

博士論文

日米欧三薬局方通則の比較調査に基づく
薬局方調和促進方策の検討

令和五年度

田中江子

目 次

略語一覧	iii
序論.....	1
第1章 日米欧三薬局方の通則の比較	3
1. 緒言	3
2. 方法	5
(1) JP 通則に関する USP 及び Ph. Eur.における記載の調査	5
(2) JP 通則に記載がないが、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則に記載がある項目の調査.....	5
3. 結果	6
(1) JP 通則に関する USP 及び Ph. Eur.における記載の調査	6
① 三薬局方の通則に記載があった項目（分類 A）の解析	17
② JP 通則と USP 通則に記載があり Ph. Eur.通則に記載がなかった項目（分類 B）の解析	18
③ JP 通則と Ph. Eur.通則に記載があり USP 通則に記載がなかった項目（分類 C）の解析	18
④ JP 通則に記載があり Ph. Eur.通則及び USP 通則に記載がなかった項目（分類 D）の解析.....	19
(2) JP 通則に記載がないが、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則に記載がある項目の調査.....	21
①JP 通則に記載がないが、USP 通則及び Ph. Eur.通則の両方に記載があった項目（分類 E）の解析	28
②JP 通則に記載がないが、USP 通則に記載があり、Ph. Eur.通則に記載がなかった項目（分類 F）の解析.....	30
③JP 通則及び USP 通則に記載がないが、Ph. Eur.通則に記載があった項目（分類 G）の解析.....	30
4. 考察	32
5. 小括	34
第2章 JP 通則を参考にした薬局方の調和促進のための方策の検討.....	35
1. 緒言	35

2. 方法	37
3. 結果	40
(1) JP の作成・改正経緯の調査	40
(2) JP18 に収載されている 49 個の通則の作成時期の特定	42
(3) USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考にして新設又は改正され た JP18 の通則の調査	45
4. 考察	50
5. 小括	52
総括.....	53
本研究の誌上発表	55
謝辞.....	56
参考文献	57

略語一覧

本論文においては以下の略語を用いた。

GPhP:	Good Pharmacopoeial Practices 薬局方作成指針
ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議（2015 年～現在） International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（1990 年～2015 年）
JP:	Japanese Pharmacopoeia 日本薬局方
MHLW:	Ministry of Health, Labour and Welfare 厚生労働省
PDG:	Pharmacopoeial Discussion Group 日米欧三薬局方検討会議
Ph. Eur.:	European Pharmacopoeia 欧州薬局方
PMDA:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
USP:	United States Pharmacopeia 米国薬局方
WHO:	World Health Organization 世界保健機関

序論

世界保健機関（World Health Organization：以下「WHO」）は、薬局方とは法的拘束力を有し、国家または地域により編纂された医薬品の品質規格及び標準の収録集と位置付けている¹⁾。現在、世界には日本薬局方（Japanese Pharmacopoeia：以下「JP」）、米国薬局方（United States Pharmacopoeia：以下「USP」）を含む 50 を超える国別の薬局方、及び、欧州薬局方（European Pharmacopoeia：以下「Ph. Eur.」）などの地域の薬局方が存在している²⁾。薬局方はそれぞれの国／地域において医薬品の品質を確保するために、医薬品に共通する品質の基礎、剤形ごとに要求される事項、医薬品の品質評価に有用であり共通性の高い試験法、その国／地域でよく用いられる医薬品が満たすべき品質規格及びその試験方法を収載している。

近年、医薬品サプライチェーンのグローバル化が進んでおり、様々な国で製造された原薬及び添加剤を使用して医薬品が製造されるようになってきている。2021 年には日本に流通する後発医薬品の約 59%において、その原薬の製造工程の一部又はすべてが海外で行われ、輸入した原薬をそのまま使用する場合の原薬調達国は、企業数で見ると中国、インド、韓国、イタリアの順であった³⁾。海外で流通する医薬品も同様であり、例えば米国では、2019 年に米国に流通する後発医薬品の原薬及び製剤製造所のそれぞれ約 87%及び約 60%が米国外の製造所であり、いずれもインドと中国が上位を占めていた⁴⁾。また、添加剤供給のグローバル化も急速に発展しており、添加剤のサプライチェーンはより複雑になっている⁵⁾。このように外国で製造された原薬、添加剤及び製剤が世界中に供給されるようになった。薬局方は後発医薬品の原薬、添加剤及び製剤の品質規格への適合性について使用されることに加え、新医薬品の剤形ごとに要求される事項への適合性、一般試験法、及び添加剤の品質規格への適合性について使用されている。そのため、製造された原薬、添加剤、及び製剤が、輸出する国／地域で使用されている各薬局方に適合していることを確認しなければならず、試験を実施する製造業者及び製薬企業の負担となっている⁶⁾。

世界の統一された薬局方の作成の試みの先駆けは、WHO が 1951 年に出版した International Pharmacopoeia (Ph. Int.) であるが、各国の規制当局によって採用されない限り法的拘束力を持たないため、1975 年に目的を発展途上国への薬局方の供与、医薬品試験法について単純で伝統的な科学試験法の提供に注力することに変更した^{7,8)}。その後、薬局方の国際整合化を推進するために、各国／地域の薬局方当局に対して、薬局方基準の適切なデザイン、作成及び維持を促進するためのガイダンスとなるよう、薬局方の役割・存在意義、原薬・最終製剤等の医薬品各条（モノグラフ）作成に当たっての基本的考え方と留意事項、構成内容、作成の手順等をハイレベルで簡潔に記載したものである薬局方作成指針（Good Pharmacopoeial Practices：以下「GPhP」）を 2016 年に公表した^{9,10)}。

厚生省（現、厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare：以下「MHLW」））、USP コンベンション、及び欧州医薬品医療品質部門（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare（EDQM））は、1989年に日米欧三薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group：以下「PDG」）を創設し、日米欧三薬局方の monographs（医薬品各条のうち添加物）及び general chapters（試験法等）の調和作業を進めており⁶⁾、2023年4月までに48の添加物各条と32の試験法等の調和を達成している^{11,12)}。そして2022年3月には、PDGで調和された薬局方基準を認証する国・地域を拡大する目的で、日米欧以外の薬局方がPDGに参加することが可能となるようにパイロットプログラムを開始している¹³⁾。

一方で、「グローバル化する医薬品開発・規制・流通等に対応し、限られた資源を有効に活用しつつ安全性・有効性及び品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるよう、より広範な規制調和を世界的に目指すこと」を目的に1990年に日米欧の医薬品規制当局と業界団体により日米EU医薬品規制調和国際会議（現、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：以下「ICH」））が創設され、科学的・技術的な観点からガイドラインを作成している¹⁴⁾。2015年10月には、ICH協会として法人化され、加盟団体のさらなる拡大・国際化やICHガイドラインの実施基盤の拡充を進めている¹⁵⁾。

このように、PDG及びICHによる活動にも見られるように、グローバル化する医薬品製造・流通に対して限られた資源を有効に活用するために、薬局方の調和が望まれているところである。薬局方は国／地域ごとに作成されているが、薬局方のなかには各国／地域で使用されるだけでなく、他の国／地域で使用されているものもあり、その代表的なものとして、JP、USP及びPh. Eur.が挙げられる。USPは140を超える国々で使用され、40カ国以上で法令化されており¹⁶⁾、Ph. Eur.は欧州の39カ国で法的拘束力を有しているほか、120を超える国々で使用され¹⁷⁾、JPはブラジル、シンガポール、南アフリカ、韓国、台湾及びタイ等で使用されている^{18,19)}。日米欧三薬局方の構成は完全には一致していないが、薬局方全般に関わる共通のルールである通則があり、その下に適否の判定に用いる試験法、個別の医薬品各条があるという薬局方本体の構成は共通しており²⁰⁾、いずれの薬局方においても通則は基本の規定である。これまでに、日米欧三薬局方の法的位置付けや構成等の比較、monographs（各条）や general chapters（試験法等）の比較についてはいくつか報告されているものの^{20,21)}、三薬局方の通則の内容について比較検討した論文はまだない。そこで本研究では、世界で広く使用されている日米欧の三薬局方について、薬局方の根幹の規定である通則に記載されている内容の類似点及び相違点の調査を実施した。次に、通則は薬局方全体に適用される根幹のルールであることから、PDGの創設時からのメンバーであるJPを例に、通則の作成・改正経緯を調査することにより世界の薬局方の調和の促進に向けた方策を検討した。

第1章 日米欧三薬局方の通則の比較

1. 緒言

薬局方の目的はそれぞれの国／地域において医薬品の品質を確保し、公衆衛生の向上に貢献することである。例えば、日本では、「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」（以下「医薬品医療機器等法」）により JP が規定されており²²⁾、日本における医薬品の品質を確保するために必要な公的基準が JP に示されている²³⁾。米国では、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) により USP が規定されており²⁴⁾、USP のミッションは医薬品及び食品の品質、安全性及び利益の保証を手助けする公的基準及びその関連するプログラムを通じて世界の人々の健康を改善することである²⁵⁾。欧州では、Ph. Eur.があり、その目的は医薬品とその成分の品質に対する共通の基準を提供することにより公衆衛生を向上することである²⁶⁾。薬局方の目的は共通しているが、各薬局方の内容の多くは薬局方ごとに作成されてきた。また、薬局方の構成について、JP は通則、生薬総則、製剤総則、一般試験法、医薬品各条及び参照スペクトルから、USP は通則、Front Matter、General Chapters (General Texts & Assays、General Information を含む)、Monographs、Reagents 等から、Ph. Eur.は Introduction、General Chapters (通則、Methods of Analysis、Reagents、General Texts を含む)、General Monographs、Monographs 等から成る (Table 1)。三薬局方の構成は完全には一致していないものの、薬局方全体に適用される根幹のルールである通則があり、その下に適否の判定に用いる試験法、個別の医薬品各条があるという薬局方本体の構成は共通している²⁰⁾。

医薬品流通のグローバル化に伴い、製造業者は輸出するすべての国／地域で使用されている薬局方に適合する製品を製造することが求められており、世界で広く使われている日米欧の三薬局方への適合を確認する必要性の増加が見込まれる。そこで本章では、日米欧の三薬局方の本質の差異を明らかにするために通則に着目し、三薬局方の通則に記載されている項目名及びその記載内容を網羅的に比較し、それらの内容の類似点及び相違点を提示することを目的に、調査を実施した。

**Table 1. Overview of the Structure of the Japanese Pharmacopoeia 18th Edition (JP18),
the United States Pharmacopeia 2021 (USP 2021), and
the European Pharmacopoeia 10th Edition (Ph. Eur. 10.0)**

JP18 ^a	USP 2021	Ph. Eur. 10.0
General Notices General Rules for Crude Drugs General Rules for Preparations General Tests, Processes and Apparatus Monographs Infrared Reference Spectra Ultraviolet-visible Reference Spectra	General Notices and Requirements Front Matter General Chapters General Tests & Assays General Information Monographs Reagents	Introduction General Chapters 1. General Notices 2. Methods of Analysis 3. Materials for Containers and Containers 4. Reagents 5. General Texts General Monographs Monographs

^a For the JP, the contents in the table are within the scope of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Ministerial Notification; however, the Ministerial Notification, Preface, General Information, and Appendix are also attached.

2. 方法

薬局方については、第十八改正 JP（以下「JP18」）及び英文版第十七改正 JP、USP and the National Formulary 2021 (USP-NF 2021) 及び Ph. Eur. 10th edition Supplement 10.5 (Ph. Eur.10.5) を用いた。また、薬局方原案の記載方法が記されているものである薬局方原案作成要領として、JP については JP18 原案作成要領²⁷⁾、USP については Submission Guideline for Chemical Medicines²⁸⁾、Ph. Eur.については European pharmacopoeia style guide (2017)²⁹⁾及び Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances (2020)³⁰⁾を用いた。これらは 2021 年 7 月 1 日時点で最新のものである。

（１）JP 通則に関する USP 及び Ph. Eur.における記載の調査

JP の 49 個の通則について、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則に同一項目名があるか調査した。JP の各通則について、USP 通則及び Ph. Eur.通則の両方に記載がある場合を分類 A、USP 通則に記載があるが Ph. Eur.通則に記載がない場合を分類 B、USP 通則に記載がないが Ph. Eur.通則に記載がある場合を分類 C、USP 通則及び Ph. Eur.通則の両方に記載がない場合を分類 D とした。さらに、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則に記載がない項目名（分類 B～D）について、当該薬局方の通則以外の箇所、Submission Guideline for Chemical Medicines、European pharmacopoeia style guide (2017)及び Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances (2020)に同一項目名があるか調査した。その後、分類 A～D の各項目名について三薬局方の記載内容の類似点及び相違点を調査した。項目数は JP 通則数に基づいて計数し、USP 通則及び Ph. Eur.通則に詳細については他のセクションを参照するように記載がある項目についても、それらの通則に記載があるものとして計数した。

（２）JP 通則に記載がないが、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則に記載がある項目の調査

JP 通則に記載がないが USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則にある項目名について、USP 通則及び Ph. Eur.通則の両方、またはいずれか一方のみに記載があるか分類した。USP 通則及び Ph. Eur.通則の両方に記載がある場合を分類 E、USP 通則に記載があるが Ph. Eur.通則に記載がない場合を分類 F、USP 通則に記載がないが Ph. Eur.通則に記載がある場合を分類 G とした。次に USP 通則及び Ph. Eur.通則の両方に記載がある項目名（分類 E）については、JP の薬局方内の通則以外の箇所及び JP18 原案作成要領に記載があるか調査した。USP 通

則又は Ph. Eur.通則のいずれかに記載がある項目名（分類 F 及び分類 G）については、JP、USP 及び Ph. Eur.の薬局方内の通則以外の箇所、JP18 原案作成要領、Submission Guideline for Chemical Medicines、European pharmacopoeia style guide (2017)及び Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances (2020)に記載があるか調査した。JP においては、医薬品医療機器等法で規定されている事項に加え、MHLW から各種の通知や事務連絡などによって記載内容の解釈や使用に際して留意すべき点などについての補足情報や関連情報が多く発出されているため²⁰⁾、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則に記載されている項目（分類 E～G）で、JP 全体及び JP18 原案作成要領に記載がなかった項目については、法令（医薬品医療機器等法、医薬品医療機器等法施行令、医薬品医療機器等法施行規則）、通知及び事務連絡に同一項目名又は説明内容があるか調査した。その後、分類 E～G の各項目について三薬局方の内容の類似点及び相違点を調査した。なお、Ph. Eur.通則は大まかな項目立てがあるのみで項目毎に細かく分類されていないため、USP 通則に記載がある分類 E 及び分類 F については USP 通則の番号に基づいて項目数を計数し、USP 通則には記載がない分類 G については、Figure 3 に示す項目数に基づいて計数した。また、JP のうち MHLW の告示部分以外であるまえがきや参考情報等、法令及び、JP18 原案作成要領を含む通知は、JP 内（法令及び通知を含む）に記載があった項目として計数した。

3. 結果

（1）JP 通則に関する USP 及び Ph. Eur.における記載の調査

JP の 49 個の通則について、USP 通則及び Ph. Eur.通則における記載の有無を分類した結果を Figure 1 及び Table 2 に示す。JP の各通則は、番号の直後に本文が記載され、番号ごとの項目名は記載されていないため、通則番号の後に内容の要約を併記した。Table 2 には、USP 及び Ph. Eur.における各項目名の記載場所（複数ある場合は代表例を示す）、内容、及び調査の結果、三薬局方間又は二薬局方間（二薬局方だけに記載の場合）の内容に違いが認められた場合は四角囲みの中に実行可能な解決方法又は大きな問題とならない理由を示す。ただし、JP 通則 1, 2（薬局方の呼称）、JP 通則 3（医薬品各条の位置付け）、JP 通則 4（生薬等各条の配置）、JP 通則 7（薬局方の医薬品名の表記）は薬局方の編集方法に関する項目であるため、相違点については検討対象外とした。また、分類 B～D について、薬局方原案の記載方法が示されているものである JP の原案作成要領に相当する、USP の Submission Guideline for Chemical Medicines 及び Ph. Eur.の European pharmacopoeia style guide

(2017)及び Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances (2020)も調査したが、これらにのみ記載がある項目名はなかった。

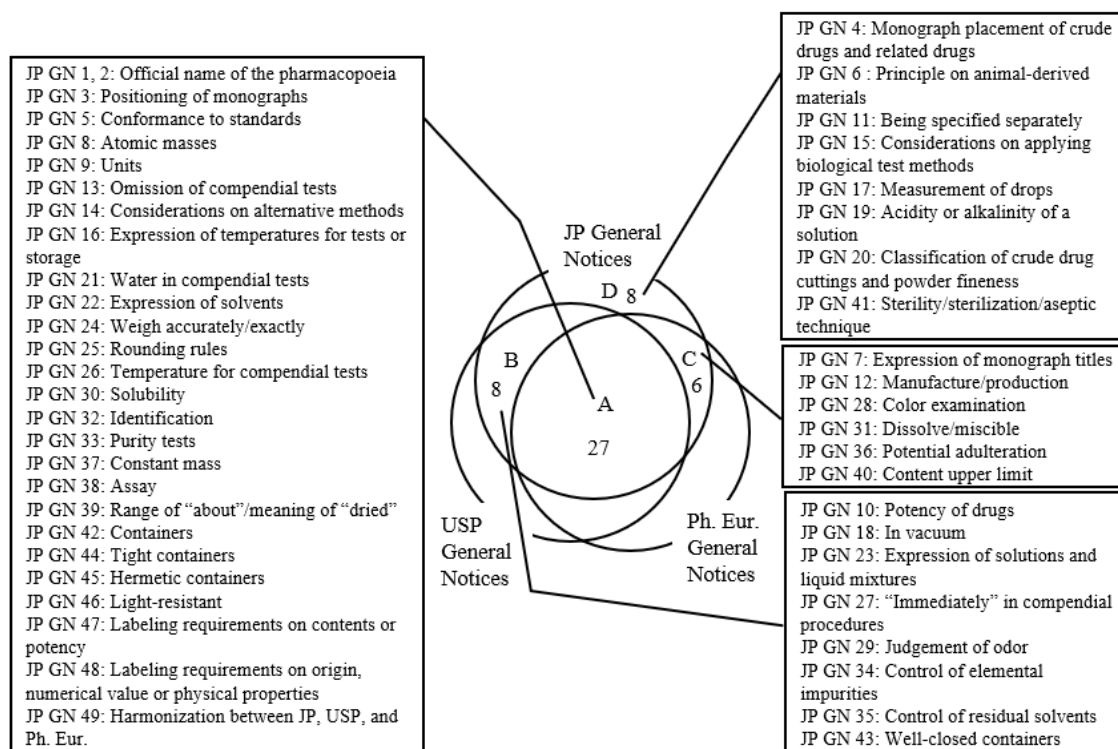


Figure 1. Investigation Results of Items in the General Notices of the United States Pharmacopoeia 2021 (USP 2021) and the European Pharmacopoeia 10th Edition (Ph. Eur. 10.0) Corresponding to the General Notices of the Japanese Pharmacopoeia 18th Edition (JP18)

The headings after the JP General Notices number are summary of the contents by the authors, and these headings are not present in the JP General Notices.

JP GN: the Japanese Pharmacopoeia General Notice Number

Table 2. Classification and Contents in the United States Pharmacopeia 2021 (USP 2021) and the European Pharmacopoeia 10th Edition (Ph. Eur. 10.0) Corresponding to the Japanese Pharmacopoeia 18th Edition (JP18)

Item	JP GN ^a	Location (Chapter No.)		Class	Content (Practical solutions for the differences or why the difference does not raise a problem are shown in a box.)
		USP 2021	Ph. Eur. 10.0		
Official name of the pharmacopoeia	1, 2	General Notices		A	All three pharmacopoeias describe the official names and their abbreviated names.
Positioning of monographs	3	General Notices		A	All three pharmacopoeias explain the positioning of monographs.
Monograph placement of crude drugs and related drugs	4	Not Listed	Not Listed	D	The JP explains that crude drugs and their related products are placed together in the posterior part of the monographs.
Conformance to standards	5	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias judge the conformance according to the provisions in the pertinent monographs, the General Notices, and the General Tests.</p> <p>Storage section is information to be used as a reference in the JP and Ph. Eur.; however, it is a requirement in the USP.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by confirming all requirements in the three pharmacopoeias in some cases.</p> </div>
Principle on animal-derived materials	6	<1050>	5.1.7.	D	Both USP and Ph. Eur. have a section on viral safety. All three pharmacopoeias mention that healthy animals are to be used for manufacturing pharmaceuticals or their source materials.
Expression of monograph titles	7	Not Listed	General Notices	C	<p>There is an explanation about the expression of monograph titles.</p> <p>The JP monograph titles are shown in brackets in the Japanese version and begin with a capital letter in the English version. In the Ph. Eur., monograph titles are shown in italics.</p>

Atomic masses	8	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias explain atomic masses.</p> <p>The Ph. Eur. style guide (2017) states use of international table of atomic weights of the elements.</p> <p>The USP and Ph. Eur. specify to use the latest version of international table of atomic weights of the elements; however, the JP specifies the version of international table and also mentions that molecular weights are displayed to the second decimal place.</p> <div> <p>It is necessary to calculate molecular weight according to each pharmacopoeia but the concept of specifying the item to ensure the quality is the same.</p> </div>
Units	9	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias explain units.</p> <p>The USP and Ph. Eur. state that SI units are used, and the JP states that units consistent with the SI system are used in the JP18 Drafting Guidelines^b.</p>
Potency of drugs	10	General Notices	5.3.	B	<p>The JP and USP explain drug potency and the Ph. Eur. has a description example.</p> <p>As units of drug potency, the JP uses JP Units and the USP uses International Units (IU) or USP Units. The Ph. Eur. shows IU as an example.</p> <div> <p>It is necessary to calculate potency according to each pharmacopoeia but the concept of specifying the item to ensure the quality is the same.</p> </div>
Being specified separately	11	Not Listed	Not Listed	D	<p>The JP provides an explanation of “Being specified separately” for the tests in the monograph.</p> <p>In the JP, some specifications/acceptance criteria and test methods are not listed in monographs since those at the time of approval are applied according to the PMD Act. Similarly, some monographs in the Ph. Eur. state that “the test should be performed by an appropriate method” instead of specific descriptions of the test methods.</p>
Manufacture/production	12	Not Listed	General Notices	C	<p>The JP and Ph. Eur. explain meaning of Manufacture/Production section in monographs.</p>
Omission of compendial tests	13	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias state that some tests specified in the monographs may be omitted as occasion demands.</p>

Considerations on alternative methods	14	General Notices		A	All three pharmacopoeias accept the use of alternative methods under certain conditions.
Considerations on applying biological test methods	15	Not Listed	Not Listed	D	The JP explains considerations on applying biological test methods. The JP allows changing details of biological test methods if they do not affect the essential qualities of the test.
Expression of temperatures for tests or storage	16	General Notices		A	All three pharmacopoeias define temperature for tests and storage. Although ranges for room temperature and cold place differ between the three pharmacopoeias, the ranges in the JP cover those in the USP and Ph. Eur. The JP does not define temperature for refrigerator or freezer; however, it includes the definitions for cold water, lukewarm water, warm water, and hot water. <div>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by testing at the common temperature among the three pharmacopoeias in some cases.</div>
Measurement of drops	17	Not Listed	Not Listed	D	The JP specifies the instruments to be used for measuring the number of drops. The JP specifies a dropping device, which delivers 20 drops of water weighing 0.90 to 1.10 g at 20 °C.
In vacuum	18	General Notices	Not Listed	B	The JP and USP define the degree of vacuum. The definitions in the JP and USP are different. In the JP, the term in vacuum indicates a pressure not exceeding 2.0 kPa unless otherwise specified, which is tighter than that in the USP. <div>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by testing at the most stringent condition among the three pharmacopoeias in some cases.</div>
Acidity or alkalinity of a solution	19	<791>	2.2.4.	D	All three pharmacopoeias recommend using litmus paper and/or pH to indicate acidity.

Classification of crude drug cuttings and powder fineness	20	<811>	2.9.35.	D	<p>All three pharmacopoeias specify the classification of powder fineness. The classification of powder fineness in the USP and Ph. Eur. is the same but that in the JP is different. The JP also lists the classification of crude drug cuttings.</p> <div> <p>It is necessary to perform measurement according to each pharmacopoeia but the concept of specifying the item to ensure the quality is the same.</p> </div>
Water in compendial tests	21	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias specify water used in compendial tests. According to the JP, water suitable for performing the relevant test should be used. In contrast, monograph article Purified Water should be used unless otherwise specified according to the USP and Ph. Eur.</p> <div> <p>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by testing with water conforming to the USP and Ph. Eur. Monographs in some cases.</p> </div>
Expression of solvents	22	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias define the term “solution” as a solution in water if the name of the solvent is not stated.</p>
Expression of solutions and liquid mixtures	23	General Notices	2.5.38.	B	<p>The JP and USP mention how to describe the concentration of the solution and the ratio of the mixture, and the Ph. Eur. uses the same description method for the ratio of the mixture.</p>
Weigh accurately/ exactly	24	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias mention “weigh accurately.”</p>
Rounding rules	25	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias explain rounding rules.</p>
Temperature for compendial tests	26	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias describe the temperature for compendial tests. In case temperature for compendial tests is not specified, the temperature in the USP differs from that in the JP and Ph. Eur. However, it is within the range in the JP and Ph. Eur., if performed at the specified temperature in the USP.</p> <div> <p>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by testing at the common temperature among the three pharmacopoeias in some cases.</p> </div>

“Immediately” in compendial procedures	27	General Notices	Not Listed	B	<p>The JP and USP explain the meaning of “immediately.”</p> <p>In the JP, “immediately” means the procedure is to be performed within 30 seconds after the preceding procedure; however, the USP does not specify the seconds.</p> <div> <p>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by using the most stringent conditions among the three pharmacopoeias in some cases.</p> </div>
Color examination	28	<631>	General Notices	C	<p>All three pharmacopoeias describe color examination methods.</p> <p>The details such as the test tubes used and sampling amount differ between the three pharmacopoeias.</p> <div> <p>It is necessary to perform examination according to each pharmacopoeia but the concept of specifying the item to ensure the quality is the same.</p> </div>
Judgment of odor	29	General Notices	Not Listed	B	<p>The JP and USP describe odor examination methods.</p> <p>The details of the procedure differ between the JP and USP. The JP specifies the amount of testing sample, which is 1 g of a solid drug or 1 mL of a liquid drug.</p> <div> <p>It is necessary to perform examination according to each pharmacopoeia but the concept of specifying the item to ensure the quality is the same.</p> </div>
Solubility	30	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias define the terms for solubility.</p> <p>Definitions for solubility are the same between the three pharmacopoeias. Although the temperature for the test in the USP is different from that in the JP and Ph. Eur., it is within the range in the JP and Ph. Eur., if performed at the specified temperature in the USP. Moreover, the JP also specifies dissolution method and period.</p> <div> <p>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by testing at the common temperature and the most stringent condition among the three pharmacopoeias in some cases.</p> </div>

Dissolve/ miscible	31	Description and Relative Solubility	General Notices	C	All three pharmacopoeias explain meaning of “miscible.” The JP mentions that “insoluble materials other than the drug including fibers should not be detected or practically invisible, if any.” The USP also has a similar description.
Identification	32	General Notices		A	All three pharmacopoeias define identification.
Purity tests	33	General Notices		A	All three pharmacopoeias describe purity tests.
Control of elemental impurities	34	General Notices	Substances for Pharmaceutical Use	B	All three pharmacopoeias describe the control of elemental impurities according to the requirements specified in General Tests/General Chapters.
Control of residual solvents	35	General Notices	Substances for Pharmaceutical Use	B	All three pharmacopoeias describe the control of residual solvents according to the requirements specified in General Tests/General Chapters.
Potential adulteration	36	Not Listed	General Notices	C	The JP and Ph. Eur. explain potential adulteration.
Constant mass	37	General Notices		A	All three pharmacopoeias define constant mass. In the JP, “constant mass” means 2 consecutive weighings do not differ by more than 0.10%; however, when the difference does not exceed 0.5 mg in a chemical balance, 50 µg in a semi-microbalance, or 5 µg in a microbalance, the constant mass has been attained. The USP and Ph. Eur. do not set values to be considered as constant mass depending on type of balance but the value in the USP and Ph. Eur. is within the range in the JP. The JP also specify one hour of drying or ignition period. <div>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by using a common condition in some cases.</div>
Assay	38	General Notices		A	All three pharmacopoeias describe assay.
Range of “about”/ meaning of “dried”	39	General Notices		A	All three pharmacopoeias explain a meaning of “drying” and “about” indicate a value within 10%.

Content upper limit	40	Not Listed	General Notices	C	<p>The JP explains a case without indicating its upper limit and the Ph. Eur. explain limit of content.</p> <p>Limits of content in the Ph. Eur. means content is determined by the method described under Assay, which is common to the three pharmacopoeias. In the JP, when content upper limit is not described, it means 101.0%.</p> <div> <p>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by using the most stringent criterion in some cases.</p> </div>
Sterility/ sterilization/ aseptic technique	41	<1229>	2.6.1.	D	All three pharmacopoeias explain sterility.
Containers	42	General Notices		A	All three pharmacopoeias explain containers.
Well-closed containers	43	General Notices	Not Listed	B	<p>The JP and USP explain well-closed containers. Note: Since well-closed containers in the Ph. Eur. are similar to tight containers in the JP and USP, it is shown as JP General Notices 44.</p> <p>A well-closed container in the Ph. Eur. corresponds to a tight container in the JP and USP, and a term corresponding to a well-closed container in the JP and USP is not defined in the Ph. Eur.</p>
Tight containers	44	General Notices		A	<p>All three pharmacopoeias describe tight containers.</p> <p>Note: Since well-closed containers in the Ph. Eur. are similar to tight containers in the JP and USP, it is shown as JP General Notice 44.</p> <p>A well-closed container in the Ph. Eur. does not mention protecting the contents from efflorescence, deliquescence, or evaporation, which a tight container in the JP and USP does.</p> <div> <p>It is possible to ensure conformance with the three pharmacopoeias simultaneously by using the most stringent condition among the three pharmacopoeias in some cases.</p> </div>
Hermetic containers	45	General Notices		A	All three pharmacopoeias explain hermetic containers.
Light-resistant	46	General Notices		A	All three pharmacopoeias explain light protection.

Labeling requirements on contents or potency	47	General Notices	A	<p>All three pharmacopoeias explain labeling. The JP and USP list labeling items. The Ph. Eur. does not list labeling items but explains the meaning of the labelling section and the term “label.”</p> <div> <p>It is necessary to confirm the item according to each pharmacopoeia but the concept of specifying the item to ensure the quality is the same.</p> </div>
Labeling requirements on origin, numerical value or physical properties	48	General Notices	A	<p>All three pharmacopoeias explain labeling. The JP and USP list labeling items. The Ph. Eur. does not list labeling items but explains the meaning of the labelling section and the term “label.”</p> <div> <p>It is necessary to confirm the item according to each pharmacopoeia but the concept of specifying the item to ensure the quality is the same.</p> </div>
Harmonization between JP, USP, and Ph. Eur.	49	General Notices	A	<p>All three pharmacopoeias explain international harmonization.</p> <p>Although the JP does not mention the harmonized texts in the USP and Ph. Eur. can be used interchangeably in Japan, the following notifications mention it: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), “ICH harmonized tripartite guideline, evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions - Q4B.” and Ministry of Health, Labour and Welfare, PFSB/ELD Notice dated May 26, 2009 “Q&A on Approval Applications for Medicinal Products based on the ICHQ4B Guideline.”</p>

^a JP GN: the Japanese Pharmacopoeia General Notice Number

^b JP18 Drafting Guidelines: Partial Revision of the 18th Revision of the Japanese Pharmacopoeia Drafting Guidelines dated Oct 11, 2019.

Classification is based on the Figure 1. Class A: Items present in all three General Notices; Class B: Items present in the JP General Notices and USP General Notices but not in the Ph. Eur. General Notices; Class C: Items present in the JP General Notices and Ph. Eur. General Notices but not in the USP General Notices Items; Class D: Items present in the JP General Notices but not in the USP General Notices or Ph. Eur. General Notices. In case an item is described in multiple locations, a representative example is provided.

Regarding the location (Chapter No.), USP <1> to <999> are General Tests & Assays, <1000> to <1999> are General Chapters for informational purposes only, and “Description and Relative Solubility” is in Reagents. For the Ph. Eur., chapters whose number start from 2 are Methods of Analysis, from 5 are General Texts, and “Substances for Pharmaceutical Use” is General Monographs. General Chapters in the Ph. Eur. are for information unless referred to in a monograph.

In case the USP or Ph. Eur. General Notices refer to other sections for details, the items were also listed as items present in the General Notices.

Refer to each pharmacopoeia for the details.

PMD Act: the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical Devices, PFSB/ELD: Evaluation and Licensing Division of the Pharmaceutical and Food Safety Bureau

① 三薬局方の通則に記載があった項目（分類 A）の解析

Figure 1 に列記するように、分類 A は、JP の 49 個の通則のうち 27 通則（55%）であり、JP 通則の半数以上が USP 通則及び Ph. Eur. 通則に記載されていることが明らかとなった。項目名としては、薬局方の呼称、各条の位置付け、医薬品の適否の判定、試験や貯蔵時の温度、容器、表示等、薬局方使用に際して基本となる情報や定義の記載であった。

次に記載内容を調査すると、分類 A の半数以上の項目名において、その記載内容は三薬局方間で類似していた（Table 2）。例えば、JP 通則 13（規格試験の省略）の各条の規格の一部について試験の実施を省略できる場合があること、JP 通則 22（溶媒名の表記）の溶媒名がないものは水溶液を示すことは三薬局方で共通していた。

しかしながら、Table 2 に示すように、三薬局方に記載されている内容に少し違いがあるものも 27 通則中 10 通則（JP 通則 5：医薬品の適否、JP 通則 8：原子量、JP 通則 16：試験又は貯蔵温度、JP 通則 21：試験に用いる水、JP 通則 26：試験温度、JP 通則 30：溶解性、JP 通則 37：恒量、JP 通則 44：気密容器、JP 通則 47：表示量／表示単位の表示、及び JP 通則 48：基原／数値／物性等の表示）であった。JP 通則 5（医薬品の適否）では、三薬局方とも医薬品等の適否を各条の規定のみで判定せず、通則や一般試験法等の規定を含めて判定するが、貯法の項については三薬局方間で「参考に供した情報」か「要件」かの相違があった。JP 通則 16（試験又は貯蔵温度）では、三薬局方とも室温と冷所について記載されており、それらの温度の範囲は三薬局方間で異なっていたが、JP の温度範囲は USP 及び Ph. Eur. の範囲を包含していた。また JP 通則には USP 及び Ph. Eur. には記載されていない冷水、微温湯、温湯、熱湯等の定義も記載されていたが、USP 及び Ph. Eur. に記載されている冷蔵と冷凍の定義は JP には記載されていないという違いがあった。JP 通則 21（試験に用いる水）について、JP は試験に適した水であるが、USP 及び Ph. Eur. は規定されたものを除いて各条の精製水を使用することになっていた。JP 通則 26（試験温度）では、三薬局方とも試験時の温度の記載があり、別に規定がない場合の USP の試験温度は JP 及び Ph. Eur. とは同一ではなかったが、USP の規定温度は JP 及び Ph. Eur. の範囲内であった。JP 通則 30（溶解性）では、溶解性を示す用語の定義は三薬局方とも同一であったものの、USP の溶解性の試験温度は JP 及び Ph. Eur. の温度とは異なっていた。しかし、USP の温度は JP 及び Ph. Eur. の範囲内であった。また JP には、USP 及び Ph. Eur. には記載されていない溶解方法と溶解時間の規定があった。JP 通則 37（恒量）については、三薬局方に恒量の定義が記載されているが、JP には使用する秤ごとに恒量とみなす値が設定されており、USP と Ph. Eur. には秤ごとに値は設定されていなかった。しかしながら、USP と Ph. Eur. の値は JP の範囲内であった。さらに、JP には乾燥や強熱の時間を 1 時間とする規定があった。Ph. Eur. の well-closed container は、JP 通則 43（密閉容器）よりも JP 及び USP の tight container の定義に類

似のため、Table 2 では JP 通則 44（気密容器）にて比較結果を示した。Ph. Eur.には、JP 及び USP で規定されている、風解、潮解又は蒸発を防ぐ規定がないという違いがあった。JP 通則 8（原子量）では、JP は国際原子量表の版の指定があり、さらに分子量を小数第二位まで表示する規定があったが、USP 及び Ph. Eur.では最新版の国際原子量表を使用することとされていた。JP 通則 47（表示量／表示単位の表示）及び JP 通則 48（基原／数値／物性等の表示）では、JP 及び USP では容器等に表示すべき項目が記載されていたが、Ph. Eur.では表示しなければならない項目の記載はなかった。

② JP 通則と USP 通則に記載があり Ph. Eur.通則に記載がなかった項目（分類 B）の解析

分類 B は、JP49 通則のうち 8 通則（16%）であった（Figure 1）。この 8 項目名のうち 4 項目名（JP 通則 10：医薬品の力価、JP 通則 23：溶液及び混液の表記、JP 通則 34：元素不純物の規定、及び JP 通則 35：残留溶媒の規定）については、Ph. Eur.では薬局方内の通則以外の箇所（Methods of Analysis, General Texts, General Monographs）に記載されていたが、残りの 4 項目名（JP 通則 18：減圧、JP 通則 27：直ちに、JP 通則 29：においの判断、及び JP 通則 43：密閉容器）は Ph. Eur.に規定はなかった（Figure 2a 及び Table 2）。

記載内容については、分類 B の 8 項目のうち 4 項目（JP 通則 23：溶液及び混液の表記、JP 通則 34：元素不純物の規定、JP 通則 35：残留溶媒の規定、及び JP 通則 43：密閉容器）について、JP と USP の二薬局方の通則の間、通則以外の箇所に記載がある場合は Ph. Eur.を含む三薬局方間の記載内容は類似していた。例えば、JP 通則 34（元素不純物の規定）及び JP 通則 35（残留溶媒の規定）については、三薬局方ともに一般試験法／General Chapters に係る規定に従って管理することで共通していた（Table 2）。なお、well-closed container という用語は三薬局方で使用されているが、JP と USP の定義は類似であったが、Ph. Eur.では定義が異なるため、注意が必要であると考え。Ph. Eur.の well-closed container の定義は JP 及び USP の tight container の定義に類似のため、通則 43 については、Ph. Eur.は Not Listed とし、JP 通則 44 として示した（Table 2）。

③ JP 通則と Ph. Eur.通則に記載があり USP 通則に記載がなかった項目（分類 C）の解析

分類 C は、JP49 通則のうち 6 通則（12%）であった（Figure 1）。この 6 項目名のうち 2 項目名（JP 通則 28：色の観察、及び JP 通則 31：溶ける／混和する）は、USP の薬局方内の通則以外の箇所（General Tests & Assays, Reference Tables）に記載があったが、残りの 4 項目名（JP 通則 7：薬局方の医薬品名の表記、JP 通則 12：製造要件、JP 通則 36：意図的混

入有害物質、及び JP 通則 40：含量上限）は USP に規定がなかった（Figure 2b 及び Table 2）。

記載内容については、分類 C の 6 項目のうち 4 項目（JP 通則 7：薬局方の医薬品名の表記、JP 通則 12：製造要件、JP 通則 31：溶ける／混和する、及び JP 通則 36：意図的混入有害物質）について、JP と Ph. Eur.の二薬局方の通則の間、通則以外の箇所に記載がある場合は USP を含む三薬局方間の記載内容は類似していた。例えば、JP 通則 12（製造要件）と JP 通則 36（意図的混入有害物質）については、JP と Ph. Eur.のそれらの内容は同等であった（Table 2）。JP 通則 31（溶ける／混和する）については、三薬局方に「混和する」の説明があり、JP 通則に記載されている「繊維などを認めないか又は認めても極めて僅かである」は、製造操作過程で混ざったろ紙のくずや繊維などは溶状の判定には無関係なものであるため、これらの物質を除いたもので溶状の判定をして差し支えないことを意味しており³¹⁾、USP の description and relative solubility にも同様の内容が記載されていた（Table 2）。

④ JP 通則に記載があり Ph. Eur.通則及び USP 通則に記載がなかった項目（分類 D）の解析

分類 D は、JP49 通則のうち 8 通則（16%）であった（Figure 1）。これら 8 項目名のうち 4 項目名（JP 通則 6：動物由来原料の原則、JP 通則 19：液性の判定、JP 通則 20：切度及び粉末度の名称、及び JP 通則 41：無菌／滅菌／無菌操作）については、USP の薬局方内の通則以外の箇所（General Chapters）及び Ph. Eur.の薬局方内の通則以外の箇所（Methods of Analysis, General Texts）に記載されていた（Figure 2c 及び Table 2）。

記載内容については、USP 及び Ph. Eur.の薬局方内にも記載があった 4 項目のうちの 3 項目（JP 通則 6：動物由来原料の原則、JP 通則 19：液性の判定、及び JP 通則 41：無菌／滅菌／無菌操作）について、三薬局方間の記載内容は類似していた。例えば、JP 通則 6（動物由来原料の原則）について、USP と Ph. Eur.は薬局方内にウイルス安全性の項があり、医薬品又は医薬品の製造には健康な動物を使用することは三薬局方で共通していた。

唯一記載内容に違いがあった JP 通則 20（切度及び粉末度の名称）について、三薬局方とも粉末度の名称が薬局方内に記載されていたが、JP の規定は USP と Ph. Eur.の規定とは異なっていた（Table 2）。

分類 D のうち、USP 及び Ph. Eur.の薬局方内に記載がなかった以下の 4 通則が JP に独自の項目であった（Table 2）。JP 通則 4（生薬等各条の配置）は、生薬等各条を医薬品各条の末尾にまとめて配置する旨の説明であった。JP 通則 11（別に規定する）は、製造方法が異なることなどにより、統一的試験法を設定することができない工程由来不純物や製剤試験

の一部、知的所有権の一部で保護すべき内容であることから、薬局方内には規格値／判定基準及びその試験法を記載せず、それぞれの医薬品の承認時に規格及び試験方法を設定する必要があることを示したものであった^{27,32}。JP 通則 15 (生物学的試験法適用の留意点) は、試験の本質に影響のない限り生物学的試験方法の細部については変更することができるという規定であり、JP 通則 17 (滴数) は、滴数を量る器具の規定であった。

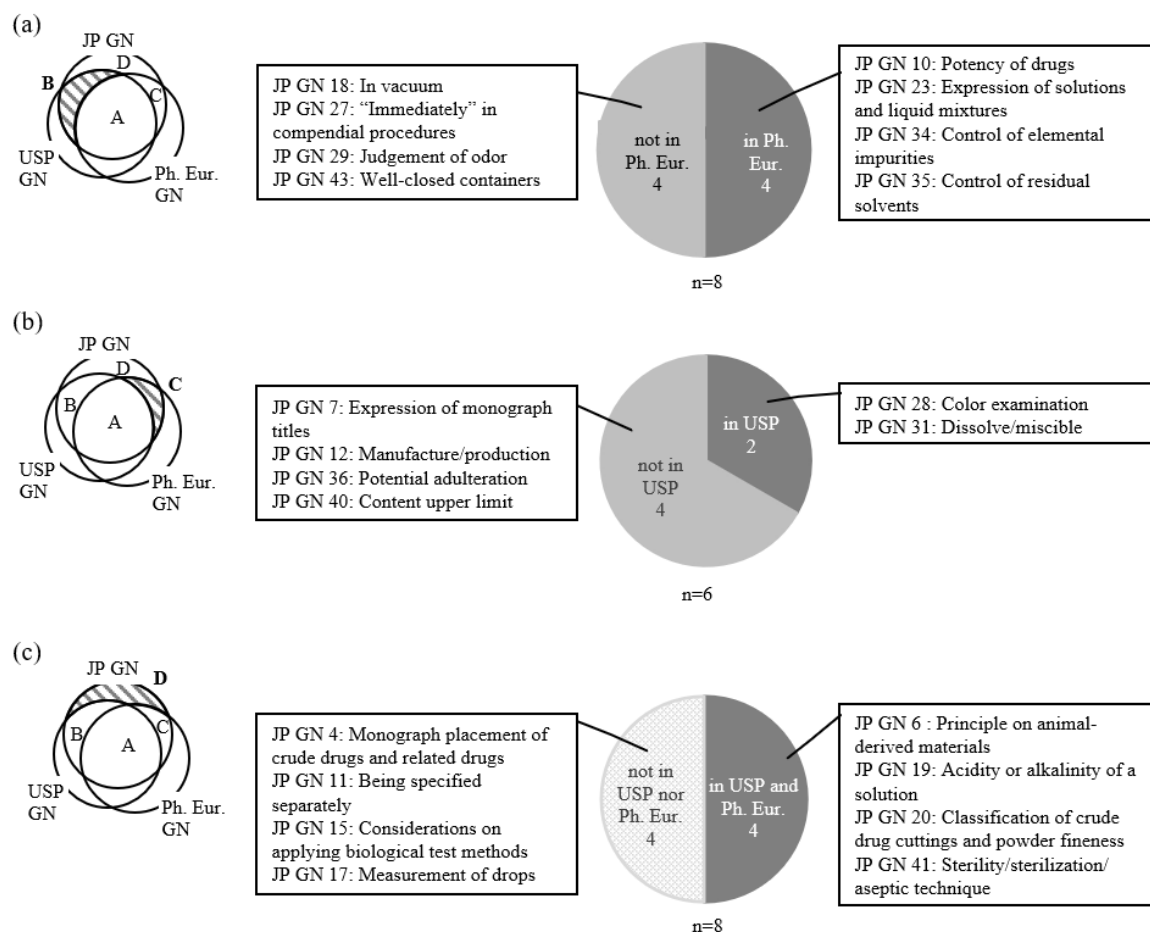


Figure 2. Investigation Results of Items in the Entire United States Pharmacopeia 2021 (USP 2021) and European Pharmacopoeia 10th Edition (Ph. Eur. 10.0) Corresponding to the General Notices of the Japanese Pharmacopoeia 18th Edition (JP18)

Investigation results of (a) items present in both JP General Notices and USP General Notices in the entire Ph. Eur., (b) items present in both JP General Notices and Ph. Eur. General Notices in the entire USP, and (c) items only present in the JP General Notices in the entire USP and the entire Ph. Eur. are shown. The diagonal lines in the Venn diagram indicate the corresponding parts of each pie chart. The headings after the JP General Notices number are summary of the contents by the authors, and these headings are not present in the JP General Notices. GN: General Notices, JP GN: the Japanese Pharmacopoeia General Notice Number

(2) JP 通則に記載がないが、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則に記載がある項目の調査

JP 通則に記載がないが、USP 通則及び／又は Ph. Eur.通則にある項目名を分類した結果を Figure 3 及び Table 3 に示す。Table 3 には、三薬局方における各項目名の記載場所（複数ある場合は代表例を示す）、及び内容も示す。また、分類 E～G について、JP の原案作成要領に相当する、USP の Submission Guideline for Chemical Medicines 及び Ph. Eur.の European pharmacopoeia style guide (2017)及び Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances (2020)も調査したが、これらにのみ記載がある項目名はなかった。

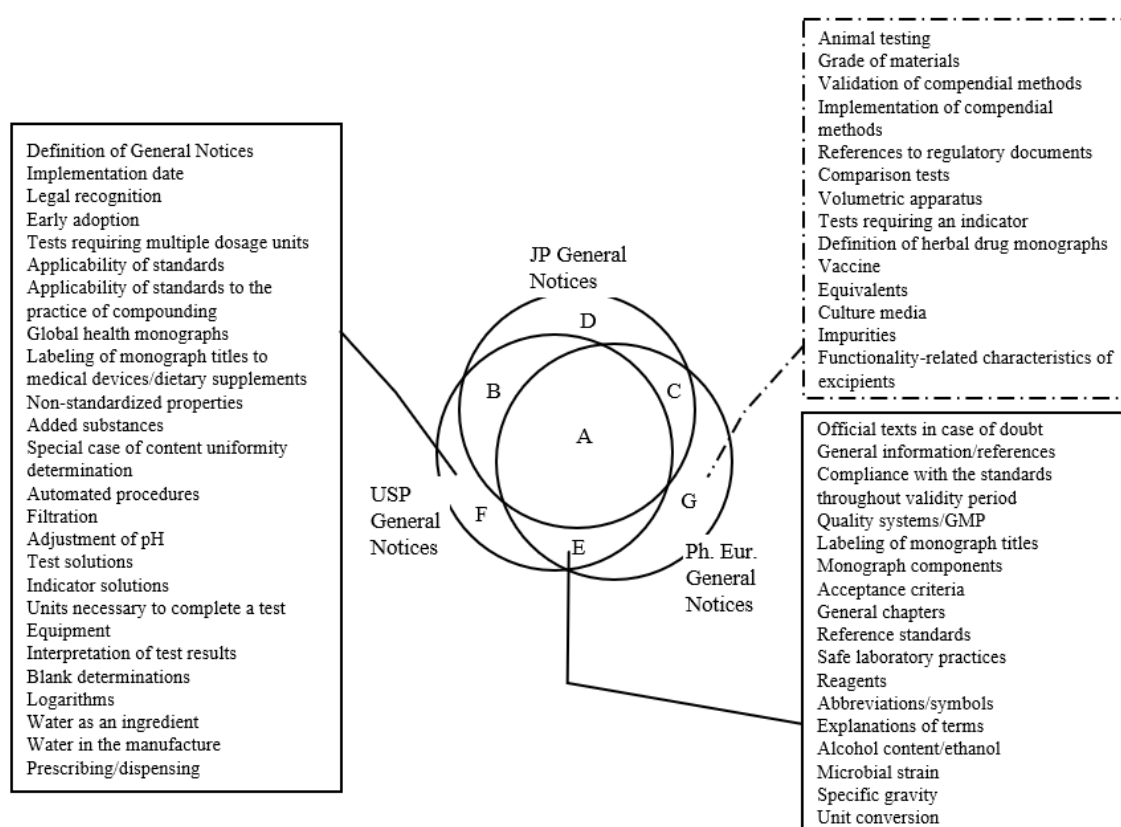


Figure 3. Investigation Results of Items not Present in the General Notices of the Japanese Pharmacopoeia 18th Edition (JP18) but in the General Notices of the United States Pharmacopoeia 2021 (USP 2021) and/or the General Notices of the European Pharmacopoeia 10th Edition (Ph. Eur. 10.0)

The solid line indicates the items counted based on the USP General Notices, and the dashed line indicates those counted based on the Ph. Eur. General Notices.

GMP: Good Manufacturing Practice

**Table 3. Classification and Contents of the Items Not in the General Notices
of the Japanese Pharmacopoeia 18th Edition (JP18) but Present in the General Notices
of the United States Pharmacopeia 2021 (USP 2021) and/or
the European Pharmacopoeia 10th Edition (Ph. Eur. 10.0)**

Item	Location (Chapter No.)			Class	Content
	JP18	USP 2021	Ph. Eur. 10.0		
Official texts in case of doubt	Next to cover page in English ver.	General Notices		E	All three pharmacopoeias specify the official texts.
General information/ references	Page listed MHLW Ministerial Notification	General Notices		E	All three pharmacopoeias explain General information/references. General chapters numbered 1000 to 1999 in the USP are for information purposes. General chapters in the Ph. Eur. are for information unless referred to in a monograph. General information in the JP is not a part of the MHLW Ministerial Notification.
Compliance with the standards throughout validity period	Article 56 of PMD Act	General Notices		E	All three pharmacopoeias require compliance with the standards in the monograph until the expiration date.
Quality systems/ GMP	G0-2-170	General Notices		E	All three pharmacopoeias mention that substances in monographs are prepared under appropriate quality system/GMP.
Labeling of monograph titles	Article 50 of PMD Act	General Notices		E	All three pharmacopoeias mention that labeling of the monograph titles indicate compliance with the compendial standards.
Monograph components	Preface	General Notices		E	All three pharmacopoeias explain items composed of a monograph.
Acceptance criteria	JP18 Drafting Guidelines ^a	General Notices		E	In all three pharmacopoeias, acceptance criteria are set after considering factors such as analytical error, manufacturing and formulation variability, and acceptable degradation.

General chapters	Notification	General Notices	E	All three pharmacopoeias explain the contents of the General Chapters. For the JP, General Rules for Preparations, General Tests, and General Information are explained in PFSB Notification No.0330/9 dated Mar 30, 2011 “Enactment of the 16th Revision of the JP,” Notification dated Oct 19, 2016 “Basic Policy for Preparation of the 18th Revision of the JP”, and PSEHB Notification No.0307/3 dated Mar 7, 2016 “Enactment of the 17th Revision of the JP,” respectively.
Reference standards	9.01	General Notices	E	In all three pharmacopoeias, reference standards are the official reference materials used in the tests specified in the pharmacopoeias.
Safe laboratory practices	9.41	General Notices	E	All three pharmacopoeias describe warnings to analyst for their safety while handling the materials.
Reagents	9.41	General Notices	E	All three pharmacopoeias describe the grades for reagents to be used.
Abbreviations/symbols	JP18 Drafting Guidelines ^a	General Notices	E	All three pharmacopoeias explain abbreviations/symbols for units.
Explanations of terms	General Rules for Preparations	General Notices	E	All three pharmacopoeias explain terms.
Alcohol content/ethanol	9.41	General Notices	E	All three pharmacopoeias have definitions of alcohol/ethanol. Definitions of alcohol/ethanol differ between the three pharmacopoeias.
Microbial strain	Monographs	General Notices	E	In all three pharmacopoeias, a microbial strain is identified by its American Type Culture Collection (ATCC) catalog number.
Specific gravity	2.56	General Notices	E	All three pharmacopoeias explain specific gravity or its unit.
Unit conversion	Not Listed	General Notices	E	The USP and Ph. Eur. explain the method for unit conversion.

Definition of General Notices	Notification	General Notices	Introduction	F	All three pharmacopoeias describe definition of General Notices. For the JP, it is written in Notification dated on Oct 19, 2016 “Basic Policy for Preparation of the 18th Revision of the JP.”
Implementation date	Page listed MHLW Ministerial Notification	General Notices	Cover page	F	All three pharmacopoeias describe their own implementation date.
Legal recognition	Article 41 of PMD Act	General Notices	Introduction	F	All three pharmacopoeias describe their own legal status.
Early adoption	Not Listed	General Notices	Not Listed	F	The USP explains early adoption of the new version.
Tests requiring multiple dosage units	6.02	General Notices	2.9.40.	F	All three pharmacopoeias list tests requiring multiple dosage units.
Applicability of standards	Article 56 of PMD Act	General Notices	Not Listed	F	The JP and USP describe provisions for using monograph titles listed in the pharmacopoeia.
Applicability of standards to the practice of compounding	Not Listed	General Notices	Not Listed	F	The USP includes compounding in scope.
Global health monographs	Not Listed	General Notices	Not Listed	F	The USP lists global health monographs.
Labeling of monograph titles to medical devices/ dietary supplements	Not Listed	General Notices	Not Listed	F	The USP includes medical devices/dietary supplements in scope.
Non-standardized properties	G0-1-172	General Notices	Pharmaceutical Preparations	F	In all three pharmacopoeias, characteristics not covered in the monograph may need to be confirmed by the user.
Added substances	Monographs	General Notices	Monographs	F	All three pharmacopoeias allow the addition of substances permitted by the monograph.
Special case of content uniformity determination	Not Listed	General Notices	Not Listed	F	The USP explains a special case of content uniformity determination. In the USP, where content uniformity determinations have been made using the same analytical methodology specified in the assay, the average of all individual content uniformity determinations may be used as the assay value.

Automated procedures	1.08	General Notices	2.2.17	F	All three pharmacopoeias accept the use of automated systems.
Filtration	Monographs	General Notices	Monographs	F	All three pharmacopoeias have descriptions of filtration.
Adjustment of pH	9.41	General Notices	4.1.1.	F	All three pharmacopoeias describe the adjustment of pH. In the USP, when concentration of pH adjustment solution is not indicated, appropriate concentrations of the solution may be used.
Test solutions	9.41	General Notices	4.1.1.	F	All three pharmacopoeias describe test solutions. According to the USP, the use of test solutions different from those described in the Reagents and Test Solutions section may require validation.
Indicator solutions	Monographs	General Notices	4.1.1.	F	All three pharmacopoeias describe indicator solutions. In the USP, in case the quantity of the indicator is not described, the quantity described in the General Notices should be used.
Units necessary to complete a test	Monographs	General Notices	Monographs	F	All three pharmacopoeias describe units necessary to complete a test.
Equipment	2.53	General Notices	2.2.14.	F	In all three pharmacopoeias, other instruments appropriate for the intended use can be used.
Interpretation of test results	Not Listed	General Notices	Not Listed	F	The USP mentions the explanation for the interpretation of test results.
Blank determinations	1.60	General Notices	Monographs	F	All three pharmacopoeias have instructions for blank determinations.
Logarithms	Monographs	General Notices	2.2.25.	F	All three pharmacopoeias utilize logarithms.
Water as an ingredient	General Rules for Preparations	General Notices	Pharmaceutical Preparations	F	All three pharmacopoeias specify water used as an ingredient.
Water in the manufacture	GZ-2-172	General Notices	Substances for Pharmaceutical Use	F	All three pharmacopoeias specify water used in the manufacturing process. The JP and USP have specific descriptions but the Ph. Eur. mentions that it is of suitable quality.
Prescribing/dispensing	Not Listed	General Notices	Not Listed	F	The USP includes prescribing/dispensing in scope.

Animal testing	Notification	Not Listed	General Notices	G	The JP and Ph. Eur. mention reduction of animal testing. For the JP, it is written in Notification dated Oct 19, 2016 “Basic Policy for Preparation of the 18th Revision of the JP.”
Grade of materials	Monographs	Monographs	General Notices	G	All three pharmacopoeias list substances with several grades.
Validation of compendial methods	G1-1-130	<1225>	General Notices	G	In all three pharmacopoeias, compendial methods has been validated when listed. The JP general information <G1-1-130> does not mention compendial methods are validated at the time they are listed in the pharmacopoeia unlike the Ph. Eur. general notices or the USP general information. However, it is written in PMSB/ELD Notification No. 568 dated May 1, 2001 “Concerning Specifications for Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products.”
Implementation of compendial methods	G1-2-152	<1226>	General Notices	G	All three pharmacopoeias describe the implementation of compendial methods.
References to regulatory documents	G3-15-141	<1047>	General Notices	G	All three pharmacopoeias describe references to regulatory documents.
Comparison tests	Monographs	<630>	General Notices	G	All three pharmacopoeias utilize comparison tests.
Volumetric apparatus	9.62	<31>	General Notices	G	All three pharmacopoeias specify the classes of volumetric apparatus.
Tests requiring an indicator	Not Listed	Indicators and Indicator Test Papers	General Notices	G	The USP and Ph. Eur. describe tests requiring an indicator.
Definition of herbal drug monographs	Monographs	Monographs	General Notices	G	All three pharmacopoeias describe forms of herbal drugs in their monographs.
Vaccine	Monographs	<1235>	General Notices	G	All three pharmacopoeias have descriptions related to vaccine.
Equivalents	Monographs	Monographs	General Notices	G	All three pharmacopoeias have descriptions of equivalents.
Culture media	G4-2-180	<1117>	General Notices	G	All three pharmacopoeias have descriptions related to culture media.

Impurities	Monographs	Monographs	General Notices	G	All three pharmacopoeias describe impurities.
Functionality-related characteristics of excipients	Not Listed	<1059>	General Notices	G	The USP and Ph. Eur. have reference information related to functionality-related characteristics of excipients.

^a JP18 Drafting Guidelines: Partial Revision of the 18th Revision of the Japanese Pharmacopoeia Drafting Guidelines dated Oct 11, 2019

Classification is based on Figure 3. Class E: Items not present in the JP General Notices but in the USP General Notices and Ph. Eur. General Notices; Class F: Items not present in the JP General Notices or Ph. Eur. General Notices but in the USP General Notices; Class G: Items not present in the JP General Notices or USP General Notices but in the Ph. Eur. General Notices. In case an item is described in multiple locations, a representative example is provided.

Regarding the location (Chapter No.), for the JP, chapters whose number starting from 1 to 9 are General Tests, Processes and Apparatus, and from G are General Information. General Information in the JP is not within the scope of the MHLW Ministerial Notification and is provided as reference information. USP <1> to <999> are General Tests & Assays and <1000> to <1999> are General Chapters for informational purposes only, and “Indicators and Indicator Test Papers” is in Reagents. For the Ph. Eur., chapters whose number starting from 2 are Methods of Analysis, from 5 are General Texts, and “Pharmaceutical Preparations” and “Substances for Pharmaceutical Use” are General Monographs. General Chapters in the Ph. Eur. are for information unless referred to in a monograph.

Refer to each pharmacopoeia for the details.

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare, PMD Act: the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical Devices, GMP: Good Manufacturing Practice, PFSB: Pharmaceutical and Food Safety Bureau, PSEHB: Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, PMSB/ELD: Evaluating and Licensing Division of the Pharmaceutical and Medical Safety Bureau

① JP 通則に記載がないが、USP 通則及び Ph. Eur.通則の両方に記載があった項目（分類 E）の解析

分類 E の 17 項目名のうち、単位換算を除く全ての項目名（16 項目、94%）について、JP の薬局方内の通則以外の箇所又は通知等（まえがき、一般試験法、医薬品各条、参考情報、法令、通知）に記載があった（Figure 4a 及び Table 3）。

記載内容については、分類 E の 17 項目のうち、1 項目（アルコール含量／エタノール）を除いて、単位換算については二薬局方間の記載内容、その他の項目については三薬局方間の記載内容は類似していた。例えば、疑義時の正本については、USP はオンライン版が正、Ph. Eur.は多言語の翻訳版がある場合に英語及びフランス語版が正、JP は英文版に日本語版が正と記載されていた。参考情報については、医薬品の適否の判断を示すものではないことは三薬局方で共通であった。有効期間中の規格の適合については、有効期間満了まで医薬品各条の規格に適合しなければならないことは三薬局方で共通であった（Table 3）。局方名の表示については、局方収載名の使用が局方の要件に適合していること意味することは三薬局方で共通であった（Table 3）。標準品については、三薬局方ともに、自国の薬局方に規定された試験で用いる公的な標準物質であると記載されていた（Table 3）。試験者の健康への配慮・警告については、USP 及び Ph. Eur.には、「局方中に危険性の記載はしていないが、医薬品及び試薬・試液の取扱時には注意する」ように記載されていた。JP では各条などにおいて、「注意しながら加え」のように個別に記載されていた。規格限度値については、三薬局方とも、分析誤差、製造及び処方時のばらつき、許容可能な程度の分解等を考慮したものであった（Table 3）。

一方、アルコール含量／エタノールについて、三薬局方ともアルコール／エタノールの定義があるが、JP ではアルコールはエタノールの別名であり、USP ではアルコールもエタノールも各条のアルコールを意味し、Ph. Eur.ではエタノールは無水エタノール、アルコールはエタノール（96%）を意味し、三薬局方間で規定は異なっていた。

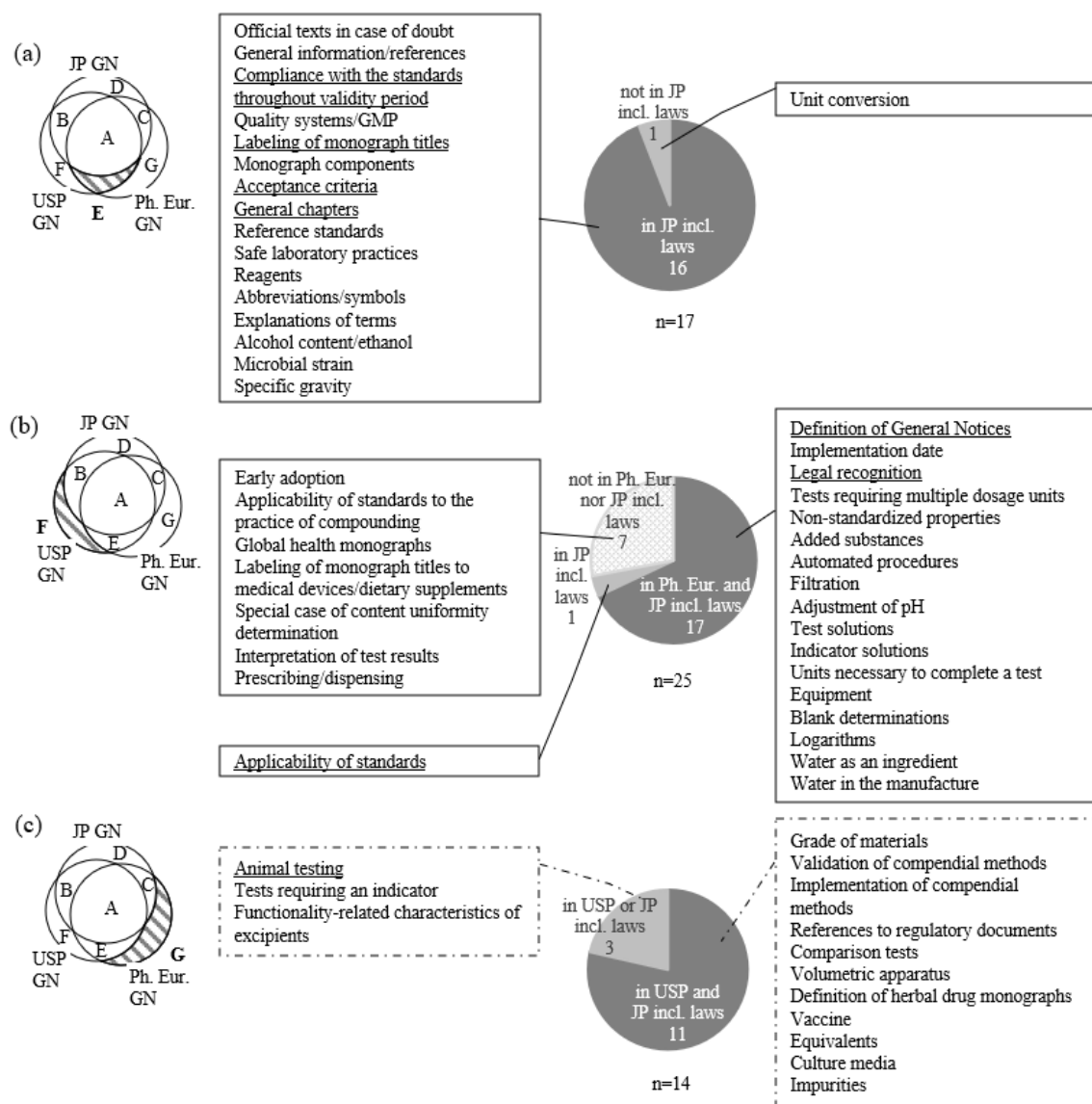


Figure 4. Investigation Results of Items not Present in the General Notices of the Japanese Pharmacopoeia 18th Edition (JP18) but in the General Notices of the United States Pharmacopeia 2021 (USP 2021) and/or the General Notices of the European Pharmacopoeia 10th Edition (Ph. Eur. 10.0) in the Entire JP (including Japanese laws and notifications), USP, and Ph. Eur.

Investigation results of (a) items present in both USP General Notices and Ph. Eur. General Notices in the entire JP (including the laws and notifications), (b) items only present in the USP General Notices in the entire JP (including the laws and notifications) and the entire Ph. Eur., and (c) items only present in the Ph. Eur. General Notices in the entire JP (including the laws and notifications) and the entire USP are shown. The diagonal lines in the Venn diagram indicate the corresponding parts of each pie chart. The solid line indicates the items counted based on the numbers of the USP General Notices, and the dashed line indicates the items counted based on the numbers of the Ph. Eur. General Notices. Underlined items are those present in the laws and notifications for the JP.

GN: General Notices, GMP: Good Manufacturing Practice

② JP 通則に記載がないが、USP 通則に記載があり、Ph. Eur.通則に記載がなかった項目

(分類 F) の解析

分類 F の 25 項目名のうち、17 項目名 (68%) (通則の定義、施行日、法的認知、複数の製剤を使用する試験、各条にない特性、追加物質、試験操作の自動化、ろ過、pH の調整、試液、指示薬、試験に必要な単位、装置、空試験、対数、添加剤の水、製造用水) については、JP の薬局方内の通則以外の箇所又は通知等 (製剤総則、一般試験法、医薬品各条、参考情報、法令、通知等)、及び Ph. Eur. の薬局方内の通則以外の箇所 (Cover Page, Introduction, Methods of Analysis, Reagents, General Monographs, Monographs, etc.) に記載されていた (Figure 4b 及び Table 3)。

記載内容については、分類 F のうち、後述する USP に独自の 7 項目を除いた 10 項目について、規格の適用については二薬局方間の記載内容、その他の項目内容については三薬局方間の記載内容は類似していた。例えば、USP には改正時の施行日について説明があり、オンライン版には変更になった記載が有効となる日が示されていた。同様に、JP 及び Ph. Eur. は薬局方内にその版の施行日が記載されていた。

また、USP に独自の項目は、USP は施行日の前から変更／追加記載について適用できる早期適用、各政府の裁量により米国国外において使用される医薬品各条である *global health monographs*、医薬品の調剤／処方／分注時の規定である調剤時の基準の適用及び処方／分注、デバイス及びサプリメントの規定であるデバイス／サプリの局方名の表示、定量法と含量均一性試験法が同一の場合の説明である含量均一性試験の特例、試験結果とその判定基準の適否に関する説明である試験結果の解釈の 7 項目のみであった (Figure 4b 及び Table 3)。

③ JP 通則及び USP 通則に記載がないが、Ph. Eur.通則に記載があった項目 (分類 G) の

解析

分類 G の 14 項目名のうち、11 項目名 (79%) (物質のグレード、薬局方試験法のバリデーション、薬局方試験法の実施、ガイダンス、比較試験、計量器／用器、生薬各条の定義、ワクチン、等量、培地、不純物) については、JP の薬局方内の通則以外の箇所 (一般試験法、医薬品各条、参考情報等)、及び USP の薬局方内の通則以外の箇所 (General Chapters, Monographs, Indicators and Indicator Test Papers, etc.) に記載されていた (Figure 4c 及び Table 3)。

記載内容については、分類 G について、動物試験、指示器を使用する試験、及び機能性添加剤については二薬局方間の記載内容、その他の項目内容については三薬局方間の記載内容は類似していた。例えば、薬局方試験法のバリデーションについては、試験法が薬局方に収載される時点でバリデートされていることは三薬局方ともに同一であった (Table 3)。ガイダンスについては、Ph. Eur.には医薬品各条及び General Chapter に記載されている European Union directives 及びガイダンスは薬局方利用者のための情報として供していると記載されていた。USP にも General Chapter 1000～1999 の参考情報に参考となる米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) ガイダンスが示されており、JP にも参考情報において参考資料が列記されているセクションがあった。

4. 考察

本章では、日米欧の三薬局方の通則に記載されている項目名及びその記載内容を網羅的に比較し、それらの内容の類似点及び相違点を調査した。

その結果、三薬局方それぞれの通則（分類 A～G）の 105 項目名の 7 割強は三薬局方内（日本の場合は、法令及び通知等を含む）に記載されていることが明らかになった。

分類 D において、JP に独自の項目であった 4 通則について、以下に考察する。通則 4（生薬等各条の配置）は、薬局方の編集方法に関する説明であるため JP への適合性確認には影響しない。通則 11（別に規定する）は、製造方法が異なることに伴い製造工程由来不純物が変わってくることや、製造方法開発者の知的所有権を保護できる観点からも、日本では基本的には医薬品製造販売承認書と JP がセットで運用されるという法制度下においては合理的な仕組みとなっている。通則 15（生物学的試験法適用の留意点）として、「試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる」ということが明記されており、試験の本質に影響のない範囲の差違であればフレキシブルな対応が可能である。通則 17（滴数）は、一度規定に適合することを確認された器具を使用することにより試験操作時に毎回確認する必要はないため、JP ユーザーに大きな負担となるものではないと考えられる。

同様に分類 F において、USP に独自の項目であった 7 項目について以下に考察する。USP に独自の項目である早期適用については、JP 及び Ph. Eur. では使用時に有効な版を選択して参照するため、また、調剤時の基準の適用、デバイス／サプリの局方名の表示及び処方／分注については、薬局方の適用範囲の違いによるものであるため、JP 及び／又は Ph. Eur. ユーザーに影響を及ぼす内容ではないと考える。Global health monographs は、USP が広く世界中で使用されており、世界の人々の健康を改善することがミッションであるため、そのような医薬品各条を収載していると推察される。含量均一性試験の特例は、JP 及び／又は Ph. Eur. ユーザーが USP を使用する場合には一定の条件下で試験を省略できるメリットがある（Table 3）。試験結果の解釈は、JP 及び／又は Ph. Eur. ユーザーも同一の考えを適用しているため問題ないものとする。

また、三薬局方の通則に記載されている計 105 個（分類 A～G）の説明内容の類似点及び相違点を解析したところ（Table 2 及び Table 3）、ほとんどの項目内容は三薬局方間又は二薬局方間で類似であったが、19 項目（約 2 割）においては違いが認められた。二薬局方に記載の項目のうち、2 項目（JP 通則 18：減圧、及び通則 27：試験操作における「直ちに」）は数値等に違いがあり、JP 通則 40（含量上限）については Ph. Eur. の記載内容は JP の記載内容と異なっていたが、より厳しい条件又は規格値を使用することにより、場合によっては三薬局方への適合性を一度に確認することも可能である。三薬局方に記載の 7 項目（JP

通則 5：医薬品の適否、JP 通則 16：試験又は貯蔵温度、JP 通則 21：試験に用いる水、JP 通則 26：試験温度、JP 通則 30：溶解性、JP 通則 37：恒量、及び JP 通則 44：気密容器）については数値や試験条件等に違いがあったが、三薬局方で最も厳しい条件又は共通の温度／条件等を使用することにより、場合によっては三薬局方への適合性を一度に確認することも可能である。また、各国／地域において古くから使用している器具・操作方法の違い等、各薬局方の規定に従わなければならないものは 7 項目（JP 通則 8：原子量、通則 10：医薬品の力価、JP 通則 20：切度及び粉末度の名称、JP 通則 28：色の観察、JP 通則 29：においの観察、JP 通則 47：表示量／表示単位又は有効期限の表示、及び JP 通則 48：基原／数値／物性等の表示）であった。品質確保のためにこれらの項目を規定するという概念は同じであり、いずれも有用な規定であるため、通則及び該当セクションをよく理解してから薬局方を使用することが望まれる。ただし、用語の定義が違う 2 項目（JP 通則 43：密閉容器、及びアルコール含量／エタノール）については、注意が必要であった。

三薬局方はそれぞれの国／地域の規制環境下で個々に作成・発展してきたものであるため、通則を含む薬局方の構成はそれぞれ独自のものとなっており、JP においては、通則以外の薬局方内に加えて、法令や通知等にも USP 通則及び／又は Ph. Eur. 通則に記載されている内容が記載されていた。これらについては、JP 以外の部分を確認しなければならないという点や、通知に関しては日本語のみで発出されているという点で、海外ユーザーが情報を得にくいと考えられるため、英語で積極的に情報発信することや、それらの情報にアクセスしやすくなるツールが作成されることが望まれる。本研究により、内容の数値や試験条件等に一部違いがあるものが 19 項目（約 2 割）あったが、ほとんどの項目について三薬局方の通則に記載された内容に大きな差がないことが示された。三薬局方ともに、医薬品各条や試験法を参照する前に通則等を理解することが重要であり、製造業者が本研究結果で示された類似点及び相違点を理解することにより、医薬品流通のグローバル化に対応する、複数の薬局方に適合する原薬、添加剤及び製剤の製造が可能であることが示された。

5. 小括

本章では、日米欧の薬局方である JP、USP 及び Ph. Eur.について、通則の項目名を調査した結果、三薬局方の通則に記載されている 105 項目名の 7 割強が通則以外も含めた三薬局方内（日本の場合は、法令及び通知等を含む）に記載されていた。またそれら 105 項目の記載内容を調査した結果、ほとんどの項目内容は三薬局方間又は二薬局方間で類似であったが、19 項目においては違いが認められた。二薬局方に記載の 3 項目及び三薬局方に記載の 7 項目については、最も厳しい条件又は共通の温度／条件等を使用することにより、場合によっては三薬局方への適合性を一度に確認することも可能であった。また、7 項目については古くから使用している器具・操作方法の違いによりそれぞれの方法で実施しなければならないことが示されたが、品質確保のためにこれらの項目を規定するという概念は同じであり、いずれも有用な規定であった。さらに、2 項目においては、用語の定義が三薬局方で異なるため注意が必要であった。製造業者が本研究結果で示された類似点及び相違点を理解することにより、医薬品流通のグローバル化に対応する、複数の薬局方に適合する原薬、添加剤及び製剤の製造が可能であることが示された。

第2章 JP 通則を参考にした薬局方の調和促進のための方策の検討

1. 緒言

JP は MHLW の告示であり、通則、生薬総則、製剤総則、一般試験法、医薬品各条及び参照スペクトルからなるほか、告示・まえがき・附録に加えて、医薬品の品質確保の上で必要な参考事項及び参考となる試験法が参考情報として付されている。JP は、公衆衛生の確保に資するため、学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を適正に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公的な規範書である³³⁾。医薬品サプライチェーンのグローバル化が進み、様々な国で製造された原薬及び添加剤を使用して医薬品が製造されるようになった国際社会の中において、JP は国レベルを越えた医薬品の品質確保に向け、先進技術の活用及び国際的整合の推進に応分の役割を果たし、貢献することも求められている³³⁾。

第十三改正 JP（以下「JP13」、1996 年公布）以降、作成基本方針が作成され、第十三改正の作成基本方針では 5 本の柱の一つとして「国際的調和への配慮」が掲げられ³⁴⁾、第十五改正 JP（以下「JP15」、2006 年公布）では「国際化の推進」³⁵⁾、第十八改正 JP（以下「JP18」、2021 年公布）では「医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進」³⁶⁾に更新されながら、JP の国際化への対応は継続的に進められているところである。

国際的な調和活動としては、1989 年に創設された PDG により薬局方（医薬品各条のうち添加物及び試験法等）の調和作業が行われている。当初は完全調和を目指していたが、既存の各条や試験法をレトロスペクティブに調和することは非常に時間がかかり困難で複雑な作業であったため³⁷⁾、2003 年に Policy and working procedure を改訂し、monograph あるいは general chapter の一部のみを調和する harmonization by attribute という手法を取り入れながら調和作業を続けている³⁸⁾。また、薬事規制の国際調和は、1990 年に創設された ICH により、科学的・技術的な観点からガイドラインの作成が行われている。

JP は PDG で調和された添加物の医薬品各条及び試験法等の取込みを行っており、さらに現行の JP18 では、JP18 施行時までに合意され、MHLW から通知された ICH 品質ガイドラインの内容の取込みが完了している（Table 4）³⁹⁾。

医薬品のサプライチェーンのグローバル化に伴い、複数の薬局方に適合する原薬、添加剤及び製剤の製造が求められており、同時に限られた資源を有効に活用するために、世界の薬局方の調和が望まれている。JP の国際化への対応も継続的に進められているが、その具体的な対応を明らかにすることは、薬局方の調和を検討する基礎となると考えられた。そこで本章では、通則は薬局方全体に適用される根幹のルールであることから、PDG 創設

時からのメンバーである JP を例に、その通則の作成・改正経緯を調査することとした。

Table 4. Status of incorporation of the contents of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Quality Guidelines in 18th edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP18)

ICH Quality Guidelines	Section in JP18 (including General Information)
Q1 Stability Testing	Stability Testing of Drug Substances and Drug Products <G0-4-171>
Q2 Validation of Analytical Procedures	Validation of Analytical Procedures< G1-1-130>
Q3A/B Impurities in Drug Substances or Drug Products	Concept on Impurities in Chemically synthesized Drug Substances and Drug Products <G0-3-172>
Q3C Residual Solvents	2.46 Residual Solvents
Q3D Elemental Impurities	2.66 Elemental Impurities
Q4 Pharmacopoeial Methods	General Tests, Processes and Apparatus
Q5A to E, Q6B Biotechnology Products	Basic Concept of the Quality Control on Biotechnological Products (Biopharmaceuticals) <G3-1-180>
Q6A Specifications and Test Procedures	Basic Concepts for Quality Assurance of Drug Substances and Drug Products <G0-1-172>
Q7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients	Not applicable
Q8 Pharmaceutical Development	Glossary for Quality by Design (QbD), Quality Risk Management (QRM) and Pharmaceutical Quality System (PQS) <G0-6-172>
Q9 Quality Risk Management	
Q10 Pharmaceutical Quality System	
Q11 Development and Manufacturing of Drug Substances	

Sections starting with “G” are General Information.

Based on Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Incorporation of the ICH Guidelines into the JP.³⁹⁾

2. 方法

初版から第十八改正までのすべての JP、MHLW のウェブサイト、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：以下「PMDA」）のウェブサイト、文献、第五改正から第十八改正までの JP 解説書を含む書籍について調査した。まず、JP の作成及び改正経緯について、海外薬局方を参考にした点、国際調和された事項を取り入れた点、及び医薬品の製造・流通のグローバル化に対応した点に焦点をあてて調査した。次に、現行の JP18 の 49 個の通則について、新設及び改正されたときの JP の版を調査した。なお、第十二改正 JP（以下「JP12」）からは大改正の間に公布される二回の追補も含めて調査した。最後に、それらの JP 通則が USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考に新設又は改正された項目かどうか、その根拠が調査対象資料に明記されていた項目を調査した。調査対象のうち、調査結果に関する資料を Table 5 に示す。

Table 5. Documents related to investigation results

	Document title
1	The Japanese Pharmacopoeia (JP), 1886.
2	The JP second edition, 1891.
3	The JP third edition, 1906.
4	The JP fourth edition, 1920.
5	The JP fifth edition, 1932.
6	The JP fifth edition, Revised, 1942.
7	The JP sixth edition, 1951.
8	The JP seventh edition, 1961.
9	The JP eighth edition, 1971.
10	The JP ninth edition, 1976.
11	The JP 10 th edition, 1981.
12	The JP 11 th edition, 1986.
13	The JP 12 th edition, 1991.
14	The JP 12 th edition, Supplement I, 1993.
15	The JP 12 th edition, Supplement II, 1994.
16	The JP 13 th edition, 1996.
17	The JP 13 th edition, Supplement I, 1997.
18	The JP 13 th edition, Supplement II, 1999.
19	The JP 14 th edition, 2001.
20	The JP 14 th edition, Supplement I, 2002.
21	The JP 14 th edition, Supplement II, 2004.
22	The JP 15 th edition, 2006.
23	The JP 15 th edition, Supplement I, 2007.
24	The JP 15 th edition, Supplement II, 2009.
25	The JP 16 th edition, 2011.
26	The JP 16 th edition, Supplement I, 2012.
27	The JP 16 th edition, Supplement II, 2014.
28	The JP 17 th edition, 2016.
29	The JP 17 th edition, Supplement I, 2017.
30	The JP 17 th edition, Supplement II, 2019.
31	The JP 18 th edition, 2021.
32	Guidebook of JP sixth edition, Nankodo Co., Ltd., 1951.
33	Guidebook of JP seventh edition, Hirokawa Shoten Co., 1968.
34	Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), The MHLW Ministerial Notification No. 151, 2002.
35	MHLW, The MHLW Ministerial Notification No. 344, 2005.
36	MHLW, The JP Subcommittee Meeting Minutes website: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000106309.html (accessed 27 Dec 2022)
37	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), The JP17 website: https://www.pmda.go.jp/files/000212975.pdf (accessed 27 Dec 2022)

38	PMDA, The JP17 website: https://www.pmda.go.jp/files/000230220.pdf (accessed 27 Dec 2022)
39	PMDA, The JP18 website: https://www.pmda.go.jp/files/000240949.pdf (accessed 27 Dec 2022)
40	Kawanishi T. About the discussion in the JP Expert Committee on manufacturing process-related matters. Pharm Tech Japan. 2015; 31: 831-838.
41	Yabana N. About the JP 17 th edition. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan. 2016; 76(3): 167-171.
42	History of pharmacopoeias. The Naito Museum of Pharmaceutical Science and Industry, 2019.
43	Ninomiya I. History of the Japanese Pharmacopoeia. Pharmaceutical Library Bulletin. 1994; 39(1):21-27.
44	Tadano K, Sakai K, Miyazaki S. Japanese Pharmacopoeia (JP) 130th Anniversary Symposium and Future Efforts for the Next Major Revised Version, JP18. Japan. J. His. Pharm. 2017; 52(2):160-168.

3. 結果

(1) JP の作成・改正経緯の調査

JP の作成・改正において参考にされた海外薬局方の初版の発行年^{40,41,42)}、及び WHO、PDG 及び ICH の創設年及びそれらの国際調和活動の概略について、JP の各版の公布年とともに Figure 5 に示す。

海外薬局方を参考にした点、国際調和された事項を取り入れた点、及び医薬品の製造・流通のグローバル化に対応した点に焦点をあてて、Table 5 に示す資料のうち 41～44 を中心に調査した結果を以下に示す。JP の初版（以下「JP1」）は、オランダ薬局方第 2 版、イギリス薬局方第 2 版、フランス薬局方第 3 版、USP 第 5 版を参考にして作成され⁴³⁾、1886 年に公布された。初版は外国語による草案を日本語訳したため、間違いや漏れがあり、試験法も実情にそぐわなかったため、医療の進歩も勘案して全編を改正して第二改正 JP（以下「JP2」、1891 年公布）が作成された⁴⁴⁾。その後、第五改正 JP（以下「JP5」、1932 年公布）まではドイツ薬局方を参考にして作成され、第二次世界大戦後、第六改正 JP（以下「JP6」、1951 年公布）は USP 第 13 版を参考にして作成された^{43,45)}。第九改正 JP（以下「JP9」、1976 年公布）以降は 5 年毎に全面改正が行われ、JP12（1991 年公布）以降は全面改正の間に二度の追補が公布され、適宜部分改正が行われている⁴⁶⁾。JP13（1996 年公布）では、国際調和をはかるために計量単位と記号を国際単位系（SI 単位系）に整合させ、医薬品の品質確保のために必要で参考となる事項や試験法を参考情報として掲載された⁴⁷⁾。また JP13 以降、参考情報を含めた薬局方内に ICH 品質ガイドラインの内容が取り入れられ（Table 4）³⁹⁾、第十四改正 JP（以下「JP14」、2001 年公布）より PDG で調和された添加物の医薬品各条及び試験法等が取り込まれている。第十七改正 JP（以下「JP17」、2016 年公布）では、製法の違いにより不純物プロファイルが異なり、既存の試験法が適用できない場合に、別法（第二法）の設定を許容する仕組みが導入され⁴⁶⁾、JP17 第二追補では、製剤の有効期間を要件から参考に供する情報に変更された⁴⁸⁾。

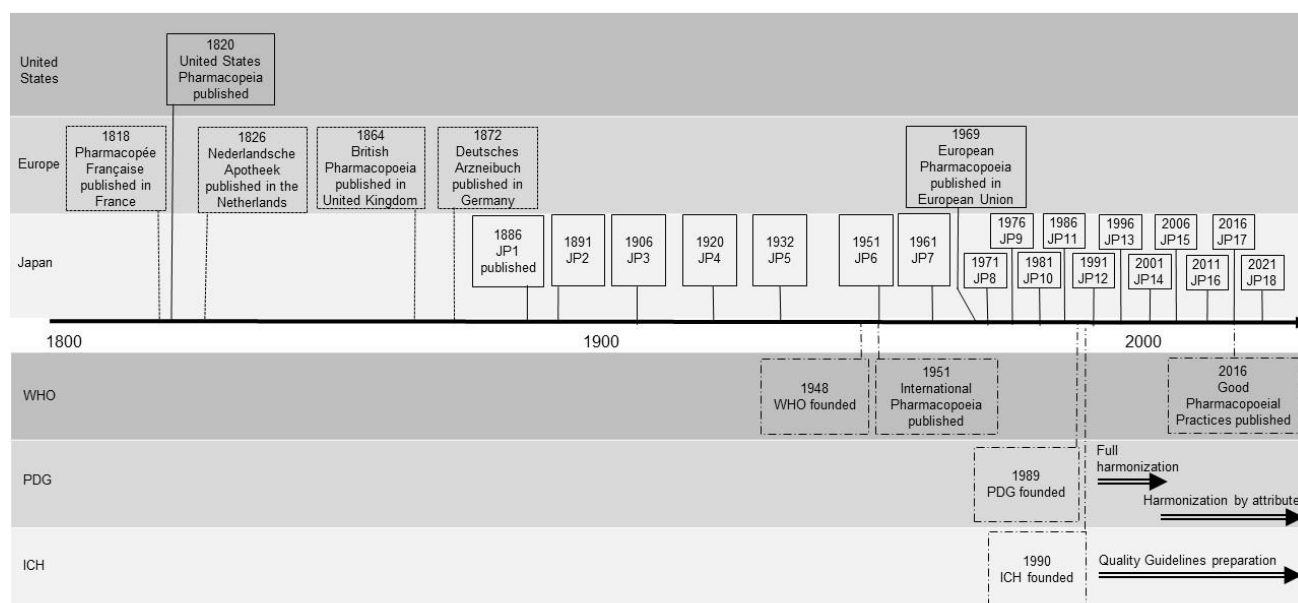


Figure 5. Year each edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP) was published, and years first edition of the overseas pharmacopoeias referenced in the preparation and revision of JP was published, the World Health Organization (WHO) was founded, the Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) was founded, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) was founded, as well as when the overview of harmonization activities began

(2) JP18 に収載されている 49 個の通則の作成時期の特定

JP18 の 49 個の通則の一覧及びそれらが通則に新設された時の JP の版について、Table 5 に示す資料のうち 1～31 を中心に調査した結果を Table 6 に示す。また、JP の各通則は、番号の直後に本文が記載され、番号ごとの項目名は記載されていないため、通則番号の後に内容の要約を併記した。

Table 6. List of General Notices in the Japanese Pharmacopoeia 18th edition (JP18) and their establishment editions

General Notices in JP18	JP1	JP2	JP3	JP4	JP5	JP5 rev.	JP6	JP7	JP8	JP9	JP 10	JP 11	JP 12	JP 12I	JP 12II	JP 13	JP 13I	JP 13II	JP 14	JP 14I	JP 14II	JP 15	JP 15I	JP 15II	JP 16	JP 16I	JP 16II	JP 17	JP 17I	JP 17II	JP 18		
1: Official name of the pharmacopoeia							●	○	○	○	○	○	○			○			○			○			○				○			○	
2: Official English name of the pharmacopoeia																●			○				○			○				○			○
3: Positioning of monographs		●	○				○	○	○		○		○			○									○								
4: Monograph placement of crude drugs and related drugs																						●			○	○							
5: Conformance to standards			●		○		○	○	○					○	○		○						○							○		○	
6: Principle on animal-derived materials																			●*				○							○			
7: Expression of monograph titles								●	○							○																	
8: Atomic masses			●	○	○		NL	○			○	○	○			○			○			○			○								○
9: Units		●	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○			○			○	○		○	○		○								
10: Potency of drugs							●	○	○		○		○																				
11: Being specified separately																			●			○								○			
12: Manufacture/production																													●				
13: Omission of compendial tests																		●	○						○						○		
14: Considerations on alternative methods									●		○					○																	
15: Considerations on applying biological test methods									●																								
16: Expression of temperatures for tests or storage	●	○	○	○	○		○	○	○		○					○				○		○											
17: Measurement of drops					●		○	○	○			○	○			○			○			○			○								
18: In vacuum									●							○																	
19: Acidity or alkalinity of a solution					●		○	○			○																						
20: Classification of crude drug cuttings and powder fineness			●	○	○		○	○	○		○	○							○														
21: Water in compendial tests	●	○		○	○		○	○	○													○			○								
22: Expression of solvents	●	○	○				○	○	○		○																						
23: Expression of solutions and liquid mixtures	●	○	○	○	○		○	○	○		○					○																	
24: Weigh accurately/exactly											●								○									○					
25: Rounding rules													●																				
26: Temperature for compendial tests						●	○	○			○																			○			
27: “Immediately” in compendial procedures													●																				
28: Color examination						●	○	○	○		○	○																					
29: Judgement of odor						●	○	○	○		○					○																	

General Notices in JP18	JP1	JP2	JP3	JP4	JP5	JP5 rev.	JP6	JP7	JP8	JP9	JP10	JP11	JP12	JP12I	JP12II	JP13	JP13I	JP13II	JP14	JP14I	JP14II	JP15	JP15I	JP15II	JP16	JP16I	JP16II	JP17	JP17I	JP17II	JP18
30: Solubility							●	○	○		○	○				○															
31: Dissolve/miscible						●	○	○			○																	○			
32: Identification								●	○		○														○						
33: Purity tests								●	○	○	○	○				○															
34: Control of elemental impurities																															●
35: Control of residual solvents																															
36: Potential adulteration																															
37: Constant mass							●	○	○		○									○					○			○			
38: Assay								●	○		○																				
39: Range of “about”/meaning of “dried”							●	○	○																						
40: Content upper limit									●																						
41: Sterility/sterilization/aseptic technique																															
42: Containers							●	○	○			○				○													○		
43: Well-closed containers							●	○	○		○					○	○					○									
44: Tight containers							●	○	○		○					○	○					○									
45: Hermetic containers							●	○	○		○					○	○					○									
46: Light-resistant	●	○	○		○		○	○			○	○				○	○														
47: Labeling requirements on contents or potency								●	○		○																				○
48: Labeling requirements on origin, numerical value or physical properties																	●					○									
49: Harmonization between JP, USP, and Ph. Eur.																					●*						○				

The JP General Notices list the number only and do not contain titles. Therefore, a summary of the contents by the authors is presented after the General Notice number. I and II mean Supplement I and Supplement II, respectively.

●: Establishment, ○: Revision, NL: The item was listed in the previous edition but not in the next edition.

* The items were established by MHLW Ministerial Notifications before publication of the subsequent edition. They were listed as such in the previous edition.

(3) USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考にして新設又は改正された JP18 の通則の調査

USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考にして JP 通則に新設又は JP 通則が改正された項目について、Table 5 に示す資料のうち 32～40 を中心に調査した結果を Table 7 にまとめて示す。

Table 7 に列記した各通則について以下に詳細を示す。USP を参考にして JP6 で改正された通則は、通則 16 (試験又は貯蔵温度) 及び通則 46 (遮光) の 2 通則であった^{49,50)}。通則 16 (試験又は貯蔵温度) では、JP1 から標準温度は 15℃とされていたが、JP6 で USP で採用している標準温度である 25℃に改正され、その後、第七改正 JP (以下「JP7」) で 20℃に再度改正されていた (Table 8)。その後 JP18 まで、標準温度は 20℃から変更されていなかった。また、JP6 で USP と同様に冷所は「別に規定するもののほか、15℃以下」と定められたが、凍って変質を起こすものがあるため JP15 で 0℃を避けた「1～15℃」に改正されていた。通則 46 (遮光) は JP1 から収載されていたが、JP6 で USP の light-resistant container と同様の記載となった (Table 9)⁵⁰⁾。その後、JP7 で光化学的変化を防ぐ以外の目的で遮光をする場合もあるため、当該記載が削除され、「遮光した容器とは、光の透過を防ぐ容器又は光の透過を防ぐ包装を施した容器をいう」とされた⁵¹⁾。さらに JP13 において、遮光は容器を含む規定に改訂され、「遮光とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することができることをいう」に変更され、その後 JP18 まで変更はなかった。

USP を参考にして JP6 で新設された通則 43 (密閉容器)、通則 44 (気密容器)、及び通則 45 (密封容器) は、それぞれ USP の well-closed container、tight container、及び hermetic container とそれぞれ同様の内容であった⁵²⁾。これらの 3 通則の JP18 の内容はいずれも、2021 年に発行された USP2021 の内容とも同様であった⁵³⁾。

USP を参考にして JP6 で新設された通則 30 (溶解性) は、USP の溶解度の基準に相当するものであった。しかしながら、試験のやり方によって数値が変動するため、ドイツ薬局方を参考にして温度及び振り混ぜる時間、判定する時間が JP7 で追加された (Table 10)⁵⁴⁾。その後 JP18 まで、本通則に変更はなかった。

Ph. Eur. を参考にして JP17 で新設された通則は、通則 12 (製造要件) 及び通則 36 (意図的混入有害物質) の 2 通則であった^{55,56)}。通則 12 (製造要件) は、中間体や製造工程の管理等、製造過程で留意すべき要件を記載する場所として、新たに「製造要件」の項が医薬品各条に設けられた⁵⁷⁾。通則 36 (意図的混入有害物質) については、海外において、グリ

セリンへのジエチレングリコールなどの混入、ヘパリンへの過硫酸化コンドロイチン硫酸の混入など、意図的に有害物質が混入され、多くの健康被害をもたらした事例が発生したことから、医薬品各条に意図的に混入された有害物質に対する管理を示せるように導入された⁵⁸⁾。

ICH 品質ガイドラインに準じて新設された通則である通則 34（元素不純物の規定）及び通則 35（残留溶媒の規定）は、それぞれ ICH Q3D「医薬品の元素不純物ガイドライン」⁵⁹⁾に基づく元素不純物に係る規定及び ICH Q3C「医薬品の残留溶媒ガイドライン」⁶⁰⁾を踏まえた残留溶媒に係る規定として、JP18 及び JP17 で新設された。

Table 7. The Japanese Pharmacopoeia General Notices (JPGN) newly established or revised with referencing to the contents of the United States Pharmacopoeia (USP), the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), and the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines

JP		USP	Ph. Eur.	ICH guidelines
Edition	Year published			
JP6	1951	<u>JPGN 16: Expression of temperatures for tests or storage,</u> JPGN 30: Solubility, JPGN 43: Well-closed container, JPGN 44: Tight container, JPGN 45: Hermetic container, <u>JPGN 46: Light-resistant</u>		
JP7	1961		<u>JPGN 30: Solubility (German Pharmacopoeia)</u>	
JP17	2016		JPGN 12: Manufacture/production, JPGN 36: Potential adulteration	JPGN 35: Control of residual solvents
JP18	2021			JPGN 34: Control of elemental impurities

The JP General Notices revised referencing the USP, and Ph. Eur., including the German Pharmacopoeia, and ICH guidelines are underlined.

Table 8. Revision of Japanese Pharmacopoeia General Notice 16, *Expression of temperatures for tests or storage*, referencing the United States Pharmacopeia (USP)

Japanese Pharmacopoeia fifth edition	Japanese Pharmacopoeia sixth edition	Japanese Pharmacopoeia seventh edition
Standard temperature, ordinary temperature, and lukewarm are defined as <u>15°C</u> , 15 to <u>20°C</u> , and 30 to 40°C, respectively.	Standard temperature, ordinary temperature, and lukewarm are defined as <u>25°C</u> , 15 to <u>25°C</u> , and 30 to 40°C, respectively. <u>A cold place, unless otherwise specified, shall be a place having a temperature of not more than 15°C.</u>	Standard temperature, ordinary temperature, <u>room temperature</u> , and lukewarm are defined as <u>20°C</u> , 15 to 25°C, <u>1</u> to 35°C, and 30 to 40°C, respectively. A cold place, unless otherwise specified, shall be a place having a temperature of not more than 15°C.

Changes are underlined.

Table 9. Revision of Japanese Pharmacopoeia General Notice 46, *Light-resistant*, referencing the United States Pharmacopeia (USP)

Japanese Pharmacopoeia fifth edition	Japanese Pharmacopoeia sixth edition
<u>When storing drugs in a bottle which is instructed as stored protected from light, black or yellow-brown bottles are used.</u>	<u>Light-resistant container is a container or a covered container which does not transmit light, and is a container to protect the product from photochemical degradation during handling or storage resulting in below the specified strength, quality, or purity.</u>

Changes are underlined.

Table 10. Revision of Japanese Pharmacopoeia General Notice 30, *Solubility*, referencing the United States Pharmacopoeia (USP) and the German Pharmacopoeia

Japanese Pharmacopoeia sixth edition		Japanese Pharmacopoeia seventh edition	
Solubilities are expressed by the terms in the table below.		<u>In the section under the heading Description, solubilities are expressed by the terms in the table below. Unless otherwise specified, solubility means the degree of dissolution of JP Drugs, previously powdered in the case of a solid drug, within 30 minutes in a solvent at 20 ± 5°C, by vigorous shaking for 30 seconds each time at 5-minute intervals.</u>	
Volume of solvent required for dissolving 1 g or 1 cc of solute	Descriptive term	Descriptive term	Volume of solvent required for dissolving 1 g or 1 ml of solute
Less than 1 cc	Very soluble	Very soluble	Less than 1 ml
From 1 cc to less than 10 cc	Freely soluble	Freely soluble	From 1 ml to less than 10 ml
From 10 cc to less than 30 cc	Soluble	Soluble	From 10 ml to less than 30 ml
From 30 cc to less than 100 cc	Sparingly soluble	Sparingly soluble	From 30 ml to less than 100 ml
From 100 cc to less than 1000 cc	Slightly soluble	Slightly soluble	From 100 ml to less than 1000 ml
From 1000 cc to less than 10,000 cc	Very slightly soluble	Very slightly soluble	From 1000 ml to less than 10000 ml
10,000 cc and over	Practically insoluble, or insoluble	Practically insoluble, or insoluble	10000 ml and over

Changes are underlined.

At time of Japanese Pharmacopoeia seventh Edition, the abbreviation for liter was “l.”

4. 考察

本研究により、JP は USP 及び Ph. Eur. 発行前の欧州の国々の薬局方を参考にして作成・改正され、JP 通則には USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考に新設又は改正されてきたものがあることが示された。第 1 章の研究において、日米欧の三薬局方の通則に大きな差はないことが明らかになったが⁵³⁾、JP 通則には、USP 及び Ph. Eur. を参考にして新設又は改正された経緯があったことが要因の一つだと考えられる。Ph. Eur. は 1969 年に欧州での統一基準として発行されたため^{61,62)}、JP の初期の作成及び改正には直接は関与していないが、オランダ、イギリス、フランス、及びドイツという欧州の国々の薬局方が参考にされており、JP には USP に加えて、Ph. Eur. のルーツも含まれていると考えられる。このことは、JP 通則に USP 及び Ph. Eur. の内容を参考に新設又は改正されてきたものがあつたという調査結果からも支持されている。

また、海外の薬局方を参考にした際の JP の作成・改正プロセスをみると、JP5 まで通則には、医薬品の品質管理において重要な要素の一つである容器の規定がなかったが、USP を参考にして JP6 で密閉容器、気密容器、及び密封容器の 3 つの通則が新設された。Ph. Eur. を参考にして JP17 で新設された通則である通則 12（製造要件）及び通則 36（意図的混入有害物質）は、医薬品製造及び流通のグローバル化、品質管理の多様化への対応として通則に追加された項目である⁵⁸⁾。また通則 16（試験又は貯蔵温度）では、JP6 で USP にならって標準温度を 15℃から 25℃に変更したが、溶解度や比重の測定は 20℃で行われていたことから補正を行う必要が生じたため、JP7 で 20℃に改正された。同様に、冷所の規定も JP6 で USP にならって「15℃以下」と定められたが、0℃で凍って変質する医薬品もあるため、JP15 で「1～15℃」に改正された。このように、JP の作成・改正プロセスは、他国の薬局方をよく理解し、参考にすることにより、迅速に自国の薬局方に取り込めるという利点があることに加えて、他国の薬局方を参考にして取り入れてみて、不具合があれば修正するという柔軟なものであることが示された。

国際調和された事項については、JP13 以降、参考情報を含めた薬局方内に ICH 品質ガイドラインの内容が取り入れられ（Table 4）³⁹⁾、JP15 作成基本方針における「国際調和の推進」の具体策として、国際調和への積極的な取組み及び調和事項の速やかな JP への取込みを掲げているとおり³⁵⁾、JP14 より PDG で調和された事項が取り込まれている。JP は、JP18 作成基本方針において、「医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進」を進めるために、PDG の場を通じた医薬品添加物及び試験法の国際調和等の推進並びに調和事項の速やかな JP への導入を掲げ³⁶⁾、これは第十九改正 JP（以下「JP19」）作成基本方針においても継続されており³³⁾、今後も薬局方の調和促進に貢献することが期待される。一方、ICH には創設時の日米欧の規制当局及び業界団体に加えて、現在、アジア、北米、南米及び中

東からのメンバーも加入し、さらにオブザーバーにはアフリカを含み⁶³⁾、その理念・方針は地理的に世界中の組織・団体に賛同されていると考えられる。JP には PDG で調和された事項に加え、ICH で調和された種々の品質ガイドラインの内容も取り込まれているため、世界の薬局方が調和に向かって前進するために、USP 及び Ph. Eur.と共に、JP も参考になると考えられる。

さらに JP は時代の変化に合わせて改正されたものもあった。JP17 では別法（第二法）の設定を許容する仕組みが導入され、JP17 第二追補では製剤の有効期間を要件から参考に供する情報へ変更され、後発医薬品の流通の増加により多様化する製造方法への対応に伴う変更が行われた。また、医薬品製造及び流通のグローバル化に対応して通則 12（製造要件）が、海外で意図的に有害物質が混入された事例に対応して通則 36（意図的混入有害物質）が新設された。このように JP は時代の変化に合わせて改正されているため、JP の作成・改正プロセスは参考に値するものであると考えられる。また、JP9 以降は 5 年毎に全面改正が行われ、JP12 以降は全面改正の間に二度の追補が公布され、適宜部分改正が行われており、また、JP19 作成基本方針には、医薬品の安全性に係る情報が得られた場合や PDG、ICH 等における国際調和がなされた場合等には、従来の大改正や追補以外にも部分改正を実施することが掲げられている³³⁾。このように必要に応じて速やかに薬局方を改正することにより、適時適切な品質確保に貢献していると考えられる。

本研究により、JP には USP と Ph. Eur.のルーツも含まれており、JP 通則には USP、Ph. Eur.及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考に新設又は改正されてきたものがあることが示された。また、JP は科学の進歩、医薬品製造及び流通のグローバル化などの時代の変化に合わせて改正されていることが示された。他の国／地域の薬局方が、JP の作成・改正プロセスを参考にして、GPhP に合致した日米欧などの薬局方の内容、PDG の調和事項及び ICH 品質ガイドラインの内容を自国／地域の薬局方に取り込みながら薬局方を作成・改正していくことにより、世界の薬局方が調和されていくと考えられる。薬局方の調和が進むことによって、グローバルな協力の強化、試験実施の重複の回避による資源の節約及び環境への負荷の低減がなされ、その結果、国レベルを越えて医薬品の品質が確保されることが期待される。

5. 小括

本章では、JP の作成及び改正経緯、現行の JP18 に収載されている 49 個の通則が新設されたときの JP の版、並びに、USP 及び Ph. Eur. の内容を参考に新設又は改正された JP 通則を調査した。その結果、JP は USP とオランダ、イギリス、フランス、及びドイツという欧州の国々の薬局方を参考に作成及び改正され、JP 通則には USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考に新設又は改正されたものがあることが明らかになった。また、JP は薬局方内に PDG で調和された事項及び ICH で調和された種々の品質ガイドラインの内容も取込んでおり、さらに時代の変化に合わせた改正がなされていた。JP の薬局方作成及び改正プロセス、すなわち他国の薬局方をよく理解し、参考にして迅速に取り込み、不具合があれば柔軟に修正していくプロセスは、他の国／地域の薬局方の作成及び改正の参考になるものと考えられた。

総括

本研究では、グローバル化する医薬品製造・流通に対して限られた資源を有効に活用するために、まず、世界で広く使用されている日米欧の三薬局方の通則の類似点及び相違点の調査を実施し、次いで PDG の創設時からのメンバーである JP について、通則の作成・改正経緯を調査することにより世界の薬局方の調和の促進に向けた方策を検討した。

第 1 章では、薬局方全体に適用される根幹のルールである通則について、日米欧の三薬局方の通則に記載されている項目名及びその記載内容を網羅的に比較し、それらの内容の類似点及び相違点を調査した。その結果、三薬局方の通則に記載されている 105 項目名の 7 割強が通則以外も含めた三薬局方内（日本の場合は、法令及び通知等を含む）に記載されていた。また、これら 105 項目の記載内容については、数値や試験条件等の一部違いがあるものが 19 項目あった。そのうちの 10 項目については条件を工夫することにより三薬局方への適合性確認を簡略化することも可能であり、2 項目は定義が異なっていた。7 項目については古くから使用している器具・操作方法の違いによりそれぞれの方法で実施しなければならないが、品質を確保するためにそれらを規定するという概念は同じであり、いずれも有用な規定であることが示された。

第 2 章では、通則は薬局方全体に適用されるルールであることから、JP を例に、JP の作成及び改正経緯、現行の JP18 に収載されている 49 個の通則が新設されたときの JP の版、並びに、USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考に新設又は改正された JP 通則を調査した。その結果、JP は USP とオランダ、イギリス、フランス、及びドイツという欧州の国々の薬局方を参考に作成及び改正され、JP 通則には USP、Ph. Eur. 及び ICH 品質ガイドラインの内容を参考に新設又は改正されたものがあることが明らかになった。また、JP は薬局方内に PDG 調和事項及び品質に関する種々の ICH ガイドラインの内容も取り込んでおり、さらに時代の変化に合わせた改正がなされていた。JP の薬局方作成及び改正プロセス、すなわち、他国の薬局方をよく理解し、参考にして迅速に取り込み、不具合があれば柔軟に修正していくプロセスは、他の国／地域の薬局方の作成及び改正の参考になるものと考えられた。

グローバル化する医薬品製造・流通に対して限られた資源を有効に活用するために、薬局方の調和が求められている。JP は作成基本方針において、PDG の場を通じて医薬品添加物及び試験法の国際調和等を推進し、PDG、ICH 等における国際調和がなされた場合等には、速やかに薬局方を改正して取り込むことを掲げている^{33,36)}。このような JP の作成方針は、世界の薬局方の調和に貢献するものであると考える。

JP の作成・改正プロセスは、他国の薬局方をよく理解し、参考にして迅速に取り込み、不具合があれば柔軟に修正していくものであった。他の国／地域の薬局方が、JP の作成・

改正プロセスを参考にして、GPhP に合致した日米欧などの薬局方の内容、PDG で調和された事項及びICH 品質ガイドラインの内容を自国／地域の薬局方に取り込みながら薬局方を作成・改正していくことは、世界の薬局方の調和に繋がると考えられる。

本研究が、グローバル化する医薬品製造・流通に対応する、医薬品の品質確保に向けた世界の薬局方の調和促進に寄与し、世界の人々の保健衛生の向上に貢献することを期待する。

本研究の誌上発表

本学位論文の内容は、下記の原著論文として発表した。

- 1) Tanaka K, Saito R, Matsuhama M, Miyazaki S. Comparative Study of General Notices in Pharmacopoeias in Japan, the United States, and Europe. *Chem. Pharm. Bull.* 71(1): 41-51 (2023).
(2023 年 1 月 1 日に Featured article として掲載された。)
- 2) Tanaka K, Matsuhama M, Saito R, Miyazaki S. Consideration for Promoting Pharmacopoeial Harmonization Based on a Case Study of the Preparation and Revision Process for Japanese Pharmacopoeia General Notices. *Jpn. J. History Pharm.* 58(1): 26-35 (2023).

謝辞

本論文の主査として御審査賜りました、昭和薬科大学 薬剤学研究室 教授 宇都口 直樹先生に謹んで深謝の意を表します。また、副査として御審査賜りました、同大学 臨床薬学教育研究センター 応用薬物治療部門 教授 濱本 知之 先生、薬品分析化学研究室 教授 唐澤 悟 先生、および予備審査にて御審査賜りました、同大学 臨床薬学教育研究センター 実践薬学部門 教授 渡部 一宏 先生、薬用植物資源研究室 教授 高野 昭人 先生に謹んで深謝の意を表します。

稿を終えるにあたり、昭和薬科大学 社会薬学研究室 教授 宮崎 生子 先生には、本研究活動にあたり多大なる御支援及び御指導を賜り、ここに謹んで深謝の意を表します。また、本研究において御助言を頂きました、昭和薬科大学 社会薬学研究室 准教授 庄野 あい子 先生に謹んで深謝の意を表します。

さらに、共に研究を遂行頂きました、松濱 万貴 博士、齋藤 理枝子 氏に、心から感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、ここにお名前を記させて頂いた他にも多くの皆様に支えて頂きましたこと、心より御礼申し上げます。

最後に、これまでの研究活動を支え、温かく見守り支援して下さった家族に対して、心より感謝します。

参考文献

- 1) WHO. “International Meetings of World Pharmacopoeias”: <<https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/pharmacopoeia/IMWP>>, accessed 2 May 2023.
- 2) WHO. “Index of World Pharmacopoeias and Pharmacopoeial Authorities”:
<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/index-of-pharmacopoeias_june_2022.pdf?sfvrsn=5445ecc8_1&download=true>, accessed 2 May 2023.
- 3) MHLW. 「後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査報告書」(2022年3月):
<<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000829159.pdf>>, accessed 2 May 2023.
- 4) Shivdasani Y., Kaygisiz N. B., Berndt E.R., Conti R. M., Journal of Law and the Biosciences, 8, 1-28 (2021).
- 5) Sheehan C., Wang H., Moore K., Lafaver R., Griffiths J., J. Excipients and Food Chem. 1, 33-39 (2010).
- 6) PMDA. “PDG: Statement of Harmonisation Policy.”:
<<https://www.pmda.go.jp/files/000244636.pdf>>, accessed 2 May 2023.
- 7) WHO. “International Pharmacopoeia”: <<https://extranet.who.int/pqweb/medicines/international-pharmacopoeia>>, accessed 2 May 2023.
- 8) Wiggins JM, Albanese JA. A Brief History of Pharmacopoeias: A Global Perspective. Pharmaceutical Technology. 2019. <<https://www.pharmtech.com/view/brief-history-pharmacopoeias-global-perspective-1>>, accessed 2 May 2023.
- 9) Tadano K, Kawanishi T. Outline of the WHO’s Good Pharmacopoeial Practices Guideline and Background of its Preparation. RSMP. 2017; 7(3): 185-196
- 10) WHO. “Good pharmacopoeial practices”: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/quality-control/trs996-annex1-who-good-pharmacopoeial-practices.pdf?sfvrsn=20a98399_8&download=true>, accessed 2 May 2023.
- 11) European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). “Harmonisation status for Excipient monographs (PDG)”:
<<https://www.edqm.eu/en/harmonisation-status-for-excipient-monographs-pdg->>>, accessed 2 May 2023.
- 12) EDQM. “Harmonisation status for General Texts (PDG)”:
<<https://www.edqm.eu/en/harmonisation-status-for-general-texts-pdg->>>, accessed 2 May 2023.
- 13) United States Pharmacopeial Convention. “PDG: Meeting Highlights and News Releases”:
<<https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-chapter/2022-03-pdg-interim-videoconference-press-release-final.pdf>>, accessed 2 May 2023.

- 14) ICH. “ICH Official Website”: <<https://www.ich.org>>, accessed 2 May 2023.
- 15) Yokota M, Tomotake E, Hiyoshi H, Saito H. Recent Trends in New Topic Discussion of ICH Guidelines and Challenges for the Future, from Industry Perspectives. RSMP. 2017; 7(2): 131-141
- 16) United States Pharmacopeial Convention. “An Overview of USP Monographs.”: <<https://www.usp.org/about/public-policy/overview-of-monographs>>, accessed 2 May 2023.
- 17) EDQM. “Fact sheet”: <<https://www.edqm.eu/documents/52006/80222/EDQM-factsheet.pdf/dc0e9d89-f41d-6bf4-63d0-eb3add0f195?t=1623742703611>>, accessed 2 May 2023.
- 18) Matsuhama M., Takishita T., Kuribayashi R., Takagi K., Wakao R., Mikami K., J Pharm Pharm Sci. 19(2), 290 - 300 (2016)
- 19) MHLW. 「タイ王国が日本薬局方を参照薬局方として採用しました」 (2019 年 7 月 31 日) : <https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_06024.html>, accessed 2 May 2023.
- 20) Matsuhama M., Mizumaru C., Miyazaki S., RSMP, 8, 55–68 (2018).
- 21) Kameyama Y., Matsuhama M., Mizumaru C., Saito R., Ando T., Miyazaki S., Chem. Pharm. Bull. 67, 1301–1313 (2019)
- 22) The Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical devices, The Japanese Pharmacopoeia, etc., Article 41 (2021).
- 23) MHLW. “The Japanese Pharmacopoeia,” 18th ed. (JP18), 2021.
- 24) Food, Drug, and Cosmetic Act, title 21, section 321, Definitions
- 25) United States Pharmacopeial Convention. “The United States Pharmacopoeia and The National Formulary,” 2021 (USP-NF2021).
- 26) EDQM. “Background & Mission.”: <<https://www.edqm.eu/en/European-Pharmacopoeia-Background-Mission>>, accessed 2 May 2023.
- 27) PMDA. 「第十八改正日本薬局方原案作成要領一部改正について」 (2019 年 10 月 11 日)
- 28) United States Pharmacopeial Convention. “Submission Guideline for Chemical Medicines”: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/chemical_medicines_rfr_guideline_-28apr16.pdf>, accessed 2 May 2023.
- 29) EDQM. “European pharmacopoeia style guide (2017)”
- 30) EDQM. “Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances (2020)”
- 31) Hirokawa Shoten Co. 「第十七改正日本薬局方解説書」 (2016)
- 32) MHLW. 「日本薬局方の改正について (今後の日本薬局方のあり方)」 (2002 年 12 月 10 日)
- 33) MHLW. 「第十九改正日本薬局方作成基本方針について」 (2021 年 10 月 25 日) :

- <<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000847145.pdf>>, accessed 3 May 2023.
- 34) MHLW. The JP 13th edition. 1996. p. 19
- 35) MHLW. 「日本薬局方の作成基本方針等について」 (2002 年 12 月 27 日) :
<https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7950&dataType=1&pageNo=1>, accessed 3 May 2023.
- 36) MHLW. 「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」 (2016 年 10 月 19 日) :
<<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/jp18kihonsousin.pdf>>, accessed 3 May 2023.
- 37) Wiggins JM, Albanese JA. Harmonization Efforts by Pharmacopoeias and Regulatory Agencies. *Pharmaceutical Technology*. 2019. <<https://www.pharmtech.com/view/harmonization-efforts-pharmacopoeias-and-regulatory-agencies-pdf>>, accessed 2 May 2023.
- 38) PMDA. “History of PDG.”: <<https://www.pmda.go.jp/files/000231927.pdf>>, accessed 3 May 2023.
- 39) PMDA. 「ICH ガイドラインの日本薬局方への取込み」 :
<<https://www.pmda.go.jp/files/000225007.pdf>>, accessed 3 May 2023.
- 40) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. “The British Pharmacopoeia.”:
<<https://www.pharmacopoeia.com/the-british-pharmacopoeia>>, accessed 3 May 2023.
- 41) Sasaki K. Pharmacopoeias in the World - Major Pharmacopoeias. *Pharmaceutical Library Bulletin*. 2000; 45(2): 173-183
- 42) Laboratorium Dr. Liebich. “History of the German and European Pharmacopoeia.”:
<<https://www.liebich.de/en/about-us/history/history-of-the-german-and-european-pharmacopoeia>>, accessed 3 May 2023.
- 43) Ninomiya I. History of the Japanese Pharmacopoeia. *Pharmaceutical Library Bulletin*. 1994; 39(1):21-27
- 44) Inagaki Y, Urita M. History of pharmacopoeias. *The Naito Museum of Pharmaceutical Science and Industry*. 2019. p. 43
- 45) Inagaki Y, Urita M. History of pharmacopoeias. *The Naito Museum of Pharmaceutical Science and Industry*. 2019. p. 48
- 46) Tadano K, Sakai K, Miyazaki S. Japanese Pharmacopoeia (JP) 130th Anniversary Symposium and Future Efforts for the Next Major Revised Version, JP18. *Japan. J. His. Pharm.* 2017; 52(2):160-168
- 47) Inagaki Y, Urita M. History of pharmacopoeias. *The Naito Museum of Pharmaceutical Science and Industry*. 2019. p. 56
- 48) MHLW. The JP 17th edition. 2016. p. 8

- 49) Fukuchi G. Guidebook of the JP 6th edition, Nanzando Co., Ltd. 1951. p. 6
- 50) Fukuchi G. Guidebook of the JP 6th edition, Nanzando Co., Ltd. 1951. p. 15
- 51) Fukuchi G. Guidebook of the JP 7th edition, Hirokawa Shoten Co. 1986. p. A-37
- 52) Fukuchi G. Guidebook of the JP 6th edition, Nanzando Co., Ltd. 1951. p. 14-15
- 53) Tanaka K, Saito R, Matsuhama M, Miyazaki S. Comparative study of General Notices in pharmacopoeias in Japan, the United States, and Europe. *Chem. Pharm. Bull.* 2023; 71(1): 41-51
- 54) Fukuchi G. Guidebook of the JP 7th edition, Hirokawa Shoten Co. 1986. p. A-33
- 55) MHLW. 「薬事・食品衛生審議会 日本薬局方部会 議事録」(2015年8月10日): <<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000106309.html>>, accessed 3 May 2023.
- 56) Kawanishi T. About the Discussion in the JP Expert Committee on Manufacturing Process-related Matters. *Pharm Tech Japan.* 2015; 31(5): 831-838.
- 57) PMDA. 「第17改正日本薬局方の概要」: <<https://www.pmda.go.jp/files/000212975.pdf>>, accessed 3 May 2023.
- 58) Yabana N. About the JP 17th edition. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan.* 2016; 76(3): 167-171
- 59) ICH. ICH Q3D guideline. “Guideline for elemental impurities.”: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf>, accessed 11 May 2023.
- 60) ICH. ICH Q3C guideline. “Impurities: Guideline for residual solvents.”: <https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf>, accessed 11 May 2023.
- 61) S. Keitel. Inside EDQM: The Role of the Pharmacopeia in a Globalized World. *Pharmaceutical Technology.* 2010; 34(4): 120-121
- 62) Inoue T. European pharmacopoeia. *Pharmaceutical Library Bulletin.* 1985; 30(3): 175-186
- 63) ICH. “Members & Observers.”: <<https://www.ich.org/page/members-observers>>, accessed 3 May 2023.