

- ②軽微変更届出が提出された場合には、規制当局はGMP査察時に申請者が保管しているバリデーションデータ等をもとに変更が適切であったことを確認する。
- ③承認申請書は、一変承認申請対象事項、軽微変更届出対象事項および操作条件の取扱い（目標値・設定値か否か）が明確に特定される形式で記載することとする。

3. 一変・軽微の切り分けの考え方

研究班では一変・軽微の制度を作成する際に欧米の制度を調査し、それらと大きな齟齬がないような形にしようとした。

まず考慮したことは、製造方法欄に記載された事項の変更はいわゆるGMPにおける変更管理の観点からはすべて重大な変更に属する事項といえる、ということである。したがって、軽微変更届出対象事項であっても変更の際には適切な変更管理が求められる事項となる。では、どのような考え方で一変か軽微かを判断したかについて以下に示す。

- ①製造工程（ルート）の質的な変化（すなわち異なる物質を出発物質とする場合や異なる中間体が生じるような場合など）は、製品の品質に重大な変更をもたらすおそれが大きい。工程や最終製品・中間体などの品質評価に用いる試験法も新たに設定する必要が生じるケースがありうる。そのような変更の場合には、用いる評価方法の妥当性も含めて行政が事前に変更の妥当性を評価することが適当、すなわち、一変承認申請対象事項であると考えられる。
- ②一方、パラメータ等の量的な変化は、おそらく変化の範囲が限定的であるので、従来の評価方法が適用可能であり、変更前後での品質の同等性が確認できれば製造販売業者の判断で変更して差し支えないと考えた。
- ③承認規格項目に代表される品質基準項目（Qトリオで提唱されるCQA）に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の「品質終点基準」を満たすための管理手法（運転パラメータ）まで含めて承認書に記載することを前提とする。
- ④重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更には事前承認が必要と考え（一変承認申請対象事項）、一方、品質終点基準を管理するための運転条件などは軽微変更届出対象とすることが適当と考えた。

米国ではリスクの程度に応じて3段階の分類となっている。米国で採用されている年次報告制度の導入についても検討したが、最終的には見送りとなった。その主な理由の一つとして、年次報告をレビューする人的な資源がないことが挙げられた。日本の場合、承認書に記載された事項なので、報告といってもまったくレビューしなくてもよいということにならない。また、薬事法で定められた承認事項の変更であるため、迅速な届出が必要であること、さらにCTD第3部を承認要件とする米国と承認申請書記載事項を承認要件とする日本の制度的な違いも見送りの原因となった。

4. 目標値・設定値の導入

目標値・設定値については当初は議論されていなかったが、業界の方々との議論の中で「承認書は非常に重い。そこに運転パラメータを書いた場合、もし逸脱した場合に承認書の記載事項違反になる。そうなるのならば、細かなパラメータを規制当局に登録することはできない」という意見が出たことから、ある幅の範囲内ならば変動したとしても品質に影響を与えないパラメータに対しては、パラメータを目標値・設定値と定義して、許容幅に関しては承認書上で規定せずに、製品標準書や標準操作手順書で規定することが適当と考えた。

規定の幅の範囲の変動は許容することとし、さらに実製造において許容幅から実測値が外れた場合には、GMPの逸脱管理の規定に従い、逸脱した条件で製造された製品の妥当性を評価することとした。承認書記載事項は当該製品の適否の判定に直接用いられるため、変動幅の承認書への記載を避けることによって、GMPによる逸脱管理を可能とした。なお、実製造において、当初設定したパラメータがさまざまな理由で大きく変動し、維持できなくなった場合には、GMP上の逸脱管理ではなく、軽微変更届出あるいは一変承認申請によってパラメータを修正すべきである。

一連の製造方法や製造パラメータを承認書に記載するとしたことは、いうまでもなく、承認書の機能が拡大したことになる。従来、規制当局は、その医薬品の品質が保健衛生上適当か否かを審査し、最終製品の規格を主に品質に関する承認書記載事項としていた。したがって、承認書は最終製品の適格性（出荷の可否）判定の基準としての機能を主に担っていた。一方、改正薬事法下の承認書には、最終製品の規格及び試験方法に加えて、製造方法及び製造工程管理の基準も記載される。このことは適格性の判定に新たに製造管理の適格性が追加されたことになる。さらに承認書は、新たに製品標準書、標準操作手順書の基本文書としての機能と、重要な変更管理の記録文書としての性格が追加されたと考えることができる。

5. 軽微変更対象事項の取扱い

軽微変更届でパラメータを届け出ることによって、いつパラメータが変わったかということ規制当局はトレースできるようになり、変更管理の記録文書としての役割が可能になったとわれわれは評価した。ただ、承認書にいろいろな機能が盛り込まれたために、問題点も出てきているのだろうと思っている。

本報告書の作成時に研究班では、この内容を実施に移す際に危惧されることをいくつか考えて、報告書に指摘している。一つには、すでに承認がされた品目では製造実績はあるが重要工程の判断やパラメータの妥当性を示すデータが十分に整備されていないために、一変・軽微の対象事項を区別することが困難だということ、また一変・軽微の規制当局の判断を求めるスキームが、既承認品目ではないということなどである。さらに承認の古い品目の中には、非常に長い原薬製造プロセスが承認書に記載されているが、パラメータが記載されていないものなどがあり、このような品目については見直したほうがよいという意見が出された。

一変・軽微承認申請対象について議論すべきことは、実は製剤の部分が多かった。その理由は、原薬についてはこれまでもある程度製造方法が記載されていたが、製剤については「3行」程度しか記載されていなかったためである。製剤に関する一変承認申請の対象となる事項を図5に示す。

以下に研究班での検討事項について示す。

(1) 軽微変更対象事項の取扱いに関する検討

- ・一変・軽微は承認審査時に決定する。承認申請時にデータがあれば、一変でなくて軽微とする判断もあり得る。
- ・変更前後で製品の同等・同質性がバリデートされれば、届出（変更後30日以内）をすることにより変更可能で、届出時に変更内容のみを規制当局に提出する。なお、添付資料は自社で保管する。届出事項に関しては、5年ごとの定期的査察に適切なバリデートが実施されていたことを確認する。

(2) 既承認品目の取扱いに関する検討

- ・承認が古い品目については、製造実績はあるものの重要工程の判断や製造パラメータ等の妥当性を示すデータが十分に整備されていないので、一変・軽微の対象事項を区別することが困難であることを指摘する。
- ・新薬と異なり、一変・軽微の規制当局の判断を求めるスキームがない。
- ・化学薬品原薬に関しては、出発物質を極めて単純な化合物に設置し、不必要に長い工程が製造方法として承認されている品目の場合には、最近のガイドラインに従って適切な化合物を出発物質として設定し直し、出発物質の規格を設定することが適当であろう。

上記のような検討を経て、では承認書にはどのようなことを記載すべきか、目安がほしいという要望を受けて、記載例を作成した。CTDに関する通知が発出された際に作成されたモツ

- ・重要工程の操作原理およびその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- ・1次包装材料の材料種（ただし、内服固形製剤一次包装の変更の一部は届出）
- ・製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- ・原材料の品質及び管理方法のうち、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更
- ・重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準のうち、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- ・細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更（ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする）

図5 一変承認申請の対象となる事項

クに合わせて作成したため、ある特定の医薬品に関する記載例である。あくまでも記載例である旨を慎重にお知らせして発出したつもりであったが、どうしてもそれに引きずられるケースがあり、特にシナリオに合わない品目を保有していた製薬会社は苦労されたと思う。

6. 承認書の記載について

一変・軽微について、今後どのように進めていくべきか、ICHの活動も含めて解説する。

ICH Q8～Q11では品質リスクマネジメントと科学に基づく管理戦略の設定を推奨している。そのため、承認書記載方法もこの管理戦略の一環として考慮すべきである。われわれは現在、厚生労働科学研究で、原薬または製剤の開発の研究レポートのモックアップ、実物大模型、または承認書の実物大模型（モック）を作成しているので紹介する。図6に平成18～20年に行われた研究班の活動について示す。原薬については、現在作成中であり、ここではコモン錠という品質リスクマネジメントを取り入れたMinimal approachの開発例を示す。

モック検討の中で、製薬会社はリスクをいったいどのように規制当局に伝えるのだろうか、製薬会社のリスクの捉え方をきちんと規制当局の人に伝えないと、一変・軽微の切り分けがうまく伝わらないだろうということを考えた。例えば従来のやり方で開発する場合、すなわち実験計画法やPATのようなメソッドを使わない場合でも、やはり品質リスクマネジメントの考えというのは取り入れざるを得ないのではないかという結論になった。

図7に品質リスクマネジメントを取り入れた製剤開発の検討フローの例を示す。クオリティ・リスクマネジメントの考えを取り入れ、重要品質特性を特定し、パラメータを特定する。実験をして、再度、製造プロセスのクオリティ・リスクマネジメントをする。そういう一連の流れというのが必要である。ただしこの場合は、Minimal approachということで、必ずしもここで何回もサイクルを繰り返すというような開発戦略は取っていない。

図8に、製剤均一性を指標にした特性要因図を示す。製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因を列挙して、さらに特定をしていくという作業を行う。

例えば、そのような作業を、溶出性について行い、さらにリスク評価を行った例を示す。これは予備危険源分析というシンプルな方法論を採用し、リスク評価を行った例である（図9）。その結果、溶出性に対してリスクの高い特性または工程が見出される。そのような要因につい

- ・ 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究（平成18～20年）
 - － 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究（奥田）
 - ・ Minimal approach としての原薬・製剤開発研究のあり方に関して／品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal approach CTD 第二部 Mock コモン錠
 - － 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究（檜山）
 - ・ 品質に関する概括資料 P2 モックアップ（サクラ錠）
 - ・ ICH の教育資料の原典

図6 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

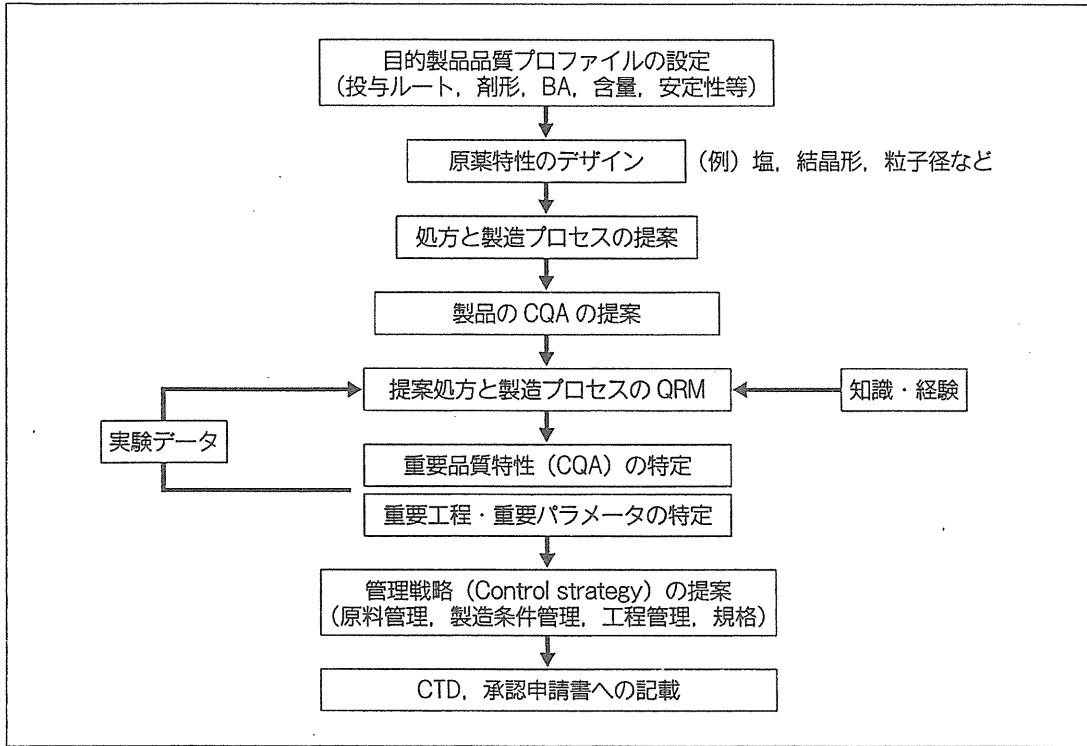


図7 品質リスクマネジメントを取り入れた製剤開発の検討フロー例

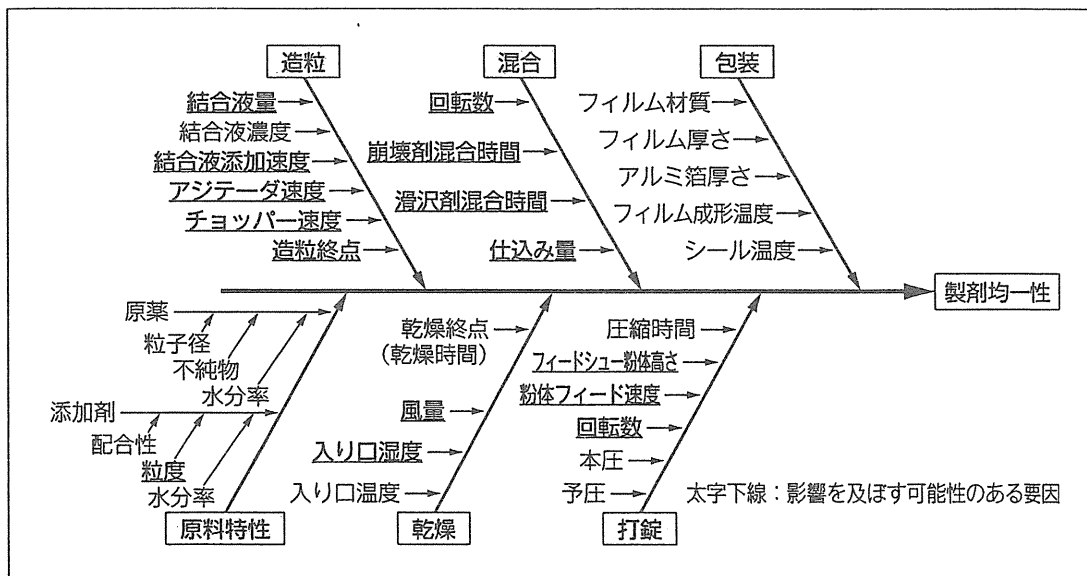


図8 特性要因図：製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因

てさらに研究をして、例えば打錠圧とかそういったようなものは、ケース・バイ・ケースの判断になるが、一変になるとか、こういうリスクの低いパラメータについては軽微もしくはまったく承認申請書には記載しないという決定を、例えばこのようなリスク分析に基づいて行うべ

原料特性 又は工程	危険源 (特性・パラメータ変動)	調査／コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S×F)
原料特性	原薬の粒子径差	大粒子・小粒子原薬での溶出性差なし 未粉碎品を篩過して使用する。	1	2	2
	添加剤の粒度	欧州局方適合品で溶出性に問題なし。篩 過して使用する。	1	2	2
造 粒	結合液量	結合液量が多くなると崩壊時間は長くな るが、溶出性への影響は小さい。	1	2	2
	結合液添加速度	溶出性への影響は小さい。	1	2	2
	アシテータ速度	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
	チョッパー速度	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
	造粒時間(造粒終点)	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
混 合	滑沢剤添加量	ステアリン酸マグネシウムの添加量は1 ～3%の間で溶出性に影響なし。	1	2	2
	滑沢剤混合時間	設定した混合時間で溶出性に問題なし。	1	1	1
打 錠	打錠圧(予圧, 本圧)	打錠圧は崩壊時間に影響するが、溶出性 への影響は小さい。	1	2	2
	回転数(圧縮時間)	設定した回転数で溶出性に問題なし。	1	1	1

図9 溶出性に対するリスク評価—予備危険源分析 (PHA) 例

きではないかということを議論した。

原薬の場合、一変・軽微かを考える前に、まずどこから承認書に書くか、つまり、どこからGMP規制をかけていくのかということも非常に重要である。GMPの規制がかからない工程には「一変」も「軽微」もないからである。

軽微変更に関する通知には、どこから記載するかについて、以下のように書かれている。

- ・ 出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。ただし、二次包装が安定性確保などの機能を持つ場合は含める。
- ・ 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は「原薬GMPガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

この記載はつまり、「2工程以上は書いてください」ということである。

この考え方がどこから来たかという点、一つには欧米のガイドラインを参考にした。米国のBACPACという原薬の変更管理のガイドラインでは、最終中間体で品質の同等性が確認される場合とされない場合で品質規制を分けて取り扱っていた。製造プロセスを変更した際に最終製品で初めて同等性が確認されるよりも、その前で同等性が確認されれば、製造プロセス変更の品質に与えるリスクは低下するからである。1工程の記載では、出発物質の特性変動が直ちに原薬の品質に影響を与える可能性があることを重視して、そういったことも含めて、「2工程書いてください」となった。

7. ICH Q11 の出発物質の考え方

ICH Q11では、出発物質に関して時間を割いて議論した。図10は以前、Q11の説明をする際に使用したスライドである。Q11は対象範囲が巨大であり、その作成は難航した。筆者はQ11が恐竜と化し、そのまま絶滅するかもしれないと思ったりもしたが、絶滅しないでステップ2になったので、そのことを喜んで作ったスライドである。

出発物質の考え方について、Q11では、一般原則とその適用という2つの観点から記載されている。

一般原則では、反応工程と品質リスクとの関係について2つの面から考察をしている。原薬の不純物への影響は反応工程の初期にあるほどリスクは低いことを指摘している。その後さまざまな工程で不純物は除去され得るからである。一方、原薬の物理的な性質に対するリスクは、物理的特性は最終段階で決まるので、最後のところの変更は特にリスクが大きいことが述べられている。

したがって、出発物質の妥当性に関して考察するとき重要なことは、こちらの不純物の問題である。不純物に注目すれば、出発物質ができるだけ上流にあればあるほど、つまり最終的な原薬からさかのぼればのぼるほど、品質に与えるリスクは低いわけである（図11）。

規制当局は原薬および原薬の製造工程の管理が十分であるかどうかを評価する。その際に、

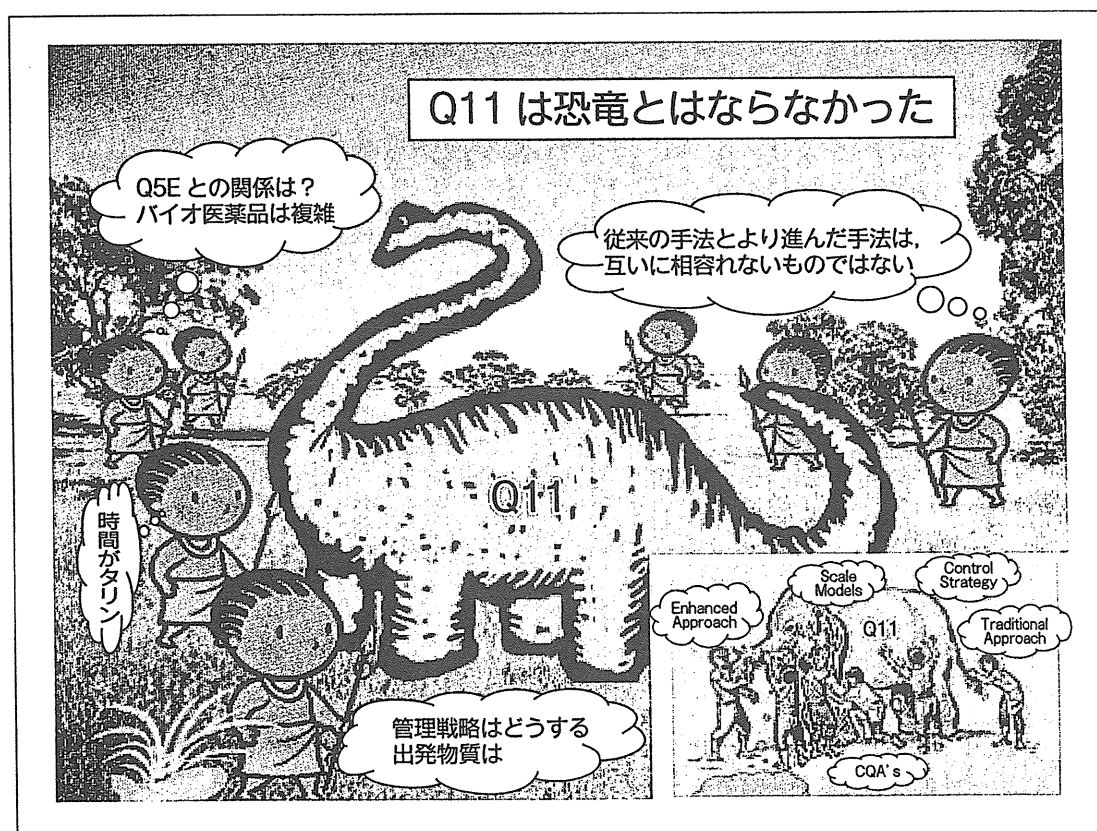


図10 ICH Q11 の出発物質の考え方

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定（一般原則+情報提出）

5.1 一般原則

5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

原薬の製造工程の開始点（すなわち、出発物質の選定）を決定する際に考慮しなければならない原則

- 1) 一般的に、製造工程の開始付近での物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に影響を及ぼす可能性が低い
二つの要因に起因する ← 反応工程数と品質リスクの関係
 - a) 原薬の物理的性質
最終結晶化工程、粉碎、微粉碎、輸送操作 ← 製造工程の最終段階
 - b) 原薬の不純物への影響
初期工程で持ち込み又は副生不純物 ← 除去機会に差

図11 出発物質及び生物起源原材料の選定

不純物に着目して、製造工程でどのように精製し、どのように除去するかをみて、開発者が提案した管理戦略で、原薬の製造が適切に保たれていることを評価する。

申請者は、原薬の製造工程を十分に承認申請添付資料に記述し、それには一般的に複数の化学反応工程の説明を含め、規制当局の評価に耐えるように記載する。

また、Q11では、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の第3.2.S.2.2.で記述される製造工程に通常含めなければならないことが指摘されている。日本では2工程を承認申請書に記載しているケースが最も多いと思うが、アメリカでは3工程、ヨーロッパでは5工程程度が記載されているようである。

なお、原薬の製造は出発物質があつて最終的に原薬となるという製造ルートではなく、いくつかのブロックを合成しておいて、原薬を作るという方法がしばしば取られる。そういう場合については、それぞれのブロックについて出発物質があるということになる。また、出発物質の要件としては、化学的性質および構造が明確にされていること、Q7のガイドラインの記載とかなり似ているが、原薬の構造中の重要な構成部分として組み込まれるもので、試薬とはこの点で区別されるとして、出発物質の定義をしている。出発物質を選定する際にはおのおの一般原則を個別に厳密に適用することよりも、上記の一般原則を全体として検討する必要がある。例えば、出発物質が製造工程でどこに位置しているか、そのときに不純物はどこで生まれて、どこで除去できるかを十分に研究して報告することが、合成原薬の出発物質を決定するために大事である。

合成原薬の出発物質の選定をするときに、選定の妥当性を示すには、①出発物質より前の工程には規制がかからないので、その工程は自社で担保する必要がある。そのために、出発物質中の不純物をきちんと検出するだけの分析法を持つておく必要がある、②出発物質以後では不純物、不純物の誘導体の挙動をきちんと把握し、出発物質の規格が適切であるということ、証明しなければいけない、③出発物質として市販品の化学製品を使用する場合には、無条件で使用できるという実際的な措置がとられているが、市販品については、医薬品業界以外の

市場で、商品として販売されているものと定義されている。委託合成された化学品は市販品としては考えないので、委託品を出発物質とするときには、出発物質の選定の一般原則に従って妥当性を示す必要がある。

妥当な理由を説明できれば出発物質を変更することも可能であり、そのためのガイドラインが作成されれば、その妥当な選定の論理を共有し合えるので、審査がもう少しスムーズに行くのではないかと期待している。

まとめ

薬事法改正を踏まえ、国際化に対応しうる品質保証システムを構築することを目的とし、日本の承認書制度は維持するとともに、ICH Qトリオの活動にも配慮した。

軽微・一変制度はリスクベースな品質の取り組みであり、本来は規制当局と製薬会社が議論をするべきことであろうと考える。品質リスクマネジメントの利用が推奨され、出発物質の問題についても、品質管理全体としてとらえて議論をしていく必要がある。そのときにはQ11の出発物質の考え方も役に立つことを期待をしている。

なお、参考情報を以下に添付する。

● 参考情報 ●

軽微な変更

- ・ 第一項の承認を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない（法 14 条 10）。
- ・ 前項の届出は、法第十四条第九項に規定する軽微な変更をした後三十日以内に行わなければならない（規則第四十八条第 2 項）。

届出による変更の認められない範囲（薬事法施行規則 47 条）

- ・ 当該品目の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
 - － 当該品目の医薬品の成分の本質に影響を与える変更（例：遺伝子組換え医薬品の宿主・ベクター系の変更）
 - － 製品の特性（不純物、物理的・化学的特性、無菌性又は生物学的特性）、生物由来製品等（遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品を含む）に影響を与える原薬又は製剤の製造方法の変更
- ・ 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- ・ 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
 - － ウイルス等病原因子の不活性化、除去方法に関する変更
- ・ 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- ・ 前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

承認・許可に関する制度変更

	個別医薬品		事業者	
平成17年3月31日以前	製造承認 品質・有効性・ 安全性	品目追加，許可 GMP	製造業許可 構造設備基準 GMP	
平成17年4月1日以降	製造販売承認 品質・有効性・安全性 GMP		製造販売業許可 GVP GQP	製造業許可 構造設備基準 GMP

米国における変更事項の重度区分

変更重度区分	変更手続き	申請様式	効力
Major Change	一部変更申請	Prior Approval Supplement (事前審査)	承認後に出荷可能
Moderate Change	届出	CBE in 30days (事前審査)	届出後 30 日経過後に出荷可能
		CBE (事後審査)	届出後すぐに出荷可能
Minor Change	年次報告	Annual Report (審査なし)	出荷の是非に無関係

薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究

その1：承認内容の変更事項の重度区分（谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 薬品試験部長）より

BACPAC I*

最終中間体より前の製造工程の変更	同等性が確認できる段階			
		最終中間体を除く 中間体以前	最終中間体	原薬
	出発物質または中間体の変更を伴わない場合	年次報告	届出 (30日)	届出 (30日)
出発物質または中間体の変更を伴う場合	届出 (30日)	事前承認	事前承認	

*現在は使用されていない

原薬製造工程の変更の変更（化学薬品かつ非無菌：Change to an Approved NDA or ANDA）

変更内容	分類
1. 現行の製造工程又は操作技術と根本的に異なる変更 例：原薬の濾過から遠心分離（その逆も） 原薬の製造経路の変更	事前承認
2. 最終中間体製造工程よりあとの工程における変更	事前承認
3. 不純物プロファイル、物理的、化学的、または生物学的特性に影響を与えるうる製造工程の変更	事前承認
4. 規格不適合な原薬に対する新たな再加工の設定	事前承認
5. 1～4及び6以外の工程あるいは工程パラメータに関するいかなる変更	届出（30日）
6. 品質保証を強化する方法あるいは管理の変更	届出

■ 医薬品各条の改正点 —— ②

新規収載および既収載医薬品

Key Points

奥田 晴宏

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

- ⊕ 化学薬品を中心に汎用される医薬品 270 品目が新規収載, 427 品目が改正された (生薬を除く).
- ⊕ 医薬品原薬規格に残留溶媒「別に規定する」が導入された.
- ⊕ 結晶多形を利用した医薬品のライフサイクル戦略に対応し, 赤外吸収スペクトル試験法による確認試験の考え方が修正された.
- ⊕ 製造工程の高度化および新しい技術の導入により, 医療用ガスの規格が大きく更新された.

はじめに

第十五改正日本薬局方(日局15)作成と並行して, 薬事・食品衛生審議会では第十六改正に向けて作成のありかたを議論し, 2006年8月に厚生労働省医薬食品局審査管理課から, 「第十六改正日本薬局方作成基本方針について」として事務連絡された. その内容は第十五改正時に示された内容を踏襲するものであり, 第十六改正日本薬局方(日局16)作成の5本の柱として, ①保健医療上重要な医薬品の全面的収載, ②最新の学問・技術の積極的導入による質的向上, ③国際化の推進, ④必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用, ⑤日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及, が掲げられた.

この5本の基本方針に従い, 保健医療上重

要な医薬品の全面的収載を目指し, さらに後発医薬品の規格の統一を図る観点からも, 可能な限り速やかな収載を行うように検討することとなった. この方針を受けて, アシクロビル眼軟膏をはじめとする152品目が優先収載品目として選択され, 別途製薬企業から収載希望のあった医薬品とともに収載に向けての審議が行われた.

日本薬局方の各条に収載される医薬品は5つの各条委員会(化学薬品委員会, 抗生物質医薬品委員会, 生物薬品委員会, 添加物委員会, 生薬委員会)で審議されている.

本稿ではこのうち, 化学薬品および抗生物質医薬品に関して日局16の概要を紹介する. まず, 新規および改正品目ならびに削除品目の概略を紹介したのち, 新規収載および改正に際しての審議方針と注意点に関して記述する. さらに, 近年局方が取り組みを開始した

製法依存的な医薬品特性に関する柔軟な対応の例として、医療用ガス、残留溶媒および結晶多形に関して紹介する。

新規収載品目および 既収載改正品目

新規収載医薬品数(ただし生薬を除く)を表1に示す。新規収載品目270品目であり、そのうち、化学薬品関連が227品目、抗生物質関連が38品目と、両者でその大部分を占めた。また優先収載品目として選択された品目は、日局15第二追補から収載が始まり、日局16と合わせて57品目(原薬20品目、製剤37品目)が収載された。

日局15では、生薬を除く新規医薬品の総数は149品目であり、そのうち化学薬品および抗生物質の数はそれぞれ、82品目および55品目であった。可能な限り医療上有用な医薬品を収載するという方針に従い、化学薬品を中心に大幅に新規収載が増大した。また、新規収載の半分以上は製剤であり、より臨床現場で実際に用いられる医薬品が収載されることとなった。

抗生物質は、原薬に関しては日本抗生物質医薬品基準(日抗基)および日本薬局方外規格(局外規)から、日局への移行が日局15までで終了したことから、今回収載された原薬は2

品目(ピペラシリン水和物およびタゾバクタム)であった。

一部改正された医薬品数リストと主な改正点(生薬を除く)を表2, 3に示す。日局15以降、製剤総則の各剤形に規定されている製剤試験は、原則として医薬品各条の各医薬品の規格として設定することとされている。この方針を踏襲し、日局15第一および第二追補では、固形製剤に関しては製剤均一性試験が、注射剤に関しては不溶性異物試験・不溶性微粒子試験・無菌試験の設定および/あるいはエンドトキシン試験が設定された。また、局外規第三部に収載されていた溶出規格は日局に設定された。日局16では多くの改正が実施されたが、主たるものは水各条の変更に伴う製造に用いる水の記載の変更(“容器入り”の追加)、製剤総則の大改正に伴う製造方法や粒度規定の見直し、含量を小数第1位まで記載することとしたための変更によるものである。

抗生物質医薬品の各条は、従来の日抗基の各条をそのまま踏襲したため、日局や現在の国際的な医薬品の管理の方策とは不整合がある部分もあった。このため、日局15から引き続き、各条の改正作業を実施し、相当数の品目が改正された。

表1 日局15第一および第二追補、日局16における新規収載品目数(生薬を除く)*

	化学薬品		抗生物質		生物薬品		添加剤	合計
	原薬	製剤	原薬	製剤	原薬	製剤		
日局15第一追補	37	23	1	19	0	0	1	81
日局15第二追補	44	35	1	15	3	0	0	98
日局16	32	56	0	2	0	0	1	91
総計	113	114	2	36	3	0	2	270

*化学薬品には、容器入り水を含む。抗生物質は抗生物質委員会で審議医薬品のうち、非抗生物質を除いた。

表2 日局15第一および第二追補, 日局16において改正された既収載品目数(生薬を除く)

	化学薬品		抗生物質		生物薬品		添加剤	合計
	原薬	製剤	原薬	製剤	原薬	製剤		
日局15第一追補	14	59	6	2	1	2	6	90
日局15第二追補	13	45	3	10	2	2	18	93
日局16	26	180	14	14	1	0	5	240
総計	53	284	23	26	4	4	29	423

表3 日局15第一および第二追補, 日局16における主な改正点(生薬を除く)

	日局15第一追補	日局15第二追補	日局16
溶出試験の設定	0	13	18
製剤均一性試験の設定	21	19	1
不溶性異物試験・不溶性微粒子試験・無菌試験の設定	43	14	1
エンドトキシン試験の設定	13	12	1
含量の項の改正	0	0	109
水各条の改正に伴う製法の項の改正	0	0	49
製剤総則の改正に伴う製法の項の改正	0	0	30
製剤総則の改正に伴う粒度の項の削除	0	0	8

表4 日局15以降に削除された品目

日局15第一追補	日局16
<ul style="list-style-type: none"> ・スルフィンピラゾン ・スルフィンピラゾン錠 ・ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ・ツボクラリン塩化物塩酸塩注射液 ・ホスフェストロール ・ホスフェストロール錠 	<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ・結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ・無晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ・シソマイシン硫酸塩 ・セファピリンナトリウム ・セフロキシムナトリウム ・ネチルマイシン硫酸塩 ・プフェキサマク ・プフェキサマククリーム ・プフェキサマク軟膏 ・プロタミンインスリン亜鉛水性懸濁注射液
日局15第二追補	
<ul style="list-style-type: none"> ・アミドトリゾ酸メグルミン注射液 	

削除品目

代替の医薬品の出現などにより医療上の必要性がなくなった医薬品22品目(うち化学薬品10品目, 抗生物質5品目, 生物薬品7品目)が削除された(表4)。

新収載および既収載品目改正の審議方針

新規収載あるいは改正の方針に関して、とくに日局15の方針と大きく変わった点はない。日局16作成基本方針の2番目「最新の学問・技術の積極的導入による質的向上」に基

づき第15改正に引き続き、各条の制定にあたっては下記の事項に取り組んだ(概要部分のみ抜粋)。

- ①確認試験、純度試験、定量法等への最新の分析法の積極的導入
- ②製剤試験規格(溶出性等)の設定
- ③製剤の新規収載に伴う既収載原薬の見直し
- ④製法に依存する不純物の規格設定の考え方の明確化や試験項目の合理的設定(ヒ素、重金属、類縁物質等)
- ⑤試験に用いる試料量、試薬・試液量及び溶媒量の低減化
- ⑥有害試薬の可及的排除
- ⑦通則に規定する「別に規定する」の適用による適切かつ柔軟な各条規格の設定(例：統一した規格試験を設定できない工程由来不純物や製剤試験の一部、知的所有権の一部で保護すべき内容)

以下、医薬品各条規格項目ごとに審議に際して考慮された点のうち、主要な事項を説明する。

1 含量規定

乾燥操作などを行ってから定量する場合、乾燥したものを定量し表示する方法と、乾燥操作は別途実施し、換算した乾燥物に対して表示する方法とが存在するが、各条収載に際しては統一することはせず、実際に実施されている作業を記載している。

2 示性値

製剤の浸透圧比は、処方依存性であるため規定する必要がある場合は「別に規定する」とされた。なお、日抗基に規定されていた製剤については、規格値が規定されている。

3 確認試験

官能基の定性反応試験：ハロゲン、ニトロなどの官能基が赤外吸収スペクトル試験(IR試験)で確認できる場合は、当該官能基に関する定性反応試験は採用していない。また、原薬の確認試験で、ほかの試験(IR試験など)でアミノ基が確認できない場合は、非特異的な試験ではあるが、ライネッケ塩によるアミンの確認試験を規定している。

紫外可視吸収スペクトル：参照スペクトルに関しては、200nm～220nmの領域は溶媒の吸収が強く存在するため除外し、同定には原則として220nm～400nmの範囲のスペクトルを用いることとしている。

4 純度試験

溶状：注射薬に用いる原薬の場合、一律に溶状が設定されていたが、設定の意義がない場合にはアレンドロン酸ナトリウム水和物のように、溶状を設定しないこととした。

類縁物質の規格(HPLC法の場合)：類縁物質個々の限度値を0.1%以下と規定した場合には、不純物総量の限度値を数値規定しないこととした。なお、個々の規格を0.1%以下と規定する場合であって、総量を規定する場合には、検出の確認を0.05%以下で実施することとした。

5 定量法

錠剤を定量する場合は、粉末にしたのち定量する方法を原則とした。まるごと溶かす場合は、吸着性があるもの、粉碎できないもの、吸湿性が著しいもの、健康被害を引き起こす可能性があるものなどとした。またサンプルサイズは20個を原則としている。なお、計算式を立てる際には、粉末とする場合には秤量した量中の定量成分が算出される式とし、粉碎せず全量溶解させる場合には1錠(カプセ

ル)中が算出される式とした。

6 システム適合性／検出の確認

一般試験法 液体クロマトグラフィーにおいては、定量性が必要とされる試験では、通常、規格限度値レベルの溶液を注入したときのレスポンスの幅を規定して、限度値付近でレスポンスが直線性をもつことを確認していることから、欧州薬局方で実施されているS/N比によるdisregard limitの設定は採用しなかった。今後の国際調和の結果によっては将来変更される可能性もある。

製造方法を反映した規格設定への対応

日本薬局方はわが国で流通している医薬品の公的な規格を定めることが目的である。一方、医薬品の不純物等の品質特性は、製造工程に依存し、特定の1つに規定することができない、あるいは規定することが適当でない特性も存在する。このようなケースに対して「別に規定する」として局方で対応するのではなく、個別品目の承認規格に設定することを可能にした。日局16では残留溶媒および結晶多形に関して、製造工程の違いに対応して「別に規定する」あるいは複数の処理を認めることとしたので、紹介する。また、医療用ガスは、特定の製造方法を想定し、また新しい技術を取り入れ、各条を大幅に改定したので、あわせて紹介する。

1 残留溶媒

医薬品中の残留溶媒は患者に利益をもたらさないことから、新医薬品では残留許容値が『医薬品の残留溶媒ガイドライン』で規定されている。一方、局方では主に品質保証観点から抗生物質を中心に「別に規定する」を含め、

15品目ほどに残留溶媒が設定されていた。

日局16新規収載品目では、原薬の残留溶媒の規格設定に関して、審議方針⑧に記載した「別に規定する」を適用し、局方としては個別の残留溶媒の規格を設定しないこととした。残留溶媒は製造工程で使用する有機溶媒、とくに最終精製工程で使用する溶媒に依存することから、きわめて製法依存的であり、残留溶媒を管理する必要がある場合には、日局で特定の溶媒のみを規格に設定するより、承認審査の過程で個別に残留溶媒の規格および試験法を(設定の是非を含めて)判断するほうが好ましいからである。

この方針は、日局15第二追補収載品目から取り入れられ、計73原薬の残留溶媒が「別に規定する」とされた(表5)。ただし、製造工程から判断して明らかに有機溶媒の残留が想定し得ない原薬については、残留溶媒の規格項目を設定していない。

上記方針を受けて、参考情報の記載が修正され、『医薬品の残留溶媒ガイドライン』に、患者の安全のために勧告された残留溶媒の許容量が示されている。医薬品中の残留溶媒は、特別な場合を除き、この値を超えてはならない。医薬品の製造業者は『医薬品の残留溶媒ガイドライン』に規定されている許容量と自社製品中の残留量の実測値に基づいて対象となる残留溶媒に適切な規格限度値あるいは管理基準値を設定して、残留溶媒試験法に準じて自社製品の試験を行い、製造する医薬品の品質を確保することが肝要である」となった。すなわち、残留溶媒は、原則としてガイドラインの基準値を超えてはいけないことが明記され、適切な規格および試験方法の設定が必要であることとなった。

2 結晶多形

近年、医薬品のライフサイクル管理の一環

表5 残留溶媒「別に規定する」とした新規収載品目

・アシクロビル	・シノキサシン	・ブテナフィン塩酸塩
・アセチルシステイン	・ジフルコルトロン吉草酸エステル	・プラゾシン塩酸塩
・アトルバスタチンカルシウム水和物	・シンバスタチン	・フルコナゾール
・アプリンジン塩酸塩	・スリンダク	・フルタミド
・アミオダロン塩酸塩	・セボフルラン	・フルトプラゼパム
・アムロジピンベシル酸塩	・ゾルピデム酒石酸塩	・フルドロコルチゾン酢酸エステル
・アルガトロバン水和物	・タクロリムス水和物	・フルボキサミンマレイン酸塩
・アレンドロン酸ナトリウム水和物	・タゾバクタム	・フレカイニド酢酸塩
・イプリフラボン	・ダナゾール	・プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム
・イミダプリル塩酸塩	・タモキシフェンクエン酸塩	・プロパフェノン塩酸塩
・イルソグラジンマレイン酸塩	・チアプリド塩酸塩	・プロピベリン塩酸塩
・インダバミド	・テブレノン	・プロブコール
・エカベトナトリウム水和物	・テモカプリル塩酸塩	・L-プロリン
・エバスチン	・テルピナフィン塩酸塩	・ベタキソロール塩酸塩
・カドララジン	・ドキサゾシンメシル酸塩	・ヘパリンカルシウム
・カルシトニン(サケ)	・トスフロキサシントシル酸塩水和物	・ベミロラストカリウム
・カルベジロール	・ドネベシル塩酸塩	・ベラプロストナトリウム
・カンデサルタン シレキセチル	・ドロキシドバ	・モサプリドクエン酸塩水和物
・キナプリル塩酸塩	・トロキシピド	・ラベプラゾールナトリウム
・グリクラジド	・ナテグリニド	・リスベリドン
・グリメピリド	・精製ヒアルロン酸ナトリウム	・リセドロロン酸ナトリウム水和物
・クレボプリドリンゴ酸塩	・ピオグリタゾン塩酸塩	・レバミピド
・ケトコナゾール	・ピモジド	・レボフロキサシン水和物
・ゲファルナート	・フェキソフェナジン塩酸塩	・ロサルタンカリウム
・サルボグレラート塩酸塩		

として、結晶多形が盛んに利用されている。その結果、特定の結晶多形に関して特許を取得し、物質特許が失効したのちも、結晶多形特許が存続する状況が生まれてきた。

同一分子構造であっても、結晶形の違いによって安定性および溶出性あるいは製造性に差が生じ得る。そのため、結晶形は原薬の重要な品質特性であり、日局は原則として分子構造とともに結晶構造も反映するIR試験法を確認試験として設定している。

一方、たとえ結晶構造に差異が存在しても、

いったん溶解してしまえば、同一濃度でありさえすれば同一分子構造なので同一の薬理作用が期待されること、また製剤の溶出性および安定性は、製剤化技術によって調節し得ることから、結晶多形に特許が存在する品目を局方に収載する際には、特定の(先発企業の)結晶多形のみを許容する試験方法は好ましくないとされた。

このような判断に基づき、日局16では結晶多形に特許が存在する7品目の赤外吸収試験法について、表6に示す措置を採用した。

表6 結晶多形を有する品目の赤外吸収スペクトル法の記載

原 薬	試験法
サルボグレラート塩酸塩	両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める(一般的なIR試験法の記載)。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、本品及びサルボグレラート塩酸塩標準品をそれぞれアセトンで加熱懸濁し、結晶をろ取し、乾燥したものにつき、同様の試験を行う。
ラベプラゾールナトリウム	両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める(一般的なIR試験法の記載)。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、本品、又は本品及びラベプラゾールナトリウム標準品のそれぞれをエタノール(99.5)に溶かし、40℃でエタノールを蒸発し、残留物を55℃で24時間減圧乾燥したものにつき、同様の試験を行う。
アトルバスタチンカルシウム水和物	両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める(一般的なIR試験法の記載)。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、別に規定する方法により再結晶し、結晶をろ取し、乾燥したものにつき、同様の試験を行う。
カンデサルタン シレキセチル	
ドネベジル塩酸塩	
ナテグリニド	
フェキソフェナジン塩酸塩	

すなわちサルボグレラート塩酸塩およびラベプラゾールナトリウムに関しては、すでに後発品が承認されており、先発会社の結晶多形以外の多形情報が存在することから、標準品あるいは参照スペクトルとスペクトルが一致しない場合の処理方法を具体的に記載した。

一方、アトルバスタチンカルシウム水和物以下5品目に関しては、先発会社原薬の医薬品情報しか得られないことから、標準品あるいは参照スペクトルとスペクトルが一致しない場合の処理方法を具体的に記載することを避け、「別に規定する」として、承認審査でその妥当性を確認することとした。

なお、標準品あるいは参照スペクトルと当該原薬のスペクトルが一致せず、別途後処理をして、スペクトルの一致を確認する場合(すなわち標準品と異なる結晶多形の原薬の場合)においても、製造者は一貫して特定の結晶多形原薬を製造しなければならないことは言うまでもなく、そのために、当該製造業者は承認申請時に自社原薬の結晶構造の一貫性を確認しうる試験方法(例えば、使用する原薬特有

の参照スペクトルまたは標準物質を、あらかじめ個別の承認書に規定したうえでIR試験を行い、その赤外吸収スペクトルと同一波数のところに同様の強度を認めることを確認する試験)を設定すべきである。

3 酸素・窒素・二酸化炭素

上記3種の医療用ガスは、確認試験、純度試験、定量試験などが大幅に改められ、最新の科学技術を反映させるとともに、製造製法を考慮した規格となった。

酸素および窒素に関しては、わが国では高純度のガスが製造可能な空気液化分離法で製造される酸素および窒素のみであることから、同分離法で製造されることを前提として改正された。その結果、酸素に関しては「木片の燃えさしが直ちに燃えること」が確認試験から削除された。窒素についても「燃えている木片が消えること」が確認試験から削除された。また、二酸化炭素の純度試験も現在の製造法では混入は考えがたいことから削除された。

二酸化炭素に関しては、確認試験として二酸化炭素用ガス検知管が採用され、「木片の燃えさしが直ちに燃えること」が確認試験から削除された。さらに一酸化炭素に関する純度試験がガスクロマトグラフ法から検知管によ

る試験に置き換えられた。また酸素・窒素に関する純度試験も、他極(米国、欧州)の局方にもなく、現在では不要であるとされ、削除された。

【総説】

第十六改正日本薬局方の主な改正点について

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

奥田晴宏

1. はじめに

平成23年3月24日に第十六改正日本薬局方（以下、日局16）が告示された。

日局16作成に先立って、「第十六改正日本薬局方作成基本方針」が薬事・食品衛生審議会で検討され、答申された¹⁾。本答申では、日本薬局方は「公的・公共・公開の医薬品品質規範書」であると位置付けられている。すなわち、日本薬局方は、学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書であること、さらに規範書としての性格のみならず、薬事行政、製薬企業、医療、薬学研究、薬学教育などに携わる多くの医薬品関係者の知識と経験を結集して作成されたものであり、それぞれの場で関係者に広く活用されるべき公共のものであること、それ故に、作成過程における透明性ととともに、国民に医薬品の品質に関する情報を開示し、説明責任を果たす役割が求められる公開の書であることが求められることが強調されている。

このような日本薬局方の性格を踏まえ、日局16作成の基本方針として、表1に示す「5本の柱」が設定された。

表1 日局16作成の5本の柱

- | |
|-----------------------------------|
| (1) 保健医療上重要な医薬品の全面的収載 |
| (2) 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上 |
| (3) 国際化の推進 |
| (4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用 |
| (5) 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及 |

表1の基本方針のもと、日局16では通則、製剤総則、生薬総則、一般試験法、医薬品各条および参考情報に関して多くの改正および追加が実施された。本稿では、50年ぶりに大改正された製剤総則および筆者が座長を務める化学合成医薬品各条に絞って、主要な改正点を解説する。

2. 製剤総則の改正

日局15までは、製剤総則は製剤全般に共通する事項（添加物等）を記載した製剤通則に引き続き、製剤名が「アイウエオ順」で解説されていた。収載された薬剤も伝統的な剤形にとどまり、新たに開発された剤形の収載は遅れていた。また通則の中で経口製剤に関する記述がなされているなど、かならずしも、体系だった記載ではないなど改善すべき点があった。

改正の必要は認識されていたものの改正が進まなかった理由として、製剤総則改定に中心的に携わった青柳博士は、以下のような問題点を指摘している²⁾。すなわち、日本薬局方では個々の製剤を明確に区分できるように定義するという不文律があり、硬直化した製剤の定義の原因となっており、たとえば、散剤と顆粒剤を粒子径で定義していたことはその典型的な例であること、さらに製剤総則は国内問題にとどまっていたことや本総則の改定は規制上の影響が大きかったことなどを指摘している。

製剤総則の改正に際しては、表1の基本方針のもと製剤の品質確保と薬事規制に及ぼす影響が考慮された。また日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）や薬局方検討会議（PDG）の活動などの国際調和活動にも対応し、欧州薬局方（EP）や米国薬局方（USP）の取り組みも参考にされると