

異なり、一義的に類縁物質規格を設定できないことを検証する必要がある、次年度の課題として実施する。

I-2. 残留溶媒の規格設定について

残留溶媒は、すべて製法に由来するものであり、何をどう規定するか、それぞれの製法ごとに考える必要がある。従って、同一の原薬であるからといって一定の規格試験法を設定できないため、何か規定するとしても基本的には「別に規定する」という形にならざるを得ないものとする。例えば、塩基性たん白質の最終精製が酢酸酸性下で共通に行われ、酢酸の残留が避けられないというような場合、残留溶媒として「酢酸」に対する規格試験法を具体的に規定することはあり得る。化学薬品であっても、最終段階での精製操作に共通の溶媒が必ず用いられ、その残留性を規制する必要があるのであれば、溶媒を特定して具体的に規定することもあり得ると思われるが、例外的である。したがって、残留溶媒を規定する必要があるとしても、通常、承認規格の中で考えるべきことであり、特殊なケースを除けば、日局中で溶媒を特定して共通の規格試験法を規定する必要はないものとする。

ただし、原案作成会社が承認規格中で残留溶媒を規定している場合、類縁物質の場合と同様に「別に規定するものの他、下記の残留溶媒試験に適合する」を採用し、代表的な規格試験法を提示することもできるが、別の製法により残留溶媒を規定する必要のない場合に、残留溶媒規定を強制することのないような配慮が必要となる。

なお、残留溶媒はクラス 1～3 に分類されるが、クラス 1 の溶媒は試験に用いないこと、クラス 3 の溶媒は設定不要であることから、承認規格中で残留溶媒を規定する必要がある場合でも、実際にはクラス 2 の溶媒についてのみ規定することの是非を考

えればよい。

II. 最新分析法の日本薬局方への取り込みについて

平成 11～13 年度厚生科学研究「医薬品製剤原料の品質確保に関する研究」(主任研究者：岡田 敏史)では、ICH/原薬 GMP ガイドライン (Q7A) の国内運用の観点より、原薬の製造管理における「不純物プロファイルの確立及び同等性評価基準」が示され、基準不純物プロファイルを設定すべき対象不純物及びそのための基本要件が、以下のように提案されている。

1) 設定対象不純物

化学合成品の場合、通例、類縁物質の不純物プロファイルの設定は合成原料、中間体、副生成物、分解物などを対象として必須であり、また精製工程などに使用する有機溶媒のプロファイル(残留溶媒)も考慮の対象となる。必要ならば無機化合物も対象とする。

2) 不純物プロファイル作成の基本要件

不純物プロファイル作成に必要なロット数、不純物プロファイルを得るための分析法及び不純物の検出レベル(不純物として 0.05～0.10%)等が示されている。

本項では、不純物プロファイルによる製造管理の対象となる類縁物質、残留溶媒及び無機化合物に対する分析法の現状と今後のあるべき方向について考察する。

II-1. 類縁物質試験のための分析法

日局中、類縁物質試験のための分析法としては、液体クロマトグラフ法(HPLC)やガスクロマトグラフ法(GC)等の定量的分析法が多く採用されてきているが、現行、薄層クロマトグラフ法(TLC)が主要な分析法として採用されている。これらの分析法の特徴は以下のものであり、試験目的及び対象化合物に応じて柔軟に対応する必要がある。

HPLC 法：分離能、検出感度及び定量性に優れているおり、検出器として紫外吸光度計が一般的に用いられる。類縁物質試験又は不純物プロファイルを求める分析法としては最も有用であり、第一選択の分析法として位置づけられ、TLC 法等の旧来の半定量的試験法の大部分は HPLC 法に変更可能と思われる。HPLC 法の問題点としては、紫外可視領域に吸収をもたない不純物は検出できないこと、試験条件（カラム、移動相、等）を固定した場合、類縁物質の物理化学的特性（極性等）に広がりがあるとき、同一の試験条件での同時分析は困難であることから、全体のプロファイルを把握できないこともある。

GC 法：HPLC 法と同様、分離能、検出感度及び定量性に優れており、検出器としては水素炎イオン化検出器が一般に用いられる。類縁物質試験又は不純物プロファイルを求める分析法として優れているが、不揮発性成分はそのままでは検出できないこともあり、その適用はかなり限定されたものになる。また、揮発性であっても熱的に不安定な化合物は、試料注入口における高温での気化の際に分解するおそれもある。

TLC 法：分離能、検出感度及び定量性に劣るが、その簡便性、検出手段の多様性（紫外可視、蛍光、ヨウ素蒸気、呈色反応（各種検出試薬の噴霧）、等）、原点にとどまるものを含め、すべての成分を検出できる等の利点があり、捨てがたい魅力がある。とはいえ、0.1%レベルの不純物を定量的にチェックし、品質の恒常性を確保しようとする近年の国際的な動向に合わせてゆこうとするなら、HPLC 法又は GC 法による定量的分析法への切り替えを積極的に進めてゆく必要があるものと考えられる。

上記の3種の分析法は、既に日局一般試験法として規定され、医薬品各条の純度試験に広く用いられているが、別にキャピラリー電気泳動法の一般試験法への採用及び

医薬品各条での活用が期待されている。

キャピラリー電気泳動法：キャピラリー電気泳動法（CE 法）の国際調和が進みつつあり（JPF11-4, 2002）、そこでは、ゾーン電気泳動法、等電点クロマトグラフ法、ゲル電気泳動法及びミセル動電クロマトグラフ法の4種の分析法が対象となっている。前3者は、タンパク質及び高分子多糖などの定量分析及び純度解析法としての活用が期待されている。一方、キャピラリーミセル動電クロマトグラフ法はイオン性化合物から中性化合物まで広範囲の低分子物質の同時分析に優れていることから、風邪薬など多成分製剤中の有効成分の同時定量法として広く用いられるようになってきている。

CE 法の分析精度は、未だ HPLC 法及び GC 法に比較して若干劣っているが、分離能は HPLC 法及び GC 法と比較して 10 倍以上高いこと、また、TLC 法と同様に、注入された全ての成分が溶出されることから、適切な検出手段が選択されれば、見逃される不純物はないなどの利点がある。したがって、今後、類縁物質試験又は不純物プロファイル作成のための主要な分析法となることが期待できることから、早期に一般試験法として採用すべきものと考えられる。

II-2. 残留溶媒試験のための分析法

現在、日局参考情報には残留溶媒試験のための GC 法の試験条件が数種類、例示されているが、いずれも水素炎イオン化検出器を用いた例示となっている。残留溶媒試験として実際に規格試験法を定めるべき対象溶媒は、ICH で合意されたクラス 2 溶媒が中心となるはずである。しかしながら、クラス 2 溶媒のクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素の水素炎イオン化検出器に対する感度は極めて低いため、EP ではこれらハロゲン化炭化水素溶媒に対する検出器としては、質量分析計（MS）及び電子捕獲検出器（ECD）が記載されて

いる。

残留溶媒試験のために GC 法を適用することに問題はないが、実際に試験対象とすべきクラス 2 溶媒の残留を感度よく検出するために必要な ECD 検出器又は MS が例示されていないのは不可思議であり、日局として早期の対応を図る必要がある。

なお、日局一般試験法の液体クロマトグラフ法中では MS が、また、ガスクロマトグラフ法中では、ECD 及び MS が用いることのできる検出器として規定されている。ただし、MS については HPLC 法及び GC 法における検出器としての規定はあっても、一般試験法としての規定はない。後述の ICP 法も含め、MS が他の分析法と組み合わせ、広く用いられつつある現状を考えれば、単なる検出器としての規定だけでなく、質量分析法 (MS) とは何かを一般試験法中に明確に規定すべきものとする。

II-3. 無機化合物

無機化合物を対象とする医薬品各条での試験としては、製造工程で用いられる金属触媒等の特定金属の残留規制のため原子吸光度法、重金属類を硫化物として沈殿させ、濁度で評価しようとする重金属試験法、また、重金属試験で捉えられないシリカ及びアルカリ土類金属も含めて、無機性不純物をトータルに検出しようとする強熱残分試験法がある。

以下には、これらの試験の設定意義及び試験法としての問題点等について考察する。

・ 原子吸光度法による純度試験

基底状態の原子が特定波長の光を吸収して励起される現象を利用した分析法であり、特異性及び検出感度は比較的高く、定量性もあり、特定金属に対する分析法としては優れている。しかし、分析対象が変わるごとに光源 (ホローカソードランプ) を交換する必要があること、微量分析においては、共存成分によるマトリクス効果が避けられ

ないこと、等の問題がある。

・ 重金属試験法

重金属試験法は、試料中に混在する不特定の重金属類を硫化物として沈殿させ、生成した沈殿物の量を濁度で評価しようとする方法であり、原料、試薬、溶媒及び製造環境中から混入する重金属類の総量を鉛に換算して簡便に評価することができる。一般に重金属類の人体に対する毒性が高いこともあって、殆どすべての原薬で重金属類の限度が規定されており、製造ライン及び環境条件の恒常性を確保する手段ともなっている。

試験法としての問題点は、個々の重金属量を知ることができないこと及び酸性溶液中での沈殿性硫化物の生成について金属間差が避けられないことがあるが、試料中に混在する重金属類の総量を迅速・簡便に知る方法として有意義な試験法であることに変わりはない。

・ 強熱残分試験法

強熱残分試験は、有機物中の無機性不純物を硫酸酸性下で強熱し、硫酸塩として残留する無機性不純物の総量を質量の増分として評価しようとするものである。本試験法は、大部分の医薬品各条に広く適用されている試験であり、重金属試験法でカバーされないシリカ、アルカリ土類金属等も含めて無機性不純物の総量を知ろうとする試験法であり、得られる数値はマスバランスの目安になるものと理解されている。実際には、約 20 g の風袋に対して 1 ~ 2 mg の質量変化を求めようとする試験であり、コストパフォーマンスの観点からみると、分析値の信頼性に欠ける効率の悪い試験法といえる。新しい分析技術が進展し、加えて原薬 GMP による製造工程管理が徹底してきている状況の中で、代替試験法の可能性も含め、本試験法の設定意義につき改めて問い直すべきことと考える。

一方、厚生労働省からの依頼を受け「中心静脈栄養液中のAlの定量法」が、東西技術（研究）委員会で検討された（平成14年度）。4種のアルミニウム分析法、①蛍光検出/HPLC法、②原子吸光光度法、③高周波プラズマ誘導分析法（ICP）及び④高周波プラズマ誘導/質量分析法（ICP/MS）、についての比較検討がなされ、検出感度及び定量精度ともICP/MS法が最も優れていることが示されたことから、ppbレベルの微量アルミニウム分析法としてICP/MS法の推奨が予定されている。

高周波プラズマ誘導分析法（ICP）は、フォトダイオード検出器又は質量分析計を検出器とすることで、10数種の金属をppbレベルで同時に、精度よく定量することが可能な分析法である。即ち、非特異的な重金属試験法及び強熱残分試験法では知りえない、重金属類又は無機性不純物のプロファイルを知ることができる。したがって、ICP分析法を適用することにより、特定の原薬の製造過程で混入する可能性のある重金属類又は無機性不純物として、安全性及び混在量からみて何が問題となるか、何を規制の対象として考える必要があるか、予め検討することが可能となる。

したがって、ICP法が日局一般試験法又は参考情報に導入され、重金属類又は無機性不純物の個別分析が容易になれば、現行の重金属試験法、ヒ素試験法並びに強熱残分試験法の見直し又は再検討の方向にも影響する画期的分析法として期待される。

以上、不純物プロファイルによる製造管理の対象となる類縁物質、残留溶媒及び無機化合物の試験のために繁用される分析法の長短所及び最新の分析法につき概括したが、旧来の試験法のあり方につき再検討するとともに、キャピラリーミセル動電クロマトグラフ法、高周波プラズマ誘導分析法（ICP）及び質量分析法（MS）など最新分

析法の早期導入により、医薬品のより効率的かつ合理的な製造及び品質管理が可能になるものとする。

Ⅲ. ICH合意の安定性試験と貯法について

ICH/Q1A(R)のステップ4段階での合意を受けて、「Q1A(R)安定性試験ガイドラインの改定について」が通知された（医薬審第565号、平成13年5月1日）。これによれば、原薬及び製剤の室温保存、冷蔵保存又は冷凍保存を規定するにあたって必要とされる長期保存試験及び加速試験の試験条件が記載されている。しかしながら、安定性試験の結果を反映させて貯法（保存温度）をどう規定すべきかについて、具体的指示が明確に示されていない。ただし、本通知中のQ&Aでは、1～30℃の保存条件で安定性試験が実施された場合には、貯法の保存条件として「室温」と記載できることが示されているが、他の保存条件で実施された安定性試験結果を受けての貯法の保存条件（温度）をどう規定すべきかが、明確に示されていない。

一方、欧州医薬品庁（EMA）からは、ガイドライン“Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medical Products in the Products Particulars”

（CPMA/QWP/609/96, 28 Jan. 1998）が出され、ICH/Q1A(R)に基づいて得られた安定性試験の結果を受けて、保存条件をどのように規定すべきか、その表示法が具体的に示されている（ICH/Q1A(R)のSTEP4合意前）。

ただし、原薬の場合、いずれの安定性試験条件においても試験結果は規格限度内であること、また、製剤では規格限度内であってもガイドラインに記載された「明確な品質の変化」を示さないことが条件であり、以下の関係が示されている。

安定性試験	要求される表示
長期：25°C±2°C， 60%RH±5% 加速：40°C±2°C， 75%RH±5%	特に保存に関する情報はいらない。
長期：25°C±2°C， 60%RH±5% 加速：30°C±2°C， 60%RH±5%	30°C以下で保存する。
長期：25°C±2°C， 60%RH±5%	25°C以下で保存する。
長期：5°C±3°C	2°C～8°Cで保存する。
長期：0°C以下	試験した温度で保存する。

上記に示される安定性試験条件と保存温度の関係は、欧州の気候条件を考えた場合、科学的に妥当なものと考えられる。ただし、一点、気がかりな点があるが、それは、冷蔵保存条件で安定性試験を実施した場合の保存温度である。通常、メーカーで安定性試験を行う場合、恒温槽を使用するため、温度条件はかなり厳密に制御されていると考えられる。実績としては、5°C±1°Cの範囲内で管理されていると推測される。しかしながら、医療現場や流通過程での保管庫の温度管理状況を考えると、設定温度が5°Cであっても、実際には2～8°Cの範囲内で変動するものと考えた方がよい。保存品の頻繁な出し入れが行われる実際の医療現場での保管庫の使用状況を加味すれば、8°C付近での保存の可能性が高いと思われる。冷蔵保存が要求される医薬品は、熱的に不安定であることが前提となっていることを考慮すれば、安定性試験条件である「5°C±3°C」から単純に「2～8°C」が適切な保存温度とすることに疑問が残る。特に、有効期間が3年以下に設定されている場合、厳格な保存温度の管理が必要なことは明白であり、「5°C±3°C」での安定性試

験結果をもって単純に保存温度「2°C～8°C」と表示できないものと考えられる。

しかしながら、病院等の医療現場での保管条件として「5°C以下」といった厳しい温度管理を要求することも実際的ではない。そのため、医薬品を供給する側が、最も厳しい条件での安定性に関わる担保をとっておくことが、実際には非常に重要なことと考えられる。その意味では、安定性に問題のある医薬品については、安定性試験条件での試験と別に、「8°C±1°C」程度の温度条件での安定性について、付加的に確認しておくことが、実際上の対応として重要ではないかと考えられる。ただし、冷蔵条件での加速試験が併行して実施された場合、その結果を考慮して保存温度「2～8°C」と記載することに問題はないと考えられる。

EMA のガイドラインを参考にして、わが国での同様な基準を具体的に決める場合、欧州に比較して夏季の温度が高いことを考慮する必要がある。一つの考え方として、安定性試験と保存温度の関係を以下のように表示することを提案する。

安定性試験	要求される表示
長期：25°C±2°C, 60%RH±5% (3年) 加速：40°C±2°C, 75%RH±5% (6箇月) 加速：30°C±2°C, 60%RH±5% (1年)	室温保存
長期：25°C±2°C, 60%RH±5% (3年以下)	25°C以下で保存する。
長期：5°C±3°C (3年) 加速：25°C±2°C, 60%RH±5% (6箇月)	2°C～8°Cで保存する。
長期：5°C±3°C (3年以下)	2°C～8°Cで保存する。 ただし、安定性試験において追加的な試験の採用も考慮すること。
長期：0°C以下	試験した温度で保存する。

【参考】

ICH/Q1A(R)における関連記載事項の抜粋

一般に、製剤に関する「明確な品質の変化」とは、次に掲げる場合である。

1. 試験開始時から含量が5%以上変化した場合、生物学的又は免疫学的方法を用いる時は、力価が判定基準から逸脱した場合
2. 特定の分解生成物が判定基準を超えた場合
3. 外観、物理的項目及び機能性試験が判定基準から逸脱した場合（例えば、色、相分離、再懸濁性、ケーキング、硬度、1回当りの投与量）、しかし、加速試験条件下では、物理的特性の変化（例えば、坐剤の軟化、クリーム融解）が予想されることもある。
さらに、剤型により必要に応じて
4. pHが判定基準を逸脱した場合
5. 溶出試験（12投与単位）で判定基準を逸脱した場合

IV. リテスト日及び有効期間の適用について

ICH/Q7Aの課題として「原薬GMPガイド」が検討され、平成12年秋に最終合意された。翌年秋、「原薬GMPガイドラインについて」及び「原薬GMPガイドライン

に関するQ&Aについて」が通知され（医薬発第1200号、平成13年11月2日）、国内的運用が開始された。この中には「リテスト日」の規定があり、わが国においては従来なかったコンセプトであることから、原薬の製造管理への実際的な適用が期待される。

「原薬GMPガイドライン」によれば、「リテスト日」について「未だ使用可能であることを保証するために、ある物質を再検査すべき日付」と定義されており、本文中、12箇所にその記載がみられる。一方、原薬GMPガイドラインに先立って「安定性試験ガイドラインの改定について」が通知されており（医薬審発第565号、平成13年5月1日）、そこでは、安定性試験を考慮して有効期間の代わりにリテスト期間を設定してもよいことが規定されている。

従来、原薬の製造管理においては有効期間等がされ、その期限切れ以降は、原則として当該ロットは使用できないものとされ、廃棄等の処分が行われてきている。「リテスト」により、品質等に変化のないことが確認された場合、再利用できることが明確にされれば、これまで棄てていた資源の有効活用之道が開かれることになり、企業にとっても非常にメリットのあるコンセプトと考えることができる。

しかしながら、「リテスト」を概念として

捉えることができて、実際に運用することを考えると、いくつかの疑問があることから、運用上、問題となりそうな事項につき考察し、具体的な提案を行う。

IV-1. 「リテスト日」が適用できる原薬は？

「原薬GMPガイドライン」によれば、有効期間の代わりにリテスト期間を設定してもよいこと及び「リテスト期間」の用語の定義で不安定であるバイテク応用製品等の原薬に関しては、リテスト期間より有効期間を設定するほうが適切であると記載されている。これを文字どおり解釈すれば、不安定なバイテク製品であっても、有効期間でなくリテスト期間を定め、リテスト（再試験）により再利用できるものがあると考えられることもできる。

しかし、「リテスト」の考え方は、当初に設定した有効期間（リテスト期間）を超えた原薬にあっても、定められた保存条件が守られるならば、相当長期間にわたってその品質が維持されることが期待できる場合に限定して、再利用の道を開けておこうとするものであり、基本的には安定な原薬に適用すべきものとする。したがって、バイテク技術等による製造されるタンパク質性医薬品等に対しては、適用対象外であることを明確にしておいた方がよいと考える。

なお、長期保存試験成績がない原薬でも、加速試験成績等により安定性が予測できるものについては、再試験を実施し、規格に適合していることが確認できれば、再利用してもよいと思われる。

IV-2. 規格への適合とは？

「規格に適合すれば、使用してもよい」とされているが、どのような規格を判断基準とするかが問題である。法的根拠のある規格としては、承認規格や日局等の公定書で規定された規格及び試験法を考慮することができるが、これらの規格及び試験法はいずれも製品

が市場にある間、即ち有効期間（使用期限）の範囲内での品質を保証することを前提に設定されている。次項で記載するように、再試験後、改めて一定期間の使用可能な期限を設定する場合、承認規格等、流通期間内の品質保証のための規格及び試験法を判断基準とすることは好ましくない。

「リテスト」という新規のコンセプトを原薬の製造管理に活かしてゆくためには、現行の承認規格と別に、出荷時の品質を保証する規格及び試験法を設定すべきであり、それにより再試験結果の適否を判定すべきものとする。

IV-3. リテスト適合後の対応は？

再試験の結果、ある適正な規格に適合したとしても、リテスト期間又は有効期間をどのように設定すればよいかという問題が残る。製剤工場では、必要量の原薬入手後、速やかに使用できるため、特に問題はないが、原薬工場では、出荷し、自社又は他社の製剤工場で使用してもらうまでの期間を保証する必要があるが、この場合、どのような期間を設定すればよいか明確にされていない。

上記2項で述べた出荷時の品質を保証できる規格であれば、初回と同様のリテスト期間を設定することも可能であるが、そうでない場合は、長期安定性試験の成績を外挿するなどして、品質の保証できる期間を推定し、その範囲内でのリテスト期間（有効期間）を設定するなどの配慮が必要になるものとする。

また、再試験は複数回、実施できることが規定されており、再試験の回数及びトータルの期間については、何も触れられていない。1ロットのサイズに限度があることから、無制限に再試験が繰り返されるということは、実際にはあり得ないが、上限規定がないという気味悪さがある。確かに、品質が安定であれば、何度でも再試験を実施し、規格に適合すれば再利用できるという考え方もあり得

るが、長期間の保存により、通常の規格試験ではチェックし得ない化学変化があり、その結果が安全性に重大な影響を及ぼし得る可能性を完全に否定することはできない。したがって、現実的な解決策としては、当該製品の特性などを考慮し、各企業で妥当なリテストの回数及びトータル期間などを製造者責任の範囲内の問題として自主的に設定すべきものとする。

IV-4. 日局での対応

日局通則 39 において「有効期限」の用語が用いられているが、医薬品各条における表示の問題として記載されているだけで、有効期限をどう定めるか、規格試験法との関係が示されている訳ではない。原薬の製造管理にあたって、「リテスト」の考え方を許容するのであれば、有効期限との関係も含めて、通則で何らかの対応をする必要があるものとする。例えば、

通則 XX

「安定な原薬については、有効期限の代わりに『未だ使用可能であることを保証するために、ある物質を再試験すべき日付』として、リテスト日を設けることができる。」

のような規定があれば、実際的な運用の根拠が明確にされることになる。また、必要があれば、本項で記載した適用対象とすべき原薬、適用すべき規格及びリテスト適合後の対応等につき、日局参考情報に記載することも可能である。

【参 考】

(A) 「原薬GMPガイドライン」より

1. 用語集

リテスト日：未だ使用可能であることを保証するために、ある物質を再検査すべき日付

2. 「リテスト日」記載箇所

- ・6.13 (記録を3年以上保存)、8.11 (小分け容器への表示)、8.47 (中間体等の混合ロットの設定)、9.43 (ラベルへの表

示)、11.41 (試験成績書への記載)、11.50 (安定性試験モニタリング結果の活用)、11.53 (モニタリング用に3ロット使用)、11.60 (安定性試験結果に基づく設定)、11.71 (出荷後参考品を3年間保管)、13.16 (重要な工程変更時の評価)、17.20 (代理店等での記録保管)、17.50 (再包装時の正当化のための安定性試験実施)
以上12箇所

(B) 「安定性試験ガイドラインの改定について」より (医薬審第565号, H13.5.1)

2. 留意事項

(1) 原薬の安定性試験を考慮し、有効期間の代わりにリテスト期間を設定し申請することができる場合があること。その場合には、備考欄にその旨を明記すること。

3. 通知の改正

「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」(医薬審第666号, H.11.4.8) 記の6の(5)に次のように加える。

カ 貯蔵方法、有効期間欄にリテスト期間を設定する場合には、その旨を記載すること。

記の6の(5)を(6)とし、(4)の次に次のように加える。

(5) 貯蔵方法・有効期間欄

原薬に関しては、リテスト期間を設定することができること。

(C) 「安定性試験ガイドライン」より

3. 用語集

リテスト期日 (Re-test date)

当該日付以降は、原薬が以前として規格に適合し、製剤の製造に使用できることを確認するために、当該原薬の検体を用いて試験検査しなければならないことを示す日付。

リテスト期間 (Re-test period)

原薬が、定められた条件の下で保存された場合に、その品質が規格内にとどまると想定される期間であり、当該原薬が製剤の

製造に使用できる期間。この期間を越えて保存された原薬のロットを製剤の製造に使用する場合は、規格への適合性を再試験し、速やかに使用する。原薬のロットは複数回試験することが出来る。使用された残りの原薬は、規格に適合し続ける限り、再試験後に使用できる。不安定であることが知られているほとんどのバイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品の原薬に関しては、リテスト期間より有効期間を設定するほうが適切である。同じことがある種の抗生物質についても言える。

(D)「安定性試験ガイドラインに関する質疑応答集」より

Q 4. 2.1.9において「正当化できれば、承認時に、長期保存試験の成績を外挿することにより、実測範囲以上にリテスト期間又は有効期間を限られた範囲で延長することができる。」とあるが、判断の参考となるガイドラインはあるか。

A 4. 外挿のためのデータ評価に関するガイドラインは、ICHにおいて現在検討中である。

D. 結論

医薬品品質分野の国際調和が積極的に進められ、合意された各種のガイドラインは国内的に通知され、実施段階となっているにも拘わらず、実際の運用面で十分な活用がなされていない現状がある。本研究では、このような現状を打開し、最新の品質管理技法及びコンセプトを日常的な医薬品の製造管理の場で活かしてゆくためには、日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法及び医薬品各条において、実際の運用を図るための具体的方策を提言することを目的に研究を開始した。今年度は4つの小課題を設定し、それぞれに対しての具体的方策に関する調査検討を行い、次のような結論を得た。

①純度試験（類縁物質、残留溶媒）のあり方について

合成的な手法により製造される化学薬品の品質規定をするうえで、純度試験は必須の試験項目であるが、その中で類縁物質及び残留溶媒は製法への依存性が高い試験項目である。どのような製造方法が用いられるにせよ、類縁物質に対して適切な製造及び品質管理をする必要はあるが、共通の規格及び試験法を具体的に規定することができない場合、「別に規定するものの他、次の試験に適合する」と規定することを提案した。「次の試験」とは、原案作成会社が規定する規格試験法を意味し、当該物質に関わる代表的な類縁物質試験であることを示す。なお、類縁物質中には製法に依存せず、物質それ自身の特性に由来する分解物等もあり、これに対しては共通の規格試験法を規定することができる。

残留溶媒も製法依存であることは明らかであるが、類縁物質と異なり、品質保証するにあたって必須の規格試験項目にあたらなない。したがって、必要があれば承認規格の中で製造者が個別に対応すべきことと考えられる。

②最新分析法の日本薬局方への導入について

不純物プロファイルによる製造管理の対象となる類縁物質、残留溶媒及び無機化合物の試験のために繁用される分析法の現状を考察し、合わせて、これらの試験に用いられるべき最新の分析法につき概括した。その結果、旧来の試験法のあり方につき再検討する必要があることを指摘するとともに、キャピラリーミセル動電クロマトグラフ法、高周波プラズマ誘導分析法（ICP）及び質量分析法（MS）など、最新分析法の早期導入により、医薬品のより効率的かつ合理的な製造及び品質管理が可能になることを示した。

③ICH 合意の安定性試験と貯法について

ICH/Q1A(R)での合意を受けて、「安定性試験ガイドラインの改定について」が通知された。これによれば、原薬及び製剤の保存条件を規定するにあたって必要とされる長期保存試験及び加速試験の試験条件が記載されている。しかしながら、安定性試験の結果を反映させて貯法（保存温度）をどう規定すべきかについて、具体的指示が明確に示されていない。一方、欧州医薬品庁（EMA）は、安定性試験の結果を受けて、保存条件をどのように規定すべきか、ガイドライン中でその表示法を具体的に示している。EMAのガイドラインを検討し、わが国としてどのように対応すべきか、具体的な提言をまとめた。

④有効期限とリテストについて

「原薬GMPガイドラインについて」が通知され、国内運用が開始されているが、この中には「リテスト日」の規定がある。従来、原薬の製造管理においては有効期間が定められ、期限切れ以降は、原則として当該ロッ

トは廃棄等の処分が行われてきている。「リテスト」により、品質等に変化のないことが確認された場合、再利用できることが明確にされれば、資源の有効活用の道が開かれることになり、積極的に活用すべきコンセプトと考えられる。本研究においては、「リテスト」の概念の実際的な運用を考慮するとき、何が問題となるかにつき考察し、その結果を日局の通則及び参考情報に反映させるべく具体的な提案を行った。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究
－（その1）収載品目の充実による日局の質的向上－

分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
薬品試験部長

研究要旨 日本薬局方作成基本方針に示された「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による日本薬局方（日局）の充実化」を具現化するために、収載品目の充実方策について研究した。現在わが国で使用されている医薬品の原薬や製剤に関して日局、日局外基準書（局外規）、米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）での収載状況を詳細に分析し、この分析に基づいて、保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を収載するための収載品目選定指針（案）を作成した。また、これらの重要な医薬品を全面的に収載していくには従来に増して数多くの品目についての審議を要することになるが、従来の審議体制では対応が困難と考えられることから、新たな審議システムを構築し、その試験的運用を開始した。

A. 研究目的

薬事食品衛生審議会の日本薬局方部会において決定された日本薬局方作成基本方針には「日本薬局方の5本の柱」を掲げ、その一つとして「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による日本薬局方（日局）の充実化」が謳われている。この基本方針が具現化できれば日本薬局方（日局）の質的向上や信頼性向上に大きく寄与できると考えられることから、保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を全面的に収載していくための方策を検討する目的で本研究を行った。

B. 研究方法

現在日本で市販されている医薬品の原薬や製剤に関して日局、日局外基準書（局外規）、米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）での収載状況を分析し、保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を日局に収載していく上での収載品目選定指針（案）を作成す

る。また、重要な医薬品の全面的収載に際しては従来に増して数多くの品目について収載のための審議を要することになるが、従来の審議体制では対応が困難と考えられることから、新たな審議システムの構築とその試験的運用を試みる。

C. 研究結果

1. 日局、USP、EPの収載品目数

日局14（第一追補を含む）の全収載品目数は1,362品目である（表1）。その内の原薬は1,032品目であるが、これには生薬214品目を含む。

USP（第25版）には3744品目が収載されており、原薬は1518品目、製剤は2226品目である。EP（第4版）には1389品目が収載されており、原薬は1340品目（動物用12品目を含む）が収載されており、製剤も血液製剤やホルモン剤などの特定の品目が49品目収載されている。

日米欧のそれぞれの薬局方で収載対象品目に対する考え方が異なる(表2)。USPは基本的には国内で流通している医薬品のすべてを収載する方向で作業が計画されており、薬効成分としての原薬を収載する場合は原則としてその製剤も収載している。また、一つの原薬に対して複数の剤形がある場合は繁用されている複数の剤形が収載されている。そのため、原薬の収載数に比べて製剤の収載数が著しく多くなっている。一方、EPはEC加盟国の統一薬局方としての位置づけがあり、原薬では加盟国間で統一した品質規格を設定することは可能であるが、製剤は加盟国間での差異を無視して統一的品質規格を規定することは困難であるとのことから、原則として原薬が収載されている。ただし、血液製剤のように製法及び要求される品質基準が加盟国間でほぼ共通な製剤は収載されている。日局では従来原薬の収載が中心であったが、今後は保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品は原薬と併せて製剤も積極的に収載していく方針であることから、製剤の収載比率は現在より高くなっていくものと思われる。

日局の収載品目総数はUSPのそれと比べると大きく及ばないが、EPのそれとはほぼ同じである。しかし、EPの収載品目がほとんど

原薬であることから、原薬の収載数で比較すると日局の方がEPより約300品目少ない。また、日局の収載原薬数には生薬の214品目が含まれており、EPの生薬収載数が約130品目であることを考慮すれば、化学薬品(添加剤を含む)/生物薬品の収載品目数の日局とEPの差は更に大きくなる。

2. 日本で承認されている医薬品原薬の日局、USP、EP及び局外規への収載状況

わが国で承認され使用されている医薬品原薬の実態を薬価基準(平成14年3月現在)に収載されている医薬品に基づいて調査した。資料1には薬事法第42条に基づく基準書に収載された医薬品(血液製剤、ワクチン、放射性医薬品等)や生薬類を除いた医薬品、すなわち化学薬品、生物薬品、抗生物質、医薬品添加剤を中心に国内で使用されている医薬品の原薬を示したが、その総数は1575品目である。

これらの全医薬品原薬の日局、USP及びEPへの収載状況を分析し、表3に示した。日局に収載されている品目数は737品目であり、この内、USPとEPの両方にも収載されている品目は385品目、USPかEPのいずれか一方に収載されているものは137品目、このいずれにも収載されていない品目は215品目であった。また、USPとEPの両方に収載されている品目は492品目あるが、この内で日局に収載されていないものが107品目あった。更に、USP又はEPのいずれかに収載されているが、日局に収載されていないものが164品目あった。一方、日局、USP、EPのいずれにも収載されていない医薬品は567品目あった。

局外規は第1部から第4部までに分類されており、第1部は原薬、第2部は製剤、第3部は溶出規格設定製剤、第4部は日抗基から移行した抗生物質製剤が収載されている。局外規収載品目が日局に収載されると、その品目は局外規から削除されることになっている。第1部は主として1990年以前に承認されたもので繁用されている386品目(日局14第一

表1 日局収載品目の内訳

種 類	第一部	第二部	合 計	
原 薬	化学薬品	531	113	644
	生物薬品	11	13	24
	抗生物質	147	0	147
	生薬*	0	217	217
製 剤**	192	138	330	
合 計	881	481	1,362	

*: 油脂類を含む

** : 生物学的製剤、放射性医薬品、衛生材料を含む

表2 日局、USP、EPの収載品目の比較

	日局	USP	EP
原 薬	1032	1518	1340
製 剤	330	2226	49
合 計	1362	3744	1,389

追補収載品目を除く) が収載されており、第2部では127品目の原薬に対する約170製剤が収載され、第3部では174品目の原薬に対する製剤約260品目の溶出規格が収載されている。局外規に収載されているこれらの多く

は多銘柄が市販され繁用されていると思われる医薬品である。そのため、日局への収載品目の選定には局外規収載品目を有効に利用することも重要と考えられる。

表3 日本で承認されている医薬品原薬の日局、USP及びEPへの収載状況

日局、USP及びEP	品目数
日局に収載されている品目数	737
(日局、USP及びEPに収載されている品目数)	(385)
(日局に収載され、USP又はEPのいずれかに収載されている品目数)	(137)
(日局に収載され、USP又はEPのいずれにも収載されていない品目数)	(215)
USPに収載されている品目数	664
EPに収載されている品目数	622
USP及びEPに収載されている品目数	492
(USP及びEPに収載され、日局にも収載されている品目数)	(385)
(USP及びEPに収載され、日局に収載されていない品目数)	(107)
USP又はEPのいずれかに収載されている品目数	301
(USP又はEPのいずれかに収載され、日局にも収載されている品目数)	(137)
(USP又はEPのいずれかに収載され、日局に収載されていない品目数)	(164)
日局、USP、EPのいずれにも収載されていない品目数	567

3. 日局医薬品各条への収載品目の選定方法

第1節及び第2節で分析したように、国内で使用されている医薬品原薬は1500品目以上あるが、この約半数はすでに日局に収載されている。残りの約半数の医薬品原薬について、これらをすべて日局に収載する必要は必ずしもなく、日局への収載は医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を中心に収載すべきであると考えられる。保健医療上重要な医薬品や繁用医薬品としては、使用量が多い医薬品、希少疾病用医薬品として優先審査された医薬品、諸外国でも医療上の必須医薬品として使用されているもの、多銘柄(後発医薬品)が流通しているものなどがその対象になると考えられる。この意味で、世界的に評価されているUSPやEPに収載されていながら日局に未収載の医薬品は日局への収載を考慮するのに十分値すると考えられる。ただし、疾病構造は国・地域により必ずしも同じである訳ではないので、この点は十分配慮して収載品目を選定する必要がある。また、わが国

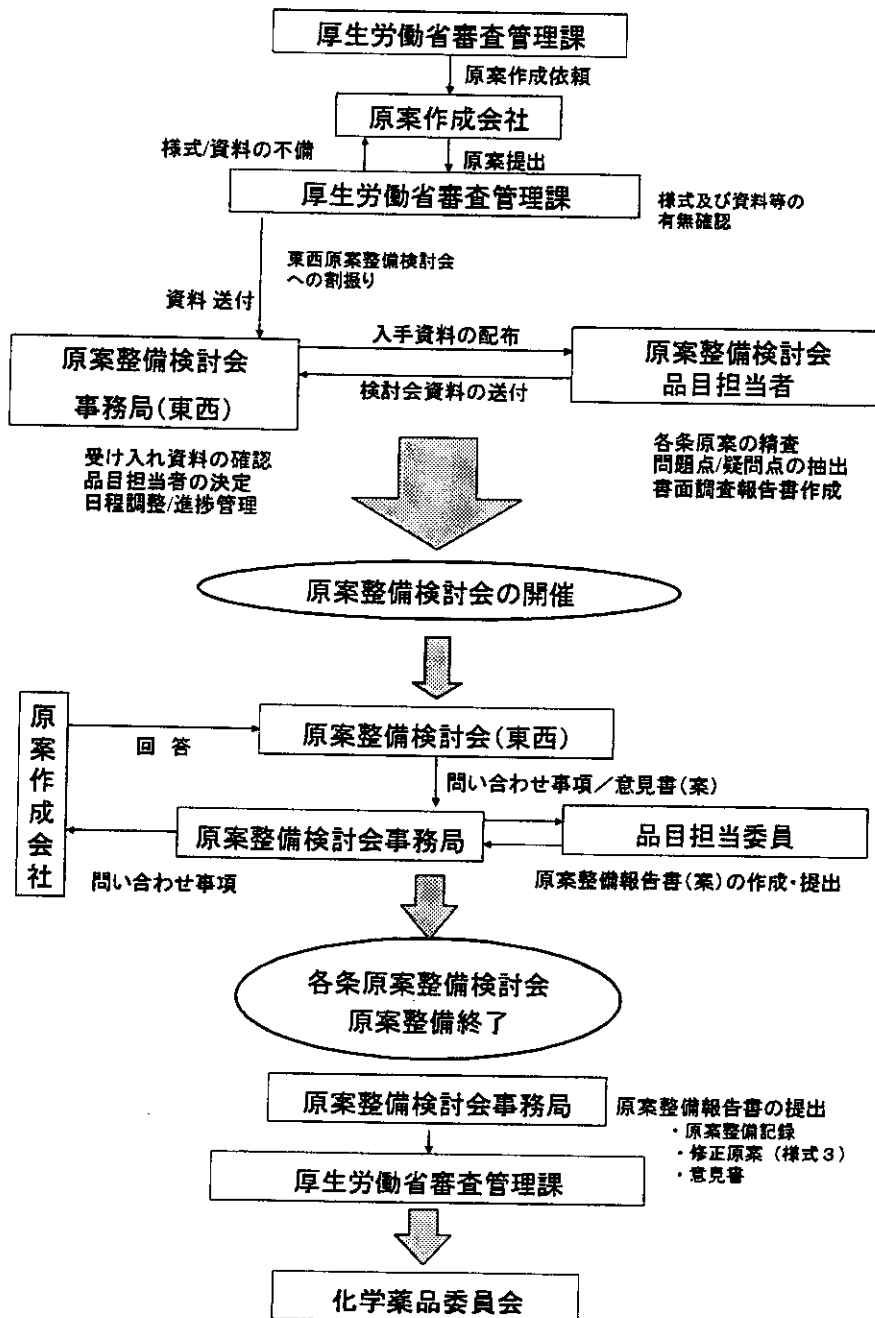
には局外規という規格書があり、これは多銘柄が市販され繁用されていると思われる医薬品が主として収載されてきている。そのため、日局への収載品目の選定には局外規への収載品目を有効に利用することも重要と考えられる。一方、いわゆる新薬は医療上重要な医薬品であり、可能な限り早期に薬局方に収載することが後発医薬品の品質確保の観点からも望ましいものと考えられる。しかし、新薬の収載にあたっては先発企業の知的財産権保護の問題や市販直後調査の結果などに配慮した収載を考える必要がある。これらのことを勘案すれば、外国薬局方の調査(分担研究報告「先進諸外国における薬局方の作成等に関する調査研究」参照)で明らかになったように、欧米での収載時期の目安である特許有効期間の終了前までに収載する方向で収載品目を決定していくのが現実的対応であると考えられた。そこで、このような視点から、日本薬局方の収載品目を選定のための指針(案)を作成した(別紙1)。

4. 新しい審議体制の構築

第3節で示した収載品目選定指針（案）に基づいて、日局の収載品目の充実を図る場合には、第1節及び第2節の分析結果からも明らかのように、非常に多くの品目について収載作業を行わなくてはならなくなる。日局13に収載する予定で約10年前から審議が開始された品目のなかには日局に収載されることな

く現在もなお審議が継続されているものも少なからず存在する。このような過去の経験から、収載品目の充実を図るための多品目の収載は従来からの審議・検討方式では極めて困難であると予想された。そこで、収載品目の充実に対応できる新たな審議・検討体制の構築を検討した。

図1 日局各条原案整備のシステム



原案の審議で困難が予想されるのは対象品目が極めて多い化学薬品についてである。従来は企業から提出された原案に対して、局方調査会化学薬品委員会が提出資料の不備、文言の不備、ルール化された様式の不備などの科学的な内容以外の部分も含めて検討していたため、審議に極めて長時間を要していた。委員会でのこれらの検討を排し、内容に関してのより専門的で科学的な検討が効率的に行えるような審議体制の構築が必要と考えられる。そこで、資料やデータの確認、第15改正日本薬局方原案作成要領（原案作成要領）に基づいた原案の整備などを外部の検討会等で行い、委員会ではこれらの点に煩わされることなく実質的な審議が行えるシステムを考案した（図1）。

このシステムでは、企業から厚生労働省審査管理課に提出された原案等の資料一式が原案整備検討会（整備検討会）に送付され、整備検討会の事務局は送付資料を確認した後、整備検討会の専門家に担当品目を振り分け、各専門家による資料内容やデータの確認及び原案作成要領に基づく原案の整備を行う。各専門家が行った整備原案は原案整備検討会を開催してその妥当性を検討する。原案に関して明白な問題点や改善点がある場合は原案作成会社に対して検討会から直接問い合わせ等を行い、原案の再整備を行う。このような作業によって原案整備が完了すると、整備検討会は修正原案に原案整備記録と原案の内容に関する意見書を添付して審査管理課に報告する。審査管理課は原案整備検討会の報告を受けて、化学薬品委員会での審議を開始する。

ここで構築したシステムが円滑に機能すると、化学薬品委員会では資料・データの不備、それに伴う原案の不備のために費やす労力が大幅に軽減され、審議が効率的に行われるようになることが期待される。

D. 考 察

収載品目の充実による日局の質的向上を図るために、わが国で使用されている医薬品の

局方収載実態を調査し、更に米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）への収載医薬品の実態も併せて調査した。わが国で使用されている医薬品の原薬約1500種のうち、約半数はすでに日局に収載されていた。しかし、医薬品原薬に限って見ても、日局への収載品目数は欧米薬局方のそれと比較して相当に少ない。収載品目数の多寡だけが薬局方の質に影響するわけではないが、USPとEPの両方に収載されている医薬品は国際的にも重要な医薬品あるいは繁用される医薬品としての位置づけがあるものと考えられ、日本でも使用されているこのような原薬は日局に収載するのに十分値すると考えられる。更に、日局の質的向上にはいわゆる新薬に相当する医薬品も積極的に収載していくことが必要である。ただ、新薬の収載に際しては開発企業の知的財産権を保護する方策を早急に確立する必要があると思われる。局方収載の目的の一つに、後発医薬品の品質確保とその育成があると思われるが、このことと先発企業の知的財産権の保護を両立させるためにはUSPやEPが採用している収載時期に関する目安が参考になる。すなわち、特許の有効期間が終了すると後発医薬品の市場参入が始まることから、少なくとも特許有効期間が終了するまでには薬局方に収載するとの合意を形成した上で、企業の協力を得て可能な限り早期に日局収載を実現していくという作業スケジュールを計画することが肝要である。また、局外規第1部から第3部に共通して収載されている品目はわが国で繁用されていることから、これらの日局収載については十分配慮すべきではないかと考えられる。

収載品目の充実を目的とした今後の日局収載品目の選定は上述した観点に立つて行うことが望ましく、そのための収載品目選定指針（案）を作成した。この案に基づいて日局に収載すべき医療上重要な医薬品あるいは繁用されている医薬品をみると相当多数の医薬品が収載候補品目となる。一方、これら多数の収載候補品目を効率よく日局に収載して

いくには従来の審議方式では対応が困難であることはこれまでの過去の経験から明らかであった。そこで、収載品目の充実を図っていくための新たな審議システムの構築を試みた。「D. 結果」の項で述べたように、この新システムが円滑に機能すれば局方委員会での原案審議が効率化され、収載品目の充実に大きく貢献すると期待される。

この新システムでは原案整備の実務母胎として原案整備検討会が設置されている。この検討会は東京医薬品工業協会技術委員会及び大阪医薬品協会技術研究委員会の協力を得て医薬品の品質保証あるいは品質評価の専門家をメンバーとして東西2カ所に組織し、当面は国立医薬品食品衛生研究所の専門家がそれぞれの取りまとめ役を担うこととしている。日局15の新規収載品目の審議に際して、この新しいシステムでの試行を本年度後半から開始し、今後1～2年間この試行を継続し、新しい審議システムの確立を行っていく。

E. 結 論

1. わが国で使用されている医薬品の原薬に

ついて、日局、USP、EPへの収載状況を調査し、その差異を明らかにした。

2. 上記調査に基づいて、日局への収載品目選定のための指針（案）を作成した。
3. 収載品目の充実を図るための新しい審議システムを構築し、そのシステムの試行を開始した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) 谷本 剛：第十五改正日本薬局方原案作成要領について。月刊薬事，2002，44(6)：1131-1143
- 2) 谷本 剛：医薬品各条の原案作成要領について。大阪医薬品協会会報，2003，649：26-54

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

(別紙1)

日本薬局方への収載品目選定指針(案)

新医薬品(今後、新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤及び新剤型医薬品として承認される医薬品)

1. 市販直後調査及びその評価が終了した後に収載する。
 - 1-1. 有効性・安全性等について特段の問題がなかった品目：市販直後調査終了後、概ね2年後を目途に収載する。やむなく収載が遅れた場合であっても、特許有効期間が終了するまでには収載する。
 - 1-2. 有効性・安全性等について問題が指摘された品目：その後の行政的措置等を勘案して収載の可否を決定する。

既承認医薬品(既に承認されている医薬品)

2. 局外規収載医薬品
 - 2-1. 繁用性の高い医薬品(売上高、生産量、市場占有率等を考慮)
 - ：第2部、第3部に収載された医薬品は原則、日局に収載。
 - 外国薬局方(USP, EP)収載医薬品は優先収載。
 - 2-2. 繁用性の低い医薬品：医療上の重要度が高いものを選択して、日局に収載。
(医療上の重要度が高いもの：類薬のないもの、オーファンドラッグ等)

3. 局外規以外の基準書に収載の医薬品

- 3-1. 生物製剤基準、放射性医薬品基準：原則として収載しない。
- 3-2. 医薬品添加物規格：使用量の多い添加剤、重要な添加剤は原則、収載。
国際調和品目は最優先で日局収載
- 3-3. 日本薬局方外生薬規格：重要な生薬及び生薬製剤は原則、収載。

4. 局外規及び他の基準書に未収載の医薬品

- 4-1. 1991年以降に承認された医薬品
 - 4-1-1. 再審査期間を終了した医薬品：原則、日局に収載。
 - 外国薬局方(USP, EP)収載医薬品は優先収載。
 - 4-1-2. 再審査期間中の医薬品：特段の問題が生じていない医薬品は、原則、日局に収載。
 - 外国薬局方(USP, EP)収載医薬品は優先収載。
- 4-2. 1990年以前に承認された医薬品
 - 4-2-1. 繁用性の高い医薬品(売上高、生産量、市場占有率等を考慮)
 - ：原則、日局に収載。
 - 外国薬局方(USP, EP)収載医薬品は優先収載。
 - 4-2-2. 繁用性の低い医薬品：医療上の重要度が高いものを選択して、日局に収載。
(医療上の重要度が高いもの：類薬のないもの、オーファンドラッグ等)

5. 外国薬局方(USP, EP)収載医薬品

- 5-1. 日本で承認されていない医薬品は収載しない。
- 5-2. 上記2及び4の各項に従って、日局に収載する。

6. 既収載品目の収載見直し

- 6-1. 繁用性の低い医薬品：関係各界の意見を参考にし、収載意義のないものは削除する。
- 6-2. 安全性等の問題がある医薬品：行政措置を勘案し、必要に応じて削除する。

資料1 わが国における医薬品原薬の日局、USP、EP及び局外規への収載状況

No.	一般名	USP	EP	JP	局外規 1部	局外規 2部	局外規 3部	JP:製剤	承認日	再審査終 了日	希少疾病 薬承認日
1	アザチオプリン	○	○	○	×			錠	19690903		
2	亜酸化窒素	○	○	○	×				19550715		
3	アスコルビン酸	○	○	○	×			液	19600000		
4	アスピリン	○	○	○	×			錠	19600000		
5	アセタゾラミド	○	○	○	×	錠			19550329		
6	アセチルコリン、塩化	○	○	○	×			注射用	19530324		
7	アセフトロール、塩酸	○	○	○	×		カプセル		19810604		
8	アトロピン、硫酸	○	○	○	×				19600000		
9	アマンタジン、塩酸	○	○	○	×		細粒、 散、錠		19750415		
10	アミカシン、硫酸	○	○	○	×				19760820		
11	アミドトリゾ酸(ジアトリゾ酸)	○	○	○	×			注射液	19550211		
12	アミトリプチリン、塩酸	○	○	○	×			錠	19610601		
13	アミノ安息香酸エチル(ベンソカイン)	○	○	○	×				19600000		
14	アムホテリシンB	○	○	○	×				19620215		
15	アモキシシリン	○	○	○	×				19740906		
16	アモバルピタール	○	○	○	×				19500200		
17	アモバルピタールナトリウム、注射用	○	○	○	×			注射用	19600000		
18	アルギニン、塩酸L-	○	○	○	×			注射液	19731105		19990922
19	アルブラゾラム	○	○	○	×	錠			19840215		
20	アルブレノロール、塩酸	○	○	○	×		カプセル		19700911		
21	アロプリノール	○	○	○	×		細粒、錠		19681212		
22	安息香酸	○	○	○	×						
23	安息香酸ナトリウム	○	○	○	×						
24	アンチピリン(フェナゾン)	○	○	○	×				19500000		
25	アンピシリン	○	○	○	×				19630124		
26	アンピシリンナトリウム	○	○	○	×				19650827		
27	イオタラム酸	○	○	○	×			注射液	19650127		
28	イオバノ酸	○	○	○	×			錠	19530203		
29	イオバミドール	○	○	○	×				19851105		
30	イクタモール	○	○	○	×				19600000		
31	インソルビド、硝酸	○	○	○	×	徐放カ プセル、 徐放錠			19600810		
32	イソニアジド	○	○	○	×			液	19520606		
33	インフェンインスリン水性	○	○	○	×			注射液	19550219		
34	インプロバノール	○	○	○	×						
35	インロイシン、L-	○	○	○	×						
36	イドクスウリジン	○	○	○	×			点眼液	19631222		
37	イブプロフェン	○	○	○	×	顆粒、錠		錠	19710625		
38	イミプラミン、塩酸	○	○	○	×			錠	19590216		
39	イミベネム	○	○	○	×				19870630		
40	インスリン	○	○	○	×			注射液	19600000		
41	インドメタシン	○	○	○	×			カプセル、 坐剤	19660411		
42	ウルソデオキシコール酸	○	○	○	×				19600614		19990616
43	エーテル	○	○	○	×						
44	エーテル、麻酔用	○	○	○	×				19500000		
45	エストリオール	○	○	○	×			懸濁注射 液	19601122		
46	エタクリン酸	○	○	○	×			錠	19661110		
47	エタノール	○	○	○	×				19500000		
48	エタンプトール、塩酸	○	○	○	×				19661031		
49	エチオナミド	○	○	○	×				19810130		
50	エチニルエストラジオール	○	○	○	×			錠	19500606		
51	エトスクシミド	○	○	○	×				19640228		
52	エフェドリン、塩酸	○	○	○	×			散、錠、注 射液	19600000		
53	エリスロマイシン	○	○	○	×				19541210		
54	エリスロマイシン、エチルコハク酸	○	○	○	×				19530213		
55	エリスロマイシン、ステアリン酸	○	○	○	×				19550325		
56	エリスロマイシン、ラクチビオン酸	○	○	○	×				19661207		
57	エルゴカルシフェロール	○	○	○	×				19510725		
58	エルゴタミン、酒石酸	○	○	○	×				19640831		
59	エルゴメトリン、マレイン酸	○	○	○	×				19540504		
60	塩化亜鉛	○	○	○	×						
61	塩化カリウム	○	○	○	×						
62	塩化カルシウム	○	○	○	×			注射液			
63	塩化ナトリウム	○	○	○	×			注射液			
64	塩酸	○	○	○	×						
65	塩酸、希	○	○	○	×						
66	オキシテトラサイクリン、塩酸	○	○	○	×						
67	オキシドール	○	○	○	×						
68	オキシプロロカイン(ペノキシナート)、塩酸	○	○	○	×				19570508		
69	オクスブレノロール、塩酸	○	○	○	×	錠			19751208		
70	オフロキサシン	○	○	○	×				19850416		19960809
71	オルシブレナリン、硫酸	○	○	○	×				19611129		
72	果糖	○	○	○	×				19500000		
73	カナマイシン、一硫酸	○	○	○	×				19590616		
74	カフェイン	○	○	○	×				19500000		
75	カフェイン、無水	○	○	○	×				19600000		

No.	一般名	USP	EP	JP	局外規 1部	局外規 2部	局外規 3部	JP:製剤	承認日	再審査終 了日	希少疾病 薬承認日
76	カプトプリル	○	○	○	×						
77	過マンガン酸カリウム	○	○	○	×				19821007		
78	カルバマゼピン	○	○	○	×				19500000		
79	カルビドパ	○	○	○	×				19650315		
80	カルメロースナトリウム	○	○	○	×				19790522		
81	カンフル, di-	○	○	○	×						
82	キシリトール	○	○	○	×				19600000		
83	キニーネ, 硫酸	○	○	○	×				19650619		
84	キニジン, 硫酸	○	○	○	×				19500000		
85	グアイフェネシン	○	○	○	×				19500000		
86	グアナチジン, 硫酸	○	○	○	×				19490120		
87	クエン酸	○	○	○	×				19600827		
88	クエン酸, 無水	○	○	○	×						
89	クエン酸ナトリウム	○	○	○	×			診断用, 輸血用	19630108		
90	クラブラン酸カリウム	○	○	○	×				19850131		
91	グリセオフルゼン	○	○	○	×				19590926		
92	グリセリン	○	○	○	×				19500000		
93	グリセリン, 濃	○	○	○	×				19500000		
94	グリベンクラミド (Glyburide)	○	○	○	×				19710302		
95	クリンダマイシン, 塩酸	○	○	○	×			錠	19701015		
96	クリンダマイシン, リン酸	○	○	○	×				19821215		
97	グルコン酸カルシウム	○	○	○	×						
98	クレマスチン, フマル酸	○	○	○	×			錠	19700117		
99	クロキサシリンナトリウム	○	○	○	×				19640909		
100	クロトリマゾール	○	○	○	×				19750804		19990611
101	クロナゼパム	○	○	○	×				19800610		
102	クロニジン, 塩酸	○	○	○	×			錠	19800110		
103	クロフィブラート	○	○	○	×				19650819		
104	クロミフェン, クエン酸	○	○	○	×			錠	19680223		
105	クロモグリク酸ナトリウム (cromolyn Na)	○	○	○	×			細粒	19710302		
106	クロラムフェニコール	○	○	○	×				19500315		
107	クロラムフェニコール, バルミチン酸	○	○	○	×				19500314		
108	クロラムフェニコールナトリウム, コハク酸	○	○	○	×				19590901		
109	クロルジアゼポキシド	○	○	○	×			散, 錠	19600314		
110	クロルフェニラミン, マレイン酸	○	○	○	×				19510130		
111	クロルプロパミド	○	○	○	×			錠	19590327		
112	クロルプロマジン, 塩酸	○	○	○	×			液	19550230		
113	クロルヘキシジン, グルコン酸, 液	○	○	○	×				19590922		
114	ケイ酸マグネシウム	○	○	○	×						
115	ケタミン, 塩酸	○	○	○	×				19700117		
116	ケトプロフェン	○	○	○	×			カプセル	19770818		
117	ゲンタマイシン, 硫酸	○	○	○	×				19680223		
118	コカイン, 塩酸	○	○	○	×						
119	コデイン, リン酸	○	○	○	×						
120	コリスチン, 硫酸	○	○	○	×				19510828		
121	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム	○	○	○	×				19581224		
122	コルチゾン, 酢酸	○	○	○	×				19530914		
123	コルヒチン	○	○	○	×			錠	19610824		
124	コレカルシフェロール	○	○	○	×				19500000		
125	酢酸ナトリウム	○	○	○	×						
126	サラゾスルファピリジン	○	○	○	×				19690903		
127	サリチル酸	○	○	○	×				19500000		
128	サリチル酸ナトリウム	○	○	○	×			注射液	19500000		
129	サリチル酸メチル	○	○	○	×				19600000		
130	サルブタモール, 硫酸	○	○	○	×			錠, シ ロップ	19730718		
131	酸化亜鉛	○	○	○	×						
132	酸化マグネシウム	○	○	○	×						
133	酸素	○	○	○	×						
134	ジアゼパム	○	○	○	×			錠	19640810		
135	シアノコバラミン	○	○	○	×				19500126		
136	ジエチルカルバマジン, クエン酸	○	○	○	×			錠	19510115		
137	ジキトキシシン	○	○	○	×						
138	ジクロキサシリンナトリウム	○	○	○	×				19670930		
139	シクロスポリン	○	○	○	×				19851105		19950929; 19980131
140	ジクロフェナクナトリウム	○	○	○	×			錠	19730808		
141	シクロペントラート, 塩酸	○	○	○	×				19710923		
142	シクロホスファミド	○	○	○	×			錠	19620430		
143	ジゴキシシン	○	○	○	×				19610828		
144	次硝酸ピスマス	○	○	○	×				19500000		
145	ジスルフィラム	○	○	○	×				19521224		
146	シタラピン	○	○	○	×				19710302		20000118
147	ジヒドロエルゴタミン, メシル酸	○	○	○	×			錠	19770225		
148	ジピリダモール	○	○	○	×			錠, 散, 錠	196000205		
149	ジフェンヒドラミン, 塩酸	○	○	○	×						
150	ジブカイン (シンコカイン), 塩酸	○	○	○	×						
151	シプロヘパタジン, 塩酸	○	○	○	×				19610601		

No.	一般名	USP	EP	JP	局外規 1部	局外規 2部 細粒, 錠, 注射 液	局外規 3部	JP:製剤	承認日	再審査終 了日	希少疾病 承認日
152	シメチジン	○	○	○	×		細粒, 錠		19810919		
153	ジメルカプロー	○	○	○	×				19501009		
154	ジメンヒドリン	○	○	○	×				19500812		
155	次没食子酸ピスマス	○	○	○	×				19500000		
156	臭化カリウム	○	○	○	×						
157	臭化ナトリウム	○	○	○	×						
158	酒石酸	○	○	○	×				19500000		
159	硝酸銀	○	○	○	×						
160	ジルテアゼム, 塩酸	○	○	○	×	錠	徐放錠		19730808		
161	水酸化アルミニウムゲル, 乾燥	○	○	○	×			細粒			
162	スキサメニウム, 塩化	○	○	○	×			注射液 注射用	19530928		
163	スコボラミン, 臭化水素酸	○	○	○	×				19500000		
164	ストレプトマイシン, 硫酸	○	○	○	×				19500000		
165	スピロラクソン	○	○	○	×	錠			19610200		
166	スペクテノマイシン, 塩酸	○	○	○	×				19780518		
167	スルファメチゾール	○	○	○	×				19570927		
168	スルファメキサゾール	○	○	○	×				19581209		
169	スルフィンピラゾン	○	○	○	×				19840702		
170	性腺刺激ホルモン, 胎盤性	○	○	○	×				16540316		
171	セファクロル	○	○	○	×		カプセル, 細粒, 徐放カプセル, 徐放顆粒		19811207		
172	セファゾリンナトリウム	○	○	○	×				19710414		
173	セファドロキシ	○	○	○	×		カプセル, D-シロップ		19820615		
174	セファマンドールナトリウム	○	○	○	×				19830921		
175	セファレキシ	○	○	○	×				19700416		
176	セファロチンナトリウム	○	○	○	×				19650928		
177	セフィキシム	○	○	○	×		カプセル		19870630		
178	セフォキシチンナトリウム	○	○	○	×				19790827		
179	セフトキシムナトリウム	○	○	○	×				19810919		
180	セフトペラゾンナトリウム	○	○	○	×				19810919		
181	セフトジジム	○	○	○	×				19860430		
182	セフトリアキソンナトリウム	○	○	○	×				19860301		
183	セフラジ	○	○	○	×				19770614		
184	セフロキシムアキセチル	○	○	○	×		錠		19880120		
185	セフロキシムナトリウム	○	○	○	×				19810919		
186	ソルビトール, D-	○	○	○	×				19640909		
187	ダウノルピシン, 塩酸	○	○	○	×				19700416		
188	炭酸カルシウム, 沈降	○	○	○	×						
189	炭酸水素ナトリウム	○	○	○	×						
190	炭酸マグネシウム	○	○	○	×						
191	炭酸リチウム	○	○	○	×				19790827		
192	タンニン酸	○	○	○	×				19801025		
193	チアミン, 塩酸	○	○	○	×			液			
194	チアミン, 硝酸	○	○	○	×						
195	チオベンターールナトリウム	○	○	○	×				19501220		
196	チオリダジ	○	○	○	×				19620329		
197	チオ硫酸ナトリウム	○	○	○	×				19600000		
198	チカルシリンナトリウム	○	○	○	×				19790827		
199	チニダゾール	○	○	○	×				19800610		
200	注射用水	○	○	○	×						
201	ツボクラリン, 塩化	○	○	○	×			注射液	19511006		
202	テオフィリン	○	○	○	×		徐放カプセル, 徐放顆粒, 徐放錠		19600000		
203	デキサメタゾン	○	○	○	×	エリキシ ル, 錠			19590131		
204	デキストラン40	○	○	○	×				19520301		
205	デキストロメトルファン, 臭化水素酸	○	○	○	×	錠			19550913		
206	テストステロン, プロピオン酸	○	○	○	×				19510517		
207	デスラノシド	○	○	○	×				19650210		
208	テトラカイン, 塩酸	○	○	○	×				19541011		
209	テトラサイクリン, 塩酸	○	○	○	×				19540331		
210	デフェロキサミン, メシル酸	○	○	○	×				19740906		
211	デメチルクロルテトラサイクリン, 塩酸	○	○	○	×				19610131		
212	テルブタリン, 硫酸	○	○	○	×				19730808		
213	ドキシサプラム, 塩酸	○	○	○	×				19760214		
214	ドキシサイクリン, 塩酸	○	○	○	×				19690925		
215	ドキシソルピシン, 塩酸	○	○	○	×				19740906		
216	トコフェロール	○	○	○	×				19500000		
217	トバミン, 塩酸	○	○	○	×			注射液	19770114		
218	トブタミン, 塩酸	○	○	○	×	錠			19810919		
219	トブラマイシン	○	○	○	×				19760822		