

## 日本薬局方の参考情報の改正（案） について

	ページ
第十八改正日本薬局方第一追補の参考情報（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

令和4年7月26日  
日本薬局方部会

## 第十八改正日本薬局方第一追補の参考情報（案）の概要

第十八改正日本薬局方第一追補の参考情報（案）の要旨は、次のとおりである。

### 1. 参考情報

1.1. 参考情報のカテゴリー分類に「G9. 医薬品添加剤関連」を新設する。

1.2. 新たに作成する項目は次のとおりである。

(1)	液の色に関する機器測定法 <i>G1-4-181</i>	(2)	クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方(クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理) <i>G1-5-181</i>
(3)	せん断セル法による粉体の流動性測定法 <i>G2-5-181</i>	(4)	微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理 <i>G4-11-181</i>
(5)	製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について <i>G9-1-181</i>		

(1) 「G1. 液の色に関する機器測定法 *G1-4-181*」

日米欧三薬局方で調和合意された試験法を収載するものである。

(2) 「G1. クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方(クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理) *G1-5-181*」

新規に収載される一般試験法「2.00 クロマトグラフィー総論」の「4. クロマトグラフィー条件の調整」に関する留意点を示すために設定するものである。

(3) 「G2. せん断セル法による粉体の流動性測定法 *G2-5-181*」

粉体の流動性評価に有用な試験法の一つであるせん断セル法について、その詳細を示すものである。

(4) 「G4. 微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理 *G4-11-181*」

一般試験法及び参考情報に収載されている微生物を用いる試験の実施に際して、考慮すべき微生物の安全な取扱いにおける基本要件を示すものである。

(5) 「G9. 製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について *G9-1-181*」

製剤の製造工程・保存・使用において、有効成分及び製剤の有用性の向上に関連する添加剤の物理的・化学的特性を機能性関連特性として解説するため、新規に収載するものである。

1.3. 改正する項目は次のとおりである。

(1)	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 G0-3-181	(2)	システム適合性 G1-2-181
(3)	日本薬局方収載生薬の学名表記について G5-1-181	(4)	錠剤の摩損度試験法 G6-5-181
(5)	製薬用水の品質管理 GZ-2-181		

- (1) 「G0 . 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 G0-3-181 」  
第十八改正に収載された通則 34 及び一般試験法「2.66 元素不純物」に関連する内  
容とともに、各条中のその他の項に示される不純物の構造に関する留意点を追記する  
ものである。
- (2) 「G1 . システム適合性 G1-2-181 」  
新規参考情報「G1 . クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦  
略と変更管理の考え方 (クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理)  
G1-5-181 」と内容が重複する「3. 分析システム変更時の考え方 (分析システム変  
更時の管理)」を削除するほか、記載を整備するものである。
- (3) 「G5 . 日本薬局方収載生薬の学名表記について G5-1-181 」  
医薬品各条の改正内容を反映するものである。
- (4) 「G6 . 錠剤の摩損度試験法 G6-5-181 」  
日米欧三薬局方で調和合意された内容を反映するものである。
- (5) 「GZ . 製薬用水の品質管理 GZ-2-181 」  
一般試験法「2.51 導電率測定法」の測定温度に関する記載内容、及び現状の製薬用  
水の品質管理の実態を踏まえて、導電率を指標とする品質管理の記載内容を見直すほ  
か、記載を整備するものである。

1.4. 廃止する項目は次のとおりである。

(1)	近赤外吸収スペクトル測定法 G1-3-161
-----	------------------------

- (1) 「G1 . 近赤外吸収スペクトル測定法 G1-3-161 」  
今般の追補で一般試験法「2.27 近赤外吸収スペクトル測定法」が新規収載されるこ  
とに合わせ、削除するものである。

## [ 参考情報 新旧対照表 ]

## 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

新	旧	備考
<p><b>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</b> <i>G0-3-181</i></p> <p>1. 化学合成医薬品中に含まれる不純物の種類とその管理に際して準拠すべきガイドライン</p> <p>化学合成医薬品中に存在する不純物は、有機不純物、無機不純物及び残留溶媒に大別される。新有効成分含有医薬品では、以下に示す医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という)で合意されたガイドラインに基づきこれらの不純物は管理されている。すなわち、有機不純物については、原薬は平成9年4月1日以降の製造承認申請から、また、製剤は平成11年4月1日以降の製造承認申請から、それぞれ「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて(平成7年9月25日薬審第877号)」「以下「ICH Q3Aガイドライン」という<sup>1)</sup>並びに「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて(平成9年6月23日薬審第539号)」「以下「ICH Q3Bガイドライン」という<sup>2)</sup>に基づいて規格が設定されている。一方、無機不純物については、日局の基準値や既知の安全性データに基づいて設定されていたところであるが、平成29年4月1日以降の製造販売承認申請から「医薬品の元素不純物ガイドラインについて(平成27年9月30日薬食審査発0930第4号)」「以下「ICH Q3Dガイドライン」という<sup>3)</sup>が、残留溶媒については、平成12年4月1日以降の製造承認申請から「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて(平成10年3月30日薬審第307号)」「以下「ICH Q3Cガイドライン」というが適用されている。不純物の中でもDNA反応性不純物については、主として平成28年1月15日以降の製造承認申請から「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて(平成27年11月10日薬生審査発1110第3号)」が適用されている。また、有機不純物の一種である光学対掌体については、ICH Q3Aガイドラインは対象外としているものの、その後公表された「新医薬品の規格及び試験方法の設定について(平成13年5月1日薬審第568号)」「以下「ICH Q6Aガイドライン」という)では管理すべき不純物として規定され、測定可能な場合にはICH Q3Aガイドラインの原則に従い、管理されるべきであるとされた。</p> <p>品質確保の観点から新有効成分含有医薬品以外の医薬品においても上記ガイドラインに準じた不純物の管理が求められているところであり、製造販売承認申請(あるいは製造販売承認事項一部変更承認申請)がなされる場合に適宜これらのガイドラインが適用される。残留溶媒は日局17の通則で、全ての日局収載医薬品が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管理されなければならないことが明記され、管理されることとなった。また、元素不純物に関しては日局への取込みとして試験法と管理方法の収載を段階的に進めてきた。日局18では、通則34の項においてICH</p>	<p><b>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</b> <i>G0-3-172</i></p> <p>1. 化学合成医薬品中に含まれる不純物の種類とその管理に際して準拠すべきガイドライン</p> <p>化学合成医薬品中に存在する不純物は、有機不純物、無機不純物及び残留溶媒に大別される。新有効成分含有医薬品では、以下に示す医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という)で合意されたガイドラインに基づきこれらの不純物は管理されている。すなわち、有機不純物については、原薬は平成9年4月1日以降の製造承認申請から、また、製剤は平成11年4月1日以降の製造承認申請から、それぞれ「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて(平成7年9月25日薬審第877号)」「以下「ICH Q3Aガイドライン」という<sup>1)</sup>並びに「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて(平成9年6月23日薬審第539号)」「以下「ICH Q3Bガイドライン」という<sup>2)</sup>に基づいて規格が設定されている。一方、無機不純物については、日局の基準値や既知の安全性データに基づいて設定されていたところであるが、平成29年4月1日以降の製造販売承認申請から「医薬品の元素不純物ガイドラインについて(平成27年9月30日薬食審査発0930第4号)」が、残留溶媒については、平成12年4月1日以降の製造承認申請から「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて(平成10年3月30日薬審第307号)」「以下「ICH Q3Cガイドライン」というが適用されている。不純物の中でもDNA反応性不純物については、主として平成28年1月15日以降の製造承認申請から「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて(平成27年11月10日薬生審査発1110第3号)」が適用されている。また、有機不純物の一種である光学対掌体については、ICH Q3Aガイドラインは対象外としているものの、その後公表された「新医薬品の規格及び試験方法の設定について(平成13年5月1日薬審第568号)」「以下「ICH Q6Aガイドライン」という)では管理すべき不純物として規定され、測定可能な場合にはICH Q3Aガイドラインの原則に従い、管理されるべきであるとされた。</p> <p>品質確保の観点から新有効成分含有医薬品以外の医薬品においても上記ガイドラインに準じた不純物の管理が求められているところであり、製造販売承認申請(あるいは製造販売承認事項一部変更承認申請)がなされる場合に適宜これらのガイドラインが適用される。残留溶媒は日局17の通則で、全ての日局収載医薬品が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管理されなければならないことが明記され、管理されることとなった。また、元素不純物に関しては日局18作成基本方針において収載にむけて日局への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り組むこと</p>	<p>第十八改正に収載された通則34及び一般試験法「2.66 元素不純物」に関連する内容とともに、各条中のその他の項に示される不純物の構造に関する留意点を追記する。</p>

新	旧	備考
<p>Q3Dガイドラインに基づく元素不純物に係る規定を設け、併せて一般試験法「元素不純物試験法 2.66」と参考情報「製剤中の元素不純物の管理」を統合すると共にICH Q3Dガイドラインの改正を反映した一般試験法「元素不純物 2.66」を収載した。</p> <p>2. (略)</p> <p>3. 日局収載品目における有機不純物の管理の原則 (略)</p> <p>一方、相対保持時間を利用して不純物を同定する方法は、カラム依存的であり、適切なカラムが入手できないと分析が困難になることから、日局17では、原薬の純度試験の設定に際して、不純物標準品を用いる分析方法も並行して認めることとした。さらに、原則として光学対掌体を含め、不純物の情報として化学名及び構造式を日局においても開示する方針とされた。</p> <p>なお、ICH Q3Aガイドラインでも言及されているように、不純物の構造決定は不完全な場合も存在する。そのため、各条中のその他の項で開示する化学構造は、NMRなどにより確定されている構造の他、合成経路などから推定される化学的に妥当な構造を含めて示している。その際、立体化学が確定していない場合には、当該部分の構造は波線を用いて表記し、当該炭素に結合している水素は記載せず(構造を示すうえで必須である場合を除く)、化学名にはR体とS体、E体とZ体の別を記載しないこととする。</p> <p>(略)</p>	<p>とされている。</p> <p>2. (略)</p> <p>3. 日局収載品目における有機不純物の管理の原則 (略)</p> <p>一方、相対保持時間を利用して不純物を同定する方法は、カラム依存的であり、適切なカラムが入手できないと分析が困難になることから、日局17では、原薬の純度試験の設定に際して、不純物標準品を用いる分析方法も並行して認めることとした。さらに、原則として光学対掌体を含め、不純物の情報として化学名及び構造式を日局においても開示する方針とされた。</p> <p>(略)</p>	

## システム適合性

新	旧	備考
<p><b>システム適合性</b> <u>GI-2-181</u></p> <p>2. システム適合性設定時の留意事項</p> <p>規格試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存している。また、システム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。</p> <p>例えば、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた定量的な純度試験の場合には、システムの性能(試験対象物質を特異的に分析し得ることの確認)、システムの再現性(繰返し注入におけるばらつきの程度の確認)、検出の確認(限度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認)などの項目について設定する。ただし、面積百分率法において、マトリックスの影響が評価され、分析対象物の性質を考慮して管理すべき最低濃度レベルの溶液を用いる等、適切な検出の確認が設定されている場合、システムの再現性の規定が不要な場合がある。</p> <p>クロマトグラフィーにおけるシステム適合性の規定は、クロマトグラフィー総論 2.00、又は、液体クロマトグラフィー 2.01 に従う。日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー 2.01」に記載されたシステム適合性の規定を補完する事項について以下に記載する。</p>	<p><b>システム適合性</b> <u>GI-2-152</u></p> <p>2. システム適合性設定時の留意事項</p> <p>規格試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存している。また、システム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。</p> <p>例えば、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた定量的な純度試験の場合には、システムの性能(試験対象物質を特異的に分析し得ることの確認)、システムの再現性(繰返し注入におけるばらつきの程度の確認)、検出の確認(限度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認)などの項目について設定する。</p> <p>日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」に記載されたシステム適合性の規定を補完する事項について以下に記載する。</p>	<p><u>GI-5-181</u> との重複部分を削除するほか、記載を整備する。</p>

新	旧	備考																																																																																												
<p>2.1. 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーのシステムの再現性について</p> <p>2.1.1. 許容限度値の設定</p> <p>日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー 2.01」のシステム適合性の項に「繰返し注入の回数は6回を原則とする」、また、「システムの再現性の許容限度値は、当該試験法の適用を検討した際のデータと試験に必要とされる精度を考慮して、適切なレベルに設定する。」と規定されていることから、6回繰返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして設定する。</p> <p>(略)</p> <p>2.1.2. システムの再現性の試験の質を落とさずに繰返し注入の回数を減らす方法</p> <p>日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー 2.01」のシステム適合性の項に「繰返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰返し注入の回数を減らしてもよい。」と規定されている。これと関連して、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰返し注入の回数を減らす方法を以下に示した。この方法により、必要な場合には、繰返し注入の回数を減らして設定することができ、また変更可能である。</p> <p>システムの再現性の試験の質を繰返し注入の回数が6回(<math>n=6</math>)の試験と同等に保つために、<math>n=3 \sim 5</math>の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を下記の表に示した。</p> <p>しかしながら、繰返し注入の回数を減らすということは、システムの再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すということであり、装置が適切に維持管理されることがより重要となることに留意する必要がある。</p> <p>表 システムの再現性の試験の質を<math>n=6</math>の試験と同等に保つために<math>n=3 \sim 5</math>の試験で達成すべきばらつきの許容限度値</p> <table border="1" data-bbox="172 1496 702 1814"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="6">許容限度値(RSD)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>1.0%</th> <th>2.0%</th> <th>3.0%</th> <th>4.0%</th> <th>5.0%</th> <th>10.0%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">達成すべきばらつきの許容限度値</td> <td><math>n=6</math>の試験に規定されたばらつきの許容限度値</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><math>n=5</math></td> <td>0.88%</td> <td>1.76%</td> <td>2.64%</td> <td>3.52%</td> <td>4.40%</td> <td>8.81%</td> </tr> <tr> <td><math>n=4</math></td> <td>0.72%</td> <td>1.43%</td> <td>2.15%</td> <td>2.86%</td> <td>3.58%</td> <td>7.16%</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>n=3</math></td> <td>0.47%</td> <td>0.95%</td> <td>1.42%</td> <td>1.89%</td> <td>2.37%</td> <td>4.73%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。</p>			許容限度値(RSD)								1.0%	2.0%	3.0%	4.0%	5.0%	10.0%	達成すべきばらつきの許容限度値	$n=6$ の試験に規定されたばらつきの許容限度値							$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%		$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%	<p>2.1. 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーのシステムの再現性について</p> <p>2.1.1. 許容限度値の設定</p> <p>日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰返し注入の回数は6回を原則とする」、また、「システムの再現性の許容限度値は、当該試験法の適用を検討した際のデータと試験に必要とされる精度を考慮して、適切なレベルに設定する。」と規定されていることから、6回繰返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして設定する。</p> <p>(略)</p> <p>2.1.2. システムの再現性の試験の質を落とさずに繰返し注入の回数を減らす方法</p> <p>日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰返し注入の回数を減らしてもよい」と規定されている。これと関連して、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰返し注入の回数を減らす方法を以下に示した。この方法により、必要な場合には、繰返し注入の回数を減らして設定することができるし、日常の品質試験の中でも同様な考えに基づいて運用することができる。</p> <p>システムの再現性の試験の質を繰返し注入の回数が6回(<math>n=6</math>)の試験と同等に保つために、<math>n=3 \sim 5</math>の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を下記の表に示した。</p> <p>しかしながら、繰返し注入の回数を減らすということは、システムの再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すということであり、適切な技術レベルにある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持管理されることがより重要となることに留意する必要がある。</p> <p>表 システムの再現性の試験の質を<math>n=6</math>の試験と同等に保つために<math>n=3 \sim 5</math>の試験で達成すべきばらつきの許容限度値</p> <table border="1" data-bbox="750 1496 1279 1814"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="6">許容限度値(RSD)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>1%</th> <th>2%</th> <th>3%</th> <th>4%</th> <th>5%</th> <th>10%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">達成すべきばらつきの許容限度値</td> <td><math>n=6</math>の試験に規定されたばらつきの許容限度値</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><math>n=5</math></td> <td>0.88%</td> <td>1.76%</td> <td>2.64%</td> <td>3.52%</td> <td>4.40%</td> <td>8.81%</td> </tr> <tr> <td><math>n=4</math></td> <td>0.72%</td> <td>1.43%</td> <td>2.15%</td> <td>2.86%</td> <td>3.58%</td> <td>7.16%</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>n=3</math></td> <td>0.47%</td> <td>0.95%</td> <td>1.42%</td> <td>1.89%</td> <td>2.37%</td> <td>4.73%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。</p> <p>3. 分析システム変更時の考え方(分析システム変更時の管理)</p> <p>目的に適う試験結果を与えることが検証された試験法と分析システムが基本的に変更されずに、品質試験が日常</p>			許容限度値(RSD)								1%	2%	3%	4%	5%	10%	達成すべきばらつきの許容限度値	$n=6$ の試験に規定されたばらつきの許容限度値							$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%		$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%	
		許容限度値(RSD)																																																																																												
		1.0%	2.0%	3.0%	4.0%	5.0%	10.0%																																																																																							
達成すべきばらつきの許容限度値	$n=6$ の試験に規定されたばらつきの許容限度値																																																																																													
	$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%																																																																																							
	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%																																																																																							
	$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%																																																																																							
		許容限度値(RSD)																																																																																												
		1%	2%	3%	4%	5%	10%																																																																																							
達成すべきばらつきの許容限度値	$n=6$ の試験に規定されたばらつきの許容限度値																																																																																													
	$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%																																																																																							
	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%																																																																																							
	$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%																																																																																							

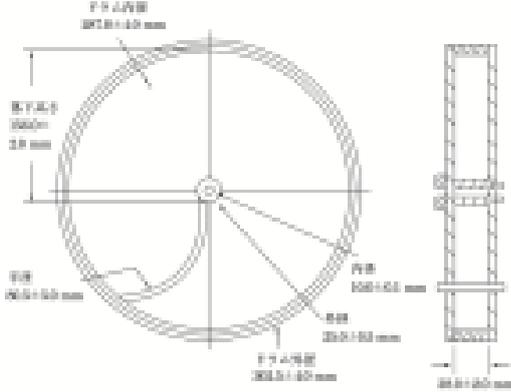
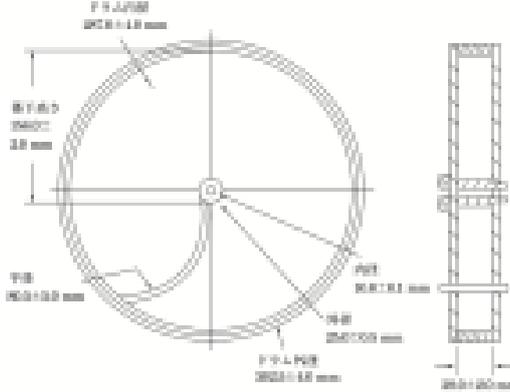
新	旧	備考
	<p>的に繰り返される場合には、システム適合性で規定された適合要件を満たしていることを確認すればよい。</p> <p>しかしながら、当該の品質試験が長期にわたって続けられる間には、試験法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得る。これらの変更は、製造方法の変更の場合のように製品の品質に直接影響を与えるものではないが、品質を評価する際の尺度に影響を与えるものであり、変更の結果、評価の尺度に狂いが生じれば、適切でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除したりすることも起こり得る。そのため、試験法や分析システムの変更時には当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺度に狂いが生じないように管理する必要がある。</p> <p>試験法を変更する場合には、変更の内容に応じた適切なバリデーションを行う。一方、例えば、同じ試験室において液体クロマトグラフィーの装置やカラムの更新、試験者の交替などを行う場合には、上述の変更時の管理の一環として、変更した分析システムにより少なくともシステム適合性の試験を行って、変更前と同等の結果が得られることを確認する。同等な結果が得られないとき、例えば、液体クロマトグラフィーのカラムを交換したとき、新しいカラムによって試験の対象成分と分離確認用物質との溶出順が逆転するなどの溶出パターンの大きな変化がもたらされるような場合には、特異性などが担保されているかが懸念されるため、そのカラムを当該品質試験に用いても目的に合う試験結果が得られることを再検証する必要がある。</p>	

日本薬局方収載生薬の学名表記について

新		旧		備考
<b>日本薬局方収載生薬の学名表記について</b> G5-1-181 日本薬局方の学名表記と分類学的に用いられる学名表記		<b>日本薬局方収載生薬の学名表記について</b> G5-1-180 日本薬局方の学名表記と分類学的に用いられる学名表記		医薬品各条の 改正内容を反 映する。
生薬名	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 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。	生薬名	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 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。	
コウボク	ホオノキ <i>Magnolia obovata</i> Thunberg = <i>Magnolia obovata</i> Thunb. * <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold et Zuccarini = <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold & Zucc. <i>Magnolia officinalis</i> Rehder et E. H. Wilson <i>Magnolia officinalis</i> Rehder et E. H. Wilson var. <i>biloba</i> Rehder et E. H. Wilson	コウボク	ホオノキ <i>Magnolia obovata</i> Thunberg = <i>Magnolia obovata</i> Thunb. * <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold et Zuccarini = <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold & Zucc. <i>Magnolia officinalis</i> Rehder et Wilson = <i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E. H. Wilson <i>Magnolia officinalis</i> Rehder et Wilson var. <i>biloba</i> Rehder et Wilson = <i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E. H. Wilson	
サンシシ	クチナシ <i>Gardenia jasminoides</i> J. Ellis <i>Gardenia jasminoides</i> J. Ellis f. <i>longicarpa</i> Z. W. Xie & M. Okada	サンシシ	クチナシ <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis f. <i>longicarpa</i> Z. W. Xie & Okada	
チョウジ チョウジ油	チョウジ <i>Syzygium aromaticum</i> Merrill et L. M. Perry = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L. M. Perry * <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunberg = <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb. <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison	チョウジ チョウジ油	チョウジ <i>Syzygium aromaticum</i> Merrill et Perry = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L. M. Perry * <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunberg = <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb. <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison	
ハマボウフウ	ハマボウフウ <i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt ex Miquel = <i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt ex Miq.	ハマボウフウ	ハマボウフウ <i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt ex Miquel = <i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt ex Miq.	
ボウイ	オオツツラフジ <i>Sinomenium acutum</i> Rehder et E. H. Wilson = <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehder & E. H. Wilson	ボウイ	オオツツラフジ <i>Sinomenium acutum</i> Rehder et Wilson = <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehder & E. H. Wilson	
モクツウ	アケビ <i>Akebia quinata</i> Decaisne = <i>Akebia quinata</i> (Thunb. ex Houtt.) Decne. ミツバアケビ <i>Akebia trifoliata</i> Koidzumi = <i>Akebia trifoliata</i> (Thunb.) Koidz. 上記種の種間雑種	モクツウ	アケビ <i>Akebia quinata</i> Decaisne = <i>Akebia quinata</i> (Thunb. ex Houtt.) Decne. ミツバアケビ <i>Akebia trifoliata</i> Koidzumi = <i>Akebia trifoliata</i> (Thunb.) Koidz.	

錠剤の摩損度試験法

新		旧		備考
<b>錠剤の摩損度試験法</b> G6-5-181		<b>錠剤の摩損度試験法</b> G6-5-150		日米欧三薬局 方で調和合意 された内容を 反映する。
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。 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。 錠剤の摩損度試験法は、剤皮を施していない圧縮成型錠の摩損度を測定する方法である。ここに記載した試験手順はほとんどの圧縮成型錠に適用できる。摩損度の測定は、		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。 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。 錠剤の摩損度試験法は、剤皮を施していない圧縮成型錠の摩損度を測定する方法である。ここに記載した試験手順はほとんどの圧縮成型錠に適用できる。摩損度の測定は、		

新	旧	備考
<p>錠剤の硬度など他の物理的強度の試験を補足するものである。</p> <p><b>装置</b></p> <p>内径283.0 ~ 291.0 mm, 深さ36.0 ~ 40.0 mmの内面が滑らかな透明な合成樹脂製で, 静電気をおびにくいドラムを用いる(典型的な装置については図1参照)。ドラムの一方の側面は取り外しができる。錠剤はドラムの中央から外壁まで伸びている内側半径75.5 ~ 85.5 mmの湾曲した仕切り板に沿ってドラムの回転ごとに転がり落ちる。中心軸リング部の外径は24.5 ~ 25.5 mmとする。ドラムは, 24 ~ 26 rpmで回転する装置の水平軸に取り付けられる。したがって, 錠剤は各回転ごとに転がり若しくは滑ってドラム壁に又は他の錠剤の上に落ちる。</p>  <p>図1 錠剤の摩損度試験装置</p> <p><b>操作法</b></p> <p>1錠の質量が650 mg以下のときは, 6.5 gにできるだけ近い量に相当するn錠を試料とする。1錠の質量が650 mgを超えるときは10錠を試料とする。試験前に注意深く錠剤に付着している粉末を取り除く。錠剤試料の質量を精密に量り, ドラムに入れる。ドラムを24 ~ 26 rpmで100回転させた後, 錠剤を取り出す。試験開始前と同様に錠剤に付着した粉末を取り除いた後, 質量を精密に量る。</p> <p>通常, 試験は一回行う。試験後の錠剤試料に明らかにひび, 割れ, あるいは欠けの見られる錠剤があるとき, その試料は不適合である。もし結果が判断しにくいとき, あるいは質量減少が目標値より大きいときは, 更に試験を二回繰り返し, 三回の試験結果の平均値を求める。多くの製品において, 一回の試験又は三回の試験の平均として得られる質量減少は, 1.0%以下であることが望ましい。発泡錠やチュアブル錠の摩損度規格はこの範囲を超えることがある。</p> <p>もし錠剤の大きさや形によって回転落下が不規則になるなら, 錠剤が密集状態にあっても錠剤同士が付着して錠剤の自由落下を妨げることはないよう, 水平面とドラムの装置下台との角度が約10°になるよう装置を調整する。</p> <p>吸湿性の錠剤の場合の試験は, 適切な湿度の雰囲気下で行う必要がある。</p> <p>多くの試料を同時に試験できるよう設計された, 仕切り板を二つ持ったドラムや二つ以上のドラムを備えた装置を利用してもよい。</p>	<p>錠剤の硬度など他の物理的強度の測定を補足するものである。</p> <p>内径283 ~ 291 mm, 深さ36 ~ 40 mmの内面が滑らかな透明な合成樹脂製で, 静電気をおびにくいドラムを用いる(典型的な装置については図参照)。ドラムの一方の側面は取り外しができる。錠剤はドラムの中央から外壁まで伸びている内側半径75.5 ~ 85.5 mmの湾曲した仕切り板に沿ってドラムの回転ごとに転がり落ちる。中心軸リング部の外径は24.5 ~ 25.5 mmとする。ドラムは, 25±1 rpmで回転する装置の水平軸に取り付けられる。したがって, 錠剤は各回転ごとに転がり若しくは滑ってドラム壁に又は他の錠剤の上に落ちる。</p>  <p>図1 錠剤の摩損度試験装置</p> <p><b>操作法</b></p> <p>1錠の質量が650 mg以下のときは, 6.5 gにできるだけ近い量に相当するn錠を試料とする。1錠の質量が650 mgを超えるときは10錠を試料とする。試験前に注意深く錠剤に付着している粉末を取り除く。錠剤試料の質量を精密に量り, ドラムに入れる。ドラムを100回転させた後, 錠剤を取り出す。試験開始前と同様に錠剤に付着した粉末を取り除いた後, 質量を精密に量る。</p> <p>通常, 試験は一回行う。試験後の錠剤試料に明らかにひび, 割れ, あるいは欠けの見られる錠剤があるとき, その試料は不適合である。もし結果が判断しにくいとき, あるいは質量減少が目標値より大きいときは, 更に試験を二回繰り返し, 三回の試験結果の平均値を求める。多くの製品において, 最大平均質量減少(三回の試験の)が1.0%以下であることが望ましい。</p> <p>もし錠剤の大きさや形によって回転落下が不規則になるなら, 錠剤が密集状態にあっても錠剤同士が付着して錠剤の自由落下を妨げることはないよう, 水平面とドラムの装置下台との角度が約10°になるよう装置を調整する。</p> <p>発泡錠やチュアブル錠は, 異なった摩損度を示す。吸湿性の錠剤の場合には, 適切に湿度が調節された条件が試験のために必要である。</p> <p>多くの試料を同時に試験できるよう仕切り板を二つ持ったドラムや二つ以上のドラムを備えた装置を利用してもよい。</p>	

製薬用水の品質管理

新	旧	備考
<p><b>製薬用水の品質管理</b> <i>GZ-2-181</i></p> <p>4.5. 理化学的モニタリング</p> <p>製薬用水システムの理化学的モニタリングは、通例、導電率及び有機体炭素(TOC)を指標として行われる。導電率を指標とするモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ、TOCを指標とするモニタリング(TOCモニタリング)によれば、混在する有機物の総量を評価することができる。これらの理化学的モニタリングは、基本的に日本薬局方一般試験法に規定される導電率測定法 2.51 及び有機体炭素試験法 2.59 を準用して行われるが、モニタリングのための試験には、医薬品各条の試験とは異なる側面があることから、以下にはそれぞれの一般試験法で対応できない部分に対する補完的事項を記載する。</p> <p>なお、各製造施設において、導電率及びTOCを指標とするモニタリングを行う場合、それぞれの指標について適切な警報基準値及び処置基準値を設定し、不測の事態に対する対応手順を定めておく必要がある。</p> <p>4.5.1. 導電率を指標とするモニタリング</p> <p>モニタリング用の導電率測定は、通例、流液型セル又は配管挿入型セルを用いてインラインで連続的に行われるが、製薬用水システムの適切な場所よりサンプリングし、浸漬型セルを用いてオフラインのバッチ試験として行うこともできる。</p> <p>(1) オンライン又はインラインでの測定</p> <p>インラインでの導電率モニタリングでは、通常、測定温度の制御は困難である。したがって、任意の温度でモニタリングしようとする場合には、下記の方法を適用する。</p>	<p><b>製薬用水の品質管理</b> <i>GZ-2-172</i></p> <p>4.5. 理化学的モニタリング</p> <p>製薬用水システムの理化学的モニタリングは、通例、導電率及び有機体炭素(TOC)を指標として行われる。導電率を指標とするモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ、TOCを指標とするモニタリング(TOCモニタリング)によれば、混在する有機物の総量を評価することができる。これらの理化学的モニタリングは、基本的に日本薬局方一般試験法に規定される導電率測定法 2.51 及び有機体炭素試験法 2.59 を準用して行われるが、モニタリングのための試験には、医薬品各条の試験とは異なる側面があることから、以下にはそれぞれの一般試験法で対応できない部分に対する補完的事項を記載する。</p> <p>なお、各製造施設において、導電率及びTOCを指標とするモニタリングを行う場合、それぞれの指標について適切な警報基準値及び処置基準値を設定し、不測の事態に対する対応手順を定めておく必要がある。</p> <p>4.5.1. 導電率を指標とするモニタリング</p> <p>モニタリング用の導電率測定は、通例、流液型セル又は配管挿入型セルを用いてインラインで連続的に行われるが、製薬用水システムの適切な場所よりサンプリングし、浸漬型セルを用いてオフラインのバッチ試験として行うこともできる。</p> <p>以下に製薬用水システムの運転管理にあたり、導電率試験の結果をどのように判断して運転の可否を決定するか、日本薬局方の導電率測定法—2.51—により標準温度(20—)で測定が行われる場合と米国薬局方のGeneral Chapter &lt;645&gt;—WATER CONDUCTIVITYを準用して標準温度以外の温度で測定が行われる場合につき、それぞれの指針を示す。</p> <p>4.5.1.1.—日本薬局方の導電率測定法—2.51—を準用してモニタリングを行う場合</p> <p>「精製水」及び「注射用水」について標準温度(20—)で導電率モニタリングを行う場合、測定温度が20±1—の範囲にあることを確認した後、導電率を測定する。この場合の推奨される許容導電率(処置基準値)は、下記のとおりである。</p> <p>処置基準値：1.1 μS·cm<sup>-1</sup> (20—)</p> <p>なお、上記の処置基準値は、インラインでのモニタリングを想定して設定したものであり、オフラインのバッチ試験として行う場合には、この処置基準値を変更することができる。</p> <p>4.5.1.2.—米国薬局方の&lt;645&gt;—WATER CONDUCTIVITYを準用してモニタリングを行う場合</p> <p>インラインでの導電率モニタリングでは、通常、測定温度の制御は困難である。したがって、標準温度以外の温度でモニタリングしようとする場合には、下記の方法を適用する。なお、この方法は米国薬局方の&lt;645&gt;—WATER CONDUCTIVITY 及び欧州薬局方の製薬用水各条 (“Purified Water”、“Highly Purified Water”及び“Water</p>	<p>一般試験法「2.51 導電率測定法」の測定温度に関する記載内容、及び現状の製薬用水の品質管理の実態を踏まえて、導電率を指標とする品質管理の記載内容を見直すほか、記載を整備する。</p>

新	旧	備考
<p>( ) 温度非補償方式により試料水の温度及び導電率を測定する。</p> <p>( ) 表3から、測定された温度における許容導電率を求める。測定された温度が表3に記載されている温度の間にある場合は、測定された温度よりも低い方の温度における値を許容導電率とする。</p> <p>( ) 測定された導電率が、許容導電率以下であれば、導電率試験適合とする。許容導電率を超える場合は、<u>オフラインでの測定を行う</u>。</p> <p>表3 異なる測定温度における許容導電率<sup>*</sup> (略)</p> <p>(2) オフラインでの測定</p> <p>( ) 下記の方法により、容器に採水後、強くかき混ぜることによって、大気中から二酸化炭素を平衡状態になるまで吸収させ、大気と平衡状態になった試料の導電率を測定する。</p> <p>( ) 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度を25±1 に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分当たりの導電率変化が0.1 μS・cm<sup>-1</sup>以下となったときの導電率を本品の導電率(25 )とする。</p> <p>( ) 前項で得られた導電率(25 )が2.1 μS・cm<sup>-1</sup>以下であれば、導電率試験適合とし、それを超える場合は不適合と判定する。</p> <p>4.5.2. TOCモニタリング</p> <p>「精製水」及び「注射用水」のTOCの規格限度値はいずれも「0.50 mg/L以下」(500 ppb以下)とされているが、製薬用水の各製造施設は、製薬用水システムの運転管理にあたり、別途警報基準値と処置基準値を定めてTOCモニタリングを行うことが望ましい。</p> <p>推奨されるTOCの処置基準値は、下記のとおりである。 処置基準値： 300 ppb (インライン) 400 ppb (オフライン)</p> <p>水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「3 mg/L以下」(3 ppm以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、上記の管理基準を考慮し、製薬用水製造の原水として使われる水についても、各製造施設において適切な警報基準値及び処置基準値を設けてTOCモニタリングによる水質管理を実施することが望ましい。</p> <p>なお、日本薬局方では有機体炭素試験法 2.59 を定めており、通例、これに適合する装置を用いてTOCの測定を行うが、高純度の水(イオン性の有機物や分子中に窒素、硫黄、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含まれていない純度の高い水)を原水として用いる場合に限り、米国薬局方のGeneral Chapter &lt; 643 &gt; TOTAL ORGANIC CARBON又は欧州薬局方のMethods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USEに定める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムのTOCモニタリングに用いることができる。</p>	<p>for Injection<sup>39</sup>)に記載されている3段階法のうち、第一段階及び第二段階を採用したものである。</p> <p>第一段階(インラインでの測定)</p> <p>( ) 温度非補償方式により試料水の温度及び導電率を測定する。</p> <p>( ) 表3から、測定された温度における許容導電率を求める。測定された温度が表3に記載されている温度の間にある場合は、測定された温度よりも低い方の温度における値を許容導電率とする。</p> <p>( ) 測定された導電率が、許容導電率以下であれば、導電率試験適合とする。許容導電率を超える場合には、第二段階に進む。</p> <p>表3 第一段階 異なる測定温度における許容導電率<sup>*</sup> (略)</p> <p>第二段階(オフラインでの測定)</p> <p>( ) 下記の方法により、容器に採水後、強くかき混ぜることによって、大気中から二酸化炭素を平衡状態になるまで吸収させ、大気と平衡状態になった試料の導電率を測定する。</p> <p>( ) 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度を25±1 に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が0.1 μS・cm<sup>-1</sup>以下となったときの導電率を本品の導電率(25 )とする。</p> <p>( ) 前項で得られた導電率(25 )が2.1 μS・cm<sup>-1</sup>以下であれば、導電率試験適合とし、それを超える場合は不適合と判定する。</p> <p>4.5.2. 有機体炭素(TOC)を指標とするモニタリング</p> <p>「精製水」及び「注射用水」の有機体炭素(TOC)の規格限度値はいずれも「0.50 mg/L以下」(500 ppb以下)とされているが、製薬用水の各製造施設は、製薬用水システムの運転管理にあたり、別途警報基準値と処置基準値を定めてTOCモニタリングを行うことが望ましい。</p> <p>推奨されるTOCの処置基準値は、下記のとおりである。 処置基準値： 300 ppb (インライン)→ 400 ppb (オフライン)</p> <p>水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「3 mg/L以下」(3 ppm以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、上記の管理基準を考慮し、製薬用水製造の原水として使われる水についても、各製造施設において適切な警報基準値及び処置基準値を設けてTOCモニタリングによる水質管理を実施することが望ましい。</p> <p>なお、日本薬局方では有機体炭素試験法 2.59 を定めており、通例、これに適合する装置を用いてTOCの測定を行うが、高純度の水(イオン性の有機物や分子中に窒素、硫黄、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含まれていない純度の高い水)を原水として用いる場合に限り、米国薬局方のGeneral Chapter &lt; 643 &gt; TOTAL ORGANIC CARBON又は欧州薬局方のMethods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USEに定める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムのTOCモニタリングに用いることができる。</p>	

新	旧	備考
<p>ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物の分解前後の導電率の差からTOC量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物が含まれている場合、若しくは分子中に窒素、硫黄、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがあるので、測定対象の水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクを考慮して適切な装置を選択する。</p> <p>4.6. 注射用水の一時的保存</p> <p>注射用水の一時的な保存については、微生物の増殖を厳しく抑制するために高温で循環するなどの方策をとると共に、汚染並びに品質劣化のリスクを考慮し、バリデーションの結果に基づいて適切な保存時間を設定する。</p> <p>5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項</p> <p>製品として流通する容器入りの水(「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)の品質管理に関しては、別途、留意すべき事項が幾つかある。</p> <p>5.1. 滅菌した容器入りの水の製法について</p> <p>「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」の製法としては、次の二つの異なる方法がある。</p> <p>( ) 「精製水」又は「注射用水」を密封容器に入れた後、滅菌する。</p> <p>( ) あらかじめ滅菌した「精製水」又は「注射用水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封する。</p> <p>製造された容器入りの水の無菌性を保証するには、( )の製法では、最終の滅菌工程についてバリデーションを行えば良いのに対して、( )の製法では、全ての工程についてバリデーションを行う必要がある。これは、( )の製法があらかじめ過滅菌などの方法によって滅菌したものを“無菌的に”容器に入れて密封することにより、無菌性を保証しようとするものであるためである。</p> <p>5.2. 容器中での保存に伴う水質変化</p> <p>5.2.1. 無機性不純物(導電率を指標として管理)</p> <p>バルクの精製水又は注射用水の導電率が<math>1.3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}</math>以下(25 )で管理されている場合であっても、それを容器に入れたときには、容器への充填時の空気との接触や保存中におけるプラスチック膜透過に伴う空気中の二酸化炭素の溶け込み及び保存中における容器からのイオン性物質の溶出が原因となって、導電率が上昇する。特に、小容量のガラス容器を用いる場合には、保存中における導電率の変化に注意する必要がある。</p> <p>5.2.2. 有機性不純物(過マンガン酸カリウム還元性物質又はTOCを指標として管理)</p> <p>日本薬局方では、容器入りの水(「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)中の有機性不純物に対しては、古典的な過マンガン酸カリウム還元性物質による管理を求めている。容器入りの水に対するこの規定は、バルクの水において、TOCによる管理(限度値「0.50 mg/L以下」(500 ppb以下))を規定していることと対照的である。これは、容器中での保存により、TOC量が著しく増加する事例があり、バルクの水に整合させてTOCにより規格を設定することが困難と判断されたことによるものである。特に、小容量のプラスチック製容器入りの水については、保存中における容器からの溶出物の増</p>	<p>ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物が含まれている場合、若しくは分子中に窒素、硫黄、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがあるので、測定対象の水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクを考慮して適切な装置を選択する。</p> <p>4.6. 注射用水の一時的保存</p> <p>注射用水の一時的な保存については、微生物の増殖を厳しく抑制するために高温で循環するなどの方策をとるとともに、汚染並びに品質劣化のリスクを考慮し、バリデーションの結果に基づいて適切な保存時間を設定する。</p> <p>5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項</p> <p>製品として流通する容器入りの水(「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)の品質管理に関しては、別途、留意すべき事項が幾つかある。</p> <p>5.1. 滅菌した容器入りの水の製法について</p> <p>「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」の製法としては、次の二つの異なる方法がある。</p> <p>( ) 「精製水」又は「注射用水」を密封容器に入れた後、滅菌する。</p> <p>( ) あらかじめ滅菌した「精製水」又は「注射用水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封する。</p> <p>製造された容器入りの水の無菌性を保証するには、( )の製法では、最終の滅菌工程についてバリデーションを行えばよいのに対して、( )の製法では、全ての工程についてバリデーションを行う必要がある。これは、( )の製法があらかじめ過滅菌等の方法によって滅菌したものを“無菌的に”容器に入れて密封することにより、無菌性を保証しようとするものであるためである。</p> <p>5.2. 容器中での保存に伴う水質変化</p> <p>5.2.1. 無機性不純物(導電率を指標として管理)</p> <p>バルクの精製水又は注射用水の導電率が<math>\pm 0 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}</math>以下で管理されている場合であっても、それを容器に入れたときには、容器への充填時の空気との接触や保存中におけるプラスチック膜透過に伴う空気中の二酸化炭素の溶け込み及び保存中における容器からのイオン性物質の溶出が原因となって、導電率が上昇する。特に、小容量のガラス容器を用いる場合には、保存中における導電率の変化に注意する必要がある。</p> <p>5.2.2. 有機性不純物(過マンガン酸カリウム還元性物質又は有機体炭素(TOC)を指標として管理)</p> <p>日本薬局方では、容器入りの水(「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)中の有機性不純物に対しては、古典的な過マンガン酸カリウム還元性物質による管理を求めている。容器入りの水に対するこの規定は、バルクの水において、TOCによる管理(限度値「0.50 mg/L以下」(500 ppb以下))を規定していることと対照的である。これは、容器中での保存により、TOC量が著しく増加する事例があり、バルクの水に整合させてTOCにより規格を設定することが困難と判断されたことによるものである。特に、小容量のプラスチック製容器入りの水については、保存中における容器からの溶出物の増</p>	

新	旧	備考
<p>加に十分注意する必要がある。</p> <p>容器入りの水において、過マンガン酸カリウム還元性物質による有機性不純物の管理を求めているのは、容器の材質(ガラス、ポリエチレン、ポリプロピレンなど)やサイズ(0.5 ~ 2000 mL)及び保存期間の如何によらず、同一の試験法を用いて試験できるようにするための止むを得ない措置としてとられたものであり、溶存する有機性不純物の限度試験として最適なものとして規定されているわけではない。医薬品の製造業者の責任において、過マンガン酸カリウム還元性物質の代わりにTOCにより品質管理を行うことが望ましい。TOCにより品質管理を行う場合、下記のような目標値により管理することが望ましい。</p> <p>(略)</p>	<p>加に十分注意する必要がある。</p> <p>容器入りの水において、過マンガン酸カリウム還元性物質による有機性不純物の管理を求めているのは、容器の材質(ガラス、ポリエチレン、ポリプロピレンなど)やサイズ(0.5 ~ 2000 mL)及び保存期間の如何によらず、同一の試験法を用いて試験できるようにするための止むを得ない措置としてとられたものであり、溶存する有機性不純物の限度試験として最適なものとして規定されているわけではない。医薬品の製造業者の責任において、過マンガン酸カリウム還元性物質試験の代替法として有機体炭素試験を採用し、TOCにより品質管理を行うことが望ましい。TOCにより品質管理を行う場合、下記のような目標値により管理することが望ましい。</p> <p>(略)</p>	

上記以外の記載上の整備については新旧対照表中には提示していない。

資料 2 - 1

## 参考情報改正（案）

令和4年7月26日  
日本薬局方部会

## 目 次

### 参考情報(案)

G0. 医薬品品質に関する基本的事項 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〈G0-3-181〉	1
G1. 理化学試験関連 システム適合性〈G1-2-181〉	2
近赤外吸収スペクトル測定法〈G1-3-161〉	3
液の色に関する機器測定法〈G1-4-181〉	3
クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方(クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理)〈G1-5-181〉	5
G2. 物性関連 せん断セル法による粉体の流動性測定法〈G2-5-181〉	7
G4. 微生物関連 微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理〈G4-11-181〉	9
G5. 生薬関連 日本薬局方収載生薬の学名表記について〈G5-1-181〉	14
G6. 製剤関連 錠剤の摩損度試験法〈G6-5-181〉	14
G9. 医薬品添加剤関連 製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について〈G9-1-181〉	15
GZ. その他 製薬用水の品質管理〈GZ-2-181〉	16

## 1 参考情報 改正事項

2 参考情報 G0. 医薬品品質に関する基本的事項 化学合成  
3 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 を次  
4 のように改める。

### 5 化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不 6 純物に関する考え方 (G0-3-181)

#### 7 1. 化学合成医薬品中に含まれる不純物の種類とその管理に際 8 して準拠すべきガイドライン

9 化学合成医薬品中に存在する不純物は、有機不純物、無機不  
10 純物及び残留溶媒に大別される。新有効成分含有医薬品では、  
11 以下に示す医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という)で合  
12 意されたガイドラインに基づきこれらの不純物は管理されてい  
13 る。すなわち、有機不純物については、原薬は平成9年4月1日  
14 以降の製造承認申請から、また、製剤は平成11年4月1日以降  
15 の製造承認申請から、それぞれ「新有効成分含有医薬品のうち  
16 原薬の不純物に関するガイドラインについて(平成7年9月25日  
17 薬審第877号)」(以下「ICH Q3Aガイドライン」という)<sup>1)</sup>並び  
18 に「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイド  
19 ラインについて(平成9年6月23日薬審第539号)」(以下「ICH  
20 Q3Bガイドライン」という)<sup>2)</sup>に基づいて規格が設定されている。  
21 一方、無機不純物については、日局の基準値や既知の安全性デ  
22 ータに基づいて設定されていたところであるが、平成29年4月  
23 1日以降の製造販売承認申請から「医薬品の元素不純物ガイド  
24 ラインについて(平成27年9月30日薬食審査発0930第4号)」(以  
25 下「ICH Q3Dガイドライン」という)が、残留溶媒については、  
26 平成12年4月1日以降の製造承認申請から「医薬品の残留溶媒  
27 ガイドラインについて(平成10年3月30日医薬審第307号)」(以  
28 下「ICH Q3Cガイドライン」という)が適用されている。不純  
29 物の中でもDNA反応性不純物については、主として平成28年1  
30 月15日以降の製造承認申請から「潜在的発がんリスクを低減  
31 するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管  
32 理ガイドラインについて(平成27年11月10日薬食審査発1110第  
33 3号)」が適用されている。また、有機不純物の一種である光学  
34 対掌体については、ICH Q3Aガイドラインは対象外としてい  
35 るものの、その後公表された「新医薬品の規格及び試験方法  
36 の設定について(平成13年5月1日医薬審第568号)」(以下  
37 「ICH Q6Aガイドライン」という)では管理すべき不純物とし  
38 て規定され、測定可能な場合にはICH Q3Aガイドラインの原  
39 則に従い、管理されるべきであるとされた。

40 品質確保の観点から新有効成分含有医薬品以外の医薬品にお  
41 いても上記ガイドラインに準じた不純物の管理が求められてい  
42 るところであり、製造販売承認申請(あるいは製造販売承認事  
43 項一部変更承認申請)がなされる場合に適宜これらのガイドラ  
44 インが適用される。残留溶媒は日局17の通則で、全ての日局  
45 収載医薬品が医薬品各条において規定する場合を除き、原則と  
46 して一般試験法の残留溶媒に係る規定に従って管理されなけれ  
47 ばならないことが明記され、管理されることとなった。また、

48 元素不純物に関しては日局への取込みとして試験法と管理方法  
49 の収載を段階的に進めてきた。日局18では、通則34の項にお  
50 いてICH Q3Dガイドラインに基づく元素不純物に係る規定を  
51 設け、併せて一般試験法「元素不純物試験法(2.66)」と参考  
52 情報「製剤中の元素不純物の管理」を統合すると共にICH  
53 Q3Dガイドラインの改正を反映した一般試験法「元素不純物  
54 (2.66)」を収載した。

#### 55 2. 有機不純物の管理に関するICH Q3A及びQ3Bガイドラインの 56 考え方

57 ICH Q3A及びQ3Bガイドラインは、新薬の開発段階におい  
58 て得られる情報を基に有機不純物の規格値を設定することを求  
59 めている。ICH Q3Aガイドラインでは、原薬中の不純物につ  
60 いて、化学的観点並びに安全性の観点から検討対象とすべき事  
61 項に言及している。ICH Q3BガイドラインはQ3Aガイドラ  
62 インを補完するものであり、基本的考え方は同一である。化学的  
63 観点の事項としては、不純物の分類と構造決定と報告の方法、  
64 規格の設定及び分析法の検討が含まれ、安全性の観点の事項と  
65 しては、安全性試験及び臨床試験に用いられた原薬のロット中  
66 に全く存在しなかったか、あるいはかなり低いレベルでしか存  
67 在しなかった不純物の安全性を確認するための指針が含まれて  
68 いる。

69 安全性の確認とは、規格に設定された限度値のレベルでの  
70 個々の不純物又は不純物全体の安全性を立証するために必要な  
71 データを集めて評価する作業のことである。不純物の判定基準  
72 の妥当性に関する安全性の側面からの考察を製造販売承認申請  
73 時の添付資料に記載することとする。既に安全性試験や臨床試  
74 験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在し  
75 ているすべての不純物については、試験に用いられた試料中に  
76 存在するレベルまでは安全性が確認されたものと通常考えるこ  
77 とができる。

78 ガイドラインに従い得られたデータに基づき、個別規格設定  
79 不純物、個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定  
80 される。原薬の場合、個別規格を設定しない不純物の閾値は、  
81 1日当たりの原薬の摂取量に依存して定められており、最大1  
82 日投与量が2 g以下の場合0.10%と規定されており、0.10%を  
83 超える不純物は個別規格を設定する必要がある。

84 また、製剤に関しては、ICH Q3Bガイドラインでは、原薬  
85 の分解生成物又は原薬と添加剤若しくは一次包装との反応によ  
86 る生成物を対象としている。したがって、原薬中の分解生成物  
87 以外の有機不純物(副生成物や合成中間体など)は、製剤中の不  
88 純物として認められたとしても既に原薬の規格として管理され  
89 ていることから、個別規格を設定する必要はないが、製剤中で  
90 増加する分解生成物は規格を設定する必要がある。

#### 91 3. 日局収載品目における有機不純物の管理の原則

92 従前より、日局においては、ICH Q3A及びQ3Bガイドラ  
93 インに従って不純物を管理していた医薬品については日局収載時  
94 にICH Q3A及びQ3Bガイドラインに従って、個別規格設定不  
95 純物、個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定さ  
96 れている(なお、収載時期が古くこれらガイドラインが適用さ  
97 れる前に収載された医薬品についてはこの限りでない。ただし、  
98 これらの日局収載医薬品であっても、新たに製造販売承認申請  
99 などがなされる場合には、必要に応じてICH Q3A及びQ3Bガ  
100 イドラインに準じた不純物の管理が求められる場合がある)。  
101 設定に際しては、原案作成会社から提出される開発時の分析デ

1 ータに加え、製造が安定した後の商業生産時のロットの不純物  
2 の分析データが評価の対象となる。安全性の評価は、承認時に  
3 実施されていることから、日局収載時に改めて実施されること  
4 はない。

5 ICH Q3A及びQ3Bガイドラインでは、化学的合成法で製造  
6 される原薬及びこの原薬を用いて製造される製剤中の不純物を  
7 対象としており、日局においても同様に、生物薬品(バイオテ  
8 クノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)、ペプチド、オ  
9 リゴヌクレオチド、放射性医薬品、醗酵生成物、醗酵生成物を  
10 原料とした半合成医薬品、生薬及び動植物由来の医薬品は対象  
11 としない。

12 ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの原則に従って評価された  
13 有機不純物を日局純度試験として収載する際に、日局の運用上  
14 の合理性を考慮し、独自の修正がなされている。①例外的な場  
15 合を除き不純物標準品は設定されず、不純物を液体クロマトグ  
16 ラフィーで同定する場合には、原薬に対する不純物の相対保持  
17 時間により行われる。②高純度の医薬品で特定されない不純物  
18 (0.1%以下)のみが設定されている場合、不純物総量の設定は  
19 通例免除される。③規格値を実測値ベースのみで設定すると、  
20 多数の不純物が少しずつ異なる規格値を有することになる場合  
21 は、代表的な少数の規格値から構成されるように考慮する。④  
22 不純物の化学構造情報や化学名は開示しない。これらの措置に  
23 より、不純物標準品を使用することなく不純物の管理が可能で  
24 あり、高純度の医薬品に関しては、システム適合性試験を簡略  
25 化することを可能としている。

26 一方、相対保持時間を利用して不純物を同定する方法は、カ  
27 ラム依存的であり、適切なカラムが入手できないと分析が困難  
28 になることから、日局17では、原薬の純度試験の設定に際し  
29 て、不純物標準品を用いる分析方法も並行して認めることとし  
30 た。さらに、原則として光学対掌体を含め、不純物の情報とし  
31 て化学名及び構造式を日局においても開示する方針とされた。

32 なお、ICH Q3Aガイドラインでも言及されているように、  
33 不純物の構造決定は不完全な場合も存在する。そのため、各条  
34 中のその他の項で開示する化学構造は、NMRなどにより確定  
35 されている構造の他、合成経路などから推定される化学的に妥  
36 当な構造を含めて示している。その際、立体化学が確定してい  
37 ない場合には、当該部分の構造は波線を用いて表記し、当該炭  
38 素に結合している水素は記載せず(構造を示すうえで必須であ  
39 る場合を除く)、化学名には*R*体と*S*体、*E*体と*Z*体の別を記載  
40 しないこととする。

41 製剤の有機不純物に対する純度試験に関しても日局に収載さ  
42 れる際に独自の配慮がなされる場合がある。日局においても、  
43 製剤中の不純物として、原薬と添加剤若しくは一次包装との反  
44 応による生成物に由来する不純物が規定される。これら不純物  
45 は、処方依存的であり、異なる処方では、生成してこない場合  
46 もある。多様な処方を許容する公定書である日局においては、  
47 一律に各条において規定することが適当でない場合には、「別  
48 に規定する」として承認の際の規定に委ねられる場合がある。

49 新たに日局各条に医薬品を収載する際に不純物の規格を見直  
50 す場合には、以下の考え方に従って不純物の規格値が再検討さ  
51 れる場合がある。すなわち、ICH Q6Aガイドラインは、製造  
52 販売承認申請時に得られているデータには限りがあり、それが  
53 判定基準を設定するのに影響を及ぼし得ることを考慮する必要  
54 があることを指摘している。不純物に関しても、製造段階では、

55 開発段階で得られた不純物のプロファイルと異なる不純物プロ  
56 ファイルが得られることがあり、製造段階における不純物プロ  
57 ファイルの変化については、必要に応じて考慮されるべきであ  
58 るとされている。この考えに従い、日局収載時に規格設定の対  
59 象となる不純物については、開発段階で得られる情報のほか、  
60 製造段階における不純物プロファイルの変化がある場合にはそ  
61 の情報、更に製品製造が安定生産に至った後の段階(以下「安  
62 定製造段階」という)での情報も考慮される。

63 しかしながら、安定製造段階で十分に低いレベルとなった、  
64 若しくは検出されなくなった不純物について、個別規格設定の  
65 候補化合物リストからむやみに外すことは望ましくない。日局  
66 収載医薬品については、医薬品各条の規格に適合することで医  
67 薬品として認められることになるが、原案作成会社の原薬とは  
68 製造方法が同一ではない後発医薬品などの場合、不純物のプロ  
69 ファイルが異なり、それらの不純物を含有することも想定され  
70 るからである。日局収載時に開発段階で検出された結果に基づ  
71 き情報を提供することは、日局医薬品として流通する原薬及び  
72 製剤に含まれる不純物を網羅することにつながる可能性がある。

73 したがって、安定製造段階で十分に低いレベルとなった、若  
74 しくは検出されなくなった不純物について、日局の個別規格設  
75 定リストから外す際には、ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの  
76 考え方に基づき安全性の観点から十分に設定の必要性が検討さ  
77 れる。

78 また、不純物標準物質を用いて不純物を特定する方法で承認  
79 された原薬については、日局各条においても、原則として、特  
80 定された不純物が同定可能となるように適切に規格及び試験方  
81 法を設定することが望ましい。なお、製造時における不純物の  
82 管理に関しては、出荷試験、工程内試験及び工程パラメーター  
83 の管理を含め適切な管理戦略を設定し、不純物を管理すること  
84 が可能である。

#### 85 4. 参考資料

- 86 1) ICH: Guideline for Q3A, Impurities in New Drug  
87 Substances.
- 88 2) ICH: Guideline for Q3B, Impurities in New Drug  
89 Products.

90 参考情報 G1. 理化学試験関連 システム適合性 を次の  
91 ように改める。

#### 92 システム適合性〈G1-2-181〉

93 試験結果の信頼性を確保するためには、日本薬局方などに収  
94 載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験  
95 に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該  
96 試験法が目的に適用試験結果を与えることをあらかじめ検証す  
97 ることが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システム  
98 の稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試  
99 験を行う必要がある。

#### 100 1. システム適合性の意義

101 「システム適合性」とは、試験法の適用時に目的に適用試験  
102 結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試  
103 験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するため

1 の試験方法と適合要件について規定したものであり、通常、一  
2 連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われる。  
3 システム適合性の試験方法及び適合要件は、医薬品の品質規格  
4 に記載される試験方法の中で規定する。規定されたシステム適  
5 合性の適合要件が満たされない場合には、その分析システムを  
6 用いて行った品質試験の結果を採用してはならない。

7 システム適合性は、機器分析法による多くの規格試験法に不  
8 可欠な規定である。この規定は、装置、電子的情報処理系、分  
9 析操作及び分析試料、更には試験者から構成される分析システ  
10 ムが、全体として適切な状態にあることを確認するための試験  
11 方法と適合要件を当該試験法の中に規定することによって、シ  
12 ステムとして完結するとの考え方に基づいている。

13 **2. システム適合性設定時の留意事項**

14 規格試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の  
15 目的と用いられる分析法のタイプに依存している。また、シス  
16 テム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用  
17 する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態  
18 を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ  
19 簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。

20 例えば、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィー  
21 を用いた定量的な純度試験の場合には、システムの性能(試験  
22 対象物質を特異的に分析し得ることの確認)、システムの再現  
23 性(繰返し注入におけるばらつき程度の確認)、検出の確認(限  
24 度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認)などの項目  
25 について設定する。ただし、面積百分率法において、マトリッ  
26 クスの影響が評価され、分析対象物の性質を考慮して管理すべ  
27 き最低濃度レベルの溶液を用いる等、適切な検出の確認が設定  
28 されている場合、システムの再現性の規定が不要な場合がある。

29 クロマトグラフィーにおけるシステム適合性の規定は、クロ  
30 マトグラフィー総論(2.00)、又は、液体クロマトグラフィー  
31 (2.01)に従う。日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフ  
32 ー(2.01)」に記載されたシステム適合性の規定を補完する  
33 事項について以下に記載する。

34 **2.1. 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーの**  
35 **システムの再現性について**

36 **2.1.1. 許容限度値の設定**

37 日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー(2.01)」  
38 のシステム適合性の項に「繰返し注入の回数は6回を原則とす  
39 る」、また、「システムの再現性の許容限度値は、当該試験法  
40 の適用を検討した際のデータと試験に必要なとされる精度を考慮  
41 して、適切なレベルに設定する。」と規定されていることから、  
42 6回繰返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして  
43 設定する。なお、日本薬局方収載の医薬品各条に規定された試  
44 験法により試験を行う場合には、当該各条に規定された許容限  
45 度値に従う。

46 (i) 原薬の定量法(原薬の含量がほぼ100%、あるいはそれに近  
47 い場合): 分析システムが、製品中の有効成分含量のばらつき  
48 の評価に適切な精度で稼働していることを確認できるレベルに  
49 設定する。例えば、含量規格の幅が、液体クロマトグラフィー  
50 を用いた定量法において含量規格として設定されることの多い  
51 98.0 ~ 102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以  
52 下」を目安として適切に設定する。

53 (ii) 製剤の定量法: 製剤の含量規格の幅、並びに原薬の定量法  
54 におけるシステム再現性の規定(原薬と製剤に同様の試験法が

55 用いられている場合)を考慮に入れて、適切に設定する。  
56 (iii) 類縁物質試験: 標準溶液やシステム適合性試験用溶液など、  
57 システム再現性の試験に用いる溶液中の有効成分濃度を考慮し  
58 て、適切に設定する。試料溶液を希釈し、0.5 ~ 1.0%の有効  
59 成分濃度の溶液を調製して、システム再現性の試験に用いる場  
60 合には、通例、「2.0%以下」を目安として適切に設定する。

61 なお、上記の目安は、ガスクロマトグラフィーの場合には適  
62 用しない。

63 **2.1.2. システムの再現性の試験の質を落とさずに繰返し注入**  
64 **の回数を減らす方法**

65 日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー(2.01)」  
66 のシステム適合性の項に「繰返し注入の回数は6回を原則とす  
67 るが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分  
68 が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6  
69 回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達  
70 成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、  
71 繰返し注入の回数を減らしてもよい。」と規定されている。こ  
72 れと関連して、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰返  
73 し注入の回数を減らす方法を以下に示した。この方法により、  
74 必要な場合には、繰返し注入の回数を減らして設定することが  
75 でき、また変更可能である。

76 システムの再現性の試験の質を繰返し注入の回数が6回( $n=$   
77  $6$ )の試験と同等に保つために、 $n=3 \sim 5$ の試験で達成すべき  
78 ばらつきの許容限度値を下記の表に示した。

79 しかしながら、繰返し注入の回数を減らすということは、シ  
80 ステムの再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すとい  
81 うことであり、装置が適切に維持管理されることがより重要と  
82 なることに留意する必要がある。

表 システムの再現性の試験の質を $n=6$ の試験と同等に保  
つために $n=3 \sim 5$ の試験で達成すべきばらつきの許容  
限度値\*

		許容限度値(RSD)					
		1.0%	2.0%	3.0%	4.0%	5.0%	10.0%
$n=6$ の試験に規 定されたばらつ きの許容限度値							
達成すべ きばらつ きの許容 限度値	$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%
	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%
	$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%

\* 排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。

83 **参考情報 G1. 理化学試験関連 近赤外吸収スペクトル測**  
84 **定法 を削る。**

85 **参考情報 G1. 理化学試験関連 に液の色に関する機器測**  
86 **定法 及び クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージ**  
87 **における管理戦略と変更管理の考え方(クロマトグラフィーの**  
88 **ライフサイクルにおける変更管理) を加える。**

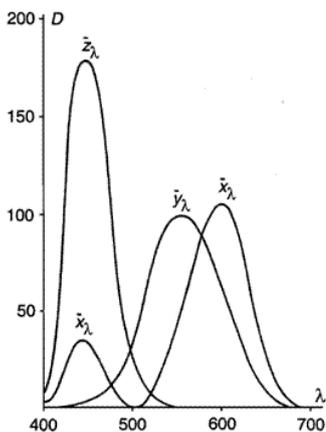
89 **液の色に関する機器測定法 (G1-4-181)**

90 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。

1 なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、  
 2 調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「 $\blacklozenge$ 」  
 3 で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとし  
 4 た項は「 $\circ$ 」で囲むことにより示す。  
 5 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医  
 6 療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

7 1. 原理

8 測定される物質の色は第一にその物質の吸収特性に依存する。  
 9 しかし、光源の違い、光源のスペクトルのエネルギー、測定者  
 10 の視感度、サイズの違い、背景の違い及び見る方向の違いのよ  
 11 うな種々の条件によっても色の見え方は異なる。色相、明度  
 12 (又は輝度)及び彩度は色の三属性とされている。決められた条  
 13 件のもとで機器分析を行えば色の数値化は可能である。どのよ  
 14 うな色の機器分析においても、ヒトの目が3タイプの受容体  
 15 を通して色を見るということに基づいている。  
 16 色の測定において、機器分析法は目視による色の主観的な観  
 17 察よりも客観的なデータを得ることができる。適切な保守管理  
 18 及び校正を行うことで機器分析法により正確で、精度よく、更  
 19 に経時的に変化しない一定の色の測定値を得ることができる。  
 20 正常な色覚を持つヒト被験者による広範囲なカラーマッチング  
 21 実験を通して、分散係数(荷重係数)を可視スペクトル範囲のそ  
 22 れぞれの波長で求めて、その波長の光による各受容体の相対的  
 23 な刺激量を求めた。国際照明委員会(CIE)は、測色標準観測者  
 24 が対象(視野)を認識する光源及び光の角度を考慮したモデルを  
 25 開発した。溶液の色の目視テストにおいては視角2°の視野及び  
 26 散乱昼光を用いる必要がある。ヒトの目の平均的な感受性は  
 27  $\bar{x}_\lambda$ ,  $\bar{y}_\lambda$ 及び $\bar{z}_\lambda$ の分散係数で表される(図1)。



28  
 29 図1 CIE視角2°の視野でのヒトの目の平均的感受性(D:分  
 30 散係数;λ:波長nm)

31 全ての色における各受容体タイプの刺激量は3刺激値(X, Y  
 32 及びZ)によって定義される。

33 分散係数と3刺激値(X, Y及びZ)の関係は次の積分で表され  
 34 る。 $\blacklozenge$ 日本産業規格Z 8120の定義によると、一般に可視光の波  
 35 長範囲の短波長限界は360 ~ 400 nm, 長波長限界は760 ~  
 36 830 nmにあると考えてよい。 $\circ$

37 
$$X = k \int_0^{\infty} \bar{x}_\lambda S_\lambda d\lambda$$

38 
$$Y = k \int_0^{\infty} \bar{y}_\lambda S_\lambda d\lambda$$

39 
$$Z = k \int_0^{\infty} \bar{z}_\lambda S_\lambda d\lambda$$

40 
$$k = 100 / \int_0^{\infty} \bar{y}_\lambda S_\lambda d\lambda$$

41 k: 一つの受容体タイプと使用した光源を特徴付ける基準化  
 42 係数  
 43 S<sub>λ</sub>: 光源の相対分光分布  
 44  $\bar{x}_\lambda$ ,  $\bar{y}_\lambda$ 及び $\bar{z}_\lambda$ : CIE 視角2°の視野の測色標準観測者にお  
 45 けるカラーマッチング分散係数  
 46  $f_\lambda$ : 物質の分光透過率係数T<sub>λ</sub>  
 47 λ: 波長(nm)

48 実際の3刺激値の計算において、積分は次式に示すように近  
 49 似的な和で求める。

50 
$$X = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta \lambda$$

51 
$$Y = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta \lambda$$

52 
$$Z = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta \lambda$$

53 
$$k = \frac{100}{\sum_{\lambda} S_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} \Delta \lambda}$$

54 3刺激値を用いてCIEのLab色空間座標: L\*(明度又は輝度),  
 55 a\*(赤色-緑色)及びb\*(黄色-青色)を計算することができる。  
 56 これらは次のように定義される。

57 
$$L^* = 116f(Y/Y_n) - 16$$

58 
$$a^* = 500[f(X/X_n) - f(Y/Y_n)]$$

59 
$$b^* = 200[f(Y/Y_n) - f(Z/Z_n)]$$

60 ここで、

61 
$$X/X_n > (6/29)^3 \text{ のとき } f(X/X_n) = (X/X_n)^{1/3}$$

62 それ以外の場合は

63 
$$f(X/X_n) = 841/108(X/X_n) + 4/29$$

64 
$$Y/Y_n > (6/29)^3 \text{ のとき } f(Y/Y_n) = (Y/Y_n)^{1/3}$$

65 それ以外の場合は

66 
$$f(Y/Y_n) = 841/108(Y/Y_n) + 4/29$$

67 
$$Z/Z_n > (6/29)^3 \text{ のとき } f(Z/Z_n) = (Z/Z_n)^{1/3}$$

68 それ以外の場合は

69 
$$f(Z/Z_n) = 841/108(Z/Z_n) + 4/29$$

70 X<sub>n</sub>, Y<sub>n</sub>及びZ<sub>n</sub>は精製水の3刺激値である。

71 分光光度法において、透過率は、可視スペクトルの全範囲の

1 異なる任意の波長で得られる。そしてそれらの値と視角 $2^\circ$ の視  
2 野の測色標準観測者及びCIE標準光源Cの荷重係数  $\bar{x}_\lambda$ ,  $\bar{y}_\lambda$ 及  
3 び  $\bar{z}_\lambda$ を使って3刺激値を計算する(CIEの刊行物参照)。

#### 4 2. 分光光度法

5 装置に添付されている操作法に従い適切に分光光度計を操作  
6 し、10 nm以下の間隔で少なくとも400 nmから700 nmで透過  
7 率 $T$ を求める。透過率は%で表わせる。3刺激値 $X$ ,  $Y$ 及び $Z$ 並  
8 びに色空間座標 $L^*$ ,  $a^*$ 及び $b^*$ を計算する。

#### 9 3. 色調の測定

10 装置に添付されている操作法に従い装置の校正を行う。シス  
11 テムの性能試験は装置の使用状況によって各測定前又は決めら  
12 れた間隔ごとに行う。そのために測定範囲において適切な標準  
13 物質(装置の製造元が求める保証されたフィルター又は標準液)  
14 を用いる。

15 装置の操作法に従い操作し、同じ測定条件(例えば、セル長、  
16 温度など)で検液と標準液を測定する。

17 透過率の測定には、標準として精製水を用い、可視スペクト  
18 ルの全ての波長で透過率を100.0%とする。

19 CIE標準光源Cの荷重係数  $\bar{x}_\lambda$ ,  $\bar{y}_\lambda$ 及び  $\bar{z}_\lambda$ を使い、色空間座  
20 標 $L^*=100$ ,  $a^*=0$ 及び $b^*=0$ に対する3刺激値を適切に計算す  
21 る。

22 標準測定は、精製水又は新たに調製した色の比較液の色空間  
23 座標を用いて行われるか、若しくは同じ条件で測定された装置  
24 の製造元のデータベースにあるそれぞれの色空間座標を用いて  
25 行われる。

26 検液が濁っていたり、霞んでいたりしているときは、ろ過又  
27 は遠心分離する。ろ過又は遠心分離しない場合は、濁りや霞を  
28 結果として報告する。気泡が入らないようにし、入った場合は  
29 除去する。

30 色、色差又は決められた色との差に関して、機器分析法を用  
31 いて二つの溶液を比較する。検液 $t$ と色の比較液 $r$ の色差 $\Delta E^*_{tr}$   
32 を次式で求める。

$$33 \Delta E^*_{tr} = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

34 ここで、 $\Delta L^*$ ,  $\Delta a^*$ 及び $\Delta b^*$ は色空間座標における差である。

35 CIE $Lab$ 色空間座標の代わりにCIE $LCh$ 色空間座標を用いる  
36 こともできる。

#### 37 4. $L^*a^*b^*$ 色空間内の位置の評価

38 測定機器から $L^*a^*b^*$ 色空間の範囲内で検液の実際の位置に  
39 関する情報が得られる。適切なアルゴリズムを用いることによ  
40 って、対応する色の比較液との比較(「検液は色の比較液XYと  
41 同じ」又は「検液は色の比較液XYに近い」若しくは「検液は  
42 色の比較液XYとXZの間」など)ができる。

### 43 クロマトグラフィーのライフサイクル各ステ 44 ージにおける管理戦略と変更管理の考え方 45 (クロマトグラフィーのライフサイクルにお 46 ける変更管理) 〈G1-5-181〉

47 医薬品の分析法(分析手法)は、目的に適った試験結果を与え  
48 るよう設定されなければならない。このことは、分析法のデザ  
49 インから、開発、適格性評価、そして継続的検証に至るまでの分

50 析法ライフサイクル全体において考慮される必要がある。医薬  
51 品開発の特に製造管理及び品質管理の分野においては、品質リ  
52 スクアセスメントによるライフサイクル全体にわたる系統立っ  
53 た品質確保の取り組みが実践されている(参考情報「品質リス  
54 クマネジメントの基本的考え方」(G0-2-170))。同様の取り組  
55 みを分析法のライフサイクル各ステージにおける管理戦略とし  
56 て適用する取り組みが示されている<sup>1)4)</sup>。

57 医薬品やその構成成分、不純物の分析手法の中で各種クロマ  
58 トグラフィーが汎用されている。このような中、クロマトグラ  
59 フィーを用いた試験法に関する国際調和に伴い、分析条件の変  
60 更に関する手引きが示された(クロマトグラフィー総論  
61 〈2.00〉)。しかし、分析条件変更の要因やタイミングは様々で  
62 あり、ライフサイクル全般における位置づけを考慮した変更管  
63 理が必要となる。そこで、本参考情報では、クロマトグラフィー  
64 のライフサイクル各ステージにおける管理戦略策定の方法論  
65 を段階ごとに概括し、分析法の変更を含む分析法の管理がより  
66 効率的に行われることを目的とする。下記に示す方法論は、新  
67 たな規制要件の追加や緩和を意図するものではなく、従来、試  
68 験室で行われてきた作業を系統的に文書化したものととらえる  
69 ことができる。また、公的試験検査機関での医薬品品質試験に  
70 においても本文書に記載の変更管理の考え方が参考となる。

#### 71 1. 試験の目的に適う試験結果を与える分析法

72 分析法をデザイン・開発する前に、まずは、分析法開発の目  
73 的・目標(目標プロファイル)が暫定的に設定され、開発後期に  
74 かけて最終化されていく。クロマトグラフィーを有効成分など  
75 の定量分析に用いる場合は、報告される結果が、不純物や添加  
76 剤などの存在下で、表示量を含む一定の範囲にわたり、ある真  
77 度と精度により分析対象物を定量できなければならない。また、  
78 不純物の定量試験では、報告の閾値<sup>5)</sup>から規格限度値の120%  
79 の範囲内で、試料中に存在する様々な成分の存在下で、ある真  
80 度と精度により不純物を定量できなければならない。5項で述  
81 べるように、例えば、不純物プロファイルの変化などにより、  
82 分析法を変更する、あるいは分析法自体が不要となることもあ  
83 るが、この分析法の目標プロファイルはライフサイクル全般に  
84 わたり、分析性能特性が適切であるかどうかの指標となり得る  
85 り。ここで、分析性能特性とは、主として、参考情報「分析法  
86 バリデーション」〈G1-1-130〉の“分析能パラメーター”で評  
87 価される特性である。(日本薬局方に規定する試験法では、医  
88 薬品各条に示された規格値や判定基準が目標プロファイルとな  
89 り得る。)

#### 90 2. クロマトグラフィー案の策定と開発

91 分析法の目標プロファイルが提案されると、これを基に分析  
92 法の案を策定し、分析法の確立を行う。確立の過程においては、  
93 リスクアセスメントを行うことで、分析システムを含む一連の  
94 分析操作における変動要因とそれらが報告値に与える影響の理  
95 解が深まる。特性要因図(石川ダイアグラム)などの手法により  
96 変動要因を探り、その原因を探り、排除していくことになる。  
97 その際、真度や精度だけでなく、それらに影響を与える特異性  
98 や直線性など、目標プロファイルで提案した関連する様々な分  
99 析能パラメーターの妥当性が確認される。一連の妥当性確認に  
100 より、分析法の目標となるプロファイルはキーとなる分析性能  
101 特性に反映され<sup>1)</sup>、同時にそれらの実験の結果から、変動要因  
102 を特定し、分析法を修正していくことが可能になる。また、実  
103 験計画法(DOE)などにより、変動要因間の関係性を明らかにす

1 ると共に、分析法が異なった状況で行われた場合に起こり得る  
2 変動の程度を調べることができる。そして、管理すべき変動要  
3 因とその許容可能な変動範囲が明確になり、分析法が最適化さ  
4 れていく。この分析法策定の過程で取得された適切な実験結果  
5 を、バリデーションデータに代わるものとして使用できる場合  
6 がある。

7 リスクアセスメントの結果から管理戦略を策定する。管理項  
8 目としては、例えば、温度、試料溶液の安定性、繰返し回数  
9 なども含まれるだろう。後述のようにシステム適合性の要件も  
10 あるだろう。

11 変動的な変動要因(例えば移動相pHやカラムサイズ)として  
12 管理できない、分析法に残されている変動要因の影響を評価す  
13 るため、適切なチェック試験としてシステム適合性試験  
14 (System suitability test)が設定される(参考情報「システム適  
15 合性」〈GI-1-181〉)。したがって、システム適合性試験は、以  
16 下に記す分析性能の適格性評価段階では、最小限の管理手法と  
17 して考慮されるべきである。システム適合性試験は、影響され  
18 得る分析性能特性に焦点を当てて、目標プロファイルの要件を  
19 満たすと考えられることが保証されるように設定される必要が  
20 ある。システム適合性試験では、例えば、分離度やシンメトリ  
21 係数などが設定される。

### 22 3. 適格性評価の準備段階

23 変動要因の明確化、集積された知識により、分析法の管理戦  
24 略が提案され、分析能力が適格となる準備が整う。

25 すなわち、既に日本薬局方に規定する試験法が存在する場合  
26 は、当該試験法をベースとして、更に実際の分析を行う試験室  
27 でどの程度追加の変動要因があるか、どこまで事前の情報が得  
28 られているかをあらかじめ把握・検討する必要がある。追加の  
29 変動要因には、例えば、試料、試薬、施設、機器、更に、それ  
30 らの変動に伴い生じ得る繰返しの回数が挙げられる。日本薬局  
31 方に規定する試験法を適用する際、多くの場合は試験者が当該  
32 分析法の開発の間に得られた知識や理解を有していないため、  
33 試験者はこの追加の変動要因に起因するリスクの可能性を認識  
34 し、分析性能の適格性評価などにより、上記リスクが適切に軽  
35 減されるように保証する必要がある。(独立行政法人医薬品医  
36 療機器総合機構のウェブサイトで開催されているカラム情報な  
37 どは事前の情報として有用だろう)。

### 38 4. 分析性能の適格性評価

39 適格性評価の目的は、日常的に使用される試験室で分析法が  
40 目標プロファイルを常に満たすことを確認することである。適  
41 格性評価のための試験実施に当たっては、プロトコルが作成  
42 され、手順書と適切な管理に従って実行される。試験の結果、  
43 例えば、報告値のばらつきが目標プロファイルの要件を超える  
44 恐れがある場合には、当該試験室に対して管理戦略が最適化さ  
45 れているか検討し、変動要因を特定し、分析法の管理戦略が改  
46 善・改訂されることもある。日常的に使用される試験室で分析  
47 法開発がなされた場合、分析性能の適格性評価を省略できる場  
48 合がある。

49 日本薬局方に規定する試験法適用の際も、実験室や機器が異  
50 なれば、異なる管理戦略が必要になる。日本薬局方に規定する  
51 試験法を実施する試験室における適格性評価のために、医薬品  
52 各条中の規格値や判定基準の意図する目標プロファイルに適用  
53 ように分析法の品質リスクマネジメントのプロセスが考慮され  
54 るべきである。

55 日本薬局方に規定する試験法適用時の適格性評価では、分析  
56 法を確立する際と同程度に分析能パラメーターの妥当性確認を  
57 再度行うことは必須ではないが、参考情報の「分析法バリデー  
58 ション」(GI-1-130)にある分析能パラメーターのうち適切な  
59 ものをを用いて適格性を確認する必要がある。実施内容は、分析  
60 法のタイプ、関連する機器などを考慮する。さらに、試験試料  
61 に由来する要素に留意すべきである。例えば、日本薬局方に規  
62 定する試験法適用の際に、原薬及び製剤により異なる可能性の  
63 ある不純物は、当該試験法の「特異性」に影響を与え得る。シ  
64 ステム適合性試験で分離度が設定されている場合は、まずは、  
65 分離度で影響を確認し、特異性が低下している場合には、分析  
66 結果に与える影響を精査する。分析性能が低下している場合は、  
67 分析条件の検討が必要になるであろう。その他、特に製剤の添  
68 加剤が異なることにより、分析対象物質への妨害(特異性)、検  
69 出(検出限界)、添加回収率(真度)、定量値のばらつき(精度)に影  
70 響を与える可能性があるため、システム適合性試験や参考情報  
71 の「分析法バリデーション」(GI-1-130)にある分析能パラメ  
72 ーターのうち適切なものを用いて適格性評価を行う。

### 73 5. 分析法の継続的な検証

- 74 1) 日常的なモニタリング：この段階では、分析法の性能に関  
75 わるデータ、例えば、分析結果、システム適合性への適否、  
76 規格値からのずれや特定の傾向などのデータを収集し、解析  
77 する。もし、システム適合性への不適合、規格値からのずれ  
78 や特定の傾向が明らかになった場合には、その原因解明に向  
79 けて検討を行い、修正や予防対策が行われなければならない。  
80 2) 分析法の変更：医薬品の製造と同様、分析法にも継続した  
81 改善活動や異なる環境での分析のために、変更を加えること  
82 もあるであろう。日本薬局方に規定する試験法を新たに適用  
83 する場合も、現在ある装置やカラムに合わせた変更が必要に  
84 なる場合もあるであろう。さらに1)の日常的なモニタリング  
85 の結果、分析法の変更が必要となることも想定される。変更  
86 の程度に応じて、その変更が試験結果に及ぼす影響を評価す  
87 るための作業内容や作業量は異なる。以下に想定される変更  
88 の事例を挙げる。

- 89 ①分析法開発時に評価した分析手法の許容可能な変動範囲内  
90 で変更する場合は、その変更の影響評価はケースバイケー  
91 スで行い、変更後の分析手法が目標プロファイルを常に満  
92 たしていることを確認することが必要である(ただし、分析  
93 法開発時にこのような変動範囲について検討していない  
94 場合には当てはまらない)。なお、個々の条件変更は許  
95 容可能な変動範囲内であっても、複数の条件を変更するこ  
96 とにより、以下の②と同様の対応を必要とする場合もある。  
97 ②分析法開発時に評価した分析手法の許容可能な変動範囲を  
98 超えて変更する場合は、リスクアセスメントを必要とする  
99 であろう。また、分析法開発時に品質リスクマネジメント  
100 により変更許容範囲が検討されていない場合も、分析条件  
101 を変更する場合は、リスクアセスメントが必要となる。リ  
102 スクアセスメントは、どの分析性能特性(分析能パラメ  
103 ター)が変更により影響を受ける可能性があるかを考慮す  
104 る。そして、変更により、分析性能が目標プロファイルを  
105 外れないことを確認するために適格性評価を行う(4.を参  
106 照)。具体的には、参考情報「分析法バリデーション」  
107 (GI-1-130)の分析能パラメーターのうち変更の影響を受  
108 ける可能性がある分析能パラメーターを用いて検証する。

1 変更の影響を受ける可能性がある分析能パラメーターが、  
 2 システム適合性試験の1項目として設定されている場合は、  
 3 当該分析能パラメーターについてシステム適合性試験を用  
 4 いて検証できる場合もある。さらにクロマトグラフィーに  
 5 おけるカラムサイズや移動相組成などの変更においては、  
 6 クロマトグラフィー総論 (2.00) の「クロマトグラフィー  
 7 条件の調整」を参考にし、変更の際して適切に分析性能の  
 8 検証を行う。

9 ③試験室を変更する、あるいは日本薬局方に規定する試験法  
 10 を新たに適用する場合は、分析装置、試験者、試薬などの  
 11 変化に伴い分析性能特性が影響を受ける可能性があるため、  
 12 リスクアセスメントを行い、適切な適格性評価を行う(3.,  
 13 4.を参照)。一方、同じ試験室において分析装置やカラム  
 14 の更新、試験者の交替などを行う場合には、変更した分析  
 15 システムにより、少なくともシステム適合性の試験を行っ  
 16 て、変更前後で同等の結果が得られることを確認する。

17 ④新しい分析法や技術へ変更する場合には、新しい手法が目  
 18 標プロファイルに合致するか示すために、新しい分析法の  
 19 開発時に適格性評価を行う必要がある(2., 3., 4.を参照)。

20 ⑤目標プロファイルに影響するような変更(例えば、規格値  
 21 の変更、元の目標プロファイルで考慮していなかった不純  
 22 物などの新たな分析物量を測定するための手法への変更)  
 23 の必要が出てきた場合は、目標プロファイルを更新し、分  
 24 析法が新しい目標プロファイルの要求を満たすかどうか評  
 25 価するために、現在の分析法と適格性評価の見直しが必要  
 26 になるであろう(1., 2., 3., 4.を参照)。

27 分析法の変更が目的に合う試験結果を与えるかどうかを確認  
 28 するための作業の程度は、①変更に伴うリスク、②当該分析法  
 29 について得られている知識、③管理戦略、に依存する。どのよ  
 30 うな変更をしたとしても、程度の差はあれリスクアセスメント  
 31 を行い、これにより変更された分析法が試験法の目的に合う  
 32 (つまり、目標プロファイルで規定された範囲の)結果を与える  
 33 ことを確認する。

34 35 **6. 参考資料**

- 36 1) G.P. Martin, et al., Pharmacopeial Forum 39 (5), (2013).
- 37 2) Proposed New USP General Chapter: The Analytical  
 38 Procedure life cycle<1220>, Pharmacopeial Forum 43 (1),  
 39 (2017).
- 40 3) K.L. Barnett, et al., Pharmacopeial Forum 42 (5), (2016).
- 41 4) E. Kovacs, et al., Pharmacopeial Forum 42 (5), (2016).
- 42 5) ICH: Guideline for Q3A (R2), Impurities in New Drug  
 43 Substances.

44 参考情報 G2. 物性関連 セン断セル法による粉体の流動  
 45 性測定法 を加える。

46 **せん断セル法による粉体の流動性測定法 (G2-  
 47 5-181)**

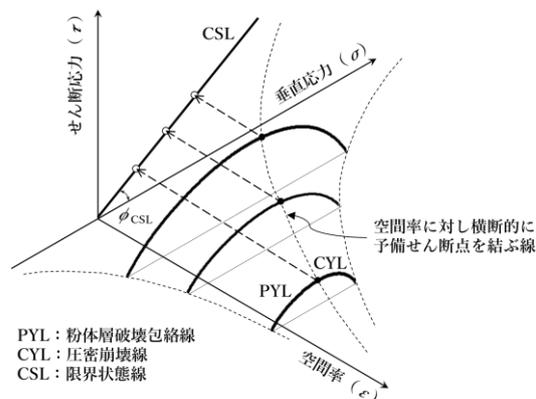
48 医薬品の製造においては、混合機への原料投入や打錠機  
 49 の白への粉体充填など、粉体の搬送及び供給を伴う工程が多い。

50 粉体の流動性は、質量や含量均一性などの製剤特性に関連す  
 51 ることから、医薬品の品質に大きな影響を与える。製剤処方  
 52 及び製造工程、並びに製造装置を適切に設計するためにも、  
 53 粉体の流動性評価は重要である。せん断セル法は粉体の流動  
 54 性評価に有用な試験法の一つで、幅広い応力条件下で測定が  
 55 行えるため、粉体動摩擦角や単軸崩壊応力、フローファンク  
 56 ションなどの、医薬品の製造における様々な粉体挙動の予測  
 57 に役立つパラメーターを求めることができる。

58 **1. 原理**

59 ホッパーなどからの流出において粉体は、粒子同士の付着・  
 60 凝集や複雑な表面形状による互いの動きへの干渉などのため、  
 61 外から力が加えられても速やかに流れ出すとは限らず、加える  
 62 力が十分に大きくなると急に流れ始めるようになる。また、容  
 63 器中の準静的な条件下での粉体の流動性は、圧密応力に強く依  
 64 存する。圧密とは、粉体層に荷重を加えて、そのかさ体積を減  
 65 少させ、粉体層のかさ密度又は空間率を変化させる操作をいう。  
 66 せん断セル法は、圧密した粉体に垂直応力を負荷しながら横滑  
 67 りさせたとき、静止状態から流動状態に移行する過程の粉体の  
 68 挙動、すなわち横滑りし始める直前の最大せん断応力や定常流  
 69 動状態の動的摩擦力を測定する試験法である。

70 荷重下の粉体の流動性は、圧密の程度(かさ密度又は空間率、  
 71  $\epsilon$ )、垂直応力( $\sigma$ )及びせん断応力( $\tau$ )の三つの条件によって決  
 72 まる。三条件の関係を三次元的に表した図をロスコー状態図  
 73 (図1)といい、せん断セル法は、このロスコー状態図あるいは  
 74 ロスコー状態図を構成する破壊包絡線を得るための試験法であ  
 75 る。



76 77 **図1 ロスコー状態図**

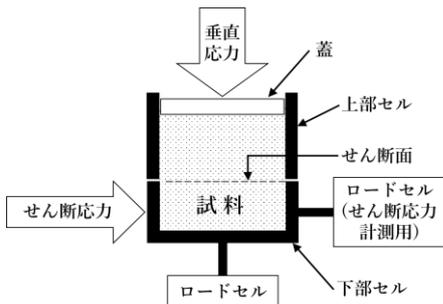
78 **2. 装置**

79 せん断セル法には、定荷重法と定容積法の二つの測定方法が  
 80 ある。どちらの方法でも、使用する装置は通例、せん断セル、  
 81 試料に垂直応力を負荷するための分銅やプレス装置、試料をせ  
 82 ん断するための機構、垂直応力及びせん断応力を計測するロー  
 83 ドセルからなる。

84 **2.1. セン断セル**

85 せん断セルは、上下に二分割できる容器(セル)に充填した粉  
 86 体を、垂直応力を負荷しながら横滑りさせ、粉体層の内部にせ  
 87 ん断面を生じさせることのできる構造を持つものが多い。定荷  
 88 重法の場合、上部セルに嵌合する蓋はせん断応力が負荷され  
 89 ると上下し、粉体の収容容積が変化する。定容積法では、蓋を  
 90 押し込むプレス機などにより蓋の位置が固定される。

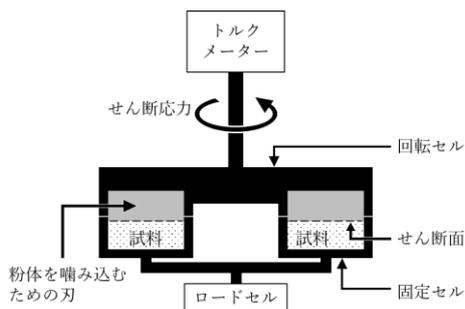
1 せん断セルは、せん断応力を与える運動が並進か回転かによ  
 2 り、2種類に分類される。  
 3 2.1.1. 並進せん断セル  
 4 並進せん断セルでは、上部あるいは下部セルの一方を固定し、  
 5 他方を直線的に水平移動(並進)させて、二つのセルに充填した  
 6 粉体層にせん断応力を負荷する。せん断面は、下部セル中の粉  
 7 体とリング状の上部セル中の粉体の境界に生じる。並進せん断  
 8 セルには、円筒型のもの(図2)と試料を上下2枚の平板ではさん  
 9 だ側壁のないものがあり、前者の代表例としてジェニケセル、  
 10 後者の代表例として平行平板セルが挙げられる。



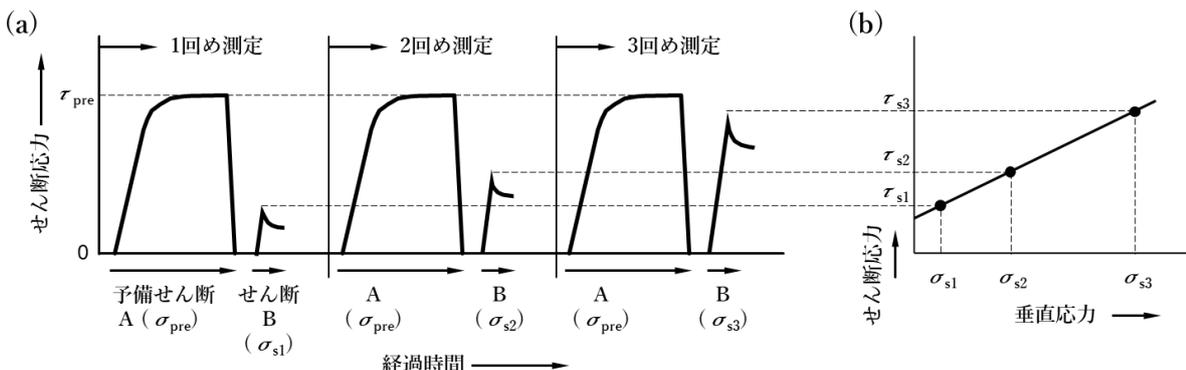
11 図2 並進せん断セルの例

12 2.1.2. 回転せん断セル

13 回転せん断セルでは、上下一対のセルの一方を固定し、他方  
 14 を回転運動させて、二つのセルに充填した粉体層にせん断応力  
 15 を負荷する。円筒型のものと環状型のもの(図3)がある。いず  
 16 れの回転せん断セルでも、粉体がセル内壁との界面で滑らない  
 17 よう、セルの内側に何らかの表面加工を施してある場合が多い。  
 18 回転セルの試料に接する面には複数の刃を放射状に取り付ける  
 19 などして、粉体を噛み込むようにしてある。粉体を充填した固  
 20 定セルに回転セルを押し入れて回転させることにより、回転セ  
 21 ル直下の粉体層にせん断面が形成される。  
 22



23



24 図3 回転せん断セルの例

25 2.2. その他の構成部分

26 ロードセルは、バネや圧電素子などを利用したセンサーで、  
 27 荷重やトルクを検出し、加えられた力を電気信号に変換する装  
 28 置である。ロードセル及び試料に垂直応力を負荷するための分  
 29 銅などは、計量トレーサビリティの保証された標準によって定  
 30 期的に校正を行う。  
 31 3. 測定  
 32 測定環境は、温度 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 10\%$ が推奨される。  
 33 試料は、測定ごとに新しいものを用いる。ただし、圧密履歴を  
 34 経ていないことが明白な試料や希少な試料について、再使用し  
 35 た旨の記載を残す場合は、この限りではない。スパーテルや試  
 36 料の最大粒子径より大きい目開きのふるいなどを用いて、静か  
 37 にせん断セルに試料を充填する。このとき、粉体層内に空洞が  
 38 生じないように注意する。充填した試料の表面は、スパーテル  
 39 などで行っておく。定荷重法では、1回の測定中は空間率を  
 40 一定にして試験を行うため、初めに試料の圧密(予圧密)を行う。  
 41 ジェニケセルなどを用いた定荷重法における測定の手順を、  
 42 図4に模式図で示す。試験に先立ち、垂直方向の予圧密応力  
 43 ( $\sigma_{pre}$ )を負荷しながら、せん断応力が定常値( $\tau_{pre}$ )になるまで  
 44 予備せん断を行う(図4(a)A)。定荷重法では予備せん断中、粉  
 45 体の容積が減少あるいは場合によっては増加し、定常状態に至  
 46 ると一定になる。言い換えれば、ある垂直応力の条件下でせん  
 47 断応力が定常値になった粉体層の空間率は、その粉体の流動特  
 48 性から一つに決まる。以下の本試験では、この空間率を有する  
 49 試料についての測定を行う。せん断応力をゼロとした後  $\sigma_{pre}$ の  
 50 垂直応力を取り除き、新たに垂直応力( $\sigma_{sx}, x=1, 2, 3 \dots$ )を負  
 51 荷してせん断応力を測定する(図4(a)B)。せん断応力を徐々に  
 52 増加させたとき、粉体層が横滑りし始める直前の最大せん断応  
 53 力が  $\tau_{sx}(x=1, 2, 3 \dots)$ である。  $\sigma_{pre}$ 以下の3~5点の  $\sigma_{sx}$ におい  
 54 てA-Bの操作を繰り返し、得られた結果から粉体層破壊包絡線  
 55 (PYL : powder yield locus, 図4(b))を描くことができる。

56

57

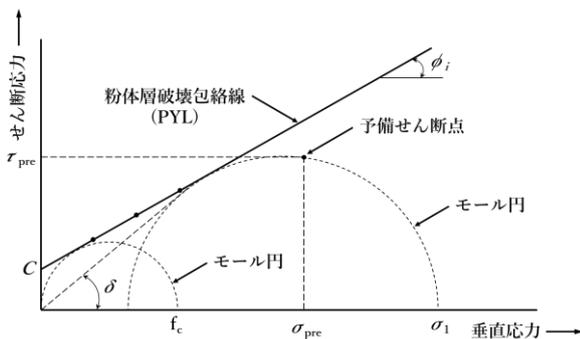
1

2 一方、定容積法では、プレス機などで蓋の位置を制御して空  
 3 間率を所定値に保ちながら、垂直応力を徐々に変化させて、せん  
 4 断応力を連続的に測定する。常に一定の空間率で測定が可能  
 5 なため、せん断により粉体層が圧密崩壊する垂直応力領域では、  
 6 図1中の圧密崩壊線(CYL : consolidation yield locus)が得られ  
 7 る。PYLとCYLは予備せん断点を共有し、1本の破壊包絡線  
 8 (YL : yield locus)としてつながる。

9 4. データ解析

10 せん断応力には、粉体が流動していない(静的)状態で測定さ  
 11 れる値と、流動している(動的)状態で測定される値がある。

12 前項の図4(b)で示した各( $\sigma_{ss}$ ,  $\tau_{ss}$ )を結ぶ近似線は、圧密し  
 13 た粉体層が横滑りし始める直前、つまり静的な状態での垂直応  
 14 力に対するせん断応力の関係を表し、PYLと呼ばれる。ここ  
 15 に、垂直応力  $\sigma_{pre}$  を負荷して行った予備せん断により定常状態  
 16 に至ったときのせん断応力  $\tau_{pre}$  をプロットする(図5)。この点  
 17 は、動的な状態における測定値で、予備せん断点と呼ばれる。  
 18 次に、垂直応力軸上に中心を持つ、予備せん断点を通りPYL  
 19 に接する円(図5中の大きい方の半円)と原点を通りPYLに接す  
 20 る円(図5中の小さい方の半円)を描く。垂直応力軸上に中心を  
 21 持ちPYLに接する円を、モール円と呼ぶ。



22

23 図5 粉体層破壊包絡線からの各種パラメーターの求め方

24 粉体の流動性を記述する各種パラメーターは、PYLとモー  
 25 ル円から求められる。

26 4.1. せん断付着力( $C$ )

27 PYLと $\tau$ 軸の交点の値であり、垂直応力が負荷されていな  
 28 い状態でのせん断応力に相当する。

29 4.2. 内部摩擦角( $\phi_i$ )

30 PYLと $\sigma$ 軸がなす角度。PYLの勾配( $\tan \phi_i$ )は、測定を行っ  
 31 た圧密条件下での、粉体粒子同士の摩擦係数である。

32 4.3. 有効内部摩擦角( $\phi$ )

33 原点を通り、図5中の大きい方のモール円に接する直線が $\sigma$   
 34 軸となす角度。粉体の流動が定常状態にあるときの、内部摩擦  
 35 力の相対的な指標として用いられることがある。

36 4.4. フローファンクション (FF)

37 図5中の大きい方のモール円の最大主応力( $\sigma_1$ )と、小さい方  
 38 のモール円の最大主応力(単軸崩壊応力 :  $f_c$ )の比( $\sigma_1/f_c : ff$ )  
 39 は、粉体の流動性を定性的に分類する際の指標として用いられ  
 40 ることがある(表1)。同一の試料について複数の圧密条件下で  
 41 測定した  $\sigma_1$  と  $f_c$  の関係から得られる線図、すなわちFFは、ホ  
 42 ッパーを設計する際などの粉体の流動性解析に活用される。

43 表1 流動性の一般的な分類

$ff_c$	流動性
<1	流動しない
1 ~ 2	付着性が高く、流動しにくい
2 ~ 4	付着性があり、やや流動しにくい
4 ~ 10	流動しやすい
10 <	極めて流動しやすい

44 上記の各パラメーターは、所定の空間率を有する試料におい  
 45 て測定された垂直応力とせん断応力の関係を表す図5から求め  
 46 られるため、同じ粉体でも、圧密の程度が異なれば、違う値に  
 47 なることに注意する必要がある。

48 一方、図1の限界状態線(CSL : critical state line)は、複数  
 49 の空間率で得られた予備せん断点(図中の黒丸)を $\sigma$ - $\tau$ 面上に投  
 50 影して得られる線で、原点を通る直線になる。動的な状態にお  
 51 ける垂直応力とせん断応力の関係を示すCSLは、測定に用い  
 52 る装置の種類に依存せず、粉体の流動特性を反映する。CSL  
 53 と $\sigma$ 軸のなす角度を粉体動摩擦角( $\phi_{csl}$ )といい、小さいほど流  
 54 動性が高いことを示す。

55 5. 結果の報告

56 同一条件での測定は、得られる値のばらつきに応じた適当な  
 57 回数繰り返して行い、その平均値を結果とする。測定結果は、表  
 58 2に挙げる項目と共に報告する。

59 表2 結果報告に記載する項目例

項目	内容
一般的事項	測定日時、測定者名、試料名、使用した装置(機種、型式・製造会社)とセルの種類、測定法(定荷重法又は定容積法)など
試料関連事項	粒子径及び粒子径分布、粒子径測定法の種類、かさ密度、水分含量、乾燥処理条件など
測定条件	測定時の温度及び相対湿度、使用したセルのサイズ、試料量、予圧密条件、せん断速度など
測定結果	本試験における測定回ごとの垂直応力とせん断応力、破壊包絡線を描いた $\sigma$ - $\tau$ 図、粉体動摩擦角などの解析で得られた各種パラメーターの値
その他の特記事項	予圧密応力や測定回数などを通常の設定から変更した場合、あるいは試料を再使用した場合には、その旨の記載

60 参考情報 G4. 微生物関連 に微生物試験における微生物  
 61 の取扱いのバイオリスク管理 を加える。

62 微生物試験における微生物の取扱いのバイ  
 63 リスク管理 <G4-11-181>

64 本参考情報は、一般試験法の微生物学的試験法(4.02抗生物  
 65 質の微生物学的力価試験法、4.05微生物限度試験法、4.06無菌  
 66 試験法)、生薬試験法(5.02生薬及び生薬を主たる原料とする製

1 剤の微生物限度試験法), 参考情報のG3.生物薬品関連(日局生  
2 物薬品のウイルス安全性確保の基本要件 (G3-13-141), バイオ  
3 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  
4 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験 (G3-14-170), G4.  
5 微生物関連(保存効力試験法 (G4-3-170), 微生物迅速試験法  
6 (G4-6-170), 遺伝子解析による微生物の迅速同定法 (G4-7-  
7 160), 蛍光染色による細菌数の迅速測定法 (G4-8-152), 消毒  
8 法及び除染法 (G4-9-170) )などの実施に際して考慮すべき微生  
9 物の安全な取扱いにおける基本要件を示すものである。

10 微生物を取り扱う作業に当たり, 試験実施により生じるバイ  
11 オリスクを的確に管理することが求められる。微生物を取り扱  
12 う際のリスクは, 微生物の特性と取扱い作業内容により異なる  
13 ため, そのリスクマネジメントにおいては, 個々の作業ごとに  
14 リスクアセスメントを行ってリスクを特定, 分析及び評価し,  
15 微生物取扱い者を防護すると共に, 実験室バイオセーフティ上  
16 及びバイオセキュリティ上のリスクを低減することが必要であ  
17 る。その実践に際しては, 組織内にバイオリスク管理に関する  
18 責任者及び担当者を置き, 運営のための規則と計画の策定に当  
19 たる。リスクを低減するために安全管理, 個人用防護具, 安全  
20 機器及び物理的封じ込め施設・設備の4要素を組み合わせて実  
21 験室バイオセーフティ対策を行う。構築したリスクマネジメン  
22 ト方法は, 継続的なリスクレビューにより更新する<sup>1)</sup>。

23 微生物の取扱いにおけるバイオリスク管理に必要な基本的な  
24 考え方を以下に示す。

## 25 1. 用語の定義

26 本参考情報で用いる用語の定義は, 次のとおりである。

27 1.1. **実験室 (Laboratory)** : 検査, 試験, 研究のための実験な  
28 どを行う目的で微生物を取り扱う施設・設備。

29 1.2. **バイオハザード (Biohazard)** : 生物及び生物由来物質に  
30 よる災害。

31 1.3. **微生物リスクレベル分類** : 微生物取扱い者及び関連者に  
32 対する微生物のリスクを分類したもの。

33 1.4. **実験室バイオセーフティ (Laboratory Biosafety)** : バイ  
34 オハザードのリスクに応じたリスク低減対策をバイオセーフテ  
35 ィと呼ぶ。病原体又は毒素の意図しない曝露や拡散及び偶発的  
36 漏洩を予防するのが目的である。その中でも, 実験室バイオセ  
37 ーフティは, 安全管理, 個人用防護具, 安全機器及び物理的封  
38 じ込め施設・設備の4要素を組み合わせて行う。

39 1.5. **実験室バイオセーフティレベル (Biosafety Level,**  
40 **BSL)** : 実験室バイオセーフティを実践する4要素の組合せによ  
41 りBSL1からBSL4に分けられ, 個々のBSLに応じたリスク低  
42 減対応策を構築する。

43 1.6. **バイオセキュリティ (Biosecurity)** : 防護・監視を必要  
44 とする重要な生物材料 (Valuable biological materials) への不  
45 正アクセス, 紛失, 盗難, 濫用, 悪用, 流用又は意図的な放出  
46 を防止するための実験施設内における防御や制御を示す。

47 1.7. **バイオリスク (Biorisk)** : 実験室バイオセーフティ及び  
48 バイオセキュリティ上の両方を併合し, 危害をもたらす有害的  
49 事象 (偶発的感染, 不正アクセス, 紛失, 盗難, 濫用, 悪用,  
50 流用又は意図的な放出など) が起こる可能性や機会の全てを含  
51 む。

52 1.8. **バイオリスクマネジメント (Biorisk Management)** : リス  
53 クアセスメント (Assessment), リスク低減 (Mitigation), 実施  
54 (Performance) の3要素で構成されている。

55 1.9. **微生物取扱い者** : 実験室において直接微生物を取り扱う  
56 者及び実験室施設の維持管理のために実験室へ入室する者。

57 1.10. **関連者** : 微生物取扱い者と直接あるいは間接的に接触  
58 する実験室使用者, 微生物取扱い者の同僚あるいは同居人など  
59 感染の可能性がある者。

60 1.11. **標準微生物学実験手技 (Good Microbiological**  
61 **Technique, GMT)** : 微生物を安全に取り扱う標準的技術。技術  
62 取得のための教育プログラム, 標準作業手順書, 規則などの整  
63 備を含む。

64 1.12. **個人用防護具 (Personal Protective Equipment,**  
65 **PPE)** : 微生物取扱い者をバイオハザードから防護するために個  
66 人で装着する用具一式。例えば, マスク, 呼吸器保護具, ゴー  
67 グル, 手袋, 防護服, 靴カバーなど。

68 1.13. **安全機器 (Safety Equipment)** : 微生物取扱い者を生物  
69 学的危険物質曝露から防護する装置, 機器, 器材一式。例えば,  
70 電動ピペット, 密閉容器, 生物学用安全キャビネット  
71 (Biological Safety Cabinet) など。生物学用安全キャビネット  
72 は, 機器内で発生したエアロゾルの機器外への漏出を防ぐこと  
73 を目的とした装置のことで, 開口部に気流によるエアバリアを  
74 形成して機器内外を隔絶する開放型と閉鎖されたグローブボッ  
75 クス型の装置がある。

76 1.14. **物理的封じ込め施設・設備** : 微生物リスクレベル分類  
77 に応じて微生物の取扱いを安全上管理する施設・設備。物理的  
78 封じ込めレベルにより1から4までの4段階に分類される。

79 1.15. **管理区域** : バイオリスク管理が必要な区域。微生物取  
80 扱い実験室の他, バイオハザードのリスクがあると考えられる  
81 廃棄物処理施設・設備, 排水処理施設・設備, 空調機械室など  
82 を含む。

## 83 2. 微生物取扱いにおけるリスクアセスメント

84 個々の試験の実実施計画において微生物取扱い作業に伴う以下  
85 のリスクについて評価する。

### 86 2.1. 実験室バイオセーフティ上問題になるリスク

#### 87 2.1.1 微生物の特性によるリスク

##### 88 (i) 微生物のリスクレベル分類によるリスク

89 微生物は, 分類上の種や株ごとにヒトに危害を及ぼす程度が  
90 異なることから, 微生物に感染した場合の微生物取扱い者の症  
91 状や関連者への影響を考慮し, リスクが低いものから順に微生  
92 物リスクレベル1から4までに分類する(表1)。個々の微生物リ  
93 スクレベルの分類は, 国や地域, 対象(ヒトや家畜), 有効な治  
94 療法や予防法の有無, 感染の成立に必要な最少感染量, 感染経  
95 路, 使用する量, 作業内容などによって異なる。なお, 国内に  
96 存在しない微生物は高いリスクレベルに分類するが多い。

##### 97 (ii) 微生物の感染経路や曝露経路によるリスク

98 微生物取扱い者に曝露が想定される微生物の感染経路を検討  
99 する。自然感染では口腔, 鼻腔, 眼の粘膜が感染経路になりや  
100 すく, 粘膜への接触, 経口感染, 飛沫感染, 空気感染, 媒介昆  
101 虫の有無などを検討する。実験室内感染においては, 針刺し感  
102 染, 皮膚の傷からの感染, 器具などの汚染物への接触による感  
103 染に留意する。

##### 104 (iii) 宿主の感受性によるリスク

105 使用する微生物に対する微生物取扱い者の感受性が異なるリ  
106 スクについて検討する。ワクチンが存在する微生物の場合, 適  
107 切なワクチン接種により微生物取扱い者に抵抗性を付与し, 当  
108 該感染症の発症などのリスクを減らすことができる。

- 1 (iv) 関連法規に定める微生物によるリスク  
2 法律<sup>2-5)</sup>により定められている微生物種、株及び毒素は、そ  
3 れらの使用、所持、保管、移動などに当たり、関連する法律を  
4 遵守する。一般的事項については、それらを詳述した法令、通  
5 知、事務連絡などを参照する。
- 6 **2.1.2 取扱い作業によるリスク**
- 7 (i) 取り扱う微生物の形状や量によるリスク  
8 ピペット操作などは飛沫やエアロゾルを発生する場合が多く、  
9 微生物を含むエアロゾルは気流によって広範囲に拡散するリス  
10 クが大きい。取り扱う微生物種、株及び毒素の量が多くなるに  
11 従い、それらに付随するリスクが高くなることを考慮する。
- 12 (ii) 微生物取扱者の技量によるリスク  
13 取り扱う微生物に関する十分な知識を有しない者又は適切な  
14 微生物の取扱い方法について十分な教育・訓練を受けていない  
15 者の作業は、リスクが高くなることを考慮する。
- 16 (iii) 取り扱う器具の形状によるリスク  
17 ガラス器具を作業に用いることは、破損によって微生物を含  
18 む内容物の汚染リスクが高くなるだけではなく、破損物で生ず  
19 る傷などを介して感染するリスクが高くなることを考慮し、ガ  
20 ラス器具を用いる際には、リスクを考慮して用途を検討する。
- 21 (iv) 作業内容に伴うリスク  
22 液体又は粉体を含む容器の開封、ピペット又はピペッターを  
23 用いた液体の取扱い、ボルテックスミキサーによる液体の攪拌、  
24 遠心分離後の上清を他の容器に移し替える操作などは、エアロ  
25 ズルを発生させるリスクが高くなることを考慮する。
- 26 (v) 作業工程ごとのリスク  
27 作業工程が複数ある場合、各工程の作業内容によりリスクが  
28 異なることを考慮する。
- 29 (vi) 微生物の受入・分与のリスク  
30 微生物、株及び毒素の受入・分与に伴い、新たなリスクが生  
31 じることを考慮する。
- 32 (vii) 微生物移動時のリスク  
33 微生物を含む試料を移動する際には、管理区域内移動と管理  
34 区域外への移動の場合でリスク(外部への影響)が異なることを  
35 考慮する。
- 36 (viii) 感染性廃棄物のリスク  
37 作業中に微生物で汚染した全ての器具や試料は、消毒、除染  
38 又は滅菌して微生物を不活化させるまでは感染のリスクがある  
39 感染性廃棄物として取り扱う。
- 40 (ix) 緊急時のリスク  
41 微生物取扱者の微生物曝露、施設・設備の汚染、微生物の  
42 管理区域外漏洩などが発生した時の緊急時対応を考慮する。
- 43 **2.2. バイオセキュリティ上問題になるリスク**  
44 微生物を取り扱う施設への入室管理や微生物の保管管理方法  
45 が適切にとられていない状況は、微生物への不正アクセス、紛  
46 失、盗難、濫用、悪用、流用、意図的な放出などがバイオセキ  
47 ュリティ上のリスクになる。
- 48 **3. 微生物取扱いにおけるリスク低減対策**  
49 評価により明らかになった各リスクに対しては、微生物取扱  
50 い者や関連者にリスクを及ぼさないように、必要な対策を講じ  
51 てリスクを低減する。実施に当たっては、以下の内容を含む。
- 52 **3.1. バイオリスクマネジメント体制の構築**  
53 微生物を保有し、取り扱う機関は、微生物取扱者の人数に  
54 係わらず、バイオリスクマネジメントに関する管理組織の構築
- 55 が求められる<sup>6-8)</sup>。  
56 ・管理組織における役割、権限、責任を明確にする。  
57 ・バイオリスクマネジメントに関する責任者を置く。  
58 ・バイオリスクマネジメントの担当者を置く。  
59 ・バイオリスクマネジメント運営のための規則並びに計画を策  
60 定する。  
61 実施する内容には、以下のものがある。  
62 ・実験室パイオセーフティ上問題になるリスクを低減する。  
63 ・バイオセキュリティ上問題になるリスクを低減する。  
64 ・バイオリスク教育・訓練を実施する。  
65 ・管理区域の施設・設備の維持管理計画を策定して実施する。  
66 ・関連法規を遵守する。
- 67 **3.2. 実験室パイオセーフティ上問題になるリスクの低減**  
68 微生物取扱いにおけるリスク低減対策には、主なものとして  
69 安全管理、個人用防護具、安全機器・器材、物理的封じ込め施  
70 設・設備の4要素がある。バイオリスクに応じて4要素を組み  
71 合わせた実験室パイオセーフティ対策(表2)を行い、リスクを  
72 低減する<sup>9)</sup>。
- 73 (i) 安全管理(Safety Management)  
74 安全管理には、関連する全ての事項を含み、以下のものが必  
75 要である。  
76 ・微生物の安全な取扱いに必要な諸項目に関する規則を策定す  
77 る。  
78 ・標準微生物学実験手技(GMT)に基づく標準作業手順書を整  
79 備する。  
80 ・標準微生物学実験手技(GMT)を取得するため、継続的な教  
81 育・訓練を行う。  
82 ・微生物取扱者の健康管理に関し、使用する微生物に対する  
83 ワクチンなどの効果的な予防法がある場合には、微生物取扱い  
84 者のワクチン接種歴を把握する。  
85 ・緊急時対策を整備する。  
86 ・バイオリスク教育・訓練を実施する。
- 87 (ii) 個人用防護具  
88 作業時には、適切な個人用防護具(PPE)を用い、微生物曝露  
89 のリスクを低減する。個人用防護具(PPE)は、取り扱う微生物  
90 の特徴と感染経路及び作業内容によって適切なものを選択する。
- 91 (iii) 安全機器  
92 電動ピペットなどを用い、微生物取扱者が直接微生物に接  
93 触することが無いようにする。器具・器材は破損しにくい材質  
94 の漏出しにくい容器を使用する。注射針などの鋭利な器具を廃棄  
95 する際は、鋭利な器具が貫通しない容器(注射針回収容器など)  
96 に廃棄する。  
97 微生物を開放系で取り扱う作業は、生物学用安全キャビネット  
98 などの中でを行い、発生するエアロゾルに含まれる微生物の曝  
99 露や作業場所への拡散のリスクを低減する。エアロゾル感染の  
100 リスクが高い試料は、エアロゾルを封じ込める対策を施した遠  
101 心機を使用する。生物学用安全キャビネットなどの中で使用し  
102 た安全機器などは、生物学用安全キャビネットなどの中で消毒  
103 後に持ち出す。  
104 微生物(芽胞や胞子を含む)は、封じ込め性能が担保されてい  
105 ないクリーンベンチで取扱わない。
- 106 (iv) 物理的封じ込め施設・設備  
107 微生物の特性及び作業内容をもとにリスクアセスメントでリ  
108 スクレベルを設定し、必要な物理的封じ込め施設・設備を使用

- 1 する。施設・設備には、封じ込めレベルごとに定められた要件  
2 があり<sup>10, 11)</sup>、物理的封じ込めレベル3以上の施設・設備では、  
3 作業中に発生する微生物を含むエアロゾルによる微生物取扱い  
4 者への曝露の防止と周辺への漏洩を防止する有効な対策が必要  
5 である。
- 6 (v) 微生物受入・分与時のリスク低減  
7 受入及び分与に際しては、関連する法律<sup>2-5)</sup>を遵守する。機  
8 関内に新たに微生物を受け入れる際には、その機関において微  
9 生物リスクをアセスメントして実験室バイオセーフティレベル  
10 (BSL)を設定すると共に、緊急時や曝露時の対応策など必要事  
11 項を事前に決めておく。分与に際しては、事前に分与先の実験  
12 室バイオセーフティを確認する。一般的事項については、それ  
13 らを詳述した法令、通知、事務連絡などを参照する。
- 14 (vi) 微生物移動時のリスク低減  
15 微生物試料を移動する際は、管理区域内での移動においても  
16 適切な漏洩防止策をとる。管理区域外に移動する際には、試料  
17 が漏れない三重梱包を施すことが基本となる<sup>12)</sup>。施設外に移動  
18 する際には、法律<sup>2-5)</sup>を遵守する。
- 19 (vii) 感染性廃棄物のリスク低減  
20 感染性廃棄物は、対象となる微生物に適切な薬剤又は高圧蒸  
21 気滅菌法などにより確実に不活化する。不活化処理は、管理区  
22 域内で完結する。
- 23 (viii) 緊急時のリスク低減  
24 微生物の曝露、漏洩などの緊急事態が発生した場合に備えて、  
25 適切な対処方法を文書化する。対処方法には、連絡方法、連絡  
26 網の整備、具体的な対処方法、必要な器材・器具の備蓄、それ  
27 らに対する教育・訓練を含む。それらを実施する組織体制を確  
28 立しておく。
- 29 **3.3. バイオセキュリティ上問題になるリスクの低減**  
30 バイオセキュリティ上問題になるリスクの低減には、以下の  
31 内容を含む<sup>13)</sup>。
- 32 (i) 微生物取扱い者のアクセスコントロール  
33 ・ID管理  
34 ・微生物取扱い者の登録管理  
35 ・施錠  
36 ・入退室管理
- 37 (ii) 微生物のコントロール  
38 ・微生物の保管出納管理
- 39 **3.4. バイオリスク教育及び訓練**  
40 微生物取扱い者の技量の向上のため、微生物の取扱いに関す  
41 るリスクの理解とその対策に関する教育訓練を行う。微生物の  
42 特性、作業によるリスク、標準微生物学実験手技(GMT)の取  
43 得と訓練、緊急時対応などが重要である。教育・訓練は、繰り  
44 返し行う。
- 45 **3.5. 関連法規の遵守**  
46 法律<sup>2-5)</sup>で指定される特定微生物などの取扱いについては、  
47 微生物や毒素の所持、出納管理、移動などについて、関連する  
48 法律を遵守する。一般的事項については、それらを詳述した法  
49 令、通知、事務連絡などを参照する。
- 50 **4. バイオリスクマネジメントのレビューと更新**  
51 バイオリスクマネジメントが有効に機能していることを評価  
52 するため、リスクアセスメント(Assessment)、リスク低減  
53 (Mitigation)、実施(Performance)が適切に行われていること  
54 を定期的にレビューし、マネジメント計画を更新する。適切に  
55 管理する手法として例えば計画Plan-実行Do-評価Check-改善  
56 Act (PDCAサイクル)などがある。
- 57 **5. 参考資料**
- 58 1) 第十八改正日本薬局方、参考情報「品質リスクマネジメン  
59 トの基本的考え方〈G0-2-170〉」。
- 60 2) 平成10年法律第114号「感染症の予防及び感染症の患者に  
61 対する医療に関する法律」(平成11年4月1日施行)。
- 62 3) 昭和26年法律第166号「家畜伝染病予防法」(昭和26年6月  
63 1日施行)。
- 64 4) 昭和25年法律第151号「植物防疫法」(昭和25年5月4日施  
65 行)。
- 66 5) 平成15年法律第97号「遺伝子組換え生物等の使用等の規  
67 制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」  
68 (平成16年2月19日施行)。
- 69 6) CEN (European Committee for Standardization), CWA  
70 (CEN Workshop Agreement) 15793 「Laboratory biorisk  
71 management」, 2011年9月。
- 72 7) ISO/DIS 35001: 2019, Biorisk management for  
73 laboratories and other related organisations.
- 74 8) CEN (European Committee for Standardization), CWA  
75 (CEN Workshop Agreement) 16393 「Laboratory biorisk  
76 management-Guidelines for the implementation of CWA  
77 15793: 2008」, 2012年1月。
- 78 9) WHO, Laboratory biosafety manual Third Edition, 2004.  
79 ISBN 92-4-154650-6.
- 80 10) 昭和36年2月1日厚生省令第2号「薬局等構造設備規則」  
81 第八条「特定生物由来医薬品の製造者等の製造所の構造設  
82 備」。
- 83 11) 平成16年12月24日厚生労働省令第179号「医薬品及び医  
84 薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」第二  
85 章第四節「生物由来医薬品の製造管理及び品質管理」。
- 86 12) WHO, Guidance on regulations for the Transport of  
87 Infectious Substances 2013-2014.
- 88 13) WHO, Biorisk management: Laboratory biosecurity  
89 guidance, 2006.

1 表1. 微生物リスクレベル分類

微生物リスクレベル	基準
1	微生物取扱い者及び関連者に対するリスクが無いか低いリスク。ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがないもの(健康人に病気を発生させることのないもの)
2	微生物取扱い者に対する中程度のリスク、関連者に対する低いリスク。ヒトあるいは動物に感染すると疾病を起こし得るが、微生物取扱い者や関連者に対し、重大な健康被害を起こす可能性が低いもの。有効な治療法、予防法があり、関連者への伝播のリスクが低いもの、すでに多くの者が免疫をもっており感染を容易に予防できるもの。
3	微生物取扱い者に対する高いリスク、関連者に対する低いリスク。ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こすが、通常、感染者から関連者への伝播の可能性が低いもの。有効な治療法、予防法があるもの。
4	微生物取扱い者及び関連者に対する高いリスク。ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こし、感染者から関連者への伝播が直接又は間接に起こり得るもの。通常、有効な治療法、予防法がないもの。

2

3 表2. 実験室バイオセーフティレベル(BSL)分類と対策

BSL 分類	安全管理	個人用防護具	安全機器	施設・設備 (物理的封じ込めレベル)
BSL1	標準微生物学実験手技及び管理体制(管理組織, 取扱い手順書, 教育・訓練)	個人用防護具	安全機器	レベル1(基本実験室)
BSL2	BSL1の要求に加えて、微生物リスクレベル2に対応した標準微生物学実験手技	BSL1の要求に加えて、微生物リスクレベル2に対応した個人用防護具	BSL1の要求に加えて、微生物リスクレベル2に対応した安全機器	レベル2(微生物リスクレベル2に対応した基本実験室)
BSL3	BSL2の要求に加えて、微生物リスクレベル3に対応した専用標準微生物学実験手技	BSL2の要求に加えて、微生物リスクレベル3に対応した専用個人用防護具	BSL2の要求に加えて、微生物リスクレベル3に対応した専用安全機器	レベル3(物理的封じ込め実験室)
BSL4	BSL3の要求に加えて、微生物リスクレベル4に対応した専用標準微生物学実験手技	BSL3の要求に加えて、微生物リスクレベル4に対応した専用個人用防護具	BSL3の要求に加えて、微生物リスクレベル4に対応した専用安全機器	レベル4(高度物理的封じ込め実験室)

- 4 各微生物リスクレベルに応じた総合的なリスクマネジメント方法を
- 5 BSL1からBSL4に分類し、BSLの数値が上がるにつれて、新たに発
- 6 生、懸念されるリスクに応じて対応策を順次追加、強化する。特に
- 7 BSL3及びBSL4では、専用の標準微生物学実験手技、個人用防護具
- 8 及び安全機器を用いる必要がある。

- 1 参考情報 G5. 生薬関連 日本薬局方収載生薬の学名表記
- 2 について のコウボク, サンシシ, チョウジ, チョウジ油, ハ
- 3 マボウフウ, ボウイ, モウツウの項を次のように改める.

4 日本薬局方収載生薬の学名表記について  
5 〈G5-1-181〉

7 日本薬局方の学名表記と分類学的に用いられる学名表記

生薬名	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 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.	科名
コウボク	ホオノキ <i>Magnolia obovata</i> Thunberg = <i>Magnolia obovata</i> Thunb. * <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold et Zuccarini = <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold & Zucc. <i>Magnolia officinalis</i> Rehder et E. H. Wilson <i>Magnolia officinalis</i> Rehder et E. H. Wilson var. <i>biloba</i> Rehder et E. H. Wilson	<i>Magnoliaceae</i> モクレン科
サンシシ	クチナシ <i>Gardenia jasminoides</i> J. Ellis <i>Gardenia jasminoides</i> J. Ellis f. <i>longicarpa</i> Z. W. Xie & M. Okada	<i>Rubiaceae</i> アカネ科
チョウジ チョウジ油	チョウジ <i>Syzygium aromaticum</i> Merrill et L. M. Perry = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L. M. Perry * <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunberg = <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb. <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison	<i>Myrtaceae</i> フトモモ科
ハマボウフウ	ハマボウフウ <i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt ex Miquel = <i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt ex Miq.	<i>Umbelliferae</i> セリ科
ボウイ	オオツツラフジ <i>Sinomenium acutum</i> Rehder et E. H. Wilson = <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehder & E. H. Wilson	<i>Menispermaceae</i> ツツラフジ科
モクツウ	アケビ <i>Akebia quinata</i> Decaisne = <i>Akebia quinata</i> (Thunb. ex Houtt.) Decne. ミツバアケビ <i>Akebia trifoliata</i> Koidzumi = <i>Akebia trifoliata</i> (Thunb.) Koidz. 上記種の種間雑種	<i>Lardizabalaceae</i> アケビ科

8

- 9 参考情報 G6. 製剤関連 錠剤の摩損度試験法 を次のよ
- 10 うに改める.

11 錠剤の摩損度試験法 〈G6-5-181〉

- 12 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.
- 13 三薬局方の調和合意に関する情報については, 独立行政法人医薬品医
- 14 療機器総合機構のウェブサイトに掲載している.

- 15 錠剤の摩損度試験法は, 剤皮を施していない圧縮成型錠の摩
- 16 損度を測定する方法である. ここに記載した試験手順はほとん
- 17 どの圧縮成型錠に適用できる. 摩損度の測定は, 錠剤の硬度な
- 18 ど他の物理的強度の試験を補足するものである.

19 装置

- 20 内径283.0 ~ 291.0 mm, 深さ36.0 ~ 40.0 mmの内面が滑

- 21 らかな透明な合成樹脂製で, 静電気をおびにくいドラムを用い
- 22 る(典型的な装置については図1参照). ドラムの一方の側面は
- 23 取り外しができる. 錠剤はドラムの中央から外壁まで伸びてい
- 24 る内側半径75.5 ~ 85.5 mmの湾曲した仕切り板に沿ってドラ
- 25 ムの回転ごとに転がり落ちる. 中心軸リング部の外径は24.5
- 26 ~ 25.5 mmとする. ドラムは, 24 ~ 26 rpmで回転する装置
- 27 の水平軸に取り付けられる. したがって, 錠剤は各回転ごとに
- 28 転がり若しくは滑ってドラム壁に又は他の錠剤の上に落ちる.

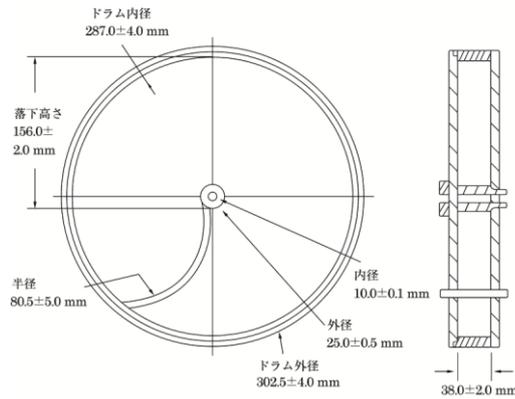


図1 錠剤の摩損度試験装置

### 3 操作法

1錠の質量が650 mg以下のときは、6.5 gにできるだけ近い量に相当する $n$ 錠を試料とする。1錠の質量が650 mgを超えるときは10錠を試料とする。試験前に注意深く錠剤に付着している粉末を取り除く。錠剤試料の質量を精密に量り、ドラムに入れる。ドラムを24～26 rpmで100回転させた後、錠剤を取り出す。試験開始前と同様に錠剤に付着した粉末を取り除いた後、質量を精密に量る。

通常、試験は一回行う。試験後の錠剤試料に明らかにひび、割れ、あるいは欠けの見られる錠剤があるとき、その試料は不適合である。もし結果が判断しにくいとき、あるいは質量減少が目標値より大きいときは、更に試験を二回繰り返す、三回の試験結果の平均値を求める。多くの製品において、一回の試験又は三回の試験の平均として得られる質量減少は、1.0%以下であることが望ましい。発泡錠やチュアブル錠の摩損度規格はこの範囲を超えることがある。

もし錠剤の大きさや形によって回転落下が不規則になるなら、錠剤が密集状態にあっても錠剤同士が付着して錠剤の自由落下を妨げることはないよう、水平面とドラムの装置下台との角度が約 $10^\circ$ になるよう装置を調整する。

吸湿性の錠剤の場合の試験は、適切な湿度の雰囲気下で行う必要がある。

多くの試料を同時に試験できるよう設計された、仕切り板を二つ持ったドラムや二つ以上のドラムを備えた装置を利用してよい。

参考情報 G8. 標準品関連 の次にG9. 医薬品添加剤関連のカテゴリー及び製剤に関連する添加剤の機能性関連特性についてを加える。

## G9. 医薬品添加剤関連

### 製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について (G9-1-181)

添加剤の機能性関連特性 (Functionality Related Characteristics, FRC)とは、製剤の製造工程・保管・使用に

36 おいて、有効成分及び製剤の有用性の向上に密接に関連する添  
37 加剤の物理的・化学的特性である。

38 添加剤は製剤総則[1]製剤通則(6)に記載されるように、「そ  
39 の製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害」でなくては  
40 ならず、「有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易  
41 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  
42 の役割も担う。添加剤各条では、物質の確認と品質の確保を主  
43 な目的として、規格と試験法が規定されている。

44 FRCは、添加剤が上記の役割を果たすための有効な指標と  
45 なるが、添加剤に求められるFRCの特性値は、使用目的や製  
46 剤処方に依存し、添加剤の安全性や安定性に直接関わる品質特  
47 性とは異なることから、試験法には規格を設定しない。また、  
48 本参考情報に記載されたFRCの試験法は、他の適切な試験法  
49 の適用を制限するものではない。

50 黄色ワセリン及び白色ワセリンに関して、FRCとなる項目  
51 とその試験法の例を以下に示す。

#### 黄色ワセリン、白色ワセリン：稠度に関する試験法

52 黄色ワセリン及び白色ワセリンは石油から得た炭化水素類の  
53 混合物を精製したものであり、通常、軟膏剤などの半固形製剤  
54 の基剤として使用される。軟膏剤は製剤総則[3]製剤各条11.4.  
55 軟膏剤(3)において「本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性  
56 を有する。」とされており、当該剤形の流動学的性質の一つで  
57 ある硬さ・軟らかさは、特性値として稠度を測定することによ  
58 り示すことができる。一般試験法「半固形製剤の流動学的測定  
59 法」の2. 稠度試験法(penetrometry)を用いて本品の稠度を評  
60 価する場合の試験法を記載する。

61 (i) 器具 標準円錐又はオプション円錐により試験を行う。

62 なお、試料容器は直径 $100 \pm 6$  mm、深さ65 mm以上の金属製  
63 の平底円筒形のものを用いる。

64 (ii) 操作法 オープンに必要な数の空の試料容器を入れ、それ  
65 らの容器と共に容器に入れた一定量の本品を $82 \pm 2.5^\circ\text{C}$ に加温  
66 する。融解した本品を1個以上の試料容器に注ぎ込み、試料容  
67 器の縁から6 mm以内まで満たす。通風を避けて $25 \pm 2.5^\circ\text{C}$ で  
68 16時間以上冷やす。試験開始2時間前に、試料容器を $25 \pm$   
69  $0.5^\circ\text{C}$ の水浴中に入れる。室温が $23.5^\circ\text{C}$ 未満又は $26.5^\circ\text{C}$ を超え  
70 る場合には円錐を水浴中に入れて円錐の温度を $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に調  
71 整する。試料の表面を乱さないように、試料容器をペネトロメ  
72 ーターの試料台に乗せ、円錐を、先端が試料容器の縁から25  
73 ~ 38 mm離れた位置で試料の表面に接触するように下げる。  
74 ゼロ点を調整し、直ちに留金具を離し、5秒間放置する。留金  
75 具を固定し、目盛りから進入の深さを読む。進入した部位が重  
76 ならないよう間隔を空けて3回以上測定する。進入の深さが20  
77 mmを超える場合には、別の試料容器を使用して各測定を行う。  
78 進入の深さは最短0.1 mmまで読みとる。3回以上の測定値の  
79 平均値を求める。  
80

81 参考情報 GZ. その他 製薬用水の品質管理 の4.5 理化学  
82 的モニタリング以降を次のように改める。

## 1 製薬用水の品質管理〈GZ-2-181〉

### 2 4.5. 理化学的モニタリング

3 製薬用水システムの理化学的モニタリングは、通例、導電率  
4 及び有機体炭素(TOC)を指標として行われる。導電率を指標と  
5 するモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を  
6 知ることができ、TOCを指標とするモニタリング(TOCモニタ  
7 リング)によれば、混在する有機物の総量を評価することがで  
8 きる。これらの理化学的モニタリングは、基本的に日本薬局方  
9 一般試験法に規定される導電率測定法〈2.51〉及び有機体炭素  
10 試験法〈2.59〉を準用して行われるが、モニタリングのための  
11 試験には、医薬品各条の試験とは異なる側面があることから、  
12 以下にはそれぞれの一般試験法で対応できない部分に対する補  
13 完的事項を記載する。

14 なお、各製造施設において、導電率及びTOCを指標とする  
15 モニタリングを行う場合、それぞれの指標について適切な警報  
16 基準値及び処置基準値を設定し、不測の事態に対する対応手順  
17 を定めておく必要がある。

#### 18 4.5.1. 導電率を指標とするモニタリング

19 モニタリング用の導電率測定は、通例、流液型セル又は配管  
20 挿入型セルを用いてインラインで連続的に行われるが、製薬用  
21 水システムの適切な場所よりサンプリングし、浸漬型セルを用  
22 いてオフラインのバッチ試験として行うこともできる。

##### 23 (1) オンライン又はインラインでの測定

24 インラインでの導電率モニタリングでは、通常、測定温度の  
25 制御は困難である。したがって、任意の温度でモニタリングし  
26 ようとする場合には、下記の方法を適用する。

- 27 (i) 温度非補償方式により試料水の温度及び導電率を測定す  
28 る。  
29 (ii) 表3から、測定された温度における許容導電率を求める。  
30 測定された温度が表3に記載されている温度の間にある場合は、  
31 測定された温度よりも低い方の温度における値を許容導電率と  
32 する。  
33 (iii) 測定された導電率が、許容導電率以下であれば、導電率  
34 試験適合とする。許容導電率を超える場合は、オフラインでの  
35 測定を行う。

36 表3 異なる測定温度における許容導電率\*

温度(°C)	許容導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	温度(°C)	許容導電率 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )
0	0.6		
5	0.8	55	2.1
10	0.9	60	2.2
15	1.0	65	2.4
20	1.1	70	2.5
25	1.3	75	2.7
30	1.4	80	2.7
35	1.5	85	2.7
40	1.7	90	2.7
45	1.8	95	2.9
50	1.9	100	3.1

37 \* 温度非補償方式での導電率測定に対してのみ適用する。

##### 38 (2) オフラインでの測定

- 39 (i) 下記の方法により、容器に採水後、強くかき混ぜること  
40 によって、大気中から二酸化炭素を平衡状態になるまで吸収さ  
41 せ、大気と平衡状態になった試料の導電率を測定する。  
42 (ii) 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度

43 を $25\pm 1^\circ\text{C}$ に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこ  
44 の液の導電率の測定を行う。5分当たりの導電率変化が $0.1\ \mu\text{S}\cdot$   
45  $\text{cm}^{-1}$ 以下となったときの導電率を本品の導電率( $25^\circ\text{C}$ )とする。

46 (iii) 前項で得られた導電率( $25^\circ\text{C}$ )が $2.1\ \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であれば、  
47 導電率試験適合とし、それを超える場合は不適合と判定する。

#### 48 4.5.2. TOCモニタリング

49 「精製水」及び「注射用水」のTOCの規格限度値はいずれ  
50 も「 $0.50\ \text{mg/L}$ 以下」( $500\ \text{ppb}$ 以下)とされているが、製薬用水  
51 の各製造施設は、製薬用水システムの運転管理にあたり、別途  
52 警報基準値と処置基準値を定めてTOCモニタリングを行うこ  
53 とが望ましい。

54 推奨されるTOCの処置基準値は、下記のとおりである。

55 処置基準値： $\leq 300\ \text{ppb}$  (インライン)  
56  $\leq 400\ \text{ppb}$  (オフライン)

57 水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「 $3\ \text{mg/L}$ 以下」( $3$   
58  $\text{ppm}$ 以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、上記の管  
59 理基準を考慮し、製薬用水製造の原水として使われる水につい  
60 ても、各製造施設において適切な警報基準値及び処置基準値を  
61 設けてTOCモニタリングによる水質管理を実施することが望  
62 ましい。

63 なお、日本薬局方では有機体炭素試験法〈2.59〉を定めてお  
64 り、通例、これに適合する装置を用いてTOCの測定を行うが、  
65 高純度の水(イオン性の有機物や分子中に窒素、硫黄、リン又  
66 はハロゲン原子を含む有機物が含まれていない純度の高い水)  
67 を原水として用いる場合に限り、米国薬局方の General  
68 Chapter <643> TOTAL ORGANIC CARBON又は欧州薬局  
69 方の Methods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC  
70 CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USEに定  
71 める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムの  
72 TOCモニタリングに用いることができる。

73 ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物  
74 の分解前後の導電率の差からTOC量を求める方式の装置は、  
75 試料水中にイオン性の有機物が含まれている場合、若しくは分  
76 子中に窒素、硫黄、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含ま  
77 れている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることが  
78 あるので、測定対象の水の純度や装置の不具合発生時の汚染リ  
79 スクを考慮して適切な装置を選択する。

#### 80 4.6. 注射用水の一時的保存

81 注射用水の一時的な保存については、微生物の増殖を厳しく  
82 抑制するために高温で循環するなどの方策をとると共に、汚染  
83 並びに品質劣化のリスクを考慮し、バリデーションの結果に基  
84 づいて適切な保存時間を設定する。

### 85 5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項

86 製品として流通する容器入りの水(「精製水(容器入り)」、  
87 「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)の品質  
88 管理に関しては、別途、留意すべき事項が幾つかある。

#### 89 5.1. 滅菌した容器入りの水の製法について

90 「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」の製  
91 法としては、次の二つの異なる方法がある。

92 (i) 「精製水」又は「注射用水」を密封容器に入れた後、滅  
93 菌する。

94 (ii) あらかじめ滅菌した「精製水」又は「注射用水」を無菌  
95 的な手法により無菌の容器に入れた後、密封する。

96 製造された容器入りの水の無菌性を保証するには、(i)の製

1 法では、最終の滅菌工程についてバリデーションを行えば良い  
 2 のに対して、(ii)の製法では、全ての工程についてバリデーシ  
 3 ョンを行う必要がある。これは、(ii)の製法があらかじめ過  
 4 滅菌などの方法によって滅菌したものを“無菌的に”容器に入れ  
 5 て密封することにより、無菌性を保証しようとするものである  
 6 ためである。

## 7 5.2. 容器中での保存に伴う水質変化

### 8 5.2.1. 無機性不純物(導電率を指標として管理)

9 バルクの精製水又は注射用水の導電率が $1.3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下  
 10 (25°C)で管理されている場合であっても、それを容器に入れた  
 11 ときには、容器への充填時の空気との接触や保存中におけるプ  
 12 ラスチック膜透過に伴う空気中の二酸化炭素の溶け込み及び保  
 13 存中における容器からのイオン性物質の溶出が原因となって、  
 14 導電率が上昇する。特に、小容量のガラス容器を用いる場合に  
 15 は、保存中における導電率の変化に注意する必要がある。

### 16 5.2.2. 有機性不純物(過マンガン酸カリウム還元性物質又は 17 TOCを指標として管理)

18 日本薬局方では、容器入りの水(「精製水(容器入り)」, 「滅  
 19 菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)中の有機性  
 20 不純物に対しては、古典的な過マンガン酸カリウム還元性物質  
 21 による管理を求めている。容器入りの水に対するこの規定は、  
 22 バルクの水において、TOCによる管理(限度値「0.50 mg/L以  
 23 下」(500 ppb以下))を規定していることと対照的である。これ  
 24 は、容器中での保存により、TOC量が著しく増加する事例が  
 25 あり、バルクの水に整合させてTOCにより規格を設定するこ  
 26 とが困難と判断されたことによるものである。特に、小容量の  
 27 プラスチック製容器入りの水については、保存中における容器  
 28 からの溶出物の増加に十分注意する必要がある。

29 容器入りの水において、過マンガン酸カリウム還元性物質に  
 30 よる有機性不純物の管理を求めているのは、容器の材質(ガラ  
 31 ス, ポリエチレン, ポリプロピレンなど)やサイズ(0.5 ~ 2000  
 32 mL)及び保存期間の如何によらず、同一の試験法を用いて試験  
 33 できるようにするための止むを得ない措置としてとられたもの  
 34 であり、溶存する有機性不純物の限度試験として最適なもの  
 35 として規定されているわけではない。医薬品の製造業者の責任に  
 36 において、過マンガン酸カリウム還元性物質の代わりにTOCに  
 37 より品質管理を行うことが望ましい。TOCにより品質管理を  
 38 行う場合、下記のような目標値により管理することが望ましい。

39 内容量が10 mL以下のもの : TOC 1500 ppb以下

40 内容量が10 mLを超えるもの : TOC 1000 ppb以下

41 ポリエチレン, ポリプロピレンなどのプラスチック製医薬品  
 42 容器入りの水については、容器からのモノマー, オリゴマー,  
 43 可塑剤などの溶出がまず懸念されるが、プラスチックにはガス  
 44 透過性や水分透過性もあることから、アルコールなどの低分子  
 45 の揮発性有機物や窒素酸化物などの低分子の大気汚染物質の透  
 46 過による汚染が起こりうるので、保存場所・保存環境にも留意  
 47 する必要がある。

### 48 5.2.3. 微生物限度(総好気性微生物数)

49 「精製水(容器入り)」には無菌性が求められているわけでは  
 50 ないが、保存期間中を通して総好気性微生物数の許容基準「1  
 51 mL当たり $10^2$  CFU」に適合するためには、衛生的あるいは無  
 52 菌的に製造する必要がある。また、流通上、微生物汚染には特  
 53 段の注意が必要である。加えて、開封後はできるだけ短期間に  
 54 使いきるように努めることが望ましい。

55 総好気性微生物数の許容基準「1 mL当たり $10^2$  CFU」は、  
 56 「精製水」(バルク)の生菌数の処置基準値と同じであるが、精  
 57 製水製造システムにおける微生物モニタリングとは違い、主に  
 58 保存期間中に起こる可能性のある環境由来の微生物による汚染  
 59 を検出するために、ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカン  
 60 テン培地を用いて試験を行う。

### 61 5.3. 容器入りの水を手入して医薬品の製造や試験に用いる場 62 合の注意事項

63 市販の「精製水(容器入り)」, 「滅菌精製水(容器入り)」又  
 64 は「注射用水(容器入り)」を手入して、医薬品又は治験薬の製  
 65 造用水, 医薬品試験用の水として利用することができるが、下  
 66 記の事項に留意する必要がある。

67 (i) 製品の受入試験又は製造業者から提供された当該製品の  
 68 試験成績書により日局各条への適合を確認した後、速やかに使  
 69 用すること

70 (ii) 医薬品の製造に使用する場合は、当該医薬品の製造工程  
 71 の一環としてプロセスバリデーションを実施しておくこと、ま  
 72 た、治験薬の製造に使用する場合には、その品質に影響がない  
 73 ことを確認しておくこと

74 (iii) 滅菌した容器入りの水については、一回使いきりを原則  
 75 とし、保存後の再使用はしないこと

76 (iv) 開封直後からヒト及び試験室環境などによる汚染又は水  
 77 質変化が急速に進むことを前提として、使用目的に合わせた標  
 78 準操作手順書を作成しておくこと