

医薬品各条名(日局14 第二部)		I 類	II 類	III 類	IV 類
ハッカ					
ハッカ水				○	
ハッカ油				○	
乾燥はぶち抗毒素			○		
乾燥はぶちキノイド			○		
ハマボウフウ				○	
パラオキシ安息香酸エチル		○			
パラオキシ安息香酸ブチル		○			
パラオキシ安息香酸プロピル		○			
パラオキシ安息香酸メチル		○			
パラフィン		○			
軽質流動パラフィン		○			
流動パラフィン		○			
菌科用パラホルムバスタ					○
ハレジオン				○	
バンクレアチン			○		
ハンゲ				○	
沈降B型ワクチン			○		
乾燥BCGワクチン			○		
ビタミンA油		○			
ビタミンA油カプセル		○			
複方ビタミンB散					○
人全血液			○		
人免疫グロブリン			○		
ヒドロキシプロピルセルロース		○			
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		○			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208		○			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906		○			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910		○			
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート		○			
ヒドロコルチゾン・ジフェニルヒンジラミン軟膏					○
ヒマシ油				○	
加香ヒマシ油				○	
ビヤクシ				○	
ビヤクジュツ				○	
ビヤクジュツ末				○	
沈降精製百日せきワクチン			○		
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン			○		
ピロキシルン		○			
ピロキシルン		○			
ピワヨウ				○	

医薬品各条名(日局14 第二部)		I 類	II 類	III 類	IV 類
ピンロウジ					
乾燥弱毒生風しんワクチン			○		
フェノール		○			
液状フェノール		○			
消毒用フェノール		○			
フェノール水					○
消毒用フェノール水					○
フェノール・亜鉛華リニメント					○
齒科用フェノール・カンフル					○
ブクリヨウ				○	
ブクリヨウ末				○	
ブドウ酒				○	
プロテイン糖		○			
プロテイン糖液					○
プロピレングリコール		○			
ベラドンナコン				○	
ベラドンナエキス					○
ベンジルアルコール		○			
ベントナイト		○			
ボウイ				○	
ボウコン				○	
ボウアウ				○	
ボタンビ				○	
ボタンビ末				○	
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素			○		
ホピドン		○			
ホミカ				○	
ホミカエキス				○	
ホミカエキス散				○	
ホミカチンキ				○	
経口生ポリオワクチン			○		
ポリソルベート80		○			
ホルマリン		○			
ホルマリン水					○
ホレイ				○	
ホレイ末				○	
マオウ				○	
マクリ				○	
マクロゴール 400		○			
マクロゴール 1500		○			
マクロゴール 4000		○			

医薬品各条名(日局14 第二部)		I 類	II 類	III 類	IV 類
マクロゴール 6000		○			
マクロゴール 20000		○			
マクロゴール軟膏					○
マシニン				○	
乾燥弱毒生麻しんワクチン			○		
乾燥まむしウマ抗毒素			○		
ミツロウ				○	
サラシミツロウ				○	
ミョウバン水					○
メグルミン		○			
メチルセルロース				○	
dl-メントール		○			
l-メントール		○			
モクツウ				○	
モッコウ				○	
モノステアリン酸アルミニウム		○			
モノステアリン酸グリセリン		○			
モルヒネ・アトロピン注射液		○			
ヤクチ				○	
薬用石ケン		○			
薬用炭		○			
ヤシ油				○	
ユウタン				○	
ユークアリ油				○	
ヨクイニン				○	
ヨクイニン末				○	
ヨードチンキ					○
希ヨードチンキ					○
歯科用ヨード・グリセリン					○
複方ヨード・グリセリン					○
ヨード・サリチル酸・フェノール精					○
ラウリル硫酸ナトリウム		○			
ラウロマクロゴール		○			
ラッカセイ油				○	
加水ラノリン				○	
精製ラノリン				○	
リュウコツ				○	
硫酸亜鉛点眼液					○
硫酸アルミニウムカリウム		○			
乾燥硫酸アルミニウムカリウム		○			
硫酸カリウム		○			

医薬品各条名(日局14 第二部)		I 類	II 類	III 類	IV 類
硫酸マグネシウム水					○
リュウタン					
リュウタン末				○	
リュウキョウ				○	
リンゲル液				○	
リン酸水素カルシウム		○			
無水リン酸水素カルシウム		○			
リン酸水素ナトリウム		○			
リン酸二水素カルシウム		○			
レンギョウ				○	
ロジン				○	
ロートコン				○	
ロートエキス				○	
ロートエキス散				○	
ロートエキス・アネスタミン散					○
ロートエキス・カーボン散					○
複方ロートエキス・ジアスターゼ散					○
ロートエキス・タンニン坐剤					○
ロートエキス・ババベルン・アネスタミン散					○
ワイル病秋やみ混合ワクチン			○		
黄色ワセリン		○			
白色ワセリン		○			
親水ワセリン					○

別添 5

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究

分担研究者 岡田 敏史 大阪医薬品協会 特別顧問

研究要旨

ICH の品質分野において合意された最新の品質管理技法又はコンセプトを活用するためには、日本薬局方として何が欠けており、どのような対応があり得るのかという観点より、複数の小課題：①類縁物質試験のあり方、②原薬の不純物管理のあり方について、③無機性不純物に対する不純物プロファイルについて、④安定性試験と貯法及び有効期限とリテストについて、を定め検討を行った。

①については、類縁物質は基本的に製法依存であるが、異なる製法に基づく原薬が実際にどのような不純物プロファイルの差異を有しているのか、日局 14 収載の 3 種の原薬につき実験的検討を行った。その結果、2 品目については 0.2%以上のレベルの不純物プロファイルに殆ど差異はなく、共通の類縁物質試験を規定することに何の問題も認められなかったが、他の 1 品目についてはプロファイルに明白な差異が認められ、無条件で共通の試験法を規定することはできないが、現行に比較して厳しい規格設定を要求することで、共通の試験法の設定が可能であることを示した。②については、類縁物質を含めた不純物管理のあり方について日米欧 3 極間の薬局方調和会議（PDG）の場で、国際調和課題に設定しようとする動きが具体化してきており、日本薬局方としての対応を具体的に考えてゆくために、米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）がこの問題に対してどのように考えているのか明らかにするため、翻訳作業を行った。③については、重金属など無機性不純物の個別分析法が不十分な現状を打開するために、高周波プラズマ誘導分析法（ICP）の日局一般試験法としての導入が必要とされているが、重金属試験との対比から ICP の有用性を明らかにするための予備的検討を行った。④については、昨年度からの継続研究課題であるが、日本薬局方としての対応が困難であることから、「安定性試験ガイドライン」又は「原薬 GMP ガイドライン」の改定に際して、質疑応答集（Q&A）の中に組み込んでもらうべく、Q&A(案)の作成を行った。

分担研究者

岡田 敏史 大阪医薬品協会特別顧問

協力研究者

伊藤 裕二 東京医薬品工業協会
技術委員会副委員長

平松 勝太 東京医薬品工業協会
技術委員会常任委員

松原 俊彦 東京医薬品工業協会
技術委員会常任委員

佐藤 明啓	大阪医薬品協会 技術研究委員会副委員長
古川 明弘	大阪医薬品協会 技術研究委員会常任委員
橋本 晶夫	田辺製薬・分析研究所

A. 研究目的

ICH の品質分野においては、原薬・製剤の不純物ガイドライン (Q3A/Q3B)、医薬品の残留溶媒ガイドライン (Q3C)、新医薬品の規格及び試験方法の設定について (Q6A) 及び原薬 GMP ガイドライン (Q7) 等、医薬品の品質確保に関わる課題が次々と合意され、既に、実施段階に移行しているが、運用面において必ずしも十分に対応できていない現状がある。このような状況を打開し、最新の品質管理技法及びコンセプトを実際に活用してゆくためには、日本薬局方においてその円滑な運用を図るための具体的対応が求められている。

B. 研究方法

B-1 類縁物質試験のあり方について

日局 14 収載の 3 品目 (メシル酸ガベキサート、インドメタシン及びユビデカレノン) につき、異なる製法に基づいて製造された複数の原薬 3~5 種を日本医薬品原薬工業会及び日本薬業貿易協会の協力を得て入手し、それぞれの不純物プロファイルを液体クロマトグラフ法により分析し、類縁物質試験の設定にあたり、製法の差異をどこまで考慮する必要があるかにつき、実験的検証を行うこととした。実験方法の詳細は、結果及び考察の項で記載する。

B-2 原薬の不純物管理のあり方について

類縁物質を含めた原薬の不純物管理のあり方について、USP の参考情報 <1086> IMPURITIES IN OFFICIAL ARTICLES、

及び EP が PHARMAEUROPA で公表している “CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE” の翻訳版を作成し、国際調和課題として設定された場合、JP として如何に対処すべきか、議論のための基盤づくりを行う。

B-3 無機性不純物に対する不純物プロファイルについて

無機性不純物のプロファイル分析を行うための新たな分析法として、高周波プラズマ誘導法 (ICP) の日局一般試験法への導入を図るため、日局重金属試験法と ICP による個別重金属分析との比較試験を行い、ICP 法の有用性を明らかにする。実験方法の詳細は、結果及び考察の項に記載する。

B-4 安定性試験と貯法及び有効期限とリテストについて

ICH での合意に基づく安定性試験の試験条件と貯法 (保存方法) につき、欧州医薬品庁 (EMA) はガイダンスにより、それぞれの試験条件に対応させた保存方法を具体的に示しており、わが国もこれに対応した考え方が示されるべきことを昨年度の報告に示した。また、「原薬の GMP ガイドライン」においては、安定な原薬についてはリテストにより、その再利用を図ることができるかとされているが、不明確なことが多く、実際的な運用が進まない状況を踏まえ、日局通則又は参考情報等を活用してスムーズな運用をサポートできるのではないかと提言を行ったが、これらの問題は主として GMP 関連事項であり、日局での具体的対応は困難であると結論された。昨年度の成果及びその後の議論を踏まえて、「安定性試験ガイドライン」及び「原薬 GMP ガイドライン」の質疑応答集の形で考え方を明示するため、これまでの議論を Q&A 形式にまとめ直すことを試みた。

C 結果及び考察

C-1 類縁物質試験のあり方について

医薬品原薬の品質評価のための規格及び試験法において、純度試験は最も重要な試験項目の一つであり、とりわけ類縁物質は純度試験における必須の試験項目として規定すべきことが第十五改正日本薬局方原薬作成要領においても定められている。従来、ある特定の原薬の日局収載にあたっての類縁物質規定においては、特に製法の差異を考慮することなく、共通の規格及び試験法が定められてきたが、0.5~1.0%レベルの限度規制をする限り、従来の考え方で対応できてきた。しかしながら、新薬の承認申請における「原薬の不純物ガイドライン」によれば、安全性を考慮して0.1%レベルの不純物まで構造決定し、個別の規格設定が求められるようになってきており、日局においてもこれまでの考え方だけでは対応できない状況を迎えている。

H14年度の本報告においてこの問題を採り上げ、類縁物質及び残留溶媒を規定するにあたっては、基本的に製法の差異を考慮する必要のあること、製法の差異がある場合、「別に規定するもののほか、次の試験に適合する」とし、標準的な規格及び試験法を提示するが、適合しない場合、承認規格に戻って適否を判断することができるような柔軟な対応が必要であることを報告した。本年度は、異なる製法に基づく原薬が実際にどのような不純物プロファイルの差異をもっているのか、実地に検証することにより、類縁物質規定の今後のあり方につき考察を進めることとした。

【実験材料】 日局14収載の医薬品原薬より、含量規格の下限が比較的低いもの(98.0%又は98.5%)、後発医薬品の多いもの、液体クロマトグラフ法による定量的試

験法が確立されているもの、等を基準に約11品目を候補物質として選択し、日本医薬品原薬工業会及び日本薬業貿易協会の協力により、原薬の入手可能性に関する調査を行った。その結果、メシル酸ガベキサート、インドメタシン及びユビデカレノンの3品目につき、異なる製法に基づく原薬の入手が可能となり、これらの原薬中の類縁物質について4社による共同実験を実施することとした。

それぞれの原薬の提供会社は、下記のとおりである。

- メシル酸ガベキサート(コード名:MG-1~5):小野薬品工業(株)、ナガセケムテックス社、第一化学薬品(株)、白鳥製菓(株)、相模化成(株)
- インドメタシン(コード名:IM-1~3):住友製薬(株)、住化ファインケム(株)(中国寧波社製)、新日本薬業(株)(中国からの輸入品)
- ユビデカレノン(コード名:UR-1~3):エーザイ(株)、日清ファルマ(株)、鐘淵化学工業(株)

【実験方法】

(1) メシル酸ガベキサート

日局14「メシル酸ガベキサート」の定量法の試験条件及びシステム適合性を準用し、下記の方法により、試験を行った。

「本品約0.025gを量り、希エタノールに溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。試料溶液3 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、ガベキサートのピーク面積を測定する。」

<試験条件>

検出器:紫外吸光光度計(245nm)

カラム:液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんした市販

のカラム (5 μ m、内径 4.6mm、長さ 150mm)

カラム温度：25°C付近の一定温度

移動相：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (1 \rightarrow 1000) /1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液 (1 \rightarrow 200) /酢酸 (100) 混液 (540 : 200 : 20 : 1)

流量：ガベキサートの保持時間が約 13 分になるように調整する。

面積測定範囲：40 分

<システム適合性>

検出の確認：試料溶液の 1%希釈溶液を調製し、これをシステム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液を移動相により希釈し、10%溶液を調製する。この液 3 μ L につき試験を行なうとき、得られた主成分ピークの面積は、システム適合性試験用溶液のピークの 8~12% になることを確認する。

システムの性能：定量法で規定する標準溶液 3 μ L につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質 (パラオキシ安息香酸ブチル)、ガベキサートの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 3 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準溶液のピーク面積に対するガベキサートのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0%以下である。

(2) インドメタシン

日局 14「インドメタシンカプセル」の定量法の試験条件及びシステム適合性を準用し、下記の方法により試験を行った。ただし、カラムのサイズは (内径 4.6mm、長さ 25cm、粒子径 7 μ m) より、一般的なカラムサイズ (内径 4.6mm、長さ 15cm、粒子径 5 μ m) に変更した。

「本品約 0.025g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 50mL とし、試料溶液

とする。試料溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、インドメタシンのピーク面積を測定する。」

<試験条件>

内標準溶液：パラオキシ安息香酸ブチルのメタノール溶液 (1 \rightarrow 1000)

検出器：紫外吸光光度計 (254nm)

カラム：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんした市販のカラム (5 μ m、内径 4.6mm、長さ 150mm)

カラム温度：25°C付近の一定温度

注入量：20 μ L

移動相：メタノール/薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000)混液 (7 : 3)

流量：1.3mL/min (インドメタシンの保持時間が約 8 分になるように調整)

面積測定範囲：25 分

<システム適合性>

検出の確認：試料溶液の 1%希釈溶液を調製し、これをシステム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液を移動相により希釈し、10%溶液を調製する。この液 20 μ L につき試験を行なうとき、得られた主成分ピークの面積は、システム適合性試験用溶液のピークの 8~12% になることを確認する。

システムの性能：4-クロロ安息香酸 0.050g、パラオキシ安息香酸ブチル 0.030g 及びインドメタシン 0.50g をメタノール 50mL に溶かす。この液 5mL に移動相を加えて 100mL とする。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、4-クロロ安息香酸、パラオキシ安息香酸ブチル、インドメタシンの順に溶出し、4-クロロ安息香酸とパラオキシ安息香酸ブチルの分離度は 2.0 以上、パラオキシ安息香酸ブチルとインドメタシンの分離度は 5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質（パラオキシ安息香酸ブチル）のピーク面積に対するインドメタシンのピーク面積の比の試験相対標準偏差は1.0%以下である。

(3) ユビデカレノン

日局 14「ユビデカレノン」の純度試験類縁物質の操作条件を準用し、下記の方法により試験を行った。

「本品 0.05g にエタノール (99.5) 50mL を加え、約 50 $^{\circ}$ C で 2 分間加温して溶かし、冷後、試料溶液とする。試料溶液 5 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。」

<試験条件>

検出器：紫外吸光光度計 (275nm)

カラム：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんした市販のカラム (5 μ m、内径 4.6mm、長さ 150mm)

カラム温度：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：メタノール/エタノール (99.5)

混液 (13 : 7)

流量：ユビデカレノンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：30 分

<システム適合性>

検出の確認：試料溶液の 1% 希釈溶液を調製し、これをシステム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液を移動相により希釈し、10% 溶液を調製する。この液 5 μ L につき試験を行なうとき、得られた主成分ピーク的面積は、システム適合性試験用溶液のピークの 8~12% になることを確認する。

カラムの選定：本品及びユビキノーン-9 0.01g ずつをエタノール (99.5) 20mL を加え、約 50 $^{\circ}$ C で 2 分間加温して溶かし、

冷後、この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ユビキノーン-9、ユビデカレノンの順に溶出し、その分離度は 4 以上のものを用いる。

試験の再現性：上記の条件でシステム適合性試験用溶液につき、試験を 5 回繰り返すとき、ユビデカレノンのピーク面積の相対標準偏差は 0.8% 以下である。

【試験実施にあたっての留意事項】

- (1) 定量法の試験条件及びシステム適合性の準用である場合、類縁物質試験としてみると試料溶液濃度が希薄である。その場合、本共同実験においては定量法で規定された試料溶液濃度の 10 倍濃度とする。
- (2) 各品目のシステム適合性試験が、日局標準品より調製される標準溶液を用いて行なうこととされているが、標準品を用いる必要はなく、送付試料のいずれかを用いることとする。
- (3) 検出の確認：試料溶液の 1% 希釈溶液を調製し、これをシステム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液を移動相により希釈し、10% 溶液を調製する。この液 3、5 又は 20 μ L (各条に従う) につき試験を行なうとき、得られた主成分ピーク的面積は、システム適合性試験用溶液のピークの 8~12% になることを確認する。
- (4) 面積測定範囲：主成分ピークの溶出時間の 3 倍まで
- (5) 繰り返し試験回数：3 回
- (6) 面積百分率 0.02% 以上のピークをカウントする。

【実験結果】

- (1) メシル酸ガベキサート (MG)
製造機関の異なるメシル酸ガベキサート

5 製品 (MG-1~5) に含まれる類縁物質について、共通の試験法に基づき 4 機関 (Labo.A~D) による共同実験の結果を表 1 (1) に示した。また、典型的な HPLC クロマトグラムを図 1 (1) に示した。

この結果、いずれの製品においても保持時間 5.4 分付近に共通の不純物が観察されており、MG-3 を除けば、その含量はいずれも 0.03~0.04% レベルの極微量であった。この不純物含量は、MG-3 では 0.08~0.11% であり、他の製品に比較して相対的に大きな不純物含量を示すことが明らかとなった。また、この不純物は日局 14 「メシル酸ガベキサート」で特定不純物として HPLC 法により限度規制 (0.5% 以下) しているパラオキシ安息香酸エチルであることが確認された。上記のように、流通している原薬中のパラオキシ安息香酸エチル含量は、最大でも「0.08~0.11%」レベルであることから、もう少し厳しく限度規制できることも明らかとなった。

また、日局 14 「メシル酸ガベキサート」では薄層クロマトグラフ (TLC) 法による類縁物質試験を規定しており、試料溶液の 1% 希釈溶液から調製した標準溶液の与えるスポットとの比較から、パラオキシ安息香酸エチル以外の類縁物質含量はいずれも「1% 以下」であることを求めている。実際には、表 1 (1) に示されるように、パラオキシ安息香酸エチル以外の類縁物質は殆ど観察されておらず、MG-3 の製品について Labo.A が 0.03% レベルの不純物を観察しているのみであり、他の Labo におけるこの不純物含量は、観察対象外の「0.02% 以下」であった。この結果、HPLC 法による類縁物質試験が規定できれば、安息香酸エチル以外の類縁物質は「0.1~0.2% 以下」で限度規制できることが示された。

以上、メシル酸ガベキサート (MG) の

原薬 5 製品について不純物プロファイル进行调查した結果によれば、いずれの製品についても主たる不純物としてパラオキシ安息香酸エチルが観察されたのみであり、他の類縁物質含量は「0.03% 以下」であった。MG-3 のパラオキシ安息香酸エチル含量がやや高いことを除けば、不純物プロファイルに基本的な差異はなく、異なる製法に基づく原薬であるにも拘らず、共通の類縁物質試験を適用することに何の問題もないことが明らかとなった。

(2) インドメタシン (IM)

製造機関の異なるインドメタシン 3 製品 (IM-1~3) に含まれる類縁物質について、共通の試験法に基づき 4 機関 (Labo.A~D) による共同実験の結果を表 1 (2) に示した。また、典型的な HPLC クロマトグラムを図 1 (2) に示した。

この結果、3 製品の不純物プロファイルは微妙に異なっていること、及び IM-2 の総不純物含量が 0.53~0.60% と他の 2 製品に比較して相対的に大きいことが明らかとなった。IM-1 及び IM-3 では 2 種類の不純物が観察されているが、いずれも 0.02~0.03% レベルの極微量不純物であり (Labo.C の IM-1 の Imp. 2 及び IM-3 の Imp. 1 のデータは、他機関に比較して 2~3 倍の数値を示していることから、これらを除いて考えた)、図 1 (2) の HPLC クロマトグラム上では殆ど差異は認められないが、微小不純物ピークの現れ方 (保持時間) に差異のあることから、製法の差異が反映されているものと推察される。

IM-2 では、保持時間 14 分及び 17.2 分付近に 0.2~0.3% レベルで 2 種の主たる不純物 Imp. 3 及び Imp. 4 が、12.2~12.9 分付近に 0.02~0.05% レベルの微小不純物ピークが観察されている。ただし、Labo.C の

Imp.1 のデータは、他機関に比較して2～3倍の数値を示していることから、これを除いて考えている。IM-2は、IM-1及びIM-3と不純物プロファイルが明確に異なっており、0.2～0.3%レベルの不純物であれば、本来ならば特定不純物として、個別に限度規制する必要があると思われる。日局14「インドメタシン」の類縁物質試験はTLC法で規定されており、試料溶液の0.5%希釈溶液から調製した標準溶液の与えるスポットとの比較から、いずれの類縁物質も「0.5%以下」であることを求めている（紫外線検出法）。

TLC法による限度規制として「0.5%以下」は、検出限界に近いところでの設定と考えられ、定量精度の点で不安が残る。実際には、0.2～0.3%レベルの不純物2種を含有する「インドメタシン」が日局品として流通している状況を考えると、現行のTLC法による試験法を定量精度の高いHPLC法に切り替え、より厳密な製造及び品質管理を求める必要があるものと思われる。

以上、インドメタシン（IM）の原薬3製品について、HPLC法による類縁物質試験を適用した結果によれば、それらの不純物プロファイルは互いに微妙に異なっていることが示された。2製品（IM-1及びIM-3）の総不純物含量は、「0.02～0.05%以下」と極微量であり、製法の差異はあっても共通の試験法を適用することに何ら問題はない。一方、IM-2の原薬については0.2～0.3%レベルの不純物2種が観察され、これらの不純物は、特定不純物として限度規制する必要があるものと思われる。現行、TLC法により個々の不純物含量は「0.5%以下」であることが求められているが、TLC法が半定量的な試験法であることを考慮すると、0.2～0.3%レベルの不純物とその他の類縁物質を同時に定量的に観察できる

HPLC法の導入が求められる。今回、共通の類縁物質試験を適用した3製品間の不純物プロファイルには、明確な差異が観察され、異なる製法に基づく原薬であることが裏付けられたが、現行のTLC法に基づく類縁物質試験が適用されている限り、IM-2のような品質の製品も日局品として許容せざるを得ないが、より定量的なHPLC法を採用することにより、粗悪品の排除も可能となり、その場合、製法の差を考慮する必要はなく、共通の類縁物質試験の適用が可能となる。現行の類縁物質試験の問題としては、0.2～0.3%レベルの不純物が特定されず、他の類縁物質と同じレベルで取り扱われていること、及び半定量的なTLC法が適用されていることにあると思われる。

（3）ユビデカレノン（UR）

製造機関の異なるユビデカレノン3製品（UR-1～3）に含まれる類縁物質について、共通の試験法に基づき4機関（Labo.A～D）による共同実験の結果を表1（3）に示した。また、典型的なHPLCクロマトグラムを図1（3）に示した。

この結果、3製品の不純物プロファイルは見かけ上、酷似しており、保持時間7.2分付近に主たる不純物が0.1～0.2%レベルで観察され、別に、保持時間14.7分付近に0.04～0.07%レベルの微量不純物が共通に観察されている。他に0.02～0.04%レベルの不純物が1又は2個、観察されたり、されなかったり、これらの微小不純物ピークについては4機関で共通に観察されているものはない。

保持時間7.2分付近のImp.1はユビキノン-9に相当し、UR-1で0.11～0.13%、他の2製品で0.17～0.23%とやや高い不純物含量が観察されている。また、不純物の種類は同じでも量的に差異のあることから、

製法の差異が反映されているものと推察される。

日局 14「ユビデカレノン」の類縁物質試験は、定量法を準用する HPLC 法が規定されており、試料溶液の 1%希釈溶液を調製して標準溶液とし、標準溶液との比較から個々の類縁物質含量は「1%以下」であることを求めている。いずれの製品においても、主たる不純物含量がほぼ 0.1~0.2%レベルであることを考慮すると、現行の「1%以下」の限度規格は緩すぎるように思われる。また、0.1~0.2%レベルの不純物は(2)インドメタシンの場合と同様に、特定不純物として限度規制する必要があるものと思われる。

以上、ユビデカレノン (UR) の原薬 3 製品について、HPLC 法による類縁物質試験を適用した結果によれば、それらの不純物プロファイルは互いによく類似しており、製法の差異はあっても混在する 0.02%以上の不純物の種類に差異はないが、量的差異は認められることが示された。保持時間 7.2 分付近に主たる不純物が観察され、その含量は 0.1~0.2%レベルであり、この不純物については特定不純物として個別に限度規制する必要があるものと思われる。したがって、ユビデカレノン 3 製品について調査した限りでは、製法に差異はあっても現れる不純物に基本的に差異はなく、共通の類縁物質試験を適用することに何ら問題はないことが示された。

なお、後日の調査によれば、UR-1 と UR-3 は同一の製法に基づくロット違いの製品の可能性があり、現在、調査を継続中である。

【考 察】

日局 14 収載のメシル酸ガベキサート、インドメタシン及びユビデカレノンにつき、

異なる製法に基づいて製造された複数の原薬を入手し、それぞれに共通の液体クロマトグラフ法による類縁物質試験を適用し、異なる製法が不純物プロファイルにどのような影響を与えるのか、実験的な検証を行うことにより、公定書における類縁物質試験のあり方を探ることとした。

それぞれの医薬品原薬についての試験結果は、上述のとおりであり、メシル酸ガベキサート (MG-1~5) 及びユビデカレノン (UR-1~3) については、それぞれの不純物プロファイルに製法の差異に基づく大きな差異は認められず、不純物の種類、特に主たる不純物は基本的に同一であるが、量的な差異は認められることが示された。また、定量限界に近い 0.02%レベルの不純物の種類と量については、製法間に微妙な差異が認められることが明らかとなった。一方、インドメタシン (IM-1~3) については、1 製品 (IM-2) の不純物プロファイルが、不純物の種類と量において他の 2 製品とかなり差異のあることが示された。また、IM-2 の主たる不純物は 2 種類あり、それらの不純物レベルは 0.2~0.3%であり、特定不純物として個別に限度規制すべき対象と思われる。

現行の「インドメタシン」の類縁物質試験は、TLC 法により規定され、個々の不純物限度は「0.5%以下」であることが求められている。類縁物質試験を半定量的な TLC 法で規定している限り、製法間の差異を考慮した類縁物質試験を考える必要はないが、定量的な HPLC 法を採用する場合、製法間の差異が問題となる。HPLC 法による類縁物質試験を規定する場合、IM-1 及び IM-3 の 2 製品については、「個々の不純物量 0.2%以下、総不純物量 0.5%以下」の限度規定で十分対応できる品質を備えていると思われるが、IM-2 の不純物レベルまで許容

しようとするなら、「個々の不純物量 0.5%以下、総不純物量 1.5%以下」というような限度規制が必要となる。したがって、日局「インドメタシン」としては、IM-1 及び IM-2 レベルの品質を要求することを前提に考えれば、製法間の差異を考慮した類縁物質試験の設定を考える必要はなく、共通の類縁物質試験を規定することができるものと思われる。

医薬品原薬の純度試験（類縁物質）を規定するにあたり、製法間の差異をどこまで考慮する必要があるか、市場に流通する3種の日局医薬品（メシル酸ガベキサート、インドメタシン、ユビデカレノン）につき、それぞれ異なる製法により製造された複数の原薬を入手し、HPLC 法による類縁物質試験を実施した。この結果、インドメタシンでは製法間の差異が、不純物プロファイルに顕著に反映されることが示されたが、メシル酸ガベキサート及びユビデカレノンについては、製法間に差異があると思われるにも拘わらず、不純物プロファイルの差異は意外に小さく、HPLC 法による共通の類縁物質試験を規定することに、何の問題もないことが示された。これは、古い承認医薬品で汎用される場合、当初は複数の製造方法に基づいて不純物プロファイルが顕著に異なる原薬が流通していたとしても、時間の経過の中で順次、改良が重ねられ、低コスト/高品質のものだけが生き残るといふ経済原則に基づく淘汰が進められ、結果として合成/精製過程の一元化が進行した結果と考えられる。逆にいえば、開発後の日が浅い医薬品であるが、汎用性・市場性に優れ、後発品が多くあるものほど、異なる不純物プロファイルを有する複数の製法による原薬の流通する可能性が大きいものと推測される。この場合、製法の差異を

考慮した類縁物質試験の規定を考慮する必要があるが、安易に「別に規定する」を採用すべきではないと考える。例えば、「0.2%以下」ですべての類縁物質の限度規制が可能であれば、製法間の差異を反映する特定の類縁物質を個別に規定する必要はなく、類縁物質として一括し、共通の類縁物質試験を適用することができる。

一方、古い承認医薬品であり、合成/精製過程が最適化された状況にあると思われるような医薬品であっても、インドメタシンの例（IM-2）にみられるように、原薬の世界的な供給事情が大きく変化している中で国内的な規制が不十分であれば、粗悪品が日局適合品として堂々と流通する状況に置かれていることも明らかとなった。この場合にも、製法間の差異を過大に評価し、「別に規定する」としてしまうと、結果として、粗悪品の流通を公認することになる。

結論的には、第一優先として類縁物質の定量的評価が可能な試験法を設定することが肝要であり、次の段階として、製法の如何に拘わらず、例えば「0.2%以下」のレベルですべての類縁物質が規制できる場合、共通の類縁物質試験を規定する。一方、相対的に高い濃度、例えば「0.5%以下」で特定不純物として限度規定する必要がある場合、「別に規定する」ことも含めて、製法間の差異を考慮する必要がある。ただし、古い承認薬の場合、メシル酸ガベキサートにおけるパラオキシ安息香酸エチル、ユビデカレノンにおけるユビキノン-9のように、製法間に差異はあっても、主たる不純物は共通となる場合も多いと思われることから、特定不純物として個別に規定する必要のある不純物があったとしても、それが製法間の差異を必ずしも反映しているとは限らない。

【結論】 以上、今回の共同実験を通じて、化学薬品の類縁物質試験としては、HPLC 法など、分離分析法に基づく共通の試験法の適用を第一優先とし、製法の差異を考慮して「別に規定する」という形で類縁物質試験を規定することは、極力避ける必要があることが示されたものと考え。しかしながら、今回、共同実験の対象とした原薬はいずれも古い承認医薬品であり、再審査期間が終了して間もない医薬品で多くの後発品がある場合、「別に規定するものほか、次の試験に適合する」といった規定の仕方を考慮せざるを得ないし、再審査期間内であれば、「別に規定する」を第一優先に考え、収載後の見直しの中で具体的な規定を考える必要がある。

C-2 原薬の不純物管理のあり方について

類縁物質を含めた不純物管理のあり方については、日米欧3極間の薬局方調和会議(PDG)の場で、国際調和課題に設定しよ

一種類の物質からなる純物質の定義は分析化学の発展とともに変化する。分析法の進歩によって今まで純粋物と定義されてきた物質が2種類以上の成分に分離できるようになった場合、その物質は新たに純粋物と不純物の両方で再定義される。このように考えると、無機物質・有機物質・生物化学的組成物・異性体・重合体など、2種類以上の成分に分離可能な物質は全て不純物(混合物、他の物質がまじっている物質)と考えることができる。微生物や菌が2種類以上の組成に分離される場合には、不純物(混合物、他の物質がまじっている物質)とは別の類似表現を用いることがある。

公定書の内容の理解を容易にするため、専門用語の定義とその背景を「定義(Definitions)」の項に記載した。近年多く

うとする動きが具体化してきており、日本薬局方としての対応を準備してゆかねばならない状況にある。USPは既に参考情報として<1086> IMPURITIES IN OFFICIAL ARTICLESを規定しており、EPも“CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE”を公表しており、EP^{6th}(2004)に収載の予定とされている。米国薬局方(USP)及び欧州薬局方(EP)がこの問題に対してどのように考えているのかを明らかにし、日本薬局方として誤りなく対応するため、これらの翻訳作業を行った。

以下に、訳文を掲載し、別に、資料としてUSP及びEPの原文を添付する。

(1) USP26 : <1086> IMPURITIES IN OFFICIAL ARTICLES

<1086> 不純物の公定書への収載について

の動きと論議があった専門用語の定義については、業界全体の見解を「業界の見解(Industrial Concepts)」の項に示す。更に理解を容易にするため、「一般通則と要件(General Notice and Requirements)」中の「試験並びに定量(Tests and Assays)」の項の「異物と不純物(Foreign substances and Impurities)」及び最近採用された一般的解説(General Chapter)の「通常不純物(Ordinary Impurities) <466>」を参照されたい。その他、過去数年にわたって追加された一般的解説(General Chapter)のいくつかにおいても純粋物と不純物のトピックスについて言及され、純粋物と不純物の取り扱いが明確になり、種々の分析法が用いられるようになってきている。なお、分析に関する事項は「公定書試験法のバリ

デーション (*Validation of Compendial Methods*) <1225>」において詳細に説明されている。

化学合成医薬品（原薬）のモノグラフには、1) クロマトグラフ法による純度試験（定量法は非特異的なもの）、2) クロマトグラフ法による純度試験（定量法としても使用）、3) 既知不純物に特異的な限度試験（通常は不純物の標準物質を使用）のうちいずれかひとつが一般的に採用されている。近年の分離分析法は、組成成分の分離と定量を同時に行うことができ、かつ理想の分析である純粋物のみの測定を可能にするため、今日の研究において優位な役割を果たしている。しかし、古典的な方法（滴定法、比色法、吸光光度法、単層並びに多層分取分析法（*single or multiple partitions*）、物理定数の変化に基づく方法など）も依然として有用である。最終的な目的は、いくつもの分析法による試験結果から試料の不純物プロファイル（訳注：英語原文は *The purity profile*）を構築することである。

薬局方に収載される最終製剤には、純度あるいは不純物の測定が要求される。製剤の長期保存における分解が問題になっている場合、安定性評価に用いる試験法が純度評価の試験法となることが多い。また、製剤に用いられる賦形剤から有効成分を分離することも定性的な課題として要求される。これらのことから、薬局方に収載される多くの製剤には、含量測定としてクロマトグラフ法が用いられている。一方、重要な不純物の存在が既知の場合には、モノグラフに特異的な限度試験を規定しているものがある。しかし、一般的には、純度試験は原薬のモノグラフに記載され、製剤中で不純物の増加が予測されない場合は、製剤において純度試験を繰り返し行う必要はない。公定書の基準は「最終製剤の製造及び品質

管理に関する基準 (*Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*) <1077>」に準拠しており、製剤に使用された原薬バッチは残置サンプル (*retention specimens*) として充分量保管されている。承認製剤を分析中に使用した原薬の特性が疑われる場合は、残置サンプルについて試験を行えばよい。

一定義 (*Definitions*) -

異物 (*Foreign Substances*) : 異物は汚染または粗悪品によって混入するものであり、公定書収載品の合成や調製の結果生じるものでない。したがって、公定書収載の試験法や定量法を検討する際には想定されていない。異物の例として、トコン中のエフェドリン、経口液体鎮痛剤中の殺虫剤が挙げられる。もし、モノグラフの試験法や定量法によって明らかにならなくても好ましくない異物が存在する場合、公定規格から逸脱していることになる。このような場合を考慮し、米国薬局方では非公式な試験法による異物の検出が割り当てられている（「一般通則と要件 (*General Notice and Requirements*)」中の「試験並びに定量 (*Tests and Assays*)」の項の「異物と不純物 (*Foreign substances and Impurities*)」参照)。

有毒な不純物 (*Toxic Impurities*) : 有毒な不純物とは、少量であっても好ましくない生物学的活性を持つために特異的な試験法によって構造決定と安全性確認が要求される不純物をいう。これらの不純物は、公定書収載品の合成、調製又は分解によって生じるものである。個々の試験法と規格は分析法のバリデーションに基づき決定されるが、不純物の標準物質がある場合にはこれと比較することが望ましい。メーカー側は、不純物を有毒な不純物と分類する裏付

けデータを用意しなければならない。

付随組成物 (Concomitant Components) : 付随組成物の例としては、幾何異性体、光学異性体 (あるいはラセミ体) 並びに混合物である抗生物質が挙げられる。付随組成物は多くの化学薬品の特性であるため、薬局方では不純物と考えない。本薬局方では付随組成物について、限度値、規格幅、あるいは確認試験 (defined mixtures) が規定されている。好ましくない生物学的活性を持ち有毒な不純物とみなされる場合、付随組成物とは考えない。

シグナル不純物 (Signal Impurities) : シグナル不純物とは、次に定義する通常不純物と異なり特異的な試験法により個別の構造決定と安全性確認が必要とされる不純物である。個別の試験法と規格は分析法のバリデーションに基づき決定されるが、不純物の標準物質がある場合にはこれと比較することが望ましい。

シグナル不純物は工程の重要な情報をもたらす工程関連化合物や分解生成物であることが多い。例としてはチアジド系薬物 (thiazides) に含まれるジアゾ化合物 (diazotizable substances) が挙げられる。メーカー側は、このような不純物を通常不純物ではなくシグナル不純物と分類する裏付けデータを用意しなければならない。

通常不純物 (Ordinary Impurities) : 通常不純物とは、原薬に存在するが存在量のみが問題となり、好ましくない生物学的活性を持たない無害な不純物をいう。これらの不純物は、公定書収載品の合成、調製又は分解によって生じるものである。有効成分の通常の使用において問題とならない不純物量を測定可能な試験法と定量法を選択しなければならない。通常不純物は、本薬局方「通常不純物 (Ordinary Impurities) <466>」に示す試験を行うことにより管理

される。類縁物質の試験 (related substances) あるいはクロマトグラフ法による純度試験 (chromatographic purity) も同様に、通常不純物の管理に使うことができる。

個々のモノグラフで別に規定していない限り、通常不純物の数と量は、個々の標準物質と直接比較するよりも相対的な方法で試験される。通常不純物の非特異的な検出はこれに該当する。

特に他の値が推奨されない場合、モノグラフでは通常不純物の一般的な限度値として2.0%を採用している。この値は、原薬や製剤に関する不純物以外の試験法や定量法により生じるばらつきを考慮するとき、最大許容可能なばらつきの値を示している。

モノグラフで付随組成物・シグナル不純物・有毒な不純物に関して限度値を設けている場合、個々のモノグラフで別に規定していない限り、これらの成分は通常不純物に含めない。

一 業界の見解 (Industrial Concepts) 一

医薬品メーカーは、新規原薬と新規製剤の開発において薬事当局と交流している。また、メーカーが製造した物質に関する公的なモノグラフ作成のため公定書当局とも協力している。原薬の不純物限度値は、新規製剤の開発と承認に関わる誰もが納得できる根拠に基づき設定する必要がある。米国において医薬品は本薬局方に基づき開発が行われるが、これは国境を越えて広く適用されるような内容でなければならない。

メーカーは、薬事当局及び公定書当局とともに、安全性と有効性を持つ高品質の製品を社会に提供することを目標としている。この目標は、医薬品の複雑な開発プロセスに対する合理的なアプローチによって継続的に達成されている。医薬品の開発と販売

のすべての段階で使われる試験法は、個別ではなく全体で解釈されなければならない。医薬品の原料管理・製造管理・原薬管理は、実施された毒性試験と臨床試験と共に、医薬品の安全性と有効性を保証する。不純物が例えば 0.1、0.3 あるいは 0.5%と設定された限度値を上回る場合にはその構造を同定すべきとの提案があるが、本書で詳述された要件に基づいて不純物を規定し、限度値を設ける方が合理的である。その際、構造決定を必要とする不純物・必要としない不純物について許容可能な限度値を設定するために、メーカー、薬局方当局並びに薬事当局が科学的判断に基づき検討する必要がある。

不純物の限度値設定は、原薬の確認・力価・品質並びに化学的純度を保証するためのひとつのステップである。最終的な目的は、有効期間を通じて安全性と有効性が保証された高品質な最終製品を、合理的なコストで製造することである。原薬の不純物の限度値を設定することは複雑で、以下に示すいくつかの要件を考慮して行われる必要がある。

- (1) 標準的なレベルの不純物を含む原薬の毒性データ、原薬に関連する不純物の毒性データ。
- (2) 投与ルート、例：経口投与、局所投与、非経口投与、髄腔内投与
- (3) 1日投与量、例：使用頻度と原薬投与量 (µg あるいは g)
- (4) 投与対象 (年齢、病状)、例：新生児、小児、高齢者
- (5) 不純物の薬理作用 (必要な場合)
- (6) 原薬の基原、例：合成、天然物、バイオテクノロジー
- (7) 治療期間、長期間投与 (慢性疾患の治療) 対短期間投与 (急性疾患の治療)
- (8) 高品質物質を顧客にとって合理的なコ

ストで製造できるメーカー側の能力

原薬中の不純物限度値設定は、薬事・薬局方当局並びに医薬品業界にとって重要な課題である。原薬中の不純物レベルは、医薬品の開発段階から製剤として使用されるまでの全ての段階を通し、安全性と有効性を保証するよう管理されていなければならない。この基本的な考え方は、原薬を従来の情報及び技術に従って製造した場合の経験に基づいており、バイオテクノロジーで製造される原薬 (例：遺伝子組み換え型 DNA、ハイブリドーマ) については検討中であり網羅できていない。しかしながら、バイオテクノロジーのような特殊なものを検討する際にも一般的な礎として役立つはずである。

米国において原薬中の不純物の限度値設定は、治験薬申請 (IND) 前に始まり、新薬申請 (NDA) 承認後の相当な期間まで継続し、開発段階に応じて異なった局面から取り組むことが望まれる。不純物の限度値設定の考え方が大きく異なる段階は、(1) 初期 IND 申請時、(2) NDA 申請時、(3) NDA 申請後の 3 段階である。簡略新薬申請 (ANDA、米国における後発医薬品申請) における不純物の限度値設定は NDA 申請の場合とは別のアプローチとなるので別の問題として扱う。強調すべきは、原薬中の不純物評価に用いる分析法が開発のいずれの段階でもその意図する目的に適切であるべきということである。

不純物とは、原薬として定義づけられる化学物質ではない組成物 (水を除く) である。原薬の不純物プロファイルとは、決められた製造工程で製造された原薬ロットに存在する不純物の全体像であり、不純物の名称・定性分析による表示 (未同定の場合)・個々の不純物の存在レベル及びその分

類が含まれる。

「定義 (*Definitions*)」に示した用語以外の用語説明を以下に示す。

類縁物質 (*Related Substances*) : 類縁物質の構造は原薬と類似している。これらの物質は、構造既知又は未知の分解生成物・製造工程や保存中に生じる不純物である。

工程混入物質 (*Process Contaminants*) : 工程混入物質は、類縁物質と水以外の構造既知又は未知の物質であり、試薬、無機化合物 (例: 重金属、塩化物、硫酸塩)、原料及び溶媒が含まれる。これらの物質は、製造又は操作中に混入するものである。

初期 IND 申請 : 初期 IND 申請時においては原薬の化学的性質が通常検討される。初期 IND 申請時の製造工程開発は初期段階にあり、原薬はラボ・スケールで製造される。通常わずかなバッチしか作られないので、入手できるデータは少ない。原薬の標準物質は純度が比較的低いことが多い。医薬品の品質を規定するために原薬の純度試験が設けられる。類縁物質と工程混入物質の限度値設定に関し、初期 IND 申請時の要件を以下に示す。

- (1) 不純物の総量に関して限度値が設定されること。個々の不純物について上限値が規定されることもある。不純物総量の限度値は、可能な限り物質収支を維持すること。
- (2) 不純物プロフィールを記述すること。これらは、臨床試験と原薬の安全性を確認する毒性試験に使った原薬ロットに基づくプロフィールであること。これらの試験に使ったロットは、その時点における製造工程の代表的なロットであること。

- (3) 残留溶媒の限度値は、溶媒の既知の毒性、製造能力並びに投与形態に基づくこと。
- (4) 無機不純物は、重金属試験・強熱残分試験のような適切な試験でモニターすること。別に規定されない限り、公定書中の基準値 (古典的な限度値) が採用される。製造中に混入する可能性のある金属は、適切な分析技術でモニターし、その金属の毒性データに基づき限度値を設定すること。
- (5) 毒性があることが知られている不純物に関しては、適切な限度値を設けること。
- (6) 必要な場合は、光学的純度を管理すること。

水は不純物に分類されないが、水分含量の限度値は安定性と原薬製造の利便性を保証するために必要であろう。

NDA 申請 : 原薬の製造工程は、医薬品開発の IND 段階で多くの変更がなされるかもしれない。スケールはラボサイズから変更され、実生産スケールの製造バッチサイズに達するであろう。通常多くのバッチが製造され、不純物に関する多くの試験結果が得られる。製造工程に大きな変更が加えられた場合、既存の毒性データが裏付けとして使えるかどうか不純物プロフィールを見直すこと。

NDA 段階では、高純度の標準品があり、分析法がバリデートされ、不純物 (分解生成物) プロファイルが判明し、光学的純度が評価されている。類縁物質と工程混入物質の限度値設定に関し、NDA 申請時の要件を以下に示す。

- (1) 原薬の不純物プロフィールの整合性が確立されていること。
- (2) 不純物の総量並びに個々の不純物量 (構造既知又は未知のもの) の IND 段階での限度値が製造経験と毒性データに基

づき再検討され、適切に設定されていること。

- (3) 顕著な量で存在する不純物については、構造が同定され、個々の限度値が設定されていること。ただし、例えば不安定な性質を持つ不純物の場合、構造決定と標準物質 (authentic substances) の製造が必ずしもできるとは限らない。このような不純物の限度値は、毒性や臨床試験に用いられたロットとの比較に基づき設定される。
- (4) 販売用ロットの不純物プロファイルは、毒性や臨床試験に用いられたロットのそれと大きく異なってはならない。
- (5) 可能な場合、管理の適切性を評価するために物質収支を使うこと。
- (6) 残留溶媒の限度値は、溶媒の既知の毒性、製造能力並びに投与形態に基づくこと。
- (7) 無機不純物の限度値は、重金属試験・強熱残分試験のような適切な試験によって設定すること。別に規定されない限り、公定書中の基準値 (古典的な限度値) が採用される。金属の毒性データに基づき、製造中に混在する可能性のある特定の金属について限度値を設定すること。

NDA 承認後: 医薬品の承認・発売後に、技術上・環境上・経済上・安全上の理由から原薬の製造方法に大きな変更を加える場合がある。その場合、変更後の原薬の品質が以前と同等または改善されたことを保証するために、薬局方並びに NDA 申請時の不純物限度値とその設定根拠を再検討し、必要に応じて限度値を再設定すること。

ANDA 申請: ANDA の適格性を持つ医薬品の製造には、通常公的な物質で分析化学的に特性が明らかにされている原薬を使用しなければならない。通常、原薬は複数の供給業者から入手できるが、供給業者によ

って製法が異なっている可能性がある。したがって、それぞれの供給業者が製造した原薬の不純物プロファイルを評価することは製剤メーカーにとって重要である。さらに原薬の不純物限度値は、薬局方のモノグラフに適合するかどうかを含め、NDA 申請書に記載した考え方を詳細に検討し、設定されるべきである。

(2) EP : CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE (PA/PH/SG (02) 61, 5R)

はじめに

欧州薬局方委員会は、最近特に原薬中の不純物管理に関するモノグラフの作成の過程で適用するポリシーの検討を始めた。この検討会は、欧州薬局方専門家グループ、申請当局、公的試験機関ならびに業界からの出席を得て、2001年12月に組織された。この検討会での結論のひとつは、欧州薬局方における現状を明確にするための情報の章が必要であるということであった。

不純物管理に関する諸点ならびに本件に関してのモノグラフの適用範囲に関する情報を規定したこの章 (Information Chapter) は、今や欧州薬局方委員会で承認されるに至り、2004年中旬に発行される予定の第5版に組み入れられることになっている。それまでの間はこの章は欧州薬局方のユーザーの情報として組み入れられる。

医薬品に使用する物質中の不純物管理

この章は情報とガイダンスのためのものである。

序 文

医薬品に使用する物質に関する欧州薬局方モノグラフは、ユーザーのために許諾可能な品質を確保するために設定される。公衆の健康保護における薬局方の役割は、十分な不純物管理をモノグラフに規定することにある。規定する品質は科学的、技術的かつ薬事的な配慮に基づく。

不純物に関する要件は、特定モノグラフと通則「*医薬品に使用する物質 (2034) (Substances for Pharmaceutical Use)*」の中で規定されている。特定モノグラフと通則は補完的なものであり、特定モノグラフは不純物に関する許容限度を規定するのに対して、通則は原薬中の有機不純物の安全性確認、構造決定ならびに報告の必要性を規定する。

通則の「類縁物質」の項の規定は閾値として知られたもので、医薬品添加剤には適用されない。また、この項の規定は、生物学的及びバイオテクノロジー応用医薬品、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、発酵生成物並びにその半合成医薬品及び動物、植物由来の医薬品には適用されない。通則に規定する閾値はこれらの製品には適用されないが、そのベースとなる構造決定や安全性の確認の報告に関する一般的な概念は、これらの製品についても同等に適用される。

欧州薬局方各条の検討の基本は、欧州薬局方代表者会議参加国所轄官庁により承認された医薬品に含まれる物質に関して検討することであり、世界市場で医薬品として使用されている全ての物質をカバーするものではない。

所轄官庁によって評価されたこれら物質中に存在する有機及び無機不純物は、最大許容量での安全性が確認されている。医薬品用途で使われる物質に関する欧州薬局方

各条は、国の薬局方当局、販売承認に関与する所轄官庁、国の品質管理研究所ならびに欧州薬局方研究所の協力の下で、専門家グループならびにワーキング・パーティーによって検討される。また、当該物質の製造メーカーや、それらの物質を使用している医薬品メーカーも協力して検討される。

医薬品として用いる物質中に含まれる不純物の管理

不純物に関する品質は、モノグラフの中の一連の試験によって管理される。これらの試験は、承認された医薬品中の原薬ソースという観点からは有機ならびに無機の不純物に適用される。

残留溶媒の管理は、通則「*医薬品に使用する物質 (2034) (Substances for Pharmaceutical Use)*」及び一般試験法「*5.4 残留溶媒 (Residual Solvent)*」で規定されている。医薬品原料の欧州薬局方モノグラフへの適合性証明書 (Certificate of Suitability) には、残留溶媒の種類と許容値、そして一般試験法「*2.4.24 残留溶媒の同定と管理 (Identification and Control of Residual Solvents)*」に記載された試験法と異なる場合はそのバリデーションの方法が、記載される。

通常、有機化合物の各条は、関連する有機不純物をカバーする「類縁物質」と呼ばれる試験法、あるいはこれとは異なる名称で収載されている同じ目的の同等の試験を規定しているが、この名称とは関係なしに、同じ考え方が適用される。一般試験法が既知の不純物を管理できない場合、あるいは特別の管理を必要とする特殊な理由 (例えば安全性の理由) がある場合に、これらの試験を追加してもよい。

モノグラフに「類縁物質」(または同義語)の試験がなく、特殊な試験のみがある場合、

報告が必要な閾値を超える他の有機不純物が管理されていなければならないし、構造決定を必要とする閾値を超える場合は、可能な限り、構造決定をしなければならず、安全性確認を必要とする閾値を超える場合は安全性の確認がなされなければならない（「原薬のモノグラフユーザーへの勧告」の項を参照のこと。）。

モノグラフが異なる不純物プロフィールを持った物質をカバーしようとする場合、不純物の項に記載の全ての不純物をカバーする類縁物質試験を使ってもいいが、全ての既知のプロフィールを管理するには複数の試験法が必要となるかもしれない。製品ソースごとに既知の不純物プロフィールに対応する試験のみを実施することで整合性をはかることもできる。

例えば、ある不純物管理のための適切な試験法が一般的な使用に当って技術的に複雑すぎる場合及び/または工程バリデーションで充分管理できるといったような場合、不純物管理の指示をモノグラフの製造の項に含めることができる。

原薬各条における不純物

不純物の項は、各条に記載された試験法で管理しなければならないとわかっている構造式が特定された不純物（構造式と名称）を記載する。これはモノグラフ検討の時点あるいは改定の時点で入手できた情報に基づくものであって、必ずしも詳細なものとは限らない。この項は個別規格設定不純物ならびに、必要とされる場合は、他の検出可能な不純物を含む。

個々の規格設定が必要な不純物はモノグラフの「試験」の項に許容値が記載される。この許容値は所轄官庁によって承認を受けたものよりも数値的に小さくなく、このようにして個々の規格により設定された不純

物の安全性は保証される。

他の検出可能な不純物は、合成のルートから生じる重要な不純物と考えられるが、モノグラフで管理はされても、モノグラフの中で個々の規格が設定されない及び/または代表者会議参加国所轄官庁により承認された医薬品に使われる物質に存在することが知られていなかったものである。もし原薬の中に生じていることが判ったら、構造の同定を必要とする閾値において一般的な許容値により制限する必要がある。

もしある個々の規格が設定されていない不純物が原薬の中で見つかった場合、その含量、性質、最大一日投与量ならびに適切な構造決定を必要とする閾値、安全性確認を必要とする閾値を参考にして、通則「医薬品に使用する物質 (2034)」 「類縁物質」の項に従い、その構造の同定/安全性の確認を行う必要があるかどうかをチェックするのはこの原薬のユーザーの責任である。

通則の特別規定は、動物薬用途にのみに使われる物質にも適用される。

原薬各条に規定する類縁物質試験の解釈

医薬品に使用する物質に関するモノグラフは、序文で述べた通則「医薬品に使用する物質 (2034)」と併せて読み、理解すべきである：

「このモノグラフにおける解説は、薬局方における個々の物質に関するモノグラフと併せて読むよう意図されている。このモノグラフの他の物質への適用は所轄官庁が決定する。」

ガスクロマトグラフならびに液体クロマトグラフ試験における許容限界は、必要に応じて補正係数と対応する名目濃度を示す通常ピーク面積で表され、薄層クロマトグラフ試験では許容限界は、対応する名目濃度表示を持ったスポットの強さで表される。