

平成24年7月2日

関係者各位

社団法人 東京医薬品工業協会

**平成24年2月開催の研修講演会「第十七改正日本薬局方医薬品各条
原案作成要領の実務ガイド」のQ&A集**

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、本年2月に開催しました研修講演会「第十七改正日本薬局方医薬品各条原案作成要領の実務ガイド」に皆様からお寄せいただきました質問につきまして、(独)医薬品医療機器総合機構 規格基準部医薬品基準課とも相談し、当協会局方委員会及び大阪医薬品協会技術研究委員会にてQ&A集を作成致しましたので、ここにご報告申し上げます。なお、実務ガイドに関する質問への回答(Q27及びQ28)については、当協会局方委員会及び大阪医薬品協会技術研究委員会の考え方として回答しております。

関係者の皆様の参考に供することができれば幸いです。

敬白

記

1. 局方全般に関する質問への回答 P 1～P 3
2. 原案作成要領に関する質問への回答 P 4～P 11
3. 実務ガイドに関する質問への回答 P 12

1. 局方全般に関する質問への回答

Q 1.

生物薬品の標準品について

一律に国際標準品を対照として JP 標準品を設定するのではなく、国際標準品又は国内標準品をそのまま使用することを認め、国際標準品が存在しない場合のみ、JP 標準品を設定するようにできないか。
例えば、標準品の国際調和を進めることはできないか？

A 1.

日局標準品は現在、厚労省の標準品登録製造機関として登録されている、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団において、標準品品質標準に基づいて管理されていますので、国際標準品をそのまま日局標準品として使用することはできません。

Q 2.

標準液の調製方法

日局一般試験法 pH 試験法(2.54)で規定されている pH 標準液の調製方法と JIS で規定されている調製方法は、試薬の秤取量や乾燥の温度等が異なっている。今後、両者の調製方法を整合させる予定があるか。

A 2.

現時点で整合を検討する予定はありません。なお、日局通則 13 の規定に基づいて、JIS の調製方法により製した pH 標準液が、日本薬局方の pH 標準液と同等以上の真度及び精度があると判断される場合は、使用して差し支えないものと考えられます。

Q 3.

分析法バリデーションの基準

分析法バリデーションの基準を日局に記載しないのか。(例えば、含量の試験方法における、室内再現精度の相対標準偏差が何%であれば、試験方法として妥当であるか)

A 3.

分析法バリデーションでは、対象となる分析法の分析能パラメーターの推定値を基準値と比較し基準が満たされている時に対象分析法の妥当性が判断できると考えています。しかし、分析能パラメーターの基準値は医薬品、試験法の特性や目的、分析方法の特性に依存するため一律に規定することは困難なため、局方には記載できないと考えています。

生産者リスク、消費者リスク、試験法の規格値、試験の対象である医薬品の特性(実測値やそのバラつき)等を考慮して決定する等検討されてはいかかでしょうか。

Q 4.

IRの参照スペクトルとの一致

赤外吸収スペクトル測定法において、“参照スペクトルと同一の波数に同様の強度の吸収を認める”とあった場合、同等性を確認する場合に特定吸収波数を特定し、同等性を確認する必要があるのか。

A 4.

2.25 赤外吸収スペクトル測定法の 3.2 参照スペクトルによる確認に記載されているように、両者のスペクトルが同一波数のところに同様の強度の吸収を与えるとき、試料と確認しようとする物質の同一性が確認されます。特定吸収波数を含めて全体的に同一性を確認することが必要となります。

Q 5.

性状の取り扱い

日局通則の第5項によれば、性状は色・形状(以下、外観)を含め、すべて参考値であり、判定基準とされない。また、製造販売承認書の規格及び試験方法は規定により日局の通則を準用することになる。したがって、日局品に限らず、承認を受けている医薬品(別紙規格を含む)についても外観は判定基準にならないことになる。

しかし、通常は承認審査時・GMPの運用を含めて、外観は重要な判定基準として扱われている。

日局の「外観は参考値」というのは、規制上どこまで有効なのか。考え方を示してほしい。日局医薬品各条に限定されるのか、製造販売承認を受け承認書に日局通則準拠を明記した全医薬品に適用されるのか。もし限定されるのであればその理由を示してほしい。

A 5.

性状の取り扱いについては通則5に示されたとおりです。

なお、性状の項はそのものの物性などを示したものであり、外国薬局方でも参考扱いとされています。また、局方収載品の規格及び試験方法は長年の流通実績を踏まえて規定されており、通常取り扱いにおいて、規格値・判定基準を外れることはないと考えます。参考までに、色、におい、味などは従来判定基準としておりましたが、労働安全性の点からそれらの確認は求めないとされ、また、主観が入る基準なので、取り締まり上も難しく、科学技術の進歩を踏まえると他の試験項目から判断できるということで参考扱いにされてきたものです。

Q 6.

残留溶媒について

「なお、残留溶媒を日局に規定する場合は、製造工程において有機溶媒を使用する可能性のある全ての医薬品について、一律に、「別に規定する。」と規定するが、医薬品中の残留溶媒量を規定する必要がある場合には、個別の混在物として残留溶媒を設定する。」とあるが、

1. 「別に規定する」という規定により、医薬品中の残留溶媒量を規定することになると理解していたが、残留溶媒量を規定するものではないという理解でよいか。
2. 「個別の混在物として設定する」とは、試験項目名を「純度試験残留溶媒」ではなく、例えば「純度試験メタノール」と規定するという理解でよいか。
3. 製造方法によって溶媒が異なることが想定される。上記記載は、結晶溶媒のような場合を想定しているのか。

A 6.

「別に規定する」については、1. 1. 4に記載のとおり、同一品目であっても製法が異なること等により画一的に設定することが困難な場合などに『別に規定する』と記載することができるとされています。また、本内容については局方各条ではなく、当該品の製造販売承認審査において規定するかどうかを含めて判断されることになっています。以上のことから、

1. 承認審査において、該当する有機溶媒の種類及びそれらの規格値が規定されることとなります。
2. 残留溶媒量を規定する必要がある場合には例示頂きましたように規定するということです。
3. 各社の製造工程に用いられる有機溶媒が異なっている可能性があることを想定しております。

また、溶媒和物については現在局方に該当する事例がありませんので、今後、該当する収載候補品目が現れたときに検討させていただきます。

Q 7.

旋光度測定及び pH 測定の 20℃は約がついておりませんが、温度の許容幅は何度から何度なのでしょう。約がつくと、±10%で 18-22℃となりますが、この温度には約がついておりません。

現行の旋光度測定及び pH 測定の測定結果に印字されている温度は、19.5～20.4℃に入っておりますが、これで宜しいのでしょうか。

A 7.

第十七改正日本薬局方原案作成要領には、「試験操作法などにおいて、一点で温度を示す場合、その許容範囲は、通例、±3℃とする。」の記載があります。しかし、一般に温度の増加により旋光度は減少し、温度の影響度合いは物質により異なります。各物質がどのような旋光度の温度依存性をもっているか不明な場合、例えば、ヨーロッパ薬局方で規定されている±0.5℃以内での温度制御を心がける必要があると考えます。

pH については、一般試験法に、「試料溶液の温度は、校正に用いた標準液の温度と等しくさせる必要がある(±2℃以内)」と記載されており、pH 計に温度補償機能が付いていることから、±2℃以内での測定で十分と考えます。

2. 原案作成要領に関する質問への回答

Q 8.

平均値におけるn桁の数値の求め方

n桁の数値を得るには、通例、(n+1)桁まで数値を求めた後、(n+1)桁目の数値を四捨五入するとは3回測定した結果を平均し小数点以下1桁目まで求める場合下記の解釈でよいか。

1回目:100.01、2回目:100.09、3回目:99.98(小数点以下3桁目切り捨て)
 $(100.01+100.09+99.98) \div 3 = 100.02$ (小数点以下3桁目切り捨て)
 $= 100.0$ (小数点以下2桁目四捨五入)

A 8.

2.2.3 実測値の丸め方は、平均値ではなく個々の実測値について記載しています。

1回目:100.01、2回目:100.09、3回目:99.98(小数点以下3桁目切り捨て)

1回目:100.0、2回目:100.1、3回目:100.0(小数点以下2桁目四捨五入)

$(100.0+100.1+100.0) \div 3 = 100.03$ (小数点以下3桁目切り捨て)

$= 100.0$ (小数点以下2桁目四捨五入)

なお、原則として、平均値ではなく個々の実測値で判定してください。

Q 9.

2.9.2 「正確に量る」の意味

「〇mgを正確に量る」と「〇mgをとる」とは同じ意味であり、指示された数値の次の桁を四捨五入して、〇mgとする。が追加されたが、定量に供する試料以外の採取量記載について、

①0.05gの採取量(0.045g~0.054g)はどのように記載するか。

②質量を「正確に量る」は日局通則に規定されているが、質量を「とる」も指定された範囲内に採取しなければならぬ遵守事項となるか。

A 9.

① 日局の記載方法としては、0.05gという表記ではなく、「50 mgをとる(正確に量る)」(意味:49.5 mg~50.4 mg)としてください。

② 例示のような場合は、0.045~0.054gが適用できると考えられるため、その場合「約 50mgを量り(とり)」と記載することでよいと考えられます。

Q 1 0.

3.13.7 赤外吸収スペクトルによる確認試験

「結晶多形を有するものについては、原薬の結晶形が特定されている場合を除き、通例、上記のような判定記載の末尾に再測定の前処理法について記載する。」との記載があるが、どのような場合に結晶形が特定されるのか。

また、意見募集「原薬特有の結晶形を確認する試験を要する品目の医薬品各条の規定について」(平成 23 年 12 月 1 日付、医薬品基準課)における基原への追記とはどのように関連しているのか。

A 1 0.

結晶形が特定されている場合とは、1 つの結晶形のみが承認されている場合をいい、特定されていない場合とは、一般的には、原案作成会社の原薬の結晶形と異なる結晶形による製品が承認されているか承認を予定している場合をいいます。

また、基原/本質ではなく、性状の項に記載することになりました「本品は結晶多形が認められる。」との記載がある場合には、承認前例のある結晶形であるか等について承認審査時に留意されることとなります。

Q 1 1.

3.15.5.4 類縁物質の限度値設定の考え方

「個々の限度値を上記のように 0.1%以下で設定した場合にあっても合わせて総量規定を設定する場合には、検出の確認は原則として 0.05%以下で規定する」とありますが、0.05%以下とした理由を教えてくださいませんか。

A 1 1.

検出の確認は±30%以内で規定するということは、その濃度までの直線性(定量性)を担保するためです。0.1%以下の類縁物質を加算する場合の検出の確認は 0.1%ではその定量性が担保できないため不十分ですので、少なくとも限度値の半分以下の 0.05%以下で規定する事が望ましいと考えております。

Q 1 2.

USP や EP に記載されている規格及び試験方法を日局原案とする場合に、分析法バリデーション(室間再現性等)は省略できないのでしょうか？

A 1 2.

USP や EP に記載されている規格及び試験法は参考にはしますが、分析法バリデーション等の実測値で判断することとなります。なお、室間再現性データは日局では提出を求めています。

Q 1 3 .

製剤均一性試験の設定

承認時に「有効成分含量 200mg 以上かつ有効成分比率 70%以上の製剤」であることを理由に質量偏差試験を適用された製剤について。

原案作成時には、含量均一性試験を新たに設定し、実測値データをとる必要がある。

その場合、原案提出時には実測値データのみ提出でよいか。

それとも分析法バリデーションの結果も必要か。

A 1 3 .

「有効成分含量が 200mg 以上、かつ有効成分比率 70%以上の製剤」の場合、通例、日局の収載時においても、質量偏差試験の適用が認められます。

その上で、含量均一性試験を新たに設定し、または含量均一性試験の結果を提出する場合、原則、実測値と分析法バリデーションのデータが必要です。ただし、含量均一性試験と含量を求めるための定量法が同一で(試験条件、試料溶液及び試料溶液の濃度、組成及び注入量が同一の場合)、かつ含量を求める定量法で得られている分析法バリデーションの結果が含量均一性試験で求められる分析法バリデーションの要件を満たす時、新たに分析法バリデーションを実施する必要はありません。その場合、含量を求める定量法の分析法バリデーションを参照する旨の記載をお願いします。

Q 1 4 .

3. 18. 1. 2 エンドトキシン試験の設定

「製剤総則の規定によりエンドトキシン試験法に適合することとされている製剤には、エンドトキシン試験を設定する。なお、ゲル化法、比濁法及び比色法についての反応干渉因子試験成績及び 3 法による実測データを添付資料に記載する」

① 3 法による反応干渉因子試験成績及び実測データが必要な理由・根拠を教えてください。3 法の結果が異なった場合、どの試験法を選択すればよいか基準を教えてください。

② 過去の局方で 3 法によるデータ取得についての記載が一度削除されていると思いますが、再び記載される理由を教えてください。

③ 濁度等、各製剤に特有の理由から、3 法の試験設定が難しい場合は、理由を記載の上データを取得しなくてもよいか確認させてください。

④ 3 法比較した結果から、どの試験法を選択すべき等基準は何かあるのでしょうか。

A 1 4 .

① 医薬品各条には、通例、規格値のみ記載し、試験法は限定されていないため、3 法による試験結果の提出をお願いしています。ライセート試薬の種類や試験法が異なれば、結果に差がでる可能性もありますが、試験法の誤差範囲内と考えます。誤差範囲でない場合、どの試験法が正確に測定できていないのか考察し、日局に記載する試験方法を提示していただいたうえで、判断することになります。

② 過去の局方においても、3 法によるデータの取得が不要とされたことはありません。

- ③ 3法で試験法を設定することができない合理的な理由がある場合、検討結果を含めて様式4において説明をお願いします。
- ④ 医薬品各条でのエンドトキシンは限度試験(例えば、0.10EU/mg未満)として扱われていますので、3法のどの方法により日常管理するかについては、各社の判断でよいと考えます。なお、結果に疑義がある場合にはゲル化法により最終判定を行うとされています。

Q 1 5.

3.18.1.4 溶出試験の設定

PMDA のホームページによる日本薬局方の技術情報「日本薬局方溶出規格の設定方針について」では「平均溶出率から20%下位までが許容される規格値と思われる」との記載があり、15%ルールに固執しないとありますが、「規格値を15%下位で設定する」とした理由を教えていただけませんか。

A 1 5.

当該資料の中で、『基本的には品質再評価のルールに従い、規格値は標準製剤の平均溶出率がプラトーに達した時点で、15%下位で設定する』とされています。なお、ご質問の例は特殊な事例について説明したものです。

Q 1 6.

錠剤を定量する場合16局では溶解して定量する場合は20錠以下で試料調製することは可となっていました

が、

- ①17局からはただし書きがなくなり原則20錠以上となっています。
- ②ただし書きの20錠以下ではだめとなったのは何か理由があるのですか。
- ③含量が25mg以上であれば10錠でも良いのではないかと思います。10錠を溶解する方法での定量の規格設定は認められないのですか。

A 1 6.

- ①第十七改正日本薬局方原案作成要領で変わったわけではなく、第十六改正日本薬局方原案作成要領でも、「原則として試料20個以上を取って試験する。」とし、「採取した試料の全量を溶解させるような場合には、より少ない個数でも可とする。」とのただし書きを付していました。
- ②公的試験法の観点から、試料の全体を反映させる統計学上のサンプリング法として、試料20個以上を取って粉末にする試験方法を原則とし、フィルムコーティング製剤などの製剤分類で一律に規定を除外するのではなく、製剤の特性に基づいて以下の表記としています。
「吸着性があるもの、均一に粉碎できないもの、吸湿性が著しいもの又は健康被害を引き起こす可能性があるもの等は、その合理的理由や科学的根拠資料(吸着及び吸湿、ばらつき等)を提出した上で試料の全量を溶解させる試験方法で設定しても良い」
- ③試料の採取個数については、操作上、困難な場合には個別に対応することになります。

Q 17.

定量法の必要錠数 20 錠について

- ①おそらく統計学的に考えて、20 錠となっているのだと推察します。しかし、含量均一性試験が 10 錠で評価することから、定量法で 20 錠を固執する必要はないように思います。生産者リスク及び消費者リスクを考慮しても、含量均一性が優れた製剤では、定量法も 10 錠で良いように思います。
- ②また、20 錠 を粉砕することが第一選択で、正当な理由があれば、そのまま用いることができるとされています。試験効率を考慮すると、そのままの方が良いのですが、粉砕がまずありきである理由をご教示ください。

A 17.

- ①試験法の設定においては、サンプルを測定して得られたデータから母集団の成分含量を捉えることが目的なので、サンプルは母集団の姿をできる限り反映する必要があります。統計学上、サンプル数が多ければその試験結果は母集団をより反映する事が自明であり、定量法において原則 20 個以上とした方針を打ち出したものです。また、両試験とも含量を測定する事に変わりはありませんが、定量法は成分含量を評価するものであり母集団の成分含量を反映するものです。
- ②①に示しましたように公的試験法の観点から、原則を規定しております。また、粉砕せずにそのまま溶解させる場合には、通例多量の溶媒を使用することになるため、環境衛生の面からも溶媒量が少なくすむ粉砕方法を採用することを原則としています。なお、試料の採取個数については、操作上、困難な場合には、その合理的理由や科学的根拠資料を提出した上で個別に対応することになります。

Q 18.

講習会テキストの 45 頁の下段 3.11 性状(スライド 14)の項に”苛酷試験(光)の結果から、貯法に「遮光して保存する」と規定する場合、性状に光の影響に関する記載をする”とありますが、そもそも、貯法に遮光に関する注意を記載する基準については、局方記載上ルールがあるのでしょうか？また、今後、行政及び局方委員会の方で検討される予定はありますでしょうか？

A 18.

3.21 貯法の項に『安定性に関して特記すべき事項がある場合に設定する』と記載されていることを踏まえて、遮光保存の必要性について検討することとしております。なお、ICHの光安定性試験ガイドラインにおける確証試験は、取扱い、包装及び表示に必要な情報を得るために行われることとされていますので、遮光保存の必要性を判断する資料として、必要に応じて、光安定性に関する苛酷試験のデータを提出していただいております。

Q 19.

ICH の光安定性試験のガイドラインでは、120 万 Lx・hr の試験を実施することとなっていますが、この試験は製品が光照射下でどのような変化や分解が起こるかを見極めるための苛酷な試験条件であると考えております。このため、120 万 Lx・hr で製品に変化が生じたとしても、それが通常の流通条件下での注意喚起には繋がらないものと考えますが、いかがでしょうか。

A 19.

ICHの光安定性ガイドラインには、強制分解試験と確証試験の二つからなると記載されておりますが、遮光保存については確証試験に含まれると考えております。

Q 20.

3.22 有効期間

有効期間の規定は、「有効期間が3年未満のものについては設定する。」であったが、日局17原案作成要領においては、「有効期間が3年未満のものについては設定することができる。」との記載に変更された。この変更の意図として、「原則設定を求めるが設定しないことも場合により可能」という意味なのか、「設定するか否かを原案提出会社が決めることができる」のどちらなのか。

A 20.

有効期間 3 年未満の製剤であっても、添加剤の変更等により有効期間を 3 年以上にできる製剤もあり得るので、JP17 原案作成要領では、「設定することができる」との表記に変更しました。

Q 21.

4.2.1 液体クロマトグラフィーの表記例

- ①「(1707 行目)グラジエント法においては原則として設定流量を記載する。」について、あえてこの記載が必要な理由は。
- ②「(1709 行目)流量:毎分 1.0mL(〇〇の保持時間約×分)」について、なぜ併記するのか、それとも「(〇〇の保持時間約×分)」は参考値としての記載であるのか。
- ③「(1716 行目)面積測定範囲:溶媒のピークの後から注入後 75 分まで」について、記載例(1857 行目)に、「〇分～×分の□分間」と具体例を記載してはどうか。

A 21.

- ①原案作成要領では、流量の表記(保持時間による調整又は具体的な流量での規定)を、あくまで記載例として示しています。各原案にて適切な表記を選択することになります。もし設定流量の記載がなければ、類縁物質の相対保持時間による規定に不都合が生じる恐れもあるため、原則として記載することとしています。

②あくまで記載例として示したものです。

③注入後から溶媒ピークが溶出するまでの時間が3分の場合、75分まで測定するので、3分～75分の72分間を意味しています。

Q 2 2 .

日局原案作成時、承認試験法からの変更について書かれていますが、積極的に変えた方がいいのですか。(TLCの有害試薬、標準品の絶対定量が出来る場合、その他JPでない試験を採用している場合(ICPなど))
また、試験法を変更する際、一変を提出する必要がありますか。(結果に影響を与える場合)
GMPの出荷試験等についても以降変更すべきですか。(一変を出したら変更すべきでしょうが・・・)
試験の項目を減らすことも可能とのことですが、そもそも減らせる項目であれば最初から申請項目に入っていないような気もするのですが・・・。
十分に実績も溜まるであろうから、原案を作成する際には見直しなさいということでしょうか。

A 2 2 .

承認試験法において、薄層クロマトグラフィー等で有害な試薬を使用している場合や標準品の絶対定量ができることが分かった場合、日局は公的・公共・公開の医薬品品質規範書であることを踏まえ積極的な試験法の見直しをお願いしています。その他、日局に収載されていない試験法が採用されている場合、日局に収載されている試験方法にて測定することが可能かどうか、検討をお願いします。

日局への収載に合わせて、承認試験法を変更する場合、日局の施行時に発出される通知に従い、承認内容を日局に合わせる一部変更承認申請や軽微変更届を猶予期間内に行う必要があります。さらに、それらの承認後、製造所等で実施される日局への適合性を確認するための試験の内容も承認事項に合わせて変更する必要があります。

規格及び試験方法の試験項目については、科学技術の進歩に伴い、承認当時の考えと日局収載時の考えに差がある場合があるので、日局に収載する際に試験項目を見直しする必要があります。規格値についても同様に、生産ロットの実測値や安定性試験結果を踏まえて規格値の見直しをお願いしています。

Q 2 3 .

用字例について

用字事例の「攪拌」の「攪」が旧字体となっているが、旧字体使用の理由及び新字体「攪」への修正しないのか。

A 2 3 .

「攪」も「攪」も常用漢字ではありません。

簡略慣用文字体の「攪」は、法令等の公的な文書では使用されていません。

一方「攪」は表外漢字ですが、国会会議録など公的な文書で使用され、公的文書の用字例に掲載されてい

ます。日局ではこれらに準じて「攪」を用いることとしています。簡略慣用文字体が法令等で使用可能となれば、日局でも用いるようできると考えています。

なお、同じ意味で「かき混ぜ」の用語は用いることができます。

Q 2 4 .

用字例について

承認書における旧記載(充てん、たんぱく質等)について、いずれも何らかの変更申請の際に合わせて変更をするべきであるという解釈になるのか。

A 2 4 .

用字例については、日局に掲載する場合の用字の例として掲載したものです。

Q 2 5 .

これまでは、承認申請書に用いる用語は、日局に従って記載しておりましたので、全て”更に”は漢字でした。第十七改正日本薬局方原案記載要領では、”更に(副詞)”で”さらに(接続詞)”に変更になっています。しかし、変更になった用語に列記されていないこと、当該解説書中の文章の記載が適切に使い分けられていない点が気になりましたので、ご連絡させていただきます。実のところは、”更に”の副詞と”さらに”の接続詞を使い分けるのは、更に困難であると感じていますが、徹底しなければいけないものなのではないでしょうか。

A 2 5 .

日局原案の表記については、日局原案作成要領に従うようにお願いします。なお、既収載品については、用字例に従い、JP17大改正において一括して修正する予定であります。承認申請書についても可能な限り日局原案作成要領の用字例に準拠していただければ幸いです。

Q 2 6 .

原案作成要領の英文版について

機構から第 17 改正日本薬局方原案作成要領の英語版の発行の予定はあるのか。

A 2 6 .

英語版の発行予定はありません。

3. 実務ガイドに関する質問への回答

(当協会局方委員会及び大阪医薬品協会技術研究委員会の考え方として回答)

Q 27.

実務ガイドの位置付け

今回のガイドに書かれている内容は原則扱いと考えてよいか。それとも、本ガイドの内容に沿って資料を原案提出の際に提出しなければならないか。

A 27.

原案を作成する際には、可能な限り原案作成要領に則したものとしてください。

この実務ガイドは、遵守を求めるものではありませんが、最新の委員会審議内容を反映させ、詳細にかつわかりやすくまとめられたものであるので、参考として活用していただきたい。

Q 28.

承認申請への原案作成要領／実務ガイドの活用

新薬の承認申請書の作成の際に、原案作成要領あるいは実務ガイドも参考にしたいと思う。新薬申請の考え方と異なっている箇所もあるが、参考にして差し支えないか？

A 28.

承認申請については、関連の通知、医薬品製造販売指針等を参考にしてください。原案作成要領と実務ガイドは日局の医薬品各条原案作成に関する指針ですが、品質・規格の専門家の知見を結集し作成したものですので、申請者の判断の下で参考として頂くことは差し支えありません。

以上