

200838022A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の
改正のための研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川 西 徹

平成21(2009)年4月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の
改正のための研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川西 徹

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告	1
	医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究 川 西 徹	
II.	分担研究報告	
	1. 国際調和の促進に関する研究	67
	早 川 堯 夫	
	2. 化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	77
	— 試験結果の信頼性確保に関する日本薬局方の規定の整備— 小 嶋 茂 雄	
	3. 生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	89
	— バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の要件に関する研究— 山 口 照 英	
	4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究	111
	— サンシュユ及びソヨウの成分含量測定法の新規設定並びに ソヨウの確認試験法設定に関する研究— 川 原 信 夫	
	5. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究	129
	阿 曾 幸 男	
	6. 理化学試験法の改正に関する研究	139
	— ICP-AES 分析による金製剤投与ラットの体毛動態に関する基礎研究— 中 村 洋	
	7. 物性試験法の改正に関する研究	147
	— 固体上医薬品の水分吸着特性及び水分活性値に関する基礎的検討— 松 田 芳 久	
	8. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究	165
	四 方 田 千 佳 子	

9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究	177
宮 田 直 樹	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	193
---------------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	
-----------------	--

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究

主任研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長

日本薬局方 (JP) に記載されている一般試験法や医薬品各条規格などについて、医薬品を巡る環境の変化および分析法等の科学技術の進歩に応じた記載内容の検討を行い、今後の改正に向けた提言を行うための研究を行った。本年度は、第 16 改正日本薬局方以降さらに改定が必要と考えられる項目について、調査ならびに実験による検証を行った。

1. **局方国際調和関連** —国際調和活動の進捗状況と課題— 平成20年度における局方の国際調和の進捗状況、および調和にむけての課題をまとめた。
2. **化学合成医薬品関連** —システム適合性の確認について— 日局15局第2追補の参考情報への記載にむけて、“試験法適用時の検証”、“システム適合性” および“分析システム変更時の管理”の三つのコンセプトを盛り込んだ「システム適合性」案を作成した。
3. **生物薬品関連** —バイオ後続品の評価に関する検討— 我が国のバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に記載すべき内容について検討し、指針案をまとめた。
4. **生薬関連** —サンシュユ及びソヨウの試験法設定に関する研究— サンシュユの各種市場品について成分含量試験を実施するとともに、システム適合性試験を実施し、良好な結果を得た。またソヨウに関連して、ペリンアルデヒドの成分含量試験およびロスマリン酸の確認試験を検討した。
5. **医薬品添加剤関連** —医薬品添加剤のFRCの意義と規格化に関する検討— 医薬品添加剤のFRCの局方記載の意義と記載方法について検討し、FRCは日局にもとりこむべきものであるが、(1)通常判定基準としない、(2)各条に記載された試験は用途により実施しないでよい という考えをまとめた。
6. **理化学試験法関連** —高周波誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES)の検討— ICP-AESについて、金チオリンゴ酸ナトリウムを例にして、生体サンプルからのAu(III)の選択的捕集・回収条件を検討し、低濃度のAu(III)の捕集・回収条件を明らかにした。
7. **物性試験法関連** —固体状医薬品の水分吸脱着特性及び水分活性値に関する基礎的検討— 各種結晶性及び高分子添加剤を対象として、水分の吸脱着特性と水分活性値を測定し、吸脱着曲線のヒステリシス(履歴現象)から吸湿性を合理的に評価できることを確認した。
8. **製剤試験法関連** —溶出試験の装置の適格性試験に関する検討— 溶出試験結果へのベッセルのゆがみの影響を検討し、国内流通ベッセルは問題がないことを確認した。またマウント形成防止にピークベッセルが有用なことを確認した。
9. **名称関連** —生物薬品の一般名称に関する研究— JP記載あるいはJP記載予定生物由来の医薬品(生物薬品)の本質(構造)情報の記載内容について調査し、USPおよびEPの記載内容と比較し、問題点を整理した。

分担研究者			研究センター筑波研究部室長
早川堯夫	近畿大学 薬学総合研究所長	寺林 進	横浜薬科大学 教授
小嶋茂雄	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問	寺岡 麗子	神戸薬科大学 講師
山口照英	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長	保立仁美	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室
川原信夫	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室 室長	立木秀尚	東和薬品株式会社 研究開発本部
阿曾幸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長	平井伸子	東和薬品株式会社 研究開発本部
中村 洋	東京理科大学 薬学部 教授		
松田芳久	神戸薬科大学 特任教授		
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室 室長		
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授		
研究協力者			
掛樋一晃	近畿大学薬学部 教授		
安藤 潔	東海大学医学部 教授		
横谷 進	国立成育医療センター 部長		
荒戸照世	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 審査役		
井口豊崇	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 審査官		
川崎ナナ	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長		
石井明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長		
新見伸吾	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長		
内田恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 室長		
嶋田康男	日本生薬連合会 技術委員会		
山本 豊	日本生薬連合会 技術委員会		
淵野裕之	医薬基盤研究所薬用植物資源		

A. 研究目的

近年の医薬品開発の活発化により数多くの優れた医薬品が開発され、医療の場で使用される標準的な医薬品の変化は著しい。また種々の分析機器が開発され、医薬品の品質管理の場で使用される分析法の進歩も著しい。このような背景の中、我が国の医薬品の規格規準公定書である日本薬局方においても革新が求められている。すなわち、第16改正日本薬局方作成基本方針では、保健医療上重要な医薬品の全面的各条収載による充実が第一の方針にあげられ、優先審査された画期的な医薬品や希少疾病用医薬品をも含む重要な医薬品の可能な限り速やかな各条収載がうたわれた。また第二の方針として、最新の学問・技術の積極的導入による通則、製剤総則、一般試験法等の改正があげられており、さらに第三の方針として、ICH 活動等医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれている。本研究はこの三つの方針の実現を図るために実施するものである。

局方は規格規準公定書であるがゆえに、試験法としては普遍性が高く歴史的に評価が定まった方法が採用される例が多かった。しかしこのことが局方医薬品の分析法の革新を阻む一つの要因となるとともに、新しい分析技術を用いた医薬品の各条収載の審議を困難にする要因になる傾向があった。そこで本研究は新しい試験法の局方一

般試験法への導入あるいは試験法の問題点の解決に第一の焦点をあてる。第二の焦点としては、医薬品各条の作成を容易にするための通則や医薬品名称の整備である。もう一つの焦点は、国際調和を阻害する要因の解析およびその解決法の策定である。研究班は局方改正原案の作成に係わる各分野の専門家から構成され、各分野の課題及び横断的な課題の解決に向けた適切な方針を策定し、その解決にあたる。

本研究の成果は、(1) 局方医薬品の試験に用いられる試験法の近代化；(2) 保健医療上重要な医薬品の新規各条記載作業の促進；さらに(3) 欧米の局方に先立つ試験法等の導入は、国際ハーモナイゼーションにおいても主導的な立場にたつことに結びつく。

B. 研究方法

B-1：局方国際調和の促進に関する研究

国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議 (PDG: Pharmacopoeia Discussion Group) 活動を通じて三薬局方国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討した。

B-2：化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

“医薬品の品質試験結果の信頼性確保”の指針を作成する上で重要な次の2つのポイント：

□試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えることを検証すること；

□こうして試験の目的に合う結果を与えることが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること

についてUSPやEPにおける規定をも参考にして考察を加え、日局参考情報に「システム適合性」の規定を収載するための案を作成した。

B-3：生物製品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EMAやHealth Canadaのバイオ後続品／バイオシミラー製品に関するガイドラインやWHOのガイドライン案、バイオ後続品に関連する文献等を調査の対象とした。バイオ後続品の開発や承認審査において、どのような科学的根拠に基づいて評価を行うべきかについて明らかにするようにつとめた。

B-4：生薬に関する試験法及び各条規格の改正に関する研究

B-4-1：サンシュユの成分含量測定法に関する検討

試料

生薬試料：2001年から2008年にかけて韓国及び

中国で収集した市場品サンシュユ 65 検体

成分含量測定用試薬：成分含量測定用ロガニンは、東京生薬協会より提供を受けたものを用いた。

試験方法

本品の粉末約1gを精密に量り、共栓遠沈管に入れ、薄めたメタノール(1→2) 30 mLを加え、20分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は薄めたメタノール(1→2) 30 mLを加えて、更に2回同様に操作する。全抽出液を合わせ、薄めたメタノール(1→2) 30 mLを加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別ロガニンをデシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥し、その約10 mgを精密に量り、薄めたメタノール(1→2)を加えて溶かして正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィ<2.01>により試験を行い、それぞれの液のロガニンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{ロガニンの量 (mg)} = W_S \times (A_T / A_S)$$

W_s : 成分含量測定用ロガニンの秤取量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 238 nm)

カラム: 内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 50 \square 付近の一定温度。

移動相: 水/アセトニトリル/メタノール混液 (55:4:1)

流量: ロガニンの保持時間約 25 分となるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 成分含量測定用ロガニン 1 mg 及び *p*-ヒドロキシアセトフェノン 1 mg を薄めたメタノール (1 \rightarrow 2) 20 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作する時、*p*-ヒドロキシアセトフェノン、ロガニンの順に溶出し、その分離度は 7 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 10 μ L につき、試験を 6 回繰り返すとき、ロガニンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

B-4-2: ソヨウの確認試験に関する検討

試料: 検用試料として、日本産流通品 (栃木県産) 3 種類 (a~c)、筑波研究部産 2 種 (d: 50 \square 、3 日間乾燥、e: 70 \square 、3 日間乾燥) を用いた。ソヨウの指標性分として、精油成分ペリラルデヒド及び芳香族化合物ロスマリン酸についてそれぞれ検討した。

(1) ペリラルデヒドを指標物質とした場合の確認試験法

ペリラルデヒドはその分子内に α,β -不飽和カルボニルを有することから UV 254 nm での検出が可能と考えられた。また効率よくペリラルデヒドを抽出するための最適溶媒を検討するために、ソヨウをヘキサン、酢酸エチル、エタノールで抽出し、それぞれの TLC を比較した。

(方法案)

「本品の粉末 0.3 g をとり、ヘキサン 1.5 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用ペリラルデヒド標準品 3 mg をメタノール 5 mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液について薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつにつき薄層クロマトグラム用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にヘキサン/酢酸エチル混液 (6:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい。」
(2) ロスマリン酸を指標物質とした場合の確認試験法

ソヨウの特徴的成分にロスマリン酸があるが、本化合物についても TLC による確認試験での指標成分となりうると考え、以下の方法を検討した。ロスマリン酸はその分子内にカフェー酸を有するため、UV 365 nm での観察が可能と考えられ、微量な場合にも有効と考えられた。

(方法案)

「本品の粉末 0.3 g をとり、メタノール 3 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用ロスマリン酸標準品 3 mg をメタノール 5 mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液について薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつにつき薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/水/ギ酸/酢酸 (100) 混液 (120:2:1:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 365 nm) を照射するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得た青紫色の蛍光を発

するスポットと色調及び Rf 値が等しい。」

B-4-3: ソヨウの成分含量測定法に関する検討

(1) ベリルアルデヒドの分析

ソヨウに含まれる精油成分ベリルアルデヒドの成分含量測定法を検討した。

(方法案)

「本品の粉末約 0.2 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、メタノール 20 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物はメタノール 20 mL を加えて、同様に操作する。全抽出液を合わせ、メタノールを加えて正確に 50 mL とし試料溶液とする。試料溶液 20 μ L を正確にとり、以下の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。」

HPLC 試験条件

検出器：UV 検出器 230 nm

カラム：オクタデシルシリカゲルカラム C-18 (4.6 x 150 mm)

カラム温度：30 \square 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル混液 (3:2)

流速：1.0 mL/min

(2) ロスマリン酸の分析

ソヨウに含まれる蛍光成分であるロスマリン酸の成分含量測定法を検討した。本品の粉末約 0.2 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、メタノール 20 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物はメタノール 20 mL を加えて、同様に操作する。全抽出液を合わせ、メタノールを加えて正確に 50 mL とし試料溶液とする。試料溶液 10 μ L を正確にとり、以下の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。

HPLC 試験条件 1

検出器：UV 検出器 340 nm

カラム：オクタデシルシリカゲルカラム C-18 (4.6 x 150 mm)

カラム温度：30 \square 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/リン酸混液 (1600:400:1)

流速：1.0 mL/min

HPLC 試験条件 2

検出器：UV 検出器 340 nm

カラム：オクタデシルシリカゲルカラム C-18 (4.6x150 mm)

カラム温度：40 \square 付近の一定温度

移動相：水/メタノール/TFA (63:35:0.1)

流速：1.0 mL/min

B-4-4: ベリルアルデヒドの安定性に関する検討

先に記載した HPLC 条件によってベリルアルデヒドの安定性を検討した。ベリルアルデヒドの原液をアンプル密封、サンプル管と保存容器を替え、保存温度を-20 \square C、5 \square C、室温（遮光、非遮光）に分けて、それぞれの減少率を検討した。また、ソヨウメタノール抽出液の安定性を調べるために、抽出液を同様に各保存容器、保存温度で検討した。

B-5: 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EP の各条規格の FRC のセクションの記載内容や USP の Pharmacopeial Forum になされた提案を精査するとともに、それらを比較検討することにより、JP における FRC の取り扱い方を考察した。

B-6: 理化学試験法の改正に関する研究

ICP-AES 装置は SPS7800 (セイコーインスツルメンツ) を使用し、アルゴンプラズマ条件は Rf 周波数 27.12 MHz, Rf 出力 1.2 kW, プラズマガス流量 16 L/min, 補助ガス流量 0.7 L/min, キャリヤーガス流量 0.4 L/min, プラズマ観測高さはコイル上 15 mm とした。

B-7: 物性試験法の改正に関する研究

B-7-1: 関連資料の検索と内容の調査

EP による調和原案に加えて、既往の文献及び水分活性に関する最近の文献の内容について検討した。

B-7-2: 装置

①動的水蒸気吸着測定: 秤量皿を洗浄し、十分乾燥させた後、試料約 10mg を測り取る。相対湿度 RH(%)の上限を 35, 55, 75, 95%に設定すると、プログラムに従って 5%ごとに RH が上昇し、その湿度下で平衡状態を示した試料質量が自動的に測定される。相対湿度が設定した上限に達したら、続いて 5%ごとに湿度が低下し、同様に試料質量が測定される。測定データから、付属のプログラムを用いて、吸脱着曲線を求める。

②水分活性測定: 試料を測定容器に約 5g 入れ、以下の塩類飽和溶液により調湿した容器内 (25°C) に入れ、1 週間保存した。保存後の試料を水分活性恒温測定装置 (LabMaster-aw, 日本シイベルヘグナー (株) にセットする。試料とヘッドスペースの間に完全に気液平衡が成立するのを待ち、それから試料上部の空間の湿度 (水分活性値) を測定する。なお、試料の水分活性を測定する前に、付属標準の校正用標準塩 (飽和塩) を用いて、キャリブレーションを行った。

保存湿度: 33%RH (塩化マグネシウム飽和溶液), 55%RH (硝酸マグネシウム 6 水和物飽和溶液), 75%RH (塩化ナトリウム飽和溶液), 95%RH (硝酸カリウム飽和溶液)

③ 粉末 X 線回折測定: 試料を粉末 X 線回折用ガラス板に充てんし、下記の条件で測定した。

装置: 粉末 X 線回折装置 (RINT-ULTIMA, RIGAKU)

条件: 線源 CuK α 線, Ni フィルター

回折角測定範囲: 5~40° (2 θ)

スキャン速度: 4°/min

日本薬局方沈降炭酸カルシウム (陀小西利七商店, Lot No.120205) または日本薬局方タルク (日興製薬株式会社, Lot No.532260) を試料として、以下の仕様のレーザー回折式粒度分布測定装置 (SALD-2200, 島津製作所) 及び乾式測定ユニット (SALD-DS21) を用いて粒子径分布を測定した。

試料粉体は装置のターンテーブル上に円周に沿って環状に作られた溝の中に投入した。集塵機を運転した状態でブランク測定を行い、光強度のベースライン設定を行った。PC ソフトウェアを「測定待ち」の状態にして、ターンテーブルを回転させながらエアバルブを開き、試料を測定部に噴射した。

B-8: 製剤試験法の改正に関する研究

B-8-1: ベッセルの形状の影響の検討

B-8-1-1: 使用ベッセルとベッセル形状の測定

ベッセルとして、約 15 年前に製造され 10 年以上使用されたベッセル A、より改良を目指して試作されたベッセル B、高精度ベッセルをうたっている製造メーカーのベッセル C、最近の通常使用のためのベッセル D、最近の基準ベッセルとされているベッセル E の 5 種類のベッセルを使用した。

ベッセル A、B 及び C につき、ベッセルの形状測定を埼玉県産業技術総合センターに依頼し、Brown & Sharpe 高精度三次元測定機 PMM-C700P により、フランジ部上面から 70mm 位置の直径及び円心度、円筒度、真球度、同心度を測定した。また、三次元測定から理想形状からのずれを測定した。

B-8-1-2: 溶出試験方法

USP ブレドニゾン標準錠 10 mg (Lot. P) の溶出試験法: 試験液に水 500mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行った。通常、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過することになっているが、あらかじめ試験結果に差がないことを確認して、ポリエステルフィルター F-72 を使用して、経時的に自動サンプリングし、フローセルで波長 242 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定して溶出率を計算した。

別に、ブレドニゾン標準品約 10mg を精密に量り、エタノール 25mL を加えて溶かし、水で正確

に 500mL とした。試験液の脱気は、45℃で 2 時間加温攪拌した。

溶出試験器として、主に富山産業製 NTR-8000AC を使用し、他の溶出試験器との比較では、国内で販売されている 2 機種、大日本精機製 RT-3 及び日本分光製 DT-810 を使用した。

B-8-2: マウントがみられる製剤におけるピークベッセル使用の検討

B-8-2-1: 試料および装置

溶出試験の試料には USP 標準錠剤である USP ブレドニゾン標準錠 10mg (Lot. P0E203) および市販のガスター錠 20mg (アステラス製薬 (株) 製)、および開発中の薬物 A 含有製剤 a と b の各 1 ロットずつを用いた。製剤 a と b は薬物 A 以外の添加物組成が異なる同剤形の製剤である。溶出試験装置は富山産業 (株) 製 NTR-8000AC、NTR-6100A および日本分光 (株) 製 DT-810 を用いた。ベッセルには一般に使用される日本薬局方第十五局「溶出試験法」に適合した (株) 高尾製作所製 高精度ガラスベッセル (以下、JP ベッセルという) を用いた。ピークベッセルは、DISTEK 社製 PEAK Vessel を用いた。溶出率測定用の分光光度計は、(株) 島津製作所製 UV-1600 を、また、高速液体クロマトグラフは (株) 島津製作所製 LC-10A システムおよび LC-2010CHT システムを用いた。

B-8-2-2: ブレドニゾン標準錠の溶出試験法

USP2008 記載の溶出試験装置の稼働性能確認試験に準じた。試験液に水 500 mL を用い、パドル法により、毎分 50、75 および 100 回転で試験を行った。規定時間後、溶出液 10 mL を正確にとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とした。別に、ブレドニゾン標準品約 20 mg を精密に量り、メタノール 5 mL を加えて溶かし、水を加えて正確に 100 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL

とし、標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 242 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定し、溶出率を計算した。

B-8-2-3: ガスター錠 20mg の溶出試験法

試験液に水 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50、75 及び 100 回転で試験を行った。規定時間後、溶出液 10 mL を正確にとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とした。別に、ファモチジン標準品約 66 mg を精密に量り、水を加えて正確に 300 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定し、溶出率を計算した。

B-8-2-4: 製剤 a および b の溶出試験法

試験液に pH6.8 液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行った。pH6.8 の試験液は第十五改正日本薬局方 溶出試験第 2 液を用いた。また、測定は、高速クロマトグラフ法により行った。

B-9: 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

2007 年 11 月 8 日付けで、世界保健機関の INN 委員会は、「International Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」を通知している。昨年度、この資料を参考にして生物薬品の名称とステムについて調査した。今年度は、この調査結果に基づき、JP15 (第 15 改正日本薬局方) 収載の生物薬品および収載予定の生物薬品について、本質 (構造) に関する情報がどのように記載されているかを調査した。調査資料としては、「JP15」および「USP 31 (米国薬局方)」および「EP 5 (欧州薬局方)」などを利用した。

(倫理面への配慮)

動物、あるいは特定個人のヒト試料、ヒト情報は研究に使用せず、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

C-1: 局方国際調和の促進に関する研究

C-1-1: 局方国際調和のために開催された専門家国際会議

日米欧三薬局方による検討会議 (PDG) 及び ICHQ4B 専門家会議は、下記の2度開催された。こうした会議の合間には、電話会議や普段のメール等でのやりとりを通じて活動を続けている。

- (1) Portland 会議: 2008年6月1日～5日、Portland, Oregon, USA
- (2) Brussels 会議: 2008年11月9日～13日、Brussels, Belgium

C-1-2: PDG における国際調和項目の合意年月 (日局収載予定年月)

- (1) 新規項目
 - ① 一般試験法
 - Laser light diffraction (レーザー回折法による粉体粒度測定法): 2008.11 (2011.3 予定)
 - ② 医薬品添加物
 - Magnesium Stearate (ステアリン酸マグネシウム): 2008.6 (2011.3 予定)
 - Polysorbate 80 (ポリソルベート 80): 2008.6 (2011.3 予定)
 - Stearic Acid (ステアリン酸): 2008.6 (2011.3 予定)
 - Carmellose (カルメロース): 2008.11 (2011.3 予定)
- (2) 改定項目
 - ① 一般試験法
 - Microbial Enumeration Tests (微生物限度試験法・生菌数試験): 2008.6 (2009.3 予定)
 - Test for Specified Micro-organisms (微生物限度試験法・特定微生物試験): 2008.6 (2009.3 予定)
 - Bulk Density and Tapped Density of Powders

(かさ密度及びタッピング密度測定法): 2008.6 (2009.9 予定)

- Dissolution (溶出試験法): 2008.11 (2009.3 予定)
- Bacterial Endotoxins Test (エンドトキシン試験法): 2008.11 (2011.3 予定)

② 医薬品添加物

- Benzyl Alcohol (ベンジルアルコール): 2008.6 (2011.3 予定)
- Lactose, Anhydrous (無水乳糖): 2008.6 (2009.9 予定)
- Lactose, Monohydrate (乳糖水和物): 2008.6 (2009.9 予定)
- Talc (タルク): 2008.6 (2011.3 予定)

(3) 誤記訂正

① 一般試験法

- Sterility (無菌試験法): 2008.6 (2009.3 予定) (訂正内容: ①前書きの最下文を削除、②Table 2.6.1.-3.に前書きを追加)
- Sterility (無菌試験法): 2008.11 (テキスト変更なし) (訂正内容: 署名ページの Local requirements 欄の記載整備)

② 医薬品添加物

- Povidone (ポビドン): 2008.6 (2011.3 予定)
- Magnesium Stearate (ステアリン酸マグネシウム): 2008.11 (2011.3 予定)

(4) PDG 文書

- Working procedures of the pharmacopoeial discussion group (PDG) (PDG 調和手順書) の改定: 2007.10

(5) 国際調和した総計項目数/調和対象全項目数

- ① 一般試験法: 27項目/35項目
- ② 医薬品添加物: 40項目/62項目

C-1-3: PDG プロセス改善

- (1) 薬局方国際調和のプロセスを改善するため、
 - 1) 各局担当者が毎月電話会議で進捗確認する、
 - 2) PDG 関連情報をオンライン上で保管利用する

方法を開発することとされた。(2008.6)

(2) 月次電話会議による効果が確認できた。また、PDG 関連情報を共有するサーバーを EP に設置することとされた。(2008.11)

C-1-4: 薬局間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) について

ICHQ4B ガイドラインに示された手順によって各極規制当局が PDG での個別の試験法等に関する調和国際文書を受入れるかどうか検討し、受入れ可能な試験法については Q4B ガイドラインの Annex として評価結果をまとめた。当面の検討対象は Q6A で示された 11 項目の一般試験法であるが、そのうち、2008 年度における調和済み項目の Q4B 評価、すなわち各 Annex については、以下に示すような進捗があった。なお、Colour については、未だ PDG での調和に至らず、今後の Q4B 評価対象項目となっている。また、当初の目標であった 11 試験法の大半の Q4B 評価が順調に進捗しているところから、新たに Q4B/PDG 間のプロセス改善のための提案や、評価対象の拡大が検討された。

(1) 調和済み項目の Q4B 評価

- ① Dissolution (溶出試験法): Q4B は、2008.11 調和文書 (Rev.2) の内容を評価し、step 2 に sign-off した (2008.11)。PDG は、調和文書 (Rev.2) を取り込んだ各局テキストを Q4B に送付する。
- ② Disintegration (崩壊試験法): Q4B は、2007.10 調和文書 (Rev.1) の内容を評価し、step 2 に sign-off した (2008.6)。2008.11 に step 4 案を作成したが、JP から 2009.4 末に official text を入手次第、step 4 に sign-off する予定。
- ③ Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法): Q4B は、2008.6 コメントの PDG 回答 2008.11 を評価し、step 2 に sign-off した (2008.11)。PDG は、回答 2008.11 を反映した EP テキストを Q4B に送付する。

④ Microbiological examination of non-sterile products (微生物限度試験法): Q4B は、2005.11 調和文書の評価し、step 2 に sign-off した (2008.6)。Q4B は、2005.11 調和文書及び 2008.6 調和文書 (Rev.1) の内容を評価し、step 4 に sign-off した (2008.11)。

⑤ Bacterial Endotoxin test (エンドトキシン試験法): PDG は、2000.3 調和文書の Q4B 評価を見送り、改正を進めていた Rev.1 を合意署名した (2008.11)。PDG は、Q4B 評価資料を作成する。

⑥ Test for extractable volume of parenteral preparations (注射剤の採取容量試験法): Q4B は、2004.6 調和文書 (Rev.1) を評価し、Step 4 に sign-off した (2008.6)。

⑦ Test for particulate contamination: sub-visible particles (注射剤の不溶性微粒子試験法): Q4B は、2004.6 調和文書 (Rev.1) を評価し、Step 4 に sign-off した (2008.6)。

⑧ Sterility (無菌試験法): Q4B は、2008.6 コメントの PDG 回答 2008.11 を評価し、step 2 に sign-off した (2008.11)。

(2) 残り対象項目の国際調和の進捗

① Colour (Instrumental measurement) (—): EP は、溶状試験 (色調) における Instrumental method が医薬品各条にどのように規定されるのか具体的な concept paper を改めて発行する (Stage 3)。

(3) Q4B/PDG 間のプロセス改善

- ① USP は、Q4B/PDG 間のプロセスを改善するため、相互連絡の促進、正式な交信方式、関連情報のオンライン共有を提案した。(2008.11)
- ② 日本は、Q4B 内で電話会議等を開催すること、PDG/Q4B 間で正式な文書を発行すること、PDG/Q4B 間で関連情報をウェブサイト保管することに、賛成することとされた。

(4) Q4B 評価対象の拡大

①Q4B の評価対象を Q6A 関連試験法から拡大し、5 項目 (Tablet Friability /Bulk Density and Tapped Density /Analytical Sieving /Capillary Electrophoresis /Polyacrylamide Gel Electrophoresis) とされた。(2008.11)

②Q4B は、今後 PDG で国際調和を検討してほしい試験法 5 項目 (Chromatography /Heavy Metals /pH /Spectrophotometry including NIR /Water Determination) を提案した。(2008.11)

C-1-5: PDG 調和文書の改定

下記のように各局方から PDG 調和文書の改定が提案された。

(1) 一般試験法

①Dissolution (溶出試験法): JP は、Q 値の判定基準について改正提案した (2009.2.3)。別に、USP は、basket mesh size の改正提案を予定している。

(2) 医薬品添加物

①Review of excipient monographs including test for microbial contamination in order to harmonize corresponding attribute (EP): 微生物限度試験法の国際調和に伴って、調和済み各条品目に微生物限度試験を追加する改正提案があったが、品目毎に、設定する根拠、データに基づく判定基準値、特定微生物の種類等の資料を添えて提案することとされた。

②Povidone (JP): 純度試験の HPLC 条件などを改正する提案が採択され、JP が CP に指名された。(2008.11)

C-1-6: 薬局方の国際調和に関する検討事項

上記で述べた事項以外で薬局方の国際調和に関して以下のような検討事項が挙げられている。JP は、項目毎に対応策を検討し、必要に応じて、調査、情報収集、feasibility study などをふまえて、JP としての考え方、方向性を決めることとしている。

(1) 試験法の国際調和: Harmonization by provisions

Water-solid interactions は、解説的な部分の記載について 3 局の見解が異なるため、項目別に各局方での収載を記載した調和表を署名ページに追加する Harmonization by provisions の提案が、EP から提出された。JP は、その提案を受け入れることとされた。

(2) 署名ページの記載事項: Local requirements の取り扱い

合意署名時での Local requirements (一薬局方だけの規定) は署名ページに記載するが、合意署名後の変更への対応については継続検討することとされた。各局テキストの非調和箇所を表示することは理想であり、事務局間で調査することとされた。

(3) 国際調和における IR 確認試験の取り扱い
赤外吸収スペクトル測定法による確認試験において、標準品のスペクトル又は参照スペクトルと比較する方法は原理的に同じであり、標準品及び参照スペクトルは各薬局方が適正に選定したものであり、同等の判定結果が得られるので、IR 法による確認試験を harmonized attribute とし、標準品又は参照スペクトルにより確認することを調和テキストに記載し、また、各薬局方がどの確認方法を採用するかについても記載することとされた。

(4) 合意した FAQ (Frequently Asked Questions) の取り扱い

国際調和した微生物限度試験に対する EP の質疑応答 FAQ 案は 3 局で合意される情勢となった。合意した FAQ は、署名する形式はとらないが、各局の Website に掲載できること、日本国内の Q&A についても、必要に応じて、他局にコメントを求めて 3 局で合意した内容とする事とされた。

(5) Indication of harmonization

各条品目について、調和テキストとの非調和箇所を削減するために、当該品目のCPは3局のテキストを調和テキストと照合し、非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査を開始した。

(6) 新しい重金属試験法の国際調和

個別金属を測定する方向性は良いが、現在の重金属試験法との関係、各条品目及び承認審査への影響、規格限度値の設定等、幅広い feasibility study が必要であることとされた。

(7) 外因性不純物 DEG の純度試験

Propylene Glycol の国際調和案に DEG (Diethylene Glycol) 試験を規定することについては、その根拠とデータを入手した上で検討する。また、欧米においては他の品目にも DEG 試験の規定を追加する動きがあるため、引き続き情報収集することとされた。

(8) オブザーバー追加 (中国薬局方) 提案の対応

PDG のオブザーバーとして中国薬局方を加える提案に対して、直接審議に参加させるのではなく、PDG メンバー外との情報交換の場を設定するなど、別の枠組みをつくる中で対応する方向で検討し、審査管理課と相談しながら対応することとされた。

C-2 : 化学合成医薬品等の各条の改正に関する研究

医薬品の品質を確保するためには、適切な品質をもつ製品を恒常的に製造できるような製造工程を確立するとともに、その製品の品質試験を信頼性のある結果を与えるような試験方法および分析システムを用いて行う必要がある。

しかしながら、わが国では長らく試験結果の信頼性が正面切って問われることがあまりなく、日

局にも医薬品の品質試験結果の信頼性確保の考え方は体系的な形で示されずにきている。

そこで、“試験結果の信頼性確保”のための指針を日局参考情報に収載することを目的として研究を行った。

C-2-1: 医薬品の品質試験結果の信頼性確保に関する日局の規定整備のこれまでの動き

試験結果の信頼性確保に関する日局における規定整備の動きは、以下の通りである。

〔日局 13〕 参考情報に「分析法バリデーション」の規定を収載

〔日局 14〕 各条における HPLC/GC 法表記法の変更

〔日局 15 第 1 追補〕 HPLC/GC 法への「システム適合性」の規定の追加

〔日局 15 第 2 追補〕 参考情報に「システム適合性」の一般的規定を収載予定

〔日局 16 追補?〕 参考情報に「分析機器の適格性」の規定を収載すべく検討の予定

C-2-2: “分析法バリデーション”, “試験法適用時の検証”, “システム適合性”および“分析システム変更時の管理”の4つのコンセプトの意義と相互の関連

試験結果の信頼性確保のための種々のコンセプトの中でわが国の医薬品分野でポピュラーなのは、“分析法バリデーション”であり、次いで“システム適合性”であろう。

ICH の「分析法バリデーションに関するテキスト」(ICH-Q2A&B) は、平成 7 年 7 月に実施項目のテキスト (Q2A) が、また、平成 9 年 10 月に実施方法のテキスト (Q2B) が、厚生省 (厚生労働省) から通知され、平成 10 年 4 月から施行されている。この ICH-Q2A&B の施行により、医薬品の承認申請に用いられる試験方法については、分析法バリデーションを行って、その試験方法が試験の目的に適用方法であることの検証が求め

られるようになった。これは、それまで試験方法の妥当性の検証を試験に携わる者の常識に押しつけ、あいまいな形で済ませてきたわが国の医薬品業界にとって大きなインパクトとなる出来事であり、施行当初は、実際に承認申請の審査において、申請書に記載した試験方法に関するバリデーションデータが要求されるようになって初めて、どう対応するかを検討し始めるといった状況も数多くみられた。

日局にも、参考情報に「分析法バリデーション」の規定が日局 13（平成 8 年 4 月告示）から収載されている。この規定は、日局の医薬品各条に収載される試験方法にはどのような分析法バリデーションが必要とされるかを述べたものであり、日局記載の試験法が標準試験法として多くの会社の試験室で用いられることを考慮して、室間再現精度の評価を求めたものとなっている。（なお、ICH-Q2A&B は、承認申請者の試験室のみで用いることを想定した試験法を対象とするものであるため、室内再現精度の評価をすればよいことになっている。）

C-2-2-1: “分析法バリデーション”のコンセプトはわが国で定着したか？

では、ICH-Q2A&B の施行から 10 年近くが経過した平成 21 年 2 月の時点で、わが国における状況を眺めたとき、この“分析法バリデーション”のコンセプトは定着したと言えるであろうか？

確かに承認申請書には、分析法バリデーションを行って妥当な試験法であることを検証した旨がデータとともに記載されるようになった。したがって、承認申請に当たっては、分析法バリデーションを行わなければならないという意識は定着したように思われる。しかしながら、その姿勢は受身の場合も少なくなく、「本当は面倒くさいからやりたくないが、やれと言われるから仕方なくやる。」といったところに止まっているようにも思われる。

試験結果の信頼性を確保する上でとりわけ重要なことは、“分析法バリデーション”（既存の試験法については、“試験法適用時の検証”）を行って、試験に用いられる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使って、目的に合う結果を与え得ることを検証することであることを考えると、より積極的な姿勢で取り組むことが望まれる。

C-2-2-2: 試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えることを検証すること

C-2-2-2-1: 既存の試験法を医薬品の試験に適用する際に何をなすべきかを明確に記載した規定がないことによる誤解

新薬の承認申請に用いられる試験法や日局各条に収載される試験法は、各試験法のタイプに応じて、評価すべき分析能パラメータのすべてについて評価を行って目的に合う試験結果を与えることを示す（フルバリデーションを行う）必要があるが、ICH-Q2A&B や日局参考情報の「分析法バリデーション」の規定は、このような場合を念頭に置いて、どのようにして試験法の妥当性を検証すべきかを記載したものである。

これに対して、日局などの公定書に収載された既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に何をなすべきかについては、必ずしも明確にされてこなかった。

医薬品各条の日局収載時には、その各条の規格及び試験方法に記載される試験法が標準試験法として妥当かどうか、日局の各条担当の委員会で検討が行われる。こうした検討が行われることから、ICH-Q6A 施行通知の記の第 2 1. (4) には『日本薬局方等公定書記載の試験方法、及び国際調和により同意を得ている試験方法は、バリデートされたものとみなす』と記載されているが、この記載が拡大解釈され、日局の試験法は「どこでも使える試験法」、さらには「自社での検証なし

に使ってもよい試験法」であるとする、分析に携わる者の常識を外れた誤った考え方が広がっているように思われる。

日局に（標準試験法として）収載するに当たって、日局参考情報「分析法バリデーション」の規定にあるような室間再現精度の検討が必ず行われているのであれば、前述の「どこでも使える試験法」との考え方にも一定程度うなずけるところもあろうが、実際には室間再現精度まで検討されることはあまりなく、原案提出会社の室内再現精度のデータを基に試験法の妥当性が検討されることがほとんどのものである。こうした状態では、日局収載の試験法といえども、実際にその試験法を用いて医薬品の試験を行おうとする場合には、その試験室の分析システムを使って、当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ確認すること（“試験法適用時の検証”）が必要となる。

この“試験法適用時の検証”では、フルバリデーションを行う必要はなく、自分のところの分析システムで試料を分析したとき目的に合う結果が得られることを適切な形で確認すればよい。公定書に記載されている分析法を、特定の試験室で適用する場合には再バリデーションは必要なく、その分析法が対象としている試料に対して適格であるか否かを確認するので十分であると、USP は述べている。適格性確認では、分析能パラメータの一部を確認する方法をとることもできるし、また、システム適合性試験に適合することを確認することで目的を果たせ、必ずしも分析能パラメータそのものの値を求める必要がないこともあるかもしれない。『試験法のタイプや分析対象の試料の特性によって、適切な方法を考えればよい。』と述べている。

C-2-2-2-2: わが国では、こうした検証を行うべきことは、分析に携わる者の常識といったあいまいなものに委ねられて、これまで明文化されてこなかった

私たちは、たとえ公定書に記載されている試験法であったとしても、これまでやったことのない試験を自分のところで行おうとする場合、分析に携わる者の常識として、その試験によって下記の点が担保されているかどうか確かめた上で、実際の試料の分析に取りかかるというやり方をとってきている。

- ・ 分析対象物質がちゃんと検出されるか（検出限界）
- ・ 妨害はないか（特異性）
- ・ 検量線はどの濃度範囲で直線性を示すか（直線性と範囲）
- ・ 添加回収率はどうか（真度）
- ・ 定量値のばらつきはどの程度か（精度）など

() 内に示したように、これらの検討作業のほとんどは分析法バリデーションにおいても要求されていることであり、公定書収載時に行われた分析法バリデーションを自分のところのシステムに合わせて簡略化した形で確かめていることになる。

C-2-2-2-3. USP31 の記載

USP31 の <1225> Validation of Compendial Procedures には、USP や NF に収載の方法を使う場合であっても、事前に、その試験室のシステムを用いて、その方法が試験の目的に合う結果を出し得ることを確かめる必要があると明記されている。

USP31 ではさらに <1226> Verification of Compendial Procedures という独立した General Information Chapter が新しく収載されて、この“試験法適用時の検証”のコンセプトについて詳しく記載されている。

こうした観点から見ると、ICH-Q6A 施行通知に『日本薬局方等公定書記載の試験方法 …… は、バリデートされたものとみなす。』とだけ記載されていることは舌足らずであり、USP と同様に、試験法適用時にはその試験室の分析システムを

用いて目的に合う結果を出し得ることを確かめる必要がある旨を記載すべきであろう。

C-2-2-2-4: 既存の試験法を用いるときには“試験法適用時の検証”を行う必要

こうしたことから、日局 15 第 2 追補で参考情報に収載予定の「システム適合性」の規定には、そのまえがきに『日本薬局方などに収載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。』との記載を盛り込み、“試験法適用時の検証”を行うことの重要性を示すこととした。

なお、日局理化学試験法委員会での審議において、この“試験法適用時の検証”のコンセプトを「システム適合性」の規定の中に記載することに違和感があるとの意見が出された。確かに、USP はこのコンセプトを <1225> Validation of Compendial procedures (General Information の「分析法バリデーション」に関する規定) の中に記載しており、さらに USP31 において <1226> Verification of Compendial Procedures という独立した Chapter を設けたように、「システム適合性」の規定の中にはなく、「分析法バリデーション」の規定の中に記載する、あるいは独立した規定を設ける方が相応しいように思われる。

今後、試験結果の信頼性確保に関する規定の整備をさらに進める中で、妥当な形に改めるよう検討すべきものと思われる。

C-2-2-3: こうして試験の目的に合う結果を与えることが検証された分析システムが、試験が続けられる間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること

試験結果の信頼性をその試験が続けられる間ずっと確保していくためには、上述のようにして、“分析法バリデーション”や“試験法適用時の検証”によって試験の目的に合う結果を与えることがあらかじめ検証されるだけでは十分とはいええず、実際に試験を行う現場において、こうして検証された試験方法と分析システムが、試験が続けられる間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理することが不可欠であり、この適切な稼働状態を維持するように管理するためのコンセプトが“システム適合性”である。

ICH-Q2B には、『システム適合性試験は、多くの分析法にとって不可欠の一部をなす。この試験は、装置、電子的情報処理系、分析操作および分析試料から構成された分析システムの総体は、それが適切な状態にあるかどうか評価を行い得る完結した系をなすとの考え方に基づいている。分析法に設定すべきシステム適合性のパラメータは、バリデートしようとする分析法のタイプに依存している。詳細については、薬局方を参照すること。』と記載されており、“システム適合性”の設定は多くの分析法にとって不可欠のものとしつつも、具体的なところは各薬局方に任せている。ところが、日局では、日局 14 において HPLC/GC 法を用いた各条の試験法にシステム適合性の規定を設けることを求めたにもかかわらず、システム適合性に関する考え方については示されてこなかった。このため、システム適合性に関する考え方が人によってまちまちとなり、“分析法バリデーション”と“システム適合性”を混同している人もいる。

しかしながら、前述したように、[試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えることを検証すること (“分析法バリデーション”あるいは“試験法適用時の検証”)] と [こうして試験の目的に合う結果を与えることが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状

態を維持するように管理すること（“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”）とは明確に区別されるものである。

また、日局の各条に規定されたシステム適合性の試験さえやっていたら問題ないのではないかと声を聞くこともあるが、“システム適合性”は、試験の目的に適う結果を与えうることが検証されたときに用いられた分析システムに変更がないことを前提としたコンセプトであるため、分析システムに変更を加える（例えば、HPLC 法のカラムを新しいものに替える）ときには、別途、変更前と同等とみなしうるかどうかなを確認し、同等と見なせない場合には再バリデーションを行う（後述する“分析システム変更時の管理”を行う）必要があることを指摘しておきたい。

C-2-3：“参考情報収載予定の「システム適合性」の規定について

C-2-3-1: 日局 15 第 2 追補で参考情報に収載予定の「システム適合性」の内容

平成 21 年 2 月 22 日現在の収載案を資料 1 として示した。

参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関するコンセプトのうち、“試験法適用時の検証”および“システム適合性”についてはすでにこれまでの項で詳しく解説したので、ここでは残された“分析システム変更時の管理”について解説する。

C-2-3-2: “分析システム変更時の管理”について

試験が長期にわたって続けられる間には、試験方法や分析システムにも種々の変更が必要な状況が起こり得るが、こうした変更を行うとき（品質評価の尺度に偏りが生じるリスクがある）に、どのような点を検討すべきかについても、これまで考え方が明確にされてきていない。“システム適合性”は、分析システムに変更がないことを前提としたコンセプトであるため、分析システムに

変更を加えるときには、その変更が妥当なものであるかどうかを別途検討する必要がある。

そこで、参考情報収載予定の「システム適合性」の 3 項に“分析システム変更時の管理”のコンセプトを示した。

変更によって分析システムの性能に影響が認められるときには、再バリデーションを行って変更した分析システムを用いても試験の目的に適う結果を与えうることが検証する必要があり、結果次第では、システム適合性の適合要件を変更することが必要となる場合もありうる。

この“分析システム変更時の管理”は、薬事法改正に伴って GMP 規則に新しく規定された（医薬品の製造方法の）“変更管理”とほぼ同様のコンセプトであり、いかなる変更についてもその変更の妥当性を考察し、必要があれば検証するとともに、どのように対処したかを記録にとどめておくことが求められる。これらの変更を管理するためのコンセプトは、いずれもわが国においては必ずしも馴染みのないものであるため、その定着には時間がかかるものと思われる。

なお、この“分析システム変更時の管理”のコンセプトについては、日局委員会において HPLC 法にシステム適合性の規定を追加するための改正案が検討された際に行われた議論（HPLC 法を用いた試験法にシステムの性能を設定する場合に溶出順を必須とすべきか？）の中でその必要性が感じられたことから、参考情報「システム適合性」に規定されたものである。

C-2-4: 試験結果の信頼性確保のためのフロー

“分析法バリデーション”、“試験法適用時の検証”、“システム適合性”ならびに“分析システム変更時の管理”の 4 つのコンセプトの関連性を図 1 の試験結果の信頼性確保のためのフローに示した。

《 図 1 》

C-2-5: 試験結果の信頼性を確保するための考え方の確立を目指して

C-2-5-1: 参考情報「システム適合性」記載の意義

これまでわが国では分析結果の信頼性が問われることがあまりなく、その確保については、分析に携わる者の常識といったあいまいなものに委ねられてきた。そうした状況を反映して、日局にも分析結果の信頼性を確保するための考え方は、日局 13 で参考情報「分析法バリデーション」の規定が記載された以外、十分には記載されてこなかった。

今回、参考情報の「システム適合性」に、“試験法適用時の検証”、“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”の 3 つのコンセプトを規定することによって、参考情報「分析法バリデーション」で規定された“分析法バリデーション”のコンセプトとともに、分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方を示すことができた。

C-2-5-2: USP31 1st Supplement で新しく記載された <1058> Analytical Instrument Qualification の規定について

この Analytical Instrument Qualification (AIQ) の規定の中の COMPONENTS OF DATA QUALITY の項において、USP は信頼性のあるデータ (quality data) を得る上で考慮すべき重要な要素として、図 2 に示した 4 つを挙げている。

- (i) *Analytical instrument qualification* (分析機器の適格性評価)
- (ii) *Analytical method validation* (分析法バリデーション)
- (iii) *System suitability tests* (システム適合性試験)
- (iv) *Quality control check samples* (品質管理用試料の分析)

これらの中で、分析機器の適格性評価は、信頼性のあるデータを得る上での基盤をなす重要な

要素と位置づけられており、“分析機器がその意図した目的に適う性能を示すことを文書化された形で示すこと。適格性が示された機器を使うことは、得られたデータの信頼性の向上に大きく寄与する。”とされている。

《 図 2 》

ここで紹介した USP が信頼性のあるデータを得る上で考慮すべき重要な要素としている 4 つの要素のうち、“分析法バリデーション”については、日局では日局 13 で参考情報に「分析法バリデーション」の規定が設けられている。また、“システム適合性”については、日局 15 第 1 追補において一般試験法「液体クロマトグラフィー」および「ガスクロマトグラフィー」に規定が追加されるとともに、日局 15 第 2 追補において参考情報に「システム適合性」の一般的規定が記載されることになっており、これらの規定により試験結果の信頼性確保に関する日局の考え方が示されることになる。

一方、“分析機器の適格性評価”と“品質管理用試料の分析”は、日局に規定されていないコンセプトであるが、いずれも妥当な考え方であり、日局にも規定するかどうか今後検討すべきものと考えられる。

C-3 : 生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

多くの第一世代のバイオ医薬品の特許期間の終了あるいは、ここ数年のうちの終了を控え、これらの医薬品の後発品開発が現実のものとなりつつある。また、各国の新規医薬品の課せられる再審査期間の満了をむかえることもこのようなバイオ後続品開発の動きを加速させている。しかし、化学合成医薬品と異なり、バイオ医薬品は非常に複雑な構造と不安定性という特性を持つ