

来局方品とは承認不要、すなわち承認に必要なすべての規格を設定することが各条規格の策定方法でしたが、これをより柔軟に考え、必要に応じて品質確保の目的を達成することのできるような策定方法を採用することとし、さまざまな種類の医薬品、あるいは製造技術の多様化、知的所有権の保護という時代の推移に対応できるようにすべきとしています。これをルールとして示したのが通則 30 による「別に規定する」という項目で、この部分はメーカーごとの個々の承認事項として規定するという扱いです。

第二追補ではアジスロマイシン水和物の純度試験の類縁物質及び残留溶媒、トラネキサム酸カプセルと錠剤、及びフロプロピオンカプセルの溶出性がそれぞれ別に規定するものに当てはまる品目として適用されています。

### 5. 第二追補の概要

第十四改正日本薬局方第二追補全体の概要を Table 6 に示します。一般試験法では新規は 1 項目、改正が 6 項目です。医薬品各条では第一部は新規品目が 27、改正品目が 53、削除品目が 1 品目、第二部は新規品目が 12、改正品目が 22、削除品目が 9 品目です。生薬総則では、改正が 1 項目あります。また、Table 7 は第二追補作成に係る審議に要した期間等を示しています。その期間は平成 14 年 3 月から平成 15 年 12 月で、延べ 154 名の委員に作成のご協力をいただき、委員会の数は 19 で、その開催総数は 169 回です。1 回当たりの開催時間を 3 時間とすると延べ 500 時間以上を審議に費やしたことになります。それだけでなく、もちろんこの間にいろいろな調査や検討もありましたので、実際にはもっと多くの時間がかかっています。

Table 6 第十四改正日本薬局方第二追補について— 概要 —

一般試験法	新規 1 項目	改正 6 項目
医薬品各条		
第一部	新規 27 品目	改正 53 品目
	削除 1 品目	
第二部	新規 12 品目	改正 22 品目
	削除 9 品目	
生薬総則	改正 1 項目	

Table 7 第二追補作成に係る審議について

審議期間	平成 14 年 3 月～平成 15 年 12 月 (薬事分科会報告及び日本薬局方部会審議を除く)
委員数	154 名 (第二追補の作成に従事した専門家の数)
委員会数	19 (日本薬局方部会の下に設置された審議組織の数)
委員会開催総数	169 回 (1 回開催あたりの審議時間は約 3 時間、延べ 500 時間以上)

### 6. 日本薬局方の審議組織

現在の日本薬局方審議の組織図を Fig. 1 に示します。破線から右側が医薬品医療機器総合機構が事務局として扱う委員会の構成で、破線から左側の調査会と部会が審査管理課の所轄になります。そして、第十四局以降新しくできた委員会は網掛けで示します。化学薬品委員会についてはワーキンググループを 3 つ作りしました。また、これ以外に、局方収載各条原案の整備を行うための検討会も運営しております。

### 7. 一般試験法について

一般試験法については、Table 6 で示したように 6 つの試験法の改正と 1 つの試験法を新規に収載しました。このうち 2 つ（無菌試験法、強熱残分試験法）の改正は、JP・EP・USP による国際調和に伴うものです。

#### 7.1 生物試験法関係について

生物試験法関係については、Table 8 に示すように 3 つの試験法（エンドトキシン試験法、発熱性物質試験法、無菌試験法）を改正しました。まず、「エンドトキシン試験法」については国際調和上の誤解を招かないようにゲル化法の限度試験について表記を改正しました。「発熱性物質試験法」については、生物製剤基準との国内での統一及び EP 等との国際的整合性を視野に入れ、試験動物、装置及び器具、操作法、判定の改正を行いました。特に判定基準が大きく改正されています。判定基準は、従来、日局、USP、EP 及び IP の国際間、更に国内的にも「生物学的製剤基準」との間に大きな相違がありました。すなわち、従来の日局の判定法は、試料注射



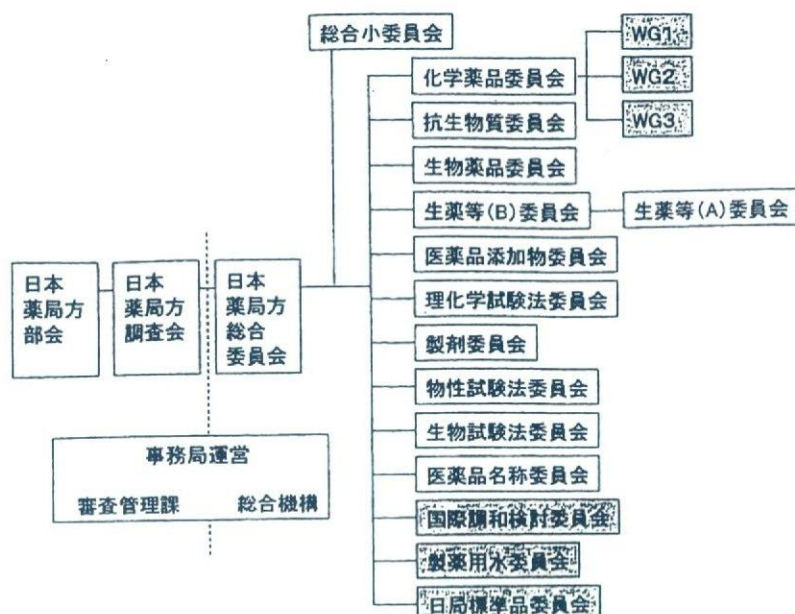


Fig. 1 日本薬局方の審議組織

Table 8 一般試験法について -生物試験法-

改正

7. 「エンドトキシン試験法」(国際調和上誤解を招かないよう)  
→「ゲル化法の(2)限度試験法」について表記改正
47. 「発熱性物質試験法」(生物製剤基準及びEPとの整合性)  
→試験動物, 装置及び器具, 操作法, 判定法の改正
59. 「無菌試験法」(国際調和)  
→全面的な改正: 培地性能試験用菌株, ロット当たりの抜き取り個数, 各培地当たりの最少試料採取量など  
(なお 11 項目の不整合: 部分調和)

後体温上昇  $0.6^{\circ}\text{C}$  以上を示す試験動物(ウサギ)の数が第1回試験では3匹のうち2匹以上のとき陽性,  $0.6^{\circ}\text{C}$  以上を示すウサギが1匹であるとき又は3匹の体温上昇の合計が  $1.4^{\circ}\text{C}$  を超えたときは第2回試験を行って5匹のうち2匹が  $0.6^{\circ}\text{C}$  以上を示すとき陽性として「不適」という判定を下すものであり, USP, EP 及び「生物学的製剤基準」のように「適合」を判定する方法ではありませんでした。そこで今回の改正では, 「生物学的製剤基準」と判定法を同じにしました。Table 9 に改正された発熱性物質試験法の合否判定法を示しますが, 3匹の動物を使って, 体温上昇度の和が  $1.3^{\circ}\text{C}$  以下であれば適,

Table 9 発熱性物質試験法合否判定法の改正

EP 3rd Ed.:

試験回数	累積動物数	体温上昇度の和	
		「適」	「不適」
1	3	$1.15^{\circ}\text{C}$ 以下	$2.65^{\circ}\text{C}$ 以上
2	6	$2.80^{\circ}\text{C}$ 以下	$4.30^{\circ}\text{C}$ 以上
3	9	$4.45^{\circ}\text{C}$ 以下	$5.95^{\circ}\text{C}$ 以上
4	12	$6.60^{\circ}\text{C}$ 未満	$6.60^{\circ}\text{C}$ 以上

生物学的製剤基準(1993/2004):

試験回数	累積動物数	体温上昇度の和	
		「適」	「不適」
1	3	$1.3^{\circ}\text{C}$ 以下	$2.5^{\circ}\text{C}$ 以上
2	6	$3.0^{\circ}\text{C}$ 以下	$4.2^{\circ}\text{C}$ 以上
3	9	$5.0^{\circ}\text{C}$ 未満	$5.0^{\circ}\text{C}$ 以上

日局 14 第二追補改正: 生物学的製剤基準(1993/2004)と同じ

$2.5^{\circ}\text{C}$  以上であれば不適。値がこの間にあるものは, あと3匹追加し, 累計  $3.0^{\circ}\text{C}$  以下であれば適,  $4.2^{\circ}\text{C}$  以上であれば不適, 値がこの間にあるものは, 更に3匹追加し, 累計  $5.0^{\circ}\text{C}$  未満であれば適,  $5.0^{\circ}\text{C}$  以上であれば不適との規定にしました。細かい数字は異なりますが, これはEP等の考え方も同じです。しかし, 発熱性物質試験法について3局間を比較しますと, Table 10 に示すような相違点がまだ残っています。



Table 10 発熱性物質試験法 3局間の相違点

	EP	USP	JP
試験時の室温	飼育室の温度 $\pm 3^{\circ}\text{C}$	20 - 23 $^{\circ}\text{C}$ の一定温度 $\pm 3^{\circ}\text{C}$	20 - 27 $^{\circ}\text{C}$
ウサギ体重	$> 1.5 \text{ kg}$	規定なし	$> 1.5 \text{ Kg}$
温度計の精度	0.1 $^{\circ}\text{C}$	0.1 $^{\circ}\text{C}$	規定なし
温度計挿入深さ	約 5 cm	$> 7.5 \text{ cm}$	60 ~ 90 mm
予備試験	本試験 1 ~ 3 日前に生食を i.v.投与	7 日前に疑似試験	1 ~ 3 日前に直腸温度を測定
投与量	0.5 ~ 10 mL/kg	10 mL/kg	10 mL/kg
投与速度	$< 4$ 分間	$< 10$ 分間	規定なし

「無菌試験法」は国際調和案件で、重要な一般試験法の一つであり、長く三局間で検討してきました。今回、調和の結果を反映し、全面的な改正を行いました。なお Table 11 に示すような 11 項目の不調和点が残し、部分調和に止まっています。エンドトキシン、発熱性物質試験、及び無菌試験のような各局方で長年不都合なく使われている一般試験法の国際調和は、歴史を背負い、変更に伴う波及効果も広範に及ぶため、全面的に調和されることはなかなか難しく、必ずしも平坦な道のりではありません。

## 7.2 理化学試験法関係について

理化学試験法関係については、Table 12 に示すように、2つの改正があります。1つ目は核磁気共鳴スペクトル測定法で、測定対象とする核を $^1\text{H}$ のみから $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{19}\text{F}$ 及び $^{31}\text{P}$ に拡大しました。その他装置、装置及び測定条件の記載、確認方法、 $^1\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$  NMRの各種測定法の改正を行いました。

2つ目の強熱残分試験法は、歴史のある試験法で、有機物中に不純物として含まれる無機物の含量を知るための方法です。国際調和案件としての対応で、

Table 11 無菌試験の不調和点 (11項目)

- 1) 使用培地 (JP : SCD)
- 2) 寒天の含湿度
- 3) 培地保存期間のバリデーション
- 4) 密封容器の培地の使用期間
- 5) 水銀防腐剤を含む製剤用培地 (SCD $\rightarrow$ FTG)
- 6) 培地性能試験の実施頻度
- 7) メンブランフィルター法の洗浄量
- 8) 混濁判定の移植量
- 9) 再試験要件
- 10) ロット抜き取り試験の表記
- 11) 大容量製品の抜き取り個数 (2% or 10 容器)

Table 12 一般試験法について -理化学試験法-  
改正

8. 「核磁気共鳴スペクトル測定法」  
→核種の拡大、装置、装置及び測定条件の記載、確認方法、 $^1\text{H}$  NMR 及び $^{13}\text{C}$  NMR の各種測定法の改正
16. 「強熱残分試験法」 (国際調和)  
→つぼの材質、デシケータの乾燥剤、残分の量での規定から残分の百分率での規定に、強熱の操作をどこまで続けるか (恒量に達するか各条に規定された残分の百分率の限度値に適合するまで) などの改正

従来つぼの材質で、日本で使用せず、外国では使用していたシリカ製の材質を取り入れるように「適切なるつぼ」を使用できることとしました。乾燥剤についても同様に従来のシリカゲルに加えて適切な乾燥剤を使用できることとしました。また、従来は「残分量」という用語を用い、「残分量を計算する」、あるいは「残分量が各条中に規定された……」、と表記していたものを、計算結果や規定が%であることの実態をふまえて「残分の百分率」という用語に代え、表記するようにしました。更に、強熱の操作をどこまで続けるかについて、従来は「恒量に達するまで」と規定していましたが、これを「残分が恒量に達するか、残分の百分率が各条中に規定された限度値に適合するまで続ける」というように改正し、国際調和を図りました。

## 7.3 物性試験法関係について

物性試験法関係については、新規が1つ、改正が1つあります (Table 13)。新規の試験法は、「粉末の粒子密度測定法」で、粉末状医薬品等の粒子密度を気体置換型ピクノメータを用いて測定する方法で



Table 13 一般試験法について—物性試験法—

新規	74. 「粉体の粒子密度測定法」(EP, USP にあり) →粉末状医薬品等の粒子密度を、気体置換型 ピクノメータを用いて測定する方法
改正	53. 「比表面積測定法」 →試験法の説明、定数等の整備

す。EP, USP には既に収載され、現在国際調和案件として検討中ですが、今回それに先がけて一般試験法として収載しました。調和の結果によっては更に改正が必要となるかも知れません。なお、国際調和案では「固体の密度測定法」となっていますが、日局では国際調和案の内容について検討した結果、前文の解説的な記述が一般試験法にはなじまないとの結論に達したため、その解説的な部分は後述の「参考情報」に「固体又は粉体の密度」として項目を設定し、本文に当たる部分を「粉体の粒子密度測定法」として他の一般試験法と整合性がとれるようにして収載しました。

また、「比表面積測定法」について、本試験法の定義を明確にし、式中に各パラメータの数値を併記するなどの一部改正を行いました。

## 8. 医薬品各条について (Table 14)

### 8.1 収載品目数

医薬品各条については、品目数は、第一部が新規 27, 改正 53, 削除 1 品目で、従来 881 品目であったのが 907 品目になり、第二部は新規 12, 改正 22, 削除 9 品目で、481 品目から 484 品目となり、総収載品目数が 1362 から 1391 品目になりました。

### 8.2 国際調和に伴う改正

国際調和に伴う改正が行われた医薬品各条については医薬品添加物が 6 品目あります (Table 14)。このうち、カルメロースカルシウムは 2003 年 7 月にサインオフして、第二追補に収載されたように順当に日局に取り込まれていますが、それ以外の品目は、収載されるまでかなりの時間を要しました。特にベンジルアルコール (2000 年の 7 月にサインオフ) で顕著ですが、これは、当時の国際調和では、日局への収載を必ずしも意識しない状態で調和案にサインオフしてしまっていたためであります。今後はその教訓を生かし、できるだけ日局収載を意識し

ながら国際調和を図っていくことが重要だと考えています。

### 8.3 他の規格書からの移行に伴う新規収載品目

他の規格書からの移行に伴う新規収載品目は、局外規 2002 から第一部が 11 品目、第二部が 5 品目移行され、局外生規から 8 品目、局外規第三部から 6 品目、局外規第四部から 3 品目となります。

### 8.4 局方に直接新規収載された品目

局方に直接新規収載された品目は、第一部では塩酸ベンジピリン等 6 品目、第二部はブシ等 4 品目です。

### 8.5 削除品目

削除された品目のうち第一部のサントニン錠、第二部のジキタリス、ジキタリス末は、承認整理されて市場流通がないために削除されました。またガーゼ類などの 5 品目は医療機器への移行のために局方からは削除されました。更に絆創膏は雑品へ移行したために削除となりました。

## 9. 参考情報の改正について (Table 15)

参考情報については、「8. 第十四改正日本薬局方における国際調和」という 1 項目を改正しました。この項目は、日本薬局方が EP 及び USP と調和合意した試験法及び医薬品各条の日局への反映状況を示しています。すなわち、第一追補までに対応した 2 つの試験法と 3 つの各条に加えて無菌試験法及びカルメロースカルシウムなど新規医薬品添加物の 6 品目、更に後述する 5 つの新規収載参考情報についても、生物学的製剤基準や既存のごく一部の試薬等との整合性が残るたん白定量法を除いては調和事項がそのまま反映されています。

## 10. 参考情報の新規収載

参考情報に新規に収載された項目は 7 項目あります (Table 16)。これは平成 14 年に答申された「今後の日本薬局方のあり方」の中の参考情報の有効利用という提言を具体的に実現していこうとする一環と捉えることができます。参考情報自体は附録という位置づけですが、「日本薬局方と一体として運用することにより、日本薬局方の質的向上や利用者の利便性の向上に資することができる。」とされています。具体的には、①通則等重要部分の解説あるいは補足を行うことにより、利用者が日本薬局方より理解できるものとする、②バイオテクノロジー



Table 14 医薬品各条について

品目数		第二部	
第一部		新規	12 品目
新規	27 品目	改正	22 品目
改正	53 品目	削除	9 品目
削除	1 品目		
	(881 品目)		(481 品目)
	↓		↓
	907 品目		484 品目
総収載品目数 (1362 品目) → 1391 品目			
<ul style="list-style-type: none"> <li>国際調和に伴う改正 医薬品添加物           <ul style="list-style-type: none"> <li>・カルメロースカルシウム (2003/7 sign off)</li> <li>・コムギデンプン (2001/10 sign off)</li> <li>・酢酸フタル酸セルロース (2001/10 sign off)</li> <li>・トウモロコシデンプン (2001/7 sign off)</li> <li>・バレイショデンプン (2001/10 sign off)</li> <li>・ベンジルアルコール (2000/7 sign off)</li> </ul> </li> <li>他の規格書からの移行に伴う新規収載品目           <ul style="list-style-type: none"> <li><u>日本薬局方外医薬品規格 2002 からの移行</u> (第一部) アルプロスタジル, エトポシド, 塩酸エペリゾン, 塩酸チザニジン, 塩酸ピレンゼピン, グルタチオン, シスプラチン, セラペプターゼ, ニコランジル, ニルバジピン, ピロキシカム (11 品目) (第二部) 塩酸チアラミド錠, トリクロルメチアジド錠, フロセミド錠, フロプロピオンカプセル, メトクロプラミド錠 (5 品目)</li> <li><u>日本薬局方外生薬規格 (1989) からの移行</u> ウコン, ウヤク, クコシ, ジコッピ, シツリシ, ジャショウシ, ソボク, ニンドウ (8 品目)</li> <li><u>日本薬局方外医薬品規格第三部 [製剤の溶出性] からの移行</u> 塩酸チアラミド錠, 塩酸ベニジピン錠, トリクロルメチアジド錠, ニルバジピン錠, フロセミド錠, メトクロプラミド錠 (6 品目)</li> <li><u>日本薬局方外医薬品規格第四部 [抗生物質医薬品] からの移行</u> アジスロマイシン水和物, 注射用フロモキシセフナトリウム, 注射用塩酸セフェピム (3 品目)</li> </ul> </li> <li>局方に直接新規収載された品目           <ul style="list-style-type: none"> <li>第一部 塩酸ベニジピン, オキシトシン, コハク酸メチルプレドニゾロン, トラネキサム酸カプセル, トラネキサム酸錠, トラネキサム酸注射液, (6 品目)</li> <li>第二部 インヨウカク, カンキョウ, プシ, プシ末 (4 品目)</li> </ul> </li> <li>削除品目           <ul style="list-style-type: none"> <li>第一部 <u>サントニン錠</u></li> <li>第二部 <u>ガーゼ</u>, <u>滅菌ガーゼ</u>, <u>ジギタリス</u>, <u>ジギタリス末</u>, <u>脱脂綿</u>, <u>精製脱脂綿</u>, <u>滅菌脱脂綿</u>, <u>滅菌精製脱脂綿</u>, <u>絆創膏</u></li> </ul> </li> </ul>			
<p><u>削除理由</u></p> <p>下線 (一重線) : 承認整理がなされ市場流通がないため.</p> <p>下線 (二重線) : 改正薬事法第 41 条第 3 項に基づく基準 (医療機器の基準) へ移行のため.</p> <p>下線 (波線) : 雑品へ移行のため.</p>			

応用医薬品や高機能賦与製剤などの新しい技術を応用して開発された医薬品の品質評価に必要な新しい試験法, 近い将来日本薬局方に収載予定の試験法など, 一般試験法として収載されていないものを収載することにより, 高度な品質管理を必要とする医薬

品の開発を側面支援するとともに, 医薬品開発における全体的なレベルの向上に寄与する, ③国際調和の結果及びその重要な根拠に関する情報を提供する, ④その他, 医薬品の品質確保に有用な情報を収載する, ことなどが参考情報の目標及び効用として挙げ



Table 15 参考情報の改正について

8. 第十四改正日本薬局方における国際調和  
→第一追補までに対応した2試験法（エンドトキシン試験法，強熱残分試験法），3各条（添加物）に加え，改正された無菌試験法及び新規収載されたカルメロースカルシウム，コムギデンプン，酢酸フタル酸セルロース，トウモロコシデンプン，パレイショデンプン，ベンジルアルコール並びに以降のスライドに示す5つの参考情報（遺伝子伝子解析による微生物の迅速同定法，固体又は粉体の密度：調和作業中を除く。）について，調和の状況を示した。

Table 16 参考情報の新規収載

20. アミノ酸分析法（国際調和）  
・たん白質，ペプチド，その他の医薬品のアミノ酸組成やアミノ酸含量の測定法
21. 遺伝子解析による微生物の迅速同定法  
・医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物（細菌及び真菌）を，遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法
22. キャピラリー電気泳動法（国際調和）  
・毛細管内で電荷を持った試料イオンが電場の影響下で移動することを利用して分離を達成する方法
23. 固体又は粉体の密度（国際調和作業中）  
・集合体としての固体又は粉体の密度を，結晶密度，粒子密度及びかさ密度の3つのレベルで説明（「粉体の粒子密度測定法」の解説的部分を分離）
24. たん白質定量法（国際調和）  
・医薬品に含まれるたん白質の定量法：7種類を例示
25. 等電点電気泳動法（国際調和）  
・たん白質の等電点の違いを利用して分離する電気泳動法
26. ペプチドマップ法（国際調和）  
・たん白質性医薬品，特に高純度のバイオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法で，たん白質を化学的又は酵素的に処理して，ペプチド断片とし，その断片を再現性よく分離分析する方法

られています。

### 10.1 アミノ酸分析方法

国際調和において完全調和したもので，たん白質，ペプチド，その他の医薬品のアミノ酸組成やアミノ酸含量の測定法です。具体的には Table 17 に示す

8つの方法についてその操作法と原理，あるいはデータの計算，解析法について説明されています。ニンヒドリンによるポストカラム検出法や誘導体化してポストカラム，あるいはプレカラムでアミノ酸を分析するという方法が示されています。

### 10.2 遺伝子解析による微生物の迅速同定法

医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物を，遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法です。従来，微生物の同定法としては，微生物固有の形態，あるいは生理・生化学的性状，菌体成分の解析等を組み合わせる表現形質法が広く用いられてきました。これに対して，遺伝子解析による微生物の迅速同定法は，系統発生的に微生物を分類する手法で，微生物に固有の遺伝子領域，すなわち細菌に対しては，16SのrRNAの高度可変領域の一部，真菌については18SrRNAから5.8SrRNAの間のスペーサー領域（ITS1）を使い，この遺伝子配列を自動解析してデータベースと照合することによって，微生物を迅速に同定又は推定する試験法です（Table 18）。この手法は，従来法と比較すると同定法として客観的にも優れ，簡略化された試験法でもあります。

### 10.3 キャピラリー電気泳動法

キャピラリー電気泳動法も完全調和したものです。

Table 17 アミノ酸分析法

以下の方法について，操作法と原理，データの計算と解析法について説明

- 方法1：ニンヒドリンによるポストカラム検出法  
方法2：OPAによるポストカラム蛍光検出法  
方法3：PITCプレカラム法誘導体化法  
方法4：AQCプレカラム誘導体化法  
方法5：OPAプレカラム誘導体化法  
方法6：DABS-Clプレカラム誘導体化法  
方法7：FMOC-Clプレカラム誘導体化法  
方法8：NBD-Fプレカラム誘導体化法

Table 18 遺伝子解析による微生物の同定法

従来法：表現形質法（形態，生理・生化学的性状，菌体成分）

本法：系統発生的に微生物を分類  
微生物に固有の遺伝子領域

- ・細菌：16S rRNAの高度可変領域の一部
- ・真菌：ITS1領域

（18SrRNA-5.8SrRNA）



これは毛細管内で電荷を持った試料イオンが電場の影響下で移動することを利用して分離を達成する方法です。確認試験や純度試験に用いられます。代表的な糖たん白質性医薬品であるエリスロポエチンの分析例を Fig. 2 に示します。この方法を利用すれば、例えば、糖鎖構造の違いに基づき、糖たん白質の不均一性を直接評価することができます。

#### 10.4 固体又は粉体の密度

参考情報の新規取載のうち、国際調和作業中のものとして「固体又は粉体の密度」があります。これは、7.3 物性試験法で述べた「粉体の粒子密度測定法」とセットの試験法で、国際調和の受け入れに当たって、試験法の部分と解説的部分を切り分け、解説的部分を参考情報に取載したものです。

#### 10.5 たん白質定量法

医薬品に含まれるたん白質の定量法を例示したもので、Table 19 に示すように、紫外吸収法から窒素測定法まで7種類の方法が記載されています。このうち Lowry 法については既に生物学的製剤基準に変法が取載され、局方の各条でも変法が取載されたので、日局独自の記載事項として、「公定書に記載されている変法も可」と脚注に記載しています。Biuret 法についても、ピウレット試薬に用いる試薬の溶かし方について我が国で行っている例を日局独自の事項として記載しています。このため、たん白質定量法は完全調和にはなっていません。

#### 10.6 等電点電気泳動法

たん白質の等電点の違いを利用して分離する電気

Table 19 たん白質定量法

1. 紫外吸収法
2. Lowry 法  
日局独自の記載事項：  
“公定書に記載されている変法も可”として脚注に「生物学的製剤基準及び薬局方医薬品各条」を追加した
3. Bradford 法
4. ピシンコニン酸法
5. Biuret 法  
日局独自の記載事項：  
「ピウレット試液に用いる硫酸銅、クエン酸三ナトリウムニ水和物の溶解は熱湯ではなく水（必要ならば温める）」とした  
操作法に標準溶液の操作を追加
6. 蛍光法
7. 窒素測定法

泳動法です。Fig. 3 に等電点電気泳動法の実例を示します。これは国際標準品の成長ホルモンを分析した例ですが、このように確認試験、純度試験に利用できます。また、Fig. 4 にモノクロナール抗体医薬品の等電点電気泳動法を示します。これは糖鎖の違いを反映した分離をしています。

#### 10.7 ペプチドマップ法

たん白質性医薬品、特に高純度のバイオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法で、たん白質を化学的あるいは酵素的に処理してペプチド断片とし、その断片を再現性よく分離分析する方法です。Fig. 5 にペプチドマップ法の実例を示します。エリスロ

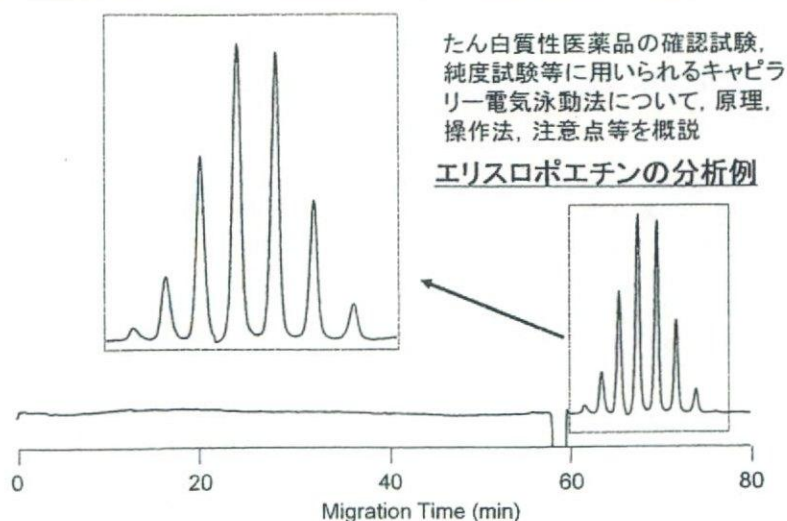


Fig. 2 キャピラリー電気泳動法

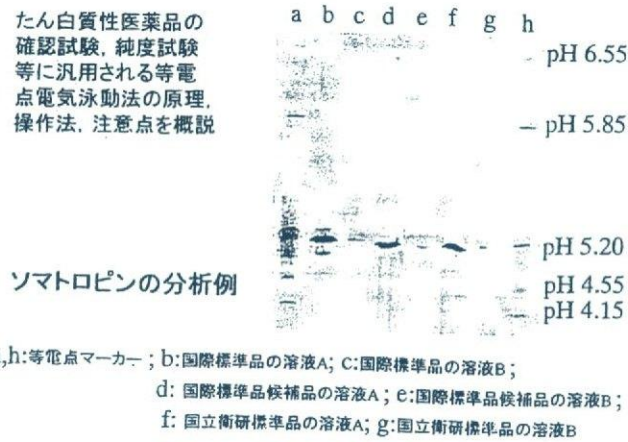


Fig. 3 等電点電気泳動法

### 一たん白質の等電点の違いを利用して分離する 電気泳動法



### モノクローナル抗体医薬品の等電点電気泳動

Fig. 4 等電点電気泳動法（国際調和）

ポエチンを V8 という消化酵素で消化すると、図のように 13 のフラグメントに分かれます。これは糖たん白質で N 型糖鎖が 3 つ、O 型糖鎖が 1 つありますが、それを液クロで C18 カラムを用いて分析しますと、図のようなピークが得られます。6, 5, 12, 10 のピークは糖が付いたもので、これ以外のピークがペプチド部分に由来するものです。これと同じようなパターンが標準品と試料で得られれば、その試料と標準品は同じものであるというたん白質の確認試験として利用できます。

#### 11. 第十五改正に向けての作業

第十五改正に向けて各委員会で行われている作業の一端を紹介します。

##### 11.1 名称委員会

名称委員会では、日本名の改正点が一番のハイラ

イトです。Table 20 に示すように、1 つ目はアミン類の無機酸塩又は有機酸塩の場合、例えば従来「塩酸アクラルピシン」と表記していたものを「アクラルピシン塩酸塩」とします。2 つ目は四級アンモニウム塩の場合、例えば「塩化アセチルコリン」と表記していたものを「アセチルコリン塩化物」とします。3 つ目は、薬効本体がアルコール誘導体であってそのエステル誘導体が原薬である場合、例えば「酪酸ヒドロコルチゾン」と表記していたものを「ヒドロコルチゾン酪酸エステル」とします。4 つ目は、水和物の場合、一水和物、三水和物を問わず「水和物」と表記します。例えば「アンピシリン」は「アンピシリン水和物」とします。5 つ目は、原薬がプロドラッグで INN が置換基を持つ誘導体表記、つまり二語表記の場合は、日本名もそれに準じて半スペース付きの二語表記にします。例えば「セ



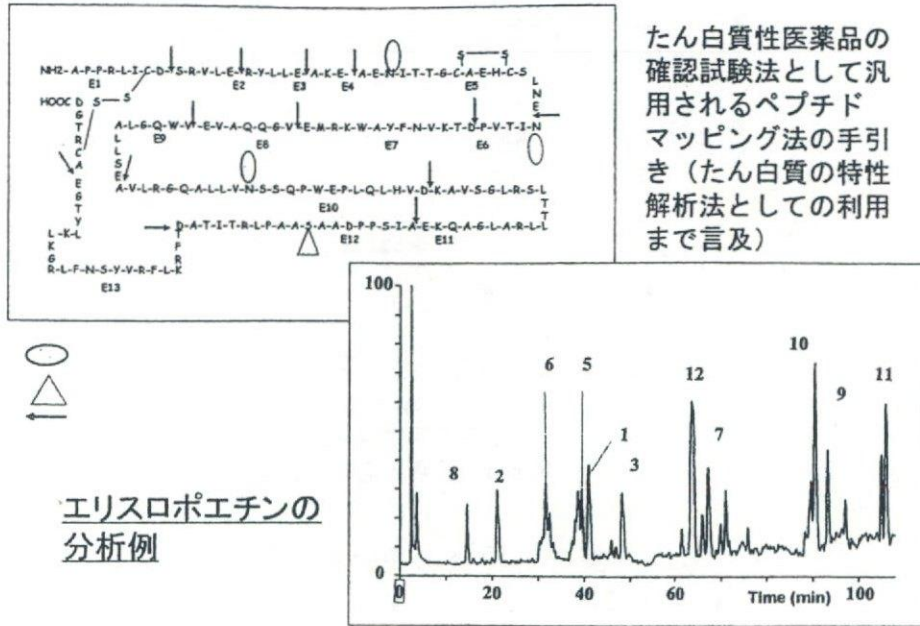


Fig. 5 ペプチドマップ法

Table 20 第十五改正日本薬局方収載品目の日本名の改正について

- 1) アミン類の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○\*\*\*塩」と命名  
[例] アクラルピシン塩酸塩(塩酸アクラルピシン), クロミフェンクエン酸塩(クエン酸クロミフェン)
- 2) 四級アンモニウム塩の場合は、「○○○\*\*\*化物」と命名  
[例] アセチルコリン塩化物(塩化アセチルコリン)
- 3) 薬効本体がアルコール誘導体であり, そのエステル誘導体が原薬である場合は, 「○○○\*\*\*エステル」と命名  
[例] ヒドロコルチゾン酪酸エステル(酪酸ヒドロコルチゾン)
- 4) 水和物の場合は, 「○○○水和物」と命名  
[例] アンピシリン水和物(アンピシリン), ピペミド酸水和物(ピペミド酸三水和物)。ただし, 原体が水和物である製剤の名称では, 「水和物」を表記しない。「注射用クエン酸ナトリウム液」, 原薬は「クエン酸ナトリウム水和物」
- 5) 原薬がプロドラッグなどで, INN が置換基を持つ誘導体表記(二語表記)の場合には, 日本名もINNに準じて半スペース付きの二語表記, 「○○○△△△」, とする。  
[例] セフロキシム アキセチル
- 6) ヒト由来の生物薬品には, human を付けることにした。  
Human Chorionic Gonadotropin
  - ・薬効の本質成分が最初書き表され明確になる。英名の表記と整合し, 国際調和される。塩かエステルかの区別が明確になる。
  - ・従来の日本名は第十五改正日本薬局方では別名として残る

フロキシム アキセチル」と表記します。6つ目は, ヒト由来の生物薬品には human を付けることとしました(例: Human Chorionic Gonadotropin)。

この改正により, 薬効の本質成分が最初書き表されることになったので薬効本体と名称の関係が明確になりました。また英名表記とも整合することに

より国際調和もされます。更に, 塩かエステルかの区別が明確になります。なお, 従来の日本名は第十五改正では別名として残ります。

## 11.2 化学薬品委員会 (Table 21)

化学薬品委員会では, 委員会審議の進め方の方針として「保健医療上重要な医薬品の全面収載の充実



Table 21 化学薬品委員会関係

1. 「保健医療上重要な医薬品の全体的収載による充実化」を図るための重要な要素として、化学薬品関係の充実、審議のスピードアップを図る必要性は高い
2. 東西の技術（研究）委員会のご協力のもと、予め原案整備（資料整備、問題点の指摘及び変更提案）を行っていただき、委員会審議がスムーズに流れるようにした
3. 委員会内部に3作業グループ（WG1～3）を設け、実質的な審議はWGで行い、全体委員会は、各WGからの報告と承認、WG間の意見の差異の調整、共通問題に対する意見統一・合意形成の場とするなど、原案審議体制を大きく変えた。
4. 昨年7月以降、薬局方調査会の事務局が医薬品総合機構に移り、事務局機能が充実してきたことも重要な変化
5. 上記の化学薬品関係の原案審議の流れは平成15年12月以降、定着してきており、審議のスピードは確実に上がってきている。

化」を目指しています。化学薬品委員会では担当する品目数が最も多いので審議のスピードアップ化が非常に重要な要素になってきます。東西の技術（研究）委員会のご協力のもと、あらかじめ原案整備を行うことにより、委員会審議がスムーズに流れるようにしました。また、この委員会の内部に3つのワーキンググループを作り、実質的な審議はワーキンググループで行い、全体の委員会はワーキンググループからの報告と承認、意見の差異の調整、共通問題に対する意見統一、合意形成の場とするなど原案の審議体制を大きく変えました。更に事務局が総合機構に移ったことにより、機能が充実したことも審議促進に大きなファクターになっています。このような審議の流れは平成15年12月以降定着しつつあり、審議のスピード化に非常に貢献しています。

### 11.3 生薬等委員会

生薬等委員会の関係で第十五改正に向けて検討されている事項は、Table 22 に示しました。生薬、生薬製剤及び生薬を主薬とする製剤は、生薬等としてまとめる方向で検討しています。第一部、第二部という区別はなくなります。また、漢方処方エキス（葛根湯、黄連解毒湯、小青竜湯、芍薬甘草湯、大黃甘草湯、小柴胡湯、加味逍遙散、柴苓湯、補中益氣湯、苓桂朮甘湯の各エキス）の収載、生薬総則で基原は適否の判定基準と明記すること、項順の改訂をすること、更に生薬試験法の純度試験に総 BHC、総 DDT の追加と項順の改訂、

Table 22 生薬等委員会関係

1. 生薬、生薬製剤、生薬を主薬とする製剤は、生薬等としてまとめる方向で検討
2. 漢方処方エキス（葛根湯、黄連解毒湯、小青竜湯、芍薬甘草湯、大黃甘草湯、小柴胡湯、加味逍遙散、柴苓湯、補中益氣湯、苓桂朮甘湯の各エキス）の収載
3. 生薬総則で基原は適否の判定基準と明記、項順の改訂
4. 生薬試験法で純度試験に総 BHC 及び総 DDT の追加と項順の改訂
5. 各条における純度試験項目の充実（各条 20 品目での有機塩素系農薬の純度試験の設定；根・根茎生薬に重金属の限度値の規定等）

各条の純度試験項目の充実化等があります。

### 11.4 生物薬品委員会

生物薬品委員会では、Table 23 に生物薬品各条の新規収載予定品目を示します。この中で注目すべきは、6 品目のバイオテクノロジー由来の医薬品（バイテク医薬品）が含まれているということです。Table 24 にバイテク医薬品について、日局収載及び収載候補品目と、EP、USP での収載状況を示します。候補品目が順調に収載されることになると、日本薬局方は欧米の薬局方に比べ、バイテク医薬品の収載に関して非常に突出した進歩的なものになると期待されます。

### 11.5 国際調和検討委員会 (Table 25)

国際調和検討委員会の主な課題は、局方面及び規制面での調和活動をいかにスムーズに効率よく進められるかということです。PDG による国際調和試験法等の作成は、各規制当局による受入れがあってはじめて規制上の位置づけを得ることになるので、

Table 23 生物薬品委員会関係

15 局での生物薬品各条の新規収載予定品目

- 下垂体性腺刺激ホルモン
- 酢酸ゴナドレリン
- セラペプターゼ
- セルモロイキン（遺伝子組換え）
- ダルテパリンナトリウム
- テセロイキン（遺伝子組換え）
- バルナパリンナトリウム
- レノグラスチム（遺伝子組換え）
- チソキナーゼ ?
- ナルトグラスチム（遺伝子組換え） ?



Table 24 バイオ医薬品の日局収載の進捗 (予定)

日局収載品目及び候補品目	EP	USP
アルテプラゼ (遺伝子組換え)	○	○
インターフェロンアルファ (NAMALWA)	×	×
エポエチンアルファ (遺伝子組換え)	○	×
エポエチンベータ (遺伝子組換え)	○	×
セルモロイキン (遺伝子組換え) (15局)	×	×
ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	×
チソキナーゼ	×	×
テセロイキン (遺伝子組換え) (15局)	×	×
ナルトグラスチム (遺伝子組換え) (15局?)	×	×
ヒトインスリン (遺伝子組換え) (14局)	○	○
フィルグラスチム (遺伝子組換え)	×	×
レノグラスチム (遺伝子組換え) (15局)	×	×
以下日局収載候補ではないもの		
インターフェロンアルファ (遺伝子組換え)	○	×
インターフェロンガンマ (遺伝子組換え)	○	×
インスリンリスプロ (遺伝子組換え)	×	○

\* バイオ医薬品：組換え医薬品あるいは細胞培養医薬品

Table 25 国際調和検討委員会の主な話題

- PDGによる一般試験法及び医薬品添加物各条の調和作業の継続的進行
- 各規制当局の受入れについて：
  - ICH Q4EWGの活動による各規制当局の受入れの促進
  - 国際調和作業を翻訳作業と並行して行う必要性を確認
- 国際調和部分の日局への記載方法の検討

Table 26 生物試験法委員会

- 新規収載を目指して
  - 微生物回収法
  - 培養法を用いない微生物の迅速検出法
  - 日局指定菌株の特性と維持管理
- 改正を目指して
  - 微生物限度試験法 (国際調和)
  - 生菌数試験法
  - 特定微生物試験法

規制側の調和活動への関与も非常に重要となってきました。後者については、ICHの場でQ4Bとしてテーマ設定がされ、活動が本格化してきています。従来PDGとして活動してきた局方側としては各種規制当局による受入れが図れるようにQ4Bと相互協力する、規制側としては受入れる方策に努める、つまり、PDGで調和したものをいかに早く各国の規制のオフィシャルなレベルにし、これを更に3薬局方にスムーズに収載されるようにするかがポイントとなります。わが国の場合、規制側 (ICHQ4B) と局方側 (PDG) が国際調和検討委員会で共通の目標に向けての議論を行えるという特徴を活かしながら活動を展開したい、と考えています。

#### 11.6 生物試験法委員会 (Table 26)

生物試験法委員会の関係では、必ずしも第十五局に向けてということではなく、それ以降をも視野に

入れ、新規試験法の局方収載を目指した検討を行っています。具体的には、微生物回収法、培養法を用いない微生物の迅速検出法、及び日局指定菌株の特性と維持管理について検討をしています。また国際調和の関係も含め、生菌数試験法と特定微生物試験法からなる微生物限度試験法について改正を目指しています。

#### 11.7 標準品委員会 (Table 27)

標準品委員会の主な検討事項は、1つ目は標準品品質基準のフォーマットの作成です。2つ目は、バイオ医薬品など一社一製品の品目の標準品の品質標準の扱いについてです。これらは量も少なく、標準品の供給可能量に制限がありますが、そのような医薬品を局方に収載するため、従来と同じように製造と頒布を一体とする機関で相当量の試料を使って標準品をテストし、要望にすべて応じて頒布すると、



Table 27 標準品委員会

- 標準品品質標準のフォーマットの作成：
  - 『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』の作成、公表
- 一社一品等医薬品（遺伝子組換え医薬品等の一社一品の医薬品など標準品の供給可能量に制限がある医薬品）の品質標準の扱い：
  - (1) 製造機関と頒布機関を分離
  - (2) 日局原案審議各条委員会が品質の評価・確認を行う
- 頒布制限の検討
  - 一社一品等医薬品の標準品のように、供給量に限りがある標準品については、使用目的等で頒布制限する方向
- 二次標準品のあり方
  - 二次標準品のあり方について検討

試験試料はもとより、標準品そのものがなくなってしまふ可能性があります。こうした場合、原案を審議する各委員会が品質の評価、確認を行い、確認できれば、そのまま頒布機関で頒布できるという方法を検討しています。同じようなことですが、3つ目は供給量に限りがある品目については、頒布自体を使用目的等で制限することを議論しています。4つ目は二次標準品というものが公式に認知されたものとして考えられるのか、そのあり方などについて検討を始めています。

#### 11.8 製剤委員会 (Table 28)

製剤委員会は、第十五局で、USP や EP では既に収載されている経皮型吸収製剤の項を新規収載することで、製剤総則の大幅改正に向けて第一歩を踏み出そうとしています。全面改正については、現在素案はできていますが、きわめて大幅な改正であり、関連して影響するところも多いので、これから慎重かつ入念な議論を重ねていくことが必要です。しかし、部分的でもでき上がったものについては、第十五局追補、あるいは第十六局に順次収載していく予

Table 28 製剤委員会

- 製剤総則の大幅改正に向け第十五局では一歩を踏み出す。
  - 経皮形の吸収製剤の項を新規収載する (USP, EP では既存)
- 全面改正については、素案は出来ているが、きわめて大幅な改正であり、関連して影響するところも多いので、今後、慎重かつ入念な議論を重ねていくことが必要
- 今後、改正作業終了部分を第十五局追補、第十六局に順次収載予定

Table 29 謝辞

- 大阪医薬品協会技術研究委員会
- 東京医薬品工業協会技術委員会
- 東京生薬協会
- 日本医薬品添加剤協会
- 日本漢方生薬製剤協会
- 日本抗生物質学術協議会
- 日本香料工業会
- 日本生薬連合会
- 日本製薬工業協会
- 日本病院薬剤師会
- 日本薬剤師会
- 日本植物油協会等

定です。

#### 12. 謝 辞

最後になりましたが、薬局方の改正作業につきましては Table 29 に掲げた様々な団体、機関にご協力を仰いでいますし、個人でも企業の方を含めたいろいろな方々にご協力いただいています。こうしたご協力を抜きにしては、薬局方の改正というのは成し得ません。心から感謝をいたしますと同時に、今後ともぜひご支援、ご鞭撻をお願いしたいと思います。



## Biotechnology (品質) に関するガイドラインの動向について\*\*

早川 堯夫\*

### 1. はじめに

本稿では、Table 1 に示すようにバイオ医薬品新規課題に関する検討経過、横浜会議での議論の経過、更に品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきことについて説明します。

### 2. バイオ医薬品新規課題に関する検討経過 (Table 2)

バイオ医薬品の新規課題候補についての議論は、2004年11月の横浜会議で開始され、2005年5月のブリュッセル会議から本格的な議論の開始を計画していました。しかし米国側が提案案の未完了を根拠に延期を主張したため、結局、11月のシカゴ会議でIWGが開かれました。

EU, EFPIA からは製造方法, EFPIA, MHLW からはモノクロナル抗体 (Monoclonal Antibodies: MoAb), 更に MHLW からバイオ後続品が提案されましたが、米国側からは提案がありませんでした。日本側は、製法は各極の承認制度や方針が影響する課題との理由で保留しましたが、FDA と PhRMA が製法を支持したため、日本以外の4団体が支持したバイオ製法関連課題に関する各国合意のコンセプトペーパーの作成が可能かどうかを検討し、今回の横浜会議で結果を報告することがステアリングコミッティ (SC) で決定されました。

SCの結果を受け、EFPIAがラポータとなり、電話会議あるいはメールによってコンセプトペーパーの作成及び改訂作業を横浜会議を目指し精力的に実施しました。

ところが会議直前の2006年5月中旬になって、FDAが突然、バイオ・化成品原薬製造の双方をカバーするガイドラインの必要性とこれに関するコン

セプトペーパーを作成すべきこと、バイオ単独のEWGの立ち上げには同意できないこと、統一ガイドラインは各種原薬製造にQuality by Designの概念を導入すること、Q8グループとの将来の共同作業などを骨子とする新規提案 (Table 3) を行ってきました。

関係者間で相談しましたが、そのような唐突な提案にはもちろん急には対応できないということで、ラポータは当初の予定に従いコンセプトペーパー作成の最後の作業を行ない、横浜で議論することになりました。5月末に示された最終案はMHLWからのコメントを完全に反映したものとなっていましたので、日欧対米の構図となりました。

### 3. 横浜会議での議論の経過

#### 3.1 検討経過

このような状況を踏まえ、2006年6月の横浜会議の冒頭で、SCから緊急にバイオIWGで協議し報告して欲しいとの要請がありIWGが開かれました。このIWGでの議論の内容と主な意見は、要約すると次のようなものでした：1) コンセプトペーパーはほぼ最終局面に来ている、2) FDAのNCEガイドラインを含めたいとの要望に対する考慮の余地があるか検討してみようか、3) Q8の概念の大半は、既にバイオ医薬品では当然のこととして実施されている、4) 同じ概念が異なる表現で述べられていることに関しては、これを示す必要がある。

上記2) については更に、バイオとNCEを組み合わせた場合にどうなるか (Fig. 1) といった点について検討されました。

バイオ/NCE統一ガイドラインについては、一部の重複を回避できるというメリットもありますが、

\* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-2-2 (〒100-0013)

\*\* 当協会主催の第14回ICH即時報告会 (平成18年7月26日) における講演による。



Table 1 ICH横浜会議

- バイオ医薬品新規課題に関する検討経過
- 横浜会議での議論の経過
- 品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきこと
  - 医薬品の品質確保の目的と手段の識別（バイオでは識別）
  - 医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認（バイオでは確認済み）
  - 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
  - CTDM3, QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理
  - 開発時, 承認時, 市販後の各段階における製造方法問題のとりえ方

一方、これまでのバイオの準備作業が活かされない、Q8Rの進捗状況から今後の見通しが不透明である、議論が複雑化し、作業に時間がかかることなどを含めて、さまざまなデメリットが考えられました（Table 4）。

そこで、IWGの結論としては、シカゴ会議での計画に基づき寄せられたコメントについて検討を行いながら、コンセプトペーパーの作成作業を継続し、各種オプションについては更に検討を続けることとなりました。仮にNCEを含むとしても、現在のIWGで作業を継続してコンセプトペーパーを完成し、引き続きガイドライン作成作業を早期に開始するとの結論になりました。

このような考えをSCに報告したところ、FDA、PhRMAからバイオ単独での作業には異論があるとの意見が出ましたが、日欧はIWGを支持するとの意見でした。結局、その際のSCの結論は、横浜会議ではNCEの専門家が不在であるため、NCE部分はペンディング状態で、現在のコンセプトペーパーの合意形成を目指す方向で了承するということでした。

そこで、IWGはコンセプトペーパーの作成作業を続行し、各極IWGが合意に達する段階に至りました。そして念のため各極にいったん持ち帰っての検討・確認することとなりました。

翌日、FDAから、将来バイオとNCEの原薬製造ガイドラインを統合する機会を考慮するとの文言を入れて欲しいとの提案があり、脚注として付記することとし、以上でIWGでの6者合意のコンセプトペーパーが完成しました。

引き続き、ガイドラインの作成作業の日程やビジネスプラン等を完成し、更にガイドライン骨子の検討、各項に含むべき主要事項に関する検討を進めました。

### 3.2 調和ガイドラインについての検討

検討の結果、調和ガイドラインのタイトルは「バイオ医薬品/生物起源由来医薬品原薬の製造」とし、全体のコンセプトは、製品の品質と恒常性を確保する方策全体の一部としての製造方法に関する科学的、技術的原則の調和ということになりました。

対象範囲は、CTD-QのS2.2から2.6の部分で、

Table 2 バイオ医薬品新規課題に関する検討経過

- 2004年11月（横浜）：コンパラビリティGLの終了を受けて、新規バイオ課題候補について議論
- 2005年5月（ブリュッセル）：本格的議論開始を計画；米国側が提案案の未完成を根拠に延期を主張
- 2005年11月（シカゴIWG：非公式専門家会議）：EU/EFPIAから製造方法；EFPIA/MHLWからMoAb；MHLWからバイオ後続品を提案；米側は提案なし。日本側は製法は各極の承認制度や方針が影響する課題ということで保留したが、FDA/PhRMAが製法を支持。
- 2005年11月（シカゴSC）：4団体が支持したバイオ製法関連課題に関する各国合意のコンセプトペーパーの作成が可能かを検討し、横浜会議SCに結果を報告すること。
- 2005年12月以降、EFPIAがラポータとなり、数回の電話会議とメールによるコンセプトペーパーの作成、改訂作業を実施。
- 2006年5月中旬：FDAが突然、①バイオ・化成品原薬製造の双方をカバーするGLの必要性和これに関するコンセプトペーパーを作成すべきこと、②横浜でのバイオ単独のEWGの立ち上げには同意できないこと、③統一GLは各種原薬製造にQbDの概念を導入すること、④Q8グループとの将来の共同作業などを骨子とする新規提案（Table3参照）
- 2006年5月末：ラポータによるコンセプトペーパー最終案はMHLWからのコメントを完全に反映、日欧vs米の構図



Table 3 FDA: Combined Concept Paper DS Manufacture

- No support for a biotech-specific guideline on DS manufacture
- FDA proposes:
  - Comprehensive guideline for drug substance manufacturing processes
- Scope:
  - New chemical entities AND biotech products
  - No re-examination of issues already addressed in Q8 or Q7A
  - Complement guideline with an annex to address biotech topics not covered in the general DS guideline.
- Objective:
  - Implementation of QbD principles into a variety of drug substance manufacturing processes (synthesis, fermentation, cell culture, downstream purification, etc.)
  - High level guideline relating to the CTD-Q S2.2-S2.6 sections
- Contents:
  - Scientific principles relating to the manufacturing process as one part of a total control strategy designed to ensure quality and consistency of Drug Substances with regard to Drug Product quality.
- Next steps:
  - Get input from Q8 EWG on the idea of developing a combined DS concept paper.
  - Ensure Steering Committee support for Q5 IWG exploring the development of a combined DS concept paper.
  - Biotech discussion group will meet in Yokohama to:
    - discuss the positions of the six Parties with regard to the scope of the Concept Paper
    - develop a concept paper proposing a more comprehensive DS guideline
    - develop an outline of principles topics that should be included in the proposed guideline.
    - identify rapporteur for the new concept paper will need to be identified
    - The establishment of an EWG for biotech DS in Yokohama is premature at this time.
  - Provide concept paper to the Q8 EWG to get additions/revisions relevant to non-protein drug substances.
  - Approval of CP/Bus. case & EWG by ICH SC (telecom) in summer 06
  - DS EWG to meet in Chicago in October 06

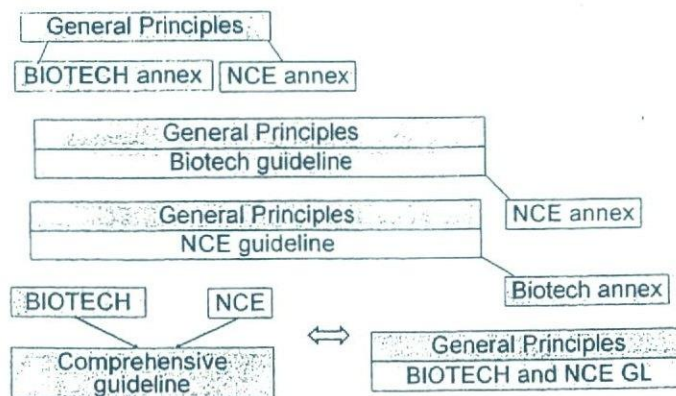


Fig. 1 What would the guideline look like?

対象物は Q6B の定義にあるバイオ医薬品/生物起源由来医薬品の原薬ですが、原則としてその他の医薬品原薬にも適用できる場合もあるということです。また、本ガイドラインの作成作業とは別に、将来、バイオ医薬品、化成品原薬の製法に関するガイドラ

インを統合する機会もあるかもしれないことも付言しました。

ガイドラインの目標の一つ目は、原薬の品質とその恒常性の確保を保証できる製法とするための科学的な考え方の概略とすること、二つ目は、一定の品



Table 4 バイオ/NCE 統一ガイドラインのメリットとデメリット

• メリット
- 統一ガイドライン
- 一部の重複を回避
• デメリット
- バイオでの1年間の準備作業が活かされない
- バイオはさらに待機を余儀なくされる
- Q8Rの進捗状況から予測すると、作業開始は少なくとも明年春以降となる。今後の見通しが不透明
- 議論の複雑化、多くの調整が必要、作業に時間がかかる
- 大勢のEWGが必要
- 各極のサポートが得られるか?
- 各種製品に特有の事項のカバーに工夫を要する

質の製品を確実に生産できる優れた製造方法とする(あるいは製造方法である)ためにはどのような目標を持ち、どのような検討が必要かを明確にすること、三つ目は、申請資料が製造方法に関する情報とその妥当性に関して適切であることを推進すること、四つ目は、承認審査の迅速化、五つ目は、製法変更に関して、規制がより柔軟に対応できるように製法及び製品に関する知見をいかに示せばよいかの方策を確立することです。

タイムテーブルは、Table 5に示すように2006年6月に立ち上げを行い、1年9箇月後の2008年3月にStep 2に到達し、更にその1年後にStep 4に到達する予定としました。

### 3.3 IWGとSCの結論

IWGとしては、コンセプトペーパーとビジネスケースに関して6者合意に達した、ということで、本課題及び提案した作業日程がSCで是認されるこ

Table 5 Planning - Timelines

Step	Responsible	Timeline
Approval of the topic / Rapporteur / EWG defined	SC	Jun-06
Generation of Draft Outline of Contents (Meeting)	Rapporteur	Jun-06
Review of Draft Outline of Contents	Experts	Jun-06
Integration of comments and distribution of final draft	Rapporteur	Jun-06
EWG teleconference(s) to agree on Table of Contents	EWG	Jul-06
Generation of Draft 0 and distribution to EWG	Rapporteur	Aug-06
Discussion of Draft 0, generation of Draft 1 (Meeting)	EWG	Oct-06
Review of Draft 1	Experts	Jan-07
Reconciliation of Comments, generation of draft 2	Rapporteur	Feb-07
Discussion of Draft 2, generation of draft 3 (Meeting)	EWG	End Mar-07
Review of Draft 3 by individual parties	Experts	Jul-07
Reconciliation of Comments, generation of draft 4	Rapporteur	Sep-07
Discussion of Draft 4, generation of draft 5 (Meeting)	EWG	Nov-07
Review of Draft 5	EWG	Jan-08
Implementation of comments received	Rapporteur	Feb-08
Generation of Draft 6 (Step 2 Signoff, Meeting)	EWG	Beq Mar-08
Translation (Japan) / Internal consultation / discussion	Regulators	Jun-08
Release for public consultation	Regulators	Jul-08
Public comments received	Public	End Dec-08
Public comments integrated	Rapporteur	Feb-09
Discussion of Step 3 document (Meeting)	EWG	Mar-09
Step 4 Sign-off	Regulators	Mar-09



と、ラポータの指名、本課題のトピックコードの命名についてSCに対して要望しました。

ところがSCでは、PhRMAとFDAから、①NCEやQ8、Q9、Q10ガイドラインと考え方が同じか否かが不明瞭である、いい換えれば、Q全体として同一のかさのもとでの考え方の整合性が必要である、②ガイドライン作成作業の効率や効果に問題がある、③Quality by Designに通底する目標を明確に表現する必要があるなどといった理由により、現行案でのコンセプトペーパー等の是認はできず、修正が必要であるとの意見が出ました。

ラポータは、Quality by Designの解釈は多様であり、これをコンセプトペーパーに明確に反映することは困難であると反論しました。

それに対しヨーロッパや日本のSCメンバーはIWG案を支持するとの意見でしたが、米国側が譲らず、結局6者の合意には至りませんでした。これを踏まえ、再度IWGで議論することとなりました。

### 3.4 IWGでの再度の議論

IWGでの議論に欧米のQ8グループが来て、Quality by Designやデザインスペース等のコンセプトは極めて優れた上位概念として目指すべきものであることを主張するとともに、一部SCの意向に合わせるポーズをとることを薦めました。

IWG内ではQ8、Q9、Q10の概念、一般原則を考慮する旨の記述をいかにコンセプトペーパーに取り込むか議論しましたが、この議論は必ずしも科学的必然性による動機からのものではなく、妥協点を見出そうとする側面が強いものでした。したがって、実際にはQ8やQ10という言葉はどこにどう入れるのかといった議論に終始したということでした。そのような中でEUとEFPIAも次第にFDAやPhRMAに近いポジション取りに変わっていきました。

しかし、MHLWとしてはIWGで科学的に合意できていたコンセプトペーパーを再改訂することは不適切と判断しました。その理由として、①経緯が不当であること、②米国SCの意見の根拠が合理的でないこと、③原薬製法に関連するQ8、(Q9)、Q10の概念は未だ明瞭ではなく、その理解や解釈が多様であること、今後これらが共通のものとして確立する可能性があるとしてもその時期は不確定であること、④これらを上位概念とすることが妥当とは考えられないこと、⑤ガイドライン作成が効率的でない

こと、⑥国際調和の名の下で特定地域のあるポリシーをあまねく他の地域に強制しようとするのは不当でアンフェアではないかということ、⑦欧米主導で進められる可能性があるガイドラインが果たして我が国にとって利益があるのか疑問である、などといったことが挙げられます。

結局、既にIWG6者で合意された事項を超えて新たな合意形成が得られなかったことをラポータはSCに報告しました。

## 4. 品質確保と製造方法問題で考慮して

### おくべき点 (Table 6)

バイオ医薬品の原薬の製法に関するガイドラインの作成はブレーキがかかった状態となりましたが、その後のSCでバイオとNCE統一化問題に関するブレンストーミングセッションを次回のシカゴ会議で開催することとなったと聞きました。これは必ずしも好ましい展開であるとは思えません。しかし、そのセッションに備えて品質確保と製造方法問題に関し考慮しておくべきことを整理し、理論武装しておく必要があります。その際、さまざまな次元の異なる切り口から考える必要があると思います。Table 6に示すように整理してみました。

#### 4.1 医薬品の品質確保の目的と手段の識別

まず、医薬品の品質確保の目的と手段をきちんと識別しておく必要があると思います。

品質確保・保証・管理の目的は、「最終製品の有効性・安全性確保」にあります。このことが最も大事なコンセプトで、最上位概念として位置づけられるべきものです。

一方、品質確保に関連する様々な方策はいずれも

Table 6 品質確保と製造方法問題で考慮しておくべき点

- 医薬品の品質確保の目的と手段の識別（バイオでは識別できている：Q5E）
- 医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認（バイオでは確認済み：Q5シリーズ）
- 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
- CTDM3, QOS, 承認書における製造方法の取扱いの整理
- 開発時、承認時、市販後の各段階における製造方法問題のとらえ方



手段です。

「品質に影響を及ぼす」といった言葉がしばしば使われますが、この「品質に影響を及ぼす」とは、有効性・安全性に影響を及ぼすか否かを基準に考えるべきことであると、視点を変えれば確保すべき品質の範囲は、有効性/安全性が認められた製品の品質特性に基づいて定められるものである、といったコンセプトになります。

効果的に品質確保、つまり安全性・有効性の継続的保証を図るための手段としては、製品レベルや製造工程レベルでの相互補完的な恒常性維持・管理方策がポイントとなります。

具体的には、有効性/安全性確保に必要な製造工程部分、あるいは工程管理法、規格及び試験方法等を合理的、効率的にバランスよく設定し、GMPで管理し、変更がある場合は必要な検証を実施する、ということになります (Fig. 2)。

こうしたコンセプトは、ICH Q5EやQ6B、その他のガイドラインにも一貫して流れているものでありますし、過日の承認申請書記載要領説明会でこの図とともに同様の説明がなされたもので、ここでも

再確認しておくべき最も基本的なことであると思います。

#### 4.2 医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認

次に、医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認をしておきたいと思っています。

Fig. 3はバイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素を示したものです。

先にも述べましたように、効果的に品質確保を図るためには、製造レベルあるいは製品レベルの相互補完的な恒常性維持と管理方策がポイントとなります。このうちどの要素に重きを置く、あるいはどのような要素の組み合わせで品質確保を図るかは、一義的に製造業者が選択して、その妥当性をいかに示すかにかかっています。しかしながら、品質確保がある製造工程に依存する場合は、自ずとそれを選択することとなります。

例えば、①ウイルス等の微生物混入否定、特殊な製剤機能の確保など製品レベルでは必要十分な品質評価・保証が困難な場合、②工程由来不純物に関する

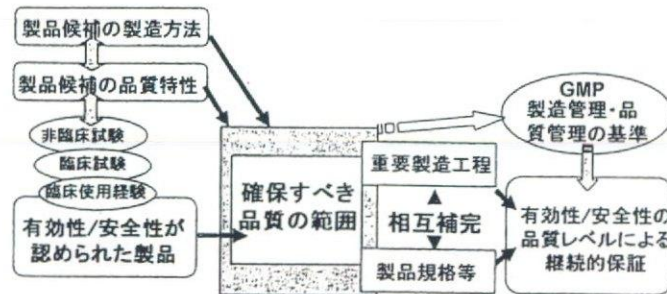


Fig. 2 確保すべき品質の範囲

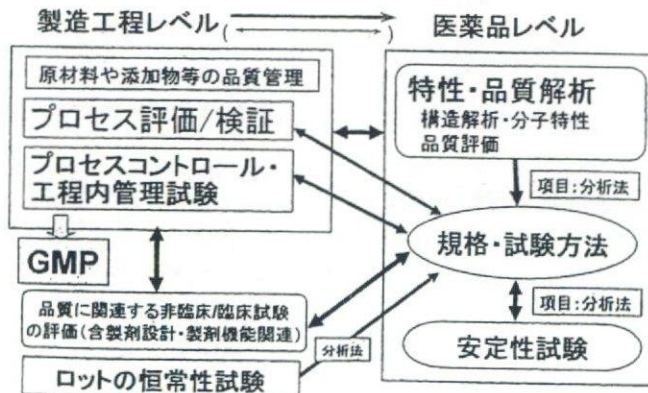


Fig. 3 バイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素



る限度試験，製品レベルで試験困難な事項など製造工程レベルで評価・保証する方がより合理的な場合、③製品の安定性保証が製造工程の中にデザインされている（製品レベルでの日常の品質特性評価試験では直ちに品質の経時的変化が検出できない）場合などがそれに当たります。

一般のケースでの製造工程への依存度は，製品での品質保証・管理と製造工程パラメータ等での品質保証・管理それぞれのウェイトの置き方，組み合わせ方を製造者が選択し，その妥当性をいかに立証するかによって定められます。

特に原薬の場合，極端な例では薬局方の承認不要品目のように規格及び試験方法だけで目的を達することもできますし，正反対の極端な例では製造工程のパラメータだけで目的を達することも可能かも知れません。

#### 4.3 同一線上にない各極の承認制度や方針の認識及びCTDM3, QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理

次に別の切り口として考えておかなければならないこと，そしてきわめてcriticalなこととして同一線上にはない各極の承認制度や方針を認識すること，更にCTDの第3部，QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理が挙げられます。

周知のことですが，CTDの構成をFig. 4に示します。第3部が品質に関する文書，第2部の2.3が

品質に関する概括資料，いわゆるQOSと呼ばれるものです。これらは，承認申請における添付資料作成のための必要な項目とその配列順序を示すものですが，特定の必要なデータの種類や程度について規定したものではありませんし，承認申請書に言及するものでもありません。その理由は，各極の承認審査制度あるいは承認事項や内容が実態と異なることを踏まえたからです。当時，欧米では第3部を主体に審査し，QOSはほとんど活用しないとのことでした。もし第3部の内容を要求事項としてICHで調和しようとする，我が国は審査のあり方を変える必要がありますし，リソースもとても間に合わないということで，我が国の実態に抵触しないように主張し続けた結果，その取扱いは各国の方針に委ねるとした現在の方式となりました。しかし，それに対して，今またある種の揺り戻しが来つつあるような感じがしております。

我が国では，第3部はあくまで審査に必要な添付資料であります。一方，QOSも添付資料ですが，現実にはこれを最大限活用して効率的な審査をしています。そして，法的な拘束力のある承認事項は承認申請書に記載された事項，内容です。承認申請書には用法及び用量，効能又は効果等がもちろん記載されていますが，承認時のこうした有効性・安全性の継続的保証は，専ら品質レベルでの継続的保証によるということですので，品質確保に関する規格の

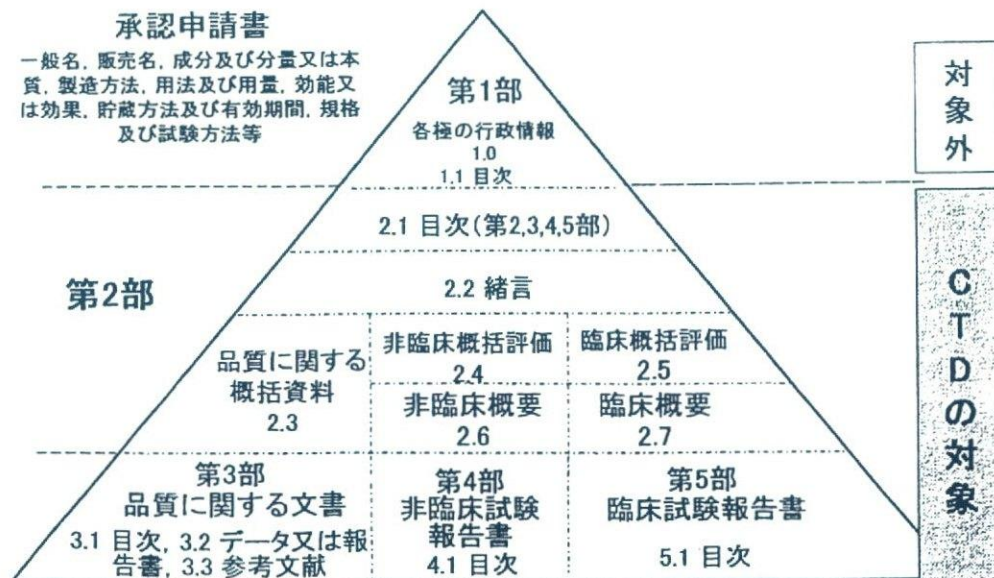


Fig. 4 承認申請書及び添付すべき資料の構成



設定や製造方法の内容に承認書の大半が割かれることとなります。

しかし、製造方法を第3部のように、ただ詳細に記載すれば良いというものではありません。製品の品質規格との相互補完性を合理的に考え、品質確保に必要な事項に着目して記載するべきものであるということです。

製造方法については、我が国では第3部のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスが承認申請書に記載され承認事項となります。逆にいえば第3部やQOSに記載された製造方法のうち、承認申請書の製造方法欄に記載されなかった事項は承認事項にはなりません。例えば製造過程での各種の社内基準や処置基準値などは承認事項ではありませんので、承認事項の一部変更の申請の対象とはなりません。

このことはCTD-Qを説明する際に繰り返し説明してきたところであります（Table 7～10）。この見解の微調整はともかくとして、状況は基本的に変わるものではないと思っています。

Table 7 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセスコントロール

本項の製造方法の記載内容と承認申請書の記載内容の詳細さの違いに関して、

本項には一連の製造方法を記載する。承認申請書は、従来と同様、製品の品質を確保する上で重要な工程、プロセス・コントロール等を適宜記載する。

従って、本項の内容の中で、例えば、出発物質及び中間体の仕込量、収率、試薬の仕込量、原材料・溶媒・触媒・試薬の量、詳細な操作条件などについては、必ずしも承認申請書に記載する必要はない（規格の設定など全体からみて品質確保策が十分講じられている場合）。

Table 8 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

- 重要工程、重要中間体が管理されていることを保証する管理方法・基準のうち、特に必要なものについては規格/判定基準及び試験方法を設定し、承認申請書に記載する。
- 承認申請書に記載した場合、最終製品の規格及び試験方法に代わりうる。
- 処置基準値等は社内管理の対象であり承認申請書に記載する必要はない。

Table 9 重要工程とは

- 無菌工程・滅菌工程
- 再加工工程
- 適切な管理を保証するため申請者が定めた工程
- 試験方法及び規格を設定した工程
- ウイルス不活化・除去工程

Table 10 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

- 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。
- 生物薬品：製造工程（再加工を行う工程を含む）が目的に適しているかどうかを証明し、重要なプロセスコントロール法（操作管理項目及び工程内管理試験）を選択し、重要な製造工程（細胞培養、ハーベスト、精製、修飾等）における判定基準の妥当性を実証するためのバリデーション及び評価試験に関する十分な資料を示す。
- 試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述する。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにするか、又は重要なプロセスコントロール法の選択及び規格/判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述する。
- ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程について、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を3.2.A.2にて示すこと。

#### 4.4 開発時、承認審査時、市販後の各段階に

##### おける製造方法問題のとらえ方（Table 11）

次に、もしICHガイドラインを作成するとした場合、開発時、承認審査時、市販後の各段階における製造方法問題を我々ならどう捉えるかについて、仮に整理しておきたいと思います。

開発段階では、製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどのような考え方、アプローチで製造方法をデザインしていけばよいか課題となりますが、これは主に企業側の課題であり、承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データ以外はガイドラインの対象外としてはどうかと思っています。

承認審査段階のものが、まさにガイドラインの対象となるべきものであります。有効性・安全性との関係において承認条件として確保すべき品質の範囲について、①製品の品質特性面、②製造方法面、③製品面と製法面の相互補完関係からいかに合理的、