

事 務 連 絡
平成 23 年 4 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

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

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）を別添のとおりとりまとめましたので、貴管下関係業者に周知方よろしく御配
慮願います。

(別添)

第十六改正日本薬局方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

1. 製剤総則の改正に係る事項について

- | | |
|--------------------|---------|
| (1) 販売名について | Q1～Q6 |
| (2) 剤形の選択について | Q7～Q9 |
| (3) 製剤特性について | Q10～Q11 |
| (4) 製剤試験の適用について | Q12～Q14 |
| (5) 特殊な剤形について | Q15～Q18 |
| (6) 既承認品目の取扱いについて | Q19～Q23 |
| (7) 一般用医薬品の取扱いについて | Q24～Q25 |
| (8) 生薬等の取扱いについて | Q26 |
| (9) 添付文書の取扱いについて | Q27 |

2. 常水、精製水、滅菌精製水及び注射用水

の医薬品各条改正について Q28～Q31

3. その他 Q32～Q33

4. 第十六改正日本薬局方以前の改正に係る事項に
ついて

- | | |
|--|---------|
| (1) 平成22年7月30日一部改正に関する事項 | Q34 |
| (2) 平成21年9月30日第15改正日本薬局方第二追補に
関する事項 | Q35～Q38 |

第十六改正日本薬局方を「新薬局方」と、「日本薬局方の全部を改正する件」(平成 23 年 3 月 24 日厚生労働省告示第 65 号)の告示による改正前の日本薬局方を「旧薬局方」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」という。

1. 製剤総則の改正に係る事項について

平成 23 年 3 月 30 日薬食審査発 0330 第 7 号審査管理課長通知「第十六改正日本薬局方における製剤総則等の改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」を「製剤総則通知」と略称する。

(1) 販売名について

Q1: 販売名について、既承認品目についても新薬局方の製剤総則に則した販売名とするべきであると考えられるが、製剤総則通知では、「平成 23 年 4 月 1 日現に製造販売の承認を受けている医療用医薬品は、旧薬局方に定める製剤総則によることで差し支えない。」と記載されている。それは、どのような趣旨か。

A1: 新薬局方における製剤総則の改正は、製剤総則通知第 1 の 3. (1) で記載されているとおり、現在の承認審査の実態に即したものであり、基本的には本改正は承認申請に係る取扱いについて変更を伴うものではない。販売名についても、特に変更することを目的としたものではない。製造方法の観点から、従来の散剤の一部を顆粒剤に、軟膏剤の一部をクリーム剤に分類を変更したものである。

Q2: 既承認品目で、販売名に「〇〇微粒」のような製剤各条に剤形が掲げられていない剤形名をつけたものについても、販売名を変更する必要はないか。

A2: 「〇〇微粒」という販売名を用いることにより、誤用等の恐れがないものについては、その名称を用いることは差し支えない。

Q3: 既に販売名「〇〇軟膏」で承認されたもので、新薬局方のクリーム剤に該当する品目については、販売名を「〇〇クリーム」又は「〇〇油性クリーム」に変更する必要はないか。

A3: 旧薬局方で軟膏剤に区分されていたことから、販売名を変更する必要はない。新薬局方の製剤総則に則した販売名に変更する場合は、代替新規申請を行うこと。

Q4: 医療用医薬品について、新薬局方に記載されている医薬品かどうかにかかわらず、先発品であり、旧薬局方の製剤総則に基づく散剤に該当するため販売名「〇〇散」で承認された品目が、新薬局方の顆粒剤に該当する場合、その後発品は、製剤総則通知第1の3.(3)②のとおり新薬局方に基づき(先発品とは異なる剤形となるが)顆粒剤として販売名「〇〇顆粒」又は「〇〇細粒」で承認申請することになるか。また、先発品が、旧薬局方の軟膏剤に該当し、かつ、新薬局方のクリーム剤に該当する場合も同様に、後発品は、剤形をクリーム剤として販売名「〇〇クリーム」又は「〇〇油性クリーム」で承認申請することになるか。

A4: 貴見のとおり。

Q5: 旧薬局方の製剤総則に基づき、散剤として販売名「〇〇散」で承認された品目が新薬局方の顆粒剤に該当する場合、当該品目の含量違い製剤を新規申請する際は、販売名は既承認品目との整合性を考慮し、既承認品目と同じ旧薬局方の剤形及びそれに基づく販売名で申請して差し支えないか。また、軟膏剤として販売名「〇〇軟膏」で承認され、新薬局方のクリーム剤に該当する品目の濃度違いの場合も同様と考えるか。

A5: 含量違いの場合又は濃度違いの場合は、既承認の販売名に合わせることで差し支えない。

Q6: 製剤総則通知第1の3.(3)には、一般用医薬品と医薬部外品の販売名の取扱いについて記載されていないが、新薬局方に定められた剤形とは別の販売名にすることは可能か。

A6: 原則として、新薬局方の製剤総則に記載された剤形を基とした販売名とすべきである。

ただし、旧薬局方で明確に区別がなされていない剤形で、使用者の誤用を招かない場合は、旧薬局方に定める製剤総則による販売名とすることは差し支えない。例えば、新薬局方でのクリーム剤に「〇〇軟膏」又は「〇〇膏」という販売名を用いる場合や、顆粒剤に「〇〇散」という販売名を用いる場合などが考えられる。

(2) 剤形の選択について

Q7: 承認申請において、申請者が選択した剤形について審査される際、製剤各条の定義だけが剤形の根拠になるのか。一部、製剤総則中の製剤通則及び製剤各条の定義に則さない場合であっても、その剤形に該当することを裏付ける説明があれば認められるか。

A7:原則として定義に合致することが必要である。定義と照らして判断が困難な場合などは、製剤設計や品質設計に対する申請者の見解等を検討し、総合的に判断することになる。

Q8: 製剤総則中の製剤各条の中分類の定義に適合する剤形であるが、小分類に該当するものがない剤形の承認申請をする場合、剤形分類や剤型コードは、中分類を用いてもよいことを確認したい。

A8:基本的に、小分類は中分類の規定に追加することが必要となる特殊な剤形を規定したものである。したがって、中分類の規定に適合し、小分類に適切な剤形がない場合は、中分類の剤形分類や剤型コードを使用すること。

Q9: 製剤総則の製剤各条に該当する剤形がないものを申請する場合、剤形名及び剤型コードはどのように記載したらよいか。

A9: 製剤各条に該当する剤形がないことを十分に確認した上で、申請者が自らの根拠に基づいて設定した剤形で申請することになる。剤型コードは、基本的には中分類を使うことになるが、中分類に該当する剤形がない場合は、例えば経口投与する製剤であれば、「経口投与する製剤その他」を選択すること。

なお、経口投与する製剤で、中分類、小分類にない特殊な剤形の例として、フィルム剤等がある。

(3) 製剤特性について

Q10: 新たに「適切な～性を有する」と規定されたものの取扱いについて、製剤総則通知第1の3. (4)②に、「製剤設計又はそれに基づく製法により、その特性を確保することが可能なものが含まれている。そのような特性については、科学的に正当な理由が示される場合には、試験法の設定を省略することができる。」と記載されているが、試験法の設定を省略できない製剤特性には、どのようなものが考えられるか。

A10: 有効性及び安全性への影響が極めて高いと考えられる製剤特性、例えば埋め込み注射剤、持続性注射剤又は全身作用を目的とした坐剤の「適切な放出特性」、吸入粉末剤又は吸入エアゾール剤の「適切な粒子径」等、あるいは、他の剤形と区別することが必要な特性、例えば口腔内崩壊錠の「適切な崩壊性」等が挙げられる。

Q11: 適切な～性については、A10に基づき考えると、一般用医薬品には該当するものはないと考えてよいか。

A11: 基本的な考え方はA10のとおりである。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は、設定が必要になる場合がある。

(4) 製剤試験の適用について

Q12: 新薬局方の製剤総則において、経口液剤について分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法に適合すると規定されているが、栄養ドリンク剤のように頓服で服用する製剤についても、規格及び試験方法に製剤均一性試験法を規定する必要があるか。

A12: 一般用医薬品及び医薬部外品については、従前のとおりドリンク剤や漢方内服液剤では設定不要である。

Q13: 製剤総則(8)「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<4.05>を適用する。」により、各製剤は、剤形にかかわらず、必要に応じて微生物限度試験を設定することとなっているが、非無菌製剤で微生物限度試験が必要な剤形を示していただきたい。

A13: 微生物の汚染や増殖は、製造原料の微生物管理、製剤処方(抗菌保存剤の添加の有無、効力等)、製造工程の微生物管理又は容器包装など製造方法の管理によるところが大きく、同一有効成分の同一剤形であっても、微生物の汚染や増殖は製品毎に異なり、一律に考えることは困難である。

Q14: 新薬局方では、顆粒剤に粒度が規定されていないが、粒度試験の実施は不要と考えてよいか。また、顆粒剤に分類されている細粒剤と散剤についても同様と考えてよいか。

A14: 粒度について、承認申請時における規格及び試験方法は、製剤特性を考慮し必要に応じ設定することで差し支えない。

ただし、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。

(5) 特殊な剤形について

Q15: 1-1-2.チュアブル錠と 2-1-1.トローチ剤に、「本剤は、服用時の窒息を防止できる形状とする。」と規定されているが、窒息を防止する形状とはどのようなものがあるか。

A15: 「新指定医薬部外品の製造(輸入)承認事務の取扱いについて」(平成 11 年 3 月 12 日付け医薬審第 484 号)では、直径15mm を越える製剤については、ドーナツ型以外は認められない旨規定されており、これが参考になる。ただし、これ以外についても妥当なものであれば、申請者において窒息防止の形状を設定して差し支えない。

Q16: 1-5.経口液剤の定義は、「経口液剤は、経口投与する、液状又は流動性のある粘稠なゲル状の製剤である。」、1-7 経口ゼリー剤の定義は、「経口ゼリー剤は、経口投与する、流動性のない成形したゲル状の製剤である。」と両者の定義に「ゲル状」という言葉が入っており、両剤形の区分が理解されにくい部分があると考えられる。例えば、成形したゲル状の製剤であっても細かくつぶすことにより、見かけ上流動性を持たせたものはどちらの剤形になるのか。

A16: 経口液剤のうちゲル状の製剤については、流動性の有無と粘稠性の有無により両者を区別したところである。流動性の有無はゲル状に成形した段階で判断されるべきものである。ご指摘の剤形について、見かけ上の流動性を持たせたとしても、粘稠でないという点で経口ゼリー剤と判断することは可能であると考えられる。定義の判断が困難な場合は A7 のとおり考えられたい。

Q17: 4-1.透析用剤 「(3)本剤のうち用時溶解して用いるものは、適切な製剤の均一性を有する。」について:本規定に示された「適切な製剤の均一性を有する」とは、個々の袋間の有効成分が適切な均一性を有することを求めるものであり、同一袋内の有効成分の均一性を求めるものではないと考えてよいか。

A17: 貴見のとおり。

Q18: 1-1-2.チュアブル錠は、「(1)チュアブル錠は、咀嚼して服用する錠剤である。」と規定されているが、新指定医薬部外品の健胃清涼剤の承認基準には、「かむか、口中で溶かして服用する」と規定されている。新指定医薬部外品に限らず、今後も「口中で溶かして服用する」用法が認められることを確認したい。

A18: 新指定医薬部外品に限らず、一般用医薬品及び医薬部外品については、「咀嚼して」には、「かむか、口中で溶かして」の用法も含むと考えて差し支えない。

(6) 既承認品目の取扱いについて

Q19: 新薬局方の製剤総則に合わせて、販売名「〇〇散」を、「〇〇顆粒」又は「〇〇細粒」に、「〇〇軟膏」を、「〇〇クリーム」又は「〇〇油性クリーム」に変更する場合の手続きは、軽微変更届出でよいか。

A19: 代替新規申請を行うこと。

Q20: 製剤総則通知第1の3.(4)①のとおり、新薬局方の製剤総則により、経口服液剤(分包品)、外用液剤(分包品)、貼付剤(経皮吸収型製剤)が新たに製剤均一性試験法に適合することとされ、散剤、懸濁剤、シロップ剤(懸濁したもの)が新たに溶出試験法に適合することとされたが、既承認医薬品の規格及び試験方法の変更や効能追加の一変申請の審査に際し、当分の間、適用させないでほしい。

A20: これらについては、新薬局方で新たに定めたものではなく、すでに承認申請に添付すべき資料として求められているものである。基本的に既承認品目には求めないが、一変申請の際に、変更する事項に関連するものであれば、求められるものである。

Q21: 新薬局方施行後に承認される医薬品及び医薬部外品で、剤形について新薬局方の剤形やFD申請の剤型コードに則している必要があるか。

A21: 承認時の局方に則している必要があるため、原則として承認前の承認申請書差換え時に変更すること。ただし、特段の理由がある場合は、その旨医薬品医療機器総合機構の審査担当者に伝えた上で、承認後経過措置期間内に、新薬局方に則したものになるよう措置することで差し支えない。

Q22: 顆粒剤又は散剤の製法により製するとされた医薬品について、新薬局方においては、「アスコルビン酸散」等の製法を「顆粒剤又は散剤の製法により製する。」とされたところであるが、これら医薬品各条に複数の製法を規定した品目(「アスコルビン酸散」、「エフェドリン塩酸塩散 10%」、「クロルジアゼポキシド散」、「コデインリン酸塩散 1%」、「ジヒドロコデインリン酸塩散 1%」、「ニセルゴリン散」、「ヒドララジン塩酸塩散」、「ファモチジン散」、「フェニトイン散」、「フェノバルビタール散 10%」、「dl-メチルエフェドリン塩酸塩散 10%」、「リボフラビン散」、「クロルフェニラミンマレイン酸塩散」、「モサプリドクエン酸塩散」の14品目)について、平成23年4月1日現に製造販売の承認を受けている製法を変更(顆粒剤を散剤に、又は散剤を顆粒剤に変更)する場合には、製造方法欄を変更するための軽微届出が必要であるか。

A22: 製造方法欄の変更が必要となるため、変更する内容に応じ軽微変更届出又は一部変更承認申請が必要である。

Q23: 製剤総則通知第1の3. (7) 剤型コードについて、一変申請及び軽微変更届出の場合についても変更が必要であるか。

A23: 新規申請、一変申請等において、基本的には新薬局方の剤形に該当する剤型コードを用いること。新薬局方に該当する剤形がない場合は、旧薬局方に基づく剤型コードを使用して差し支えない。軽微変更届出の場合も可能な限り新薬局方の剤型コードを用いることが望ましいが、旧薬局方の剤型コードを用いても差し支えない。

(7) 一般用医薬品の取扱いについて

Q24: 一般用医薬品の承認基準では、「顆粒剤、細粒剤、散剤」は区別されていないが、今後も変更の予定はないと考えてよいか。

A24: 現在のところ、変更の予定はない。

Q25: 一般用医薬品についての、製剤均一性試験法(6.02)のうちの含量均一性試験の適用除外について

製剤総則通知第1の3. (6)に、「平成18年3月31日薬食審査発第0331016号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「第十五改正日本薬局方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」の6. (4)に示した取扱いは、引き続き新薬局方においても同様に取り扱うこと。」とされているが、その当該通知の記6. (4)において「承認基準の定められていない一般用医薬品については、必要に応じ、適切な試験を設定すること」とされていることについて、現薬事法下では「必要に応じ」とはどのように考えればよいか。

A25: 次のとおり取り扱うこと。

1. 承認申請区分(1)～(5)に該当する品目及びそれ以外のもので第一類医薬品に該当する品目については、新薬局方で定める製剤均一性試験法に従うこと。
2. その他の成分についても、原則として製剤均一性試験法に従うこと。ただし、製剤均一性試験法において含量均一性試験を設定することとされている場合であっても配合剤等であっても含量均一性試験を設定することが困難な場合には、質量偏差試験により適切に品質管理が行えることを確認した上で質量偏差試験を設定することで差し支えない。

(8) 生薬等の取扱いについて

Q26: 複数の製法を規定したものの取扱い

「コウイ」の医薬品各条には、複数の加工法が定められているが、コウイを配合した既承認品目の場合、加工法を変更する場合は一変申請は不要か。

A26: 「コウイ」については、複数の加工法を定めたところであるが、従来から実施している加工法を変更する場合には一変申請が必要である。なお、加工法を変更しない場合であっても、承認を受けている加工法に該当する成分名称「コウイ1」又は「コウイ2」に変更する必要があるが、そのみの変更は必要なく、他の事項の変更による軽微届出又は一変申請の際に合わせて変更することで差し支えない。

(9) 添付文書の取扱いについて

Q27: 平成23年4月1日現に製造販売の承認を受けている医薬品及び医薬部外品の販売名は、承認当時の日本薬局方に定める製剤総則によることで差し支えないとのことであるが、添付文書における剤形の記載も承認のとおり、すなわち旧薬局方に収載された剤形によることで差し支えないか。

A27: 差し支えない。

2 常水、精製水、滅菌精製水及び注射用水の医薬品各条改正について

Q28: 通則20が改正されたが、医薬品各条に「水」と記載されているものは何を指しているのか。また、新薬局方の通則を準用し、医薬品の試験に「精製水」(または「精製水(容器入り)」)を使用する場合には、承認申請書の規格及び試験方法に「水」と記載してよいのか。

A28: 参考情報の「医薬品等の試験に用いる水」に、「この医薬品等の試験に用いる水としては、試験方法中において別に規定される場合を除いて「精製水」、「精製水(容器入り)」又はイオン交換、超ろ過など適切な方法により試験用に製した水を用いればよい。」と記載されている。規格試験において、「精製水」、「精製水(容器入り)」又はイオン交換、超ろ過など適切な方法により試験用に製した水を用いる場合には、承認申請書の規格及び試験方法欄に「水」と記載して差し支えない。

Q29: 新薬局方の「常水」で「水道法第4条に基づく水質基準(平成15年厚生労働省令101号)に適合する」旨の規定があるが、各自治体が条例で独自に規定している規格への適合を求めるものではなく、水質基準(水道水質基準)に適合することを求めている規定であることを確認したい。

A29:その理解でよい。

なお、水道法第4条に基づく水質基準(平成15年厚生労働省令101号)が一部改正された場合も、日局「常水」の条文はそのままであるが、改正後の水質基準の規格に適合する必要がある。

Q30:滅菌精製水が容器入りのみとなったが、点眼剤、点鼻剤、点耳剤には、(容器入り)ではなくバルクの精製水をインライン上で滅菌して製造しているもので、既承認のものには、「滅菌精製水」で承認を得ているものがある。これらについては、承認書を「精製水」に変更する一部変更承認申請が必要となるか。

A30:薬事法施行規則第47条「承認事項の軽微な変更の範囲」に従うことを前提として、製造実態が変わらないのであれば軽微変更届出で対応することで差し支えない。

Q31:精製水及び注射用水のバルク水について、インラインでの有機体炭素、導電率のモニタリングデータを適否の判定に適用してよいか。

A31:インラインのデータの活用については、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必要があり、一律にインラインデータの結果をもって品質部門による試験を省略することはできない。

3 その他

Q32:計量器・用器、温度計等の改正に伴う取扱い

新薬局方において、9.61 波長及び透過率校正用光学フィルターの表 9.61-2 透過率校正用光学フィルターに掲げられている透過率用紫外域光学フィルターのうち校正透過率30%のフィルター(品名JCRM130)が削除されたが、当該フィルターを保有する場合は、新薬局方施行後も引き続き使用することは差し支えないか。

A32:校正透過率30%のフィルターは、現在市販されていないため削除したが、保有している場合は、当該試験法に用いても差し支えない。

Q33:「アトルバスタチンカルシウム水和物」などの赤外吸収スペクトル測定法による確認試験において、「もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、・・」と規定されているが、差が認められない場合は特段の措置は必要ないと考えてよいか。また、あらかじめ試料のスペクトルに差が認められることがわかっている場合は、差があることを確認する試験を実施する必要はないと考えてよいか。

A33: 貴見のとおり。

4 16局以前の改正に係る事項について

(1) 平成22年7月30日一部改正に関する事項

Q34: 平成22年7月30日の日本薬局方の一部改正で溶出試験法が改正されたが、フローセル法を用いる場合には、溶出試験法による他、「送液速度及び脈流の有無」を規定する必要があるか。

A34: 貴見のとおり。

(2) 平成21年9月30日第15改正第二追補に関する事項

平成21年9月30日薬食審査発0930第1号審査管理課長通知「第十五改正日本薬局方第二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「第二追補課長通知」と略称する。

Q35: 第二追補課長通知の1. 新規収載品目の取扱い(1)①について、現在の承認は「含量均一性試験」で規格設定して、日局医薬品各条で「製剤均一性 質量偏差試験」が規定された品目についての変更手続きは軽微変更届出で差し支えないか。

A35: 軽微変更届出で差し支えない。

Q36: 第二追補課長通知の1. 新規収載品目の取扱い(1)③について、現在の承認は「質量偏差試験」で規格設定していて、日局医薬品各条で「製剤均一性 含量均一性試験」が規定された品目について、製造方法欄に工程管理として設定している「質量偏差試験」を「製剤均一性 含量均一性試験」に変更する場合、軽微変更届出で差し支えないか。

A36: 照会のケースについては、差し支えない。

Q37: 第二追補課長通知の1. 新規収載品目の取扱い(1)①、③について、注射剤について確認したい。現在の承認は「性状 無色～微黄色澄明の液。」で、日局医薬品各条で「性状 無色澄明の液。」と規定された品目について、「製造方法」欄の工程管理として設定している性状の規格を「無色～微黄色澄明の液。」から「無色澄明の液。」に変更する場合、軽微変更届出で差し支えないか。

A37: 製法及び処方の変更を伴わない場合、差し支えない。

Q38: 第二追補課長通知の3. 改正品目の取扱い(1)について、次の場合は軽微変更届出で差し支えないことを確認したい。

- ①15局第二追補でエンドトキシンが設定された製剤について、承認項目として規定されている発熱性物質を軽微変更届出で削除すること
- ②15局第二追補で製剤均一性が設定された製剤について、承認項目として規定されている重量偏差、質量偏差又は含量均一性を軽微変更届出で削除すること
- ③15局第二追補で溶出性が設定された製剤について、承認項目として規定されている崩壊性を軽微変更届出で削除すること

A38: ①及び②については、貴見のとおりでよい。③については、製剤によっては溶出試験に加えて、崩壊性の設定が必要な場合もある。