

200401192B

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14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 谷本 剛

平成17年(2005年)3月

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 14 年度～16 年度 総合研究報告書

主任研究者 谷本 剛

平成 17 年 (2005 年) 3 月

## 目 次

I. 総合研究報告書	
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	1
谷本 剛	
(資料1) 医薬品用原薬中の不純物管理のあり方について (案)	17
(資料2) 安定性試験結果と保存にあたって推奨される表示 (案) 及び 安定性試験と貯法に関する質疑応答集 (案)	23
(資料3) 有効期限及びリテストに関するQ&A (案)	25
(資料4) 高周波誘導結合プラズマ分析法 (案)	27
(資料5) 近赤外分光光度法 (EP <sup>6th</sup> )	31
(資料6) 収載品目選定指針 (案)	39
(資料7) 新しい効率的審議システム	41
(資料8) 日局原案評価指針 (案)	43
(資料9) 既収載品目の改正履歴	75
(資料10) 「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法	95
(資料11) 医薬品添加剤規格の国際比較	103
(資料12) 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	141
(資料13) 承認内容の変更事項の取扱区分 (案)	145
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	159
III. 研究成果の刊行物・別刷	160

**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)**  
**総合研究報告書**

**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** 薬事食品衛生審議会が厚生労働大臣に答申した「日本薬局方作成基本方針」及び「今後の日本薬局方のあり方について」を踏まえ、日本薬局方の質的向上と信頼性確保を図る目的で、次の課題について研究した。

- (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
- (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：(i) 収載品目の充実による日本薬局方の質的向上、(ii) 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、(iii) 標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上、(iv) 医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上
- (3) 先進諸外国における薬局方の作成及び諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究
- (4) 薬事法改正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：(i) 薬事法改正を踏まえた品質に関連する軽微な変更の範囲、(ii) 薬事法改正を踏まえた日局の構成のあり方

課題1：ICHで国際合意された最新の品質管理技法の導入による日局の質的向上を図る目的で、①原薬の不純物管理のあり方、②最新分析法の日本薬局方への取り込み、③安定性試験と貯法、④有効期限とリテスト、を中心に検討した。①では、医薬品各条の規定で製法に大きく依存する項目に対しては「別に規定する」の考え方を採用して柔軟に対応する必要があることを提言し、「医薬品用原薬の不純物管理のあり方(案)」を作成した。②では、高周波プラズマ誘導分析法及び近赤外吸収分光法などの最新分析法の早期導入によって医薬品の合理的な品質管理が可能になることを示し、無機性不純物の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)」を作成して日局収載案として提案し、欧州薬局方を参考にして「近赤外吸収分光法」の日局への導入試案を作成した。③及び④については、ICHでの合意事項の円滑な国内運用のためには通則又は参考情報での適切な対応を図るべきことを示した。

課題2：(i)の収載品目の充実方策に関しては、わが国で使用されている医薬品の日局、局外規、米国薬局方(USP)及び欧州薬局方(EP)への収載状況を詳細に分析し、保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品の収載品目選定指針(案)を作成した。更に、重要な医薬品の全面的な収載のための新たな審議システムを構築し、原案評価の一定性を確保する目的で日局原案評価指針(案)を作成した。また、日局既収載品目の規格整備も質的向上には重要であり、これに資するための既収載品目改正履歴を作成し、その整備のあ

り方及び整備実施方策について提言した。(ii)の薬局方外基準書の有効活用に関しては、日本抗生物質医薬品基準の日局への統合を例にして薬局方外基準書の活用の際の問題点を解析し、その対策を検討した。薬局方外基準書には日局と異なる規格概念が採用されている場合があり、この違いを十分に検討した上で日局に合致する品質規格及び試験法が設定されるように一般原則を定め、その原則に沿って品目毎の特性に応じた各条を作成することが肝要である。また、医薬品各条への製剤試験の設定において溶出試験は日本薬局方外医薬品規格第三部を有効利用することが得策であり、そのための問題点と対応策を提示した。(iii)の標準品の整備・充実に関しては、USPやEPの整備状況に比べて日局は著しく立ち後れていることが歴然となり、標準品整備体制の強化の必要性とその対応策を提言した。この提言の一部はすでに当局によって実施され実効を上げている。また、標準品の高度品質管理技法を確立する一環として、生物製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。更に、BSE問題の発生に関連して、ウシの脳を原料とする標準品(脳下垂体後葉標準品)やウシの脳や血液を品質評価用試薬として使用する標準品(ヘパリン標準品)に対する早急な対応が必要となり、ウシ脳や血液を使用しない標準品や代替試験法を確立し、直ちに日局に採用した。(iv)では、医薬品添加剤のJP, USP, EP, JPEへの収載状況を詳細に調査し、医薬品添加剤の国際調和の阻害要因を明らかにして国際調和の推進方策を提言するとともに、国際調和の進展を踏まえた日局での規格のあり方を提示した。

課題3：質的に充実した信頼性の高い日局を効率的に作成し、更には国際的整合性を担保するための一助として、USP及びEPの作成に係わる組織、運営形態、作成システムなどについて現地調査を行い、これらの長所を日局作成に反映させる方策について提言した。また、アジア諸国を中心に日局を含む薬局方の使用状況を調査した結果、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が明らかになった。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・薬事規制の強化に薬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。

課題4：(i)の軽微な変更の範囲に関しては、薬事法改正により品質や製造工程の本質に影響を与えないような軽微な承認内容の変更は届出や事後報告でよいことになったことから、改正薬事法の円滑な運用と薬局方等の公的基準書の作成への法改正趣旨の反映に資するため、品質に関連する変更事項の「届出」や「事後報告」の範囲を科学的観点から検討し、変更重度区分と各区分における変更事項に関する試案を作成した。(ii)の日局の構成については、薬事法改正により日局15から2部構成が廃止されるため、薬局方全体の構成のあり方や医薬品各条の具体的な配列方法などについての試案を提示した。

本研究で示した試案や提言の多くは行政当局によってすでに実際の日局改正作業に反映されており、日局の質的向上を図った効率的な改正作業が行われるようになっている。

#### 分担研究者

岡田敏史 大阪医薬品協会 特別顧問  
木村和子 金沢大学大学院 教授  
村井敏美 (財)日本公定書協会 大阪分室長  
木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会 事務局長  
八木澤守正 (財)日本抗生物質学術協議会  
常務理事  
宮田直樹 名古屋市立大学大学院 教授

#### 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し、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の策定を目的として実施するものであり、(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：(i) 収載品目の充実による日局の質的向上、(ii) 薬局方外基準書の有効活用による

日局の質的向上、(iii) 標準品の整備及び充実による日局の質的向上、(iv) 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) 先進諸外国における薬局方の作成及び諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究、(4) 薬事法改正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：(i) 薬事法改正を踏まえた品質に関連する軽微な変更の範囲、(ii) 薬事法改正を踏まえた日局の構成のあり方、などの課題をそれぞれ分担して行った。

#### B. 研究方法

##### B-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. 原薬の不純物管理のあり方について：異なる製法で製造された複数の原薬について、液体クロマトグラフ法でそれぞれの不純物プロファイルを測定し、この実験的結果及び欧州薬局方の考え方を参考にして原薬の不純物管理のあり方に関するドラフトを作成する。

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の関係について、すでに欧州医薬品庁はそれぞれの試験条件に対応させた保存方法を具体的にガイダンスで示しており、日本としてもこれに対応する必要がある、わが国の気象条件や規制の現状を考慮した具体的な提言としてまとめる。

3. 有効期限とリテストについて：「原薬のGMPガイドライン」においては、安定な原薬についてはリテストによりその再利用を図ることができることとされているが、不明確なことが多くて実際的な運用が進捗していない状況を踏まえ、質疑応答集(Q&A)の形でそれに対する考え方を整理する。

4. 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法としての高周波誘導プラズマ分析法(ICP)の有用性を実験的に検証し、日局一般試験法への導入を目的に「高周波誘導プラズマ分析法」(案)の作成を行う。

5. 近赤外分光光度法について：新しい製造・品質管理技法としてのPAT (Process

Analytical Control) で用いられる代表的分析技術である近赤外分光法は日局としても対応する必要があり、検討に際しての基礎資料としてEPの近赤外分光光度法の日本語訳を作成する。

## **B-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**

### **B-2-1. 収載品目の充実による日本薬局方の質的向上：**

1. 日本で市販されている医薬品の日局、局外規、USP 及び EP での収載状況を分析し、保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を全面的に日局収載するための収載品目選定指針(案)を作成する。
2. 従来の審議システムの問題点を精査し、重要な医薬品の全面的収載に際しての新たな効率的審議システムの構築を行う。
3. 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。

### **B-2-2. 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：**

日局作成への薬局方外基準書の活用に関する問題点と対策を日局への統合が先行して行われた日抗基の実例に基づいて検討する。また、日本薬局方外規格第三部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。

### **B-2-3. 標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上：**

日局、USP、EP における標準品の位置付け及び整備状況を比較検討して日局標準品のあり方について考察し、そのあり方を踏まえた上で標準品整備をめぐる問題点を分析する。また、生物薬品標準品の高度品質管理に資する目的で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確立を試みる。

### **B-2-4. 医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上：**

日米欧の薬局方への医薬品添加剤の収載状況及びその規格構成を精査し、日局での各規格項目の評価とその市場での運用状況を調査

し、医薬品添加剤の国際調和を推進する上で問題点（特に機能特性の規格化やファミリーモノグラフ化等）を検討する。

### **B-3：先進諸外国における薬局方の作成及び諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究：**

USP及びEPの作成機関を訪問し、薬局方作成母体の組織、組織の運営形態、薬局方の法的位置付け、作成のルール（収載品目の選定方法、収載時期、作成過程、改正頻度等）、標準品などについてそれぞれの専門家から聴取し、必要な資料を入手する。これらの調査結果や入手した資料を分析し、日局改定作業の実態と比較検討して日局改定作業のあり方及び改善点について検討する。また、アジア諸国を中心に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。更に、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し、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。

### **B-4：薬事法改正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：**

1. 薬事法改正を踏まえた品質に関連する軽微な変更の範囲に関して、承認内容の製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、及び規格試験方法に関する具体的変更事項をリストアップし、米国の“Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA”や“Scale-up and Post Approval Changes - Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”、EUの“Final Draft, List of (new) Type IA and (new) Type IB variations (Oct., 2002)”を参考にして、変更事項を重度区分に分類し、業界団体の専門家の協力を得て検討する。

2. 日局の構成に関して、改正薬事法の趣旨に沿った1部構成のあり方を検討し、日局の新構成試案を作成し、医薬品各条の構成のあり方に関しては日局14収載医薬品の化学系医

薬品、生物系医薬品、生薬系医薬品の三つのカテゴリーへの分類を行い、この分類過程で生じた問題点を整理してその対応策を提示する。

### C. 研究結果

C-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. 医薬品用原薬の不純物管理のあり方について：不純物の定量的評価が可能な試験法を設定することがまず肝要であり、次の段階として製法の如何に拘わらず、例えば「0.2%以下」のレベルですべての不純物が規制できる場合は共通の類縁物質試験を規定する。一方、相対的に高い濃度、例えば「0.5%以下」で特定不純物として限度規定する必要がある場合は「別に規定する」ことも含めて、製法間の差異を考慮する必要がある。類縁物質の種類と量は基本的に製法依存性のものであるが、古い承認医薬品で純度が高いものであれば、共通の類縁物質試験を規定できる可能性が高く、安易に「別に規定する」とすべきでないことを実験的に明らかにした。また、不純物管理のあり方については近い将来に国際調和課題になる可能性があり、EPにおける考え方を参考にしてわが国としての対応のあり方についてのドラフト「医薬品用原薬中の不純物管理のあり方(案)」を作成した(資料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あり、再度その内容を見直して「ICH合意の安定性試験と貯法について(Ver.3)」(資料2)を最終的に取りまとめた。

3. 有効期限及びリテストについて：「原薬GMPガイドライン」(医薬発第1200号、H13.11.02)の国内運用が開始されたが、本ガイドラインで示された新しいコンセプト「リテスト」はわが国のGMPには従来なかった概念であり、実際的な運用を考えるといくつかの疑問点もあることから、運用上問題となりそうな事項について考察し、具体的な提案を行った。日本薬局方との関係においては通則39項に医薬品各条における表示の問題として「有効期限」が触れられているので、「リテスト」の考え方を有効期限との関係も含めて通則で対応するための通則改正案を提示した。しかし、「リテスト」はGMP上の問題であり、薬局方で取り上げることにほじまないと考えから、通知(原薬GMPガイドライン)に対する質疑応答集(Q&A)の改定の際に必要な事項を取り込むこととし、「リテスト」の実際的な運用に関わる問題点のQ&Aを取りまとめた(資料3)。

4. 無機性不純物に対するプロファイル分析：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には原料、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になってきている。有機性不純物や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)でプロファイル分析が可能であるが、無機性不純物に対する適切なプロファイル分析法は日局にはない。高周波誘導プラズマ分析法は高感度な多元素同時分析が可能であることから、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、本分析法の有用性を実験的に検証することができたことから、日局への収載を目的に「高周波誘導プラズマ分析法(案)」を作成した(資料4)。

5. 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光度法がある。この分析法を広く活用するためには、日局一般試験法又は参考情報に収載する必要がある。EPは近赤外分光光度法を既に一般試験法として採用していることから、日局がこれを導入するにあたってはEPの一般試験法[2.2.40] NEAR-INFRARED SPECTROPHOTOMETRYが参考となり、まずはこの日本語訳を作成した(資料5)。

## C-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

### C-2-1. 収載品目の充実による日局の質的向上

わが国で使用されている医薬品の日局、局外規、米国薬局方及び欧州薬局方への収載状況を詳細に分析し、その分析結果に基づいて保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品の収載品目選定指針(案)を作成した(資料6)。当局はこの選定指針に基づいて新規収載品目を選定し、収載品目の充実を目指して日局15には約350品目の新規収載が計画されている。これを実現するには従来の審議体制では対応が困難と考えられることから、原案事前整備システムを導入した新しい効率的審議システム(資料7)を構築した。

ここで構築した原案事前整備システムを試行してその有用性を検証したところ、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が示され、より有効に機能させるための課題を提言した。また、原案事前整備の一定性を確保するためには原案評価指針の策定が必要と考えられ、日局原案評価指針(案)(資料8)を作成した。

一方、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(資料9)、その整備のあり方及び整備実施方策についても提言した。

### C-2-2. 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上

規格概念の異なる薬局方外基準書を日局の質的向上に活用する際の留意点をすでに日局統合した日本抗生物質基準を例にして検討し、

薬局方外基準書の有効利用を促進する方策を提言した。この提言を参考にして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)の利用方法を検討し、局外規第三部の溶出試験法の規定方法を分類した上で、それぞれのケースについて日局に利用する際の対応策を提示した。

### C-2-3. 標準品の整備及び充実による日局の質的向上

日局標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討し、標準品整備体制の強化の必要性を提言した。また、標準品整備をめぐる問題点として、日局委員会における標準品設定の考え方や手順が不明確なこと、日局委員会と標準品製造機関との情報交換が乏しいこと、国際的整合性の確保に関する視点が欠落していること、標準品原料の長期的な安定供給の保証がないこと、適正な自家標準物質(二次標準)の使用基準がないこと等を行政当局に指摘し、それぞれの対応策を提示して当局にその改善を促した。また、標準品審議体制の不備を踏まえ、局方委員会における新規化学薬品標準品の「品質標準」の審議、設定に必要な資料を整備するための方策として、『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』と題する指針を作成し(資料10)、本指針を各条原案作成会社に提示することを提案した。更に、標準品の高度品質管理技法を確立する一環として、保存中の安定性が懸念される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検討し、生物薬品標準品も本質的には速度論的解析が可能なことを実験的に示し、生物検定法による性腺刺激ホルモンの活性評価が培養細胞を用いた *in vitro* アッセイ法で簡便かつ高感度に行える系を確立した。ここで確立した長期保存安定性予測システムの予測精度は標準品の品質管理に十分なものであり、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であった。性腺刺激ホルモンの培養細胞を用いた活性評価システムの開発は動物を用いない高感度かつ簡便な定量を可能にし、標準品の品質評価の効率化と高度化を可能にした。また、BSE

問題に関連して、ウシの脳を原料とする脳下垂体後葉標準品や品質試験にウシの脳や血液を試薬として使用するヘパリン標準品に対する対応策を具体的に提示し、これに基づいて日局医薬品各条を改正した。

#### C-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

医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上に関しての具体的方策を検討するために、JP、USP、EP、JPEへの収載状況を調査して医薬品添加剤の全体像を把握し（資料11）、国際調和の阻害要因を明らかにした。

#### C-3：先進諸外国における薬局方の作成及び諸外国における日本薬局方の利用等に関する調査研究

日局の質的向上や信頼性確保を図る目的で国際的な薬局方であるUSP及びEPの作成実態を詳細に調査し、日局改正に際しては①新規収載品目の選定基準、②薬局方への収載目的、③企業からの提出される原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策、④事務局機能の強化、⑤薬局方収載原案を評価できる専門家の養成、⑥標準品制定作業方法の改善など、早急に検討すべき課題について提言した。

また、アジア・太平洋諸国について日本薬局方をはじめとした薬局方の使用状況について調査したところ（資料12）、16カ国中で自国の薬局方を有するのは6カ国のみであり、多くの国が複数の薬局方を併用していた。日本薬局方は5カ国、3割の国で使用されていたが、米国薬局方、英国薬局方、欧州薬局方は6割の国で使用されていた。これらの国では薬局方は品質管理、薬事規制の根拠として使用されていたが、標準品の提供や技術的訓練が不足していた。また、これらの国では多くの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・薬事規制の強化に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・太平洋諸国での薬局方の整備を通じて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。

#### C-4：薬事法改正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

1. 薬事法改正を踏まえた品質に関連する軽微な変更の範囲：承認内容の変更区分を区分A（一変申請を要する重大な変更事項）、区分B（品質等への影響が重大でない軽微な変更事項で届出を要するもの）、区分C（品質等にほとんど影響を及ぼさない軽微な変更事項で年次報告するもの）とし、品質に係る製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、規格及び試験方法のそれぞれについて変更事項の届出や事後報告の範囲を検討し、重度区分分類（案）を作成した（資料13）。本研究課題は平成15年度から「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究（H15-リスク-042）」（主任研究者：奥田晴宏）に引き継がれた。

2. 薬事法改正を踏まえた日局の構成のあり方：薬事法改正により日局15から2部構成が廃止されるため、日局の1部構成への移行にともなう薬局方全体の構成のあり方、薬局方の構成の変更に対応した通則の見直し、医薬品各条での医薬品の具体的な配列方法などについてそれぞれの試案を提示した。医薬品各条の構成及び配列に関しては、医薬品を4類に分類して収載するのが合理的であることを示し、その具体的な試案を提示した。

#### 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、近赤外分光光度法が日局一般試験法に導入される必要がある。欧州薬局方は第5版で近赤外分光光度法を一般試験法として採用していることから、このEP法の翻訳版を作成し、日局が本法を導入するにあたっての参考資料として提供した。

（2）**収載品目の充実**：わが国で使用されている医薬品の日局、局外規、USP、EPへの収載状況を調査した結果、わが国で使用されている医薬品の原薬約1500種のうち約半数はすでに日局に収載されていたが、USPやEPに収載されていて日局に収載されていないものも相当数あった。国際的にも繁用されている重要な医薬品の日局への収載、更に新薬に相当する医薬品の収載が日局の質や信頼性の向上に重要であると考えられた。ただ、新薬の収載に際しては開発企業の知的財産権を保護する方を確立する必要があると思われたが、このためにはUSPやEPが採用している収載時期に関する目安、すなわち特許有効期間が終

了する直前に薬局方に収載するとの合意を形成した上で、企業の協力を得て可能な限り早期に日局収載を実現していくという作業スケジュールを計画することも一方法と考えられた。局外規収載品目は国内で繁用されている医薬品であることから、日局収載に際してはこれを活用することも一方法である。このような観点に立って、収載品目を充実させるための収載品目選定指針（案）を作成した。また、多数の収載候補品目を効率よく日局に収載していくには従来の審議方式では対応が困難であることから新たな審議システムを構築した。収載品目選定指針（案）は日局15の新規収載品目の選定に際して当局によって利用された。

迅速で効率的な委員会審議の最大の障害要因は審議に付される資料の質にあると考えられた。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して質の高いものにするかの方策について検討し、事務局に企業から提出された原案を形式、表記、規格及び試験方法の内容を対象とした原案整備を行うための組織を設置する必要があると考えられた。原案整備のパイロットスタディーを行った結果から、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。収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ことが明らかになった。原案整備の作業範囲をどこまでにするかは委員会審議の迅速化にとって重要な問題である。「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、原案整備のパイロットスタディーの検証結果から「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・整備を行うことが委員会の効率的審議を著しく促進させることが明かとなり、原案の科学的内容の整備の対象とすることが適当と考えられた。原案整備及び評価の対象が原案の科学的内容にまで及

ぶ場合、原案評価の一定性を維持することは重要であり、そのための原案評価指針（案）を作成した。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ようになった。なお、効率的な原案審議には原案整備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、更には外資系製薬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になりかねない。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：薬局方への統合が先行して行われた日抗基の実例に基づき、日局作成への薬局方外基準書の活用の際の問題点を解析し、その対策を検討した結果、薬局方外基準書を日局作成に活用する際に最も留意すべきことは、薬局方外基準書は日局と規格体系や規格概念が異なることが多く、この相違を十分に検討した上で日局の規格概念に合致する品質規格及び試験法が設定されるように一般原則を定め、その原則に沿って品目毎の特性に応じた各条を作成していくことであると考えられた。現行の「局外規第四部」に規定されている抗生物質医薬品製剤を日局15に収載するに当っては「局外規第四部」を活用するとともに、製造会社より承認規格の開示を受けて、日局医薬品各条に求められる規格項目を整備する必要があり、承認規格にも規定されていない規格項目については新たに試験の実測値に基づく規格及び試験法を設定した原案を作成する必要がある。また、日局に収載予定の抗生物質医薬品製剤の多くは承認時期も古く、規格値及び試験法が今日の科学水準においては不適切である場合が散見されるので見直しを行ない、日局収載医薬品として相応しい規格値及び試験法が設定されるよう整備する必要がある。更に、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三つのケースに大別された。これらのそれぞれのケースで日局への取り込みの際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：日本における標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討したところ、日局標準品の品目数はUSP及びEP標準品のそれと比べて圧倒的に少なかった。これは日局標準品の製造体制が極めて貧弱であることに起因しており、日局では本来標準品として設定すべきであると考えられるものも試薬・試液の項に「定量用〇〇」と規

定している。標準品は品質試験技術の進歩に伴ってますます重要な位置を占めるようになることから、標準品整備体制の強化が絶対的に必要であると考えられた。この体制強化を図るための重要な問題点を指摘したが、行政当局はこれらの指摘を受けて「日局標準品委員会」を設置してその対応策の検討を開始している。また、標準品整備に必要な『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』を本研究で作成したが、これも当局によって運用が開始されており、局方委員会における標準品設定の適切かつ速やかな審議に貢献している。一方、標準品の整備・充実を図るには標準品の高度品質管理技法の確立も不可欠であり、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の安定性予測も本質的には速度論的解析が可能であることを明らかにした。また、バイオアッセイ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in vitro活性評価システムを構築することができた。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である。なお、本研究では、BSE問題の発生に関連してウシの脳などの入手が不可能になったことから、ウシ脳を原料とする標準品、ウシの脳や血液が品質評価に使用されている標準品に対する対策を早急に講じる必要性が生じ、ウシの脳を原料とする脳下垂体後葉標準品の化学合成標準品への代替、ウシの脳や血液を使用するヘパリン標準品の品質試験法の抗Xa活性測定法を基本原理とした生化学的試験法への代替法の確立を行い、日局14追補に反映させた。

(5) 医薬品添加剤の国際調和：医薬品製剤の処方に関わる医薬品添加剤の国際調和は重要な事項でありこの推進は日局の質的向上に大きく寄与するものと考えられることから、添加剤のJP, USP, EP, JPEへの収載状況を調査し、医薬品添加物規格 (JPE) 収載品目についてEP, USPの関連試験法の調査を行った。

医薬品添加剤の基原は多種 (天然物、動植物、合成品等) であり、広範囲の製造技術や製造方法を用いて製造されること、更には添加剤が本質的に持っている特性、機能が医薬品原薬とは基本的に異なることから、これらを踏まえて添加剤の分類を行い、国際的観点からJP収載品目の選定及び品質規格の考え方を整理していく必要があると考えられた。また、国際調和を推進するには相互の相違を同等と見なしうる科学的証明が必要であり、リン酸水素カルシウムの定量法を例にして異なる試験法の互換性を確認する共同実験を行い、相互に同等の試験法であることを示すことができ、このような作業が国際調和の真の推進に貢献すると考えられた。

(6) 外国薬局方の作成等に関する調査：日本薬局方作成基本方針に従って日局を作成していく上での有用な情報を得るために、USP及びEPの作成機関を訪問し、組織と機能、薬局方の役割等、作成のルール (収載品目の選定方法、収載時期、原案の作成と審議方法、改正頻度等)、原案審議での機密保持と透明性確保、標準品などについてその実態を詳細に調査した。その結果、参考にすべき多くの知見・情報を得ることができたが、とりわけ収載品目の収載時期や原案審議の過程で生じる知的財産権の保護など、従来日局作成作業においてあまり配慮されていなかった点が収載品目の充実やその内容の信頼性確保に大きく影響することは特筆すべきことと考えられた。日局の質的向上や信頼性確保を図るための日局改正作業にはこの点も含めて、①新規収載品目の選定基準の再考、②薬局方への収載目的の見直し、③企業からの提出される原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策、④事務局機能の強化、⑤薬局方収載原案を評価できる専門家の養成、⑥標準品制定作業方法の改善、などについて対策や対応を講じる必要があると考えられた。これらの調査結果を踏まえて本研究を実施し、その成果の多くは行政施策として実施に移されている。

(7) 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（1986）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分の一（5カ国）で使用されていたが、これはUSPやBP、EPの普及の半分であった。また、日局を使用している国では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はよくなく、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きており、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。

（8）薬事法改正を踏まえた品質に関連する軽微な変更の範囲：承認内容の変更区分を区

分A（一変申請を要する重大な変更事項）、区分B（品質等への影響が重大でない軽微な変更事項で届出を要するもの）、区分C（品質等にほとんど影響を及ぼさない軽微な変更事項で年次報告するもの）とし、品質に係る製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、規格及び試験方法のそれぞれについて変更事項の届出や事後報告の範囲を検討し、重度区分分類（案）を作成し、行政当局が品質に関連する軽微な変更の範囲を策定する場合の資料として提示した。

（9）薬事法改正を踏まえた日局の構成のあり方：薬事法改正により日局15から2部構成が廃止されるため、日局の1部構成への移行にともなう薬局方全体の構成のあり方、薬局方の構成の変更に対応した通則の見直し、医薬品各条での医薬品の具体的な配列方法などについてそれぞれの試案を提示した。この案を基にして日局15の構成が局方委員会で策定された。医薬品各条の構成及び配列に関しては、医薬品を4類に分類して収載するのが合理的であることを示し、その具体的な試案を提示したが、医薬品を細分化して収載することは利用者の側から見て必ずしも有用ではないとの意見から、生薬類のみを巻末に配列することと局方委員会で決定された。

## 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) 類縁物質は製法に依存するものであるが、古い承認医薬品で純度が高いものであれば共通の類縁物質試験を規定できる可能性が高いことを実験的に明らかにし、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) 欧州医薬品庁がICH合意の安定性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、これに対応した考え方をわが国の気象条件及び規制の現状を考慮して具体化すべきことを提言としてまとめた。
- iii) 「原薬のGMPガイドライン」に示された

リテストの実際的な運用を図るための考え方を整理し、質疑応答集としてまとめた。

- iv) 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。
- v) 欧州薬局方の一般試験法「近赤外分光光度法」の日本語訳を作成し、日局への導入の資料に供した。

## 2) 収載品目の充実

- i) わが国で使用されている医薬品原薬について、日局、局外規、USP、EPへの収載状況を調査し、その差異を明らかにした。
- ii) 上記調査に基づいて、日局への収載品目選定のための指針(案)を作成し、日局15への新規収載品目の選定に際して当局はこれを利用した。
- iii) 収載品目の充実を図るための新しい審議システムを構築し、そのシステムの運用が開始された。
- iv) 効率的な委員会審議には原案の事前整備が重要であることをパイロットスタディーで実証し、原案整備システムを確立した。
- v) 原案の評価・整備に資するために「原案評価指針」(案)を提示した。これに基づいて当局は「日局原案整備指針」を作成し、原案の事前整備に活用している。
- vi) 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、この状態は日局の信頼性を損なわすことから、日局収載医薬品の改正履歴を作成し、既収載品目の改正の必要性を提示した。
- vii) 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ることを示した。

## 3) 薬局方外基準書の有効活用

- i) 薬局方外基準書の日局作成への活用には、薬局方外基準書と日局の規格体系や規格概念の相違を明らかにした上で日局の規格概念に合致する品質規格及び試験法を設定するための一般原則を定めことが肝要であった。
- ii) 日局15に新規優先収載予定の抗生物質

医薬品製剤につき、「局外規第四部」の医薬品各条を最大限に活用した上で、同規格書に欠如している規格項目については承認規格を活用し、双方に規定されていない規格項目については新たに規格及び試験法を設定するための検討が必要であった。

- iii) 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) 日局標準品の整備状況はUSP及びEPにおけるそれと比べて著しく立ち後れていることから、標準品整備体制の強化が必要であった。
- ii) 日局標準品の問題点として、日局委員会における標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多いこと、また日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換が乏しいことなど、8項目を行政当局に提示した。
- iii) 標準品の高度品質管理技法の一環として、生物薬品標準品の長期保存安定性予測システム及び培養細胞を指標細胞とした簡便かつ高感度なin vitro活性評価システムを確立した。
- iv) BSE問題の発生に関連して、ウシ脳を原料とする脳下垂体後葉標準品の代替標準品として化学合成されたオキシトシン及びバソプレシンを用いた標準品を作成した。
- v) BSE問題の発生に関連して、ウシの脳や血液を使用するヘパリン標準品の品質試験法の代替法として抗Xa活性測定法を基本原理とした生化学的試験法を確立した。

## 5) 医薬品添加剤の国際調和

- i) JP, USP, EPに収載されている添加剤を調査し、基原、規格項目、試験方法などでの考え方の相違点を明らかにした。
- ii) 国際調和を推進するため、リン酸水素カルシウムの定量法を例にして異なる試験法の互換性を確認する共同実験を行い、相互に同等の試験法であることを示した。

## 6) 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アジア・太平洋諸国について調査し、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及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。

#### 7) 承認内容の軽微な変更の範囲

- i) 新しい承認制度のもとでの承認内容の変更事項の重大度に応じた区分を定義した。
- ii) 承認内容の変更事項の重度区分の国際的整合性を確認した。
- iii) 新しい承認制度のもとでの承認内容の想定される変更事項の重度区分分類案を作成した。

#### 8) 日局の新しい構成のあり方

- i) 改正薬事法の施行に伴う第15改正日本薬局方の全体的な構成のあり方を提示した。
- ii) 医薬品各条の構成及び配列に関して、医薬品を4類に分類して収載するのが合理的であることを示し、その具体的な試案を提示した。
- iii) 第十五改正日本薬局方の新構成に伴う通則の見直し案を提示した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 谷本 剛：第十五改正日本薬局方原案作成要領について。月刊薬事，2002，44(6)：1131-1143
- 2) 谷本 剛：医薬品各条の原案作成要領について。大阪医薬品協会会報，2003，649：26-54
- 3) 谷本 剛：日局作成基本方針及び先進諸外国薬局方の現状を踏まえた日局の質的向上。大阪医薬品協会会報，2003，656：57～77
- 4) 谷本 剛，井越伸和，宮川 剛，市川俊治，清原孝雄，佐々木秀樹，高本幸子：医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について（その1）－軽微な変更の範囲－。医薬品研究，2004，35(1)：1-21

#### 2. 学会発表

- 1) Tsuyoshi Tanimoto：“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）

### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。





## 資 料

- (資料1) 医薬品用原薬中の不純物管理のあり方について (案)
- (資料2) 安定性試験結果と保存にあたって推奨される表示 (案) 及び安定性試験と貯法に関する質疑応答集 (案)
- (資料3) 有効期限及びリテストに関するQ&A (案)
- (資料4) 高周波誘導結合プラズマ分析法 (案)
- (資料5) 近赤外分光光度法 (EP<sup>5th</sup>)
- (資料6) 収載品目選定指針 (案)
- (資料7) 新しい効率的審議システム
- (資料8) 日局原案評価指針(案)
- (資料9) 既収載品目の改正履歴
- (資料10) 「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』
- (資料11) 医薬品添加剤規格の国際比較
- (資料12) 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
- (資料13) 承認内容の変更事項の取扱区分 (案)



## 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 %