

200/0960 (1冊のみ)

医薬品製剤原料の品質確保に関する研究

平成13年度報告書

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

医薬品製剤原料の品質確保に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岡田 敏史

平成14年（2002年）3月

目 次

I. 総括研究報告

医薬品製剤原料の品質確保に関する研究

岡田 敏史

II. 分担研究報告書

1. 不純物プロファイルの確立及び同等性評価基準

谷本 剛、小嶋茂雄

2. 医薬品添加剤GMPに関する研究

綱川延孝、木嶋敬二、武田豊彦

3. 原薬・医薬品添加剤の製造管理に関する研究

武田豊彦

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

I V. 研究成果の刊行物・別刷

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、①ICH/原薬GMPガイドラインに示される「不純物プロファイルに基づく製造工程管理」を行うにあたっての基準的考え方の提示、②医薬品添加剤自主基準の周知徹底と実施のための具体的方策の整備、③原薬及び医薬品添加剤のGMPハードのあり方、の三方向から検討を行うこととした。分担研究者による本年度の各研究課題は以下のとおりである、

- 1) 不純物プロファイルの確立及び同等性評価基準
- 2) 医薬品添加剤GMPに関する研究
- 3) 原薬・医薬品添加剤の製造管理に関する研究

の3課題について研究を行った。

1) については、ICH/原薬GMPガイドラインが通知され（平成13年11月）、不純物プロファイルに基づいての原薬及び中間体の製造工程管理が現実求められる状況を迎えていることから、個々の原薬に対して不純物プロファイルをどう確立し、基準となる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、製造企業の現状、ICH/Q3Aの不純物ガイドライン及びFDA/BACPAC Iの動向も踏まえて考え方を整理し、最終提言としてまとめた。

2) については、①医薬品添加剤GMP自主基準(1998)の実施支援及び普及活動の一環として、これまでに出されてきた種々の疑問又は意見に対するQ&A集の作成を行った。これには医薬品添加剤製造管理者の資格、自主GMP対応の範囲、異物対応及び査察に関する事項が含まれる。②医薬品添加剤GMP自主基準の普及と製造管理技術の向上を目的に、GMPの実施状況の第3者機関による審査制度を設けることとし、制度の運用に必要となる種々の規定又は規則類の作成を行った。

3) については、原薬又は医薬品添加剤工場のGMPハード対応のための具体的指針の作成が強く要望されていたことから、この指針の作成を本年度の主要課題として、先ず、ワーキンググループによりその原案が検討され、そこで作成された原案について、厚労省をはじめとして日薬連、原薬工、薬添協及製機研の各GMP委員会の関係者による合同検討会の場で再検討された。そこでの議論に基づいて原案が修正され、「原薬、医薬品添加剤のGMPハード対応に関する指針」の最終案を作成することができた。

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：

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）、沼しのぶ（薬添協GMP委員） 清原孝雄（製薬協ICH/EWG(Q7A)専門委員）、松倉 迅（大薬協技術委員）松村清利（原薬工GMP委員）、菱谷博次（大阪府薬務課）、梶井浩志（山口県薬務課）、今井麻貴（富山県薬業振興課）

A. 研究目的

以下、各分担研究報告について、研究要旨への記述順に述べる。

1. 不純物プロファイルの確立と同等性評価

ICH-5で三極合意された原薬GMPガイドには、不純物プロファイルによる原薬及び中間体（API）の製造工程管理の重要性が明記されており、化学合成法により製造されるすべての原薬が対象となる。従来、不純物プロファイルに基づく製造工程管理の概念が確立していなかったことから、本ガイドの運用にあたっては不純物プロファイルに基づく製造工程管理につき、基準的な考え方の提示が求められている。そこで、原薬GMPガイドの円滑な運用に資する目的で、昨年度までの本研究において「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法（案）」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準（案）」を示した。本年度は、この試案に対する薬業界へのアンケート調査を行い、その結果及び「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」等を参考に、して最終的な「基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準」を作成することとした。

2. 医薬品添加剤GMP

医薬品添加剤GMP自主基準（薬添GMP）の作成、その普及・支援のためのワークショップなどを開催してきたが、薬添GMPのより一層の普及と医薬品添加剤の製造管理技術の向上を目的として、これまでに出版された疑問・意見等を整理し、Q&A集の作成を行うこととした。

また、薬添GMP実施状況についての第3者機関による審査制度を整備するため、適切な組織及び制度についての検討を行い、その運用に係わる諸規程類の整備を図ることを目的とする。

3. 原薬及び医薬品添加剤の製造管理

現在わが国では、原薬と医薬品添加剤工場

のGMPハードに関しては、医薬品GMPハード（薬局等構造設備規則）及び医薬品添加剤GMPハードの自主基準が公布又は公表されている。これらの規則又は基準はいずれも抽象的であることから、より具体的な指針及び事例を示すことが求められている。そこで原薬、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こととした。

B. 研究方法

1. 不純物プロファイルの確立と同等性評価

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による製造工程管理の実態、「不純物プロファイルの同等性評価基準（案）」（H12年度作成）に対する意見などをアンケート方式で調査することとした。このアンケート結果、不純物ガイドライン（ICH/Q3A）及びFDA/BACPAC I等の議論を踏まえて、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し、「基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法」と「不純物プロファイルの同等性評価基準」を作成する。

2. 医薬品添加剤GMP

2.1 医薬品添加剤GMP自主基準(1998)作成後、その普及・支援活動を行ってきたが、それらの活動の中で出された種々の疑問・意見等に対して、適切な回答が文書としてだされていなかったことから、その後の活動（医薬品添加剤メーカーの製造品目調査、IPEC-AmericasのGMP(2001)調査、医薬品添加剤の異物管理調査、医薬品添加剤製造工場視察）も踏まえて、Q&A形式でまとめることとした。

2.2 薬添GMPの実施状況について、第三者機関による審査制度を設ける必要があるとの認識から、日本食品添加物協会の認定制度及びISOの認定制度について詳

細に検討し、審査制度あり方及び必要な組織と相互の関連等を明確にし、制度の運用にあたって必要となる諸規定類の整備を行うこととした。

3. GMPハード

GMPハード関連の実務者によるワーキンググループ(WG)を組織し「原薬、医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」の原案を作成する。そこで作成された原案について、日薬連、原薬工、薬添協及び製機研の各GMP委員会の関係者による合同検討会の場で再検討し、原案の修正を行い、最終案とする。原案の作成にあたって、医薬品添加剤GMPハード自主基準、ICH「原薬GMPガイドライン」、ISPEのGMPハード対応ガイド「BASELINE」を参考とした。

C. 研究結果

1. 不純物プロファイル

1.1 アンケート調査

既存原薬での不純物プロファイルに基づく製造工程管理等のあり方、対処方法、昨年度の本研究で提示した「基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法（案）」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準（案）」への意見等を東京医薬品工業協会（東薬工）、大阪医薬品協会（大薬協）、日本医薬品原薬工業会（原薬工）への加盟会社を対象にして、アンケート形式で調査した。その結果、東薬工及び大薬協加盟会社（東西と略称）52社、原薬工加盟会社（原薬工と略称）68社（医薬工業協議会加盟1社を含む）、合計120社からの回答が得られた。アンケート結果は設問ごとに、無回答の企業を除いて、主として東西及び原薬工の2群に分けて整理し、解析を試みた。詳細は、分担研究報告書及び添付資料を参照されたい。

1. 2 不純物プロファイル作成の基本的要件

不純物プロファイルを確立すべき対象（類縁物質、残留溶媒、無機化合物）として何を考えるべきか、必要ロット数をどう考えるか、分析法の選択と要求される分析精度又は検出レベルはどの程度か、検出された不純物に対する同定の必要性等につき、回答を求めた。

昨年度提案した（案）に対して変更の必要があると考えられた項は、基準となる不純物プロファイルの確立に必要なロット数の項であり、不純物プロファイルが製造工程管理だけでなく変更管理にも用いられること及びFDA/BACPAC Iでは「代表的な連続する3ロット又はそれ以上のロット」に改められたことを考慮し、BACPACに整合させることが妥当と考えられた。

（案）に対しての主要な変更点は「必要ロット数」であるが、その他若干の見直しを行い、「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法」を定めることができた。

1. 3 不純物プロファイルの同等性評価
不純物プロファイルに基づく製造工程管理においては、例えば、製法変更があった被験原薬のプロファイルが基準となるプロファイルに一致しているのか否か、何をもって判断するのか、基準となる考え方を示す必要があることから、昨年度の報告で「不純物プロファイルの同等性評価基準（案）」を提案した。この（案）が医薬品の製造現場からみて妥当なものであるかにつき、いくつかの視点からの設問を作成し、回答を求めた。それぞれの設問に対する回答結果及び解析については、分担研究報告書を参照いただきたい。

アンケート結果及びICH（Q3A）の不純物ガイドラインを踏まえ、①不純物総量に基づく同等性評価は行わない、②規格値

に基づく同等性評価は原則として行わない。ただし、ICHの不純物ガイドラインに基づいて不純物規格が設定されている原薬は除くことを明記する。また、新規不純物に対する同等性評価基準については、ICH（Q3A）の不純物ガイドラインが改められる予定であることから、「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」に規定された安全性確認の閾値以下のとき、新規不純物に関する不純物プロファイルは同等と判定する。」のように具体的な数値を示すことなく規定する方が適切であると考え、（案）における具体的な数値規定を削除することとした。

2. 医薬品添加剤GMP

2. 1 薬添GMPに関するQ&A

詳細は、添付資料1／6冊に示されている。例えば、医薬品添加剤製造管理者の資格については、製造・品質管理の専門家であれば、薬剤師である必要はないのではないかと、また、薬剤師に限定したため、会社組織とうまくいかない等の質問に対して、薬事法によれば医薬品製造管理者は原則として薬剤師であることが求められていることを説明し、その上で添加剤メーカーの特殊事情を考慮すると、さしあたって柔軟な対応が必要であるが、薬剤師が活躍できるように周囲の支援も必要であるとの見解を示した。また、添加剤メーカーは医薬品用の添加剤だけでなく、食品添加物、化粧品原料又は一般工業用化学物質などをマルチに生産していることから、すべての製品に対し薬添GMPを適用できないとの特殊事情をかかえていることに由来する質問も多数あり、一定の条件が満たされるなら、柔軟に対応することで問題ないとの見解を示した。一方、GMPによる製造管理を「異物管理を重点に実施すればよい」という質問のほか、異物の分類又は管理基準の存在について

てなど、異物に関する質問は多数あり、関心の大きさが窺われた。その他、薬添GMPの実施にあたっての様々な課題（基準のレベル、ラベル表示、不純物、ロットの定義、文書類の作成にあたっての優先順位、委受託における取り決め事項、バリデーション等に関する質問が多数寄せられ、それぞれに対して懇切な回答を示した。これらの質問と回答は「薬添GMPに関するQ&A」として小冊子にまとめる。

2. 2 審査制度

薬添GMPは平成10年度に作成され、その後現在に至るまで試行段階にあるが、実施体制を着実に整備している企業と未だ整備できていない企業との間に2極分化が進行しつつあり、より一層の普及・促進のためには、従来までとは異なる方策が求められていた。一つの打開策として、第3者機関により自主基準の実施状況の審査を行い、受審企業に対して受審証明書を発行し、ユーザーからの求めがあれば審査結果を開示するという仕組み「審査制度」をスタートさせることとした。

IPEC-Americaの監査制度、日本食品添加物協会の認定制度及びISOの認定制度を参考にして、分担研究報告中に別図で示されるような審査の仕組みを考え、この制度の運用に当たって必要となる審査制度管理規程等、9種類の諸規程、諸規則を整備した。

3. GMPハード

平成13年度は「原薬、医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」を作成した。本指針においては、原薬および医薬品添加剤の製造工場の新設、増設および改造に際しての共通する課題である「汚染防止」、「適格性評価 (Qualification)」等の一般的事項といずれの工場にも共通する「建物」、「空調」、「製造用水」、「その他のユーティリティー」、「電気」、「計

装・制御」等の個別的事項に分けて記載することとした。ただし、各製造工程にかかわる単位設備・機器のGMPハード対応については、各製造工程において製造される個別品目の品質特性に応じて要求される事項又は内容が異なることから、本指針の範囲外の事項とした。なお、本指針は原薬の製造を想定して記載しているが、医薬品添加剤の製造管理に際しても、そのGMPハード対応については本指針が参考となる。本指針の構成とその概要については、分担研究報告書を参照されたい。

D. 考 察

1. 不純物プロファイルの確立と同等性評価アンケート調査によれば、製造工程管理に不純物プロファイルを適用している例が現状においても少数ながらあるが、大勢としてはこれからの課題である。

ICHでの「原薬GMPガイド」が合意され、国内的にも「原薬GMPガイドライン」として平成13年11月に通知されたことから、原薬の製造工程管理への不純物プロファイルの適用を円滑に進めるため、昨年度に提示した「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法(案)」及「不純物プロファイルの同等性評価基準(案)」に対する意見を求めたほか、FDA/BACPAC I及び不純物ガイドライン

(ICH;Q3A)を参考に最終文書の作成を行った。製造工程管理に不純物プロファイルを適用するには、まず各原薬の基準不純物プロファイルの確立から始めなければならないが、製造頻度も考慮すると短期間に多数の原薬について、それぞれの不純物プロファイルを確立するわけにはいかない。各企業において優先順位を定め、順位の高いものから順次対応する必要がある。行政側としては、不純物プロファイルによる製造管理体制の構築には相当の時間を要すること

を考慮しての柔軟な運用が求められる。

一方、製造者側にあつては、同等性評価基準に従って「同等である」と判定できなかった場合、同等と判定できなかった原因を明らかにし、対応策を講じることが肝要となる。製造工程の変更があつた場合、不純物プロファイルの変化することは容易に予測できるが、この場合は新製法による新たな基準不純物プロファイルの確立が必要になる。新たな基準不純物プロファイルにおいて、従来のプロファイルで認められていた既知不純物については従前のレベルでの管理が望ましく、新規不純物には不純物ガイドライン(ICH;Q3A)の基準に基づいた対応が必要と考えられる。

今回実施したアンケート調査の結果から、製造工程管理への不純物プロファイルの適用に関して十分な理解がなされているとは言いがたい企業のあることが散見された。行政側及びそれぞれの業界団体には、原薬GMPでの不純物プロファイルに基づく製造工程管理の目的と意義に関して、いっそうの啓蒙を図っていくことが望まれる。

2. 医薬品添加剤GMP

2. 1 薬添GMPに関するQ&A

医薬品添加剤のGMPは医薬品と異なり、ハードに関して一部規定があるのみで、ソフトに関してはGMPは適用されていない。従つて、自主基準として作成した薬添GMPに関して現場からの問題点がいくつか指摘されており、これに対して文書で回答することにより、より一層理解が深まるものと考えられることから、Q&A形式でこれらをまとめた。なお、バリデーション基準の作成も要望されているが、これについては今後の課題とされている。しかし、本研究によるQ&A集は今後の医薬品添加剤の製造管理及品質管理のレベルアップのために活用されることが期待される。

2. 2 審査制度

薬添GMPのより一層の普及・促進を図るために、IPEC-Americasの監査制度等を参考にして新たに審査制度を導入することとした。この制度の運用にあたって必要となる諸規定・諸規則等、基本的な文書類を整備した。この制度を実施に移すためには、メーカーおよびユーザーなど関係者との十分な協議・検討が必要であり、審査員の養成等、実施に向けては十分な準備期間と体制整備が必要と思われる。

3. GMPハード

「原薬、医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」は、原薬を中心に記述しているが、医薬品添加剤の製造工場においても同様のGMPハード対応が必要となる。しかし、医薬品添加剤GMP自主基準の普及はこれからの課題であるのが現状であることから、医薬品添加剤工場において本指針を参考としてもらうためには、Q&Aの作成等、普及のための一層の努力が必要と思われる。本指針に添付したアンケート調査結果からもわかるとおり、GMPハード対応については、従来まとまった解説、事例等がなかったこと、すべての企業が同じようには対応しきれないことから、個別企業の対応には過不足が見られるのが現状である。本指針では、個別企業がGMPハードについて、適切・円滑に対応できるように、その考え方を具体的に解説し、多くの選択肢を提示している。

E. 結論

1. 不純物プロファイルの確立と同等性評価

原薬GMPガイドラインにおける不純物プロファイルによる製造工程管理等を円滑に実施するために「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及方法」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準」

を作成するとともに、不純物プロファイルの同等性判定手順を示した。

2. 医薬品添加剤GMP

薬添GMPの策定後、説明会の開催、異物発生状況調査、「適正評価のためのガイドブック」などの作成作業を行ってきた。本年度は、IPEC-GMP(2001)及び医薬品添加剤工場に対する調査等を踏まえて、薬添GMPのQ&A集を作成した。また、自主基準の実施状況の審査を第3者機関により行うことが、メーカー及ユーザーの双方にとって有益であり、その普及・促進が期待できることから、審査制度の概要を定め、運用にあたって必要となる諸規定等の整備を行った。

3. GMPハード

「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」を作成した。本指針は、原薬、医薬品添加剤工場のGMPハード対応について、初めてまとめた解説・事例集であることから、関係者にとって有益かつ貴重な参考資料として役立つものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

岡田敏史、谷本 剛、小島茂雄：ICH 原薬GMPトピックス／不純物プロファイル
PHARMSTAGE, 2002, 1(8)：39-45

2. 学会発表

谷本 剛：「ICH:Q7A原薬GMPガイド」について、第38回全国衛生化学技術協議会
2001年11月（千葉）

H. 知的所有権の保有

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

不純物プロファイルの確立及び同等性評価基準

分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
薬品試験部長

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 ICH5で三極合意された原薬GMPガイドに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おり、新薬と既存薬を含むすべての原薬に適用される。しかし、我が国では不純物プロファイルを利用した製造管理の概念が確立していなかったことから、原薬GMPの実施において、特に既存薬への適用に際して大きな混乱の生じることが予想された。原薬GMPの円滑な運用に資する目的で、昨年度の本研究で示した「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法（案）」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準（案）」に対する薬業界へのアンケート調査を行い、その結果や「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」等を参考にして最終的な「基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準」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
薬品試験部長

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

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
日薬連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するには、製造工程管理や品質管理が適切になされることが必要である。この適切な製造管理や品質管理の実施は製剤はもとより、医薬品の有効成分たる原薬や医薬品添加剤においても極めて重要である。

原薬の製造管理や品質管理の規範としての原薬GMPがICHで検討され、ICH5で三極合意に達し、我国では平成13年11月に「原薬GMPガイドライン」として厚生労働省から通知として発出された。この原薬GMPガイドラインでは、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は新薬と既存薬の両方を含む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、既存原薬ではこの概念は確立していない。このため、原薬GMPを円滑に運用するには、既存原薬に対する対応策を確立する必要がある。

昨年度は、不純物プロファイルに対する薬業界の現状を踏まえて不純物プロファイルの作成と不純物プロファイルの同等性評価に対する考え方及び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。

本年度は、薬業界に対して不純物プロファイルによる製造工程管理に関する考え方や昨年度に示した不純物プロファイルの同等性評価基準案に対する意見等をアンケートによって調査し、その結果や「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」（以下、不純物ガイドラインと略称）等を参考にして最終的な「基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法」と「不純物プロファイルの同等性評価基準」の最終案を作成することとした。

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、「不純物プロファイルの同等性評価基準（案）」に対する意見などをアンケート方式で調査し、このアンケート結果、不純物ガイドライン及びBACPAC等の議論を踏まえて、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し、「基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法」と「不純物プロファイルの同等性評価基準」の最終案を作成した。

C. 研究結果

1. アンケートによる調査結果

アンケートの設問、回答結果の集計及び解析は別添資料として示した。

既存原薬での不純物プロファイルに基づく製造工程管理等のあり方や対処方法、昨年度の本研究で提示した「基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法（案）」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準（案）」への意見等を東京医薬品工業協会（東薬工）、大阪医薬品協会（大薬協）、日本医薬品原薬工業会（原薬工）などの業界団体を対象にして、アンケート形式で調査した。東薬工及び大薬協加盟会社（東西と略称）

52社、原薬工加盟会社（原薬工と略称）68社（医薬工業協議会加盟1社を含む）から回答が得られた。アンケート結果は各設問ごとに、無回答の企業を除いて、主として東西及び原薬工の2群に分けて解析した。

1. 1 製造施設数及び製造品目数（設問Ⅰ-1～6）

約4割強の企業が複数の原薬製造施設を有しており、半数の企業で5品目以上の原薬を製造していた。これらの製造している原薬の規制区分（毒薬、劇薬、普通薬）は、全体では85%が普通薬であったが、原薬工に限れば約90%が普通薬で、東西での普通薬の割合は約70%であった。すなわち、毒劇薬の製造は東西では約30%を占め、原薬工の約10%に比べて、東西の方が製造品目に占める毒劇薬の割合が大きかった。

1. 2 不純物プロファイルによる製造工程管理の現状（設問Ⅰ-7、Ⅰ-7-1～7-4）

東西の約80%、原薬工の約65%の企業が何らかの品目に対して不純物プロファイルを有し、不純物プロファイルを有する企業1社当たりの平均品目数は東西で6.5品目、原薬工で5.2品目であった。

すでに不純物プロファイルを製造工程管理に取り入れている企業での、不純物プロファイルを得るための分析法は液体クロマトグラフ法（HPLC）やガスクロマトグラフ法（GC）などの定量的分離分析法が多くの場合で採用されていた。しかし、簡便であるが分析精度の低いTLCの採用が東西で10%、原薬工で23%に見られた。

これらの不純物プロファイルは東西の約70%、原薬工の約50%が製造工程管理等に積極的に利用していた。

プロファイルの同等性は、過去の実績の統計的評価によるものが原薬工に比べて東西で高く、規格値を根拠とするものは東西より原薬工の方が高かった。

1. 3 不純物プロファイルの適用の対象及び頻度（設問Ⅱ-1～2）

不純物プロファイルによる製造工程管理は、化学合成医薬品のほかにある種の抗生物質のような化学半合性医薬品や培

養で製造されるアミノ酸のように単純な化合物で精製工程が品質に大きく影響する医薬品なども適用の対象とすることには大半の企業が妥当であると回答した。

製造工程管理への不純物プロファイルの適用頻度は、原材料の品質変化や製造工程の変更時にはほとんどすべての企業が実施すべきと回答し、設備の更新や製造施設の変更時にも7～8割の企業が実施すべきと回答した。しかし、一定期間ごと又は同一ラインでの製造品目の交代があった場合に実施すべきと回答した企業は3割以下であった。

1. 4 「基準不純物プロファイル作成の基本的要件(案)」に関して

1. 4. 1 基準不純物プロファイルを確立すべき対象(設問Ⅲ-1～2)

類縁物質、残留溶媒及び無機化合物についてプロファイルを確立することは8割以上が妥当であると回答したが、無機化合物に対してはその必要性について否定的な意見もあった。

1. 4. 2 基準不純物プロファイルの作成に必要なロット数(設問Ⅲ-3)

製造頻度の高い原薬では直近の連続した10ロット以上、製造頻度の低い原薬では2～9ロットの入手可能な数は企業の7～8割が妥当であると回答した。しかし、製造頻度の高低の基準が不明であること、2ロットでは統計的に評価できないこと、製造頻度に関係なく3ロットで十分である、などの意見が相当数あった。

1. 4. 3 不純物プロファイルの分析法、分析精度及び検出レベル(設問Ⅲ-4～6、8)

分析法にHPLC等の「定量的分離分析法」を用いることは、大多数が妥当と回答した。しかし、「HPLC」のみを例示することは適切でないとの意見があった。HPLC以外に採用する分析法としては、半数以上の企業でGCを挙げ、4社に1社はTLCの採用を回答した。

分析精度は「相対標準偏差として2%以下」の案を示したが、微量成分の分析において相対標準偏差2%の精度は実際的でないとの多数意見があり、東西で60%以上、原薬工で約40%が妥当でないと回答した。妥当であるとの回答はそれ

ぞれ20%及び44%であった。

検出を「0.05～0.10%」のレベルで行うことは、一部には厳しすぎる要求であるとの意見もあったが、約8割の企業は妥当と回答した。

1. 4. 4 既存原薬での不純物の同定(設問Ⅲ-7)

「長期使用実績のある原薬は、特に安全性に関する問題が指摘されていない限り、その使用実績により安全性は担保されていると見なし、不純物プロファイルで検出される不純物はその量に関わりなく同定する必要はない」との考え方に対して、6割以上の企業は妥当と回答したが、約25%の企業はICHで調和された不純物ガイドライン(Q3A)の基準に準じた構造決定が必要と回答した。

1. 5 不純物プロファイルの同等性に対する考え方(設問Ⅳ-1～3)

不純物総量を同等性の判断指標とすることには、6割近くの企業が妥当でないとして回答した。

規格値を同等性の判断指標とすることには、東西で約70%、原薬工で約50%の企業が妥当と回答した。

パターン比較、すなわち新規不純物の出現の有無を同等性の判断指標とするには大多数の企業が妥当と回答した。

1. 6 「不純物プロファイルの同等性評価基準(案)」に関して(設問Ⅴ-1～4)

新規不純物と既知不純物の2段階による同等性評価はほとんどの企業が妥当であると回答した。

新規不純物の同等性評価基準は不純物ガイドライン(ICH: Q3A)に準じて、①最大1日投与量が2g以下の原薬では個々の不純物は0.10%未満、②最大1日投与量が2gを超える原薬では個々の不純物は0.05%未満、である場合に「同等」と判断することとしたが、この案に対して8割以上の企業が妥当と回答した。しかし、この基準は厳しすぎるとも意見も1割以上あった。

既知不純物の同等性評価基準は、0.2%未満は「同等」と判断することとしたが、この案に対して約7割の企業が妥当と回答した。しかし、東西の2割以上、原薬

工の1割以上がこの基準は厳しすぎると回答した。また、0.2%以上存在する不純物は過去の実績の「平均値+3σ」以下であれば同等と見なすことに対しては、東西で80%以上、原薬工で90%以上の企業が妥当であると回答した。

不純物総量からの同等性評価の必要性については、東西では約45%、原薬工では約60%が不要と回答した。しかし、東西の約30%、原薬工の約40%は新規不純物と既知不純物のそれぞれに総量の観点からの同等性評価が必要と回答した。

1. 7 不純物プロファイルを設定する対象の優先性（設問VI-4）

不純物プロファイル設定で最優先される品目は、製造工程の変更が予定されている品目であった。薬理作用の強い品目を優先するのは東西で顕著であった。一方、プロファイルを設定しやすい原薬の優先は原薬工にその傾向が強かった。

1. 8 不純物プロファイルによる製造管理体制の構築（設問VI-1～3）

不純物プロファイルの設定には、比較的容易と考えられるものは3ヶ月で約半数が対応可能であり、6ヶ月以内に東西では80%以上、原薬工で70%以上が対応可能であった。また、相当の検討を要すると思われるものでも、東西で70%以上、原薬工でも約半数が1年以内に対応可能と回答し、3年以内にはほぼ全て対応可能であった。一方、1年間で設定できる品目数は、約半数の企業が2～3品目と回答したが、東西の企業の方が設定できる品目数が多い傾向にあった。これらを勘案して、不純物プロファイルによる製造管理体制は概ね6割の企業で3年以内に完了するとの回答であり、5年以内に約9割の企業で完了予定であった。

1. 9 「同等性評価基準（案）」に対する企業の評価（設問V-5）

同等性評価基準（案）に対する企業側の評価は概ね肯定的なものであり、製造工程管理への不純物プロファイルの適用という従来になかった管理手法の導入に際して、一定の指針が示されたことを評価していた。同等性評価基準等における文言の細部や不純物プロファイル作成のためのロ

ット数や分析法等に対する意見も示されたが、これらは最終の同等性評価基準等の作成に反映させた。

2. 基準不純物プロファイル設定のための基本的要件及び方法

2. 1 基準不純物プロファイルを確立すべき対象

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り、これらについてプロファイルを確立することは多くの企業が妥当であると回答した。しかし、無機化合物に関しては具体的対象物や必要性について疑問を呈する意見もあった。製造工程管理のための不純物プロファイルの対象物は個々の品目ごとに判断する必要があるが、BACPAC I 正式文書でも無機化合物をプロファイルの対象として挙げていることから、上記の3種を対象として掲げることとした。ただし、類縁物質は必須の対象とするが、残留溶媒と無機化合物は必要に応じて対象とする旨を記載することとした。

2. 2 基準不純物プロファイルの作成に必要なロット数

製造頻度の高い原薬では直近の連続した10ロット以上、製造頻度の低い原薬では2～9ロットの入手可能なロット数を用いて基準不純物プロファイルを作成することは多くの企業が妥当であると回答した。しかし、製造頻度の高低の基準が不明であることや2ロットでは統計的に評価できないことなどの批判的意見もあり、更には製造頻度に関係なく3ロットで十分であるなどの意見も相当数あった。不純物プロファイルが製造工程管理に加えて変更管理にも利用されることを考慮すると、必要なロット数はBACPAC I 正式文書でも述べられている「代表的な連続する3ロット又はそれ以上のロット」にすることが適当と考えた。

2. 3 不純物プロファイルの分析法、分析精度及び検出レベル

分析法としてHPLC等の「定量的分離分析法」を用いることに大半の企業が妥当と回答した。しかし、半数以上の企業がHPLC以外にGCを使用し、4社に1社

がTLCを使用する実態から「HPLC」のみを例示することは適切でないとの意見があった。そこで、例示としてはHPLCとGCを示すこととし、TLCはこれを排除するものではないが、HPLCやGCと同列の感度や精度を有する方法ではないことから、例示としては示さないことにした。

分析精度については、「相対標準偏差として2%以下」の案を示したが、微量成分の分析において相対標準偏差2%の精度は实际的でないとの多数意見があった。事実、数種類の医薬品原薬について、HPLC及びGCでの分析を実際に行って混在する類縁物質の実測値の相対標準偏差を求めてみたところ、特に0.2%以下の類縁物質やGCでの分析においては相対標準偏差を2%以下にすることが容易でないものも少なくなかった。分析法は分析法バリデーションを実施して設定することを考えれば、分析精度は個々の場合に則して設定することでよく、一律的に設定する必要はないと考えた。

検出のレベルは「0.05～0.10%」を案として示したが、厳しすぎるとの意見が一部にあった。しかし、新規不純物の検出が必要であることから、不純物ガイド

ラインに準じた「0.05～0.10%」の検出レベルは必要であると判断した。

2. 4 既存原薬での不純物の同定

「長期使用実績のある原薬は、特に安全性に関する問題が指摘されていない限り、その使用実績により安全性は担保されていると見なし、不純物プロファイルで検出される不純物はその量に関わりなく同定する必要はない」との考え方に対して、ICHで調和された不純物ガイドラインの安全性確認の閾値に準じた構造決定が必要との意見も相当数あった。そこで、既知不純物に関しては、その量に関わりなく同定する必要はないこととするが、新規不純物に関しては不純物ガイドラインの安全性確認の閾値に準じた取扱いが適当と考えた。

2. 5 「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法」

上記2.1～4の検討結果を踏まえて、次のような「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法」を作成した。

基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法

1. プロファイルを設定すべき不純物

次のような不純物のプロファイルが必要に応じて設定し、製造工程管理に利用する。

化学合成医薬品の場合、通例、類縁物質の不純物プロファイルの設定は必須である。また、精製工程（再結晶等を含む）等を使用する有機溶媒に関して、残留溶媒のプロファイル設定も考慮の対象になる。必要なら、無機化合物も対象とする。

- 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（触媒等で、必要と考えられるもの）

2. 基準不純物プロファイル作成の基本的条件

不純物プロファイルによる製造工程管理を実施するには、基準となるべき不純物プロファイルを設定しておく必要があり、そのための基本的条件を次に示す。

- (1) 基準不純物プロファイル作成に必要なロット数：代表的な連続する3ロット又はそれ以上のロット数（ただし、製造頻度の低い原薬では入手可能なロット数とする）
- (2) 不純物プロファイルを得るための分析法：定量的分離分析法（例：HPLC、GC等）
- (3) 不純物の検出レベル：不純物として0.05～0.10%
- (4) 不純物の同定：一定量以上の混在が認められる不純物は同定し、安全性を確認することが望ましいが、長期の使用実績のある原薬（既存原薬）では、過去に安全性に関する問題点等が指摘されていない限りにおいて、その使用実績により安全性は担保されていると見なし、既知不純物に関しては、その混在量に関わりなく同定することを必ずしも要しない。

3. 不純物プロファイルの同等性評価基準

3. 1 不純物の総量による同等性評価の必要性

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ので、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適当と考えられる。また、個々の不純物の変動を一定の範囲内で管理することによって不純物総量も一定の範囲内で管理することができると考えられる。したがって、不純物総量による同等性評価基準は設定しないことにした。

3. 2 規格値に基づく同等性評価の妥当性

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ことから、規格値を同等性評価の基準とすることには大きな危険性があり、原則的には規格値に基づく同等性評価は妥当でないと判断した。ただし、「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日付薬審第877号厚生省薬務局審査課長通知)に基づいた不純物規格が設定されている原薬については、その規格値が実測値に基づいたものであることから、結果的には設定された規格限度値が同等性評価の基準となりうる。

3. 3 既知不純物の同等性評価基準

既知不純物とは、「過去に製造した原薬に基づいて確立された不純物プロファイルに含まれている不純物」と定義し、この既知不純物の個々の変動は比較的一定した範囲内で管理されている実態が昨年度の研究で示されていることから、検出される不純物量が0.2%以下の場合には同等と判断し、0.2%を超える不純物の場合は過去の実測データから統計的に求めた値、すなわち「平均値+3 σ 」以下のとき同等と評価するのが適当と考えられた。ただし、「個々の不純物の検出量が0.2%以下であれば、既知不純物に関する不純物プロファイルは同等と判定する」のは、平成9年4月1日のQ3A施行前に承認された原薬に限り、Q3Aに基づいて承認された原薬については、設定された規格限度

値以下の場合には不純物プロファイルは同等と判定するのが適当である。

3. 4 新規不純物の同等性評価基準

新規不純物に関しては、不純物ガイドライン(ICH:Q3A)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は同等と判定するのが適当と考えた。しかし、このような数値を明記することは、参考としたICHの不純物ガイドライン

(Q3A)の改定がある度に数値の書き換えが必要となる。事実、平成14年2月のブリュッセルでのICH専門家会議において最終合意に達したQ3Aの改定案で、1日最大投与量が2g以下の場合の安全性確認の閾値が0.10%から0.15%に変更されている。そこで、同等性評価基準としては、「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」に規定された安全性確認の閾値以下のとき、新規不純物に関する不純物プロファイルは同等と判定する。」のように具体的数値を示すことなく規定する方が適切であると考えた。

3. 5 「不純物プロファイルの同等性評価基準」

上記3.1~4の検討結果を踏まえて、下記に示す「不純物プロファイルの同等性評価基準」を作成した。また、この同等性評価基準による判定手順の流図を図1に示した。判定の手順はまず、不純物が検出されるか否かを判定する(Step 1)。検出されない場合は同等と判定し、検出された場合は新規不純物が認められるか否かを調べる(Step 2)。新規不純物が認められれば、評価基準の判定(1)で判定し(Step 3)、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、既知不純物が認められるか否かを調べる(Step 4)。既知不純物が認められないときは同等と判定する。既知不純物を認める場合は、判定(2)に従い、個々の既知不純物量がいずれも0.2%以下の場合には同等と判定し(Step 5-1)、

0.2%を超える不純物があるときは、それ以下の個々の不純物量が「平均値 + 3σ」以下であれば同等と判定する (Step 5-2)。

不純物プロファイルの同等性評価基準

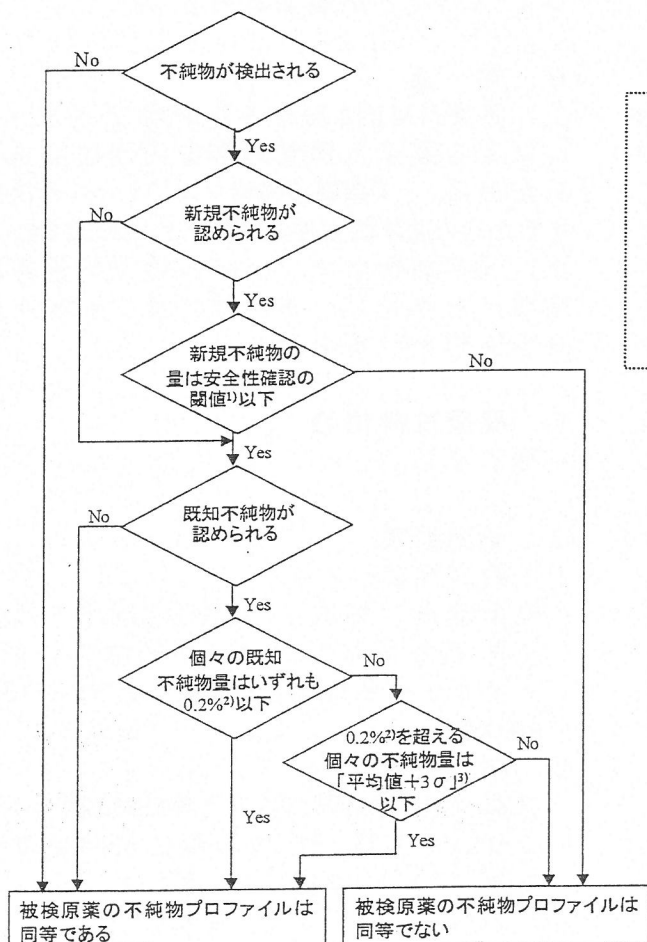
クロマトグラフ法等で不純物が検出される場合、次の判定 (1) 及び (2) に適合するとき、被検原薬の不純物プロファイルは、それより以前に製造された原薬のそれと同等と判定する。また、不純物が検出されない場合も同等と判定する。

判定 (1) : 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「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」に規定された安全性確認の閾値以下のとき、新規不純物に関する不純物プロファイルは同等と判定する。

判定 (2) : 過去に製造された原薬に基づいて確立された不純物プロファイルに含まれている不純物 (既知不純物という) については、個々の不純物の検出量が0.2%以下^{注)} 又は過去に製造した原薬のデータの「平均値 + 3σ」以下であるとき、既知不純物に関する不純物プロファイルは同等と判定する。

ただし、「過去に製造した原薬」とは、過去に同一の製法 (製造施設・設備を含む) で製造された代表的な連続する3ロット又はそれ以上のロット数の原薬をいう。

注 : 「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日付薬審第877号厚生省薬務局審査課長通知) に基づいた不純物規格が設定されている原薬については、設定された規格限度値以下とする。



- 1) 表 1 参照
- 2) 「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 年 月 日付薬審第 877 号厚生省薬務局審査課長通知) に基づいた不純物規格が設定されている原薬については、設定された規格限度値以下とする。
- 3) 不純物プロファイルを確立するのに用いた過去の製造ロット (連続した代表的3ロットあるいはそれ以上のロット数) の不純物のデータから求める。

表 1 原薬中の不純物の安全性確認の閾値*

1日最大投与量	安全性確認の閾値
≤2g	0.1%又は1日摂取量 1mg (どちらか低い方の値)
>2g	0.05%

* ICH の原薬の不純物ガイドライン (Q3A) 参照。なお、平成 14 年 2 月のブリュッセルでの ICH 専門家会議において最終合意に達した Q3A の改定案では、1日最大投与量が ≤2g の場合の安全性確認の閾値が「0.15%又は1日摂取量 1mg (どちらか低い方の値)」に改められた。

図 1 不純物プロファイルの同等性判定手順

D. 考 察

アンケート結果から、現状においても製造工程管理に不純物プロファイルを適用している例が少数ながらあり、その中にあるのは東西の方が製造管理等へ不純物プロファイルを積極的に利用していることが窺われた。しかし、大勢としては不純物プロファイルによる製造工程管理体制の確立はこれからの課題とするのが大勢であった。

ICHでの「原薬GMPガイド」が合意され、この合意文書が国内においても「原薬GMPガイドライン」として平成13年11月に通知として発出されたことから、原薬GMPガイドラインで述べられている製造工程管理への不純物プロファイルの適用を円滑に進めるために、本研究では「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法」及び「不純物プロファイルの同等性評価基準」を、アンケート調査結果、BACPAC I 正式文書、不純物ガイドライン (ICH: Q3A) などを参考にしながら作成した。

製造工程管理に不純物プロファイルを適用するには、まず各原薬の基準不純物プロファイルを確立しなければならない。各原薬製造会社は複数の原薬を製造していることが多く、年間に確立できる品目数にも限度があることから、不純物プロファイルを設定する原薬には設定の優先性を考慮する必要がある。優先順位は各企業の製造品目の種類に依存するが、一般的には、製造工程の変更が予定されている品目が最優先されるべきであろう。また、不純物プロファイルによる製造管理体制の構築には相当の時間を要するものと予想されるが、アンケート結果からは3年以内に概ね6割の企業で、5年以内に約9割の企業でこの構築が完了することが明らかになった。したがって、行政側は当面このような実態を配慮して原薬GMPを運用することが肝要となる。

一方、製造者側にあつて、不純物プロファイルの同等性評価において、同等性評価基準に従って不純物プロファイルが同等と判定できなかった場合、最も重要なことは同等と判定できなかった原因を明らかにし、対応策を講じることである。

このことによって、品質の恒常性を確保した原薬を供給することができるようになる。合成方法の変更を含む製造工程の変更があつた場合、不純物プロファイルが基準不純物プロファイルと異なることは容易に予測できるが、この場合は新製法による新たな基準不純物プロファイルの確立が必要になる。新たな基準不純物プロファイルにおいて、従前のプロファイルで認められていた既知不純物については従前のレベルでの管理が望ましく、新規不純物については不純物ガイドライン (ICH: Q3A) の基準に基づいた対応が必要と考えられる。

今回実施したアンケート調査の結果から、製造工程管理への不純物プロファイルの適用に関して十分な理解がなされているとは言い難い企業のあることが散見された。行政側及びそれぞれの業界団体には、原薬GMPでの不純物プロファイルの目的と意義に関して、一層の啓蒙を図っていくことが望まれる。

E. 結 論

- 1) 原薬GMPにおける不純物プロファイルによる製造工程管理等を円滑に実施するために、「基準不純物プロファイルを設定するための基本的要件及び方法」を作成した。
- 2) 「不純物プロファイルの同等性評価基準」を作成し、不純物プロファイルの同等性判定手順を示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

岡田敏史, 谷本 剛, 小嶋茂雄: ICH 原薬GMPトピックス/不純物プロファイル. *PHARMSTAGE*, 2002, 1(8): 39-45

2. 学会発表

谷本 剛: 「ICH: Q7A原薬GMPガイド」について. 第38回全国衛生化学技術協議会. 2001年11月 (千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

(別添)

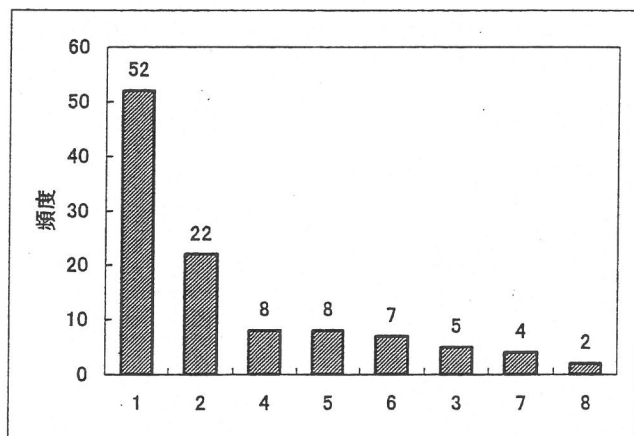
アンケート調査結果

I. 貴社での原薬の製造に関してお尋ねします.

1. 貴社の事業所（原薬製造工場）の数は？ 箇所

事業所数	企業数 (108社)	%
1箇所	62	57.4
2箇所	30	27.8
3箇所	14	13.0
4箇所	2	1.8

2. 貴社で製造している原薬の品目数は？ 品目



1: 1-5品目
2: 6-10品目
3: 11-15品目
4: 16-20品目
5: 21-30品目
6: 30-50品目
7: 51-100品目
8: 100品目以上

(108社)

3. 貴社の原薬製造品目数の各事業所ごとの内訳は？（複数の事業所を有する場合にお答え下さい）

事業所1: 品目 事業所2: 品目 事業所3: 品目 事業所4: 品目

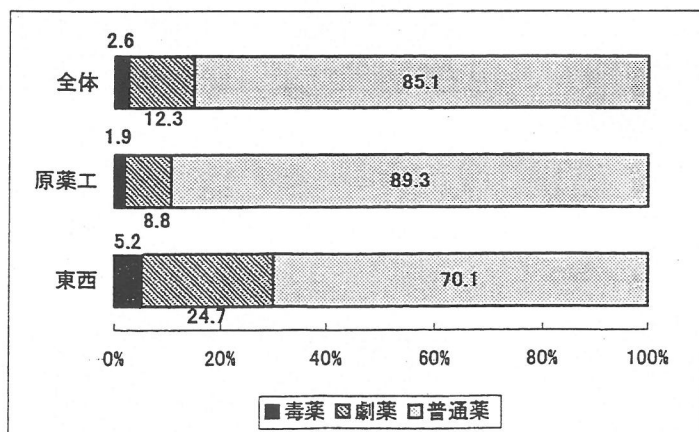
4. 貴社が製造する原薬の「毒薬」、「劇薬」、「普通薬」の規制区分は？ 事業所別にお答え下さい。

事業所1 毒薬: 品目、 劇薬: 品目、 普通薬: 品目

事業所2 毒薬: 品目、 劇薬: 品目、 普通薬: 品目

事業所3 毒薬: 品目、 劇薬: 品目、 普通薬: 品目

事業所4 毒薬: 品目、 劇薬: 品目、 普通薬: 品目

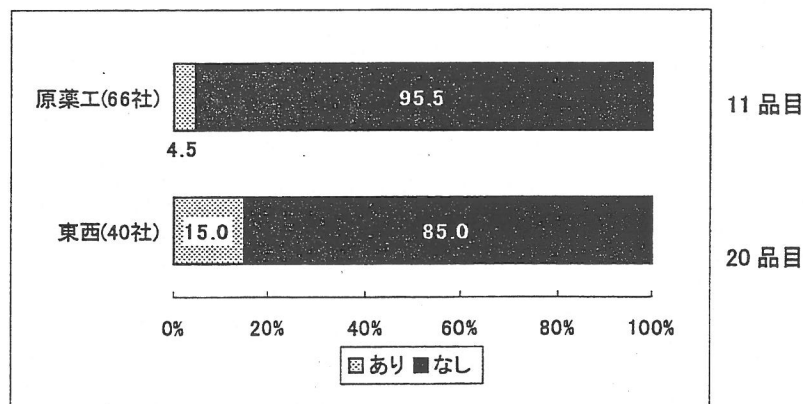


	毒薬	劇薬	普通薬	合計
全体	72	338	2,346	2,756
原薬工	41	191	1,929	2,161
東西	31	147	417	595

(品目数)

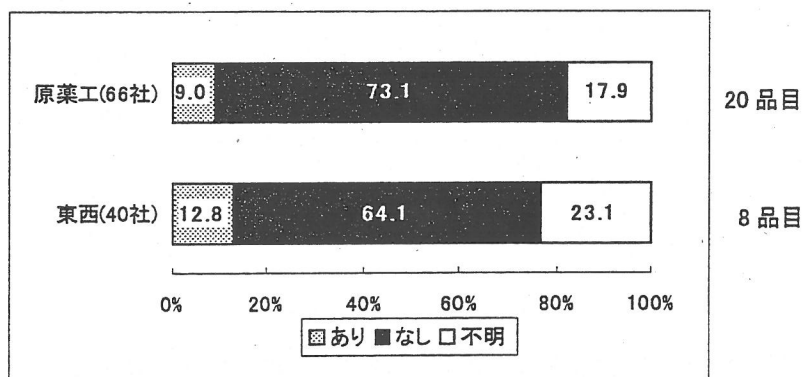
5. 貴社が製造する原薬で、安全性に関して規制当局から緊急安全情報等の何らかの情報が提供されている品目がありますか？

☐ ① ある： 品目 ☐ ② ない



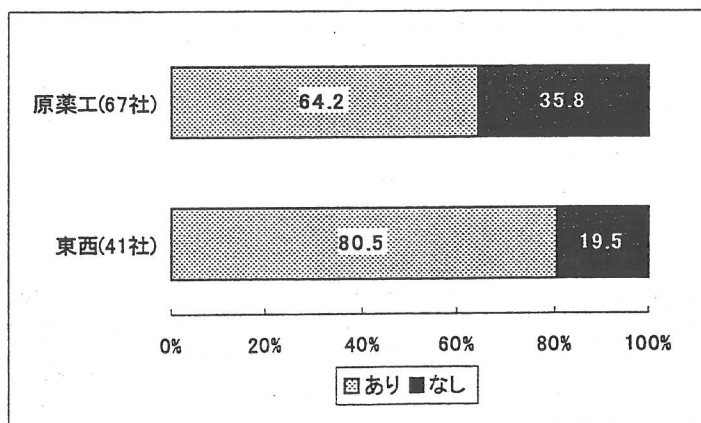
6. 貴社が製造する原薬で、文献等で安全性に関して何らかの情報が提供されている、又は問題が指摘されている品目がありますか？

☐ ① ある： 品目 ☐ ② ない ☐ ③ 不明



7. 貴社で製造している原薬で不純物プロフィールを有する品目はありますか？

☐ ① ある： 品目 ☐ ② ない



不純物プロフィールのある品目を有する会社

	あり	なし
全体(108社)	76社	32社
原薬工(67社)	43社	24社
東西(41社)	33社	8社

不純物プロフィールのある品目数

全体(76社)	436品目
原薬工(43社)	222品目
東西(33社)	214品目

1社平均の品目数

全体(76社)	5.7品目
原薬工(43社)	5.2品目
東西(33社)	6.5品目