

Table 22 Q6A関連試験法のPDG国際調和と日局反映状況

試験法名		調和年月	日局告示年月
Dissolution		6.10 溶出試験法*	2004年6月
Disintegration		6.09 崩壊試験法*	2004年6月
Uniformity of Dosage Unit	Content uniformity	6.02 製剤均一性試験法*	含量均一性試験
	Mass variation		質量偏差試験
Extractable volume of parenterals (rev.1)		6.05 注射剤の採取容量試験法	2004年2月
Particulate matter in injectables (rev.1)		6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法*	2004年2月
Sterility		4.06 無菌試験法	2004年6月
Microbiological Contamination		4.05 微生物限度試験法	2005年7月
Bacterial endotoxins		4.01 エンドトキシン試験法	2004年6月
Sulphated ash/Residue on ignition (rev.2)		2.44 強熱残分試験法*	2002年10月
Colour (and clarity) of solution			2004年12月

* : PDG国際調和が第十五改正日本薬局方に反映される試験法

Table 23 Q6A関連試験法の第十五改正日本薬局方への取り込み内容について

2.44 強熱残分試験法 (PDG 国際調和関連)

→残分の百分率が各条規定の限度値を超える場合について、「30分間の強熱操作を繰り返し、前後の秤量差が0.5mg以下になるか、又は残分の百分率が各条に規定する限度値以下になるまで」と改正

6.02 製剤均一性試験法 (PDG 国際調和関連)

→含量均一性試験法及び質量偏差試験法を合わせ製剤均一性試験法に改正

6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法 (PDG 国際調和関連)

→前文を改め、第1法(光遮蔽粒子計数法)、第2法(顕微鏡粒子計数法)の取扱いを規定、第1法の試薬の項に一般注意事項を追記、操作法を全面改定し、判定の項を追加。第2法顕微鏡による方法を顕微鏡粒子計数法に全面的に置き換え

・100mL製剤の判定基準及び測定装置のカリブレーションの方法について非調和部分を残している

6.09 崩壊試験法 (PDG 国際調和関連)

→国際調和文に合わせた全面的な改正

但し、適用剤形に顆粒剤、丸剤の追加、補助筒の追加、操作法への腸溶性製剤の項の追加等、日局独自の規定が多く存在し、部分調和の内容

6.10 溶出試験法 (PDG 国際調和関連)

→国際調和文に合わせた全面的な改正

但し、日局では装置に Reciprocating Cylinder の未記載、腸溶性製剤の試験法の独自記載、即放性製剤、徐放性製剤、腸溶性製剤への独自の判定基準を規定する等、部分調和の内容。

また、試験液は調和の対象となっていないため、データの相互受け入れは難しい状況

ているため、部分調和に留まっています。

溶出試験法は国際調和文に合わせて全面的な改正を行いました。やはり独自の判定基準の規定が必要な部分があるため、部分調和に終わっています。また、試験液は調和の対象となっていないため、結果的に今の状態ではデータの相互受け入れは難しい状況となっています。

11.4 Q6A 関連以外の試験法の PDG 国際調和と日局反映状況について

Q6A 関連以外の試験法の PDG 国際調和が日局にどのように反映されたかを Table 24 に示します。Table 22 と同様に*が日局十五で取り込まれたもので、それ以外は既に取り込まれています。

具体的には、Table 25 に示すように、比表面積

Table 24 Q6A関連以外の試験法のPDG国際調和と日局反映状況

試験法名		調和年月	日局告示年月
Amino Acid Determination	アミノ酸分析法 (参考情報)	2002年9月	2004年12月
Capillary Electrophoresis	キャピラリー電気泳動法 (参考情報)	2002年9月	2004年12月
Isoelectric Focusing	等電点電気泳動法 (参考情報)	2002年9月	2004年12月
Protein Determination	たん白質定量法 (参考情報)	2002年9月	2004年12月
Peptide Mapping	ペプチドマップ法 (参考情報)	2002年9月	2004年12月
Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis	SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (参考情報)	1999年10月	2002年12月
Tablet Friability	錠剤の摩損度試験法* (参考情報)	2004年2月	2006年3月
Specific Surface Area	3.02 比表面積測定法*	2003年11月	2006年3月
Powder Flow	粉体の流動性* (参考情報)	2004年6月	2006年3月
Optical Microscopy	3.04 第1法 光学顕微鏡法	2004年6月	2006年3月
Analytical Sieving	粒度測定法* 第2法 ふるい分け法	2004年6月	2006年3月

* : PDG国際調和が第十五改正日本薬局方に反映される試験法

Table 25 Q6A関連以外の試験法の第十五改正日本薬局方への取り込み内容について

3.02 比表面積測定法 (PDG 国際調和関連)	→ 気体吸着法により粉末状医薬品の比表面積を算出する方法, 調和文と同一
3.04 粒度測定法 (PDG 国際調和関連)	→ 測定目的と試料の性状により, 光学顕微鏡法又はふるい分け法を用いる説明の追記はあるが, 調和文と同一
12. 錠剤の摩損度試験法 (参考情報: PDG 国際調和関連)	→ 国際調和文に合わせた全面改正調和文と同一
26. 粉体の流動性 (参考情報: PDG 国際調和関連)	→ 国際調和文の新規収載調和文と同一

測定法は調和文と同じ状態で取込まれています。粒度測定法は説明等に若干の追記がありますが、同様に調和文と同一で取り込まれ、錠剤の摩損度試験法や粉体の流動性については参考情報ですが、調和文と同一のものが取り込まれています。

12. 添加剤モノグラフのPDG国際調和と日局反映状況

添加物モノグラフについては、Table 26に示すように*が付いたものが今回新たにPDG調和事項を反映して日局に取り込まれた品目です。なお、日

局告示年月が検討中となっている品目は既にPDGでの調和はされていますが、日局としてまだ検討が終了していない品目です。

13. PDG国際調和事項の日局への反映状況の明記 (Table 27)

PDGの国際調和事項を日局に取り込んだものについては、前述したように通則44の規定により、取り込んだことを明記することになっています。つまり、JP、EP、USPでの調和合意に基づき規定した一般試験法及び医薬品各条については、それぞれ冒頭にその旨が記載されています。また、一般試験法及び医薬品各条において三薬局方間で調和されていない部分についてはブラックダイヤモンド(◆)で囲んで、調和されていないことを明記することとされています。

14. 第十六改正日本薬局方に向けての各委員会の国際調和関連の方針

日局十六に向けて日本薬局調査会の各委員会において国際化を意識しながら、どのような方針で作業を行うか概略を紹介します。

14.1 国際調和検討委員会の役割と業務

国際調和検討委員会とは文字通り国際調和に関わる委員会であり、PDG及びICH Q4B会合への日本としての対応方針を検討し、PDG及びICH Q4Bに

Table 26 添加剤モノグラフのPDG国際調和と日局反映状況

添加剤名		調和年月	日局告示年月
Ethanol (rev.1)	エタノール*	2002年9月	2006年3月
Ethanol anhydrous (rev.1)	無水エタノール*	2002年9月	2006年3月
Benzyl alcohol	ベンジルアルコール	2000年7月	2004年12月
Carmellose calcium (rev.1)	カルメロースカルシウム	2003年7月	2004年12月
Croscarmellose sodium	クロスカルメロースナトリウム*	2001年10月	2006年3月
Cellacefate	セラセフェート	2001年10月	2004年12月
Cellulose, microcrystalline (rev.1)	結晶セルロース*	2005年5月	2006年3月
Cellulose powder(rev.1)	粉末セルロース*	2005年5月	2006年3月
Citric acid anhydrous (rev.1)	無水クエン酸*	2003年11月	2006年3月
Citric acid monohydrate (rev.1)	クエン酸水和物*	2003年11月	2006年3月
Hypromellose	ヒプロメロース*	2003年11月	2006年3月
Lactose anhydrous (rev.1)	無水乳糖*	2003年2月	2006年3月
Lactose monohydrate	乳糖水和物*	2002年9月	2006年3月
Methyl cellulose	メチルセルロース*	2003年11月	2006年3月
Saccharin	サッカリン*	2003年2月	2006年3月
Saccharin calcium (rev.1)	サッカリンカルシウム	2003年2月	未検討
Saccharin sodium(rev.1)	サッカリンナトリウム水和物*	2004年2月	2006年3月
Sodium chloride(rev.2)	塩化ナトリウム*	2003年11月	2006年3月
Sodium starch glycolate(rev.1)	カルボキシメチルスターチナトリウム	2005年5月	検討中
Starch, corn (rev.1)	トウモロコシデンプン	2004年2月	2004年12月
Starch, potato	バレイショデンプン	2001年10月	2004年12月
Starch, wheat	コムギデンプン	2001年10月	2004年12月
Talc	タルク	2003年11月	検討中
Ethylcellulose	エチルセルロース	2002年2月	検討中
Cellulose acetate (rev.1)	酢酸セルロース	2003年2月	未検討
Methyl parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸メチル*	2004年2月	2006年3月
Ethyl parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸エチル*	2004年2月	2006年3月
Propyl parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸プロピル*	2004年2月	2006年3月
Butyl parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸ブチル*	2004年2月	2006年3月
Calcium disodium edetate	エデト酸カルシウム二ナトリウム	2005年11月	検討中
Calcium Phosphate dibasic dihydrate	リン酸水素カルシウム	2005年11月	検討中
Calcium phosphate dibasic anhydrate	無水リン酸水素カルシウム	2005年11月	検討中

*：PDG国際調和が第十五改正日本薬局方に反映される添加剤

おける調和合意事項を日本薬局方に着実に反映させる業務の推進等、国際的な調和案件への対応について委員会横断的に審議を行う委員会です。

具体的な検討事項は、PDG及びICH Q4B会合における調和事項の進捗状況の把握、PDG及びICH Q4B会合に対する方針案の策定、USP、EP等からの照会事項等への対応案の策定、PDG及びICH Q4B会合における調和合意事項のJPへの反

映内容の確認と反映状況の把握、PDG及びICH Q4B会合に関連する各種委員会との連絡調整、国際調和案件事項への対応等です。

14.2 化学薬品委員会 (Table 28)

化学薬品委員会は、現在、国際調和の関係ではシステム適合性試験のあり方及び純度試験に用いる標準品の取り扱いについて検討しています。特に標準品の取り扱いについては、USPあるいはEPの標

Table 27 PDG国際調和事項の日局への反映
— 国際調和事項の反映状況の明記 —

通則 44

日本薬局方, 欧州薬局方 (The European Pharmacopoeia), 米国薬局方 (The United States Pharmacopoeia) (以下「三薬局方」という) での調和合意に基づき規定した一般試験法及び医薬品各条については, それぞれの冒頭にその旨を記す。

また, それぞれの一般試験法及び医薬品各条において三薬局方で調和されていない部分は「◆」で囲むことにより示す。

Table 28 化学薬品委員会 (国際調和関連抜粋)

- (1) システム適合性試験のあり方 (国際調和)
検出の確認, 再現性試験における繰り返し回数と判定基準
グラジェント法におけるシステムの性能及び再現性規定
- (2) 純度試験に用いられる標準物質の取扱い (国際調和)
USP 及び EP 標準品の試薬規定の可能性

準品を試薬という項目で処理しながら標準品を使用できないか, 国際調和を意識しながら検討しています。

14.3 理化学試験法委員会 (Table 29)

理化学試験法委員会の国際調和関係の検討事項のうち強熱残分試験法は既に調和していますので施行の手続き中です (Q4B では ICH Step 2 終了)。Colour, Heavy metals, Conductivity, Water-solid interactions については作業を進めることを計画しています。

14.4 物性試験法委員会 (Table 30)

物性試験法委員会の関係で現在審議中の国際調和関連の懸案事項は, 粉体の細かさ, レーザー回折法による粒子径解析, かさ密度及びタップ密度測定法, 粉末 X 線回折法, 固体の密度の 5 項目で, いずれも日局十五第一追補又は第二追補への掲載を目指し

Table 29 理化学試験法委員会 (国際調和関連抜粋)

- Residue on Ignition (施行手続き)
- Colour (Instrumental methods)
- Heavy metals
- Conductivity
- Water-solid interactions

Table 30 物性試験法委員会 (国際調和関連抜粋)

1. 現在審議中の懸案事項
 - 1) 粉体の細かさ (USP, Stage 4)
 - 2) レーザー回折法による粒子径解析 (EP, Stage 4)
 - 3) かさ密度及びタップ密度測定法 (EP, Stage 4)
 - 4) 粉末 X 線回折法 (EP, Stage 4)
 - 5) 固体の密度 (EP, Stage 4)
いずれも JP15 第一追補 (2007.12) 又は第二追補 (2009.12) 掲載を目指す。
2. JP16 における収載候補項目の検討
 - 1) 粉体の吸湿性測定法
Water-solid interactions (EP, Stage 3) への対応を検討

て検討を行っています。日局十六における収載候補項目として粉体の吸湿性測定法を検討していく予定です。

14.5 生物薬品委員会 (Table 31)

生物薬品委員会関連で既に PDG 国際調和したものは 6 試験法で参考情報に掲載されていますが (Table 24), 今後キャピラリー電気泳動法, 等電点電気泳動法及びポリアクリルアミド電気泳動法などを参考情報から一般試験法にするための作業を行っていく予定です。

また ICH ガイドラインやバイオテクノロジー応用医薬品に関する国際的な動向関連事項については, 局方を参照すればバイオ医薬品の品質・安全性確保に関する適切な情報が得られるように参考情報に必要な事項を収載する作業を行っていく予定です。

14.6 生物試験法委員会 (Table 32)

生物試験法委員会の課題のうち, 国際調和に直接関係する無菌試験法の 11 の不調和部分, 微生物限度試験法, エンドトキシン試験法については, さらなる国際調和を進めていく作業を行います。また,

Table 31 生物薬品委員会 (国際調和関連抜粋)

- 1) 参考情報にあるキャピラリー電気泳動法, 等電点電気泳動法, ポリアクリルアミド電気泳動法を一般試験法にする。
- 2) 参考情報の活用: バイオテクノロジー応用医薬品に係わる事項 (局方を参照すれば, バイオ医薬品の品質・安全性確保に関する適切な情報が得られる方途を検討する
例: ICH ガイドラインや解説の取り入れ

Table 32 生物試験法委員会の課題

- 無菌試験法（国際調和作業）
- 微生物限度試験法（国際調和作業）
- エンドトキシン試験法（国際調和作業）
- 保存効力試験法（点眼剤に EP 要件が必要か否かに応じて改正）
- 培地充てん試験法（規格値の見直し；ISO/CD 13408-1, PDA）
- 最終滅菌法及び滅菌指標体（全面改正）
- 微生物殺滅法（全面改正）
- 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法（規格値、評価方法の見直し；USP, ISO）
- 最終滅菌医薬品の無菌性保証（改正；USP）
- 培養法を用いない微生物の迅速検出法（日局十五追補に新収載予定）
- 微生物の回収バリデーション（日局十五追補に新収載予定）

直接国際調和の案件ではありませんが、EP や USP、又は ISO に条項がある保存効力試験法、培地充てん試験法、無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法、最終滅菌医薬品の無菌性保証等については、国際化を念頭に置きながら審議を続ける予定です。

最終滅菌法及び滅菌指標体あるいは微生物殺滅法については国際調和の案件ではありませんが、全面改正する予定です。

更に従来からの懸案事項である培養法を用いない微生物の迅速検出法及び微生物の回収バリデーションについては日局十五の追補への新収載を目指して検討します。

14.7 製剤委員会 (Table 33)

製剤委員会では、製剤総則の改正について、国際的整合性を見据えながら市販製剤を網羅し、製剤の本質、特徴を捉えた定義付け等を行い、公的に整備していきます。

また、製剤試験法の整備として、新しい試験法を収載するために、ICH ガイドライン記載の試験の取扱いや、日本独自の試験法について国際化という観点から見直しをすることが課題です。更に試験法の改善として溶出試験装置のカリブレーション等についての改善を図ります。

国際調和への直接の対応としては、国際調和がメリットをもたらす試験法や試験条件の提案を行うことと、調和した試験法の問題点の検討と対応を行う予定です。

Table 33 製剤委員会（国際調和関連抜粋）

1. 製剤総則の改正
 - 1) 製剤の公的な整理、定義（市販製剤を網羅、製剤の本質、特徴をとらえた定義等）
 - 国際的整合性
2. 製剤試験法の整備
 - 1) 新しい試験法の収載
 - ICH ガイドライン記載の試験の取り扱い（再分散性、再調製時間）
 - 日本独自の試験の見直し（製剤の粒度の試験）
 - 2) 試験法の改善
 - 溶出試験装置のカリブレーション（USP カリブレータの国際化又他の手法の開発）
3. 国際調和への対応
 - 国際調和がメリットをもたらす試験法、試験条件の提案（例：溶出試験液）
 - 調和した試験法の問題点の検討と対応

14.8 製薬用水委員会 (Table 34)

製薬用水委員会は水に関係する各条の改正への取り組みの中で、EP、USP 各条と対応した製薬用水の枠組みや分類の見直し及び各条の試験項目内容の検討を行います。また、EP を参考にバルク水と容器入り水に分離し、ファミリーモノグラフとすることを検討します。

国際調和への対応としては、Water for Injection in Containers のドラフトが作成途中ですので、その対応について検討します。

15. 日本薬局方が目指すこと

薬局方の国際調和は、Table 16 に示したような三つの目的を掲げながら検討し、最終的に世界の保健衛生へ貢献することを目的としています。

更に日本薬局方自体が目指すことは、優良な医薬

Table 34 製薬用水委員会（国際調和関連抜粋）

1. 水各条（常水、精製水、滅菌精製水及び注射用水）の改正への取組み
 - EP/USP 各条と対応した製薬用水の枠組み・分類の見直しおよび各条の試験項目内容の検討
 - EP を参考に、バルク水と容器入り水に分離し、ファミリーモノグラフとすることの検討
2. 国際調和への対応
 - Water for Injection in Containers の Stage 3 Draft への対応
 - 調和した試験法の問題点の検討と対応

品を医療の場に供給することを目的に、品質を適正に確保するための公的な規範書として、科学的に高水準で、公共性にも優れ、各方面に広く活用され、かつ世界に通用する日本薬局方を作成することです。そのために、厚生労働省、総合機構、研究者、教育者、企業関係者、医療従事者、公的法人その他の専門家が協力し合って目的の実現を目指します。

16. 第十六改正日本薬局方作成基本方針（案）

現在、第十六改正に向けての局方作成の基本方針案について議論し始めています。現段階では、Table 35 に示した5本の柱、すなわち日局十五とほとんど同じですが、一つ目は保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化、二つ目は最新の学問・技術の積極的導入による質的向上、三つ目は国際調和の推進、四つ目は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、五つ目は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という5本の柱をターゲットに掲げて検討していきます。

17. 最後に

日局十五が告示あるいは施行される段階に至るこ

Table 35 第十六改正日本薬局方作成基本方針（案）

- 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. 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
 3. 国際調和の推進
 4. 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
 5. 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

とができたのは、大阪医薬品協会技術研究委員会、東京医薬品工業協会技術委員会、東京生薬協会、日本医薬品添加剤協会、日本漢方生薬製剤協会、日本抗生物質学術協議会、日本香料工業会、日本生薬連合会、日本製薬工業協会、日本病院薬剤師会、日本薬剤師会、及び日本植物油協会等の非常に熱心で絶大なご尽力の賜物です。今後も局方の改正作業を進めていく上でのご協力は必須のものであり、今までのご尽力に対して深く感謝申し上げますと共に、これからもぜひ絶大なご指導、ご鞭撻を賜りたいと思います。

第十五改正日本薬局方の概要，医薬品各条（生物薬品） 及び今後の方向について**

早川 堯 夫*

1. はじめに

まずはじめにご参考までに，日本薬局方の歴史と法的な位置づけについて説明します。Table 1 に示すように日本薬局方の第1版は，今から125年前に編集委員会が発足し，120年前に公示されました。それ以降日本薬局方は国により作成され，その法的な位置づけは薬事法に規定されています。

現在の第十五改正日本薬局方は，総ページ数1741ページで，日局十四の1325ページと比べますとボリュームからみても非常に充実したことがうかがえます。

2. 第十五改正日本薬局方作成の経緯 (Table 2)

日局十四施行後の医学，薬学の進歩と国際調和に対応するために改正作業を継続し，日局十四第一追補，第二追補を経て日局十五に至り，平成18年3月末に大臣告示，4月1日施行となりました。日局十四の追補はいずれも日局十五へのマイルストーンと考えられますので，以下これらを含めて概要をご説明します。

3. 第十四改正日本薬局方第一追補の概要について (Table 3)

第一追補においては，通則では改正2項目，製剤総則では改正1項目，一般試験法では新規2項目，改正3項目があり，このうちの「強熱残分試験法」は国際調和を反映した改正項目です。

医薬品各条は第一部と第二部と分かれていました。日抗基からの移行を中心として第一部で新規31項目，改正163項目，削除が8項目あり，第二部で新

規15項目，改正46項目，削除が3項目ありました。

参考情報については，国際調和に基づいた「SDSポリアクリルアミド電気泳動法」，「日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件」，「日局通則40等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件」の新規3項目と改正2項目がありました。

4. 第十四改正日本薬局方第二追補の概要について (Table 4)

第二追補では，一般試験法には新規1項目，改正6項目があり，この中の「無菌試験法」と「強熱残分試験法」は国際調和を反映した改正項目です。更に生薬総則では改正1項目，医薬品各条では第一部で新規27項目，改正53項目，削除1項目，第二部で新規12項目，改正22項目，削除9項目となっています。

参考情報では新規が7項目あり，たんぱく質の分析によく用いられる試験法の「アミノ酸分析法」など5項目が国際調和として収載されました。更に「固体又は粉体の密度」も国際調和案件からの収載です。また，新しい手法として「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」が追加されました。

5. 第十五改正日本薬局方について —改正の概要—

5.1 通則

日局十五における通則の改正の概要をTable 5に示し，該当する条文をTable 6に示します。通則4では各条の構成について規定し，生薬総則を適用

* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-2-2 (〒100-0013)

** 当協会主催の「第十五改正日本薬局方について」(平成18年5月19日：東京，5月29日：大阪)における講演による。

Table 1 日本薬局方の歴史と法的位置づけ

- 第一版日本薬局方：
 - 明治 14 年（1881 年）1 月編集委員会発足
 - 明治 19 年（1886 年）6 月 25 日公示
 - 明治 20 年（1887 年）7 月 1 日施行
- 以降日本薬局方は国により作成されてきた
- 日本薬局方の法的位置づけは，薬事法に規定されている

Table 2 第十五改正日本薬局方作成の経緯

- 第十四改正日本薬局方施行後の医学，薬学の進歩と国際調和に対応するため，改正作業を継続。第一・第二追補を経て第十五改正日本薬局方に
- 通則，生薬総則，製剤総則，一般試験法，医薬品各条審議：
 - 平成 12 年 6 月 - 14 年 2 月 審議終了分
 - ：日局十四第一追補
 - 平成 14 年 3 月 - 15 年 12 月 審議終了分
 - ：日局十四第二追補
 - 平成 16 年 1 月 - 17 年 8 月 審議終了分
 - ：日局十五
- 局方部会審議：平成 14 年 9 月，16 年 9 月，17 年 10 月 24 日
- 薬事・食品衛生審議会報告・審議，厚生労働大臣に答申：平成 14 年 12 月，16 年 12 月，17 年 12 月 15 日
- 厚生労働大臣告示：平成 14 年 12 月，16 年 12 月，18 年 3 月 31 日
- 施行：平成 15 年 1 月，17 年 1 月 1 日，18 年 4 月 1 日

する生薬とそれらを有効成分として含む製剤を「生薬等」としてまとめて医薬品各条の末尾に配置することとしました。

通則 5 では医薬品各条の規定の中の性状は参考に供したものであって，適否の判定基準を示すものではないとの規定をしました。

通則 15 では試験又は貯蔵に用いる温度は，原則として，具体的な数値で記載することを規定しました。ただし慣例として用いられているもの，例えば常温という表記などは用いることができます。なお，この通則で規定されている「具体的な数値」とは設定値かとの質問がありましたが，そのとおりです。

通則 38 から 40 は容器に関する規定で，密閉容器とは固形の異物が混入することを防ぎ，内容医薬品の損失を防ぐことができる容器，気密容器とは固形又は液状の異物が侵入せず，内容医薬品の損失，風解，潮解又は蒸発を防ぐことができる容器，密封容

Table 3 第十四改正日本薬局方第一追補の概要について

- 通則：
 - 改正 2 項目：通則 7「ルクス(lx)」の追加，通則 9「冷所の温度を幅で規定」
- 製剤総則：
 - 改正 1 項目：17 注射剤の条(9)項：無菌試験法との整合を図り，容量 50mL 以上に関する記載を削除
- 一般試験法：
 - 新規 2 項目：「かさ密度及びタップ密度測定法」，「導電率測定法」
 - 改正 3 項目：「強熱残分試験法」，「赤外吸収スペクトル法」，「ビタミン A 定量法」
- 医薬品各条
 - 第一部：新規 31 品目(日抗基から 24 品目移行)
 - 改正 163 品目
 - 削除 8 品目
 - 第二部：新規 15 品目
 - 改正 46 品目
 - 削除 3 品目
- 参考情報：
 - 新規 3 項目
 - 「SDS ポリアクリルアミド電気泳動法」
 - 「日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件」
 - 「日局通則 40 等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件」
 - 改正 2 項目
 - 「1. アリストロキア酸について」
 - 「保存効力試験法」

Table 4 第十四改正日本薬局方第二追補の概要について

- 一般試験法：新規 1 項目，改正 6 項目
 - 新規 1 項目：「粉体の粒子密度測定法」
 - 改正 6 項目：「エンドトキシン試験法」，「発熱性物質試験法」，「比表面積測定法」，「無菌試験法」，「核磁気共鳴スペクトル測定法」，「強熱残分試験法」
- 生薬総則：改正 1 項目
- 医薬品各条
 - 第一部：新規 27 品目，改正 53 品目，削除 1 品目
 - 第二部：新規 12 品目，改正 22 品目，削除 9 品目
- 参考情報：
 - 新規 7 項目：「アミノ酸分析法」，「キャピラリー電気泳動法」，「たん白質定量法」，「等電点電気泳動法」，「ペプチドマップ法」，「固体又は粉体の密度」，「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」

Table 5 第十五改正日本薬局方について—改正の概要(1)—

1. 通則

- (1) 医薬品各条の構成について規定する（通則 4）
- (2) 適否の判定基準に性状の項を含めない（通則 5）
- (3) 試験又は貯蔵に用いる温度は原則として数値で記載することを規定する（通則 15）
- (4) 密閉容器，気密容器，密封容器の表記を整備する（通則 38-40）
- (5) 記載順序の整備（品質規格に共通するものを適切な順序で，ついで各条に係わる内容を各条の項目順に記載）

2. 生薬総則

- (1) 生薬の医薬品各条新規収載に伴い，生薬総則・試験法を適用する品目を追加
 - 新規収載品目の追加（オウセイ，シゴカ，トウガシ，ヘンズ，レンニク）
- (2) 生薬の適否の判定基準に関する規定を改正（生薬総則 5）
 - i) 生薬の基原は適否の判定基準とする
 - ii) 生薬の性状の項のうち，色，におい及び溶解性については，においを適否の判定基準にすることを除き通則の規定を準用する。
 また，味及び鏡検時の数値は，適否の判定基準とする

3. 製剤総則

- (1) 添加剤の使用目的や使用規制についてより明確に規定
- (2) 経口製剤について，即放性製剤と放出調節製剤を規定
- (3) エキス剤，カプセル剤等の規定を改正
- (4) 新たな剤形として経皮吸収型製剤を追加
- (5) 錠剤について，糖衣錠，フィルムコーティング錠，徐放錠，腸溶錠を規定
- (6) 注射剤の不溶性微粒子試験法の判定基準を製剤総則から削除し，一般試験法の注射剤の不溶性微粒子試験法に合わせて記載する。

4. 一般試験法

- (1) 質量偏差試験法と含量均一性試験法を統合し，製剤均一試験法として新規収載
- (2) 改正：①アンモニウム試験法，②ヒ素試験法，③強熱残渣試験法，④沸点測定法及び蒸留試験法，⑤融点測定法，⑥比表面積測定法，⑦粒度測定法，⑧抗生物質の微生物学的力価試験法，⑨生薬試験法，⑩生薬の微生物限度試験法，⑪注射剤の不溶性微粒子試験法，⑫崩壊試験法，⑬溶出試験法，⑭プラスチック製医薬品容器試験法（下線つきは国際調和に伴う改正）
- (3) 削除：①エタノール中の揮発性混在物試験法，②吸光度比法，③メトキシル基定量法，④ろ紙クロマトグラフ法
- (4) 一般試験法をカテゴリー分類し，各試験法に固定番号を付与する。

器とは気体が侵入しない容器と規定されています。

更に通則の記載順序の整備を行い，品質規格に共通するものを適切な順序で掲げ，次いで各条に係わる内容を各条の項目順に記載することとしました。

5.2 生薬総則 (Table 5)

生薬総則の改正の1点目は，生薬総則及び生薬試験法を適用する品目に生薬の新規収載品目を自動的に追加したことです。2点目は，生薬総則5に生薬の基原については適否の判定基準とすると規定し，また，通則5において性状の項は判定基準ではないと規定していますが，生薬についてはにおいを判定基準にすると規定しました。更に，味及び鏡検時の数値も適否の判定基準と規定しています。

5.3 製剤総則 (Table 5)

製剤総則の改正の一つ目は，添加剤の使用目的や使用規制についてより明確に規定したことです。二つ目として経口製剤について即放性製剤と放出調節製剤を規定しました。三つ目はエキス剤，カプセル剤等の規定を改正しました。四つ目は新たな剤形として経皮吸収型製剤を追加したこと。五つ目は錠剤について，糖衣錠，フィルムコーティング錠，徐放錠，腸溶錠を規定したことです。六つ目としては注射剤の不溶性微粒子試験法の判定基準を製剤総則から削除し，一般試験法の注射剤の不溶性微粒子試験法に合わせて記載するとの改訂を行いました。

5.4 一般試験法 (Table 5)

一般試験法では，国際調和とも関係することです

Table 6 第十五改正日本薬局方で改正された通則

- 通則 4
 - 生薬総則を適用する生薬及びこれらを有効成分として含む散剤，エキス剤，チンキ剤，シロップ剤，酒精剤，リニメント剤，座剤等の製剤（ただし，配合剤にあっては，これらを主たる有効成分として含む製剤）を「生薬等」としてまとめ，医薬品各条の末尾に配置する。
- 通則 5
 - 日本薬局方の医薬品の適否は，その医薬品各条の規定，通則，生薬総則，製剤総則及び一般試験法の規定によって判定する。ただし，医薬品各条の規定中，性状の項及び製剤に関する貯法の項の保存条件は参考に供したもので，適否の判定基準を示すものではない。
- 通則 15
 - 試験又は貯蔵に用いる温度は，原則として，具体的な数値で記載する。ただし，以下の記述を用いることができる。
 - 標準温度は 20℃，常温は 15～25℃，室温は 1～30℃，微温は 30～40℃とする。冷所は，別に規定するもののほか，1～15℃の場所とする。
 - 冷水は…
- 通則 38
 - 密閉容器とは，通常の手扱い，運搬又は保存状態において，固形の異物が混入することを防ぎ，内容医薬品の損失を防ぐ事ができる容器をいう。
 - 密閉容器の規定がある場合には，気密容器を用いることができる。
- 通則 39
 - 気密容器とは，通常の手扱い，運搬又は保存状態において，固形又は液状の異物が侵入せず，内容医薬品の損失，風解，潮解又は蒸発を防ぐ事ができる容器をいう。
 - 気密容器の規定がある場合には，密封容器を用いることができる。
- 通則 40
 - 密封容器とは，通常の手扱い，運搬又は保存状態において，気体の侵入しない容器をいう。

が，質量偏差試験法と含量均一性試験法を統合し，製剤均一試験法として新規収載しました。

既収載の一般試験法については，14 項目の改正を行いました。このうち強熱残分試験法，比表面積測定法，粒度測定法，注射剤の不溶性微粒子試験法，崩壊試験法，溶出試験法は，国際調和に伴う改正となります。また，4 項目の試験法が削除されました。

日局十五の特徴としては，一般試験法をカテゴリ一分類し，各試験法に固定番号を付与する措置を行ったことが挙げられます。Table 7 に示すように，大分類として，1. 化学的試験法，2. 物理的試験法，3. 粉体物性測定法などとし，中分類は，例えば物理的試験法のクロマトグラフィーは 2.0 グループ，分光測定法は 2.2 グループとし，更に液体クロマトグラフィーは 2.01，ガスクロマトグラフィーは小分類として 2.02 というように最後の三つ目の番号が付加されます。

なお，ある試験法が抜けた場合は，その番号はそのまま欠番にするというルールとなります。

5.5 医薬品各条 (Table 8)

新規品目は，化学薬品等が 91 品目，生薬等は漢

方処方エキス 6 品目を含め 11 品目で合計 102 品目です。また，改正は 275 品目，削除は 8 品目ありましたので，合計 1483 品目となりました。

日本名の改正については，改正方針に従い 435 品目の日本名を改正しました。これにより薬効の本質成分が一般名の最初に書き表されることとなり，本質成分がより明確に表現されました。また，英名の表記とも整合し，更に医薬品が塩であるかエステルであるかの区別が明瞭となりました。なお日局十四での日本名は日局十五では日本名別名とするとの措置が取られました。

日局十五の医薬品各条の改正の大きな特徴は，構成の変更です。すなわち平成 14 年の薬事法改正により第一部，第二部という規定が削除され，前述したように通則 4 で医薬品各条の構成が規定されました。これにより生薬総則を適用する生薬及びこれらを有効成分として含む製剤を生薬等とし，それ以外を化学薬品等と分類しました。

日局十四と日局十五の構成の変更を Fig. 1 に示します。日局十五では通則，生薬総則，製剤総則，一般試験法，参照スペクトルがいずれも一つになり，

Table 7 一般試験法のカテゴリー分類表（例）

1. 化学的試験法
1.01 アルコール数測定法
1.02 アンモニウム試験法
2. 物理的試験法
クロマトグラフィー
2.01 液体クロマトグラフィー
2.02 ガスクロマトグラフィー
分光学的測定法
2.21 核磁気共鳴スペクトル測定法
2.22 蛍光光度法
その他の物理的試験法
2.41 乾燥減量試験法
2.42 凝固点測定法
2.43 強熱減量試験法
3. 粉体物性測定法
3.01 かさ密度及びタップ密度測定法
4. 生物学的試験法／生化学的試験法／微生物学的試験法
4.01 エンドトキシン試験法
4.02 抗生物質の微生物学的力価試験法
5. 生薬試験法
6. 製剤試験法
7. 容器・包装材料試験法
8. その他
8.01 滅菌法及び無菌操作法並びに超ろ過法
9. 標準品，標準液，試薬・試液，計量器・用器等

各条は化学薬品等と生薬等に分類されて収載される構成となりました。

各条の中で一般試験法による試験が出てきた場合の扱いについては，5.4 で述べた固定番号に〈 〉を付けて試験法の後ろに付し，番号から一般試験法に戻れることにより局方の利便性を図りました。

その他，標準品を必要とする新規の医薬品各条品目が収載されたことに伴い，新規の日局標準品が24品目追加収載され，一方で10品目が削除されました。更に日局標準品の名称についても日本名の改正に伴い変更されました。

また，国際調和については通則44の規定に基づいて各条にも反映されています。

5.6 参考情報の改正について

参考情報は，Table 9 に示すように5項目を新規追加し，1項目を改正しました。このうち，(2)国際調和項目については，調和した項目を追加的に記載したということです。その他製薬用水の品質管理，

中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法，粉体の流動性，レーザー回折法による粉体粒度測定が新規収載され，錠剤の摩損度試験法が改正されました。参考情報はこれで計30項目となりました。新たに収載された製薬用水の品質管理，及び中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法について簡単に解説しておきます。

5.6.1 製薬用水の品質管理

製薬用水は，注射用水，精製水，常水などに区分されます。

製薬用水の品質管理は，初期に製薬用水の製造システム（製薬用水システム）のバリデーションで要求される品質の水が製造されることを前提として，導電率及び有機体炭素（TOC）などの管理項目による日常管理及び製薬用水の使用目的による定期的管理（管理項目例：いくつかの化学物質，生菌数，エンドトキシン及び微粒子数など）により実施され，測定頻度は，水質の安定性を考慮して決定します。

本参考情報には，特に留意すべき微生物学的管理事項並びに導電率及びTOCの管理事項が記載されていますが，その他の管理項目についても同様に配慮し，製薬用水の規格に適合する品質の水とする必要がある旨が述べられています。

5.6.2 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法

中心静脈栄養剤（TPN）は，大容量で用いられる静脈注射用の栄養剤ですが，外国において，腎障害を有する患者等におけるアルミニウムの毒性が中枢神経系や骨に発現するという問題が指摘されているところから，TPN製剤中に混在するアルミニウムに対する微量測定が必要とされるようになってきています。

本参考情報には，TPN中の微量アルミニウム分析法として，2種の蛍光性キレート試薬を用いる蛍光検出HPLC法，(1)キノリノール錯体法及び，(2)ルモガリオン錯体法が記載されています。

6. 日本薬局方作成基本方針

第十五改正日本薬局方は，平成13年11月の薬食審答申による日本薬局方作成方針「5本の柱」（Table 10）に沿って改正が行われました。それぞれの柱がどのように日局十五に反映されてきたかについて概要を紹介します。

Table 8 第十五改正日本薬局方について－改正の概要(2)－

5. 医薬品各条

(1) 新規 102 品目，改正 275 品目，削除 8 品目

化学薬品等 生薬等
 新規 91 品目 11 品目（漢方処方エキス 6 品目）
 計 1240 品目 243 品目
 日局十四第二追補まで
 第一部 907 品目 第二部 484 品目
 総収載品目数
 1391 品目 → 1483 品目

(2) 日本名の改正について

日本名改正方針に従い，435 品目の日本名を改正する。これにより，①薬効の本質成分が一般名の最初に書き表されることとなり，本質成分がより明確に表現される。②また，英名の表記とも整合する。③更に，医薬品が塩であるかエステルであるかの区別が明瞭になる。④日局十四での日本名は日局十五の日本名別名とする。

(3) 日本名別名の削除について

(4) 局方の構成の変更

平成 14 年の薬事法改正により，日局の構成にかかる規定が削除。通則 4 に医薬品各条の構成について規定。

化学薬品等…生薬等以外

生薬等…生薬総則を適用する生薬及びこれらを有効成分として含む製剤

(5) 一般試験法の固定番号の表示について

医薬品各条等においてカテゴリー分けした一般試験法等が適用される場合に，一般試験法等の固定番号に〈 〉を付して試験法等の後に引用する

(例) 乾燥減量 〈2.41〉 0.30%以下 (1g, 105°C, 3 時間)

強熱残分 〈2.44〉 0.10%以下 (1g)

(6) その他

- ① 医薬品各条の改正に伴い，日局標準品の新規追加（24 品目）及び削除（10 品目）を行う。また，日本名の改正に伴い，日局標準品の名称も変更する
- ② 通則 44 の規定に基づき，欧州薬局方及び米国薬局方との調和合意に基づき規定した一般試験法及び医薬品各条には，それぞれ冒頭に国際調和に基づき規定したものである旨を記載するとともに，調和事項と異なる部分を明記する
- ③ 参考情報は，日本薬局方と一体として運用することにより，日本薬局方の質的向上や利用者の利便性向上に資することを目的として医薬食品局長通知として発出されているものである。日局十五施行に伴い，5 項目を新規追加，1 項目を改正する。
- ④ 原子量表を 2004 年度原子量表に改める。

Table 9 参考情報の改正について

新規：

- (1) 製薬用水の品質管理
- (2) 日局十五における国際調和
- (3) 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法
- (4) 粉体の流動性
- (5) レーザー回折法による粉体粒度測定

改正：

錠剤の摩損度試験法 計 30 項目となる

6.1 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化 (Table 11)

日局十四第二追補では，他の規格書からの移行に

Table 10 日本薬局方作成基本方針－5本の柱－
(平成13年11月薬食審答申)

- 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化
- 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
- 国際調和の推進 (欧州薬局方：EP 及び米国薬局方：USP と)
- 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
- 最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の推進

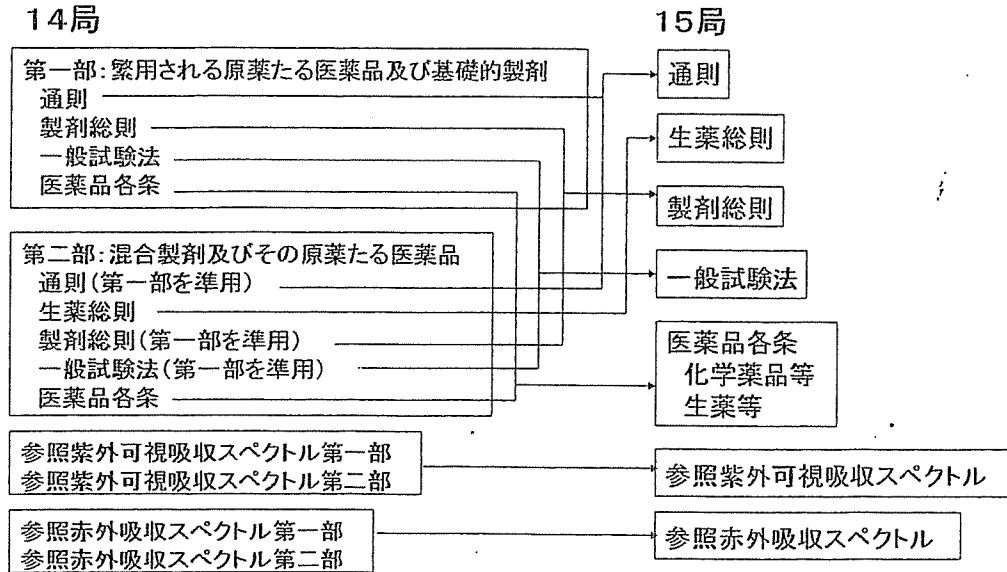


Fig. 1 日本薬局方の構成変更について

Table 11 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化（日局十四第二追補）

【他の規格書からの移行に伴う新規収載品目（33品目）】

- 日本薬局方外医薬品規格 2002 からの移行
 - (第一部) アルプロスタジル，エトポシド，塩酸エペリゾン，塩酸チザニジン，塩酸ピレンゼピン，グルタチオン，シスプラチン，セラペプターゼ，ニコランジル，ニルバジピン，ピロキシカム（11品目）
 - (第二部) 塩酸チアラミド錠，トリクロルメチアジド錠，フロセミド錠，フロプロピオンカプセル，メトクロプラミド錠（5品目）
- 日本薬局方外生薬規格(1989)からの移行
 - ウコン，ウヤク，クコシ，ジコッピ，シツリシ，ジャシヨウシ，ソボク，ニンドウ（8品目）
- 日本薬局方外医薬品規格第三部〔製剤の溶出性〕からの移行
 - 塩酸チアラミド錠，塩酸ベニジピン錠，トリクロルメチアジド錠，ニルバジピン錠，フロセミド錠，メトクロプラミド錠（6品目）
- 日本薬局方外医薬品規格第四部〔抗生物質医薬品〕からの移行
 - アジスロマイシン水和物，注射用フロモキシセフナトリウム，注射用塩酸セフェピム（3品目）

【直接局方に新規収載された品目（10品目）】

- 第一部
 - 塩酸ベニジピン，オキシトシン，コハク酸メチルプレドニゾロン，トラネキサム酸カプセル，トラネキサム酸錠，トラネキサム酸注射液（6品目）
- 第二部
 - インヨウカク，カンキョウ，ブシ，ブシ末（4品目）

【削除品目】

- 第一部
 - サントニン錠*
- 第二部
 - ガーゼ**，滅菌ガーゼ**，ジギタリス*，ジギタリス末*，脱脂綿**，精製脱脂綿**，滅菌脱脂綿**，滅菌精製脱脂綿**，絆創膏***

(削除理由)

- *：承認整理がなされ市場流通がないため。
- **：改正薬事法第41条第3項に基づく基準（医療機器の基準）へ移行のため。
- ***：雑品へ移行のため。

に伴い新規収載された各条が33品目と直接局方に新規収載された各条が10品目あります。これは他の規格書から適切なものは局方に移行するとの方針を含めて行った措置で、局外規2002からの移行が第一部で11品目、第二部で5品目、局外生規からの移行が8品目、局外規第三部「製剤の溶出性」からの移行が6品目、更に局外規第四部「抗生物質医薬品」からの移行が3品目ありました。

直接局方に新規に収載された品目は、第一部は塩酸ベニジピン等6品目で第二部は4品目です。

一方、例えばサントニン錠、ジギタリス、ジギタリス末のように既に承認整理されて市場流通がないものや、ガーゼ類、脱脂綿類のように医療機器の基準へ移行したもの、更に雑品へ移行した絆創膏は削除されました。

日局十五では先ほども述べたように102品目が新規収載されました。内訳はTable 12に示すように、化学薬品が55品目、生物薬品が6品目、抗生物質が27品目、添加物が3品目、生薬が5品目、漢方処方エキスが6品目です。

日本薬局方全体を振り返ってみますと、Table 13に示すように例えば日局七の総収載数は1227品目で、日局十三に至ると1200後半、日局十四では1300前半でした。これが日局十五では1400後半まで増加し、目標通り各条収載数が非常に増えたことが伺えます。

Table 12 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化（日局十五）

【新規収載品目 102品目】

- 化学薬品：55品目
(タムロロシン塩酸塩、プラバスタチンナトリウム、ボグリボース、メフロキン塩酸塩ベザフィブラート徐放錠等)
 - 生物薬品：6品目
(セルモロイキン、テセロイキン等)
 - 抗生物質：27品目
(セフカペンピボキシル塩酸塩、シロップ用ファロペナムナトリウム等)
 - 添加物：3品目
(プルラン等)
 - 生薬：5品目
(オウセイ、シゴカ、トウガシ、ヘンズ、レンニク)
 - 漢方処方エキス：6品目
(葛根湯エキス、補中益気湯エキス等)
- 【国際調和に伴う添加剤のファミリーモノグラフ化】：ヒプロメロース

6.2 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 (Table 14)

日局十四での2回の追補改正以外に2回の部分改正を行いました。部分改正の1回目は医薬品の安全性に係る情報に対応した部分改正として、通則40で健康な動物について規定し、安全性上問題があったフェナセチンの削除の措置を行いました。

2回目は国際調和をなるべく早く反映するために部分改正を行い、「注射剤の採取容量試験法」を新

Table 13 History of JP Edition (Number of Monographs on Drugs)

Edition	Date of Issue	Monographs
JP1	1886年6月25日	468
JP2	1891年5月20日	445
JP3	1906年7月2日	703
—	—	—
JP6	1951年3月1日	634
JP7	1961年4月1日	1227
—	—	—
JP13	1996年3月13日	1292
JP13 Supplement 1	1998年12月26日	1295
JP13 Supplement 2	2000年12月21日	1307
JP14	2001年3月30日	1328
JP14 Supplement 1	2002年12月27日	1362
JP14 Supplement 2	2004年12月28日	1391
JP15	2006年4月	1483

Table 14 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

- 部分改正
 - ・ 医薬品の安全性に係る情報に対応した部分改正
 - ・ 通則 40 に健康な動物の規定
 - ・ フェナセチン削除（平成 14 年 3 月告示）
 - ・ 国際調和に伴う部分改正（平成 17 年 7 月告示）
 - ・ 「注射剤の採取容量試験法」新規収載と，それに伴う通則及び製剤総則の改正

規収載し，それに伴う通則及び製剤総則の改正を行いました。

6.3 国際調和の推進 (Table 15)

国際調和の推進とは，EP，USP，JP で調和された項目の局方への取込みです。日局十四第二追補までに 9 試験法と 9 各条，日局十五では 18 試験法と 24 各条が取り込まれています。

6.4 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 (Table 16)

英文版の早期作成やインターネットによる公開を目指してきましたが，今後も更なる努力が必要な部分と考えています。

6.5 Q6A 関連試験法の国際調和と日局反映状況 (Table 17)

3 薬局方で速やかに国際調和を図り，3 極の規

Table 15 国際調和の推進（欧州薬局方：EP及び米国薬局方：USPと）

- 調和事項の取込み
 - ・ 日局十四第二追補までに収載：9 試験法，9 各条（医薬品添加物）
 - ・ 日局十五収載：18 試験法，24 医薬品各条

Table 16 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

- 英文版の作成（日局十四第二追補は 3 月発刊）
- インターネットによる公開（日局十四第二追補は公開中）

制当局に受け入れられる状態にするという勧告に基づいて行っている作業を ICH 活動を Q4B と呼んでいます。そのため 3 薬局方（Pharmacopoeial Discussion Group: PDG）でまず取りかかっているのが ICH Q6A に関連する 11 の試験法の調和です。調和後順次日局に収載されていますが，このうち*で示したものが今回新たに日局十五に収載された試験法です。なお，微生物限度試験法については，2005 年 11 月に調和されていますが，日局十五の収載締め切り後であったため，反映されていません。Colour については，まだ国際調和そのものが検討されていない状況です。

Table 17 Q6A関連試験法の国際調和と日局反映状況

試験法名		調和年月	日局告示年月
Dissolution		6.10 溶出試験法*	2004年6月 / 2006年3月
Disintegration		6.09 崩壊試験法*	2004年6月 / 2006年3月
Uniformity of Dosage Unit	Content uniformity	6.02 製剤均一性試験法*	2004年2月 / 2006年3月
	Mass variation		
Extractable volume of parenterals (rev.1)		6.05 注射剤の採取容量試験法	2004年6月 / 2005年7月
Particulate matter in injectables (rev.1)		6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法*	2004年6月 / 2006年3月
Sterility		4.06 無菌試験法	2002年10月 / 2004年12月
Microbiological Contamination		4.05 微生物限度試験法	2005年11月
Bacterial endotoxins		4.01 エンドトキシン試験法	2000年1月 / 2001年3月
Sulphated ash/Residue on ignition (rev.2)		2.44 強熱残分試験法*	2004年10月 / 2006年3月
Colour (and clarity) of solution			

*：国際調和が第十五改正日本薬局方に反映される試験法

Table 18 Q6A関連試験法について

2.44 強熱残分試験法（国際調和）
→残分の百分率が各条規定の限度値を超える場合について，「30分間の強熱操作を繰り返し，前後の秤量差が0.5mg以下になるか，又は残分の百分率が各条に規定する限度値以下になるまで」と改正
6.02 製剤均一性試験法（国際調和）
→含量均一性試験法及び質量偏差試験法を合わせ製剤均一性試験法に改正
6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法（国際調和）
→前文を改め，第1法（光遮蔽粒子計数法），第2法（顕微鏡粒子計数法）の取扱いを規定，第1法の試薬の項に一般注意事項を追記，操作法を全面改定し，判定の項を追加．第2法顕微鏡による方法を顕微鏡粒子計数法に全面的に置き換え
・100mL製剤の判定基準及び測定装置のカリブレーションの方法について非調和部分を残している
6.09 崩壊試験法（国際調和）
→国際調和文に合わせた全面的な改正 但し，適用剤形に顆粒剤，丸剤の追加，補助筒の追加，操作法への腸溶性製剤の項の追加等，日局独自の規定が多く存在し，部分調和の内容
6.10 溶出試験法（国際調和）
→国際調和文に合わせた全面的な改正 但し，日局では装置にReciprocating Cylinderの未記載，腸溶性製剤の試験法の独自記載，即放性製剤，徐放性製剤，腸溶性製剤への独自の判定基準を規定する等，部分調和の内容。 また，試験液は調和の対象となっていないため，データの相互受け入れは難しい状況

6.5.1 Q6A 関連試験法について（Table 18）

日局十五に収載されたQ6A 関連試験法のうち，強熱残分試験法はほぼ完全調和し，ICH Q4Bでも合意が得られましたので，まもなく3極どこでも通用する試験法となります。製剤均一性試験法は前述したとおりです。

注射剤の不溶性微粒子試験法は100 mL製剤の判定基準及び測定装置のカリブレーションの方法について非調和部分を残しているため，ICHの取り組み上，それを3極のレギュレーターとしてどう考えるかが問題です。

崩壊試験法及び溶出試験法は国際調和文書に合わせた全面的な改正を行いましたが，なお日局独自の規定が残っています。つまり，PDGレベルでの調和には完全調和と部分的な調和で終わっているものがあり，これをICHでどう乗り越えられるかが重要となります。

6.5.2 Q6A 関連以外の試験法の国際調和と

日局反映状況

Q6A 関連以外の試験法について国際調和文書の

日局への反映状況をTable 19に示します。Table 17と同様に*の付いたものが日局十五で新たに収載されたものです。

日局十五に収載されたQ6A 関連以外の試験法は，Table 20に示す四つの試験法で，このうち比表面積測定法及び粒度測定法は，調和文と同一です。参考情報の扱いの錠剤の摩損度試験法及び粉体の流動性も国際調和に合わせて調和文と同一にしてそれぞれ全面改正及び新規収載したものです。

6.5.3 添加剤モノグラフの国際調和と日局の反映状況

一般試験法の国際調和に加え，添加剤モノグラフの国際調和を行っています。その理由は，一般試験法，添加物いずれもいろいろな医薬品に共通に使う頻度が非常に高いためで，現在は一般試験法と添加物が国際調和の焦点となっています。一般試験法と同様にTable 21の*の付加されている品目が日局十五で新たに収載されたものです。

サッカリンカルシウム等の，未検討の品目もありますが，検討中の品目のうち，2005年11月に調和

Table 19 Q6A関連以外の試験法の国際調和と日局反映状況

試験法名		調和年月	日局告示年月	
Amino acid determination	アミノ酸分析法（参考情報）	2002年9月	2004年12月	
Capillary electrophoresis	キャピラリー電気泳動法（参考情報）	2002年9月	2004年12月	
Isoelectric focusing	等電点電気泳動法（参考情報）	2002年9月	2004年12月	
Protein determination	たん白質量法（参考情報）	2002年9月	2004年12月	
Peptide mapping	ペプチドマップ法（参考情報）	2002年9月	2004年12月	
Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide gel electrophoresis	SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法（参考情報）	1999年10月	2002年12月	
Tablet Friability	錠剤の摩損度試験法*（参考情報）	2004年2月	2006年3月	
Specific Surface Area	3.02 比表面積測定法*	2003年11月	2006年3月	
Powder Flow	粉体の流動性*（参考情報）	2004年6月	2006年3月	
Optical Microscopy	3.04 粒度測定法*	第1法 光学顕微鏡法	2004年6月	2006年3月
Analytical Sieving		第2法 ふるい分け法	2004年6月	2006年3月

*：国際調和が第十五改正日本薬局方に反映される試験法

Table 20 Q6A関連以外の試験法について

- 3.02 比表面積測定法（国際調和）
→気体吸着法により粉末状医薬品の比表面積を算出する方法，調和文と同一
- 3.04 粒度測定法（国際調和）
→測定の実目的と試料の性状により，光学顕微鏡法又はふるい分け法を用いる
説明の追記はあるが，調和文と同一
12. 錠剤の摩損度試験法（参考情報：国際調和）
→国際調和文に合わせた全面改正
調和文と同一
26. 粉体の流動性（参考情報：国際調和）
→国際調和文の新規記載
調和文と同一

されたものについては，日局十五各条記載の締め切りに間に合わなかったため，今後日局十五の第一追補又は第二追補に記載される予定となっています。

6.5.4 国際調和事項の反映状況の明記

通則44の規定（Table 22）により，医薬品各条及び一般試験法で調和合意されたものは冒頭にその旨を記すこととなっています。ただし，部分調和の場合は，その部分，つまり3薬局方で調和されていない部分を「◆」で囲むことにより明示することと規定されています。

6.6 最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の推進（Table 23）

日局十四第二追補で4試験法，70各条，2参考情報，日局十五では14試験法，275各条，1参考情報について新しい方法を積極的に導入して改正を行いました。

また，日局標準品委員会を設置し，日本薬局方標準品品質標準原案の提出資料とその作成方法並びに記載例を作成し，日局十五の各条に必要な標準品の整備を行いました。

7. 「別に規定する」の適用（Table 24）

平成13年11月の薬食審答申「日本薬局方作成基本方針」の他に，平成14年12月に「今後の日本薬局方のあり方について」の答申が示されました。その答申の最も大きな特徴は，「別に規定する」の項目についての提言です。従来，日本薬局方に記載される多くの医薬品は，記載後に承認不要医薬品として指定されることを前提として規格が整備されてきたために，原則として記載医薬品の多くは承認に必要なすべての規格が規定されてきました。しかしながら，様々な医薬品の開発が進み，その製造技術も多様化していることから，細部にわたって医薬品の品質規格を一様に設定するのが困難な場合が生じてきています。典型的な例として組換え医薬品におけ

Table 21 添加剤モノグラフの国際調和と日局の反映状況

添加剤名	調和年月	日局告示年月
Ethanol (rev.1)	エタノール*	2002年9月 2006年3月
Ethanol, Anhydrous (rev.1)	無水エタノール*	2002年9月 2006年3月
Benzyl alcohol	ベンジルアルコール	2000年7月 2004年12月
Carmellose calcium (rev.1)	カルメロースカルシウム	2003年7月 2004年12月
Croscarmellose sodium	クロスカルメロースナトリウム*	2001年10月 2006年3月
Cellacefate	セラセフェート	2001年10月 2004年12月
Cellulose, micro-crystalline (rev.1)	結晶セルロース*	2005年5月 2006年3月
Cellulose powder(rev.1)	粉末セルロース*	2005年5月 2006年3月
Citric acid anhydrous (rev.1)	無水クエン酸*	2003年11月 2006年3月
Citric acid monohydrate (rev.1)	クエン酸水和物*	2003年11月 2006年3月
Hypromellose	ヒプロメロース*	2003年11月 2006年3月
Lactose anhydrous (rev.1)	無水乳糖*	2003年2月 2006年3月
Lactose monohydrate	乳糖水和物*	2002年9月 2006年3月
Methyl cellulose	メチルセルロース*	2003年11月 2006年3月
Saccharin	サッカリン*	2003年2月 2006年3月
Saccharin calcium (rev.1)	サッカリンカルシウム	2003年2月 未検討
Saccharin sodium(rev.1)	サッカリンナトリウム水和物*	2004年2月 2006年3月
Sodium chloride(rev.2)	塩化ナトリウム*	2003年11月 2006年3月
Sodium starch glycolate(rev.1)	カルボキシメチルスターチナトリウム	2005年5月 検討中
Starch, corn (rev.1)	トウモロコシデンプン	2004年2月 2004年12月
Starch, potato	バレイショデンプン	2001年10月 2004年12月
Starch, wheat	コムギデンプン	2001年10月 2004年12月
Talc	タルク	2003年11月 検討中
Ethylcellulose	エチルセルロース	2002年2月 検討中
Cellulose acetate (rev.1)	酢酸セルロース	2003年2月 未検討
Methyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸メチル*	2004年2月 2006年3月
Ethyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸エチル*	2004年2月 2006年3月
Propyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸プロピル*	2004年2月 2006年3月
Butyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸ブチル*	2004年2月 2006年3月
Calcium Disodium Edetate	エデト酸カルシウム二ナトリウム	2005年11月 検討中
Calcium Phosphate Dibasic Dihydrate	リン酸水素カルシウム	2005年11月 検討中
Calcium Phosphate Dibasic Anhydrate	無水リン酸水素カルシウム	2005年11月 検討中

*：国際調和が第十五改正日本薬局方に反映される添加剤

る「工程由来不純物」は、試験方法や規格値がそれぞれ異なりますので、薬局方として一つの統一的試験法を設定することが困難です。また、新しい医薬品を収載する場合、その製法あるいは規格に関わる細部の情報は、知的所有権で保護されている部分もあり、それをどのように局方に収載していくかが問題となっています。

このような状況の中で承認に必要なすべての規格

を設定する従来の各条規格の策定方法に加え、各条規格の設定をより柔軟に考えるため、必要に応じて品質確保の目的を達成することのできる方策を考え、採用するために提言されたのが、「別に規定する」の設定です。通則11には承認との関係が書かれています。「別に規定する」は品質確保に本質的に必要な試験項目であるが、薬局方として統一的な規格基準値あるいは試験法の設定が不合理な規格項目に

Table 22 国際調和事項の日局への反映
— 国際調和事項の反映状況の明記 —

通則 44

日本薬局方，欧州薬局方 (The European Pharmacopoeia)，米国薬局方 (The United States Pharmacopoeia) (以下「三薬局方」という)での調和合意に基づき規定した一般試験法及び医薬品各条については，それぞれの冒頭にその旨を記す。

また，それぞれの一般試験法及び医薬品各条において三薬局方で調和されていない部分は「◆」で囲むことにより示す。

適用されるのが適当であり，承認の際に規定するということでもあります。

その提言を受け，「別に規定する」を適用した各条・項目及び適用を予定している各条・項目としては，組換え医薬品の工程由来不純物，アジスロマイシン水和物の純度試験の類縁物質と残留溶媒，一部の錠剤やカプセル剤の溶出性があります。ただし，

Table 23 最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の推進

- 見直しに伴う改正：日局十四第二追補（4 試験法，70 各条，2 参考情報：調和に伴う改正を除く）
- 見直しに伴う改正：日局十五（14 試験法，275 各条，1 参考情報）
- 標準品の整備（日局標準品委員会の設置，日本薬局方標準品品質標準原案の提出資料とその作成方法並びに記載例を作成）

溶出性については製剤機能の違いという必然性から「別に規定する」という表記は当然だとしても，日局十五で別に規定している品目の中には必ずしもそうでない理由から収載されているものもありますので，今後，慎重な検討が必要と思われます。

Table 24 今後の日本薬局方のあり方について（平成14年12月薬食審答申）

- 医薬品各条規格の策定方針に従った，通則 11 の設定（医薬品各条の試験において，「別に規定する」とあるのは，薬事法に基づく承認の際に規定することを示す。）
- 日本薬局方に収載されている多くの医薬品は，収載後，承認不要医薬品*として指定されることを前提として規格が整備されてきた。このため，原則として，収載医薬品の多くには，承認に必要な全ての規格が規定されてきた。
- しかしながら，種々の医薬品の開発がすすみ，医薬品の製法技術も多様化していることなどから，細部にわたる医薬品の品質規格を設定することが困難な場合も生じてきている。例えば，製造方法の異なる同種同効薬（同一品目）の場合，「工程由来不純物」に対する純度試験の試験方法及び規格値はそれぞれ異なり，一つの統一的試験法を設定することは困難である。また，製法や規格にかかる細部の情報は知的所有権で保護されている場合もあり，特に新医薬品の収載においては日本薬局方でこれらの規格を設定することは必ずしも適切であるとはいえない
- したがって，今後の医薬品各条規格の策定においては，日本薬局方の目的に照らし，科学水準の向上に伴い，定期的な見直しを行うこととし，承認に必要な全ての規格を設定する従来の各条規格の策定方法に加え，各条規格の設定をより柔軟に考え，必要に応じて品質確保の目的を達成することのできる策定方法を採用できるとすべきである。具体的には，上述の「工程由来不純物」に対する純度試験の試験方法及び規格値の例などでは，日本薬局方通則による「別に規定する」を適用し，薬事法に基づく承認等の際に規定すべきである。
- なお，日本薬局方通則については，原則として，品質確保に本質的に必要な試験項目であって，統一的な規格基準値及び試験方法の設定が不合理な規格項目に適用されるのが適当と考えられる。
- 医薬品各条規格の策定方針に従い，通則による「別に規定する」を適用したもの（予定のもの）
 - 組換え医薬品：工程由来不純物
 - アジスロマイシン水和物：純度試験 (1)類縁物質 (2)残留溶媒
 - トラネキサム酸カプセル：溶出性
 - トラネキサム酸錠：溶出性
 - フロプロピオンカプセル：溶出性
 - メトホルミン塩酸塩錠：溶出性
 - ハロペリドール錠：溶出性

Table 25 生物薬品の各条新規収載品目及び改正品目

新規収載 8 品目

- リゾチーム塩酸塩
- オキシトシン
- パルナパリンナトリウム
- セラペプターゼ
- ゴナドレリン酢酸塩
- セルモロイキン
- テセロイキン
- 注射用テセロイキン

改正 9 品目

- カリジノゲナーゼ
- オキシトシン注射液
- 血清性性腺刺激ホルモン
- 注射用血清性性腺刺激ホルモン
- 絨毛性性腺刺激ホルモン
- 注射用絨毛性性腺刺激ホルモン
- バソプレシン注射液
- ヘパリンナトリウム
- ヘパリンナトリウム注射液

8. 生物薬品について

8.1 医薬品各条品目について

話は変わりますが，生物薬品についても説明することを依頼されていますので，簡単に触れたいと思います。生物薬品の各条品目については，Table 25 に示すように新規収載は遺伝子組換え医薬品であるセルモロイキン，テセロイキンなどの 8 品目，改正は 9 品目ありました。

8.2 生物薬品の各条審議の基本方針とその反映

局方改正を行うに当たっては，各委員会ごとに各条審議の際の基本方針を定めています。生物薬品委員会でも基本方針を定めて改正作業を行ってきました。しかし，この中には必ずしも生物薬品に特有のことではなく，より一般的な内容も含まれています。その基本方針がどのように日局十五に反映されたかを Table 26 に示します。

一つ目は，各条全体として合理性に基づく規格及び試験方法の設定についてです。この中で例えばより精度の高い試験法を採用すること，意義に乏しい溶媒やヒ素等を削除すること，全般的に規格値を見直し，実測値に基づいた規格値を設定すること及び試料や標準品使用量を低減化することなどが挙げられていますが，これはどの各条でも共通に適用すべき方針です。生物薬品特有のものとしては，品目ご

Table 26 生物薬品の各条審議の基本方針とその反映

- 各条全体としての合理性に基づく規格及び試験方法の設定
 - ① 品目ごとの特徴に応じた生化学的・酵素化学的・細胞生物学的・免疫化学的・理化学的試験の設定とそれらの合理的な組み合わせによる規格及び試験方法の設定
 - ② より精度の高い試験法の採用（リゾチーム塩酸塩）
 - ③ 意義に乏しい溶媒，ヒ素等の削除（リゾチーム塩酸塩など）
 - ④ 全般的に規格値を見直し，実測値に基づいた規格値の設定
 - ⑤ 試料や標準品使用量の低減化
 - ⑥ 「健康な動物」原料の使用の明記（パルナパリンナトリウム）
- 範囲のある含量規格の設定，比活性の独立示性値などとしての設置
 - ① セラペプターゼ含量規格：単位質量当たりの酵素活性の範囲として設定。
 - ② 比活性：テセロイキン，セルモロイキン
- バイオアッセイから理化学的定量法（HPLC 法）へ変更

例：ゴナドレリン酢酸塩及びオキシトシン
- 発熱性物質試験からエンドトキシン試験への変更

例：セルモロイキン
- 純度試験などに HPLC 法の積極的活用：

例：ゴナドレリン酢酸塩，セルモロイキン，テセロイキン
- 同種同効医薬品の収載に当たっての調和

例：セルモロイキンとテセロイキン：共通の標準品，各条の構成でも調和を図った

との特徴に応じた生化学的，酵素化学的，細胞生物学的，免疫化学的，理化学的試験の設定とそれらの合理的な組み合わせによる規格及び試験方法を設定すること及び「健康な動物」原料の使用の明記があります。

二つ目は，例えばセラペプターゼなどの含量規格を範囲で示していないものは当然範囲で示すべきです。また，テセロイキンやセルモロイキンは比活性を独立示性値などとして設定しました。

三つ目は，動物等を用いるバイオアッセイから簡便な HPLC 法などによる理化学的定量法への変更です。ゴナドレリン酢酸塩及びオキシトシンを改正