

- Nagaharu, Koki Shigenobu, Toru Kawanishi, Hikaru Tanaka: Involvement of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in the automaticity of guinea-pig pulmonary vein myocardium as revealed by SEA0400, *J. Pharmacol.Sci.*, 110, 111-116 (2009)
- 5) ○Sakamoto, T., Matsubara, T., Sasakura, D., Takada, Y., Fujimaki, Y., Aida, K., Miura, T., Terahara, T., Higo, N., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman spectroscopy, *Pharmazie*, 64, 166-174 (2009)
- 6) ○Izutsu, K., Hiyama, Y., Yomota, C., Kawanishi, T.: Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids, *AAPS PharmSciTech*, 10, 524-529 (2009)
- 7) ○Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: Pharmaceutical quality evaluation of lipid emulsions containing PGE1: alteration in the number of large particles in infusion solutions, *Int J Pharm*, 378, 167-176 (2009)
- 8) ○Sakamoto, T., Portieri, A., Taday, P. F., Takada, Y., Sasakura, D., Aida, K., Matsubara, T., Miura, T., Terahara, T., Arnone, D. D., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *Pharmazie*, 64, 361-365 (2009)
- 9) ○Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Stabilization of protein structure in freeze-dried amorphous organic acid buffer salts, *Chem Pharm Bull*, 57, 1231-1236 (2009)
- 10) ○川西徹: バイオ後続品とは - 開発状況と規制について - 医薬ジャーナル 45, 75-79 (2009)
- 11) ○川西徹: 後続品の評価 ファルマシア 45, 553-558 (2009)
- 12) ○川西徹: バイオ後発品 - 国内指針発出と今後の課題 PHARMASTAGE, 9, 1-3 (2009)
- 13) 早川堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41, (2010) 印刷中
- 14) 川西 徹、柘植英哉、早川堯夫、寺尾允男: 医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と将来展望. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41 (4), (2010)印刷中
- 15) Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Kakehi K.: Comparative Studies on the Structural Features of O-Glycans between Leukemia and Epithelial Cell Lines. *J Proteome Res*. 8(2):521-537 (2009)
- 16) Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Kakehi K.: Structural characterization of multi-branched oligosaccharides from seal milk by combination of off-line HPLC-MALDI-TOF MS and sequential exoglycosidase digestion. *Anal Biochem.*, 388(2):242-53 (2009)
- 17) Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K.: Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test. *Yakugaku Zasshi*, 129(10):1255-64 (2009)
- 18) 山口照英, 川崎ナナ: 抗体医薬品の品質・安全性確保. ファルマシア、45(7) 677 - 682, (2009)
- 19) 山口照英: バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点. Pharm Tech Japan、25、2009
- 20) Kawasaki N, Itoh S, Yamaguchi T.: LC/MSn for glycoprotein analysis: N-linked glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides. *Methods Mol Biol*. 534, 239-248. (2009)
- 21) Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Yukari Nakajima, Akira Harazono, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi:

- Identification of glycoproteins carrying a target glycan motif by liquid chromatography/multiple-stage mass spectrometry: Identification of Lewis x-conjugated glycopeptides in mouse kidney. *J. Proteome Res.* 8, 3415-3429 (2009)
- 22) Takuo Suzuki, Akiko Ishii-Watabe, Minoru Tada, Tetsu Kobayashi, Toshie Kanayasu-Toyoda, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi: Importance of FcRn in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: A comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human FcRn. *J Immunology*, 184, 1968-1976. (2010)
- 23) Akiko Ohno, Nana Kawasaki, Kiyoshi Fukuhara, Haruhiro Okuda, Teruhide Yamaguchi: Time-dependent changes of oxytocin using 1H NMR coupled with multivariate analysis: a new approach for quality evaluation of protein/peptide biologic drugs. *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 1396-1399 (2009)
- 24) Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Noritaka Hashii, Daisuke Takakura, Yuan Qin, Huang Xiaoyu, Teruhide Yamaguchi: The significance of glycosylation analysis in development of biopharmaceuticals, *Biol. Pharm. Bull.*, 32 (5) 796-800 (2009)
- 25) 山口照英: バイオ後続品(バイオシミラー医薬品)の概要. 「バイオ後続品/バイオシミラー医薬品」情報機構 (2009)
- 26) 山口照英: バイオ後続品の「指針」について. 「バイオ後続品/バイオシミラー医薬品」情報機構 (2009)
- 27) 山口照英: 開発戦略と研究の流れ、考えかた. 「先端バイオ医薬品の評価技術」シーエムシー出版 (2010)
- 28) 山口照英: バイオ後続品の開発における品質・安全性・有効性評価の留意点と承認申請. 「先端バイオ医薬品の評価技術」シーエムシー出版 (2010)
- 29) 瀧野裕之, 川原信夫, 木内文之: ソヨウの成分含量測定法とペリルアルデヒドの安定性の検討について. *生薬学雑誌*, 64 (1) 7-14 (2010).
- 30) C. K. Brown, L. Buhse, H. Friedel, S. Keitel, J. Kraemer, M. Morris, M. Stickelmeyer, C. Yomota and V. P. Shah, FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus, *AAPS Pharm Sci Tech.* 10:924-927 (2009)
- 31) 四方田千佳子、溶出試験－医薬品製剤の品質保証ツール、*ファルマシア*、45, 1201-1206、(2009)
- 32) 宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子、蜂須賀暁子: 日本薬局方の名称関連事項の科学的整備に関する研究、*医薬品研究*、Vol. 40(9), 587-598(2009)

## 2. 学会発表

- 1) 早川堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について、第3回日本薬局方に関する説明会、東京、大阪 (2009.8, 2009.9)
- 2) 早川堯夫: 第十六改正日本薬局方の方針、それから、第6回医薬品 RS フォーラムシンポジウム、東京 (2009.12)
- 3) 柴田寛子、齋藤はる奈、四方田千佳子、川西徹 静注用プロスタグランジン E1 製剤(リポ PGE1 製剤) の製剤品質評価
- 4) ジェネリック医薬品学会 (2009.6) 4) 柴田寛子、齋藤はる奈、四方田千佳子、川西徹 リポソーム製剤の in vitro 薬物放出試験に関する基礎的検討、日本薬剤学会第 24 年会 (2009.5)
- 5) 柴田寛子、齋藤はる奈、四方田千佳子、川西徹 薬物封入リポソームの in vitro 薬物放出試験に関する基礎的検討、日本薬学会第 130 年会 (2010.3)
- 6) 伊豆津健一、添加剤によるタンパク質の安定化機構と製剤設計、日本薬剤学会第 24 年会
- 7) 藤井香穂梨、伊豆津健一、四方田千佳子、川西徹、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英、凍

結乾燥顕微鏡を用いた多成分溶液のコラプス現象評価、日本薬剤学会第24年会(2009.5)

- 8) S. Kadoya, K. Fujii, K. Izutsu, E. Yonemochi, K. Terada, C. Yomota, T. Kawanishi, Protein-stabilizing effect and physical property of sugar alcohols in freeze-drying, Colorado Protein Stability Conference(2009.7)
- 9) K. Izutsu, K. Fujii, C. Yomota, T. Kawanishi, E. Yonemochi, K. Terada, Formulation and process development of multi-component freeze-dried pharmaceuticals, Annual Meeting of the Society for Cryobiology(2009.7)
- 10) K. Fujii, K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Terada, Observation of collapse phenomenon in phase-separated frozen solutions by freeze-drying microscopy, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009(2009.10)

11) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Slow eutectic crystallization of myo-inositol in frozen aqueous solutions, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2009.11)

12) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Effect of lateral membrane inhomogeneity on permeability of pharmaceuticals through vesicle-loaded barrier, World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2010.3)

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

厚生科学研究費補助金（医薬品・医療機器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

分担研究報告書

局方国際調和の促進に関する研究

分担研究者 早川堯夫（近畿大学薬学総合研究所長）

協力研究者 掛樋一晃（近畿大学薬学部 教授）

研究要旨

第十六改正日本薬局方の改正の5つの基本方針の1つに、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ところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とした。すなわち、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間の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。

2009年度は2回のPDG及びICHQ4Bが開かれた。PDGでは、1項目の一般試験法が新規に国際調和に至った。改定項目数は、医薬品添加物が4であった。これらは、2012年9月に日本薬局方（JP）に収載予定であるが、エチルセルロースは日局に収載しない方針である。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法35項目中28項目、医薬品添加物62項目中40項目となった。薬局方国際調和のプロセスを改善するため、毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行っているが、2009年7月以降はWebExを利用したWeb会議に切り替えて実施した。電話会議中に関連ファイルをモニター上で確認・操作できて有用である。また、PDG関連情報を、共通のWeb siteに保管して利用することに合意し、Web siteの開発を進めることとされた。

薬局方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）については、Q6A関連11項目のうち、2009年度において、溶出試験法の本体部分がstep4、崩壊試験法がstep4、無菌試験法がstep4、粒度測定法：ふるい分け法がstep2としてそれぞれ合意に達した。なお、製剤均一性試験法は一部、FDAの合意が得られずstep4以前で足踏み状態、注射剤の採取容量試験法がstep4に合意済みであるがUSPで検討事項が残っている状態、微生物限度試験法もstep4に合意済みであるが菌名の変更があり検討中、注射剤の不溶性微粒子試験法もstep4に合意済みであるがJPの一部記載の改正待ち、Colourについては、未だPDGでの調和に至っていない、残されたQ4B評価対象項目となっている。新たに取り上げられることとなった5項目のうち、錠剤の摩損度試験法がstep4、キャピラリー電気泳動法がstep2、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法がstep4としてそれぞれ合意に達した。また、Q4B/PDG間のプロセスを改善するための方策やさらなるQ4B評価対象品目の拡大が提言されている。

科学技術等の進歩を受けて既存の PDG 国際調和文書に関する改定が溶出試験法及び製剤均一性試験法の2項目について提案されていたが、各局方からのコメントを吟味した結果、方向性が定まりCPも指名された。また、PDGに新規調和項目としてQ4Bから提案された一般試験法やTri-PECから提案された医薬品添加物への対応に関してPDG内で検討された。一般試験法については、一部で優先順位が高いとされた Chromatography を調和項目とするか否かの検討を開始する前の feasibility study の段階である。添加物に関しては、将来の調和品目として保留し、現在は、当面の調和品目に集中すると結論された。

PDG ではさらに、薬局方の国際調和に関連して、以下の結果を得た。(1)合意した FAQ の Web site での記載及び(2)非調和箇所の表示に関する JP 独自の立場と取り扱いの容認、(3) local requirement の取り扱い方の合意とこれを盛り込んだ PDG Working Procedures の改正案の作成開始、(4)金属不純物の純度試験に対する PDG の限定的関与の確認、(5)Glycerin 及び Propylene Glycolの品目に対して、DEG(Diethylene Glycol)及びEG (Ethylene Glycol) 試験を設定する件に関して非調和項目とすることの合意、(6)オブザーバー追加(中国薬局方)提案への不合意、(7)容器の定義を含む貯法を非調和項目とすること。

JPは、以上の諸課題に関して、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、国際調和検討委員会で議論し、JPとしての立場、考え方、方向性を定め、これを PDG 及び Q4B で積極的に表明した。

#### A. 研究目的

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ところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とする。

#### B. 研究方法

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する。

#### C. 研究結果

##### 1. 薬局方検討会議(PDG)及び薬局方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)に関する専門家会議の開催について

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)PDG 横浜会議: 2009年6月7日~11日、横浜、日本

(2)PDG St. Louis 会議: 2009年10月26日~29日、St. Louis, Missouri, USA

##### 2. PDGにおける国際調和の合意署名: 署名年月(日局収載予定年月)について

PDGにおいて国際調和の署名がなされた新規項目、改定項目、誤記訂正、PDG調和手順書の改定及び調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は以下の

とおりである。

なお、新規項目、改定項目、誤記訂正については、署名年月及び日局収載予定年月を示した。後者は括弧内に記載している。

### (1) 新規項目

#### ① 一般試験法

- ・ Water-solid Interaction (固体—水間の相互作用:吸・脱着等温線と水分活性の測定): 2009.10(2012.9. JP16 第一追補収載予定)

#### ② 医薬品添加物

- ・ なし

### (2) 改定項目

#### ① 一般試験法

- ・ なし

#### ② 医薬品添加物

- ・ Methyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸メチル): 2009.6(2012.9. JP16 第一追補収載予定)  
(改定内容: 純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)
- ・ Ethyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸エチル): 2009.6(2012.9. JP16 第一追補収載予定)  
(改定内容: 純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)
- ・ Propyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸プロピル): 2009.6(2012.9. JP16 第一追補収載予定)  
(改定内容: 純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)
- ・ Ethylcellulose(エチルセルロース):2009.6(日局に収載しない)

### (3) 誤記訂正

#### ① 一般試験法

- ・ Microbial Enumeration Tests (微生物限度試験法:生菌数試験): 2009.6(2011.3. JP16 収載予定)  
(訂正内容: 菌名の変更)
- ・ Sterility (無菌試験法): 2009.6(2011.3. JP16 収載予定)  
(訂正内容: 菌名の変更)
- ・ Bulk and Tapped Density (かさ密度及びタップ密度測定法): 2009.6(2011.3. JP16 収載予定)  
(訂正内容:①装置2; 寸法の変更 ②装置3; 試験条件の追加 ③記号の変更)
- ・ Bacterial Endotoxins Test (エンドトキシン試験法): 2009.10(2011.3. JP16 収載予定)  
(訂正内容:①LAL 試薬の認証要件を削除 ②LAL 試薬の区分 ③EP の Local requirements)
- ・ Capillary Electrophoresis (キャピラリー電気泳動法): 2009.10(変更なし)  
(訂正内容: 記号の変更)

#### ② 医薬品添加物

- ・ Polysorbate 80 (ポリソルベート 80): 2009.10(2012.9. JP16 第一追補収載予定)  
(訂正内容: 用語の変更)

#### (4) 国際調和した総計項目数／全項目数

- ① 一般試験法： 28 項目／35 項目
- ③ 医薬品添加物： 40 項目／62 項目

### 3. PDG プロセス改善

(1) 毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行っているが、2009年7月以降は WebEx を利用した Web 会議に切り替えて実施した。電話会議中に関連ファイルをモニター上で確認・操作できて有用である。

(2) PDG 関連情報を、共通の Web site に保管して利用することに合意し、Web site の開発を進めることとされた。

### 4. 薬局方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

薬局方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)では、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する。受入れ可能となれば、Q4B ガイドラインの Annex とし添付されることになる。検討対象は Q6A で示された11項目の一般試験法及び新たに Q4B 評価対象とされた5項目の一般試験法である。そのうち、2009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、以下に示すような状況あるいは進捗があった。Q6A 関連 11 項目のうち、Colour については、依然 PDG での調和にさえ至っていない。新たに Q4B 検討対象に拡大された5項目のうち3項目については Q4B 評価が行われた。Bacterial Endotoxins test 及び Bulk and Tapped Density については、Q4B 評価資料を作成することとされた。また、新たに Q4B/PDG 間のプロセス改善に向けて進捗があった。Q4B 評価対象についてはさらなる拡大が検討され、選定作業が開始された。さらに PDG 未調和の5項目の PDG 調和を依頼しており、PDG の検討課題となっている。

#### (1) 調和済み項目の Q4B 評価

- ① Dissolution (溶出試験法)： Q4B は、2005.8 調和文書(Rev.1)を評価し、step 4に sign-off した(2009.10)。Rev. 2(フロースルーセル法で脈流のない装置の使用を追加規定)の内容は、Q4B で step 4 の評価を行うために、各薬局方の正式テキストを提出することとされた(日局は 2010年3月に一部改正で告示する予定)。別に、回転バスケット法に使用する網の mesh size 範囲を変更することの検討を始めた。
- ② Disintegration (崩壊試験法)： Q4B は step 4 に sign-off した(2009.6)。
- ③ Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法)： Q4B で step 4 合意されるために、PDG は、T 及び W-bar の定義に合意できたが、2% exemption(25 mg/25%の閾値に達しない場合でも、有効成分の濃度の RSD が 2%以下であれば質量偏差試験を採用できる)は FDA の合意が得られていない。
- ④ Microbiological quality (微生物限度試験法)： Q4B は step 4 合意済みであるが、生菌数試験の Correction(菌名の変更)が、Q4B に伝えられた。
- ⑤ Test for extractable volume of parenteral preparations (注射剤の採取容量試験法)： Q4B は step 4 合意済みであるが、USP は、用時溶解して用いる注射剤に対する記載について検討を始めた。
- ⑥ Test for particulate contamination: sub-visible particules (注射剤の不溶性微粒子試験法)： Q4B は step 4 合意済みであるが、JP は、微粒子試験用水の定義として「0.45  $\mu$  m 以下の MF

でろ過する」を記載するように改正する(2011.3. JP16 収載予定)。

- ⑦Residue on ignition/Sulphated ash (強熱残分試験法): Q4B は step 4 合意済み。
- ⑧Sterility (無菌試験法): Q4B に各薬局方の正式テキストを提出し、Q4B は step 4 に sign-off した(2009.6)。
- ⑨Analytical Sieving (粒度測定法:ふるい分け法): Q4B は、2007.5 調和文書(Rev.1)を評価し、step 2 に sign-offした(2009.10)。Q4B は、評価結果を PDG に送付した。
- ⑩Tablet Friability (錠剤の摩損度試験法): Q4B は、2004.2 調和文書を評価し、step 4 に sign-offした(2009.10)。
- ⑪Capillary Electrophoresis (キャピラリー電気泳動法): Q4B は、2002.9 調和文書を評価し、step 2 に sign-offした(2009.10)。Q4B は、評価結果を PDG に送付した。
- ⑫Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法): Q4B は、2007.5 調和文書を評価し、step 4 に sign-offした(2009.10)。

## (2) 残りの Q4B 評価対象項目

- ① Bacterial Endotoxins test (エンドトキシン試験法): PDG は、2009.10 調和文書(Rev.1-Corr.1)に基づき、Q4B 評価資料を作成することとされた。
- ② Colour (Instrumental method)(一): EP は、Fab 表色系を溶状試験(色調)に適用する Stage 3 rev 案を作成することとされた。
- ③ Bulk and Tapped Density (かさ密度及びタップ密度測定法): PDG は、2008.6 調和文書(Rev.1)に基づき、Q4B 評価資料を作成することとされた。

## (3) Q4B/PDG 間のプロセス改善

- ① Q4B/PDG 間で、評価項目について正式に交信する場合、OCD (Official Communication Document)に記入して行うこととされた(2009.10)。
- ② PDG は、Q4B が開発する IT 文書管理で Q4B-PDG 関連資料を保管するコンセプトを支持した。
- ③ Q4B は、評価項目の status 表である ATT (Annex Tracking Table)を定期的に更新し、PDG に提供することとされた。

## (4) Q4B 評価対象の拡大

- ① Q4B は、評価対象をさらに拡大し、これまで調和された試験項目のうち、2 項目 (Powder fineness、Porosimetry by Mercury Intrusion)以外の 10 項目から選定する作業を開始した(2009.10)。
- ② Q4B は、これまでにまだ調和されていない試験法 5 項目の調和を PDG に依頼した(2009.6)。PDG は、Q4B から提案された 5 項目のうち、Chromatography を最優先の項目とし、新規調和項目への採択の可否について検討を開始することを了承した(2009.10)。

## 5. PDG 調和文書の改定

### (1) 一般試験法

- ① Dissolution (溶出試験法): JP の改正提案(Q 値の判定基準)は合意が得られず、一方、USP の改正提案(basket mesh size)は採択され、USP が CP に指名された(2009.6)。
- ② Uniformity of dosage units(製剤均一性試験法): USP の改正提案(2008.10.16)及び EP の



改正提案(2009.5.18)は採択され、USP が CP に指名された(2009.6)。

## (2) 医薬品添加物

なし

## 6. PDG に新規調和項目として Q4B や Tri-PEC から提案された事項への対応

### (1) 一般試験法

JP は、Chromatography を調和項目として可否の検討を開始する前に、三薬局方の専門家が face-to-face で協議することを提案した。その結果、まず、Chromatography の相違点と論点が明確となる資料を三薬局方それぞれが作成し、それを基に、次回 PDG 会議で、相違点を解消した試験法を起案するための専門家会議をどのように開始するかについて協議することとされた(2009.10)。

### (2) 医薬品添加物

Tri-PEC から提案された新規調和候補品目リストについて、三薬局方は次の優先品目を報告した。

JP: 氷酢酸、カルナウバロウ、セタノール、クエン酸ナトリウム水和物、D-ソルビトール

USP: IPEC の優先品目 (Sorbitol and Sorbitol Liquid, Xylitol, Sodium Citrate Dehydrate, Cetyl Alcohol, Acetic Acid (100%), Dextrin) に同意する。

EP: Isomalt

結論は、将来の調和品目として保留し、現在は、当面の調和品目に集中することとされた。

## 7. 薬局方の国際調和に関する検討事項

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

国際調和した試験法に対する質疑応答 FAQ は、三薬局方で合意すれば、各局の Web site に掲載できることとされたが、JP は、その Web site に「三薬局方で合意された FAQ である」旨を記載しないよう要請し、合意された(2009.6)。そのような Q&A は本省から通知されるものであり、Web site を見た JP ユーザーが日本にも自動的に適用されると誤解しないためである。

### (2) 非調和箇所の表示

各局方テキストに、調和テキストからの non-harmonized 箇所(三薬局方で相違あり)、local requirement 箇所(一薬局方だけ記載あり)及び削除箇所を、それぞれ区別して表示することは、JP も同意した(2009.10)。ただし、削除箇所については、日局本文(法律の扱い)に記載又は表示することは困難であるが、参考情報(行政通知の扱い)には記載できることを説明し、PDG とし受け入れられた(2009.10)。

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

一薬局方だけの非調和箇所(local requirement)について、調和署名ページには署名した時点での情報を記載し、その後、Local requirements を変更する場合は、新規に別の調和署名ページを Appendix 4 として設定することで合意した。EP は、この合意に基づいて、PDG Working Procedures の改正案を作成することとされた(2009.10)。

### (4) 金属不純物の純度試験

USP 提案の<232>金属不純物の限度値には、各金属の許容限度値が記載されているので、

PDG で調和する対象外であり、ICH の Q3 が担当する業務であるとの考えで合意した(2009.10)。ICH において、金属不純物のガイドラインを調和するため、新しいトピックとして Q3D が承認された(2009.10)。

USP 提案の<233>測定法についても、PDG での協議を継続することとされた(2009.10)。

#### (5)DEG 及び EG の純度試験

USP は、FDA の勧告に応じて、Glycerin 及び Propylene Glycol の品目に対して、DEG (Diethylene Glycol)及び EG (Ethylene Glycol)の試験を設定することを提案した(2009.6 及び 2009.10)。

JP は、意図的に混入されるものを特定して試験することは薬局方の趣旨ではなく、意図的な混入に対する対応は、薬事法上の課題であり、GMP を含めた行政措置で対応するのが適切であるとの最終判断を伝えた(2009.10)。

結論として、DEG 及び EG 試験は非調和項目とし、Glycerin 及び Propylene Glycol の調和を進めることとされた(2009.10)。

#### (6)オブザーバー追加(中国薬局方)提案への対応

PDG のオブザーバーとして中国薬局方を加える USP 提案は、EP 及び JP に同意されなかった。PDG は、現在の課題解決を優先することとされた。

#### (7)容器の定義

JP は、容器の定義が三薬局方で異なることを説明し、非調和項目とするか、要件を global style で記載し、各局方が該当する容器を規定するか選択することを提案した。EP は、貯法は non-mandatory であるので、非調和項目とすることを提案し、合意された。

### D. 結論

2009 年度は2回の PDG 及び ICHQ4B が開かれた。PDG では、1項目の一般試験法が新規に国際調和に至った。改定項目数は、医薬品添加物が4であった。これらは、2012 年 9 月に日本薬局方(JP)に収載予定であるが、エチルセルロースは日局に収載しない方針である。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法 35 項目中 28 項目、医薬品添加物 62 項目中 40 項目となった。薬局方国際調和のプロセスを改善するため、毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行っているが、2009 年 7 月以降は WebEx を利用した Web 会議に切り替えて実施した。電話会議中に関連ファイルをモニター上で確認・操作できて有用である。また、PDG 関連情報を、共通の Web site に保管して利用することに合意し、Web site の開発を進めることとされた。

薬局方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)については、Q6A 関連11項目のうち、2009 年度において、溶出試験法の本体部分が step4、崩壊試験法が step4、無菌試験法が step4、粒度測定法:ふるい分け法が step2 としてそれぞれ合意に達した。なお、製剤均一性試験法は一部、FDA の合意が得られず step4 以前で足踏み状態、注射剤の採取容量試験法が step4 に合意済みであるが USP で検討事項が残っている状態、微生物限度試験法も step4 に合意済みであるが菌名の変更があり検討中、注射剤の不溶性微粒子試験法も step4 に合意済みであるが JP の一部記載の改正待ち、Colour については、未だ PDG での調和に至っていない、残された Q4B 評価対象項目となっている。新たに取り上げられることとなった5

項目のうち、錠剤の摩損度試験法が step4、キャピラリー電気泳動法が step2、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法が step4としてそれぞれ合意に達した。また、Q4B/PDG 間のプロセスを改善するための方策やさらなる Q4B 評価対象品目の拡大が提言されている。

科学技術等の進歩を受けて既存の PDG 国際調和文書に関する改定が溶出試験法及び製剤均一性試験法の2項目について提案されていたが、各局方からのコメントを吟味した結果、方向性が定まりCPも指名された。また、PDGに新規調和項目としてQ4Bから提案された一般試験法やTri-PECから提案された医薬品添加物への対応に関してPDG内で検討された。一般試験法については、一部で優先順位が高いとされた Chromatography を調和項目とするか否かの検討を開始する前の feasibility study の段階である。添加物に関しては、将来の調和品目として保留し、現在は、当面の調和品目に集中すると結論された。

PDG ではさらに、薬局方の国際調和に関連して、以下の結果を得た。(1)合意した FAQ の Web site での記載及び(2)非調和箇所の表示に関する JP 独自の立場と取り扱いの容認、(3) local requirement の取り扱い方の合意とこれを盛り込んだ PDG Working Procedures の改正案の作成開始、(4)金属不純物の純度試験に対する PDG の限定的関与の確認、(5)Glycerin 及び Propylene Glycolの品目に対して、DEG(Diethylene Glycol)及びEG (Ethylene Glycol) 試験を設定する件に関して非調和項目とすることの合意、(6)オブザーバー追加(中国薬局方)提案への不都合、(7)容器の定義を含む貯法を非調和項目とすること。

JPは、以上の諸課題に関して、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、国際調和検討委員会で議論し、JPとしての立場、考え方、方向性を定め、これを PDG 及び Q4B で積極的に表明した。

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 参考文献

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 早川堯夫: 日本薬局方におけるバイオ医薬品の現状と今後、ヒューマンサイエンス、21(1), 28-32 (2010)
- 2) 早川堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41, (2010)印刷中
- 3) 川西 徹、柘植英哉、早川堯夫、寺尾允男: 医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と将来展望。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41(4), (2010)印刷中
- 4) 早川堯夫: 日本における現状と今後の展望。第56回薬事エキスパート研修会 日米欧におけるバイオ後続品(後続タンパク質性医薬品)の現状と今後の展望について、じほう、東京、(2010)印刷中
- 5) Hayakawa T.: Regulatory perspective on biodrug development. *BIODRUG DELIVERY SYSTEMS: FUNDAMENTALS, APPLICATIONS, AND CLINICAL DEVELOPMENT*(eds. by Mariko Morishita and Kinam Park), Informa Health Care USA, Inc., New York, USA (in press)
- 6) Hayakawa T. and Ishii A.: Japanese Regulatory Perspective on Immunogenicity. *Detection and*

*Quantification of Antibodies to Biopharmaceuticals : Practical and Applied Considerations* (ed. by Michael G. Tovey), John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA (in press)

- 7) Kawabata K., Tashiro K., Sakurai F., Osada N., Kusuda J., Hayakawa T., Yamanishi K., Mizuguchi H.: Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP., *Gene Ther.*, (in press)
- 8) Huang H., Sakurai F., Higuchi Y., Kawakami S., Hashida M., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Suppressive effects of sugar-modified cationic liposome/NF- $\kappa$ B decoy complexes on adenovirus vector-induced innate immune responses. *J. Control. Release.*, in press.
- 9) Yamada K, Watanabe S, Kita S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K.: Determination of Tn antigen released from cultured cancer cells by capillary electrophoresis. *Anal Biochem.*,396(1):161-3 (2010)
- 10) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その1) ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 116-127 (2010)
- 11) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その2) ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 128-138 (2010)
- 12) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その3) ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 139-151 (2010)
- 13) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その4) ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 152-165 (2010)
- 14) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その5) ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 166-180 (2010)
- 15) Mizuguchi, H., Hayakawa, T., et al: Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem Biophys Res Commun.*, 391(1), 127-32 (2009)
- 16) Sakurai, F., Nakamura, S-I., Akitomo, K., Shibata, H., Terao, K., Kawabata, K., Hayakawa T., Mizuguchi, H.: Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates. *Gene Ther.* 16(2), 397-302 (2009).
- 17) Tashiro K., Kondo A., Kawabata K., Sakurai H., Sakurai F., Yamanishi K., Hayakawa T.,

- Mizuguchi H.: Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379, 127-132 (2009)
- 18) Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Kakehi K.: Comparative Studies on the Structural Features of O-Glycans between Leukemia and Epithelial Cell Lines. *J Proteome Res.* 8(2):521-537 (2009)
  - 19) Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Kakehi K. : Structural characterization of multi-branched oligosaccharides from seal milk by combination of off-line HPLC-MALDI-TOF MS and sequential exoglycosidase digestion. *Anal Biochem.*, 388(2):242-53 (2009)
  - 20) Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K.: Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test. *Yakugaku Zasshi.*, 129(10):1255-64 (2009)
  - 21) Tashiro K, Inamura M, Kawabata K, Sakurai F, Yamanishi K, Hayakawa T, Mizuguchi H.: Efficient Adipocyte and Osteoblast Differentiation from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells by Adenoviral Transduction. *Stem Cells*, 27(8), 1802-11 (2009)
  - 22) 嶽北 和宏, 廣瀬 志弘, 鹿野 真弓, 早川堯夫. 薬事承認と病理-再生医療の早期実現化に向けた細胞・組織利用製品の審査-. 病理と臨床. 27(4), 386-391(2009)
  - 23) 早川堯夫, 嶽北和宏: 再生医療実用化推進のための指針等の整備と運用, 医学のあゆみ, 第5土曜日特集 -細胞医療 Update-, 889-892(2009)\_

## 2. 学会等発表

- 1) 早川堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について. 第3回日本薬局方に関する説明会、東京、大阪(2009.8, 2009.9)
- 2) 早川堯夫: 第十六改正日本薬局方の方針、それから. 第6回医薬品 RS フォーラムシンポジウム、東京(2009.12)
- 3) 早川堯夫: 再生医療の現状と課題. 私立大学戦略的研究基盤形成事業第一回講演会、大阪(2009.5)
- 4) 早川堯夫: 日本における現状と今後の展望. 第56回薬事エキスパート研修会 日米欧におけるバイオ後続品(後続タンパク質性医薬品)の現状と今後の展望について, 東京(2009.9)
- 5) 早川堯夫: 再生医療: レギュラトリーサイエンス四方山話. CS スーパー特区第1回分科会、東京女子医大(2009.7)
- 6) 早川堯夫: 幹細胞臨床研究におけるGTP/(治験薬)GMPの考え方. ヒト幹細胞臨床研究指針見直し検討会、東京(2009.7)
- 8) Hayakawa T.: Japanese Regulations about Cell & Tissue Therapy. *Italy in Japan 2009*, Tokyo (2009.10)
- 9) 早川堯夫: 再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方. 第2回ライフサイエンスセミナー, 東京(2009.11)
- 10) 早川堯夫: 再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方. BTJ プロフェッショナルセミナー iPS 細胞実用化への課題、東京(2009.12)

- 11) 早川堯夫:タンパク質性医薬品の変遷とトレンド. 第12回 HS 総合研究ワークショップ、東京 (2010.1)
- 12) 早川堯夫:再生医療製品の審査と指針について.「学術振興会再生医療の実用化」に関する研究開発専門委員会第3回委員会」、東京 (2010.1)
- 13) 早川堯夫:再生医療の現状と今後の動向. HS 規制基準委員会勉強会、東京 (2010.1)
- 14) Hayakawa T: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, *WCBP 2010: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, Washington DC, USA (2010.1)
- 15) 早川堯夫:これからの細胞治療・再生医療. バイオロジクスフォーラム第7回学術集会、東京 (2010.3)
- 16) 田中佑樹、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: ヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Polylysamine-Carrier Protein のグライコプロテオーム解析. 第 129 回日本薬学会年会、京都 (2009.3)
- 17) 梶直孝、木下充弘、川崎ナナ、早川堯夫、掛樋一晃:ヘパリンナトリウム純度試験へのキャピラリー電気泳動法の適用について. 第 129 回日本薬学会年会、京都 (2009.3)
- 18) 仲西暁良、木下充弘、浦島匡、早川堯夫、掛樋一晃:アジアゾウミルク中の高分子中性オリゴ糖の構造解析. 第 129 回日本薬学会年会、京都 (2009.3)
- 19) 山本晃裕、山田佳太、木下充弘、森嶋祥之、早川堯夫、掛樋一晃:ヒト血清糖タンパク質糖鎖の疾患マーカーとしての可能性. 第 129 回日本薬学会年会、京都 (2009.3)
- 20) 能登啓介、奥田茜、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:加齢マーカーとしての糖鎖の可能性. 第 129 回日本薬学会年会、京都 (2009.3)
- 21) 山田佳太、渡辺沙木絵、木下充弘、中家修一、早川堯夫、掛樋一晃:癌細胞上に発現する Tn 抗原の化学的分析法. 第 129 回日本薬学会年会、京都 (2009.3)
- 22) 山田佳太、渡辺沙木絵、木下充弘、中家修一、早川堯夫、掛樋一晃:培養癌細胞中の O 結合型糖鎖の網羅解析. 第 29 回日本糖質学会年会、岐阜 (2009.9)
- 23) 山田佳太、宇佐美克明、早川堯夫、掛樋一晃、入村達郎:エボラウイルス表面糖タンパク質中の N-及び O-結合型糖鎖解析. 第 29 回日本糖質学会年会、岐阜 (2009.9)
- 24) 能登啓介、奥田茜、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:加齢に伴うラット血清糖タンパク質糖鎖の変化-加齢マーカーとしての糖鎖の可能性. 第 29 回日本糖質学会年会、岐阜 (2009.9)
- 25) 田中佑樹、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:ヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Polylysamine-Carrier Protein のグライコプロテオーム解析. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪 (2009.10)
- 26) 木下充弘、能登啓介、奥田茜、渡部沙木絵、早川堯夫、掛樋一晃. 加齢により変動する血清糖タンパク質糖鎖の解析と加齢マーカーとしての可能性の検証. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪 (2009.10)
- 27) 田中佑樹、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:キャピラリー電気泳動を用いたヒト

組織球性リンパ腫細胞に発現する Polylactosamine-Carrier Protein のグライコプロテオーム解析. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)

28) 川村洋樹、角谷晃司、瀧川義浩、野々村輝雄、松田克礼、豊田秀吉、早川堯夫: ショウジョウバエを用いた各種ポリフェノール化合物の抗加齢効果の検討. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)

29) 吉田明寿香、角谷晃司、瀧川義浩、豊田真也、河本有美香、野々村輝雄、松田克礼、豊田秀吉、早川堯夫: トマトに含まれるポリフェノール類の動物細胞に及ぼす影響. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)

30) 梶直孝、山田佳太、田中佑樹、岩本竜昇、木下充弘、三善英知、森脇健太、早川堯夫、掛樋一晃: フコシル化を回復させた HCT116 細胞上に観察される糖タンパク質糖鎖. 第 82 回日本生化学会大会、神戸(2009.10)

31) 能登啓介、奥田茜、渡部沙木絵、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: 加齢に伴うラット血清糖タンパク質糖鎖の変化. 第 82 回日本生化学会大会、神戸(2009.10)

以上

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)  
分担研究年度終了報告書

## 分析法バリデーションにおける真度・精度の評価方法に関する検討

分担研究者 小嶋茂雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構顧問

**研究要旨** 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、日本薬局方(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てきていない。

そこで、昨年度は、試験結果の信頼性確保のための指針について検討を行い、検討の成果を日局15第2追補に新しく収載された参考情報「システム適合性」に反映することにより、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。

今年度は、分析法バリデーションで得られた推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないとの声が聞かれる“真度と精度”の評価方法に関して、鹿庭の提唱したアプローチを取り上げ、医薬品の試験データに実際に適用して、その有用性を検証した。

その結果、分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値を基に、消費者危険と生産者危険の観点に立って統計学の初歩的な手法を適用することにより、分析法の妥当性を明確な形で評価しうることが示された。消費者危険の観点に立って考えることは、企業の方にとっても行政の方にとっても重要なことと思われる。

**キーワード**：試験結果の信頼性確保，分析法バリデーション，真度と精度に基づく分析法の妥当性の評価方法，統計学的手法，生産者危険，消費者危険，限度品質

### A. 研究目的

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、日本薬局方(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てきていない。

そこで、昨年度は、試験結果の信頼性確保のための指針について検討を行い、検討の成果を日局15第2追補に新しく収載された参考情報「システム適合性」に反映することにより、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。

今年度は、分析法バリデーションの具体的な評価方法、特に分析法バリデーションで得られた推定値の妥当性をどうやって評価した

らよいか分からないとの声が聞かれる“真度と精度”の評価方法に関して検討した。

### B. 研究方法

分析法バリデーションの基本的な手順について考察するとともに、“真度と精度”の推定値の妥当性の評価方法として、鹿庭の提唱したアプローチ<sup>1)</sup>(分析法バリデーションで得られた真度と精度値を基に、消費者危険と生産者危険の観点に立って、統計学の初歩的な手法を適用することにより、分析法の妥当性を評価するアプローチ)を取り上げ、医薬品の試験データに実際に適用して、その有用性を検証した。

(倫理面への配慮)

倫理的に問題となるような点は特にない。

### C. 研究成果ならびに考察

#### 1. 分析法バリデーションの基本的手順



## 2-1. 均一と見なされる試料の準備

①分析法バリデーションでは、分析過程から発生する誤差の評価のみを行う。そのため、分析法バリデーションは、均一な試料を必要量用意することから始まる。

溶液および原薬は、均一な試料と考えられる。製剤の分析法では、製剤の構成成分または製剤を均一になるまで混和してもよい。

1個1個の製剤を用いることは、ロット内のバラツキを分析法の評価に持ち込むことになるので、絶対に避けるべきである。承認申請資料を見ていると、未だに固形製剤をそのまま分析法バリデーションに用いたケースが見られる。

②分析法バリデーションは、実際に分析が実施される状態での分析法の性能を評価するのが目的であるので、できる限りマトリックスが存在する状態（実試料）で検討を行う。

マトリックスによる目的成分の吸着効果、あるいは閉じ込め効果（繊維やプラスチックのように、構造を有するマトリックスの場合など）が認められることがある。このため、単に標準液を用いて回収実験を行うことは適切とは言えない。また、ブランク試料に標準液を添加して回収実験を行う場合にも、上記の効果の影響がないかどうかを確認しておく必要がある。

## 2.2. 分析法は独立して繰り返す

分析法バリデーションの基本は分析を独立して繰り返すことにある。独立して分析を繰り返すことは、前の分析結果が次の分析結果に影響を及ぼさないように、分析法の手順の一番初めから繰り返すことを意味する。

2-3. 評価が必要な分析能パラメータ、例えば、真度と精度を1つの実験計画に基づいて同時に評価することが望ましい

分析法のバリデーションは、製品の品質試験に用いられる分析法の性能を評価するために、製品の開発段階や分析法の変更の際などに特別に行うものであるから、その点を考慮したデザインで行う必要がある。

各変動要因の影響を分離して評価することは、必ずしも要求されない。評価の条件の違いに起因する推定値のずれが分析法の妥当性を評価する際の妨げとなることもある。

各分析能パラメータ、特に室内再現精度の評価

方法については、小嶋の解説<sup>9)</sup>に詳しく述べられているので、参照していただきたい。

## 2-4. 分析能パラメータの推定値から分析法の妥当性を評価する

分析法バリデーションの試験を行って得られた分析能パラメータの推定値に基づいて、分析法の妥当性について評価を行う。

①しかしながら、各パラメータの妥当性を評価する方法（あるいは、そのための基準の設定方法）が分からないとの質問が多い。特に分析法バリデーションの要である真度および精度について、その推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないという声が聞かれる。

この評価方法については、ICH-Q2A&Bにも、日局の参考情報にも示されておらず、適切な方法で行えばよいとされている。

また、これまでは分析法バリデーションをやること自体を定着させる必要があるとの考えから、承認審査においても、そうした方法により分析法の妥当性を評価した記載がなくてもよしとしてきた経緯がある。

②承認申請資料を見ていると、精度について、明確な基準なしに、ただ「小さいから良い」との評価を行っているものが多い。

これでは、どの程度小さければ良いのかあいまいで恣意的な判断が紛れ込む可能性がある。また、作用が緩和で含量規格の幅を広く設定してもよい医薬品に用いる分析法には、作用が強く含量規格の幅を狭く設定すべき医薬品に用いる分析法ほどの精度は求めなくても良いと考えられるが、ただ小さければ良いというのはそうした区別もできない。

中には必ずしも妥当と思われない独自の基準を設け、それに適合しているから良いとしている場合もある。

③真度についても、どのような場合に分析法に真度による補正を規定しなければならないかあいまいである。

④鹿庭は、2003年にその著書<sup>1)</sup>の中で、真度及び精度の推定値を用いて、生産者危険と消費者危険の両側面から分析法の妥当性を評価するアプローチを提唱している。

次項(3項)に、実際の医薬品の分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値の妥当性の評価にこの鹿庭のアプローチを適用した例を示す。

分析法バリデーションをやることは定着しつつある今、もう一步話を進めて、このように得られた真度や精度から分析法の妥当性を評価するアプローチを積極的に採用することが望まれる。

なお、あくまで一例として示すものであり、他に適切な評価方法があれば、それを用いても何ら差し支えないことは言うまでもない。

### 3. 真度と精度を用いた分析法の妥当性評価の具体例

#### 3-1. 実験計画および得られた試験データ

1 濃度 (100.0%) の試料について、試験日 8 日に試験者、装置、カラムの各変動要因をランダム化した形で割り付けた 8 つの試験条件 (下表) で 2 回ずつ試験を繰り返す実験計画を立てて試験を行い、得られた試験結果から真度および精度の評価を行う。

(試験データ)

試験条件 (試験日)	試験者	装置	カラム	試験結果(%, 対表示量)	
				98.9	99.8
1	I	A	a	98.9	99.8
2	I	A	b	99.1	99.7
3	I	B	a	99.4	99.3
4	I	B	b	99.4	98.6
5	II	A	a	100.5	100.1
6	II	A	b	98.8	99.0
7	II	B	a	99.6	99.6
8	II	B	b	99.0	99.8

[注: 試験者 (I & II), 装置 (A&B), カラム (a&b) の組み合わせでできる 8 つの条件のすべてで試験を行って評価する完全繰り返し型枝分かれ実験計画である.]

#### 3-2. 一元配置分散分析結果

上記の表の試験データをExcelにアドインされた一元配置分散分析プログラムで解析した結果は下記の分散分析表の通りである:

(分散分析表)

変動要因	変動	自由度	分散
試験条件間	2.5275	7	0.361071
試験条件内	1.33	8	0.16625
合計	3.8575	15	

試験条件間の変動  $S_{RW} = 2.5275$

試験条件内の変動  $S_r = 1.33$

試験条件間の自由度  $\phi_{RW} = J \cdot 1 = 7$

試験条件内の自由度  $\phi_r = J(N \cdot 1) = 8$

試験条件間の分散  $V_{RW} = S_{RW} / \phi_{RW} = 0.361071$

試験条件内の分散  $V_r = S_r / \phi_r = 0.16625$

併行精度  $s_r = \sqrt{V_r} = \sqrt{0.16625} = 0.408$

室内再現精度  $s_{IM} = \sqrt{V_r + (V_{RW} - V_r) / N} =$

$$\sqrt{0.16625 + (0.361071 - 0.16625) / 2} = 0.513$$

室内再現精度の自由度

$$\begin{aligned} \phi_{IM} &= N^2 \times S_{IM}^4 / (V_{RW}^2 / \phi_{RW} + (N \cdot 1)^2 \times V_r^2 / \phi_r) \\ &= 2^2 \times 0.513^4 / (0.361071^2 / 7 + 1^2 \times 0.16625^2 / 8) \\ &= 12.55 \quad (\rightarrow \text{切り捨てて, } 12 \text{ とする}) \end{aligned}$$

総平均  $1590.6 / 16 = 99.4$

真度  $d = 99.4 \cdot 100.0 = -0.6$

(100%に近い濃度範囲での分析の真度)

試験条件間の自由度  $\phi_A = \phi_{RW} = 7$

1 回の試験あたりの試験条件間の分散

$$A = V_{RW} / J / N = 0.361071 / 2 / 8 = 0.0226$$

室内再現精度の 95%信頼区間

$$\frac{\phi_{IM} S_{IM}^2}{\chi^2(\phi_{IM}, \alpha/2)} \leq \sigma_{IM}^2 \leq \frac{\phi_{IM} S_{IM}^2}{\chi^2(\phi_{IM}, 1 - \alpha/2)}$$

$$\frac{12 \times 0.513^2}{\chi^2(12, 0.025)} \leq \sigma_{IM}^2 \leq \frac{12 \times 0.513^2}{\chi^2(12, 0.975)}$$

$$\rightarrow 0.13532 \leq \sigma_{IM}^2 \leq 0.71711$$

$$\rightarrow 0.37 \leq \sigma_{IM} \leq 0.85$$

真度の 95%信頼区間

$$d - t_{0.025(\phi_A)} \sqrt{A} \leq \delta \leq d + t_{0.025(\phi_A)} \sqrt{A}$$

$$-0.6 - t_{0.025(7)} \sqrt{0.0226} \leq \delta \leq -0.6 + t_{0.025(7)}$$

$$\sqrt{0.0226}$$

$$\rightarrow -0.96 \leq \delta \leq -0.24$$

### 3-3. 評価に用いるデータ

#### ➤ 目標値

限度品質の基準： 90.0%以下および110.0%

以上は好ましくない

消費者危険の基準： 5.0%

生産者危険の基準： 5.0%

製品の予想される品質（20錠の平均質量）

仕込み量から予測したロットの定量値の

期待値：  $m = 100.0\%$

ばらつき（製造実績ロットのロット間のばらつき）：  $s_p = 1.6\%$

規格値： 95.0 ~ 105.0%

#### ➤ 真度・精度評価試験の結果

分析法の室内再現精度の推定値：

$s_{IM} = 0.513\%$

真度（差で表す）：  $d = -0.6\%$

### 3-4. 生産者危険の評価（1）（下図参照）

ロットの定量値の期待値が100.0%の製剤にこの分析法を適用すると、分析結果の期待値は99.4%、標準偏差は  $sd = \sqrt{s_p^2 + s_M^2} = 1.68\%$

となる。そこで、製剤の含量の分析結果は、平均値99.4%、標準偏差1.68%の正規分布をすると仮定する。

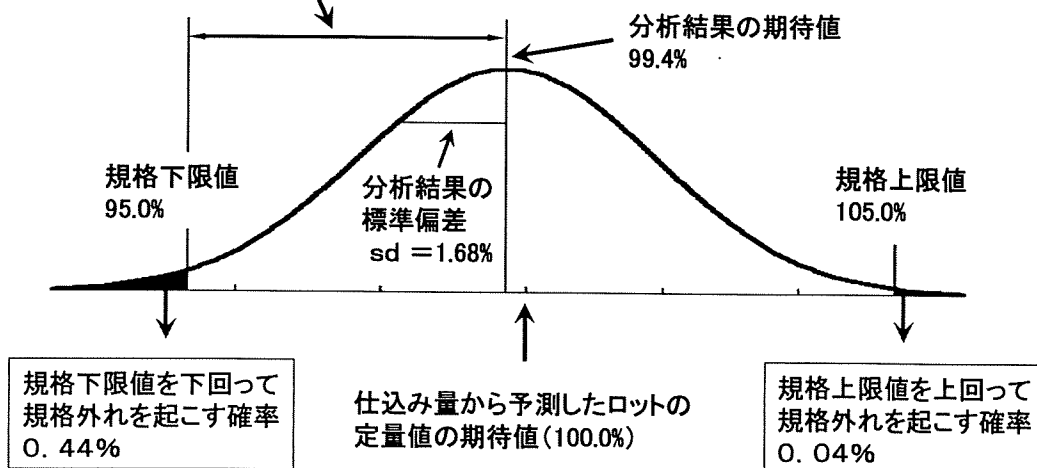
- 分析結果の期待値と規格下限値95.0%の差4.4%は、分析結果の標準偏差1.68%の2.619倍であり、規格下限値を下回って規格外れを起こす確率を正規分布表から求めると、0.44%である。
- 同様に、分析結果の期待値と規格上限値105.0%の差5.6%は、分析結果の標準偏差1.68%の3.333倍であり、規格上限値を上回って規格外れを起こす確率を正規分布表から求めると、0.04%である。

以上から、この分析法を用いたときの生産者危険（規格に適合する品質の良いものが規格外れとされてしまう確率）は、 $0.44\% + 0.04\% = 0.48\%$ と推定され、生産者危険の基準である5.0%よりもかなり小さいことが分かる。

## 生産者危険の評価(1)

分析結果の期待値と規格下限値の差  $99.4 - 95.0 = 4.4(\%)$  は、分析結果の標準偏差1.68%の2.619倍

正規分布表から偏差 2.619 に相当する下側確率は0.44%  
→ 上側確率0.04%との合計0.48%は生産者危険の基準5%よりもかなり小さい。



### 3-5. 生産者危険の評価 (2) (下図参照)

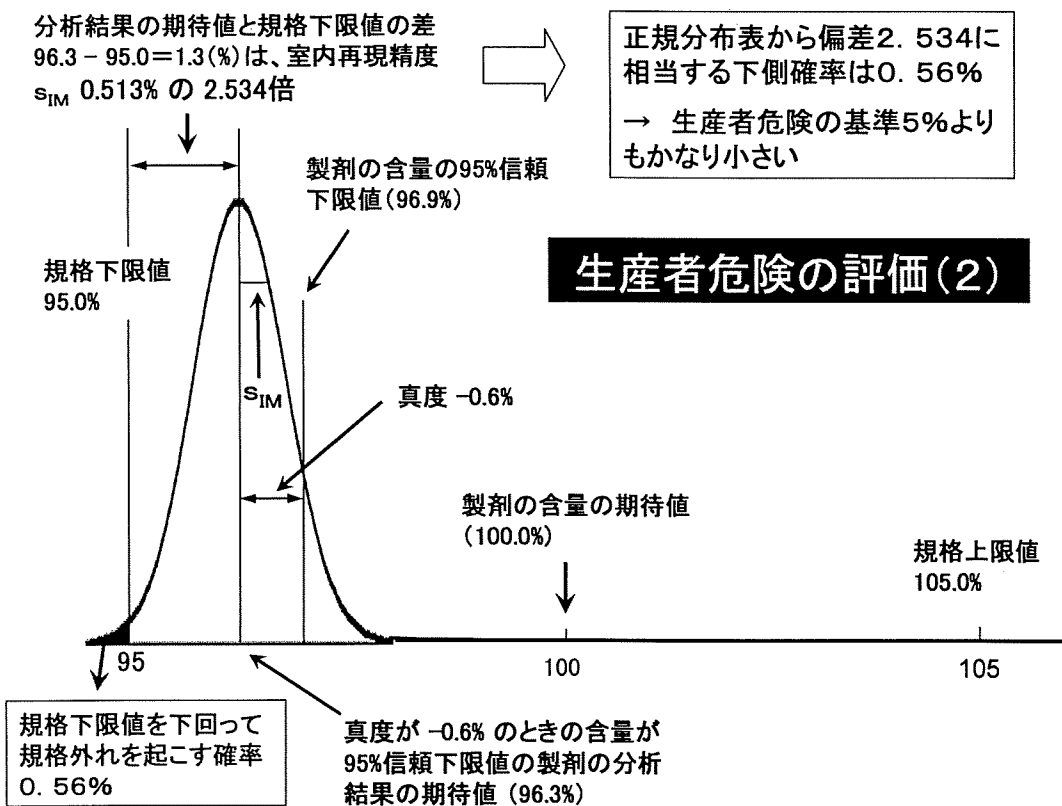
本製剤の定量値の期待値は100.0%, 含量の変動 ( $s_p$ ) は1.6%, 分析法の室内再現精度の推定値 ( $s_{IM}$ ) は0.513%, 規格下限値は95.0%である. 製剤の含量が正規分布をしていると仮定すると, 製剤の含量の95%信頼下限値は  $100.0 - z(0.025) \times 1.6 \approx 96.9\%$  (正規分布の上限確率  $z(0.025) = 1.958$ ) となる. この95%信頼下限値 (96.9%) の含量をもつ製剤に本分析法を適用したとき, 分析誤差のために不合格になる確率を計算する.

- 真度が -0.6% (回収率99.4%) のときには,

96.9%の含量をもつ製剤の定量の期待値は96.3%となる.

- この期待値と規格下限値95.0%の差1.3%は, 本分析法の室内再現精度0.513%の2.534倍に相当し, 96.9%の含量をもつ製剤に本分析法を適用したときに規格下限値95.0%以下の値を与えて規格外れとなる確率を正規分布表から求めると0.56%と見積もられる.

この値は, 生産者危険の基準である5.0%よりもかなり小さく, 分析誤差のために品質の良い製品が不合格になる確率が低いことが分かる.



### 3-6. 消費者危険の評価 (下図参照)

このケースでは, 真度が負の値 (-0.6%) であるので, 規格の上限値の方で消費者にとって不利が生じるため, 規格の上限値について考える. すなわち, 上側の限度品質 (110.0%) の含量をもつ製剤に本分析法を適用したとき, 分析誤差のために合格してしまう確率を計算する.

析法を適用すると, 分析結果の期待値は109.4%である.

- 分析結果の期待値と規格上限値の差4.4%は, 本分析法の室内再現精度0.513%の8.58倍に相当し, 非常に大きい.

したがって, 消費者危険 (限度品質のような好ましからざる品質をもつ製品が誤って試験に合格してしまう確率) は, 限りなく 0 (ゼロ) に近いことになる.

- 限度品質110.0%の製品に真度 -0.6%の分