

承認審査

(指摘事項について)

平成29年11月16日
奈良県薬事研究センター

本日の内容について

- 1 原案作成要領
- 2 規格・確認試験・定量法・安定性
- 3 局方
- 4 その他

1.2 有害な試薬の扱い

次の試薬は、代替溶媒がない場合についてのみ使用できる。

ハロゲン化合物（クロロホルム，ジクロロメタンなど。クロロホルムとジクロロメタンのどちらでも選択可能な場合はジクロロメタンを優先して選択する。） 二硫化炭素

【関連する照会事項】

- ①クロロホルムを用いない試験方法に変更できませんか。
- ②ジクロロメタンを使用している試験について、他の溶媒の使用はできませんか。

〈照会事項の背景〉

いずれも、代替溶媒について検討せずに、ハロゲン化合物の溶媒で検討した結果のみが、規格及び試験方法に関する資料で示されていました。

原則として代替溶媒について、検討を行ってください。代替溶媒がないのであれば、その結果を示してください。

2.1.7.1 変数の代数表記

変数の代数表記は下記による。

質量：M 容量：V 吸光度：A ピーク面積：A
ピーク高さ：H ピーク面積等の比：Q ピーク面積等の和：S

【関連する照会事項】

- ①質量の代数はWではなくMを用いてください。
- ②計算例について、代数の説明をしてください。特に、表中では A_S が2箇所で使用されており、特定できません。

〈照会事項の背景〉

代数の表記で原案作成要領と異なるものがありました。同じ代数が使用されており、使い分けが必要と考えられる場合がありました。

原案作成要領に従って記載してください。同じ代数の使用はさけてください。

2.7 質量百分率及び濃度

2.7.2 矢印を用いた表記

「**の□□溶液(O→Δ)」とは、固形の試薬においてはog, 液状の試薬においてはomLを溶媒に溶かし、全量をΔ mLとした場合と同じ比率になるように調製した**の□□溶液のことである。

2.7.4 混液の表記

容量の大きいものから先に記載し、容量が等しい場合は、3.14.7.1溶解性の記載順序の溶解性が同じ場合の記載順に従う。

2.14.9 「薄めた……」による混液の表記

1種類の試液又は液状の試薬と水の混液の場合には、組成比による記載(2.7.4)のほかに「薄めた○○」の表記も用いることができる。

【関連する照会事項】

- ① 「水／メタノール(4：1)」 → 「水／メタノール混液(4：1)」
- ② 「酢酸エチル／メタノール／水／酢酸(100)混液(50：5：5：1)」 → 「酢酸エチル／水／メタノール／酢酸(100)混液(50：5：5：1)」
- ③ 「薄めたリン酸(1→500)溶液」 → 「薄めたリン酸(1→500)」又は「リン酸溶液(1→500)」

<照会事項の背景>

混液等の記載で誤記がありました。

原案作成要領に従って記載してください。

2.14.8 試験を行うにあたり注意すべき操作の記載

試験操作中の曝光を制限する必要がある場合は、試験方法の冒頭に次のように記載し、原則として「本操作は直射日光を避け・・・」とは記載しない。

【例】 通常の遮光条件下で行う場合 1) 本操作は遮光した容器を用いて行う。

【例】 より厳しい遮光条件下で行う場合 1) 本操作は光を避け、遮光した容器を用いて行う。

【関連する照会事項】

① 「本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。」と記載されていますが、原案作成要領では「本操作は遮光した容器を用いて行う。」若しくは「本操作は光を避け、遮光した容器を用いて行う。」となっています。実施されている操作方法に基づき適切に記載してください。

＜照会事項の背景＞

過去の類似品目と同様の記載をされていました。

申請時点の原案作成要領に従って記載してください。

3.7.3 分子量（式量）の記載

分子量（式量）は2010年国際原子量表により、各元素の原子量をそのまま集計し、小数第3位を四捨五入し、小数第2位まで求める。

【関連する照会事項】

①アスコルビン酸の分子量「176.13」→「176.12」

〈照会事項の背景〉

分子量が局方の記載と異なっていました。

現在は2010年国際原子量表に基づき分子量を計算して記載してください。特に一変申請では注意してください。

3.10.5 乾燥などを行って定量した場合の含量の記載

乾燥減量の条件に従って乾燥したものを定量する場合は、「本品を乾燥したものは定量するとき、…」と、乾燥減量の実測値に従って換算するものは、「本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、…」と記載し、両者のいずれかを任意に選択する。また、水分の実測値に従って換算するものは、「本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、…」と記載する。

【関連する照会事項】

- ①●●を乾燥して用いていますが、計算式は「乾燥物に換算した」とされています。計算式で示されているように、定量法と同様に、別途乾燥減量を測定しておく方法にできませんか。
- ②M_Sの定義「乾燥物に換算した…」→「脱水物に換算した…」
- ③●●標準品の乾燥条件について、具体的に記載してください。

〈照会事項の背景〉

乾燥減量を測定したものについて、申請書と計算式の説明で異なる記載がありました。

計算式の説明をそれぞれ適切に記載してください。また乾燥などの方法が記載されていないものは記載してください。

3.14.3 色

3.14.3.1 有彩色の基本名

有彩色の基本名は、赤色、黄赤色、黄色、黄緑色、緑色、青緑色、青色、青紫色、紫色、赤紫色とする。そのほか、褐色、橙色、紅色、黄白色などを用いてもよい。

3.14.3.3 有彩色の明度及び彩度

有彩色の明度及び彩度に関する形容詞は、ごく薄い、薄い、灰、暗い（又は暗）、ごく暗い、さえた（鮮）などを用いる。

【関連する照会事項】

- ① 「だいたい色」 → 「橙色」
- ② 「うすい橙色」 → 「薄い橙色」

〈照会事項の背景〉

色の記載で原案作成要領と異なるものがありました。

原案作成要領に従って記載してください。

3.14.7.2 溶解性を規定する溶媒

溶解性を規定する溶媒は、水及びエタノール(99.5)のほか、原則として試験に使用する全ての溶媒とする。なお、試験にエタノール(95)が溶媒として使用されている場合は、エタノール(99.5)に代えてエタノール(95)に対する溶解性を規定する。また、エタノール(95)及びエタノール(99.5)の両者を試験に使用している場合は、エタノール(99.5)の溶解性を規定する。試験に使用する溶媒とは、試料を直接溶液にする操作に用いる溶媒で、混合溶媒及び混合溶媒の構成成分となっている溶媒は、原則として含まない。

【関連する照会事項】

- ①溶解性に水及びエタノール（99.5）を規定できませんか
- ②ヘキサンの溶解性を規定してください。
- ③純度試験でエタノール（99.5）を使用しているのに、エタノール（95）ではなく、エタノール（99.5）の溶解性の設定はできませんか。

＜照会事項の背景＞

溶解性で水や試験に使用する溶媒等が規定されていませんでした。

原案作成要領に従って記載してください。

3.18.4 無機塩， 重金属， ヒ素など

塩化物， 硫酸塩， 重金属及びヒ素における%又はppmへの換算は， 付表又はそれに準じた方法による。

【関連する照会事項】

①純度試験 ヒ素

1. 0 gで試験を行った場合， 2 ppm以下ではありませんか。

＜照会事項の背景＞

数値が異なると考えられました。 重金属でも同様の指摘事例がありました。

正しく換算し付表で確認してください。

ヒ素の ppm 換算表

ヒ素標準液 2.0 mL (2 μ g As₂O₃)

試料(g) ヒ素 標準液(mL)	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	1.0	1.2	1.5	2.0
2.0	20	13.3	10	8	6.6	5.7	5	4.4	4	3.6	3.3	3.1	2.8	2.6	2.5	2.4	2.2	2	1.6	1.3	1

3.20.2.2 乾燥減量試験法による場合の記載

乾燥減量試験法により規定する場合は、次のように記載する。乾燥減量の規格値の記載は付表（乾燥減量及び強熱残分の%記載法）による。

【例】 乾燥減量 0.5%以下(1 g, 105°C, 3時間).

【例】 乾燥減量 4.0%以下[0.5 g, 減圧, 酸化リン(V), 110°C, 4時間].

【関連する照会事項】

①局方を参考にして簡略に記載できませんか。

〈照会事項の背景〉

乾燥減量の規格を文章で記載されていました。

乾燥減量の規格は記載例を参考にしてください。なお、定量法の標準品の乾燥は文章で記載しますので注意してください。

規格について

承認基準の定められた一般用医薬品の申請書の記載及び添付資料の取扱い等について（平成26年7月10日薬食審査発0710第4号一部改正）

7（1）含量規格及び定量法

含量規格及び定量法は表裏一体をなすものであり、原則として有効成分のすべてについて設定すべきであり、特に原薬が劇薬に該当する有効成分については、必ず設定すること。

ただし、配合成分からみて、現在の学問的技術レベルで不可能な場合には、理由書（検討した定量法とこれに基づいて実施した実測値を記載する。）を提出すること。

【関連する照会事項】

- ①●●について、定量法を設定できませんか。
- ②●●についても記載されておりますが、申請に際し同成分を削除するに至った記載が項目中にありません。

＜照会事項の背景＞

定量法等が検討されていませんでした。

有効成分については原則として定量法を設定してください。設定できない場合は不設定の理由とその根拠データを提出してください。

生薬の定量については、日局各条に定量法が設定されていないもので、日局漢方処方エキス構成生薬で定量法が設定されている場合は照会をおこなっています。

規格について

【照会事項】

- ①●●の規格の上限を115.0%とした理由を安定性試験結果等を用いて科学的に説明してください。

＜照会事項の背景＞

ビタミン類について、理由なく規格の上限が110.0%を超えていました。

含量規格幅は原則として±10%以内で設定してください。±10%を超える場合は合理的な理由が必要です。

規格について

【照会事項】

- ①規格幅を±30%以内にできませんか。できないのであれば、やむを得ない科学的な根拠を提出してください。
- ②●●の定量値について、単に「天然物であることを考慮した」では、含量規格幅を±50%とする根拠にはなりません。（安定性データを確認したところ、変動も少なく、含量幅を拡大するには、相応の理由が必要です）

＜照会事項の背景＞

生薬の指標成分について、理由なく規格幅が±30%を超えていました。

生薬の指標成分の含量規格幅は原則として±30%以内で検討してください。±30%を超える場合は原料生薬の含量値やそのばらつき等、規格幅を広げることがやむを得ないことを説明できる根拠資料が必要です。

確認試験・定量法

【照会事項】

- ①カラムの製品名，カラム温度の設定値，流量の設定値を記載してください。
- ②カラムについて，様々な内径，長さのものが市販されていますが，どのカラムを使用したかわかるよう明確に記載してください。
- ③カラムの内径・長さの約を削除してください。
- ④流量については，「約」とするのではなく，数字を具体的に記載してください。

＜照会事項の背景＞

資料について，実際に使用したカラムや温度，流量の記載がされていませんでした。

申請書の規格及び試験方法では局方に準じて記載しますが，資料では分析法バリデーション実施時の条件を記載します。カラムは実際に使った商品名を，温度や流量は測定時の具体的な数値を記載してください。

確認試験・定量法

【照会事項】

- ①具体的な試料溶液の調製方法を記載してください。
- ②「定量法により調製し」のみでは、どのように濃度を調製したかわかりません。秤取量を変更したのであれば、例えば「試料を用いて、試料濃度の○，○，○，○，及び○%の濃度になるように定量法の試料溶液と同様に試験溶液を調製し」等と明確に記載してください。

＜照会事項の背景＞

申請書に記載されていない試料溶液，試験溶液等の調製方法が記載されていませんでした。
試料溶液，試験溶液等の調製方法を記載してください。特に直線性や真度に関する資料の記載に注意してください。

確認試験

承認基準の定められた一般用医薬品の申請書の記載及び添付資料の取扱い等について（平成26年7月10日薬食審査発0710第4号一部改正）

(2) 当該申請書で設けた規格及び試験方法の設定根拠を説明したものであること。また、そのために必要な資料（ガスクロマトグラフィーのチャートや薄層クロマトグラフィーのカラー写真等「デジタルカメラによる写真も可能」）も提出すること。

【関連する照会事項】

- ① 評価基準を満たすとのことですが、白黒コピーのため、色調は確認できません。
- ② 沈殿を取り出したり、洗浄するなど、沈殿の色調を確認した結果を示してください。
- ③ 薄層クロマトグラムの確認スポットと直近のスポットの分離が確認できません。

〈照会事項の背景〉

資料の写真では確認試験の内容が不明確な場合があります。

カラー写真や図の拡大で色や分離等が確認できるようにしてください。

3.16.9 クロマトグラフィーによる確認試験

【例】 試料溶液及び標準溶液25 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める

(3.16.6 紫外及び可視吸収スペクトルによる確認試験)

参照スペクトル又は標準品のスペクトルとの比較による方法の設定を検討する。

【関連する照会事項】

- ① 「同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた」とされていますが、200～230 nmの波長では、標準溶液と吸収が異なります。
- ② 局方参照スペクトルでは、特徴的な形状ですが、提出されたものでは小さくて確認できません。

＜照会事項の背景＞

提出されたスペクトルでは特異性が確認しにくいと考えられました。

特異性が明らかに確認できる吸収スペクトルを提出してください。日局に参照スペクトルが収載されている場合は、それを参考にスペクトルをとり確認してください。

確認試験・定量法

【照会事項】

① d-●●について、d体であることを確認する試験がありませんが、どのように管理していますか。

〈照会事項の背景〉

d体のものを配合されていますが、d1体ではなく、d体であることを確認されていませんでした。

d体であることの担保を行うため確認試験の必要性を問い合わせています。

確認試験・定量法（日付）

【照会事項】

- ①クロマトグラム及びスペクトルデータについて、日付が入ったものを添付することはできませんか。
- ②測定日時を出力することはできませんか。
- ③試験実施時期は、日付まで記載してください。

＜照会事項の背景＞

クロマトグラム等に日付が印刷されていないものがありました。

クロマトグラフで日付が印字できるものは、印字したものを提出してください。

定量法 考察

【照会事項】

- ①得られた回収率について良好な範囲とされていますが、自社の基準について示してください。
- ②「平均値は、それぞれの成分で問題はなく」とありますが、その判断基準を示してください。
- ③考察に結果が記載されていません。実際の数値を記載し、考察してください。
- ④「■■■社評価基準」の精度の評価基準に測定値の平均値及び相対標準偏差の95%信頼区間に係る項目が規定されていますが、考察されていません

＜照会事項の背景＞

考察について、**基準と結果と判断**のどれかが示されていないものがありました。

試験の実施前に自社の基準を決め、資料ではそれらを明確にしてください。試験を行った結果と基準から判断し考察を行ってください。

定量法 特異性

【照会事項】

①ブランク試験のクロマトグラムから、保持時間にピークが見受けられますが、影響がないことを説明してください。

〈照会事項の背景〉

ブランク試料から当該成分の保持時間にピークが検出されていました。

例えば、当該成分の保持時間のピーク面積に対して〇. 〇%以下なので問題ないとする考察や分析法バリデーションの他の項目の検証結果をふまえた考察などが必要になります。

定量法 直線性

【照会事項】

① 95%信頼区間に100.0%を含まなかった点について、問題ないと判断した理由を説明してください。

＜照会事項の背景＞

自社基準外でしたが良好と判断されていました。

信頼区間については精度が高い場合は100.0%を含まない場合があります。この場合には、良好と判断した理由を具体的に考察してください。

定量法（絶対検量線法と内標準法）

【照会事項】

- ①ピーク面積の比なので、「測定する」→「求める」
- ②「10 μ Lにつき」→「10 μ Lずつを正確にとり」（絶対検量線法のため）
- ③注入量10 μ Lについて、内標準法ではないため「正確に」注入する必要があります。

＜照会事項の背景＞

絶対検量線法と内標準法で記載が異なったものがありました。

絶対検量線法では「○ μ Lを正確にとり」，「測定する」，内標準法では「○ μ Lにつき」，「求める」，と記載してください。絶対検量線法では注入量について「正確に」，を記載してください。

安定性

承認基準の定められた一般用医薬品の申請書の記載及び添付資料の取扱い等について（平成26年7月10日薬食審査発0710第4号一部改正）

3 安定性試験に関する資料は、平成3年2月15日薬発第165号薬務局長通知に基づくものであること。なお、経時変化が起こり易い等加速試験により実施することが適切でない場合には、長期保存試験によること。

【関連する照会事項】

①●●について、5%以上低下しており加速試験では3年間の安定が推測不可能です。中間的な保存条件での反応速度論を用いた資料もしくは長期保存試験での安定性の結果もしくは類似品目の長期安定性の試験結果等を提出してください。

＜照会事項の背景＞

加速試験で経時変化が起こっていると考えられました。

長期保存試験等の資料や問題ないとする根拠を提出してください。

標準物質

【照会事項】

①定量用●●について、日局の定量法は滴定で、類縁物質の規定は、TLC法で各0.5%以下となっています。本品の定量法はHPLC法であり、標準物質についてもHPLC法を用いた純度試験を設定できませんか。

＜照会事項の背景＞

自社で定量用の標準物質を設定する場合は適切に設定してください。

標準物質については以下のセミナー資料を参考にしてください。

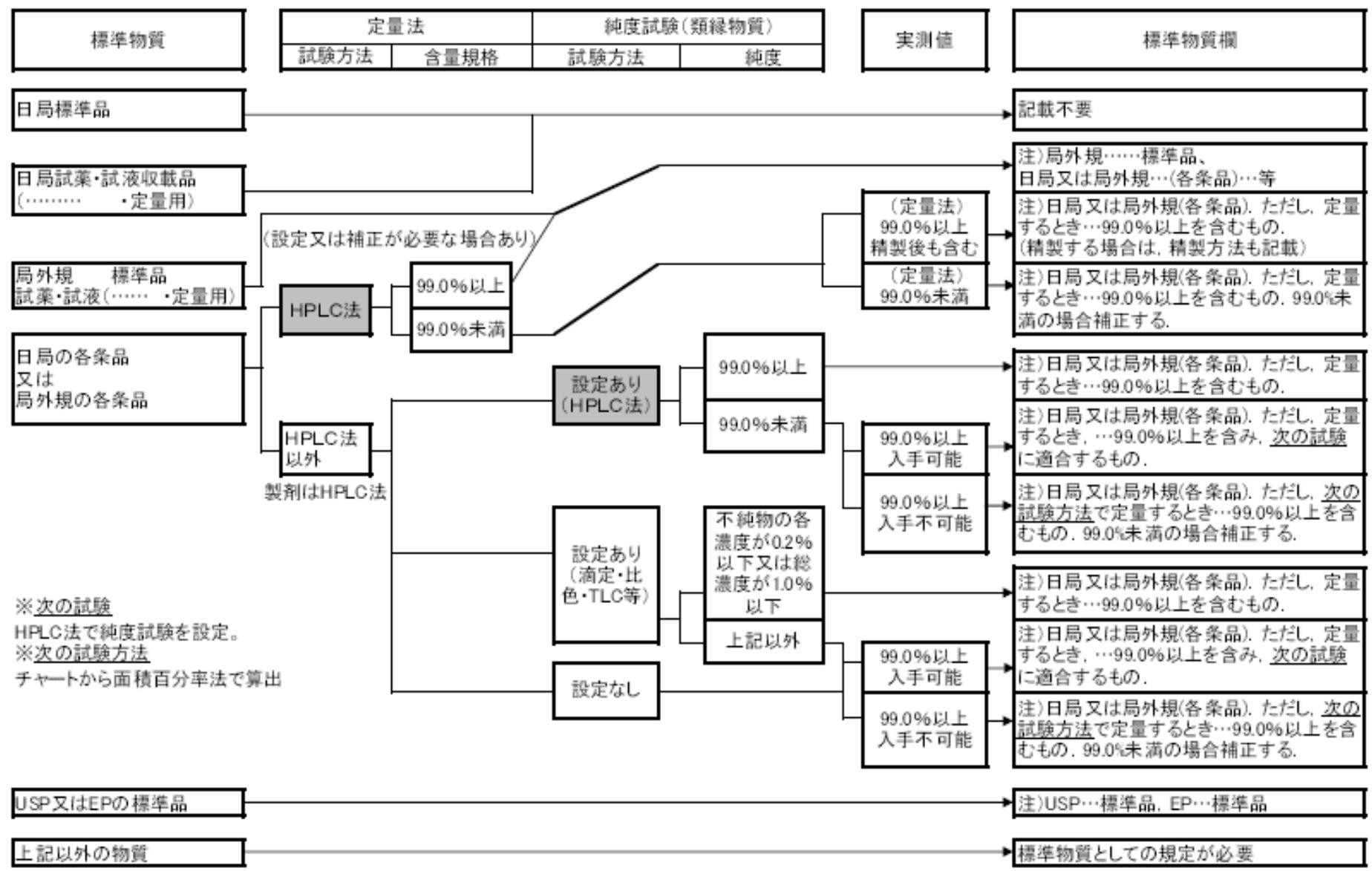
参考) 薬事研究センターホームページ

医薬品等製造業・製造販売業のみなさま

平成28年度10月期セミナー

<http://www.pref.nara.jp/secure/169629/hyoujyunnbussitu.pdf>

標準物質欄の記載方法



※次の試験
HPLC法で純度試験を設定。
※次の試験方法
チャートから面積百分率法で算出

17局（医薬品各条）

カンゾウの例 定量法 本品の粉末約0.5 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、希エタノール70 mLを加えて15分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物に希エタノール25 mLを加え、同様に操作する。全抽出液を合わせ、希エタノールを加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別にグリチルリチン酸標準品（別途10 mgにつき、電量滴定法により水分を測定しておく）約25 mgを精密に量り、希エタノールに溶かして正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

【関連する照会事項】

①●●標準品について、JP 17に合わせて別途測定する水分の測定方法（電量滴定法）を追記することはできませんか。

＜照会事項の背景＞

乾燥条件について16局（別途水分を測定しておく）の内容が記載されていました。

（別途水分を測定しておく）から（別途○mgにつき、電量滴定法により水分を測定しておく）に記載変更されていますので、日局に合わせた記載を行ってください。

17局（システム適合性）

カンゾウ

本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、グリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$: 822.93) 2.0%以上を含む。

システムの性能：分離確認用グリチルリチン酸一アンモニウム5 mgに希エタノール20 mLを加えて溶かす。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸に対する相対保持時間約0.9のピークとグリチルリチン酸の分離度は1.5以上である。

【関連する照会事項】

①いわゆるピークX（注1）の分離について検討されていますか。

（注1）ピークX：「カンゾウ」の定量法 システム適合性中のシステムの性能に記載されている相対保持時間約0.9のピークのこと

＜照会事項の背景＞

ピークXについても考慮した定量を行っているか確認を行いました。17局ではカンゾウ及びカンゾウ末のシステム適合性は分離確認用グリチルリチン酸一アンモニウムが使用されています。

（※追補1でカンゾウエキス、カンゾウを含む漢方処方エキス等で改正される予定ですので留意してください。）

17局（試薬・試液）

L-カルボシステイン，定量用 $C_5H_9NO_4S$ [医薬品各条，「L-カルボシステイン」ただし，乾燥したものを定量するとき，L-カルボシステイン($C_5H_9NO_4S$) 99.0%以上を含むもの]

【関連する照会事項】

①定量用●●がJ P 17で試薬・試液に収載されましたが，変更の必要はありませんか。

〈照会事項の背景〉

注書きで記載されていました。

局方試薬・試液に収載されているものを使用してください。

9.21 容量分析用標準液（局方）

【照会事項】

- ①「0.01mol/L水酸化ナトリウム試液」を容量分析用標準液の「0.01mol/L水酸化ナトリウム液」に変更した理由を説明してください。
- ②日局を準用しているので0.001mol/L塩酸と記載すると標準液のことになります。0.001mol/L塩酸溶液を用いているのであれば、記載は●●の0.001mol/L塩酸溶液溶液（1→2000）となります。

＜照会事項の背景＞

試薬・試液で十分な試験と考えられました。（●●液なら容量分析用となり標定が必要です。）

名称がまぎらわしいものについて、確認を行っています。

9.41 試薬・試液 (局方)

【照会事項】

- ① エーテルについて、正式名称を記載してください。
- ② 使用するメタノール不含有エタノールは、局方に収載されているメタノール不含エタノール(95)ではありませんか。
- ③ 「p-ジメチルアミノベンズアルデヒド」→「4-ジメチルアミノベンズアルデヒド」
- ④ 「五酸化リン」→「酸化リン(V)」
- ⑤ 「ドラージェンドルフ試液，噴霧用」→「噴霧用ドラージェンドルフ試液」

＜照会事項の背景＞

局方の試薬・試液と異なる名称等が使用されていました。

局方の試薬・試液の名称を記載してください。局方の別名の場合も正式名称を使用するようにしてください。また、●●，▲▲用は▲▲用●●と記載してください。局方の試薬・試液と異なる場合は注書きしてください。

単数と複数

【照会事項】

- ①システムの性能 「その分離度」 → 「それぞれの分離度」
- ②標準溶液から得たスポットも複数あるため、適切な表現に訂正してください。

＜照会事項の背景＞

単数と複数が異なっていました。

単一成分の試験と複数成分を同時に試験する場合など適切に記載してください。

最後に

適切な記載により作成された申請書，添付資料を提出いただければ審査が迅速になります。

お互いの手間削減のために

提出前に十分な見直し，チェックをお願いします。

特に誤字・脱字・入力ミス・転記ミスはご注意ください。

ご清聴, ありがとうございます.