

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、本研究班は、① ICH/原薬GMPガイドラインの国内運用、②原薬及び添加剤のGMPハードのあり方、③医薬品添加剤の品質確保、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)
- 2) 不純物プロファイルの確立とその同等性評価
- 3) BACPAC I を踏まえた不純物プロファイルの同等性の判定基準の検討
- 4) 医薬品添加剤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、実施段階にまできた ICH/原薬GMPガイドラインの進展を総括し、国内運用にあたっての問題点を探った。

2) 及び3) については、原薬GMPガイドラインの実施に際して、不純物プロファイルによる製造管理が適用されるとしたとき、個々の原薬に対して不純物プロファイルをどう確立し、基準プロファイルに対しての同一性をどう判断すべきかについての検討を行った。

4) については、医薬品添加剤GMP自主基準への適合状況を評価するための点検項目、評価基準及び評価手順等を定めて「医薬品添加剤自主基準—適合状況評価のためのガイドブック—」にまとめ、自主基準の適切な運用が図れるよう務めた。

5) については、GMPハード対応に関する指針作成のために実施したアンケート調査結果（H11年度）をまとめ、『原薬・医薬品添加剤工場の「空調」、「製造 用水」システムのGMPハード対応のアンケート調査結果』として冊子にまとめた。さらに、「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」の作成に着手した。

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
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室長
分担研究者	綱川 延孝 日本医薬品添加剤協会 添加剤GMP委員会委員長
分担研究者	木嶋 敬二 日本医薬品添加剤協会 事務局長
分担研究者	武田 豊彦 新潟鉄工所 医薬プラント技術部 部長

研究協力者（代表）：
内山 充（日本薬剤師研修センター 理事長）、長江晴男（日薬連GMP委員 長）、松本直樹（原薬工GMP委員長） 相田侃次（日薬連GMP委員）、池上行 要（日薬連GMP委員）、松原俊彦（日製 薬協GMP委員）、沼しのぶ（薬添協GM P委員） 清原孝雄（製薬協ICH/EWG(Q7A) 専門委員）、松村清利（原薬工GMP委員）、 菱谷（大阪府薬務課）、梶井（山口県薬 務課）、植野（富山県薬業振興課）、松 倉迅（大薬協）、伊藤祐二（東薬協）

#### A. 研究目的

以下、各分担研究報告につき、研究要旨への記述順に述べる。

1) ICH/原薬GMPガイドライン作成の準備が進められている。このガイドラインは新薬を含め、すべての原薬及び中間体に適用されることから、国内的なGMP規則との整合を図るなど、国内的対応への準備を進める。

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とそれによる製造管理を求めているが、基準プロファイルとの同等性を何を以てどのように判断するかが重要となる。基準プロファイル作成にあたっての基本的考え方を定め、同等性評価基準（案）及びその判定手順を作成する。

3) 分担研究 2) と同様に、既存薬の製造管理等への不純物プロファイルの適用にあたり、基準プロファイルとの同等性判

定基準をどう考えるべきかにつき、ICH/Q3Aの新薬における不純物ガイドライン及び米国FDAの「原薬の承認後変更に関するガイダンス」(BACPAC)の考え方を参考に考察する。

4) 医薬品添加剤GMP自主基準の周知徹底及び活用を図るために、自主基準への適合状況評価のための点検項目及び評価基準を定め、「医薬品添加剤GMP自主基準—適合状況評価のためのガイドブック—」を作成する。

5) 「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」を作成し、医薬品GMPハード及び医薬品添加剤GMP自主基準の製造現場（工場）での実践又は定着を図る。

#### B. 研究方法

1) ICH/原薬GMPガイドラインの昨年2月（Q7A/EWG、東京）以降の

2) 原薬の不純物プロファイルに関する製薬業界の考え方及び取組の実態につき、アンケート調査を行い、不純物プロファイルに基づく製造工程管理のあり方について考察するとともに、具体的運用のための同等性評価基準(案)及びその判定手順(案)を作成する。

3) ICH/Q3Aの新薬における不純物ガイドライン及び米国FDAの「原薬の承認後変更に関するガイダンスI：原薬製造中間体(BACPAC I)」に記載されている不純物プロファイルの同等性評価に関する考え方を踏まえ、我が国での実際的な運用について考察し、同等性判定基準(案)を作成する。

4) IPEC-Americasにより作成されたGood Manufacturing Practice Audit Guideline for Bulk Pharmaceutical Excipients (Audit Guideline)を参考に、自主基準への適合性評価のための点検項目を定め、評価基準を作成する。

5) 「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」(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結果(H11年度)を整理、解析、図表化し、冊子にまとめる。また、ISPE(International Society for Pharmaceutical Engineering)が米国FDA及び製薬企業と協力して、GMPハード対応の指針、BASELINE(全12巻)の刊行が始まっており、これを参考に、わが国における指針作成作業を開始する。

### C. 研究結果

1) ICH/原薬GMPガイドライン(GMP for Active Pharmaceutical Ingredients)の昨年4月以降の進展につき総括し、国内的運用に際しての問題点を探った。本ガイドラインは昨年中にステップ2からステップ4へと進み、2001年4月、実施とい

うことで合意された。ステップ2ドラフトへのコメント約300件は、いずれもICH-5/EWG(サンジェゴ、2000年11月)の場で対応可能なものであり、ステップ2ドラフトの大きな変更はなく、ステップ4への進展、5ヶ月後からの実施と急展開したものである。本ガイドラインのICH-5/EWG(2000年11月)における主な変更点を整理し、分担研究報告書に記載した。

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」(第1章第1節: Objective)ことから、実施段階を迎えたからといって右往左往する必要はないが、輸出入の対象となる原薬及び中間体には、本年4月より本ガイドが適用される状況にあることを周知徹底させる必要がある。また、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。このような製造管理が、既存の原薬及び中間体のすべてに適用されることになることから、これに対処するための国内的な対応策を早期に確立する必要がある。

2) 新薬を含む原薬での不純物プロファイルに対する考え方及び実際の対処の仕方につき、二つの業界団体(東西技術(研究)委員会常任会社28社、日本医薬品原薬工業会99社)を対象にアンケート調査を行った。東西技術(研究)委員会28社のすべてと原薬工30社より回答が得られた。既存薬の不純物プロファイルに対する考え方は、両業界団体とも同一傾向がみられ、詳細は分担研究報告書に示した。

別に、東西技術(研究)委員会の協力を得て、各社で製造する原薬48品目について、過去10ロット以上の不純物解析データを収集し、不純物プロファイルによる原薬の製造管理に関する実態調査を行った。この結果、分析法としてはHPLC法の採用が圧倒的

であり、大部分の原薬(44/48)で不純物規格に基づく製造管理がなされていること、個々の不純物量のみ(19/48)又は総量と合わせて(18/48)不純物管理しているケースが多いが、不純物総量のみ(7/48)での管理もあり、各社の対応に差異がみられた。これらの調査結果を基に不純物プロファイルの同等性を判定するための「同等性評価基準(案)」を作成した。新規の不純物が検出された場合、ICH/不純物ガイドラインに準拠した対処をすることとし、既知の不純物については検出レベル(0.1%)により、異なる考え方を採用する必要があるとの考え方が示された。また、この考え方に基づく判定手順の流れをフローチャートで示した(分担研究報告書参照)。

3) 不純物プロファイルの同等性を如何に判断するかにつき、昨年度の分担研究報告「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」、ICH/原薬の不純物ガイドライン(Q3A)及び米国FDAの「原薬の承認後変更に関するガイダンス I: 原薬製造中間体 (BACPAC I: Intermediates in Drug Substances Synthesis)」を基に考察した。この結果、新規不純物に対しては、安全性が未確認であることから、ICH/Q3Aの新薬に対すると同様の考え方を適用する必要がある。それ以外の既知不純物に関しては、個々の不純物含量と不純物総量に関してはBACPACに準拠して「代表的10バッチの統計的上限(平均値+3σ)以下」と考えることができるが、規格が設定されている場合「規格限度内」との考え方は我が国では採用できないとした。また、同等性判定手順を明確にするために、①ICH/Q3Aが適用された医薬品か？、②作用が強い医薬品か？、③過去に安全性について懸念をもたれたことがあるか？、の三種の基本的設問を設定し、これによりどのようなレベルの同等性判定基準を適用すべき

か、デシジョンツリー(案)の形で示した。

4) 全17条より構成される「医薬品添加剤GMP自主基準」に対する適合状況評価をするために、各条項ごとに「設問」、「点検項目」及び「評価基準」を定め、添加剤メーカーがその適合状況につき、自己評価が可能となるよう「適合状況評価ガイドブック」を作成した。評価ランクは、A:適合、B:一部改善を要する、C:内容が不十分、D:不適合、の4段階評価とした(別添資料参照)。

また、品目別適合状況の総合的評価が可能となるよう、「品目別評価項目と評価対象条項」を別に定めた(分担研究報告参照)。

5) 「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」(指針)を作成するために、「空調」及び「製造用水」に関するアンケート調査結果について、データ整理、解析、図表化等を行い、この結果を『原薬・医薬品添加剤工場の「空調」、「製造用水」システムのGMPハード対応のアンケート調査結果』として冊子にまとめた。

また、上記の指針作成の具体化に着手し、「目次」、「はじめに」、「総論」、「製造工程における汚染防止対策」、「建築」等の各章につき、原案の作成を行った。

#### D. 考 察

1) ~ 3) 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による製造管理の概念の既存原薬への適用が最大の問題になることを予想し、これにどう対処すべきかを分担研究(1)~(3)の中心課題としてきた。過去2年間の調査研究により、ほぼ次のような合意事項が形成されてきた、

- (1) 対象医薬品は、当面、化学合成法により製造される医薬品に限定する。
- (2) 優先順位を設け、①作用が強いもの、

- ②過去に安全性が懸念される事例があったものを優先する。
- (3) 製造方法を変更しようとする場合、例外なく適用する。
- (4) 分析法としては、HPLC法又はGC法等の定量的評価が可能な分離分析法を採用する。
- (5) 個々の不純物含量及び／又は総不純物含量が規格として設定されている場合であっても、これを不純物プロファイルの同一性判定のための基準とはみなさない。
- (6) 不純物プロファイルに対する同等性判定基準を明確にするとともに、判定の手順をデシジョンツリーの形に整理して示す。判定基準の細部（ロット間変動の許容範囲、既知の不純物について容認できる存在レベル、等）とその判定手順の表現方法につき、未だ合意形成に至っていないため、次年度の課題とする。

4) 「医薬品添加剤GMP自主基準—適合状況評価のためのガイドブック」は、添加剤メーカーだけでなく、添加剤ユーザー（製薬会社）又は第三者による査察機関においても利用できるよう配慮されている。また、自主基準に適合しているからといって、事足りるとするのではなく、それぞれの製造施設において次に取り組むべき課題、解決すべき問題を明らかにするところに自主基準の本来の狙いがある。

評価対象事項は、「設問」から「点検事項」へとブレイクダウンする形としているが、自己点検又は査察機関によるオーデイトでは、製造施設に固有の事項を「設問」及び「点検事項」に照らして、「質問者」と「応答者」が互いに意見交換を行いながら、相互に納得できる客観的評価を期待したい。

5) ISPE(International Society for

Pharmaceutical Engineering)が米国FDA及び製薬企業と協力して、GMPハード対応の指針、BASELINE(全12巻)の刊行を計画し、第1巻：原薬工場編をはじめ第4巻までが刊行済みである。その他、「医薬品GMP解説(1999)」、「医薬品GMP事例集(1999)」及びICH/原薬GMPガイドライン等を参考に、我が国の「原薬・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)～3) ICH/原薬GMPガイドラインが2001年4月より実施段階へと進展してきたことから、不純物プロファイルに基づく原薬及び中間体の製造管理のための基準的な考え方を早期に提示し、各製造メーカーが製造者責任の下で、円滑に対応できるようにする必要がある。

4) 「医薬品添加剤GMP自主基準—適合状況評価のためのガイドブック」を作成し、添加剤メーカーがGMPによる製造及び品質管理を行いやすい環境づくりを更に進める。

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、「空調」及び「製造用水」に関して行ったアンケート調査結果を整理、解析、図表化等を行い、冊子にまとめた。また、同指針作成のための作業に着手し、「製造工程における汚染防止対策」等、一部の原案づくりを開始した。

## F. 研究発表

なし。

## G. 知的所有権の保有状況

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(2)

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2月(東京)のQ7A専門家会議においてほぼ合意に達し、同年7月のICH運営委員会において正式合意され、ステップ2へと進展した。その後、2ヶ月間の意見聴取期間が設けられた後、11月のICH-5/EWG(サンジェゴ)において最終合意され、ステップ4へと進展した。ICH-5においては、本ガイドラインの実施時期を2001年4月とすることで合意された。

ICH/原薬GMPガイドラインは実施段階を迎えており、国内的な運用にあたっての通知及びQ&A集の作成が規制当局を中心に進められている。本研究班においては、本ガイドラインの国内的運用にあたって、最大の問題となることが予想される不純物プロファイルに基づく製造工程管理を具体的にどのように進めるかを中心的な課題として検討を行った。

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 清原 孝雄  
ICH/Q7専門委員  
協力研究者 松原 俊彦  
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、98年には原薬GMPガイドラインの設定が新規課題としてとりあげられ、Q7/EWGにおける2年余の議論を経て、ステップ4へと進展し、2001年4月より実施段階へと移行することとなった。

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ことを目的に、本研究は開始された。

## 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, 2000年2月の東京会議に至るまで合わせて7回の専門家会議がもたれ, ほぼ合意に達した。2000年7月, ブラッセルでのICH運営委員会において正式合意(sign-off)され, ステップ2へと進展した。その後, 60日間の意見聴取期間が設けられ, 各国においてステップ2ドラフトへのコメントが求められた。寄せられた約300件余のコメントにつき, ICH-5/EWG(ワシントン, 2000年11月)の場で検討され, ステップ2ドラフトの大きな変更もなくステップ4へと進展した。この場においては, 本ガイドラインの実施時期まで議論され, 2001年4月より実施することで合意された。この間, 専門家会議での検討結果に対して, 各国より新たなコメントが出され, 次の専門家会議で再検討されるとの作業が繰り返されてきた。国内的には行政機関内及び製薬業界内部, それぞれで検討され, 必要に応じて, 相互に意見交換も行われ, それぞれがコメントを提出する形で対応してきた。提出され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で改めて議論されるという手順で, 合意形成へ向けての努力が続けられてきた。本報告では, ステップ2ドラフトに対する変更点を中心にステップ4段階の本ガイドラインについて概括する。

## C. 研究結果及び考察

### C-1. 第8回専門家会議(サンジェゴ)

2000年11月5日~10日, 米国のサンジェゴにおいて, ICH-5に併行して原薬GMPガイド(Q7A)の第8回専門家会議が開催された。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14名及びWHO, 世界大衆薬協(WSMI)及びジェネリック(IGPA)代表, さらにオーストラリア及びインドの行政機

関代表がオブザーバーとして各1名出席の下で開催された。このように多数のオブザーバーのQ7A専門家会議への参加は, 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きている現状を反映している。なお, Q7A/EWGのラポーター, G. Munro氏(UK)が欠席したため, 座長は S. Fairchild氏(UK)が務めた。

本会議においては, ICH運営委員会(ブラッセル, 7月)において正式合意されたステップ2ドラフトに対して, 各国から寄せられたコメント約300件に対して, どのように対処すべきか, 考慮すべきコメントをどのようにステップ2ドラフトへ反映させ, ステップ4へと進展させるかが, 中心課題となった。ラポーターによる修正ドラフトに基づき, 逐次, 慎重な検討がなされた結果, 最終的に合意がなされ, ステップ4へと進展することとなった。

### C-2. 原薬GMPガイドライン各論

ステップ2ドラフトに対する主な変更点及び本ガイドラインの概要は, 以下のとおりである。

#### 第1章: Introduction

本ガイドラインの位置付け又は性格につき, 「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。本ガイドは, 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)が記載されており, 本ガイドは承認申請とは関係ないことが明示されている。

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本ガイドを適用するかについて, 表(Application of this Guide to API Manufacturing)にまとめられている。ステップ2段階から大きな変更はないが, 製造のタイプについてバイオ技術及び古典的発酵法に基づくものを最下段に置くなどの並び替えが行われたほか, 古典的発酵法の第二及び第三製造段階で用いられて

いた“Maintenance of working cell bank”又は“Introduction of working cells into fermentation”の表現が、それぞれ“Maintenance of the cell bank”及び“Introduction of the cells into fermentation”へと改められた。これは、“working cell”の表現が、バイオ医薬品製造における細胞管理の用語であり、古典的発酵法になじまないことから、無用の混乱を回避するためである。なお、本ガイドの適用について、表中に示されている開始段階は絶対的なものではなく、各地域で柔軟に対応できることが、本文中で付加的に示されている。例えば、

- 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が表中に示されているが、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。

## 第2章: Quality Management

品質保証部門(QA)と品質管理部門(QC)は、必ずしも独立したセクションとする必要はなく、工場規模等に応じて“Quality Unit”として一体化した組織として機能させることも可能である。

Quality Unit の責任事項として、すべてのAPIsの出荷又は受入の可否判定が規定されていたが、当該製造会社の管理下でない製造施設からの中間体の受入についての可否判定が追加記載された。

## 第3章: Personnel

従業員が、原薬の品質に影響を及ぼす可能性のある病的状態にあつたり、又は手指等の露出した体表面に外傷を有する場合、回復するまで「原薬に直接接触する業務に従事させない」とされていたが、これを、「原薬の安全性や品質に影響を与える恐れのある作業に従事させない」に改められた。

## 第4章: Building and Facilities

APIsの製造用水について、製造工程で使用する水(process water)の水質について、

「WHOのガイドラインに適合し、かつ各国の飲料水水質基準に適合する」ものとされていたが、「WHOの飲料水水質基準に適合すればよい」ことに改められた。

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、空気清浄化設備等、適切な設備を備えた専用区域内の施設で製造すべきことが記載されているが、対象を“each type of highly sensitizing materials”とされていた部分の“each type of”が削除された。これによりペニシリン類、セファロスポリン類等、原薬の種類(type)ごとに別々の専用区域と設備を確保する必要はなくなる。なお、FDAは、抗生物質の製造においては、“single product, single process”の考え方を採用しており、変更する考えはないことを明言している。

## 第5章: Process Equipment

若干の文章整備が行われたほかには、大きな変更点なし。

## 第6章: Documentation and Records

・製造された中間体及び原薬の品質が要求される規格基準に適合しない場合の記録のあり方についての記述部分を削除し、第14章: Rejection and Re-use of Materials に移動することとされた。

・中間体のリリースについての Quality Unit から製造部門への責任と権限の委譲は、自社製造中間体に限定されることとし、自社管理されていない中間体の受入及びリリースについては Quality Unit の責任事項とすることを明確化した。

## 第7章: Materials Management

・原料受入時の容器のラベル表示に対する視覚的検査につき、「供給者の使用する名前と自社での名前が異なる場合」の取扱につき、追加規定が行われた。

・7.3の項目名: Sampling and Testing of Materials につき、“…… Incoming Production Materials”とし、対象が製造用の受入原料であることを明確にした。

・製造用原料の受け入れ試験が不要なケースとして、自社の管理下にある他の部門へ



移動予定の原料が追加規定された。

#### 第8章: Production and In-Process Control

・秤量, 測定, 分割等, 製造工程中のクリティカルな作業は, 上位者の監督下で行われるべきとの規定であったが, 他者の立ち会いの下で行われるべきことに改められた。

・規格外 (OOS: out-of-specification) の事象が発生した場合の検討作業は, 通常の工程内試験 (in-process tests) の範囲外であることが追加記載された。

・中間体又はAPIsのバッチ混合について, 単一バッチからの分画物 (fractions) の工程内混合についてのみ, 「製造工程の一部であり, バッチ混合とみなさない」ことが規定されていたが, 「次の工程へ進むために, 数バッチからの分画物を合わせる」こともバッチ混合とみなさないことが追加規定された。

#### 第9章: Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates

・表題につき, ラベル表示の意味を明確にするということで, “Identification” を追加し, 包装及びラベル表示とも輸送のためということではないので “for Transport” を削除することとされた。

・中間体及びAPIsの包装容器に貼付されるラベルへの記載事項が規定されているが, それらが製造施設の製造管理システム外に持ち出される場合には, 製造者の名称及び住所等, 追加記載すべき事項がいくつかあるので, これらを二つの項に分割記載することとされた。

#### 第10章: Storage and Distribution

・10.2 Distribution Procedures の項で, APIsのみを対象として規定していたが, これに中間体を新たに加えたこと他には, 変更なし。

#### 第11章: Laboratory Controls

・11.1 General Controls の項に, 試薬及び標準液について, 記載された手順に従って調製し, ラベル表示すべきこと, 及び有効期限を明記すべきことが追加記載された。

・11.2 Testing of Intermediates and APIs の項で, 不純物プロファイルにより原薬及び中間体の製造管理を行うべきことが規定されているが, 一部の文章整備が行われたほか, 変更なし。

・11.4 Certificate of Analysis の項で, 品質保証期限が定められた原薬及び中間体については, その保証期限をラベル及び品質試験証明書に記載すべきことが追加規定された。

#### 第12章: Validation

一部の文章整備を行い, 表現の明確化を図ったほかには, 特に大きな変更なし。

#### 第13章: Change Control

ある製造工程により製造される原薬又は中間体の品質保証について, 再試験の定め又は品質保証期限に影響を与えうる可能性は, 必ずしも “critical process changes” に限らないということで, 単に “critical changes” と表現し, それに関連する文章整備が行われた。

#### 第14章: Rejection and Re-Use of Materials

14.2: Reprocessing (再加工) の項で, 「工程内試験で反応が未完結であることが判明した場合, 反応を継続することができるが, これは通常工程の一部であり, 再加工とはみなさない」との表現につき, 工程内試験は化学合成品の製造に限られないことから, “chemical reaction” を “process step” に置き換え, 必要な文章整備が行われた。

#### 第15章: Complaints and Recalls

#### 第16章: Contract Manufacturers (including Laboratories)

#### 第17章: Agents, Brokers, Distributors, Repackers, and Relabellers

これらの3章においては, 一部の表現の変更, 文章整備が行われたほかには, 大きな変更なし。ただし, 第17章において, 原薬又は中間体の取扱業者として, 新たに貿易業者 (traders) が追加された。

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

本章は、細胞培養又は発酵法により製造される原薬及び中間体について、前章まででカバーされない、特殊な製造管理上の事項を規定している。

・18.1: General の項で、“Biotechnological Process (Biotech)”と“Classical Fermentation”の対象範囲が追加規定された。バイオテクにより製造される原薬は、たん白質、ポリペプチドだけでなく、抗生物質、アミノ酸、ビタミン類及び糖などの低分子物質も含まれるが、それら低分子物質の製造に要求される管理レベルは、古典的発酵法で要求されるレベルと同様であることが明確にされた。

・原料や製造工程におけるウィルスに対する安全対策 (viral safety) は、バイオテクにより製造される原薬又は中間体に限定されないため、対象として規定していた“biotech product only”を削除することとされた。また、必要な場合、Q5Aドキュメントを参照することとされている。

## 第19章: APIs for Use in Clinical Trials

治験用原薬については、1バッチしか製造されなかったり、開発段階にあるためバッチの再現性確保が困難であったりするため、プロセスバリデーションは要求できないことを明確にした。各種の管理、校正、装置の適格性確保により、総合的に品質確保を図ることとされている。

## 第20章: Glossary

“Acceptance Criteria”及び“Deviation”が、新たな用語として追加規定された。また、“Drug Substance”、“Process Control”“Lot Number”は、それぞれ“Active Pharmaceutical Ingredients”、“In-Process Control”、“Batch Number”と同義語として用いられるものとして追加記載された。

## C-3. 原薬GMPガイドラインの実施へ向けて

ICH/原薬GMPガイドラインは、ICH-5 (サンジェゴ, 2000年11月)において、ステップ4へ進展するとともに、2001年4月実施ということで、急展開することとなった。

国内的運用に向けて、本ガイドの日本語への翻訳及びQ&A集の作成作業が、製薬業界の協力を得て急ピッチで進められてきているが、未だ準備作業が完了していないため、本格実施までには、まだ多少の時間が必要とされている。

本ガイドは、新薬のみならず、既存薬も対象となるほか、3極内に持ち込まれるすべての原薬が対象となる。本ガイドの作成にあたったQ7/EWGには、カナダ、オーストラリア、インド及び中国のほか、WHO、世界大衆薬協(WSMI)及びジェネリック(IGPA)代表もオブザーバーとして参加してきた。その意味するところは、3極内に流通するすべての原薬及び中間体は、本ガイドにしたがって製造及び品質管理されるべきことが要求されている。

本ガイドは、「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(1.1 Objective)があり、国内的には現行のGMP規則が適用されることは勿論であるが、輸出入の原薬については、2001年4月以降、本ガイドが適用されるものと覚悟しておく必要がある。

本研究班では、本ガイドの国内的運用にあたって、すべての原薬に対して「不純物プロファイル」に基づく製造及び品質管理を要求されることが、最大の問題となると予想し、これに対してどう対処すべきかを中心課題として考えている。

## D. 研究発表

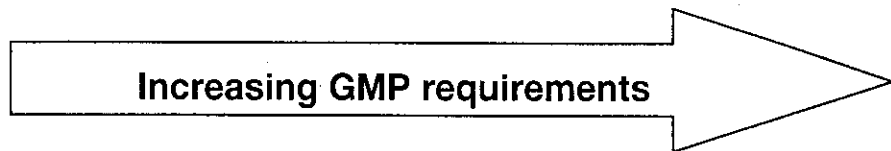
なし。

## E. 知的所有権の取得状況

なし。

**Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing**

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of the API Starting Material	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
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
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		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
Biotechnology: fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of master cell bank	Cultivation of the cell bank	Isolation and purification	Physical processing and packaging
“Classical” Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cell bank into fermentation	Isolation and purification	Physical processing and packaging



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  
－ 不純物プロファイルの確立とその同等性評価 －

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** 原薬の品質を確保するには製造工程を適切に管理することが重要である。ICH5（サンジェゴ）で Step 4 に到達した原薬 GMP では、不純物プロファイルによる製造管理の重要性が明記されている。この原薬 GMP は新薬と既存薬の区別なく、すべての原薬に適用されるものである。新薬では不純物プロファイルによる品質管理、製造管理の概念はすでに確立されているが、既存原薬では不純物プロファイルによる製造管理の概念は確立していないので、原薬 GMP の運用が開始されると、既存薬に対する不純物プロファイルの確立やその適用に多くの解決すべき課題のあることが予想され、昨年度の本研究でそれらの検討課題を整理した。本年度は、不純物プロファイルに対する業界の考え方や対応の仕方をアンケート調査し、この結果を参考にして重要な検討課題である「不純物プロファイル作成」と「不純物プロファイルの同等性評価基準」に対する考え方を整理し、不純物プロファイルの同等性評価基準の試案を作成した。

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
協力研究者	松原俊彦 製薬協 GMP 委員会
協力研究者	松本直樹 日本医薬品原薬工業会 GMP 委員長
協力研究者	松村清利 日本医薬品原薬工業会 GMP 委員

A. 研究目的

医薬品の有効性及び安全性を確保し、それを保証するためには製造工程や品質が適切に管理されていることが必要がある。この適切な製造管理や品質管理の実施は各種剤形の製剤はもとより、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のように、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である。そこで、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。

ICH で検討されていた原薬 GMP 規準がサンジェゴでの ICH5 で Step 4 に達し、国内においても近い将来に規制当局から通知される予定である。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の重要性と必要性が明確に述べられており、実生産での製造工程管理等への不純物プロファイルの適用はすべての原薬に適用されることとなる。しかし、不純物ガイドライン

(ICH:Q3A)に従う以前に承認された原薬(既存薬)においては、不純物プロファイルによる製造管理・品質管理の概念を取り入れていないものが多い。

原薬 GMP 基準の適用に伴い、既存薬の不純物プロファイルに基づく製造管理は避けて通ることはできなくなり、不純物プロファイルの確立やその同等性評価のあり方を早急に示す必要性に迫られている。そこで、本年度の研究ではこれらの点について検討し、試案を示すこととした。

## B. 研究方法

原薬の不純物プロファイルの確立に関する企業側の考え方、不純物プロファイルの実態などをアンケート方式で調査し、この結果及び 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工程管理等のあり方を考察する。更に、不純物プロファイルの製造工程管理等への実際の適用に際して一番の問題となる不純物プロファイルの同等性に関して、その評価基準の試案を作成する。

## C. 研究結果

### 1. 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 の不純物ガイドラインに従っている。しかし、既存薬、特に製造工程管理等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かったり、例え存在したとしてもその検出レベルが現在の技術的水準から大きく乖離している場合も少なくない。そこで今回、原薬での不純物プロファイルに対する考え方や対処の仕方について、2つの業界団体(東西両技術研究委員会常任会社 28社及び原薬工業協会 99社)を対象にアンケート調査を行った。東西両技術研究委員会常任会社 28社からはすべて回答が得られ、原薬工業協会からは加盟 99社のうち 30社から回答が得られた。これらの回答をまとめた結果を表 1 に示した。

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企業の考え方は両業界団体ともほぼ同じ傾向であることが示され、各設間に対する企業側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、安全性に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ない。
- (2) 分析法：HPLC 法を主たる分析法とし、個別の品目ごとに TLC 法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別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) 不純物の現在の試験実施状況：
  - (i) 承認規格試験のみの試験と(ii) 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。少数ではあるが、両業界団体とも、不純物ガイドラインに準じた試験を実施している企業が存在した。
- (5-2) 不純物プロファイルの同等性評価：

両業界団体の間で考え方に若干の差異があった。東西両技術研究委員会常任会社ではクロマトグラムのパターン比較で充分であるとの意見と定量的に同等性を判断すべきであるとの積極的意見はほぼ同数ずつあったが、原薬工ではクロマトグラムのパターン比較で充分であるとの考えが多数であった。また、必要に応じて毒性試験まで実施するとの意見は原薬工では極めて少数であった。
- (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、大半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の回答であり、7社中1社は承認の範囲以上のことはできないと回答した。

## 2. 不純物プロファイルの対象

原薬の不純物には①類縁物質(原料, 中間体, 副生成物, 分解物等)、②残留溶媒、③無機化合物などがある。製造工程管理に利用する不純物プロファイルはどのような不純物のものが適切かは個々の品目で判断する必要があるが、通常の医薬品の場合では類縁物質の不純物プロファイルが適していると考えられる。残留溶媒や無機性不純物のプロファイルの作成とそれによる製造管理に関しては類縁物質等での検討の後にその結果を参考にして行うこととする。

## 3. 不純物プロファイルの同等性に対する考え方

不純物プロファイルを製造工程管理等に適用する際には、当該ロットの不純物プロファイルが従来の不純物プロファイル(基準不純物プロファイル)と差がないこと、すなわち同等であることを確認することになる。不純物プロファイルのこの同等性の判断基準をどこに求めるかが大きな問題点である。

### 3. 1. 不純物プロファイルのケーススタディー

48品目の原薬について、過去の10ロット以上の不純物データを収集し、不純物プロファイルによる原薬の製造管理の実態について調査した。

(1) 不純物の分析方法：調査した原薬の47品目はHPLC法を採用し、GC法によるものが1品目あった。HPLC法を採用した1品目は吸光度法も併用していた。

(2) 不純物の規格設定状況：次に示すとおりであった。

規格の設定対象	品目数
個々の不純物量と総量	18
個々の不純物量のみ	19
不純物総量のみ	7
設定なし	4

(3) 個々の不純物の変動：次に示すとおりであった。

#### 全ロットで検出される場合

個々の不純物の個数(総数: 82個)		
実測値レベル	CV(%)	
	30%以下	30%以上
0.1%未満	32	7
0.1~0.3%未満	20	11
0.3~0.5%未満	7	0
0.5~1.05%未満	3	0
1.0%以上	3	0

#### 全ロットで検出されない場合

個々の不純物の個数(総数: 77個)		
実測値レベル	CV(%)	
	30%以下	30%以上
0.1%未満	4	68
0.1~0.3%未満	1	4

個々の不純物がすべてのロットで検出される場合、実測値が0.3%以上の不純物の変動係数(CV)はすべて30%以下であり、0.3%未満のものであっても約75%の不純物がCV:30%以下であった。したがって、不純物のロット間変動は比較的小さいと推察された。実測値が0.2%未満の不純物にはロットによって検出しないことがある。「検出しない」には検出限界以下や0.05%以下を含むことがあるが、これらをすべてデータとしては「0」と評価している。したがって、個々の不純物を検出しないロットを含む場合はCVが大きくなる傾向がある。

### 3. 2. 不純物の総量による同等性評価は妥当か?

不純物総量に変動がなくても個々の不純物の種類や量が大きく変動している可能性があるため、不純物プロファイルの同等性は個々の不純物の変動を第一義とするのが妥当と考えられる。したがって、不純物総量のみで不純物プロファイルの同等性を評価するのは妥当ではないと考えられる。

### 3. 3. 規格値に基づく同等性評価は妥当か?

不純物プロファイルの同等性に関して「各不純物の規格値内での変動は同等と見なす」との考え方がある。しかし、不純物プロファイルの実態調査のデータか

らも明らかなように、実測値と規格値に大きな乖離のある不純物が少なからずある(図1)。例えば過去の製品が  $0.13 \pm 0.015\%$  程度で管理されていた不純物(C-1)があるロットで  $0.9\%$  認められたと仮定した場合、「規格値(1.0%以下)に適合するので、この変動は許容範囲内であって、プロファイルは同等と見なす」と判断するのは極めて危険である。原薬GMPでの不純物プロファイルは品質管理指標としてよりも製造工程管理やプロセスバリデーションの指標として利用するものであることから、変動の許容範囲に規格値の概念を取り入れることは適当でないと考えられる。

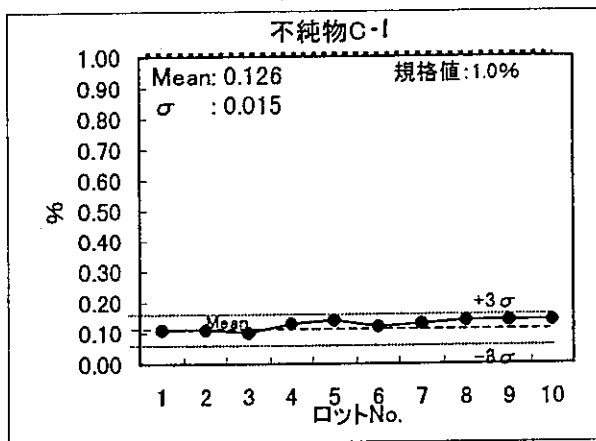


図1 不純物の実測値と規格値

### 3. 4. クロマトグラムのパターン比較による同等性評価は妥当か?

クロマトグラムのパターン比較、すなわち「新規の不純物ピークが認められない」場合は同等と見なすとの考え方もあり、従来から自主的に不純物プロファイルを製造管理等に利用している企業の約半数はこの考え方を採用している。新規の不純物ピークが認められないことは確かに製造工程の恒常性の一面を反映しているが、既知不純物の量的変動(特に、増加方向への変動)を考慮の対象にしないことは製造工程の恒常性の確認にとって不十分と云わざるを得ない。

### 3. 5. 同等性を担保する不純物ピークの許容範囲

ケーススタディーの結果を参考にして、同等性を担保する不純物ピークの変動許容範囲について検討した。

既知不純物に関しては、個々の不純

物の変動が比較的一定した範囲で管理されている実態があることから、不純物プロファイルの同等性を担保するために許容される変動範囲としては統計的処理に基づく「平均値+3 $\sigma$ 」の範囲が適当ではないかと考えられた。ただ、実測値が  $0.2\%$  未満の不純物ではロット間変動が大きい場合があるので(図2)、許容範囲を「平均値+4 $\sigma$ 」に拡げる方がよいとの意見もあり、この点の考え方の調整は今後の課題である。

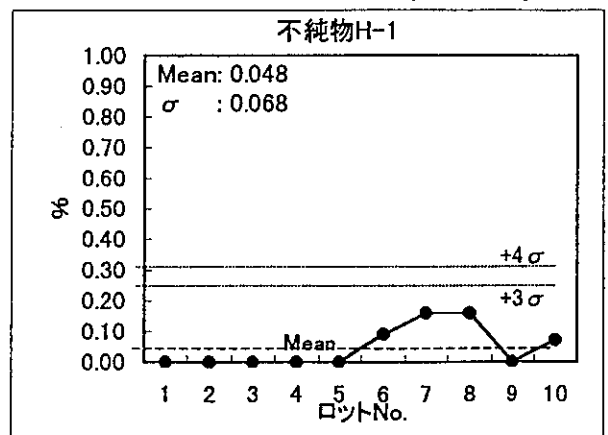
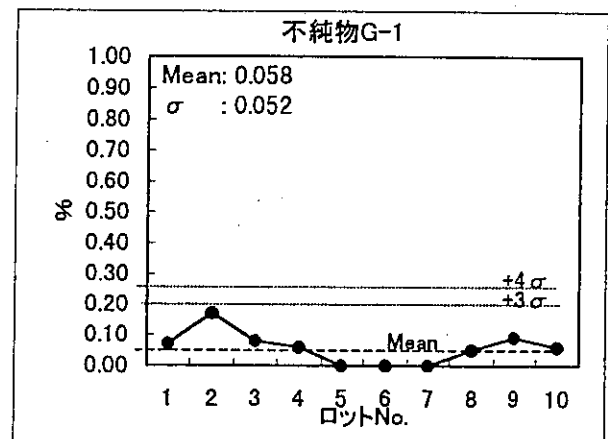
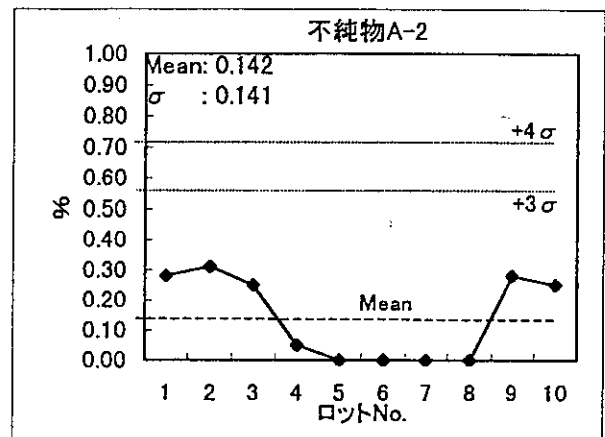


図2 不純物のロット間変動

新規の不純物に関しては、不純物ガイドラインを参考にして、①最大1日投与量が2g以下の場合には個々の不純物が0.10%未満、②最大1日投与量が2gを超える場合には個々の不純物が0.05%未満であるとき、不純物プロファイル上の変動とはしないのが適当ではないかと考えられた。

#### 4. 基準不純物プロファイル作成の基本的条件

原薬の不純物プロファイルに関するケーススタディーから得られた情報を参考にし、これまでの実状を考慮して基準不純物プロファイル作成のための基本的な条件を次のように考えた。

(1)ロット数：製造頻度が高い原薬では、原則として直近の連続した10ロット以上とし、製造頻度の低い原薬では入手可能な数とする。

(2)分析方法：HPLCなどのクロマトグラフ的分離定量法による分析法を採用する。

(3)不純物の検出レベル：少なくとも0.1%以下の検出レベルを設定する。

#### 5. 不純物プロファイルの同等性評価基準

上記の検討結果に基づいて、不純物プロファイルの同等性を判定するための同等性評価基準試案を次のように作成した。

##### 不純物プロファイルの同等性評価基準(案)

クロマトグラフ法等で不純物が検出される場合、次の判定(1)及び(2)に適合したとき、被検原薬はそれより以前に同じ製法(製造施設・設備を含む)で製造された原薬と同等と判定する。また、不純物が検出されない場合も同等と判定する。

判定(1)：クロマトグラム等により予測されない又は過去に検出されたことのない新たな不純物(新規不純物という)が検出された場合、新規不純物の量が次の値に適合するとき、新規不純物に関して同等と判定する。

①最大1日投与量が2g以下の場合：個々の不純物は0.10%未満である。

②最大1日投与量が2gを超える場合：個々の不純物は0.05%未満である。

判定(2)：規格が設定されている不純物及び混在が予測される不純物(既知不純物という)は、個々の不純物の検出量が0.1%未満又は過去に製造した原薬のデータと比較して「平均値+3σ」の範囲にあるとき、既知不純物に関して同等と判定する。ただし、「過去に製造した原薬のデータ」とは同一の製法(製造施設・設備を含む)で製造された原則として直近の連続した10ロット以上の原薬のデータより求めた値をいう。

この評価基準(案)による判定手順の流図を図3に示した。判定の手順はまず、①不純物が検出されるか否かを判定する。検出されない場合は同等と判断し、検出された場合は②新規不純物が存在するか否かを調べる。新規不純物が認められれば③評価基準(案)の判定(1)で判定し、この基準に適合しない場合は同等でないと判定する。この基準に適合する場合や新規不純物が認められない場合は、④既知不純物が認められるか否かを調べる。既知不純物が認められないとき、同等と判定する。既知不純物を認める場合は⑤その量が判定(2)に適合しているときは適合と判定し、適合しないときは同等でないと判定する。

#### D. 考察

原薬GMPにおける不純物プロファイルは、使用原料、製造工程、製造設備などに何らかの変更があったり、不測の事態が生じた場合、その変更や不測の事態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であり、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ものである。

ICH5で合意された原薬GMP規準においては、製造工程管理や品質管理への不純物プロファイルの適用の重要性が述べられている。このことは三極の専門家間では共通認識となっており、不純物プロファイルによる品質面からの製造管理は新薬にも既存薬にも適用されるべきものとしての認識も三極間で一致している。しかし、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がほと



んど浸透していない我国の現状においては当該原薬の不純物プロファイルの確立や運用において多くの課題があることも事実である。ICH5で合意された原薬GMP基準がStep 5に達した時点では当然これに対応しなければならない。そのために、不純物プロファイルの確立や運用に関する問題点を早急に明らかにし、その対応を図る必要がある。本年度の研究では、ICH:Q7Aでの議論及び原薬における不純物プロファイル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課題に一つの方向性を示し、不純物プロファイルの同等性評価基準の試案を提示することができた。

この同等性評価基準(案)の判定(1)の基準は不純物ガイドラインの考え方を準用したものである。新規不純物に関しては、それが検出されたとき、その原因が原料、反応条件等の製造工程、あるいは製造設備などの何れにあるかをまず調

べて改善策を講じることが大切であり、その後当該ロットの同等性を判定すべきであると考えられる。一方、判定(2)の基準は本研究で調査した原薬48品目の過去のデータを参考にして試みに設定したものであり、個々の不純物の検出量が0.1%未満の場合は一律に同等と見なすことにしたが、同等と見なす個々の不純物の量は0.2%未満が適当であるとの意見もあり、この点はまだ関係者間で合意されているわけではなく、更に今後の検討が必要である。

#### E. 結 論

1) 基準不純物プロファイル作成の基本的条件を示した。

2) 不純物プロファイルの同等性評価基準及び同等性判定手順の試案を示した。

#### F. 研究発表

特になし

表1 既存薬の不純物プロファイルに関するアンケート調査結果

1. 既存品の不純物プロファイルに関してどの様に対処すべきか。		A	B
1	現在の分析技術による不純物ガイドラインに基づいた見直しが必要である。	4%	17%
2	長期間臨床の場で使用され毒性にも問題はないと考えられるため、特に改めて見直す必要はないと考える。	68%	53%
3	欧米の動向を確認した上で対処してもよい。	18%	27%
4	その他	11%	3%

2. 仮に不純物プロファイルの検討を実施するとしたらどんな分析法を適用するか。		A	B
1	不純物の混在量が把握出来るHPLC法がベストであり、たとえ条件が複数になってもHPLC法を採用すべきである。	21%	17%
2	必ずしもHPLC法で全ての不純物が検出されない場合もあるため、分離パターン全体が一目で分かるTLC法との併用が望ましい。	7%	14%
3	ケースバイケースで考えHPLC法、TLC法及びその他の分析法の採用を考慮し、漏れのない不純物プロファイル試験法を確立すべきである。	71%	69%
4	その他	0%	0%

3. 既存品の不純物プロファイルに関しレギュレーション上はどの様に考えるか。		A	B
1	新規に確立した不純物プロファイルでレギュレーション上の一部変更申請を配慮すべきである。	7%	7%
2	GMP対応であるためレギュレーション上の対応は考慮せず、社内規格として対処するので充分である。	89%	93%
3	その他	4%	0%

4. 局方等の公定書収載品目の不純物プロファイル検討に関しどの様に考えるか。		A	B
1	収載品目の合成法も定かでないものもありメーカーでの検討はかなり困難であると予想されるため、公的試験機関での検討が妥当であるとする。	18%	30%
2	収載品目の合成法は各社でそれぞれ異なるため、各社独自の検討が必要である。	46%	53%
3	収載原薬の原案作成会社へ検討を一任するのが妥当であろうとする。	25%	10%
4	その他	11%	7%

5. 仮に既存品（既承認品目、局方品等）の不純物プロファイル見直しを実施されるとした場合、貴社の要求レベルについてお尋ねします。

5-1. 既承認品目の不純物について現在どの程度の試験項目を実施しているか。		A	B
1	申請承認試験法のみを行っている。	54%	45%
2	別途不純物ガイドラインに準じた社内規格を設定し、それに従った試験を実施している。	4%	10%
3	不純物ガイドラインには準じていないが、申請承認試験法よりもより妥当な試験法及び規格値を設定し、それに準じて試験をしている。	36%	41%
4	その他	7%	3%

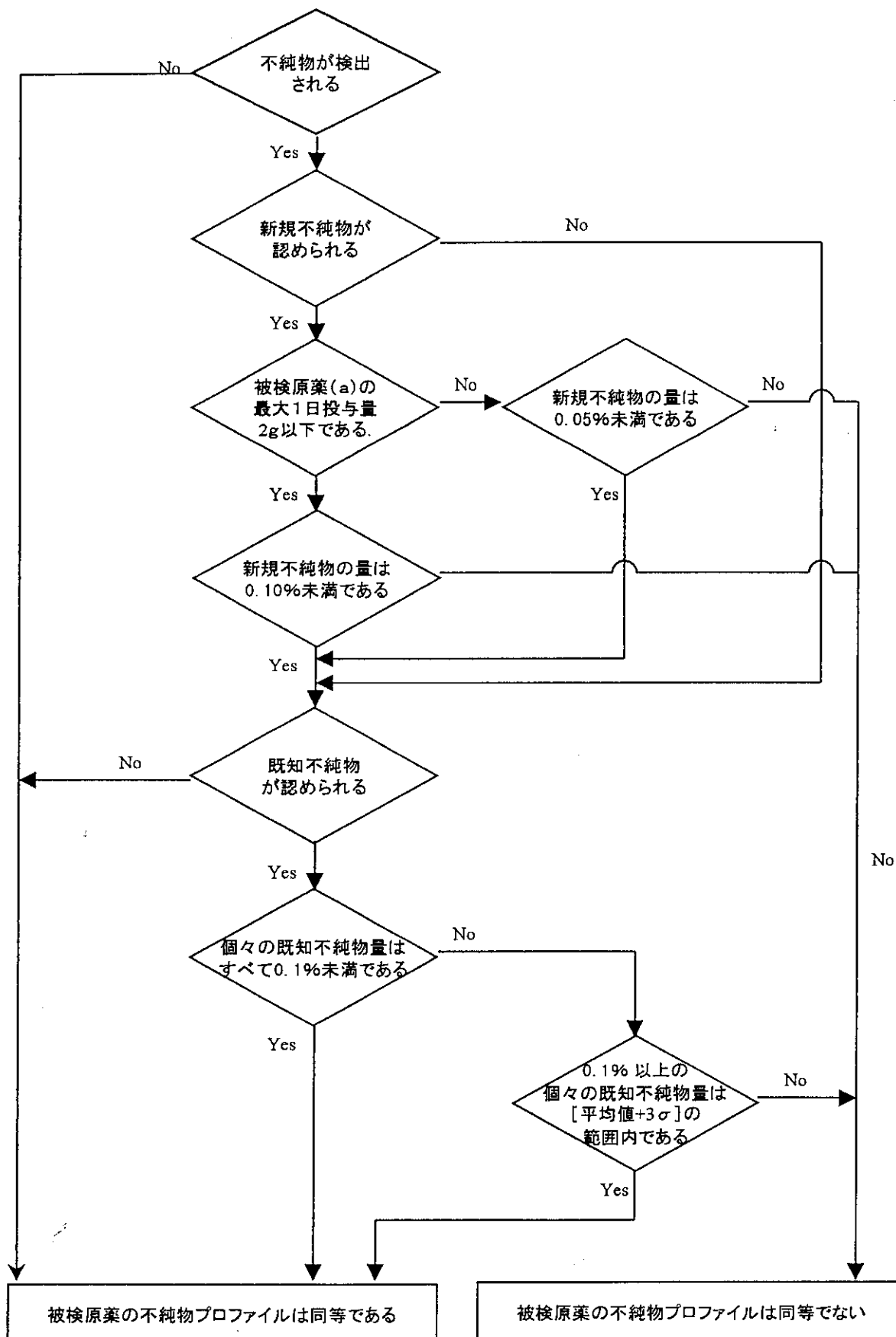
5-2. 不純物プロファイルの“同等性”についてどの様に考えて対処しているか。		A	B
1	HPLC法のクロマトグラム上に新規の不純物ピークが検出されない（パターン比較）。	37%	55%
2	各不純物の混在量を規定し定性、定量を実施（定性、定量で判断）。	25%	30%
3	製造法変更等により不純物プロファイルが異なる時は、毒性試験についても検討すべきである。	31%	10%
4	その他	6%	5%

5-3. 貴社での対応レベルはどの程度ですか。		A	B
1	全て新薬並に対応出来る。	7%	10%
2	現時点での不純物の調達は困難であり、クロマトパターンの比較程度の対応のみである。	79%	69%
3	申請承認の範囲以上のことは出来ない。	14%	14%
4	その他	0%	7%

A：東京医薬品工業協会と大阪医薬品協会の技術（研究）委員会の常任会社28社；B：原薬工業協会30社

図3 不純物プロファイルの同等性判定手順(案)



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

BACPAC I を踏まえた不純物プロファイルの同等性の判定基準の検討

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 原薬GMPガイドライン（Q7A）は、平成12年11月に米国サンディエゴで開催された第5回医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH5）において最終合意（ステップ4）に達し、現在、厚生労働省において通知化に向けた作業が行われている。このガイドラインには、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おり、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が求められている。

この不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方は、ICHの原薬の不純物に関するガイドライン（Q3A）をベースとしたものであるため、昨年度の本研究では、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。本年度は、我が国でQ7Aを実施するに当たって、不純物プロファイルの恒常性の確保を基にした品質管理を具体的にどのように行っていくか、特に、不純物プロファイルの同等性についてどのように考えるかを明確にすることが求められていることから、米国FDAの「原薬の承認後変更に関するガイダンス I：原薬製造中間体（BACPAC I）」における記載を踏まえて、不純物プロファイルの同等性に関する考え方について考察を加え、同等性を判定するためのデシジョンツリーの試案を作成した。

## A. 研究目的

原薬GMPガイドライン（Q7A）は、平成12年11月に米国サンディエゴで開催された第5回医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH5）において最終合意（ステップ4）に達し、現在、厚生労働省において通知化に向けた作業が行われている。

このガイドラインには、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おり、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が求められている。

この不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方は、ICHの原薬の不純物に関するガイドライン（Q3A）をベースとしたものであるため、昨年度の本研究では、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。

本年度は、我が国でQ7Aを実施するに当たって、不純物プロファイルの恒常性の確保を基にした

品質管理を具体的にどのように行っていくか、特に、不純物プロファイルの同等性についてどのように考えるかを明らかにすることを目的として検討を行った。

## B. 研究方法

米国FDAの「原薬の承認後変更に関するガイダンス I：原薬製造中間体（BACPAC I）」に記載されている不純物プロファイルの同等性に関する考え方を踏まえて、我が国でQ7Aを実施するに当たって、不純物プロファイルの同等性に関してどのような考え方を採るべきかについて考察を加え、不純物プロファイルの同等性を判定するためのデシジョンツリーの試案を作成した。

## C. 研究結果

### 1. 昨年度の検討から

#### 1-1. 新規原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

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確保が、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。