

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
谷本 剛	第十五改正日本薬局方原案作成要領について	月刊薬事	44(6)	1131-1143	2002
谷本 剛	医薬品各条の原案作成要領について	大阪医薬品協会会報	649	26-54	2003,
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	656	57-77	2003,
谷本 剛、他 6名	医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について（その1）－軽微な変更の範囲－	医薬品研究	35(1)	1-21	2004,

研究成果の刊行物・別刷

別刷 1 : 第十五改正日本薬局方原案作成要領について

別刷 2 : 医薬品各条の原案作成要領について

別刷 3 : 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

別刷 4 : 医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について (その 1) ー軽微な変更の範囲ー

月刊
薬事
The Pharmaceuticals Monthly

別 刷

じほう

第十五改正日本薬局方 原案作成要領について

谷本 剛*

TANIMOTO Tsuyoshi

* 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 薬品試験部長

はじめに

「日本薬局方作成基本方針」が平成13年11月に薬事食品衛生審議会から厚生労働大臣に答申された。この基本方針を踏まえ、薬局方作成のための円滑な審議や薬局方全体の表記の整備を計る目的で、「第十五改正日本薬局方原案作成要領」がまとめられた。

「第十五改正日本薬局方原案作成要領」（以下、原案作成要領と略称）は、「第一部 第十五改正日本薬局方原案の作成に関する細則」及び「第二部 医薬品各条原案の提出資料とその作成方法」から構成されている。「第一部」は、薬局方の医薬品各条を改正するにあたり、必要とされる具体的な原案の作成方針及び記載方法などを定めたものであり、主として医薬品各条の原薬及びその製剤を対象としたものである。「第二部」は、規定の様式による医薬品各条原案の作成及び提出ができるように注意事項等を定めたものである。

この原案作成要領は第十五改正日本薬局方（日局15）の作成に際して適用するものであるが、第十四改正日本薬局方（日局14）の部分改正（追補の作成など）においても原則としてその考え方を適用する。

本稿では、「第一部」に関して、日局15の医薬

品各条原案の作成の要点及び従来からの原案作成方針や記載方法と大きく異なる点を中心に解説する。

なお、以下の記述において、[]内にイタリック体で示した番号は原案作成要領の条項符番である。原案作成要領の全文は日本薬局方フォーラム [11巻（1号），pp.84-118，2002年] に掲載されているので、参照されたい。

第一部 第十五改正日本薬局方原案の作成に関する細則

1. 基本的事項

1.1 規格及び試験方法の設定

- (1) 有効性及び安全性に関して同等と見なしうる一定の品質を総合的に担保する上で必要なものを試験項目として設定する [1.1.1]。その主な項目は [3.1] に示している。
- (2) 規格値は、実測値及び安定性試験の結果などに基づき、一定の品質の保証に必要な値を設定する [1.1.2]。しかし、同一品目であっても製法が異なることによって一定の品質の保証に必要な値を一律的に設定できない場合がある。例えば、遺伝子組換えヒトインスリンは承認品目

表1 規格値のべき数表記例

医薬品名	(日局14の表記)	(べき数表記)
ウリナスタチン	1 mL中 45000単位以上	→ 1 mL中 4.50×10^4 単位以上
β -ガラクトシダーゼ (アスペルギルス)	1 g当たり8000~12000単位	→ 1 g当たり 0.80×10^4 ~ 1.20×10^4 単位
ナイスタチン	1 mg当たり4600単位以上	→ 1 mg当たり 4.6×10^3 単位以上

ごとに製法が異なることから純度試験の対象物やその許容限度値が異なる。このため、工程由来不純物の規制が必要であってもその規格値をすべての承認品目に共通のものとして設定することは困難となる。このような場合には、薬事法に基づく承認の際などに品目ごとにその規格値を設定することとし、薬局方での規格値の設定は行わなくてもよい [1.1.2]。

(3) 試験方法は、医薬品の品質の良否が能率よく試験できる方法で設定し、必要な目的が達せられるかぎり簡易で合理的な試験方法となるよう配慮する。そのため、確認試験や純度試験への機器分析の導入、定量法への相対試験法の導入など、簡便で鋭敏な試験法を積極的に導入することとした [1.1.3]。ただし、規格値を薬事法に基づく承認の際などに設定させることとした試験項目では、試験方法も設定する必要はない [1.1.3]。

(4) 規格値及び試験方法を薬事法に基づく承認の際などに設定させる場合は、規格項目を設定し、「別に規定する」と記載する。

1.2 有害な試薬の扱い

薬局方で使用を避ける有害試薬を具体的に示すべきとの意見があるが、従来から示してきた有害試薬以外に具体的な有害試薬名を示すことは実際には極めて困難である。このため、使用を制限する試薬を次のように概念的に示した [1.2]。

次のような試薬については使用を避けるか、若しくは使用量を最小限にする。

- ・有害で試験者への暴露が懸念される試薬
- ・有害作用および残留性などで環境への負荷が大きい試薬
- ・麻薬や覚醒剤など取扱いに特殊な資格が必要な試薬

1.3 単位の国際調和

薬局方における単位はSI単位系に整合させる。

2. 一般的事項

2.1 規格値のけた数

規格値のけた数は、一定の品質を確保するために必要なけた数にすることとされているが、生物薬品や抗生物質のようにその量が「力価」や「単位」で表されるものでは、その数値が1000以上になることが少なくない。これらの有効数字のけた数を明確にする場合には、表1に示すように、べき数で表記してもよいこととした [2.2.2.2]。

2.2 単位と記号

通則の規定に従い、SI単位系に整合した単位を用いる。ただし、照度の単位が通則にも規定されていないことから、照度の単位を「ルクス」、記号を「lx」と規定し、通則も改正することとした。

2.3 温度

冷所は、従来15℃以下の場所をいていたが、凍ることのない1~15℃の場所に変更した

[2.4.1.2]。これに伴い、通則の規定も改正することにした。

温度の表記は、「約37℃」のように「約」を付けての記載はせず、 37 ± 1 ℃又は32~37℃のように範囲を設定して表記する。一点で温度を示すときの許容誤差は ± 3 ℃とした [2.4.2]。

2.4 濃度の表記

濃度は、通例、(1)百分率、(2)モル濃度、又は(3)矢印を用いて表記する。

(1) 百分率による表記 ([2.7.1]) : 質量百分率は「%」、体積百分率は「vol%」の記号を用いて表記する。質量百万分率は「ppm」、質量十億分率は「ppb」、体積百万分率は「vol ppm」の記号を用いる。

(2) モル濃度による表記 ([2.7.3]) : 溶液 1 L中の溶質のモル数で表記し、記号は「mol/L」を用いる。

(3) 矢印を用いた記載 ([2.7.2]) : 「○○○の△△溶液 (1→4000)」とは、○○○(溶質) 1 gを△△(溶媒)に溶かし、全量を4000mLとした場合と同じ比率になるように調製した○○○の△△溶液のことであり、溶液における溶質の濃度を比率として矢印を用いて表記する。記載は、最小の整数となるようにする。

2.5 質量

質量を表す単位記号は従来通り、ng, μ g, mg, gを用いるが、これらの記号で表される質量の範囲は表 2 のように変更し、原則として、これに従って記載する [2.9.4]。

2.6 許容誤差

試液や溶液の濃度に関する数値の許容誤差 [2.7.5]、「約」を付して示した長さや質量の許容誤差 [2.8.3; 2.9.2] は $\pm 10\%$ とする。容量の許容

表 2 質量の表記記号

質量	記号
0.0000001g未満	ng
0.0000001g以上0.0001g未満	μ g
0.0001g以上0.1g未満	mg
0.1g以上	g

誤差は通例、化学用体積計の使用公差とする [2.10.2]。

2.7 混液の表記

混液は例に示すように、構成する液状の試薬又は試液の名称をスラッシュで区切って表記し、その後組成比を整数で記載する [2.7.4]。組成の記載順は比率の大きいものの順とし、比率が同じ場合は、極性の大きいものの順とする。

例：トルエン/アセトン混液 (8 : 1)
水/1-ブタノール/酢酸 (100) 混液 (5 : 4 : 1)

また、1種類の試薬又は液状の試薬と水の混液の場合には、組成比による記載のほかに「薄めた○○」の表記も用いることができる [2.11.9]。この場合は、試薬名の後に矢印を用いて薄める比率を示す。従来、この表記法は鉍酸、アルカリ、メタノール及びエタノールに限られていたが、この使用範囲を拡大した。

例：薄めた塩酸 (1→5)
薄めたメタノール (1→2)
薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液 (1→2)
薄めた色の比較液A (1→5)
なお、「薄めた○○ (1→△)」とは、○○ 1 mLに水を加えて△mLに薄めた場合と同じ比率で薄めた○○のことである。

2.8 その他

(1) ろ過にガラスろ過器又はメンブランフィル

ターを用いる場合は、用いる目のあらさを明記するが、必要がある場合には、メンブランフィルターの材質も明記する [2.11.4]。

- (2) 試験操作中の曝光を制限して遮光条件下で試験を行う必要がある場合は、試験方法の冒頭に遮光条件等を具体的に記載する [2.11.8]。

3. 医薬品各条

3.1 名称

3.1.1 原薬の日本名 (正名) [3.2.1]

一般的名称 (JAN) の日本語名又は国際一般的名称 (INN) を参考にし、医薬品の種類に応じて次のように命名する (例示のかっこ内の表記は、日局14での日本名)。

- (1) アミン類の無機酸塩又は有機酸塩：「○○○***塩」と命名する。

例 アクラルピシン塩酸塩 (塩酸アクラルピシン)
クロミフェンクエン酸塩 (クエン酸クロミフェン)

- (2) 四級アンモニウム塩：「○○○***化物」と命名する。

例 アセチルコリン塩化物 (塩化アセチルコリン)

- (3) エステル誘導体：「○○○***エステル」と命名する。

例 ヒドロコルチゾン酪酸エステル
(酪酸ヒドロコルチゾン)

水和物の表記は「○○○水和物」とし、水分子の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を冠しない。

例 アンピシリン水和物 (アンピシリン)
アンピシリン (無水アンピシリン)
ピベミド酸水和物 (ピベミド酸三水和物)

原薬がプロドラッグなどで、INNが置換基を持つ誘導体表記 (二語表記) の場合には、スペース付きの二語表記 (「○○○ △△△」) とする。ただし、試験方法などの文章中では、体裁の不自然さを避けるためにスペースを省略してしてもよい。

例 セフロキシム アキセチル (文章中は、セフロキシムアキセチルでも可)

原薬がL-アミノ酸及びその誘導体の場合、日本名に「L-」を付ける。

例 L-バリン
L-カルボシステイン

3.1.2 製剤の日本名 (正名) [3.2.2]

製剤の日本名は、有効成分の名称と剤形や機能を表わす部分とを組み合わせて命名する。有効成分の名称は、単味製剤では原薬の日本名とし、配合製剤では配合原薬の日本名を五十音順に並べるか、又はこのうちの一つ以上を代表させて五十音順に並べて命名する。

例 エストラジオール安息香酸エステル注射液
カイニン酸・サントニン散
イオウ・サリチル酸・チアントール軟膏

ただし、医療界で広く使われている慣用名等特定の商品名に由来しないものは、用いてもよい。

例 ヨードチンキ

また、倍散製剤はその濃度を%で表記し、「倍散」の名称は用いない。

例 レセルピン散0.1% (レセルピン1000倍散：日局13での日本名)

3.1.3 日本名 (正名) に関する規定の適用時期

日本名 (正名) の改正は、医療現場、製薬企業、

薬事行政への影響が大きいことから、日局14の一部改正（追補）には適用せず、第十五改正時に全面的に適用する [1.4]。

3.1.4 日本名別名 [3.4]

原薬の日本名（正名）がINNの日本語読みや繁用されている名称と異なるときは、これらを日本名別名として掲げることができる。

製剤においても、医療の場において広く使われている製剤の慣用名等で特定の商品名に由来しないものがある場合はこれを日本名別名とすることができる。

原薬又は製剤の日本名（正名）が改正されたときは各方面での混乱を避けるために、改正前の日本名（正名）を日本名別名として掲げる。ただし、これによって掲げた日本名別名は次回の大改正（第十六改正）で削除できる。

3.2 分子量（式量）の記載 [3.6.3]

分子量（式量）は最新の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。ただし、日局14の一部改正（追補）においては1999年国際原子量表による。

3.3 基原の記載 [3.8.1]

原薬では、化学合成で製造されたもの以外は原則としてその基原を記載する。

製剤では、原薬が収載されていない場合にはその基原を記載する。

高分子化合物については、合成原料などをその基原として記載する。

3.4 含量規定の記載

3.4.1 原薬での記載 [3.9.1]

原薬では通例、次のように記載する。

化学薬品：「本品は定量するとき、 $\times\times$ （分子式） $\bigcirc\sim\Box\%$ を含む。」
 抗生物質：「本品は定量するとき、換算した脱水物1mg当たり $\bigcirc\sim\Box\mu\text{g}$ （力価）〔 $\bigcirc\mu\text{g}$ （力価）以上〕を含む。ただし、本品の力価は、 $\times\times$ （分子式 |：分子量）としての量を質量（力価）で示す。」

3.4.2 製剤での記載 [3.9.2]

製剤では通例、次のように記載する。

製剤一般：「本品は定量するとき、表示量の $\bigcirc\sim\Box\%$ に対応する $\times\times$ （分子式：分子量）を含む。」
 注射剤（製法が規定されていない注射剤）及び注射用：「本品は定量するとき、表示量の $\bigcirc\sim\Box\%$ に対応する $\times\times$ （分子式：分子量）を含む。」
 注射剤（製法が規定されている注射剤）：「本品は定量するとき、 $\diamond\diamond$ （分子式：分子量） $\bigcirc\sim\Box\text{w/v}\%$ を含む。」

従来、注射剤では含量規定のなかに「本品は水性（油性）の注射剤で、…」などの性状が記載されていたが、これらは性状の項に記載することとした。

3.5 含量規格値の表記法

3.5.1 %で規定する場合 [3.9.4.1]

原薬及び製剤ともに小数第1位まで規定する。

原薬の含量規格値は、原則として幅で規定し、滴定による定量法での規格値の上限は通例、101.0%とする。

製剤の含量規格値は、通例、表示量に対する%で示し、幅で規定する。

3.5.2 単位又は力価で規定する場合 [3.9.4.2]

成分の含量を一定の生物学的作用、すなわち力価で表すときは、「単位」で規定する。ただし、抗生物質医薬品にあつては、通例、「質量（力価）」で規定する。

原薬の含量規格値は、原則として幅で規定する。

ただし、抗生物質医薬品では、当面、単にある力価以上で示すことができる。

3.5.3 乾燥などを行って定量した場合の記載 [3.9.5]

乾燥減量の条件に従って乾燥したものを定量する場合：「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：「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：「本品は定量するとき、換算した無水物に対し、…」と記載する。

3.6 性状

3.6.1 性状の記載事項 [3.10.2.1]

原薬の性状は、色、形状、におい、味、溶解性、液性、物理的及び化学的特性（吸湿性、光による変化など）、示性値（適否の判定基準としないもの）などについて必要な事項を記載する。

製剤の性状は、外観、におい、味（原則として内用剤に限る）、物理的及び化学的特性（吸湿性、光による変化など）、特徴的な示性値（適否の判定基準としないもの）などについて必要な事項を記載する。

何らかの理由により、原薬の収載のない製剤については、原則として製剤に使用する原薬の性状を原薬の記載方法に準じて記載する。

3.6.2 色、形状、におい及び味の設定 [3.10.3]

色及び形状は、原則として、適否の判定基準として設定する。

におい及び味については、生薬及び特徴的な情報が得られる場合若しくは品質確保に意味のある情報が得られる場合に設定し、その他の場合は原則として設定する必要はない。また、毒劇薬、麻薬、向精神薬又は作用の激しいものなど試験者の健康に影響を与える可能性があるものや飛散性の

ものについては、におい及び味を規定しない。

3.6.3 溶解性を規定する溶媒 [3.10.8.2]

溶解性を規定する溶媒は、水、エタノール(99.5)、試験に使用するすべての溶媒とする。なお、試験にエタノール(95)が溶媒として使用されている場合は、エタノール(95)に対する溶解性を規定し、エタノール(99.5)に対する溶解性の規定は必要ない。

試験に使用する溶媒とは、試料を直接溶かす溶媒であるが、混合溶媒及び混合溶媒の構成成分となっている溶媒は含まない。ただし、試験に使用しない溶媒や混合溶媒を構成する溶媒でも当該医薬品の特徴を示す溶解性がある場合はこれを記載する。

水分の規定やヒ素の第5法による試験などのように、簡略記載のために溶媒についての具体的な記載のない場合においても、その試験において試料を直接溶かすのに用いる溶媒については、その溶解性の記載を行う。

3.6.4 塩の形成などを伴う場合の溶解性の表現 ([3.10.8.5])

塩を形成して溶解する場合、通常の溶解性を示す記載の次に別行として、「○○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は、それぞれ代表的な一つの試液を記載する。

3.6.5 物理的及び化学的特性 [3.10.10]

当該医薬品の物理的又は化学的变化に関する特性（吸湿性、潮解性、風解性、揮散性、蒸発性、固化性、凝固性、光による変化、色の变化、分解、又は不溶物の生成など）を記載する。

光による変化の記載は、光により変化する内容を適切に表す。例えば、分解生成物が検出される変化は「分解する」とし、着色が起る変化は「着色する」又は「○色となる」と記載し、「本品

は光によって徐々に変化する」とは記載しない。

3.6.6 性状の項の示性値

性状の項に記載する示性値は、適否の判定基準を示すものではなく、参考に供したものであるので、数値は概数で示してもよい [3.10.11.1]。

ラセミ体のように不斉炭素を有するが旋光性を示さない医薬品の場合には、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 [3.10.11.3]。

光学活性を有する医薬品の塩において、「薬理作用を有するが光学活性のない酸又は塩基部分」と「薬理作用は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旋光性を示すような医薬品の場合には、旋光度を性状における示性値として記載する [3.10.2.2]。

3.7 確認試験

3.7.1 確認試験の簡略化 [3.11.2]

確認試験以外の試験項目によっても当該医薬品の確認が可能な場合には、それらを考慮し、確認試験を簡略化することができる。この場合、確認が可能な他の試験項目と重複する内容で確認試験を設定する必要はない。

3.7.2 確認試験として設定する試験法

3.7.2.1 スペクトル分析に基づく方法 [3.11.3.1]

一般に赤外吸収スペクトルが当該医薬品の確認に有用であるので、その設定を検討する。紫外可視吸収スペクトルや核磁気共鳴スペクトルの設定も必要に応じて検討する。

(1) 紫外及び可視吸収スペクトルによる確認試験 [3.11.6]

原則として、参照スペクトル又は標準品のスペクトルとの比較による方法を設定する。

参照スペクトルとの比較法の設定が困難な場合には、吸収極大の波長を規定する方法を採用

する。規定する波長幅は通例、4 nmを基準とする。吸収スペクトルの肩を規定する必要があるとき、規定する波長幅は10nm程度でもよい。吸収の極小は原則として規定しない。

(2) 赤外吸収スペクトルによる確認試験 [3.11.7]

原則として、臭化カリウム錠剤法による。ただし、塩酸塩は塩化カリウム錠剤法により、その他の塩は臭化カリウム錠剤法とペースト法の両方で差が認められなければ臭化カリウム錠剤法による。臭化カリウム錠剤法や塩化カリウム錠剤法を用いることが困難な場合は、他の方法（液膜法、溶液法、ペースト法等）の適用を検討する。試験は参照スペクトル又は標準品のスペクトルとの比較による方法とする。

結晶多形を有するものについては、通例、再測定する際の前処理法を記載する。ただし、結晶形が特定されている医薬品では、再測定の操作は記載しない。

参照スペクトル又は標準品との比較が困難な場合（製剤など）は、波数を規定する方法を採用する。この場合の記載する吸収帯は、スペクトル中の主要な吸収帯及び確認対象物質の構造確認に有用な吸収帯を広い波数域にわたって選択する。

(3) 核磁気共鳴スペクトルによる確認試験 [3.11.8]

核磁気共鳴スペクトルによる確認試験を設定する場合は、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。

3.7.2.2 化学反応による方法 [3.11.3.2]

化学構造の特徴を特異的に確認するのに適切な方法がある場合にのみ設定する。

ただし、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し [3.11.10]、通例、一般試験法の定性反応を用いる試験法とする [3.11.5]。定性反応を規定する場合、検液のイオ

ン濃度は通例0.2～1%にするが、明確な判定のために「本品の水溶液（1→100）は〇〇の定性反応を呈する」のように濃度を規定してもよい。

3.7.2.3 クロマトグラフ法による方法 [3.11.3.3]

スペクトル分析に基づく適切な方法や特異的な化学反応による方法の設定が困難な場合には、クロマトグラフ法による方法の設定を検討する。クロマトグラフ法による確認試験は当該医薬品の標準品との比較によって行う。

通例、薄層クロマトグラフ法を用い、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Rf値、色又は形状などが等しいことを規定する [3.11.9]。

3.7.2.4 生化学的又は生物学的方法 [3.11.3.4]

酵素、ホルモン、サイトカインなどの生物薬品では、その生化学的又は生物学的特性を利用した方法で確認試験を設定することができる。

3.8 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を設定する [3.12.1]。

製剤の場合には、必要に応じて、製剤の安定性や有効性・安全性等にかかわる品質評価に直接関与する項目（例えば、保存剤を含まない筋肉注射剤のpHや浸透圧比、注射用製剤・点眼剤・内用液剤のpHなど）を設定する [3.12.1.1]。

原薬の収載がない製剤については、必要に応じて、その原薬の示性値を設定する。

3.9 純度試験

3.9.1 純度試験の設定 [3.13.1]

純度試験には、医薬品の製造過程で混在し、又は保存の間に生じることが予想されるもの混在量

の限度及び混在量を測定する試験法を規定する。

重金属及び類縁物質は原則として設定する。品質評価や安全性確保の上で支障のない項目は試験の設定を省略できる。

品質評価に支障のない限り、試料量の少ない試験方法とする。

3.9.2 溶状 [3.13.3]

溶状は、例えば注射剤として使用する原薬で、注射剤の溶媒に溶かした時に着色や澄明性への影響が生じる可能性のある場合など、特に純度に関する情報が得られる場合に必要に応じて設定する。

溶状の規定は、色ではなく、吸光度又は「色の比較液」との比較による。

溶状の試験における溶液の濃度は、10g/100mLを基準とし、臨床投与での濃度がこれより高い場合は、その濃度を基準にして合理的な濃度を設定する。また、当該医薬品の溶解度から、基準の濃度で試験することが困難な場合は、溶ける範囲でなるべく高い濃度とする。

3.9.3 ヒ素

ヒ素は、製造工程（原料、溶媒などを含む）及び用法・用量などを考慮した上で設定する。生薬の場合には、基原の動植物及び鉱物中における天然含量を考慮して設定する [3.13.4.1]。

ヒ素は、原則として、次のいずれかに該当する場合は設定する [3.13.4.4]。

- 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

ヒ素の設定に際しては、あらかじめ添加回収率を規格値レベルの濃度で検討し、添加回収率が少なくとも70%以上であることを確認する [3.13.4.6]。

記載は、通例、次のようにする。ヒ素試験法に

は装置Bのみが規定されていることから、「装置Bを用いる方法により」を記載する必要はない [3.13.4.5]

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)。

3.9.4 重金属

重金属の設定に際しては、あらかじめ添加回収率を規格値レベルの濃度で検討し、添加回収率が少なくとも70%以上であることを確認する [3.13.4.6]。

3.9.5 類縁物質

3.9.5.1 類縁物質試験の設定 [3.13.5.1]

安全性に問題がある類縁物質については、その特定類縁物質の混在量を的確に測定できる試験方法を設定する。安全性に問題のない類縁物質については、通例、物質を特定しない試験方法の設定でよい。

3.9.5.2 類縁物質の規格及び試験方法 [3.13.5.2; 3.13.5.3]

強制分解生成物に関する知見及び安定性試験の結果などを勘案し、製造過程及び保存中の分解に由来する混在物 (類縁物質) についての規格を定める。

類縁物質の試験方法は、定量性及び検出感度を考慮して適切な方法で設定する。

液体クロマトグラフ法による場合は、対象類縁物質の溶液を標準溶液とする場合を除いて、原則として試料溶液を希釈した液を標準溶液とする。

薄層クロマトグラフ法による場合は、対象類縁物質の溶液又は試料溶液を規格限度値まで希釈した溶液を標準溶液とし、この溶液のスポットと比較する方法とする。判定を「単一スポットである」とはしない。

3.9.5.3 類縁物質の限度値設定 [3.13.5.4]

特定類縁物質の限度値は、試料量に対する%又は標準溶液との比較による方法で設定する。

物質を特定しない類縁物質の限度値は、各々の類縁物質の限度値と類縁物質の総量の限度値を%

又は標準溶液との比較による方法によって設定する。

3.9.6 残留溶媒 [3.13.6]

残留溶媒試験法及び参考情報「医薬品の残留溶媒ガイドライン、残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例」に従って設定する。

3.9.7 純度試験における試料の取り扱い

純度試験では、通例、試料を乾燥しないでそのまま用いる [3.13.8.1]。

3.9.10 純度試験と定量法に共通した液体クロマトグラフ法の記載方法

純度試験と定量法に共通した試験条件の液体クロマトグラフ法を設定する場合は、試験条件は定量法の項に記載し、純度試験の項の試験条件は準用記載とする [3.13.9]。

ただし、面積測定範囲やシステム適合性の検出の確認などは必要に応じて記載する。

3.9.11 製剤の純度試験

製剤化の過程や製剤の保存中に分解などの変化が起こり、安全性を確保する上で規制すべき分解生成物がある場合に、その種類及び混在量の限度又は混在量を規定するための試験法を設定する [3.13.11]。

3.10 乾燥減量、水分

3.10.1 乾燥減量又は水分の選択 [3.14.1]

乾燥減量を設定する場合は、乾燥条件下で試料が分解しないことを確認する。すなわち、乾燥した試料を他の試験に用いることができる乾燥条件を設定する。

乾燥条件下で医薬品が分解する場合は、水分を設定する。また、結晶水を有するものは原則として、水分を設定する。

3.10.2 製剤の乾燥減量又は水分の設定

製剤の乾燥減量又は水分は、製剤の水分含量がその製剤の品質に直接影響を及ぼす場合など、特

に必要な場合に原薬に準じて設定する [3.14.6]。

3.10.3 乾燥減量 [3.14.2]

乾燥減量は、乾燥することによって失われる医薬品中の水分、結晶水の全部又は一部及び揮発性物質などの量であり、乾燥減量試験法又は熱分析法第2法により試験を行う [3.14.2.1]。

- (1) 乾燥減量試験法により設定する場合は、次のように規格値と試験条件を記載する [3.14.2.2]。
乾燥減量の%記載法は付表による。

乾燥減量	0.5%以下 (1g, 105℃, 3時間)。
乾燥減量	4.0%以下 (0.5g, 減圧, 酸化リン (V), 110℃, 4時間)。

- (2) 熱分析法第2法により設定する場合は、次のように記載する [3.14.2.3]。規格値は小数第1位まで規定する。

乾燥減量	本品約〇mgにつき、次の操作条件で熱分析法第2法により試験を行うとき、△%以下である。
操作条件	
加熱速度	：毎分5℃
測定温度範囲	：室温～200℃
雰囲気ガス	：乾燥窒素
雰囲気ガスの流量	：毎分40mL

3.10.4 水分

水分は、医薬品中に含まれる結晶水や付着水などの量であり、水分測定法(カールフィッシャ法)により試験を行う [3.14.4.1]。

水分は、通例、次のように記載し、容量滴定法(直接滴定、逆滴定)又は電量滴定法のいずれの測定法を用いるかを記載する [3.14.4.2]。

水分	4.0～5.5% (0.2g, 容量滴定法, 直接滴定)。
----	-------------------------------

なお、結晶水を有する医薬品の水分規格値は範囲で規定する。水分を簡略記載した場合は、試料を溶かすのに用いた溶媒に対する溶解性につい

て、性状の項に記載する。

3.11 強熱減量

強熱減量は、強熱することによって、その構成成分の一部又は混在物を失う無機薬品において、強熱した場合の減量をいい、強熱減量試験法により行う [3.14.3.1]。

強熱減量は、次のように記載する [3.14.3.2]。

強熱減量	12.0%以下 (1g, 850～900℃, 恒量)。
------	-----------------------------

3.12 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分

強熱残分は、有機物中に不純物として含まれる無機物の量、有機物中に構成成分として含まれる無機物の量又は熱時揮発する無機物中に含まれる不純物の量を規定する必要がある場合に設定する [3.15.1]。金属塩の場合は、原則として設定する必要はない [3.15.4]。

灰分は、生薬をそのまま強熱して灰化したときの残分であり、必要に応じて、生薬に設定する [3.15.1]。

酸不溶性灰分は、生薬を希塩酸と煮沸したときの不溶物を強熱して得た残分であり、必要に応じて、生薬に設定する [3.15.1]。

強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分の記載で、強熱温度を記載する場合は、「×℃」ではなく「〇～×℃」のように温度幅で記載する [3.15.2]。

3.13 用量が微量な医薬品における設定

用量が微量な医薬品では、乾燥減量、水分、強熱減量又は強熱残分の設定は試料量の少ない試験方法の設定を検討する。また、品質評価や有効性及び安全性確保の上で支障のない場合には、設定を省略しても差し支えない [3.14.5; 3.15.3]。

表3 剤形ごとに規定すべき試験項目 [3.16.1]

剤形	規定する試験項目
エキス剤	重金属
カプセル剤	溶出試験又は崩壊試験, 含量均一性試験又は質量偏差試験
顆粒剤	粒度, 溶出試験又は崩壊試験, 含量均一性試験又は質量偏差試験 (分包剤)
丸剤	溶出試験又は崩壊試験
眼軟膏剤	無菌試験, 金属性異物
坐剤	含量均一性試験又は質量偏差試験
散剤	粒度, 含量均一性試験又は質量偏差試験 (分包剤)
錠剤	溶出試験又は崩壊試験, 含量均一性試験又は質量偏差試験
シロップ剤	含量均一性試験又は質量偏差試験 (分包剤で, 用時溶解又は懸濁して用いるもの)
注射剤	エンドトキシン又は発熱性物質, 無菌試験, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 実容量, 含量均一性試験又は質量偏差試験 (用時溶解又は懸濁して用いるもの)
点眼剤	無菌試験, 不溶性異物, 不溶性微粒子
トローチ剤	含量均一性試験又は質量偏差試験
流エキス剤	重金属

3.14 製剤試験

原則として, 当該製剤の特性又は機能の特徴づけ, 品質評価や有効性及び安全性確保に直接関与する試験項目を設定する [3.16]。

3.14.1 製剤総則に規定された試験

製剤総則の各剤形に規定されている試験は, 医薬品各条の該当する品目の試験項目として設定する [3.16.1]。各剤形ごとに規定すべき試験項目を表3に示す。

3.14.2 エンドトキシン試験 [3.16.1.2]

エンドトキシン試験は, 注射剤の安全性確保のために, 原則として静脈内投与するすべての注射剤に設定し, その他の注射剤でも必要に応じて設定する。また, 注射剤の安全性を確保するために, 注射剤に用いる原薬への設定も, 必要に応じて検討する。

エンドトキシンの規格値は, 原則として日局14の参考情報「エンドトキシン規格値の設定」に基

づいて設定するが, 実測値等を勘案して設定してもよい。

3.14.3 製剤の特殊試験 [3.16.2]

エリキシル剤, 酒精剤, チンキ剤及び流エキス剤では「アルコール数」の設定を検討する。また, 特定の製剤機能を試験することが望ましい特殊な試験があれば, その試験を設定する。

3.14.4 製剤試験の記載方法 [3.16.4]

溶出試験は, 試験条件, 溶出した有効成分の定量操作法及び判定基準を記載する (具体例は日局15を参照のこと)。

含量均一性試験は, 文頭に「次の方法で測定するとき, これに適合する。」を記載し, 次いで有効成分含量の定量操作法を記載する。判定基準は一般試験法に規定されているので, 品目ごとに規定する必要はない。

製剤試験の試験方法及び規格値又は判定基準が製剤総則又は一般試験法に規定されている試験項

目は、次のように記載する。

- (1) 重金属は、「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「製剤総則の「エキス剤」(又は「流エキス剤」)における重金属試験法の検液及び比較液の調製を行った後、一般試験法の「重金属試験法」に従って操作したとき、検液の呈する色は比較液の呈する色より濃くなく、重金属試験法に適合する」ことを意味する。

- (2) 崩壊試験は、通例、「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「一般試験法の「崩壊試験法」に従って試験したとき、検体は崩壊試験に適合する」ことを意味する。

- (3) 質量偏差試験は、通例、「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「一般試験法の「質量偏差試験法」に従って試験したとき、検体は質量偏差試験に適合する」ことを意味する。

- (4) 粒度は、通例、「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「一般試験法の「製剤の粒度の試験法」に従って試験したとき、検体は製剤総則の顆粒剤(又は散剤)の粒度に関する規定に適合する」ことを意味する。

- (5) 無菌試験は、通例、「メンブランフィルター法(又は直接法)により試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「一般試験法の「無菌試験法」のメンブランフィルター法(又は直接法)に従って試験したとき、検体は無菌試験に適合する」ことを意味する。

- (6) 金属性異物は、「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「一般試験法の「眼軟膏剤の金属性異物試験法」に従って試験したとき、検体で

ある眼軟膏剤は製剤総則の「眼軟膏剤」に規定された金属性異物の規定に適合する」ことを意味する。

- (7) エンドトキシンは、「○EU/mg (mL, mEq, 単位)未満」と記載する。

- (8) 発熱性物質は、通例、「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「一般試験法の「発熱性物質試験法」に従って試験したとき、検体は発熱性物質試験に適合する」ことを意味する。

- (9) 不溶性異物は、「第1法(又は第2法)により試験を行うとき、これに適合する。」と記載する

これは、「一般試験法の「注射剤の不溶性異物検査法」の第1法(又は第2法)に従って試験したとき、検体は澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めず、注射剤の不溶性異物検査法第1法(又は第2法)に適合する」ことを意味する。

- (10) 不溶性微粒子は、注射剤では「第1法(又は第2法)により試験を行うとき、これに適合する。」と記載し、点眼剤では「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、注射剤の場合にあっては「一般試験法の「注射剤の不溶性微粒子試験法」の第1法(又は第2法)に従って試験したとき、検体は製剤総則の「注射剤」の規定に適合する」ことを意味し、点眼剤の場合にあっては「一般試験法の「点眼剤の不溶性微粒子試験法」に従って試験したとき、検体は製剤総則の「点眼剤」の規定に適合する」ことを意味する。

- (11) 実容量は、通例、「試験を行うとき、これに適合する。」と記載する。

これは、「製剤総則の「注射剤」の規定に従って実容量の試験したとき、検体は「注射剤」の規定に適合する」ことを意味する。

大阪医薬品協会 会報 (平成15年2月号・第649号)

局外規等に収載されているもの、或いはUSP、EPに共通に収載されているものとか、或いはオーファンの中で重要と思われるものを対象として考えています。品目選定或いは優先順位を考えるにあたっては、実際にどれだけ流通しているのかということも評価の尺度として考えようということで、生産高統計なども参考しております。それから、製剤の収載にあたっては、品質再評価で溶出試験が既に設定されているものについては、やはり優先的な候補品目になると考えております。別途、これも田畑さんから紹介がありましたように、一応、局方調査会としては、収載指針に添った形での品目選定を進めることとなりますが、それから漏れるものも必ず出てきますから、企業側からこれを薬局方に収載したいということがあれば、それは優先的に取り上げられる可能性がありますから、そういう品目をお考えであれば、是非、積極的に手を上げて頂きたいと思っております。この件については、どういう手順を踏んでそういう要望を出してもらうのか、別途、審査管理課から通知されるだろうと思っております。企業から要望が出された場合には、一定の基準が満たされていれば、取り上げられることになるものと思っております。

最後に、ここには目標としての数字を示しておりますが、一応15局第一追補くらいまでかかるのでしょうか、原薬、製剤合わせて約200品目を考えていきたい。ただ、いっぺんに200品目の原案作成依頼を出すことになりますと事務局も混乱するでしょうし、また、原案が一度にどっと提出されても直ぐに密議出来るわけではありません。密議を進めるにあたっての実際上の問題を考えると、第一次分として約60品目程度が適当かなということで、化学薬品委員会からの提案としては原薬、製剤合わせて約60品目を第一次の候補品目として考えています。そういうことで、早ければ、今年の12月以降からは新規収載品目に対する原案密議が始まるだろうと思っております。

いずれにしても、化学薬品だけで約200品目の新収載を目標として考えておりますので、これまで紹介してまいりました新しい密議方式をうまく回転させ、効率的な密議を進めるために、

皆様方のご協力を得たいと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

以上で終わります。

医薬品各条の原案作成要領について



国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所

薬品試験部長 谷本 剛

はじめに

国立衛研の谷本でございます。只今ご紹介にありましたように、私は15局の原案作成要領そのものにつきましてご説明したいと思います。この原案作成要領につきましては、平成14年1月にJPフォーラムIIの1で公表されておりますので、皆様方はすでに承知のことと思っております。本日配布されています実務ガイドの第一部の赤い表紙があるところに公表されている作成要領の全文が転載されております。

本日お配りしましたこの実務ガイドに1枚紙が差し込まれていると思っておりますが、原案作成要領を実際に半年余りを運用している過程で若干、作成要領の改訂が必要な部分が出てまいりまして、正式決定ではございませんが、およそこのような変更で作業を進めることにしますので、それを改定案という形で作ってここに差し込んでおります。ここで示している改定案部分は、この案に従った形で今後皆様方に対応して頂ければ良いかと考えております。

もう1冊は、本日、資料としてお受け取り頂いたかと思いますが、月刊薬事に掲載しました解説を(株)ほうの許可を得まして転載したものであり、原案作成要領の従来からの考え方や14局の記載方針から大きく変更する部分、変わった部分をまとめております。本日、私がお話する特に作成要領の第一部細則の部分ですが、その話の内容は大体こちらの資料の中に入っておりますので、是非ご参照下さい。それでは説明に入ります。

スライド1をご覧下さい。

スライド1

はじめに (p.1)

目的	原案の作成方針、記載方法などの必要な事項を定め、原案の不備により生じる照会事項を減らし、委員会審議の円滑化と共に、薬局方全体の表記の整備を計る。
構成	<p>「第一部 第十五改正日本薬局方原案の作成に関する細則」 医薬品各条を改正するにあたり、必要とされる具体的な原案の作成方針、記載方法などを定めたもの。</p> <p>「第二部 医薬品各条原案の提出資料とその作成方法」 規定の様式による各条原案の作成及び提出が出来るよう、注意事項及び様式を定めたもの。</p>
対象	主として医薬品各条の原薬及びその製剤を対象とする。 ただし、生薬等の原薬作成ではその特殊性に応じた記載方法を採用することが出来る。
適用	第十五改正日本薬局方に適用するが、その考え方は原則として第十四改正日本薬局方の一部改正(追補を含む)においても適用する。 ただし、第一部3.2.1及び3.2.2の規定は第十四改正日本薬局方の一部改正(追補を含む)には適用しない。

スライド2

(p.29)

(様式1) 平成 年 月 日	
日本薬局方「規格及び試験方法」原案総括表	
整理番号	*
日本名	
英名	
日本名別名	
標準品の使用	有()・無
収載図書名	
原案作成者	会社名
	担当者氏名
	連絡先住所
	電話番号 電話 FAX
	E-メールアドレス
備考	

← 外国薬局方 国内公的基準書

← 変更は局方係に速やかに届ける

← 必ず記入のこと

(備考)

1. 用紙は、日本工業規格A4製とすること。
2. *印の箇所は記入しないこと。
3. 標準品については、有または無を○で囲み、有の場合は同度試験、定置法などの試験項目を括弧内に記入すること。

これは先程から田畑係長、或いは安倍課長の話に出ましたように、この原案作成要領の目的、構成、対象、適用です。これらは原案作成要領の1番初めのところに書かれています。これは先程から出ておりますので省略しますが、作成要領の構成は第一部と第二部とからなっています。第一部は実際に作成する原案の記載方法などを細かく決めております。

第二部は提出して頂く原案の様式を定めておりますし、この様式に従って作成するときの注意事項を書いております。原案作成要領は一応15局に適用することになっておりますが、14局の1部改定・追補にも適用いたします。従いまして、調査会などでは現在、この作成要領に従って審議も行っております。先程の話にありましたように、第1部の3.2.1、3.2.2は名称に関するところですが、この部分だけ追補では適用しません。15局の時に一括して適用するという形にいたします。

スライド2をご覧ください。

第2部の方から説明してまいりたいと思いません。提出して頂く様式ですが、スライドの上にはページの番号が出てきますが、実務ガイドのページ数を示しております。

様式1というのは、原案を提出して頂くときの表紙に相当するところです。総括表と書いてある表紙です。ここに、我々の経験から気がつきましたことをコメントとして記入しておりますが、要は常識的な事柄です。収載図書というところに、これは外国薬局方或いは国内公的基準書、これはすべて入れて頂きたい。時々ここに国内だけの情報が入っているという例が散見されます。原案作成者、担当者名の変更がありますと、これは速やかに局方係の方にご連絡頂きたい。新たに最近E-mailが非常に便利になりましたので、必ずここにアドレスを入れて頂きたいと思いません。

スライド3をご覧ください。

スライド3

(p. 30)

項 目	規格及び試験方法(案)	局外規、日抗基又は製造(輸入)承認規格
日本名 英名 日本名別名 構造式 分子式及び分子量 化学名(CAS番号) 基原及び含量規格 性状 (以下略)		

原案と公定書等規格との比較

「基原及び含量規格」の項の全項目につき3ロット各3回以上の実測値に関する資料を提出する場合は、様式2の提出を要しない。
 この場合は、様式1の備考欄に「様式2省略」と記入すること。

当該品目の製造(輸入)承認における規格及び試験方法と比較した様式2については、「嚴重管理」等の措置をとったうえで調査会委員に配布するので、様式1の備考欄に「承認書と比較」と記載すること。

(備考)

1. 用紙は、日本工業規格A4縦又は横とすること。
2. 用紙が2枚以上となる場合は、それぞれの用紙の下に、当該品目名とページ数を記入すること。
3. 局外規、日抗基又は製造(輸入)承認規格に標準品の規定がある場合には、項目の一つとして記載すること。

スライド4

(p. 31)

医薬品各条原案

【日本名】
【英名】
【日本名別名】
【構造式】

【分子式及び分子重】
【化学名、CAS番号】

高純・含量規定
性状
用途試験
品質試験
純度試験
乾燥減量又は水分
燃焼残分
製剤試験
特殊性能試験
定量法
貯法
試験・試験

【備考】
1. 煎薬は、日本工業規格A4紙とすること。
2. 煎薬が2枚以上となる場合は、それぞれの煎薬の下に、当該品目名とページ数を記入すること。
3. 印刷にあつては、煎式の枠を設定する必要はないこと。

電子媒体(フロッピーディスク)に入力したのもあわせて提出すること。

伝達事項/照会事項に従って様式3の内容を修正するごとに、修正したFDを提出すること。

これは様式2です。作って頂いた原案をここにに入れて頂いて、これに対比する形で局外規、日抗規、或いは承認書の該当する事項を要約ではなくて、全文を記載して頂くことになります。これは原案と国内の公定書との比較表というものです。

スライド4をご覧ください。

様式3が局方に載っていますモノグラフ、規格及び試験方法に相当する部分です。これが最終的な本当の原案になるわけですが、これを作成して頂くことになります。こういう枠で書いておりますが、これは印刷上枠で囲んだだけで、実際に作って頂くときは、枠どりはしないで頂きたい。ここにただし書きが書いてありますが、ここで出来た原案をそのまま利用して最終的な局方の原稿にしますので、枠がありますと、コンピューター上の処理操作が非常にやりにくくなるので、枠を作る必要はありません。様式3に関しては、必ずフロッピーディスクに電子媒体として入力して局方係に同時に提出して頂き

たい。恐らく伝達事項/照会事項の問い合わせによってこの内容が変わっていきます。その回答を反映した修正原案を作成する毎にFD入力して局方係に提出して下さい。そうすることによって途中で事務的な処理での混乱が避けられるのではないかと思います。

スライド5をご覧ください。

要するにべた打ちで結構です。枠を作ると後で編集するときの処理が面倒になるということです。

スライド6をご覧ください。

様式4ですが、これは様式3に記載した原案を作成した時の規格値とか試験方法の妥当性を示すための資料、原案による実測データを記入するものです。要するに原案の妥当性を判断するためのデータをここに記入して頂く資料が様式4です。ここにも書いてありますが、局外規、日抗基、或いは承認内容と同じ試験方法或いは規格値を採用する場合は、新たに実験をして下