

200401192A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による
日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷本 剛

平成17年(2005年)3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による
日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究
谷本 剛 1

II. 分担研究報告書

1. 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
岡田 敏史 13
(別紙)
(1) CONTROL OF IMPURITIES PHARMACEUTICAL USE
(2) SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE
(3) EUにおける医薬品用原薬の適合性証明について
(4) NEAR-INFRARED SPECTROPHOTOMETRY
2. 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局の質的向上 (i)原案整備システム －
谷本 剛 65
(資料)
(1) 第十五改正日本薬局方原案作成要領
(2) 書面調査報告書
(3) 説明会テキスト
3. 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局の質的向上 (ii)改正履歴 －
谷本 剛 143
(資料)
(1) 日局収載医薬品の改正履歴
(2) 日局 14 収載医薬品の改正履歴
4. 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2) 薬局方外基準書の有効活用による日本薬局方の質的向上 －
谷本 剛 195
5. 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に関する研究
－ (その3) 標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上 －
村井敏美 203

6. 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4)医薬品添加剤の国際調和の推進による日局の質的向上 —

木嶋敬二

213

(資料)

- (1) JPE 収載品目の EP, USP 規格との比較
- (2) 海外出張報告

7. 諸外国における日本薬局方の活用等に関する調査研究

木村和子

213

(別紙)

- (1) アジア・太平洋島諸国における薬局方の活用等に関する調査
(国別・質問別回答一覧表)

(資料)

- (1) Survey of Pharmacopoeia Use in Asian Countries

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による
日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究

主任研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
基盤研究第二プロジェクト長

研究要旨 日局の質的向上と信頼性確保を図る目的で、次の課題を分担して研究した。

(1) 最新の高度品質管理技法の導入による日局の質的向上に関する研究、(2) 日本薬局方作成基本方針を踏まえた日局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局の質的向上、(その2) 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上、(その3) 標準品の整備及び充実による日局の質的向上、(その4) 医薬品添加剤の国際調和の推進による日局の質的向上。(3) 諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究

分担研究(1)では、ICHで合意された最新の品質管理技法などを日局に反映させるという観点から、医薬品用原薬の不純物管理のあり方についてその将来的な国際調和を見据えて日局としての対応案を作成し、ICH合意の安定性試験と貯法については昨年度の報告に対する関係者からの意見を踏まえた全体的な見直しを行って最終案を作成し、無機性不純物に対するプロファイル分析では無機性不純物のプロファイル分析法として高周波誘導プラズマ分析法の有用性を実験的に示し、日局一般試験法(案)を作成した。「近赤外吸収分光法」については、欧州薬局方の一般試験法を参考にして日局で対応するための基盤をつくった。

分担研究(2)では、(その1)で日局収載品目の充実方策の一つとして前年度に提案した原案の事前整備システムの試行結果を検証し、このシステムが原案の効率的審議に必須のものであることを具体的に示すとともに、より有効に機能させるための課題を提言した。また、日局の質や信頼性の向上には既収載品目の規格内容の整備・充実も重要であり、既収載品目の整備に資する目的で既収載品目の改正履歴を作成し、その整備のあり方及び整備実施方策について提言した。(その2)では薬局方外基準書の一つである日本薬局方外医薬品規格第三部(局外規第三部)を日局作成に有効に利用するための問題点を明らかにし、その対応策を提示した。(その3)では、前年度に提示した標準品整備をめぐる問題点に対する当局の対応を検証し、「日局標準品委員会」の設置などで評価できる対応がなされた反面、国際整合性の確保や民間活力の活用などは未対応のまま残されていることが判明したので、これらの問題点についての対応策を中心に、日局標準品の整備・充実を図る方策を提言した。更に、標準品の整備・充実を図る上で重要な生物薬品標準品の長期保存安定性予測システム及びin vitro活性評価システムの構築を行った。(その4)では、医薬品添加剤の3極の薬局方への収載状況を収載品目や規格内容の面から調査し、比較検討を行い、国際調和の進展を踏まえて日局での規格のあり方を再考した。

分担研究(3)では、アジア・太平洋島嶼国・領土での日局を中心に薬局方の使用状況を調査した。その結果、これらの国々では種々の薬局方を品質管理・薬事規制の根拠として使用しているが、標準品提供や技術的訓練の不足していることが明らかになった。また、これらの国々では品質不良医薬品や偽造医薬品の存在が指摘されており、医薬品の品質管理・薬事規制の強化に局方の活用は重要な方策であることが明らかとなり、この面でのわが国の協力・支援の必要性を提言した。

主任研究者 谷本 剛 国立医薬品食品
衛生研究所大阪支所 基盤
研究第二プロジェクト長
分担研究者 岡田敏史 大阪医薬品協会
特別顧問
分担研究者 木村和子 金沢大学大学院
国際保健薬学 教授
分担研究者 村井敏美 財団法人日本公
定書協会 大阪分室長
分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加
剤協会 事務局長

A. 研究目的

日本薬局方（日局）は薬事法に規定された医薬品の公的な品質基準書である。しかし、近年の著しい科学技術の進歩に伴って医薬品の品質管理のあり方は多様化するとともに高度化されてきている。このような状況において、日局のあり方を見直し、医薬品の承認審査や監視等の薬事行政、医薬品の製造販売、更には医薬品の使用などのそれぞれにおいて信頼性の高い有用な薬局方を作成する必要があるとの認識が広がってきた。これらを背景として、改正薬事法では日局に関する規定が見直され、薬事食品衛生審議会は厚生労働大臣に「日本薬局方作成基本方針」を答申している。この基本方針は薬局方の新しい役割とその役割を果たすための課題を示しているが、日局に新しい役割を付与して各方面での有効利用を促進するには、この基本方針で示された役割と課題を日局の作成過程でいかに具体化していくかが最大の問題となる。また、薬事法改正の趣旨を生かして日局を医薬品の品質全般を総合的に保証する基幹的標準書にするための方策を示すことは、今後の日局のあるべき姿への改正作業にとって重要かつ必要なことである。

本研究は、日本薬局方作成基本方針の理念や改正薬事法の趣旨を今後の日局改正で具現化するための実際的な方策を策定することを目的とするものであり、(1)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、(2)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に関する研

究：(その1) 収載品目の充実による日局の質的向上、(その2) 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上、(その3) 標準品の整備及び充実による日局の質的向上、(その4) 医薬品添加剤の国際調和の推進による日局の質的向上、(3) 諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究、などをそれぞれ分担して行う。

B. 研究方法

分担研究(1)：ICH/品質分野で合意されている最新の品質管理技法やコンセプトの日局への導入に関して、①原薬の不純物管理のあり方、②安定性試験と貯法、③無機性不純物に対するプロファイル分析法としての「高周波誘導プラズマ分析法」(案)の作成、④新しい製造管理技術としての近赤外分光光度法の日局への取り込みなどに関する提言を製薬企業で医薬品製造及び品質管理を担当している専門家の協力を得て取りまとめる。

分担研究(2)：(その1)日局医薬品各条原案整備検討会で実施した91品目の原案整備の記録を詳細に解析し、収載品目の充実を図るための効率的委員会審議への医薬品各条原案整備の意義を明らかにする。更には、効率的審議システムを確立する上での“企業における原案作成”、“事務局における原案整備”、“局方委員会における原案審議”のそれぞれの段階での課題や問題点を明らかにする。また、既収載医薬品の規格内容の整備に資する目的で日局に収載された医薬品の改正履歴を作成し、既収載医薬品の改正の重要性について考察する。(その2) 薬局方外基準書の一つである日本薬局方外規格第三部(局外規第三部)に収載されている各製剤の溶出試験の設定方法を精査して日局に利用する際の問題点を明らかにし、その対応策を提示する。(その3) 前年度に提言した日局標準品整備等に関する課題への行政当局の対応について検証し、残された問題点への対応策を検討する。また、生物薬品標準品の高度品質管理に資するために前年度に構築した長期保存安定性予測システム及びin vitro 活性評価システムの有用性を実験的に検証する。(その4) 日米欧の薬局方への医薬品添加剤の収載状況及

び規格構成を調査し、日局での各規格項目の評価とその規格の市場での運用状況を調査し、規格の見直しを図るのに必要なアンケート調査を行う。

分担研究(3)は、アジア 12 カ国及び太平洋諸島嶼国 18 カ国（または領土）の薬事規制当局の薬局方担当者や医薬品品質担当者に調査票を配付し、各国における日局を含めた薬局方の利用状況、使用目的を調査する。また、薬局方の諸問題と関係して各国の医薬品品質の確保、特に不正（偽造）医薬品の状況を合わせて調査する。この調査結果に基づいてこれらの国々に対する日局の役割について考察する。

C. 研究結果

各分担研究の研究結果を以下に示すが、分担研究における資料は各分担研究報告書に示した。

1. 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

1. 1 医薬品用原薬の不純物管理のあり方について

近い将来、日米欧の薬局方調和会議で類縁物質を含めた医薬品原薬の不純物管理のあり方が国際調和課題になる可能性があり、日局としての対応を準備しなけれ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も第5版（2004年）の一般テキストにCONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USEを規定している。日局もこれと同様のものを取り入れていく必要がある。それに備えて、わが国の現状を考慮しつつ、国際調和の方向を探るために、「医薬品用原薬中の不純物管理のあり方」（案）を作成した。

1. 2 ICH合意の安定性試験と貯法について

ICHでの合意を受けて「安定性試験ガイドラインの改定について」が通知されたが、安定性試験の結果を反映させた貯法（保存温度）の規定についての考え方は示されていなかった。そこで、欧州医薬品庁のガイドライ

ンを参考にして、その考え方を「ICH合意の安定性試験と貯法について」として初年度に取りまとめた。2003年4月に欧州医薬品庁のガイドラインが修正されたことを受けて、先の取りまとめを見直し、平成15年度の報告で「ICH合意の安定性試験と貯法について（Ver.2）」としてまとめた。この平成15年度報告については、ICH安定性試験ガイドラインの意味合いが正しく理解されていない、Q&Aに力点が置かれている、本文中の説明が不十分、等の批判が関係者から出されたことから、本年度の研究で再度その取りまとめ内容を見直し、「ICH合意の安定性試験と貯法について（Ver.3）」を取りまとめた。

1. 3 無機性不純物に対するプロファイル分析—高周波誘導プラズマ分析法の応用と一般試験法案の作成

医薬品の開発及び製造の各段階における適切な品質確保及び製造管理の観点より、原料、合成中間体及び最終製品（原薬）中の各種不純物のプロファイル分析が重要となってきた。

これらの不純物中、有機性不純物及び残留溶媒は日局で規定される分離分析法（薄層クロマトグラフ法、液体クロマトグラフ法及びガスクロマトグラフ法）の適用でプロファイル分析が可能である。一方、無機性不純物に対する評価法としては日局では原子吸光度法（AAS法）、重金属試験法及び強熱残分試験法を規定している。個々の無機性不純物に対して特異性のある分析法はAAS法のみである。このAAS法はアルカリ金属、アルカリ土類金属又は重金属類の個別分析が可能であるが、分析対象金属を特定して光源を取り替える必要があるため、プロファイル分析への適用は困難である。一方、他の二つの試験法では個別分析はできない。

高周波誘導プラズマ分析法は、多元素同時分析が可能であることに加え、AAS法に比較して高感度であり、分析可能な元素の範囲も広いことから、無機性不純物のプロファイル分析には不可欠な分析法と考えられる。この分析法の有用性は実験的にも証明され、日局への本法の収載に資するために、高周波誘導

プラズマ分析法の一般試験法案を作成した。なお、この分析法は既に一般工業分野及び食品分野で広く利用されており、日本工業規格（JIS）及び食品添加物公定書においては、一般試験法として採用されている。

1. 4 近赤外分光光度法の日局への取り込み

新しい製造・品質管理技術としてPAT（Process Analytical Control）が注目されており、そこで用いられる代表的な分析技術として近赤外分光法（NIR）がある。この分析法が原薬の製造及び品質管理の中で広く活用されてゆくためには、近赤外分光法が日局一般試験法又は参考情報として導入される必要がある。欧州薬局方は、近赤外分光法を既に一般試験法として採用していることから、日局がこれを一般試験法又は参考情報として導入するにあたり、EPの一般試験法[2.2.40] NEAR-INFRARED SPECTROPHOTOMETRYが参考となるはずであり、先ずはこの翻訳版を作成した。

2. 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に関する研究

2. 1 収載品目の充実による日局の質的向上

2. 1. 1 原案事前整備システムの有用性の検証

収載品目数を充実させるための委員会審議の効率化の一方策として原案の事前整備の必要性を初年度に指摘し、原案事前整備システムを構築してその試行を開始した。本年度はこの試行を検証して本システムの有用性及び改善すべき課題を明らかにした。

1) 人的構成：医薬品各条原案の整備には、医薬品の規格及び試験方法の作成や評価などの実務に経験を有し、日局改正作業に対する理解と経験を有する者が技術的・科学的水準を一定のレベルに保ちながら行う必要がある。そこで、原案整備試行の場として組織した日局医薬品各条原案整備検討会では東京医薬品工業協会の協力を得て、当該協会技術委員会に所属する実務経験者6名と座長の7名で構成した。

2) 原案整備方針：当初は第十五改正日本

薬局方原案作成要領（日局原案作成要領）に従って、提出すべき資料（様式1～6）の不足をチェックして不足資料の提出を求め、委員会審議の参考として原案の各試験項目に関する問題点を列挙するに留めていた。しかし、このような整備ではその後の局方委員会での審議の効率化にほとんど寄与しないことが判明したので、原案整備の基本方針を「規格及び試験方法の内容に踏み込んだ整備」を行うことに改め、規格及び試験方法の内容に関しての不備な点、不明な点、修正が望ましい点などを原案作成会社に直接問い合わせ、日局原案整備検討会と原案作成会社との質疑応答の結果を踏まえて原案を整備することとした。ただし、原案整備の目的は委員会審議の効率化に資することであるので、規格値や試験方法の変更の妥当性などの最終的な判断は委員会審議でなされるものである。

3) 原案整備経過及び整備内容の概要：新規収載品目原案 57 品目を整備した。その整備概要は次のとおりである。

(i) 整備を中止した品目：アズレンスルホン酸ナトリウムとその錠剤の2品目が整備中止になった。アズレンスルホン酸ナトリウムには2種の異なる結晶形が流通しており、両者は化学的には別品目として取り扱われるべきものと考えられるが、承認上は同一品目となっている。原案は一方の結晶形に基づいて作成されていたが、日局で他方の結晶形を排除するのは適切ではなく、本品に関してはファミリーモノグラフにするか、それぞれを別品目として規定するかの方針が決定されないと原案の整備は不可能であった。当局の方針決定の後に整備することとし、当面の整備を中止した。

(ii) 整備を6ヶ月以内に終了した品目：6ヶ月以内に整備を完了した品目は全体の約1/3に相当する22品目が6ヶ月以内に整備を完了できた。これらの品目では日局15原案作成要領に従ったほぼ完璧な原案が提出され、表記や純度試験の類縁物質における規格値等についての若干の問い合わせが行われた程度であり、問い合わせに対する回答も迅速に行われた。

(iii) 整備に6～12ヶ月を要した品目：25

品目が6~12ヶ月で整備を完了できた。これらの品目の多くは、日局15原案作成要領で要求している試験項目や実測値などに不足があり、特に製剤では含量均一性、原薬では類縁物質の設定方法や残留溶媒に関する情報の提供などが欠落していた。問い合わせに対する回答も約3~6ヶ月程度を要したが、概ね1~2回の問合せで整備を終了できた。

(iv) 整備に12ヶ月以上を要した品目：整備に12ヶ月以上を要した品目が12品目あった。このうちの4品目は18ヶ月以上を要し、最長21ヶ月を要した品目もあった。整備に12~18ヶ月を要した品目は日局15原案作成要領で要求している有害試験の排除、試験項目の不足などがあり、問い合わせに対する回答に約6ヶ月程度を要し、整備完了に数回の問い合わせを必要とした。18ヶ月を超えた品目は多国籍企業と国内企業の共同開発品であり、新試験法の設定等に関して海外本社及び共同開発会社の間の調整に長時間を要し、問い合わせに対する回答に1年以上を要し、そのために整備に長時間が必要であった。

2. 1. 2 日局既収載品目の改正履歴の作成と規格内容の見直し

現行薬局方の医薬品各条には規格及び試験方法の科学的・技術的水準が大きく乖離したものが少なからず存在することから、これらの内容見直しに資する目的で既収載医薬品の改正履歴を作成した。

1) 既収載品目の規格内容の科学的水準比較：日局医薬品各条の作成は従来からその時々の科学技術の進歩に則した試験方法の導入を掲げて行われてきた。そのため、第十二改正頃から紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフ法などの機器分析法が積極的に採用されるようになり、日局13や日局14での新規収載品目においては、例えば確認試験には紫外吸収スペクトル法や赤外吸収スペクトル法による試験法が多用されてきている。確認試験は従来、化学反応を利用した試験法が主流であったが、科学技術の進歩とその普及により機器分析法に取って代わられてきている。純度試験における類縁物質に関しても、古くは化学反応を利用した非特異的半定量試験方法が採用され

ていたが、分離分析法の進歩に伴い、薄層クロマトグラフ法が広く利用されるようになり、現在ではより精度の高い高速液体クロマトグラフ法が汎用されるようになってきた。一部の既収載品目もこの方向での改正が行われてきているが、数十年前に収載された品目の中には収載以来まったく内容の見直しが行われていないものも少なくないことが作成した改正履歴から明確になった。

2) 既収載品目の規格内容の見直し方策：日局12が公布された後、日局13での既収載品目の規格内容の見直しが試みられた。この見直し作業は旧第二化学薬品委員会で約10年間行われたが、委員会が十分に機能しなかったことから、結果として約10年間で収載品目の1/10程度が見直されたに過ぎなかった。現在、既収載品目の見直しは棚上げ状態にあるが、日局は医薬品の品質規格のあり方や医薬品の承認審査等における基本的な基準を示すという重要な役割を有しており、この課題を放置しておくことは日局の信頼性を損なわせることになる。そこで、先の見直し作業の失敗を踏まえて、新たな見直し作業の方策を検討した。既収載品目の規格内容の見直しは品目ごとに各規格項目に沿ってその内容を吟味していく方式であった。この方式では作業に膨大なエネルギーを要し、人員と時間に制約のある委員会だけでは十分な成果を挙げることは困難である。現在では、日局を利用する各界・各層の協力を得て日局を作成していくことで広く合意が得られていることを踏まえて、既収載品目の改正原案作成にも広く関係業界の協力を求めることも一方策と考えられる。現に、麻薬関連医薬品の改正ではその原案作成に業界団体内に設置されている麻薬委員会の協力を得ている。既収載品目、特に収載時期の古い医薬品はジェネリック医薬品や大衆薬といわれる一般薬としての利用も多く、既収載医薬品の生産実態を踏まえれば日本大衆薬工業協会、日本医薬品原薬工業会、医薬工業協議会などの業界団体にも広く協力を要請することが必要と考えられる。

2. 2 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上

薬局方外基準書の一つである日本薬局方外規格第三部（局外規第三部）を日局に有効利用する方策を検討した。局外規第三部の溶出試験法の規定にはいくつかのケースがあり、それぞれのケースについて日局に利用する際の問題点と対応策を次のように示した。

1) 同一剤形に含量が1種の場合：①単一銘柄のみが市販されている製剤では局外規第三部に規定されている試験条件や判定基準を日局に規定することで問題がない。②複数銘柄が市販されているが、判定基準は1つだけ規定されている製剤でも①と同様に局外規第三部の規定を日局に規定することで問題はない。

2) 同一剤形に含量が異なる2種以上の製剤がある場合：①1つの判定基準が規定されている場合は、含量違いであっても同一試験条件・判定基準でその製剤の溶出性を包括的に管理できるので、含量ごとに判定基準（規定時間と溶出率）を規定している局外規第三部の規定方法を日局では包括的規定方法に改める必要がある。②2つ以上の判定基準が規定されている場合は、いずれかの判定基準を日局に設定することは日局収載品目が特定の含量を持つ製剤のみを対象にすることとなり、日局の収載品目としては適切ではない。したがって、日局ではすべての判定基準を取り込んだ規格試験法にする必要がある。

3) 同一剤形で同一含量の製剤であって、2種以上の標準製剤がある場合：このケースは既承認医薬品の銘柄間でその溶出性が著しく異なり、統一的な判定基準を設定できなかった場合であり、当該医薬品がすでに承認を得ていることを踏まえた苦肉の策として局外規第三部に設定されたものと推察される。局外規第三部では典型的な複数の製剤をそれぞれ標準製剤とし、それぞれの溶出試験法と判定基準を規定している。このような製剤にあっては、日局で具体的な判定基準を規定することは困難であり、「別に規定する」と規定せざるを得ない。

2. 3 標準品の整備及び充実による日局の質的向上

2. 3. 1 日局標準品の整備・充実のた

めの方策

昨年度に提言した日局標準品の整備に関する8項目の問題点は、当局によって既にいくつかの対応が図られている。そこで、それらの対応が適切であるかどうかを検討した上で、残された問題点を明らかにし、それらへの対応策を提言した。

問題点1：日局委員会の標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多い。

日局委員会に「日局標準品委員会」が設置され、既に標準品設定の考え方、審議方法、二次標準品の是非などについて審議が進められており、日局標準品に関する理念の確立のみならず各種日局委員会における共通理解の形成にも大いに貢献している。

問題点2：日局委員会と標準品製造機関間の情報交換が乏しい。

昨年度に提案した『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』が運用されるようになり、標準品製造に必要な情報が一括して製造機関に提示されるようになった。また、事務局が(独)医薬品医療機器総合機構に移されて事務局機能が強化され、日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換も円滑に行われるようになった。

問題点3：国際整合性の確保に関する視点が欠落している。

PDGで局方標準品の調和はまだ課題となっていないため、この問題には未対応である。しかし、いずれ調和対象となることは明白であり、いかにして局方標準品の国際整合性を確保して「国際相互承認」を成立させるかについて事前に検討しておく必要がある。その検討の場としては「日局標準品委員会」が適当と考えられる。

問題点4：人員・設備・予算面で標準品の製造・供給体制が貧弱である。

今年度から抗生物質を除く日局標準品の製造頒布事業が全面的に外部の公益法人に移管され、標準品供給体制の強化と供給能力の向上が期待される。しかし、外部機関が供給体制の整備・強化を計画的に進めるには当局の短期的及び中長期的な日局標準品整備計画に関する情報開示が不可欠である。同時に、製造機関から当局へのフィードバックも必要で

あり、このような当局と標準品製造機関の間での情報交換及び連携・協力が今後一層重要になる。

問題点 5：民間の能力を活用するための法的基盤の整備がなされていない。

標準品製造機関としての能力の認定制度、更にはそれらが製造する日局標準品の認証の仕組みは未整備のままである。「タール色素省令薄層クロマトグラフ用標準品」及び「食品添加物公定書標準品」については標準品製造機関の登録制が導入され、制度としても未熟さは残るが、一応の法的基盤は整備された。日局標準品についても、今後短時間で集中的に整備を図るとすれば、個々の標準品の特性に応じた複数の機関による分担製造も視野に入れた上で、標準品製造機関認定制度の整備とそれらによって製造された日局標準品の認証システムの検討が必要である。

問題点 6：標準品原料の長期に亘る安定供給の保証がない。

『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』において「標準品原料の供給に関する資料」の添付が求められたことから、今後は一定の改善が見込まれる。しかし、日局標準品は唯一性、中立性、公共性等の点からその原料を公共財として位置付け、国が主体となって原料を確保するか、長期的な視点で原料供給を支援する仕組みが必要と考えられる。また、万一供給が途絶えた場合の行政的対応方針の早急な策定が必要である。

問題点 7：適正を欠いた使用による目的外消費が少なくない。

特に対策は講じられていない。標準品の適正利用に関する指針を早急に策定し、適切な使用法を啓蒙する必要がある。また、特殊な事情のある標準品については不適正な使用を能動的に抑制する措置も当局と標準品製造頒布機関が連携・協力して検討していく必要がある。

問題点 8：自家標準物質（二次標準）の使用に関する検討がなされていない。

自家標準物質の使用の是非については、日局標準品委員会で議論が開始された。日局標準品委員会で適切な方針が策定されるものと期待される。

2. 3. 2 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

1) 長期保存安定性予測システムの開発：昨年度の本研究において、たん白質やペプチド性の標準品の長期安定性予測には速度論的解析が可能であることを示唆した。セクレチンとバソプレシンを例にして、アレニウス式による長期保存安定性予測システムの有意性と有用性を実験的に検証し、その予測精度は標準品の品質管理に十分なものであったことから、ここで確立した予測システムは標準品の長期保存安定性を実用的な範囲で予測するための有用な方法と考えられた。

2) 培養細胞を用いた活性評価システムの開発：昨年度、胎盤性性腺刺激ホルモン(HCG)標準品のin vitro定量法としてマウス間質細胞株MLTC-1からのprogesterone産生を指標とするアッセイ系を構築し、HCGを高感度かつ簡便に定量できる可能性を示した。血清性性腺刺激ホルモン(PMSG)と下垂体性腺刺激ホルモン(HMG)について、HCGと同様のin vitro検定が可能かどうかについて検討した。MLTC-1細胞はHCGと同様にPMSGに対しても高感度に応答し、濃度依存的にprogesteroneを産生したことから、MLTC-1細胞を用いたアッセイ系はPMSGの定量にも適用可能であると考えられた。更に、MLTC-1細胞はHMGに対しても濃度依存的に応答したが、HMGはその活性本体としてLHとFSHの2種の性腺刺激ホルモンを含み、MLTC-1細胞がいずれに応答するのかを確認する必要があった。そこで、それを検討したところ、MLTC-1細胞はLHに対しては高感度に応答し、FSHの応答感度はLHの約1%であった。

2. 4 医薬品添加剤の国際調和の推進による日局の質的向上

2. 4. 1 JP, USP, EP, JPEへの収載品目及び試験法の調査

JP, USP, EP, JPEへの収載品目を調査し、わが国で使用前例のある添加剤のUSP, EPへの収載状況を把握した。また、それらの規格を各薬局方間で比較検討した。

1) 各薬局方間での規格の比較と国際調和の考え方：USP及びEPの規格の比較を行い、規

格間の次のような差異を明らかにした。

(1) 試験の条件の相違：乾燥減量試験，粘度測定法（動粘度試験法か回転粘度試験法），定量法，含量測定法，アクリル酸（残存モノマー）測定法，IRにおける確認帰属ピーク数の違い及び液膜法と薄膜法の違い。

(2) 類縁物質の試験法の相違：GC法とTLC法。

(3) 不純物限度値の相違：調和時には規格設定の背景，製造法の背景を整理する必要がある。

2. 4. 2 流通している添加剤の規格の妥当性について

ユーザー側からの医薬品添加物の品質確保に関して，FRC（Functionality Related Characteristics）を含めた規格試験項目のあり方についてアンケート調査した。この調査結果から次の結論を得た。

①高分子や粉体製品では物性（粒度、粘度など）が最終製品の性能に影響するので，FRCの規定が必要である。

②細菌汚染に関する規格はデンプンやゼラチンなどの生物由来製品に必要である。

③異物混入は規格に合致していても製造に際してはより慎重な考え方を取る必要がある。

④品質の高い医薬品の製造には高品位の添加剤が必要と考えられ，外観（色相、ニオイなど）などの品位の高さが必要である。

⑤添加剤の流通規格の多くは，公定書規格以外の自社規格が追加されている。この追加はユーザーである医薬品メーカーからの要望で行われている。

2. 4. 3 流通している添加剤の不純物について

製造方法が変わると不純物プロファイルも変化し，不純物規定の改廃が議論の対象になると考えられる。日局や薬添規の各条は技術の進歩により収載された当時とでは製造方法が変わっている場合も考えられ，現状の試験項目や規格の中では適切に対応できない状況も考えられる。そこでそれらの規格及び試験方法の見直しにおいて適切な対応が出来るように，日局及び薬添規各条の製品における製造方法の現状についてアンケート調査を実施した。この調査結果から次の結論を得た。

①個々の品目についての製造法と不純物との関連はアンケートからは不明であるが，ほぼ半数の品目が公定書の解説書に記載の製造法と同様の製造法であることから不純物の規制は現状の規格でなされているものと推定された。

②重金属，ヒ素は製造側から不要との意見が多数であり，ユーザー側からは設定されていない品目では追加設定を要望する意見が多かった。これは，立場の相違に起因するものであるが，重金属・ヒ素については製造工程で汚染の可能性がなく，実測値も規格値を超えたことのない品目では削除しても良いと考える。今後は，機器分析法の導入を推進して有害な重金属を特定した試験法にすることが規格の質的な向上になると考えられる。

2. 4. 4 海外における医薬品添加剤の規格に関する調査

カナダ，米国における医薬品添加剤の規格設定等に関する情報の収集をカナダ保健省，USPC等を訪問して行った。IPEC-Americas Regulatory Affairs Conference にも出席し，本件の関連する有益な情報を収集した。

3. 諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究

アジア・太平洋島嶼国・領土について日本薬局方を中心に局方の使用状況について調査した。その結果，16カ国・領土の中で自国の局方を有するのは6カ国・領土のみであった。また，多くの国が複数の薬局方を併用していた。日本薬局方は3割（5カ国）で使用されていた。これに対して，米国薬局方（USP），英国薬局方（BP），欧州薬局方（EP）は6割の国・領土で使用されていた。これらの国・領土で薬局方は品質管理，薬事規制の根拠として使用されているが，標準品の提供や技術的訓練が不足していた。また，局方不適合の品質不良医薬品や偽造医薬品の存在が指摘されており，医薬品の品質管理，薬事規制の強化が必要であり，薬局方の活用は重要な方策であることが明らかとなった。

この調査結果から，わが国はアジア・太平洋島嶼国での局方の整備を通じ医薬品の品質確保と薬事規制の強化に協力することが緊要

であると考えられた。

D. 考 察

薬事食品衛生審議会が示した日本薬局方作成基本方針に従って日局の質的向上や利用者に対する信頼性確保を図っていくための方策について種々の観点から検討した。

(1) 最新の高度品質管理技法の導入：日本薬局方の医薬品各条はわが国において承認された医薬品について作成されるものであり、世界的に流通しているすべての医薬品をカバーするものではない。日本薬局方で規定される医薬品用原薬のうち、化学的合成法で製造される原薬の不純物管理についてはICHで合意された不純物ガイドラインに示された構造決定及び安全性確認に関連した閾値に対する考え方も可能な範囲で準用することが望ましい。そこで、このような考えに基づいた「医薬品用原薬の不純物管理のあり方」についてのQ&Aを取りまとめた。また、安定性試験と貯法に関しても、問題点をQ&A形式にまとめ直した。この問題は、医薬品の製造及び品質管理の問題として重要ではあるが、日本薬局方で採り上げるべき問題としてはややなじみにくいため、改正薬事法施行に伴う通知等に対応するほうが良いと考えられる。無機性不純物に対するプロファイル分析法としての高周波誘導プラズマ分析法は、乳糖を試料とした検証実験で優れた分析法であることが示され、重金属試験法や強熱残分試験法では評価できない個々の無機性不純物の含量評価が可能となる。本法は日局一般試験法として取り入れるべき試験法と考えられ、一般試験法としての「高周波誘導プラズマ分析法（案）」を作成した。新しい製造・品質管理技術としてPAT（Process Analytical Control）が注目されているが、そこで用いられる代表的な分析技術として近赤外吸収分光法（NIR）がある。この分析法が原薬の製造及び品質管理の中で広く活用されてゆくためには、近赤外吸収分光法が日局一般試験法に導入される必要がある。欧州薬局方（EP5）は近赤外分光法を既に一般試験法として採用していることから、EP法の翻訳版を作成した。これは日局が本法を導入するにあたってよい参考資料に

なると思われる。

(2) 収載品目の充実：原案審議の迅速化には原案の事務局での整備が必要と考えられ、事務局での原案整備を試行した。当初の原案整備方針、すなわち化学薬品委員会で審議するための提出資料の過不足の確認及び問い合わせるべき事項の列挙のみで整備した品目では、原案整備期間は約3ヶ月と短期間であったが、その後の化学薬品委員会では不足資料の請求や問題点の照会とそれらに対する企業の回答などの遣り取りで約2年もの審議期間を要する場合もあった。このようなことでは原案を整備することの意義がなくなることから、整備方針を変更することとした。整備方針を規格及び試験方法の内容にある程度踏み込んで整備するよう変更したところ、整備期間は平均9ヶ月に延びたが、化学薬品委員会での審議は1～2回程度で6ヶ月以内に終了した。企業が原案の作成方法をよく理解すれば、この整備期間は更に短縮されると予想されるが、いずれにしても審議時間の短縮には変更後の原案整備方法が極めて有用な方策であることが検証できた。また、原案審議の迅速化には原案整備の方法だけでは実現できず、原案作成会社への日局15原案作成要領の更なる徹底、化学薬品委員会の審議方針の変更点などの迅速な伝達と周知徹底、更には海外企業に日本薬局方改正の基本方針を理解して貰うための日局15原案作成要領の英文版の公表などが今後の課題と考えられた。

一方、収載品目の充実には既収載品目の規格内容の見直しも重要な要素である。この見直し作業に資する目的で第七改正以降の日局に収載された全品目の改正履歴を作成した。この改正履歴から、古くに収載された医薬品のうち見直しがほとんどされていない品目に大きな問題があった。すなわち、日局 13 又は日局 14 で収載された医薬品は、近年の品質規格の考え方や科学技術水準が取り入れられているが、古くに収載された医薬品、特に日局7から日局9にかけて収載された医薬品は当時の考え方や技術水準に沿ったものではあるが、現在のそれとは大きく乖離したものとなっている。このことは、日局が現在の医薬品の品質規格のあり方や医薬品の承認審査

等における基本的な基準としての役割を果たすには適切とは言い難い。第十五改正に向けては、新規品目の収載に重点が置かれ、既収載品目の見直しは棚上状態にあるが、日局が医薬品の品質規格のあり方や医薬品の承認審査等における基本的な基準を示すという重要な役割を有している限り、この課題を放置しておくことは日局の信頼性を損なわせることになる。

既収載品目の内容見直しには膨大なエネルギーを要し、限られた人員と時間しかない委員会だけで作業するには以前の失敗を繰り返すこととなりかねない。十分な成果を挙げるには、既収載品目の改正案の原案作成にジェネリック医薬品や一般薬に関係する業界団体にも広く協力を求めていくことが必要になってくると考えられる。

(3) 薬局方外基準書の有効活用：日局作成への局外規第三部の有効利用を図るために、まず局外規第三部の溶出試験の規定方法を詳細に解析したところ、次のようないくつかのケースがあった。

- 1) 同一剤形に含量が1種の場合：
①単一銘柄のみが市販されている製剤、②複数銘柄が市販されているが、判定基準は1つだけ規定されている場合
- 2) 同一剤形に含量が異なる2種以上の製剤がある場合：①1つの判定基準が規定されている場合、②2つ以上の判定基準が規定されている場合
- 3) 同一剤形で同一含量の製剤であって、2種以上の標準製剤がある場合

これらのそれぞれのケースで、日局への取り込みに際しての問題点の有無を明らかにし、問題点がある場合はその対応策を示した。本研究で提案した日局での規定方法(案)はすでに日局調査会各条委員会での日局15作成で採用されており、日局原案作成に貢献している。

(4) 標準品の整備及び充実：標準品は医薬品の品質評価試験の信頼性や客観性の確保に必須のものであることから、その整備・充実は日局の質的向上を図る上で非常に重要である。すでに提言している標準品整備をめぐる

いくつかの問題点に対する当局の対応を検討・評価した結果、「日局標準品委員会」の設置など、日局標準品に関する理念の確立と共通理解の形成に資すると評価できる対応がなされた反面、国際整合性の確保に関する視点の欠落や民間の能力を活用するための法的基盤の未整備等の問題点が未対応のまま残されていることが判った。そこでそれら残された問題点についての対応策を中心に、日局標準品の整備・充実をはかる方策を検討し、提言した。更に、標準品の整備、充実をはかる上では標準品の高度品質管理技法の確立が不可欠との観点から、保存安定性の問題が懸念される生物薬品標準品について、長期保存安定性予測システム及びin vitro活性評価システムの構築に関する基礎検討を行い、たんぱく質やペプチド性の標準品についても本質的には速度論的解析は可能であり、加速試験によって実用的な範囲での安定性予測は可能なことを明らかにした。また従来動物実験に依っていた各種性腺刺激ホルモン標準品の活性評価が、培養細胞を指標細胞として簡便かつ高感度に行えることを示唆する成績を得た。これらの成果は生物薬品標準品のより簡便で高精度の品質管理を可能にするものと思われる。

(5) 諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究：日本薬局方の初版は明治19年(1886)に発布され、欧米以外では初めての医薬品公定書であり、ラテン語版も作成し国内外に公表したという輝かしい歴史をもち、英語版も作成されてきた。しかし、それが諸外国でどれだけ利用されているかは今まで調査されていなかった。今回の調査でアジア太平洋諸国の調査協力国では必ずしも自国の薬局方が整備されているとは限らず、USP、EP、BP、日局、IPを並行して参照しているが明らかとなった。日本薬局方は3分の1(5カ国)で使用されていたが、これはUSPやBP、EPの普及の半分である。また、日局を使用している国はICHの動向や新しい試験法のセミナー・ワークショップの開催、標準物質の提供、技術訓練、日局新版の提供などを要望していることも明らかになった。

これらの国々のほとんどで薬局方が医薬品

の品質確保や薬事規制の基盤として使用されていた。薬局方に適合しない品質不良医薬品、偽造医薬品の存在も指摘された。これらのことを踏まえて日局が諸外国で活用されるための環境を整備することはアジアの医薬品流通事情を改善する上で有益なことと考えられた。

国際経済が発展した現在にあってもアジア太平洋諸国では必ずしも医薬品のアクセスがよくなっていないばかりでなく、偽造医薬品の蔓延がWHOをはじめ関係機関で危惧されており、薬局方の普及をはじめとした薬事規制の国際的強化は緊要である。日本は保健医療に関して国際貢献を積極的に行っており、医薬品分野での支援に対する近隣諸国の期待も大きい。日局の普及を図ることもひとつの方策ではあるが、むしろ日局制定の豊富な経験に基づき、自国の薬局方が未整備の国々に対して薬局方整備を支援することを協力目標とすべきであると考えられる。独自に薬局方を制定するには小さすぎる国においては最も適した薬局方を見定めて借用させるという決断もありえる。いずれにせよ、薬局方に伴う技術支援が必要であり、今回の調査結果に基づき、これらを積極的に行うことはアジアの医薬品事情の改善に大いに役立つと考えられる。

E. 結論

1) 最新の高度品質管理技法や品質管理概念の導入

- i) 医薬品用原薬の不純物管理のあり方に関して、欧州薬局方の考え方を参考にして日本薬局方としての対応案を作成した。
- ii) 昨年度までの報告に対する関係者からの意見を反映させて、全体的な見直しを行い、「ICH合意の安定性試験と貯法について(Ver.3)」を作成した。
- iii) 無機性不純物に対するプロファイル分析法としての高周波誘導プラズマ分析法(案)を作成した。
- iv) 欧州薬局方の一般試験法「近赤外吸収分光光度法」の翻訳作業を行い、日局としての対応基盤をつくった。

2) 収載品目の充実

- i) 日局の収載品目を充実させるには審議の

迅速化・効率化が必要であり、そのためには事務局による原案の事前整備が重要な役割を果たすことが明らかになった。

- ii) 原案の事前整備は形式的整備に加えて、規格や試験方法の内容に踏み込んだ整備を行うことが委員会審議の迅速化等に大きく寄与した。
- iii) 原案の事前整備が有効に機能するには、薬局方や「規格及び試験方法」のあり方に造詣の深い業界の人材を積極的に活用していくことが必要であった。
- iv) 日局収載医薬品の改正履歴を作成した。
- v) 現行薬局方には旧態依然の規格及び試験方法を規定している品目と現在の科学技術水準や品質管理の考え方に基づく規格及び試験方法を規定した品目が混在しており、このままでは日局の信頼性を損なわせる可能性があった。
- vi) 既収載医薬品の規格内容の見直し作業には広く業界団体の協力を得る必要があった。

3) 薬局方外基準書の有効活用

- i) 局外規第三部を日局作成に有効利用するための実際的な提案を行った。

4) 標準品の整備及び充実

- i) 日局標準品整備をめぐるいくつか提案に対して、当局は「日局標準品委員会」を設置するなどの一定の施策を実施したが、国際整合性の確保や民間能力を活用する法的基盤の整備等などでは今後の課題とされ、これらに対する方策を更に提言した。
- ii) セクレチンとバソプレシンを例にして、たんぱく質やペプチド性標準品の長期保存安定性予測システムの有用性を示した。
- iii) 日局胎盤性性腺刺激ホルモン標準品のin vitro定量法として開発したマウス間質細胞株MLTC-1を用いるin vitroアッセイシステムは、PMSGの高感度で簡便な定量法としても有用であることを実験的に示し、このシステムはHMGに含まれるLHとFSHの分別定量、特にLHの定量に有用であることを示唆した。

5) 諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究

- i) 諸外国における日局の活用状況をASEAN

諸国および太平洋島嶼国について調査し、その利用傾向を明らかにした。

- ii) 薬局方の医薬品の品質管理および偽造医薬品の検出方法への需要が高いこと、また諸外国での日局の利用促進のための問題点が整理された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 谷本 剛 : “What’s New: The Japanese Pharmacopoeia” PDA 2004 Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Science and Technology Congress, Singapore, 2004.5.18
- 2) 田村奈巳, 宮川慶子, 韓瑛路, アカエブケレ, 松下良, 谷本 剛, 野崎慎仁郎, 木村和子 : カウンターフェイトドラッグの蔓延とその対策に関する調査研究方法, 日本薬学会北陸支部台110回例会 (2004.7.10)
- 3) Lara Riveroll Dorval Alverto, Aka Eboukele, Keiko Miyakawa, Ying-Lu Han, Nami Tamura, Ryo Matsushita, Tsuyoshi Tanimoto, Shinjiro Nozaki, Kazuko Kimura : Detection Methods of Counterfeit Drugs, 日本社会薬学会第23年会 (2004.9.19)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
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かという観点より、次の小課題：①医薬品用原薬の不純物管理のあり方、②ICH 合意の安定性試験と貯法、③無機性不純物に対するプロファイル分析、④近赤外吸収分光法、を定め検討を行った。

①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、欧州薬局方 (EP^{5th}) における考え方をベースにして、わが国としての対応につき、ドラフトの作成を行った。

②については、平成14年度からの継続研究課題であるが、昨年度の報告に対する関係者からの意見を反映させて、全体的な見直しを行い、Ver. 3を作成した。

③については、重金属など無機性不純物に対するプロファイル分析が可能な分析法として、高周波誘導プラズマ分析法 (ICP) の日局への導入を意図して、重金属試験法及び強熱残分試験法との比較実験を行うとともに、一般試験法 (案) の作成を行った。

④については、欧州薬局方 (EP^{5th}) の一般試験法「近赤外吸収分光法」の翻訳作業を行い、日局としての対応のための基盤づくりを行った。

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
	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
	寺下敬次郎	大阪ライフサイエンスラボ
	麻生伸一郎	大阪医薬品協会 技術研究委員会副委員長
	都司 洋介	大阪医薬品協会 技術研究委員会常任委員

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 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、EP^{5th} (2004) の “CONTROL OF

IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE”をベースとしてこれを考察し、日局としての不純物管理のあり方につき、ドラフトの作成を行う。

B-2 ICH 合意の安定性試験と貯法

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、それぞれの試験条件に対応させた保存方法をガイダンスとして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平成 14～15 年度の報告に示した。この報告に対する関係者からの意見を反映させて、再度、見直しの必要が求められ、ICH/Q3 関係者の参加も求めて再検討を行う。

B-3 無機性不純物に対するプロファイル分析について

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誘導プラズマ分析法（ICP）の日局一般試験法への導入を図るため重金属試験法及び強熱残分試験法と ICP による個別元素分析法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 C-3 に記載する。

また、日本工業規格（JIS）及び食品添加物公定書 VII の高周波誘導プラズマ分析法を参考に日局一般試験法又は参考情報への採用を意図して、「高周波誘導プラズマ分析法」（案）の作成を行う。

B-4 近赤外分光光度法について

新しい製造・品質管理技術として PAT（Process Analytical Control）が注目されているが、そこで用いられる代表的な分析技術として近赤外分光法（NIR）がある。日局としては、この分析法に対して何らの対応もできていないが、EP^{5th}（2004）は、近赤外分光光度法を一般試験法として採用している。EP の近赤外分光光度法の日本語訳を作成して、日局として議論を開始するための基盤づくりを行う。

C 結果及び考察

C-1. 医薬品用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（平成 15 年度報告書に翻訳版を掲載）を規定しており、

EP も EP^{5th}（2004）総論中の一般テキスト 5.10. CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE を規定している。これは、同名のドラフト（平成 15 年度報告書に翻訳版を掲載）を正式に薬局方中に取り込んだものであり、取り込みに合わせて一部改正を行うとともに、用語（Glossary）の項を新たに付け加えている（別紙 1）。今回、平成 15 年度報告の翻訳を見直すとともに、日局としてこれを受け入れてゆく場合、わが国の現状を考慮しつつ、調和の方向を探るためのドラフト「医薬品用原薬中の不純物管理のあり方」（案）を作成することとした。なお、このドラフトの作成にあたっては EP^{5th} がモノグラフ総論（General Monographs）の中で医薬品用原薬のあり方につき総論的記載 SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE（01/2002/2034）をしているので、この翻訳版の作成も合わせて行った（別紙 2）。

医薬品用原薬中の不純物管理のあり方について（案）

はじめに

日本薬局方に収載される医薬品各条の規格及び試験法は、原薬ユーザー（医薬品製造業者）が受け入れ可能な品質が確保されるようデザインされている。

日本薬局方は、国民の健康保持のために必要とされる医薬品の品質を規定するものであり、適切な不純物管理の手法を規定することにより、その役割の一端を果たすことができる。また、医薬品原薬に要求される品質は、科学的かつ技術的観点のみならず、薬事行政への配慮も含めて規定されている。

新有効成分含有医薬品のうち、化学的合成法で製造される原薬中の不純物の量及びその安全性の確認に関する承認申請に際しての指針については、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）での合意に基づき、「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」が出され（薬審第 877 号，H7.9.25），その後、構造確認及び安全性確認の閾値が変更されたことに伴っての改定が行われている（医薬審発第 1216001 号，H14.12.16）。この ICH ガイドラインによれば、原薬中に存在する有機性不純物の報告、可能な限りの構造決定及び安全性確認の必要な閾値は、表 1 に示される。表 1 が適用されない特別な（specific）閾値は、異常に活性が高い（potent）か、毒性が強いのか、又は予期せぬ薬理学的作用のあることが知られて

いる不純物に適用される。

表1の閾値に関する規定は、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。また、ここに示される閾値の考え方は、これらの医薬品には適用されないが、そのベースとなっている報告、構造決定ならびに安全性確認に関する考え方は、これらの医薬品の不純物管理においても、等しく有用である。

日本薬局方の医薬品各条は、わが国において承認された医薬品中に含まれる原薬について作成されるものであり、世界的に流通しているすべての医薬品原薬をカバーするものではない。これら日本薬局方で規定される医薬品用原薬のうち、化学的合成法で製造される原薬の不純物管理については、表1に示される報告、構造決定及び安全性確認に関する考え方とともに、閾値に対する考え方も可能な範囲で準用することが望ましい。

表1 原薬中の有機性不純物に対する報告、構造決定及び安全性確認の必要な閾値

最大1日投与量	報告の必要な閾値	構造決定の必要な閾値	安全性確認の必要な閾値
≤2 g/day	>0.05 %	>0.10% 又は 1日摂取量 1.0mg のいずれか低い方	>0.15 % 又は 1日摂取量 1.0mg のいずれか低い方
>2 g/day	>0.03 %	>0.05 %	>0.05 %

医薬品用原薬中の不純物管理

原薬中の不純物に関わる品質は、各条中で規定される一連の試験により管理される。これら一連の試験においては、承認医薬品中の原薬の製法に関わる有機性及び無機性不純物をチェックできるよう工夫されている。

残留溶媒も不純物の一つであるが、これに対する管理のあり方は、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」(平成10年3月20日 医薬審第307号)及び日本薬局方参考情報「医薬品の残留溶媒ガイドライン、残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例」に示されている。

合成化学薬品の医薬品各条は、通例、関連する有機性不純物に対して試験項目名「類縁物質」として規定される。ただし、古い収載医薬品においては、これとは異なる試験項目名で規定されていることもあるが、類縁の不純物を限度規制するための試験であることに変わりはない。類縁物質に関する通常の試験によっては、適切な管理ができない種類の不純物がある場合、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)がある場合には、問題となる不純物を特定した試験を追加することにより、類縁物質試験が補完されることになる。

各条中に類縁物質又はそれに相当する試験項目がなく、特定不純物に関する試験のみがあ

る場合、報告が必要な閾値を超える他の有機性不純物が適切に管理されていないし、構造決定を必要とする閾値を超える不純物に対しては、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には、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」(Recommendations to users of monographs of active substances)の項を参照)。

医薬品各条で異なる不純物プロファイルをもつ物質を一つのモノグラフとして扱う場合、不純物一覧*に記載されるすべての不純物を一つの類縁物質試験でカバーできるかも知れないし、複数の試験法が必要となるかも知れない。後者の場合、製造法に由来する既知の不純物プロファイルをもつ原薬に対しては、それぞれに合った試験だけを実施することで、適合性の保証が可能である。

例えば、ある種の不純物管理のためには唯一適切な試験法であっても、一般的な使用に当たっては技術的に複雑すぎる場合又は工程バリデーションによって十分な管理ができるのであれば、不純物管理の指示を各条の製法の項に含めることもできる。

*EPの医薬品各条においては、それぞれのモ

ノグラフの作成又は改定時点において、名称及び構造が特定された不純物のうち、規定された試験法で管理の対象とすべきものを不純物一覧として掲載している。

医薬品各条における不純物

不純物一覧に掲載された不純物は、モノグラフの作成又は改定の時点で入手できた情報に基づくものであって、必ずしもすべての不純物が網羅されているわけではない。この項には特定不純物ならびに、指示があれば、他の検出可能な不純物が含まれる。

特定不純物とは各条の純度試験の項に、対象を特定して限度値が示される不純物であり、これに対する限度値は、承認規格を超えることはなく、安全性も考慮して規格設定が行われる。

他の検出可能な不純物とは、各条中で規制はされるが、特定不純物として規制されるものではない。また、合成ルートから考えて存在する可能性はあるが、承認時には存在不明であった不純物も含まれる。もし原薬中に新たな不純物の存在することが明らかとなった場合、構造決定の必要な閾値に関する判定基準(表1)にしたがって限度規制される必要がある。

もし規格設定されていない不純物が検出された場合、その含量、性質、最大一日投与量及び安全性確認を必要とする閾値等を勘案し、当該不純物の構造決定及び/又は安全性確認を行う必要があるかどうか、原薬ユーザーの責任において判断する。

医薬品各条に規定する類縁物質試験の解釈

序文で記したように、医薬品各条における類縁物質の規定は、「原薬の不純物ガイドライン」(平成14年12月16日、医薬審発第1216001号)及び「製剤の不純物ガイドライン」(平成15年6月24日、医薬審発第0624001号)に示される考え方にしたがって規定することが望ましい。

類縁物質試験における判定は、ガスクロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィーでは、通常、試料溶液の与えるピーク面積(必要に応じて感度係数をかける)と相応する濃度の標準溶液の与えるピーク面積との比較により行われる。また、薄層クロマトグラフィーでは、試料溶液中の不純物の与えるスポットの濃さを相応する濃度の標準溶液の与えるスポットの濃さとの比較により行われる。なお、類縁物質試験における標準溶液は、不純物標準品を用いることが望ましいが、試料溶液の希釈により調製することもできる。

通常の不純物に対する判定基準が、構造決定

の閾値以上の実質濃度相当で規定できるのは、不純物一覧に記載される特定不純物に対してのみであり、他の検出可能な不純物に対しては適用されない。ただし、この考え方は新規収載品目に対して適用されることとするが、既収載品目に対しては順次適用することとする。

他の検出可能な不純物について考えると、これまで製品中に存在することが知られていなかった不純物が検出された場合、それに対する構造決定、報告、規格化、あるいは安全性確認の必要性については、表1の基準に従って、対応する必要がある。また、製法変更等に伴い新たに検出される不純物に対して規格設定を行うか否かは、その原薬ユーザーの責任である。

例示 1

「不純物」の項で8個(A-H)の不純物が挙げられ、内2個(G-H)がその他の検出可能な不純物であり、下記の限度規格をもつ医薬品各条について考えてみよう。

- 不純物 A: 標準溶液 (b) で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積よりも大きくない (0.5%)。
- その他の不純物: 標準溶液 (c) で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積よりも大きくない (0.2%)。又は、標準溶液 (b) で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積の 2/5 よりも大きくない (0.2%)。
- 不純物総量: 標準溶液 (b) で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積の 2 倍よりも大きくない (1.0%)。

もし、以下のような試験成績が得られた場合、この原薬は試験に適合と判定される。

- 不純物 A が 0.5% 以下の実質濃度を示す (ピーク面積から計算)。
- 不純物 B, C, D, E, F の各々が 0.2% 以下の実質濃度を示す (ピーク面積から計算)。
- その他の不純物も、原薬について適用される構造決定の必要な閾値と同等かそれ以下の実質濃度を示す (ピーク面積から計算)。
- 測定不要濃度 (通常, 0.05%) 以上で認められる不純物濃度の合計は、1.0% 以下である。

例示 2

次に、不純物の項で6個の不純物(A-F)が記され、次のような判定基準をもつ医薬品各条について考えてみよう。

試料溶液について得られたクロマトグラム中: 主ピーク以外の如何なるピークの面積も標準溶液(b)で得られる主ピークの面積より大き

くない (0.5%)。主ピークを除くすべてのピークの合計面積は、標準溶液(b)で得られる主ピーク面積の2倍より大きくない (1.0%)。ブランク溶液で得られる如何なるピーク及び標準溶液(b)で得られる主ピーク面積の1/10以下の如何なるピークも無視することとする。

被検原薬につき、下記のような試験結果が得られれば、適合とする：

—不純物 A,B,C,D,E,F の実質濃度は、それぞれ0.5%以下である。

—他の如何なる不純物の実質濃度も、生理活性な原薬に適用される構造確認の必要な閾値 (0.10%) 以下である。

—実質濃度が測定不要濃度 (disregard limit) を超えて存在する不純物量の合計は、1.0%以下である。

例示 3

次に、不純物の項で7個の不純物が記され、そのうちの6個 (A-F) が特定不純物、他の1個 (G) が、その他の検出可能な不純物であるような原薬 (最大1日投与量は2g以下である) についての医薬品各条について考えてみよう。

限度値 (Limits)

—感度係数：含量計算のため、不純物 A のピークに対しては2.3倍する。

—不純物 B：クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の3倍以下 (0.3%)

—不純物 E：クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の4倍以下 (0.4%)

—不純物 A,C,D,F：各不純物とも、クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の2倍以下 (0.2%)

—その他の不純物：各不純物につき、クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積以下 (0.1%)

—合計：不純物の合計面積は、クロマトグラム中、標準溶液(b)で得られる主ピーク面積以下 (1.0%)

—測定不要濃度：クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の0.5倍 (0.05%)

被検原薬につき、下記のような試験結果が得られれば、適合とする：

—不純物 B の実質濃度は、0.3%以下である。

—不純物 E の実質濃度は、0.4%以下である。

—不純物 A,C,D,F の実質濃度は、それぞれ0.2%以下である。ただし、不純物 A の含量はそのピーク面積に2.3を乗じて補正する。

—その他の不純物の実質濃度は、0.10% (構造

確認の必要な閾値) 以下である。

—測定不要濃度を超えて存在する不純物の実質濃度の合計は、1.0%以下である。

原薬モノグラフのユーザーへの勧告

原薬モノグラフは、その作成から改定までの間に考慮されたすべての不純物がカバーされるような不純物プロファイルをもつ原薬に対して、その適正な品質確保を図るための規格試験法を定めている。ある製造施設からの医薬品用原薬に対して、当該医薬品各条が適切な不純物管理手法を定めているか否かをチェックすることは、その原薬ユーザーの責任である。とりわけ、EP モノグラフへの適合性評価のための手順**を活用しての品質チェックは重要である。

もし、原薬が不純物一覧に記された不純物のみを含有し、これらの不純物含量が、各条での限度規格に適合するものとすれば、適切な不純物管理が行われていると見なすことができる。

もし原薬が不純物一覧に記されていない不純物を含有しているなら、これらの不純物が規定の方法で検出可能であることを実証しなければならず、もし検出できなければ新たな方法を提案し、モノグラフの改訂を要請しなければならない。実測値と提案する限度値によっては、これらの不純物の構造決定及び/又は安全性の確認を考慮しなければならない。

もし単一の類縁物質試験が異なる不純物プロファイルをもつ原薬もカバーするものであれば、販売承認保有者が異なる不純物プロファイルをもつ複数の原薬を使用しない限り、原薬の分析証明書には単一の製造施設からの既知の不純物プロファイルのみを記載すればよい。

** EP モノグラフへの適合性評価のための手順 (別紙3参照)

不純物の構造決定

ある原薬モノグラフが個々の不純物限度を定めている場合、例えば標準物質、クロマトグラムのピークパターン (a type chromatogram) あるいは相対保持時間を用いるなどして、同定の方法を規定しなければならないことがしばしばある。また、原薬ユーザーは、各条中で同定方法が規定されている不純物以外の不純物について同定の必要性を感じることがある。例えば、ある不純物プロファイルについて不純物一覧に記載された内容と比較することにより、規格の妥当性をチェックしようとする場合な