

スライド5

(様式3)

メゾカマイシン
Meclocycline

1686大

品名NO.11-1812.00

化学式: $C_{19}H_{22}N_2O_5$

性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は、メゾノールに溶解して透明な液、メゾノール 10ml に溶解せず、後に白濁を認めない。

融点: 153-154°C

溶解性: (1) 本品はメゾノール 10ml に溶解し、後に白濁を認めない。本品のメゾノールと本品のメゾノールとを比較するときは、同一濃度のところから試験を行う。
(2) 本品は、メゾノールと本品のメゾノールとを比較するときは、同一濃度のところから試験を行う。

試験法: (1) 本品は、メゾノール 10ml に溶解し、後に白濁を認めない。本品のメゾノールと本品のメゾノールとを比較するときは、同一濃度のところから試験を行う。
(2) 本品は、メゾノールと本品のメゾノールとを比較するときは、同一濃度のところから試験を行う。

スライド6

項目	規格	実測値
性状	1. 色、臭 (ロット別検査)	<p style="text-align: right;">(p. 32)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> 実測値 </div> <p>局外規、日抗基或いは承認内容と同じ規格及び試験方法を採用する場合は、あらためて実測値をとる必要はない。</p> <p>過去に測定されたデータをまとめて提出することで差し支えない。この場合には、3回繰り返し測定したデータである必要はない。</p>
融点	153-154°C	
溶解性	(1) 本品はメゾノール 10ml に溶解し、後に白濁を認めない。 (2) 本品は、メゾノールと本品のメゾノールとを比較するときは、同一濃度のところから試験を行う。	
試験法	(1) 本品は、メゾノール 10ml に溶解し、後に白濁を認めない。本品のメゾノールと本品のメゾノールとを比較するときは、同一濃度のところから試験を行う。 (2) 本品は、メゾノールと本品のメゾノールとを比較するときは、同一濃度のところから試験を行う。	
水分	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	
揮発性	1.0%以下	

さいとは言いません。既にお持ちの過去のデータで結構です。このときは必ずしも繰り返しのデータを求めるものでもありません。

ただ、局外規や承認規格ではない試験法で原案を作った場合には、それは新たな試験法ですから、試験法の妥当性を評価しなければなりません。当然3回の実測値データとか、試験法のバリエーションデータを様式4の添付資料として、別途つけて頂くことになると思います。

スライド7をご覧ください。

様式2が国内基準書との比較でしたが、様式5では、原案と外国薬局方との比較を示して頂きたい。そのまま原文通りに入れて頂ければ結構です。通常、外国薬局方を引用して頂くときはUSP、EP、BPぐらいで結構かと思えます。ただ、それ以外の外国薬局方であっても参考になるものがあれば、記載して頂いて差し支えありません。その時、英語の場合はそのまま結構ですが、それ以外の外国語は翻訳した形

スライド7

で添付して頂きたい。また、外国薬局方をそのまま書くとしても、新たに打ち込む必要はありません。コピーの切り貼りで結構です。

スライド8をご覧ください。

様式6は、名称に関する情報を提供して頂くもので、ここに示しているような情報を全部入れて頂ければと思います。この様式6も先程の様式3と同様、フロッピーディスクに入力して同時に提出して頂きたい。このフロッピーディスクの取り扱いの様式3と同じようにして頂きたい。

スライド9をご覧ください。

以上が第二部の様式の説明であり、配慮して頂きたいところを説明したわけです。これから第一部のいわゆる作成そのものに関する細則を説明します。従来からの局方の記載方法や14局の記載方法と大きく変わったところを中心に説明したいと思います。

(p. 33)

項 目	規格及び試験方法 (英)	他の公定書 (名称)
日本名		
英 名		
日本名別名		
構造式		
分子式及び分子数		
化学名 (CAS 番号)		
性状及び薬理作用		
性 状		
原形試験		
以下詳		

(備考)

1. 用語は、日本工業規格 A4 規定は項とする。
2. 用語が2枚以上となる場合は、それぞれの項の下に、当該品名とページ数を記入すること。
3. 他の公定書の名称には、例えば米国薬局方など、具体的な名称を記載するとともに、採取の公定書がある場合には、適宜項を付けること。
4. 他の公定書における標準品の名称については、項目の一つとして記載すること。
5. 試験・試験も項目の一つとして記載すること。

原案と外国薬局方等の他の公定書との比較表

様式2において、局外規等と比較した場合に、その右に他の公定書欄を追加記載すれば様式5を省略出来る。
 この場合は、様式1の備考欄に「様式5は様式2に包括」と記入すること。

様式2及び5では、各項目の試験法などの概要ではなく、他の公定書の規格及び試験方法を原文のまま記載する。
 ただし、縮小コピー等の貼付で作成しても差し支えない。
 なお、英語の翻訳は必要ないが、他の外国語については翻訳したもので比較表を作成すること。

スライド8

(p. 34)

製剤及び剤形等	
品名	商品名 漢名 漢名別名 漢名別名 漢名別名 JAN, USP (USAN), EP, BP (BAN), Merck Index, Martindale, CA など 製剤等 製剤等 (JAN, USP (USAN), EP, BP (BAN), Merck Index, Martindale, CA など で用いられている化学名など) 製剤等
化学名	漢名 漢名別名 (JAN, USP (USAN), EP, BP (BAN), Merck Index, Martindale, CA など で用いられている化学名など) 製剤等
CAS番号	漢名 漢名別名 (JAN, USP (USAN), EP, BP (BAN), Merck Index, Martindale, CA など で用いられている化学名など) 製剤等
製剤等	漢名 漢名別名 (JAN, USP (USAN), EP, BP (BAN), Merck Index, Martindale, CA など で用いられている化学名など) 製剤等

名称及び化学名等

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6の内容を修正すること、修正したFDを提出すること。

(備考)
 1. 規格は、日本薬局方等44項とする。
 2. 規格が10年以上となる場合は、それぞれの地域のJAN、漢名漢名とページ数を記入すること。
 3. 作成にあたっては、形式の拘束を設けず必要はないこと。

スライド9

(p. 1-2)

1. 基本的事項

1.1 規格及び試験方法の設定

1.1.1 試験項目の設定
 有効性、安全性に関して同等とみなすことが出来る一定の品質を総合的に担保する上で必要なものを設定する。

1.1.2 規格値の設定
 当該医薬品の有効性と安全性を確保出来るよう、実測値及び安定性試験の結果などに基き、一定の品質の保証に必要な値を設定する。

生物薬品などにみられるように、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画一的に設定することが極めて困難な場合には、試験項目を設定した場合でも、規格値の設定は行わず、薬事法に基づく承認の類などに規格値を設定させることが出来る。

1.1.3 試験方法の設定
 医薬品の品質の良否が能率よく明らかとなる試験方法を設定する。
 試験方法は、必要な目的が達せられるかぎり、簡易なものとする。
 確認試験、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。

規格値を薬事法に基づく承認の類などに設定させる試験項目にあつては、試験方法を設定する必要はない。

まず最初に実務ガイドの1ページから2ページの基本的事項の中です。規格値の設定ですが、原則規格値は設定します。しかし、日局14で採用していますが、規格値が設定出来ない場合があります。これはもう皆さんは気がついている

かと思いますが、遺伝子組み換えのヒトインスリンを日局14に収載いたしました。同一品目名のものであっても製法が違うことによって、例えば、ある純度試験のある項目では統一的な試験法が設定出来ない、当然、規格値も違つと

いう場合は、規格値は設定しませんでした。そのときは「別に規定する」との文言で規定しました。従いまして、そのような規定をしたものは、当然、試験法も設定出来ませんから、規格項目は規定しますが、その規格項目の試験法及び規格値の設定は局方上はしないという取り扱い方が取り入れられています。

スライド10をご覧ください。

スライド10

例 ヒトインスリン(遺伝子組換え)

純度試験

(3) その他の目的物質関連不純物 別に規定する。
 (4) 工程由来不純物 別に規定する。

原案作成会社の一次原案においては、「別に規定する」との規定は行わず、試験方法及び規格値を設定する。
 一次原案作成時に、「別に規定する」との規定が適切と考えた場合は、その理由を付記する。
 「別に規定する」との規定の是非は、各条委員会が判断する。

例えば、これはヒトインスリンの例です。純度試験の時に二つのメーカーが同一物質を製造しております。しかし、製法が異なるので、「その他の目的関連不純物」と「工程由来の不純物」の項目に関して統一的な試験法を制定することは困難であるので、品目ごとに別に承認の際に規定させることで局方上は試験項目だけを規定しています。規格項目のみを設定して、その内容は承認の時に規定させるような考え方を局方に取り入れております。

原案作成担当会社に最初に原案を作って頂くわけですが、これを一次原案としますと、各メーカーに依頼して作って頂く一次原案におきましては、「別に規定する」という規定は行わないで頂きたいと思っております。必ず依頼を受けた会社での方法論での規格及び試験方法をまず設定しておいて下さい。このようにして頂いても、いろいろな情報をそれぞれメーカーがお持ちで、実際にはこの試験項目は「別に規定する」べきではないかとお考えであれば、その旨を理由をつけて備考欄に付記しておいて下さい。その項目を「別に規定する」とするかどうかは各条委

員会が判断することになります。初めから「別に規定する」という形で原案を出されますと、それが妥当か否かが全然判断出来なくなるので、そのような取り扱いにご協力を頂きたい。

スライド11をご覧ください。

スライド11

1.2 有害な試薬の扱い (p. 2)

次のような試薬については使用を避けるか、も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
- ・有害作用及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

次の試薬は、原則として、用いない。

水銀化合物	四塩化炭素
シアン化合物	1,2-ジクロロエタン
ベンゼン	1,1,1-トリクロロエタン

次の試薬は、極力用いない。

1,4-ジオキサンなど

次の試薬は、使用について慎重に検討する。

ハロゲン化合物(クロホルム、ジクロロメタンなど)
 二酸化炭素

次は有害な試薬の取り扱いですが、従来この具体的な化合物だけを示しておりました。14局を作成する際にも実際に審議している時にいろいろな有害試薬が出てきましたので、その都度、それを使わない方法に改められないかとの指摘を出しておりました。このようなことから各原案作成会社からは使ってはいけない試薬を具体的に羅列してくれというご意見を多く賜っておりました。しかし、現実問題としてそういう有害試薬を全部、羅列することは不可能です。従いまして、今回は使用を避けるべき試薬はどういうものかを包括的にまず示しました。例えば、試験者への暴露が懸念されるような試薬とか環境への負荷が多いような試薬、或いは麻薬などの取扱いに資格を必要とする試薬など、包括的な形で使用を避けるべき試薬をまず最初に規定をさせて頂きました。こういう概念のもとで、原案を作成する会社の方々で、適時判断して頂きたいと思っております。その後に従来から示されております具体的な物質をそのまま記載しております。

スライド12をご覧ください。

以上が基本的な事項に関する大きな変更点です。

スライド12

(p. 3)

2. 一般的事項

2.2 規格値及び実測値

2.2.2 規格値

2.2.2.2 規格値のけた数
 実測値の有効数字の桁数を考慮し、一定の品質を確保する観点から必要な桁数とする。

規格値が1000以上の場合で、その有効数字の桁数を明確にする必要がある場合は、規格値をべき数で表記することが出来る。

規格値のべき数表記例	(旧局14の表記)	(べき数表記)
ウリナスタチン	45000 単位以上	→ 4.50×10 ⁴ 単位以上
β-ガラクトシダーゼ	8000~12000単位	→ 0.80×10 ⁴ ~1.20×10 ⁴ 単位
ナイスタチン	4600単位以上	→ 4.6×10 ³ 単位以上

次に一般的事項で大きく変更したところをご説明いたします。まず規格値の桁数があります。通常は化学薬品等におきましては、実際にはそういうものはほとんどございませんが、これからは生物薬品の数が増えてきます。また、抗生物質もたくさん収載されます。こういう医薬品の量は単位や力価で表わされます。そして、実際の規格値が1,000以上の4桁、5桁のものが少なくありません。そういう場合の有効数字、桁数が明確にされていないと判定の際に混乱をきたすという意見があり、これはもっともなことです。従来にはなかったのですが、この問題を解決するために、規格値をべき数で表すことを可能にしました。既に14局に収載されていますウリナスタチンでは、「45,000単位以上」と規定しておりますが、100の桁以上を有効数字にしたのが本来でございまして、これを明確にするために「4.50×10⁴単位以上」と表記出来ることにしました。有効桁数を明確にする必要がある場合は、こういう表記法を採用して頂いて結構だということです。

スライド13をご覧ください。

次は単位の話ですが、実は照度の単位と記号が通則にも載っていませんでした。これからは必要であろうということで、この原案作成要領に照度の単位「ルクス」、その記号「lx」を追

スライド13

(p. 4)

2.3 単位及び記号

照度の単位と記号
 ルクス ————— lx
(第一追補で通則を改正)

加規定しました。原案作成要領に規定したことに伴いまして、第一追補で通則の改正を行います。

スライド14をご覧ください。

次は温度の話ですが、温度には冷所というものの定義がございます。従来は冷所というものは15℃以下の場所をいうと通則で規定しておりますが、この「15℃以下」の下限が何℃かという話で、0℃以下でもいいのかという話もありまして、ここで意味しているのは15℃以下で凍らない範囲であるわけですので、1℃から15℃の場所を冷所というように定義を改めました。これを原案作成要領に記載し、それに伴いまして、第一追補で通則の改正を行います。

温度の表記における許容誤差ですが、従来、5℃ぐらいだったかと思いますが、条件によっては少し広すぎるのではないかとということで常識的なところの±3℃ぐらいで運用したらどう

スライド14

(p. 5)

2.4 温度

2.4.1 温度に関する定義

2.4.1.2 「冷所」の定義 (第一通補で通則を改正)

冷所は、別に規定するもののほか、1～15℃の場所をいう。

↑

冷所は、別に規定するもののほか、15℃以下の場所をいう。

(日馬14)

2.4.3 温度の表記における許容誤差

試験操作法などにおいて、一点で温度を示す場合、その許容誤差は、通例、±3℃とする。

また、原則として、約○℃という温度の表記は用いず、試験操作法などの必要に応じ、37±1℃ 又は 32～37℃ のように範囲を明確に設定する。

かということになりました。これはあくまでも1点で温度を示す場合です。温度を表す場合、1点表示でも約何℃という表現は用いないということです。1点表記か、もしくは操作上必要ならば、ここにありますように37±1℃とか、32～37℃というように必ず範囲を明確に設定して頂くこととなります。

スライド15をご覧ください
スライド15

(p. 7)

2.9 質量

2.9.4 質量の単位
単位の記号: ng, μg, mg, g

各単位記号で表される質量範囲:

ng: 0.0000001 g未満 μg: 0.0000001 g以上 0.0001 g未満 mg: 0.0001 g以上 0.1 g未満 g: 0.1 g以上	←	0.0001 g未満 0.0001 g以上 0.01 g未満 0.01 g以上
---	---	---

(日馬14まで)

次は質量の単位の話です。質量を表す単位にはナノグラム、マイクログラム、ミリグラム、グラム、キログラムはめったに使うことはありませんが、通常これぐらいかと思えます。バイオロジカルな薬品が増えてまいりますので、マイクログラム以下のナノグラムのオーダーが必

要になってきたことで、一応単位をここまで使うことにいたしました。従来はこのナノグラムはありませんでした。単位記号を使う質量の範囲についてですが、従来は例えば0.01g以上すなわち10mg以上は「g」の記号で表記しましたが、今後は100mg、0.1g以上で「g」という記号を用います。mgの使用は従来は10mg未満から0.1mg以上の範囲でしたが、これを100mg未満から0.1mg以上の範囲に変更しました。以下、μg、ngと3桁ごとに単位を下に落としていく表記に改めることにしましたので、これらに従って原案を作って頂きたいと思えます。

スライド16をご覧ください

混液の表記につきましては、従来からご承知頂いているかと思えます。しかし、1種類の試液又は液状の試液と水の混液の場合、いちいち、△△△/水混液とする必要は必ずしもなくて、これは、要するに水で薄める場合ですので、その場合は「薄めた△△」という表現を用いることが出来ます。従来からそうであったわけですが、従来は鉍酸、アルカリ、エタノールに限って「薄めた」という表現が使えることになっていたわけです。この表記法の使用が限られていたにも関わらず、これを逸脱するものがいくつか出てきていました。これらをすべて試薬試液として規定しなければいけないとなれば、非常

スライド16

(p. 6, 8)

混液の表記

2.7.4
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。

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)

2.11.9
1種類の試液又は液状の試薬と水の混液の場合には、「薄めた○○」の表記も用いることが出来る。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。

薄めた塩酸 (1 → 5)
薄めたメタノール (1 → 2)
薄めたPH6.8のリン酸緩衝液 (1 → 2)
薄めた色の比較液A (1 → 5)

塩酸、アルカリ、メタノール及びエタノールに限られていたこの表記法の使用範囲を拡大した。

スライド17

(p. 9)

3. 医薬品各条

3.2 日本名

3.2.1 原薬の日本名

- ・無機塩又は有機酸塩

塩酸アクラルピシリン	→	アクラルピシリン塩酸塩
クエン酸クロミフェン	→	クロミフェンクエン酸塩
- ・四級アンモニウム塩

塩化アセチルコリン	→	アセチルコリン塩化物
-----------	---	------------
- ・エステル誘導体

経口ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾン経口エステル
------------	---	----------------
- ・水和物、無水物

アンピシリン	→	アンピシリン水和物
無水アンピシリン	→	アンピシリン
ピペミド酸三水合物	→	ピペミド酸水和物
- ・その他

セフロキシム アキセチル (文章中：セフロキシムアキセチル)

に単純なものまで試薬試液で規定することとなり、試薬試液の項が非常に増えることとなり、これは必ずしも適切ではないので、この「薄めた」という表現の使える範囲を拡大しました。スライドに例を示しましたが、要するに比率で濃度を表してもいいような場合は、「薄めた」という表現で規定して頂いて差し支えないことになりました。

スライド17をご覧ください。
次は日本名ですが、先程、田畑係長の説明に

もありましたように、日本名の原則は追補では適用しません。15局で適用しますが、これは急に名称の変更を行うと非常に大きな混乱を起こす懸念があります。正名が変わりますと、実際の医薬品の市販等におきましても、パッケージから中の添付文書までいろいろなことに影響してまいります。ある程度の周知期間を持って変更したいことから、14局での変更は断念しました。ここに示した原則は、15局で行う予定です。
変更の例をご紹介します。従来、むしろこれは耳慣れている言葉なのですが、塩酸塩の場合、

必ず頭に塩酸が来ていましたが、アクリルピシン塩酸塩というように塩が薬効本体名の後ろにきます。クエン酸クロミフェンはクロミフェンクエン酸塩と表記が変わります。四級アンモニウム塩、エステル誘導体についても、すべてそういう形になります。エステルの場合は、例えば、酪酸ヒドロコルチドンはヒドロコルチゾン酪酸エステルに変わり、これが正名になります。無水物、水和物に関してですが、従来は、例えばここに例をあげておりますが、アンピシンの場合は無水物と水和物と2種類があって、それぞれが別品目として収載されています。この水和物の方に対しては、水和物の言葉は入れずに「アンピシリン」と呼び、無水物のものに対して、無水を頭にかけて「無水アンピシリン」と従来は命名していました。これをすべて逆にします。これからは水和物に関してはすべて「アンピシリン水和物」のように水和物を後ろにつける。ただここにありますように、ピベミド酸水和物というように水和物の水分子の数は記載しないこととし、「ピベミド酸水和物」という表記になります。無水物に関しては、「無水」を頭につけずに単に「アンピシリン」という記載に変更します。多少このへんは混乱が起こるかもしれませんが、よくご理解頂きたいと思います。もう一つこれは記載上の問題なのですが、抗生物質等におきましては、「セフロキシム アキセチル」のような一字空きの正名がついており

ます。正名はやむを得ないかもしれませんが、これを日本語の文章の中で使いますと非常に違和感があるというか文章が途切れてしまうことから、文章中では「セフロキシムアキセチル」と一字空けしないで表記してもよいことになっています。

スライド18をご覧ください。

先程申しましたように、日本名に関する規定の適用時期に関しては、15局で行うということです。追補には適用しないことは、「1.4適用」の項できちんと規定しております。

スライド19をご覧ください。

次は含量規格値の表記法です。これは12ページに書いておりますが、通常%で規定する場合、原薬、製剤に関わらず、全て小数第1位まで規定して頂くことに決めました。製剤は従来整数で規定しておりましたが、小数第1位まで規定していくことにしました。また、含量規格は幅で規定することとしました。原薬の場合、滴定法で測るとき、上限を示していないときは101%が上限ですので、「98.5%以上」というような規定になっている場合の上限は101.0%を意味しているわけですので、今後は含量規定のところにも明確に「98.5%~101.0%」と幅で規定して頂くことになるかと思えます。製剤の場合は、通常は幅で規定されておりますが、規格値の桁

スライド18

(p. 1)

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の一部改正及び追補には適用せず、第十五改正時に全面的に適用する。

1.4 適用

本要領は第十五改正日本薬局方に適用するが、その考え方については原則として今後予定される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、例外として、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）においては適用しない。

スライド19

(p. 12)

3.9.4 含量規格値の表記法

3.9.4.1 %で規定する場合
原薬又は製剤に関わらず、通例、小数第1位まで規定する。

原薬：通例、幅記号とする。
滴定による定量法の場合の上限は 101.0 % とする。

例：本品は定量するとき、 $\times\times$ (分子式) 93.5 ~ 101.0 % を含む。

製剤：通例、表示量に対する%で示し、幅記号とする。

例：本品は定量するとき、表示量の 93.0 ~ 107.0 % に対応する $\times\times$ (分子式：分子量) を含む。

は小数第1位まで規定し、「93.0~107.0%」のように規定して頂くことになります。

スライド20をご覧ください。

スライド20

(p. 12)

3.9.4 含量規格値の表記法

3.9.4.2 力価で規定する場合
成分の含量を力価で表すときは、「単位」で規定する。
(抗生物質医薬品にあっては、通例、「質量(力価)」で規定する。)

原薬：通例、幅記号とする。
(抗生物質医薬品は、単にある力価以上で示すことが出来る。)

製剤：通例、表示量に対する%で示し、幅記号とする。

これは力価で表す場合ですが、「単位」、抗生物質の場合は「質量(力価)」という単位を使います。このような「単位」を使うものであっても原則幅で規定出来るものであれば幅で規定して頂くということになるかと思えます。製剤は当然幅規定になっていると思いますが、生物学的製剤、生物薬品、抗生物質などの含量規格は、化学的純度がどんどん上がっていくこともありまして、必ずしも上限は設定出来ない場合があります。そういうものについては幅規程、上限の設定をしないことになると思いますが、それはケースバイケースで判断したいと思えます。

スライド21をご覧ください。

次は乾燥などを行って定量した場合の含量規定の記載ですが、これは従来と同じです。乾燥条件で乾燥したものを定量するときは、「本品を乾燥したもの」という言葉です。乾燥減量を実測値に基づいて換算する場合は、換算した乾燥物に対し」と規定、水分測定に従って換算する場合は、当初は「本品は定量するとき、換算した無水物に対し」という表現に改めようということで、原案作成要領にそのように規定したのですが、無水物と脱水物の日本語の定義が非常に難しいところもあり、使い分けが出来ないこともないのですが、非常に混乱しやすいことで、この混乱を避けるために、水分の実測値を求めて換算する場合は、従来通り「換算した脱水物に対し」と規定することとしました。従って、原案作成要領をこのように改訂いたします。

スライド22をご覧ください。

次は性状における色及び形状に関してですが、現行の通則に従いますと、一応色と形状は適否の判定の基準としております。従いまして、これは必ず規定して頂くことになるかと思えます。においや味につきましては、そこから品質確保に意味のある情報が得られる場合には、設定して頂くことで、原則として設定する必要は必ずしもないということです。毒劇薬、麻薬或いは向精神薬のようなもの、或いは作用の激しいもの、要するに試験者の健康に影響を与える可能性が

スライド21

(p. 12)

3.9.5 乾燥などを行って定量した場合の含量の記載

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、…」

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、…」

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、換算した脱水物に対し、…」

↑

「本品は定量するとき、換算した無水物に対し、…」
(原薬作成量)

スライド22

(p. 13)

3.10 性状

3.10.3 色及び形状、におい及び味の設定

色及び形状：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

生薬及び特徴的な情報が得られる場合、若しくは品質確保上に意味がある情報が得られる場合などを除き、原則として設定する必要はない。

毒劇薬、麻薬、向精神薬又は作用の激しいものなど試験者に健康上の影響を与える可能性があるもの又は飛散性のものには規定しない。

におい、味に関する情報（承認申請資料、文献などによる）は提出する。

非常に大きいものについては、これは規定しないこととしておりますので、規定する必要はございません。あくまでもモノグラフ上で規定しない話であって、原案を提出して頂くときには、においや味に関する情報は必ず記載して頂きたい。これは試験をして下さいということではなくて、承認申請資料或いは文献による情報でも結構です。時々今でもあるのですが、においや味は設定の意味がないから設定しないという一文で提出される場合があります。実際には

どのようなにおいがするか、味がするか、この情報が全然ないような提出資料ですと、委員会ではその設定の要否を判断出来ないこととなりますので、情報は出して頂く必要があります。実態としてこういうにおい、味がするのだが、こういう理由でその設定にはそれほど意味がないと思われるので、規格原案には設定しなかった、というような形での資料を提出して頂ければと思います。

スライド23をご覧ください。

スライド23

3.10.8 溶解性 (p. 14)
3.10.8.2 溶解性を規定する溶媒

- ・ 水
- ・ エタノール (99.5)
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) を規定する。
- ・ 試験に使用するすべての溶媒
試験に使用する溶媒：試料を直接溶液にする操作に用いる溶媒、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。
- ・ 当該医薬品の特徴を示す溶解性がある溶媒

薄層クロマトグラフ法などの展開溶媒を構成する溶媒及び塩基又は酸として抽出するときの溶媒は溶解性を規定する溶媒の対象としない。
簡略記載のために溶媒の具体的な記載がない場合も、その試験で試料を直接溶解した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)

スライド24

3.10.10 物理的及び化学的特性 (p. 15)

当該医薬品の物理的又は化学的変化に関する特性を記載する。

- ・ 吸湿性、潮解性、風解性、揮散性、蒸発性、固化性、凝固性など
- ・ 光による変化、色の変化、分解、不溶物の生成など

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：「分解する」
- ・ 着色が起こるような変化：「着色する」、「〇色となる」
(「本品は光によって徐々に変化する」とは記載しない。)

例：「本品は光によって徐々に褐色となる」
「本品は吸湿性である」
「本品は湿気によって潮解する」

溶解性を規定する溶媒の話ですが、原則として水とエタノール (99.5) は必ず設定して下さい。エタノールの場合、試験に95%のエタノールが使われている場合には、エタノール (95) の溶解性を規定して頂くことで差し支えありません。重ねてエタノール (99.5) も設定する必要はありません。その他、試験に使用する全ての溶媒に対する溶解性も規定して頂きたいということです。この試験に使用する溶媒とは何かということですが、これは試料を直接溶液にする操作に用いる溶媒です。しかし、混合溶媒と

か混合溶媒の構成成分となっている溶媒は除外いたします。従いまして、従来は例えば、液クロの移動相に溶かすという操作をする場合、移動相が混合溶媒の場合、混合溶媒の構成溶媒全部についての溶解性を規定するということのような指摘が出ていたかと思います。このような規定が本当に溶解性の情報として意味があるかどうか、むしろ溶解性の情報なら混合溶媒として溶解性なら意味があるのではないかというような意見がありました。従いまして、構成成分全ての溶媒の溶解性を規定する必要は必ずしも

ありません。ただ、構成成分の溶媒でもその溶解性が一つの情報として役に立つような、そういう溶媒があれば、それは設定して頂いて差し支えありません。この意味合いは「当該医薬品の特徴を示す溶解性がある溶媒」の文言で表しています。繰り返しますが、混合溶媒の構成成分の溶媒は全て設定する必要はないということではありません。溶媒の種類とか、いろいろ状況を考えて、構成成分の溶媒であっても設定して下さいと指摘される可能性がございますので、そのへんは適時判断して作成して頂きたいということです。

スライド24をご覧ください。

物理的或いは化学的特性についても必要な事項は性状に書いて頂くわけですが、審議の過程では、光による変化の話が結構出てまいります。光による変化の記載の場合には、分解生成物が検出されるような変化の場合には、「分解する」というように規定して頂き、着色が起こるような場合には、具体的な色の変化で記載するか、「着色する」というような表記をして頂きたい。従来は「徐々に変化する」というような記載をしてきましたが、こういう記載は行わないという形でいきたいと思っております。その他、ここに例を示していますが、これは実際に局方にもこういうふうに出しておりますので、局方のそれぞれのところを参照して頂きたい。

スライド25

(p. 15)

3. 10. 11 性状の項の示性値

適否の判定基準を示すものではなく、参考にしたものである。数値は概数で示してもよい。 [3. 10. 11. 1]

不斉炭素を有するが旋光性を示さない医薬品 (ラセミ体)
記載: 本品の水溶液 (1 → ××) は旋光性を示さない。 [3. 10. 11. 3]

光学活性を有する医薬品の塩
“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医薬品で合は、旋光度を性状における示性値として記載する。(例: 酒石酸イフェンプロジル) [3. 10. 2. 2]

スライド25をご覧ください。

性状の項の示性値に関してですが、性状の項の示性値は適否の判定基準ではございません。参考として必要な情報という形で規定して頂きたいのです。ラセミ体のように不斉炭素を有するものであっても、旋光性を示さないものは必ずこういう形で旋光性を示さないことを規定して下さい。また、光学活性を有する医薬品の塩において、光学活性を示すのが薬理作用を有さない方である場合は、これは独立示性値ではなく性状の項の示性値で結構だということです。

スライド26をご覧ください。

スライド26

(p. 15)

3. 11 確認試験

3. 11. 3 確認試験として設定する試験法

- ・スペクトル分析に基づく方法
UV、IR、NMRスペクトル
- ・化学反応による方法
着色、沈殿、変色などの反応
- ・クロマトグラフ法による方法
TLC、HPLC
- ・生化学的又は生物学的な方法
抗原抗体反応、酵素活性、生物反応
- ・その他
電気泳動

次は確認試験ですが、もうご存じのように、確認試験にはUV、IR、NMRなどのスペク

スライド27

(p. 16)

3. 11. 3. 1 スペクトル分析に基づく方法

3. 11. 6 紫外可視吸収スペクトル

- ・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の設定。
- ・参照スペクトルとの比較法が困難な場合には、吸収極大の波長を規定する方法を採用する。
 - / 原則として、吸収の極小は規定しない。
 - / 規定する波長幅は4nmを基準とする。

原 薬：多成分系で、成分構成比に一定の変動幅がある場合
製 剤：賦形剤等の影響がある場合

スライド28

(p. 15)

3. 11. 3. 1 スペクトル分析に基づく方法

3. 11. 7 赤外吸収スペクトル

有用な方法として設定を検討すべきであるが、
重合高分子化合物などについては慎重に検討する。

- ・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の設定。
- ・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、その他の塩では臭化カリウム錠剤法とペースト法に差が認められないときは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他の方法を適用する。

結晶多形を有するもの：再測定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を記載しない。

- ・参照スペクトル法が困難な場合は、波数を規定する方法を採用する。

製剤：添加剤等の影響がある場合は、有効成分に特徴的な吸収帯を選んで
設定する。
2000 cm^{-1} 以上の波数は1位の数値を四捨五入して規定する。

トル分析、化学反応、クロマトグラフの方法、
或いは生物学的な方法が利用されているわけ
です。化学薬品については前三者が中心にならう
かと思えます。

スライド27をご覧ください。

スペクトル分析の場合は、UVスペクトルが
多くの医薬品で設定されており、設定方法
としてはもうすでに13局の追捕から行ってお
りますが、参照スペクトル法を原則とします。以
前の波長で規定する方法は原則としてやめてお

ります。参照スペクトルか標準品のスペクトル
との比較による方法で今後すべて設定していく
予定ですが、それが出来ない場合も若干ありま
すので、そういう場合は、波長で規定するこ
とが若干あります。従いまして、吸収極大の波長
で規定する場合は、従来通り、極小波長は規定
しなくてもよい、規定する波長幅は4nmを基準
にすることとします。これは従前通りというこ
とになります。実態はほとんどがスペクトルの
比較法に変わって行こうかと思えますが、参照
スペクトル法が使えないものをここに書いてあ

ります。いわゆる多成分系の医薬品が結構ありますが、そういうものは成分構成比に変動がありますので、その場合はなかなか規定出来ません。また、製剤の場合は賦形剤等の影響があるので、参照スペクトル比較法が出来ないという場合がありますから、この場合は波長で設定することもあります。

スライド28をご覧ください。

赤外吸収スペクトルは化学薬品の確認に有用な方法ですので、原則として大体設定して頂くという方向で行っております。これも参照スペクトル法を原則としています。参照スペクトル或いは標準品のスペクトルとの比較という方法です。原則として臭化カリウム錠剤法ですが、塩酸塩とかその他塩の場合は塩交換の可能性のあることが明らかになっており、そういう情報はいろいろところで報告されていると思います。従いまして、塩酸塩は塩化カリウム錠剤法で設定する。それ以外の塩の場合は臭化カリウム錠剤法とペースト法で差が認められないときは、臭化カリウム錠剤法を使っても結構ですので、ペースト法と比較してみてください。要するに塩交換が起こっているかどうかをきちんと確認して設定することが大切になると思います。臭化カリウム錠剤法の困難なものはその他のペースト法或いは液膜溶液法など、いろいろな方法がありますので、そういうものの適用を考えて頂くことになると思います。結晶多形を有するものにつきましては、必ず再測定の前処理法を記載しますが、これは従前通り規定して頂くことになるかと思えます。今後、結晶形が特定されている医薬品もだんだん増えてまいりますが、そのような場合は、再測定の操作は記載しない。その結晶形がきちんと確認出来ないといけないわけですから、再測定をするわけにはいきません。スペクトルの比較法での設定が困難な場合、波数で規定していいと先程言いましたが、製剤の場合、時々IR法を使うこともあるのですが、賦形剤の影響でうまくいかない場合は、波数規定で結構です。もう一つこれは作成要領に記載していなかったのですが、 $2,000\text{cm}^{-1}$ 以上の端数は1位の数値を四捨五入して10の桁

までで規定して頂くことになります。実際はそのように運用されていますので、それを原案作成要領に追加規定することになるかと思えます。

スライド29をご覧ください。

スライド29

6.17

3.11.3.1 スペクトル分析に基づく方法

3.11.8 核磁気共鳴スペクトル

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
分裂パターン
シグナルの面積強度比 を規定する。

核磁気共鳴スペクトルは化学薬品にも適用例がありますが、今は抗生物質での適用が多くあります。原則として、設定は内部基準物質に対するシグナルの化学シフト分裂パターン及びシグナルの面積強度比を規定して頂きたい。雛形は14局を参照して下さい。

スライド30をご覧ください。

スライド30

6.17

3.11.3.3 クロマトグラフ法による方法

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。

3.11.9 クロマトグラフ法による確認試験

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。

クロマトグラフ的な方法ですが、これはスペクトル分析が非常に難しいような場合、例えば、糖の類です。抗生物質にもたくさんあるのですが、なかなか光学的特性が検出出来ない場合、クロマトグラフ法によって確認します。確認ですから通常、薄層クロマトグラフ法の適用が多いです。クロマトグラフ法では必ず標準品との

スライド31

(p. 16,17)

3. 11. 3. 2 化学反応による方法

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。

3. 11. 10 塩の場合の対イオンの確認試験の設定

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. 5 一般試験法の定性反応を用いる場合の記載

すべての項目を満足する場合 : 本品は...の定性反応を呈する。

特定の項目のみを実施する場合 : 本品は...の定性反応 (1) を呈する。

試液のイオン濃度は、通例、0.2~1%とするが、適切な試料濃度を規定する。

本品の水溶液 (1 → 50) は塩化物の定性反応 (2) を呈する。	(○)
本品の水溶液 (1 → 100) は硫酸塩の定性反応 (1) を呈する。	(○)
本品は塩化物の定性反応を呈する。	(×)

スライド32

(p. 16)

2. 11. 3. 4 生化学的又は生物学的方法

酵素、ホルモン、サイトカインなどの生物薬品
生化学的又は生物学的特性を利用した確認試験を設定

例	
ウリナスタチン	プロテアーゼ阻害作用 (酵素化学的方法) 二重免疫拡散法 (免疫化学的方法)
カリジノゲナーゼ	阻害剤に対する感受性 (酵素化学的方法) 基質特異性 (酵素化学的方法)
セクレテン	唾液分泌能 (生物学的方法)
β-ガラクトシダーゼ	基質特異性 (酵素化学的方法)
ウロキナーゼ	胎膜能 二重免疫拡散法 (免疫化学的方法)

比較で確認しないと確認試験にはなりません。
標準品からの標準溶液のスポットのRf値、色又は形状などが等しいことで確認します。

スライド31をご覧下さい。

化学反応での確認試験はこれからだんだん減ってまいります。ただ塩の場合は、対イオンの確認試験を必ず設定して頂くことになります。対イオンには一般試験法の定性反応を利用する場合は非常に多いわけですが、その時「本品は

○○の定性反応を呈する」と書けば、一般試験法に規定されているすべての項目が適用されます。そこまで必要がない場合は、特定の項目だけで簡便に確認が出来るのであれば、こういうようにきちんとした記載方法、定性反応のどの反応を利用するかを規定して頂きます。もう一点は、普通はイオン濃度を大体0.2~1%で試験するように一般試験法に書かれていますが、個々の品目ごとに適した試料濃度がありますので、その濃度を規定して頂きたい。品目によっ

では規定がない場合がありますが、これは明確にして頂いた方がよいのではないかと考えております。

スライド32をご覧ください。

生物薬品がだんだんこれから増えてまいりますが、試験法も化学薬品とは趣きを異にし、生化学的な試験法が局方にどんどん採用されてくるようになります。そういう意味では非常に新しいというか最新というか局方的には非常に新しい試験法が採用されてきております。例えば、これは実際に規定されているものですが、免疫化学的方法とか酵素化学的方法が採用されてきております。生物薬品特有のいわゆる本質の生化学的な機能を利用した試験法の採用ということです。更には、エンザイムイムノアッセイも実際に品質試験法として採用されました。特殊装置を必要とする、或いは入手困難な試薬を用いる試験法は局方としては不適當ですが、ある程度一般化されているような方法であれば、それらはどんどん取り入れて頂きたいと思っております。

スライド33をご覧ください。

スライド33

(p. 17)

3. 12 示性値

3. 12. 1. 1 製剤の示性値

製剤の安定性及び有効性・安全性等にかかわる品質評価に直接関与する項目

例

新剤注射剤：pH、浸透圧比
 注射液・注射用〇〇・点眼剤・内用液剤：pH など

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記載する。

製剤の示性値ですが、製剤に必要な安定性及び有効性・安全性に関わるものは規定して頂きたい。ここでは、pHとか浸透圧比を例に示していますが、製剤の特性を示すものを設定して頂くことになると思います。原薬が収載されていない製剤では、原薬の示性値を製剤の方に設定して頂くことになり、これは従来通りの考え

方です。

スライド34をご覧ください。

スライド34

(p. 19)

3. 13 純度試験

3. 13. 1 純度試験の設定

医薬品中の混在物の種類、その混在量の限度及び混在量を測定するための試験法を規定する。

対象となる混在物：
 当該医薬品を製造する過程で混在するもの
 (原料、溶媒などを含む)
 保存の間に生じることが予想されるもの。

重金属及び類縁物質は、原則として設定する。

純度試験の話ですが、重金属と類縁物質は原則設定して下さい。

スライド35をご覧ください。

純度試験の項として最初に出てくるのは溶状です。特に注射剤に使う原案の場合は、溶状を設定して欲しいという話はしょっちゅう出て来ます。そういう場合は、10%を基準とした濃度で設定します。判定基準は従来「液は無色～微黄色澄明である」と規定している例が多いが、これでは客観性がないので、例えば、「液は澄明である。その液は紫外可視吸光度測定法により測定するとき、波長420nmの吸光度は〇〇以下である」というように客観性を持たせて規定して頂きたいということでございます。

スライド36をご覧ください。

次はヒ素の話ですが、ヒ素の設定はずっと以前は必須項目だったのですが、14局の時点でその設定の原則として投与量500mg以上という数字が出て参りました。15局に向けましては、投与量の原則は削除し、実際の製造工程からの混入の可能性がある場合に設定して頂きます。リン酸を含む化合物や無機化合物も当然設定を考えて頂きます。このような三つの場合は設定して頂くことにしたいと思います。記載方法は従来「装置Bを用いる方法」と書いていましたが、

スライド35

(p. 19)

3.13 純度試験

3.13.3 溶 状

特に純度に関する情報が得られる場合 (例えば、注射剤として使用することが想定される原薬で、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たりする可能性のある場合) などに、必要に応じて設定する。

試験溶液の濃度: 10%を基準とする。

規定の方法
色ではなく、吸光度の数値比較又は色の比較液との比較により規定する。

本品1gを水10 mLに溶かすとき、液は無色～微黄色澄明である。

↓

本品1gを水10 mLに溶かすとき、液は澄明である。また、この液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行うとき、波長420nmにおける吸光度は0.20以下である。

スライド36

(p. 19)

3.13.4 ヒ素、無機塩、重金属

3.13.4.1 ヒ素、無機塩などの設定

製造工程、用法・用量などを考慮したうえで設定する。

3.13.4.4 ヒ素の設定の原則

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

3.13.4.5 ヒ素の記載

ヒ素 本品〇gをとり、無△法により検液を調製し、試験を行う。(× ppm以下)

3.13.4.6 ヒ素の添加回収率の検討

設定に際しては、あらかじめ添加回収率を検討する。回収率は、原則として規格値レベルの濃度で試験し、その際の添加回収率は少なくとも70%以上であることが必要である。

一般試験法に装置Aはありません。装置は一つしか規定されておりませんので、Bという言葉もなくなるので、「検液を調製し、試験を行う」という文言になるということです。ヒ素を設定する場合は検液の調製法がいくつかありますから、必ずその調製法での回収率を検討し、規格値レベルでの回収率が少なくとも70%以上あることを確認して頂きたい。そして、そのデータは提出して頂きたいと思います。

スライド37をご覧ください。

重金属は原則設定して頂くということで、こ

スライド37

(p. 20)

3.13.4 ヒ素、無機塩、重金属

重金属

原則として、設定する。

3.13.4 重金属の添加回収率の検討

設定に際しては、あらかじめ添加回収率を検討する。回収率は、原則として規格値レベルの濃度で試験し、その際の添加回収率は少なくとも70%以上であることが必要である。

の場合も添加回収率のデータを示して頂きたい。

スライド38

(p. 20)

3.13.5 類縁物質

3.13.5.1 類縁物質試験の設定の原則

安全性に問題がある類縁物質：当該類縁物質の混在量を的確に測定出来る特異性の高い試験法を設定。
安全性に問題のない類縁物質：物質を特定しない試験法でよい。

3.13.5.2 分解生成物

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について規格を定める。

3.13.5.3 類縁物質の試験方法

定量性及び検出感度を考慮し、適切な方法で設定する。

液体クロマトグラフ法：対象類縁物質の溶液を標準溶液とする場合を除いて、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：標準溶液のスポットと比較する方法とする。標準溶液の濃度は規格限度値とする。

採用した試験法の回収率は70%以上であることを一応要求しております。

スライド38をご覧ください。

類縁物質に関しまして、安全性に問題がある類縁物質については、特定類縁物質として固有名をあげて規定して下さい。安全性にとりわけ問題がない類縁物質であれば、それは特定する必要はございません。相対的な形で規定して頂ければいいわけです。実際に類縁物質の試験法を設定する場合は、定量性を考慮して設定して頂くことになるのですが、標準液との比較法で結構です。その時は通常はいわゆる試料溶液を例えば100倍、何倍でもいいのですが、希釈したものを標準溶液として立てて頂いて、相対的な規制という形で結構かと思います。TLCでもHPLCでも同様でございます。

スライド39をご覧ください。

特定類縁物質は個別に限度値を規定するのですが、特定しない類縁物質については、個々の類縁物質について、それぞれ限度値を決めて頂き、更に類縁物質の総量も規定して頂き、個々の量とそれらの総量の両面から類縁物質を規制して頂くことになるかと思えます。

スライド40をご覧ください。

残留溶媒につきましては、参考情報、或いは

スライド39

(p. 20)

3.13.5 類縁物質

3.13.5.4 類縁物質の限度値設定の考え方

特定類縁物質：
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：
個々の類縁物質：限度値を%又は標準溶液との比較による方法によって一括して設定。
類縁物質の総量：%又は標準溶液との比較による方法で設定。

スライド40

(p. 20)

3.13.6 残留溶媒

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」による。

なお、標準溶液の調製に用いる標準物質(基準物質)を容量で採取する場合、標準物質(基準物質)の密度は小数第4位を四捨五入し、小数第3位までで示す。

一般試験法に基づいて設定して頂ければ結構です。記載例などは参考情報に書かれております。ここでは標準溶液の調製に用いる標準物質の採

取量を質量で記載しております。この例しかありません。しかし、実際に試験操作するときには容量で測った方が簡便だという原案が出て来ることが多々あります。容量で採取するときは、その密度換算を行う必要が出て来るということで、当然密度に関する数値から出て来ています。この点も特段のルールがなかったもので、提出された原案では2桁～4桁のバラバラの密度数値で作成されておりました。これは小数第4位を四捨五入した形で小数第3位まで示して頂くことで統一したいと思っております。

スライド41をご覧ください。

スライド41

(p. 20)

3.13.9 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の記載

試験条件は定量法の項に記載し、純度試験の項は準用記載とする。

【例】(例示項目)

試験条件
 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。
 保持時間範囲：(溶質のピークの後から)○○の保持時間の約△倍の範囲

純度試験に液クロマトを使った場合、その条件が定量法と共通したような場合、純度試験の試験条件は定量法のそれを準用して頂いて結構です。その時は試験条件として、その中のどの項目が定量法の試験法を準用するのかを明記します。定量法にない項目は独立させて規定して頂くことになると思います。逆に定量法で純度試験の試験条件を準用することはしないで頂きたい。あくまでも純度試験で定量法を準用するという形をお願いしたいと思います。

スライド42をご覧ください。

製剤の純度試験ですが、これは安定性の話でありまして、分解生成物が不純物として生じる場合は、当然製剤でも純度試験を設定して頂くことになろうかと思えます。

スライド43をご覧ください。

乾燥減量は従来と同じですが、水和物に関し

スライド42

(p. 21)

3.13.11 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る場合：
 製剤の用量・用法と当該混在物の毒性や薬理作用等を考慮に入れて、安定性試験の結果などを基に安全性の確保の上で規制すべき分解生成物の種類及びその混在量の限度及び混在量を規定するための試験法を設定する。

スライド43

(p. 21)

3.14 乾燥減量、強熱減量又は水分

3.14.1 乾燥減量又は水分の選択

乾燥減量：乾燥条件下で試料が分解しないことを確認する。(乾燥した試料を他の試験に用いることが出来る乾燥条件を設定する。)

水分：乾燥条件下で医薬品が分解する場合に設定する。結晶水を有するもの(水和物)は原則として、設定する。(規格値は範囲で規定する)

では原則「水分」として設定して下さい。水和物は水分子を構成成分として規定しておりますので、その水の量をきちんと構成成分として規定するという考え方によるもので、原則として水分を計って頂きたい。その場合の規格値は幅規定となり、範囲で規定して頂くことになります。

スライド44をご覧ください。

記載方法は従来と同じです。大きな変更はないのですが、今回、乾燥減量試験に熱分析第2法、TG法による方法も使えることになりました。その場合の記載方法、一般試験法に記載していますので、それに従ってここに示すように乾燥減量の項に記載して下さい。熱分析法を使うときは△%以下であると規定し、操作条件を規定して頂くということです。このときの規格値は小数第1位まで規定して頂きます。

スライド44

(p. 21)
3. 14. 2 乾燥減量
3. 14. 2. 1 乾燥減量試験
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を試験するもの。
試験方法：乾燥減量試験法、熱分析法第2法
乾燥減量試験法による場合の記載
【例】 乾燥減量 0.5%以下 (1g, 105℃, 3時間)。 (水和物の規格値は幅「〇～×%」で記載する)
熱分析法第2法による場合の記載
【例】 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 規格値は小数第1位まで規定する。

スライド45

(p. 21)
3. 14. 4 水分
3. 14. 4. 1 水分測定
医薬品に含まれる水分の量を測定するものであり、水分測定法（カルフィッシャー法）により行う。
熱分析法（一般試験法） なお、本法における3種の異なる測定法のうち、TGは、乾燥減量試験法又は水分測定法の別法として用いることが出来る。ただし、水分測定法の別法として用いる場合、水以外に揮発成分がないことを確認しておく必要がある。
3. 14. 4. 2 水分の記載
【例】 水分 4.0～5.5% (0.2g, 容量滴定法, 直接滴定)。
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明示する。 水分を同時記載した場合には、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。

スライド45をご覧ください。
水分に関しましては、熱分析法、（一般試験法）に水分測定法の別法として使用出来る旨の記載がありますが、現実問題として水分としての項の熱分析法の適用についてはいろいろな意味で困難な部分があるので、水分は原則として水分測定法による設定でお願いしたいということです。記載は従来通りで結構でございます。

製剤の原案作成方法につきましては、大きく変わってきます。従来、製剤試験に関しては、製剤総則で規定されている試験は製剤総則で規制されておりますから、医薬品各条の中ではいちいち記載しておりませんでした。今後は医薬品各条の中で製剤総則で規制された試験法はすべて試験項目として規定していくこととなります。

スライド46をご覧ください。

スライド47をご覧ください。