

市販製剤を用いて検証した結果、素錠では5 mg以下、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みられた。また、他の製剤では、25mg/25%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、含量均一性試及び主薬濃度の

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。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得情報

なし

微生物限度試験法の国際調和

分担研究者：棚元 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部長）

研究要旨

ICHの促進検討課題の一つに微生物限度試験法が取り上げられたことを受けて、日局、EP、USPの試験法の国際調和に向けて、3薬局方間の主な相違点について検討した。また、米国タスクフォースから提出された調和案に対する対応策を検討し、2000年7月のブリュッセルにおけるICH専門家会議に臨んだ。この会議において、同試験法の判定基準である非無菌医薬品の微生物限度値、その許容範囲、さらには排除すべき特定微生物について検討が行われて、調和が達成された。この調和を受けて、第14改正日本薬局方の参考情報に新たに微生物限度値の判定基準値を含めた「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」が記載されることとなった。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PDG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。

キーワード：薬局方国際調和、ICH、PDG、微生物限度試験法、微生物限度値

A. 研究目的

ICHの規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）専門家会議は、1998年の東京での会議において判定基準が絡む6つの試験法（含量均一性試験、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法及び保存効力試験法）の調和の促進を決定した。これらのうち、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。本報告で述べる微生物限度試験法については、米国がタスクフォースを受け持ち、試験法の調和に向かうことになった。同試験法は、上記の判定基準絡みの試験法の中で最も調和作業が遅れていたが、2000年2月の東京での会議で初めて調和案が提出された。本研究では、このような流れの中で、現行の微生物限度試験法を改めて科学的見地から洗い直し、最終的に合理的な国際調和に向けての方策を検討することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. 微生物限度試験法の調和に向けての検討

日局、EP、USPの3薬局方間の試験法の違い、さらには非無菌医薬品の品質特性に関して医薬品における

微生物限度値の判定基準の違いについて検討し、日局の基本的な立場を明らかにするとともに、ICHでの調和に向けての考え方を検討した。

2. 米国提出の調和案に対する対応

米国タスクフォースから提出された微生物限度試験法調和案について検討し、日局としてのコメントを整理した。

3. ICH専門家会議

2000年7月にブリュッセルに日米欧の専門家が集まり、ICH、PDG専門家会議が開かれ、微生物限度試験法の国際調和が行われた。判定基準となる微生物限度値の調和が主な課題であり、微生物限度試験法に関する初めてのface-to-faceの会議となった。

4. その他の試験法の問題点に関するその後の調和作業

ブリュッセル会議の合意と問題点を受けて、試験法の調和作業が進行中である。

C. 研究結果

1. 3薬局方間での微生物限度試験法の比較

日局では、微生物限度試験法は、生菌数試験法と特定微生物試験法からなっている。基本的にEPも同様である。一方、USPは日局「微生物限度試験法」の生菌数試験に相当する「微生物評価試験法」、日局の特定微生物試験法に相当する「排除すべき微生物に対する確認試験法」、さらに「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」の3つからなっている。この中で、特に「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」については、後述するように判定基準となる微生物限度値を含んでいることから、ICH会議の大きな調和目標であった。従来、微生物限度値に関しては、医薬品各条に規定されていたが、日局では1994年の試験法導入の際に日局12第2追補で乳糖、無水乳糖及びステアリン酸マグネシウムが、さらに日局13で結晶セルロース、粉末セルロースおよびトコンシロップが加えられ、計6品目についてのみ微生物限度値が規定されている。一方、USPでは、約200品目に限度値を設定している。また、3薬局方間では、微生物限度試験の適用医薬品に関しても差が見られる。EP、USPでは、最終剤型の非無菌医薬品に微生物限度値を規定しているが、日局では、医薬品成分や添加剤に限度値を設定している。このような相違点があることから、限度値に関する調和として、後述のICH会議結果に示すように、非無菌医薬品の品質特性といった一般的な考え方の導入が行われる。従って、一般的な考え方と各条に記載される限度値といった調和をどのように行うかという点が今後の問題点になると思われる。

試験法における主な相違点、すなわち調和上の争点となるものとして、サンプリング手法、試料の調製方法、検体接種後の培地の培養時間、特定微生物試験における検体の採取量等がある。まずサンプリング手法として、EPでは、パッチサイズ、製品の特性、汚染水準等を考慮して行うのに対して、日局では、他に記載がない場合、試料の採取量は10gもしくは10mlとしているし、USPでは、絶対的に10gもしくは10mlとしている。試料の調製方法として、EPは、加熱が必要なきは通常40℃以下、特別な場合でも45℃の加熱はよしとしている。一方、日局は45℃以下で30分までの

加熱を認め、USPは同じく45℃までの加熱を時間の制限なく認めている。検体接種後の培地の培養期間に関しては、EP、日局はいずれも、かび、酵母ともに培養期間は5日間であるのに対して、USPは24～48時間となっている。

2. ICH会議での主な調和点

2000年7月のブリュッセルにおけるICH専門家会議において、微生物限度試験法の判定基準となる、1) 非無菌医薬品の微生物限度値、2) その許容範囲、さらには3) 排除すべき特定微生物について調和を行った。1) については、日局では、従来原料に関しては元々はUSP提案の二段階方式を考えていた。すなわち最初に生菌数を測定し、その値が一定値以下（規格値の1/5以下）であれば特定微生物試験を行う必要がなく、一定数以上の菌数が確認された場合は、第二段階として酵母とかびの計測と特定微生物試験を行うというものである。この方法は無菌に近い製剤には効率的な方法であるが、逆にそうでない場合には特定微生物試験が規定される。専門家会議では、最終的に原料に関しては二段階方式をやめ、表1に示したように、好気性細菌と真菌数のみを限度値として示すこととなった。

表1 原料に対する微生物限度目標値

微生物菌数試験	目標値 (cfu/g or mL)
総細菌数 (好気性細菌数)	≤1000
総真菌数 (カビ+酵母)	≤100

一方、非無菌医薬品の最終製剤に対する微生物限度値の設定は、各医薬品の適用法、水との親和性などに基づいて設定された。経口用の液状製剤や水との親和性の高い非無菌医薬品に関しては、一般に低い微生物限度値が設定された。表2に示すように、限度値は製剤投与経路別に設定されている。これは投与医薬品の作用部位ではなく、投与部位の安全性を考慮してのことである。また、ここで設定した微生物限度値は、即健康に害を及ぼす最低基準を表すものではなく、安全性を考慮して低く設定されている。

表2 最終製品に対する微生物限度目標値

投与経路	総細菌数	総真菌数	特定微生物の非検出 (例示)
吸入(液剤)	≦ 20	≦ 20	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
吸入(粉末)	≦ 100	≦ 50	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
鼻腔	≦ 100	≦ 50	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
腔内	≦ 100	≦ 50	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>
耳または局所	≦ 100	≦ 50	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
直腸	≦ 1000	≦ 100	Not specified
経口(固形剤)	≦ 1000	≦ 100	<i>Escherichia coli</i>
経口(液剤)	≦ 100	≦ 50	<i>Escherichia coli</i>

さらに、微生物限度値に関連して、設定した限度値に許容範囲が設定された。限度値に許容範囲を設けることの意味は、一つには微生物試験法自体非常にばらつきが大きいことがあり、さらには微生物管理はGMPに属することで、各条に規定すると1個規定値を超えても不適との判定になるが、表に示した値はあくまでも一定の指針であるという考え方に基づくものである。この許容値に関してはICH会議ではfactor 5と設定されたが、その後のPDG専門家会議ではfactor 2とされ、それが現在も3局間の調和案になっている。

非無菌医薬品の微生物学的な安全性にとって菌数が重要なことはもちろんであるが、菌数に関係なく、入っていないといけない特定菌を考慮しなくてはならない。この排除すべき特定菌の選定にあたり、どのような基準で行うかが問題であった。一般的な判断基準として以下の項目が考えられる。

- ・衛生管理の指標
- ・投与経路による病原性
- ・微生物の生存特性と製剤中での回復力

これらの基準に基づいて、表2中の特定微生物の非検出(例示)に示すような特定菌が調和案として選定された。当然ながら、ここに例示された菌は考慮すべき最低限のものであり、医薬品の原料の由来や、製法によってはこれら以外の菌についても注意を払わなくてはならない場合もある。

3. その後の調和の進展

先に述べた3局間の主な相違点に関して、以下のよ様な調和案が提示されている。

- ① サンプル量：他に規定しない限り、10gもしくは10mlを試料とする。エアゾール型の液体は10容器、皮膚貼付剤の場合には20パッチを用いる。
- ② 試料調製：必要な場合には40℃以下に加熱する。ただし特別な場合でも45℃は超えない。
- ③ 培養期間：細菌は3日間、かびおよび酵母は5日間培養する。

これらに関しては、現在なお調和作業が進められている。さらに、除去すべき特定微生物に関しては、その後USPより、表2で示したものよりさらに詳細な案(表3)が提示されており、この点に関しては、まだまだ調整が必要であると思われる。

D. 考 察

微生物限度試験法はQ6Aが促進を決めた判定基準が絡む6つの試験法の中で最も調和作業が遅れていたが、今年度の研究期間中に行われたICH/PDG専門家会議を中心に大きく前進した。また、現在3薬局方間の微生物限度試験法の調和には、先に述べたようにサンプリング手法、試料の調製方法、検体接種後の培地の培養時間、特定微生物試験における検体の採取量等いくつかの問題点があるが、これまでの調和速度から考えて、これらの問題も近い将来合意に達することが期待される。確かに、その意味でface-to-faceの専門家会議は有

表3 国際調和案：非無菌最終剤型医薬品に汚染する可能性のある好ましくない微生物

剤型	好ましくない微生物 (Target Limit) *
経口・固形 (Oral-Solid)	<i>Aeromonas caviae</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>A. sobria</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> & <i>V. pseudotuberculosis</i>
経口・液状 (Oral-Liquid)	<i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Aeromonas caviae</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>A. sobria</i> , <i>Ps. Aeruginosa</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> & <i>V. pseudotuberculosis</i>
局所用 (Topical)	<i>Burkholderia cepacia</i> & <i>Serratia marcescens</i>
膣用 (Vaginal)	<i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Staph. saprophyticus</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> & <i>Enterococcus spp.</i>
直腸用 (Rectal)	<i>Aeromonas caviae</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>A. sobria</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> & <i>Serratia marcescens</i>
耳用 (Otic)	<i>Burkholderia cepacia</i> & <i>Serratia marcescens</i>
鼻用 (Nasal)	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> & <i>Serratia marcescens</i>
吸入用 (Inhalants)	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> & <i>Serratia marcescens</i>

*剤型カテゴリ内の各製剤は、必ずしもこれら全ての微生物について試験を行う必要はない。

意義なものであった。ただ、専門家会議とはいえ、限度値の設定一つにしても科学的データに基づいた議論の上で設定されるのではなく、国家間の歴史・背景を基に、存在する相違点の単なる妥協点を探るといった感じが多々見受けられる。確かに微生物関連の試験法を考えるに当たっては、多くの要因を考慮しなければならない。例えば、菌そのものを考えても種類が多いため、菌の性状が常に環境によって変化していること、さらに状況によっては、たちどころに天文学的な数に増殖することなど、流動的で複雑な要因が絡む。従って、これらのすべてに完全なデータを整えることは不可能ではあるが、少なくとも主張の根拠となるだけのデータが不可欠であるのは言うまでもない。ある培地一つを国際調和案に追加したいとしても、単に「この培地を今まで日本で使ってきたから」といったことは意味をなさない。当然、培地間の菌の適合性を比較し、同等性を示すデータを持っていないとこれを認めさせることは出来ない。このような姿勢とそれを支える豊富な研究データが必要であると思われる。このことは国際調和に始まったことではなく、当然、日局の試験法、規格基準の作成時の問題点であり、試

験法を実際に使用する業界を含めて、このような姿勢のもとに研究を積み重ねる必要があると思われる。

E. 結論

微生物限度試験法の国際調和の一環としてICH/PDG 専門家会議において、同試験法の判定基準となる非無菌医薬品の微生物限度値、その許容範囲、さらには排除すべき特定微生物について調和を行った。この調和を受けて、第14改正日本薬局方の参考情報に新たに微生物限度値の判定基準値を含めた「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」が記載された。試験法については、現在調和作業が進行中である。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

なし

H. 参考資料

なし

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（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室室長）

協力研究者：阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官）

要旨

安定性試験のデータ評価において、異なるバッチ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、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（レンジ）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したが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にくいことが分かった。さらに、マトリキシング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。

キーワード：安定性試験、統計解析、ICH、有効期間、分散分析

A. 研究目的

医薬品の有効期間を安定性試験データに基づいて設定する際には、適切な統計的手法によるデータ解析が必要となる。長期保存試験は通常3バッチで行われるが、3バッチのデータをまとめて解析することが可能であるかどうかを判断するためには、バッチ間の安定性の有意差を検定しなければならない。また、容器サイズや有効成分の含量などの要因の水準が複数ある製剤について、それぞれの水準の製剤で得られる試験データをまとめて解析し、すべての水準の製剤に適用できる有効期間を設定する場合には、要因の水準間で安定性に有意差がないことを確認しなければならない。さらに、省力化した安定性試験法としてブラケットングやマトリキシングを適用したときの有効期間の設定においても、同様の統計的評価が必要になる。

現在、安定性試験データの統計的評価は日米欧三極でそれぞれ独自の方法で行われているため、国際調和の必要性が叫ばれており、ICH国際会議においても、

データ評価と統計解析がトピックの一つとして採りあげられている。すなわち、国際調和安定性試験ガイドラインの改訂すべき主な課題として、①字句の修正、表現の整合性など文章の整備、②加速試験の測定頻度の明確化、③低温に貯蔵される医薬品について行う試験の保存条件の設定、④半透過性容器に入れられた液剤について行う試験の保存条件の設定、⑤承認後に行う安定性試験のバッチの明確化、⑥ブラケットングおよびマトリキシングについての指針の作成などの課題とともに、データ評価と統計解析に関する指針の作成が進められている。

本研究は、安定性試験のデータ評価において、異なるバッチ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、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（レンジ）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。さらに、マトリキシングによって有効期間を推定する場合の問題点についても、統計的考察を行った。

B. 研究方法

1. 分散分析法および同等性評価法による安定性の差の検定

有効成分が0.2%/monthおよび0.7%/monthのゼロ次分解を示す製剤について、3バッチ（あるいは3要因

水準）の中で1つが他より10%~25%速い分解を示すと仮定して実験データをモンテカルロ法によって得た（定量誤差は0.5%~2.0%を仮定）。各データから有効期間をWoolfe式にしたがって、薬物含量が90%以下になる時間の95%信頼下限値として推定した。得られた推定値を用いて、分散分析による方法および同等性評価による方法（推定値の範囲に基いて同等性を評価する方法）のそれぞれについて、安定性の差の検出力を計算した。

Table 1. Relative Zero-Order Rate Constant for Degradation of a set of Drug Products

Model 1					Model 6				
		P-1	P-2	P-3			P-1	P-2	P-3
		1.00	1.00	1.00			1.00	1.01	1.02
F-1	1.00	1.0000	1.0000	1.0000	F-1	1.00	1.0000	1.0100	1.0200
F-2	1.00	1.0000	1.0000	1.0000	F-2	1.04	1.0400	1.0504	1.0608
F-3	1.00	1.0000	1.0000	1.0000	F-3	1.08	1.0800	1.0908	1.1016
Model 2					Model 7				
		P-1	P-2	P-3			P-1	P-2	P-3
		1.00	1.005	1.01			1.00	1.02	1.04
F-1	1.00	1.0000	1.0050	1.0100	F-1	1.00	1.0000	1.0200	1.0400
F-2	1.005	1.0050	1.0100	1.0151	F-2	1.03	1.0300	1.0506	1.0712
F-3	1.01	1.0100	1.0151	1.0201	F-3	1.06	1.0600	1.0812	1.1024
Model 3					Model 8				
		P-1	P-2	P-3			P-1	P-2	P-3
		1.00	1.01	1.02			1.00	1.03	1.06
F-1	1.00	1.0000	1.0100	1.0200	F-1	1.00	1.0000	1.0300	1.0600
F-2	1.01	1.0100	1.0201	1.0302	F-2	1.04	1.0400	1.0712	1.1024
F-3	1.02	1.0200	1.0302	1.0404	F-3	1.08	1.0800	1.1124	1.1448
Model 4					Model 9				
		P-1	P-2	P-3			P-1	P-2	P-3
		1.00	1.01	1.02			1.00	1.04	1.08
F-1	1.00	1.0000	1.0000	1.0200	F-1	1.00	1.0000	1.0400	1.0800
F-2	1.02	1.0200	1.0302	1.0404	F-2	1.04	1.0400	1.0816	1.1232
F-3	1.04	1.0400	1.0504	1.0608	F-3	1.08	1.0800	1.1232	1.1664
Model 5					Model 10				
		P-1	P-2	P-3			P-1	P-2	P-3
		1.00	1.01	1.02			1.00	1.00	1.10
F-1	1.00	1.0000	1.0100	1.0200	F-1	1.00	1.0000	1.0000	1.0000
F-2	1.03	1.0300	1.0403	1.0506	F-2	1.00	1.0000	1.0000	1.1000
F-3	1.06	1.0600	1.0706	1.0812	F-3	1.00	1.0000	1.0000	1.0000

Values represent the ratio of the slope of degradation curve to that of the most stable product of P-1 and F-1 (0.2%/month).

2. マトリキシングによる有効期間の評価

3水準の包装サイズおよび3水準の含量の合計9種の製剤の組み合わせにおいて、0.2%/monthのゼロ次分解が起こると仮定して安定性試験データを発生させた。Table 1に示すように要因水準ごとに分解速度が段階的に変化する10種類のモデル（最も安定な製剤と最も不安定な製剤の分解速度の差：0~16.6%）を仮定し、サンプリング回数を3/4に省略できる代表的なサンプリング計画（Table 2）を用いた。マトリキシングによる有効期間として、要因水準の異なる9種の製剤についてシミュレートした分解データをすべて合わせて有効期間をWoolfe式にしたがって計算した。

C. 研究結果

1. 分散分析による安定性の差の検定（バッチ間の差）

バッチ間で安定性に差を示す製剤の安定性試験データをシミュレートし、バッチ間の差を分散分析によって検定したときの検出力をFig.1に示す。安定性の差を検出できる確率は有意水準に大きく依存した。バッチ間に25%の安定性の差がある場合、すなわち、3バ

Table 2. Matrixing Design

	P-1	P-2	P-3
F-1	type 1	type 3	type 2
F-2	type 2	type 1	type 3
F-3	type 3	type 2	type 1

Type	Batch	Sampling time (months)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
1	a	○	×	○	○	×	○	○	○
	b	○	○	×	○	○	×	○	○
	c	○	○	○	×	○	○	×	○
2	a	○	○	○	×	○	○	×	○
	b	○	×	○	○	×	○	○	○
	c	○	○	×	○	○	×	○	○
3	a	○	○	×	○	○	×	○	○
	b	○	○	○	×	○	○	×	○
	c	○	×	○	○	×	○	○	○

○: assayed
 ×: not assayed

ッチの中の1バッチが他のバッチに比較して分解速度が25%大きい場合の検出力は、有意水準が0.05では50%、有意水準が0.25では80%以上になった（薬物定

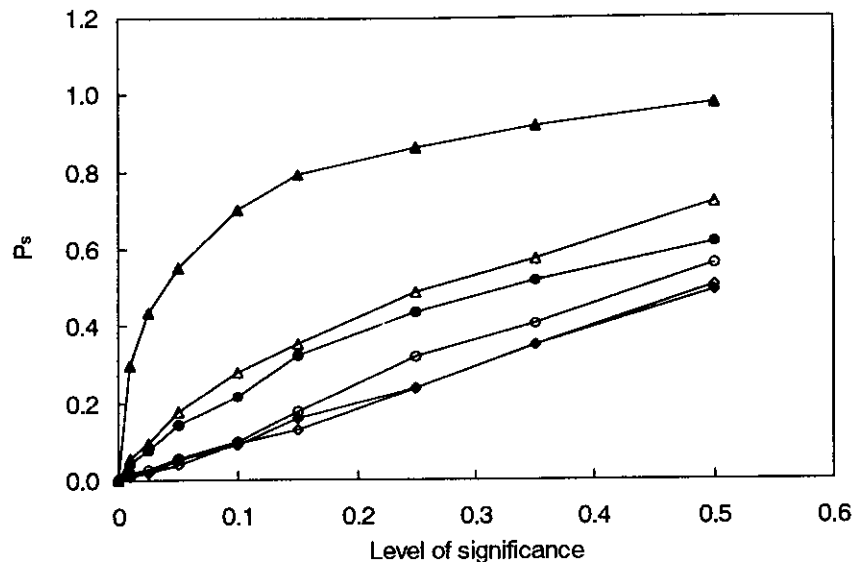


Fig.1. Effect of Significance Level on the Power of the Analysis of Variance

◇ Slope of degradation curve: 0.2%/month for all batches, assay error (SD): 1.0%;
 ◆ 0.2%/month for all batches, SD: 0.5%; ○ 0.22%/month for one batch and 0.2% for the other two batches, SD: 1.0%; ● 0.22%/month for one batch and 0.2% for the other two batches, SD: 0.5%; △ 0.25%/month for one batch and 0.2% for the other two batches, SD: 1.0%; ▲ 0.25%/month for one batch and 0.2% for the other two batches, SD: 0.5%.

量誤差は0.5%)。すなわち、バッチ間に差があるのに差がないと見なす確率 (β 誤差) は、有意水準が0.05では50%近くに達するのに対して、有意水準が0.25では20%以下になることが示された。一方、分解速度の差が10%の場合では、有意水準が0.25であっても β 誤差は50%近くになることがわかった。

分散分析によるバッチ間の差の検出力は、Fig.2に示すように、薬物の定量に用いる分析法の誤差に大き

く依存した。有意水準0.25で β 誤差を20%以下に抑えるためには、0.5%程度の小さい誤差の分析法を用いる必要があることが示された。

分散分析でバッチ間の安定性の差を検定するときの有意水準は、 β 誤差の値のみではなく、差がないのに差があるとみなす α 誤差の値とのバランスによって設定されねばならないが、0.25以上の有意水準が必要であると考えられる。

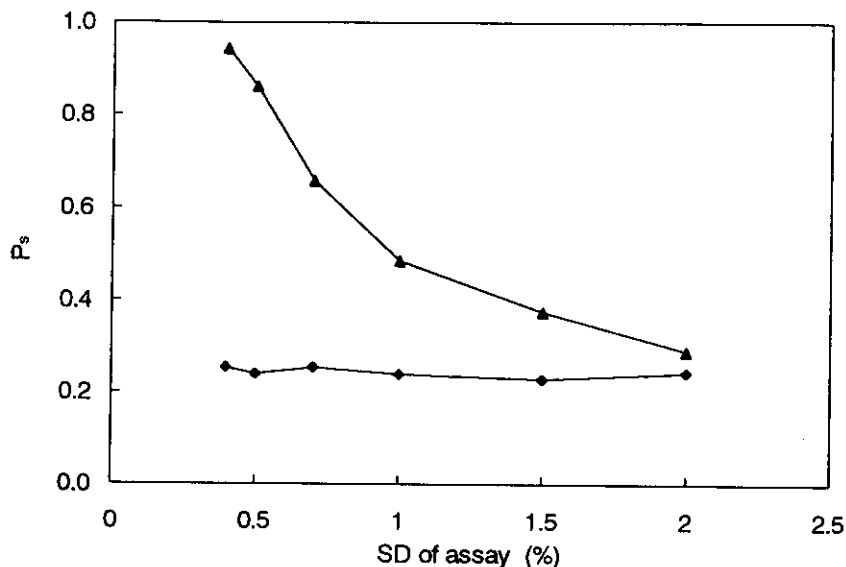


Fig.2. Effect of Assay Error on the Probability at Which Batch-Variation is Taken as Significant

Slope of degradation curve: 0.2%/month for all batches (◆); 0.25%/month for one batch and 0.2% for the other two batches (▲). Significant level:0.25.

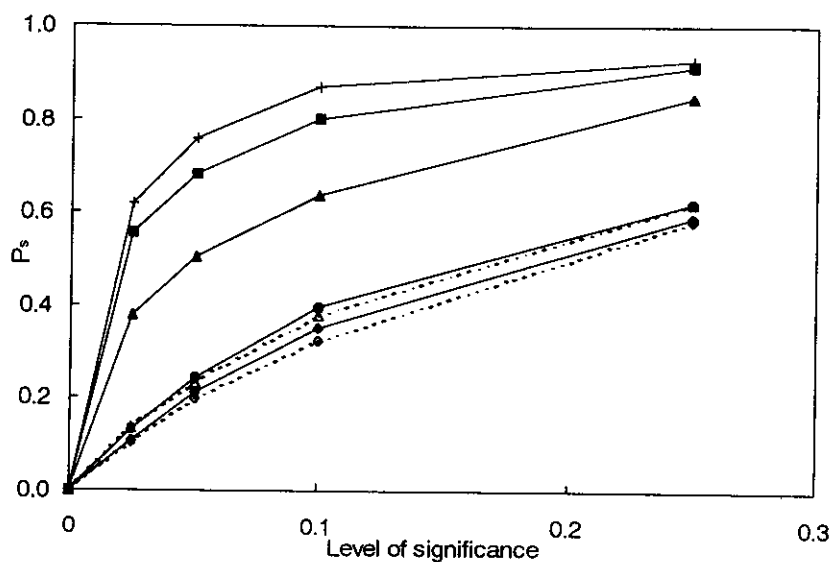


Fig.3. Power of Analysis of Variance on Packaging and Strength Variation as a Function of Significance Level.

Matrixing models 1 (◇◆), 3 (●), 6 (△▲), 9 (■), and 10 (+). Assay error is 0.5% (◆●▲■+) and 2.0% (◇△).

2. 分散分析による安定性の差の検定 (要因水準間の差)

容器包装サイズや有効成分の含量などの要因の水準が複数ある製剤の安定性試験データをシミュレートし、要因水準間の安定性の差を分散分析によって検定したときの検出力をFig.3に示す。要因水準間で安定性に差がない場合においても検出率は有意水準の上昇にしたがって増大し、有意水準が0.1および0.25においてはそれぞれ約35%および50%になることが示された。一方、要因水準間の差が大きいほど検出力は大きくなるが、最も不安定な要因水準と最も安定な要因水準間で分解速度に10%の差がある場合 (モデル6) には、有意水準が0.1および0.25で有意差の検出率はそれぞれ60%および80%近くに達することが明らかになった。したがって、要因水準間で安定性に10%の差がある製剤の組み合わせを、最低限検出すべき差 (最小検出差) と仮定した場合には、有意水準を0.25に設定することによって、 β 誤差を20%以下に抑えられることが分かった (薬物定量誤差は0.5%)。要因水準間での回帰式の一様性の検定に用いる有意水準は、0.25以上の値が必要であると考えられる。

Fig.3に示すモデル10は、モデル6と同様に、最も不安定な要因水準と最も安定な要因水準間で分解速度の差は10%であるが、モデル6が要因水準によって安

定性が少しずつ変化するのに対して、一つの要因水準だけが安定性に差を生じるモデルである。モデル10の方がモデル6に比べて高い検出力が得られ、一つだけ安定性の異なる要因水準がある場合の方が安定性の差を検出されやすいことが分かった。

要因水準間の安定性の差を検定するための分散分析法の検出力は、Fig.4に示すように、定量誤差に大きく影響される。定量誤差が上昇すると、要因水準間での回帰式の一様性の検定における検出力は著しく低下し、定量誤差が2%になると、有意水準を0.25に設定しても10%の安定性の差に対する検出力は約60%に減少することが示された。この結果からも、分散分析によって安定性の差を検定できるのは、精度の良い定量法を用いた安定性試験で得られたデータだけであることが明らかになった。

3. 同等性評価による安定性の差の検定

上記のように、バッチ間あるいは要因水準間における安定性の差を検定するための分散分析法は、その検出力が定量誤差に大きく依存し、定量誤差が大きくなるにしたがって減少するため、誤差の大きい定量法を用いるほど、安定性の差を検出しにくくなるという欠点があることが分かった。そこで、分散分析と比較して定量誤差による影響を受けずに安定性の差を評価できる方法として、有効期間の推定値のレンジに基づい

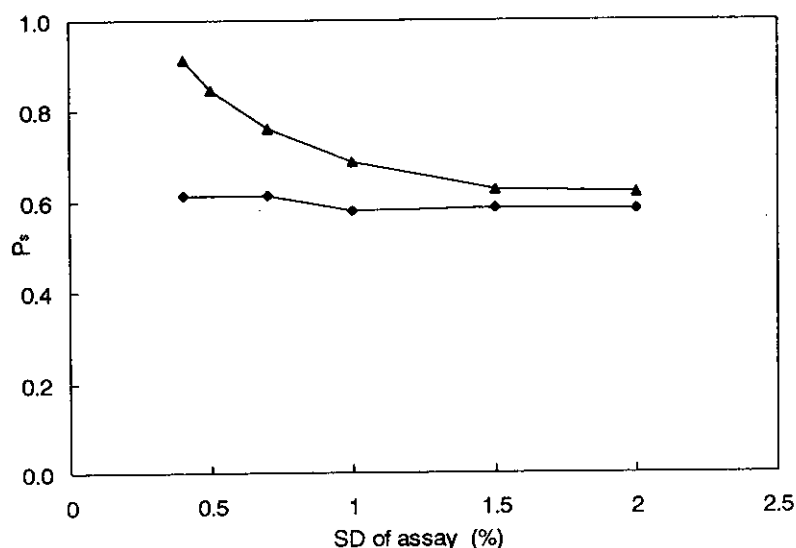


Fig.4. Effect of Assay Error on the Probability at Which Batch-Variation is Taken as Significant

Matrixing model 1 (◆) and 6 (▲). Significant level: 0.25.

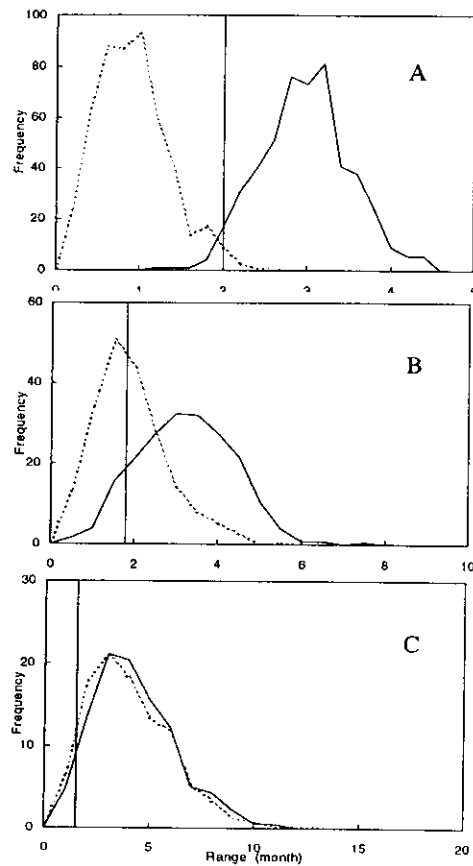


Fig.5. Distribution of Range of Shelf Life Estimates for 0.2%/month Degradation
 Assay error: 0.5 (A), 1.0 (B) and 2.0% (C). Stability variation: 0% (---) and 25% (—).
 Bars represent the 20% point of the distribution for 25% stability variation.

て安定性の同等性を評価する方法を考案した。この方法はまず異なるバッチあるいは異なる要因水準の製剤についてそれぞれ有効期間を推定し、その最大値と最小値の差、すなわちレンジを求める。その値がある値（基準値）以下になった場合にはバッチ間あるいは要因水準間に差がないとみなす方法である。この同等性評価法の有用性を考察するためにシミュレーションによる検討を行った。

バッチ間で、あるいは要因水準間で安定性に差を示す製剤の安定性試験データをシミュレートし、データに基づいて有効期間を推定した結果、推定値のレンジはFig.5およびFig.6に示すような分布を示した。Fig.5に示すように、有効成分が0.2%/monthのゼロ次分解を示す製剤（すなわち3～4年で10%の分解を示す製剤）において、3バッチのうち1バッチが他のバッチより25%速い分解を示す場合には、分布の20%ポイント（ β 誤差が20%になるポイント）は約7ヶ月であり、

最大推定値の約15%であった。すなわち、同等性判定の限界点を最大推定値の約15%にすることによって、25%のバッチ間あるいは要因水準間の安定性の差を見逃す確率（ β 誤差）を20%に抑えられることが分かった。

0.7%/monthの速い分解を示す製剤（すなわち約1年で10%の分解を示す製剤）においても、Fig.6に示すように、同等性判定の限界点が最大推定値の15%であれば、 β 誤差は20%以下になることが分かった。

同等性評価法では、Fig.7に示すように、バッチ間あるいは要因水準間で安定性の差がない場合に安定性が同等でないと判断してしまう確率（ α 誤差）は定量誤差が大きくなるにしたがって高くなるが、 β 誤差は定量誤差による影響が小さいことが分かった。したがって、分散分析による有意差検定とは異なり、誤差の大きい定量法を用いたものほど安定性の差を検出しにくくなる欠点はないと考えられる。

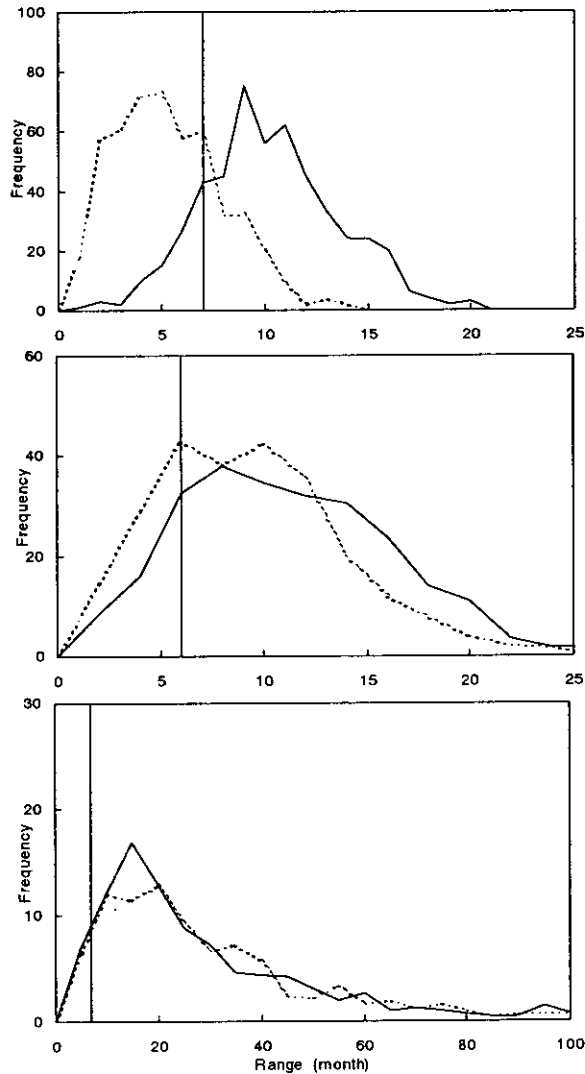


Fig.6. Distribution of Range of Shelf Life Estimates for 0.7%/month Degradation
 Assay error: 0.5 (A), 1.0 (B) and 2.0% (C). Stability variation: 0% (---) and 25% (—).
 Bars represent the 20% point of the distribution for 25% stability variation.

4. マトリキシングによる有効期間の信頼性

容器包装サイズおよび含量の2つの要因あり、それぞれの要因に3つの水準がある製剤について、要因水準間で分解速度が異なる10通りのモデルを仮定して試験データをシミュレートし、有効期間を推定した結果をFig.8に示す。マトリキシングによって推定される有効期間は、各水準の製剤について得られたデータをすべて合わせて計算するためにデータ数が多くなり、その結果、得られる分解回帰曲線の分散が小さくなり、長い推定値が得られる。要因水準間に安定性の差がないモデル1の場合においても、マトリキシングでは個別に推定する方法より約1.8%長い有効期間が推定さ

れることが示された。この両方法による有効期間の推定値の差は、包装や処方による安定性の変動が大きくなるほど増大し、最も不安定な製剤と最も安定な製剤間で安定性が10%異なるモデル6では、個別の推定法による有効期間は41.0ヶ月であるのに対し、マトリキシングによる有効期間は約3ヶ月長くなり、6%近い差が生じることが明らかになった。すなわち、10%以上安定性が異なる製剤の組み合わせの場合にマトリキシングにしたがって有効期間を設定すると、最も不安定な製剤にとっては3ヶ月程度長すぎる有効期間を設定してしまうリスクが生じることが分かった。

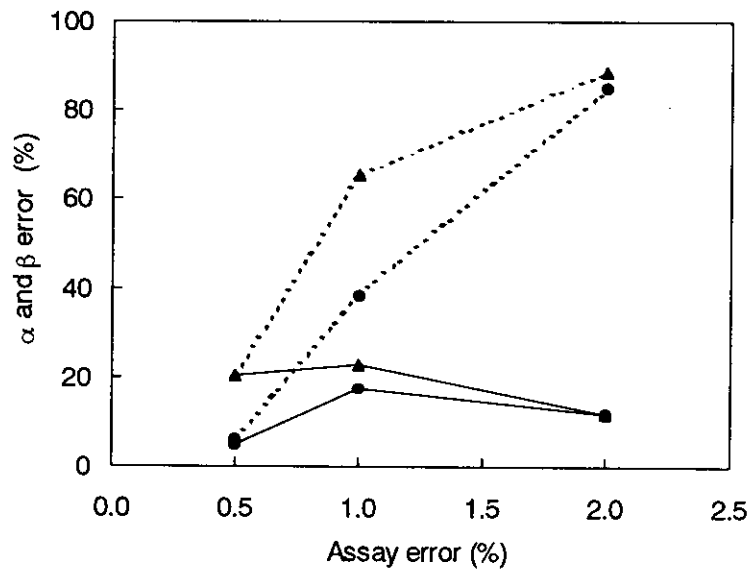


Fig.7. Effect of Assay Error on α (---) and β -Error (—)

Degradation: 0.2 (\blacktriangle) and 0.7 (\bullet) %/month. Stability variation: 25%. Critical point: 15% of the largest shelf life estimate.

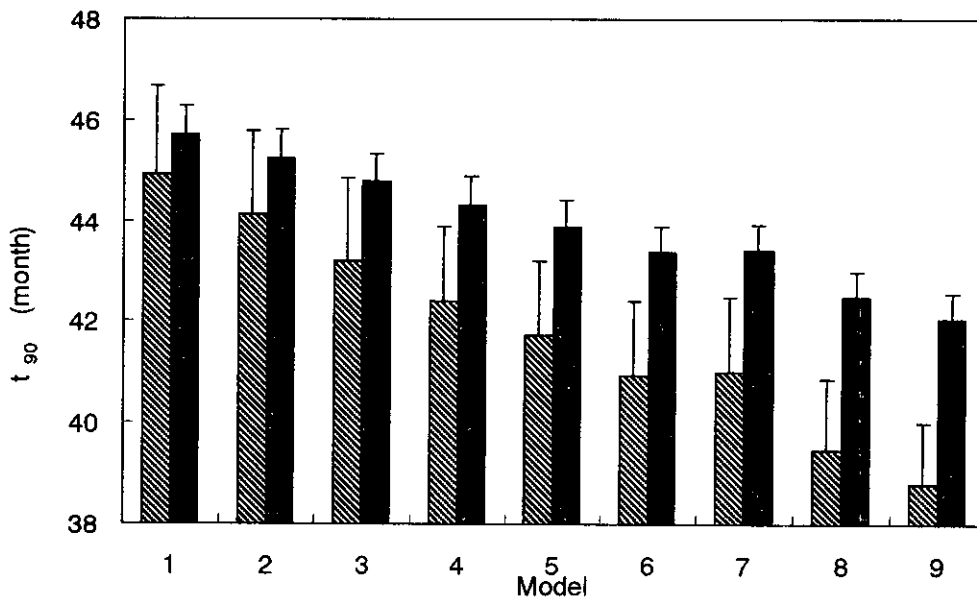


Fig.8. Effect of Packaging and Strength Variation on Shelf Lives Estimated from Data Obtained according to Matrixing Design (\blacksquare) and Data Obtained from Least Stable Product (\square).

D. 考 察

分散分析でバッチ間の安定性の差を検定するときの有意水準は、0.25程度の値が必要であると考えられる。

要因水準間での回帰式の一様性の検定に用いる有意水準についても、0.25程度の値が必要であると考えられる。

分散分析によって安定性の差を検定できるのは、精度の良い定量法を用いた安定性試験で得られたデータだけであるため、有効期間の推定を目的とした分解データの測定は、精度良い分析方法を用いるか、定量を繰り返すことによって、約0.5%以下の定量誤差で行うことが必要であると考えらる。

同等性評価法は分散分析法に比較して、検出力が定量誤差に大きく影響されないのが、より有用な手法であると考えられるが、同等性判定の限界点をいくつにするか、最大推定値の何%にすべきであるか、その基準値の設定にはさらに検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

S. Yoshioka, Y. Aso, S. Kojima, Temperature Dependence of Bimolecular Reactions Associated with Molecular Mobility in Lyophilized Formulations, *Pharm.Res.*, 17, 925-929 (2000)

S.Yoshioka, Y.Aso, S.Kojima, The effect of Molecular Mobility on Protein Stability in Lyophilized Formulations. *Cryobiology and Cryotechnology*, 46, 8-11 (2000)

Y. Aso, S. Yoshioka and S. Kojima, Relationship between the Crystallization Rates of Amorphous Nifedipine, Phenobarbital and Flopropione, and their Molecular Mobility as Measured by their Enthalpy Relaxation and ¹H-NMR Relaxation Times. *J. Pharm. Sci.*,89, 408-416 (2000)

S.Yoshioka, Y.Aso, S.Kojima, T.Tanimoto, Effect of polymer excipients on the enzyme activity of lyophilized bilirubin oxidase and b-galactosidase formulations.

Chem.Pharm.Bull., 48, 283-285 (2000)

S. Yoshioka and V.J.Stella, *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000.

2. 学会発表

吉岡澄江、阿曾幸男、小嶋茂雄：¹³Cおよび¹HのT1およびT1ρからみた凍結乾燥製剤の分子運動性，第39回NMR討論会（2000.11）

阿曾幸男、吉岡澄江、小嶋茂雄：NMR緩和時間測定によるハイドロゲル網目サイズの予測，第39回NMR討論会（2000.11）

Yoshioka, S., Aso, Y. and Kojima, S.:Dependence of Chemical Stability of Aspirin and Cephalothin on Molecular Mobility of Lyophilized Formulations as Determined by ¹³C-NMR, American Association of Pharmaceutical Scientists , 2000 Annual Meeting (2000.10)

Aso, Y., Yoshioka, S. and Kojima, S.: Relationship between the crystallization rates of amorphous nifedipine, phenobarbital and flopropione, and molecular mobility as measured by enthalpy relaxation time and ¹H-NMR relaxation time, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences (2000.4)

Yoshioka, S., Aso, Y. and Kojima, S.: Molecular Mobility and Stability of Lyophilized Protein Formulations, 15th Annual Meeting of the Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan, Joined by the Association de Pharmacie Galenique Industrielle 2000.4.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

薬局方の国際調和推進に関する研究

分担研究者：武田 寧（(財)日本公定書協会、専務理事）

要旨

開始以来10年を越えた日米欧の薬局方国際調和は、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、薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）によって進められているが、この10年間の成果については内外の評価を十分に得ているとはいえず、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調和推進について考察し、提言した。

薬局方調和に関与している各薬局方の実態に則した対応により、内外の要請に十分に 대응する薬局方国際調和が進展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

1990年に開始され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、物性試験法及びバイオ医薬品関連試験法）について、各薬局方が置かれている環境やその編纂方針の大きな違いを克服すべく継続的な努力が着実に積み重ねられてはいるものの、薬局方利用者からは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、十分に評価され得る成果をあげる方策を考察し、薬局方国際調和への日本薬局方に相応しい貢献に必要な対応について提言することにより、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月に会合して薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）を組織して以来、ほぼ半年毎に会合を持ち、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、より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80前後の項目について進められている。医薬品添加物各条の調和から始まった薬局方国際調和は、その後原薬及び製剤の試験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品質規格ガイドライン（Q6A Guideline）に関連して医薬品業界団体からの強い調和要望があった11試験法の調和については、ICH品質専門家会合の協力も得ている。

日米欧三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。ICH専門家会合の協力を得た薬局方試験法の調和推進の実績を踏まえたICHとの新たな協調体制を提案するとともに、これまでの添加剤各条の全試験項目の調和を目指す方向にとらわれずに、調和が困難な部分を一時的に除外した部分的調和という現実的な方策を取り入れ、薬局方国際調和の新たな展開が期待できる状況にある。

なお、薬局方調和は、原則として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PDGにおいて合意された手順に沿って進められ、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が、文書交換では調和困難な問題が専門家の会合において解決を見た経験から、今後は必要に応じて専門家会合が開催されることになるものと考えられる。

薬局方調和の方針、手順、及び医薬品添加物各条調和の現状は、次のとおりである。

2. 薬局方国際調和の方針

PDGは1994年に「薬局方国際調和の方針」をまとめ、公表した（日本薬局方フォーラム4巻4号65頁）。これによると、PDGによる薬局方国際調和は、各薬局方の考え方、試験方法、判定基準、医薬品各条を一致させることが最終目的であり、その重要性は認識するが、一致が困難な現実を踏まえ「調和（harmony）であり、必ずしも一致（unison）ではない」とし、一致に到達できない場合には、客観的な同等性（objective comparability）と薬局方間の差異を明確にして調和するとされている。しかし、「客観的な同等性」の理解には幅があり、調和後の薬局方間互換性に問題を生じかねないことから2000年6月に「医薬品の適否判定に差異を生じない試験結果が得られること」を判断基準として調和することを申し合わせた。

薬局方国際調和の透明性の確保については、調和案を各薬局方の定期刊行物に掲載し、周知をはかるとともに、調和案に対する薬局方利用者の意見を集め、調和に反映することとしている。また、我が国においては、合意署名文書は写真版で日本薬局方フォーラムに掲載されることになっている。

3. 薬局方調和の手順

2001年2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。なお、PDGが関与するのはStage 5迄であり、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 薬局方調和手順

Stage 1, Identification：薬局方調和項目選定

PDGは、薬局方国際調和項目を選定し、CPを指定する。

Stage 2, Investigation：Proposal Draft（Stage 3 draft）作成

CPは、担当項目につき、日米欧の薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第一次案であるProposal Draft（Stage 3 draft）を作成し、その設定根拠等の説明を付して他の薬局方に送付する。

Stage 3, Proposal：Official Inquiry Draft（Stage 4 Draft）作成

各薬局方はStage 3 Draft及びその付属文書を、CPの提案に手を加えることなく、それぞれの薬局方機関誌（EP: Pharmeuropa、JP: 日本薬局方フォーラム（JPF）、USP: Pharmacopeial Forum。以下「フォーラム」という）の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める（コメント期間：4～6ヶ月）。

各薬局方は、薬局方利用者のコメントを検討、集約し、コメント期間終了後2ヶ月以内に、CPに送付する。

CPは、各薬局方のコメントを検討し、第二次案であるOfficial Inquiry Draft（Stage 4 Draft）を作成し、必要な説明を付して他の薬局方に送付する。

Stage 4, Official Inquiry：Draft Harmonized Document（Stage 5A Draft）作成

各薬局方はCPから送付されたStage 4 Draft及びその解説を「フォーラム」直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める（コメント期間：4～6ヶ月）。なお、Stage 4 Draftの掲載に当たっては読者の便を図るため、各薬局方独自の表記スタイルに編集して掲載することができる。

各薬局方は薬局方利用者のコメントを検討し、コメント期間終了後2ヶ月以内に、集約したコメントをCPに送付する。

CPは、各薬局方のコメントに基づき必要な修正を加えた調和文書案Draft Harmonized Document（Stage 5A Draft）を作成し、説明を付して他の薬局方に送付する。

Stage 5, Consensus：調和合意

Stage 5A：Consensus Document（Stage 5B document）作

成

各薬局方はCPから送付されたStage 5A Draftを検討し、その受け入れ可否を4ヶ月以内にCPに報告する。この段階で3薬局方の合意に至らない場合には、CPは改定調和文書案（Stage 5A/2 Draft）を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方は受け入れ可否を4ヶ月以内にCPに報告する。この調和文書改定作業を3薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

Stage 5B, Final Consensus : Consensus Document (Stage 5B document) 合意

Stage 5Aの合意を受け、CPは合意署名文書案となるConsensus Document (Stage 5B document) を各薬局方に送付し、最終確認を求めた後、直近のPDG会議において調和合意署名する。これによりPDGの作業は終結する。

Stage 6, Adoption : 各薬局方改正

各薬局方は、それぞれの所定手順により、合意文書の内容を直近の改正または追補に取り込む作業を進める。

Stage 7, Implementation : 国際調和施行

日米欧3薬局方の全てにPDG合意内容が反映されている段階である。

② 調和後の改定手順

ひとたび3薬局方が調和に合意し、薬局方に反映した事項の改正は独自に（勝手に）行うことなく、PDG所定の手順に従うべきこととされている。

改定提案を認めうるものとして次のような場合が挙げられている。

- ▶ 公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- ▶ 現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- ▶ 試薬の入手が不可能な場合
- ▶ 新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- ▶ より優れた試験方法に変更する場合

調和改定の提案は、PDGに改定理由と改定内容を提案し、PDGの合意とCPの指名により、調和手順のStage 2 (Stage 3 Documentの作成) から開始することとされている。なお、緊急を要する場合などには、PDGの合意により手順が簡略化できるとされている。

4. 薬局方調和の現況

薬局方調和は、既収載項目の調和 (Retrospective harmonization) と未収載項目の調和 (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、その後棚上げ状態となり、復活のけはいは感じられない。

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、生物薬品関連試験法にわたり、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、規格試験方法に関するICHガイドライン (Q6A Guideline) 策定にあたり規格試験法の国際調和に欠くことのできない12の薬局方試験法（このうちのPreservative effectivenessはその後に取り下げられたため、調和対象試験法は11項目となっている）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、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5試験法 (Dissolution, Disintegration, Microbial contamination, Uniformity of content, Uniformity of Mass) についてICH品質分科会との協調による調和をICH品質分科会に提案した。これを受けてICH品質分科会はタスクフォースを組織し、ICHの枠組みの下で5試験法の調和をはかり、既にタスクフォース合意事項がPDGに提供されている。

生物薬品関連試験法は、上記の薬局方既収載項目の調和とは異なり、未収載項目の調和に該当するものである。各薬局方に収載された後の調和には既収載であるが故の種々の困難が経験されたことから、収載前に調和をはかることにより効率的な薬局方調和を期待するものである。調和項目としては、生物薬品関連の6試験法について調和が進められており、Sodium

Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) については1999年に3局合意署名されている。

なお、2000年末までに3局の調和合意署名に至った試験法は、

Bacterial Endotoxins Test [JP] (1999年11月)

Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations [EP] (2000年7月)

Residue on Ignition/Sulphated Ash Test [JP] (2000年11月)

であり、医薬品添加剤各条は

Benzyl Alcohol [EP] (2000年7月)

である。

2001年2月現在の調和項目別進捗状況を2000年11月のPDGにおいて確認された結果を元にし、分野別にまとめると次のとおりである。[]内はCoordinating Pharmacopoeiaを、行末は調和の現Stageを示す。なお、5A/2はStage 5A document第2版を意味する。

5. ICH Q6Aガイドライン関連試験法

ICH品質分科会に調和協調を求めた試験法については、タスクフォース合意事項の提供を受け、Q6Aガイドライン関連試験法の調和が大きく前進している。専らPDGが調和を進めている試験法のうちBacterial endotoxins及びResidue on ignition/Sulphated ashは調和合意に至り、いくつかは合意目前である。

① Dissolution [USP], Stage 3

ICH タスクフォース合意事項に基づくStage 3調和案が2000年12月にUSPにより作成され、公開された。

② Disintegration [USP], Stage 3

ICH タスクフォース合意事項に基づくStage 3調和案が2000年12月にUSPにより作成され、公開された。

③ Microbial contamination [EP], Stage 4

ICH タスクフォース合意事項に基づくStage 4調和案が2000年10月にEPにより作成され、公開された。

④ Uniformity of content [USP], Stage 4

ICH タスクフォース合意事項に基づくStage 4調和案が2001年2月にUSPにより作成され、公開された。

⑤ Uniformity of mass [USP], Stage 4

ICH タスクフォース合意事項に基づくStage 4調和

案が2001年2月にUSPにより作成され、公開された。

⑥ Bacterial endotoxins [JP], Stage 6

1999年11月に3局合意署名の後、各薬局方は合意内容の取り込み作業を進め、USP及びEPは2001年1月に、JPは2001年4月に、それぞれ薬局方改正する見込みである。

⑦ Colour/clarity [EP], Stage 3

EPは、当初提案した調和案を取り下げ、2000年3月にStage 3調和案を再提案した。

⑧ Extractable volume of parenterals [EP], Stage 6

2000年7月に3局合意署名された。現在各薬局方は合意内容を取り込んだ改正に向けて作業中である。

⑨ Particulate matter [EP], Stage 5A/2

適用対象に関する調和困難な点を除外して合意することとされ、持ち回り署名することとされたが、署名は完了していない。

⑩ Residue on ignition/Sulphated ash [JP], Stage 6

2000年11月に3局合意署名された。現在各薬局方は合意内容を取り込んだ改正に向けて作業中である。

⑪ Sterility [EP], Stage 4

EPは、1999年10月に開催された初回の薬局方調和3局専門家会合における調和協議の結果を反映したStage 4調和案を2000年3月に公開した。

6. 理化学試験法

ICH Q6Aガイドライン関連試験法として調和が進められているColour/clarity [EP], Residue on ignition/Sulphated ash [JP]の外には、Conductivity, Heavy metals, Organic volatile impuritiesが調和項目とされている。

① Conductivity, Stage 7

Sucrose (精製白糖)の独立示性値の試験法として3局合意済みであり、各薬局方に収載されている。

② Heavy metals [USP], Stage 2

各薬局方の試験操作には差異があり調和が必要であるが、各薬局方の現行法である総重金属を非特異的に包括測定する方法によるか、原子吸光度法のような特異性の高い測定法による各重金属の限度を個別に規定するかとの基本方針にかかわる議論もあり、調和案の提示の用途は立っていない。なお、純度試験に重金属を規定する方針についても調和が必要と考えられる。

③ Organic volatile impurities

残留溶媒試験法は既に3局に規定されており、それらの規定には若干の相違点はあるものの、判定に影響する程のものではなく、調和の必要性は認識されていない。調和対象としての存在意義を再検討する必要があると考えられる。

7. 微生物関連試験法

ICH Q6Aガイドライン関連試験法として調和が進んでいるMicrobial contamination [EP], Bacterial endotoxins [JP], Sterility [EP]以外の調和対象項目として、Preservative effectiveness (Efficacy of antimicrobial preservatives) [EP], Stage 5Aがある。保存抗力試験の試験法については調和が進んだが、本試験法の適用については、これを開発段階の試験とするか、出荷試験とするかについて、薬局方間に大きな違いがあり、調和の目途が立たないままの膠着状態にある。

8. 製剤試験法

ICH Q6Aガイドライン関連試験法として調和が進んでいるDissolution [USP], Disintegration [USP], Uniformity of content [USP], Uniformity of mass [USP], Extractable volume of parenterals [EP], Particulate matter [EP]以外の調和対象項目は、Friability of tablets及びInhalationであるが、この1年目立った動きはなかった。

9. 物性試験法

ICH Q6Aガイドライン関連試験法として調和が進められているものではなく、調和の進捗は緩慢であり、この1年に特筆すべき調和の進展は見られていない。なお、EPはこの分野に積極的な面があり、Laser diffraction for particle size, X-ray diffraction for crystalline or non-crystalline identification, Porosimetry by mercury diffusionを調和項目に採択するよう提案している。

1. Analytical sieving [USP], Stage 3
2. Bulk density/Tapped density [EP], Stage 2
3. Density of solids : Bulk density/Tapped densityに統合された
4. Flowability [USP], Stage 3

5. Optical microscopy [USP], Stage 3

6. Powder fineness [USP], Stage 3

7. Specific surface area [EP], Stage 2

10. 生物薬品関連試験法

ICH Q6Aガイドライン関連試験法として調和が進められているものはない。試験法の科学的な内容に関しては調和上の大きな障害となる点は多くはないが、薬局方間の収載試験法の記載内容や記載スタイルに関する方針に相容れない差があり、その調整に手間取っている模様である。

1. Amino acid determination [USP], Stage 4

2. Capillary electrophoresis [EP], Stage 3

3. Isoelectric focusing [EP], Stage 3

4. Protein determination [USP], Stage 4

5. Peptide mapping [USP], Stage 4

6. Polyacrylamide gel electrophoresis [EP], Stage 6

11. 医薬品添加剤

国際的に汎用されている50品目に近い医薬品添加剤について1990年以来調和作業を継続しているが、合意目前のStage 5で停滞しているものが6割を越えている。これまでの医薬品添加剤各条の調和は各条の全試験項目を3局共通にすることを目指して進められてきたが、少数の調和困難な項目(sticking points)を残して調和が停滞するものが少なくないため、現実的な対応として調和困難な部分を一時的に棚上げにし、各薬局方が合意しうる項目を抽出し、その試験方法と規格値を明示的に調和すること(Harmonization by attributes)となり、2000年8月にBenzyl alcoholが調和合意された。この方向が定着すれば2001年には相当数の添加剤各条が調和に至るものと考えられる。

① 調和合意したもの (Stage 6/7)

Benzyl alcohol ベンジルアルコール[EP] : 2000年7月

② 調和の最終段階にあるもの (Stage 5)

Alcohol エタノール [EP]

Calcium disodium edetate エデト酸カルシウム二ナトリウム [JP]

Calcium phosphate, dibasic リン酸水素カルシウム

[JP]
 Calcium phosphate, dibasic, anhydrous 無水リン酸水素カルシウム [JP]
 Carboxymethylcellulose calcium カルメロースカルシウム [USP]
 Carboxymethylcellulose sodium, cross-linked クロスカルメロースナトリウム [USP]
 Cellulose, microcrystalline 結晶セルロース [USP]
 Cellulose, powdered 粉末セルロース [USP]
 Cellulose acetate 酢酸セルロース [USP] 国内流通実績に乏しいため日局は調和参加辞退
 Cellulose acetate phthalate 酢酸フタル酸セルロース [USP]
 Citric acid, anhydrous 無水クエン酸 [EP]
 Citric acid, monohydrate クエン酸 [EP]
 Ethylcellulose エチルセルロース [EP]
 Hydroxyethylcellulose ヒドロキシエチルセルロース [EP]
 Hydroxypropylmethylcellulose phthalate ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート [USP]
 Lactose, anhydrous 無水乳糖 [USP]
 Lactose monohydrate 乳糖 [USP]
 Magnesium stearate ステアリン酸マグネシウム [USP]
 Methyl parahydroxybenzoate パラオキシ安息香酸メチル [EP]
 Povidone ポビドン [JP]
 Saccharin, free サッカリン [USP]
 Saccharin calcium サッカリンカルシウム [USP] 国内流通実績に乏しいため日局は調和参加辞退
 Saccharin sodium サッカリンナトリウム [USP]
 Sodium chloride 塩化ナトリウム [EP]
 Sodium starch glycolate カルボキシメチルスターチナトリウム [USP]
 Starch, maize トウモロコシデンプン [USP]
 Starch, potato バレイショデンプン [EP]
 Starch, rice コメデンプン [EP]
 Starch, wheat コムギデンプン [EP]
 Sucrose 精製白糖 [EP]
 Talc タルク [EP]

Titanium dioxide 酸化チタン [JP]
 ③ 調和第二次案公開中のもの (Stage 4)
 Crospovidone クロスポビドン [EP]
 Hydroxypropylmethylcellulose ヒドロキシプロピルメチルセルロース [JP]
 Methylcellulose メチルセルロース [JP]
 Polysorbate 80 ポリソルベート80 [EP]
 Silicon dioxide 二酸化ケイ素 [JP]
 Silicon dioxide, colloidal コロイド二酸化ケイ素 [JP]
 ④ 調和第一次案公開中のもの (Stage 3)
 Carboxymethylcellulose sodium カルメロースナトリウム [USP]
 Hydroxypropylcellulose ヒドロキシプロピルセルロース [USP]
 Hydroxypropylcellulose, low-substituted 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース [USP]
 Petrolatum 白色ワセリン [USP]
 Polyethylene glycols マクロゴール [USP]
 Stearic acid ステアリン酸 [EP]
 Ethyl parahydroxybenzoate パラオキシ安息香酸エチル [EP]
 Propyl parahydroxybenzoate パラオキシ安息香酸プロピル [EP]
 Butyl parahydroxybenzoate パラオキシ安息香酸ブチル [EP]
 ⑤ 調和第一次案作成中のもの (Stage 2)
 Glycerol グリセリン [USP]
 ⑥ 調和項目リストから削除されたもの
 Cellulose acetate butyrate
 Starch, tapioca
 Waters

C. 考察

PDGがこの10年間に薬局方利用者の期待に十分応える薬局方調和成果を上げ得なかったことは否めないが、この間に歴史や薬事規制上の位置づけが大きく異なる薬局方間の調和に向けて真摯な努力を重ね、貴重な経験を積んできたことは確かである。この経験を踏まえてPDGは、ICHとの協調体制を確立することや専門家会合開催により調和の進展を図るとともに、調和の成