

日本薬局方標準品原料の供給に関する資料

(様式-標6)

| | | |
|------------------------------|-----------|--------|
| 原 案 整 理 番 号 | * | |
| 標 準 品 名 称 | 標準品 | |
| 標 準 品 原 料 提 供 者 及 び 連 絡 先 *1 | 会 社 名 | |
| | 担 当 者 氏 名 | |
| | 所 属 部 署 | |
| | 連 絡 先 住 所 | 〒 |
| | 電 話 等 | 電話 FAX |
| | E-メールアドレス | |
| 供 給 可 能 量 *2 | | |
| 価 格 *3 | | |
| 納 期 *4 | | |
| そ の 他 *5 | | |
| 備 考 | | |

(備考) *印の箇所は記入しないこと。

記載上の留意点

- *1: 標準品としての品質に相応しい原料の供給可能な提供者について記載し、標準品原料の品質や入手等に関する問い合わせに対応できる担当者及び連絡先を記入する。
- *2: 供給可能量は、1回の供給依頼に対して対応できる量の概数を記載し、「〇〇～〇〇g」、「〇〇kg 以下」のような記載でも差し支えない。
- *3: 価格は「〇〇円/g程度」などの概数でも差し支えない。無償の場合は「無償」と記載すること。
- *4: 受注から納品までに要する標準的期間を記載すること。
- *5: その他の項には、供給予定の標準品原料に関するその他の情報(例: 約〇〇mg ずつをアンプル充填して供給する)や、継続的な供給が見込めない場合にはその旨を記載すること。

平成 15 年度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)
分担研究報告書

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－

分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会事務局長

研究要旨 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る。国際調和の推進は、日本薬局方(JP)の質的向上に寄与することが考えられる。そこで次の事項について調査検討した。①JP, USP, EP, JPE への収載品目数の調査、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、添加剤の全体像の調査を行った。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。モノグラフの検討としては、④FRC についてアンケート調査を行った。⑤各条の基原、抗酸化剤等の添加及び製造上の規制に関して調査した。最後に、⑥JP 収載に関するアンケートを実施し、収載可能品目を検討した。

本調査によって、添加物が本質的に持っている製法、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 の方針を参照しつつ、総括的に、また、品目ごとに最適解を求めることが日本薬局方の質的向上につながる事が考えられた。

分担研究者 木嶋敬二(日本医薬品添加剤協会)
協力研究者 綱川延孝(医薬品質研究会)
協力研究者 関川富士夫(フロイント産業(株))
協力研究者 宮本公人(旭化成ケミカルズ(株))
協力研究者 小笠原由明(日本カラコン(株))
協力研究者 中村克巳(大正製薬(株))
協力研究者 白井孝昭((前)エーザイ(株))

方(JP)の質的向上に寄与することが考えられる。そこで次の事項について検討した。3極(USP, EP, JP)の薬局方への添加剤の収載状況調査全体像の把握し、国際調和の sticking point の抽出などから着手した。更に「医薬品製剤の機能に関連する医薬品添加剤の特性」(Functionality Related Characteristics 以下 FRC と略す)など添加剤特有の問題を検討した。

A. 研究目的

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る。国際調和の推進は、日本薬局

B. 研究方法

日本薬局方の質的向上および信頼性確保に関する研究の一環として添加剤の3極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、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（別紙参照）。更に国際調和を遂行する上での問題点の検討、特に FRC、ファミリー化等の問題点を検討した。

C. 研究結果

1. JP, USP, EP, JPE への収載品目数の調査

医薬品添加物事典を中心に、JP、USP、EP、JPE への収載品目数の調査、わが国で使用前例のある添加剤の USP、EP への収載状況を把握等添加剤の全体像の調査を行った。

2. JPE 収載品目の EP、USP 関連試験法の調査

JPE を中心とした EP、USP の規格の比較検討を行った。（資料1）

医薬品添加物規格に収載されている品目について、EP、USP の各条と規格の内容を調査し、比較した。本調査は、日本薬局方に収載する場合の規格のあり方を検討する基礎調査となるものである。各条の比較内容は資料で示すが、本調査で気がついた点を報告する。

(1). 各条の構成(ファミリーモノグラフ)について

例えば、JPE のメタクリル酸コポリマー-L、同S及び乾燥メタクリル酸コポリマー-LD の3品目は、EP では全く同一の対応する品目が各条として存在するのに対して、NF はこれら3品目を包含するファミリーモノグラフの形態を採っている。また、マクロゴール類は NF 及び EP 共にファミリ

ーモノグラフの形態を採っている。日局の場合もファミリーモノグラフを取りこむ場合の問題点を整理し、受け入れる環境を用意すべきであると考えられる。

(2). 確認試験

1) EP の場合、一部の各条では First identification 及び Second identification と2種類の組み合わせを設定し、そのどちらを採用してもよいシステムになっている。やりやすい方を採用出来る点では試験する側ではメリットがある。この制度はベターではあるが、法規制との関連があるので日局で採用するには問題が多い。研究対象として取り上げる意味はあると思われる。

2) EP では、各条中の示性値の試験や、定量法の試験に適合するなどとした内容のものが多。試験の結果が物質の確認に結びつく場合に採用しているものであるが、受け入れ試験などで確認試験を含め限られた項目についてのみ試験を行う場合に優れた制度である。このようなスタイルは日局でも取り入れるべきであると思われる。

3) 確認試験がない品目は日局でも一部はあるが、USP/NF や EP でも採用されている。添加剤の場合、受け入れ試験で少なくとも確認試験は行う必要があると考えられ、したがって、この試験は確実に設定することが望まれる。その場合、試験の内容は化学的試験や示性値に限らず、意味があれば粒子径などの物理的な性質も積極的に取り入れるべきであると考えられる。

(3). 性状

溶解性では、取り上げてある溶媒の種類や、溶解性のランクが3局で異なっていることが多い。溶媒の種類はそれぞれのポリシーをベースにすればよいが、ランク自体は収

載の際に再測定が必要になると考えられる。

(4). 設定試験項目と試験内容の密度

1) 3局でかなり異なる場合がある。中には添加剤であることを考慮すれば過剰対応ではないかと思われるものもある。添加剤としての機能と安全性が確保されれば、試験内容は出来るだけ簡素な内容が好ましい。その意味では収載に際しては、使用分野をも含めた調査を行う必要がある。例えばEPの場合、油脂製品では脂肪酸の組成範囲を細かく規定する傾向があるが、そこまで必要性があるか検討してみる必要があると考えられる。

2) 今後の研究課題ではあるが、同じ品目が添加剤と有効成分に使われる場合に、試験項目と規格が同じでなければならないかの議論が必要と思われる。例えば添加剤用途に関しては規格内容をゆるくする対応もあり得るのではないか。USP/NFでは純粋に添加剤の場合は、NF部分に収載されているが、有効成分として使われる場合はUSP部分に規格及び試験法が収載され、NF部分はそれを準用する形になっている。

(5). 表示

USP/NF及びEPは表示を入れている場合が多い。表示の制度はメリット多く、日局でも積極的に取り入れるべきであると考えられる。

(6). その他

1) USP/NFでは用途の分類の記載がある場合があるが、吟味不十分で実際と対応していない場合が多いように思われる。

2) 比重はJPEの場合各条で温度が規定され、標準温度の20℃を用いる場合が多い。しかしUSPは25℃が、またEPは20℃が規定されており、調和が望まれる。

3) 貯法の記載内容が異なることが多い。各薬局方共に基準の設定の仕方が十分でないためと思われる。

4) 重金属、ヒ素の設定が統一されていない。JPEでは設定されていることが多いが、過剰対応とも思われる場合が多い。また、重金属ではUSPは単位に%を採用しているが、JP、EPとは異なっている。

5) オレイン酸の例では、USP/NF、EP共に原料油脂の由来が動物もしくは植物かを表示する規定がある。使う側からは重要な情報であり、日局の場合、類似品目でもこの制度を取り入れるべきと思われる。

6) 油脂製品の場合、油脂試験法に含まれる試験項目の規格に3局で違いが見られることがある。地域により得られる原料の違いによるものかも知れない。例えば、オレイン酸のヨウ素価はJPE、NF、EPで80~95, 85~95, 89~105である。

油脂に限らず、規格の限度にかなりの違いが見られる場合があるが、地域により得られるものの性質に違いがあるためかも知れない。この点は日局収載に際して考慮すべきと思われる。

7) 基原で、JPEのみならずJPでも同様であるが、乾燥品あるいは脱水物基準で含量を示す場合、「本品を乾燥したものは定量するとき、…」とあるのが多く、「本品は定量するとき、換算した乾燥物(あるいは脱水物)に対し、…」といった例は少ない。それに対してUSPやEPは基本的に後者である。USPやEP法の方が合理的と思われるが、考え方に

ついて3局間で整合させる必要があると
考えられる。

3. 国際調和の進捗状況

国際調和の進捗状況を調査した(資料2)。

(1) 国際調和の歴史

1989年 国際調和の必要性から PDG;
Pharmaceutical Discussion Group Meeting
が発足した。各局方持ち回りで年2回開催
される。その目的は次の通りである。

- ①医薬品の国際流通における試験の重複を
避ける。
- ②医薬品の国際流通を促進する。
- ③医薬品の承認を容易にする。
- ④医薬品の品質基準を一致させる。

医薬品添加剤は、以下の理由から、医薬
品領域全般に及ぼす効果大と考えられてお
り、国際調和が必要であるとされた。

- ①医薬品添加剤の規格、試験法が国際的に
大きく異なるものがある
- ②天然物由来の添加剤の規格、試験法に不
適切なものがある
- ③規格、試験法に古いものがある
- ④化学物質として取り扱われている医薬品
添加剤がある
- ⑤製造企業数が多い

2004年2月現在、調和29品目/全62品
目。未調和39品目(内11品目は追加分)
である。

(2) 調和作業

1) 国際調和のルール

国際調和の目指すものは「調和
(Harmonization)」であり、必ずしも「一
(Unison)」ではない。添加剤の場合、
Monographの完全調和のものはない。

項目毎に

- ・調和 (harmonized)
- ・非調和 (non-harmonized)
- ・各薬局方独自不規定 (not stipulate)
- ・各薬局方独自の規定 (local
requirements) を検討し、調和項目
(harmonized attributes)のみを調和文書
に記載して Sign-off する。

但し、Monographの基本となる項目、例
えば定義(含量規格)(Definition)、それ
に係る定量法(Assay)等について調和に至ら
なかった場合は Sign-off していない。

PDGによる調和のステップを示す。

| | |
|---|---------------------|
| Stage1 : Identification | 調和対象品目選定/ 主幹事決定 |
| Stage2 : Investigation | 主幹事国の内案作成 |
| Stage3 : Proposal for expert committee Review | 原案の提案 |
| Stage4 : Official Inquiry | 各局方コメントを 基に暫定案作成 |
| Stage5A: Provisional Consensus | 各局方スタイ ルで原案作成 |
| Stage5B: Sign-off | サインオフ |
| Stage6A: Regional Adoption | 調和結果を各局 方改正へ反映 |
| Stage6B: Regional Implementation | 各局方にお ける履行 |
| Stage7 : Inter-Regional Implementation | 各局 方間の履行 |

(3) 調和を阻害する要因の打開策

調和を阻害する要因を打開するために行
った日本医薬品添加剤協会が行った Round
Robin Test の実施活動を紹介する。

各局方では試薬、試験法が微妙に異なり、
これらの統一も困難なことから「試験法の
違いが分析結果にどう影響するか」を各局
の持ち回りテストにて検討した。

・PDGの要請を受けてTri-PECが実施した。主幹事役はJPECが引き受けた。

・対象品目：

- ①塩化ナトリウムのヒ素試験、
- ②リン酸水素カルシウムの定量試験

・検討の結果

試験法は異なっても結果は同一であることが証明された。

(4) まとめ

国際調和の経過を調査した結果、国際調和にとって肝要なことは、国際調和は誰の為にするのか、「調和」作業である（出来るだけ歩み寄る）ことが大切である。

4.FRCに関するアンケート調査

モノグラフの検討として、FRCについて定義を初め、アンケート調査を行った。(資料3)

FRC導入検討に際し、業界意見を把握すべくアンケート調査を実施した。

調査対象は医薬品添加剤協会会員各社110社を選んだ。同協会は医薬品添加剤供給企業と製薬企業が約半々の数より成り立ち供給者、使用者双方の立場を含んだ業界意見を反映できると考えた。

(1) アンケート調査結果の集約

アンケート発送企業110社に対し48社から回答を得た。48社の内訳は添加剤供給企業12社、添加剤商社7社、製薬企業18社、添加剤の供給と製薬又は商社機能を併せ持つ会社10社であった。

(2) 結果の要約

FRC導入に対し製薬企業は全面賛成。国際化に対応して非強制項目を局方に導入するなどの問題はあるが、これらを克服し積極的に取り組んで欲しいという意見であ

った。また品質向上等多くの効果を期待していることが明確になった。

一方、添加剤メーカーは導入には慎重であるものの、FRC検討に対しては一定の理解を示した。添加剤メーカー側から出された懸念される点は「非強制項目として導入しても運用上実質強制項目と同じ扱いになり余分な労力を強いられる」という点である。これはしばしば地方行政の指導などで経験され、またメーカーと顧客との力関係などもあり、メーカー側は最も警戒する点である。

FRCs導入時の適用方法については製薬企業、添加剤企業双方とも慎重な対応を求めている。

(3) 結論

以上はFRCの実体がまだ明確になっていない時点の調査であるが、FRCの検討については一定の理解が得られたものと理解している。しかし実際の適用に際しては周囲の意見を聞きつつ慎重な対応をすることが必要である。

なお個々の集約結果は以下の通りである

1) 添加剤企業・添加剤商社の集約結果：

添加剤企業の集約ではFRC導入に慎重だが容認する旨の結果となった。

但し、非強制項目が実質強制化になる可能性に対し強い懸念が示された。

添加剤商社になると更に慎重な意見が趨勢を占めた。

2) 製薬企業・双方にまたがる企業の集約：一方製薬企業は全面的にFRC導入に賛成で、品質向上効果も含め強い期待感が示された。

添加剤製造と医薬品製造を兼ねた企業では双方の中間的な意見、つまりFRC導入に

ある程度理解を示しつつも非強制項目が実質強制項目の扱いになる懸念が示された。

5. 基原、抗酸化剤等の添加及び製造上の規制に関する調査

各薬局方における基原、抗酸化剤等の添加及び製造上の規制に関する調査を行った(資料4)。

(1) 各薬局方における基原の扱い

医薬品添加剤では、化学的に同一物質であっても、粉体としての性質などの違いにより機能には大きな違いが現れることがある。製造方法が同一であって、そのような違いが現れる場合には、各条はファミリーモノグラフ扱いにすればよいが、製造方法が本質的に異なる場合には、異なる各条を設けることが適切と考えられる。当然ながら、製造方法が異なれば、不純物のプロファイルなども異なってくることもある。化学的には同一でも、異なる製造方法が存在し、それらの間で性質が異なる場合には、基原で製造方法を規定すれば、無用の混乱を避けることが出来る。このような混乱の実例が最近の国際調和活動の中から見出されているが、その実例について調査した。またそれに基づいた対案を考察した。

1) 化学的に同一物質で製造法により性質が異なる例

①日局「軽質無水ケイ酸」

本各条には製造方法の記載がない。無水ケイ酸の場合、製造法には基本的に気相法及び液相法とがあり、その違いにより性質や純度にも違いがある。しかし、そのどちらによるものも、設定された試験の範囲では、

規格に適合するものが存在し、現実にこの名称のもとにその両者が流通している。

USP/NF及びEPいずれも両者は別の品目で収載されている。特にUSP/NFの場合は、基原には製法も記載されており、また性状の項目では、粒子の大きさが気相法によるものが約15nmに対して、液相法が2~10μmとの記載があり、両者ははっきり区別されている。

具体的には以下の通りである：

Silicon Dioxide (液相法無水ケイ酸)

ケイ酸ナトリウム溶液中の溶解しているシリカ SiO₂ を不溶化することにより得られる。ケイ酸ナトリウムを無機酸に加えて得られる場合は、シリカゲルと呼ばれ、またケイ酸ナトリウム溶液の不安定化に基づいて微細粒子を生成するような方法によるものは沈降シリカと呼ばれる。

Colloidal Silicon Dioxide (気相法無水ケイ酸) ケイ素化合物の気相加水分解により得られる超顕微鏡的な熱分解法シリカである。

このような違いに基づいて、国際調和における日局「軽質無水ケイ酸」は2品目に分ける形で進められている。

②薬添規「カルボキシメチルスターチナトリウム」

本各条の基原には、「デンプンのカルボキシメチルエーテルのナトリウム塩」との記載があるのみで、製造方法には言及していない。しかし本品目には実質的に異なる次の2種類が存在する。

i) 食品添加物規格に「デンプングリコール酸ナトリウム」があり、これは架橋反応を行っていないものである。このものも薬

添規の規格に適合すると考えられるものである。

ii) 一方実際に本品目の名称で流通しているものは、架橋反応を行っているものである(種々の印刷物の情報による)。メーカーは架橋の内容を明らかにしていないが、架橋反応を行うことで不純物プロファイルは異なると考えられる。

本品目は現在JPE, NF及びEPに収載されており、国際調和の対象になっているものである。しかし、基原における記載はJPEとNFは架橋反応には言及していないのに対して、EPは架橋したものであると定義している。国際調和の結果は基原で、架橋したものとそうでないものが含まれることになった。

以上の2例は、同一の名称に基づくものであるにもかかわらず、性質や不純物組成にも違いがある製品が流通したり、あるいは、本来想定したものと異なるものが流通する要素を含んでおり、不合理であると考えられる。いずれの場合も、収載される際に基原に製法を的確に記載しておけば、発生が避けられたと思われものである。

2) 日局の医薬品添加剤各条の基原における製法記載の状況について

日局第二部の中から化学的合成品あるいは半合成品などで、複数の製法があり得るものをピックアップし、製法の記載の有無を調査した。40品目について調査したが、その内製法の記載があった品目は14品目で、半数以下であった。また内容的には簡単なものが多く、たとえば不純物プロファイルに違いをもたらすことがないようにするには、不十分と思われた。

3) 基原における製法記載のあり方に関する考察

第十五改正日本薬局方医薬品各条原案作成要領の実務ガイドによれば、基原に関しては、原薬の場合、「通例、化学合成で製造されたもの以外は、その基原を記載する」とあるだけで、内容までは言及されていない。しかし、添加剤の場合、前述のように基原である程度の縛りを入れないと、不純物プロファイルや機能に無視出来ない程度の違いを生ずることが起こり得る。そこで、医薬品添加剤製品の各条の基原では、特に次のようなことが想定される場合には、主要原料及び製造方法は記載すべきであると考えられる。

規格を満足するものが、想定した以外の原料を用いて、あるいは想定した以外の製造方法により得られることがあり、あるいは将来製造技術の進歩により得られる可能性があり、それにより不純物組成や機能性に違いが現れることが考えられる場合である。

例えば、薬添規「メタクリル酸コポリマー」の場合、モノマーを乳化重合することにより得られるが、その重合では重合開始剤(重合触媒)、乳化剤、分子量調節剤など様々な添加剤が用いられる。それらは通常企業秘密であり、メーカーが異なれば同一とは限らず、また揮発性以外のものは、特別な精製法を採らない限りそのまま製品に残留する性格がある。高分子物質ではこのように合成で各種の添加剤が用いられているが、それらの大部分は純度試験にも組み込まれておらず、それらに関する縛りも存在しな

い状況にある。したがって、高分子物質については、製造法に関して可能な限り基原に盛り込むことが安全性の観点からも望まれるものである。

(2) 各薬局方における抗酸化剤等の添加の扱い

日本薬局方では、抗酸化剤等の添加に関する規定はなく、添加してはならないとされているが、USP/NF、EP では認めている。

3局の調査を行った。

- 1) NF, EPには上記以外にも油脂関係の各条には酸化防止剤の添加を許容したものが多く。
- 2) JP, JPEでは酸化防止剤の添加の許容は皆無ではなく、軽質流動パラフィン及び流動パラフィンで例はある。これ以外には見当たらない。
- 3) 酸化防止剤の添加は BHT で試験法を規定した例(EP)はあるが、他は見当たらない。一般には酸化防止剤の添加の名称と添加量を表示するだけの対応になっている。
- 4) 安定剤と酸化防止剤がほとんどであるが、ヒドロキシプロピルセルロースのように、ケーキング防止剤の例もある。

(3) 添加剤の製造に関する比較

日本薬局方に収載されている添加剤は、薬事法第一章総則第二条(1)により医薬品として定義されており、その製造所は厚生労働大臣の製造業許可が必要である。また、その製造所の構造設備が、厚生労働省令で定める基準に適合しなければならない。

一方、米国及び欧州では日本のような製造所に関する法規制はなく、各製造所で製造した添加剤が各局方の規格に適合すれば

局方適合品とすることができる。

また、同一製造所或いは同一製造ラインにおいて化成品及び医薬品添加剤を製造することもできる。しかしながら、添加剤の使用者である製薬会社はその添加剤が医薬品原料として適正かどうかを査察等により確認しなければならない (Supplier Audit)。即ち、使用者責任である。

GMP に関しては、IPEC の添加剤 GMP は自主ガイドラインであり、その法的強制力はないが局方収載品だけでなく非収載品にも適用することができる。

最近の EP の General Monograph に “SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE” が追加され、以下のように規定された。

“Substances for pharmaceutical use are manufactured by procedures that are designed to ensure a consistent quality and comply with the requirements of the individual monograph or an approved specification”

これは EP に収載されている医薬品成分 (医薬品添加剤を含む) は、一定レベルの GMP に従い、かつ EP 規格に適合するものであると解せられるが、GMP という用語は使われていない。

以上のように、局方に収載されている添加剤の製造に関する規制は、日本と欧米とで大きく異なることがわかる。

6. JP 収載品目についてアンケート調査

日本薬局方では医薬品添加物規格 (薬添規) のうち、汎用性の高いもの (使用頻度の高いもの) は第十五改正日本薬局方に収載していくことが検討している。そこで、日本

医薬品添加剤協会会員各社にアンケート調査を実施した。(資料5)

局方収載を希望する理由、希望しない理由を聞いたところ、収載を希望する理由は国際化の観点が多く、収載を希望しない理由は、収載の手続き、法的規制面の制約を挙げている。

収載を希望した製造会社に、局方収載のためのデータの作成、医薬品としての管理薬剤師の設置等について対応が可能かを聞いたところ、対応可能とした品目は次の通りであった。

| | 局方収載希望品目 | 出典 |
|----|------------------------------|--------|
| 1 | 精製卵黄レシチン | 薬添規 |
| 2 | ヒアルロン酸ナトリウム | — |
| 3 | リン酸水素カルシウム造粒物 | 薬添規 |
| 4 | 無水リン酸水素カルシウム造粒物 | 薬添規 |
| 5 | クエン酸第一鉄ナトリウム | 食添 |
| 6 | クエン酸二水素ナトリウム | 薬添規 |
| 7 | クエン酸二ナトリウム | 薬添規 |
| 8 | L-酒石酸水素カリウム | 局外規、食添 |
| 9 | L-酒石酸ナトリウム | 薬添規、食添 |
| 10 | プルラン | 薬添規 |
| 11 | 感光素 201 号 | 薬添規 |
| 12 | ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート | 薬添規 |

この結果から、次の品目について薬局方に

収載するための検討を依頼した。

- (1) クエン酸二ナトリウム
- (2) クエン酸二水素ナトリウム
- (3) プルラン

クエン酸二ナトリウムは特に課題はなかったが、クエン酸二水素ナトリウムでは定量法の改訂、プルランでは定量法の新規設定が必要とされた。

D. 考察

添加物は多数の基原（天然物、動植物、合成物等）の化学物質があり、広範囲の製造技術や製造方法を用いて製造される。これらを踏まえて添加剤の分類を行い、国際的視野から判断し、JP に添加剤を導入することが必要である。

E. 結論

3 極収載の添加剤を調査し、規格項目設定に関し、FRC や国際調和の sticking point、リン酸水素カルシウムの定量法を 3 極の方法、すなわち、互換性のための確認試験を行った。これらは国際調和の観点からも JP 収載の添加剤の質的向上に役立つことが考えられる。

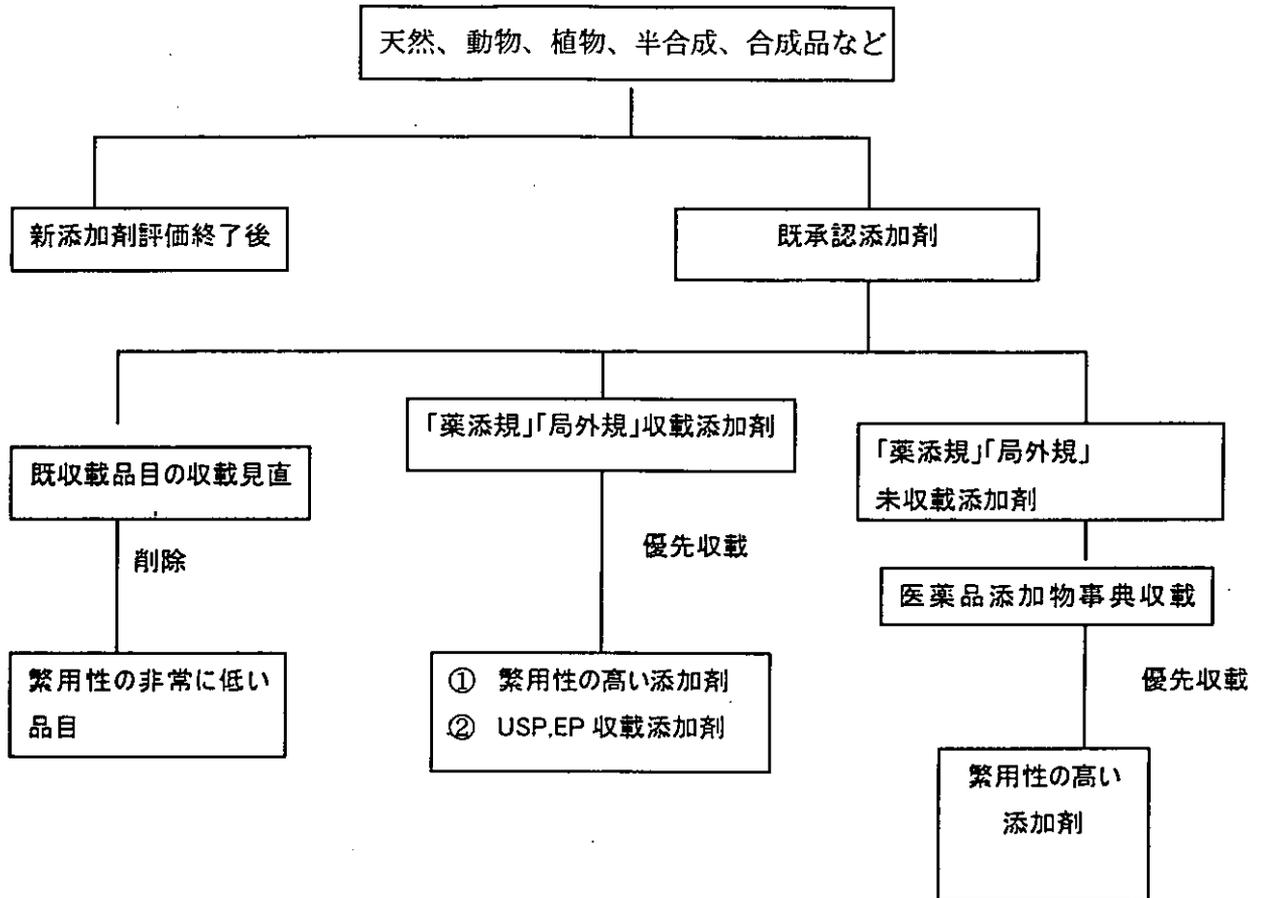
F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

(A) JP への医薬品添加剤の収載品目選定指針 (案)



J P Eを中心としたE P , U S Pの規格の比較検討

医薬品添加物規格に記載されている品目について、EP、USPの各条と規格の内容を調査し、比較した。本調査は、日本薬局方に記載する場合の規格のあり方を検討する基礎調査となるものである。各条の比較内容を示す前に本調査で気がついた点を先ず示す。

1. 概括的まとめ

(1). 各条の構成 (ファミリーモノグラフ) について

例えば、J P Eのメタクリル酸コポリマーL、同S及び乾燥メタクリル酸コポリマーの3品目は、E Pでは全く同一の対応する品目が各条として存在するのに対して、N Fはこれら3品目を包含するファミリーモノグラフの形態を採っている。また、マクロゴール類はN F及びE P共にファミリーモノグラフの形態を採っている。日局の場合もファミリーモノグラフを取りこむ場合の問題点を整理し、受け入れる環境を用意すべきであると考えられる。

(2). 確認試験

- ・ E Pの場合、一部の各条では First identification 及び Second identification と2種類の組み合わせを設定し、そのどちらを採用してもよいシステムになっている。やりやすい方が採用出来る点では試験する側ではメリットがある。この制度はベターではあるが、法規制との関連があるので日局で採用するには問題が多い。研究対象として取り上げる意味はあると思われる。
- ・ E Pでは、各条中の示性値の試験や、定量法の試験に適合するなどとした内容のものが多。試験の結果が物質の確認に結びつく場合に採用しているものであるが、受け入れ試験などで確認試験を含め限られた項目についてのみ試験を行う場合に優れた制度である。このようなスタイルは日局でも取り入れるべきと思われる。
- ・ 確認試験がない品目は日局でも一部であるが、USP/NFやEPでは数が多い。全部の試験を実施すれば確認の目的は同時に達成される場合が多いと思われる。添加剤の場合、受け入れ試験で少なくとも確認試験は行う必要があると考えられ、したがって、この試験は確実に設定することが望まれる。その場合、試験の内容は化学的試験や示性値に限らず、意味があれば粒子径などの物理的な性質も積極的に取り入れるべきと考えられる。

(3). 性状

- ・ 溶解性では、取り上げてある溶媒の種類や、溶解性のランクが3者で異なっていることが多い。溶媒の種類はそれぞれのポリシーをベースにすればよいが、ランク自体は収載の際に再測定が必要になると考えられる。

(4). 設定試験項目と試験内容の密度

- ・ 3局でかなり異なる場合がある。中には添加剤であることを考慮すれば過剰対応ではないかと思われるものもある。添加剤としての機能と安全性が確保されれば、試験内容は出来るだけ簡素な内容が好ましい。その意味では収載に際しては、使用分野をも含めた調査を行う必要がある。例えばEPの場合、油脂製品では脂肪酸の組成範囲を細かく規定する傾向があるが、そこまで必要性があるか検討してみる必要があると考えられる。
- ・ 今後の研究課題ではあるが、同じ品目が添加剤と有効成分に使われる場合に、試験項目と規格が同じでなければならないかの議論が必要と思われる。例えば添加剤用途に関しては規格内容をゆるくする対応もあり得るのではないか。USP/NFでは純粹に添加剤の場合は、NF部分に収載されているが、有効成分として使われる場合はUSP部分に規格及び試験法が収載され、NF部分はそれを準用する形になっている。

(5). 表示

- ・ USP/NF及びEPは表示を入れている場合が多い。表示の制度はメリット多く、日局でも積極的に取り入れるべきであると考えられる。

(6). その他

- ・ USP/NFでは用途の分類の記載がある場合があるが、吟味不十分で実際と対応していない場合が多いように思われる。
- ・ 比重はJPEの場合各条で温度が規定され、標準温度の20℃を用いる場合が多い。しかしUSPは25℃が、またEPは20℃が規定されており、調和が望まれる。
- ・ 貯法の記載内容が異なることが多い。各薬局方共に基準の設定の仕方が十分でないためと思われる。
- ・ 重金属、ヒ素の設定が統一されていない。IPEでは設定されていることが多いが、過剰対応とも思われる場合が多い。また、重金属ではUSPは単位に%を採用しているが、不自然の感がある。
- ・ オレイン酸の例では、USP/NF, EP共に原料油脂の由来が動物もしくは植物かを表示する規定がある。使う側からは重要な情報であり、日局の場合、類似品目でもこの制度を取り入れるべきと思われる。
- ・ 油脂製品の場合、油脂試験法に含まれる試験項目の規格に3者で違いが見られることがある。地域により得られる原料の違いによるものかも知れない。例えば、オレイン酸のヨウ素価はJPE,NF,EPの順で80~95, 85~95, 89~105である。
油脂に限らず、規格の限度にかなりの違いが見られる場合があるが、地域により得られるものの性質に違いがあるためかも知れない。この点は日局収載に際して考慮すべきと思われる。
- ・ 基原で、JPEのみならずJPでも同様であるが、乾燥品あるいは脱水物基準で含量を示す場合、「本品を乾燥したものは定量するとき、…」とあるのが多く、「本品は定量するとき、換算した乾燥物（あるいは脱水物）に対し、…」といった例は少ない。それに

対してUSPやEPは基本的に後者である。USPやEP法の方が合理的と思われるが、考え方について3局間で整合させる必要があると考えられる。

2.各条での気がついたこと

| | 品名 | 気付いた点 |
|----|------------------------|---|
| 1 | ブドウ糖水和物 | EPに発熱物質試験の項目設定有り。水分測定により規格幅を設け本品が、水和物であることを確認している。 |
| 2 | ジメチルシリケート | USPにはラベル表示によるグレード分けが義務付けられている。USP NFに菌体毒素試験の項目が設定されている。 |
| 3 | エトキシカルシウム 二ナトリウム | JPE: 確認試験においてクロム酸カリウム使用 USP: 定量において0.1M硝酸水銀試液を使用 |
| 4 | 酢酸エチル | 比重の項に置いて3局とも規格範囲が異なる |
| 5 | レイン酸エチル | ヨウ素価の項に置いて3局とも規格範囲が異なる |
| 6 | エチルアルコール | USP: ラベリングによる粘度やエトキシ基の含量を表示するよう義務付けられている。 |
| 7 | エチルアルコール水分散液 | USP: 適当な antifoaming and antimicrobial agents が認められている。 |
| 8 | エリスリトール | JPEに記載されている保管条件については現在製造メーカーより冷所保存の条件を外すよう準備中である。EP: では類縁物質をエキクロ法により的確に確認しているのに対し、JPEでは糖類で全体を見ている。 |
| 9 | ブドウ糖液 | JPEに収載されていない |
| 10 | ヒドロエチルアルコール | USP: 決められた水溶液の状態に置いては粘度を明記する。 |
| 11 | ラノリン | JPE及びEPに収載されていない |
| 12 | メタケイ酸アルミニウム ・マグネシウム | USPでは微生物試験が設定されている。またグレードについて4グレードが表で掲載されているが、JPEでは基原で二つのタイプを述べているだけである。 |
| 13 | メタクリル酸コポリマー-L | 実質的に同一の3品目がJPE、NF及びEPに収載されているが、JPEとEPが個別のモノグラフになっているのに対して、NFはファミリーモノグラフであり、タイプを表示する規定としている。規格、試験項目、試験方法には3者でかなりの違いがある。乾燥メタクリル酸コポリマーは乳化重合により得られるため界面活性剤を含むが、NF、EPは特定せずに含んでもよいとし、EPの場合は名称と濃度の表示を規定。 |
| 14 | メタクリル酸コポリマー-S | |
| 15 | 乾燥メタクリル酸コポリマー | |
| 16 | メタクリル酸コポリマー-LD | JPEは界面活性剤として、物質を特定している。但し濃度の規定はない。NF及びEPは物質は特定せずに含んでもよいとし、名称と量は表示することを規定。EPのみ微生物限度試験を設けている。 |
| 17 | メチルアルコール | EPには収載なし。含量はJPEは比重試験による簡便な方法であるのに対し |

| | | |
|----|----------------------------|---|
| 18 | メチルイソブチル ケトン | EPには収載なし。比重の試験はJPEはd(20/20)、NFはd(25/25)と条件が異なるため単純比較が出来ない。酸、蒸発残留物ではJPEの方が格段厳しい。 |
| 19 | モノエタノールア ミン | EPには収載なし。確認試験はJPEにはあるがNFにはなし。両者定量法は酸アルカリ滴定であるが、指示薬は異なる。JPE：プロモクレゾールグリーン、NF：プロモクレゾールグリーン・メチルレッド混合指示薬 |
| 20 | オクチルドデカノ ール | 定量法は、JPEではない。NF及びEPはガスクロマトグラフ法で、前者は面積百分率法、後者は標準品を用いる内標準法である。試験項目は3者で違いが大きい。 |
| 21 | オレイン酸 | EPのみ酸化防止剤を認めている。NF及びEPは原料が植物由来か動物由来かの表示をすることを規定している。NFには確認試験がない。EPには脂肪酸組成に関する細かい規定がある。 |
| 22 | オレイルアルコー ル | EPには収載なし。NFには確認試験はない。試験項目及び規格には若干違いがある。 |
| 23 | 硫酸オキシキノリ ン | EPには収載なし。確認試験でJPEは4種類を設定しており、かなり労力を要するが、NFは赤外吸収スペクトル法を含めた2種類のみである。 |
| 24 | フェニルエチルア ルコール | EPには収載なし。JPEには含量規定があり、かなり煩雑な試験であるが、NFには基原そのものがない。試験項目には両者でかなりの違いがある。 |
| 25 | リン酸 | 定量法はいずれも酸アルカリ滴定であるが、指示薬がJPE及びNFがチモールフタレインであるのに対して、EPはフェノールフタレインである。純度試験の項目に関して3者でかなりの違いがある。貯法でEPがガラス容器と記載しているのが特徴的である。 |
| 26 | 酢酸ビニル樹脂 | USP/NFには収載なし。試験の内容にかなり違いが見られる。JPEの方はかなりおざなりの感がある。 |
| 27 | ポリビニルアルコ ール（完全けん化 物） | JPEは完全けん化物と部分けん化物に分けて収載。NF及びEPはそれぞれ1品目のみが収載。NFは部分けん化物の内のけん化度85～89%の限られたもののみが対象。EPは完全けん化物、部分けん化物を包含し、範囲はJPEよりも広い。NFには確認試験はない。この場合適当な試験方法がないわけではない。 |
| 28 | ポリビニルアルコ ール（部分けん化 物） | 試験項目、試験方法、規格に3者でかなり違いがある。 |
| 29 | ソルビン酸カリウ ム | 確認試験でEPの場合 first identification 及び second identification の形式をとっているのが特徴的。EPのみアルデヒドの試験を設定している。 |
| 30 | プロピオン酸 | EPには収載なし。比重の規格には違いが大きく、オーバーラップ部分がない。JPEはd(20/20)であるのに対してNFはd(25/25)と条件が異なるためと考えられる。確認試験はNFにはないが、JPEは赤外吸収スペクトル法であり、この試験法で十分と考えられる。 |
| 31 | アルギン酸プロピ | EPには収載なし。各種の試験で、試料に関しJPEはあらかじめ乾燥するのに |

| | | |
|----|------------------------|---|
| | レングリコールエステル | 対して、NFは乾燥せず、換算した乾燥物に対する含量等の値を求める形になっている。乾燥減量の限度が20.0%大きいことから、NFの方法が適切と考えられる。NFではアルギン酸誘導体に特異的なウロン酸含量を求める定量法があるが、JPEには定量法そのものがない。 |
| 32 | モノステアリン酸 プロピレングリコール | NFには確認試験がない。JPE, EPにはあり、適当な試験方法が存在しないわけではないと考えられる。試験項目、試験法には3者で違いが大きい。けん化価の場合NFとEPの間には違いが大きくオーバーラップ部分もない。 |
| 33 | サフラワー油 | EPには収載なし。試験項目にかなりの違いがある。この品目はUSP部分に収載され、NF部分には記載がない。USPの方は脂肪酸組成の試験があり、かなり煩雑である。 |

JPE、USP/NF、EP の規格内容の違い資料一覧

1. クロスポビドン
2. 無水リン酸一水素ナトリウム
3. ブドウ糖水和物
4. フタル酸ジブチル
5. ジエタノールアミン
6. フタル酸ジメチル
7. ジメチルポリシロキサン
8. エデト酸カルシウム二ナトリウム
9. 酢酸エチル
10. オレイン酸エチル
11. エチルバニリン
12. エチルセルロース
13. エチルセルロース水分散液
14. エリスリトール
15. フマル酸
16. ブドウ糖液
17. グアーガム
18. ハードファット
19. ヒドロキシエチルセルロース
20. ミリスチン酸イソプロピル
21. パルミチン酸イソプロピル
22. ラノリン
23. ラノリンアルコール
24. メタケイ酸マグネシウム・アルミニウム
25. マレイン酸
26. リンゴ酸
27. メタクリル酸コポリマー-L、メタクリル酸コポリマー-S、乾燥メタクリル酸コポリマー
28. メタクリル酸コポリマー-LD
29. メタノール
30. メチルイソブチルケトン
31. モノエタノールアミン
32. オクチルドデカノール
33. オレイン酸
34. オレイルアルコール

35. 硫酸オキシキノリン
36. フェニルエチルアルコール
37. リン酸
38. 酢酸ビニール樹脂
39. ポリビニルアルコール (完全けん化物)、ポリビニルアルコール (部分けん化物)
40. サフラワー油
41. ソルビン酸カリウム
42. プロピオン酸
43. アルギン酸プロピルグリコールエステル
44. モノステアリン酸プロピレングリコール
45. デヒドロ酢酸ナトリウム
46. アルギン酸ナトリウム
47. リン酸水素ナトリウム
48. ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート
49. ステアリン酸ナトリウム
50. モノステアリン酸ソルビタン
51. モノラウリン酸ソルビタン
52. 中鎖脂肪酸トリグリセリド
53. マイクロクリスタリンワックス
54. トリエタノールアミン
55. ソルビン酸
56. トリアセチン

1, クロスボビドン

| 品名 | クロスボビドン | Craospovidone | Crospovidone |
|----------|---|--|---|
| 試験項目 | JPE | NF21 | EP |
| | | (C ₆ H ₉ NO) _n | |
| 基原 | 本品は1-ビニル-2-ピロリドンの | 本品は水に不溶のN-ビニル1-2-ピロリドンを人工的に架橋させた重合体である | |
| 性状 | 本品は白色～微黄色の粉末でにおい及び味はない。 | | 性状：白色又は帯黄色の粉末又はフレークで、吸湿性がある。 |
| 確認1) | 本品を105°Cで1時間減圧乾燥し、Kbr法によりIRを測定する。 2950、1660、1420、1290付近に吸収 | A 前もって105°Cの真空中で1時間乾燥させた本品を用いてIRをそくしている 方法<197k> | 確認 IR Stスペクトルと比較 |
| 2) | 本品1gを10mLの水に懸濁し、ヨウ素試液0.1mLを加え、30秒間振り混ぜる。更にデンプン試液1mLを加えて振り混ぜるとき、液は青色を呈しない | B 本品1gを水10mに加え、0.1Nのヨウ素を0.1mL加える。これを30秒攪拌し、デンプン試液を1mL加える。この時液の色は青色を呈さな | 1gを水10mLに溶かし、0.05Mヨウ素液0.1mLを加え30秒振り混ぜる30秒以内に青色を呈しない。 |
| | | | 0.1gを水10mLに加え、振り混ぜる。懸濁液を形成し、15分以内に消失しない。 |
| pH | 本品1gを水100mLに懸濁した液のpHは5.0～8.0である | pH <791> (1→100) H5.0～8.0 | p |
| 純度試験 | | | |
| 水可溶物 | 本品25.0gに水200mLを加えて1時間かき混ぜ、更に水を加えて250mLとした後、静置する。上澄液100mLを孔径3μmのメンブレンフィルターでろかし、ろ液を更に孔径0.45μmのメンブレンフィルターでろ過する。得られたろ液50mLをあらかじめ恒量にしておいたビーカーにとり蒸発乾固し、110°C3時間乾燥した後、質量を量るとき残留物は0.075g | 本品25.0gを400mLのビーカーにとり、200mLの水を加え、…以下JPEとほとんど同じ 規格：残留物は75mg (1.5%) 以下 | 水可溶物 1.0%以下 |
| 不純物 | | | A 10ppm以下 |
| 過酸化 | | | タイプA: 400ppm以下 タイプB: 1000ppm以下 2.0gを50mLの水に懸濁し、この25mLに… |
| 重金属 | 10ppm以下 (本品2.0g 第2法) | 0.001%以下 方法II<231> | 10ppm以下 (2.0g、D法、St…) |
| ヒ素 | 2ppm以下 (本品1.0g 第3法) | | |
| ビニルピロリドン | 本品4.0gに水30mLを加えて15分間かき混ぜ、ろ過する。残留物を水100mLで洗い、洗液を先のろ液に合わせる。この液に酢酸ナトリウム三水合物0.5gを加えた後、ヨウ素の色が退色しなくなるまで0.05mol/Lヨウ素で滴定する。更に0.05mol/Lヨウ素3.0mLを正確に加え、10分間暗所に放置した後、0.1mol/L硫酸ナトリウム液で滴定する。(指示薬：デンプン試液3mL)。同様の方法で空試験を行う。 0.05mol/Lヨウ素液の消費量は0.72mL以下 | 規格及び試験方法はJPEと同じ | |
| 水分 | 5.0%以下 (1g直接滴定) | 5.0%以下 <921> | |
| 乾燥減量 | | | 5.0%以下 (0.500g、100-105°C) |
| 強熱減分 | 0.4%以下 (2g) | 0.4%以下 (2g) | 0.1%以下 (1.0g) |
| 定量法 | 11.0～12.8% (本品約0.025gを精密に盛り、窒素定置法により試験を行う。) | 11.0～12.8%の窒素を含む 本品0.1gを精密に盛り窒素定置法II<461> | |
| 貯法 | 気密容器 | 気密性の容器に保管する | |
| 投与経路 | 経口投与 | | |

2, 無水リン酸一水素ナトリウム

| | | | |
|------------|--|------|--|
| 品名 | 無水リン酸一水素ナトリウム | 該当無し | Disodium phosphate, anhydrous |
| | JPE | USP | EP |
| | Na ₂ HPO ₄ : 141.96 | | Na ₂ HPO ₄ |
| 基原 | | | |
| 試験項目 | 規格及び試験法 | | 規格及び試験法 |
| 性状 | 本品は白色の粉末で、においはない。本品は水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。本品は吸湿性である。 | | |
| 確認 | (1→20) ナトリウム塩の定性反応及びリン酸塩の定性反応を呈する | | A: 溶液Sはわずかに濁りを呈する B: 溶液Sはわずかに濁りを呈する C: 乾燥減量の試験を呈する D: 溶液Sはナトリウムの反応を呈する 溶液S : 5.0を蒸留した水に溶かし、100 mLに希釈しても同様の液である |
| pH | 9.0~9.4 (本品1.0gをとり、水100m lとした液のpH) | | |
| 純度試験 | | | |
| 溶状 | 本品0.5gに水20m lを加えて溶かすとき、液は無色澄明である | | 溶液Sは無色澄明である。 |
| 塩化物 | 0.011%以下 本品1.0gに水40m l及び希硝酸7m lを加えて溶かし、水を加えて50m lとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.01mol/l塩酸0.30mlに希硝酸7m l及び水を加えて50mlとする。 | | 200ppm以下 溶液S 5 mLに希硝酸15 mLを加えて行なう |
| 硫酸塩 | 0.038%以下 本品0.5gに希塩酸2m lおよび水を加えて溶かし、水を加えて50m lとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.005mol/L硫酸0.40mlに希塩酸2m l及び水を加えて50mlとする。 | | 500ppm以下 溶液S 6 mLに希塩酸2 mL、蒸留した水15 mLを加えて行なう |
| 炭酸塩 | 本品2gに水5m lを加えて煮沸し、冷後、塩酸2m lを加えるとき、液はあわ立たない。 | | |
| 重金属 | 10ppm以下 (2.0g 1法) | | 10ppm以下 溶液S 12 mL、A法、St 5 mL、水5 mL |
| ヒ素 | 2ppm以下 (1.0g 1法) | | |
| 還元物質 | | | 溶液S 10 mLに希硫酸5 mL、0.02M過マンガン酸カリウム0.25m lを加え、水浴上で5分間加熱する。液はわずかに赤色を呈する |
| リン酸1ナトリウム塩 | | | 0.025以下 定量の項での1M塩酸25 mLと1M水酸化ナトリウム(n ₁ , n ₂ mL)の比を求める $(n_2 - 25) / (25 - n_1)$ |
| 鉄 | | | 20ppm以下 : 溶液S 10 mLをとり試験を行なう |
| 乾燥減量 | 2.0%以下 (3g 120°C 4時間) | | 1.0%以下 1.000g、100-105°C、4時間 |
| 定量法 | 乾燥品に対し : 99.0%以上 [0.5mol/L硫酸で滴定(電位差滴定法)] | | 98.0-101.0%、乾燥物に換算 |
| 貯法 | 気密容器 | | |
| 投与経路 | 経口投与、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、その他の注射、一般外用剤、眼科用剤、 局所剤 | | |