

薬生審査発 1112 第 1 号

平成 27 年 11 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長

（公 印 省 略）

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 23 年 3 月 24 日厚生労働省告示第 65 号をもって、「日本薬局方の全部を改正する件」（以下「本告示」という。）が告示され、「第十六改正日本薬局方における製剤総則等の改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」（平成 23 年 3 月 30 日付け薬食審査発 0330 第 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、以下「第十六改正通知」という。）により、その改正の要点等が示されているところです。

第十六改正通知の記第 3 の 2 において、残留溶媒の規定の適用については、「今後、既収載の品目についてもその対象とするよう第十七改正に向けて検討を行うこと」としていたところですが、今般、第十七改正日本薬局方において、新たに通則 34 を設け、日本薬局方の医薬品に係る残留溶媒を適切に管理することとしており、その取扱いに関する基本的な考え方を別添のとおりまとめたので、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。



## 1 一般的な留意事項

- (1) 製剤の製造工程において、有機溶媒を使用する場合は、そのクラスに関わらず、製剤の規格及び試験方法として、原則、承認書の規格及び試験方法欄において、当該残留溶媒の規格を設定する。
- (2) 製造販売業者は、製剤に使用する医薬品（成分）及び製剤中に残留する有機溶媒（以下「残留溶媒」という。）について適切な管理を行い、製剤の製造工程中の溶媒の除去工程の特定等に関し、その管理状況について説明できることが求められる。また、医薬品（成分）の製造業者も、残留溶媒について適切な管理を行い、製造販売業者等に対して可能な限り情報提供を行う。

## 2 残留溶媒の管理に関する基本的な考え方

- (1) クラス1溶媒は、治療上著しい利点を持つ医薬品を製造するために、その使用が避けられない場合を除き、医薬品（成分）及び製剤の製造工程において用いるべきではない。
  - クラス2溶媒は、起こり得る有害な作用から患者を守るためにその残留量を規制すべきである。
  - クラス3溶媒は、低毒性と考えられる溶媒であり、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない。
- (2) 医薬品（成分）及び製剤の製造工程において、クラス1溶媒が使用されるか生成する場合は、溶媒を同定し、定量すること。
  - クラス2溶媒の場合、残留量が恒常的に濃度限度値の10分の1以下に管理可能である場合、原則として、溶媒が残留するとは考えられないものとして扱うこと。
  - クラス3溶媒の場合、残留量が恒常的に0.05%以下に管理可能である場合、原則として、溶媒が残留するとは考えられないものとして扱うこと。
- (3) 医薬品（成分）の製造工程において、クラス1溶媒が使用されるか生成する場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理する。また、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、製剤のリスクに応じて、医薬品（成分）の規格及び試験方法として設定するほか、適切な方法により管理すること。
  - 医薬品（成分）中の溶媒について、クラス2溶媒が恒常的にオプション1の濃度限度値以下、かつ濃度限度値の10分の1を超える範囲にある場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法により管理することとし、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者においては、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。

医薬品（成分）中の溶媒について、クラス3溶媒の残留量が恒常的に0.5%以下、かつ0.05%より大きい場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法により管理することとし、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者においては、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。

- (4) クラス1溶媒が濃度限度値を超える場合、その医薬品（成分）は、原則として、製剤の製造に使用することは認められない。なお、医薬品（成分）の製造業者及び当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、その医薬品（成分）の使用について特に正当化できる理由がある時は、規格及び試験方法として設定し管理すること。

クラス2溶媒が濃度限度値を超える場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理すること。当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、オプション2によりPDE値を超えないことを確認した上で、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。なお、PDE値を超えた場合、溶媒を同定し、定量すること。また、その医薬品（成分）の使用について特に正当化できる理由がある場合は、規格及び試験方法として設定し管理すること。

クラス3溶媒の残留量が0.5%を超える場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理すること。当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、クラス2溶媒のオプション2の考え方を準用し、これらの溶媒の残留量が50 mg/日を超えないよう適切な方法により管理すること。50 mg/日を超える場合、その医薬品（成分）の使用について特に正当化できる理由がある場合は、規格及び試験方法として設定し管理すること。

事 務 連 絡

平成 27 年 11 月 12 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1）

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）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 「製剤のリスクに応じて」、「適切な方法により管理すること」とあるが、具体的にはどのようなケースを想定しているのか。

(答)

具体的には、一般用医薬品については、今般の第十七改正日本薬局方の通則 34 の考え方に基づき、自社で管理基準を設定するなど適切な管理を行うことを想定している。

Q2 「恒常的」に管理とは、どのような管理を示しているのか。

(答)

「恒常的」とは、限定されたロットで残留溶媒の残留量を確認することのみではなく、実生産の中で、適切な管理が行われていることを意味している。

Q3 日本薬局方医薬品（以下「日局品」という。）として販売する医薬品（成分）は、残留溶媒が濃度限度値以下のものでないと製造販売できなくなるのではないか。

(答)

医薬品（成分）中の残留溶媒が、濃度限度値を超えていた場合においても、第十七改正日本薬局方の通則 34 の考え方に基づき適切に管理されているものであれば、製剤化することによってオプション 2 が適用できるケースもあり得る。

Q4 通則に残留溶媒の管理に関する規定が記載されると、日局品だけでなく、すべての医薬品が適用対象とならないか。

(答)

今回の残留溶媒の管理に関する規定は、日局品以外には適用されるものではない。

Q5 医薬品（成分）中の残留溶媒に関して、クラス2溶媒が濃度限度値を超える場合、及びクラス3溶媒の残留量が0.5%を超える場合における「適切な方法によりロット毎に管理する」とはどのような管理をすれば良いか。

(答)

医薬品（成分）中の残留溶媒をロット毎に定量して、試験結果を試験成績書に記載し、評価すること。

Q6 生薬及び生薬製剤（生薬を主たる原料とする製剤）は、第十七改正日本薬局方の通則34の適用対象となるのか。また、医薬品の成分として配合される有機溶媒についても適用対象となるのか。

(答)

一般試験法（2.46）残留溶媒において、「生薬及び生薬を配合した製剤を除く」と記載しているとおり、対象外である。ただし、ペラドンナ総アルカロイド等で既に残留溶媒に係る規格が設定されている場合には、既存の規格や試験方法を適用して差し支えない。

また、エタノール等の製剤の構成成分として、承認書の「成分及び分量又は本質」欄に規定され、承認審査時に認められているものは残留溶媒には該当しない。

#### 【日本薬局方外医薬品等】

Q7 日本薬局方外医薬品（以下「局外品」という。）に使用される局方収載の医薬品（成分）については、どのような管理を行えば良いか。

(答)

局外品であっても、日局適合の医薬品（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、同様の管理が必要である。

Q8 日局品に使用する局外の添加剤については、どのような管理を行えば良いか。

(答)

当該医薬品は、今般の第十七改正日本薬局方の通則34の考え方にに基づき、残留溶媒について適切に管理することが求められるので、局外の添加剤を使用する場合であっても、同様に適切に管理をすることが望ましい。

【手続き等】

Q9 日本薬局方の医薬品各条中の残留溶媒の項において、「別に規定する」とされている品目については、どのような取扱いとなるのか。

(答)

医薬品各条で、「別に規定する」とされている品目については、第十七改正日本薬局方において、当該記載が削除され、通則及び一般試験法の項に従い適切な管理が求められる。

Q10 日本薬局方の医薬品各条において、既に純度試験として残留溶媒が設定されているものについて、どのように取り扱うのか。

(答)

医薬品各条において、残留溶媒が設定されているものについては、個別に審議されたものであり、そのまま既存の規格及び残留溶媒試験法を適用して差し支えない。

なお、設定された溶媒以外の有機溶媒が使用されている場合は、新たに検討すること。

Q11 日局品について、クラス2の溶媒が残留する場合、企業の判断でオプション1とオプション2のいずれかを採用して良いか。

(答)

原則として、オプション1の考え方にに基づき管理を検討すること。

Q12 既承認品目の承認書において設定されている残留溶媒の規格が、濃度限度値を超えている場合、既に設定されている規格を維持することは可能か。

(答)

残留量を低減することを検討した上で、低減が困難な場合は、既に設定されている規格を維持することで良い。

Q13 承認申請書又は MF において日本薬局方を準用している規格及び試験方法欄については、「原薬等登録原簿に関する質疑応答集 (Q&A) について (その4)」(平成 25 年 10 月 29 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡) において、「日本薬局方〇〇〇による」などという簡略記載が認められているが、残留溶媒の規格の記載は必要か。

(答)

規格及び試験方法がある場合は、添付資料 (MF では品質に関する資料) に規格を記載し、承認申請書又は MF については、「日本薬局方〇〇〇による」と記載すること。

規格及び試験方法がない場合 (設定する必要がない場合) は、添付資料に規格未設定の理由を記載することで、承認申請書又は MF については上記の記載で良いこと。

【ステートメント等】

Q14 医薬品 (成分) 中の残留溶媒の情報について、製造業者が、溶媒の使用なし等の情報を記載した証明書 (ステートメント) 又は試験成績書を発行した場合、その情報を利用して管理方法を設定してよいか。

(答)

良い。ただし、企業のステートメント又は試験成績書が信頼できるものであることを供給者管理の一環として確認する必要がある。

Q15 医薬品 (成分) の製造業者 (又は輸入業者) が発行する残留溶媒管理に関する証明書 (ステートメント) とは何か。また、その記載内容に関する要件としてはどのようなものがあるか。

(答)

証明書 (ステートメント) は、第十七改正日本薬局方通則 34 に基づき、一般試験法 (2.46) 残留溶媒に規定される残留溶媒の管理に関する事項について記述されるものを指す。ステートメントの記載には、例えば、残留溶媒の分類と溶媒名、残留溶媒がオプション 1 の濃度限度値以下での管理がなされているかどうか、残留溶媒が存在するとは考えられないかどうか、等の情報が含まれる。

Q16 日局品に用いられる、いわゆる転用原薬があった場合、転用原薬の製造業者の証明書 (ステートメント) 又は試験成績書を利用して管理方法を設定してよいか。

(答)

良い。(Q14 参照)



【その他】

Q17 製剤に使用する添加剤の添加量が少ないものや、インク等の残留溶媒について、管理は必要か。

(答)

製剤に使用する添加剤の管理が適切であれば、製剤への添加量が 0.1%以下の添加剤やインク等の場合、製剤のリスクに与える影響は低いものと判断し、残留溶媒に関する管理は省略可能である。

Q18 一般試験法 (2.46) 残留溶媒において、「製造の最終工程で使用された溶媒及び最終工程よりも前の工程で使用されたが・・・」とあるが、「前の工程で使用」とはどの工程まで遡ればよいのか。

(答)

承認書に記載されている工程の範囲まで遡って確認をする必要がある。

Q19 残留溶媒が純度試験項目として、承認書に規格設定されている場合、自社で測定できず、外部試験機関に委託することは可能か。その場合、承認書にも外部試験機関の記載を追加する必要があるか。

(答)

残留溶媒試験に限らず、外部試験機関を利用することは可能である。その場合、承認書に外部試験機関の情報を記載すること。