

医薬品添加物の最近の動向

第11回 医薬品添加剤セミナー

東京：平成23年2月 6日（月） 全電通労働会館

大阪：平成23年2月10日（金） 薬業年金会館

1

医薬品医療機器総合機構（PMDA）

医薬品基準課

テクニカルエキスパート

徳永 裕司

本日の内容

1. 医薬品添加物の三薬局方調和の最近の動向
2. 医薬品添加物の検討状況について
3. 医薬品添加物の調和後の日局収載について
4. 国際調和に伴う、日局規格の改正
5. 適用範囲の拡大
6. 添加物中の添加剤について
7. 確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）
8. 溶状試験（無色澄明）
9. 異図的な混入物について
10. 微生物限度試験について
11. 医薬品添加物の今後

1. 医薬品添加物の三薬局方の最近の動向

- 日米欧三薬局方調和検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group, PDG）は日米欧の三極薬局方の調和を目指すことを目的に1989年に発足した。
- PDG会議は、年2回、日米欧の薬局方事務局が中心になって日本、米国、欧州で開催している。2010年11月までは、ICHと一緒に開催されていたが、2011年6月からPDG会議単独で開催されることになった。
- 2011年11月8日、9日の両日、フランス・ストラスブール市で欧州薬局方事務局が中心となって開催された。
- 薬局方の一般試験法と医薬品添加物の調和が行われている。
- 医薬品添加物の調和検討品目は現在61品目ある。

PDG 会議の各STAGEの説明

- Stage 1: テーマの決定
- Stage 2: CPの調査検討
- Stage 3: 専門家委員会レビューのための提案
- Stage 4: パブリックコメントによる意見照会
- Stage 5A : 合意案の検討
- Stage 5B: 調和文書の署名
- Stage 6A: 各局方の出版
- Stage 6B: 各局方の施行
- Stage 6C: 各局方の調和の表示
- Stage 7: Inter-regional acceptance

2. 医薬品添加物の検討状況について

- これまで64品目の調和検討品目の内、41品目が Stage 6 に到達し、各条の調和がなされた。
- 調和検討品目64品目の内、E-35 サッカリンカルシウム、E-47 酸化チタン及び E-57 モノステアリン酸グリセリルは三局調和から削除された。
- 調和された品目でも、RevisionあるいはCorrectionがなされている。
- RevisionあるいはCorrectionの提案が1回とは限らない場合 Revision 2と言うような形式で、調和がその都度行われている。
- E-64 イソマルトは、本年6月に開催されたPDGシンシナティー会議で新規品目に採用された。

調和品目のStageについて（その１）

	Harmonization Item	Coordinating Pharmacopoeia	Stage	Draft	Signed-off
E-01	Alcohol	EP	6	-	2001.10.24
	Rev 1	EP	6	-	2002.9.9
	Rev 2	EP	6	2004.11.17	
E-02	Dehydrated Alcohol	EP	6	-	2001.10.24
	Rev 1	EP	6	-	2002.09.09
	Rev 2	EP	6	2004.11.17	
E-03	Benzyl Alcohol	EP	6	-	2000.07.18
	Rev 1	EP	6	-	2005.11.08
	Rev 2	EP	6	-	2008.06.03
	Corr 1	EP	6	-	2011.06.15
E-04	Calcium Disodium Edetate	JP	6	-	2005.11.08
	(Review) Rev 1	JP	1		
E-05	Calcium Phosphate Dibasic	JP	6	-	2005.11.08
	(Review) Rev 1	JP	6	-	2011.06.15
E-06	Calcium Phosphate Dibasic Anhydrous	JP	6	-	2005.11.08
	(Review) Rev 1	JP	6	-	2011.06.15
E-07	Carmellose Calcium	USP	6	-	2001.10.24
	Rev 1	USP	6	-	2003.07.17
E-08	Carmellose Sodium	USP	3 rev.1	2009.01.09	
E-09	Croscarmellose Sodium	USP	6	-	2001.10.24
E-10	Microcrystalline Cellulose	USP	6	-	2004.02.18
	Rev 1	USP	6	-	2005.05.11
E-11	Cellulose, Powdered	USP	6	-	2004.02.18
	Rev 1	USP	6	-	2005.05.11
E-12	Cellulose Acetate	USP	6	-	2001.10.24
	Rev 1	USP	6	-	2003.02.05
	(Review) Rev 2	USP	4	2010.10.10	
E-13	Cellulose Acetate Phthalate	USP	6	-	2001.10.24
	(Review) Rev 1	USP	6	-	2010.11.09
E-14	Citric Acid, Anhydrous	EP	6	-	2001.05.23
	Rev 1	EP	6	-	2003.11.11
	(Review) Rev 2	EP	6	-	2010.06.09

調和品目のStageについて（その2）

	Harmonization Item	Coordinating Pharmacopoeia	Stage	Draft	Signed-off
E-15	Citric Acid, Monohydrate:	EP	6	-	2001.05.23
	Rev 1	EP	6	-	2003.11.11
	(Review) Rev 2	EP	6	-	2010.06.09
E-16	Crospovidone	EP	6	-	2010.11.09
E-17	Ethylcellulose	EP	6	-	2002.02.06
	(Review) Rev 1	EP	6	-	2009.10.27
	Rev 2	EP	3	2011.06.09	
	Rev 3	EP	0		
E-18	Hydroxyethylcellulose	EP	5A	2011.06.08	
E-19	Hydroxypropylcellulose	USP	4 rev	2011.03.08	
E-20	Hydroxypropylcellulose, Low Substituted	USP	4 rev	2011.03.08	
E-21	Hydroxypropylmethylcellulose	JP	6	-	2003.11.10
	(Review) Rev 1	JP	2		
E-22	Hypromellose Phthalate	USP	6	-	2006.06.06
E-23	Lactose, Anhydrous	EP	6	-	2002.09.10
	Rev 1	EP	6	-	2003.02.05
	Rev 2	EP	6	-	2005.11.08
	Rev 3	EP	6	-	2008.06.05
	Rev 4	EP	6	-	2010.11.09
E-24	Lactose, Monohydrate	USP	6	-	2002.09.10
	Rev 1	USP	6	-	2006.10.25
	Rev 2	USP	6	-	2008.06.05
	(Review) Rev 3	USP	2	2010.11.04	
E-25	Magnesium Stearate	USP	6	-	2008.06.03
	Corr 1	USP	6	-	2008.11.11
E-26	Methylcellulose:	JP	6	-	2003.11.10
	Rev 1	JP	6	-	2005.11.08
	(Review) Rev 2	JP	6		
E-27	Methyl Paraben	EP	6	-	2004.02.19
	Rev 1	EP	6	-	2009.06.10
	Rev 1, Corr 1	JP	6	-	2011.11.09

調和品目のStageについて（その3）

	Harmonization Item	Coodinating Phamacopoeia	Stage	Draft	Signed-off
E-28	Petrolatum	USP	4 rev.	2011.06.07	
E-29	Petrolatum, White	USP	4 rev.	2011.06.07	
E-30	Polyethylene Glycol	USP	4rev3	2004.12.08	
E-31	Polysorbate 80:	EP	6	-	2008.06.03
	Corr 1	EP	6	-	2009.10.27
E-32	Povidone:	JP	6	-	2006.10.25
	Rev 1	JP	3	2010.07.22	
E-33	Saccharin	USP	6	-	2003.02.05
	(Review) Rev 1	USP	3	2010.12.29	
E-34	Saccharin, Sodium	USP	6	-	2003.02.05
	Rev 1	USP	6	-	2004.02.18
	(Review) Rev 2	USP	3	2011.01.09	
E-36	Silicon Dioxide	JP	4 rev.	2004.09.16	
E-37	Silicon Dioxide, Colloidal	JP	4 rev.	2004.09.16	
E-38	Sodium Chloride:	EP	6	-	2001.05.23
	Rev 1	EP	6	-	2001.10.24
	Rev 2	EP	6	-	2003.11.11
	(Review) Rev 3	EP	2	2009.09.14	
E-39	Sodium Starch Glycolate	USP	6	-	2003.11.10
	Rev 1	USP	6	-	2005.05.11
	Rev 2	USP	2	2007.10.30	
	(Review) Rev 3	USP			
E-40	Starch, Corn	USP	6	-	2001.10.24
	Rev 1	USP	6	-	2004.02.18
	Rev 2	JP	6	-	2007.10.29
	(Review) Rev 3	USP	5	2011.11.09	
E-41	Starch, Potato	EP	6	-	2001.10.24
	Rev 1	JP	6	-	2007.10.29
	(Review) Rev 2	EP	6	-	2011.06.15
E-42	Starch, Rice	EP	6	-	2006.10.25
	(Review)Rev 1	EP			

調和品目のStageについて（その４）

	Harmonization Item	Coordinating Pharmacopoeia	Stage	Draft	Signed-off
E-43	Starch, Wheat	EP	6	-	2001.10.24
	Rev 1	JP	6	-	2007.10.29
	(Review) Rev 2	EP	6	-	2011.06.15
E-44	Stearic Acid	EP	6	-	2008.06.03
E-45	Sucrose	EP	6	-	2007.10.30
E-46	Talc	EP	6	-	2003.11.10
	Rev 1	EP	6	-	2008.06.03
E-48	Ethyl Paraben	EP	6	-	2004.02.19
	Rev 1	EP	6	-	2009.06.10
	Rev 1, Corr 1	JP	6	-	2011.11.09
E-49	Propyl Paraben	EP	6	-	2004.02.19
	Rev 1	EP	6	-	2009.06.10
	Rev 1, Corr 1	JP	6	-	2011.11.09
E-50	Butyl Paraben	EP	6	-	2004.02.19
	Rev 1	EP	6	-	2010.06.10
E-51	Glycerin	USP	3	2002.09.16	
E-52	Carmellose	JP	6	-	2008.11.11
	(Review) Rev 1	JP	6		2011.11.09
E-53	Calcium Carbonate	JP	3/4	2007.10.24	
E-54	Copovidone	JP	4	2005.09.21	
E-55a	Gelatin, gelling type	EP	4rev	2010.10.08	
E-55b	Gelatin, non-gelling grade				
E-56	Glucose Monohydrate/Anhydrous	EP	5A	2009.09.08	
E-58	Mannitol	EP	5A	2010.02.26	
E-59	Propylene Glycol	EP	5B	2010.10.18	
E-60	Sodium laurylsulfate	USP	3rev1	2011.01.04	
E-61	Starch, Pregelatinized	JP	3	2006.08.26	
E-62	SWFI in Containers	USP	3rev.3	2010.04.08	
E-63	Lactose for Inhalation	USP	3	2010.04.06	
E-64	Isomalt	EP	3	2010.12.21	

3. 医薬品添加物の調和後の 日局収載について

- 調和品目40品目の日局への収載状況を以下3枚のスライドに示した。
- 日局16までに収載されたものをRevisionあるいはCorrectionで示し、その調和年月日を示した。
- RevisionあるいはCorrectionの提案は1回とは限らない場合ため、その都度、調和された年月日を示した。

調和後の日局への収載状況について(その1)

	Item ▼	Sign-off ▼	Date of Implementation ▼
1	Alcohol (Rev. 1)	September 9, 2002	April 1, 2006 (JP 15)
	Alcohol, Dehydrated (Rev. 1)	September 9, 2002	April 1, 2006 (JP 15)
2	Benzyl Alcohol	July 18, 2000	January 1, 2005 (JP 14 Supplement II)
	Benzyl Alcohol (Rev. 1)	November 8, 2005	April 1, 2006 (JP 15)
	Benzyl Alcohol (Rev. 2)	June 3, 2008	April 1, 2011 (JP 16)
	Benzyl Alcohol (Corr.1)	June 15, 2011	On-going
3	Calcium Disodium Edetate	November 8, 2005	On-going
4	Calcium Phosphate Dibasic Dihydrate	November 8, 2005	October 1, 2007 (JP 15 Supplement I)
	Calcium Phosphate Dibasic Dihydrate(Rev. 1)	June 15, 2011	On-going
5	Anhydrous Calcium Phosphate Dibasic	November 8, 2005	October 1, 2007 (JP 15 Supplement I)
	Anhydrous Calcium Phosphate Dibasic(Rev. 1)	June 15, 2011	On-going
6	Carmellose Calcium (Rev. 1)	July 17, 2003	January 1, 2005 (JP 14 Supplement II)
7	Croscarmellose Sodium	October 24, 2001	April 1, 2006 (JP 15)
8	Cellulose, Micro-crystalline	February 18, 2004	—
	Cellulose, Micro-crystalline (Rev. 1)	May 11, 2005	April 1, 2006 (JP 15)
9	Cellulose Powder	February 18, 2004	—
	Cellulose Powder (Rev. 1)	May 11, 2005	April 1, 2006 (JP 15)
10	Cellulose Acetate (Rev. 1)	February 5, 2003	—
11	Cellulose Acetate Phthalate	October 24, 2001	January 1, 2005 (JP 14 Supplement II)
	Cellulose Acetate Phthalate (Rev. 1)	November 9, 2010	On-going
12	Citric Acid Anhydrous	May 23, 2001	January 1, 2003 (JP 14 Supplement I)
	Citric Acid Anhydrous (Rev. 1)	November 11, 2003	April 1, 2006 (JP 15)
	Citric Acid Anhydrous (Rev. 2)	June 9, 2010	On-going
13	Citric Acid Monohydrate	May 23, 2001	January 1, 2003 (JP 14 Supplement I)
	Citric Acid Monohydrate (Rev. 1)	November 11, 2003	April 1, 2006 (JP 15)
	Citric Acid Monohydrate (Rev. 2)	June 9, 2010	On-going
14	Crospovidone	November 9, 2010	On-going
15	Ethylcellulose	February 6, 2002	On-going
	Ethylcellulose (Rev. 1)	October 27, 2009	On-going

調和後の日局への収載状況について(その2)

	Item	Sign-off	Date of Implementation
16	Hypromellose	November 10, 2003	April 1, 2006 (JP 15)
17	Hypromellose Phthalate	June 6, 2006	October 1, 2007 (JP 15 Supplement I)
18	Lactose Anhydrous (Rev. 1)	February 5, 2003	April 1, 2006 (JP 15)
	Lactose Anhydrous (Rev. 2)	November 8, 2005	October 1, 2007 (JP 15 Supplement I)
	Lactose Anhydrous (Rev. 3)	June 5, 2008	October 1, 2009 (JP 15 Supplement II)
	Lactose Anhydrous (Rev. 4)	November 9, 2010	On-going
19	Lactose Monohydrate	September 10, 2002	April 1, 2006 (JP 15)
	Lactose Monohydrate (Rev. 1)	October 25, 2006	—
	Lactose Monohydrate (Rev. 2)	June 5, 2008	October 1, 2009 (JP 15 Supplement II)
20	Magnesium Stearate	June 3, 2008	On-going
	Magnesium Stearate (Corr.1)	November 11, 2008	On-going
22	Methyl Cellulose	November 10, 2003	—
	Methyl Cellulose (Rev. 1)	November 8, 2005	April 1, 2006 (JP 15)
23	Methyl Paraben	February 19, 2004	April 1, 2006 (JP 15)
	Methyl Paraben (Rev. 1)	June 10, 2009	On-going
	Methyl Paraben (Rev. 1, Corr.1)	November 9, 2011	On-going
24	Polysorbate 80	June 3, 2008	On-going
	Polysorbate 80 (Corr. 1)	October 27, 2009	On-going
25	Povidone	October 25, 2006	On-going
	Povidone (Corr. 1)	May 28, 2007	On-going
	Povidone (Corr. 2)	June 3, 2008	On-going
26	Saccharin	February 5, 2003	April 1, 2006 (JP 15)
27	Saccharin Sodium (Rev. 1)	February 18, 2004	April 1, 2006 (JP 15)
28	Sodium Chloride (Rev. 1)	May 23, 2001	January 1, 2003 (JP 14 Supplement I)
	Sodium Chloride (Rev. 2)	November 11, 2003	April 1, 2006 (JP 15)
29	Sodium Starch Glycolate	November 10, 2003	—
	Sodium Starch Glycolate (Rev. 1)	May 11, 2005	October 1, 2007 (JP 15 Supplement I)
30	Starch, Corn	October 24, 2001	January 1, 2005 (JP 14 Supplement II)
	Starch, Corn (Rev. 1)	February 18, 2004	April 1, 2006 (JP 15)
	Starch, Corn (Rev. 2)	October 29, 2007	October 1, 2009 (JP 15 Supplement II)

調和後の日局への収載状況について(その3)

	Item	Sign-off	Date of Implementation
31	Starch, Potato	October 24, 2001	January 1, 2005 (JP 14 Supplement II)
	Starch, Potato (Rev. 1)	October 29, 2007	October 1, 2009 (JP 15 Supplement II)
	Starch, Potato (Rev. 2)	June 15, 2011	On-going
32	Starch, Rice	October 25, 2006	October 1, 2009 (JP 15 Supplement II)
33	Starch, Wheat	October 24, 2001	January 1, 2005 (JP 14 Supplement II)
	Starch, Wheat (Rev. 1)	October 29, 2007	October 1, 2009 (JP 15 Supplement II)
	Starch, Wheat (Rev. 2)	June 15, 2011	On-going
34	Stearic Acid	June 3, 2008	On-going
35	Sucrose	October 30, 2007	On-going
36	Talc	November 10, 2003	—
	Talc (Rev. 1)	June 3, 2008	April 1, 2011 (JP 16)
37	Ethyl Paraben	February 19, 2004	April 1, 2006 (JP 15)
	Ethyl Paraben (Rev. 1)	June 10, 2009	On-going
	Ethyl Paraben (Rev. 1, Corr.1)	November 9, 2011	On-going
38	Propyl Paraben	February 19, 2004	April 1, 2006 (JP 15)
	Propyl Paraben (Rev. 1)	June 10, 2009	On-going
	Propyl Paraben (Rev. 1, Corr.1)	November 9, 2011	On-going
39	Butyl Paraben	February 19, 2004	April 1, 2006 (JP 15)
	Butyl Paraben (Rev. 1)	June 9, 2010	On-going
40	Carmellose	November 11, 2008	April 1, 2011 (JP 16)
	Carmellose (Rev. 1)	November 9, 2011	On-going

4. 非 調 和 事 項

- 性状
 - 適否の判定基準ではない
- 確認試験(IR)
 - (現在調和の進行中)
 - 標準品と比較(EP, USP)
 - 参照スペクトルと比較(JP)
- 溶状
 - 無色澄明の定義
 - 色の比較液
- 重金属
 - NaS_2 又は thioacetamide
 - 灰化条件
- アスベスト
 - タルクを含まない
 - 粉末X線回折法
(光学顕微鏡法で最終鑑別?)
- 微生物限度試験
 - (現在調和済み)
 - (当時)試験法が未調和
 - (当時)設定方針の相違
- 貯法
 - 適否の判定基準(製剤を除く)
 - 容器の定義
- 表示

5.国際調和に伴う、日局規格の改正(1)

● ポビドンのK値（固有粘度）

➤ 日局15

- 本品のK値は **25～90** である.
- 本品はそのK値を表示する.

➤ 国際調和 (2006年10月25日) に基づく 日局改正案

- 本品のK値は **10～120** である.
- 本品はそのK値を表示する.

（なお、日本で承認前例のないK値のものを使用する場合、新たに承認を取得する必要がある）

◆ 直鎖重合度（平均分子量）の適用範囲の拡大

5-2.国際調和に伴う、日局規格の改正(2)

● ヒドロキシプロピルメチルセルロース

➤ 日局14

- 置換度タイプ 2208, 2906, 2910 の各条品目
- メトキシ基及びヒドロキシプロポキシ基の含量(%)が異なる

➤ 国際調和に基づく日局15

- 「ヒプロメロース」として統合(ファミリーモノグラフ化)
- 置換度タイプ (1828, 2208, 2906, 2910) を含む
- 置換度タイプを表示

(なお、日本で承認前例のない置換度タイプのものを使用する場合、新たに承認を取得する必要がある)

◆ 置換度(メトキシ基及びヒドロキシプロポキシ基)の拡大

5-3.国際調和に伴う、日局規格の改正(3)

ファミリーモノグラフ化

● ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート

➤ 日局12

- ・ 置換度タイプによる各条品目「200731」及び「220824」
- ・ カルボキシベンゾイル基の含量(%)が異なる

➤ 日局13

- ・ 「200731」及び「220824」を統合
- ・ 置換度タイプを表示

➤ 国際調和に基づく日局15

- ・ 名称変更「**ヒプロメロースフタル酸エステル**」
- ・ 置換度タイプを表示

(なお、日本で承認前例のない置換度タイプのものを使用する場合、新たに承認を取得する必要がある)

◆ 日局13でファミリーモノグラフとした実績

5-4.国際調和に伴う、日局規格の改正(3)

● デンプングリコール酸ナトリウム

➤ 薬添規「カルボキシメチルスターチナトリウム」

- 中和度（定量法：ナトリウム含量）の規定なし
- pHは 5.5～8.0 である.

➤ 国際調和に基づく 日局15

- 新規収載 「デンプングリコール酸ナトリウム」
- 中和度タイプ A 及び B がある
- タイプ A は、ナトリウム含量 2.8～4.2%, pH 5.5～7.5
タイプ B は、ナトリウム含量 2.0～3.4%, pH 3.0～5.0
- 中和度タイプを表示

（なお、日本で承認前例のない中和度タイプのものを使用する場合、新たに承認を取得する必要がある）

5-5.国際調和に伴う、日局規格の改正(4)

●ゼラチン

➤ 日局15

- ・ 基原：動物の骨，皮膚，じん帯又はけん
- ・ 製造法：酸又はアルカリで処理して得た粗コラーゲンを水で加熱抽出

➤ Stage 3 案 2006.2.28

- ・ 基原：動物由来（魚類と家禽類を含む）のコラーゲン
- ・ 製造法：アルカリ／酸加水分解、酵素加水分解、加熱加水分解
- ・ グレード：ゲル化、非ゲル化

➤ JPコメント 2006.10.16

- ・ 非ゲル化グレードを削除／酵素加水分解を削除

➤ Stage 4 案 2009.9.9

- ・ ゲル化グレードと非ゲル化グレードの2品目とする

JPは汎用されている「ゲル化グレード」のみ国際調和案を取り込む

5-6.国際調和に伴う、日局規格の改正(5)

● 炭酸カルシウム (日局「沈降炭酸カルシウム」)

	重金属	Mg及びアルカリ金属	鉄	鉛	水銀
USP	20 ppm	5 mg	1000 ppm	3 ppm	0.5 ppm
EP	20 ppm	7.5 mg	200 ppm	—	—
JP	20 ppm	5 mg	—	—	—

➤ Stage 3-4 案 (CP: USP)

- USP規格 (Mg及びアルカリ金属は 7.5 ppm)

➤ EPコメント (JPコメント)

- 沈殿法の製造品であり、海産物(牡蠣の殻)由来は含まない
- 鉄の限度は 200 ppm、鉛と水銀は削除

➤ USP回答

- 沈殿法の製造品に限定せず、海産物(牡蠣の殻)由来も含む→2011年6月のPDGシンシナティー会議で USPは調和から降りました。

5－7. 国際調和に伴う、日局規格の改正(6)

➤ 二酸化ケイ素

- 二酸化ケイ素には、二酸化ケイ素（E-36）とコロイド状二酸化ケイ素（E-37）が調和項目として検討されている。
- ナトリウムの含有量の違いによる導電率の違いによる区別を考えたが十分に区別することができなかった。
- 二酸化ケイ素及びコロイド状二酸化ケイ素の分別法として、製造方法の違いによるナトリウムの含有量の違いによる「炎色試験法」の設定を検討している。

6. 添加物中の添加剤 (1)

● ポリエチレングリコール

➤ 日局15 「マクロゴール」

- 別条品目「400」, 「1500」, 「4000」, 「6000」, 「20000」で添加物の記載なし。

➤ 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) に統合
- 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

(なお、日本で承認前例のない分子量のものを使用する場合、新たに承認を取得する必要がある)

➤ JP コメント

- 抗酸化剤の添加は認め、基原の項に「適当な抗酸化剤を加えることができる」とする。何を加えるかの具体的な成分の表示はしない。

6-2. 添加物中の添加剤(2)

● 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」
 - 添加剤の記載なし。
- 国際調和 Stage 4 案 (2008年10月27日)
 - 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
- JP コメント (2009年7月8日)
 - 適当な抗酸化剤の添加は認めるが、表示は求めない。
- 国際調和 Stage 4 rev 案 (2011年6月7日)
 - 前回の案に加え、あらたに融点に代わり、Drop test が提案された。
- ◆ 抗酸化剤の添加の日局前例について(基原の項)
 - 「ビタミンA油」、「レチノール酢酸エステル」、
 - 「レチノールパルミチン酸エステル」

6-3. 添加物中の添加剤(3)

● 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」

- 添加剤の記載なし

➤ 国際調和 Stage 4 rev 案

- 適当な固化防止剤（Anticaking agents）を加えることができる
- 表示：添加した固化防止剤の成分を記載しない。

➤ EP コメント

- 適当な固化防止剤ではなく、シリカ(Silica)に特定する
- 表示: 添加量 0.6 %以下(EP)又は 0.8 %以下(IPEC)

◆ 機能性向上を目的とする添加剤の取扱い

7. 確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）

● 標準品（EP, USP）と参照スペクトル（JP）

➤ PDG Portland 会議 (2008年6月)で合意

- 標準品のスペクトル又は参照スペクトルと比較する方法は原理的に同等
- 標準品及び参照スペクトルは、各薬局方が適正に選定
- 同等の判定結果が得られる。
- IR法による確認試験は調和項目とする。

➤ カルメロース (合意署名 2008年11月11日)で採用

➤ 順次、調和済品目にも適用することを検討する。

8. 溶状試験（無色澄明）

- 無色の上限

- EP: Reference solution B₉
(Methods of Analysis 2.2.2.)
- 日局：ほとんど無色（通則 27）
- USP: 各条品目に規定

- 澄明の上限

- EP: Reference suspension I
(Methods of Analysis 2.2.1.)
- 日局：なし
- USP: 各条品目に規定

- ◆ 非調和項目の扱い:

「塩化ナトリウム」、「サッカリン」等

9. 純度試験（異図的な混入物） (1)

- Glycerinのデエチレングリコール(DEG)混入
 - 2007年: かぜ薬シロップ剤による死亡事件の原因
 - 2008年: 日局に純度試験(DEG)を追加
- 対象拡大
 - Propylene GlycolのDEG混入の可能性
 - FDAは、エチレングリコール(EG)混入も高リスクに指定
 - USPは、Glycerin及びPropylene Glycolに対するDEG/EG試験をUSPに提案

9-2. 純度試験（意図的な混入物） (2)

● 日局委員会

- 本来、意図的に混入されるものを特定して試験することは、薬局方の趣旨ではなく、薬事法の課題であり、行政措置で対応するのが適切である。

- PDGセントルイス会議 2009年10月合意事項：グリセリンの純度試験に関し、三局は独自の純度試験を設定する

平成20年2月21日厚労省告示第32号の第十五改正日本薬局方一部改正で純度試験として、DEGの試験を追加

- JP16第一追補では、グリセリン及びプロピレングリコールの純度試験として、EGとDEGを同時に検出できる試験を設定する予定

10. 微生物限度試験 (1)

- 調和試験項目の対象となる
 - 微生物限度試験法(Rev.1 Corr.1)の国際調和：2009年6月5日
- 日局 / USPの微生物限度：設定の可否を個々に判断し、必要に応じて設定
- EPの微生物限度
 - EP独自の設定方針を示し、体系的に各条品目に規定
 - 国際調和した限度値（＊）を優先
 - * 医薬品原料に対する許容限度値 (CFU/g)
総好気性微生物数 10^3 ／ 総真菌数 10^2
 - その品目の特性及び用途に応じた限度値を設定
 - 約70品目に設定

10-2. 微生物限度試験 (2)

- 調和品目のEP改正案
 - デンプン (Corn, Potato, Rice, Wheat) 、ゼラチン
 - ・ 総好気性微生物数 10^3 ／総真菌数 10^2 (CFU/g)
 - ・ 特定微生物 (*E. coli*, *Salmonella*)
 - 乳糖 (無水、水和物)
 - ・ 総好気性微生物数 10^2 (CFU/g)
 - ・ 特定微生物 (*E. coli*)
 - マンニトール
 - ・ 総好気性微生物数 10^3 ／総真菌数 10^2 (CFU/g)
注射剤用は総好気性微生物数 10^2 (CFU/g)
 - ・ 特定微生物 (*E. coli*, *Salmonella*)
注射剤用は特定微生物の規格を免除する
 - タルク
 - ・ 総好気性微生物数 10^3 ／総真菌数 10^2 (CFU/g)
皮膚用は総好気性微生物数 10^2 (CFU/g)

医薬品添加物の今後

- 医薬品添加物の未調和品目の継続的検討
- 出来るだけ早く調和品目の日局への収載と英文版の発出
- 国際調和が可能な新規の医薬品添加物の選定と各局での検討の開始
- 薬添規から日局への移行のための検討の強化

ご静聴ありがとうございました。



<http://www.pmda.go.jp/>