

製剤総則の改正について

(独) 医薬品医療機器総合機構
品質管理部 基準課

製剤総則は、医薬品の製剤全般に共通する基本的事項が記載されているものですが、近年、種々の製剤が開発され医療の場で使用されるようになり、日局製剤総則に規定されていない製剤が多く存在しているなどさらなる内容の充実が求められているところです。日本薬局方原案審議委員会では、これらを踏まえ、製剤総則の全般的な見直しを進めてきたところです。この見直しにあたっては、これまでのように単に剤形を50音順に配列するのではなく、投与経路を基本に剤形を分類し、各剤形の定義及び製剤特性試験を規定することが、わかりやすく合理的であると考え、全面的に製剤総則を改正する案を作成し、今般、意見募集をすることといたしました。

今回の製剤総則の改正は全面的な改正となるため、薬事行政への影響のみならず医薬品開発や医療現場等の様々な分野・場面においても影響があることが予想されます。今後、提出いただいた御意見や施行にあたっての種々の問題点について、十分に検討を行った上で、最終的な改正案をとりまとめていく予定です。なお、今回の製剤総則の改正に伴い、医薬品各条の改正等の対応が必要となりますが、別途、対応案を検討する予定です。

(製剤総則の改正に係る検討事項)

1) 汎用されている剤形の収載

例：口腔内崩壊錠、植え込み注射剤、吸入剤など

2) 剤形の定義の明確化、投与経路に応じた必要な試験の設定

例：15局の液剤では、「液剤は、液状の内用剤又は外用剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないもの」とされており、投与経路に関係なく様々な液状の製剤が全て含まれているため、必要な要件が明確に規定されていない。

例：15局のエアゾール剤では、「エアゾール剤は、医薬品の溶液、懸濁液などを、同一容器又は別の容器に充てんした液化ガス又は圧縮ガスの圧力により、用時噴出して用いるように製したものである。外用塗布、空間噴霧、吸入、内服などの目的に用いられる。」とされており、外用剤から吸入剤まで幅広く含まれている。このため、例えば、吸入剤においては粒子径の制御が重要であるにもかかわらず、これに関する規定がない。

3) 製剤の機能の確保に必要な試験内容の充実

例：エアゾール剤の粒度に関する試験、坐剤の放出性試験

4) 国際調和の推進

国際的な整合性を踏まえた剤形の分類や定義等の検討

1. 製剤総則改正のポイントについて

1) 剤形は、主に投与経路及び適用部位別に分類し、更に製剤の形状、機能、特性から細分類した。

(ア) 大分類：投与経路や適用部位等により分類し規定

1. 経口投与する製剤、
2. 口腔内に適用する製剤、
3. 注射により投与する製剤、
4. 透析に用いる製剤、
5. 気管支・肺に適用する製剤、
6. 目に投与する製剤、
7. 耳に投与する製剤、
8. 鼻に適用する製剤、
9. 直腸に適用する製剤、
10. 膣に適用する製剤、
11. 皮膚等に適用する製剤

(イ) 中分類：各々の大分類ごとに主要な剤形を規定

錠剤などの主要な剤形、含嗽剤・点鼻剤のような用途による剤形グループがある。

錠剤などの中分類の中には、素錠やフィルムコーティング錠など形態や製造に関連する剤形名が記載されている。

(ウ) 小分類：各々の中分類で規定された剤形の中で特徴のある剤形を規定

口腔内崩壊錠のように錠剤に含まれるが特別な機能を有する剤形、エリキシル剤のように経口服液剤に含まれるが特定の処方・製法による製剤グループの剤形がある。

(エ) 生薬固有製剤

上記の(ア)～(ウ)とは独立したカテゴリーとして、主として製剤原料として用いられる生薬固有製剤を〔3〕生薬固有製剤の項の中に規定した。

2) 既承認の医薬品剤形をほぼ収載した。新規に収載した剤形は次のとおり。(*は小分類で規定されている剤形を示す。)

経口服液剤、シロップ用剤*、発泡顆粒剤*、口腔内崩壊錠*、チュアブル錠*、発泡錠*、分散錠*、溶解錠*、経口ゼリー剤、口腔用錠剤、ガム剤*、舌下錠*、ドロップ剤*、バツカル錠*、付着錠*、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤、植え込み注射剤*、持続性注射剤*、輸液剤*、透析用剤、腹膜透析用剤*、血液透析用剤*、吸入剤、吸入エアゾール剤*、吸入液剤*、吸入粉末剤*、点耳剤、点鼻剤、点鼻液剤*、点鼻粉末剤*、直腸用半固形剤、注腸剤、膣用坐剤、膣錠、外用液剤、ゲル剤、外用固形剤、外用散剤*、スプレー剤、外用エアゾール剤*、ポンプスプレー剤*、テープ剤*

3) 15局から定義を変更した剤形は次のとおり。

(ア) 顆粒剤、散剤の定義の変更

顆粒剤と散剤の区別は、15局では粒度の規定によるが、改正案では下記のように造粒工程の有無によることとする。

顆粒剤：粒状に造粒した経口投与する製剤である。

散剤：粉末状の経口投与する製剤である。

(イ) クリーム剤の軟膏剤からの独立

15 局ではクリーム剤は軟膏剤の一部として規定されているが、改正案では下記のとおり、クリーム剤と軟膏剤を分離する。

クリーム剤：水中油型又は油中水型に乳化した半固形状の皮膚に塗布する製剤である。

軟膏剤：有効成分を基剤に溶解又は分散した半固形状の皮膚に塗布する製剤である。

4) 製剤試験の整備

(ア) 製剤通則(3)「製剤各条において、その剤形に応じた製剤特性を規定する。製剤特性は、適切な試験により確認する。」として、各剤形に必要な試験を記載した。

(イ) 製剤通則(4)「<略> 放出速度を調節した製剤は、適切な放出特性を有する」により、放出速度を調節した製剤は、溶出試験<6.10>又は適切な放出試験に適合することが必要とした。

(ウ) 製剤通則(6)「無菌ではない製剤であっても、微生物の不適切な混入があってはならない。」により、各製剤は、剤形にかかわらず、必要に応じて微生物限度試験を設定することが必要とした。

(エ) 現在の承認審査で要求されている製剤試験は、各剤形の中に可能な限り規定した。

(オ) 現時点で一般試験法が設定されていないものについては、「適切な〇〇性を有する」旨規定している。なお、これらについては、今後、一般試験法の設定を行う予定。

2. 製剤総則改正案の記載について

1) 製剤各条は、大分類の中で全般に共通する事項がある場合は、まず当該事項を記載した。大分類中に記載された必要な試験や要件はその下位の中分類、小分類にも適用され、中分類に規定された必要な試験や要件はその下位の小分類にも適用される。

2) 中分類の剤形については、(1) 定義、(2) 製法、(3) 以下に当該剤形に必要な要件等を記載し、最後に容器包装等を記載した。

さらに、

・錠剤などの主要な剤形(中分類)の中に、口腔内崩壊錠のような特定の機能を持つ剤形(小分類)が含まれる場合：中分類の剤形の(1)に、「〇及び△が含まれる」と記載した。

・カプセル剤などの共通性のある剤形グループ(中分類)の中に、硬カプセル剤と軟カプセル剤がある場合：中分類の剤形の(1)に、「〇及び△に分類される」と記載した。

3. 製剤総則の全面改正案の運用について

1) 販売名変更が伴う場合の手続き

散剤と顆粒剤の定義が変更されることに伴い、造粒した散剤については顆粒剤の取扱いとなるため、

販売名の変更を行う場合が想定されている。販売名変更のための代替新規申請等の手続きについては、猶予期間の設定を含めて、混乱が生じることのないよう検討する予定。

2) 承認申請における剤形分類 F D申請コードの変更

F D申請コードについても本改正に伴い、見直すことを予定している。F D申請コード見直しに伴う既承認品の取扱いについては、混乱が生じることのないよう別途検討する予定。

3) 製剤試験整備等の承認内容の変更手続き

新たに製剤試験が規定されたことに伴い、当該製剤試験が設定されていない既承認品については承認内容を変更することが想定されている。既承認品目の取扱いや承認変更手続きについては、別途検討をする予定。

また、現在、一部の一般用医薬品については、「配合剤等であって含量均一性試験を設定することが困難な場合には、質量偏差試験により適切に品質管理が行えることを確認した上で質量偏差試験を設定することで差し支えない。」旨の取扱いとしているが、本改正の施行にあたっても同様の取扱いとする予定。