

(別添)

第十六改正日本薬局方第一追補の制定等に伴う医薬品製造販売  
承認申請等の取扱いについての質疑応答集(Q&A)について

第十五改正日本薬局方を「日局 15」と、第十六改正日本薬局方を「日局 16」と、第十六改正日本薬局方第一追補を「第一追補」と、薬事法第 14 条第 9 項の規定に基づく承認事項の一部変更承認申請を「一変申請」と、薬事法第 14 条第 10 項の規定に基づく承認事項の軽微変更に係る届出を「軽微変更届出」と、平成 24 年 9 月 28 日薬食審査発 0928 第 14 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「第十六改正日本薬局方第一追補の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」を「課長通知」という。

Q1: 第一追補で医薬品各条に新規収載された製剤の既承認医薬品で、「貯蔵方法及び有効期間」欄を日本薬局方による旨に変更する場合、課長通知の記の 1.(1)①に従うことでよいか。

A1: 医薬品各条の貯法の項の保存条件は、参考に供したものであり、原則として「貯蔵方法及び有効期間」欄の変更は一変申請を行う必要がある。ただし、既承認医薬品の「貯蔵方法及び有効期間」欄の貯蔵方法が医薬品各条の保存条件の規定と同じ場合、日本薬局方による旨への変更は、軽微変更届出を行うことで差し支えない。

Q2: 課長通知の記の 4.(1)において、「当該医薬品(成分)の規格を日本薬局方に改めるのみの一変申請又は軽微変更届出を行う必要はなく、他の理由により、一変申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに併せて変更することで差し支えないこと。」とあるが、他の理由による変更が平成 26 年 3 月 31 日までになかった場合は、それ以降の他の理由による一変申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに併せて変更することでよいか。

A2: 貴見のとおり。

Q3: 平成 26 年 4 月 1 日以降は第一追補に適合した原薬を含む製剤のみ製造販売又は販売する必要があるか。

A3: 貴見のとおり。

Q4: 日本薬局方において、結晶多形を有する成分について、再結晶法による確認試験の適用が認められたものがあるが、結晶形の異なる原薬で溶解性が日本薬局方の規定と異なる場合は、医薬品各条に規定された試験方法(純度試験、定量法、水分等)であっても、新たに分析法のバリデーションが必要となるか。

A4: 分析法バリデーションまでは求めないが、日本薬局方に規定された試験が実施できることを確認することが必要である。

Q5: 課長通知の記の 6.(2)には、「規格及び試験方法」欄で試験法の一部について日本薬局方の一般試験法で定める試験法による旨記載して承認されたものについては、承認当時の日本薬局方に定める一般試験法によって行うものとしてされているが、承認当時の方法で試験する場合、一般試験法の名称が変更されたものは、他の理由により、一変申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに併せて変更することによいか。

A5: 承認当時の一般試験法で実施する場合、その当時の日本薬局方の一般試験法の名称とすること。

Q6: 第一追補の施行に伴う軽微変更届出を行う場合、起算日は何をもって判断すべきか。

A6: 他の理由により、軽微変更届出を行う機会があるときに併せて変更することで差し支えないとした事項を除き、起算日は、変更が生じた日、又は変更後の製剤の出荷日である。

Q7: 一般用医薬品の場合は、製造方法欄を「…日本薬局方製剤総則〇〇剤の製法により製する。」と簡略記載している場合があるが、日局 16 の施行時点に製造販売承認を受けているものについては、製剤総則で定義が変更された剤形であっても、製造方法欄の変更は不要と考えて差し支えないか。

A7: 差し支えない。

Q8: 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、日本薬局方に収載さ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、軽微変更届出を行うことで差し支えないか。

A8: 日局 15 第一追補において、微生物限度試験法は全面改正され、許容基準値の考え方が取り入れられた。限度値から許容基準値へ変更する場合は、試験法そのものの変更になるため一変申請を行う必要がある。

Q9: 日本薬局方の製剤総則で、散剤に溶出性が規定されているが、製剤の組成が有効成分のみからなる散剤であっても溶出性を規定する必要があるか。

A9: 用時溶解して用いる製剤を除き、必要である。

Q10: 精製水等の導電率測定法では  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で測定することが規定されているが、精製水の導電率測定を行う際、装置の適合性試験を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で実施してもよいか。

A10: 一般試験法の 2.51 導電率測定法では、 $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$  で装置の適合性試験を実施すると規定されている。精製水等の導電率測定では、装置の適合性試験は  $25^\circ\text{C}$  で実施してよいが、許容温度範囲は一般試験法と同様に  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  で実施する必要がある。

Q11: 日局 15 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、日局 15 で管理していれば外原規に代替することができたが、日局 16 において、純度試験が TOC と導電率に変更された。現在の日局の規格で管理する場合、外原規の規格を代替できると考えてよいか。

A11: 日局「精製水」は外原規「精製水」の規格を満たすとみなすことができるため、外原規「精製水」を用いている医薬部外品に、日局「精製水」を使用することは可能である。

Q12: 日本薬局方の製剤総則には、空間噴霧の製剤等、ヒトに適用しない製剤について規定されていない。製剤総則に規定のない剤形は、日本薬局方に収載されないのか。

A12: 製剤総則に規定のない剤形についても、日本薬局方への収載が妥当と判断されるものについては収載の対象となり得る。なお、製剤通則(3)に、製剤各条に示された剤形以外であっても、適切な剤形とすることができる旨を記載している。

Q13: 日本薬局方の医薬品各条における日本名・英名とJANの日本名・英名が異なるもの(塩酸L-ヒスチジン、ラベプラゾールナトリウム等(いずれも JAN として))があるが、日本薬局方の名称を JAN として取り扱ってよいか。

A13: 日本薬局方の名称を JAN として取り扱われたい。

Q14: 顆粒剤及び散剤については、既に製剤総則から粒度規定が削除され、それに伴い、各条にも粒度試験が設定されていないが、このような状況において、日本薬局方に収載されていない製剤については、規格及び試験方法から粒度の規格を削除することは、軽微変更届出を行うことでよいか。

A14: 製剤総則の顆粒剤の項(3)の細粒剤と称するもの及び同項(6)の散剤と称するものについては、粒度の試験法により確認する必要がある、規定を削除することはできない。それ以外のものの規格及び試験方法については、平成 23 年 4 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「第十六改正日本薬局方の制定に伴う医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)について」に示しているところであるが、具体的な例として、以下の場合、他の理由により、一変申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに粒度試験を削除して差し支えない。

- ・既に製造方法欄で製剤の粒度を一変申請の対象事項として管理している場合
- ・製剤の製造方法欄に規格及び試験方法で規定していた規格値と同一もしくはより狭い範囲で粒度の管理値を一変申請の対象事項として記載する場合

Q15: 製剤総則の注射剤の項(16)に、「本剤で用時溶解又は用時懸濁して用いるものは、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法<6.02>に適合する。」と規定されているが、アルミニウムアジュバンドを含むワクチン等の成分が沈降する注射剤はこれに含まれるか。

A15: アルミニウムアジュバンドを含むワクチンに限らず、静置により均一な分散系が損なわれるおそれがある製剤は、均一性を担保することが必要であり、特に1回容量の個別容器に入ったものについては、原則、製剤均一性試験法の適用が求められる。なお、当該試験に関して不明な点や問題があれば、個別に相談することを推奨する。