

## 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 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も高まり、より広い範囲でも国際交流が望まれるようになっている。このような状況下、PDG活動については、薬局方を支える科学技術を先導する活動になるよう今後の方向を定めるとともに、世界の主要薬局方が参加する世界薬局方国際会議で作成が開始されたGPhPにおいては、作成に積極的に関与し先導的役割を果たすべきと考える。

キーワード：試験法、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。この点については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った。今年度は平成25年度における薬局方の国際活動をまとめるとともに、近年開催された薬局方国際会議、特にその中で作成が開始された適正薬局方規範（GPhP）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

第17改正日本薬局方の改正基本方針（5本の柱）には「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」があり、日米欧の国際調和の推進とアジア地域での貢献を活動があげられている。

このような日本薬局方の国際活動は、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）

以上のように近年20年余の日局の国際活動は事実上PDG対応およびICH-Q4B対応を意味していた。

### C-2. PDG活動

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年発足し、

通例年に2回の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（参考資料3、図3参照）。

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る（参考資料3、図4参照）。

### C-3. PDGの最近一年の進捗

平成25年度はストラスブルグ（6月26 - 27日）および東京（11月5 - 6日）で2回の対面会議が開催された。

ストラスブルグ会議ではヒドロキシプロピルセルロースおよびイソマルの2つの添加物各条が調和に至った。そのほかサッカリン（r1）、デンプングリコール酸ナトリウム（r3）の2項目の添加物各条の改正が調和、エタノール、無水エタノール、ステアリン酸マグネシウムの4項目の添加物各条で訂正がなされた。また各局方の地域限定の改正を反映させるための調和カバーシートの改正2件が行われた。

東京会議では新規の調和はなかったが、一般試験法ではかさ密度及びタツプ密度測定法など、2項目の調和改正案が、医薬品添加物では塩化ナトリウムとコメデンプンなど5項目の調和改正案が合意署名に至った。東京会議の結果、試験法については、累計28項目、医薬品添加物については、累計45項目が調和に至ったことになる。

その他本報告では、インド薬局方のPDGへのオブザーバー参加の要望に対する対応の議論に触れておく。これは平成25年4月に開催された第二回世界薬局方国際会議（デリー）において、インド薬局方から正式に参加要望が表明されたもので、それに対してPDG側が検討を約束したものである。まずストラスブルグ会議の議題に挙げられ議論された。日局はPDGとしても今後透明性をもたせた活動が必要であり、他局方のオブザーバー参加も考慮すべきであるものの、インド薬局方をオブザーバーとして迎えた場合のPDG運営への影響等を分析して結論を出すべきとの主張を行った。EPはインド薬局方のみオブザーバー参加を認めるわけにもならず、その後の影

響を考慮しなければならないとのコメントが表明された。一方USPは、事前の意見集約がなされておらず、意見表明ができなかった。そのため、東京会議までにさらに各局方が議論を深め、結論を出すこととなった。東京会議では再度議題として取り上げられ、再審議を行った。その結果、(1)他の局方のオブザーバーを認める前にPDGの方向性をよく議論すべき、(2)インド薬局方だけにオブザーバー参加を認める訳にも参らず、とはいえ今後他の薬局方のオブザーバー参加を迎えた上での会議運営の困難さ、が指摘され、現段階ではインド薬局方のオブザーバー参加は認めないということで三薬局方の合意が得られた。さらに今後PDGが透明性を高める上で、会議報告等に工夫を加えることとした。

#### C-4. ICH-Q4B関係の進捗

このように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では、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（参考資料3、図7参照）について、ICH-Q4Bトピック：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て、ICH参加日米欧規制当局および日米欧業界代表によってPDG調和試験法が相互受け入れ可能interchangeableなものとして扱ってよいかとの検討が行われた（参考資料3、図8参照）。またICH-Q6Aで言及された試験法以外にも、5試験法が追加されICH-Q4Bで検討された。これらの検討結果は、相互受け入れする上での条件等も追記された調和文書としてまとめられ、ICH-Q4Bガイドランスの補遺として公表されている（参考資料3、図13参照）。

ICH-Q4B活動はその後平成22年11月のICH福岡会議で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、平成24年度までに、Annex6製剤均一性試験法を残してStep4の合意署名が行われていた。平成25年度は、残りのAnnex6のStep4の合意署名がなされ、ICH-Q4Bの常設活動は終了した。なお、各調和試験法の改定は継続的に行われており、その場合にはアドホックに検討が行われる予定となっている。

#### C-5. 世界の薬局方の国際交流

昨年度の分担報告書で、世界の薬局方が集う会議が行われるようになったことを報告した。これら国際会議の平成25年度の開催情報は以下の通りである。

- (1) The Global Summit of Pharmacopoeias 薬局方グローバルサミット  
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  
平成25年9月：第三回会議（ボルチモア）がUSP主催、中国薬局方共催で開催（参考資料1参照）
- (2) International Meeting of World Pharmacopoeias 世界薬局方国際会議  
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  
平成25年4月第二回会議（デリー）がインド薬局方主催、WHO共催で開催

#### C-6. 適正薬局方規範 GPhP（Good Pharmacopoeia Practices）の作成

##### C-6-1. コンセプトペーパーの作成

昨年の報告書に記したように、第一回世界薬局方国際会議（平成24年2月、ジュネーブ）において、適正薬局方規範GPhPを作成することが決定された。以下のその後の経過をまとめる。

第一回会議の議論をもとに、事務局のWHOが

GPhP一次ドラフトを作成し、コメントを募ったところ、日局等からコンセプトペーパー作成の必要性についての意見が寄せられた。そのためGPhPドラフトと平行して、まずはコンセプトペーパードラフト作成が行われ、一回の電話会議を挟んで、第二回会議で本格的討論をうけてコンセプトペーパードラフトの一次改正案が完成した。その内容をC-6-2に示す。

## C-6-2. コンセプトペーパー一次改正案

コンセプトペーパー：適正薬局方規範Pharmacopoeial Practice (GPhP)

### 1. 背景

薬局方間の調和の努力は一世紀以上前に開始された。WHOは1948年にその事務局とともに設立したが、あわせて国際薬局方も創設された。

薬局方は各国あるいは各地域の環境の中で根付いている。レトロスペクティブな調和は達成が困難なことが示されてきた。薬局方基準は長期的な視点で維持が図られる必要があり、プロスペクティブな調和はより容易に見えるが、今のところ初期的な試みや、特定の面での試みが行われているだけである。

薬局方の完全な調和は、規制システムが調和された場合にのみ可能となる。科学および医療の進歩、国際化や違法混入物の存在のため、薬局方は常に改訂されてゆくことが必要となっている。産業界との適切な交流による支援を得ながら、薬局方委員会や規制当局者が結束し、協力関係を強化することにより、新たな挑戦が可能となり、資源不足を補うこととなるだろう。

世界的な規模での品質管理規格の国際調和に関する議論を再開させようとする考えは、第10回ICDRA（医薬品規制当局国際会議）の開催の折りに、「薬局方規格 - 世界的規模でのアプローチの必要性？」と題して2002年6月24日に香港で開催されたサイドミーティングで出された。この話題は2004年マドリッ

ドで開催された第11回ICDRAでも行政官間で再び議論された。

翌年以降、その他の国際会議等において、薬局方との議論および薬局方間の議論において、同様の話題が取り上げられている。

2012年には、以下の一連の会議等において、薬局方間や利害関係者との間で、この話題が討議されている。

- 2012年2月28日 - 3月2日：第1回世界薬局方国際会議（WHO本部、ジュネーブ）
- 2012年10月7 - 8日：FIP-WHO共同会議 FIP会議（アムステルダム）
- 2012年10月9 - 12日：第47回医薬品製剤規格に関するWHO専門家委員会（アムステルダム）
- 2012年10月21 - 22日：世界における医薬品品質 - 医薬品原薬の焦点をあてて、に関する pre-ICDRA（タリン）
- 2012年10月23 - 26日：第15回ICDRA（医薬品規制当局国際会議）（タリン）

これらの会議において示された主な方向性としては、WHOがとりまとめる、プロスペクティブな調和を指向した適正薬局方規範の作成がある。多くの薬局方が第一次ドラフトに参加することに合意した。

医薬品製剤規格に関するWHO専門家委員会は確立した国際標準作成過程を確立しているので、その恩恵を受けることができるので、この委員会の賛助のもと、調和適正薬局方規範を作成することが合意された。国際的な協議プロセスを経た作成過程をとるので、すべての利害関係者とユーザーが作成に参加することが可能である。最終ガイダンスは、上記の作成過程に則り、WHOの194メンバー国および薬

局方当局に示される。

## 2．適正薬局方規範の目的

WHO適正薬局方規範：WHO Good Pharmacopoeial Practices (GPhP) は薬局方基準を確立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となる、一連の原則を述べたものである。

## 3．適正薬局方規範の恩恵

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

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。

## 4．施行

適正薬局方規範を各薬局方が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。

### C-6-3. 適正薬局方規範GPhP本体

GPhPドラフト作成は第一回会議の結果を受けて開始されたが、コンセプトペーパー作成を先行することとなり、本格的なドラフト作成は第二回会議前の電話会議をうけ始まっている。

構成は、コンセプトペーパーと同様の1．背景、2．目的、3．恩恵（波及効果）、4．施行の四つの導入部から始まり、GPhP本体部分である、5．各条の作成、6．標準品、7．分析法、8．薬局方間の協力と交流、9．利害関係者との協力からなる予定である。

この中で、5．各条の作成は、5.1 概論、5.2 技術ガイダンス(5.2.1 原薬および添加物を含む原材料の各条、5.2.2 製剤（最終製品）の各条、5.2.3 生物製剤の各条、5.2.4 生薬の各条、5.2.5 その他の各条)から構成される(参考資料3、図29、30参照)。電話会議で、5.1はUSPおよび日局を中心として、5.2.1はEPを中心として、5.2.2はBPが中心として、6はEPおよびUSPを中心として原案作成を行うこととなった。

その結果第二回会議前に提出された第一次ドラフトでは、5.1および5.2.2がハイレベルな原則を記したドラフトであった一方で、5.2.1はEPの原案作成要領に基づいた詳細な記述にわたるドラフトが提出された。また第二回会議での審議により、まずは5.2.1～5.2.2をもってGPhPを作成し、5.2.3生物製剤各条、5.2.4生薬各条についてはその後の経過をみて作成を行うこととした。その中で5.2.4についてはインド薬局方がドラフト作成を担当したいとの表明がなされた。

## D．考 察

PDGは平成25年度は2回の対面会議および、その間進捗状況の確認のための月一回の電話会議がコン

スタントに開催され、添加物各条の調和においては順調に実績があがっている。そのためもあり、今現在はICH-Q4B終了が決定された平成22年11月福岡でのICH専門家会議直後のようにPDGの継続が危ぶまれる状況にはない。一方で、調和作業は継続しているものの、既に上げられていた調和予定課題について調和作業を進めているのみであり、新たな調和課題の提案はすべて不調に終わっている。このことはレトロスペクティブな国際調和は極めて困難という欧米でのPDGに対する評価が定着してしまっているためもある。一方でプロスペクティブな調和に傾注すべきという意見は、特にEP関係者に強く、今後のPDGの新たな課題を探る上での大きなヒントとなると思われる。即ち、新技術による一般試験法や、バイオ医薬品等の新しいタイプの医薬品の分析方法等が今後のPDGにおける一般試験法の調和候補になるものと思われる。

一方で、USPIは今後のPDGでは、添加物各条の近代化Modernizationを行うべき、という考えを表明している。即ち、添加物各条の試験法を、質量分析等の選択性の高い分析法に置き換え、違法混入物等に対する検出力の高い各条に近代化させようとする主張である。この主張は極めてわかりやすいものの、我が国のように小規模な添加物企業の対応には困難が予想され、日局としてどのように対応するかは議論の余地がある。

ICH-Q4B活動は平成25年度のAnnex6製剤均一性試験法のStep4合意によって終息した。しかし、今後の試験法の改正時の規制当局の相互受け入れの議論を含め、PDGにおける調和内容の実効性を高めるために、薬局方の調和内容に対して、規制当局の受け入れを確認するシステムをどのように構築するかについては、今後の大きな課題といえる。

世界各国の薬局方の交流活動は活発化しているが、その中で最大の会議である世界薬局方国際会議でGPhPの作成が開始された。作成をめざすGPhPについては、当初は薬局方作成にあたってのハイレベルな一般原則の作成と思われた。しかしドラフト作成にあたってEPは原薬各条についてEPの原案作成要領をもとにした詳細な案を提出してきた。これはEP

がEPにおける各条形式を世界標準にしようとする戦略が背後にあるものと思われる。日局の国際的立場を強化する意味から、日局としてもこの度のGPhP作成には積極的に関わるべきであることはもちろんであるが、このようなEPのドラフト案については、日局の記載とあわない部分も多く、日局としては是々非々を明らかにして対応する必要がある。

## 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、日本薬局方としてはPDG活動についても、今後の活用方向への提案が必要となっている。その際、世界の薬局方を先導する役割を果たすような方向性を提案することが重要と考える。一方薬局方間での国際活動として、世界薬局方国際会議においてGPhPの作成が開始されたが、日局の国際的な役割を果たす意味からも積極的な関与が必要と考える。

## 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) Koide, T., Nagato, T., Kanou, Y., Matsui, K., Natsuyama, S., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared chemical imaging, *Int J Pharm* 441, 135-145 (2013)
- (3) Izutsu, K., Yomota, C., Okuda, H., Kawanishi, T., Randolph, T. W., Carpenter, J. F.: Impact of heat treatment on miscibility of proteins and

- disaccharides in frozen solutions, *Eur J Pharm Biopharm* 85, 177-183 (2013)
- (4) Sakai-Kato, K., Un, K., Nanjo, K., Nishiyama, N., Kusahara, H., Kataoka, K., Kawanishi, T., Goda, Y., Okuda, H: Elucidating the molecular mechanism for the intracellular trafficking and fate of block copolymer micelles and their components, *Biomaterials* 35, 1347-1358 (2013)
- (5) 川西 徹：革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究 衛研報 131, 2-6 (2013)
- (6) 川西 徹, 清原 孝雄, 檜山 行雄, 津田 重

城：今後の日本薬局方の新しい流れ, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44, 790-801 (2013)

G . 添付資料

- ・参考資料 1 . Global Summit of the Pharmacopoeias (GSP) 2013, Meeting #3 Program
  - ・参考資料 2 . GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES CONCEPT PAPER ON PURPOSE AND BENEFITS
  - ・参考資料 3 . 班会議資料 (スライド)
-