

〔総 説〕

医薬品原薬における問題と今後の課題

Current and Future Issues Regarding Active Pharmaceutical Ingredients

四方田 千佳子 CHIKAKO YOMOTA

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会理事
神戸薬科大学特任教授

Summary : A symposium entitled, "Quality Assurance for Drug Substances for Generic Medicines" was held at the 13th Congress of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines, with the aim of identifying problems regarding active pharmaceutical ingredients, in response to a growing number of cases involving problems with the quality of drug substances. Following a summary of the lectures in the symposium, this paper presents outlines of the drug master file, regulations on drug substance quality, recent problems concerning drug substances, and dependence on overseas sources of drug substances, as selected from among the issues discussed in each lecture, with the aim of identifying issues related to the supply of active pharmaceutical ingredients, along with an exploration of actions to be taken in the future.

Key words : active pharmaceutical ingredient, *N*-nitrosodimethylamine, offshore procurement, environmental regulation, double sourcing

要旨 : 医薬品原薬の品質に関わる問題事例が多く見られるようになってきたため、原薬を巡る課題を明らかにすることを目指して、第13回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会では「ジェネリック医薬品の原薬の品質確保」としたシンポジウムを開催した。本稿では、まず、そのシンポジウムの講演内容の概要をまとめ、その後に、各講演で述べられた医薬品原薬に関わる課題から、原薬登録原簿、医薬品の原薬の品質に関わる規制、最近の原薬問題、医薬品原薬の海外依存について概説し、原薬供給に関わる課題を明らかにし、今後の対応を模索した。

キーワード : 医薬品原薬, *N*-ニトロソジメチルアミン, 海外調達, 環境規制, ダブルソース化

はじめに

医薬品のグローバル化の流れの中で、その原薬の

品質に関わる問題事例が多発しており、医薬品の品質確保のためには、国際的な協力体制の下に、適切な方策を立てていくことが急務となっている。

* 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4-19-1

TEL : 078-414-7192 FAX : 078-441-7506

E-mail : yomota@kobepharmaceutical-u.ac.jp

〔筆者略歴〕

・学歴

昭和50年 3月 京都大学薬学部卒業

昭和53年 3月 京都大学大学院薬学研究科修士課程製薬化学専攻修了

・職歴

昭和53年 4月 国立医薬品食品衛生研究所入所
(当時国立衛生試験所) 大阪支所
薬品部研究員

平成3年 9月 同大阪支所 薬品試験部第一室長

平成13年 12月 同本所 食品添加物部第一室長

平成17年 4月 同本所 薬品部第一室長

平成25年 4月 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
テクニカルエキスパート

平成26年 6月 一般財団法人医薬品医療機器レギュラ
トリーサイエンス財団 大阪事業所
副所長

平成28年 6月 同 所長

平成29年 4月 神戸薬科大学 特任教授

・学位

昭和62年 3月 京都大学論文博士取得(薬学博士)

・専門分野

分析化学, 薬剤学, 医薬品規制科学など

・現在関与している委員会等

厚生労働省 後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイド
ライン検討委員会
ジェネリック医薬品品質情報検討会など

この背景の基に、第13回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会（2019年7月6-7日）では「ジェネリック医薬品の原薬の品質確保」としたシンポジウムを開催した。機を得たシンポジウムであり、いろいろな方面からの問題提議などが簡潔に示された講演が続き、その概要の掲載が望まれたこともあり、まず、その内容を簡潔にまとめさせていただき、その後に医薬品原薬に関わるポイントを説明する形で本稿とさせていただくこととした。この講演概要の中で、特に下線を付した部分が、ほぼ後の解説に繋がっている。

1. ジェネリック医薬品の原薬の品質確保に関するシンポジウムから

シンポジウムは、Fig. 1にプログラム抜粋を示すが、当時の磯部総一郎監視指導・麻薬対策課長に行政の立場からお話しいただき、その後、メーカーからの実際の状況を、シオノギファーマ株式会社の村嶋康平氏、沢井製薬から豊田弘氏と田中祥之氏にご講演いただいた。CBC株式会社の横浜重晴氏との共同座長を務めさせていただき、多くの熱心な参加者に囲まれたシンポジウムとなった。

演題1：ジェネリック医薬品の原薬調達と品質確保に関する国の対応について

磯部課長から、まず、安定供給の課題はジェネリック医薬品に限らず医薬品全体の問題であり、原因を捉え、医療現場で安心して医薬品を使える体制を整えることが重要であるとされた。原薬の供給実態では、全ての工程を日本で製造している原薬は30～35%程度で、多くが海外に依存し、金額ベースでは韓国、中国が上位で、やや中国が増加傾向にあることを示した。また、諸外国の環境規制が厳しく

なって、工場の操業が困難になることで、化学物質の供給不安や価格高騰が起こっていることから、安定供給のためのメーカーの取り組みとして、原薬のダブルソース化、品質確保、原薬価格への対応が図られていることを挙げた。

また、GMP（製造管理及び品質管理の基準）による製造や品質の管理体制に触れ、PMDA（医薬品医療機器総合機構）と都道府県が実施することとなっている承認申請時や市販後の調査が年間それぞれ約3000件程度に上り、国際的な基準に従って実施されていることが示された。

最近の原薬の問題事例として、サルタン系医薬品へのN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）、N-ニトロソジエチルアミン（NDEA）混入問題を取り上げ、混入の原因は、原薬の製法を変更したことに伴って、合成過程で特定の原料（亜硝酸Na、ジメチルホルムアミド、トリエチルアミン）からの副生成物として混入したことが考えられると説明した。厚生労働省としての対応は、M7ガイドラインに基づき、NDMA、NDEAの管理値を設定し、サルタン系医薬品についての分析を求め、その管理値以下となるよう製造管理、品質管理を行うこととした。また、胃腸薬へのドーピング禁止薬物アセタゾラミドの混入問題では、原薬の製造所での交叉汚染の可能性があったが、国際的な製造管理・品質管理の基準に照らして混入量は極めて低く、安全性に影響のないレベルであったことから、スポーツ庁と連携して対応したことを説明した。

最後に、2020年9月までのジェネリック医薬品数量シェア80%実現に向けて、品質確保と安定供給に取り組む必要性を強調し、医薬品の品質確保について日頃の業務で重要なこととして、「品質確保に手抜きはできない」「何か変だなということがあったときには迷わず対処を」との2点を示し、海外の原薬に関しては、製造販売業者としての原薬管理を通し、おかしいと思う品質情報や兆候がないか注視していただきたいとまとめた。

演題2：医薬品のサプライチェーンと原薬調達課題について

村嶋康平氏（シオノギファーマ株式会社サプライチェーン統括部）は、サプライチェーンマネジメント（SCM）とは、製造所での原料調達、生産、流通、販売といった連鎖全体の最適化を図り、種々のリスクへ

シンポジウム4：ジェネリック医薬品の原薬の品質確保	
7月7日（日） 13:00～14:30 第3会場（良順会館1階「専斎ホール」）	
座長：四方田 千佳子（神戸薬科大学）	
横浜 重晴（CBC株式会社）	
1. 「ジェネリック医薬品の原薬調達と品質確保に関する国の対応について」	磯部 総一郎（厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課長）
2. 「医薬品のサプライチェーンと原薬調達課題について」	村嶋 康平（シオノギファーマ株式会社 サプライチェーン統括部）
3. 「ジェネリック医薬品の原薬の不純物管理」	豊田 弘（沢井製薬株式会社 信頼性保証本部）
4. 「ジェネリック医薬品原薬におけるICHM7対応について」	田中 祥之（沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ）

Fig. 1 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第13回学術大会 シンポジウム4

の対応、環境変化への対応による戦略的なマネジメント手法であると解説し、医薬品では承認申請書に規定された一定のものを入手する必要があることから、原料の購入に6~12カ月かかることもあり、グローバル化に伴います重要性を増していると述べた。医薬品の特殊性として、ライフサイクルを通して安定供給が必須であり、種々の変更が薬事規制上難しいこともあって、各段階での戦略が重要とされた。

まず、原薬調達課題における最近の傾向として、中国などの環境規制の厳格化に由来する原薬や中間体の供給不安が大きな位置を占めていることを示唆した。シオノギファーマでは、約50品目の原薬を使用しているが、マルチソース化率は約25%程度で、残りの75%は現時点ではリスクが低いと考えられるものであり、調達国は日本が最も多く、アジア、北中米等14カ国に及ぶ。医薬品製造量の変化に伴う原薬の必要量、原薬調達方法が、上市直後から長期収載品となるまでのライフステージにより変化することが解説され、これらの背景の中で起こった原薬調達時のトラブルの実例が示された。

日本あるいは海外のサプライヤー事例では、調達必要量の減少、中間体の数量減少や設備の老朽化などから製造中止を申し入れられ、製造量の全ての引き取りや、高価格での取引をせざるを得ない事例、他のサプライヤーから調達して精製することでコスト高となった例が示された。

また、中国の環境問題では、英国の原薬サプライヤーから、中国市場の価格高騰により納入価格の増額を要求された例、世界的に供給元が一社しかない原薬で、原料生産国の中国やインドの環境改善対応で、製造中止あるいは価格の値上げを要請された例が示された。

GMP違反例による供給問題では、世界の4社で製造されていた原薬で、1社でGMP違反が発覚し、他社に注文が集中して供給不安になり、さらに中国の原料サプライヤーの操業事故により別の1社の供給がストップし、供給再開後は原料価格が高騰した事例、2社の原薬製造会社の1社がFDA査察でWarning letterを受領し、競合会社が1.5倍に価格がアップした例を示した。

最後に、安定供給のためには、原薬調達でリスクがあれば複数ソース化していくが、ベンダーとサプライヤーのパートナーシップが重要であり、リスクに対しては予防的な対応と、未然に防ぐフレキシビ

ルな体制が必要と締めくくった。

演題3：ジェネリック医薬品の原薬の不純物管理

豊田弘氏（沢井製薬株式会社信頼性保証本部）は、ジェネリック医薬品は、原薬を他社から購入して製剤化することが多く、いかに品質の良い原薬をタイムリーに入手するかが重要であるとし、不純物管理について以下のように述べた。

原薬供給業者の選定に当たっては、原薬の品質、GMP対応能力、信頼性（実績）、価格などが基準となる。原薬選定に当たって、まず、先発医薬品の原薬に関する情報収集を行うが、情報源としては、特許、行政開示文書、インタビューフォーム、公定書、文献等である。さらに、先発医薬品の分析を通じて、目標とする品質の策定を行い、原薬の強制分解から分解物の同定を行う。それぞれの原薬供給業者の試験成績書と併せて、適切な原薬評価方法を設定する。以上の試験結果の検討から原薬メーカーを絞り込み、最終的に、実際の製造方法、原薬の詳細な物性や安定性、特異的な不純物に関する情報を入手することになる。

原薬の品質評価の中心は純度試験であるが、基本的に、ジェネリック医薬品も、ICH（医薬品規制調和国際会議）のICH Q3AやICH Q3B等の有機不純物に関するガイドラインに従うことが求められている。ガイドラインに従って、各原薬の1日最大投与量から報告の必要な閾値、構造決定の必要な閾値、安全性確認が必要な閾値を算出し、ここで安全性確認の閾値を超えるような不純物を含む原薬は採用しない方針としている。

さらに、沢井製薬では、わが国では現時点で新薬にのみ適用されているICH M7（潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理）ガイドラインにも対応する方向にあるが、ジェネリック医薬品の原薬管理において解決すべき課題がある。まず、原薬マスターファイル（MF）の制度の下では、原薬候補品の評価段階では、その製造方法の詳細な情報、合成ルートや使用している溶媒、試薬、反応条件、原材料、副生成物等の情報は得られておらず、特に、変異原性不純物の管理のためにはこれらの情報が必須となる。さらに、従来は純度試験類縁物質として当該原薬の検出条件で、不純物は、含有量が0.01%程度までの感度で評価するが、不純物が特定されてい

ない場合、通常の HPLC-UV 法では、原薬と化学構造が大きく異なっていたり、UV 吸収がないような物質は検出されない可能性がある。このような中で、原薬に含まれる特異的な不純物を管理するためには、先発医薬品における不純物（特に変異原性不純物）に関する情報、原薬メーカーから製造（合成）工程に関する詳細な情報を得ることに加え、*in silico* で原薬、合成中間体、予想される不純物について調査する取り組みを進めることが必要である。

実際の検討例として、先発品の審査報告書から、変異原性が示唆される不純物が 1.5ppm 以下に管理されているという情報が得られた例が紹介された。審査報告書には、不純物の構造までは示されていないため、さまざまな情報を総合してこの不純物を推定し、その化合物を LC/MS/MS で分析する方法を確立した。入手原薬を分析、評価して、変異原性が示唆される不純物含量が基準値以下のものが選択された。

GMP 監査においては、原薬メーカーへの監査の際には、ICH M7 に関わるチェック項目として、製法を変更する際に新規不純物として変異原性不純物が生成される潜在的リスクを評価する手順があるかや、変異原性不純物が存在する場合、洗浄バリデーション、分析法バリデーションで検証しているか、品質試験において規格値以下であることを検証しているかを調査する。

今後、ICH M7 対応も視野に入れると、原薬メーカーの選定にあたっては、GMP 対応能力が充分であることに加えて、リスクマネジメント体制が確立されており、問題発生時の的確な対応が可能で情報共有が迅速にできるメーカー、たとえば製造工程の変更がある場合、品質に対する影響を評価し、その結果と対応スケジュールをジェネリック企業に迅速に伝達する体制を持つメーカーを選定することが必要である。並行して、先発医薬品・原薬に関する情報をもれなく収集すること、さらに、*in silico* の毒性評価を利用して、原薬及び製剤について変異原性不純物を化学的に評価・管理していく必要があると講演を締めくくった。

演題 4：ジェネリック医薬品原薬における ICH M7 対応について

田中祥之氏（沢井製薬株式会社生物研究部）は、まずジェネリック医薬品における ICH M7 への取り

組みについて以下のように概説した。ICH M7 は、新原薬及び新製剤について、臨床開発段階及びその後の製造販売承認申請時における指針を示すことを目的としており、市販製剤の承認後申請、既承認製剤に含まれている原薬を用いた製剤の新規製造販売承認申請に対しては、原薬の合成法の変更や製造工程の変更により新たな不純物が生成する場合や、適応症または投与方法の変更により許容される発がんリスクレベルが大きく変わる場合に適用される。ガイドラインでは、特に後発医薬品を区別はしていないため、変更管理という点では適用すべきとも捉えられる（著者注：わが国の ICH M7 通知発出時には、新薬への適用となっている）。

ICH M7 は、低レベルで存在する場合でも、DNA に直接損傷を与え突然変異を引き起こす可能性があり、それによってがんを誘発する可能性がある DNA 反応性物質について、まず、変異原性試験により不純物の変異原性及び管理の必要性について評価を行うが、その予測には、構造活性相関が有用であり、文献調査やコンピュータによる毒性評価（構造活性相関（QSAR）解析による変異原性予測）も有用である。

毒性学的懸念の閾値を適用して、原薬及び製剤の変異原性不純物の生涯にわたる許容摂取量は、1.5 µg/日とされているが、強力な発がん性物質でこれを適用できないものに、アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物及びアルキルアゾキシ化合物がある。ただし、個々の不純物の許容摂取量は、投与期間によって異なり、投与期間が1カ月以内では 120 µg/日、1～12 カ月では 20 µg/日、1～10 年では 10 µg/日に緩和される。

ジェネリック医薬品の原薬候補品の評価に当たっては、できるだけ情報収集と、変異原性不純物の存在の可能性、構造決定、管理値の推定などが必要となるが、さらに入手した不純物情報から、QSAR によるチェックが行われる。

製剤の試作段階では、さらに製剤化に伴って変異原性物質の生成の可能性がないか、または増加する可能性がないかの検討が必要であり、できるだけ開発初期の対応が必要である。さらにロットの製造が開始される段階では、MF が開示されるため、新たな情報により、変異原性物質の存在が明らかとなる可能性がある。

最後に、変異原性不純物は潜在的に含まれるも

のであり、原薬の分析、MF 開示などに伴い表面化してくるため、メーカー内での高感度分析法の開発部門や、QSAR による化学構造と毒性の評価が可能な部門との協力体制が必要であり、さらに、遺伝毒性物質の管理戦略が必須の場合には、原薬メーカーと製剤メーカー間の協力体制が不可欠であるとまとめた。

2. 原薬を巡る規制の背景

2-1 原薬登録原簿（原薬マスターファイル：MF）

わが国の医薬品の製造販売承認申請にあたって、原薬製造に関わるノウハウを公開することなく医薬品製剤の製造を可能とするため、諸外国の制度にならって、任意の登録制度が設けられた。任意であるため、原薬に関するノウハウを保護する必要がない場合には登録する必要はないが、多くの原薬がこの制度を利用している。

原薬登録原簿（MF）は、医薬品医療機器法に定めるように、原薬等の製造者がその原薬の名称、成分、製法、品質、貯法その他について、MF に登録を受けることができとしている。原薬等の製造業者が、その製造方法、製造管理、品質管理に関するノウハウを含む情報を PMDA に登録し、原薬等に関する知的財産を保護しつつ、承認審査を円滑に進めることが目指された。従って、MF 登録者は、原薬等の製造者でノウハウを含む製造工程を行っていることが必要で、単に小分け包装などの場合には登録はできない。MF 対象品目は、医薬品原薬及び中間体、製剤原料、新添加剤、再生医療等製品原材料、容器・包装材に及ぶ。また、医薬品医療機器法に基づき、MF に登録された事項は、PMDA

ホームページに公開されている。（<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/master-files/0008.html>）。登録された原薬が登録順にエクセルファイルの一覧表で掲載されている。一例としてエクセルファイルからラニチジン塩酸塩の登録を抜粋して Table 1 に示した。ただし、登録者国は著者が追記したものである。

MF に収載されている内容は、開示パートと制限パートに分かれており、ジェネリック医薬品メーカーなどの製剤の製造販売業者には、開示パートのみが公開されることになる。何を開示し、何を非公開とするのかは十分に協議することとされており、製造方法やプロセスコントロール等の部分は非公開とされても、不純物に関しては必要に応じて承認申請書本体に記載することとされている。重要工程や、製法変更による原薬の品質への影響などは、原薬製造業者にしか判断できない状況であるため、製剤製造メーカーは、原薬製造業者の GMP 管理体制や変更管理手順を確認・評価することになる。また、原薬の製造業者と製剤製造メーカーの連携が推奨され、変更管理など必要な情報を事前に伝達する体制を整えていることなどが求められている。

なお、わが国において、MF 登録申請書その他関係書類もすべて邦文で記載する必要があり、外国の原薬等製造業者が MF 登録申請する場合には、日本国内に住所を有する原薬等国内管理人を選任して申請に関わる事務手続きなどを任せるシステムとなっている（Fig. 2）。従って、国内管理人は開示パートと非開示パートを知り得る立場にあり、このシステム内での原薬製造業者、国内管理人、製剤製造メーカー間の密接な連携は、製造工程中でのあら

Table 1 原薬登録原簿よりラニチジン塩酸塩の抜粋

2019 年 8 月 31 日時点

MF 登録番号	登録年月日	登録者氏名	登録者住所	登録者国
231MF10068	2019/03/11	Unión Químico Farmacéutica, S. A.	c/. Mallorca, 262 3a planta, 08008 Barcelona, Spain	スペイン
230MF10042	2018/02/28	SMS Lifesciences India Limited	Plot No.19-III, Road No.71, Opp. Bharatiya Vidya Bhavan Public School, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana-500 096, INDIA	インド
226MF10201	2014/10/27	Unión Químico Farmacéutica, S. A.	c/. Mallorca, 262 3a planta, 08008 Barcelona, Spain	スペイン
226MF10189	2014/09/30	Química Sintética S. A.	Calle Dulcinea, s/n 28805 Alcala De Henares Madrid Spain	スペイン
222MF10119	2010/04/01	SMS Lifesciences India Limited	Plot No.19-III, Road No.71, Opp. Bharatiya Vidya Bhavan Public School, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana-500 096, INDIA	インド
218MF10877	2006/11/10	Jiangsu Hi-Stone Pharmaceutical Co., Ltd.	Yaozhen Village, Zhitang Town, Changshu City, Jiangsu Province, China	中国

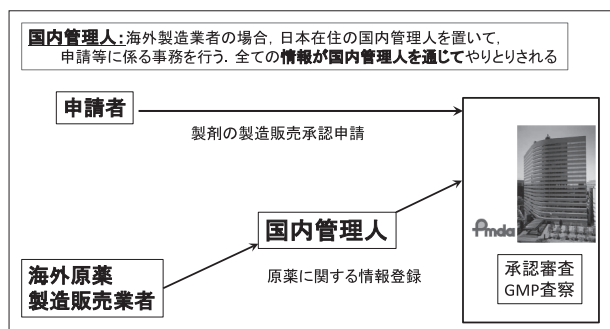


Fig. 2 わが国における海外からの原薬製造業者の原薬マスターファイル登録

ゆる変更管理、発生するリスクの予測・管理など、原薬の品質確保には極めて重要である。

2-2 医薬品の原薬の品質に関わる規制

医薬品の品質に関しては、ICH（医薬品規制調和国際会議）の場で国際的に規制が調和されており、わが国にても、調和されたガイドラインは翻訳され、通知として発出されている。

ここで、ICH は、新しく開発された医薬品が世界の医療現場で速やかに必要な患者に用いられるようにするために、その障壁となっている各極間での医薬品規制の違いをできるだけ解消することを目的として 1990 年に組織されたものであった¹⁾。従って、新薬の開発と承認申請が世界的に共通のベースに基づいて行われることが目標で、品質、有効性、安全性の各分野で、多くの専門家が参加する中で、多くのガイドラインが作成されてきている。

原薬の品質に限ると、Fig. 3 に示した不純物規格に関する Q3 シリーズの他、規格及び試験方法に関する Q6A では新医薬品の規格及び試験方法の設定、新原薬の規格試験方法の設定について記載されている。また、GMP 関連では、ICH Q7A の原薬 GMP ガイドラインが出されている。

ICH のガイドラインは、前述のように、もともと新薬の開発のために作成されてきた経緯があり、わが国ではガイドライン発出時には、基本的に新薬への適用に限っており、その後の適用の拡大に関しては行政側の判断が待たれることになる。他方、諸外国においては、既存原薬を用いて新たに申請される新製剤の中に、ジェネリック医薬品を含めているため、ICH ガイドラインのジェネリック医薬品への適用が早い傾向がある。Fig. 3 の不純物の規格に関わるガイドラインでは、現在のところ、Q3C は

品質に関するガイドライン

- ICH Q3A： 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン
- ICH Q3B： 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン
- ICH Q3C： 医薬品の残留溶媒ガイドライン
- ICH Q3D： 医薬品の元素不純物ガイドライン

品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン

- ICH M7： 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理

Fig. 3 医薬品の純度試験に関わる ICH ガイドライン（ICH：医薬品規制調和国際会議）

規格及び試験方法②

□ 不純物・残留溶媒の管理

- ・不純物及び残留溶媒の各種ガイドライン（ICH Q3A, Q3B, Q3C 等）に準じて管理する。
- ・日局品の残留溶媒の管理については、以下の通知に基づき設定する。

「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」（平成27年11月12日付薬生審査第1112第1号）
「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）について（その1）」（平成27年11月12日付事務連絡）、「同（その2）」（平成28年6月3日付事務連絡）

- ・安全性確認の必要な閾値を上回り、かつ先発医薬品での管理を上回る不純物は、安全性に関する資料（遺伝毒性試験、一般毒性試験等の成績）を提出する。
- ・規格及び試験方法として試験を設定しない場合であっても、実測値及び分析法バリデーションを提出し、不要と判断した根拠を説明すること。
- ・複数の製造所で製造された原薬を使用する場合、製造所（製造工程）ごとに不純物及び残留溶媒の実測値を提出し、製剤に使用する原薬として適切に管理されていることを説明すること。

Fig. 4 ジェネリック医薬品への Q3A, Q3B への適用（医薬品承認申請実務担当者研修会資料）

日本薬局方の一般試験法に規制値が収載されており、新薬以外の医薬品への適用が示されている。また、Q3D に関しては、諸外国は、新薬と同時期にジェネリック医薬品にも適用されたが、わが国では第 18 改正日本薬局方に規制値の一般試験法が収載予定のため、その後は新薬以外へも適用となるが、現時点では新薬への適用に留まっている。わが国における Q3A や Q3B の新薬以外への適用は、必ずしも明文化はされていないが、規制側の指導により、ジェネリック医薬品への適用は周知されている状況にある。例えば、医薬品承認申請実務担当者研修会²⁾の後発医薬品用の資料には、Fig. 4 に抜粋するように、規格及び試験方法として、不純物・残留溶媒の管理に関して、不純物及び残留溶媒の各種ガイドライン（ICH Q3A, Q3B, Q3C 等）に準じて管理すること、安全性確認の必要な閾値を上回り、かつ先発医薬品での管理を上回る不純物は、安全性に関する資料（遺伝毒性試験、一般毒性試験等の成績）を提出することなど、ICH ガイドラインへの遵守が指導されている。なお、OTC への Q3A や Q3B

の適用に関しては、説明会における資料にも記載はなく、状況は不明である。

ICH M7に関しては、平成27年11月にわが国の通知が出ているが、通知の前文に「適用時期は、平成28年1月15日以降に申請される新医薬品の製造販売承認申請（製造販売事項一部変更申請を含む。）及び同日以降に届け出られる治験の計画の届出に適用される。」となっており、新薬と治験薬への適用が示されており、現時点でジェネリック医薬品への適用は示されていない。

諸外国のM7適用事情は、筆者の知る範囲では、欧州の原薬登録CEPのためのガイドラインは、2019年1月からICHの不純物関連ガイドラインに加えてM7に対応するように改訂された。なお、FDAは2018年1月にGood ANDA Submission Practices Guidance for Industryとして、ジェネリック医薬品の承認申請に関する新たなガイダンスを提案しており、いまのところまだドラフトのままであるが、Q3AからM7までに対応することが明記されている。ヨーロッパ薬局方では、Substances For Pharmaceutical Use³⁾は医薬品原薬に対する品質の原則を規定した章で、この中の類縁物質の項で、Q3Aの限度値の表を掲載しており、Q3C、Q3Dの適用のほか、M7の適用が明記されている。他方、米国薬局方では現在、<466> Ordinary Impuritiesで通常の有機不純物の取り扱いを示しているが、<476> Control of Organic Impurities in Drug Substances and Drug Productsを新たに作成し、Q3AからM7までをOTCも含めたすべての医薬品へ適用するとの記事を予定しており、準備が進められている。

わが国でも、今後M7の適用拡大に向けた準備が進められると思われるが、新薬の製造方法に関連する類縁物質情報や、毒性評価結果など、新薬のM7への取り組みの結果得られた情報を知ることが極めて重要であり、特に発がん性が疑われる不純物を含む可能性が知られている医薬品の場合には、それらの情報の医薬品のライフサイクルを通した（継承長期収載品、ジェネリック医薬品やOTCへの）開示の可能性を探ること、古くに承認された既存薬のM7への対応方法の模索など、従来の不純物ガイドラインとは異なる対応が必要な課題が多く、早期の取り組みが必要と思われる。

3. 最近の原薬問題について

3-1 バルサルタンでのニトロソアミンの検出問題

2018（平成30）年7月5日に欧州医薬品庁（EMA）は、EUで入手された中国のZhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., LTD.（以下、Huahai社）が製造したバルサルタン原薬から、原薬を入手した製剤メーカーによりN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたと公表した。NDMAはヒトへの発がん性が疑われる物質で、バルサルタンの類縁物質ではないため、混在することは想定外であり、製造工程の変更、特に溶媒を変更したこととの関連性があると示唆された。

わが国では7月6日に、あすか製薬がHuahai社製原薬にNDMAが混入しているという海外規制当局の情報を入手したため、バルサルタン錠の自主回収（クラスI）を行うと発表した。

その後、9月7日に、「バルサルタン製剤における発がん物質の検出に対する対応について」の事務連絡が発出され、バルサルタンに関する経緯がまとめられている。Huahai社が製造したバルサルタン原薬を用いていたのは国内ではあすか製薬のみであること、その後海外でNDMAが検出されたと報じられている他の3つの原薬のうち、Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., LTD.社製の原薬に関しては国内での使用が認められるが、NDMAは検出されなかったこと、その他2種類の原薬は国内での使用がないことが示された。

10月5日の事務連絡では、Huahai社のバルサルタン原薬からN-ニトロソジエチルアミン（NDEA）が検出されたことをEMA、FDA、カナダ保健省（HC）が報告したこと、また、あすか製薬の製剤から少ないながらもNDEAが検出されたことを公表した。

その後、わが国では、平成30年11月9日に、「サルタン系医薬品における発がん性物質に関する管理指標の設定について」の通知が出され、サルタン系医薬品中のNDMA及びNDEAの管理指標値を、発がん性データベースにおけるNDMA及びNDEAのデータに当該ガイドラインの考え方を外挿し、ヒトにおける許容摂取量は、NDMA：0.0959 μ g/日、NDEA：0.0265 μ g/日とし、この許容摂取量以下となるように管理することを求めた。これらの許容摂取量は、EMA、FDAとも同じ値となっており、国

際的に同じ管理を行っていることになる。

EMA は、2018 年 11 月 21 日にインドのマイラン社のバルサルタンから NDEA が検出されたため欧州での使用を禁止したことを公表した。その後、わが国でも平成 31 年 2 月 8 日に、マイラン社のバルサルタンを使用していたファイザー社のアムバロ配合錠から、管理指標値を超える NDEA が検出されたため、自主回収すると発表された。わが国でのバルサルタン系薬剤の回収は、あすか製薬とファイザー社の 2 例のみで、その後回収は起こっていない。

米国では、その後もバルサルタン系医薬品の回収が続き、2019 年 3 月と 9 月にロサルタンから *N*-メチルニトロソ酪酸 (NMBA) が検出され自主回収されている。この間に、FDA は数度にわたるコメントを発表しており、その中で、バルサルタンのように、有効成分の不純物ではなく、製造工程の溶媒や試薬の反応によって生成するものを予測するのは難しく、存在が予測されないものは分析できていないため、GMP 査察により見出すことはできないと記している。従って、バルサルタンのような事例では、医薬品の製造過程において製法が変更されたときには、生じうるリスクを可能な限り検討すること、また、製造に使用する溶媒などのリサイクルがどのように行われているかなどを確認しておく必要があると述べている。

EMA は、2019 年 2 月にサルタン系医薬品に関する法的な最終決定を示した⁴⁾。すなわち、暫定的な許容 1 日摂取量は 2 年間の移行期間中のみとするため、サルタン系医薬品の製造メーカーは、NDMA や NDEA を可能な限り含まないように製法の変更を進め、2 年以内に NDMA や NDEA は試験法の定量限界に相当する 0.03ppm 以下となるようにすべきであるとし、かなり厳格な対応を示した。なお、この後、EMA からテトラゾール環を有するサルタン系医薬品の評価報告書⁵⁾が出されており、詳細に考察されている。原薬中と最終製剤からの NDMA、NDEA の分析値を比較し、製剤中の含有量は、原薬中の含有量と同程度である場合や、かなりの幅の増減も認められ、原薬から製剤にはほぼそのままの量が移行すると判断されるため、原薬での暫定規制値の適用が妥当と判断している。この決定を受け、ヨーロッパ薬局方は 2019 年 6 月発刊の第 10 版で、サルタン系医薬品のバルサルタン、カン

デサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタンの医薬品各条中の製法の項に、NDMA と NDEA を生成しないような製法の管理戦略を立てることが必要と記載し、ニトロソアミンという項を設けて、それぞれの暫定規制値を収載した。2 年後にはこの規制値を、定量限界の 0.03ppm に置き換えるものと思われる。

さらに EMA の報告書⁵⁾の中では、バルサルタン系薬物中のニトロソアミンの生成は適切な製法の管理で防ぐことが重要として、生成機序に触れている。ニトロソアミンの生成は、基本的に第二あるいは第四級アミン、亜硝酸の存在下で、通常は酸性条件で生成するが、NDMA にはジメチルアミン (DMA) の存在が重要で、ジメチルホルムアミド (DMF) の高温下での分解、DMF 中の不純物、DMF の保存中の分解生成によりジメチルアミンが混入すると考えられる。また、NDMA や NDEA は、溶媒の回収や再利用からの混入も疑われ、合成経路に懸念がない場合にも NDMA 等が混入する可能性がある。回収溶媒に際しては、メーカー責任において GMP 上の適切な精製度の基準を設定しておくことが必要である。さらに、原薬の製造に使われる製薬用水などへも環境由来の低レベルのニトロソアミンが混入する可能性があることも示唆された。EMA は DMF 以外の溶媒でも、他のニトロソアミンの生成が考えられるため、考慮する必要があるとしているが、サルタン系医薬品で実際に検出されたのはロサルタンにおける *N*-メチルピロリドン (NMP) に由来すると思われる NMBA のみであり、混入のリスクは大きくないと考えられる。なお、EMA はその後、NMBA の暫定基準値を構造の類似性から NDMA と同じ値に設定している。

さらにこの報告書⁵⁾では、ニトロソ化合物の原薬への混入を防ぐ方策として、

- ・ニトロソアミンの生成の可能性がある溶媒 (DMF, DMA や NMP) 等を使用しない。塩基としてアミン化合物を避ける。亜硝酸ナトリウムを使用しない。
- ・テトラゾール環の生成をできるだけ早い製造段階に変更し、続く製造や精製過程での減少を意図する。
- ・回収溶媒からのニトロソアミンの混入は、回収溶媒の精製度の規格を設定しておく。
- ・原材料からの亜硝酸イオン、ニトロソアミンの混

入を避ける（アジ化ナトリウムを使用しない、溶媒や水に注意する）、等が示されている。

最終的に EMA では、ニトロソ化合物に関する毒性データが必ずしも多くなく、発がん性もラットによるデータであってヒトによるものではないこと、保守的な手法で評価されていることなどの問題点もあるとし、実際の発がんリスクは極めて低いとしながらも、可能な限り混入を防ぐ方向が示された。

なお、現在のところ、わが国や米国では EMA のように現在の基準値を厳しくする動きは見えていない。米国ではサルタン系の医薬品の回収による供給不足が大きく、FDA はサルタン系医薬品でニトロソアミンを含有しないことが明らかとなった医薬品のリストを公表し、サルタン系医薬品の使用を中止しないように呼び掛けている。

3-2 ラニチジンにおける NDMA

バルサルタン問題が収束に向かう中で、2019 年 9 月 13 日付で FDA と EMA は、H₂ ブロッカーのラニチジンから低濃度の NDMA が検出されたことを報告した。しかし、NDMA の含有量は一般的な食品に含まれる量より少ないとして、ラニチジンの服用を中止するよう求めているが、服用をやめたい患者は他の治療選択肢について医療専門家に相談し、他の類似の医薬品の使用を検討してもよいとした。

わが国では、厚生労働省から 9 月 17 日に「ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について」という事務連絡とともに、関連企業あてに、ラニチジン塩酸塩、ニザチジンの製造工程に亜硝酸または亜硝酸塩が混入しないかどうか、また、これらの新たな製剤の出荷を停止するとともに、FDA から示された LC/MS による分析法を参考として示し、各社のラニチジン塩酸塩、ニザチジンの製剤と原薬を分析し、0.32ppm（バルサルタンの場合と同じ NDMA の許容摂取量 0.0959 μg/日、ラニチジン塩酸塩の最大用量 300 mg から）を上回る場合は回収するように通知した。なお、FDA はその後、加熱を伴う分析法では多量の NDMA が産生するので、過熱を伴わない LC/MS による分析法を推奨している。その後、わが国で流通しているラニチジン原薬から NDMA が検出され、市場に流通しているラニチジン製剤において暫定基準値を上

回ることが否定できないとして、11 社の自主回収が行われた。さらにその後、ニザチジンカプセル 2 ロットから NDMA が 0.32ppm 以上検出されたとして、1 社が自主回収した。

第 9 回安全対策調査会資料では、NDMA 含有の原因として、ラニチジンはその構造中にジメチルアミノメチル基が存在するため、ラニチジン原薬及び製剤の製造工程において、亜硝酸または亜硝酸塩の存在下で NDMA 生成の可能性があること、その他、原材料、中間体製造時の生成・混入、溶媒（再利用を含む）中への混入などが想定されている。

EMA は医薬品製造メーカーに、全ての化学合成医薬品にニトロソアミンを含有するリスクがないかを 6 か月以内に調査して報告することとし、もしリスクが見いだされた場合、その後に必要な医薬品の分析、製法変更などの全てのステップを 3 年以内（2022 年 9 月 26 日まで）に終了することとしている。

その後、オーストラリア TGA (Therapeutic Goods Administration) は、10 月 22 日付でラニチジン製剤 36 品目 135 ロットを FDA の方法により分析し、26 ロットでは 0.3ppm 以下であったことを示した。なお、3ppm 以上の測定値には直線性がないため、数値は信頼できないとしている。

FDA は、11 月 1 日現在の FDA による試験結果を公表し、ファモチジン、シメチジン、エソメプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾールからは NDMA は検出されていないこと、OTC を含むラニチジン錠、ニザチジン錠では全ての検体から NDMA が検出されたが、基準値以下の場合も多く、特にニザチジンでの NDMA 量は少ない傾向が見られたこと、また、検出された NDMA は調理した肉に含まれる程度の量であり、人口胃液中で NDMA の量が増えないことも確認されたとしている。

なお、論文で見ると Wang ら⁶⁾により、ラニチジンのオゾン酸化等による分解により NDMA が生じること、ラニチジンではニザチジンの数十倍の NDMA を生成することが報告されている。

国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD)⁷⁾によると、NDMA などのアルキルアミンは、食品中、特にベーコンなどの加工肉製品、チーズ、魚肉燻製食品、ビールなどにも含まれていると報告されており、肉や魚に含まれるジメチルアミンと野菜中に含まれる硝酸塩、亜硝酸塩から生体内で産生することも示されている。また、タバコの燃焼による熱分解

で揮発性 *N*-ニトロソアミンが生成することも知られているほか、農薬、家庭用殺虫剤などからも検出されているなど、生活環境中での存在は広範に渡っている。世界保健機関（WHO）では、飲料水水質ガイドライン値として 100ng/L を提示しており、わが国でも水道水中での検出が知られている。

わが国のニトロソアミンの代表的研究者である谷村らは⁸⁾、分解により NDMA を生じることが知られている医薬品をリストし、生体内での生成の可能性にも言及しているが、医薬品の場合、病気の治療という役割を考えると、仮説的危険性だけで使用を規制することには問題があるとして、慎重な姿勢を示している。

3-3 セファゾリンナトリウム注射用の供給問題

2019 年 2 月に、セファゾリン製剤のバイアルとしては全市場の 60% を占める日医工は、原薬供給の問題から、セファゾリンナトリウム注射用の供給に支障が出ることを医療機関に向けて連絡した。2018 年末ごろより、イタリアから入手している原薬に不溶性異物が増加したのが原因とされた。厚生労働省は、3 月に『セファゾリンナトリウム注射用「日医工」が安定供給されるまでの対応について』の事務連絡を発出し、日医工に対して早急な供給再開へ努めるよう求めるとともに、同種同効品の製造販売業者に対して、セファゾリン製品の供給再開までの間の同種同効品の生産増強等を求めた。また、代替品と考えられる製品についても一時的に供給が不足する可能性があるとして、セファゾリンを選択する術式の周術期予防抗菌薬リストとして代替薬候補を示した。

その後、セファゾリンの原薬メーカーは 2 社のうちの他の 1 社も、出発物質であるテトラゾール酢酸が中国の環境規制問題から製造を中止している状況

であること、製造再開は秋以後と報告され、中国の環境問題も加わった供給不安であることが明らかとなった。

セファゾリンに関しては、2019 年末には段階的に供給が再開されとの発表もあり、徐々に沈静化に向かっているが、さらに 7 月には、セファゾリンの代替薬とされていたタゾバクタム・ピペラシリン水和物も、中国にある原薬及び中間体の製造所での事故により製造が中止され、製造再開のめどがたっていないことが報道された。

抗菌薬の原薬や中間体の製造の多くを担っている中国では、環境規制が強化されるなど、価格高騰や供給停止が続いており、原薬の不足は世界的な問題となってきた。抗菌剤の供給の多くが 1 つの国に頼るという極めて高リスクな状態は、今後、薬価の問題ともからみながらも、対応していかななくてはならない大きな課題であることが示された。

4. 医薬品原薬の海外依存について

最後に、医薬品原薬の海外からの調達状況を見てみると、平成 29 年度ロードマップ検証検討事業報告書⁹⁾によると、Table 2 に示すように、平成 28 年度後発医薬品の製造販売承認取得 9,808 品目のうち、国内で製造する原薬を使用する品目数は 35.0% であり、全ての工程を海外で製造する原薬を使用する品目数は 45.0% であった。また、長期収載品においても、原薬をめぐる状況は類似の傾向があり、平成 28 年度では、長期収載品の製造販売承認取得 1,566 品目のうち、国内で製造する原薬を使用する品目数は 38.6% であり、全ての工程を海外で製造する原薬を使用する品目数は 50.3% と、むしろ長期収載品目での海外依存度が高い傾向が示されている。調達状況の年次変化を見ると、平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関

Table 2 後発医薬品と長期収載品の原薬の調達状況（製造販売承認品目数中のパーセンテージ）

	長期収載品	後発医薬品				
	平成 28 年度 (n=98)	平成 29 年度 (n=184)	平成 28 年度 (n=180)	平成 27 年度 (n=181)	平成 26 年度 (n=190)	平成 25 年度 (n=183)
MF または承認申請書記載のすべての工程を日本国内で製造する原薬を使用する品目	38.6%	35.0%	35.0%	35.4%	35.7%	35.6%
MF または承認申請書記載のすべての工程を海外で製造する原薬を使用する品目	50.3%	46.6%	45.0%	41.2%	38.4%	40.1%

平成 29 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書 (p.19)。
平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書 (p.19) から作成

する調査検討事業報告書¹⁰⁾によると、製造販売承認取得 7,723 品目のうち、国内で製造する原薬を使用する品目数は 37.5%であり、全ての工程を海外で製造する原薬を使用する品目数は 47.5%と、この 5 年間で海外依存度にはそれほど大きな変化はないものと考えられる。

原薬の調達国を見ると、Fig. 5 のように平成 28 年度¹¹⁾ は、輸入原薬をそのまま使用する場合の調達国は、購入金額ベースで、韓国 21.8%、中国 18.6%、イタリア 14.9%、インド 6.7%、スペイン 4.7%であり、平成 23 年度¹⁰⁾ と比較すると、中国がやや増加、イタリアは 1.7 倍、台湾、オランダ、ドイツが 5 倍程度に増加し、反対に韓国は 70%程度に減少した。また、粗製品または最終品を輸入し国内精製する場合、平成 28 年度¹¹⁾ は、中国が 43%、インド 19.4%、韓国 18.0%、イタリア 10.7%であり、平成 23 年度¹⁰⁾ と比較すると、中国が倍増、イタリアが 7.6 倍に増加したが、韓国、インド、

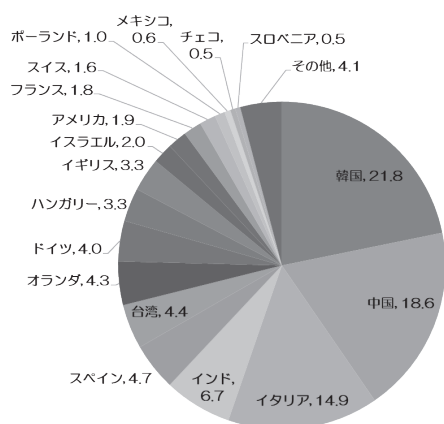
ドイツは減少傾向にあった。

海外からの原薬をそのまま使用する場合も、輸入したものを国内で精製する場合も、中国の占める割合は増加傾向にあり、その果たす役割は大きくなっており、特に中間体の製造はほとんどが中国に依存する方向にある。

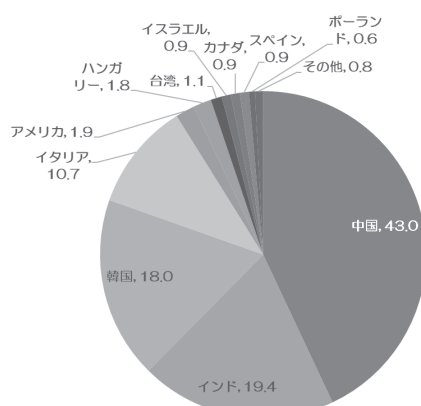
そのような状況の中で、安定供給のための原薬の複数ソース化ができていない後発医薬品の割合は、Table 3 に示すように、平成 25 年度が 28.6%、平成 26 年度 32.9%、平成 27 年度 37.9%、平成 28 年度 40.7%、平成 29 年度 42.7%と、着実な進展がみられる。

最後に

後発医薬品や既存薬の薬価の下落に伴い、原薬調達の海外依存は一定の水準を保ちながらも避けて通れないものとなっており、分析技術の向上による新たなリスクの発見の可能性もあることから、今後も



自社もしくは輸入業者を介して調達した輸入原薬をそのまま使用する場合の調達国



自社もしくは輸入業者を介して粗製品または最終品を輸入し国内精製または加工したものの調達国別の状況

Fig. 5 平成 28 年度のジェネリック医薬品の原薬の調達国（金額ベース）
（平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業調査よりグラフ化）

Table 3 ジェネリック医薬品の安定供給のための原薬の複数ソースの確保状況

	平成 29 年度 (n=184)	平成 28 年度 (n=178)	平成 27 年度 (n=179)	平成 26 年度 (n=188)	平成 25 年度 (n=182)
後発医薬品の製造販売承認取得品目数 (合計値)	10,191	9,814	9,713	9,593	9,348
原薬の複数ソース化ができていない後発医薬品の品目数(合計値)	4,354	3,991	3,683	3,152	2,671
原薬の複数ソース化ができていない後発医薬品の割合	42.70%	40.70%	37.90%	32.90%	28.60%

平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書から、後発医薬品の製造販売承認取得品目数と原薬の複数ソース化ができていない後発医薬品の品目数の両項目に回答のあった企業を集計

種々の課題を生じていくことが懸念される。

原薬のダブルソース化など医薬品メーカーの自助努力による対策も講じられてきているが、セファゾリン問題に際しての関連学会などからの要望にもあるように、今後、疾患別あるいは医療場面ごとに汎用される重要な医薬品を洗い出し、その供給体制、代替薬の存在とその供給体制、緊急時の海外からの医薬品導入も含めて、わが国の医薬品供給のリスク管理のシステムを産官で構築していくことが急務である。

また、生じうるすべてのリスクを予測することは不可能であり、医薬品の品質問題が生じた場合には、適切な情報収集を通じて問題を科学的に把握し、供給を継続した場合に起こりうるリスクと医薬品供給停止のリスクなど、リスクベネフィットバランスに基づいた対応が必要となる。これには、品質の科学専門家、毒性の専門家、規制側の緊密な連携が可能な新たな部門の設置も必要となるかもしれない。

また、医薬品原料の品質確保問題は、長期収載品、ジェネリック医薬品、OTC すべてに関わるものであり、医薬品全体として同じ土俵での取り組み、規制が望まれる。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

参考文献

- 1) 小嶋茂雄. ICH について. 医薬品の品質確保—増補改訂版 2006—, 東京:アイ・エル・シー;2006. p.29.
- 2) 医薬品承認申請実務担当者研修会講演資料. <https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0026.html> (平成 30 年度医薬品承認申請実務担当者研修会終了時:平成 30 年 8 月 17 日時点).
- 3) Substances for pharmaceutical use. European Pharmacopoeia 10.0, 2019: p.890-2.
- 4) European Commission Decision C (2019) 2698 final.
- 5) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Assessment report. Referral under article 31 of directive 2001/83/EC. Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. 14 February 2019, EMA/217823/2019.
- 6) Xiaofeng Wang, et.al. Effect of oxidation on amine-based pharmaceutical degradation and N-Nitrosodimethylamine formation. *Water Research*, 2015; 87: 403-11.
- 7) 世界保健機関国際物質安全性計画. 国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD : Concise International Chemical Assessment Document) —Executive Summary の抄訳および全文訳—, No.38 N-ニトロソジメチルアミン. 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部, 2008. <http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/cicad.html> (参照 2019-11-18).
- 8) 谷村顕雄, 酒井綾子. 医薬品と亜硝酸塩との反応による N-ニトロソ化合物の生体内生成の可能性について. 衛生試験所報告, 1981; 99: 1-16.
- 9) 平成 29 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書. p.19.
- 10) 平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業報告書. p.41-3.
- 11) 平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書. p.20-1.