

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

医薬品製剤原料の品質確保に関する研究

主任研究者 岡田 敏史 国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所 支所長

研究要旨

医薬品製剤原料の品質確保に関して、本研究はICH/Q7の原薬GMP関連事項・原薬及び添加剤のGMPハード、添加剤の品質確保の三方向から検討を行うこととした。主任研究者及び分担研究者の各研究課題は以下のとおりである。

- 1) ICH/原薬GMPガイドラインの進展
- 2) 新薬における不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方
- 3) 原薬の品質確保に関する研究
- 4) 添加剤の自主GMPに関する研究
- 5) 原薬・添加剤の製造管理

の5項目について検討した。

1) については第6回（ワシントン）及び第7回（東京）のICH/Q7A専門家会議における原薬GMPガイドラインの進展を総括し、我が国における運用にあたっての問題点を探った。2)、3) については原薬GMPガイドライン(Q7)の我が国での実施に際してはこの考え方を既存原薬にも適用する必要があることからQ3Aが新規原薬に課している原則のどの点を既存原薬の品質管理に求めるべきかを考察した。更に原薬における不純物プロファイルの確立に関するアンケート調査の結果を踏まえて既存薬における不純物プロファイルの確立と運用に関して検討した。4) については医薬品添加剤メーカーに添加剤GMP自主基準の指導・支援するためにワークショップ、グループ討議、更に品質上最も重要と思われる異物の発生状況の調査、添加剤GMPの評価組織設置のための調査を行った。5) についてはGMPハード対応に関する指針を作成するため、本年度は原薬・添加剤工場のGMPハード対応の現状を調査するためにアンケートの様式を詳細に検討し、「空調」「製造用水」システムについてアンケートを実施した。

分担研究者

小嶋 茂雄

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部長

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2室長

綱川 延孝

日本医薬品添加剤協会
添加剤GMP委員会委員長

木嶋 敬二

日本医薬品添加剤協会
事務局長

武田 豊彦

新潟鉄工所
医薬プラント技術部
担当部長

り組んで既存薬の品質管理に適用すべきかにつき考察する。

3) 既存薬の製造管理等への不純物プロファイルの適用に関しては、新薬でのそれと明確に区別して考える必要があるが、新薬での実際がどのようなものであり、製薬メーカーにどれだけのコスト負担等を強いるものであるか熟慮した上で、既存薬への適用について考える必要があることから、アンケート調査を実施し、その結果に基づき無理のない形での対応策を考える。

4) これまでに医薬品添加剤GMPの自主基準を作成し、すでに平成11年4月から試行の段階に入ったが、自主基準の指導・支援を目的としてワークショップの開催、異物の発生状況調査及び添加剤GMP評価組織の設置のため IPEC-Americas の Audit Guideline の調査を行う。

5) 医薬品GMPハード規則、医薬品添加剤GMPハード自主基準が公表されているが、現場での適用には抽象的で解釈の余地も大きい。そこで医薬品及び医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関わる具体的な指針を作成することを目的とする。本年度は「空調」及び「製造用水」システムについてアンケート調査を行う。

A 研究目的

以下、各研究分担報告につき、研究要旨に記述した順に沿って述べる。

1) ICHの活動に原薬GMPが取り入れられ、ガイドライン作成の準備がすすめられている。このガイドラインは新薬を含めすべての原薬に適用されることになることから、国内的なGMP基準との整合を図るなど、国内的対応への準備を進める必要がある。

2) ICH/原薬GMPガイドラインでは、原薬の製造及び品質管理において不純物プロファイルの確立を求めているが、この考え方は原薬での「原薬不純物に関するガイドライン」(Q3A)をベースとしているため、Q3Aでの考え方について再検討し、新薬での考え方の何をどのように取

B 研究方法

1) ICHの品質分野の新規課題として「原薬GMPガイドライン」(Q7A)が採りあげられて以降、現在までに7回の専門家会議がもたれ、ステップ2にむけての努力が続けられてきた。第6回(ワシントン)及び第7回専門家会議(東京)における議論の進展について総括し、国内的対応について考察する。

2) 新薬での原薬の不純物に関するガイドライン(Q3A)が求めている、原薬中の不純物管理に対する要求事項のうち、何を

どこまで既存の原薬の製造及び品質管理として求めるべきかにつき考察する。

3) 新薬の承認申請での原薬の不純物プロファイルを求めるにあたっての製薬各社での対応につきアンケート調査を行うとともに、ICH/Q7Aでの議論を踏まえて、既存薬に対する不純物プロファイルに基づく製造・品質管理の進め方につき検討する。

4) 医薬品添加剤 GMP 自主基準の指導及び支援のためワークショップによる説明会、相談会を行い可能な限り回答を行う。更に、添加剤の異物管理に関するアンケート調査、GMP 評価組織設置のために IPEC の Audit Guideline の調査を行う

5) 原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針を作成するために「空調」及び「製造用水」システムに関するアンケート調査を行う。

C 研究結果

1) ICH/原薬GMPガイドライン (GMP for Active Pharmaceutical Ingredients) の進展につき、第6回(ワシントン)及び第7回(東京)のICH/Q7A専門家会議における主な討議事項を整理して示した。詳細は分担研究報告書に記載したとおりである。

本ガイドラインは、「ガイダンスであり、レギュレーションではない」との付帯条件が第1章第1節(Objective)中に明記されたことにより、このガイドラインの性格(位置づけ)が明確に示されたが、輸出入の原薬を中心にして相当な影響が出るものと予想される。とりわけ、原薬の製造管理において「不純物プロファイル」を確立し、原料、製造条件又は製造工程に変更があったときは、その同一性を確認する必要があることから(ガイド11.2節)、既存の原薬すべてに対して「不純物プロファイル」の確立を

求めることになると、大変な作業量とコスト負担を製薬メーカー各社に強いることになることから、本ガイドの国内的な運用にあたっては慎重な対応の必要があることが示された。

2) ICH/Q3Aで規定された新薬における「原薬の不純物に関するガイドライン」で示された。不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方につき、その整理・確認を詳細に行い、既存薬への適用にあたっての基本的考え方を示した。即ち、Q3Aが新規原薬に求めている諸点のうち、「どのような不純物がどの位の量含まれているか」に絞り込む必要があること、実施にあたっては①製造方法の変更を行おうとする場合に適用することとし、安全性の観点からは②作用が強く、生産量の多いものを優先的な適用対象とするとの考え方が示めされた。

3) ICH/Q7Aでの議論を踏まえ、原薬GMPにおける不純物プロファイルの意識を明確にし、その適用範囲及び適用頻度に対する一つの見解が示された。更に、新薬における不純物プロファイルの確立等に関するアンケート調査の結果を踏まえて既存薬における不純物プロファイルの確立と運用に関する問題点を抽出した。即ち、不純物プロファイルの確立にあたり、①どのようなバッチを対象として行うべきか、②必要なロット数はどの位か、③分析法にはどのような方法論が適切か、④分析法の精度及び感度は、⑤同等性の判断基準をどこにおくか、が今後の検討課題であることを明らかにした。

4) ワークショップにおいては資料に示すように4グループに分け意見を収集した異物管理に関するアンケート調査(資料)ではクレームの中では異物クレームも多かった。更に IPEC-Americas の Audit Guideline も検討した。

5) 原薬及び医薬品添加剤工場のGMPハード対応の現状を調査するためにアンケートの様式を詳細かつ具体的に検討し「空調」及び「製造用水」システムについてのアンケートを実施した(資料)。

D 考察

1) ICH/原薬GMPガイドラインの国内的運用にあたっては、「不純物プロファイル」の概念の既存原薬への適用が最大の問題になることが予想されることから、これにどう対処してゆくかを、今後の中心課題の一つと考えて行く必要がある。

2) 既存の医薬品の純度試験(類縁物質)においては、製法や操作条件の違いにより不純物プロファイルが異なっても、規定の限度値を越えない限り適合とされてきた。これらの既存薬にたいして新薬における考え方(Q3A)をそのまま適用するわけにはゆかない。「どのような不純物がどのくらい含まれているが」に絞って不純物プロファイルを確立し、それに基づいて品質の恒常性を確保する必要がある。

3) ICH/Q7Aでの原薬GMPガイドラインに関する議論および新薬申請における不純物プロファイルの確立に関するアンケート調査より、既存薬における不純物プロファイルの確立と運用に関し、さまざまな問題点のあることが示され、より具体的な対応策について検討することが指摘された。

4) 添加剤自主GMP基準の推進にあたり、医薬品添加剤メーカーはGMP未実施の企業も多く、初歩的な段階からの指導・支援が必要である。このためにはワークショップやGMP評価組織設置などが必須である。

5) ISPEのBASELINEを詳細に検討し、更に、必要なアンケート調査を行い原薬および医薬品添加剤工場に必要なGMPハー

ド対応に関する指針を作成する。

E 結論

1) 第6回(ワシントン)及び第7回(東京)のICH/Q7A専門家会議における原薬GMPガイドラインの進展を総括し、国内的な運用にあたっての問題点を探った。

2) 新薬の承認申請における原薬の不純物に関するガイドライン(Q3A)の確認を行いQ3Aが新規原薬に課している種々の原則のうち、どのような点を既存原薬の品質管理においてもとめるべきかを考察した。

3) 不純物プロファイルの原薬GMPにおける意義を明確にし、更に、その適用範囲及び適用頻度に対する一つの見解を示した。また、既存薬における不純物プロファイルの確立と運用に関して検討すべき課題を整理した。

4) 医薬品添加剤GMP自主基準の実施のための指導・支援を行うためワークショップを開催し、更に小グループに分かれて問題点の抽出を行い解説を行った。また、医薬品添加剤の品質上最も重要と思われる異物の発生状況の調査を行った。更に、IPECのAudit Guidelineの調査も行った。

5) 原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する具体的な指針を作成するために、今回はGMPハード対応の現状を調査するためにアンケート調査を「空調」及び「製造用水」システムについて行った。

F 研究発表

- 1) 谷本 剛、斉藤博幸、前川京子、北島 文、岩田美保、他9名：国立医薬品食品衛生研究所組織培養ウロキナーゼ標準品新規設定のための品質評価. 医薬品研究、1999. 30, 289-294
- 2) H.Saito, A.Kawagishi, M.Tanaka, T.Tanimoto, S.Okada, H.Komatsu, T.Handa:

Coalescence of Lipid Emulsions in Floating and Freez-Thawing Processes: Examination of the Coalescence Transition State Theory. J. Colloid Interface Sci., 1998, 365, 285-292.

- 3) S.Yoshioka, Y.Aso, S.Kojima, T.Tanimoto: Effect of Polymer Excipients on the Enzyme Activity of Lyophilized Bilirubin in Oxidase and β -Galactosidase Formulations. Chem. Pharm. Bull., 2000, 48 (2) 283-285.

- 4) 木嶋敬二、加藤喜昭、渡邊満：平成 10 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告一色の比較液に関する調査研究（Ⅰ）一. 医薬品研究, 1999, 31, 16-25.

G 知的所有権の取得状況

なし

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

ICH/原薬GMPガイドラインの進展

主任研究者 岡田 敏史 国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所 支所長

研究要旨 ICHの原薬GMPガイド(GMP for Active Pharmaceutical Ingredients)作成の

ための活動は、ICH品質分野の新課題(Q7A)として98年2月より検討が開始されてきた。昨年10月(ワシントン)及び本年2月(東京)のQ7A専門家会合を経て、ほぼ合意に達し、2000年4月15日までに“Postal Sign-off”をする予定となっており、これによりICH/原薬GMPガイドはステップ2へと進むことになる。

本研究では、第6回(ワシントン)及び第7回(東京)のICH/Q7A専門家会議における本ガイドの進展を総括し、国内的な運用にあたっての問題点を探ることとした。

主任研究者 岡田 敏史
国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所 支所長
協力研究者 小幡 孝行
日本製薬工業協会
協力研究者 松村 清利
日本医薬品原薬工業会

A. 研究目的

ICHの活動は、新薬承認申請資料の国際調和を図ることを目的にスタートしたが、各分野での調和の進展を背景に、調和のための検討課題は新薬だけでなく、既存薬へと広がりつつあり、その象徴が原薬GMPガイドライン(GMP for Active Pharmaceutical Ingredients)である。

GMPに基づく医薬品の製造及び品質管理は、①新薬だけでなく既存薬にも適用されること、②ICHのガイドラインとなれば、原薬の輸出入すべてに関係してくること、③

国内的なGMP規則又は基準との整合を図る必要があることなどから、本ガイドラインの動きを注視し、国内的対応への準備を進める必要がある。また、国内的なGMP規則との整合を図るためには、提案されているドラフトに対し、何を主張し、どのようなコメントをするか、日本製薬工業協会及び日本医薬品原薬工業会など、関係者との協議を進め、その時々適切な対応をする必要がある。

B. 研究方法

ICHの品質分野の新規課題として「原薬GMPガイドライン」(Q7A)を採りあげることが正式に決まり(1998.2), 2ヶ月後、第1回Q7A専門家会議が開催された。同年9月、ドラフト1が提案され、その後、現在に至るまで合わせて7回の専門家会議がもたれ、現在、ステップ2直前の段階にある。この間、専門家会議での検討結果を踏まえて、ラポーターより新しいドラフトが提案され、これについて行政機関内及び製薬業界内部、それぞれでの検討と必要に応じての意見交換が行われ、それぞれが独自にコメントを提出し、次の専門家会議に臨むという作業を繰り返してきた。送られてきたコメントはラポーターにより整理され、全体的な議論が必要な事項について専門家会議の場で改めて議論されるという手順で、ステップ2へ向けての努力が続けられてきた。本報告では、第6回(ワシントン)及び第7回専門家会議(東京)における議論の進展について総括する。

C. 研究結果及び考察

C-1. 第6回専門家会議(ワシントン)

1999年10月4日～7日、米国のワシントンD. C.において、原薬GMPガイド(Q7A)の第6回専門家会議が開催された。この専門家会議は、日米欧の行政機関及び各地域の製薬業界を代表する正規代表18名から構成されているが、これに加えてWHO、世界大衆薬協(WSMI)及びジェネリック(IGPA)代表、さらにカナダ、オーストラリア及び中国の行政機関代表がオブザーバーとして各1名出席したことから、合計24名からなる大きな専門家会議となった。なお、中国代表の出席は1998年4月のパリ会議以来のものであった。専門家会議のこのような構成は、新薬と異なり、既存薬の原薬の流通が3極内を越えて、グローバルなものとなっている現状を反映している。

本会議においては、先の第5回Q7A専門家会議(サンタモニカ、99年6月)の議論を踏まえてまとめられた、ドラフト5に対する各極からのコメントが反映された修正ドラフト5に基づき、逐次、慎重な検討がなされた。

主な討議結果は、以下のとおりである。

第1章: Introduction

この章に、「このガイドは登録／申請における要求事項を定めたり、薬局方に基づく要求事項に変更を加えようとするものではない。このガイドは、販売／製造許可又は申請に関する事項について、原薬に関する特別な要求事項や基準を作成しようとする行政当局の権限に影響を及ぼすものではない。したがって、登録／申請書類に要求されるすべての事項に適合しなければならない。」という、制限条項(Disclaimer Statement)が追加記載され、本ガイドは承認申請とは関係ないことが明記された。

また、原薬の製造のタイプを7つに分類し、それぞれのタイプ毎に製造のどの段階からGMPを適用するかが定められた。そのうち、バイオ医薬品と従来の発酵法で製造される原薬について、本ガイドを「発酵及び／又は培養(Fermentation and/or Culture)」段階から適用するかどうか議論されたが、以下の三つの文章があることにより、各地域で柔軟に対応できることから、表中での記載としては、ドラフトどおりで差し支えないこととされた。

① 原薬であるかどうかは、地域の規制要求事項で決まる。

② 本ガイドラインが通常適用される部分を表中、灰色で示すが、これらは一例であり、すべてそのとおりにする必要はない。

③ 発酵、抽出、精製など、化学合成品以外の製造プロセスにおいては、原薬製造の開始時点はケース バイ ケースである。

なお、適用範囲(Scope)はバイオ医薬品に関する18章の討議の後、再度、検討することとされた。

第2章: Quality Management

“Responsibilities of the Quality Unit(s)”として一括して記載されていた部分を、“Quality Unit(s)”と“Production activities”に分け、それぞれの責任事項(Responsibilities)を区別して記載することとされた。

第3章: Personnel

原薬の品質に影響を及ぼす可能性のある業務に、けが人又は病的状態にあった従業員を復帰させるか否かの判断は“competent medical personnel”によるとしていたものを、必

ずしも医者である必要はないことから
"qualified medical personnel" に変更することとされた。

第4章: Building and Facilities

ペニシリン類又はセファロスポリン類などの高感作性の原薬の製造について、専用区域 (dedicated production area) で行わねばならないことが、第5回専門家会議の議論を踏まえて記載されたが、専用区域について、空気清浄化装置及び／又はそれが可能な製造ラインなど、適切な設備を有する区域というように、具体的な記載をすることとされた。

第5章: Equipment Maintenance and Cleaning

洗浄後の残査 (residues) に対する許容基準、洗浄の手順及び洗浄剤について、それぞれを定義し、適正化しておくべきことが記載されているが、文章を整備し、より明確な表現とすることに改められた。

第8章: Production and In-Process Control

8. 4節 (Blending Batches of Intermediates and APIs) で、"Blending" と "Mixing" の意味を明確にした。また、連続したバッチでの器壁等への付着物又は残留物のキャリーオーバー (母体に合わせ、1バッチとすること) は、製造管理というよりも "Contamination Control" の項での記載が適当であると判断され、8. 5節へ移行させることとされた。

第11章: Laboratory Controls

原薬の製造及び品質管理において、不純物プロファイルが重要であるとの認識は、新薬については既に確認済みのことであり、『不純物ガイドライン』(ICH/Q3A) に明記され、わが国においても新薬申請にあたっては平成9年より、資料の提出が求められている。原薬GMPで不純物プロファイルによる製造管理を求めるといことは、新薬であるか既存薬であるかを問わず、原薬一般に求めるということになり、第5回専門家会議 (サンタモニカ, 99年6月) において、その可否が大きな問題となったが、製法又は製造設備等の変更にあたって、品質の恒常性をチェックする手段として重要であるとの認識で一致し、11. 2 節 (Testing of Intermediates and APIs) に記載することとされた。

本会議においては、不純物プロファイルを要求する原薬の種類について議論があり、化学合成品に対しては要求するが、植物又は動物組織抽出物 (APIs from herbal or animal tissue origin) には要求しないこととされた。

第18章: Special Biotech Consideration

第5回専門家会議 (サンタモニカ, 99年6月) において、バイテク医薬品に対するGMPについては、新たに1章を設けて記載することとされ、そのドラフト1が本テキストに第18章として盛り込まれた。本章に関する議論においては、クラシカルな発酵技術によって製造される原薬の取り扱い、Q5及びG6ガイドラインとの整合性の確保など、いくつか不十分な点のあることが指摘され、専門家グループによる再度の検討の必要があることとされた。3種のメンバーから、本章 (案) 記載のためのワーキンググループが結成され、このグループにより、次回専門家会議までにドラフト2を作成することとされた。

C-2. 第7回専門家会議 (東京)

第7回専門家会議が、2000年2月28日から3月2日まで、東京 (お台場, ホテル グランパシフィックメリディアン) で開催された。本会議には、日米欧の行政機関及び製薬業界の正規代表18名及びWHO、カナダ、オーストラリアの行政機関、世界大衆薬協 (WSMI)、ジェネリック (IGPA) らオブザーバーを入れた24名が出席した。なお、本会議への中国からの参加はなかった。

本会議では、ワシントン会議の結果であるドラフト6に対する各極のコメントが反映された修正ドラフト6について、全章にわたり再度、検討が行われた。また、バイテク (18章) については、ワーキンググループの代表者 (米国のCBER) から送付されたドラフト2に対し、各極からのコメントが反映されたドラフト3について同様な検討が行われた。なお、日本は、(財) ヒューマンサイエンス振興財団を中心に結成されたバイテクのワーキンググループにおいて、ドラフト2に対するコメントの作成が検討された。

本会議における主な討議結果は、以下のとおりである。

第1章: Type of manufacturing

別表に示すように、本ガイドで取り扱われる原薬の製造のタイプは7つに分類された。この中で、バイテク医薬品とクラシカルな発酵生産物(抗生物質等)の製造に関して、本ガイドの適用が開始される部分に変更され、いわゆるバイテク医薬品は“Workign Cell Bank”(WCB)のメンテナンス以降、クラシカルな発酵生産物については、本培養以降(育種は適用外)の各ステップから適用されることとされた。この変更については、日本側が強く主張していたことであり、その主張が3極で合意されたことになる。

また、バイテク医薬品として曖昧に表現されてきた部分につき、「組換えDNA技術により製造された中間体及び原薬は、本ガイドの適用範囲に含まれるが、たん白性物質(proteinaceous material)に限定される」ことが明記された。

第4章: Buildings and Facilities

4. 3 節 (Water) で、非無菌原薬の製造業者が無菌製剤を製造しようとする場合、最終の分離及び精製に使用する水は、総生菌数、特定菌及びエンドトキシンについてモニターし、管理する必要があるとの記載部分につき、より明確な表現となるよう文章整備がなされた。

第6章: Documentation and Records

製造指図書が一つではない場合があり、そのような場合には使用した最新の指図書の参照番号等を明記しておくこととされた。

第11章: Laboratory Controls

11. 1 節 (General Controls) で、“Primary Standard” に関して二つの文章が追加記載された。原薬製造のために “Primary Standard” を適切に準備し、供給元を記録すること及び供給者の指示に従ったその保存と使用の記録を残すことが明記された。また、“Primary Standard” が公に入手できない場合、“In-house Primary Standard” を用意する必要があるが、その場合の要求事項が明記された。一次標準品と二次標準品の関係についても文章整備され、明確な表現に改められた。

11. 2 節 (Testing of Intermediates and APIs) で、原薬の品質管理上、不純物プロフ

ファイルが求められる目的として「API 製造工程の変化をとらえる (in order to detect changes in the API production process)」と記載されていたが、「原料、装置の操作条件又は製造工程の変更に伴うAPIの変化をとらえる (in order to detect changes to the API resulting from modifications in raw materials, equipment operating parameters or production process)」とされ、より具体的な表現に改められた。

第18章: Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation

主に、バイテク医薬品を対象としているが、クラシカルな発酵生産物も対象に含まれることとされ、細胞培養、発酵及びWCB (Working Cell Bank) の管理等につき、前17章まででカバーされていない特別な製造管理上の要求事項が規定された。タイトルも “Special Biotech Considerations” (ドラフト5) から、“Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation” に改められ、クラシカルな発酵生産物に対しても本章が適用されることが明確にされた。

また、バイテク技術とクラシカルな発酵生産技術とも、発酵過程の基本原理は同じであるが、製造管理の手法及び必要とされる管理の厳しさ等に大きな差異があり、バイテク医薬品の製造にあたっては、より高い管理レベルが要求されることから、両者の違いを明確にし、区別して記載することとされた。

第20章: Glossary

“Bioburden” 及び “Contract Manufacturer” に関する定義が新たに追加された。また、“Critical”, “Impurity Profile”, “Re-processing” 及び “Yield, Expected” 等につき、文章整備を行い、より明確な表現に改められた。

一方、“Physical Manipulation” 及び “Recovery” については、テキスト中に記載するということで、削除された。

C-3. ステップ4へ向けて

本会議の結果、原薬GMPガイド(Q7A)は、

3月17日迄に送付されるドラフト7(3月21日
に入手)で問題なければ、4月15日迄に
Po-stal Sign-Off を行い、ステップ2とすること
とされた。その後、6月中旬迄に各極の行政機
関がステップ2案に対するコメントを正式に求め
る通知を出し、3ヶ月間の意見聴取期間を経て、
9-10月に各極のコメントを照合した後、11月
6-9日に米国サンディエゴで開催される専門
家会議でコメントの検討を開始することとされた。
サンディエゴにおいては、その後、引き続きICH
5が開催される予定となっている。

GMPの問題は、新薬のみならず、既存薬も
対象となること及び3極だけに限定されず、原
薬が製造され、それが3極内に持ち込まれる場
合、その製造施設も対象となることから、地球
規模での拡がりをもっている。この専門家会議
には3極外の国としてカナダ、インド、中国が参
加し、組織としてWHO、世界大衆薬協(WSM
I)及びジェネリック(IGPA)代表がオブザーバ
ーとして参加している意味は、3極内に流通す
る医薬品原薬がグローバルに動いていること
から、その品質確保にあたっては、共通のGM
Pガイドにしたがって、その製造及び品質がコン
トロールされる必要があるとの共通認識に基づ
いている。

このような拡がりのある問題であることから、
ステップ2段階で本ガイドに寄せられるコメント
数は、数千になるのではないかと予想されてお
り、その整理にあたってはFDAが開発したデー
タベースを用いることとし、必要な議論を効率
的に行うことで、ステップ4へ向けての努力を続
けることが合意されている。

ICH/原薬GMPガイドは、「ガイダンスであり、レギュレーション」ではないとの
付帯条項が、1.1 Objective 中に記載され、
本ガイドの性格(位置付)が明確に示されて
いるが、輸出入の原薬を中心にして実際には
相当な影響が出てくるものと推察される。と
りわけ、原薬の製造管理において「不純物プ
ロファイル」を確立し、原料、製造条件又は
製造工程に変更のあったときは、その同一性
を確認する必要がある(ガイド11.2節)こと
から、既存の原薬すべてに対して「不純物プ
ロファイル」を確立するということになる。

大変な作業量と経費の負担をメーカーに強
いることとなる。

本研究班では、本ガイドの国内的運用にあ
たっては、「不純物プロファイル」の概念の
既存原薬へ適用が、最大の問題になることが
予想されるため、これをどうソフトランデ
ィングさせるかということを中心課題の一つ
として考えてゆく必要がある。

D. 研究発表

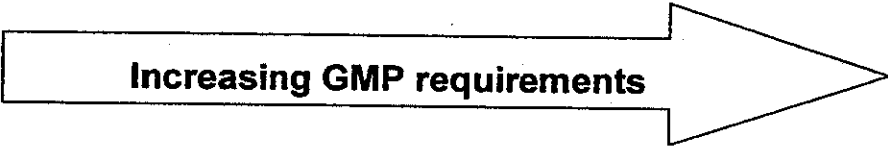
なし。

E. 知的所有権の取得状況

なし。

(別 表)

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps used in this type of manufacturing				
	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Chemical Manufacturing					
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Biotech/ fermentation cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of master cell bank	Maintenance of working cell bank	Introduction of the working cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging



Increasing GMP requirements

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

新薬における不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方

分担研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 ICHにおいて調和の作業が進められている原薬GMPガイドライン（Q7）には、原則としてすべての原薬について不純物プロファイルを確立し、それに基づいた品質管理が必要との記載が含まれている。この不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方は、原薬の不純物に関するガイドライン（Q3A）をベースとするものであるため、Q3Aが対象としている新規原薬の承認申請に際して、不純物に関してどのような事項について検討し、申請資料に記載するよう求めているかを改めて確認した。

Q7の我が国での実施に際しては、この考え方を既存原薬にも適用する必要があることから、Q3Aが新規原薬に課している種々の原則のうち、どのような点を既存原薬の品質管理において求めるべきかについて考察した。その結果、既存の医薬品については、過去の我が国における市販の実績から、その安全性は既にヒトレベルで検証済みと考えてよいと思われるものも多く、こうした医薬品については、その中に含まれる不純物についても、その存在レベルに拘わらず、安全性は確認されているものと考えてよいのではないかとと思われる。このような場合、Q7の我が国での実施に当たって、既存原薬の品質管理において求めるべきことは、Q3Aが新規原薬に求めている諸点のうち、どのような不純物がどのくらいの量含まれているかにポイントを絞って、不純物プロファイルを確立し、それに基づいて品質の恒常性を確保していくことであると考えられる。また、既存の医薬品が膨大な数に上ることや不純物プロファイルの確立にかなりのマンパワーや時間がかかることを考慮すると、Q7の我が国での実施に当たっては、①製造方法を変更しようとするものを対象とするのはもちろんのことであるが、安全性の観点からは、②作用の強いもの、中でも販売量の多いものは優先的に適用の対象とすべきものとする。

A. 研究目的

ICH（医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議）において検討中の原薬GMPガイドライン〔ICH Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients〕（Q7）には、原則としてすべての原薬について不純物プロファイルを確立し、それに基づいた品質管理が必要との記載が含まれている。

この不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方は、原薬の不純物に関するガイドライン（Q3A）〔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（平成7年9月25日薬審第877号）〕をベースとするものであるため、本研究では、Q7の我が国での実施に当たって、Q3Aが新規原薬に課している種々の原則のうち、どのような点を既存原薬の品質管理において求めるべきかについて考察した。

B. 研究方法

不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方のベースとなっているQ3Aが、新規原薬の承認申請に際して、不純物に関してどのような事項について検討し、申請資料に記載するよう求めているかを改めて確認し、これに基づいて、Q3Aが新規原薬に対して求めている諸原則のうち、どのような点を既存原薬の品質管理において求めるべきかについて考察した。

C. 研究結果

1. Q3Aに規定された新薬における不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方

Q7は、平成12年2月の東京でのICH専門家会議でステップ2に達したが、そのステップ2文書には、次のような記載があり、Q7が実施に移されると、原則としてすべての原薬について不純物プロファイルを確立し、それに基づいて品質管理を行うことが求められることになる。

《 Q 7 のステップ 2 文書における不純物プロファイルに関する記載 》

『 11.2 Testing of Intermediate and Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) 』

11.21 *An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a defined production process should normally be established for each API. The impurity profile includes the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed, and type of each identified impurity. The impurity profile is normally dependent upon the process and origin of the API. Impurity profiles are normally not required for APIs from herbal or animal tissue origin. Biotech considerations are covered in Chapter 18.*

11.22 *The impurity profile should be compared at appropriate intervals against the impurity profile in the regulatory submission or compared against historical data in order to detect changes to the API production process.* 』 (太字斜体は著者による)

1-1. Q 3 A の基本的な考え方

Q 3 A は、動物を用いた安全性試験やヒトでの臨床試験に用いられて有効性と安全性が確かめられたロットと同等以上の品質をもつものが市場に供給されるべきであるとの基本的な考え方に立って作られており、

- ① 安全性試験や臨床試験に用いられたロット中にどのような不純物がどのくらいのレベルで存在するかを把握し、その存在レベルまではその不純物の安全性は確認されたものとする。
- ② 実生産スケールで製造されたロットあるいは実生産工程を反映したロットの分析結果に基づいて、これらのロット中に繰り返し出現する不純物について限度値を設定する。
- ③ 上記の②で設定された不純物の限度値の妥当性を①のデータを基に考察し、限度値が①におけるその不純物の存在レベル

を超えている場合には、限度値のレベルでの安全性を確認する試験を追加する。

ことにより、含まれる不純物についての安全性が確かめられた医薬品が市販に供されるよう求めている。

1-2. 添付資料に記載すべき事項－I：不純物プロファイルの確立

1-2-1. どのような不純物が存在するか

- ① 原薬の合成、精製および保存中に実際に生成するか、生成する可能性の高い不純物として、どのようなものがあるかについて記載する。原料由来の不純物、合成の際の化学反応、保存中における分解反応などに関する知見に基づいて、原薬中に存在すると予測される不純物についてまとめる。
- ② 原薬中の不純物を検出するために行われた試験研究の要約を記載する。この要約には、開発段階で安全性試験、臨床試験および安定性試験に用いられたロットおよび実生産工程を反映したロットにおける不純物の検索結果、ならびに保存中にどのような分解生成物が生成する可能性があるかを明らかにするために行われた強制分解試験の結果を含める。

実生産スケールで製造されたロットについて評価するのは、承認後に実生産スケールでの最初のロットが製造された後でもよい。その際には、開発段階のロットと実生産スケールでのロットの不純物プロファイルを比較し、それらの間の相違について考察する。

両者の間に問題とすべき違いが認められない場合には、得られたデータやこれに基づく考察を行政当局に届け出る必要はなく、申請者が保管しておけばよい。

承認された規格に適合しないような不純物が認められた場合には、その不純物について新たな規格を設定し、その限度値のレベルでの安全性の確認を行った上で、承認事項の一部変更申請を行う必要がある。

③ 次のような不純物について構造決定を行い、その結果について記載する：

- ・ 実生産工程を反映したロット中に表 1 の構造決定のいき値を超えるレベルで存在する不純物

表 1 原薬中の不純物の安全性確認、構造決定及び報告のいき値

医薬品の最大服用量	安全性確認のいき値及び 構造決定のいき値	報告のいき値
≤2g/day	0.1%と1mg/dayの低い方の値	0.05%
>2g/day	0.05%	0.03%

(平成11年10月のワシントンでのICH専門家会議において合意された
ステップ2文書に記載の案)

- ・承認申請書に記載された保存条件で行われた安定性試験で認められた分解生成物
- ・見かけ上0.1%以下の不純物については、通例、構造決定を行う必要はないが、作用が強く、0.1%未満のレベルでも毒性または薬理作用を示すと予測される不純物については構造決定を試みる必要がある。

1-2-2. 分析法に関連する事項

設定された分析法がバリデートされたものであり、不純物の検出や定量に適していることを示すデータを示す必要がある。

個別に規格を設定する必要のある不純物については、その存在量を的確に測定できる特異性の高い試験方法を設定する。

1-2-3. 不純物がどのくらいの量存在するか

安全性試験、臨床試験および安定性試験に用いられた新原薬の主要なロット、ならびに実生産工程を反映したロットのうちの代表的なロット中に認められた個々の不純物の量および不純物の総量を、用いた分析法とともに記載する。これらのデータは表形式で示すことが望ましい。

原薬のどのロットがどのような試験に用いられたかを対照表として示す。各ロットについて、次の項目を記載する：

- ・ロット番号およびその製造スケール
- ・製造年月日
- ・製造場所
- ・製造工程
- ・不純物含量（個々の不純物の含量および不純物の総量）
- ・ロットの用途
- ・使用した分析法

◎実生産を反映するロットの代表的なクロマトグラムを記載する。申請者は、個々のロットのクロマトグラムについても、要求されれば、提出できるようにしておく。

◎報告すべき不純物のレベル（報告のいき値）

現行のQ3Aガイドラインでは、バリデートされた定量限界未満のレベルで検出された不純物については記載しなくてもよいとされているが、この規定に関しては、用いる機器によって定量限界が違ってきて、報告すべきレベルが一定とならないという問題があった。このため、平成11年10月のワシントンでのICH専門家会議において、前出の表1のように修正することで合意された。

1-3. 不純物に関してどのような規格を設定すべきか

実生産工程を反映したロットの分析結果や安全性試験の結果に基づいて、不純物について限度値を設定する。表1の安全性確認／構造決定のいき値を超えるレベルで存在する不純物やそれ以下のレベルでも毒性や薬理作用を示すような活性の強い不純物は、個別規格設定不純物として個別に規格を設け、その存在量を的確に測定できる特異性の高い試験方法を設定する。

各不純物に個別の規格を設定するか否かの判断根拠を示す。この根拠には、安全性試験および臨床試験に用いられたロットの不純物プロファイルについての考察とともに、実生産工程を反映したロットの不純物プロファイルについての考察も記載する。

構造未知の不純物については、その存在量をどういった分析法を用いてどのような仮定の下で見積もったかを記載する。個別に規格を設

定する構造未知の不純物は、適切な識別名（例えば、未知物質 A，相対保持時間 0.9 の未知物質など）を用いて記載する。

◎ 限度値は、安全性のデータから見て許容されるレベル以下に設定する。安全性の点で問題がない場合は、製造工程や分析法の性能により達成できるレベルを下回らないように設定する。

ロット間で不純物の含量にかなり大きな変動が起こる場合には、原薬の製造工程が適切に管理運用されておらず、バリデートされていない可能性がある。

◎ 有機不純物に関しては、下記の限度値を規格に設定する：

- ・ 構造既知の各個別規格設定不純物
- ・ 安全性確認／構造決定のいき値を超えて存在する構造未知の各個別規格設定不純物
- ・ 個別規格設定不純物以外のすべての不純物（それぞれの不純物の限度値は安全性確認／構造決定のいき値以下とする）
- ・ 不純物の総量

◎ 残留溶媒や無機不純物のうち、該当するものの限度値を設定する。

我が国においては、これまで、いろいろな不純物を「類縁物質」として引った形の規格、例えば、

『純度試験 類縁物質：本品 0.10g を水 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水を加えて正確に 250 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及標準溶液 5 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用セルロース（蛍光剤入り）を用いて調整した薄層板にスポットする。次に、n-プロパノール／水／氷酢酸混液（16:8:1）を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これにニンヒドリンのアセトン溶液（1→50）を均等に噴霧した後、90℃で 10 分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。』（第十三改正日本薬局方収載の「塩酸ドパミン」）のような規格が中心となってきた。

この規格では、規定の検出法により、1/250 の量の原薬のスポットより濃いスポットを与えない不純物については、化学構造は不問のまま、全て規格に適合する（限度値：見かけの濃

度として、0.4%）ことになり、本ガイドラインの安全性確認／構造決定のいき値を超えるレベルで存在する不純物については構造決定を行い、個別に規格を設定するとの要求を満たしていないため、今後はこうした規格を設定することは許されなくなくなる。また、類縁物質の試験には、これまで薄層クロマトグラフ法（TLC 法）が多用されてきたが、TLC 法を本ガイドラインの要求に沿った不純物の規格の試験法として設定するのは、感度の点からも、定量的な扱いが難しい点からも問題があり、今後は HPLC 法が中心となるものと思われる。

1-4. 添付資料に記載すべき事項－Ⅱ：不純物プロファイルの安全性の確認

安全性の確認 (Qualification) とは、規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物または不純物全体の安全性を立証するために必要なデータを集めて評価する作業のことをいう。

- ・ 不純物の限度値の妥当性に関する安全性の側面からの考察を記載する。
- ・ 不純物の安全性を確認する際の考え方として、下記の点が挙げられている：

① すでに安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられた原薬または製剤中に含まれている不純物または分解生成物については、試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものとする。

② 不純物が動物やヒトの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合には、さらに安全性の確認をする必要はない。

③ 安全性試験や臨床試験に用いられた原薬や製剤のロット中に存在するよりも高いレベルの不純物を含む場合にも、安全性の確認が可能ことがある。このような場合の安全性の確認は、すでに行った安全性試験や臨床試験において実際に投与されて安全であるとの結果が得られた不純物の量などに基づいて考察することにより行う。

④ 設定した限度値が表 1 の安全性確認のいき値を超えていなければ、その不純物の安全性は確認されたものとする。

1-5. Q3A に規定された新薬における不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方のま

とめ

以上をまとめると、Q3Aは、新規原薬に関して、次の3点を要求しており、不純物プロファイルの確立とそれに基づく品質管理が、製造承認書の類縁物質規格を不純物プロファイルに基づいて設定し、それをベースに品質管理を行うことにより実現されている。

1) 不純物プロファイルの確立

不純物の検出や定量に適した分析法を用いて、原薬中にどのような不純物がどのくらいの量存在するかを検討し、不純物プロファイルを確立すること。

2) 不純物に関する規格の設定

上記の不純物プロファイルに基づいて、類縁物質の規格に、個別の不純物の規格、それ以外の不純物の規格および不純物総量の規格を設定する必要があること。

3) 不純物プロファイルの安全性の確認

設定した規格値のレベルにおける各不純物（あるいは不純物プロファイル全体）の安全性を確認すること。

D. 考察

上述のQ3Aの適用範囲は「新原薬」とされているため、平成9年4月1日以降に申請された新薬については、この不純物プロファイルの確立とそれに基づく品質管理の考え方をQ3Aの規定に沿って適用することが求められており、Q3A施行後3年を経過して、新薬については次第にこの考え方が定着しつつあるように思われる。

一方、Q7の適用範囲は、新薬のみならず既存の医薬品にも及ぶため、この不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方を既存の医薬品の品質管理にどのように適用するかが問題となる。

我が国では、従来、原薬の類縁物質試験には、1-3項で述べたようなすべての類縁物質を引っ括った規格が主に設定されてきており、製法や条件の違いにより不純物のプロファイルが異なっても、その量さえ限度値を超えない限り問題とされてこなかった。このため、Q3Aの施行前に承認された多数の医薬品に従来の形の類縁物質試験が規定されており、GMPにおける品質管理も、この従来の類縁物質試験の規定に適合するかどうかを基準に行われてきている。

Q7における不純物プロファイルに基づく

品質管理の規定は、この規格の変更まで求めるものではないが、各医薬品製造業者が、自社の製造する原薬のそれぞれについて、その不純物プロファイルを確立し、この不純物プロファイルの恒常性の確保をGMPにおける品質管理の基礎として位置付けることを求めるものである。

ここで、Q3Aが新規原薬に求めている諸点のうち、どのような点を既存原薬の品質管理において求めるべきかを考察してみたい：

1) Q3Aが、新規原薬に関して、①原薬中にどのような不純物がどのくらいの量存在するかを検討し、②不純物プロファイルに基づいて、類縁物質の規格を設定して、③設定した規格値のレベルにおける各不純物（あるいは不純物プロファイル全体）の安全性を確認することを要求しているのは、新規の原薬中に含まれる不純物については、基本的に、その安全性が保証されていないとの認識から、申請者に不純物の安全性を保証する資料の提出を求めるものである。

2) 一方、既存の医薬品については、前述のように、その不純物の規格が従来のタイプの類縁物質試験に基づいており、規格値が1%レベルでQ3Aの要求レベルから見るとかなり緩いものである上に、どのような不純物が含まれているかに関しては不問とされてものがかなりあるなどの問題はあるものの、過去の我が国における市販の実績から、その安全性は既にヒトレベルで検証済みと考えてよいと思われるものも多い。こうした医薬品については、その中に含まれる不純物についても、その存在レベルに拘わらず、安全性は確認されているものと考えてよいのではないと思われる。

このような場合、Q7の我が国での実施に当たって、既存原薬の品質管理において求めるべきことは、Q3Aが新規原薬に求めている諸点のうち、どのような不純物がどのくらいの量含まれているかにポイントを絞って、不純物プロファイルを確立し、それに基づいて品質の恒常性を確保していくことであると考えられる。新規の原薬において必要とされた不純物の構造決定、不純物プロファイルに基づく規格の再設定、規格値レベルでの不純物の安全性の確認などについては、改めて求める必要はないものと考えられる。

3)既存の医薬品が膨大な数に上ることや不純物プロファイルの確立にかなりのマンパワーや時間がかかることを考慮すると、Q7の我が国での実施に当たっては、①製造方法を変更しようとするものを対象とするのはもちろんのことであるが、安全性の観点からは、②作用の強いもの、中でも販売量の多いものは優先的に適用の対象とすべきものとする。

E. 結論

ICHの原薬GMPガイドライン(Q7)は、すべての原薬について、不純物プロファイルを確立し、それに基づいて品質管理を行う必要があるとしている。この考え方は、原薬の不純物に関するガイドライン(Q3A)をベースとするものであるため、Q3Aが対象としている新規原薬の承認申請に際して、不純物に関してどのような事項について検討し、申請資料に記載するように求めているかを改めて確認した。

また、Q7の我が国での実施に際しては、この考え方を既存原薬にも適用する必要があることから、Q3Aが新規原薬に課している種々の原則のうち、どのような点を既存原薬の品質管理において求めるべきかについて考察した。その結果、既存の医薬品については、過去の我が国における市販の実績から、その安全性は既にヒトレベルで検証済みと考えてよいと思われるものも多い。こうした医薬品については、その中に含まれる不純物についても、その存在レベルに拘わらず、安全性は確認されているものと考えてよいのではないかと思われる。このような場合、Q7の我が国での実施に当たって、既存原薬の品質管理において求めるべきことは、Q3Aが新規原薬に求めている諸点のうち、どのような不純物がどのくらいの量含まれているかにポイントを絞って、不純物プロファイルを確立し、それに基づいて品質の恒常性を確保していくことであると考えられる。

また、既存の医薬品が膨大な数に上ることや不純物プロファイルの確立にかなりのマンパワーや時間がかかることを考慮すると、Q7の我が国での実施に当たっては、①製造方法を変更しようとするものを対象とするのはもちろんのことであるが、安全性の観点からは、②作用の強いもの、中でも販売量の多いものは優先的に適用の対象とすべきものとする。

G. 知的所有権の取得状況

なし

F. 研究発表

なし

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

医薬品製剤原料の品質確保に関する研究

－ 原薬の品質確保に関する研究 －

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

研究要旨 医薬品製剤の有効性及び安全性を確保し、それを保証するためには一つには原薬の品質を確保することが重要になってくる。現在、ICH において原薬の GMP 規準が検討されており、ここでは不純物プロファイルによる製造工程管理や品質管理の重要性が述べられている。新薬における不純物プロファイルはすでに確立された概念であるが、既存原薬の製造管理等への不純物プロファイルの適用という概念は十分に浸透していない。このような現状においては既存薬に対する不純物プロファイルの確立や運用に際して多くの検討すべき課題のあることが予想された。そこで、原薬の不純物プロファイルに基づく製造管理、品質管理をどのように進めていけばよいかについて検討することとし、ICH:Q7A での議論を踏まえて、不純物プロファイルの原薬 GMP における意義を明確にし、不純物プロファイルの適用範囲及び適用頻度に対する一つの見解を示した。更に、原薬における不純物プロファイルの確立等に関するアンケート調査の結果を踏まえて、既存薬における不純物プロファイルの確立と運用に関する問題点を抽出し、検討すべき課題を次のように整理した。

- ①標準不純物プロファイルにはどのようなバッチのプロファイルを用いるべきか。
- ②新規に不純物プロファイルを作成する場合に必要なロット数はどの位か。
- ③不純物プロファイルの分析法にはどのような方法論が適切か。
- ④不純物プロファイルの分析精度及び感度はどの程度のレベルを必要とするか。
- ⑤不純物プロファイルの同等性の判断基準をどこにおくか。

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
協力研究者	伊藤祐二 東京医薬品工業協会 技術研究委員会
協力研究者	松倉 迅 大阪医薬品協会 技術研究委員会

し、それを保証するためには適切な製造管理や品質管理がなされる必要がある。この適切な製造管理並びに品質管理の実施は製剤に限ったことではなく、原薬の品質不良が深刻な健康被害を引き起こした過去の事例からも明らかなように、医薬品の有効成分たる原薬更には医薬品添加剤においても極めて重要になってくる。そのため、本研究では原薬の品質確保のための製造管理や品質管理のあり方について検討することとした。

現在、ICH において原薬の GMP 規準が検討されている。検討段階にあるこの原薬 GMP 規準においては、不純物プロファイルによる製造工程管理や品質管理

A. 研究目的

医薬品製剤の有効性及び安全性を確保

の重要性と必要性が明確に述べられている。この重要性と必要性は三極間で共通の認識となっており、製造工程管理等への不純物プロファイルの適用は新薬であるか既存薬であるかに関わりなく、原薬に適用すべきものであるとの認識も三極間で一致している。

しかしながら、既存薬の製造管理等への不純物プロファイルの適用に関しては、当該原薬に不純物プロファイルが存在しないなどの問題があり、原薬 GMP が運用されるようになるまでにこの問題を解決しておく必要性に迫られている。

そこで、本年度の本研究においては、主として既存薬の不純物プロファイルに基づく製造管理、品質管理をどのように進めていけばよいかについて検討することとした。

B. 研究方法

原薬に対する不純物プロファイルの考え方や対処の仕方に関するアンケート調査を行い、その結果並びに ICH:Q7A での議論を踏まえて、既存薬に対する不純物プロファイルに基づく製造・品質管理の進め方について検討した。

C. 研究結果

1. ICHで検討されている原薬GMP規準の適用範囲

ICH:Q7A での原薬 GMP 規準の適用範囲は原薬の製造方法と製造工程の両方の観点から議論されている。製造方法の観点からは、次の 7 タイプの製品に対して適用するものとし、ワクチンや血液製剤などの生物製剤には適用を除外する方向で議論の集約が図られている。

- ①化学合成による製造
- ②植物材料からの抽出
- ③動物材料からの抽出
- ④バイオテクノロジーを利用した製造
- ⑤発酵法による製造
- ⑥粉末（切断）生薬
- ⑦生薬エキス

また、各タイプのそれぞれの製品において一連の製造工程のどの段階から適用するかについても議論され、一定の方向性が示されている。

2. 原薬GMPにおける不純物プロファイ

ルの意義

不純物プロファイルは、製造工程や製造設備など、製造管理上に何らかの変更があった場合、その変更が製品の品質に影響を及ぼしているかどうかを品質の面から確認・検証する重要な因子と位置付けられ、製造管理上の変更あるいは製造計画で予期していない事態による品質の変化を検出するのに重要な役割を果たすと考えられる。

3. 不純物プロファイルの適用

原薬 GMP の適用範囲は上述したとおりである。この製造方法から見た適用範囲の中で更に不純物プロファイルによる製造管理・品質管理を適用するものは主として化学合成で製造される原薬とし、生薬、天然物から抽出して製した原薬、複数の有効成分を含有する原薬、狭義のバイテク医薬品原薬は適用対象外とする方向で議論されている。

ICH では化学合成で製造される原薬が厳密に定義されているわけではないが、不純物プロファイルの本来的な意義から考えて、培養で得た 6-アミノペニシラン酸 (6-APA) や 7-アミノセファロsporin 酸 (7-ACA) を出発材料として化学合成で製造される合成抗生物質は適用の対象に含むのが適当と考えられる。また、培養で製造される原薬であっても、例えばアミノ酸のように単純な単一化合物として製造される原薬ではその後の精製工程が品質に大きく影響することから、製造工程管理の面からも不純物プロファイルを適用することは適当と考えられる。

4. 不純物プロファイルの適用頻度

不純物プロファイルによる品質の不変性の確認頻度をどの程度にするかについては議論のあるところであるが、不純物プロファイルの本来の目的からすると、ロット毎に実施する必要はなく、製造管理上、プロファイルに変化が生じる可能性のある変更が行われた場合に実施するのが適当ではないかと思われる。その「変更が行われた場合」とは、例えば次のような場合が考えられる。

○ 原材料の品質特性が変わった場合

- 製造工程を変更した場合
- 設備（製造機器・装置）の一部又は全部が更新された場合
- 製造施設を変更した場合

また、製造設備（反応タンク、パイプライン等を含む製造機器・装置）の疲労や劣化等の老朽化が合成反応や精製の工程条件に影響を及ぼす可能性がある。そのため、一定の期間ごとにプロファイルの同等性を確認することも必要ではないかと考えられる。更に、製造施設によっては同一の反応装置・パイプラインで他種類の原薬を製造する場合もあると思われるが、このような場合にも製造する原薬が変わった初期のロットについてはプロファイルの同等性を確認するのが望ましいと考えられる。

5. 既存薬の不純物プロファイルに関するアンケート調査とその結果

新薬の場合、現在では開発段階で不純物プロファイルが検討されており、その検討にあたっては ICH:Q3A のガイドラインに従っている。

しかし、既存薬、特に製造管理への不純物プロファイルの適用という概念が確立されていない時代に開発された原薬には不純物プロファイル自体が存在しない場合も少なくない。ICH で検討されている原薬 GMP 規準が合意された後は、既存薬にも当然これは適用される。したがって、既存薬に対する不純物プロファイルの考え方を早急に整理しておく必要がある。

そこで今回、原薬に対する不純物プロファイルの考え方や対処の仕方について、製薬企業（東西両技術研究委員会の常任会社各 14 社、計 28 社）を対象にアンケート調査を行った。そのうち、既存薬に対する考え方等の調査結果を表 1 に示す。

この調査結果から、既存薬の不純物プロファイルに対する製薬企業の考え方は概ね次のように要約することができた。

- (1) 既存薬の不純物プロファイルに対する対処：既存薬は、長期間の臨床使用経験があり、毒性について大きな問題はないと判断されるので改めて見直す必要は特にない。

- (2) 分析法：HPLC 法を主たる分析法とし、ケースバイケースで TLC やその他の分析法も考慮し、遺漏のない不純物プロファイルの試験法を確立すべきである。

- (3) 不純物プロファイルとレギュレーションの関係：既存薬での不純物プロファイルは、GMP 対応の品質確保が主目的であるため、社内規格として対応し、レギュレーション上の対処は必要ない。

- (4) 公定書収載医薬品の不純物プロファイル：局方等の公定書収載医薬品には合成法が規定されておらず、各社で製法が異なることも予想されるので各社が個々に対応すべきである。

また、既存薬に不純物プロファイルが導入された場合の各社の対応水準については次のような実態が浮き彫りになった。

- (5-1) 不純物の試験実施状況：(1) 承認規格試験のみの試験と(2) 承認規格より厳しい社内規格を設定して試験を実施、に二分された。

- (5-2) 不純物プロファイルの同等性：クロマトグラムのパターン比較で充分であるとの意見が大勢を占める一方で、定量的に同等性を判断すべきであるとの積極的意見も多数存在した。

- (5-3) 各社の対応能力：新薬と同等の対応が可能な企業は極めて少なく、ほとんどの企業はクロマトパターンの比較程度の対応しかできないと回答し、数社は承認の範囲以上のことはできないと回答した。

6. 既存薬に対する不純物プロファイルの確立及びその運用に関する問題点

既存薬の純度、特に類縁物質に関する評価は大半が承認規格のレベルに留まっていると推察された。したがって、原薬 GMP で利用できる不純物プロファイルは改めてその確立を検討することになる。新薬の場合は不純物ガイドライン (Q3A) で不純物プロファイル確立の考え方や方法が示されている。しかし、既存薬ではすでに臨床使用経験を積み重ねたものであり、しかも開発当初の不純物プ