

製薬薬剤師会セミナー

第十七改正日本薬局方 第一追補について —改正点の概略—

平成29年12月14日

薬事研究センター
大住 優子

「第十七改正日本薬局方第一追補の 制定等について」

(平成29年12月1日 薬生発1201第3号)

「第十七改正日本薬局方第一追補の 制定に伴う医薬品製造販売承認申 請等の取扱いについて」

(平成29年12月1日 薬生薬審発1201第3号)

1. 残留溶媒
2. グリチルリチン酸の含量規格
3. HPLCカラム

1. 残留溶媒について

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。

一般試験法 2.46 残留溶媒

1. 残留溶媒の管理

1. はじめに **第一追補削除ークラス2, 3も適用**
2. 適用

本試験法のうち、クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒の管理に係る規定について、その適用は別に定めるものとする。(以下略)

1. 残留溶媒について

課長通知

12. 通則34及び一般試験法<2.46>残留溶媒の管理に係る取扱い

基本的考え方は、「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」(平成27年11月12日付け薬生審査発1112第1号)の課長通知によること。

1. 残留溶媒について

薬生審査発1112第1号課長通知

- 1 一般的な留意事項
- 2 残留溶媒の管理に関する基本的な考え方
 - 医薬品(成分)の製造業者
 - 当該医薬品(成分)を使用する製造販売業者
 - クラス1 溶媒
 - クラス2 溶媒 オプション1 濃度限度値
オプション2 PDE値
 - クラス3 溶媒 0.5%
 - 規格および試験方法, 工程内試験, 適切な方法による管理

2. グリルリチン酸の含量規格

乙字湯I剤	葛根湯I剤	葛根湯加川芎辛夷I剤
加味帰脾湯I剤	加味逍遙散I剤	カゾウI剤
カゾウ粗I剤	柴胡桂枝湯I剤	柴朴湯I剤
柴苓湯I剤	芍薬甘草湯I剤	十全大補湯I剤
小柴胡湯I剤	小青竜湯I剤	大黃甘草湯I剤
釣藤散I剤	桃核承気湯I剤	麦門冬湯I剤
半夏瀉心湯I剤	防已黄耆湯I剤	防風通聖散I剤
補中益気湯I剤	麻黄湯I剤	抑肝散I剤
六君子湯I剤	苓桂朮甘湯I剤	

2. グリルリチン酸の含量規格

グリルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$:822.93)含量

定量法

「カゾウ」及び「カゾウ末」の定量に合わせて、グリルリチン酸類縁体(糖鎖の末端がグルクオン酸→ガラクトン酸:ピーク)との分離が可能なHPLC条件への変更。

それに伴う含量規格の変更。

システムの性能:分離確認用グリルリチン酸-7ノームを用いて、相対保持時間約0.9のピークとグリルリチン酸の分離度1.5以上

2. グリルリチン酸の含量規格

葛根湯I剤	葛根湯加川芎辛夷I剤	柴胡桂枝湯I剤
柴朴湯I剤	柴苓湯I剤	十全大補湯I剤
小柴胡湯I剤	小青竜湯I剤	半夏瀉心湯I剤
麻黄湯I剤	苓桂朮甘湯I剤	

定量法:次の i)又はii)により試験を行う。

システムの性能:ピークとの分離度+(E)-シタムアルデヒド, バイリンのどちらか又は両方のピークとの分離度

2. ゲリルリチン酸以外の注意点

葛根湯エキス, 小青竜湯エキス 総添加量

定量法: 「葛根湯加川芎辛夷エキス」の定量に合わせて, **妨害ピーク(塩酸酸性下ジエチルエーテル可溶性成分)除去操作**を入れた試料溶液調製法に変更。

葛根湯エキス

定量法: 「葛根湯加川芎辛夷エキス」の定量に合わせて, **ペトリン分解防止のため酢酸(100)添加**でポリアリルアミン溶出液を弱アルカリ性→酸性とする試料溶液調製法。

2. ゲリルリチン酸以外の注意点

生薬, 漢方エキスなど

確認試験など他項目の改正箇所も多いので, **必ず各条全体を確認のこと。**

カンゾウエキス, カンゾウ粗エキス

課長通知は, 改正品目のうち**カンゾウ配合漢方処方エキスを含有する医薬品に係る取扱い**とされているので, カンゾウエキス及びカンゾウ粗エキス配合製剤は含まれていないので注意。

3. HPLCカラムについて

新たなカラムの取載

9.42 クロマトグラフィー用担体/充填剤

液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化モノリス型シリカ
⇒従来の充填型と異なり, 網目構造で一体型のカラム

課長通知

適切な分析法バリデーションに基づき, 充填型カラムに変更して設定は可(一変)

3. HPLCカラムについて

カラムのダウンサイジング

「**イバサルタン・アムジピン・バシ酸塩錠**」 定量法
カラム: 内径3.0mm, 長さ75mmのステンレス管に2.2 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

課長通知

本法はUHPLC(超高速液体クロマトグラフィー)による試験条件を規定。
適切な分析法バリデーションに基づき, **コンベンショナルな(従来型の)HPLCを使用した試験条件の設定で承認申請は可(要相談)**

3. HPLCカラムについて

カラムのダウンサイジング

「イバサタン・アムジピン・バシ酸塩錠」 定量法
カラム:内径3.0mm, 長さ75mmのステンレス管
に2.2 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

- ✓ 本法は超高速液体クロマトグラフィー (UPPLC) を使用した試験条件を規定
- ✓ 内径3.0mmは, 汎用のLCシステムの中で使用可能な訳ではない。
- ✓ 粒子径が小さくなるとカラム圧は上昇。
- ✓ 内径を細くなるとシステムの影響が大きくなり問題化。 ⇒専用のシステムが必要

4. その他

課長通知 猶予期間
平成31年5月31日まで

1. Chromatographyの国際調和をすすめ、一般試験法 2.01 液体クロマトグラフィーを改正。
2. 類縁物質について, 今回の追補では収載が見送られたが, 「原薬及び製剤の不純物に関するガイドライン」の第二追補収載に向け作業中。
3. 試薬・試液収載の定量用を標準品化検討。
4. 医薬品中の不純物評価方法 ICHガイドライン Q3D 金属不純物について日局への取込。

4. その他

課長通知

13. 製剤均一性試験の取扱い

一般用医薬品については, 質量偏差試験によるため本項の対象ではない。医療用については注意。

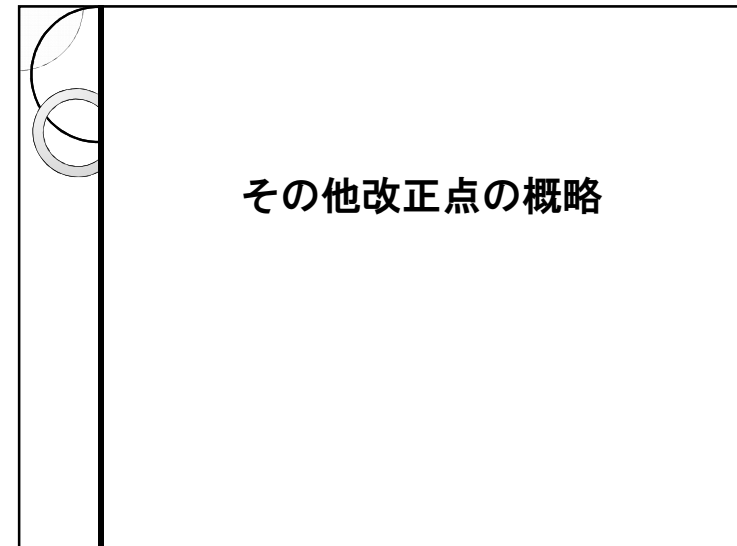
25mg/25% (一般試験法)	
含量均一性	質量偏差試験
含量均一性	質量偏差試験
(従来の原案作成要領) 200mg/70%	

追補とは…

○厚生労働省告示第348号

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（昭和35年法律第145号）第41条第1項の規定に基づき、日本薬局方（平成28年厚生労働省告示第64号）の一部を次のように改正する。…

- ①改正される項目のみ, 「次のように改める」と収載され, 変更のない項は記載されない。
- ②新たに追加するときは, 「〇〇の次に次を加える」のように, 追加する位置と追加する項目だけが示される。
- ③次回の大改正時に全文が整備される。



(1) 製剤総則の改正

[1] 製剤通則 (9) 改正

非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避け、必要に応じて、微生物限度試験法〈4.05〉を適用する。

↓

非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避け、必要に応じて、微生物限度試験法〈4.05〉又は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〈5.02〉を適用する。

(1) 製剤総則の改正

[3] 製剤各条 新規収載

1.8. フィルム剤

(1) フィルム剤は、経口投与するフィルム状の製剤である。

(2)…(5) 略

1.8.1. 口腔内崩壊フィルム剤

(1) 口腔内崩壊フィルム剤は、口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用するフィルム剤である。 (2)略

(1) 製剤総則の改正

[3] 製剤各条 改正

5.1.1. 吸入粉末剤

5.1.3. 吸入エアゾール剤

(3) …, 適切な有効成分の送達量の均一性を有する。

(3) …, 別に規定するもののほか, 吸入剤の送達量均一性試験法〈6.14〉に適合する。

(1) 製剤総則の改正

[3] 製剤各条 改正

5.1.1. 吸入粉末剤

5.1.3. 吸入エアゾール剤

(4) 本剤の有効成分の粒子は, 空気力学的に適切な粒子径を有する。

(4) 本剤は, 別に規定するもののほか, 吸入剤の空気力学的粒度測定法〈6.15〉に適合する。

(1) 製剤総則の改正

[3] 製剤各条 改正

9.1. 坐剤 10.2. 腔用坐剤

(5) 本剤は, 適切な放出性を有する。

(5) 本剤は, 適切な放出性を有する。なお, 油脂性基剤を用いたものは, 有効成分の放出性の評価に代えて溶解性の評価によることができる。溶解性は, 別に規定するもののほか, 融点測定法〈2.60〉第2法により測定するとき, 適切な融解温度を示す。

(1) 製剤総則の改正

[3] 製剤各条 改正

11.2. 外用液剤

(3) 本剤の分包品は, 乳化又は懸濁したものを除き, …

(3) 本剤の分包品のうち経皮吸収型製剤は, 別に規定するもののほか, 製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。

(2) 一般試験法の改正

新規収載

3.06 レーザー回折・散乱法による粒子径測定法

参考情報 → 一般試験法

参考情報「G2. レーザー回折法による粒子径測定法」は削除

6.14 吸入剤の送達量均一性試験法

6.15 吸入剤の空気力学的粒度測定法

製剤各条「5.1.1. 吸入粉末剤」及び「5.1.3. 吸入エアゾール剤」の改正

(2) 一般試験法の改正

改正

2.24 紫外可視吸光度測定法

水銀条例により、1. 装置及び調整法から、低圧水銀ランプに係る記載を削除。

2.46 残留溶媒

I. 残留溶媒の管理「2. 適用」削除
JP17では、クラス1溶媒のみ規定していたが、追補1で適用を削除し、クラス2及びクラス3溶媒についても、本規定が適用。

(2) 一般試験法の改正

改正

4.03 消化力試験法

消化力試験用チロシン標準品

6.04 制酸力試験法

2. 操作法の計算式からファクター記載を削除。

(2) 一般試験法の改正

改正

6.02 製剤均一性試験法

「◇」(自国薬局方のみ限定して要求される部分)の規定

表6.02-1の「その他」

その他-この表の上記の剤形に分類されない製剤のうち、坐剤、経皮吸収型製剤(貼付剤)、及び有効成分の全身作用を目的とした皮膚に適用する半固形製剤などを含む。

(3)-1 標準品の改正

新規収載

インスリンアスパルト標準品	エンタカポン標準品
システム適合性試験用エンタカポン類縁物質A標準品	確認試験用サッカリンナトリウム標準品
ゾニサミド標準品	パズフロキサシンメシル酸塩標準品
ピロドキサルリン酸エステル標準品	ブドウ糖標準品

- (1) 8品目追加, 10品目改正, 6品目削除
(2) 3品目削除

(3)-2 容量分析用標準液の改正

新規収載

0.004mol/Lベンゼトニウム塩化物液

ラウリル硫酸ナトリウムの定量法
含量規格(アルキル硫酸ナトリウム[ラウリル硫酸ナトリウム(C₁₂H₂₅NaO₄S)として]85.0%以上)設定

0.05mol/L硫酸亜鉛液

ケイ酸アルミン酸マグネシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムの酸化アルミニウムの定量法

(3)-3 試薬・試液の改正

新規収載

定量用アセチル	アリン硫酸塩
3-アミノ安息香酸	2-アミノフェノール
4-アミノフェノール	イミダゾール臭化水素酸塩
定量用イベルメクチン	定量用加水アセチル
定量用加ミラミン塩酸塩	ゲンチン酸
臭化ジメチル	臭化ジメチル-ハテトアル混合試液
定量用メタリン	薄層加マトグラフィー用デキシメチル
pH8.1の0.2mol/Lトリ緩衝液	分離確認用バクイ
ハテトアル	pH5.8のフタル酸緩衝液
ホリコザール	pH7.5の0.01mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液

- 27品目追加, 16品目改正, 9品目削除

(3)-4 クロマトグラフィー用担体／充填剤の改正

6品目追加

液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化モノリス型シリカ

ヒドロキシコバラミン酢酸塩の純度試験(TLC→HPLC)

カラム：マイクロ 2μmとメクロ 13nmの二重細孔構造を有する液体加マトグラフィー用オクタデシルシリル化モノリス型シリカをポリエチレンテレフタレートで被覆した、内径4.6mm、長さ10cmのカラムを2本連結する。

(4) 医薬品各条の改正

新規収載

化学薬品等	アゼミド等	30品目追加
生薬等	五苓散I等	1品目追加

改正

化学薬品等	アキソリン水和物等	61品目
生薬等	アマチャ末等	53品目

削除

化学薬品等	アゲルミドアルミニウム等	16品目
生薬等	ロートキス・パパベリン・アネスタミン散	

(4) 医薬品各条の改正

デキストラン40

製造要件 本品は、抗原性を有する可能性のある不純物を除去又は最小とする製造方法で製造する。製造方法は、以下の抗原性試験を実施した場合に適合することが、検証された方法とする。
抗原性試験 …

製造要件 (JP17で通則12に規定:品質保証のために製造過程で特に留意すべき事項)を追加。抗原性試験の項を削除。

(4) 医薬品各条の改正

新規収載

参照紫外可視吸収スペクトル	アゼミド等	10品目追加
---------------	-------	--------

参照赤外吸収スペクトル	アゼミド等	10品目追加
-------------	-------	--------

(5) 参考情報の改正

新規収載

G3. 生物薬品関連
酵素免疫測定法
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
G7. 医薬品包装関連
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
G10. その他
医薬品の安定性試験の実施方法
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

(5) 参考情報の改正

改正

固体又は粉体の密度：粒子密度の項の水銀圧入法に係る記載削除
粉体の細かさの表示法
粉体の流動性
アミノ酸分析法
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
医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方：リアルタイムリリース試験及びパラメトリックリリースの項に最終製品試験の扱いを設定
第十七改正日本薬局方における国際調和

レーザー回折法による粒子径測定法

削除