

Fig.6 Log dose-response lines of the four rHuEPO analogues. Individual EPO activity (IU) was determined in the individual manufactures independently. Each point represents the mean \pm SD (n=5). ●, sampleA; ○, sampleB; △, sample C; □, sample D.

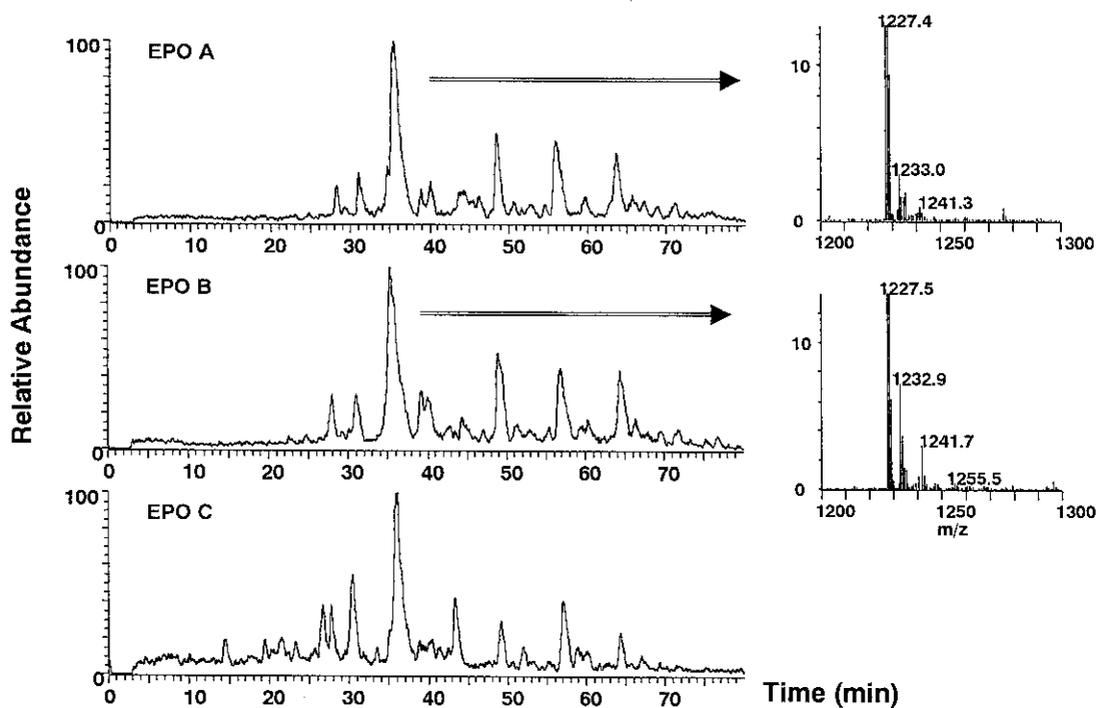


Fig.7 Comparability of EPO from different sources

Fig.8は、ある単一クローンからのEPO製品でRPHPLCでは単一のピークを示す物を、monoQで10に分画したものである。この程度の分画でも、単一製品の中の分子集団の不均一さは明らかである。この分布

状況は、細胞培養条件や製品の精製条件で変化してくると思われるので、種細胞株あるいはMCBが同じであっても、「目的物質」の同等性、同質性を論じるための必要十分条件を備えたことにはならない。

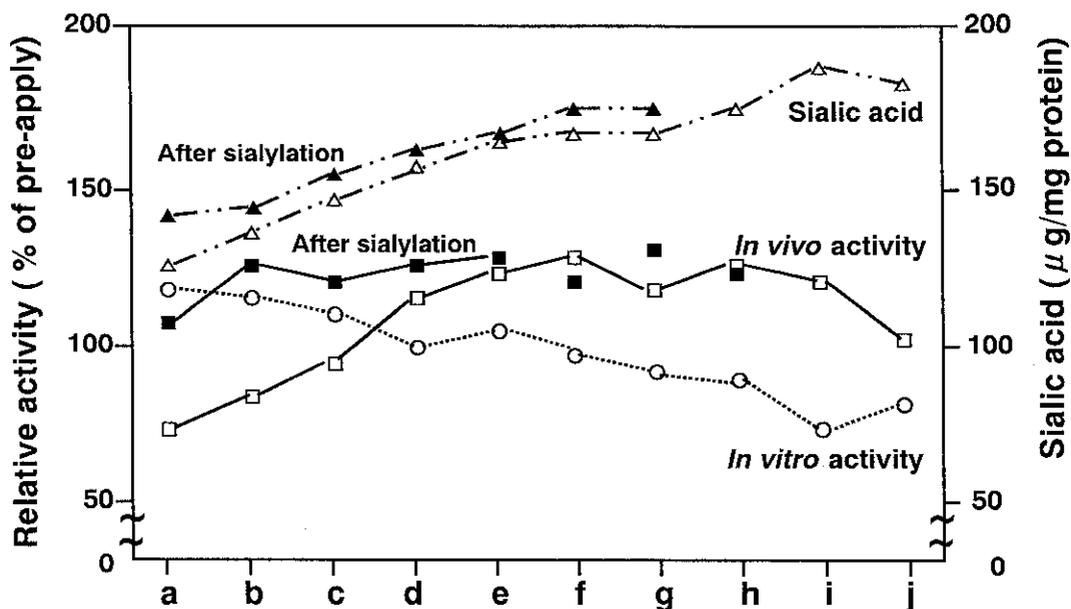


Fig.8 Fractionated EPO samples from a purified rHu EPO product

ここで注目すべきことは、とりあえずシアル酸含量と、in vivo 活性の関係をみると、相関関係があることである。したがって、糖タンパク質では、目的物質の同等性を論ずるとき、このシアル酸含量をベースにした大まかな分子集団の解析において同等であることを示すことが、重要なポイントの1つであると考えられる。また、EPOにおいては、シアル酸含量以外に、糖鎖が2本鎖に富むか4本鎖に富むかといった、分岐鎖型、サイズが活性発現や体内動態などの関係で重要であることが知られている。したがって、等電点電気泳動法 (IEF)、キャピラリー電気泳動法 (CE)、蛍光体支援糖質電気泳動法 (FACE法) などのシアル酸やサイズについて比較、検討できるような方法を用いて、目的物質の同等性評価を行うことが、本格的検討に入る前の段階として重要なことと考えられる。

最初に述べたように、糖タンパク質における「目的物質」は、とりあえず翻訳後修飾でできたもの、すなわち多様で不均一な分子集合体を“あるがまま”としてそこからスタートするしかない。また、「目的物質」レベルでのcomparabilityを論ずる際には、糖鎖構造の多様性から考えて、厳密な意味での化学的同一性を求めるのは、科学的合理性を欠いている。これに対して、同一生産細胞株由来を前提とした「目的物質」同士の糖鎖構造のcomparabilityに関する予備試験的な段階で

は、生物活性と密接に関連した主なところに焦点をあて評価するアプローチが合理的であると考えられる。

以上をまとめると、しかるべき翻訳後修飾から期待される糖タンパク質における新旧製品の同等性/同質性を論ずる際の前提として「目的物質」において満たされるべき条件は、新旧製品の1) 種細胞株 (MCB) が同一、2) 一次構造の同一性 (アミノ酸配列)、3) 物理的・化学的性質の同等性/同質性、4) シアル酸、分岐鎖等に関する糖鎖パターンの同等性/同質性 (IEF、CE、FACE等)、5) 生物学的性質、特に活性高次構造を保証する生物学的性質：臨床上的の効能・効果と密接に関連した生物学的性質の同等性/同質性、であると考えられる。さらに、6) 有害因子、不純物問題をクリアする必要がある。

4.4 生物活性分子を生産するのに必要な、意図的な加工・修飾操作から期待されるタンパク質 (例：不活性前駆体→目的活性タンパク質) における同等性/同質性

本カテゴリーに該当する製品の場合、「目的物質」が、DNA塩基配列から期待されるタンパク質 (例：単純タンパク質) に相当するものか、しかるべき翻訳後修飾 (グリコフォームを含む) から期待されるタンパク質に相当するものかに応じて、前項までに論述した留意事項を参考に対処するとよいと思われる。

5. バイオ医薬品におけるComparability (同等性/同質性)を本格的に論ずるための構造、特性解析：特に糖鎖構造解析の程度

これまで検討してきたのは、目的物質レベルでcomparabilityを論じることができる前提、予備調査のようなものであった。これらがクリアされて、本格的に論じられるステージとは、開発を進捗させていくステージ、さらには新しい製法による製品が承認審査を受け、承認後は市場にでる可能性があるというステージである。したがって、その製造方法や構造、物性に関しては、徹底した検討やデータが必要になってくる。例えば、糖鎖の構造解析に関しても、Fig.9に示したような手法で徹底して解析する必要がある。すなわち、新製品と旧製品とのcomparabilityについては、旧法での製品を研究開発段階で解析したのと全く同程度の解析を、それぞれの項目について行い、評価する必要がある。Table 1に糖タンパク質における糖鎖の解析例を示した。タンパク質部分についても、1) アミノ酸組成分析、2) 末端アミノ酸及び末端アミノ酸配列分析、3) スルフヒドリル基とジスルフィド結合の数と位置の解析、4) ペプチド分析、5) 全アミノ酸配列分析、6) 高次構造解析などの構造や組成の解析をはじめ、理化学的性質、生物学的性質等についても技術的に可能な範囲で徹底して解析し、新旧の「目的物質」の異同を明確にする必要がある。

6. 製法等変更にあたって必要な資料

以下に、製法等変更にあたって必要な資料と考えられるものを列挙した。しかしこれは、とりあえずすべての項目を網羅的に示したということであり、必ずしもこれらがすべて必要であるという訳ではない。

- 1) 製造方法、構造決定及び物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料
- 2) 安定性に関する試験成績（長期保存試験成績又は既承認医薬品との比較）
- 3) 毒性試験のうち単回投与毒性試験及びその他必要な試験成績（例：原体を用いて既承認医薬品との比較による抗原性試験及び発熱性物質試験成績等）
- 4) 薬理作用のうち効力を裏付ける試験成績
- 5) 生物学的同等性に関する資料
- 6) 効能及び安全性を確認する臨床試験成績（安全性等を確認する目的のみもある）

これらの項目のうち、前項でも述べたように、製法、構造決定及び物性等に関するデータは、あらゆるもの前提なので必須であるが、その他の資料の必要性やその程度についてはケース・バイ・ケースで考える必要がある。

7. 製法等変更にあたって製法、構造決定及び物性等に関するデータ以外に必要な資料

製法等変更にあたって製法、構造決定及び物性等に

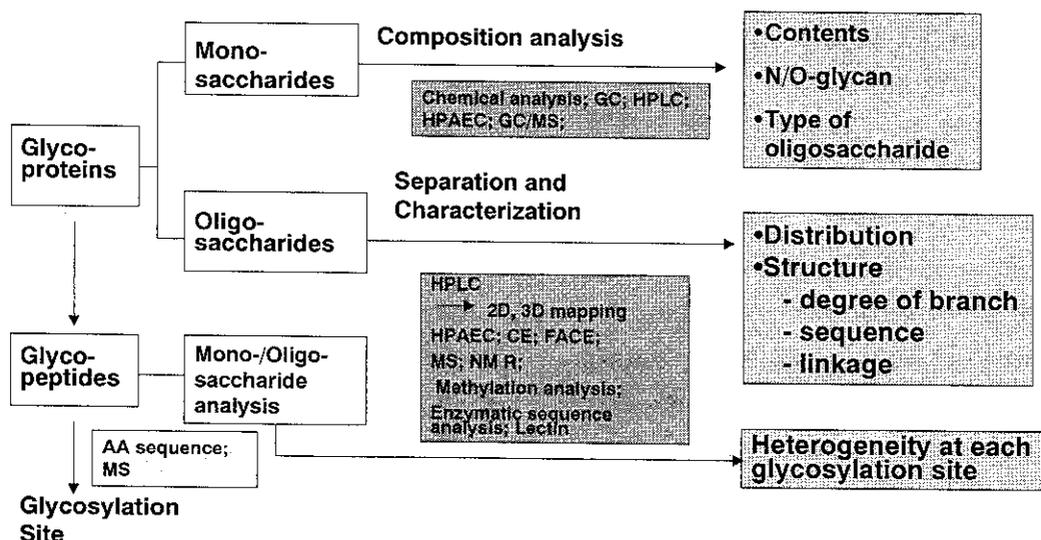


Fig.9 Procedures for Analysis of the Carbohydrates in Glycoprotein (S)

Table1 Characterization of Glycoproteins at Various Stages of Drug Production

Subject	Glyco-protein	Glycosylation site	Mono-saccharide composition	Sugar mapping Distribution profile	Structure of oligo-saccharide	Heterogeneity at each glycosylation site
Methods	IEF; CE	HPLC-AA analysis; AA sequence analysis; MS	Chemical analysis; GC; HPLC; HPAEC;	HPLC HPAEC CE FACE	MS;NMR; Methylation; Glycosidase Sequencing 2D mapping; Lectin	HPLC;HPAEC; CE;FACE; MS;NMR; Glycosidase sequencing; Lectin
R & D	+	+	+	+	+	+
QC	+	—*	+	+	—	—*
Comparability	+	+	+	+	+	+

* In case in vivo bioassay is removed, in vitro bioassay as well as glycosylation site and heterogeneity of each glycosylation site may be the subjects of QC testing

関するデータ以外の資料がどの程度、追加で必要となるかについて考える際には、以下のような3つのポイントが重要であると思われる。

- 1) 当該医薬品の種類、特性、製造方法、品質、臨床目的・適用法等を勘案して、科学的に適切で合理的な追加試験の範囲及び程度をケース・バイ・ケースで定めること。
- 2) 学問的に確立または立証されていると考えられる事項については、文献や自家データ等を適切に引用し、評価結果を明らかにすることにより、当該試験の実施を省略できること。
- 3) 必要資料の取捨選択及び試験の範囲やその種類、項目及び試験方法の選択に際しては、その合理的根拠について十分説明できること。

D. 考 察

バイオ医薬品における comparability (同源性/同質性) が問題になるステージは、1) 研究開発途上におけるさまざまな製法変更時、2) 承認後の製法等一部変更時、3) 後発品としての開発時などである。問題の焦点は、「旧製法による製品で得られたデータや知見が、新製法による製品にどれだけ適用できるか」、「新製法による製品に必要なデータにはどのようなも

のがあるか」ということである。

本問題を論ずる第一歩は、新旧両製品について、果たして「有効成分」において同等・同質であるか、「不純物」の問題をクリアできているかということである。その際、バイオ医薬品における「有効成分」、中でも「目的成分」とは何かのコンセプトは、ICHQ6Bガイドラインでのそれを適用することが妥当であると考えた。ICHガイドラインにおけるバイオ医薬品の「有効成分」のコンセプトは、1) バイオ医薬品の最も重要な特性は特徴的な生物活性であること、2) これら医薬品の成分を物質構造面からみると、不可避的な不均一性が存在する可能性があること、3) 一部の分子構造的変化が、生物活性には影響しないケースや、逆に、影響するケースなど、分子構造的な識別と生物活性との多様な関係が存在すること、などを背景に提案された。さらに、その核心部分となる「目的成分」については上記の背景のほか、1) さまざまな製法があり、製法依存的に目的物質の微細なプロフィールが変わる可能性がある、2) 目的物質の構造の複雑さや不均一性に依存して構造解析が可能な程度が変わる、ことなどを加味して、「目的成分」の種類や特性に応じた定義づけがなされた。

Comparabilityの議論をするとき、そもそも新しく得

られた目的物質において旧目的物質との同等性、同質性が充たされなければ話の前提が成り立たない。

そこで、本研究では、主に、「目的物質」の種類と構造、特性などに応じて、どのような前提条件が充たされれば、「目的物質」レベルでの新しく得られた物質と旧物質との同等性／同質性を論じられるかに焦点をあて、詳細に検討した。

Comparability (同等性／同質性) を本格的に論ずるためには、製法の明確化や妥当性の検証を行うとともに、一次構造、高次構造や組成の解析をはじめ、理化学的性質、生物学的性質等について技術的に可能な範囲で徹底して解析し、新旧の「目的物質」の異同を明確にする必要がある。

また、安定性、一部の毒性試験、薬効薬理、生物学的同等性、効能及び安全性を確認する臨床試験などについては、1) 当該医薬品の種類、特性、製造方法、品質、臨床目的・適用法等、2) 文献上のデータや自家データの蓄積程度、3) 必要資料の取捨選択、及び試験の範囲やその種類、項目、試験方法の選択に際しての合理的根拠などを勘案して、科学的に適切で合理的な追加試験の範囲及び程度をケース・バイ・ケースで考える必要がある。

これらについては、今後さらに、個別の具体的な事例を想定しながら検討を深め、論点の整理と方策をまとめていく必要があると考えられる。

E. 結論

バイオ医薬品における comparability (同等性／同質性) について、調査研究を実施し、1) バイオ医薬品における comparability が問題になるステージと問題の焦点、2) バイオ医薬品における comparability を論ずる際の基本要件、3) バイオ医薬品における comparability を論ずる前提として各タイプの目的物質毎に充たされるべき条件、4) バイオ医薬品における comparability を本格的に論ずるための構造、特性解析：特に糖鎖構造解析の程度、5) 製法等変更にあたって必要な資料、6) 製法等変更にあたって製法、構造決定及び物性等に関するデータ以外に必要な資料などについて、論点を整理し、現時点での方策を示した。

F. 参考文献

- 1) 早川堯夫、山口照英、新見伸吾、内田恵理子、押沢 正：バイオテクノロジー応用医薬品：特性、品質評価のための解析法（その2）－糖鎖部分の構造解析法について－、医薬品研究、20(4)、735-759 (1989)
- 2) T. Hayakawa: The Japanese Perspective Regarding Regulatory Concerns for Biotechnology Drugs and Their Scientific Basis, In *Scientific and Regulatory Aspects of Drug Biotechnology* (ed. by Y.-Y. Chiu and J.L. Gueriguian), 468-498, Marcel Dekker Inc., New York (1990)
- 3) T. Hayakawa: Nomenclature of Biotechnologically Derived Pharmaceutical Substances - A View from Japan, In *The Terminology of Biotechnology: A Multidisciplinary Problem*, (ed. by K.L. Loening), 115-123, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong (1990)
- 4) 早川堯夫：バイオテクノロジー医薬品成分のアイデンティティを定めるもの：本質、有効性、安全性の観点からみた相互識別の必然性（その1）、医薬品研究、21(4)、531-546 (1990)
- 5) 早川堯夫：バイオテクノロジー医薬品成分のアイデンティティを定めるもの：本質、有効性、安全性の観点からみた相互識別の必然性（その2）、医薬品研究、21(5)、964-972 (1990)
- 6) T. Hayakawa, M. Wada, K. Mizuno, S. Abe, M. Miyashita and M. Ueda: In Vivo Biological Activities of Recombinant Human Erythropoietin Analogues Produced by CHO Cells, BHK Cells and C127 Cells, *Biologicals*, 20, 253-257 (1992)
- 7) K. Morimoto, E. Tsuda, A.A. Said, E. Uchida, S. Hatakeyama, M. Ueda and T. Hayakawa: Biological and Physicochemical Characterization of Recombinant Human Erythropoietins Fractionated by Mono Q Column Chromatography and Their Modification with Sialyltransferase, *Glycoconjugate J.*, 13, 1013-1020 (1996)
- 8) T. Hayakawa.: Global Perspective on Specifications for Biotechnology Products - Perspective from Japan:-

- Development of Specifications for Biotechnology Products, *Dev. Biol. Stand.*, 91, 15-23 (1997)
- G. 研究発表
1. 誌上发表
- 1) K. Morimoto, N. Maeda, A. Abdel-Alim, S. Toyoshima and T. Hayakawa: Structural characterization of recombinant human erythropoietins by fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis, *Biol. Pharm. Bull.*, 22, 5-10 (1999)
 - 2) T. Hayakawa: Current Opinion in Biotechnology - New drug approval process in Japan, *Current Opinion in Biotechnology 1999*, Vol.10, Edited by Gilbert Omenn, Current Biology Publications, London, UK, Elsevier Science Ltd., 307-311(1999)
 - 3) T. Hayakawa: Overview of the international endeavor toward harmonization of technical requirements for the control of new medicines from biotechnology, *Animal Cell Technology: Challenges for the 21st Century: The Joint International Meeting of the JAACT and the ESACT 1998, Kyoto, Japan* edited by K. Ikura, M. Nagao, S. Masuda and R. Sasaki, Kluwer Academic Publishers, 215-219 (1999)
 - 4) M. Kinoshita, E. Murakami, Y. Oda, T. Funakubo, D. Kawakami, K. Kakehi, N. Kawasaki, K. Morimoto and T. Hayakawa: Comparative studies on the analysis of glycosylation heterogeneity of sialic acid-containing glycoproteins using capillary electrophoresis, *J. Chromatogr. A.*, 866, 261 (1999)
 - 5) 早川堯夫: バイオテクノロジーを応用した医薬品の特性解析、品質及び安全性確保の評価科学—組換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品、トランスジェニック動物由来タンパク質性医薬品、トランスジェニック動物由来細胞治療医薬品—、衛研報告、117、1-38 (1999)
 - 6) T. Hayakawa, M. Ohta and N. Kawasaki: Current Analytical Procedures for Glycosylated Proteins, *Pharmaceuticals*, Special Issue (Biological beyond 2000) (in press)
 - 7) T. Hayakawa: Japanese Perspective with Respect to Quality Control of Biotechnological/Biological Products, *Pharmaceuticals*, Special Issue (Biological beyond 2000) (in press)
2. 口頭発表
- 1) 太田美矢子、川崎ナナ、日向須美子、橋本 統、早川堯夫: LC/MSによるエリスロポエチンの糖ペプチドマッピング、日本薬学会第119年会 (1999)
 - 2) 川崎ナナ、太田美矢子、日向須美子、橋本 統、早川堯夫: LC/MS及びLC/MS/MSを用いた糖タンパク質糖鎖の解析、日本薬学会第119年会 (1999)
 - 3) T. Hayakawa: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin: ICH Viral Safety Guideline, *Recovery of Biologicals IX*, Whistler, Canada (1999.5)
 - 4) T. Hayakawa: Japanese Perspective with Respect to Quality Control of Biotechnological/Biological Products, *International Conference Biologicals Beyond 2000; Challenge for Quality Standards in an Evolving Field*, Strasbourg, France (1999.9)
 - 5) T. Hayakawa, M. Ohta and N. Kawasaki: Current Analytical Procedures for Glycosylated Proteins, *International Conference Biologicals Beyond 2000; Challenge for Quality Standards in an Evolving Field*, Strasbourg, France (1999.9)
 - 6) D. Kawakami, M. Kinoshita, Y. Oda, K. Kakehi and T. Hayakawa: Reproducible Technique for the Analysis of Heterogeneity of Sialic Acid-Containing Glycoproteins Using Capillary Electrophoresis, *The 22nd International Symposium on Capillary Chromatography* (1999. 11)
 - 7) T. Hayakawa: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin: ICH Viral Safety Guideline, *ICH and the Canadian Drug Regulatory System*, Montreal, Canada (1999.11)

規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）の国際調和に関する研究 安定性試験法ガイドライン（Q1A）の改定に関する研究

研究協力者：青柳 伸男（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長）

協力研究者：吉岡 澄江（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第二室長）

鹿庭なほ子（国立医薬品食品衛生研究所薬品部主任研究官）

香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所薬品部主任研究官）

研究要旨

ICHの専門家会議で検討が続けられてきた化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、1999年10月、今後もICHの場で薬局方試験法の調和作業を進めることを前提に、最終合意に達した。このガイドラインを我が国で実施するに当たっての課題について検討し、現行の国内ガイドラインとの摺り合わせを行う必要があること、ガイドラインに含まれるスキップ試験や工程内試験などの考え方を実施する上での法的根拠としては、日局13第2追補で改正された通則4項で十分と思われることを示した。2000年2月の会議では、Q6A専門家会議と薬局方側が協力して薬局方試験法の調和作業に当たる方針を示したconcept paperが作成され、ICH運営委員会です承された。含量均一性試験法と重量偏差試験法については、日局13の判定法を基に、米国製薬協（PhRMA）の提案を受入れて許容値を若干修正した調和案が作成されて合意に達した。また、溶出試験法の判定基準の違いについては、USPのQ値を用いた判定法を受入れる形で解決した。EP、USPと日局とで違いがあった溶出試験法のバスケットのメッシュサイズおよび崩壊試験法のビーカーサイズについては、両者のサイズを試験法に併記することで合意が得られた。

また、安定性試験ガイドラインの改定（Q1A-R）に関しては、1999年10月の会議において、①加速試験の条件とその試験間隔、②実生産ロットでの試験の扱い、③低温保存の場合の試験条件、④半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件および⑤ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消の5つの事項に関してステップ2の合意に達し、サインオフが行われた。2000年2月の会議では、⑥ブラケットティング&マトリキシングならびに⑦統計処理したデータの解釈について検討が行われたが、この両者を絡めて議論すべきかどうかについて意見の対立があり、合意までにはまだ時間がかかる見込みである。

キーワード：ICH、化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン、Q6A、薬局方試験法の調和、含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、安定性試験ガイドラインの改定、Q1A-R

A. 研究目的

規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、1997年7月のICH3の際の専門家会議において、薬局方試験法の調和に関する問題を棚上げとした形で、ステップ2に達した。その後の内示を経て、1998年8月の東

京での専門家会議において、Q6Aの最終合意に向けての最初の検討が行われた。この会議において、日本側は、判定基準の絡む6つの試験法（含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法および保存効力試験法）の調和を

促進するためには、『日米欧の3極でこれらの試験法を分担し、各地域で行政当局、企業側、薬局方がタスクフォースを結成して、分担した試験法の判定基準に関する調和案を作成し、それを専門家会議で検討する』必要があるとの提案を行った。議論の結果、この提案が受け入れられて、日本側が含量均一性試験法と重量偏差試験法を、EU側が溶出試験法と崩壊試験法を、米国側が微生物限度試験法と保存効力試験法を分担することになり、その後の試験法の調和への道筋がつけられることになった。

また、安定性試験ガイドラインの改定（Q1A-R）に関しては、1998年8月の会議でICH運営委員会が了承した検討対象項目のうち、調和の可能性が高いものや必要度が高いものから、順次検討が進められている。

本研究の目的は、①Q6AおよびQ1A-Rの国際調和へ向けて、懸案となる事項をICHの場で解決するための方策を探ること、②Q6Aを我が国で実施するに当たっての課題について検討すること、ならびに③日本のタスクフォースが分担した含量均一性試験法と重量偏差試験法について、判定基準の調和案を作成して、ICHの場での議論に供し、それを通じて調和を達成することである。

B. 研究方法

1. Q6Aガイドラインの調和と我が国での実施に向けての検討

Q6Aの調和に向けて、懸案となる事項をICHの場で解決するための方策を探るとともに、我が国でのQ6Aの実施に向けての課題（現行の国内ガイドラインとの摺り合わせ、日局通則4項の改訂など）について検討した。

2. 含量均一性試験法および重量偏差試験法の調和に向けての検討

日本のタスクフォースがICHでの判定基準の取りまとめ役を担うことになっているため、日局13の方法とUSPフォーラム掲載の米国製薬協（PhRMA）の対案の判定基準を比較検討して、第1次の調和案を作成した。各極からコメントを収集するとともに、我

が国で市販されている錠剤495ロット（165銘柄、各3ロット）、カプセル36ロット（12銘柄、各3ロット）について、日局13の方法により含量均一性試験および重量偏差試験を実施して、判定値に関する実態調査を行った。このデータを基に、第2次の調和案を作成し、2000年2月の東京での専門家会議での検討に供した。

3. 溶出試験法および崩壊試験法の調和に向けての検討

判定基準や装置について、日局とEP、USPとの違いを検討した。特に、溶出試験法の判定基準に関しては、OC曲線の比較により、2段階試験と3段階試験の特性を検証し、ICHでの溶出試験法の調和に向けて提案を行った。

4. Q1Aガイドラインの改定に向けての検討

Q1Aの改定に向けて、種々の検討対象項目の調和の方向について検討した。

C. 研究結果

1. Q6Aガイドラインの最終合意に向けて

Q6Aのステップ4サインオフには、薬局方試験法の調和の達成が不可欠とされたため、1999年10月のワシントンでの専門家会議においては、Q6Aが最終合意に達した後に、薬局方試験法の調和作業をどのようにして進めるかの問題について議論が行われた。その結果、Q6Aの調和達成後も、ICHの場に *extra working group* を設け、Q6A専門家会議のメンバーと日米欧の薬局方が協力して、薬局方試験法の調和の作業を進めることで合意され、この点についてICH運営委員会の了承を得るため、今回の会議で *concept paper* を作成する作業を行うこととされた。

このように、薬局方試験法の調和作業が判定基準の絡む5つの試験法を中心に継続される見通しが立ったこと、これに基づいてQ6Aの中の薬局方に関する項目が、引き続き薬局方試験法の調和に努力する旨の記載内容に改められたことから、Q6A本体について最終的な合意が得られ、ステップ4のサインオフが行われた。

なお、2000年2月の東京での会議では、Q6A専門家会議のメンバーと日米欧の薬局方がICHの場で協力して薬局方試験法の調和作業に当たる方針を示したconcept paperが作成され、ICH運営委員会です承された。

2. Q6Aガイドラインの実施に向けて

ガイドラインが最終合意に達したのを受けて、我が国で実施するに当たって対応の必要な事項を抽出して検討を行った。検討した事項としては、1) 現行の国内ガイドライン（新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン）との摺り合わせ、ならびに2) Q6Aに含まれる定期的試験/スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースといった従来我が国で採用されていなかった考え方を実施するための法的根拠の整備が挙げられる。

このうち、1) については、厚生省審査管理課において摺り合わせ作業が進められている。また、2) については、日局13第2追補で通則4項が改正され、「製造工程のバリデーション又は品質管理の試験検査に関する記録により品質が日本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の一部について試験を省略できる。」との規定が追加されたため、Q6A実施のための法的根拠は大筋で整ったと思われる。

3. 薬局方試験法の調和に向けて

2000年2月に東京で開催された専門家会議では、調和が特に困難と考えられていた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法ならびに崩壊試験法の4つの重要な製剤試験法の判定基準が合意に達するという非常に大きな成果が得られた。

1) 含量均一性試験法および重量偏差試験法について

含量均一性試験法と重量偏差試験法の判定法は、日米欧で著しく異なるが、現時点では日局13の方法が最も適切と考えられている。日局13における適否の判定は下記の式1から求められる判定値を用いて行うこととされ、判定値は通常15.0%を超えないことが要求される。

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks \quad (1)$$

ここで、 M は表示量、 \bar{X} は含量の平均値、 s は標準偏差、 k は合格判定係数である。この判定基準は、現行のUSPの判定基準に比べて厳しすぎるとの考えからPhRMAが提案した対案がUSPフォーラムに掲載されている。この対案では、 M を剤形によって変えており、錠剤では98.5~101.5%、カプセルでは97.0~103.0%の範囲の平均含量が用いられる。増量仕込みの製剤に対しては、含量の上限、下限規格の中央値までの範囲に平均含量の適用範囲を拡大できるとされている。PhRMAとのメールによるやり取りから、98.5~101.5%の範囲の M であれば大きな問題はないと考えられたため、調和案に採用した。また、含量均一性試験の代わりに重量偏差試験を適用できる閾値として、1ユニット中の主薬含量および主薬濃度を、それぞれ25mg、25%と定めた。

これらに基づいて、錠剤とカプセルについての試験法を第1次の調和案として作成し、1999年4月に各極に送付した。これに対して、欧米から、1) 判定基準が厳しすぎ、既存の製剤が不適合となってしまう、2) カプセルの判定基準は錠剤より緩くすべきである、3) 錠剤とカプセル以外の製剤の試験法も作成すべきであるとの意見が寄せられた。そこで、企業側の協力を得て、我が国で市販されている錠剤とカプセルについて、含量均一性試験および重量偏差試験を実施し、判定値の妥当性について検討を試みた。その結果、Table 1および Fig. 1に示したように、 M を表示量とする日局の判定基準を用いて試験した場合の判定値のモードは、錠剤が3、カプセルが5であり、錠剤は99.6%、カプセルは全部が試験に適合した。98.5~101.5%の範囲で M を変えられる調和案で試験しても、Table 2および Fig. 2に示したように、判定値に大きな変化はみられず、単に $|M - \bar{X}|$ が小さくなっただけであった (Fig.3, 4)。

そこで、これらのデータを基に、第2次の調和案を作成した。また、欧米から要望のあった坐剤や吸入剤などについての試験法も作成して追加した。この第2次案を各極に送付し、2000年2月の東京での専門家会議での検討に供した。この会議では、経時変化

Table 1. Distribution of Acceptance Value Calculated According to JP13 Test

Acceptance Value (A)	Frequency(%)		Cumulative number of lots	
	Tablet	Capsule	Tablet	Capsule
0			0	0
1	0.2	0.0	1	0
2	11.2	0.0	55	0
3	28.3	20.0	192	7
4	25.2	22.9	314	15
5	13.2	28.6	378	25
6	9.5	14.3	424	30
7	5.4	2.9	450	31
8	3.9	2.9	469	32
9	1.9	0.0	478	32
10	1.0	2.9	483	33
11	0.2	5.7	484	35
12	0.4	2.9	486	36
13	0.6		489	36
14	0.4		491	36
15	0.4		493	36
16	0.2		494	36
17	0.2		495	36
18			495	36

Table 2. Distribution of Acceptance Value Calculated According to The Proposed Test

Acceptance Value (A)	Frequency(%)		Cumulative number of lots	
	Tablet	Capsule	Tablet	Capsule
1	1.9	0.0	9	0
2	27.0	8.6	140	3
3	30.9	34.3	290	15
4	18.1	28.6	378	25
5	9.5	14.3	424	30
6	6.0	2.9	453	31
7	2.5	2.9	465	32
8	2.9	0.0	479	32
9	0.6	2.9	482	33
10	0.4	2.9	484	34
11	0.4	2.9	486	35
12	0.6	2.9	489	36
13	0.4		491	36
14	0.6		494	36
15			494	36
16	0.2		495	36
17			495	36
18			495	36

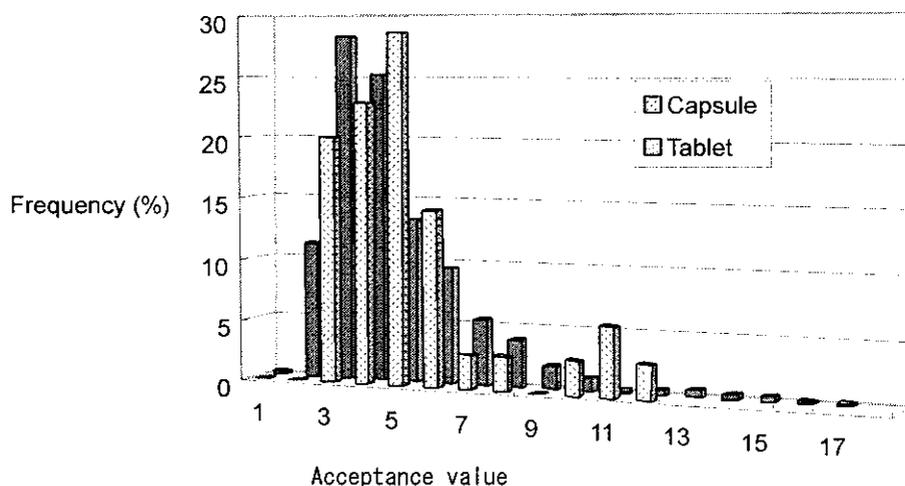


Fig.1. Distribution of acceptance value calculated according to JP13 test

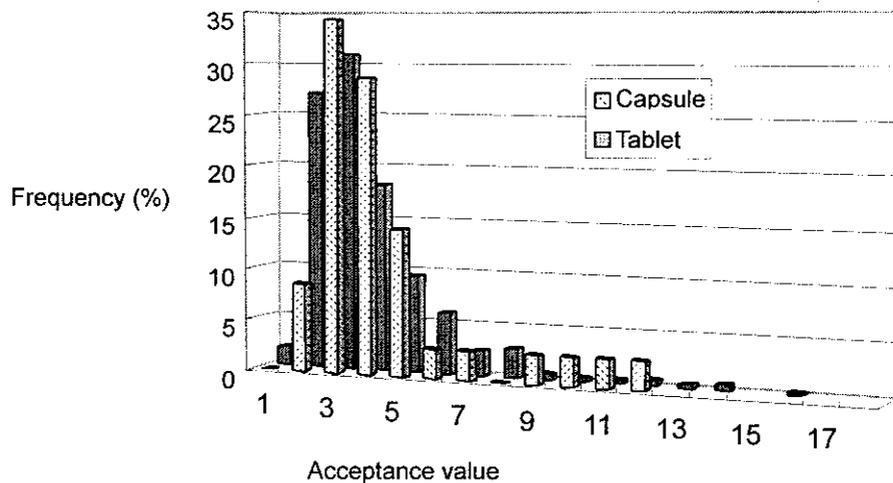


Fig. 2. Distribution of acceptance value calculated according to proposed test

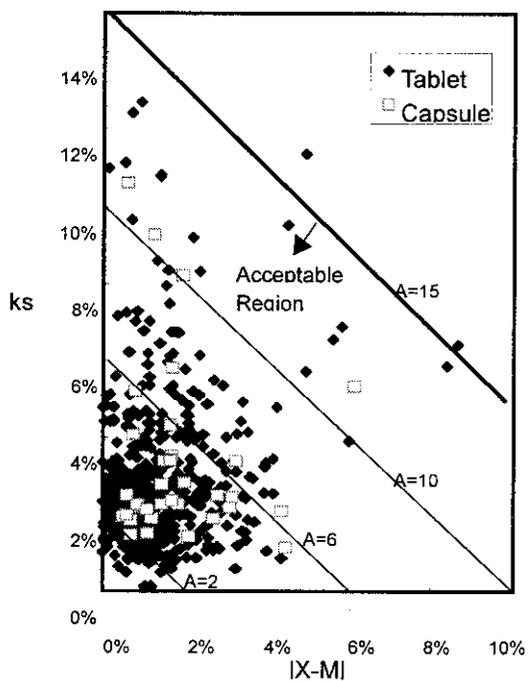


Fig. 3. $|X-M|$ and ks of individual product calculated according to JP13 tes

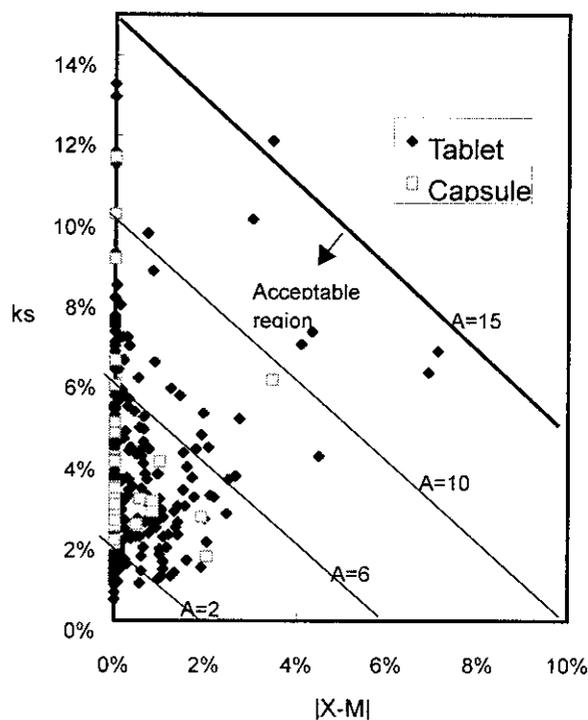


Fig. 4. $|X-M|$ and ks of individual products calculated according to proposed tests

しやすい医薬品にも適用できるように判定基準が一部修正された上で、含量均一性試験法と重量偏差試験法の判定基準が3極間で合意されるという大きな成果が得られた。合意案を別紙に添付した。

今後は、薬局方検討会議（PDG）にこの合意案が提示され、日米欧の薬局方に取り込むよう方向で検討するよう依頼されることになる。

2) 溶出試験法について

EUのタスクフォースが作成した第1次の調和案では、判定基準を80%の溶出率としており、また、3段階目の試験をshelf life試験として規定していた。そこで、判定基準について検討を行った結果、USPのQ値を用いる方が個々の製剤に適した規格値を設定しやすいこと、OC曲線からみて、2段階目と3段階目の間で試験特性はほとんど変わらないことが分かった。1999年10月の専門家会議において、この点を指摘したところ、第2次の調和案においては、Q値を用いた判定基準への変更がなされた。2000年2月の東京での会議における検討の結果、3段階目の試験まで採用してよいことになった。

その他の懸案事項として、バスケットのメッシュサイズがEP、USPと日局で違っているという問題があったが、両者のサイズを試験法に併記することで合意して決着した。このように、溶出試験法についても調和がほぼ達成された。

3) 崩壊試験法について

崩壊試験法は、日局の判定基準がEUのタスクフォース作成の調和案と異なるという問題があったが、厚生省が歩み寄ることで合意した。また、ピーカーサイズがEP、USPと日局で違っているという問題があったが、2000年2月の会議において、両者のサイズを試験法に併記することで合意して決着した。

4) 微生物限度試験法について

判定基準絡みの5つの試験法の中で、最も調和作業が遅れており、米国のタスクフォースが作成した調和案が、2000年2月の会議で配布された。この案に対するコメントを4月15日までに提出することとされており、それに基づいて第2次案が作成されて、ブリュッセルでの専門家会議で集中的に議論される予定である。この会議には、微生物の専門家の参加が期待

されている。

5) 保存効力試験法について

当初、ICHの場で調和すべき6つの試験法の一つとされた保存効力試験法については、その後、ICHの場で調和すべき課題から外され、薬局方間で調和すべきものとされた。

4. Q1Aガイドラインの改定に向けて

1998年8月の会議において調和の課題として採り上げられることをICH運営委員会が了承した検討対象項目ならびに2000年3月の時点での各項目の進捗状況は、表1の通りである。これらの項目のうち、調和の可能性が高いものや必要度が高いものから、順次検討が進められている。

1999年10月の会議においては、前回の会議（平成11年3月）における下記の事項に関する合意の内容をガイドライン本文に反映する作業が行われた結果、ステップ2文書がまとめられて、サインオフが行われた。

- ① 加速試験の条件とその試験間隔
- ② 実生産ロットでの試験の扱い
- ③ 低温保存の場合の試験条件
- ④ 半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件
- ⑤ ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消

このステップ2文書は、現在各極で内示中であり、2000年7月にブリュッセルで開催される予定の会議において最終合意に向けての検討が行われることになっている。

2000年2月の会議では、引き続いて、

- ⑥ ブラケットティング&マトリキシング
- ⑦ 統計処理したデータの解釈

について検討が行われたが、⑦が⑥の前提となるので、両者を絡めて議論すべきであるとするFDAの主張と両者を切り離して⑥の議論を優先すべきであるとするEFPIAの主張が対立しており、合意までにはまだ時間がかかる見込みである。

表1 Q1Aの改正において検討する項目とその進捗状況

検討の項目と作業の内容	重要度	進捗状況
・ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消	高い	ステップ2
・加速試験の条件での試験間隔	高い	ステップ2
・実生産ロットでの試験の扱い	高い	ステップ2
・低温保存の場合の試験条件（冷蔵保存&冷凍保存）	高い	ステップ2
・半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件	高い	ステップ2
・ブラケットティング&マトリキシング	高い	検討中
・統計処理したデータの解釈	高い	検討中
・ゾーンIII&IVの気候条件の地域への拡張	中程度	検討中
・ジェネリック製品に必要な安定性試験	高い	それ以降
・場所を考慮した安定性試験	高い	それ以降
・保存条件のラベルへの表示	高い	それ以降
・一部変更申請の試験条件	高い	ICH5以降

D. 考察

Q6Aの調和を進める上で問題となったのは、1) スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースといった我が国にはない新しい概念が含まれること、ならびに2) 日米欧3薬局方の一般試験法の調和を促進させることであった。前者については、GMPの良好な実施を前提とした合理的な考え方であることから、我が国においても実施体制を整備することにより受入れ可能と考えられたため、早期に解決が果たした。しかしながら、後者についてはかなりの困難が伴うことであった。その理由は、薬局方試験法の調和は、新薬のみならず既存薬に対しても影響を与えること、また、判定基準のみならず、ピーカーサイズなど、細かいところまでの調和が必要とされたことなどにある。

薬局方試験法の調和をQ6Aの調和の必須事項としてしまうと、最終合意に到達することは容易でない。そこで、Q6A専門家会議では、Q6Aの調和達成後もICHの場にextra working groupを設け、Q6A専門家会議のメンバーと日米欧の薬局方が協力して、薬局方試験法の調和作業を継続するとの合意を基に、この課題をQ6A本体の調和から切り離すこととした。これによって、他の事項については全て検討が終わっていたQ6Aは、1999年10月の会議において、最終的な合意に達し、

1999年10月の会議において、最終的な合意に達し、ステップ4のサインオフが行われた。

特筆すべきは、2000年2月の会議において、調和が特に困難と考えられていた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法ならびに崩壊試験法の4つの重要な製剤試験法の判定基準が合意に達するという非常に大きな成果が得られたことである。

このような大きな成果が得られた背景には、日本側が調和に向けての方向性を打ち出す役割を積極的に果たしてきたことが挙げられる：

まず、1998年8月の東京での会議において、日本側の提案により、「判定基準絡みの5つの試験法を各極が分担し、各地域で行政当局、企業側、薬局方の3者がタスクフォースをつくって、分担した試験法の判定基準に関する調和案を作成し、それをICHの専門家会議で検討する」という従来のPDGによる調和の枠を超えた新しい調和の枠組みが作られたことが挙げられる。その後、紆余曲折はあったものの、結局、この枠組みが有効に働いたことが、調和が特に困難と考えられていたこれら4つの試験法の合意という大きな成果を産んだものと考えられる。

これとともに、分担研究者らが、本研究に基づいて、

含量均一性試験法と重量偏差試験法については日局13の判定法を基本とすべきこと、溶出試験法については、当面、USPのQ値を用いる判定法を基本とすべきことなどの提案を積極的に行い、これらの試験法の調和の方向性を具体的に示して、合意の達成に貢献したことを挙げるができる。

日本のタスクフォースが分担した含量均一性試験法と重量偏差試験法に関しては、日局13記載の方法を基にした第1次案を提示したところ、欧米から、特に判定基準に対して強い反対意見が寄せられた。いずれも既存薬が新しい試験法に適合しなくなることへの懸念から出された意見であったが、根拠となるデータは添付されていなかった。この状況を克服するには、1) 新薬と既存薬に対して異なる判定基準を設ける、2) 個々の製品毎に判定値を決定する方式に変更する、3) 既存薬に調和案の判定基準を適用しても問題がないことを実験的に示す、のいずれの方策を採るかを選択する必要があると考えられた：

まず、1) 案については、欧米では受入れ困難であると考えられた。また、2) 案については、望ましい方策ではあるが、これまで試験法で一括して担保してきた形を根本的に変えなければならず、困難が予想された。そこで、残された3) 案を推し進めるべく、東薬工および大薬協の技術（研究）委員会の協力を得て、我が国の市販製剤について含量均一性試験を実施し、その判定値の分布について調査を行った。その結果、ほぼ全ての錠剤、カプセルが問題なく適合することが判明した。

そこで、このデータを基に、第2次案を作成し、2000年2月の会議での検討に供した。この調和案は、会議での議論に基づいて、判定基準を一部修正した上で受入れられた。実験データの重み、説得力は強く、このようなデータを用意し、それに基づいて合理的な提案を行うことにより、調和に大きく貢献できることが強く認識された。

今後は、PDGに合意案が提示され、日米欧の薬局方に取り込むよう検討が依頼されることになる。欧米がデータを示して反論することがない限り、今回合意した案が3薬局方に採用されることになると考えられる。

安定性試験ガイドラインの改定（Q1A-R）に関して

は、1999年10月の会議において、まず、①加速試験の条件とその試験間隔、②実生産ロットでの試験の扱い、③低温保存の場合の試験条件、④半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件および⑤ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消の5つの事項に関して合意が得られ、ステップ2のサインオフが行われた。続いて検討が行われている⑥ブラケットティング&マトリキシングおよび⑦統計処理したデータの解釈については、この両者を絡めて議論すべきかどうかについて意見の対立があり、合意までにはまだ時間がかかる見込みである。

E. 結論

1. Q6Aに関しては、薬局方試験法の調和が課題であったが、1999年10月、本ガイドラインの調和達成後も、ICHの場に extra working group を設け、Q6A専門家会議のメンバーと日米欧の薬局方が協力して、薬局方試験法の調和作業を継続することで合意が得られたため、最終合意に到達し、日米欧3極の行政当局によるサインオフがなされた。

2. 薬局方試験法の調和に関しては、2000年2月の会議において、今後もQ6A専門家会議のメンバーと薬局方側が協力して調和作業に当たる方針を示した concept paperが作成され、ICH運営委員会で了承された。

3. ガイドラインが最終合意に達したのを受けて、我が国で実施するに当たって対応の必要な事項を抽出して検討を行った。まず、現行の国内ガイドラインとの摺り合わせが必要であることを示した。また、ガイドラインに含まれる定期的試験／スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースといった従来我が国で採用されてこなかった考え方を実施するための法的根拠については、日局13第2追補で改正された通則4項により対応可能と思われる。

4. 含量均一性試験法および重量偏差試験法の調和に関しては、日本のタスクフォースが日局13の方法をベースとした調和案を提案していたが、欧米から判定基準が厳しすぎるとの反対意見が寄せられた。そこで、2000年2月の会議に向けて、東薬工および大薬協の技術（研究）委員会の協力を得て、我が国の

市販製剤における判定値の分布について調査を行った。その結果を基に、第2次の調和案を作成して、専門家会議での検討に供した。この調和案は、会議での議論に基づいて、判定基準を一部修正した上で受け入れられた。

5. 溶出試験法に関しては、USPのQ値を用いた判定法を受け入れる形で解決した。EP、USPと日局との間で違いがあった溶出試験法のバスケットのメッシュサイズおよび崩壊試験法のピーカーサイズについては、両者のサイズを試験法に併記することで合意が得られた。
6. 微生物限度試験に関しては、米国のタスクフォースが作成した調和案に対するコメントを4月15日までに提出し、これに基づいて、2000年7月のブリュッセルでの専門家会議で集中的に議論される予定である。
7. QIA-Rに関しては、1999年10月の会議において、

まず、①加速試験の条件とその試験間隔、②実生産ロットでの試験の扱い、③低温保存の場合の試験条件、④半透湿性容器に入った液剤の場合の試験条件および⑤ガイドラインの記載中にある不整合な点の解消の5つの事項に関して合意が得られ、ステップ2のサインオフが行われた。

8. これらに続くQIA-Rの検討対象項目である⑥ブラケットティング&マトリキシングおよび⑦統計処理したデータの解釈については、この両者を絡めて議論すべきかどうかについて意見の対立があり、合意までにはまだ時間がかかる見込みである。

F. 研究発表

なし

知的所有権の取得状況

なし

Uniformity of Dosage Units (Draft)

(March 1, 2000)

To assure the therapeutic utility of dosage units, the drug content of each unit in a lot should be distributed in a narrow range around the label claim. The dosage units are defined as dosage forms containing single dose or a part of dose of active ingredient in each unit. The requirements of uniformity of dosage units apply both to dosage forms containing a single active ingredient and to dosage forms containing two or more active ingredients; unless otherwise specified in the individual monograph, the requirements apply individually to each active ingredient in the products. The uniformity of dosage units can be demonstrated by either of two methods, content uniformity or weight variation.

The Content Uniformity method that determines the uniformity of dosage units by assay of individual units can be applied in all cases. When the test for Weight Variation is applicable, the test for Content Uniformity is not required. The test for Weight Variation is applicable for products whose strength and concentration are greater than or equal to 25 mg and 25%, respectively.

For products not meeting the 25 mg/25 % threshold limit, the determination of the uniformity of dosage units by weight variation may be used as a surrogate of The Content Uniformity test under the conditions that the true concentration %RSD¹ in the final dosage units is not more than 2% and that there has been regulatory approval of such a change. The Weight Variation inherently can be applied to following dosage forms.

1. liquids and Solutions (including injections, inhalations and syrups) other than suspensions or emulsions enclosed into single-unit containers (e.g., bottles, amples, bags, soluble shells);
2. solids (including powders, granules, injections and syrups) that are packaged in single-unit containers and contain no active or inactive added substances;
3. solids that are packaged in single-unit containers, with or without active or inactive added substances, that have been prepared from true solutions and freeze-dried in the final containers ;

Content Uniformity

TABLETS (COATED, UNCOATED OR MOLDED), SUPPOSITORIES, SUSPENSIONS OR EMULSION IN SINGLE-UNIT CONTAINERS, SOLIDS (INCLUDING STERILE SOLIDS) IN SINGLE-UNIT CONTAINERS, CAPSULES, TRANSDERMAL SYSTEMS, AND INHALATIONS (IN SINGLE-UNIT CONTAINERS) -- Apply the following method unless otherwise specified in the individual monograph. Select not less than 30 units, and assay the first 10 units individually as directed in the individual monograph. If the assay method is not specified in the monograph, use the method specified in the *Assay* or an alternative analytical method appropriately validated. Calculate the acceptance value. If the requirement was not met, assay the next 20 units, and calculate the acceptance value.

METERED-DOSE INHALER—A dosage unit is defined as the discharged spray obtained by actuation of the valve that number of times defined in the labeling as the minimum recommended dose. Follow the labeled instructions for shaking and firing. For collection of the dosage unit, proceed as directed in the test for Uniformity of Dosage Units under Metered-Dose Inhalers, except to modify the dosage-unit sampling apparatus so that it is capable of quantitatively capturing the Delivered

¹ The true concentration %RSD is the inherent %RSD of the concentration per dosage unit (w/w or w/v) not including assay variability.

Dose from the preparation being tested. Assay the first 10 units individually as directed in the individual monograph. If the assay method is not specified in the monograph, use the method specified in the *Assay* or an alternative analytical method appropriately validated. Calculate the acceptance value. If the requirement was not met, assay the next 20 units, and calculate the acceptance value.

DRY POWDER INHALERS—Powders for inhalation packaged in single-unit containers are subject to content uniformity testing requirements. When these are used in a specific dry powder inhaler, or when a dry powder inhaler that meters drug from a multiple-dose reservoir is to be tested, the uniformity of dosage units leaving the mouthpiece also needs to be demonstrated. A dosage unit is defined as the amount of drug discharged from the mouthpiece of the dry powder inhaler following the loading and discharge of the minimum recommended dose. Follow the labeled instructions for loading the inhaler. For collection of the dosage unit from the inhaler, proceed as directed in the test for Uniformity of Dosage Units under Dry Powder Inhalers. Assay the first 10 units individually as directed in the individual monograph. If the assay method is not specified in the monograph, use the method specified in the *Assay* or an alternative analytical method appropriately validated. Calculate the acceptance value. If the requirement was not met, assay the next 20 units, and calculate the acceptance value.

Calculation of acceptance value

$$\text{Acceptance value} = |M - \bar{X}| + ks$$

- M* If \bar{X} is less than or equal to 100.0%, then *M* = the greater of 98.5% or \bar{X} .
 If \bar{X} is greater than 100.0%, calculate *U*, where *U* is the greater of 101.5% or the target test sample amount at the time of manufacture which is normally 100.0% unless otherwise specified in the approved specification or individual monograph. Then, for the acceptance criteria calculation, *M* is the lesser of \bar{X} or *U*.
- \bar{X} Mean of individual contents (x_1, x_2, \dots, x_n).
- x_1, x_2, \dots, x_n Individual contents of the units tested, expressed as a percentage of the label claim.
- N* Sample size (number of units in a sample).
- K* Acceptability constant. Unless otherwise specified in individual monograph, $k=2.4$ when the sample size is 10, and $k=2.0$ when the sample size is 30.
- S* Standard deviation of the sample.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Weight Variation

Apply the following method unless otherwise specified in the individual monograph. Select not less than 30 units, and weigh accurately 10 units individually as follows for the dosage form designated. From the result of the Assay, obtained as directed in the individual monograph, calculate the acceptance value. If the requirement was not met, weigh accurately the next 20 units individually, and calculate the acceptance value.

TABLETS, SUPPOSITORIES

Weigh accurately individual units.

SOLID FILLED CAPSULES, SOLIDS (INCLUDING STERILE SOLIDS) IN SINGLE-UNIT CONTAINER, SOLU-

TIONS FOR INHALATION PACKAGED IN SINGLE-UNIT CONTAINER

Weigh accurately intact capsules or containers individually, taking care to preserve the identity of the capsules or containers. Remove the contents of the capsules or containers by a suitable means. Weigh accurately the emptied shell or emptied container, and calculate the net weight by subtracting the weight of the shell from the gross weight.

LIQUID FILLED CAPSULES

Weigh accurately intact capsules individually, taking care to preserve the identity of the capsule. Then cut open the capsules by means of a suitable clean, dry cutting instrument such as scissors or a sharp open blade, and remove the contents by washing with a suitable solvent. Allow the occluded solvent to evaporate from the shells at room temperature over a period of about 30 minutes, taking precautions to avoid uptake or loss of moisture. Weigh the individual shells, and calculate the net weight by subtracting the weight of the shell from the gross weight.

Calculation of acceptance value

Calculate the acceptance value as shown in the *Content Uniformity*, except that individual contents of the units are replaced with individual estimated contents defined below.

x_1, x_2, x_n Individual estimated contents of the units tested.

$$x_i = w_i \times A / \bar{W}$$

w_1, w_2, w_n Individual weights of the units tested.

\bar{W} Mean of individual weights (w_1, w_2, w_n).

A Content of active ingredient (% of label claim) determined as described under *Assay*.

Criteria

Apply the following criteria, unless otherwise specified in the individual monograph. The requirements are met if the acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to $L1\%$. If the acceptance value is greater than $L1\%$, test the next 20 units. The requirements are met if the final acceptance value of the 30 dosage units is less than or equal to $L1\%$ and no unit is over the deviation of $L2\%$ from the calculated value of M in Calculation of acceptance value.

Unless otherwise specified in the approved specification or individual monograph, M is 100.0%. Also, unless otherwise specified in the approved specification or individual monograph, $L1$ is 15.0 and $L2$ is 25.0 for all product except for metered dose inhalers and powder dose inhalers for which $L1$ is 25.0 and $L2$ is 35.0.

Recommendations

The test for Content Uniformity is recommended for:

- a coated tablets, other than film-coated tablets;
- b transdermal systems;
- c suspensions and emulsions enclosed in single-unit containers (e.g., bottles, amples, bags) or capsules;
- d inhalations (powders or solutions) packaged in premeasured dosage units (capsules and blister-packages). Metered-dose inhalers and dry powder inhalers conform to the requirements under Dose Uniformity over the Entire Contents
- e suppositories.

薬局方の国際調和に関する研究

研究協力者：武田 寧（日本公定書協会 専務理事）

研究要旨

日米欧3薬局方の国際調和は、薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）によって医薬品添加剤各条、一般試験法及び生物薬品関連試験法について進められているが、その成果については薬局方利用者の高い評価を得ているとはいえ、より実効を伴う薬局方調和が求められている。

薬局方調和の現状と今後の動向を整理し、薬局方利用者の評価を十分に得られる成果をあげる方策

1. 薬局方調和方針の見直し
2. 薬局方調和手順の見直し
3. 事務手続き手順の明確化
4. 調和項目の整理と優先項目の選定
5. 日本薬局方の今後の対応

について考察した。

薬局方調和に参画している各薬局方の現状に則した柔軟な理解と協力、及びそれに呼応した日本薬局方の組織的な対応により、内外の要請に十分に応えうる「21世紀の薬局方国際調和」が展開することが期待される。

キーワード： 薬局方国際調和、PDG、薬局方検討会議、医薬品添加剤、一般試験法

A. 研究目的

開始以来10年を経た日米欧の薬局方国際調和は、医薬品添加剤各条及び一般試験法（理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法及び生物薬品関連試験法）について継続的な努力は積み重ねられてはいるものの、十分な成果があがっているとの評価を得るには至っていない。

薬局方調和の最近の動向を整理し、薬局方利用者の評価を得られる成果をあげる方策を考察することにより、薬局方調和の推進に資することを目的として、本研究を行った。

B. 研究結果

1. 薬局方国際調和の概要

薬局方調和は日米欧の薬局方が1990年2月に会合し、薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group,

PDG）を組織して以来、ほぼ半年毎に薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定等薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和進捗状況を確認し、効率的な薬局方調和の推進を図っている。

薬局方調和は、現在約80項目にわたって進められている。当初は医薬品添加物各条の調和であったが、その後、原薬及び製剤の医薬品各条に用いられる一般試験法にも対象を拡大し、微生物試験法、理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、生物薬品関連試験法の調和も進められている。一般試験法のうちのICH Q6Aガイドラインに関連し医薬品業界団体の調和要望の強い11試験法についてはICH専門家会合との連携の下に重点的に調和が進められている。

日米欧薬局方の自発的な事業として始められた薬局方調和の10年間の成果は薬局方利用者の十分な評価を

得ているとは言い難い状況であり、ICHからも実効のある調和を求められている。10年の節目を迎え、これまでの模索状態からの脱皮をはかるべき時期を迎えているとも考えられる。ICH専門家会合における薬局方試験法の調和合意の実績を踏まえた薬局方調和の新たな展開の兆しも見え始めており、21世紀の薬局方調和が薬局方利用者の要望に応えるものとなることが期待される。

薬局方調和はPDGにおいて合意された手順に沿って進められている。各項目の調和は、専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により進められ、PDG会合において進捗状況を確認し、調和の推進に必要な措置をとることとしている。

薬局方調和手順、薬局方調和の概況、調和項目別進捗状況、及び今後の動向は次のとおりである。

2. 薬局方調和の手順

1999年9月現在の調和手順の概要は次のとおりである。各項目の調和に要する連絡調整はPDGが項目毎に指定する薬局方 (Coordinating Pharmacopoeia, CP) が担当することとされている。また、Stage 5迄がPDGが関与する調和であり、Stage 6以降は各薬局方がそれぞれの薬局方所定の改正手順により進めることとされている。

- ① Stage 1, Identification : 薬局方調和項目の選定とCP指定
- ② Stage 2, Investigation: CPによるProposal Draft (Stage 3 draft) 作成
- ③ Stage 3, Proposal : 各薬局方によるStage 3 Draftの薬局方機関誌掲載及び検討、並びにCPによるOfficial Inquiry Draft (Stage 4 Draft) 作成
- ④ Stage 4, Official Inquiry : 各薬局方によるStage 4 Draftの薬局方機関誌掲載及び調和案検討、並びにCPによるDraft Harmonized Document (Stage 5A Draft) 作成
- ⑤ Stage 5, Consensus : 3薬局方の合意
Stage 5A : 各薬局方によるStage 5A Draftの受け入れ可否検討、及びCPによるConsensus Document (Stage 5B document) 作成
Stage 5B, Final Consensus : 各薬局方による Con-

sensus Document (Stage 5B document) への合意署名

- ⑥ Stage 6, Adoption : 各薬局方の所定手順による合意文書の内容に則した薬局方改正
- ⑦ Stage 7, Implementation : 3薬局方の合意文書の内容に則した薬局方施行

3. 薬局方調和の現況

薬局方調和は、既記載項目の調和 (Retrospective harmonization) と未記載項目の調和 (Prospective harmonization) の両面にわたって進められている。前者は、医薬品添加物各条及び一般試験法の調和であり、後者は、生物薬品関連試験法である。バイオ医薬品各条についても一時は調和の動きもあったが、現在は棚上げ状態にある。

医薬品添加物各条の調和は、医薬品製剤の国際的流通の円滑化に資するとの考え方により薬局方調和の最優先課題としてPDGが先ず採り上げたものであり、現在約50品目について調和が進められている。

一般試験法の調和は、医薬品添加剤各条の調和過程において必要性が認識され、採択されたものである。対象分野は、理化学試験、微生物関連試験、製剤試験、物性試験にわたり、約30の試験法について調和が進められている。

1996年末にICH品質分科会は、規格及び試験方法に関するガイドライン (Q6A Guideline) 策定にあたり、規格・試験方法の国際調和に欠くことのできない12の薬局方試験法について調和を促進するようPDGに要請した。PDGはこれを受けて、従来のPDG方式により調和を進め得ると考えられるものと、調和にはICHとの連携が必要と考えられるものに仕分け、後者に該当する6試験法 (後に取り下げがあったため、現在の調和対象は次の5試験法である : Dissolution, Disintegration, Uniformity of content, Uniformity of Mass, Microbial contamination) についてICH品質分科会との協調による調和を1997年3月に開催されたICH会合に提案した。ICH品質分科会はこれを了承し、タスクフォースを組織して、ICHの枠組みの下に調和が進められることとなった。なお、Q6A関連試験法として提起された試験法のうち、Preservative effectivenessはその後に取り下