

合していることを証明することができる。

#### What does the procedure include?

The EDQM must be sent a full dossier describing in detail the manufacturing method of the substance and the impurities that are associated with it, and /or the countries of origin, the type of animal tissues and the quality assurance, so that the reference to the European Pharmacopoeia can be validated. The dossier is processed according to a procedure that guarantees its confidentiality and it is assessed by independent experts whose impartiality is guaranteed by their status and a confidentiality agreement.

#### その手続きは何を含んでいる？

EDQMには、その原料の製法、その原料に関連する不純物、そして／または、原産国、動物組織のタイプや品質保証について、詳細に記載している十分な関係書類を提出しなければならない。それで、EP に対しての保証が正当であると確認される。関係書類はその機密性を保証する手続きに従って処理され、また、独立した専門家によって評価される。その専門家の中立性は、彼らの地位及び機密保持契約によって保証される。

適合性証明 (CEP) とは、医薬品用原薬の製造者又は供給者が、その原薬の化学的純度、微生物学的な品質、及び伝染性海綿状脳症 (TSE) の危険性について、対応する EP のモノグラフ並びに 2001/83/EC と 2001/82/EC の指針に適合していることを証明するために EDQM に申請を行って、その証明を取得する。そして、医薬品製造者は、販売承認申請に CEP を利用し、用いる原薬が EP のモノグラフや 2001/83/EC と 2001/82/EC の指針に適合していることを証明することができる。

適合性証明 (CEP) の申請の際には、その原薬の製法、関連する不純物、及び／又は、原産国、動物組織のタイプや品質保証について、詳細に記載している十分な関係書類を提出しなければならない。

## SYSTEM SUITABILITY

Inject the chosen volume of the appropriate system suitability solution.

**Average molecular mass of dextran for performance test CRS.** Calculate the average molecular mass  $M_w$  as indicated under Calibration of the chromatographic system, using either the plotted calibration curve or the values obtained above for  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $b_4$  and  $b_5$ . The test is not valid unless  $M_w$  is:

- 41 000 to 47 000 (*dextran 40 for performance test CRS*),
- 67 000 to 75 000 (*dextran 60/70 for performance test CRS*).

**Average molecular mass of the 10 per cent high-fraction dextran.** Calculate  $M_w$  for the 10 per cent high-fraction dextran eluted through section  $n$  using the equation:

$$M_w = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^n y_i} \quad (4)$$

in which  $n$  is defined by the expressions:

$$\sum_{i=1}^n y_i \leq 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right) \quad (5)$$

$$\sum_{i=1}^{n+1} y_i > 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right) \quad (6)$$

$p$  = number of sections dividing the chromatograms,

$y_i$  = height of the chromatographic line above the baseline in section  $i$ ,

$M_i$  = molecular mass in section  $i$ .

The test is not valid unless  $M_w$  of the 10 per cent high fraction dextran is:

- 110 000 to 130 000 (*dextran 40 for performance test CRS*),
- 190 000 to 230 000 (*dextran 60/70 for performance test CRS*).

**Average molecular mass of the 10 per cent low-fraction dextran.** Calculate  $M_w$  for the 10 per cent low-fraction dextran eluted in and after section  $m$  using the expression:

$$M_w = \frac{\sum_{i=m}^p (y_i M_i)}{\sum_{i=m}^p y_i} \quad (7)$$

in which  $m$  is defined by the expressions:

$$\sum_{i=m}^p y_i \leq 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right) \quad (8)$$

$$\sum_{i=m-1}^p y_i > 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right) \quad (9)$$

$p$  = number of sections dividing the chromatograms,

$y_i$  = height of the chromatographic line above the baseline in section  $i$ ,

$M_i$  = molecular mass in section  $i$ .

The test is not valid unless  $M_w$  of the 10 per cent low-fraction dextran is:

- 6000 to 8500 (*dextran 40 for performance test CRS*),

- 7000 to 11 000 (*dextran 60/70 for performance test CRS*).

## MOLECULAR MASS DISTRIBUTION OF THE DEXTRAN TO BE ANALYSED

Inject the chosen volume of the test solution and calculate  $M_w$  of the total molecular mass distribution,  $M_w$  of the 10 per cent high-fraction dextran and  $M_w$  of the 10 per cent low-fraction dextran as indicated under System suitability.

01/2005:20240

## 2.2.40. NEAR-INFRARED SPECTROPHOTOMETRY

Near-infrared (NIR) spectrophotometry is a technique with wide and varied applications in pharmaceutical analysis. The NIR spectral range extends from about 780 nm to about 2500 nm (from about 12 800  $\text{cm}^{-1}$  to about 4000  $\text{cm}^{-1}$ ). In some cases the most useful information is found in the spectral range from about 1700 nm to about 2500 nm (from about 6000  $\text{cm}^{-1}$  to 4000  $\text{cm}^{-1}$ ). NIR spectra are dominated by C-H, N-H, O-H and S-H overtone resonances and combinations of fundamental vibrational modes; they have a high informative character if the information is extracted by suitable chemometric algorithms. NIR bands are much weaker than the fundamental mid-IR vibrations from which they originate. Because molar absorptivities in the NIR range are low, radiation typically penetrates several millimeters into materials, including solids. Furthermore, many materials such as glass are relatively transparent in this region.

Measurements can be made directly on *in situ* samples, in addition to standard sampling and testing procedures. Physical as well as chemical information, both qualitative and quantitative, is available from NIR spectra. However, direct comparison of the spectrum obtained with the substance being examined with a reference spectrum of a chemical reference substance, as used in infrared absorption spectrophotometry, is not appropriate. Suitable validated mathematical treatment of the data is required.

NIR spectrophotometry has a wide variety of applications for both chemical and physical analysis, for example:

*chemical analysis*

- identification of active substances, excipients, dosage forms, manufacturing intermediates, chemical raw materials and packaging materials,
- quantification of active substances and excipients, determination of chemical values such as hydroxyl value, iodine value, acid value, determination of water content, determination of degree of hydroxylation, control of solvent content,
- process control.

*physical analysis*

- crystalline form and crystallinity, polymorphism, pseudopolymorphism, particle size,
- dissolution behaviour, disintegration pattern, hardness,
- examination of film properties,
- process control, for example monitoring of blending and granulation.

Measurements in the NIR region are influenced by many chemical and physical factors as described below; reproducibility and relevance of results depend on control of these factors and measurements are usually valid only for a defined calibration model.

## APPARATUS

NIR spectrophotometers are used for recording spectra in the region of about 780 nm to about 2500 nm (about  $12\,800\text{ cm}^{-1}$  to about  $4000\text{ cm}^{-1}$ ). All NIR measurements are based on passing light through or into a sample and measuring the attenuation of the emerging (transmitted, scattered or reflected) beam. Spectrophotometers for measurement in the NIR region consist of a suitable light source, a monochromator or interferometer. Common monochromators are acousto-optical tuneable filters (AOTF), gratings or prisms. High intensity light sources such as quartz or tungsten lamps or similar are used. The tungsten lamp light source can be highly stabilised. Therefore many NIR instruments have the single-beam design. Silicon, lead sulphide, indium arsenide, indium gallium arsenide, mercury cadmium telluride (MCT) and deuterated triglycine sulphate are commonly used detector materials. Conventional cuvette sample holders, fibre-optic probes, transmission dip cells and spinning or traversing sample holders are a few common sampling devices. The selection is based on the intended application, paying particular attention to the suitability of the sampling system for the type of sample to be analysed. Suitable data processing and evaluation units are usually part of the system.

## MEASUREMENT METHODS

**Transmission mode.** Transmittance ( $T$ ) is a measure of the decrease in radiation intensity at given wavelengths when radiation is passed through the sample. The sample is placed in the optical beam between the source and detector. The arrangement is analogous to that in many conventional spectrophotometers and the result can be presented directly in terms of transmittance ( $T$ ) or/and absorbance ( $A$ ).

$$T = \frac{I}{I_0}$$

$I_0$  = intensity of incident radiation,

$I$  = intensity of transmitted radiation,

$$A = -\log_{10} T = \log_{10} \left( \frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I} \right)$$

**Diffuse reflection mode.** The diffuse reflection mode gives a measure of reflectance ( $R$ ), the ratio of the intensity of light reflected from the sample ( $I$ ) to that reflected from a background or reference reflective surface ( $I_r$ ). NIR radiation can penetrate a substantial distance into the sample, where it can be absorbed by vibrational combinations and overtone resonances of the analyte species present in the sample. Non-absorbed radiation is reflected back from the sample to the detector. NIR reflectance spectra are typically obtained by calculating and plotting  $\log(1/R)$  versus the wavelength or wavenumbers.

$$R = \frac{I}{I_r}$$

$I$  = intensity of light diffusively reflected from the sample,

$I_r$  = intensity of light reflected from the background or reference reflective surface,

$$A_R = \log_{10} \left( \frac{1}{R} \right) = \log_{10} \left( \frac{I_r}{I} \right)$$

**Transflection mode.** This mode is a combination of transmittance and reflectance. In the measurement of transfectance ( $T^*$ ) a mirror or a diffuse reflectance surface

is used to reflect the radiation transmitted through the sample a second time and thus doubling the pathlength. Non-absorbed radiation is reflected back from the sample to the detector.

$$T^* = \frac{I}{I_T}$$

$I_T$  = intensity of transflected radiation, without sample

$I$  = intensity of transmitted and reflected radiation measured with the sample,

$$A^* = \log_{10} \left( \frac{1}{T^*} \right)$$

## SAMPLE PREPARATION/PRESENTATION

**Transmission mode.** The measurement of transmittance ( $T$ ) is dependent on a background transmittance spectrum for its calculation. A background reference can be air, an empty cell, and a solvent blank or in special cases a reference sample. The method generally applies to liquids, diluted or undiluted, dispersions, solutions and solids. For transmittance measurements of solids, a suitable sample accessory is to be used. The samples are examined in a cell of suitable pathlength (generally 0.5-4 mm), transparent to NIR radiation, or by immersion of a fibre optic probe of a suitable configuration, which yields a spectrum situated in a zone of transmission compatible with the specifications of the apparatus and appropriate for the intended purpose.

**Diffuse reflection mode.** This method generally applies to solids. The sample is examined in a suitable device. Care must be taken to make the measuring conditions as reproducible as possible from one sample to another. When immersing a fibre optic probe in the sample, care must be taken in the positioning of the probe to ensure that it remains stationary during the acquisition of the spectra and that the measuring conditions are as reproducible as possible from one sample to another. The reflected radiation of a background reference is scanned to obtain the baseline, and then the reflectance of one or more analytical samples is measured. Common reflectance references are ceramic tiles, perfluorinated polymers and gold. Other suitable materials may be used. Only spectra measured against a background possessing the same optical properties can be directly compared with one another. The particle size, water of hydration and state of solvation must be taken into consideration.

**Transflection mode.** A reflector is placed behind the sample so as to double the pathlength. This configuration can be adopted to share the same instrument geometry with reflectance and fibre optic probe systems where the source and the detector are on the same side of the sample. The sample is examined in a cell with a mirror or a suitable diffusively reflector, made either of metal or of an inert substance (for example titanium dioxide) not absorbing in the NIR region.

## FACTORS AFFECTING SPECTRAL RESPONSE

**Sample temperature.** This parameter is important for aqueous solutions and many liquids, where a difference of a few degrees can result in substantial spectral changes. Temperature is also an important parameter for solids and powders containing water.

**Moisture and solvent residues.** Moisture and solvent residues present in the samples will contribute significant absorption bands in the NIR region.

**Sample thickness.** Sample thickness is a known source of spectral variability and must be understood and/or controlled. For example, in a reflection measurement the sample may be "infinitely" thick, or thinner samples of constant thickness must have a stable, diffusively reflecting backing material of constant, and preferably high reflectivity.

**Sample optical properties.** In solids, both surface and bulk scattering properties of samples must be taken into account. Spectra of physically, chemically or optically heterogeneous samples may require sample averaging by increasing the beam size or examining multiple samples or spinning the probe. Certain factors such as differing degree of compaction or particle size in powdered materials and surface finish can cause significant spectral differences.

**Polymorphism.** The variations in crystalline structure (polymorphism) influence the spectra. Hence different crystalline forms as well as the amorphous form of a solid may be distinguished from one another on the basis of their NIR spectra. Where multiple crystalline forms are present, care must be taken to ensure that the calibration standards have a distribution of forms relevant to the intended application.

**Age of samples.** Samples may exhibit changes in their chemical, physical or optical properties over time. Care must be taken to ensure that samples for NIR analysis are representative of those used for calibration. If samples of different age are to be analysed, potential differences in the properties must be accounted for.

#### CONTROL OF INSTRUMENT PERFORMANCE

Use the apparatus according to the manufacturer's instructions and carry out the prescribed verification at regular intervals, according to the use of the apparatus and the substances to be tested.

**Verification of the wavelength scale (except for filter apparatus).** Verify the wavelength scale employed, generally in the region between about 780 nm and about 2500 nm (about 12 800  $\text{cm}^{-1}$  to about 4000  $\text{cm}^{-1}$ ) or in the intended spectral range using one or more suitable wavelength standards which have characteristic maxima or minima within the range of wavelengths to be used. For example, methylene chloride or a mixture of rare-earth oxides are suitable reference materials. Take one spectrum with the same spectral resolution used to obtain the certified value, and measure the position of at least 3 peaks distributed over the range used. Acceptable tolerances are  $\pm 1$  nm at 1200 nm,  $\pm 1$  nm at 1600 nm and  $\pm 1.5$  nm at 2000 nm ( $\pm 8$   $\text{cm}^{-1}$  at 8300  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\pm 4$   $\text{cm}^{-1}$  at 6250  $\text{cm}^{-1}$  and  $\pm 4$   $\text{cm}^{-1}$  at 5000  $\text{cm}^{-1}$ ). For the reference material used, apply the tolerance for the nearest wavelength (wavenumber) from the above for each peak used. For FT instruments, the calibration of the wavenumber scale may be performed using a narrow water-vapour line at 7299.86  $\text{cm}^{-1}$  or a narrow line from a certified material. For rare-earth oxides, NIST 1920 (a) is the most appropriate reference.

**Measurement in transmission mode.** *Methylene chloride R* may be used at an optical pathlength of 1.0 mm. Methylene chloride has characteristic sharp bands at 1155 nm, 1366 nm, 1417 nm, 1690 nm, 1838 nm, 1894 nm, 2068 nm and 2245 nm. The bands at 1155 nm, 1417 nm, 1690 nm and 2245 nm are used for calibration. Other suitable standards may also be used.

**Measurement in diffuse reflection (reflectance) mode.** A mixture of dysprosium, holmium and erbium oxides (1+1+1 by mass) or other certified material may be used. This reference material exhibits characteristic peaks at 1261 nm, 1681 nm and 1935 nm. If it is not possible to use external

solid standards and if measurements of diffuse reflection are carried out in cells or if fibre optic probes are used, a suspension of 1.2 g of *titanium dioxide R* in about 4 ml of *methylene chloride R*, vigorously shaken, is used directly in the cell or probe. The spectrum is recorded after 2 min. Titanium dioxide has no absorption in the NIR range. Spectra are recorded with a maximum nominal instrument bandwidth of 10 nm at 2500 nm (16  $\text{cm}^{-1}$  at 4000  $\text{cm}^{-1}$ ). Measurement is made of the position of at least 3 peaks distributed over the range used. The acceptance tolerances are given under Verification of the wavelength scale. For the reference material used, apply the tolerance for the nearest wavelength (wavenumber) for each peak used.

**Verification of the wavelength repeatability (except for filter apparatus).** Verify the wavelength repeatability using suitable standards. The standard deviation of the wavelength is consistent with the specifications of the instrument manufacturer.

**Verification of photometric linearity and response stability.** Verification of photometric linearity is demonstrated with a set of transmission or reflection standards with known values of transmittance or reflectance in percentage. For reflectance measurements, carbon-doped polymer standards are available. At least 4 reference standards in the range of 10-90 per cent such as 10 per cent, 20 per cent, 40 per cent and 80 per cent with respective absorbance values of 1.0, 0.7, 0.4 and 0.1 are used. If the system is used for analytes with absorbances higher than 1.0, a 2 per cent and/or 5 per cent standard is added to the set. Plot the observed absorbance values against the reference absorbance values and perform a linear regression. Acceptable tolerances are  $1.00 \pm 0.05$  for the slope and  $0.00 \pm 0.05$  for the intercept.

Spectra obtained from reflectance standards are subject to variability due to the difference between the experimental conditions under which they were factory-calibrated and those under which they are subsequently put to use. Hence, the percentage reflectance values supplied with a set of calibration standards may not be useful in the attempt to establish an "absolute" calibration for a given instrument. But as long as the standards do not change chemically or physically and the same reference background is used as was used to obtain the certified values, subsequent measurements of the same standards under identical conditions including precise sample positioning give information on long-term stability of the photometric response. A tolerance of  $\pm 2$  per cent is acceptable for long-term stability; this is only necessary if spectra are used without pre-treatment.

**Verification of photometric noise.** Determine the photometric noise using a suitable reflectance standard, for example white reflective ceramic tiles or reflective thermoplastic resins (for example, PTFE). Scan the reflection standard over a suitable wavelength/wavenumber range in accordance with the manufacturer's recommendation and calculate the photometric noise as peak-to-peak noise. The value is approximately twice the standard deviation. The photometric noise is consistent with the specification of the spectrophotometer.

#### IDENTIFICATION AND CHARACTERISATION (QUALITATIVE ANALYSIS)

**Establishment of a spectral reference library.** Record the spectra of a suitable number of batches of the substance which have been fully tested according to established specifications and which exhibit the variation typical for the substance to be analysed (for example, manufacturer, physical form, particle size). The set of spectra represents the information for identification and characterisation that defines the similarity border for that substance and is the

entry for that substance in the spectral library used to identify the substance. The number of substances in the library depends on the specific application, but libraries that are too big can cause some difficulties in discriminating between different materials and in validation. All spectra in the library used have the same:

- spectral range and number of data points,
- technique of measurement,
- data pre-treatment.

If sub-groups (libraries) are created, the above criteria are applied independently for each group. The collection of spectra in the library may be represented in different ways defined by the mathematical technique used for identification. These may be:

- all individual spectra representing the substance,
- a mean spectrum of each batch of substance,
- if necessary, a description of the variability within the substance spectra.

Electronic raw data for the preparation of the spectral library must be archived.

**Pre-treatment of data.** In many cases, and particularly for reflection mode spectra, some form of mathematical pretreatment of the spectrum may be useful before the development of a classification or calibration model. The aim can be, for example, to reduce baseline variations, to reduce the impact of known variations that are interfering in the subsequent mathematical models, or to compress data before use. Typical methods are multiplicative scatter correction (MSC), the Kubelka-Munk transforms, spectral compression techniques that may include windowing and noise reduction and the numerical calculation of the first- or second-order derivative of the spectrum. Higher-order derivatives are not recommended. In some cases spectra may also be normalised, for example against the maximum absorbance, the mean absorbance or the integrated absorbance area under the spectrum.

Caution must be exercised when performing any mathematical transformation, as artefacts can be introduced or essential information (important with qualification methods) can be lost. An understanding of the algorithm is required and in all cases the rationale for the use of transform must be documented.

**Data evaluation.** Direct comparison of the spectrum of the substance under investigation is made with the individual or mean reference spectra of all substances in the database on the basis of their mathematical correlation or other suitable algorithms. A set of known reference mean spectra and the variability around this mean can be used with an algorithm for classification. There are different algorithms based on principal component analysis (PCA) combined with cluster analysis, SIMCA (soft independent modelling by class analogy), COMPARE functions using filters or UNEQ (unequal dispersed class) and others used in the software of NIR instruments or supplied as third-party software. The reliability of the algorithm chosen for a particular application has to be validated. For example, correlation coefficient, the sum of squared residuals or the distance using cluster analysis must comply with the acceptance limits defined in the validation procedure.

#### Validation of the database

**Specificity.** The selectivity of the classification using database spectra for positive identification of a given material and adequate discrimination against other materials in the database is to be established during the validation procedure. Acceptance thresholds are established. High

thresholds achieve a higher discriminatory power, but may cause some errors due to the own variability of materials. Lower thresholds solve these problems, but could produce ambiguous results. Potential challenges must be addressed to the spectral database. These can be materials received on site that are similar to database members in visual appearance, chemical structure or by name. This challenge must fail identification. Independent samples of materials represented in the database, but not used to create it (i.e. different batches, blends) must give positive identification when analysed.

**Robustness.** The robustness of the qualitative procedure must also be challenged to test the effect of minor changes to normal operating conditions on the analysis. There must be no changes to pre-processing and calibration algorithm parameters. Typical challenges are:

- effect of differences across operators on variations in environmental conditions (for example, temperature and humidity in the laboratory),
- effect of sample temperature, sample positioning on the optical window and probe depth and compression/packing of material,
- replacement of instrument parts or sampling presentation devices.

#### QUANTITATIVE ANALYSIS

**Establishment of a spectral reference library for a calibration model.** Calibration is the process of constructing a mathematical model to relate the response from an analytical instrument to the properties of the samples. Any calibration algorithm that can be clearly defined in an exact mathematical expression and gives suitable results can be used. Record spectra of a suitable number of samples with known values of the content throughout the range to be measured (for example, content of water). Wavelengths used in the calibration model can be compared to the known bands of the analyte and those of the matrix to verify that the bands of the analyte of interest are being used by the calibration. Establish the calibration model with about two-thirds of the measured samples. Compare the remaining one-third of the measured samples with the database. All samples must give quantitative results within a precision interval as defined by the intended purpose of the method. Correct quantification must be demonstrated in the presence of variations in the matrix within the specified range. Multiple linear regression (MLR), partial least squares (PLS) and principal component regression (PCR) are commonly used. For PLS or PCR calibrations, the coefficients or the loadings can be plotted and the regions of large coefficients compared with the spectrum of the analyte. Raw data for the preparation of the calibration model must be archived, without data pretreatment.

**Pre-treatment of data.** Data pre-treatment can be defined as the mathematical transformation of the NIR spectral data to enhance spectral features and/or remove or reduce unwanted sources of variation prior to the development of the calibration model. Many suitable algorithms for data pre-treatment and calibration exist. The selection is based on the suitability for the intended use. Wavelength selection may enhance the efficiency of calibration models such as MLR (for example, in particle-size determination). It is useful to delete certain ranges of the wavelength scale in some cases, for example in the determination of water of hydration. Wavelength compression may be applied to the data.

**Validation parameters.** Analytical performance characteristics to be considered for demonstrating the validation of NIR methods are similar to those required

for any analytical procedure. Specific acceptance criteria for each validation parameter must be consistent with the intended use of the method.

**Specificity.** The relative discriminatory power and selectivity for quantitative determination must be similar to those mentioned under Qualitative analysis. The extent of specificity testing is dependent on the application and the risks being controlled. Variations in matrix concentrations within the operating range of the method must not affect the quantitative measurement significantly.

**Linearity.** The validation of linearity involves the correlation of NIR results calculated from NIR responses within the used algorithms to reference method results distributed throughout the defined range of the calibration model. Actual NIR responses that are non-linear may still be valid.

**Range.** The range of analyte reference values defines the range of the NIR method and quantitation limits of the method. Controls must be in place to ensure that results outside the validated range are not accepted.

**Accuracy.** This can be determined by comparison with the validation method or with known samples (samples of blank and added amounts of tested substance). Accuracy can be indicated by the standard error of prediction (SEP) of the NIR method that should be in close agreement with the data of the validated method. The SEP is the standard deviation of the residuals obtained from comparing the NIR results with analytical reference data for the specified samples. It is demonstrated by correlation of NIR results with analytical reference data, by comparison of the SEP to the reference method used for validation. Alternatively statistical comparison methods may be used to compare NIR results with reference values (paired *t*-test, bias evaluation).

**Precision.** This expresses the closeness of agreement between a series of measurements under the prescribed conditions. It is assessed by a minimum of 6 measurements performed according to the developed analytical method. Precision may be considered at 2 levels, repeatability (replicate measurements of the same sample with or without variation in sample positioning) and intermediate precision (replicate measurements by different analysts, different days of measurements).

**Robustness.** This includes the effects of variations of temperature, humidity, sample handling and the influence of instrument changes.

**Outliers.** Outlier results from NIR measurements of a sample containing an analyte outside the calibration range indicates that further testing is required. If further testing of the sample by an appropriate analytical method gives the analyte content within the specifications, this may be accepted and considered to have met the specifications. Thus an outlier result generated by NIR measurements of the sample may still meet specifications for the analyte of interest.

#### ONGOING MODEL EVALUATION

NIR models validated for use are subjected to ongoing performance evaluation and monitoring of validation parameters. If discrepancies are found, corrective action will be necessary. The degree of revalidation required depends on the nature of the changes. Revalidation of a qualitative model will be necessary when a new material is added to the reference library and may be necessary when changes in the physical properties of the material occur and when changes in the source of supply take place. Revalidation of a quantitative model is required on account of changes in the composition of the finished product, in the manufacturing process and in sources/grades of raw materials.

#### TRANSFER OF DATABASES

When databases are transferred to another instrument, spectral range, number of data points, spectral resolution and other parameters have to be taken into consideration. Further procedures and criteria must be applied to demonstrate that the model remains valid with the new database or new instrument.

#### DATA STORAGE

Store the electronic NIR spectra, libraries and data according to the current regulations.

Store the NIR spectra with the necessary data pre-treatment for the special use (for example identification, particle size analysis, content of water etc.) according to the current specifications.

01/2005:20241

### 2.2.41. CIRCULAR DICHROISM

The difference in absorbance of optically active substances within an absorption band for left and right circularly polarised light is referred to as circular dichroism.

Direct measurement gives a mean algebraic value:

$$\Delta A = A_L - A_R$$

$\Delta A$  = circular dichroic absorbance,

$A_L$  = absorbance of left circularly polarised light,

$A_R$  = absorbance of right circularly polarised light.

Circular dichroism is calculated using the equation:

$$\Delta \epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R = \frac{\Delta A}{c \times l}$$

$\Delta \epsilon$  = molar circular dichroism or molar differential dichroic absorptivity expressed in litre-mole<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>,

$\epsilon_L$  = molar absorptivity (2.2.25) of left circularly polarised light,

$\epsilon_R$  = molar absorptivity of right circularly polarised light,

$c$  = concentration of the test solution in mole-litre<sup>-1</sup>,

$l$  = optical path of the cell in centimetres.

The following units may also be used to characterise circular dichroism:

**Dissymmetry factor:**

$$g = \frac{\Delta \epsilon}{\epsilon}$$

$\epsilon$  = molar absorptivity (2.2.25).

**Molar ellipticity:**

Certain types of instruments display directly the value of ellipticity  $\Theta$ , expressed in degrees. When such instruments are used, the molar ellipticity  $[\Theta]$  may be calculated using the following equation:

$$[\Theta] = \frac{\Theta \times M}{c \times l \times 10}$$

$[\Theta]$  = molar ellipticity, expressed in degrees-cm<sup>2</sup>decimole<sup>-1</sup>,

$\Theta$  = value of ellipticity given by the instrument,



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

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 －

分担研究者 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体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、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明らかにした。この原案事前整備は、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、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によって、委員会等での効率的審議に大きく寄与しうることを明らかにした。更に、日局医薬品各条の充実を実現するために重要と思われる事務局、事務局原案整備及び化学薬品委員会の機能についての今後の検討課題を提言した。

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

協力研究者 井越伸和 東京医薬品工業協会 技術委員会常任委員

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

協力研究者 古林隆司 東京医薬品工業協会 技術委員会常任委員

協力研究者 相楽和彦 東京医薬品工業協会 調査第二部長

協力研究者 宮川 剛 東京医薬品工業協会 技術委員会副委員長

協力研究者 森田 収 東京医薬品工業協会 技術委員会委員長

協力研究者 山崎憲一 東京医薬品工業協会 技術委員会常任委員

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体的収載による日本薬局方の充実化」が挙げられている。この基本方針を具現化するために、初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、原案の作成が製薬企業に依頼されている。これにより日局への収載品目は飛躍的に増加することになるが、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。前年度までに医薬品各条原案の審議体制のあり方を検討し、局方委員会での原案審議を円滑に進めるための要点は企業の作成した原案を事務局で事前に十分に整備することであると考えられた。すなわち、企業作成原案を事務局で整備し、この整備した原案を事務局原案として委員会に提出し、委員会はその整備された事務局原案を審議することによって、原案の委員会審

A. 研究目的

薬事食品衛生審議会の日本薬局方部会で決



議は効率化されると考えられた。従来、事務局には企業の作成した原案を整備する役割あるいは機能がなかったことから、東京及び大阪の業界団体（東京医薬品工業協会及び大阪医薬品協会）の協力を得て、事務局での原案整備作業を試行した。原案整備作業チームとしては東京医薬品工業協会技術常任委員を中心メンバーとしたチームと大阪医薬品協会技術研究常任委員を中心メンバーとしたチームを組織し、それぞれが手分けして原案の整備を試みた。

本分担研究では、東京医薬品工業協会技術常任委員を中心メンバーとしたチーム（日局原案整備検討会）が平成14年6月から平成16年12月にかけて実施した91品目の原案整備経過を解析し、更なる収載品目の充実のための原案作成担当会社、事務局及び当局、日局各条審議委員会などのあり方についての提言を纏め、今後の収載品目の充実による日局の質的向上に資することとした。

## B. 研究方法

日局医薬品各条原案整備検討会（東）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。さらには、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”のそれぞれの段階における課題や問題点を明らかにする。

## C. 研究結果

### 1. 医薬品各条原案整備のための人的構成及び原案整備方針

#### 1-1. 人的構成

厚労省から作成依頼を受けた原案作成会社からの医薬品各条原案を整備するためには、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人材が必要となる。しかし、このような人材を即座に多数集めることは容易ではなく、また原案整備に際しての技術的・科

学的水準を一定のレベルに保つには原案整備に携わる者の意思疎通及び迅速な対応が必要である。そこで、日局医薬品各条原案整備検討会（東京）では東京医薬品工業協会の協力を得て、当該協会の技術委員会に所属する上記の要件を満たす実務経験者6名の推薦を得、座長を含め7名で構成した。

#### 1-2. 原案整備方針

当初の日局原案整備検討会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）（資料1）に従って、次の2点を原案整備の基本方針とした。

- ①提出すべき資料（様式1～6）の不足をチェックし、不足している場合は原案作成会社に提出を求める。
- ②原案の各試験項目に関して原案作成会社に照会すべき事項があれば、委員会審議の参考としてそれを列挙する。

しかし、この程度の整備であれば原案整備自体は容易であったが、その後の局方委員会での審議状況からみてこのような整備方針では委員会での審議時間の短縮にそれほど大きく寄与することはないと判断された。

そこで、日局原案整備検討会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長年の経験を有し、しかも日本薬局方調査会の各種委員会での活動経験を持つ専門家で構成されていることから、原案整備の基本方針を次のように改めた。

- ①日局原案作成要領に従って規格及び試験方法の内容に踏み込んだ整備を行う。
- ②規格及び試験方法の内容に関する不備な点、不明な点、修正が望ましい点などを原案整備検討会から原案作成会社に直接問い合わせる。
- ③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。

ただし、原案作成会社からの日局原案の整備は委員会審議の効率化に資することを目的としたものであることから、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。そのため、原案整

備の詳細な経過及び最終的に整備した様式3の医薬品各条原案を書面調査報告書として取りまとめ、事務局に整備原案として報告することにした。書面調査報告書の実例を資料2に示した。

## 2. 各条原案整備経過及び整備内容の概要

### 2-1. 旧第一化学薬品委員会及び第二化学薬品委員会からの継続審議品目

旧第一化学薬品委員会及び第二化学薬品委員会が日局13又は日局14収載を目指して古くは平成7年頃から審議を継続していた原案が約70品目あり、そのうちの34品目について原案整備検討会が原案整備を行った。具体的な整備品目名と整備の進捗状況を表1に、これら品目の整備経過の概要を表2に示した。

#### (1) 整備を中止した品目

整備を中止した品目が8品目あった。これは製薬企業間の合併・買収、外部製造委託による自社製造中止、他企業への承認移譲などによる企業の原案作成への協力拒否、または古くは平成7年頃からの継続審議扱いに起因した途中経緯の不明などによって、原案の整備が不可能と判断され、原案整備を中止した。承認の移譲状況などは当局で把握できることであり、各品目の審議状況について事務局が十分にフォローアップしておればこのような事態は生じなかったものと考えられる。

#### 具体例1. コバミド

平成14年12月6日に事務局（当時：厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係）から旧第一化学薬品委員会で審議されていた最終資料の送付を受け、これを基に整備を開始し、平成15年5月22日に原料規格値の妥当性、類縁物質の不純物プロファイルの提示、吸光度比の変更、乾燥減量から水分への変更、定量法の有害試薬を用いる呈色反応からHPLC法への変更、光安定性・吸湿性に関する情報の提供などについて原案作成会社へ問い合わせたところ、古い品目であり現在は製造していないとの理由により、

回答が拒絶された。そのため、原案整備は不可能と判断し、事務局に整備中止を報告した。

#### (2) 整備を6ヶ月以内に終了した品目

6ヶ月以内に整備を終了した品目は9品目で、これら原案は日局14原案作成要領案に従い作成されたものであった。そのほとんどは旧第一及び第二化学薬品委員会で1回審議が行われ照会事項が発出されていたが、原案作成会社からの回答がなく、新たに日局15原案作成要領に従った整備を行い、問い合わせるべき事項等を列挙するにとどめた品目である。

#### 具体例2. スルピリド、スルピリド錠、スルピリドカプセル

平成14年5月14日に事務局（当時：厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係）から旧第一化学薬品委員会で審議されていた最終資料の送付を受け、これを基に整備を開始した。原薬（スルピリド）では含量規格幅、性状での溶解性・旋光度、確認試験でのIR法の設定、ヒ素の設定の意義、類縁物質での個々と総量の規格値設定及び対象となる類縁物質に関する情報の提供、定量法、光安定性などについての問い合わせ事項を取りまとめ、製剤（スルピリド錠、スルピリドカプセル）では含量規格値の妥当性、含量均一性の新規設定、貯法などについて問い合わせ事項を取りまとめ、平成14年10月2日に事務局に報告した。平成14年11月25日の化学薬品委員会で審議され、原案整備検討会が取りまとめた問い合わせ事項のすべてが指摘事項として原案作成会社に検討するよう伝えられた。その後平成15年7月の化学薬品委員会で企業からの回答が審議され、追加の照会事項も出され、原薬では委員会審議開始18ヶ月後の平成16年6月8日に、製剤では24ヶ月後の平成16年11月2日にそれぞれ審議が終了した。（原案整備期間：4ヶ月、化学薬品委員会審議期間：18～24ヶ月）

### (3) 整備に6~12ヶ月を要した品目

6ヶ月を越え12ヶ月以内で整備を完了した品目は6品目である。原案整備の基本方針を規格及び試験方法の内容にまで踏み込み、試験方法や規格値の妥当性などについても言及するように変更したため、問い合わせ内容は製剤試験の新規設定、有害試験を排除するための新規試験法への変更なども含み、必要なバリデーションデータの提出なども問い合わせた。このような一歩踏み込んだ問い合わせにも関わらず、原案作成会社の日局改正への理解の深さによって比較的速やかに回答が寄せられ、原案整備は比較的短時間に終了することができた。

#### 具体例3. カルバミン酸クロルフェネシン、 カルバミン酸クロルフェネシン錠

平成14年8月19日に事務局（当時：厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係）から資料が送付され、整備を開始した。原薬では含量規格値の見直し、類縁物質でのHPLC法におけるシステム適合性の変更、TLC法における標準溶液の濃度変更などを問い合わせ、製剤では含量均一性の新規設定、純度試験への類縁物質の設定の必要性、定量法での検出波長の設定根拠などの問い合わせを行った。問い合わせはそれぞれ2又は3回行ったが、各回答までの期間は1~4ヶ月と比較的短く、比較的短期間に整備を終了することができ、平成15年5月23日に事務局に報告した。化学薬品委員会には旧事務局の不手際により未だ議題として提出されていない。（原案整備期間：7~9ヶ月、化学薬品委員会審議期間：未審議）

### (4) 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は11品目あった。このうちの5品目は18ヶ月以上を要し、最長で26ヶ月を要した品目もあった。問い合わせの内容は(3)と同様のものであるにもかかわらず、このように長期の整備期間を要した原因は原案作成会社からの回答期間の差にあった。問い合わせ事項を発出した後、1年以上

にわたって回答できなかった例も少なくなかったが、これは日局改正への取り組みや協力に対する企業間の意識の相違に起因しているものと推測された。また多国籍企業(外資系企業)では、海外薬局方で有害試験の使用が制限されていないことを踏まえ、有害試験排除のための試験法の変更にかかなりの抵抗があり、更には規格値や試験方法の変更には海外本社の了承が必要なことなどから回答するまでに約1年を費やしたものと考えられる。

#### 具体例4-1. 酢酸コルチゾン（原案作成会社：多国籍企業）

平成14年12月6日に事務局（当時：厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係）から資料が送付され、整備を開始した。3回の整備検討を経た後、平成15年5月18日に性状での溶解性及び光に対する影響、UVスペクトル法による確認試験の新規設定、旋光度での有害溶媒の他の溶媒への変更、純度試験の類縁物質の試験法を有害溶媒を使用しないHPLC法などへの変更、定量法でのシステムの性能の設定などについて問い合わせを行った。約1年後の平成16年4月6日に初回の回答を受領した。この回答を検討し、新試験法の設定は了承したが、実測値など様式-4で求められている資料は殆ど提出されていなかったため、これらのデータの提出と規格値の妥当性について更に2回の問い合わせを行い、平成16年12月16日に整備を終了し、事務局に報告した。平成16年2月28日の化学薬品委員会で審議され、整備原案が了承され、日局15に記載されることとなった。（原案整備期間：24ヶ月、化学薬品委員会審議期間：2ヶ月）

#### 具体例4-2. ジメルカプロール、ジメルカプロール注射液（原案作成会社：国内企業）

平成14年12月6日に事務局（当時：厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係）から資料が送付され、整備を開始した。2回の

整備検討を行い、平成15年3月16日に原薬では性状への旋光性の記載、溶状の吸光度での規定、純度試験の設定について問い合わせ、製剤では製剤試験の設定、光安定性などについて問い合わせを行った。約1年後の平成16年3月30日に回答を受領し、平成16年5月26日に整備を終了し、事務局に報告した。その後平成16年8月27日の化学薬品委員会で審議し、整備原案を了承して審議を終了した。（原案整備期間：15ヶ月、化学薬品委員会審議期間：3ヶ月）

## 2-2. 日局15新規収載候補品目

日局15原案作成要領が公表された後に企業で作成された新規収載品目原案のうち、57品目の原案を原案整備検討会が整備した。具体的な整備品目名と整備の進捗状況を表3に、これら品目の整備経過の概要を表4に示した。

### (1) 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。この2品目は局外規からの移行品目であるが、原薬の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市場で流通しており、それぞれ別の企業が承認を取得していた。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、提出された原案は一方の結晶形に基づいたものであった。他方の結晶形を日局が排除しないようにするには、医薬品各条をファミリーモノグラフにするのか、それぞれを別品目として規定するのか、その方針を決定しないと原案の整備は不可能であった。製剤も結晶形の異なるこれら2種の原薬が使用された製品が市販されており、原薬と同様の問題があり、更には個別に承認された製剤の含量表示も異なっており、このような品目を同一条文で規定した場合には種々の混乱を招くことが予測され、行政上の取り扱いも含めてどのように対応するのか事前に当局の見解が必要であるとの判断により、整備を中止した。

### (2) 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22品目であり、全体の約1/3の品目がこの期間内に整備を終了することができた。これらの品目は、日局15原案作成要領に従ったほぼ完璧な規格及び試験方法が原案として提出され、実測値や各種クロマトグラム並びに解説などの必要な資料はすべて添付されていた。したがって、表記の一部修正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3ヶ月以内に行われるなど迅速な対応がとられ、結果として半年以内に整備を完了することができた。

### 具体例5-1. L-アルギニン

平成16年2月3日に事務局（当時：厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係）から資料が送付され、整備を開始した。平成16年2月19日に原案整備検討会を開催し、様式5の再整備、純度試験への「鉄」の設定、純度試験の「他のアミノ酸」における標準溶液の低濃度化などについて問い合わせを行い、2ヵ月後の4月19日に回答を受領し、5月10日の原案整備検討会で整備を終了し、5月13日に事務局に報告した。その後化学薬品委員会での審議に付され、平成16年11月2日に審議を終了し、日局15に収載されることとなった。（原案整備機関：3ヶ月、化学薬品委員会審議期間：6ヶ月）

### 具体例5-2. ザルトプロフェン、ザルトプロフェン錠

平成16年2月3日に事務局（当時：厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係）から資料が送付され、整備を開始した。平成16年2月19日に原案整備検討会を開催し、原薬では「類縁物質」で特定物質を規定せず、標準溶液濃度を0.1%レベルに変更し、製剤では含量均一性の新規設定及び定量法でのシステムの再現性についての問合せを行い、2.5ヶ月後の5月6日に回答を受領し、5月10日の原案整備検討会で整備を終了し、

5月17日に事務局に報告した。その後化学薬品委員会での審議に付され、原薬は平成16年11月2日に、製剤は12月17日に審議を終了し、日局15に収載されることとなった。(原案整備期間:3ヶ月,化学薬品委員会審議期間:6~7ヶ月)

### (3) 整備に6~12ヶ月を要した品目

6ヶ月を越え12ヶ月以内で整備を完了した品目は25品目である。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の部分があり、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る場合が多かった。これらの不足部分を問い合わせた。問い合わせに対する回答には約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することができた。

具体例6-1. ミゾリピン, ミゾリピン錠  
平成15年5月7日に事務局(当時:厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係)から資料が送付され、1ヵ月後から整備を開始した。3回の原案整備検討を行い、平成15年10月3日に原薬では含量規格の妥当性、重金属・ヒ素の添加回収率、類縁物質の個々と総量の規格設定及びバリデーションデータの提出、定量法での「システムの性能」、及び残留溶媒などにつき問い合わせし、製剤では含量均一性の新規設定などについて問い合わせた。平成16年1月8日に回答を受領し、更に2回の整備検討を行った後、平成16年5月14日に整備原案を事務局に報告した。その後化学薬品委員会での審議に付され、原薬及び製剤とも平成16年11月2日に審議を終了し、日局15に収載されることとなった。(原案整備期間:12ヶ月,化学薬品委員会審議期間:5ヶ月)

具体例6-2. エチドロン酸二ナトリウム,  
エチドロン酸二ナトリウム錠  
平成15年2月12日に事務局(当時:厚労

省医薬安全局審査管理課薬局方係)から資料が送付され、整備を開始した。平成15年3月6日に整備検討を行い、同年3月13日に原薬では性状での吸湿性データ、確認試験のIR法におけるペースト法と臭化カリウム錠剤法との比較、類縁物質試験での対象物質に関する情報、純度試験としての残留溶媒の必要性などについて問い合わせ、製剤では確認試験のIR法での波数規定、質量偏差と含量均一性の相関性について問い合わせた。平成15年9月26日に回答を受領し、2回の検討後、製剤において純度試験の必要性について再度問い合わせを行い、この回答を平成15年12月7日に受領し、平成16年1月22日に整備を終了し、同年1月26日に整備原案を事務局に報告した。その後、化学薬品委員会での審議に付され、原薬及び製剤とも平成16年3月23日に審議を終了し、日局15に収載されることとなった。(原案整備期間:11.5ヶ月,化学薬品委員会審議期間:2ヶ月)

### (4) 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は12品目あった。このうちの4品目は18ヶ月以上を要し、最長で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る品目であり、1回の問い合わせに対する回答に約6ヶ月程度を要し、数回の問い合わせの後に整備が完了した品目である。18ヶ月を超える整備期間を要し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との間での調整に長時間を要し、問い合わせに対する回答に1年以上を要したために整備を完了するのに長時間が必要となった。

### 具体例7. イソフルラン

平成15年4月3日に事務局(当時:厚労省医薬安全局審査管理課薬局方係)から資料が送付され、整備を開始した。2回の整備

検討を経て平成15年6月27日に性状での溶解性及び旋光性の規定、確認試験のIR法での有害試薬の排除、類縁物質試験での個々の類縁物質の限度規定と「検出の確認」のレベルの再設定、水分測定法、定量法での有害試薬の排除、貯法での遮光規定の必要性などについて問い合わせを行い、同年11月27日に回答を受領した。回答を検討した後、定量法での有害試薬の排除について再度問い合わせた結果、約8ヵ月後の平成16年6月23日に試験方法を変更するとの回答が得られ、同年7月15日に整備を完了し、整備原案を8月5日に事務局に報告した。その後、化学薬品委員会での審議に付され、平成17年2月8日の委員会で審議終了となり、日局15に収載されることとなった。（原案整備期間：16ヶ月、化学薬品委員会審議期間：6ヶ月）

## D. 考 察

### 1. 日局原案整備検討会での原案整備結果の検証

日局医薬品各条原案は通常、厚労省から依頼を受けた企業が自社の承認規格書や医薬品の公的品質基準書にもとづいて作成される。その際、依頼を受けた各企業が任意に原案を作成すると企業間で原案の内容に不均衡が生じ、原案の整備や審議にも不都合が生じることが予想される。そのため、原案作成への便宜を図るために「日局原案作成要領」（資料1）が当局から公表されており、これには医薬品各条の具体的な作成方針や記載方法及び原案の作成及び提出の様式が示されているので、これに従って作成することとされている。

この原案作成要領の内容を周知徹底させて企業での原案作成を円滑に進めさせる目的で、原案作成依頼が各企業に発出された直後に原案作成会社の担当者を対象にして説明会が開催されている。すでに東京と大阪の2会場でそれぞれ3回の説明会が資料3に示したテキストを用いて開催されている。各企業がこれらの啓蒙活動を通して原案の作成方法を十分に理

解しているか否かが、その後の原案整備や原案審議の進め方に大きく影響してくることは、第2節の検証結果からも明らかである。原案の作成方法をよく理解している場合は具体例5のようにほぼ完璧な原案が提出され、原案整備及びその後の原案審議が短期間で完了する。しかしながら、企業が原案の作成方法を十分に理解していないと思われる場合もあり、具体例6及び7に示したように原案作成要領で要求している規格項目や資料が欠落している原案が作成され、原案整備に長期間を要した場合も少なからずあった。したがって、原案作成会社は説明会などを積極的に利用して原案作成方法をよく理解する努力が必要であろう。

第2節で示したように、当初の整備方針で実施した品目、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、原案の整備期間は約3ヶ月と短期間で終了したが、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審議に約2年も要する可能性があることが判った。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。原案を企業がその作成方法をよく理解して作成するようになれば、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。

今回実施した原案整備検討会での実際の問題問い合わせ事項についても検証してみると、各条審議の迅速化のためには原案作成会社への日局15原案作成要領の更なる徹底が必要であり、化学薬品委員会の審議方針の変更点などの迅速な伝達方策の策定、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、整備検討会からの問い合わせ対して製薬会社間の合併・買収、外部製造委託による自社製造の中止などによる原案作成拒否などが実際の整備作業でみられたが、これらの状況は当局で把握できることであり、品目ごとのフォローアップを含めた事務局機能の充実・強化が切実な課題であった。

## 2. 日局収載品目の充実と審議の迅速化

日局収載品目の充実に向けては原案整備及びその審議の迅速化は重要な事項であり、各条品目についての事務局原案作成が本研究の中間報告に基づいて既に(独)医薬品医療機器総合機構で実施され、実際の実務を担う日局原案整備検討会委員会の設置を(財)日本公定書協会に委託している。この日局原案整備検討委員会の人員構成及び整備方針は本研究で行った日局原案整備検討会での成果を踏まえて日局15 原案作成要領の内容を熟知し更には業界でこれらの業務を経験した若干名の委員を加えて構成され、原案整備に関しても各委員の納得が得られるまで十分な論議が行われている。

一方、現在の化学薬品委員会の人員構成並びにその審議内容などを現時点で再考して見ると、単なる産・官・学並びに男女構成比などの従来の慣習に従った人員構成のため、各条原案の審議の場としての化学薬品委員会の機能が十分に果たせているとは言い難い面がないとは言えない。誤解を承知であえて言うならば、一部の委員によって実質的な審議がなされ、その他のメンバーにとっては薬局方の教育の場となっているといっても過言ではない状況にある。化学薬品委員会の人員構成を見直す必要があるのではないかと考えられる。また、現在すでに実施されている日局原案整備検討委員会や本研究で組織した日局各条原案整備検討会での実績を考慮しても、限られた人員で整備できる原案の数は、1月1回の検討で約10品目程度であり、現在の3つのワーキンググループ(WG)を含む化学薬品委員会での審議には到底間に合わないことが容易に予測される。審議の迅速化を図るには日局原案整備の体制を強

化することが急務と考えられる。

更に、本研究での成果を今後の日局医薬品各条の迅速な充実に結びつけるためには、事務局、事務局原案整備及び化学薬品委員会などの機能について以下の事項を検討することが重要であると考えられる。

- ①事務局原案整備の陣容は現体制では十分ではなく、業界などでの経験を有する者の更なる協力を得るなどして、複数グループを構成するなど更なる強化を検討する必要がある。但し、この場合の取りまとめに当たる責任者(委員長)は整備方針に差異を生じさせないために可能な限り同一人であることが望ましい。
- ②事務局は、原案整備検討会での結果に基づく問題点などを速やかに(可能な限り2週間以内)原案作成会社に問い合わせるなど、事務の迅速性と回答期限の管理などの検討状況のフォローアップを確実にを行う必要があること。
- ③日局原案整備、化学薬品委員会及びWG審議での重複作業は避ける必要があること。
- ④化学薬品委員会などで新たな審議方針の決定又は変更などが決定された場合の関係者及び機関への迅速で確実な伝達システムの策定が必要であること。
- ⑤海外企業にも日局原案作成の基本方針を理解して貰うために英文による日局原案作成要領も作成し、公表する必要であること。

## E. 結 論

1. 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。
2. 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。
3. 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。

**F. 健康危険情報**

特になし。

**G. 研究発表**

**1. 学会発表**

谷本 剛：“What’s New: The Japanese

Pharmacopoeia” PDA 2004 Pharmaceutical  
and Biopharmaceutical Manufacturing  
Science and Technology Congress,  
Singapore, 2004.5.18

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし。



表1 日局各条整備検討会進捗表(継続審議品目)

No.	品目名	受領日	検討日						検討回数	検討所要時間	
			初回	2回	3回	4回	5回	6回			
1	アテノロール	H14.12.6	H15.1.16	H15.2.13	H15.3.6	H15.4.17	H15.5.22	H16.6.17	整備報告 H16.6.21	6	19
2	アンフェナクナトリウム	H14.5.14	H14.6.27	H14.7.18	H14.8.22	H14.9.19	整備報告 H14.10.2			4	4
3	エテオナミド	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H15.4.17	H15.5.22	15. 11.20	整備報告 H15.12.2		5	15
4	塩化ベタネコール	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H15.9.18	整備報告 H15.10.9				3	13
5	塩酸プラソシン	H14.12.6	H15.2.13	H15.3.6	H15.4.17	H15.8.21	整備報告 H15.8.27			4	9.5
6	塩酸メピバカイン	H14.12.6	H15.1.16	H15.2.13	H15.4.17	整備報告 H15.5.16				3	4.5
7	塩酸メピバカイン注射液	H14.12.6	H15.1.16	H15.2.13	H15.4.17	整備報告 H15.5.16				3	4.5
8	カルバミン酸クロルフェネシン	H14.8.19	H14.10.17	H15.2.13	H15.3.6	H15.5.22	整備報告 H15.5.23			4	9
9	カルバミン酸クロルフェネシン錠	H14.8.19	H14.10.17	H15.2.13	H15.3.6	整備報告 H15.5.23				3	7
10	グルコン酸カルシウム	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H15.1.16	H15.2.13	H15.3.6	整備報告 H15.3.13		5	7
11	ゲファルナート	H14.12.6	H15.1.16	H15.5.22	H16.5.10	H16.7.15	H16.9.21	整備報告 H16.9.22		5	21.5
12	酢酸コルチゾン	H14.12.6	H15.1.16	H15.2.13	H15.4.17	H16.5.10	H16.8.26	H16.12.16	整備報告 H16.12.22	6	24
13	シタラピン	H14.12.6	H15.2.13	H15.3.6	H15.9.18	整備報告 H15.9.30				3	10.5
14	ジメルカプロール	H14.12.6	H15.2.13	H15.3.6	H16.5.10	整備報告 H16.5.26				3	18
15	ジメルカプロール注射液	H14.12.6	H15.2.13	H15.3.6	H16.5.10	整備報告 H16.5.26				3	18
16	スリンダク	H14.5.14	H14.7.18	H14.8.22	H14.9.19	整備報告 H14.10.2				3	4
17	スルピリド	H14.5.14	H14.6.27	H14.7.18	H14.8.22	H14.9.19	整備報告 H14.10.2			4	4
18	スルピリドカプセル	H14.5.14	H14.6.27	H14.7.18	H14.8.22	H14.9.19	整備報告 H14.10.2			4	4
19	スルピリド錠	H14.5.14	H14.6.27	H14.7.18	H14.8.22	H14.9.19	整備報告 H14.10.2			4	4
20	デキサメタゾン	H14.8.19	H14.9.19	H14.11.20	H15.3.6	H15.4.17	H16.6.17	H16.9.21	整備報告 H16.9.27	6	25
21	ピロキシカム	H14.5.14	H14.7.18	H14.8.22	H15.1.16	H15.2.13	H15.4.17	整備報告 H15.5.16		5	11
22	プロピオン酸クロベタゾール	H14.5.14	H14.7.18	H14.8.22	H14.9.19	整備報告 H14.10.2				3	4
23	マレイン酸チモロール	H14.5.14	H14.7.18	H14.8.22	H15.4.17	H15.5.22	H16.5.10	H16.7.15	整備報告 H16.7.28	6	26
24	メロニダゾール	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H15.9.18	整備報告 H15.9.30				3	13
25	メロニダゾール錠	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H15.9.18	整備報告 H15.9.30				3	13
26	リンゴ酸クレボプリド	H14.5.14	H14.7.18	H14.8.22	H14.9.19	整備報告 H14.10.2				3	4
27	塩酸ピロカルピン	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H14.11.25	整備中止 H15.7.1					
28	コハク酸トコフェロールカルシウム	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H14.11.25	整備中止 H16.2.19					
29	コバマミド	H14.12.6	H15.1.16	H15.5.22	整備中止 H15.7.1						
30	サラソスルファピリジン	H14.12.6	H15.2.13	H15.3.6	H15.4.17	H15.5.22	整備中止 H15.7.1				
31	シアナミド	H14.12.6	H15.1.16	H15.3.6	整備中止 H15.3.13						
32	シアノコバラミン	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H14.11.25	整備中止 H15.7.1					
33	シアノコバラミン注射液	H14.8.19	H14.9.19	H14.10.17	H14.11.25	整備中止 H15.7.1					
34	ヨウ化エコテオパート	H14.8.19	H14.11.25	整備中止 H14.12.4							

表2 継続審議品目の整備経過

整備期間	品目数 (国内企業/多 国籍企業)	主な問合せ内容と遅延の理由
整備中止	8 (6/2)	当初の原案作成会社からの拒否及び第一及び第二化学薬品委員会の審議結果が、当局から担当会社宛に照会事項などが出されているかその対応が不明であった品目。
6ヶ月以内	9 (7/3)	当初の整備検討会の方針に従い、上部委員会での審議のための提出書類の整備、不足データの提出依頼並びに各試験項目における指摘事項を列挙するのみにとどめたため。
12ヶ月以内	6 (5/1)	整備検討会の当初の方針を変更し、一部規格値の妥当性迄についても言及することとし、固形製剤では含量均一性の新規設定、原薬では有害試験を他の溶媒への変更とバリデーションデータの提出及びIRによる確認試験法の新規設定及び帰属の提出並びにHPLC法でのシステム適合性の新規設定等が主であるが、回答迄の期間が3～6ヶ月と比較的短く1～2回の問い合わせで終了した品目。
18ヶ月以内	6 (6/0)	同上。但し回答に約1年を費やしているため。
18ヶ月超	5 (2/3)	同上。但しこれらの品目はステロイドが主であり、有害試験を使用している旋光度、純度試験でのTLC法からHPLC法への変更など、海外本社などとの調整などにより初回問い合わせから回答迄の期間に1年以上を費やしたため。

整備終了までの最短期間：4ヶ月

整備終了までの最長期間：26ヶ月

整備終了までの平均期間：11.4ヶ月

表3 日局各条整備検討会進捗表(新規収載品目)

No.	品目名	受領日	検討日						検討回数	検討所要時間(月)	
			初回	2回	3回	4回	5回	6回			
1	L-アスパラギン酸	H16.2.3	H16.2.19	H16.5.10	整備報告 H16.5.13					2	3
2	L-アルギニン	H16.2.3	H16.2.19	H16.5.10	整備報告 H16.5.13					2	3
3	アズレンスルホン酸ナトリウム	H15.7.1	H15.8.21	整備中止						1	-
4	アズレンスルホン酸ナトリウム錠	H15.7.1	H15.8.21	整備中止						1	-
5	アラセプリル	H15.2.12	H15.3.6	整備報告 H15.3.13						1	1
6	アラセプリル錠	H15.2.12	H15.3.6	整備報告 H15.3.13						1	1
7	アルミノプロフェン	H16.2.3	H16.3.18	H16.6.17	H16.9.21	H16.12.16	整備報告 H16.12.22			4	10.5
8	アルミノプロフェン錠	H16.2.3	H16.3.18	H16.6.17	H16.9.21	H16.12.16	整備報告 H16.12.22			4	10.5
9	アンレキサノクス	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	H16.12.16	整備報告 H16.12.22				3	10.5
10	アンレキサノクス錠	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	整備報告 H16.12.22					2	4.5
11	インフルラン	H15.4.3	H15.5.22	H15.6.19	H15.11.20	H16.7.15	整備報告 H16.8.5			4	16
12	インフルラン標準品	H16.6.28	H16.7.15	H16.9.21	H16.12.16	整備報告 H16.12.22					6
13	エチドロン酸二ナトリウム	H15.2.12	H15.3.6	H15.10.16	H16.1.22	整備報告 H16.1.26				3	11.5
14	エチドロン酸二ナトリウム錠	H15.2.12	H15.3.6	H15.10.16	H15.12.18	H16.1.22	整備報告 H16.1.26			4	11.5
15	エトボシド	H15.4.7	H15.6.19	H15.9.18	整備報告 H15.9.19					2	5.5
16	塩酸トリメタジジン錠	H16.2.3	H16.2.19	H16.5.10	整備報告 H16.5.13					2	3
17	塩酸ピバカイン	H16.2.3	H16.2.19	H16.12.16	整備報告 H16.12.22					2	10.5
18	塩酸ベニジピン	H15.5.7	H15.7.24	整備報告 H15.8.1						1	2.5
19	塩酸ベニジピン錠	H15.5.7	H15.7.24	整備報告 H15.8.1						1	2.5
20	塩酸メホルミン	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	H16.8.26	整備報告 H16.8.31				3	7
21	塩酸メホルミン錠	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	H16.8.26	整備報告 H16.8.31				3	7
22	塩酸メフロキソ	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	整備報告 H16.6.18					2	4.5
23	塩酸リドリン	H15.8.8	H15.8.21	H15.9.18	H16.2.19	H16.10.21	整備報告 H16.11.1			4	14.5
24	塩酸リドリン錠	H15.8.8	H15.8.21	H15.9.18	H16.2.19	H16.10.21	整備報告 H16.11.1			4	14.5
25	塩酸リドリン標準品	H16.2.19	H16.10.21	整備報告 H16.11.1							8.5
26	塩酸ロキサチジンアセテート	H15.5.7	H15.7.24	H15.8.21	H16.3.18	整備報告 H16.3.22				3	10.5
27	塩酸ロキサチジンアセテート徐放カプセル	H15.5.7	H15.7.24	H15.8.21	H16.3.18	整備報告 H16.3.22				3	10.5
28	塩酸ロキサチジンアセテート標準品	H15.5.7	H16.3.18	整備報告 H16.3.22							11.5
29	オザゲレルナトリウム	H15.4.3	H15.5.22	H15.6.19	H15.11.20	H16.3.18	H16.5.10	整備報告 H16.10.27		5	13
30	オザゲレルナトリウム注射液	H15.4.3	H15.5.22	H15.6.19	H15.11.20	H16.5.10	整備報告 H16.10.27			4	13
31	オザゲレルナトリウム標準品	H16.4.6	H16.5.10	H16.7.15	H16.10.21	整備報告 H16.10.27					7
32	オメプラゾール	H15.5.7	H15.7.24	H15.8.21	H15.12.18	H16.3.18	整備報告 H16.3.22			4	10
33	ザルトプロフェン	H16.2.3	H16.2.19	H16.5.10	整備報告 H16.5.17					2	3
34	ザルトプロフェン錠	H16.2.3	H16.2.19	H16.5.10	整備報告 H16.5.17					2	3
35	酒石酸メプロロール	H15.5.7	H15.6.19	H15.7.24	H15.11.20	H15.12.18	H16.7.15	H16.12.16	整備報告 H16.12.22	6	19
36	酒石酸メプロロール錠	H15.5.7	H15.6.19	H15.7.24	H15.11.20	H15.12.18	H16.8.26	H16.12.16	整備報告 H16.12.22	6	19
37	シロスタゾール	H15.4.3	H15.4.17	H15.5.22	H15.6.19	H15.9.18	H15.12.18	整備報告 H15.12.25		5	8.5
38	シロスタゾール錠	H15.4.3	H15.4.17	H15.5.22	H15.6.19	H15.9.18	H15.12.18	整備報告 H15.12.25		5	8.5
39	ドキシフルリジン	H15.10.14	H15.12.18	H16.1.22	H16.5.10	H16.7.15	H16.10.21	整備報告 H16.11.1		5	12
40	ドキシフルリジンカプセル	H15.10.14	H15.12.18	H16.1.22	H16.5.10	整備報告 H16.11.1				3	7
41	トシル酸スフロキサシン	H15.4.3	H15.4.17	H15.6.19	H16.9.21	H16.12.16	整備報告 H16.12.22			4	21
42	トシル酸スフロキサシン錠	H15.5.7	H15.5.22	H15.6.19	H16.9.21	整備報告 H16.12.22				3	16.5
43	トシル酸スフロキサシン標準品	H15.5.7	H16.8.23	H16.9.21	H16.12.16	整備報告 H16.12.22					7.5

No.	品目名	受領日	検討日						検討回数	検討所要時間(月)
			初回	2回	3回	4回	5回	6回		
44	ニザテジン	H15.5.7	H15.8.21	H15.9.18	H16.2.19	H16.9.21	整備報告 H16.9.27		4	16.5
45	ニザテジンカプセル	H15.5.7	H15.8.21	H15.9.18	H16.2.19	H16.9.21	整備報告 H16.9.27		4	16.5
46	ブシラミン	H15.5.7	H15.7.24	H15.10.16	整備報告 H15.10.27				2	5
47	ブシラミン錠	H15.5.7	H15.7.24	H15.10.16	整備報告 H15.10.27				2	5
48	ベザフィブラート	H15.8.8	H15.9.18	H15.10.16	H16.1.22	整備報告 H16.2.5			3	5.5
49	ベザフィブラート徐放剤	H15.8.8	H15.9.18	H15.10.16	H16.1.22	整備報告 H16.2.5			3	5.5
50	ベシル酸アムロジピン	H15.4.7	H15.6.19	H16.12.16	整備報告 H16.12.22				2	20.5
51	ミノリピン	H15.5.7	H15.6.19	H15.8.21	H15.9.18	H16.1.22	H16.5.10	整備報告 H16.5.14	5	12
52	ミノリピン錠	H15.5.7	H15.6.19	H15.8.21	H15.9.18	H16.1.22	H16.5.10	整備報告 H16.5.14	5	12
53	ミノリピン標準品	H15.5.7	H15.6.19	H16.5.10	整備報告 H16.5.14					13
54	リマプロストアルファデクス	H15.2.12	H15.3.6	H15.4.17	H15.7.24	H15.11.20	整備報告 H16.2.3		4	9
55	レボフロキサシン	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	整備報告 H16.8.31				2	4.5
56	レボフロキサシン細粒	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	H16.8.26	整備報告 H16.8.31			3	7
57	レボフロキサシン錠	H16.2.3	H16.2.19	H16.6.17	H16.8.26	整備報告 H16.8.31			3	7