

参考情報・附録の改正(案)の概要

1. 参考情報

(1) 以下の各条を新たに収載する。

- ① 誘導結合プラズマ発光分光分析法:誘導結合プラズマを用いて個別金属の定性的又は定量的評価を行う方法のひとつとして原子発光スペクトルを分光分析の手法により検出する方法について記載。
- ② ペプチド及びたん白質の質量分析:ペプチド及びたん白質の質量の測定並びにアミノ酸配列の確認及び翻訳後修飾の確認などに利用できる質量分析の装置、測定様式、操作法及び試験への応用例について記載。
- ③ 日本薬局方収載生薬の学名表記について:日局の学名表記と分類学上の学名表記の比較について記載。
- ④ 医薬品等の試験に用いる水:通則 20 の改正に伴う留意事項について記載。

(2) 以下の各条を改正する。

- ① 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:一般試験法の改正に伴う改正。
- ② 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法:大容量の定義及び水各条の改正に伴う改正。
- ③ 粉体の流動性:日米欧3薬局方で国際調和された事項(2004.6)に伴う記載整備。
- ④ レーザー回折法による粒子径測定:日米欧3薬局方で国際調和された事項(2008.11)に伴う改正。
- ⑤ 遺伝子解析による微生物の迅速同定法:学問・技術の発展に伴う改正。
- ⑥ 培地充てん試験(プロセスシミュレーション):国際規格との整合及び再評価頻度の明確化を図るための改正。
- ⑦ 保存効力試験法:国際調和による菌名変更に伴う改正。
- ⑧ 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験:PCR-restriction fragment length polymorphism (PFLP)法の追加改正。
- ⑨ 製薬用水の品質管理:水各条の改正に伴う改正。
- ⑩ 第十六改正日本薬局方における国際調和:日米欧3薬局方で国際調和された事項の日局への反映に伴う改正。

(3) 名称変更を行った参考情報は次のとおりである。

(1)	医薬品の残留溶媒ガイドライン、残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例	→	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
-----	----------------------------------	---	-----------------------------

(2)	第十五改正日本薬局方における国際調和	→	第十六改正日本薬局方における国際調和
(3)	培地充てん試験法	→	培地充てん試験（プロセスシミュレーション）
(4)	レーザー回折法による粒体粒度測定	→	レーザー回折法による粒子径測定

(4) 参考情報をカテゴリー分類する。

2. 附録

原子量表を 2004 年版から 2010 年版に改める。

[参考情報カテゴリー分類表]

参考情報名	新規	改正
G1. 理化学試験関連		
胃腸薬のpH試験法		
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		○
近赤外吸収スペクトル測定法		
システム適合性		
中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法		○
分析法バリデーション		
誘導結合プラズマ発光分光分析法	○	
G2. 物性関連		
固体又は粉体の密度		
粉体の細かさの表示法		
粉体の流動性		○
レーザー回折法による粒子径測定		○
G3. 生物薬品関連		
アミノ酸分析法		
SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法		
キャピラリー電気泳動法		
たん白質定量法		
等電点電気泳動法		
日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件		
日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件		
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		
ペプチド及びたん白質の質量分析	○	
ペプチドマップ法		
G4. 微生物関連		
遺伝子解析による微生物の迅速同定法		○
エンドトキシン規格値の設定		
蛍光染色による細菌数の迅速測定法		
最終滅菌医薬品の無菌性保証		
最終滅菌法及び滅菌指標体		
培地充てん試験法(プロセスシミュレーション)		○
微生物殺滅法		
非無菌医薬品の微生物学的品質特性		
保存効力試験法		○
無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法		

[参考情報カテゴリ分類表]

参考情報名	新規	改正
G5. 生薬関連		
アリストロキア酸について		
遺伝子情報を利用する生薬の純度試験		○
日本薬局方収載生薬の学名表記について	○	
G6. 製剤関連		
錠剤の摩損度試験法		
G7. 容器・包装関連		
プラスチック製医薬品容器		
G8. 水関連		
医薬品等の試験に用いる水	○	
製薬用水の品質管理		○
G9. その他		
第十六改正日本薬局方における国際調和		○

[参考情報 新旧対照表]

G1. 理化学試験関連

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

全面的な見直しのため、対照表省略。

中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法

新	旧
<p>次のように改める。</p> <p>中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法</p> <p>中心静脈栄養剤(TPN)は、静脈注射用の栄養剤である。一方、外国において、腎障害を有する患者等におけるアルミニウムの毒性(中枢神経系や骨)発現の問題が指摘されていることから、これら TPN 製剤中に混在するアルミニウムに対する微量測定が必要とされるようになってきている。微量アルミニウムの分析法としては、蛍光検出液体クロマトグラフィー(蛍光検出 HPLC 法)、高周波誘導プラズマ発光分析法(ICP-AES 法)及び高周波誘導プラズマ質量分析法 (ICP-MS 法)が利用できる。蛍光検出 HPLC 法の検出感度は、約 1µg/L(ppb)であるが、特別な付属装置を用いた ICP-AES 法及び ICP-MS 法を用いる場合、更に高い検出感度を得ることができる。</p> <p>TPN は栄養剤であることから、糖類、アミノ酸類、電解質など、多数の栄養成分を複雑な組成で含有しており、これらの共存成分の測定への影響が無視できないため、それぞれの分析法の採用にあたっては、特別な注意が必要となる。</p> <p>本参考情報では、分離分析法として液体クロマトグラフィーが広く普及している現状を考慮し、TPN 中の微量アルミニウム分析法として二種の蛍光性キレート試薬を用いる蛍光検出 HPLC 法(キノリノール錯体法及びルモガリオン錯体法)について記載する。</p> <p style="text-align: center;">— 中略 —</p> <p>4. 標準溶液及び試薬・試液</p> <p>本試験には、日本薬局方に規定するもののほか、以下の標準溶液及び試薬・試液を用いる。</p>	<p>16. 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法</p> <p>中心静脈栄養剤(TPN)は、<u>大容量で用いられる</u>静脈注射用の栄養剤である。一方、外国において、腎障害を有する患者等におけるアルミニウムの毒性(中枢神経系や骨)発現の問題が指摘されていることから、これら TPN 製剤中に混在するアルミニウムに対する微量測定が必要とされるようになってきている。微量アルミニウムの分析法としては、蛍光検出液体クロマトグラフィー(蛍光検出 HPLC 法)、高周波誘導プラズマ発光分析法(ICP-AES 法)及び高周波誘導プラズマ質量分析法 (ICP-MS 法)が利用できる。蛍光検出 HPLC 法の検出感度は、約 1µg/L(ppb)であるが、特別な付属装置を用いた ICP-AES 法及び ICP-MS 法を用いる場合、更に高い検出感度を得ることができる。</p> <p>TPN は栄養剤であることから、糖類、アミノ酸類、電解質など、多数の栄養成分を複雑な組成で含有しており、これらの共存成分の測定への影響が無視できないため、それぞれの分析法の採用にあたっては、特別な注意が必要となる。</p> <p>本参考情報では、分離分析法として液体クロマトグラフィーが広く普及している現状を考慮し、TPN 中の微量アルミニウム分析法として二種の蛍光性キレート試薬を用いる蛍光検出 HPLC 法(キノリノール錯体法及びルモガリオン錯体法)について記載する。</p> <p style="text-align: center;">— 中略 —</p> <p>標準溶液及び試薬・試液</p> <p>本試験には、日本薬局方に規定するもののほか、以下の標準溶液及び試薬・試液を用いる。</p>

<p>(i) アルミニウム標準溶液 アルミニウム試験用水又はアルミニウム標準原液の一定量を取り、薄めたアルミニウム試験用硝酸(1→100)を用いて希釈し、アルミニウム濃度 0, 1.25, 2.5, 5.0 及び 10ppm のアルミニウム標準溶液(1)～(5)を調製する。</p> <p>(ii) アルミニウム試験用水 アルミニウム濃度 1ppb 以下の水を用いる。</p> <p style="text-align: center;">— 以下略 —</p>	<p>アルミニウム標準溶液 アルミニウム試験用水又はアルミニウム標準原液の一定量を取り、薄めたアルミニウム試験用硝酸(1→100)を用いて希釈し、アルミニウム濃度 0, 1.25, 2.5, 5.0 及び 10ppm のアルミニウム標準溶液(1)～(5)を調製する。</p> <p>アルミニウム試験用水 「精製水」の規格に適合するほか、アルミニウム濃度 1ppb 以下の水を用いる。</p> <p style="text-align: center;">— 以下略 —</p>
---	--

誘導結合プラズマ発光分光分析法

新規収載のため、対照表省略。

G2. 物性関連

粉体の流動性

全面的な見直しのため、対照表省略。

レーザー回折法による粒子径測定

全面的な見直しのため、対照表省略。

G3. 生物薬品関連

ペプチド及びたん白質の質量分析

新規収載のため、対照表省略。

G4. 微生物関連

遺伝子解析による微生物の迅速同定法

全面的な見直しのため、対照表省略。

培地充てん試験法（プロセスシミュレーション）

全面的な見直しのため、対照表省略。

保存効力試験法

新	旧
<p>保存効力試験法</p> <p>2. 試験菌株と培地の項を次のように改める。</p> <p>2. 試験菌株と培地</p>	<p>28. 保存効力試験法</p> <p>2. 試験菌株と培地</p>

以下の菌株，若しくはこれらと同等と考えられる菌株を使用する。

Escherichia coli ATCC 8739, NBRC 3972

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, NBRC 13275

Staphylococcus aureus ATCC 6538, NBRC 13276

Candida albicans ATCC 10231, NBRC 1594, JCM 2085

Aspergillus brasiliensis ATCC 16404, NBRC 9455

これらの試験菌は，製剤の製造，使用又は保存中に人や環境から混入するおそれのある微生物を代表し，また，日和見感染病原体である。これらの指定菌株に加えて，製剤の性質により混入して増殖するおそれのある微生物を試験菌株として使用した方がよい。試験菌株は，微生物保存機関から入手後，新鮮培地で植え継ぐごとに1継代と定義し，5継代以内のものを用いる。試験菌は混合せず，それぞれ単独に製剤に混入して試験する。接種菌の培養は，カンテン平板培養又は液体培養のいずれかを採用する。

カンテン平板培養：上記5種の菌株をそれぞれカンテン平板培地又はカンテン斜面培地の表面に接種して培養する。カンテン培地としては，細菌の場合はソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を，真菌の場合はサブロー・ブドウ糖カンテン培地，グルコース・ペプトンカンテン培地又はポテト・デキストロースカンテン培地のいずれかを使用する。細菌の場合は30～35℃で18～24時間，*C. albicans*は20～25℃で40～48時間，*A. brasiliensis*は20～25℃で1週間又は十分な孢子が形成されるまで培養する。これらの培養菌体を白金耳等で無菌的に採取し，滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液に浮遊させ，約 10^8 個/mLの生菌を含む浮遊液を調製する。*A. brasiliensis*の場合には，ポリソルベート80を0.05%の割合で添加した滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液に浮遊させ，約 10^8 個/mLの孢子を含む浮遊液を調製する。これらの浮遊液を接種菌液として使用する。

液体培養：上記4種(*A. brasiliensis*は除く)の菌株をそれぞれ適当な液体培地に培養後，遠心分離して培地を除く。菌体は滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液で洗浄して，同じ溶液で約 10^8 個/mLの生菌又は孢子を含む接種菌液を調製する。

上記5種以外の菌株を培養する場合は，当該菌株の

以下の菌株，若しくはこれらと同等と考えられる菌株を使用する。

Escherichia coli ATCC 8739, NBRC 3972

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, NBRC 13275

Staphylococcus aureus ATCC 6538, NBRC 13276

Candida albicans ATCC 10231, NBRC 1594, JCM 2085

Aspergillus brasiliensis ATCC 16404, NBRC 9455

これらの試験菌は，製剤の製造，使用又は保存中に人や環境から混入するおそれのある微生物を代表し，また，日和見感染病原体である。これらの指定菌株に加えて，製剤の性質により混入して増殖するおそれのある微生物を試験菌株として使用した方がよい。試験菌株は，微生物保存機関から入手後，新鮮培地で植え継ぐごとに1継代と定義し，5継代以内のものを用いる。試験菌は混合せず，それぞれ単独に製剤に混入して試験する。接種菌の培養は，カンテン平板培養又は液体培養のいずれかを採用する。

カンテン平板培養：上記5種の菌株をそれぞれカンテン平板培地又はカンテン斜面培地の表面に接種して培養する。カンテン培地としては，細菌の場合はソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を，真菌の場合はサブロー・ブドウ糖カンテン培地，グルコース・ペプトンカンテン培地又はポテト・デキストロースカンテン培地のいずれかを使用する。細菌の場合は30～35℃で18～24時間，*C. albicans*は20～25℃で40～48時間，*A. niger*は20～25℃で1週間又は十分な孢子が形成されるまで培養する。これらの培養菌体を白金耳等で無菌的に採取し，滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液に浮遊させ，約 10^8 個/mLの生菌を含む浮遊液を調製する。*A. niger*の場合には，ポリソルベート80を0.05%の割合で添加した滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液に浮遊させ，約 10^8 個/mLの孢子を含む浮遊液を調製する。これらの浮遊液を接種菌液として使用する。

液体培養：上記4種(*A. niger*は除く)の菌株をそれぞれ適当な液体培地に培養後，遠心分離して培地を除く。菌体は滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液で洗浄して，同じ溶液で約 10^8 個/mLの生菌又は孢子を含む接種菌液を調製する。

上記5種以外の菌株を培養する場合は，当該菌株の

<p>生育に適した培地を選んで使用することができる。浮遊液の調製もその菌に適した方法を採用する。カンテン平板培養法と液体培養法のいずれにおいても、得られた接種菌液は 24 時間以内に使用する。2 時間以内に被検体に接種できない場合には、冷蔵庫に保存する。接種菌液中の菌数を使用直前に計測し、得られた菌数値より接種直後における製剤 1mL(g)当たりの理論菌数を算出する。</p>	<p>生育に適した培地を選んで使用することができる。浮遊液の調製もその菌に適した方法を採用する。カンテン平板培養法と液体培養法のいずれにおいても、得られた接種菌液は24時間以内に使用する。2時間以内に被検体に接種できない場合には、冷蔵庫に保存する。接種菌液中の菌数を使用直前に計測し、得られた菌数値より接種直後における製剤1mL(g)当たりの理論菌数を算出する。</p>
---	---

G5. 生薬関連

遺伝子情報を利用する生薬の純度試験

全面的な見直しのため、対照表省略。

日本薬局方収載生薬の学名表記について

新規収載のため、対照表省略。

G8. 水関連

医薬品等の試験に用いる水

新規収載のため、対照表省略。

製薬用水の品質管理

全面的な見直しのため、対照表省略。