



サクラミルS2モック：QbDの方法論による 化学合成原薬開発モデル

第6回 デザインスペースの設定(その2)

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug
Substance Using QbD Approaches
PART 6
Establishment of Design Space (Chapter 2)

ファイザー株式会社¹⁾, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構²⁾, 国立医薬品食品衛生研究所³⁾

山田 純¹⁾, 長山 敏¹⁾, 高木和則²⁾, 奥田晴宏³⁾

JUN YAMADA¹⁾, SATOSHI NAGAYAMA¹⁾, KAZUNORI TAKAGI²⁾, HARUHIRO OKUDA³⁾

Global CMC, Pfizer Japan Inc.¹⁾, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency²⁾, National Institute of Health Sciences³⁾

4. デザインスペースの検証

デザインスペースの開発において、実験計画法によって行われた実験結果を用いてメカニズムモデル(数式等のモデルにより、工程パラメータと品質特性の関連予測)の構築を行い、デザインスペースの設定を行うケースがある。サクラミルS2モックではメカニズムモデルを構築した手法は用いていないが、デザインスペースを開発する手法の1つとして、その際の検討の流れを以下に簡単に示す。

「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針(PtC)」に記載されているようにメカニズムモデルの分類を行い、製品品質への影響度を確認し、メカニズムモデルの評価を行うことから始まる。通例、モデルの構築に用いたものとは別の検証データを取得し、モデル構築データおよび検証データの各セットのモデル予測と実験データを比較して、モデルの「予測力」を評価する。検証データの取得については、例えばスケールの影響が懸念される場合には検証データセットにスケールの異なる実験ロットを用いる評価は有用である。また、デザインスペース内にある実運用で予定しているパラメータの付近について詳しく予測力を評価したい場合には、複合の実験計画を用いて実験する等、構築したモデルの

目的やその特徴に応じて工夫する。その後、提案したデザインスペースについて、デザインスペースのいくつかの境界に沿って実験的検証の実施や継続的工程の確認により、ライフサイクルにおけるモデルの適切性やモデル構築の際の未知なる要因(実験の変動性)についても検討する。

5. 全製造工程を考慮したデザインスペースの構築

前稿で解説したように、サクラミルの2ステップからなる製造方法はそれぞれ6つ、合わせて12の焦点領域(FA)に分割し、それぞれを単独に検討している。しかしながら、製造工程においてリスク管理されるべきサクラミル原薬の重要品質特性は、個々の焦点領域で単独ではなく、製造工程全体を通じた管理戦略の下で管理されるべきである。そのため、最終的にはすべての焦点領域を通じて統合された管理戦略の下にデザインスペースを設定することとなる。

(1) ステップ2を考慮したステップ1のデザインスペースの構築

それでは前回も取り上げたCP-7-1について具体的にみていく。CP-7-1はステップ1で生成する類縁物質で

サクラミルS2モック：QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル
第6回 デザインスペースの設定(その2)

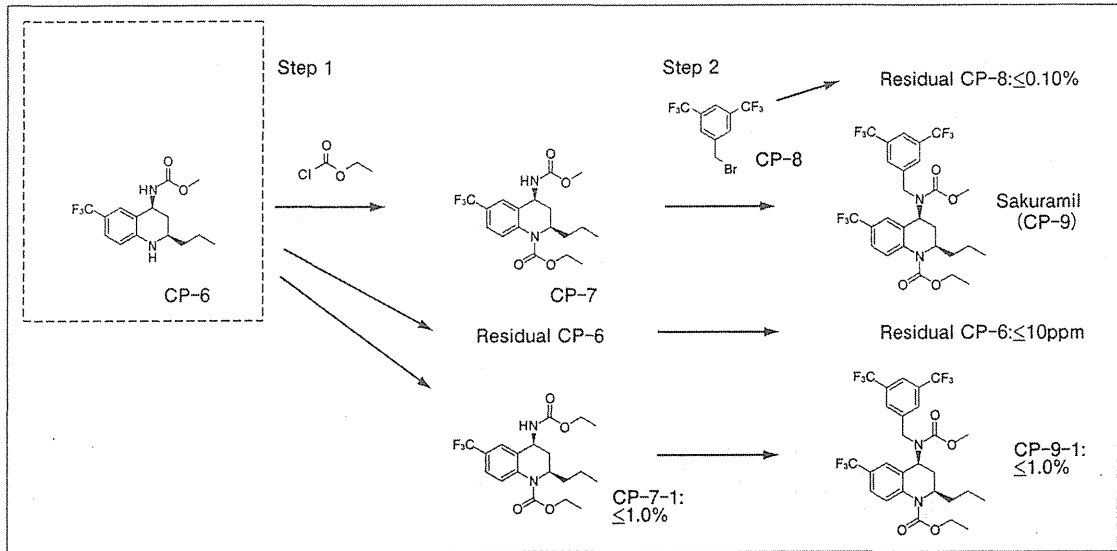


図1 サクラミル原薬の不純物カスケード

あり、ステップ2でCP-9-1に変換されるため、原薬中にはCP-9-1として、あるいはステップ2で変換されない一部がCP-7-1として混入する可能性がある(図1)。本モックでは原薬中のCP-9-1を1.0%以下とすることを管理目標としている。ステップ1での管理戦略はステップ2の影響を受けるが、この展開について解説したい。話を単純化するため、ステップ2の結晶化工程でCP-9-1が100%除去される場合とまったく除去できない場合とを考えてみる。ステップ2で100%除去が可能であれば、ステップ1でのCP-7-1の混入量を管理しなくても原薬中には混入しない。一方で、ステップ2で除去できない場合はステップ1でのCP-7-1の混在量の管理目標が重要となってくる。サクラミルS2モックではステップ2においてCP-9-1が除去できないシナリオのため、中間体CP-7中のCP-7-1を1.0%以下とする管理値を設定している。これにより、サクラミル原薬中のCP-9-1を1.0%以下とする管理戦略となる。

改めて、ステップ1の検討をみてみたい。原薬の品質CP-7-1に影響を与える可能性がある焦点領域として、

リスク評価による順位付けでステップ1の反応(FA1)と結晶化(FA4)がそれぞれ高リスク、中程度のリスクと分類された。FA1ではCP-7-1が生成するため、その生成量と関連する工程パラメータを関連付けることにより工程の理解を深める。FA4では生成したCP-7-1の除去と関連する工程パラメータとの関連を検討することで、工程を深く理解する。それぞれの焦点領域に対しては独立した検討が行われるが、それは反応を制御することによりCP-7-1の生成を管理することと、精製方法を制御することによりCP-7-1の除去を管理することの両者を検討することで、より効果的な統合された管理戦略構築の際の知見を増やすことに寄与している。

サクラミルS2モックのシナリオでは、一般的な製造環境/装置において本反応を行う条件範囲で実験計画に従って検討したところ、CP-7-1が1.0%を超えることはなかった(図2、図3)。炭酸ナトリウムを塩基に用いた場合、クロロギ酸エチルと塩基の相互作用とともに、クロロギ酸エチルの当量、炭酸ナトリウムの当量および反応液の濃度の3つの要因がすべてCP-7-1の生成に関連

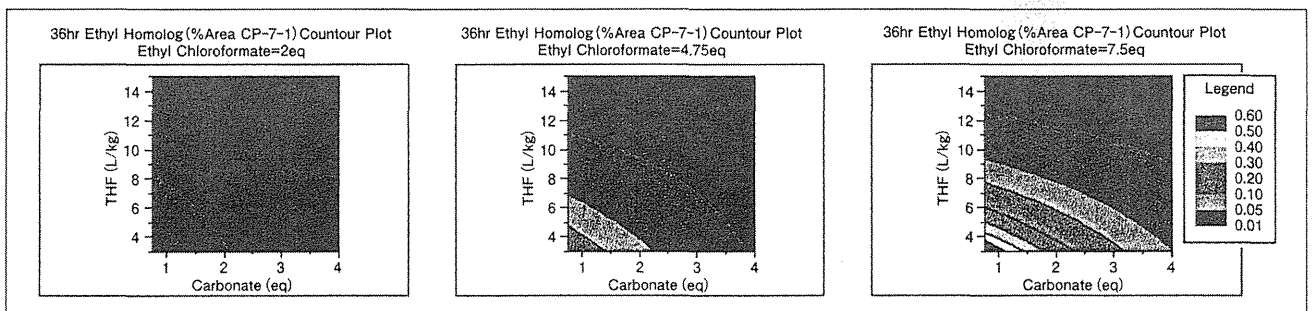


図2 炭酸ナトリウム 36時間におけるエチル類縁体の等高線図

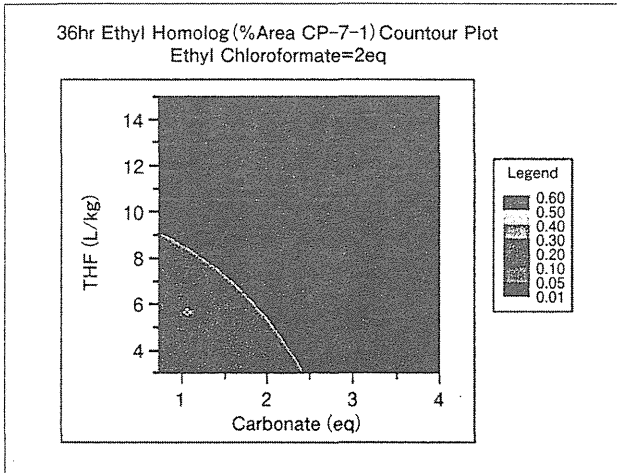
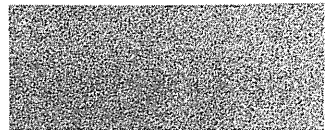


図3 炭酸ナトリウム 標準的な条件での36時間における等高線図

していることがわかった。炭酸ナトリウムの量が少なく高濃度で、クロロギ酸エチルの高いレベルはエチル類縁体の量を増加させる。炭酸ナトリウムは極端な状況下でエチル類縁体をより多く生成する傾向があった。しかしながら、クロロギ酸エチルが2.5当量の標準的な条件では、反応はデザインスペースを通して極めてきれいに進行する。結果的にCP-7-1との関連が示されるパラメータは存在するものの、有意に1.0%を超えないことが確認された。

(2) ステップ2を考慮したステップ1のデザインスペースの結論

ステップ1 中間体CP-7中のCP-7-1を管理するために、ここから考えられたデザインスペースは次のようなものである。なおサクラミルS2モックでは、実験計画法による解析の結果、これらの工程パラメータの変動が一般的な製造環境／装置条件下においてCQAに悪影響を及ぼさないことから、重要工程パラメータ(CPP)とはせず、「その他のパラメータ」とするのが適当と結論した。そのため、各パラメータを軽微変更が可能な工程パラメータとしてデザインスペースを提案している。工程パラメータとCQAとの間に機能的関連が認められても、その工程パラメータの変動が商業生産で用いるようなパラメータ内ではCQAを十分満たすことがわかっている場合、現実的にはあり得ないほど変動しないと品質に悪影響を及ぼさない場合などでは、パラメータをCPPとしないことを可能としている点に留意いただきたい。

QbD開発を実施したサクラミル合成ステップ1のFA1およびFA4に関する製造方法欄の記載を以下に示す。なお、クロロギ酸エチルはモック案として意見を募集した

際には1点記載の目標値で示していた。その後、研究班において、工程パラメータのリスクアセスメントとリスクコミュニケーションに関して薬事プロセスと関連付けて考察し、報告書では幅記載の軽微届出事項として取り扱った。このような考え方については、次回以降の連載で論じるので合わせて参照いただきたい。

メチル(2R, 4S)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イルカルバメート(CP-6) [1] 『(230kg)』, テトラヒドロフラン『(1300L)』, 炭酸ナトリウム『(42.4kg)』を仕込み、クロロギ酸エチル『(158~592) 206kg』を加え、還流下で攪拌する。

クロロギ酸エチルの量、テトラヒドロフランの量及び炭酸ナトリウムの量はデザインスペースを構成するパラメータであり、CP-7-1の量を制御する。(注釈：DSを構成するパラメータは明確に記載する)

ステップ1の結晶化工程は多変量デザインによる実験計画に基づいた検討を行っており、その結果、結晶化工程におけるエタノールの容量および水の容量、結晶化工程の最終温度の3つのパラメータが不純物の合計に関連することが示唆された。一方で、CP-7-1はほとんど除

サクラミルS2モック：QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル 第6回 デザインスペースの設定(その2)

去されないことが示された。これらの考察により、以下のように不純物の合計量を管理するためのデザインスペースを設定している。詳細は前稿をご参照いただきたい。

エタノールの質量に対して“25～35%”の質量に相当する水を加えて冷却し、『20℃』で攪拌する。

エタノールの質量に対する水の質量、エタノールの溶媒量及び結晶化の温度はデザインスペースを構成するパラメータであり、不純物の合計量を制御する。

サクラミルS2モックでは、結晶化工程ではCP-7-1の除去ができなかったため、CP-9-1の管理戦略は中間体であるCP-7-1の合成反応にのみ依存させているが、ステップ1の結晶化工程での除去やステップ2の合成あるいは結晶化工程での除去が可能である場合には、組み合わせた管理戦略によるデザインスペースを提案することにより、より弾力的な運用が可能となるであろう。



おわりに

2回にわたって原薬の製造工程開発とデザインスペースについて、サクラミルS2モックを具体例として解説した。サクラミル原薬では頑健な製造プロセスを背景に、

初期リスク評価で原薬の品質に影響を及ぼす可能性がある潜在的な重要工程パラメータを実験計画により得て、検討、評価し、最終的に重要品質特性と重要工程パラメータの機能的関連を明らかにして得た不純物の生成と除去に関する知識を、デザインスペースの設定に活用している。このとき、細かく分割した焦点領域や各ステップだけでなく、目標とする品質を管理戦略全体のなかでとらえることが重要である。

工程の理解は、必ずしも実験計画によってのみ収集されるものには限られない。既存の手法も含めたあらゆる手段により得られる知識を活用し、より頑健でリスク管理された製造方法によって、適切に品質が維持された原薬を継続的に供給することが可能になるものと考ええる。

参考文献

- 1) ICH Q11「原薬の開発と製造ガイドライン」Step 4 (2012.5.1)
- 2) ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」
- 3) 厚生労働研究班：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「医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究」，“サクラミル原薬S2モック”研究代表者 奥田晴宏(2012.5)





製剤均一性試験規格を

PAT, RTTR、適用する場合の諸問題

PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について

Applicability of Pharmacopeial Test Criteria for Process Analytical Technology and Real Time Release Testing – Criteria for Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第3室長

香取典子

NORIKO KATORI

Chief of Third Section Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

Process analytical technology (PAT) の工程内管理および最終製品の出荷試験への適用 (real time release testing: RTTR) は規制当局および製薬業界の両者の関心を広く集めている。NIRのような非破壊的測定法は多量のサンプルをリアルタイムで測定することができ、その結果、小さいサンプルサイズで試験を行う従来のロット出荷試験に比べ、推定精度が高いサンプルサイズの多い試験によって、PATでは確実に品質の悪いロットを排除することが可能となる。その半面、今までの薬局方に準じた出荷試験の判定基準をそのまま用いると、通常に比べ試験が厳しくなりすぎるなどの問題が生じることが指摘されてきた。

ICHで調和された日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方の製剤均一性 (Uniformity of Dosage Units: UDU) 規格は、現在JP16の一般試験法に「6.02 製剤均一性試験法」として記載されており、サンプルサイズは1段階目

10、2段階目30投与単位を基本とした2段階試験である。

判定基準は含量の平均と標準偏差から合格判定値 ($AV = |M - \bar{X}| + ks$) を計算し、判定値が規格値 (通常15.0%) を超えない場合を適合とする計量試験と、表示量から25%を超える偏差をもつ製剤 (outlier) の数がゼロでなければならないという計数試験の組合せとなっている。後者の表示量から25%を超える偏差の製剤がゼロ (Zero Tolerance Criteria: ZTC) という判定基準を、サンプルサイズが100~1,000を超える場合もあるPATにそのまま適用すると、outlierの出現によってバッチが不合格になる確率は、サンプルサイズが大きくなるほど無視できない頻度となっていく。この問題に対し、米国PhRMAおよび欧州EPがそれぞれ解決策となる判定基準を提案した。

1. 米国PhRMAの提案した Large-N判定法

PhRMA CMC SETは、PATの適用によりサンプル数が増加した場合の判定基準の設定に関して調和UDU試験法 (日本薬局方記載規格) の代替法である「Large-N」法¹⁾を2006年に提案した。この方法は、サンプルのうち表示量から15%を超える偏差の製剤が規定の数 (c1) 以下なら適合するという、1段階の計数試験である (表1)。

この方法では、調和UDU試験法の計数試験で規定している、表示量から25%を超える偏差の製剤を規定していないが、PhRMA CMC SETは正規分布を仮定することによって15%を超える偏差の規定のみで、25%を超える製剤も管

JP16 6.02 製剤均一性試験法

判定基準

計量試験 (parametric) :

判定値 = $|M - \bar{X}| + ks$

判定係数 : $k = 2.4 (n = 10)$

$k = 2.0 (n = 30)$

計数試験 (nonparametric) :

c2 (許容個数) = $0 (\pm 25\%, n = 30)$

表1 Acceptance values (c1) of the Large-N and modified Large-N for outliers (±15%) by PhRMA

| Sample size | Large-N acceptance value | Modified Large-N acceptance value |
|-------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 100 | 4 | 3 |
| 250 | 11 | 7 |
| 500 | 23 | 15 |

理可能であると述べている。その後、「PATを用いた場合はUDUの基準より厳しい基準を採用すべき」とする規制当局との議論を通じ、調和UDU試験法よりも15%偏差の許容個数c1を小さくした、より厳しい「Modified Large-N」法²を提案した(表1)。Large-NもModified Large-Nもいわゆるノンパラメトリックな判定基準であるが、25%を超えるoutlierを管理するためにはロットが正規分布することを前提にする必要があるという欠点がある。これに対し、後で述べるEPの試験規格は25%を超えるoutlierを直接規定する方法である。

2. OC曲線による判定基準の比較

薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である。OC曲線におけるこれらの関係を、図1に模式図として示した。

試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは、消費者危険に相当する合格率が5~10%以下の品質レベルである。すなわち、このレベルより悪い製品が出荷される可能性は低いと考えられる。これに対し、PATの場合は生産者危険がより重要になる。この生産者危険レベル、すなわち合格率が95~99%以上の品質レベルより、よい製品を生産していれば、出荷時に不適になる可能性は低くなる。

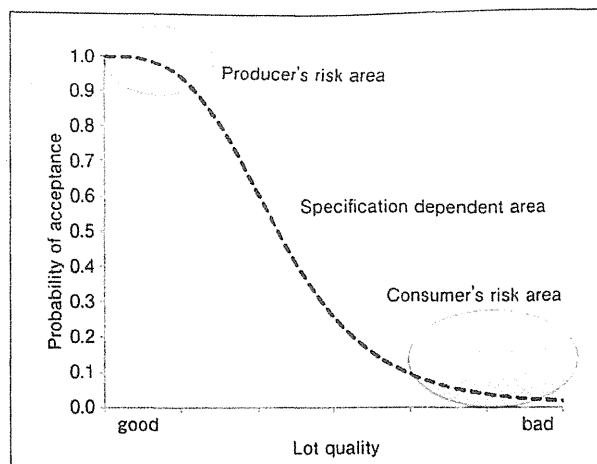


図1 A typical OC curve showing test characteristics

Consumer's risk is a risk to pass a product of bad quality. Producer's risk is a risk to reject a product of good quality. Specification dependent area is related to a specification limit. Pa of lot showing the same quality as specification limit is almost 0.5.

PhRMAが最初に提案した計数試験であるLarge-Nとその改正案であるModified Large-Nの判定基準のOC曲線を図2に示した。現行のJP16(点線)のOC曲線と比較してみると、Large-Nでは消費者危険レベルでJP16試験と一致するようになっているが、Modified Large-Nでは生産者危険レベルで、よりJP16と一致度が高いように見受けられる。これは合格するための許容個数c1を小さくし、試験を厳しくしたことによる影響と考えられる。出荷時のPATによる試験はもちろん市販後は実行できない。もし、出荷時の試験で生産者危険が出荷後に行われる可能性のある試験に比べて高すぎる場合は、何らかの理由で出荷後に通常のUDU試験が行われると、高い確率でその製品が不合格になるリスクが生じる。出荷後の管理を考えると、生産者危険レベルを一致させる

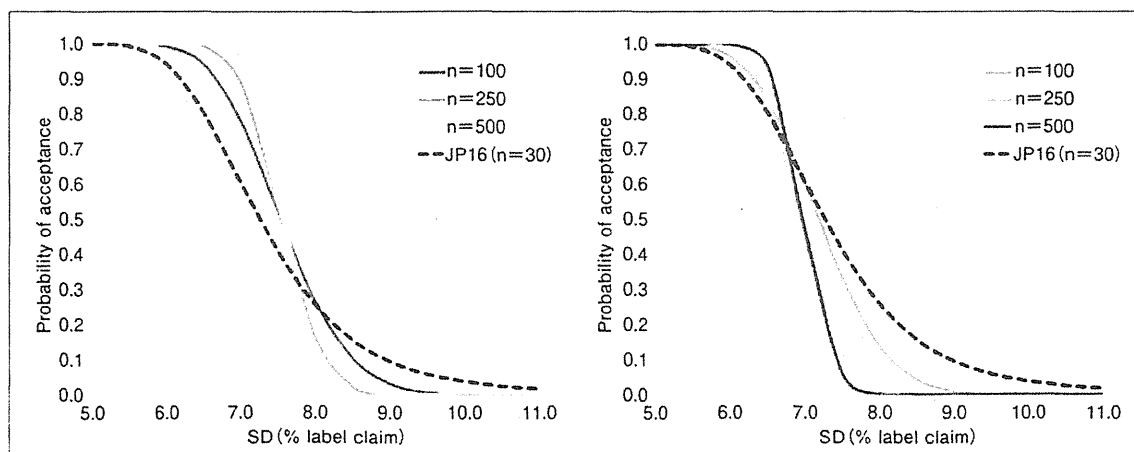


図2 OC curves of UDU tests recommended by PhRMA

ことは市販後の不適合リスクを低くすることにつながるため、重要であるといえる。

Modified Large-Nは、この見地から判断すると市販後の不合格リスクが低下したと考えられる。

3. 欧州EPが採用した PATのためのUDU判定基準

EPは調和UDU試験法の製剤均一性試験法の代替法として、Alternate 1または Alternate 2の2種の試験規格を提示し、そのどちらかを選択する方法を示した。EPのAlternate 1はJP16のUDU試験と同じ計量試験(判定値)と計数試験(c2:表示量 \pm 25.0%のoutlierの個数)の組合せであり、Alternate 2は限度値の異なる2種の計数試験(c1:15%を超える偏差のoutlierの個数、c2の規定)の組合せである(表2、表3)。EPが2011年に出したDraftと2012年の正式版での判定基準を比較すると、正式版では大きな判定基準の見直しが行われたことがわかる。正式版はDraftに比べ計量試験は厳しく、計数試

表2 Acceptance constants and numbers for Alternative 1 in UDU tests by EP

| Sample size (n) | Draft | | Final | |
|-----------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Acceptance constant (k) | C2 (\pm 25.0%) | Acceptance constant (k) | C2 (\pm 25.0%) |
| \geq 50 | 1.91 | 0 | - | - |
| \geq 75 | 1.87 | 0 | - | - |
| \geq 100 | 1.84 | 0 | 2.15 | 0 |
| \geq 150 | 1.81 | 0 | 2.19 | 0 |
| \geq 200 | 1.79 | 0 | 2.21 | 1 |
| \geq 300 | 1.77 | 0 | 2.23 | 2 |
| \geq 500 | 1.75 | 1 | 2.25 | 4 |
| \geq 1,000 | 1.73 | 2 | 2.27 | 8 |
| \geq 2,000 | 1.72 | 6 | 2.29 | 18 |
| \geq 5,000 | 1.71 | 16 | 2.3 | 47 |
| \geq 10,000 | 1.7 | 34 | 2.31 | 94 |

表3 Acceptance numbers for Alternative 2 in UDU tests by EP

| Sample size (n) | Draft | | Final | |
|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | C1 (\pm 15.0) | C2 (\pm 25.0%) | C1 (\pm 15.0) | C2 (\pm 25.0%) |
| \geq 50 | 1-26(0) | 0 | - | - |
| \geq 75 | 2-38(0) | 0 | - | - |
| \geq 100 | 4-51(20) | 0 | 3 | 0 |
| \geq 150 | 6 | 0 | 4 | 0 |
| \geq 200 | 8 | 0 | 6 | 1 |
| \geq 300 | 13 | 0 | 8 | 2 |
| \geq 500 | 23 | 1 | 13 | 4 |
| \geq 1,000 | 47 | 2 | 25 | 8 |
| \geq 2,000 | 95 | 6 | 47 | 18 |
| \geq 5,000 | 239 | 16 | 112 | 47 |
| \geq 10,000 | 479 | 34 | 217 | 94 |

験は緩くなっている。なぜこのような変更が正式版で行われたかについては、EPはOC曲線を用いて説明している⁴が含量の分布が正規分布しないときにより厳しくなるように、また、市販後に通常のサンプルサイズで試験を行ったときに不適になるリスクを小さくするように判定基準を定めたと推察される。

4. 米国FDAの提案する UDU判定基準

米国食品医薬品局(FDA)は後に述べる2011年のPQRIワークショップおよび2012年の米国薬学会(AAPS)年会において、許容限界(tolerance limit)を理論的背景としたthe parametric two-sided tolerance interval (PTSTI)とparametric two one-sided tolerance intervals (PTOSTI)を製剤均一性試験法の判定基準として提案した⁵。PTSTIは両側許容限界規格と考えられる判定基準で統計的にはリスクを数値計算で求めることができないため、シミュレーションで計算し、判定に用いる係数kを定めている。一方、PTOSTIは調和UDU試験法の計量試験と基本的には同じ理論を背景にしているが、日本からの提案規格である調和UDU試験法は合格率5%の

消費者危険レベルのcoverageを約80%と設定しているが、FDAのPTOSTHはもっとcoverageの設定を高くしているため、判定に用いる係数 k が調和UDU試験法より厳しくなっている。すなわち、調和UDU試験法の1回目10個における $k=2.4$ 、2回目30個における $k=2.0$ が、FDAの提案では1回目 $k=3.12$ 、2回目 $k=2.16$ と相当厳しくなっており、このコンセプトをそのままPATに応用することは、その根拠の妥当性も含めて、生産者に受け入れられるかどうか危ぶまれる。米国薬局方(USP)はPATへの対応も含めていくつかの考察を行っているが、FDAの提案からは距離を置く方針と思われる。

5. PQRIワークショップにおける議論

2011年9月12日から13日にかけて行われた米国製品品質研究所(PQRD)主催、FDA、AAPS共催の「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」において、PATおよびRTRTにおける含量均一性試験のありかたについて集中的に議論された。

議論の要点は以下のようなものであった。

- 現行のUDU試験の国際調和規格において、RTRTへの適用の際最も問題になるのはZTC。すなわち、表示量から25%を超える偏差をもつ製剤(outlier)はゼロでなければならないという基準である。含量の分布が正規性を示す場合、サンプルサイズが大きくなれば、試験サンプル中にある一定の割合でoutlierが出現することは避けられないため、ゼロではない判定基準(outlierの許容個数： $c=2$)が必要である。ただし、現時点ではこの判定基準については議論が継続している段階である。
- 正規性の検定について
ロットは基本的には正規分布していることが求められるが、「正規分布」はあくまでも統計手法のためのツールであり、本来の目的、すなわちロットの品質を正しく見積もることが最終目的であることを忘れてはいけない(含量のばらつきが小さい場合には、検定を行うと正規性から外れやすくなるが、真の目的はoutlierの存在比率を見積もることであり、含量のばらつきが小さいことは望ましいロットの特質であり、このロットに対し正規性の検定を行うことは意味がない)。

- 出荷後の管理
出荷時にはLarge-Nの判定基準で試験を行っても、市販後の除去試験などでは通常のサンプルサイズを用いた試験が適用される。ある品質のロットの合格率を見積もる際には、Large-Nに加え、通常のサンプルサイズを用いた試験についての合格率を加味しないと、市販後に不適となるリスクを見誤ることになる。
- 後発品について
RTRTで承認された先発品に対し、後発品がどのように試験規格を設定するかは今後の課題である。

結論／まとめ

規格値の設定に際しては、担保可能な品質の限度(許容限度)と現実的に対応可能な試験の厳しさとを兼ね合いで決められる。試験は厳しいほど担保できる品質はよくなるが、厳しすぎると実際の製品が適合しなかったり、コストが異常に高くなったりする。試験規格を比較検討するには単に試験の厳しさだけではなく、消費者危険、生産者危険の両者に注意を払うことが必要である。特にRTRTにおける試験規格については生産者危険がより重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程度一致しないと、出荷後の管理の面で不都合が生じる可能性がある。また、現在まで欧米で提案されているUDUのRTRTに対する判定基準はそれぞれに正規分布の仮定、生産者危険の乖離などの欠点があり、さらなる改訂が望まれることが示された。

今後、RTRTに関する議論が高まるにつれ、日本においても適切な判定基準の設定が望まれる。

参考文献

- 1) Sandell, D., Vukovinsky, K., Diener, M., Hofer, J., Pazdan, J., Timmermans, J.: Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes, *Drug Inf. J.* 40, 337-344 (2006)
- 2) PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J., Vukovinsky, K.E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES, 2009.
- 3) Holte, O., Horvat, M.: the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes, *Pharmeuropa*, 23, 286-293(2011)
- 4) Shen, M., Tsong, Y.: Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity, *Pharm. Forum.*, 37(1), 2011
- 5) Hauck, W.W., DeStefano, A.J., Tyle, P., Williams, R.L.: Methods for Measuring Uniformity in USP, *Pharm. Forum.*, 38(6), 2012

《イントロダクション》

日本における医薬品のサプライチェーンの国際化と品質保証

奥 田 晴 宏* Haruhiro Okuda

国立医薬品食品衛生研究所

1. はじめに

医薬品は先端的な工業製品であり、他の工業製品と同様、国際商品である。Globalizationの進展に伴い、医薬品原材料の供給・流通体制も国際化し、より複雑になりつつある。一方、工業製品としては、医薬品は特異な性格を有している。生命に直結することはもちろんであるが、医薬品は出荷時には性能（有効性や安全性）は試験されず、品質試験によって、性能が保証されている。しかも、その品質の良し悪しを末端消費者（患者）は把握できないという特徴を有する。極端なケースとして、有効成分が含まれていなくても、患者は全く気が付かないということがあり得る。医薬品の品質は消費者には「見えない」のである。本稿では、我が国の医薬品のサプライチェーンの状況と、その状況に対応して医薬品品質を保証するために必要な方策の一端を紹介する。

2. 平成 17 年薬事法改正

少し古い話から始めたい。2005年（平成17年）に改正薬事法が施行になり、承認・許可の制度が大きく修正された。医薬品を製造する企業が責任を持つ体制から、医薬品を市場に最終的に供給する業者が責任を負う体制に変更になったのである。許可要

件が承認要件に統合され、GMPの基準に適合していることが承認の要件となった（図1）。この改正は、企業の市販後安全対策の責務の強化を図ることが目的であったが、さらに製造管理・品質管理の確保による品質保証体制を構築し、アウトソーシング（全面委受託）を可能とすることも併せて目的とされていた。

制度的には、承認を取得する医薬品は病院・薬局等に流通するものに限られ、原薬のみの承認は廃止され、製剤の承認の一部を構成するものとなった。原薬に対しても、円滑に品質保証できるための規制体制が必要となり、マスターファイル（MF）制度が併せて導入された（MF制度：原薬の製造方法を規制当局が運用するマスターファイルに登録する制度。原薬製造企業は製剤メーカーに製造情報を開示することなく、原薬のCMC情報を規制当局に伝達することができる）。この制度改正によって、我が国の品質に関する薬事承認は欧米のmarket authorization方式と国際整合性のある制度となった。

3. サプライチェーンの国際化

改正薬事法の施行を受けて、医薬品製造の全面委受託が可能となり、多様なビジネスモデルが生まれた。結果として、我が国の医薬品原材料のサプライチェーンは複雑化、国際化し、さらにアジア新興諸国の台頭とも相まって、特に後発品分野においてはアジアからの原薬および医薬品原材料の輸入が増大した。（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）の品質管理部は、第33回医薬品GQP・GMP研究会（平成25年10月30日）で、PMDAが実施している海外事業所のGMP査察に関する興味深いデータ

*1983年東京大学薬学部博士課程修了（有機化学専攻）、慶應義塾大学医学部、東京薬科大学を経て、PMDAの前身の国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センターに入所、その後有機化学部、薬品部を経て2013年より同所副所長。主に低分子合成医薬品の品質保証に関するレギュラトリーサイエンス研究を実施している。連絡先：〒150-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 E-mail: okuda@nihs.go.jp

| | 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 |

図1 承認・許可に関する制度変更

を公表している¹⁾。即ち、PMDAは2005～2013年度の8年間に36か国504製造所を調査し、そのうちアジア地域の調査件数が43%（主要国の製造所数：中国98，韓国58，インド34）を占めたことを報告している。さらに医療用後発医薬品に関する地域別、分野別にGMP調査品目統計を公表しており、総品目数が1,238品目に達し、そのうち75%が原薬であり、その63%がアジア地域で生産された原薬であったことを明らかにしている。

後発品原薬を中心にアジア地域に日本企業の医薬品サプライチェーンが伸長していることは、別途厚生労働省の調査結果からも確認できる。厚生労働省は、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進に取り組んでいるところであるが、その事業の一環として、平成24年度に「ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業」を実施した。その事業では、武藤正樹教授（国際医療福祉総合研究所所長）を座長とする検討委員会が日本ジェネリック協会加盟製薬企業や後発医薬品の薬価収載実績のある製造販売業者等にアンケート調査を実施し、「後発医薬品の原薬調達状況に関する調査結果」を公表している²⁾。そのアンケートの取りまとめによると、後発医薬品の生産では、すべての工程を国内で製造する原薬を使用するものが全体の38%であるのに対して、輸入した原薬をそのまま使用するものが購入金額ベースで46%と全体の半分近くを占めること、そのまま使用する輸入原薬の調達先としては、購入金額ベースでは韓国、中国、次いで、スペイン、イタリア、ハンガリー、インド

などが続いており、その韓国、中国およびインドを合わせたシェアは購入金額ベースで約5割を占めること、さらに粗製品または最終品を輸入し国内精製または加工して用いる場合では、金額は輸入原薬をそのまま使用する場合の20%弱ではあるものの、インド、韓国、中国のシェアが購入金額ベースで合わせて80%を占めることなどの現状が明らかにされている。後発品原薬の調達先を海外に求めることは医薬品製造コストの引き下げに有効であるが、一方で安定供給の点で懸念があり、欠品のリスクに対応しなければいけないことが本報告書から窺える。

サプライチェーンが延長し、複雑化することによるより深刻なリスクは、不良医薬品が医療現場に流入することである。幸いにして我が国では起きていないが、海外では死亡事例が報告されている。添加物に起因する事例ではあるが、2006年パナマでグリセリンと偽って輸入されたジエチレングリコールによる咳止めシロップ剤による死亡事故が生じた。さらに、2007～2008年には米国バクスター社等のヘパリン製剤を投与された患者にアレルギーや死亡事故が生じており（死者は約100名に及ぶと言われている）、同時期にドイツにおいてもヘパリン製剤に起因すると思われるアレルギーが報告されている。我が国では、予防的措置として国内メーカー3社がヘパリン製剤を自主回収するなどの措置が行われた。原因究明が行われ、その原因は意図的に混入された過硫酸化コンドロイチン硫酸によることが明らかとなった。問題となったヘパリンは中国の粗ヘパリンから生産され、欧州や米国に流通されたものである

と言われている。このヘパリンの事例は大手製薬会社を含む事故だけに、我が国においても常に不良医薬品によるリスクが存在することの教訓となった事件である³⁾。

我が国ではこれらの事件に関しては日本薬局方が対応した。日本薬局方は大臣告示であり、局方で示された基準は法的拘束力を有する（一定の経過措置の後は基準に合致しない医薬品は販売することができない）ため、緊急にリスク対応をする必要があるときは局方基準の改正が有効な手段となり得る。先に述べたジエチレングリコールとヘパリンの事例に関しては、局方の一部改正という手段がとられ、局方各条が迅速に改正された。即ち、2008年2月には医薬品各条グリセリンが一部改正され、純度試験にジエチレングリコールの試験が追加、さらに同年7月には医薬品各条ヘパリンナトリウムおよびヘパリンカルシウムに純度試験として過硫酸化コンドロイチン硫酸が追加された。意図的な混入物・不純物（工程由来不純物や分解物でなく）を純度試験に収載することに関しては、局方の科学的な立場から議論がなされたところであるが、リスク対応の立場から、局方各条に純度試験として位置付けることが適切と判断されたのである。

4. PIC/S

もはや世界のどの国も一国で世界各地に展開されている医薬品サプライチェーンの監視を継続していくことは困難である。GMP 査察情報を各極が共有する体制整備が必須であり、その枠組みとして1995年に The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme（医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム：PIC/S）が設立され、2014年5月現在、44当局（40か国）が加盟している。PIC/Sの使命は次のように要約されている：「PIC/S' mission is "to lead the international development, implementation and maintenance of harmonised Good Manufacturing Practice (GMP) standards and quality systems of inspectorates in the field of medicinal products."」。即ち、医薬品分野において、国際GMP基準と査察に関する品質システムを作成、実行し、さらに維持する活動を国際的に主導することである。

PIC/Sは査察当局間の非公式な協力の枠組みであ

り、当初は欧州が主体であった。現在は、先進諸国の多くが加盟し、アジア地域からは、台湾、シンガポール、マレーシア、インドネシアが既に参画している。さらに、2011年1月には世界各地に多数のGMP 査察官を派遣し、独自に医薬品品質に関して監視活動を推進していたFDAがついにPIC/Sに参加を果たし、事実上PIC/SのGMP基準が国際標準となっている。

日本もGMP 査察体制を整備し、2012年に加盟申請した。PIC/S当局により我が国のGMP体制に関して書面評価、実地調査（原薬2013年4月、製剤2013年9月）がなされ、2014年5月15、16日ローマで開催された総会で、45番目のメンバーとして加盟が承認された。我が国ではGMP調査権を47の都道府県が保有するため、加盟に際して、47の調査当局およびPMDAが統一したシステムで、PIC/S基準に従ったGMP調査を実施しうることを示すための体制の整備が必要となった。新たなGMP施行通知の発出およびGMP事例集の改訂、都道府県のGMP 査察の品質システムの整備、GMP 査察官の教育、都道府県の連絡協調体制の構築、GMP 収去サンプルを試験検査する公的試験検査機関（都道府県の衛生研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所）の整備等の一連の作業を実施した¹⁾。

5. 薬局方の国際調和

円滑なサプライチェーンの確保には国際的な整合性のある、局方を整備することが重要である。科学的合理性に乏しい独自の基準は、徒に出荷時の試験を増加させ、コストアップの要因となるとともに、円滑な医薬品の流通を阻害する。一方、他極に比べ脆弱な規制の部分があれば、不良な医薬品が混入するリスクを増大させかねない。

局方の国際調和を図る組織としては1990年に Pharmacopoeia Discussion Group（日米欧三薬局方検討会議、PDG）が設立され、局方の一般試験法や各条の調和活動を続けている。まわり持ちで半年に1回 face to face の会議を開催し、開催国が議長を務める。直近は2013年11月東京で会議が開催された。その会議報告として、三薬局方による調和活動の対象とされている試験法と医薬品添加物各条は、それぞれ合計35項目と62項目に上っており、今回の会議の結果、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が報告されている⁴⁾。

6. お わ り に

2005 年の薬事法の改正により、我が国の製造販売に関する薬事承認は欧米と同様の「市場に最終的に医薬品を供給する企業が責任を負う」制度へと変更されるとともに、生産設備を有せずとも、薬事承認が取得できることとなった。その結果、全面委受託を含めたような多様なビジネスモデルが可能となり、企業活動の自由度が増加したと言える。一方、医薬品のサプライチェーンは海外にまで及ぶものとなり、特に後発品分野ではアジア地域への依存が著しい。このような状況に対応して、我が国は GMP の国際調和組織である PIC/S への加盟が承認され、他国と協力して、世界にまたがるサプライチェーン監視にあたらうとしている。さらに日本薬局方も米国薬局方や欧州薬局方とともに局方調和に貢献し、

医薬品の円滑かつ安全な製造と流通に努めている。医薬品品質リスクを一定レベルに保ちつつ、製薬企業の多様な活動を保証することが求められており、我が国も各地域の規制当局や国際機関との連携を一層強化することが必要である。

引 用 文 献

- 1) PMDA 品質管理部, GMP 適合性調査等に関する指導と PIC/S 加盟に向けた活動について, <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/file/gmpgqp-slide20131114.pdf>
- 2) 厚生労働省医政局経済課, 委託事業平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業一報告書, http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatu-iyaku/dl/h24-02_1.pdf
- 3) 川崎ナナ, ヘパリン不純物問題とその対応, *ファルマシア*, 44, 1167-1171 (2008).
- 4) PDG プレスリリース (翻訳版) 日米欧三薬局方検討会議の成果—2013 年 11 月 5・6 日東京会合開催—, http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/pdf/jpdata/pdg_press_release_jp.pdf

特集 (日本薬局方)

化学薬品の局方収載の現状と課題

Current Situations and Challenges of Official Monographs on Chemical Drugs

奥田 晴宏*, 檜山 行雄

Haruhiro OKUDA and Yukio HIYAMA

Abstract

The purpose of monographs is to publish the specifications as official standards so as to assure quality of drugs marketed in Japan. Monographs of chemical drugs are prepared by JP expert committee based on the innovator's specification (test procedures and acceptance criteria) and supporting data. Although generic drugs are approved after confirmation of equivalency between generic and innovators drugs, test methods described in draft monographs are occasionally not applicable to generic drugs. Feasibility of draft monographs is confirmed by public comment procedures, and specification and testing methods are modified if needed. The preparation process of monographs on chemical drugs, that is to say, is a process in which specifications specific to innovators' drugs are universalized so as to be applicable to all of the drugs marketed in Japan. Test procedures requiring adverse reagents as well as special reagents and apparatuses are modified through the process. Recent ICH guidelines Q8-Q11 encourage pharmaceutical companies to develop new drugs on a QbD basis, emphasizing scientific approach of pharmaceutical development and establishment of quality control strategy, where control of starting materials, reagents and intermediates as well as in-process control are recommended. Requests for publication of drugs developed by the new approach are predicted within several years. It is probably not only difficult but also inappropriate to adopt the conventional JP approach to the critical quality attributes assured by methods other than final product testing. In order to resolve the problem derived from discrepancy between the role of JP and the QbD approach, the following two issues should be addressed; 1) to recognize the importance on complementary relationship between the role of review process on generic drugs and that of JP and to strengthen the relation, 2) to construct additional frameworks being able to incorporate new concepts such as real time release testing and process analytical technology in JP.

抄 録

各条の目的は規格を公的基準として公開し、わが国で流通する医薬品の品質を保証することである。化学薬品各条は先発医薬品の規格に実績値をもとに作成される。後発医薬品は先発医薬品と同等であることを確認して承認されるが、先発医薬品の試験方法が適用できないことが稀ではない。原案の実施可能性はパブリックコメントの手続きを経て確認し、必要があれば原案を修正する。各条の作成過程は、

国立医薬品食品衛生研究所
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1
*連絡先著者

言い換えると、新薬に固有の規格をわが国で流通している全ての医薬品に普遍化する過程であるといえる。有害試験や特殊な試験や装置を使用する試験はこの過程を経て除外される。最近のICH ガイドライン Q8-11は製薬会社に QbD の方法論による製剤開発を奨励しており、科学的な製剤開発と品質管理戦略の確立が強調されている。品質管理戦略では、出発物質、原材料、中間製品の管理、工程内管理が奨励されている。数年以内にこの新しい方法で開発された医薬品の収載要望が予想される。最終製品の試験以外の方法によって保証されている重要品質特性に従来の日局の方法論を適用することはおそらく困難であるだけでなく適当でないであろう。日局の役割と QbD 方法論のかい離から発生する問題を解決するためには、次の2点が必要である：1) 後発医薬品承認審査プロセスと JP の役割に関する相補的な関係の重要性を認識し、関係を強化すること、2) リアルタイムリリース試験やプロセス解析工学のような新しい概念を取り込むためのフレームワークを構築すること。

Key words: monographs, chemical drugs, specification, QbD, generic drugs

はじめに

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と位置づけられている。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ことが期待されている。化学薬品各条の目的の第一はわが国で流通する医薬品の規格を設定・公開し、医療に必要な医薬品全般の品質を適正に確保することである。一方、一部の産業界の関係者を除き、化学薬品の各条がどのような経緯を経て作成され、どのように運用されているか、他極の局方と比べてどのような特徴があるか、等に関して十分に知られていないと思われる。本総説では、それらの点に関して解説するとともに、局方各条の課題を抽出し、解決すべき方策を検討する。

I 化学薬品各条の現状

医薬品各条は生薬総則に規定される生薬等の各条とそれ以外の各条から構成されている。生薬等以外の各条には化学薬品（化学合成医薬品および高度に精製された天然物等）、抗生物質等、添加物、生物薬品などが含まれる、それぞれの専門原

案審議委員会で審議される。化学薬品に分類される医薬品が最も多い。

I-1 各条記載内容

表1に医薬品各条に記載される項目を示す。原則として、13)-21)が出荷試験項目となり、この基準に適合しないと、局方医薬品とはならない。ただし、医薬品各条の規定中、性状の項及び製剤に関する貯法の項の保存条件は参考に供したもので、適否の判定基準を示すものではない。

I-2 化学薬品各条の作成過程

1) 新規収載品目の選定

新規収載に当たっては以下の①-④の観点から優先的に新規収載すべき品目が検討され、改正のたびに70-80品目程度の医薬品が新規収載される。：①医療上汎用性があり、かつ必要性が高いと考えられる医薬品（対象患者が多く、医療現場で広く用いられている医薬品等）、②優先審査がなされた画期的な医薬品、③代替薬が無い医薬品（希少疾病用医薬品等）、④米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）等に収載され、国際的に広く使用されている医薬品

日局改正のスケジュールに合わせて新規収載候補品目に関して企業から要望を受けるとともに、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が新規収載候補品目を選定し提案している。企業の要

表1 医薬品各条の記載項目

| 項目 | 原薬 | 製剤 |
|---------------------------|----|----|
| 1) 日本名 | ○ | ○ |
| 2) 英名 | ○ | ○ |
| 3) ラテン名（生薬関係品目についてのみ記載する） | △ | △ |
| 4) 日本名別名 | △ | △ |
| 5) 構造式 | ○ | × |
| 6) 分子式及び分子量（組成式及び式量） | ○ | × |
| 7) 化学名 | ○ | × |
| 8) ケミカルアブストラクトサービス登録番号 | ○ | × |
| 9) 基原 | △ | △ |
| 10) 成分の含量規定 | ○ | ○ |
| 11) 表示規定 | △ | △ |
| 12) 製法 | × | ○ |
| 13) 性状 | ○ | △ |
| 14) 確認試験 | ○ | ○ |
| 15) 示性値 | △ | △ |
| 16) 純度試験 | ○ | △ |
| 17) 乾燥減量，強熱減量又は水分 | ○ | △ |
| 18) 強熱残分，灰分又は酸不溶性灰分 | △ | × |
| 19) 製剤試験 | × | △ |
| 20) その他の特殊性能試験 | △ | △ |
| 21) 定量法又は成分の含量 | ○ | ○ |
| 22) 貯法 | ○ | ○ |
| 23) 有効期限 | △ | △ |
| 24) その他 | △ | △ |

(注) ○印は原則として記載する項目，△印は必要に応じて記載する項目，×印は原則として記載する必要がない項目を示す

望品目には再審査終了直後（予定）品目が多く、医療上汎用されている医薬品や国際的に汎用されている長い実績のある医薬品が候補として挙がっていないケースがあるからである。両プロセスによる新規記載候補品目案は、まず局方原案審議委員会で記載の妥当性を審議し、パブリックコメントを経て決定される。

有効性及び安全性が確認された医薬品を記載するという観点から、かつては、日局記載時までには再審査が終了した医薬品を記載していたが、再審査が終了していない場合であっても「製造販売後調査及び評価が終了し、有効性および安全性に問題がない旨の文書」が提出されていれば記載される¹⁾。いち早く新しい品目の記載を可能にする体制に変更したといえる。

2) 各条作成過程

図1に化学薬品各条作成の手順を示す。通例最短期でも1年半を要するかなり複雑なプロセスである。①から⑤はPMDAと原案審議委員会の作業、⑥以降は厚生労働省が実施する作業であり、2回のパブリックコメントの機会を設けている²⁾。

① PMDA内に設置された事務局の原案作成依頼を受けて、原案作成会社（先発会社）は原案を事務局に提出、②事務局による原案事前整備（追

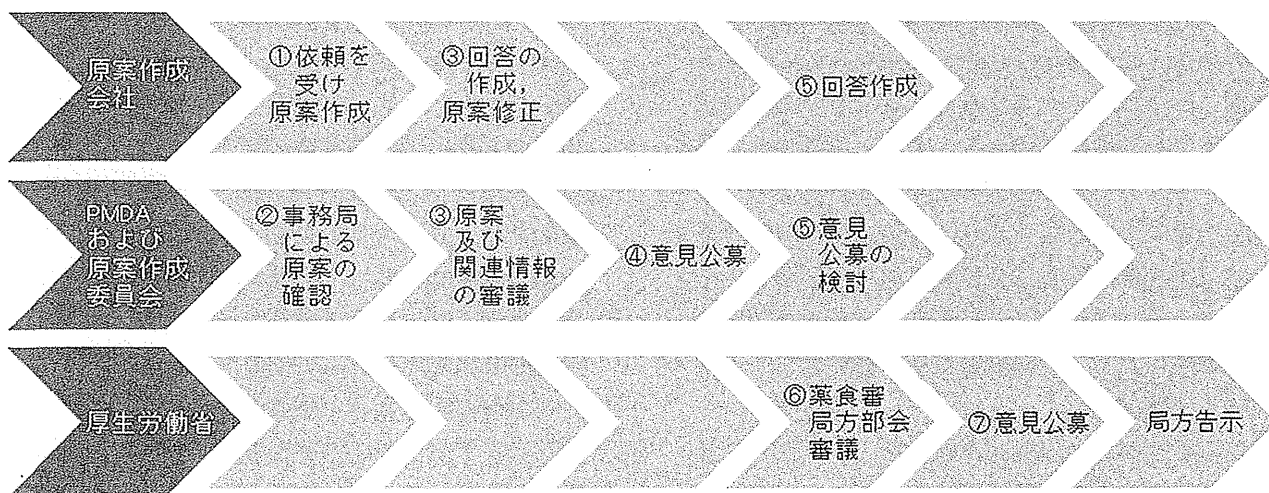


図1 局方作成プロセス

加情報提出と原案修正), ③原案審議委員会審議: 原案及び関連情報(バリデーションデータ等)の審議と原案作成会社への追加情報及び原案修正依頼(回答了承となるまで審議継続), ④PMDAによる原案に対する意見公募, ⑤原案審議委員会による提出意見の審議(原案作成会社への問い合わせを含む)。すでに市場に供給されている後発医薬品が提示された試験方法では異なった結果を与えた事例などが収集され, 試験法を修正するなどの解決が図られる。⑥PMDAから厚生労働省に提出された原案の薬食審局方部会による審議, ⑦厚生労働省による意見公募, ⑧日本薬局方告示

3) 化学薬品原案審議委員会の審議

新薬の審査と異なり, 局方ではわが国で実施可能な標準的な規格及び試験法の設定が求められている。言い換えると, 原案審議とは, 先発会社の製品に特化された規格及び試験方法を公的, 普遍的な規格及び試験方法に変換する作業である。試験項目(組み合わせも含む), 試験方法, 規格値の妥当性について今日の科学水準から見直される。一般試験法に記載されていない試験法は原則として採用されない(わが国での実施可能性を重視)。

原案審議の過程では承認を得ている先発会社の提案(即ち承認規格)が重要視されるが, 特殊な装置や入手困難な試薬・標準物質を用いる試験や海外の局方に準拠した試験などは見直しの対象となる。クロロホルム等の有害試薬を用いた試験法は, 可能な限り修正される。また, 承認時は製造実績が少ないために許容限度の大きい規格値を採用したケースなども, その後の製造実績等を踏まえて, 規格値の見直しが求められることがある。

以下, 局方で原則として設定される確認試験, 純度試験, および定量法に関して解説する。

3)-1 確認試験

原薬及び製剤の確認試験は, 日・米・欧の三極の規制当局による新薬承認審査の基準を国際的に統一するための規制調和国際会議である ICH の

Q6A「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」で述べられている方針で設定される(なお, ICH ガイドラインは, PMDA の ICH に関する HP: http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html で閲覧可能である)。少なくとも2種以上の確認試験が設定され, そのうち1つは, 存在すると考えられる非常に類似した構造をもつ化合物同士を識別できるようなものである必要がある。原薬の場合には, 特異的に確認できる試験法として, 赤外吸収スペクトル法(IR試験法)が通常採用されるとともに, もう一つの方法として紫外可視吸収スペクトル法が採用されるケースが多い。さらに, 塩の場合には対塩に関する確認試験が求められる。

日局は, 赤外吸収スペクトル試験設定に付随して, 標準品が設定されない場合であっても, 参照スペクトルを必ず設定している。USP や EP は, 参照スペクトルを設定せずに標準品を設定している。日局のこの方針は, 標準品が設定されないことがあるため, 直接スペクトルの比較ができないケースはあるが, 入手の困難を伴うことがある標準品なしに簡便, 低コストで確認試験が可能となるメリットもある。

赤外吸収スペクトルは, 化学構造とともに結晶構造を反映することから, IR試験法による確認とは, 化学構造と結晶形を同定することが目的となる。結晶形は安定性や溶解性に影響を与えることから, 医薬品製造に当たっては管理すべき重要項目である。一方, 日局16改正では結晶形特許を有する医薬品の記載要望を受け, 各条を審議することとなった。特許対象となっている結晶形原薬を標準品あるいはそのIR参照スペクトルをIR試験法に採用すると, 実質的には他の結晶形を有する原薬は局方基準に適合しないこととなり, 市場から排除されることとなる。

原案審議委員会は, 物質特許が失効した後も結晶形特許が存在する医薬品原薬について, 記載の可否を検討した。その結果, 結晶多形は溶出性や安定性等に影響するものの, 一旦溶解してしまえ

ば、結晶多形による品質上の違いはなく、同一の生物活性が期待されるはずである。従って、原薬間で異なる結晶形であっても同等以上の製剤が製造できる場合は局方への取載は可能であると結論した。ただし、異なる水和物および溶媒和に起因する結晶多形（疑似結晶多形）は別品目として取り扱われることから、この検討の対象外である。

結晶形特許を有する原薬の IR 試験法に関しては、スペクトルに差を認めるときは適切な方法で再結晶し、IR 試験を行うこととして、結晶形を変換して測定することを可能とした。結晶多形が存在しても、結晶形特許を原案作成会社が保持していない場合には、この限りではない。製造会社は自社で定めた特定の結晶形の原薬を恒常的に製造する必要がある。そのために自社の原薬の結晶形の一貫性を保証可能な（自社の結晶形を社内標準物質に設定するなど）試験方法を設定する必要がある。

3)-2 純度試験（類縁物質）

原薬の規格で最も時間をかけて審議している試験である。原則として、ICH が作成したガイドライン Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」に準拠し、審議している。TLC を用いた試験が設定されているような承認の古い品目の場合、ICH 準拠規格にするよう照会が提出される場合がある。

典型的には、個別規格設定不純物、その他の不純物（0.1% 以下）、不純物総量が規格に設定される。ただし、ICHQ3A とは異なり、個々の不純物が 0.1% 以下で設定されている場合には、不純物総量の設定が免除されている。米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）と最も異なる点は、日局では個別規格設定不純物であっても、類縁物質の名称は特定されず、有効成分との相対保持比を用いて、試験方法が設定されている点である。通常不純物標準品は設定されず、HPLC 試験に際して規定されるシステム適合性のうちシステムの性能は、原薬の直近の存在する不純物との分離度でなく、理論段数とシンメトリー係数で規定されることが

通例である。なお、安全性の観点から特に必要な場合は、その類縁物質だけを別項目として、物質が特定され、規格が設定される。

残留溶媒の取り扱い

化学合成医薬品である原薬は製造工程で有機溶媒を使用し、最終原薬に持ち込まれ残存するケースが多く、特に残存する有機溶媒の種類は最終精製工程で使用する溶媒より決定される。残留溶媒は患者にとって利益はないので、ICHQ3C で、その残留溶媒のヒト健康へのリスクに応じて許容量が厳しく規制されている。日本薬局方は日局15第2追補から、有機溶媒を製造工程で使用している原薬に関しては、残留溶媒を規制することとし、その際に一律に残留する溶媒の種類と量を規定するのではなく、「別に規定する」とし、医薬品ごとの個別承認で規制することとした。第16改正では計73品目に残留溶媒が「別に規定する」として設定された。

3)-3 定 量

定量は、原案作成会社の製造の実測値（製造のバラつきも含む）および安定性を評価して決定される。標準品を設定したうえで、HPLC 法による定量あるいは滴定法で定量されることが多い。HPLC 法による定量は、特異性に富むものの、精度が滴定法より劣る。原薬の定量規格は、精度を考慮して HPLC 法の場合には 98.0-102.0%、滴定法では 99.0-101.0% のレンジで設定されることが多い。一方、製剤の場合は原薬に比べて製造工程でのバラつきが大きいことから、多くのケースで 95.0-105.0% かそれ以上の許容幅で設定される。

II EP および USP の取り組み

EP の製法依存的問題に対する取り組み並びに USP の各条に関する興味深い提案に関して紹介する。なお、津田・田邊らが 2013 年に欧米局方の取り組みを解説しており、参照いただきたい³⁾。

EP では、原薬中の不純物管理は ICHQ3A に準拠して実施され、不純物が構造式及び化学名とともに取載されている。EU 地域において、一定限

度以上の新たな不純物新しい後発品原薬が承認された場合、あるいは製法変更により一定限度以上の新たな不純物が生成した場合、当該原薬の各条に反映される新たな不純物を追加する制度を整え、製法依存的な不純物の存在に対応している(EP 8.0 Chapter 5.10 Control of impurities in substances for pharmaceutical use; New impurities above the specified limitの項参照)。

USPは、分析担当者が試験操作手順を選択する柔軟性を許容しうる performance-based monographs という概念を提案している⁴⁾。例えば HPLC による定量試験では、従来の標準品の代わりに、CRM (certified reference material) を供給するとともに、許容基準は設定するが試験方法に関しては、試験の性能(真度、精度、特異性、直線性等)を規定するのみに留め、試験従事者の裁量の余地を大幅に拡大する提案であり、今後の動向に興味を持たれる。

Ⅲ 課 題

Ⅲ-1 局方各条と薬事法

各条記載内容と薬事法との関係を理解しておくことは重要である。

薬事法第56条は、「日本薬局方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないものは販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない」としており、局方収載された医薬品は基準に合わない場合、製造・販売が禁じられている。従って、新たに局方に規格が収載された医薬品は、すでに承認を得て流通している医薬品であっても、一定の経過措置の後、製造販売が禁止される。局方の告示と同時に発出される課長通知で「局長通知第●の●(別紙●)に示す新規収載品目については、平成●●年●月●●日までは、なお従前の例によることができるものとされているが、同日以降は、日本薬局方に収められていない医薬品として、製造販売又は販売することは認められないので、遅

滞なく次の手続きを行わせること。」として、局方記載の基準に適合させることを求めている。

Ⅲ-2 各条における試験方法の記載

局方各条における試験方法の記載のレベル(詳細の程度)は各条担当の委員として常に悩むところである。各条の記載に基づいて試験を担当するものにとって、もう少し丁寧な記載がほしいと思われるケースも多々あると思う。例えば、前処理方法の詳細、攪拌時間など、記述があったほうが、実施者にとって試験が容易と思われるかもしれない。

現在の記載を採用している理由は、局方各条は先発会社の規格基準を基に作成されていることによる。従って、その試験方法は先発会社の製造方法及び処方にも最も適した方法として開発される。後発薬は先発医薬品と品質的に同一・同等であることが必要であり、先発医薬品の規格基準を満たすように設計される。しかしながら、製造方法や処方は、各会社の所有する技術や特許等によって当然異なり、必ずしも先発医薬品にとって最適であった試験方法がそれ以外の医薬品にとって最適とは限らない。

このことから、局方試験法の操作方法の記述は、各社における調整の余地を残すため、各工場の試験室に備えられている試験手順書のような詳細な記述でなく、操作手順や必須なパラメータを中心に記載される。

通則13条には、「日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。」との規定があり、日局の記載と異なる試験方法、試験手順であっても、実施を可能としている。従って、各条試験法を修正することも可能であるが、現実的には局方の手順を修正することは好まれない。

先発医薬品と異なる添加物の影響を受けて、そのまま局方試験法を適用すると、結果が異なる場

合もあり得る。例えば製剤の有効成分の確認や定量に汎用される UV 試験は、有効成分によっては pH や供雑物の影響を受けやすい場合があり、添加物の違いにより異なった結果を与えることがあり得る。この様に処方や製造方法の違いの影響を受けて、各条の試験方法が修正なしでは適用不可能な場合は、対策がより複雑となる。解決策の一つは、その試験方法を「別に規定するとして」、医薬品ごとの承認事項とすることである。溶出性のように規格基準値そのものが異なる医薬品が既に流通している場合などは、この方式が採用される。前述した残留溶媒に関しても日局15第2改正から、「別に規定する」とされた。他の方策は局方には先発医薬品の試験方法を記載し、加えて承認審査の過程で異なる試験法を承認する方法、あるいは修正が軽微な場合には、各企業の GMP の範囲で修正を認めるとする方策である。試験項目そのものを削除する方法は、規格基準を公開するという観点からは可能な限り避けるべきであろう。GMP 上の運用で解決することは、各都道府県の GMP 査察の見解が企業の見解と異なった時に、生産に支障が生じる懸念がある。

審査と局方とは相補的であり、局方でカバーしきれない個々医薬品の試験方法は、現時点では承認審査の過程で解決を図らざるを得ないものと考え（現在、製法依存的な問題に関して局方がどのように将来的に対応すべきか、検討されている）。なお、生物学的な試験法に関しては、通則14条では特別に「試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる」としている。また液体クロマトグラフィーの試験条件に関しては、一般試験法「液体クロマトグラフィー」で、「医薬品各条の試験条件のうち、カラムの内径及び長さ、充てん剤の粒径、…中略…、移動相の流量並びに反応時間及び化学反応槽温度は、システム適合性の規定に適合する範囲内で一部変更することができる。」として各試験者の裁量を認めている。

Ⅲ-3 品質保証と局方各条

上記「化学薬品原案審議委員会の審議」で局方各条審議と新薬審査の違いに関して若干述べた。ICH Q6A では、「規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。」と規定し、この他にも、規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMP の遵守（例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）が、製品品質を確保するための要素として存在することを述べている。規格は製品品質を保証するための要素（重要ではあるが）の一つであるとの立場から、規格の各項目を選択する目的は、原薬及び製剤の特性を遍く示すことよりも、それらの品質が適切なことを確認するためであることをこのガイドラインは謳っている。したがって、新薬の承認審査では、最終製品の出荷試験のかわりに、上流における工程管理試験を規格と位置づけて、品質を保証することも可能である。

一方で、局方の場合は、複数の（場合によっては数十の）製造販売会社で製造販売され、管理方法も各社ごとに異なる可能性もある医薬品を対象とするため、現状の局方のフレームワークでは、「工程内試験」や「バリデートされた製造工程」による品質保証を各条に取り込むことはしばしば困難で、自ずと網羅的な品質規格の設定にならざるを得ない。

日局通則第12条は「製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査などにおいて、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。」として、医薬品各条に設定した試験であっても、スキップ試験のように、ロット毎に実施する必要がないことを明らかにしている（「適合することを恒常的に保証」できているかという判断を含むため、運用は現実

的には容易ではない)。

21世紀に入った直後 ICH の品質専門家は、「科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質システム」の確立を目指すというビジョンを掲げ、一連のガイドライン(ICH Q8-11)を作成した。そこでは、製薬会社の品質システムの強化と新しい科学に基づく体系的な医薬品開発を促進し、品質リスクマネジメントを利用した重要品質特性(CQA)や重要工程への集中的研究開発による、総合的な品質管理戦略の必要性を明らかにした。この新たな品質管理戦略では、出発物質、原材料、中間製品の管理、工程内管理、最終製品の出荷試験を組み合わせ、総合的にCQAを保証すべきであることが強調されている。この新しい方法論(QbDアプローチ)で開発された医薬品では、最終製品の品質試験は、重要ではあるが品質管理の一要素と考えられており、品質管理に関して日局の現行の在り方からはみ出している部分が多い。表2に現在の局方への期待事項とICHの新しいビジョンに関してまとめた。

最終製品の試験以外の方法によって保証されているCQAに従来の日局の方法論を適用することはおそらく困難であるだけでなく適当でないであろう。日局の役割とQbD方法論のかい離から発生する問題を解決するためには、次の2点が必要である:1)後発医薬品承認審査プロセスとJPの役割に関する相補的な関係の重要性を認識し、関係を強化すること、2)リアルタイムリリース試験やプロセス解析工学のような新しい概念を取り込むためのフレームワークを構築すること。

数年後には、新しいガイドラインに沿って開発

された医薬品が局方収載される可能性があり、対応が急がれる。

製剤均一性試験

工程あるいは処方依存的な事項に関する化学薬品の審査部門と連携した取り組んだ事例を示す。含量均一性試験は、局方国際調和のプロセスで検討され、「硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠で、有効成分含量が25mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で25%以上のもの。ただし、有効成分を含まない部分(コーティング部、カプセル殻など)を除いて計算する。」とされ、比較的高含量の製剤に対しては含量均一性でなく、質量偏差試験の設定が許容できるとした。一方、我が国では、原案作成要領で品質への懸念から「1錠、1カプセル等の1投与単位中の有効成分量が200mg以上であり、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で70%以上である場合には、質量偏差試験を設定することができる」として、高含量製剤のみに質量偏差試験の適用を認めてきた。製剤均一性は処方や製造工程の頑健性によって異なり、一律に25mg、25%ルールを適用すべきではなく、質量偏差試験の一律適用は製造プロセスの影響を受ける懸念が小さい200mg、75%以上の製造に限定すべきであると判断されてきたからである。有効成分含量が25mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で25%以上のものに対しても、質量偏差試験を許容すべきであるとの要望を受けて、製造工程の適切性の判断は個別に審査過程で実施することとして、25mg、25%以上の製剤に関しては質量偏差試験、含量均一性試験のいずれかを選択することが可能とする方向で検討中である。ただし、含量均一性試験を

表2 局方と新たなICHの品質保証に関する方針

| 局方に従来要請されている事項 | ICHの新しい品質保証に関する方針 |
|------------------|-----------------------|
| 公的監視の手段 標準化 | 企業の品質システムの強化と自発的な品質保証 |
| 普及した技術の使用 | 企業毎の品質管理戦略 |
| 最終製品の出荷試験による品質管理 | 最新の科学技術の導入 |
| | 研究開発と製造工程管理の重視 |