

〈原 著〉

我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する 薬史学的・公衆衛生学的考察： 第9報「日本抗生物質医薬品基準」の「日本薬局方」への統合

八木澤守正^{*1)}・Patrick J. Foster^{*2)}・黒川達夫^{*3,4)}

^{*1)} 慶應義塾大学薬学部創薬物理化学講座

^{*2)} 慶應義塾大学薬学部基礎教育講座

^{*3)} 慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座

^{*4)} 現所属：日本OTC医薬品協会

(2019年5月20日受付)

我が国において抗生物質医薬品の品質管理の指標とされてきた「日本抗生物質医薬品基準」(「日抗基」)は、1969年8月に制定され、2000年7月までの間に4回の大改正が行われてきたが、厚生省の中央薬事審議会(中央薬審)の決定により「日本薬局方」(「日局」)に統合することとされ、統合作業が着手された経緯について前報に著述した。本報では、「日抗基」掲載の抗生物質医薬品原薬を「日局」に移行する作業において直面した課題と対応策について調査・解析し、討論を加えた。

厚生省中央薬審の日本薬局方部会では、1998年3月に改正された「日抗基」掲載品目の60%以上が有機合成工程を経て製造される高純度な半合成抗生物質であることを鑑みて、抗生物質医薬品を薬事法42条に規定する“基準”の対象品目から除外することを決定した。同部会では、「日抗基」掲載の全品目を2001年3月に告示予定の第十四改正「日局」に統合することを意図して日本薬局方調査会の下に“総合第一小委員会”を設置し、1999年3月に統合作業に着手した。当時の「日抗基」は142成分の174原薬と314製剤を掲載する基準書であったが、第一段階として原薬の「日局」への移行作業が行われた。抗生物質医薬品製剤に関しては、1999年9月に制定した「日本薬局方外医薬品規格第四部(抗生物質医薬品)」(「局外規四部」)に、「日抗基」掲載の製剤全品目を移行する作業を先行して実施した。

従来、「日抗基」の医薬品各条は安全性と有効性を担保するための最小限度の品質規格と試験法を定めた“ミニマム規格”であって、多くの事項が“日抗基”外規格”と称される品目毎の“承認事項”とされており、「日局」掲載品目の医薬品各条が“承認不要”な“フル規格”であることと大きく相違していた。それ故、「日抗基」掲載品目の「日局」への移行作業は、「日抗基」の“ミニマム規格”である医薬品各条に品目毎の“承認事項”を加えることにより、「日局」掲載品目に相応しい“フル規格”の医薬品各条を作成することであった。抗生物質医薬品の品目毎の“承認事項”は、個別の製薬企業に

としては知的財産と見做される社内規格であり、その開示には紆余曲折があったが、第一段階として第十四改正「日局」に47原薬を“フル規格”の医薬品各条として移行し、18原薬を「日局」独自の“ミニマム規格”の医薬品各条として収載した。

厚生省は、第十四改正「日局」告示の直前の2001年1月に“厚生労働省”に改組され、“総合第一小委員会”も“抗生物質委員会”に名称変更されて作業の進行が加速された。同小委員会の延べ27回の会議を経て、2002年12月に制定された第十四改正「日局」第一追補に「日抗基」より抗生物質医薬品原薬82品目が移行された。その結果、「日抗基」には収載品目が無くなり、「日抗基」は制定から33年間にわたる抗生物質医薬品の品質管理の指標という使命を終えて廃止された。

「局外規四部」に移行された抗生物質医薬品製剤は、“フル規格”の医薬品各条が整備された品目から、順次、「日局」へ移行される作業が進められており、2019年5月告示予定の第十七改正「日局」第二追補までに83製剤が「局方医薬品」として収載されることとされている。

序文

我が国における抗生物質医薬品は、1969年8月に告示された「日本抗生物質医薬品基準」(「日抗基」)¹⁾の規定に基づく品質管理が行われ、国家検定を通じて“基準”に適合する高品質の製剤のみが供給されてきたことにより、生命を脅かす感染症や悪性腫瘍の治療に功を奏し、国民の健康維持に多大な貢献を遺してきた。

「日抗基」は、薬事法²⁾の第42条において“保健衛生上特別の注意を要する医薬品”であると規定された抗生物質医薬品に係る“製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準”として設けられたものであり、同法第41条に規定される「日本薬局方」(「日局」)とは別個の品質規格集として取り扱われてきた。しかしながら、前報³⁾で著述したように、「日局」が5年ごとに改正され、医薬品全般にわたる品質管理の科学的水準が高められてきたことに伴い、「日抗基」の改正が重ねられてきており、「日局」との整合性が保たれてきた。

「日抗基」収載の抗生物質医薬品の基原は、「日抗基」の改正が重ねられるに伴い、微生物の培

養によって得られる天然物から化学合成の工程を経て製造される物質を主体とするものへと変化した。1998年8月の「日抗基」の第三次大改正の時点で天然物の比率が40%以下となったことが重視されて、抗生物質医薬品を薬事法第42条で規定する“基準品目”として特別に取り扱う蓋然性が無くなったと判断され、厚生大臣の諮問機関である中央薬事審議会(中央薬審)の日本薬局方部会(局方部会)の決定により、「日抗基」は「日局」に統合される方針とされたことを前報³⁾に著述した。

本報においては、薬事法第42条において“基準品目”と規定されていた抗生物質医薬品174原薬とそれらの原薬から製される製剤を、同法第41条に規定する「日局」に収載の一般医薬品と同等に取り扱うために必要であった諸般の移行作業について、その経緯を検証・解析した結果を著述し、考察を加えることとする。

I. 材料と方法

資料の収集方法については、著者らの前報⁴⁾において詳細に記述しており、本報では重複記載を

避けることとする。なお、著者の一人 (MY) は財団法人日本抗生物質学術協議会 (日抗学協) に勤務した間に1982年、1990年、1998年及び2000年の4回にわたる「日抗基」の改正作業に従事しており、同作業中に収集した改正事項に関わる資料を参照した。また、著者MYは1999年3月に中央薬審局方部会の調査会 (局方調査会) のもとに設置された総合第一小委員会 (谷本剛委員長) の委員長補佐として「日抗基」収載医薬品の「日局」への統合作業に専従しており、統合に際して「日抗基」に記載されていない品目ごとの承認事項 (いわゆる“日抗基外規格”) を企業より収集し、さらに、必要に応じて関連企業により実施した試験成績の解析など、それらの作業において作成・配布した資料も本報の著述の参考として用いた。

「日抗基」から「日局」への移行に際して多大な努力を要した事項の一つとして“標準品”を確保する作業があった。日抗学協では1990年の「日抗基」改正作業において、国立予防衛生研究所 (国立予研) が備え置くべき“標準抗生物質”及び“常用標準抗生物質”の整備に関して、厚生省薬務局よりの依頼に応じて、標準品に相応しい高純度の標品が加盟する製薬企業より供給されることに協力した。また、著者MYは1991年に厚生省薬務局長の諮問機関として設置された「医薬品等の標準品に関する検討会」の委員として、抗生物質医薬品の標準品のあり方につき国立予研、国立衛生試験所 (国立衛試)、日本公定書協会、日本化粧品工業協会、日本臨床検査薬協会などの医薬品関連標準品の諸機関及び日本薬剤師会、東京医薬品工業協会と大阪医薬品協会などの標準品使用者側の団体と、標準品の製造・品質管理・供給・使用などを検討した経緯もあり、「日局」の“標準品”の整備においては、それらの経験を基にして作業を進めたが、その作業における資料等も本報の著述において参照した。

また、前報³⁾に記述した著者TK及びMYが関

与した「医薬品規制調和国際会議: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH」の“品質 (Quality)”分野で作成された「品質に関するガイドライン」⁵⁾のうち“ICH-Q3 不純物”、“ICH-Q4 薬局方”及び“ICH-Q6 規格および試験方法”は、国際調和のステップが進むにつれて確定または修正されたが、総合第一小委員会 (2001年11月に“抗生物質委員会”に改称) における医薬品各条の整備作業に多大な影響を与えており、本報の著述に係る事項を参照した。

「日抗基」の「日局」への統合は、薬事法の第42条と第41条という別個の条項に規定される医薬品を、同一の品質規格の概念で通り扱うことに変更する大作業であり、その作業の進め方については厚生科学研究補助金事業により、多くの関係者の叡智を集めて検討を行ったが、そのような事業の研究報告書^{6,7)}に記述した諸事項も本報の著述の参考として用いた。

II. 結果

1. 「日抗基」の「日局」への統合前の準備

1) 「日抗基2000」と「日本薬局方外医薬品規格第四部 (抗生物質医薬品)」の制定

第十三改正「日局」⁸⁾が1996年3月に制定されたことに伴い、1998年8月に「日抗基」が改正告示^{9,10)}されたが、中央薬審局方部会及び局方調査会では、抗生物質の製法や精製技術が著しく向上し高品質の製剤が恒常的に生産されるようになったことと、製造工程と品質の管理が「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」(GMP)¹¹⁾の施行により厳密に行われるようになったことに鑑みて、抗生物質医薬品を薬事法第42条に規定される“保健衛生上特別の注意を要する医薬品”として取扱う必要はなくなっており、

薬事法第41条第2項に規定される“繁用される原薬たる医薬品及び基礎的製剤”として“日本薬局方第一部に収める”のが妥当であるとの意見を厚生大臣に提出した。この意見は薬事法第41条第1項にある“厚生大臣は、医薬品の性状及び品質の適正をはかるため、中央薬事審議会の意見を聞いて、日本薬局方を定め、これを公示する”との規定に従って採択され、「日抗基」に収載の抗生物質医薬品は第十四改正の時点で「日局」に移行することが決定された。

この決定に従い、1999年3月に局方調査会総合委員会のもとに設置された総合第一小委員会において「日抗基」に収載の抗生物質医薬品の「日局」移行が具体的に検討されたが、第十四改正「日局」の改正原案作成までに延べ14回の会議開催が必要であった。まず、「日抗基」の廃止に当たっての方針として、医薬品各条のうちの原薬は「日局」に移行し、製剤は、1999年9月に「日本薬局方外医薬品規格1997」の一部改正として新たに設定した「日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）」（「局外規四部」）¹²⁾に移行することとされた。「局外規四部」制定に係る厚生省医薬安全局長通知には“近年の抗生物質医薬品の品質向上及び関連する科学技術等の進展に鑑み、抗生物質医薬品に係る公的規格を順次収載することとしたものである”との制定理由が記述されていた。

その一方で、抗生物質医薬品の国家試験などの規制業務を管掌していた国立予研は1997年4月に国立感染症研究所（国立感染研）に改称され、生物製剤等の検定・検査業務は改組された細菌・血液製剤部（荒川宜親部長）に移管されており、「日抗基」に規定されている“標準抗生物質”及び“常用標準抗生物質”並びに抗生物質の力価検定に用いる標準菌株の管理は同部抗生物質製剤室（藤原博室長）が担当した。他方、日抗学協では、抗生物質医薬品の品質基準を規定してきた「日抗基」の廃止は、製薬業界にとって極めて大きな変

化であることに鑑みて、2000年4月より数次にわたって「日抗基」の廃止に関する説明会及び「日抗基」収載品目の「日局」移行に関する説明会を開催して、制度改革の主旨と変更への対応について周知徹底に努めた。

「日抗基」廃止に向けての第一段階として、2000年7月に「日抗基2000」¹³⁾が制定されたが、従来の「日抗基」に収載されていた製剤318品目が削除され、そのうちの311製剤が「局外規四部」に収載¹⁴⁾され、「日抗基2000」は抗生物質医薬品141品目の172原薬のみを収載する基準書となった。そのような複雑な変更について、日抗学協では、「日抗基2000」と「局外規四部」を合せて「抗菌性物質医薬品ハンドブック」¹⁵⁾を刊行することにより周知徹底を図った。

2) 「日抗基」収載医薬品の「日局」収載医薬品の規格との整合

抗生物質医薬品は繁用性が高い医薬品の一群であり、既に第十三改正「日局」には1999年12月の第二追補公示までに108品目の原薬が収載されていたが、それらの医薬品各条は第六改正¹⁶⁾の時点から個別の抗生物質医薬品の基準¹⁷⁾の規定を準用する収載形式とされていた。「日局」収載医薬品のうち“専ら他の医薬品の製造の用に供されるもの”と定義される原薬は、承認を要しない医薬品（承認不要医薬品）に指定されることとされており、「日局」の薬品各条に記載されている規格に適合するものであれば個別の承認を得ずに製造販売が可能であるとされており、このような「日局」の医薬品各条の記載の形式を“フル規格”と呼んでいた。

一方、「日抗基」の原薬に関する医薬品各条は、必要最小限の品質規格を規定したものであり、「日局」の“フル規格”に対して“ミニマム規格”と呼ばれる規格設定¹⁸⁾であった。そして、“承認不要医薬品”として指定されない抗生物質医薬品原薬に

は“日本抗生物質医薬品基準外規格（日抗基外規格）”と呼ばれる個別の承認規格が課されており、それらの承認規格は製造（輸入）企業にとっては知的財産のひとつである know-how として社外に公開されない社内規格であった。すなわち、「日局」収載医薬品の“フル規格”は、「日抗基」収載医薬品の“ミニマム規格”と個別の承認規格を併せたものに相当すると考えられ、「日抗基」収載の医薬品を「日局」に移行するに際しては、それぞれの医薬品各条に記載されている“ミニマム規格”と製造販売会社に与えられている“日抗基外規格”を併せて“フル規格”を完成する作業が必要であった。さらに、“日抗基外規格”とされてきた規格値が「日局」収載の他の医薬品の規格値と比較して妥当であるかの検討が必要であり、場合によっては追加的な試験成績を求める必要もあった。

また、従来の「日抗基」の特徴として、収載医薬品には生物学的方法又は理化学的方法による複数の定量法（力価試験法）が設定されている場合が多く、同じ医薬品に関して、製造会社により何れかの定量法を採用することが可能であった。しかしながら、「日局」収載医薬品（「局方医薬品」）については1つの定量法に限定することとされており、「日抗基」収載医薬品を「日局」に移行するに際しては、複数の定量法の中から特定の定量法を選び医薬品各条中に規定する必要¹⁹⁾があった。

抗生物質医薬品は繁用性が高いことにより、複数の製薬企業が異なる銘柄で同一成分の製剤を製造（輸入）・販売しており、各社が所有している“日抗基外規格”が相違していた。また、「日抗基」では力価試験法や乾燥減量試験法などに複数の試験法が規定されており、各社で適切な試験法を採用しているため、「日局」の原則に従っての試験法を定めるための作業が必要であった。日抗学協では、加盟する各社に諮り、個別の抗生物質医薬品原薬について、先発企業が第十四改正「日局」の原案作成要領に従い、各条の原案を作成して総合

第一小委員会に提出することとした。提出された原案は総合第一小委員会で詳細に検討し、必要に応じて原案を作成した企業に再試験又は追加の試験成績の提出を求めるなどの作業を経て、得られた修正原案を「日本薬局方フォーラム」²⁰⁾に掲載して広く意見を求めた上で、局方調査会へ「日局」各条案として提出した。

厚生省は2001年1月に省庁再編（厚生労働省設置法；平成11年法律第97号）²¹⁾に基づいて厚生労働省に改組され、従来の中央薬審は薬事・食品衛生審議会に組織改編が行われたが、局方調査会に設けられた総合第一小委員会では「日抗基」収載医薬品の「日局」への移行作業を継続した。総合第一小委員会における検討の結果、2001年3月の第十四改正「日局」の制定の時点で、第十三改正「日局」第二追補までに収載されていた抗生物質医薬品原薬108品目のうち47品目については“フル規格”の医薬品各条が整備されて「局方医薬品」として取り扱われることとなった。残る61品目のうちの58品目については、「日抗基」を準用して“ミニマム規格”のままの収載を継続することとされ、3品目は既に製造が中止されているとの理由により削除することとされた。また、1991年3月より1998年12月の間に承認され、新規に「日局」収載が決定された18品目は、新たに「日局」独自の形式の“ミニマム規格”で収載する「局方医薬品」とすることとされ、第十四改正「日局」には合計123品目の抗生物質医薬品原薬を収載することが決定された。

すなわち、当初の計画では第十四改正「日局」の告示の時点で「日抗基」収載の全ての医薬品を「日局」に移行し、「日抗基」は廃止することとされていたが、実際の移行作業を進めるうちに、その作業量が膨大であり、かつ慎重を要することが判明したため、「日抗基」を存続させた上で、第一段階として第十四改正「日局」へは抗生物質医薬品原薬65品目を移行させ、「日抗基」一般試験法

別表から61品目の常用標準抗生物質を削除して「日局」一般試験法の標準品として収載すること^{22,23)}としたのである。

その結果、「日抗基」は総則、製剤総則、一般試験法及び一般試験法別表と74品目の抗生物質医薬品原薬のみが“ミニマム規格”の各条医薬品として収載された基準書となっており、「局外規四部」に移行された311製剤の原薬に関しては、65品目は第十四改正「日局」を参照し、74品目は「日抗基」を参照する必要があるという過渡期的な状況となったのである。

3) 第十四改正「日局」に収載された抗生物質医薬品

第十四改正「日局」においては、65品目の抗生物質医薬品原薬について従来の「日抗基」を準用する形式ではなく、「局方医薬品」としての品質基準が設定された。そのうちの18品目は「日局」型の“ミニマム規格”による基準設定であったが、それらの規格と試験法のほとんどは“フル規格”に近い記載がなされており、いくつかの項目のみが“別に規定する”として製造（輸入）会社に与えられた“承認規格”を準用する形式とされていた。これは、第十四改正「日局」の通則30項にあるように、“別に規定する”との規定が「日局」に定められていない場合は、薬事法に基づく承認の際に規定するものとする”という原則に従ったものであった。そして、それらの“別に規定する”とされた規格項目は品目により相違したが、概ね“純度試験”のうちの「溶状」、「重金属」、「ヒ素」、「類縁物質」または「残留溶媒」であり、その他の“強熱残分”や“不溶性異物検査”であった。また、“無菌試験（硫酸セフォセリス）”や“血圧降下物質（テイコプラニン）”を“別に規定する”とした特殊な例があった。従来の「日抗基」では、抗生物質医薬品原薬の“純度試験”として「類縁物質」の含有比率を規定していなかったが、医薬品の品質規格に関する近年の国際的調和合意事項の中で「類

縁物質”を不純物^{24,25)}と見做して、物質を特定しない類縁物質の限度値は、個々と総量の両方を規定することが求められるようになっており、「局方医薬品」としての抗生物質医薬品原薬に「類縁物質」の試験が課されたのである。

また、従来の「日局」では、抗生物質医薬品の生物学的活性（力価）を微生物学的に定量する試験法が規定されておらず、第十四改正「日局」に65品目の抗生物質医薬品原薬が「局方医薬品」として収載されるに際して、一般試験法に「抗生物質の生物学的力価試験法」を新設する必要があった。同試験法の制定^{26,27)}は、国立感染研細菌・血液製剤部抗生物質製剤室が日抗学協の協力を得て担当し、「日抗基」の一般試験法の「力価試験法」に規定されている円筒平板法（及び穿孔平板法）と比濁法を基にして、用語・用字を含めて「日局」の原則に従った形式の条文を作成した。

一方、「日抗基」を準用する形式で収載された58品目については、従来通り名称（日本名、英名及び日本名別名）、構造式、分子式及び分子量、化学名及び性状のみが記述されており、「本品は日本抗生物質医薬品基準の〇〇〇〇の条に適合する。」とされていた。総合第一小委員会では、第十四改正「日局」告示後も、それら58品目の抗生物質医薬品原薬の“ミニマム規格”と製造（輸入）会社が所有している“日抗基外規格”とを併せて、「日局」収載に適する医薬品各条を作成¹⁸⁾する作業を継続した。

4) 抗生物質医薬品に係る「日局」標準品の整備

「日局」標準品は、一般試験法の“標準品”の項に「一定の純度又は一定の生物学的作用を有するように調製された物質で、医薬品を理化学的又は生物学的に試験するとき用いる」と規定されており、「局方医薬品」の各条では定量法等において標準品を用いることとされている。

「日抗基」の標準品には“標準抗生物質”と“常

用標準抗生物質”の2種類が存在し、双方とも国立予研（1997年に国立感染研に改称）所長が指定することと規定されていたが、“標準抗生物質”は“一定の物理化学的性状及び一定の生物学的作用を有するように調整された物質であって、常用標準抗生物質の力価を定めるために用いる”と規定されており、常用標準抗生物質は“医薬品の力価を定めるために用いる”と規定されていた。すなわち、“標準抗生物質”は通常は用いられることなく、“常用標準抗生物質”として用いる特定ロットの抗生物質標品の力価を定める時に国立予研の特定部局において秤量し使用されるだけの、極めて厳密に保管される“原器”という取扱いがなされていた。“常用標準抗生物質”は国立予研が入手した特定ロットの標品を、一時に、多数のアンブルに一定量ずつ封入し、製造会社や研究者からの要請に応じて有償で頒布していた。

抗生物質医薬品製剤が国家検定の対象とされていた時代（経口剤は1978年、注射剤は1984年まで）には、製造会社においては、国立予研から頒布される“常用標準抗生物質”と比較して力価を定めた自社製造の特定ロットの抗生物質標品を“社内標準抗生物質”に指定して使用することが、一般的に行われていた。製造された抗生物質医薬品製剤は、国立予研による国家検定に合格してから出荷されていたので、製造会社で行われる自社検定は“社内標準抗生物質”を対照として力価を測定していても問題は生じなかった。国家検定が廃止された後は“社内標準抗生物質”の使用を禁止し、国立予研所長が定める本来の“常用標準抗生物質”を使用することを厳密に守るべきであったが、国家検定廃止と云う規制緩和措置の後に規制を厳しくすることは難しく、そのまま“社内標準抗生物質”の使用が許されてきた。そのような背景の下に、国家検定が廃止された後は、国立予研において“標準抗生物質”及び“常用標準抗生物質”を用いる機会が少なくなった事もあり、「日

抗基」の一般試験法の付表として掲載されている“標準品”の管理が不徹底となり、実在していない品目が増加して、“標準抗生物質”及び“常用標準抗生物質”の規定は空文化していた。

日抗学協では、「日抗基」に規定されている試験に供すべき標準品が実存していないことを懸念して、1990年の「日抗基」改正の折に標準品の整備を図り、加盟する製薬企業に対して標準品の製造と国立予研への提供を求めた経緯があり、「日抗基」収載医薬品の「日局」移管に際して、「日局」の“標準品”となるべき抗生物質標品の整備について検討を行っていた。また、1991年に厚生省薬務局長の諮問機関として設置された「医薬品等の標準品に関する検討会」において、医薬品関連の原器となるべき“標準品”は国公立の研究・試験機関が保管し、通常の試験に用いる“常用標準品”は公的な団体が製造・頒布する方式を提案した。

「局方医薬品」となった抗生物質医薬品の“標準品”は、「日抗基」に規定されている“常用標準抗生物質”に該当する1種類のみであったが、「日局」に規定される試験に用いる“標準品”として“社内標準品”は認められず、全て国立感染研が頒布する“標準抗生物質”を用いることが必要であるために、第十四改正「日局」第一追補に収載された147品目の抗生物質医薬品原薬に対応する“標準抗生物質”を国立感染研から頒布する体制²⁸⁾を整えなければならなかった。

「日局」に収載の一般医薬品の“標準品”に関しては、従来、国立衛試が製造・供給体制を整えていたが、国立感染研には抗生物質を製造する設備は存在せず、“標準抗生物質”を整備するには各々の抗生物質医薬品の先発製造会社に依頼して、一定品質で一定の生物活性を有する高純度の抗生物質標品を提供して貰う必要があった。しかしながら、後発医薬品の使用を推進する近年の政策の下では、後発医薬品製造会社に利するような抗生物質標品の提供を先発製造会社が快く承諾する訳が

なく、その対応には厚生労働省医薬局審査管理課から中立的な学術団体である日抗学協に対して「抗生物質医薬品に係る日本薬局方標準品等の提供について」の事務連絡文書を発出し、同協議会の会員各社への周知と協力を依頼する必要があった。日抗学協による会員各社への説得が功を奏して、抗生物質標品の収集は順調に進み、第十四改正「日局」に掲載された61品目の抗生物質医薬品の“標準品”の頒布体制は遅延することなく整備することができた。さらに、日抗学協では、その後の「日局」への移行作業を見越して、「日抗基」に残されている74品目と新規の3品目の合計77品目の“標準品”の整備にも取り掛かり、抗生物質医薬品標準品138品目を取り揃える作業を行った。

その後、「日局」標準品に関しては、2007年9月に告示された第十五改正「日局」第一追補²⁹⁾において、一般試験法の9.01の(1)として「別に厚生労働大臣が定めるところにより厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品」として188品目の一般医薬品用の標準品が表示され、同日に告示された厚生労働省令³⁰⁾により「日局」標準品を製造する者の登録に関してその資格要件が規定されており、同年10月に一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団が指定・登録を受けている。一方、一般試験法の9.01の(2)として「国立感染症研究所が製造する標準品」として129品目の抗生物質医薬品標準品が表示されているが、これらの標準品は上述のように、日抗学協が厚生労働省医薬局審査管理課からの事務連絡を受けて加盟企業に対して製造と国立感染研への提供を依頼した特定ロットの純末であり、国立感染研の製品交付規程に基づいて、同研究所のホームページには「抗生物質標準品交付リスト」³¹⁾が掲載されており、125品目の標準品がリストに収められている。

2. 「日抗基」の「日局」への統合

第十四改正「日局」の告示後、2002年12月27

日に第十四改正「日局」第一追補が告示³²⁾されるまでの間に総合第一小委員会(2001年11月に“抗生物質委員会”に改称)は27回の会合において医薬品各条及び一般試験法の検討を行い、「日抗基」掲載の82品目の抗生物質医薬品原薬を「局方医薬品」に相応しい医薬品各条を整えて「日局」に移行させ、既に“フル規格”で移行していた47品目の中の11品目の医薬品各条の追加修正を行った。それに伴い、「日抗基」一般試験法付表に掲載されていた73品目の“常用標準品抗生物質”が「日局」の“標準品”として掲載された。

「日抗基」を準用する形式で掲載されていた58原薬については、“局方医薬品”に相応しい“フル規格”の各条を作成する作業において、第十四改正「日局」の節で上述したように、「日抗基」では2つ以上の試験方法が規定されている試験項目での適否の判定は“いずれかの方法”で行うとされていた原則を、「日局」では1つの試験方法に限定するという難しさがあった。例えば、力価試験法をみると、アンピシリンには円筒平板法、標準曲線法、ヨウ素滴定法、光学的方法及び液体クロマトグラフ法の5つの試験法、塩酸テトラサイクリンには円筒平板法、標準曲線法、比濁法及び光学的標準曲線法の4つの試験法が設定されており、製造(輸入)企業や試験機関は施設ごとに、それらの試験法のうちの適切な試験法を用いて製品の力価を試験することが可能であったが、「日局」の各条には1つの試験法に限定されるように企業間での調整を求める作業が必要であった。また、「日局」の医薬品各条においては純度に関する試験項目及び規格値の設定が必要であったが、開発・承認の時期が新しい品目に関しては先発企業の知的財産権を認める品目毎の“承認事項”があり、「類縁物質」や「残留溶媒」などの試験法や規格値はknow-howとして社外に公開されない社内規格とされており、「日局」の各条において“別に規定する”と表示することとされた。

表1. 「日本抗生物質医薬品基準」 収載品目の「日本薬局方」への移行

抗生物質の系統	「日抗基 2000」* ¹	第十四改正「日局」* ²
アミノグリコシド系	17 類 18 原薬	15 類 16 原薬
アントラサイクリン系	6 類 6 原薬	6 類 6 原薬
オキサセフェム系	2 類 2 原薬	2 類 2 原薬
カルバペネム系	3 類 3 原薬	3 類 3 原薬
グリコペプチド系	2 類 2 原薬	2 類 2 原薬
ジノスタチン系	2 類 2 原薬	1 類 1 原薬
セフェム系	41 類 44 原薬	39 類 42 原薬
テトラサイクリン系	6 類 9 原薬	5 類 5 原薬
ブレオマイシン系	2 類 3 原薬	2 類 3 原薬
ペニシリン系	17 類 26 原薬	13 類 19 原薬
ペプチド系	8 類 9 原薬	6 類 7 原薬
ポリエンマクロライド系	4 類 4 原薬	4 類 4 原薬
マクロライド系	11 類 19 原薬	9 類 15 原薬
モノバクタム系	2 類 2 原薬	2 類 2 原薬
リンコマイシン系	2 類 4 原薬	2 類 3 原薬
他の系に分類されない医薬品	16 類 19 原薬	14 類 17 原薬
合計	141 類 172 原薬	125 類 147 原薬

*¹ 「日本抗生物質医薬品基準 2000」の収載品目数

*² 「第十四改正日本薬局方（第一追補を含む）」の収載品目数

第十四改正「日局」第一追補³³⁾には新たに24品目の抗生物質医薬品原薬が収載され、第十四改正「日局」に“フル規格”で収載されていた9原薬及び「日局」独自の“ミニマム規格”の形式で収載されていた3原薬の各条に追加又は改正がなされた。医薬品各条では、“確認試験”に“参照紫外可視吸収スペクトル”及び“参照赤外吸収スペクトル”が採用されたことに応じて、67原薬の“確認試験”が改正された。

この第十四改正「日局」第一追補の告示をもって、「日抗基2000」に収載されていた抗生物質医薬品原薬は、既に製造中止となっていて将来も製造の予定が無い16類25原薬を除き、全品目が「日

局」に移行されたことに伴い、同追補の告示と同時に「日抗基」を2002年12月31日限り廃止する告示^{34,35)}が発出された。これらの改正の結果、表1に示すように、「日局」には抗生物質医薬品の原薬125類147品目が収載された。「日局」では抗生物質医薬品に関して“系”や“類”という系統別の扱いをしておらず、医薬品の一般名称により五十音順に掲載しているが、「日抗基2000」収載抗生物質医薬品のうちで「日局」に移行されなかった品目を系統別にみると、ペニシリン系が4類7原薬、マクロライド系が2類4原薬となっており、既に臨床的な使命を終えた古い品目が、この機会に承認整理されたことが認められる。また、アミ

ノグリコシド系, セフェム系, ペプチド系, 他の系に分類されない医薬品で各々2類2原薬が承認整理されたが, セフェム系のうちのセフピミゾールは1986年に承認されたいわゆる第3世代セフェム系注射薬であり緑膿菌に対する有効性が評価されており, 市販後15年程度しか経過していない医薬品であったが, 他の第3世代セフェム系注射薬に比して承認適応菌種や適応症の種類と数が少なく, 医療機関における採用が少ないために販売不振で製造が中止されたと考えられる。

このようにして, 1969年8月に制定された「日抗基」は, 国立予研における抗生物質医薬品の国家検定による品質確保の指標とされ, 国家検定の廃止後は取査検査及び製造(輸入)企業における社内検定並びに製品輸出時の品質保証の基準とされて高品質の抗生物質医薬品の供給に寄与していたが, 2002年12月に全ての収載品目が「日局」に移行されたことにより, その33年間にわたる使命を終えた。「日抗基」の「日局」への統合が完了したのである。

なお, 抗生物質医薬品の原薬は第十四改正「日局」第一追補の告示の時点で全て「日局」に取り込まれたが, 抗生物質医薬品製剤は「局外規四部」に収載されており, それら製剤の品質規格に共通する事項と試験法の規定は「日抗基」に準拠することとなっていたので, 「日抗基」の廃止に当って何らかの対応が必要であった。そこで, 「日抗基」の廃止当日に発出された厚生労働省医薬局長通知³⁶⁾により, 「局外規四部」の末尾に「日本薬局方外医薬品規格第四部その2」として, 廃止前の「日抗基」を追加することとされた。追加された廃止前の「日抗基」の中には, “総則”, “製剤総則”, “一般試験法”, 及び“一般試験法付表”が含まれていたが, そのままでは不都合を生じる数か所の記述があり, それらの不都合は同通知をもって訂正がなされた。

III. 考察

我が国の抗生物質医薬品の品質管理の基本とされていた「日抗基」は, 本報に詳述したように多くの課題を解決して「日局」に統合された。従来, “抗生物質”は「日抗基」に収載されている物質であるという行政的な定義がなされていたが, 「日抗基」が廃止されたことに伴い“抗生物質”という用語は医薬品行政の主要な場面では使用されなくなった。未だに“抗生物質”の用語が残されている行政上の文書には, 総務省が管掌する「日本標準商品分類」の規定に基づく「薬効分類」, 厚生労働省が管掌する「薬事工業生産動態統計調査」及び「国際疾病分類」などがある。

“抗生物質 (antibiotics)”という用語は, ストレプトマイシンを発見した米国Rutgers大学のSelman A. Waksmanが1945年に著書³⁷⁾の巻末に付した用語集の中で“微生物由来の物質であり, 細菌またはその他の微生物の生育又は代謝活性を阻害するもの”と定義しており, 本来は天然物を意味している。一方, カナマイシンを発見した梅澤濱夫は, 第七改正「日局」の解説書³⁸⁾の中で, 1960年頃の抗生物質研究の現状を反映して“生物によって作られ, 微生物そのほか生活細胞の発育を阻止する物質”という定義を提起しているが, この定義によって抗生物質には植物や海綿などが産生する物質や抗腫瘍活性を示す天然物が含まれることとなった。

我が国で最初の抗生物質医薬品であったペニシリンは*Penicillium*属真菌が産生する天然物で構造が類似する複数成分の混合物であり, 第二のストレプトマイシンは*Streptomyces*属放線菌が産生する天然物で類似構造の副生物が混在する製品であったので, それらの医薬品としての品質確保には, ワクチンや抗毒素などの生物学的製剤と同様に, 特別な“基準”を設定することが必要であっ

た。ところが、第三のクロラムフェニコールは *Streptomyces* 属放線菌が産生する天然物として発見されながらも、臨床使用され始めた時点では化学合成により生産された製剤が用いられ、第四のジドロストレプトマイシンはストレプトマイシンを酸化白金触媒下に還元して得られる結晶性の半合成抗生物質であり、純度は当初より75%以上であったことから、“基準品目”とすべきか否かの論議がなされた。

「ペニシリン基準」などの品目ごとの“基準”を取り纏めた「抗菌性物質製剤基準」（「抗菌製剤基準」）が1952年に制定され、1950年代後半から1960年代半ばの“抗生物質の黄金時代”と称される多数の有用な新規物質の追加収載を経て、1969年には当時の科学水準に適応した基準書として「日抗基」が制定された。「日抗基」には、62成分の121原薬と710製剤の合計831品目が収載されたが、それらの原薬のうちの69原薬（57.0%）は天然物であり、“抗生物質”は天然物が主体であると考えられていた。また、当時の医薬品に係る諸規制は米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）が管掌する連邦規則集21巻（Code of Federal Regulations Title 21; CFR21）の規定に準拠することが国際的な慣例となっており、CFR21において抗生物質医薬品が“基準品目”として取り扱われていることが「日抗基」の行政的根拠となっていた。

しかしながら、1970年代後半には、欧米においてペニシリン系及びセファロスポリン系化合物の研究開発が急速に発展し、それらの総称である β -ラクタム系抗生物質医薬品が「日抗基」に多数収載されるようになった。新規の β -ラクタム系抗生物質医薬品の全てが化学合成の工程を経て製造されており、それらの半合成抗生物質を生物学的製剤と同様な“基準品目”として取り扱うことに異論が呈されていた。さらに、抗生物質医薬品を“基準品目”として取り扱うことにより、その製造

（輸入）承認に際して、「日抗基」に収載するための基準案作成や審査及び薬事審議など過重な手続きと、一般医薬品の承認手続きに比して余分な作業が必要であり、“基準”は薬事法上の厳密な規制を受ける対象であることに批判があった。

その一方で、「日抗基」に基づく国家検定による品質管理は行政上で煩雑であることが指摘され、1970年に外用製剤、1979年に内服製剤が国家検定対象から除外されており、1981年に設置された第二次臨時行政調査会による第一次行政改革の理念の下に、1985年に注射製剤が対象から除外されたことにより、抗生物質医薬品の国家検定は全面的に廃止された。この国家検定の全面廃止は、抗生物質医薬品の“基準品目”としての取り扱いを継続させるべきか否かの論議を再び起こすこととなった。

そのような論議の中、1982年の「日抗基」大改正においては、収載品目間の不必要な相違を避けるために抗生物質医薬品の系統を整理・統合し、新たな試験法の採用と半合成抗生物質医薬品に相応しい規格の設定などに格段の配慮がなされた結果、「日局」と遜色の無い模範的な医薬品の規格集となったとの評価がなされた。1980年代半ばからの急速な β -ラクタム系などの半合成抗生物質医薬品の開発に対応して、1990年の「日抗基」大改正では新たな試験法の採用と規格の見直しなどが行われたが、収載された134成分の170原薬の中の天然物は40%に相当する68原薬のみとなっていた。その後も、新規に開発される抗生物質医薬品の大多数が有機化学的な合成工程を経て製造される物質であり、1990年以後に承認された21品目のうちで天然物はムピロシン（1996年承認）及びテイコプラニン（1998年承認）の僅か2品目しか存在せず、抗生物質医薬品を薬事法第42条に規定する“保健衛生上特別な注意を要する医薬品”として、一般医薬品と区別して取り扱う必要は無くなっているとの意見が主流となっていた。

「日抗基」の第三次大改正が1998年8月に告示されたが、同年12月の中央薬審の局方部会において、2001年に予定されている「日局」の第十四改正を目的として、抗生物質医薬品を“基準品目”から除外し、「日抗基」を「日局」に統合する方針が決定された。その決定の最大の要因となったのは、1998年5月の米国の官報 (Federal Register) に告示³⁹⁾されたFDAによる抗生物質医薬品の“Certification (認証制度=国家検定)”の全廃であった。この告示は、前年に施行された“FDA近代化法”⁴⁰⁾に基づく一連の行政改革の中で行われたものであるが、CFR21において規定されていた抗生物質医薬品に係る全ての条項が削除されたことにより、「日抗基」に対応する米国の“基準”は存在しない状況となり、我が国における「日抗基」の廃止に向けての論議に弾みが付いたのである。

中央薬審の局方調査会の下に設置された「総合第一小委員会」による統合に向けた作業が1999年3月より開始された。本報においては、その統合作業の詳細を記述したが、「日抗基」に掲載されていた抗生物質医薬品の原薬を「日局」に移行する作業には、第十四改正「日局」第一追補が告示された2002年12月までの時間を要した。抗生物質医薬品の原薬147品目が「日局」に移行された後も、311品目の製剤は「局外規四部」に残されたままであったが、2004年12月に告示された第十四改正「日局」第二追補に2品目の製剤が収載されて以来、第十七改正「日局」第二追補(2019年5月告示予定)までに83製剤が「局方医薬品」として収載されることとなった。今後も、「局外規四部」に残されている230品目ほどの抗生物質医薬品製剤が、順次、「日局」に収載されていくこととなるが、それらの製剤の中には天然の抗生物質に特異的である類似構造を有する複数成分の混合物などの取扱いが難しい品目が含まれており、新たな規格設定や試験法の開拓が必要となることと考えられる。そのような検討において、本報に記

述した事項が参照され、整合性が保たれた移行作業が効率よく行われることが望まれる。

謝辞

「日本抗生物質医薬品基準」に掲載の抗生物質医薬品原薬を「日本薬局方」に移行する作業は、厚生省中央薬事審議会日本薬局方部会の調査会に設置された総合第一小委員会(2001年11月に“抗生物質委員会”に改称)の谷本剛委員長の緻密な計画と適切な指揮のもとに、日本抗生物質学術協議会、東京医薬品工業協会技術委員会及び大阪医薬品協会技術研究委員会の協力を得て行われた。本報の著作に関する、慶應義塾大学薬学部の金澤秀子学部長の奨励に深甚の感謝の意を表する。

利益相反自己申告

申告すべきものなし

引用文献

- 1) 「日本抗生物質医薬品基準」制定：昭和44年8月11日厚生省告示第275号。
- 2) 薬事法。昭和35年8月10日法律第145号。
<https://www.digital.archives.go.jp/das/image/F000000000000111283> (参照19-05-07)
- 3) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫：我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史学的・公衆衛生学的考察：第8報「日本抗生物質医薬品基準」の制定と改正の経緯。Jpn J Antibiot. 2019; 72(1): 55-79.
- 4) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫：我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史学的・公衆衛生学的考察：第1報 抗生物質医薬品の発展。薬史学雑誌2015; 50(2): 119-30.
- 5) Quality: 品質 (品質に関するガイドライン)。独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ。ICH医薬品規制調和国際会議。ガイドライン。
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0068.html> (参照19-05-01)
- 6) 厚生科学研究費補助金 (平成12年度医薬安全総合研究事業) 分担研究報告書「日本抗生物

- 質医薬品基準の日本薬局方への取り込みに関する調査研究」(分担研究者: 谷本 剛, 協力研究者: 八木澤守正, 藤原 博)
- 7) 厚生科学研究費補助金(平成14年度及び平成15年度医薬安全総合研究事業) 分担研究報告書「医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究」; 分担研究「日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上に関する研究(その2) 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上」(分担研究者: 八木澤守正)
 - 8) 第十三改正日本薬局方制定。平成8年3月13日厚生省告示第73号。
 - 9) 「日本抗生物質医薬品基準」改正。平成10年8月3日厚生省告示第216号。
 - 10) 財団法人日本抗生物質学術協議会編「日本抗生物質医薬品基準解説1998」。薬業時報社, 東京, 1998。
 - 11) 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則。平成11年3月12日厚生省令第16号。
 - 12) 日本薬局方外医薬品規格第四部の創設等について(日本薬局方外医薬品規格1997の一部改正について)。平成11年9月22日厚生省医薬安全局長通知。医薬発第1117号。
 - 13) 「日抗基2000」制定。平成12年7月12日厚生省告示第282号。
 - 14) 「局外規第四部(抗生物質医薬品)」一部改正。平成12年7月12日厚生省医薬安全局長通知。医薬発第695号。 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7670&dataType=1&pageNo=1 (参照19-04-30)
 - 15) 抗菌性物質医薬品ハンドブック2000。日本抗生物質学術協議会編。薬業時報社, 2000。
 - 16) 第六改正日本薬局方: 昭和26年3月1日厚生省告示第31号: 官報第7240号。 <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963788/7?tocOpened=1> (参照18-12-26)
 - 17) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫。我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察: 第4報 個別の抗生物質医薬品の基準制定の経緯。 *Jpn J Antibiot.* 2016; 69(4): 221-34。
 - 18) 谷本 剛: 第十四改正日本薬局方の改正点。医薬品各条の改正点 抗生物質医薬品。 *薬局* 2001; 52(5): 1603-8。
 - 19) 谷本 剛, 八木澤守正, 藤原 博: 日本抗生物質医薬品基準の日本薬局方への移行における問題点とその対応(その1) — 医薬品各条 —。 *医薬品研究* 2000; 31(9): 674-80。
 - 20) 中垣俊郎: 日本薬局方フォーラムの発行について — 薬局方のブレイクスルーをめざして —。 *ファルマシア* 1992; 28: 613。
 - 21) 厚生労働省設置法; 平成11年7月16日法律第97号。 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=03999657&dataType=0&pageNo=1 (参照19-05-06)
 - 22) 第十四改正日本薬局方の制定等について。平成13年3月30日厚生労働省医薬局長通知。医薬発第298号。
 - 23) 日本抗生物質医薬品基準の一部改正について。平成13年3月30日厚生労働省医薬局長通知。医薬発第303号。
 - 24) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて。平成9年6月23日厚生省薬務局審査課長通知。薬審第539号。
 - 25) 新医薬品の規格及び試験方法の設定について。平成13年5月1日厚生労働省医薬局審査管理課長通知。医薬審発第568号。
 - 26) 藤原 博: 第十四改正日本薬局方の改正点。一般試験法の改正点 抗生物質の微生物学的力価試験法。 *薬局* 2001; 52(5): 1576-80。
 - 27) 谷本 剛, 八木澤守正, 藤原 博: 日本抗生物質医薬品基準の日本薬局方への移行における問題点とその対応(その2) — 一般試験法 —。 *医薬品研究* 2001; 32(6): 423-31。
 - 28) 荒川宜親: 5. 細菌第二部。国立感染症研究所年報 平成14年度。 <https://www.niid.go.jp/niid/images/annual/h14/h14bactpatho.pdf> (参照19-05-01)
 - 29) 第十五改正「日本薬局方」第一追補制定。平成19年9月28日厚生労働省告示第316号。
 - 30) 日本薬局方標準品を製造する者の登録に関する省令。平成19年9月28日厚生労働省令第117号。
 - 31) 日本薬局方標準品のうち抗生物質にかかる製品交付について。国立感染症研究所ホームページ 別表: 抗生物質標準品交付リスト。 <https://www.niid.go.jp/niid/images/bac2/Antibiotics/20150617.pdf> (参照19-04-30)
 - 32) 日本薬局方を定める件(平成13年3月厚生労働省告示第111号)の一部を改正する件。平成

- 14年12月27日厚生労働省告示第395号。
- 33) 第十四改正日本薬局方第一追補の制定等について。平成14年12月27日厚生労働省医薬局長通知。医薬発第1227007号。
- 34) 日本抗生物質医薬品基準を廃止する件。平成14年12月27日厚生労働省告示第398号。
- 35) 日本抗生物質医薬品基準を廃止する件について。平成14年12月27日厚生労働省医薬局長通知。医薬発第1227013号。
- 36) 日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）の一部改正について。平成14年12月27日厚生労働省医薬局長通知。医薬発第1227016号。
- 37) Waksman SA: *Microbial antagonisms and antibiotic substances*. New York: The Commonwealth Fund; 1945; 350 p.
- 38) 第七改正日本薬局方第一部解説書。D 解説の部 3. 抗生物質。廣川書店, 1961. p. D-15.
- 39) Removal of regulations regarding certification of antibiotic drugs. Food and Drug Administration, HHS. Federal Register/Vol. 63, No. 91/May 12, 1998.
- 40) Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Public Law 105-115-Nov. 21, 1997. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf> (参照19-05-15)

Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 9—Integration of the “Requirements for Antibiotic Products of Japan” into the “Japanese Pharmacopoeia”

Morimasa Yagisawa¹⁾, Patrick J. Foster²⁾ and Tatsuo Kurokawa^{3,4)}

¹⁾ Division of Pharmaceutical Physical Chemistry,
Keio University Faculty of Pharmacy

²⁾ Division of Basic Education in Arts & Sciences,
Keio University Faculty of Pharmacy

³⁾ Division of Drug Development & Regulatory Science,
Keio University Faculty of Pharmacy

⁴⁾ Present affiliation; Japan Self-Medication Industry

In the preceding report, we described that “The Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan; MRAPJ” was enacted in August of 1969 and regarded as the official guidelines for the quality control of antibiotic products. The Central Pharmaceutical Affairs Council (CPAC) of the Ministry of Health and Welfare (MHW) decided, through four major amendments by July of 2000, to integrate the MRAPJ into “The Japanese Pharmacopoeia; JP”.

In this report, we describe the results of our investigations, analyses of the challenges encountered, solutions to those challenges during the integration phase, and discuss the historical and hygienic significance of the integration process.

The JP Committee of the CPAC decided to withdraw antibiotic products from being subjected to the “Minimum Requirements” restrictions outlined in Article 42 of the Pharmaceutical Affairs Law. This decision was based on evidence that over 60% of the entities listed in the 1998 version of the MRAPJ were highly purified semi-synthetic antibiotics manufactured via chemical synthesis processes. The committee established “the First General Subcommittee” to work on the integration of all the listed items of the 1998 MRAPJ into the 14th Edition of JP (14th JP). The integration process commenced in March of 1999 and was scheduled to be announced in March of 2001. In the 1998 MRAPJ, there were 142 entities consisting of 174 active pharmaceutical ingredients (APIs) and 314 preparations manufactured from these APIs. As the first step, the integration work of these APIs into the JP began. With regard to antibiotic preparations, all items were transferred in advance to the newly enacted “The Japanese Pharmaceutical Codex Part IV (Antibiotic Drugs); JPC Part IV” in September of 1999.

In principle, the monographs in the MRAPJ were regarded as the “minimum standards” necessary in order to provide minimum quality specifications and test methods for the assurance of safety and efficacy of drugs. Furthermore, many necessary items were eventually included as “approved matters” and became known as “extra MRAPJ standards”. However, monographs in the JP are considered as “full standards” for which no approval is required. Therefore, the major tasks for the transference of the APIs listed in the MRAPJ into the JP were to combine the “minimum standards” and the “approved matters” of individual drugs. The end result was the creation of “full standards” that were appropriate for “the official drugs” of the JP. Due to the “intellectual property” nature of individual pharmaceutical companies involved, many complications arose prior to the disclosure of these “approved matters”. Eventually, a total of 47 APIs were integrated into the 14th JP as “full standards”. In addition, 18 relatively new APIs were integrated as “minimum standards” that were unique to the JP.

Prior to the announcement of the 14th JP, the MHW was reorganized into the Ministry of Health, Labour and Welfare in January of 2001. At that time, the integration work was accelerated and the name of “the First General Subcommittee” was changed to “the Antibiotics Committee”. Over the course of 27 meetings, 82 APIs were transferred from the MRAPJ to the 14th JP Supplement 1 enacted in December of 2002. As a result, no drugs were listed in the MRAPJ. Thereafter, the MRAPJ was abolished upon completion of its mission. For 33 years since its enactment, it served as the guidelines for the quality control of antibiotic drugs in Japan.

Antibiotic preparations previously transferred to the JPC Part IV were subjected to transfer to the JP. Subsequently, after the creation of the “full standards” monographs, it is expected that 83 antibiotic preparations will be listed in the 17th JP Supplement 2 to be announced in May of 2019.