

日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究
厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

国立医薬品食品衛生研究所
小嶋 茂雄

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成11年4月1日

厚生大臣 宮下 創平殿

住所 東京都千代田区千代田1-1-1
フリガナ コジマ シオ
研究者 氏 名 小嶋 茂雄
生年月日 昭和19年2月6日生

平成10年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）に係わる事業を完了したので、次のとおり報告する。

研究課題名（課題番号）：日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究（H10-医薬-037）

国庫補助金精算所要額：金 5,000,000円也


1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク
2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書
3. 厚生科学研究費補助金総括分担報告書
4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
なし			

5. 研究成果による特許権等の知的所有権の取得状況

なし

厚生大臣 宮下 創平殿

住所 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1
 フリガナ コジマ 茂雄
 研究者氏名 小嶋 茂雄 
 生年月日 昭和15年2月6日生

平成10年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）の事業実績報告書について

平成11年1月5日厚生省収医薬第3号をもって交付の決定を受けた標記の事業を完了したので、関係書類を添えて報告する。

1. 国庫補助金精算所要額：金 5,000,000円也
2. 研究課題名（課題番号）：日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究（H10-医薬-037）
3. 研究実施期間 平成10年4月1日から平成11年3月31日
 (3)年計画の(1)年目
4. 研究者及び経理事務担当者

申請者 (研究者)	①所属施設 (部局)	国立医薬品食品衛生研究所 (薬品部)	②所属施設 所在地	〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1	
	③連絡先 TEL (内線) E-mail	TEL 03-3700-1141 EX 226 FAX 03-3707-6950 E-mail: kojima@nihs.go.jp	④所属施設に おける職名	薬品部長	
	⑤最終卒業学 校・卒業年次 及び学位	京都大学薬学研究科修士課程 昭和43年修了, 薬学博士	⑥専攻科目	薬学 (薬品分析学)	
経理事務 担当者	フリガナ ⑦氏名	ツツミ 妙子 堤 幸子	⑧連絡先	〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 TEL 3700-1141 FAX 3707-6950 E-mail: tsutsumi@nihs.go.jp	

5. 分担した研究事業の概要

①研究者名	②分担する研究項目	③研究実施場所 (施設)	④研究実施期間	⑤配分を受けた 研究費の額 (円)
小嶋 茂雄	総括ならびに通則の改正と国際調和に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	平成10年4月1日～ 平成11年3月31日	1,200,000
青柳 伸男	製剤総則ならびに製剤試験法の改正と国際調和に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	平成10年4月1日～ 平成11年3月31日	500,000
岡田 敏史	理化学試験法の改正と国際調和に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所大阪支所	平成10年4月1日～ 平成11年3月31日	500,000
早川 堯夫	生物医薬品に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	平成10年4月1日～ 平成11年3月31日	800,000
石橋無味雄	化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	平成10年4月1日～ 平成11年3月31日	500,000
佐竹 元吉	生薬に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	平成10年4月1日～ 平成11年3月31日	500,000

谷本 剛	抗生物質医薬品基準の日本薬局方への取り込みに関する調査研究	国立医薬品食品衛生研究所大阪支所	平成10年4月1日～平成11年3月31日	500,000
宮田 直樹	医薬品の名称、化学名及び構造式の改正と国際調和に関する調査及び研究	国立医薬品食品衛生研究所	平成10年4月1日～平成11年3月31日	500,000

6. 研究結果の概要

我が国における医薬品の品質に関する基準書である日本薬局方をその時点での科学技術の水準に見合ったものにしていくための改正作業、GMPによる製造工程のバリデーションに基づいて医薬品の品質保証を行うことが定着しつつある中で薬局方はどうあるべきかの検討作業、ICHやPDG（薬局方検討会議）における薬局方の国際調和の推進に対応する作業などの作業量は膨大なものとなっており、担当する専門家に過大な負担がかかるようになってきているため、コメントや返事の英文への翻訳や文書のコピー、送信などを行ってくれるなどのサポートなしにはスムーズに行えない状況にある。

本研究は、そうしたサポート体制を構築する端緒となること、ならびに、その下で日本薬局方の改正や国際調和の作業を積極的に行い、国民の福祉の向上に資することを目指している。

平成10年度には、個別の検討課題について下記のような研究を行い、多くの成果を挙げた：

1. 通則関連 日本薬局方収載の医薬品の適合基準を定めた通則4項の改正について検討した。この改正案は、日本薬局方フォーラムでの内示を経て、第十三改正日本薬局方第二追補に収載される予定となっている。この通則改正案が提案された背景には、新薬の承認申請資料に関する国際調和の場であるICHにおいて検討が進められてきた化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）が、平成9年7月のブリュッセルでのICH4でステップ2に達し、各極での内示も終わって、平成11年10月のワシントンでの専門家会議においてステップ4となる見込みであることがある。Q6Aには、定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験など、我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない考え方が含まれている。我が国では、従来、規格にある項目についてはすべて出荷時に試験する必要があるとされてきたことから、Q6Aを我が国に取り込むに当ってはこれらの考え方を実施するための体制を整備しておく必要がある。

本研究は、そうした体制整備の一環として行われたもので、日本薬局方の通則に定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験などを許容する規定を盛り込むことにより、行政側がQ6Aの要請に対応できる法的根拠を与えることができた。

2. 製剤試験法関連 溶出試験の規格は、生物学的同等性を保証できる精度のよい規格であることが望ましい。しかしながら、現行の日本薬局方の溶出試験の判定基準は、こうした目的が十分達成できるものとは言えない。そこで、判定基準の国際調和を目指して、USPの判定基準について検討するとともに、消費者危険のコンセプトを導入して、計量型の判定基準と計数試験を組み合わせた新しい判定基準の案を作成した。

この新しい判定基準を用いることにより、現在の日本薬局方の判定基準に比べて、同じ検査個数でより高い信頼性が得られるとともに、消費者危険率を大きくすることなく生産者危険率を減少させることができた。また、この判定基準には、USPの判定基準と異なり、ロットのばらつきに関わらず消費者危険を常に一定に保てるという特徴があることが示された。

3. 理化学試験法関連 現行の日本薬局方一般試験法「浸透圧測定法」には、いくつかの問題があり、改正の必要性が指摘されてきた。これらの指摘に応じて改正案の具体化を図るため、装置適合性試験などについて、実験的検証を行い、その結果に基づいて下記の内容の提言を行った：

- 1) 装置適合性試験を規定し、繰り返し精度は全オスモル濃度範囲で2.0%以内、各標準液で規定されたオスモル濃度で3.0%以内である必要がある。
- 2) 標準液の種類とその設定濃度範囲について見直しを行い、100～1000 mOsmの間で7種類の標準液を設定する。
- 3) 高濃度試料に対する希釈測定法を新たに規定し、得られた数値の取り扱い方を明記する。
- 4) 浸透圧比測定用標準液を削除し、生理食塩液のオスモル濃度に対して一定値（286 mOsm）を与える。

4. 生物医薬品関連 1) エリスロポエチン（EPO）製剤の品質評価試験法の等電点電気泳動法（IEF）からキャピラリー電気泳動法（CZE）への置き換えに関し、EPから呼びかけのあった国際共同研究に参加した。IEFとCZEは、EPOのグリコフォームの分析において同様な結果を与えることが明らかとなった。CZEは再現性に優れ感度もよいことから、分析法の改良を加えていくことによって、EPOの評価法としての有用性は高まるものと期待される。このような国際共同研究の成果は、将来EPOを日本薬局方に収載する際の基礎的データとなるのみならず、局方各条の国際ハーモナイゼーションを促進するための基礎として極めて重要であると考えられる。

2) WHOの要請を受けて、第5次未分画ヘパリン国際標準品策定の国際共同検定に参画した。第4次未分画ヘパリン国際標準品82/502を基準として、2種類のブタ粘膜由来未分画ヘパリン標準品候補AおよびBの力価をアンチトロンピンを介したファクターXaの阻害活性で測定した。また、参考としてUSPとE

Pの参照品の力価を同様の測定法で解析した。4回の繰り返し実験を行い、Aの力価を2250 IU/mL、Bの力価を2300 IU/mLと算出した。また、USPおよびEPの参照品の力価については、それぞれ294 IU/mLおよび891 IU/mLと算出された。以上の結果をWHOに報告した。

5. **化学合成医薬品関連** 日本薬局方の医薬品各条への原薬および製剤の新規収載および見直しに当たって、どのような点に留意して各条規格を整備するかを検討した。平成10年度は、これらのうちでICHのガイドラインにより従来の考え方が大きく変更され、緊急に検討する必要のある不純物の規格について、日本薬局方に収載する際の考え方を検討した。

まず、既収載品目の純度試験の内容を変更することは、製薬業界や消費者に混乱を招きかねず、また、労力やコストに見合うだけのメリットがないと判断された。

一方、新規収載品目に関しては、日本薬局方が新たに開発される医薬品の規格のモデルとなることを考慮すると、ICHの不純物ガイドラインの考え方を採り入れて各条の規格を設定することが望ましいと考えられた。また、この方向が日本薬局方医薬品や薬局方外医薬品の安全性や有効性を確保する上でも望ましいと判断された。

6. **生薬関連** 日本薬局方収載生薬のほとんどは、千年以上も前に中国大陸から渡来したものである。しかしながら、長い歴史を経て、名称や基原植物を異にするようになり、また、近代に入ってから、生物学的ならびに化学的試験法に両国独自の見解が採り入れられ、規格の内容に大きな相違点が生じている。生薬の国際化の時代を迎えたことから、両国間の生薬規格の調和を意図して本研究を行った。

まず、日本と中国の間で薬局方生薬に関して調和が必要な項目について検討し、1)日中の改正の動き、2)日本と中国の薬局方における共通点と相違点、3)生薬に関する標準品、4)個々の生薬の規格作成の動きの4項目に整理した。日中両国でこれらのテーマについて調査を進めたのち、両国の研究担当者、生薬関連企業、大学研究者を交えたシンポジウムを日本で開催して、意見を交換した。このシンポジウムでは、薬局方収載生薬の国際調和の第一段階における対象とした日中共通と考えられる品目に関して、

①学名が共通と考えられる品目について

- ・学名がsynonymの関係にあるものは両国間で統一できるのではないか
- ・生薬名が極端に違うものについては、混乱を避けるために統一できないか
- ・複数の基原があり、一部だけが共通の場合、取り扱いの混乱を避ける方策が必要ではないか

②別生薬と考えられる品目について

- ・基原や使用部位が異なり明らかに別物であるもので、生薬名が類似しているものは混乱を避ける方策が必要ではないか

などの提案が両国から出された。

また、中国側から、中国薬典と日本薬局方との相違点を改めて認識した、定量法など日本薬局方と同等であることが望ましい点が多い、研究は開始されたばかりであるので、中国の研究者に広く知らせ、今後とも共通の場で研究を推進したいとの要望が出され、来年度以降も研究を継続したいとする点で両国の意見が一致した。

7. **日抗基関連** 日本抗生物質医薬品基準(日抗基)を独立した品質規格書として制定する意義はすでになくなっており、抗生物質の品質規格は日本薬局方(日局)に収載するのが適当との行政的判断がなされたため、本研究において、抗生物質の品質規格を日局に収載する際の問題点について検討を行っている。本年度は、日局と日抗基の規格設定の仕方の違いを検証し、日局における抗生物質規格のあるべき姿を明確にすることを目指す。

日局に現在収載されている抗生物質の各条規格には日抗基に準じると記載されており、日局として独自の規格を設定しているわけではない。日局では、原薬の規格は必要十分なものとされているが、日抗基では、最低必要条件として規定されている。したがって、日抗基の規格をそのまま日局に移行させるだけでは、その抗生物質の品質を十分に保証できないと考えられた。抗生物質の承認に当たっては、日抗基規格とともに日抗基外規格が設定されており、この2つの規格を併せてはじめて必要十分なものとなる。

したがって、日局に抗生物質の規格を収載する際には、日抗基規格と日抗基外規格を統合した上で、必要な項目の有無をチェックする必要がある。また、日局と日抗基で判定基準の考え方に違いがあるので、日局での考え方に整合させる必要があると考えられた。

8. **名称関連** 1) 日本薬局方収載医薬品の名称をIUPACの化合物命名法と整合したものに改めるための研究では、1993年にIUPACから提案された“A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds: Recommendations 1993”に基づいて、日局収載医薬品の化学名について調査を行った。その結果、置換位置を表示するSuffixを付ける位置を変更する必要があることが明らかとなった。

2) 日本薬局方収載医薬品の構造式の国際調和に関する研究では、USPなど諸外国の薬局方に掲載されている構造式が、徐々に従来の活字印刷し易いものからコンピュータ処理の容易なものに変更されてきている現状が明らかになった。我が国でも、第14改正に向けて同様の対応をとる必要があると思われる。

なお、本研究の目的の一つとしているサポート体制の構築に関しては、各分担研究者の下で現在整備中である。

7. 研究により得られた成果の今後の活用・提供

日本薬局方をその時点での科学技術の水準に見合ったものにしていくための作業は、昨今の科学技術の目覚ましい発展を考えると、かなりのエネルギーが必要であり、本来なら、米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）などのように、専任のスタッフが研究部門の支援の下で行うべき作業である。また、ICHやPDGにおける薬局方の国際調和の推進に対応する作業などの作業量は膨大なものとなっており、現在の体制のままでは不十分な対応しかできず、かつ時間もかかるため、他の薬局方から常に改善を求められている状況にある。

平成10年度には、コメントや返事の英文への翻訳や文書のコピー、送信などを行ってくれるサポート体制の整備がまだ不十分な中で、種々の検討課題について日本薬局方を現時点での科学技術の水準に見合うとともに、国際的な整合性をもったものに改正するための検討を積極的に進め、上述のような成果を挙げることができた。これらの成果は、日本薬局方の改正の際に取り込まれて、我が国における医薬品の品質管理の基礎となったり、国際的に合意されたガイドラインを我が国において適用する場合の考え方を示したり、今後の国際調和の基礎を与えるものとなったりして、国民の福祉に資するものである。

今後、サポート体制の整備を進め、より多くの課題に対応できるようにしていきたいと考える。

8. 研究の実施経過

研究結果の項に記載したように、8人の分担研究者は、それぞれが担当する分野における日本薬局方の改正やその国際調和の課題に精力的に取り組んできている。

しかしながら、我が国における医薬品の承認審査や監視指導は、ICHによる国際調和の動きが加速し、GMPが国内的に広く普及する中で、そのあり方が大きく変わろうとしており、日本薬局方にも検討すべき課題が次から次へと提起されてきている状況である。例えば、ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）については、ICHの専門家会議において最終合意に向けての検討作業が行われているが、ステップ2に漕ぎ着ける際に先送りした日米欧三薬局方の12の試験法の調和がステップ4に達する上でのネックとなっているため、ICHの場で行政当局、企業側および薬局方が協力して試験法の調和の作業を進めることとされており、日本薬局方にもこれに対応して試験法の調和を積極的に進めることが求められている。

欧米では、国民の福祉の確保と向上のために、薬局方の改正作業とその基礎となる研究は政府の援助の下で行われている。一方、我が国では、日本薬局方の改正作業とそれを支える試験研究に多数の専門家が多大の時間を割いているにも拘わらず、そのほとんどは手弁当的な状態で行われており、こうした専門家の活動を促進し、その負担を軽減するための措置が国の手で十分に講じられているとは言い難い状態にある。日本薬局方が、USPやEPに伍して国際調和に主体的に係わっていくためには、欧米に比べていかにも貧弱な事務局体制を充実・強化することが必須と考えられる。この事務局体制の充実・強化が専門家の過大な負担を軽減する上での最大の眼目であり、現在の体制のままでは不十分な対応しかできず、かつ時間もかかるため、他の薬局方から常に改善を求められている状況にある。しかしながら、この事務局体制の拡充・強化がいつ実現するか見通しが立たないことから、本研究では、専門家の過大な負担を調和文書やコメントの英文への翻訳や文書のコピー、送信などを行ってくれるサポート体制を整備することによって少しでも軽減し、それをベースとして種々の検討課題について日本薬局方を現時点での科学技術の水準に見合うとともに、国際的な整合性をもったものに改正するための検討を積極的に進めることを試みた。

平成10年度には、そうしたサポート体制の整備がまだ不十分な中で、種々の検討課題の検討を積極的に進め、上述のような成果を挙げることができた。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
総括研究報告書

日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 我が国における医薬品の品質に関する基準書である日本薬局方をその時点で
の科学技術の水準に見合ったものにしていくための改正作業、GMPによる製造工程のバ
リデーションに基づいて医薬品の品質保証を行うことが定着しつつある中で薬局方はどう
あるべきかの検討作業、ICHやPDG（薬局方検討会議）における薬局方の国際調和の
推進に対応する作業などの作業量は膨大なものとなっており、種々のサポートなしにはス
ムーズに行えない状況にある。本研究は、そうしたサポート体制を構築する端緒となるこ
と、ならびに、その下で日本薬局方の改正や国際調和の作業を積極的に行い、国民の福祉
の向上に資することを旨とする。

平成10年度には、個別の検討課題について下記のような研究を行い、多くの成果を挙げた：

- ・ **通則関連**では、局方医薬品の適否の判定基準を、製造工程を厳しくコントロールすることを前提として、定期的試験／スキップ試験やパラメトリックリリースなどを行うことにより、最終製品での試験を軽減することを許容し得るものとするための改正案を作成した。
- ・ **製剤試験法関連**では、溶出試験法に関して、統計的ならびに生物学的同等性の観点から検討を行い、従来の計数試験的な方法に代わり得る、計量試験に基づいた新しい方法の案を作成した。
- ・ **理化学試験法関連**では、従来から試験法の名称などに関して問題点が指摘されていた浸透圧測定法について検討し、その改正案を作成した。
- ・ **生物医薬品関連**では、EPから呼びかけのあったエリスロポエチン（EPO）製剤の品質評価試験法の等電点電気泳動法（IEF）からキャピラリー電気泳動法（CZE）への置き換えに関する国際共同研究に参加した。また、WHOなどと協力して、ヘパリン標準品の設定に関する国際共同研究を行った。
- ・ **化学合成医薬品関連**では、ICHの不純物ガイドラインにより、その設定に関する考え方が大きく変わった不純物（特に類縁物質）の規格について、薬局方に収載する際の考え方を検討した。
- ・ **生薬関連**では、日本と中国の間で薬局方生薬に関して調和が必要な項目について検討し、1)日中の改正の動き、2)日本と中国の薬局方における共通点と相違点、3)生薬に関する標準品、4)個々の生薬の規格作成の動きの4項目に整理した。日中両国でこれらのテーマについて調査を進めたのち、両国の研究担当者、生薬関連企業、大学研究者を交えたシンポジウムを日本で開催して、意見を交換した。
- ・ **日抗基関連**では、日抗基と日局の間の医薬品各条の規格および試験方法の設定の考え方の相違点を調査した結果、両方で規格の構成が大きく異なることが明らかとなったため、日抗基を日局に取り込むに当たっての考え方について検討した。
- ・ **名称関連**では、日本薬局方収載医薬品の名称をIUPACの化合物命名法と整合したものに改めるための研究を行った。また、各薬局方における構造式の表記法について調査した結果、欧米の薬局方では、医薬品の構造式が従来の活字印刷に対応した表記法からコンピュータ処理に対応したものに変更されつつあることが明らかとなった。
- ・ 本研究の目的の一つとしているサポート体制の構築に関しては、各分担研究者の下で現在整備中である。

主任研究者	小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長
分担研究者	青柳伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長
分担研究者	岡田敏史 国立医薬品食品衛生研究所 大阪支所薬品試験部長
分担研究者	早川堯夫 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長
分担研究者	石橋無味雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長
分担研究者	佐竹元吉 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長
分担研究者	谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所 大阪支所薬品試験部 第二室長
分担研究者	宮田直樹 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

A. 研究目的

日本薬局方は、我が国における医薬品の品質に関する基準書と位置付けられており、これをその時点での科学技術の水準に見合ったものにしていくための作業は、昨今の科学技術の目覚ましい発展を考えると、かなりのエネルギーが必要であり、本来なら、米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）などのように、専任のスタッフが研究部門の支援の下で行うべき作業である。また、GMPによる製造工程のバリデーションに基づいて医薬品の品質保証を行うことが定着しつつある中で薬局方はどうあるべきか見直しが必要であるといった声も聞かれており、この面からの検討も必要とされている。さらに、PDGにおいて薬局方の医薬品添加物の規格、一般試験法、バイオテクノロジー応用医薬品関連の試験法の調和が進められるとともに、ICHにおいても規格及び試験方法のガイドラインの検討の中で企業側から三薬局方間における

一般試験法の調和が強く要望されている。こうした状況の下で、国際調和に対応するための作業量は膨大なものとなってきており、現在の体制のままでは不十分な対応しかできず、かつ時間もかかるため、他の薬局方から常に改善を求められている状況にある。

本研究は、日本薬局方に現在求められている改正や国際調和に関する膨大な作業をスムーズに遂行していくためのサポート体制を構築する端緒とするとともに、その支援の下で日本薬局方を現時点での科学技術の水準に見合うとともに、国際的な整合性をもったものにするための検討を積極的に進めることを目的とするものである。

B. 研究結果

平成10年度には、下記のような研究を行い、多くの成果を挙げた：

1. 通則関連（主任研究者 小嶋茂雄研究報告書参照）

日本薬局方収載の医薬品の適合基準を定めた通則4項の改正について検討した。この改正案は、日本薬局方フォーラムでの内示を経て、第十三改正日本薬局方第二追補に収載される予定となっている。

この通則改正案が提案された背景には、新薬の承認申請資料に関する国際調和の場であるICHにおいて検討が進められてきた化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）が、平成9年7月のブリュッセルでのICH4でステップ2に達し、各極での内示も終わって、平成11年10月のワシントンでの専門家会議においてステップ4となる見込みであることがある。Q6Aには、定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験など、我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない考え方が含まれている。我が国では、従来、規格にある項目についてはすべて出荷時に試験する必要があるとされてきたことから、Q6Aを我が国に取り込むに当たってはこれらの考え方を実施するための体制を整備しておく必要がある。

本研究は、そうした体制整備の一環として行われたもので、日本薬局方の通則に定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験などを許容する規定を盛り

込むことにより、行政側がQ6Aの要請に対応できる法的根拠を与えることができた。

2. 製剤試験法関連 (分担研究者 青柳伸男 研究報告書参照)

溶出試験の規格は、生物学的同等性を保証できる精度のよい規格であることが望ましい。しかしながら、現行の日本薬局方の溶出試験の判定基準は、こうした目的が十分達成できるものとは言えない。そこで、判定基準の国際調和を目指して、USPの判定基準について検討するとともに、消費者危険のコンセプトを導入して、計量型の判定基準と計数試験を組み合わせた新しい判定基準の案を作成した。

この新しい判定基準を用いることにより、現在の日本薬局方の判定基準に比べて、同じ検査個数でより高い信頼性が得られるとともに、消費者危険率を大きくすることなく生産者危険率を減少させることができた。また、この判定基準には、USPの判定基準と異なり、ロットのばらつきに関わらず消費者危険を常に一定に保てるという特徴があることが示された。

3. 理化学試験法関連 (分担研究者 岡田敏史 研究報告書参照)

現行の日本薬局方一般試験法「浸透圧測定法」には、いくつかの問題があり、改正の必要性が指摘されてきた。これらの指摘にこたえて改正案の具体化を図るため、装置適合性試験などについて、実験的検証を行い、その結果に基づいて下記の内容の提言を行った：

- 1) 装置適合性試験を規定し、繰り返し精度は全オスモル濃度範囲で2.0%以内、各標準液で規定されたオスモル濃度で3.0%以内である必要がある。
- 2) 標準液の種類とその設定濃度範囲について見直しを行い、100～1000 mOsmの間で7種類の標準液を設定する。
- 3) 高濃度試料に対する希釈測定法を新たに規定し、得られた数値の取り扱い方を明記する。
- 4) 浸透圧比測定用標準液を削除し、生理食塩液のオスモル濃度に対して一定値(286mOsm)を与える。

4. 生物医薬品関連 (分担研究者 早川堯夫 研究報告書参照)

- 1) エリスロポエチン(EPO)製剤の品質

評価試験法の等電点電気泳動法(IEF)からキャピラリー電気泳動法(CZE)への置き換えに関し、EPから呼びかけのあった国際共同研究に参加した。IEFとCZEは、EPOのグリコフォームの分析において同様な結果を与えることが明らかとなった。CZEは再現性に優れ感度もよいことから、分析法の改良を加えていくことによって、EPOの評価法としての有用性は高まるものと期待される。このような国際共同研究の成果は、将来EPOを日本薬局方に収載する際の基礎的データとなるのみならず、局方各条の国際ハーモナイゼーションを促進するための基礎として極めて重要であると考えられる。

2) WHOの要請を受けて、第5次未分画ヘパリン国際標準品策定の国際共同検定に参画した。第4次未分画ヘパリン国際標準品82/502を基準として、2種類のブタ粘膜由来未分画ヘパリン標準品候補AおよびBの力価をアンチトロンピンを介したファクターXaの阻害活性で測定した。また、参考としてUSPとEPの参照品の力価を同様の測定法で解析した。4回の繰り返し実験を行い、Aの力価を2250 IU/mL、Bの力価を2300 IU/mLと算出した。また、USPおよびEPの参照品の力価については、それぞれ294 IU/mL及び891 IU/mLと算出された。以上の結果をWHOに報告した。

5. 化学合成医薬品関連 (分担研究者 石橋無味雄 研究報告書参照)

日本薬局方の医薬品各条への原薬および製剤の新規収載および見直しに当たって、どのような点に留意して各条規格を整備するかを検討した。医薬品各条は、基原、性状、確認試験、示性値、純度試験、特殊試験、製剤試験、定量法などから組み立てられているが、平成10年度は、これらのうちでICHのガイドラインにより従来の考え方が大きく変更され、緊急に検討する必要のある不純物の規格について、日本薬局方に収載する際の考え方を検討した。

まず、既収載品目の純度試験の内容を変更することは、製薬業界や消費者に混乱を招きかねず、また、労力やコストに見合うだけのメリットがないと判断された。

一方、新規収載品目に関しては、日本薬局方が新たに開発される医薬品の規格のモデルとなることを考慮すると、ICHの不純物ガイドラインの考え方を採り入れて各条の規格

を設定することが望ましいと考えられた。また、この方向が日本薬局方医薬品や薬局方外医薬品の安全性や有効性を確保する上でも望ましいと判断された。

6. 生薬関連 (分担研究者 佐竹元吉研究報告書参照)

日本薬局方収載生薬のほとんどは、千年以上も前に中国大陸から渡来したものである。しかしながら、長い歴史を経て、名称や基原植物を異にするようになり、また、近代に入ってから、生物学的ならびに化学的試験法に両国独自の見解が採り入れられ、規格の内容に大きな相違点が生じている。生薬の国際化の時代を迎えたことから、両国間の生薬規格の調和を意図して本研究を行った。

まず、日本と中国の間で薬局方生薬に関して調和が必要な項目について検討し、1)日中の改正の動き、2)日本と中国の薬局方における共通点と相違点、3)生薬に関する標準品、4)個々の生薬の規格作成の動きの4項目に整理した。日中両国でこれらのテーマについて調査を進めたのち、両国の研究担当者、生薬関連企業、大学研究者を交えたシンポジウムを日本で開催して、意見を交換した。

このシンポジウムでは、薬局方収載生薬の国際調和の第一段階における対象とした日中共通と考えられる品目に関して、

①学名が共通と考えられる品目について

- ・学名が synonym の関係にあるものは両国間で統一できるのではないか
- ・生薬名が極端に違うものについては、混乱を避けるために統一できないか
- ・複数の基原があり、一部だけが共通の場合、取り扱いの混乱を避ける方策が必要ではないか

②別生薬と考えられる品目について

- ・基原や使用部位が異なり明らかに別物であるもので、生薬名が類似しているものは混乱を避ける方策が必要ではないか
- などの提案が両国から出された。

また、中国側から、中国薬典と日本薬局方との相違点を改めて認識した、定量法など日本薬局方と同等であることが望ましい点が多い、研究は開始されたばかりであるので、中国の研究者に広く知らせ、今後も共通の場で研究を推進したいとの要望が出され、来年度以降も研究を継続したいとする点で両国の意見が一致した。

7. 日抗基関連 (分担研究者 谷本 剛研究報告書参照)

日本抗生物質医薬品基準 (日抗基) を独立した品質規格書として制定する意義はすでになくなっており、抗生物質の品質規格は日本薬局方 (日局) に収載するのが相当との行政的判断がなされたため、本研究において、抗生物質の品質規格を日局に収載する際の問題点について検討を行っている。本年度は、日局と日抗基の規格設定の仕方の違いを検証し、日局における抗生物質規格のあるべき姿を明確にすることを目指す。

日局に現在収載されている抗生物質の各条規格には日抗基に準じると記載されており、日局として独自の規格を設定しているわけではない。日局では、原薬の規格は必要十分なものとされているが、日抗基では、最低必要条件として規定されている。したがって、日抗基の規格をそのまま日局に移行させるだけでは、その抗生物質の品質を十分に保証できないと考えられた。抗生物質の承認に当たっては、日抗基規格とともに日抗基外規格が設定されており、この2つの規格を併せてはじめて必要十分なものとなる。

したがって、日局に抗生物質の規格を収載する際には、日抗基規格と日抗基外規格を統合した上で、必要な項目の有無をチェックする必要がある。また、日局と日抗基で判定基準の考え方に違いがあるので、日局での考え方に整合させる必要があると考えられた。

8. 名称関連 (分担研究者 宮田直樹研究報告書参照)

日本薬局方収載医薬品の名称を IUPAC の化合物命名法と整合したものに改めるための研究に関しては、1993年に IUPAC から提案された "A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds: Recommendations 1993" に基づいて、日本薬局方収載医薬品の化学名について調査を行った。その結果、置換位置を表示する Suffix を付ける位置を変更する必要があることが明らかとなった。

また、日本薬局方収載医薬品の構造式の国際調和に関する研究を行い、USP など諸外国の薬局方に掲載されている構造式が、徐々に従来の活字印刷し易いものからコンピュータ処理の容易なものに変更されてきている現状が明らかになった。我が国でも、第14改

正に向けて同様の対応をとる必要性があると思われる。

なお、本研究の目的の一つとしているサポート体制の構築に関しては、各分担研究者の下で現在整備中である。

C. 考察

研究結果の項に記載したように、8人の分担研究者は、それぞれが担当する分野における日本薬局方の改正やその国際調和の課題に精力的に取り組んできている。

しかしながら、我が国における医薬品の承認審査や監視指導は、ICHによる国際調和の動きが加速し、GMPが国内的に広く普及する中で、そのあり方が大きく変わろうとしており、日本薬局方にも検討すべき課題が次から次へと提起されてきている状況である。

例えば、ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン(Q6A)については、ICHの専門家会議において最終合意に向けての検討作業が行われているが、ステップ2に漕ぎ着ける際に先送りした日米欧三薬局方の12の試験法の調和がステップ4に達する上でのネックとなっているため、ICHの場で行政当局、企業側および薬局方が協力して試験法の調和の作業を進めることとされており、日本薬局方にもこれに対応して試験法の調和を積極的に進めることが求められ

ている。

欧米では、国民の福祉の確保と向上のために、薬局方の改正作業とその基礎となる研究は政府の援助の下で行われている。一方、我が国では、日本薬局方の改正作業とそれを支える試験研究に多数の専門家が多大の時間を割いているにも拘わらず、そのほとんどは手弁当的な状態で行われており、こうした専門家の活動を促進し、その負担を軽減するための措置が国の手で十分に講じられているとは言いがたい状態にある。日本薬局方が、USPやEPに伍して国際調和に主体的に係わっていくためには、欧米に比べていかにも貧弱な事務局体制を充実・強化することが必須と考えられる。この事務局体制の充実・強化が専門家の過大な負担を軽減するためのサポート体制の整備の最大の眼目と言えよう。

平成10年度には、コメントや返事の英文への翻訳や文書のコピー、送信などを行ってくれるサポート体制の整備が不十分な中で、種々の検討課題について日本薬局方を現時点での科学技術の水準に見合うとともに、国際的な整合性をもったものに改正するための検討を積極的に進め、上述のような成果を挙げることができた。

今後、更にサポート体制の整備を進め、多くの課題について検討できるようにしていきたいと考える。

研究費の名称=厚生科学研究費補助金

研究事業名=医薬安全総合研究事業

研究課題名=日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究

国庫補助金精算所要額=5,000,000

研究期間=1998-2000

分担研究者名=小嶋茂雄（国立医薬品食品衛生研究所）

研究協力者名=青柳伸男（国立医薬品食品衛生研究所）、岡田敏史（国立医薬品食品衛生研究所大阪支所）、早川堯夫（国立医薬品食品衛生研究所）、石橋無味雄（国立医薬品食品衛生研究所）、佐竹元吉（国立医薬品食品衛生研究所）、谷本 剛（国立医薬品食品衛生研究所大阪支所）、宮田直樹（国立医薬品食品衛生研究所）

研究目的=我が国における医薬品の品質に関する基準書である日本薬局方（日局）をその時点での科学技術の水準に見合ったものに改めるための作業、GMPによる医薬品の品質保証が定着しつつある中で薬局方はどうあるべきかの見直し作業、ICHやPDGにおける薬局方の国際調和の推進に対応する作業などの作業量は膨大なものとなっており、担当する専門家に過大な負担がかかるようになってきているため、コメントや返事の英文への翻訳や文書のコピー、送信などを行ってくれるなどのサポートなしにはスムーズに行えない状況にある。本研究は、そうしたサポート体制を構築するための端緒となること、ならびに、その下で日局の改正や国際調和の作業を積極的に行い、国民の福祉の向上に資することを目的とする。

研究方法=各課題毎に研究協力者を選定し、それぞれの課題の内容に応じて専門家による研究班を組織し、必要な場合には、製薬企業側からの協力研究者の参加を求めて、研究を進めた。

結果と考察=平成10年度には、下記のような研究を行い、多くの成果を挙げた：

1. 通則関連 日局収載医薬品の適合基準を定めた通則4項の改正について検討した。この改正案は、JPフォーラムでの内示を経て、第十三改正日本薬局方第二追補に収載される予定となっている。ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）案には、定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリースなど、我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない考え方が含まれている。我が国では、従来、規格にある項目はすべて出荷時に試験する必要があるとしてきたことから、Q6Aを取り込むに当たってはこれらの考え方を実施できる体制を整備しておく必要がある。本研究は、そうした体制整備のために行ったもので、日局の通則にこれらの考え方を許容する規定を盛り込

むことにより、行政側がQ 6 Aの要請に対応できる法的根拠を与えることができた。

2. 製剤試験法関連 溶出試験の規格は、生物学的同等性を保証できる規格であることが望ましい。しかしながら、現行の日局溶出試験の判定基準は、こうした目的が十分達成できるものとは言えない。そこで、判定基準の国際調和を目指して、USPの判定基準について検討するとともに、消費者危険のコンセプトを導入して、計量型判定基準と計数試験を組み合わせた新しい判定基準の案を作成した。この新しい判定基準を用いることにより、現在の日局の判定基準に比べて、同じ検査個数でより高い信頼性が得られるとともに、消費者危険率を大きくすることなく生産者危険率を減少させることができた。また、この判定基準には、USPの判定基準と異なり、ロットのばらつきに関わらず消費者危険を常に一定に保てるという特徴があることが示された。

3. 理化学試験法関連 現行の日局一般試験法「浸透圧測定法」には、いくつかの問題があり、改正の必要性が指摘されてきた。これらの指摘に応えるため、装置適合性試験などについて実験的検証を行い、その結果に基づいて改正案を提案した。

4. 生物医薬品関連 1) エリスロポエチン (EPO) 製剤の品質評価試験法の等電点電気泳動法 (IEF) からキャピラリー電気泳動法 (CZE) への置き換えに関して、EPの呼びかけた国際共同研究に参加した。CZEは、EPOのグリコフォームの分析においてIEFと同等な結果を与え、再現性に優れ、感度もよいことから、分析法の改良に伴い、EPOの評価法としての有用性が高まるものと期待される。2) WHOの要請を受けて、第5次未分画ヘパリン国際標準品の国際共同検定に参画した。第4次国際標準品82/502を基準として、2種類のブタ粘膜由来未分画ヘパリン標準品候補AおよびBの力価をアンチトロンピンを介したファクター Xa の阻害活性で測定した。4回の繰り返し実験から、A、Bの力価をそれぞれ2250 IU/mL、2300 IU/mLと算出して、WHOに報告した。

5. 化学合成医薬品関連 ICHガイドラインにより我が国での従来の考え方から大きく変わり、緊急に検討する必要がある不純物の規格について、日局に収載する際の考え方を検討した。まず、既収載品目の内容を変更することは、製薬業界や消費者に混乱を招きかねず、労力やコストに見合うだけのメリットがないと判断された。一方、新規収載品目に関しては、日局新収載品の規格が新たに開発される医薬品の規格のモデルとなることから、ICHガイドラインの考え方を基に規格を設定することが望ましいと判断された。この方向は、日局医薬品の安全性や有効性を確保する上でも望ましいと考えられる。

6. 生薬関連 日局収載生薬のほとんどは、千年以上も前に中国大陸から渡来したものであるが、長い歴史を経て、名称や基原植物を異にするようになり、また、近代に入ってから、生物学的ならびに化学的試験法に両国独自の見解が採り入れられ、規格の内容に大きな相違点が生じている。生薬の国際化の時代を迎えたことから、両国間の生薬規格の調和を意図して本研究を行った。まず、日本と中国の間で薬局方生薬に関して調和が必要な項目について、1) 日中の改正の動き、2) 日本と中国の薬局方における共通点と相違点、3) 生薬に関する標準品、4) 個々の生薬の規格作成の動きの4項目に整理した。日中両国でこれらのテーマについて調査を進めたのち、両国の研究担当者、生薬関連企業、大学研究者を交えたシンポジウムを日本で開催して、意見を交換した。このシンポジウムでは、第一段階の対象とした日中共通と考えられる品目の国際調和に関して、両国から種々の提案が出された。来年度以降も研究の継続を希望する点では、両国の意見が一致した。

7. 日抗基関連 現在では、抗生物質の品質規格を日本抗生物質医薬品基準（日抗基）という独立した規格書として制定する意義は乏しく、日局に含めるのが適当との行政的判断がなされたため、移行に当たっての問題点について3年計画で検討を行うこととした。本年度は、日局と日抗基の規格設定の仕方の違いを検証し、日局における抗生物質規格のあるべき姿を明確にすることを旨とする。日局では、原薬の規格は必要十分なものとされているが、日抗基では、minimum requirementとして規定されている。抗生物質の承認の際には、日抗基規格とともに日抗基外規格が設定されており、この2つの規格を併せてはじめて必要十分なものとなっている。したがって、日抗基の規格をそのまま日局に移行させるだけでは、その抗生物質の品質を十分に保証できないと考えられた。こうしたことから、日抗基規格を日局に移行する際には、日抗基規格と日抗基外規格を統合した上で、必要な項目の有無をチェックする必要があると考えられる。

8. 名称関連 日局収載医薬品の名称を IUPAC の化合物命名法と整合したものに改めるための研究では、IUPAC 提案の "A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds: Recommendations 1993" に基づいて、日局収載医薬品の化学名について調査を行った結果、置換位置を示す Suffix を置く位置を変える必要があることが明らかとなった。また、日局収載医薬品の構造式の国際調和に関する研究では、USP など諸外国の薬局方に掲載されている構造式が、徐々に従来の活字印刷し易いものからコンピュータ処理の容易なものに変更されつつある現状が明らかとなった。

なお、本研究の目的の一つとしているサポート体制の構築に関しては、各分担研究者の下で現在整備中である。

結論=研究結果の項に記載したように、8人の分担研究者は、それぞれが担当する分野における日局改正やその国際調和の課題に精力的に取り組んできている。

しかしながら、我が国における医薬品の承認審査や監視指導は、ICHによる国際調和の動きが加速し、GMPが国内的に広く普及する中で、そのあり方が大きく変わろうとしており、日局にも検討すべき課題が次から次へと提起されてきている状況である。

欧米では、薬局方の改正作業とその基礎となる研究は、国民の福祉の確保と向上の一環として位置付けられ、政府の援助を受けて、事務局体制を確立した上で行われている。一方、我が国では、日本薬局方の改正作業とそれを支える試験研究に多数の専門家が多大の時間を割いているにも拘わらず、そのほとんどは手弁当的な状態で行われており、こうした専門家の活動を促進し、その負担を軽減するための措置が国の手で十分に講じられているとは言い難い状態にある。日局が、USPやEPに伍して国際調和に主体的に係わっていくためには、欧米に比べていかにも貧弱な事務局体制を充実・強化することが必須と考えられる。この事務局体制の充実・強化が専門家の過大な負担を軽減する上での最大の眼目であり、現在の体制のままでは不十分な対応しかできず、かつ時間もかかるため、他の薬局方から常に改善を求められている状況にある。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

日本薬局方通則の改正と国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 日本薬局方収載の医薬品の適合基準を定めた通則4項の改正について検討した。この改正案は、日本薬局方フォーラムでの内示を経て、第十三改正日本薬局方第二追補に収載される予定となっている。

この通則改正案が提案された背景には、新薬の承認申請資料に関する国際調和の場であるICHにおいて検討が進められてきた化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）が、平成9年7月のブリュッセルでのICH4でステップ2に達し、各極での内示も終わって、平成11年10月のワシントンでの専門家会議においてステップ4となる見込みであることがある。Q6Aには、定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験など、我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない考え方が含まれている。我が国では、従来、規格にある項目についてはすべて出荷時に試験する必要があるとされてきたことから、Q6Aを我が国に取り込むに当たってはこれらの考え方を実施するための体制を整備しておく必要がある。

本研究は、そうした体制整備の一環として行ったもので、日本薬局方の通則に定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験などを許容する規定を盛り込むことにより、行政側がQ6Aの要請に対応できる法的根拠を与えることができた。

A. 研究目的

ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）には、定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験など、我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない概念が含まれている。これらの概念は、医薬品の製造工程を厳しくコントロールすることが品質保証の上で重要であり、これを活用することによって最終製品での試験を軽減し得るとする最近の欧米における品質保証の考え方を反映したものである。

我が国では、従来、規格にある項目についてはすべて出荷時に試験する必要があるとされてきたことから、Q6Aを我が国に取り込むに当たっては、これらのGMPをベースとした新しい概念に基づいた品質保証を適用し得るように体制を整備しておく必要がある。

本研究は、そうした体制整備の一環として行ったもので、日本薬局方の通則4項に定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験などの概念による品質保証を許容する規定を盛り込むことにより、行

政側がQ6Aの要請に対応できる法的根拠を与えることを目的とする。

A. 研究結果

1) ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）の特徴

Q6Aの特徴は次の4点にまとめられる：

- ① 定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験など、我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない考え方を含むこと
- ② 日米欧三薬局方間での試験法の統一が要望されていること
- ③ 規格の試験項目が Universal Tests（原薬や製剤の規格に必ず設定すべき試験項目）と Specific Tests（原薬や製剤の用途や剤形特性などに応じてケースバイケースで設定が必要となる試験項目）に大きく分けられたこと
- ④ 各試験項目をどのような場合に規格に設定

すべきかを理解しやすくするため、8つのフローチャートが添付されたこと

Q6 Aが最終合意に達する上では、②の日米欧3薬局方の試験法が調和されたものとなっていないことがネックとなっているが、我が国にとってもう一つ大きな問題は、①の我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない概念を含むことである。

本ガイドラインには、次のような考え方が一般的概念として盛り込まれている：

- 1) 定期的試験／スキップ試験
- 2) 出荷時の判定基準と有効期間を考慮した判定基準
- 3) 工程内試験
- 4) 設計及び開発段階のデータの考慮
- 5) 承認申請時に得られているデータには限りがあること
- 6) パラメトリックリリース
- 7) 代替法
- 8) 薬局方の一般試験法とその判定基準
- 9) 技術の進展
- 10) 製剤の規格に対する原薬の影響
- 11) 標準品

これらのうち、我が国において問題となるのは、定期的試験／スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースの3つの概念である。

ステップ2ドラフトの関連部分を次に示した：

『2. 一般的な概念 (General Concepts)』

調和された規格の開発と設定においては、下記のような概念が重要である。これらの概念は、どこにでも適用できるというものではなく、それぞれ特定の状況において考慮されるべきものである。本ガイドラインでは、各概念の簡単な定義及びそれらがどのような状況の下で適用され得るかを示す。これらの概念の適用に当たっては、申請者は、その妥当性を示した資料を関係する行政当局に提出し、その承認を得なければならない。

2.1. 定期的試験／スキップ試験 (Periodic/skip testing)

定期的試験やスキップ試験は、出荷時の特

定の試験を、ロット毎ではなく、予め定められたロット数毎にあるいは予め定められた期間毎に行うことである。この概念を適用した場合には、すべてのロットについて試験する場合よりも試験する数が少なくて済むが、事前に行政当局にその妥当性を示す必要がある。この概念は、例えば、経口固形製剤における溶出試験、残留溶媒の試験、微生物学的試験などに適用できるであろう。承認申請時には限られたデータだけしか得られていないこともあるので、この概念は承認後に医薬品GMPに沿った形で適用されることも多いと思われる。

2.3. 工程内試験 (In-process tests)

工程内試験は、出荷の際に行われる一連の正式な試験の一部としてではなく、原薬や製剤の製造工程において実施される試験のことである。製造工程の作動状態の指標となるパラメータ群を適切な範囲内に収めることを目的として行われる工程内試験、例えば、コーティングを施される前の素錠の段階での硬度や摩損度の試験は規格に含めない。出荷の際に要求されるのと同等的あるいはそれより厳しい判定基準の下で製造工程中に行われるある種の試験（例えば、溶液のpHの試験）のデータについては、その属性が規格に設定される場合には、出荷の際に規格を満たしているかどうかを判定するのに用いてもよいであろう。

2.6. パラメトリックリリース (Parametric release)

製剤については、型にはまった出荷試験の代わりに、パラメトリックリリースを行ってもよい。最終段階で滅菌を行う製剤の無菌試験がその一つの例である。この場合、あるロットの出荷は、製剤製造の最終滅菌段階での特定のパラメータ、例えば、温度及び圧力のモニター結果に基づいて行う。これらのパラメータは、一般に、正確に測定し管理することができるので、製品の無菌性を保証する上では、(限られた数の)最終製品について無菌試験を行うよりも、これらのパラメータを用いたパラメトリックリリースの方が信頼性が高い。パラメトリックリリースの採用を申請するには、製品の滅菌工程が適切にバリデートされていることが前提となることに留意しなければならない。パラメトリックリリー

スが実施される場合にも、それによって間接的に管理されている属性（例えば、無菌性）については、その試験方法とともに、規格に設定されている必要がある。』

2) Q6Aに定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリースなどの概念が採用された経緯

これらの概念は、医薬品の製造工程を厳しくコントロールすることが品質保証の上で重要であり、これを活用することによって最終製品での試験を軽減し得るとする最近の欧米における品質保証の考え方を反映したものである。

我が国では、従来、規格にある項目についてはすべて出荷時に試験する必要があるとしてきたことから、Q6Aの検討が始まった初期の段階の平成7年夏のワシントンでの専門家会議では、厚生省はこれらの概念の採用に反対の態度とったが、厚生省以外の5つのパーティはFDAを含めていずれも賛成の態度をとり、唯一反対の態度を表明した厚生省が孤立した形で議論が行われ、態度の変更を厳しく迫られた。

その後の厚生省内部での検討で、国内でどう実施するかは問題であるが、GMPの国内での普及を考えれば、これらのGMPをベースとした品質保証の概念は合理的なものとして基本的に受け入れ可能であるとの判断がなされたことから、平成8年11月のロンドンでの専門家会議で、厚生省もこれらの概念の採用に同意するとの姿勢を表明した。このような経緯を経て、これらの新しい概念をQ6Aに盛り込むことで三極間に基本的な合意が

できている。

3) 日本国内での対応

次に、日本国内において、定期的試験／スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースなどの新しい概念を実施可能とするためにどのような準備が進められているかについて触れてみたい：

その一つは、行政側が本ガイドラインの要請に対処するための法的な根拠を整備すること、具体的には、本研究に基づいて、日本薬局方の通則の4項を改正し、医薬品の適合基準を定期的試験／スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースの概念を許容し得るものとするものである。

もう一つは、「どのような場合に適用できるのか、申請する際にはどんなデータが必要か、申請を審査し承認する体制はどうするか」などの点に関する feasibility study を行政側と企業側が協力して行うことである。平成10年度の厚生科学研究／医薬安全総合研究事業において、「医薬品の品質保証基準及び品質判定システムに関する研究」が認められており、平成10年度から3年計画で定期的試験／スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースの feasibility study が本研究とは別個の構成科学研究として進められつつある。

4) 日本薬局方の通則改正案

本研究の主題である日本薬局方の通則の改正に関しては、表1の改正案が、日本薬局方フォーラム第7巻1号で内示されており、平成11年末に発行予定の第13改正日本薬局

表1 日本薬局方の通則改正案

4項を次のように改める。

4 日本薬局方の医薬品の適否は、その医薬品各条の規定、通則、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定によって判定する。ただし、性状の項において（ただし、生薬を除く）、味（ただし、生薬を除く）、結晶形、溶解性、液性、安定性、吸光度、凝固点、屈折率、脂肪酸の凝固点、旋光度、粘度、比重、沸点及び融点、並びに医薬品各条中の製剤に関する貯法の保存条件は参考に供したもので、適否の判定基準を示すものではない。

また、製品の製造工程バリデーションあるいは製造工程の管理データにより品質が薬局方に適合することが保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じて各条の規格項目の一部について試験を省略することができる。（下線部を追加する）

方第2 追補に収載される予定となっている。

この通則改定案が提案された理由は、次の通りである：

1. 日本薬局方収載の医薬品の適合基準は通則の4項に定められているが、現行の規定では、各条のすべての規格に適合することが求められている。

このため、現在のGMPの品質管理における局方品に関する試験基準などでは、薬局方の医薬品各条のすべての項目について試験することが求められている。

国家検定も、国家検査も、原則的には医薬品各条のすべての項目について試験することになっているが、検査の合理化のために、一部簡略化した試験基準を策定して実施したこともある（例：ブドウ糖注射液は、pH、含量および5-HMF だけの試験により評価された）。

今日では、医薬品の品質は、最終製品の試験のみで保証できるものではなく、製造工程の管理や製造段階での品質管理がより重要であり、かつ品質確保に有効であることは周知のこととなっている。したがって、行政上の必要が生じ、その妥当性が保証されるときには、最も効率のよい方法で品質の確保ができるように、製造工程における品質管理がきちんと行われていることを前提として、必要に応じて、薬局方の医薬品各条の規格項目の一部について、試験を省略できるような規定を設けることが望ましい。

2) 上述の医薬品各条の規格項目の一部について試験を省略できるとの規定は、USPとEPには、すでにそれぞれの通則に規定されている。USPとEPの該当部分の訳文を下記に示した：

USP General Notice / TESTS AND ASSAYS 第3節

『市販の薬局方収載医薬品は、定められた試験法に従って試験するとき、各条に規定する規格すべてに適合しなければならない。ただし、このことは、製品の出荷時に薬局方規格に適合していることを確認するために、すべての生産ロットの試料に各条中のすべての試験項目の適用を必要とすることを必ずしも意味するものではない。製造工程バリデーシ

ョンあるいは製造過程の管理のデータは、製品が個々の各条規格に適合することについて、最終製品から採取した試料の試験データよりも、より確実な保証となる。この保証に基づき、薬局方規格に適合すると判断される場合には、各条の試験項目は製造者により省略してもよい。』

EP General Notice / 1.1 GENERAL STATEMENT 第6節

『各条に記載された活性成分（薬効物質）、添加剤（補助物質）、製剤および他の品目は、人体用および動物用である（明らかに一方の使用に限定されている場合を除く）。各条に規定したすべての規格に適合するものでなければ局方品ではない。これは、製造者が製品を出荷する当たって、薬局方の規格に適合することを確認するために、各条に規定されたすべての試験を行う必要があるということの意味するものではない。製造者は、例えば、製造工程のバリデーションや製造過程の管理によって得られたデータにより、製品が薬局方に適合することの保証を得ることができよう。また、その製造工程が行政当局が適切と認めるような状態で運用されている場合には、薬局方への適合の要請は、パラメトリックリリースの適用を妨げるものではない。』

添加剤などのように国際流通の激しい品目の場合、出荷試験について我が国だけが製造工程の品質管理を考慮に入れられないのは、国際調和にもとると言われるおそれがある。医薬品の品質確保における製造工程の管理の意義と効果を理解していないなどの非難を受けないようにするためには、日本薬局方にも同様の規定を設ける必要がある。

C. 考察

この通則改正案が提案された背景には、新薬の承認申請資料に関する国際調和の場であるICHにおいて検討が進められてきた化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）が、平成9年7月のブリュッセルでのICH4でステップ2に達し、各極での内示も終わって、平成11年10月のワシントンでの専門家会議においてステップ4となる見込みであることがある。Q6Aには、定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験など、我が国の

現行の医薬品承認・許可制度にない考え方が含まれている。我が国では、従来、規格にある項目についてはすべて出荷時に試験する必要があるとされてきたことから、Q6Aを我が国に取り込むに当ってはこれらの考え方を実施するための体制を整備しておく必要があると思われる。

本研究は、そうした体制整備の一環として行ったもので、日本薬局方の通則に定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリース、工程内試験などを許容する規定を盛り込むことにより、行政側がQ6Aの要請に対応できる法的根拠を与えることができた。

厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)
分担研究報告書

溶出試験判定基準の国際調和に関する研究

分担研究者 青柳 伸男

国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨 溶出試験法の規格は生物学的同等性を保証できる精度のよい規格が望ましい。しかし、現行の JP の溶出試験の判定基準は USP と異なり上記の目的が十分達成できるとは言えない。判定基準の国際調和を目指し、USP の基準について検討すると共に消費者危険のコンセプトを導入し、新計量型判定基準と計数試験を組み合わせた新判定基準を設定した。

A. 研究目的

溶出試験は、ある製剤が生体内で薬物を十分な速度で放出することを保証することを目的とした試験法である。通常、新規の医薬品の試験規格を決める際には、臨床試験において有効性が十分認められているロットを基に、試験に合格したロットと有効性が同等であることが保証できるよう試験規格が設定される。しかし、日本薬局方(JP)の規格ではロット平均を十分規制することができない。

現在、溶出試験についても国際調和が求められているが、本研究は、国際的な基準規格を作成すべく、平均値の信頼区間が規格値内であることを適合条件とする判定基準(新計量型判定基準)を提案し、また、米国薬局方(USP)の判定基準と検査特性を比較して試験の妥当性について検討した。

B. 研究方法

各国薬局方の溶出試験規格を含む幾つかの判定基準に対するOC曲線を作成し、その検査特性について検討した。計量型判定基準と計数試験を組み合わせた両側規格のOC曲線はロットの溶出率が平均 μ 、標準偏差 σ の正規分布すると仮定し、正規乱数を用いるモンテカルロ法により求めた。

C. 研究結果

新判定基準は計量計数併用型試験を用いており、現在のJPに比べ同じ検査個数でより高い信頼性が得られ、消費者危険を大きくすることなく生産者危険を減少させることができた。ま

た、この判定基準ロットのばらつきに関わらず、消費者危険品質(CRQ)がほぼ一定に保てるという特徴が認められ、CRQがロットのばらつきに左右されるUSPの判定基準と異なり消費者危険を常に一定に保てることが示された。

D. 考察

一般に薬局方のような公定法においては、対象となる製品(ロット)の標準偏差は未知であり、また、特に溶出試験の場合にはロットのばらつきが一定しにくいという特殊性があるため、ロットのばらつきに関わらず、消費者危険品質(CRQ)がほぼ一定に保てる新計量型判定基準が適していると思われる。

E. 結論

新たに提案された溶出試験の判定基準は薬局方のような公定法において現行の JP 及び USP の試験法より有用である事が示された。

F. 研究発表

香取典子 他, 溶出試験の判定基準の問題点および改善Ⅱ、JPフォーラム 7(4), 157-165 (1998)

G. 知的所有権の取得情報

なし