

規範書として先進性を持ち，国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし，貢献することが求められるとの役割も持っています。

以上を背景のコンセプトとして考えながら，これからの薬局方をより優れたものとして作り上げていきたいと考えています。

日本薬局方はどの時代に限らず，いずれの時代にも即応して絶えず進化し続ける必要があります。そのために厚生労働省，総合機構，製薬企業，公的研究所，公的法人，薬学研究者，薬学教育者，医療従事者，その他の専門家が英知を結集して協力し合い，国内外で一層活用される，より優れた日本薬局方を目指してたゆまない努力を続けていく必要があると思っています。

12. 謝 辞

最後になりましたが，日局十五が施行された背景には，Table 35に示す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を始めとする多くの関係団体あるいは関係者の皆様の絶大なご支

Table 35 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
-

援，ご協力を賜ったことがございますので，この場をお借りして深く感謝の意を捧げたいと思います。併せて，今後日局十五の第一追補，第二追補，更に日局十六に向かって作業を進めて参りますので，従来同様あるいはそれ以上の様々のご協力，ご尽力，あるいはご指導，ご鞭撻を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

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。しかし米国側が提出案の未完成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詰め作業を行ない、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てもどうか、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ものでした。

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の必要性と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

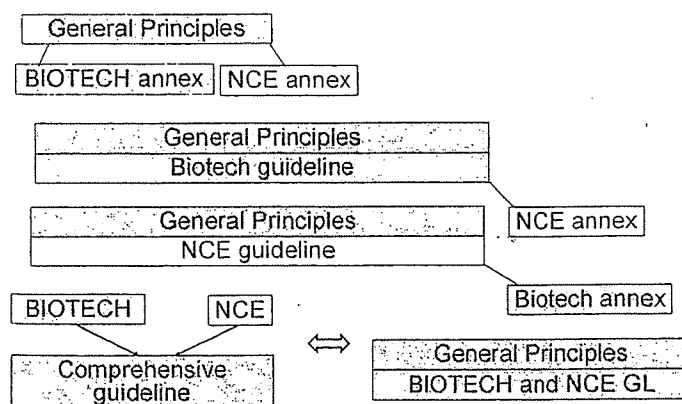


Fig. 1 What would the guideline look like?

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が疑問である、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プ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します。

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

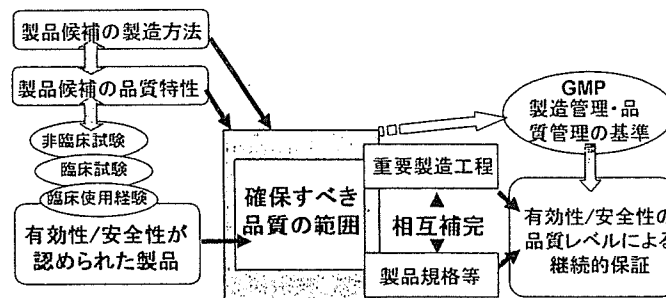


Fig. 2 確保すべき品質の範囲

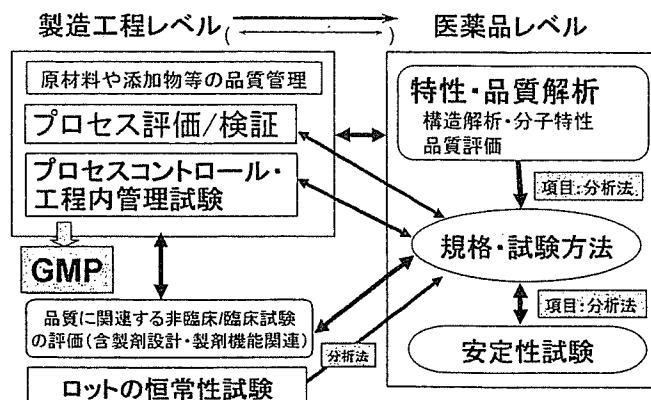


Fig. 3 バイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素

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・保証の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の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

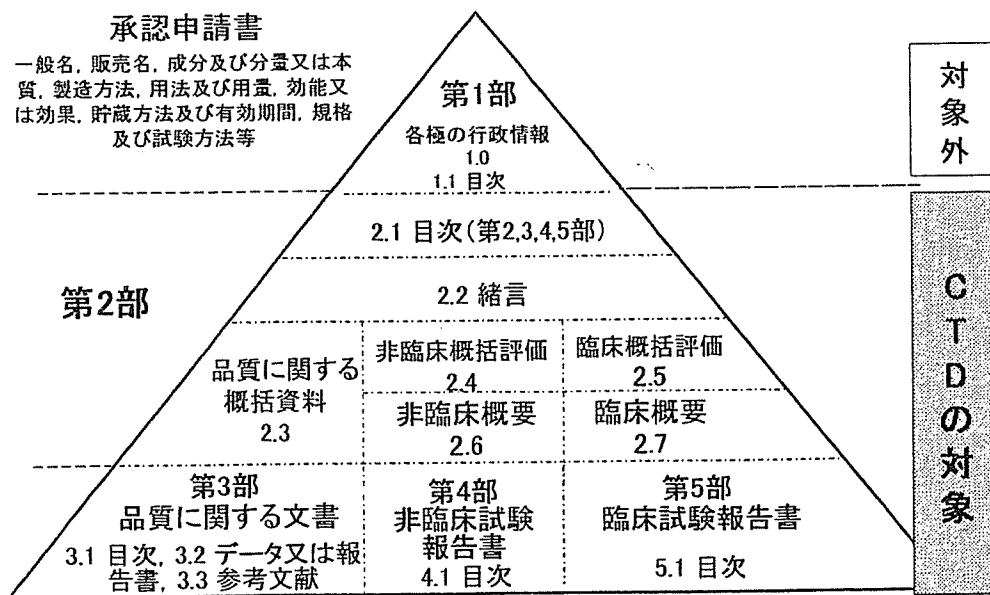


Fig. 4 承認申請書及び添付すべき資料の構成

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もあります。

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りえ方（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、

Table 11 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

- 開発段階：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(主に企業側の課題)：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 GL 対象外
- 承認審査段階：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を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、効果的に定めていくか（適切な資料提供と評価に関する企業側と審査側の共通認識と理解）：GLの対象
- 市販後：承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準（主に企業側の課題）GL 対象外
- 製法変更：コンパラビリティ問題又は GMP の変更管理問題

効果的に定めていくのか、それに関わる適切な資料提供と評価に関する企業側と審査側の共通認識と理解が非常に重要である、との観点でガイドラインを作成する必要があると思います。

市販後は、承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準が課題となりますが、主に GMP 問題であり、企業側の課題でもありますので、今回のガイドラインの対象外と考

えます。

製法変更については、既にコンパラビリティ問題又は GMP の変更管理問題として、Q5E あるいは Q7 の中で検討されているとして整理したいと思います。

ICH で原薬の製造方法問題を取り上げるとすれば、承認審査段階に絞り、かつ各極が承認事項として共通に考えられる品質とその恒常性確保に必要な要件とは何か、その中での製造方法の位置づけとその背景をなすコンセプトなどにおいて合意が得られるという前提条件が必要であると考えています。

そしてそれに関連して、整理しておくべきことを Fig. 5 に示しています。

まず、承認事項としての品質と恒常性確保要件とは、あくまで評価された製品の安全性・有効性を品質レベルで継続的に保証することを目的とした品質特性と製造方法のエッセンスで構成されるべきという視点、あるいはコンセプトを持つことが極めて重要であると思っています。

この要件の中には、製品の品質特性のエッセンスの反映という面では規格及び試験方法があります。製造方法面では、ケースにもよりますが、含まれるべき要素としてプロセス評価/検証、重要工程の一定性、プロセス・コントロール、工程内管理試験、更には原材料や添加剤の品質・安全性の確保問題があります。

また、この品質確保のコア要素やその組み合わせを、どのような考え方で承認要件として定めるべきなのか、必要な背景情報としての製造方法に関する

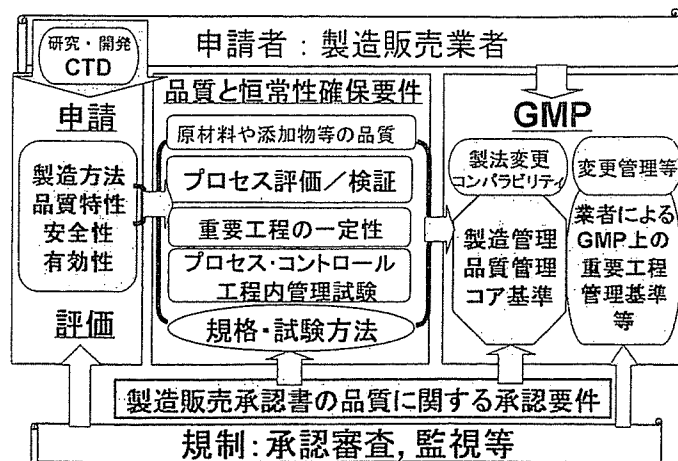


Fig. 5 承認事項としての品質とその確保要件

資料をいかに申請時に過不足なく提出すべきなのかに関するガイドライン作りが果たしてできるかどうか、我が国の承認制度に抵触しないかどうか、などについて注目して対応していく必要があります。

繰り返しになりますが、品質確保のコア基準とは、あくまで安全性、有効性を保証するための品質確保との視点から見て最小限必要な要素のエッセンスであり、これらをいかにきちんと承認申請書に盛り込み、その妥当性を説明するかが申請者の腕の見せ所であり、いかに適正に評価して合理的な承認要件とするのがレビューアの手腕の見せ所です。

この承認要件は当然のことながらGMPにも直結し、必然的にGMP上で絶対守るべき製造管理、品質管理のコア基準となります。これは必ずクリアする必要があります。そうしなければ承認事項の逸脱になります。業者としてはこのコア基準、すなわち承認事項からの逸脱がないように、更に独自にGMP上の重要工程や管理基準等を設け、いかに合理的に変更管理を行っていくかを考えなければなりません。

なお最近の記載要領を見ると「重要工程」という言葉が記載されています。その定義は、「規格に適合することを保証するための工程」とされていますので、主に業者により重要であるとして独自に設定されたGMP上の工程を指すと考えられます。その点についても留意しながら議論を進めていく必要があると思っています。

5. 品質確保と製造方法問題の視点

ガイドラインを作るとした場合の品質確保と製造方法問題の視点を改めてまとめておきたいと思います。

まず、最上位概念は「有効性・安全性確保のための品質確保」であります。「品質の品質による品質のための」との思考に陥らないようにしなければいけません。

2点目は、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に関する考え方の確認です。

3点目は、開発時、承認時、市販後（GMPを含む）の各段階のうち、主に承認審査段階における製造方法問題に焦点を当てるということです。

4点目は、CTD第3部、QOS、承認書のうち、承

認書の中で承認要件として定める製造方法関連事項に焦点を当てることです。

CTDの第3部をベースとして審査を行い、承認事項としてきた欧米では、産官とも合理化、効率化を目指した域内でのパラダイムシフトとともに、その政策のICHレベルでの浸透を試みようとしているように思われます。

一方、我々は、品質、特に製法の取扱い問題は、各極の承認事項や承認制度の根幹にふれる側面を持つことを明確に認識、整理しておく必要があります。我が国が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるのか、合わせないのかについて、国益、国際益のバランスシートにけるビジネスプランにより事前評価しておく必要があります。

CTD第3部のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスを承認事項としてきた我が国の承認制度や承認書は、リソースに乏しい我が国で工夫された合理性の極致といえます。QOSの合理性、効率性が最近見直されていることは、その現れであると思います。我が国のそうした優れた方策に更に磨きをかけることができるのであれば、ICHを行ってもよいとの視点で問題をとらえるべきではないかと思っています。

6. まとめ

共通の目標、その背景となる基本概念、目標達成に必要な科学的原則や要素、普遍的な方策・手段に関して国際調和をすることは必要不可欠であります。

しかしながら一方で、目標達成に向かうために各極、各パーティ、各者がとる方策、手段はそれぞれの実情、合理性、効率性に合ったフレキシブルなものであるべきと思います。制度やシステムの変更に及ぶような合意への要請は国際調和活動とはいえません。

最後に最近改めて感じることですが、日本人が日本人に分かる日本語で明瞭に語り、説明でき、理解され、受け入れられるような概念や考え方、一般原則、言葉でないと我が国が行う国際調和とはいえないと思います。

もしこれから何かをやるとしても、自らの目標、概念あるいは考え方、原則、言葉を持つことが国際調和活動の前提ではないかと考えております。

特集

第15改正日本薬局方

①

製剤総則と製剤試験法の改正について

Revision of General Rules for Preparations and Pharmaceutical Tests in 15th Japanese Pharmacopoeia

国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員

青柳伸男

NOBUO AOYAGI

National Institute of Health Sciences

はじめに

近年、医薬品を取り巻く環境の変化は著しく、日本薬局方も科学技術の進歩、国際化、医薬品のレギュレーションの変革等への対応を迫られている。製剤総則と製剤試験法も例外でない。第15改正では、ICH、薬局方の国際調和の影響が大きく、製剤試験法の主要な改正箇所はほとんどが国際調和によるものである。

一方、日本薬局方も製剤総則、製剤試験法に影響を与える改正を行っている。一般試験法がカテゴリー分けされ、製剤総則に記載されていた主要な製剤試験法は判定基準とともに一般試験法に移され、製剤総則では試験項目のみが示されることとなった。また、USP等と同様、各医薬品に必要な試験法は個別に記載されることとなった。

従来は、医薬品の製法欄に「注射剤の製法により製する」と記載されている場合、製剤総則の注射剤に記載されたすべての試験法が適用されたが、改正により試験法のケースバイケースの適用が可能となった。

以下に、日局15の製剤総則、製剤試験法の主要な改正点を紹介する。

① 製剤総則

製剤総則は、医薬品製剤を適切に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、貯法等を示すことにある。これまで製剤総則はほとんど改正されてこなかったが、

今回は国際調和等に配慮し、いくつかの大きな改正がなされた。

(1) 製剤通則

通則の主な改正箇所は、「本通則は、製剤全般に共通する事項を記載する」と規定したこと、および通則の中で不要、不都合な事項を削除し、必要と思われる事項を記載したことである。削除されたのは、製剤の含量に関する規定、製剤を製する場合の注意書き、必要に応じ処方、製法変更ができる等の記述で、常識的内容または現在のレギュレーションの趣旨にそぐわない記述のため削除した。新たに書き加えられたのは、添加剤の定義および放出機能に基づく経口製剤の分類と定義である。後者は溶出試験の国際調和を受けてのものであり、経口製剤は放出調節製剤に分けられ、放出調節製剤はさらに腸溶性と徐放性製剤に分けられることが、各製剤の定義とともに示されることとなった。

また、無菌操作が省略できる場合を明確にするため、パラメトリックリリースという用語が追記された。

(2) 製剤各条

新規に収載された製剤は経皮吸収型製剤で、本製剤はすでに欧米薬局方に収載され、多くの製剤が市販されているため収載された。そして放出を制御している製剤が多いため、放出特性の試験への適合を求めることとした。一方、経皮吸収型製剤の収載に合わせて、貼付剤は局所作用型の外用剤に限定された。

また、製剤通則で徐放性および腸溶性製剤が規定され



第15改正日本薬局方①

製剤総則と製剤試験法の改正について

たことに合わせて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤の中に、徐放性、腸溶性製剤を記載した。さらに、錠剤では糖衣錠、フィルムコーティング錠、多層錠、有核錠を追記した。注射剤では、調製から滅菌に至る操作は通例、8時間以内と規定されていたが、時間まで規定する必要はないとの考えから、操作は速やかに行うに改めた。また、不溶性微粒子試験法の改正に伴い、乳剤性注射剤および懸濁性注射剤に対する適用除外規定が削除された。さらに、エンドトキシン試験を広く適用できるよう、10mLの容量規定等の制限事項が削除された。その他、エキス剤の製法が一部修正された。

製剤試験法

改正された試験法は、欧米薬局方との間で調和に達した含量均一性、質量偏差、注射剤の採取容量、注射剤の不溶性微粒子、崩壊、溶出試験法である。錠剤の摩損度試験法も調和に達したが、規格試験として使用されないため、参考情報に記載された。調和に達した試験法は英文で書かれており、邦訳して日局15に掲載されたため、上記の試験法の文章構成は日局14とかなり異なっている。なお、試験法の中には調和に達しなかった非調和事項(主に各薬局方の独自要求事項)が含まれているが、それらは区別できるように記載されている。

(1) 製剤均一性試験法

本試験は従来の含量均一性と質量偏差試験法を統一したもので、有効成分と添加剤の混合性がよい場合、製剤質量のばらつきは含量のばらつきとみなすことができ、含量均一性試験の代わりに質量偏差試験の適用が可能となる。

主な改正点は、質量偏差試験の適用条件を決め、含量の変動に対応できるように判定値の計算法を修正したことである。質量偏差試験の適用条件は、①錠剤、カプセル等の場合は、個々の製剤中の有効成分含量が25mg以上で有効成分濃度が25%以上の製剤、または②有効成分濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下の製剤であると規定された。図1に含量均一性、質量偏差試験の検査特性(OC)曲線を示したが、有効成分濃度のRSDが2%であれば、含量均一性と質量偏差試験のOC曲線はほぼ同じで、質量偏差試験を適用できることが理解されよう。

判定値の計算法に関しては、下記の式(1)において、日局14ではMは特に規定しない限り100%を用いていた

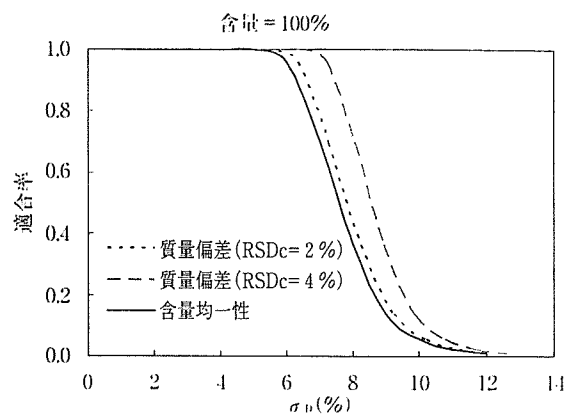


図1 有効成分濃度の相対標準偏差(RSDc)と検査特性(OC)曲線
 σ_D : 含量の標準偏差

が、日局15では目標含量(T)を導入し、 $T=100\%$ で平均含量が98.5~101.5%の範囲内にあるとき、Mに平均含量を用いることができるように改められた。含量の変動に配慮したものである。

$$\text{判定値} = (M - \bar{X}) + ks \quad (1)$$

なお、Mは基準値、 \bar{X} は平均含量、kは係数、sは試料の標準偏差

また、分解しやすい有効成分の増量仕込みに対応できるように、 $T>100\%$ で平均含量が98.5~T%の範囲内にあるときには、同様にMの値として平均含量を使用できることとなった。また、含量均一性試験のOC曲線が日局14とUSP23の試験法の間になるように、kの値が変更された。

カプセル剤の質量偏差試験については、日局14ではカプセル殻を含む全質量を製剤の質量とみなし試験を行っていたが、有効成分を含まない部分を質量に含めるのは適切でないため、内容物の質量のみを測定する方法に改められた。

今回の改訂に伴い含量均一性試験の適用製剤が増え、品質管理に果たす試験の負担の増大が予想される。しかし、製造要因を適切に制御することによりスキップ試験を適用できるので、GMP事例集のスキップ試験実施手順を参考にスキップ試験を活用されたい。

(2) 注射剤の採取容量試験

本試験は、実質的には日局14の実容量を測定する試験と同じであるため、採取容量試験の収載に伴い実容量の規定は製剤総則から削除された。採取容量試験では、単回投与注射剤、分割投与注射剤、充填済注射剤、輸液用

注射剤に対して試験手順が具体的に示されている。また、過量は製品の特性に応じて決められることとなった。しかし、日局14の注射剤の過量規定の表を削除してしまうと品質管理に支障を来すため、過量規定の表は日本薬局方技術情報に残しておくこととなった。

(3) 注射剤の不溶性微粒子試験

日局14では、乳剤性および懸濁性注射剤に対し本試験は適用されなかったが、日局15では、適当な液で希釈する等、工夫により微粒子の測定ができる製剤に対しては、本試験を適用することとなった。また、本試験は主にGMPの場で使用される試験で、統計学的に適切なサンプリング計画の下で試験を行うよう改正された。

第1法(光遮蔽粒子計数法)では、装置の校正、試料容量等の検証を少なくとも1年に1回以上は行うことが新たに規定された。第2法(顕微鏡計数法)に関しては、日局15で視野および斜角照射ができる照明装置が具体的に示されるとともに、微粒子の大きさを計測する直線目盛りの相対誤差(±2%)が規定された。また、メンブランフィルターは適当なサイズを用いることとされ、補集口径の規定はなくなった。さらに、試験中、微粒子の混入が生じないように、試験環境をチェックする一般注意事項

が示された。試験に用いる容器数に関しては、これまで1容器でも試験ができたが、第1法、第2法とも、25mL以上の注射剤は個々の容器、25mL未満の注射剤は10容器以上と規定された。

国際調和における非調和事項は、第1法の装置の校正で、調和試験法は一般的な校正法しか記載していないが、日局はこれまでと同様、詳細に規定している。また、表示量が100mLの注射剤の判定基準も非調和事項で、日局は従来通り厳しい判定基準を適用している。

(4) 崩壊試験法

主な改正箇所は、装置、操作条件、判定法である。装置を構成する部品のサイズ、操作条件は日米欧の薬局間で相違点が多かったが、ピーカー、網の目開き等の規格の許容範囲を広げ、3薬局方の規格のすべてをカバーすることとなった。試験液の量に関しては、試験器の最上点のとき、網面が液面より15mm以上離れ、最下点のとき、網面がピーカーの底から25mm以上で試験器が完全に沈むことがあってはならないと改訂された。

補助盤に関しては、日局14では試験結果の再現性を重視し、錠剤、カプセルの試験で使用されていた。しかし、補助盤を使用することにより崩壊のわるい製剤の崩壊が

待望のJP, USP, EP, 21CFR Part11対応!





HIAC Royco 液中微粒子計測器

System 9703

21CFR Part11対応




21 CFR Part11 (電子記録、電子署名) に準拠しながら微粒子計測からデータ管理まで行うことが可能。

用途

- 注射剤の不溶性微粒子試験法(光遮蔽粒子計数法)
- プラスチック製医薬品容器の微粒子試験
- 点眼剤(USP)の微粒子試験

システム構成

- 計測器本体: 「MODEL 9703」
- センサー: 「HRLD-150CE」
- パソコン
- 21CFR Part11対応ソフトウェア「Pham Spec2.0」

主な仕様

- 測定粒径: 1.2~150μm
- 最大粒子数濃度: 18,000個/ml
- 測定チャンネル: 16チャンネル (粒径設定は任意)

※バリデーションもサポート



■日本総代理店

川商エレクトロニクス株式会社

KAWASHO ELECTRONICS CORPORATION

先端機器営業部
分析機器グループ

〒111-0051 東京都台東区蔵前2-17-4 JFE蔵前ビル
TEL.(03) 5823-5071 FAX.(03) 5823-5070
<http://www.kawashoelec.co.jp>

DM資料請求カードNo.245

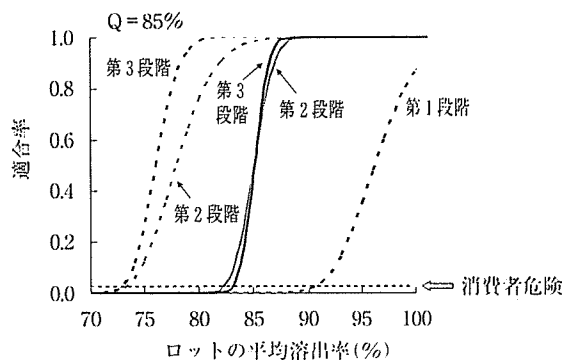


図2 Q値による3段階の判定法の検査特性(OC)曲線
実線は計量的判定で点線は計数的判定
ロットの溶出率のSDは5%

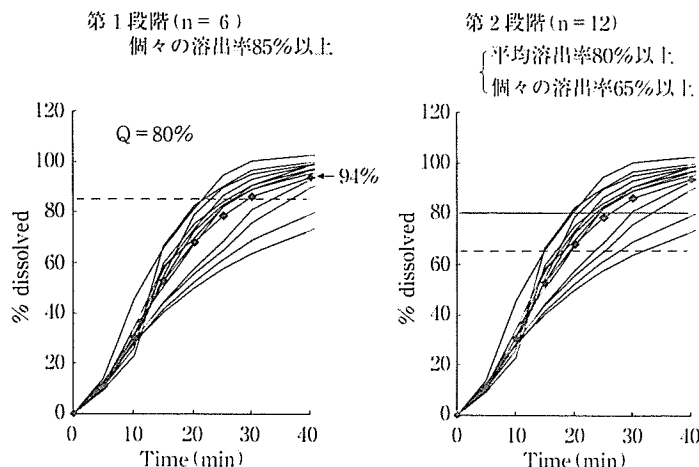


図3 バイオロットに対するQ値の設定と適合性の判定
—— 個々の溶出曲線, —◆— 平均溶出曲線

促進され、崩壊のよい製剤との差が縮小することから、補助盤は使用しないこととなった。

製剤の試験法に関しては、即放性製剤と腸溶性製剤の試験法に分けられ、それぞれの試験法が規定された。腸溶性製剤の試験は非調和事項で、欧米薬局方では、まず耐酸試験を行い、次いで同じ試料を用いてpH6.8で崩壊試験を行うが、日局ではそれぞれの試験を別々の試料で行う方式となっている。後者の方式の方がバイオアベイラビリティの劣る製剤を区別しやすいためである²⁾。

崩壊の判定に関しては、日局14では総試料数が12個で、11個以上の試料が崩壊したとき適合とされていたが、日局15では総試料数が18個で、16個以上の試料が崩壊したとき適合と変更された。試験液、試験時間の判定基準は非調和事項で、「国際調和文書の前文には、USP、EPは剤形ごとに方法と判定基準を定めることができる」と記載されている。日局は、別に規定するもののほか、錠剤は30分、コーティング錠および丸剤は60分、カプセル剤は20分と規定している。しかし、溶出試験の適用が増大し、崩壊試験を適用される医薬品が少なくなっている今日、上記の試験時間の適用は一般用医薬品に限定し、医療用医薬品に対しては、個別に適切な試験時間を設定すべきであろう。

なお、第1液、第2液が崩壊試験第1液、崩壊試験第2液に改められ、試薬・試液に記載されることとなった。

(5) 溶出試験

調和試験法は、「本試験は経口製剤が溶出試験の規格に適合しているかどうかを判定するために行う」と述べ

ているにすぎないが、日局15は溶出試験の目的として従来通り、「著しい生物学的非同等性を防ぐことにある」を記載することとした。生物学的非同等性を防ぐことは溶出試験の重要な目的であるとの判断による。

本試験の大きな改正点は、製剤を即放性、腸溶性、徐放性に分け、試験法を記載したことである。腸溶性製剤の試験法は非調和事項で、欧米では同一試料で耐酸試験とpH6.8の溶出試験を行うが、日局では別々の試料で行う。崩壊試験の項で述べたように、後者の方がバイオアベイラビリティの劣る製剤を区別しやすいためである²⁾。

もう1つの重要な改正点は、即放性および腸溶性製剤の判定法にUSPのQ値を用いた判定法を採用したことである。しかしながら、わが国では既存の製剤の大部分に日局14まで使用されてきた計数型判定法が適用されており、それらをQ値による判定法に置き換えるのは簡単でない。このため、計数型判定法は併記して残すこととした。今後、Q値を用いた判定法が適用されていくことになるが、本判定法は、統計的に大きな欠陥を有している³⁾。すなわち、図2に示したように、第1段階と第2段階の判定では、試験のOC曲線が著しく異なる。このため、図3に示したように、バイオロットの溶出試験データを基にQ値を80%に設定した場合、バイオロットであっても第1段階の試験に適合しないおそれがある。第1段階の判定が厳しいためであるが、これは米国でも企業とFDAの間のトラブルの原因となっているようで⁴⁾、早期にQ値に代わる適切な判定法を確立する必要がある。

試験装置の主な改訂箇所は回転バスケットの網で、日米欧薬局方の網の規格をすべてカバーするため、線径

0.25~0.31mm, 目開き0.36~0.44mmと改訂された。また, シンカーとして, コイル状シンカーが記載されるとともに, 日局のシンカーも図示されることとなった。試験結果の再現性等を検証の上, 他のシンカーを用いることも可能である。

また, 溶出試験では試験液の脱気が溶出に大きな影響を及ぼすことがあるが, 試験液を約41℃に加熱した後, すぐに0.45 μ mのフィルターで減圧ろ過する脱気法が, 今回の改正で例示された。

(6) 国際調和の課題

上記の製剤試験法はいずれも国際調和に達したが, 採取容量試験を除いた他の試験法は非調和事項を含むため3薬局方の試験法は同一ではない。このため, 各薬局方の試験法は同じ試験結果を与えないおそれがある。規制当局が, 同じ結果を与える“等価な試験法”として認めない限り, 3薬局方の試験法は互換性がない。“等価な試験法”であるかどうかは, ICH Q4Bで評価, 判断される。国際調和のもう1つの重要な課題は, 個々の医薬品の規格の統一である。溶出試験の例にみられるように, 個々の医薬品の溶出試験規格は薬局方で異なる。この状況下では, 日米欧で販売される医薬品は, それぞれの薬局方の規格に従って試験をしなければならず, 試験法の装置, 操作のみを統一しても調和のメリットは少ない。

おわりに

製剤の品質保証は製剤試験法のみによって達成されるものでなく, 製造工程の管理にも依存している。品質には, 含量, 溶出性等いろいろあるが, 品質保証に果たす製剤試験, 工程管理の役割は, 品質の種類によって異なる。例えば, “溶出性”は製造工程の管理だけでは不十分で, 溶出試験が“溶出性”の保証に重要な役割を果たす。一方, 注射剤中の不溶性微粒子数は, 製造工程を適切に管理することにより, 微粒子の混入をかなり防ぐことができるもので, 不溶性微粒子試験は工程管理が適切になされているかどうかを確認するための試験として位置づけられる。品質保証に果たす製剤試験にはこのような違いがあることを認識し, 活用することが大切である。

製剤技術の進歩により新しい製剤が次々と出現しているが, 製剤を適切に分類, 定義し, 必要とされる製剤試験法を示すことは, 製剤の品質確保, 承認申請等において重要である。その期待に応えられるよう, 現在, 16局

に向けて製剤総則の大幅な改正を進めている。製剤総則が, 新しい有用な製剤, 製剤試験法の開発を促進することがあっても, 妨げとなるようなことがあってはならない。

参考文献

- 1) Statistic working group of Pharmaceutical Research and Manufacturers of America : Content Uniformity-Alternative to the USP Pharmacopeial Preview, Pharmacopeial Forum, 25, 7939-7948(1999).
- 2) N. Kaniwa, H. Ogata, N. Aoyagi, M. Koibuchi, T. Shibasaki, A. Ejima, S. Takanashi, H. Kamiyama, H. Suzuki, Y. Hinohara, H. Nakano, A. Okazaki, T. Fujikura, K. Igusa and S. Bessho : Bioavailability of pyridoxal phosphate from enteric-coated tablets. III. Correlations between bioavailability in humans and beagle dogs and between bioavailability in humans and *in vitro* dissolution rates, Chem. Pharm. Bull., 33, 3906-3914(1985).
- 3) 香取典子, 鹿庭なほ子, 青柳伸男, 小嶋茂雄 : 溶出試験の判定基準の問題点及び改善, 日本薬局方フォーラム, 7, 17-24(1998).
- 4) J. D. Hofer and V. A. Gray : Examination of selection of immediate release dissolution acceptance criteria, Pharmacopeial Forum, 29, 335-340(2003).


PARTICLE SIZE ANALYZER SYSTEMS GMBH

JP14/USP24/ISO4402完全適合 液体用パーティクルカウンター

ALL IN ONE



SVSS-C

●注射剤、液剤の検査に最適 ●幅広い測定粒径:(例)1~200 μ m
●少量サンプルにも高い容量精度 ●高い最大粒子濃度:(例)110,000個/ml

PAMAS社(独) 日本総代理店
 **ジャパニマシナリー株式会社**
JAPAN MACHINERY COMPANY
ハイテック営業部(JMCハイテックセンター)
〒144-0046 東京都大田区東六郷2-4-12 TEL (03) 3730-4891(代) FAX (03) 3730-3737
E-mail:jmchitec@japanmachinery.com http://www.japanmachinery.com

D M 資料請求カード No.25

特集

第15改正日本薬局方

②

製薬用水関連の改正点

Articles related with Pharmaceutical water added
or revised at the 15th edition of Japanese Pharmacopoeia

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

小嶋茂雄

SHIGEO KOJIMA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Senior Advisor

はじめに

第15改正日本薬局方(日局15)では、参考情報に「製薬用水の品質管理」が新たに収載された。これに伴って、常水の各条規格が改められるとともに、精製水および注射用水の各条も若干手直しされた。

参考情報の「製薬用水の品質管理」は、製薬用水の品質を恒常的に確保していくための考え方を示した規定であり、その設定が待たれていたものである。本稿では、この参考情報の内容ならびに背景を中心に、日局15における製薬用水関連の改正点について解説する。

参考情報「製薬用水の品質管理」 (新収載)

水は、医薬品の製造、容器や設備などの洗浄、製品の用時溶解などに広く使用される。医薬品の製造、容器や設備の洗浄などに使用される水を製薬用水と称する。

製薬用水に要求される品質を明確にし、その要求品質を恒常的に確保することは、医薬品の品質確保に欠かせないものである。製薬用水の品質を恒常的に確保するためには、要求される品質の水が供給されることを適切なバリデーションで検証するとともに、日常の水質管理によりそれを保証することが重要である。

(1)参考情報収載に至る経緯

日局には、これまで製薬用水の品質を恒常的に確保していくための考え方を示した規定がなく、各製薬会社はUSP<1231> Water for Pharmaceutical Purposesの規定等¹⁾を参考にして、自社で使う製薬用水の管理を行ってきたのが実情であった。日米欧3薬局方間での国際調和を促進するためにも、また、国内における製薬用水の品質の向上を図るためにも、日局に製薬用水に関する考え方を示した規定を設けることが望まれていた。

こうした状況を踏まえて、平成14年度に厚生労働科学研究「日本薬局方「製薬用水」の在り方に関する研究²⁾」が行われ、日局参考情報に「製薬用水の製造管理と品質管理」の規定を導入すべきことが提言された。この報告を受けて、平成15年10月には薬事食品衛生審議会日本薬局方調査会に製薬用水委員会が設けられ、参考情報に製薬用水の管理に関する規定を設けるとともに、医薬品各条の水の規格を見直す作業が進められてきた。

製薬用水委員会における審議は、上記の厚生労働科学研究により提案された参考情報案「製薬用水の製造管理と品質管理の考え方」をたたき台として開始されたが、審議においては、このたたき台の案には製薬用水の製造管理といったGMP的色彩の濃い内容が含まれていたことが問題とされた。そうしたGMP的な内容を薬局方に取り込むことは適切でないとの意見が出される一方で、製薬用水に関する基本的な考え方、製薬用水の区分、品

質管理に用いられる試験法などの内容については、ぜひとも参考情報に記載して積極的な活用を図るべきであるとの意見も出された。

こうしたことから、このたたき台の案を、日局参考情報で対応すべき部分とGMPで対応すべき部分に切り分け、製薬用水委員会においては前者に絞って議論を進めることになった。その後の審議を経て、日局15の参考情報に「製薬用水の品質管理」に関する規定が新しく収載されるとともに、水の各条についてもこれと関連する改正が行われた。

なお、本参考情報から切り分けられた製薬用水の製造管理に関する部分(GMP部分)については、平成16年度厚生労働科学研究「無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究」(主任研究者：棚元憲一 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部長)で検討された「無菌操作法による無菌医薬品製造に関する指針」に取り込まれ、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から発出されるGMP事例集の改定版に収載される予定となっている。

(2) 参考情報の内容

本参考情報では、製薬用水の選択基準、ならびにモニタリングによる日常管理および定期的管理を中心とした製薬用水の品質管理について記載されている。日常管理としては、導電率と有機体炭素(TOC)のモニタリングが必須であり、定期的管理としては、製薬用水の使用目的によって、上記に加えて、いくつかの化学物質、生菌数、エンドトキシン、微粒子数などのモニタリングを行

表1 日米欧3薬局方に収載された水の比較

日局15	USP	EP
➤ 常水	(Drinking Water相当;各条には収載されていない)	(Drinking Water相当;各条には収載されていない)
➤ 精製水	➤ Purified Water	➤ Purified Water in bulk
➤ 滅菌精製水	➤ Sterile Purified Water ● Water for Hemodialysis	➤ Purified Water in containers ● Highly Purified Water(超ろ過法による水)
注射用水		
➤ バルク水(蒸留法および超ろ過法による水)	➤ Water for Injection(蒸留法による水、およびそれと同等な品質の水)	➤ Water for Injections in bulk(蒸留法による水)
➤ 容器入(滅菌)の水	➤ Sterile Water for Injection ● Bacteriostatic Water for Injection ● Sterile Water for Irrigation ● Sterile Water for Inhalation	➤ Sterilised Water for Injections

➤:日局各条にある水とそれに相当するUSP, EPの水
●:日局各条にはない水

うことが推奨されている。

① 製薬用水の種類

本参考情報には、日局15の各条に記載されている「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」および「注射用水」の4種類の水が製薬用水としてあげられている。表1に、日局/USP/EPに記載されている水の種類を対比して示した。なお、USPおよびEPには、日局の「常水」に相当

表2 製薬用水の選択基準(仕込み水)

製剤	製剤	製剤
注射用水	注射剤, 点眼剤, 眼軟膏剤	
精製水	点眼剤, 眼軟膏剤	微生物汚染に注意する必要がある点眼剤, 眼軟膏剤については、滅菌又は超ろ過などの処理によって微生物を管理した精製水を用いること。
	エアゾール剤, 液剤, エキス剤, エリキシル剤, カプセル剤, 顆粒剤, 丸剤, 懸濁剤・乳剤, 坐剤, 散剤, 酒精剤, 錠剤, シロップ剤, 浸剤・煎剤, 貼付剤, チンキ剤, トローチ剤, 軟膏剤, パップ剤, 芳香水剤, リニメント剤, リモナーデ剤, 流エキス剤, ローション剤, 経皮吸収型製剤	微生物汚染に注意すべき液剤, 軟膏剤, 懸濁剤, 乳剤, エアゾール剤などは、微生物学的に適切な管理を行った精製水を用いること。
注射用水	無菌原薬, 製剤工程で無菌化する原薬	
精製水	一般原薬, 製剤工程で無菌化する原薬, 原薬中間体	製剤工程で無菌化する原薬の製造において、後工程で脱エンドトキシン処理がない場合は、エンドトキシンを管理した低エンドトキシンの精製水を用いること。
常水	原薬中間体	

する水は収載されていない。

②製薬用水の選択基準

使用の目的に応じて適正な品質の製薬用水を選択することが、製造した医薬品の品質を維持することにつながる。仕込み水を選択基準の例が表として示されている(表2参照)。なお、この表2に示した選択基準は基本的な考え方を例示したものであり、ケースバイケースでこれと異なる水の選択も可能である。

- 1) 製剤の製造には、基本的に精製水以上の品質の水を用いる。
- 2) 原薬の製造に用いる水は、常水以上の化学物質や微生物が管理された品質の水とするが、最終精製工程では精製水以上の品質の水を用いる。
- 3) 医薬品に直接的に接する設備表面や容器の最終リンス水には、仕込み水と同じ品質の水を用いる。

製薬企業における製薬用水の使用実態調査の結果から、製薬用水の運用実態には改善を要する点があると判断されたため、上記の考え方を示して製薬企業の自覚を喚起したものであるが、本参考情報の内示段階では、この選択基準に対して種々の意見が出された。

例えば、生薬由来の経口製剤(浸剤・煎剤、エキス等)の製造においては、生薬の基原や製剤の用途を考えれば、必ずしも精製水を使う必要はなく、飲料水レベルの水(常水)でよいのではないかとの意見が寄せられた。この意見は妥当なものと考えられたが、この意見を取り入れて表2を修正してしまうと、製剤総則の記載「浸剤及び煎剤は、いずれも生薬を、通例、精製水で浸出して製した液状の製剤である(日局15製剤総則17浸剤・煎剤)」と矛盾することになってしまうため、修正は当面ペンディングとされた。日局16に向けて、製剤総則や医薬品各条においてどのレベルの水を用いるべきかを明確にし、それを踏まえて製剤総則、医薬品各条、ならびに参考情報の記載を整合したものとする中で、その他の矛盾点とともに解決すべき課題と考えられる。

③製薬用水の品質管理

製薬用水の品質を恒常的に確保するためには、製造された製薬用水が日局各条の規格に適合する品質の水となっていることを最終段階で確認するだけでなく、製薬用水製造システムを日常的ならびに定期的にモニタリングすることによって適正な品質の水を製造できる状態が維持されていることを確認すること、また、水の品質が悪化する傾向が認められた場合には、直ちに是正措置を講

じて正常な状態への復帰を図ることが重要である。

日常的な管理には、導電率および有機体炭素(TOC)のモニタリングが必須であり、定期的な管理には、微生物のモニタリングが重要と位置づけられている。モニタリングを行う項目は、製薬用水の使用目的によって選択し、その測定頻度は水質の安定性を考慮して設定する。

・サンプリング

製薬用水製造システムが良好な管理下にあり、要求される品質の水を連続的に製造できていることを保証するのに十分な頻度でモニタリングを行う。サンプルは、製造システムの稼働状況を反映するような箇所(通常は実際に採水する口がこれに相当する)から採取する。製造システムのバリデーションデータに基づいてサンプリング頻度を確立する。

・警報基準値(アラートレベル)および処置基準値(アクションレベル)

モニタリングによる品質管理を有効に機能させるためには、各製薬用水製造システムにおいて適切な警報基準値および処置基準値を設定しておく必要がある。これらの基準値は、適否の判定のためのものではなく、プロセス制御のためのものである。

警報基準値は、この値を超えたときには、プロセスがその正常な運転状態から逸脱するおそれがあることを示すものである。警報基準値は警告を与えるものであり、その値を超えても是正措置は必ずしも必要としない。一方、処置基準値は、この値を超えたときには、プロセスがその正常な運転範囲内から逸脱したことを示すものである。処置基準値を超えたときは、正常な運転範囲内へ引き戻すための是正措置を講じなければならない。

・微生物モニタリング

微生物モニタリングの主な目的は、製造した水の微生物汚染を事前に予知し、製品への汚染を防止することにある。したがって、存在する微生物のすべてを検出する必要はないが、成長の遅い微生物を含めて、できるだけ広範囲の菌を検出できるような手法を採用する必要がある。そこで、本参考情報では、貧栄養菌の増殖に優れたR2Aカンテン培地を用いる方法を、水中の微生物の有効な検出手法として採用し、標準カンテン培地を用いる方法とともに記載している。

下記の処置基準値が製薬用水製造システムにおいて一般的に適正なものとして示されている。なお、精製水と注射用水に対する値は、R2Aカンテン培地を用いたときの値である。バリデーションおよび日常管理において、

これらの処置基準値を超えた場合には、検出された分離菌の性状検査を行い、システムの殺菌・消毒を施す必要がある。

常水 : 100cfu/mL(水道法の基準による)

精製水 : 100cfu/mL

注射用水 : 10cfu/100mL

・理化学的モニタリング

理化学的なモニタリングは、通例、導電率およびTOCを指標として行われる。導電率のモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ、TOC量のモニタリングによれば、混在する有機物の総量を評価することができる。

これらの理化学的モニタリングは、基本的に日局一般試験法の導電率測定法および有機体炭素試験法を準用して行う。各製薬用水製造システムにおいて、導電率およびTOCを指標とするモニタリングを行う場合には、それぞれについて適切な警報基準値および処置基準値を設定し、不測の事態に対する対応手順を定めておく必要がある。

(a)導電率を指標とするモニタリング

モニタリング用の導電率測定は、通例、インラインで連続的に行われるが、製薬用水システムの適切な場所からサンプリングして行うこともできる。製薬用水製造システムが適切に稼働しているかどうかを導電率モニタリングの結果に基づいて判断するための指針が示されている。

(b)TOCを指標とするモニタリング

「注射用水」の規格では、超ろ過法(膜法)で製造される注射用水のTOCの限度値は500ppb以下とされているが、各製薬用水製造システムにおいては、別途、警報基準値と処置基準値を定めてTOCモニタリングを行うことが望ましい。その場合の処置基準値として、インラインでは ≤ 300 ppb、オフラインでは ≤ 400 ppbが推奨されている。

また、水道水質基準⁴⁾では、TOCの許容基準値は5ppm以下とされているが、常水についても、各製薬用水製造システムにおいて、上記の管理基準値を参考にして適切な警報基準値と処置基準値を設けて、TOCモニタリングによる水質管理を実施することが望ましい。

参考情報には、次のような記載がある。

日本薬局方では有機体炭素試験法を定めており、

通例、これに適合する装置を用いてTOCの測定を行うが、高純度の水を原水として用いる場合に限り、米国薬局方(USP28, 2005)のGeneral Chapter<643> TOTAL ORGANIC CARBON又は欧州薬局方(EP 5.0, 2005)のMethods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USEに定める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムのTOCモニタリング用装置として用いることもできる。

ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物質が含まれている場合、若しくは窒素、イオウ又は塩素等のハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがあるので、測定対象の製薬用水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクに応じて適切な装置を選択する。

この記載が参考情報に盛り込まれたのは、次のような理由からである。TOCの測定に関しては、日局の試験法とUSPやEPの試験法との間に装置適合性試験をめぐって大きな食い違いがあり、当面、その調和が困難な状況にある。TOCモニタリングに関して、日局の試験法に適合しない装置についても、高純度の水を原水として用いる場合に限って、USPやEPの試験法に適合する装置を製薬用水システムのTOCモニタリング用の装置として用いることができるとしたのは、①原水がきれいな場合には、そうした装置を用いても特に問題がないと考えられたこと、また、②試験法の調和が困難な状況にあるとしても、問題がない限りにおいては、できるだけUSPやEPとの国際調和に配慮した扱いをするのが適切と考えられたことによるものである。

しかしながら、こういったタイプの装置が日局に適合せず、USPやEPに適合する装置なのかを説明しておかないと、日局としてなぜこのような特別措置を取ったかについての説明責任が果たせないことから、ただし書きにおいて、問題となる装置は「二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置」であり、そうした装置では、「試料水中にイオン性の有機物質が含まれている場合、もしくは窒素、イオウまたは塩素等のハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナスま