

事 務 連 絡  
令和 4 年 1 0 月 4 日

(公社) 岡山県医師会  
(一社) 岡山県歯科医師会  
(一社) 岡山県病院協会  
(一社) 岡山県薬剤師会  
岡山県病院薬剤師会  
岡山県薬業協会

御中

岡山県保健福祉部医薬安全課

#### 後発医薬品品質情報の発行について

このことについて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課から別添のとおり事務連絡がありましたので、御了知の上、貴会員への周知についてよろしく申し上げます。

なお、本事務連絡は、次のホームページに掲載しておりますので、念のため申し添えます。

アドレス

<https://www.pref.okayama.jp/site/361/>

事 務 連 絡

令和 4 年 9 月 29 日

各 都 道 府 県

各保健所設置市

各 特 別 区

衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

後発医薬品品質情報の発行について

後発医薬品品質情報 No. 15 を発行いたしました。以下のURLで公開していますので、御活用いただきますよう貴管下関係者に対して周知をお願いいたします。

後発医薬品品質情報のURL

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kouhatsu\\_iyakuhin/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/index.html)

# 後発医薬品 品質情報

令和4年9月

No.15

編集・発行

厚生労働省  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2  
TEL 03-3595-2431(直通)  
FAX 03-3597-9535

## 目次

1. 第25回ジェネリック医薬品品質情報検討会  
(令和2年10月開催) 結果概要……………2
2. 第26回ジェネリック医薬品品質情報検討会  
(令和3年2月開催) 結果概要……………5
3. 日本薬局方改正に伴う不純物管理手法の国際化  
～重金属試験法・ヒ素試験法から元素不純物管理へ～ ……7

### PMDA「ジェネリック医薬品相談窓口」(くすり相談)

受付時間：月曜日～金曜日（祝日・年末年始を除く）  
午前9時～午後5時  
電話番号：03-3506-9457

ジェネリック医薬品に関する相談体制の充実を図るために、平成19年5月に開設されました。

ジェネリック医薬品の品質、有効性及び安全性等の相談を受けております。



<https://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-patients/0001.html>

### PMDA メディナビでどこよりも早く安全性情報入手できます。



厚生労働省、PMDA からの安全性に関する必須情報をメールで配信しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html> 【登録はコチラ】

### 「後発医薬品品質情報」は、厚生労働省のHPから入手可能です。

バックナンバーをHPから入手して  
ぜひご活用ください。

後発医薬品品質情報

検索

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kouhatsu\\_iyakuhin/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/)

# ① 第25回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和2年10月開催) 結果概要

## 1. 審議概要

### (1) 第22回検討会で検討対象となった不整脈用剤等の溶出試験結果報告について

第22回検討会(平成31年2月)において選定・了承された5品目の不整脈用剤(アロチノロール錠、カルテオロール錠、ピソプロロールフマル酸塩錠、ピルシカイニド塩酸塩カプセル、メキシレチン塩酸塩カプセル)、および6品目の血圧降下剤(シルニジピン錠、セリプロロール塩酸塩錠、ニルバジピン錠、ベタキソロール塩酸塩錠、ロサルヒド配合錠、アムバロ配合錠)について、製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG)\*にてそれぞれ4種類の試験液を用いた溶出挙動の検討を行い、その結果が資料25-1のように報告された。

セリプロロール塩酸塩錠の1製剤については、溶出規格には適合するもののオレンジブック及び先発品の溶出曲線と非類似となり、メーカーにおいて溶出類似性を確保するための製法確立の検討が進められることが確認された。

ロサルヒド配合錠では、先発品と一部の後発品でマウントの形成等により、複数の製剤が先発品の溶出挙動と非類似となった。メーカーにより提出されたデータにより、ヒトBE試験により生物学的同等性が確認された開発時ロットの溶出曲線と類似の範囲にあることが確認されたことから、いずれも開発時の溶出特性が保持されていると考えられた。

アロチノロール塩酸塩錠及びロサルヒド配合錠で溶出挙動比較時に用いられたラグ補正について、委員より例えばpH1.2などでラグが認められる場合の $C_{max}$ 等への影響について懸念が示された。溶出のラグは、緩和な条件で実施される溶出試験において糖衣錠などコーティングの溶解に時間がかかる場合に起こる現象であり、生体内では起こらないとされているとの説明がなされた。一方で、その妥当性については継続的な議論がなされているところであり、引き続き情報を収集していくこととなった。

\*製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG):ジェネリック医薬品の品質に関して、試験検査を実施し確認を行うため、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所及び地方衛生研究所の担当者から構成されるWG。

### (2) 令和元年度「後発医薬品品質確保対策事業」結果報告書(案)

令和元年度「後発医薬品品質確保対策事業」として、都道府県の協力により実施された医薬品等一斉監視指導の検査結果(案)について、834品目49有効成分を検査対象とし、溶出試験、又は定量・力価試験に係る検査を実施された結果が報告された(資料25-2)。また、平成30年度検査の追加分として、17品目1有効成分を対象とした溶出試験の結果が報告された。

都道府県による溶出試験で規格値を下回る結果となったアズレン・グルタミン配合細粒は、製造販売業者による再試験では規格に適合していることが確認され、製造販売業者を所管する都道府県による調査で溶出性に影響を与えるような問題は確認されなかったことから、最終的に適合と判定された。

インフリキシマブのバイオシミラーを対象とした試験の実施内容について質問があり、各社承認書に記載の方法に従い生物活性試験が実施された旨の説明がなされた。

以上の内容について、了承された。

### (3) 学会等での発表・論文及び医薬品医療機器総合機構への相談内容に関する審議

後発医薬品及びバイオシミラー(対象期間:令和元年10月~令和2年3月)に関する文献及び学

会発表（資料25-3、資料25-4）、並びに令和元年度上半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容（資料25-5）について報告された。

メサラジン腸溶錠に関する文献では、生物学的同等性試験ガイドラインで規定されていない限られたpH範囲（pH7.1, 7.2）で先発品と後発品の溶出性に相違があり、特殊な症例における効果減弱の可能性が指摘されていた。メサラジン腸溶錠は、血中に吸収されて効果を発揮する他の経口固形製剤と異なり、主な病変部位である大腸でメサラジンが溶出するよう設計された製剤であり、医師や薬剤師など医療機関と患者の情報共有のもとで製剤の切り替えを行うことが望ましいとの意見が出された。また、報告のあったpH領域での溶出性について製剤試験WGで検討することとなった。

ラベプラゾール腸溶錠に関する文献では、生物学的同等性試験ガイドラインで規定されるpH以外の領域（pH4.5-5.5）で、先発品と後発品の溶出性の相違が指摘されていた。ラベプラゾールは酸性環境下で不安定であるために、胃で溶解せずに腸管で溶解するよう設計された製剤であり、報告のあったpH領域における溶出性について製剤試験WGで検討することとなった。

文献及び学会発表で報告のあったバイオシミラーについて、可能な限り使用されたメーカー名及び製品名を確認し、情報の収集に努めるべきとの意見が出された。

#### (4) 球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書（第2報）について

第1回検討会より継続検討されている球形吸着炭製剤の品質について、球形吸着炭製剤WGの検討結果と今後の方針について報告された（資料25-6）。品質を担保するための方策として各社より提案された規格および試験法（案）について、吸着指標物質を混合して評価することの妥当性、及び各社間で規格値の幅や上下限設定の差異があることに懸念が示された。本製剤は、細粒剤の他、カプセル剤や近年販売開始された速崩錠もあることから、これらも併せて適切な規格設定をさらに検討していくこととなった。また委員より、問題が提起され長期間経過していることから、速やかな対応が必要との意見が出された。

#### (5) その他

- ・厚生労働省医薬品審査管理課から、後発医薬品品質情報No.14の発刊について報告された（参考資料1）。また、令和2年9月17日時点で、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）作成対象予定の後発医薬品のうち約72%について、データシートの作成・公表が行なわれていることが報告された（参考資料2）。
- ・委員から、本検討会の活動内容を世間に周知し、後発品医薬品に対する信頼性を高めるためには、議事概要の早期公開だけでなく、積極的に情報発信していくことが望ましいとの意見が出された。また、公開情報の文言について、医療従事者あるいは患者さん等、対象者に合わせて内容を推敲すべきとの指摘がなされた。事務局より、早期公開に向けて対策を講じるとともに情報発信の方策についても検討する旨、回答があった。

## 2. 提出資料

当該検討会の資料は、国立医薬品食品衛生研究所（<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/25Generic.html>）及び医薬品医療機器総合機構（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0030.html>）のホームページをご覧ください。

(1) 議事次第

(2) ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー

- (3) 資料25-1 第22回検討会で検討対象となった不整脈用剤等の溶出試験結果
- (4) 資料25-2 令和元年度「後発医薬品品質確保対策事業」結果報告書(案)
- (5) 資料25-3-1 後発医薬品文献調査報告書(概要)
- (6) 資料25-3-2 後発医薬品文献調査結果のまとめ
- (7) 資料25-3-3 後発医薬品問題指摘論文集
- (8) 資料25-4-1 バイオシミラー文献調査報告書(概要)
- (9) 資料25-4-2 バイオシミラー文献調査結果のまとめ
- (10) 資料25-5 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (11) 資料25-6 球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書(第2報)
- (12) 参考資料1 後発医薬品品質情報No.14
- (13) 参考資料2 令和2年9月17日時点ブルーブック掲載状況

## ② 第26回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和3年2月開催) 結果概要

### 1. 審議概要

#### (1) 学会等での発表・研究論文について

後発医薬品及びバイオシミラー（対象期間：令和2年4月～令和2年9月）に関する文献及び学会発表（資料26-1、資料26-2）について報告された。バイオシミラーについては、第25回検討会での議論を受け、学会・文献等で取り上げられたバイオ後続品の製品名及び一般名が調査され、記載されたことが説明された。後発医薬品及びバイオシミラーのいずれにおいても当該期間に課題を指摘する報告がないことが確認された。

後発医薬品開発時の生物学的同等性試験に関する論文について、現在は問題なし論文としてまとめられているものの、臨床や品質上の問題の有無を検証した研究とは性質が異なることから、次回より資料の中で別区分として計数する事とされた。

#### (2) (独) 医薬品医療機器総合機構の後発医薬品相談窓口相談について

令和2年度上半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容について報告された（資料26-3）。

テープ剤の粘着力については各社の規格による管理が行われているものの、個々の使用時の差に関する指摘が多いことから、薬局において状態に応じた対応が重要とのコメントがあった。

小林化工(株)の製品回収事例を受け、直近の相談件数の速報値の情報を共有することとなった。

#### (3) ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況について

第11回検討会から第25回検討会において検討され、課題が指摘された製剤のその後の改善状況について報告された（資料26-4）。改善が完了している製剤については、製剤試験WGで再試験を実施予定であることが説明された。

問題を指摘されてから企業による改善までの所要時間が長いものがあるため、早急な品質改善が実施されよう、改善の期限を設ける等の対応を検討することとなった。薬価削除を予定している製品については、適切な手順で薬価削除が進められるのかとの懸念が示された。

問題が指摘された成分等の情報を含め、これまでの検討会での試験・検討状況について整理し、総説等またはホームページ上で公表することとなった。

過去の検討会で、溶出が速くなっていることが指摘されたイトラコナゾール製剤の先発品について、早急に対応を進めるべきとのコメントがあった。

#### (4) 令和3年度製剤試験WGの検討対象候補品目について

令和3年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト（資料26-5）について、事務局から報告された。複数の後発品メーカーで大規模な製品回収が続いていることから、品質課題が指摘された企業の製品もしくは個別の製品に重点を置いた評価が望ましいとの意見が出され、品目選定において重視することとなった。

#### (5) タゾバクタム・ピペラシリン配合静注用製剤中の変異原性不純物の調査について

第21回ジェネリック医薬品品質情報検討会において変異原性不純物の混入が指摘されたタゾピペ配合静注用製剤に関する調査結果が報告された（資料26-6）。当該不純物は、一部の後発品で混入が

確認されたものの、ICH-M7に照らして実施された *in vivo* 試験（トランスジェニック突然変異試験）の結果から、非変異原性不純物として扱うことが妥当と判断されたとの説明があった。注射剤の不純物は変異原性がないものを含め、低減が重要であることが確認された。

#### (6) その他

厚生労働省監視指導・麻薬対策課から、小林化工(株)が製造販売するイトラコナゾール錠50「MEEK」に、睡眠導入剤の混入が発覚した事案について背景と経緯の説明があった（参考資料1）。また、日本製薬団体連合会から、当該事案を受けて2020年12月25日に開催された「医薬品の適切な製造管理等の徹底について」の周知のための緊急説明会で使用した資料（参考資料3）を基に業界団体の取り組みについて説明があった。引き続き、日本ジェネリック製薬協会から小林化工の事案等、昨今の品質に起因する諸問題に対する協会の取り組みについて説明がなされた（参考資料2）。

今回の事案がジェネリック医薬品に対する信頼性を大きく損ねるものであると問題視され、多くの委員から、当該企業に限らず業界全体で適正な製造管理及び品質管理の不徹底や、不適切な管理が存在しうるとの前提に立った行政側の監視指導体制の見直しと強化を求める意見がなされた。また企業のクオリティカルチャー醸成や、全ての後発品の製造所情報の開示が必要との指摘があった。

## 2. 提出資料

当該検討会の資料は、国立医薬品食品衛生研究所 (<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/26Generic.html>) 及び医薬品医療機器総合機構 (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0031.html>) のホームページをご覧ください。

- (1) 議事次第
- (2) ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー
- (3) 資料26-1-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (4) 資料26-1-2 後発医薬品文献調査結果のまとめ
- (5) 資料26-2-1 バイオシミラー文献調査報告書（概要）
- (6) 資料26-2-2 バイオシミラー文献調査結果のまとめ
- (7) 資料26-3 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (8) 資料26-4 ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況
- (9) 資料26-5 令和3年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト
- (10) 資料26-6 第21回検討会で報告されたタゾピペ配合静注用製剤中の変異原性不純物の調査
- (11) 参考資料1 小林化工(株)イトラコナゾール錠への睡眠薬混入事案（厚生労働省）
- (12) 参考資料2 日本ジェネリック製薬協会の取り組みについて ご報告  
（日本ジェネリック製薬協会）
- (13) 参考資料3 医薬品業界の取り組みについて（2020年12月25日開催『「医薬品の適切な製造管理等の徹底について」の周知のための緊急説明会』資料、日本製薬団体連合会）



### ③ 日本薬局方改正に伴う不純物管理手法の国際化 ～重金属試験法・ヒ素試験法から元素不純物管理へ～

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

ジェネリック医薬品等審査部 小川 卓巳

日景 俊胤

#### 1. はじめに

第十八改正日本薬局方が告示され、通則34として新たに以下の規定が追加された。これにより、医薬品の不純物試験の一つとして長らく採用されてきた重金属試験法・ヒ素試験法から、一般試験法の元素不純物に係る規定に従ったより適切な管理に徐々にシフトしていくこととなる。今般の日本薬局方への取り込みは、今後の新医薬品に対する適用ではなく（新医薬品に対しては既に適用が始まっている）、長期収載品を含めた既存品や後発医薬品に対する適用を意味し、これらの医薬品の製造、管理に対してインパクトを与えるものである。本稿においては、元素不純物管理の意義や方法等について、概説する。なお、適用範囲等の詳細については、以下に示す関連通知等を確認していただきたい。

#### 日本薬局方 通則34

日本薬局方の製剤は、原則として一般試験法の元素不純物に係る規定に従って適切に管理を行う。また、製剤、原薬及び添加剤などにおいて、当該管理を行った場合には、医薬品各条などで規定された重金属、ヒ素など元素不純物の管理は要しない。

- ・「日本薬局方の全部を改正する件」（令和3年6月7日付け厚生労働省告示第220号）
- ・「第十八改正日本薬局方の制定等について」（令和3年6月7日付け薬生発0607第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）
- ・「第十八改正日本薬局方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3年6月7日付け薬生薬審発0607第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- ・「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」（令和2年12月28日付け薬生薬審発1228第7号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- ・「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）について」（令和2年12月28日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）

#### 2. 元素不純物管理の意義と主な内容

##### 2.1 背景

医薬品に混入する不純物は、有機不純物、元素不純物（金属不純物、ヒ素を含む）、残留溶媒等、様々な由来や種類が存在する。不純物が医薬品に過剰に混入される場合、使用者（患者）に対して安全性上のリスクが生じることになるため、適切な管理の必要があることは言うまでもないが、これらの中でも元素不純物については由来が特に複雑であり、原薬の合成において意図的に添加された金属触媒（パラジウム、ルテニウム、白金等）の残留物、製造設備・器具又は容器施栓系との相互作用に由来するもの（ニッケル、クロム、モリブデン等）、天然の鉱物由来（主に添加剤）でヒトに対する毒性物質であるもの（ヒ素、カドミウム、水銀及び鉛）、又は製剤の構成成分の不純物など、様々なとこ

ろから混入する可能性がある。金属不純物の規制は、長らく重金属試験法に依存し、限度値として一律 10ppm 程度の総量として管理されてきた。しかしながら、従来の重金属試験法で捉えられる金属は鉛が中心であり、ごく微量であっても強い毒性を示す元素が存在する以上、元素不純物の規制としては必ずしも十分ではなかった。

一方、近年の機器分析法の発展を背景として、米国薬局方（USP）から個別金属の規格設定と個別金属試験法の設定が提案され、そのうち個別金属の規制値については、国際調和の観点から医薬品規制調和国际会議（ICH）で議論されることとなった。ICH のトピック（ICH-Q3D）として平成 22 年 6 月から議論が開始され、Expert Working Group（EWG）で検討を重ねた後、平成 26 年 12 月、ICH-Q3D ガイドラインが日米欧で正式にハーモナイズされ、本邦において「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」（平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）が発出された。

当該ガイドラインは、平成 29 年 4 月 1 日以降に承認申請される品目（新医薬品）から適用されることとされていたが、その後、当該ガイドラインの日本薬局方への取り込みに向け、「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」（平成 28 年 8 月 25 日付け薬事・食品衛生審議会答申）に基づき検討が進められることとなった。まず、令和元年 6 月 28 日に施行された第十七改正日本薬局方第二追補において、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」及び参考情報「G1. 製剤中の元素不純物の管理」が記載され、ICH-Q3D を踏まえた試験方法と管理規定が示された。そして、第十八改正日本薬局方において通則 34 が記載されるとともに、「参考情報 製剤中の元素不純物の管理」が一般試験法「2.66 元素不純物試験法」に統合されたことで、ICH-Q3D を踏まえた元素不純物の管理が日本薬局方に導入され、新医薬品以外の医療用医薬品にも当該管理が適用されることとなった。

## 2.2 元素不純物の管理

科学水準の進歩や最新の知見から、個々の元素不純物に対する管理が必要であれば、全ての医薬品で各元素不純物の管理をすればいいのではないかと、という意見が出てくるだろう。しかしながら、周期表には実に 100 を超える元素があり、化学反応で汎用される触媒や、天然や製造設備・器具由来の元素だけを考えても多くの元素が思い浮かび、実際に ICH-Q3D で許容一日曝露量（PDE）が設定されている元素は、下表のとおり 24 種である。一律に元素不純物を管理するといっても現実的ではなく、また、科学的とも言い難い。そこで ICH-Q3D では、医薬品の製造工程で使用される可能性、医薬品の製造工程で使用される原料・資材中のその他の元素不純物とともに遊離してきた不純物である可能性、並びにそれらの元素の実際の天然存在量及び環境分布等を考慮してクラス分類されており、個々の医薬品の製造方法に応じたリスク評価によって管理する元素不純物を限定することが許容されている。ここで大いに役立つ考え方が、リスクアセスメントである。

表 ICH-Q3D で許容一日曝露量（PDE）が設定されている元素

クラス	元素	
1	Cd、Pb、As、Hg	ヒトに対する毒性物質であり、医薬品の製造において使用が制限されているか、又は使用されていないもの
2A	Co、V、Ni	一般的に、投与経路に依存してヒトに対し毒性を発現する物質であり、製剤中に存在する可能性が比較的高いもの
2B	Tl、Au、Pd、Ir、Os、Rh、Ru、Se、Ag、Pt	一般的に、投与経路に依存してヒトに対し毒性を発現する物質であり、天然存在量が少なく、その他の原料・資材から遊離される可能性が低いもの
3	Li、Sb、Ba、Mo、Cu、Sn、Cr	経口投与による毒性が比較的低いものであるが、吸入及び注射による投与に係るリスクアセスメントにおいては考慮が必要なもの

### 2.3 リスクアセスメント

リスクアセスメントはリスクマネジメントの一部であり、多くの産業活動や行政活動、及びこれらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている。医薬品の品質においても、効果的な品質システムにおける重要な構成要素であること等から、ICH-Q9<sup>1</sup>が制定されている。この考え方は昨今の医薬品品質管理の様々な場面においてベースとなっている。リスクアセスメントはリスクを特定し、分析し、そして評価するという流れで行い、うまくいかないという事態、即ちリスクを遠ざけるために行うものである。医薬品不純物で言えば、混入する不純物は何か、混入源や要因は何か、混入する可能性や程度はどのくらいか、混入したときに、どのようなことが想定されるか等を予め検討し、リスクの程度を明らかにすることになる。そして、その結果を踏まえて適切な管理戦略の策定（製造管理、品質管理）が行われる。「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(ICH-Q3D)においては、リスクアセスメントの結果「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設定PDE値の30%を超えないと予想される場合において、申請者がデ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には、更なる管理は必要とされない。」との記載がある。混入の可能性がある全ての元素を日常的に試験するのではなく、リスクアセスメントを実施し、その結果に基づき、管理の可否を判断することが可能である。これには、単に限られたロットの分析結果のみから評価ができるものではなく、製造工程の理解も含め、多角的に評価することが重要となる。以下は、製剤の製造における混入源の例であるが、製剤のリスクアセスメントでは、これらのカテゴリーの各々について製剤中に元素不純物が混入する可能性を考慮する。

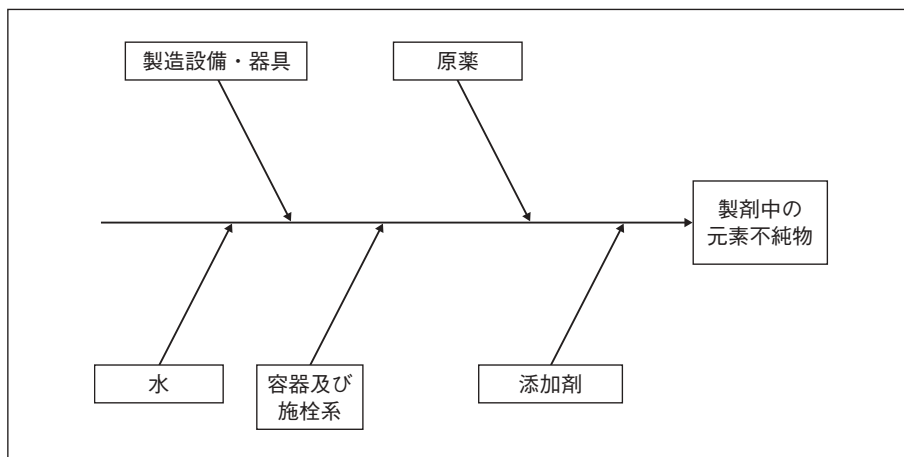


図 製剤の製造において用いられる典型的な原料・資材、製造設備・器具及び構成成分の例<sup>2</sup>

### 2.4 許容一日曝露量（PDE）と濃度限度値

ICH-Q3D で取り上げられた元素にはPDEが設定されている（各元素のPDEはICH-Q3Dを参照されたい）。これは科学雑誌に掲載されたデータ、政府機関による研究レポート、国際的な規制値やガイドライン、規制当局による研究や評価レポート等を基に、EWGの毒性専門家により検討されたものが基になっている。ICH-Q3Dに記載のPDE及び個々の医薬品の投与量から元素不純物の濃度限度値が算出され、製薬企業は自社の原薬、製剤、構成成分等に対し分析を行い、その結果を濃度限

<sup>1</sup> 「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)

<sup>2</sup> 「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」(令和2年6月26日付け薬生薬審発0626第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)

度値と比較することになるが、濃度限度値を超過する又はそのリスクが高いという結果が得られた場合には、製造工程の見直し、品質が改善された原材料の選定、規格設定、容器施栓系の選択等を含めて適切な管理を策定することとなる。

## 2.5 重金属試験法・ヒ素試験法と元素不純物試験法

ICH-Q3Dの背景として、近年の機器分析法の発展によるところはかなり大きい。これまでの重金属試験法は、医薬品中に混在する重金属の限度試験であり、酸性条件下、硫化ナトリウム試液によって呈色する金属混合物を、鉛(Pb)の量として表すものである。また、ヒ素試験法も同様に、医薬品中に混在するヒ素を三酸化ヒ素の量として表す限度試験である。両試験ともいくつかの方法は存在するものの、いずれの試験も「試験溶液は標準溶液より濃くない」等の基準により判定を行う。

一方、元素不純物試験では、誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES又はICP-OES)や、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)が利用される。前者は、プラズマ内で励起された元素が基底状態に戻る際に放出される光の波長を測定する方法、後者はプラズマ内でイオン化された各元素を質量分析計(MS)で分離して測定する方法である。これらの方法は目的等に応じて選択されるが、いずれも、試料中に微量に存在する元素不純物の検出が可能で、一度に多くの元素を高い感度で分析できるという特長がある。

## 3. おわりに

本稿において、元素不純物管理の概要、適用の背景、評価方法について概説した。元素不純物管理が通則に規定されることにより、個々の医薬品の製造に対する深い理解に基づき、適切な管理方法に変わっていくことが期待され、従来の方法に比べて合理的かつ科学的な管理にシフトすると考えられる。医療現場であっても製薬企業や規制当局であっても患者ファーストという点は共通しており、医薬品においてはより有効、より安全、そしてより良い品質のものを患者さんに届けることが使命である。そのために、個々の医薬品品質への深い理解と、安心、安全を保障するための体制作りがますます重要になると考えている。本稿が、患者ファーストの医薬品の品質確保・信頼性確保に少しでも貢献できれば幸いである。

〈お断り書き〉

本稿は、筆者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

## (参考情報) 後発医薬品の品質情報等のホームページ

---

後発医薬品の品質情報等の情報が掲載されているホームページをご紹介します。

- ジェネリック医薬品品質情報検討会  
(国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>
- (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)  
URL <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.html>
- ジェネリック医薬品品質情報検討会において今まで実施した試験製剤一覧 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/kentou-list.html>
- 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) データシート一覧 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>
- ブルーブック連携データベース (一般財団法人 日本医薬情報センター)  
URL <https://www.bbdb.jp>
- ジェネリック医薬品の品質等に関わる文献の検索 (日本ジェネリック製薬協会)  
URL <https://system.jga.gr.jp/literature/>
- 生物学的同等性試験のガイドライン関連 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <https://www.nihs.go.jp/drug/guideline.html>
- 後発医薬品 (ジェネリック医薬品) の使用促進について (厚生労働省)  
URL [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/kouhatsu-iyaku/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatsu-iyaku/)
- 効能効果、用法用量等に違いのある後発医薬品リスト (日本ジェネリック製薬協会)  
URL <https://www.jga.gr.jp/medical/confirm-effective.html>
- 「ジェネリック医薬品」情報システム (日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会)  
URL <http://www.ge-academy.org/GIS/>