的である。ペプチドは ICH Q3A ガイドラインの対象外であり、実際に、ICH Q3A ガイドラインで示されている報告、構造決定及び安全性確認の閾値を適用することは必須とされていないが、ICH Q3A ガイドラインの考え方は参考になる。天然型ペプチドであっても、化学合成試薬に由来する非天然型の構造を含む不純物の存在が想定されるため、化学合成品としての検討が求められる点に注意が必要である。

### (1) ペプチド関連不純物

原薬中の不純物には、製造工程での反応により生じ精製工程で除去されなかったもの、及び生成物の分解により生じるものが考えられる。ペプチド関連不純物は、有効成分と類似した特性を示し、全ての不純物を分離することがしばしば困難となるため、存在が予想されるペプチド関連不純物を念頭に、適切な分析法を用いて、不純物プロファイルを明らかにする必要がある。

想定されるペプチド関連不純物には、別添 2 に示すとおり、個々のアミノ酸残基の修飾体、有効成分の配列に相同性が高い不純物、試薬や保護基由来成分の付加体、凝集体等が含まれる。特性解析において原薬で検出されたペプチド関連不純物に関して、個別に有効性・安全性に関するリスク分析を行うことが原則である。現時点では、ペプチド関連不純物の構造をもとに安全性を予測できる *in silico* の手法は確立されていないため、各不純物に関して得られた安全性に関する試験結果や類似物質に関する安全性情報等をもとに管理戦略を構築することになる。有効成分と類似性の高い構造を持つ不純物については、例えば、生物活性、体内動態（代謝物等を含む）、免疫原性、安全性等の観点から、有効成分に匹敵する特性を持つ分子種であるかを検討することが、有効成分に含めて管理し得る分子種の特定に役立つ場合がある。天然型アミノ酸のみからなる不

純物については、主として生物活性や体内動態の観点からの検討が必要と考えられるが、凝集体形成や免疫原性に関しても考慮する必要がある。

#### 管理値の設定

ペプチド合成に用いられる原材料の純度や、特性解析で見いだされたペプチド関連不純物に関する個別のリスク評価に基づき、管理値を設定する。ペプチドは、原薬の不純物に関する ICH Q3A ガイドラインの適用対象外とされているが、ICH Q3A ガイドラインに示される閾値を適用して、不純物の評価・管理を行うことが可能な場合は、ICH Q3A ガイドラインの閾値を適用することができる。ICH Q3A ガイドラインでは、1 日最大投与量が $\leq 2\text{g}/\text{日}$ の場合、安全性確認の必要な閾値は、0.15%又は1 日摂取量 1.0 mg（どちらか低い方）とされている。中分子ペプチドにおいてもこのような考え方は有用であり、投与量が少ないペプチドは薬理活性も高いため、1 日摂取量ではなく有効成分との比率を優先して管理値を考える必要がある。ただし、ICH Q3A ガイドラインは臨床試験段階で使用する新原薬に適用することを意図したものではないことから、ICH Q3A ガイドラインを参照する場合でも、開発の段階に応じて管理値を設定することは差し支えない。

中分子ペプチドについて、アミノ酸残基数が多くなるにつれて製造工程におけるペプチド関連不純物の除去及びペプチド関連不純物を分離評価可能な試験法設定の難易度が高くなることから、ICH Q3A ガイドラインに示される閾値を適用することは困難な場合が多いと想定されるが、個々の不純物について、技術的に単離による評価が出来ない場合等では、不純物プロファイルを十分に明らかにした上で、想定される不純物を含む原薬を用いて非臨床安全性試験を行って、安全性を確認することができる。これらの情報と共に、臨床試験に用いられたロットにおける各不純物の含量等を考慮し、管理すべき不純物とそれぞれの管理値を決定する。非臨床安全性試験に関しては、「非天然型化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」（令和 8 年 5 月 14 日付け医薬薬審発 0514 第 1 号）を参照。

製品ライフサイクルにわたって安全性を担保する上で、個々の不純物の構造解析を含め、不純物プロファイルを明らかにし、適切な管理戦略を構築しておくことが重要である。

#### (2) その他の不純物（ペプチド関連不純物以外の不純物）

その他の不純物として、ペプチド関連不純物以外の有機不純物、無機不純物、残留溶媒の残存が考えられる。ICH Q3A 及び M7 ガイドラインはペプチドに適用されないが、これらのガイドラインや関連する国内通知等を参考に、低分子医薬品と同様に評価を行う。ペプチド合成は保護／脱保護を繰り返すため、脱保護された保護基の変化体が原薬に残存する可能性を考慮し、ニトロソアミン等の変異原性不純物の評価を行う際には、合理的に予想される副生成物として保護基由来の不純物を考慮に入れることが重要である。

### 2.3 原薬の品質管理戦略

#### 2.3.1 原薬の製造工程管理

ペプチド原薬は、(1) 原材料の管理、(2) 合成工程 [(a)固相法、(b)液相法、(c)タグ法]、(3) 切り出し・脱保護工程、(4) 精製・塩交換・単離（沈殿法・凍結乾燥法等）工程、(5) 包装工程・

保存のプロセスを経て製造される。製造工程の管理戦略を構築する上で、ICH Q11 ガイドライン等を活用することは有益である。つまり、QTPP の決定後に CQA を特定する活動を経て重要工程パラメータ (CPP) 及び重要な物質特性が特定できる。また管理戦略を考える上で、不純物全般について、その挙動 (由来、除去等) の考察又は評価も重要である。それぞれの工程において原薬 CQA への影響を考慮し、工程内試験とモニタリングを設定する。

### 2.3.1.1 原材料の管理

原材料には、原薬の製造に使用されるアミノ酸誘導体、レジン (固相法)、タグ (タグ法)、試薬と溶媒がある。

#### (1) 出発物質 (アミノ酸誘導体)

ペプチド合成に使用するアミノ酸誘導体には、ICH Q11 ガイドラインで述べられている市販の化学製品の定義を満たさないものもあるが (例えば医薬品業界以外では用いていない)、構造的に十分単純であるため、出発物質として許容される場合がある (例えば保護基で修飾された天然型アミノ酸: ICH Q11 ガイドライン質疑応答集 A5.6)。複数残基が結合したジペプチド、トリペプチド等も ICH Q11 ガイドラインの一般原則に従い妥当性を示せば出発物質とすることが可能である。ただし、いずれの場合も、なぜ出発物質として適切であると考えられるのか、なぜ提案する管理戦略が原薬の不純物を管理する上で適切であるのかを合理的に説明すべきである。アミノ酸が導入されたレジンは又はタグは出発物質とすべき場合がある。

一般に、アミノ酸誘導体中の不純物が、ペプチド合成工程においてアミノ酸誘導体と同様に反応する場合、ペプチド関連不純物を副生し、精製工程での除去が困難となる。不純物の混入は、原薬の品質や総収量・総収率の低下に大きく影響するため、出発物質であるアミノ酸誘導体には厳格な管理基準を設定する必要がある。例えばアミノ酸誘導体の立体異性体 (エナンチオマー、ジアステレオマー) は出発物質そのものの光学純度だけでなく、合成工程等におけるエピマー化 (ラセミ化及び立体異性体の副生) や精製工程における除去の難しさを考慮して、管理基準を設定する必要がある。またアミノ酸誘導体の製造プロセスの把握は、ICH M7 ガイドラインを参考にした不純物の管理やサプライヤーの変更管理に影響する点に注意を要する。

出発物質において評価・管理が必要となる不純物として、アミノ酸の異性体、類縁物質、出発物質の分解物、水分、出発物質製造工程由来の残留溶媒等が挙げられる。

#### (2) レジン

レジンは、固定相に各種リンカーを担持したものであり、ペプチド固相合成で使用する重要な原材料である。単位重量あたりの反応基の導入量 (mmol/g)、レジンの膨潤率、レジンのサイズに関して確認が最低限必要である。再利用する場合は、予め定めた規格に適合することを確認する。

#### (3) 試薬と溶媒

他の医薬品製造と同様に、試薬と溶媒は、性状、確認試験、純度等による管理が必要である。中でもペプチド固相合成法では、分解により原薬の品質に影響するジメチルアミンとギ酸を副生する *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を大量に使用するため、副生物の含有量にも注意が必要である。

### 2.3.1.2 合成工程

合成工程には (1)ペプチド固相合成法 (固相法)、(2)ペプチド液相合成法 (液相法)、(3)タグ法があり、工程中では、反応の進捗を確認するためのモニタリングや工程内試験が実施される。

#### (1) 固相法

固相法では、多くの低分子原薬の合成法と異なり、各々のアミノ酸誘導体を伸長する際に副生するペプチド関連不純物が蓄積する。このため、出発物質の品質、アミノ酸配列や残基長等が、ペプチド関連不純物の生成に影響する要因となる点に注意を要する。概ね 30 アミノ酸残基より長くなると伸長プロセスの際の凝集の影響や後のクロマトグラフィー等を用いる精製工程での不純物の除去の困難さが増す。そのため、合成条件の厳密な管理による原薬の品質管理が必要となる。

反応の進捗は、必要に応じて、呈色法 (カイザー試験、TNBS 試験、アセトアルデヒド/クロラニル試験、プロモフェノールブルー試験等)、又は、一部をレジンより切り出し、HPLC 分析により確認する。加えて品質に影響する重要な伸長工程においては、LC/MS 分析により反応の進捗を確認する。

#### (2) 液相法

液相法は、中間体の回収率を上げた単離の難しさから、比較的短いペプチドの収束的合成やライゲーションを含むコンジュゲートの終盤に適用されることが多い。単離により得られる目的の中間体や原薬の不純物プロファイルの再現性には、目的の中間体や原薬の溶解性が低く、かつ出発物質、試薬や副生物の溶解性が高くなる良溶媒や貧溶媒の組合せ、そして沈殿や洗浄の条件が影響する。

反応の確認を含め、通常、HPLC 分析によって管理する。品質に影響する重要な工程では、必要に応じ、LC/MS 分析で確認する。

#### (3) タグ法

固相法と液相法の両方の特性を併せ持つ合成法である。レジンに相当するタグから切り出される前の目的の中間体、又はタグからの切り出し・脱保護を行った中間体や原薬を HPLC 分析し、反応の進捗を確認する。品質に影響する重要な伸長工程においては、必要に応じ、LC/MS 分析で確認する。

上記のいずれの方法を用いる場合でも、ペプチド伸長工程では、欠損体、過伸長体、置換体、立体異性体 (ジアステレオマー) 等のペプチド関連不純物を生じ得る (別添 2 参照)。

### 2.3.1.3 切り出し・脱保護工程

粗ペプチドの切り出し・脱保護には、多くの場合、含水トリフルオロ酢酸 (TFA) 等の強酸が用いられる。切り出し・脱保護工程では、加水分解を含む多種の副反応が進行するため、ペプチド関連不純物や分解物の副生を伴う。このため、製造プロセスの中で注意を要する工程である。反応時間や反応温度の最適化により、ペプチド関連不純物や分解物の副生が最小量になるように管理する。フォールディングやジスルフィドの形成等の高次構造を制御する必要がある場合は、異なる技術・原理かつ段階的な脱保護が必要な場合もある。

ペプチド鎖が強酸性下で不安定な場合には、温和な酸性条件下 (2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE) 等) での粗ペプチドの切出しも可能となるレジンを選択するが、その場合もペプチド鎖の酸不安定性由来の不純物の生成に注意する必要がある。

反応のモニタリング、生成した有効成分の濃度や総量の把握、ペプチド関連不純物の種類や量の把握等は、通常 HPLC 分析によって分析・管理される。また品質に影響する重要な工程では、LC/MS 分析で確認することもある。

### 2.3.1.4 精製・塩交換・単離 (沈殿法・凍結乾燥法等) 工程

合成されたペプチドは、イオン交換樹脂、オクタデシルシリル (ODS) 樹脂、又はペプチドに応じて適合する担体を用いたクロマトグラフィーにより精製されることが多い。精製後も残存する不純物の多くはペプチド関連不純物と考えられる。クロマトグラム上で主ピークと相対保持時間が近いペプチド関連不純物の除去効果は低いため、クロマトグラフィー精製を行う場合は、可能であれば異なる原理による複数のクロマトグラフィーによる精製が好ましい。原薬の安定性や、スケールアップ時の操作性や再現性、収量・収率等を考慮して精製や塩交換が実施される。精製用カラムの最大使用回数を検証しておく。

凍結乾燥工程は、凍結工程・乾燥工程 (昇華、脱湿) で構成される。均一な凍結乾燥品を得るためには凍結工程中での濃度分極の制御、乾燥工程での構造の崩壊が起きない温度・圧力の条件設定、及び乾燥終点設定が重要である。凍結乾燥により得られるペプチドは、化学的・物理的安定性及び安全性を担保する目的で、水分含量及び残留溶媒を適切に管理する必要がある。残留溶媒の代表的な起源としてはクロマトグラフィー精製工程からの持ち込みが挙げられ、例えば逆相クロマトグラフィーを用いた場合、移動相として用いるアセトニトリルやアルコール類 (メタノール、エタノール等)、及び移動相添加剤として用いる酸 (酢酸、TFA、ギ酸等) や塩基 (トリエチルアミン等) が想定される。結晶性ペプチドに関して、結晶化は精製及び単離手段として有用な方法である。結晶は有効成分単体あるいは水和物や溶媒和物として取得される他、コフォーマーとの共結晶としても取得される。溶媒和物あるいは共結晶の場合、安全性を考慮した和物形成溶媒やコフォーマーの選択が求められ、安全性の評価について検討が必要となる。さらに結晶多形が製剤化工程や薬物動態に影響する場合、目的とする結晶形を再現性よく取得できる手法が求められる。

製造工程中での不純物のモニタリングには、通常 HPLC 分析や LC/MS 分析が適用される。また、カールフィッシャー法による水分含量の測定や GC による残留溶媒の測定が行われる。

### 2.3.1.5 包装工程・保存

一次容器にはガラス瓶やプラスチック容器が用いられる。一般的にペプチドは光に不安定であることから、遮光ガラス瓶又は二次容器で遮光することが多い。容器との適合性については、リスクアセスメントにより容器からの Extractables/Leachables を評価する必要があると考えられた場合は、LC/MS や GC/MS を用いた評価が必要である。原薬の保存温度は $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ の冷凍条件や冷蔵条件が選択されることが多い。原薬の安定性に影響するため、水分含量の管理が重要である。凍結解凍のサイクルによる原薬品質への影響にも注意する。水分又は酸素が安定性に影響する場合、包装形態はそれらを十分に考慮して設定される必要がある。(窒素置換、密封条件等)

### 2.3.1.6 サブロットの管理について

製造工程中でロットの分割や混合を行う場合には、分割や混合を行った各サブロット間で品質特性に相違が生じる可能性があるため、サブロットの管理が必要になる。

### 2.3.1.7 原薬への不純物の残存リスクについて

安全性等への影響を考慮してリスクスコアが高く、CQA と考えられたもののうち、原薬中の残存量が十分に低いことの論拠が示された不純物については、原薬での試験の対象から除外することができる。原薬中の残存量の見積もりには、精製の各工程での不純物の除去効率の評価が必要である。ペプチド合成後、クロマトグラフィーによる精製を行う場合は、その物性の違いから精製工程より前で使用される試薬類が精製後の原薬に残存する量は少ないと考えられるが、除去効率の考察又は評価は必要である。

以下に、考え方の例を示す。

- ・固相合成では、未反応の過剰な原料や試薬類（レジン上で伸長されたペプチド鎖以外）は洗浄操作により除去され、クロマトグラフィーによる精製においても除去可能であるため、最終原薬への残存リスクは低い。ただし、これら試薬及び原料等が残存した際に固相合成の次工程において不純物の副生に繋がる場合は、洗浄工程において十分除去できることの確認が必要である。
- ・クロマトグラフィーによる精製の移動相に使用する溶媒及び試薬類は、残存リスクが高い。
- ・クロマトグラフィーによる精製後も残存する不純物の多くは、ペプチド関連不純物と考えられる。
- ・原薬の最終形態のカウンターイオンが酢酸等の弱酸である場合、レジンからの切り出しやクロマトグラフィーによる精製時に用いることの多い TFA 等の強酸は、イオン交換が不十分な際に残存リスクが高いため、適切な評価方法を設定する必要がある。

## 2.3.2 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、ICH Q6A 及び Q6B ガイドラインを参考に、性状、確認試験、

示性値、純度試験、定量法を設定する。カウンターイオン含量及び水分含量は、有効成分の含量に大きく影響するため重要な評価項目である。それぞれの試験は、分析法バリデーションにより、意図した分析性能を持つことが示されている必要がある。代表的な試験項目、試験方法（分析方法）を以下に示す。（別添 3 参照）

(1) 性状

目視

(2) 確認試験

適切な試験を原則として 2 種類以上、設定する。

質量分析法（分子量確認）、MS/MS 分析法（配列確認）、アミノ酸分析法、核磁気共鳴スペクトル測定法、赤外吸収スペクトル測定法、ペプチドマップ法、HPLC による保持時間確認

(3) 示性値

カウンターイオン含量、水分、比旋光度、pH、粒子径、結晶形

(4) 純度試験

ペプチド関連不純物（欠損体、過伸長体、切断体、置換体、立体異性体等）、ペプチド関連不純物以外の有機不純物（縮合剤・脱保護剤等の試薬）、無機不純物、残留溶媒、残留 TFA、凝集体（高分子量体）

(5) 生物活性

高次構造を持つ場合には、原則として生物活性を設定する必要がある。生物活性と物理量が相関するという成績や十分な実績がある場合には、省略することが可能かもしれない。

(6) 定量法

不純物の影響を受けず有効成分のみを定量できる特異性の高い定量法を設定することが望ましい。

HPLC 法、定量 NMR 法

(7) 含量

定量法から得られた結果をもとに、原薬中の有効成分の含量を規定する。

(8) その他

エンドトキシン、微生物学的特性

### 2.3.3 原薬の安定性試験

ICH Q1A 及び Q5C ガイドラインを参照して安定性試験を実施する。他の医薬品と同様、3 ロ

ロット以上の基準ロットについて、長期保存試験及び加速試験を実施する。苛酷試験では、通常 1 ロットの原薬について、熱・湿度・酸化・光・酸又はアルカリによる加水分解等の影響について検討する。光安定性試験のための標準条件は、ICH Q1B ガイドラインに述べられている。

安定性試験における試験項目は、原薬の規格及び試験方法を含み、必要に応じて、高次構造あるいは高次構造に関連する生物活性の評価を行う。不安定であることが知られているほとんどのバイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品の原薬に関しては、リテスト期間より有効期間を設定するほうが適切であるとされている (ICH Q1A ガイドライン) ことから、構造が複雑で、高次構造を有し、不安定と考えられるペプチドの場合は、リテスト期間ではなく、有効期間を設定する方が適切である。

## 2.4 原薬の製法変更、分析法変更時の留意事項

ペプチド原薬の品質、特に不純物プロファイルは、原材料や製造方法の影響を受ける。また、ペプチド関連不純物の評価に用いる分析法により、検出が可能な不純物の種類は変動し得る。開発過程や製造販売後にこれらの変更を行う場合は、変更の妥当性を確認することが重要である。

### (1) 製法変更

原材料サプライヤーや製造方法を変更した場合には、原薬中に想定される不純物以外の不純物が混入することがあるため、注意が必要である。製法変更の程度により、変更による品質への影響を評価する方法 (試験項目) が変わってくる。その際、ICH Q5E ガイドラインの考え方が参考になる場合もある。例えば、非臨床安全性試験が完了した後、製法変更によって新たに検出される不純物が認められた時、安全性を確認できるデータがない場合には、リスクアセスメントを行い、安全性を確認するための評価を行う。特に別添 2 に示す表の A.個々のアミノ酸残基の修飾体や B.有効成分の配列に相同性が高いペプチド関連不純物については、分析上の観点から把握が困難となるケースが多く、製法変更の際には特に注意が必要である。

### (2) 分析法変更

分析法を変更した場合に、新たに検出される不純物が認められる可能性がある。この場合には、安全性試験に用いた検体を変更後の分析法にて分析する等、安全性の確認ができていないのかを検証する必要がある。必要に応じて安全性を確認するための試験を行う。

## 3. 中分子ペプチド医薬品 (製剤) の品質評価・管理

### 3.1 製剤の開発と特性解析

製剤開発では、適正な品質と意図した機能を有する製品を一貫して供給できるよう、製剤の特性解析を行うとともに、下記の要素について ICH Q6A 及び Q8 ガイドライン等を参考に検討し、管理方法を設定する。

#### 3.1.1 中分子ペプチドの特性に関連した製剤の特性解析

中分子ペプチド製剤の特性解析では、一般的な化学薬品と同様の規格項目に関連した評価に加

え、当該ペプチドの特性に応じた追加的な検討が必要となる場合がある。例として一部の中分子ペプチドは薬理学的作用の発現に高次構造の形成が必要であるとともに、会合や凝集を起こすことから、製剤中におけるペプチド分子の存在状態（高次構造や会合体、凝集体形成の有無等）等の物理化学的な特性や、その薬理作用及び安全性に対する影響についての検討が求められる。特性の理解には、原薬（有効成分）を対象とした物性評価の結果も重要な情報となる。製剤化工程や保存中に分子の会合や凝集等の物理化学的な特性に変化が生じる場合は、有効性・安全性への影響を、投与経路等の薬剤学的な情報と合わせて評価することが求められる。原薬の評価において免疫原性のリスクが高いと判断される場合は、これらの特性との関連を検討する。

またペプチド製剤の一部では、添加剤が製剤中でのペプチドの存在状態とともに、投与後の分解抑制や吸収促進等の薬剤学的な特性を左右する重要な役割を持つ。これらの製剤では添加剤の機能についての評価と、それを的確に発揮させるための管理が求められる。

## 3.2 製剤の重要品質特性の特定

中分子ペプチド製剤の CQA は、他の医薬品と同様に ICH Q8 ガイドラインを参照して設定することができる。

### 3.2.1 製剤中の不純物管理

製剤中の不純物のうち、原薬の分解生成物又は原薬と添加剤もしくは一次容器／施栓系との反応による生成物について、評価と管理を行う。ペプチド製剤は ICH Q3B ガイドラインの対象ではないが、不純物の評価と管理では閾値の設定を含め ICH Q3B ガイドラインの考え方が参考となる。原薬の分解生成物又は原薬と添加剤もしくは一次容器／施栓系との反応による生成物の閾値は、ICH Q3B ガイドラインの考え方を利用した場合、報告が必要とされる閾値、構造決定が必要とされる閾値、安全性の確認が必要とされる閾値の 3 段階に分けて、最大 1 日摂取量から原薬中に含まれる分解生成物の百分率、あるいは分解生成物の 1 日総摂取量（TDI）で規定される。また分解生成物でない不純物、例えば、原薬由来の不純物及び添加剤に起因する不純物を報告の対象から除外する場合は、その根拠を示す必要がある。分解生成物の毒性が非常に強い場合には、これより低い閾値を用いる事を検討する。検討対象となるペプチドの不純物管理を ICH Q3B ガイドライン以外の方法で行う場合は、設定した管理方法と管理値の妥当性をデータとともに説明する必要がある。

製剤中の残留溶媒は、ICH Q3C ガイドラインの規定に従い管理する。製造又は精製の工程の後にも溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要がある。原薬、添加剤もしくは製剤の製造又は精製の工程で使用されるか生成する溶媒が評価の対象となる。

製剤中の元素不純物は、ICH Q3D ガイドラインの方法で評価と管理を行う。また変異原性不純物は ICH M7 や関連する国内通知等を参考に評価し管理する。製剤中への容器等からの Extractables/Leachables の評価と管理を、関連する指針等を参考に行うこと。

## 3.3 製剤の品質管理戦略

### 3.3.1 製剤の製造工程管理

製剤の製造工程における管理戦略は、製品と工程の理解に基づいて、要求される品質の製品が

一貫して生産されることを保証するために策定される。

### 3.3.2 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法は、ICH Q6A 及び Q6B ガイドラインを参考に原薬の管理との関連性を重視して設定する。規格及び試験方法は、概ね全ての製剤で設定されるもの、原薬の特性に応じて設定されるもの、剤形に応じて設定されるものに大別される。適用される分析法は、他の医薬品の場合と同様に ICH Q2 ガイドラインを参照し、適切なバリデーションが求められる。

高次構造を形成するペプチドを有効成分とする製剤や、有効成分が低濃度、又は添加剤の共存により実施可能な試験が限定される製剤では、ペプチドの物理化学的な特性、原薬の評価で得られた情報、及び製剤のモデルとなる系を用いた評価の結果が、規格及び試験法の妥当性の判断に有用な場合がある。

#### 3.3.2.1 概ね全ての製剤で設定される規格及び試験方法

##### (1) 性状

定性的な記述を行い、許容し得る範囲を判定基準として設定する。

##### (2) 確認試験

製剤中の有効成分を確認する試験として、類似した化合物の構造を識別し有効成分を特異的に確認できる方法により設定する。異なった原理に基づいて成分を分離するクロマトグラフ法や、HPLC/UV-diode array、LC/MS のように複数の方法を組み合わせて単一の分析法としているものが一般的に用いられる。

##### (3) 純度試験

製剤の製造工程及び保存により混入又は生成する有機・無機不純物がこの範疇に含まれる。有効成分が分解して生成する有機不純物や製剤の製造工程において生成する不純物は、個別規格を設定する分解生成物（構造が既知のものも未知のものもある）の量ならびに分解生成物総量について、判定基準を設定する。原薬の合成工程に由来し製剤での分解生成物でないことが示された不純物については、通常、製剤での試験を設定する必要はないと考えられる。

特性評価で製剤の製造工程や保存中における会合や凝集等が示された製剤では、投与時の影響を考慮し、必要な規格を設定し管理する。

##### (4) 定量法

製剤の定量法には、添加剤や保存中に出現する分解生成物によって妨害されることのない特異的な有効成分含量の測定法を設定する必要がある。原薬の定量と不純物の含量測定と同じ方法を採用することもできる。他の試験により補完されて、規格全体として有効成分に特異的なものとなっている場合には、非特異的な定量法を用いることもできる。

##### (5) 含量

定量法から得られた結果をもとに、製剤中の有効成分の含量を規定する。

### 3.3.2.2 原薬の特性に応じて設定される製剤の規格及び試験方法

#### (1) 光学活性

製剤の製造工程や保存中における有効成分のエピマー化の可能性を排除できない場合、有効成分の立体異性体の量について必要な規格を設定し管理する。

#### (2) 結晶形

固形製剤又は溶解していない原薬を含む製剤（懸濁剤等）のうち、有効成分が結晶多形を持つ場合は、製剤の製造工程や保存が結晶形の存在比及び有効性・安全性に与える影響を検討し、判定基準等の必要な管理方法を設定する。

#### (3) 生物活性又は物理化学的な特性に関する試験

有効成分が高次構造をとり、製剤の製造工程及び保存中の高次構造変化とそれに伴う凝集等による有効性・安全性への影響が想定される製剤では、生物活性に関する試験による有効性の担保、又は高次構造や凝集体の理化学的な評価による変化の把握等による管理を行う。

### 3.3.2.3 剤形に応じて設定される規格及び試験方法

製剤の剤形に応じて求められる規格及び試験方法は、日本薬局方や関連する ICH ガイドラインを参考に設定する。また有効成分の安定性確保の観点から、製剤に含まれる反応性物質の量等について追加的な規格設定が必要となる場合がある。

### 3.3.3 製剤の安定性試験

化学合成ペプチドを含む製剤の安定性評価は、ICH Q1A 及び Q5C ガイドラインを参照して実施する。高次構造を形成するペプチド等、環境因子による変化を受けやすい場合等では、ICH Q5C ガイドラインに従う。長期保存試験及び加速試験は、市販予定製剤と同一処方、同一容器／施栓系の包装した製剤（基準ロット）の 3 ロット以上を対象とする。試験はガイドラインに記載の保存条件及び試験期間を用い、貯蔵、流通及びそれに続く使用を十分考慮に入れて設定する。

## 別添 1 中分子ペプチド医薬品原薬の特性解析の例

以下に示す特性解析項目は例示であり、必ずしもこれに限られない。各分析法について、日局一般試験法や参考情報が参考になる。

### (1)構造

| 評価項目                          | 代表的な分析法   | 留意事項   |
|-------------------------------|-----------|--|
| 元素分析                          | 元素分析      | ・吸湿性の高いペプチドの取り扱いに注意が必要である。   |
| アミノ酸組成                        | アミノ酸分析    | ・アミノ酸の組成をアミノ酸分析計や HPLC で測定する。  |
| アミノ酸配列                        | エドマン法     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・全ての結合が均等に反応しない場合がある。</li> <li>・N 末端が修飾されたものや環状ペプチドには適用できない。</li> <li>・ジスルフィド結合を有する場合は、前処理が必要である。</li> </ul>  |
| アミノ酸配列<br>及び<br>ペプチド関連不<br>純物 | LC/MS     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・MS/MS 分析により得られるプロダクトイオンスペクトルより、アミノ酸配列を確認することができる。</li> <li>・同質量のアミノ酸 (Asp 及び isoAsp 等) を配列に含むペプチドについては質量で判別できないが、電子を用いた解離手法を利用した MS/MS により特徴的なフラグメントイオンが生じるので、判別が可能になる場合がある。</li> </ul>  |
| ペプチドマップ                       | LC/MS     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・質量分析法及び NMR による構造解析が困難な分子量の大きいペプチドについては、ペプチドマップ法が有用である。</li> <li>・酵素消化により適切な大きさのペプチドが得られる場合は、ペプチドマップ法を検討する。(概ね 20 残基以上のペプチドの場合)</li> </ul>   |
| 分子量                           | MS        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・モノアイソトピックピークが確認できる場合には、そのピークよりモノアイソトピック質量を求める。</li> <li>・モノアイソトピックピークが確認できない場合は、ピークの頂点より平均質量を求める。</li> <li>・多数の多価イオンとして観測される場合には、デコンボリューション処理によりモノアイソトピック質量又は平均質量を求める。</li> <li>・分子量の大きいペプチドに対しては、高分解能質量分析装置の使用が望ましい。</li> </ul> |
| 立体異性体含量                       | キラルアミノ酸分析 | ・重水素塩酸 (D <sub>2</sub> O/DCI) でペプチドを加水分解、及び誘導体化した後、GC-MS 等で分析できる。  |
| 核磁気共鳴                         | 核磁気共鳴ス    | ・10~15 残基を超えるペプチドの解析は難易度が高く、   |

|                   |              |   |
|-------------------|--------------|---|
| (NMR) スペクトル       | ペクトル測定法      | NMR による構造解析が困難な場合がある。<br>(Ph.Eur.: Technical Guide for the elaboration of monographs ON SYNTHETIC PEPTIDES AND RECOMBINANT DNA PROTEINS (2018 年)) |
| 紫外吸収 (UV) スペクトル   | 紫外可視吸光度測定法   |   |
| 赤外吸収 (IR) スペクトル   | 赤外吸収スペクトル測定法 | ・原薬に水分又は酢酸等のカウンターイオンが含まれる場合、それらの吸収によりペプチドのスペクトルが妨害を受ける場合がある。  |
| 円偏光二色性 (CD) スペクトル | 円二色性分散計      | ・比較的分子量の大きいペプチドについては、二次構造の推定のため、円偏光二色性スペクトル測定が有効である。  |

## (2) 物理化学的性質

| 評価項目       | 代表的な分析法          | 留意事項  |
|------------|------------------|---|
| 性状         | 目視               |   |
| 吸湿性        | カールフィッシャー測定法     | 水分含有率 (%) により、合成ペプチド調製の総質量にバッチ間差を生じる可能性がある。                         |
| 融点         | 融点測定法            |   |
| 分配係数       | HPLC             | 水溶性の高いペプチドでは測定不要  |
| 比吸光度       | 紫外可視吸光度測定法       |   |
| 比旋光度       | 旋光度測定法           | キラルアミノ酸分析を実施する場合は不要   |
| 溶解性        | フラスコ振とう法、HPLC    | 疎水性アミノ酸の含有率が高い場合、水に難溶性を示す水素結合を形成し、ゲル化の可能性がある (pH 調整や有機溶媒の追加が必要である。) |
| pH         | pH 測定法           | 酢酸等の酸と塩を形成している場合が多く、水溶液の pH に影響を与える可能性がある。                          |
| 熱分析        | 示差走査熱量測定         |   |
| 等電点        | HPLC、キャピラリー電気泳動  | 凝集性や溶解性等を予見できることがある。  |
| 粉末 X 線回折測定 | X 線回折            | 吸湿性等により結晶形が変化する可能性がある。<br>(Crystals, 2020, 10, 54)                  |
| 結晶構造・結晶形   | X 線回折、熱分析、IR、ラマン | 原薬が結晶の場合  |

## (3) 生物活性

| 評価項目      | 代表的な分析法   | 留意事項                  |
|-----------|-----------|-----------------------|
| 標的分子との結合性 | ELISA、SPR | 作用機序に応じた結合又は結合阻害活性    |
| 細胞応答性     |           | 標的との結合に伴い生じる作用を評価     |
| その他       |           | 酵素活性の調節等、意図された生物活性に依存 |

注) 高次構造をとることが予測される場合(例: 分子量 3,000 を超える、ジスルフィド結合を有する等)、特性解析で生物活性の評価を行い、規格及び試験方法における生物活性試験の必要性を検討する。

#### (4) 不純物

| 評価項目            | 代表的な分析法    | 留意事項  |
|-----------------|------------|---|
| ペプチド関連不純物(類縁物質) | HPLC、LC/MS | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造工程で生成あるいは分解により生成するペプチド関連不純物について、HPLC による分離可能な分析法を開発し、解析する。</li> <li>・ ペプチド関連不純物は、類似した物理化学的特性を示し、全てのペプチド関連不純物を分離することはしばしば困難であるが、分離原理の異なる HPLC 等、複数の分析手法を組み合わせることで評価することが有用である。</li> <li>・ 構造が互いに類似した類縁物質であっても、有効性・安全性に及ぼす影響が異なる場合があるため、ペプチド関連不純物の管理戦略(個々の類縁物質を管理するか、一群のペプチド関連不純物を一つのペプチド関連不純物群として管理するか、等)の根拠として、ペプチド関連不純物の詳細なプロファイルを検討しておく必要がある。</li> </ul> |
| その他の不純物         | HPLC、LC/MS | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造工程で使用する試薬、溶媒及びそれらに由来する副生成物については、それぞれ関連する ICH ガイドライン (ICH Q3A、Q3C、Q3D 及び M7 ガイドライン) を参照し、評価を行う。</li> </ul>  |

## 別添 2 中分子ペプチド医薬品原薬中の不純物の例

以下に示す不純物は例示であり、必ずしもこれに限られない。

### (1) ペプチド関連不純物の例

| 分類                   | 例   |
|----------------------|---|
| A. 個々のアミノ酸残基の修飾体     | N 末端 Gln、Glu のピログルタミル化体<br>Cys、Met、Trp、His 残基の酸化体<br>Gln、Asn 残基の脱アミド体<br>Asp、Asn 残基のスクシンイミド化体   |
| B. 有効成分の配列に相同性が高い不純物 | アミノ酸欠損体<br>$\beta$ -Ala 挿入体 (原料 Fmoc 保護アミノ酸由来)<br>アミノ酸付加体<br>置換体<br>立体異性体 (エピマー及びジアステレオマー等)<br>切断体<br>ジスルフィド結合ミスマッチ体                            |
| C. 試薬や保護基由来成分の付加体    | 保護基の残存又は再付加体 (側鎖官能基への tBu 基の付加等)<br>Ser、Thr、Tyr、Lys の側鎖官能基及び N 末端アミノ基へのアシル化体<br>レジン由来成分 (リンカー) による Trp/Cys のアルキル化体<br>HBTU 等の縮合剤由来のアミノ基のアミジニル化体 |
| D. その他               | 開環体 (有効成分が環状ペプチドの場合)<br>二量体、三量体等の多量体 (共有結合、非共有結合)、凝集体   |

\* 特殊修飾等を含む場合はこの限りではない

### (2) その他の不純物 (ペプチド関連不純物以外の不純物) の例

| 分類                     | 例  |
|------------------------|--|
| 有機不純物<br>(ペプチド関連不純物以外) | 出発原料、縮合剤、添加剤、塩基、脱保護剤、溶媒、レジンからの切り出し試薬、キャッピング、ステーブル化 (有機金属触媒等)、カラムや保存容器からの Leachables*、その他 |
| 無機不純物                  | 配位子及び触媒、重金属、他の残留金属、無機塩類、ろ過助剤、活性炭、合成吸着剤<br>(触媒、接触する装置からの金属の溶出等、元素不純物の混入に対して評価する)          |
| 残留溶媒                   |  |

\* リスクアセスメントに基づき評価の必要性を判断する。

### (3) 出発物質において評価・管理が必要となる不純物

| 分類              | 備考  |
|-----------------|---|
| アミノ酸の異性体        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・天然型アミノ酸は通常培養あるいは化学合成によって生産されるが、異性体が副生・混入する場合がある。</li> <li>・化学合成あるいは化学修飾された非天然型アミノ酸においても、側鎖における異性体が生じ得る場合は管理の対象となる。</li> </ul> |
| 出発物質関連不純物（類縁物質） | 無保護アミノ酸、ジペプチド、保護β-Ala   |
| その他             | 水分、出発物質製造工程由来の残留溶媒及びその分解物（代表例：酢酸、アセトン）  |

#### (4) ペプチド伸長工程で生じる主なペプチド関連不純物と生成理由

| 代表的なペプチド関連不純物    | 生成理由   |
|------------------|--|
| 欠損体              | ジケトピペラジン（DKP）脱離による 2 残基欠損<br>脱保護未達<br>縮合反応未達<br>アセトン等の溶媒阻害<br>レジンキャッピングの未達による 1 残基欠損 |
| 過伸長体             | 縮合反応中の脱保護<br>出発物質由来のフリーアミノ酸やジペプチド  |
| 置換体              | 出発物質由来、側鎖官能基の変換（酸化、脱アミド化、等）  |
| 立体異性体（ジアステレオマー体） | 活性エステルのエピマー化（ラセミ化）<br>出発物質由来   |

### 別添 3 中分子ペプチド医薬品原薬の規格及び試験方法の例

以下に示す項目は例示であり、設定すべき試験は各製品で異なる。各試験法について、日周一般試験法や参考情報が参考になる。吸湿性を有する原薬の場合、吸湿により、試験結果に影響を与える可能性があるため、試験時の原薬の取り扱いには十分注意する必要がある。

#### (1) 性状

| 代表的な試験方法 | 留意事項               |
|----------|--------------------|
| 目視       | ・ ICH Q6A ガイドライン参照 |

#### (2) 確認試験

| 代表的な試験方法        | 留意事項  |
|-----------------|---|
| HPLC による保持時間確認  | ・ ICH Q6A ガイドライン参照  |
| 質量分析法（分子量確認）    | ・ 多数の多価イオンとして観測される場合には、デコンボリューション処理によりモノアイソトピック質量又は平均質量を求めることができる。分子量の大きいペプチドに対しては、高分解能質量分析装置の使用が望ましい。  |
| MS/MS 分析（配列確認）  | ・ 同質量を有するアミノ酸を配列に含むペプチドについては質量で判別できないが、電子を用いた解離手法を利用した MS/MS により特徴的なフラグメントイオンが生じるので、判別が可能になる場合がある。  |
| アミノ酸分析          |   |
| アミノ酸配列分析（エドマン法） | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全ての結合が均等に反応しない場合がある。</li> <li>・ N 末端が修飾されたものや環状ペプチドには適用できない。</li> <li>・ ジスルフィド結合を有する場合は、前処理が必要である。</li> </ul>                        |
| 核磁気共鳴スペクトル測定法   | ・ 10～15 残基を超えるペプチドの解析は難易度が高く、NMR による確認試験の実施が困難な場合がある。(Ph. Eur: Technical Guide for the elaboration of monographs ON SYNTHETIC PEPTIDES AND RECOMBINANT DNA PROTEINS (2018 年)) |
| 赤外吸収スペクトル測定法    | ・ 原薬に水分又は酢酸等のカウンターイオンが存在する場合、それらの吸収によりペプチドのスペクトルが妨害を受ける場合がある。   |
| ペプチドマップ法        | ・ 質量分析法及び NMR による確認試験が困難な分子量の大きいペプチドについては、ペプチドマップ法が有効である。   |

\* 一般的にペプチドの紫外吸収波長は類似しており、紫外吸収スペクトル測定法によりペプチド原薬を特異的に確認することは困難であることから、紫外吸収測定法は代表的な試験に含めていない。

\* 非天然型アミノ酸の数や種類、環状等の特殊な立体構造の有無によっては、アミノ酸分析法や

ペプチドマップ法、MS/MSによる配列確認は不向きな場合がある。

### (3) 純度試験

| 項目                                       | 代表的な試験方法  | 留意事項  |
|--|---|---|
| ペプチド関連不純物<br>(類縁物質)                      | HPLC  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ペプチド類縁物質は、類似した物理化学的特性を示し、全ての類縁物質を分離することはしばしば困難であるが、不純物の定量試験に求められる分析能を有する分析条件を設定する。</li> <li>・一般的に、特殊な環状構造を有するものや、ペプチド鎖が長くなる程、有効成分と類似性の高い不純物との分離が難しくなっていく。</li> <li>・必要に応じ、異なる原理に基づき成分の分離を行う分析方法を組み合わせ、2種類の分析方法を設定する。</li> </ul> |
| 有機不純物<br>(ペプチド関連不純物以外)<br>(縮合剤・脱保護剤等の試薬) | HPLC、GC、MS  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ICH Q3A 及び M7 ガイドラインを参照する。</li> <li>・製造工程に基づき、原薬に残存するリスクを評価し、必要に応じて、原薬中の残存量を確認する分析方法を設定する。</li> <li>・管理閾値が低いものでは、質量分析計等を用いた高感度分析が必要になる場合がある。</li> </ul>   |
| 無機不純物                                    | 誘導結合プラズマ<br>発光分析法 (ICP-AES)<br>誘導結合プラズマ<br>質量分析法 (ICP-MS) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ICH Q3D ガイドラインを参照し、必要に応じて設定する。</li> </ul>   |
| 残留溶媒                                     | HPLC、GC   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ICH Q3C ガイドラインを参照し、必要に応じて設定する。</li> </ul>   |
| 残留 TFA                                   | HPLC  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・製造工程に TFA が使用されている場合は必要。</li> </ul>   |

### (4) 示性値

| 項目         | 代表的な試験方法           | 留意事項   |
|------------|--------------------|--|
| カウンターイオン含量 | イオンクロマトグラフィー等      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・必要に応じて低湿度環境下で測定する。</li> </ul>  |
| 水分         | 水分測定法 (カールフイッシャー法) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・吸湿性を有する原薬の場合、吸湿により、試験結果に影響を与える可能性があるため、試験時の原薬の取り扱いには十分注意する必要がある。</li> <li>・必要に応じて低湿度環境下で測定する。</li> </ul> |

|      |             |                              |
|------|-------------|------------------------------|
| 比旋光度 | 旋光度測定法      |                              |
| pH   | pH 測定法      |                              |
| 粒子径  | 粒度測定法       | ・ 剤形や製剤化プロセスを考慮して管理すべきか検討する。 |
| 結晶形  | 粉末 X 線回折測定法 | ・ 剤形や製剤化プロセスを考慮して管理すべきか検討する。 |

#### (5) 生物活性

理化学試験による定量法で生物活性を担保できない場合は、作用機序に応じて、適切な生物活性測定法を設定する。

#### (6) 定量法

| 代表的な試験方法  | 留意事項  |
|-----------|---|
| HPLC      | ・ 類縁物質試験法と同様の試験条件とすることで、特異的な定量法を設定することができる。   |
| アミノ酸分析    | ・ 良好な回収率を得るため、バリデートされた加水分解条件を用い、加水分解条件に安定なアミノ酸を含量の計算に用いるべきである。<br>・ 煩雑な操作を含むため、試験誤差が大きくなる可能性がある。<br>・ 対象のアミノ酸を有するペプチド関連不純物は判別できないため、特異性は劣る。 |
| 窒素定量法     | ・ ペプチド関連不純物は判別できないため、特異性は劣る。  |
| 紫外吸収スペクトル | ・ Trp、Tyr 又は Phe 残基を含むペプチドに用いることができる。<br>・ 同様のアミノ残基を有するペプチド関連不純物は判別できないため、特異性は劣る。   |
| 定量 NMR    | ・ ペプチド由来のシグナルと完全に分離したシグナルを有する安定な内部標準物質が必要である。   |
| マスバランス法   | ・ カウンターイオン含量や水分含量等の結果から計算する。<br>例：含量 (%) = [100 - 水分 (%) - カウンターイオン含量 (%)] × { [100 - 類縁物質の合計量 (%) ] / 100 }                                |

#### (7) その他

| 試験項目    | 代表的な試験方法   |
|---------|------------|
| エンドトキシン | エンドトキシン試験法 |
| 微生物限度   | 微生物限度試験法   |

## 参照すべき主な ICH ガイドライン

- ICH Q1A (R2)「安定性試験ガイドラインの改訂について」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付け薬審第422号厚生省薬務局審査課長通知）
- ICH Q2 (R1)「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（平成7年7月20日付け薬審第755号厚生省薬務局審査課長通知 平成9年10月28日付け医薬審第338号一部改正）「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成9年10月28日付け医薬審第338号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- ICH Q3A (R2)「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の改定について」（平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- ICH Q3B (R2)「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- ICH Q3C (R9)「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」（令和6年4月15日付け医薬審0415第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）
- ICH Q3D (R2)「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」（令和5年1月20日付け薬生審査発0120第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- ICH Q5C「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日付け医薬審発第6号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- ICH Q5E「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とまなう同等性／同質性評価について」（平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ICH Q6A「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日付け医薬審発第568号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- ICH Q6B「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）の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日付け医薬審発第571号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- ICH Q8 (R2)「製剤開発に関するガイドライン」（平成22年6月28日付け薬食審査発第0628第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ICH Q9 (R1)「品質リスクマネジメントに関するガイドラインの改正について」（令和5年8月31日付け薬生薬審発0831第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、薬生監麻発0831第2号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知、一部訂正令和5年10月4日付け事務連絡）
- ICH Q10「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、薬食監麻発0219第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）
- ICH Q11「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成26年7月10日付け薬食審査発0710第9号厚生労働省医

薬食品局審査管理課長通知)

ICH Q11 Q&A『「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）」に関する質疑応答集（Q&A）について』（平成30年9月14日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）

ICH M7 (R2)「『潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて』の一部改正について』（令和6年2月14日付け医薬品審査0214第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）

各 ICH ガイドラインの改訂版が作成された場合は、改訂版も参照すること。