

17. Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., De Antonis D., Beels C., DeGeorge J., De Knaep A.G.M., Ellison D., Fagerland J.A., Frank R., Fritschel B., Galloway S., Harpur E., Humfrey C.D.N., Jacks A.S.J., Jagota N., Mackinnon J., Mohan G., Ness D.K., O'Donovan M.R., Smith M.D., Vudathala G., Yotti L. (2006). A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 44:198-211.
18. Organisation for Economic Co-operation and Development. Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. ENV/JM/MONO(2006)25, OECD, Paris, France 2007. Available from: <http://www.oecd.org/>
19. International Conference on Harmonisation (2011). S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.
20. International Conference on Harmonisation (2011). Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents.
21. Felter, S. P., Conolly, R. B., Bercu, J. P., Bolger, P. M., Boobis, A. R., Bos, P. M. J., Carthew, P., Doerrler, N. G., Goodman, J. I., Harrouk, W. A., Kirkland, D. J., Lau, S. S., Llewellyn, G. C., Preston, R. J., Schoeny, R., Schnatter, A. R., Tritscher, A., van Velsen, F., Williams, G. M. (2011). A proposed framework for assessing risk from less-than-lifetime exposures to carcinogens. *Crit Rev Toxicol* 41:507-44.
22. USEPA: United States Environmental Protection Agency, (2005). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment and Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. Available from: <http://www.epa.gov/cancerguidelines/>.
23. Bercu, J.P., Hoffman, W.P., Lee, C., Ness, D.K. (2008). Quantitative assessment of cumulative carcinogenic risk for multiple genotoxic impurities in a new drug substance. *Regul Toxicol Pharmacol* 51:270-277.
24. International Conference on Harmonisation (2008). Q10: Pharmaceutical Quality System.
25. International Conference on Harmonisation (2005). Q9: Quality Risk Management.
26. International Conference on Harmonisation (2000). Q6A: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
27. International Conference on Harmonisation (2012). Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).
28. Kenyon, M.O., Cheung, J. R., Dobo, K. L., Ku, W. W. (2007). An evaluation of the sensitivity of the Ames assay to discern low-level mutagenic impurities. *Regul Toxicol Pharmacol* 48:75-86.
29. Carcinogenic Potency Database; <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CPDB.htm>.
30. International Program on Chemical Safety (IPCS) Cancer Risk Assessment Programme. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/cancer/en/index.html>.

31. Brigo, A. and Müller, L. (2011) Development of the Threshold of Toxicological Concern Concept and its Relationship to Duration of Exposure, in *Genotoxic Impurities* (Ed. A. Teasdale), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi: 10.1002/9780470929377.ch2
32. Müller, L., Gocke, E., Lave, T. Pfister, T. (2009). Ethyl methanesulfonate toxicity in Viracept-a comprehensive human risk assessment based on threshold data for genotoxicity. *Toxicol Lett* 190:317-329.
33. Wirtz, S., Nagel, G., Eshkind, L, F.Neurath, M., Samson, L. D., Kaina, B. (2010). Both base excision repair and O6-methylguanine-DNA methyltransferase protect against methylation-induced colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 31:2111-2117.
34. Koc, H., Tretyakova, N. Y., Walker, V. E., Henderson, R. F., Swenberg, J. A. (1999). Molecular dosimetry of N-7 guanine adduct formation in mice and rats exposed to 1,3-butadiene. *Chem Res Toxicol* 12:566-574.
35. Gehlhaus III, M. W., Gift, J. S., Hogan, K. A., Kopylev, L., Schlosser, P. M., Kadry, A.-Z. (2011). Approaches to cancer assessment in EPA's integrated risk information system. *Toxicol Appl Pharmacol* 254:170-180.
36. Lutz, W. K., Lutz, R. W. (2009). Statistical model to estimate a threshold dose and its confidence limits for the analysis of sublinear dose-response relationships, exemplified for mutagenicity data. *Mutat Res* 678:118-122.

**APPENDICES**

**Appendix 1: Scope Scenarios for Application of the ICH M7 Guideline**

<b>Scenario</b>	<b>Applies to Drug Substance</b>	<b>Applies to Drug Product</b>	<b>Comments</b>
Registration of new drug substances and associated drug product	Yes	Yes	Primary intent of the M7 Guideline
Clinical trial applications for new drug substances and associated drug product	Yes	Yes	Primary intent of the M7 Guideline
Clinical trial applications for new drug substances for an anti-cancer drug per ICH S9	No	No	Out of scope of M7 Guideline
Clinical trial applications for new drug substances for an orphan drug	Yes	Yes	There may be exceptions on a case by case basis for higher impurity limits
Clinical trial application for a new drug product using an existing drug substance where there are no changes to the drug substance manufacturing process	No	Yes	Retrospective application of the M7 Guideline is not intended for marketed products unless there are changes made to the synthesis. Since no changes are made to the drug substance synthesis, the drug substance would not require reevaluation. Since the drug product is new, application of this guideline is expected.
A new formulation of an approved drug substance is filed	No	Yes	See Section 4.2
A product that is previously approved in a member region is filed for the first time in a different member region. The product is unchanged.	Yes	Yes	As there is no mutual recognition, an existing product in one member region filed for the first time in another member region would be considered a new product.
A new supplier or new site of the drug substance is registered. There are no changes to the manufacturing process used in this registered application.	No	No	As long as the synthesis of the drug substance is consistent with previously approved methods, then reevaluation of mutagenic impurity risk is not necessary. The applicant would need to demonstrate that no changes have been made to a previously approved

			process/product. Refer to Section 4.1.
An existing product (approved after the issuance of ICH M7 with higher limits based on ICH S9) associated with an advanced cancer indication is now registered for use in a non-life threatening indication	Yes	Yes	Since the patient population and acceptable cancer risk has changed, the previously approved impurity control strategy and limits will require reevaluation. See Section 4.3.
New combination product is filed that contains one new drug substance and an existing drug substance (no changes to the manufacturing process)	Yes (new drug substance) No (existing drug substance)	Yes	M7 Guideline would apply to the new drug substance. For the existing drug substance, retrospective application of M7 Guideline to existing products is not intended. For the drug product, this would classify as a new drug product so the guideline would apply to any new or higher levels of degradants

## Appendix 2: Case Examples to Illustrate Potential Control Approaches

### Case 1: Example of an Option 3 Control Strategy

Impurity A: Intermediate X is introduced into the second to last step of the synthesis and impurity A is routinely detected in the intermediate material X. The impurity A is a stable compound and carries over to the drug substance. A spike study of the impurity A with different concentration levels was performed. As a result of these studies, it was determined that up to 1.0 % of the impurity A in the intermediate material X can be removed consistently to less than 30% of the TTC, 100 ppm in this case. This purge is consistent with the determined solubility of the impurity in the process solvents. This purge ability of the process has been confirmed by determination of any residue of impurity A in the drug substance in multiple pilot-scale batches and results ranged from 16-29 ppm. Therefore, control of the impurity A in the intermediate material X with an acceptance limit of 1.0 % is established. As the purge of impurity A is based on the solubility of the impurity in the process solvents and determined to be scale independent, submission of data on initial commercial batches would not be expected.

### Case 2: Example of an Option 3 Control Strategy: Based on Predicted Purge from a Spiking Study Using Standard Analytical Methods

Impurity B: A starting material Y is introduced in step 3 of a 5-step synthesis and an impurity B is routinely detected in the starting material Y at less than 0.1% using standard analytical methods. In order to determine if the 0.1% specification in the starting material is acceptable, a purge study was conducted at laboratory scale where impurity B was spiked into starting material Y with different concentration levels up to 10% and a purge factor of > 500 fold was determined across the final three processing

steps. This purge factor applied to a 0.1% specification in starting material Y would result in a predicted level of impurity B in the drug substance of less than 2 ppm. As this is below the TTC based limit of 50 ppm for this impurity in the drug substance, the 0.1% specification of impurity B in starting material Y is justified without the need for testing in the drug substance on pilot scale or commercial scale batches.

### **Case 3: Example of an Option 2 and 4 Control Strategy: Control of Structurally Similar Mutagenic Impurities**

The Step 1 intermediate of a 5-step synthesis is a nitroaromatic compound that may contain low levels of impurity C, a positional isomer of the step 1 intermediate and also a nitroaromatic compound. The amount of impurity C in the step 1 intermediate has not been detected by ordinary analytical methods, but it may be present at lower levels. The step 1 intermediate is positive in the bacterial mutagenicity assay. The step 2 hydrogenation reaction results in a 99% conversion of the step 1 intermediate to the corresponding aromatic amine. This is confirmed via in-process testing. An assessment of purge of the remaining step 1 nitroaromatic intermediate was conducted and a high purge factor was predicted based on purge points in the subsequent step 3 and 4 processing steps. Purge across the step 5 processing step is not expected and a specification for the step 1 intermediate at TTC levels was established at the step 4 intermediate (Option 2 control approach). The positional isomer impurity C would be expected to purge via the same purge points as the step 1 intermediate and therefore will always be much lower than the step 1 intermediate itself and therefore no testing is required and an Option 4 control strategy for impurity C can be supported without the need for any additional laboratory or pilot scale data.

### **Case 4: Example of an Option 4 Control Strategy: Highly Reactive Impurity**

Thionyl chloride is a highly reactive compound that is mutagenic. This reagent is introduced in step 1 of a 5 step synthesis. At multiple points in the synthesis, significant amounts of water are used. Since thionyl chloride reacts instantaneously with water, there is no chance of any residual thionyl chloride to be present in the drug substance. An Option 4 control approach is suitable without the need for any laboratory or pilot scale data.

### **Case 5: Option 1 Control Strategy: Application of Periodic Verification Testing**

A mutagenic reagent is used in the last step of a drug substance synthesis. This reagent is a liquid at room temperature, is not used in excess, and is soluble in reaction and isolation solvents. A test and acceptance criteria for this reagent is contained in the drug substance specification due the fact that reagent is used in the final synthetic step. This impurity was tested for in the first 10 commercial batches and all test results were less than 5% of the acceptance criteria. In this situation, periodic verification testing could be accepted.

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）  
平成24年度分担研究報告書

## 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究

研究分担者：四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）  
広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究）

### 研究要旨

医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的とし、平成22年よりQ3Dとして新たなトピックが開始された。昨年度、プレステップ2文書を作成し、ICH関係者にコメントを求めたところ、約900のコメントが寄せられ、毒性及び品質のサブチームに分かれて、電話会議での議論、福岡、サンディエゴの対面会議を経て、コメントへの対応、ガイドラインへの取り込みを検討した。得られたガイドラインは、再度、プレステップ2文書とし、12月よりやや拡大したICH関連者にコメントを求めた。現在、次回の6月のベルギー会議までに、得られたコメントを取りまとめ、ガイドラインへの反映を試み、ステップ2へ進むことを目指している。

### 研究協力者

（EWGメンバー）

三島 雅之 中外製薬（株）安全性研究部  
植西 祐子 大日本住友製薬（株）分析研究所  
前田さゆり 医薬品医療機器総合機構新薬審査第二部  
（研究班メンバー）  
井越 伸和、大久保恒夫、高木由記子、福津 直人、  
百瀬 洋介、山下 博子、若林三都子、岡鼻 仁生  
日本製薬工業協会

### A. 研究目的

医薬品中の金属不純物の規制は、従来、重金属試験法が主に用いられており、限度値としては、検出感度からPbとして総量5、10又は20ppm等が設定されてきた。しかし、微量で重篤な有害事象を引き起こすため、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。

近年の原子吸光光度法や誘導結合プラズマ発光による分析法の発達により、承認申請時にはより厳しい個別の金属規格を設定する方向にあった。アメリカ薬局方（USP）では、ICHでのトピック開始前に、

個別金属の規格と個別金属試法の検討を開始しており、昨年、USP-35-NF30第二追補（2013.5）で二つの一般試験法（USP<232>および<233>）を公開した。USPの個別金属の規格は現在のQ3Dのプレステップ2文書の値と大きく異なっており、ICHのガイドラインが公開される際には改訂する予定とされている。

### B. 研究方法

ICH会議の議論内容を共有するために、ICH会議終了時に、厚生労働省審査管理課、厚生労働省監視指導麻薬対策課、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、国立医薬品食品衛生研究所からなる打ち合わせ会議を開催した。

さらに、我が国のQ3Dガイドラインに対する議論を活性化することと、今後のICH活動のための作業母体とすることを目的として、Q3DEWGメンバーと8名日本製薬工業協会からのメンバーで厚生労働科学研究班を設置し、プレステップ2文書のコメントのとりまとめに当たった。

## C. 研究結果／考察

ICH会議における、2回の対面会議を通じた調和の進捗状況を以下に概説する。

### C-1. 毒性関連の進捗状況

(1) 毒性評価文書の見直し 6月の福岡及び11月のサンディエゴ会合では、昨年度に作成したプレステップ2文書について、ドラフト作成関係者へ回覧を行って得られたコメントへの対応として、各金属の毒性評価の再チェックを行った。プレステップ2文書に添付された各金属の毒性評価文書については、ICH文書としての簡潔性とレビュー作業の効率化を考慮して、当初の分担作業として作成していたエンドポイント毎の詳細な毒性評価を含むLongバージョンの評価文書から、各金属の導入部の説明と最終的なPDEの設定過程だけを記したShortバージョンものに変更された。

(2) PDE値の再評価 PDE値の導出過程に対する質問やコメントに対応するために、最終的にPDE設定のために採用した毒性所見の記述を追加し、さらに個々の金属におけるPDE値の設定過程を統一化するために、PDE設定のための基準の順位付けを明確にし、それに従って、各金属毒性の毒性評価を見直した。PDE設定のための基準は以下の順に適用することとした。

製剤の中に存在しそうな金属の酸化状態に限定、ヒトにおける曝露と安全性データを優先的に使用、最も妥当な動物における研究を選定、投与経路が同じ実験、研究データを優先的に使用、適切なエンドポイントや指標（IARC（発癌性）分類、動物発癌性、生殖毒性、標的臓器毒性）を選択、最も長期の動物試験をPDF設定に使用、注射剤や吸入剤の安全性評価において、データがないか適切でない場合にはPDE設定において経口投与のPDEに対してデフォルトの係数を用いた。PDEの設定に感作原性は考慮しなかった。吸入剤の特別な場合には可溶性の塩について検討した。

また、最も低いPDEとしては、昨年度に作成したプレステップ2文書においては、未評価化学物質の微量曝露の管理基準として用いられている閾値基準TTC（Threshold of Toxicological Concern）を

引用して1.5 µg/dayが用いられていたが、本来のTTCの概念では金属類は対象外であることからその採用は見送られた。これに代わって、極低用量での用量反応関係が十分に解析されており、且つ最も低用量曝露から有害影響が認められる鉛を基準として検討することとした。その結果影響が開始する血中鉛濃度を参考に一日摂取量を算定するとPDEを5 µg/dayと設定できることから、この値を金属不純物としての最小基準値として設定し、NOAELにMF等を適用した結果が計算上これより低くなるばあいにおいても、このPDEより低い値は設定しないこととした。

また、ヒトに対するリスクが低い金属（Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg）にはPDEを設定しないこととした。ただし、これらの金属はGMP上では管理される必要がある。また、適用期間の短い医薬品に対応するために、より高いPDEが許容される場合の一般則についても検討されたが、金属の種類によって蓄積性が異なる他、短期及び長期で認められる影響に違いのあることから、ケースバイケースの対応とすることが再確認された。

(3) 金属の分類 金属のクラス分けが導入されたが、このクラス分けの基準は毒性の強さによるものではなく、曝露の可能性とリスク管理手法の分類を反映させたものであり、以下の3つに分類された。クラス1：すべての投与経路で毒性のある金属。混入の可能性のあるあらゆる起源に対するリスクアセスメントが要求される金属（As、Pb、Cd、Hg）。

クラス2：以下の考察が要求される毒性のある金属。クラス1を除いて、製造過程であるあらゆる起源から混入の可能性のある金属アセスメント（V、Mo、W、Se、Ni、Co）。天然由来がほとんど無いため、製造工程で意図して使用された場合にのみアセスメントが必要な金属（Au、Tl、Pd、Pt、Ir、Os、Rh、Ru、Ag）。

クラス3：経口投与では毒性が低いが、他の投与経路ではリスクアセスメントの考察が要求される金属（Sb、Ba、Li、Cr、B、Al、Cu、Sn）。

(4) 大容量注射剤に対する安全性評価 大容量注射

剤は製剤の重量が大きいために、実際の規制数値が分析の精度を下回ることが考えられ、特別な取り扱いが必要であることが提案されたが、プレステップ2文書の最終化までに結論は得られなかった。関係者への回覧に供された最終文書には、以下の3つのオプションが記されている。

100mlを超える注射剤を一律に大容量注射剤(LVP)と規定した上で、

- Option 1 摂取量を100gとして評価
- Option 2 摂取量を1000gとして評価
- Option 3 LVPの評価では、より高いPDEを認めることができることとする。

そこで、Q3DのEWGでは、LVP中の金属不純物の評価に利用するガイダンス作成のため、LVPに関する経験や用語の専門家からの助言を求め、これを目的に、以下の質問を添えた文書を回覧することとした。次年度のステップ2文書の合意に向けては、ドラフト本文へのコメント対応と共に、このLVPに特定のアンケートの回答も取り纏めて、対応を協議する予定である。

#### <アンケートの質問部分の本文>

ICH Q3Dのプレステップ2文書とUSP<232>に基づいて、ICH Q3D EWGは2013年2月28日までに次の質問への回答を求める。これらの回答から得られた情報は、ICH Q3Dガイダンス文書でLVP中金属不純物の適切な評価プロセスを開発しているEWG Q3D ICHによって一部または全部が使用される可能性がある。

質問1. 100 mL以上の注入というLVPの定義の使用に同意しますか？そうでない場合は、LVPの定義を提案してください。

質問2. 大容量(> 1000 mL)の注入は特定の状況(例えば、透析、血液製剤、経口栄養など)で使用されます。これらの用途でICH Q3Dの提案するPDE値に従うことに問題がありますか？その場合どのような判断基準が、ICH Q3Dプレステップ2文書における概念と一致する金属不純物評価法として適切ですか？あなたの提案した基準をサポートするデータを提供してください。

質問3. あなたは、LPV中金属不純物を適切に評価・

制御・特定する構成成分のコントロールを行うUSP<232>記載の方法(以下に引用)を用いますか？その際のあなたの回答をサポートするデータを提供してください。

質問4. あなたは、質問3(金属不純物の総和)で述べたルールを適用した結果、金属不純物レベルがPDE値(最も毒性の強い金属の最小PDE値を5 µg/dayと仮定して)以上になった経験がありますか？その際のあなたの回答をサポートするデータを提供してください。

質問5. LPVの成分の総和がPDE値を超えた場合、どのようにLPVの安全性の問題を調整しますか？あなたの調整プロセスに関するデータを提供してください。

質問6a. 上記の金属不純物の総和がLVPに有効でない場合、最終製剤解析オプション(Final Drug Product Analysis Option)：最終製剤中の金属不純物の定量的測定は、元素不純物が各金属PDE値以下であるかを判断するための適切な手段ですか？このオプションを用いて適合性を実証するためのデータを提供してください。

質問6b. 考慮すべきもう一つのオプションにはLVPの量を標準化するための容量を固定化する手法があります(オプションの説明については以下を参照のこと)。容量固定化はICH Q3D提案のPDE値の順守を容易にしますか？この容量固定化オプションがQ3Dの順守を確実にする例を提供してください。ICH Q3DのEWGは、LVPのデフォルト製品容量として2つのオプション(100gおよび1000 g)を検討しています。Q3D 100 gオプション：非経口製剤の投与総量が100 mLを超える場合(LPVP)、計算オプションにより決定される濃度は100 gに基づく。このオプションは、特定の用途に応じた同一製剤の総投与量の幅広いバリエーションを考慮して決定される。

Q3D 1000 gオプション：非経口製剤の投与総量が100 mLを超える場合(LPVP)、計算オプションにより決定される濃度は1000 gに基づく。このオプションは、特定の用途に応じた同一製剤の総投与量の幅広いバリエーションを考慮して決定される。

質問7. 質問3、6a、および6bで示した方法がLVP



にとって困難である場合、Pre-STEP2ドラフト文書で提案されたPDE値に従うLVP中の金属不純物の限界値に対処するため、別のアプローチが利用できますか？

質問8. 提案されたICH Q3DのPDE限界値に基づくのが困難な特定の金属がありますか？Q3Dの順守が困難と思われる特定の金属に関するデータを提供してください。

質問9. 容器・施栓系からの浸出性金属がLVP中の金属不純物の重要な供給源ですか？あなたの回答をサポートするデータを提供してください。

## C-2. 品質関係の進捗状況

サンディエゴ会議では、セビリア会議後のプレステップ2文書に対する多くのコメントに対処するため、品質関係では、コントロールストラテジー部分をより詳細に記述し、理解しやすいように文書を改訂し、その後の電話会議で文書をさらに修正後、12月に再度コメントを求めるに至った。

### (1) 昨年度のプレステップ2文書に対するコメント

昨年度のプレステップ2文書の多くのコメントの中で、品質に関する主なコメントは75程度であり、寄せられたコメントの内容は、以下のようなものであった。

すべての金属不純物についてリスクアセスメントをするのかどうか不明である。特に、土壌や環境から混入する金属について問題となる可能性がある。もし、ガイドラインに記載のすべての金属について評価する必要がないのであれば、そのように文言を追加すべきである。たとえ試験が軽減されても、リスクアセスメントに関する資料作成が大変である。リスクに基づいたアプローチについてより詳細に記載いただきたい。

どのようにプロセス関連及び環境由来の金属不純物を管理するのか、それぞれ混入の仕方が異なるので、コントロールストラテジーに記載すべきである。

コントロールストラテジーの一部は、GMPの品質システムの要素（ユーティリティ、機器、空気、水、設備等）であり、他は、申請資料の要素（製造プロセス、インプロセスコントロール、原薬及び

製剤の品質管理）である。したがって、GMPの範疇に入る金属不純物はリスクアセスメントの一部として検討すべきであるが、通常、申請資料には記載しないため、適切な記述が必要である。

ガイドラインの図表がコントロールストラテジーのサマリードキュメントとどう関係するのかわかりにくい。

リスクの低い金属不純物に対して、GMP管理をすることが述べられているが、GMP管理とはどういうことか、わかりにくい。

計算オプション1、2a、2b及び3について、その差が明確でないので、対照表などで明記していただきたい。オプション2a、2b、Cについては計算例があるが、オプション1にはないので、例を示すべきである。

EMAのガイダンスではスキップテストや規格の削除が述べられているが、ICHガイドラインにも含めていただければ助かる。「無視しうる」がどの程度か明記すべきである。PDEの何%が「無視しうる」と規定されているガイドラインもある。

培地にFeは含まれているが、このような金属は毒性が低いことからGMPで管理すると考えられるが、他の金属と同様に、コントロールストラテジーで検討する必要があることから、リストには入れておくべきではないか？

包装資材は剤形により異なる評価をすべきである（例えば、固形の経口剤は評価は不要など）。

Cd、As、Hg、Pbのリスクアセスメントは必ずしも添加剤や原薬で試験をすることにならないことを明記していただきたい。

一般的な要求事項として、すべての原薬又は製剤のコントロールストラテジーにこれらの金属のデータを取得することを示唆しているのか。重金属試験でカバーされるのか、それとも、開発段階のデータや、すべてに規格及び試験方法を求めているのか？

添加剤では、新添加物は金属不純物の管理はできるが、既存の添加物はすでに一般的に受け入れられている。金属の総量で、又は安全性に問題のある特殊な金属を管理することでよいのか明記すべ

きである。

既存の添加物や食品に用いられている添加物も、試験をする必要があることになり、不要な試験を招きかねない。

## (2) 品質関連の主な変更点

昨年のプレステップ2文書に対するコメントに対応した改訂文書の最も大きな変更点は、コントロール閾値 (Control threshold) を導入し30%の値を設定した。すなわち、金属不純物がPDEの30%以下と想定される場合には、さらなる管理を必要とされないことを明らかとした。

コントロールストラテジーに関する部分は、説明を追記し、よりわかりやすくなるように改訂された。

容器包装に関する記述を追加して、容器包装が金属不純物量に寄与する可能性があること、容器からの漏出を考える上で考慮すべき点について記載を追加した。製剤のタイプと容器との相互作用がありがちであるというような科学的な判断で存在が疑われる金属を特定できる。容器包装が金属を含まない場合にはアセスメントはしなくても良いとされている。固形製剤においては、容器包装から金属が漏出する可能性はほとんど無いと考えられ、アセスメントの必要は無い。溶液あるいは半固形製剤では、容器からの漏出の可能性が高くなるため、以下のような要因を考慮する必要がある。製剤が親水性であるか疎水性であるか、イオン含量が多くないか、pH、温度 (冷蔵と室温、製造時の温度条件)、製剤との接触表面積はどうか。容器やその構成要素の組成と、最終滅菌、包装工程、構成要素の滅菌の影響なども考慮する必要がある。

PDEを濃度に換算するための各Optionの意味合いを説明するためにAppendix 4金属不純物のアセスメント及び管理の例が大きく改訂された。

## D. 今後の流れ

今回のプレステップ2文書に対するコメントは2月28日までに提出することとされ、3月初旬に国内のコメントを取りまとめ、3月12日に第2回の厚生労働科学研究班会議を開催して、コメント内容の精査、EWGへ提出するコメントの選択、日本語で提出されたコメントの英訳などの作業を行い、3月下旬にEWGのラポーターへ提出した。今後、6月のブリュッセル会議に向けて、電話会議での議論を行い、ステップ2文書の完成に向けた作業を進める予定である。なお、本年度に開設した厚生労働科学研究班 (議事録ではWGとなっているが、研究班の位置付けである) では、ガイドラインの作成に向けた活動の他、今後の我が国でのガイドラインの運用に向けた実地的な議論の場として活用していく予定である。

なお、国内で製造された添加剤について、実態調査を目的として、クラス1の金属の分析を開始した。次年度に結果を報告するとともに、添加剤の取り扱いに付き検討する予定である。

## E. 添付資料

添付資料1 ICHQ3D (金属不純物のガイドライン) WG議事録

## F. 健康危険情報

該当する情報なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

2. 実用新案登録

なし

## ICHQ3D(金属不純物のガイドライン)WG 議事録

日時:平成 25 年 1 月 11 日(金)10:00~12:00

場所:医薬品医療機器総合機構 14 階会議室 27

出席者(\*は WG メンバー)(順不同、敬称略)

審査管理課 鶏内 雅司, 坂本孝幸

監視指導麻薬対策課 大蔵 直樹

医薬品医療機器総合機構

国際部 北原淳、山崎恵里子

新薬審査第一部 星野 裕紀子, 新薬審査第三部 東利則

新薬審査第四部 小川卓巳, 規格基準部 高山一成

日本医薬品添加剤協会 木嶋敬二

大塚製薬工場 青木光夫

日本製薬工業協会 井越伸和, 大久保恒夫

アステラス製薬(株)技術本部 高木由記子\*

アストラゼネカ(株)信頼性保証室 山下博子\*

塩野義製薬(株)CMC 技術研究所 岡鼻仁生\*

第一三共(株)製薬技術本部 福津直人\*

武田薬品工業(株)CMC 研究センター 若林三都子\*

中外製薬(株)製薬本部 百瀬陽介\*

Q3D EWG メンバー

(国立衛研) 広瀬明彦\*, 四方田千佳子\*

(医薬品医療機器総合機構) 前田さゆり\*

(日本製薬工業協会) 三島雅之\*, 植西祐子\*

### [議事]

- ・WG発足の趣旨説明
- ・Q3Dの進捗説明 –プレステップ2資料の概略説明–
- ・質疑応答
- ・WG活動の今後の予定

### [議事内容]

○プレステップ2ガイドラインに対する主な質疑応答内容(簡単な質問のみは割愛させていただきます)

・コントロール閾値の、閾値の定義は ICH Q3a、b 等とは異なるが。

⇒ コントロール閾値は、混入する金属不純物が必ず PDE 値以下となると想定される管理すべきレベルのことである。閾値の表現については、当該用語の定義をより明確にするか、他の用語に変更するか EWG で検討する。

・安全性評価のところの生物学的利用能とは薬物の利用能か？

⇒ 金属の生物学的利用能のことで、注射の PDE 値設定にあたって、当該毒性データはないものは経口のデータを利用したことから、一義的にこのようなファクターを使ったということである。インフレーションはそれに 100 を用いた。

・PDE 値の最低を5としたのは？

⇒ 当初は TTC より  $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$  としていたが、TTC の閾値算出に金属のデータが用いられていないため、これを金属に当てはめる根拠にはならない。各種データから鉛がもっとも毒性が高い金属と考えられたため、子供の血中濃度から換算して、一番厳しい値として  $5 \mu\text{g}/\text{day}$  を設定した。また、PDE 値は経口のデータを元に計算

## 添付文書 1

したが、データがないものは、どんどん安全係数をかけることになり無用に厳しくなり、リスクとベネフィットを鑑みて、PDE 値の最低は5が妥当と判断した。

### ・LVP の状況は？

⇒ 現在の EWG で議論中である。LVE の定義も国内と欧米とで異なっており、また、輸液の場合、患者の状況によって投与量が異なることから、一概に 100g 投与として管理濃度を設定するのはゆるすぎると考えている。日本からは、WHO の飲料水を参考にして1000mL(1000g)が妥当ではないかと提案している。

⇒ (大塚製薬工場)透析液は容量が極めて多いが、輸液は 2.5L が最大であり、製品としては2L 品が多い。現在、輸液中の構成成分につき、ICP による金属分析を外部委託して実施しているが、構成成分は多いもので 40 種類からなる製剤もあって、成分のみを混ぜて試験を行うのは実際困難である。マイクロウェーブによる試料の分解が局方で認められていないため、分解が困難で、製品で試験をしても、今のところ良い回収率が得られていない。

⇒ 日局では、ICP の試験法の中にマイクロウェーブによる試料の分解も例示しているため、適用可能と考えている。

### ・ヒ素は、どの価数で PDE 値を設定しているのか？

⇒ ヒ素に限らず、原則毒性が高いものをベースに設定している。ただし、クロムについては、6価クロムとして実際に存在する可能性は極めて低いことから、3価を対象として PDE 値を設定した。なお、実測が PDE 値以下であれば、価数ごとに分離して測定又は管理する必要はない。

### ・毎ロットにつき、測定して確認するのか？

⇒ リスクアセスメントの結果、規格に設定した場合は毎ロット測定する必要があるが、そうでない場合は不要である。

### ・既存医薬品は当該ガイドラインの対象外ということであるが、USP 収載品は既存であっても規制がかかることになるのか？

⇒ EP では、ICH ガイドラインは直ちに規制値を収載し、5年以内にすべての医薬品に適用するというシステムとなっている。USP も2年後にはすべてに適用という記載となっているが、Q3C では収載数年後にまだ適用できないという状況もあったので、実際のところは分からないところがある。国内では当初は対象外であるが、残留溶媒のように、既存薬でもこの考え方を遠からず適用することになると想定している。

### ・ライフサイクルマネジメントで、一変申請等で再評価することになるのは、当該ガイドラインに従って申請した新規医薬品について一変申請する場合のみという理解でよいか？

⇒ 現行ガイドラインの文書上はそうである。EWG で別途確認しておく。

### ・USP では重金属試験はなくなるが、日本はどうか？

⇒ まだ議論してはいないが、試験法委員会としては、局方はいろいろな目的で活用されているため、すぐに試験項目としてなくすことはできないと考えている。ただし、両方の試験を要求することはないと考えている。

⇒ この WG ではこのような課題も積極的に提示していただき、議論していきたい。

### ・製造設備からの金属溶出物も管理すべきか？

⇒ リスクアセスメントをする必要がある。ただし、同じ製造機器等を用いている場合は、他品目での実績等を利用できる。

### ・米国の添加剤協会 (IPEC) では金属不純物に関してすでに議論されているが、国内はどうか？

⇒今のところ、国内添加剤メーカーの関心は高くない。添加剤メーカーは医薬品向けのみを製造しているわけではなく、金属不純物の管理をすれば、コストがかかり、価格に反映されると考える。

⇒ 現在金属に関する規格等はないのがほとんどであることから、実測をして、医薬品メーカーと添加剤メーカ

## 添付文書 1

一問で別途取引規格等を議論し、管理していくことになるのではないか？

・翻訳は？

⇒ 現行のプレステップ2について翻訳を進めている。ただし、納期は2月末なため、コメント募集には間に合わない。入手できれば、次回打合せの前にWGメンバーに送付する。

### [依頼事項]

・現在、プレステップ2資料を提示し、意見、コメントを募集しているが(〆切2月28日)、出席者のみなさんにおかれましてはぜひ積極的にご意見、コメントをお聞かせください。また、この過程で疑問に思ったことがあれば、遠慮なく、EWGのメンバーまでお知らせください。

・これを元にステップ2となるので、この段階でしっかり見ていただき、特に、コントロール閾値について、また、資料のAppendix 3及び4に記載のリスクアセスメントの方法や、各オプションに基づく濃度算出の例について、よりわかりやすい方法等あれば、ご提案いただきたい。

### [添付資料]

・会議で使用した資料「ICH Q3D WG 第1回打合せ」及び「厚労科研究WG 会議用」

### [今後の予定]

#### ○次回打合せ

日時:2013年3月12日(火)10:00~12:00

場所:医薬品医療機器総合機構14階会議室27

内容:

1. プレステップ2ガイドラインに対する国内からの意見コメントの内容確認  
(2月28日まで集まった意見コメントはEWGメンバーで取りまとめ、できるだけ3月8日(金)までに当WGメンバーにメールで配布する)。
2. EWGに折り返す意見コメントの選択と英訳分担等
3. 第3回打合せの調整
4. その他、ここで議論すべきことがあれば、遠慮なくご意見ください。  
あらかじめ連絡をいただけると、WGメンバーで議論の準備ができますので、よろしくお願ひします。

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）  
平成24年度分担研究報告書

医薬品一般試験法に関する研究  
－薬局方の国際活動について－

研究分担者：川西 徹（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）

研究要旨

医薬品の品質管理に汎用する一般試験法の国際調和では薬局方の国際調和を含めた国際活動が重要な役割をもつ。日本薬局方にとって薬局方の国際活動は従来PDG薬局方検討会議を舞台とした日米欧三薬局方の国際調和活動を意味していた。しかし医薬品の製造・流通の国際化に伴い、日米欧以外の国々の比重が高まり、より広い範囲でも国際交流が望まれるようになってきている。このような状況下、世界の薬局方についてより深い理解が必要になるとともに、日局の国際交流についても考え直すタイミングになっていると思われる。今後は日局の英語版のより早期の発行、質の向上をはじめとして、日局の積極的な国際発信に努めるとともに、PDG活動についても、世界の薬局方の進歩を先導する役割を担うためにも、維持・発展をはかるべきと考える。

キーワード：医薬品品質管理、PDG、GPhP

A. 研究目的

医薬品の承認申請の際に規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和は、ICH等を舞台とした国際調和活動によって進捗してきた。医薬品の品質関連分野においても、申請に必要な資料等に関する基本的な要件は国際調和されてきた。しかし、ICHの調和対象は品質分野では特定の試験法ではなく評価の一般原則であり、品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法の調和は扱われていない。この点についてICH品質ガイドラインでは、ICH-Q6A：化学医薬品の規格および試験法ガイドラインの中に、主要な品質試験法については薬局方一般試験法の国際調和に委ねる旨のステートメントが記されており、一般試験法の国際調和を扱う場としては、薬局方の国際交流が主な舞台となっている。

従来、日本薬局方ではPDG（薬局方検討会議）の場で日米欧の国際調和が行われており、調和対象は

一般試験法と医薬品添加物各条である。一般試験法については、上記ICH-Q6Aに具体的に調和すべき試験として示された試験法について調和が進捗してきた。さらに、ICHではQ4Bが開始され、PDGで調和された試験法について、三極の規制当局が相互に受け入れ可能であるか、さらに可能な場合は受け入れ条件についての確認を国際調和活動として行ってきた。しかしながら、現在PDGの枠組みについては、欧米局方関係者を中心としてその進捗速度等について批判がでている。また医薬品の生産・流通の国際化の中で、役割を増しつつある中南米あるいはアジア諸国から、より広い国際間の薬局方の交流を望む声がおきている。

そこで、本研究では、初年度は薬局方の国際状況および国際交流について調査研究を行うとともに、近年開催された薬局方国際会議についてまとめる。

## B. 研究方法

医薬品の品質試験法の国際調和の舞台となっている国際、地域、各国薬局方の国際活動の状況について調査するとともに、その将来動向について考察する。

## C. 研究結果

### C-1. 日本薬局方の国際活動

日本薬局方では17改正薬局方の改正基本方針として5本の柱をたてている。その中の3番めの柱として「日・米・欧の三極で医薬品承認申請に係わるガイドライン等の国際調和、薬局方収載試験法及び医薬品各条の国際調和並びに調和項目の規制当局受入の促進が検討されていること、さらにはアジア地域での貢献等を踏まえ、日本薬局方の国際化を図ることが重要な課題である」となっており、日米欧の国際調和の推進とアジア地域での貢献を活動の大きな柱に据えてきている。

このような日本薬局方の国際活動について日本薬局方改正原案審議委員会では、国際調和検討委員会が担当しており、日局の国際対応に関する審議を行っている。この委員会の17局改正に向けての検討事項は以下のようにまとめられている。

1. PDG会議及びICHにおける局方関連事項の進捗状況の把握
2. PDG会議及びICHにおける局方関連事項に対する日本としての対応方針案の策定
3. USP、EP等からの照会事項等への対応案の策定
4. PDG調和合意事項及びICHにおける局方関連合意事項のJPへの反映内容の確認と反映状況の把握
5. PDG会議及びICHにおける局方関連事項に関連するJP各種委員会との連絡調整
6. その他（国際調和案件事項への対応等）

以上のように委員会の具体的な検討事項のほとんどは、PDG会議に関する対応、およびPDG調和試験法について規制当局が相互に受け入れる条件を検討するICHトピックであるQ4B対応であり、近年20年余の日局の国際活動は、PDG対応およびICH-Q4B対

応を意味していた。

### C-2. PDGとは

PDGは日本薬局方（JP）、欧州薬局方（EP）、米国薬局方（USP）から構成されており、1989年に発足し、通例年に2回のICH専門家会議と同時期に対面会議が行われて三薬局方の国際調和を行ってきた。またこの会議には2001年からはWHOもオブザーバーとして参加している。

PDGの調和対象は、医薬品各条で汎用される一般試験法および医薬品添加物の調和であり、(1)薬局方ごとに異なる方法や適否判定基準を用いて試験を行わなければならない製薬企業の負担の軽減、(2)医薬品製造に用いられる添加物の共通化を目的とするとともに、最適な科学水準の維持を通して、国際的な保健衛生の確保を図ろうとするものである。

### C-3. ICH-Q4Bとは

こうしてPDGでは薬局方の調和作業が続けられているが、薬局方は世界的にみると規制当局そのものが作成しているとは限らず、実際、米国USPは医薬品規制当局FDAとは異なるNPO法人であるUSP Conventionが発行している。またEPは医薬品規制にかかわる国際組織であるものの、欧州規制当局のEMAとは別組織が作成・発行している。そのため薬局方間で調和しても、FDAやEMAが医薬品の審査で調和試験法を受け入れることを保証するものではない。そこで、ICH-Q6A：化学医薬品の規格および試験法ガイドラインにおいて医薬品品質試験で汎用され調和することが望ましいとされた試験法について、ICH-Q4B：各薬局方を各極規制当局が相互に受け入れるための評価および勧告とし、PDGでの調和後にICHに参加している日米欧規制当局および日米欧業界代表によって相互受け入れ可能interchangeableなものとして扱ってよいかと検討が行われた。さらに、そのままでは相互受け入れができない場合においても、相互受け入れ可能にするための条件を確定した。以上の結果、ICH-Q6Aで取り上げた試験法のほとんど、および追加的にあげられた5試験法の確認がICH-Q4Bで実施され、2010年11月のICH福岡会議で

ICH-Q4Bは当初の目的を達したという理由でトピックを終了することが決定され、その後は試験法の改正等の際にad-hocに検討を行うこととされた。

#### C-4. 日本薬局方を巡る環境の変化

##### C-4-1. その1

現在我が国では医薬品品質を巡る環境が大きく変わりつつある。例えば新薬はICH国際調和ガイドラインを基本とした規制が行われてきたが、ICHではICH-Q8-Q11トピックに象徴されるように、最終製品の規格を中心とした品質管理から、開発段階での品質管理戦略や製造工程管理に重きを置く品質管理戦略が推奨されるようになってきている。後発医薬品についていえば、その使用促進策が国策としてとられており、その中で薬局方の役割への期待が高まっている。また一般用医薬品についてもセルフメディケーションの推進から使用促進がいわれており、これら医薬品の品質管理に対しても薬局方が役割を果たすことが期待される。さらに医薬品添加物の場合は、PDGにおける国際調和の中心テーマとなっている。

このように医薬品の品質確保での薬局方への期待は様々な医薬品で増している。

##### C-4-2. その2

日本薬局方を巡る環境の変化として、特筆すべきものに、医薬品製造・流通の国際化があげられる。まず医薬品原料供給については、東欧、中南米、中国、韓国、インド等からの供給の割合が増加しているが、さらにこれら地域の医薬品原料の製造の増加に応じて、我が国で流通している医薬品の製造場所についても、国際化が著しい。また日本で製造された医薬品の海外への輸出もこれから大いに考えなければならない点となろう。このような国際化の特徴として、特に中南米諸国、東アジア、西アジアを中心とした諸国の経済規模の拡大があげられ、医薬品についても原料供給にとどまらず、製造・消費の拡大が確実なこととして予想される。

##### C-4-3. その3

上記その2の変化とも連動することであるが、

PDGにも変化が起きつつある。

まず、欧米に顕著にみられることであるが、薬局方関係者からのPDG活動の進捗の遅さに対する批判が増していることがあげられる。薬局方の調和の対象は具体的試験法あるいは具体的各条であり、各極で長い間規制で使われてきた既存の試験法であったり、あるいは各条の場合、国際調和といえども相互に受け入れがたい部分がある。そのため調和に至るまで長時間が必要となったり、調和されたと言われる場合でも非調和部分が試験法内で数多くみられるような場合も少なくない。

このため、近年になって原薬調和の試みとして、まだこの局方も取り込んでいない医薬品の各条の調和を行うProspective Harmonizationがパイロット研究として行われたり（日局は一般試験法の国際調和活動を優先させることを理由に不参加）、またPDGの枠組みの中に、二局方間の調和を行うなどの工夫もなされるようになった。

さらにPDGでの国際調和を規制当局側が相互受入を確認するICH-Q4Bトピックの終了は、PDG活動への期待にも影響を及ぼし、PDG活動の新たな展開への創意工夫が必要なタイミングとなっている。

#### C-5. 世界の薬局方の国際交流の活発化

上記のように、日米欧の枠組みでの国際交流については、再検討の時期にあるが、一方で世界各地の経済の発展を背景として、

- (1) 欧米局方からみると、医薬品の製造・流通の国際化の中で、医薬品品質管理についても国際的な管理体制を作ってゆく意味で国際協調体制を作ろうとする立場、
- (2) 現在経済的に発展しつつある国の局方にとっては、国際的な活動や情報交換への参加を要望する立場、

の二つが相まって、薬局方においても世界的規模の国際交流の場の創設を要望する動きが活発化している。その象徴として、2011年より、以下の2つの系統の国際会議の開催が続いている。



(1) The Global Summit of Pharmacopoeias

主催者等：中国薬局方CPとUSPが提案者となった薬局方の国際会議

具体的活動内容：局方収載医薬品データベースの作成

(2) International Meeting of World Pharmacopoeias

主催者等：WHOが提案者となった国際、地域、国別薬局方が参加している国際会議

具体的活動：Good Pharmacopoeial Practice (GPhP) の作成

C-5-1. The Global Summit of Pharmacopoeia

この会議はCP主催、USP共催で開催が呼びかけられ2011年11月に第1回が北京で開催された。参加者はWHO, EP, およびArgentina, Brazil, China, India, Indonesia, Germany, Japan, Kazakhstan, Mexico, Saudi, Thailand, UK, Ukraine, USA and Vietnamの各薬局方であった。会議では各局方の紹介を行うとともに、局方間の協力や情報交換を謳った共同声明を参加者の中で10薬局方が署名し発表した。また継続的活動として、CPが局方収載医薬品インデックス(各局方収載医薬品名をリスト化して比較)の作成を提案して、CPが作成作業を行うので各局方の協力を要請した。

さらに第2回会議が2012年9月にCH主催、USP共催により西安で開催された。参加者はEP, およびBrazil, China, Indonesia, Germany, Japan, Kazakhstan, Mexico, Russia, Thailand, UK, and USAの各薬局方であった。この会議では第一回で提案した局方収載医薬品インデックスの進捗報告、およびUSPによる医薬品スペクトル集作成、Medicine Compendium作成等の報告がされた。

当該会議について、第3回はインド薬局方主催、中国薬局方共催で行われることとなった。

C-5-2. International Meeting of World Pharmacopoeias

第1回会議はWHO主催で2012年2月にジュネーブで開催された。参加者はWHO, EP, の他, Argentina, Brazil, UK, Croatia, Czech, Finland, France, Germany, India, Indonesia, Japan, Kazakhstan, Mexico, Portuguese, Russia, Serbia, Spain, Swedish, Swiss, Ukraine, and

USAの各薬局方であった。

この会議が開催されるまでの背景は以下の通りである。2002年に開催されたICDRA(世界薬事規制当局国際会議)において、「薬局方の将来」と題して、局方が直面する課題を抽出。その後、会合を開催し、議論を深める予定であったが、その後が継続しなかった。その後、(1)局方を整備あるいは再整備しようとする国が増加しつつあること、(2)主要薬局方の中でEPは独自の規格基準を強化するとともに活用する国の増加を目指し、USPは規格基準を独自に設定することが困難な開発途上国向けに医薬品企画基準(Medicine Compendium)を進める等、主要局方の世界戦略が変化しつつあること、(3)局方の国際調和活動として、PDGおよびICH-Q4Bがあったが、ICH-Q4Bは2010年終了し、現在PDGは継続しているものの、活動の見直しも話題となっている等の変化が生じている。このような背景の下、過去の議論を踏まえ、各国の局方に対して、WHOとしてどのような対応をとることができるかを議論することを提案したものである。

会議では、各局方の紹介とともに、今後の戦略を発表した。さらに今後の活動計画としてGood Pharmacopoeial Practices(GPhP)の作成をめざすことを決定した。この文書は薬局方を作成する上での基本的な考え、方法、基本的な構成等をまとめたものと捉えるべきものであるが、将来的な内容に関するProspective Harmonizationに利するという点が強調されている。いずれにせよ、今後のDraftingの中でこれらの点について合意がとられてゆくものであるが、当初のDraftingはArgentina, Brazil, India, EP, Japan, Mexico, Russia, Ukraina, USAが協力してあたり、UKが英語編集にあたり、事務局はWHOが担当することとなった。文書は最終的にはthe WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparationsに報告して採用されることとなる。

さらに当該会議は今後も定期的に継続することが希望されるとともに、第2回はインド薬局方が主催したいと申し出、その方向で調整を図ることとなった(その後2013年4月にニューデリーで開催すると決定された)。その間、世界薬学連合と共同して2012

年10月に局方の国際交流をテーマとしたシンポジウムを開催すること、さらに次回ICDRA会議、(2012年10月) およびブレICDRA会議においても討議を行うことが報告された。

以上の第1回会議の資料等のファイルはWHOのInternational Meeting of World Pharmacopoeias関連ウェブサイト([http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/resources/qas\\_worldpharmmeeting/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/qas_worldpharmmeeting/en/index.html)) にアップされている。

## C-6. 世界の薬局方

以上まとめたように、薬局方の世界では、国際交流が活発化しているところであるが、以下、上記の会議へ参加して得た世界の薬局方情報をまとめる。

薬局方は医薬品の主要な品質試験法を記載するとともに、原薬(活性成分)や最終製品、あるいは剤形、医薬品添加物の品質規格集である点は世界共通である。これら薬局方の基準は、各国、各地域で流通する医薬品の品質基準のベースとなるものであり、局方規格や基準の存在は各国、各地域で生産あるいは流通する医薬品の品質確保のための規制に活用されている。そのため医薬品規制のための基準として薬局方を作成/使用することは、ほとんどの国で行われていることである。WHOが得ている情報によると、現在世界140カ国で、国際薬局方であるInternational Pharmacopoeia (Ph.Int.)、地域薬局方といえるアフリカ薬局方と欧州薬局方、および30の国別薬局方が医薬品規制に用いられている。また、現在Mercosur南米南部共同市場諸国(ブラジル、アルゼンチン、ウルグアイ、パラグアイ)が1つの地域薬局方への調和作業を進めており、まもなくMercosur薬局方が地域薬局方に加わるものと予想される。

世界の薬局方は、通常化学医薬品原薬、生物薬品(ワクチン、血液製剤を含む)原薬、製剤、放射性医薬品等を各条収載対象にするものが多いが、中国、フランス、日本の薬局方、およびEP等はその生薬も収載している。またブラジル、ドイツ、ウクライナ、メキシコ等の薬局方はホメオパシー薬も収載対象としている。またセルビア薬局方は医療機器も収載しているとのことであった。またEPは、収載製剤

はごく少数である。

各国では、地域薬局方を構成する国において地域薬局方および自国の薬局方を医薬品の規制に用いることを法的に規定していることが多い。多くの国ではこれにPh.Intも加わる。またEP、あるいはUSPおよびPDG国際調和事項については、これを参照するとした国も多い。またBP、JP、CPは自国の法律では規定されていないものの、法律で規定された局方に収載されていない場合に参照する薬局方としてあげた国も少なくない。JPへの参照を言及した国としては、ウクライナ、インド、インドネシア、韓国、アルゼンチン、ブラジルがあげられる。

### C-6-1. 薬局方間の相互協力

PDGはJP、EP、USP間における相互協力会議であるが、局方間ではその他様々な協力が行われ、また協力は拡大しつつある。

上に記したようにアルゼンチン、ブラジル、パラグアイ、ウルグアイは現在Mercosur調和薬局方を作成中である。チェコ共和国とスロバキア共和国では国の歴史とあいまって、現在も局方は共通のものを用いている。USPとメキシコ薬局方は協力協定を結んでいる。ウクライナとカザフスタンは協力関係にあり、最近になってUSPとの協力協定を結んだところである。BP、フランス薬局方、USPはCPと相互協力協定を結んでいる。フランス薬局方はフランス語圏であるアルジェリア、モロッコ、チュニジアと協力関係にある。また、韓国薬局方はUSPとEPと相互協力協定を結んでいる。

### C-6-2. Ph.Int.について

Ph.Int.は20世紀初頭から“Unified”薬局方の作成に関するいくつかの協定を実現するものとしてWHOに国際薬局方専門家委員会を設けて作成されているもので、1951年に第1版が発表された。作成の過程ではWHOで専門家委員会等を通じて世界中の薬局方等から意見聴取を行ってコメントをうけつけており、複数の薬局方が作成に協力している。また標準品はWHOとEPが供給協定を結び、EPが供給している。収載されている医薬品各条は結核薬、マ

ラリア薬、エイズ薬等の薬局方の整備が遅れている地域を主体とした疾病の治療薬を中心としたものである。一方PDG国際調和試験法の多くはPh.Int.の一般試験法としてそのままあるいは改変をして採用されている。

#### C-6-3. EPについて

EPはEU圏の地域薬局方であるが、当初6カ国に始まり、現在36のメンバー国（Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, (the former Yugoslav Republic of) Macedonia, Malta, Montenegro, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, United Kingdom）とEUによって作成されている。加えて24のオブザーバー（23カ国とWHO）が委員会に出席している。

EPについてはEU Directivesで「EP各条は全ての原薬、製剤に適用される」とされているが、EPに収載されていない医薬品については各国局方の基準を順守するとされている。またメンバー国にはスウェーデンやフィンランドのように自国の薬局方作成を停止した国もある。フランスではEPに加えてフランス独自の局方の両者をあわせて薬局方としている。BPはBP独自の部分とEPをそのまま導入した部分とをあわせてBPとしている。スイスでは、EPも採用しているが、スイス独自のthe Pharmacopoea Helveticaも引き続き作成しているとのことである。

EPは今後の戦略について上記会議では以下のように説明した。即ち局方の目的（＝公的な技術的に正当かつ健全な品質基準）を失わない限りにおいて、医薬品の革新やフレキシビリティ（PAT、近赤外試験法、製造工程管理のための大量サンプル用の許容基準設定等々）を積極的に取り入れる。またバイオ医薬品各条の収載を円滑に進めるための工夫や、PDGへの参加、その他医薬品との協力を通じて局方の調和を推進する。

#### C-6-4. USPはどこに

一方、主要薬局方の中で、国を超えて活動を広げているUSPはどこに向かおうとしているのだろうか？

上記国際会議では、USPは繰り返し、Medicine Compendium (MC) への言及を繰り返している。MCはUSPを作成・発行しているUSP Conventionがその余力を投入してMC専門家委員会を作り、医薬品基準を独自に作成できないような国々が採用可能なような医薬品の公的基準として作成したものとのことで、無料でオンラインアクセスが可能である。MCに示されている医薬品基準は化学医薬品と生物薬品等の各条、試験法、標準品からなるが、これら医薬品には原薬、添加物の両方を含んでいる。これらの基準は英語で作成され、誰でも無料で翻訳して構わない。MCの各条は一般情報、医薬品名に続いて、1) Performance Based Monograph ; 2) 参照手順、3) 許容手順から構成される。MCの一般試験法は基本的にはUSP-NFを参照する。MCの基準は標準品とともにMC専門家委員会によって公認される。

さて、上記のPerformance Based Monographsについては R.L. Williams et al., が解説している (*Pharmacopoeia Forum*, Vol35, 765-771 (2009)) が、これは試験法と許容基準を含む原薬規格であり、試験法の手順については具体的には定めず、採用した試験手順が妥当であることを示すバリデーションの判定基準のみを設定するというものである。したがってMCを採用する場合は、独自に具体的な試験手順を確立すればよいこととなり、薬局方の規格試験の運用にフレキシビリティをもたらすことができる。

しかし一方で、試験の判定基準は試験法および試験手順に依存するという考えから、試験法およびその手順を判定基準と併せて具体的に規定する従来の局方の各条構成とは異なる考えに基づくものであり、特に欧州諸国はMCに否定的である。また何より、米国医薬品規制当局FDAがMCを受け入れるとは考えにくい。

## D. 考 察

以上のような国際状況の変化の中、日本薬局方の国際対応は今後どのようにあるべきかを以下に考察する。

医薬品の製造と流通の国際化は、他の多くの工業製品と同様に今後も進むものと考えられる。特に医薬品原料の調達先は世界的な市場の変化の中で様々な国に広がるものと思われる。その際、近年問題となっている医薬品への有害物質の意図的な混入への対応という意味からも、医薬品品質管理体制について世界的なネットワークを作ることが望まれつつある。一方、日本で生産され輸出される医薬品の海外諸国への受入を円滑にするためにも、医薬品規制要件について国際的な調和を進めることは必要と思われる。

このような条件を整える意味から、薬局方においても国際調和を進めることは意義深いことである。また調和に至らないまでも、国際間での情報交換を進め、相互に受け入れる上での問題点が何であり、受入可能とする条件は何であるか整理することは重要であろう。

このような国際調和、あるいは相互受入の状況を作るには、一層の努力と時間が必要と考えられるものの、これを目指す過程においても、日本薬局方の諸外国への発信を積極的に行うことが重要と考えられる。具体的にいえば、英語版の速やかな発行、および英語版を日本語版に匹敵するように質的な向上をはかるべきと考えられる。また近未来の課題として、日局改正原案に関する意見公募を英語でも行い、海外ユーザーからの意見を取り入れる体制の構築があげられる。そのための第一歩としては英語ウェブサイトの更なる充実がある。国際会議にでると、日本薬局方が諸外国で参照されていることを聞くが、この事実は日局のレベルが国際的にも高いということとともに、過去日局関係者が英語版を着実に刊行してきた成果といえる。これを一層発展させる上でも、英語版のより一層の充実、普及は、薬局方の国際化時代における日局の近々な課題であり、さらに、上記に記したような海外ユーザーとの積極的な意見交換のシステムの構築が次のステップの課題と考え

られる。

一方で、PDG活動はICH-Q4Bの終了もあり、活動の方向性の見直しが議論されているところである。しかし、PDGは世界の薬局方では最も先端的な議論を行うことが可能な場であり、一般試験法や医薬品添加物については国際調和を先導してきており、多くの薬局方がこれを取り入れている。したがって今後も局方の動きを先導する場として活動を維持・発展すべきと考える。

## E. 結 論

従来日本薬局方の国際活動は、PDGを舞台とした日米欧三薬局方間の国際調和を意味していた。しかし医薬品の製造・流通の国際化に伴い、薬局方においても国際的な情報交換、意見交換、協力活動が活発化しており、薬局方の国際交流をテーマとして国際会議の開催も続いている。このような背景の中、日本薬局方については英語版の早期発行、質の向上をまず第一目標とし、また将来的には日局改正に関する海外ユーザーとの意見交換を行う意味からも、英語ウェブサイトの充実、さらには英語での意見公募のシステム導入が将来的な目標となろう。一方PDG活動についても、世界の薬局方を先導するためにも、その活動の維持・発展を図るべきと考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Sakamoto T, Fujimaki Y, Takada Y, Aida, K, Terahara T, Kawanishi T, Hiyama Y: Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging, *J Pharm Biomed Anal.* 74, 14-21 (2013)
- (2) Sakai-Kato K, Ishikura K, Oshima Y, Tada M, Suzuki T, Ishii-Watabe A, Yamaguchi T, Nishiyama N, Kataoka K, Kawanishi T, Okuda H: Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers, *Int J Pharm.* 423, 401- 409 (2012)
- (3) Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K: A