

# 参考情報改正（案）



## 1 参考情報 改正事項

2 参考情報 G1. 理化学試験関連 に製剤中の元素不純物の  
3 管理を加える。

## 4 製剤中の元素不純物の管理

## 5 1. はじめに

6 製剤中の元素不純物は、原薬の合成過程の触媒のように意図  
7 的に添加されたものの残留物、製剤の構成成分である原薬、添  
8 加剤などに含まれる天然由来不純物、製造機器や容器/施栓系  
9 より混入するものなど、複数の起源に由来する。製剤中のこれ  
10 らの元素不純物量は、医薬品各条に特に規定されない限り、許  
11 容限度値内に管理されるべきである。

12 元素不純物の許容一日曝露量(PDE)は、元素不純物の毒性デ  
13 ータの評価を基に、全患者の健康を保護することを意図して設  
14 定されており、製剤中の元素不純物がPDE値を超えなければ、  
15 限度値を更に厳しくする必要はない。ただし、元素が、原薬の  
16 分解に触媒として作用するなど、製剤の品質特性に影響を及ぼ  
17 すことが知られている場合には、更に低い値での管理が適切な  
18 場合がある。

19 製剤中の元素不純物は、リスクマネジメント手法に基づいて、  
20 評価管理する。

## 21 2. 適用

22 元素不純物の限度値は、製剤に適用されるが、精製されたタ  
23 ンパク質及びポリペプチド(遺伝子組換え又は非組換え細胞培  
24 養発現系により製造されるタンパク質やポリペプチドを含む)、  
25 それらの誘導体及びそれらが構成成分である医薬品(例：コン  
26 ジュゲートなど)を含有する製剤、合成されたポリペプチド、  
27 ポリヌクレオチド及びオリゴ糖類を含有する製剤にも同様に適  
28 用される。

29 なお、生薬、放射性医薬品、ワクチン、細胞の代謝産物、  
30 DNAを構成成分とする医薬品、アレルギー抽出物、細胞、全  
31 血、細胞性血液成分、血漿及び血漿製剤を含む血液製剤、体循  
32 環に移行しない透析液、遺伝子(遺伝子治療)、細胞(細胞療法)、  
33 組織(組織工学)に基づいた製品には適用されない。また、薬理  
34 作用を目的として製剤に添加された元素には適用されない。

35 3. 経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEと  
36 リスクによる分類

37 経口製剤、注射剤及び吸入剤に対して設定された元素不純物  
38 のPDE値を表1に示す。他の投与経路のPDEが必要な場合に  
39 は、通例、設定の起点として経口曝露時のPDE値を考慮し、  
40 意図する投与経路により投与したときに、元素不純物が局所作  
41 用を示すことが予想されるかどうかを評価する。

42 ここで、最大1日投与容量が2 L以下の注射剤は、最大1日  
43 投与容量を用いて、PDE値から許容濃度を計算する。1日投与  
44 容量、あるいは一般的な臨床使用量が、1日当たり2 Lを超える  
45 製剤(生食塩水、ブドウ糖液、完全静脈栄養剤、洗浄用水  
46 など)では、PDE値からの許容濃度の計算には2 Lを用いる。

47 表1 元素不純物のPDE値

元素	クラス	経口製剤の PDE 値 (µg/day)	注射剤の PDE 値 (µg/day)	吸入剤の PDE 値 (µg/day)
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

48 表1に示すように、元素不純物は、それらの毒性(PDE値)及  
49 び製剤中に存在する可能性に基づいて三つのクラスに分類され  
50 ている。存在の可能性は、医薬品の製造プロセスで使用される  
51 可能性、医薬品の製造プロセスで使用する原材料中の不純物、  
52 その元素の実際の天然存在比及び環境分布などの要因により判  
53 断された。

54 クラス1：クラス1に分類されている元素は、ヒトに対する毒  
55 性の高い元素である。クラス1の元素は、As、Cd、Hg及びPb  
56 である。これらの元素は、医薬品の製造において使用が制限さ  
57 れるため、使用されることは希である。製剤に含まれるこれら  
58 の元素は、通常、用いられる鉱物由来の添加剤などの原材料に  
59 由来する。これら4種類の元素不純物は、混入する可能性のある  
60 起源及び投与経路の全てを対象としたリスクアセスメントが  
61 必要である。リスクアセスメントにより、PDE値に適合する  
62 ことを保証するために試験が必要である場合に、試験を適用す  
63 るが、全ての構成成分に対してクラス1の元素不純物を測定す  
64 ることは必須ではない。

65 クラス2：クラス2に分類される元素は、クラス1の元素よりも  
66 毒性が低く、投与経路に依存して、ヒトに対する毒性を発現す  
67 る元素で、製剤中に存在する相対的な可能性に基づいて、更に  
68 2A及び2Bに分類される。クラス2Aの元素は、天然に存在する  
69 ことが知られているCo、Ni及びVである。製剤中に存在する  
70 可能性が比較的高いため、混入する可能性のある元素不純物の  
71 起源及び投与経路の全てを対象としたリスクアセスメントが必  
72 要である。クラス2Bの元素は、Ag、Au、Ir、Os、Pd、Pt、  
73 Rh、Ru、Se及びTlである。天然に存在する可能性が低く、原  
74 薬、添加剤又は製剤のその他の構成成分の製造中に意図的に添  
75 加されない限り、リスクアセスメントから除外できる。

76 クラス3：経口投与による毒性が比較的低く、経口剤における  
77 PDE値が500 µg/dayより高い元素である。クラス3の元素は、  
78 Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb及びSnである。意図的に添加され

1 ない限り、経口製剤のリスクアセスメントでは考慮する必要が  
2 ない。注射剤や吸入剤では、その経路固有のPDE値が500  
3 µg/dayよりも高い場合を除き、意図的添加がない場合にも、  
4 これらの元素不純物が混入するリスクを評価すべきである。

#### 5 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理

6 製剤中の元素不純物の管理は、品質リスクマネジメントの手法  
7 に従い、リスクアセスメントは、科学的知見及び原則に基づく  
8 必要がある。リスクアセスメントは、PDE値との関連で製  
9 剤中の元素不純物量を評価することに焦点を置く。このリスク  
10 アセスメントのために用いることができる有用な情報には、製  
11 剤や構成成分の実測データ、原薬や添加剤の製造業者が提供す  
12 る実測データやリスク評価結果又は公表論文から得られるデー  
13 タなどが挙げられるが、これらに限定するものではない。

14 リスクアセスメントの取組みは、リスクのレベルに応じて実  
15 施すべきであり、必ずしも原則的なリスクマネジメントプロセ  
16 スを常に要求するものではなく、状況に応じ、より簡易なリス  
17 クマネジメントプロセスを用いることも許容される。

#### 18 4.1. 一般原則

19 リスクアセスメントプロセスは次の三つのステップからなる。

- 20 1) 製剤の製造過程での元素不純物の混入源を明確にする。
- 21 2) 製剤中の特定の元素不純物の存在を、実測値又は予測値  
22 で求め、PDE値と比較することにより評価する。
- 23 3) リスクアセスメントの結果をまとめ、工程に組み込まれ  
24 た管理が十分であるかどうかを確認する。また、製剤中の  
25 元素不純物を制限するために考慮すべき追加の管理につい  
26 て特定する。

27 多くの場合、これらのステップは同時に検討される。元素不  
28 純物を確実にPDE値以下であることを保証する最終的なアプ  
29 ローチを策定するまで繰り返されることがある。

#### 30 4.2. 元素不純物の混入起源

31 製剤の製造において、元素不純物の混入起源のカテゴリーは  
32 多岐にわたる。

- 33 ・原薬、添加剤又はその他の構成成分の製造時に意図的に添加  
34 された元素(金属触媒など)が不純物として残留したもの。原  
35 薬のリスクアセスメントでは、製剤中に元素不純物が混入す  
36 る可能性について検討しなければならない。
- 37 ・製剤の製造に用いられる原薬、水又は添加剤に意図的には添  
38 加されないが、それらの中に存在する可能性がある元素不純  
39 物。
- 40 ・製造設備・器具から原薬や製剤中に移行する可能性がある元  
41 素不純物。
- 42 ・容器及び施栓系から原薬や製剤中に溶出する可能性がある元  
43 素不純物。

44 リスクアセスメントでは、潜在的な個々の混入起源からの元  
45 素不純物の量は、製剤の元素不純物の総量に影響することを考  
46 慮すべきである。

#### 47 4.3. 潜在的な元素不純物の特定

48 意図的に添加した触媒又は無機試薬に由来する可能性がある  
49 元素不純物：元素が意図的に添加された場合、リスクアセスマ  
50 ントの対象に含めなければならない。

51 原薬や添加剤の中に存在する可能性がある元素不純物：意図  
52 的に添加しなくても、元素不純物が原薬や添加剤中に存在する  
53 可能性がある。これらの元素が製剤中に混入する可能性をリス  
54 クアセスメントに反映させるべきである。

55 製造設備・器具由来の潜在的な元素不純物：製造設備・器具由  
56 来の元素不純物の混入は限定的なものであることがあり、リス  
57 クアセスメントにおいて考慮すべき元素不純物の範囲は、製剤  
58 の製造に使用される設備・器具に依存する。懸念のある特定の  
59 元素不純物については、製剤構成成分に接触する製造設備・器  
60 具の構成要素の組成に関する知識に基づき評価すべきである。  
61 製造設備・器具由来の元素不純物についてのリスクアセスマ  
62 ントは、類似した一連の、あるいは複数の製造プロセス及び工程  
63 を用いるその他多くの製剤に係るリスクアセスメントにおいて  
64 活用することができる。

65 製造設備・器具からの元素不純物の溶出又は移行の可能性に  
66 関して評価を行った場合、一般的に、原薬の製造工程は製剤の  
67 製造工程よりも溶出・移行の可能性がより高いものである。製  
68 剤の製造設備・器具由来の元素不純物の影響は、原薬製造設  
69 備・器具由来の元素不純物の影響よりも低いと予想される。し  
70 かし、工程の知識又は理解を踏まえるとこの予想があてはまら  
71 ない場合には、リスクアセスメントにおいて製剤製造設備・器  
72 具由来の元素不純物の混入の可能性を考慮すべきである(例え  
73 ば、溶融押出工程)。

74 容器施栓系から溶出する元素不純物：容器施栓系から混入す  
75 る可能性がある元素不純物の特定は、剤形ごとの包装との間で  
76 生じ得る相互作用に関する科学的理解に基づくべきである。容  
77 器施栓系が元素不純物を含まないことを、容器施栓系を構成す  
78 る資材類の評価により実証できる場合には、更なるリスクアセ  
79 スメントの実施は不要である。また、固形製剤では、元素が溶  
80 出する確率が非常に低いため、更なるアセスメントは不要であ  
81 る。液剤及び半固形製剤に関しては、製剤の有効期間中に容器  
82 施栓系から元素不純物が溶出する可能性がより高い。容器施栓  
83 系から溶出する潜在的な溶出元素不純物(例えば、洗浄後、滅  
84 菌後、照射後などにおけるもの)を把握するための調査を行う  
85 べきである。

86 液剤及び半固形製剤について考慮すべき要素を以下に示すが、  
87 一例であり、これらに限定するものではない。

- 88 ・親水性/疎水性、イオン含量、pH、温度(低温対室温及び  
89 製造条件)、接触面積、容器/資材の組成・材質、最終滅  
90 菌、包装工程、資材の滅菌、保存期間

91 表2は、リスクアセスメントにおける元素不純物の考慮に関  
92 する推奨事項を示している。これは、製剤中の元素不純物の起  
93 源の全てに適用することができるものである。

1 表2 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素

元素	クラス	意図的に添加された場合		意図的に添加されない場合	
		(全ての投与経路)		経口製剤	注射剤
Cd	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ni	2A	要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Se	2B	要	不要	不要	不要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Ba	3	要	不要	不要	要
Mo	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要

## 2 4.4. 評価

3 潜在的元素不純物を特定するプロセスの結論としては、以下  
4 の二通りがある。

5 1) リスクアセスメントプロセスにより、いかなる潜在的元  
6 素不純物も特定されない。

7 2) リスクアセスメントプロセスにより、一つ以上の潜在的  
8 元素不純物が特定される。当該プロセスにおいて特定され  
9 た元素不純物に関しては、リスクアセスメントにより当該  
10 不純物のあらゆる起源の有無を考察すべきである。

11 リスクアセスメントにおいては、製剤中の潜在的元素不純物  
12 の量に影響を及ぼしうる多くの要因を考慮すべきである。

## 13 4.5. リスクアセスメントプロセスの概要

14 リスクアセスメントは、製剤中に認められる可能性の高い元  
15 素不純物を特定するために、関連する製品又は構成成分に特有  
16 のデータと、製品又は製造プロセスから横断的に得られた情報  
17 と知識を結びつけて評価することにより、要約される。

18 設定PDE値と関連づけて元素不純物の実測値又は予測値の  
19 有意性を考察すべきである。元素不純物の実測値の有意性の指  
20 標として、設定PDE値の30%のレベルを管理閾値と定義する。  
21 更なる管理の要否の決定に管理閾値を用いることができる。

22 あらゆる起源に由来する製剤中元素不純物の合計が一貫して  
23 設定PDE値の30%を超えないと予想される場合において、デ  
24 ータを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実証したとき  
25 には、更なる管理は必要とされない。

26 元素不純物の量が一貫して管理閾値を下回ることをリスクア  
27 セスメントにより実証できない場合には、製剤中において元素  
28 不純物量が設定PDE値を超えないことを保証するための管理  
29 方法を確立すべきである。

30 元素不純物の量のばらつきは、製剤への管理閾値の適用にお  
31 いて考慮されなければならない。ばらつきの要因には以下のも  
32 のが含まれる。

33 ・分析法に係るばらつき

34 ・特定の起源中の元素不純物量のばらつき

35 ・製剤中の元素不純物量のばらつき

36 固有のばらつきがある構成成分(例えば、鉱物由来の添加剤)  
37 に関しては、管理閾値を適用するために更なるデータが必要と  
38 されることがある。

## 39 5. PDE値と濃度限度値との間の換算

40 PDE値は、1日当たりのマイクログラム( $\mu\text{g/day}$ )で設定され、  
41 製剤の最大1日投与量中に含まれる各元素の最大許容量を示し  
42 ている。設定PDE値は製剤からの総曝露量を反映しているこ  
43 とから、製剤中又はその構成成分中の元素不純物を評価する際  
44 のツールとして、設定PDE値から濃度へ換算することが有用  
45 である。製剤が元素不純物の設定PDE値を超えないことを、  
46 得られた許容濃度が保証する限り、以下のオプションのいずれ  
47 についても選択できる。特定のオプションの選択に当たり、当  
48 該製剤の1日投与量を決定しているか、又は仮定する必要があ  
49 る。

50 オプション1: 1日投与量が10 gを超えない製剤の製剤構成成分  
51 全般の元素不純物の許容共通濃度限度値: このオプションは、  
52 全ての元素が同一濃度で存在することを暗に求めることを意図  
53 したのではなく、許容濃度限度値の算出に簡素化されたアプ  
54 ローチを提供するものである。本オプションは、製剤の1日投  
55 与量が10 g以下であり、かつ、リスクアセスメントにおいて特  
56 定された元素不純物(対象元素)が製剤の全ての構成成分中に存  
57 在すると仮定している。次式(1)を用い、製剤の1日投与量を10  
58 gとし、このオプションは、製剤中の各構成成分に共通の許容  
59 目標元素濃度を算出するものである。

$$60 \text{ 濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日投与量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

61 このアプローチでは、各対象元素に関して、固定された一つ  
62 の共通最大濃度を各構成成分1グラム当たりマイクログラムと  
63 して決定できる。

64 許容濃度を表3に示す。

表3：オプション1についての元素不純物許容濃度

元素	クラス	経口製剤の 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	注射剤の 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	吸入剤の 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )
Cd	1	0.5	0.2	0.2
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.5
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	10	10	0.1
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0.7
Pt	2B	100	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

2 製剤中のいずれの構成成分も、リスクアセスメントにおいて特  
3 定された全目標元素のオプション1による許容濃度を超えない  
4 場合には、これらの構成成分はどのような比率であっても当該  
5 製剤に用いることができるものとする。表3の許容濃度が適用  
6 されない場合には、オプション2a、2b又は3に従うべきである。  
7 **オプション2a**：1日投与量が規定されている製剤の製剤構成成  
8 分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値：このオプションは、  
9 1日投与量が10 gと仮定されていない点を除けば、オプション  
10 1と同じである。元素ごとに共通の許容濃度は、式(1)及び実際  
11 の最大1日投与量を用いて決定される。このアプローチでは、  
12 各対象元素に関して、実際の1日投与量に基づき、固定された  
13 一つの共通最大濃度を各構成成分1グラム当たりマイクログラ  
14 ムとして決定できる。リスクアセスメントにおいて特定された  
15 全ての対象元素に関して、製剤中のいずれの構成成分も、オプ  
16 ション2a許容濃度を超えない場合には、これらの構成成分は  
17 どのような比率であっても当該製剤に用いることができるもの  
18 とする。  
19 **オプション2b**：1日投与量が規定されている製剤の個別構成成  
20 分中の元素不純物の許容濃度限度値：構成成分中の元素の分布  
21 に基づいて許容濃度を設定すること(例えば、問題となっている  
22 元素が存在する構成成分における当該元素の許容濃度をより  
23 高く設定すること)ができる。製剤の構成成分中に存在する可  
24 能性があると確認された各元素に関して、式(2)に示すように、  
25 各構成成分の質量にあらかじめ設定した各原料中の許容濃度を  
26 乗じたものを、製剤中の全構成成分に関して合計することによ  
27 って、最終製剤中の元素不純物の予想最大量を算出できる。本  
28 試験法中のその他の関連項に従って妥当性が示されない限り、  
29 製剤中の元素不純物の総量はPDE値に適合すべきである。リ  
30 スクアセスメントの結果、ある特定の構成成分において、ある  
31 特定の元素が潜在的な不純物とはならないことが明らかにされ  
32 た場合においては、当該構成成分中の当該元素に関して定量的

33 な値を算出する必要はない。このアプローチにより、製剤のあ  
34 る特定の構成成分中の元素の最大許容濃度を、オプション1又  
35 はオプション2aの限度値よりも高くできるが、この差分につ  
36 いては、その他の構成成分中の許容濃度を低くすることにより  
37 埋め合わせなければならない。製剤の各構成成分中の各元素に  
38 関して、構成成分固有の限度値が設定PDE値適合を保証する  
39 ことを、式(2)を用いて立証してもよい。

$$40 \quad PDE(\mu\text{g/day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

41  $k$  = 製剤中の $N$ 個の構成成分それぞれのインデックス

42  $C_k$  = 構成成分 $k$ 中の元素不純物の許容濃度( $\mu\text{g/g}$ )

43  $M_k$  = 製剤の最大1日投与量に占める構成成分 $k$ の質量(g)

44 **オプション3**：最終製品の分析：

45 各元素濃度については、最終製品中で測定できる。式(1)を用  
46 いると、製剤の最大総1日投与量から元素不純物の最大許容濃  
47 度を算出できる。

#### 48 6. スペシエーション及びその他の検討事項

49 スペシエーション(化学形態別分布)とは、同位体組成、電価  
50 状態、酸化状態を反映したイオン状の元素、分子若しくは錯体  
51 といった分子構造(化学形態)の違いに基づく化学種間の元素の  
52 分布である。同一元素で化学種が異なることにより毒性が異なる  
53 ことが既知である場合には、PDE値は、製剤中に存在する  
54 と予想される化学種に関する毒性情報に基づいて設定されてい  
55 る。

56 元素不純物の測定値をリスクアセスメントに利用する場合に  
57 は、製剤中の元素不純物の総量を設定PDE値への適合性の評  
58 価に用いることができる。したがって、化学形態別分布の特定  
59 は特に必要とされないが、特定された化学種が、PDE値の算  
60 出に用いられている化学種よりも毒性が強い、又は弱い場合に  
61 においては、当該情報をそれぞれ低値又は高値の妥当性を示すの  
62 に活用できる。

63 構成成分中の元素不純物の総量をリスクアセスメントに利用  
64 する場合には、元素不純物が検出された構成成分からの元素不  
65 純物が遊離するかどうかに関する情報の提供を期待されない。  
66 しかし、これらの情報は、製剤中の元素不純物の総量に基づく  
67 レベルよりも高値の結果が得られた場合の妥当性を示すのに用  
68 いることができる。

#### 69 7. 分析手順

70 元素不純物の測定は、意図した目的に適した適切な手順を用  
71 いて実施されるべきである。特に妥当性が示されない限り、試  
72 験法は、リスクアセスメントにおいて管理対象とされた各元素  
73 不純物に対し特異性のあるものとすべきである。元素不純物の  
74 量を明らかにするためには、元素不純物試験法(2.66)に従う  
75 か、又は適切な代替手順を用いてもよい。

#### 76 8. ライフサイクルマネジメント

77 製剤又は構成成分に関する変更が製剤中の元素不純物量を変  
78 える可能性がある場合には、当該元素不純物に関して設定され  
79 た管理方法を含め、既存のリスクアセスメント結果について再  
80 評価すべきである。そのような変更としては、例えば合成経路、  
81 添加剤の供給者、原料、工程、設備・器具、容器施栓系又は施  
82 設の変更が挙げられる。

## 1 参考情報 G3. 生物薬品関連 に宿主細胞由来タンパク質試験法を加える。

### 3 宿主細胞由来タンパク質試験法

4 宿主細胞由来タンパク質(HCP)は、医薬品製造に用いた宿主  
5 細胞に由来するタンパク質の総称である。本参考情報では、遺  
6 伝子組換え技術を用いて製造されたタンパク質医薬品(組換え  
7 タンパク質医薬品)に残留するHCPに関する試験について述べ  
8 る。

9 組換えタンパク質医薬品に残留したHCPは、それ自身が抗  
10 原として免疫反応を引き起こす原因となる可能性があり、また、  
11 抗薬物抗体を誘導するアジュバントとなることが懸念される。

12 したがって、組換えタンパク質医薬品の有効性と安全性を確保  
13 するために、製造工程の開発においては、HCPを安全性に影  
14 響のないレベルまで減少させる製法を確立することが必要であ  
15 る。また、工程内試験でHCPが恒常的に除去できていること  
16 の検証、あるいは、原薬の純度試験の設定により、HCP残留  
17 量を適切に管理しなければならない。

#### 18 1. HCP試験法の選択

19 HCP試験法としては、通常、HCPを抗原とする抗体(抗HCP  
20 抗体)を用いたサンドイッチ免疫学的測定法が用いられ、検出  
21 系として酵素免疫測定法(ELISA)、電気化学発光免疫測定法  
22 (ECLIA)、時間分解蛍光免疫測定法(TRFIA)などが用いられる。  
23 本参考情報においては、サンドイッチ免疫学的測定法について  
24 扱うが、他の試験法を排除するものではない。

25 組換えタンパク質医薬品の製造で残留するHCPは、複数種  
26 類のタンパク質から構成される集団で、そのプロファイルは、  
27 宿主細胞の違いだけでなく、製造条件によっても異なると考え  
28 られている。HCP試験法は、使用目的や試験に用いる抗HCP  
29 抗体の調製方法に対する考え方の違いから、汎用試験法、製品  
30 特異的試験法、プラットフォーム試験法に分類される。汎用試  
31 験法は、同様の宿主細胞[例えば、CHO(チャイニーズハムスタ  
32 ー卵巣)細胞に由来するCHO-K1細胞やCHO-DG44細胞]を用い  
33 て製造される医薬品に対し広く使用できることを目的とし、宿  
34 主細胞全体のタンパク質(細胞抽出液あるいは培養上清)を免疫  
35 原として作製された抗HCP抗体を用いて構築された試験法で  
36 ある。市販されているHCP測定用の試薬やキットは、通常、  
37 汎用試験法に該当し、使用する際には、その妥当性を確認する  
38 必要がある。製品特異的試験法は、特定の製品のHCPを管理  
39 することを目的として、当該製品の製造工程の特徴を考慮して  
40 開発されるものである。プラットフォーム試験法は、プラット  
41 フォーム化された製造方法で生産される組換えタンパク質医薬  
42 品(十分な経験のあるモノクローナル抗体など)に適用すること  
43 を目的として開発されるものである。

44 汎用試験法は、宿主細胞全体のタンパク質を抗原とすること  
45 で、広範囲のHCPに対する抗体を網羅的に得ることを意図し  
46 たものである。しかし、抗原として用いる個々のタンパク質の  
47 存在比率や免疫原性の違いにより、全てのHCPに対する抗体  
48 を得ることは困難であること、製造工程の違いによって残留す  
49 るHCPのプロファイルが異なることがあるため、実際の製造  
50 工程で残存するHCPのカバー率が十分でない可能性に留意す  
51 る必要がある。一方、製品特異的試験法では、残留する可能性  
52 の高いHCPを抗原とするため、汎用試験法よりも実際の製造

53 工程において残留するHCPを検出可能な抗HCP抗体が調製で  
54 きることが期待される。ただし、製造工程の変更によって残留  
55 するHCPのプロファイルが変動する可能性に留意する必要が  
56 ある。プラットフォーム試験法は、これらの試験法の中間的な  
57 考え方に位置するもので、プラットフォーム化された製造方法  
58 を用いて製造される様々な製品に適用可能であるという利点を  
59 有するが、抗HCP抗体の作製に用いる抗原の調製方法によっ  
60 て、汎用試験法あるいは製品特異的試験法と同様の課題を含む  
61 可能性がある。

62 製品によっては、目的物質に結合する特定のHCPが存在す  
63 る可能性、あるいは、目的物質の発現に伴って産生量が著しく  
64 増加するHCPが生じる可能性等も考えられる。このような  
65 HCPの残留が認められた場合は、当該HCPに対する他の試験  
66 法の設定の必要性を考慮する。

67 以上のような各HCP試験法の特徴を踏まえ、宿主細胞の性  
68 質、製造工程の特徴、HCPの免疫原性に関する知識、製品の  
69 開発段階等を考慮して、適切な試験法を選択する。

#### 70 2. 試薬の調製と特性解析

##### 71 2.1. HCP抗原/HCP標準物質

72 製品中のHCPを特異的に検出する抗体を産生させるための  
73 抗原として、目的物質を含まないHCPの調製が必要である。  
74 通常、ヌル細胞を用い、試験法の目的に応じたHCPが網羅的  
75 に含まれていることに留意して調製する。また、HCPは抗原  
76 として用いるだけでなく、定量用の標準物質としても用いるほ  
77 か、抗HCP抗体のアフィニティークロマトグラフィーによる  
78 精製のリガンドとして用いる場合もある。

##### 79 2.1.1. HCP抗原/HCP標準物質の調製

80 試験法の種類によって、HCP抗原/HCP標準物質の調製方  
81 法が大きく異なる。各試験法における抗HCP抗体作製用抗原  
82 あるいはHCP標準物質として用いるHCPの調製法と留意点に  
83 ついて以下に示す。

84 汎用試験法に用いるHCPは、ヌル細胞を起源として、培養  
85 上清あるいは細胞を溶解又は破碎したものから、構成タンパク  
86 質種の保持に留意し、濃縮や透析等、最小限の操作に留めて調  
87 製する。実生産における培養工程と異なる条件で調製するため、  
88 製品に残留するHCPとは異なるプロファイルを示すことに注  
89 意が必要である。

90 製品特異的試験法に用いるHCPは、ヌル細胞を起源として、  
91 製品の製造工程を適用して調製する。通常、広範囲のHCPを  
92 確保するため、精製工程の適用は最小限に留める。ただし、測  
93 定すべきHCPに対する抗体が十分に得られない場合は、HCP  
94 の調製条件を検討する、あるいは、特定のHCPを排除したも  
95 のを調製するなど、適切なHCP抗原の調製が必要になる場合  
96 がある。

97 プラットフォーム試験法に用いるHCPは、ヌル細胞を起源  
98 として、複数の製品で用いられているプラットフォーム化され  
99 た製造方法を適用して調製する。通常、他の試験法と同様に、  
100 広範囲かつ十分量のHCPを確保するため、精製工程の適用は  
101 最小限に留める。また、製造条件の僅かな違いによるHCPス  
102 ペクトルの差異をカバーするために、複数の条件で調製した  
103 HCPを混合したものをを用いることも可能である。

104 製品特異的試験法及びプラットフォーム試験法用のHCPの  
105 調製に用いるヌル細胞としてモック細胞を用いることは、選択  
106 マーカーとして発現されるタンパク質が抗原中に含まれること、

1 実際の製造工程により類似した培養条件下で細胞が培養できる  
2 ことなどの利点を有している。一方、同一の細胞株であっても、  
3 各クローンの細胞増殖速度等の性質が必ずしも一致しないこと、  
4 また、目的物質の産生の有無などの違いによって、異なる  
5 HCPプロファイルを示す可能性に留意する必要がある。

## 6 2.1.2. HCP抗原／HCP標準物質の特性解析

7 調製したHCPについて、以下の事項について解析する。

### 8 1) タンパク質濃度

9 HCPの調製方法によっては、宿主細胞由来の核酸や培養液  
10 成分が含まれることに留意して、適切な測定法でタンパク質濃  
11 度を求める。具体的な測定方法と留意点については、参考情報  
12 「タンパク質量法」が参考になる。

### 13 2) HCPプロファイル

14 通常、一次元電気泳動法(SDS-PAGE)又は二次元電気泳動法  
15 を用い、調製したHCPに製造工程や原薬に残留すると予測さ  
16 れるHCP種が含まれることを確認する。質量分析法を用いた  
17 HCP種の同定も有用な手法である。

## 18 2.2. 抗HCP抗体

### 19 2.2.1. 抗HCP抗体の調製

20 HCPは、多種多様なタンパク質から構成されているため、  
21 試験に用いる抗HCP抗体として、それらを網羅的に検出でき  
22 るポリクローナル抗体を取得する。免疫に用いる動物種は、ウ  
23 サギ、ヤギ、ヒツジがよく用いられる。免疫の際は、アジュバ  
24 ントを用いて免疫応答を増強させることが有用である。HCP  
25 を構成する個々のタンパク質の免疫原性の程度は異なるため、  
26 抗原となるタンパク質の量に関わらず、抗体が誘導される時期  
27 や産生量は一定ではない。また、免疫に用いた動物の個体差に  
28 よっても、誘導される抗体のプロファイルは同一とならない。  
29 通常、複数回の免疫が必要で、各段階の抗血清を用いたウエ  
30 スタンプロット等で、誘導された抗体のHCPとの反応性を確認  
31 した後、全血清を回収する。複数の個体に由来する抗HCP抗  
32 体を混合することは、十分な抗体量を確保するためだけでなく、  
33 HCPプロファイルの偏りの解消に寄与することが期待できる。

34 得られた抗血清から、プロテインA又はプロテインGクロマ  
35 トグラフィーを用いて抗HCP抗体を精製する。いずれの場合  
36 も、カラムから抗体を溶出させるために酸性条件を用いている  
37 ため、一部の抗体から凝集体が生成されることがある。抗体の  
38 凝集体は、測定を妨げる原因となることが懸念されるため、適  
39 切な方法で除去することが有用である。

40 抗HCP抗体は、HCPをリガンドとしたアフィニティークロ  
41 マトグラフィーで精製することもできる。この精製によって、  
42 HCPに特異的な抗体が濃縮されるため、非特異的な反応を排  
43 除することが期待できるが、低親和性の抗体が吸着されにくい  
44 ことや極めて高親和性の抗体が溶出されにくいことで抗HCP  
45 抗体の多様性が低下する可能性に留意する必要がある。

### 46 2.2.2. 抗HCP抗体の適格性評価

47 抗HCP抗体は、製造工程や原薬に残留すると予測される広  
48 範囲の電荷及び分子量を持つHCPを網羅的に認識するもので  
49 ななければならないが、各HCP種の免疫原性の違いにより、一  
50 部のHCPに対する抗体が誘導されにくい場合もあるため、得  
51 られた抗HCP抗体の適格性を確認しなければならない。通常、  
52 抗原カバー率で評価する。具体的な評価方法の一例を、以下に  
53 示す。HCPを二次元電気泳動法で分離後、ゲルの総タンパク  
54 質を染色する。同様に実施した二次元電気泳動について、抗

55 HCP抗体を用いたウエスタンプロットを行う。各染色で得た  
56 スポットパターンを比較し、総タンパク質染色のスポット数に  
57 対する、ウエスタンプロットで検出されたスポット数の割合を  
58 抗原カバー率とする。

### 59 2.3. 試薬類の保存

60 HCP標準物質や抗HCP抗体は、安定性に留意して保存する。  
61 これらの試薬の安定性は、標準物質の用量反応曲線のパラメー  
62 ター等を継続的に観察することで確認できる。

## 63 3. HCP試験法のバリデーション

64 HCP試験法としてサンドイッチ免疫学的測定法を用いる場  
65 合、バリデーションの基本的な要件は、参考情報「分析法バリ  
66 デーション」等が参考になる。ただし、HCP試験法は、単一  
67 の抗原を定量する一般的なサンドイッチ免疫学的測定法とは異  
68 なり、多様なHCP種の混合物を抗原として作製した抗体を用  
69 いることで、各HCP種を区別することなく同時に測定する手  
70 法であるため、HCP標準物質で直線性が確認された定量範囲  
71 であっても、精製が進んだ試料においては、試料の希釈率に応  
72 じた濃度変化(希釈直線性)を示さないことがある。この現象は、  
73 個々のHCPの精製工程での除去率の違いにより、測定試料中  
74 で一部のHCPの比率が高まるため、それらに対する抗体が不  
75 足することに起因すると考えられており、HCP濃度を実際よ  
76 りも過少に評価してしまう可能性がある。

77 したがって、HCP試験法においては、真度、精度、特異性、  
78 検量線、定量範囲及び希釈直線性についてバリデーションを実  
79 施する。

### 80 (1) 真度及び精度

81 真度及び精度は、測定対象となる精製工程プールあるいは原  
82 薬に対するHCP標準物質の添加回収試験を実施し、HCP標準  
83 物質の回収率及び定量値の変動係数によって示す。

### 84 (2) 特異性

85 HCP試験法においては、大量の目的物質を含む試料中に残  
86 留する微量のHCPを測定する必要があるため、目的物質や試  
87 料溶液中の成分による干渉がないことを確認する。

### 88 (3) 検量線及び定量範囲

89 段階希釈したHCP標準物質を用いて検量線を作成し、回帰  
90 式を求め、決定係数等で妥当性を示す。回帰式から各濃度の標  
91 準物質の定量値を求め、許容できる真度及び精度が得られた濃  
92 度域を定量範囲とし、その最少濃度を定量下限とする。

### 93 (4) 希釈直線性

94 測定対象となる精製工程プールあるいは原薬等について、検  
95 量線の定量範囲内まで希釈した試料の定量値が直線性を示す試  
96 料の希釈倍数の範囲を確認する。

## 97 4. HCP試験法の設定

98 HCP試験法は、製造工程のHCP除去状況の確認あるいは原  
99 薬の純度試験として用いられる。HCP試験法の操作手順やデ  
100 ータ解析等の基本的な考え方については、参考情報「酵素免疫  
101 測定法」が参考になる。

102 HCP試験の結果は、通常、全タンパク質あるいは目的物質  
103 に対する含有率で評価する。別途、試料の全タンパク質濃度あ  
104 りいは目的物質濃度を測定し、全タンパク質量あるいは目的物  
105 質量当たりのHCP含量率を求める。例えば、全タンパク質濃  
106 度が2 mg/mL、HCP濃度が20 ng/mLであった場合、HCP含有  
107 率は10 ng/mgと記載する。

## 1 5. その他

## 2 5.1. 製法変更時の留意点

3 組換えタンパク質医薬品の製造工程を変更した場合、残留す  
4 るHCPのプロファイルに影響を及ぼす可能性があるため、製  
5 法変更後においても適切にHCPが測定できていることを確認  
6 する必要がある。HCPプロファイルが変化し、製法変更前の  
7 HCP試験法を適用することが適切でないと考えられた場合は、  
8 改めてHCP試験法を構築しなければならない。HCPプロファ  
9 イルの変化は、二次元電気泳動法、あるいは、質量分析法等の  
10 解析手法で確認することができる。

## 11 5.2. 試験用試薬等の変更時の留意点

12 重要試薬であるHCP抗原/HCP標準物質及び抗HCP抗体は、  
13 製品のライフサイクルを考慮し、可能な限り十分量を確保して  
14 おくことが望ましい。新たにHCP抗原/HCP標準物質や抗  
15 HCP抗体を調製した場合は、二次元電気泳動法、ウェスタン  
16 プロット法、質量分析法等の解析手法で、それらの特性につ  
17 て、更新前後での同等性を確認する。また、必要な項目につ  
18 いて試験法のバリデーションを改めて実施し、更新前の試薬と試  
19 験法との一貫性を確認した上で使用する。

20 汎用試験法を採用する場合、適格性が確認された市販キット  
21 製品を用いることもできる。ただし、市販キット製品を用いた  
22 試験の一貫性と品質を確保するためには、試薬のロット更新な  
23 どの情報が提供されていることが必要で、適宜、重要試薬の特  
24 性解析と試験法のバリデーションを実施する。

## 25 6. 用語

26 **モック細胞**：目的物質をコードする遺伝子を持たない発現ベク  
27 ターを宿主細胞に導入して樹立された細胞。

28 **ヌル細胞**：目的物質を発現しない宿主細胞で、親細胞及びモク  
29 ク細胞を含む。

30 **抗原カバー率**：抗HCP抗体によるHCPを構成するタンパク質  
31 の検出率である。例えば、HCPを二次元電気泳動法で分離し、  
32 総タンパク質染色で得たスポット数と抗HCP抗体によるウエ  
33 スタンプロット染色で得たスポット数から算出する。

34 参考情報 G3. 生物薬品関連 タンパク質量法の冒頭の  
35 国際調和に関する記載及び末尾の「◆ ◆」の表示を削る。

36 参考情報 G4. 微生物関連 最終滅菌医薬品のパラメトリ  
37 ックリリースを削る。

38 参考情報 G4. 微生物関連 培地充填試験(プロセスシミュ  
39 レーション)を削る。

40 参考情報 G4. 微生物関連 無菌医薬品製造区域の環境モ  
41 ニタリング法を削る。

42 参考情報 G5. 生薬関連 遺伝子情報を利用する生薬の純  
43 度試験を次のように改める。

## 44 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験

45 天然物の品質確保の第一歩は、基原の正しい原材料を使用す  
46 ることである。したがって、生薬の基原は、適否の判定基準で  
47 あることが、生薬総則4に明示されている。生薬の基原を鑑別  
48 する方法には、形態学的方法や、官能試験、化学的方法が  
49 あり、それぞれ各条に適切な方法が明示されている。形態学  
50 的方法や、官能試験、化学的方法は、生薬の表現形質に基づく  
51 種の鑑別方法である。他方、近年分子生物学的な技術の進歩と  
52 植物の遺伝子情報の蓄積に伴い、それぞれの生薬の遺伝子型を  
53 確認することで、種を鑑別する手法が確立されつつある。この  
54 ような方法は、形態学的方法などによる植物の表現型に基づ  
55 く鑑別法とは異なり、環境による影響を受けない。また、鑑別  
56 のための専門知識と熟練を必要とせず、客観的な結果が得られ  
57 やすい等の利点がある。

58 生物の進化は、遺伝子の突然変異により担われており、近縁  
59 種間における遺伝子の塩基配列の違いは、種の系統関係を反映  
60 している。この理論に基づき、近年微生物の鑑別では、核ゲノ  
61 ム上のリボゾームRNA(rRNA)をコードする遺伝子領域  
62 (rDNA)の塩基配列を利用し、系統発生的に種を区分する方法  
63 が採用されている。同様に遺伝子型を用いた高等植物の鑑別に  
64 も、このrDNAの塩基配列が最もよく用いられている。特に  
65 rDNAのITS(Internal Transcribed Spacer)領域では、コード  
66 遺伝子領域と比較して塩基置換が起りやすいため、近縁種を  
67 区別しやすいことになる。また、核ゲノム上の遺伝子は、両親  
68 に由来するため、種間雑種を確認できる利点がある。高等植物  
69 には、更にミトコンドリアゲノム上の遺伝子と葉緑体ゲノム上  
70 の遺伝子がある。これらのゲノム上の遺伝子も鑑別のためよく  
71 用いられるが、通常単性遺伝であるため、種間雑種の確認はで  
72 きない。

73 ここに示した三つの方法は、近年、論文報告<sup>1)4)</sup>されたrDNA  
74 のITS領域の遺伝子配列の違いに基づき開発された、1)ビャク  
75 ジュツ中のソウジュツに関する純度試験法及び2)ボウフウ中の  
76 ペウケダヌム・レデボウリエルロイデスに関する純度試験法で、  
77 バリデーションのための共同試験が終了したものである。

78 各条では、ソウジュツの基原植物は、*Atractylodes lancea*  
79 *De Candolle*又は*A. chinensis* Koidzumi (*Compositae*)、ビャ  
80 クジュツの基原植物は、*A. japonica* Koidzumi ex Kitamura  
81 又は*A. macrocephala* Koidzumi (*Compositae*)と規定されてい  
82 る。また、両者の基原の適否は、基本的に鏡検を含む生薬の性  
83 状と確認試験の薄層クロマトグラフィーで規定されている。上  
84 記の論文では、これらの四種の植物について、前述したITS領  
85 域の塩基配列を比較することで、明確に区別できること、更に  
86 種特異的なプライマー対を用いた遺伝子の増幅(PCR)、又は、  
87 種特異的配列を認識する制限酵素の利用により、塩基配列の解  
88 析を行わずに種の鑑別が簡便に行えることが示されている。

89 同じく、ボウフウの基原植物は、*Saposhnikovia divaricata*  
90 *Schischkin* (*Umbelliferae*)と規定されており、基原の適否は、  
91 生薬の性状と確認試験の薄層クロマトグラフィーで規定されて  
92 いる。論文<sup>4)</sup>では、陝西省や山西省でボウフウとして扱われて  
93 いる生薬の中には、ペウケダヌム・レデボウリエルロイデスを  
94 基原とするものが、高い頻度で含まれており、両者は、rDNA  
95 のITS領域の塩基配列により区別可能であることが示されてい

1 る。

2 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験では、試験の簡便さを  
3 最大限考慮し、塩基配列の解析を行わず、種特異的なプライマ  
4 ー対を利用し、PCR増幅バンドを観察する方法(Mutant Allele  
5 Specific Amplification法：方法1)及び各基原植物に共通のプライ  
6 マー対により調製したPCR産物に対して種特異的配列を認  
7 識する制限酵素で処理し、生成するDNA断片を観察する方法  
8 (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism法：方法  
9 2)を設定した。このような、PCR法を利用する試験法では、  
10 微量の鑄型DNAが理論的には、数十億～数千億倍に増幅され  
11 る。したがって、粉末生薬の確認試験として用いる場合、分析  
12 する生薬のほとんどが不適なもので僅かに適合植物由来の生薬  
13 の粉末が存在していても、検出対象のDNA断片が観察される  
14 ことになる。このため、確認試験法として利用するには、他生  
15 薬由来の粉末の混入に注意しながら切断生薬、全形生薬の単一  
16 個体に対して利用することになる。他方、純度試験として用い  
17 る場合、どのような形態の生薬であったとしても、対象遺伝子  
18 に多型が存在せず正しく遺伝子増幅が行われる限り、純度試験  
19 で対象とする不適な植物由来のDNA断片が確認されれば、生  
20 薬の形態にかかわらず、対象とする不適な生薬が混入してい  
21 ることが明らかとなる。

22 なお、ここで示した方法は参考情報であり、現段階で本法を  
23 用いて得られた結果がそのまま各条の生薬の適否を左右するも  
24 のでない。また、単一個体からなる生薬試料に対して、論文で  
25 示されたシーケンスを行うことで、基原種についてより正確  
26 な判定が行えることはいうまでもない。

## 27 1. DNA増幅装置

28 生薬より抽出精製して得られたDNAの増幅に用いる。機器  
29 により、温度調節方法等が微妙に異なるため、指定された条件  
30 でPCRを行っても、PCR増幅バンドの強度等が異なることが  
31 ある。したがって、方法1のようにPCRの増幅バンドの有無の  
32 みで、結果を判定する場合、JAS分析試験ハンドブック、遺伝  
33 子組換え食品検査・分析マニュアル<sup>9)</sup>に記載の装置を用いるこ  
34 とが推奨される。他の装置を使用する場合、事前にあらかじめ  
35 基原種が判明している試料を用い、得られたDNAを用いて  
36 PCRを行い、適切な増幅バンドのみが得られることを確認し、  
37 得られない場合には、PCRの温度条件を微調整することが必  
38 要となる。同装置は、方法2における制限酵素処理にも転用す  
39 ることができる。

## 40 2. 一般的注意

41 生薬は、新鮮な植物体とは異なり乾燥物で、採取されてから  
42 ある程度の時間を経たものである。したがって、DNAが断片  
43 化を起こしている場合が多く、また植物中には様々なPCRの  
44 反応阻害物が存在している可能性があり、鑄型DNAの抽出精  
45 製は、最も注意を要する過程である。ジュツ類生薬の場合、生  
46 薬の周皮に阻害物が存在している場合が多いため、周皮を清潔  
47 なメスなどで剥ぎ落として除いた試料を使用する。

48 また、本試験で使用されるPCRは、検出対象のDNAを数億  
49 倍以上に増幅する技術であり、僅かなコンタミネーションがあ  
50 っても、誤った結果を導いてしまう。このため、コンタミネー  
51 ションの防止には、細心の注意が必要である。コンタミネー  
52 ションの防止処置については、上記のマニュアルのコンタミネー  
53 ション防止編<sup>9)</sup>を参照されたい。

## 54 3. ビャクジュツのソウジュツに関する純度試験

### 55 3.1. 方法1 (Mutant Allele Specific Amplification 法)

56 本法は、一般に Mutant Allele Specific Amplification  
57 (MASA)法又は Amplification Refractory Mutation System  
58 (ARMS)法と呼ばれる方法で、種特異的プライマー対による  
59 PCRにおけるDNA増幅の有無により、検体由来の鑄型DNAの  
60 塩基配列情報を得る方法である。

#### 61 3.1.1. 操作法

62 以下、操作法の一例を示す。

##### 63 3.1.1.1. 鑄型DNAの調製

64 試料からのDNAの抽出精製法には様々な方法があるが、有  
65 害試薬を用いず、煩雑な精製操作が不要である利点を考慮すれ  
66 ば、市販のDNA抽出キットを用いることが推奨される。その  
67 場合、最終的に得られるDNA量(濃度)に注意して、最初の試料  
68 量とDNAを溶出させる液量を調整する必要がある。組換え  
69 DNA技術応用食品の検査方法に関する通知<sup>7)</sup>で使用されている  
70 シリカゲル膜タイプのキットを用い、同法に準拠して抽出精製  
71 を行う場合、試料採取量は200 mgとし、AP1緩衝液1 mL、  
72 RNase Aを2 µL、AP2緩衝液325 µLを用いるのが適当である。  
73 また、第一カラムに負荷する上清は、清澄であることが最も重  
74 要で、無理に1 mLを負荷する必要はない。また、最終的に  
75 DNAを溶出させる液量は、50 µLが適当であり、通常1回目の  
76 溶出液をDNA試料原液として用いる。

##### 77 3.1.1.2. DNA試料原液中のDNAの純度の確認及びDNAの定量

78 原液中のDNAの純度は、分光光度計を用い $OD_{260nm}/OD_{280nm}$   
79 の比で確認することができる。同比が1.5になれば、DNAが十  
80 分に精製されていることを示す。DNA量は、 $1 OD_{260nm} = 50$   
81  $\mu g/mL$ で換算する。上記の測定は、適当に希釈したDNA試料  
82 原液を用いて行い、得られた結果を基に、以後PCRの反応に  
83 必要な濃度に水で希釈し、DNA試料液として、マイクロ試料  
84 管に分注し、必要な場合は $-20^{\circ}C$ 以下で冷凍保存する。分注  
85 したDNA試料液は、融解後直ちに使用し、残った溶液は再度  
86 保存せず廃棄する。なお、DNA試料原液の濃度がPCRで規定  
87 された濃度に達しないときは、そのままDNA試料液として用  
88 いる。

##### 89 3.1.1.3. PCR

90 上記の通知で例示された定性PCR法<sup>9)</sup>で用いる市販の酵素を  
91 用いた場合、酵素に添付されたマグネシウム入りPCR緩衝液  
92 2.5 µL、酵素に添付されたdNTP(0.2 mmol/L)、5'及び3'プ  
93 ライマー(0.4 µmol/L)及びTaq DNAポリメラーゼ(1.25 units)を  
94 含む液に、10 ng/µLに調製したDNA試料液5 µL(DNAとして  
95 50 ng)を氷中で加え、全量が25 µLで反応を行うのが適当であ  
96 る。なお、ビャクジュツ中のソウジュツに関する純度試験を実  
97 施する場合、プライマー対は、前述の論文<sup>1)</sup>で示されたC、D(C  
98 は、*A. lancea*で陽性、Dは、*A. chinensis*で陽性)を使用するが、  
99 プライマー対A、Bを組み合わせて使用すると、それぞれの検  
100 体の基原種を確認することができる。また、DNAが正しく抽  
101 出されていることを確認するため、以下の陽性対照プライマー  
102 対を用いた反応液を調製すると共に、陰性対照として、調製し  
103 たDNA試料液を加えないもの、それぞれのプライマー対を加  
104 えないものも調製し、同時にPCRを行う必要がある。

105 Pf : 5'-CAT TGT CGA AGC CTG CAC AGC A-3'

106 Pr : 5'-CGA TGC GTG AGC CGA GAT ATC C-3'

107 PCR反応は、以下の条件で行う。95°Cに10分間保ち反応を

1 開始させた後、95°Cで0.5分間、68°C(プライマー対Cを用いる  
2 場合のみ69°C)で0.75分間を1サイクルとして、30サイクルの  
3 PCR増幅、次に終了反応として72°Cで7分間保った後、4°Cで  
4 保存し、得られた反応液をPCR増幅反応液とする。

#### 5 3.1.1.4. アガロースゲル電気泳動とPCR産物の検出

6 反応終了後、PCR増幅反応液5 µLを、適当量のゲルローデ  
7 イング緩衝液と混合し、2 w/v%アガロースゲルのウェルに添  
8 加し、1倍TAE緩衝液(参考情報、遺伝子解析による微生物の  
9 迅速同定法参照)を用いて電気泳動を行う。この際、適当な  
10 DNA分子量標準も並行して泳動する。ゲルローディング緩衝  
11 液に含まれるプロモフェノールブルー色素がゲルの1/2から2/3  
12 まで進んだところで電気泳動を終了する。

13 泳動後、事前にエチジウムブロミドにより染色されているゲ  
14 ルを用いていない場合、ゲルを後染色する。ゲルイメージ解析  
15 装置に、電気泳動と染色が終了したゲルをのせ、紫外線(312  
16 nm)を照射し、電気泳動パターンを確認する。DNA分子量標  
17 準と比較して、目的の増幅バンドの有無を判定する。

#### 18 3.1.2. 結果の判定

19 まず陽性対照プライマー対を加えた反応液で305 bpのバン  
20 ドが確認され、プライマー対を加えないもの、DNA試料液を  
21 加えないものでバンドが確認されないことを確かめる。次に、  
22 Cプライマー対を加えたもので226 bpのバンド、あるいはDプ  
23 ライマー対を加えたもので200 bpのバンドが確認された場合、  
24 試料はソウジュツと判定され(刻み生薬の場合は、ソウジュツ  
25 の混入が認められ)、不合格となる。陽性対照プライマー対を  
26 加えたもので305 bpのバンドが確認され、プライマー対を加  
27 えないもの、DNA試料液を加えないものでバンドが確認され  
28 ず、Cプライマー対で226 bpのバンド、Dプライマー対で200  
29 bpのバンドが確認されない場合、試料はソウジュツではない  
30 (刻み生薬の場合は、ソウジュツの混入がない)と判定され、純  
31 度試験は合格となる。また、陽性対照プライマー対でバンドが  
32 確認されない場合は、DNAの抽出が失敗したものと考えられ  
33 るので、DNAの抽出からやり直すことが求められる。また、  
34 プライマー対を加えないもの、DNA試料液を加えないもので  
35 バンドが確認された場合は、PCR操作に間違いがあったもの  
36 として、3.1.1.3.のPCRから実験をやり直すことになる。

#### 37 3.2. 方法2 (PCR-Restriction Fragment Length 38 Polymorphism 法)

39 本法は、一般にPCR-Restriction Fragment Length  
40 Polymorphism (RFLP)法と呼ばれる方法であり、対象植物の  
41 DNA配列に共通のプライマー対を用いて増幅したPCR産物に  
42 対して、種特異的な配列を認識する制限酵素による消化反応を  
43 行い、生成するDNA断片のパターンを観察することにより、  
44 検体由来の鋳型DNAの塩基配列情報を得る方法である。

45 試験は、各ロット、25個体に番号を付し、各個体別にPCR-  
46 RFLPによる基原種鑑別を行い、若い番号から順に、鑑別可能  
47 な20個体中に不適合試料が幾つ存在するかで、純度試験の合  
48 否判定を行う。

#### 49 3.2.1. 操作法

50 以下に操作の一例を示す。

##### 51 3.2.1.1. 鋳型DNAの調製

52 試料からのDNAの抽出精製法には様々な方法があるが、有  
53 害試薬を用いず、煩雑な精製操作が不要である利点を考慮すれ  
54 ば、市販のDNA抽出キットを用いることが推奨される。近年

55 では、検体由来のPCR酵素阻害物質の作用を抑える働きを有  
56 するPCR試薬が市販されており、このような試薬を利用する  
57 場合、検体からの鋳型DNAの調製は、DNA抽出試薬によるイン  
58 キュベーション操作のみで良い。試験実施者の利便性を考え、  
59 ここでは、このようなPCR試薬を用いる場合のDNA調製法を  
60 示す。

61 検体20 mgを清潔なナイフで刻み、細片化し、DNA抽出用  
62 試薬400 µLを加え、55°Cで一晩(16 ~ 18時間)インキュベシ  
63 ョンする。終了後、95°C、5分間加温し、試薬中の酵素を失活  
64 させる。検体が沈殿するまで、遠心分離を行い、上清50 µLを  
65 分取し、鋳型DNA溶液とする。なお、この方法で調製した  
66 DNA溶液は、検体由来の多くの夾雑物を含んでおり、OD<sub>260nm</sub>  
67 に基づく濃度測定は、適用できない。

68 DNA抽出用試薬の組成は、下記のとおりである。

69	70	71	72	73	74	75	76
	2-アミノ-2-ヒドロキシメ						
	チルー-1,3-プロパンジオー						
	ル・塩酸(pH 8.0)		20 mmol/L				
	エチレンジアミン四酢酸		5 mmol/L				
	塩化ナトリウム		400 mmol/L				
	ドデシル硫酸ナトリウム		0.3%				
	プロテインナーゼK		200 µg/mL				

#### 78 3.2.1.2. PCR

79 論文<sup>3)</sup>で示されたPCR酵素及びPCR試薬を用いた場合、2倍  
80 濃縮PCR試薬10.0 µL、5'及び3'プライマー(0.5 µmol/L)及び  
81 Taq DNAポリメラーゼ(0.5 units)を含む液に、鋳型DNA溶液  
82 0.5 µLを氷中で加え、全量が20 µLで反応を行うのが適当であ  
83 る。

84 PCR反応は、以下の条件で行う。95°Cに10分間保ち反応を  
85 開始させた後、95°Cで0.5分間、65°Cで0.25分間、72°Cで0.25  
86 分間を1サイクルとして、40サイクルのPCR増幅、次に終了反  
87 応として72°Cで7分間保った後、4°Cで保存し、得られた反応  
88 液をPCR増幅反応液とする。PCR反応の際には、陰性対照(鋳  
89 型DNA溶液の代わりに水)を必ず置く。各プライマーの配列は  
90 下記のとおりである。

91 5'-プライマー: 5'-GGC ACA ACA CGT GCC AAG GAA  
92 AA-3'

93 3'-プライマー: 5'-CGA TGC GTG AGC CGA GAT ATC  
94 C-3'

#### 95 3.2.1.3. 制限酵素処理

96 2種の制限酵素、*FauI*及び*MspI*を用い、それぞれ、個別に  
97 処理する。*FauI*については、酵素に添付の反応緩衝液及び1.0  
98 unitの酵素からなる反応液にPCR産物3.0 µLを氷中で加え、全  
99 量を15.0 µLとする。同様に、*MspI*では、反応緩衝液及び20.0  
100 unitsの酵素からなる反応液にPCR産物3.0 µLを加え、全量を  
101 15.0 µLとする。これらの反応液をメーカー推奨の温度条件で、  
102 2時間インキュベーションし、終了後、72°Cで10分間加温し、  
103 酵素を失活させる。PCR反応における陰性対照試料について  
104 も、制限酵素処理を行う。

#### 105 3.2.1.4. アガロースゲル電気泳動とDNA断片の検出

106 制限酵素反応終了後、反応液全量を、適当量のゲルローデ  
107 イング緩衝液と混合し、4 w/v%アガロースゲルのウェルに添加  
108 し、1倍TAE緩衝液(参考情報、遺伝子解析による微生物の迅

1 速同定法参照)を用いて電気泳動を行う。この際、適当なDNA  
2 分子量標準も並行して泳動する。ゲルローディング緩衝液に含  
3 まれるプロモフェノールブルー色素がウェルより2 cm程度進  
4 んだところで電気泳動を終了する。4 w/v%アガロースゲルは、  
5 粘度が高く、調製、取り扱いが難しいことから、市販のプレキ  
6 ャスト型ゲルを使用した方がよい。  
7 泳動後、事前にエチジウムブロミドにより染色されているゲ  
8 ルを用いていない場合、ゲルを後染色する。ゲルイメージ解析  
9 装置に、電気泳動と染色が終了したゲルをのせ、紫外線(312  
10 nm)を照射し、電気泳動パターンを確認する。

### 11 3.2.2. 結果の判定

#### 12 3.2.2.1. 各個体の判定

13 PCR反応の際の陰性対照試料にプライマーダイマー(約40  
14 bp)を除くバンドが検出されないことを確認する。次に、*Faul*  
15 処理した各検体において、約80 bp及び60 bpのバンドが検出  
16 される場合、あるいは、*MspI*処理した各検体において、約90  
17 bp及び50 bpのバンドが検出される場合、このものは、ソウジ  
18 ュツと判断する。いずれの酵素処理においても、約140 bpの  
19 バンド及びプライマーダイマーの他にバンドを認めない場合、  
20 このものは、ジャクジュツと判断する。いずれの反応液におい  
21 ても、プライマーダイマーの他にバンドを認めない場合、その  
22 検体からは、PCR産物が得られていないと判断し、判定不能  
23 とする。

#### 24 3.2.2.2. 純度試験の判定

25 各個体の判定結果を用いて、純度試験の判定を行う。判定不  
26 能と判断された個体を除き、若い番号順に20個体の結果を用  
27 いる。20個体中、ソウジュツと判断される個体がなければ、  
28 純度試験合格とする。20個体中、ソウジュツと判断される個  
29 体が1個体存在する場合、新たに25個体を選び、同様の試験を  
30 行い、ソウジュツと判断される個体がなければ、合格とする。  
31 2度目の試験においてもソウジュツと判断される個体が見出さ  
32 れる場合及び1度目の試験において、ソウジュツと判断される  
33 個体が二つ以上見出される場合は、純度試験不合格とする。

## 34 4. ボウフウのベウケダヌム・レデボウリエルロイデスに対する純度試験

### 35 4.1. 方法1

36 3.1と同様に、種特異的プライマー対によるPCRにおける  
37 DNA増幅の有無により、検体由来の鋳型DNAの塩基配列情報  
38 を得る方法である。

#### 39 4.1.1. 操作法

40 以下、操作法の一例を示す。

##### 41 4.1.1.1. 鋳型DNAの調製

42 ジュツ類生薬の際には、シリカゲル膜タイプのキットによる  
43 調製法を採用したが、ボウフウ及びベウケダヌム・レデボウリ  
44 エルロイデスでは、3.2.1.1で示した簡易的な調製法による  
45 DNA試料溶液を鋳型に用いた場合においても、安定したPCR  
46 が可能であることが確認できたことから、試験実施者の利便性  
47 を考え、以下に示す簡易調製法を採用した。

48 検体10 mgを清潔なナイフで刻み、細片化し、DNA抽出用  
49 試薬400 µLを加え、55°Cで一晩(16~18時間)インキュベーシ  
50 ョンする。終了後、95°Cで5分間加温し、試薬中の酵素を失活  
51 させる。検体が沈殿するまで、遠心分離し、上清50 µLを分取  
52 し、鋳型DNA溶液とする。なお、この方法で調製したDNA溶  
53 液は、検体由来の多くの夾雑物を含んでおり、OD<sub>260nm</sub>に基づ

54 く濃度測定は、適用できない。

55 DNA抽出用試薬の組成は、下記のとおりである。

56		
57		
58	2-アミノ-2-ヒドロキシメ	
59	チルー1,3-プロパンジオー	
60	ル・塩酸(pH 8.0)	20 mmol/L
61	エチレンジアミン四酢酸	5 mmol/L
62	塩化ナトリウム	400 mmol/L
63	ドデシル硫酸ナトリウム	0.3%
64	プロテイナーゼK	200 µg/mL

#### 65 4.1.1.2. PCR

66 論文<sup>3)</sup>で示されたPCR酵素及びPCR試薬を用いた場合、2倍  
67 濃縮PCR試薬10.0 µL、5'及び3'プライマー(0.5 µmol/L)及び  
68 Taq DNAポリメラーゼ(0.5 units)を含む液に、鋳型DNA溶液  
69 0.5 µLを氷中で加え、全量が20 µLで反応を行うのが適当であ  
70 る。

71 ボウフウのベウケダヌム・レデボウリエルロイデスに関する  
72 純度試験を実施する場合、種特異的プライマー対を用いた反応  
73 液のほか、DNAが正しく抽出されていることを確認するた  
74 め、以下の陽性対照プライマー対を用いた反応液を調製すると  
75 ともに、陰性対照として、調製したDNA試料液を加えないも  
76 のも調製し、同時にPCRを行う必要がある。

77 PCR反応は、以下の条件で行う。95°Cに10分間保ち反応を  
78 開始させた後、95°Cで0.5分間、62°Cで0.5分間、72°Cで0.75  
79 分間を1サイクルとして、45サイクルのPCR増幅、次に終了反  
80 応として72°Cで7分間保った後、4°Cで保存し、得られた反応  
81 液をPCR増幅反応液とする。各プライマーの配列は、下記の  
82 とおりである。なお、陽性対照PCR用3'-プライマーと種特異  
83 的PCR用3'-プライマーは同一のものである。

84 陽性対照PCR用5'-プライマー：5'-GCC TGG GTG TCA  
85 CGC ATC G-3'

86 陽性対照PCR用3'-プライマー：5'-GTA GTC CCG CCT  
87 GAC CTG-3'

88 種特異的PCR用5'-プライマー：5'-CTG AGA AGT TGT  
89 GCC CGG-3'

90 種特異的PCR用3'-プライマー：5'-GTA GTC CCG CCT  
91 GAC CTG-3'

#### 92 4.1.1.3. アガロースゲル電気泳動とPCR産物の検出

93 反応終了後、PCR増幅反応液5 µLを、適当量のゲルローデ  
94 イング緩衝液と混合し、2 w/v%アガロースゲルのウェルに添  
95 加し、1倍TAE緩衝液(参考情報、遺伝子解析による微生物の  
96 迅速同定法参照)を用いて電気泳動を行う。この際、適当な  
97 DNA分子量標準も並行して泳動する。ゲルローディング緩衝  
98 液に含まれるプロモフェノールブルー色素がウェルより2 cm  
99 程度進んだところで電気泳動を終了する。

100 泳動後、事前にエチジウムブロミドにより染色されているゲ  
101 ルを用いていない場合、ゲルを後染色する。ゲルイメージ解析  
102 装置に、電気泳動と染色が終了したゲルをのせ、紫外線(312  
103 nm)を照射し、電気泳動パターンを確認する。DNA分子量標  
104 準と比較して、目的の増幅バンドの有無を判定する。

### 105 4.2. 結果の判定

106 まず陽性対照プライマー対を加えた反応液で250 bpのバン  
107 ドが確認され、DNA試料液を加えないものでは、プライマー  
108

1 ダイマー(約40 bp)を除くバンドが確認されないことを確かめ  
2 る。次に、種特異的プライマー対を加えたもので200 bpのバ  
3 ンドが確認された場合、試料はペウケダヌム・レデボウリエル  
4 ロイデスが混入していると判定され、不合格となる。陽性対照  
5 プライマー対を加えたもので250 bpのバンドが確認され、  
6 DNA試料液を加えないものでバンドが確認されず、種特異的  
7 プライマー対で200 bpのバンドが確認されない場合、試料は  
8 ペウケダヌム・レデボウリエルロイデスの混入がないと判定さ  
9 れ、純度試験は合格となる。また、陽性対照プライマー対でバ  
10 ンドが確認されない場合は、DNAの抽出が失敗したものと考  
11 えられるので、DNAの抽出からやり直すことが求められる。  
12 また、DNA試料液を加えないものでバンドが確認された場合  
13 は、PCR操作に間違いがあったものとして、4.1.1.2.のPCRか  
14 ら実験をやり直すことになる。

## 15 5. 参考資料

- 16 1) Y. Guo, et al., J. Nat. Med.60, 149-156 (2006).
- 17 2) K. Kondo, et al., J. Jpn. Bot. 84, 356-359 (2009).
- 18 3) 丸山卓郎ら, 生薬学雑誌, 64, 96-101 (2010).
- 19 4) T. Maruyama, et al., J. Nat. Med. 72, 267-273 (2018).
- 20 5) (独)農林水産消費安全技術センター編, JAS分析試験ハン  
21 ドブック「遺伝子組換え食品検査・分析マニュアル」第3版,  
22 I基本操作編, 4.4.1 PCR, 平成24年9月24日, p.10.
- 23 6) (独)農林水産消費安全技術センター編, JAS分析試験ハン  
24 ドブック「遺伝子組換え食品検査・分析マニュアル」第3版,  
25 VIコンタミネーション防止編, 平成24年9月24日, p.61-64.
- 26 7) 平成13年3月27日付食発第110号厚生労働省医薬局食品保  
27 健部長通知「組換えDNA技術応用食品の検査方法につい  
28 て」(平成18年6月29日付食安発第0629002号により一部改  
29 正) 2.2.1.2.
- 30 8) 平成13年3月27日付食発第110号厚生労働省医薬局食品保  
31 健部長通知「組換えDNA技術応用食品の検査方法につい  
32 て」(平成18年6月29日付食安発第0629002号により一部改  
33 正) 2.1.3.1.1.

- 1 参考情報 G5. 生薬関連 日本薬局方収載生薬の学名表記 4  
2 についてのシュクシャの項を次のように改める。

### 3 日本薬局方収載生薬の学名表記について

日本薬局方の学名表記と分類学的に用いられる学名表記

生薬名	日本薬局方の学名表記 =分類学的に用いられている学名表記	科名
	日本薬局方の学名表記とは異なるが分類学的に同一あるいは同一とみなされることがあるもの及び収載種に含まれる代表的な下位分類群。*印のあるものは、日本薬局方で併記されているもの。	
シュクシャ	<i>Amomum villosum</i> Loureiro var. <i>xanthioides</i> T. L. Wu & S. J. Chen = <i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>xanthioides</i> (Wall. ex Baker) T. L. Wu & S. J. Chen	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科
	<i>Amomum xanthioides</i> Wallich = <i>Amomum xanthioides</i> Wall. ex Baker	
	<i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>nanum</i> H. T. Tsai & S. W. Zhao	
	<i>Amomum villosum</i> Loureiro var. <i>villosum</i> = <i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>villosum</i>	
	<i>Amomum villosum</i> Lour.	
	<i>Amomum longiligulare</i> T. L. Wu	

- 1 参考情報 G8. 水関連 製薬用水の品質管理の4.4.2. 培  
2 地性能試験の項を次のように改める。

### 3 製薬用水の品質管理

#### 4 4.4.2. 培地性能試験

- 5 R2Aカンテン培地の性能試験には、次に示す試験菌株又は  
6 これらと同等と考えられる試験菌株を使用する。

7 *Methylobacterium extorquens* : NBRC 15911

8 *Pseudomonas fluorescens* : NBRC 15842, ATCC 17386な  
9 ど

- 10 培地性能試験前にこれらの試験菌を滅菌精製水中に接種し、  
11 20 ~ 25℃に3日間おき、飢餓状態にする。飢餓状態にした試  
12 験菌を更に滅菌精製水で希釈し、試験菌懸濁液を調製する。使  
13 用するR2Aカンテン培地に試験菌(5×10<sup>4</sup> ~ 2×10<sup>2</sup> CFU)を接  
14 種し、20 ~ 25℃で4 ~ 7日間培養するとき、十分な接種菌の  
15 増殖が認められなければならない。

- 16 標準カンテン培地の性能試験には、次に示す試験菌株又はこ  
17 れらと同等と考えられる試験菌株を使用する。

18 黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) : ATCC 6538,  
19 NCIMB 9518, CIP 4.83又はNBRC 13276

20 緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) : ATCC 9027, NCIMB  
21 8626, CIP 82.118又はNBRC 13275

22 大腸菌(*Escherichia coli*) : ATCC 8739, NCIMB 8545,  
23 CIP 53.126又はNBRC 3972

- 24 微生物限度試験法(4.05)に従って試験菌懸濁液を調製する。  
25 使用する標準カンテン培地に少数の試験菌(100 CFU以下)を接  
26 種し、30 ~ 35℃で48時間培養するとき、十分な接種菌の増殖  
27 が認められなければならない。

- 28 参考情報 G10. その他 医薬品原薬及び製剤の品質確保の  
29 基本的考え方を次のように改める。

### 30 医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え 31 方

#### 32 はじめに

33 医薬品原薬及び製剤の品質は、一般的にその設計・開発段階、  
34 製造段階から得られた知見を、適切に原料・資材管理、製造工  
35 程管理及び規格等に反映し、GMP管理下で製造及び試験され  
36 ることにより保証される。通則に示されるように、日局の医薬  
37 品の適否は、医薬品各条の規定、通則、生薬総則、製剤総則及  
38 び一般試験法の規定によって判定するものの、それに加えて  
39 GMPの遵守、原料・資材の管理及び製造工程管理は、日局の  
40 医薬品の品質を実際の製造において保証する上で必要な要素で  
41 ある。

42 本参考情報は、化学合成及び半合成の抗生物質等を含む化学  
43 物質、合成ペプチド、オリゴヌクレオチド並びに生物薬品(バ  
44 イオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)を主な対  
45 象とした医薬品原薬及び製剤の品質確保の方策に関する一般的  
46 考え方をまとめ、局方各条にこれら医薬品を収載する際の原則  
47 的な考え方を示したものである。放射性医薬品、生薬、植物製  
48 剤及び動植物由来の原料を含む生薬製剤を対象としないものの、  
49 本考え方はいずれの医薬品にとっても有益である。

#### 50 基本的考え方

51 近年、原料・資材の管理を含む製造工程における管理及び最  
52 終製品(原薬又は製剤)の品質試験を相互補完的に行うことで  
53 薬品の品質を確保するという管理戦略に従って医薬品の品質管  
54 理が実施されることが主流となりつつある。この管理戦略は品  
55 質リスクマネジメント(QRM: Quality Risk Management)に従  
56 って立てられるが、まず重要品質特性(CQA: Critical Quality  
57 Attribute)、すなわち要求される製品品質を保証するために必  
58 要な特性又は性質であって、適切な限度内、範囲内、分布内  
59 あるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性  
60 質を特定することが必要である。次いでそのCQAが定められ  
61 た範囲や限度、分布内に入ることを規格試験、工程内試験や  
62 様々な方策を用いて保証することにより、最終的に医薬品品質

1 が確保されることになる。  
2 規格及び試験方法は、管理戦略の中の要素の一つであり、必  
3 ずしも全てのCQAを規格に含める必要はない。CQAは、(1)規  
4 格及び試験方法に含まれ、最終製品を試験し保証する(定期的  
5 試験／スキップ試験(後述)の設定を含む)、又は(2)規格及び試  
6 験方法に含まれるが、製造工程における管理(例えば、リアル  
7 タイムリリース試験(後述))を通して保証する、あるいは(3)規  
8 格及び試験方法には含まれないが、出発物質・原材料、製造工  
9 程等における管理を通して保証することができる。(3)の例と  
10 しては、頑健な製造工程に対する効果的な管理により、特定の  
11 不純物が許容できるレベル内で管理されていること又は容認で  
12 けるレベル以下まで効率的に除去されることが保証可能であり、  
13 最終製品を対象とした純度試験の実施を必要とせず、最終製品  
14 の規格及び試験方法にそれを含まなくてもよい場合等がある。  
15 この場合、局方収載品目では、CQAに関連する製造工程管理  
16 について、必要であれば各条における製造要件にその管理方法  
17 及び管理値を示す。

18 あるCQAにどのような管理戦略を適用すべきかは、製造工  
19 程の理解とリスクに応じて、QRMにより個別に決定される。

## 20 1. 製造工程管理

### 21 1.1. 製造工程に対する留意点

22 規格に適合し、CQAを満たす原薬又は製剤の製造を可能に  
23 する製造工程を確立し、一貫性のある製造・品質管理等を適切  
24 に行うには、製造方法の適切な設計や製造工程が有する能力の  
25 確認と把握が重要である。

26 このような観点から、製造工程の各種の管理基準値は、開発  
27 初期から実生産規模の製造に至る間の全ての過程で得られた情  
28 報に基づいたものとすると共に、QRMによる製造工程の評価、  
29 検証、照査等によってその妥当性が確認される必要がある。

30 工程内試験は、最終製品を対象とした規格試験ではなく、原  
31 薬や製剤の製造工程中で実施される試験のことである。工程内  
32 試験は、原薬又は製剤の品質に影響を及ぼす可能性の大きい製  
33 造ステップでの品質確認のため、又は製造工程が適切に作動し  
34 ていることの確認のために実施するものである。また、工程内  
35 試験はCQAの評価に用いられる場合もある。

36 工程内試験は、通常、当該工程の品質に対するリスクに応じ、  
37 適切に設定されるものであるが、重要度が相対的に低い製造ス  
38 テップでも、製造業者が社内での処置基準値を用いて、製造工  
39 程が一定に保持されていることを評価することは重要である。  
40 医薬品開発段階及び製造工程の評価／検証の段階で得たデータ  
41 を根拠にして、製造工程に対して設定すべき暫定的処置基準値  
42 が設定され、この基準値は、医薬品製造販売承認後の製造経験  
43 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  
44 ものである。

### 45 1.2. 原料・資材(出発物質、添加剤、包装材料等)に対する留 46 意点

47 原薬(又は製剤)の製造に使用する原料・資材は、その使用目  
48 的にかかった品質基準を満たす必要があり、CQAの保証に必  
49 要な規格及び試験方法の設定が適宜必要となる。特に生物由来  
50 原料／原材料に関しては、慎重な評価を行い、有害な内在性感  
51 染性物質又は外来性感染性物質の有無を確認しなければならない  
52 場合がある。工程中でアフィニティクロマトグラフィー(例  
53 えばモノクローナル抗体を用いたクロマトグラフィー)を使用  
54 する場合には、抗体を作製する過程及びそれをクロマトグラフ

55 ー用担体とする際に生成する可能性がある製造工程由来不純  
56 物や、混入する可能性がある汚染物質が当該原薬や製剤の品質  
57 及び安全性を損なわないことを担保できるよう、適切なリスク  
58 対策を講じておく必要がある。

59 製剤化の際に(場合によっては原薬の製造の際に)使用する添  
60 加剤及び一次包装材料の品質は、当該医薬品の特性に応じ、必  
61 要な規格を設定し、管理することが必要である。これらに日局  
62 で規格及び試験方法が設定されている場合には、日局の基準を  
63 最低限満たす必要がある。日局に収載されていない添加剤等に  
64 関しては、適切な規格及び試験方法を別途設定する必要がある。

## 65 2. 製品の品質試験(規格及び試験方法)

66 「規格及び試験方法」とは、試験項目、用いる分析方法及び  
67 その方法で試験したときの規格値／適否の判定基準(数値で表  
68 した限度値又は範囲若しくはその他の基準)を示したものと  
69 して定義される。日局各条の規格及び試験方法は、日局原薬及び  
70 製剤がその使用目的にかかっていると判定するために必要な品  
71 質特性をセットにして定めたものである。「日局各条規格に適  
72 合する」とは、日局原薬及び製剤について、一般試験法又は医  
73 薬品各条に示された各試験方法に従って試験するときに、日局  
74 の規定中、性状の項及び製剤に関する貯法の項を除いた、全て  
75 の規格値／適否の判定基準に適合するということである。

76 ただし、基本的考え方の項で記載したように、原薬及び製剤  
77 の各条規格及び試験方法は、その品質及びその恒常性を確保す  
78 るための方策の一要素である。他の要素としては、開発段階で  
79 の医薬品の十分な特性解析(規格及び試験方法の多くは、これ  
80 を基盤とするものである)や製造工程の評価、更にその検証、  
81 照査、原料・資材及び製造工程の管理等といった製造・品質管  
82 理(すなわちGMPの遵守)が挙げられる。

## 83 3. 定期的試験／スキップ試験

84 定期的試験やスキップ試験は、試験されなかったロットであ  
85 っても、その製品について設定された全ての判定基準に適合し  
86 ていなければならないことをよく理解した上で、出荷時の特定  
87 の試験を、ロットごとではなく、あらかじめ定められたロット  
88 数ごと又はあらかじめ定められた期間ごとに行うことである。

89 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  
90 示し承認を受ける必要がある。この概念は、例えば、経口固形  
91 製剤における残留溶媒の試験及び微生物学的試験に適用できる  
92 ものであろう。製造販売承認申請時には限られたデータだけし  
93 か得られていないこともあるので、この試験の実施は、通常、  
94 承認後に検討されるものである。試験を行った場合に、定期的  
95 試験を行うに当たって設定された判定基準に適合しないような  
96 ことがあれば、どのような不適合であっても、それを適切な形  
97 で行政当局に報告する必要がある。これらのデータから、全て  
98 のロットに対する試験が必要と判断される場合には、ロットご  
99 との出荷試験を再開すべきである。

## 100 4. 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

101 リアルタイムリリース試験とは、工程内データ(工程内試験  
102 の結果のほか、工程パラメーターに係るデータを含む)に基づ  
103 いて、工程内製品や最終製品の品質を評価し、その品質が許容  
104 されることを保証する試験である。リアルタイムリリース試験  
105 は規格及び試験方法の一種であり、通常あらかじめ評価されて  
106 いる物質(中間製品)特性と工程管理との妥当な組み合わせから  
107 構成される。リアルタイムリリース試験を当局に申請し、承認  
108 された場合には、出荷可否決定を最終製品試験の結果に基づき

1 行う代わりに、リアルタイムリリース試験の結果に基づき行う。  
2 リアルタイムリリース試験の設定により、必ずしも最終製品  
3 に対する試験の設定自体が不要になるとは限らない。測定機器  
4 の故障により工程内データが取得できなかった場合や安定性を  
5 評価する場合など、何らかの理由で最終製品試験の実施が求め  
6 られることもあることから、出荷可否決定をリアルタイムリリ  
7 ース試験で行う場合であっても、最終製品試験を規格として設  
8 定しておく必要がある。また、当該試験を実施した場合にはこ  
9 れに適合する必要がある。

10 同様に、リアルタイムリリース試験により製造販売承認され  
11 た医薬品が局方各条に記載された場合には、リアルタイムリリ  
12 ース試験をその医薬品の出荷可否決定に引き続き用いることが  
13 できるが、リアルタイムリリース試験が保証する最終製品の品  
14 質特性に関して、最終製品に対して設定された規格及び試験方  
15 法が局方試験として設定される必要がある。また、各条に規格  
16 及び試験方法が記載された医薬品であっても、リアルタイムリ  
17 リース試験を当局に新たに製造販売承認申請(あるいは製造販  
18 売承認事項一部変更承認申請)し、承認された場合には、局方  
19 試験の代わりにリアルタイムリリース試験の結果に基づき出荷  
20 可否決定を行うことができる。なお、局方試験を実施した場合  
21 にはこれに適合する必要がある。また、いずれの場合において  
22 も、局方試験が設定された場合のリアルタイムリリース試験に  
23 ついては、既に対象となるCQAに対する管理基準が示されて  
24 いることから、改めて各条における製造要件に試験方法及び判  
25 定基準を示す必要はない。

26 リアルタイムリリース試験を出荷可否決定のための試験とし  
27 て採用した場合には、その結果が規格外になる、又は規格外に  
28 向かう傾向が認められたからといって、最終製品試験によって  
29 安易に代替すべきではない。いかなる場合であれ、リアルタイム  
30 リリース試験の結果が規格外又は規格外に向かう傾向が認め  
31 られた場合には、その原因について適切に究明調査を行い、是  
32 正措置を講じる必要がある。また、リアルタイムリリース試験  
33 が規格外となった場合は、機器の故障等の分析上の不具合が原  
34 因であることが明白となった場合を除き、原則製品出荷はでき  
35 ない。規格外に向かう傾向が認められた場合は、調査結果に基  
36 づき、出荷可否を慎重に行うことが必要となる。

37 パラメトリックリリースはリアルタイムリリースの一つと考  
38 えることができ、最終段階で滅菌を行う製剤の出荷可否決定を  
39 無菌試験結果に代えて滅菌工程に係る工程内データをもって行  
40 うことがその一つの例である。この場合、各ロットの出荷は、  
41 製剤製造の最終滅菌段階での特定のパラメーター、例えば、温  
42 度、圧力及び時間が満足しうる値を示していることを確認した  
43 上で行う。限られた数の最終製品についての無菌試験の結果に  
44 基づく出荷可否決定よりも、上述のパラメーターを用いたパラ  
45 メトリックリリースの方が、製品の無菌性保証の観点から信頼  
46 性は高い。なお、パラメトリックリリースの場合も、安定性試  
47 験時や収去試験時に必要となるため、最終製品試験の設定が必  
48 要となる。パラメトリックリリースに用いる工程内データが許  
49 容範囲外となった場合、製品の出荷はできない。リアルタイム  
50 リリース試験と異なる点は、例えば最終滅菌工程パラメーター  
51 のデータ取得が機器の故障等の分析上の不具合など何らかの理  
52 由によりできなかった場合の対応である。すなわち、データ取  
53 得の不備はその滅菌工程自体の保証ができていないことを意味  
54 することから、最終製品に対する無菌試験による代替は原則適

55 用できないこととなる。

56 参考情報 G10. その他 に化学合成される医薬品原薬及び  
57 その製剤の不純物に関する考え方並びにクオリティ・バイ・デ  
58 ザイン(QbD)、品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質シ  
59 ステム(PQS)に関連する用語集を加える。

## 60 化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不 61 純物に関する考え方

### 62 1. 化学合成医薬品中に含まれる不純物の種類とその管理に際 63 して準拠すべきガイドライン

64 化学合成医薬品中に存在する不純物は、有機不純物、無機不  
65 純物及び残留溶媒に大別される。新有効成分含有医薬品では、  
66 以下に示す医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という)で合  
67 意されたガイドラインに基づきこれらの不純物は管理されてい  
68 る。すなわち、有機不純物については、原薬は平成9年4月1日  
69 以降の製造承認申請から、また、製剤は平成11年4月1日以降  
70 の製造承認申請から、それぞれ「新有効成分含有医薬品のうち  
71 原薬の不純物に関するガイドラインについて(平成7年9月25日  
72 薬審第877号)」(以下「ICH Q3Aガイドライン」という)<sup>1)</sup>並び  
73 に「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  
74 ラインについて(平成9年6月23日薬審第539号)」(以下「ICH  
75 Q3Bガイドライン」という)<sup>2)</sup>に基づいて規格が設定されている。  
76 一方、無機不純物については、日局の基準値や既知の安全性デ  
77 ータに基づいて設定されていたところであるが、平成29年4月  
78 1日以降の製造販売承認申請から「医薬品の元素不純物ガイド  
79 ラインについて(平成27年9月30日薬食審査発0930第4号)」が、  
80 残留溶媒については、平成12年4月1日以降の製造承認申請か  
81 ら「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて(平成10年3月30  
82 日薬審第307号)」(以下「ICH Q3Cガイドライン」という)が  
83 適用されている。不純物の中でもDNA反応性不純物について  
84 は、主として平成28年1月15日以降の製造承認申請から「潜在  
85 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  
86 性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて(平成27年11月  
87 10日薬生審査発1110第3号)」が適用されている。また、有機  
88 不純物の一種である光学対掌体については、ICH Q3Aガイド  
89 ラインは対象外としているものの、その後公表された「新医  
90 薬品の規格及び試験方法の設定について(平成13年5月1日医薬  
91 審発第568号)」(以下「ICH Q6Aガイドライン」という)では管  
92 理すべき不純物として規定され、測定可能な場合にはICH  
93 Q3Aガイドラインの原則に従い、管理されるべきであるとされ  
94 た。

95 品質確保の観点から新有効成分含有医薬品以外の医薬品にお  
96 いても上記ガイドラインに準じた不純物の管理が求められてい  
97 るところであり、製造販売承認申請(あるいは製造販売承認事  
98 項一部変更承認申請)がなされる場合に適宜これらのガイドラ  
99 インが適用される。残留溶媒は日局17の通則で、全ての日局  
100 収載医薬品が医薬品各条において規定する場合を除き、原則と  
101 して一般試験法の残留溶媒に係る規定に従って管理されなけれ  
102 ばいけないことが明記され、管理されることとなった。また、  
103 元素不純物に関しては日局18作成基本方針において収載にむ  
104 けて日局への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り

1 組むこととされている。

## 2. 有機不純物の管理に関するICH Q3A及びQ3Bガイドラインの 3 考え方

4 ICH Q3A及びQ3Bガイドラインは、新薬の開発段階におい  
5 て得られる情報を基に有機不純物の規格値を設定することを求  
6 めている。ICH Q3Aガイドラインでは、原薬中の不純物につ  
7 いて、化学的観点並びに安全性の観点から検討対象とすべき事  
8 項に言及している。ICH Q3BガイドラインはQ3Aガイドライ  
9 ンを補完するものであり、基本的考え方は同一である。化学的  
10 観点の事項としては、不純物の分類と構造決定と報告の方法、  
11 規格の設定及び分析法の検討が含まれ、安全性の観点の事項と  
12 しては、安全性試験及び臨床試験に用いられた原薬のロット中  
13 に全く存在しなかったか、あるいはかなり低いレベルでしか存  
14 在しなかった不純物の安全性を確認するための指針が含まれて  
15 いる。

16 安全性の確認とは、規格に設定された限度値のレベルでの  
17 個々の不純物又は不純物全体の安全性を立証するために必要な  
18 データを集めて評価する作業のことである。不純物の判定基準  
19 の妥当性に関する安全性の側面からの考察を製造販売承認申請  
20 時の添付資料に記載することとする。既に安全性試験や臨床試  
21 験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在し  
22 ているすべての不純物については、試験に用いられた試料中に  
23 存在するレベルまでは安全性が確認されたものと通常考えるこ  
24 とができる。

25 ガイドラインに従い得られたデータに基づき、個別規格設定  
26 不純物、個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定  
27 される。原薬の場合、個別規格を設定しない不純物の閾値は、  
28 一日当たりの原薬の摂取量に依存して定められており、最大1  
29 日投与量が2 g以下の場合0.10%と規定されており、0.10%を  
30 超える不純物は個別規格を設定する必要がある。

31 また、製剤に関しては、ICH Q3Bガイドラインでは、原薬  
32 の分解生成物又は原薬と添加剤若しくは一次包装との反応によ  
33 る生成物を対象としている。したがって、原薬中の分解生成物  
34 以外の有機不純物(副生成物や合成中間体など)は、製剤中の不  
35 純物として認められたとしても既に原薬の規格として管理され  
36 ていることから、個別規格を設定する必要はないが、製剤中で  
37 増加する分解生成物は規格を設定する必要がある。

## 3. 日局収載品目における有機不純物の管理の原則

38 従前より、日局においては、ICH Q3A及びQ3Bガイドライ  
39 ンに従って不純物を管理していた医薬品については日局収載時  
40 にICH Q3A及びQ3Bガイドラインに従って、個別規格設定不  
41 純物、個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定さ  
42 れている(なお、収載時期が古くこれらガイドラインが適用さ  
43 れる前に収載された医薬品についてはこの限りでない。ただし、  
44 これらの日局収載医薬品であっても、新たに製造販売承認申請  
45 等がなされる場合には、必要に応じてICH Q3A及びQ3Bガイ  
46 ドラインに準じた不純物の管理が求められる場合がある。 )。  
47 設定に際しては、原案作成会社から提出される開発時の分析デ  
48 ータに加え、製造が安定した後の商業生産時のロットの不純物  
49 の分析データが評価の対象となる。安全性の評価は、承認時に  
50 実施されていることから、日局収載時に改めて実施されること  
51 はない。  
52

53 ICH Q3A及びQ3Bガイドラインでは、化学的合成法で製造  
54 される原薬及びこの原薬を用いて製造される製剤中の不純物を

55 対象としており、日局においても同様に、生物薬品(バイオテ  
56 クノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)、ペプチド、オ  
57 リゴヌクレオチド、放射性医薬品、醗酵生成物、醗酵生成物を  
58 原料とした半合成医薬品、生薬及び動植物由来の医薬品は対象  
59 としない。

60 ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの原則に従って評価された  
61 有機不純物を日局純度試験として収載する際に、日局の運用上  
62 の合理性を考慮し、独自の修正がなされている。①例外的な場  
63 合を除き不純物標準品は設定されず、不純物を液体クロマトグ  
64 ラフィーで同定する場合には、原薬に対する不純物の相対保持  
65 時間により行われる。②高純度の医薬品で特定されない不純物  
66 (0.1%以下)のみが設定されている場合、不純物総量の設定は  
67 通例免除される。③規格値を実測値ベースのみで設定すると、  
68 多数の不純物が少しずつ異なる規格値を有することになる場合  
69 は、代表的な少数の規格値から構成されるように考慮する。④  
70 不純物の化学構造情報や化学名は開示しない。これらの措置に  
71 より、不純物標準品を使用することなく不純物の管理が可能で  
72 あり、高純度の医薬品に関しては、システム適合性試験を簡略  
73 化することを可能としている。

74 一方、相対保持時間を利用して不純物を同定する方法は、カ  
75 ラム依存的であり、適切なカラムが入手できないと分析が困難  
76 になることから、日局17では、原薬の純度試験の設定に際し  
77 て、不純物標準品を用いる分析方法も並行して認めることとし  
78 た。さらに、原則として光学対掌体を含め、不純物の情報とし  
79 て化学名及び構造式を日局においても開示する方針とされた。

80 製剤の有機不純物に対する純度試験に関しても日局に収載さ  
81 れる際に独自の配慮がなされる場合がある。日局においても、  
82 製剤中の不純物として、原薬と添加剤若しくは一次包装との反  
83 応による生成物に由来する不純物が規定される。これら不純物  
84 は、処方依存的であり、異なる処方では、生成してこない場合  
85 もある。多様な処方を許容する公定書である日局においては、  
86 一律に各条において規定することが適当でない場合には、「別  
87 に規定する」として承認の際の規定に委ねられる場合がある。

88 新たに日局各条に医薬品を収載する際に不純物の規格を見直  
89 す場合には、以下の考え方に従って不純物の規格値が再検討さ  
90 れる場合がある。すなわち、ICH Q6Aガイドラインは、製造  
91 販売承認申請時に得られているデータには限りがあり、それが  
92 判定基準を設定するのに影響を及ぼし得ることを考慮する必要  
93 があることを指摘している。不純物に関しても、製造段階では、  
94 開発段階で得られた不純物のプロファイルと異なる不純物プロ  
95 ファイルが得られることがあり、製造段階における不純物プロ  
96 ファイルの変化については、必要に応じて考慮されるべきであ  
97 るとされている。この考えに従い、日局収載時に規格設定の対  
98 象となる不純物については、開発段階で得られる情報のほか、  
99 製造段階における不純物プロファイルの変化がある場合にはそ  
100 の情報、更に製品製造が安定生産に至った後の段階(以下「安  
101 定製造段階」という)での情報も考慮される。

102 しかしながら、安定製造段階で十分に低いレベルとなった、  
103 若しくは検出されなくなった不純物について、個別規格設定の  
104 候補化合物リストからむやみに外すことは望ましくない。日局  
105 収載医薬品については、医薬品各条の規格に適合することで医  
106 薬品として認められることになるが、原案作成会社の原薬とは  
107 製造方法が同一ではない後発医薬品等の場合、不純物のプロフ  
108 わイルが異なり、それらの不純物を含有することも想定される

1 からである。日局収載時に開発段階で検出された結果に基づき  
2 情報を提供することは、日局医薬品として流通する原薬及び製  
3 剤に含まれる不純物を網羅することにつながる可能性がある。  
4 したがって、安定製造段階で十分に低いレベルとなった、若  
5 しくは検出されなくなった不純物について、日局の個別規格設  
6 定リストから外す際には、ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの  
7 考え方に基づき安全性の観点から十分に設定の必要性が検討さ  
8 れる。

9 また、不純物標準物質を用いて不純物を特定する方法で承認  
10 された原薬については、日局各条においても、原則として、特  
11 定された不純物が同定可能となるように適切に規格及び試験方  
12 法を設定することが望ましい。なお、製造時における不純物の  
13 管理に関しては、出荷試験、工程内試験及び工程パラメータ  
14 の管理を含め適切な管理戦略を設定し、不純物を管理すること  
15 が可能である。

#### 16 参考資料

- 17 1) ICH: Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in
- 18 New Drug Substances.
- 19 2) ICH: Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in
- 20 New Drug Products.

## 21 クオリティ・バイ・デザイン(QbD)、品質リ 22 スクマネジメント(QRM)及び医薬品品質シス 23 テム(PQS)に関連する用語集

### 24 はじめに

25 本用語集の目的はICH Q8からQ11までの、いわゆるQカル  
26 テットと呼ばれる一連のガイドラインにおいて品質保証の概念  
27 の構築に用いられる用語について定義を示し、概念を説明する  
28 ことである。ここに示されている用語はICHの長年にわたる議  
29 論の結果定められた用語であり、ガイドラインの示す科学と品  
30 質リスクマネジメントに基づく体系的な品質保証の概念を理解  
31 する上で最も重要なものである。一般的な用法とは必ずしも一  
32 致していない場合もあるが、医薬品の薬事手続きという場にお  
33 いては以下の定義が用いられることを念頭に置く必要がある。  
34 以下、ICH Q8から順番にQ11に至るまでの用語を示す。なお、  
35 複数のICHガイドラインで説明されている用語については、該  
36 当の文末の括弧内に重複するガイドライン名を記した。

#### 37 【ICH Q8ガイドライン】

38 **管理戦略(Control Strategy)**: 最新の製品及び製造工程の理解  
39 から導かれる、製造プロセスの稼動性能及び製品品質を保証す  
40 る計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び  
41 構成資材に関連するパラメーター及び特性、設備及び装置の運  
42 転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並び  
43 に管理の方法及び頻度を含み得る(ICH Q10, Q11)。管理戦略  
44 は開発手法の違いによらず必要であるが、クオリティ・バイ・  
45 デザインの開発手法を用いることにより、試験、モニタリング、  
46 又は管理をより上流の工程で実施することが可能となる。

47 **クオリティ・バイ・デザイン(QbD: Quality by Design)**: 事  
48 前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に  
49 重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに  
50 基づく体系的な開発手法。

51 **継続的工程確認(Continuous Process Verification)**: 製造工程  
52 の性能を継続的にモニタリングし評価する、プロセスバリデー  
53 ションの代替法であり、初回及び継続的な商業生産のプロセス  
54 バリデーション実施計画に適用可能である(ICH Q11)。一般に、  
55 初回のプロセスバリデーションについては、継続的工程確認は  
56 QbDの手法が適用された場合においてより適しているが、工  
57 程に関する広範な知識が商業生産の実績を通じて得られた場合  
58 にも用いることができる。

59 **工程の頑健性(Process Robustness)**: ある工程が、材料の変動  
60 性や工程自体及び装置の変更に対して、品質にマイナスの影響  
61 を与えることなく耐えられることを示す(ICH Q11)。

62 **重要工程パラメーター(CPP: Critical Process Parameter)**:  
63 工程パラメーターのうち、その変動が重要品質特性に影響を及  
64 ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られる  
65 ことを保証するためにモニタリングや管理を要するもの。

66 **重要品質特性(CQA: Critical Quality Attribute)**: 要求される  
67 製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であ  
68 るべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質  
69 (ICH Q11)。例えば、ICH Q8では、経口固形製剤の一般的な  
70 CQAとしては、製剤の純度、製剤含量、薬物放出性及び安定  
71 性に影響を及ぼす特性を例示しているが、純度や製剤含量、薬  
72 物放出性それ自体もCQAに含めることが通常である。

73 **正式な実験計画(Formal Experimental Design)**: 工程に影響  
74 する諸要因と、その工程のアウトプットとの関係を判断するた  
75 めの構造化・組織化された方法。「実験計画法(DoE: Design  
76 of Experiments)」としても知られる。検討すべき要因はリス  
77 クアセスメント作業や既に得られている知識から導かれる場合  
78 がある。

79 **デザインスペース(DS: Design Space)**: 品質を確保すること  
80 が立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメータ  
81 の多角的な組み合わせと相互作用。このデザインスペース内  
82 で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外  
83 への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための  
84 規制手続きが開始されることになる。デザインスペースは申請  
85 者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する(ICH Q10,  
86 Q11)。デザインスペースは、ライフサイクルにわたって、新  
87 たな知識が得られるごとに更新することができる。一変量実験  
88 のみから得られる立証された許容範囲(PAR)では、工程パラメ  
89 ーター間、原料特性間、あるいは工程パラメーター/原料特性  
90 間の相互作用に関する理解が欠如している可能性があるため、  
91 PARをただ組み合わせてもデザインスペースとはならないこ  
92 とに留意すべきである。

93 **品質(Quality)**: 製品、システム、又は工程に係る本質的性質  
94 の組み合わせが要求事項を満たす程度(ICH Q6A, Q8, Q10)。  
95 原薬あるいは製剤に適用した場合は、原薬や製剤の意図した用  
96 途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性  
97 を指すこともある(ICH Q6A, Q8, Q9, Q10)。

98 **プロセス解析工学(工程解析システム)(PAT: Process  
99 Analytical Technology)**: 最終製品の品質保証を目標として原  
100 材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適  
101 時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、  
102 解析、管理を行うシステム。

103 **目標製品品質プロファイル(QTPP: Quality Target Product  
104 Profile)**: 製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求され

- 1 品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品  
2 質特性の要約であり、当該製品の設計基準を記述したものと解  
3 釈される。製品開発の設計の基盤として用いられる(ICH Q8)。  
4 **ライフサイクル(Lifecycle)**: 初期開発から市販を経て製造販売  
5 中止に至るまでの製品寿命の全過程(ICH Q11)。  
6 **リアルタイムリリース試験(RTRT: Real Time Release  
7 Testing)**: 工程内データに基づいて、工程内製品や最終製品の  
8 品質を評価し、その品質が許容されることを保証する試験。通  
9 常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理  
10 との妥当な組み合わせが含まれる(ICH Q11)。パラメトリック  
11 リリースもリアルタイムリリース試験の一種であるが、この場  
12 合には、特定の性質について、原料や検体の試験を行うより、  
13 むしろ工程データに基づいている。詳細については、参考情報  
14 「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」を参照され  
15 たい。  
16 **立証された許容範囲(PAR: Proven Acceptable Range)**: ある  
17 一つの工程パラメーターについて、他のパラメーターを一定と  
18 するとき、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満  
19 たすものが得られるとして特定された範囲。  
20 **【ICH Q9ガイドライン】**  
21 **意思決定者(Decision Maker(s))**: 適切かつタイムリーな品質  
22 リスクマネジメントに関する決定を行う能力及び権限を有する  
23 人又は人々。  
24 **危害(Harm)**: 健康への被害。製品品質の不良又は安定供給の  
25 欠如による被害を含む。  
26 **傾向(Trend)**: 変動の方向又は変化率を参照する統計用語。  
27 **検出性(Detectability)**: ハザードの存在、出現、事実を発見又  
28 は決定する能力。  
29 **重大性(Severity)**: ハザードから生じうる結果の大きさ。  
30 **製品ライフサイクル(Product Lifecycle)**: 初期開発から市販を  
31 経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程。  
32 **ハザード(Hazard)**: 危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51)。  
33 **品質システム(Quality System)**: 品質方針を実行し、品質目標  
34 への適合を保証するシステムに係るあらゆる側面の総和。  
35 **要求事項(Requirements)**: 患者やその代弁者(医療従事者、規  
36 制当局、国会議員など)により明確化された又は暗黙のニーズ  
37 又は期待。ICH Q9における要求事項とは、法令上、立法上、  
38 あるいは規制上の要求事項のみならず、上記のようなニーズ及  
39 び期待を含むものとされる。  
40 **利害関係者(Stakeholder)**: リスクに影響を与え、リスクの影  
41 響を受け、又はリスクの影響を受けると認識する個人、グルー  
42 プ又は組織。意思決定者もまた利害関係者である場合がある。  
43 本ガイドラインの目的においては、主要な利害関係者とは、患  
44 者、医療従事者、規制当局、企業を指す。  
45 **リスク(Risk)**: 危害の発生の確率とそれが発生したときの重大  
46 性の組み合わせ(ISO/IEC Guide 51)。  
47 **リスクアセスメント(Risk Assessment)**: リスクマネジメント  
48 プロセスの中で、リスクに係る決定を支持する情報を整理する  
49 システムだったプロセス。ハザードの特定、及びそれらハザードへ  
50 の曝露に伴うリスクの分析と評価から成る。  
51 **リスクコミュニケーション(Risk Communication)**: リスク及  
52 びリスクマネジメントの情報を意思決定者及び他の利害関係者  
53 の間で共有すること。  
54 **リスクコントロール(Risk Control)**: リスクマネジメントの意  
55 思決定を実施する行動(ISO Guide 73)。  
56 **リスク受容(Risk Acceptance)**: リスクを受容する意思決定  
57 (ISO Guide 73)。  
58 **リスク低減(Risk Reduction)**: 危害の発生の確率及びその危害  
59 の重大性を低減するための行動。  
60 **リスク特定(Risk Identification)**: リスクへの質問又は問題の  
61 記述を参照して、危害の潜在的な原因(ハザード)を特定するた  
62 めの情報を系統立てて使用すること。  
63 **リスク評価(Risk Evaluation)**: リスクの重大性を決めるため、  
64 定量的又は定性的な尺度を使い、推定されたリスクを一定のリ  
65 スク基準と比較すること。  
66 **リスク分析(Risk Analysis)**: 特定されたハザードに関連する  
67 リスクの推定。  
68 **リスクマネジメント(Risk Management)**: リスクのアセスマ  
69 ント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業  
70 に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適  
71 用すること。  
72 **リスクレビュー(Risk Review)**: リスクに係る新しい知見や経  
73 験を(適切なならば)考慮して、リスクマネジメントプロセスのア  
74 ウトプット/結果を見直し、監視すること。  
75 **【ICH Q10ガイドライン】**  
76 **イノベーション(Innovation)**: 新規な技術又は方法論の導入。  
77 **医薬品品質システム(PQS: Pharmaceutical Quality  
78 System)**: 品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメ  
79 ントシステム(ISO 9000:2005に基づくICH Q10の定義)。  
80 **外部委託作業(Outsourced Activities)**: 委託者との文書化され  
81 た合意事項の下で、受託者により実行される作業。  
82 **管理できた状態(State of Control)**: 管理の組合せが継続する  
83 製造プロセスの稼働性能及び製品品質について恒常的な保証を  
84 提供する状態。  
85 **業績評価指標(Performance Indicators)**: 組織、プロセス又は  
86 システムの稼働性能を示すために、品質目標の定量化に用いら  
87 れる測定可能な値で、ある地域では「性能測定基準  
88 (Performance Metrics)」と呼ばれる。  
89 **継続的改善(Continual Improvement)**: 要求事項を満たす能力  
90 を高めるために繰り返し行われる活動(ISO 9000:2005)。  
91 **上級経営陣(Senior Management)**: 企業又は製造サイトに対  
92 して、その企業又は製造サイトの資源を動員する責任と権限を  
93 持ち、最高レベルで指揮し、管理する人(ISO 9000:2005に部  
94 分的に基づくICH Q10定義)。  
95 **製造プロセスの能力(Capability of a Process)**: 当該製品の要  
96 求事項を満たす製品を実現する製造プロセスの能力。工程能力  
97 (Process Capability)の概念は、統計用語においても定義され  
98 得る(ISO 9000:2005)。  
99 **製品実現(Product Realisation)**: 患者及び医療従事者のニーズ  
100 並びに規制当局(承認事項の遵守を含む。)及び内部顧客の要求  
101 事項を満たす適切な品質特性を有する製品の達成。  
102 **是正措置(Corrective Action)**: 検出された不適合又は他の望ま  
103 しくない状況の原因を除去する措置。注:予防措置は発生を防  
104 止するために講じられるのに対し、是正措置は再発を防止する  
105 ために講じられる(ISO9000:2005)。  
106 **達成のための手法(Enabler)**: 目標を達成するための手段を提  
107 供する手法又はプロセス。  
108 **知識管理(Knowledge Management)**: 製品、製造プロセス及

- 1 び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するた  
2 めの体系的取り組み。
- 3 **品質計画(Quality Planning)**：品質目標を設定すること並びに  
4 その品質目標を達成するために必要な、運用上のプロセス及び  
5 関連する資源を規定することに焦点を合わせた品質マネジメン  
6 トの一部(ISO 9000:2005)。
- 7 **品質方針(Quality Policy)**：上級経営陣により正式に表明され  
8 た、品質に関する組織の全体的な意図及び方向  
9 (ISO9000:2005)。
- 10 **品質マニュアル(Quality Manual)**：組織の品質マネジメント  
11 システムを規定する文書(ISO 9000:2005)。
- 12 **品質目標(Quality Objectives)**：品質方針及び戦略を測定可能  
13 な活動に変換するための手段。
- 14 **品質リスクマネジメント(QRM : Quality Risk**  
15 **Management)**：製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質  
16 に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュ  
17 ニケーション、レビューからなる系統だったプロセス(ICH Q9,  
18 Q10)。詳細については、参考情報「品質リスクマネジメント  
19 の基本的考え方」を参照されたい。
- 20 **フィードバック／フィードフォワード**  
21 **(Feedback/Feedforward)**：プロセス又はシステムを、その結  
22 果又は効果によって修正し、又は管理すること。フィードバ  
23 ック／フィードフォワードは、プロセスの管理戦略に対して技  
24 術的に、また、品質マネジメントに対して概念的に適用するこ  
25 とができる。フィードバックは結果をさかのぼって前のプロセ  
26 スに反映させ(例：前工程の原料の供給量の制御)、フィードフ  
27 ォワードは結果をそれよりも後の工程(例：後工程の乾燥時間  
28 の制御)に反映させることである。
- 29 **変更マネジメント(Change Management)**：変更を提案し、評  
30 価し、承認し、実施し、及びレビューする体系的取り組み。
- 31 **予防措置(Preventive Action)**：起こり得る不適合又は他の望ま  
32 しくない起こり得る状況の原因を除去する措置。注：是正措  
33 置は再発を防止するために講じられるのに対し、予防措置は発  
34 生を防止するために講じられる(ISO 9000:2005)。
- 35 **【ICH Q11ガイドライン】**
- 36 **化学変換工程(Chemical Transformation Step)**：化学薬品にお  
37 いて、前駆体の分子構造から原薬の化学構造の合成に関する  
38 ステップのことである。一般的に、これらはC-X又はC-C結合  
39 が形成されるか切断されることを含む。
- 40 **混入汚染物質(Contaminants)**：原薬及び製剤の製造工程には  
41 本来存在しないはずのもので、外来性の物質(例えば、化学物  
42 質、生化学的な物質、微生物など)すべてを指す(Q6B)。
- 43 **参考資料**
- 44 1) ICH: Guideline for Q8(R2), Pharmaceutical  
45 Development.
- 46 2) ICH: Guideline for Q9, Quality Risk Management.
- 47 3) ICH: Guideline for Q10, Pharmaceutical Quality System.
- 48 4) ICH: Guideline for Q11, Development and Manufacture  
49 of Drug Substances (Chemical Entities and  
50 Biotechnological/Biological Entities).
- 51 5) ICH: Quality Implementation Working Group, Points to  
52 Consider (R2), ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10  
53 Implementation.
- 54 6) ICH: Quality Implementation Working Group on Q8, Q9

- 1 参考情報 G10. その他 第十七改正日本薬局方における国際調和に次を加える。

3 第十七改正日本薬局方における国際調和

4 調和年月：2017年9月

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方(第二追補)	備考
<b>Conductivity</b>	<b>2. 51 導電率測定法</b>	
Introduction	(前書き)	
Apparatus	1. 装置	
Cell constant determination	2. セル定数の決定	
Calibration of temperature	3. 温度の校正	
Calibration of measurement electronics	4. 測定電子装置の校正	
Temperature compensation	5. 温度補償	ISO 及び各条例示の削除
Conductivity measurement of fluids	6. 溶液の測定	

日本薬局方独自記載事項：温度補償；非線形の温度補償データに関する補足説明。

調和年月：2002年2月／2009年10月(Rev. 1)／2016年5月(Rev. 2)

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方(第二追補)	備考
<b>Ethylcellulose</b>	<b>エチルセルロース</b>	
Definition	基原, 成分の含量規定 性状	非調和事項
Identification IR	確認試験	
Acidity/alkalinity	純度試験(1)酸又はアルカリ	
Viscosity	粘度	
Acetaldehyde	純度試験(4)アセトアルデヒド	
Chlorides	純度試験(2)塩化物	
Loss on drying	乾燥減量	
Sulfated ash	強熱残分	
Assay	定量法	
Labelling	表示規定	抗酸化剤の名称及び濃度については規定しない
	貯法	非調和事項

日本薬局方独自記載事項：純度試験 重金属。

調和年月：2016年7月

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方(第二追補)	備考
<b>Hydroxyethylcellulose</b>	<b>ヒドロキシエチルセルロース</b>	
Definition	基原, 成分の含量規定 表示規定 性状	非調和事項 非調和事項
Identification A(IR)	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(2)	
	粘度	非調和事項
pH	pH	
Chlorides	純度試験(1)塩化物	
Nitrates	純度試験(2)硝酸塩	
Aldehydes	純度試験(4)アルデヒド	
Loss on drying	乾燥減量	
Sulfated ash	強熱残分	
Assay	定量法	
	貯法	非調和事項

日本薬局方独自記載事項：純度試験(3)重金属。

## 1 同条次の項を次のように改める。

調和年月：2016年11月 (Corr. 1)

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方 (第二追補)	備考
<b>Isomalt</b>	<b>イソマル水和物</b>	
Definition	基原, 成分の含量規定	
	性状	非調和事項
Identification	確認試験(2)	
Conductivity	導電率	
Reducing sugars	純度試験(4)還元糖	
Related substances	純度試験(3)類縁物質	
Nickel	純度試験(2)ニッケル	
Water	水分	
Assay	定量法	
Labelling	表示規定	
	貯法	非調和事項

日本薬局方独自記載事項：確認試験(1) 呈色反応；純度試験(1)重金属；純度試験(3)類縁物質 検出の確認及びシステムの再現性；定量法 システムの再現性。

調和年月：2017年9月 (Rev. 2) / 2018年10月 (Rev. 3)

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方 (第二追補)	備考
<b>Microcrystalline Cellulose</b>	<b>結晶セルロース</b>	
Definition	基原	
	性状	非調和事項
Identification A (IR)	確認試験(2)	
Identification B (wet chemistry)	確認試験(1)	
Identification C (degree of polymerization)	確認試験(3)	
Conductivity	導電率	
pH	pH	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Bulk density	かさ密度	
Water-soluble substances	純度試験(2)水可溶物	
Ether-soluble substances	純度試験(3)ジエチルエーテル可溶物	
Microbial limits	微生物限度	
	貯法	非調和事項

日本薬局方独自記載事項：表示規定（平均重合度及び乾燥減量値）；確認試験(3) 表示範囲内；純度試験(1)重金属；乾燥減量 表示範囲内。

調和年月：2017年9月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方 (第二追補)	備考
<b>Hypromellose</b>	<b>ヒプロメロース</b>	
Definition	基原, 成分の含量規定	
	性状	非調和事項
Labeling	粘度の表示規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Identification (3)	確認試験(3)	
Identification (4)	確認試験(4)	
Identification (5)	確認試験(5)	
Viscosity	粘度	
Method 1	第 1 法	
Method 2	第 2 法	
pH	pH	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Assay	定量法	
	貯法	非調和事項

日本薬局方独自記載事項：純度試験 重金属。

調和年月：2017年9月 (Rev. 3)

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方 (第二追補)	備考
<b>Methylcellulose</b>	<b>メチルセルロース</b>	
Definition	基原, 成分の含量規定	
	性状	非調和事項
Labeling	粘度の表示規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Identification (3)	確認試験(3)	
Identification (4)	確認試験(4)	
Identification (5)	確認試験(5)	
Viscosity	粘度	
Method 1	第 1 法	
Method 2	第 2 法	
pH	pH	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Assay	定量法	
	貯法	非調和事項

日本薬局方独自記載事項：純度試験 重金属。

調和年月：2017年9月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方 (第二追補)	備考
<b>Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate</b>	<b>無水リン酸水素カルシウム</b>	
Definition	成分の含量規定	
	性状	非調和事項
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Acid-insoluble substances	純度試験(1)酸不溶物	
Chloride	純度試験(2)塩化物	
Sulfate	純度試験(3)硫酸塩	
Carbonate	純度試験(4)炭酸塩	
Barium	純度試験(6)バリウム	
	純度試験(7)ヒ素	非調和事項
Loss on ignition	強熱減量	
Assay	定量法	
	貯法	非調和事項

日本薬局方独自記載事項：純度試験(5)重金属.

- 1 同条次の項を削る.
- 2 サッカリン
- 3 サッカリンナトリウム水和物
- 4 タンパク質定量法