

社団法人東京医薬品工業協会主催
5/16 研修講演会「第十六改正日本薬局方」における
Q & A について

注1. 掲載した回答は開催日に「案」として示されたものであり、今後変更があり得ますので、ご留意下さい。

注2. A欄に記載のないものは回答が保留されたものです。

日局16局長通知、課長通知等 に関するQ&A(案)

Q1: 結晶多形を有し、後発品が未承認の5品目について(1)

第十六改正日本薬局方において、結晶多形を有し、後発が承認されていない5品目に対して、再結晶法による確認試験も可能となりましたが、

- ① 結晶形が異なる場合には溶解性が異なることが危惧されます。医薬品各条の性状の項に記載された結晶形での溶解性を規定することで混乱が生じないでしょうか？
- ② 結晶多形の間で溶解性が異なる場合には、医薬品各条に規定された試験方法でも新たに分析法のバリデーションが必要となると考えますが如何でしょうか？

A1: 日局では、基本的な考え方として、結晶形の違いは、分子構造の基本的相違を伴わないことから、いずれも同一有効成分の範疇として取り扱うものとしています。

- ① 性状は適否の判定ではなく、参考として記載したものです。
- ② 「医薬品各条の前段の試験方法」については、スペクトルが合わない場合には適用する必要はなく、「もしこれらのスペクトルに差を認めるときは」以降に規定したとおり実施して下さい。なお、前段の試験方法で適合する場合は、バリデーションの必要はありません。また、「別に規定する」とされていない箇所については日局の記載のとおり実施しなければなりません。

Q2: 結晶多形を有し、後発品が未承認の5品目について(2)

今後、異なる結晶形の後発品が承認された場合、日局の医薬品各条では同一品目として取り扱うことで良いか？また、異なる結晶形の承認申請においては、粉末X線回折や融点等の実測値を示し規格設定することが必要となるのでしょうか。

A2: 日局では、基本的な考え方として、結晶形が異なるものについても同一品目と取り扱っています。異なる結晶形の承認申請については、日局の規定に加えてその他の規格設定が必要と考えられる場合は、個々の結晶形に応じた規格を設定し、申請することで差し支えありません。

Q3: 事務連絡(H23.4.8)の質問Q33について

再結晶法により確認試験において、予め試料の赤外吸収スペクトルに差を認めることがわかっている場合には、差があることを確認する試験の実施が不要との回答Q33は、日局一般試験法の記載の観点から不適切ではないでしょうか。

A3: あらかじめスペクトルに差を認められることが確認されており、その記録が保存されている場合は、製造ロット毎に行う規格試験において、差があることを確認する試験を省略できると考えています。

Q4:結晶多形を有し、後発品が未承認の5品目について(3)

結晶多形を有する品目のIRの規定について、「…当該規格項目を追加設定すること。なお、設定しないと判断した場合、次の一変申請の審査等…」の記載があります。この設定しないと判断した場合とはどのような場合が該当するのか例示して頂きたい。

A4:具体的にどのような場合があるかは想定しておりません。

Q5: 微生物限度試験の限度値変更について

承認書の規格及び試験方法において微生物限度を設定している医薬品であって、日本薬局方に納められていないものについて、限度値を参考情報「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」に示されている許容基準値に変更する場合、軽微変更届出で差し支えありませんか。

A5: 一変申請が必要です。

(旧法では限度値ですが、改正後は許容基準値となり、その2倍まで認められることとなります。既承認の限度値と比較して参考情報の許容基準値の方が厳格である場合には該当しないと考えますので、軽微変更届出にはなり得ません。)

Q6: 16局施行に伴う変更起算日について
16局の施行に伴う軽微変更届の場合、起算日
は何をもって判断するのかお教え頂きたい。

A6: 通常 of 軽微変更届の取扱いと変わりません。

Q7: 原子量表の取扱いについて

薬食発0330第9号(H23.3.30)で新薬局方に用いる原子量表が2010年のものに改められているが、H24.9.30までに承認申請を行う場合であれば、2010年以前の原子量表、15局に準拠して設定された計算式で含量等を算出してよいか。また、差し替え時に新薬局方に従った表記(2010年原子量表、16局原案作成要領2.11 計算式の記載方法)に整備することによってよいでしょうか。

A7: 新薬局方の施行以後に申請を行う場合は、原則として、新薬局方に用いる原子量表に従った内容として下さい。(新薬局方の経過措置期間内に申請する場合であっても、遅くとも差換え指示が行われるまでに新薬局方に従った内容に変更して下さい)

課長通知(製剤総則等)に 関するQ&A(案)

Q8: 残留溶媒の規定について

17局に向けて、既収載品目についても残留溶媒の規定を適用するとあるが、日局収載の添加物や製剤についても適用するのですか。また、局方外の製剤についても適用するのですか。

A8: 日局に収載されている医薬品(成分)を適用の対象とするように検討することとしています。

Q9: 事務連絡(H23.4.8)のQ8,Q9等について

「剤形」と「剤型」の混用解消のために、製剤総則において「剤形」が初めて使用されたと理解しているが、事務連絡のQ8、Q9等において、剤形と剤型の混用が認められる。

これはどのような理由によるのでしょうか？

また、今後どのように混用を解消していくのでしょうか。

A9: これは、FD申請のコードに関する通知において「剤型」を用いることとしているためですが、過去に記載したもののまでを含めて変更するには時間を要すると考えます。

Q10: 顆粒剤及び散剤の粒度試験について

顆粒剤及び散剤については、製剤総則から粒度規定が削除、各条から粒度試験も削除されました。これにより、軽微変更届出も行わなくても、自動的に承認規格から、粒度試験は削除されます。このような状況において、未収載品については、承認規格から粒度の規格を削除することは、軽微変更届出の対応で良いことを確認したい。

A10:

Q11: 局外規収載品の粒度分布の取扱いについて(1)
局外規第1部,第2部に収載されている製剤は、基本的には日局の製剤総則を参照することになります。そのため、日局の製剤総則から粒度規定が削除されたことに伴い、局外規第1部、第2部に収載されている顆粒剤、細粒、散剤の承認内容から粒度分布を削除することは、軽微変更届出の対応で良いことを確認したい。

A11:

Q12: 局外規収載品の粒度分布の取扱いについて(2)

局外規第4部の製剤総則に粒度規定が残っていますが、局外規は、基本的には日局を参照しています。そのため日局の製剤総則から粒度規定が削除されたことに伴い、局外規第4部に収載されている顆粒剤、細粒、散剤の承認内容に粒度試験が規定されている場合に、その承認内容から粒度試験を削除することは、軽微変更届出の対応で良いことを確認したい。

A12:

Q13: 製造方法欄の工程管理の粒度規定の取扱いについて

15局の顆粒剤、細粒、散剤の規定に基づき、製造販売承認書の製造方法欄の工程管理として粒度規定を設定していた場合、16局にて粒度規定が削除されたことに伴い、あえて工程管理にて粒度を規定する必要がなくなりました。このような状況において、製造販売承認書の製造方法欄の工程管理から粒度規定を削除することは、軽微変更届出の対応で良いことを確認したい。

A13:

Q14: 溶出試験の適用について

今回の製剤総則改訂で、散剤に溶出性が規定されたが、原薬100%の散剤においても溶出性を規定する必要があるでしょうか。

A14: 貴見のとおり。

Q15: 製剤特性について

今回の製剤総則改訂で、“適切な〇〇性を有する”という記述が多くみられますが、実際にはどのような管理をすればよいでしょうか。

(例: 口腔内崩壊錠: 適切な崩壊性を有する、
外用剤(軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤): 適切な粘性を有する)

A15: 製剤総則等課長通知の第1の3(4)②、事務連絡のQ&A10, 11, 17を参照下さい。

試験法を定めずに 「適切な〇〇性を有する。」としたもの

- USP, EPに規定されている試験法
 - 国際調和で取り上げられている試験法
 - 既存試験法の応用
 - その他、新規の試験法が必要又は海外などの試験法の応用など
- 既に承認された製剤の試験法に、複数の異なるものが適用されているため、試験法の統一については慎重に進めるべきと考えられるもの
 - 全身作用を目的としたものと局所作用を目的としたもの等、同じ剤形であっても適用すべき試験法が異なるもの
 - 製剤設計や製造工程の管理によりその特性を確保することが可能なもの

製剤通則(4) 製剤各条及び生薬関連製剤各条において、その剤形に応じた製剤特性を規定する。
製剤特性は、適切な試験により確認する。

Q16: 製剤の粒度について(事務連絡(H23.4.8)Q14)

新薬局方では、顆粒剤及び散剤の粒度の規定がなくなりました。

日本薬局方に収められていない医薬品も、日常の試験検査業務において、新薬局方で定める製剤総則により粒度試験の実施を省略してよいでしょうか。省略は散剤(微粒状)及び細粒剤も含むことでよいでしょうか。

散剤(微粒状)及び細粒剤の試験を省略できない場合は、新薬局方で定める製剤総則の規定により、以下のように試験及び判定を変更することは差し支えないでしょうか。

散剤(粉末状)15局 → 判定対象外(試験省略)

散剤(微粒状)15局 → 16局

細粒剤 15局 → 16局

顆粒剤 15局 → 判定対象外(試験省略)

A16:A14について、試験省略等の可否は、前段部分のみで判断するのではなく、後段に述べた「製剤の品質確保の観点から、製剤設計において、粒度を設定し、製造工程において適切に管理する必要がある。」という点も十分に留意して判断して下さい。

Q17: 製剤特性について(事務連絡(H23.4.8)Q11)

一般用医薬品においても有効性、安全性への影響が極めて大きいと考えられる製剤特性について設定が必要になる場合があるとのことであるが、具体的な例を示して必要になる場合をお教え頂きたい。

A17: 基本的な考え方はA10のとおりです。例えば、放出速度を調節した製剤(徐放性製剤)あるいは口腔内崩壊錠が考えられますが、その他の製剤についてもその特性に応じ判断することが必要です。

Q18: 販売名について(事務連絡(H23.4.8)Q5, Q19)

販売名は「〇〇軟膏」だが、新薬局方ではクリーム剤に該当する既承認の品目があり、新たに同じ有効成分で新薬局方では軟膏剤に該当する品目を新規申請する場合、混乱を避けるため、既承認の販売名を「〇〇クリーム」にするために代替新規申請すべきでしょうか。

A18: 既承認品目の販売名は、「〇〇軟膏」のままでも差し支えないですが、新たに申請する品目と明確に区別ができるような措置をとることが必要です。既承認品目の販売名を変えるか否かについては、この点を踏まえて判断して下さい。

Q19: 販売名について

製剤の定義で、今回クリーム剤が軟膏剤から独立しましたが、既承認の製剤の販売名は変更しなくてもよい処置が取られました。同様に、性状に例えば「本品は、▲▲色の軟膏剤である」としている既承認品目の規格についての扱いも、当面の間は、従前のまま（「本品は、▲▲色の軟膏剤である」）でも差し支えないとの理解で宜しいでしょうか。処方変更時、製剤規格の一変時などの場合について考え方を示して頂きたい。

A19: 別紙規格の製剤（局外品）について、その規格は承認当時の薬局方に従うことで差し支えありません。また、別の項目の変更のため一変申請等を行う際に、当該規格を当時の薬局方のままとする場合には、備考欄に「旧薬局方による」旨を記載して下さい。

Q20: 剤型コードについて

FD申請の剤型コードは、16局の剤型の定義に則している必要があるとされているが(事務連絡(H23.4.8) Q21及びQ23)、代替新規申請による販売名変更を行わない場合、販売名と剤型コードの剤型が一致しない場合があるがそれで良いか?例えば、販売名は軟膏だが、剤型コードはクリーム剤。

A20: 一変申請や軽微変更届出を行う場合はそのようなケースが発生しますが、差し支えありません。

製薬用水に関するQ&A(案)

Q21:「常水」は、日局では“水道法第4条に基づく水質基準（平成15年厚生労働省令第101号）に適合する。”ことと規定されているが、WHO飲料水水質ガイドライン、米国EPA第一種飲料水基準、EU指令や各国もしくは地方の飲料水基準に適合した水を使用しても構いませんか。

A21:「常水」として、水道法第4条に基づく水質基準と同等と判断できる基準により管理されている水を使用することは差し支えありません。

Q22: 導電率と有機体炭素の検査を委託できる試験機関はあるでしょうか。

A22: 次の試験機関がホームページ上に公開されています。

厚生労働省の登録水道水検査機関

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/suishitsu/02a.html>

全国給水衛生検査協会

<http://www.kyueikyo.jp/pg03.html>

Q23: 精製水などで有機体炭素(TOC)、導電率が規定されました。オフライン測定からインライン測定にモニタリング方法を切り替えていきたいのですが、事務連絡(H23.4.8) Q31では具体的な方法が示されておられませんので御教授ください。

A23: インラインのデータの活用については、事務連絡(H23.4.8) Q31で述べたとおり、精製水等の使用目的、設備、および設備の管理状況等を総合的に判断することが必要です。

Q24: 注射用水(容器入り)を用いて凍結乾燥製剤を溶解する手順を添付文書に記載する場合について質問します。

現在は、「注射用水を用いる」とありますが、「注射用水(容器入り)を用いる」とする必要はないと考えますが、いかがでしょうか?

A24: 貴見のとおりです。(製剤総則等課長通知 第2の4.(4)イのとおり)

Q25: 16局製薬用水の導電率の規格について、USPのStage3に相当する規格がなく、規格としてはUSPより厳しくなっています。品質的にはUSPの規格でも足りると考えられ、また、三局ハーモナイズが望まれる中、どのような理由でUSPより厳しい規格にしたのでしょうか。Stage3に相当する規格の追加を検討頂けないでしょうか。

A25:

Q26: 水道水を原水とする場合、当該「常水」が水道法第4条に基づく水質規格に適合していることを証明するデータとして水道局から提供されるデータでも良いか？

A26: 水道水が貯水タンクに保存されずに製薬に使用される場合には、指導事業者又は保健所の提供されるデータを受け入れることが可能な場合もあるので、各事業所の状況を勘案して判断して下さい。なお、貯水タンクを使用している場合には、貯水タンクから採取した水を「常水」として検査する必要がありますが、検査頻度は品質管理を考慮して各社で適切に設定して下さい。

Q27: 精製水等の導電率試験法では「 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 」で測定することが規定されていますが、精製水の試験を行う際、装置の適合性を $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で実施しても良いのでしょうか。

なお、一般試験法の導電率(2.51)により、 $20 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ で装置適合性を実施すると規定されている。

A27: 精製水等については、 $25 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ で実施してもよいです。

その他に関するQ&A(案)

Q28: 溶出試験法 判定法1(Q値)の取扱いについて
溶出試験法 4. 判定において、判定法1(Q値)の規定があるが、16局に収載された製剤の各条では、判定法1(Q値)を規定した製剤は無いが、今後の局方収載におけるQ値の取扱いは、どのように考えたらよいでしょうか。

新薬申請時に判定法1(Q値)を用いて規格及び試験方法を設定した製剤が、局方収載時には、従来法(判定法2)に変更となる場合、規格の取扱いにおいて、混乱する事が予想される。

A28: 新薬承認時にQ値により規定されている場合にはQ値で設定することが可能です。

Q29: 16局でエンドトキシン試験法がPDGの国際調和テキスト改訂対応となったが、今後エンドトキシン標準品は国際標準品を使用してもよいか。

また、海外で国際標準品を用いて測定した結果を日局法として使用することは可能でしょうか。

A29: 現在、ICHQ4Bでエンドトキシン試験法の相互利用を評価しているところであり、まだ相互利用は出来ません。

なお、今後、ICHQ4Bは、各薬局方に収載されているエンドトキシン試験法(各薬局方エンドトキシン標準品を含む)が相互利用できるとして勧告する予定と聞いています。

Q30: 日局一般試験法における製剤均一性試験では、25mg/25%ルールがICHでハーモナイズされた閾値であるが、日局原案作成要領では200mg/70%ルールがあるのはなぜでしょうか。今後ハーモナイズされる予定はありますか。

A30: 現在検討中です。

Q31: 現在、弊社で局外規としてDL体品、L体品を製造している原薬のうち、L体品のみが16局に新規収載されました。

このような場合、今後はL体品は局方、DL体品は局外規という理解でよろしいでしょうか。

A31: L体品は局方、DL体品は局外規となります。

Q32: HPLC システム適合性試験のシステムの性能について、「ただし、適当な分離確認用物質がない場合には、被検成分の理論段数“や”シンメトリー係数で規定しても差し支えない」という記載がありますが、つまりは適当な分離確認用物質が無い場合には、理論段数“又は”シンメトリー係数を設定すれば良い、という理解でよろしいのでしょうか。

A32: 原則として、理論段数とシンメトリー係数の両者の設定が必要です。

Q33: 表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を「宿主由来異種たん白質」等の純度試験に用いるような検討 (標準試験法化) はされているのでしょうか?

A33: SPR法について、今後検討することを考えていますが、その適用範囲等については未定です。

Q34: EP・USP間のハーモナイズが、医薬品各条も含めて今後加速していくと考えられますが、日局の今後の方針を知りたい。

A34:

Q35:JP15 と医薬部外品原料規格(以下「外原規」という)の関係上、同一系の精製水製造装置で製造用水を使用していた場合、JP15で管理していれば外原規規格に代替できた。JP16において、純度試験がTOCと導電率に変更になっている。

①JP16規格の場合でも代替できると考えてよいか？

②医薬品製造と共用している場合、二つの規格に適合していることを試験しなければならないか？

A35:

Q36: 同様に、JP規格にないものを補うために外原規を作成していると思われるが、JPに収載されている精製水の規格を別途設けている理由が定かでないので判断しづらい。

①どのような理由でJP15と外原規の規格が異なっていたのか？

②外原規収載品のみを製造する場合は、従来どおり外原規の精製水規格を適用することによいか？

A36: