

平成27年2月19日

よくある指摘事項（1）

承認申請書の 指摘事項について

【成分及び分量又は本質】

	成分	配合目的	規格	成分コード
		〇〇〇(aaa)	01(日局)	bbbbbb
		成分名		
		CCC		
		分量(又は分量上限)	分量下限	単位
		〇〇		02(mg)
	プレミックス、エキスを示す番号	プレミックス、エキスの構成成分を示す記号		
成分及び分量又は本質		1日量は〇〇 ××△△mgは、原生薬換算□□mgである。		

【成分及び分量又は本質】

<よくある指摘事項>

- 配合量の単位が抜けている。
- 乳糖等の生物由来原料基準の記載が求められる成分について、その記載が抜けている。
(その他、結晶セルロースの記載等、テキスト欄に記載が求められる項目についても、同様)
- 生薬エキスを配合しているが、原生薬換算量の記載がない。

【製造方法】

【製造方法】

【連番】 :001

【製造所の名称】 :●●●●

【製造方法】

製造工程の範囲:△△, □□

××の製造方法:.....

【次の製造方法の連番】 :002

【製造方法】

<よくある指摘事項>

- 生薬エキス、生薬末において、そのもととなる生薬の製造方法の記載がない。
(例:キキョウエキスのキキョウ、カンゾウ末のカンゾウ等)
- 原薬の製造方法において、2反応工程以上の記載がない。(ただし、1反応工程のみの理由について、別紙で添付された場合は、その妥当性について審査を行う。)
(製造業許可等を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等をやむを得ず転用された原薬等を除く)

改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について

H 17. 2. 10 薬食審査発第0210001号

- 出発物質は、平成13年11月2日付医薬発第1200号医薬局長通知「原薬GMPガイドラインについて」において示された考え方に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。
- 反応工程は共有結合が形成あるいは切断する反応とし、塩交換反応は含まれない。

【用法及び用量】

用法及び用量は、承認基準通りに記載してください。

<よくある指摘事項>

- 「成人」を「大人」と記載しているもの。
- 「歳」を「才」と記載しているもの。

【効能又は効果】

効能又は効果は、承認基準通りに記載してください。「・」や「,」など句読点にも注意。

＜よくある指摘事項＞

- 解熱鎮痛薬での効能又は効果のうち、「咽喉痛」を「咽頭痛」と記載しているもの。
- 瀉下薬での効能又は効果のうち、「腸内異常醗酵」の「醗(旧字体)」を「発」と記載しているもの。
- 特定の効能を謳うのに必要な成分が配合されていない。
(例: 鎮咳去痰薬の「せき」や「たん」等)

規格及び試験方法作成上の一般的な留意点

- 現在規格及び試験方法の作成にあたっては、常用漢字を用い、できるだけ日本薬局方の形式、用語及び試薬、試液等に準拠したものを作成すること。これによって、規格及び試験方法作成者の意思が誤りなく伝えられ、少なくとも薬学の知識を有する者には、一見して直ちに規格及び試験方法の作成者の意思どおりに試験しうることを容易にしようとしているのである。

第十七改正日本薬局方原案作成要領（一部改正）

- 第十七改正日本薬局方原案作成要領（一部改正）は下記のアドレスからダウンロードすることができます。
- <http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/draft.html>

【規格及び試験方法】 含量規格

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 含量規格

【規格及び試験方法】 本品は定量するとき、表示量の90.0～100.0%に対応する×××（分子式：分子量）を含む。

（生薬名の成分の場合）また、本品は定量するとき、1日量（○カプセル）中に＜生薬名＞の◇◇◇（分子式：分子量）○.○～○.○mgを含む。

【規格及び試験方法】 含量規格

- 含量規格は、原則としてすべての有効成分について設定.
- 生薬など、現在の学問的技術では定量することが不可能な場合、規格及び試験方法に関する資料に未設定の理由を記載すること.

【規格及び試験方法】 含量規格

- 含量規格は、実測値に基づき設定すること。経時変化が起こりやすいビタミン類の含量の上限については、日本薬局方の医薬品各条でそれぞれ表示量のビタミンAは130%、ビタミンB1は115%、ビタミンB2は115%、ビタミンCは120%、ビタミンB6は115%等と定められており、合理的な理由がある場合、ビタミン類の含量の上限がこれらの値程度にまでなることは、やむを得ない。
→合理的な理由を規格及び試験方法の根拠に記載してください

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.

句読点

<句読点が不要(数値)>

- 融点 153~157°C

<句読点が必要(文章, 条件)>

- 乾燥減量 1. 0%以下(1g, 105°C, 3時間).
- 強熱残分 0. 2%以下(1g).
- 貯法 気密容器.

【規格及び試験方法】 純度試験

【試験名】 純度試験

【規格及び試験方法】(1)重金属 本品〇gをとり, 第〇法により操作し, 試験を行う. 比較液には鉛標準液〇. 〇mLを加える (〇〇ppm以下).

(2)ヒ素 本品〇をとり, 第〇法により検液を調整し, 試験を行う(〇ppm以下).

3.16.2 純度試験の記載の順序

- 色, におい, 溶状, 液性, 酸, アルカリ, 塩化物, 硫酸塩, 亜硫酸塩, 硝酸塩, 亜硝酸塩, 炭酸塩, 臭化物, ヨウ化物, 可溶性ハロゲン化物, チオシアン化物, セレン, 陽イオンの塩, アンモニウム, 重金属, 鉄, マンガン, クロム, ビスマス, スズ, アルミニウム, 亜鉛, カドミウム, 水銀, 銅, 鉛, 銀, アルカリ土類金属, ヒ素, 遊離リン酸, 異物, 類縁物質(安全性に懸念のある類縁物質, その他の類縁物質), 異性体, 光学異性体, 多量体, 残留溶媒, その他の混在物, 蒸発残留物, 硫酸呈色物.

製剤均一性試験法

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 製剤均一性

【規格及び試験方法】

本品は、製剤均一性試験法の質量偏差試験の素錠又はフィルムコーティング錠の項により試験を行うとき、これに適合する。

崩壊試験法

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 崩壊性

【規格及び試験方法】

本品は、崩壊試験法の即放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。(ただし、補助盤を使用する。)

確認試験

【試験名】: 確認試験(顆粒剤入りカプセル剤の場合)

【規格及び試験方法】 本品の内容物(〇〇個以上)をとり, 粉末とし, 試料とする.

1. □□□

試料〇〇gをとり, $\times \times \Delta \Delta$ mLを加え, 10分間振り混ぜた後遠心分離し, 上澄液を試料溶液とする. 別に□□□〇〇mgをとり, $\times \times \Delta \Delta$ mLに溶かし標準溶液とする. これらの液につき, 薄層クロマトグラフィーにより試験を行う.

製剤の定量法

- 錠剤, 分包散剤, 丸剤, カプセル剤のように1個で数えられるものにあつては, それぞれの質量偏差のために生ずるバラツキを補正し, 平均質量を知るため定量に必要とする量より多い試料をとる.

製剤の定量法

- すなわち、「本品〇〇個(包, 丸)以上をとり, その質量を精密に量り, 粉末とする」という試料調製操作が必要となる. もし糖衣錠等であって, その糖衣等が定量の妨げとなる際は, あらかじめ何らかの方法で糖衣等を除去した後, 同様に行う. また, カプセル剤については, その質量を精密に量り, 外被が抽出溶媒に溶けやすくかつ試験に支障を来さないときは, 直接抽出し, そうでないものにあつては, 外被を切り開いて内容物をなるべく別の容器に移し, 外被に付着した内容物を注意して除いた後, 外被を秤量し, 前後2回の秤量差を内容物の量とする. 次に内容物を混和, 均一にし, これについて前者と同様に行う.

製剤の定量法

- したがって, 質量偏差によるバラツキを補正できない程度の個数をとって「本品〇〇個をとり, 粉末とし.....」のように試験を行うことは, その試験結果が誤差の多いものとなるので好ましい方法ではない.

2.14.7 試料の使用量

- 試験に用いる試料は、操作上又は精度管理上支障のない範囲で少量化をはかる。

2.9.1 質量の表記

- 質量の表記は、2.3の規定に従い、「○ mgをとる」、「約○ mgを精密に量る」又は「○ mgを正確に量る」のように記載する。
- 「約○ mgを精密に量る」とは、記載された量の±10 %の試料につき、化学はかりを用いて0.1 mgまで読みとるか、又はセミマイクロ化学はかりを用いて10 μgまで読みとることを意味する。化学はかり又は、セミマイクロ化学はかりのいずれを用いるかは、規格値の桁数を考慮して定める。

2.9.2 「正確に量る」の意味

- 質量を「正確に量る」とは、指示された数値の質量をその桁数まで量ることを意味する。
- 「○ mgを正確に量る」と「○ mgをとる」とは同じ意味であり、指示された数値の次の桁を四捨五入して、○ mgとなることを意味する。

質量の表記

<指摘事例>

- 「約○○mgを精密に量り取り, 」→「約 ○○mgを精密に量り, 」
 - 「○ mgを精密に量り」→「約○ mgを精密に量り」
 - 「約○mgを正確に量り」→「○mLを正確に量り」
-
- 確認試験: 「○ mgをとる」等
 - 定量法: 「約○ mgを精密に量る」

2.9.3 質量の単位の表記

- 質量の単位は、原則として次のとおりとする。
- 100 ng未満 ng
- 100 ng以上 100 μ g未満 μ g
- 100 μ g以上 100 mg未満 mg
- 100 mg以上 g

2.10.1 容量の表記

- 容量の表記は、2.3の規定に従い、「○ mLをとる」、「○ mLを正確に量る」又は「正確に○ mLとする」のように記載する。
- 試料、試薬などの容量で、特に正確を要する場合には「正確に」という用語を用いるか、メスフラスコなどの化学用体積計を用いる旨明確に記載する。

<よくある指摘事項>

「○ mLを精密に量り」→「○ mLを正確に量り」

2.14.2 「溶かす」に関する記載

- 「本品1.0 gに水20 mLを加えて溶かす」ことを意味する場合には「本品1.0 gを水20 mLに溶かす」と記載する。なお、標準溶液及び試料溶液の調製操作など溶解時に「振り混ぜる」など敢えて記載する必要のない操作は記載しない。

「溶かす」とは

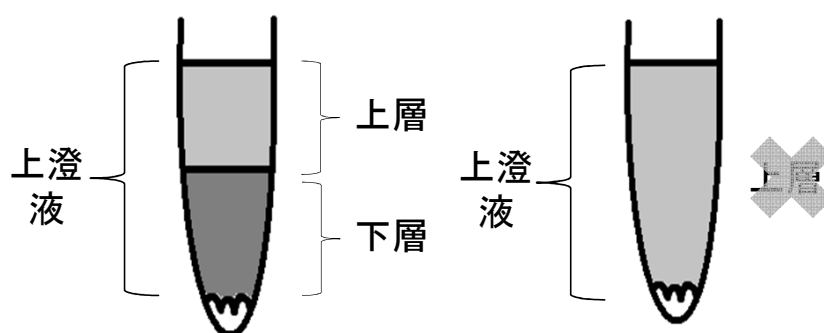
<よくある指摘事項>

- 「試料〇〇mgにメタノール10mLを加えて溶かし、」とありますが、試料は全て溶けますか
- 例「試料〇〇mgにメタノール10mLを加えて10分間振り混ぜ、」

上層と上澄液

<よくある指摘事例>

- ・「上澄み液をとり」とありますが、上層ではありませんか.
- ・「上層とありますが、2層にわかれますか。」



2.4.1.4 「加温」の定義など

- 「加温する」とは、通例、60～70℃に熱することをいう。なお、「加熱する」又は「強熱する」場合は、できるかぎり具体的な温度を記載する。

乾燥方法の記載について

<よくある指摘事例>

- 「〇〇を減圧, シリカゲルで24時間乾燥し, その約●●mgを」
→「〇〇をシリカゲルを乾燥剤として24時間減圧乾燥し, その約●●mgを」
- 「〇〇を酸化リン(V)を乾燥剤とし, 60°Cで4時間減圧乾燥し, その約●●mgを」

標準品

<よくある指摘事例>

- 乾燥条件が局方等と異なる場合, 説明が求められます. 「定量用〇〇について, 「〇〇」の乾燥減量と乾燥条件が異なります. 乾燥減量の条件に変更するかあるいは, 異なる乾燥条件を使用する妥当性を科学的に説明してください. 」

2.7.2 矢印を用いた表記

- 「**の□□溶液(○→△)」とは、固形の試薬においては○ g、液状の試薬においては○ mLを溶媒に溶かし、全量を△ 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。
- 「**溶液(○→△)」とは、○ gの**を水に溶かし、全量を△ mLとした場合と同じ比率になるように調製した**の水溶液のことである。
- すなわち、○及び△の数値は比率を示すものであって、採取する絶対量を示すものではない。記載に当たっては、最小の整数となるように示す。例えば、(25→100)や(0.25→1)ではなく、(1→4)とする。

2.7.4 混液の表記

- 混液は、各試薬・試液名の上にスラッシュ「/」を入れて組成を表記する。
- ○○○/△△△混液(10:1)又は*** / □□□ / ▽▽▽混液(5:3:1)などは、液状試薬・試液の○○○ 10容量と△△△ 1容量の混液又は*** 5容量と□□□ 3容量と▽▽▽ 1容量の混液などを意味する。ただし、容量の大きいものから先に記載し、容量が等しい場合は、3.12.7.1溶解性の記載順序の溶解性が同じ場合の記載順に従う。
- [例] アセトン/ヘキサン混液(3:1)[ヘキサン/アセトン混液(1:3)とは記載しない。]

3.12.7.1 溶解性の記載順序

- 溶解性に関する各溶媒の記載順序は、溶けやすい順とする。
- また、溶解性が同じ場合は、通例、水、ギ酸、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(99.5)(又はエタノール(95))、無水酢酸、アセトン、2-プロパノール、1-ブタノール、ピリジン、テトラヒドロフラン、酢酸(100)、酢酸エチル、ジエチルエーテル、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサン、石油エーテルの順とする。ただし、上記以外の溶媒については、その極性を考慮して記載する。

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「薄めた〇〇」の表記も用いることができる。
- 薄めた〇〇(1→△)とは、〇〇1 mLに水を加えて△ mLに薄めた場合と同じ比率で薄めた〇〇のことである。
- [例]薄めた塩酸(1→5)
- 薄めたメタノール(1→2)
- 薄めた0.01 mol/Lヨウ素液(9→40)

混液の表記

<よくある指摘事例>

- 「水／アセトニトリル混液(2.5:1)」とありますが、組成比は整数で記載してください。
- 「エタノール(99.5)／酢酸エチル(6:4)」とありますが、最小の整数となるように記載してください。
- 「酢酸エチル／エタノール(99.5)混液(2:3)」とありますが容量の大きいものから先に記載してください。

2.3 単位及び記号

- w/v%については、製剤の処方又は成分などの濃度を示す場合に限定して用いる。

6.2.3.2 試薬の名称の記載例

- 試薬名「〇〇」の後にカッコを付けて「〇〇(100)」のように示すとき、カッコの数字は分子式で示されている物質の含量(%)を示す。
- [例] エタノール(95), エタノール(99.5), 酢酸(31), 酢酸(100), 過酸化水素(30), アンモニア水(28)

試薬の名称

<よくある指摘事項>

- 「エタノール」とありますが、エタノール(95)とエタノール(99.5)のどちらでしょうか。

2.14.11 日局で規定する試薬・試液の活用

- 試薬・試液を設定する場合には安易に試薬・試液の新規設定をせず、既存の試薬・試液が使用可能かを極力検討する。既存の試薬・試液の採用が困難な場合には、新たに設定する。

試薬・試液

- 試験に用いる試薬、試液等については原則として日本薬局方一般試験法に規定されたものを使用することが望ましい。このことは、日本薬局方一般試験法に規定された正確な名称を用いることを意味している。したがって、水酸化ナトリウムを苛性ソーダとしたり、NaOH とすることは、たとえ実質は同じとみることができても正しい記載ではない。同様に、1 mol/L 塩酸を1 mol/L 塩酸溶液としたり、1 mol/L 水酸化ナトリウム液を1 mol/L 水酸化ナトリウムとしたりすることも適当ではない。

有害な試薬の扱い

- 次の試薬は、代替溶媒が必要となります。
- 水銀化合物
- シアン化合物
- ベンゼン
- 四塩化炭素
- 1,2-ジクロロエタン
- 1,1-ジクロロエテン
- 1,1,1-トリクロロエタン
- 1,4-ジオキサン

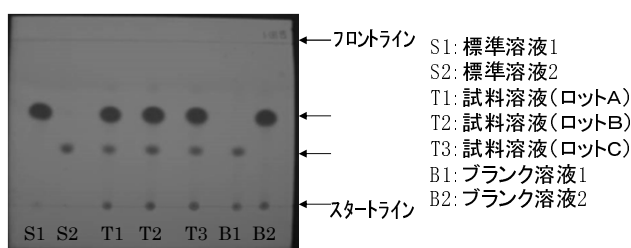
有害な試薬の扱い

- 次の試薬は、代替溶媒を検討すること。やむを得ない場合その理由を記載すること。
- 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

薄層クロマトグラフィー

<よくある指摘事例>

- 「Rf値」→「 R_f 値」(fは下付1/4文字)
- 薄層板は蛍光剤入りではありませんか.
- 2個のスポットとありますが, 提出された資料では3個確認できます.



3.12.3.1 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. れんが色, さけ色, すみれ色などの色をものにより例示する表現は, 原則として用いない.

色の記載

<よくある指摘事例>

「だいたい色」→「橙色」

「茶かつ色」→「褐色」など

- 色の表現は、「白色～淡黄色」のような幅記載でもよい。（生薬等で原料の色に幅があったり、安定性試験の結果等根拠がある場合のみ）