

局外規作成の目的

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。

■ 求められた医薬品の成分規格

局外規ができるまでは、医薬品原料の規格は、日本薬局方に収載されている成分と、昭和42年の基本方針(厚生省薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」、昭和42年9月13日付、薬発第645号)以降に承認された新薬成分についてのみ、統一的なものが公表されていた。それ以外の数百にも及ぶ成分については、後発品等の承認申請する企業が、合理的と思われる規格を作成して、承認申請し、厚生省が個別に審査して承認していた。

このようなやり方は、日本薬局方収載品のように、局方収載品として規格を簡略記載することができないため、申請企業の負担が大きいだけでなく、審査業務が非常に複雑となる。殊に後発医薬品等の審査は、先発品や使用前例のある添加物等の規格との照合作業や、規格が異なる場合には修正を求める返送作業等のために、審査担当者は多くの時間が割かれているのが当時の状態であった。

更に、いったん承認を取得してしまうと、簡略記載した

局方収載品のように、日本薬局方の規格が見直されれば自動的に最新の規格に読み替えられることはない。そのため、その原料の規格は固定化され、科学技術の進歩に取り残されることになる。また、もし規格を最新のものに变更しようとしても、一部変更承認申請の手続きが必要になる。そこで、審査課だけではなく、企業側からも統一した規格の作成が求められていた。

しかしながら、当時日本薬局方を担当していた安全課をはじめ、日本薬局方に関与する専門家の新規収載品を増やすことに対する抵抗は強く、企業側も新薬を日本薬局方に収載するメリットもなく、むしろ薬価が抑えられる可能性や、後発品が入りやすくなる可能性を懸念して、規格の作成には積極的ではなかった。

■ 研究班により規格整備が進む

このように、多くの成分を日本薬局方に収載することは困難なため、審査課ではこのような枠に縛られない公的な医薬品成分規格の作成を進めるために、いくつかの研究班を組織して局外規の作製を1980年から開始した。

研究班は国立衛生試験所の研究者が中心となり、「医薬品原料規格集作成に関する研究班(班長:合成化学研究部長 神谷庄造)」をスタートとして、「医薬品原料規格整備のための研究班(班長:合成化学研究部長 神谷庄造)」、「溶解補助剤の使用基準に関する研究班(班長:安全性生物試験研究センター長 大森義仁)」、「医薬品原料及び添加物規格整備のための研究班(班長:合成化学研究部長 神谷庄造)」へと引き継がれながら、1982年に第1版がまとめられた。

それ以降、その成果は局外規の中に速やかに取り入れら

れ、約 30 年にわたり医薬品の品質確保のための規格集として重要な役割を果たしてきた。

■ 製剤や医薬品添加物についても規格設定へ

医薬品の品質を確保するためには、製造工程における GMP に則った適正な製造管理及び品質管理が重要であることは論をまたないが、その前提として適正な規格の設定が重要であり、出来る限りその規格を統一することが好ましいことは言うまでもない。

医薬品の規格としては、日本薬局方を中心として、当時から、薬事法 42 条に基づく日本抗生物質医薬品基準、生物学的製剤基準等の基準が定められていた。しかし、局外規は薬事法外の行政指導通知による規格ではあるが、その有用性は極めて大きいものであった。

局外規の特徴の一つは、医薬品たる有効成分の規格のみならず、医薬品添加物の規格も定めていたことである。医薬品添加物は多種多様な医薬品に幅広く使われる可能性があり、その規格を統一することは、製薬企業のみならず、医薬品添加物を製造している企業にとってもメリットがあり、更には、審査する側にもメリットがあることは言うまでもない。

製剤についての統一規格としては、日本薬局方に収載されているものについては定められているが、それ以外のものについては技術的な困難さもあり定められていない。しかし、流通過程や薬局、病院等における品質チェック機能を強化するためには、製剤の統一試験法も可能な範囲で必要と思われる。

局外規の作成が始まった 1980 年頃は、丁度、GMP が法制化され施行された時期である。そのため、承認申請書や、承認書記載の成分、分量、規格、試験法等の記載は一気に重要性を増していき、実際の製造実態とかけ離れた記載や、GMP 査察等は見直しが求められていた。

GMP が存在しなかった頃や、GMP がガイドラインと

して行政指導で行われていた頃は、承認書記載の成分分量や製造方法、試験法や規格等と実際の製造現場とは必ずしも連結しておらず、最終製品が試験に合格さえすれば品質上問題ないと、行政側も企業側も考えていたようである。

しかしながら GMP が法制化されるに伴って、行政側としても承認書記載の内容と実際の製造における医薬品原料や添加剤の仕込量と最終製品における含量との関係や、承認書には簡単にしか記載されていない製造方法と実際の製造方法との関係等、解釈を明確にしなければならない事態に直面していた。すなわち、GMP の思想は、最終製品さえ合格すれば良いという考え方を排除して、品質は製造工程から作られるという考え方への大変換であったからである。

■ 国際調和や科学技術の進歩に対応した局方への期待

各種ガイドライン等の調和が ICH を通して 1990 年代以降大幅に進展した中で、日米欧の薬局方についての調和の動きは極めてゆっくりしか進んでいないのが実情である。ICH においては難しい問題を抱えながらも、3 極間で話し合いが進む中で、医薬品原料等の規格の調和がなぜこのように進まないのかはなぜである。局方が 3 極において医薬品の品質確保の一定の役割を従来から果たしていたことは言うまでもないが、国際的な調和や、品質分野における科学技術の進歩等を積極的に取り入れていく態勢が期待されるところである。

1980 年代初めの局外規の作成は、まさに日本薬局方の保守性に対して、実的な必要性から挑戦して始まったものである。その後、日本薬局方への新規収載についても徐々に積極的になってきていることは、今後に期待を持たせる動きとして評価すべきであろう。

(土井 脩 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)