



第十七改正日本薬局方について

1. 「ヒドロキシプロピルセルロース」について
2. 残留溶媒について
3. 製剤均一性試験について
4. 「カンゾウ」の規格改正について
5. その他

「ヒドロキシプロピルセルロース」について

- 表示規定
「固結防止剤として二酸化ケイ素を加えた場合、その旨を表示する。」
H28.4.1以降の新規申請について、二酸化ケイ素の添加がある場合は、「成分及び分量又は本質」のテキスト欄にその旨を記載する。
➡ 当面、指摘事項として問い合わせをさせていただきます。

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 残留溶媒を改正
- 基本的な考え方は、平成27年11月12日付け薬生審査発1112第1号課長通知「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」及び同日付事務連絡「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集(Q&A)について(その1)」による。

残留溶媒について

□ 一般的な留意事項（通知から）

- ① 製剤の製造工程で有機溶媒を使用する場合は、クラスに関わらず、原則、規格及び試験方法として残留溶媒の規格を設定する。
（クラス2,3溶媒への適用はJP17追補1）
- ② 製造販売業者は、製剤に使用する医薬品（成分）及び製剤中の残留溶媒を適切に管理する。医薬品（成分）製造業者も、残留溶媒を適切に管理し、製造販売業者等に可能な限り情報提供する。

残留溶媒について

□ Q&Aから

- ① 一般用医薬品について、JP17通則34の考え方にに基づき、自社で管理基準を設定するなどの適切な管理を想定。
- ② 各条中の残留溶媒の項で、「別に規定する」としていた119品目について、この記載を削除。→通則34及び一般試験法に従って管理
- ③ 各条に残留溶媒が設定されているものは、そのまま適用可。設定された溶媒以外の使用については、新たな検討必要。

製剤均一性試験について

□ この改正の背景

- ① 一般試験法6.02製剤均一性試験法 表6.02-1の含量/有効成分濃度 “25mg/25%閾値” 製剤によって、この閾値で含量均一性試験か質量偏差試験が適用できるか分かれる。
- ② 上記とは別に日局収載のための原案作成時に“200mg/70%閾値”が設定されていた。
- ③ “25mg/25%閾値”を超える製剤は①により質量偏差試験を設定できるが、②により含量均一性試験が求められていた。

製剤均一性試験について

□ JP17

- i. 有効成分含量25mg未満又は質量比25%未満
→含量均一性試験のみ
- ii. 有効成分含量200mg以上かつ質量比70%以上
→質量偏差試験だけの設定可
- iii. 有効成分含量25mg以上かつ質量比25%以上
～ 200mg未満又は質量比70%未満 この範囲の個別承認品目がある医薬品各条
→「質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。」

「カンゾウ」の規格改正について

- グリチルリチン酸類縁体(グルクロン酸がガラクトン酸：ピークX)とのピーク分離が可能なHPLC条件への変更と乾燥物換算の再検討
グリチルリチン酸 2.5%以上→2.0%以上
グリチルリチン酸+類縁体→グリチルリチン酸
- 自社製剤中のカンゾウのグリチルリチン酸の定量法はピークXが分離できているのか？
- カンゾウ配合製剤を新たに申請する場合，その定量法はピークXが分離できるのか？

「カンゾウ」の規格改正について

- 従来の規格でグリチルリチン酸3%のカンゾウ末を1日量1.5g配合した製剤。製剤中のグリチルリチン酸の定量法ではピークXを分離できない.....という場合(乾燥減量は考えない)
従来の合算法では平均約9%がピークX
→→JP17法で試験すると・・・2.73%
→→1日の理論含量・・・40.95mg→28.7～53.2mg
→→実測値・・・45mg
乾燥減量，分析法精度や流通品の含量ばらつき等を考慮して製剤の含量規格を設定するが……

その他

- 一般試験法
 - ① 2.65色の比較試験法→9.23色の比較液の内容は削除。「無色の定義：B9よりも濃くない」(EPを採用)を導入。
 - ② 6.12粘着力試験法，6.13皮膚に適用する製剤の放出試験法→貼付剤，経皮吸収型製剤
 - ③ クロマトグラフィー用担体/充填剤の追加
- 医薬品各条
 - ① 別名を削除された各条品→別名使用不可

その他

- 参考情報
 - ① 生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー→ランプの適合性
→「ガイヨウ」(JP16追補1収載)の確認試験(TLC法)に紫外線ランプ(主波長365nm)についてシステム適合性が規定
 - ② 生薬等の定量指標成分について
 - ③ その他，医薬品包装，日本薬局方標準品，品質確保などに関する参考情報

その他

- 平成28年3月31日付け薬生審査発0331第1号通知から
- ① 「L-乳酸ナトリウムリンゲル液」→イオンクロマトグラフィー法でサプレッサーを使用する試験条件が規定されたが、本条件では使用機器が特定されてしまうため、ノンサプレッサーの機器でも使用可とするもの。
- ② 「パラシクロピル塩酸塩」→ICP発光分光分析計によるパラジウムの純度試験が設定されたが、当機器を所有していない場合のため、原子吸光度法でも可とするもの。

その他

- ✓ 今後も新たな機器や分析法が出てくる度に、このような対応が行われる可能性がある。
- ✓ 例えば、UHPLCはかなり使用されてきているが、各条の試験法にUHPLCの試験条件を収載した場合、通常のHPLCではそのままの条件では対応できない。→UHPLCとHPLCの条件移管について何らかの情報がJPIに必要。

その他

- 平成28年3月31日付け事務連絡「日本薬局方の医薬品各条における製剤の試験方法の取扱いについて」→JP17通則14で対応できない場合の取扱い
- ① 通則14「日本薬局方に規定する試験方法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。」

その他

- ② 例えば、製剤に使用している添加剤の影響で日局に規定されたUV法では試験できないため、HPLC法にした場合……
- ③ 通則14では、「本来の試験法もできること」が前提。
- ④ この事例では、本来の試験法ができないため、「ただし、…」における最終的な判定が不可能。

その他

- カラム情報の開示について
- ✓ カラムのメーカー違いや同じODSカラムでも細かな仕様の差によって、日局に示された方法ではシステムの適合性をクリアできないなど、試験できないという意見が多い。
- ✓ 原案審議時に提示されたカラムの情報を開示する。（PMDAのHP）
- ✓ 平成27年12月「カラム情報の開示（医薬品各条 生薬等）について」、平成28年3月1日「日本薬局方医薬品各条原案に係るカラムの情報の公開について」

ご静聴ありがとうございました