



JAPAN
PHARMACEUTICAL TRADERS'
ASSOCIATION

日本薬業貿易協会

JAPTA Quarterly 日本药业贸易协会会报

第 13 号

2019

9

Sept

2019 年 9 月 1 日発行

一般社団法人 日本薬業貿易協会 会長就任のご挨拶

会長 藤川伊知郎

退任のご挨拶と思い出

前会長 角田 秀雄

CPhI Japan 2019 原薬国際調達フォーラム

「ジェネリック医薬品市場シェア 80%の時代に対応するための 原薬の安定供給と品質管理の在り方」

- ICH Q3D の施行と日本薬局方の改正
- ICH Q3D Current Implementation in EU and US
- Implementation of ICH Q3D Guideline in Korea
- 原薬輸入の最近の動向
- パネルディスカッション「Q3D and International API Procurement」

第 2 回 CPhI japan 日中医薬品交流会の開催

APIC の訪日メンバーによる厚生労働省医薬・生活衛生局長訪問と医薬品審査管理課長等との意見交換

「CPhI China 2019 と中国医薬保健品輸出入商会創立 30 周年記念式典」

「第 57 回定時総会開催」

「かなり面倒？ わりと簡単！『セルフメディケーション税制』」

「協会試験所ご案内」

CONTENTS

- 03** 一般社団法人日本薬業貿易協会会長就任のご挨拶 会長 藤川伊知郎
- 04** 退任のご挨拶と思い出 前会長 角田 秀雄
- 06** CPhI Japan 2019 原薬国際調達フォーラム ジェネリック医薬品市場シェア 80%の時代に対応するための
「原薬の安定供給と品質管理の在り方」概要報告
- ICH Q3D の施行と日本薬局方の改正
 - ICH Q3D Current Implementation in EU and US
 - Implementation of ICH Q3D Guideline in Korea
 - 原薬輸入の最近の動向
 - パネルディスカッション「Q3D and International API Procurement」
- 26** 第2回 CPhI japan 日中医薬品交流会の開催
- 28** APIC の訪日メンバーによる厚生労働省医薬・生活衛生局長訪問と医薬品審査管理課長等との意見交換
- 29** 「CPhI China 2019 と中国医薬保健品輸出入商会創立 30 周年記念式典」
- 30** 「第 57 回定時総会開催」
- 31** 「かなり面倒？ わりと簡単！『セルフメディケーション税制』」
- 裏表紙** 「協会試験所ご案内」

一般社団法人 日本薬業貿易協会 会長就任のご挨拶

6月13日の定時総会で推挙を受け新しく会長に就任いたしました。これから2年間、3名の副会長と共に協会の運営にあたりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

当協会の会員は医薬品原料・中間体・添加剤、化粧品原料などの輸入品を扱っており、当協会は東京・大阪の2か所の試験所でこれら原料の品質試験検査を行っています。輸入原料の品質と安定供給の確保が最終製剤の品質と安定供給に直接結びついている責任のある仕事ですので、今後も「輸入原料(特に原薬)の品質と安定供給の確保」をテーマに活動します。

試験所では最新の機器を整備し、GMPに準拠して公定書に定める試験法によって試験検査を実施しています。また、大阪試験所の移転拡張(2017年)と試験所(東京)の増築(2018年)により、試験件数の増加に対応できる体制になっています。会員各社の要望に応えるだけでなく、厚生労働大臣の登録試験検査機関として薬局、薬局製剤製造業者、化粧品製造業者にもご利用いただいています。また、最近はおかげさまで医薬品製造販売業者からの試験依頼もいただけるようになりました。

継続的なGMPのレベルアップや試験体制の充実により、正確な結果を早く出すことで品質と安定供給の確保に貢献したいと考えております。より多くの皆様に当協会の試験所を利用いただきたいと思います。

原薬の安定供給には特に注目が集まっているところですが、予防的対応と事後対応の両方を考慮する必要があると考えています。予防的対応としてはサプライヤーのGMP状況確認、原薬・中間体の複数購買、在庫確保など従来から対策は取られてきましたが、当協会としてはこれに加え、海外との薬事制度の違い(変更管理・MF国内管理人の存在など)も齟齬相違の原因になると考え、海外の制度と整合性をとるべきと提言してきました。また、近年は、他のサプライチェーンに問題が発生し自社のサプライチェーンで供給が逼迫するといったケースや、海外での環境規制や制度変更あるいは貿易戦争という会社単位では対応できない外部要因が増加し、自社のサプライチェーンを適切に管理していても安定供給を損なうリスクは高まっています。これに加え、サプライヤー側の事情で収益性の低いものやMFなどの管理コストの



一般社団法人 日本薬業貿易協会 会長

藤川 伊知郎

掛かるものは供給を止められるケースもあり、安定供給をサプライヤーに要求するには安定調達ということも考慮すべきでしょう。

予防的対応では防げないケースが増加していますので、事後対応が重要になります。事後対応は、薬事対応をいかにスムーズに行うかに尽きます。相談制度も充実してきていますが、当協会としても適切に利用できるよう海外への周知活動を行います。また、一口に変更と言っても色々なケースがあり、関係当事者も多いため、スムーズな運用ができるよう、協会として当局に情報提供していく所存です。

安定供給についてはサプライチェーンにおける関係者が増え、かつ複雑化しているため、会社単位では対応できない課題が今後も増加すると考えています。国内外の関係団体や規制当局が一体となって対応を考える必要があります。当協会は、会員がMF国内管理人や認定申請代理人といった薬事対応と輸入業務という商流の両方を担っていることが強みであり、今後も海外のサプライヤーや団体と国内の情報交換の窓口という役割を果たすよう活動していきます。

今まで角田前会長のリーダーシップのもとで副会長として活動を続けてきましたので、その経験を生かして、新しいチームにより、更なる日薬貿の発展に尽力する所存です。会員の皆さんはもとより、業界、規制当局ご関係者の皆様からの、ご支援、ご協力をいただけますようよろしくお願い申し上げます。

退任のご挨拶と思い出

前会長 角田秀雄



2012年のCPHI China。壇上に上がり、開会の際のテープカットに参加する角田会長（一番左）

6期も会長を務めてしまいました。あっという間でしたが、その間皆様には温かくご指導、ご鞭撻賜りましたこと心より感謝申し上げます。

理事に就任して間もなく、当時の会長から試験所運営委員会委員長に任命されました。試験所の中をじっくり見てびっくりしました。当時はまだ、会員がサンプルを持参して自らがそこで試験ができるシステムを採用していた時代です。狭い階段にはボンベとか、溶剤とか、雑物と色々な物がおいてあり、まず災害時の安全に不安を感じました。試験室においてある試験機器も古く、時代遅れのように見えました。

試験所に予算はとるから必要な機器リストを作成してとお願いしても反応が鈍く、たまたま自社の社員に聞き、いまだき最低でもこれくらいの機器が必要ではないかと言われ、そのリストと現状の差、試験所の在り方に少しがっかりしたのを思い出します。

このままの試験室では信頼を失うと心配し、試験室の移転拡張を提案したのですが、会長はまだその考えにはいたっておらず、理事会にもここならと思われる物件を写真入りで提案したりしても、借金をして後年困ることになるからだめだと言われ続ける状況でした。ただ、平成16年には1階にあった事務室を近くのビルに移転し、その場所を試験室とすることになり少しは拡張することができました。平成15年から2期副会長をしておりましたが、このころが一番悩み深い時代でした。

平成19年に会長となりましたので、自分の考え方を前面に出し、試験所の在り方の検討を開始しました。建築概算予算を作成しましたが、理事会では資金面で不安があるとの強い意見が出されてしまいました。しかし、幸いなことにその時の専務理事は建設に賛成でしたし、資金面について会計委員から試験件数が増加するならば大丈夫という後押しの意見に勇気づけられ、ようやく平成20年8月の臨時総会で移転建築の承認を得ることができました。

この試験所及び事務所を移転するにあたり、総務委員長として活躍いただいていた副会長の不動産探索、場所の検討にと、暑い中を何か所も現地調査に歩いて今の浮間の場所を確保できたこと、試験所職員の方にも業務をしながら設計の打ち合わせに多大な時間を費やしてもらったこと等もありました。ただ、今から思うと当時は理事会の合意を得ることで頭が一杯であり、当時の資金状況や建設のやり方にはもっと考えるべきであったのではと反省していますが、長年の想いが報われ、悩みも一度に吹き飛んだ、ありがたい気持ちでした。

大阪試験所についても、協会発足の早い段階から業務を開始しており、何回か移転を重ねて運用していましたが、会長になった当時には高速道路の脇にありビルも古く、これからの時代を考えて大阪試験所の移転も思いきって提案したのですが、具体的に動き出すのには3年ほどかかってしまいました。依頼を受けている試験が報告まで一か月を超えるといった事態に陥り、これを解決するには移転拡張することが必要であるとの結論に至り理事会でも承認されました。しかし、いざ移転しようとなると、その当時の委員役員はほとんどが東京在住者ばかりで、大阪まで手が十分行き届かない状態でした。そこで大阪試験所運営委員会委員長をされていた大阪在住の副会長にお願いし作業を進めることになり、その甲斐もあって立派な試験室が平成29年大阪の中心地、今の場所に移転し、業務を開始することができるようになりました。試験所運営は協会の柱であり、会員のよりどころのひとつです。

ところが、なぜか最近依頼試験が想定より少なく、財政状況を悪化させるという事態がおこりあわてております。幸い本年に入り、職員の努力と会員の皆様のご支援のお陰で数字も上昇に転じてきており、今



2013年6月13日にパレスホテル東京にて行われた協会創立50周年記念式典。



2015年10月26日に厚労省で行われた意見交換会。左後ろ姿から、木村副会長、角田会長、藤川副会長、飯谷専務理事、市山事務局長（肩書きは当時）。

後もこのトレンドが続き、増築された東京の試験所、移転拡張された大阪試験所が利用活用されていくことを期待しています。

協会の活動の更なる柱のひとつである薬事行政対応についても、規制当局との協議、関係諸団体との協議も発足当時から活発に行われていましたが、なんといっても平成17年の薬事法の改正のころから益々法規委員会を中心とした活動が重要となってきました。委員会で議論、意見をまとめ、それを踏まえて厚労省、PMDAとも活発な議論を行うことができるようになり、日薬貿の存在感も高まってきました。また、このころから薬事説明会も開催するようになり、海外での開催も含め今では恒例行事となっています。平成18年からはCPhI Japanという展示会で講演会をはじめることになりました。ここに参加するようになり我々の業界の抱える問題点や疑問点を関係団体、行政当局に伝えることができるようになりました。またGE薬協で国際会議の議長を務めるなど活躍されていた国際部長を日薬貿事務局に迎えることができ、一気に海外との情報交換が活発になりました。

さらに、中国の医薬保健品輸出入商会（中国医保商会）ともCPhIの主催者であるUBM社の尽力を得てつながりをもつことができました。その中国医保商会と綿密に連絡を取って中国で初めて平成21年のCPhI ChinaでPMDAによる講演会とAPIメーカーとの意見交流会を開催することができました。意見交流会の後には船を借り切って船上日中懇親会を行い、講演していただいた講師、会員、中国企業の方が意見交換し合う状況もつくりあげることができました。講師の方には良い印象をもっていただき今後も毎年後輩を派遣するようになると言って頂け、今も講演会は続いています。私が船賃の清算をしている間に船が出航してしまったという冗談みたいな出来事も、いまとっては懐かしい思い出ですし、数年後には欧米の人も参加してもらえる船上交流会を実施することができたこともうれしいできごとでした。

少し協会活動をはなれてみますと、東京試験所移転当時の専務理事はゴルフがお好きで業務の合間に何度もゴルフ親睦会を開催しプレーできたことは楽しい思い出です。また同専務理事は突然これから厚労省へ行こうといわれ、局長とか審議官に薬事制度の問題点を熱く語ることが何度となくありました。最初は緊張していましたが少し経つと慣れてきて、問題が起こるとアポもとらずに二人で押しかけたこともよくありました。今思えば、皆様快く受け入れてくださり行政の方のほうの方が良く意見を理解していただけると感じております。また、事務所には沢山の書類の整備がされており、これらの記録のお陰で平成25年に作成した協会50年史の編集が円滑にすすみました。今後の記念史作成のときにもきっと役に立つと思います。残念ながらこの専務理事は昨年故人となられてしまいましたが、お世話になりました。ご冥福をお祈り致します。

至らない私になんとか会長の職務を果たせたのはこのように多くの良い人に恵まれたことが大きく、3人の副会長、専務理事をはじめとする理事の皆様、各委員会の皆様そして協会職員のご支援のお陰であると深く感謝しております。本年6月定時総会を無事終了し、退任を認めていただき、その後の懇親会で皆様に退任挨拶を行うことができ、皆様からは温かいお言葉をいただけたということにも感謝する次第です。

また5月には思いもかけず旭日双光章を受章させていただきましたが、これは協会の事業が評価されたものですので会員の皆様に深く感謝申し上げます。まだまだ続けろという意味での受章かもしれませんが自分の年齢を考えますとそろそろ限界ですので申し訳ありません、お許し下さい。理事として、今しばらく新会長をサポートして協会のため、業界のために協力させていただくつもりです。

最後になりますが今後ますます会員の皆様に役立つ協会であることを祈念致します。

今年度も原薬国際調達フォーラムに 400 名を超える業界関係者の方々にご参加いただき、大好評であった。ICHQ3D ガイドラインについて、国内外の行政／業界団体から講師を招き、欧州始め中国や韓国の実例、日本側の現状をもとに行政当局と業界関係者で議論を行った。

国際分業における「原薬の安定供給」をベースに、それぞれの立場から問題解決に向けて、講演とパネルディスカッション形式で行った。

CPhI japan 2019 ジェネリック医薬品市場シェア 80%の時代に対応するための原薬の安定供給と品質管理の在り方



■日時：2019 年 3 月 19 日

【K-8】第一講演：13:00 ～ 14:30 【K-10】第二講演：16:10 ～ 18:30

■会場：東京ビッグ・サイト CPhI Japan 2019 展示ホール内特別講演会場

■主催：一般社団法人日本薬業貿易協会

■協力：UBM ジャパン株式会社、株式会社化学工業日報社

■言語：同時通訳 (Japanese ⇄ English)

【プログラム】

(第 1 講演)

13:00 ～ 13:10 ご挨拶 日薬貿 角田秀雄会長

13:10 ～ 13:50 講演 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部部长 美上憲一氏
「ICH Q3D の施行と日本薬局方の改正」

- 13:50 ～ 14:30 講演 Ms. Marieke van Dalen, Chair, Japan Committee, APIC, CEFIC
“ICH Q3D Current Implementation in EU and US”
- (第2講演)
- 16:10 ～ 16:40 講演 Dr. Kang Hyunkyung, Deputy Director
Pharmaceutical Standardization Division, Drug Evaluation Department,
National Institute of Food & Drug Safety Evaluation (NIFDS),
Ministry of Food & Drug Safety (MFDS)、Korea
“Implementation of ICH Q3D Guideline in Korea”
- 16:40 ～ 17:10 講演 日薬貿 原島敏行法規委員会委員
CBC (株) ヘルスケアディビジョン 品質・薬事グループ グループ・マネジャー
「原薬輸入の最近の動向」
- 17:10 ～ 18:30 パネルディスカッション 「Q3D and International API Procurement」
関薬協・神戸薬科大 四方田千佳子氏
PMDA 美上憲一郎部長
APIC, CEFIC Ms. Marieke van Dalen
MFDS Dr. Kang Hyunkyung,
JPMA 小笠原純子氏 大日本住友製薬(株)技術研究本部分析研究所開発分析研究グループ
JSMI 藤井紀和氏 グラクソ・スミスクライン、コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン(株)開発薬事ヘッド
日薬貿 角田会長 藤川副会長 原島法規委員
司会：日薬貿 藤野 保顧問
- 18:30 ～ 18:35 閉会の挨拶 日薬貿 藤川伊知郎副会長
- 18:45 ～ 20:00 立食にて懇親会

開会の挨拶：角田秀雄会長

本日はご来場ありがとうございます。

CPhIの恒例になりました当協会の「原薬の国際調達」をめぐり、今年はICH Q3D ガイドラインについて焦点をあて、当協会のビジネスのパートナーの国々の薬事当局や医薬品業界からの皆様と我が国の各医薬品業界と薬事当局の皆様にご参加いただき、ご講演とディスカッションをして頂くことになりました。

ご存知のようにQ3Dは「製剤」の元素不純物のガイドラインですが、間接的に原薬、添加剤等の不純物が大きく影響いたします。原薬を海外から製剤メーカーさんに代わり調達する当協会の会員はQ3Dの要件を満たせるような条件を原薬や添加剤等のメーカーさんに示して協力を仰ぐのはどうしたら良いか日夜頭を悩ましているところです。

原薬の供給の国際分業が進んだ現在、製剤のガイドラインに加え、重金属試験に代わるQ3Dガイドラインをいかに適切に国内外のルールと調和し、業務に導入するか、皆様のご理解を得ると同時に、官民合わせて進める方向性を示すことが出来たら幸いです。

本日は第1講演と第2講演に別れておりますが、第1、第2とも宜しくご参加をお願い申し上げます。



「ICH Q3D の施行と日本薬局方の改正」

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部部長 美上憲一氏



内容
- ICH Q3D通知 適用対象の製剤 - 元素不純物に関する事例 - 一般試験法 2.66 元素不純物試験法 - 参考情報 製剤中の元素不純物の管理 - 第十七改正日本薬局方第二追補の各条

ICH Q3Dの適用製剤
薬食審査発0930第4号（平成27年9月30日） 適用医薬品、猶予期間について ●平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品(新製剤) ●平成29年3月31日までに承認された新医薬品への適用については、ICH による当該ガイドラインの公表後、36 か月より前には期待されない

元素不純物に関する審査事例
●事例1: 原材料1ロットにて、クラス1の元素不純物が定量限界付近の量で認められたため、ロット間の変動や混入経路に関する考察を照会。 ●事例2: 元素不純物の試験法にシステム再現性を設定をする照会。 ●事例3: パイロットスケール3ロットのデータにて元素不純物の検討が実施されていたため、実生産スケールの結果を照会。 ●事例4: 注射剤において、容器施栓系からの混入リスクに対する判断の根拠データを照会。

第十八改正日本薬局方作成基本方針
特に医薬品規制調和国際会議(ICH)-Q3D医薬品の元素不純物ガイドラインを踏まえた元素不純物の管理について、国際的な動向を踏まえ、日本薬局方への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り組む。「第十八改正日本薬局方作成基本方針(平成28年8月25日薬事・食品衛生審議会答申)より」

ICH Q3Dにおける薬局方試験の引用
ICH Q3D「9. 分析手順」 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。元素不純物の量を明らかにするためには、薬局方の手順、又は適切な代替手順を用いてもよい。

国際調和の動き G07 Elemental Impurities
PDG meeting highlights June/2014 ● PDG agreed to begin harmonizing on a methods chapter as the approval of the ICH Q3D Step 4 is anticipated. ● USP will serve as the coordinating pharmacopoeia for the elemental impurities methods chapter. PDG meeting highlights October/2018 ● The coordinating pharmacopoeia reported back on the success of this technical teleconference for resolving sticking points, with a view to publishing a Stage 2 draft for public enquiry. ● PDG discussed comments on precision, intermediate precision and limit of quantitation.

国際調和の動き G07 Elemental Impurities

USP <233> ELEMENTAL IMPURITIES-PROCEDURESの構成

- INTRODUCTION
- PROCEDURES
- REQUIREMENTS FOR ALTERNATIVE PROCEDURE VALIDATION
- LIMIT PROCEDURES
- QUANTITATIVE PROCEDURES
- GLOSSARY

Phr. Eur. Method 2.4.20の構成

- INTRODUCTION
- PROCEDURES
 - Sample Preparation
 - Measurement
- VALIDATION REQUIREMENTS
 - Specificity
 - Range
 - Accuracy
 - Repeatability
 - Intermediate Precision
 - Limit of Quantification
 - Limit of Detection

8

2.66 元素不純物試験法案 構成

◆まえがき

◆1. 試料調製法

◆2. 分析手順1及び2

◆2-1 分析手順1及び2

◆2-2 分析手順1: ICP-OES

◆2-3 分析手順2: ICP-MS

◆3. 分析法のバリデーション要件

◆4. 用語

9

まえがき

試験法の位置付け

- ・ 製剤やその構成成分などに含まれる元素不純物を管理するために用いる方法
- ・ 元素不純物のレベルを評価するための2つの分析手順(手順1及び2)とバリデーション要件を示す。
 - 本試験法で規定するバリデーション要件を満たすのであれば他の分析手順を用いてもよい。
 - バリデーションにより、その分析手順が対象とする被験試料に用いるのに適切であることを確認する。
- ・ 分析手順がバリデーション要件を満たすならば、分析手順1又は2に対してクロスバリデーションを実施する必要はない。

10

まえがき

注意点

- ◆ 元素不純物は至るところに微量でも存在している可能性がある。したがって試験にあたっては、試料への汚染を避けるよう特別の注意を払う必要がある。
- ◆ 注: 本試験法において説明されている分析法以外の原子吸光光度法などの方法でも、バリデートされている場合には、分析手順1又は2に対してクロスバリデーションなしに使用できる。

11

1. 試料調製法

試料調製法: 試料調製法が医薬品各条に規定されていないときは、適切にバリデートされた調製法を使用しなければならない。

未処理試料: 液体あるいは溶媒を加えることなく測定可能な試料に用いる。

水溶液: 試料が水性溶媒に可溶な場合に用いる。

有機溶媒溶液: 試料が有機溶媒に可溶な場合に用いる。

分解処理溶液:

- ◆ 適例、被験試料が水にも有機溶媒にも溶解しない場合に用いる。

- ◆ 分解処理溶液を得るためには、全ての金属を抽出することが望ましい。

- ◆ 被験試料の分解には、以下に示す密閉容器内分解法又はそれに類似した方法を用いる。

密閉容器内分解: 密閉容器内分解装置を用いて濃い酸の中で被験試料を分解する方法である。

12

2. 分析手順1及び2

適切な標準物質を用いた検量線作成とシステム適合性の評価は、一連の試験ごとに行われるべきである。

- ◆ 分析手順1: 誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES又はICP-OES)

- ◆ 分析手順2: 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)

13

分析手順2: ICP-MS(その1)

《標準溶液等の要件》

標準溶液1: 試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素1.5%を含む。

標準溶液2: 試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素0.5%を含む。

試料原液: 「1. 試料調製法」に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。水銀の定量の際は、必要に応じて適切な安定剤を加える。

試料溶液: 試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最終濃度を検量線範囲内に調整する。

ブランク: 試料溶液と同一のマトリックス溶液

《元素分光システム》

モード: ICP

冷却噴霧室(スプレーチャンバー)付装置が有効な場合がある(衝突セル又は反応セルの使用も有益)

検出器: 質量分析計

洗浄液: 適例は希釈溶媒

検量線: 標準溶液1、標準溶液2、ブランク

システム適合性試験用溶液: 試料溶液と同一のマトリックス溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素が含まれる標準溶液

14

分析手順2: ICP-MS(その2)

《システム適合性の要件》

装置の稼働安定性: 試料溶液の測定前後のシステム適合性試験用溶液から得られた結果を比較する。

- 適合基準: 各分析対象元素について、両システム適合性試験用溶液間の偏差が20%以下(注: 試料の無機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入前にシステムをよく洗浄し、ブランクの測定により、キャリーオーバーを最小限とするよう確認する)

《分析》

製造業者の指定するプログラムと m/z に従って分析する。元の被験試料当たりの元素不純物量を算出する(注: マトリックスの導入による干渉(例: ヒ素の検出における塩化アルゴンの干渉)を補正するために適切な対策を講じなければならない。)

15

分析法のバリデーション要件の概要

- 冒頭の記載(適用・変更等に関する留意事項)
- 限度試験
 - 検出感度
 - 特異性
 - 機器分析法における精度(併行精度)
- 定量試験
 - 真度
 - 精度
 - 特異性
 - 範囲及び直線性
 - 定量限界



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

16

分析法のバリデーション要件: 冒頭の記載

全ての分析法は以下に示すバリデーション要件に従ってバリデートされ、許容範囲にあることが示されなければならない。ある分析法が許容範囲に入っているかを示すために必要なバリデーションのレベルは限度試験が定量試験かにより異なる。バリデートされ、以下に記載する適合基準を満たす分析法は使用に適しているとみなされる。妥当である場合には、**元素不純物含量の評価目的に応じてバリデーションの方法及び基準値を変更してもよい。また、誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法<2.63>に記載のシステム適合性基準を満たす上で必要な要件と異なる場合がある。**

⇒<2.63>は必ずしも不純物試験を目的としていないため。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

17

分析法のバリデーション要件: 限度試験(その1)

《検出感度》

- ◆ 標準溶液: 分析対象元素の標準物質を試料溶液と同一のマトリックス溶液に1.0%の濃度で含むように調製したもの
- ◆ 添加試料溶液1: 分析対象元素を目標濃度になるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の項に従い溶解又は分解して調製する。
- ◆ 添加試料溶液2: 分析対象元素を目標濃度80%となるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の項に従い溶解又は分解して調製する。
- ◆ 非添加試料溶液: 被験試料を、添加試料溶液と同様の方法で溶解又は分解する。

《適合基準》

- ◆ 機器を用いない手順: 添加試料溶液1は標準溶液と同等かそれ以上の強度を示す。添加試料溶液2は添加試料溶液1よりも小さい強度を示さなければならない(注: 各添加試料溶液は非添加試料溶液以上の強度を示す)
- ◆ 機器を用いた手順: 添加試料溶液1の繰り返し測定3回の平均値は、標準溶液の繰り返し測定で得られた平均値の±15%以内である。添加試料溶液2の繰り返し測定で得られた平均値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小さな値を示さなければならない(注: 各添加試料溶液から得られた値を非添加試料溶液から得られた値を用いて補正する)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

18

分析法のバリデーション要件: 限度試験(その2)

《特異性》

分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的に評価できなければならない。

《機器分析法における精度(併行精度)》

試料溶液: 分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の独立した6個の試料溶液。

《適合基準》

相対標準偏差: 各分析対象元素について20%以下



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

19

分析法のバリデーション要件: 定量試験(その1)

《真度》

- ◆ 標準溶液: 適切な標準物質を用いて、試料溶液と同一のマトリックス溶液に0.5 ~ 1.5%の濃度(%)の範囲内で、3水準の濃度の分析対象元素を含む溶液、並びにブランクを調製する。
- ◆ 試料: 試料調製(分解又は溶解)前に、適切な各分析対象元素の標準物質を目標濃度の50 ~ 150%の範囲内にある3濃度となるように添加した被験試料を調製する。添加された標準物質の試料調製後の濃度は0.5%から1.5%の範囲にあり、少なくとも異なる3濃度を含まなければならない。

《適合基準》

- ◆ 添加回収率: 各濃度につき、3回繰り返し調製した試料から得られた添加回収率の平均が70 ~ 150%



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

20

分析法のバリデーション要件: 定量試験(その2)

精度

併行精度

試料: 分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の少なくとも6個の独立した試料(同一ロットから得る)。又は、特定の範囲をカバーする少なくとも9回の繰り返し測定(3濃度それぞれ3回の繰り返し測定)。

《適合基準》

相対標準偏差: 各分析対象元素について20%以下(n=6)

室内再現性

併行精度の分析を、分析日、装置、分析者のいずれか1つ以上を変えて、少なくとも1度再実施する。この分析結果を併行精度分析の結果と合わせ、**総分析数を少なくとも12とする。**

《適合基準》

相対標準偏差: 各分析対象元素について25%以下(n=12)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

21

分析法のバリデーション要件: 定量試験(その3)

《特異性》

分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性のある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的に評価できなければならない。

《範囲及び直線性》

真度の要件を満たすことにより示す。

《定量限界》

真度の適合基準に適合するとき、定量限界が確認できる。定量限界は目標濃度の**50%以下**でなければならない。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

22

用語(その1)

1. 濃い酸

分析の目的にかなう濃い硝酸、硫酸、塩酸又はフッ化水素酸若しくは適切に示された他の酸あるいはそれらの混合物

2. 試料溶液と同一のマトリックス溶液

試料溶液と同一の溶媒組成の溶液、水溶液の場合、試料溶液と同一のマトリックス溶液は試料溶液と同一の濃度の同一の酸及び水銀の安定化剤が用いられている。

3. 分析対象元素

製剤中の存在量が管理されなければならない元素



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

23

用語(その2)

4. 目標限度値又は目標濃度

- 評価される元素不純物の許容値。
- 目標限度値を超える場合は被験試料中の元素不純物量が許容値を超えていることを示す。
- 製剤中の目標限度値は、許容一日曝露量(PDE)を最大一日投与量で除することで概算できる。
- また、**元素不純物量の有意性を評価する場合には、PDEの30%(管理閾値)を最大一日投与量で除した値を目標限度値とできる。**
- さらに、製剤の構成成分中の元素不純物の許容濃度が設定されているときには、許容濃度を目標濃度とできる。

24



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

用語(その4)

6. 適切な標準物質

適切な標準物質が規定されている場合、**原則として**、国家計量機関(National metrology institute: NMI)の認証標準物質(Certified reference materials: CRM)又はNMIのCRMにトレサブルな標準物質が用いられるべきである。

7. クロスバリデーション

妥当性が示された異なる分析法に対して、同じ試料を測定して、同様の結果が得られることを確認する。

26



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

1. はじめに

- 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、**許容限度値内に管理**されるべきである。
- 元素不純物の許容一日曝露量(PDE)は、元素不純物の毒性データの評価を基に、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、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場合がある。
- 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、評価管理する。

28



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

3. 経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類 (その1)

- 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のPDE値を表1に示す。他の投与経路のPDEが必要な場合には、通例、設定の起点として経口曝露時のPDE値を考慮し、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用を示すことが予想されるかどうかを評価する。
- 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を超える製剤(生理食塩水、ブドウ糖液、完全静脈栄養剤、洗浄用水など)では、PDE値からの許容濃度の計算には2 Lを用いる。**

30



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

用語(その3)

5. J

- 装置の測定可能範囲内に適切に希釈された目標限度値での対象元素の濃度(w/v)。
- もし、希釈が必要なければ、Jは目標限度値に等しい。
- 例えば、一日投与量10 gの経口固形製剤の誘導結合プラズマ発光質量分析法(ICP-MS)を用いた分析における分析対象元素が鉛とヒ素の場合は、これらの元素の目標限度値は0.5 µg/gと1.5 µg/gである。
- しかしながら、この場合、ICP-MSの直線性の範囲はこれらの元素について0.01 ng/mLから0.1 µg/mLであることが知られている。
- そのため、装置の直線性の範囲で分析を行うために、少なくとも1:100の希釈係数が必要とされる。Jは鉛とヒ素についてそれぞれ5 ng/mLと15 ng/mLとなる。

25



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

内容

参考情報とICH Q3Dの項目比較

<参考情報>

- はじめに
- 適用
- 経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類
- 元素不純物のリスクアセスメント及び管理
- PDE値と濃度限度値との間の換算
- スペシエーション及びその他の検討事項
- 分析手順
- ライフサイクルマネジメント

<ICH Q3D>

- はじめに
 - ガイドラインの適用範囲
 - 元素不純物の安全性評価
 - 元素の分類
 - 元素不純物のリスクアセスメント及び管理
 - 元素不純物の管理
 - PDE値と濃度限度値との間の換算
 - スペシエーション及びその他の検討事項
 - 分析手順
 - ライフサイクルマネジメント
- 用語
参考文献
付録1: 曝露限度値の設定方法
付録2: 元素不純物に係る設定PDE値
付録3: 個別の安全性評価
付録4: 変例

27



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2. 適用

- 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)、それらの誘導体及びそれらが構成成分である医薬品(例: コンジュゲート)を含有する製剤、合成されたポリペプチド、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用される。
- なお、**生薬、放射性医薬品、ワクチン、細胞の代謝産物、DNAを構成成分とする医薬品、アレルギー抽出物、細胞、全血、細胞性血液成分、血漿及び血漿製剤を含む血液製剤、体循環に移行しない透析液、遺伝子(遺伝子治療)、細胞(細胞療法)、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。

29



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

3. 経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類 (その2)

元素	クラス	経口剤の PDE (µg/day)	注射剤の PDE (µg/day)	吸入剤の PDE (µg/day)
Cl	クラス1: ヒトに対する毒性の高い元素。通常、用いられる薬物由来の添加剤などの原材料に由来。混入する可能性のある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要。	5	5	5
Fe		15	15	2
Al		50	5	1
Co		50	5	3
Ni		100	10	1
Br	クラス2B: 天然に存在する可能性が低く、原薬、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加されない限り、リスクアセスメントから除外できる。	200	20	5
As		5	5	5
Ag		100	100	1
Pd		100	10	1
K		100	10	1
Os	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PDE値が500 µg/dayより高い元素。意図的に添加されない限り、経口剤のリスクアセスメントでは考慮する必要がない。注射剤や吸入剤では、その経路固有のPDE値が500 µg/dayよりも高い場合を除き、意図的に添加されない場合にも、これらの元素不純物が混入するリスクを評価すべき。	100	10	1
Se		150	80	130
Mg		100	10	1
Pr		500	250	25
Si		1200	60	20
Sn	クラス4: 経口投与による毒性が比較的低く、経口剤におけるPDE値が500 µg/dayより高い元素。意図的に添加されない限り、経口剤のリスクアセスメントでは考慮する必要がない。注射剤や吸入剤では、その経路固有のPDE値が500 µg/dayよりも高い場合を除き、意図的に添加されない場合にも、これらの元素不純物が混入するリスクを評価すべき。	1400	700	300
Mn		3000	1000	10
Cu		3000	300	30
Sr		6000	600	60
Cr		11000	1100	9

31



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その1)

<緒言>

- 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必要がある。
- リスクアセスメントは、PDE値との関連で製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タなどが挙げられるが、これらに限定するものではない。
- 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、より簡易なリスクマネジメントプロセスを用いることも許容される。

32



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その2)

<一般原則>

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。

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。
2. 製剤中の特定の元素不純物の存在を、実測値又は予測値で求め、PDE値と比較することにより評価する。
3. リスクアセスメントの結果をまとめ、工程に組み込まれた管理が十分であるかどうかを確認する。また、製剤中の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て特定する。

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ローチを策定するまで繰り返されることがある。

33



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その3)

<元素不純物の混入起源>

- 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る可能性について検討しなければならない。
- 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物。
- 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素不純物。
- 容器及び施設系から原薬や製剤中に溶出する可能性がある元素不純物。

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慮すべきである。

34



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その4)

リスクアセスメントにおける元素不純物の考慮に関する推奨事項

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

35



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その5)

<リスクアセスメントプロセスの概要>

- 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標として、設定PDE値の30%のレベルを管理閾値と定義する。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。
- 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、データを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実施したときには、更なる管理は必要とされない。
- 元素不純物の量が一貫して管理閾値を下回することをリスクア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方法を確立すべきである。
- 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のが含まれる。
 - 分析法に係るばらつき
 - 特定の起源中の元素不純物量のばらつき
 - 製剤中の元素不純物量のばらつき
- 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)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されることがある。

36



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

5. PDE値と濃度限度値との間の換算

製剤が元素不純物の設定PDE値を超えないことを、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についても選択できる

- 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全般の元素不純物の許容共通濃度限度値
- 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分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値
- 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分中の元素不純物の許容濃度限度値
- オプション3: 最終製品の分析

37



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

6. スペシエーション及びその他の検討事項

<スペシエーション(化学形態別分布)>

- 同位体組成、電荷状態、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分布
- 同一元素で化学種が異なることにより毒性が異なることが既知である場合には、PDE値は、製剤中に存在する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る。
- 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は特に必要とされないが、特定された化学種が、PDE値の算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に活用できる。

38



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

日局各条の重金属に関する規定の状況

- 第十七改正第一追補における製剤及び生薬等を除いた各条(995)

➢ 重金属の規定あり: 835各条

➢ 重金属の規定なし: 160各条

✓フェロジピンの場合(第二追補収載予定)

「純度試験(1)重金属 別に規定する」

39



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

「ICH Q3D Current Implementation in EU and US」

Ms. Marieke van Dalen, Chair, Japan Committee, APIC, CEFIC




Implementation of ICH Q3D in EU and US

Tokyo, March 2019
Marieke van Dalen






Implementation of ICH Q3D in EU and US

- Elemental Impurities, new in our lives?
- ICH Q3D
- The two approaches
- EMA and EDQMs guidance
- Guidance in the US
- Practical implications for API suppliers
- Conclusions

2




Elemental impurities – new in our lives?

If we look at food, there is a European law (1881/2006) that uses the following maximum allowable amounts for humans:

- Cadmium 7 µg/kg body weight/week. For an average 60 kg person this means 60 µg/day.
- Lead 25 µg/kg body weight/week. For an average 60 kg person this means 214 µg/day.
- Mercury 1.6 µg/kg body weight/week. For an average 60 kg person this means 14 µg/day.

3




ICH Q3D

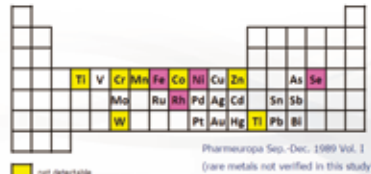
- Elemental impurities are toxic (although the level of toxicity may vary)
- In most cases there is no therapeutic benefit
- Therefore, there is a need to limit these substances
- Already for a long time this was covered (partly) by the so-called heavy metals test which was incorporated in a large number of pharmacopoeial monographs
- Disadvantages of the heavy metal test :
 - limit test for a total, no information for specific elements
 - not all relevant elements were picked up by this method
- There was a need for more state of the art analytical methods and for more relevant specifications

5




ICH Q3D

Ph. Eur. General Method 2.4.8. Heavy metals



Pharmeuropa Sep.-Dec. 1989 Vol. 1
(rare metals not verified in this study)

⇒ Specific methods should be used

6




ICH Q3D

- EMA was the first authority to draft a guideline for what was at that time still called "residues of heavy metal catalysts or metal reagents"
- As you can see from the name, only two types of contribution were considered
- Lots of comments from industry organizations (including APIC) on the first draft plus a request from Industry to use a similar approach as the ICH residual solvents guideline. This was indeed done for the final version.

7




ICH Q3D

- In 2010, USP drafted revisions of chapters <232> (Elemental Impurities-Limits) and <233> (Elemental Impurities-Procedures), to become effective per 2015.
- Although USP stated that their proposals were based on the EMA guideline, the USP proposals were absolutely not the same which made it very hard to determine what limits (if any) should be implemented. The EMA guideline offered the possibility of an "option 2" calculation when the daily dose was below 10 grams per day. No mandatory routine testing was required. The USP described the so-called „big four“ (arsenic, cadmium, lead and mercury), which should always be tested.

8

ICH Q3D

- In order to have one global guideline and to avoid the need for testing different parameters for different regions, there was a call to ICH to pick up this topic. In 2013, ICH started to work on this topic, and by the end of 2014 the step 4 document was published.
- USP and EMA in the meantime postponed their implementation date and now follow ICH.

9

ICH Q3D

Framework:

Four classes of elements have been defined:

- Class 1 As, Cd, Hg and Pb, typically originating from mined excipients or mined reagents. Always to be addressed in the risk assessment.
- Class 2A Co, Ni and V, high probability of occurrence. Always to be addressed in the risk assessment.
- Class 2B Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se and Ti, low probability of occurrence. Only to be addressed in the risk assessment when intentionally added during the manufacture of Drug Substance, excipients or other components of the drug product.

10

ICH Q3D

Framework:

•Class 3 Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb and Sn, relatively low toxicity. May require risk assessment for inhalation and parenteral routes. For oral applications these only need to be considered when intentionally added during the manufacture of Drug Substance, excipients or other components of the drug product.

•So, the route of administration and the toxicity of the metal concerned determine whether the metal needs to be considered in the risk assessment.

•Class 1 and 2A always need to be considered, Class 2B only if intentionally added and for Class 3 it may depend on the route of administration.

11

ICH Q3D

Element	Class	Permitted Daily Exposure (PDE) (µg/day)	Permitted Daily Exposure (PDE) (mg/day)	Permitted Daily Exposure (PDE) (mg/day)	Permitted Daily Exposure (PDE) (mg/day)
As	1	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
Cd	1	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003
Hg	1	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Pb	1	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
Co	2A	0.001	0.001	0.001	0.001
Ni	2A	0.001	0.001	0.001	0.001
V	2A	0.001	0.001	0.001	0.001
Ag	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Au	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Ir	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Os	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Pd	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Pt	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Rh	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Ru	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Se	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Ti	2B	0.001	0.001	0.001	0.001
Ba	3	0.001	0.001	0.001	0.001
Cr	3	0.001	0.001	0.001	0.001
Cu	3	0.001	0.001	0.001	0.001
Li	3	0.001	0.001	0.001	0.001
Mo	3	0.001	0.001	0.001	0.001
Sb	3	0.001	0.001	0.001	0.001
Sn	3	0.001	0.001	0.001	0.001

12

ICH Q3D

The following potential sources of elemental impurities need to be considered by the finished dosage form manufacturer:

- Residues from elements intentionally added in the production of Drug Substances, excipients or other drug components.
- Elements that are not intentionally added but are potentially present in the drug substance, water or excipients used in drug product manufacture.
- Elemental impurities that are potentially introduced into the drug substance and/or drug product from manufacturing equipment.
- Elemental impurities that have the potential to be leached into the drug substance and drug product from the container closure systems (does not apply to solid substances).

13

ICH Q3D

- So, for the risk assessment one needs to consider which elemental impurities may find their way into the finished dosage form from either contributing source.
- The presence of such an elemental impurity may then be predicted or measured and the outcome needs to be compared with the Permitted Daily Exposure (PDE). Note: this can thus be a "paper exercise" by the finished dosage form manufacturer! The outcome may be that additional controls are necessary, but obviously often the outcome will be that no additional controls are needed (control only needed when predicted levels are >30% of the PDE).
- The risk assessment must be documented.

14

ICH Q3D

Element	Class	Permitted Daily Exposure (PDE) (µg/day)	Permitted Daily Exposure (PDE) (mg/day)	Permitted Daily Exposure (PDE) (mg/day)
As	1	0.0005	0.0005	0.0005
Cd	1	0.0003	0.0003	0.0003
Hg	1	0.0001	0.0001	0.0001
Pb	1	0.0005	0.0005	0.0005
Co	2A	0.001	0.001	0.001
Ni	2A	0.001	0.001	0.001
V	2A	0.001	0.001	0.001
Ag	2B	0.001	0.001	0.001
Au	2B	0.001	0.001	0.001
Ir	2B	0.001	0.001	0.001
Os	2B	0.001	0.001	0.001
Pd	2B	0.001	0.001	0.001
Pt	2B	0.001	0.001	0.001
Rh	2B	0.001	0.001	0.001
Ru	2B	0.001	0.001	0.001
Se	2B	0.001	0.001	0.001
Ti	2B	0.001	0.001	0.001
Ba	3	0.001	0.001	0.001
Cr	3	0.001	0.001	0.001
Cu	3	0.001	0.001	0.001
Li	3	0.001	0.001	0.001
Mo	3	0.001	0.001	0.001
Sb	3	0.001	0.001	0.001
Sn	3	0.001	0.001	0.001

15

The two approaches

In principle there are two approaches which can be used:

- Drug Product Approach – the drug product manufacturer analyses several batches of drug product on the levels of each element in order to be able to perform a risk assessment and to justify a control strategy.
- Component Approach – the drug product manufacturer collects information from the suppliers of the various components (including APIs and excipients) and performs the "paper exercise" risk assessment, in this case there is no need for the drug product manufacturer to perform screening testing.

The Q3D guideline also allows for data from published literature and data generated for similar processes as sources of information¹⁶



The two approaches

The Drug Product Approach

If the drug product manufacturer uses the first approach, a number of batches of drug product needs to be screened to see which elements are present at what levels.

Another possibility is to screen all components that could add to the Drug Product.

As in such case the finished dosage form manufacturer does not know what to look for, he needs to test on all the elements. This is obviously a difficult exercise!

17



The two approaches

The Drug Product Approach (continued)

In EU and US some companies have worked together in consortiums e.g. by sharing information on excipients commonly used. In most cases the excipients are the major contributors of elemental impurities in the Drug Product.

It is obvious that the tests need to be repeated when new suppliers of excipients or drug substances are introduced or when the suppliers inform of major changes to their processes.

18



The two approaches

The Component Approach

In the component approach, the Drug Product manufacturer collects the information from all suppliers.

If he gets full information, he is able to do a "paper exercise" calculation to determine whether any specifications are necessary for the Drug Product.

19



EMA and EDQMs guidance

- The EMA guidance "Implementation strategy of ICH Q3D guideline" was adopted in December 2016 (EMA/CHMP/QWP/115498/2017).
- In this guidance both approaches are described
- It is thus recognized by the guideline that sometimes it may be hard (or even impossible) to obtain information from all suppliers.

20



EMA and EDQMs guidance

- It is notable that specific emphasis is put on APIs, where at the same time it is noted that excipients may originate from natural (mined) origin with a higher potential of elemental impurities being present. Obviously, in practice APIs do often not represent the largest contribution to the finished dosage form.
- It is extensively described how a risk evaluation can be made by the API producer (obviously related to the Component Approach).

21



EMA and EDQMs guidance

- The EMA guideline also specifically addresses the use of intentionally added elements (usually in the form of a catalyst) during API manufacturing processes. When such a catalyst is added during the last synthetic step it should be proven that the elements are purged to levels consistently below the threshold (which is 30% of the Permitted Daily Exposure (PDE)).

22



EMA and EDQMs guidance

- EDQMs guideline (PA/PH/CEP (16) 23, 1R, adopted in August 2016, last revision July 2018, is a more detailed guideline, as it also covers the "how to do" aspects of filing such a risk evaluation for APIs.
- In the EDQM guidance two options are described for the CEP:
 - * provide a risk evaluation
 - * not provide a risk evaluation.

23



EMA and EDQMs guidance

- The guideline describes both options and provides information on how the information on EIs will be reflected on the CEP.
- In case of a risk evaluation, the outcome will be appended to the CEP in the format of a table (note: the CEP holder needs to draft this table).
- If there is no risk evaluation, EDQM will state on the CEP whether any elements are intentionally added during the production process.

24



EMA and EDQMs guidance

- Unfortunately both guidelines do not give much information on "how far should you go"...
- In the end, the amount of EIs in the drug product is the only relevant parameter and the API is only one of the contributors.
- Is there a need to address all reagents, auxiliary materials and solvents used?
Suppliers of this type of materials are not happy with requests for information on EIs that could potentially be present in their products and do not provide information.
- Moreover, the EMA guideline describes for intentionally added elements that the risk of carryover to the API should be considered for catalysts used in the last step of the synthesis. Is there then a need to go further for other materials?

25



EMA and EDQMs guidance

- The combination of these aspects shows that there should also be some special consideration for the solvent used for the final crystallization.
- For the equipment used, normally API manufacturers would adapt their equipment to the type of chemistry performed (glass lined vessels vs stainless steel vessels).
- The equipment used for micronization, (where applicable) needs to be considered, as this represents the highest risk of contributing to EIs in the API.
- The container closure system should only be discussed in case you are dealing with a non-solid API.

26



EMA and EDQMs guidance

- Both guidances, although they do describe the two options, strongly focus on the risk evaluation provided by the API manufacturer.
- Current practice is thus that the drug product manufacturers demand such information.
- As the risk evaluation needs to be confirmed by actual data, this forces the API producer to perform testing (screening), even when this is inappropriate for the API concerned.

27



EMA and EDQMs guidance

- According to the EDQM guideline minimal information on the screening method is needed: method principle (e.g. ICP/MS) and a LOD/LOQ for this method.
- In case a limit test is used for the screening (this is often done), no real LOD/LOQs are available. This should be explained.
- There is no need to fully validate the methods (unless they are to be used in routine release analysis)
- In the guidelines it is stated that the option 2 approach (calculating maximum allowable concentrations) is mandatory for daily doses over 10 grams per day. It is also acceptable to use this approach for lower daily doses (e.g. for highly active APIs).

28



EMA and EDQMs guidance

- For highly active APIs, which are used in the magnitude of µg per daily dose, the risk assessment is thus a bit overdone.
- As an example: ethinyl estradiol is a synthetic hormone for which the most frequent use is in oral contraceptives, where the dose is usually between 20 and 40 µg per day.
The highest daily dose of ethinyl estradiol described in literature is 3 mg per day (oral) for the palliative treatment of malignant neoplasm of the prostate.

29



EMA and EDQMs guidance

- Taking this 3 mg per day daily dose into account one gets funny figures. If you recalculate the acceptable concentrations for this lower daily dose it will look completely different.
Between brackets the values for the Option 1 concentrations.

Element	Class	Oral concentration µg/g	Parenteral concentration µg/g	Inhalation concentration µg/g
Cd	1	1666 (0.5)	667 (0.2)	667 (0.2)
Pb	1	1666 (0.5)	1666 (0.5)	1666 (0.5)
As	1	5000 (1.5)	5000 (1.5)	667 (0.2)
Hg	1	10000 (3)	1000 (0.3)	333 (0.1)

30



Guidance in the US

The FDA has published the following "rules":

As of January 1, 2018:

- All new and existing NDAs and ANDAs for drug products with an official USP monograph are required to meet the requirements in USP General Chapters <232> and <233> for the control of elemental impurities.
- Applicants submitting NDAs and ANDAs for drug products without a USP monograph are expected to follow the recommendations in the ICH Q3D Elemental Impurities guideline.

31



Guidance in the US

- For marketed drug products not approved under an NDA or ANDA (e.g., nonprescription over-the-counter (OTC) drug products marketed under an FDA OTC monograph), compendial products are expected to meet the requirements in General Chapters <232> and <233>; those that do not have an official USP monograph should follow the recommendations in ICH Q3D.

32



Guidance in the US

- In August 2018 a guidance was published: Elemental Impurities in Drug Products
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM509432.pdf>
- On the FDA website there is a specific section dedicated to elemental impurities, including some questions and answers
<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm590075.htm>

33



Guidance in the US

- The most important thing to know is that –although FDA states full compliance to the ICH guideline–, there seems to be an expectation towards the API producers. Many APIC members have received deficiency letters from FDA asking for an elemental impurities risk assessment (even though this is not required in the Drug Product Approach according to ICH).

34



Practical implications for API suppliers

In case the API supplier is requested to perform a risk evaluation, the following is an example of “how to do”.

If we consider all the contributors for EIs in the API, the following items are of importance:

- Catalysts used
- Process aids used
- Reagents used
- Solvents used
- Equipment
- Container Closure system

35



Practical implications for API suppliers

Catalysts used

- Catalysts are often used in API synthesis. Examples: Palladium and Platinum. It goes without saying that the API should be screened for such elements and when necessary (meaning not below than 30% of the PDE limit) a specification should be set.

Process aids used

- Since all drug product manufacturers and all patients like white powders, tablets etc often charcoal and filter aids are used in the purification steps of API synthesis. EIs that may be present in such materials need to be covered in the screening and when necessary a specification should be set. Problem: to get information from the suppliers

36



Practical implications for API suppliers

Reagents used

- The API supplier is expected to evaluate all reagents used on their potential to contribute EIs to the API. Also here, reagents used in the steps closer to the API are expected to contribute more than reagents used in the earlier steps of the process. Same problem: suppliers do not always cooperate.

Solvents used (including water)

- Again an evaluation is expected with more emphasis on solvents used in the final crystallization step. Again the problem that not all suppliers are willing to provide this information (for them the pharmaceutical market is a very small one).

37



Practical implications for API suppliers

Equipment used

In fact a distinction can be made here between manufacturing equipment and particle size reduction equipment.

Manufacturing equipment

- For the equipment used, normally API manufacturers would adapt their equipment to the type of chemistry performed (glass lined vessels vs stainless steel vessels). If “harsh” chemistry (e.g. extreme pH) is applied in stainless steel vessels, the contribution should be checked.
- The equipment used for micronization, (where applicable) needs to be considered, as the forces applied there represent the highest risk of contributing EIs in the API.

38



Practical implications for API suppliers

Container closure system

- ICH Q3D recognizes that the probability of elemental leaching into solid dosage forms is minimal and does not require further consideration in the risk assessment. It is generally acknowledged that this also holds for solid APIs.
- If you are dealing with non-solid APIs this point should be addressed and the EIs of concern should be incorporated in the screening studies.

39



Practical implications for API suppliers

- As stated not all suppliers wish to give specific information on the EIs that are potentially present in their products.
- In order to be able to still address these contributors in the risk assessment it sometimes proves helpful to check their Certificates of Analysis, their websites, or to google the specific material and find some general information on the routes of synthesis.
- All EIs that are potentially present according to the risk assessment should be screened in the API.

40

Practical implications for API suppliers

Screening tests

- Although the analytical method to be used is not prescribed in the guidance there are some remarks about it: The method used should provide quantitative data. Most companies use ICP/MS or ICP/OES.
- LOD/LOQ need to be provided. However, since many companies perform the screening as a limit test, there are no "real" LOD/LOQs. This has been considered acceptable, both in EU and the US.

41

Practical implications for API suppliers

Control strategy

- After defining the elements to be considered and performing screening tests in order to get information on their presence the control strategy needs to be defined.
- Depending on the outcome of the screening it should be defined per element whether or not to include a specification. As stated the element should be consistently below 30% of the PDE threshold in order to be declared "absent". If not absent, a specification should be set. Skip testing may be acceptable.

42

Practical implications for API suppliers

Pharmacopoeial specifications

- Both in EU and US, the pharmacopoeial requirements for heavy metals are in most cases deleted from the monographs. Of course it is the expectation that if the elemental impurities risk assessment warrants so, specific tests for relevant impurities will replace the former heavy metals test. No regulatory action is required to delete the heavy metals test.

43

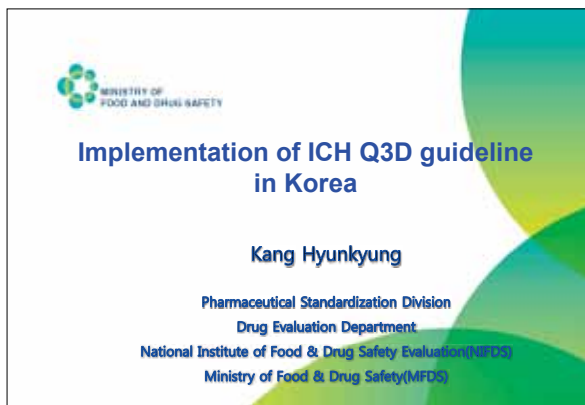
Conclusions

- Guidelines (both Q3D and regional EU and US guidelines) describe two acceptable approaches (the Drug Product Approach and the Component Approach) but at the same time guidelines strongly focus on this component approach.
- Drug product manufacturers therefore often request their API and excipient suppliers to perform a risk assessment and provide them with the outcome (component approach), even though ICH Q3D does not specifically require that.
- For excipients that are widely used in the Pharmaceutical industry, work has sometimes been shared between pharmaceutical companies.
- API manufacturers are often expected to do their own risk assessment and provide the information to their customers.

44

「Implementation of ICH Q3D Guideline in Korea」

Dr. Kang Hyunkyung, Deputy Director

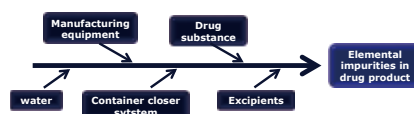



ICH Q3D guideline Application in Korea

- Establishment of Guidelines for the assessment and management of metal impurities in pharmaceuticals ('17.4)
- based on ICH Q3D, not mandatory but only for recommendation.
- Revision of Regulation for Pharmaceutical Approvals, Notification and Reviews (MFDS Notification) ('19.5(?) → one year grace → '20.5(?))
 - To mandatory the filing of safety data on elemental impurities in finished drug products (for all NDA, ANDA and generics)
 - drug substance should be screened for elemental impurities during the purity test and set criteria when necessary.
- Korean pharmacopoeia is not yet implemented the Q3D guideline
 - will be revised in a few years

In the Drug Products

- Risk assessment based control of elemental impurities
 - identify known or potential sources of elemental impurities in the drug products



- evaluate the presence of particular elemental impurities in the drug product
 - determine the observed or predicted level of the impurity
 - compare it with the established PDE.

- Summary of risk assessment process and control of elemental impurities

- ✓ if the level of elemental impurity is less than **control threshold (30% of PDE)** → no additional controls are needed

The level and the Variability of an elemental impurity can be established by providing data from three representative production scale lot or 6 representative pilot scale lots of the components

- ✓ if the level is more than the control threshold → additional controls are needed

- ▶ modification of the manufacturing process
- ▶ implementation of in-process or upstream controls
- ▶ establishment of specific limits for excipients or materials
- ▶ establishment of specification limit for the drug product
- ▶ selection of appropriate container closer system

In the Drug Substances

■ Drug Master File (DMF)

- Submit detailed information about chemistry, manufacturing, and controls (CMC) of drug substances(APIs) to MFDS
 - including facilities, manufacturing process, material management, impurities, packaging, stability, etc.
- Evaluate submitted documents and register eligible drug substances
 - through technical document review and onsite inspection
- Only registered drug substances can be used for manufacturing and selling pharmaceutical products

<Pharmaceutical Affairs Act, Para 2, Art. 31>

➡ **Implemented in July of 2002**

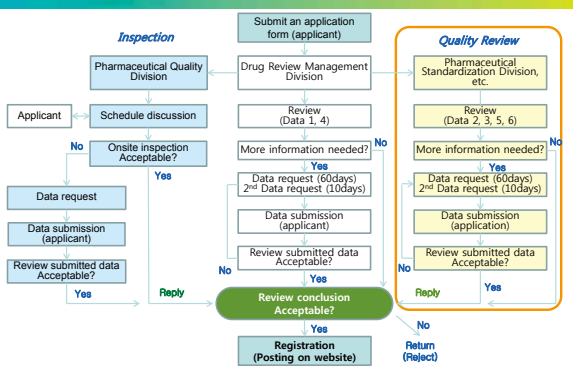
DMF Introduction and Expansion

- Introduction of drug substance registration system (DMF)
 - July 1 of 2002, active drug substance for new drug
- Expansion of its subjects step by step
 - Since 2005, annually expanded step by step to **much-used drug substances by its effectiveness**
 - Today, 211 materials and their salts and hydrates
 - Will be expanded to **ALL DRUG SUBSTANCES**

Laws and Regulations

- The Pharmaceutical Affairs Act
 - Para. 2, Art. 31, Art. 42
- Regulation for drug substance registration (MFDS Notification)
 - ✓ The scope of drug substances to register
 - ✓ How to prepare the data
 - ✓ The scope of the data
 - ✓ The requirement of the data to be submitted
 - ✓ The exemption from submission
 - ✓ The process of the application and registration, etc.

Process of the DMF



Registration and Notification

- Issue a registration certificate
 - in case data review and onsite inspection for a drug substance are appropriate
- Post information of a drug substance on website
 - MFDS website (www.mfds.go.kr) (Korean)
 - Relevant information in public
 - ✓ Category of a drug substance (API of new drug/ Drug substance indicated in Annex 1)
 - ✓ Registration number and date
 - ✓ Name of register (DMF holder)
 - ✓ Name of drug substance
 - ✓ Name of manufacturer and its address, country
 - ✓ Other remark (as necessary)

Documents for the DMF

- Regulation for drug substance registration, Art. 3
 - ✓ **How to prepare data**
- Fill in an **application form** for registration of drug substance
- Following data should be included in conformity with Regulation, Art. 4
 - 1) Data on facility for manufacture and quality management
 - 2) Data on physicochemical properties and stability
 - 3) Data on manufacturing process, packaging, container, cautions in storage and handling, etc.
 - 4) Data proving the eligibility of the substance (equivalent to KGMP or above the level of KGMP)
 - 5) Data including batch analysis, analytical procedures, used solvent of drug substance
 - 6) Sample drug substance for test
 - ✓ Limited to the case needs quality test permitted by the Minister of MFDS
- Data can be submitted using the Common Technical Document (CTD)

Comparison of DMF and CTD ; about elemental impurities

KDMF	CTD
1. Data on facility for manufacture and quality management	1.7.3. GMP documents for manufacturing and quality management of pharmaceuticals
2. Data on physicochemical properties and stability	3.2.S.1. General information
a. Physicochemical properties	3.2.S.1.1. Nomenclature
(1) Developmental history	3.2.S.1.2. Structure
(2) Structure elucidation, physicochemical properties and biological properties	3.2.S.1.3. General properties
- Impurities	3.2.S.2. Manufacture
• organic impurities	3.2.S.2.6. Manufacturing process development
• inorganic impurities (elemental impurities)	3.2.S.3. Characterization
• residual impurities	3.2.S.3.1. Elucidation of structure and other characteristics
(3) Domestic/ foreign patent information	3.2.S.3.2. Impurities
	• organic impurities
	• inorganic impurities (elemental impurities)

Example of data submission on elemental impurities in drug substances

◀Elemental impurity component composition according to the reactor equipment material▶

※ GMP 対応の原料・設備・材料・容器・包装材等に関する情報

Elemental Impurity	Component	Material	Equipment	Reactor	Batch Size	Batch Number	Batch Date	Batch Location
As	As ₂ O ₃	As ₂ O ₃	As ₂ O ₃	As ₂ O ₃	As ₂ O ₃	As ₂ O ₃	As ₂ O ₃	As ₂ O ₃
Se	SeO ₂	SeO ₂	SeO ₂	SeO ₂	SeO ₂	SeO ₂	SeO ₂	SeO ₂
Br	Br ₂	Br ₂	Br ₂	Br ₂	Br ₂	Br ₂	Br ₂	Br ₂
I	I ₂	I ₂	I ₂	I ₂	I ₂	I ₂	I ₂	I ₂
Ag	Ag ₂ O	Ag ₂ O	Ag ₂ O	Ag ₂ O	Ag ₂ O	Ag ₂ O	Ag ₂ O	Ag ₂ O
Cd	CdO	CdO	CdO	CdO	CdO	CdO	CdO	CdO
Co	Co ₂ O ₃	Co ₂ O ₃	Co ₂ O ₃	Co ₂ O ₃	Co ₂ O ₃	Co ₂ O ₃	Co ₂ O ₃	Co ₂ O ₃
Cr	Cr ₂ O ₃	Cr ₂ O ₃	Cr ₂ O ₃	Cr ₂ O ₃	Cr ₂ O ₃	Cr ₂ O ₃	Cr ₂ O ₃	Cr ₂ O ₃
Cu	Cu ₂ O	Cu ₂ O	Cu ₂ O	Cu ₂ O	Cu ₂ O	Cu ₂ O	Cu ₂ O	Cu ₂ O
Fe	Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃
Mn	Mn ₂ O ₃	Mn ₂ O ₃	Mn ₂ O ₃	Mn ₂ O ₃	Mn ₂ O ₃	Mn ₂ O ₃	Mn ₂ O ₃	Mn ₂ O ₃
Ni	Ni ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃
Pb	PbO	PbO	PbO	PbO	PbO	PbO	PbO	PbO
Sb	Sb ₂ O ₃	Sb ₂ O ₃	Sb ₂ O ₃	Sb ₂ O ₃	Sb ₂ O ₃	Sb ₂ O ₃	Sb ₂ O ₃	Sb ₂ O ₃
Sn	SnO ₂	SnO ₂	SnO ₂	SnO ₂	SnO ₂	SnO ₂	SnO ₂	SnO ₂
Ta	Ta ₂ O ₅	Ta ₂ O ₅	Ta ₂ O ₅	Ta ₂ O ₅	Ta ₂ O ₅	Ta ₂ O ₅	Ta ₂ O ₅	Ta ₂ O ₅
Ti	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂
V	V ₂ O ₅	V ₂ O ₅	V ₂ O ₅	V ₂ O ₅	V ₂ O ₅	V ₂ O ₅	V ₂ O ₅	V ₂ O ₅
W	WO ₃	WO ₃	WO ₃	WO ₃	WO ₃	WO ₃	WO ₃	WO ₃
Zn	ZnO	ZnO	ZnO	ZnO	ZnO	ZnO	ZnO	ZnO

Changes to a Registered DMF and Elemental impurities

✓ DMF should be up-to-date!

Major changes

- ✓ synthetic route change, batch size change more than 10 times
- ✓ changes in catalyst and reagents used in the critical synthesis process
- ✓ changing the source of starting materials and critical intermediates

Risk assessment of elemental impurities should be undertaken

Follow official process of the DMF
(Application, review, and approval of changes)

Elemental impurities in the Korean Pharmacopoeia

- The Korean Pharmacopoeia full revision is scheduled in 2019
- but, is not yet revised reflecting elemental impurities
- will be revised in few years including general chapters and monographs

Summary

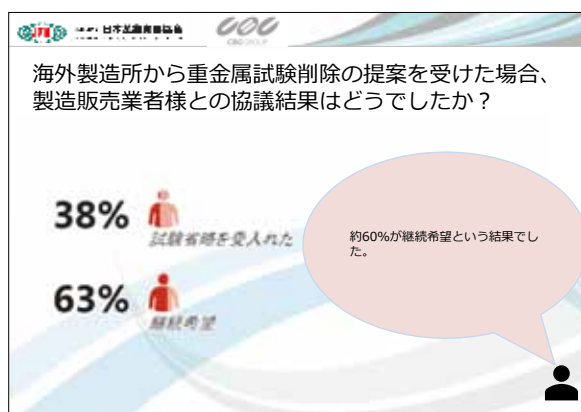
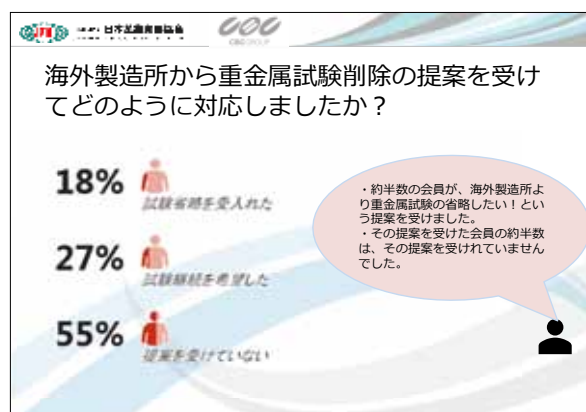
- ICH Q3D is about to be implemented in Korea by
 - establishment of guideline
 - revision of MFDS notification (revision of regulation for drug substance)
 - The Korean Pharmacopoeia is not yet revised reflecting elemental impurities but is planned to be revised in a few years
- drug substances are been regulated by DMF registration
 - Including elemental impurities in impurity test
- MFDS will help and lead our local drug substance suppliers to implement Q3D guideline on their quality approval system

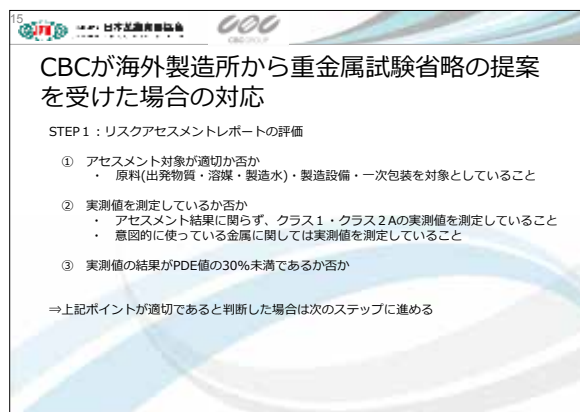
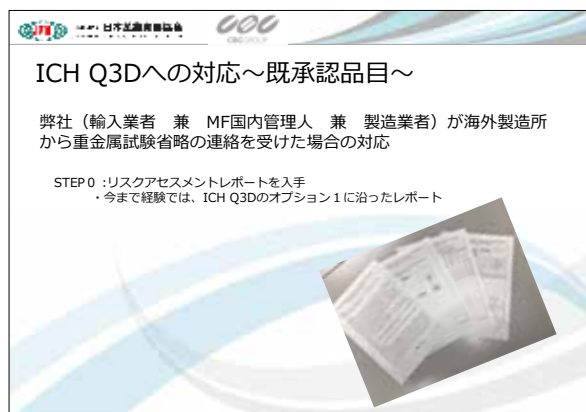
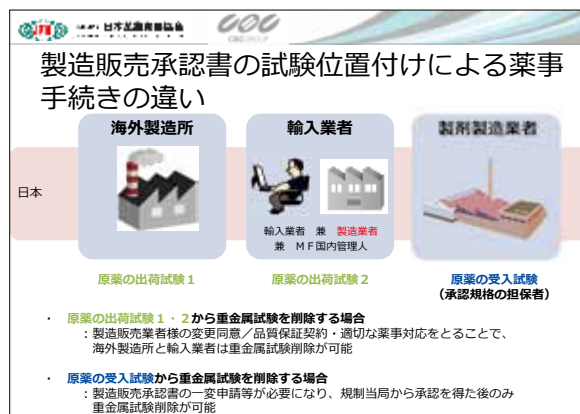
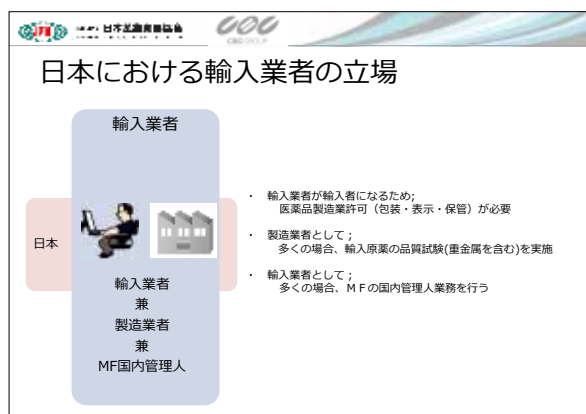
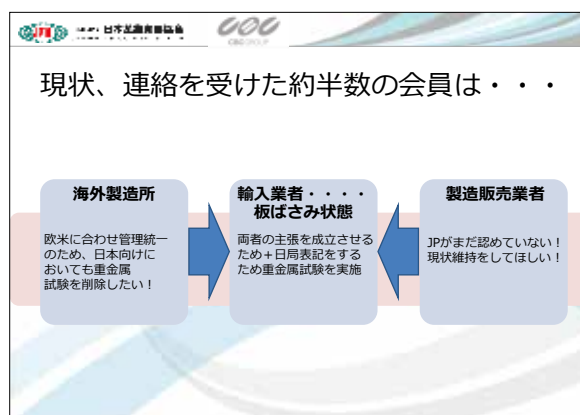
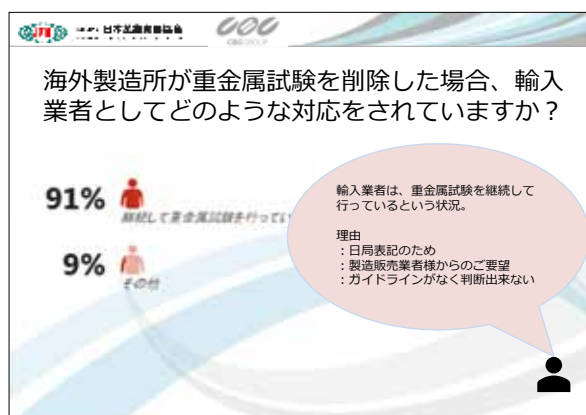
「原薬輸入の最近の動向」

日薬貿法規委員会委員 CBC (株) ヘルスケアディビジョン品質・薬事グループグループ・マネジャー 原島敏行氏

本日の内容

- 日本薬業貿易協会会員向けに実施したICH Q3Dに関する実態アンケートの結果
- 日本への原薬の輸入から製剤製造所への納入形態
 - ～日本における輸入業者の立場～
 - ～日本の製造販売承認書(CTD M1)における試験の位置付け～
 - ～製造販売承認書の試験位置付けによる薬事手続きの違い～
- ICH Q3Dへの対応事例～既承認品目～
- ICH Q3Dへの対応事例～新規申請後発品～
- 最後に





CBCが海外製造所から重金属試験省略の提案を受けた場合の対応

STEP 2 : GQP契約に基づき必要であれば輸入業者/海外製造所から製造販売業者様への変更連絡
→必要に応じて、当局に相談する
→製造販売業者様から同意が得られなかった場合、海外製造所に重金属試験の継続を依頼する。

STEP 3 : 必要であれば薬事対応：製造販売承認書・原薬MF記載方法により薬事対応は異なる
⇒次ページから個別に、MF国内管理人の立場から説明致します。

STEP 4 : 必要であればGQP契約の改訂
⇒海外製造所へ重金属試験省略可と連絡
⇒CBC（製造所）も重金属試験省略（というケースも）

※次ページからの例は、あくまでも現状での対応パターンであり、今後通知やガイドライン等により変わる可能性があります。
※MFの規格及び試験方法が承認書に「引用されている」場合と「引用されていない」場合とで対応パターンが異なります。引用されている場合は承認書で確認する必要があります。

原薬MFの規格及び試験方法の記載パターン

Case1 省略記載（バージョンを登録していない） or （バージョンを登録している）
【試験名】 米国薬局方
【規格及び試験方法】 USP ○○○ or USP ○○○ バージョン USP41

【試験名】 欧州薬局方
【規格及び試験方法】 EP ○○○ or EP ○○○ バージョン EP9.8

【試験名】 日本薬局方
【規格及び試験方法】 日本薬局方 ○○○による。

Case2 全文記載
【規格および試験方法】
【試験名】 性状 ○○○
【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 確認試験 ○○○
【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 純度試験
【規格及び試験方法】 （1）重金属 10ppm以下（第4法）

薬事対応～省略記載の場合（原薬MF）～

前提条件：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法は引用せずに、別途原薬の規格及び試験方法を設定している場合

Case1-1 省略記載（バージョンを登録していない）
【試験名】 米国薬局方
【規格及び試験方法】 USP ○○○

【試験名】 欧州薬局方
【規格及び試験方法】 EP ○○○

薬事対応

- MF : 対応不要
- 製造販売承認書 : 対応不要

既存品に対する、弊社での実例はこのCaseです。
以後はルール上の説明になります。

薬事対応～省略記載の場合（原薬MF）～

前提条件：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法は引用せずに、別途原薬の規格及び試験方法を設定している場合

Case1-2 省略記載（バージョンを登録している）
【試験名】 米国薬局方
【規格及び試験方法】 USP ○○○ バージョン USP41

【試験名】 欧州薬局方
【規格及び試験方法】 EP ○○○ バージョン EP9.8

薬事対応1.

- MF : バージョンを変更するため、軽微変更届を提出
- 製造販売承認書 : 対応不要

薬事対応2.

- MF : バージョンを変更するため、変更登録申請を提出
- 製造販売承認書 : MFの登録年月日を変更するため軽微変更届を提出

参考：平成25年10月29日付け事務連絡「原薬等登録原簿に関する質疑応答集（Q&A）について（その4）」

薬事対応～全文記載の場合（原薬MF）～

前提条件：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法は引用せずに、別途原薬の規格及び試験方法を設定している場合

【試験名】 性状 ○○○
【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 確認試験 ○○○
【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 純度試験
【規格及び試験方法】 （1）重金属 10ppm以下（第4法）

薬事対応

1：USP/EP/自社規格の場合

- MF : 変更登録申請
- 製造販売承認書 : MFの登録年月日を変更するため軽微変更届を提出

2：JPの場合（⇒JP品ではなくなる。）

- MF : 成分及び分量又は本質欄の規格の変更及び規格及び試験方法欄を変更するために変更登録申請を提出
- 製造販売承認書 : MFの登録年月日を変更するため軽微変更届を提出

薬事対応～全文記載・省略記載（原薬MF）～

前提条件2：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法を引用している場合

薬事対応

- MF : 規格及び試験方法欄を変更するため、変更登録申請を提出
- 製造販売承認書 : MFの変更登録申請の妥当性の審査のため、一部変更承認申請

ICH Q3Dへの対応～新規申請後発品～

- 【MFの規格および試験方法】
リスクアセスメントをもとに、重金属試験削除した形での登録を始めています。
- 【承認規格】
最近の事例では、ICH Q3D及び先発原薬との同等性判断に基づき、製造販売承認書の承認規格に重金属管理試験の設定をしないことが認められたケースもある。しかし、原薬の製造工程においてICP-MSによる金属管理を行っており、特殊なケースではある。
- 【承認規格】
日局未収載品の後発新規審査における規制当局とのやり取りにおいても、別紙規格に関して、ICH Q3Dに基づく重金属の削除が全面的に不可という印象は受けていません。

最後に

- 日本においては、ICH Q3Dに基づく重金属試験削除が日本薬局方に適用されておらず、かつ補完するガイドラインがないことから、各所で判断に迷うことが増えてきております。
- 現状の薬事制度での対応も出来ませんが、輸入形態や薬事登録状況により多数のパターンが存在します。
- 当局様へのお願い
現状、EP・USPとのギャップがありますので、日局施行までの運用に関して既承認品目（公定書収載品及び未収載品）に対するガイドラインの発出を御検討頂ければと思います。

各講演で用いられたスライドを紹介しましたが、スペースの都合上一部割愛いたしました。

パネルディスカッション「Q3D and International API Procurement」



関薬協・神戸薬科大 四方田千佳子先生



PMDA 美上憲一部長



APIC, CEFIC Ms. Marieke van Dalen



MFDS Dr. Kang Hyunkyung



JPMA 小笠原純子氏
(大日本住友製薬(株) 技術研究本部分析研究所開発分析研究グループ)



JSMI 藤井紀和氏
(グラクソ・スミスクライン, コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン(株) 開発薬事ヘッド)



日薬貿 角田会長



日薬貿 藤川副会長



【主な論点】

1) 原薬のリスクアセスメントをどの様に行うのか。

- ◎原薬における不純物の測定ができる機器（ICP-MS、または ICP-OES）が高価であるが入手可能か、分析の手順は簡単に習得できるか。

誘導結合プラズマ質量分析計あるいは誘導結合プラズマ発光分光計による分析で多数の金属の不純物について同時に測定できる。しかし、中国、韓国、インド等の原薬メーカーでこれらの機器を購入して測定するのは難しいのではないか。

- ◎製剤業者と原薬製造業者とスムーズな情報交換ができるか。

品質契約の更なる普及と強化が必要となるのではないか。

- ◎原薬製造業者が測定できない時の対応はどうするか。

最終製剤のリスクアセスメント（測定含めて）が第一義と考えられるが、製剤メーカーに測定結果を提供できる、よりサービスの良い原薬メーカーにビジネスが流れることになるのではないか。

2) EU の例と US の例、中国の例、韓国の例はなにか日本と差があるか、あっても問題ないか。

EU と US では薬局方の主体が行政当局と外部の民間団体であることが日本との差異として大きい。薬局方の必要箇所への記載に加えて、EDQM も FDA も通知文書を多く発出している。中国では当面 Q3D の採用は見られない。（後日談として 2020 年の局方改正に合わせて採用をすすめるとの情報がある）。韓国では当局は積極的に検討しており、CEP と類似の DMF の拡充も含め準備している（通知はだされているようであるし、局方も改訂して取込を進めているようである）が、完全実施までにまだ時間がかかると思われる。現在原薬の輸入における中心である中国や韓国の原薬メーカーから元素不純物データを入手することは簡単に出来ないと思われる。



日薬貿 原島法規委員



司会・日薬貿 藤野顧問

3) リスクアセスメントに関して MF の記載の形式の模範例と海外原薬製造業者への指導は何処が何をどうしてやるか。

日本では、PMDA、厚生労働省に多くの情報発信をお願いしたい。日薬貿は海外原薬メーカーにあまり負担にならないように協力をお願いし、今後も展示会等を通じて情報発信をするよう努力する。

4) 局方（各条）の記載条件をどのように MF や承認申請書に反映させるのか（重金属試験⇒個々の医薬品製剤の金属 PDE）。

第 17 局の第二追補が最近公示され（2019 年 6 月 28 日に公示された）、一般試験法に元素不純物試験法が加えられた。しかし、各条には重金属試験法が未だ残されている。今後の申請において重金属試験無しで良いのか、必要なのか、どちらでも申請可能か、両方必要か？

5) MF 国内管理人としてどこまで情報を把握する必要があるか。

MF に元素不純物の試験データを含むのか、重金属試験のデータを含むのか。
海外製造メーカーの考えと対応を把握するようにすることが必要ではないか。

6) 輸入業者としてどこまで情報を把握し準備する必要があるか。

海外製造メーカーが測定できる機器（ICP-MS、または ICP-OES）を入手して原薬に関するデータを測定できるのか。

7) 既承認品への適用はいつからか。

日本では、既承認品に対する適用はまだ始まってないが、リスクアセスメントによる重金属試験を廃止するのに何か基準を設けるのか。

8) その場合 MF の記載整備は行うのか、どの様に進めるのか。

最近の行政当局の対応をみると、“EP, USP に依る”と表記した MF のデータは“EP、USP に依る”とする軽微変更届けで認めているようであるが、各局方を参照して申請項目を詳細に記載してある場合には一部変更申請が必要とされているようである。JP の場合 JP を表示するには重金属試験が必要である。

我々は、商社、製造メーカー、製剤業者が重金属試験の費用と手間を被らないことを期待する。
纏めとして、Q3D の採用にあたり、関係者にあまり負担が無いようにして（EU, US では重金属試験の負担を減らすために取った措置と受け止められている。）貫きたいことと、他の二極との調和が取られることにより余計な負担が減ぜられることになることを強く期待する。

第2回 CPhI Japan 日中医薬品交流会の開催

2019年3月に東京ビッグサイトで行われた CPhI Japan において、下記6団体と中国医薬保健品輸出入商会（中国医保商会）とで、第2回 CPhI Japan 日中医薬品交流会が開催されました。

中国側からは中国医保商会及び加盟会社から20社が日中医薬品交流会に参加しました。中国医保商会は、医薬品原薬及び生薬の輸出入を取り扱う製薬企業を中心とした団体です。当日は中国側から中国医保商会の孟冬平副会長及び中国側企業、日本側から PMDA の内野雅浩審査専門員からの講演が行われ、セミナー後は、中国側との名刺交換会も実施されました。

中国からの原薬・生薬の輸入、あるいは中国の製薬企業とのビジネス交流等を検討されている製薬企業におかれましては、絶好の機会となりました。

中国医薬保健品輸出入商会（CCCMHPIE）＋日薬連（FPMAJ）＋日薬貿（JAPTA）

●日程：2019年3月19日（火） 9:00～13:00

●会場：東京ビッグサイト 会議棟102号室

●言語：中国語／日本語逐次通訳

●主催：（中国側）中国医薬保健品輸出入商会

（日本側）日本製薬団体連合会、日本製薬工業協会、日本漢方生薬製剤協会
関西医薬品協会、日本薬業貿易協会、UBM Japan

9:00～ 9:10

『ご挨拶』

在日中国大使館 景春海 商務参事官
日本製薬団体連合会 宮島俊彦 理事長

9:10～ 9:35

『中国のヘルスケアについて、特に一帯一路政策（Belt and Road initiative）を基本にした
サードパーティーとの協働（医薬品登録と調達改革）』

中国医薬保健品輸出入商会 孟冬平 副会長

9:35～ 10:55

『Recent regulatory changes, generic drug review system and MF system』

PMDA ジェネリック医薬品等審査部 内野雅浩 審査専門員

『中国企業による USA FDA、EU EMA における GE・中薬の登録例』

中国医薬保健品輸出入商会 郭曉丹 医薬品支部 事務局長

10:55～ 11:15

『Q&A』

11:15～ 11:20

『ご挨拶』

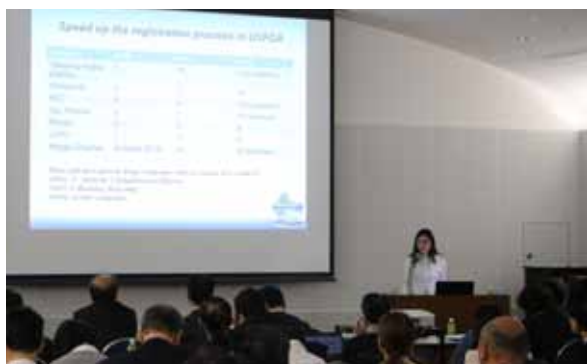
日本薬業貿易協会 角田秀雄 会長

11:20～ 11:30

『フォトセッション』

11:30～ 13:00

『名刺交換会』（名刺交換会にお申込みの企業のみ）



中国医保商会郭晓丹医薬品支部事務局長



PMDA 内野雅浩審査専門員



挨拶を述べる角田会長



名刺交換会

【中国側参加企業】

- | | |
|---|--|
| 1.China Chamber of Commerce for Imp. & Exp.
Of Medicines & Health products | 11.Youcare Pharmaceutical Group Co., Ltd |
| 2.Yangtze River Pharmaceutical Group | 12.Kinhoo Pharmaceutical Co., Ltd |
| 3.NCPC International Corp | 13.Chengda Development Co.,Ltd |
| 4.Tasly Pharmaceutical Group Co.,Ltd. | 14.Guangzhou Begol Holdings Limited |
| 5.Orient International Holding Shanghai Rongheng
International Trading Co.,Ltd | 15.Arshine Pharmaceutical Co.,Ltd |
| 6.China Sinopharm International Corporation | 16.Jiangsu PICE Service Co.,Ltd |
| 7.Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co., Ltd. | 17.Jiangsu Tiansheng Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 8.Yiling Pharmaceutical Ltd. | 18.Liaoning Zhiyu Pharmacy Co.,Ltd |
| 9.Zhejiang Jingxin Pharmaceutical Co.,Ltd | 19.Fujian Xianzhilou Nutra-industry Co.ltd |
| 10.Reyoung Pharmaceutical Co.,Ltd. | 20.Jingbian Tianrun A&T Co.,Ltd |
| | 21.Jilin Province Youthsun Natural Herbs Co.,Ltd |



記念写真

APIC の訪日メンバーによる 厚生労働省医薬・生活衛生局長訪問と 医薬品審査管理課長等との意見交換

● 2019年3月20日（水）10：00～12：00

● 厚労省：宮本真司医薬・生活衛生局長

APIC：Mr. Peter van der Hoeven, Ms. Marieke van Dalen, Ms. Maria da Graça Mata

日薬貿：角田会長、藤川副会長、市山専務理事、藤野顧問、堀顧問

現在起きている不純物混在問題など管理、リスクベースをどう評価するか、効果とのバランスの必要性、情報共有の重要性等々について意見交換。最近では、EMA/FDA/MHLW で査察結果の共有に向けてシステム化のために毎週金曜日 Tel-com を行ったりしているといった話題もあった。



宮本真司局長を訪問

● MHLW：医薬品審査管理課 山本史課長、大原拓課長補佐、他 3 名

監視指導・麻薬対策課 工藤俊明国際基準調査分析官

PMDA：審査マネジメント部 安藤剛課長、品質管理部 鳴瀬諒子課長

ジェネリック医薬品等審査部 山口徹審査専門員

APIC：Mr. Peter van der Hoeven, Ms. Marieke van Dalen, Ms. Maria da Graça Mata

日薬貿：角田会長、藤川副会長、市山専務理事、藤野顧問、堀顧問

APIC の簡単な説明の後、事前に送られていた質問に沿って実務者を交えて意見交換。

相互認証プログラム 査察の相互認証の対象原薬まで包含、現状について。

書類による査察 書面調査時の資料について。

Q3D の実施状況 日本では今業界団体と協議検討中。

欧州では重金属試験はすでに局方から削除している。

局方関連状況 日本では改正要望書を提出してもらえれば、検討して対応するようにしている、但し日本語対応。

人由来医薬品（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病） オランダ産人尿由来品について詳細は確認してから連絡することになった。

APIC より、10 月にチェコのプラハで開催される、APIC-Cefic European Conference への MHLW からの参加を要請した。

以前と比較すると日本の当局の対応が進み原薬分野の ICH の間接的調和が進む印象が得られた。原薬に関して差異の大きい、1）変更管理、2）局方の記載方法と運営、3）MF のシステム（特に CEP）等について今まで製剤が中心であった ICH の活動が幅広に進められることを期待する。また、今後医薬品の国際分業に対応するルール作りが更に進むことを期待する。



山本史課長、MHLW、PMDA 担当官らとの意見交換

CPhI China 2019

■日程：2019年6月18日（火）～6月20日（木）

■場所：上海 新国際展示場

今年の CPhI China は、6 月 18 日～6 月 20 日、中国上海の新国際展示場で開催され、角田前会長、藤川会長が参加し、会員関係者からも多くの参加者が見受けられた。初日の開会式においては、藤川会長がテープカットに参加した。

発表によると、国内外の製薬会社 3,200 社以上が参加、韓国、インド、ロシア、トルコ、ポーランドの 5 つの国からもパビリオンが展示され、120 以上の国と地域から 7 万人以上の業界関係者が 3 日間の展示会に参加した。



中国医薬保健品輸出入商会創立30周年記念式典



30 周年記念式典で、医保商会の歴史が朗読された

併せて、6 月 19 日に中国医薬保健品輸出入商会（中国医保商会）創立 30 周年の記念式典が行われた。

日薬貿代表として下記 5 名が、上海卓美亞喜瑪拉雅酒店に招待されてお祝いを述べた。

藤川会長、角田前会長、世良氏（新日本薬業株式会社）、南氏（綿半トレーディング株式会社）、池田氏（藤川株式会社）。



第 57 回定時総会開催



会長就任の挨拶に立つ藤川新会長



壇上に立つ新役員

第 57 回定時総会が令和元年 6 月 13 日（木）に主婦会館プラザエフ（東京都千代田区六番町）にて開催されました。

会議では角田会長の開会挨拶の後、木村副会長が議長の指名を受け議事が進行され、上程された議案審議は全て原案通りに可決・承認されました。

また、本総会において、任期満了に伴う役員改選が行われ、新たに選任された理事により、臨時の理事会が開催され、会長には藤川伊知郎氏、副会長には木村貞勝氏、中村幸彦氏、島 公志氏の 3 人が、専務理事には市山一聖氏が選定されました。

常設委員会委員の任期も同日の総会で満了となり、新会長から各委員長の名前がありましたのでご報告いたします。

総会後には永年功労者（鈴木章子委員）と永年勤続者（試験所職員 3 名）の表彰式が執り行われ、その後、厚生労働省医薬品審査管理課 大原 拓課長補佐による「薬機法を取り巻く最近の動きについて」のご講演で最近の薬事情報の提供をいただきました。

夕刻には懇親会が開催され大勢の会員の参加があり、盛会裏に終了しました。

●審議決定事項

- (1)平成 30 年度決算報告
- (2)定款改正について
- (3)「入会金、会費及びその徴収に関する規定」の改正について
- (4)役員改選について

●役員

会 長	藤川伊知郎（藤川株式会社）
副 会 長	木村 貞勝（木村産業株式会社）
副 会 長	中村 幸彦（不二化学薬品株式会社）
副 会 長	島 公志（島貿易株式会社）
専務理事	市山 一聖（一般社団法人日本薬業貿易協会）
理 事	相川 淳（山川貿易株式会社）
理 事	飯田 園生（BASF ジャパン株式会社）
理 事	岩城 修（イワキ株式会社）
理 事	首藤 利幸（コア商事株式会社）
理 事	角田 秀雄（新日本薬業株式会社）
理 事	原 信行（DSP 五協フード&ケミカル株式会社）
理 事	平田 公秀（日本バルク薬品株式会社）
理 事	渡邊 義之（渡辺ケミカル株式会社）
監 事	有賀 博（綿半トレーディング株式会社）
監 事	大塚 宏（大塚会計事務所）
監 事	北島 大作（株式会社イナガキ薬品）

●常設委員会委員長

総 務 委 員 会	島 公志（島貿易株式会社）
法 規 委 員 会	浅越 正（コア商事株式会社）
試 験 所 運 営 委 員 会	渡邊 義之（渡辺ケミカル株式会社）
大阪試験所運営委員会	中村 幸彦（不二化学薬品株式会社）
国 際・広 報 委 員 会	相川 淳（山川貿易株式会社）
関 税 調 査 会	大石 邦子（イワキ株式会社）

かなり面倒？ わりと簡単！

「セルフメディケーション税制」

グラクソ・スミスクライン、コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン (株) 開発薬事ヘッド 藤井紀和氏

みなさんは「セルフメディケーション税制」についてご存じですか？



2018年の調査では認知度64.6%とのことですので、比較的たくさんの方が聞いたことがあり、また、一般用医薬品等のパッケージなどでこのマークを目にすることも多いのではないのでしょうか。

セルフメディケーション税制とは、医療費控除の特例で、厚労省のHPでは、

健康の維持増進及び疾病の予防への取組として一定の取組を行う個人が、平成29年1月1日以降に、スイッチOTC医薬品（要指導医薬品及び一般用医薬品のうち、医療用から転用された医薬品）を購入した際に、その購入費用について所得控除を受けることができるもの。

と説明されています。

対象となる医薬品には前述のマークが表示されており、平成31年1月31日時点で約1700品目ありましたので、いつも購入している医薬品が対象品目である可能性も！

国税庁のHPから読み取ると、申告の条件は2つあり、セルフメディケーション税制の適用を受けようとする時、1月1日～12月31日までの間で、

- ①「健康の保持増進及び疾病の予防に関する一定の取組」を行っている居住者が、
- ②自分や家族（自己と生計を一にする配偶

者やその他の親族）が購入したスイッチOTC医薬品の金額（最大10万円を限度）が12,000円を超えた場合（最大88,000円を限度）を所得控除額とすることができます。

実際にどれくらいのお金が戻ってくるのかのイメージですが、課税所得額（課税対象の所得）400万円の人が、5万円分の対象医薬品を購入した場合、所得税分と翌年度の住民税分の減税額を合わせて11,400円が戻ってくるとの計算結果がありました。これは結構お得ではありませんか！？

ちなみに、従来の医療費控除とセルフメディケーション税制はどちらか1つしか申請できませんので、医療費控除を検討されている方は注意が必要です。比較計算できるサイトなどを活用してお得な方を申請しましょう。

「お得だということがわかって、普段から意識してレシートを保管するのはちょっと手間だな」、さらに、「確定申告自体が複雑で面倒なイメージがある…」、という方もいらっしゃるかもしれません。ところが、案ずるより産むがやすし、確定申告は昨今ではずいぶん簡単に手続きできるようになっているそうです。

そして何よりセルフメディケーション税制を利用された先輩方は健康意識も高まり、行動にもよい変化が表れているということもわかっています。

ぜひみなさんもトライして、健康とお得の一石二鳥を求めてみませんか！

協会試験所 東京・大阪 ご利用ください！

一昨年の「大阪試験所」移転拡張、昨年の「試験所（東京）」の増築・改修工事を経て、試験環境はますます充実しております。

改めて協会試験所をご案内いたします。会員の皆様からの試験依頼をお待ちしております。

また、協会では会員を募集しています。入会希望者のご紹介、協会についてのご質問など遠慮なく協会事務局までご連絡ください。

（１）会員による利用

会員の皆様は輸入された医薬品原薬等の品質試験を会員料金で依頼することができます。

①一般社団法人日本薬業貿易協会試験所

東京都北区浮間三丁目23番4号

電話：事務局 03-5918-9101

試験所 03-5918-9102

②一般社団法人日本薬業貿易協会大阪試験所

大阪府中央区本町二丁目5番7号

メットライフ本町スクエア地下2階

電話：06-6266-1122



（２）会員以外による利用

薬局製剤製造業者や化粧品を輸入する化粧品製造業者（許可区分：包装・表示・保管）等は厚生労働大臣登録試験検査機関である協会試験所を自社以外の試験検査機関として利用できます。

〔登録状況〕・試験所（東京）：平成16年3月30日付け 第12号

・大阪試験所：平成16年3月30日付け 第92号

（３）試験検査の種類

受入可能な主な試験検査は以下の通りです。

○理化学試験（機器分析・化学分析）

液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、核磁気共鳴スペクトル測定法、赤外吸収スペクトル測定法、原子吸光光度測定法、紫外可視吸光度測定法、旋光度測定法、水分測定法（カール・フィッシャー法）、アンモニウム試験法、重金属試験法、ヒ素試験法、窒素定量法、屈折率測定法、融点測定法、定性反応、塩化物試験法、硫酸塩試験法

○生物学的試験／微生物学的試験

エンドトキシン試験、抗生物質の微生物学的力価試験、微生物限度試験

この他、日本薬局方・医薬部外品原料規格等の多くの一般試験法に対応しています。