

薬食審査発 0330 第 7 号

平成 23 年 3 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



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

平成 23 年 3 月 24 日厚生労働省告示第 65 号をもって第十六改正日本薬局方（以下「新薬局方」という。）が告示され、平成 23 年 3 月 30 日薬食発 0330 第 9 号医薬食品局長通知「第十六改正日本薬局方の制定等について」（以下「局長通知」という。）及び平成 23 年 3 月 30 日薬食審査発 0330 第 4 号審査管理課長「第十六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」（以下「課長通知」という。）によりこの改正の要点等及び承認申請の基本的な取扱いが示されたところです。

今般、これらの他、製剤総則の改正、精製水等の医薬品各条の改正及び一般試験法 2.46 残留溶媒試験法の改正に伴う製造販売承認申請等の取扱いを下記のとおりとするので、御了知の上、貴管下関係業者に周知をよろしく御配慮願います。

## 記

### 第 1 製剤総則の全面改正について

#### 1. 改正の趣旨

製剤総則は、医薬品の製剤全般に共通する基本的事項が記載されている

ものであるが、近年、種々の製剤が開発され医療の場で使用されるようになり、「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（以下「旧薬局方」という。）の製剤総則には、剤形が規定されていない製剤が多く存在しているなど、さらなる内容の充実が求められているところである。新薬局方では、これらの状況を踏まえ、製剤総則の全面的な見直しを行った。見直しにあたっては、投与経路を基本に剤形を分類し、各剤形の定義、製法、適用する試験法、製剤特性、容器などを規定することが、わかりやすく合理的であると考え、次の事項に重点を置き、全面的に改正することとした。

(1) 汎用されている剤形の収載

例：輸液剤、吸入剤、点鼻剤など

(2) 剤形の定義の明確化、投与経路に応じた必要な試験の設定

例：旧薬局方の液剤では、「液剤は、液状の内用剤又は外用剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないものをいう。」とされており、投与経路に関わらず様々な液状の製剤が全て含まれているため、必要な試験が明確に規定されていない。

例：旧薬局方のエアゾール剤では、「エアゾール剤は、医薬品の溶液、懸濁液などを、同一容器又は別の容器に充てんした液化ガス又は圧縮ガスの圧力により、用時噴出して用いるように製したものである。本剤は、外用塗布、空間噴霧、吸入、内服などの目的に用いられ、」とされており、外用剤から吸入剤まで幅広く含まれている。このため、例えば、吸入剤においては粒子径の制御が重要であるにもかかわらず、これに関する規定がない。

(3) 製剤の機能の確保に必要な特性の規定

例：吸入エアゾール剤の粒子径、経皮吸収型製剤の放出特性

(4) 国際調和の推進

国際的な整合性を踏まえた剤形の分類や定義等の検討

## 2. 改正の概要

(1) 製剤総則の構成は、製剤通則、製剤各条及び生薬関連製剤各条とした。

(2) 製剤各条中の剤形は、主に投与経路及び適用部位別に分類し、更に製剤の形状、機能、特性から細分類した。

ア 大分類：投与経路や適用部位等により分類し規定

1. 経口投与する製剤、 2. 口腔内に適用する製剤、 3. 注射により投与する製剤、 4. 透析に用いる製剤、 5. 気管支・肺に適用する製剤、 6. 目に投与する製剤、 7. 耳に投与する製剤、 8. 鼻に適用する製剤、 9. 直腸に適用する製剤、 10. 腔に適用する製剤、 11. 皮膚などに適用する製剤、を記載した。

イ 中分類：各々の大分類ごとに主要な剤形を規定

錠剤等のほか、含嗽剤・点鼻剤のような用途による剤形を記載した。また、錠剤等の規定の中では、素錠やフィルムコーティング錠など形態や製造に関連する剤形について記載した。

ウ 小分類：各々の中分類で規定された剤形の中で特徴のある剤形を規定

口腔内崩壊錠のように錠剤に含まれるが特別な機能を有する剤形、エリキシル剤のように経口服液剤に含まれるが特定の処方・製法による剤形を記載した。

エ 生薬関連製剤各条

上記のア～ウとは独立したカテゴリーとして、主として製剤原料として用いられる生薬関連製剤の剤形を〔3〕生薬関連製剤各条に規定した。

### (3) 製剤各条の構成について

ア 製剤各条は、大分類には、その剤形に共通する事項を記載した。大分類中に記載された必要な試験法やその他の要件は、その下位の中分類、小分類にも適用され、中分類に規定された必要な試験やその他の要件はその下位の小分類にも適用される。

イ 中分類の剤形については、(1) 定義、(2) 製法、(3) 以下に当該剤形の要件等を記載し、最後に容器・包装等を記載した。

ウ さらに、錠剤などの主要な剤形(中分類)の中に、口腔内崩壊錠のような特定の機能を持つ剤形(小分類)が含まれる場合：中分類の剤形の(1)に、「～及び～が含まれる」と記載した。

エ カプセル剤などの共通性のある剤形(中分類)の中に、硬カプセル剤と軟カプセル剤がある場合：中分類の剤形の(1)に、「～及び～がある」と記載した。

(4) 製剤各条及び生薬関連製剤各条に記載した剤形について

既承認の医薬品の剤形をほぼ記載した。新規に記載した剤形は次のとおり。( \*は小分類で規定されている剤形を示す。 )

口腔内崩壊錠\*、チュアブル錠\*、発泡錠\*、分散錠\*、溶解錠\*、発泡顆粒剤\*、経口液剤、シロップ用剤\*、経口ゼリー剤、口腔用錠剤、舌下錠\*、パッカル錠\*、付着錠\*、ガム剤\*、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤、輸液剤\*、埋め込み注射剤\*、持続性注射剤\*、透析用剤、腹膜透析用剤\*、血液透析用剤\*、吸入剤、吸入粉末剤\*、吸入液剤\*、吸入エアゾール剤\*、点耳剤、点鼻剤、点鼻粉末剤\*、点鼻液剤\*、直腸用半固形剤、注腸剤、腔錠、腔用坐剤、外用固形剤、外用散剤\*、外用液剤、スプレー剤、外用エアゾール剤\*、ポンプスプレー剤\*、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤\*、茶剤

(5) 旧薬局方から削除した剤形について

経皮吸収型製剤は、剤形ではなく経皮吸収性という特性を有する製剤の総称であることから、剤形から削除した。このための措置として、皮膚などに適用する製剤に「皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達させることを目的とした経皮吸収型製剤も含まれる。」と規定し、貼付剤に「放出調節膜を用いた経皮吸収型製剤とすることができる。」のように規定した。

(6) 旧薬局方から定義を変更した剤形について

ア 顆粒剤、散剤の定義の変更

顆粒剤と散剤の区別は、旧薬局方では粒度の規定によるが、新薬局方では次のように造粒工程の有無によることとした。

顆粒剤：経口投与する粒状に造粒した製剤である。

散剤：経口投与する粉末状の製剤である。

イ クリーム剤の軟膏剤からの独立

旧薬局方ではクリーム剤は軟膏剤の一部として規定されているが、新薬局方では下記のとおり、クリーム剤と軟膏剤を分離する。

クリーム剤：皮膚に塗布する、水中油型又は油中水型に乳化した半固形の製剤である。

軟膏剤：皮膚に塗布する，有効成分を基剤に溶解又は分散させた半固形の製剤である。

#### (7) 適用すべき製剤試験の規定

ア 製剤通則(4)「製剤各条及び生薬関連製剤各条においては，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。」として，各製剤各条に必要な試験法又は製剤特性を規定した。

なお，次の場合については，試験法を定めずに「適切な～性を有する。」とした。

① 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

② 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と考えられるもの

③ 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

イ 製剤通則(5)「<略> 放出速度を調節した製剤は，適切な放出特性を有する。」により，放出速度を調節した製剤は，溶出試験法(6.10)又は適切な放出試験に適合することを示した。

ウ 製剤通則(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を示した。

#### (8) 容器・包装について

旧薬局方では製剤総則において剤形ごとに保存容器を「密閉容器」等簡略に規定していたが，新薬局方では保存に適した容器を柔軟に選択できるように改めた。容器・包装は製剤の品質確保に重要であり，個々の製剤の品質に空気や水分が影響を与える場合は，それを考慮して保存に適した容器を選択できることとし，製剤各条には各製剤の保存に適した容器を柔軟に選択できる規定とした。

例：本剤に用いる容器は，通例，密閉容器とする。製剤の品質に湿

気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又は防湿性の包装を施す。

### 3. 承認申請に係る取扱いについて

(1) 新薬局方における製剤総則の改正は、第1の1に示した趣旨により行ったものであり、また、現在の承認審査の実態に即したものである。

#### (2) 剤形の選択について

承認申請の際の剤形は、新薬局方の製剤総則の定義を基本に、投与経路、形状や性質、製法、試験法等を考慮し、その剤形に適したものとすること。

また、製剤通則(3)に記載されているとおり、製剤各条及び生薬関連製剤各条は、広く、一般に用いられている剤形を示したものである。これらに該当しない剤形についても、形状又は用途などに適した剤形名を使用することは差し支えない。

#### (3) 販売名について

① 平成23年4月1日現に製造販売承認を受けている医療用医薬品

旧薬局方に定める製剤総則によることで差し支えない。

② 新規に承認申請を行う医療用医薬品

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すること。

平成12年9月19日医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」別添5の5を参考にすること。

#### (4) 製剤試験法が追加されたものの取扱い

① 新薬局方において、新たに適合するとされた製剤試験法が規定されたもの

新薬局方の製剤総則により、経口液剤(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(6.02)

に適合するとされ、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〈6.10〉に適合すると規定された。これらについては、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。

② 新薬局方において、「適切な～性を有する」と規定されたものの取扱い

2の(7)のアに示したとおり、「適切な～性を有する」と規定されたものには、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。

③ 非無菌製剤の微生物限度試験法の適用について

製剤通則(8)に、「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。」としたところであるが、一律に、すべての剤形について、微生物限度試験法を設定するように求めているものではなく、個別に判断する必要がある。

(5) 申請区分について

平成17年3月31日付薬食発第0331015号医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」別表2-(1)又は別表2-(2)の左欄に示された申請区分について、新薬局方における製剤総則の改正は、3の(1)で述べたように、現在の承認実態に即したものであることから、基本的には申請区分の取扱いの変更は必要ない。剤形の違いによる承認申請の取扱いについては、平成9年12月22日医薬審第487号「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」、平成13年5月31日医薬審発第783号「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」、平成18年11月24日薬食審査発第1124001号「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にすること。

(6) 一般用医薬品の取扱いについて

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。

#### (7) 剤型コードについて

新薬局方における製剤総則の改正に伴い、平成17年3月31日薬食審査発第0331025号「フレキシブルディスク等を利用した申請等の記録項目、コード表等について」を改正しFD申請システムの剤型コードに新薬局方の剤形に対応する剤型コードを新たに設定した。新薬局方の製剤総則に基づいた製剤の承認申請については、この剤型コードを用いること。

## 第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

### 1. 改正の趣旨

旧薬局方には「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」及び「注射用水」の4種の水に関する医薬品各条（以下、「水各条」という。）が規定されている。「精製水」、「注射用水」については、ともにバルクのものと同容器入りのもので管理の方法が異なるため、一つの医薬品各条として扱うのではなく、バルクのものと同容器入りのものに分けることで、それぞれの品質や管理の方法についてどこまで要求をしているかを明確にすることが望ましいことから、その明確化に加え、現在の科学的水準に基づく導電率及び有機体炭素試験法の導入について検討し、新薬局方において水各条の改正を行った。

### 2. 改正の概要

#### (1) 定義

この通知における「バルクの水」と「容器入りの水」について、次のように定義する。

##### ア バルクの水

容器入り以外のもの（自社内の精製水又は注射用水の製造ラインから一旦容器に入れ、一時的に保存してから製造に用いるものを含む。）

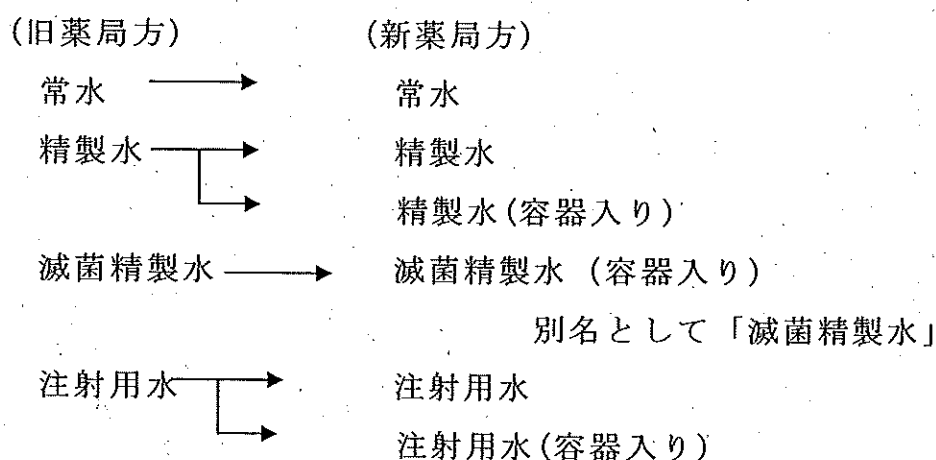


## イ 容器入りの水

容器に入れられた精製水又は滅菌精製水、注射用水で、市販・流通されるもの

### (2) 水各条の構成

「精製水」、「注射用水」とともにバルクの水と容器入りの水では、品質管理の方法は異なってくる。新薬局方では、両者を別各条とし、それぞれに求められる品質に応じた規格値を設定し、水各条については次の6各条とした。



### 3. 主な改正内容

(1) 常水については、各施設で井水などから製造する場合、井水がし尿汚染されている可能性があるため、旧薬局方において、水道水基準に規定されていないアンモニウムの純度試験を追加して設定していた。水道水を用いる場合はアンモニウムの純度試験は不要であるため、新薬局方では、この適用対象を井水、工業用水等を原料とする場合に限定することとした。

(2) 旧薬局方の「精製水」、「滅菌精製水」、「注射用水」の純度試験における化学試験項目を大幅に整理し、「精製水」、「注射用水」については、バルクの水に係る無機塩類の総量は導電率により、有機性不純物は有機体炭素により管理することとした。「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」、「注射用水(容器入り)」に係る無機塩

類の総量は導電率により管理し、有機性不純物に対しては「過マンガン酸カリウム還元性物質」を引き続き規定することとした。

(3) 通則 20 において、医薬品の試験に用いる水について、旧薬局方では「医薬品の試験に用いる水は、別に規定するもののほか、「精製水」とする。」と精製水に限定されていたが、新薬局方では「医薬品等の試験に用いる水は、試験を妨害する物質を含まないなど、試験を行うのに適した水とする。」とし、精製水に限定しないこととした。

(4) 医薬品各条の製法等の記載の中で、「精製水」又は「注射用水」と規定されているものについては、各々「精製水又は精製水（容器入り）」又は「注射用水又は注射用水（容器入り）」に改めた。

(5) 精製水について、市販・流通する容器入りの精製水には、微生物による汚染や増殖を避ける必要があるため、精製水（容器入り）については、微生物限度を設定した。

#### 4. 承認申請に係る取扱いについて

(1) 新薬局方における「精製水」と「注射用水」の改正は、各々を製薬用水として用いる場合、バルクの水又は容器入りの水の医薬品各条に適合したものをを用いることを目的としたものである。

(2) 旧薬局方において、「常水」として承認されていたもの  
ア 課長通知 3 のとおり。

(3) 旧薬局方において、「滅菌精製水」として承認されていたもの  
ア 課長通知 3 のとおり。

イ 承認書の記載を「滅菌精製水（容器入り）」とする必要はなく、「滅菌精製水」とすることで差し支えないこと。また、添付文書、容器・包装の表示についても同様であること。

(4) 旧薬局方において、「精製水」又は「注射用水」として承認されていたもので、新薬局方の「精製水（容器入り）」又は「注射用水（容器入り）」として製造するもの

ア 課長通知 3 のとおり。

イ 承認書の記載を「精製水（容器入り）」又は「注射用水（容器入り）」とする必要はなく、「精製水」又は「注射用水」とすることで差し支えないこと。また、添付文書、容器・包装の表示についても同様であること。

ウ 従来のおり、「精製水（容器入り）」又は「注射用水（容器入り）」を製造用に供することは差し支えない。

(5) 旧薬局方において、「精製水」又は「注射用水」として承認されていたもので、新薬局方の「精製水」又は「注射用水」として製造するもの

ア 課長通知3のおり。

イ ただし、これらの規格はバルクの水として規定されたものであり、販売に供することは認められないこと。

(6) 新規に承認申請するものについても、上記(1)～(5)と同様の取扱いとすること。

### 第3 一般試験法 2.46 残留溶媒試験法の改正について

#### 1 改正の概要

旧薬局方における「残留溶媒試験法は、患者の安全のために「医薬品の残留溶媒ガイドライン」により勧告された残留溶媒の許容量を遵守するため、ガスクロマトグラフィーにより医薬品中に残留する有機溶媒の量を測定する方法である。」を、新薬局方においては、「残留溶媒試験法は、医薬品中に残留する有機溶媒の量をガスクロマトグラフィー〈2.02〉などにより測定する方法である。ただし、ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒のみが残留する場合、乾燥減量法〈2.41〉でこれに代えることができる。」と改正した。また、参考情報の「医薬品の残留溶媒ガイドライン、残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例」を「医薬品の残留溶媒ガイドライン及び残留溶媒試験法の記載例」とし、最新の情報を踏まえ全面的に見直しを行った。

#### 2 今後の方針について

医薬品に残留する有機溶媒については、新医薬品については、ICH-Q3Cの合意に基づき、平成10年3月30日医薬審第307号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」（以下、「ガイドライン」という。）により、医薬品の原薬等に残留する有機溶媒について許容量が定められている。

これまで、日本薬局方に新たに収載される医薬品（成分）を対象として残留溶媒の規定を適用してきたところであるが、今後、既収載の品目についてもその対象とするよう第十七改正に向けて検討を行うこととしているので、製造販売業者等においては、ガイドラインの遵守につきなお一層の計画的な取組みをお願いしたい。