

1 European Pharmacopoeia monographs on substances for pharmaceutical use are elaborated by
2 groups of experts and working parties collaborating with national pharmacopoeia authorities,
3 the competent authorities for marketing authorisation, national control laboratories and the
4 European Pharmacopoeia laboratory; they are also assisted by the producers of the substances
5 and/or the pharmaceutical manufacturers that use these substances.

6 **Control of impurities in substances for pharmaceutical use**

7 The quality with respect to impurities is controlled by a set of tests within a monograph.
8 These tests are intended to cover organic and inorganic impurities that are relevant in view of
9 the sources of active substances in approved medicinal products.

10 Control of residual solvents is provided by the general monograph *Substances for*
11 *Pharmaceutical Use (2034)* and general chapter 5.4 *Residual solvents*. The Certificate of
12 Suitability of a monograph of the European Pharmacopoeia for a given source of a substance
13 indicates the residual solvents that are controlled together with the specified acceptance
14 criteria and the validated control method where this differs from those described in general
15 chapter 2.4.24 *Identification and control of residual solvents*.

16 Monographs on organic chemicals usually have a test entitled 'Related substances' that covers
17 relevant organic impurities; tests equivalent in purpose with differing titles are included in
18 certain monographs, but the same considerations apply irrespective of the title. These tests
19 may be supplemented by specific tests where the general test does not control a given
20 impurity or where there are particular reasons (for example, safety reasons) for requiring
21 special control.

22 Where a monograph has no 'Related substances' (or equivalent) test but only specific tests,
23 other organic impurities occurring above the reporting threshold are nevertheless to be
24 controlled; those occurring above the identification threshold are, wherever possible, to be
25 identified and those occurring above the qualification threshold are to be qualified (see also
26 under "Recommendations to users of monographs of active substances").

27 Where the monograph covers substances with different impurity profiles, it may have a single
28 related substances test to cover all impurities mentioned in the Impurities section or several
29 tests may be necessary to give control of all known profiles. Compliance may be established
30 by carrying out only the tests relevant to the known impurity profile for the source of the
31 substance.

32 Instructions for control of impurities may be included in the Production section of a
33 monograph, for example where the only analytical method appropriate for the control of a
34 given impurity too technically complex for general use and/or where validation of the process
35 will give sufficient control.

36 **Impurities section in monographs on active substances**

37 The Impurities section includes identified organic impurities (chemical structure and name)
38 that are known to be controlled by the tests prescribed in the monograph. It is based on
39 information available at the time of elaboration or revision of the monograph and is not
40 necessarily exhaustive. The section includes specified impurities and also, where so indicated,
41 other detectable impurities.

1 Specified impurities are those for which an acceptance criterion is indicated in the Tests
2 section of a monograph; this acceptance criterion is not greater than that authorised by the
3 competent authorities and the specified impurities are thus qualified with respect to safety.

4 Other detectable impurities are those that are controlled by the monograph but that are not
5 specified in the monograph and/or not known to be present in substances used in medicines
6 medicinal products that have been authorised by the competent authorities of Parties to the
7 Convention, although they are considered as potential impurities arising from the route of
8 synthesis. If found to occur in an active substance, they are limited by the general acceptance
9 criterion at the identification threshold.

10 Where an impurity is not specified, then if it is found in an active substance it is the
11 responsibility of the user of the substance to check whether it has to be identified/qualified,
12 depending on its content, nature, maximum daily dose and relevant identification/qualification
13 threshold, in accordance with the general monograph on *Substances for pharmaceutical use*
14 (2034), Related substances section.

15 Special provisions described in the general monograph apply to substances exclusively for
16 veterinary use.

17 **Interpretation of the test for related substances in the monographs on active substances**

18 A monograph on a substance for pharmaceutical use is to be read and interpreted in
19 conjunction with the general monograph on *Substances for pharmaceutical use (2034)*, which
20 states in the preamble:

21 'The statements in this monograph are intended to be read in conjunction with individual
22 monographs on substances in the Pharmacopoeia. Application of the monograph to other
23 substances may be decided by the competent authority.'

24 Acceptance criteria in gas and liquid chromatography tests are usually expressed in terms of
25 peak area with correction factors where necessary and an indication of the corresponding
26 nominal concentration; in thin-layer chromatography tests, acceptance criteria are usually
27 expressed in terms of intensity of spots, with an indication of the corresponding nominal
28 concentration.

29 Where a general acceptance criterion for impurities equivalent to a nominal content greater
30 than the applicable identification threshold [see *Substances for pharmaceutical use (2034)*] is
31 prescribed, this is valid only for impurities mentioned in the Impurities section (specified
32 impurities), with the exception of other detectable impurities. The latter are not known to have
33 been present in authorised products and if they occur the need for identification, reporting,
34 specification and qualification must be considered according to the requirements of the
35 general monograph. It is the responsibility of the user of the substance to determine the
36 validity of the acceptance criteria for impurities not mentioned in the Impurities section and
37 for those indicated as other detectable impurities (explicitly, or implicitly by the absence of a
38 specification).

39 Consider a monograph where the Impurities section lists eight impurities (A-H), two of which
40 are indicated to be other detectable impurities (G, H) and there are the following acceptance
41 criteria:

- 1 —impurity A: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained
2 with reference solution (b) (0.5 per cent);
- 3 —other impurities: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained
4 with reference solution (c) (0.2 per cent);
- 5 —total: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with
6 reference solution (b) (1.0 per cent).
- 7 A substance complies with the test if:
- 8 —impurity A is present at a nominal concentration less than or equal to 0.5 per cent
9 (calculated from the peak area);
- 10 —impurities B, C, D, E, F are each present at a nominal concentration less than or equal to
11 0.2 per cent (calculated from the peak area);
- 12 —any other impurity is present at a nominal concentration (calculated from the peak area)
13 less than or equal to the identification threshold applicable for the active substance ;
- 14 —the sum of nominal concentrations of impurities at or above the disregard limit is less than
15 or equal to 1.0 per cent.

16 **Recommendations to users of monographs of active substances**

17 Monographs give a specification for suitable quality of substances with impurity profiles
18 corresponding to those taken into account during elaboration and/or revision of the
19 monograph. It is the responsibility of the user of the substance to check that the monograph
20 provides adequate control of impurities for a substance for pharmaceutical use from a given
21 source, notably by using the procedure for certification of suitability of the monographs of the
22 European Pharmacopoeia.

23 Adequate control of impurities is provided if the substance contains only impurities
24 mentioned in the Impurities section and if the contents of these impurities comply with the
25 acceptance criteria in the monograph.

26 If the substance contains impurities other than those mentioned in the Impurities section, it
27 has to be verified that these impurities are detectable by the method described in the
28 monograph, otherwise a new method must be proposed and revision of the monograph must
29 be requested. Depending on the contents found and the limits proposed, the identification
30 and/or the qualification of these impurities must be considered.

31 *Where a single related substances test covers different impurity profiles, only impurities for*
32 *the known profile from a single source need to be reported in the certificate of analysis unless*
33 *the marketing authorisation holder uses active substances with different impurity profiles.*

34 **Identification of impurities**

35 Where a monograph has an individual limit for an impurity, it is often necessary to define
36 means of identification, for example using a reference substance, a type chromatogram or
37 relative retention. The user of the substance may find it necessary to identify impurities other
38 than those for which the monograph provides a means of identification, for example to check
39 the suitability of the specification for a given impurity profile by comparison with the
40 Impurities section. The European Pharmacopoeia does not provide reference substances, type

1 chromatograms or information on relative retentions for this purpose, unless prescribed in the
2 monograph. Users will therefore have to apply the available scientific techniques for
3 identification.

4 **New impurities**

5 Where a new manufacturing process or change in an established process leads to the
6 occurrence of a new impurity, it is necessary to apply the provisions of the monograph on
7 *Substances for pharmaceutical use (2034)* regarding qualification and to verify the suitability
8 of the monograph for control of the impurity. A Certificate of Suitability is a means for
9 confirming for a substance from a given source that the new impurity is adequately controlled
10 or the certificate contains a method for control with a defined acceptance criterion. In the
11 latter case revision of the monograph will be initiated.

12 **Chromatographic methods**

13 General chapter 2.2.46 *Chromatographic separation techniques* deals with various aspects of
14 impurities control.

15 Information is available via the EDQM web site (www.pheur.org) on commercial names for
16 columns and other reagents and equipment found suitable during monograph development,
17 where this is considered useful.



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 3 April 2003
CPMP/QWP/609/96/Rev 1

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

**NOTE FOR GUIDANCE ON
DECLARATION OF STORAGE CONDITIONS:
A: IN THE PRODUCT INFORMATION OF MEDICINAL PRODUCTS
B: FOR ACTIVE SUBSTANCES**

**ANNEX TO NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING OF
NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS**

**ANNEX TO NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING OF
EXISTING ACTIVE SUBSTANCES AND RELATED FINISHED
PRODUCTS**

DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	October 2001
TRANSMISSION TO CPMP	December 2001
RELEASE FOR CONSULTATION	December 2001
DEADLINE FOR COMMENTS	31 March 2002
DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	October 2002 January 2003
DISCUSSION IN THE QUALITY REVIEW OF DOCUMENTS GROUP (QRD)	March 2003
DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	April 2003
ADOPTION BY CPMP	April 2003
DATE FOR COMING INTO OPERATION	October 2003

Note: Revision of CPMP/QWP/609/96, 28 January 1998

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 85 95
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

©EMEA 2003 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

**NOTE FOR GUIDANCE ON
A. DECLARATION OF STORAGE CONDITIONS IN THE PRODUCT
INFORMATION OF MEDICINAL PRODUCTS**

1. BACKGROUND

Suitable storage conditions, consistent with those defined in the SPC should be included in the package leaflet and on the product labelling, if appropriate, as stated in Directive 2001/83/EC. The storage conditions for medicinal products should be based on evaluation of the stability studies undertaken on the finished product. The storage conditions for active substances should be based on evaluation of the stability studies undertaken on the active substance. Details of the conditions recommended for these stability studies are included in the relevant CPMP/ICH Guidelines where storage conditions for real time studies were chosen as 25°C/60% RH supported by accelerated conditions and based on the mean kinetic temperature of the various climatic zones in the EU. The mean kinetic temperature includes the annual variations, i.e. lower and higher temperatures during winter and summer seasons. Thus, storage at a continuous temperature of 25°C during real time stability studies covers the actual temperature exposure likely to be encountered under ambient conditions throughout Europe, including real time excursions from 25°C.

2. OBJECTIVE

The purpose of this guidance note is to set out uniform statements on storage conditions for inclusion in the labelling of medicinal products and to define when they apply.

3. SCOPE

This guidance note is intended as an Annex to the stability guidelines and relates to marketing authorisations for all product categories.

4. CORE STORAGE STATEMENTS

The storage conditions must be possible for the user to follow and it is therefore necessary to restrict the statements to those achievable in practice. Results from stability studies, presented at the time of submission, should serve as guidance and there should be a direct linkage between the label statements and the demonstrated stability characteristics of the finished product. The use of terms such as 'room temperature' or 'ambient conditions' is unacceptable.

Testing conditions where stability has been shown	Required labelling statement	Additional labelling statement*, where relevant
25°C/60%RH (long term) 40°C/75%RH (accelerated) or 30°C/65%RH (long term) 40°C/75%RH (accelerated)	None***	Do not refrigerate or freeze
25°C/60%RH (long term) 30°C/60 or 65%RH (intermediate) or 30°C/65%RH (long term)	Do not store above 30°C or Store below 30°C	Do not refrigerate or freeze
25°C/60%RH (long term)	Do not store above 25°C or Store below 25°C	Do not refrigerate or freeze
5°C ± 3°C (long term)	Store in a refrigerator or Store and transport refrigerated **** **	Do not freeze
Below zero	Store in a freezer or Store and transport frozen ***** **	

* Depending on the pharmaceutical form and the properties of the product, there may be a risk of deterioration due to physical changes if subjected to low temperatures. Low temperatures may also have an effect on the packaging in certain cases. An additional statement may be necessary to take account of this possibility.

** The SPC and Package Leaflet (PL) should include a reference to the temperature range e.g. (2°C to 8°C)

*** The following SPC and PL statements are required:

This medicinal product does not require any special storage conditions.

**** The stability data generated at 25°C/60%RH (acc) should be taken into account when deciding whether or not transport under refrigeration is necessary. The statement should only be used in exceptional cases.

*****The statement should only be used when critical.

The exact wording of the statements given in the table above will be applied throughout the Community taking into consideration that because of national linguistic and cultural differences, two alternatives are presented for storage below 25°C and below 30°C, respectively, and it is the decision of the competent authority which of these should be used. Any other statements are only acceptable if unavoidable and, in particular, where the core storage statements are documented to be inappropriate. The alternative proposal is to be supported by relevant data and must be realistically achievable in practice.

5. OTHER SPECIFIC STORAGE STATEMENTS

In principle, medicinal products should be packaged in containers that ensure stability and protect the finished product from deterioration. A storage statement should not be used to compensate for inadequate or inferior packaging. Nevertheless, the following statements may be used to emphasise the need for precautions to the patient.

	Storage problem	Additional labelling statements* depending on the packaging
1.	Sensitivity to moisture	Keep the container*** tightly closed
2.	Sensitivity to moisture	Store in the original package
3.	Sensitivity to light**	Store in the original package
4.	Sensitivity to light**	Keep container*** in the outer carton

* An explanation for the labelling statement should be given in the package leaflet (e.g. "in order to protect from light") and on the outer packaging, where space permits.

** Details of evaluation are included in the CPMP/ICH Guideline on photostability testing.

*** The actual name of the container should be used, e.g. bottle, blister

The exact wording of the above texts will be uniformly applied throughout the Community.

<p>NOTE FOR GUIDANCE ON B. DECLARATION OF STORAGE CONDITIONS FOR ACTIVE SUBSTANCES</p>

The principles elaborated above in relation to standard storage declarations for finished medicinal products should also form the basis for storage declarations of active substances.

For substances to be stored/transported refrigerated or frozen, the temperature range should be included in the labelling.

別紙1

日局1 4重金属試験法検討用溶液の調製方法

1. 試料原液の作成

日局「乳糖」40gを温湯 200mL に溶かす。室温まで冷後、超純水にて正確に 200mL とし、これを試料原液とする。

2. 標準原液の作成

市販の原子吸光分析用鉛標準溶液 (Pb1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 1.0mL を正確に量り、水¹⁾ 10mL 及び硝酸¹⁾ 0.5mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし、標準原液とする。この溶液中には金属を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有する。

3. 試料溶液の作成

試料原液 20mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL を加え、超純水にて正確に 50mL とし、これを試料溶液とする。

4. 標準溶液 (検量線作成用溶液) の作成

標準原液 0, 0.5, 1, 2.5 及び 5mL を正確に量り、水 10mL 及び 0.1mol/L 塩酸試液 1mL を加えた後、水を加えて正確に 50mL とする (0, 0.1, 0.2, 0.5 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

5. 添加試料溶液の作成

試料原液 20mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及び標準原液、標準試料1、標準試料2、標準試料3、標準試料4、標準試料5又は標準試料6 2mL を加え、超純水にて正確に 50mL とし、これを添加試料溶液とする。

溶液中で金属を 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加することになるので、試料 (乳糖) に鉛を 5ppm 添加することになる。

別紙2

ICP-AES 用測定溶液の調製方法

1. 試料原液の作成

本品 40 g を温湯 200mL に溶かす。室温まで冷後、超純水にて正確に 200mL とし、これを試料原液とする。

2. 標準原液の作成

市販の原子吸光分析用標準溶液(1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 1.0mL を正確に量り、水¹⁾ 10mL 及び硝酸¹⁾ 0.5mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし、標準原液とする。この溶液中には金属を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有する。

3. 内標準原液の作成

市販の原子吸光分析用 Y (イットリウム) 標準溶液 (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 10mL を正確に量り、水¹⁾ 10mL 及び硝酸¹⁾ 1mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし、内標準原液とする。この溶液中には Y を 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有する。

4. 試料溶液の作成

試料原液 20mL に硝酸 (1→10) 2mL と内標準原液 5mL を加え、超純水にて正確に 50mL とし、これを試料溶液とする。

5. 標準溶液 (検量線作成用溶液) の作成

標準原液 0, 0.5, 1, 2.5 及び 5mL を正確に量り、内標準原液 5mL と水 10mL 及び硝酸 (1→10) 2mL を加えた後、水を加えて正確に 50mL とする (0, 0.1, 0.2, 0.5 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

6. 添加試料溶液の作成

試料原液 20mL に硝酸 (1→10) 2mL と内標準原液 5mL 及び標準原液、標準試料 1, 標準試料 2, 標準試料 3, 標準試料 4, 標準試料 5 又は標準試料 6 2mL を加え、超純水にて正確に 50mL とし、これを添加試料溶液とする。

溶液中で金属を 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加することになるので、試料 (乳糖) に鉛を 5ppm 添加することになる。

別紙3

ICP-MS 用測定溶液の調製方法

1. 試料原液の作成

本品 4 g を温湯 20mL に溶かす。室温まで冷後、超純水にて正確に 50mL とし、これを試料原液とする。

2. ICP-MS 用標準原液の作成

市販の原子吸光分析用標準溶液(1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)1.0mL を正確に量り、水¹⁾10mL 及び硝酸¹⁾ 1mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水¹⁾ 10mL 及び硝酸¹⁾ 0.5mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし標準原液とする。この溶液中には金属を 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有する。

3. 希釈標準試料 1～6 の作成

標準試料 1, 標準試料 2, 標準試料 3, 標準試料 4, 標準試料 5 又は標準試料 6 5mL を正確に量り、水¹⁾ 10mL 及び硝酸¹⁾ 0.5mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし希釈標準試料 1, 希釈標準試料 2, 希釈標準試料 3, 希釈標準試料 4, 希釈標準試料 5 又は希釈標準試料 6 とする。これらの溶液中には金属を 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有する。

3. 内標準原液の作成 (Co, Y, Ge, Rh, Tl)

市販の高純度標準溶液(1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 1mL をそれぞれ正確に量り、水¹⁾ 10mL 及び硝酸¹⁾ 1mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、水¹⁾ 10mL 及び硝酸¹⁾ 1mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし内標準原液とする。この溶液中には内標準元素を 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有する。

4. 試料溶液の作成

試料原液 2.5mL に硝酸(1→10) 2mL と内標準原液 2.5mL を加え、超純水にて正確に 50mL とし、これを試料溶液とする。

5. 標準溶液(検量線作成用溶液)の作成

標準原液 0, 0.5, 1, 2.5 及び 5mL を正確に量り、内標準原液 2.5mL と水 10mL 及び硝酸(1→10) 2mL を加えた後、水を加えて正確に 50mL とする(0, 0.005, 0.01, 0.025 及び 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

6. 添加試料溶液の作成

試料原液 2.5mL に硝酸 (1→10) 2mL と内標準原液 2.5mL 及び ICP-MS 用標準原液、希釈標準試料 1、希釈標準試料 2、希釈標準試料 3、希釈標準試料 4、希釈標準試料 5 又は希釈標準試料 6 2mL を加え、超純水にて正確に 50mL とし、これを添加試料溶液とする。

溶液中で金属を $0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$ 添加することになるので、試料(乳糖)に鉛を 5ppm 添加することになる。

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

日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究
－（その１）収載品目の充実による日本薬局方の質的向上－

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

研究要旨 日本薬局方作成基本方針に示された「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による日本薬局方（日局）の充実化」を具現化するために、前年度は保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を収載するための収載品目選定指針を作成した。この指針に基づいて行政当局は第十五改正日本薬局方への新規収載品目として約320品目を決定し、原案の作成が依頼されている。これにより日局への収載品目は飛躍的に増加する予定であるが、原案を審議する体制が整備されないとこの実現も困難になる。本年度は、医薬品各条原案の効率的審議体制のあり方について検討し、原案の事前整備が効率的な審議を行うのに必須であることをケーススタディーで示し、新しい効率的審議システムを構築した。更に原案整備の一定性を保つためには評価指針の策定が必要と考えられ、「日局原案評価指針」案を作成した。

A. 研究目的

薬事食品衛生審議会の日本薬局方部会において決定された日本薬局方作成基本方針には「日本薬局方の5本の柱」を掲げ、その一つとして「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による日本薬局方（日局）の充実化」が挙げられている。この基本方針を具現化するために、前年度は保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を収載するための収載品目選定指針を作成した。この指針に基づいて行政当局は第十五改正日本薬局方への新規収載品目として約320品目を決定し、原案の作成が依頼されている。これにより日局への収載品目は飛躍的に増加し、収載品目の面からは充実してくる。しかし、原案を審議する体制が整備されなければ、この実現も困難になる。本年度は、医薬品各条原案の効率的審議体制のあり方について検討し、より効率的な審議システムを構築し、その実施を行政当局に提

言することとした。また、原案審議を効率的に行うためには事前の原案整備が重要となるため、事前の日局原案を評価するための「日局原案評価指針」の案を作成することとした。

B. 研究方法

重要な医薬品の全面的収載という方針のもとで、従来に増して数多くの品目についての収載原案の作成が試みられている。新規収載品目の多くは化学薬品が占めることから、この原案の審議には従来の化学薬品の審議体制では対応が困難と考えられ、新たな効率的審議体制の構築が必要と考えられた。そこで、日局原案、特に化学薬品の日局原案の効率的審議体制を構築するために、現在の審議体制を解析して問題点を明確にし、その問題点を解決するための方策等を検討した。また、効率的な審議の実施に必要な方途を検討し、原案の事前整備が要点と考えられたので、原案

整備のための「日局原案評価指針」案の作成を試みた。更に、効率的審議に資するために前年度からケーススタディーとして実施している原案整備検討方式の審議効率化への寄与について検証した。

C. 研究結果

1. 効率的審議体制の構築

前年度に作成した「収載品目選定指針」に基づいて行政当局は第十五改正日本薬局方への新規収載候補品目として約300品目を決定し、各企業に原案作成が依頼されている。この新規収載候補品目の約200品目は化学薬品であり、残り約100品目は生物薬品、抗生物質、生薬、医薬品添加物などである。このように多数の化学薬品の原案が収載を前提として作成されつつあるが、提出された原案の審議が従来通りの方法で行われるのであれば、迅速な審議は困難であり、計画した収載品目の充実も実現困難となる。そこで、原案審議システムの現状を分析し、特に化学薬品の効率的な迅速審議システムを構築するための検討を行った。

1-1. 原案審議の現状

日局原案審議の流れの現状を簡単に図1に示した。厚労省から原案作成依頼を受けた各企業は承認書あるいは局外規等の公定規格書に基づいて原案を作成し、厚労省の薬局方係（事務局）に提出される。企業から受け取っ

た原案（企業原案）を事務局はほぼそのままの状態事務局の原案として局方委員会に審議資料として提出する。局方委員会はこの資料に基づいて審議を開始するが、資料の不備や記載・表記の不備などがほとんど整備されていないことから、委員会では原案の内容の実質的審議以上に資料の整備や記載方法・表記方法の整備に時間を要するのが実情である。ときには、資料不備のために実際的な審議が行えない場合さえある。これらの不備がある場合は事務局を介して原案作成企業に資料の整備を依頼することになるが、この事務的手続きにも実際は相当の時間を要している。このように原案の実質的な審議以外の事柄に少なからず時間を要している場合が少なくない。また、事務局の人的要因から〔企業 ↔ 事務局 ↔ 委員会〕間の相互連絡に長時間を要することも少なくない。このような諸々の要因によって原案審議に要する時間は極めて長くなり、自然と審議の遅延が生じる。実際に、日局13に収載する予定で約10年前から審議が開始された品目のなかには現在もなお審議が継続されているものも少なからず存在する。このような過去の経験から、収載品目の充実を図るための多品目の収載は従来からの審議方式では極めて困難であると予想された。そこで、収載品目の充実に対応できる新たな審議システムの構築を検討した。

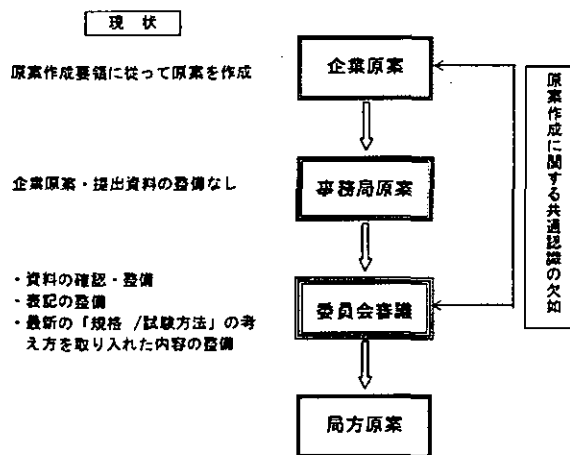


図1 日局原案審議の流れの概略

1-2. 原案審議のための新システム

円滑な審議の一番の阻害要因は審議に付される資料の整備不良にあると思われる。そこで、委員会審議に入る前に企業原案等の審議用資料を如何に整備するかの方策について検討した。

原案作成、原案審議、局方収載までの流れをみると、図2に示すように概略五つの段階があると考えられる。ステップAは事務局から原案作成依頼を受けて企業が原案を作成する段階であり、企業原案の作成段階である。次いで、提出された企業原案を整備して事務局原案を作成する段階に入るが、これがステップBの段階である。ここで整備された事務局原案が委員会に提出され、原案の内容に関して科学的な審議が行われ、局方収載原案が作成される（ステップC）。局方収載原案は日本薬局方フォーラムに掲載され、パブリックコメントを求め、必要に応じて再審議、原案修正の後に編集、校正がなされる。最終原案が確定すれば、直近の薬局方改正時に局方収載されることになる。従来、ステップB、C、Dの作業が渾然一体となって進められていた感が強く、そのためにステップCの審議期間が長期化する傾向にあった。全体的な審議の迅速化を図るにはB、C、Dの各ステップの役割、例えばBでは企業原案の整備による事務局原案の作成、Cでは事務局原案に基づいた内容の科学的検討、Dでは委員会審議

を終了した原案の校正と日本薬局方フォーラムへの掲載に関する編集、を担うことを明確に位置づけ、それぞれ役割分担して作業する必要がある。

図2の流れの中で、ステップCの委員会審議を円滑に進めるための要点はステップBにおける企業原案の十分な整備による事務局原案の作成段階にあると考えられる。従来は企業から提出された原案に対して、委員会は提出資料の不備、文言の不備、ルール化された様式の不備など、科学的な内容以外の部分も含めて検討していたため、審議に極めて長時間を要していた。委員会でのこれらの検討を排し、内容のより専門的で科学的な検討を効率的に行えるようにするには、事務局が企業からの原案を精査して資料の不備、明らかな記載不備などを整備し、委員会での実質的審議が可能な事務局原案を作成するシステムを構築することが肝要と考えられる。

事務局が企業原案を整備するシステムとしては、原案整備検討会のような組織を事務局内に設置し、集中的に企業原案の整備を行うことが考えられる。このシステムを効果的に運用するには幾つかの工夫が必要と思われるが、原案整備検討会が厚労省の事務局を介することなく原案作成会社と整備上の問題点を質疑応答できるようにすることが一番のポイントと考えられる。そうすることによって整備自体が迅速化される。

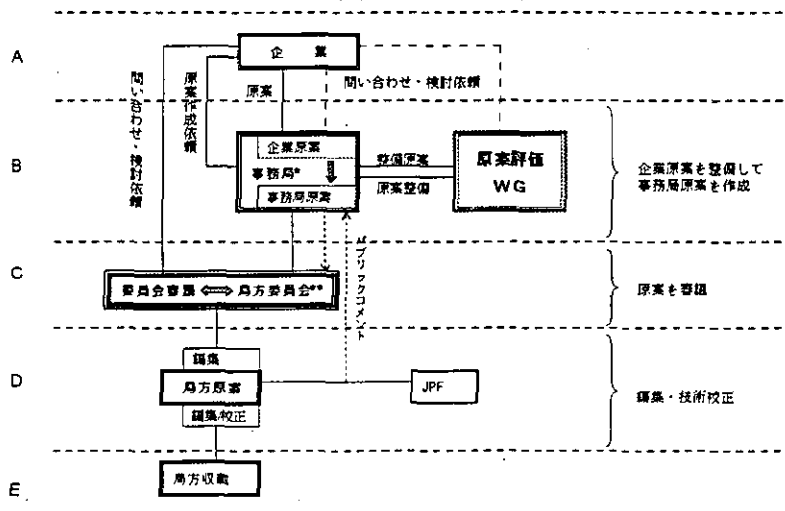


図2 原案作成から局方収載までのステップ

2. 原案整備のための組織

本研究班に日局原案整備検討会を組織して当局に提出された実際の新規収載品目原案の事前整備を行い、この原案整備が化学薬品委員会での審議の効率化にどのように寄与するかを検証した。原案整備は東京医薬品工業協会と大阪医薬品協会の協力を得て、各協会の技術（研究）委員会の構成員を中心とした検討会で行った。また、この原案整備の委員会審議への寄与を明らかにするために従前の委員会審議による進捗状況を調査した。

2-1. 従来方式による審議の進捗状況

平成4年に日局13新規収載候補品目として約100品目が選定され、企業に原案の作成が依頼されている。この新規収載候補品目の約40品目が日局13及び日局14に収載されたに過ぎず、約60品目は日局14にも未だ収載されていない。この未収載61品目のその後の審議の進捗状況を調査解析し、表1に纏めて示した。

日局14未収載品目のうち、平成13年以前（すなわち、日局14公布前）に審議が開始されたものは44品目あるが、現時点でなお審議未了のものが29品目ある。これらの審議に要している時間は平均で79.1ヶ月におよぶ。平成13年以降に審議が開始されたものも17品目あり、審議が終了したものは4品目である。また、これらの品目は企業から原案が提出されてから委員会審議に諮られるまでに6～7年を要している。一方、審議が終了した19品目をみても、24ヶ月以内に審議を終了したものは4品目のみであり、他の15品目の平均審議期間は50.0ヶ月であった。審議開始までに要する時間や審議自体に要する時間がこのように長

時間を要する原因の一つとしては、委員会が原則として毎月1回の開催で、1回の審議時間が3時間という物理的制約の中にあつて、企業原案がほとんど整備されることなく委員会審議に付されるという委員会の運営方法にあるのではないかと考えられた。

2-2. 原案整備による審議の進捗状況

平成14年に日局15への第一次の新規収載候補品目として168品目が選定され、このうち化学薬品が所轄する化学薬品は76品目である。平成15年2月から平成16年3月までの約1年間、この化学薬品の企業原案について原案整備検討会で原案整備を行い、その整備原案で委員会審議を行ってみた。原案整備は東薬工及び大薬協を中心と二つのグループで実施し、この1年間で東薬工グループ17品目、大薬協グループ19品目、合計36品目の原案が整備され、化学薬品委員会の審議にかけられた。東薬工グループ17品目の平均整備時間は6.9ヶ月、大薬協グループ19品目の平均整備時間は5.2ヶ月であった。化学薬品委員会で審議終了した品目数は東薬工グループの9品目と大薬協グループの6品目、合計15品目であった。これら委員会審議が終了した品目について、それぞれの作業に要した時間を解析し、図3に示した。原案整備に要した時間は東薬工グループで6.8ヶ月、大薬協グループで3.9ヶ月であり、審議に要した時間は逆に東薬工グループの品目で3.5ヶ月、大薬協グループの品目で6.2ヶ月であった。企業原案の提出から審議終了までに要した時間は東薬工グループの品目と大薬協グループの品目に大差はなく、11～12ヶ月であった。

表1 日局13新規収載候補品目の日局未収載品目の審議進捗状況

審議開始時期	審議品目数	審議期間 (平均月数)	最大審議期間 *	審議開始までの期間**
平成13年以前 (44品目)	審議未了 29品目	79.1ヶ月	125ヶ月	5.6年
	審議終了 15品目	50.0ヶ月	130ヶ月	
平成13年以降 (17品目)	審議未了 13品目	28.7ヶ月	37ヶ月	7.8年
	審議終了 4品目	19.3ヶ月	24ヶ月	

* (平成16年3月現在)、 ** 原案提出から審議開始までの期間

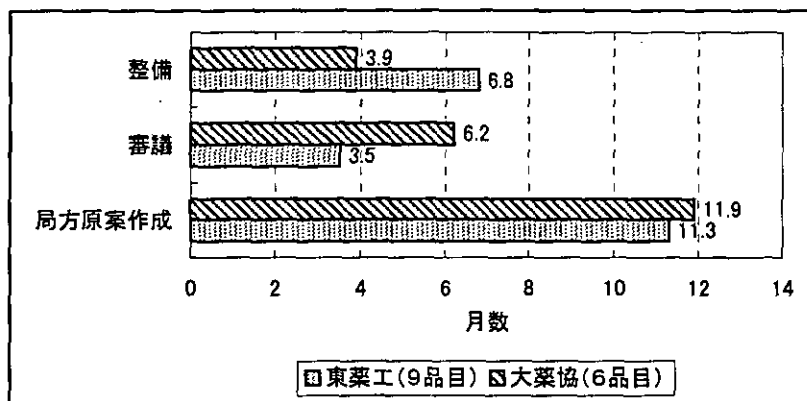


図3 原案整備による審議の進捗状況

原案整備に要した時間と審議に要した時間が東薬工グループの品目と大薬協グループの品目で逆転している原因は両グループでの整備の方針が異なったことにあると考えられる。すなわち、企業原案の形式的整備に関しては両グループともほぼ共通した方法で行ったが、原案の内容に関しては両グループで異なる対応をした。東薬工グループは問題点の指摘のみならず委員会審議で指摘される可能性のある試験方法や規格値の見直しまで踏み込んで検討し、必要に応じて試験方法や規格値の修正を行って原案を整備した。一方、大薬協グループの内容に関する整備は試験方法や規格値の修正は委員会審議の場で行うとの前提で、これらの問題点を指摘するに止めた。したがって、東薬工グループの品目では原案整備の段階で時間を要したが、委員会審議では内容を含めてほぼ整備された事務局原案が提出されたことから非常に迅速に審議が進行し、短時間で審議を終了することができたと考えられ、大薬協グループは整備の段階では試験方法や規格値の修正を原案作成会社に求めなかったために比較的短時間で整備を終了したが、委員会審議で問題点を原案作成企業に指摘して必要な修正を行ったため、審議時間が東薬工グループの品目より長くなったと考えられる。しかし、いずれの原案整備の方法であっても、企業原案の提出から審議終了までに要する時間は大差ないことが今回の検証結果から示された。

2-3. 原案整備の意義

上記の結果から、従来の審議方法に比べて事前に原案を整備することによって、委員会審議が非常に迅速化されることが明確となった。掲載品目の充実という目標を達成するには委員会での円滑かつ迅速な原案審議が必要であるが、このためにも事前の原案整備が大きな役割を果たすものと考えられた。

3. 原案整備のシステム

原案審議を迅速かつ円滑に進めるためには企業から提出された原案の事前整備が要点となることを前章で示したので、この原案整備のためのシステム構築について検討した。図4に原案整備のための組織とこの組織の役割についての試案を示した。

日局原案を審議するための事務局は現在厚生労働省医薬食品局審査管理課薬局方係に置かれているので、本研究班に組織した原案整備検討会はこの事務局の外部組織として時限的に設置した。平成16年度からは独立行政法人医薬品医療機器総合機構に事務局を置いて局方作成のための委員会審議等は運営されることから、この機関の事務局に原案評価ワーキンググループ（原案評価WG；仮称）を常置して原案整備を行うことが望ましい。

企業から提出された原案を事務局の原案評価WGで整備して事務局原案を作成するが、この整備の段階で原案作成会社と原案評価WGとの間で質疑応答が通常は必要となる。原

案作成企業への質疑は事務局から書面で行われるのが常であるが、WGは必要に応じて原案作成会社と直接面談して質疑できるようにすることが原案整備の効率化の面から必要と考えられる。整備された原案は事務局原案として委員会で審議されるが、委員会審議に際してWGの担当者又は代表者が整備した事務局原案の説明等ができるようにすることも委員会審議の効率化に役立つのではないかと考えられる。

原案整備におけるもう一つの重要な事柄は、このWGが行う原案整備の作業範囲をどこまでにするかである。「提出資料の確認」や「原案の表記の整備」のような形式的な評価及び整備は当然の作業範囲であるが、原案整備の検証結果からも明らかのように、「規格項目

や規格構成の妥当性」、「試験方法の妥当性」、「規格値の妥当性」のような科学的内容についても許容される範囲内での評価・整備を行うことができれば、委員会の効率的審議を著しく促進させることができると考えられる。

原案評価WGの作業範囲をここまで拡大することになると、人材の確保・養成という別の問題も生じ、更に原案評価の一定性を確保するために原案を評価するための指針も必要になる。人材の確保・養成は本研究班の研究対象ではないので、問題提起に止めることとするが、WGの作業範囲が原案の内容にまで及ぶ可能性を想定して、この場合に必要となる原案評価指針の試案作成は本研究において行った。

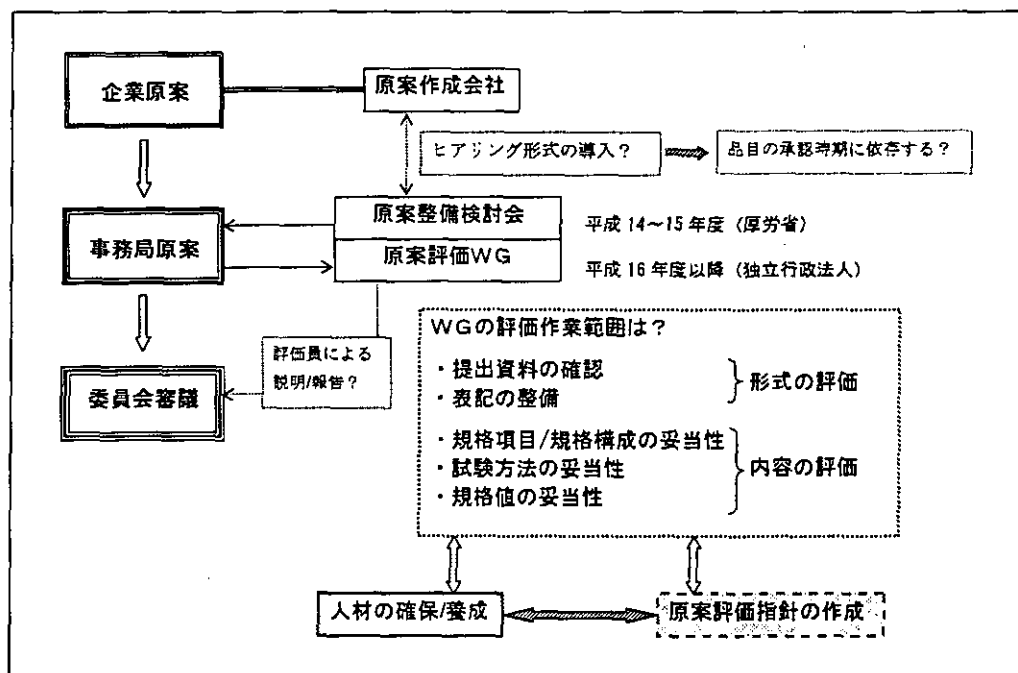


図4 原案整備のためのシステム

4. 日局原案評価指針（案）の作成

原案評価WGの作業範囲が原案の内容の妥当性評価にまで及ぶ場合、評価基準が一定でないと原案評価者によって評価結果に格差が生じる。そのため、原案評価が一定の水準で行えるようにするための原案評価指針の作成が必要と考えられ、その試案を作成した。

原案評価指針は表2に示すような項目で構成することによって、医薬品各条に収載する化学薬品の原案にはすべて対応できるのではないかと考えた。本研究においては代表的なものとして原薬、錠剤、注射液についての評価指針（案）を具体的に作成したので、末尾に資料として添付した。この評価指針（案）

を参考にして行政当局が「日局原案評価指針-化学薬品編-」を作成し、実際の原案整備に利用されることを期待する。

原案評価指針	
・	提出書類（様式1～6）
・	一般的事項
・	原薬
・	製剤 錠剤
・	製剤 カプセル剤
・	製剤 顆粒剤
・	製剤 細粒剤
・	製剤 散剤
・	製剤 シロップ剤（ドライシロップ）
・	製剤 シロップ剤（液状）
・	製剤 注射剤
・	製剤 注射用
・	製剤 点眼剤
・	製剤 軟膏剤
・	製剤 坐剤
・	標準品
付録	
・	原案作成要領
・	記載例（別紙）
・	標準品品質標準原案作成要領

表2 原案評価指針の構成

D. 考 察

重要な医薬品の全面的収載という方針のもとで、数多くの収載原案の作成が試みられている。新規収載品目の多くは化学薬品が占めるが、この審議に従来の体制で対応するのは困難と考えられ、新たな効率的審議体制の構築が必要と考えられた。そこで、現在の審議体制を解析して問題点を明確にした上で、効率的な審議の実施に必要な方途を検討した。

従来、企業から提出された原案（企業原案）はほぼそのままの状態です事務局原案として局方委員会に審議資料として提出されている。局方委員会はこの資料に基づいて審議を開始するが、資料の不備や記載・表記の不備などがほとんど整備されていないことから、原案の内容の実質的審議以上に資料の整備や記載方法・表記方法の整備に時間を要しているのが実態である。これらの不備は事務局を介して原案作成企業に資料の再整備を依頼することになるが、この事務的手続きにも実際は相当の時間を要している。このような諸々の要

因によって原案審議に要する時間は極めて長くなり、実際に、日局13に収載する予定で約10年前から審議が開始された品目のなかには現在もなお審議が継続されているものも少なからず存在し、従来の方式では1品目の審議に平均して5～6年を要している。このような過去の経験から、収載品目の充実を図るための多品目の収載は従来からの審議方式では極めて困難であると予想された。

委員会審議を円滑に進めるための要点は企業原案の十分な整備による事務局原案の作成段階にあると考えられた。委員会で原案内容のより専門的で科学的な検討を効率的に行えるようにするには、事務局が企業からの原案を精査して資料の不備、明らかな記載不備などを整備し、委員会での実質的審議が可能な事務局原案を作成するシステムを構築することが肝要と考えられた。事務局が企業原案を整備するシステムとしては、原案整備検討会のような組織を事務局内に設置し、集中的に企業原案の整備を行うことが考えられる。このシステムを効果的に運用するには幾つかの工夫が必要と思われるが、原案整備検討会が厚労省の事務局を介することなく原案作成会社と整備上の問題点を質疑応答できるようにすることが一番のポイントと考えられ、そうすることによって整備自体が迅速化される。

本研究班に日局原案整備検討会を組織し、当局に提出された実際の新規収載品目原案の事前整備を行い、この原案整備が化学薬品委員会での審議の効率化にどのように寄与するかを検証した。その結果、原案を事前に整備することによって委員会は極めて迅速に審議を進めることができ、1品目当たり1年弱で審議を終了させることができた。従来の1品目当たりの審議に要する平均的な審議時間5～6年に比べて原案の事前整備がいかに審議を迅速化させるかが証明された。

本研究で検証した原案事前整備では、2種の整備水準で試みた。一つは、原案の問題点を試験方法や規格値の見直しまで踏み込んで指摘し、必要に応じて試験方法や規格値の修

正を行って原案を整備した。他の一つは、試験方法や規格値の修正は委員会審議の場で行う前提で、これらの問題点を指摘するに止めた原案整備である。この二つの違いにより、原案整備に要した時間は前者が後者の約2倍を要したが、審議に要した時間は逆に後者が前者の約2倍を要した。しかし、いずれの原案整備方法であっても、企業原案の提出から審議終了までに要する時間は大差ないことが今回の検証結果で明らかになった。ただ、委員会の審議の効率化・迅速化に主眼を置くと前者の方式のほうが勝っていると考えられる。いずれにしても、従来の審議方法に比べて事前に原案を整備することによって、委員会審議が非常に迅速化されることは明白であり、原案整備が収載品目の充実という目標を達成するための委員会の迅速な審議に対して大きな役割を果たすと考えられた。

この原案整備のためのシステムにおいては、必要に応じて原案作成会社と直接面談して質疑できるようにすることが原案整備の効率化の面から必要と考えられ、整備した事務局原案を委員会で説明できるようにするが委員会審議の効率化に役立つと考えられた。また、原案整備におけるもう一つの重要な事柄として、WGが行う原案整備の作業範囲があり、「提出資料の確認」や「原案の表記の整備」のような形式的な評価及び整備は当然の作業範囲であるが、原案整備の検証結果からも明らかのように、「規格項目や規格構成の妥当性」、「試験方法の妥当性」、「規格値の妥当性」のような科学的な内容についても許容される範囲内での評価・整備を行えば、委員会の効率的審議を著しく促進させることができると考えられた。そして、WGの作業範囲をここまで拡大することになると、人材の確保・養成という別の問題も生じ、更に原案評価の一定性を確保するために原案を評価する

ための指針も必要になる。人材の確保・養成は本研究班の研究対象ではないので、ここではこれについては論じないが、WGの作業範囲が原案の内容にまで及ぶ可能性は想定されるので、この場合に必要となる原案評価指針の試案を作成した。

すなわち、原案評価WGの作業範囲を原案の内容の妥当性評価にまで及ぶ場合、評価基準が一定でないで原案評価者によって評価結果に格差が生じる。そのため、原案評価が一定の水準で行えるようにするための原案評価指針の作成が必要となり、原薬、錠剤、注射液についての評価指針(案)を具体的に作成した。この指針案を参考にして行政当局が「日局原案評価指針-化学薬品編-」を作成し、実際の原案整備に利用されるようになることを期待する。

E. 結論

1. 主として化学薬品の日局原案の効率的審議体制のフレームを提示した。
2. 効率的な委員会審議には原案の十分な事前整備が要点になることをケーススタディーで実証した。
3. 効率的委員会審議に資するための原案整備システムを提示した。
4. 原案を評価・整備する上で必須なものとなる「原案評価指針」(案)を提示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。