

# 博士論文

グローバル化に対応した  
効率的な医薬品品質確保の推進に向けた研究

令和2年度

坂井(松濱) 万貴

## 目次

略語一覧.....	iii
序論.....	1
第1章 医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態調査.....	4
1. 緒言.....	4
2. 方法.....	6
(1) DMF 登録数の各種内訳及び年次推移.....	6
(2) 有効成分ごとの DMF 登録数.....	6
3. 結果.....	8
(1) DMF 登録数の各種内訳及び年次推移.....	8
(2) 有効成分ごとの DMF 登録数.....	10
4. 考察.....	13
5. 小括.....	14
第2章 日米欧の薬局方に関する国際比較.....	15
1. 緒言.....	15
2. 方法.....	17
3. 結果.....	18
(1) 薬局方の法的位置付け等について.....	18
(2) 薬局方の構成について.....	19
(3) 不純物に関する規定の比較.....	20
4. 考察.....	24
5. 小括.....	25
第3章 不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込み促進のための方策の 検討.....	26
1. 緒言.....	26
2. 方法.....	28
(1) ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの概要及びそれらへの対応.....	28
(2) 障壁要因及び促進要因の特定.....	28
(3) ロジックモデルの作成.....	28
3. 結果.....	30
(1) ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの概要及びそれらへの対応.....	30
① ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドライン及びその周辺情報の概要.....	30
② ICH Q3C ガイドラインへの対応.....	32

③ ICH Q3D ガイドラインへの対応 .....	36
④ ICH M7 ガイドラインへの対応 .....	40
(2) 障壁要因及び促進要因の特定 .....	42
① ICH ガイドラインの内容 .....	42
② 不純物の分析方法 .....	42
③ 審査当局の対応 .....	42
④ 薬局方の対応 .....	43
⑤ ステークホルダーの対応 .....	43
(3) ロジックモデルの作成 .....	49
4. 考察 .....	51
5. 小括 .....	53
総括 .....	54
本研究の誌上発表 .....	56
謝辞 .....	57
参考文献 .....	58

## 略語一覧

本論文においては以下の略語を用いた。

**DMF:** Drug Master File

ドラッグマスターファイル

**EDQM:** European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

欧州医薬品医療品質部門

**EMA:** European Medicines Agency

欧州医薬品庁

**FDA:** U.S. Food and Drug Administration

米国食品医薬品局

**FDCA:** Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

連邦食品・医薬品・化粧品法

**ICH:** International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

医薬品規制調和国際会議（2015年～現在）

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

日米EU医薬品規制調和国際会議（1990年～2015年）

**IMWP:** International Meeting of World Pharmacopoeias

世界薬局方会議

**IPRP:** International Pharmaceutical Regulators Programme

国際薬事規制当局プログラム

**JP:** Japanese Pharmacopoeia

日本薬局方

**MHLW:** Ministry of Health, Labour and Welfare

厚生労働省

**PDG:** Pharmacopoeial Discussion Group

日米欧三薬局方検討会議

**Ph. Eur.:** European Pharmacopoeia

欧州薬局方

**PMDA:** Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

**USP:** United States Pharmacopeia

米国薬局方

**WHO:** World Health Organization

世界保健機関

## 序論

医薬品において、「品質」「有効性」「安全性」は三大要素であり、有効性及び安全性を恒常的に確保するためにも、適正な品質を保証することが重要である。医薬品全般の品質確保に必要な基準は薬局方に示されている。世界保健機関（World Health Organization：以下「WHO」）より発行された Good Pharmacopoeial Practices によると、薬局方は、医薬品の品質を保証するために利用可能な公的基準として公衆衛生を守ることを核心となる使命とし、その基準は規制当局による品質規制の手助けとなるとともに、医薬品の使用者又は調達者のツールとなるものである<sup>1)</sup>。薬局方は、既に流通する医薬品においても新たな知見の集積に伴う適正な品質管理がなされるよう、定期的に改正されている。改正には、新規科学技術の取込みや、それら最新の考え方による既存の収載内容の見直しの反映が含まれる。

近年、医薬品サプライチェーン（流通等）がグローバル化し、また、医療費抑制や医薬品へのアクセス促進の観点から後発医薬品の使用が進んでおり、これらに対応した医薬品の品質確保が国際的に求められている。医薬品の品質は、実際の製造における GMP（Good Manufacturing Practice）の遵守はもちろんのこと、その開発や製造等から得られた知見を踏まえて品質確保のための適切な規格及び試験方法等に反映されることが重要である。医薬品は通常、有効成分に適切な添加剤を加えて製造されるが、これらに由来する様々な不純物が含まれ、特に、医薬品中の不純物の管理が不十分な場合にはその毒性により患者の健康、すなわち安全性にも影響するため、しばしば回収問題が発生する。さらには健康被害が発生する場合もあり、例えば中国で製造されたヘパリンへの不純物の混入により米国で 80 人以上の死者を含む健康被害が発生した<sup>2)</sup>。最近では、変異原性発がん物質であるニトロソアミンの混入が検出され、2018 年以降世界的な回収問題となっている<sup>3)</sup>。このように、不純物の適切な管理は世界的な課題の一つとなっている。

一方で、高度な医療の進展や、いまだ有効な治療方法がない疾患に対する医療ニーズに応える医薬品開発も求められているところであり、これらに注力できるよう、限られたリソース（人的及び物的資源）を有効に活用する必要がある。そのため、1989 年に日米欧三薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group：以下「PDG」）、翌 1990 年には日米 EU 医薬品規制調和国際会議（現、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：以下「ICH」））が設立され、薬局方や承認審査基準などの薬事規制の国際調和が進められている。PDG では、日本薬局方（Japanese Pharmacopoeia：以下「JP」）、米国薬局方（United States Pharmacopoeia：以下「USP」）、及び欧州薬局方（European Pharmacopoeia：以下「Ph. Eur.」）の三薬局方により、汎用される試験法と広く用いられる医薬品添加剤各条についての調和活動が行われており、2020 年 3 月時点で 28 試験法と 46 添加剤が調和に至っている<sup>4, 5)</sup>。また、ICH では、

各国/地域で異なる規制要件に対応するための重複した試験の実施等を減らすために、日米欧の三極の新医薬品の承認審査基準の調和を目的とし、品質 (Quality)、有効性 (Efficacy)、安全性 (Safety)、及びこれらの複数領域 (Multidisciplinary) に関わる多数のガイドラインが調和されてきている<sup>6)</sup>。品質関連では品質 (Quality) の頭文字をとった主に Table 1 に示す ICH ガイドラインが調和に至っており、不純物に関するガイドラインとしては ICH Q3A、Q3B、Q3C、Q3D、M7 ガイドラインがある。このように、PDG 及び ICH において国際調和活動が行われているのに加え、2012 年以降、新たな国際協力の枠組みとして世界薬局方会議 (International Meeting of World Pharmacopoeias : 以下「IMWP」)<sup>7)</sup>及び国際薬事規制当局プログラム (International Pharmaceutical Regulators Programme : 以下「IPRP」)<sup>8)</sup> が誕生し、それぞれにおいて品質分野に関する国際協力や国際整合に関する議論が行われており、品質分野における薬事規制の効率化を目指した活動が活発化しているところである。さらに、医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)) により、実際の製造における製造管理及び品質管理の基準の国際化も図られている。

このような国際的な取組みの成果は、各国/地域の薬事規制に反映され実行されることにより、はじめて真の調和あるいは収斂の状態となり、グローバル化しているサプライチェーンのもとにおいて、その効力を発揮する。すなわち、PDG で調和された試験法あるいは医薬品添加剤各条が各国/地域の薬局方に取り込まれることや、ICH で調和されたガイドラインが各国/地域の審査基準に取り込まれることにより、国際整合が図られる。さらに、広く流通する医薬品の品質確保は薬局方を中心に行われるため、ICH ガイドラインの薬局方への速やかな適用も求められる。しかしながら、ICH ガイドラインの薬局方への取込みには時間を要しており、その要因についてはこれまでに研究されていない。そこで本研究では、まずサプライチェーンの現状、次いで日・米・欧薬局方の国際比較に関する調査を実施し、その上で不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への効率的な取込み方策を検討した。

Table 1. 品質関連の主な ICH ガイドライン

コード	主な内容	タイトル	初回調和年月日
Q1A	安定性	安定性試験ガイドライン	1993.10.27
Q1B		新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン	1996.11.6
Q1C		新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン	1996.11.6
Q1D		原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用	2002.2.7
Q1E		安定性データの評価に関するガイドライン	2003.2.6
Q2A	分析法バリデーション	分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）	1994.10.27
Q2B		分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）	1996.11.6
Q3A	不純物	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	1995.3.30
Q3B		新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン	1996.11.6
Q3C		医薬品の残留溶媒ガイドライン	1997.7.17
Q3D		医薬品の元素不純物ガイドライン	2014.11.12
Q4B	薬局方	薬局方テキストを ICH 地域において相互利用するための評価及び勧告	2007.11.1
Q5A	生物薬品の品質	ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価	1997.3.5
Q5B		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析	1995.11.30
Q5C		生物薬品（バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品）の安定性試験	1995.11.30
Q5D		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析	1997.7.16
Q5E		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価	2004.11.18
Q6A	規格及び試験方法	新医薬品の規格及び試験方法の設定	1999.10.6
Q6B		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定	1999.3.10
Q7	GMP	原薬 GMP のガイドライン	2000.11.10
Q8	製剤開発	製剤開発に関するガイドライン	2005.11.10
Q9	品質リスクマネジメント	品質リスクマネジメントに関するガイドライン	2005.11.9
Q10	品質システム	医薬品品質システムに関するガイドライン	2008.6.4
Q11	原薬の開発と製造	原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）ガイドライン	2012.5.1
Q12	医薬品のライフサイクルマネジメント	医薬品のライフサイクルマネジメント	2019.11.20
M7	DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理	2014.6.5

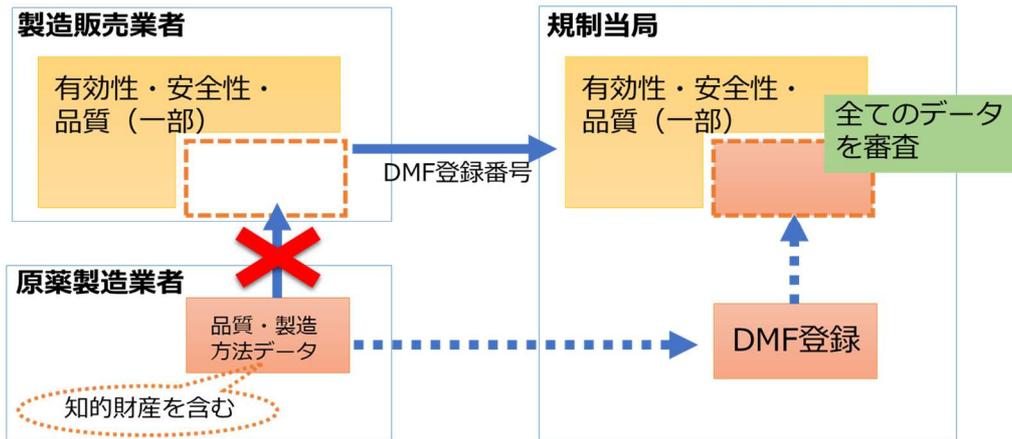
GMP, Good Manufacturing Practice.

# 第1章 医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態調査

## 1. 緒言

医薬品サプライチェーンのグローバル化に伴い、近年、ドラッグマスターファイル (Drug Master File : 以下「DMF」) 制度が国際的に注目されている。DMF 制度とは、Fig. 1 に示すように、原薬製造業者が製造販売承認申請者に原薬の製造に関する知的財産を開示することなく直接規制当局に情報を提出できる方法であり、後発医薬品を中心に、製造販売業者とは異なる製造業者が原薬を製造する場合に利用される。DMF 制度は欧米を含む諸外国にて各々導入されており<sup>9, 10)</sup>、日本においても 2005 年 4 月より原薬等登録原簿制度として導入され、原薬のほか、添加剤、医療機器の原材料等も対象に含まれている<sup>11)</sup>。

世界で広く DMF 制度が導入されたことにより、原薬の製造業者が知的財産を守りつつ審査に必要な情報を DMF として各国/地域の規制当局に提供できるようになったため、IPRP (旧、国際後発医薬品規制当局パイロット会議 (International Generic Drug Regulators Pilot)) において、薬事規制の効率化のために DMF の審査に関する規制の収斂を目指した検討が開始された<sup>12)</sup>。その取り組みの一つとして、各国/地域の DMF 制度及び原薬の審査基準の網羅的な調査比較が行われ、その結果、各国/地域で利用されている薬局方やガイドラインなどの審査に係る基準に相違があることが明らかとなった<sup>9)</sup>。薬局方やガイドラインなどの審査に係る基準の調和又は収斂は、原薬製造業者における品質管理の効率化及び規制当局における審査の効率化につながることを期待される。そして、その効力は DMF 登録がグローバル化しているほど大きいと考えられるが、DMF 登録状況の詳細は報告されていなかった。特に、より多くの製剤で用いられる有効成分の DMF のグローバル化の状況や JP 収載状況等から、より効率的な品質確保につながる糸口が見出せると考えられた。そこで、医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態を明らかにするために、日本における DMF の登録状況の詳細として、DMF 登録数の各種内訳、年次推移、及び有効成分ごとの DMF 登録数を調査することとした。



**Fig. 1. DMF 制度の仕組み**

マスターファイル制度 (MF) の概要 (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2002/02/tp0204-1d19.html>) より一部改変

## 2. 方法

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下「医薬品医療機器等法」）第八十条の六第3項の規定に基づき、登録された原薬等登録原簿の登録番号、初回登録年月日、最新登録年月日、登録区分、登録品目名、登録者氏名、登録者住所が掲載されたリストが Microsoft の Excel ファイルの形式にて独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：以下「PMDA」）のウェブサイト（<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/master-files/0008.html>）に公示されており、本調査では、2017年3月31日時点の公示内容を情報源とした。

### （1）DMF 登録数の各種内訳及び年次推移

3,932 品目の原薬等登録原簿から、登録区分が「医薬品等原薬」である品目を DMF として抽出し、登録者住所に基づき国/地域を追記して、DMF リストとした。なお、登録者住所で国/地域が不明瞭な場合には、住所に基づき Google Maps を用いて国/地域を確認した。これらの国/地域情報に基づき、国内及び海外における登録数とその割合、国/地域別の登録数とその割合、及び世界の7つの地域（アジア、大洋州、北米、中南米、欧州、中東、アフリカ）における登録数の割合を調査した。なお、国/地域の分類及び世界の7つの地域の分類は、2017年5月11日時点における外務省の分類に基づいた。

また、DMF リストにおける初回登録年月日を用いて DMF 登録数の年次推移を調査した。

### （2）有効成分ごとの DMF 登録数

多くの製剤で用いられる有効成分ごとの DMF 登録の実態を調査するため、まず、製剤品目数の多い上位 30 有効成分を抽出した。製剤品目数は、厚生労働省の薬価基準収載品目リストのうち、「各先発医薬品の後発医薬品の有無に関する情報」が含まれるリスト（2017年3月17日時点）を用いた。このリストには 16,509 の薬価基準収載医薬品コードに対応する医薬品の有効成分名や品目名が掲載されている。ただし、「成分名」欄に具体的な有効成分名の記載がないもの（透析製剤等）及び複数の有効成分の表記がある品目は除外した上で、全品目の 16.93% を含む、上位 30 有効成分を抽出した。

次に、これらの成分について、DMF の登録品目名に基づき、対応する DMF 登録数及び国内/海外の別を調査した。その際、例えば「アムロジピンベシル酸塩」であれば「アムロジピン」及び「Amlodipine」のように、塩や水和物等の表記を除いた有効成分名（日本名及び英名）を用いた。

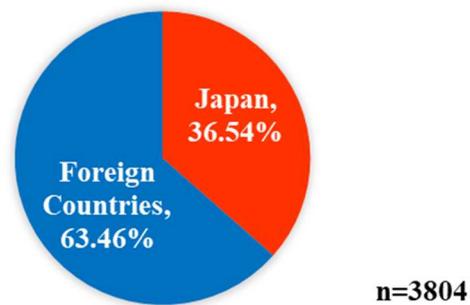
加えて、抽出した 30 の有効成分の JP における収載の有無を、第十七改正日本薬局方を

用いて調査した。

### 3. 結果

#### (1) DMF 登録数の各種内訳及び年次推移

2016 年度までに登録された DMF は 3,804 品目であった。これらのうち、国内から登録された DMF は 36.54% (1,390 品目) であったのに対し、海外から登録された DMF は 63.46% (2,414 品目) であった (Fig. 2)。



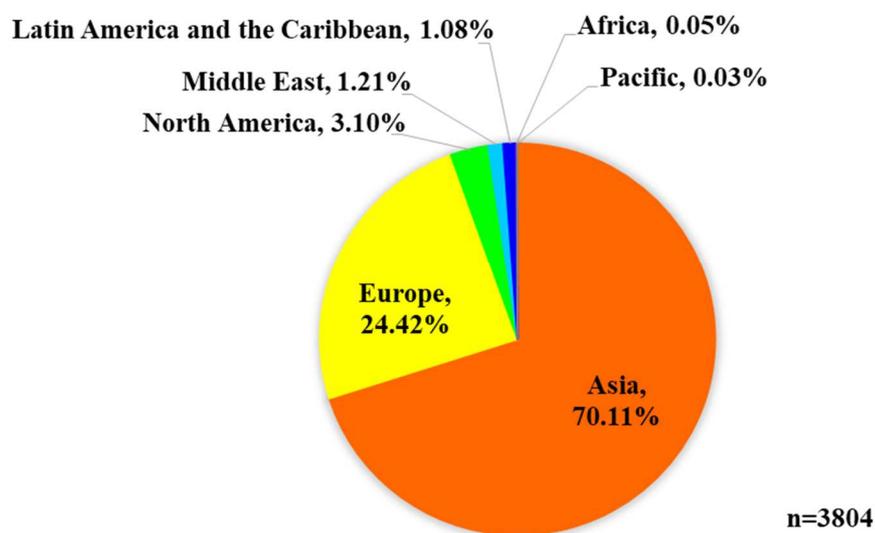
**Fig. 2. Percentage of domestic/foreign DMF registrants**

次に、全体の 0.50% (19 品目) 以上の登録数を有する国/地域の登録数及びその割合を Table 2 に示した。中国及びインドはともに 11.00% を上回り、次いで韓国が 8.94%、イタリアが 7.86%、スペインが 3.05% であった。地理的に日本に近い中国、韓国及び台湾の合計は 22.21% であった。

**Table 2. Number of DMFs by registrant address**

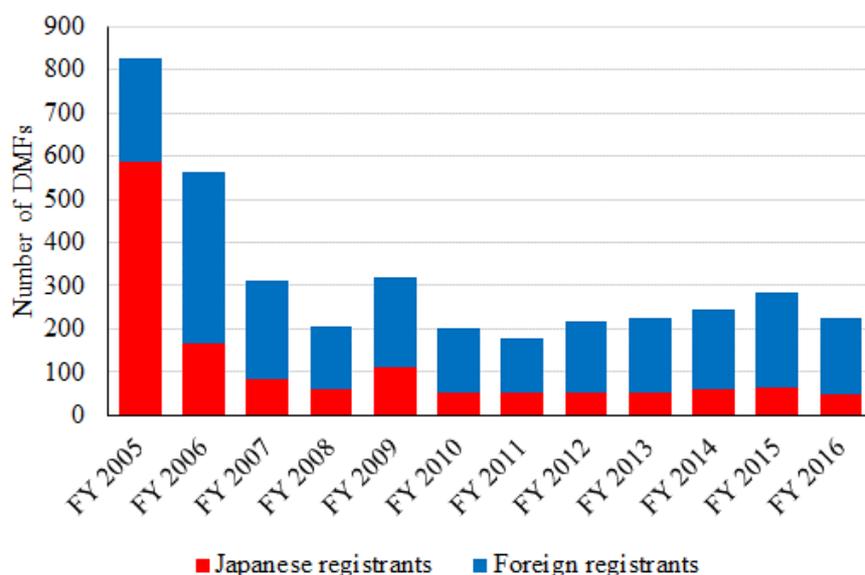
Registrant Address	Number	%
Japan	1,390	36.54
China	422	11.09
India	419	11.02
South Korea	340	8.94
Italy	299	7.86
Spain	116	3.05
United States of America	108	2.84
Germany	98	2.58
France	86	2.26
Taiwan	83	2.18
Switzerland	81	2.13
Israel	42	1.10
Netherlands	34	0.89
Hungary	33	0.87
Czech Republic	30	0.79
Mexico	29	0.76
Others	194	5.10

また、世界の7つの地域別のDMF登録数の割合をFig. 3に示した。日本を含むアジアが70.11%（2,667品目）で最も多く、次いで欧州が24.42%（929品目）であった。



**Fig. 3. Ratio of DMFs by registrant region**

日本で DMF 制度が導入された 2005 年度から 2016 年度末までの計 12 年間の DMF 登録数の年次推移を Fig. 4 に示した。DMF 制度の初年度及び次年度はそれぞれ 825 品目および 563 品目が登録され、2007 年度以降は毎年度 200~300 品目が登録されていた。また、初年度は 71.03%が国内より登録されていたのに対し、2006 年度以降は海外からの登録の方が多く、2014 年度、2015 年度、2016 年度はそれぞれ 74.49%、77.89%、77.78%であった。



**Fig. 4. Profile of the number of DMFs from the FY 2005 to FY 2016**

## (2) 有効成分ごとの DMF 登録数

製剤の品目数の多い上位 30 有効成分及び、それらに対する DMF 登録数を Fig. 5 に示した。これら 30 の有効成分について、DMF 登録数の平均は 13 品目（小数点以下切り捨て）であった。

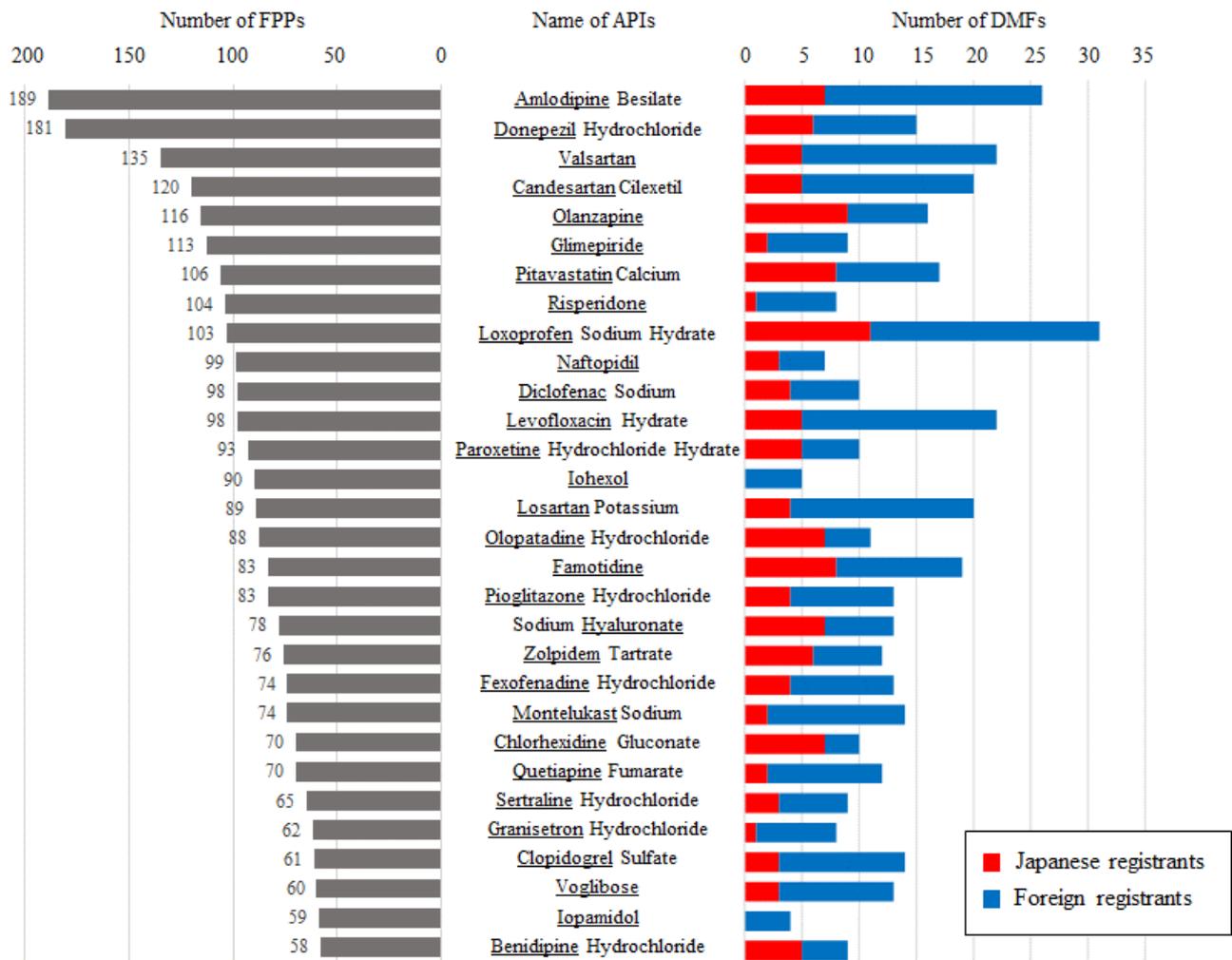
最も製剤品目数が多い有効成分はアムロジピンベシル酸塩であり、先発医薬品及び後発医薬品をあわせて 189 品目であった。この中には、有効成分含量の異なる製剤（2.5mg、5mg 及び 10mg）及び剤形の異なる製剤（錠剤、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊フィルム剤、経口ゼリー剤）が含まれていた。そして、登録品目名に「アムロジピン」を含む DMF は 26 品目であり、そのうち 19 品目（73.08%）は海外（インド、スロベニア、韓国、スペイン、米国）から登録されていた。

また、これら 30 の有効成分のうち、最も DMF 登録数が多かったのは登録品目名に「ロキソプロフェン」を含む DMF であり、31 品目であった。このうち 20 品目（64.52%）は海外（中国、韓国、台湾）から登録されていた。ロキソプロフェンナトリウム水和物を有効

成分とする製剤は 103 品目あり、有効成分含量の異なる製剤及び剤形の異なる製剤（錠剤、顆粒剤、経口液剤、パップ剤、テープ剤、ゲル剤、ポンプスプレー剤）が含まれていた。

さらに、これら 30 の有効成分のうち、27 の有効成分（90.00%）が第十七改正日本薬局方に収載されていた。なお、薬価基準収載品目リストに記載された有効成分名はピタバスタチンカルシウム、ヒアルロン酸ナトリウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンであったが、それぞれ「ピタバスタチンカルシウム水和物」、「精製ヒアルロン酸ナトリウム」、「クロルヘキシジングルコン酸塩液」が JP に収載されていることをもって収載済みと見做した。

加えて、2018 年頃よりニトロソアミンの混入により世界的に回収等が行われている医薬品の有効成分であるバルサルタン及びロサルタンカリウム<sup>3)</sup>も製剤品目数の多い上位 30 有効成分に含まれており、それらの DMF は国内外から登録されていたことが明らかとなった (Fig. 5)。



**Fig. 5. Number of DMFs for each API included in the top 30 FPPs**

Because some FPPs could not be enumerated in the Drug List because of the pricing for the generic drug name, their APIs were not ranked in Fig. 5, or the number of FPPs for some APIs did not match with the number of marketed products. The number of DMFs was enumerated by the underlined name (in Japanese and English) in the DMF list. Because of these reasons, the number may slightly vary depending on the search process.

API, Active Pharmaceutical Ingredient; FPP, Finished Pharmaceutical Product.

#### 4. 考察

本章では、医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態を明らかにするために、日本における DMF の登録状況の詳細として、DMF 登録数の各種内訳、年次推移、及び有効成分ごとの DMF 登録数を調査した。

日本で登録された全 3,804 品目の DMF のうち、海外からの登録数は 63.46% であり、グローバル化が進んでいることが明らかとなった。特に、中国、インド、韓国を含むアジア、及びイタリア、スペインを含む欧州からの登録が多かった。また、DMF 制度が導入された初年度は国内からの登録数が多く (Fig. 4)、これは新制度に対し国内の原薬製造業者の方がタイムリーに対応できたためと考えられる。3 年目以降は一定して毎年度 200~300 品目が登録されており (Fig. 4)、毎年度、一定して新たに登録されている理由としては、特許期間満了に伴う初めての後発医薬品に用いられる原薬として登録されることと、新規あるいは既承認の後発医薬品の原薬の安定供給のためのセカンドソースとして登録されることが考えられる。多くの製剤が開発される有効成分の場合には、一成分に対して平均 13 品目の DMF が登録され、多くが国内外から登録されていたことも明らかとなった (Fig. 5)。従って、今後も DMF の登録数は増えることが想定され、既に登録された DMF とともに、それら原薬の品質が適切に確保される必要がある。

また、Fig. 5 に示した製剤の品目数の多い上位 30 有効成分のうち、9 割が JP に記載されていることも明らかとなった。さらに、上位 30 有効成分の中には 2018 年以降に変異原性発がん物質であるニトロソアミンの混入が検出され世界的な回収問題となった成分も含まれ、国内外から登録されていることも明らかとなった。

以上より、医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態が明らかとなり、医薬品の品質確保に関する規制について、国際的に整合がとれていることが重要であると考えられた。特に、製剤品目数の多い成分の 9 割が JP に記載されており、薬局方の調和や規定の内容について国際的に整合がとれていることは、品質確保の効率化に寄与するものと考えられた。

## 5. 小括

本章では、医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態を明らかにすることを目的として、日本における全 3,804 品目の DMF の国又は有効成分ごとの登録状況の詳細を調査した。その結果、63.46%が海外より登録され、その内訳は中国が最も多く、次いでインド、韓国、イタリア、スペインの順であることが示された。製剤品目数の多い上位 30 有効成分を見ると、一成分につき平均 13 品目の DMF が登録され、多くが国内外より登録されていた。また、これらのうち 9 割の成分は JP に収載されていること、2018 年以降に変異原性発がん物質であるニトロソアミンの混入が検出され世界的な回収問題となった成分も含まれ、国内外から登録されていることも明らかとなった。以上の状況から、昨今、医薬品サプライチェーンのグローバル化が進んで来ており、医薬品の品質確保に関する規制について、国際的に整合がとれていることが重要であると考えられた。

## 第2章 日米欧の薬局方に関する国際比較

### 1. 緒言

世界にはおよそ 60 の薬局方が存在し、これらの薬局方はその歴史や法的位置づけ、収載対象とする医薬品などが異なっている<sup>7)</sup>。医薬品サプライチェーンのグローバル化に伴い薬局方の国際調和が希求されているところであり、日米欧の三薬局方で構成される PDG において、薬局方の試験法及び医薬品添加剤各条の調和作業が行われている。PDG で調和された内容は、日米欧の各薬局方のみならず、英国薬局方などの各国の薬局方、さらには WHO が発行する国際薬局方 (International Pharmacopoeia (Ph. Int.)) にも取り込まれているところである。

PDG が薬局方の試験法及び医薬品添加剤各条を対象に調和作業を行っているのに対し、ICH では新医薬品の承認審査基準の調和を目的としてガイドラインの作成が行われてきた。特に、医薬品中の不純物の適切な管理については、患者の健康 (安全性) に影響を及ぼすことから世界的な課題として関心が高い分野の一つとなっており、ICH においても検討されている。不純物に関する ICH ガイドラインとしては、まず、有機不純物の管理に関する全般的な事項を示した ICH Q3A<sup>13)</sup>及び Q3B ガイドライン<sup>14)</sup>がある。加えて、医薬品の製造において完全に除去することができず、毒性学的視点から安全性が保証されるレベル以下に減らすことが求められる、残留溶媒、元素不純物及び DNA 反応性 (変異原性) 不純物の管理について、それぞれ ICH Q3C<sup>15)</sup>、Q3D<sup>16)</sup>、M7 ガイドライン<sup>17)</sup>として調和され (Table 1)、適宜更新されている。医薬品において不純物の混入は不可避であり、残留溶媒は医薬品の製造工程で使用又は生成されることに由来し、元素不純物は製造工程を含めた複数の起源 (触媒、製造機器、容器等) に由来し、変異原性不純物は製造時の合成不純物や保存時の分解生成物としても混入する。それゆえ適切な管理が求められるものであり、これらの不純物関連 ICH ガイドラインは、各国/地域の医薬品の承認審査に順次適用されていることに加え、薬局方にも、それらガイドラインの考え方の取込みが進められているところである<sup>9, 18)</sup>。しかし、PDG で薬局方のために調和された内容とは異なり、ICH ガイドラインは主に新医薬品の承認審査のために調和されたものであるため、薬局方への取込みにはより時間を要しており、例えば 1997 年に調和された ICH Q3C ガイドラインが JP に取り込まれたのは 2016 年だった。

このような状況を踏まえ、世界各国で幅広く用いられ、かつ PDG を構成する日米欧の薬局方について、まず、それらの基礎的事項として法的位置付け等及び薬局方全体の構成を比較した。その上で、特に患者の安全性の確保のために管理が必要な不純物として ICH でガイドラインが調和済みである残留溶媒、元素不純物及び変異原性不純物に着目し、それ

らに対応する ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの考え方の各薬局方への取込み状況を明らかにすることを目的に、調査を実施した。

## 2. 方法

各薬局方の法的位置付けについては、各薬局方の発行組織のウェブサイト及び関連法規を情報源とした。各薬局方の構成及び ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドライン及びそれらに対応する残留溶媒、元素不純物、変異原性不純物に関する管理規定、それら規定の収載時期については、Ph. Eur.、USP、及び JP（いずれも 2019 年 6 月末までに発行された版、すなわち JP17 第二追補、Ph. Eur. 9.8、USP42-NF (National Formulary) 37 Second Supplement まで）を調査した。また、意見公募媒体である [Pharmeuropa Online](#)、[Pharmacopeial Forum Online](#)、及び [PMDA](#) のウェブサイト（いずれも 2019 年 11 月分まで）により、最新の動向を調査した。

### 3. 結果

#### (1) 薬局方の法的位置付け等について

三薬局方の法的位置付け、発行組織及び初版の発行年を Table 3 に示した。

まず、JP については、医薬品医療機器等法の第 41 条に「医薬品の性状及び品質の適正を図るため・・・(中略)・・・日本薬局方を定め、これを公示する」旨が規定されており、厚生労働省より公示されていた。そして、医薬品医療機器等法の第 56 条において、「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」に該当する医薬品は、「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」とされている。JP の初版は 1886 年(明治 19 年)に公布されていた<sup>19)</sup>。

Ph. Eur. については、いくつかの法律に法的位置付けが記載されており、European Union Directives 2001/82/EC、2001/83/EC、及び 2003/63/EC (ヒト及び動物に用いる医薬品に関する指令 (EU の法令)) において、製造販売承認申請の際には Ph. Eur. の医薬品各条に適合することが必須要件とされていた<sup>20)</sup>。Ph. Eur. は欧州評議会の欧州医薬品医療品質部門である European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (以下「EDQM」) より発行されており、これは医薬品の審査を担当する欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : 以下「EMA」) とは異なる組織である。Ph. Eur. の初版は 1969 年に発行されていた。

USP については、連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act : 以下「FDCA」) によって公定書として認められていた。USP に収載されている医薬品名を使用するには、USP に規定されている確認試験に適合しなければならない (FDCA § 501(b) 及び 502(e)(3)(b) を参照)。しかし、USP は非政府組織である United States Pharmacopeial Convention より発行されており、規格への適合順守は米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration : 以下「FDA」) 等の責任とされていた<sup>21)</sup>。USP の初版は 1820 年に発行されていた<sup>22)</sup>。

このように、三薬局方ともに長年の歴史を有するものであり、各国/地域の法令にその位置付けが記載されていた。一方で、規制当局と発行組織との関係性は異なり、また、薬局方の規格への適合性に関する規定も異なっていた。

**Table 3. 薬局方の法的位置付け、発行組織及び初版の発行年**

	JP	Ph. Eur.	USP
法的位置付け	医薬品医療機器等法第 41 条に基づく厚生労働大臣告示	欧州評議会の条約に基づき策定され、EU 指令において参照されている基準書	連邦食品・医薬品・化粧品法 (FDCA) において参照されている基準書
発行組織	厚生労働省	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)	United States Pharmacopeial Convention
初版発行年	1886 年	1969 年	1820 年

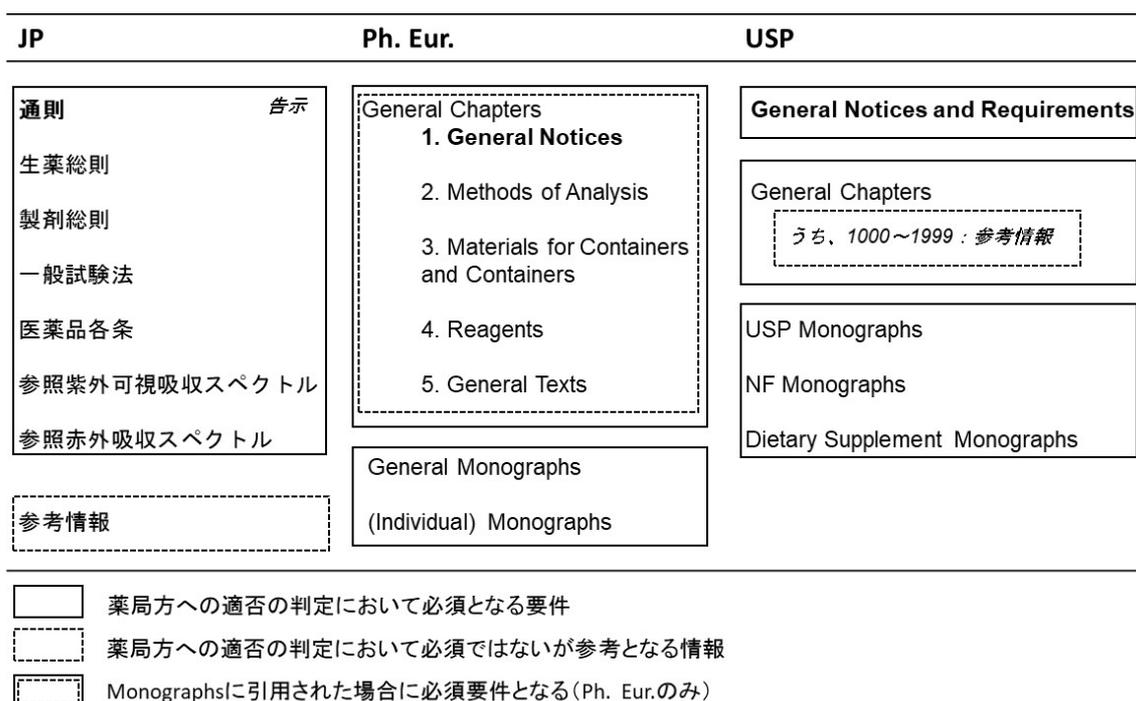
## (2) 薬局方の構成について

三薬局方のそれぞれの構成の概要を Fig. 6 に示した。

まず、薬局方全般に関わる基本的なルールを示した大原則として、JP では通則、Ph. Eur. では General Notices、USP では General Notices and Requirements (以下「General Notices」) が記載されていた。JP においては、JP に収載されている医薬品の適否は、通則を含め、医薬品各条の規定、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定によって判定する必要があることが規定されており (通則 5)、また、Ph. Eur. 及び USP においては、General Notices は全てのテキストに適用される旨がその冒頭に規定され、USP においては JP と同様に、適否の判断に際しては各 Monograph のみならず、関連する General Notices や General Chapters の規定も確認する必要がある旨が規定されていた (General Notices の 3.10.項)。Ph. Eur. では、General Monographs も収載されており、General Chapters は General Monographs 又は Monographs で引用された場合に必須要件となる旨が通則に規定されていた。

そして、不純物の管理の規定について、JP 及び USP は、通則 (USP においては General Notices) に適切な管理が必要である旨を、一般試験法及び参考情報 (USP においては General Chapters) にその具体的な方法を規定していた。Ph. Eur. では、General Notices においては JP 及び USP と比べ簡潔な記載である一方、General Monographs (2034 Substances for pharmaceutical use 及び 2619 Pharmaceutical preparations) も利用して規定がなされていた。

このように、三薬局方ともに、薬局方内の上位規定として通則または General Notices があり、また、適否の判定の際には、一般試験法や General Chapters、そして Ph. Eur. においては General Monographs も用いられていた。



**Fig. 6. 薬局方の構成の概要比較**

### (3) 不純物に関する規定の比較

ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインに対応する残留溶媒、元素不純物、変異原性不純物に関する、各薬局方における管理規定を調査した。

まず、ICH Q3C ガイドラインに係る残留溶媒の管理規定等は Table 4 のとおりであり、全体ルール（以降、JP の通則、Ph. Eur. の通則及び General Monographs、USP の General Notices に相当するものを「全体ルール」という）、試験法、限度値に関するチャプター、医薬品各条作成のルール、及び標準品の作成が行われていた。ICH Q3C ガイドラインは 1997 年 7 月に調和されたが、全体ルールの取込みは、Ph. Eur. で 2002 年 1 月、USP で 2008 年 7 月、JP で 2016 年 4 月に行われ、それぞれの期間は 54 カ月、132 カ月、225 カ月であった。

次に、ICH Q3D ガイドラインに係る元素不純物の管理規定は Table 5 のとおり、ICH Q3C ガイドラインへの対応と同様に、全体ルール、試験法、限度値に関するチャプター、医薬品各条作成のルール、及び標準品の作成が行われていた。ICH Q3D ガイドラインは 2014 年 11 月に調和されたが、全体ルールの取込みについては、Ph. Eur. 及び USP では 38 カ月後の 2018 年 1 月より適用が開始され、JP では 2021 年 4 月に発行予定の JP18<sup>23)</sup> にて適用開始予定とされていた。

そして、ICH M7 ガイドラインに係る変異原性不純物の管理規定等を Table 6 に示した。Ph. Eur. では全体ルール及び試験法が規定されていたのに対し、USP 及び JP ではそれらの

規定はなかった。ICH M7 ガイドラインは2014年6月に調和されており、Ph. Eur. における全体ルールは34カ月後の2017年4月に取込まれていた。USP においては2017年11月に意見公募実施の<1086> Impurities in Drug Substances and Drug Products の収載案に ICH M7 ガイドラインに関わる記述がされていた。JP においては、2019年6月に新規収載された参考情報において、不純物の管理に際して準拠すべきガイドラインの一つとして ICH M7 ガイドラインが示されていた。また、JP においては、実際の使用事例はまだないものの、医薬品各条の原案作成要領において、製造要件の項を活用した変異原性不純物の管理の記載例が示されていた<sup>24)</sup>。

以上より、ICH Q3C ガイドラインはその調和から三薬局方すべてで適用されるまでに、18年9カ月の年月を要していた。ICH Q3D ガイドラインについては、調和から4年7カ月経った2019年6月時点において、Ph. Eur. 及び USP では既に管理が規定されており、JP では取込み途上であった。ICH M7 ガイドラインについては、同様に調和から5年経った時点において、Ph. Eur. では USP 及び JP に先立って対応がされていた。

**Table 4. Pharmacopoeial standards related to the ICH Q3C guideline and residual solvents**

	Ph. Eur.	USP	JP
Overall rules	<b>General Monographs</b> 2034 Substances for pharmaceutical use 2619 Pharmaceutical preparations	<b>General Notices and Requirements</b> 5.60.20. Residual Solvents in <i>USP</i> and <i>NF</i> Articles	<b>General Notices</b> General Notices 34.
Analytical procedures	<b>General Chapters</b> 2.4.24. Identification and control of residual solvents	<b>General Chapters</b> <467> Residual Solvents	<b>General Tests, Processes and Apparatus</b> 2.46 Residual Solvents
Limits	<b>General Chapters</b> 5.4. Residual solvents		
Rules on preparation of monographs	Described in “Technical guide for the elaboration of monographs”	Described in “USP Guideline for Submitting Requests for Revision to <i>USP-NF</i> , Submission Guideline for Chemical Medicines”	Described in “Guideline for preparation of JP18 draft”
Reference standards	Exist	Exist	Exist

**Table 5. Pharmacopoeial standards related to the ICH Q3D guideline and elemental impurities**

	Ph. Eur.	USP	JP
Overall rules	<b>General Monographs</b> 2034 Substances for pharmaceutical use 2619 Pharmaceutical preparations	<b>General Notices and Requirements</b> 5.60.30. Elemental Impurities in USP Drug Products and Dietary Supplements	<b>General Notices</b> Under development <sup>a</sup>
Analytical procedures	<b>General Chapters</b> 2.4.20. Determination of elemental impurities	<b>General Chapters</b> <233> Elemental Impurities—Procedures	<b>General Tests, Processes, and Apparatus</b> 2.66 Elemental Impurities—Procedures
Limits	<b>General Chapters</b> 5.20. Elemental impurities	<b>General Chapters</b> <232> Elemental Impurities—Limits	<b>General Information</b> Control of Elemental Impurities in Drug Products <sup>b</sup>
Rules on preparation of monographs	Deletion of Heavy metal test from monographs (except for veterinary use)	Deletion of Heavy metal test from monographs	—
Reference standards	Exist	Not exist	Not exist

<sup>a</sup> The draft was published for public consultation in Nov 2019 for inclusion in 2021.

<sup>b</sup> This content is scheduled to be combined with chapter 2.66 in 2021.

**Table 6. Pharmacopoeial standards related to the ICH M7 guideline and mutagenic impurities**

	Ph. Eur.	USP	JP
Overall rules	<b>General Monographs</b> 2034 Substances for pharmaceutical use	—	—
Analytical procedures	<b>General Chapters</b> 2.5.37. Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in methanesulfonic acid 2.5.38. Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in active substances 2.5.39. Methanesulfonyl chloride in methanesulfonic acid 2.5.40. Methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonate in active substances 2.5.41. Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonate in active substances	—	—
Limits	—	—	—
Other related chapters	—	<b>General Chapters</b> <476> Control of Organic Impurities in Drug Substances and Drug Products (draft) <1086> Impurities in Drug Substances and Drug Products (draft)	<b>General Information</b> Concept on Impurities in Chemically synthesized Drug Substances and Drug Products
Rules on preparation of monographs	Described in “Technical guide for the elaboration of monographs”	—	Described in “Guideline for preparation of JP18 draft”
Reference standards	Exist	Not exist	Not exist

#### 4. 考察

本章では、日米欧の三薬局方について、基礎的事項として法的位置付け等及び全体的な構成を比較した上で、残留溶媒、元素不純物、変異原性不純物に対応する ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの考え方の各薬局方への取込み状況を調査した。

その結果、ICH ガイドラインの考え方の各薬局方の取込みには年月を要していたことが明らかとなり、ICH Q3C ガイドラインについては、三薬局方ともに全体ルールへの取込みは完了していたが、Ph. Eur. で 54 カ月、USP で 132 カ月、JP で 225 カ月を要していた。また、ICH Q3D ガイドラインについては、Ph. Eur. 及び USP では全体ルールへの取込みを 38 カ月で完了していたのに対し、JP では取込みが予定されていたものの完了には至っていなかった。ICH M7 ガイドラインについては Ph. Eur. では全体ルールの取込みを 34 カ月で完了していたが、USP 及び JP では全体ルールへの取込みの予定はまだなかった。

このように取込みに時間を要している一因としては、ICH ガイドラインが主として新医薬品の承認審査基準の調和を目的に作成されてきたものであるのに対し、薬局方は既に流通する医薬品も含めた医薬品全体の品質確保のツールであることが考えられる。しかし、新医薬品であるか否かによらず、これらの不純物は患者の健康に影響を及ぼすものであり、適切に管理されるべきものであるため、国際調和された内容が可能な限り早期に薬局方へ取込まれるための方策の検討が必要であると考えられた。

## 5. 小括

本章では、日米欧の薬局方である JP、USP 及び Ph. Eur. について、基礎的事項として法的位置付け等及び全体的な構成を比較した上で、特に安全性にも関わる不純物である残留溶媒、元素不純物、変異原性不純物に対応する ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの考え方の各薬局方への取込み状況を調査した。その結果、日米欧いずれの薬局方においても、これらの取込みには年月を要していたことが明らかとなった。これは、ICH ガイドラインが主として新医薬品の承認審査基準の調和を目的に作成されてきたものであるのに対し、薬局方は既に流通する医薬品も含めた医薬品全体の品質確保のツールであることが一因と考えられる。しかし、新医薬品であるか否かによらず、これらの不純物は適切に管理されるべきものであるため、国際調和された内容が可能な限り早期に薬局方へ取込まれるための方策の検討が必要であると考えられた。

### 第3章 不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込み促進のための方策の検討

#### 1. 緒言

薬局方が既に流通する医薬品も含めて品質確保に貢献するツールであるのに対し、ICH ガイドラインは新医薬品の承認審査基準の調和を目的に作成されてきた。しかし、グローバル化に対応した医薬品の品質確保が国際的に求められていることを踏まえると、ICH ガイドラインの考え方が、後発医薬品にも適用されることや、薬局方にも円滑に取り込まれることにより広く流通する医薬品の品質が包括的に確保されることが重要である。そのため ICH の不純物関連ガイドラインは、各国/地域の後発医薬品の承認審査に順次適用されていることに加え、薬局方にも、それらガイドラインの考え方の取込みが進められているところである<sup>9, 18, 25)</sup>。しかし、第2章で明らかとなったとおり、ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込みは時間を要するものであり、その一因として ICH ガイドラインは基本的に新医薬品のために作成されたものである一方、薬局方は既に流通している医薬品にも広く活用されるものであるという性格の違いが影響していることが考えられた。

このような状況において、ICH ガイドラインの考え方を薬局方により円滑に取込むことで、薬局方を用いたより効率的な品質リスクマネジメントが可能になると考えられる。そこで本研究では、不純物の中でも特に患者の安全性の確保のために管理が必要な残留溶媒、元素不純物及び変異原性不純物に関する ICH Q3C、Q3D、及び M7 ガイドラインの考え方について、世界で広く使われている Ph. Eur.、USP、及び JP への取込みに焦点を当てた。これら三薬局方の収載内容に関する比較検討は幾つか報告されているが、収載に至る取組みも含めて比較検討した研究はまだない<sup>18, 25)</sup>。また、最近では新たに Q3E 「医薬品及び生物製剤の溶出物及び浸出物の評価と管理」も ICH で検討されており、ICH ガイドラインの考え方を薬局方へ効率的に取込む方策を確立することが期待される<sup>26)</sup>。そこで本章では、日米欧の各薬局方における、これら ICH ガイドラインの考え方のこれまでの取込みアプローチを、各国/地域の承認審査における各 ICH ガイドラインの適用方法とあわせてレトロスペクティブに調査した。次に、薬局方への取込みに対する「障壁要因」と「促進要因」を見出すために、「特性要因図」\*を用いた解析を実施した。さらに、政策検討で活用される「ロジックモデル」\*\*の手法を用いて、薬局方における不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の取込み促進のための方策をプロスペクティブに考察した。

\*特性要因図 (cause and effect diagram) とは、fish bone diagram または Ishikawa diagram とも呼ばれ、製造業における品質リスクマネジメントに際して、結果に対する原因を突き止め

るために通常使われる技法の一つであり<sup>27, 28)</sup>、ICH Q9 ガイドライン<sup>29)</sup> においても推奨されている手法であるが、例えば、薬害の原因追求や低資源国における医薬品供給に関する要因の特定など、社会科学系の研究にも昨今応用されている<sup>30, 31)</sup>。

\*\*ロジックモデルとは、ある施策についてその目的の達成に向けた道筋を体系的に図式化したものである<sup>32, 33)</sup>。例えば、労働者の健康保持のための取組みなど、社会科学系の研究にも使われている<sup>34)</sup>。

## 2. 方法

### (1) ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの概要及びそれらへの対応

まず、ICH の公開文書より各 ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドライン及び周辺情報を整理した。

次に、各薬局方における ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインに係る各不純物の管理規定の収載時期について Ph. Eur.、USP、及び JP (いずれも 2019 年 6 月末までに発行された版、すなわち JP17 第二追補、Ph. Eur. 9.8、USP42-NF37 Second Supplement まで) を調査した。また、ステークホルダーの意見を聴くための意見公募に着目し、それら規定の意見公募時期について、意見公募媒体である *Pharmeuropa Online*、*Pharmacopeial Forum Online*、及び PMDA のウェブサイト (いずれも 2019 年 11 月分まで) を検索した。そして薬局方の発行組織である EDQM、United States Pharmacopeial Convention、及び厚生労働省 (Ministry of Health, Labour and Welfare : 以下「MHLW」) の関連ウェブサイトも用いて、それら規定の収載までの経緯を調査した。

日米欧の承認申請については、規制当局である EMA、FDA 及び MHLW の公表文書を調査した。

### (2) 障壁要因及び促進要因の特定

不純物関連 ICH ガイドラインの考え方を薬局方へ取込む際の障壁要因及び促進要因を特定するために、特性要因図を作成した。特性要因図において、製造業の品質に関わる問題の場合には、主な要因のカテゴリーとして、4M として **Material** (材料)、**Method** (方法)、**Machine** (機械、設備)、**Man** (人)、もしくはこれに **Measurement** (測定) を足した 5M を設定することが多い。本研究では薬局方を作成するという観点で 5M を設定することとし、**Material** に代えて ICH ガイドラインの内容、**Machine** に代えて不純物の分析方法、**Method** に代えて薬局方への取込み方法、**Man** に代えてステークホルダーの対応、そして **Measurement** に代えて審査当局の対応とした。そして、(1) 項の結果を分析し、主な要因ごとの構成要素を特定した。個別の事例は枝として加え、作図後に、特定された障壁要因と促進要因を纏めた。

### (3) ロジックモデルの作成

不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への円滑な取込み及びその薬局方を用いた品質確保のためのアプローチについて、ロジックモデルを作成することにより検討した。

リソースから始まり、アクティビティ、アウトプット、アウトカム及び最終アウトカムまでの道筋において、最終アウトカムに対するアウトカムをリソースである主なステークホルダー（薬局方、審査当局、製薬業界）ごとに設定し、それらに対応するアウトプット及びアウトプットを達成するために必要なアクティビティを、（１）項の調査結果及び（２）項で特定した促進要因に基づき設定した。

### 3. 結果

#### (1) ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの概要及びそれらへの対応

##### ① ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドライン及びその周辺情報の概要

ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの概要及びその周辺情報を Table 7 に示した。

ICH Q3C ガイドラインは残留溶媒に関するガイドラインであり、1997 年に初回の調和合意がされ、現在では 60 の溶媒の限度値が示されている<sup>15)</sup>。本ガイドラインは原薬、医薬品添加剤、及び製剤が適用対象とされ、既存の製剤には適用しないこととされていた。

ICH Q3D ガイドラインは元素不純物に関するガイドラインであり、2014 年に初回の調和合意がされ、24 種の個別の元素の限度値が示されており、製剤中の元素不純物のリスクアセスメントを行い管理する旨が示されている。元素不純物は、古くより各薬局方の重金属試験法及びヒ素試験法を用いて評価・管理されてきたが、近年の科学技術の進歩により微量元素の分析が可能となり、通例、誘導結合プラズマ質量分析法等を用いて分析される。本ガイドラインは既存製剤への適用はガイドライン公表後 36 カ月より前には期待されないとされていた。このような個別の元素に焦点を当てた品質管理について、欧州では先行して EMA ガイドラインが 2008 年より新規製剤に適用されており、既存製剤については feasibility (実現可能性) を考慮し、その 5 年後までに適用予定とされていた<sup>35)</sup>。日米には ICH より先行した国内ガイドラインはなかった<sup>36)</sup>。また、ICH Q3D ガイドラインの作成計画には分析機器及びそのメンテナンス、分析者のトレーニング、試薬及び標準品に係る追加コストを含む財務コストについて言及されていた<sup>37)</sup>。

ICH M7 ガイドラインは、変異原性不純物に関するガイドラインであり、ICH Q3D ガイドラインと同様に 2014 年に初回の調和合意がされた。現在では 14 の化合物について許容限度値が示されているが、ICH Q3C 及び Q3D ガイドラインとは異なり、管理対象となる不純物は個々の医薬品の合成不純物及び分解生成物である<sup>17)</sup>。変異原性不純物は微量でも DNA に損傷を与え突然変異を起こし、がんを誘発する可能性があるものであり、その分析には通例、特異性及び感度の高い GC-MS 等が用いられ、また、毒性評価には定量的構造活性相関等が用いられる。本ガイドラインは、新原薬・新製剤に適用することとされており、既存製剤への適用は原薬の合成法の変更等の場合に限定されていた。ICH でコンセプトペーパーが作成された当時、既に欧州では EMA guideline が施行<sup>38)</sup>、米国では FDA のガイダンス案が発行されていたが<sup>39)</sup>、日本にはこれらに相当するものはなかった<sup>40)</sup>。

**Table 7. Overview of the ICH Q3C, Q3D, and M7 guidelines and their related information**

	ICH Q3C guideline	ICH Q3D guideline	ICH M7 guideline
Date of finalization (first harmonization)	July 1997	November 2014	June 2014
Controlled impurities	Residual solvents	Elemental impurities	DNA reactive (mutagenic) impurities
Limits	Limits of 60 residual solvents are listed.	Limits of 24 elemental impurities are listed.	Limit of each impurity is considered with classification based on hazard assessment. Limits of 14 compounds are listed.
Description about analytical procedures	Pharmacopoeial procedures Appropriate validated procedures	Pharmacopoeial procedures Suitable alternative procedures	Appropriate analytical procedures
Examples of analytical equipment and system <sup>a</sup>	GC	ICP-AES or ICP-OES ICP-MS	GC-MS (Q) SAR system
Scope	Drug substances, excipients, and drug products.  Does not apply to existing marketed drug products.	New finished drug products and new drug products containing existing drug substances.  Application to existing products is not expected prior to 36 months after publication of the guideline.	New drug substances and new drug products.  Application to existing products is limited (e.g., change of the drug substance synthesis).
Date of ICH concept paper endorsed	March 1994	October 2009	June 2010
Information on preceding domestic guidelines described in the concept paper	—	EMA guideline “Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents” implemented in September 2008.	EMA guideline “Guideline on the limits of genotoxic impurities” implemented in January 2007. FDA draft guidance “Guidance for Industry: Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches” published in December 2008.
Date of ICH business plan endorsed	—	October 2009	June 2010
Additional cost consideration described in the business plan	—	Analytical instruments and their maintenance, analyst training, materials, chemicals, and reference standards.	—
ICH training material	—	Exist on the ICH website	Exist on the ICH website

—: Not applicable. *a*: If the equipment is not described in the guideline, then it is described on the basis of the relevant pharmacopoeial chapters.

ICP-AES, Inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy; ICP-MS, Inductively coupled plasma-mass spectrometry; ICP-OES, Inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy; (Q) SAR, (Quantitative) structure-activity relationship.

## ② ICH Q3C ガイドラインへの対応

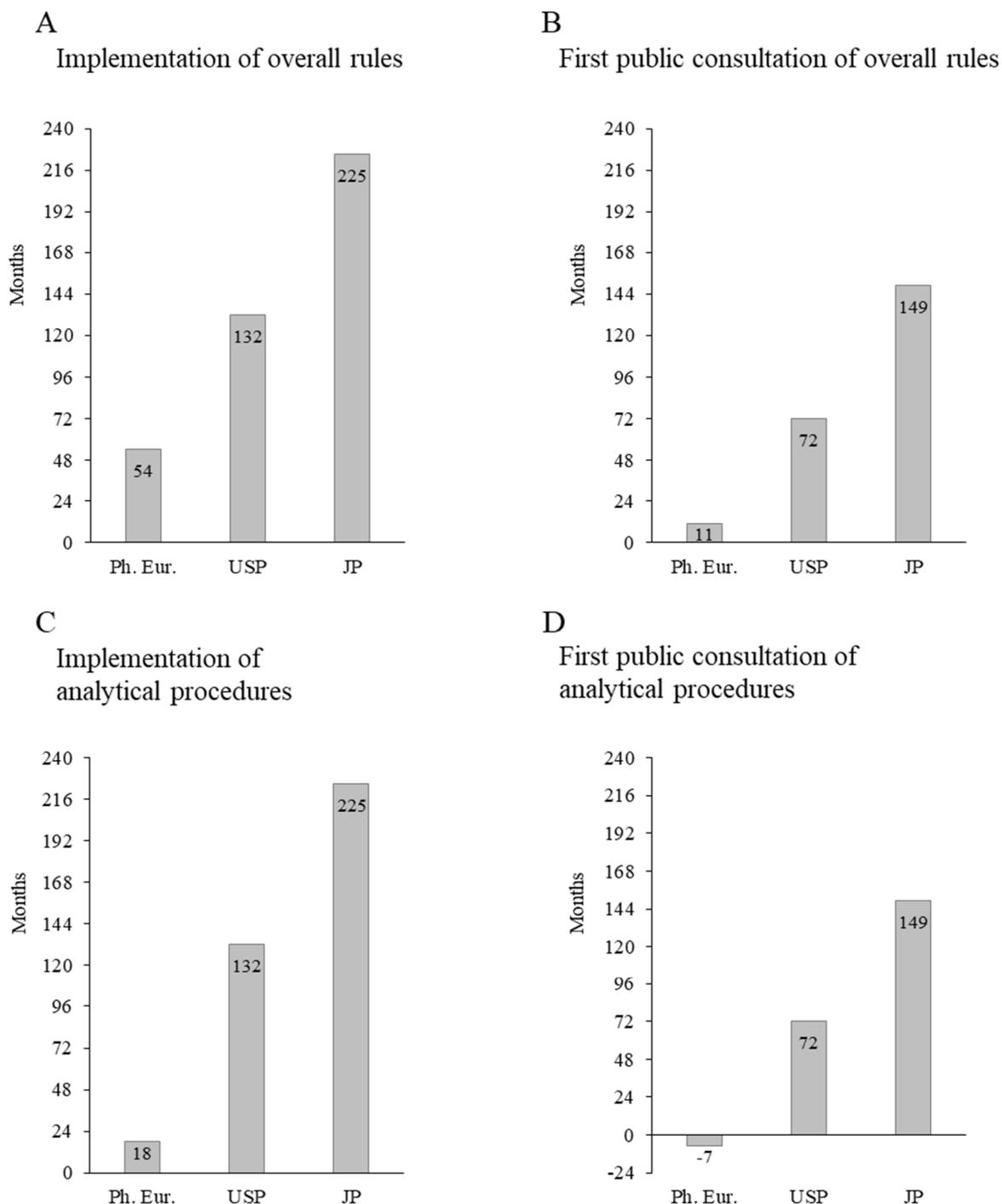
日米欧の各薬局方における ICH Q3C ガイドラインを踏まえた残留溶媒の管理規定等は第 2 章に示した Table 4 のとおりであり、全体ルール、試験法、限度値に関するチャプター、医薬品各条作成のルール、及び標準品の作成が必要だったことがわかる。

Fig. 7 に ICH Q3C ガイドラインの調和時点から三薬局方における施行に係る各ステージ (A : 全体ルールの施行、B : 全体ルールの意見公募、C : 試験法の施行、D : 試験法の意見公募) までの期間を、Fig. 8 に ICH Q3C ガイドラインに関する試験法案の意見公募から全体ルールの施行までの期間を示した。これらによると、試験法案の意見公募から全体ルールの施行までの期間 (Fig. 8) の違いよりも施行に係る各期間 (Fig. 7) の違いの方が大きかった。ICH Q3C ガイドライン調和時点から、全体ルールの取込みには、Ph. Eur. では 54 カ月、USP では 132 カ月、JP では 225 カ月を要しており (Fig. 7A)、全体ルール案の意見公募までの期間は Ph. Eur. では最短の 11 カ月、JP が最長の 149 カ月であった (Fig. 7B)。欧州では、少なくとも 1996 年 3 月の時点ですでに、残留溶媒のリスクは先発/後発医薬品の違いによらないこと、また、既に Ph. Eur. に収載されている医薬品についても適切な適用期限を業界に聴取しながら定める旨が示されていた<sup>41)</sup>。日本では、2009 年に全体ルール及び試験法と限度値の JP 案が意見公募で示されたものの、業界及び規制側よりすぐに運用するのは難しいとの意見があった<sup>42)</sup>。次に、ICH Q3C ガイドライン調和時点から試験法の施行までの期間及び意見公募までの期間は Fig. 7C 及び 7D のとおり、どちらも三薬局方の中で Ph. Eur. が最短、JP が最長で、Ph. Eur. では ICH ガイドラインの調和前に意見公募が実施されていた。一方で、試験法案の意見公募から全体ルールが適用開始となるまでの期間は Fig. 8 のとおり、Ph. Eur. では 61 カ月、USP では 60 カ月、JP では 76 カ月であり、三薬局方とも同程度であった。この期間には、feasibility の検討及び全体ルールの適用に向けた対応に必要な時間が含まれている。

ICH Q3C ガイドライン及び残留溶媒に関する日米欧の規制当局 (MHLW、FDA、EMA) の発行文書を Table 8 に示した。欧州では 1998 年から適用されていた<sup>43)</sup>。米国においては 1997 年にガイダンスを発行後、USP に ICH Q3C ガイドラインを踏まえた管理が規定されたことを受けて、2009 年に各種製剤ごとの取扱いを示したガイダンスが発行されていた<sup>44)</sup>。日本においては、2000 年より新医薬品に限定して適用され、後発医薬品に関しては、MHLW の通知 (2008 年及び 2016 年) により、承認申請資料において適切な残留溶媒の管理の説明が必要である旨が示されていた<sup>45、46)</sup>。2008 年の通知には ICH Q3C ガイドラインへの言及はないものの各種ガイドラインに準じる旨の記載があり<sup>45)</sup>、2015 年に発出された JP に関する別の通知及び 2016 年の通知には ICH Q3C ガイドラインに関する言及がされていた<sup>46、47)</sup>。

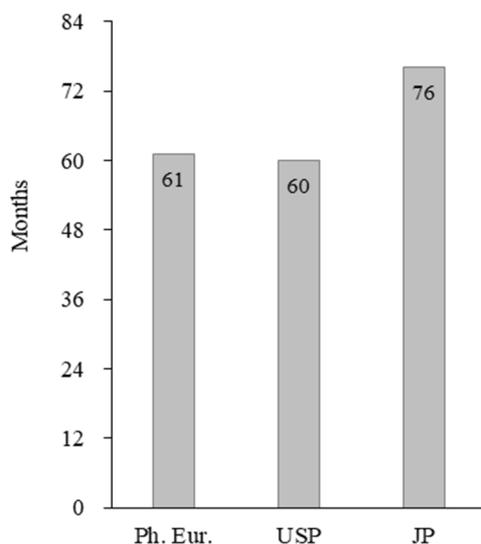
第 2 章 (3) 項及び上記の調査結果より、新医薬品以外における承認申請資料への ICH

Q3C ガイドラインの適用時期は、米国においては USP の全体ルールの適用時期とほぼ同じであったのに対し、欧州及び日本においては Ph. Eur. 及び JP における全体ルールの適用時期よりも早かった。



**Fig. 7. Time from harmonization of the ICH Q3C guideline to each stage in the Ph. Eur., USP, and JP**

The baselines of the vertical axis indicate the date of harmonization of the ICH Q3C guideline. Overall rules and analytical procedures in each pharmacopoeia are described in Table 4, but the overall rules in the Ph. Eur. indicate chapter 2034 in Figs. 7A and 7B. Although some rules and procedures had already been included before the ICH Q3C guideline was harmonized, only the information that was consistent with the guideline are considered in these figures.



**Fig. 8. Time from public consultation of the analytical procedures to implementation of the overall rules for the ICH Q3C guideline in the Ph. Eur., USP, and JP**

**Table 8. Regulatory documents related to the ICH Q3C guideline and residual solvents**

EMA	FDA	MHLW
“ICH Q3C Impurities: Guideline for residual solvents” (implemented in March 1998)	“Guidance for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents” (dated 24 December 1997)	“Guideline for residual solvents” (dated 30 March 1998, implemented in 1 <sup>st</sup> April 2000)
“Annexes to CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents” (dated 20 February 2013)	“Guidance for Industry, Residual Solvents in Drug Products Marketed in the United States” (dated 24 November 2009)	“Handling of documents to be attached to approval applications for ethical drugs” (dated 9 January 2008)
		“Control etc. of residual solvents related to the drugs listed in the Japanese Pharmacopoeia” (dated 12 Nov 2015)
		“Handling of documents to be attached to approval applications for ethical drugs” (dated 11 March 2016)

### ③ ICH Q3D ガイドラインへの対応

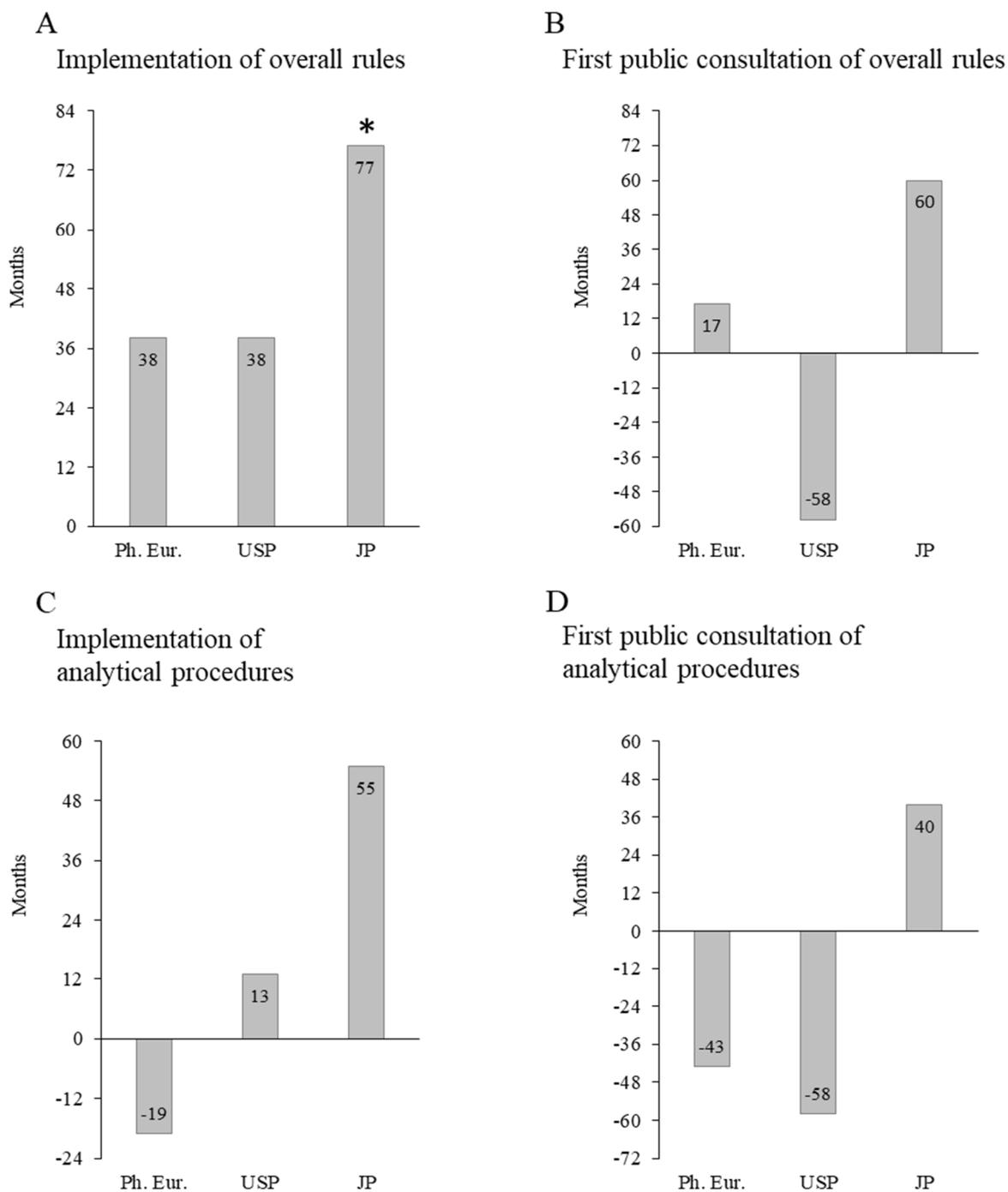
各薬局方における ICH Q3D ガイドラインを踏まえた元素不純物の管理規定等は第 2 章に示した Table 5 のとおりであり、全体ルール、試験法、限度値に関するチャプター等の作成が必要だったことがわかる。

Fig. 9 に ICH Q3D ガイドラインの調和時点から三薬局方における施行に係る各ステージ (A : 全体ルールの施行、B : 全体ルールの意見公募、C : 試験法の施行、D : 試験法の意見公募) までの期間を、Fig. 10 に ICH Q3D ガイドラインに関する試験法案の意見公募から全体ルールの施行までの期間を示した。これらによると、ICH Q3C ガイドラインの場合と同様に、試験法案の意見公募から全体ルールの施行までの期間 (Fig. 10) の違いよりも施行に係る各期間 (Fig. 9) の違いの方が大きかった。全体ルールについて、Ph. Eur. 及び USP では ICH Q3D ガイドラインの調和時点から、38 カ月後より適用が開始され、JP では調和時点から 77 カ月後の 2021 年 4 月に発行予定の JP18<sup>23)</sup> より適用開始予定とされていた (Fig. 9A)。ICH Q3D ガイドライン調和時点から全体ルール案の意見公募までの期間は、Fig. 9B に示すとおりであり、USP では調和の約 5 年前に意見公募が行われていた。次に試験法について、ICH Q3D ガイドライン調和時点から施行までの期間及び意見公募までの期間を Fig. 9C 及び 9D に示した。Ph. Eur. 及び USP では調和前に試験法案の意見公募が行われていたのに対し、JP では調和後に意見公募が実施されていた (Fig. 9D)。なお、Fig. 9B における USP 及び Fig. 9D における Ph. Eur. 及び USP の初動は、ICH Q3D ガイドラインによらず、欧州及び米国のそれぞれで元素不純物を管理するための動きと考えられるが、最終的に ICH Q3D ガイドラインに対応した規定に繋がっていることから、ICH Q3D ガイドラインによるものか否かは区別しなかった。Fig. 9C 及び 9D を比較すると、試験法案の意見公募から施行までの期間は、Ph. Eur. では 24 カ月、USP では 71 カ月、JP では 15 カ月だった。USP においては、USP での議論が ICH の議論とほぼ同時期だったために、一連の薬局方の規定の施行時期が繰り返し見直されていた<sup>48, 49)</sup>。一方で、試験法案の意見公募から全体ルールが適用開始となるまでの期間は Ph. Eur. 及び USP がそれぞれ 81 カ月、96 カ月であり (Fig. 10)、JP では Fig. 10 に示した 37 カ月に加えて一定の猶予期間を設ける予定とされていた<sup>50, 51)</sup>。ICH Q3C ガイドラインへの対応と同様、これらの期間には、feasibility の検討及び全体ルールの適用に向けた対応に必要な一定期間が含まれている。なお、JP では、全体ルールの適用前に試験法を収載したことについて、元素不純物の管理の考え方を事前に示すというスタンスによるものであったことが説明されていた<sup>50)</sup>。

次に、ICH Q3D ガイドライン及び元素不純物に関する日米欧の規制当局の発行文書を Table 9 に示した。欧州では ICH Q3D ガイドラインの適用戦略案、米国では ICH Q3D ガイドラインに対応した各種製剤の取扱い及び適用日を示したガイダンス案が発出されていた。そして欧州では 2017 年 12 月、米国では 2018 年 1 月より既存薬への適用が始まった。日本

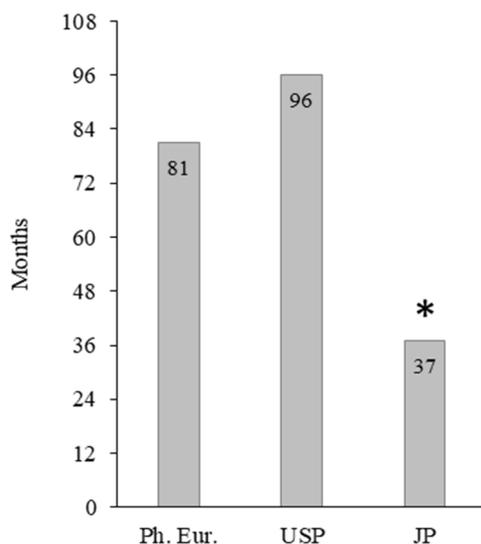
では、2017年4月より新医薬品の承認申請に限定して適用され、あわせて既承認の新医薬品への将来的な適用への言及はあったが、後発医薬品や既存薬への適用方法や適用時期に関する方針案などはまだなかった。後発医薬品について、2016年の通知には金属不純物への言及はされていたが、ICH Q3D ガイドラインへの言及はなかった。

また、日米欧の規制当局及び薬局方の全てにおいて、ICH Q3D ガイドラインに係る各種イベントが開催されていた。日本では研修会や説明会が主であったのに対し、欧米では議論や意見交換を目的としたワークショップが主として開催されていた<sup>52, 53, 54</sup>。



**Fig. 9. Time from harmonization of the ICH Q3D guideline to each stage in the Ph. Eur., USP, and JP**

The baselines of the vertical axis indicate the date of harmonization of the ICH Q3D guideline. Overall rules and analytical procedures in each pharmacopoeia are described in Table 5. The mark (\*) with the JP in Fig. 9A indicates the scheduled date. The implementation date of analytical procedures in USP in Fig. 9C means the date that the chapter became official.



**Fig. 10. Time from public consultation of the analytical procedures to implementation of the overall rules for the ICH Q3D guideline in the Ph. Eur., USP, and JP**

The mark (\*) with the JP means that the period was calculated on the basis of its plan. In addition, a certain grace period is scheduled after starting implementation in the JP.

**Table 9. Regulatory documents related to the ICH Q3D guideline and elemental impurities**

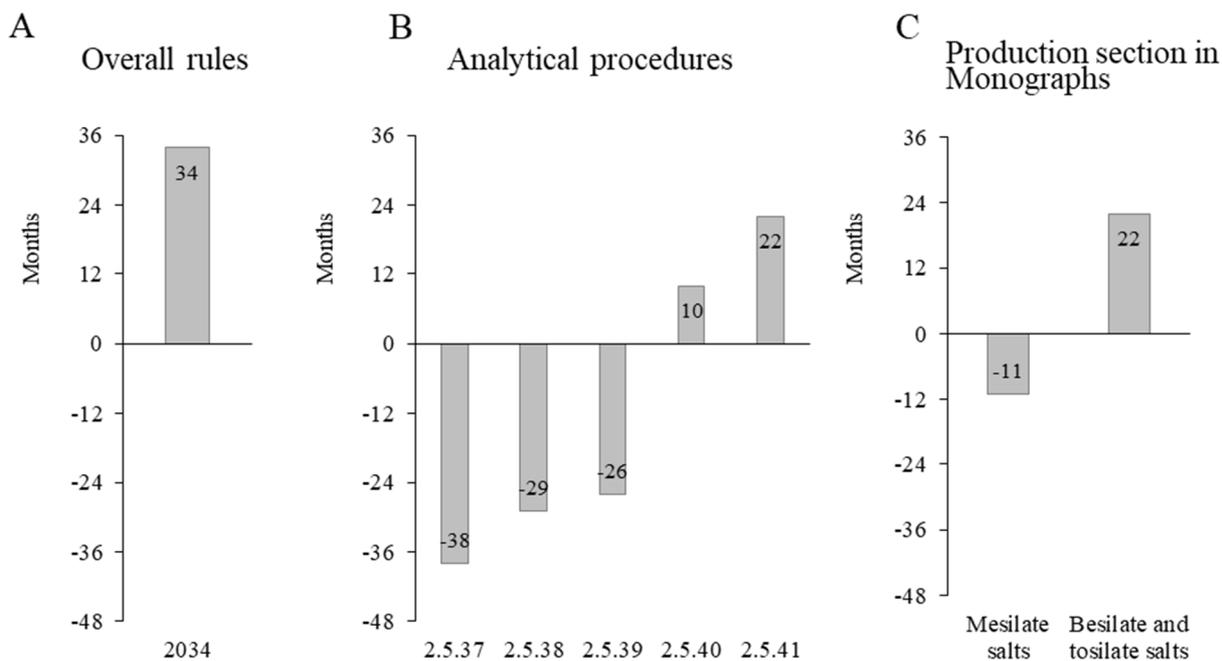
EMA	FDA	MHLW
“ICH guideline Q3D on elemental impurities” (dated 25 July 2016)	“Q3D Elemental Impurities, Guidance for Industry” (dated 9 September 2015)	“Guideline on elemental impurities” (dated 30 September 2015)
“Implementation strategy of ICH Q3D guideline, draft” (dated 1 July 2016)	“Elemental Impurities in Drug Products, Guidance for Industry, Draft guidance” (dated June 2016)	“Handling of documents to be attached to approval applications for ethical drugs” (dated 11 March 2016)
“Implementation strategy of ICH Q3D guideline” (dated 8 March 2017)	“Elemental Impurities in Drug Products, Guidance for Industry” (dated 7 August 2018)	

#### ④ ICH M7 ガイドラインへの対応

各薬局方における ICH M7 ガイドライン及び変異原性不純物の管理規定等は第 2 章に示した Table 6 のとおりであり、Ph. Eur. では全体ルール及び試験法が規定されていたのに対し、USP 及び JP ではそれらの規定はなかった。

全体ルールが既に適用されている Ph. Eur. におけるタイムラインを Fig. 11 に示した。全体ルールについては、ICH M7 ガイドラインの調和時点から 34 カ月後の 2017 年 4 月より適用されていた (Fig. 11A)。これは、それまで引用していた EMA ガイドラインに替えて ICH M7 ガイドラインを引用する改正であった。その適用対象は、ICH M7 ガイドラインの適用対象と整合性がとられており、基本的に既存薬を含んでいなかった。また、Ph. Eur. では、一部の特定の不純物のための 5 つの試験法が順次収載されるとともに、それらの不純物のための管理規定が医薬品各条の製造要件の項に導入されていた (Fig. 11B 及び 11C)。

次に、ICH M7 ガイドライン及び変異原性不純物に関する日米欧の規制当局の発行文書を Table 10 に示した。欧州及び米国では 2015 年に新原薬/新製剤のために ICH M7 ガイドラインが発行されていた。米国では、後発医薬品に関するガイダンス案 (2018 年 1 月) において変異原性不純物の評価と管理について示されていた。日本でも 2015 年に新医薬品の承認申請における新原薬/新製剤のために ICH M7 ガイドラインが発行され、後発医薬品に関する通知 (2016 年) にも変異原性不純物への言及はされていたが、ICH M7 ガイドラインへの言及はなかった。



**Fig. 11. Time from harmonization of the ICH M7 guideline to implementation of each standard in the Ph. Eur.**

The baselines of the vertical axis indicate the date of harmonization of the ICH M7 guideline. Overall rules and analytical procedures are described in Table 6.

**Table 10. Regulatory documents related to the ICH M7 guideline and mutagenic impurities**

EMA	FDA	MHLW
“ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk” (dated 25 August 2015)	“M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, Guidance for Industry” (dated May 2015)	“Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk” (dated 10 Nov 2015)
	“Good ANDA Submission Practices, Guidance for Industry, Draft Guidance” (dated Jan 2018)	“Handling of documents to be attached to approval applications for ethical drugs” (dated 11 March 2016)

## (2) 障壁要因及び促進要因の特定

不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込みに係る構成要素を、主要なカテゴリーごとに以下の①～⑤の分析により特定し、特性要因図 (Fig. 12) に示した。そして、ICH Q3C、Q3D、及び M7 ガイドラインに分けて、それぞれの取込みに係る障壁要因及び促進要因の特性要因図を Fig. 13, 14 及び 15 に示した。その結果、離れた位置関係にある枝に共通又は関連する要因が見出だされ、Table 11 に纏めた。

### ① ICH ガイドラインの内容

Fig. 7A 及び 9A を比較すると、三薬局方における ICH Q3D ガイドラインへの対応は ICH Q3C ガイドラインよりも短かった。また、三薬局方ともに ICH M7 ガイドラインの適用範囲を超えての既存薬への適用はされていなかった。これらのことを ICH ガイドラインの内容 (Table 7) に照らすと、三つのガイドラインのうち ICH Q3D ガイドラインのみ既存薬への将来的な適用が示されており、また、ICH M7 ガイドラインのみ管理対象不純物のリストが一部しかなかった。よって、ICH ガイドラインの適用対象における既存薬の取扱い及び管理対象不純物リストの有無は、ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込みにかかる時間に影響することが示唆された。

### ② 不純物の分析方法

三つのガイドラインに対応する不純物の分析方法 (Table 7) について、いずれも科学の進歩に応じた高度な分析機器を必要としていた。また、ICH Q3C 及び Q3D ガイドラインでは、薬局方の測定法に言及していた。薬局方の測定法は医薬品各条に幅広く共通に使用されることが期待されることから開発に時間を要する一方で、薬局方に収載されることによりその汎用性が高まることは促進要因になり得る。以上より、分析法の新規性・高度性、及び薬局方における測定法の開発は、取込みにかかる時間に影響することが示唆された。

### ③ 審査当局の対応

ICH Q3C ガイドラインについて、薬局方における全体ルールの取込みが Ph. Eur. で最も短く JP で最も長かった (Fig. 7A) ことを踏まえ、欧州と日本の審査当局の対応を比較すると、日本では新医薬品の承認申請以外への適用の拡大に時間を要していた。

ICH Q3D ガイドラインについても同様に、各薬局方における全体ルールの取込みスピード (Fig. 9A) を踏まえ、欧州及び米国に対する日本の審査当局の対応を比較すると、欧米

では適用戦略案が示され、ワークショップが開催されていた。欧州では ICH ガイドラインに先行して EMA ガイドラインが存在していた (Table 7)。加えて、ICH Q3C ガイドラインの事例と同様に、日本では新医薬品の承認申請以外への適用の拡大に時間を要していた。

ICH M7 ガイドラインについては、Ph. Eur. でのみ全体ルールが取り込まれていたことを踏まえ、欧州に対する米国及び日本の審査当局の対応を比較すると、欧州では ICH に先行して EMA ガイドラインが施行されていた (Table 7)。

以上より、新医薬品の承認申請以外への適用開始のタイミング、適用戦略案の提示、ワークショップの開催及び先行ガイドラインの存在は、取込みにかかる時間に影響することが特定された。

#### ④ 薬局方の対応

ICH Q3C ガイドラインについて、三薬局方とも試験法案の意見公募から全体ルール適用までに一定の期間を要していた (Fig. 8)。一方で、全体ルールの取込みのスピード (Fig. 7A) に基づき Ph. Eur. と JP を比較すると、JP ではガイドラインの調和から全体ルール及び試験法案の意見公募に至るまでに時間を要していた (Fig. 7B 及び 7D)。

ICH Q3D ガイドラインについても、三薬局方に共通して試験法案の意見公募から全体ルールの適用までに一定の期間を要していた (Fig. 10)。一方で、全体ルールの取込みのスピード (Fig. 9A) に基づき Ph. Eur. 及び USP と、JP との対応を比較すると、Ph. Eur. 及び USP では全体ルール及び試験法案の意見公募がより早くに行われ (Fig. 9B 及び 9D)、特に試験法に関してはガイドラインが調和される前に最初の意見公募が実施されていた (Fig. 9D)。また、欧米ではワークショップが開催されていた。

ICH M7 ガイドラインについては、Ph. Eur. でのみ全体ルールが取込まれていた。試験法及び医薬品各条の規定は、ICH M7 ガイドラインへの対応ではなかったものの、段階的に取込まれていた (Fig. 11B 及び 11C)。

以上より、試験法案の意見公募から全体ルール適用までの期間、全体ルール及び試験法案の意見公募時期、ワークショップの開催、そして段階的な対応は、取込みにかかる時間に影響することが特定された。

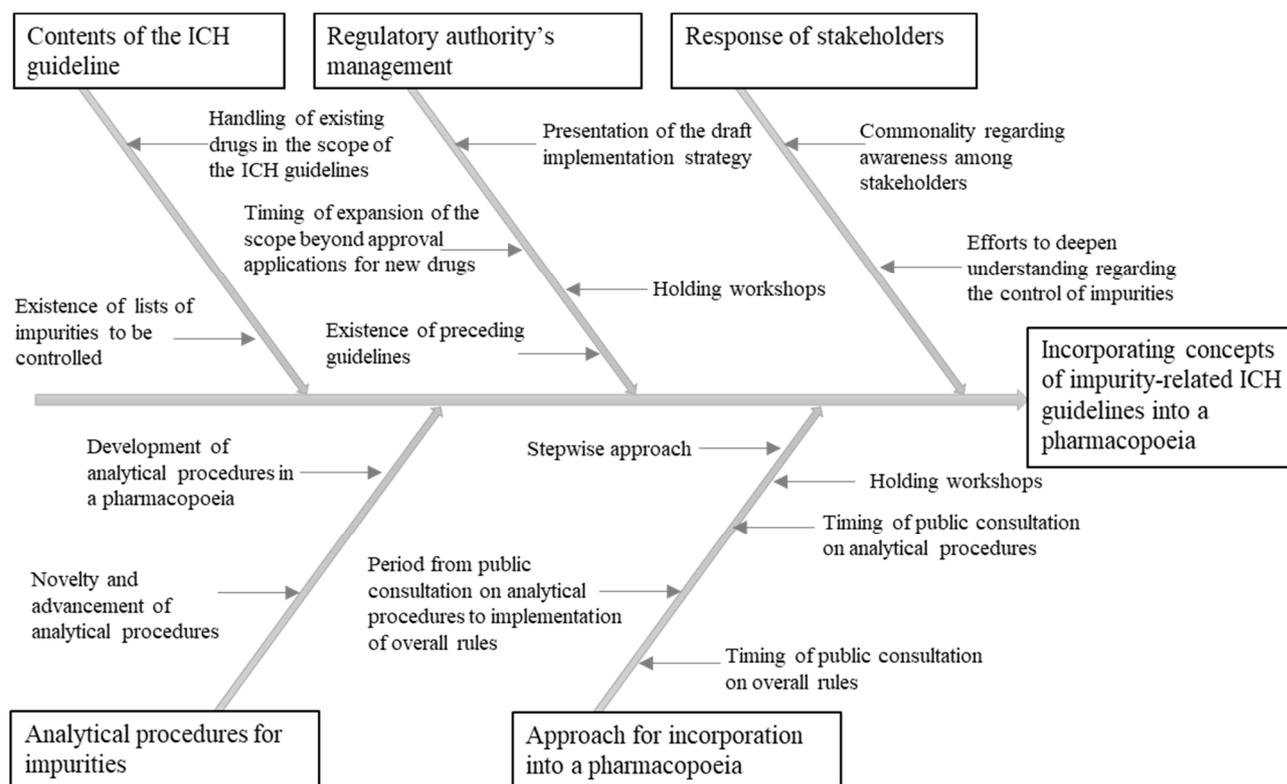
#### ⑤ ステークホルダーの対応

ICH Q3C ガイドラインについて、欧州では薬局方・審査当局・業界がガイドラインの調和前から意見交換を行っていた一方で、日本においてはそれら三つのステークホルダー間の認識の共通性が、調和から 12 年経っても確保されていなかった。

ICH Q3D ガイドラインについては、ICH においてトレーニングマテリアルが作成されて

いたことに加え、欧米ではワークショップが開催され、また日本においても研修会や説明会が開催されるなど、元素不純物の管理に関する理解を深めるための種々の活動が行われていた (Table 7)。

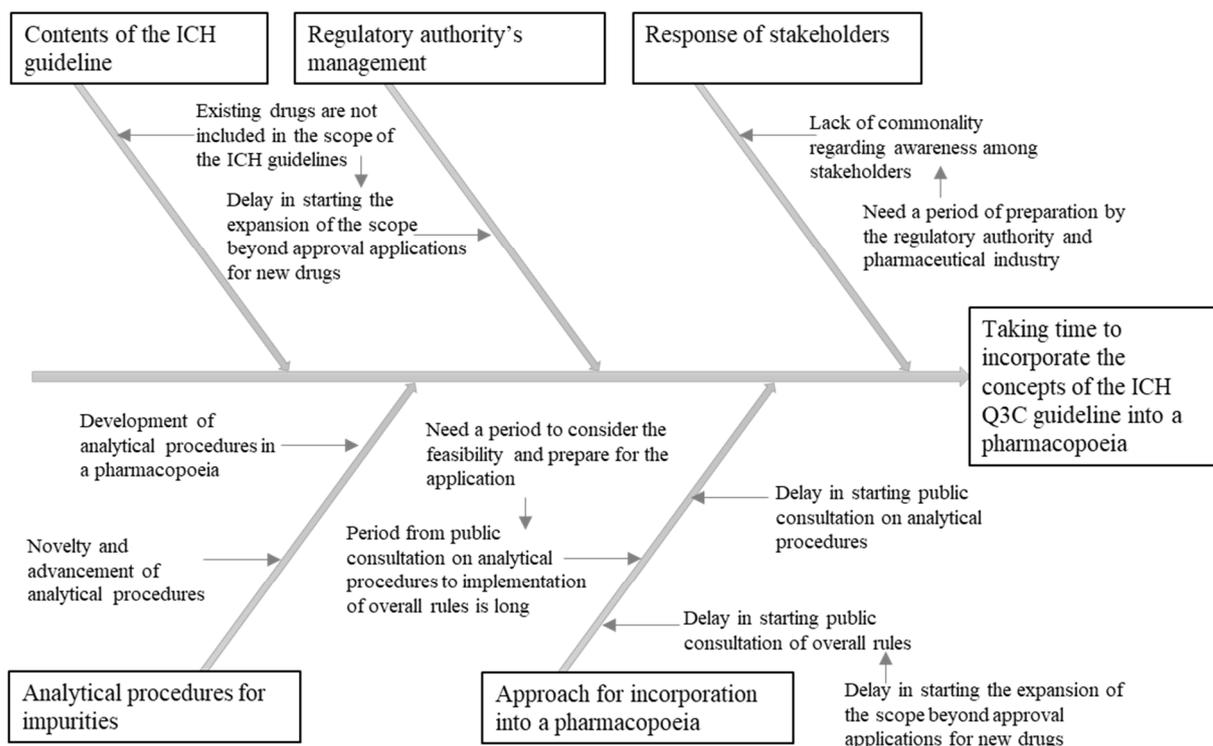
以上より、ステークホルダー間における認識の共通性及び不純物管理の理解を深めるための取組みは、取込みにかかる時間に影響することが示唆された。



**Fig. 12. Components under each major category**

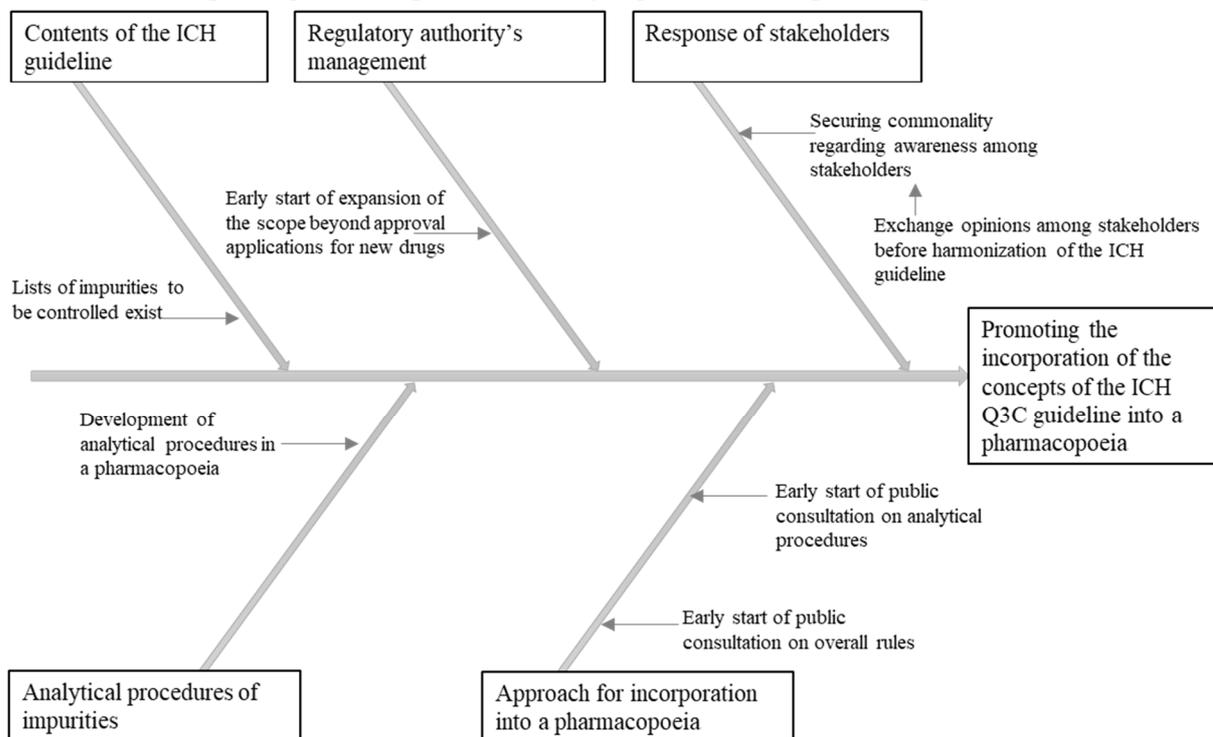
A

Barriers to incorporating the concepts of the ICH Q3C guideline into a pharmacopoeia



B

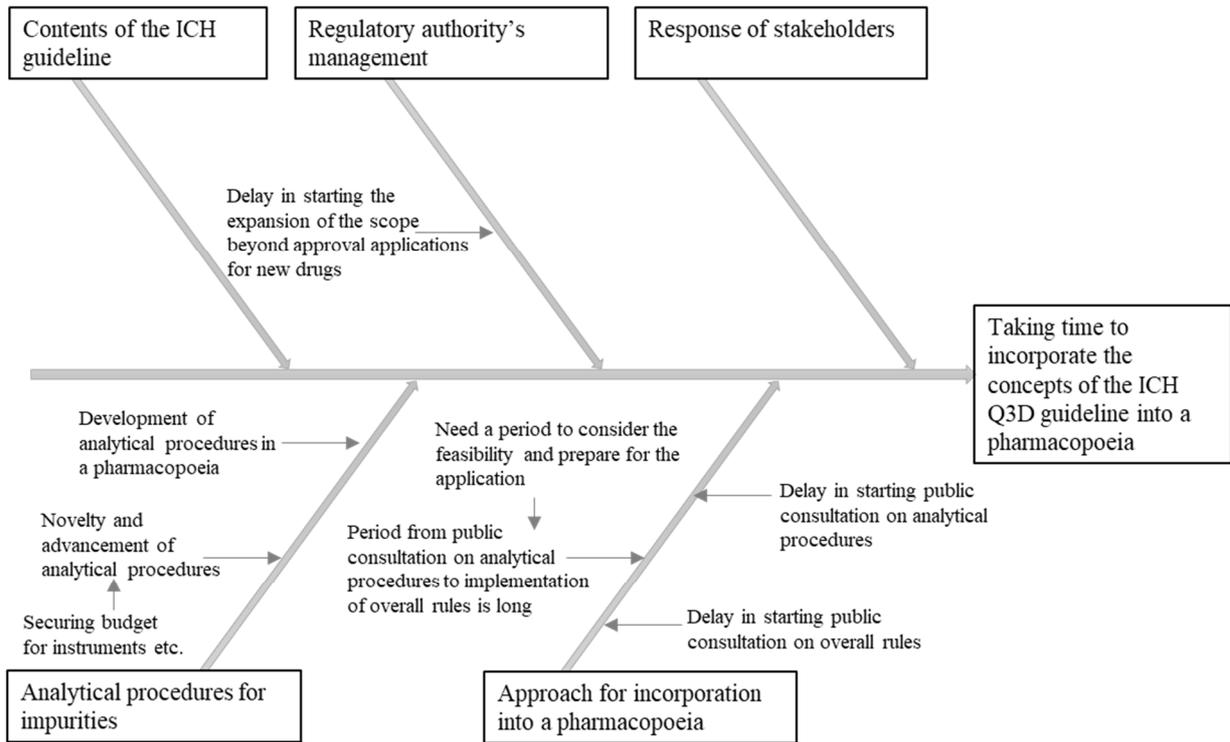
Facilitators to incorporating the concepts of the ICH Q3C guideline into a pharmacopoeia



**Fig. 13. Barriers and facilitators to incorporating the concepts of the ICH Q3C guideline into a pharmacopoeia**

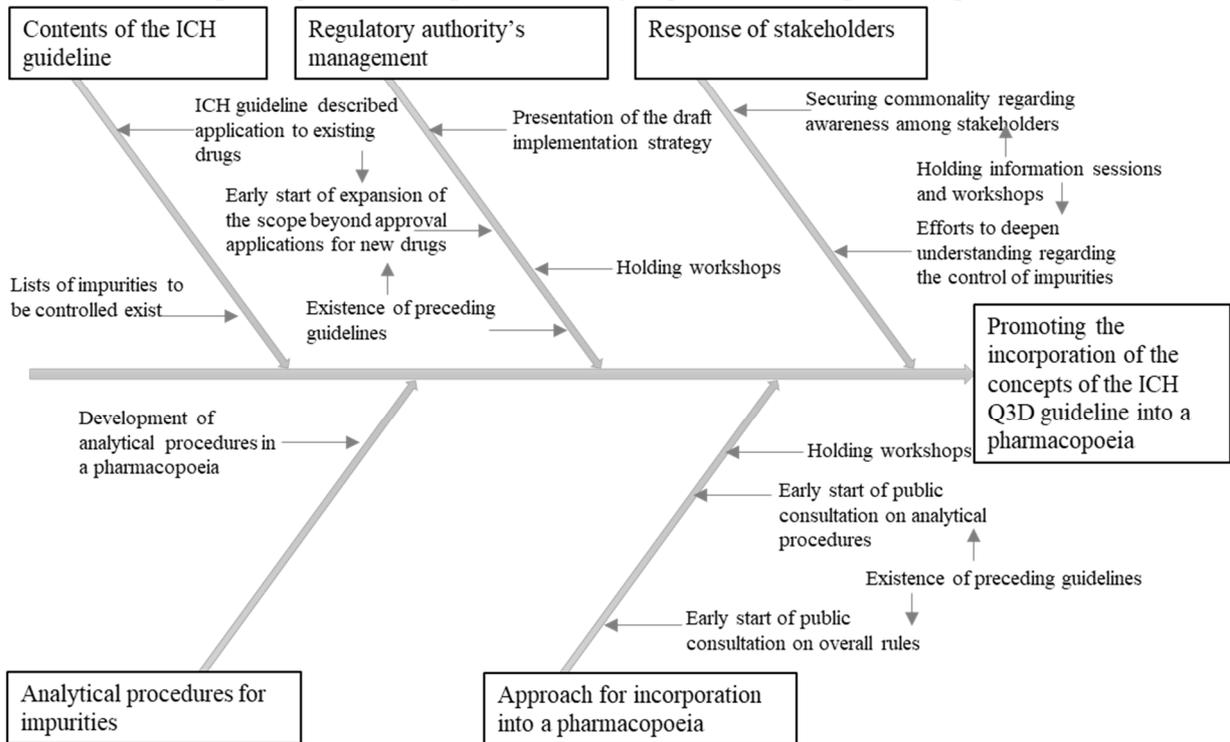
A

Barriers to incorporating the concepts of the ICH Q3D guideline into a pharmacopoeia



B

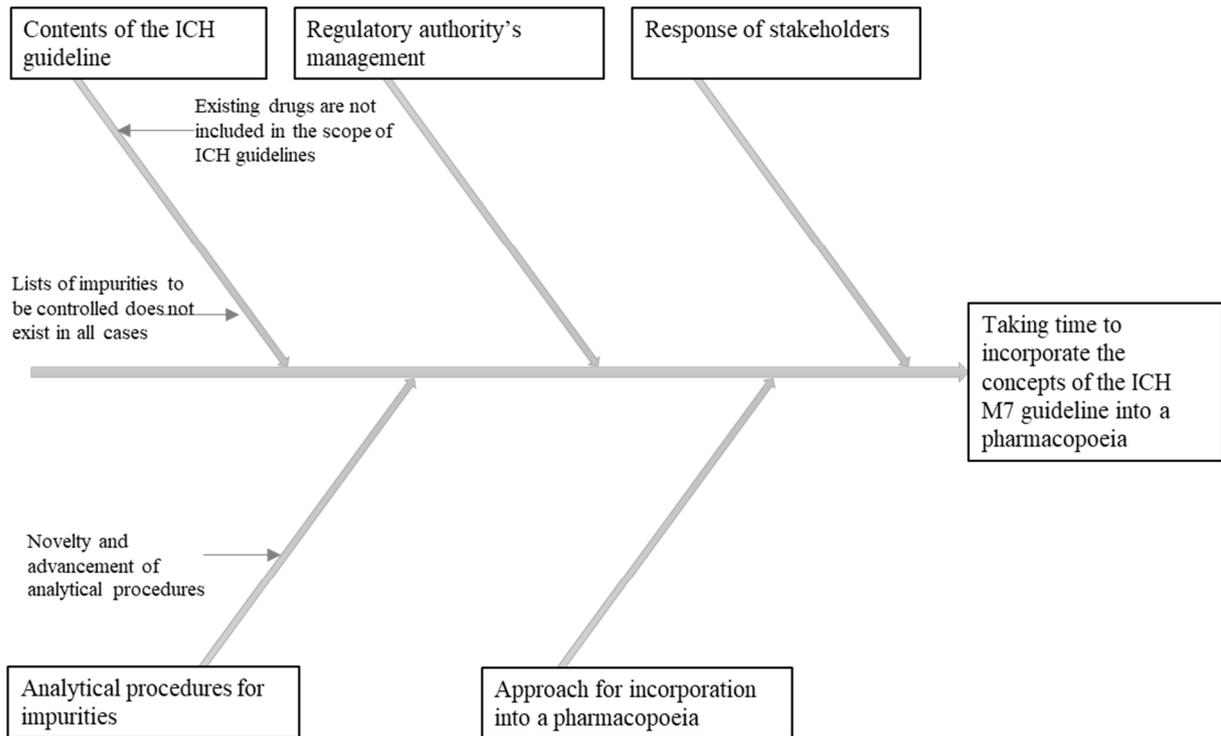
Facilitators to incorporating of the concept of the ICH Q3D guideline into a pharmacopoeia



**Fig. 14. Barriers and facilitators to incorporating the concepts of the ICH Q3D guideline into a pharmacopoeia**

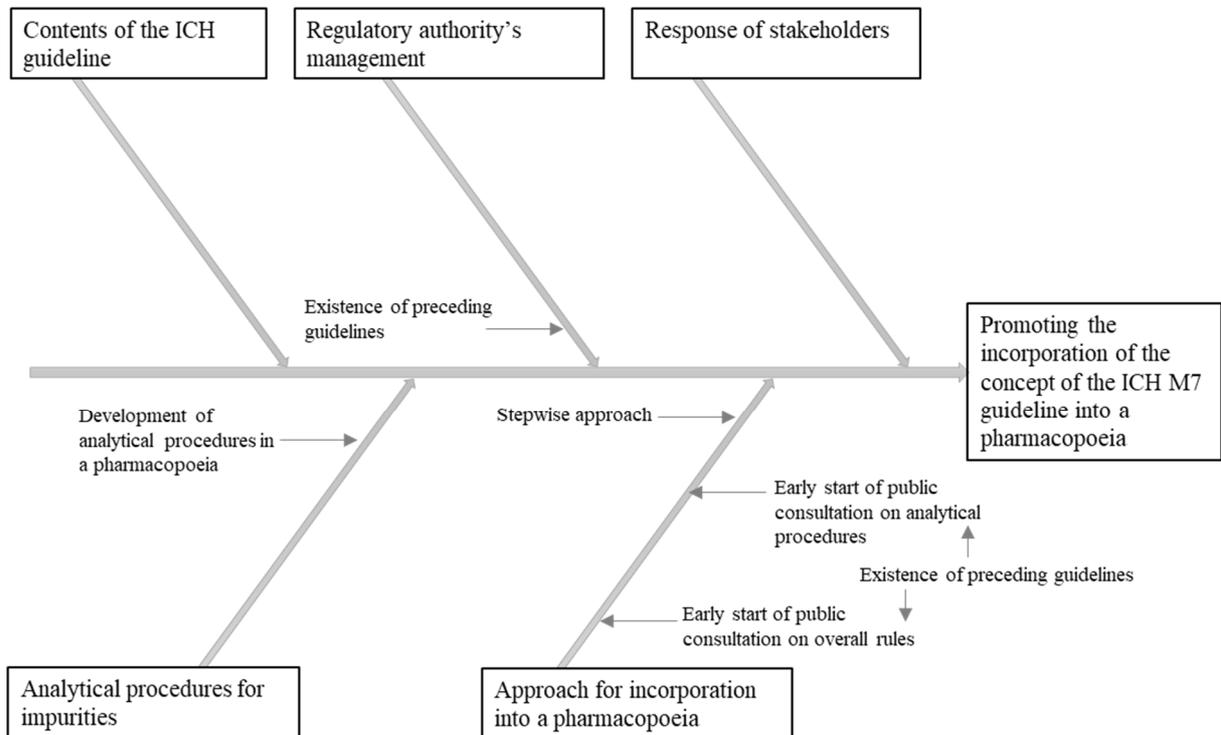
A

Barriers to incorporating of the concepts of the ICH M7 guideline into a pharmacopoeia



B

Facilitators to incorporating the concepts of the ICH M7 guideline into a pharmacopoeia



**Fig. 15. Barriers and facilitators to incorporating the concepts of the ICH M7 guideline into a pharmacopoeia**

**Table 11. Summary of barriers to and facilitators of the incorporation of the concepts of impurity-related ICH guidelines into a pharmacopoeia**

Barriers	Facilitators
<p><b>Consideration of the feasibility and preparations of the application</b>                      -Feasibility of pharmaceutical companies applying the concepts of ICH guidelines to a variety of drug products listed in a pharmacopoeia</p>	<p><b>Securing commonality regarding awareness of the implementation strategy among the pharmacopoeia, regulatory authority, and pharmaceutical industry</b>                      -Exchange opinions in each country/region from an early stage of discussion in the ICH</p>
<p>-Preparations including:                      -Securing budgets for introducing equipment and instruments, tests, outsourcing of tests, and developing human resources in pharmaceutical companies                      -Applying the concepts of ICH guidelines to a variety of drug products listed in a pharmacopoeia in pharmaceutical companies                      -Arrangement for assessment systems by the regulatory authority</p>	<p><b>Securing commonality regarding awareness of the implementation strategy among the pharmacopoeia, regulatory authority, and pharmaceutical industry</b>                      -Early public consultation of the overall rules of the pharmacopoeia                      -Holding workshops                      -Existence of domestic guidelines preceded the development of the ICH guideline</p> <p><b>Understanding regarding the control of impurities</b>                      -Holding training and information sessions</p> <p><b>Early public consultation of pharmacopoeial analytical procedures if lists of impurities to be controlled exist</b></p>
<p><b>Expansion of the scope beyond approval applications for new drugs</b>                      -The case in which existing drugs are not included in the scope of the ICH guidelines</p>	<p><b>Securing commonality regarding awareness of the implementation strategy among the pharmacopoeia, regulatory authority, and pharmaceutical industry</b>                      -Exchange opinions in each country/region from an early stage of discussion in the ICH                      -Presentation of the implementation strategy by the regulatory authority                      -Holding workshops                      -Existence of domestic guidelines preceded the development of the ICH guideline</p> <p><b>Understanding regarding the control of impurities</b>                      -Holding training and information sessions</p> <p><b>Describing possible applications to existing drugs in the scope of the ICH guidelines</b></p>
<p><b>Difficulty in making the list of impurities to be controlled</b></p>	<p><b>Stepwise approach</b></p>

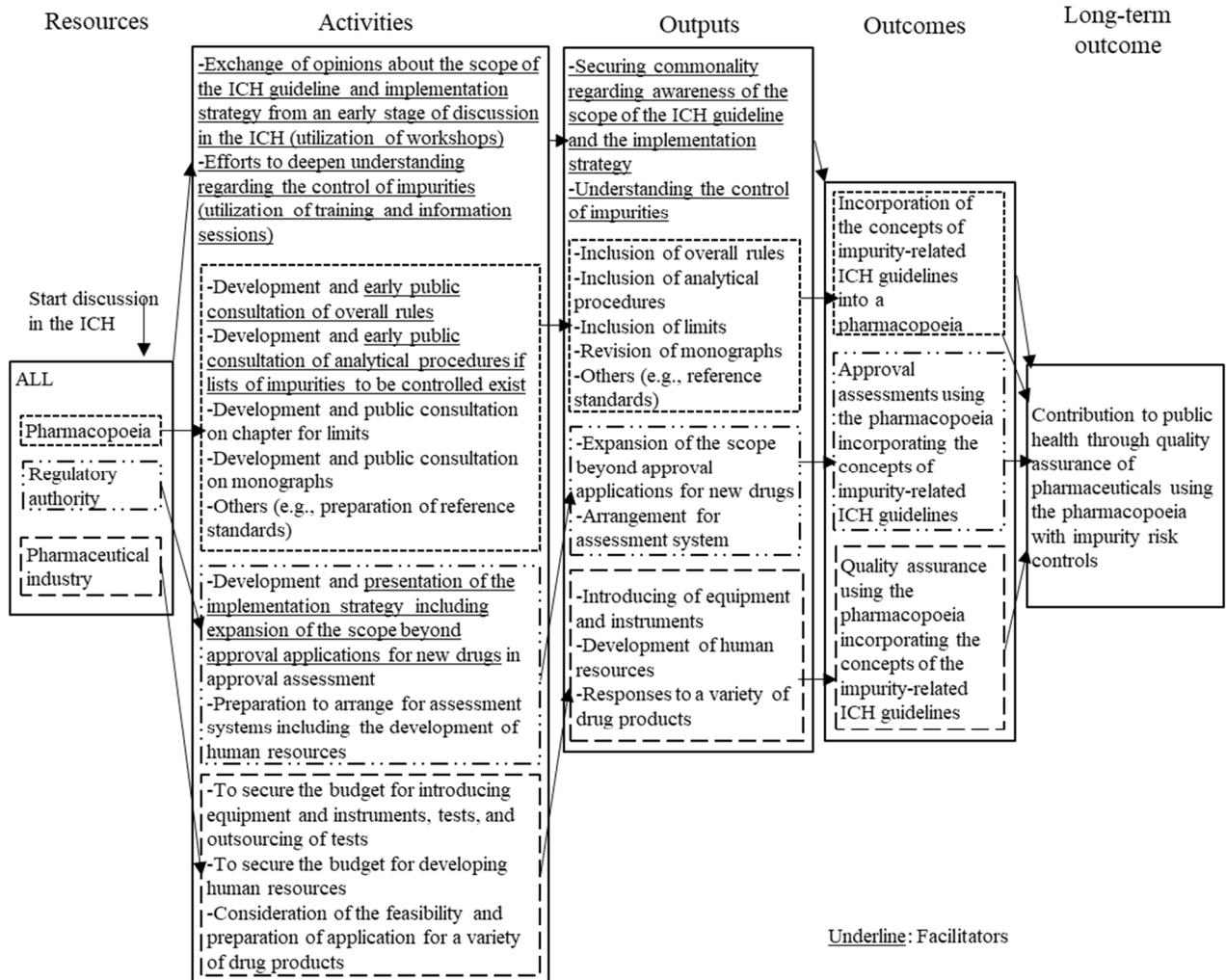
### (3) ロジックモデルの作成

各国又は地域における、不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への円滑な取込み及びその薬局方を用いた品質確保に向けたロジックモデルを作成した (Fig. 16)。

まず、最終アウトカムは、薬局方を中心とした不純物リスクの管理による医薬品の品質確保を通じた、公衆衛生への貢献である。この最終アウトカムのためのアウトカムは、薬局方における不純物関連 ICH ガイドライン考え方の取込み、当該薬局方を用いた審査当局による承認審査、及び当該薬局方を用いた製薬業界における品質管理である。

次に、これらアウトカムのためのアウトプット及びアウトプットを達成するためのアクティビティは 4 つに分類できた。まず、薬局方、審査当局及び製薬業界の三つのステークホルダーに共通するアウトプットは、ICH ガイドラインのスコープ及び適用戦略に関する認識の共通性の確保、及び不純物管理の理解であった。これらに対応するアクティビティは、三者による意見交換及び不純物管理の理解を深めるための取組みである。これらに対するより具体的な活動として、ワークショップやトレーニング等が効果的である。薬局方におけるアウトプットは 5 項目であった (全体ルールの取込み、分析方法の取込み、限度値の取込み、医薬品各条の改正及びその他 (標準品等))。これらを達成するために、対応する種々のアクティビティが行われ、特に、全体ルールの早期の意見公募はステークホルダー間での意見交換に効果的であり、また、残留溶媒や元素不純物の事例で見られたように、不純物リストがある場合には試験法の早期の意見公募は効果的である。審査当局におけるアウトプットは、後発医薬品や既存薬など、新医薬品以外の承認申請への適用拡大、及び審査体制の整備であった。これらを達成するためのアクティビティはそれらの適用戦略の作成及び審査体制の構築であり、特に、適用戦略の提示に関してはステークホルダー間での意見交換に効果的である。製薬業界におけるアウトプットは、機器設備の導入、人材育成及び多品目への対応であった。これらを達成するためのアクティビティは予算の確保及び feasibility の検討と多品目への対応のための準備である。試験法の開発などいくつかのアクティビティは ICH での議論の前に開始されていた。

In each country/region



**Fig. 16. A logic model for smooth incorporation of the concepts of impurity-related ICH guidelines into a pharmacopoeia toward quality assurance with the pharmacopoeia**

## 4. 考察

科学水準の進展に応じて、新医薬品/後発医薬品/既存品によらず、流通する医薬品全体の品質を包括的に確保できるように、ICH でグローバルに調和された内容を公的な品質規範書である薬局方に取り込むことはますます重要になってきている。本章では、不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込み促進のための方策を検討した。特に、不純物の中でも毒性のある残留溶媒、元素不純物及び変異原性不純物に着目し、それらに対応する ICH Q3C、Q3D、及び M7 ガイドラインの Ph. Eur.、USP 及び JP への取込みアプローチを、これらガイドラインの承認申請への適用アプローチとあわせてレトロスペクティブに調査した。そして、特性要因分析により障壁要因及び促進要因を特定し、それらの結果を用いてロジックモデルを作成した。

特性要因分析の結果、Table 11 に示すとおり、ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込みにおける障壁要因は ICH ガイドラインの調和プロセスに主に起因することが明らかとなった。一方で、ほとんどの促進要因は薬局方の作成プロセスを中心に、関係する主要な三つのステークホルダー（薬局方・審査当局・業界）を通じて関連があった。そして、最も重要なことは、ICH ガイドラインの調和プロセスの早期の段階から各国/地域内の三つのステークホルダー間での意見交換を伴った密接な連携であると示唆された。

第一に、三薬局方ともに試験法案の意見公募から全体ルール適用までに一定期間が必要であったことから (Fig. 8 及び 10)、feasibility の検討及び適用に向けた対応が障壁要因として特定された。ここには、薬局方に収載された多様な品目について検討を要するという現状と、それら多品目における新たな不純物管理の実施や評価のための準備が含まれる。これらの障壁に対し、主に三つの促進要因が特定された（三つのステークホルダー間での適用戦略への認識の共通性の確保、不純物管理の理解、及び ICH Q3C、Q3D ガイドラインのように不純物リストが存在する場合には薬局方の分析法の早期の意見公募）。

第二に、審査当局による、新医薬品の承認申請以外への ICH ガイドラインの適用の拡大も、障壁要因として特定された。特に、ICH Q3C ガイドラインの事例で見られたように、ICH ガイドラインのスコープにおいて既存薬が対象外とされている場合には、各国/地域で既存薬への適用に関する検討を要することから、上述の多品目における feasibility の検討の開始にも大きく影響すると考えられる。これに対し、三つの促進要因が特定された（適用戦略への認識の共通性の確保、不純物管理の理解、及び ICH ガイドラインのスコープにおいて既存薬への将来的な適用に言及すること）。

第三に、ICH M7 ガイドラインのように、管理対象の不純物のリスト化が難しい場合には、汎用性のある薬局方の試験法の開発や不純物の評価及び管理がより難しいため障壁要因となり得る。これは、上述の多品目における新たな不純物管理の実施や評価のための準備にも影響すると考えられる。しかし、Ph. Eur. における変異原性不純物への対応のような

段階的なアプローチは促進要因となると示唆された。

また、これらに基づきロジックモデル (Fig. 16) を作成し、不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の薬局方への取込み促進のための方策を示すことができた。本研究で調査した三薬局方の経験を踏まえると、試験法の開発などいくつかのアクティビティは ICH での議論の前に開始されていたが、三つのステークホルダーのコラボレーションを始めるタイミングは、ICH における議論が始まった早い時期が最適であると考えられた。なお、ロジックモデルは継続的に見直し改善していく性質のものであり、本研究で提案したモデルが今後新たに得られた知見や経験により見直され、改良されていくことが期待される。

本研究で提案する方策により、医薬品サプライチェーンのグローバル化に対応しつつ、限られたリソースを有効に活用した、より効率的な医薬品の品質確保がなされることが望まれる。

## 5. 小括

本章では、医薬品の不純物（残留溶媒、元素不純物、変異原性不純物）に関する ICH ガイドラインの考え方の Ph. Eur.、USP、JP への取込みアプローチを、承認申請への適用アプローチとあわせてレトロスペクティブに調査した。さらに、特性要因分析により障壁要因及び促進要因を特定し、薬局方への不純物関連 ICH ガイドラインの考え方の円滑な取込みのための方策についてロジックモデルを作成し検討した。その結果、薬局方・審査当局・製薬業界の三つのステークホルダーの密接な連携が最も重要であることが示された。特に、**feasibility** の検討及び適用に向けた対応に一定の期間が必要であり、ICH における議論が始まった早い時期から、新医薬品のみならず既に流通する医薬品への適用も含めた方針について三者で意見交換を行うことが、薬局方への取込みを促進することが明らかとなった。

## 総括

本研究では、医薬品のグローバル化の時代に対応した効率的な医薬品品質の確保の推進に向けて、まず、サプライチェーンの現状、次いで日・米・欧の薬局方の国際比較に関する調査を実施し、その上で、不純物関連 ICH ガイドラインの薬局方への効率的な取込み方策を検討した。

第 1 章では、DMF の登録状況を調査し、医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態を明らかにした。登録されている DMF 3,804 品目のうち、63.46%が海外から登録され、その内訳は中国が最も多く、次いでインド、韓国、イタリア、スペインの順であった。製剤品目数の多い上位 30 成分を見ると、一成分に対して平均 13 品目の DMF が国内外より登録され、また、これらのうち 9 割の成分は JP に収載されていることが明らかとなった。さらに、2018 年以降に変異原性発がん物質であるニトロソアミンの混入が検出され回収問題となった成分も含まれ、国内外から登録されていることも明らかとなった。これらのグローバル化の状況より、医薬品の品質確保に関する規制について、国際的に整合がとれていることが重要であると考えられた。

第 2 章では、日米欧の三薬局方について、法的位置付け等の基礎的事項及び全体的な構成を比較した上で、特に安全性にも関わる不純物である残留溶媒、元素不純物、変異原性不純物に対応する ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの考え方の各薬局方への取込み状況を調査した。その結果、日米欧いずれの薬局方においても、これら ICH ガイドラインの取込みには年月を要していたことが明らかとなった。これは、ICH ガイドラインが主として新医薬品の承認審査基準の調和を目的に作成されてきたものであるのに対し、薬局方は既に流通する医薬品も含めた医薬品全体の品質確保のツールであることが一因と考えられる。しかし、新医薬品であるか否かによらず、これらの不純物は適切に管理されるべきものであるため、国際調和された内容が可能な限り早期に薬局方へ取込まれるための方策の検討が必要であると考えられた。

第 3 章では、第 2 章で着目した残留溶媒、元素不純物及び変異原性不純物に対応する ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの考え方の薬局方への取込みについて、日米欧の各薬局方への取込みアプローチを、承認申請への適用アプローチとあわせてレトロスペクティブに調査した。そして、特性要因分析により障壁要因及び促進要因を特定し、取込み促進のための方策についてロジックモデルを作成して検討した。その結果、各国/地域における薬局方・審査当局・製薬業界の三つのステークホルダーの密接な連携が最も重要であることが示された。特に、ICH における議論が始まった早い時期から、新医薬品のみならず既に流通する医薬品への適用も含めた方針について三者で意見交換を行うことが、薬局方への取込みを促進することが明らかとなった。

医薬品サプライチェーンのグローバル化に対応した、医薬品の適切な品質確保のためには、国際的に調和された内容の薬局方への円滑な取込みが求められる。すなわち、ICH で調和されたガイドラインの考え方が、広く流通する医薬品の品質を確保する薬局方に取込まれることが重要である。そのためには、現在、ICH、PDG、IPRP、IMWP 等の種々の国際調和・国際協力の枠組みにおいて品質に関する議論が活発化する中において、国際調和された内容を将来的に薬局方に取込むことによる医薬品全体の品質確保を見据えた検討がなされることが重要である。

日本においても、2018年のバルサルタン製剤（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）におけるニトロソアミン混入問題を踏まえ、ICH M7 ガイドラインの考え方を、新医薬品にとどまらず、既存薬や後発医薬品などへのより広い適用を検討する時期となっている。不純物の毒性が患者に及ぼすリスクは新医薬品/後発医薬品/既存品によらないことを踏まえると、広く ICH M7 ガイドラインを適用することが望ましい。ICH M7 ガイドラインは毒性評価などの新たな評価が必要になることから、適用が一筋縄ではいかないと考えられるが、薬局方・審査当局・製薬業界の三者で適用戦略の検討が進められることが有用であると考えられる。ただし、すでに Ph. Eur. にはいくつかの試験法が記載されている一方、JP 及び USP には関連する試験法は記載されておらず、試験法の開発の要否は議論されるテーマの一つとなると考えられる。これは、残留溶媒や元素不純物と異なり、個別の変異原性不純物に応じた試験法の開発が必要であるため、各薬局方で異なる試験法が開発されると企業の負担になることも考慮しなければならないためである。薬局方を中心とした不純物リスクの管理による医薬品の品質確保を通じた、公衆衛生への貢献という、三者で共通の最終アウトカムに向けて、限られたリソースを有効に活用しつつ不純物リスクを管理するために、各々の役割が議論されることが期待される。

また、本研究結果は、ICH で検討中の Q3E 「医薬品及び生物製剤の溶出物及び浸出物の評価と管理」<sup>26)</sup>など、今後新たに検討される不純物関連の ICH ガイドラインへの対応にも応用されることが期待される。加えて、このアプローチが日米欧以外の国・地域においても応用されることも期待される。サプライチェーンのグローバル化を踏まえると、各薬局方で求める試験が異なることで生じる負担を減らす観点から、各薬局方に ICH ガイドラインの考え方が取り込まれる時期はなるべく同じであることがより望ましい。それには、種々の国際的な枠組みを活用して、承認審査及び薬局方への適用方針に関する情報交換が行われることが有用と考えられる。

本研究が、ステークホルダー間の更なる連携の促進に寄与し、医薬品サプライチェーンのグローバル化に対応した医薬品品質確保のため、国際調和活動の成果を取込むことにより、限られたリソースを有効に活用しつつ、より効率的な医薬品の品質確保に貢献することが望まれる。

## 本研究の誌上発表

本学位論文の内容は、下記の原著論文として発表した。

- 1) Matsuhama M, Kuribayashi R. Analysis of Drug Master Files registered in Japan: aiming for a stable supply of active pharmaceutical ingredients. *GaBI J.* 7(1): 8-13 (2018).
- 2) Matsuhama M, Mizumaru C, Miyazaki S. Comparison of the Japanese Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, and European Pharmacopoeia: Consideration on Similarities and Differences on Constitution, General Notices, and Control of Impurities. *RSMP.* 8(2): 55-68 (2018). (in Japanese).
- 3) Kameyama Y, Matsuhama M, Mizumaru C, Saito R, Ando T, Miyazaki S. Comparative Study of Pharmacopoeias in Japan, Europe, and the United States: Toward the Further Convergence of International Pharmacopoeial Standards. *Chem. Pharm. Bull.* 67(12): 1301-1313 (2019).
- 4) Matsuhama M, Saito R, Miyazaki S. Development of a Logic Model for Promoting Incorporation of the Concepts of Impurity-Related ICH Guidelines into Pharmacopoeias Based on Cause and Effect Analysis. *Chem. Pharm. Bull.* 68(11): 1034-1048 (2020).

## 謝辞

本論文の主査として御審査賜りました、昭和薬科大学 薬剤学研究室 教授 宇都口 直樹先生に謹んで深謝の意を表します。また、副査として御審査賜りました、同大学 臨床薬学教育研究センター 応用薬物治療部門 教授 濱本 知之 先生、薬品分析化学研究室 教授 唐澤 悟 先生、および予備審査にて御審査賜りました、同大学 臨床薬学教育研究センター 実践薬学部門 教授 渡部 一宏 先生、薬用植物資源研究室 教授 高野 昭人 先生に謹んで深謝の意を表します。

稿を終えるにあたり、昭和薬科大学 社会薬学研究室 教授 宮崎 生子 先生には、本研究活動にあたり多大なる御支援及び御指導を賜り、ここに謹んで深謝の意を表します。また、本研究において御助言を頂きました、前 国立医薬品食品衛生研究所 所長 奥田 晴宏 博士に謹んで深謝の意を表します。

本研究は、筆者が PMDA における業務をきっかけに開始したものであります。研究の機会を与えて頂きました PMDA 審査マネジメント部 部長 美上 憲一 氏に深謝の意を表します。また、共に研究を遂行頂きました、安藤 剛 博士、亀山 雄二郎 博士、栗林 亮佑 博士、齋藤 理枝子 氏、水丸 智絵 博士、御助言を頂きました酒井 喜代志 氏に、心から感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、ここにお名前を記させて頂いた他にも多くの皆様に支えて頂きましたこと、心より御礼申し上げます。

最後に、これまでの研究活動を支え、温かく見守り支援して下さった家族に対して、心より感謝します。

## 参考文献

- 1) WHO. *Annex 1 of WHO Technical Report Series*, **996**, 67-85 (2016).
- 2) The New York Times. “U.S. Identifies Tainted Heparin in 11 Countries.” (April 22, 2008): <<https://www.nytimes.com/2008/04/22/health/policy/22fda.html>> cited Nov 7, 2020.
- 3) EMA. “Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines.”: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines_en.pdf)> cited Jan 2, 2021.
- 4) PDG. “Statement of Harmonization Policy (Revision November 2013).”: <<https://www.pmda.go.jp/files/000158075.pdf>> cited May 22, 2020.
- 5) PMDA. 「日米欧三薬局方検討会議テレビ会議」(2020年3月12日): <<https://www.pmda.go.jp/files/000234860.pdf>> cited May 22, 2020.
- 6) ICH. “ICH Guidelines.”: <<https://www.ich.org/page/ich-guidelines>> cited Nov 7, 2020.
- 7) WHO. “International Meetings of World Pharmacopoeias.”: <[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/resources/qas\\_worldpharmmeetings/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/qas_worldpharmmeetings/en/)> cited March 11, 2020.
- 8) IPRP. “International Pharmaceutical Regulators Programme.”: <<http://www.iprp.global/home>> cited March 11, 2020.
- 9) Matsuhama M., Takishita T., Kuribayashi R., Takagi K., Wakao R., Mikami K., *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **19**, 290-300 (2016).
- 10) FDA. “Drug Master Files (DMFs).”: <<https://www.fda.gov/drugs/forms-submission-requirements/drug-master-files-dmfs>> cited Nov 7, 2020.
- 11) MHLW. 「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」(平成26年11月17日): <<http://www.pmda.go.jp/files/000203155.pdf>> cited Oct 28, 2020.
- 12) Ward M., *WHO Drug Information.*, **28**, 3-10 (2014).
- 13) ICH. “ICH Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in New Drug Substances, Q3A (R2).”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A_R2__Guideline.pdf)> cited March 11, 2020.
- 14) ICH. “ICH Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in New Drug Products, Q3B (R2).”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B_R2__Guideline.pdf)> cited March 11, 2020.
- 15) ICH. “ICH Harmonised Guideline, Impurities: Guideline for Residual Solvents, Q3C (R6).”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6\\_Guideline\\_ErrorCorrection\\_2019\\_0410\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf)> cited March 11, 2020.
- 16) ICH. “ICH Harmonised Guideline, Guideline for Elemental Impurities, Q3D (R1).”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG\\_Document\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_0322.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf)> cited March 11, 2020.

- 17) ICH. “ICH Harmonised Guideline, Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, M7 (R1).”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf)> cited March 11, 2020.
- 18) Matsuhama M., Mizumaru C., Miyazaki S., *RSMP*, **8**, 55-68 (2018). (in Japanese)
- 19) Tadano K., Sakai K., Miyazaki S., *Yakushigaku Zasshi.*, **52**, 160-168 (2017). (in Japanese)
- 20) EDQM. “Legal Framework.”: <<https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html>> cited Oct 16, 2017.
- 21) United States of Pharmacopeia Convention. General Notices and Requirements 2.30, United States Pharmacopeia 40-National Formulary 35.
- 22) United States of Pharmacopeia Convention. “Building trust for 200 years: A timeline of USP.”: <<https://www.usp.org/200-anniversary/usp-timeline>> cited Nov 5, 2020.
- 23) PMDA. 「第十八改正日本薬局方の原案作成スケジュールについて」(令和元年6月): <<https://www.pmda.go.jp/files/000230221.pdf>> cited March 11, 2020.
- 24) PMDA. 「第十八改正日本薬局方原案作成要領」(平成29年1月)
- 25) Kameyama Y., Matsuhama M., Mizumaru C., Saito R., Ando T., Miyazaki S., *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 1301-1313 (2019).
- 26) ICH. “ICH Press Release, Amsterdam, the Netherlands, June 2019.”: <[https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-08/ICH38Amsterdam\\_PressRelease\\_2019\\_0614\\_Final.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-08/ICH38Amsterdam_PressRelease_2019_0614_Final.pdf)> cited March 11, 2020.
- 27) Union of Japanese Scientists and Engineers. 「TQM 基礎用語」: <<https://www.juse.or.jp/tqm/terms/>> cited March 11, 2020.
- 28) American Society for Quality. “Fishbone Diagram.”: <<https://asq.org/quality-resources/fishbone>> cited March 11, 2020.
- 29) ICH. “ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management, Q9.”: <<https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>> cited Nov 6, 2020.
- 30) Haga H., Fukushima N., *Yakushigaku Zasshi.*, **46**, 21-28 (2011). (in Japanese)
- 31) Tran D. N., Bero L. A., *J. Glob. Health.*, **5**, 010406 (2015).
- 32) The Nippon Foundation. 「ロジックモデル作成ガイド」: <[https://www.nippon-foundation.or.jp/app/uploads/2019/01/gra\\_pro\\_soc\\_01.pdf](https://www.nippon-foundation.or.jp/app/uploads/2019/01/gra_pro_soc_01.pdf)> cited March 11, 2020.
- 33) Centers for Disease Control and Prevention. “Logic Models.”: <<https://www.cdc.gov/eval/logicmodels/index.htm>> cited March 11, 2020.
- 34) Das B. M., Petruzzello S. J., Ryan K. E., *Prev. Chronic. Dis.*, **11**, E123 (2014).
- 35) EMA. “Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents.”: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specification-limits-residues-metal-catalysts-metal-reagents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specification-limits-residues-metal-catalysts-metal-reagents_en.pdf)> cited March 11, 2020.

- 36) ICH. “Final Concept Paper, Q3D: Impurities: Guideline for Elemental Impurities.”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D%20Final%20Concept%20Paper%20October%2009\\_updated%20title\\_June%202013.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D%20Final%20Concept%20Paper%20October%2009_updated%20title_June%202013.pdf)> cited March 11, 2020.
- 37) ICH. “Final Business Plan, Q3D: Impurities: Guideline for Elemental Impurities.”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D%20Final%20Business%20Plan%20October%2009\\_updated%20title\\_June%202013.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D%20Final%20Business%20Plan%20October%2009_updated%20title_June%202013.pdf)> cited March 11, 2020.
- 38) EMA. “Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities.”: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-limits-genotoxic-impurities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-limits-genotoxic-impurities_en.pdf)> cited March 11, 2020.
- 39) FDA. “Draft Guidance for Industry on Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches.”: <<https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/16/E8-29674/draft-guidance-for-industry-on-genotoxic-and-carcinogenic-impurities-in-drug-substances-and-products>> cited March 11, 2020.
- 40) ICH. “Final concept paper, M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.”: <[https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Concept\\_Paper.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Concept_Paper.pdf)> cited March 11, 2020.
- 41) Erni F., Helboe P., Artiges A., *Pharmeuropa*, **8**, 103-105 (1996).
- 42) MHLW. 「2015年8月10日 薬事・食品衛生審議会 日本薬局方部会 議事録」: <<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000106309.html>> cited March 11, 2020.
- 43) EMA. “Annexes to CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents.”: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annexes-cpmp/ich/283/95-impurities-guideline-residual-solvents-cvmp/vich/502/99-guideline-impurities-residual-solvents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annexes-cpmp/ich/283/95-impurities-guideline-residual-solvents-cvmp/vich/502/99-guideline-impurities-residual-solvents_en.pdf)> cited March 11, 2020.
- 44) FDA. “Guidance for Industry, Residual Solvents in Drug Products Marketed in the United States.”: <<https://www.fda.gov/media/70928/download>> cited March 11, 2020.
- 45) MHLW. 「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」(平成20年1月9日)
- 46) MHLW. 「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」(平成28年3月11日): <<https://www.pmda.go.jp/files/000210449.pdf>> cited March 11, 2020.
- 47) MHLW. 「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」(平成27年11月12日): <<https://www.pmda.go.jp/files/000210391.pdf>> cited March 11, 2020.
- 48) United States Pharmacopeial Convention. “Elemental Impurities Updates.”: <<https://www.usp.org/chemical-medicines/elemental-impurities-updates>> cited March 11, 2020.
- 49) United States Pharmacopeial Convention. “Revision Bulletin: Postponement, <232> Elemental impurities—Limits and <233> Elemental Impurities—Procedures, 15 Nov 2012; updated 21 Nov

2012.”: <<https://www.uspnf.com/official-text/revision-bulletins/elemental-impurities-limits-and-elemental-impurities-procedures>> cited March 11, 2020.

50) MHLW. 「第十七改正日本薬局方第二追補の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」(令和元年 6 月 28 日): <<https://www.pmda.go.jp/files/000230314.pdf>> cited March 11, 2020.

51) PMDA. 「一般試験法 <2.66> 元素不純物試験法の改正案について」(令和元年 9 月): <<https://www.pmda.go.jp/files/000231263.pdf>> cited March 11, 2020.

52) Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. 「ICH Q3D ガイドラインおよびトレーニングマテリアル説明会」(2016 年 3 月 22 日): <<http://www.jpma.or.jp/information/ich/explanation/ich160311.html>> cited March 11, 2020.

53) EMA. “European Union workshop on ICH Q3D from a quality perspective, on 5-6 April 2016.”: <<https://www.ema.europa.eu/en/events/european-union-eu-workshop-ich-q3d-quality-perspective>> cited March 11, 2020.

54) FDA. “ICH Q3D Regional Workshop on 22-23 August 2016.”: <<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/ich-q3d-regional-workshop>> cited March 11, 2020.