

日薬連発第195号

2024年3月26日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会
安定確保委員会
局方品の国際統合化プロジェクト

局方の欧米局方との不整合に伴う調達リスクに関する調査について（依頼）

謹啓 時下ますますのご清栄のこととお喜び申し上げます。

日頃より、当委員会の委員会活動につきまして、格別のご配慮を賜り厚く御礼申し上げます。また、貴団体加盟各社におかれましては、医薬品の供給不安の中、安定確保にご尽力いただき感謝申し上げます。

さて、先般は「局方品の調達リスクに関する調査について（依頼）」（2023年5月26日付け日薬連発第382号）にご協力いただきまして誠にありがとうございました。調査結果の詳細につきましては各社の事情も含まれていることから非公開とさせていただいていますが、206社にご協力いただき、うち59社から「製造販売承認品目の中で、日局適合品の調達に課題があり、現時点で安定供給に支障がある、または、現時点では安定供給に支障はないものの、潜在的に製品の安定供給に支障をきたす恐れのある原薬がある」旨の回答を頂きました。

本調査において、原薬調達リスクが発生している原薬として、エリスロマイシンとセファゾリンナトリウムにつきまして、別紙1の通り、日局規格適合原薬の調達難が原因で製品の安定供給リスクが発生していることが判明しました。

上記2原薬につきましては、第十九局改正にて規格を欧米局方に合わせることで、調達リスクを低減する方向で行政と議論を行っているところです。要望書どおり改正された場合、原薬調達に際してロット選別が不要となり、調達リスクの低減が見込まれます。

今回、規格不適合に伴う調達リスクに着目し、上記2品目と同様の手続きにより調達リスクを低減できる原薬がないか、現状を把握する必要があると考え、加盟団体に別紙2のとおり調査を依頼させていただきます。同様の品目が顕在化した際には、日局改正に向けた対応が可能か、積極的に検討を進めて参ります。試験結果のトレンドから、突発的な規格不適合のリスクを感じている事例がないか、品質部門、試験検査部門の方にも回答にご協力いただくと幸いです。

ご多忙中恐縮に存じますが、添付の調査につきまして、下記の要領でご回答賜りますよう、ご協力の程、宜しく願い申し上げます。

なお、調査結果集計後、日局各条改正の要望提出及びそれに伴う照会事項の対応等をご相談させていただきます場合もありますので、重ねて宜しく願い申し上げます。

謹白

記

1. 調査の対象 医療用医薬品の製造販売業者（各社代表 1 名よりご回答願います。）
2. 調査内容 別紙 2
3. アンケート調査への回答方法 下記の URL よりご回答ください

<https://forms.office.com/r/jnGF2tQKmV>

留意点 一回答につき、「5 原薬まで」とし、例えば 6 原薬ある企業様は 2 回に分けて入力をお願いします

4. 回答期間 2024 年 3 月 26 日～5 月 8 日
5. 本件に関する問い合わせ先（日薬連 安定確保委員会事務局）
e-mail antei@fpmaj.gr.jp
TEL 03-3527-3154

以上

別紙 1 日局規格適合原薬の調達難が原因で製品の安定供給リスクが発生した事例

1. エリスロマイシンのケース

(1) 概要

原薬受入時に行った確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）において、従来品にはない 2045cm^{-1} 付近の吸収が認められた。この吸収は日本薬局方(JP)の参照スペクトル及び標準品のスペクトルに見られないため、JP に不適合（但し、欧州薬局方(EP) / 米国薬局方(USP)には適合）となり、使用不可となった。原薬メーカー（海外）の在庫も全て同様に日局不適（EP/USP 適合）であったため、当該原薬の調達が不可能となり、製品の供給が滞った。

(2) JP/EP/USP の比較

赤外吸収スペクトルによる確認試験について、JP、EP、USP の規格及び試験方法は以下のとおり。

JP: 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエリスロマイシン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

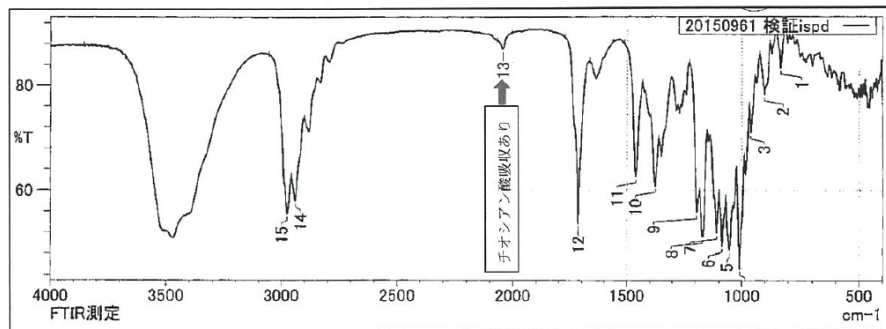
EP: Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). Comparison: erythromycin CRS. Disregard any band in the region from 1980cm^{-1} to 2050cm^{-1} .

USP: The IR absorption spectrum of a solution of it containing 50mg/ml, previously dried at a pressure not exceeding 5mm of mercury at 60°C for 3 hours, in chloroform, determined in a 0.1mm cell, exhibits maxima only at the same wavelength as that of a similar preparation of USP Erythromycin RS, except in the region between 1980cm^{-1} and 2050cm^{-1} .

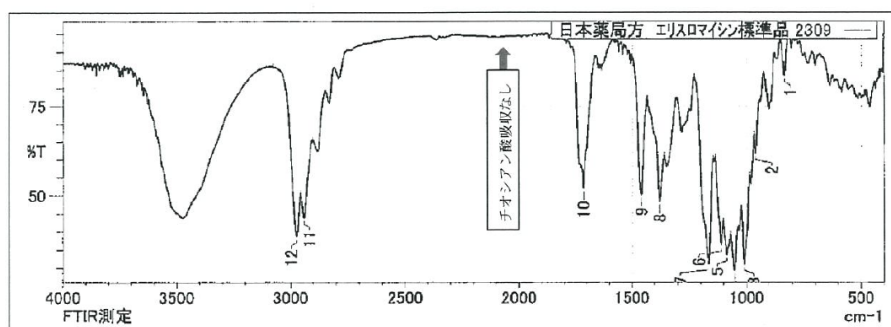
EP、USP では、被検物質のスペクトルを標準物質のスペクトルと比較するときに、 $1980\sim 2050\text{cm}^{-1}$ の吸収帯を除外するように規定している。一方、日局には相当する除外規定はない。（当該吸収ピークの原因となる不純物（チオシアン酸イオン）については、EP/USP では類縁物質の項で管理しているため、確認試験で除外しても品質は担保されている。）

(3) 実データ

JP 不適合ロットの赤外吸収スペクトル



標準品の赤外吸収スペクトル



(4) 改正要望案

確認試験(1) 赤外吸収スペクトル

EP/USP にあわせて除外規定を設ける。(1980~2050 cm^{-1})

純度試験 (3) チオシアン酸 (新規設定)

赤外吸収スペクトルの除外規定に関連して、EP/USP では当該不純物を管理するために純度試験としてチオシアン酸を規定している。JP においても EP/USP にあわせて本試験を新たに設定する。

2. セファゾリンナトリウムのケース

(1) 概要

セファゾリンナトリウムは経時的に pH の値が下がるが、JP の下限は 4.8、EP/USP は 4.0 と大きく乖離している。現時点では製造所追加や在庫積み増し等により欠品は回避されているが、使用時に JP 規格不適となるリスクがある。その場合、EP/USP には適合しているため、返品ができない。

(2) JP/EP/USP の比較

pH について、JP、EP、USP の規格は以下のとおり。

JP: 4.8~6.3

EP: 4.0~6.0

USP: 4.0~6.0

(3) 実データ

使用期限は3年であるが、保管後18ヶ月でpHが4.8を下回りJP不適となるケースがある。COAでpH5.6以上のロットを選別して輸入しているが、10ロット以上のキャンペーンでpH5.6以上のロットは1~2ロット程度である。また、海外の製造所でのpHが5.6以上であっても、輸入後の受入試験（製造後2~4ヶ月）で5.2~5.4まで低下し、製剤製造所での受入試験（製造後4~6ヶ月）で5.0~5.2まで低下していることから、国内で在庫を積み増すことは解決に繋がらない。

(4) 改正要望案

pHの規格の下限をEP/USPにあわせて4.0~6.3とする。

以上

別紙 2 局方の欧米局方との不整合に伴う調達リスクに関するアンケート

貴社名

部署名

氏名

メールアドレス

電話番号

Q1. 御社の製造販売承認品目の中で、日局適合原薬の調達に課題があり、現時点で安定供給に支障がある、または以下のような想定リスクにより今後安定供給に支障をきたす恐れのある原薬はありますか？

想定されるリスク例

- ・現サプライヤーは日局適合を保証しておらず、受入れ試験等において日局に適合しないケースがある。
- ・日局に適合するセカンドソースがなく、現サプライヤーからの供給が滞った時に製品の供給が滞る。

A) ある（ある場合はその原薬名を全て記載してください。）

B) ない（質問は以上です。）

Q2. Q1. で A) と回答された方

その原薬のうち、欧州薬局方および/または米国薬局方に収載されている原薬はありますか？

A) ある（ある場合はその原薬を 5 つまで記載してください。6 原薬以上ある企業様は 2 回に分けて入力をお願いします。）

原薬①（ ）

原薬②（ ）

原薬③（ ）

原薬④（ ）

原薬⑤（ ）

B) ない（質問は以上です。）

- ここからは、Q2.で A) に該当する原薬について、それぞれ回答ください。

Q3. 上記原薬①について、実際に調達難となり、製品の限定出荷は発生していますか？

A) はい

B) いいえ

Q4. 限定出荷を回避するために、どのような対策を講じられていますか？（複数回答可）

- A) 製品在庫を備蓄
- B) 原薬在庫を備蓄（前もって複数ロットを購入し、安全在庫を多量に確保）
- C) サプライヤーにロット選別を指示
- D) 原薬購入後、自社で試験し、ロット選別を実施
- E) 費用を上乗せして日局適合原薬の製造を指示
- F) 原薬のセカンドサプライヤー・サードサプライヤーを確保
- G) 対策は講じていない（何とかこれまで規格に適合している）
- H) 対策は講じていない（規格適合品を1ロット確保したため数年分の在庫保有、次ロットの対応未定）
- I) 対策は講じていない（その結果、限定出荷が回避できていない）
- J) その他（ ）

Q5. 上記原薬①について、エリスロマイシンやセファゾリンナトリウムと同様に日局医薬品各条の改正要望をし、欧米薬局方と調和した場合、調達リスクは低減されますか？

- A) はい
- B) いいえ（理由： ）（原薬①に関する質問は以上です。）
- C) わからない（理由： ）

Q6. Q5. で A) または C) と回答された方

具体的にどの試験項目をどのように改正すれば調達リスクが低減されるか、欧米薬局方との違いを具体的にご説明をお願いします。

（記載例：（原薬名）の（試験項目）について、USP 規格値は AAA～BBB、JP 規格値は CCC～DDD である。USP 適合品を納入し、受入試験にて JP 試験を実施しているが、（試験項目）において規格を外れたことがある and/or 規格値下限 or 上限である CCC or DDD 付近で推移しているため、受入れ試験での不適リスク and/or 経時変化に伴うリテスト時の不適リスクがあり、（試験項目）の規格値を USP にあわせてほしい）

Q7. Q5. で A) または C) と回答された方

日局各条改正の必要性を感じていますか？

- A) はい
- B) いいえ（理由： ）

Q8. Q5. で A) または C) と回答された方

日局各条改正の要望提出及びそれに伴う照会事項の対応等を実施していただけますでしょうか？

- A) はい

B) いいえ（理由： ）

C) その他ご意見（ ）

Q9. 以降は、原薬②～⑤について繰り返しの質問となります。

以上