

スライド46

(p. 22)

3.16 製剤試験

当該製剤の特性又は機能の特徴づけ、品質評価や有効性及び安全性確保に直接関与する試験項目を設定する。

3.16.1 製剤総則に規定された試験

製剤総則において規定された試験は、
医薬品各条に試験項目
として設定する。

製剤総則の各剤形に規定された試験法又は試験項目は、
該当するそれぞれの品目において設定する。

スライド47

(p. 23)

3.16.1.1 製剤総則に規定された試験の設定

エキス剤：重金属
カプセル剤：溶出試験又は崩壊試験、含量均一性試験又は質量偏差試験
顆粒剤：粒度、溶出試験又は崩壊試験、含量均一性試験又は質量偏差試験（分包装）
丸剤：溶出試験又は崩壊試験
眼軟膏剤：無菌試験、金属性異物
坐剤：含量均一性試験又は質量偏差試験
散剤：粒度、含量均一性試験又は質量偏差試験（分包装）
錠剤：含量均一性試験又は質量偏差試験、溶出試験又は崩壊試験
シロップ剤：含量均一性試験又は質量偏差試験（用時溶解又は懸濁して用いる分包装）
注射剤：エンドトキシン又は発熱性物質、無菌試験、不溶性異物、不溶性微粒子、実容量、含量均一性試験又は質量偏差試験（用時溶解又は懸濁して用いるもの）
点眼剤：無菌試験、不溶性異物、不溶性微粒子
トローチ剤：含量均一性試験又は質量偏差試験
流エキス剤：重金属

ここに製剤総則の各剤形の中に規定されている製剤試験を示しています。各剤形で製剤総則に規定されております試験法は、医薬品各条の中で全ての試験法を規定して頂くということになります。

スライド48をご覧ください。

例えば、これは一例ですが、ある注射剤があったとき、この注射剤に要求される、例えば、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、実容量など製剤総則で規定された試験項目全てをここで規定し、項目として設定し

ます。項目名の後に判定基準を記載します。それぞれの試験法の判定基準の記載法については、月刊薬事の資料の後ろのページに記載例を全部書いておりますので、後で参照して下さい。

スライド49をご覧ください。

エンドトキシンは従来どおりです。原則として静脈内に投与するものと言っておりますが、今後多分、注射剤ということになれば、一応すべてエンドトキシンを規定して頂くという方向になるかと思っておりますので、対応して頂きたいと思っております。

スライド48

[例] **〇〇〇注射液**
××× Injection

本品は定量するとき、表示量の 93.0～107.0 %に対応する〇〇〇...

製法 本品は・・・、注射剤の製法により製する。
性状 本品は・・・である。
確認試験 本品の表示量に従い・・・
エンドトキシン ○ EU/mg未満
不溶性異物 第×法により試験を行うとき、これに適合する。
不溶性微粒子 第△法により試験を行うとき、これに適合する。
無菌試験 メンブランフィルター法により試験を行うとき、これに適合する。
実容量 試験を行うとき、これに適合する。
定量法 本品の〇〇〇・・・に対応する容量を正確に量り、・・・

スライド49

(p. 23)

3. 16. 1. 2 エンドトキシン試験

原則として、静脈内投与するすべての注射剤に設定。
その他の注射剤にあっても必要に応じて設定。
(安全性確保のため、注射剤に用いる原薬への設定も必要に応じて検討)

エンドトキシン規格値の設定
日局14・参考情報「エンドトキシン規格値の設定」に従って設定。

エンドトキシン規格値の記載
エンドトキシン ○ EU/mg (aL, aEq, 単位) 未満。

スライド50をご覧ください。

スライド50

(p. 24)

3. 18 定量又は成分の含量

3. 18. 2. 1 製剤の定量法

製剤の定量法には、製剤中の他の成分の影響を受けない、特異性の高い試験方法を設定する。
なお、含量均一性試験の試験方法が定量法としても適切な場合には、含量均一性試験の成績を定量法に利用することが出来る。

製剤の定量法ですが、これは当然他の成分に影響されない方法であることは当たり前の話で

すが、含量均一性試験が定量法として適切な場合は含量均一性の試験成績を定量法に用いることが出来ることになっておりますので、そういう品目があれば、このような形で原案を作成して頂ければと思います。

スライド51をご覧ください。

原薬の場合、滴定で絶対定量を行うことが多く行われています。その時の量の計算式ですが、こういう式で通常書いております。この対応量の記載ですが、従来は1番上の数字が3以下の場合は5桁、4以上の場合は4桁とする記載の方法だったのですが、今後は頭の数字の大小にかかわらず、すべて4桁、要するに3以下であっても、4桁で記載するという変更が行われます。これから新たに原案を作るときには、そういう対応をして頂きたい。既収載の見直しは、従前の値を自動的に直すことになろうかと思えます。この対応量は分子量で規定された数値に基づいて設定して頂ければ結構です。

スライド52をご覧ください。

これは式の表記に関するものです。HPLCなどによる定量では当然算出式というものが記載されています。しかし、この式の書き方が必ずしも統一されていません。それとご存じのように14局は2段組みになっておりますが、一段

スライド51

(p. 24)

3. 18 定量又は成分の含量

3. 18. 6 滴定における対応量の記載

滴定において、対応する量を示す数値は mg で記載し、そのけた数は4けたとする。

0. 1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 40. 70 mg $C_{21}H_{28}N_2S_2 \cdot HCl$
 0. 1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 35. 182 mg $C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$
 \downarrow
 0. 1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 35. 18 mg $C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

対応する量は、「3. 6. 3 分子量 (式量) の記載」に従って規定した分子量又は式量から求める。

スライド52

3. 18. 11 計算式の右辺の表記 (追加)

計算式右辺：定数、定数の項に記載。
 変 数：試料又は標準品の採取量、測定値の項に記載。
 定 数：希釈補正係数、分子量補正係数、感度係数、その他の補正係数又は換算係数の項に記載。

変 数：原則として、代数で表記。
 定数の定義：試験方法に記載されている場合を除き、式の下に記載。

定数の記載方法
 希釈補正係数：整数又は分数で記載。
 分子量補正係数：小数4けたで記載。
 感 度 係 数：通常3けたの有効数字で記載。
 定 数 の 説 明：必要に応じて、式の下に代数の定義に続けて記載。

【例】コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム ($C_{25}H_{33}NaO_6$) の量 (ng)

$$= W_2 \times \frac{A_1}{A_2} \times 1.0475$$

$$W_2$$
 : コハク酸ヒドロコルチゾン標準品の量 (ng)

$$1.0475$$
 : コハク酸ヒドロコルチゾンのコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムへの分子量換算係数

のカラムサイズが制限されているので、版組みの関係からも、この記載方法を統一した方がよいのではないかという提案がありました。既に提案の方向で規定されているものもありますが、これからご紹介する方向で改正していきたいと考えています。まず計算式の右辺ですが、記載の順番は、変数、代数の順とします。変数に関しては試料又は標準品の採取量、測定値の順番とし、定数に関しては希釈補正係数、分子量補正係数、感度係数、その他の補正係数、これらをこの順に書くこととし、変数は原則として代数として書くこと、代数の定義は試験法に記載する場合を除いて式の下に書くことで、統一し

たいと考えています。

試験法の文章中に規定されている代数は改めて定義する必要はありません。定数の記載方法ですが、希釈補正係数は整数又は分数で記載し、分子量補正係数は小数4桁で書いて頂き、感度係数は通常3桁の有効数字を書くということです。定数の説明は必要に応じて式の下に書いて頂きます。すなわち、この例では1.0475はこの分子量換算係数だという説明をこの下に入れて頂きたい。このような書き方に統一して頂ければと思っております。

スライド53をご覧ください。

スライド53

(p. 25)

3. 21. 2 標準品

3. 21. 2. 1 標準品の使用量の原則

標準品の使用に当たっては原則として、その使用量が 30mg 以下となるように試験法を検討する。

最後に標準品の話で終わりたいと思います。

今後、標準品が設定されて来る場合が増大する可能性があるわけです。日局標準品については、無駄な使用を避ける意味から、その使用量は30mg以下を一つの目安として頂き、標準品の使用量が30mg以下になるような試験法を設定するよう検討して頂きたいということです。

スライド54をご覧ください。

標準品を使用する試験法が設定された場合は、新たに標準品を設定しなければなりませんので、先程の様式6の後に添付していると思いますが、いわゆる標準品調査票、これを提出して頂きたい。この調査票は、どのような試験法で使うのか、標準品の原料としてどの程度の品質のものが手に入るのか、或いは標準品原料の安定性はどうか、そういうものの情報を提供してもらうためのものです。更には標準品原料の供給に關しまして無償で提供して頂けるのか、有償なのか、有償であればどのくらいの価格になるのかというような情報も出して頂きたい。これは、標準品の製造機関は日局に標準品が規定されますとその標準品を交付しなければなりませんので、その標準品の製造準備をするための予備的な情報として提出して頂きたいという趣旨であります。標準品製造にあたっては、厚生労働省もしくは製造機関から標準品に關してのいろいろな問い合わせがあるかと思いますが、その時にご協力をお願いします。

スライド54

(p. 35)

標準品調査票

標準品の製造・交付機関が当該標準品の製造準備を開始するうえで必要な予備的情報を提供するもの。

標準品調査票		(化学部)	
標準品名	区別名	TEL	Fax
製造先		E-mail	
	1. 原料収収スペクトル	()	mg
	2. 原料収収スペクトル	()	mg
	3. 両層クロマトグラフ法	()	mg
	4. その他 ()	()	mg
測定に用いる標準品の純度と重量	1. 両層クロマトグラフ法	()	mg
(1層の展開で検出する量を記載して下さい)	2. 両層クロマトグラフ法	()	mg
	3. その他 ()	()	mg
	1. 両層クロマトグラフ法	()	mg
	2. その他 ()	()	mg
	その他	()	mg
	抽り出し部の純度と必要量の合計	()	mg
標準品原料の純度	化学的純度: 99.5以上, 99.0~99.5%, その他 (約 _____ %)		
標準品原料の安定性	1. 貯法 (保存条件): 室温;		
	2. 上記貯法における3年又はそれ以上の期間での含量変化 (貯蔵後を100%とする)		
	3. 吸湿度 (月 / 年)		
標準品原料の供給と製造	1. 製造所純度地において本標準品原料の供給が可能である。		
	1-1 調剤		
	1-2 有償 (年 / 月)		
	2. 製造所純度地においては本標準品原料の供給は困難である。		
	(供給困難な場合の供給状況に関する情報):		
備考			

スライド55

標準品に関する資料

1. 品質標準
 (理化学的試験法で用いる標準品)
 ① (精製法：品質標準ではないので、必要な場合のみ)
 ② 確認試験：構造を支持しうる理化学的試験法 (UV, IR, NMR等)
 (参照スペクトル法は不可)
 ③ 示性値：融点、比吸光度、旋光度等
 ④ 純度試験：類縁物質、異性体、残留溶媒等 (HPLC, GC, TLC 等)
 ⑤ 純度 (通例, HPLCの純度)
 ⑥ 乾燥減量、水分

(生物学的, 生化学的試験法で用いる標準品)
 ① 確認試験：生物学的/生化学的試験法, 理化学的試験法
 (UV, IR, NMR, 電気泳動法, アミノ酸分析等)
 ② 示性値：比吸光度、旋光度等
 ③ 純度試験：類縁物質、異性体、残留溶媒等
 (HPLC, GC, 電気泳動, TLC, その他の方法)
 ④ 乾燥減量、水分
 ⑤ 力価：単位質量当たりの力価/活性 (単位unitの定義を含む)

スライド55をご覧ください。

実際に標準品に設定する場合は、標準品についての一定の基準というものが確定して頂くことになるわけです。ここには、どういう項目に関しての基準を出して頂くかということの概要を示しているわけです。精製法は必要に応じて書いて頂ければいいかと思えます。確認試験は構造を確認出来るような理化学試験方法を設定して頂きたい。純度試験については、通常HPLC的な純度を試験法も含めて規定して頂きたい。乾燥減量、水分も規定して頂きたい。これは大体理化学試験法で使うようないわゆる化学薬品の標準品についてですが、生物薬品に使うような標準品につきましては、確認試験で純度試験の方法論は変わってまいります。生物薬品に使う標準品は力価を値付けすることが1番重要になってまいります。その時に単位の定義も含めて規定して頂きたい。日局標準品というのは絶対標準ではありません。あくまでも日局の中のそれぞれ適用する試験法にかなった標準品ということでして、日局で規定している方法以外での目的で使って頂いたところで、標準品としての保証は製造機関としては出来ません。あくまでも日局で規定された試験法そのための標準品であることをご理解頂きたいと思えます。

スライド56をご覧ください。

スライド56

標準品に関する資料

1. 品質標準
 資料作成：様式3及び4に準じる。
 各原薬に含まれない試験方法・条件を設定する場合はバリデーションに関する資料を添付する。

2. 安定性等
 (1) 安定性に関する資料
 (2) 吸湿性に関する資料
 (3) 保存条件に関する資料

標準品に関する資料の作成は様式3及び4を準用して作って頂いて結構です。原薬に含まれない試験法、要するに標準品のための評価方法として原薬と違う方法・条件を設定している場合は、その試験法のバリデーションデータも添付して頂くこととなります。品質に関してはそういうことです。安定性に関しては、標準品の供給する立場にとっては非常に重要なことでして、物質の安定性に関する資料、吸湿性或いは保存条件とも関係している話ですが、こういう情報資料を添付して頂きたいということです。

今回の説明内容は月刊薬事にまとめておりますので、それをご参照頂ければと思います。また、ご質問は業界を通してお寄せ頂ければ回答出来る範囲で対応したいと思っております

有難うございました。

分ということであれば、別途、適用対象とすべき原薬、或いは先程言いました出荷時規格に基づく適否の判定等の問題、或いはリテスト適合後の対応、そういった様々な問題につきまして参考情報の中で考え方を明示していくというような対応も有り得るのかなと考えています。

以上、与えられました分担研究課題を遂行するにあたりまして4つの小課題を設定し、それぞれについてそれなりの考え方を提示させていただきました。今日お話したことの詳細は、お手元に配布させていただきました分担研究報告書中に記載しておりますので、ご興味のある方々は是非ご一読いただきたいと思います。

ご静聴、ありがとうございました。

国立医薬品食品衛生研究所大阪支所

薬品試験部長 谷本 剛

日局作成基本方針及び先進諸外国薬局方の現状を踏まえた日局の質的向上

「日本薬局方作成基本方針及び先進諸外国薬局方の現状を踏まえた日局の質的向上」に関する研究成果についてご説明いたします。

スライド1をご覧ください。

スライド1

日本薬局方作成基本方針 作成方針

— 日本薬局方の5本の柱 —

- (1) 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化
- (2) 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用
- (3) 国際調和の推進
- (4) 日本薬局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及
- (5) 最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備の促進

この研究では、最初にお話しましたように、日本薬局方作成基本方針というものが一昨年の暮れに薬食審から答申されておまして、その基本方針として日本薬局方の五本の柱というのが示されております。一つは、保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化、要する

に収載品目の充実、そして、日局は5年後の大改正と5年に2回の追補がございますので、もう少し機動的に改正出来るような方策、すなわち部分改正を取り入れること、3番目は国際調和の推進、4番目は局方改正における透明性の確保及び日局の普及、更には、これは先程岡田先生の方からご講演頂いた研究に係わっている話ですが、新しい分析法の積極的な導入と標準品の整備促進、この五つの柱が15局の作成基本方針として示されています。これはもう既にご承知のことと思います。

この研究では、主に1番目と、5番目の柱を主な研究の対象としているわけでございます。

スライド2をご覧ください。

スライド2

収載品目数の現状と3局比較

局方改定プロセスの3局比較

収載品目選定方法
収載時期
原案(ドラフト)作成
審議方法
パブリックレビュー
改定頻度
透明性/機密保持

標準品整備状況と3局比較

日局の質的向上を図る上での問題点

本日の話の内容ですが、若干前後するかもしれませんが、まず最初は収載品目数の現状と3局比較をお話し、次に日局改正プロセスを3局と比較しながら、日局の現状と改正プロセスがどうあるべきかという問題点と今後のあるべき方向性について考察し、その後に標準品の状況と3局の比較についてお話ししていきたいと思えます。

スライド3をご覧ください。

まず、収載品目数の充実に関してお話しします。日局の現状、これは第一追補までですが、収載品目数は第一部が881品目、第二部が481品目、合計1,362品目、このうち製剤が330品目で原薬が1,032品目です。原薬は生薬が217品目、抗生物質が147品目、生物薬品が24品目、化学薬

スライド3

収載品目数の充実

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	1032
	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。

スライド4

収載品目数の充実

日局、USP、EPの収載品目数の比較

	日局	USP	EP
原 薬	1,032	1,518	1,377
製 剤	330	2,226	167*
合 計	1,362	3,744	1,544

*：生物学的製剤、放射性医薬品、衛生材料を含む。

品が644品目というようになっております。

スライド4をご覧ください。

品目数をUSP、EPと比較してみますと、USPは25局、EPは4版の追補2までの数ですが、日局は今言いましたように原薬は1,032品目、製剤は330品目、合計で1,362品目です。USPはトータルして3,744品目で、内容を見ますと原薬が1,518品目、製剤が2,226品目です。EPは全1,544品目で、製剤は167品目、これは生物学的製剤、放射性医薬品、衛生材料が含まれ

ており、EPは原則として原薬を収載するという事で、それが1,377品目であります。この品目数からみれば日局はUSPにはとても及びませんが、EPと比較すれば若干少ないというところです。厚労省の局方係は原薬の約300品目の差を大きな差と認識しておりまして、15局に向けてはEP並みの収載数にもっていきたいと考えており、あと300品目は載せたいということです。第一次の収載品目は既に原案作成依頼が出されておりますが、第二次の収載候補品目も薬務公報でそのリストが公表され、皆様方のご

意見を伺っているところだと思います。

スライド5をご覧ください。

これは平成13年度の時点で薬価収載されている医薬品の原薬約1,600品目を3薬局への収載状況に基づいて切り分けてみてみたものです。そうしますと、その内で日局に収載されているものは約半数737品目あり、大体半分くらいは既に日局に載っています。この日局に載っているもののうち、EPとUSPの両方に載っているものが385品目、どちらか一方に載っているものが137品目、どちらにも載っていない日局独自のものが215品目ありました。

日本で薬価収載されている原薬のうち、USPに載っているのが664品目、EPは622品目、両方にまたがって載っているものが492品目あります。

ここで、USPとEPの両方に収載されているけれども、日局には収載されていないものが107品目あります。USPかEPのどちらかに載っているものが301品目あるのですが、その医薬品のうち日局に載っていないのが164品目あり、日本で承認或いは実際に使用されている医薬品のうち、外国薬局方には収載されているけれども日局には載っていないものが約270品目ある

スライド5

ということが分かりました。

また、日局、USP、EPのいずれの局方にも載っていないものが567品目でございます。こういうものは、まだ後発品が出ていない薬という意味での新薬レベルの薬が相当この数の中に含まれていると思われます。このように、日本で使われている医薬品の解析によって、日局、USP、EPそれぞれの薬局方への収載状況が整理され、外国薬局方には載っているけれども日局には載っていない医薬品原薬が大体300品目近くあるというのが明らかになりました。

数の上での話はこういうことで、日局を充実させるというのは何も数ばかりが増えることが良いわけではないのですが、収載品目数を充実させる、すなわち数を増やすということも日局充実の一つのファクターになろうかと思えます。厚労省は数を増やすことに相当の力点をおかれているようでございます。それが良いか悪いかは別にいたしまして、一応15局に向けてEP並みの収載品目数ということで約300品目の収載を目指すことが方針として出されています。そして収載品目として、それが既に案内されているところです。局方委員会の委員としてそういうものの作成に携わっている者としては厚労省のそういう方針が既に走っておりますので、それ

収載品目数の充実

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
日局収載品目数	737
(+USP and EP)	(385)
(+USP or EP)	(137)
(-USP and EP)(日局のみ)	(215)
USP収載品目数	664
EP収載品目数	622
USP and EP収載品目数	492
(日局収載品目)	(385)
(日局未収載品目)	(107)
USP or EP収載品目数	301
(日局収載品目)	(137)
(日局未収載品目)	(164)
日局、USP、EP未収載品目数	567

に沿った形で何とか15局に向けて出来るだけ収載していきたいと考えているわけでございます。

しかし、局方を改正していく過程、プロセスが従来と同じ形で、果たして新たな目標が達成出来るかどうかという大きな問題というか疑念が一方であるわけでございまして、そこで具体的にどういう問題、課題があるかということをつまららかにし、それをどのように克服すれば目標が実現出来るかという方策を探っていきたいということでこの研究を進めていったわけでございます。

そういうことで、3局を比較しながら少し説明していきたいと思っております。

スライド6をご覧ください。

収載品目の選定方針ということですが、日局の従来の考え方では原薬と一部の製剤が医療上重要な医薬品で緊用性のある医薬品という形で選定されておりました。

USPの場合は、全米で承認されている全医薬品の収載を最終目的にしているということであり、収載品目は原薬と製剤ということです。

EPの場合は、EPというのはEC加盟国、31ヵ国1地域を含んでおりますけれども、EC内の各国で多品目が上市されている医薬品の収載と、シングルソース、いわゆる新薬に相当す

スライド6

る薬ですが、この二つを切り分けて考えているようでございます。このマルチソースの多銘柄あるものに関しましては医療上の重要性とか加盟国間での使用の状況、品質上の問題があるかないか、更にEC加盟国の域内での調和を取る必要があるかどうかということが収載品目を選定するときの一つの判断根拠になっているということでございます。単一銘柄の場合は医療上重要なものを載せていくということです。

EPの場合は、原則として原薬を収載しています。先程少しありましたが、製剤に関しては、ワクチンとか放射性医薬品というように品質そのもの、製法そのものが国間でそれほど差はないというものについて収載する方針です。通常の種々の錠剤とか注射剤はやはり国間での調整が難しいということがあるようで、そういう製剤は収載しないことを原則にしているということです。

スライド7をご覧ください。

今、話したような形で収載品目が選定されていった場合、実際の収載時期或いは収載作業の開始時期という点を見ますと、日局の場合は先程言いましたように重要で緊用されている医薬品を収載しますが、緊用されていることの判断根拠というのが、複数の、例えば5銘柄以

局方改定プロセス

収載品目の選定方針

JP	USP	EP
原薬と一部の製剤	原薬と製剤	原薬
(多銘柄)	(単一銘柄)	(単一銘柄)
医療上の重要性 緊用性	全品目収載	医療上の重要性
		(多銘柄) 医療上の重要性 加盟国の使用状況 品質上の問題 域内調和の必要性

スライド7

局方改定プロセス		
収載時期と作業開始時期		
JP	USP	EP
後発医薬品の上市後	特許が切れる前	(新薬) 特許が切れる前
複数の後発医薬品が上市された後	特許切れ6年前 3～4年前 2年前	特許切れ2, 3年前

上の後発医薬品が上市されているものというように、後発医薬品が上市されている場合に緊用されていると判断してきたようです。このため、収載時期はどうしても後発医薬品が上市された後になってしまい、当然作業もそれ以降ということになります。

USPの場合は、原則全品目収載するということと、後発医薬品が市場に出る前に局方に収載するというのが基本的な考えです。後発品は、そのミニマム規格はUSPの管理下に置かれるという考え方をとっております。従いまして、収載時期は原則は特許が切れる前を原則としています。ですから、収載作業は個々の医薬品の特許が切れる時点から数年遡って始められています。特許の切れる時期などの調査を含めれば、USPでは大体6年位前から作業が始められております。

FDAは直接USPの作成に係わっているわけではないのですが、FDAの立場からの収載時期を聞いてみますと、「3～4年位前から始めてもらえば良いのではないのでしょうか」というような話でした。そして、実際に原案を作る企業側の、これはアメリカ大手企業1社からしか聞いておりませんが、その話では、アメリカの企業では収載される2年位前から具体的な作業を始めているというような話でした。いずれにいたしましても、USPは特許が切れる前に収載するというので、それを起点に計画

が立てられるということです。

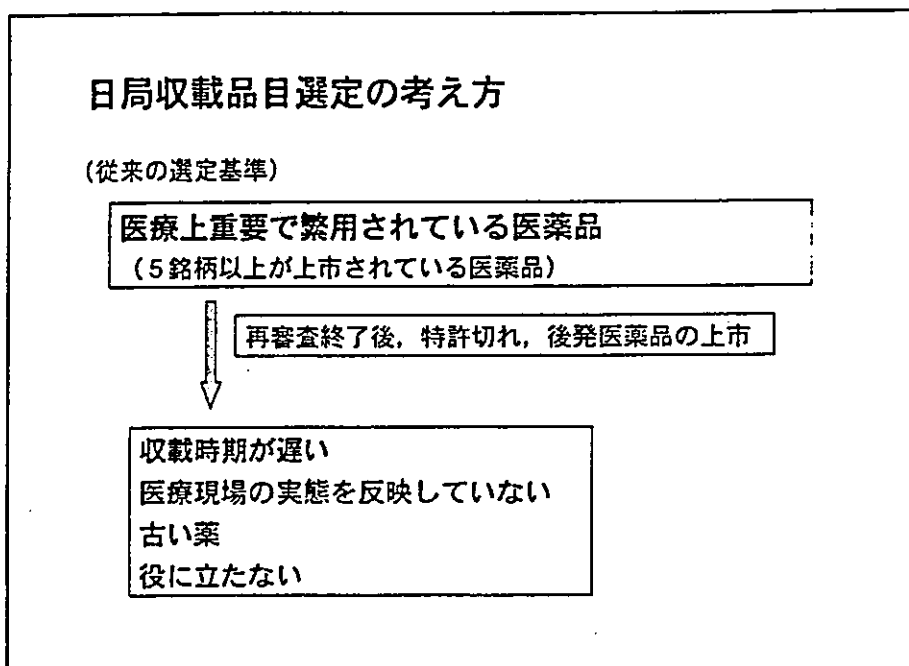
EPも、新薬というかシングルソースの医薬品に関しましてはUSPと基本的には同じ考え方です。とにかく特許が切れる前に収載したいということで、特許切れの2～3年前には作業を開始するということでした。

この辺に日局とUSP或いはEPとの間の、収載する医薬品の選定の考え方の違いが歴然とあります。

スライド8をご覧ください。

従来の日局収載品目選定の考え方とその結果としての諸々の批判をこのスライドにまとめてみました。従来の選定が医療上重要で緊用されている医薬品であり、この緊用されていることの基準が、後発医薬品が沢山あることであったために、実際は再審査終了後、そして特許が切れた後で後発品が沢山出てから収載品目を決めて作業を始めるということになり、収載時期はどうしても遅くなりました。そうなると、古い薬になってしまうものも沢山ありますし、医療現場の実態を必ずしも反映していないものが収載されてくることになります。こういうことが積み重なって役に立たない局方だというあまり有難くない評価を生みだしてきます。ここの所を何とか脱却したいということで、日局が、例えばそれを見れば医薬品の申請にどのような考え方で品質を管理し、規格化すれば良いかとい

スライド8



う、ものの考え方がそこから読み取れるような、そういう日局にしていきたい、また、そうするためにはどうすれば良いかという話になってくるわけです。

スライド9をご覧ください。

スライド9

日本薬局方作成基本方針
— 日本薬局方の5本の柱 —

**(1) 保健医療上重要な医薬品の
全面的収載による充実化**

これは先程の日局作成基本方針にある5本の柱の一つです。この「重要な医薬品の全面的収載による充実化」の文言の中には解釈の仕方によっては何用にも読めるいろいろな意味合いを含んでいるわけですが、「重要な」「全面的収載」ということで、従来のように後発品が出てから収載するという概念はここにはないと理解し、

新薬の類もどんどん局方に載せていこうではないかという意味合いがこの一文に含まれているとご理解頂ければと思います。

こういう理解を踏まえて、収載品目の選定の指針というものをこの研究班で考えてみたわけでございます。

スライド10をご覧ください。

収載品目選定指針として、新薬に関してはこれから承認される医薬品のことでありまして、今すぐどうこうということではございませんが、今後承認されてくる新しい薬は出来るだけ速やかに局方に取り入れていこうという基本的な方向性が示されていますので、それを実現する一つの判断基準としてこの考え方を示したわけです。新薬の場合は、今の制度では市販直後調査というものがございますから、少なくともその調査が終了した後で収載したらどうかということで、調査終了後概ね2年を目途に収載するというように多少は具体的数値も出して目標を掲げたわけですが、なかなか現実的には困難な場合があるかもしれませんが、この目標が後ろにずれ込んだとしても、少なくとも特許切れまでには何とか局方に収載する、要するに後発品が上市する前に載せていくという日局の収載形

スライド10

収載品目選定指針

新医薬品
(今後、新有効成分含有医薬品等として承認される医薬品)

市販直後調査及びその評価の終了後に収載

- ・有効性、安全性等に問題のない品目：
市販直後調査終了後、概ね2年後を目途に収載。
収載が遅れても、特許期間の終了時までには収載。
- ・有効性・安全性等について問題が指摘された品目：
その後の行政措置等を勘案して収載の可否を決定する。

スライド11

収載品目選定指針

既承認医薬品

局外規収載医薬品

- ・**繁用性の高い医薬品**
第2部、第3部に収載された医薬品は原則、収載。
外国薬局方（USP、EP）収載医薬品は優先収載。
- ・**繁用性の低い医薬品**
医療上の重要度が高いものを収載。
(類薬のないもの、オーファンドラッグ等)

態、これは従来なかったものですが、そういうものを日局にも取り入れていこうということです。

スライド11をご覧ください。

既承認薬の場合ですが、日本には局外規という薬局方に準じた基準書があります。ここに収載されている医薬品は、規格が公開されている医薬品ですから、このような基準書は出来るだけ有効に利用していきたいと考えています。

局外規には第1部、第2部、第3部、第4部とあり、第2部に収載されている医薬品の原薬及び第2部、第3部に収載されている医薬品（製剤）は原則収載し、しかも外国薬局方にも収載

されているものは出来るだけ優先的に収載していくのがよいのではないかと考えます。

繁用性が低くても類薬のないものとかオーファンドラッグのような重要なものがあれば、そういうものは優先的に載せていったらどうかという考え方をとっていきたいと考えています。

スライド12をご覧ください。

同じく既承認の医薬品ですが、生物製剤基準とか放射性医薬品基準のような42条基準に収載されている医薬品は局方には原則として収載しないということで当面对応したらどうかと考えています。

スライド12

収載品目選定指針

既承認医薬品

局外規以外の基準書に収載の医薬品

- ・生物製剤基準、放射性医薬品基準
原則として収載しない。
- ・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
- ・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

スライド13

収載品目選定指針

既承認医薬品

局外規及び他の基準書に未収載の医薬品

1991年以降に承認された医薬品

- ・再審査期間を終了した医薬品：原則、収載。
外国薬局方 (USP, EP) 収載医薬品は優先収載。
- ・再審査期間中の医薬品：問題がない医薬品は原則、収載。
外国薬局方 (USP, EP) 収載医薬品は優先収載。

1990年以前に承認された医薬品

- ・常用性の高い医薬品：原則、収載。
外国薬局方 (USP, EP) 収載医薬品は優先収載。
- ・常用性の低い医薬品：医療上の重要度が高いものを収載。
(類薬のないもの、オーファンドラッグ等)

医薬品添加物規格という基準書がありますが、添加剤に関しましては使用量が多いもの、或いは重要な添加剤、こういうものを出来るだけ局方に収載していくことが国際調和の観点からも重要であり、PDGなどで調和されたものは最優先で局方で対応していく必要があると考えています。

そのほか、生薬規格の基準書がありますが、重要な生薬及び生薬製剤は収載していくという方針が良いのではないかと考えております。

スライド13をご覧ください。

問題は、今述べたような公的基準書に収載されていない医薬品であり、特にシングルソースの新薬に類する薬の収載方法です。従来の承認制度の中で考えると6年～10年という再審査期間がございます。この1991年というのはそれほど厳密な意味を持って決めたわけではないのですが、昨年時点から最長の再審査期間を考慮して大体10年前に戻りまして、この辺で一つの線を引いたわけです。1991年以降に承認された薬の場合、再審査期間を終了し、特に問題がな

ければ、原則掲載してはどうかと考えており、そして特に外国薬局方に載っておればそれは優先的に載せていきたいと考えています。再審査期間中のものであっても、その期間中に特に問題が指摘されていなければ掲載の方向で検討を進めていって良いのではないかと考えますが、これも外国薬局方に載っていれば優先したいと思います。

1990年以前に承認された薬については、緊用性の高い薬を原則掲載していく。そして外国薬局方への掲載状況を考慮することは先程と同じです。緊用性の低いものに関しましては、類薬のないもの、オーファンドラッグ、こういうものを掲載していくことで良いのではないかと考えます。この緊用性の高い低いは何で決めるかということですが、これは後発品があるかどうかという話ではなくて、入手可能な範囲で当局が持っている資料に基づいて、生産高とか売上高、或いは保険薬価での支払高とか処方量など、当局が持っている資料をベースに順位付けをして緊用性の高いものを決めていくというやり方を取っていきたいと考えています。

スライド14

今申し上げましたような考え方で今後の掲載品目を選定してはどうかと考え、これに基づいてこの研究班で「日本薬局方への掲載品目選定指針(案)」を提示しました。先月、第2次分の掲載候補品目を薬務公報でお知らせし、皆様方のご意見を伺っているところですが、この品目の選定に際しては、この選定指針(案)を一部参考にしています。

掲載品目の選定ということにつきましては、そういうことでございます。

スライド14をご覧ください。

次に、ドラフトの作成についてお話しします。

日局の場合は、掲載品目が決まりますと原案作成会社を決定し、その会社に原案の作成をお願いしています。原案作成会社としては、先発メーカーをまずピックアップしています。その会社が原案を作成できない場合は、後発メーカーを含めて次のところを探しています。この原案は薬局方委員会で検討されます。

USPも企業が原案を作りますが、原則として新薬承認を取ったときの規格或いはその後一

ドラフトの作成

JP	USP	EP
事務局が原案作成会社を決定し、依頼する。	企業が新薬承認の規格及び試験方法に基づき案を提出。	コミッションが作成方法*を決定し、作業計画を公表。製薬団体に協力を求める。

*EP作成方法

手法	品目	作業方法
Procedure 1	複数銘柄が上市されている品目	専門家グループと OMCL で検討
Procedure 2	複数の加盟国薬局方に掲載されている品目	EDQM で検討
Procedure 3	単一銘柄のみが上市されている品目	加盟国の薬局方当局と先発企業とで検討
Procedure 4	単一銘柄のみが上市されている品目	EDQM と先発企業とで検討

OMCL: Official Medicines Control Laboratories

変しておりますと一変規格、そういう承認規格に基づいた案で企業は原案を提出しているとのこと。この原案はUSP内で検討されます。

EPの場合は多少複雑です。原案の作成方法には4通りあり、どの方法で原案を作るかは、コミッションが品目ごとに決定し、その作業計画は公表されています。具体的な作成作業は業界に協力をお願いする点はUSP、JPと同じです。複数の銘柄が上市されている場合は、EP内に組織しているの専門家グループとOMCL (Official Medicines Control Laboratories) が共同して、この公的な実験施設での実験を伴いながら原案を検討していきます。これをProcedure 1と呼んでいます。

第二の方法としては、複数の加盟国の薬局方に収載されている品目をEPで統合する場合で、この場合はEDQMで検討を行うということで、各国の薬局方に載っている原案を持ってきて検討を始めるということです。

そしてProcedure 3と4はシングルソースの医薬品で、ある国でしか、例えば、フランスだけで承認されている場合は、フランスの当局とその先発企業で原案を検討します。同じシングルソースでも、例えば、フランスとオランダとドイツというように複数の国で承認されているという場合は、特定の国という訳にはいきませ

るので、EDQMが取りまとめを行うということで、EDQMと先発企業で原案を検討します。先発企業の承認規格を原案として、それをベースに検討するという形を取っております。

このように、原案そのものの作成は、どこもまず企業にお願いしているのですが、それぞれの取扱い方、検討の仕方は、今申しましたように各局方ごとに違いがあります。

スライド15をご覧ください。

検討された原案はパブリックレビューを行うために一度公表します。この公表システムはJP、USP、EPで共通です。JPは年に4回JPフォーラムが出ておりまして、そこに原案を掲載して、コメントがあれば厚労省に出して頂くという一応のシステムは出来ております。USPも同様です。USPは年6回フォーラムを発行しており、コメントは専門家会議の方に直接提出するようになっております。JPとEPは規制当局の一部局で局方を作成していますが、USPの場合はUSPコンベンションが局方を作成し、そして規制当局であるFDAとはまったくの別組織となっています。しかし、Forumへのコメントを介して、FDAもUSP作成に非常に強くコミットしているのが現状です。

スライド15

パブリックレビュー

JP	USP	EP
JP Forum (4回/年)	USP Forum (6回/年)	Pharmeuropa (4回/年)
コメント ↓	コメント ↓	コメント ↓
厚労省	専門家会議 (注：FDAはForumで初めてコメントができる。)	EDQM

スライド16をご覧ください。

局方の改正頻度は皆さんよくご存知と思いますが、日本の場合は5年毎の大改正と、5年に2回の追補があります。この改正頻度では十分に対応できないということで、昨年春から部分改正を適宜行えるように制度的な整備が行われています。USPは1年毎に新版が発刊され、追補が年2回出されています。EPは3～5年毎に改版しますが、追補を年3回原則的に出していくという話です。

改正の頻度は若干違うのですが、パブリック

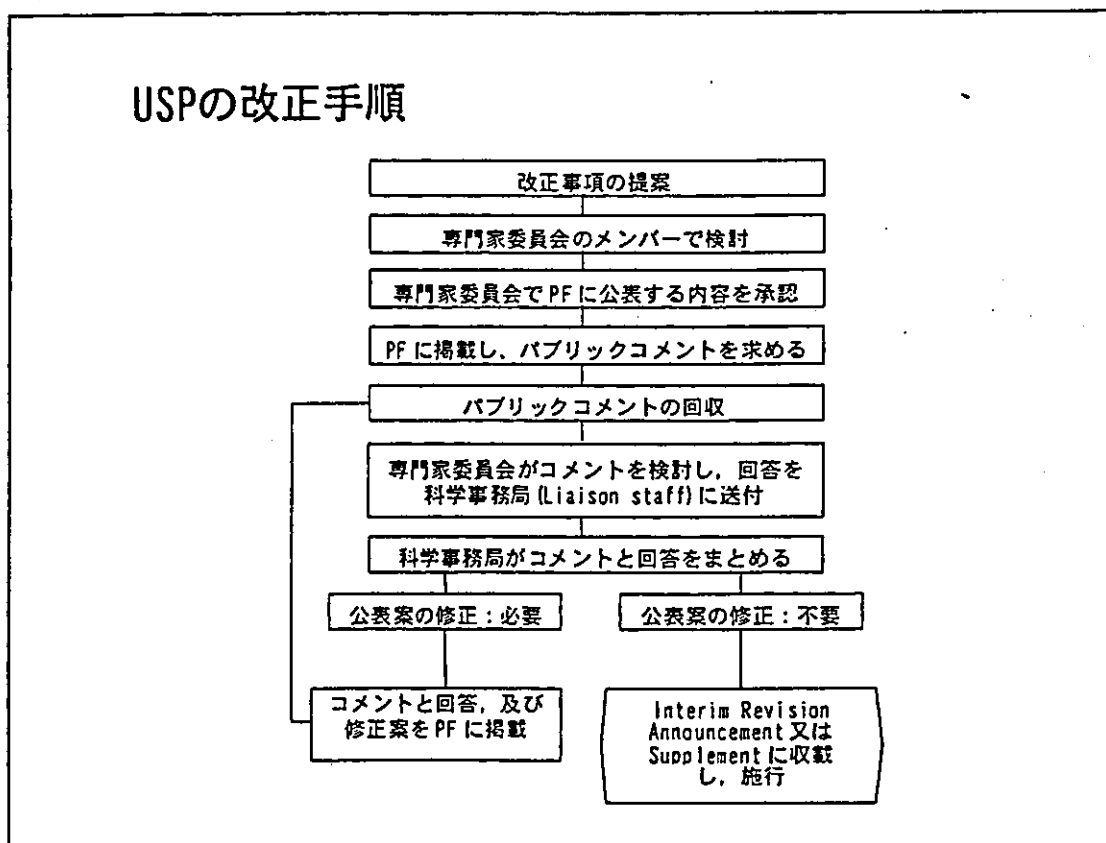
レビュー、或いはドラフトの作成、これは収載品目によって若干違うのですが、大枠においてはこの3局とも非常に良く似ており、それほど大きな違いはないように見えるのですが、どうも日本の改正システムの流れでは、収載品目数の点から見てもUSP、EPに比べて段々差が出てきている、逆に言えばJPの改正システムが効率的に機能していないのではないかと思われるふしがあるようです。

スライド17をご覧ください。

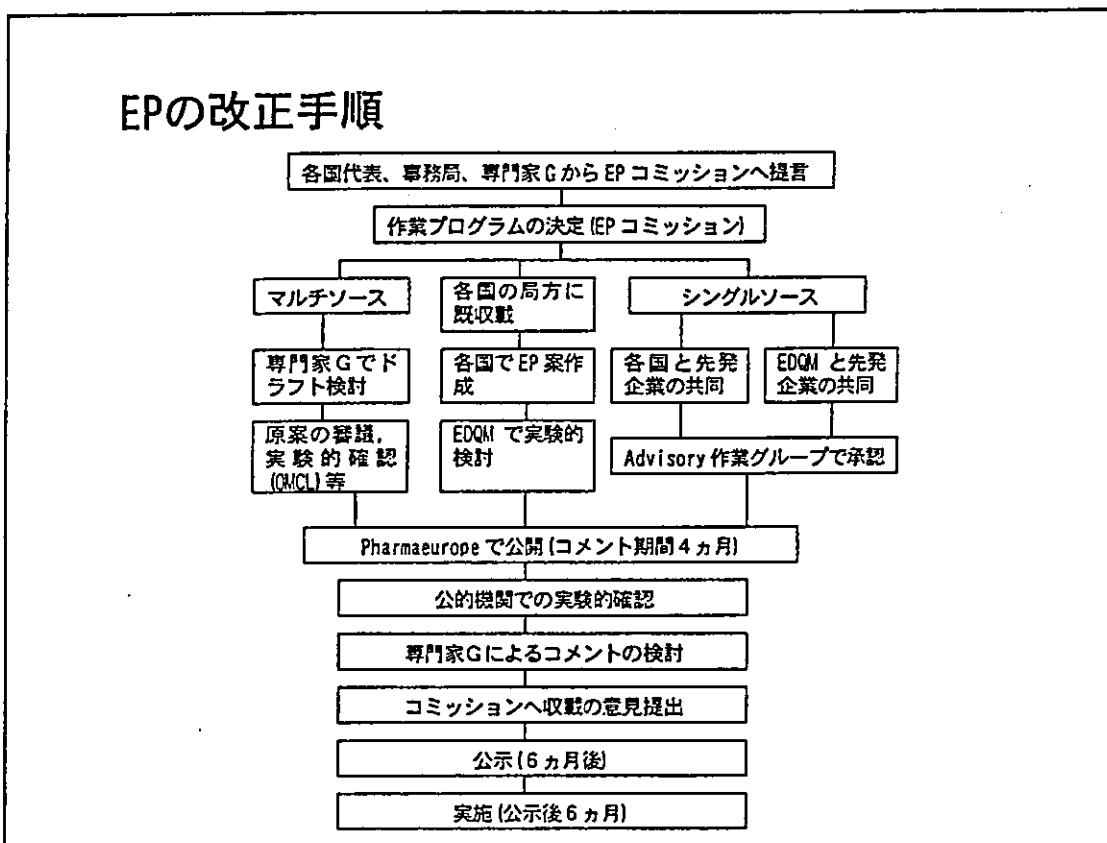
スライド16

改訂頻度		
JP	USP	EP
新版：5年毎 追補：2回/5年 部分改正：適宜	新版：1年毎 追補：2回/年	新版：3-5年毎 追補：3回/年

スライド17



スライド18



実際の改正手順をUSP、EP、JPで比較してみました。細かいことは省略いたしますが、USPでは、改正提案はまず専門家委員会で検討がされます。ここで検討されたものをForumで公表して、パブリックコメントを求める。そしてそのコメントに基づいて、修正があれば再度その修正案をForumに載せて再度コメントを求めます。これを繰り返すこととなります。このようにして公表していったものの修正が必要なくなれば、追補に収載するか、もしくはUSPの場合はForumの中で実施にもっていくことが可能になっております。

スライド18をご覧ください。

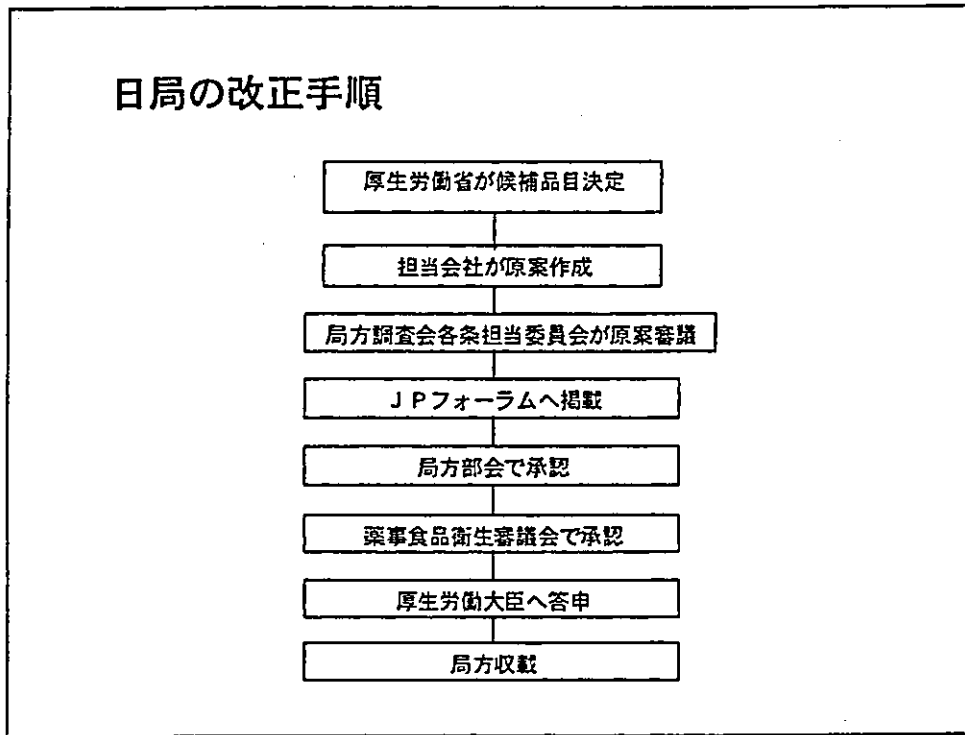
EPの場合は、先程言いましたようにマルチソースの場合とシングルソースの場合でそれぞれ二つ方法があり、品目によって検討方法が違います。しかし、どの方法で検討しても、まとまった案は一旦Forumで公表します。そして4ヵ月間コメントを求め、その間に公的機関、先程のOMCLのようなところで実験的な検証も必

要に応じて行うとのこと。4ヵ月間のコメント期間を経てコメントが出てきますと、専門家グループでそのコメントを検討します。そして、そのコメントに対して専門家委員会が検討し、局方に収載してよいと判断したらコミッションに対して収載の意見を提出するという形になります。その提出を受けますと、6ヵ月後には公示されるそうです。公示された後6ヵ月後には実施されるという流れになっています。

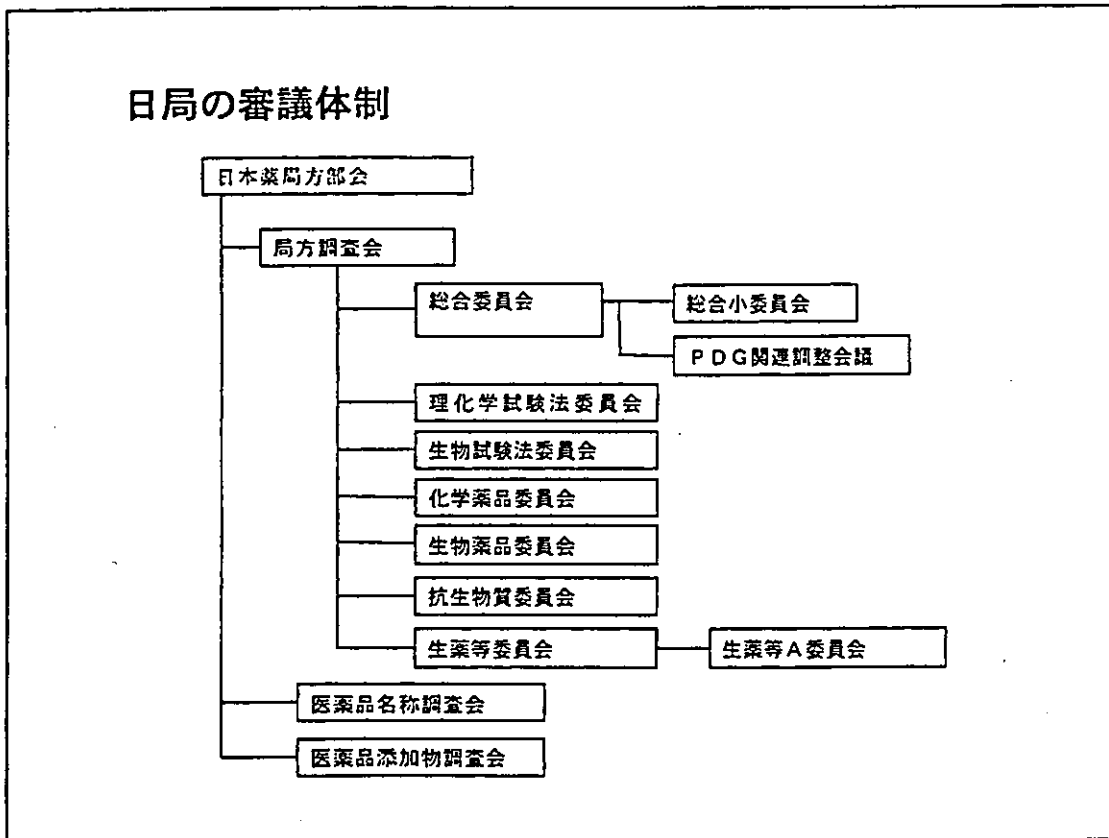
スライド19をご覧ください。

JPの場合は、収載品目が決まると企業に原案作成を依頼し、その原案は薬食審局方部会の中の各条委員会で審議されます。審議された収載案はフォーラムに掲載してコメントを求めるわけですが、特に問題がなければ局方部会とか薬食審での承認を得た後、厚生労働大臣への答申、局方収載となります。後半部分の事務的な取扱いはそれぞれの薬局方によって違いますが、大きな流れはほぼ3薬局方とも同じであることがご理解頂けると思います。

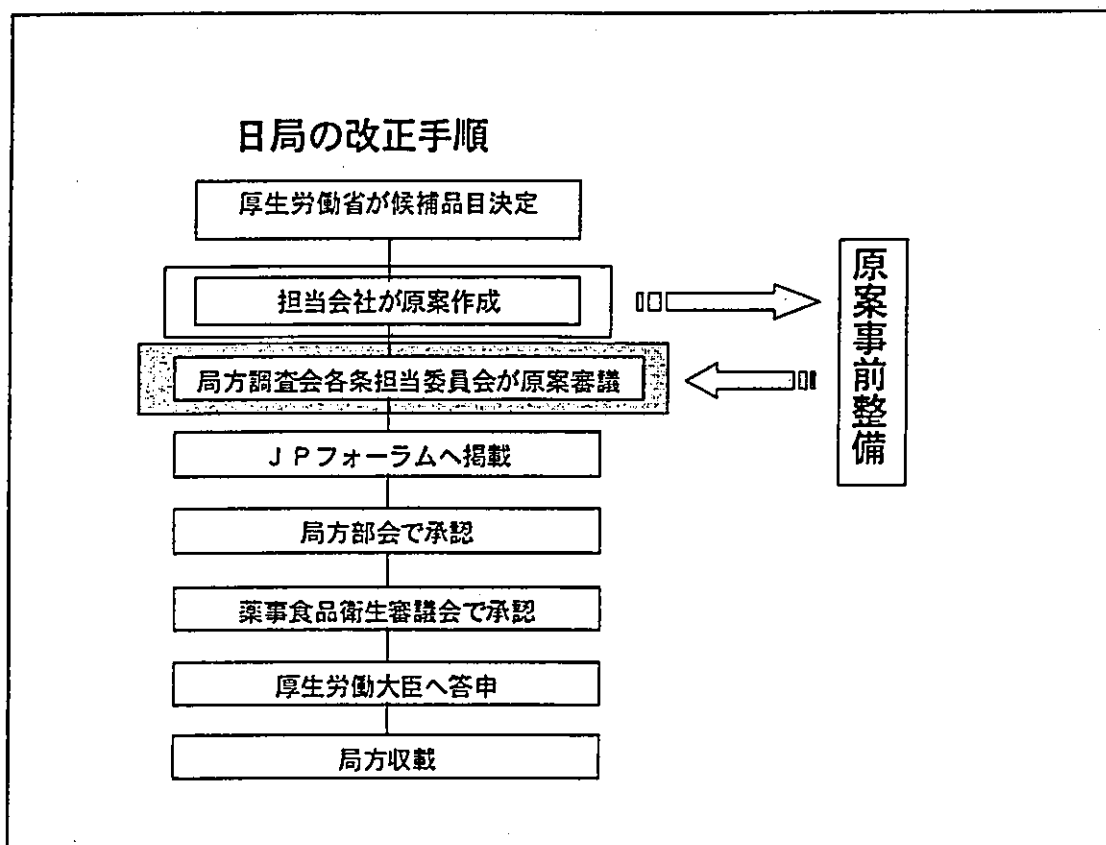
スライド19



スライド20



スライド21



しかし、それにも拘らずJPが収載品目数の面にしてもなかなかUSPやEPに追いつけないという現実があります。その一番の原因は、原案審議の段階にあるのではないかと考えられ、これが効率的に行われているのかどうかという問題がございます。

スライド20、21をご覧ください。

JPの場合は局方部会の下に局方調査会があり、その中の総合委員会で全体的な審議を行い、理化学試験法委員会、生物試験法委員会で一般試験法、製剤試験などの試験法について審議し、化学薬品委員会、生物薬品委員会、抗生物質委員会、生薬等委員会で医薬品各条の審議を行います。そして、添加剤は医薬品添加物調査会、名称に関しては医薬品名称調査会で行います。一応のシステムは確立されており、それぞれの委員会は精力的に活動をしています。しかし、化学薬品については収載候補品目数が非常に多く、一方、委員会の規模は他の委員会と同じ規模であることもありまして、化学薬品だけに限

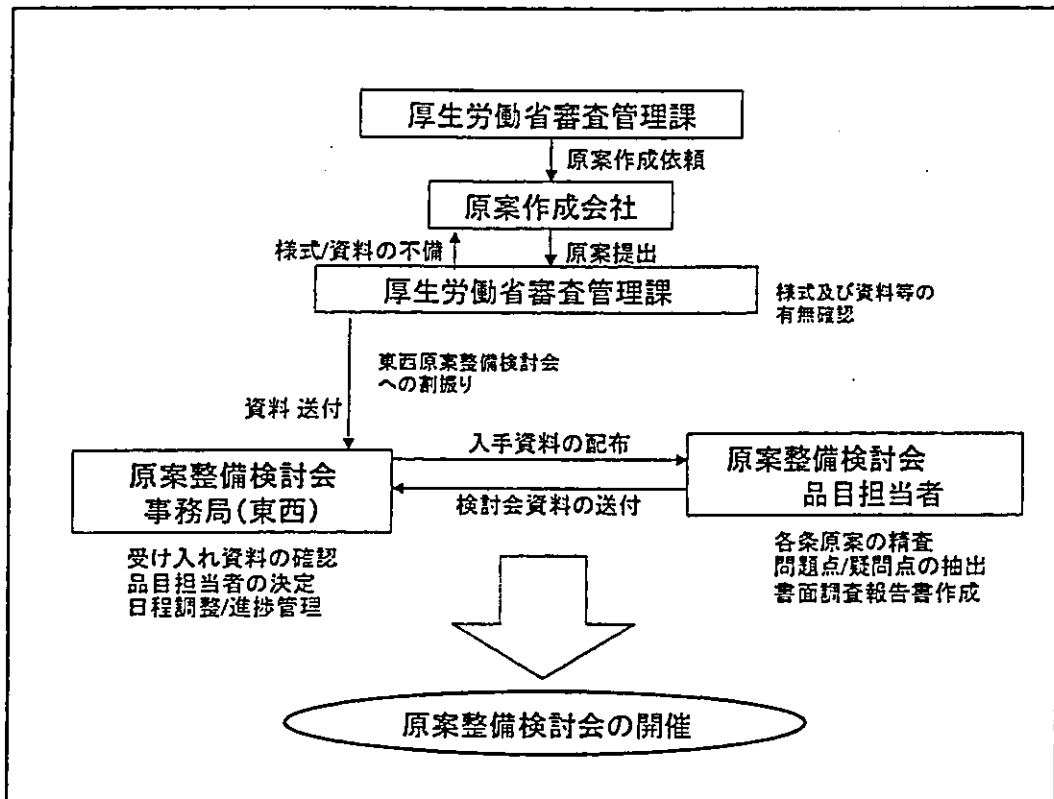
りますと、委員会での原案審議というものをもう少し効率的にすれば、収載品目数の問題も多少は改善できるのではないかと考えられます。審議を効率化するための一つの案をここに示しています。原案が提出されますと、この原案を一旦整備をやって、ここで整備されたものを委員会で審議していけばもっと効率的な委員会運営ができるのではないかとアイデアです。このアイデアに基づいて、実験的システムを構築し、昨年度のこの研究班で実際に試行してみました。

スライド22、23をご覧ください。

この図は当局からの説明会でも示された図ですが、厚労省が原案作成を依頼し、原案作成会社から原案が提出されますと、原案整備検討会を組織してここで一旦原案を整備し、この整備原案を化学薬品委員会で審議するという、審議効率化システム図です。

整備検討会では企業が作成した原案について議論します。問い合わせ事項とか問題点があれば

スライド22



スライド23

