

第十七改正日本薬局方について

はじめに

日本薬局方（日局）は、医療上重要と認められる医薬品の性状及び品質などを定めた「国定の医薬品規格基準書」です。今年（2016年）3月7日に第十七改正版が告示された¹⁾日本薬局方は、化学的に合成された医薬品、生薬、バイオ医薬品など多様な医薬品（有効成分）に加え、医薬品添加物も収載しています。日本薬局方の構成は表-1のとおりです。

日本薬局方は図-1のとおり概ね5年に1回の頻度で大きな改正があり、その間に2回追補が発行されます。改正の内容は多岐に渡りますが、ここでは第十七改正における大きなトピックと改正の背景をいくつかご紹介します。

表-1 日本薬局方の構成

通則	日本薬局方全般に関する共通のルール
生薬総則	生薬に関する共通のルール
製剤総則	製剤の剤形ごとの分類・定義及び製剤の品質保証に必要な試験方法
一般試験法	さまざまな医薬品に共通な試験方法
医薬品各条	個々の医薬品の規格及び試験方法

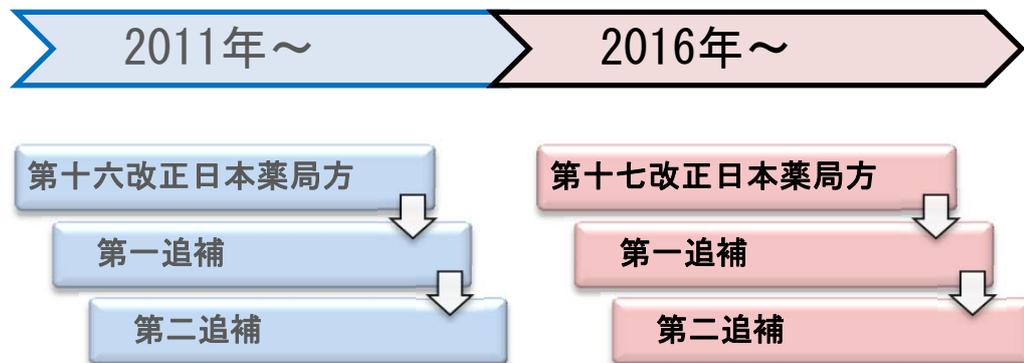


図-1 日本薬局方改正のイメージ

1. 収載品目の増加

今回の改正で新たに76品目が追加され、収載品目は1962となりました。日本薬局方には「昔ながらの医薬品を収載したもの」という印象がありますが、そのイメージも徐々に変わりつつあります。

製造販売承認を受けた新しい医薬品は、承認後も引き続き使用成績などの調査が行われ、原則として4~10年後に有効性、安全性などの再確認を行います。これを再審査といい、今までの日本薬局方は再審査が終了した医薬品を収載していました。しかし、近年では保健医療上重要と評価される医薬品なら、再審査期間終了前でも収載候補となり得ます。

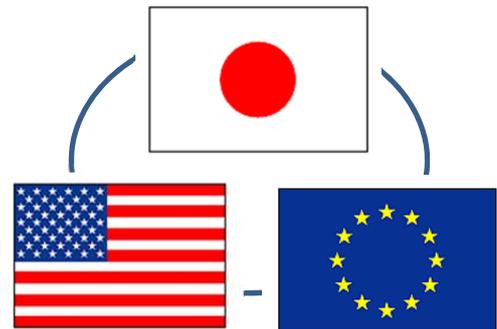
今後も改正の都度、新しい医薬品の登場や、他の公定書（医薬品添加物規格など）からの取り込みにより、日本薬局方の内容は充実してゆくものと思われます。

2. 国際化への対応

1) USP 及び EP との調和

経済のグローバル化と歩調を合わせるように、国内の製薬会社が製造に用いる原薬及び医薬品添加物を海外から調達する割合は増加の一途を辿っています。また、製造した医薬品の出荷先に占める海外の比重も増えています。日本薬局方と米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）で規格が異なると、日本薬局方適合品であっても海外では認められない恐れがあります。

そのため、PDG（Pharmacopoeial Discussion Group；日米欧三薬局方調和検討会議）において、多用される医薬品添加物などを中心に三極の規格及び試験方法を統一する活動が続けられています。その成果の一つとして、第十七改正日本薬局方では、「ヒドロキシプロピルセルロース」「ポビドン」などの品目について規格及び試験方法が USP 及び EP と調和されました。



2) 意図的混入有害物質の管理

通則に以下の一文が追加されました。

通則 35 医薬品への意図的な混入が報告されている有害物質については、必要に応じて、医薬品各条の意図的混入有害物質の項に混入の有無の管理要件を示す。当該物質は、原料・資材、製造工程、中間体又は最終製品の試験によって管理される。その試験の要否や頻度等は、品質リスクマネジメントの一環として構築される管理戦略に応じて、個々の医薬品において別に規定する。

これは、意図せず混入／残留する不純物を対象とした純度試験とは別に、意図的に混入され得る有害物質を必要に応じて規制するものです。

ことの発端は 2007～2008 年、アメリカ及びドイツで血液凝固防止ヘパリン製剤を投与された患者 400 人以上がアレルギー反応を起こし、20 人以上が死亡した事故です。この製剤の原薬である「ヘパリンナトリウム」に過硫酸化コンドロイチン硫酸という物質が混入し、アレルギー及び死亡の原因になったと考えられています。過硫酸化コンドロイチン硫酸は価格が安く、医薬品としての有用性はないのに増量の目的で意図的に混入された可能性も指摘されています。

このような物質を混入して不正に製造することは、経済のグローバル化に伴い新たに発生した想定外の事態です。日本薬局方では第十五改正以降「ヘパリンナトリウム」の規格及び試験方法を繰り返し改正し、管理を強化してきました。今般の改正では、意図的混入有害物質への対策が通則にも反映されたこととなります。

3) 残留溶媒に係る規定の拡充
 通則に次の一文が追加されました。

通則 34 日本薬局方の医薬品は、医薬品各条において規定する場合を除き、原則として一般試験法の残留溶媒に係る規定に従って、適切に管理を行う。

ICH Q3C 医薬品の残留溶媒ガイドライン²⁾が日本薬局方にも適用され、一般試験法「残留溶媒<2.46>」が拡充されました。

ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) の略称。日米 EU による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬会社による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてより良い医薬品をより早く患者のもとへ届けることを目的としています。

溶媒は、表-2 のとおり有害性に応じてクラス 1~3 に分類されます。

今回の改正では、有害なクラス 1 の溶媒の管理に本試験が適用されます。クラス 2 及びクラス 3 の溶媒については、一般試験法に「その適用は別に定めるものとする。」とあり、今回の第一追補による改正を目途に規定が適用される予定です。

監視すべき溶媒は製造工程により異なるため、適切な溶媒を選定のうえ、ヘッドスペースサンプリング付ガスクロマトグラフを用いて試験を行います。

表-2 溶媒のクラス

クラス 1	医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒 ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエテン、1,1,1-トリクロロエタン
クラス 2	医薬品中の残留量を規制すべき溶媒 アセトニトリル、クロロホルム、シクロヘキサン、ジクロロメタン、ヘキサン、メタノール、トルエン、キシレンほか
クラス 3	低毒性の溶媒 酢酸、アセトン、1-ブタノール、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ギ酸、1-プロパノールほか

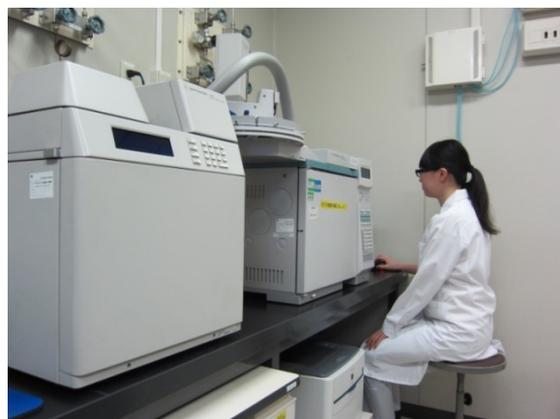


写真-1 ヘッドスペースサンプリング付ガスクロマトグラフ

3. 製造工程における新技術への対応

日本薬局方は、医薬品の規格及び試験方法を規定するものですが、医薬品の品質を確保する手段は出荷時の試験だけではありません。

たとえば、ある製品 1 ロットの製造中、最初の 1 時間は製造設備の温度不均一により不良品が発生しやすいとします。この場合、試験によって不良を発見するには、製造開始直後・製造途中・製造終了直前…と何回もサンプリングしなければなりません。しかし、製造設備の温度分布を監視する装置を導入したら、不良品の発生を防止できます。

近年、「医薬品の品質は、最終製品が試験に適合するだけでなく、あわせて製造工程全般を適切に管理することによって確保できる」という考えが主流になっています。Process Analytical Technology (PAT) 及び Quality by Design (QbD) という用語は近年のキーワードです。

Process Analytical Technology (PAT) : リアルタイムな計測により、医薬品の製造工程の設計、分析、管理を行い、最終的に製品の品質を保証するシステム

Quality by design (QbD) ³⁾ : 「製品の品質は、目的の品質のものが製造されるように製造プロセスを設計し、適切な状態で稼働するようにコントロールすること、つまり“品質を製品中に造り込む”ことによって保証すべきである」という考え方

こうした背景から、通則に以下の一文が追加されました。通則の文言はイメージをつかみにくいかもしれませんが、医薬品の品質に対する捉え方の変化を端的に示しています。

通則 12 品質確保の観点から、必要に応じて、規格に加え、製造過程において留意すべき要件を医薬品各条の製造要件の項に示す。当該要件には、原料・資材、製造工程及び中間体の管理に関する要件のほか、工程内試験に関する要件や出荷時の試験の省略に関する要件が含まれる。この項に記される要件は、通常開発段階で製法を確立する間で得られた知見、製造工程における管理、出荷時の試験等によって確認される。なお、医薬品各条において製造要件の項がないものについても、個々の医薬品において、適切な原料・資材、製造工程及び中間体の管理に留意することは重要である。

終わりに

日本薬局方の改正の背景を中心に、主なトピックを取り上げました。弊財団では日本薬局方の医薬品各条のほか、本紙で紹介した「残留溶媒」など一般試験法による試験、近年脚光を浴びる再生医療等製品に関連した「マイコプラズマ否定試験」など新しい試験も受託しております。また、速やかな承認申請のため、各種安定性試験にも対応いたしますので、お気軽にお問い合わせ下さい。



参考文献

- 1) 第十七改正日本薬局方
- 2) <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- 3) <http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/cross-sectional-project/0004.html>