

Stage	No. of samples tested	Acceptance criteria
S ₁	6	Each unit is not less than $Q+5\%$
S ₂	6	Average of 12 units (S ₁ +S ₂) is equal to or greater than Q and no unit is less than $Q-15\%$
S ₃	12	Average of 24 units (S ₁ + S ₂ + S ₃) is equal to or greater than Q ; not more than 2 units are less than $Q-15\%$; no unit is less than $Q-25\%$

2564

2565 Continue testing through the three stages unless the results conform at either S₁ or S₂. The
2566 quantity, Q , is the released labelled content of active ingredient as a percentage as
2567 specified in the individual monograph; both the 5% and 15% values in the acceptance
2568 table are percentages of the labelled content so that these values and Q are in the same
2569 terms.

2570

2571 Similarly the acceptance criteria for extended-release dosage forms and delayed-release
2572 dosage forms should be mentioned in pharmacopoeias (General chapters).

2573

2574 Once the appropriate dissolution conditions have been established, the analytical method
2575 should be validated for linearity, accuracy, precision, specificity and ruggedness as per ICH
2576 (Q2R1) or applicable regulatory guidelines.

2577

2578 *5.3.2 Nuclear magnetic resonance spectroscopy*

2579

2580 Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is an analytical procedure that is based
2581 on the magnetic properties of certain atomic nuclei. Under suitable experimental
2582 conditions, the integrated NMR intensities of the signals are directly proportional to the
2583 number of nuclear spins of the molecular group responsible for the signal.

2584

2585 NMR continues to be used for the analysis of pharmaceuticals and it can provide
2586 “fingerprint” patterns for identification of complex drugs. In addition, NMR is also a
2587 proven technique for identification and measurement of level of impurities in a
2588 formulated drug product justifying its inclusion in pharmacopoeial monographs. For each

2589 drug, the method needs to be selected from the available options and validated in
2590 multilaboratory studies. In addition, for most monographs, standards need to be identified
2591 and established and if standards are not available spectra may be provided in the
2592 pharmacopoeias.

2593

2594 A simple NMR provides details about:

- 2595 • the types of atoms present in the sample;
- 2596 • the relative amounts of atoms present in a sample;
- 2597 • the specific environments of atoms within a molecule;
- 2598 • the purity and composition of a sample;
- 2599 • structural information about a molecule, including constitutional and
2600 conformational isomerization.

2601

2602 For method validation, analytical data generated using NMR methods should include
2603 demonstration of a suitable relaxation time, selectivity, accuracy and LOQ validation
2604 parameters using properly characterized internal and/or external reference standards.

2605

2606 *5.3.3 Uniformity of weight and uniformity of content*

2607

2608 This term includes both the weight of the dosage form and the content of the active
2609 substance in the dosage form; a pharmacopoeial procedure should be used for its analysis.

2610 In general, the pharmacopoeia should provide specifications for both. Either of these tests
2611 should be used based on the requirements. If appropriate, these tests may be performed
2612 in-process; the acceptance criteria should be included in the specification.

2613

2614 The uniformity of weight specification is not intended to apply to suspensions, emulsions
2615 or gels in unit-dose containers intended for topical administration.

2616

2617 *5.3.4 Gas chromatography*

2618

2619 At a minimum, the following parameters should be included in the description of a GC
2620 procedure. Additional parameters should be specified if required by the analytical
2621 procedure.

2622

2623 *5.3.4.1 Column*

2624

2625 • Column dimensions: length, internal diameter, external diameter

2626 • Stationary phase

2627 • Column material (e.g. silica, glass, stainless steel)

2628 • Column conditioning procedure

2629

2630 *5.3.4.2 Operating parameters*

2631

2632 • Gases: purity, flow rate, pressure

2633 • Temperatures: column, injector, detector (including temperature programme, if
2634 used)

2635 • Injection (e.g. split, splitless, on-column)

2636 • Detector

2637 • Typical retention time and total run time

2638

2639 *5.3.4.3 System suitability testing*

2640

2641 Appropriate system suitability criteria should be defined and included in all analytical
2642 procedures. If an internal standard is used, the minimum acceptable resolution between
2643 the internal standard and one or more active ingredient should be specified. If the
2644 analytical procedure is used to control the level of impurities, the minimum resolution
2645 between the active ingredient and the closest eluting impurity, or the two peaks eluting
2646 closest to each other, should be given.

2647

2648 The RSD is normally performed at the beginning of the run. However, for assays with
2649 lengthy run times or as otherwise justified by the applicant, the reported average may be

2650 taken from injections at the beginning and end of the run, or beginning, middle and end
2651 of the run.

2652

2653 *5.3.5 Particle size*

2654 Particle size analysis is an important element for quality control and regulatory evaluation
2655 of certain drug substances and drug products. The normal concepts of validation may
2656 differ for particle size methodologies as compared to other analytical methodologies such
2657 as HPLC. However, a standard mixture may be used for calibration.

2658

2659 Particle size evaluation can include characteristics of size, morphology, surface, and
2660 population of particles. The following parameters are useful for describing particle size
2661 analysis for characterization of drug substances and drug products.

2662

2663 *5.3.5.1 Particle size methods*

2664

2665 Types of particle size methods include, but are not limited to:

2666

2667 *5.3.5.1.1 No fractionation methods that evaluate an entire population of particles*

- 2668 • Microscopy (optical, electron)
- 2669 • Light scattering (dynamic, photon correlation, laser diffraction)
- 2670 • Electrozone sensing
- 2671 • Photozone sensing

2672

2673 *5.3.5.1.2 Fractionation methods that use physical techniques to separate particles on* 2674 *the basis of size*

2675

- 2676 • Sieving
- 2677 • Cascade impactor
- 2678 • Sedimentation
- 2679 • Size exclusion chromatography

2680

2681 *5.3.5.2 Calibration and validation characteristic*

2682 To ensure proper instrument operation, the system should be calibrated.

2683

2684

2685 The methods validation usually involves evaluation of intermediate precision and
2686 robustness. Assurance should be provided that the data generated are reproducible and
2687 control the product's quality.

2688

2689 *5.3.6 Particulate matter*

2690

2691 Parenteral products should have appropriate acceptance criteria for particulate matter.

2692 This will normally include acceptance criteria for visible particulates and/or clarity of
2693 solution, as well as for subvisible particulates as appropriate. A detailed calibration of the
2694 apparatus and a system suitability test should be incorporated under this heading by the
2695 pharmacopoeias. ICH (Q4B ANNEX 3(R1)) and WHO guidelines: *Test for particulate*
2696 *contamination* may be referred to.

2697 For the determination of particulate contamination two procedures, Method A (light
2698 obscuration particle count test) and Method B (microscopic particle count test), are
2699 specified in the pharmacopoeias. When examining injections and parenteral infusions
2700 for subvisible particles Method A is preferably applied. However, it may be necessary to
2701 test some preparations by the light obscuration particle count test followed by the
2702 microscopic particle count test to reach a conclusion on conformance to the requirements.

2703

2704 Not all parenteral preparations can be examined for subvisible particles by one or both of
2705 these methods. When Method A is not applicable, e.g. in the case of preparations having
2706 reduced clarity or increased viscosity, the test should be carried out according to Method
2707 B. Emulsions, colloids and liposomal preparations are examples.

2708

2709 *5.3.7 Spectrophotometry and related physical methodologies*

2710

2711 These analytical procedures include, but are not limited to, IR spectrophotometry, near IR
2712 spectrophotometry (NIR), UV/visible spectrophotometry (UV/Vis), atomic emission and
2713 atomic absorption, NMR, Raman spectroscopy, MS and XRD.

2714

2715 Spectrometric analytical procedures may not be stability-indicating. The bias of the
2716 analytical procedure should be evaluated by comparing it with a chromatographic
2717 procedure, where appropriate. When manually operated equipment is used, the
2718 description of the analytical procedure should include an acceptance criterion for the
2719 amount of time that may elapse between sampling and reading. Appropriate system
2720 suitability and/or calibration testing is recommended. Validation criteria should include
2721 specificity (demonstrating no interference of placebo), linearity, repeatability,
2722 intermediate precision and robustness

2723

2724 *5.3.8 Capillary electrophoresis*

2725

2726 At a minimum, the parameters listed below should be specified for a capillary
2727 electrophoretic analytical procedure. Additional parameters may be included as required
2728 by the procedure.

2729

2730 *5.3.8.1 Capillary*

- 2731 • Capillary dimensions: length, length to detector, internal diameter, external
2732 diameter
- 2733 • Capillary material
- 2734 • Capillary internal coating (if any)

2735

2736 *5.3.8.2 Operating parameters*

2737

- 2738 • Capillary preparation procedure: procedure to be followed before the first use,
2739 before the first run of the day, before each run
- 2740 • Running buffer: composition, including a detailed preparation procedure with the
2741 order of addition of the components
- 2742 • Injection: mode (e.g. electrokinetic, hydrodynamic), parameters (e.g. voltage,
2743 pressure, time)
- 2744 • Detector
- 2745 • Typical migration time and total run time
- 2746 • Model of CE equipment used

- 2747 • Voltage (if constant voltage)
- 2748 • Current (if constant current)
- 2749 • Polarity (e.g. polarity of electrode by detector)

2750

2751 *5.3.8.3 System suitability testing*

2752

2753 Each analytical procedure should include the appropriate system suitability tests defining
2754 the critical characteristics of that system. Other parameters may be included if
2755 appropriate.

2756

2757 If an internal standard is used, the minimum acceptable resolution between the internal
2758 standard and one or more active ingredient should be specified. If the analytical
2759 procedure is used to control the level of impurities, the minimum resolution between the
2760 active ingredient and the closest eluting impurity, or the two peaks eluting closest to each
2761 other, should be given.

2762

2763 5.4 Stability

2764

2765 The purpose of stability testing is to provide evidence of how the quality of an API or
2766 finished pharmaceutical product (FPP) varies with time under the influence of a variety of
2767 environmental factors such as temperature, humidity and light. It also includes the study
2768 of product-related factors that influence its quality, for example, interaction of API with
2769 excipients, container-closure systems, packaging materials and the interaction between
2770 two or more APIs (in fixed-dose combinations (FDCs)).

2771

2772 The design of the stability testing programme should take into account the intended
2773 market and the climatic conditions in the area in which the drug products will be used.

2774 The mean kinetic temperature in any part of the world can be derived from climatic data.

2775 Four climatic zones can be distinguished for the purpose of worldwide stability testing, as
2776 follows:

2777

- 2778 • Zone I: temperate: 21°C and 45 % RH

- 2779 • Zone II: subtropical and mediterranean climate: 25°C and 60 % RH
- 2780 • Zone III: hot and dry: 30°C and 35 % RH
- 2781 • Zone IVA: hot and humid climate: 30°C and 65 % RH
- 2782 • Zone IVB: hot and very humid climate: 30°C and 75 % RH

2783

2784 5.4.1 Active pharmaceutical ingredient or drug substance

2785 Information on the stability of the API is an integral part of the systematic approach to
2786 stability evaluation. In general the potential attributes to be tested on an API during
2787 stability testing should include appearance, assay and degradation products. Other API
2788 parameters that may be susceptible to change during storage and are likely to influence
2789 quality, safety and/or efficacy should also be studied where applicable. The testing
2790 should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological and microbiological
2791 attributes.

2792

2793 5.4.1.1 Stress testing

2794 Stress testing of the API can help identify the likely degradation products which, in turn,
2795 can help establish the degradation pathways and the intrinsic stability of the molecule
2796 and validate the stability-indicating power of the analytical procedures used. The nature
2797 of the stress testing will depend on the individual API and the type of FPP involved.

2798

2799 Stress testing may be carried out on a single batch of the API. It should include the
2800 effect of temperature, humidity and, where appropriate, oxidation and photolysis on the
2801 API. The testing should also evaluate the susceptibility of the API to hydrolysis across a
2802 justified range of pH values when in solution or suspension. Assessing the necessity for
2803 photostability testing should be an integral part of a stress testing strategy.

2804

2805 5.4.1.2 Selection of batches and container-closure system

2806

2807 At least three primary batches of the API manufactured to a minimum of pilot scale by
2808 the same synthesis route as production batches, using a method of manufacture and
2809 procedure that simulates the final process to be used for production batches and

2810 representative of the quality of the material to be made on a production scale, should be
2811 selected for stability study.

2812

2813 For existing active substances that are known to be stable, at least two primary batches
2814 should be selected.

2815

2816 The stability studies should be conducted on the API packaged in a container-closure
2817 system that is the same as, or simulates, the packaging proposed for storage and
2818 distribution.

2819

2820 *5.4.1.3 Analytical methods, testing frequency and storage conditions*

2821

2822 A systematic approach including, as necessary, physical, chemical, biological and
2823 microbiological test characteristics should be adapted to present and evaluate the
2824 stability information. Validated stability-indicating analytical procedures should be
2825 applied. Test methods to demonstrate the efficacy and safety of the additives, such as
2826 antimicrobial agents, throughout the projected shelf-life should be applied.

2827

2828 The stability studies should be conducted for long-term storage conditions, accelerated
2829 storage conditions and where applicable intermediate storage conditions. The design of
2830 testing frequency should be made such as to provide sufficient data to establish the
2831 stability profile of the drug substance. Where expectations of significant change are high,
2832 extensive testing should be done by including more testing intervals in the design.

2833

2834 In general an API should be evaluated under storage conditions (with appropriate
2835 tolerances) that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture. The
2836 storage conditions and the lengths of studies chosen should be sufficient to cover storage
2837 and shipment.

2838

2839 *5.4.2 Drug product (finished pharmaceutical product)*

2840

2841 The design of the stability studies for the FPP should be based on knowledge of the
2842 behaviour and properties of the API, information from stability studies on the API and
2843 on experience gained from preformulation studies and investigational FPPs. Stability
2844 studies should include testing of those attributes of the FPP that are susceptible to

2845 change during storage and are likely to influence quality, safety and/or efficacy. The
2846 testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological and
2847 microbiological attributes, preservative content (e.g. antioxidant or antimicrobial
2848 preservative) and functionality tests (e.g. for a dose-delivery system). Examples of
2849 testing parameters in the stability studies are listed in Appendix 2 of WHO Technical
2850 Report Series, No. 953. Where appropriate, photostability testing should be conducted
2851 on at least one primary batch of the drug product.
2852

2853 *5.4.2.1 Selection of batches and container-closure system*

2854

2855 At least three primary batches of FPP of the same formulation, manufactured with the
2856 process simulating the production batches, of the same quality, meeting the same
2857 specification and packed in the same container-closure system as that intended for
2858 marketing, should be selected for stability study. In the case of conventional dosage
2859 forms with APIs that are known to be stable, data from at least two primary batches
2860 should be provided. Two of the three batches should be at least pilot-scale batches and
2861 the third one can be smaller, if justified. Stability studies should be performed on each
2862 individual strength, dosage form and container type and size of the FPP unless
2863 bracketing or matrixing is applied.
2864

2865 *5.4.2.2 Analytical methods, testing frequency and storage conditions*

2866

2867 A systematic approach including, as necessary, physical, chemical, biological and
2868 microbiological test characteristics should be adapted to present and evaluate the
2869 stability information. Validated stability-indicating analytical procedures should be
2870 applied.
2871

2872 The stability studies should be conducted for long-term storage conditions, accelerated
2873 storage conditions and where applicable intermediate storage conditions. The design of
2874 testing frequency should be made such as to provide sufficient data to establish the
2875 stability profile of the FPP. Where expectations of significant change are high, extensive
2876 testing should be done by including more testing intervals in the design.
2877

2878 In general FFP should be evaluated under storage conditions (with appropriate
2879 tolerances) that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture or
2880 potential for solvent loss. The storage conditions and the lengths of studies chosen
2881 should be sufficient to cover storage, shipment and subsequent use with regard to the
2882 climatic conditions in which the product is intended to be marketed.

2883

2884 *5.5 Reference substances*

2885

2886 Reference substances are specifically required in many pharmacopoeial tests and assays.
2887 They are highly characterized substances selected for their critical attributes and
2888 suitability for the intended purposes. In the case of chemical substances, they are
2889 selected for their high purity. They are specimens of drug substances, impurities,
2890 degradation products, excipients and test performance calibrators. They are not intended
2891 for use as drugs.

2892

2893 The qualitative and quantitative analytical procedures used to characterize a reference
2894 standard are expected to be different from, and more extensive than, those used to control
2895 the identity, strength, quality, purity and potency of the drug substance or the drug product.

2896

2897 For biotechnological/biological product reference standards, the information on
2898 characterization of physicochemical characteristics, structural characteristics, biological
2899 activity and/or immunochemical activity is required. Physicochemical determinations
2900 may include isoform, electrophoretic and liquid chromatographic patterns, as well as
2901 spectroscopic profiles. Structural characterization may include a determination of amino-
2902 acid sequence, amino-acid composition, peptide map and carbohydrate structure.

2903 Biological and/or immunochemical activity should be assessed using the same analytical
2904 procedures used to determine product potency. These can include animal-based, cell
2905 culture-based, biochemical or ligand/receptor-binding assays. These tests may be needed
2906 for complete characterization of certain reference standards.

2907 Appropriate reference substances authorized by the NPAs/RPAs, as the case may be,
2908 should be used. If reference substances are not available, reference spectra should be used.

2909

2910

2911 [6. PRINCIPLES OF COLLABORATION AND EXCHANGES AMONG
2912 PHARMACOPOEIAS

2913 including discussion on coordinating versus leading pharmacopoeias, etc.

2914 *Action: on hold, to be discussed later]*

2915

2916 [7. COLLABORATION WITH STAKEHOLDERS

2917 *Action: on hold, to be discussed later]*

2918


2919

REVISED DRAFT FOR COMMENT

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係る研究(H24-医薬一指定-028)
研究会（平成26年2月24日）

医薬品一般試験法に関する研究 -日本薬局方の国際活動-

国立医薬品食品衛生研究所
川西 徹



1

1

本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG)
- ◆ ICH-Q4B
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方の国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

2

2

PDG会議の構成

- ◆ 薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group): 日本薬局方(JP), 欧州薬局方(EP), 米国薬局方(USP)からなり、1989年に発足
- ◆ 通例1年に2回、日米EU医薬品規制調和国際会議専門家作業部会(ICH EWG)と同時期に開催されてきた
- ◆ 2001年5月からはWHOがオブザーバーとして参加

3

3

PDG調和活動の対象と目的

- ◆ 医薬品各条に汎用される一般試験法(例:理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、微生物試験法、生物薬品関連試験法)および医薬品添加物各条の調和

↓

- ◆ 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軽減
- ◆ 医薬品製造に共通して用いられる添加物の共通化
- ◆ 最適の科学水準を維持することを通して、国際的な保健衛生の確保を図る

4

4

PDGにとっての試験法の調和とは?

- ◆ 調和された方法により原薬、製剤、添加物などを試験するとき、同様な結果をもたらす、適否に関して同じとなる場合に、調和したものとみなす
- ◆ 完全な調和が困難な時は、「部分調和 harmonisation by attribute」をはかることにより調和の努力を行う

5

5

本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際調和
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

6

6

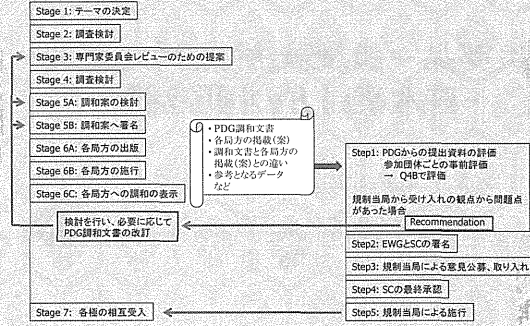
PDG国際調和とICH-Qとの関係

- ◆ 1997年からPDGはICH Q6A(新医薬品の規格および試験方法の設定について)にあげられた 11の試験法の調和作業に重点的に取り組んだ。
 - ◆ Q-01:溶出試験法; Q-02:崩壊試験法; Q-03/04:製剤均一性試験法(含量均一性試験法/重量偏差試験法); Q-05:微生物限度試験(Q-05a:特定微生物試験; Q-05b:生菌数試験; Q-05c:非無菌医薬品の微生物学的品質特性); Q-06:エンドキシン試験; Q-07:色調試験(機械法); Q-08:注射剤の採取容量試験; Q-09:注射剤の不溶性微粒子試験; Q-10:強熱残分試験; Q-11:無菌試験

7

PDGとQ4Bとの関係

PDG(Pharmacopoeial Discussion Group) ICH Q4B EWG



8

本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG) について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

9

PDG国際調和の進捗 (ICH-Q4B対象一般試験法)

	合意署名	局方取載
Q-01:溶出試験法	04年6月/08年11月(r1) 08年11月(r2)/10年6月(r3)	06年3月/10年7月(r1) 10年7月(r2)/12年9月(r3)
Q-02:崩壊試験法	04年6月/07年10月(r1)	06年3月/09年3月(r1)
Q-03/04:製剤均一性試験法(含量均一性試験法/重量偏差試験法)	04年2月/10年11月(r1)	06年3月/13年5月(r1)
Q-05:微生物限度試験		
Q-05a:特定微生物試験	05年11月/08年6月(r1)	07年9月/09年3月(r1)
Q-05b:生菌数試験	05年11月/08年6月(r1)/09年6月(c)	07年9月/09年3月(r1)/11年3月(c)
Q-05c:非無菌医薬品の微生物学的品質特性	05年9月	07年9月
Q-06:エンドキシン試験	00年1月/08年11月(r1)/09年11月(c1)	01年3月/11年3月(r1)/11年3月(c1) 11年6月(r2) 12年9月(r2)
Q-08:注射剤の採取容量試験	00年7月/04年6月(r1)	05年7月
Q-09:注射剤の不溶性微粒子試験	01年5月/04年6月(r1)	05年7月
Q-10:強熱残分試験	02年9月/05年8月(r2)	02年12月/06年3月(r2)
Q-11:無菌試験	02年9月/07年10月(r1)/09年6月(c3)	04年12月/09年3月(r1)/11年3月(c3)

青字: 参考情報取載¹⁰

10

PDG国際調和の進捗(一般試験法)

	合意署名	局方取載
G-01:粒度測定法(ふるい分け法)	04年6月/07年5月(r1)	06年3月/09年9月(r1)
G-02:かさ密度及びタップ密度測定法	07年5月/08年6月(r1)/09年6月(c1)	09年9月/09年9月(r1)/11年3月(c1)
G-04:粉体の粒子密度測定法	07年5月	09年9月
G-05:粉体の流動性	04年6月	06年3月
G-06:錠剤の摩損度試験法	04年2月	06年3月
G-09:粒度測定法(光学顕微鏡法)	04年6月	06年3月
G-10:粉体の細かさの表示法	07年5月	09年9月
G-11:比表面積測定法	03年11月	06年3月
G-13:レーザー回折法による粒子径測定法	08年11月	11年3月
G-14:粉体X線回折測定法	07年10月	11年3月

青字: 参考情報¹¹

11

PDG国際調和の進捗 (バイオ製品一般試験法)

	合意署名	局方取載
B-01:アミノ酸分析法	02年9月	04年12月
B-02:キャピラリー電気泳動法	02年9月/10年6月(c2)	04年12月/10年7月(c2)
B-03:等電点電気泳動法	02年9月	04年12月
B-04:たん白質定量法	02年9月	04年12月
B-05:ペプチドマップ法	02年9月	04年12月
B-06:SDSポリアクリルアミド電気泳動法	02年9月	04年12月

青字: 参考情報¹²

12

国際調和一般試験法のICH地域の相互利用 (ICH-Q4Bでの評価) → とりあえず**の終了

	施行
薬局方テキストをICH地域で相互利用するための評価及び勧告(r1)	2009年5月
Annex1 強熱乾分試験法(r1)	2009年5月
Annex2 注射剤の採取容量試験法(r1)	2010年2月
Annex3 注射剤の不溶性微粒子試験法(r1)	2010年2月
Annex4 (A,B,C) 微生物限度試験法(r1)	2010年9月
Annex5 崩壊試験法(r1)	2010年9月
Annex6 製剤均一性試験法	Step4合意(2013年11月)
Annex7 溶出試験法(r2)	2011年7月
Annex8 無菌試験法(r1)	2010年9月
Annex9 錠剤の摩損度試験法(r1)	2011年1月
Annex10 SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法(r1)	2011年1月
Annex11 キャピラリー電気泳動法	2011年1月
Annex12 粒度測定法(ふるい分け法)	2011年1月
Annex13 かさ密度及びタップ密度測定法	2012年11月
Annex14 エンドキシン試験法	2013年3月

*試験法の改訂に伴うアドホックな活動は継続
下線は ICH-Q6A関連トピック

13

PDGで調和検討途上にある 主な一般試験法

- ◆ Colour 色調試験法(機械法)(stage3 rev.3)
- ◆ Conductivity 導電率測定法(stage3)
- ◆ Metal impurity 金属不純物 (stage0)
- ◆ Inhalation 吸入試験法(stage4rev.3))
- ◆ Thermal Analysis 熱分析法(stage4rev)
- ◆ Uniformity of Delivered Dose of Inhalations(stage2)
- ◆ Microcalorimetry (stage6)
- ◆ Chromatography クロマトグラフィー(stage3rev)
- ◆ Peptide Mapping R1 ペプチドマップ法(stage3rev)
- ◆ Polyacrylamide Gel Electrophoresis R1 ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (stage4)

14

本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

15

15

PDG活動の変化

- ◆ PDG活動の質的变化
 - Prospective Harmonization (医薬品各条収載前の原薬各条の調和の試み：日局は参加せず)の提案 → 欧米は“PDG外の活動”と認識
 - 二局方間の調和
 - 特に欧米における調和の進捗が遅いという批判
 - 新たな調和対照項目の合意の困難
 - PDGのこれからの課題に関する局方間の思惑の違い
 - インド薬局方等のPDG参加への要望(PDG側は13年11月東京会議で現在の枠組みの維持を表明)
- ◆ ICH-Q4Bの終息(2010年11月福岡ICH-SCでの決定)
 - メンテナンスはad-hocの活動として継続

16

16

日本薬局方を巡る環境の変化

- ◆ 局方の国際的な環境
 - 従来は 日本薬局方にとって、「国際活動＝日米欧の三薬局の調和＝PDG」であった
 - 一方、欧米薬局方は、アジア、南米諸国等の薬局方との交流を活発化

これからは？

17

17

USPやEPの国際活動

- USP: 中南米(施設開設)、西欧(事務所開設)、東欧(審査期間とMOU)、中東・北アフリカ(国際会議開催)、東アジア(施設開設およびMOU)、南アジア(施設開設およびMOU)との交流を実施、海外支所の開設および拡大強化、専門家委員会への海外専門家の招聘
- EP: 韓国KFDA(食品医薬品庁)及びNIFDS(国立食品医薬品安全性評価研究所)、中国NIFDC(国立食品医薬品管理研究所)との間でMOU、欧州局方委員会への欧州外局方等のオブザーバー参加

18

18

局方の国際会議の開催

- ◆ International Meeting of World Pharmacopoeias
WHOが提案者となった国際、地域、国別薬局方が参加する国際会議（12年2月ジュネーブ、13年4月デリー開催、14年4月ロンドン開催予定）
Good Pharmacopoeial Practice (GPhP)の作成
- ◆ The Global Summit of Pharmacopoeias
中国薬局方CPとUSPが提案者となった薬局方の国際会議（11年11月北京、12年9月西安、13年9月ホルチモア開催）
局方収載医薬品データベースの作成

19

19

本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議(PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices (GPhP)

20

20

Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices (1) 目的

- ◆ WHO適正薬局方規範: WHO Good Pharmacopoeial Practices (GPhP) は薬局方基準を作成する上でのアプローチや方針の調和を目的にしたものであり、その結果、医薬品有効成分、医薬品製剤、およびその他の物質の品質を管理する上で規制当局の助けになるとともに、薬局方ユーザーあるいは関係者が品質を判定し、公衆衛生において安全確保手段を提供することとなる。
- ◆ GPhPは、各国薬局方および地域薬局方当局が薬局方基準の適切なデザイン、作成、維持、発行、配布を促進する上でのガイダンスを提供する一連の原則を述べたものである。

21

21

Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices (2-1) 作成の恩恵

- ◆ GPhPは薬局方間の協力を助長するようにデザインされるので、薬局方間の作業の分担、プロスペクティブな基準の調和、発表された基準の認証、さらに高品質の医薬品へのアクセスや利用に結びつく。
- ◆ 加えて、GPhPの作成によって以下のことが期待される
 - 薬局方間の世界的な協力体制の強化
 - 薬局方基準が透明性をもって作成、維持される方法についての利害関係者の理解
 - 薬局方基準の世界的な調和の促進という視点のもとに、薬局方間および関係者間の協力関係の改善

22

22

Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices (2-2) 作成の恩恵

- ◆ GPhPに基づいて作成された薬局方基準は、適合性決定手順に支えられ、適切に検証された分析手順および適切な標準品を伴い、信頼性の高いものとなる。GPhPへの遵守は薬局方間の意見交換、作業の分担、各条の受入れの助長を可能にするものである。
- ◆ 最終的には、GPhPは薬局方基準の調和を可能にすることになるはずである。

23

23

Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices (3) 施行

- ◆ 適正薬局方規範を施行するかどうかは任意であるが、多くの薬局方が施行すれば薬局方の利害関係者や最終的に患者にとって益するところは大きいので、施行することが推奨されるとともに奨励される。

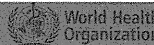
24

24

GPhP の構成 (1) 資料No.国1711-D-1

**GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES
DRAFT TABLE OF CONTENTS**

1. BACKGROUND
2. PURPOSE OF GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES
3. BENEFITS OF GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES
4. IMPLEMENTATION
5. MONOGRAPH DEVELOPMENT
 - 5.1 General considerations
 - 5.2 Technical guidance
 - 5.2.1 Monographs for starting materials, including active pharmaceutical ingredients and excipients
 - 5.2.2 Monographs for finished products
 - 5.2.3 Monographs on biologicals
 - 5.2.4 Monographs on herbals
 - 5.2.5 Monographs on other products

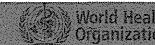
 World Health Organization

25

GPhP の構成 (2) 資料No.国1711-D-1

**GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES
DRAFT TABLE OF CONTENTS**

6. REFERENCE STANDARDS
7. ANALYTICAL TEST PROCEDURES AND METHODOLOGIES (ANALYTICAL METHOD)
8. PRINCIPLES OF COLLABORATION AND EXCHANGES AMONG PHARMACOPOEIAS
9. COLLABORATION WITH STAKEHOLDERS

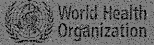
 World Health Organization

26

GPhP 作成に向けたスケジュール 資料No.国1711-D-1


Next steps

- **September 2013:** Compilation of revised chapters from Drafting Group – coordinators
- **October 2013 –** Mailing of outcome to all world pharmacopoeias
- **October 2013 –** Presentation of feed-back and progress report to WHO Expert Committee on Specifications
- **January 2014:** Compilation of feed-back
- **Spring/Dates tbc -** 3rd International Meeting of World Pharmacopoeias – discussion of draft GPhP chapters
- **Autumn/Dates tbc -** 4th International Meeting of World Pharmacopoeias – discuss new version

 World Health Organization

27

ご静聴有り難うございました



28

28

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25年度分担研究報告書

－小児治験ガイドラインについての研究－

研究分担者：中村 秀文（国立成育医療研究センター）
研究協力者：宮前由里恵（国立成育医療研究センター）
佐古まゆみ（国立成育医療研究センター）
野村 智実（国立成育医療研究センター）
渡部 静（国立成育医療研究センター）
高橋 仁美（国立成育医療研究センター）

研究要旨

将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭に、ICH E-11の見直しに向けた情報収集、検討を進める。インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットについて、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用した調査を8組の親子に対して行い、その結果を今後の見直しに活用することとした。

ICH E-11ガイドラインの再検討が行われるとされていることから、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「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班等と連携し、現状把握を行うとともに対応準備を行った。再検討の方針はまだ明らかにされていないが、我が国においても重要で、かつICH E-11ガイドライン見直しの際の検討テーマになる可能性が高いと考えられる、小児剤形・用量等の検討、M&Sなどの薬理学的手法の小児臨床試験への応用、新生児における治験・適応拡大、小児医薬品開発における倫理的配慮、等についての情報収集と検討が進んでいる。今後のガイドライン見直しに向けての進捗状況を踏まえて、さらに検討を進める。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験

A. 研究目的

ICH E-11は「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（医薬審第1334号）として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている、本研究ではこのガイダンスに関連し、インフォームドアセントやその他の重要と考えられる要検討課題について、将来的な本邦におけるガイドライン等の策定も念頭に、ICH E-11の見直しに向けた情報収集、検討を進める。

B. 研究方法

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットについて、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行い、治験説明について評価を行った。

ICH E-11ガイドラインの再検討が行われるとされていることから、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「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班等と連携し、現状把握

を行うとともに対応準備を行った。

(倫理面への配慮)

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対しては、十分に配慮した。

C. 研究結果

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットの評価

学童期後期にパンフレットを用いて治験説明を受けた慢性疾患を有する小児とその保護者を対象に、質問紙法と半構成的面接法による面接を併用して調査を行った。面接時は質問紙の回答を見ながら、回答の理由や回答から発展した内容を中心に面接した。

学童期にパンフレットを用いて治験説明を受け、かつ治験に参加した小児とその保護者8組について結果集計・解析を実施し、取り纏めを行っている。

小児医療施設CRCとの意見・情報交換

2013年9月16日に実施予定であったが、台風により中止となった。以下について意見・情報交換を行う予定であった。

1. 臨床研究・先進医療の支援について
 - ① 臨床研究中核病院について
 - ② 各施設における臨床研究・先進医療の支援の現状について
2. 新人教育について
3. アセント取得に際する検討事例について

ICH E-11ガイドライン改定を念頭に置いた、連携と情報収集

現在、ICH E-11ガイドラインの再検討のための議論が進行中とされていることから、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「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班等と連携し、対応準備を行った。

再検討の方針はまだ明らかにされていないが、我が国においても重要と考えられる以下についての情

報収集と検討が進んでいる。

1. 小児剤形・用量等の検討
2. M&Sなどの薬理学的手法の小児臨床試験への応用
3. 新生児における治験・適応拡大
4. 小児医薬品開発における倫理的配慮

また欧州では別に、国際的な小児臨床研究のための研究班Global Research in Paediatrics (GRiP)においてもこれらを含む検討が進められており、今年度はその状況把握と、国内関係者との情報共有が行われた。いずれも今後小児治験を進めるために重要なテーマであり、来年度は、ICH関係の進捗状況も踏まえさらなる検討を進める予定である。

D. 考察

インフォームド・アセント時に使用しているパンフレットの評価

パンフレットは低学年の小学生を対象として作成されているが、実際にはより大きい子どもにも使用しており、簡単すぎるという指摘が出ている。その他の内容についても現在詳細を確認しており、今後の見直しに活用したい。その他にも、入院治験実施におけるCRCのサポート体制のあり方に関する検討のための病棟看護師に対する意識調査、臨床研究参加時の意思決定要因と満足度調査の研究なども開始しており、その結果を踏まえて、今後の説明内容や、あるべき体制などの検討を進めていきたい。

小児医療施設CRCとの意見・情報交換

今年度は残念ながら中止となったが、継続的な取り組みが必要であることから、来年度はぜひ実施したいと考えている。

ICH E-11ガイドライン改定も念頭に置いた、連携と情報収集

正式にはICH E-11ガイドラインの見直しは始まっていないが、世界の最新動向を把握する作業が国内でも進んでおり、関係者との情報・意識共有が行われた。昨年度の報告書にも一部記載したが、以下が重要なテーマになると考えている。

1. 新生児を含む適切な年齢群への臨床試験の実施: EMAでは新生児の臨床試験ガイドライン案

も作成されており、新生児を対象とした治験数は欧米で相当数増えている。

2. 薬用量設定・薬物動態評価の方法論：Population pharmacokinetics、Modeling & Simulation、Physiology-based PKなど、古典的な薬物動態試験と異なるアプローチが世界的に検討されており、今後の小児医薬品評価に必須と考えられる。
3. 小児剤形：世界保健機関や欧州のEuropean Paediatric Formulation Initiative等、世界的に検討の機運が高まっている。
4. 新規方法論

上記2を含む新しい方法論については、GRiPでも検討が進んでいる。

また倫理的配慮は社会的弱者に必須であることから、我が国からも臨床研究倫理専門家の参画が必須であると考えている。今後さらに、国内外の情報を収集し、また関連専門家と、必要事項の整理を行っていききたい。

E. 結論

インフォームドアセント時の説明パンフレットについては8組で評価が行われ、今後のパンフレット見直しに反映される。ICH E-11ガイドライン改定も念頭に置いた、連携と情報収集が行われ、重点課題と考えられるテーマについての国内外の現状と我が国での取組みについて情報共有された。今後の、見直しの動きを踏まえて、さらなる検討を進める。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iijima K, Sako M, Saito Oba M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, and Yoshikawa N, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently

Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014;9(2):1-8

2. Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S: Safty of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2013;8(2):71-81

3. 中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳: 日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討 多施設共同非盲検試験 (N01223) 14週間での評価. *BRAIN and NERVE*, 医学書院, 2013 ; 65 : 9 : 1083-1092

4. 中村秀文: 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 一般社団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2013;44:5:400-403

5. 中村秀文: 小児の特徴と現場における小児用量の考え方. 調剤と情報, じほう, 2014 ; 20 : 2 : 12-17

2. 学会発表等

1. Nakamura H: Current status of pediatric drug development in the EU, the US and Japan: Expanding the horizon to global collaboration. International Conference at Seoul National University Hospital, Souel, 2013.4.5

2. Nakamura H: How do Japanese children take their medicines?. Formulating better medicines for children 5th conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Barcelona, 2013.9.19

3. Nakamura H: Efforts to Foster Pediatric Drug Development in Japan. The 63rd Korean Pdiatric Society Annual Congress, Souel, 2013.10.18

4. 中村秀文: 希少疾患治療開発における欧米の動向. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013年8月31日

5. 中村秀文: こどもの薬物動態・薬力学: 授乳と薬を考えるために. 大分県医師会母乳と薬研修