


第一追補

| | |
|---|---|
| 3-1 製剤通則 【製剤の品質・試験など】 p13 下から7, 6行目 | |
| <p>現 行</p> <p>非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避け、必要に応じて、微生物限度試験法を適用する。</p> | <p>改 訂</p> <p>非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避け、必要に応じて、微生物限度試験法 または生薬および生薬を主たる原料とする製剤の微生物限度試験法を適用する。</p> |
| 3-3 製剤各条 3-3-1 経口投与する製剤 p32 下記を追加する。 | |
| <p>(8) 経口フィルム剤 (Films for Oral Administration)</p> <p>【定義】 経口投与するフィルム状の製剤である。</p> <p>【製法】 通例、水溶性高分子とその他の添加剤の混合物を基剤として、有効成分と基剤を含む溶液を展延し、乾燥、または混合物を融解成形する。また、適切な方法により、組成の異なる添加剤を層状に積み重ねることができる。</p> <p>【試験法】 製剤均一性試験法に適合する。 溶出試験法に適合する。または適切な崩壊性を有する。</p> <p>【容器・保存】 通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器または包装を用いる。</p> <p>① 口腔内崩壊フィルム剤 (Orally Disintegrating Films)</p> <p>【定義】 口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用する経口フィルム剤である。</p> <p>【製剤特性】 適切な崩壊性を有する。</p> | |
|  | |
| <p>口腔内崩壊フィルム剤の例 レバチオ®ODフィルム (ファイザー)</p> | |
| 3-3 製剤各条 3-3-5 気管支・肺に適用する製剤 (1) 吸入剤 ①吸入粉末剤 p50, 51 | |
| <p>現 行</p> <p>【製剤特性】 本剤のうち定量吸入式の製剤は、適切な有効成分の送達量の均一性を有する。また、有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を有する。</p> | <p>改 訂</p> <p>【試験法】 本剤のうち定量吸入式の製剤は、吸入剤の送達量均一性試験法に適合する。 吸入剤の空気力学的粒度測定法に適合する。</p> |

| | |
|--|--|
| 3-3 製剤各条 3-3-5 気管支・肺に適用する製剤 (1) 吸入剤 ③吸入エアゾール剤 p51 | |
| 現 行 【製剤特性】 適切な有効成分の送達量の均一性を有する。また、有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を有する。 | 改 訂 【試験法】 吸入剤の送達量均一性試験法に適合する。 吸入剤の空気力学的粒度測定法に適合する。 |
| 3-3 製剤各条 3-3-9 直腸に適用する製剤 (1) 坐剤 p59 | |
| 現 行 【製剤特性】 通例、円錐形または紡錘形である。また、適切な放出性を有する。 | 改 訂 【製剤特性】 通例、円錐形または紡錘形である。また、適切な放出性を有する。 油脂性基剤を用いたものは、有効成分の放出性の評価に代えて溶融性の評価（融点測定法第2法により測定するとき、適切な融解温度を示す）によることができる。 |
| 3-3 製剤各条 3-3-10 腔に適用する製剤 (2) 腔用坐剤 p63 | |
| 現 行 【製剤特性】 通例、球形または卵形である。また、適切な放出性を有する。 | 改 訂 【製剤特性】 通例、球形または卵形である。また、適切な放出性を有する。 油脂性基剤を用いたものは、有効成分の放出性の評価に代えて溶融性の評価（融点測定法第2法により測定するとき、適切な融解温度を示す）によることができる。 |
| 3-3 製剤各条 3-3-11 皮膚などに適用する製剤 (2) 外用液剤 p65 | |
| 現 行 【試験法】 本剤の分包品（乳化または懸濁したものを除く）は、製剤均一性試験法に適合する。 | 改 訂 【試験法】 本剤の分包品のうち経皮吸収型製剤は、製剤均一性試験法に適合する。 |
| 4-2 物理的試験法 4-2-1 液体クロマトグラフィーによる試験法 p120 下記を追加する。 | |
| 【液体クロマトグラフィー用担体/充填剤】 液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化モノリス型シリカ 液体クロマトグラフィー用ヒトアルブミン化学結合シリカゲル などが用いられる。 | |
| 4-2 物理的試験法 4-2-2 ガスクロマトグラフィーによる試験法 p123 下記を追加する。 | |
| 【ガスクロマトグラフィー用担体/充填剤】 ガスクロマトグラフィー用14%シアノプロピルフェニル-86%ジメチルシリコーンポリマー などが用いられる。 | |
| 4-4 その他の物理的試験法 4-4-6 残留溶媒試験法 p147 下記を追加する。 | |
| 【残留溶媒の確認、定量法】 残留溶媒を溶出するために、試料はできるだけ溶解させる。有効成分と添加剤のみではなく、製剤も取り扱うため、場合によっては製剤の構成成分のいくつかは完全には溶解しないことも許容される。このような場合には、存在する残留溶媒が溶出されるように、はじめに製剤等を粉末状に粉砕する前処理が必要である。操作は、揮発性残留溶媒の損失を防ぐために、できるだけ速やかに行う。 ガスクロマトグラフィーの試験条件やヘッドスペースの操作条件は、設定するパラメーターやその記載方法が装置により異なっている場合がある。これらを設定する場合には、システム適合性に適合することが確認できれば、使用する装置に応じて変更することが必要である。 なお、試験に用いる試薬は、規定するもののほか、当該試験の目的にかなうものを用いることができる。 | |

4-5-6 レーザー回折・散乱法による粒子径測定法

【定義】

粒子が単色光のビームに曝された際に生じる回折パターンの解析によって粒子径を測定する方法である。

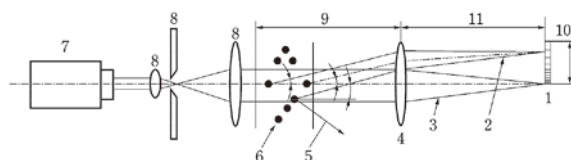
【装置・原理】

適当な濃度で液体中または気体中に分散させた粒子を含む試料に対して、単一波長のレーザー光束を通過させる。その結果、粒子により種々の角度に散乱された光がフーリエレンズ4の焦点距離の位置に置かれた検出器10によって検出され、散乱光および直射光（透過光）による回折像が得られる。回折パターンに関連する情報は数値化され、適切な光学モデルと数学的手法を用いて、離散的な粒子径区分ごとの体積分率を得るために変換される。

【特徴】

本法による粒子径測定は、液相中または気相中のいずれにおいても可能であり、粉体のほか、スプレー、エアゾール、懸濁液、乳濁液などの分散系中の粒子にも適用できる。測定対象は、これまで概ね0.1 μm～3mmの範囲にある粒子に限られてきたが、最近ではレンズや装置設計の進歩によって、この範囲外にまで広がってきている。

本測定法では、体積基準の粒子径分布が得られる。なお、解析のための光学モデルにおいては球形粒子を仮定している。そのため、非球形粒子については球相当粒子径分布が得られ、ほかの物理的原理（例えば、沈降、ふるい分け）に基づく方法によって得られた分布とは異なることがある。



- | | |
|----------------------|--------------|
| 1：オブスキュレーション（減衰率）検出器 | 7：レーザー光源 |
| 2：散乱光 | 8：ビーム調整部 |
| 3：直射光 | 9：レンズ4の有効距離 |
| 4：フーリエレンズ | 10：多素子検出器 |
| 5：レンズ4で集められない散乱光 | 11：レンズ4の焦点距離 |
| 6：粒子集団 | |

レーザー回折装置の構成例
(第17改正日本薬局方第一追補条文)

4-6 生物学的試験法／生化学的試験法／微生物学的試験法 4-6-3 消化力試験法

【たん白消化力試験法】 p210 上から8, 9行目

現 行

この液について紫外可視吸光度法（波長660nm）により、たん白消化力を求める。

改 訂

この液について紫外可視吸光度法（波長660nm）により、たん白消化力を求める。チロシン検量線作成には、消化力試験用チロシン標準品を用いる。

4-8 製剤試験法 4-8-2 製剤均一性試験法 【定義】 p223 上から4, 5行目

現 行

本試験は、別に規定される場合を除き、単剤または配合剤に含まれる個々の有効成分に対して適用される。

改 訂

本試験は、別に規定される場合を除き、単剤または配合剤に含まれる個々の有効成分に対して適用される。ただし、液剤、懸濁剤、乳剤またはゲルからなる局所皮膚適用製剤へは本試験を適用しない。

4-8 製剤試験法 4-8-2 製剤均一性試験法 【定義】 p223 中の表を下記に改訂する.

製剤均一性試験法の各製剤への適用

| 剤形 | タイプ | サブタイプ | 含量/有効成分濃度 | |
|------------------------------|---------|-------------------|---------------------|-----------------------|
| | | | 25mg 以上 かつ 25%以上 | 25mg 未満 または 25% 未満 |
| 錠剤 | 素錠 | | 質量偏差 | 含量均一性 |
| | コーティング錠 | フィルムコーティング錠 | 質量偏差 | 含量均一性 |
| | | その他 | 含量均一性 | 含量均一性 |
| カプセル剤 | 硬カプセル | | 質量偏差 | 含量均一性 |
| | 軟カプセル | 懸濁剤, 乳化剤, ゲル | 含量均一性 | 含量均一性 |
| | | 液剤 | 質量偏差 | 質量偏差 |
| 個別容器に入った固形製剤 (分包品, 凍結乾燥製剤など) | 単一組成 | | 質量偏差 | 質量偏差 |
| | 混合物 | 最終容器内で溶液を凍結乾燥した製剤 | 質量偏差 | 質量偏差 |
| | | その他 | 含量均一性 | 含量均一性 |
| 個別容器に入った製剤 (完全に溶解した液) | | | 質量偏差 | 質量偏差 |
| その他* | | | 含量均一性 | 含量均一性 |

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

4-8 製剤試験法 p252 下記を追加する.

4-8-14 吸入剤の送達量均一性試験法

【定義】

吸入剤 (吸入エアゾール剤や吸入粉末剤) から噴霧, 放出される薬物量の均一性を定量的に評価する試験法である. これらの製剤から患者に投与される薬物量は均一であることが必要であり, 本試験によって確認する.

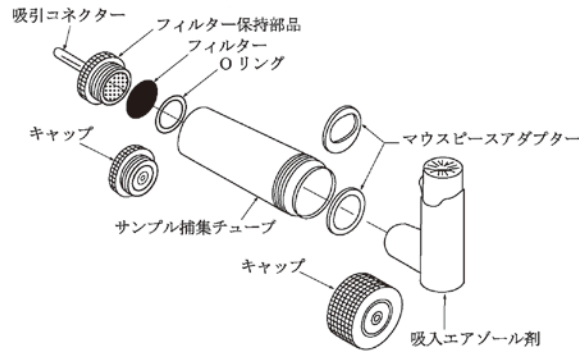
【装置と試験方法】

(1) 吸入エアゾール剤

図に示すような吸入エアゾール剤用の送達薬物捕集装置を用いることができる. 吸引ポンプと流量調節装置からなる装置系を吸引コネクタに接続し, 一定の速度および時間で吸引して, デバイス (吸入器) より噴射された薬物を全量捕集する. 捕集された薬物を回収し, 適切な方法で定量して, 送達量を求める.

(i) 吸入器内の送達量の均一性の評価: 吸入器 1 個に対して, 使用開始時の 3 回投与分, 中間期の 4 回投与分 (総使用回数 n 回の噴霧のうち, $n/2+1$ 回分を残して廃棄後), 使用終了時の 3 回投与分 (n 回分噴霧の最後 3 回分) の合計 10 回の送達量測定を実施する.

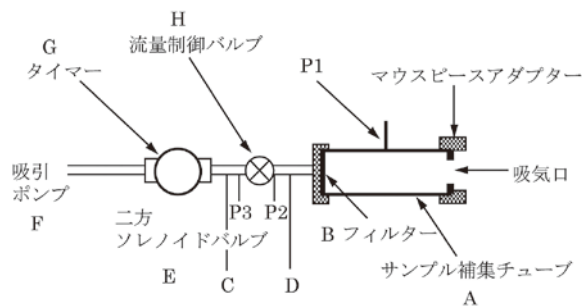
(ii) 吸入器間の送達量の均一性の評価: 吸入器 10 個に対して, 使用開始時の各 1 回ずつ, 合計 10 回の送達量測定を実施する.



吸入エアゾール剤用の送達薬物捕集装置の例
(第17改正日本薬局方第一追補条文)

(2) 吸入粉末剤

図に吸入粉末剤用のサンプリング装置の一例を示す。吸入器は気密性を確保できるマウスピースアダプターを用いて装置の入口(吸気口)に接続される。なお、吸入エアゾール剤の測定に用いる装置と同サイズの捕集チューブおよびフィルターで測定に必要な流量が得られる場合は、吸入エアゾールと同様の装置を用いることができる。規定された条件で吸入器を通して空気を吸引し、吸入器から放出された薬物を捕集、回収し、適切な方法で定量して、送達量を求める。



C：コネクター，D：吸引チューブ，P1：圧力タップ，P2，P3：圧力計

吸入粉末剤用のサンプリング装置の例
(第17改正日本薬局方第一追補条文)

吸入粉末剤には、①「1吸入量の粉末がカプセル剤またはほかの適切な剤形にあらかじめ秤量されているタイプ」と②「1吸入量の粉末が吸入器内で秤量されるタイプ」があり、それぞれの機能に応じて試験を行う。②のタイプには、吸入エアゾール剤の試験法と同様に、吸入器内および吸入器間の送達量均一性の試験法がある。

【判定】

判定法と適合基準は表の通りである。平均送達量（試験した個々の送達量の平均値）または表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。1回目の試験で基準値の75～125%を満たさない送達量が2個または3個であるときは、10個の送達量を得る操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値について判定を行う。

吸入剤の送達量均一性の判定基準

| 試験 | 試験個数 | 判定基準 | |
|---------|------|-------------|---------------|
| | | 基準値の75～125% | 基準値の65～135% |
| 1回目 | 10個 | 9個以上が範囲内 | 個々の送達量の全てが範囲内 |
| 2回目（追加） | 30個 | 27個以上が範囲内 | 個々の送達量の全てが範囲内 |

4-8-15 吸入剤の空気力学的粒度測定法

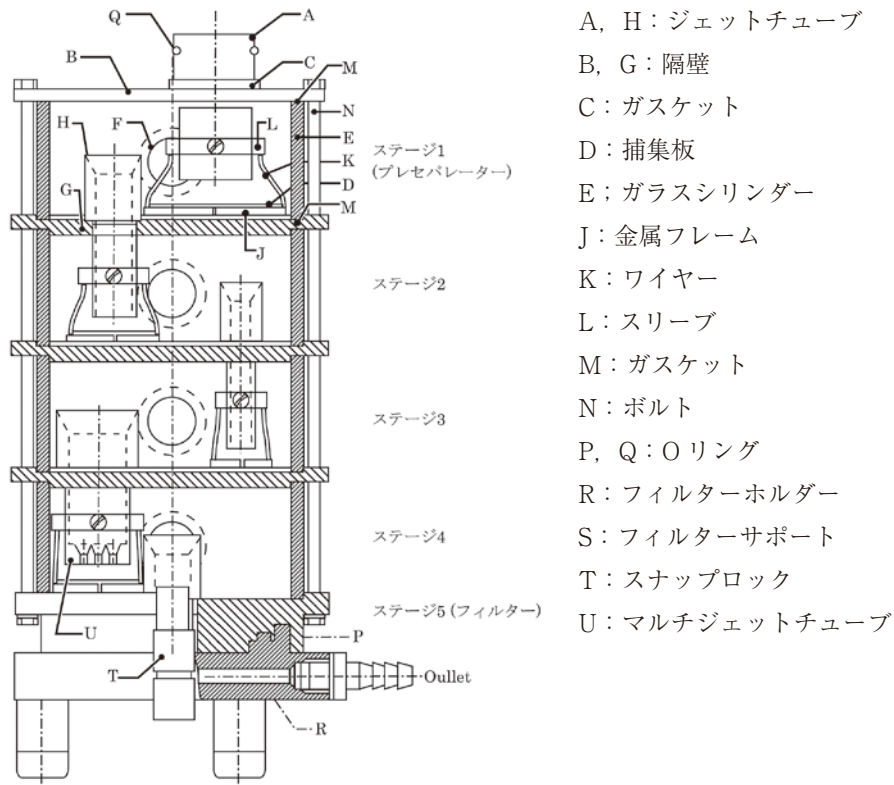
【定義】

吸入剤から生成するエアゾールの微粒子特性を評価するもので、微粒子量と粒子径分布の測定に用いられる。

【装置】

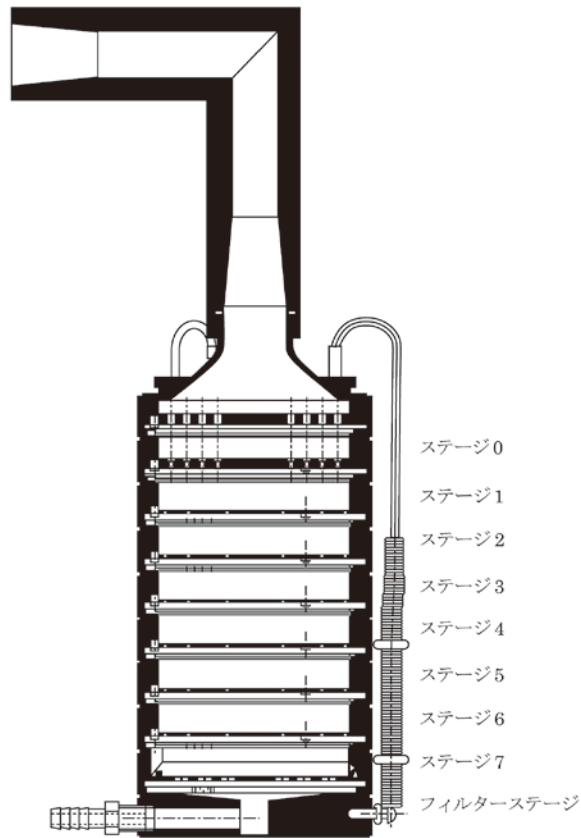
測定用の装置として、図に示すマルチステージリキッドインピンジャー（装置1）、アンダーセンカスケードインパクター（装置2）およびネクストジェネレーションインパクター（装置3）の3つのタイプが収載されている。

各装置とも複数のステージから構成され、薬物の捕集のために、装置1ではステージに液体、装置2および装置3ではステージにプレートがセットされている。一定流量で装置へ導入される気流中へ吸入剤中の薬物を含むエアロゾル粒子を噴霧すると、気流中の粒子は慣性力に従って直進するが、プレートまたは液面の直前で急流を屈曲させることにより、粒子の大きさに応じて各ステージの液面またはプレートに衝突し、粒子が分離捕集される。上段から下段へとステージを重ねるにつれて、捕集されるエアロゾル粒子の質量基準粒子径（分離径）は小さくなる。

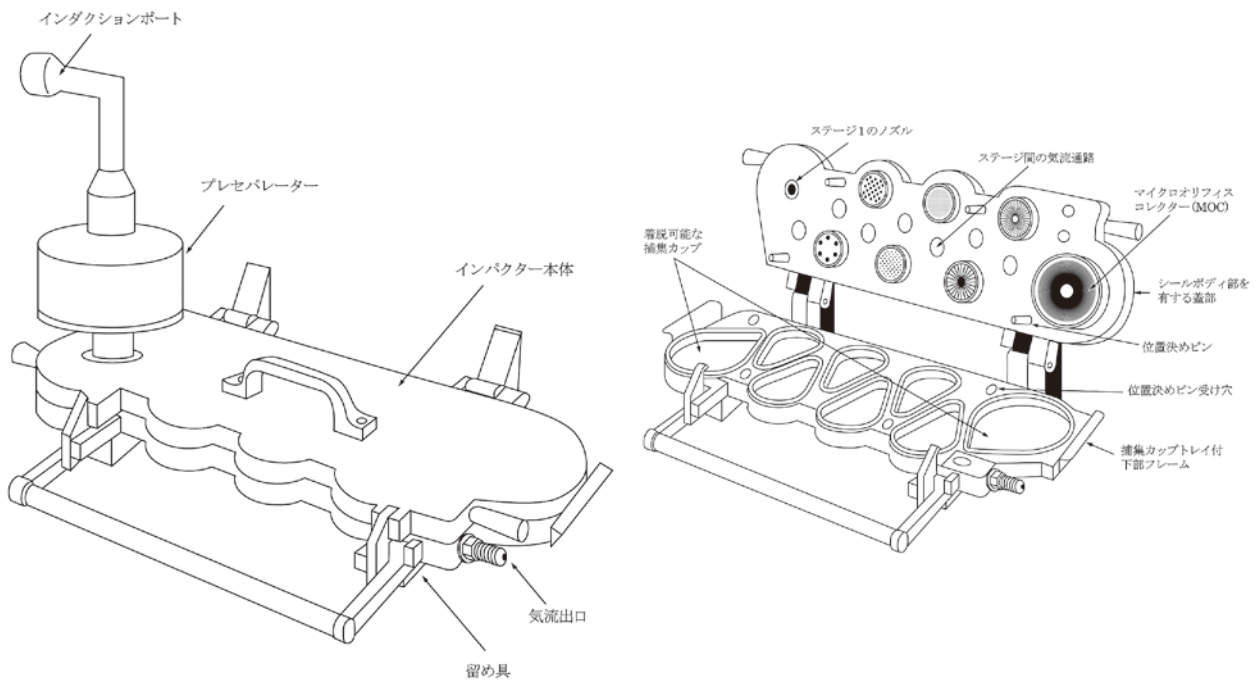


マルチステージリキッドインピンジャー測定装置（装置1）

（第17改正日本薬局方第一追補条文）



アンダーセンカスケードインパクト測定装置 (装置 2)
 (第 17 改正日本薬局方第一追補条文)



ネクストジェネレーションインパクト測定装置 (装置 3)
 (第 17 改正日本薬局方第一追補条文)

【測定方法】

各装置の吸入口に吸入剤をセットし、装置内に噴霧（吸入エアゾール剤）または放出（吸入粉末剤）させる。噴霧回数または放出回数は、通例、10回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする。各ステージおよび各部（インダクションポート、マウスピースアダプター、プレセパレーター）も含めて、それぞれに沈着・捕集された薬物を溶媒で回収した後、適切な分析法で定量して薬物量を求める。

【計算】

装置の気流出口に近いフィルターまたはMOCから順に、各ステージの分離径（空気力学的粒子径）に対する薬物量の積算百分率値をプロットする。積算百分率値50% (D_{50}) を内挿してエアロゾル粒子の空気力学的質量中位径 (mass median aerodynamic diameter, MMAD), $5\mu\text{m}$ 以下の薬物量を内挿して微粒子量 (fine particle dose, FPD) をそれぞれ求めることができる。