

研究発表

- 1) 檜山行雄 “行政・業界の各トピック有識者インタビュー 品質 (Quality) 分野[化学物質]” ICH-6 最前線 国際調和の新潮流、じほう (2003)
- 2) Yukio Hiyama, “Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations”, *Industrial Pharmacy, Issue 2, 19-20 (2004)*
- 3) 檜山 行雄 “医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み” *PHARMA TECH JAPAN, 20, 2336-2339(2004)*
- 4) 檜山行雄 品質に関するトピックの動向 平成17年6月21日 第12回ICH即時報告会、医薬品研究 37、131-139 (2006)

参考文献

- 1) ICH “新医薬品の規格及び試験方法の設定” Q6A ガイドライン
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>
- 2) 21世紀医薬品 GMP (Good Manufacturing Practices) 運動
http://www.fda.gov/cder/gmp/2ndProgressRept_Plan.htm
- 3) “海外出張報告書—FDA での情報収集及び議論”、平成14年度 厚生労働科学研究 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究 (H14-医薬-04)” 檜山 行雄
- 4) ICH Q9 ガイドライン、“Quality Risk Management”, www.ich.org
- 5) 平成14年度厚生労働科学研究 分担研究報告書、“医薬品の品質管理における Process Analytical Technology (PAT) の活用に関して” 小嶋茂雄
- 6) 米国 FDA の PAT ガイダンスドラフト
<http://www.fda.gov/cder/guidance/5815dft.htm>
- 7) 米国 FDA の最終 PAT ガイダンス
<http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.htm>
<http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf>
- 8) 技術教育委員会「PAT と新しい品質保証の流れ」報告書 (2005) 日本 PDA 製薬学会

- 9) 檜山行雄 品質に関するトピックの動向 平成17年6月21日 第12回ICH即時報告会、医薬品研究 37、131-139 (2006)
- 10) Chris Potter ら “Design Space and Regulatory Flexibility-A Way Forward EFPIA Team producing Mock P2 Document” AAPS workshop, Pharmaceutical Quality Assessment-A Science and Risk-Based CMC Approach in the 21st Century, October 5-7, 2005 North Bethesda, USA
- 11) ICH Q8 ガイドライン “Pharmaceutical Development”, www.ich.org

医薬品等の品質・安全性評価

分担研究者 豊島 聡 （医薬品医療機器総合機構 理事）
研究協力者 奥田 晴宏 （国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長）

研究要旨

医薬品承認申請資料の国際的な共通化を目的として ICH により合意され、日、欧で昨年より義務化されたコモンテクニカルドキュメント(CTD)の運用に関する取り組みを検討した。化学薬品原薬の品質分野における欧州の CTD ガイドラインを検討した結果、欧州で申請資料に要求している内容は我が国のものと極端な違いは認められないが、重要工程のとらえ方等に関して差異が示唆された。また、医薬品等の品質、安全性評価に関する研究として、米国が 2002 年以来実施している医薬品品質に関わる規制・制度の改革を公表された 2 通の文書を基に分析した。米国はリスクベースの規制に大きく方針転換すると共に米国規制当局の品質システムも変更を計画している。この流れは最近の ICH の化学薬品ガイドラインにも反映され、今後の国際的な規制の枠組みもリスクベースのものとなることが強く想定される事を明らかにした。

A. 研究目的

1. CTD の運用に関する取り組み

日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)において新医薬品の承認申請資料の調和をはかるための活動が実施されている。平成 12 年 11 月に医薬品承認申請資料の様式の共通化を目的として、コモンテクニカルドキュメント(CTD)が合意され、我が国においても平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」(CTD 通知)が発出された。品質分野において、本ガイドラインは原薬及び製剤に関して申請書の様式(項目と配列順序)に関する指針とされ、各項目の内容は ICH ガイドラインに添った記述ではあるものの、全ての内容を網羅しているものではないとの位置づけである。

我が国では円滑な CTD の施行のために、国内向け Q&A (平成 13 年 10 月)、CTD-品質に関する概括資料のモックアップ(平成 14 年 7 月)が事務連絡された。一方、EU および米国においても品質分野 CTD に即してガイダンス等が発出されている。

我が国では平成 15 年 7 月から CTD 様式による申請が義務化されたが、品質分野では製造方法や製造管理に関する項目が追加されるなど、申請書に添付する資料に大きな変化が生じた。これらの資料について国際的に整合性のある、科学的にも妥当な内容なものにする必要がある。

本研究では我が国における CTD 申請内容の明確化に寄与することを目的に、EU 地域における CTD に対する取り組みに焦点を当て、化学薬品原薬に関する EU ガイドラインを分析した。

2. 米国における医薬品品質に関わる規制・制度の改革

米国は、医薬製造および品質に関する規制・制度を現在の状況に即したものとするため、2002 年に GMP に関する新しい行動指針案を発表した。その後、各種作業グループを編成し、矢継ぎ早にガイドラインあるいはガイドライン(案)を公表している。

これらの活動は GMP のみに限定されるものではなく、医薬品品質に係わる規制当局の制度も含めて広範な分野にわたっている。その活動の大きな特徴は、品質管理制度を従来のやり方からリスクベースな管理へと改め、製造方法の継続的改善を促進することを意図するとともに、一層の国際調和に向けて努力することを謳っているところにあると思われる。

いうまでもなく、米国は世界でもっとも大きな医薬品市場であり、2003 年には売上高で全世界の 46% を占め、米国の規制制度は世界の医薬品産業に大きな影響を与える。さらに多国籍メガ企業は ICH 加盟国及びその他の国を対象として一層グローバルな活動を続けており、例えば、2003 年では世界売上げ上位 10 社で、世界総売上の実に 49.6% を占める (Chemical and Engineering News, 2004, December 6, pp 18-29)。このような事情を背景に、医薬品品質規制の国際調和が産業界からも強く求められている。

今後の医薬品規制制度の国際調和の動向を考察する上で、米国の新しい品質規制に関する活動を把握することは極めて重要である。上述したように、米国の医薬品品質規制制度の改革に係わる活動は極めて多岐にわたっているが、FDA の公衆衛生に係わる戦略的行動計画に関する指針と、改革案が発表された 2002 年以降の活動に関する総括報告は FDA の動向を把握する上で極めて興味深い。本項では今後の医薬品品質管理の国際調和の動向調査に資するため、FDA が公表した 2 通の報告を対象に、医薬品品質規制に関する米国規制当局の方針を考察した。

B. 研究方法

1. CTD の運用に関する取り組み

化学薬品に関して CTD ガイドライン (http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=556&@_MODE=GLB)、EU ガイドライン”GUIDELINE ON THE CHEMISTRY OF NEW ACTIVE SUBSTANCE

“(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/qwp/013096en.pdf>) 並びに平成 13 年度事務連絡された Q & A および平成 14 年度事務連絡された第二部概要のモックアップを比較し、欧州における化学薬品原薬の品質保証の考え方を調査検討した。

2. 米国における医薬品品質に関わる規制・制度の改革

FDA が 2002 年 8 月以降公表した下記報告書を調査の対象とした。

- The Food and Drug Administration's Strategic Action Plan: Protecting and Advancing America's Health: Responding to New Challenges and Opportunities, August 2003
 - <http://www.fda.gov/oc/mcclellan/strategicc.html>
- Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach: Final Report - Fall 2004
 - http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm#_Toc84065736

さらに FDA 当局者の ICH 横浜会合(2004 年 11 月、横浜)における FDA の品質規制に係わる方針に関する講演も参考とした。

C. 研究結果

1. CTD の運用に関する取り組み

EU 諸国においても CTD 様式による申請が 2003 年 3 月から適用となっているが、2003 年 12 月に“GUIDELINE ON THE CHEMISTRY OF NEW ACTIVE SUBSTANCE”が EMEA より発出された。

本ガイドラインは化学薬品原薬に関する承認申請に必要な情報について記載したものである。このガイドラインはその「序」に記載されているように、品質分野の ICH-CTD 様式に対応して作成されており、基本的な項目の配列及び順序は全く CTD 合意文書と同一である(ただし、出発物質に関する記載のみ移動)。

本研究においては、I. 本ガイドラインの要点(抄訳)を紹介し、次いで、II. 本ガイドラインに特徴的な記載として、3.2S2.3 原材料の管理、3.2S2.4 重要工程、重要中間体の管理、3.2S3 構造その他の特性の解析をとりあげ我が国の現状との違い等を考察した。

なお、抄訳する時には平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」を参考にした。

I. 本ガイドラインの要点

新原薬の化学に関するガイドライン序

本ガイドラインは ICH-CTD 様式文書の品質部分の合意に基づく新しい文書の構成に対応して作成されている。小見出しは分かりやすくするために付さ

れている。

本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの目的は医薬品として初めて使用される新規活性物質(新原薬)を管理するために必要な情報を説明することである。本ガイドラインは半合成原薬にも適用可能であるが、バイオロジックス、バイオテクノロジー応用医薬品、放射性医薬品、放射能標識医薬品には適用されない。

EDMF

販売承認申請の際に提出する詳細な原薬情報の代わりに、欧州ドラッグマスターファイル(EDMF)手続きを行うことが許可される。EDMF 手続きについては参考文献 4 を参照のこと。

本文

3.2.S1 一般情報

本項は販売承認申請される原薬の同定、名称、化学構造について記載する。物理的特性に関する簡単な情報を一覧にして示す。構造に関して完全な詳細情報及び証明は異なる項に記載する。(3.2.S3.1 参照)

3.2.S1.1 名称

必要に応じて、原薬の名称に関する情報を記載する。

- 国際一般名(rINN)、
- 公定書(欧州薬局方)収載名、
- 各国における承認名(BAN, DCF, DCIT, JAN, USAN)、企業コードまたは研究所コード
- 体系的化学名(IUPACによる名称)
- その他の名称(商品名)
- 他の一般名
- CAS登録番号

3.2.S1.2 構造

構造式(相対的及び絶対的立体化学を含む)、分子式、分子量を示す。化学量論的な分子式及び分子量に加えて、原薬の構造式は立体化学(通常示されるもの)を表示する。もし、本情報を示せない時には、その物質の性状に関する詳細な情報が記載されるべきである。もし必要ならば、臨床的に意味のある活性部分の分子量も記載する。

3.2.S1.3 一般特性

物質の性状を簡単に記載する。原薬の物理化学的特性その他適切な特性の一覧を示す。特に溶解性、pKa、結晶多形、異性化、logP、浸透性など、有効性・安全性に影響を与える物理的・化学的特性を記載する。

(CPMP ガイドライン参考文献 8)

3.2.S2 製造

3.2.S2.1 製造業者

受託者を含む全ての製造業者の名称、住所、責任

の範囲、並びに製造及び試験に係わる事業所及び施設について記載する。

3.2.S2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

申請者は原薬の製造に関して責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある。情報を示し、特殊な単位工程や工程管理を含め、製造方法を適切に記載する。原薬や中間体の品質に大きく影響する工程でかつ重要工程に分類されたステップについては、そのステップを同定し、詳細に記載する必要がある(3.2.S2.4 参照)。

製造工程の流れ図

製造工程の流れ図に関して、出発物質、中間体、試薬の分子式、分子量、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を記載する。また、操作条件、単位操作、触媒及び溶媒を特定する。

一連の操作手順に関する記載

製造工程中の一連の操作手順を記載する。記載する事項は実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、出発物質、中間体、溶媒、触媒、及び試薬の量等を含む。製造工程の個々のステップを記載するとともに重要工程、求められる工程管理、装置の操作条件(温度、圧力、pH、時間、流速等)を記載する。

重要工程及び中間体は3.2.S2.4に記載する。

製造スケール、範囲、収率

工程の記載に際しては、製造スケール、検討された工程に使用されている範囲を示す。個々のステップの収率又は収率幅を示すことも有用である。

代替工程

代替工程がある場合には、その記載も本工程と同様の詳細さとする。工程を記載する際には製造方法が十分に明確されるべきである。もし代替工程あるいは代替の溶媒を使用する場合には、場合には得られた物質(原薬あるいは単離される中間体)の最終的な品質が不変であること十分な証拠を示し、その工程の妥当性を示すべきである。もし、不純物プロフィールに違いが生じた場合には、バリデーとされた方法で分析し、毒性的に許容可能であることを示すべきである。

再加工

再加工を行う場合にはその工程を明らかにし、妥当性を示すべきである。妥当性の根拠となるデータは3.2.S.2.5に文献により引用して示すか、添付資料として示す。再加工方法は明確に記載されるべきである。

3.2.S2.3 原材料の管理

原薬の製造に使用される原材料(原料、出発物質、単離された中間体、溶媒、試薬、触媒、工程補助剤等)について当該原材料の使用される工程を明らかにした上で一覧表を作成する。これらの原材料の品

質及び管理に関して記述する。原材料がその使用目的に応じた規格に適合していることを示す資料を示す。特別に投入された原材料が原薬の品質に重要であり、その原材料の管理に公定書非収載の試験方法が用いられている場合には、実施される管理試験に適切なバリデート結果が提出されるべきである。

生物起原原材料

生物起源の原材料については全て起源、処理方法、特性及び管理方法に関する資料をウイルス安全性、TSE 安全性データを含め、示さなければならない。

原薬出発物質

通常、製造工程および合成スキームには、出発物質から単離中間体を経て最終の原薬までの全行程が含まれるべきである。出発物質が使用される時点から工程の詳細な記述が開始される。

申請者はどの物質が原薬出発物質、即ち原薬に重要な構成要素として取り込まれる物質として見なされるかを提案し、妥当性を示すべきである。出発物質供給業者の名前、住所が示されるべきである。出発物質が導入される以前の製造工程の流れ図で示すことは、出発物質の規格及び試験方法の適格性を評価するのに有効であろう。

記載される製造工程が1工程だけあり、出発物質が局方収載品の場合には CEP を示すか、局方に適合して根拠を示す必要がある(参考文献 11 参照)。あるいはその代わりに、その種の出発物質が原薬として販売承認が許可されている事でも良い。

出発物質は十分に特性解析され、使用目的に適合することが保証され、不純物プロフィールを明らかにし、十分な規格が設定されているべきである。出発物質中に存在する不純物が合成・処理工程を通じて化学変化を受けることなしに、あるいは誘導化されて持ち込まれる可能性を考察し、もし必要があれば、適切にバリデートされた方法と適切な判定基準を設定して、出発物質中の不純物を管理すべきである。申請者は通常通りの合成・処理を実施した時に出発物質中の不純物の最終的にどのようになったかを評価し、判定基準を設定すべきである。原薬の製造に動物由来原材料(発酵由来製品、酵素類、アミノ酸等)を使用する時には、適切なウイルス安全性データ、TSE データを示すこと。植物起原の出発物質は十分に特性解析を実施し、適格性を保証するとともに、および汚染物質プロフィールを明らかにし、提出すべきである。

最終工程で使用される溶媒及び工程補助剤

溶媒の規格、工程補助剤(不純物吸着用活性炭、濾過補助剤として用いられる珪藻土等)の規格を提出すべきである。合成の最終段階で用いられる溶媒は初期で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される。

判定基準

上述した物質の受け入れまたは拒否の基準は提示されるべきである。出発物質の管理は、異性体あるいは他の不純物であり反応性に富み合成最終産物にまで持ち込まれる物質を検出できるように設定されるべきである。

(CPMP ガイドライン：参考文献 1,2,3,8 参照)

3.2.S2.4 重要工程・中間体の管理

重要工程：製造工程の内 3.2.S2.2 で示された重要工程に関して実施される試験方法及び規格値/判定基準（その設定根拠となる試験データを含む）を示すこと。重要工程とは原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程と定義される。

重要工程の例として：

- ・ 多成分の混合
- ・ 相の変換や分離工程（濃縮、ろか）
- ・ 温度及び pH の制御が重要である工程
- ・ 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程および主要な化学変換を生じる中間工程
- ・ 重要な不純物が生じるあるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・ 最終精製工程

特に原薬が固形製剤として用いられる場合には、固相の特性や原薬の均一性に影響を与える工程は重要工程と見なされる。なぜならばそのような場合には、その工程は製剤からの原薬の溶出に不都合な影響を与え、その結果として生物学的利用率に影響する可能性があるからである。

中間体：製造工程から単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。原薬の最終的な品質に影響を与える重要中間体に関して、管理に用いる試験方法が公定書記載でない場合には適切にバリデートされるべきである。

ある種の不純物は工程途中で生成あるいは、除去されるが、そのような工程に対しては妥当性を示された範囲の判定基準を用いて、工程内管理を実施し、かつ文書化すべきである。

(CPMP ガイドライン：参考文献 8 参照)

3.2.S2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価

3.2.S2.4 において原薬の品質にとって重要であることが示された工程に関してバリデートすべきである。

無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

3.2.S2.6 製造工程の開発の経緯

非臨床試験や臨床試験用のロット、スケールアップ検討時のロット、実生産規模（もしあれば）のロットにおいて原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があった時変更内容の説明及び考察を記述する。

3.2.S4.4 に記述された原薬のロット分析データを

参照すること。

(CPMP ガイドライン：参考文献 8 参照)

3.2.S3 特性

3.2.S3.1 構造その他の特性の解明

合成経路、スペクトル分析結果に基づいた構造決定の結果、異性体存在の可能性、立体構造の決定、得られた結晶多形等についても記述する。

本項は原薬の構造、物理的・化学的特性を証明するために遂行された研究及び開発計画を記載する。本項に記載された結果はロット毎の同一性を検査するための原薬に関する管理試験に反映されるべきである。原薬の化学に関する科学的考察が、構造、立体配座、立体配置、異性体生成の可能性に関する確かな証拠を含め、記述されるべきである。本欄において当該分子の立体化学、幾何異性体 (cis/trans, E/Z)、キラル中心の数、各不斉中心の立体配座が示されるべきである（文献 3 参照）。構造に関する証拠は市販製品として実際に用いられる化合物と関連づけられていることが、特に極めて複雑な分子構造を有する場合には、重要である。

もし、本項に含まれるデータが本申請で取り扱われている合成以外の合成経路（即ち別の経路）に由来している場合には、別の合成起源の物質との構造的な同定を確認する事が要求される。このことは毒性的研究が異なる起源の化合物で実施されている場合には特に重要である。

合成経路及び中間体の構造が構造証明として引用されている場合には、公表論文の引用が含まれても良い。

通常下記の情報が証拠として含まれる。

- ・ 理論値を付した元素分析
- ・ 赤外吸収スペクトルと解釈
- ・ 核磁気共鳴スペクトルと解釈
- ・ UV 特性 (pH 依存的なシフトを含む)
- ・ 質量分析と解釈及び結果の考察
- ・ 構造証明のための合成経路に関する考察
- ・ 合成の重要中間体の構造証明 (IR, NMR の使用)
- ・ 分子構造を究明する上での特徴的な化学反応
- ・ X 線結晶解析と解釈及び結果の考察 (S.2.3 を引用)
- ・ 旋光度 (旋光度が観測されない場合でも、観測されないことが不斉化合物のラセミ体としての性質を示しているならば報告するべきである)。
- ・ 提示された分子量の証拠

生物学的/薬理的活性に関連して、偶発にまたは存在する可能性の高い異性体について考察するべきである。

物理的・化学的特性

公定書に記載されているかに否かにかかわらず、当該原薬に関して調査した物理的・化学的特性に関する情報を下記に示した見出しに従って適切に示すこと。

結晶多形

結晶多形性とは異なる結晶構造を有する化学物質が示す特性である。ある種の原薬は異なる固体状態に（多形または溶媒和）で存在し、異なる物理的・化学的特性を有する。これらの形態は製剤プロセス能力、安定性、溶解性、生物学的利用率に影響を与える。

多形の存在を決定するために通常用いられる手法を以下に示す。

- ・ 融点 (hot-stage microscopy を含む)
- ・ 固体 IR または NIRS
- ・ 粉末 X 線回折
- ・ 熱分析 (DSC, TGA, DTA 等)
- ・ ラマン分光
- ・ 走査型電子顕微鏡
- ・ 固体 NMR

多形や溶媒和の存在、検出方法、多形等の管理方法について考察すべきである。

(CPMP ガイドライン：参考文献 8 参照)

溶解性

各種温度における原薬の水に対する溶解性 (mg/mL) を提示するとともに、平衡時における溶解性試験に使用した対応する溶液の pH を提示すべきである。その他の溶媒に対する溶解性の情報も提示しても良い。溶解性試験に使用した試験方法を記載する。

物理的特性

ここには物理的性質について記述する。もし、重要であれば粒子径（完全な粒子径プロファイル）、溶媒和、融点、沸点に関する情報を追加する。

pKa 及び pH

原薬の pKa および特定濃度の溶液の pH について記述する。塩の場合には、対応する塩基あるいは酸の値を記述すべきである。

その他の特性

下記に関して情報を提示すべきである。

- ・ 物理的・化学的特性（油／水分配係数、オクタノール／水分配係数、logP 等）
- ・ 重要な物理的・化学的特性について記述する。

3.2.S3.2 不純物

不純物に関する情報を記述する。不純物として潜在的に合成中に生成すると考えられる関連物質について考察し、併せて簡単にそれらの起源についても記載する。それぞれについて、不純物標品が実際に試験のために合成されたか否か及び構造分析データについて記述する。また、記載されたどの分析方法が当該不純物の検出に用いられたかを記述する。可能な分解経路を考察する。(3.2.S.7.1 参照)。分解して生成した不純物およびそれ以外の関連する不純物に関して、両者を正確に同定することは出来ないこともあるが、これらの個々の不純物を検出するために分析方法（検出限界 (LOD) および定量限界 (LOQ) を含む）について記載する。適切なクロマトグラムの写しを示す。当該物質のロットサンプル中に検出された実際の不純物とそのレベルに関する要約を提出する。安全性および毒性データおよび不純

物の管理方法に基づいて、不純物限度値を選択した妥当性について記述する。

(CPMP ガイドライン、参考文献 6,7,8,3,9,10,5)

3.2.S4 原薬の管理

3.2.S4.1 規格および試験方法

原薬の規格及び試験方法を示す。

下記の試験は最小必須条件として実施すべき試験である。

- ・ 性状
- ・ 確認試験
- ・ 不純物
- ・ 定量・力価

原体の特質に応じて付加的な試験が要求される (CPMP ガイドライン、参考文献 8,6)

3.2.S4.2 試験方法（分析方法）

原薬の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。"Official Medicines Control Laboratory" で再試験可能なように記述すべきである。(CPMP ガイドライン、参考文献 1)

分析開発

原体の規格及び試験については、分析の開発に関する重要な事項を記載する。考察は、原薬の規格及び試験方法を取り扱う試験方法について、異常な全ての事項について焦点を当てる。純度試験及び不純物レベルに関しては不純物の項で考察するべきである。生物学的に管理されている試験手順が必要な場合には、特に試験の精度および真度について十分な考察をするべきである。

3.2.S4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

分析方法のバリデーションは、原薬の管理に用いられる試験方法に関する実験結果も含めて示す。原薬の分析に関するバリデーションは、最近のガイダンスによる要求事項に対応して実施されるべきである (参考文献 1,2)。

3.2.S4.4 ロット分析

ロット及びロット分析結果について記述する。

- ・ 効能適用を支持する前臨床及び臨床試験で使用された原薬のロットの記述
- ・ 原薬の日常的な実際の品質管理により得られる結果を説明するデータ。最近の連続したロット（少なくとも3ロット）で、販売承認の用途に適って供給された代表的な原薬（承認時点の市販バッチサイズの10%以上）であり、示された試験方法が、規格及び試験方法で定められた範囲に入る通常の前薬であることを示すもの。必要ならば承認後に製造しながら製造サイズのロットに関する情報を示すべきである。

結果は以下を含む

- ・ 製造データ
- ・ ロットサイズと番号
- ・ 製造場所（全ての製造場所に関するデータを示

す)

- ・ 分析結果
- ・ ロットの使用用途

試験結果は不純物レベルのように数値で示すべきである。特に規格及び試験方法において比較的広い限度値が許容されている場合には、「原薬は試験に適合した」と単に記述するだけでは結果の記載としては不十分である。ロット分析は規格及び試験方法の全結果を含む。過去のロットが異なる規格および試験方法で試験されているような場合にあっては、簡単な説明のためのノートを含めるべきである。ロット分析中に認められた明らかな不一致や異常な結果はいかなるものも説明するべきである。

(CPMP ガイドライン、参考文献 6,7,8)

3.2.S4.5 規格及び試験方法の妥当性

原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述する。規格及び試験方法は前臨床試験結果、臨床試験結果、もし適切ならば実生産スケールロットデータおよび不純物の安全性確認の結果を考慮し、決定されるべきである。

(CPMP ガイドライン参考文献 6,7,8)

3.2.S5 標準品および標準物質

原薬の試験に用いられる標準品又は標準物質について記述する。規格及び試験方法、完全な分析学的、物理的・化学的特性、不純物プロファイルなど。日常的に実施される分析に使用される標準物質（一次および二次）設定のための基準を完全な分析プロファイルとともに記載する。

(CPMP ガイドライン参考文献 8,3)

3.2.S6 容器及び施栓系

バルク貯蔵の容器及び施栓系について、規格及び構成する素材の詳細を含め記載する。バルク貯蔵の容器及び施栓系が原薬の品質の保護と品質保証に重要である時には、一次（ポリエチレンバッグ等）および二次（合成繊維容器あるいは金属ドラム等）包装の素材の選択に関して妥当性を示すべきである。

3.2.S7 安定性

3.2.S7.1 安定性のまとめ及び結論

実施された試験の種類、試験計画及び試験計画の要約を示す。苛酷試験、加速試験等（光苛酷試験、高温条件）の結果を含める。保存条件に関する結論及び必要に応じてリテスト期間又は有効期間に関する結論をまとめる。

(CPMP-ICH ガイドライン参考文献 5,9,10)

3.2.S7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

(CPMP-ICH ガイドライン参考文献 5,9,10)

3.2.S7.3 安定性データ

安定性試験結果の詳細を、苛酷試験及び加速試験の結果を含めて、表、グラフ、文章等の適切な方法で示すこと。分析方法及びそのバリデーションについても記述する。原薬の主分解経路、保存条件、リテスト期間を明らかにする。もし、規格を逸脱した原薬を再加工することが不可能な場合には、有効期間を設定するべきである。

(CPMP-ICH ガイドライン参考文献 5,9,10,12)

参考文献

1. Validation of analytical methods: definition and terminology CPMP/ICH/381/95
2. Validation of analytical procedures methodology: CPMP/ICH/281/95
3. Investigation of Chiral Active Substances □/3501/91
4. European Drug Muster File procedure for Active Substances □/5370/93
5. Stability testing: photostability testing of new drug substances and products CPMP/ICH/279/95
6. Impurity testing guideline: impurities in new drug substances CPMP/ICH/2737/99
7. Impurities: residual solvents CPMP/ICH/ 283/95
8. Note for Guidance on Specifications-Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products-Chemical Substances CPMP/ICH/2736/99
9. Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products CPMP/QWP/556/96
10. Note for Guidance on Summary of Requirements for active substances in part □ of the dossier CPMP/QWP/297/97

II. 本ガイドラインに特徴的な記載

II-1 3.2.S3 原材料の管理に関する取扱い

製造方法をどこから記載するかに関しては CTD 専門家会議でも議論されたが、明確な結論に達することは出来なかったところである。本ガイドラインでは出発物質は原薬の重要な構成要素として取り込まれる物質であるとしており、原薬 GMP の原薬出発物質の定義とほぼ一致している。そして、どの化合物が原薬出発物質として適当であるかは申請者がその妥当性を示すべきであると指摘している。

我が国では平成 13 年 10 月 22 日厚生労働省審査管理課事務連絡「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領に関する Q&A について」において、「出発物質」について解説している。即ち、「(製造方法は)適切な原料又は中間体を出発物質として、原薬の品質に影響を与える工程からの範囲を記載すべきである。本ガイドラインでの「出発物質」の定義は、ICH ガイドライン Q7A での出発物質の定義と同じでない場合もあり得る。」としており、出発物質の取扱いが日本と EU との間で異なる可能性がある。

しかし、EU ガイドラインにおいても、出発物質よりも前の工程について記載することも有用であるとしており、両ガイドラインに実質的な違いは大きくないものと思われる。

II-2 3.2S2.4 重要工程、重要中間体の管理の取扱い

本ガイドラインでは重要工程を「原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程」と明確に定め、例示を付している。また、重要工程を設定するには当該原薬の用途を考慮することは重要であることに本ガイドラインは言及している。即ち、経口製剤の場合は固相状態に影響を与える原薬の特性に影響する工程が重要工程となりうることを指摘している。

II-3 3.2.S3.1 構造その他の特性の解明の取扱い

本項は CTD 合意文書では簡単な記載にとどまっている箇所であるが、本ガイドラインでは詳細な記載がなされ、構造決定のための情報として元素分析等 10 項目を取り上げている。我が国のモックアップに記載されている本項目の事項と比較すると、両者はかなり一致している。とくに原薬で実施している機器分析については、不一致は認められない。

一方、EU ガイドラインでは合成中間体の構造証明 (IR および NMR の使用) も構造解析に含まれている。特に立体が複雑な化合物など合成中間体の構造解析が最終原薬の構造決定に重要な役割を果たすことがあるので重要である。また、このような合成中間体の構造に関する知見を工程管理に取り入れることにより、合理的な管理が可能になることが想定される。

2. 米国における医薬品品質に関わる規制・制度の改革

I The Food and Drug Administration's Strategic Action Plan: Protecting and Advancing America's Health: Responding to New Challenges and Opportunities, August 2003 (FDA の戦略的実行計画：米国の健康の防衛と増進：新しい局面と課題への対応, 2003 年 8 月) に関して：

本報告書は、序文を含め 6 章より構成されており、米国が直面している新たな公衆衛生上の課題にいかに対応するかのロードマップとして、および国民が医薬品と食品に関して 21 世紀に相応しい知識を享受することを FDA がいかに促進するかのロードマップとして作成されている (序文より)。目次を図 1 に示す。各章はそれぞれ米国が現在抱えている課題を取り扱い、極めて興味深い。本分担研究報告書では医薬品品質規制にもっとも関連の深い章「効率的なリスク管理：規制のコストに見合った最大限の公衆衛生上の利益」に焦点を当てる。

図1 目次

FDAの戦略的行動計画 アメリカの健康の防衛と増進： 新しい局面と課題への対応

- 序文
- 効率的なリスク管理
- より良い情報提供による健康改善
- 患者及び消費者の安全性の改善
- テロリズムからの防衛
- 強力な要員による効果的な規制

本章において、FDA は医薬品産業の現状を下記のように分析している。

- 知的犯罪者の存在：医薬品、特殊調製粉ミルク等 FDA が監視している製品を対象とした犯罪が増加しつつある。また、インターネットによる匿名性を利用し合法的なインターネットサイトを通じた非合法薬の販売、偽薬の製造が行われている。
- 医薬品や関連する商品に関わる不正やキックバックの存在
- 貿易やひとの移動の活発化に伴う新興感染症 (SARS) の危険性の増大
- 食料供給に関わるテロの潜在的危険性
- 複雑で急速に変化する製造プロセス

さらに、医薬品開発費の増大と新規承認医薬品数の減少を指摘し、審査・承認過程の効率、透明性、わかりやすさを保証することにより、新薬開発の育成促進をはかること必要であるとしている。また、生物医学の知識に基づいて確実かつ速やかにそしてより費用をかけずに、安全で有効な医薬品が開発されることを補助する必要があることを指摘している。

当局の人的資源を最も効果的に運用し、これらの難問に取り組むための主たる方策として、FDA は、効率的なリスク管理が必要であると強調している。そして、効率的なリスク管理のためには、最高の科学的なデータ、品質基準の開発、および社会と医薬品業界に対して明確で一貫した判断と意志の疎通を提供する効率的な組織と経験が必要であると述べている。

規制当局が取り組むべき課題と課題解決のための戦略計画について、本ガイダンスの見出しに従って、各項目の概要を記載する。

1. 実行計画：最も効果的な公衆衛生の保持のために限りある人的資源が対象となること。

本項では課題解決のための行動基準について指摘している。即ち、

FDA の管理対象は医薬品医療機器 15 万、開発中の医薬品 3000、栄養補助食品、600 万を超える食品 (急激な輸入増加) などである。この様に多くの医薬品・食品が利用可能であるということは、国民の健康と生活がより向上する機会が存在するということであるが、一方、国民生活に新たな脆弱性とリスクをもたらしている。

この状況に対応するためにFDAは2002年に食品分野を中心に800名の増員を行ったが、増大する課題に取り組むためには、最良の科学と新規のアイデアが重要である。

法令を遵守させるために、FDAはもっとも効果的な方策に資源を集中する。実施のため戦略は科学に裏打ちされる必要があり、その戦略の中には以下の主要原則が存在する。即ち、

- ・ 明快性： 規制に関する理解が深まることが法令遵守に必須
- ・ 科学性： FDAの活動は常に最新の技術革新を反映したものであることを保証する必要がある。FDAの規制は必要以上の負荷を与えるものではなく、技術革新を推進するべきものである。
- ・ 連携： 他の連邦及び州の機関、民間監査機関と連携する。そのことにより多くの人材を活用し、強力かつ協調的活動とする。
- ・ 抑止： 犯罪行為に従事するもの、あるいは故意にFDAの重要な規則を無視するものに対する有効な行動をとる。罰則の適用も含む。

2. 新薬開発： 生産性の向上の必要

本項では医薬品開発の問題点を分析している。即ち、

- ・ 新薬開発には10年8億ドルを要し、しかもその費用は過去10年間で倍増した。しかし、生物医学の進歩が治験の成功率の向上に反映しておらず、FDAによる承認率は臨床試験を実施した医薬品候補化合物のわずかに21.5%に留まっている。またINDの段階の医薬品は多いものの、新規医薬品の数は減少（1996年に53品目承認されたが、2002年には承認数17品目）し、かつ申請数も減少している。
- ・ 生物医薬品開発研究においてゲノミクス、プロテオミクス、イメージング、情報処理技術の点で大きな進展があったものの、生物医薬品開発における巨大投資が安全で有効な医薬品の増加に寄与するには時間がおそらく掛かる。成功までには更に費用を要するおそれがある。
- ・ 製品開発のコスト増大は医療費増大の原因となり、また最も有効な最新の治療へのタイムリーなアクセスを困難にしている重要な要因になっている。もし臨床試験の期間を41%減少することが出来るか、あるいは成功率を21.5%から31%に引き上げることが出来れば、開発費を2億ドル減少することが出来る。

3. 製造： 安全で有効な医薬品製造における効率向上の必要性

本項では医薬品製造と製造に関する規制の問題点を下記のように分析している。即ち、

- ・ 医薬品製造に関するガイダンス(cGMPガイダンス)に効率的なリスク管理の原則を特に注意深く適用する。
- ・ cGMPガイダンスは25年間更新されておらず、その間に生産技術及び製造方法は顕著な進歩した。他のハイテク産業では進歩した製造技術が用いられ、その結果、例えば半導体産業では極

めて低い不純物の許容範囲を実現し、継続的な改善を通じて、生産コストと品質の大きな改善を実施してきた。一方、医薬品産業では継続的改善は関心の対象とならず、医薬品製造の専門家は純度と正確性に関して高い基準を維持し続けることこそが、製造コストを節約する道であると信じてきた。

- ・ FDAは製造方法の進歩を促す規制・制度を確立することを望んでおり、リスク管理と品質保証に関する最も新しい科学に基づいて新しいガイダンスを作成するために作業をしている。新しいガイダンスはコスト削減と製造と技術において改革を促進することを意図している。

4. 輸入： 通関量の飛躍的増大に追いつく安全査察が必要

FDAは、輸入品の増大に関して懸念を抱き、新しい対応策を指摘している。即ち、FDAが管轄している製品の輸入通関量は過去5年間で約2倍に増大しているが、検査態勢は輸入量の増大に追いついていない。例えば、2002年では当局が検査した数は、通関申請の1.3%に過ぎない。輸入の増大に対応するためには、輸出国の規制当局との協力と新規人的資源の投入が必要である。

5. 主要な公衆衛生上の脅威となっている食物起源疾患：

食中毒のための米国の費用は年間77億ドル～230億ドルに達し、次の10年間で10-15%増加すると予想される。製造のための教育訓練、集約的流通、環境条件、食品消費パターン等における変化が新興病原体の脅威を生んでいる。FDAはHACCPなどの効果的なリスク管理手法をより活用して食中毒発生を減少させる。

6. 効果的なリスク管理： FDAの目的

本項ではリスク管理の概念を適用する上での原則を指摘している。即ち、

- ・ 効率的なリスク管理にFDAが取組むためには、ガイダンスを改め、業界との緊密なコミュニケーションを図ると共に、最も現代的な生物医学に関する科学、経営学、経済学を利用することが必要である。その取り組みの結果、不必要な規制上の負荷の減少、査察及びコンプライアンスを改善し、より安全で有効な医薬品・食品を通じて公衆衛生の一層の向上の達成が速やかに可能となると結論している。
 - ・ 各種医薬品、医療機器、食品に関する審査過程を効率化し、基も効果的に人的資源を配置し、食品の安全性に係わるハザードの特定、疾病や健康被害の軽減を図る。
 - ・ FDAのリスク管理の目標は具体的には以下4つを含む
- ① タイムリーな、質の高い費用効果に優れた、新技術および市販前の申請の審査プロセスの提供： 重複した審査の原因を分析し、可能ならば追加的な審査を防ぐ方法の確立する。
 - ② リスクを軽減するための質の高い、費用効果に優れた、製造・加工・流通に関する査察：

- ・ リスク管理に関する現在の科学的知識を cGMP 査察、コンプライアンス等に適用する。
- ・ 新しい人材によるより高率な査察方法を開発する。
- ③ 最小限の費用による食品、化粧品の安全性の確保と消費者保護
- ④ 方法論に関する戦略の開発とオプションの評価分析手法の開発：最も効果的かつ有効なリスク管理戦略を明らかにし、規制当局の意志決定を最適化する。そのために、新製品上市前後の段階において規制当局が最適な判断を行うための、科学データに基づく戦略の開発と評価を実施する。さらに政策立案者のための効果的なリスク管理の方策を示すために、適宜総括的なリスク評価と経済分析を実施する。

II Pharmaceutical cGMPs for the 21st

図2 目次 21世紀の医薬品cGMPーリスクに基づく方策

- ・ エクゼクティブサマリー・主要な業績
 - 当局のための品質システムモデルの採用
 - CGMPのための品質システムガイドラインの作成
 - リスクベースの管理計画の実現
 - 製品品質の科学的な規制
- ・ 医薬品製造に関する規制の将来像とその実現
 - リスクに基づいた方法
 - 品質システムの採用。
 - 規制に関わる当局内部の連携
 - 国際共同
 - CGMP要件の分析
- ・ 2003年経過報告書以降の達成事項
 - 21 CFRパート11・電子記録要件
 - CGMP問題解決のための技術的手順
 - CGMP警告書に関する手順の変更
 - 諸外国の規制当局との協力
 - 改革を促進する科学的な方針と基準
- ・ 1. 無菌工程ガイドランス
- ・ 2. PATガイドランスとPATチームの採用
- ・ 3. 同等性プロトコール
- 製造科学：医薬品開発における技術革新と継続的改善ための基礎
- 査察における専門員
- 承認前とCGMP査察プログラムとの統合改革
- 品質管理システム
 - ・ 1. 品質システム枠組み
 - ・ 2. 品質システムガイドランス作成
 - ・ 3. GMP調和のための分析
 - ・ 4. プロセス評価
 - ・ 5. GMP/グッドガイドランスプラクティス
 - ・ 6. 関連活動
- リスク管理、-、リスクに基づく査察事業所の選定
- 生物薬品チーム
- イニシアチブの評価
- 将来の必要を満たすための計画

Century-A Risk-Based Approach

(21世紀の医薬品cGMPーリスクに基づく方策)に関して：

2002年8月にFDAはPharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A Risk-Based Approach: A science and risk-based approach to product quality regulation incorporating an integrated quality systems approachを公表し、cGMPに代表される現在実施されている医薬品品質管理を再評価することを明らかにした。この再評価はcGMPガイドラインの見直しにとどまらず、様々な活動が実施され、規制当局の審査査察システムのあり方も含めて広範な範囲に及び、2004年9月に最終報告書にまとめられ公表された。

本報告書の目次を図2に示す。分担研究報告書ではこの中から、エクゼクティブサマリーと「医薬品製造に関する規制の将来像とその実現」の項を中心に考察する。

II-1

エクゼクティブサマリー・主要な業績

本サマリーではFDAの2002年8月以降の活動について3点について特に論じるとともに、主要な業績を紹介している。即ち、

1. 製剤及びCMCに関する規制を下記方針に沿って再評価した。
 - ・ 製薬業界が進歩した新技術を採用することを促進すること。
 - ・ 現代的な品質管理技術の適用を促進すること（医薬品製造と品質保証にあらゆる局面において品質システムに基づく方法を実行することを含む。）。
 - ・ 産業界および当局の注意を重要な領域に集中する、リスクに基づく方法を促進すること。
 - ・ 最新の医薬品科学に基づく審査、コンプライアンス、査察方針を保証すること。

・ 一貫性のある協調的なFDAの医薬品品質の規制の促進すること（品質システムに基づく方法を当局の新事業並びに審査や査察活動に関する規制方針に取り込むことによる）。

2. cGMPプログラムの評価を終了した。

この評価は品質システムとリスク管理に基礎をおく製造の質に関する規制監督の新しい枠組みを創造するために有効であり、これに基づき当局は査察のやり方を再構築中である。将来の医薬品品質規制システムは検討中であるが、構築する際の原則は、

- ・ リスクに基づいた位置付け
- ・ 科学に基づいた方針と基準
- ・ 統合された品質システムの方向性
- ・ 公衆衛生の堅持

である。

3. 医薬品品質システムのビジョンの実施には高度に教育訓練された統合的専門家チームが必要である。専門家はリスクベース、科学ベースの方法を用いて、医薬品のライフサイクルに亘って規制上の意志決定

を行う。新しいフレームワークを構築し、貴重な人材をより効果的に活用して、多数の医薬品の品質審査を能率的に実施する。

4. 主要な業績

21世紀のcGMPのための各種活動は多くの業績をあげたが、特記すべき事項として4点を挙げ、説明している。即ち、

① 当局の活動のための品質システムモデルの採用:

当局の全活動および計画に品質システムモデルを採用することが目標である。個別の目標としてはより組織的な取組を実施して、医薬品の品質を規制すること、医薬品の品質に係わる当局の各部局を統合し、協調的に運営することである。

② cGMPのための品質システムガイダンスの採用:

「Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations (cGMP規制のための産業界における品質システムに関するガイダンス)」案を作成した。

上記ガイダンスが発行された後は、包括的な品質システムに基づいてFDA当局のcGMPの要求事項に対応することが必要となるとともに、上記ガイドラインはONDC*により構築される新たなリスクベースの品質評価システムと共同して、機能することとなる。

* Office of New Drug Chemistry の略、CDER内の組織の一つ。

③ リスクベースの管理計画の実行:

リスクに基づく方針決定は本cGMPイニチアチブの最も主要な原則であるとFDAは認識している。リスクベースの原則を採用する前提として、以下の計画、ガイダンスが策定された。

- 1) FDA当局の戦略的計画
- 2) 査察監視のためのリスクに基づいたモデル
- 3) 継続中のデータ分析
- 4) Part11ガイダンス
- 5) 無菌工程ガイダンス
- 6) ONDC医薬品品質評価システム

④ 製品品質の科学的な規制:

医薬品製造は熟練した技能からから科学と工学に基づく活動へと転換しつつある。規制当局の意志決定、規格設定、製造工程評価の各分野で科学的かつ工学的な知識がより広く適用され、産業界及び規制当局の意志決定が有効および効率的なものに変革されるべきである。米国が採用する科学的枠組みは、医薬品製造法の継続的改善と改革を促進しつつ、リスクを軽減する方策を見出すものであり、その枠組みの構築は主要な公衆衛生の達成目標である。

ONDCで実施しているcGMPから新たなリスクベースの医薬品品質評価システムへのシフトはその一例である。

品質と製造性には共通の要素—変動性の減少—がある。変動性を減少させることは企業にとっても公衆衛生にとっても共に利益がある。

医薬品製造に関する規制の将来像とその実現

本項では医薬品産業界における製造行為の現状が分析されている。即ち、

FDAは継続して高品質な医薬品の供給を保証するために、医薬品製造業を管理指導してきた。過去には、医薬品製造には不確実な面があるために、医薬品製造のあらゆる局面において厳しい管理を課してきた。そのため、製薬会社はしばしば、想定される(あるいは現実の)規制のハードルの高さのために、製造工程や製造施設を変更することを好まなくなった。しかし最近では製造科学、品質管理システム、リスク管理方法に大きな進歩があり、製造品質を保証することのできる現代的な製造ツールが生まれた。それらのツールを用いることにより、製造業者は製造工程を検査し、分析し、正しく修正し、継続的な改善が可能になった。

現代的なツールの使用促進のための規制の枠組みの構築が本報告書の目的であり、その枠組み構築により、高品質の医薬品を信頼性高く製造可能であり、かつ継続的な改善が可能で頑健な製造工程の実現が促進される。

新しく構築される枠組みには以下に列挙する多数の要素が存在する。

1. リスクに基づいた方法

審査、コンプライアンス、査察の各要素にリスクベースの方法を取り入れる。

査察頻度は当該医薬品や工程理解の程度、工程管理を実施している品質システムの頑健性等の幾つかの要素と関連づけられる。例えば、複雑な製造工程から製造される複雑な医薬品(タンパク質医薬品、天然由来医薬品)はより規制当局の査察が必要であり、変更の際に追加データの提出が要求されよう。しかし、工程が良く理解されている場合の製造方法の変更は会社の変更管理プロトコールに基づき管理することでよいと思われる。

2004年秋より、特定の医薬品に関してリスクベースで製造所査察の優先順位付けを実施する。

CMC審査システムの変更を意図している。即ち、重要な製剤の品質特性に審査を集中させるとともに製造業者の製造工程、工程管理、品質システムの理解度を反映した審査を行う。

2. 品質システムの採用

品質管理方法はGMPが最後に更新された1978年以降著しい進歩を遂げ、医薬品産業以外のハイテク産業分野で実践されてきた。FDAは医薬品産業分野で同様の取り組みを促進するために、新しいドラフトガイダンス案Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulationsを作成した。このガイダンスは、包括的な品質システムを採用した企業がcGMPを遵守していることを如何に保証するかを解説しており、1978年の規制と現代の品質システムをつなぐ橋としての機能が期待されている。

3. 国内的な規制制度の調整

高度な教育訓練を受けた医薬品査察官 (Pharmaceutical Inspector) を Office of Regulatory (ORA) 内に設立する。医薬品査察官は処方箋薬その他複雑かつハイリスクな医薬品並びに承認前査察も担当し、継続的に最新の科学及び製造工学に関する教育訓練を受けることとなる。審査部門、コンプライアンス部門、GMP 査察部門の人材の共同作業により、一貫性がより向上し、判断の際の科学的な基礎が築かれる。

4. 国際共同

医薬品品質の基準や要求事項は最大限可能な限り国際的にハーモナイズされるべきである。

FDA は他国の規制当局と一層協同する。さらに ICH、VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Veterinary Medicinal Products) 等とも連携を図る。Pharmaceutical Inspection Scheme (PIS/C) のメンバーとなることを強く希望する。このメンバーとなることにより、他の加盟国と情報交換の機会獲得、相互信頼関係の構築、査察官の相互訓練、及び GMP 及び関連分野における情報交換の促進が期待される。

5. cGMP 要求事項の分析

2003 年に品質システムを含め、国内外の GMP を分析するため、cGMP 調和分析作業グループを組織した。EU の規則と米国の規則との比較した結果、多くの点で違いよりむしろ一致が認められ、差異は特定の製品の性質によって説明されることが判明した。

ICH および PIC/S との協調を図りつつ、連邦規則集パート 210, 211 の修整のために追加的措置を講じる。

1996 Proposed Rule: Current Good Manufacturing Practice: Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals を撤回し、科学ベース、新しい技術革新の観点からそのルールの記載の見直しを行う。

1996 年 Proposed Rule に規定されるプロセスバリデーションの明確化を行い、既に Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval (CPG 7132c.08, Sec.490.100) の改訂版を作成した。

D. 考察

1. CTD の運用に関する取り組み

本 EU ガイドラインは ICH-CTD 合意に従って、EU の規制の実態に応じて、その内容を説明したものである。地域特異的な規制要件に関わる箇所以外では、科学的な内容においては我が国のモックアップあるいは国内向け Q&A と記載事項と大きな差はないものと思われる。

しかし、EU のガイドラインには単なる記載すべ

き事項の説明にとどまらない箇所がある。例えば、原材料の管理の説明として「合成の最終段階で用いられる溶媒は初期で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される」と記載する等、かなり積極的に実施すべき事項に関して指示を行っている。

また、重要工程の取扱いについても記載のレベルが異なっている。即ち、日本のモックアップでは、重要な基本骨格が形成される場合及び重要な不純物が生成する場合に言及しているが、本ガイドラインでは最終精製工程等も重要工程としており、踏み込んだ記載となっている。

2. 米国における医薬品品質に関わる規制・制度の改革

FDA は医薬品品質管理において四半世紀にわたって実施し、成功してきた cGMP を含め、医薬品品質に関する規制制度を改める方向へ大きく舵を切った。その理由は、医薬品製造における不確定な要素を危惧する余り、その製造方法の変更に高いハードルを引き、他のハイテク産業で実践されている現代的な製造・品質管理手法が医薬品産業に導入されにくい状況となり、高コストな生産になっているという認識にある。また、規制当局の承認審査・査察システムも、対象品目の増加や高度化・複雑化に対応するため、従来の方法から変革し、新たな品質システムモデルが必要であるとの認識もその理由の一つである。

FDA は活動の一環として 2004 年 1 月に FDA Staff Manual Guides, FDA Quality System Framework for Internal Activities を公表した。この中で FDA は高品質な成果やサービスを提供するために用いるプロセスを管理し、保証し、改善するために品質システムを使用するとして、品質システムにおいて用いられる要素を特定している。ここで、「品質」とは顧客の要求を満足させる成果物又はサービスの程度と定義されている。また「品質システム」は経営責任を特定した、正式に承認された経営慣行と定義され、そこでは、成果物・サービスの要求事項、顧客満足、継続的改善を満たすために必要な組織上の構成、プロセス、人的資源に対する経営責任が特定される。従って、FDA が想定する品質システムは極めて広範に亘り、規制当局および製薬企業の体制全体が対象とされる。

FDA のリスクベースの考え方に基づく、審査・査察の効率化は米国を市場とする製薬企業に大きな影響を与える。米国を主要な市場としている我が国の製薬企業も、次に述べる ICH の動きとも相まってリスク管理手法が積極的に導入されることとなろう。

現在、ICH の化学薬品の品質分野では 2 つのガイドライン、即ち「製剤開発」および「品質リスク管理」がそれぞれ Q8 および Q9 として検討され、Q8 は 2004 年 11 月に、Q9 は 2005 年 3 月にステップ 2 に達した。

Q8 ガイドラインは医薬品開発時に実施して、当局に提示すべき製剤開発研究内容を明らかにするものである。一方で、製剤開発研究の一般原則につい

でも検討し、製剤開発研究にリスク管理の手法を取り入れ、さらに柔軟な審査・査察が可能となることを意図している。一方、Q9 は医薬品品質のあらゆる局面において適用可能なリスク管理の手法の原則と応用例を提示することを目的としている。ここで言う「局面」は、医薬品ライフサイクル全てを対象としており、開発、製造、流通、審査、査察が含まれる。

これらの ICH の活動は 2002 年以降の米国が医薬品品質（製造行為も含む）において採用しようとしている品質管理システムの方向と完全に一致する。また、FDA はこれら新しい品質ガイドラインの作成に貢献するとともに米国の品質システムの構築にこれらのガイドラインを活用することになる。

E. 結論

(1) 欧州の原薬に関する CTD 品質分野の取組みについて最近発表されたガイドラインを基に調査した。欧州が原薬について申請資料に要求している内容と我が国のそれとはガイドラインを分析する限り極端な違いは認められないものの、重要工程のとらえ方等に関して差異が示唆された。

(2) 米国が 2002 年以来実施している医薬品品質に関わる規制・制度の改革を公表された 2 通の報告書より分析した。米国はリスクベースの規制に大きく方針転換するとともに、米国規制当局の品質システムも変更することを計画している。この流れは最近の ICH の化学薬品ガイドラインにも反映し、今後国際的な規制の枠組みもリスクベースのものとなることが強く想定される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化

分担研究者 武田 寧 ((財)日本公定書協会、専務理事)

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、薬局方国際調和を反映した薬局方の国際化は、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に重要な役割を果たすものである。

近年成果をあげ始めている薬局方国際調和とそれを取りまく環境の現状を調査し、最近の動向を踏まえた薬局方国際調和とその結果を反映した日本薬局方の国際化の推進に必要な事項を整理し、考察した。

A. 研究目的

我が国のみならず欧米諸国のような先進国においては、薬局方は、その国の医薬品品質確保の基本とされているものであるため、国際的動向を踏まえた医薬品等の品質確保をはかるには、外国薬局方との調和動向を的確に反映した日本薬局方の国際化を図ることが必要不可欠である。

日米欧三薬局方の国際調和は、ICH による薬事規制調和の動きに先立ち、1990 年に日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP) 及びアメリカ薬局方 (USP) の自主的な活動として、薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) の名の下に開始され、一般試験法 (理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法及びバイオ医薬品関連試験法) 及び医薬品添加剤各条について、15 年余りにわたり努力が積み重ねられている。

本研究は、PDG による薬局方国際調和の最新動向及び日本薬局方の PDG への対応を調査、整理し、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に欠くことの出来ない日本薬局方の国際化推進に資することを目的としている。

B. 研究結果

1. 薬局方国際調和の概要

薬局方調和は、日米欧の薬局方が 1990 年 2 月に薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) を組織して以来、ほぼ半年毎に会合を持ち、薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定等薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和進捗状況を確認し、より効率的な薬局方調和の推進を図っているものである。なお、近年の PDG による薬局方国際調和の進展に伴い、日米欧三薬局方が調和に合意し、その内容を各地域の薬局方改正に反映した他地域薬局方を規制当局が相互に受け入れる「日米欧三極の薬事規制における薬局方互換性 (Regulatory interchangeability)」の確立が ICH の

枠組みにより進展してきているため、Regulatory interchangeability 確立の促進に対応しうる薬局方国際調和とするために必要な協議、調整も PDG の任務となってきている。

薬局方調和は、医薬品添加剤各条の調和から始まったが、その後原薬及び製剤の試験に用いられる一般試験法に対象を拡大し、微生物試験法、理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、生物製品関連試験法の調和が進められている。一般試験法のうちの ICH 品質規格ガイドライン (Q6A Guideline) 策定に関連して医薬品業界団体から調和要請があった試験法のうち規制当局の関与が不可欠な事項については、ICH 品質専門家会合 (Q6A) に組織されたタスクフォースとの協調の下に調和が検討された。

薬局方国際調和の第一段階ともいえる当初の約 10 年間は、各薬局方の歴史、環境や編纂方針の相違を克服するための試行錯誤の繰り返しのため、目に見える調和成果をほとんどあげることなく経過したが、2000 年頃には峠を越え、徐々に薬局方利用者からの評価も得られるようになった。

薬局方国際調和の進展には、当初目指した各条及び試験法の全体調和へのこだわりから、調和が困難な部分を明示的に除外した部分的調和 (Harmonization by attribute) への路線修正が果たした役割も小さくないが、薬局方国際調和から Regulatory interchangeability への展開に伴い、PDG が当初棚上げにした非調和部分の調和を再検討が求められる傾向にあり、薬局方国際調和は新たな局面にあるとも考えられる。

なお、薬局方の調和作業は、PDG において合意された手順に沿って、原則として専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により進められることとされており、定期的開催される PDG 会合において、調和作業の進捗状況を確認し、調和の推進に必要な措置をとること

としているが、局方間の見解に大きな乖離がある場合には、文書交換による調整には限界があり、必要に応じた専門家会合の開催が必要となる。

PDG による薬局方国際調和の方針、手順及び現況、並びに PDG により調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) の動向は、次のとおりである。

2. 薬局方国際調和の方針

1990年に組織されたPDGは、薬局方調和の方針を内外に示すために1994年に「薬局方国際調和の方針 (Statement of harmonization policy)」をまとめ、公表した (日本薬局方フォーラム 4巻4号、65頁、1995)。これには、PDGによる調和の最終目的は、各薬局方の考え方、試験方法、判定基準、医薬品各条を一致させることであり、その重要性は認識するが、一致が困難な現実を踏まえ「調和(harmony)であり、必ずしも一致(unison)ではない」とし、一致に到達できない場合には、客観的な同等性(objective comparability)と薬局方間の差異を明確にして調和するとされている。正論であり、理念的には受け入れられたものの、この精神を薬局方国際調和作業の現場で具現するにはやや具体性に欠けることも否めず、三薬局方間の調和作業の方針としてはやや不満の残る面を残したと思われる。

2000年に始まった、従来の「全体調和」とともに必要に応じて「部分的調和」をはかることとした薬局方国際調和の方針の修正をはじめとするPDG、各薬局方及びそれらの環境の様々な変化を踏まえ、薬局方国際調和の方針をよりの確に、具体的にすべく、2002年に見直しが始まった。

見直しの中心は、「客観的な同等性」の理解に幅があり、規制当局による、薬局方国際調和成果を反映した他地域薬局方の相互受け入れ (Regulatory interchangeability) に問題を生じかねないことから「医薬品の適否判定に差異を生じない試験結果が得られること」を判断基準とし、これを「薬局方調和の定義」として明記するとともに、PDGが主体として進める薬局方国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) と、その成果を受けて規制当局が保証する調和済薬局方の行政的互換性 (Regulatory interchangeability) の切り分けを明確にすることであった。

薬局方国際調和は、"A pharmacopoeial general chapter or other pharmacopoeial document is harmonised when a substance or preparation tested by the harmonised procedure yields the same result and the same accept/reject decision is reached."とされ、Interchangeability に関しては、薬局方国際調和は他地域の調和済薬局方の規制当局による受け入れの根拠を提供するもの (provides a basis for interchangeability) であるとされている。

改定調和方針は、2003年11月のPDG会議における三薬局方の合意署名を経て確定し、我が国の薬局方利用者への周知をはかるため日本薬局方フォーラムに掲載されている (13巻1号、166頁、2004)。

3. 薬局方国際調和の手順

薬局方の国際調和作業は、前項に記した方針に沿い、ほとんどの場合文書交換により進められるが、PDG会合において合意した手順書が、Working procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group である。本手順書は、PDG設立当初に検討が始まり、合意された手順は、その後改定が重ねられ、最新版は2003年11月のPDG会議において三薬局方が合意署名した2003年7月版 (日本薬局方フォーラム 13巻1号、170頁、2004) である。なお、最近のICHにおけるRegulatory interchangeabilityの確立に向けた動き呼応した薬局方国際調和手順の修正も必要とされているが、未だ具体的な議論には至っていない。

2003年7月版の調和手順は、①薬局方調和手順、及び②調和後の改定手順からなり、それらの概要は次のとおりであるが、総論的事項として、薬局方既収載事項のみならず、未収載事項についても調和をすること、日米欧三薬局方は、合意した調和手順尊重し、所定の意見陳述期間遵守すべきこと、各薬局方は、調和案に対するパブリックコメントを各薬局方の手順により求める等、調和の公開性を確保するとともに、各薬局方委員会の決定に基づいて調和を進めること、調和困難な事項の解決については専門家会合を開催することも規定されている。

① 薬局方調和手順

薬局方調和は、7段階 (Stage) からなり、PDGが調和項目毎に指定する担当薬局方 (Coordinating Pharmacopoeia, CP) が調和案の作成、調整の中心となり、進められるが、PDGが関与するのは試験法あるいは各条の調和文書に合意署名するStage 5迄であり、調和内容を各薬局方改正に反映するStage 6以降は、各薬局方がそれぞれの薬局方所定の改正手順により進めることとされている。

各Stageの概要は次のとおりである。

Stage 1, Identification : 薬局方調和項目の選定

PDGは、薬局方国際調和項目を選定し、CPを指定する。なお、CPは、三薬局方間のバランスを考慮し、薬局方の合意により、指定することとされている。

Stage 2, Investigation : Proposal Draft (Stage 3 Draft) の作成

CPは、担当項目につき、日米欧の薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第一次案であるProposal Draft (Stage 3 Draft) を作成し、その設定根拠等の説明を付し

て他の薬局方事務局に送付する。

Stage 3, Proposal for Expert Committee Review : Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft)の作成

各薬局方事務局は、それぞれの専門家集団に Stage 3 Draft 及びその付属文書を回付し、検討を依頼する。事務局は、2~4ヶ月以内に専門家の意見を収集し、その後2ヶ月以内に当該薬局方内の意見を集約したコメントを、CP に送付する。

(薬局方事務局が Stage 3 Draft を受領してからコメントを提出するまでの期間は最大6ヶ月である)

CP は、各薬局方から提出されたコメントを検討し、第二次案である Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft)を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

なお、Stage 4 Draft の記載様式 (Style) は、できるだけ CP 固有の記載様式を排除した "global style" とすることとされている。

Stage 4, Official Inquiry : Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft)の作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 4 Draft 及びその解説文書の全てをそれぞれの薬局方機関誌 (EP: Pharmeuropa, JP: 日本薬局方フォーラム (JPF)、USP: Pharmacopeial Forum。以下「フォーラム」という) の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める (コメント期間: 4~6ヶ月)。なお、Stage 4 Draft の掲載に当たっては薬局方利用者の便を図るための翻訳を付加や各薬局方独自の表記スタイルへの編集をしたものを掲載することができることとされている。

各薬局方事務局は、薬局方利用者からのコメントを分析、整理し、集約したコメントをコメント期間満了後2ヶ月以内に、CP に送付する。

(Stage 4 Draft をフォーラムに掲載してからコメントを提出するまでの期間は最大8ヶ月である)

CP は、各薬局方のコメントを検討し、必要な修正を加えた調和文書案 Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft)を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

Stage 5, Consensus : 調和合意

本 Stage は、PDG による調和の最終作業となる三薬局方の調和合意文書署名に至る段階であるが、最終合意文書の作成に至る Stage 5A と合意署名の Stage 5B に分割されている。

Stage 5A, Provisional : Consensus Document (Stage 5B document)の作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 5A Draft を、調和合意に向けての最善の考慮を払いつつ検討し、その受け入れ可否、及び必要

がある場合には修正意見を、4ヶ月以内に CP に報告する。

三薬局方の合意に至らない場合には、CP は修正意見を考慮した改定調和文書案 (Stage 5A/2 Draft)を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方事務局は受け入れ可否を2ヶ月以内に CP に報告する。この調和文書改定作業を3薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

この段階で CP が全面的な調和が困難であると判断した場合には、部分的な調和 (Harmonization by attribute) を採用することができる。Harmonization by attribute による調和合意の場合には、調和署名文書には調和した事項 (Harmonized attributes/provisions) のみを記載し、非調和事項 (Non-harmonized attributes) 及び特定の薬局方のみが規定する事項 (Local attributes) は記載しないこととされ、また調和署名文書の表紙には、調和合意の状況を表形式で記載する所定の書式を用いることとされている。

Stage 5B, Draft sign-off : Consensus Document (Stage 5B document)の合意署名

Stage 5A の合意を受け、直近の PDG 会議開催時に調和合意署名することとなるが、最終合意署名文書の事前確認のため、CP は最終文書案となる Stage 5B Document を PDG 会合の4週間前までに各薬局方に送付する。

PDG 会議における三薬局方による合意署名により PDG による調和作業は終結し、調和合意結果を反映した薬局方改正と施行は各薬局方に委ねられることとなる。

Stage 6, Regional adoption and implementation : 各薬局方の改正と施行

本 Stage は、各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を直近の改正または追補に反映し、施行する段階であり、改正作業段階である Stage 6A と改正薬局方の施行段階である Stage 6B に分割されている。

Stage 6A, Adoption : 各薬局方における薬局方改正

各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を反映した薬局方改正を実施し、改正した試験法または医薬品各条を、改正薬局方またはその追補に収載し、出版する。

各薬局方の事情により必要な場合には、当該薬局方に固有の条項 (Local attribute) を付加するなどにより調和合意文書の内容を一部改変して薬局方に収載することができるが、調和合意署名文書に明記されていない一部改変を実施した場合には、それを PDG に報告することとされている。

Stage 6B, Implementation : 各薬局方における改正薬局方の施行

各薬局方は、自域における調和内容を反映し

た薬局方の施行日を他域薬局方に通報する。

PDGによる薬局方国際調和は、三薬局方の全てにおいて調和内容を反映した薬局方が施行されることにより達成にされる。

Stage 7, Inter-regional implementation : Regulatory interchangeability の基盤が整備された調和

PDGによる調和合意日米欧3薬局方の全てにPDG合意内容が反映された状態であり、各薬局方の本文には、国際調和した部分が明示され、Regulatory interchangeabilityの基盤が整備された状態となる。

② 調和後の改定手順

調和手順により合意した後に、ある薬局方が調和内容の修正が必要となり、独自に調和内容とは異なる内容の薬局方改正を実施したために新たな不調和が生じることとなった経験から、調和後の改定手順について定め、この手順によらない調和合意後の混乱を避けることが合意されている。

調和改定の提案は、PDGに改定理由と改定内容を提案し、PDGの合意とCPの指名により、調和手順のStage 2 (Stage 3 Documentの作成)から開始することとされている。なお、緊急を要する場合などには、PDGの合意により手順が簡略化できることとされている。

改定提案が認められる場合として次のような場合が挙げられている。

- ・ 公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- ・ 現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- ・ 試薬の入手が不可能な場合
- ・ 新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- ・ より優れた試験方法に変更する場合

4. 薬局方国際調和の現況

薬局方調和は、既記載項目の調和(Retrospective harmonization)と未記載項目の調和(Prospective harmonization)の両面にわたって進められている前者には医薬品添加物各条及び一般試験法の調和があり、後者は生物薬品関連試験法及び医薬品添加物関連の物性試験法がある。

医薬品添加物各条の調和は、医薬品製剤の国際的流通の円滑化に資するとの考え方により薬局方調和の最優先課題としてPDGが当初に採り上げたものであり、約50品目について調和が進められた。各薬局方の各条制定方針の相違もあり、当初は調和が難航したがHarmonization by attributeの採用により、2004年11月までに29品目が調和合意された。調和の進捗を踏まえ、2003年2月に、関連業界団体の意見も聴取の上、10品目を新規調和項目として選定し、調和対象品目総数は62となった。

一般試験法は、医薬品添加剤各条の調和作業の過程において調和の必要性が認識され、調和項目に採択されたものである。対象分野は、理化学試験、微生物関連試験、製剤試験、物性試験、生物薬品関連試験法にわたり、約30の試験法について調和が進められている。ICHによるQ6Aガイドライン策定に伴い11の試験法の調和がPDGに付託され、このうちの5試験法(Dissolution, Disintegration, Microbial contamination, Uniformity of content, Uniformity of Mass)の判定基準に関する部分はICH品質分科会タスクフォースによる調和合意事項がPDGに提供されている。2004年11月現在20試験法(Q6A関連の8項目を含む)が調和合意されている。Q6Aガイドライン関連試験法のうちのColour/clarityについては、これまでの検討から、古典的な目視法を調和することが極めて困難であることが明らかとなり、機器による測定法のProspective harmonizationがより現実的であるとの考えから、これをQ6Aリストから削除することをICHに提案し、了承されている。

生物薬品関連試験法は、薬局方既記載項目の調和とは異なり、未記載項目の調和に該当するものである。各薬局方に記載された後の調和には既記載であるが故の種々の困難が経験されたことから、記載前に調和をはかることにより効率的な薬局方調和を期待し、採択されたものである。

① PDGによる作業を終了した調和項目

2004年11月現在の調和合意署名に至ったものは、下記のとおりである。(末尾は署名年月である)

試験法 (20)

- ・ Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) : 1999年10月
- ・ Bacterial Endotoxin Test : 2000年1月
- ・ Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations : 2000年7月、改定 : 2004年10月
- ・ Test for Particulate Contamination: Sub-visible Particles : 2001年5月、改定 : 2004年10月
- ・ Residue on Ignition/Sulphated Ash Test : 2000年11月、改定 : 2002年9月、2004年10月
- ・ Sterility test : 2002年9月
- ・ Amino acid determination : 2002年9月
- ・ Capillary electrophoresis : 2002年9月
- ・ Isoelectric focusing : 2002年9月
- ・ Protein determination : 2002年9月
- ・ Peptide mapping : 2002年9月
- ・ Specific Surface Area : 2003年11月
- ・ Uniformity of Content : 2004年2月 (調和文書は、Uniformity of Massと併合し

- た”Uniformity of Dosage Units”である)
- Uniformity of Mass : 2004 年 2 月 (調和文書は、Uniformity of Content と併合した”Uniformity of Dosage Units”である)
 - Friability of tablets : 2004 年 3 月
 - Dissolution : 2004 年 6 月
 - Disintegration : 2004 年 6 月
 - Analytical sieving : 2004 年 6 月
 - Flowability : 2004 年 6 月
 - Optical microscopy : 2004 年 6 月
- 医薬品添加剤各条 (29)
- Benzyl Alcohol : 2000 年 7 月
 - Citric Acid, Anhydrous : 2001 年 5 月、改定 : 2003 年 11 月
 - Citric Acid, Monohydrate : 2001 年 5 月、改定 : 2003 年 11 月
 - Sodium Chloride : 2001 年 5 月、改定 : 2001 年 10 月、2003 年 11 月
 - Starch, Corn : 2001 年 10 月、改定 : 2004 年 2 月
 - Starch, Potato : 2001 年 10 月
 - Starch, Wheat : 2001 年 10 月
 - Ethanol, Anhydrous : 2001 年 10 月、改定 : 2002 年 9 月
 - Ethanol (95) : 2001 年 10 月、改定 : 2002 年 9 月
 - Carboxymethylcellulose Calcium : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 7 月
 - Cellulose Acetate Phthalate : 2001 年 10 月
 - Croscarmellose Sodium : 2001 年 10 月
 - Cellulose Acetate : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 2 月
 - Ethylcellulose : 2002 年 2 月
 - Lactose, Anhydrous : 2002 年 9 月、改定 : 2003 年 2 月、再改定中
 - Lactose, Monohydrate : 2002 年 9 月
 - Saccharin : 2003 年 2 月
 - Saccharin Calcium : 2003 年 2 月 (JP : 非収載)
 - Saccharin Sodium : 2003 年 2 月、改定 : 2004 年 2 月
 - Hydroxypropylmethylcellulose : 2003 年 11 月
 - Methylcellulose : 2003 年 11 月
 - Sodium Starch Glycolate : 2003 年 11 月、改定中
 - Talc : 2003 年 11 月
 - Methyl Paraben : 2004 年 2 月
 - Ethyl Paraben : 2004 年 2 月
 - Propyl Paraben : 2004 年 2 月
 - Butyl Paraben : 2004 年 2 月
 - Cellulose, Microcrystalline : 2004 年 2 月
 - Cellulose, Powdered : 2004 年 2 月

② PDG による調和途上にある項目

PDG により調和項目として採択され、調和作業が進められている試験法及び医薬品添加物各条を、分野別に分類して示す。[]内は Coordinating Pharmacopoeia であり、行末の調和 Stage は 2004 年 11 月現在の状況である。

ICH Q6A ガイドライン関連試験法の調和進捗状況

- Microbial contamination [EP], Stage 5A

理化学試験法

- Colour/clarity [EP], Stage 2
- Conductivity [EP], Stage 2
- Heavy metals [USP], Stage 3

製剤試験法

- Inhalation [EP] Stage 4

物性試験法

- Bulk density/Tapped density [EP], Stage 4
- Density of solids [EP], Stage 4
- Powder fineness [USP], Stage 4
- Mercury intrusion porosimetry [EP], Stage 4 (JP : 調和参画辞退)
- Laser diffraction measurement of particle size [EP], Stage 3
- X-ray powder diffraction [EP], Stage 3
- Gravimetric water sorption of powders [EP], Stage 2
- Thermal behaviour of powders [EP], Stage 2

医薬品添加剤各条

- Calcium disodium edetate [JP], Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic [JP], Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic, anhydrous [JP], Stage 5A
- Carboxymethylcellulose sodium [USP], Stage 4
- Crospovidone [EP], Stage 4
- Hydroxyethylcellulose [EP], Stage 4
- Hydroxypropylcellulose [USP], Stage 4
- Hydroxypropylcellulose, low-substituted [USP], Stage 4
- Hydroxypropylmethylcellulose phthalate [USP], Stage 5A
- Magnesium stearate [USP], Stage 4
- Petrolatum [USP], Stage 4
- Petrolatum, white [USP], Stage 4
- Polyethylene glycols [USP], Stage 4
- Polysorbate [EP], Stage 3
- Povidone [JP], Stage 5A
- Silicon dioxide [JP], Stage 4
- Silicon dioxide, colloidal [JP], Stage 4
- Starch, rice [EP], Stage 5A
- Stearic acid [EP], Stage 4
- Sucrose [EP], Stage 4
- Titanium dioxide [JP], Stage 5
- Glycerol [USP], Stage 3
- Carmellose [JP], Stage 3
- Calcium Carbonate [USP], Stage 2

- Copovidone [JP], Stage 3
- Gelatin [EP], Stage 2
- Glucose/Dextrose [EP], Stage 2
- Glyceryl monostearate [USP], Stage 2
- Mannitol [EP], Stage 2
- Propylene Glycol [EP], Stage 3
- Sodium lauryl sulphate [USP], Stage 3
- Starch pregelatinized [JP], Stage 2
- Water for injection in container [USP], Stage 2

5. PDG により調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、日米欧三極の規制当局は、それぞれの地域の薬局方に基づいて薬事行政を進めている。PDG による薬局方調和は、地域による規制の差異に起因するさまざまな障害を克服すること目的としたものである。PDG による調和成果を反映した他の地域の薬局方が当該地域の薬局方と同等と見なされて始めてその意義を発揮するものである。

薬局方国際調和の進展に伴い、PDG は、薬局方利用者である日米欧三極の製薬企業団体からの、薬局方国際調和の成果が各域の薬事規制の国際調和に結びつかない事態を改善し、Regulatory interchangeability を確立することの要請を受けるに至った。

PDG は、薬局方編纂と薬事規制との関係の地域間差を踏まえ、薬局方に収載される試験法及び医薬品添加物各条の国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) を推進するものであるが、その成果である調和した他の地域の薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) を確立することへの関与は薬局方組織の域を超えるものであり、「Pharmacopoeial harmonization」と「Regulatory interchangeability」とは切り分けて考える必要があるとの認識の下に、「Regulatory interchangeability は、規制当局が参画している ICH の枠組みの下で確立すべきものである」との見解を ICH 運営委員会に表明した。

これを受けて、ICH 運営委員会は専門家会合 (Q4B EWG) を組織して対応することとなり、2004 年 6 月の ICH 専門家会合において第 1 回の Q4B EWG 会合が開催され、調和された Q6A 関連試験法について、PDG が提供する資料に基づく認定作業が開始され、2004 年 11 月に開催された第 2 回会合において、Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations (注射剤の採取容量試験法) の Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability (RAPI) が確認された。

このように、Regulatory interchangeability に関する道筋が明確になったので、Q4B EWG による

認定が円滑に進み、実効を伴った薬局方国際調和が実現することが期待される。

C. 考察

日本薬局方の国際化は、我が国における医薬品の品質確保の国際的な整合性向上に寄与するものであるが、単に欧米の薬局方編纂組織との調和作業のみによって完結しうるものではなく、規制当局の参画の下に Regulatory interchangeability が確立されて始めて実現するものであるとの認識がようやく定着し始めたので、これをさらに発展させ、国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化を推進するために、我が国の薬局方関係者が考慮すべき事項について考察する。

1. PDG による薬局方国際調和への日本薬局方の対応

日本薬局方の調和対応は、PDG 関連調整会議 (現、国際調和検討委員会) の設置により、国際調和に関与する薬局方委員会の共通理解形成が進み、委員会間の調和案への対応の食い違いも少なくなり、調和案の審議及び審議結果に基づくコメント提出等の対応にかなりの改善が見られているが、調和合意内容を反映した日本薬局方改正案の作成段階で、調和案検討時に見逃していた Regulatory interchangeability 確立上問題になりうる事項への対処に困難が生じることが少なくない。これは、合意に至る調和案の担当委員会における審議が、薬局方改正、施行の過程で生じうる問題を棚上げにした、表面的な他人事のような検討に止まっていたためと考えられる。

調和案に審議においては、薬局方国際調和は、組織、伝統、文化の異なる欧米の薬局方との、相互理解と協調の精神が求められる共同作業であることを認識しつつ、日本薬局方の本質を曲げることない調和成果が得られるよう、慎重に検討し、必要な時にはキッパリと、コメントするよう心がけることが必要であり、近視眼的な迎合主義は厳に廃すべきである。

PDG 開始当初から継続していた混沌状態を脱し、成果を十分に挙げ得る状態になり、調和が定常的に進む状況となり、薬局方利用者の関心は、PDG による調和作業の進捗に加え、各薬局方による調和内容の薬局方改正への反映状況にも及びつつある。日本薬局方の国際調和推進には、調和案の薬局方委員会における審議の促進とともに、調和事項を反映した日本薬局方改正を迅速に進めることが求められる。

2. Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability 確認への対応

ICH Q4B EWG による PDG 調和成果の Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability 確認が開始され、日本薬局方もこれへの対応を進めることが求められている。

Q4B による認定を受けるには、調和成果を反映した各地域の薬局方改正案の提示が必須であるが、調和合意からその成果を反映した日本薬局方改正までかなりの期間を要しており、合意署名から日本薬局方改正までに5年を超えるものさえあるのが実態である。このため、迅速な薬局方改正を実現するのが急務ではあるが、目先にとらわれた拙速な対応は避けるべきであり、功を焦るあまりに、我が国の医薬品品質規制の基本である日本薬局方の本質を損なうようなことのないよう、広い視野に立った、思慮深い対応が望まれる。

また、これまでは、調和合意署名後に日本薬局方への反映に支障を生じる問題点が議論にのぼることが少なくなかったが、調和合意に至る過程における調和案の検討に際しては、日本薬局方改正までを充分に見通した対応を心がけるべきであることを、先ず日本薬局方事務局が十分に理解し、調和案審議を担当する薬局方委員会が道を外すことのないよう議事運営に意を用いることが必要である。

3. 日本薬局方事務局機能の整備強化

日本薬局方事務局の大半の業務が、平成16年度に、厚生労働省医薬安全局審査管理課から独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課に移行したことに伴い、薬局方担当職員数も増え、事務局体制が整備された。新事務局の精力的な活動により、日本薬局方改正作業が進捗するとともに、薬局方国際調和への対応においても、これまでの事務局外関係者の個人的奉仕精神への依存度の高い「場当たりの対応」から、事務局が主体的に関与する本来の対応へと改善される方向に向かっていることは特筆すべきことである。しかし、従来に比べて改善されたとはいえ、数及び質の両面にわたり、米国薬局方や欧州薬局方の事務局に肩を並べるにはほど遠い状況であることに変わりはない実態を十分に踏まえて、薬局方国際調和に取り組むことが必要である。時折耳にする、彼我の差の認識に乏しい「米国薬局方や欧州薬局方と同じように……」との声に惑わされることなく、現実的で着実な対応を積み重ねることが大切であり、薬局方国際調和への「身の丈に合った」「地に足の着いた」対応に徹することが、内外からの信頼と評価を受ける日本薬局方につながる道にほかならない。

「国際調和の推進」は日本薬局方改正の5本柱のひとつに掲げられているものであるが、これを空念仏に終わらせないためには、さらなる事務局機能の充実が必要と考えられる。厚生労働省が日本薬局方事務局であった当時には、慢性的人手不足であったためか、薬局方国際調和に関する対外的な対応のみならず、本来は事務局が処理すべき

事務局事項まで薬局方委員会委員に「丸投げ」していたといっても過言でない状態であったが、事務局の質的、量的充実により、事務局事項は事務局内で自立的に対処しうる体制を整え、専門家集団たる薬局方委員会は科学的な判断に専念できる環境を整えることが、「国際調和の推進」を具現するために必要と考えられる。

薬局方国際調和は、多数の調和項目について、同時並行的に、他の薬局方と歩調を合わせ進める共同作業である。このような息の長い活動に円滑かつ効率的に対応するには、事務局の継続性が必要不可欠である。日本薬局方事務局が厚生労働省におかれていた時には、頻繁な「日替わり定食」的人事異動とそれに伴う不十分な引継ぎが常識化し、薬局方委員会運営や薬局方国際調和への対応に円滑を欠く場合が少なからずあったが、このような「非常識」が医薬品医療機器総合機構に継承され、突然の人事異動により、新事務局の精力的な活動により形成されつつある主体的な自立性が、従来の関係者依存の「丸投げ」状態に逆戻りするようなことのないよう関係方面の十分な理解が得られるよう努める必要がある。