

事 務 連 絡

平成28年6月3日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中



厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）について
（その2）

日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する留意点について、質疑応答集（Q&A）
（その2）を別添のとおりとりまとめましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対して周知願
います。

【基本的な考え方】

Q1 例えばクラス2溶媒の残留量については、各溶媒の残留量を足して判断するのか。

(答)

複数の溶媒が残留していても、残留溶媒の管理については、それぞれの溶媒の濃度限度値毎に管理するものである。なお、特定の溶媒がPDE値を超え、一変申請が必要な場合、その他の溶媒が軽微変更届出の対象であっても、あわせて一変申請を行うこと。

Q2 残留溶媒の管理は、製造中に生成する溶媒も対象か。

(答)

一般試験法〈2.46〉残留溶媒のとおり、原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用されるか生成する溶媒が対象である。

Q3 クラス3溶媒で0.05%とあるが、質量百分率(%)か。

(答)

残留溶媒については、すべて質量管理である。医薬品に残留する溶媒の質量百分率で管理する。なお、クラス2溶媒のPDE値やクラス3溶媒の残留量(50 mg/日)は、当該医薬品の1日最大投与量中に含まれる残留溶媒の質量を算出する。

Q4 「製剤のリスクに応じて、医薬品(成分)の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。」とあるが、規格及び試験方法の設定又は工程内試験の設定に加えて、他に適切な方法により管理する必要があるのか。

(答)

残留溶媒管理は、日本薬局方医薬品(以下「日局品」という。)における残留溶媒が、恒常的に濃度限度値等を超えないことを担保するために行うものであり、医薬品(成分)の規格及び試験方法の設定、工程内試験の設定又はその他の適切な管理のいずれかが実施されていれば良い。その他の適切な管理の例として、ステートメントや試験成績書の確認がある。

Q5 一般試験法〈2.46〉残留溶媒に明確な規制基準が示されていない有機溶媒を使用している場合、その溶媒は通則34による管理の対象となるか。

(答)

一般試験法〈2.46〉残留溶媒に明確な規制基準が示されていない有機溶媒については、通則34に基づく管理の対象とする必要はない。ただし、残留溶媒が治療に役立つことはないので通則34の考え方や一般試験法〈2.46〉残留溶媒に準じて適切に管理することが望ましい。

【日本薬局方外医薬品等】

Q6 既承認の一般用医薬品（非日局製剤）に使用されている日局品（成分）が、オプション1の濃度限度値を超えて溶媒が残留していた場合、オプション2の適用を考慮してよいか。

（答）

当該医薬品の1日最大服用量から、当該医薬品（成分）については、オプション2の考え方を参考に適切な管理を行うこと。

【手続き等】

Q7 一般試験法（2.46）残留溶媒において、クラス1溶媒及びクラス2溶媒では、「以下の操作は、どのような残留溶媒が試料中に存在しうるかという情報が得られない場合に、残留溶媒を同定し、定量するのに用いられる。特定の溶媒が存在するという情報がある場合には、操作法A及び操作法Bは実施する必要はなく、操作法Cにより、あるいは他の適切な方法に従って残留溶媒の定量を実施する。」とあるが、「他の適切な方法」を設定する場合の薬事手続きはどのように行うのか。

（答）

残留溶媒は、医薬品中の残留溶媒の量を管理することを目的としており、試験法については、残留する溶媒によって適切なものを選定することが求められている。クラス1溶媒で濃度限度値を超える場合やクラス2溶媒でPDE値を超える場合は、その規格と試験方法それぞれについて一変申請を行い個別に審査されるが、これら基準値以下である場合は「他の適切な方法」を代替法として併記し、軽微変更届出により薬事手続きを行うこと。なお、軽微変更届出の内容については、GMP適合性調査や次の一変申請時（規格及び試験方法が変更項目として含まない場合を含む）に確認される。

Q8 第十六改正日本薬局方第二追補で残留溶媒が「別に規定する」とされた日局医薬品（成分）に関して、残留溶媒の規格を設定しているが、第十七改正日本薬局方の施行に合わせて承認書の規格及び試験方法から残留溶媒の規定を削除することは可能か。また、変更手続きは軽微変更届出で良いか。

（答）

オプション1で残留溶媒の規格を設定している場合であって、残留する溶媒がクラス2又はクラス3溶媒であり、かつ残留量が恒常的にクラス2の濃度限度値の1/10以下あるいは、クラス3で0.05%以下であることが担保可能な場合は、軽微変更届出で規格を削除することで良い。

Q9 一般試験法（2.46）残留溶媒以外の方法で残留溶媒の規格及び試験方法を設定し承認を取得している医薬品等の場合、第十七改正日本薬局方の施行以降もそのまま従前の試験方法を適用して差支えないと考えてよいか。

（答）

差し支えない。

Q10 日局品の製造所の変更・追加又は製造方法の変更・追加に伴って残留溶媒の管理を変更する場合の薬事手続きは、製造方法等の変更手続きに係る薬事手続きと合わせて行ってよいか。

(答)

当該製造所等の変更等に係る薬事手続きが一変申請の場合には、残留溶媒の管理に係る変更を当該一変申請に含めること。

Q11 残留溶媒の管理を追加する変更手続きを行った後に、製造方法の変更等によって、溶媒が残留するとは考えられないレベルに低減することができた場合、残留溶媒の管理について、軽微変更届出で削除することは可能か。

(答)

製造方法の変更等により残留溶媒の管理状況に変更が発生し、残留溶媒の管理を承認事項から削除することとなる場合であるので、当該削除の適確性を審査する必要がある。残留溶媒に関する規格及び試験方法や工程管理の削除に、製造方法の変更を含めた一変申請を行うこと。

Q12 生産を終了した製造所の削除に合わせて、当該製造所での残留溶媒の管理に係る事項を軽微変更届出で削除してよいか。

(答)

よい。

【ステートメント等】

Q13 残留溶媒を承認書の規格及び試験方法で管理する医薬品（成分）については、必ず製造所からの出荷試験として、残留溶媒試験を実施し、試験成績書に記載しなければならないか。

(答)

医薬品の規格及び試験方法欄に設定しているのであれば、製造所からの出荷試験を実施し医薬品（成分）としての試験成績書への記載が必要となる。

【試験法】

Q14 一般試験法〈2.46〉残留溶媒ではヘッドスペース法を用いた試験法が規定されているが、ヘッドスペース法を用いた試験法で測定しなければならないか。

(答)

適切にバリデートされた試験方法であれば、直接注入法等のヘッドスペース法以外の適切な方法を採用して差し支えない。

Q15 一般試験法〈2.46〉残留溶媒では操作法 A～C が規定されているが、これらの方法は被検物質に含まれる残留溶媒が不明の場合に用いる試験方法であると考えてよいか。

(答)

操作法 A 及び B は被検物質に溶媒が不明の場合のスクリーニングに用いる試験方法であり、操作法 C は残留溶媒の定量に用いる試験方法である。

Q16 独自の残留溶媒試験法を開発するにあたって、システム適合性等、一般試験法〈2.46〉残留溶媒に規定されている試験法に合わせる必要はあるか。

(答)

一般試験法〈2.46〉残留溶媒に規定されている試験条件に合わせる必要はない。なお、適切にバリデートされた試験方法であるかどうかは審査時に確認するため、留意すること。

Q17 一般試験法〈2.46〉残留溶媒では「医薬品」に生薬が含まれないことが規定されているが、第十七改正日本薬局方から日局生薬各条に移行する品目も含めた日局生薬各条収載品目すべてが適用となるのか。

(答)

日局生薬各条収載品目すべてについて、一般試験法〈2.46〉残留溶媒の対象から除外して差し支えない。ただし、ベラドンナ総アルカロイド等、精製において有機溶媒を使用している場合には自主的に管理することが望ましい

Q18 クラス3の溶媒のみが残留かつ残留量が0.5%を越えない場合で、当該医薬品(成分)の規格項目として乾燥減量試験法が規定されている場合は、定量するための規格及び試験方法又は工程内試験として別に規定しなくてもよいか。

(答)

クラス3溶媒のみが使用されている医薬品(成分)の乾燥減量が0.5%以下の場合、残留溶媒を特定する試験をする必要はなく、乾燥減量試験による管理で差支えない。

【その他】

Q19 日局品の製造工程中で使用するエタノールについて、これまで残留量について日常的に管理してこなかったが、今後は管理する必要があるのか。

(答)

エタノールについては、製剤のリスクに応じて、医薬品の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。適切な管理の一例として、プロセスバリデーションの際に残留量を調査し、恒常的に5,000 ppm以下に管理できることが担保可能であれば、日常的な管理は必要ない。

Q20 「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集(Q&A)について(その1)」(平成27年11月12日付厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡)において、どの工程まで遡ればよいのか(Q18)に対して承認書に記載されている工程の範囲まで遡って確認するとされているが、添加物の場合は承認書に工程の範囲を記載していないので、どこまで遡るのかを例示してほしい。

(答)

当該添加剤の製造工程で最終の重要工程を行う製造業者の製造工程まで、遡って確認すること。

Q21 原薬に残留する溶媒が濃度限度値を超えオプション 2 を選択する際、クリーム剤等の外用剤の場合においては、1 日の塗布量を推定することでオプション 2 の適合性を計算してもよいか。

(答)

よい。ただし、可能な限り残留溶媒の低減を実施した上で、用法及び用量において想定される最大量を考慮し設定すること。

Q22 一般用医薬品においては、医薬品（成分）の製造所の変更は軽微変更で対応可能であるが、変更前の医薬品（成分）において残留溶媒の規格を設定しており、変更後の原薬において、残留する溶媒がクラス 2 又はクラス 3 であって、恒常的に濃度限度値以下で管理が可能である場合、製剤のリスクに応じて適切な方法による管理に変更することは可能か。また、変更手続きは軽微変更届出で良いか。

(答)

恒常的に濃度限度値以下で管理ができることが担保可能な場合には、変更は可能である。また、その変更手続きは、軽微変更届出で可能である。

Q23 製造業者の試験成績書があれば、受入試験の省略は可能か。また、受入試験を省略する場合、定期的な試験の実施、又は製造業者の査察や書類確認等が必要か。

(答)

流通過程及び経時等で残留溶媒が増加しないものについては、ロットごとに管理しなければならない医薬品（成分）の製造業者の出荷要件である試験成績書があれば、受入試験を実施する必要はない。なお、査察対応等については、供給者管理の一環として製造販売業者が適切に管理することで差し支えない。

Q24 残留するとは考えられないものには相当しないが、濃度限度値以下であるクラス 2 及びクラス 3 溶媒を使用する MF 登録かつ審査された原薬において、工程内試験にて残留溶媒の管理がなされており、かつ従前より承認書の規格及び試験方法欄に残留溶媒が規定されていない場合においては、MF において審査がなされているものとし、承認書に規定しないものとしてよいか。

(答)

「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 日薬生審査発 1112 第 1 号審査管理課長通知）の記 2 (3) の記載のとおり、工程内試験での管理も許容されており、MF の審査においてその適切性を確認することから、MF において既に審査がなされているものについては、承認書に規定しないものとして差し支えない。

Q25 一般試験法（2.46）残留溶媒の規定により、生薬及び生薬を配合した製剤にこの一般試験法は適用されない。生薬を配合した製剤には、例えば、トウモロコシデンブンの添加剤や

化学合成の原薬も使用することがある。生薬を配合した製剤の場合、それに配合される生薬以外の成分についても、残留溶媒の管理は求められないと理解してよいか。

(答)

生薬を配合した製剤の場合でも、日局の医薬品（成分）を使用する場合、当該医薬品（成分）は、日局通則並びに一般試験法に適合する必要があるため、残留溶媒について適切に管理することが求められる。

Q26 複数の製造所で同じ医薬品（成分）を製造する場合、製造所によって使用する溶媒が異なる、又は使用する溶媒が同じでも残留量が異なることがある。このような場合、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、残留溶媒を製造実態に合わせて適切に管理するために、当該医薬品（成分）の残留溶媒の管理を製造所ごとに設定することは可能か。

(答)

医薬品（成分）の製造方法や条件が異なる場合、残留する溶媒が同一とは限らないので、個別に管理することも可能である。