

# 第十七改正日本薬局方に新規収載予定の通則及び 参考情報に寄せられたご意見について（報告）

平成26年12月  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
規格基準部 医薬品基準課

今般、平成26年10月1日に意見公募を行いました日本薬局方収載原案のうち、製法問題検討小委員会で議論がなされた下記の新規通則案及び参考情報案に寄せられたご意見を踏まえ、その作成の背景とご意見に対する考え方を次のご紹介することと致しました。何卒、ご理解いただきますとともに、今後も日本薬局方の原案作成に対して、ご協力いただきますよう、お願い申し上げます。

（意見公募した項目）

- ・ 通則12（製造要件）
- ・ 通則35（意図的混入有害物質）
- ・ 参考情報「品質リスクマネジメントの基本的考え方」
- ・ 参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」

## 1. 製法問題検討小委員会について

### ① 本小委員会の目的

日本薬局方（日局）は医薬品の規格基準書であり、本規格を満たせば、我が国では医薬品として認められることになっている。一方で、同じ有効成分からなる医薬品であっても製造方法が異なる製品においては、同一規格による医薬品の品質管理は必ずしも合理的とはいえないという議論がある。例えば製造方法が異なれば、不純物は異なる。このように製法の異なる医薬品の規格設定を行うに際して、現行の日局の収載ルールは硬直的すぎるという指摘がある。日局の作り方を工夫することで、医薬品の品質管理に柔軟性をもたらす、あるいは日局がQuality by Designなどの最新の考え方の障害にならないようにしていきたい。そのためにも、日局17に向けて、医薬品の種類の別に配慮しながら、製品横断的に問題点を解析し、共通の理解のもと、日局作成方法の新しいフレームワークを本小委員会では検討していく。

### ② 構成メンバー

総合委員会、化学薬品委員会、生物薬品委員会、医薬品添加物委員会、生薬等委員会、製剤委員会、理化学試験法委員会からの委員。

東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会からの準委員。

日本製薬団体連合会、国立医薬品食品衛生研究所からの参考人。

## 2. 通則12（製造要件）について

### ① 作成の経緯

製造工程（製造方法）の違いが原因で、既存の医薬品各条の様式で適切な医薬品品質管理基準を示すことが困難な場合に、どのような対応がとれるかとの議論がなされた。またペグ化タンパク質性医薬品等に代表されるバイオ医薬品の品質管理、あるいは医薬品DNA反応性（変異原性）不純物の管理等においては、製造工程中での管理がより合理的と考えられるケースがある。European Pharmacopoeia（EP）ではProductionという項があり、一律に最終製品の規格試験として設定することが妥当でないような事項、例えば、製造工程で担保できれば、出荷試験で確認しなくてもよい品質特性や、最終製品で管理することが困難で中間体で管理すべき事項を記載する場所として活用されている。日局においても、EPのProductionと同様な記載場所の必要性が検討され、その結果、「製造要件」という新たな項が作成されることとなった。

### ② 主なご意見

1) 原案では、製造要件を記載することが原則と解釈される記載となっていることから、「必要に応じて」記載する旨を明記すべきではないか？

ご意見に対する見解：指摘の通り、常に設定すべき項ではないことから、「必要に応じて」を追記する。

2) 「医薬品各条の製造要件」とは、具体的に何を指しているのか例示してもらいたい。

ご意見に対する見解：記載例については、後日（遅くとも第十八改正日本薬局方原案作成要領で）提示予定。

### 3. 通則35（意図的混入有害物質）について

#### ① 作成の経緯

グリセリン中のジエチレングリコールのような、悪意をもって意図的に混入された有害物質に対する管理項目は、以前は日局医薬品各条に入れることはおかしいとされていたが、現在の日局の役割を考えると、記載した方がよいケースがあると考えられる。そこで、意図的に混入された有害物質に対する管理についても日局に取り入れることができるよう、純度試験とは別の独立した項を作成することにはどうかとの意見が出された。EPでは「Potential Adulteration」という項がすでに設定されていることから、EPの「Potential Adulteration」も参考に検討した結果、「意図的混入有害物質」という新たな項を設定することとなった。

#### ② 主なご意見

1) 「意図的混入有害物質」の記載例を示してもらいたい。

ご意見に対する見解：記載例については、後日（遅くとも第十八改正日本薬局方原案作成要領で）提示予定。

2) グリセリンやヘパリンなどの例が該当すると考えるが、現行の医薬品各条の記載の変更は必要か。

ご意見に対する見解：すでに純度試験として管理されているグリセリンやヘパリンについては、改めて意図的混入有害物質として規定し直すことは現時点考えていない。要望に応じて、適宜判断されることとなる。

3) 「サプライチェーン全体に関する知識を含む」との記載については、サプライチェーンはGMPで対応されるべき事項であり、どこまでサプライチェーンに関する知識が求められるのかが不明瞭なため、削除が望ましい。

ご意見に対する見解：サプライチェーンに関する知識が重要であることには変わりはないものの、指摘を踏まえ、該当箇所は削除する。

### 4. 参考情報「品質リスクマネジメントの基本的考え方」について

#### ① 作成の経緯

ICHガイドラインは、新薬、新有効成分が対象であり、日局への導入が遅れていたが、ICH Q9ガイドラインで示されるようなリスクベースで評価し、またリスクベースで管理戦略を練るといような品質リスクマネジメントの考え方については、世界的に求められつつあり、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」（平成25年8月30日付 薬食監麻発0830第1号）にも取り入れられている。このような状況を踏まえ、最新の品質管理の考え方を日局でも言及しておくべきではないかとの意見があった。日局としても品質管理に何を期待しているのかを明確にする上でも、ICH Q9ガイドラインを基に、参考情報として「品質リスクマネジメントの基本的考え方」を取り込むこととした。この参考情報は、新たな「意図的混入有害物質」の項の設定とも関連している。

#### ② 主なご意見

1) 開発に関する事項は、全ての製剤について申請時の概要書(CTD)への記載が必要になるということか。

ご意見に対する見解：「品質リスクマネジメントの基本的考え方」は参考情報であり、必須事項ではない。

2) 参考情報とICH Q9の関係を教えてもらいたい。

ご意見に対する見解：ICH ガイドラインは基本的に新薬、新有効成分を適用対象として作成されている。本参考情報は新薬に限らず、医薬品全体で留意すべき事項として参考情報として提供しているものである。

### 5. 参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」について

#### ① 作成の経緯

ICHガイドラインは、新薬、新有効成分が対象であり、日局への導入が遅れていたが、ICH Q6A/Bガイドラインでは、製造工程管理と規格試験を組み合わせ管理する考え方が示されており、日局においても、最新の品質管理の考え方を言及しておくべきではないかとの意見があった。新たな「製造要件」の項の作成の意図も踏まえ、今般参考情報として「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」を作成することとなった。

#### ② 主なご意見

1) 「医薬品製造販売承認後の製造経験及び蓄積されたデータに基づき、更に適切に見直していくべきものである。」との記載は、医薬品製造販売承認時点では工程バリデーションが終了し、目的とする品質の医薬品が恒常的に生産できる状態にあり、重要度が相対的に低い工程内試験であっても製造販売承認後に見直しが可能であるという概念の導入は好ましくないと考えるため、削除すべきではないか。

ご意見に対する見解：医薬品のライフサイクルを考慮すると、承認時点で得られたデータによる評価が永久的に成り立つとは限らず、商業生産時に新たに得られたデータや知見により、見直していくという考え方は重要である。

2) リアルタイムリリース試験及びパラメトリックリリースでは、「当局により承認された場合には」との記載があるが、定

期的試験/スキップ試験においても、当局の承認が必要になるのではないか。

ご意見に対する見解：指摘のとおり、定期的試験/スキップ試験の適用についても、事前に当局の承認が必要とされることから、「この概念を適用する場合には、事前に行政当局にその妥当性を示し承認を受ける必要がある。」旨を追記する。

以上