

1 日本薬局方における標準品及び標準物質 (G8-1-190)

3 次のように改める。

4 医薬品等の定量的又は定性的計測、測定装置の校正や正確さ
5 の確認、分析システムの適合性試験などにおいて基準として用
6 いる物質を標準物質といい、日本薬局方における標準品とは、
7 標準品(9.01)の項に規定されているように、医薬品の品質評
8 価における試験等に用いるために一定の品質に調製され、特定
9 の用途に相応しい品質を有することが公的に保証され、供給さ
10 れる標準物質をいう。

11 本参考情報では、一般的な標準品に関連する基本用語の定義
12 と解説、及び日本薬局方標準品の、用途による分類、設定に関
13 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
14 どについて記載する。なお、これらの記載は原則的な考え方を
15 示したものであり、実際の適用に際しては当面柔軟な運用が必
16 要である。

17 1. 標準品関連の基本用語

18 ・標準物質 一つ以上の規定特性について、十分均質かつ安定
19 であり、測定プロセスでの使用目的に適するよう作製された
20 物質(JIS Q 0035 : 2022)。医薬品等の標準物質は、定量的又
21 は定性的計測、測定装置の校正や正確さの確認などにおいて
22 基準となる物質で、その使用目的に適するように調製された
23 ものである。

24 ・標準品 医薬品の品質評価における試験等に用いるために一
25 定の品質に調製され、特定の用途に相応しい品質を有するこ
26 とが公的に保証され、供給される標準物質。

27 ・日本薬局方標準品 日本薬局方の医薬品各条又は一般試験法
28 において規定された標準品。

29 ・認証標準物質 一つ以上の規定特性について、計量学的に妥
30 当な手順によって値付けされ、規定特性の値及びそれに付随
31 する不確かさ、並びに計量トレーサビリティを記載した標準
32 物質認証書が付いている標準物質(JIS Q 0035 : 2022)。

33 2. 日本薬局方標準品の用途による分類

34 日本薬局方標準品には、定量、確認試験、純度試験、生物活
35 性試験、測定装置の校正、分析システムの適合性試験などに用
36 いられる種々のものがあり、その用途により定量的試験用、定
37 性的試験用、装置校正用などに大別される。これらの標準品は
38 さらに有効成分又は指標成分の定量、類縁物質の定量、スペク
39 トル測定やクロマトグラフィーによる確認試験、又は一般試験
40 法に規定された試験法、測定法及び分析法で用いられる装置の
41 校正、分析システムの適合性試験などの具体的な用途によって
42 細分類される。

43 2.1. 定量的試験に用いる標準品

44 2.1.1. 有効成分等の定量用標準品 医薬品各条に規定された
45 化学薬品、抗生物質、添加剤及び生物薬品の定量に用いる標
46 準品。

47 2.1.2. 指標成分の定量用標準品 医薬品各条に規定された生
48 薬等の指標成分の定量に用いる標準品。

49 2.1.3. 類縁物質の定量用標準品 医薬品各条に規定された化
50 学薬品、抗生物質、添加剤及び生物薬品の純度試験における
51 特定類縁物質の定量又は限度試験に用いる標準品。

52 2.1.4. その他の定量用標準品 一般試験法あるいは医薬品各

53 条に規定された定量的試験方法の実施に必要な標準品。

54 2.2. 定性的試験に用いる標準品

55 2.2.1. 確認試験用標準品 医薬品各条に規定された化学薬品、
56 抗生物質、添加剤、生物薬品及び生薬等の紫外可視吸収スペ
57 クトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、クロ
58 マトグラフィーでの保持時間や R_f 値、ペプチドマップ、電
59 気泳動法での移動度などの比較による確認試験に用いる標準
60 品。

61 2.2.2. 類縁物質の同定用標準品 医薬品各条に規定された化
62 学薬品、抗生物質、添加剤、生物薬品及び生薬等の純度試験
63 における類縁物質のピーク又はスポット等の同定に用いる標
64 準品。

65 2.3. 生物活性試験に用いる標準品

66 生物薬品の力価や比活性を求める試験に用いられる標準品。

67 2.4. 装置の校正等に用いる標準品

68 2.4.1. 装置校正用標準品 一般試験法に規定された装置の二
69 次校正に用いる標準品。

70 2.4.2. 装置適合性確認用標準品 一般試験法に規定された装
71 置により得られる測定値が定められた範囲内であることを確
72 認するための標準品。

73 2.5. システム適合性試験に用いる標準品

74 2.5.1. システム適合性試験用標準品 医薬品各条に規定され
75 た化学薬品、抗生物質、添加剤、生物薬品及び生薬等のシス
76 テム適合性試験に用いる標準品。

77 3. 日本薬局方標準品の名称と用途

78 日本薬局方標準品は医薬品各条及び一般試験法に規定された
79 定量法、確認試験、純度試験、生物活性試験、装置の校正、分
80 析システムの適合性試験などで使用されるが、これら標準品に
81 は特定の用途のみを有するものと複数の用途に使用できるもの
82 とがある。日本薬局方標準品の名称は、定量法及び製剤均一性
83 試験並びに溶出試験での有効成分の定量に用いるものは原則と
84 して物質名に“標準品”の用語を付して命名する。有効成分等
85 の定量に用いる標準品は、可能な場合は確認試験などの他の試
86 験の標準品として用いることができる。有効成分等の定量以外
87 の用途のみを有する標準品は必要に応じその用途を付して命名
88 する。この命名に用いる用途名には次のようなものが考えられ、
89 括弧内に例を示した。

- 90 ・確認試験用(確認試験用モンテルカストナトリウム標準品)
- 91 ・純度試験用(純度試験用ゴトキシシン標準品)
- 92 ・システム適合性試験用(システム適合性試験用モンテルカ
93 スト標準品)
- 94 ・装置校正用(装置校正用シュウ酸カルシウム一水和物標準
95 品)
- 96 ・装置適合性確認用(装置適合性確認用カフェイン標準品)

97 4. 日本薬局方標準品を設定するための要件

98 従来、日本薬局方においては有効成分等の定量における基準
99 物質としての使用が標準品の主たる用途であった。しかし、欧
100 州薬局方や米国薬局方などでは純度試験における類縁物質標準
101 品、分析システムの適合性試験用標準品、確認試験用標準品な
102 ど、有効成分等の定量以外の特定の用途を有する標準品又は標
103 準物質が積極的に設定されてきている。このような現状を踏ま
104 え、日本薬局方においてもこの国際的な動向に沿った対応が求
105 められるようになったが、日本薬局方に標準品を新規に設定す
106 るには、次の点を考慮し、慎重に検討する必要がある。

- 107 (1) 定量的試験にクロマトグラフィーなどの相対的分析法を
108 採用するときは、原則として定量用標準品を設定する。
- 109 (2) 確認試験において、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収
110 スペクトル又は核磁気共鳴スペクトルの比較による方法、ク
111 ロマトグラフィーでの保持時間や R_f 値の比較による方法、
112 ペプチドマップの比較による方法又は電気泳動での移動度の
113 比較による方法などを規定するときは、定量用標準品の利用
114 が可能な場合を除き、原則として確認試験用標準品を設定す
115 る。
- 116 (3) 純度試験において、特定の類縁物質の定量又は不純物の
117 限度の規定に際し、クロマトグラフィーなどの相対的分析法
118 を採用する場合は、原則として定量的試験に用いる純度試験
119 用標準品を設定する。特定の類縁物質をクロマトグラフィー
120 での相対保持時間などで同定することが困難な場合には、定
121 性的試験に用いる標準品として、類縁物質のピーク又はスポ
122 ット等の同定に用いる純度試験用標準品を設定する。
- 123 (4) 分析システムの適合性試験用の標準品は、システム適合
124 性が従前の方法(理論段数やシンメトリー係数等の規定)で十
125 分に評価できない場合に設定する。
- 126 (5) 純度試験における類縁物質の標準品及びシステム適合性
127 試験用の標準品は、標準品原料が継続的に入手できない可能
128 性がある場合には設定しない。
- 129 (6) 基準として用いる物質の用途が有効成分等の定量以外で
130 あるときで、当該物質が認証標準物質又は他の標準物質とし
131 て入手できる場合は、これらの認証標準物質等を試薬・試液
132 (9.41)の項に規定し、日本薬局方標準品としては設定しな
133 い。
- 134 (7) 基準として用いる物質の用途が有効成分等の定量以外で
135 あるときで、当該物質が試薬として入手できる場合は、用途
136 に応じた規格及び試験方法を設定した当該試薬を試薬・試液
137 (9.41)の項に規定することができる。
- 138 5. 日本薬局方標準品に求められる品質評価項目
- 139 日本薬局方標準品を設定するとき、その用途に相応しい品質
140 を有することを保証するために必要な品質評価項目を規定する。
141 基本的な品質評価項目は、次のとおりである。
- 142 5.1. 定量的試験に用いる標準品の品質評価項目
- 143 通例用いられるマスバランス法により純度を規定する場合、
144 又は定量NMR法により純度を規定する場合に検討すべき品質
145 評価項目の例を以下に示す。また、定量NMR法で純度を規定
146 する場合は、⑧定量法に定量NMR法を設定し、他の品質評価
147 項目については、標準品の用途等を勘案して設定する。
- 148 ① 性状：色及び形状
- 149 ② 確認試験：化学構造を同定又は支持する試験法を設定す
150 る。
- 151 i) 紫外可視吸収スペクトル
- 152 ii) 赤外吸収スペクトル
- 153 iii) 核磁気共鳴スペクトル
- 154 iv) マススペクトル(高分解能マススペクトルを含む)
- 155 v) 粉末X線回折像(結晶形が規定されている場合)
- 156 vi) 対イオン
- 157 ③ 純度試験
- 158 i) 類縁物質(総量)
- 159 ii) 残留溶媒
- 160 iii) 無機不純物
- 161 ④ 示性値
- 162 i) 旋光度
- 163 ii) 融点
- 164 ⑤ 水分又は乾燥減量
- 165 ⑥ 強熱残分
- 166 ⑦ マスバランス純度：マスバランス法での純度評価は、原
167 則として類縁物質、強熱残分、残留溶媒を控除項目とし、
168 乾燥物又は脱水物としての純度(%)を求める。
- 169 ⑧ 定量法(設定可能な場合に滴定法等の絶対定量法を設定。
170 定量NMR法で純度を規定する場合は定量NMR法を設定)
- 171 5.2. 定性的試験に用いる標準品、装置の校正等に用いる標準
172 品、システム適合性試験に用いる標準品の品質評価項目
- 173 標準品としての用途等を勘案して、必要に応じて検討すべき
174 品質評価項目の例を以下に示す。
- 175 ① 性状：色及び形状
- 176 ② 確認試験：化学構造を同定又は支持する試験法を設定す
177 る。
- 178 i) 紫外可視吸収スペクトル
- 179 ii) 赤外吸収スペクトル
- 180 iii) 核磁気共鳴スペクトル
- 181 iv) マススペクトル(高分解能マススペクトルを含む)
- 182 v) 粉末X線回折像(結晶形が規定されている場合)
- 183 vi) クロマトグラフィーにおける保持時間又は R_f 値
- 184 ③ 純度試験
- 185 i) 類縁物質(総量)
- 186 ii) 残留溶媒
- 187 iii) 無機不純物
- 188 ④ 水分又は乾燥減量
- 189 ⑤ マスバランス純度
- 190 ⑥ 用途に関わる試験
- 191 i) 類縁物質のピーク又はスポット等の同定に用いる純
192 度試験用標準品及びシステム適合性試験用標準品では、
193 標準品を使用する医薬品各条の試験法と同じ条件でのピー
194 クの相対保持時間を確認する。
- 195 ii) システム適合性試験用標準品では、標準品を使用す
196 る医薬品各条の試験法と同じ条件での分離度を確認する。
- 197 5.3. 生物薬品の試験に用いる標準品の品質評価項目
- 198 生物薬品の標準品は、定量法、確認試験、示性値、純度試験、
199 生物活性試験等に用いられる。含量が単位で表示される製品の
200 場合、定量法として、力価を測定する生物活性試験、あるいは、
201 力価との相関が明らかにされた物質量を測定する理化学的試験
202 が設定される。標準品としての用途等を勘案して、必要に応じ
203 て検討すべき品質評価項目の例を以下に示す。
- 204 ① 本質、由来
- 205 ② 性状：色及び形状
- 206 ③ 確認試験：構造を同定又は支持する試験法を設定する。
- 207 i) 液体クロマトグラフィー/質量分析法(LC/MS)を用
208 いたペプチドマップ法
- 209 ii) 等電点電気泳動法
- 210 ④ 純度試験
- 211 i) 類縁物質(総量)
- 212 ii) その他の不純物
- 213 ⑤ 示性値
- 214 i) 分子量

- 215 ii) 等電点
 216 iii) 電荷プロファイル
 217 iv) 糖鎖プロファイル
 218 ⑥ 水分又は乾燥減量
 219 ⑦ マスバランス純度
 220 ⑧ 定量法
 221 物質量を定めた経緯を明確にしておく。また、力価を表
 222 示する場合、単位の値付けの方法(単位の定義設定の経緯
 223 も含む)を明確にしておく。適切な国際標準品がある場合、
 224 国際標準品を基準にする。
 225 ⑨ 用途に関わる試験
 226 6. 日本薬局方における標準物質
 227 日本薬局方には、標準物質に相当する物質が試薬・試液
 228 (9.41)の項に試薬として記載されており、次のものがそれに
 229 該当する。
 230 ・定量用として記載された物質
 231 ・薄層クロマトグラフィー用として記載された確認試験に用
 232 いる物質(一部該当しないものがある)
 233 ・純度試験用として記載された物質
 234 ・医薬品各条の純度試験の類縁物質の項で特定類縁物質とし
 235 て記載されている物質
 236 ・JISに規定された標準物質
 237 日本薬局方では、製剤中の有効成分の定量のための標準物質
 238 として定量用試薬が規定され、製剤中の有効成分の薄層クロマ
 239 トグラフィーによる確認のための標準物質として一定の品質を
 240 有する当該有効成分物質が試薬として規定されているものがあ
 241 る。しかし、試薬として規定されたこれらの標準物質が公的に
 242 供給されることはない。
 243 相対的定量法による定量は、標準品を基準として行われるべ
 244 きであるが、諸般の事情により定量用の試薬を基準物質として
 245 使用する医薬品が存在する。試薬・試液(9.41)の項に試薬と
 246 して記載された定量用試薬は「生薬等」を除き原則として、順
 247 次、標準品として設定する。新規に収載される医薬品各条にお
 248 いては、定量用の標準物質は定量用試薬としてではなく、原則
 249 として標準品として設定する。
 250 一方で、「生薬等」では、指標成分の標準品を設定すること
 251 は困難であることから、指標成分の定量用標準物質を試薬とし
 252 て規定し、試薬の規格には、可能なものについては計量学的ト
 253 レーサビリティのある定量NMRを組み込んだ定量規格を順次
 254 設定している。
 255 7. 日本薬局方標準品の使用上の留意点
 256 7.1. 日本薬局方標準品は、日本薬局方の医薬品各条及び一般
 257 試験法において使用することが定められている標準品である。
 258 それらの具体的な用途及び使用方法は、医薬品各条又は一般
 259 試験法に規定されており、それらの用途に用いる場合におい
 260 て、標準品として適切な品質を有することが保証されている。
 261 したがって、それら以外の用途に用いる場合の品質は保証さ
 262 れない。
 263 7.2. 日本薬局方標準品を医薬品各条に規定された定量的な用
 264 途に用いる場合、標準品の添付文書等に純度の補正係数が表
 265 示されている場合は、その補正係数を乗じて標準品の秤取量
 266 を補正する。補正係数が表示されていない場合は、純度を
 267 100.0%とみなして使用する。
 268 7.3. 医薬品各条の定量法において「乾燥物に換算した標準品
 269 の秤取量」又は「脱水物に換算した標準品の秤取量」が計算
 270 式に記載されている場合、標準品の乾燥減量又は水分を別途
 271 測定しなければならない。ただし、標準品の添付文書に乾燥
 272 減量値又は水分値が表示されている場合には、その表示値を
 273 用いることができる。
 274 7.4. 日本薬局方標準品には有効期限は設定されていない。そ
 275 のため、必要時に必要量を手入し、入手後は指定された条件
 276 で保管し、速やかに使用する。
 277 7.5. 開封後に保存した標準品の品質は保証されない。
 278 7.6. 標準品1包装単位には、通常、複数回の繰り返し試験が
 279 可能な量が充填されている。しかし、標準品原料の供給量が
 280 少ないため、1回試験分しか充填されていないものもある。
 281 7.7. 日本薬局方標準品を医薬品各条又は一般試験法に規定さ
 282 れた用途に用いる際に必要な情報は、標準品の添付文書等に
 283 記載されている。ただし、試験成績は非開示であり、試験成
 284 績書は発行されない。