

1 日本薬局方における標準品及び標準物質〈G8-1-191〉

3 前文, 2. 日本薬局方標準品の用途による分類, 5. 日本薬局方標準品のに求められる品質保証評価項目及び 7. 日本薬局方標準品の使用上の留意点の項を次のように改める.

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, 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, 供給される標準物質をいう.

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示したものであり, 実際の適用に際しては柔軟な運用が必要である.

2. 日本薬局方標準品の用途による分類

日本薬局方標準品には, 定量, 確認試験, 純度試験, 生物活性試験, 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. これらの標準品は更に有効成分又は指標成分の定量, 類縁物質の定量, スペク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細分類される.

2.1. 定量的試験に用いる標準品

有効成分等の定量的試験に用いる日本薬局方標準品は, 目的とする物質の量を相対的に定量するための基準として用いる標準品であり, 定量する対象物質の量として, 質量に基づく物質質量, 又は力価に基づく単位(日本薬局方単位)が表示される. 質量に基づく標準品の物質質量は, 通例, マスバランス法によって純度(%)が決定され, 補正係数として表示されるが, 標準品1本当たりの物質質量(mg)として表示される場合もある. また, 適切な基準物質を対象にした相対定量により標準品の物質質量が決定される場合もある.

生物薬品や抗生物質などで力価を生物活性試験で定量する試験に用いる標準品の場合, 適切な基準物質を対象にした相対定量により力価が決定され, 単位/mg, 標準品1本当たりの単位, µg(力価)/mgなどで表示される. 生物薬品の標準品において, 世界保健機関より供給されている適切な国際標準品がある場合は, 原則としてそれを基準物質とした相対定量により標準品の力価が決定される.

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準品.

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薬等の指標成分の定量に用いる標準品.

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

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特定の類縁物質の定量又は不純物の限度試験に用いる標準品.

2.1.4. 生物活性試験に用いる標準品 生物薬品の生物活性や比活性を求める試験に用いる標準品.

2.1.5. その他の定量用標準品 一般試験法あるいは医薬品各条に規定された定量的試験の実施に必要な標準品.

2.2. 定性的試験に用いる標準品

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, 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クトル, 赤外吸収スペクトル, 核磁気共鳴スペクトル, クロ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品.

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学薬品, 抗生物質, 添加剤, 生物薬品及び生薬等の純度試験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準品.

2.3. 装置の校正等に用いる標準品

2.3.1. 装置校正用標準品 一般試験法に規定された装置の二次校正に用いる標準品.

2.3.2. 装置適合性確認用標準品 一般試験法に規定された装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認するための標準品.

2.4. システム適合性試験に用いる標準品

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

5. 日本薬局方標準品の品質保証

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. 基本的な品質評価項目は, 次のとおりである.

5.1. 定量的試験に用いる標準品の品質評価項目

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, 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評価項目の例を以下に示す. また, 定量NMR法で純度を規定する場合は, ⑧定量法に定量NMR法を設定し, 他の品質評価項目については, 標準品の用途等を勘案して設定する.

- ① 性状: 色及び形状
- 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る.
 - i) 紫外可視吸収スペクトル
 - ii) 赤外吸収スペクトル
 - iii) 核磁気共鳴スペクトル
 - iv) マススペクトル(高分解能マススペクトルを含む)
 - v) 粉末X線回折像(結晶形が規定されている場合)
 - vi) 対イオン
- ③ 純度試験
 - i) 類縁物質(総量)
 - ii) 残留溶媒
 - iii) 無機不純物
- ④ 示性値
 - i) 旋光度
 - ii) 融点
- ⑤ 乾燥減量又は水分

⑥ 強熱残分

⑦ マスバランス純度：マスバランス法での純度評価は、原則として類縁物質、強熱残分、残留溶媒を控除項目とし、乾燥物又は脱水物としての純度(%)を求める。

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。定量NMR法で純度を規定する場合は定量NMR法を設定)

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品、システム適合性試験に用いる標準品の品質評価項目

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品質評価項目の例を以下に示す。

① 性状：色及び形状

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る。

i) 紫外可視吸収スペクトル

ii) 赤外吸収スペクトル

iii) 核磁気共鳴スペクトル

iv) マススペクトル(高分解能マススペクトルを含む)

v) 粉末X線回折像(結晶形が規定されている場合)

vi) クロマトグラフィーにおける保持時間又は R_f 値

③ 純度試験

i) 類縁物質(総量)

ii) 残留溶媒

iii) 無機不純物

④ 乾燥減量又は水分

⑤ マスバランス純度

⑥ 用途に関わる試験

i) 類縁物質のピーク又はスポット等の同定に用いる純度試験用標準品及びシステム適合性試験用標準品では、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クの相対保持時間を確認する。

ii) システム適合性試験用標準品では、標準品を使用す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。

5.3. 生物薬品の試験に用いる標準品の品質評価項目

生物薬品の標準品は、定量法、確認試験、示性値、純度試験、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、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、必要に応じて検討すべき品質評価項目の例を以下に示す。

① 本質、由来

② 性状：色及び形状

③ 確認試験：構造を同定又は支持する試験法を設定する。

i) 液体クロマトグラフィー／質量分析法(LC/MS)を用いたペプチドマップ法

ii) 等電点電気泳動法

④ 純度試験

i) 類縁物質(総量)

ii) その他の不純物

⑤ 示性値

i) 分子量

ii) 等電点

iii) 電荷プロファイル

iv) 糖鎖プロファイル

⑥ 乾燥減量又は水分

⑦ マスバランス純度

⑧ 定量法

物質量を定めた経緯を明確にしておく。また、力価を表示する場合、単位の値付けの方法(単位の定義設定の経緯も含む)を明確にしておく。適切な国際標準品がある場合、国際標準品を基準にする。

⑨ 用途に関わる試験

5.4. 日本薬局方標準品の品質評価

日本薬局方標準品に必要な品質評価項目及び試験方法は「日本薬局方標準品品質標準」に示される。日本薬局方標準品は、「日本薬局方標準品品質標準」に基づいて、適正な品質であることが保証されたものでなければならない。各条の改正等により、標準品の用途が追加された場合や用途の試験法が変更された場合などは、変更内容に応じて「日本薬局方標準品品質標準」を更新する。

日本薬局方標準品のロットを更新する際は、原則として「日本薬局方標準品品質標準」に基づき品質評価を行う。標準品の用途が追加された場合や用途の試験法が変更された場合などは、原則として、変更が反映された最新の「日本薬局方標準品品質標準」を参照する。ロットの更新時は、ロット間で品質に差がなく、用途に用いる場合に保証すべき品質の連続性が担保されていることを確認する。

7. 日本薬局方標準品の使用上の留意点

(i) 日本薬局方標準品は、日本薬局方の医薬品各条及び一般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。それらの具体的な用途及び使用法は、医薬品各条又は一般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。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れない。

(ii) 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れた定量的な用途に用いる場合、標準品の添付文書等に定量する対象物質の量として表示された質量に基づく物質質量、又は力価に基づく単位を用いて標準溶液を調製する。なお、質量に基づく物質質量として純度(%)が決定され、補正係数として表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を補正する。物質量の表示がなく補正係数も表示されていない場合は、純度を100.0%とみなして使用する。また、標準品1本の全内容量を溶解して用いるなど、添付文書等で使用方法が指示されている場合は、その指示に従って使用する。

(iii) 医薬品各条の定量法において「乾燥物に換算した標準品の秤取量」又は「脱水物に換算した標準品の秤取量」が計算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、その表示値を用いることができる。

(iv) 日本薬局方標準品には有効期限は設定されていない。そのため、必要時に必要量を手入れし、入手後は指定された条件で保管し、速やかに使用する。

(v) 開封後に保存した標準品の品質は保証されない。

(vi) 標準品には、原則として、用途に使用するために適切な量が充填されている。

(vii) 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

214 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
215 記載されている。ただし、試験成績は非開示であり、試験成
216 績書は発行されない。
217
218