

20031247

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

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

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷本 剛

平成16年（2004年）3月

別添 3

目 次

I. 総括研究報告

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

谷本 剛

(資料Ⅰ) 原案評価指針 (案)

(資料Ⅱ) 第十四改正日本薬局方及び第一追補に記載されている医薬品のカテゴリー分類

II. 分担研究報告

1. 最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究
岡田敏史

2. 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及び信頼性確保に関する研究 その1：記載品目の充実による日本薬局方の質的向上

谷本 剛

(資料) 原案評価指針 (案)

3. 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及び信頼性確保に関する研究 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

八木澤守正

4. 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及び信頼性確保に関する研究 その3：標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上

村井敏美, 谷本 剛

5. 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及び信頼性確保に関する研究 その4：医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上

木嶋敬二

6. 薬事法改正及び外国薬局方の現状を踏まえた日本薬局方の構成のあり方に関する研究

谷本 剛

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

別添 4

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
総括研究報告書

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

主任研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
薬品試験部長

研究要旨 日局の質的向上と信頼性確保を図る目的で、次の課題を分担して研究した。

- (1) 最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究
- (2) 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
 - (i) 収載品目の充実による日本薬局方の質的向上,
 - (ii) 薬局方外基準書の有効活用による日本薬局方の質的向上,
 - (iii) 標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上,
 - (iv) 医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上
- (3) 薬事法改正及び外国薬局方の現状を踏まえた日局の構成のあり方に関する研究

分担研究(1)では、ICHで合意された最新の品質管理技法を活用した日本薬局方を作成するためには、現在の技術水準を反映した試験方法に見直す必要があること、USP/EPに整合させた不純物管理のあり方を示す必要があること、無機性不純物のプロファイル分析のために高周波プラズマ誘導法を日局に採用する必要があること、安定性試験と貯法の関係及び有効期限とリテストについては明確な考え方を示す必要があることなどを提言した。分担研究(2)の(i)では、収載品目の充実を目指して日局15には約300品目の新規収載が計画されているが、これを実現するには原案審議体制の見直しが必要となり、原案の事前整備システムを導入した新しい効率的審議システムを構築した。更に原案整備の一定性を確保するためには原案評価指針の策定が必要と考えられ、日局原案評価指針(案)を作成した。(ii)では、第15改正薬局方に新規優先収載予定の抗生物質医薬品製剤79品目につき、日局収載に際しての「局外規第4部」の有効活用法を調査研究したが、「局外規第4部」を基にした日局原案の作成には多くの問題点があり、規格項目の多くはそれぞれの承認規格を活用せざるを得ない状態であった。また、含量均一性試験や溶出試験などの規格試験法は新たに設定するための検討が必要であった。(iii)では、標準品整備をめぐる問題点を日局標準品のあり方を踏まえて分析し、日局委員会における標準品設定の考え方や手順が不明確なこと、日局委員会と標準品製造機関との情報交換が乏しいこと、国際的整合性の確保に関する視点が欠落していること等を行政当局に提示した。更に、標準品の高度品質管理技法の確立の一環として、保存安定性の問題が懸念される生物薬品標準品の長期保存安定性予測システム及びin vitro活性評価システムの構築を検討し、生物薬品標準品も本質的には速度論的解析が可能なことを実験的に示し、生物検定法による性腺刺激ホルモンの活性評価が培養細胞を用いて簡便かつ高感度に行えることを示した。(iv)では、医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上に関しての具体的方策を検討するために、JP, USP, EP, JPEへの収載品目数、日本で使用前例のある添加剤のUSP, EPへの収載状況を調査し、添加剤の全体像を把握した。また、医薬品添加物規格収載品目についてEP, USPの関連試験法の調査を行い、国際調和の阻害要因を調査した。

分担研究(3)では、薬事法改正により日局15から2部構成が廃止されるため、日局の1部構成への移行にともなう薬局方全体の構成のあり方、薬局方の構成の変更に対応した通則の見直し、医薬品各条での医薬品の具体的な配列方法などについてそれぞれの試案を提示した。医薬品各条の構成及び配列に関しては、医薬品を4類に分類して収載するのが合理的であることを示し、その具体的な試案を提示した。

主任研究者	谷本 剛	国立医薬品食品衛生研究所 大阪支所薬品試験部長
分担研究者	岡田敏史	大阪医薬品協会 特別顧問
分担研究者	八木澤守正	(財)日本抗生物質学術協議会 常務理事
分担研究者	村井敏美	(財)日本公定書協会 大阪分室長
分担研究者	木嶋敬二	日本医薬品添加剤協会 事務局長

A. 研究目的

本研究は、日本薬局方作成基本方針の理念や改正薬事法の趣旨を今後の日局改正で具現化するための実際的な方策を策定することを目的とするものであり、日局を医薬品の品質管理に関するより信頼性の高い基幹的標準書とするためには必須の研究である。

本年度は、(1)最新の品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究、(2)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：(i)収載品目の充実による日本薬局方の質的向上、(ii)薬局方外基準書の有効活用による日本薬局方の質的向上、(iii)標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上、(iv)医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上、(3)薬事法改正及び外国薬局方の現状を踏まえた日局の構成のあり方に関する研究、等をそれぞれ分担して行う。

B. 研究方法

分担研究(1)：①日局 14 収載の 3 品目（メシル酸ガベキサート、インドメタシン及びユビデカレノン）につき、それぞれ製法の異なる複数の原薬を入手し、その不純物プロファイルを液体クロマトグラフ法により分析して類縁物質試験のあり方について実験的検証を行う。②USP の参考情報<1086> Impurities in Official Articles, 及び EP の“CONTROL of IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE” (EP 5 版掲載予定)の翻訳版を作成し、JP での対応のための基盤づくりを行う。③無機イオンの新たな分析法として高周波プラズマ誘導法を日局に導入するため、重金属試験法との比較試験を行い、その有用性を明らかにする。④ICH で調和された安定性試験の試験条件と保存方法につき、欧州医薬品庁のガイダンスの改訂に対応して昨年

度報告の見直しを行う。

分担研究(2)-(i)：収載品目数を充実するには、従来の審議体制では対応が困難と考えられ、新たな効率的審議体制の構築するために現在の審議体制の問題点を明確にし、その解決方策等を検討した。また、効率的な審議の実施に必要な方途を検討し、原案整備のための「日局原案評価指針」案の作成を試みた。

分担研究(2)-(ii)：日局 15 に新規収載予定の抗生物質医薬品製剤 79 品目について、「局外規第 4 部」の医薬品各条を解析し、問題点の明確化と対応策の検討を行った。

「局外規第 4 部」及び承認規格書には、当該医薬品の品質管理において必要とされない規格や不適切な試験法が設定されている品目があり、規格項目の整備を検討した。「局外規第 4 部」に規定されていない規格項目は製造会社より承認規格の開示を求め、承認規格書にも規定されていない規格項目については適切な規格値及び試験法の新規設定を求めるとし、品目毎の規格値及び試験法の妥当性について解析し、試験の実測値に基づく適切な規格値及び試験法の設定を検討した。

分担研究(2)-(iii)：①日局標準品のあり方と問題点に関しては、日局標準品の実態と問題点を正確に把握するために、日局標準品や他の医薬品規格書標準品の位置づけや定義を比較検討することにより、日局における標準品の考え方を明確にする。更に、一般化学分析における標準物質の定義や必要条件も参考としながら、日局標準品のあり方について考察し、そのあり方を踏まえた上で標準品整備をめぐる問題点を分析する。②生物薬品標準品の長期保存安定性予測システムの開発に関しては、分解機構が単純ではなくアレニウス式では直線的なプロットが得られ難いと一般に考えられている生物薬品標準品につき、アレニウス式の保存安定性予測法としての有用性の有無を実験的に検討する。③生物薬品標準品の培養細胞を用いた活性評価システムの開発に関しては、胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) 標準品を取り上げ、HCG に応答してプロゲステロンを産生する細胞を指標細胞として、簡便かつ高精度な in vitro 活性評価システムの構築を試みる。

分担研究(2)-(iv)：医薬品添加剤の 3 大薬局方や医薬品添加物規格、食品添加物規格などの収載状況を調査し、医薬品添加物の全体像を把握した。これらをもとに収載品目の選

定(案)を作成した。更に国際調和を遂行する上での問題点の検討、特に機能特性の規格化やファミリーモノグラフ化等の問題点を検討した。

分担研究(3)：①日本薬局方の構成のあり方に関しては、薬事法に基づく日本薬局方に該当する部分に参考情報の部分を加えて、改正薬事法の趣旨に沿った1部構成のあり方を検討し、日本薬局方の新構成の試案を作成した。また、代表的な外国薬局方である米国薬局方及び欧州薬局方の構成の現状を調査し、日本薬局方の新しい構成とこれら外国薬局方の構成とを比較検討し、各薬局方間での構成の調和について考察した。②医薬品各条の構成のあり方に関しては、日局14の第一部及び第二部に収載されている全医薬品から日局14第二追補で削除予定の脱脂綿やガーゼなどの7品目を除いた1355品目について化学系医薬品、生物系医薬品、生薬系医薬品の三つのカテゴリーへの分類を試み、この分類の過程で生じた問題点を整理してその対応策を提示することとした。

C. 研究結果

1. 最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究

(1) 類縁物質は基本的には製法に依存するが、3種の原薬につきそれぞれ製法の異なる製品の類縁物質を試験したところ、2品目は0.2%以上のレベルの不純物プロファイルに殆ど差異はなく、共通の試験法を規定することができる。他の1品目についてはプロファイルに明白な差異が認められ、無条件で共通の試験法を規定することはできないが、より厳しい規格を設定することで、共通の試験法を設定することが可能と考えられた。

(2) 不純物管理のあり方について、日局としての具体的対応策を検討するために、まずUSP及びEPの考え方を整理する必要がある、USP及びEPのガイドラインを翻訳を行った。

(3) 無機性不純物の個別分析法を充実させるために、高周波プラズマ誘導分析法(ICP)の日局への導入の必要が考えられ、重金属試験との比較検討を行い、ICPの有用性を明らかにした。

(4) 安定性試験と貯法の関係及び有効期限とリテストの関係は、日局としての対応が困難であるとの結論になり、「安定性試験ガイドライン」や「原薬GMPガイドライン」の質

疑応答集(Q&A)での対応が適切と考えられ、Q&A(案)の作成を行った。

2. 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

2. 1. 収載品目の充実による日局の質的向上

(1) 効率的審議体制の構築

収載品目の充実を目指して新規収載候補品目として約300品目が決定された。この内の約200品目は化学薬品である。このように多数の化学薬品の原案が従来の方法で審議されると計画した収載品目の充実も実現困難と考えられる。そこで、原案審議システムの現状を分析し、化学薬品の効率的な迅速審議システムを構築するための検討を行った。

迅速な委員会審議の一番の障害要因は審議に付される資料の整備不良にあると考えられた。そこで、委員会審議に入る前に企業原案等の審議用資料を如何に整備するかの方策について検討した結果、事務局に企業から提出された原案を形式、表記、規格及び試験方法の内容を対象とした原案整備を行うための組織を設置する必要があると考えられた。

また、原案整備のケーススタディーを行い、その検証結果から、従来の審議方法に比べて事前に原案を整備することによって、委員会審議が非常に迅速化されることが明確となった。収載品目の充実という目標を達成するには委員会での円滑かつ迅速な原案審議が必要であるが、このためにも事前の原案整備が大きな役割を果たすことが明らかになった。

(2) 原案整備の作業範囲

原案整備の作業範囲をどこまでにするかは委員会審議に迅速化にとって重要な問題である。「提出資料の確認」や「原案の表記の整備」のような形式的な評価及び整備は当然の作業範囲であるが、原案整備のケーススタディーの検証結果から「規格項目や規格構成の妥当性」、「試験方法の妥当性」、「規格値の妥当性」のような科学的な内容についても許容される範囲内での評価・整備を行うことが委員会の効率的審議を著しく促進させることが明かとなったことから、原案の科学的内容の整備の対象とすることが適切と考えられた。

(3) 日局原案評価指針(案)の作成

原案整備の対象が原案の内容の妥当性評価にまで及ぶ場合、原案評価の基準が一定でないといふと原案整備の結果に格差が生じる。そのた

め、原案評価が一定の水準で行えるようにするための原案評価指針の作成が必要と考えられ、本研究においては代表的なものとして原薬、錠剤、注射液の評価指針（案）を作成した（資料Ⅰ）。この評価指針（案）を参考にして行政当局が「日局原案評価指針-化学薬品編-」を作成し、実際の原案整備に利用されることが望められる。

2. 2. 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上

日局15の新規優先収載品目に選定された79品目の抗生物質医薬品製剤は、すべて現行の「局外規第4部」及び「局外規第4部その2」に規定されている医薬品であり、それらの日局収載に当って、「局外規第4部」は有効に活用することが可能であると判断された。しかしながら、「局外規第4部」は“必要最小限”の規格（ミニマム規格）を定めた規格書であり、日局収載医薬品に要求される規格項目（フル規格）を充たすことができず、従来は「日抗基外規格」として製造会社に与えられていた承認規格の開示を求める必要があった。また、承認規格書にも規定されていない規格項目については新規に設定する必要があった。既に設定されている規格項目については、その設定の意義を確認し、規格値及び試験法の妥当性に関して実測値に基づく検討を行ない、日局収載医薬品として相応しいものに整備する必要があった。

なお、本研究の成果は薬事食品衛生審議会日本薬局方部会に設置された「抗生物質委員会」における医薬品各条の原案作成作業に逐次、活用されている。

2. 3. 標準品の整備及び充実による日局の質的向上

1. 日局標準品のあり方と問題点

(1) 日局標準品のあり方

日局標準品は中立性、唯一性を有する国家標準品であることから、基本的には国自らが責任を持って値付けし、維持・供給すべきものと考えられるが、製造・供給機能の抜本的な体制強化には民間の能力の活用は不可欠であり、適切な官民分担が重要と考えられた。また日局標準品の値付けに関しては、科学的な観点からの適切さに加えて、国際的な経済取引の効率化、公正性の確保の観点から、国際整合性の確保が重要であると考えられた。

(2) 日局標準品の問題点

日局標準品の現状を分析した結果、以下の問題点が明らかとなった。

1) 設定段階

- ①日局委員会の標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多い。
- ②日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換が乏しい。
- ③国際整合性の確保に関する視点が欠落している。

2) 製造・供給段階

- ①人員・設備・予算面で標準品の製造・供給体制が貧弱である。
- ②民間の能力を活用するための法的基盤の整備がなされていない。
- ③標準品原料の長期に亘る安定供給の保証がない。

3) 利用段階

- ①適正を欠いた使用による目的外消費が少なくない。
- ②自家標準物質（二次標準）の使用に関する検討がなされていない。

II. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

(1) 長期保存安定性予測システムの開発

日局セクレチン標準品および日局脳下垂体後葉標準品バソプレシンにつき、各種保存温度下での安定性を経時的に調べてアレニウスプロットを行った結果、いずれのプロットも良好な直線性を示すことが明らかとなった。

(2) 培養細胞を用いた活性評価システムの開発

指標細胞として選定したマウス間質細胞株MLTC-1細胞は、培養液中の0.003~0.1 units/mlのHCGに濃度依存的に応答してプロゲステロンを産生することが確認された。

2. 4. 医薬品添加剤の国際調和の推進による日本薬局方の質的向上

医薬品添加剤（以下添加剤と略す）の国際調和の推進は日本薬局方（JP）の質的向上に寄与すると考えられ、次のような調査検討を行った。①JP, USP, EP, JPEへの収載品目を調査し、日本で使用前例のある添加剤のUSP, EPへの収載状況を把握した。②医薬品添加物規格（JPE）収載品目について、EP, USPの関連試験法の調査を行った。③国際調和の進捗状況、調和を阻害する要因の解決策を調査した。④モノグラフに関しては、FRCについてアン

ケート調査を行い、各条の基原及び抗酸化剤等の添加及び製造上の規制に関して調査した。
⑥アンケート調査に基づき、JP収載が可能な品目を検討した。

今回の調査研究によって、医薬品添加剤が本質的に持っている特性、機能は医薬品原薬とは異なる点が多く、これらをUSP、EPの考え方を参照しつつ、品目ごとにあるべき品質基準を求めることが日本薬局方の質的向上につながるものと考えられた。

また、3薬局方で条件の異なる試験方法が同等の結果を与えることが証明できれば、その違い認めて国際調和を推進できることから、リン酸水素カルシウムの定量法を例にして異なる試験法の互換性を確認する共同実験を行い、相互に同等の試験法であることを示した。

3. 薬事法改正及び外国薬局方の現状を踏まえた日局の構成のあり方に関する研究

I. 第十五改正日本薬局方の構成のあり方

現在第一部と第二部で構成されている日局は薬事法改正に伴い日局15からこの2部構成が廃止される。そこで、改正薬事法の趣旨に沿った薬局方の構成のあり方を検討した。日局15では「通則」、「生薬総則」、「製剤総則」、「一般試験法」、「医薬品各条」、「参照紫外可視吸収スペクトル」、「参照赤外吸収スペクトル」の順に配列して構成するのが適当と考えられた。また、「医薬品各条」、「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」の各項においては現行の第一部と第二部を統合した上で、医薬品各条のカテゴリー分類に従った配列が適切と考えられた。

II. 医薬品各条の構成

従来の第一部、第二部を廃止し、医薬品各条を一つに統合した場合、各医薬品の配列をどのようにするかが一つの大きな問題である。すべての医薬品を五十音順に配列することも一案であるが、化学合成で製される医薬品、バイオテクノロジーを応用して生産される医薬品、動物・植物・微生物から抽出して製される医薬品、生薬のように植物そのものを用いる医薬品など、医薬品の製法や基原によって品質規格のあり方が大きく異なることから、五十音順での配列では規格構成や品質規格に対する考え方のまったく異なる医薬品が混在して収載されることとなり、薬局方を医薬品

の品質基準や品質評価法の規範として位置付けるとする基本方針に従えば、薬局方の利用者にとっては極めて不便なものになると考えられた。一方、薬効や基原に基づいて医薬品を細分化してグループ分けするという考え方もあるが、医薬品各条の構成がより煩雑になり、これも薬局方の利用者にとって便利なものとは言いがたい。そこで、特有の品質規格や品質評価法を必要とする医薬品を最小限度の複数グループに分けることが適当と考えられ、医薬品各条の医薬品をその化学的本質を基本とした化学系医薬品、生物系医薬品、生薬系医薬品の三つのカテゴリーに分類し、更に化学的本質では分類できない日局複合製剤、特に「製法」の項に処方が規定されている日局製剤を第4のカテゴリーとすることが適当ではないかと考えられた。すなわち、日局医薬品を第I類（主として、化学薬品とその製剤）、第II類（主として、生物薬品とその製剤）、第III類（主として、生薬、油脂、高分子性添加剤）、第IV類（主として、医薬品各条の製法欄に処方が規定されている医薬品）に日局医薬品を分類して医薬品各条を構成するのが適当と判断した。日局14及び同第一追補に収載されている医薬品の類系分類案を資料IIとして示した。

D. 考 察

(1) 最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上

(i) 古い既承認原薬では、経済原則に基づく合成法/精製法の一元化が進む結果、不純物プロファイルに大きな差異は認められなくなり、製法の差異を包含して共通の類縁物質試験の適用が可能となるものと推察された。また、原薬の供給事情が国際化する中で、旧来の規格試験法を見直さなければ粗悪品も日局適合品として許容してしまう状況にあることも確認された。一方、再審査終了後間もない原薬では、製法の差異は不純物プロファイルの差異に確実に反映されると推察され、その場合は「別に規定する」方向で考えざるを得ないと思われる。(ii) 類縁物質を含めた不純物管理のあり方を日局本文の中で規定することには無理があると思われ、参考情報での対応を前提に考える必要がある。(iii) 原薬中の重金属類及びその他の無機物に対して、重金属試験法及び強熱残分試験法がそれぞれ適用され、総量規制が行われているが、製造

管理の立場からはプロフィール分析が必要とされており、ICPの一般試験法への早期導入を図る必要があると考えられる。(iv) 安定性試験と貯法(保存方法)の関係及び有効期限とリテストについて、製造者の立場からみて不明確なことが多いことから、昨年度の報告をベースに実際的な運用に向けてQ&A形式でのまとめ直し、「安定性試験ガイドライン」や「原薬GMPガイドライン」の質疑応答集(Q&A)で対応すべきことを提言した。

(2) 収載品目の充実

重要な医薬品の全面的収載という方針のもとで、数多くの収載原案の作成が試みられている。新規収載品目の多くは化学薬品が占めるが、この審議に従来の体制で対応するのは困難と考えられ、新たな効率的審議体制の構築が必要と考えられた。そこで、現在の審議体制を解析して問題点を明確にした上で、効率的な審議の実施に必要な方途を検討した。

従来、企業から提出された原案(企業原案)はほぼそのままの状態です事務局原案として局方委員会に審議資料として提出されている。局方委員会はこの資料に基づいて審議を開始するが、資料の不備や記載・表記の不備などがほとんど整備されていないことから、原案の内容の実質的審議以上に資料の整備や記載方法・表記方法の整備に時間を要しているのが実態であり、従来の1品目当たりの審議に要する平均的な審議時間5～6年であった。収載品目の充実を図ることは従来からの審議方式では極めて困難であると予想され、委員会審議を円滑に進めるための要点は企業原案の十分な整備による事務局原案の作成段階にあると考えられ、企業からの原案を精査して整備し、委員会での実質的審議が可能な事務局原案を作成するシステムを構築することが肝要と考えられた。本研究班に日局原案整備検討会を組織し、新規収載品目原案の事前整備を行い、この原案整備が化学薬品委員会での審議の効率化にどのように寄与するかを検証した結果、原案の事前整備によって委員会審議は極めて迅速化され、1品目当たり1年弱で審議を終了させることができた。

事前の原案整備は委員会審議の迅速化に大きく寄与することが明白になり、収載品目の充実という目標の達成に大きな役割を果たすと考えられた。

また、原案整備は「提出資料の確認」や「原案の表記の整備」のような形式的な評価

及び整備に加えて「規格項目や規格構成の妥当性」、「試験方法の妥当性」、「規格値の妥当性」のような科学的内容についても許容される範囲内で行えば、委員会の効率的審議を著しく促進させることができると考えられた。原案整備の作業範囲を上記のようにすれば、原案評価の一定性を確保するための原案評価指針が必要になることから、原薬、錠剤、注射液についての評価指針(案)を作成した。この指針案を参考にして行政当局が「日局原案評価指針-化学薬品編-」を作成し、実際の原案整備に利用されるようになることを期待する。

(3) 薬局方外基準書の有効活用

現行の「局外規第4部」に規定されている抗生物質医薬品製剤79品目を日局15に収載するに当たっては、「局外規第4部」及び「局外規第4部その2」を有効活用するとともに、製造会社より承認規格の開示を受けて、日局医薬品各条に求められる規格項目を整備する必要があり、承認規格書にも規定されていない規格項目については、新たに試験の実測値に基づく規格及び試験法を設定した原案を作成する必要がある。

また、日局に収載予定の抗生物質医薬品製剤の多くは承認時期も古く、規格値及び試験法が今日の科学水準においては不適切である場合が散見されるので見直しを行ない、日局収載医薬品として相応しい規格値及び試験法が設定されるよう整備する必要がある。

(4) 標準品の整備及び充実

(i) 日局標準品のあり方と問題点

日局標準品は各種医薬品規格書の中核をなす規格書の標準品であることから、その速やかな整備は焦眉の課題である。本研究では、その整備方策を定める上での指針とするべく、日局標準品のあり方と問題点について検討し、主たる問題点を1) 標準品設定段階、2) 製造・供給段階、3) 利用段階の3段階に分けて分析、抽出して行政当局に提示した。それらの中で特に重要な問題点は1) 標準品設定段階に係わる問題点であり、標準品として供給すべきものは何か、またその規格はどうあるべきかなど、日局標準品に関する明確な理念を日局委員会が確立することが緊急の課題と考えられる。行政当局はこれらの問題提示を受けて既にいくつかの対応を開始しており、本研究で考案した『「標準品品質標準」原案

の提出資料とその作成方法』は当局によって運用が開始されている。また日局委員会に標準品関連の事項を横断的に審議する常設組織として日局標準品委員会が設置され、日局標準品のあり方等についての審議が始まっている。この委員会が日局標準品に関する理念を確立し、関係者に周知をはかることによって共通理解が形成されることが期待される。

(ii) 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

日局セクレチン標準品および日局脳下垂体後葉標準品バソプレシンについてアレニウスプロットを行った結果、いずれのプロットも良好な直線性を示すことが確認された。このことから、たんぱく質やペプチド医薬品の変性についても本質的には速度論的解析は可能であり、加速試験によってある程度の保存安定性の予測は可能なことが示唆された。

日局HCG標準品のin vitroアッセイ法の指標細胞として検討したマウス間質細胞株MLTC-1は、HCGに高感度かつ濃度依存的に応答し、検出に十分な量のプロゲステロンを産生したことから、本細胞株を指標細胞とすることにより、日局HCG標準品の高感度かつ簡便なin vitro活性評価システムが構築できると考えられた。

(5) 医薬品添加剤の国際調和

医薬品製剤の処方に関わる医薬品添加剤(以下添加剤と略す)の国際調和は重要な事項であり、この推進は日局の質的向上に大きく寄与するものと考えられる。添加剤のJP, USP, EP, JPEへの収載状況を調査し、医薬品添加物規格(JPE)収載品目についてはEP, USPの関連試験法の調査を行ったが、医薬品添加剤の基原は多種(天然物、動植物、合成品等)であり、広範囲の製造技術や製造方法を用いて製造されること、更には添加剤が本質的に持っている特性、機能が医薬品原薬とは基本的に異なることから、これらを踏まえて添加剤の分類を行い、国際的観点からJP収載品目の選定及び品質規格の考え方を整理していく必要があると考えられた。また、国際調和を推進するには相互の相違を同等と見なす科学的証明が必要であり、リン酸水素カルシウムの定量法を例にして異なる試験法の互換性を確認する共同実験を行い、相互に同等の試験法であることを示した。このような作業は国際調和の真の推進に貢献すると考

えられた。

(6) 日局の新しい構成のあり方

第一部と第二部の2部構成であった日局が薬事法改正により1部構成に改められることとなり、平成17年に施行される。したがって、平成18年3月告示が予定されている日局15では改正薬事法の規定が適用され、日本薬局方の新しい構成のあり方を早急に確定することが必要となり、そのための検討を行い、新しい構成の試案を提示した。

現行薬局方の第二部の「通則」、「製剤総則」、「一般試験法」は第一部のそれぞれを準用していることから、第一部と第二部の区別を廃止しても問題はないが、「生薬総則」は第二部に特有のものであり、生薬系医薬品に関する総則であることから新構成においても独立した総則として位置付ける必要がある。「第一部医薬品各条」及び「第二部医薬品各条」は一つの「医薬品各条」に統合することになるが、薬局方の利用者の利便性を考えると、医薬品の特質に応じたカテゴリーに分類して収載する方が望ましいと考えられた。第一部と第二部に分けられている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もそれぞれ医薬品各条と同様に医薬品の各カテゴリーに分けて収載することが適当と思われた。このような新しい構成(案)は欧米の薬局方と比較したとき、基本的には大差ないものと思われた。

医薬品各条の構成については、利用者の利便性を図る観点から検討した。すべての医薬品を五十音順に配列することも一案であるが、化学合成で製される医薬品、バイオテクノロジーを応用して生産される医薬品、動物・植物・微生物から抽出して製される医薬品、生薬のように植物そのものを用いる医薬品など、医薬品の製法や基原によって品質規格のあり方が基本的に異なる医薬品が混在することになり、薬局方の利用者にとっては利便性が悪くなる。薬効や基原に基づいて医薬品を細分化すると、医薬品各条の構成がより複雑になるという欠点がある。そこで、特有の品質規格や品質評価法を必要とする医薬品を最小限度の複数グループに分けることが適当と考えた。そこで、医薬品各条の医薬品を第I類(主として化学合成で得られる原薬及びその製剤)、第II類(遺伝子組換え技術や組織培養法などのバイオテクノロジーを応用して製したペプチド性又はたんぱく質性の原薬及び製

剤、動植物や微生物から抽出精製したペプチド、たん白質、多糖などを主成分とする薬効を期待する原薬及び製剤、血液製剤やワクチンなどの生物学的製剤)、第Ⅲ類(生薬、油脂及びこれらの製剤、多糖等及びこれらの誘導体で主として賦形剤として用いられる医薬品)、第Ⅳ類(医薬品各条の各品目の「製法」欄に処方規定している製剤)に分類し、日局収載医薬品の分類試案を提示した。

また、日局の新構成に伴う通則の見直しの必要性についても検討し、案を提示した。

E. 結論

1) 最新の高度品質管理技法や品質管理概念の導入

- ①古い既承認原薬に対しては、製法の違いに関わりなく共通の試験法が適用可能である。旧来の規格試験法を見直さなければ、不純物含量の多い原薬を日局適合医薬品として流通させてしまうことになる。
- ②原薬及び製剤における不純物管理のあり方につき、USP/EPに整合させた基本的考え方を示す必要がある。
- ③無機性不純物のプロファイル分析の手法として、高周波プラズマ誘導法を日局一般試験法に採用する必要がある。
- ④安定性試験と貯法の関係及び有効期限とリテストについて、不明確な事項は各ガイドラインの質疑応答集の中で対応するのが妥当と考えられる。

2) 収載品目の充実

- ①主として化学薬品の日局原案の効率的審議体制のフレームを提示した。
- ②効率的な委員会審議には原案の十分な事前整備が重要であることをケーススタディーで実証した。
- ③効率的委員会審議に資するための原案整備システムを提示した。
- ④原案を評価・整備する上で必須なものとなる「原案評価指針」(案)を原薬、錠剤、注射液について提示した。

3) 薬局方外基準書の有効活用

- ①日局15に新規優先収載予定の抗生物質医薬品製剤79品目につき、「局外規第4部」の医薬品各条を基にして日局医薬品各条の原案を作成するには多くの問題点があった。
- ②「局外規第4部」は最大限に活用した上で、同規格書に欠如している規格項目に

ついては、製造会社に与えられた承認規格を活用し、双方において規定されていない規格項目については新たに規格及び試験法を設定するための検討が必要であった。

4) 標準品の整備及び充実

- ①日局標準品の問題点として、日局委員会における標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多いこと、また日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換が乏しいことなど、主要8項目を行政当局に提示した。
- ②標準品の高度品質管理技法の確立する上での基礎知見として、生物薬品標準品についても本質的には速度論的解析は可能であり、加速試験によってある程度の安定性予測は可能なことを示唆した。
- ③動物実験に依っていた性腺刺激ホルモンの活性評価が培養細胞を指標細胞として簡便かつ高感度に行えることを示唆した。

5) 医薬品添加剤の国際調和

- ①JP, USP, EPに収載されている添加剤を調査し、基原、規格項目、試験方法などでの考え方の相違点を明らかにした。
- ②国際調和を推進するため、リン酸水素カルシウムの定量法を例にして異なる試験法の互換性を確認する共同実験を行い、相互に同等の試験法であることを示した。

6) 日局の新しい構成のあり方

- ①改正薬事法の施行に伴う第15改正日本薬局方の全体的な構成のあり方を提示した。
- ②医薬品各条の構成及び配列に関して、医薬品を4類に分類して収載するのが合理的であることを示し、その具体的な試案を提示した。
- ③第十五改正日本薬局方の新構成に伴う通則の見直し案を提示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 谷本 剛：日局作成基本方針及び先進諸外国薬局方の現状を踏まえた日局の質的向上。大阪医薬品協会会報，2003，656：57～77

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

原案評価指針 (案)

- ・ 原薬
- ・ 錠剤
- ・ 注射液

II. 医薬品各条(原薬)

II-1. 名称

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
医薬品名称	日本名	医薬品の一般名称(JAN)の日本語名及び国際一般名称(INN)を参考にして命名する。 JANもINNもない場合には、慣用名を参考にして命名する。	3.2.1	名称は、名称委員会で精査するので、記載の有無のみ評価する。
	英名	日本名に対応する英名で命名する。	3.3	
	日本名別名	英名のそれぞれの単語の最初は大文字とする。 広く使用されている慣用名等で特定の商品名に由来しないものであること。 INNの日本語読み又は繁用されている名称と異なる名称は、日本名別名として掲げることができる。 日本名が改正された場合は、改正前の旧日本名を別名とする。	3.4	

II-2. 構造式・分子式・分子量・化学名・CAS登録番号

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
構造式 分子式及び分子量	構造式	[WHO]化学構造式記載ガイドライン(1996年12月)を指針にして作成する。	3.5	構造式、分子式、分子量、化学名、CAS番号は、名称委員会で見査するので、記載の有無のみ評価する。
	分子式の記載	有機化合物は分子式及び分子量を、無機化合物は組成式及び式量を記載する。	3.6.1	
		分子式の元素の記載順は、C、Hの順とし、次いでそれ以外の元素記号をアルファベット順に記載する。 塩酸塩、酒石酸塩などの酸及び結晶水は、分子式と分子式の間に「・」を入れて記載する。 [例] $C_{12}H_{15}NO_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ 酸や結晶水の数が不明のときは $x H_2SO_4, x H_2O$ などと表記する。 [例] $C_{12}H_{10}Al_8O_8S_8 \cdot x Al(OH)_3 \cdot y H_2O$	3.6.2	
分子量(式量)の記載	分子式(式量)は1999年国際原子量表により、各元素の原子量をそのまま集計し、小数第3位を四捨五入し、小数第2位まで求める。 分子式(組成式)と分子量(式量)の間には「:」を入れる。 [例] $C_9H_8O_4 : 180.16$	3.6.3		
化学名	化学名	化学名は、IUPAC命名法に従って英語で命名する。 化学名の最初は大文字で記載する。	3.7.1	
	CAS番号	化学名の後に「」を付けて記載する。 化学名を記載しない場合では、分子式(組成式)又は英名の下に記載する。 無水物などのCAS登録番号を、「○○-○○-○、無水物」のように記載する。	3.7.2	

II-3. 基原・本質

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
基原	基原の記載	化学合成で製造されたもの以外は、その基原を記載する。	3.8.1	
	基原の書きだし	高分子化合物については、合成原料などその基原を明記する。 書きだしは「本品は……」で始める。		

II-4. 成分の含量規定

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
含量規定	含量規定の記載	含量は原則として「○～□ %」のように幅で規定する。 【例】「本品は定量するとき、 $\times \times$ (分子式) ○～□ % を含む 乾燥減量の条件に従って乾燥したものを定量する場合は、 「本品を乾燥したものは定量するとき、…」と記載する。 乾燥減量の実測値に従って換算する場合は、 「本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、…」と記載する。 水分の実測値に従って換算する場合は、 「本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、…」と記載する。	39.1	
	乾燥などを行って定量した場合の記載	含量規定では、通例、具体的な医薬品各条名又は化学的純物質名の記載を行う。 医薬品各条を示す場合は、医薬品名を「」で囲んで示す。 【例】【各条日本名】 「アミノファイリン」 アミノファイリン 「アミノファイリン」 化学的純物質を示す場合は、当該各条にその分子式又は式量の記載があるものは医薬品名又は物質名の次に、分子式又は組成式を()で囲んで示す。 【例】【各条日本名】 【記載例】 塩酸エフェドリン 塩酸エフェドリン($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$) 塩化ナトリウム 塩化ナトリウム(NaCl) 化学的純物質を示す場合は、当該各条にその分子式又は式量の記載がないものは医薬品名又は物質名の次に、分子式又は組成式及び分子式又は式量を()で囲んで示す。 【例】【各条日本名】 【記載例】 塩酸オキシコドン 塩酸オキシコドン($C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$; 351.82)	39.5	
	含量規定における医薬品各条名又は化学的純物質名の記載方法	有機ハロゲン化合物の含量規定 有機ハロゲン化合物である医薬品の定量法が適切に設定されている場合には、含量規定に加え、ハロゲン含量を設定する必要はない。 ハロゲン含量を規定する場合は、成分の含量としてではなく、示性値として規定する。 小数第1位まで規定、幅で規定する。 局外規や承認規格で、「○○%以上」と規定されている場合は、その上限を101.0%とする。 【単位】で規定する。抗生物質医薬品は、「質量(力価)」又は「単位」で規定する。 原則として、幅で規定する。	39.6.2	
含量規格値	%による表記法		39.4.1	
		力価による表記法	39.4.2	

II-5. 性状

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
記載事項	記載の順	必要に応じて、色、形状、におい、味、溶解性、液性、吸湿性、光による変化、示性値(適否の判定基準としないもの)などを記載する。	3.10.2.1	
	色の表現	設定の有無	3.10.3	
		色の表現の禁則	3.10.4 3.10.4.4	

形状	様式4のデータ	3ロットのデータと規定が整合していること。	
	設定の有無	原則として、適否の判定基準として設定する。	3.10.3
におい	形状の表現	次の表現を用いる：塊、結晶、粉末、結晶性の粉末、液、ガス 「結晶性粉末」の語は用いない 「液」には、「粘性の」、「流動しやすい」などの形容詞を付けることができる。	3.10.5.1
	様式4のデータ	3ロットのデータと規定が整合していること。	
味	設定の有無	特徴的な情報が得られる場合を除いて、原則、設定する必要はない。 糖菓、劇薬、麻薬、向精神薬などには設定しない。	3.10.3
	様式4のデータ	参考として、データ又は情報が記載されていること。 特徴的な情報が得られる場合を除いて、原則、設定する必要はない。 糖菓、劇薬、麻薬、向精神薬などには設定しない。	3.10.3
溶解性	様式4のデータ	参考として、データ又は情報が記載されていること。	
	記載順序	溶解性に関する溶媒の記載順序は、溶けやすい順とす。 溶解性が同じ場合は、水、ギ酸、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(99.5)(又はエタノール(95))、無水酢酸、アセトン、2-プロパノール、1-ブタノール、ピリジン、テトラヒドロフラン、酢酸(100)、酢酸エチル、ジエチルエーテル、キシレン、シクロヘキサノール、ヘキサノール、石油エーテルの順とし、これ以外の溶媒はその極性を考慮して大きい順に記載する。	3.10.8.1
液性	溶解性を規定する溶媒	水、エタノール(99.5)、試料を直接溶解する単一溶媒は必須。 試験にエタノール(95)が使用されている場合は、エタノール(99.5)に代えてエタノール(95)に対する溶解性を規定する。 混合溶媒の設定は不要。 混合溶媒の構成成分となっている溶媒は、必要な場合は設定してもよい。 水分の規定などにより、簡略記載のために溶媒の具体的な記述がない場合でも、その試験において試料を直接溶解するのに用いる単一溶媒については記載する。 【例】水分測定の際に、試料を溶解するのに用いたメタノール	3.10.8.2
	ガスの発生や塩の形成などを伴う場合の溶解性の表現	一般の溶解性規定の次に改行して、「〇〇は△△に溶ける」と記載する。 規格試験法に、例えば希塩酸と希硝酸又は希水酸化ナトリウム試液と炭酸水素ナトリウム試液などの複数の酸又はアルカリ試液が使用されている場合、それぞれがいずれか代表的な一つの試液に対する溶解性を記載する。 鉍酸、水酸化アルカリなどの表現は用いない。 3ロットのデータと規定が整合していること。 試験結果の溶媒量が用語の示す二段階にまたがる場合は、溶媒量の多い方の用語を用いる。 飽和溶液の濃度から算出してもよい。	3.10.8.5
物理的及び化学的特性	記載方法	pH で記載する。記載例：「本品 〇g を水 × mL に溶かした液の pH は ……」	3.10.9
	記載事項	3ロットのデータと規定値が整合していること。 吸湿性、潮解性、風解性、揮散性、光による変化など、物理的又は化学的变化に関する特性を記載する。記載例：「本品は吸湿性である」、「本品は湿気によって潮解する」	3.10.10

光学活性を有する医薬品の塩の旋光性の記載	光による変化の記載	分解生成物が検出されるような変化は「分解する」とし、着色が起こるような変化は「〇色となる」と具体的な変化を記載する。 「本品は光によって徐々に変化する」とは記載しない。 貯法の保存条件に「遮光して保存する」と規定されている場合、性状の項及び各試験項目において、光の影響に関する記載の必要がないか確認する。 3ロットのデータと規定値が整合していること。	3.10.2.2	[参照] 酒石酸イブフェンプロジル
	様式4のデータ	光学活性を有する医薬品の塩で、「薬理作用を有するが光学活性のない酸又は塩基部分」と「薬理作用がないが光学活性を有する酸又は塩基部分」とで対イオンを構成している場合は、旋光性を性状における示性値として記載する。		
示性値	様式4のデータ	3ロットのデータと規定値が整合していること。		
	記載方法	原則として、原案作成要項3.12(示性値)の記載方法による。 融点は「約 〇℃」の表現を用いてもよい。 分解点は、「約×℃(分解)」とし、「〇～×℃(分解)」のような幅記載は行わない。	3.10.11.2	
ラセミ体	様式4のデータ	3ロットのデータと規定値が整合していること。		
	記載方法	不斉炭素を有するが旋光性を示さない場合(すなわち、医薬品がラセミ体である場合は、性状の項に「本品の水溶液(1→××)は旋光性を示さない(固体の場合)又は「本品は旋光性を示さない(液体の場合)」と記載する。 旋光性を示さないことを示す3ロットの実測データが必要。	3.10.11.3	
	様式4のデータ			

II-6. 確認試験

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
設定する試験法	設定の考え方	含有されている有効成分を、その特性に基づいて確認する試験方法であること。	3.11.1	
	試験の簡略化	確認試験以外の項目の試験によっても医薬品の確認が可能な場合には、その試験方法を考慮に入れて、確認試験を簡略化することができる。例えば、定量法に特異性の高いクロマトグラフ法を採用する場合のように、他の試験項目によっても有効成分の確認が十分に行われる場合には、簡略化でき、確認試験は定量法と重複する内容で設定する必要はない。 スペクトル分析に基づく方法、化学反応による方法、クロマトグラフ法による方法などを採用する。 原則として、UV法とIR法による試験を設定する。 NMR法を設定してもよいが、必須ではない。 スペクトル法の設定が困難な場合は、クロマトグラフ法又は化学反応による方法を設定する。 原薬が塩型の場合は、対イオンの確認試験を設定する。	3.11.2	
確認試験の記載順序	記載の順序	確認試験の記載の順序は、呈色反応、沈殿反応、分解反応、誘導体、吸収スペクトル(可視、紫外、赤外)、核磁気共鳴スペクトル、クロマトグラフ法、特殊反応、陽イオン、陰イオンの順とする。 参照スペクトルとの比較による方法を設定する。	3.11.3	
	紫外可視吸収スペクトル法	標準品がある場合は、標準品のスペクトルとの比較による方法も設定する。 参照スペクトル案の添付が必要 標準品のスペクトルとの比較法が設定されている場合は、標準品のスペクトルの添付が必要。 3ロットの代表的なスペクトルデータの提出が必要。	3.11.4	
スペクトル分析による方法	設定方法		3.11.6	記載例:1
	添付資料			



赤外吸収スペクトル法	赤外吸収スペクトル法	3ロットのスペクトル間に差異のないことを確認する。 原則として、臭化カリウム錠剤法による。 塩酸塩は、塩化カリウム錠剤法による。 その他の塩は、臭化カリウム錠剤法とペースト法で測定し、両者に差が認められないとき、臭化カリウム錠剤法による。 臭化カリウム錠剤法が困難なものは、液膜法などの他の方法による。 参照スペクトルとの比較による方法を設定する。 標準品がある場合は、標準品のスペクトルとの比較による方法も設定する。 結晶多形を有するもので結晶形を特定しない場合は、標準的な記載の末尾に再測定の際の前処理法について記載する。 医薬品としての結晶形が特定されている場合は、再測定の際は記載しない。 参照スペクトル案の添付が必要 標準品のスペクトルとの比較法が設定されている場合は、標準品のスペクトルの添付が必要。 3ロットの代表的なスペクトルデータの提出が必要。 吸収帯の帰属に関する資料の提出が必要 結晶多形の有無に関する記載が必要。 結晶多形を有する場合は、各多形のスペクトルデータの添付が必要。 3ロットのスペクトル間に差異のないことを確認する。	3.11.7	記載例:2
	核磁気共鳴スペクトル	3ロットのスペクトル間に差異のないことを確認する。 原則として、内部基準物質に対するシグナルの化学シフト、分裂のパターン及び各シグナルの面積強度比を規定する。 化学シフトの規定はδ数値とするが、δの表記は不要。 3ロットの代表的なスペクトルデータの提出が必要。 シグナルの帰属に関する資料の提出が必要 3ロットのスペクトル、規定された面積強度比に差異のないことを確認する。	3.11.8	記載例:3
クロマトグラフ法による方法	設定の方法	3ロットのスペクトル間に差異のないことを確認する。 原則として、内部基準物質に対するシグナルの化学シフト、分裂のパターン及び各シグナルの面積強度比を規定する。 化学シフトの規定はδ数値とするが、δの表記は不要。 3ロットの代表的なスペクトルデータの提出が必要。 シグナルの帰属に関する資料の提出が必要 3ロットのスペクトル、規定された面積強度比に差異のないことを確認する。	3.11.3.3	
	薄層クロマトグラフ法	展開溶媒には有害試薬(クロロホルムなど)を原則として用いない。 試料溶液及び標準品を用いて調製した標準溶液から得た主スポットのR _f 値、色又は形状などが等しいことを規定する。 有害試薬の使用が避けられない場合は、適切な代替溶媒の無いことを示す検討データの提出が必要。 3ロットのクロマトグラムの提出が必要	1.2 3.11.9	記載例:4
化学反応による方法	設定の考え方 試験操作条件	クロマトグラムにおいて、試料溶液及び標準品の主スポットのR _f 値等を比較する。 化学構造の特徴を特異的に確認するのに適切なものがある場合にのみ設定する。 試験は、試料溶液2～5 mLを用いて、内径15 mmの試験管で行えるように条件設定する。 化学反応で発生するガスやにおいによる試験法は設定しない。 対象となる医薬品が塩の場合は、薬理作用を持たない対イオンの確認試験も設定する。	3.11.3.2	
	設定しない試験方法 対イオンの確認試験	化学反応で発生するガスやにおいによる試験法は設定しない。 対象となる医薬品が塩の場合は、薬理作用を持たない対イオンの確認試験も設定する。	3.11.10	

一般試験法の定性反応を用いる場合の記載	一般試験法の定性反応に規定されているすべての項目を満足する場合の記載例： 「本品の…は○○の定性反応を呈する」 規定されている項目のうち、特定の項目のみを実施する場合の記載例： 「本品の…は○○の定性反応(1)を呈する。」 「本品の水溶液(1 → 100)は…の定性反応…を呈する」のように検液の濃度を規定する。 一般試験法の定性反応に有害試験薬が使用されている場合は、その項目を除いて設定する。	3.11.5
	確認する物質の名称の記載	確認する物質の名称を末尾に()で示すのは、特に誤った判断を生じやすい場合(例えば、製剤、生薬)や有毒ガスの発生などの危険がある場合などに限る。
	様式4のデータ	3.11.11
		3ロットのデータを確認する。 一般試験法以外の化学反応を利用した場合は、化学反応の原理を解説すること。

II-7. 示性値

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
記載項目	設定した示性値	アルコール数、吸光度、凝固点、屈折率、浸透圧比、旋光度、粘度、pH、比重、沸点、融点、酸価、けん化価、エステル価、水酸基価、ヨウ素価などの示性値で、適否の判定基準とする必要があるものは、この項に記載する。 上記の示性値を設定する場合、示性値という項目をつくらず、旋光度又は融点のような具体的項目で記載する。 記載順は一般試験法の配列順による。 吸光度は、確認試験で参照スペクトル法が設定されている場合には、通例、設定する必要がある項目の記載方法は原案作成要領によるが、一般試験法の規定する操作と異なる場合は、その旨を明記する。	3.12.1	
	吸光度	吸光度は、比吸光度で規定し、通例、次のように記載する。 吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (240 nm): 440 - 453 (乾燥後, 2 mg, メタノール, 200 mL).	3.12.2 ~ 3.12.12	
規格値	様式4のデータ	3ロットのデータの提出が必要		
	添付資料	3ロットのデータと規定値が整合していること。 規格値は実測値に比べて著しく緩和でないこと。 規格値が局外規又は承認規格と異なる場合は、規格値変更の理由、新規格値の設定根拠が添付資料または解説欄に示されていること。 定量法に旋光度測定法を採用している場合は、設定する必要はない。		
設定	旋光度は、通例、次のように記載する。 光線にナトリウムのD線を用いるとき： 旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +137 ~ +145° (乾燥後, 0.25 g, 水, 25 mL, 100 mm). 光線に水銀ランプの輝線を用いるとき： 旋光度 $[\alpha]_{546.1}^{20}$: +20.0 ~ +22.5° (乾燥後, 0.25 g, 水, 25 mL, 100 mm).		3.12.5	

規格値	様式4のデータ	3ロットのデータの提出が必要 3ロットのデータと規定値が整合していること。 規格値は実測値に比べて著しく緩和でないこと。 規格値が局外規又は承認規格と異なる場合は、規格値変更の理由、新規格値の設定根拠が添付資料または解説欄に示されていること。	3.12.7
	添付資料	注射剤に使用される原薬には設定する。 その他の剤形の製剤に使用する原薬に設定されている場合は、設定の意義を確認する。 pH は、通例、次のように記載する。 液体の医薬品： pH 7.0 ～ 7.5 固体の医薬品： 本品 1.0 g を水 10 mL に溶かした液の pH は5.5 ～ 6.5である。	
記載方法	規格値	3ロットのデータの提出が必要 3ロットのデータと規定値が整合していること。 規格値は実測値に比べて著しく緩和でないこと。 規格値が局外規又は承認規格と異なる場合は、規格値変更の理由、新規格値の設定根拠が添付資料または解説欄に示されていること。	3.12.10
	添付資料	融点は、通例、次のように記載する。 融点 110 ～ 114℃ 第2法又は第3法を用いるときは、その旨を融点の数値の次に記載する。 例： 融点 38 ～ 60℃ (第3法) 分解を伴うもの(分解点)は、性状の項に規定する。	
記載方法	規格値	3ロットのデータの提出が必要 3ロットのデータと規定値が整合していること。 規格値は実測値に比べて著しく緩和でないこと。	3.12.3 ～ 3.12.12
	添付資料	規格値が局外規又は承認規格と異なる場合は、規格値変更の理由、新規格値の設定根拠が添付資料または解説欄に示されていること。 原案作成要領による。 上記に準じる。	
他の示性値	規格値		

II-8. 純度試験

評価項目	評価対象事項	留意点	要領No.	備考
設定項目	記載項目	重金属及び類縁物質は、原則として設定する。 その他、品質を確保する上で必要な混在物について設定する。	3.13.1	
	記載の順序	記載の順序は、次の順とする。 色、におい、溶状、液性、酸、アルカリ、塩化物、硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、炭酸塩、臭化物、ヨウ化物、可溶性ハロゲン化合物、チオシアン化物、セレン、陽イオンの塩、アンモニウム、重金属、鉄、マンガン、クロム、ビスマス、スズ、アルミニウム、亜鉛、カドミウム、水銀、銅、鉛、銀、アルカリ土類金属、ヒ素、異物、類縁物質、残留溶媒、その他の混在物、硫酸呈色物。 純度試験においては、通例、試料を乾燥しないのでそのまま用いる。	3.13.2	
試料の取扱	試料の乾燥の有無		3.13.8.1	

溶状	設定	注射剤に使用される原薬には原則として設定する。 純度に関する情報が得られる場合には、必要に応じて設定する。 注射剤に用いられない原薬に設定されている場合は、設定の意義を確認する。 色やその濃さは、原則として、吸光度の数値比較又は色の比較液を用いて規定する。 無色の場合は、「無色澄明」と規定する。 試験の溶媒には原則として、水を用いる。 試験の溶媒に、有機溶媒、酸、アルカリは用いない。 試験における溶液の濃度は、10%、すなわち(1 → 10)を基準とする。 臨床投与での濃度が10%以上の場合は、その濃度を基準にして合理的な濃度を設定する。 溶解度から10%濃度で試験することが難しい場合は、溶ける範囲でなるべく高い濃度とする。 通例、次のように記載する。 「重金属 本品〇gをとり、第△法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液▽mLを加える(×ppm以下)。」	3.13.3	記載例：5
	設定方法			
	試験条件		3.13.3	
	記載方法			
	重金属			
	添加回収率の資料	添加回収率のデータは必須。 局外規、承認書の規格及び試験方法をそのまま設定する場合でも、添加回収率のデータは必須。 回収率は、規格値レベルの濃度で試験すること。 添加回収率は少なくとも70%以上であることを確認する。 添加回収率が70%に満たないときは、他の方法への変更を検討する。 局外規、承認書の規格及び試験方法をそのまま設定した場合は、3ロットのデータは「規格値以下」、「限度値以下」でも差し支えない。 新たな規格値、試験方法が設定されている場合は、3ロット3回の定量的実測値が必要。 規格値が20ppm以下であれば、規格値の見直しは原則として不要。 規格値が20ppm以上のときは、実測値に基づいた妥当性が示されていること。	3.13.4.6	
	様式4のデータ			
	規格値			
	設定	原則として、次のいずれかに該当する場合に設定する。 ① 製造工程からヒ素混入の可能性が考えられる場合 ② リン酸を含む化合物(リン酸塩、リン酸エステル等) ③ 無機化合物 通例、次のように記載する。 「ヒ素 本品〇gをとり、第△法により検液を調製し、試験を行う(×ppm以下)。」	3.13.4.4	
	ヒ素			
記載方法		3.13.4.5		
添加回収率の資料	添加回収率のデータは必須。 局外規、承認書の規格及び試験方法をそのまま設定する場合でも、添加回収率のデータは必須。 回収率は、規格値レベルの濃度で試験すること。 添加回収率は少なくとも70%以上であることを確認する。 添加回収率が70%に満たないときは、他の方法への変更を検討する。 添加回収率が70%に満たない場合は、設定されていた試験条件での添加回収率のデータは必須。 規定を削除する場合も、設定されており、且局外規では設定しない場合も、添加回収率のデータは必須。 局外規等に規定されており、試験方法をそのまま設定した場合は、3ロットのデータは「規格値以下」、「限度値以下」でも差し支えない。	3.13.4.6		
様式4のデータ				