

局方の国際調和と日本薬局方の今後の動向**

早川 堯夫*

本稿では、第十五改正告示、施行を間近に控えている中で、特に第十四改正日本薬局方から第十五改正日本薬局方に至る改正状況の概要及び日本薬局方の国際化にフォーカスを当てた動き、更に今後の動向について説明します。

1. 日本薬局方作成基本方針

第十四改正日本薬局方から第十五改正日本薬局方施行までの経緯を Table 1 に示します。第十五改正は Table 2 に示す日本薬局方作成基本方針を背景として作成されています。その基本方針とは、平成 13 年 11 月の薬食審答申で示されたもので、第十四改正日本薬局方公布後、医学・薬学の進歩に対応するため、日本薬局方の役割と性格、作成方針、基本方針達成のための第十五改正に向けての具体的な方策、施行時期、局方の組織に関する事項を定めたものです。それによりますと、日本薬局方の役割と性格について、これを端的に表すと、公的、公共、公開となります。すなわち、日本薬局方は、我が国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準を示すもので、医療上、重要とされた医薬品の品質等に関わる判断基準を明確にする役割を有すること、同時に関係者に広く活用されるべき公共の規格書としての性格を有すると共に、国民に医薬品に関する情報を公開し、説明責任を果たす役割を持つこと、更に医薬品の品質に関する薬事行政の円滑かつ効率的推進及び国際的整合性の維持・確保に資するものであると記載されています。

日本薬局方の作成方針として具体的に 5 本の柱が掲げられています。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、三つ目は国際調和の推進、四つ目は日本薬局方改正に係る透明性の確保及び普及、五つ目は最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の推進です。

2. 国際調和の推進

国際調和の推進については、前項で述べた 5 本の柱の 3 番目の項目以外にも随所に国際化が意識されています。

例えば基本方針達成のための具体的な対策 (Table 3) の中で、基本方針の 1 番目の保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化においては、USP や EP での収載状況を考慮しながら局方収載を図ることとされています。

2 番目の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では、安全性に関わる情報が得られた場合や、後述する PDG (Pharmacopoeial Discussion Group: 日・米・欧の三薬局方で構成) において国際調和された場合は、従来の大改正や追補以外にも部分改正を実施することとされています。

3 番目の国際調和の推進はまさにそのもので、国際調和への積極的な取組み及び調和事項の速やかな局方への取込みを行い、逆に日本薬局方に規定されている試験方法等については、PDG 等の場を通じて国際化を図ることとしています。

4 番目の日本薬局方改正による透明性の確保及び普及においては、インターネット上での公開や、USP や EP の長所を積極的に日本薬局方に取込むための検討を行うことが示されています。

5 番目の最新の分析法の積極的導入及び標準品の

* 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「医薬品の品質確保をめぐる諸問題」(平成 18 年 2 月 17 日: 東京, 2 月 23 日: 大阪) における講演による。

Table 1 第十四改正日本薬局方から第十五改正
薬局方へ

- 第十四改正：平成 13 年 4 月施行
- 同第一追補：平成 15 年 1 月施行
- 同第二追補：平成 17 年 1 月施行
- 第十五改正：平成 18 年 4 月施行（予定）

整備等の促進では、USP や EP に収載され、かつ JP に未収載である試験法の積極的な取込み、あるいは国際調和が終了した試験法の取込み、更に医薬品各条では INN（国際的一般名称）と一元的な命名法の確立を図ること等が示されています。

3. 薬局方の制定における厚生労働省と 総合機構との役割分担

第十四改正日本薬局方施行後、第十五改正日本薬局方施行に至る間に医薬品医療機器総合機構（総合機構）が発足しました。局方の制定における厚生労働省と総合機構は、Table 4 に示す役割分担がなされています。厚生労働省は薬事・食品衛生審議会を中心として、薬局方作成基本方針の決定、収載候補品目の決定、薬局方原案の審議・採択、告示、英文版の作成を担い、総合機構は、厚生労働省からの方針を受け、19 の局方委員会で医薬品各条や試験法等の原案について実質的な審議を行い、合わせて局

方の国際調和についての実務を担当することとなっています（Fig. 1）。

4. 日本薬局方原案作成の流れ

日本薬局法の原案作成の流れを Fig. 2 に示します。日本薬局方部会（局方部会）と厚生労働省審査管理課は局方作成基本方針の決定及び収載候補品目の決定を行います。それを受けて、総合機構は製薬企業等の協力を得ながら、企業原案、事務局原案の作成を経て専門家から構成される 19 の原案検討委員会で実質的な議論を行い、局方原案を作成します。それを審査管理課に報告し、局方部会、薬事分科会、薬事・食品衛生審議会を経た後、大臣に答申し、告示、施行といった流れとなっています。

5. 第十五改正日本薬局方について

5.1 作成の経緯

第十五改正日本薬局方施行に至る経緯は、Table 5 に示すように、第十四改正日本薬局方施行後、科学技術の進展と国際調和に対応するため審議を継続し、第一・第二追補を経て施行という運びです。

具体的には平成 12 年から 14 年にかけての審議終了分が第一追補、平成 14 年から 15 年にかけての審議終了分が第二追補、平成 16 年から 17 年 8 月にかけての審議終了分が第十五改正としてまとめられて

Table 2 日本薬局方作成基本方針

（平成 13 年 11 月薬食審答申）

第十四改正日本薬局方公布後、医学・薬学の進歩に対応するため、日本薬局方の役割と性格、作成方針、基本方針達成のための第十五改正に向けての具体的な方策、施行時期、日本薬局方の組織に関する事項を内容とする作成基本方針を定めた

- 役割と性格：公的，公共，公開
 - ・ 日本薬局方は、その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて、わが国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準を示すものであり、医薬品全般の品質を総合的に保証するための規格及び試験方法の基準を示すとともに医療上重要とされた医薬品の品質等に係る判断基準を明確にする役割を有する
 - ・ 日本薬局方は、その作成に当たって、多くの医薬品関係者の知識と経験が結集されており、関係者に広く活用されるべき公共の規格書としての性格を有するとともに、国民に医薬品に関する情報を公開し、説明責任を果たす役割をもつ。
 - ・ さらに医薬品の品質に関する薬事行政の円滑かつ効率的推進及び国際的整合性の維持・確保に資するものである。
- 日本薬局方作成方針「5本の柱」
 - ・ 保健医療上重要な医薬品の全体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

Table 3 基本方針達成のための具体的な方策

1. 保険医療上重要な医薬品の全体的収載による充実化
 - 1) 日本薬局方への収載意義及び基準の明確化
 - ・具体的な収載規則の検討 (USP, EP での収載状況も考慮材料)
 - ・保健医療上重要な医薬品は市販後可及的速やかな収載を目指す
 - 2) 日本薬局方の構成の見直し
 - ・第一部・第二部の分類, 収載品目の構成等の検討
 - 3) 医薬品に係る他の規格集との関係の見直しを検討
 - 4) 日本薬局方外医薬品規格, 医薬品添加物規格等の他の規格集の有効活用
2. 必要に応じた速やかな部分改正, それによる行政の円滑な運用
 - 1) 医薬品の安全性に係る情報が得られた場合や薬局方検討会議 (PDG) 等における国際調和がなされた場合等には, 従来の大改正や追補以外にも部分改正を実施
 - 2) 参考情報については, その改正手続きが比較的容易であるため, その有効活用を推進
3. 国際調和の推進
 - 1) 国際調和への積極的な取組み及び調和事項の速やかな日本薬局方への取込み
 - 2) 日本薬局方に規定されている試験方法等について, PDG 等の場を通じた国際化
 - 3) 国際化への対応の一環として, 国際社会での評価を高めるための方途の検討
 - 4) 特に医薬品添加物及び一般試験法の国際調和の推進
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
 - 1) 日本薬局方のより効果的な普及方法の策定
 - 2) インターネット上での公開
 - 3) 分かりやすい日本薬局方の策定 (分かりやすい文言等の考案)
 - 4) USP, EP の長所を積極的に日本薬局方に取り込むための検討
 - 5) 参考情報, 付録, 索引等の充実・拡充
5. 最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の促進
 - 1) 通則の改正
 - 2) 製剤総則の改正 (新技術や医療需要に対応)
 - 3) 一般試験法の改正
 - ①無菌試験法等の生物試験法の改正
 - ②USP, EP 等他の薬局方に収載され, かつ, 日本薬局方に未収載である試験法の積極的な取込み
 - ③国際調和が終了した試験法の取込み
 - ④一般試験法等の分類, 付番体制の抜本的な見直し
 - 4) 医薬品各条の整備 (①局方, JAN, INN での医薬品名称の一元的な命名法の確立, ②最新の分析法の積極的導入, ③試料量の低減化, ④試験項目の合理的設定, ⑤有害試薬の可及的排除, ⑥溶出試験規格の収載推進, ⑦動物を使用しない試験法の検討, ⑧先端技術応用医薬品に対応した医薬品各条設定の検討)
 - 5) 標準品の整備 (①日本薬局方標準品の充実, ②日本薬局方の各委員会における標準品の考え方等の調整・整備)
 - 6) その他の留意事項 (①参考情報の有効活用, ②日本薬局方全般における表記の整備)

います。そして、局方部会での審議、薬食審での報告・審議の後、厚生労働大臣へ答申し、平成 18 年 3 月末に第十五改正日本薬局方が告示され、4 月 1 日施行の予定になっています (平成 18 年 4 月 1 日施行済)。

第十四改正日本薬局方施行後、第十五改正が施行されるまで、第一追補、第二追補、第十五改正の 3 回それぞれに約 160 名の専門家が従事し、延べ約 1500 時間の審議が行われました (Table 6)。

6. 第十四改正日本薬局方第一追補、第二追補について

第十四改正日本薬局方第一追補、第二追補は、日局十五に向けた日本薬局方作成基本方針を受けた一種のマイルストーンですので、以下に概略を説明します。

6.1 第一追補について

第一追補については、Table 7 に示すように通則で改正が 2 項目、製剤総則で改正が 1 項目、一般試

Table 4 薬局方の制定における厚生労働省と総合機構との役割分担

<ul style="list-style-type: none"> ● 厚生労働省（薬事食品衛生審議会） <ul style="list-style-type: none"> - 薬局方作成基本方針の決定 - 薬局方収載候補品目の決定 - 機構の作成した薬局方原案の審議・採択、告示 - 薬局方の英文版作成 <ul style="list-style-type: none"> ※薬局方に関する審査方針等の決定 ● 総合機構（局方原案審議委員会） <ul style="list-style-type: none"> - 厚生労働省からの方針を受け、19の局方委員会で、各条や試験法などの原案について実質的な審議を行う。薬局方の国際調和についても、実務を担当する。
--

験法で新規が2項目、改正が3項目ありました。医薬品各条の第一部では新規が31品目ありました。これは基本方針に則って他の基準から移行されたものが多く、特に日抗基から24品目移行されたことが大きく反映されています。第一部の改正は163品目、削除は8品目ありました。第二部は新規15品目、改正46品目、削除3品目となっています。

一般試験法の改正3項目の中の「強熱残分試験法」はPDG国際調和関連項目として扱われ、第二追補、あるいは日局十五においても改正が続けられ、より完全調和に近づいています。

参考情報では、新規が3項目、改正が2項目あり、このうち「SDSポリアクリルアミド電気泳動法」が

PDG国際調和関連項目です。

6.2 第二追補について

第二追補の概要をTable 8に示します。一般試験法は新規が1項目、改正が6項目、医薬品各条は第一部で新規が27品目、改正が53品目、削除が1品目あり、第二部では新規が12品目、改正が22品目、削除が9品目ありました。更に生薬総則は改正が1項目ありました。

6.2.1 一般試験法について

一般試験法の内訳をカテゴリー別にTable 9に示します。

生物試験法のうち「エンドトキシン試験法」と「発熱性物質試験法」については、国際化を視野に置いた改正が行われました。また、「無菌試験法」は、PDG国際調和案を受けて全面的に改正されましたが、それぞれの国での歴史が長く、様々な背景があるため、なお11項目が不整合のまま部分調和の段階に留まっています。引き続き更なる調和に向けてすり合わせが続いています。

理化学試験法では「核磁気共鳴スペクトル測定法」と「強熱残分試験法」が改正されました。「強熱残分試験法」は更に国際調和が進み、日局十五で完全調和に近づきました。

物性試験法は、新規の「粉体の粒子密度測定法」があります。これはPDG国際調和に挙げられてい

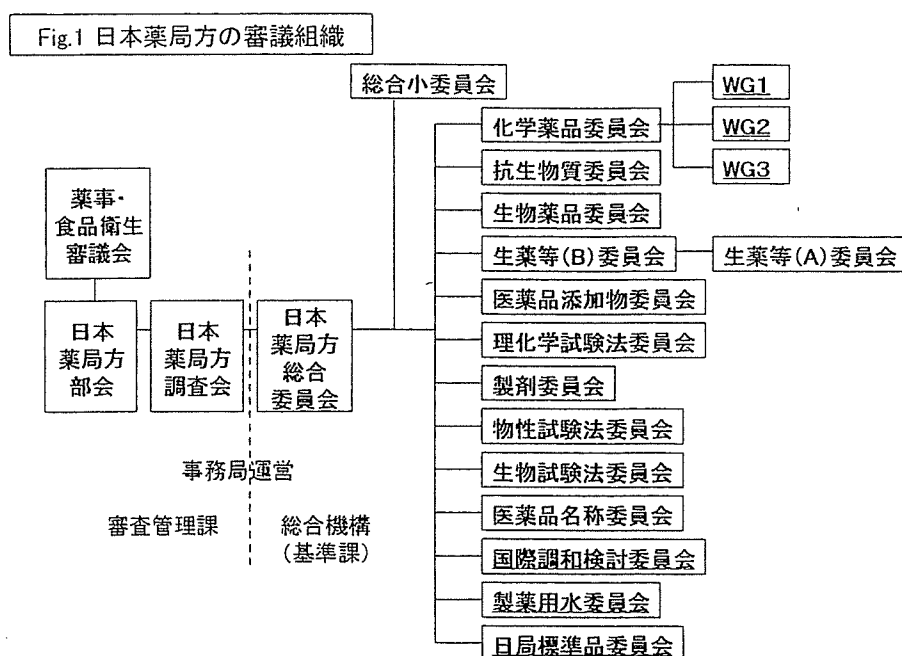


Fig. 1 日本薬局方の審議組織

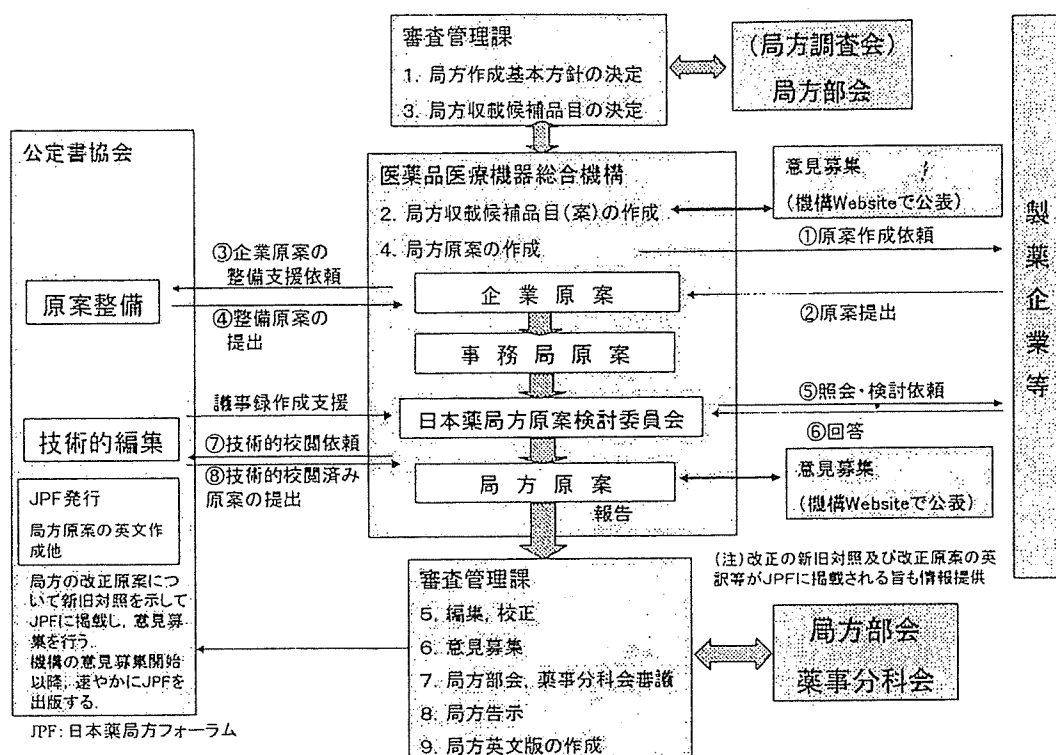


Fig. 2 日本薬局方の原案作成の流れ

Table 5 第十五改正日本薬局方作成の経緯

- 第十四改正後の科学技術の進展と国際調和に対応するため、審議を継続。第一・第二追補を経て第十五改正に
- 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・平成 14 年 2 月審議終了分：第一追補
 - 平成 14 年 3 月・平成 15 年 12 月審議終了分：第二追補
 - 平成 16 年 1 月・平成 17 年 8 月審議終了分：第十五改正
- 局方部会審議：平成 14 年 9 月，平成 16 年 9 月，平成 17 年 10 月 24 日
- 薬事・食衛生審議会報告・審議，厚生労働大臣に答申：
 - 平成 14 年 12 月，平成 16 年 12 月，平成 17 年 12 月 15 日
- 厚生労働大臣告示：
 - 平成 14 年 12 月，平成 16 年 12 月，（18 年 3 月末）
- 施行：平成 15 年 1 月，平成 17 年 1 月 1 日，（平成 18 年 4 月 1 日）

る試験法ですが，日本薬局方的な見方をすると一般試験法的部分と解説的な部分に分けられるため，一般試験法的部分を「紛体の粒子密度測定法」として収載したものです。また，改正は「比表面積測定法」の 1 項目です。

6.2.2 医薬品各条について

医薬品各条の新規，改正，削除の品目数は Table 8 に示すとおりで，これにより総収載品目数は第一追補の 1362 品目から第二追補の 1391 品目と増えて

います (Table 10)。

また，医薬品各条のうち国際調和で特に注目されるのは医薬品添加物です。Table 11 に第二追補に収載された六つの添加物を示していますが，これらを見ると国際調和された日付が比較的古いことがわかります。その理由は，PDG での国際調和作業時には必ずしも薬局方収載を意識せずに調和したため，日本薬局方に収載する際にフォーマット上の問題などで時間がかかってしまったためです。これを踏ま

Table 6 第十四改正後、第十五改正に係る審議について

- 審議期間：平成 12 年 1 月～平成 17 年 8 月
(薬事分科会報告及び日本薬局方部会審議を除く)
- 委員数：約 160 名×3
(日局十五の作成に従事した専門家の数)
- 委員会数：19
(日本薬局方部会の下に設置された審議組織の数)
- 委員会開催総数：142 回, 169 回, 175 回
(審議時間/回は約 3 時間, 延べ 426 時間, 507 時間, 520 時間以上)

Table 7 第十四改正日本薬局方第一追補について (概要)

- 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 改正 3 項目
- 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

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」(PDG 国際調和関連)
「赤外吸収スペクトル法」
「ビタミン A 定量法」

参考情報：

- 新規 3 項目
「SDS ポリアクリルアミド電気泳動法」(PDG 国際調和関連)
「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」

えて、現在は局方収載を意識しつつ調和作業を行っています。

6.2.3 参考情報の新規収載 (Table 12)

参考情報の新規収載項目には、たん白質の分析関

Table 8 第十四改正日本薬局方第二追補について (概要)

- 一般試験法：新規 1 項目 改正 6 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
- 生薬総則：改正 1 項目

係の試験法を PDG で国際調和したもの「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」及び「ペプチドマップ法」の五つがあります。これらはほとんど完全調和に近いものとなっています。また「固体又は粉体の密度」は、先ほど説明した「粉体の粒子密度測定法」の解説的部分で、日本薬局方的には一般試験法よりむしろ参考情報への収載が良いと思われたため、その部分を切り離して参考情報として収載したものです。

また、国際調和とは直接関係ありませんが、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」が第二追補の参考情報に収載されています。

7. 第十五改正日本薬局方について—概要— (Table 13)**7.1 通則**

第十五改正日本薬局方では、通則に五つの改正がありました。一つ目は通則 4 で、医薬品各条の構成を変更する規定です。二つ目は通則 5 で、適否の判定基準に性状の項を含めないということです。三つ目は通則 15 で、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しています。四つ目は通則 38～40 で、容器の表記の整備です。五つ目は記載順序の整備です。

7.2 生薬総則

生薬総則については、生薬の医薬品各条への新規収載に伴って、生薬総則・試験法を適用する品目を追加したこと、及び先ほど述べた通則 4 の改訂をふまえながら、生薬に独自の適否の判定基準を生薬総則に盛り込むよう規定を改正したことが挙げられます。化学薬品の場合、性状は適否の判定基準としませんが、生薬では基原や、性状の項のにおい、味及び鏡検時の数値は適否の判定基準とするということ

Table 9 第十四改正第二追補 一般試験法について

<生物試験法>

■ 改正

7. 「エンドトキシン試験法」 (国際調和上誤解を招かないよう)
→ 「ゲル化法の(2) 限度試験法」 について表記改正
47. 「発熱性物質試験法」 (生物製剤基準及び EP との整合性)
→ 試験動物, 装置及び器具, 操作法, 判定法の改正
59. 「無菌試験法」 (PDG 国際調和)
→ 全面的な改正: 培地性能試験用菌株, ロット当たりの抜き取り個数, 各培地当たりの最少試料採取量など (なお 11 項目の不整合: 部分調和)

<理化学試験法>

■ 改正

8. 「核磁気共鳴スペクトル測定法」
→ 核種の拡大, 装置, 装置及び測定条件の記載, 確認方法, ^1H NMR 及び ^{13}C NMR の各種測定法の改正
16. 「強熱残分試験法」 (PDG 国際調和)
→ りんごの材質, デシケータの乾燥剤, 残分の量での規定から残分の百分率での規定に, 強熱の操作をどこまで続けるか (恒量に達するか各条に規定された残分の百分率の限度値に適合するまで) などの改正 (日局十五では「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, 各条に規定された残分の百分率の限度値以下になるまで」となった)

<物性試験法>

■ 新規

74. 「粉体の粒子密度測定法」 (EP, USP にあり)
→ 粉末状医薬品等の粒子密度を, 気体置換型ピクノメータを用いて測定する方法

■ 改正

53. 「比表面積測定法」
→ 試験法の説明, 定数等の整備

Table 10 第十四改正医薬品各条一品目数一

	日局十四	日局十四 + 第一追補	日局十四 + 第一追補 + 第二追補
第一部	859	881	907
第二部	469	481	484
総収載 品目数	1328	1362	1391

であります。

7.3 製剤総則

製剤総則では六つの大きな改正がありました。一つ目は添加物の使用目的や使用規制についてより明確に規定すること, 二つ目は経口製剤について即放性製剤と放出調節製剤を規定したこと, 三つ目はエキス剤, カプセル剤等の規定を改正したこと, 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, ジャンルごとに記載を整備したこと, 六つ目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

Table 11 第十四改正第二追補医薬品各条
- PDG国際調和に伴う改正 -

医薬品添加物
・カルメロースカルシウム (2003年 7月 sign off)
・コムギデンプン (2001年 10月 sign off)
・酢酸フタル酸セルロース (2001年 10月 sign off)
・トウモロコシデンプン (2001年 10月 sign off)
・バレイショデンプン (2001年 10月 sign off)
・ベンジルアルコール (2000年 7月 sign off)

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したことです。

7.4 一般試験法

一般試験法では従来からの質量偏差試験法と含量均一試験法が統合され製剤均一試験法として新たに収載されました。これは, PDG 国際調和とも関連する改正です。

改正されたのは 14 項目で, このうち強熱残分試験法, 比表面積測定法, 粒度試験法, 注射剤の不溶性微粒子試験法, 崩壊試験法, 溶出試験法については PDG 国際調和に伴う改正です。また, 吸光度比

Table 12 第十四改正第二追補 参考情報の新規収載

20. アミノ酸分析法 (PDG 国際調和)
ーたん白質, ペプチド, その他の医薬品のアミノ酸組成やアミノ酸含量の測定法
22. キャピラリー電気泳動法 (PDG 国際調和)
ー毛細管内で電荷を持った試料イオンが電場の影響下で移動することを利用して分離を達成する方法
24. たん白質定量法 (PDG 国際調和)
ー医薬品に含まれるたん白質の定量法 : 7種類を例示
25. 等電点電気泳動法 (PDG 国際調和)
ーたん白質の等電点の違いを利用して分離する電気泳動法
26. ペプチドマップ法 (PDG 国際調和)
ーたん白質性医薬品, 特に高純度のバイオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法で, たん白質を化学的又は酵素的に処理して, ペプチド断片とし, その断片を再現性よく分離分析する方法
23. 固体又は粉体の密度 (PDG 国際調和作業中)
ー集合体としての固体又は粉体の密度を, 結晶密度, 粒子密度及びかさ密度の3つのレベルで説明 (「粉体の粒子密度測定法」の解説的部分を分離)
21. 遺伝子解析による微生物の迅速同定法
ー医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物 (細菌及び真菌) を, 遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法

法等の4試験法が削除されました。

更に, 一般試験法を例えば物理的試験法, 化学的試験法, 生物学的試験法などのカテゴリーに分類し, 各試験法に固定番号を付けたことが今回の特徴としてあげられます。

7.5 医薬品各条

7.5.1 収載品目数

医薬品各条の収載品目数は, 新規102品目, 改正275品目, 削除8品目です。後述するように, 日局十五では第一部, 第二部の構成がなくなり医薬品各条の中で生薬等が別分類となりました。新規品目は化学薬品等が91品目, 生薬等が11品目追加されました。この中で漢方処方エキスが新たに加わり, 生薬等の11品目に反映されています。総収載品目は第二追補の1391品目から1483品目となりました。

医薬品各条の収載数を振り返ってみますと,

Table 14に示すように日局七では1230近くの品目数で, 日局十三でもまだ1200台後半の品目数でした。日局十四に至って1300を少し超え, そして今回の日局十五では, 155品目追加の1483品目と飛躍的に収載数が増加しました。Table 2の5本の柱に謳われていた収載品目の充実という目標への努力の結果が反映されていると思います。

7.5.2 日本名の改正

医薬品各条の中のもう一つの特徴は名称に関することです。日本名については日本名改正方針としてINN等と整合性をとり, 国際的な事項を考慮しながら435品目の日本名を改正しました。これにより, 薬効の本質成分を一般名の最初に書き表すこととなり, 本質成分がより明確に表現され, 英名の表記とも整合され, 医薬品が塩であるかエステルであるかなどの区別が明瞭となりました。

7.5.3 局方の構成の変更

局方の構成については, 平成14年の薬事法改正によって日本薬局方第一部, 第二部といった構成にかかる規定が削除され, 新たに通則4に医薬品各条の構成について規定され, 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した二つのカテゴリーに分けて各条を収載することとなりました。

日局十四から日局十五の間の局方の構成の変更をFig. 3に示します。通則や製剤総則, 一般試験法など従来の第一部, 第二部にそれぞれあった項目も一本化されました。また, 参照紫外可視吸収スペクトルや参照赤外吸収スペクトルについても日局十四では第一部, 第二部と分かれて記載されていましたが日局十五で一つとなりました。

7.5.4 固定番号の表示について

日局十五では医薬品各条の記載の中に一般試験法が出てくる場合, その一般試験法の固定番号を括弧書きで付して引用しやすくしました。例えば乾燥減量の固定番号は2.41なので, 各条中の記載では乾燥減量<2.41>, 強熱残分の場合は, 強熱残分<2.44>となります。

7.5.5 その他

その他の項目として, 標準品は医薬品各条の改正に伴い, 必要なものは新規に追加し, 不要なものは削除しました。また日本名の改正に伴い, 標準品の名称も変更しました。

Table 13 第十五改正日本薬局方について—概要—

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

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) 通則 4 の改訂に伴い，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強熱残分試験法*，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（*つきは PDG 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。

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

第十四改正第二追補まで

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

日本名改正当方針に従い，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日局十四での正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を〈 〉を付して試験法等の後に引用する

(例) 乾燥減量〈2.41〉 0.3%以下 (1g, 105°C, 3時間)

強熱残分〈2.44〉 0.1%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。

PDG 国際調和関係では、通則 44 の規定に基づき、EP、USP との調和合意に基づいて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し、調和事項と異なる部分については、異なる箇所を明記することとなりました。

7.6 参考情報の改正について (Table 15)

5 項目が新規ということですが、そのうち PDG における調和事項を記載した「第十五改正日本薬局方における国際調和」の項は、状況が変わる度に自動的に新規となるものです。それ以外には、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、及びレーザー回折法による粉体流動測定が日局十五で新規に収載されました。更に錠剤の摩損度試験法が改正され、日局十五では 30 項目が参考情報として収載されています。

8. 薬局方の国際調和について

8.1 目的 (Table 16)

国際調和の目的の一つは、地域ごとに異なる局方試験法や規格・基準による試験等の重複実施を回避すること、二つ目は各薬局方にはそれぞれ長所があ

Table 14 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

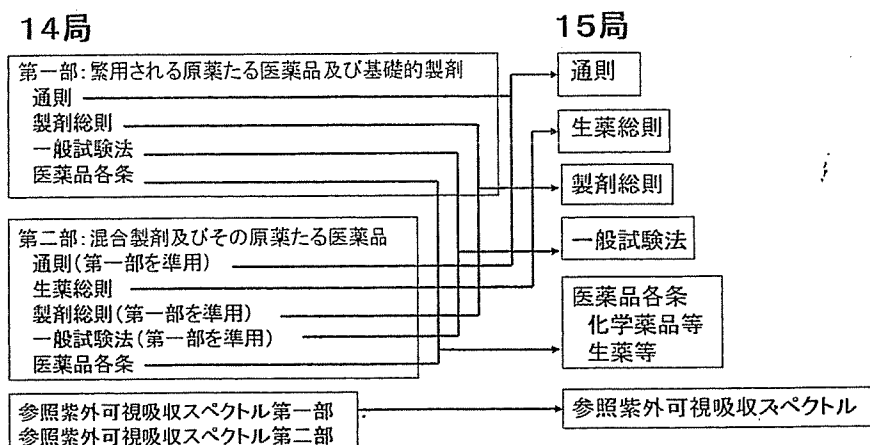


Fig. 3 日本薬局方の構成変更について

Table 15 第十五改正日本薬局方 参考情報の改正について

新規：

- (1) 製薬用水の品質管理
- (2) 第十五改正日本薬局方における国際調和
- (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 (国際調和)
- (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

Table 16 薬局方国際調和の目的

- 地域ごとに異なる局方試験法や規格・基準による試験等の重複実施の回避
- 各薬局方の英知を結集することによる、より高いレベルの局方作成と医薬品の品質確保
- 必要としている患者さんへのより優良な医薬品等のより早い提供
→ 世界の保健衛生への貢献

りますので、そうした英知を結集することによってより高いレベルの局方作成と医薬品の品質確保を図ること、三つ目は必要としている患者さんへのより優良な医薬品等のより早い提供をすることで、究極的には世界の保健衛生へ貢献することであると思います。

8.2 PDGにおける国際調和 (Table 17)

国際調和の活動の中で、最も大規模でよく知られているのが Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) による調和活動です。PDG は日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP) 及び米国薬局方 (USP) により 1989 年に発足しました。通常会合は 1 年に

2 回 ICH と同時期に開催し、また 2001 年からは WHO がオブザーバーとして参加しています。現在までに 32 の添加物モノグラフと 21 の試験法の調和を終了しています。また、1997 年からは、化学薬品の規格及び試験法の設定についてのガイドラインである ICH Q6A で取り上げられた 11 の試験法について、3 薬局方間で調和を図って 3 極で相互に活用できるようにして欲しいという要請があり、それを受けて重点的に調和作業に取り組んでいます。

8.2.1 目的

PDG の目的は、添加物モノグラフと医薬品各条に汎用される一般試験法に焦点を絞って調和を行うことです。その理由は、添加物や一般試験法は、医薬品各条に対していろいろな局面で適用されるものであり、共通項が非常に多いからであります。それらを中心として調和を図ることにより、今まで異なる方法で、異なる適否判定基準を用いて試験を行ってきた企業の負担を軽減し、更に適正な科学水準を維持することを通して保健衛生の確保を図ることが目的です。

8.2.2 PDG 国際調和の定義

PDG における国際調和の定義は、調和された方法によって原薬、製剤、添加物等を試験するとき、同じ結果をもたらす、適否に関して同じとなるとき、その一般試験法、あるいは医薬品各条等は調和したものとみなされます。

国際調和と一口にいますが、調和には二つのかたちがあります。一つは完全調和で、医薬品各条ですべての項目が完全に調和された場合、若しくは一般試験法を用いた時にいずれの局方を用いても

Table 17 PDG (Pharmacopoeial Discussion Group) における国際調和

- 日本薬局方(JP), 欧州薬局方 (EP) 及び米国薬局方(USP)により, 1989年に発足.
- 通常, 1年に2回, ICH EWGと同時期に開催.
- 2001年5月からWHOがオブザーバーとして参加.
- 現在まで, 32の添加物モノグラフと21の試験法について調和を終了.
- 1997年からは, ICH Q6A (新医薬品の規格及び試験方法の設定について) で取り上げられた11の試験法について, 重点的に調和作業に取り組んでいるところ.
- 国際調和方針
 - ◇ 目的
 - ・ PDGは, 添加物モノグラフと各条に汎用される一般試験法 (例: 理化学試験法, 製剤試験法, 物性試験法, 微生物関連試験法, 生物薬品関連試験法) の調和を行う
 - ・ これにより, 異なる方法で, 異なる適否判定基準を用いて試験するという企業の負担が軽減される
 - ・ 適正な科学水準を維持することを通して保健衛生の確保を図る
 - ◇ PDG 国際調和の定義
 - ・ 調和された方法により, 原薬, 製剤, 添加物等を試験するとき, 同じ結果をもたらし, 適否に関して同じとなるとき, 局方一般試験法 (参考情報) や局方各条等は調和したものとされる.
 - ◇ 国際調和の2つのかたち
 - ・ 完全に調和された各条又は一般試験法を用いるとき, いずれの局方を用いても, 適否判定に関して同じ結果になる. これは局方の相互受入を可能にするものとなる. 各薬局方はそのような各条や一般試験法を適切な方法で明示する.
 - ・ 完全な調和が困難なときは, PDGは「部分調和」(harmonization by attribute)をはかることにより調和の努力をする

適否判定に関して同じ結果になる場合です。これは当然のことですが、局方の各国での相互受け入れを可能にするものとなることが期待されます。各薬局方では医薬品各条や一般試験法が完全調和したものであることを適切な方法で明示することとしています。日局の場合は日局十五の通則44にその旨が記載されています。

もう一つは、完全な調和が難しい場合、少なくとも調和できるところは調和を図るという部分調和 (harmonization by attribute) という意味での調和です。できるだけ共通部分を増やすことで、試験等の重複を軽減することとなります。

8.2.3 PDGの作業手順

PDGの活動には、Table 18に示すようにStage 1からStage 7までの作業段階があります。

Stage 1では薬局方調和項目の選定及び担当薬局方の決定を行います。Stage 2では決定された項目について調査、研究を行い、ドラフトを作成します。Stage 3では専門家委員会がレビューをして意見を集約し、最終的な調和文書に近づけ、次のStage 4のパブリックコメントのためのドラフトを作成します。そしてStage 4は各薬局方でパブリックコメントを徴集し、それらを盛り込んで調和文書 (案) を

作成する段階です。Stage 5は5Aと5Bに分かれ、Stage 5Aでは各局方からのさらなるコメント等を含めて専門家間で更に調和に対するすり合わせ作業を行います。このStage 5Aで完全調和か部分調和かの選択を決定するまでの調和に関する詰め作業を繰り返し行い、結論を得た段階で調和文書に署名するのがStage 5Bです。Stage 6も6Aと6Bに分かれます。Stage 5Bで調和されたものを各地域で採択する段階がStage 6Aで、実際に施行する段階がStage 6Bです。Stage 7は、日・米・欧3極の全ての薬局方で調和テキストが施行され、各規制当局へ受け入れをアピールする段階です。これは薬局方と規制当局が必ずしも一体ではないため、薬局方を国際調和しても規制当局によって受け入れなければ必ずしも最終目的を達したことはないからです。

9. 各国・地域の規制当局と薬局方との関係 (Table 19)

JPの場合は、規制当局と薬局方が一体ですので何ら問題はありません。EPの場合は、欧州評議会 (46カ国) の中で局方の作成を行っています。規制当局は欧州委員会 (EC/EU) あるいは EMEA で

Table 18 PDGの作業手順

- Stage 1: Identification
 - 薬局方調和項目の選定, 担当薬局方 (CP) の決定
- Stage 2: Investigation
 - 3 薬局方の比較検討, 調査, 研究
 - 提案理由の報告を付して, モノグラフ (案) 又は試験法 (案) を作成 (Proposal Draft ; Stage 3 draft)
- Stage 3: Proposal for Expert Committee Review
 - 各局方の専門家委員会によるレビューと意見の集約
 - CP は調和文書 (案) (Stage 4 draft) を作成
- Stage 4: Official Inquiry
 - Stage 4 Draft に対する公式の意見照会
 - 各局方のフォーラムに説明を付して掲載
 - JP の場合, 邦訳を付して掲載
 - CP 以外の薬局方は, コメントをまとめて CP に返す (6~8 ヶ月以内)
 - CP はコメントを検討し, 説明を付して調和文書 (案) を作成 (Stage 5A draft)
- Stage 5: Consensus
 - Stage 5A: Provisional
 - Stage 5A draft を検討し 4 ヶ月以内にコメントを CP に返す. 3 局方は合意に至るよう最大限の努力を払う. 合意に至らない場合, CP は改訂版 (Stage 5A/2) を作成. 他の局方は改訂版を検討し, 2 ヶ月以内にコメントを CP に返す. この過程は合意に至るか, CP が部分調和を選択するまで繰り返される (Stage 5A/n).
 - Stage 5B: Draft Sign-off
 - 最終調和文書案への署名
- Stage 6: Regional Adoption and Implementation
 - 各地域での採択及び施行
 - Stage 6A: Adoption
 - 採択 採択されたテキストは, 追補又は新規の版に掲載
 - 必要に応じ, Stage 5B (案) は若干修正(地域の規制の一般則に係わる事項を記載)のうえ, 採択されることがある. また, 署名後に修正される場合, 当該局方は PDG に通報する.
 - Stage 6B: Implementation
 - 施行
 - 法的要求事項, 翻訳の必要性などに基づき, 施行日が 3 局方間で異なる場合がある.
- Stage 7: Inter-Regional Implementation
 - 全地域での施行 (3 局方すべてで調和テキストが施行された場合, EP と USP はそのテキストの調和が Stage 7 に達した旨を示す. JP では, Stage 6B でそれを示す. これらの記述は, 調和された各条や一般試験法の各規制当局による相互受入を促進することを意図している.)

Table 19 各国・地域の規制当局と薬局方との関係

	薬局方	審査・規制当局
日本	JP 1886年 (明治19年) 初版発行 薬事法第41条に基づく厚生労働大臣告示	厚生労働省 総合機構
欧州	EP 1964年創設, 仏ストラスブール 欧州評議会 (46カ国) 内の医薬品品質部門 (EDQM)	欧州委員会 EMA
米国	USP 1820年創立, 米メリーランド州 NPO, FDAから独立した組織 FDC Actの中で基準として位置づけられている.	FDA

すので、欧州評議会との間でギャップを生じることがあります。米国の場合、薬局方を作成している USP は FDA とは全く別の独立した団体ですので、規制当局の FDA は USP の意向を尊重するけれども、USP の決定がストレートに FDA の意見とはなりません。

10. ICH Q4B

PDG における 3 局方の国際調和の成果を最大限に活用したいという業界団体からの要望を受け、局方の国際調和を図りながら実際に規制上に反映していくために、2003 年 11 月に ICH で新たに Q4 (現在は Q4B) という EWG を設置し、各薬局方を各極の規制当局が相互に受け入れるための方策として、Table 20 に示すような活動を開始しています。

10.1 Q4B の活動目標

ICH Q4B は、PDG によりハーモナイズされたテキスト及び適切と評価された局方の試験方法・適否の判定基準 (APAC) の各極規制当局による受け入れを促すことがその第一義的な活動目標です。事務的には、各地域ごとの APAC の規制上の受け入れ合意事項に関する明確な提示や申請等に使用できる開始日付の提示を行います。その活動のベースは科学的根拠に基づく相互受け入れの可能性を評価することです。

10.2 Q4B の評価対象範囲

Q4B の評価の対象範囲は、PDG において調和され、3 薬局方間で合意署名された試験法が主体ですが、2 薬局方間で調和されたもの、又は 1 薬局方か

Table 20 薬局方に関連する新しい ICH 活動 (Q4B)

PDG における 3 局方の国際調和の結果を最大限に活用したいとの業界団体からの要望を受け、2003 年 11 月、ICH は新規に Q4 EWG の設置を承認。

- テーマ：各薬局方を各極規制当局が相互に受け入れるための方策
- 1. Q4B の評価プロセス (PDG とのやり取りを含む) についての ICH ガイドラインの作成
- 2. Q4B と PDG の責任と役割を定めた文書の作成
- 3. 最優先事項として、ICH Q6A (新医薬品の規格及び試験方法の設定について) 関連の 11 試験法の評価

ら提案された試験法についても評価の対象としています。

10.3 PDG との関係

ICH Q4B は PDG から提供を受けた資料を評価します。そして各規制当局の受け入れの観点から問題があった場合、recommendation を PDG へ伝達します。そしてそれを受けて PDG で引き続き検討を行い、PDG は検討結果を Q4B へ報告します。Q4B では PDG レベルでの到達点について再度評価を行い受け入れの可否を判断します。受け入れ可能と判断された場合は局方が公的なものとなった段階、つまり局方に収載された段階で各規制当局の受け入れの実施を開始します。一方、Q4B からの recommendation について PDG がそれ以上検討しない場合や、検討結果が規制当局間で受け入れるに至らないと判断された場合は、両者ともそれ以上活動しないこととなっています。

PDG と ICH Q4B の関係を Fig. 4 に示します。PDG の Stage 5B で署名した調和文書が Q4B の評価の最初の材料となります (Step 1)。規制当局の受け入れの観点からもし問題があった場合は recommendation として PDG に戻し、PDG で再度検討して再度 Q4B に返すというやり取りを行います。そして Q4B で受け入れ可能となった場合は ICH の Step 2 として署名し、パブリックコメント募集 (Regulatory consultation) を行い、Step 4 を経て各規制当局は ICH 合意事項の施行をそれぞれの行政手続きに沿って進めます。各局方には連動して ICH 合意事項を採択、告示/収載することが期待されます。各局方の ICH 合意事項施行と規制当局による施行がタイミング良く連携できれば、速やかに全地域で 3 薬局方の規制当局による受け入れが完了することになります。

11. 一般試験法の PDG 国際調和と日局反映及び Q4B 評価状況

11.1 ICH Q6A で Priority として取り上げられた 11 の試験法 (Table 21)

ICH Q6A で優先的に薬局方調和を促進すべしと挙げられた 11 の試験法のうち 10 試験法については PDG レベルでの国際調和が一応完了しています。更に注射剤の採取容量試験と強熱残分試験については、Q4B での評価が基本的に終了していますので 3

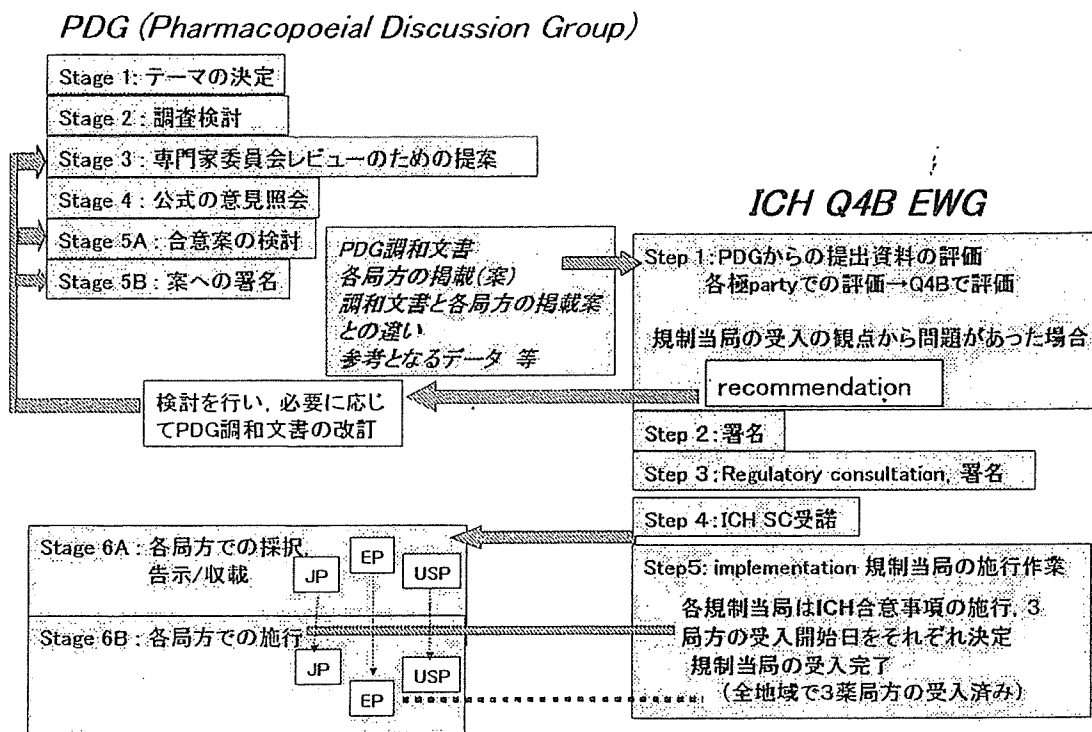


Fig. 4 PDG と ICH Q4B の関係

Table 21 ICH Q6AでPriorityとして取り上げられた11の試験法

- 溶出試験 [Q4B 次回以降検討]
- 崩壊試験
- 含量均一性試験
- 質量偏差試験
- 注射剤の採取容量試験 [Q4B 基本的検討終了]
- 注射剤の不溶性微粒子試験 [Q4B 検討中]
- 無菌試験 [Q4B 検討中]
- 微生物限度試験
- エンドトキシン試験
- 強熱残分試験 [Q4B 基本的検討終了]
- 色に関する試験 [PDG レベルで未調和]

色以外の10試験法については、PDGのStage 5B

極規制当局に相互に受け入れられる日も近いと思います。一方、Q4B で検討に入った注射剤の不溶性微粒子試験と無菌試験については、Q4B と PDG で最終的な合意に至るにはもう少し検討が必要と思われます。溶出試験については次回以降のQ4B で検討します。なお、色に関する試験についてはPDG でもまだ調和ができていません。

11.2 Q6A 関連試験法の PDG 国際調和と日局 反映状況

Q6A 関連の 11 の試験法の PDG 国際調和の日局

への反映状況を Table 22 に示します。*で示したものが日局十五でPDG 国際調和案が日局に取り込まれたものです。微生物限度試験法については2005年11月に調和していますが、まだ日が浅いため、日局十五に反映するに至りませんでした。その他の試験法については色に関する試験以外は既に取り込まれています。

11.3 Q6A 関連試験法の日局十五への取り込み 内容について (Table 23)

日局十五に収載される試験法を具体的に取り上げますと、強熱残分試験法の内容は最終的に3局方間で完全に合意されたものであり、Q4B も基本的に受け入れを進めている段階です。

製剤均一性試験法はPDGの合意事項を受けて日局十五に取り込まれています。

注射剤の不溶性微粒子試験法については、ほぼ全面的に従来の方法を改定して日局十五に取り込まれましたが、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は日局として受け入れられない部分があったため、非調和部分を残した状態で日局十五に収載されています。

崩壊試験法は国際調和文に合わせて全面的改正を行いました。しかし、日局独自の規定も多く存在し

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 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			

* : 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法の試験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、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

標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續き中です (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収載を目指し

Table 29 理化学試験法委員会 (国際調和関連抜粋)

- Residue on Ignition (施行手續き)
- 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) 収載を目指す。

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収載されていますが (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 カリブレーション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を検討
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