

## 緒言

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。近年、医薬品サプライチェーンのグローバル化とともに、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が普及し、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。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（安全性）にも影響するため、しばしば回収問題が発生するなど、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、高度な医療やアンメットメディカルニーズの医薬品開発の進展も求められており、これらに注力できるよう、限られた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」）、1990年に日米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、薬事規制の国際調和が進められている。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、国際調和内容の薬局方への速やかな適用が求められているものの、ICHガイドライン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ガイドラインの薬局方への効率的な取込み方策を検討した。

## 1. 医薬品サプライチェーンのグローバル化の実態調査

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制度は、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制度として各国/地域で普及している。そこで本章では、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DMFの国又は有効成分ごとの登録状況の詳細を調査した。

登録されているDMF 3,804品目について調査・解析した結果、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、1成分につき平均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。また、これらのうち9割の成分は日本薬局方（JP）に記載されていること、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ていることも明らかとなった。以上の状況から、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。

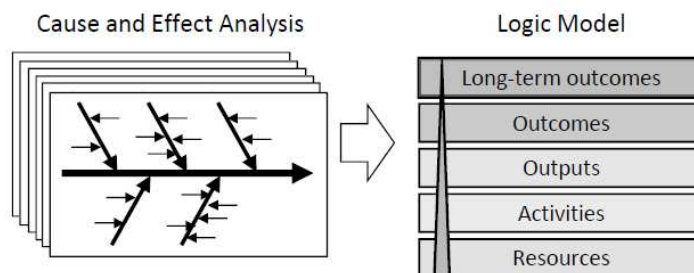
## 2. 日米欧の薬局方に関する国際比較

品質保証は薬局方を中心に行われ、日米欧の薬局方においてはPDGやICHで国際調和された内容が順次取込まれている。本章では、日米欧の薬局方の基礎的事項を比較した上で、特に安全性に関わる不純物（残留溶媒、元素不純物、DNA反応性(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。

### 3. 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

本章ではまず、ICH Q3C、Q3D、M7 ガイドラインの考え方の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、製造業における品質リスクマネジメントの技法のひとつであり、最近、社会科学系の研究にも応用されている特性要因分析を本分析にも応用することにより、障壁要因及び促進要因を特定した。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、取込み促進のための方策を検討した。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。



### 結論

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。本研究では、特に、患者の健康に関わる不純物関連 ICH ガイドラインに着目して調査分析した結果、薬局方への円滑な取込みには、早期からの各国/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明らかとなった。既に流通する医薬品も含めた医薬品全体の品質は薬局方により確保されることを踏まえると、国際的な協力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へ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。これらの方策により、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資源を有効に活用した、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。

### 本研究の誌上発表

- 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).
- 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).
- 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)
- 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)