

■ 製剤各条において「本剤は、適切な○○特性を有する」とされた製剤特性のリスト

日局一般試験法に設定されていない試験法

- ・崩壊性、溶出性、経内服液錠、経用錠剤
- ・均質性の均一性*、経用スプレー剤、吸入粉末剤、吸入エアゾール剤、点鼻剤、スプレー剤
- ・放出性：(1)埋め込み注射剤、持続性注射剤(放出性)、(2)座剤、陰錠、経半坐剤、貼付剤** (放出特性)；(3)経皮吸収製剤** (放出速度)
- ・粘性：経用半固形剤、軟膏剤、経用半固形剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤
- ・粘着性：貼付剤

* 処方箋調製和静態として取り上げられており、比較的早い段階で一般試験法の設定が可能と見られる製剤特性

** 欧米の薬局方に記載されている一般試験法の導入が容易と考えられる製剤特性

法の整備が必要である。このなかには国際調和で取り上げられている試験法などがあり、近々に整備が可能と考えられる。

このたびの製剤総則改正の方針の1つは「国際的整合性」にあった。製剤の分類および定義、製剤試験内容については、欧米の動向をみながら改正を行った。しかし一方で欧米の薬局方も改正の議論を行っているところである。したがって、日本薬局方としても改正内容に関する情報発信を積極的に行い、欧米薬局方と齟齬ができないように注意を払う必要がある。

さらに、将来にわたっての課題としては、今後も医療現場において導入され標準的に用いられるようになった新規製剤については、速やかに製剤各条へ掲載するよう、フォローアップが重要である。

■ おわりに

このたびの製剤総則改正は、半世紀ぶりともいえる大改正であった。

改正製剤総則では、臨床で標準的に使用されている製剤をほぼ網羅するとともに、投与部位および適用部位を大分類し、製剤の形状や特性などによりさらに細分類した。この改正により、医薬品製剤の全体像の把握が可能

になり、医療関係者の医薬品製剤の教育用テキストとして使用することもできよう。そのうえで、各製剤の品質管理に必要な基本的な要件(製剤試験、容器・包装、貯法など)を整備したことにより、医薬品品質管理のテキストとしても使用できると思われる。

大きな改正のため、残された課題も少ないが、日局16製剤総則の何よりの成果は、今後臨床現場に導入される製剤についても、速やかに掲載を可能とする柔軟性のあるフレームワークの完成にあると考えている。

■ 謝辞

本稿は日本薬局方提案審議委員会製剤委員会の前委員長青柳伸男博士をはじめとした委員の皆様、および事務局の皆様、さらにはコメントを寄せていただきました皆様との長年にわたる討論をもとに書かれたものであり、関係された数多くの皆様へ深く感謝の意を表します。

文献

- 1) 青柳伸男：日本薬局方製剤総則：全面改正の考え方。医薬品研究。39(11)：741-759, 2008.
- 2) (1151) Pharmaceutical Dosage Forms, *Pharmaceutical Forum*, 35(5)：1260-1310, 2009.
- 3) DOSAGE FORMS, *European Pharmacopoeia* 6.0, p. 715-753, 2008.
- 4) 日本薬学会：調剤指南。第12改訂。薬事日報社、東京、2006.
- 5) 平成18年11月24日薬食審議第1124004号

ル
コ
無
一
が

と
:
目
の
ヨ
博
を
述
:
:

と
で
見
察

を
製
製
の
載
載

記
見
寺
演

製剤試験法

Key Points

川西 徹

国立医薬品食品衛生研究所 副所長

- 日局16一般試験法製剤試験では国際調和試験法として日局15に取り込まれた試験法を中心に、部分的な改正が行われた。
- 多くは、日局15国際調和試験法についてその後の実態に即した修正、国際調和試験法の各局方への取り込みの際に生じた問題の修正である。
- その他、製剤総則大改正、水各条の改正に伴う記載整備がある。

はじめに

第十五改正日本薬局方(日局15)では製剤に関する一般試験法のなかで、製剤均一性試験法、注射剤の採取容量試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法、崩壊試験法、溶出試験法について、国際調和試験法の取り込みが行われた。日局16では新たな国際調和試験法の収載はなく、また新規試験法の収載もなかった。一方、国際調和案の各局方への取り込みの確認作業のなかで、問題点などが見付き、部分的改正がなされたほか、製剤総則の大改正、および水各条の改正に伴う記載整備のための改正がなされた。以下、試験法別に解説する。

眼軟膏剤の金属異物試験法

眼軟膏剤の金属異物試験は製剤総則中の眼軟膏剤の金属性異物を試験する試験法である。日局15においては、判定基準は製剤総則の眼

軟膏剤各条中に記されていた。しかし、日局15第一追補以降、以下の判定基準は一般試験法の眼軟膏剤の金属異物試験法中の「3. 判定」の項に記すこととした。

「本剤10個の50 μ m以上の金属性異物の合計数は50個以下であり、かつ個々の平底ペトリ皿のうち金属性異物が8個を超えるものが1枚以下のときは適合とする。これに適合しないときは、更に20個について同様に試験し、本剤30個の金属性異物の合計が150個以下であり、かつ個々の平底ペトリ皿のうち金属性異物が8個を超えるものが3枚以下のときは適合とする。」

製剤の粒度の試験法

日局15製剤総則では、顆粒剤と散剤は粒子径の違いで分類されていた。しかし日局16製剤総則は大改正され、粒子径による分類ではなく、造粒工程の有無により顆粒剤と散剤と

を分類することとした。ただし、顆粒剤のなかで、細粒および散と称してよい製剤については、粒子径で区別することとした。したがって、この判定に用いる粒度試験を除いて、試験法の記述は削除された。

注射剤の不溶性微粒子試験法

注射剤の不溶性微粒子試験は、混入してはならない不溶性微粒子を試験する方法であり、日局15で国際調和試験法に大改正された。その後国際調和試験法の取り込みについての確認作業において、日局15について国際調和試験法を十分反映していないという指摘が欧州薬局方からなされ、以下の2点について、国際調和試験法をより直接的に反映させた記載に改正した。

- (1) 日局15の導入部分は、従来の日局一般試験法の記載にあわせて試験法の目的を述べる一文で始まっている。一方国際調和試験法では、不溶性微粒子の定義に始まっている。そこで、日局16では国際調和を尊重するために、国際調和試験法の記載にしたがって以下の通りの導入文に改正した：「注射剤（輸液剤を含む）の不溶性微粒子とは、これら製剤中に意図することなく混入した、気泡でない容易に動く外来性、不溶性の微粒子である。」
- (2) 国際調和試験法では、微粒子試験用水をフィルター水と表現している。一方日局15では「微粒子試験用水」を試薬で定義し、不溶性微粒子数を規定した精製水としていた。日局16では、国際調和を考慮して、微粒子試験用水を「孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターを通した水で、自動微粒子装置を用いて測定した不溶性微粒子数は、 10mL 当たり $10\mu\text{m}$ 以上のもの5個以下、 $25\mu\text{m}$ 以上のもの2個以下である」

とした。

以上のほか、第2法顕微鏡粒子計測法の一一般注意事項における微粒子試験用精製水の確認の部分が、日局15では編集上のミスで誤記載されていることがわかり、日局16では国際調和試験法に沿った記載に改めた。

点眼剤の不溶性微粒子試験法

点眼剤の不溶性微粒子試験は、製剤総則中の点眼剤の不溶性微粒子の大きさおよび数を試験する試験法である。日局15においては、点眼剤の不溶性微粒子試験法の判定基準は製剤総則の点眼剤各条中に記されていた。しかし、日局16局では以下の判定基準は一般試験法の点眼剤の不溶性微粒子試験法中の「3. 判定」の項に記すこととした。

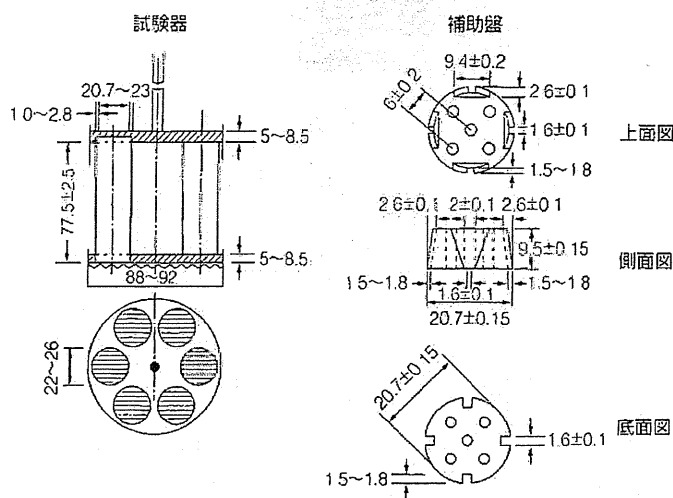
「本剤 1mL 中の個数に換算するとき、 $300\mu\text{m}$ 以上の不溶性微粒子が1個以下であるときは適合とする。」

崩壊試験法

崩壊試験は錠剤、カプセル剤、顆粒剤などにおいて試験液中に定められた条件で規定時間内に崩壊するかどうかを確認する試験である。この試験に用いる試験器の補助板のサイズの記述について、装置の実態にあわせて、「台形の平行線の下端部は長さ $1.6\pm 0.1\text{mm}$ で円周部からの深さ $1.6\pm 0.1\text{mm}$ の位置にあり」を「台形の平行線の下端部は長さ $1.6\pm 0.1\text{mm}$ で円周部からの深さ $1.5\sim 1.8\text{mm}$ の位置にあり」に改正した。この改正にあわせて、崩壊試験装置(図1)も改正した。

溶出試験法

溶出試験は経口製剤の吸収速度に密接に関



崩壊試験装置

係する品質特性である溶出性を試験し、これら医薬品の製品の一定性確保のために行う試験法であるが、日本薬局方では併せて著しい生物学的非同等性を防ぐことも目的とした試験とされている。溶出試験法は日局15で国際調和され大きく改正されたが、日局16では以下の点について、部分的な改正が行われた。

1 バドル法で用いるシンカー

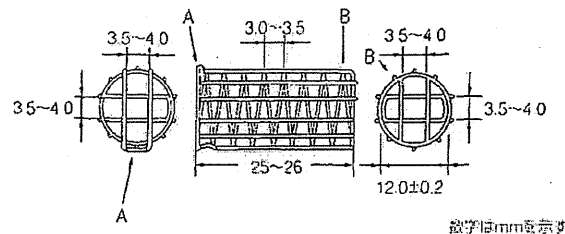
バドル法はわが国では溶出試験で標準的に使用されている方法であり、ベッセル中の溶出試験液に攪拌翼と回転軸からなるバドルを入れ、回転翼を回転し攪拌、試料から溶出試験液に溶出してくる有効成分を測定する方法である。その際、錠剤などの試料が浮く場合は、らせん状に数回巻いた針金のような科学的に不活性な材質でできた小型の締め付けないシンカーを試料に取り付けることができる。日局15ではわが国で使用されてきたシンカーのみでなく種々のシンカーが使用可能となった。しかし溶出試験結果はシンカーの形状により影響を受けるので、日局16では従来のシ

ンカーと異なるものを用いる場合は、その形状などを記載することとして、「また、それら以外のバリデートされたシンカーを用いることもできる。シンカーを使用することが規定されている場合、シンカーは別に規定する」という一文を挿入する改正を行った。ただしこの改正部分は日局16独自の記載であり不調和部分である。

なお日局15のシンカーの仕様例の図(図2)は、らせん状の針金は5巻きでありピッチが3.0~3.5mmであるにもかかわらず、全長が25~26mmとされ、製造が不可能な例であったため、日局16では7巻半の例に図が改められた。

2 フロースローセル法の脈流

フロースローセル法は、送液用ポンプで試験液をフロースローセルに送液し、セル中の試料から溶出する有効成分を測定する方法である。用いるポンプについては、日局15では「定流量(表示流量の±5%)で送液でき、脈流の波高は 120 ± 10 パルスの正弦型でなけ



A: 耐蝕性針金の留め金
B: 耐蝕性針金の支柱

図2 シンカーの仕様例

ればならない。ただし、脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい」とのみ説明されていたが、日局16では、試験条件の一定性確保を明確にするため、さらに「フロースルーセル法による溶出試験では、送液速度と、脈流の有無が規定されなければならない」と追加した。

3 試験液の計量

「操作 回転バスケット法及びパドル法 即放性製剤」の試験液について、「規定された容量は、20~25℃での計量値に相当する」を追加した。この追加部分は、国際調和試験法にはもともとあった記述であるが、試験液はしばしば加熱脱気され、試験液の体積を20℃で計量することは困難であり、多くの場合は、加熱した試験液をメスシリンダーで計量している状況に混乱を起こす可能性があったので、日局15取り込み時に削除した。しかし、その後ICH Q4Bで規制当局による受入の検討の過程で、追加することとした。ただし、この追加部分は、20~25℃で試験液の体積を測定することを意図しているのではなく、例えば、従来通りメスシリンダーで計量し温度換算などの換算を行うような操作でもよい。

点眼剤の不溶性異物検査法

日局15においては、点眼剤の不溶性異物検査法の判定基準は製剤総則の点眼剤各条中に記されていた。しかし、日局16局では以下の判定基準は一般試験法の点眼剤の不溶性異物検査法中の「3. 判定」の項に記すこととした。

「澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない。」

おわりに

既存の製剤試験法については、主立った試験については米国薬局方と欧州薬局方との国際調和はなされたが、各局とも長い歴史をもった試験法であるため、いまだ非調和部分を含むものも少なくない。したがって今後も部分的な改正がなされ、その改正を日局に取り込む改正が続くことが予想される。また、製剤吸入試験関係の新たな試験法の調和が続いており、近々にこれら調和試験法が収載されるものと思われる。さらに、日局16製剤総則には、一般試験法にはまだない、「適切な〇〇性」と表現された確認すべき製剤特性があげられている。これらの試験については、今後試験法の設定が望まれるところである。

製剤総則の改正概要およびその影響

Wholly Revision of General Rules for Preparations in JP16 and its Impact

国立医薬品食品衛生研究所

川西 徹

TORU KAWANISHI

National Institute of Health Sciences

はじめに

第16改正日本薬局方(日局16)は平成23年3月24日に告示された。日局16にはいくつかの改正ポイントがあるが、その中で最も大きな影響が予想される改正点の1つが製剤総則の全面改正である。日本薬局方の製剤総則は医療現場で汎用されている製剤を分類、定義し、それぞれについて製法を示した上で、品質を保証するために必要な品質試験、品質を保持するための容器・包装、貯法等を示したものである。製剤技術の進歩は日進月歩であるにもかかわらず、日本薬局方は法律に準じる公定規格基準書であり改正の影響が大きい。製剤総則については個別の追加・訂正以外は本格的な整備をしないままに50年余が経過してきた。そこで第16改正にあわせ、7年有余の準備期間を経て全面改正を行った。

本稿では、製剤総則の改正について、医薬品品質管理との関連から改正理由、改正方針、改正内容等について概説することとする。

1 改正の理由

日本薬局方の歴史を振り返ると、製剤およびその関連事項を各条への記載でなくまとめ、独立した製剤総則の形をとったのは日局6にさかのぼる。さらに日局7(1961年施行)において現在の製剤総則の基本形が完成している。日局7の製剤総則では主要な剤形をアイウエオ順に分類し、定義、製法を記している。日局6に比較して品質管理に必要な試験、貯法等が大幅に整備された。日局7以来、追加や部分的な改正はたびたびされている

が、日局15の製剤総則に至るまでそのスタイルに大きな変更はなく引き継がれてきた。

このように50年近くにわたって日本薬局方製剤総則について大きな改正がなされなかった理由としては、第一に「個々の剤形を明瞭に区分できるように分類、定義する」という日局の不文律があるため、定義上重ならないように各剤形を分類、定義しているため、剤形の定義が硬直的になり、新しい製剤の取り込みが困難であったことがあげられる。例えば、日局15で液状の剤形をみると、エリキシル剤、懸濁剤・乳剤、芳香水剤、リモナーテ剤等を分類、定義した上で、さらに液剤を「液状の内用剤又は外用剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないものをいう」と定義しており、その分類・定義は極めて不自然なものとなっている。またエアゾール剤は、品質管理に必要とされる試験は異なると考えられるにもかかわらず、外用、吸入、内服、空間噴霧など噴出して用いる剤形すべてを含んでいる。第二の理由としては、製剤総則は日本国内を対象としたものであり、改正を行わなくても通知等で補うことにより大きな支障が生じにくく、むしろ改正した場合に医薬品規制に影響が出るものがあげられる。しかし、近年新しい多種多様な製剤が医療現場で使用されるようになっており、わが国における公的規格基準書である日局の役割として、それぞれの製剤の品質管理に必要な試験、貯法等を明瞭に示すためには、日局15までの製剤総則の分類を全面的に見直すとともに、定義についても再検討が必要となっていた。

2 改正の基本方針

そこで製剤総則の意義：「医療の場で汎用される製剤

製剤総則の改正概要およびその影響

を合理的かつ適切に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、貯法等を示す」に立ち返り、全面改正を行うこととし、2004年3月に改正作業を開始、7年の歳月をかけて改正に至った。

このたびの改正にあたっては、医薬品の規格基準書である薬局方の製剤総則の趣旨に照らし、以下の基本方針を立てた。

- ①臨床で汎用されている製剤の収載：日局15までの製剤総則の枠組みでは記載が困難であったため、臨床現場で汎用されている製剤でも、収載されていない剤形も少なくなかった。例えば口腔内崩壊錠、経口ゼリー剤、舌下錠、吸入剤、テープ剤等があげられる。
- ②剤形の適切な分類と定義：品質管理の要件を明確化する上で適切な枠組みを提供するように剤形を分類するとともに、それぞれを適切かつ簡潔に定義する。ただし規制への悪影響を抑えるため、収載剤形の定義は妥当なものについては権力日局15製剤総則の定義を踏襲する。ただし、散剤、顆粒剤、軟膏剤等については、合理性や国際的整合性に配慮し定義の変更を行った。
- ③製剤の機能の確保に必要な試験内容の充実：各製剤が有すべき製剤特性および確認するための試験を明確化する。
- ④製剤試験(および貯法)記載の整備：各製剤の品質確保に必要な試験内容を整備するとともに、容器・包装および貯法についても記載整備を行う。
- ⑤国際調和への配慮：現在医薬品製剤の開発、製造、流通の国際化は著しい。国際間で製剤の規制上の取り扱いが異なると、医薬品の品質管理に混乱を招くので、国際的整合性への配慮は必須である。

3 剤形の分類の考え方

剤形の分類方法は多種多様である。例えば形状からみると、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤等に分類、製法から錠剤は素錠、糖衣錠等に分類できる。製剤機能である放出性から即放錠、腸溶錠、徐放錠等に、崩壊・分散性からは口腔内崩壊錠、発泡錠、分散錠等に分類できる。このように個々の剤形を取り上げてみると、形状、機能特性の組み合わせでさまざまな分類が可能である¹⁾。

日局16製剤総則では、剤形をまず投与経路および適用部位の別で大分類し、さらに剤形の形状、機能、特性から分類する方法を採用した。すなわち、投与経路や適用

表1 投与経路および適用部位による製剤分類と品質管理の留意点

製剤の投与経路および適用部位	品質管理上重要な品質特性
経口投与する製剤	消化管内での溶出性または崩壊性
口腔内に適用する製剤	口腔内での溶出性または崩壊性
注射により投与する製剤	無菌、異物、微粒子、発熱性物質
透析に用いる製剤	微生物汚染
気管支・肺に適用する製剤	粒子径、微生物汚染
目に投与する製剤	無菌、異物
耳に投与する製剤	微生物汚染
鼻に適用する製剤	噴霧量
直腸に適用する製剤	直腸内での溶融、溶解、分散
膣に適用する製剤	膣内での溶融、溶解、分散
皮膚などに適用する製剤	皮膚吸収、刺激性
生薬関連製剤	生薬成分の特殊性

部位から剤形を分類してみると、臨床で使用されている製剤の全体像の把握が容易になるばかりでなく、品質管理上留意すべき点においても共通点が多く、品質管理に必要な要件をまとめる上でも適切な分類法と考えられた(表1)。この投与経路および適用部位による分類は、現在同様に改正を検討中である米国薬局方の剤形分類の考え方や、現在の欧州薬局方の分類方法とも共通するところである^{2,3)}。次いで大分類した剤形について、さらに形状等から主要な剤形を中分類し規定した。例えば、経口投与する剤形については錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など主要な剤形への分類、あるいは含嗽剤や点鼻剤のような特殊な用途による剤形グループへの分類を行った。さらにおのおの中分類で規定された剤形について、必要に応じて特徴のある剤形を規定して小分類した。例えば、錠剤では口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠など特別な機能を有する剤形への分類、経口液剤ではエリキシル剤、懸濁剤、乳剤のように特定の処方・製法による剤形グループへの分類である。

図1に日局16製剤総則で取り上げた剤形を、日局15製剤総則と比較して示した。なお大中小三段の分類とは別に、剤形の中には、製造方法や形態をもとにさらに分類されたものもあり、例えば錠剤の場合は素錠、フィルムコーティング錠など製法による分類、注射剤では凍結乾燥注射剤、粉末注射剤、充てん済みシリンジ剤、カートリッジ剤等への分類が行われているものもある。表記方法としては、中分類された剤形の中にさらに分類される剤形がある場合、「～及び～が含まれる」と表現した。また、例えばカプセル剤などのように硬カプセル剤と軟カプセル剤から成る場合は、「～及び～がある」と表現した。

日局16製剤名

日局15製剤名

注) 大分類：ゴシック体、中分類：普通、小分類：斜体、黄色の背景色：新規記載の剤形

- | | | | |
|--|--|--|--|
| <p>1. 経口投与する製剤</p> <p>1.1. 錠剤</p> <p>1.1.1. 口腔内崩壊錠</p> <p>1.1.2. チェアブル錠</p> <p>1.1.3. 発泡錠</p> <p>1.1.4. 分散錠</p> <p>1.1.5. 溶解錠</p> <p>1.2. カプセル剤</p> <p>1.3. 顆粒剤</p> <p>1.3.1. 発泡顆粒剤</p> <p>1.4. 散剤</p> <p>1.5. 経口液剤</p> <p>1.5.1. エリキシル剤</p> <p>1.5.2. 懸濁剤</p> <p>1.5.3. 乳剤</p> <p>1.5.4. リモナーデ剤</p> <p>1.6. シロップ剤</p> <p>1.6.1. シロップ用剤</p> <p>1.7. 経口ゼリー剤</p> <p>2. 口腔内に適用する製剤</p> <p>2.1. 口腔用錠剤</p> <p>2.1.1. トローチ剤</p> <p>2.1.2. 舌下錠</p> <p>2.1.3. バックル錠</p> <p>2.1.4. 付着錠</p> <p>2.1.5. ガム剤</p> <p>2.2. 口腔用スプレー剤</p> <p>2.3. 口腔用半固形剤</p> <p>2.4. 含嗽剤</p> | <p>3. 注射により投与する製剤</p> <p>3.1. 注射剤</p> <p>3.1.1. 輸液剤</p> <p>3.1.2. 埋込み注射剤</p> <p>3.1.3. 持続性注射剤</p> <p>4. 透析に用いる製剤</p> <p>4.1. 透析用剤</p> <p>4.1.1. 膜製透析用剤</p> <p>4.1.2. 血液透析用剤</p> <p>5. 気管支・肺に適用する製剤</p> <p>5.1. 吸入剤</p> <p>5.1.1. 吸入粉末剤</p> <p>5.1.2. 吸入液剤</p> <p>5.1.3. 吸入エアゾール剤</p> <p>6. 目に投与する製剤</p> <p>6.1. 点眼剤</p> <p>6.2. 眼軟膏剤</p> <p>7. 耳に投与する製剤</p> <p>7.1. 点耳剤</p> <p>8. 鼻に適用する製剤</p> <p>8.1. 点鼻剤</p> <p>8.1.1. 点鼻粉末剤</p> <p>8.1.2. 点鼻液剤</p> <p>9. 直腸に適用する製剤</p> <p>9.1. 坐剤</p> <p>9.2. 直腸用半固形剤</p> <p>9.3. 注腸剤</p> | <p>10. 陰に適用する製剤</p> <p>10.1. 陰錠</p> <p>10.2. 陰用坐剤</p> <p>11. 皮膚などに適用する製剤</p> <p>11.1. 外用固形剤</p> <p>11.1.1. 外用散剤</p> <p>11.2. 外用液剤</p> <p>11.2.1. リニメント剤</p> <p>11.2.2. ローション剤</p> <p>11.3. スプレー剤</p> <p>11.3.1. 外用エアゾール剤</p> <p>11.3.2. ボンプスプレー剤</p> <p>11.4. 軟膏剤</p> <p>11.5. クリーム剤</p> <p>11.6. ゲル剤</p> <p>11.7. 貼付剤</p> <p>11.7.1. テープ剤</p> <p>11.7.2. パップ剤</p> <p>(3) 生薬関連製剤各条</p> <p>1. エキス剤</p> <p>2. 丸剤</p> <p>3. 酒剤</p> <p>4. 浸剤・煎剤</p> <p>5. 茶剤</p> <p>6. チンキ剤</p> <p>7. 芳香水剤</p> <p>8. 流エキス剤</p> | <p>1. エアゾール剤</p> <p>2. 液剤</p> <p>3. エキス剤</p> <p>4. エリキシル剤</p> <p>5. カプセル剤</p> <p>6. 顆粒剤</p> <p>7. 丸剤</p> <p>8. 眼軟膏剤</p> <p>9. 経皮吸収型製剤</p> <p>10. 懸濁剤・乳剤</p> <p>11. 坐剤</p> <p>12. 散剤</p> <p>13. 酒剤</p> <p>14. 錠剤</p> <p>15. シロップ剤</p> <p>16. 浸剤・煎剤</p> <p>17. 注射剤</p> <p>18. 貼付剤</p> <p>19. チンキ剤</p> <p>20. 点眼剤</p> <p>21. トローチ剤</p> <p>22. 軟膏剤</p> <p>23. パップ剤</p> <p>24. 芳香剤</p> <p>25. リニメント剤</p> <p>26. リモナーデ剤</p> <p>27. 流エキス剤</p> <p>28. ローション剤</p> |
|--|--|--|--|

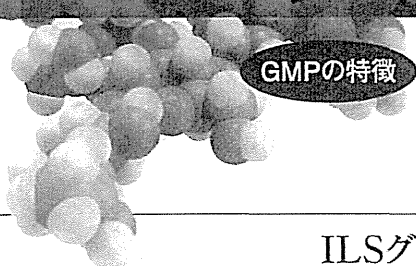
図1 日局16製剤総則において製剤各条にあげた剤形、および日局15記載の剤形
大分類の剤形はゴシック体、中分類の剤形は普通文字で、小分類の剤形は斜体文字で記している。また黄色の背景色の剤形は日局16で新規に記載された剤形を表す。

GMP対応ペプチド合成受託



ペプチドが医薬品の新たな未来を切り開く

ILSグループがペプチド性医薬品を研究段階から実生産までトータルでサポート!



GMPの特徴

- g~kgまで幅広く対応
- 液相法、固相法、ハイブリッド
- Boc法、Fmoc法等の多彩な合成法に対応可能



AMERICAN PEPTIDE COMPANY
Total Peptide Management™

American Peptide Company, Inc.(APC)は
ILS株式会社100%出資の子会社で、GMP
対応ペプチドの製造をしています。

ILSグループのGMP対応ペプチド

Generic医薬品原薬やお客様の開発されている新有効成分医薬品
原薬等、日米欧のお客様のご要望に応じたGMP対応ペプチドを数多
く製造しています。

また、約20年にわたるペプチド性医薬品の開発と製造販売実績から
得られた知識・ノウハウをもとに、お客様のニーズに合ったサービスをご
提供いたします。

- エルカトニン
- サケカルシトニン
- グルカゴン
- フェレリン酢酸塩
- フェルチレリン酢酸塩
- β-Amyloid(1-42)
- Exendin(9-39)
- …

※その他、がんワクチン用ペプチド等の臨床研究用・臨床
開発用ペプチドについても多数受託経験がございます。

ILS株式会社
http://www.ils.co.jp

〒302-0104 茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1
ペプチドホットライン：0297-45-6761 FAX：0297-45-6353 Email：apc-japan@ils.co.jp

DM資料請求カード No.192

4 改正製剤総則の構成

日局15までは、まず「1. 製剤通則」として製剤全般の共通事項が記載され、2. 以下にアイウエオ順に剤形名およびその説明が列記されていた。日局16では日局15同様に〔1〕として「製剤通則」をまとめたが、〔2〕は「製剤各条」とし、大分類、中分類、小分類からなる剤形分類に従って剤形を列記する構成とした。各剤形についてはまず剤形の定義、次に製法、さらに品質管理上当該製剤が有すべき製剤特性および試験、次に容器・包装および貯法について必要に応じて記した。なお、主として生薬を原料とする製剤剤形である生薬関連製剤は、〔3〕生薬関連製剤各条としてまとめて記載した。

剤形の記載順序は、汎用性、重要性、性状、用途を基準に優先順位をつけた。すなわち、大分類では、経口投与製剤>注射剤>…>皮膚適用製剤の順、中分類では、固形剤>液剤>半固形剤>…>用途別の順、小分類では、口腔内崩壊錠>チュアブル錠>発泡錠>分散錠>溶解錠の順である。各製剤の試験法の順は原則として日局一般試験法の記載順位に従った。

5 製剤通則

製剤通則は製剤全般に共通する事項を記載するものであるが、日局15の7項から日局16では11項となった。以下に項別に追加的な説明を加える。

①製剤通則(3)

臨床で汎用される製剤は製剤各条に収載すべく製剤通則を改正した。とはいえ、剤形には多種多様なものがあり、製剤各条にあげたもの以外を日局製剤と認めないということではない。この点を明らかにするため、「製剤各条には一般に使用されている剤形を示したが、それら以外にも適切なものであれば日局の剤形とすることができる。例えば、投与経路と製剤各条の剤形を組み合わせで新たな剤形とすることができる」とした。なお各条の剤形名は複数の投与経路に使用される剤形の場合、主たる投与経路の剤形名には投与経路を付していない。例えば、内用カプセル剤、内用散剤についてはいずれもカプセル剤、散剤を剤形名としている。

②製剤通則(4)

製剤各条では剤形に応じて一般試験法の設定あるいは「適切な～性」という表現で各製剤が有すべき製剤特性を規定した。「適切な～性」を確認するための試験については本来局方の中で一般試験法として設定されることが望ましいが、製品ごとに個別な対応が必要な製剤特性、あるいは一般試験法を設定するには時期尚早な製剤特性、さらには製品によっては製造工程において担保が可能と考えられる特性もある。このような場合は製剤各条では「本剤は、適切な～特性を有する」という表現にとどめた。

③製剤通則(8)

非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避けて、製剤を製造、保管することは重要であり、必要に応じて微生物限度試験法を適用すべきである。個々の製剤に関する微生物限度試験法設定の必要性については、微生物に汚染されるリスクの程度、微生物汚染の人体に与える影響の両面を考慮して判断する。例えば、微生物の汚染や繁殖が起こりにくく、人体への影響が少ないと考えられる経口固形製剤では、原材料や製造時の微生物管理が適切に行われている限り、微生物限度試験は一般に不要だろう。一方、微生物汚染されるリスクが高い液剤、微生物汚染による人体への影響が大きい吸入剤は微生物限度試験法の適用を検討する必要がある。ただし、個別の製剤への微生物限度試験法の適用については、スキップ試験とすることも含めて、効率的、効果的な微生物管理の方策を立てればよい。

④製剤通則(9)

製剤均一性試験法の中の含量均一性試験および溶出試験法については、生薬成分は適用除外とすることを記した。この規定は従来別途当局からの通知で示されていたが、日局16では製剤通則に書き込んだ。一方、一般用医薬品に関するこれら試験の適用除外については、日局15同様に通知で示した。

⑤製剤通則(10)

「製剤の容器・包装は、製剤の品質確保とともに、適正な使用および投与時の安全確保に適したものとす」とした。日局15までは各剤形の各条に一律の容器や貯法が記されてきた。しかし製剤の安定性は処方や製法が違えば異なるので、剤形ごとの一律の規定は合理的ではない。したがって、日局16では各条の貯法の記載は「通例、

～容器とする」とした上、例えば「製品の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いる」のように容器の選択の条件を具体的に示すこととした。

6 製剤各条

製剤各条には、各剤形の定義、次に製法、さらに有すべき製剤特性および品質管理のための試験、次に容器・包装および貯法について記した。各剤形の記載については、日局15の記載内容については妥当なものは極力それらを踏襲した。各条に記された試験および容器・包装に関する記述は基本的な要求事項であり、また、製法は一般的な製法を示したものである。添加剤についての記述は最小限のものである。したがって、個別の製剤においてはそれ以外の要求事項もあり得るし、また製法が製剤総則の製法と異なることも十分にあり得る。

(1) 剤形の定義の変更

日局16における製剤総則改正では、医薬品規制上への影響を最小限とするため、剤形の定義については極力日局15製剤総則を踏襲した。しかし、品質管理上の合理性、国際的整合性等の面から、定義を変更したものがある。特に以下の2つについては規制への影響が大きいと考えられるので解説する。

① 散剤と顆粒剤

散剤と顆粒剤については日局15までは、「製剤の粒度の試験法」による一律の粒度規定により分類、定義されてきた。この分類は日局独自のものであり、欧米では製剤粒子の結合状態の強弱によって散剤、顆粒剤の分類が行われている。日局15製剤総則の粒度による分類法は、散剤と顆粒剤を明瞭に区別できるという利点を有するものの、造粒された顆粒でも粒径が小さいものは散剤に分類されてきた。経口投与製剤では、吸収速度に直結する溶出性が品質管理上重要であるが、非造粒の散剤では粒径が溶出性と密接に関係するのに対して、造粒製剤では崩壊過程が溶出の律速段階となる場合もある。したがって、品質管理の観点では、一律の粒度規定で散剤と顆粒剤を区別する合理性はない。むしろ造粒工程の有無による分類が品質管理上では合理的と考えられ、日局16では製造工程における造粒の有無で、散剤と顆粒剤を分類することとした(図2)。

また、細粒剤は日局15では比較的大きな粒径にそろった散剤という位置づけの、欧米にはない剤形であった。これら細粒剤は造粒工程を経て製造されており、日局16では、散剤、顆粒剤の定義の変更に伴い、日局15細粒に規定されたのと同様の粒度規定を満たす(ただし、日局16細粒剤は日局15細粒に比較して粒度の下限は緩い)顆粒剤として分類することとした(図3)。

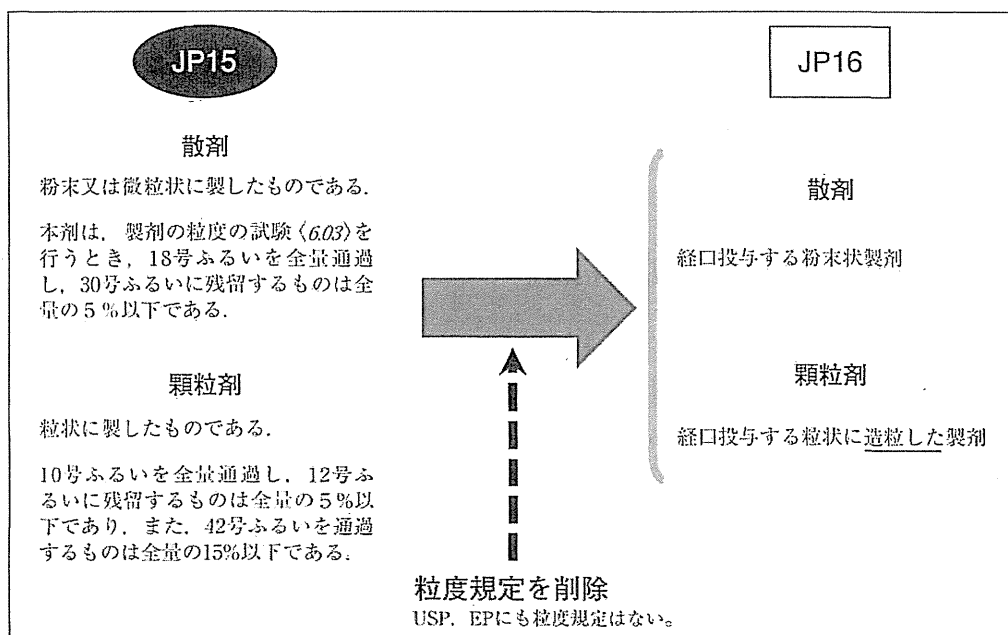


図2 日局15と日局16製剤総則における散剤、顆粒剤の定義
日局15では散剤、顆粒剤は粒度によって一律に分類されていた。一方日局16では造粒工程の有無で分類される。

製剤総則の改正概要およびその影響

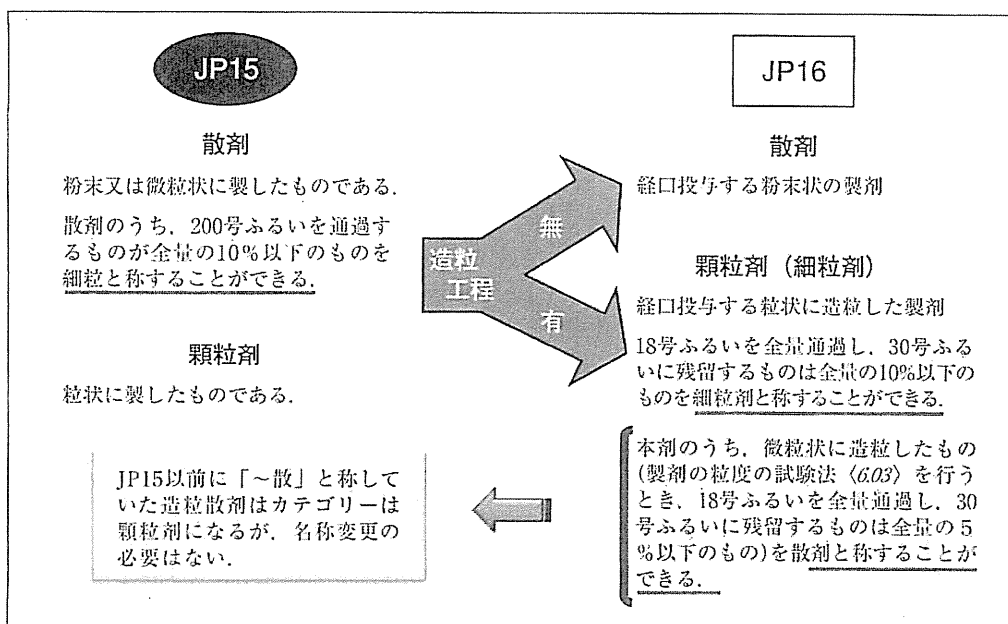


図3 日局15と日局16製剤総則における細粒剤の定義
細粒は日局15では散剤に分類されていたが、造粒工程を経て製造されるので、日局16では顆粒剤に分類される。

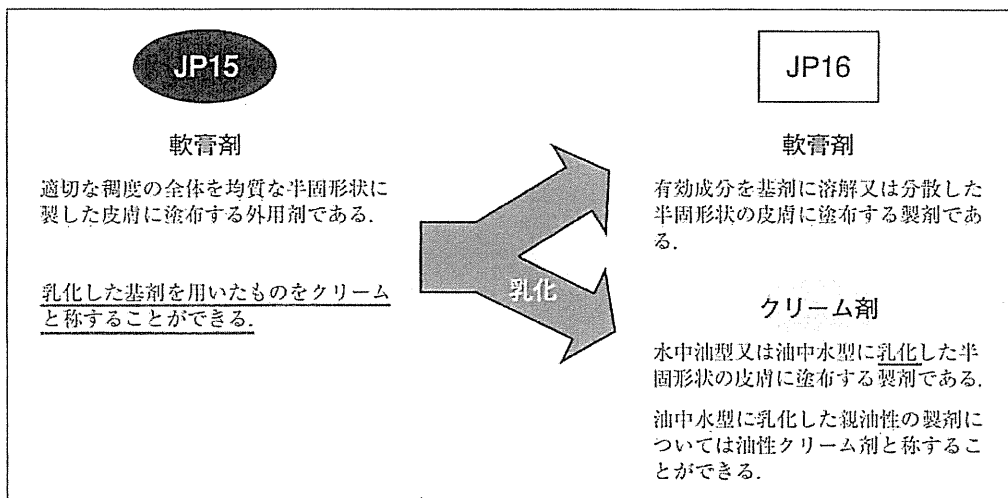


図4 日局16における軟膏剤のクリーム剤からの独立

以上の定義の変更により、日局15では散剤に分類された粒径が小さい造粒製剤は日局16では「細粒剤」あるいは「顆粒剤」に分類されることになり、販売名の変更が必要となる。しかし、名称の変更は長年医療現場へ浸透してきた製品においては、販売面への影響や安全性等のモニタリングに影響を及ぼすことから、顆粒剤の項(6)に「本剤のうち、微粒状に造粒したものを散剤と称することができる」を追記することとした。ただし、この項の追加は、既存の製品について当面名称変更の措置をとらなくてよいこととすることが意図であり、今後、新た

に申請される造粒製剤の場合は、顆粒剤または細粒剤と称すべきと考える。

②軟膏剤とクリーム剤

日局15では軟膏剤は「通例、適切な稠度の全体を均質な半固形状に製した、皮膚に塗布する外用剤」と定義され、クリーム剤は軟膏剤の一部として「軟膏剤のうち、通例、乳化した基剤を用いたものをクリーム剤と称することができる」と定義されてきた。しかし、臨床上では軟膏剤とクリーム剤とはしばしば使い分けが必要であり、

この点に関連して調剤指針⁹⁾では「軟膏に含まれる商品名から基剤を判断すると誤解を生じたり、あるいは基剤を想定できない場合があり注意が必要」とある。また「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁰⁾などにおいても異なる製剤として扱われ、規制上でも扱いは異なる。そこで日局16では水中油型または油中水型に乳化した半固形状の皮膚に塗布する製剤をクリーム剤とし、軟膏剤とは独立した剤形とした。すなわち、軟膏剤は「皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解又は分散させた半固形の製剤である」とし、クリーム剤は「皮膚に塗布する、水中油型又は油中水型に乳化した半固形の製剤である」とした(図4)。またクリーム剤の中で水中油型または油中水型クリーム剤は、通常、水性または油性クリーム剤と呼ばれることが多いが、両者を名称で簡単に区別するため、油性クリーム剤にのみ“油性クリーム”を称することができることとした。

なお、局方各条取載のうちで、乳化している軟膏剤である「親水軟膏」は「親水クリーム」、「吸水軟膏」は「吸水クリーム」と名称が変更されたが、「親水軟膏」および「吸水軟膏」の名称も別名として残すこととした。

(2) その他

①経口ゼリー剤とゲル状の経口液剤

ゼリーは弾性のある一様な分散体で、水分を多く含むものであるが、容器から取り出した時にその形が保たれているものをいう。一方、経口液剤にも高分子増粘剤が添加されるゲル状の製剤があるが、流動性が高く、取り出されると形状は保たれない。そこで両者を流動性の有無で区別し、経口ゼリー剤は「流動性のない成形したゲル状の製剤」、ゲル状の経口液剤は「液状又は流動性のある粘稠なゲル状の製剤」と規定した。経口ゼリー剤は溶出試験法に適合するか、または適切な崩壊性を有することが求められるが、ゲル状の経口液剤には求められない。

②経皮吸収型製剤

経皮吸収型製剤は、日局15で1つの剤形として追加されたが、有効成分を全身循環血流に送達することを目的とした皮膚適用製剤の総称であることから、1つの剤形として分類することは適当ではないと判断した。そこで日局16では、独立した剤形からは除外し、11.皮膚などに適用する製剤として、項(1)にその定義を記載するとともに、その放出速度について「経皮吸収型製剤からの

有効成分の放出速度は、通例、適切に調節される」と言及した。

③生薬関連製剤

丸剤、酒精剤、芳香剤は既存製品のほとんどが生薬を有効成分として含有する剤形であるので生薬関連製剤に分類することとした。また、現在でも使用されているということを理由に茶剤を復活させた。

7 製剤総則改正後の課題

このたびの日局16製剤総則改正は極めて大きな改正であり、医療用医薬品、一般用医薬品、生薬含有製剤、院内製剤等の幅広い医薬品を対象としているため、製薬企業、医療関係者、教育機関、関連研究機関等へ、改正内容について十分に周知を図ることが重要と考えている。

また、製剤総則改正作業が日局16告示の直前にまで及んだため、各条製剤の記載の整備を徹底する必要がある。例えば、日局16の各条に取載された細粒剤には粒度規定が残されているが、細粒剤の粒度は製造工程管理等で担保されていれば、必ずしも最終製品の規格試験として実施する必要はないとの考えにより、追補時に細粒剤の粒度規定を各条から削除する予定である。

さらに、製剤総則で「適切な一性を有する」とした製剤特性を確認するための試験については、局方一般試験法とすることが可能なものから整備することが必要と考えている。中でも吸入剤における有効成分微粒子の空気力学的評価の試験法は、現在局方国際調和で調和課題として取り上げられており、国際調和を待って近々に局方取載が可能になると考えられる。また欧米の局方に既取載の試験については、妥当なものから順次日局へ一般試験法としての取載を図っていきたい(図5)。

製剤技術の進歩は絶え間なく続いており、将来にわたっての課題として、今後も医療現場に導入され標準的に用いられるようになった新規製剤については、速やかに製剤各条へ取載していくことが重要である。

おわりに

日局16では製剤総則が全面改正された。この改正では、臨床で汎用されている製剤をほぼ網羅するとともに、投与部位および適用部位から大分類し、さらに剤形の形状や特性等によりさらに細分類した。この改正により、臨

製剤総則の改正概要およびその影響

床で汎用されている医薬品製剤の全体像の把握が容易になるとともに、さらに、各製剤について品質管理に必要な

- > 崩壊性、溶出性：
 - 口腔内崩壊錠、口腔用錠剤
- > 噴霧量の均一性¹⁾：
 - 口腔用スプレー剤、吸入粉末剤、吸入エアゾール剤、点鼻剤、スプレー剤
- > 空気力学的に適切な粒子径²⁾：
 - 吸入粉末剤、吸入エアゾール剤
- > 放出性：
 - (1) 埋め込み注射剤、持続性注射剤（放出特性^{*}）；
 - (2) 坐剤、陰錠、腔用坐剤、貼付剤¹⁾（放出性^{*}）；
 - (3) 経皮吸収型製剤¹⁾（放出速度）
- > 粘性：
 - 口腔用半固形剤、眼軟膏剤、直腸用半固形剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤
- > 粘着性：
 - 貼付剤

図5 製剤各条において「本剤は、適切な～特性を有する」とされた製剤特性のリスト

- 1) 欧米の薬局方に収載されており、一般試験法の目録への導入が容易と考えられる製剤特性
 - 2) 局方国際調和対象として国際調和が進んでおり、比較的早い段階で一般試験法の設定が可能と思われる製剤特性
- * 目録16製剤総則では放出性を示す用語として、持続性注射剤のように放出を調節した剤形には「放出特性」を、坐剤のように調節していない剤形には「放出性」を使用している

な基本的な要件（製剤試験、容器・包装、貯法等）を整備したことにより、医薬品製剤の品質管理に関わる基本事項を確認することが可能となり、品質管理の教育用資料にもなると考える。

ただし、このたびの製剤総則改正の何よりのメリットは、今後臨床現場に応用される新しいタイプの製剤の局方取載を容易にする、柔軟性のあるフレームワークが完成したことにあると考えている。

■謝辞

本稿は日本薬局方原案審議委員会製剤委員会の前座長青柳伸男博士をはじめとした委員の皆様、事務局の皆様、コメントをお寄せいただいた皆様との長年にわたる議論をもとに書かれたものであり、すべての関係者に心から感謝の意を表します。

■参考文献

- 1) 青柳伸男：日本薬局方製剤総則：全面改正の考え方、医薬品研究、39、741-759(2008)
- 2) <1151> Pharmaceutical Dosage Forms, *Pharmaceutical Forum*, 35, 1260-1310(2009)
- 3) DOSAGE FORMS, *European Pharmacopoeia* 6.0, 715-753(2008)
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長「第十六改正日本薬局方における製剤総則等の改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」(平成23年3月30日薬食審査発0330第7号)
- 5) 日本薬剤師会編：第十二改訂調剤指針増補版、薬事日報(2008)
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成15年7月7日薬食審査発第0707001号)



FUSION 湿式酸化方式オフライン TOC Analyzer

注射用水・精製水・常水・洗浄バリデーション



登場

オンライン型TOC計
ACCURA-HS



最新分析アルゴリズムを搭載

- USP/EP/JP3 対応
- 特殊加工UV酸化チャンバの採用
- 高出力UVランプの採用
- 試薬・キャリアガスを使用しない
- 簡単操作・メンテナンスフリー

最新の技術・最高の選択

湿式酸化/NDIR方式を測定原理とするFUSION 全有機炭素分析計は、特に低濃度TOCを高精度に分析するために開発されたラボ用TOC分析計です。

- 低濃度分析における信頼性
- マルチポイント校正機能
- 自動ブランク取得機能
- 優先サンプル割り込み機能
- 窒素ガスリーク検知機能

株式会社 ティ・アンド・シー・テクニカル

〒120-0036 東京都足立区千住仲町4番12号 プラティネールビル2F
 TEL. 03-3870-7101 FAX. 03-3870-7102

http://www.tactec.co.jp



第十六改正日本薬局方の

主な改正点

KAWANISHI Toru
川西 徹*

はじめに

日本薬局方は薬事法によって「医療上重要と認められている医薬品の性状および品質などを定めた国定の医薬品規格基準集」と位置づけられる、法律に準じる基準書である。薬事法によって少なくとも10年に一度は全面改正することが求められており、第九改正（昭和51年）以降は5年ごとに全面改正が行われている（さらに第十二改正からは全面改正の間に2度の追補が発行されている）。その第十六改正日本薬局方（日局16）が2011年3月24日に告示された。日局16では医薬品を巡る環境の変化を反映した広範な改正が行われたが、本稿では日局16の主要な改正点を解説する。

日局16の作成基本方針

日局16に向けた改正作業を行うにあたり、平成18年7月に薬事・食品衛生審議会から厚生労働大臣あてに「第十六改正日本薬局方作成基本方針」が答申されている¹⁾。この方針は、①保健医療上重要な医薬品の全面収載、②最新の学問・技術の導入による質的向上、③国際化の推進、④必要に応じた速やかな部分改正および行政による円滑な運用、⑤日本薬局方の改正過程の透明性の確保および日本薬局方の普及、の5つの柱からなる。

日局16の主な改正点

上記の基本方針に則り、日本薬局方を構成する通則、総則、一般試験法、医薬品各条、参考情報など

Key words 医薬品／公定書／品質管理／製剤

* 国立医薬品食品衛生研究所副所長

について、数多くの改正が行われた。これらの改正の詳細については、別の総説、解説^{2,3)}を参照いただくとして、本稿では特に日局16を特徴づける以下の改正点を取り上げる。

(1) 製剤総則の全面改正

1) 製剤総則の改正理由

日本薬局方の製剤総則は医療現場で汎用される製剤を分類、定義し、それぞれについて製法、品質を保証するために必要な品質試験、品質を保持するための容器・包装、貯法などを示したものであるが、局方収載医薬品製剤にとどまらず、我が国で販売される医薬品製剤の基本的な品質要件となるものでもある。日本薬局方において製剤およびその関連品質管理事項を独立した製剤総則としてまとめ、主要な剤形を50音順に記載し、それぞれの定義、製法などを記した局方製剤総則のスタイルが完成したのは日局7（1961年施行）であるが、以後日局15までこのスタイルは引き継がれており、追加や部分的な改正を除いて、50年近くにわたって基本的な構成は変わっていない。そのため、(1) 臨床現場で汎用されている製剤で収載されていないものが少なくない、(2) 分類、定義が適切でない製剤がある、(3) 各製剤の品質管理に必要な試験などの記載が不十分などの問題が生じていた。そこで7年の検討期間をかけて日局16の告示にあわせて大改正した。

2) 日局16製剤総則の構成および製剤の分類

日局15では、まず「1. 製剤通則」として製剤全般の共通事項が記載され、「2.」以下に50音順に剤形名およびその説明が列記されていた。日局16では日局15同様に「製剤通則」を〔1〕としてまとめたが、さらに〔2〕は「製剤各条」とし、大分類、中分類、小分類からなる剤形分類にしたがって剤形を列記する構成とした。

日局16製剤総則の最大の特徴はこの分類法にある。剤形をまず投与経路および適用部位別で大分類し、さらに剤形の形状、機能、特性から分類する方

日局16製剤総則剤形名リスト

大分類：大型，中分類：普通，小分類：イタリック，灰色の背景色：新規収載の剤形

[2] 製剤各条

- | | | |
|--|---|--|
| <p>1. <u>経口投与する製剤</u></p> <p>1.1. 錠剤</p> <p>1.1.1. 口腔内崩壊錠</p> <p>1.1.2. チュアブル錠</p> <p>1.1.3. 発泡錠</p> <p>1.1.4. 分散錠</p> <p>1.1.5. 溶解錠</p> <p>1.2. カプセル剤</p> <p>1.3. 顆粒剤</p> <p>1.3.1. 発泡顆粒剤</p> <p>1.4. 散剤</p> <p>1.5. 経口服液剤</p> <p>1.5.1. エリキシル剤</p> <p>1.5.2. 懸濁剤</p> <p>1.5.3. 乳剤</p> <p>1.5.4. リモナーゼ剤</p> <p>1.6. シロップ剤</p> <p>1.6.1. シロップ用剤</p> <p>1.7. 経口ゼリー剤</p> | <p>3. <u>注射により投与する製剤</u></p> <p>3.1. 注射剤</p> <p>3.1.1. 輸液剤</p> <p>3.1.2. 埋め込み注射剤</p> <p>3.1.3. 持続性注射剤</p> <p>4. <u>透析に用いる製剤</u></p> <p>4.1. 透析用剤</p> <p>4.1.1. 腹膜透析用剤</p> <p>4.1.2. 血液透析用剤</p> <p>5. <u>気管支・肺に適用する製剤</u></p> <p>5.1. 吸入剤</p> <p>5.1.1. 吸入粉末剤</p> <p>5.1.2. 吸入液剤</p> <p>5.1.3. 吸入エアゾール剤</p> <p>6. <u>目に投与する製剤</u></p> <p>6.1. 点眼剤</p> <p>6.2. 眼軟膏剤</p> | <p>10. <u>膣に適用する製剤</u></p> <p>10.1. 膣錠</p> <p>10.2. 膣用坐剤</p> <p>11. <u>皮膚などに適用する製剤</u></p> <p>11.1. 外用固形剤</p> <p>11.1.1. 外用散剤</p> <p>11.2. 外用液剤</p> <p>11.2.1. リニメント剤</p> <p>11.2.2. ローション剤</p> <p>11.3. スプレー剤</p> <p>11.3.1. 外用エアゾール剤</p> <p>11.3.2. ボンプスプレー剤</p> <p>11.4. 軟膏剤</p> <p>11.5. クリーム剤</p> <p>11.6. ゲル剤</p> <p>11.7. 貼付剤</p> <p>11.7.1. テープ剤</p> <p>11.7.2. パップ剤</p> |
| <p>2. <u>口腔内に適用する製剤</u></p> <p>2.1. 口腔用錠剤</p> <p>2.1.1. トローチ剤</p> <p>2.1.2. 舌下錠</p> <p>2.1.3. バッカル錠</p> <p>2.1.4. 付着錠</p> <p>2.1.5. ガム剤</p> <p>2.2. 口腔用スプレー剤</p> <p>2.3. 口腔用半固形剤</p> <p>2.4. 含嗽剤</p> | <p>7. <u>耳に投与する製剤</u></p> <p>7.1. 点耳剤</p> <p>8. <u>鼻に適用する製剤</u></p> <p>8.1. 点鼻剤</p> <p>8.1.1. 点鼻粉末剤</p> <p>8.1.2. 点鼻液剤</p> <p>9. <u>直腸に適用する製剤</u></p> <p>9.1. 坐剤</p> <p>9.2. 直腸用半固形剤</p> <p>9.3. 注腸剤</p> | <p>[3] 生薬関連製剤各条</p> <p>1. エキス剤</p> <p>2. 丸剤</p> <p>3. 酒精剤</p> <p>4. 浸剤・煎剤</p> <p>5. 茶剤</p> <p>6. チンキ剤</p> <p>7. 芳香水剤</p> <p>8. 流エキス剤</p> |

日局15製剤総則剤形名リスト

- | | | | |
|--|---|---|--|
| <p>1. エアゾール剤</p> <p>2. 液剤</p> <p>3. エキス剤</p> <p>4. エリキシル剤</p> <p>5. カプセル剤</p> <p>6. 顆粒剤</p> <p>7. 丸剤</p> | <p>8. 眼軟膏剤</p> <p>9. 経皮吸収型製剤</p> <p>10. 懸濁剤・乳剤</p> <p>11. 坐剤</p> <p>12. 散剤</p> <p>13. 酒精剤</p> <p>14. 錠剤</p> | <p>15. シロップ剤</p> <p>16. 浸剤・煎剤</p> <p>17. 注射剤</p> <p>18. 貼付剤</p> <p>19. チンキ剤</p> <p>20. 点眼剤</p> <p>21. トローチ剤</p> | <p>22. 軟膏剤</p> <p>23. パップ剤</p> <p>24. 芳香剤</p> <p>25. リニメント剤</p> <p>26. リモナーゼ剤</p> <p>27. 流エキス剤</p> <p>28. ローション剤</p> |
|--|---|---|--|

図1 日局15および日局16製剤総則への製剤収載リスト

法を採用した。投与経路や適用部位により剤形を分類してみると、臨床で使用されている製剤の全体像を把握しやすくなるだけでなく、品質管理上の留意点にも共通点が多いため、規格基準書である日本薬局方として品質管理に必要な要件をまとめる上でも適切な分類法といえる。次いで大分類した剤形について、さらに形状などから主要な剤形を中分類し規定した。例えば経口投与する剤形については錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの主要な剤形に分類、あるいは別に大分類した製剤では含嗽剤や点鼻剤のような用途による剤形グループへの分類を行った。さらに中分類で規定された各々の剤形について、必要に応じて特徴のある剤形を規定して小分類した。例えば錠剤では口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠などの特別な機能を有する剤形に分類し、経口液剤ではエリキシル剤、懸濁剤、乳剤のように特定の処方・製法による製剤グループに分類した。分類した剤形の記載順序は、汎用性、重要性、性状、用途を基準に優先順位をつけ、優先順位がつけられないものについては50音順とした。すなわち、大分類では、経口投与製剤>注射剤>→皮膚適用製剤の順、中分類では、固形剤>液剤>半固形剤>→用途別の順、小分類では口腔内崩壊錠>チュアブル錠>発泡錠>分散錠の順である。図1に日局16製剤総則で取り上げた剤形リストを、日局15製剤総則と比較して示した。

製剤各条にあげた剤形については、まず剤形の定義、次に製法、さらに品質管理上において当該製剤が有すべき製剤特性およびその試験、次に容器・包装および貯法について記した。剤形の定義は妥当なものについては極力日局15製剤総則の定義を踏襲したが、散剤、顆粒剤、軟膏剤などについては、合理性や国際的整合性に配慮し定義の変更を行った。

なお、主として生薬を原料とする製剤剤形である生薬関連製剤は、〔2〕製剤各条の後に、〔3〕生薬関連製剤各条としてまとめて記載した。

3) 剤形の定義の変更

日局15では、散剤と顆粒剤はそれぞれ「粉末又は微粒状に製したもの」および「粒状に製したもの」と定義し、製剤の粒度の試験に用いるふるいの目の大きさの違いにより、一律に分類していた。しかし、この分類および定義は製剤粒子の結合状態の強弱によって分類する欧米薬局方の定義と異なる。そこで、日局16では、造粒の有無で区別をすることとし、顆粒剤は「経口投与する粒状に造粒した製剤」、散剤は「経口投与する粉末状の製剤」とした。また、従来散剤に含まれるとされていた剤形である細粒についても、造粒されているという調査結果から、顆粒剤の一部に分類することとした（詳細は他の解説⁴⁾を参照）。

また、日局15ではクリーム剤は、「軟膏剤のうち通例、乳化した基剤を用いたものをクリーム剤と称することができる」と定義され、軟膏剤の一部とされてきたが、臨床上ではしばしば使い分けが必要であり、日局16ではクリーム剤は軟膏剤から独立した剤形とした。

(2) 水各条に関する改正

1) 製薬用水の分類の見直し

日局15では「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」、および「注射用水」の4種類の製薬用水（＝医薬品の製造に使用される水）が、医薬品各条に規定されていた。しかし、「精製水」および「注射用水」は製薬用水製造システムで製造され配管を通じて医薬品の製造設備に供給されるバルク状態の水（バルク水）と、これを容器に充填し製品として市場に流通する容器入りのもの（容器入りの水）とを、同一規格としてきた。このため、規格は複雑で、品質管理の上で必要な要件もわかりにくいものとなっていた。そこで、日局16では「精製水」は、バルク水を現行の各条名のまま「精製水」とし、容器に充填された製品は「精製水（容器入り）」とし、それぞれに必要な規格設定を行った（図2）。また、注射用水についても同様に対応した。滅菌精製水は、実態調査結果よりバルク水の設定はせず「滅菌精製水（容器入り）」とした。なお、表示への対応として、精製水（容器入り）、注射用水（容器入り）については、本質欄に「ただし、（容器入り）を省略して表示することができる」と記載するとともに、「滅菌精製水（容器入り）」は別名として「滅菌精製水」を用いることができるように手当した。

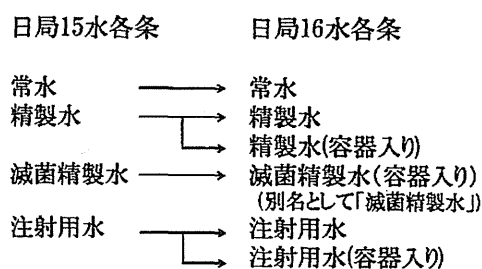


図2 日局15および日局16の水各条の関係

2) 製薬用水の各条の純度試験内容の見直し

精製水および注射用水の純度試験の規格について導電率および有機体炭素（TOC）により規定できないか検討を行った。その結果、バルク水については導電率 $2.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ （25℃）以下、TOC 0.50mg/L以下を限度値として設定することにより、それぞれ無機塩類および有機不純物を管理することが可能であることがわかり、日局15の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質試験をこの2項目に置き換えた。

各容器入りの水については、無機塩類は導電率を $5\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (25℃) 以下 (内容量が10mLを超える製品)、または $25\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (25℃) 以下 (内容量が10mL以下の製品) を採用することにより管理可能と判断した。一方、ゴム栓付きポリエチレン容器入りの場合などは、TOCは高値を示すことがあり、TOCを指標とした有機不純物の管理は困難であると結論し、容器入りの水の純度試験は、導電率と過マンガン酸カリウム還元性物質の試験とした。

3) 水各条の改正に伴う通則の改正および参考情報への手当

通則20の医薬品の試験に用いる水の定義を改正し、「医薬品等の試験に用いる水は、別に規定するもののほか、精製水とする」を「医薬品等の試験に用いる水は、試験を妨害する物質を含まないなど、試験を行うのに適した水とする」とした。これは「精製水」とすると、GMP管理の下で製造され医薬品製造に用いられる水をさすことになり、医薬品製造用の水の製造設備を持たない機関などでの運用が困難であることに対する対応である。ただし、参考情報「医薬品等の試験に用いる水」を新規掲載し、その中で「精製水」、「精製水 (容器入り)」などは医薬品などの試験に用いることが可であることを解説した。また、参考情報「製薬用水の品質管理」を整備・充実させた。

(3) 生薬などの医薬品各条の成分含量測定法の項の改正

生薬などの医薬品各条について、「成分含量測定法」の項名を「定量法」に改め、あわせて成分の含量規定の項の記載を整備するとともに、関連する試薬・試液の名称および規格を整備した。(医薬品各条29項目、試薬・試液30項目の改正)

(4) 試薬・試液の名称改正

日局15において、塩またはエステルである原薬の医薬品名称を変更した。それにあわせて医薬品各条の試験に原薬を試薬として用いている場合には、その試薬名称も変更する必要があったが、作業量が膨大であったため変更を見送ってきた。そこで日局16では、以下の改正方針で、その対応を行った。

- (1) 次のように試薬・試液名を変更する：1) アミンの無機酸塩又は有機酸塩は「○○○***塩」と命名する [(例)塩酸イミプラミン→イミプラミン塩酸塩]；2) 第四級アンモニウム塩類は、「○○○***化物」と命名する [(例)塩化コリン→コリン塩化物]。
- (2) 9.41 試薬・試液の条について名称改正を行うが、旧試薬名は「…を見よ」として残すこととする。この措置によって、旧試薬名を使用することを可

- 能とし、医薬品各条内の試薬の名称は変更しない。
- (3) JIS規格を引用している試薬については、JISとの不整合箇所を整備する。
- (4) 日局品を試薬としている場合には、原則として医薬品各条名を試薬名とする。
- (5) 日局品以外を試薬とする場合には、エステルおよび水和物などの試薬の名称については原則改正の対象としないが、水和物の数が記載可能な試薬については水和物の数を記載する [(例)塩化ストロンチウム→塩化ストロンチウム六水和物]。

(5) JIS廃止試薬の規格案の作成

日本薬局方に収載されている試薬・試液では、その規格に日本工業規格 (JIS規格) が引用できるものについてはJIS番号と等級 (グレード) で規定していた。しかし、局方試薬・試液の中でJIS規格が廃止されるものが散見されるようになり、その対応を行った。日局16では、JIS規格が廃止されたものについて、局方に設定の必要のない (=日局での用途が不明、あるいは流通の実態がない) もの4項目 (過塩素酸カリウム、酢酸ウラニル二水和物、*o*-ニトロフェノール、マグネソン) を削除するとともに、41項目については具体的な規格・試験方法を設定した。なお、三酸化ナトリウムビスマスの確認試験で用いられている硝酸マンガン (II) 六水和物 [K8568, 特級] を追加した。

(6) 溶出性の項の記載整備

溶出性試験は経口製剤について溶出試験規格に適合しているかどうかを判定するために行う医薬品品質管理試験の一つであるが、日本薬局方では「併せて著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的としている」と位置づけている。このような溶出試験の重要性から、日局16では、新規掲載品では規格設定の妥当性を確認し、日局15掲載品で溶出規格が設定されていない製剤についてはそれらをリストアップし、溶出規格を設定する必要のない品目の確認を含めて、医薬品各条の溶出性の項を記載整備した。従来から日局に収載されていて溶出性の規格が設定されていなかった製剤については、4液性 (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水) の試験液における溶出プロファイルの試験結果に基づいて溶出規格を設定した。新規掲載品目では、日本薬局方外医薬品規格 (局外規) 第三部⁵⁾ 収載品目あるいは承認申請書に溶出性の規格がある製剤の場合はそれらを基本とし、試験条件が適切でないと思われる場合は、必要に応じて可能な範囲で修正して設定した。

(7) 医薬品各条への収載品目数

新規掲載品目は図3に示す通りであるが合計106品目にのぼった。また、改正した品目は330、削除数

は15であり、各条収載品目の合計数は1,764となった。

化学薬品	87
抗生物質	3
生物薬品	0
添加物	1 (トレハロース水和物)
生薬	15
合計	106

図3 日局16医薬品各条新規収載品目の分類

おわりに

日本薬局方は医療、製薬企業、薬事行政、薬学研究、薬学教育などに携わる多くの薬剤師の皆様、それぞれ場で活用していただく公共のものである。その改正は関係者の皆様の知識と経験およびご意見をもとに行われる作業である。現在、改正関係の情報は医薬品医療機器総合機構日本薬局方HP ([http://](http://www.pmda.go.jp/kyokuhou.html)

www.pmda.go.jp/kyokuhou.html) に随時公開されている。皆様には、日局16を実務などにおいてご利用いただくとともに、日本薬局方が我が国における適正な医薬品品質規範書であり続けるために、日本薬局方の今後の改正についてご意見をお寄せいただければ幸いである。

文 献

- 1) 第十六改正日本薬局方作成基本方針 (平成18年8月3日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡) (http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/pdf/bulldata/H180803_0000000_01.pdf)
- 2) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編：日本薬局方技術情報2011 (JPTI2011), じほう (2011)
- 3) 特集第十六改正日本薬局方改正点, 薬局, 16 (No.6) (2011)
- 4) 川西徹：製剤総則の改正概要およびその影響 *Pharm Tech JAPAN*, 27, 15-22 (2011)
- 5) 厚生省医薬安全局長：日本薬局方外医薬品規格第三部の総説について (平成11年3月23日医薬発第343号) (<http://www.jp-orangebook.gr.jp/>)



【新連載】 バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第1回)

バイオ医薬品の物理的・化学的性質解析の現状

Current state in analysis of physicochemical properties of biopharmaceuticals

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部
橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ

NORITAKA HASHII, AKIRA HARAZONO, NANA KAWASAKI

Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences

はじめに

バイオ医薬品は、糖尿病、肝炎、およびある種の血液関連疾患やがん治療などにおける標準的治療薬となっており、医療上の重要性は増す一方である。また、標準的治療法のない疾患への新たな治療法の提供、患者のQOLの向上、および医薬品産業の活性化を目標として、さらなる新規なバイオ医薬品の開発が進んでいる。新規なバイオ医薬品の早期実用化には、品質・安全性確保のための評価科学の進展が不可欠である。本シリーズでは、バイオ医薬品の品質・安全性評価に関する現状を、物理的・化学的性質解析、生物学的性質解析・免疫化学的性質解析、不純物解析、外来性感染性物質安全性評価、製造工程評価、規格及び試験方法、免疫原性評価、および安定性評価等に分けて紹介する。

第1回は、バイオ医薬品の物理的・化学的性質解析のための最新技術を、分析例を紹介しながら概説する。

1. 物理的・化学的性質解析

バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するために、品質、すなわち、特性、製造方法、規格及び試験方法、安定性の評価は不可欠である。中でも特性は、製造工程開発/管理手法の開発や規格及び試験方法の設定の根拠となるものであり、開発段階では可能な限り広範囲かつ詳細に解析しなければならない。バイオ医薬品開発において明らかにすることが求められる特性は、構造・組成、物理的・化学的性質、生物学的性質、免疫化学的性質、および不純物などである。構造・組成と物理的・化学的性質を明確に区別することは難しいが、「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定について(平成13年5月1日、医薬審発第571号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)」では、解析すべき構造・組成として一次構造や糖鎖などの構造が、物理的・化学的性質については、分子量・分子サイズ、

表1 物理的・化学的性質解析の項目および主な分析法

特性解析	項目	主な分析法			
物理的 化学的性質	分子量・分子サイズ	MS, HPLC, 超遠心分析法, SDS-PAGE			
	不均一性	目的物質	グリコフォーム	IEF, CE, HPLC, MS	
		分子変化体	意図的修飾	HPLC, CE, LC/MS, LC/MS/MS	
			ジスルフィド結合	LC/MS, LC/MS/MS, HPLC, SDS-PAGE	
			ミスマッチ体	ペプチドマッピング	
			酸化体	LC/MS, LC/MS/MS	
	脱アミド体およびアスパラギン酸の異性体	HPLC, IEF, LC/MS, LC/MS/MS			
高次構造解析	分光学的性質	NMR, X線結晶構造解析法, CD, FTIR			
	構造安定性	DSC			

MS, 質量分析法; HPLC, 高速液体クロマトグラフィー法; SDS-PAGE, ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法; IEF, 等電点電気泳動法; CE, キャピラリー電気泳動法; LC/MS, 液体クロマトグラフィー/質量分析法; LC/MS/MS, 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法; NMR, 核磁気共鳴法; CD, 円偏光二色性測定法; FTIR, フーリエ変換赤外吸収スペクトル測定法; DSC, 示差走査カロリメトリー法

不均一性を示す性質として高速液体クロマトグラフィー(HPLC)パターン、アイソフォームパターンおよび電気泳動パターン、ならびに高次構造等を示す性質として分光学的性質等が記されている(表1)。一次構造や糖鎖などの解析手法はほぼ確立されているといえるかもしれないが、物理的・化学的性質を解析するための新たな手法の開発は課題である。

2. 分子量・分子サイズ

分子量、分子サイズを解析する方法として、超速心分析法、サイズ排除クロマトグラフィー法、ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)法などが用いられてきた。現在では、質量分析(MS)法により、質量を測定することが多い。MSによりペプチドおよびタンパク質医薬品の質量を測定するとき留意すべき点は、第十六改正日本薬局方参考情報¹⁾にまとめられている。

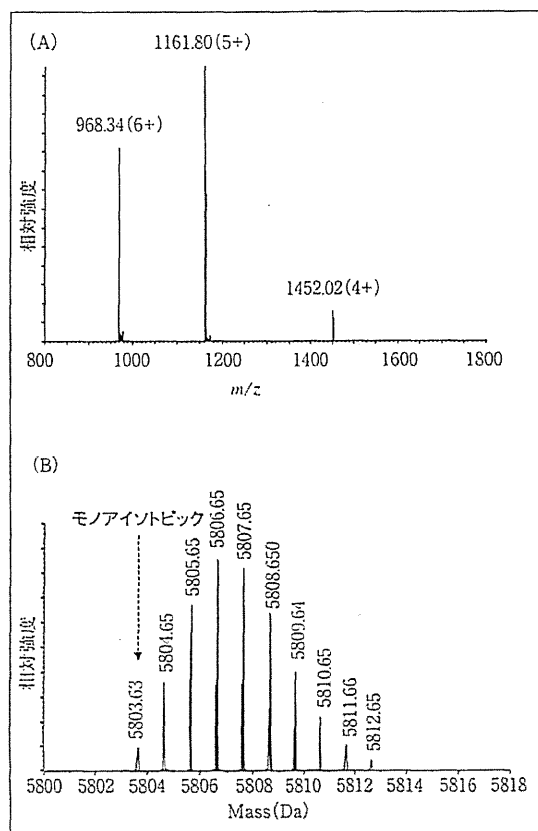


図1 ESI-MSによるヒトインスリンの質量測定
(A)マスペクトル、(B)デコンボリューションマスペクトル
MS装置, Qstar elite (Applied Biosystems), m/z 範囲, 800~2,000

図1(A)は、エレクトロスプレーイオン化(ESI)-MSにより得られたヒトインスリンのマスペクトルである。ヒトインスリンは4~6価のイオンとして検出されている。図1(B)は、(A)のデコンボリューションマスペクトルであり、モノアイソトピックピークから質量(5803.6Da)を求めることができる。このようにMSは、従来の方法よりも、分子量に近い値を求めることができる。

3. 不均一性

バイオ医薬品は、細胞等の生合成過程を生産に利用しているため、分子構造上、不均一な分子種の集合体として産生される。これらの中で、DNA塩基配列から予想されるアミノ酸配列を有し、かつ適切な翻訳後修飾を持つ分子種は「目的物質」とよばれる。目的物質であっても、不均一性をもつことがある。その代表例に、糖鎖の構造や結合位置の違いにより生じるグリコフォームがある。特性解析においては、糖鎖構造と活性等の関係を考慮しながら、適切な手法を用いてグリコフォームパターンを確認する必要がある。例えば、シアル酸結合医薬品の特性解析では、シアル酸結合数がタンパク質の血中半減期に影響することがあるので、シアル酸結合数に由来する不均一性プロファイルを測定し、薬理プロファイルとの相関性を調べることが望ましい。不均一性プロファイルを得る方法として、MS、等電点電気泳動法、キャピラリー電気泳動法、および陰イオン交換クロマトグラフィー法などがある。

図2に、ESI-MSによって、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞産生ヒトエリスロポエチン(EPO)のグリコフォームを解析した例を示す。EPOは165個のアミノ酸からなる糖タンパク質であり、3カ所のN結合型糖鎖結合部位(Asn24, 38および83)と1カ所のO結合型糖鎖結合部位(Ser126)を有する。結合糖鎖の大部分はシアル酸付加糖鎖であり、そのシアル酸付加糖鎖の分布が活性に影響することが知られている²⁾。図2(A)はマスペクトルで、EPOは10~16価のイオンとして検出されている。図2(B)はデコンボリューションマスペクトルで、グリコフォームプロファイルと見なすことができるだろう。MSを用いたEPOのグリコフォーム解析より、①シアル酸付加数は11~14個であり、特に12および13個結合した分子種が多いこと、②アセチル化されたシアル