

資料 No. 2

日本薬局方の参考情報の改正（案）について

	ページ
第十七改正日本薬局方第二追補の参考情報（案）の概要	1
別添 参考情報 新旧対照表	3
参考情報改正（案）	資料 No. 2-1

平成 31 年 1 月 23 日
日本薬局方部会

日本薬局方の参考情報の改正（案）の概要

本改正案の概要は、次のとおりである。

1. 参考情報

1.1. 新たに収載する項目は次のとおりである。

(1)	製剤中の元素不純物の管理	(2)	宿主細胞由来タンパク質試験法
(3)	化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方	(4)	クオリティ・バイ・デザイン(QbD), 品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質システム(PQS)に関連する用語集

(1) 「G1. 製剤中の元素不純物の管理」の新規収載

第十八改正日本薬局方作成基本方針を踏まえ、ICH Q3D ガイドラインに対応して、製剤中の元素不純物を管理する手法及び限度値を示すため、新規に収載するものである。

(2) 「G3. 宿主細胞由来タンパク質試験法」の新規収載

組換えタンパク質医薬品の製造工程で用いられる宿主細胞に由来するタンパク質を測定する際の基本的な考え方や留意点を示すため新規に収載するものである。

(3) 「G10. 化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方」の新規収載

本邦にて流通している化学合成医薬品の不純物管理の概況を示し、ICH Q3A/B ガイドラインの考え方と日局収載品目における管理の考え方を概説するために新規に収載するものである。

(4) 「G10. クオリティ・バイ・デザイン(QbD), 品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質システム(PQS)に関連する用語集」の新規収載

参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」などにおいて医薬品品質の管理戦略等を取り入れていることから、関連する用語の定義を示すことを目的として新規に収載するものである。

1.2. 改正する項目は次のとおりである。

(1)	タンパク質定量法	(2)	遺伝子情報を利用する生薬の純度試験
(3)	日本薬局方収載生薬の学名表記について	(4)	製薬水の品質管理
(5)	医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方	(6)	第十七改正日本薬局方における国際調和

(1) 「G3. タンパク質定量法」の一部改正

日米欧三薬局方による国際調和の対象から取り下げられたことに伴い、国際調和に関する記載を削除するものである。

- (2) 「G5. 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」の一部改正
 医薬品各条改正内容の背景及び操作法について追記するものである。
- (3) 「G5. 日本薬局方収載生薬の学名表記について」の一部改正
 医薬品各条の改正内容を反映するものである。
- (4) 「G8. 製薬用水の品質管理」の一部改正
 「4.2.2. 培地性能試験」の項において、実作業を考慮した記載に修正を行うものである。
- (5) 「G10. 医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」の一部改正
 日局におけるリアルタイムリリース試験の位置づけを明確化するため、ICH Q8、Q9、Q10 及び Q11 ガイドラインを参考として、近年主流になりつつある医薬品品質の管理戦略の考え方を示すものである。
- (6) 「G10. 第十七改正日本薬局方における国際調和」の一部改正
 今般の追補での新規収載及び改正に合わせ整備を行うものである。

1.3. 削除する項目は次のとおりである。

(1)	最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース	(2)	培地充填試験（プロセスシミュレーション）
(3)	無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法		

- (1) 「G4. 最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース」の削除
 (2) 「G4. 培地充填試験（プロセスシミュレーション）」の削除
 (3) 「G4. 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」の削除

PIC/S の GMP ガイドライン改正に際し迅速に対応する必要があるため、今般の追補のタイミングで参考情報からは削除することとする。

新旧対照表・収載項目一覧表 目次

	ページ
別添 1 - 1 : 参考情報 新旧対照表	5
別添 1 - 2 : 参考情報 収載項目一覧表	9

[参考情報 新旧対照表]

新		旧		備考	
<p>タンパク質定量法</p> <p>以下の方法は薬局方医薬品に含まれるタンパク質の定量法の例を示したものである。HPLCなどの他の方法であっても、全てのタンパク質が回収されることを示すことができれば利用して差し支えない。以下に記載したタンパク質定量法の多くは市販のキットを用いて測定することが可能である。</p> <p>(略)</p> <p>※1 例：生物学的製剤基準及び薬局方医薬品各条 ※2 試液の調製において色素の純度が重要である。</p>		<p>タンパク質定量法</p> <p>本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。</p> <p>なお、三薬局方で調和されていない部分は「[◆]」で囲むことにより示す。</p> <p>以下の方法は薬局方医薬品に含まれるタンパク質の定量法の例を示したものである。HPLCなどの他の方法であっても、全てのタンパク質が回収されることを示すことができれば利用して差し支えない。以下に記載したタンパク質定量法の多くは市販のキットを用いて測定することが可能である。</p> <p>(略)</p> <p>[◆]※1 例：生物学的製剤基準及び薬局方医薬品各条[◆] ※2 試液の調製において色素の純度が重要である。</p>		<p>国際調和の対象から取 下げられた ことにと も ない、国際調 和に関する 記載を削除 する。</p>	
<p>日本薬局方収載生薬の学名表記について</p>		<p>日本薬局方収載生薬の学名表記について</p>		<p>医薬品各条の改正内容を反映する。</p>	
生薬名	<p>日本薬局方の学名表記 =分類学的に用いられている学名表記</p>	科名	<p>日本薬局方の学名表記 =分類学的に用いられている学名表記</p>		
	<p>日本薬局方の学名表記とは異なるが分類学的に同一あるいは同一とみなされることがあるもの及び収載種に含まれる代表的な下位分類群。*印のあるものは、日本薬局方で併記されているもの。</p>		<p>日本薬局方の学名表記とは異なるが分類学的に同一あるいは同一とみなされることがあるもの及び収載種に含まれる代表的な下位分類群。*印のあるものは、日本薬局方で併記されているもの。</p>		
シユクシヤ	<p><u><i>Amomum villosum</i> Loureiro var. <i>xanthioides</i> T. L. Wu & S. J. Chen</u> =<u><i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>xanthioides</i> (Wall. ex Baker) T. L. Wu & S. J. Chen</u> =<u><i>Amomum xanthioides</i> Wallich</u> =<u><i>Amomum xanthioides</i> Wall. ex Baker</u> =<u><i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>nanum</i> H. T. Tsai & S. W. Zhao</u> =<u><i>Amomum villosum</i> Loureiro var. <i>villosum</i></u> =<u><i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>villosum</i></u> =<u><i>Amomum villosum</i> Lour.</u> =<u><i>Amomum longiligulare</i> T. L. Wu</u></p>	Zingiberaceae ショウガ科	シユクシヤ	<p><u><i>Amomum xanthioides</i> Wallich</u> =<u><i>Amomum xanthioides</i> Wall.</u> =<u><i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>xanthioides</i> (Wall.) T. L. Wu & Senjen</u></p>	Zingiberaceae ショウガ科

新	旧	備考																																																												
<p>製薬用水の品質管理</p> <p>(略)</p> <p>4.4.2. 培地性能試験</p> <p>R2Aカンテン培地の性能試験には、次に示す試験菌株又はこれらと同等と考えられる試験菌株を使用する。</p> <p><i>Methylobacterium extorquens</i> : NBRC 15911</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i> : NBRC 15842, ATCC 17386など</p> <p>培地性能試験前にこれらの試験菌を滅菌精製水中に接種し、20～25℃に3日間おき、飢餓状態にする。</p> <p>飢餓状態にした試験菌を更に滅菌精製水で希釈し、試験菌懸濁液を調製する。使用するR2Aカンテン培地に試験菌(5×10¹～2×10² CFU)を接種し、20～25℃で4～7日間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。</p> <p>標準カンテン培地の性能試験には、次に示す試験菌株又はこれらと同等と考えられる試験菌株を使用する。</p> <p>黄色ブドウ球菌(<i>Staphylococcus aureus</i>) : ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83又はNBRC 13276</p> <p>緑膿菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) : ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118又はNBRC 13275</p> <p>大腸菌(<i>Escherichia coli</i>) : ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126又はNBRC 3972</p> <p>微生物限度試験法(4.05)に従って試験菌懸濁液を調製する。使用する標準カンテン培地に少数の試験菌(100 CFU以下)を接種し、30～35℃で48時間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。</p>	<p>製薬用水の品質管理</p> <p>(略)</p> <p>4.4.2. 培地性能試験</p> <p>R2Aカンテン培地の性能試験には次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。培地性能試験前にこれらの菌株を滅菌精製水中に接種し、20～25℃に3日間おき、飢餓状態にする。</p> <p><i>Methylobacterium extorquens</i> : NBRC 15911</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i> : NBRC 15842, ATCC 17386など</p> <p>飢餓状態にした菌液を更に滅菌精製水で希釈し、生菌数5×10¹～2×10² CFU/mLの菌液を調製する。使用するR2Aカンテン培地に調製した菌液1 mLを接種し、20～25℃で4～7日間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。</p> <p>標準カンテン培地の性能試験には、次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。使用する標準カンテン培地に微生物限度試験法(4.05)に従って調製した菌液1 mLを接種し、30～35℃で48時間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。</p> <p>黄色ブドウ球菌(<i>Staphylococcus aureus</i>) : ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83又はNBRC 13276</p> <p>緑膿菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) : ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118又はNBRC 13275</p> <p>大腸菌(<i>Escherichia coli</i>) : ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126又はNBRC 3972</p>	<p>実作業を考慮した記載に修正する。</p>																																																												
<p>第十七改正日本薬局方における国際調和</p> <p>調和年月：2016年11月(Corr. 1)</p> <table border="1" data-bbox="225 1644 724 1998"> <thead> <tr> <th>薬局方調和事項</th> <th>第十七改正日本薬局方(第二追補)</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Isomalt</td> <td>イソマル水和物</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Definition</td> <td>基原、成分の含量規定</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Identification</td> <td>性状</td> <td>非調和事項</td> </tr> <tr> <td>Identification</td> <td>確認試験(2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Conductivity</td> <td>導電率</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Reducing sugars</td> <td>純度試験(4)還元糖</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Related substances</td> <td>純度試験(3)類縁物質</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nickel</td> <td>純度試験(2)ニッケル</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Water</td> <td>水分</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Assay</td> <td>定量法</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Labelling</td> <td>表示規定</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方(第二追補)	備考	Isomalt	イソマル水和物		Definition	基原、成分の含量規定		Identification	性状	非調和事項	Identification	確認試験(2)		Conductivity	導電率		Reducing sugars	純度試験(4)還元糖		Related substances	純度試験(3)類縁物質		Nickel	純度試験(2)ニッケル		Water	水分		Assay	定量法		Labelling	表示規定		<p>第十七改正日本薬局方における国際調和</p> <p>調和年月：2013年6月</p> <table border="1" data-bbox="774 1644 1297 1998"> <thead> <tr> <th>薬局方調和事項</th> <th>第十七改正日本薬局方</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Isomalt</td> <td>イソマル水和物</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Definition</td> <td>成分の含量規定</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Identification</td> <td>確認試験(1)(2)</td> <td>日本薬局方独自記載事項：呈色反応、標準溶液</td> </tr> <tr> <td>Conductivity</td> <td>導電率</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Reducing sugars</td> <td>純度試験(4)還元糖</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Related substances</td> <td>純度試験(3)類縁物質</td> <td>日本薬局方独自記載事項：検出の確認、システムの再現性</td> </tr> <tr> <td>Nickel</td> <td>純度試験(2)ニッケル</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方	備考	Isomalt	イソマル水和物		Definition	成分の含量規定		Identification	確認試験(1)(2)	日本薬局方独自記載事項：呈色反応、標準溶液	Conductivity	導電率		Reducing sugars	純度試験(4)還元糖		Related substances	純度試験(3)類縁物質	日本薬局方独自記載事項：検出の確認、システムの再現性	Nickel	純度試験(2)ニッケル		<p>新規収載及び改正に合わせ整備を行う。</p>
薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方(第二追補)	備考																																																												
Isomalt	イソマル水和物																																																													
Definition	基原、成分の含量規定																																																													
Identification	性状	非調和事項																																																												
Identification	確認試験(2)																																																													
Conductivity	導電率																																																													
Reducing sugars	純度試験(4)還元糖																																																													
Related substances	純度試験(3)類縁物質																																																													
Nickel	純度試験(2)ニッケル																																																													
Water	水分																																																													
Assay	定量法																																																													
Labelling	表示規定																																																													
薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方	備考																																																												
Isomalt	イソマル水和物																																																													
Definition	成分の含量規定																																																													
Identification	確認試験(1)(2)	日本薬局方独自記載事項：呈色反応、標準溶液																																																												
Conductivity	導電率																																																													
Reducing sugars	純度試験(4)還元糖																																																													
Related substances	純度試験(3)類縁物質	日本薬局方独自記載事項：検出の確認、システムの再現性																																																												
Nickel	純度試験(2)ニッケル																																																													

新			旧			備考
	貯法	非調和事項	Water	水分		
日本薬局方独自記載事項：確認試験(1) 呈色反応；純度試験(1)重金属；純度試験(3)類縁物質 検出の確認及びシステムの再現性；定量法システムの再現性。			Assay	定量法	日本薬局方独自記載事項：標準溶液、システムの再現性	
調和年月：2017年9月(Rev. 2)／2018年10月(Rev. 3)			Labelling	基原		
薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方(第二追補)	備考	調和年月：2005年5月(Rev. 1)			
Microcrystalline Cellulose	結晶セルロース		薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方	備考	
Definition	基原		Microcrystalline Cellulose	結晶セルロース		
Identification A (IR)	性状	非調和事項	Definition	基原		
Identification B (wet chemistry)	確認試験(1)		Identification A	確認試験(1)		
Identification C (degree of polymerization)	確認試験(3)		Identification B	確認試験(3)		
Conductivity	導電率		pH	pH		
pH	pH		Water-soluble substances	純度試験(2)水可溶物		
Loss on drying	乾燥減量		Ether-soluble substances	純度試験(3)ジエチルエーテル可溶物		
Residue on ignition	強熱残分		Conductivity	導電率		
Bulk density	かさ密度		Loss on drying	乾燥減量		
Water-soluble substances	純度試験(2)水可溶物		Residue on ignition	強熱残分		
Ether-soluble substances	純度試験(3)ジエチルエーテル可溶物		Bulk density	かさ密度		
Microbial limits	微生物限度					
	貯法	非調和事項				
日本薬局方独自記載事項：表示規定(平均重合度及び乾燥減量値)；確認試験(3)表示範囲内；純度試験(1)重金属；乾燥減量表示範囲内。			調和年月：2015年7月(Rev. 1, Corr. 2)			
調和年月：2017年9月(Rev. 2)			薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方(第一追補)	備考	
Hypromellose	ヒプロメロース		Hypromellose	ヒプロメロース		
Definition	基原、成分の含量規定		Definition	メトキシ基及びヒドロキシプロポキシ基の含量規定		
Labeling	性状	非調和事項	Labeling	粘度の表示規定		
Identification (1)	粘度の表示規定		Identification (1)	確認試験(1)		
Identification (2)	確認試験(1)		Identification (2)	確認試験(2)		
Identification (3)	確認試験(2)		Identification (3)	確認試験(3)		
Identification (4)	確認試験(3)		Identification (4)	確認試験(4)		
Identification (5)	確認試験(4)		Identification (5)	確認試験(5)		
Viscosity	確認試験(5)		Viscosity	粘度		
Method 1	粘度		Method 1	第1法		
Method 2	第1法		Method 2	第2法		
pH	第2法		pH	pH		
Loss on drying	pH		Loss on drying	乾燥減量		
Residue on ignition	乾燥減量		Residue on ignition	強熱残分		
Assay	強熱残分		Assay	定量法		
	定量法	非調和事項				
	貯法	非調和事項				
日本薬局方独自記載事項：純度試験 重金属。			調和年月：2015年7月(Rev. 2, Corr. 2)			
調和年月：2017年9月(Rev. 3)			薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方	備考	
Methylcellulose	メチルセルロース		Methylcellulose	メチルセルロース		
Definition	基原、成分の含量規定		Definition	メトキシ基の含量規定		
Labeling	性状	非調和事項	Labeling	粘度の表示規定		
Identification (1)	粘度の表示規定		Identification (1)	確認試験(1)		
	確認試験(1)		Identification (2)	確認試験(2)		

新			旧			備考	
Identification (2)	確認試験(2)		Identification (3)	確認試験(3)			
Identification (3)	確認試験(3)		Identification (4)	確認試験(4)			
Identification (4)	確認試験(4)		Identification (5)	確認試験(5)			
Identification (5)	確認試験(5)		Viscosity	粘度			
Viscosity	粘度		Method 1	第 1 法			
Method 1	第 1 法		Method 2	第 2 法			
Method 2	第 2 法		pH	pH			
pH	pH		Loss on drying	乾燥減量			
Loss on drying	乾燥減量		Residue on ignition	強熱残分			
Residue on ignition	強熱残分		Assay	定量法			
Assay	定量法						
	貯法	非調和事項					
日本薬局方独自記載事項： 純度試験 重金属。			調和年月：2011年6月(Rev. 1)				
調和年月：2017年9月(Rev. 2)			調和年月：2011年6月(Rev. 1)				
薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方 (第二追補)	備考	薬局方調和事項	第十七改正日本薬局方	備考		
Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate	無水リン酸水素カルシウム		Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate	無水リン酸水素カルシウム			
Definition	成分の含量規定		Definition	成分の含量規定			
	性状	非調和事項	Identification (1)	確認試験(1)			
Identification (1)	確認試験(1)		Identification (2)	確認試験(2)			
Identification (2)	確認試験(2)		Acid-insoluble substances	純度試験(1)酸不溶物			
Acid-insoluble substances	純度試験(1)酸不溶物		Chloride	純度試験(2)塩化物			
Chloride	純度試験(2)塩化物		Sulfate	純度試験(3)硫酸塩			
Sulfate	純度試験(3)硫酸塩		Carbonate	純度試験(4)炭酸塩			
Carbonate	純度試験(4)炭酸塩		Barium	純度試験(6)バリウム			
Barium	純度試験(6)バリウム		Loss on ignition	強熱減量			
	純度試験(7)ヒ素	非調和事項	Assay	定量法			
Loss on ignition	強熱減量						
Assay	定量法						
	貯法	非調和事項					
日本薬局方独自記載事項： 純度試験(5)重金属。							

遺伝子情報を利用する生薬の純度試験及び医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方については改正に際し記載が大幅に見直されたため、新旧対照表中には提示していない。

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		
近赤外吸収スペクトル測定法		
システム適合性		
製剤中の元素不純物の管理	○	
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		
G2. 物性関連		
固体又は粉体の密度		
動的光散乱法による液体中の粒子径測定法		
粉体の細かさの表示法		
粉体の流動性		
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		
酵素免疫測定法		
宿主細胞由来タンパク質試験法	○	
単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法		
タンパク質定量法		○
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		
表面プラズモン共鳴法		
ペプチド及びタンパク質の質量分析		
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		
最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース		削除
消毒法及び除染法		
培地充填試験(プロセスシミュレーション)		削除
微生物迅速試験法		

参考情報名	新規	改正
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環境モニタリング法		削除
滅菌法及び滅菌指標体		
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		○
核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用		
生薬及び生薬製剤のアフラトキシン試験法		
生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー		
生薬等の定量指標成分について		
日本薬局方収載生薬の学名表記について		○
G6. 製剤関連		
ガラスインピンジャーによる吸入剤の空気力学的粒度測定法		
錠剤の摩損度試験法		
溶出試験装置の機械的校正の標準的方法		
G7. 医薬品包装関連		
医薬品包装における基本的要件と用語		
ガラス製医薬品容器		
固形製剤のブリスター包装の水蒸気透過性試験法		
プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓の容器設計における一般的な考え方と求められる要件		
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. 標準品関連		
日本薬局方における標準品及び標準物質		
G10. その他		
医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方		○
医薬品の安定性試験の実施方法		
化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方		○
クオリティ・バイ・デザイン(QbD), 品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質システム(PQS)に関連する用語集		○
第十七改正日本薬局方における国際調和		○
品質リスクマネジメントの基本的考え方		

参考情報名	新規	改正
プロセス解析工学によるリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための判定基準		

附録

原子量表(2010)について

原子量表(2010)

安定同位体のない元素

Standard Atomic Weights 2010