

医薬品添加物と国際調和

—特にJP, JPEに関連する最近の動向—

日本医薬品添加剤協会
木嶋敬二

International Pharmaceutical Excipients Council Japan

本日の内容

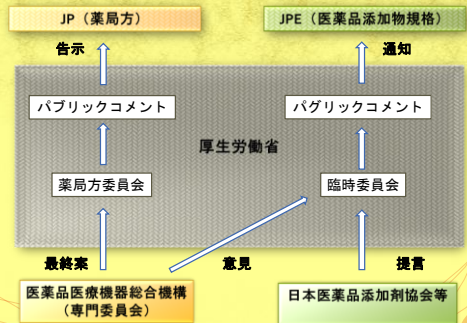
- 日本薬局方
- 医薬品添加剤の国際調和
- 医薬品添加物規格
- その他

日本薬局方

Pharmaceutical Excipients

添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。(JP16)

フローチャート



JPの改正

Edition	Publication	Outline	Monographs
JP1	1886年 (明治19年)		272
	⋮		
JP15	2006. 3. 31		1483
第一追補	2007. 9. 28		1567
部分改正	2008. 2. 21	Glycerin (DEG)	1567
部分改正	2008. 7. 31	Heparin Sodium (OSCS)	1567
部分改正	2009. 3. 31		1568
第二追補	2009. 9. 30		1673
部分改正	2010. 7. 30		1673
JP16	2011. 3. 24		1764

5

日本薬局方 JP16

JP16の概要(I)

- ◆ JP16は2011年3月24日に告示され、4月1日から施行。各条で106品目が新規収載され、1764品目となった。
- ◆ 製剤総則の全面改正、水各条の改正、国際調和に伴う改正が特長
- ◆ 一般試験法で15試験法、各条330品目の改正
- ◆ 添加剤はトレハロース水和物が新規に収載された。

6

日本薬局方 JP16

JP16の概要(II)

- ◆ JP16は一般試験法（カテゴリー、72試験法）医薬品各条（1764品目）、参照スペクトル、参考情報（9カテゴリー、39品目）から構成されている。
- ◆ 通則から参照スペクトルが告示事項、法定規制、参考情報は重要な情報であるが適否の判断基準ではない。

7

日本薬局方 JP16

JP16の概要(II)

- ◆ 2.46残留溶媒試験法「医薬品の残留溶媒ガイドラインに従い、人に対して低毒性と考えられる溶媒のみが残留する場合は乾燥減量試験法を用いることが出来る旨が追記された。
- ◆ JP16第1追補には医薬品添加物としてクロスポビドン、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの収載が予定されている。

8

医薬品添加剤の基原

JP（日本薬局方）、JPE（医薬品添加物規格）には基原の項がある。基原は生薬の用語「生薬のもととなる植物鉱物とその用部、及び加工方法を表すもの」これに準じた意味が生薬以外の品目にも適用されたと考えられる。

医薬品添加剤の基原

基原の記載「原薬においては、通例、化学合成で製造されたもの以外は、その基原を記載する。製剤においては、通例、化学合成で製造されたもの以外に、天然由来の製剤などで、原薬が記載されていない場合には、その基原を記載する。なお、高分子化合物については、その基原を記載する。その基原を明記する。抗生物質においては、培養により製造される場合は、産生菌の学名（ラテン語）を記載する」
含量、混合物ではその組成、高分子化合物では合成原料、合成方法、置換基含量や特定の元素の含量、共重合体の場合はその組成、添加物である場合はその内容や添加量

医薬品添加剤の基原

物質は種々な混合物を含む

- 1)水分、原材料に由来する残留物、工程で副生する不純物
- 2)工程で加えられる工程助剤

一般に¹⁾,²⁾の含量は；

- ・ 少ないほどつまり物質は純粋であるほど好ましい。
- ・ 医薬品添加剤の場合、混合物は機能性にとって不利になることのみでなく、改善する方向に作用することもある。この場合は混合物たりとも含量の変動が一定の中に納まることが好ましい。（結合剤又は賦形剤として用いられる紛体では、その水分が錠剤の硬度を上昇）

医薬品添加剤の基原

また、医薬品添加剤では特定の目的のために添加されるものがある。公定書では本来の不純物以外の添加剤を認める場合、一般に基原の項で規定。（国際調和の項参照）

医薬品添加物の国際調和

- ◆ 目的としている国で販売するには、その国の品質規格に適合する必要
- ◆ 各国に適用できる品質基準が必要（各国の薬局方の統一）

医薬品添加物の国際調和

PDG (Pharmacopoeial Discussion Group)

- ◆ 日本 (JP)、アメリカ (USP)、欧州 (EP) 各薬局方の調和を目指すことを目的に調和検討会議 (PDG)を1989年に発足
- ◆ 薬局方の医薬品添加物と一般試験法の調和が優先
- ◆ 医薬品添加物の調和検討品目61品目内41品目からstage6になりサインオフ

調和手順

Stage 1: Identification

調和項目を選定
担当薬局方 (CP) を指定

Stage 2: Investigation

CPは、比較・調査・Stage 3案を作成
CPは、Stage 3案を他の薬局方に送付

Stage 3: Proposal for Expert Committee Review

各薬局方は、専門委員会でStage 3案を審議し、コメントをCPに送付

Stage 4: Official Inquiry

CPは、Official Inquiry Draft (Stage 4案)を作成
CPは、Briefing noteと共に、Stage 4案を他の薬局方に送付
各薬局方は、Stage 4案を意見公募後審議し、意見のコメントをCPに送付

Stage 5: Consensus

Stage 5A: Provisional

CPは、調和文書案 (Stage 5A案)を作成し、他の薬局方に送付

各薬局方は、Stage 5A案を審議し、コメントを送付

Stage 5B: Draft sign-off

CPは、合意したStage 5B案を作成し、他の薬局方に送付

各薬局方は、確認し、コメントを送付

直近のPDG会議開催時に、調和合意署名

Stage 6: Regional adoption and implementation

Stage 6A: 各薬局方における薬局方改正

Stage 6B: 改正薬局方の施行

Stage 6C: 国際調和部分の明記

医薬品添加物の国際調和

1. 64品目の調和検討品目のうち、41品目がサインオフされた。
2. サッカリンCa、酸化チタン、モノステアリン酸グリセリルは三極調和から削除された。
3. サインオフされた品目でも、Revision, correctionが行われ、その都度調和が行われる。

国際調和進捗状況

品目	Stage	CP	Sign-off date
エタノール : Rev.2 (2004.11.17)	6	EP	
無水エタノール : Rev.2(2004.11.17)	6	EP	
ベンジルアルコール : Rev.2 (訂正の可能性あり)	6	EP	2008.6.3
エデト酸カルシウムニナトリウム	6	JP	
(Review) Rev.1	1	JP	2005.11.8
リン酸水素カルシウム :	6	JP	2005.11.8
(Review) Rev.1	2	JP	
無水リン酸水素カルシウム :	6	JP	2005.11.8
(Review) Rev.1	2	JP	
カルメロースカルシウム : Rev.1	6	USP	2003.7.17
カルメロースナトリウム : (2009.1.9)	3rev.1	USP	

国際調和進捗状況

品目	Stage	CP	Sign-off date
クロスカルメロースナトリウム	6	USP	2001.10.24
結晶セルロース : Rev.1	6	USP	2005.5.11
粉末セルロース : Rev.1	6	USP	2005.5.11
酢酸セルロース : Rev.1	6		
(Review) Rev.2 (2010.10.10)	4	USP	2003.2.5
酢酸フタル酸セルロース :	6	USP	2001.10.24
(Review) Rev.1	6		2010.11.9
無水クエン酸 : Rev.1	6	EP	2003.11.11
(Review) Rev.2	6	EP	2010.6.9
クエン酸一水和物 : Rev.1	6	EP	2003.11.11
(Review) Rev.2	1900/	EP	2010.6.9
クロスボビドン :	6	EP	2010.11.9

国際調和進捗状況

品目	Stage	CP	Sign-off date
エチルセルロース :	6	EP	2002.2.6
(Review) Rev.1	6	EP	2009.10.27
Rev.2	1	EP	
ヒドロキシエチルセルロース : (2008.2.11)			4月3日
ヒドロキシプロピルセルロース :			
(2008.10.31)	4 rev.	USP	
低置換ヒドロキシプロピルセルロース :			
(2008.10.31)	4Rev.	USP	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース :			
(Review) Rev.1	6	JP	2003.11.10
	2	JP	
ヒプロメロースフタレート	6	USP	2006.6.6

国際調和進捗状況

品目	Stage	CP	Sign-off date
無水乳糖 :			
	Rev.3	6	USP 2008.6.5
	Rev.4	6	EP 2010.11.9
	(Review) Rev.5	2	USP
乳糖一水和物 :			
	Rev.2	6	USP 2008.6.5
	(Review) Rev.3(210.11.4)	2	USP
ステアリン酸マグネシウム :		6	USP 2008.11.11
メチルセルロース :			
	Rev.1	6	JP 2005.11.8
	(Review) Rev.2	2	
メチルパラベン :		6	EP 2004.2.19
	Rev.1	6	EP 2009.6.10
ワセリン : (2008.10.17)	4rev.	USP	
白色ワセリン : (2008.10.27)	4rev.	USP	
ポリエチレングリコール : (2004.12.8)	4rev3	USP	

国際調和進捗状況

品目	Stage	CP	Sign-off date
ポリソルベート80 :		6	EP 2008.6.3
	Corr 1	6	EP 2009.10.27
ポビドン :		6	JP
	Rev.1 (2010.7.22)	3	JP 2006.10.25
			JP
サッカリン		6	USP
	(Review) Rev.1 (2010.12.29)	3	USP 2003.2.5
サッカリンナトリウム : Rev.1		6	USP
	view) Rev.2 (201101.09)	3	USP 2004.2.18
サッカリンカルシウム			USP
	(Review) Rev.1	1	USP 2003.2.5

国際調和進捗状況

品目	Stage	CP	Sign-off date
二酸化ケイ素 : (2004.9.16)	4rev.	JP	
コロイド状二酸化ケイ素 : (2005.9.16)	4rev.	JP	
塩化ナトリウム : Rev.2	6	EP	
	(Review) Rev.3 (2009.9.14)	2	EP 2003.11.11
デンプングリコール酸ナトリウム :			
Rev.2 (2007.10.30)	2	USP	
	(Review)		USP

国際調和進捗状況

品目	Stage	CP	Sign-off date
トウモロコシデンプン :			
Rev.2	6	USP	2007.10.29
	(Review)		
バレイショデンプン :			
Rev.1	6	EP	2007.10.29
	(Review) Rev.2 (2010.8.27)	5A	EP
米デンプン	6	EP	2006.10.25
小麦デンプン : Rev. 1	6	EP	
	(Review) Rev.2 (2010.8.27)	5A	JP 2007.10.29

国際調和進捗状況

25

品目	Stage	CP	Sign-off date
ステアリン酸	6	EP	2008.6.3
精製白糖	6	EP	2007.10.30
タルク : Rev.1	6	EP	2008.6.3
酸化チタン : (2008.2.26)	5A3	JP	
エチルパラベン :	6	EP	2004.2.19
	Rev.1	6	2009.6.10
プロピルパラベン :	6	EP	2004.2.19
	Rev.1	6	2009.6.10
ブチルパラベン :	6	EP	2010.2.19
	Rev.1	6	2010.6.10
グリセリン : (2002.9.16)	3	USP	

国際調和進捗状況

26

品目	Stage	CP	Sign-off date
カルメロース	6	JP	
(Review) Rev.1	1	JP	2008.11.11
炭酸カルシウム : (2007.10.24)	3月4日	USP	
コボピコン : (2005.9.21)	4	JP	
ゼラチン, ゲル化グレード : (2010.10.8)	4 rev	EP	
ゼラチン, 非ゲル化グレード : (2010.10.8)	4rev	EP	
ブドウ糖 (無水、一水和物) : (2009.9.8)	5A	EP	

国際調和進捗状況

27

品目	Stage	CP	Sign-off date
モノステアリン酸グリセリン : (2008.2.22)	3	USP	
マンニトール : (2010.2.26)	5A	EP	
プロピレングリコール : (2010.10.18)	5B	EP	
ラウリル硫酸ナトリウム : (2011.01.04)	3rev.1	USP	
アルファ化でんぷん : (2006.8.26)	3	JP	
SWFI in Containers : (2010.4.8)	3rev.3	USP	
吸入用乳糖 (ラクトース) : (2010.4.6)	3	USP	

調和にともなう適用範囲の拡大

28

ポビドン	K値25~90(JP15)本品はそのK値を表示する	10~120 (国際調和に基づくJP改正案) そのK値を表示
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	置換度タイプ2208,2906,2910の各条品目(JP14)	・ヒプロメロースとして統合(ファミリーモノグラフ) ・置換度タイプを表示(JP16)
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	・置換度タイプによる各条品目「200731」「220824」 ・カルボキシベンゾイル基の含量が異なる(JP12)	・「200731」「220824」を統合 ・置換度タイプを表示(JP13) 名称変更「ヒプロメロースフタル酸エステル」 ・置換タイプを表示(JP15)
デンブングリコール酸ナトリウム (カルボキシメチルスターチナトリウム)	ナトリウム含量規定なし PH 5.5~8.0 (薬添規)	デンブングリコール酸ナトリウム 中和度タイプA,B A.ナトリウム含量2.8-4.2 pH5.5-7.5 B.ナトリウム含量2.0-3.4 pH3.0-5.0 (JP15:調和に基づく)

添加剤に配合される添加物

酸化防止、安定化の目的で添加剤に配合される添加剤はEP, USP, JPにおいて考え方が異なる。EP, USPにおいては、オレイン酸などを含む天然由来の成分への**酸化防止剤**の添加が行われている。その他酸化安定性が懸念される成分においても**酸化防止剤**の配合が見られる。

その他の例としては、ヒドロキシプロピルセルロースにおけるケーキング**防止剤**などの**安定化剤**の配合やホルマリンの**重合防止剤**などがある。

USP、NFにおいては添加した添加剤の名称と添加量をラベルに表示する。(全てではないが)

EPの場合は適切な添加剤の配合の表現となっている。

JPは軽質流動パラフィン、流動パラフィン、ビタミンA油に**酸化防止剤**の配合、ホルマリンに**重合防止剤**の配合が認められている。

成分名	規格	USP/NF状況	EPの状況	局方
ナタネ油	日馬	NF:Canola Oil 適切な 酸化防止剤 の名前と添加量を表記	EP:Rapeeed Oil, Refined 適切な 酸化防止剤	添加物記載なし
ハッカ油	日馬	NF記載なし	EP記載なし	添加物記載なし
パラフィン	日馬	NF:適切な 酸化防止剤 。ラベルに追加した 酸化防止剤 の名前と添加量を表記	EP:適切な 酸化防止剤	添加物記載なし
軽質流動パラフィン	日馬	NF:適切な 酸化防止剤 。ラベルに追加した 酸化防止剤 の名前と添加量を表記	EP:添加物記載なし	安定化剤として適当な量のトコフェロール 0.005%以下を加えることができる。
流動パラフィン	日馬	USP:適切な 安定化剤 。ラベルに追加した 安定化剤 の名前と添加量を表記	EP:添加物記載なし	安定化剤として適当な量のトコフェロール 0.005%以下を加えることができる。
ビタミンA油	日馬	USP:適切な 防腐剤 、 酸化防止剤 、 分散剤 。ラベルに追加した 防腐剤 、 酸化防止剤 、 分散剤 の名前を表記	EP:Rapeeed Oil, Refined 適切な 酸化防止剤 EP:Vitamin A concentrate (Oily Form), Synthetic: 酸化防止剤 などの適切な 安定化剤 。	適当な 酸化防止剤 を加えることができる。

添加剤の添加物を配合している数

	酸化防止剤	安定化剤	防腐剤
USP/NF	18	14	1
EP	32	6	
JP	3	1	

添加剤中の添加物

ポリエチレングリコール	日馬 ¹⁵ 「マクロゴール」 各条品目 「400」「1500」 「4000」「6000」 「20000」 添加物の記載なし	国際調和 Stage 4/3案 ファミリーモノグラフ (200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 3000, 3350, 4000, 6000, 8000, 10000, 12000, 20000, 35000) に適当な 酸化防止剤 を加えることができる。また、追加した 酸化防止剤 の名称と分量を表示
-------------	---	--

33

ワセリン、 白色ワセリン	日局 ¹⁵ 黄色ワセリン」 「白色ワセリン」 添加物の記載なし	国際調和 Stage 4 rev 案 (2008年10月) 適当な抗酸化剤を加えること ができる 表示: 添加した抗酸化剤の名 称と分量
ヒドロキシプロ ピルセルロース	日局 ¹⁵ 「ヒドロキシプロピル セルロース」 添加物の記載なし	国際調和 Stage 4 rev (案) 適当な固化防止剤を加えること ができる 表示: 添加した固化防止剤を 表示

33

34

赤外吸収スペクトル測定法

- 1) 標準品を用いるスペクトル又は参照スペクトルと比較する方法
- 2) 今後標準品及び参照スペクトルを用いる方法は各極薬局方で選定する
- 3) IR法は調和項目とする (2008.6のPDG会議で合意)

34

35

医薬品添加物規格 (JPE)

JPに記載されていない医薬品添加物で使用前例のある添加物の規格をまとめたものである。JPEとは「医薬品添加物規格」

- ・JPEの第1版は1993年に出版された「JPE1993」(206品目)
- ・その後JPE追補1994年(297品目)
- ・JPE追補1996年、JPE1998年(436品目)、2004年追補 2006年追補
- ・JPE484品目
- ・JPEの品目は国際調和した時に、JPEに追加される。

例えば、クロスボピドン、クロスカルメロースナトリウム等

- ・JPE新版は、2012年に出版される。新版は約12品目の新規収載で、改正品目として約40品目が追加される予定である。

35

36

通則

- 1 この基準は、医薬品添加物各条に規定する医薬品添加物について、その本質、製法、性状、品質及び貯法等に関する基準を定めたものであり、その医薬品添加物の適否は、通則、一般試験法、医薬品添加物各条の規定より判定する。ただし、医薬品添加物各条の規定中、性状の項は参考に供したもので、適否の判定基準を示すものではない。
- 2 この基準において、通則、一般試験法及び医薬品添加物各条に定めるもののほか、日本薬局方の通則の第6項、第8項から第11項まで及び第13項から第43項まで及び一般試験法の規定を準用する。
- 3 医薬品の名称は、医薬品添加物各条中日本名又は日本名別名であり、医薬品添加物各条中英名で示した名称は参考に供したものである。
- 4 医薬品名の前後に「」を付けたものは、医薬品添加物各条に規定する医薬品添加物を示す。
- 5 医薬品名の後ろに(日局)を付けたものは、日本薬局方に規定する医薬品を示す。
- 6 一般試験法の標準品、試薬・試液、容量分析用標準液及び標準液の項中を付けたものは、当該標準品、試薬・試液、容量分析用標準液及び標準液が使われている医薬品添加物各条に規定する医薬品添加物を示す。
- 7 医薬品添加物各条に規定する医薬品添加物が動物に由来するものを原料として製造されるものであるときは、別に定める場合を除き、当該動物は、原則として、健康なものでなければならない。

36

41
USPフォーラム37(3)[May-June 2011]<232>
金属不純物・限度

ICHQ3Dでは金属不純物のガイドラインに関する検討が行われている。これに先行してUSPフォーラムPF36(1)[Jan-Feb 2010]に掲載されパブコメを経て第2回该案がPF37(3)[May-June 2011]が掲載された。金属不純物の毒性はバイオアベイラビリティに関係する。

16種の金属の暴露係数₁(経口投与経路の場合は₁)製剤で1日あたりの最大投与量 $\leq 10\text{g/day}$ の場合の濃度限度($\mu\text{g/g}$)が示されている。(例えばカドミウムは0.1)

42
Thank you for your attention

日本医薬品添加剤協会
木嶋敬二

International Pharmaceutical Excipients Council Japan