

〔総 説〕

原薬に関連した薬局方を巡る最近の状況について—課題と展望

Current Situation of Drug Substance Pharmacopoeias
— Issues and Future Prospects

四方田 千佳子 CHIKAKO YOMOTA

国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

Summary: Due to cases of unreliable supply of cefazolin and other injections, an expert panel was established to consider measures to secure a stable supply of ethical drugs. The panel pointed out that one issue involved in the stable supply of drug substances is the difference in pharmacopoeial standards that sometimes exist between the Japanese Pharmacopoeia and pharmacopoeias of western countries, which may weaken Japan's buying power, because 70% to 80% of the drug substances are intended for western countries. To solve this issue, it is considered necessary to review the JP and strive to harmonize it with Ph.Eur. and USP (general tests and drug monographs). I believe this report provides an overview of the method of setting pharmacopoeial standards, the current status of international harmonization, and also finally mentions recent trends of pharmacopoeias concerning drug substances.

Key words: stable supply of ethical drugs, the Japanese Pharmacopoeia, international harmonization

要旨: セファゾリン注射剤などの供給不安事例などから、医療用医薬品の安定確保策に関する有識者会議が設置された。会議では、原薬確保における問題点として、日本薬局方と欧米の薬局方とで規格が異なる場合があり、原薬の7~8割が欧米向けであるなかで、我が国のバイイングパワーの低下に繋がるという指摘があった。この解決策として、JPの見直しと Ph.Eur., USP との調和を強力に進めることが必要（一般試験法、医薬品各条）であるとされている。本報告では、筆者の知る範囲で、局方規格の設定方法や国際調和の現状などを概説し、最後に原薬に関連した薬局方を巡る最近の動向に触れておきたい。

キーワード: 医療用医薬品の安定供給, 日本薬局方, 国際調和,

1. 原薬に関連した日本薬局方を巡る最近の動き

セファゾリン注射剤などの供給不安事例等を受け

て、厚生労働省では医薬品の安定確保策について議論するために、令和2年3月に医薬品製造や流通のステークホルダー・有識者を集めた関係者会議とし

* 〒210-9501 川崎市川崎区殿町3-25-26
TEL: 044-270-6600 FAX: 044-270-6558
E-mail: c-yomota@nifty.com

〔筆者略歴〕

・学歴

昭和50年 3月 京都大学薬学部卒業
昭和53年 3月 京都大学大学院薬学研究科修士課程製薬化学専攻修了

・職歴

昭和53年 4月 国立医薬品食品衛生研究所入所
(当時国立衛生試験所) 大阪支所薬品部研究員
平成3年 9月 同大阪支所 薬品試験部第一室長
平成13年 12月 同本所 食品添加物部第一室長
平成17年 4月 同本所 薬品部第一室長

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

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

平成28年 6月 同所長

平成29年 4月 神戸薬科大学特任教授

令和2年 4月 神戸薬科大学客員教授

・学位

昭和62年 3月 京都大学論文博士取得(薬学博士)

・専門分野

分析化学, 薬剤学, 医薬品規制科学など

・現在関与している委員会等

厚生労働省 後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイド
ライン検討連絡会議

て、「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」が設置された。以後、11回に渡って、供給不安を予防するための取り組み、供給不安に陥った際の対応策などが議論された¹⁾。ここで議論のなかで取り上げられた局方関連の事項に触れてみたい。

第1回会合では幅広い様々な意見が出されているが、議事録を見ると、薬局方関連の意見として以下のものが見られる（なお、以後、資料などからの抜粋に際しては筆者の理解を基に、より分かりやすくするために一部補足加筆している場合があることをお許しいただきたい）。「原薬確保における問題点として、日本向けのものだけ規格の要求が厳しい場合があり、原薬の7~8割が欧米向けであるなかで、我が国のバイイングパワーの低下に繋がる（日本製薬団体連合会委員）。規格基準に関しては、本当に理由があって日本独自の規格設定となった場合と、単純に歴史的な経緯で違ったものとなっているものもあると思われるので、一つ一つ見直すことが大事なのではないか（国立医薬品食品衛生研究所委員）。」

第2回会合の日本製薬団体連合会委員資料²⁾では、医薬品の安定確保に向けた課題と解決策の検討(2)のなかで、(3)日本独自の品質要求として、日本薬局方(JP)と欧州薬局方(Ph.Eur.)、米国薬局方(USP)との差異、上乘せ規格があると、要求を満たせる製造所が限定されるため、日本向け製品の優先度が低下すると指摘されている。

この解決策として、JPの見直しと、Ph.Eur., USPとの調和を強力に進めることが必要（一般試験法、医薬品各条）であるとされているが、他方、原薬規格で海外との差異が生じた原因には、他国からの参入を防ぐために、我が国の医薬品企業が自ら主導したものが多いと記載も見られる。これは、日局各条の原案作成時に、原案作成会社では達成可能な厳しい規格を設定したことがあったことを意味している。

また、JPに記載されていない原薬の場合には、規格の変更は、承認事項の品質規格の見直しになるために、承認書の変更審査が必要となるが、Ph.Eur., USPに規格が記載されている場合には、Ph.Eur., USPに合わせる事が望ましいとされている。また、上乘せ規格がある場合には見直しが必要とされた。

さらに、医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議の構成員を対象にアンケートによる意見の収集をした結果も、第2回会合の資料に示されている

が、このなかでも、原薬の購入に当たっての購買力の向上のためには、品質規格の国際整合の推進が必要という意見が上げられていた。規格基準等の見直しの必要性では、「日本独特の試験法の必要性について見直す必要がある。技術も進歩していくので時代に合わせることや、世界基準との整合性をとることも必要である。Ph.Eur. や USP は科学技術が日本と同等の先進国で作成及び運用されている規格であるため、JPとの相違があったとしても品質に対するインパクトはないと考える。方法論の相違ではなく、品質インパクトがあるか否かの観点で見直すことが有効である」との記載がある。

見直しに当たっての課題、規格基準の設定の背景として、以下のような指摘がされている。「規格基準といっても、製造販売業者が審査の過程で上乘せ規格を設定させられたり、製剤の製造方法や溶出との兼ね合いで粒度等を設定させられたりというケースがあり、製剤技術で対応できないものは特殊グレードを購入するしかない。規格の上乗せは商取引上の優劣及び患者のための利便性、使用感を良くしようとして、製販各社が自社技術を高め、それを生かすために発生したものと考えている。日本特有と思われる製剤の外見にこだわる文化的な問題もある。色、臭い、異物等の外見に関する要求も日本は厳しいが、患者とドクターのニーズだと考えると見直すのは難しい。現在の承認事項の一部変更では、変更前後における品質の同等性が前提となっており、規格を見直す場合のハードルが高い。規格を緩和する場合や試験項目を減らす場合、どのような根拠があれば有効性及び安全性が確保できていると説明できるか、考え方を示していただきたい。製薬企業間で規格基準に対する考え方が不一致であることにも問題がある。」

これらの指摘を基に、「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議 取りまとめ(案)」が第4回会合で示され、同時に示された医薬品の安定確保を図るための取組(Fig. 1)には、今後予定している新たな取り組みとして、(3)実際に供給不安に陥った際の対応として、⑦迅速な承認審査により、「品質規格基準についての国際整合の観点からの見直しの検討」を行うことが必要とされた。

他方、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会では、学会の原薬分科会(分科会長 武藤正樹)より、2023年9月に、「ジェネリック医薬品原薬の品質・安定供給確保の維持継続に向けて」として、

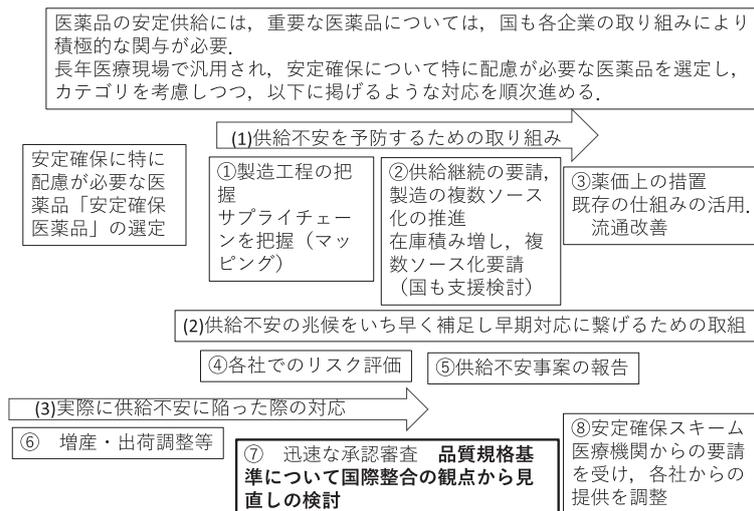


Fig.1 医薬品の安定確保を図るための取組（現状と今後の取組）（第4回会議資料2より改変）

5つの提言を公表している³⁾。このうちの1つが、「提言2 原薬安定供給を継続するための、JPの改正検討体制の整備」であり、この記載を巡って議論があった際に、学会関係者より局方の規格が、どこでどのように決められているのかほとんど知られていないし、原薬の規格に関する国際的な取り組みとその現状などは、更に知られていないとのご意見があった。そこで、本稿ではまず筆者の知る範囲で、以下に局方の規格の設定方法、国際調和の現状などを概説し、最後に、原薬に関連した薬局方を巡る最新動向に触れておきたい。

2. 日本薬局方とは

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規格・基準及び標準的試験法等を示す国が定めた公的な規範書であり、医薬品、医療機器等の品質、有効性、及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）の第四十一条に以下のように定められている。「厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する。2 厚生労働大臣は、少なくとも十年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。」

すなわち、日本薬局方は告示であり、医薬品をめぐる最上位の法律書で、品質の根幹をなす規格基準書である。医薬品医療機器等法第56条（販売、製造等の禁止）には、「次の各号のいずれかに該当す

<第十九改正日本薬局方作成の5本の柱>

- (1) 保健医療上重要な医薬品を優先して収載することによる収載品目の充実
- (2) 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- (3) 医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進
- (4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- (5) 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の国内外への普及

Fig.2 第十九改正日本薬局方作成基本方針

る医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。1 日本薬局方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの」とされている。すなわち、JPに収載されている医薬品では、JPの規格に適合しない製品は国内で流通できない。基本的に、医薬品の出荷試験では、医薬品各条に記載されている全試験項目の試験を実施し、適合していることを示さなければならない。

JPは1886年に初版が発行され、当初は10年ごとに改定されていたが、第9改正以後は5年ごとに全面改正が行われ、さらに第12改正以後は5年間に2回の追補が出されるようになっていく。現在は第18改正日本薬局方第一追補（2023年12月12日）が出た状態で、2024年6月頃に同第二追補、2026年春頃に第19改正の発刊が予定されている。

これに伴い、2021年には、第19改正日本薬局方作成基本方針がFig.2のように示されている⁴⁾。記

載内容は、基本的に第18改正日本薬局方作成基本方針と大きな差はなく、基本方針は長きに渡る懸案事項であるともいえる。(3) 医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進、(4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用は、正に、原薬問題におけるご指摘の問題解決に重要な点である。

3. 日本薬局方の審議体制と組織

Fig. 3に日本薬局方（JP）の審議体制を図示した。

JPの事務局は以前、厚生労働省に置かれていたが、平成16年に医薬品医療機器総合機構（PMDA）が設立されて以来、PMDA内に事務局が設置され、JPの原案作成、国際調和などに関わる事務局業務を厚生労働省より委託されている。日本薬局方原案検討委員会がすべての審議を行う主体で、Fig. 4に日本薬局方原案検討委員会の構成メンバーを示した。

国立医薬品食品衛生研究所や感染症研究所、都道府県衛生研究機関等の研究機関の専門家を中心となり、関連する薬学部等の大学の先生方、製薬業界からの委員など延べ260名程度の委員から構成されている。Fig. 3に示したように、原案検討委員会からの検討結果を踏まえて各種日局原案が作成され、必要に応じて製薬業界や薬剤師会等の関係者との意見調整を行い、最終的な原案は、まずPMDAから国民や関係者に意見が公募される。PMDAにおける

意見公募は、原案作成の参考にされることはあっても、その質問事項や回答は公に示されず、結果の取り扱いが明確ではない。

最終的に確定された原案は厚生労働省に報告され、薬事食品衛生審議会日本薬局方部会に諮問される。この内容は厚生労働省のホームページの日本薬局方部会の会議資料などで確認することができる。審議会からの答申を経て、厚生労働省は再度、国民や関係者に最終的な意見公募を行う。ここの意見公募では、どのような意見が出されたか、対応する回答もホームページ上に公開されるので、コメントの取り扱いが明確である。原案は、再度原案検討委員会でコメントへの対応が検討され、最終的に厚生労働大臣告示として発出される。

Fig. 5に第18改正日本薬局方の文書構成を示した。第18改正日本薬局方の告示部分はFig. 5の四角で囲んでいる(1) 通則から(4) 医薬品各条までで、その下の参照スペクトルや参考情報、附録の原子量表などは告示に含まれず、参考とされるべき情報として収載されているものである。

告示のなかで、通則には日本薬局方全般に関わる方針などが記載されており、さらに総則は生薬、製剤に関わる方針が示されている。一般試験法は8つのカテゴリーに分類された86試験法から成っている。医薬品各条は、化学薬品等と生薬等に分けられており、第18改正時には、化学薬品等は1706品

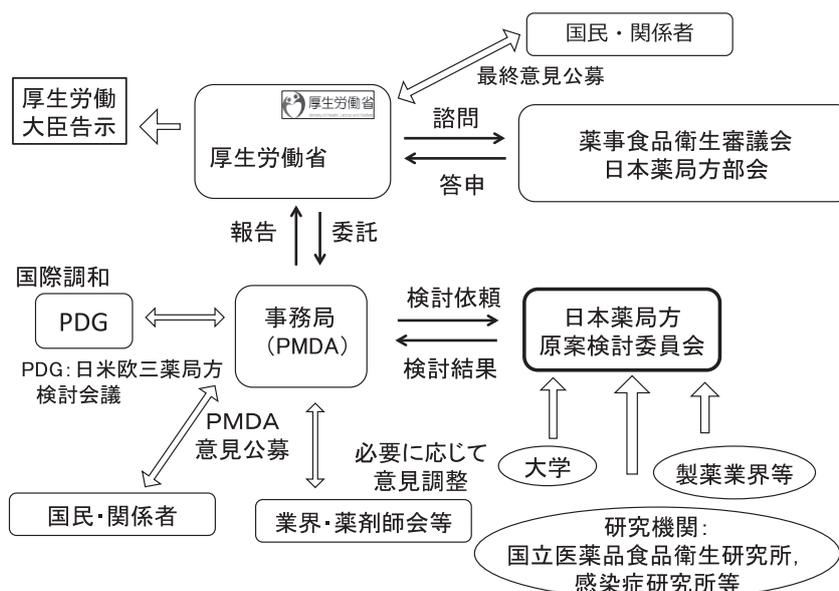


Fig.3 日本薬局方の審議体制

- 人数:延べ約260名
- 研究機関の専門家
 - 国立医薬品食品衛生研究所, 国立感染症研究所, 都道府県衛生研究機関, その他公的研究機関
- 大学の専門家
 - 薬学部, その他の理工系学部の教授等
- 医薬品関係業界の専門家
 - 関西医薬品協会, 日本製薬団体連合会, 東京医薬品工業協会, 日本医薬品添加物協会, 日本製薬工業協会, レギュラトリーサイエンス財団, 日本漢方生薬製剤協会, 日本生薬連合会, 東京生薬協会, 日本家庭薬協会など

Fig.4 日本薬局方原案検討委員会の構成メンバー

厚生労働省告示	(1) 通則	共通する事項の規定 49条
	(2) 総則	(生薬総則) 生薬に共通する事項の規定 10条 (製剤総則) 製剤通則, 製剤包装通則, 製剤各条, 生薬関連製剤各条
	(3) 一般試験法	8カテゴリー (試験法: 86) 化学的: 15, 物理的: 37, 粉体物性: 6, 生物学的: 6, 生薬: 2, 製剤: 17, 容器・包装材料: 3, 標準品, 標準液, 試薬・試液, 計量器・用器等
	(4) 医薬品各条	2033 品目 (化学薬品等1706品目, 生薬等 327目)
	参照スペクトル	紫外可視: 565品目, 赤外: 649品目
	参考情報	基本的事項: 6, 理化学:3, 物性: 4, 生物薬品: 15, 微生物: 10, 生薬: 7, 製剤: 2, 医薬品包装: 2, 水: 2, 標準品:1, その他: 3

附録 原子量表 (2017)

Fig.5 第18改正日本薬局方の構成

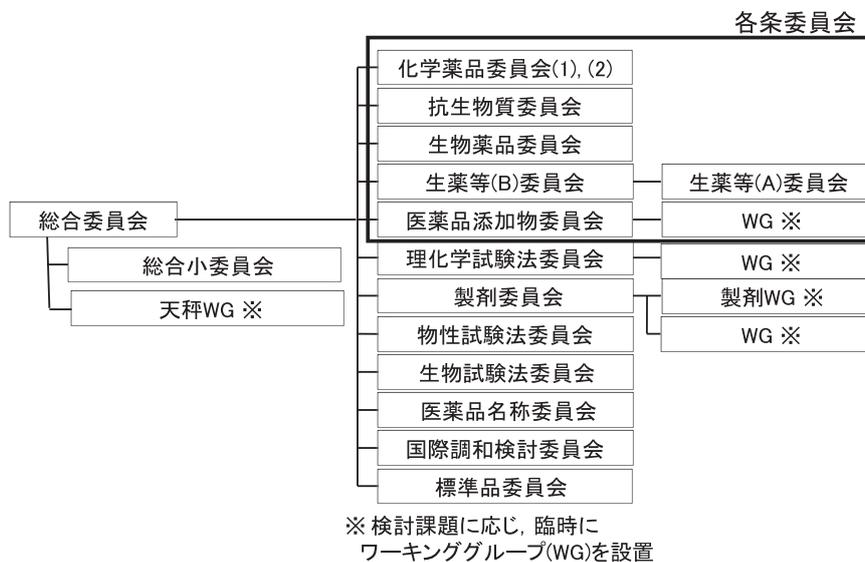


Fig.6 日本薬局方原案検討委員会の組織図 (2023年7月現在)

目, 生薬等は 327 品目となっている。

Fig. 6 には日本薬局方原案検討委員会の組織図を示した。JP の各条の審議に当たっているのが、四角で囲んでいる化学薬品委員会, 抗生物質委員会, 生物薬品委員会, 生薬等 (A) (B) 委員会, 医薬品添加物委員会であり, 提出された各条原案を基に, それぞれの表記物質の各条設定のための審議を行っている。その他の委員会は主に一般試験法の作成等に当たっている。各委員会の下には必要に応じてワーキンググループ (WG) が設置され, それぞれに専門性の高い委員が委嘱されている。

ここで特に原薬問題と関わりが深いのは, 化学薬品委員会と抗生物質委員会, 製薬メーカーからの委員は基本的に東京医薬品工業協会局方委員会と関

西医薬品協会技術研究委員会からそれぞれ選出されている。従って, 各条委員会に参加している製薬メーカーは基本的に新薬メーカーである。これは, 各条の原案審議に承認申請に係る非公開情報を使用されるためとされているが, 試験法委員会や WG などには必要に応じてジェネリック医薬品メーカーが参加している場合もある。

各検討委員会の座長は, 研究機関からの委員が選出されることが多いが, 各検討委員会の座長が集まって総合委員会が編成され, 全体的な方針などの審議が行われている。総合小委員会は, 日本薬局方記載要領の改訂を担当する委員会で, 各条の記載方針などが審議, 改訂されている。

4. 日本薬局方の収載候補品目の選定から各条収載までの流れ

新規のJP収載候補品目は、(1)医薬品製造販売承認取得企業からの収載要望に基づき、日本薬局方原案検討委員会にてその妥当性が確認された医薬品、(2)日本薬局方原案検討委員会により選定された医薬品、(3)PMDA審査マネジメント部にて選定後、日本薬局方原案検討委員会にてその妥当性が確認された医薬品、の3種類の選定方法により決定される。

企業からの収載要望にあたっては⁵⁾、第十九改正日本薬局方作成基本方針において、保健医療上重要な医薬品を優先して収載することを1つの柱とし、有効性及び安全性に優れたもの、他の承認薬が存在しないまたは他の治療薬もしくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれる(著しい安全性の向上を含む)画期的な医薬品、医療上の必要性が高いもの、代替薬がない医薬品(希少疾病用医薬品等)、対象患者が多く医療現場で広く用いられている医薬品等、国内外で広く使用されているもの、日本薬局方外医薬品規格、日本薬局方外生薬規格、医薬品添加物規格等の公的規格集に収載済みで、国内で長年広く使用されている医薬品、USPやPh.Eur.等に収載され、国際的に広く使用されている医薬品、日本薬局方の一層の国際化を推進するもの、他の薬局方に先駆けてJPに早期収載すべき医薬品について、優先的に局方に収載することとされている。

このような品目の日本薬局方への収載を希望

し、当該医薬品収載原案の作成に協力できる場合には、様式に日本語で必要事項を記入の上、PMDAに連絡することとされている⁵⁾。要望については、PMDAの日本薬局方原案検討委員会での検討を経て、厚生労働省に報告され、薬事審議会日本薬局方部会において新規収載候補品目として了承されれば、日本薬局方新規収載候補品目リストに正式に追加される。

収載候補品目は、PMDA案の段階で意見募集が行われ、その後の薬局方部会での審議時には会議資料として公開されるので、確認することができる。例えば、令和6年1月22日の令和5年度第1回薬局方部会の資料No.3に示された候補品では、企業からの収載要望はアロチノロール塩酸塩など16品目、日本薬局方原案検討委員会にて選定されたものは、ポリソルベート20など5品目、PMDA審査マネジメント部で選定されたものは、アセチルフエネトライドなど26品目となっている。

Fig.7に日本薬局方医薬品各条収載までの流れを示した。新規収載候補品目のうち、企業収載要望以外の品目については、PMDA事務局により原案作成会社を決定し、原案の作成を依頼する。原案作成会社は自社の承認申請データを用いて、日本薬局方原案作成要領⁶⁾に従って各条原案を作成する。

提出された各条原案は原案検討委員会で審議され、不明点や修正すべき箇所などを原案作成会社に照会する。原案作成会社は必要な修正等を含めた回答をPMDAへ提出し、何度か同様のやりとりの後、

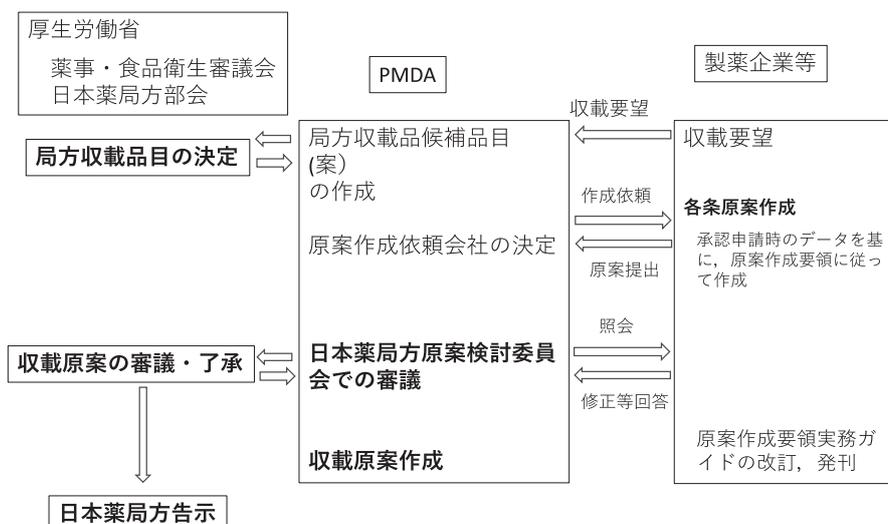


Fig.7 日本薬局方医薬品各条収載までの流れ

収載原案が作成される。

以上の流れにより提出された各条原案は、日本薬局方の記載要領により若干の修正等が行われるが、基本的に原案作成会社の承認申請書の規格と類似のものとなる。ただし、USPやPh.Eur.の各条設定方針と日本薬局方の記載要領が異なる部分があるため、同じメーカーが同じような原案を提出した場合でも、他局の各条とは記載ぶりが異なっていくこともある。記載要領は一般試験法の改正などにより随時変更されており、他局の記載方針と異なっているために起こる不整合は、総合小委員会の場で随時修正希望が出されていくことが期待される。

なお、製薬企業は、原案作成会社としての協力の他、各検討委員会のメンバーとして審議にあたる場合もあり、さらに製薬企業向けに、原案作成要領を詳細に解説した原案作成要領実務ガイドの編纂にもあたり、このガイドは東京医薬品工業協会及び関西医薬品協会により発刊されている。

5. 局方の国際調和の現状

薬局方の国際調和に関してはJP、USP及びPh.Eur.により、薬局方ごとに異なる試験法や適否の判定基準を共通化して試験を実施する製薬企業の負担を軽減することを目的として、1990年代に薬局方調和国际会議(PDG)が設置された。当初は完全調和を目指していたが、使用される試験法や規制環境の違い、各国の既流通品への影響などが懸念されて調和が進まないことから、部分調和が導入された⁷⁾。Harmonization Policyでは、完全調和の達成が困難であるならば、項目ごとの調和を導入し、非調和部分については各薬局方における「代替法の許容」など、他の方策に期待するとされている⁸⁾。

なお、さらなる国際調和を目指して、2023年10月には、日米欧以外の薬局方として初めてインド薬局方(IPC)が新メンバーとして加わっている。

PDGでは、一般試験法と医薬品添加物各条について調和活動が行われてきた。各条の国際調和についてはこれまで医薬品添加物に限定し、原薬(有効成分)についてはPDGの調和対象には含まれていなかった。

この間2008年より、Ph.Eur.とUSPの間において、PDGとは独立した位置づけで、原薬の規格の国際調和に関する試行的な取組みが実施された⁹⁾が、日局はこの取り組みには参加しなかった。そ

の結果、Celecoxib, Montelukast sodium, Rizatriptan benzoate, Sildenafil citrateの4つの原薬について、USPとPh.Eur.間ではほぼ調和されたモノグラフが作成された。その後も、USPとPh.Eur.間で引き続き検討が進められ、Sitagliptin phosphateなど10個の原薬とSitagliptin tabletsなど9個の製剤について、共通のモノグラフが作成された⁹⁾。

各条の調和の調整にあたっては、分析方法は調和しても、規制値は承認国の事情に合わせてようにされ、不純物の同定にあたってはUSPは不純物標準品と相対リテンションタイムも使用するが、Ph.Eur.では同定された標準品とシステム適合性試験用標準品のみを使用して、相対リテンションタイムは使用しない、システム適合性試験法に関しては、USP、Ph.Eur.のそれぞれの一般試験法の記載に従うこととする。製剤の溶出試験に関しては、USPでは複数の試験条件と規格を収載するが、Ph.Eur.では1つの溶出試験規格のみを記載するなど、若干の差が許容された⁹⁾。

その後、モンテルカストナトリウムがJPの収載候補品目となった時に、JPがこのような原薬の医薬品各条の国際調和活動に参加する際の技術的、制度的な課題を検証するため、原案検討委員会にプロスペクティブハーモナイゼーションWGが組織され、Ph.Eur.とUSP間で調和された各条の「Montelukast sodium」を具体的な事例として、国際調和を考慮した原案審議が実施された。

モンテルカストナトリウムの17改正日局収載案のPMDA意見公募では、「この原案は通常の日米欧薬局方収載原案とは異なり、システム適合性の設定、標準品の設定方針、類縁物質の種類の記載など、第十七改正日本薬局方原案作成要領の一部、則っていない部分があるため、他の原案とは区別し、本件のみ独立した形で意見公募をする」と明記し、上記の背景を含めた文章が添付されている¹⁰⁾。

6. 原薬や製剤の新規各条の国際調和に関わる最新動向

最近、PMDAの薬局方に関する国際的な活動として、PMDAのホームページに相次いで2つのプレスリリースが掲載されている。まず、2023年10月のプレスリリース¹¹⁾では、JP及びUSPは、医薬品原薬及び製剤各条に関する薬局方基準の調和を推進するプロスペクティブなパイロットプログラム

に着手したことが発表された。

このプロスペクティブなパイロットプログラムは、USPと厚生労働省（MHLW）／独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）で締結した協力覚書に則した活動の一環として、PDGにおける従来の試験法及び医薬品添加物各条の調和活動の枠を超えて実施される。薬局方の調和は、規制の異なる地域において薬局方の基準を整合することにより、公定書が定める試験を実施する製薬関連企業の負担を更に軽減するため、このプロスペクティブな調和パイロットは、現在PDGが行っている薬局方基準の調和作業を医薬品原薬や製剤に拡大することを目指すとして記載されている。

このパイロットプログラムでは「ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物」及び「ダパグリフロジンプロピレングリコール錠」が対象品目とされ、JP及びUSPは、この2つの各条の二国間調和に取り組み、医薬品原薬及び製剤の薬局方基準の国際調和拡大の可能性や課題を議論し、得られた教訓を基に薬局方の調和と各地域の薬局方との国際協力に更に貢献していくという意向が示された。日本薬局方としては、この調和活動を検討するワーキンググループ（WG）を日本薬局方原案検討委員会に設置し、検討を行う予定としている¹¹⁾。

さらに、2024年4月のプレスリリース¹²⁾では、日本薬局方及び欧州薬局方（Ph. Eur.）は、医薬品原薬及び製剤各条に関する薬局方基準の調和を目標としたプロスペクティブな二薬局方間プログラムに着手したことが発表された。前述のUSPとのパイロットプログラムと同様に、PDGの従来の枠組みを越えて、欧州医薬品医療品質部門（EDQM）とMHLW／PMDAで2016年9月に締結された協力覚書及び守秘協定に則した活動の一環として実施するとされている。

この協力では「マシテンタン」及び「マシテンタン錠」が最初の対象候補として選択され、第一弾として、JP及びPh. Eur.はそれぞれの規制の枠組みの特徴を考慮の上、この2つの各条の二薬局方間調和に共同で取り組み、医薬品原薬及び製剤の薬局方基準の調和拡大を進めるなかで、今後の可能性や課題の概要を議論する予定とされた。

以上により、日本薬局方との間で各条の調和の動きが、対USP、対Ph. Eur.で並行して動き出すことになっている。ゆくゆくはPDGの枠組みで、イ

ンド薬局方も含めた形での各条調和が実現していくことが強く期待される。

7. 日本薬局方の改正要望の現状と日薬連が主導する既記載原薬各条の欧米薬局方との整合の動き

従来より、日本薬局方の改正要望については、PMDAのホームページに、「日本薬局方に記載されている内容に関しまして、改正要望がある場合は、理由を明記の上、下記まで改正要望書をご提出下さい。改正要望の提出にあたっては、要望書とともに添付資料（改正の根拠となる資料を含む）の提出をお願いいたします。」という記載がある¹³⁾。

基本的には、原案作成会社でなくても、要望すれば各条の改正は可能と受け取れるが、各条の改正要望時に提出を求められている添付文書は、1) 原案総括表（様式1）、2) 日局改正案（様式3）改正要望項目だけではなく当該品目の医薬品各条全文、3) 改正の根拠となる資料、である。このなかで、特に1) 原案総括表は、収載原案提出時用に原案作成会社が提出する文書用に作成された様式であるため、規格設定の元となっている各規格項目の3ロットの測定データや、各スペクトルのチャート、分析法バリデーションデータなど網羅的なものを求めている。これらは原案作成会社でなくては入手しにくいものであるため、改正要望はあくまで原案作成会社からのものを想定しているように思われる。

原薬分科会5つの提言³⁾に示しているように、昨今の供給不安の背景に基づいた局方の改正要望では、原薬製造メーカーや原薬輸入企業からも、必要に応じて積極的に改正を要望できるような局方審議体制としていくことが急務と思われる。

このような状況のなかで、日本製薬団体連合会（日薬連）安定確保委員会／局方品の国際統合化プロジェクトは、2024年3月26日に、加盟団体に対して、「局方の欧米局方との不整合に伴う調達リスクに関する調査について（依頼）（日薬連発第195号）」を送付した。同プロジェクトは、これに先だって、「局方品の調達リスクに関する調査について（依頼）」（2023年5月26日付 日薬連発第382号）により日局品の調達に課題がないか調査を行っており、この調査結果から、エリスロマイシンとセファゾリンナトリウムについて、日局規格適合原薬の調達難が原因で製品の安定供給リスクが発生していることが判明し、この2つの原薬について

は、第19改正日本薬局方において規格を欧米局方に合わせることで、調達リスクを低減する方向で行政と議論を行っている」と記載されている。

これらの画期的な動きのなかから、より適切な改正の流れができていくのではないかとと思われる。また、日薬連により、さらに類似の問題を抱えている原薬がないか改めて調査が依頼されているため、国際整合を目指す改正が加速されていくと思われる。

なお、局方の欧米局方との不整合が具体的にどのような内容を指しているのだろうかといった疑問が品質関係者のなかで出されていたが、今回の日薬連発第195号には、具体的な規格の差と状況が示されていて大変に興味深いものであった。これらの概略を以下に示す。

エリスロマイシン

・状況：原薬受入時に行った確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）において、従来品にはない2045cm⁻¹付近の吸収が認められた。この吸収はJPの参照スペクトル及びJP標準品のスペクトルに見られないため、JPに不適合（ただし、欧州薬局方（Ph.Eur.）や米国薬局方（USP）には適合）となり、使用不可となった。原薬メーカー（海外）の在庫も全て同様に日局不適（Ph.Eur./USP適合）であったため、当該原薬の調達が不可能となり、製品の供給が滞った。

・規格の相違点：Ph.Eur.とUSPでは、被検物質のスペクトルを標準物質のスペクトルと比較するときに、不純物として含まれるチオシアン酸イオンに由来する1980~2050cm⁻¹の吸収帯を除外するように規定している。一方、日局には相当する除外規定がない。（ここで、Ph.Eur., USPではチオシアン酸イオンを類縁物質の項で管理しているため、確認試験でピークを除外しても品質は担保されている。）

・改正要望案：確認試験（1）赤外吸収スペクトル
Ph.Eur.やUSPに合わせて、1980~2050cm⁻¹の間を判定から除外する規定を追加する。

純度試験（3）チオシアン酸（新規設定）

赤外吸収スペクトルの除外規定に関連して、Ph.Eur./USPでは当該不純物を管理するために純度試験としてチオシアン酸を規定している。JPにおいても本試験を新たに設定し、含量を規定する。

セファゾリンナトリウム

・状況：各薬局方のpH規格が、JPでは4.8~6.3であるのに対して、Ph.Eur.: 4.0~6.0, USP: 4.0~6.0であり、JPのみが異なっている。セファゾリンのpHは経時的に下がる傾向があり、JPでは、pH規格不適合となるリスクが大きい。使用期限は3年であるが、保管後18ヶ月でpHが4.8を下回りJP不適となるケースがある。海外の製造所でのpHが5.6以上であっても、輸入後の受入試験（製造後2~4ヶ月）で5.2~5.4まで低下し、製剤製造所での受入試験（製造後4~6ヶ月）で5.0~5.2まで低下していることから、国内で在庫を積み増すことは解決に繋がらない。

・改正要望案：pHの規格の下限をPh.Eur., USPに合わせてpH規格を4.0~6.3とする。

さいごに

以上、JPの規格設定方法、国際調和の現状、最近の国際調和の動き、医療用医薬品の安定供給を目指すための既記載各条の欧米薬局方との整合の動きなどについて概説した。

JPでは、今までに既記載各条の見直しや改正を積極的には進めてきていないが、今回の安定供給の問題により、より柔軟性のある規制のあり方が認識され、医薬品供給のためにより良い方向に進むことが期待される。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_10314.html (参照 2024-05-12).
- 2) 厚生労働省. 医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議（第2回）資料5. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12096.html (参照 2024-05-12).
- 3) 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会. ジェネリック医薬品原薬の品質・安定供給確保の維持継続に向けて原薬分科会5つの提言. <https://www.ge-academy.org/img/teigen202309.pdf> (参照 2024-05-12).
- 4) 厚生労働省. 第十九改正日本薬局方作成基本方針. <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000847145.pdf> (参照 2024-05-12).
- 5) 医薬品医療機器総合機構. 新たに日本薬局方への収載を希望する品目の要望について. <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/>

- jp/0006.html (参照 2024-05-12).
- 6) 医薬品医療機器総合機構. 第十九改正日本薬局方原案作成要領 (一部改正). <https://www.pmda.go.jp/files/000245627.pdf> (参照 2024-05-12).
 - 7) 前川彦一郎. 日本薬局方の国際調和活動について— PDG 活動の紹介など—. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 2024 ; 55 : 126-8.
 - 8) Pharmacopoeial Discussion Group. PDG Statement of Harmonization Policy (2023). <https://www.pmda.go.jp/files/000266950.pdf> (参照 2024-05-12).
 - 9) European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Prospective harmonisation of quality standards: A model for pharmacopoeial convergence. <https://www.edqm.eu/en/-/prospective-harmonisation-of-quality-standards-a-model-for-pharmacopoeial-convergence> (参照 2024-05-12).
 - 10) 医薬品医療機器総合機構. 日本薬局方収載原案に関するご意見の募集について (平成 26 年 12 月分 その 2), 6. 第十七改正日本薬局方改正案の追加改定 (意見募集), モンテルカスト. <https://www.pmda.go.jp/files/000198126.pdf> (参照 2024-05-12).
 - 11) 医薬品医療機器総合機構. 日本薬局方プレスリリース (2023 年 10 月): 日米薬局方が医薬品原薬及び製剤各条に関する薬局方基準の調和を推進するパイロットプログラムに着手. <https://www.pmda.go.jp/files/000264969.pdf> (参照 2024-05-12).
 - 12) 医薬品医療機器総合機構. 日本薬局方プレスリリース (2024 年 4 月): 日欧薬局方が医薬品原薬及び製剤各条に関するプロスペクティブな二薬局方間調和パイロットプログラムに着手. <https://www.pmda.go.jp/files/000267848.pdf> (参照 2024-05-12).
 - 13) 医薬品医療機器総合機構. 日本薬局方の改正要望について. <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0007.html> (参照 2024-05-12).