日本薬局方の変遷と今後の展望

医薬品医療機器総合機構（PMDA）
理事（Executive Director）
矢守 隆夫（Takao Yamori）, Ph.D.

本日の内容

１．厚生労働省/PMDAの紹介

（PMDAの医療イノベーションへの対応等）

２．日本薬局方の法的位置づけと変遷

３．国際化への対応と日本薬局方の普及

厚生労働省とPMDAの関係

厚生労働省
（医薬・生活衛生局）

- 承認の最終判断
- ガイドラインの発出
- 薬事・食品衛生審議会等の運営
- PMDAの監督 等

PMDA

- 医薬品・医療機器等の審査、安全対策
- GCP, GMP査察
- 治験相談 等

厚生労働省とPMDAの関係（薬局方）

諮問

厚生労働省

薬事・食品衛生審議会

答申

告示

日本薬局方

委託

報告

原案の作成

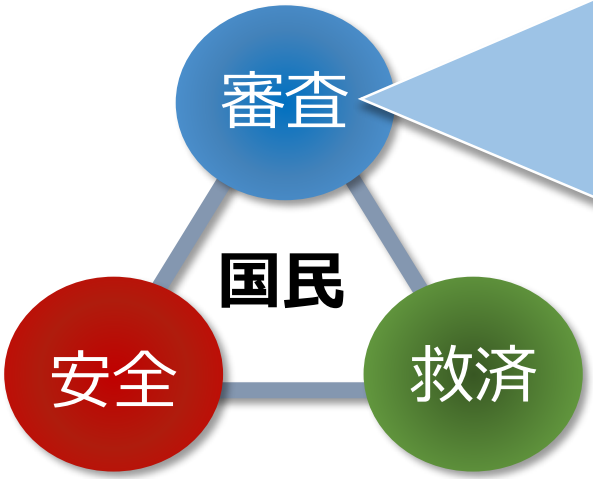
審査マネジメント部
医薬品基準課

検討依頼

検討結果

原案検討
委員会

PMDAと日本薬局方の関係



PMDAのセイフティ・トライアングル

- Office of Review Administration
- **Office of Review Management**
- **Division of Pharmacopoeia**
- Coordination Officer for Review of Breakthrough Products (Sakigake)
- Coordination Officer for Pharmaceutical Affairs Consultation (R&D)
- Coordination Officer for the Practical Application of Innovation Advancements
- Offices of New Drug I-V
- Drug Re-examination Coordination Officer
- Office of Cellular and Tissue-based Products
- Office of Vaccines and Blood Products
- Office of OTC/Quasi-drugs
- Office of Generic Drugs
- Office of Non-clinical and Clinical Compliance
- Offices of Medical Devices I-II
- Offices of Standards and Compliance for Medical Devices
- Office of In Vitro Diagnostics

薬局方の作成と審査がPMDA内で一体となって活動

PMDAの医療イノベーションへの対応（科学委員会の設置）

背景（PMDAを取り巻く課題）

① 先端科学技術分野における**研究内容を理解した審査・相談業務**が必要。
② 申請前の非臨床、臨床試験、あるいはシーズ段階からの**先端科学技術に対する的確な相談・助言**が必要。
③ **審査員の継続的な育成**にはアカデミアとの密接な連携が必要。

基礎研究

日本発の創薬・機器シーズ

品質試験 → 非臨床試験 → 治験 → 承認申請 → 承認 → 市販後

PMDA

RS戦略相談 | 治験相談 | 承認審査 | 市販後安全対策

医薬品・医療機器・再生医療等製品　審査部　安全部

実用化

革新的医薬品・医療機器

科学委員会事務局
橋渡し

科学委員会

先端科学技術応用製品に係る評価方法について、基礎技術の段階から、開発支援、承認審査、市販後安全対策の各段階まで、アカデミアと審査員等との意見交換を通じて、評価方法等について、現時点での考え方をとりまとめて提言する。

委員として参画
（基礎研究から実用化・市販後までに渡る分野）

大学等アカデミア

科学委員会とは

○　PMDAの審査等業務の科学的側面に関する事項を審議する外部機関

○　設置：2012年5月14日

○　役割：先端科学技術応用製品への対応方針やガイドライン作成に関する提言等のとりまとめ

○　委員構成：医歯薬工などの外部専門家（約20名）

○　会議：非公開。ただし、議事録は原則公開

○　実績：報告書11報作成

科学委員会の報告書

第１期（2012年5月～2014年3月）

- 医薬品の開発・承認審査に関わる個別化医療の現状評価に関する議論の取りまとめ
- 抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ
- iPS細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ

第２期（2014年4月～2016年3月）

- プラセボ対照試験の現状と考え方
- 抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言
- 整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書
- 医療機器の小児への適応評価のあり方に関する議論のまとめ
- 再生医療等製品の品質確保における基本の考え方に関する提言

科学委員会の報告書

第３期（2016年4月～2018年3月）

第３期科学委員会においては、2017年度に以下の３報が取りまとめられた。
HPにて公開済　日本語：https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/outline/0003.html

①「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言2017 ーアカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点からー」

（概要）希少がんの創薬と臨床試験を実施するための環境整備及び臨床試験の実施に際しての留意点を抽出・整理し、アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点で効果的な開発に資する方策が提示された。

※『Cancer Science』誌に英文概要版を投稿／採択
"The Current State of Therapeutic Development for Rare Cancers in Japan, and Proposals for Improvement" First published: 17 May 2018　https://doi.org/10.1111/cas.13568

②「アカデミアと企業との連携による創薬を促進するための課題と提言2017　ー日進月歩の科学の中でー」

（概要）アカデミア発創薬に向けて、アカデミアと企業の連携の問題点を抽出し、ギャップを埋める方策が提示された。

③「ＡＩを活用した医療診断システム・医療機器等に関する課題と提言2017」

（概要）従来技術と異なる「AIとしての新要素」を検討することにより、その特徴及びリスク、利用するための留意点が提示された。

※『Advanced Biomedical Engineering』誌に英文概要版を投稿／採択　Volume 7 (2018) Pages 118-123
https://doi.org/10.14326/abe.7.118

第４期科学委員会のテーマ

１　薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価

発生が稀な薬剤耐性菌による感染症の治療薬の有効性及び安全性に関する開発段階から製造販売後までの情報収集とその評価方法について留意点等をとりまとめ、今後の承認審査や治験相談に活用する。

２　ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方

ゲノム編集技術応用した医薬品等が抱えるリスクとして考えられる、目的としないゲノムＤＮＡ部位に変異が入る可能性（オフターゲット）、全ての細胞で目的の変異が導入されない事象（モザイク）など、現在考えら得れるリスクを俯瞰し、それらをどのように評価できるのか、その考え方を取りまとめ、今後の承認審査や治験相談に活用する。

２．日本薬局方の法的位置づけと変遷

日本薬局方の法的位置づけ

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」（医薬品医療機器法）（昭和35年法律第145号）第41条第1項（＊）の規定に基づき、医薬品の性状及び品質の適正を図るために、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る医薬品の品質規範書である。

＊医薬品医療機器法第41条

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。

厚生労働大臣は、少なくとも10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。

日本薬局方の歩み

- 藥局方ノ儀ハ自国供用ノ薬品ヲ定メ之カ品位強弱ノ度ヲ制スルノ律書ニシテ…

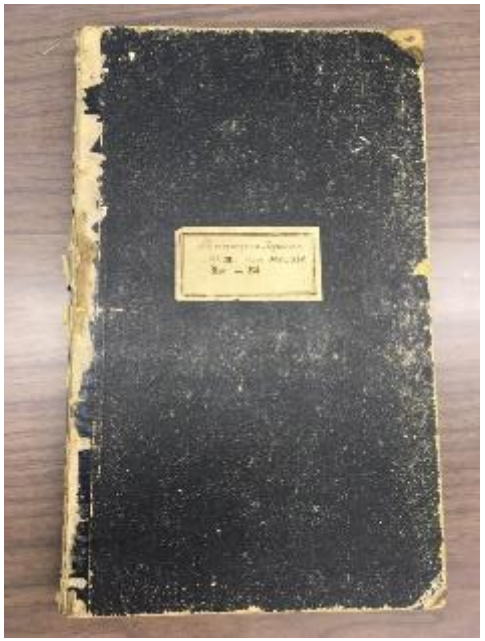
「日本藥局方選定ノ儀ニ付伺」（明治13年（1880年）10月6日）

⇒　当時、先進各国は、すでに使用薬物について独自の薬局方をもち、一定の基準を設けて医療に供していた。わが国にはこのような基準書の制度がないため、同一名称の薬品でも輸入国によって主薬の含有量が異なり、一部には不正不良のものまで流通しており、医療に混乱が起こっていた。

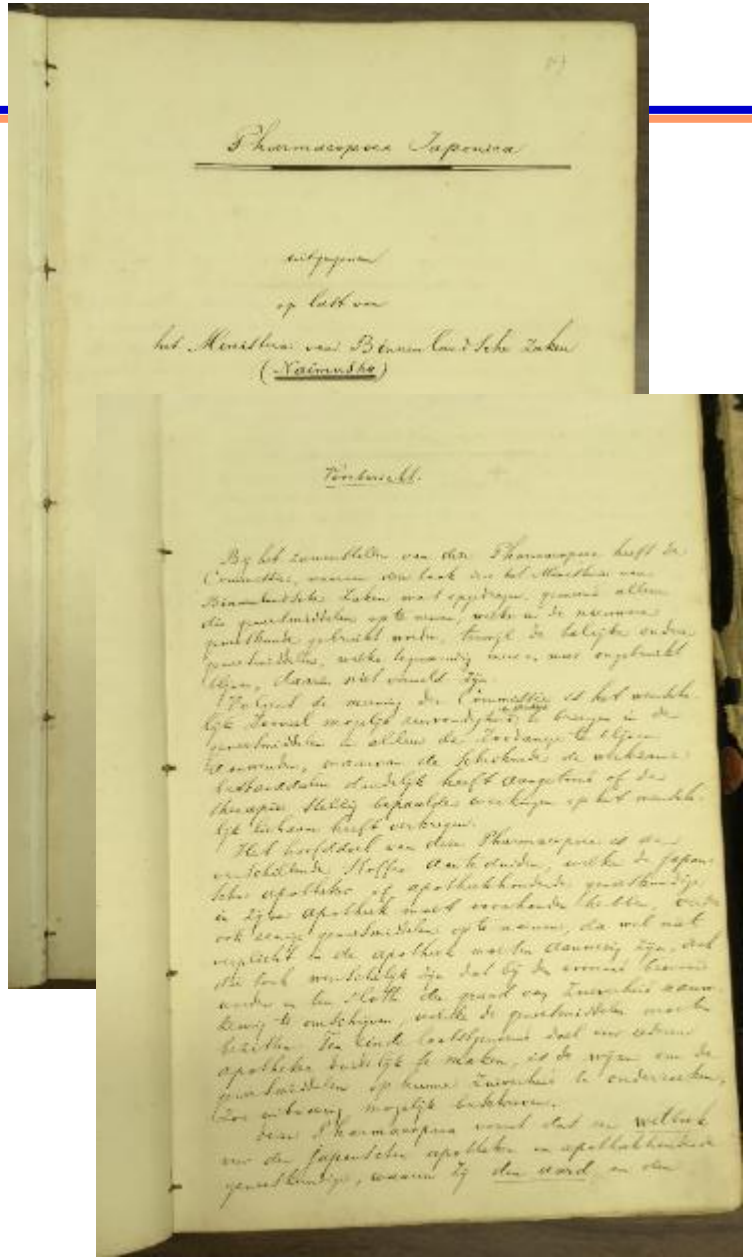
（出典：「日本薬局方公布百年を記念して」（昭和61年（1986年）10月））

初版日本薬局方の制定に向けて

- 内務省衛生局長であった長與專齋が、司薬場で指導していたオランダ人ゲールツ（ ヘールツ、A. J. C. Geerts）に草案を依頼。
- 明治10年（1877年）オランダ薬局方を主軸に欧米の薬局方を参考にして草案が完成。



日本薬局方草案（1877）：国立医薬品食品衛生研究所蔵書



Pharmacopoea Japonica

Strychninum

Strychnina

Strychnia

日本薬局方草案（1877）：国立医薬品食品衛生研究所蔵書

初版日本薬局方の制定

明治19年（1886年）内務省令第10号別冊（官報第894号附録）として公布

2段組、本文78頁、索引8頁

各条　468品目、製剤総則10項目

明治21年（1888年）ラテン語版を刊行

内務省衛生局は明治23年（1890年）「日本薬局方註釈」を刊行

- 外国人教師のエーキマン（J. F. Eijkmsn）、ゲールツ、ランガルト（A. Langgard）等の協力を得て、編纂され、明治19年（1886年）に公布。明治21年（1888年）にはラテン語版、明治23年（1890年）に註釈版が刊行。

改正薬局方の変遷と薬事制度の確立

- 第二改正（1888年～1891年）からは日本人のみによる改正作業。
  - ◆薬品営業並薬品取扱規則（薬律）の公布（1889年）
  - ◆大日本製薬会社の設立。国産医薬品の製造が緒につく。（1885年操業開始）
  - ◆衛生試験所官制の公布（1887年）
  - ◆私立薬学校（東京薬科大学の前身）の設立（1888年）

- 第三改正（1906年）からはラテン語版の刊行が廃止され、英語版を発刊。

改正薬局方の変遷と薬事制度の確立

- 昭和23年（1948年）、（旧）薬事法の公布とともに、「国民医薬品集」（後の日局第2部の前身 ）が制定される。

- 昭和36年（1961年）施行の（新）薬事法において、新医薬品の急激な進歩や試験法の発達等を踏まえ、我が国の国情にふさわしい薬局方を目指し、第七改正が行われた。
  - ◆「国民医薬品集」は廃止され、二部構成の薬局方となった。

JP改正の歴史

- 医薬品医療機器法第41条により、少なくとも10年に一度全面的な改正が必要
- 近年は、5年ごとの全面改正とともに、その間に2つの追補を公示

Edition	発行年
JP1	1886
JP2	1891
JP3	1906
JP4	1920
JP5	1932
JP6	1951
JP7	1961
JP8	1971
JP9	1976
JP10	1981

Edition	発行年
JP11	1986
JP12	1991
JP13	1996
JP14	2001
JP15	2006
JP16	2011
JP17	2016
JP18	2021 (予定)

JP18公布に向けて

JP17

（2016年3月7日公示）

JP17第１追補

（2017年12月１日公示）

JP17第２追補

（2019年6月頃公示）

- **JP18作成基本方針（５本の柱）**
  (2016年8月答申)
- JP18作成要領
  (2017年1月発出)

JP18

2021年公示予定

JP17第2追補の概要

➢ 新規収載一般試験法

項目	備考
2.26　ラマンスペクトル測定法	工程内管理試験
2.66　元素不純物試験法	ICH-Q3D関連
6.16　半固形製剤の流動学的測定法	展延性試験法／稠度試験法
6.17　タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法	タンパク質医薬品注射剤を対象とした光遮蔽粒子計数法

➢ 新規収載参考情報

項目	備考
製剤中の元素不純物の管理	ICH-Q3D関連
宿主細胞由来タンパク質試験法	サンドイッチ免疫学的方法
化学合成される医薬品原薬及びその製剤の 不純物に関する考え方	ICH-Q3A/B関連
クオリティ・バイ・デザイン（QbD）， 品質リスクマネジメント（QRM）及び 医薬品品質システム（PQS）に関連する用語集	ICH Qカルテット関連

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

「JP18作成の5本の柱」

（1）保健医療上重要な医薬品の全面的収載

（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）JP改正過程における透明性の確保及びJPの普及

「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」
（平成28年（2016年）8月25日薬事・食品衛生審議会答申）

3. 国際化への対応と日本薬局方の普及

「JP18作成の5本の柱」（国際化への対応）

1．日本薬局方の役割と性格－公的・公共・公開の医薬品品質規範書－

… 加えて、日本薬局方は、我が国における保健医療上重要な医薬品の一覧となるとともに、**国際社会の中においては、国レベルを越えた医薬品の品質確保にむけ、先進性及び国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし、貢献することも求められている**

2．作成方針－日本薬局方改正の５本の柱－

（1）保健医療上重要な医薬品の全面的収載

（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）JP改正過程における透明性の確保及びJPの普及

「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」
（平成28年（2016年）8月25日薬事・食品衛生審議会答申）

PMDA国際戦略2015

ビジョンⅡ．他国・地域との共通の利益の最大化

PMDAは、より有効で、より安全な医薬品・医療機器・再生医療等製品などを、より早く世界の患者に届けるため、世界各国とのコミュニケーションの更なる向上を図り、規制調和と協力を推進する。

戦略２　薬事規制の国際化と国際協力の推進

1) 日本薬局方の国際化の推進

①日米欧三薬局方検討会議（PDG）を通じて、日米欧の薬局方の国際調和を更に進める。

②最新の科学に基づく品質保証の考え方を積極的に日本薬局方に取り込み、他国・地域における日本薬局方の参照薬局方化を推進し、国際的に流通する医薬品の品質の向上に貢献する。

厚生労働省作成「国際薬事規制調和戦略～レギュラトリーサイエンス　イニシアティブ～」を受けて作成

世界薬局方会議

【目的】

●世界各国の薬局方間の情報交換や国際協力、国際整合等を検討（WHO主導で2012年に開始）

【主な活動】

●薬局方作成指針（Good Pharmacopoeial Practices ; GPhP)の策定

※GPhPにより、薬局方の作成に対する利害関係者の深い理解、グローバルな協力のもと、薬局方基準の調和及び基準の認証を目指す

●2016年9月には、東京にて第7回会議を開催。WHO及び14カ国地域の薬局方代表者約50人が出席。

●薬局方の連携や薬局方をもつ意義に関する白書案の作成などを議論。

(第10回会議:2019年3月、於：ジュネーブ)

Good Pharmacopoeial Practices ; GPhP

日米欧三薬局方検討会議（PDG）における国際調和

- 1989年に発足し、日本薬局方(JP)、欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)が持ち回りで、通常1年に1~2回会合を開催。
  ※2001年5月からはWHOがオブザーバーとして参加

- 活動の目的
  - ■試験方法や適否の判定基準を共通化し、試験を実施する製薬企業の負担を軽減
  - ■医薬品製造に共通して用いられる添加物の規格を共通化
  - ■国際的に最適な科学水準の維持

- 活動の主な対象
  - ■一般試験法（理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、微生物学的試験法、生物薬品関連試験法など）
  - ■医薬品添加物各条

ICH Q4Bガイドライン（PDG調和試験法の審査活用）

ICH Q4Bガイドライン
「薬局方テキストを ICH 地域において相互利用するための評価及び勧告」

●以下のPDG調和試験法は、Q4Bガイドライン各Annexにより、ICH地域内での相互利用可能性が評価され、各規制当局の審査において評価結果が活用されている。

Annex番号	調和試験法
1	強熱残分試験法
2	注射剤の採取容量試験法
3	注射剤の不溶性微粒子試験法
4	微生物限度試験法及び非無菌医薬品の微生物学的品質特性
5	崩壊試験法
6	製剤均一性試験法
7	溶出試験法
8	無菌試験法
9	錠剤の摩損度試験法
10	SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法
11	キャピラリー電気泳動法
12	粒度測定法（ふるい分け法）
13	かさ密度及びタップ密度測定法
14	エンドトキシン試験法

中国薬典委員会との協力覚書き署名

2016年９月13日　於：PMDA

第1回日中薬局方シンポジウム

2018年6月21日　於：上海（中国）

https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0074.html

JP改正過程における透明性の確保及びJPの普及

- **JP18作成基本方針－日本薬局方改正の５本の柱－**

（1）保健医療上重要な医薬品の全面的収載
（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）JP改正過程における透明性の確保及びJPの普及

➡作成基本方針の公開、多様な委員の構成、英文版の発行及び意見公募　等

- **薬局方作成指針（GPhP）**

6.1.2 Open and transparent process
Pharmacopoeial standards are based on current scientific knowledge and reflect the quality of pharmaceutical substances and FPPs available. Pharmacopoeias ensure openness and transparency throughout the development and revision of monographs and other texts, which includes…

多様な薬局方関係者との連携

PMDA内に外部の専門家を中心とした
日本薬局方原案検討委員会を設置

検討依頼

検討結果

日本薬局方
原案検討委員会

意見公募

意見調整

国民・関係者

業界・薬剤師会等

大学　研究機関　業界

委員として参加

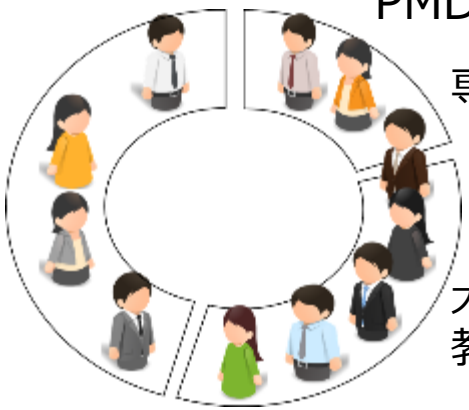
※日局委員会の委員構成例

業界団体の
推薦に基づき選任

業界委員

PMDA専門委員

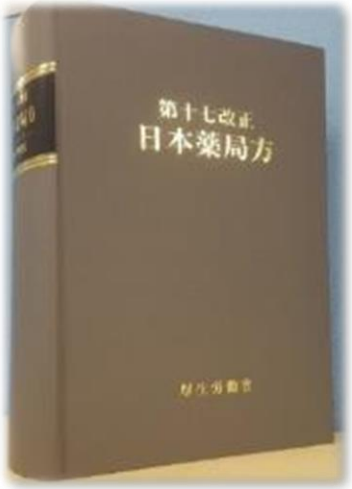
専門委員（新薬審査）



大学・研究機関の
教員・研究者

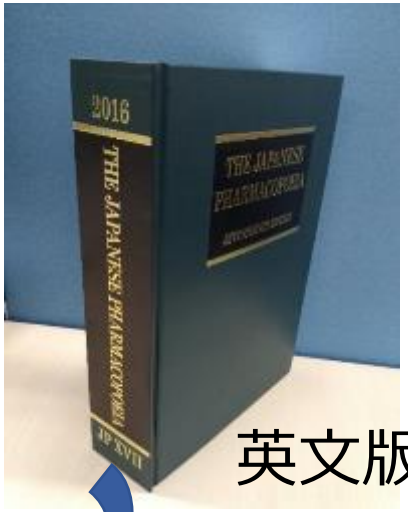
日本薬局方（英文版）の発行

日本語版発行後、約半年を目途に英文版を発行・公開



翻訳

専門委員による
レビュー



英文版

http://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html

全体版を無償でダウンロード可能

英文版への意見公募

JPの意見公募はPMDAのホームページ上で実施。

2015年より、日本語版の意見公募と同時期に英文による意見公募を試行的に開始。

日本薬局方収載原案に関するご意見の募集について（令和元年6月分 その1）

令和元年6月3日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部

参考情報

新収載

- バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）の品質確保の基本的考え方 (004-1906-1.pdf)
- 微生物試験法に用いる培地及び微生物株の管理 (005-1906-1.pdf)
- 錠剤硬度測定法 (006-1906-1.pdf)
- 無菌医薬品包装の完全性評価 (007-1906-1.pdf)
- 無菌医薬品包装の漏れ試験法 (008-1906-1.pdf)

※6.技術情報も必要に応じてご確認ください。

JP Drafts (June 2019)

JP drafts for public comments, June 3 - 30, 2019

General information

- A basic concept of the quality assurance on biotechnological products (biopharmaceuticals) (001-1906eng.pdf)
- Control of Culture Media and Strains of Microorganisms Used for Microbial Test Methods (002-1906eng.pdf)
- Tablet Hardness Determinations (003-1906eng.pdf)
- Packaging Integrity Evaluation of Sterile Products (004-1906eng.pdf)
- Leak Tests for Packaging of Sterile Products (005-1906eng.pdf)

今後への期待

- 業界や学術団体等も含めた多様な薬局方関係者との連携のもとでの、世界標準・科学水準を見据えた基準の作成。
- 日本薬局方と中国薬典の相互理解の推進と、継続的な日中間の薬事規制交流の深化。
- 薬局方基準をもとにした品質確保、審査への活用の充実。