第17改正日本薬局方の概要

(独)医薬品医療機器総合機構
規格基準部　医薬品基準課

本日の内容

1. 日本薬局方の概要
2. 第17改正における改正方針
3. 第17改正日本薬局原案の概要について
4. 残留溶媒の管理等の取扱い
5. 今後の展望

日本薬局方とは

- 日本薬局方は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品医療機器法）（平成25年法律第84号、平成25年11月27日、施行日：平成26年11月25日）第41条第1項の規定に基づき、医薬品の性状及び品質の適正を図るために、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める医薬品の規格基準書である。

日本薬局方の法的位置づけ

医薬品医療機器法　第41条(日本薬局方)

1.　厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する。

2.　厚生労働大臣は、少なくとも十年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。

日本薬局方の法的位置づけ

医薬品医療機器法第2条

この法律で「医薬品」とは、次に掲げる物をいう。

1. 日本薬局方に収められている物
2. 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具等（略）でないもの（医薬部外品及び再生医療等製品を除く。）
3. 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、機械器具等でないもの（医薬部外品及び再生医療等製品を除く。）

医薬品医療機器法第56条

次の各号のいずれかに該当する医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

1. 日本薬局方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの

日本薬局方におけるPMDAの役割

国民・関係者

⑨パブコメ

⑩告示

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

⑦諮問

⑧答申

薬事・食品衛生審議会

PDG

⑥報告

①委託

国際調和

PMDA内に外部の専門家を中心とした
日本薬局方原案審議委員会を設置

②検討依頼

③検討結果

日本薬局方
原案審議委員会

⑤パブコメ

④意見調整

国民・関係者

業界・薬剤師会等

大学

研究機関

業界

委員として参加

日本薬局方原案審議委員会の組織図

日本薬局方
原案審議委員会
構成

（平成27年9月現在）

※ 検討課題に応じ、臨時にワーキンググループ(WG)を設置している

- 総合委員会
  - 総合小委員会
  - 製法問題検討小委員会
  - 化学薬品委員会(1), (2)
  - 抗生物質委員会
  - 生物薬品委員会
  - 生薬等(B)委員会
    - 生薬等(A)委員会
  - 医薬品添加物委員会
    - 注射用水WG※
  - 理化学試験法委員会
  - 製剤委員会
    - 製剤 WG※
    - Inhalation WG※
  - 物性試験法委員会
  - 生物試験法委員会
  - 医薬品名称委員会
  - 国際調和検討委員会
  - 標準品委員会

日本薬局方原案審議委員会の構成

- 研究機関の専門家
（国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所、都道府県衛生研究機関、その他の公的研究機関）

- 大学の専門家（薬学部の教授等）

- 医薬品関係業界の専門家
（日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本漢方生薬製剤協会等※、日本医薬品添加剤協会、日本製薬工業協会）

※生薬関係はこの他、日本生薬連合会、東京生薬協会、日本家庭薬協会も参加

延べ約280名

第十七改正日本薬局方作成の方針

平成23年9月13日厚労省医薬食品局審査管理課　事務連絡

1. 保健医療上重要な医薬品の全面的収載
2. 最新の学問･技術の積極的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及び行政によるその円滑な運用
5. 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及

1. 保健医療上重要な医薬品の全面的収載

- 新規収載品目 の収載時期

  今後承認される新規開発医薬品については、承認後一定の期間を経た後に収載することとし、例えば品質、安全性及び有効性に係る一定の情報を収集することが可能となり次第、速やかに収載検討対象とする。

  →再審査期間終了前でも製造販売後調査において特段問題がない場合、新規収載する。

2. 最新の学問･技術の積極的導入

- 通則の改正
- 一般試験法の改正
- 医薬品各条の整備
- 標準品等の整備
- 容器･包装関係の整備
- 参考情報の有効活用

3. 国際化の推進

- PDGの場を通じた医薬品添加物及び試験法の国際調和の推進並びに調和事項の速やかな日本薬局方への導入
- 日本薬局方に規定されている試験方法のPDGを通じた国際化
- 特にアジア地域を念頭においた日本薬局方の国際化を推進するための方途の検討

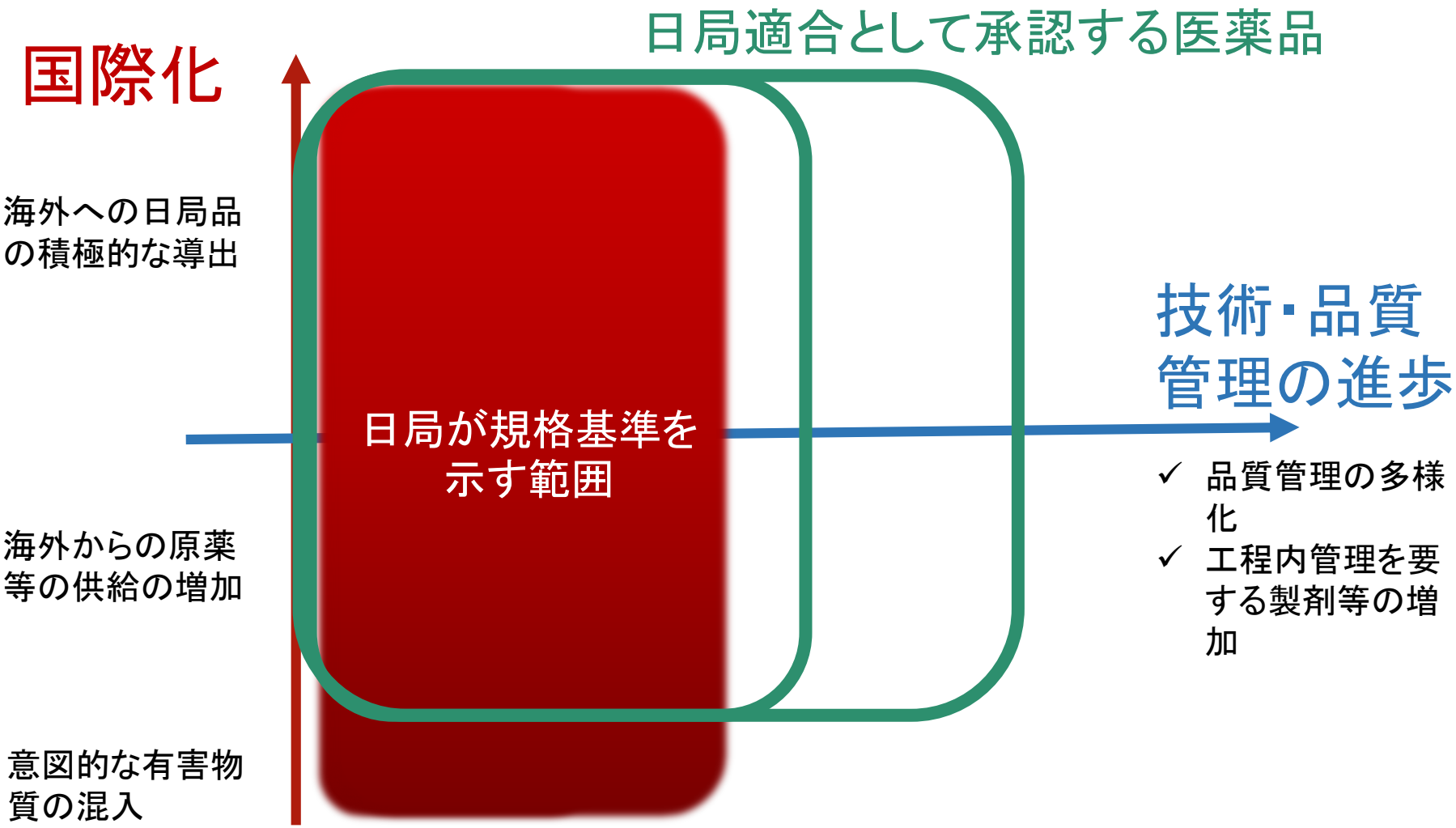
国際化に伴う問題

- 医薬品原料を海外に求める場合に、日局基準の試験が調達の障害になり得る。
- 医薬品原材料等の供給元が多様化するにつれ、原材料等のリスクが日本の市場に直結する。（これまで想定されなかったadulteration等のリスクも考慮が必要）
- 日局独自の規格設定の考え方が、海外において理解されにくく、また、海外の基準に合致しない可能性がある。

品質管理の多様化

- 新薬に対するICHガイドラインの適用開始から、かなりの期間が経過
- ICH Q8-Q11の適用から一定の期間が経過
- 生物薬品等の工程管理を要する新医薬品の増加
- ジェネリック医薬品の製剤設計及び管理の多様化

今後の日局のあり方


日局適合として承認する医薬品
国際化
海外への日局品の積極的な導出
海外からの原薬等の供給の増加
意図的な有害物質の混入
日局が規格基準を示す範囲
技術・品質管理の進歩
✓ 品質管理の多様化
✓ 工程内管理を要する製剤等の増加

製法問題検討小委員会の設立

現行の日局の収載ルールの再検討

- 製法の異なる医薬品をカバーする各条規格の設定
- 工程管理によって品質管理されている医薬品の品質基準の設定

↓

日局の収載ルールにどのような工夫が可能か？

- 医薬品の品質管理に柔軟性をもたらす工夫
- 最新の考え方を阻害しない工夫

↓

日局原案作成方法の新たなフレームワークの提案

製法問題検討小委員会からの提案①

- 一般試験法・参考情報等の充足化
  - ICH Q6A/B, Q9の参考情報への取り込み（日局17）
  - ICH Q3A/B（不純物）の参考情報への取り込み（日局17第一追補を予定）
  - ICH Q1（安定性試験）の参考情報への取り込み（日局17第一追補を予定）
- 製造要件
  - 通則12として製造要件の項を新たに設定
- 意図的混入有害物質
  - 通則35として意図的混入有害物質の項を新たに設定

製法問題検討小委員会からの提案②

- **不純物標準品法と第二法の設定**
  - USPやEPと同様に、不純物標準品を用いた個別設定を基本とした純度試験の設定も認める。
  - 合成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場合に、純度試験として第二法の設定を認める。
- **透明性の向上**
  - 各条原案における不純物の化学名、構造式を公開。
  - 新規収載品目の規格試験に使用したカラムを、PMDAのホームページで情報提供する。

⇒ JP17原案作成要領（一部改正その2） H27.10.5 薬機規発第1005001号

日局17 作成スケジュール

- 日局16:　　平成23年3月告示（厚生労働省告示第65号）
- 同第一追補　平成24年9月告示（厚生労働省告示第519号）
- 同一部改正　平成25年5月告示（厚生労働省告示第190号）
- 同第二追補　平成26年2月告示（厚生労働省告示第47号）
- 日局17

総合機構 意見募集（原則、平成26年12月分まで）

↓

平成27年7月 厚生労働省へ最終案を報告

↓

平成27年8月日本薬局方部会

↓

厚生労働省 意見募集（期間：平成27年8月17日～9月15日）

↓

平成28年2~3月 告示(予定)、4月施行（予定）

第17改正日本薬局方の構成

(1) 通則　共通する事項の規定　48条

(2) 総則（生薬総則）　生薬に共通する事項の規定　10条

（製剤総則）　製剤通則, 製剤包装通則,

製剤各条, 生薬関連製剤各条

(3)一般試験法　8カテゴリー(試験法：78）

化学的: 15, 物理的: 34, 粉体物性: 5, 生物学的: 6,
生薬: 2, 製剤: 13,容器包装材料: 3
標準品，標準液，試薬・試液，計量器・用器等

(4) 医薬品各条　1962 品目

(5) 参照スペクトル　紫外可視：542品目，赤外：624品目

厚生労働省告示

(6) 参考情報

(7) 附録

理化学: 5, 物性: 5, 生物薬品: 12, 微生物: 11, 生薬: 7,
製剤: 2,医薬品包装: 2, 水: 2, 標準品:1, その他: 3

参考情報は，医薬品の品質確保の上で必要な参考事項及び日本薬局方に収載された医薬品に関する参考となる試験法を記載したものであり，日本薬局方に収載された医薬品の適否の 判断を示すものではないこと（厚生労働省医薬食品局長通知）

第17改正日本薬局方　通則（新規・改正）

項目	区分	概要
通則1、通則2	改正	第十七改正に合わせ日本薬局方の記載を整備する。
通則5	改正	医薬品各条における製剤（生薬関連製剤を除く）の容器の規定を保存条件とともに判定基準から外し、医薬品各条の貯法の項は参考に留めることとした。
通則11	改正	薬事法の法改正に伴い、記載を整備する。
通則12	新規	中間体や製造工程の管理等、製造過程で留意すべき要件を記載する場所として、新たに「製造要件」の項を医薬品各条に設けた。
通則34	新規	ICH Q3Cを踏まえた残留溶媒に係る規定を設けた。
通則35	新規	グリセリン中のジエチレングリコール混入事件のような、悪意をもって意図的に混入された有害物質に対する管理を示す場所として、新たに「意図的混入有害物質」の項を医薬品各条に設けた。
通則36	改正	0.05 mg → 50μg、0.005 mg → 5μg　へ記載を整備する。
通則40	新規	無菌関連用語として、「無菌」、「滅菌」、「無菌操作」の定義を設けた。
通則48	改正	三薬局方で調和されていない部分の提示方法について、「三薬局方での非調和事項」の中から「日本薬局方だけに要求される独自記載事項」を区別できるように、新たな「◇　◇」の記号を追加した。

容器・包装に関する通則等の改正

通則5

日本薬局方の医薬品の適否は，その医薬品各条の規定，通則，生薬総則，製剤総則及び一般試験法の規定によって判定する．ただし，医薬品各条の規定中，性状の項及び製剤に関する貯法の項~~の保存条件~~は参考に供したもので，適否の判定基準を示すものではない．なお，生薬を主たる有効成分として含む製剤に関する貯法の項の容器は適否の判定基準を示す．

- 製剤各条においては貯法として、気密容器、密封容器等の容器が規定されている。
- 製剤の容器の要件は、製剤の処方や製造工程に依存し、一律に規定することは製剤技術の進歩を阻害する要因と成り得る。このため、通則5を改正し、容器を適否の判定基準から外した。
- 製剤包装通則の新規収載： 製剤包装に求められる基本的な要件を明示した。製剤包装通則の新規収載に伴い、製剤通則(10)の製剤の容器・包装に関する記載を削除した。
- 参考情報の新規収載： 「製剤包装通則」に記載した包装に求められる基本的要件の具体的な例を記載すると共に、医薬品包装に用いる用語及びその定義等について記載した。

医薬品包装関連情報の充実化

現行

- 通則37～40
  （容器、密閉容器等）
- 製剤通則10

- 医薬品医療機器法　第50条
  （直接の容器等）
- GMP省令第2条第2項　（資材）

参考資料：

- ICH Q8 製剤開発
- FDA guidance for Industry "Container Closure Systems for Packaging Human Drug and Biologics
- JIS Z 0108:2012 包装－用語
- その他（USP, EP）

見直し後

通則5（日局17）
製剤包装通則（日局17）

一般試験法　7.　容器・包装材料試験法

- 7.01　注射剤用ガラス容器試験法
- 7.02　プラスチック製医薬品容器試験法（日局16-2改正）
- 7.03　輸液用ゴム栓試験法（日局16-2改正）
- 注射剤等の容器完全性試験（日局17以降）
- 固形製剤のブリスター包装の水蒸気透過性試験法（日局17以降）

参考情報　G7 医薬品包装関連

- 「プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴムの容器設計における一般的な考え方と求められる要件」（日局16-2新規）
- 「医薬品包装における基本的要件と用語」（日局17）
- ガラス製医薬品容器　（日局17以降）

製造要件

通則12

品質確保の観点から，必要に応じて，規格に加え，製造過程において留意すべき要件を医薬品各条の製造要件の項に示す．当該要件には，原料・資材，製造工程及び中間体の管理に関する要件のほか，工程内試験に関する要件や出荷時の試験の省略に関する要件が含まれる．この項に記される要件は，通常開発段階で製法を確立する間で得られた知見，製造工程における管理，出荷時の試験等によって確認される．なお，医薬品各条において製造要件の項がないものについても，個々の医薬品において，適切な原料・資材，製造工程及び中間体の管理に留意することは重要である．

- 製造要件の項を新たに設定予定（医薬品各条の「製法」の後、「性状」の前に記載を想定）
- 日局18原案作成要領に、製造要件の項の具体的な例示を記載し、日局17第一追補から本格導入予定。
- 本項は特に生物薬品において活用されることが想定されることから、生物薬品総則も含め生物薬品委員会でその活用法を検討中。

残留溶媒に係る規定

通則34

日本薬局方の医薬品は，医薬品各条において規定する場合を除き，原則として一般試験法の残留溶媒に係る規定に従って，適切に管理を行う.

- ICH-Q3Cガイドラインは、医薬品の残留溶媒ガイドライン（平成10年3月30日医薬審第307号）として本邦で発出され、新薬に適用されてきた。
- 第十六改正日本薬局方での既収載品への包括的な適用は見送られたが、第十七改正において通則に規定することとした。
- 一般試験法を全面的に見直し、管理に関する規定を追加した（生薬及び生薬を配合した製剤を除く）。また、参考情報に収載されていた試験法に関する記載例を整理して、移行した。
- 具体的な運用については審査管理課が、PMDA・業界を含めたWGをつくり議論中（後述）。
- クラス1の溶媒は第17改正から適用し、クラス2及びクラス3は日局17第一追補をめどに適用。

意図的混入有害物質

通則35

医薬品への意図的な混入が報告されている有害物質については，必要に応じて，医薬品各条の意図的混入有害物質の項に混入の有無の管理要件を示す．当該物質は，原料・資材，製造工程，中間体又は最終製品の試験によって管理される．

その試験の要否や頻度等は，品質リスクマネジメントの一環として構築される管理戦略に応じて，個々の医薬品において別に規定する．

- 意図的混入有害物質の項を新たに設定予定（医薬品各条の「純度試験」の後に、純度試験とは別項として記載）
- 日局18原案作成要領に、意図的混入有害物質の項の具体的な例示を記載し、日局17第一追補から本格導入する予定

無菌関連の用語の定義

通則40:

無菌とは，定められた方法で対象微生物が検出されないことをいう．滅菌とは，被滅菌物の中の全ての微生物を殺滅又は除去することをいう．無菌操作とは，無菌を維持するために管理された方法で行う操作をいう．

- 通則、製剤通則、一般試験法、参考情報にわたり、整合性を図るとともに、無菌、滅菌、無菌操作、最終滅菌等の用語の関係を、局方の告示部分において明確化する。

無菌関連の用語の定義

製剤通則(8)

(8) 無菌製剤とは無菌であることを検証した製剤である．無菌製剤の基本的な製造法には，最終滅菌法と無菌操作法がある．

最終滅菌法は，製剤を容器に充塡した後，滅菌する方法をいう．本製造法では，滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測し，通例，適切な滅菌指標体を用いるなどして，10^{-6}以下の無菌性保証水準を担保する条件において行う．

無菌操作法は，微生物の混入リスクを適切に管理する方法で，原料段階又はろ過滅菌後から，一連の無菌工程により製剤を製造する方法をいう．本製造法は，通例，あらかじめ使用する全ての器具及び材料を滅菌した後，環境微生物及び微粒子が適切に管理された清浄区域内において，適切な操作法を用いて一定の無菌性保証が得られる条件で行う．

- 無菌製剤に関連する用語である「無菌製剤」、「最終滅菌法」、「無菌操作法」に関する記載を設けた。

生薬総則、製剤総則

生薬総則
＜改正＞
① 生薬総則1：生薬の医薬品各条の新規収載に伴い、生薬総則及び生薬試験法を適用する品目を追加した。
② 生薬総則4，5：生薬の性状の適否判定に関する記載を整備した。

製剤総則
＜新規＞
製剤包装通則
医薬品の品質保証における容器・包装の役割の観点、国際調和の視点を加味しながら、容器・包装の用語、定義、および規定の整備を行うために、製剤包装に求める基本的要件を記載した「製剤包装通則」を新たに設けた。

生薬総則、製剤総則

製剤総則
＜改正＞
[1] 製剤通則
① 製剤通則(8) 無菌製剤に関連する用語である「無菌製剤」、「最終滅菌法」、「無菌操作法」に関する記載を設けた。
② 製剤包装通則の新規収載に伴い、(10)の製剤の容器・包装に関する記載を削除した。

[3] 製剤各条
① 通則5 の改正に伴い、製剤各条(2)における「容器・包装」に関する記載を削除した。
② 削除した製剤通則(10)から、分包品の定義を製剤各条(3)へ移した。
③ 注射剤において、非水性溶剤を、油性注射剤に用いる溶剤と親水性注射剤に用いる溶剤の2 種類に分類するとともに、透析用剤、点眼剤及び点耳剤についても記載整備等の軽微な修正対応を行った。
④ 一般試験法6.12粘着力試験法及び6.13皮膚に適用する製剤の放出試験法の新規収載を受け、貼付剤の項に反映させた。
⑤ テープ剤の英名について、Plasters を削除し、Tapes のみとした。

一般試験法の新規収載

① 2.64 糖鎖試験法

糖タンパク質医薬品等の解析に用いられる主な糖鎖試験法を示し、糖鎖の評価を行う上での留意点を記載した。

② 2.65 色の比較試験法

9.23 色の比較液に規定されている20 種類の比較液に加え、欧州薬局方の規定を参考に、色の一連の比較液を新たに37 種類追加し、操作法を整備の上、一般試験法として収載した。

③ 3.05 収着－脱着等温線測定法及び水分活性測定法

参考情報「固体－水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定」では、吸着、吸収、収着の表記が紛らわしいことがあったため、用語の見直しを実施するとともに一般試験法として収載した。

④ 6.12 粘着力試験法

貼付剤の粘着力を測定する方法を収載した。

⑤ 6.13 皮膚に適用する製剤の放出試験法

皮膚に適用する製剤からの医薬品の放出性を測定する方法を収載した。

一般試験法の改正１

① 2.21 核磁気共鳴スペクトル測定法

測定機器の磁場の大きさによって、多重度が変化する現象に関する考慮を追加した。

② 2.46 残留溶媒

通則34 の規定に伴い、「残留溶媒」として全面的な改正を行った。Ⅰ.残留溶媒の管理では、ICH Q3C ガイドラインに示される考え方や限度値を規定した。Ⅱ.残留溶媒の確認、定量法では、米国薬局方を参考に、標準品を用いた試験法を収載した。

③ 2.49 旋光度測定法

市場に流通している装置の光源を考慮し、干渉フィルターを用いる場合の留意点を追加した。さらに、装置の正確さの確認や旋光度による特性評価について記載を整備した。

④ 2.52 熱分析法

国際調和の内容をとりこみ、全面的な改正を行った。標準品名称を変更した。

⑤ 2.60 融点測定法

標準品名称を変更した。

⑥ 3.01 かさ密度及びタップ密度測定法

かさ密度第二法の装置に引用している規格番号の誤りを是正する目的で、当該規格番号を削除する改正を行った。

一般試験法の改正２

⑦ 5.01 生薬試験法

個別の重金属を測定（原子吸光、ICP-AES, ICP-MS）して適否を判断できることを追記した。

⑧5.02 生薬の微生物限度試験法

タイトルを「生薬及び生薬を主たる原料とする製剤の微生物限度試験法」に改正し、4.05 微生物限度試験法（国際調和）と整合を図るとともに、生薬に特有の試験法を規定した。

⑨ 6.02 製剤均一性試験法

“表示量当たり”と表記の修正を行った。

⑩ 6.05 注射剤の採取容量試験法

“油性注射剤”等の表記の修正を行った。

⑪ 6.06 注射剤の不溶性異物検査法

国際的整合性の観点から白色光源の明るさの見直し、観察条件の新たな設定を行った。

⑫ 9.01 標準品

標準品の定義を明確化する改正を行うとともに、第17 改正日本薬局方に収載されている標準品の見直しと標準品の名称の一部改正を行った。今回 新たに23 個の標準品を追加し、9 個の標準品の改正と4 個の標準品の削除を行った。

一般試験法の改正３

⑬ 9.21 容量分析用標準液：新たに1 個を追加した。

⑭ 9.22 標準液：新たに2 個を追加した。

⑮ 9.23 色の比較液：本項の内容を拡充の上、2.65 色の比較試験法として一般試験法に新設したため、重複部分を省略し該当箇所を参照するように整備した。

⑯ 9.41 試薬・試液：新たに157 個を追加し、33 個を改正（記載整備含まず）、3 個を削除した。

⑰ 9.42 クロマトグラフィー用担体／充塡剤：新たに20 個を追加した。

⑱ 9.44 標準粒子等：　熱分析法の改正に伴い、不要となった熱分析用標準物質（α―アルミナ、ニッケル）を削除した。

参考情報の新規収載・改正・削除

参考情報名	区分
G1 医薬品の残留溶媒ガイドライン及び残留溶媒試験法の記載例	削除
G2 固体－水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定	削除
G3 SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法	改正
単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法	新規
バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験	改正
表面プラズモン共鳴法	新規
G4 最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース （旧：最終滅菌医薬品の無菌性保証）	改正
消毒法及び除染法（旧名称：微生物殺滅法）	改正
微生物迅速試験法	新規
非無菌医薬品の微生物学的品質特性	改正
保存効力試験法	改正
G5 核磁気共鳴（NMR）法を用いた定量技術と日本薬局方試薬への応用	改正
生薬及び生薬製剤のアフラトキシン試験法	新規
生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー	新規
生薬等の定量指標成分について	新規
日本薬局方収載生薬の学名表記について	改正
G6 溶出試験装置の機械的校正の標準的方法	新規
G7 医薬品包装における基本的要件と用語	新規
G9 日本薬局方における標準品及び標準物質	新規
G10 医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方	新規
第十七改正日本薬局方における国際調和（旧名称：第十六改正日本薬局方における国際調和）	改正
品質リスクマネジメントの基本的考え方	新規

参考情報G3.生物薬品関連の新規収載

- 単糖及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法
  - 糖鎖試験法の一般試験法収載に伴い、関連情報を記載した。

- 表面プラズモン共鳴法
  - 物質間の結合特異性や結合親和性の解析、試料中の目的物質濃度の測定に用いられる同試験法について概説し、留意点等を記載した。
  - 抗体医薬などの結合特異性、結合親和性の解析などに用いられる試験

参考情報G4 微生物関連の新規収載

- 微生物迅速試験法
  - 新たな細菌検出法、計数・計量法は、迅速性及び精度の点で優れており、その新手法の原理と応用分野、利用に当たっての考慮すべき点を記載した。
  - 工程管理等での応用が期待される。
    - ✓製薬用水の品質管理
    - ✓製造区域の微生物評価
    - ✓無菌試験
    - ✓微生物限度試験
    - ✓保存効力試験
    - ✓原材料受入試験など

参考情報G5　生薬関連の新規収載

- 生薬及び生薬製剤のアフラトキシン試験法
  - 食品衛生法の規定などを参考に、定性用検査キットを使用する方法とHPLC/蛍光検出による定量試験法を記載した。
- 生薬等の定量指標成分について
  - 多成分系である生薬等の特性を踏まえた定量指標成分含量測定の考え方等を記載した。
- 生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー
  - 現行の試験の実態やUVランプの適合性確認も含め、生薬等に対応した試験方法を記載した。

参考情報G6～G10への新規収載

● 溶出試験装置の機械的校正の標準的方法

溶出試験装置の機械的校正を行うための標準的な方法と推奨される規定を示した。

● 医薬品包装における基本的要件と用語

「製剤包装通則」に記載した包装に求められる基本的要件の具体的な例を記載すると共に、医薬品包装に用いる用語及びその定義等について記載した。

● 日本薬局方における標準品及び標準物質

日本薬局方における標準品と標準物質に対する定義と解説、及び主として化学薬品で使用される標準品の、用途による分類、設定に関する要件、求められる品質評価項目、頒布及び使用上の注意などを記載した。

● 医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方

ICH Q6A/B で述べられている品質確保の考え方を参考情報に取込むことで、日局の品質確保に対する考え方が、最新の世界標準の考え方であることを明示した。

● 品質リスクマネジメントの基本的考え方

ICH Q9 で述べられている品質リスクマネジメントの考え方を参考情報に取込むことで、日局でも品質リスクマネジメントの考え方を適用することが重要であることを明示した。

新規収載　医薬品各条

＜新規＞　合計 76品目

化学薬品：50　抗生物質：9　生物薬品：4　添加物：3（カプセルを2含む）、生薬等：10

ヒプロメロースカプセル
プルランカプセル
シチコリン
シプロフロキサシン
シプロフロキサシン塩酸塩水和物
シルニジピン
シルニジピン錠
テプレノンカプセル
アンピロキシカム
アンピロキシカムカプセル
イコサペント酸エチルカプセル
L-カルボシステイン錠
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル
タクロリムスカプセル
ツロブテロール
ツロブテロール経皮吸収型テープ
トリエンチン塩酸塩
トリエンチン塩酸塩カプセル
フルコナゾール注射液
アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム錠
インターフェロン アルファ(NAMALWA)
インターフェロン アルファ(NAMALWA)注射液
シロップ用セフポドキシムプロキセチル
チクロピジン塩酸塩錠
シロップ用ホスホマイシンカルシウム
注射用アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム
オザグレルナトリウム注射液
シロドシン
セファレキシン複合顆粒
フェルビナクパップ
ミチグリニドカルシウム水和物
ミチグリニドカルシウム錠
リバビリン
リバビリンカプセル
レボフロキサシン注射液
イソマル水和物
イルベサルタン
エプレレノン
エプレレノン錠
カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠
ジフロラゾン酢酸エステル
シロドシン錠
注射用スペクチノマイシン塩酸塩
スルタミシリントシル酸塩錠
注射用セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム
テルビナフィン塩酸塩錠
ドキシサイクリン塩酸塩錠
L-乳酸ナトリウムリンゲル液
注射用パニペネム・ベタミプロン
バラシクロビル塩酸塩
バラシクロビル塩酸塩錠
ハロペリドール注射液
精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液
ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド錠
フェルビナクテープ
ボリコナゾール
ボリコナゾール錠
ミグリトール
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
モンテルカストナトリウム
モンテルカストナトリウム錠
モンテルカストナトリウムチュアブル錠
ランソプラゾール
ランソプラゾール腸溶カプセル
ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠
ボウショウ
無水ボウショウ
加味帰脾湯エキス
シンギ
タンジン
桃核承気湯エキス
トウジン
防已黄耆湯エキス
防風通聖散エキス
抑肝散エキス

原薬の国際調和に関する試行的な取組み

- 日米欧三薬局方検討会議（PDG）では、試験法及び医薬品添加物各条の国際調和を検討しているが、原薬の医薬品各条については調和対象外。
- 今後、原薬の医薬品各条の国際調和に取り組む際の技術的、制度的な課題を検証するため、EPとUSP間で国際調和がはかられた具体的な事例であるモンテルカストナトリウムを用いて、標準品の供給の実現可能性を含め、国際調和を考慮した原案審議を実施した。
- 現在、PDGで国際調和が検討されている一般試験法「クロマトグラフィー」のStage 3ドラフトの内容等を先行して取り入れ。
- 不純物標準品の設定方針、類縁物質の種類の記載、システム適合性の設定などで新しい方針を採用。
- 平成26年9月～10月に意見公募を実施し、寄せられた意見に基づき、国際調和活動の方向性や医薬品各条の審議方針を継続して議論中。
- 現在、シタグリプチンリン酸水和物及び同錠の審議を通して、製剤の国際調和に関する試行的な取組みを実施中

医薬品各条の改正、削除、参照スペクトル

＜改正＞
合 計 472品目（生薬等121品目を含む）

＜削除＞
合 計 10品目
エストラジオール安息香酸エステル注射液、グリセオフルビン、グリセオフルビン錠、クロルフェニラミン・カルシウム散、シッカニン、血清性性腺刺激ホルモン、注射用血清性性腺刺激ホルモン、ビタミンA 油カプセル、ヨーダミド、ヨーダミドナトリウムメグルミン注射液
削除理由: 国内での医薬品としての流通実態がないため

参照紫外可視吸収スペクトル
　新規14、削除2
　削除品目：グリセオフルビン、シッカニン
参照赤外吸収スペクトル
　新規21、改正2、削除3
　削除品目：グリセオフルビン、シッカニン、ヨーダミド

横断的な改正事項

＜改正＞

① 医薬品各条（化学薬品等）の錠・カプセル等の製剤における製剤均一性

一般試験法に基づき、有効成分含量25 mg 以上かつ質量比25%以上（200 mg 以上かつ70%以上を除く）の個別承認品目が該当する品目の製剤均一性を「質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき，適合する．」と改めた。

② 医薬品各条（化学薬品等）の別名削除

承認書等には原則正名が用いられるため、承認書等に用いられていない別名は原則不要である。従って、不要な別名については今回の改正に合わせ削除することとした。（例：塩酸リゾチーム）

③「残留溶媒 別に規定する．」の削除

通則34 の追加に伴い残留溶媒に係る管理は各条横断的に一律規定されることから、従前の各条における個別の記載を削除することとした。

＜記載整備＞

① 医薬品各条（化学薬品等）から（生薬等）に26 品目を移行した。（例：「アヘン末」）

② 医薬品各条（化学薬品等）の本文記載中の試薬等名称変更

「塩酸～」のような試薬の記載を「～塩酸塩」に置換する記載整備をした。

（例：定量用塩酸ブホルミン → 定量用ブホルミン塩酸塩）

残留溶媒の管理等の取扱い（1）

H27.11.12　薬生審査発1112第1号

- 一般的な留意事項
  - 製剤の製造工程において、有機溶媒を使用する場合は、そのクラスに関わらず、製剤の規格及び試験方法として、原則、承認書の規格及び試験方法欄において、当該残留溶媒の規格を設定する。
  - 製造販売業者は、製剤に使用する医薬品（成分）及び製剤中に残留する有機溶媒（以下「残留溶媒」）について適切な管理を行い、製剤の製造工程中の溶媒の除去工程の特定等に関し、その管理状況について説明できることが求められる。
  - 医薬品（成分）製造業者も、残留溶媒について適切な管理を行い、製造販売業者等に対して可能な限り情報提供を行う。

残留溶媒の管理等の取扱い(2)

- 残留溶媒の分類
  - クラス1の溶媒

    治療上著しい利点を持つ医薬品を製造するために、その使用が避けられない場合を除き、医薬品(成分)及び製剤の製造工程において用いるべきではない。

  - クラス2の溶媒

    起こり得る有害な作用から患者を守るためにその残留量を規制すべきである。

  - クラス3の溶媒

    低毒性と考えられる溶媒であり、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない。

残留溶媒の管理等の取扱い(3)

- 運用上の取り扱い
  - クラス1の溶媒

    医薬品(成分)及び製剤の製造工程において、クラス1溶媒が使用されるか生成する場合は、溶媒を同定し、定量すること。

  - クラス2の溶媒

    残留量が恒常的に濃度限度値の10分の1以下に管理可能である場合、原則として、溶媒が残留するとは考えられないものとして扱うこと。

  - クラス3の溶媒

    残留量が恒常的に0.05%以下に管理可能である場合、原則として、溶媒が残留するとは考えられないものとして扱うこと。

残留溶媒の管理等の取扱い(4)

- 医薬品(成分)中の残留溶媒の管理
  - クラス1の溶媒

    医薬品(成分)製造業者は、医薬品(成分)中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理すること。

    製造販売業者は、製剤のリスクに応じて、医薬品(成分)の規格及び試験方法として設定するほか、適切な方法により管理すること。
  - クラス2の溶媒

    恒常的にオプション1の濃度限度値以下、かつ濃度限度値の10分の1を超える範囲にある場合

    医薬品(成分)製造業者は、医薬品(成分)中の残留溶媒を適切な方法により管理すること。

    製造販売業者は、製剤のリスクに応じて、医薬品(成分)の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。
  - クラス3の溶媒

    残留量が恒常的に0.5%以下、かつ0.05%より大きい場合

    医薬品(成分)製造業者は、医薬品(成分)中の残留溶媒を適切な方法により管理すること。

    製造販売業者は、製剤のリスクに応じて、医薬品(成分)の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。

残留溶媒の管理等の取扱い(5)

- 残留溶媒が濃度限度値を超える場合
  - クラス1の溶媒

    医薬品(成分)は、原則として、製剤の製造に使用することは認められない。

    なお、医薬品(成分)製造業者及び製造販売業者は、その医薬品(成分)の使用について、特に正当化できる理由がある時は、規格及び試験方法として設定し管理すること。
  - クラス2の溶媒

    医薬品(成分)製造業者は、医薬品(成分)中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理すること。

    製造販売業者は、オプション2によりPDE値を超えないことを確認した上で、製剤のリスクに応じて、医薬品(成分)の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。なお、PDE値を超えた場合、溶媒を同定し、定量すること。その医薬品(成分)の使用について特に正当化できる理由がある場合は、規格及び試験方法として設定し管理すること。
  - クラス3の溶媒

    医薬品(成分)製造業者は、医薬品(成分)中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理すること。

    製造販売業者は、クラス2溶媒のオプション2の考え方を準用し、残留量が50mg/日を超えないよう適切な方法により管理すること。50mg/日を超える場合、その医薬品(成分)の使用について特に正当化できる理由がある場合は、規格及び試験方法として設定し管理すること。

今後の展望

- 医薬品製造の国際化、品質管理の多様化を踏まえ、日本薬局方の質的変化、審査における日局の位置づけの変化が求められている。
- 製造工程における品質管理も含めた品質担保の考えに基づき、関連する試験法、情報を積極的に日本薬局方に取り入れつつある。
- 日本の医薬品の品質基準書としてより有用な位置づけとなるよう、今後もICHガイドライン等の最新の情報を取り込む活動を続ける。
- 日本薬局方の質的充実を踏まえて、積極的な国際展開を意識しつつある。

日局に関する情報提供（PMDA ウェブサイト）

パブリックコメント
＞基準作成調査業務
＞日本薬局方関係 (or PDG関係)

ご清聴ありがとうございました