

## 8. 日本薬局方（日局）など公定書を知る

検査部（現品質管理部：QC）に配属され、製品試験検査を担当しました。試験をしようと思うと、試液の調製は日局参照になっています。日局とは何だろう？と思い、先輩に尋ねました。薬学部ではなく理学部化学科出身だったので、日局を知りませんでした。先輩いわく「日局とは日局だよ」と。意味が分かりません。それでもう一度尋ねました。「だから何ですか？」。先輩の返答は「日局とは日局だよ」とまるで禅問答のような、よくわかりません。

QC に配属されましたが、公定書についてきちんと教えてもらう機会はありませんでした。それがようやく理解したのは、本社の QA（品質保証部）に異動し、東京医薬品工業協会（東薬工）の技術委員会（現局方委員会）に常任委員として参加し、日本薬局方、局外規、薬添規について学ぶ機会がありました。私は日本薬局方外医薬品規格（局外規）の委員を担当しました。

公定書として思いつくものには何があるでしょうか？

医薬品；

- ・日本薬局方（日局）
- ・医薬品添加物規格（薬添規）
- ・日本薬局方外医薬品規格（局外規）
- ・医薬品添加物事典（添加物辞典）

食品；

- ・食品添加物公定書（食添）

化学品；

- ・日本産業規格（JIS）

その他に、毒薬/劇薬、毒物/劇物、向精神薬/覚せい剤/麻薬などもあります。

## 日本薬局方（JP）について

「日本薬局方」ホームページ より

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>

「日本薬局方は、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第 41 条により、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定めた医薬品の規格基準書です。日本薬局方の構成は通則、生薬総則、製剤総則、一般試験法及び医薬品各条からなり、収載医薬品については我が国で繁用されている医薬品が中心となっています。」

## 医薬品添加物規格 2018 について

薬生発 0329 第 1 号平成 30 年 3 月 29 日 厚生労働省医薬・生活衛生局長

[https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/300329yakutenki\\_1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/300329yakutenki_1.pdf)

「日本薬局方に収載されていない医薬品添加物の規格については、従来、「日本薬局方外医薬品成分規格」に収載されてきたところであるが、平成 5 年にこれを「日本薬局方外医薬品規格」及び「医薬品添加物規格」に分け、医薬品添加物の規格を「医薬品添加物規格」に収載することとし、「医薬品添加物規格 1993」を定めた。」

## 局外規について

局外規作成の目的

[https://www.pmrj.jp/publications/02/pmdrs\\_column/pmdrs\\_column\\_48-44\\_12.pdf](https://www.pmrj.jp/publications/02/pmdrs_column/pmdrs_column_48-44_12.pdf) より

「日本薬局方外医薬品成分規格(1993 年に日本薬局方外 医薬品規格に名称変更:局外規)は、国立衛生試験所(現 国立医薬品食品衛生研究所)が中心となって作成した、医薬品原料や医薬品添加物等の医薬品の成分規格をまとめたものであり、1982 年に初めて公表された。局外規は第二薬局方に近い性格を持つものであり、日本薬局方に将来収載される可能性のある成分等がたくさん収載されていた。しかし、局外規は、単に日本薬局方を補うという消極的な性格よりは、日本薬局方ではまねのできない、時代に迅速に対応できる規格集という積極的な性格を強く持っていた。」

もう一つの顔を局外規は持っていました。ジェネリックが申請されたとき、先発品の規格で設定されている品質を確保することを目的としていました。すなわち、局外規に従って申請してもらえれば、規格については先発品と同等とみなすことができ、審査管理課としても作業手間や申請会社への指導を簡略化することができます。よって、先発メーカーに局外規案を作成してもらい、局外規委員会で確認していました。先発メーカーとしては、ジェネリックメーカーの規格設定を楽にすることでジェネリックの申請をしやすくする面があり、協力したくはないが、審査管理課からの依頼であり、むげに断ることもできません。局外規に収載される製剤は、販売額が多く、多くのジェネリックが出てくる特許切れの製剤でした。

日局は欧米に比べ製剤の収載が少ないということで、現在積極的に製剤を収載してきていますので、局外規のその目的はなくなっており、見直しはされていません。

品質再評価で設定された製剤の溶出性試験が、局外規の第三部として収載されています。

日局、薬添規、局外規に記載されているものは、別紙規格として製造販売承認書に添付しなくてもよく、出典に「日局」「薬添規」「局外規」と記載することでよいことになっています。

医薬品添加物事典について 編集：日本医薬品添加剤協会

<https://www.jga.gr.jp/jgapedia/column/08.html> より

『医薬品添加物事典 2016』には、使用前例がある医薬品添加剤成分 1,394 品目が掲載されています。日本では、「日本薬局方」、「医薬品添加物規格」、「日本薬局方外医薬品規格」に収載された物質、および、それ以外で厚生労働省に認可を受けた物質が、医薬品添加剤として使用可能です。前例のない物質を添加剤として使用するには、安定性や安全性に関する試験データなどを厚生労働省に提出して審査を受け、承認を得る必要があります。」

本書の記載事項

成分名・成分コード・英名・別名・化学名・構造式・参考文献・公定書規格・貯法・用途・投与経路・最大使用量・商品名・メーカー（取扱業者）

医薬品に添加剤を使用できるのは、使用前例があるものに限定されている。新たな添加剤を医薬品に使うためには申請/許可が必要になる。

### 各国の薬局方 JP、USP、EP、CP（中国）について

- ・国ごとに薬局方があり、その国の医薬品の品質を定めている。
- ・よって、基本は異なっている
  - 1) 物質が異なるので他の局方で試験すると不適合
  - 2) 物質は同じだが試験方法が異なっているので試験が必要
    - ・新たな試験項目が追加になっている
    - ・項目は同じだが試験方法が異なる
    - ・項目 & 試験方法は同じだが規格値が異なる

医薬品はグローバル化されており、統一を図りたいとの活動が ICH の活動になっています。海外製造所で医薬品製剤を製造する場合、日本で販売する製品は日本の局方/局外規/薬添規を出典としている場合が多いため、それに適合していることを確認しておく必要があります。毎回試験の実施は製造所にも負担があるので以下の方法になります。

- ・項目、試験方法、規格値が一致していれば他局方試験不要
- ・3局の一番厳しい試験でやれば、他の局方を適合になる
- ・違う項目について実施する。試験方法が異なっている場合は代替試験法のバリデーションを行い同等であることを証明し、GMP 変更管理を適切に行い、製品標準書にファイルしておく。ただし、製造販売承認書と実態との一斉点検後、代替試験法に関して PMDA の指摘が厳しくなっており、日局を忠実に守って実施しておく方が GMP のリスクが少ない。

### 日局品の保証について

- ・GMP 許可のある製造所で製造/出荷 & COA
- ・原薬が GMP でない場合は、転用理由を出す
- ・添加剤で日局品でない場合は、製造所で日局試験により適合すれば日局品として使ってよ

い。ただし、当局は最近、日局品があればそれを購入するように指導している。

### 公定書への新規収載について

別紙規格だと、ユーザーが様々な規格で申請している場合があります。そこで日局/薬添規に新規収載することで、規格を1本にできます。

### 公定書の変更について

公定書の変更は、業界を通して提案するか当局に直接提案することで可能になります。ただし、それを当局が受けるかどうかは別の話になりますが。

### 日局収載基準（過去と今は異なる）について

含量均一性試験が入っている（今の基準では不要）場合、業界を通してまたは直接提案すれば重量偏差試験へ変更可能になります。ただし、提案した会社がデータの提供などをする場合があります。

### 日本薬局方標準品について

日本薬局方に規定された試験に用いるために一定の品質に調製されたもの

1) 厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団（旧日本公定書協会）

2) 国立感染症研究所が製造する標準品

日局に収載された場合、試験において標準品が必要な場合は登録されて販売されます。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団が日局標準品を販売しています。日局に収載されていない場合は、製造販売承認書（未日局収載品）に標準品の規定が明記されています。

従来は原則として含量（純度）を表示していなかったが、現在は純度が表示されています。当時公定書協会に尋ねたら、99.5%未満の場合にはその純度が表示しているとのことでした。含量算出にはその純度で補正する旨が標準品に明記されています。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

<https://www.pmrj-rs.jp/faq/#sec-keeping> より

定量的試験に用いる標準品については、日局各条の含量規格値が有効数字 3 桁で規定されているとき、標準品の用途である試験法を考慮した純度が 99.5%未満の場合、補正係数として有効数字 3 桁で表示します。また、生薬成分標準品など、日局各条の含量規格値が有効数字 2 桁で規定されているとき、標準品の用途である試験法を考慮した純度が 99.0%未満の場合、補正係数として有効数字 2 桁で表示します。

ただし、一度補正係数を表示した標準品については、ロット更新によって純度が向上して 99.5%あるいは 99.0%以上となっても、補正係数の表示を継続しています。そのため、99.5%以上の純度（例えば「補正係数 0.997」）が表示されている標準品もあります。

また、第十七改正日本薬局方第一追補以降に新規に設定された標準品については、定量的試験に用いる標準品すべてについて補正係数を表示しています。

〔問〕 GMP 8－2 1（標準品等） 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 8 条第 3 項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第 3 章第 3 の 8（10）コの「試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項」を記載する上での注意事項を示してほしい。

⇒

〔答〕 標準品及び試薬試液等が、適切に管理されるために必要な事項について、あらかじめ明記しておくこと。具体的には例えば以下の事項が挙げられる。

1. 標準品及び試薬試液は、手順書に従って調製され、表示がなされ使用期限が適切に設定されること。
2. いわゆる一次標準品の供給者についてあらかじめ文書により定めること。一次標準品についてあらかじめ定められた手順に従って使用及び保管を行い、記録を作成すること（公式に認められた供給者から入手した当該承認書の規定に適合する一次標準品は、当該供給者の定めた手順に従って保管される場合には、通例、試験検査を行うことなく使用に供することができる。）。
3. 公式に認定を受けた供給者から一次標準品を入手することができない場合には、「自家製一次標準品」を設定すること。「自家製一次標準品」については、同一性及び純度を立証するために適切な試験検査を行い、記録を作成し、これを保管すること。
4. いわゆる二次標準品については、入手又は調製、試験検査、承認及び保管を適切に行うこと。二次標準品の各ロットが適切なものであるか否かについて、その初回使用前に一次標準品との比較により明らかにすること。

二次標準品の各ロットはあらかじめ定められた実施計画書に従って定期的に適格性を再確認すること。

日局標準品は二次標準品を作成して使うことが認められています。ただし、1 回/年程度、日局標準品とのトレーサビリティを確認しておいた方がよいと思われます。

日局標準品を使い年間 100～200 万円購入している製造所もあります。Q&A で日局標準品の二次標準品を作成することは認められているので、それを作成し、日局標準品に使っている費用削減も QC の業務の一つであると思います。QC も製造所の重要な組織です。製造所において医薬品の①品質の確保②タイムリーな供給（欠品回避）が重要課題です。それを継続していくためにはコスト削減も重要な課題になります。

ある製造所では日局標準品を一年分購入していました。欠品を恐れての対策のようです。日局標準品には使用期限が記載されていません。前に公定書協会時代に、日局標準品の使用期限を尋ねたことがあります。返答は「速やかに使ってください」とのことで、「速やかとどのくらいですか？」と再度尋ねても使用期限については言及されませんでした。速やかとは1か月くらい、長くても～3か月以内ではないでしょうか？ 日局標準品は7日以内に発送されるとのことですので、それ以上になると、その日局標準品が安定であるとの根拠データが必要になります。しかし、そのデータを取っていませんでした。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

<https://www.pmrj-rs.jp/faq/#sec-keeping> より

**Q 日本薬局方等標準品に有効期限はありますか？**

A 当財団が製造頒布する標準品には有効期限を設定しておりません。すぐに使用される量のみご注文のうえ、到着後直ちに指定された温度で保管し、できるだけ速やかにご使用ください。未開封であっても出荷後に期間の経過した標準品や、開封後に保存された標準品の品質は保証できませんのでご注意ください。

**Q 日本薬局方等標準品の納期はどのくらいですか？**

A ご注文受付後、通常、7日以内に標準品を発送します。「標準品オンラインストア（メニュー）」の注文履歴一覧ステータスより、出荷状況をご確認いただけます。

**日局標準品の純度補正がされるようになって**

- ・日局標準品用原料を提供

補正が入るまでは、99.3%で調整して提供していました。そして日局標準品として100.0%で販売されていました。当時の公定書協会に標準品管理が国立衛研から移管されました。そこでは標準品に関して、「99.5%未満の標準品は純度補正係数を設定」のルールが定められました。

その結果、原薬バルクの含量値が0.7%低下することになりました。

そのバルクの日局規格 97.0～101.0%

その結果、原薬バルクの含量値の平均値が97.4%まで下がりました。幸い経年での低下はありません。しかし、分析バラツキの標準偏差は0.4%ほどあります。このことは規格下限まで1σの余裕しかありません。規格の下限を下回る可能性は約15%あります。出荷時の試験では1/6～1/7の確率でOOSが発生します。これは出荷できないリスクがある確率で発生します。かつ、ユーザーで受入試験をして同じ頻度でOOSが発生します。

これは耐えられないと判断し、製造所の合成、試験、業務などの関係者を集め、以下の対応を決めました。

- 1) 純度を高める（蒸留していたので、初留と後留部分をカット）

2) 出来高が減り、コスト Up になるので純度 Up の合成方法を検討する

その結果、ユーザーからの苦情はなく、1 年後にコスト削減できる合成方法を確立しました。問題が起きてから動くのではなく、問題が起きる前に問題の発生を予測して早めに動くことができるかどうかである。まさにそれがリスクアセスメントになる。その事象がどういった問題になるかをエンビジョン (envision) することです。それには統計・確率の知識が必須になります。このケースでは規格外がどの程度発生するかをエンビジョンするには統計・確率の知識が役立ちました。 $\pm 1 \sigma$  約 70%、 $\pm 2 \sigma$  約 95%、 $\pm 3 \sigma$  99.7% (千三つ) の確率であるということを知っているだけで十分です。

### 日局が改定された場合の対応について

日局は 5 年毎に改定されます。途中追補が 2 回出されます。JP が改定されるとそれまでの承認を得ている製品に該当させることになります。

一般に製剤総則が改定されると全ての製品 (それまで承認を得ている製品も含め) に適応されます。適応できない場合は一変申請など手当が必要になります。

製剤総則ではなく、一般試験方法が改定された場合は、承認を得た時点の JP の一般試験方法でも適合になっています。もちろん、バリデーションを取り、新しい一般試験方法を適用することは問題ありません。

一変部変更申請する場合は、最新のレギュレーションに適合することが求められる場合もあります。規格及び試験方法が変わらない場合は最初の時の JP でよいと思います。

### 日局の滅菌の定義変更について

日局では過去に滅菌条件が厳しくなり、一定の滅菌条件に達しないものは消毒の範疇になりました。

滅菌条件が消毒になった製品は、

- ・滅菌条件を高くする
- ・無菌充填にする
- ・バイオバーデンを確認し、無菌性を確保する

などの選択肢を行いました。

その製造所で製造を続けるかぎり、承認当時の滅菌条件でもよいですが (最近では、当局の査察で改善をコメントすること)、製造場所の移管時は、一般に移管先の GMP 適合性調査を受けますので、その時は既存の滅菌条件は認められない場合があります。最新のガイドラインに適合することが求められます。実際  $100^{\circ}\text{C} \times 60$  分の製品は無菌充填が求められ設備対応を行いました。無菌性確保の観点から無菌充填 &  $100^{\circ}\text{C} \times 60$  分にしました。この製品は品質確保の面から滅菌温度を上げることができませんでした。

### 日局に原薬/製剤が掲載された場合

日局に原薬/製剤が承認されると、原薬/製剤は日局に準じます。製品に日本薬局方を表示することが求められますので、その対応を忘れないようにしなければなりません。過去にその表示を忘れたために製品回収に至ったケースがあります。

### 日局への新規掲載の流れについて

PMDA に厚生労働省審査管理課が業務を委託しています。

- ・日局原案は先発メーカーに原案作成依頼が来ます。
- ・先発メーカーは一般に特許が絡まない場合はその依頼に協力します。
- ・先発メーカーから日局収載を依頼する場合があります。
- ・提出した案について、PMDA と先発メーカーで何度かやり取りがあります。
- ・PMDA は日局に関する委員会（原案審議委員会）を持っており、その委員会からの指摘になります。その委員会には業界からも準委員として参加しています。
- ・案が確定すると、JP フォーラムに掲載され、一般からの意見募集が行われます。
- ・製剤などでは、この期間に後発メーカーは日局案に適合しない時は意見を言います。

意見が問題なければ、次回追補または改定時に掲載されます。

### 新製品の添加剤の出典に日局以外の EP, USP が認められるか？

医薬品のグローバル化が進んでおり、3 局共通の製品になりつつあります。できるだけ申請書の内容も同じにしようとしています。添加剤の出典を日局や薬添規以外に、EP, USP にしたい意向があります。日局/薬添規に規格がある添加剤は日局/薬添規出典が優先されているようです。

### 添加剤で日局製造品がある場合

日局適合品は GMP での製造になりますが、GMP で製造していないものを日局の受け入れ検査に適合したことで出典の日局品とすることは認められています。都道府県によっては、できるだけ日局製造品がある場合はそれを使用することを指導しています。また、都道府県によっては元が日局製造品でなくても GMP で受入、小分け包装、試験をしている場合に、日局製造品と認めているケースがあります。

### 日局/薬添規に添加剤などの規格が適合しない時

東薬工、大薬協にある日局の委員会（局方委員会/技術研究委員会）に相談する、あるいは PMDA に直接相談する方法があります。日局/薬添規が間違っているあるいは不備がある場合があります。使用している添加剤だけが適合しない場合もありますので、事前に他の添加剤メーカーのものを確認することが必要です。

### 日局の猶予期間について

日局が改定されると、1年半の猶予期間があります。この1年半の間に対応すればよいと理解していました。原薬/製剤が日局に新規収載されました。包装品に日局収載品などの表記が必要になります。新しく表記したものを猶予期間までに出荷すればよいと良いと解釈していました。審査管理課に問い合わせた結果、猶予期間内に在庫も含めて、販売するものは日局対応がされている必要があるとの返答をもらいました。そのため、猶予期間内に早めに対応し、在庫をなくして新しい局方対応の表記での販売をすることにしました。

公定書に関する知識を持つことは品質保証においても必須です。QCは特に公定書の変更が大きく影響されます。公定書の対応を個人任せにしていると必ず漏れが生じます。公定書対応においてPDCAの仕組みを取り入れ対応することが必要です。また、公定書に関する知識を個人の知識とせず組織の知識とすることが公定書対応のミスを減らすことになります。

QCの使命について述べさせていただきました。QCがラボラトリーになっているのではないかと危惧する場合があります。試験のオペレーターになっていて、評価する役割を放棄しているのではないかと感じてしまう場合もあります。

掲載させていただいたことに関して、ご意見などございましたら、ご遠慮なくご連絡いただけますとありがたいと思います。下記のHPにご意見投稿欄がありますので、ぜひ寄せて下されば幸いです。お読みいただきありがとうございます。

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/>

最後に、ガンジーの言葉を掲載します。

「自分から誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪うことはできない」  
QCの方に、ぜひ「自分たちは原料、資材、製品などを評価し、現場により原料と資材を提供し、患者様医療関係者により製品を提供している」とのプライドを持ち、そのためにはどうすればよいかを日ごろから考えていただき、今回のシリーズがその一助になりましたら嬉しく思います。