

**「日本薬局方の一部を改正する件に関する意見の募集について」
及び「日本薬局方外医薬品規格2002の一部を改正する件に関する意見の募集について」
に対して寄せられた御意見等について**

平成20年7月31日
厚生労働省医薬食品局審査管理課

「日本薬局方の一部を改正する件」について、平成20年7月4日から7月16日まで、「日本薬局方外医薬品規格2002の一部を改正する件」については、平成20年7月15日から7月27日まで厚生労働省のホームページ等を通じて御意見を募集したところ、計9件の御意見をいただきました。

御寄せいただいた御意見と、それらに対する当省の考え方について、以下のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見のうち、同趣旨のものは適宜集約し、また、パブリックコメントの対象となる事項についてのみ考え方を示させていただきます。

今回、御意見を御寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

意見 番号	該当箇所 詳細	意見内容	回答
1	〔試験方法〕 局方 局外規	「共鳴周波数400 MHz以上の装置を用いる」とされているが、システム適合性に適合すれば、必ずしも400 MHz以上の装置でなくとも差し支えないと考える。2008年8月1日発効予定の欧州薬局方では300 MHz以上とされており、装置規模に関する要求事項の日欧差により、欧州産ヘパリンの安定供給に支障を来すことが懸念される。	共鳴周波数400MHz以上の装置において本試験に対応可能であることを確認していますが、300MHzについては試験していないため、日局においては300MHzは対象としていません。なお、USPでは500MHz以上のNMRを使用することとされています。
2	〔試験方法〕 局方	<ul style="list-style-type: none"> ・「シグナルを認めない」とあるが、<2.21>核磁気共鳴スペクトル測定法には、どのような場合に「シグナルを認めない」と判断するのか記載がない。判断基準を明確にするため、日局一般試験法の改正が必要ではないか。 ・本文の末尾の「¹Hを測定するとき、δ2.13-2.17 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを認めない。」について、「シグナルを認めない」では、NMRの装置差による精度、データ処理能力及び測定時の装置の状態によるS/Nのバラツキから、判定に疑義が生じることも考えられるため、以下の内容を付け加えて判定基準を明確にしてほしい。 「なお、システム適合性で使用した過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品のN-アセチル基由来のシグナルの相対強度(0.5%に相当)未満であれば、過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを認めないとする」 	<ul style="list-style-type: none"> ・一般試験法の改正については、局方全体に影響することになるため、今後の検討課題とさせていただきます。 ・本試験法はシステムの検出感度0.5%を確認できれば試験が成立しているということであり、この条件下にδ2.13~2.17ppmにシグナルが観測された場合、当該シグナルが過硫酸化コンドロイチン硫酸由来ではないと証明できない限り、規格に適合しないと判定するものです。

意見番号	該当箇所 詳細	意見内容	回答
3	〔試験条件〕 局方 局外規	詳細条件の提示は試験実務の参考になると思われるが、製造所（試験機関）毎の自由度を必要以上に制限せず、「注」又は「解説」とする方が適切と考える。提示された条件は2008年4月9日付けの米国FDAの推奨条件と類似しているが、6月18日発効の米国薬局方に記載された条件は、温度（25℃）、S/N比（200以上）、被検物質濃度（12 mg/mL以上）及び共鳴周波数に限定されてる。	本試験法は定量的な試験法であり、定量性に影響を及ぼす条件は設定すべきであると考えています。しかし、試験機関ごとに定めた分析条件についてバリデーションを行い、精度・感度が本法と同等であることが確認できれば、試験法としての採用は可能と考えられます。ただし、最終的な判定が必要な場合には局方に従う必要があります。
4	〔試験条件〕 局方	「S/N比が200以上」とされているが、<2.21>核磁気共鳴スペクトル測定法には、S/N比の算出方法が記載されていない。算出方法を明確にするため、日局一般試験法の改正が必要ではないか。	一般試験法の改正については、局方全体に影響することになるため、今後の検討課題とさせていただきます。
5	〔システム適合性〕 局方	「過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.1mg」とありますが、これは0.05～0.14mgまで許容されることになる。0.14mgでシステム適合性を行っても、必要とする感度が確認できるのであれば原案のままで良いが、損なわれるようであれば、たとえば0.05～0.12mgというように、範囲を限定して記載する必要がある。	御指摘を踏まえ、以下のとおり変更します。 「過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d ₄ の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1→10000）0.60mLに溶かし、標準溶液とする。標準溶液0.60mLにヘパリンナトリウム約20mgを溶かし、システム適合性試験用溶液とする。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.02～2.06 ppmにヘパリンのN-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.13～2.17 ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを認める。」
6	〔システムの適合性〕 局方 局外規	「システム適合性試験用溶液に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.1mgを加えて溶かした液」とされているが、過硫酸化コンドロイチン硫酸の粉末0.1mgを正確に量りとり、添加することは、非常に困難であると考えため以下のように要望する。なお、米国及び欧州薬局方は、0.5%過硫酸化コンドロイチン硫酸の検出能力に係るシステム適合性を規定していない。三極局方の差異により安定供給に支障を来たことが懸念されるので、国際調和の推進を期待する。 ・例えば、あらかじめヘパリンナトリウムに0.5%過硫酸化コンドロイチン硫酸を配合したものをシステム適合性試験用標準品として設定する。 ・例えば、過硫酸化コンドロイチン硫酸1mgを量り、100 μ Lの核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d ₄ の核磁気共鳴用重水溶液（1→10000）に溶解し、その溶液を10 μ L添加するなどの調製法とする。	御指摘を踏まえ、以下のとおり変更します。この変更により、0.10mg/0.60mLの濃度の過硫酸化コンドロイチン硫酸を調製すればよいこととなります。 なお、USPはヘパリンナトリウム標準品によりシステムの検出感度を規定している。 「過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d ₄ の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1→10000）0.60mLに溶かし、標準溶液とする。標準溶液0.60mLにヘパリンナトリウム約20mgを溶かし、システム適合性試験用溶液とする。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.02～2.06 ppmにヘパリンのN-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.13～2.17 ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを認める。」

意見 番号	該当箇所 詳細	意見内容	回答
7	〔システムの適合性〕 局方 局外規	システム適合性に使用の過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の確保が困難となることが予想されるので、容易に購入できるような入手ルートのご案内をお願いします。	過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品については、日本薬局方標準品として登録製造機関より製造・供給されることとなります。当省としては、適切かつ速やかに供給されるよう引き続き指導していきます。
8	〔その他〕 局方 局外規	化合物命名法で特定原子を表記する場合はイタリック体を用いるため、「N-アセチル基」の「N」はイタリック体を用いるのではないか。	御指摘のとおり、イタリック体に変更します。
9	〔その他〕 局外規	今般の規格及び試験方法の追加は、過硫酸化コンドロイチン硫酸が粗ヘパリンに対して不純物として混入されるのを防ぐための措置と理解している。従って、当該不純物に係る規格に適合することが確認されたヘパリンナトリウムを原料として、許可又は認定を有する製造所において製造されたヘパリンカルシウムについては、純度試験(6)の実施を要さないと考える。	局外規のヘパリンカルシウムに適合するか否かについては、最終的には本試験法に適合していることをもって判定されます。

※局方：日本薬局方

※局外規：日本薬局方外医薬品規格2002