

# 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 平成12年度分担総括研究報告書 医薬品の品質確保並びにその評価方法の確立に関する研究

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）  
武田 寧（(財)日本公定書協会 専務理事）  
棚元 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部長）  
青柳 伸男（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長）  
吉岡 澄江（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室長）

## 研究要旨

- ・原薬および製剤の不純物ガイドライン（Q3A&B）の改定は、現在、最終合意に向けての作業が進められている段階にあるが、数値の丸め方などを巡って厳しい意見の対立があり、その解決のための努力が続けられている。そこで、改定に至る経緯を振り返り、改定のポイントと問題点について考察を加えることにより、最終合意を達成するための方策について検討した。
- ・日米欧3薬局方による薬局方の国際調和は、開始以来10年を超えたが、その成果については十分な評価を得ているとは言えず、より実効を伴う調和が求められている。そこで、薬局方調和の現状について考察を行い、それに基づいて、これまでの方針にとらわれず、調和が困難な部分を一時的に棚上げする「部分的調和」という現実的な方策により調和の進展を図ることを提案した。
- ・市販製剤を用いて、ICH Q6A専門家会議で合意した質量偏差試験の適用基準（主薬含量25mg以上／主薬濃度25%以上）の妥当性について検討した結果、この基準を超える製剤でも含量のバラツキが大きいものがあり、25mg/25%は絶対的な指標とはなり得ないことが判った。したがって、新しく承認される医薬品においては、主薬濃度の均一性に関するデータを基に、質量偏差試験適用の可否を決めるのが望ましいと思われる。
- ・微生物限度試験法の国際調和に向けて、日米欧3薬局方間の主な相違点について検討を行った。本試験法の判定基準に関しては、平成12年7月のブリュッセルでのICH Q6A専門家会議において、非無菌医薬品の微生物限度値とその許容範囲、排除すべき特定微生物などについて検討が行われて、合意に達することができた。そこで、これを受けて、日局14の参考情報に微生物限度値を定めた「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」を新たに収載した。
- ・安定性試験のデータ評価において、異なるロットあるいは異なる要因水準の製剤について得られたデータをまとめて解析し有効期間を設定するための方法として、有効期間の推定値の範囲を基に安定性の同等性を評価する方法を考案し、その有用性を分散分析法と比較した。その結果、分散分析では、誤差の大きな定量法を用いるほど安定性の差を見落とす傾向が大きくなるのに対して、同等性評価による方法は、定量誤差による影響をあまり受けない信頼性の高い方法であることが判った。

- ・インターネットの国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴う新規掲載や更新の作業を行った。本ページの利用件数は、月に6000～7000件に上っており、多くの方に有効に利用されていることが分かる。

キーワード： ICH、品質確保、評価方法、国際調和、原薬及び製剤の不純物ガイドラインの改定、薬局方の国際調和、質量偏差試験の適用基準、微生物限度試験法の国際調和、安定性試験のデータ評価、統計解析、「ICHガイドラインと関連情報」のページ

#### A. 研究目的

新しく開発された優れた医薬品が世界の医療現場で速やかに利用されるようにすることを目的として、日米欧3極の規制当局と製薬団体の6者により進められてきた医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) の活動は、平成12年11月に米国サンディエゴで開催されたICH5において、コモンテクニカルドキュメント (CTD) がステップ4に達したことで、品質、安全性、有効性の各分野において必要とされるガイドラインの作成作業を一通り終わり、今後の重点は、①これまでに作成されたガイドラインを各極で実施に移して、その有用性を検証するとともに、実施の中で生じる種々の問題を取り上げ、不都合な点の修正を図るとともに、②これまでの成果を踏まえて、安全対策の分野における活動を展開することに移っていくものと思われる。

平成12年度には、本研究班では、原薬および製剤の不純物ガイドライン (Q3A&B) の改定のための検討、薬局方の国際調和推進に関する研究、質量偏差試験の適用基準に関する研究、微生物限度試験法の国際調和、安定性試験のデータ評価における統計解析の国際調和に関する研究、ならびに「ICHガイドラインと関連情報」のページの構築と維持更新などを行った。

#### B. 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グループを組織し、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。

#### C. 研究成果

##### 1. 原薬および製剤の不純物ガイドライン (Q3A&B) の改定のための検討 (分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照)

原薬及び製剤の不純物ガイドライン (Q3A&B) は、既に4年以上前に最終合意に達したものであるが、その後の各極における実施の中で、ガイドライン中の記載自体に矛盾があることが分かったり、各極間で解釈の違いが表面化したりしたことから、これらのガイドラインの改定が課題として取り上げられることになった。既に改定案 (ステップ2案) が我が国においても内示されており、現在、最終合意に向けての作業が進められているところであるが、数値の丸め方 (Rounding) などを巡って厳しい意見の対立があり、その解決のための努力が続けられている。

そこで、改定に至る経緯を振り返り、改定のポイントと問題点について考察を加えることにより、最終合意を達成するための方策について検討した。解決すべき主要な問題点を次に挙げる。

- ① 通常の数値の丸め方に関する問題： 0.1%か0.10%か？
- ② その他の不純物の一般的な限度値に関する問題： Q3Bにおけるその他の分解生成物の一般的な限度値は、構造決定の閾値か、安全性確認の閾値か？
- ③ 試験結果の報告に関する問題： 総不純物量をどのように報告するか？

## 2. 薬局方の国際調和推進に関する研究（分担研究者 武田 寧研究報告書参照）

日米欧3薬局方による薬局方の国際調和は、医薬品添加剤、一般試験法および生物薬品関連試験法について進められているが、この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。

そこで、薬局方調和の現状について考察を行い、それに基づいて、1) 試験法の調和に関しては、ICH Q6A 専門家会議との協力により、含量均一性試験法、溶出試験法、微生物限度試験法などの5つの重要な試験法の判定基準の調和が達成された実績を踏まえて、ICHとの新たな協調体制を構築することを提案した。また、2) 添加剤各条の調和に関しては、これまでの全項目の調和を目指す方針にとらわれずに、調和が困難な部分は一時的に棚上げし、合意できた部分で調和する「部分的調和」という現実的な方策を取り入れることを提案した。これらの提案が基本的に受け入れられ、新たな展開の兆しが見えてきたところである。

さらに、3) 日本薬局方の薬局方国際調和への対応は、必ずしも十分なものとは言えなかったことに鑑み、日本薬局方が薬局方国際調和に主体的に参画するためにとるべき方策についても検討し、以下の提言を行った。

- ① 日本薬局方事務局の整備と強化
- ② 調和案の迅速な審議と調和合意事項の日本薬局方改正案への確実な反映
- ③ 調和事項の相互受入れの保証

## 3. 質量偏差試験の適用基準に関する研究（分担研究者 青柳伸男研究報告書参照）

ICH Q6A専門家会議では、主薬含量25mg以上／主薬濃度25%以上の製剤には、含量均一性試験の代わりに質量偏差試験を適用できることで合意に達している。しかしながら、その妥当性については実際の製剤で十分検証されていない。そこで、本研究では、この点について市販製剤を用いて検討した。

その結果、素錠では、主薬含量が5mg以下あるいは主薬濃度が10%以下の製剤において含量のバラツキが大きくなる傾向が認められ、25mg/25%の基準との

間にずれがあることが判った。また、この基準を超える製剤でも、含量のバラツキが大きいものがあり、25mg/25%の基準は絶対的な指標になり得ないことが判った。したがって、既承認の製剤はともかく、新しく承認される医薬品においては、25mg/25%の基準を絶対視するのではなく、含量均一性試験から得られる主薬濃度の均一性のデータを基に、質量偏差試験の適用の可否を決めるのが望ましいと思われる。

## 4. 微生物限度試験法の国際調和（分担研究者 棚元 憲一研究報告書参照）

ICH Q6A専門家会議において、微生物限度試験法が調和の重点課題の1つとされたことを受けて、本試験法の国際調和に向けて、日米欧3薬局方間の主な相違点について検討した。さらに、米国タスクフォースの作成した本試験法の判定基準に関する調和案についても検討を行って、平成12年7月のブリュッセルにおけるICH Q6A専門家会議に臨んだ。この会議においては、非無菌医薬品の微生物限度値とその許容範囲、ならびに排除すべき特定微生物について検討が行われて、合意に達することができた。そこで、これを受けて、日局14の参考情報に、微生物限度値を定めた「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」を新たに収載した。一方、試験法本体については、ICH会議後に同所で開催された薬局方専門家会議で大筋の合意が得られたが、現在も調和作業が進行中である。

## 5. 安定性試験のデータ評価における統計解析の国際調和に関する研究（分担研究者 吉岡澄江研究報告書参照）

安定性試験のデータ評価において、異なるロットあるいは異なる要因水準の製剤について得られたデータをまとめて解析して有効期間を設定する際に、その妥当性を判断するための信頼性の高い統計的手法を見出すことを目的として、分散分析法の有用性と限界を検討した。また、新しい方法として、有効期間の推定値の範囲に基づいて安定性の同等性を評価する方法を考案し、その有用性を分散分析法と比較検討した。

その結果、分散分析による方法は、定量誤差が増大するに従って検出力が著しく低下し、誤差の大きい定

量法を用いるほど安定性の差を見落とす傾向が大きくなるのに対して、同等性評価による方法では、定量誤差による大きな影響は受けないことが判った。さらに、マトリキシング法によって有効期間を推定する場合の問題点について統計的考察を行った結果、要因水準間で安定性に差がある場合には、個別に有効期間を推定する方法に比べて、長すぎる有効期間が推定されるリスクがあることが明確に示された。

#### 6. 「ICHガイドラインと関連情報」のページの構築と維持更新（分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照）

インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に「ICHガイドラインと関連情報」のページ（日本語、英語）を設けて、このページにアクセスすることにより、国民が誰でもICHの活動に触れることができるようにしている。具体的には、厚生労働省から送付されるガイドラインやICH関連情報をWWW（World Wide Web）で閲覧できる形式に変換し、編集して記載する作業を継続して行っている。当初は、NTサーバで公開していたため、情報が多くなるにつれて接続が途絶えるなど、稼働が不安定となることもあったが、現在は、UNIXサーバに情報を移して公開しており、安定に稼働するようになった。このため、利用者が非常に多くなっており、「ICHガイドラインと関連情報」のページの利用件数は月に6000～7000件に上っている。

「ICHガイドラインと関連情報」のページの骨格はほぼ固まってきており、昨年度に行った作業は、ICH会議の開催、ガイドラインの策定や改定に伴うファイルの更新、追加掲載および修正であった。

- ・ ニュース
- ・ 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究報告書
- ・ 品質（Quality）
- ・ 有効性（Efficacy）
- ・ 安全性（Safety）
- ・ 複合領域（M1～M4）

## D. 考 察

### 1) ICHの活動について

ICHにおけるガイドライン作りの作業が一通り終わり、その活動もこれまでに作成されたガイドラインを各極で実施に移して、その有用性を検証するとともに、実施の中で生じる種々の問題を取り上げ、不都合な点の修正を図るといったメンテナン斯的なものへと軸足を移しつつあるが、そうした中で求められるのが、これらのガイドラインを我が国において如何にして周知し、実施していくかという地道な、ある意味では困難な活動である。今後は、本研究の力点も、我が国におけるガイドラインの実施に向けての feasibility studyや実施する中で生じた問題点を明らかにし、ICHの場でガイドラインの改定を提起するための準備作業といったものに移っていくものと思われる。

### 2) 薬局方の調和について

このように、新薬に関するガイドラインの作成がほぼ終わるという状況の中で、取り残された重要な課題が薬局方の調和である。薬局方の調和については、この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く、ICHからも実効のある調和を強く求められてきたが、今年度の報告から分かるように、そうした状況を打破する新たな展開の兆しが見え始めたところである。その契機となったのは、平成12年2月の東京でのICH Q6A専門家会議で、これまで調和が特に困難と考えられていた含量均一性試験法、質量偏差試験法、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一挙に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り、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たことがその背景にある。

これらの試験法の調和が急速に進展し、日本側が積極的な役割を果たせたのは何故かを考察してみると、ICH Q6A専門家会議が5つの試験法を重点課題として掲げたことから、各薬局方がこれらの試験法に精通した専門家を調和作業に振り向けて集中的にこれに取り組んだことにあると思われる。そうした絞られた課題に集中できる場合には、日本側もそれまでの蓄積を生かして積極的な提案を行い、会議をリードするような

役割も果たせることが実証されたものと考えられる。したがって、現在のように多くの項目の調和を同時並行的に進めるよりも、不急の項目を整理して、重点項目に集中して調和の作業を行う方が、マンパワーの乏しい日本側の負担も少なく、結果として効率的に調和作業を進められるように思われる。

他の薬局方に比べて、国際調和に対応するための体制の脆弱な日本薬局方が、その体制を強化することは薬局方の国際調和を促進する上でももちろん必要なことではあるが、当面、そうした強化が十分できない状況の下では、このような重点項目に集中した形で調和作業を進める方が適切ではないかと思われる。

# 不純物ガイドラインの改定に関する検討ならびに

## ICHホームページの構築

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）

中田 琴子（国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部第二室長）

### 研究要旨

原薬及び製剤の不純物ガイドライン（Q3A及びQ3B）は、既に4年以上前に最終合意に達したものであるが、その後の各極における実施の中で、ガイドライン中の記載自体に矛盾があることが分かったり、各極間で解釈の違いが表面化したりしたことから、これらのガイドラインの改定が課題として取り上げられることになった。既に改定案（ステップ2案）が我が国においても内示されており、現在、最終合意に向けての作業が進められているところであるが、数値の丸め方（Rounding）などを巡って厳しい意見の対立があり、その解決のための努力が続けられている。そこで、改定に至る経緯を振り返り、改定のポイントについてまとめるとともに、ステップ4を達成する上で解決すべき問題点について検討した。

また、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴う新規掲載や更新の作業を行った。本ページの利用件数は、月に6000～7000件に上っており、多くの方に有効に利用されていることが分かる。

キーワード：ICH、国際調和、国際共同研究、不純物ガイドライン、原薬及び製剤のガイドライン（Q3A, Q3B）の改定、インターネット、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページ、「ICHガイドラインと関連情報」のページ

### A. 研究目的

新しく開発された優れた医薬品が世界の医療現場で速やかに利用されるようにするためには、その障壁となっている各国間における医薬品規制の違いをできる限り解消する必要がある。こうした考えから、医薬品規制の国際調和を図る目的で、日米欧三極の規制当局と製薬団体により、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織されており、品質、安全性、有効性の各分野の種々の課題ならびにこれらの分野にまたがるいくつかの課題について、調和を達成するための努力が続けられている。

原薬及び製剤の不純物ガイドライン（Q3A, Q3B）は、既に4年以上前に最終合意に達したものであるが、その後の各極における実施の中で、ガイドライン中の記載自体に矛盾があることが分かったり、各極間で解釈の違いが表面化したりしたことから、これらのガイドラインの改定が課題として取り上げられることになった。既に改定案（ステップ2案）が我が国においても内示されており、現在、最終合意に向けての作業が進められているところであるが、数値の丸め方（Rounding）などを巡って厳しい意見の対立があり、その解決のための努力が続けられている。そこで、Q3A,

Q3B改定案がステップ4を達成する上で解決すべき問題点について検討した。

また、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページにおいて、ICHの活動や合意されたガイドラインについて紹介するための作業を行った。

## B. 研究方法

### I. 不純物ガイドライン (Q3A, Q3B) の改定

Q3A, Q3Bの改定案については、現在、最終合意に向けての検討作業が進められているところであるが、数値の丸め方 (Rounding) やその他の分解生成物の一般的な限度値を巡る厳しい意見の対立があり、その解決のための努力が続けられている。そこで、改定に至る経緯を振り返り、改定のポイントについてまとめる中で、ステップ4を達成する上での問題点と解決の方向について考察した。

### II. ICHホームページの構築

国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部において、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所ホームページの中に開設した「ICHガイドラインと関連情報」のページ (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>) に、ICHの活動やガイドラインの合意に伴って必要となるファイルの新規あるいは追加の掲載や更新などの作業を行った。

## C. 研究成果ならびに考察

### I. 不純物ガイドライン (Q3A, Q3B) の改定

#### 1. Q3A, Q3B改正の経緯

##### 1-1. 問題の端緒

Q3A, Q3Bの改正が俎上に上ったのは、我が国においてQ3Aが通知される際に、その他の不純物の一般的な限度値が「0.1%未満」と規定されたことが発端になっている。

我が国においてこのような規定がなされたのは、Q3Aの数値の取り扱いに関する記載に矛盾があったためである。すなわち、現行のQ3Aには、

a) 『0.1%以上 (at or above 0.1%) 含まれる不純物については、構造決定を行い、個別の規格を設定す

る。』との規定があるとともに、

b) 『個別の規格を設定しないその他の不純物の一般的な限度値は0.1%以下 (not more than 0.1%) とする。』とも規定されていた。

すなわち、ちょうど0.1% (0.10000...%) のレベルの不純物は、個別規格を設定するものの範疇にも入るし、その他の不純物の範疇にも入るという矛盾があり、日本語訳を作成するに当たって、この矛盾を解消しようとして、その他の不純物の限度値を「0.1%未満」と規定したわけである。

しかしながら、通知のこの「0.1%未満」の規定は、ICHガイドライン英文の“not more than 0.1%”の規定との矛盾を生じ、新薬の承認審査において、国際的な合意に反した不当な要求をされたということで、特に外資系の会社からクレームが寄せられ、最終的にICHの場に決着が持ち込まれることになった。

##### 1-2. 平成11年3月のブリュッセルでの非公式会議の内容

「0.1%」を巡る問題に関しては、平成11年3月のブリュッセルでの非公式の会議において最初の議論が行われた。

この問題を検討するに当たっては、Q3Aの作成に当たって採用された「0.1%」に関するコンセプトについて知る必要があるということで、この会議では、まず、Q3Aの枠組み作りに加わった人から説明を受けた。それによれば、0.1% (正確には、1/10%) を原薬中の不純物について考える上での目安となる数値とすることで合意ができ、この考え方に基づいて、医薬品の開発段階において見出された不純物については、1/10% (0.1000...%) 以上含まれるものについては、構造を明らかにし、個別の規格を設定した上で、その規格値の上限のレベルでの安全性を確認する必要があるとの規定がQ3Aに盛り込まれたとのことであった。すなわち、開発段階において構造決定などの閾値 (threshold value) を超えているかどうかを判断する際には、通常の数値の丸め方 (Rounding) のルールは適用しないという特別ルールを設けることとされたわけである。一方、出荷の段階での適否 (pass-fail) の判定における分析結果の取り扱いについては、通常の数値の丸め

方のルールに従うこととされた。こうして、1つのガイドラインの中に開発段階における特別ルールと製品の出荷に当たっての通常ルールの2つのルールが共存することになったわけである。

ブリュッセルの会議においては、各パーティともQ3Aが上記の考え方に立って作られているとの説明に納得し、各極でこの考え方に沿って運用することで合意された。我が国においても、このコンセプトを前提として、新薬の承認審査において、その他の不純物の限度値を「0.1%未満」とするよう求めるのを止めて、「0.1%以下」で了承するとの態度を表明した。

この他に、この会議では、Q6Aの専門家グループから出された『Q3Bのその他の分解生成物についても、Q3Aのその他の不純物のように一般的な限度値を示して欲しい』との要望について議論が行われ、安全性確認の閾値以下と規定することで合意された。

この会議において、これらの点を含む Q3A, Q3B の改正が運営委員会です承され、ラポター (EU) の作成する改正案について、重大な意見の違いがなければ、専門家会議を開催することなく、通信手段によりステップ2文書をまとめることとされた。

1-3. 全ての場合について、通常の数値の丸め方のルールを適用すべきだとの提案

ラポターの作成した Q3A, Q3B の改正案に対しては、ブリュッセルでの会議での合意を超えて、構造決定などの閾値を超えているかどうかを判断する場合も含めて、全ての場合について、通常の数値の丸め方のルールを適用すべきだとの提案がなされた。提案の論拠は次の通りである：

1) 『構造決定などの閾値を超えているかどうかを判断する場合には、通常の数値の丸め方のルールは適用せず、製品の試験で規格値を超えているかどうか適否の判定を行う場合には、通常の数値の丸め方のルールを適用する。』というQ3A作成に当たって採用されたコンセプトは、1つのガイドラインの中で場合に応じて2つのルールを使い分けることになり、混乱を招く原因となっている。

2) 全ての場合について通常の数値の丸め方のルールを適用する方が単純で理解しやすい。

3) 通常の数値の丸め方をした 0.1%が 0.05%~0.1499...%までの範囲を含むとしても、安全性の観点からは問題とならない。

4) 分析的にも、薄層クロマトグラフ法では 0.10%と 0.15%を識別するのは困難である。

このため、ラポターはface to faceの会議を開催しないとまとまらないと判断し、平成11年10月にワシントンでQ3A, Q3B改定の専門家会議がもたれることになった。

1-4. 平成11年10月のワシントンでの専門家会議における論点とステップ2の合意

1-4-1. 構造決定のいき値である at or above 0.1% (≥ 0.1%) (a)とその他の不純物の一般的な規格値である not more than 0.1% (≤0.1%) (b)の間の矛盾の解消 (Q3A)

上記の(a)と(b)との間の矛盾を解決する方向として、3つのオプションが提示された：

オプション1： [矛盾を抱えたまま目をつぶる]

・ 現行のままとする。

オプション2： [日本の通知とは逆の方向]

・ 構造決定のいき値(a)を greater than 0.1% (> 0.1%) に改める。

・ その他の不純物の規格値(b)は not more than 0.1% (≤0.1%) のままとする。

オプション3： [日本の通知と同じ方向]

・ 構造決定のいき値(a)は above or equal to 0.1% (≥ 0.1%) のままとする。

・ その他の不純物の規格値(b)を less than 0.1% (< 0.1%) に改める。

議論の結果、bの適否 (pass-fail) の判定の際の限度値は通常「〇〇以下」という形で設定されるので、これと合致するオプション2の考え方を採ることで合意がなされた。



#### 1-4-2. 数値の丸め方 (Rounding) に関する規定の再検討 (Q3A, Q3B)

上述の全ての場合について通常の数値の丸め方のルールを適用すべきだとの提案を巡って激しい議論が交わされたが、最終的には、この提案を採用することで合意された。Q3A, Q3B改正のステップ2案には、数値の丸め方について次の記載がある：

#### 『3. 不純物に関する検討事項について

##### 3.1. 有機不純物

数値の取り扱いには、通常の上捨五入のルールを適用することとし、測定結果は限度値と同じ桁数の小数で表示する（用語とその定義の項を参照のこと）。』

#### 『用語の定義

四捨五入 (Rounding)： 分析結果を規定された限度値の有効数字の桁数又は小数点の桁数に丸める操作。例えば、0.05以上 (≥) で、0.15未満 (<) の分析結果を丸めて 0.1 とすること。』

#### 1-4-3. 構造決定及び報告の閾値の再検討 (Q3A)

現行のQ3Aでは、これまで構造決定の閾値は1日最大投与量にかかわらず0.1%とされていたが、表1に示すように、安全性確認の閾値と同じレベルに変更することとされた。1日最大投与量の大きな方でやや厳しくなったわけである。

ワシントンでの会議でもう1点大きな変更があったのが報告の閾値である。現行のQ3Aでは、報告の閾値はバリデートされた定量限界とされているが、以前から、分析に用いる機器によって定量限界が違ってきて一定とならないので、問題であるという指摘がなされていた。この問題については、Q3Bが最終合意に達し

た平成8年11月のロンドンでの専門家会議において既に議論が行われており、定量限界とすべきだとの意見と一定の適切な値とすべきだとの意見との間であわや決裂かと思われるような激しい議論が行われた末、報告の閾値を構造決定の閾値の1/2とすることで決着した経緯がある。

ワシントンでの会議では、Q3AにおいてもQ3Bと同様に、報告の閾値は構造決定の閾値の1/2とすることが提案され、特に反論もなく合意された。

#### 1-4-4. その他の分解生成物の一般的な限度値の設定 (Q3B)

ブリュッセルでの会議における合意を受けて、その他の分解生成物の一般的な規格値を「安全性確認の閾値以下」とすることが提案されたが、意見が対立して合意に達することができなかった。

Q3Aでは、上述のように、安全性確認の閾値と構造決定の閾値と同じレベルに変更されることとなったが、Q3Bでは、1日最大投与量が少ない医薬品については、安全性確認の閾値が構造決定の閾値よりも高いところに設定されている。意見の対立は、この2つの閾値が違っていることに起因しており、FDAとカナダ以外のパーティは、安全性の観点からは、高い方の安全性確認の閾値でよいとの意見であったが、FDAとカナダは低い方の構造決定のいき値とすべきだとの意見であり、結局、この会議では意見が対立したままで合意に至らなかった。そこで、この点については、今後検討を進めて、再改正の際に反映すべきものとして、ステップ2文書では現行のままとしておくこととされた。

#### 1-4-5. ステップ2案へのサインオフ

その他の不整合な点の解消も行われた結果、Q3A, Q3Bのステップ2案が作成され、サインオフが行われ

表1 原薬中の不純物の安全性確認、構造決定及び報告の閾値の改正案

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%

\* これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと

た。

#### 1-4-6. 今後の検討事項

ステップ2案には盛り込まれず、今後も検討を進めて再改正の際に反映すべきものとされた事項を次に示す：

①ガイドラインの対象として半合成の物質、ペプチド、エナンチオマーなども含めるべきか？（Q3A, Q3B 共通）

Q3A, Q3Bの対象は化学合成医薬品とされているが、これらの物質をどう扱うかが問題となっている。例えば、Q6Aでは、低分子量の合成ペプチドは適用対象としている。Q3Aは、Q6Aよりも4年半も前にできたガイドラインで、「ペプチドは対象としない」と記載されているが、Q6Aと同様に、低分子量の合成ペプチドは適用対象とした方がよいと思われる。エナンチオマーも、Q3Aでは対象としないとされているが、Q6Aでは対象としている。

②New Impurities の項の対象の明確化（Q3A, Q3B 共通）

開発段階において、例えば、スケールアップで新しい不純物が出現した場合を念頭において設けられた項目であるが、そういった不純物は、この項目ではなく、通常のプロセスにより安全性の確認が可能であるので、この項の規定が何を対象とするのが必ずしも明確でない。そこで、この項目は新薬の市販後に何か新しい不純物が出現したときや既存薬における新しい不純物を対象とすることなどを含めて、もう少し議論を進める必要があるとされた。

③構造決定の閾値と安全性確認の閾値が異なる点の再検討（Q3B）

Q3Aの改正案と同様に、この2つの閾値を同じ値にできないか検討することとされた。

④その他の分解生成物の一般的な規格値として、構造決定と安全性確認の2つの閾値のいずれを採用すべきか？（Q3B）

1-4-4項で説明した通りである。

## 2. Q3A/B 改定のステップ4達成に向けて

### 2-1. 平成12年7月のブリュッセルでの非公式の行政側専門家会議の内容

ステップ2案に対しては、FDAから、「0.1%」を限度値として新しい数値の丸め方のルールを適用すると、0.1499...%（0.1%の150%）まで許容することになってしまい、許容の幅が広すぎるので認めがたいとの意見が出された。

このため、平成12年7月にブリュッセルで、非公式の行政側の話し合いが行われ、ラポター（EU）から、FDAの意見を考慮に入れて、「0.1%」を「0.10%」に変更することにより、0.10499...%（0.1%の105%）まで許容することにしようという修正案（表2）が示された。小数点以下2桁目については、計算上で求めればよく、この桁まで良好な精度で測定することを求めるものではないとされた。

表2 ステップ2案とラポター修正案による数値の丸め方と適否の判定結果の比較

ステップ2案		ラポター修正案	
Raw	Rounded	Raw	Rounded
0.104	0.1 適	0.104	0.10 適
0.106	0.1 適	0.106	0.11 不適
0.142	0.1 適	0.142	0.14 不適
0.149	0.1 適	0.149	0.15 不適
0.150	0.2 不適	0.150	0.15 不適

3極の行政側の間では、このラポターの修正案を基に、平成12年11月のサンディエゴでの専門家会議において、企業側との協議に臨むことで合意をみた。

### 2-2. 平成12年11月のサンディエゴでの専門家会議における議論の内容

この会議では、ラポターの修正案（0.1%→0.10%の変更）に対して3極の企業側が、小数点以下2桁目については、1）安全性の観点からは問題とならない、2）分析的にも十分な精度で求めることは困難であるとして、いずれも受入れ難いとの意見を表明したため、Q3A, Q3Bの改定案はステップ4に達することができなかった。

このため、平成13年4月にロンドンでAd hocの

表3 ステップ2案の方法（A法）とサンディエゴでの修正意見（B法）による  
総不純物の計算例

	例1		例2	
	Raw	Rounded	Raw	Rounded
不純物1	0.24%	0.2%	0.25%	0.3%
不純物2	0.24%	0.2%	0.25%	0.3%
<u>B法による合計</u>		<u>0.4%</u>		<u>0.6%</u>
A法による合計	0.48%	0.5%	0.50%	0.5%

専門家会議を開催して、主要な問題点について解決を図った上で、平成13年5月の東京での専門家会議でステップ4を目指すこととされた。

### 2-3. ステップ4を達成する上で解決すべき主要な問題点

ロンドンでの会議で解決すべき主要な問題点を次に挙げる。このうちの1と2が解決の難しい問題点である。

#### 1) 数値の丸め方に関する問題： 0.1%か0.10%か？

FDAの懸念を払拭するため、0.1%で問題ないとする説明資料を企業側が作成することとされている。

#### 2) その他の不純物の一般的な限度値に関する問題：

Q3Bにおけるその他の分解生成物の一般的な限度値は、構造決定の閾値か、安全性確認の閾値か？

これは、1-4-4項で述べたように、平成11年10月のワシントンでの専門家会議で検討されたが、「構造決定の閾値」とする意見と、「安全性確認の閾値」とする意見が対立してまとまらず、再改正の際に検討すべき事項として、ステップ2案では現行のままとしておいた点である。

ラポターは、ステップ4の達成に当たって、この点を「構造決定の閾値」とすることを再提案しているが、ロンドンの会議においても再び意見が対立して議論が紛糾するおそれがあると考えられる。

#### 3) 試験結果の報告に関する問題： 総不純物量をどのように報告するか？

この点に関しては、ステップ2案に『合計するとき

には、個々の値を四捨五入せずに合計し、その合計値を3.1節に示した方法で四捨五入した上で記載する。』との記載がある。これに対して、サンディエゴでの会議で『3.1節に示した方法で四捨五入した数値を合計して記載すればよいのではないか？』との意見が出され、議論が行われたが、結論はロンドンの会議まで持ち越しとなった。

表3には、不純物が2種類含まれていて、それらの含量の測定値がいずれも0.24%の場合と0.25%の場合の2つの例について、ステップ2案の記載に基づく方法（A法）とサンディエゴで出された意見に基づく方法（B法）により、総不純物量を求めた計算例を示した。

表3から分かるように、2つの不純物の量が0.24%→0.25%へとわずかに0.01%ずつ（合わせても0.02%）増えただけで、B法では総不純物量が0.4%→0.6%へと大きく変わってしまうのに対して、A法では総不純物量はいずれも0.5%で、B法において見られた不合理な変化は認められない。このように、明らかにステップ2案の方が良いと考えられるので、この線で合意がなされるものと思われる。

## II. ICHホームページの構築

インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に「ICHガイドラインと関連情報」のページ（日本語、英語）を設けて、このページにアクセスすることにより、国民が誰でもICHの活動に触れることができるようにしている。具体的には、厚生労働省から送付されるガイドラインやICH関連情報をWWW（World Wide Web）で閲覧できる形式に変換し、編集して記載する作業を継続して行って

いる。当初は、NTサーバで公開していたため、情報が多くなるにつれて接続が途絶えるなど、稼働が不安定となることもあったが、現在は、UNIXサーバに情報を移して公開しており、安定に稼動するようになった。このため、利用者が非常に多くなっており、「ICHガイドラインと関連情報」のページの利用件数は月に6000～7000件に上っている。ICHホームページ(Geneva, Switzerland)へのリンク先も記載しているが、日本語ページの英訳版もかなり利用されている。

ICHガイドラインと関連情報

<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>

Drugs (ICH Guidelines)

<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindexe.html>

「ICHガイドラインと関連情報」(図1)のページの骨格はほぼ固まってきており、昨年度の報告後の平成12年2月～平成13年1月に行った作業は、下記のファイルの更新、追加掲載及び修正であった：

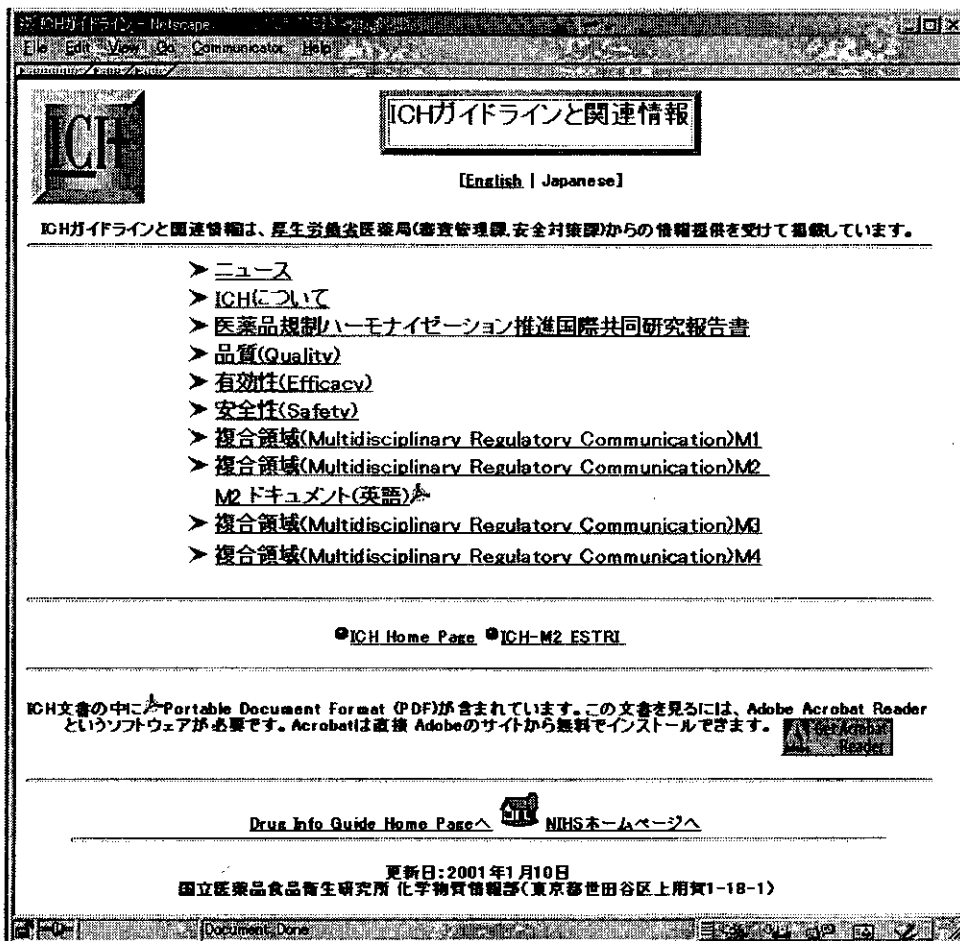


図1 ICHガイドラインと関連情報

ニュース

平成12年(2000年)の記事のみ記載し、それ以前のものは削除した(図2)。

2000.11.14 日米EU医薬品規制調和国際会議ブリュッセル会議(運営委員会/専門家作業部会)の結果に

ついて

2000.7.24 第5回日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH-5)本会議/運営委員会/専門家作業部会の結果について

その他

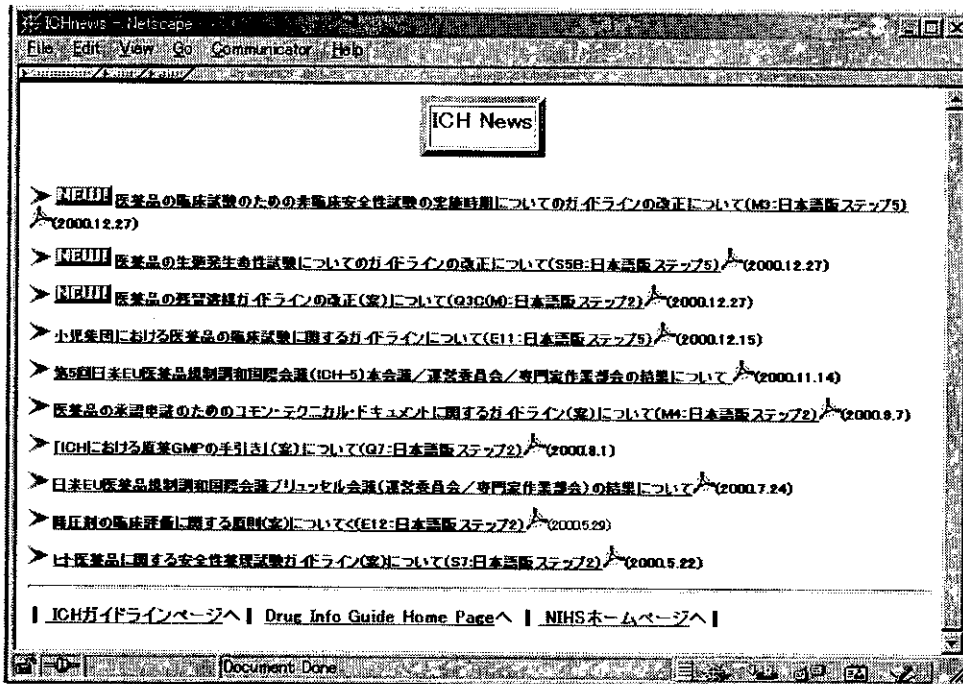


図2 ICH News

品質(Quality)

トピックス	ガイドライン名(厚生省通知)	ステップ	通知日	日本語	英語
Q1A	安定性試験法ガイドラインについて	5	1994.4.21	日	英
Q1Ar	安定性試験法ガイドラインの改正(案)について	2	1999.12.17	日	英
Q1B	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて	5	1997.5.28	日	英
Q1C	新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて	5	1997.5.28	日	英
Q2A	分析/リレーションに関するテキストについて	5	1996.7.20	日	英
Q2B	分析法/リレーションに関するテキスト(実施方法)について	5	1998.10.28	日	英
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について	5	1995.9.25	日	英
Q3Ar	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(案)について	2	1999.12.17	日	英
Q3B	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて	5	1997.6.23	日	英
Q3Br	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン(案)について	2	1999.12.17	日	英
Q3C	医薬品の残留溶媒ガイドラインについて	6	1998.3.30	日	英
Q3C(M)	医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正(案)について	2	2000.12.27	日	英
Q5A	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について	5	2000.2.22	日	英
Q5B	超換えDNAを応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について	5	1998.1.6	日	英
Q5C	生物医薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について	5	1998.1.6	日	英
Q5D	「生物医薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)製造用細胞系由来、調製及び特性解析」について	5	2000.7.18	日	英
Q6A	「新原薬及び新製剤の規格:試験方法と判定基準に関するガイドライン」(案)について	4	1999.10.6	日	英
	付:フローチャート1~3	4	1999.10.6	-	英
Q6B	「生物医薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の規格:試験方法と判定基準に関するガイドライン」(案)について	4	1999.3.10	日	英
Q7	[ICH]における原薬GMPの手引き(案)について	2	2000.8.1	日	英

図3 品質 (Quality)

品質 (Quality)

下記について更新した (図3)。

Q3C(M) 医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正 (案)

について：日本語版ステップ2、英語版ステップ2

Q5A ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオ

テクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について：日本語版ステップ5に改定

Q5D 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物

起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について：日本語版ステップ4に改定

Q7 ICHにおける原薬GMPの手引き (案) について：

日本語版ステップ2、英語版ステップ2

有効性 (Efficacy)

下記について更新した (図4)。

E11 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドラインについて：日本語版ステップ5、英語版

ステップ5、別添日本語版

E12A 降圧剤の臨床評価に関する原則：日本語版ステップ2、英語版ステップ2

トピックス	ガイドライン名(厚生省通知)	ステップ	通知日	日本語	英語
E1A	致命的でない疾患に対し、長期期の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について	5	1996.5.24	日	英
E2A	治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて	5	1996.3.20	日	英
E2B	臨床安全性データの取り扱いについて	4	1996.8.16	日	英
E2C	市販医薬品に関する定期的安全性最新報告について	5	1997.3.27	日	英
E3	治験の経歴報告書の構成と内容に関するガイドラインについて	5	1996.6.1	日	英
E4	新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針について	5	1994.7.25	日	英
E5	外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱いについて	局長通知	1998.8.11	日(局長通知)	英
	外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき要因について	課長通知	1998.8.11	日(課長通知)	英
	EG Q&A	-	-	-	英
E6	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	5	1997.3.27	日	英
	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について		1997.3.27	日	-
E7	高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドラインについて	5	1993.12.2	日	英
E8	臨床試験の一般指針について	5	1998.4.21	日	英
E9	臨床試験のための統計的原則について	5	1998.11.30	日	英
E10	臨床試験における封鎖群選定のガイドライン	2	1999.6.22	日	英
E11	小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて	5	2000.12.15	日	英
	別添		2000.12.15	日	-
E12A	降圧剤の臨床評価に関する原則	2	2000.5.29	日	英

図4 有効性 (Efficacy)

安全性 (Safety)

下記について更新した (図5)。

S5B 医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について：日本語版ステップ5、英語版ステップ5

S6 バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について：日本語版ステップ5

S7 ヒト医薬品に関する安全性薬理試験ガイドライン：日本語版ステップ2、英語版ステップ2

複合領域ドキュメント (M3)

下記について更新した (図6)。

M3 医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について：通知、英語版ステップ4

複合領域ドキュメント (M4)

下記について更新した (図 7)。

M4 医薬品の承認申請のためのコモンテクニカルドキュメントに関するガイドライン (案) について:

通知

別添 1 医薬品の承認申請のためのコモンテクニカルドキュメント (CTD) の構成: 日本語版ステップ 3、英語版ステップ 3

トピックス	ガイドライン名(厚生省通知)	ステップ	通知日	日本語	英語
S1A	医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて	5	1997.4.14	日	英
S1B	医薬品のがん原性に検出するための試験に関するガイダンス	5	1998.7.9	日	英
S1C	医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンスについて	5	1996.8.6	日	英
S1CR	「医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺」について	5	1998.7.9	日	英
	医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて	-	1999.11.1	日	-
S2A	医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンスについて	5	1996.7.2	日	英
S2B	「遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」について	5	1998.7.9	日	英
	医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて	-	1999.11.1	日	-
S3A	トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンスについて	5	1996.7.2	日	英
S3B	反復投与組織分布試験ガイダンスについて	5	1996.7.2	日	英
S4	単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について	5	1993.8.10	-	-
	反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について	-	1999.4.5	日	-
S4A	反復投与毒性試験ガイドライン	4		日	英
S5A	医薬品の生殖発生毒性検査のための試験法ガイドラインについて	5	1994.7.7	日	英
S5B	医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について	5	1997.4.14	日	英
	医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について	5	2000.12.27	日	英
S6	バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について	5	2000.2.22	日	英
S7	ト医薬品に関する安全性薬理試験ガイドライン	2	2000.5.22	日	英

[ICHガイドラインページへ](#) | [Drug Info Guide Home Pageへ](#) | [NIHSホームページへ](#)

図 5 安全性 (Safety)

複合領域(Multidisciplinary Regulatory Communication)M3

- 医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について (通知) | (英語 step4) (2000.12.27)
- 医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて (通知) | (英語 step4) (1998.11.13)

[ICHガイドラインページへ](#) | [Drug Info Guide Home Pageへ](#) | [NIHSホームページへ](#)

図 6 複合領域ドキュメント (M3)

ガイドライン名	項目	ステップ	通知日	日本語	英語
医薬品の承認申請のためのコモン・テクニカルドキュメントに関するガイドライン(案)について	通知	-	2000.8.7	日	-
(同上)	(別添1)医薬品の承認申請のためのコモン・テクニカルドキュメント(CTD)の構成	3	2000.8.7	日	英
(同上)	(別添2)品質に関する総括サマリー及び品質に関する文書の配列 M4Q:品質	3	2000.8.7	日	英
(同上)	(別添3)非臨床試験成績の総括サマリー、サマリー及び試験報告書の配列 M4S:非臨床	3	2000.8.7	日	英
(同上)	(別添4)臨床試験成績の総括サマリー、サマリー及び試験報告書の配列 M4E:臨床	3	2000.8.7	日	英
(同上)	(別添5)非臨床試験成績のサマリー表 付録A、B及びC M4S:非臨床	3	2000.8.7	日	英
コモン・テクニカルドキュメントにおける非臨床試験成績のサマリーに関するガイドライン(案)について	通知	-	1999.11.10	-	英
コモン・テクニカルドキュメントにおける試験報告書の配列に関するガイドライン(案)について	-	-	1999.12.1	日	-
Q、S、Eのテーブル・オブ・コンテンツ(申請データ項目の配列表)とSのサマリー(要約)	-	2	1999.11.08	-	英

図7 複合領域ドキュメント (M4)

別添2 (M4-Q) 品質に関する総括サマリー及び品質に関する文書の配列:日本語版ステップ3、英語版ステップ3

別添3 (M4-S) 非臨床試験成績の総括サマリー、サマリー及び試験報告書の配列:日本語版ステップ3、英語版ステップ3

別添4 (M4-E) 臨床試験成績の総括サマリー、サマリー及び試験報告書の配列:日本語版ステップ3、英語版ステップ3

別添5 非臨床試験成績のサマリー表 付録A、B及びC:日本語版ステップ3、英語版ステップ3

#### D. 結論

1. Q3A, Q3Bの改定案については、既に改定案(ステップ2案)が我が国においても内示されており、現在、最終合意に向けての作業が進められているところであるが、数値の丸め方(Rounding)やその他の分解生成物の一般的な限度値の設定を巡って厳しい意見の対立があり、解決のための努力が続けられている。

ステップ2案に対しては、FDAから、「0.1%」を限度値として新しい数値の丸め方のルールを適用することに対する懸念が表明されたため、ラポターから

「0.1%」を「0.10%」に変更するとの修正案が提示された。しかしながら、3極の企業側はいずれも、サンディエゴでの専門家会議において、小数点以下2桁目については、

- 1) 安全性の観点からは問題とならない
- 2) 分析的にも十分な精度で求めることは困難であるとして、この修正案は受入れ難いとの意見を表明した。

このため、平成13年4月にロンドンで開催される予定の専門家会議で、主要な問題点について解決を図った上で、平成13年5月の東京での専門家会議でステップ4を目指すこととされているが、この問題点を解決できるかどうかは、企業側が、「0.1%」で問題ないことでFDAを説得できるどうかにかかっていると思われる。

また、その他の不純物の一般的な限度値に関しても、「構造決定の閾値」とすべきだとする意見と「安全性確認の閾値」とすべきだとする意見の対立の中で、妥協点を見出せるかどうかにかかっていると思われる。

2. インターネットの国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラ



インと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴う新規掲載や更新の作業を行った。当初は、NTサーバで公開していたため、情報が多くなるにつれて接続が途絶えるなど、稼働が不安定となることもあったが、現在は、UNIXサーバに情報を移して公開しており、安定に稼働するようになった。このため、利用者が非常に多くなっており、「ICHガイドラインと関連情報」のページの利用件数は月に6000～7000件に上っている。ICHホームページ（Geneva,

Switzerland）へのリンク先も記載しているが、日本語ページの英訳版もかなり利用されている。

**E. 研究発表**

なし

**F. 知的所有権の取得状況**

なし

# 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

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)

協力研究者：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では、主薬含量25mgで主薬濃度25%以上の製剤に、含量均一性試験の代わりに質量偏差試験が適用できるということで合意に達している。しかし、その妥当性は実際の製剤で検証されていない。そこで、市販製剤を用いて検討した結果、素錠では含量5mg以下、あるいは主薬濃度10%以下の製剤で含量のバラツキが大きくなる傾向がみられ、25mg/25%の基準との間にずれがあることが分かった。また、他の製剤では、上記の基準を超える製剤でも含量のばらつきが大きい製剤がみられ、25mg/25%の基準は絶対的な基準になり得ないことが判明した。したがって、既承認の製剤はともかく、新しく承認される医薬品においては、25mg/25%の閾値を絶対視するのではなく、含量均一性試験の結果、主薬濃度の均一性のデータを基に、質量偏差試験の適用の可否を決めるのが望ましいと思われる。

キーワード：ICH、品質規格、ガイドライン、含量均一性試験、質量偏差試験

## A. 研究目的

規格及び試験方法のガイドライン (Q6A) においては、薬局方試験法の調和が大きな課題であり、これを棚上げする形で合意が図られた。しかし、2000年、3月、東京で開催されたICH会議で、判定基準が関与するため調和が困難と考えられていた含量均一性、質量偏差、溶出試験が最終合意に達し、今後は薬局方調和会議にその検討を委ねられることとなった。日本がドラフト作成を担当した含量均一性、質量偏差試験に関しては、判定基準に加えて、質量偏差試験を含量均一性試験の代わりに使用できる基準の合意が大きな課題であったが、含量25mg/主薬濃度25%以上を適用基準とすることで合意した。しかしながら、その基準を薬局方収載の医薬品のみならず、新しい医薬品にまで適用するには、その妥当性を検証しておく必要がある。そこで、本研究では、我が国で市販されている製剤を対象に質量偏差試験および含量均一性試験を行い、含量25mg/主薬濃度25%以上を適用基準とすることの妥当性について検討した。

## B. 研究方法

市販の医療用医薬品を含む素錠、コーティング錠、糖衣錠、硬カプセル剤の80品目、3ロットを対象に、 $n=10$ で含量均一性試験及び質量偏差試験を実施した。測定した得られた個々の質量と主薬含量から主薬濃度を算出し、さらに平均値、標準偏差、相対標準偏差 (RSD) を求めた。

糖衣錠の場合は、最終製品だけでなく糖衣前の素錠について含量と質量を測定し、含量25mg/主薬濃度25%以上を適用基準とすることの妥当性について検討した。

## C. 研究結果

1. 主薬含量と含量均一性の関係 Fig.1に示したように、主薬含量に対する含量のロット内変動 (RSD) との関係をしらべると、素錠では含量が少なくなる程、RSDが大きくなる傾向がみられ、含量5mg以下の医薬品ではRSDが3%を超すものがみられた。しかし、素錠以外の製剤では含量の少ない製品がほとんど無いこともあり、このような傾向はみられず、フィルムコ

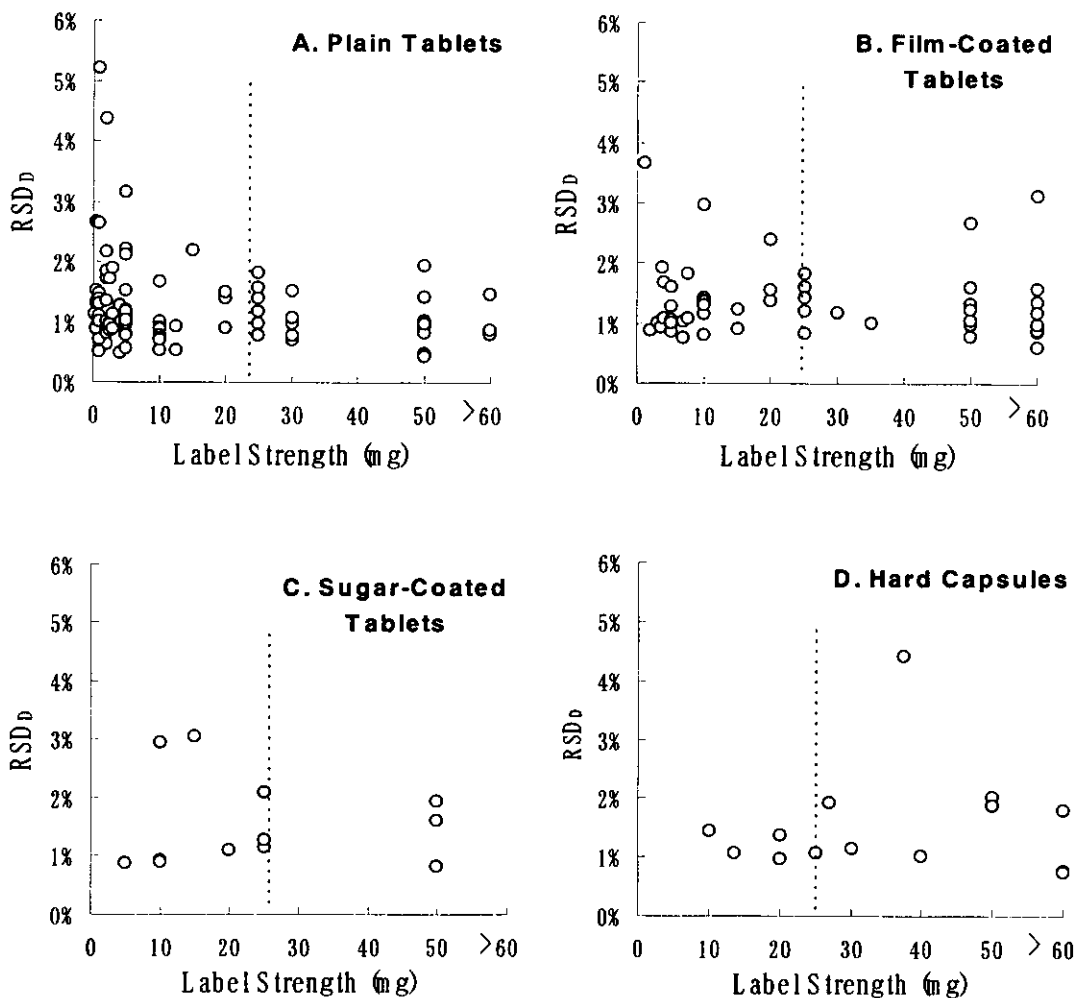


Fig. 1. Relation between label strength and  $RSD_D$  of drug content

The vertical lines show the ICH threshold value of 25 mg

一ト錠、糖衣錠、カプセル剤においては、主薬含量と  $RSD_D$  の間に特別な関係を見出すことはできなかった。特に、カプセル剤では含量25mgを超すものの中にも  $RSD_D$  が4%以上と大きな値を示す製品があった。

2. 主薬濃度と含量均一性の関係 Fig.2に示したように、素錠では主薬濃度が小さくなる程、含量  $RSD_D$  が大きくなる傾向がみられ、主薬濃度10%以下の製品に含量  $RSD_D$  が3%を超える製品があった。しかし、他の製剤ではこのような傾向がみられず、フィルムコート錠では、調和案の閾値である主薬濃度25%以上の製品においても、 $RSD_D$  が3%を超える製品がみられた。

#### D. 考察

質量偏差試験は含量均一性試験の代替試験として位置づけられており、含量と製剤質量が比例できる場合に適用できる試験法である。ICHでは、製剤中の主薬含量が25mg以上で、かつ主薬濃度が25%以上の製剤に質量偏差試験を適用できるということと合意された。この25mg/25%という値は薬物と賦形剤の混合が理想的に行われた場合、含量の相対標準偏差 ( $RSD_D$ ) が1%以下となる閾値である (Members of the Statistics Working Group of PhRMA, Pharmacopeial Forum, 25, 8609 (1999))。しかし、実際の製剤がその条件を満足するかどうかは不明で調査したデータはない。そこで、

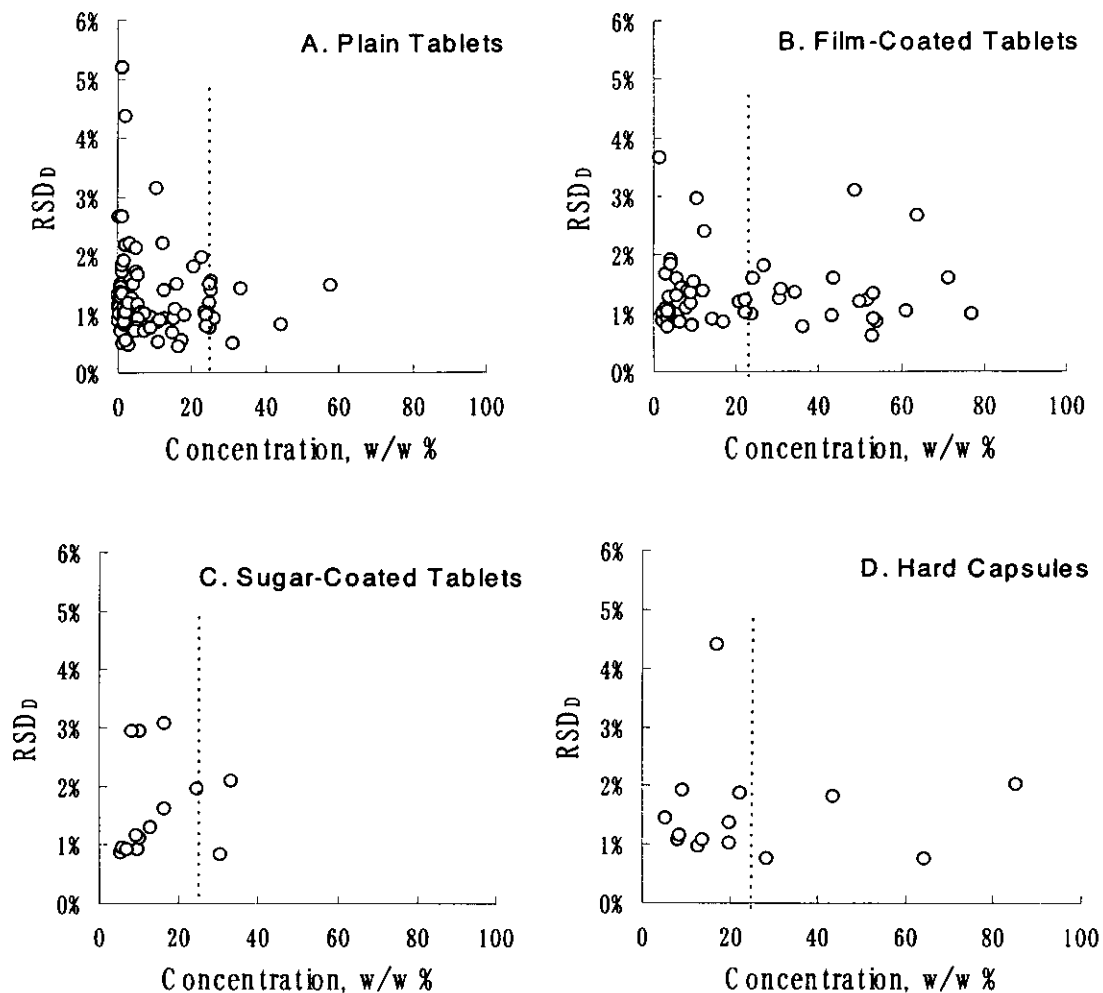


Fig. 2. Relation between drug concentration and  $RSD_D$  of drug content

The vertical lines show the ICH threshold value of 25%.

本研究では市販製剤を対象に、25mg/25%の妥当性を検証した。その結果、素錠では含量が小さくなる程、主薬濃度が低くなる程、含量のばらつきが大きくなる傾向がみられた。しかし、RSDが3%を超えるものは大部分が含量5mg以下の錠剤、あるいは主薬濃度10%以下の錠剤で、25mg/25%の閾値とはかけ離れていた (Fig.1, Fig.2)。この事実は、実際の製剤では主薬と賦形剤の混合がよく行われていることを示している。他の製剤では、素錠でみられたような関係は見出せず、含量が25mgを超える製剤、主薬濃度が25%を超える製剤においてもRSDが3%を超える製剤がみられた。これらの結果は、25mg/25%の閾値は主薬と賦形剤の

混合が完全に行われることを前提として決められたものであるが、実際の製剤はそれに必ずしも従うものではないことを示している。混合の良否は製品毎に異なる可能性が高い。従って、既承認の製剤はともかく、新しく承認される医薬品においては、25mg/25%の閾値を絶対視するのではなく、含量均一性試験の結果、主薬濃度の均一性のデータを基に、質量偏差試験の適用の可否を決めるのが望ましいと考えられる。

#### E. 結論

ICHで合意された質量偏差試験の適用基準（主薬含量25mg/主薬濃度25%以上）に関して、その妥当性を