

# 日本薬局方原案作成に新たに導入する方針の趣旨説明について

平成27年8月  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
規格基準部 医薬品基準課

日本薬局方原案審議委員会 製法問題検討小委員会では、医薬品各条の原案作成に際し、以下の議論を実施した結果、第十七改正日本薬局方第一追補収載予定で今後原案が提出されるものから、次の方針で対応していくこととなりました。本方針に併せて、第十七改正日本薬局方原案作成要領につきましても、一部改正その2を実施する予定です。

何卒、ご理解いただきますとともに、今後も日本薬局方の原案作成に対して、ご協力いただきますよう、お願い申し上げます。

(新たな方針事項)

- ・原薬の純度試験（類縁物質）に類縁物質の標準品を用いた設定方法も認めること
- ・原薬の純度試験（類縁物質）に別法（第二法）の設定も認めること
- ・類縁物質（不純物）の名称、構造式を日局各条に原則記載すること
- ・規格試験に使用したカラムの情報をPMDAのホームページに原則開示すること

## 1. 製法問題検討小委員会について

### ① 本小委員会の目的

日本薬局方（日局）は医薬品の規格基準書であり、本規格を満たせば、我が国では医薬品として認められることになっている。一方で、同じ有効成分からなる医薬品であっても製造方法が異なる製品においては、同一規格による医薬品の品質管理は必ずしも合理的とはいえないという議論がある。例えば製造方法が異なれば、不純物は異なる。このように製法の異なる医薬品の規格設定を行うに際して、現行の日局の収載ルールは硬直的すぎると指摘がある。日局の作り方を工夫することで、医薬品の品質管理に柔軟性をもたらす、あるいは日局がQuality by Designなどの最新の考え方の障害にならないようにしていきたい。そのためにも、日局17に向けて、医薬品の種類の別に配慮しながら、製品横断的に問題点を解析し、共通の理解のもと、日局作成方法の新しいフレームワークを本小委員会では検討していく。

### ② 構成メンバー

総合委員会、化学薬品委員会、生物薬品委員会、医薬品添加物委員会、生薬等委員会、製剤委員会、理化学試験法委員会からの委員。  
東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会からの準委員。  
日本製薬団体連合会、国立医薬品食品衛生研究所からの参考人。

## 2. 「原薬の純度試験（類縁物質）に類縁物質の標準品を用いた設定方法も認めること」について

### ① 議論の背景

日局では、純度試験（類縁物質）において、類縁物質の標準品（不純物標準品）を用いない、相対保持時間を基本とした設定方法をこれまで求めてきた。これは、不純物標準品がなくとも、類縁物質（不純物）の量の管理を簡易に行える設定方法として有益ではあるが、どのピーク（どの保持時間）がどのような不純物を示しているか不明であり、情報の透明性という観点

からは課題が残っている。また、不純物標準品を用いて不純物を特定した方法で承認された新有効成分含有医薬品に対しては、日局収載時に、従来の不純物標準品を用いず、不純物を特定しない設定方法に変更することが求められている実状もある。このように、もともと不純物を特定する試験法を設定していたものまでも、特定しない方法に変更を余儀なくされることは妥当ではないことから、今後、日局でも不純物標準品を用いた設定方法（不純物標準品法）を認める方針とした。ただし、不純物標準品の供給体制の課題を解決するために、当面の間は原薬への適用のみ許容することとした（原薬と同じ類縁物質の標準品を用いる場合のみ製剤への適用も可能）。なお、従来の不純物標準品を用いず相対保持時間を基本とした設定方法（日局従来法）も引き続き許容することとした。

本方針は第十七改正日本薬局方原案作成要領一部改正その2発出後に原案が提出されたものから適用する。

## ② 設定例

### <例1> システム適合性試験用標準品が、原薬〇〇を含まない類縁物質の混合物の場合

#### 純度試験

- (1) 本品× mgを移動相に溶かし、× mLとし、試料溶液とする。この液× mLを正確に量り、移動相を加えて正確に× mLとする。この液× mLを正確に量り、移動相を加えて正確に× mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液×  $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液の〇〇に対する相対保持時間約×の類縁物質 A、約×の類縁物質 B、約×の類縁物質 Cのピーク面積は、それぞれ標準溶液の〇〇のピーク面積の×倍より大きくなく、試料溶液の〇〇及び上記以外のピークの面積は、標準溶液の〇〇のピーク面積より大きくない。また、試料溶液の〇〇以外のピークの合計面積は、標準溶液の〇〇のピーク面積の×倍より大きくない。ただし、類縁物質 A、類縁物質 B及び類縁物質 Cのピーク面積は自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数×、×及び×を乗じた値とする（感度係数を記載する場合）。

#### 試験条件

...

#### システム適合性

検出の確認：標準溶液× mLを正確に量り、△△を加えて正確に× mLとする。この液×  $\mu$ Lから得た〇〇のピーク面積が、標準溶液の〇〇のピーク面積の×～× %になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用〇〇標準品× mgを移動相に溶かし、× mLとする。この液× mLに標準溶液× mLを加えた液×  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作し、〇〇に対する相対保持時間約×の類縁物質A、約×の類縁物質B及び約×の類縁物質Cのピークを確認する。また、類縁物質Aと類縁物質B、類縁物質Bと〇〇及び〇〇と類縁物質Cとの分離度はそれぞれ×以上、×以上及び×以上である（必要に応じて複数の分離度を設定する）。

システムの再現性：標準溶液×  $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、〇〇のピーク面積の相対標準偏差は× %以下である。

...

貯法 容器 気密容器

その他

類縁物質A：名称

構造式

類縁物質B：名称

構造式  
類縁物質C：名称  
構造式

標準品

○○標準品

システム適合性試験用○○標準品

#### <例2>システム適合性試験用標準品に、原薬○○を含む類縁物質の混合物の場合

純度試験

- (1) 本品× mgを△△に溶かし、× mLとし、試料溶液とする。試料溶液×  $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、○○に対する相対保持時間約×の類縁物質Aのピークの量は× %以下、相対保持時間約×の類縁物質B及び約×の類縁物質Cのピークの量はそれぞれ× %以下、相対保持時間約×の類縁物質Dのピークの量は× %以下である。また、○○及び上記以外のピークの量はそれぞれ× %以下であり、○○以外のピークの合計量は× %以下である。ただし、類縁物質Dのピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数×を乗じた値とする（感度係数を記載する場合）。

試験条件

...

システム適合性

検出の確認：試料溶液× mLに△△を加えて× mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液× mLを正確に量り、△△を加えて正確に× mLとする。この液×  $\mu$ Lから得た○○のピーク面積が、システム適合性試験用溶液の○○のピーク面積の×～× %になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用○○標準品× mgを△△に溶かし、× mLとする。この液×  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作し、○○に対する相対保持時間約×の類縁物質A、約×の類縁物質B、約×の類縁物質C及び約×の類縁物質Dのピークを確認する。また、類縁物質Bと○○及び○○と類縁物質Cとの分離度はそれぞれ×以上及び×以上である（必要に応じて複数の分離度を設定する）。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液×  $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、○○のピーク面積の相対標準偏差は×%以下である。

...

貯法 容器 気密容器

その他

類縁物質A：名称  
構造式

類縁物質B：名称  
構造式

類縁物質C：名称  
構造式

類縁物質D：名称  
構造式

標準品

○○標準品

システム適合性試験用○○標準品

### <例3>システム適合性試験用標準品が、類縁物質の単品の場合

純度試験

- (1) 本品× mgを△△に溶かし、× mLとし、試料溶液とする。試料溶液×  $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、○○に対する相対保持時間約×の類縁物質Aのピークの量は× %以下、相対保持時間約×の類縁物質B及び約×の類縁物質Cのピークの量はそれぞれ× %以下である。また、○○及び上記以外のピークの量はそれぞれ× %以下であり、○○以外のピークの合計量は× %以下である。ただし、類縁物質Aのピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数×を乗じた値とする（感度係数を記載する場合）。

試験条件

...

システム適合性

検出の確認：試料溶液× mLに△△を加えて× mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液× mLを正確に量り、△△を加えて正確に× mLとする。この液×  $\mu$ Lから得た○○のピーク面積が、システム適合性試験用溶液の○○のピーク面積の×～× %になることを確認する。

システムの性能：○○標準品× mg、システム適合性試験用○○類縁物質B標準品× mg及びシステム適合性試験用○○類縁物質C標準品× mgを△△に溶かし、× mLとする。この液×  $\mu$ Lにつき上記の条件で操作するとき、類縁物質B、○○、類縁物質Cの順に溶出し、類縁物質Bと○○及び○○と類縁物質Cとの分離度はそれぞれ×以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液×  $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、○○のピーク面積の相対標準偏差は× %以下である。

...

貯法 容器 気密容器

その他

類縁物質A：名称  
構造式

類縁物質B：名称  
構造式

類縁物質C：名称

構造式

標準品

○○標準品

システム適合性試験用○○類縁物質B標準品

### 3. 「原薬の純度試験（類縁物質）に別法（第二法）の設定も認めること」について

#### ① 議論の背景

合成法が異なれば不純物プロファイルも異なり、日局の規格及び試験方法による同一管理は容易ではなく、これまで日局に掲載された規格及び試験方法に合致するよう、各社が独自に対応してきたところである。一方で、製法の異なる医薬品の規格設定を行うに際して、現行の日局の収載ルールは硬直的すぎるという指摘があった。このような課題を踏まえ、米国薬局方（USP）におけるProcedure 1、Procedure 2といった医薬品各条の設定方法を参考に、日局でも試験法の別法（第二法）を認めることとした。なお、当面の間、別法（第二法）が設定できる条件として、①原薬であること、②製法が異なることで不純物プロファイルが異なり同一管理が難しいとみなされる純度試験（類縁物質）であること、③当該通知発出以降の新規収載原薬が意見公募されたものであること、④原則として類縁物質の標準品を用いた設定であること、を満たす場合に限ることとした（ただし、**原薬と同じ類縁物質の標準品を用いる場合のみ製剤への適用も可能**）。これは、日局において別法（第二法）を設定する、との新たな取り組みを円滑に導入するための条件であり、今後、どのように適応範囲等を拡大していくかは様子を見ながら判断していく予定である。なお、合成法が異なるか否かについては、最終的には審査部門とも協力して判断することとなる。

上記の通り、本方針は第十七改正日本薬局方原薬作成要領一部改正その2発出後に意見公募されたものから適用する。

#### ② 設定例

##### <例1>別法（第二法）を追加する場合の標準的な記載例

類縁物質 製法に応じて、次のいずれかの方法により試験を行う。

- 1) 第1法 本品 \* mgを・・・
- 2) 第2法 本品 \* mgを・・・

##### <例2>純度試験（類縁物質1）及び純度試験（類縁物質2）が設定されているものに、別法（第二法、第三法）を追加する場合の標準的な記載例

類縁物質 製法に応じて、次のいずれかの方法により試験を行う。

- 1) 第1法  
類縁物質1 本品○○mgを・・・  
類縁物質2 本品○○mgを・・・
- 2) 第2法  
類縁物質1 本品○○mgを・・・  
類縁物質2 本品○○mgを・・・
- 3) 第3法  
類縁物質 本品○○mgを・・・

#### 4. 「類縁物質（不純物）の名称、構造式を日局各条に原則記載すること」について

##### ① 議論の背景

不純物標準品法の導入にあたり、どのピークがどのような不純物を示しているのかを明示しなければ、対応が困難であるとの議論があった際に、そもそも日局従来法こそ、不純物の情報を開示すべきであるとの意見が出された。USPや欧州薬局方（EP）では不純物の情報が示されている一方、薬局方検討会議（PDG）の一薬局方を担う日局では不純物に関する情報が一切示されておらず、国際的な観点からも対応が遅れている状況である。以上の議論を考慮し、日局における不純物情報の透明性確保の観点からも、以下の対応を取ることにした。

- 1) 日局従来法、不純物標準品法に限らず、原薬及び製剤の純度試験（類縁物質）で個別設定されている類縁物質の名称及び構造式を原則開示する。ただし、生薬は除く。
- 2) 類縁物質情報の開示場所は、日局医薬品各条本文中（「その他」の項）とし、開示すべき情報は類縁物質の名称と構造式とする。
- 3) 情報開示すべき類縁物質とは、医薬品各条で個別のピークとして設定するものとする。
- 4) 相対保持時間により示す構造既知の類縁物質については、相対保持時間の小さい順にアルファベット番号（類縁物質A、類縁物質B・・・）を付す。
- 5) 類縁物質の名称は、IUPAC命名法に従い作成した化学名英名を翻訳あるいは字訳した名称を用いるものとする。開示される類縁物質の名称及び構造式については、名称委員会での確認を経ることとする。
- 6) 本方針は第十七改正日本薬局方原案作成要領一部改正その2発出後に原案が提出されたものから適用する。既存の収載品については原則対応しないが、原案作成会社が開示を希望する場合は、既収載及び既に原案受理したケースであっても、名称と構造式開示のための改正を受け入れる。

##### ② 記載例

###### <例1>標準的な記載例（類縁物質）

純度試験

(1) 類縁物質 本品50mgを・・・

その他

類縁物質A：名称  
構造式

類縁物質B：名称  
構造式

類縁物質C：名称  
構造式

###### <例2>原薬各条中での標準的なアルファベット番号の付し方

類縁物質 A, B, C, D (相対保持時間の小さい順にアルファベット番号を付す)

###### <例3>別法（第二法）が設定されている場合の標準的な記載例

新たに示す構造既知の類縁物質については、相対保持時間の小さい順に、既出のアルファベット番号に続く番号を付す。

[例]

- 1) 第1法 類縁物質 A, B, C, D (相対保持時間の小さい順にアルファベット番号を付す)
- 2) 第2法 類縁物質 E, B, C, F (第1法では設定されていない新たな類縁物質 E と F を示す場合)

#### <例 4>製剤各条中での標準的な記載例

製剤各条中の類縁物質のうち、原薬各条中の類縁物質と同じものについては、同じアルファベット番号を付し、対応する旨を医薬品各条“その他”の項に示す。それ以外の製剤各条中の類縁物質については、原則として剤形を示すアルファベット(錠剤は「T」、注射剤は「I」など)と相対保持時間の小さい順を示すアルファベットを組み合わせた2文字のアルファベット番号(類縁物質 TA, 類縁物質 TB…)を付す。したがって、類縁物質 A と類縁物質 TA は異なる物質を示す。

[例]

その他

類縁物質 A 及び B は「○○」のその他を準用する。

類縁物質TA：名称  
構造式

類縁物質TB：名称  
構造式

#### 5. 「規格試験に使用したカラムの情報をPMDAのホームページに原則開示すること」について

##### ① 議論の背景(化学薬品等)

不純物標準品法の導入にあたり、不純物の情報を開示するとともに、カラム情報の開示についても、その必要性が検討された。特に日局原案の意見公募時にカラム情報も併せて示してもらいたいとの意見は以前からも寄せられていたが、今般、不純物標準品法を許容することに併せ、カラムを用いている試験全般について、カラム情報をPMDAのホームページで原則開示することとした。具体的な対応方針は以下の通りである。

- 1) 原薬及び製剤について、純度試験(日局従来法、不純物標準品法)に限らず、カラムを用いている試験全般に対し、意見公募時に原則カラム情報を開示する。
- 2) カラム情報の開示場所はPMDAのホームページとする。
- 3) カラム情報とは、具体的に原案審議時に提示されたカラムの名称(型番)等となる。
- 4) カラム情報を開示できない場合は、その理由を記載する。
- 5) 原案作成時に使用したカラムであることを明記の上、PMDAのホームページで開示。したがって、カラム情報のアップデート等を行わない。
- 6) カラム情報の開示については、必要に応じ、原案作成会社がカラムメーカーに連絡する。
- 7) 本方針は第十七改正日本薬局方原案作成要領一部改正その2発出後に原案が提出されたもの(試験法の一部改正等も含む)から適用する。

##### ② 記載例(化学薬品等)

パブリックコメント掲載日	各条名	試験法名	カラム情報
○年○月	△△	純度試験(類縁物質)	□□(型番)
○年○月	△△	定量法	◇◇(型番)

##### ③ 議論の背景(生薬等)

医薬品各条 生薬等に収載される品目は、天然物の特性として多成分系であり、また、基原植物の二次代謝、生育環境、栽培条件、遺伝要因、加工方法の違い等により構成成分の組成及び含量に一定の範囲内で多様性が存在する。そのため、同一各条の試験においても、各社・各団体の有する試験検体に応じてカラムを選定する必要があり、原案審議においては、複数検体の試験結果を集約し、検討しているところである。検討された原案審議時のカラム情報を開示し、広く共有することは、社会における情報共有の点で有益であると考えられることから、生薬

等においては、以下の方針にてカラム情報をPMDAのホームページで原則開示することとした。

- 1) カラムを用いている試験全般に対し、カラム情報を開示する。
- 2) カラム情報の開示場所はPMDAのホームページとする。
- 3) カラム情報とは、具体的に原案審議時に提示されたカラムの名称（型番）等となる。
- 4) 原案作成時に使用したカラムであることを明記の上、PMDAのホームページで開示。したがって、カラム情報のアップデート等は原則行わない。
- 5) カラム情報の開示については、必要に応じ、原案作成団体がカラムメーカーに連絡する。
- 6) 本方針は日局17に記載される生薬関連製剤のエキス剤、及び第十七改正日本薬局方原案作成要領一部改正その2発出後に原案が提出されたもの（試験法の一部改正等も含む）から適用する。

④ 記載例（生薬等）

各条名：○○エキス（成分名A）

カラム情報①
カラム情報②
カラム情報③
・・・

注：成分名Aのピークに妨害ピークが重なることがある。

各条名：○○エキス（成分名B）

カラム情報①
カラム情報②
カラム情報③
・・・

注：特になし。

以上

## 参考情報（対応表）

		既記載 (JP17記載分も含む)	既に原案受理(JP17第一追補、又はそれ以降に記載)  <別法（第二法）については、原案作成要領一部改正 その2 発出前に意見公募されたもの>	原案作成要領一部改正その2 発出後に原案受理 (JP17第一追補、又はそれ以降に記載)  <別法（第二法）については、原案作成要領一部改正そ の2 発出後に意見公募されたもの>
類縁物質（不純物）の名称 及び構造式	原薬	求めない。ただし、作成要領FIX後に原案受理する製剤の審議時に併せて、既記載の原薬についても開示を打診する。	求めない。ただし、作成要領FIX後に原案受理する製剤の審議時に併せて、既に原案受理している原薬についても開示を打診する。	求める。
	製剤	求めない。	求めない。	求める。原薬が既記載で、原薬の類縁物質（不純物）情報が開示できない場合であっても、製剤のみ求める。
不純物標準品法	原薬	当面認めない。	当面認めない。ただし、原案作成会社が希望すれば、各条委員会の判断で認める場合あり（再審議もあり）。この場合は類縁物質（不純物）の名称、構造式の開示も伴う。	認める。
	製剤	当面認めない。	当面認めない。	当面認めない。ただし、原薬と同じ類縁物質の標準品を用いる場合のみ認める。
別法（第二法）	原薬	当面認めない。	当面認めない。	合成法の違いで不純物プロフィールが異なり、同一管理が難しい場合、不純物標準品法のみ認める（他社からのパブコメ及び改正要望）。
	製剤	当面認めない。	当面認めない。	当面認めない。ただし、原薬と同じ類縁物質の標準品を用いる場合のみ認める。
カラム情報 (化学薬品等)	原薬	求めない。	求めない。	求める。
	製剤	求めない。	求めない。	求める。
カラム情報 (生薬等)	生薬	求めない。	求めない。	求める。
	エキ剤	求める。	求める。	求める。

\* 名称及び構造式の開示について、原案作成会社が開示を希望する場合は、既記載及び既に原案受理したケースであっても、改正を受け入れる。