

薬生薬審発 0628 第 1 号
令和元年 6 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

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 日厚生労働省告示第 49 号をもって「日本薬局方の一部を改正する件」（第十七改正日本薬局方第二追補、以下「第二追補」という。）が告示され、「第十七改正日本薬局方第二追補の制定等について」（令和元年 6 月 28 日薬生発 0628 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、以下「局長通知」という。）により、この改正の要点等が示されたところです。

今般、本件に関する医薬品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

1. 新規収載品目の取扱い

局長通知第 1 の 5（1）（別紙第 2 の 1）に示す第二追補で新たに収載された品目については、令和 2 年 12 月 31 日までは、なお従前の例によることができる。一方、同日以降に改正後の日本薬局方（以下「新薬局方」）で定める基準に適合しないものは、製造販売又は販売することは認められないので、次の点に留意するとともに遅滞なく手続きを行わせること。

- （1）新薬局方で定める基準に適合させるため、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「法」という。）第 14 条第 1 項に基づく承認を受けている品目について、承認事項を改める場合の取扱い

①「規格及び試験方法」欄のみを改める場合

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（以下「軽微変更届出」という。）を行わせること。その際、軽微変更届出書の「備考」欄に「令和元年6月28日薬生薬審発0628第1号「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」による届出」と記載すること。

また、「規格及び試験方法」欄に既に規定している純度試験等については、同等の管理が可能であるか確認した上で必要に応じて当該規格及び試験方法を新薬局方で定める基準に加えて設定すること。

なお、今回、設定しないと判断した場合、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（以下「一変申請」という。）を別途行う機会に、その審査等の中で規格の設定を不要と判断した根拠データの提出を求めることがあるため、当該データを適切に保存しておくこと。

②「成分及び分量又は本質」欄（有効成分は除く）の変更が伴う場合

一変申請を以下の点に留意し、行わせること。

ア．原則として当該品目に係る医薬品製造販売承認書の写しを添付し、さらに、平成26年11月21日薬食発第2号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」の別表1のロの3の資料が必要となるほか、必要に応じ、同通知の別表1のハの3又はホの5の資料を添付すること。

イ．一変申請書の変更する欄及び「備考」欄の記載は、昭和55年10月9日薬審第1462号厚生省薬務局審査課長・生物製剤課長通知「日本薬局方医薬品の製造又は輸入の承認・許可申請の取扱いについて」の別記「日本薬局方医薬品に係る承認申請書の記載要領」に準拠し、「備考」欄には、「十七局第二追補新規収載品目に係る変更申請である」旨を併せて記載すること。

ウ．一変申請については、令和2年12月31日までに必要な措置を円滑に講じることができるよう迅速な処理を行うこととしている。市場流通品の調整などで迅速な処理が必要な品目については、原則として、一変承認が完了するよう必要な措置を令和2年6月30日までに行うこと。当該申請書にあっては、「備考」欄に迅速処理を希望する旨及びFD申請の場合にあっては、優先審査コードとして「19115」の記録を記載すること。また、市場流通品の調整にはある程度の時間を要することから、告示後

できるだけ速やかに調整を開始すること。

エ. 一変申請書の右肩に「局新規」（「局」に○（マル）を付ける）の表示を朱書きすること。

③ 「製造方法」欄の変更が伴う場合の取扱い

一変申請又は軽微変更届出を行わせること。一変申請に当たっては1.

(1) ②ア.～エ.に準ずることとし、軽微変更届出に当たっては軽微変更届出書の「備考」欄に「令和元年6月28日薬生薬審発0628第1号「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」による届出」と記載すること。

(2) 新規収載品目に関する個別留意事項について

① 「エチルセルロース」について

当該品目については、医薬品各条において、適当な抗酸化剤を加えることができるとしたところである。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。その際、「成分及び分量又は本質」の欄に粘度も併せて記載すること。なお、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。

② 「ヒドロキシエチルセルロース」について

当該品目については、医薬品各条において、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たところである。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。その際、「成分及び分量又は本質」の欄に粘度も併せて記載すること。なお、pH調節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。

③ 「ジクロフェナクナトリウム坐剤」について

当該品目については、医薬品各条に溶解性を規定したところである。本品目に該当する医薬品については、融点測定法〈2.60〉第2法における融点を融解温度と読み替えて試験を行うこと。

④ 「イリノテカン塩酸塩水和物」について

当該品目については、医薬品各条の純度試験(3)鏡像異性体を規定したところである。本原薬に含まれる鏡像異性体は、製造に使用する出発物質や合成法によって異なり、画一的に規定することが困難であることから「別

に規定する。」とした。本原薬の出発物質や合成法を考慮し、鏡像異性体の管理が必要な場合には、下記5. に準ずること。なお、鏡像異性体の管理を承認書に規定する場合には、医薬品各条中に規定される旋光度を性状として扱うことで差し支えない。

2. 削除品目の取扱い

局長通知第1の5(1)(別紙第2の2)に示す削除品目については、令和元年6月28日以降は、日本薬局方医薬品として製造販売又は販売することは認められないこと。ただし、改正前の日本薬局方に収められていた医薬品であって、令和元年6月28日において法第14条第1項による承認を受けているものについては、令和2年12月31日までは日本薬局方医薬品として製造販売又は販売することは認められること。

3. 改正品目の取扱い

局長通知第1の5(2)(別紙第2の3)に示す品目について、第二追補により、その基準が改正前の日本薬局方(以下「旧薬局方」という。)と異なるものとなった医薬品については、令和2年12月31日までは、新薬局方で定めるものとみなすことができるものとする。一方、同日以降は旧薬局方の基準により製造販売又は販売することは認められないので、次の点に留意するとともに遅滞なく手続きを行わせること。

(1) 新薬局方で定める基準に適合させるため、製剤に係る承認事項を改める場合の取扱い

①「成分及び分量又は本質」欄(有効成分は除く)又は「製造方法」欄の変更が伴う場合の取扱い

上記1.(1)②及び③に準ずることとする。

②第二追補における医薬品各条において「別に規定する」とされた規格項目の取扱い

基本的には下記5. に準ずる。

③一変申請を行う際の手続き

「備考」欄には、「十七局第二追補継続収載品目に係る変更申請である」旨を併せて記載すること。また、一変申請書の右肩に「局改正」(「局」に○(マル)を付ける)の表示を朱書きすること。

(2) 改正品目のうち、医薬品(成分)に係る取扱い

①当該医薬品（成分）の規格を新薬局方で定める基準に適合させるに伴い、製剤の承認内容を変更する場合

一変申請又は軽微変更届出を行わせること。なお、一変申請の際は、「備考」欄には、「十七局第二追補継続収載品目に係る変更申請である」旨を併せて記載すること。また、一変更申請書の右肩に「局改正」（「局」に○（マル）を付ける）の表示を朱書きすること。

4. 新規収載医薬品（成分）を含有する既承認の医薬品、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品等」という。）（製剤（ただし、第二追補に収載されている製剤は除く））の取扱いについて（下記5. を除く。）

(1) 「成分及び分量又は本質」欄の規格を日本薬局方に改めるのみの場合

当欄の当該医薬品（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。

なお、「規格及び試験方法」欄に既に規定している純度試験等の取扱いは、上記1. (1) ①に準ずることとする。

(2) 当該医薬品（成分）の日本薬局方収載に伴い、製剤の承認内容を変更する必要がある場合（ただし、上記（1）に該当する部分は除く。）

当該医薬品（成分）の規格を日本薬局方で定める基準に適合させるに伴い、製剤の承認内容を変更する場合は、一変申請又は軽微変更届出を行うこと。

(3) 漢方処方エキスを含有する医薬品について

第二追補においては、「呉茱萸湯エキス」の漢方処方エキスを収載したところであるが、この漢方処方エキスを含有する医薬品等の取扱いについては、上記4. (1)、(2)に準ずる他、以下のとおりとすること。

①添付文書又は容器若しくは被包に配合生薬の1日量当たりの配合量を表示すること。

②一般用医薬品の取扱いについて

ア. 新薬局方の製法に規定されている生薬の種類及び配合量の範囲であり、かつ、満量処方の場合

医療用医薬品と同様の取扱いとする。

イ. 新薬局方の製法に規定されている生薬の種類及び配合量の範囲であり、かつ満量処方でない場合

「成分及び分量又は本質」欄の漢方処方エキス成分名は、漢方処方エ

キス名の後に処方量を（ ）を付して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。この場合、規格は日局とせず、別紙規格とすること。なお、販売名については変更する必要はないこと。また、満量処方に変更する場合については、新規承認申請を行わせること。

ウ. 新薬局方の製法に規定されている生薬の種類及び配合量の範囲外である場合

「成分及び分量又は本質」欄の漢方処方エキス成分名は、漢方処方エキス名の後に出典名及び満量処方でない場合はその処方量を（ ）を付して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。この場合、規格は日局とせず、別紙規格とすること。なお、販売名については変更する必要はないこと。

また、新薬局方に規定されている生薬の種類及び配合量に変更する場
合については、新規承認申請を行わせること。

5. 新規収載医薬品（成分）を含有する医薬品等又は新規収載された医薬品（製剤）のうち、第二追補において、当該医薬品各条に「別に規定する」と規定した品目等に係る取扱い

現承認書上、当該規格項目が設定されている場合には、軽微変更届出にて日本薬局方による旨の記載へ変更する際に、既に設定されている内容もそのまま併せて記載すること。

一方、承認書上、当該規格項目が設定されていない場合には、設定について適切に検討し、新たに設定を要する場合には、日本薬局方による旨の記載への変更及び当該規格項目の設定をするための一変申請を行うこと。なお、設定しないと判断した場合、次の一変申請の審査等の際に規格の設定を不要と判断した根拠データの提出を求めることがあるため、当該データを適切に保存しておくこと。

また、日本薬局方外医薬品規格によるものとしていた場合も同様とすること。

6. 承認事項の一部において日本薬局方による旨を記載して承認された医薬品等の取扱い

(1) 「成分及び分量又は本質」欄で、配合成分の規格（の一部）を日本薬局方による旨を記載して承認された医薬品等及び「製造方法」欄、「規格及び試験方法」欄又は「貯法及び有効期間」欄で「日本薬局方による」旨を記

載の上、承認された医薬品等

令和2年12月31日まではなお従前の例によることができるが、同日以降は改正後の基準によるものであること。

(2)「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又は製剤総則で定める試験法による旨を記載して承認された医薬品等であって、日本薬局方に収められていないもの

試験方法については、承認当時の日本薬局方に定める試験法によって行うものとする。一方承認当時の日本薬局方で定める試験法と新薬局方で定める同規定との相違性を十分確認した上であれば、日常の試験検査業務に新薬局方で定める規定による試験をすることは差し支えない。

なお、承認事項の一部（有効成分以外の成分の種類又は分量、製造方法等）を改めないと新薬局方で定める試験法に適合しない製品であって、新薬局方で定める試験法に適合させることが製剤の改良等になると判断されるものには、新薬局方で定める試験法に適合させるため、一変申請又は軽微変更届出を行うよう指導すること。

7. 原薬等登録原簿（以下「MF」という。）に係る取扱いについて

法第80条の6第1項の規定に基づき、医薬品原薬等についてはMFに、その原薬等の名称等について登録を受けることができるとしているところである。第二追補において新規に収載された品目及び、基準の改められた品目に係る取扱いについては、上記1.～6.と同様の取扱いとすること。ただし、「一変申請」は「変更登録申請」に読み替えること。

8. 通則及び一般試験法に係る取扱いについて

(1) 通則34及び一般試験法〈2.46〉残留溶媒の管理等に係る取扱い

第二追補により一般試験法〈2.46〉残留溶媒において、「メチルイソブチルケトン」をクラス3溶媒からクラス2溶媒に変更し、クラス3溶媒に「トリエチルアミン」を追加した。加えてクラス2溶媒「エチレングリコール」のPDE(Permitted Daily Exposure)及び濃度限度値の改正、ほか記載整備を行った。

残留溶媒の管理等の基本的な考え方については、「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」（平成27年11月12日付け薬生審査発1112第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知、以下「基本通知」と

いう。)によるが、本改正による既承認の医薬品等における残留溶媒の管理等に関する基本的な取扱いは以下のとおりとする。

①既に規格及び試験方法又は工程内試験(以下「規格等」という。)において、残留溶媒に係る規定を設定しているもの

承認時において、個別の承認審査を踏まえ設定された規格等については、変更は要しないこと。ただし、改めて、残留溶媒に係る規格等を変更する場合には、一変申請を行うこと。

②新たに規格及び試験方法において、残留溶媒に係る規格等を設定するものについて

ア. オプション1の適用

基本通知に基づき、オプション1を適用し、それぞれの溶媒の濃度限度値(クラス2溶媒)以下又は0.5%(クラス3溶媒)以下で管理する場合には、当該医薬品の規格等を日本薬局方で定める基準に適合させることに伴い承認内容を変更するものとし、軽微変更届出を行うこと。

なお、一般試験法〈2.46〉残留溶媒で示された方法以外の試験方法を用いる場合等については、審査当局にあらかじめ相談すること。

イ. オプション2の適用

基本通知に基づき、オプション2の考え方を適用し、それぞれの溶媒のPDE値(クラス2溶媒)以下又は50mg/日(クラス3溶媒)以下で管理する場合には、当該医薬品の規格等を日本薬局方で定める基準に適合させることに伴い承認内容を変更するものとし、軽微変更届出を行うこと。

なお、一般試験法〈2.46〉残留溶媒で示された方法以外の試験方法を用いる場合等については、審査当局にあらかじめ相談すること。

それぞれの溶媒のPDE値(クラス2溶媒)を超え又は50mg/日(クラス3溶媒)を超える場合には、規格等の設定をする一変申請を行うこと。

(2) 一般試験法〈2.66〉 元素不純物試験法及び参考情報 G1. 製剤中の元素不純物の管理について

「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」(平成28年8月25日付け薬事・食品衛生審議会答申)に基づき、医薬品規制調和国際会議(ICH)-Q3D「医薬品の元素不純物ガイドライン」を踏まえた管理規定の日本薬局方への取込みを検討している。

第二追補では係る試験法を一般試験法へ取込む一方、具体的な管理方法は

参考情報に記載することで、考え方を事前に示したものである。今後、一定の猶予期間を設けた上、ICH-Q3D を踏まえた管理規定を第十八改正日本薬局方により措置する予定である。

(3) 6.17 タンパク質医薬品不溶性微粒子試験法

第二追補において、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記載したところである。現在、一般試験法〈6.07〉注射剤の不溶性微粒子試験第1法を設定して承認されている医薬品等で、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については軽微変更届出により変更することができる。なお、測定容量を1 mL未滿とする場合には予めその妥当性を確認すること。その場合、一変申請を別途行う機会に、その審査等の中でその妥当性を判断した根拠データの提出を求めることがあるため、当該データを適切に保存しておくこと。承認書の記載例は以下のとおり。

① 日本薬局方記載医薬品の場合

記載例：日本薬局方「●●」による。ただし、不溶性微粒子はタンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法により試験を行うとき適合する。

② 「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を記載して承認された医薬品等であって、日本薬局方に収められていないもの

記載例：タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法により試験を行うとき適合する。

9. その他留意事項等

(1) 医薬品各条に規定する製剤の試験方法について

係る記載は、標準的な試験方法を示したものである。添加剤が測定結果に影響を与え、係る試験の実施が科学的に困難である場合には、その妥当性を示せることを前提として、規定法に代わる試験法を承認書に規定することは許容される。なお、既に同内容にて承認を取得している場合には当該試験方法を申請書に記載しておくことで差し支えない。