

Q 1

「第十七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」（令和元年6月28日付け薬生薬審発 0628 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知。以下「課長通知」という。）の記1.（2）①の「エチルセルロース」に係る記載について以下のことを確認したい。

- （1） 抗酸化剤を加えた成分を含有する場合には、「成分及び分量又は本質」のテキスト欄に加えた抗酸化剤の名称を記載する変更を行うための軽微変更届出を行わせることとあるが、他の理由による一部変更申請又は軽微変更届出を行う際に変更することで差し支えないか。
- （2） 「成分及び分量又は本質」の欄の粘度を変更する場合はどのような対応が必要か。

A 1

- （1） 他の理由による一部変更申請又は軽微変更届出を行う際に変更することで差し支えないが、令和2年12月31日までに対応すること。なお、令和2年12月31日までに抗酸化剤の添加の有無又は種類を変更する場合には、軽微変更届出を行うこととしているが、これ以後に当該変更をする際には、一部変更申請を行うこと。
- （2） 医薬品各条中で表示するように規定している表示粘度、すなわち粘度の管理値を変更する場合は、平成29年4月7日付け事務連絡「第十七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」のQ13の（答）に示した場合と同様、原則、一部変更申請が必要である。

Q 2

課長通知の記1.（2）②の、「ヒドロキシエチルセルロース」に係る記載について以下のことを確認したい。

- （1） pH調節剤を加えた成分を含有する場合には、「成分及び分量又は本質」のテキスト欄に加えたpH調節剤の名称を記載する変更を行うための軽微変更届出を行わせることとあるが、他の理由による変更の際に対応することで差し支えないか。
- （2） 「成分及び分量又は本質」の欄の粘度を変更する場合はどのような対応が必要か。

A 2

Q 1と同様の取扱いである。

Q 3

「ヒドロキシエチルセルロース」の純度試験（2）硝酸塩及び強熱残分の規格において、粘度 1000 mPa・s を境に異なる規格が設定されているが、どのように取り扱うべきか。

A 3

基原の項で「本品にはリン酸塩のような適当な pH 調節剤を加えることができる。」としているとおり、本添加剤の製造には pH 調節剤が用いられる場合がある。添加した pH 調節剤を洗浄する製造工程が各社設定されているが、その物理的特性から低粘度品では添加された pH 調節剤の洗浄を十分に行うことができない場合があるため、当該 pH 調節剤に由来する無機塩を考慮して低粘度品と高粘度品で異なる規格を設定している。各医薬品で使用される本品が高粘度と低粘度どちらの規格を適用しているか明確になるように、課長通知の記 1.（2）②に準じて「成分及び分量又は本質」の欄に表示粘度値を記載すること。

なお、低粘度の本品の確認試験（1）赤外吸収スペクトル測定法においては、残留する pH 調節剤に由来する吸収ピークによりスペクトルが変化する場合があるため、本試験で使用される標準品と各社で使用される本品中に含まれる pH 調節剤の違いを考慮し、適否を判定すること。

Q 4

「リトドリン塩酸塩注射液」については、製造要件において類縁物質の量が「リトドリン塩酸塩」の類縁物質の規格値を超えないような処方及び製造方法で製造することが規定されているが、どのように対応すればよいか。

A 4

本製造要件は、製剤の製造において増加する不純物を管理することを目的として設定するものである。第 2 回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、本製剤の製造方法によって当該製剤の原薬「リトドリン塩酸塩」の類縁物質規格を超えるものがあることが報告されている。当該製剤の医薬品各条では、各社で処方や製造方法が異なることに鑑み、類縁物質の規格は設定していないが、製剤における類縁物質が原薬の規格値を超えないように留意して製造・管理する必要がある。

Q 5

日本薬局方の医薬品各条中の重金属の項において、「別に規定する。」とされている品目については、ICH-Q3D に基づく管理を実施している場合でも重金属試験を実施する必要があるか。

A 5

必ずしも実施する必要はない。医薬品各条の試験において「別に規定する。」とは、通則 11 に規定されているとおり、法に基づく承認の際に規定することを示す。承認審査において設定する必要が無いと判断され、承認書に規定されない場合は、実施する必要はない。

Q 6

一般試験法〈2.51〉導電率測定法の改正により、測定温度に関する記載が削除され、「5. 温度補償」において一般的な形式の温度補償（線形）に用いる式として25℃での導電率への換算式が提示されている。「精製白糖」の導電率には測定温度が明示されていないが、どのように測定すれば良いか。

A 6

従前と同様に「試料溶液の温度が $20 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 」になっていることを確認した後、測定すること。

Q 7

一般試験法〈2.66〉元素不純物試験法の「4. 用語」の「(vi) 適切な標準物質」において「原則として」と記載されているが、認証標準物質又はそれにトレーサブルな標準物質が存在する場合にも、それら以外の物質を標準物質として使用できるか。

A 7

できない。認証標準物質又はそれにトレーサブルな標準物質が存在する場合には、それらを必ず使用すること。

Q 8

有効成分がペプチド、タンパク質あるいはそれらを修飾して得られる誘導体の注射剤であれば、必ず一般試験法〈6.17〉タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法を適用する必要があるか。

A 8

必ずしも適用しなくてもよい。〈6.07〉注射剤の不溶性微粒子試験法による評価といずれかを選択するかは自社で判断すること。