

医薬部外品の規格及び試験方法に係る承認審査について

京都府保健環境研究所 理化学課
宇野玲子

はじめに

医薬部外品とは (薬機法※第2条第2項)

この法律で「医薬部外品」とは、次に掲げる物であつて人体に対する作用が緩和なものをいう。

- * 一 次のイからハまでに掲げる目的のために使用される物(これらの使用目的のほかに、併せて前項第二号又は第三号に規定する目的のために使用される物を除く。)であつて機械器具等でないもの
- * イ 吐きけその他の不快感又は口臭若しくは体臭の防止
- * ロ あせも、ただれ等の防止
- * ハ 脱毛の防止、育毛又は除毛
- * 二 人又は動物の保健のためにするねずみ、はえ、蚊、のみその他これらに類する生物の防除の目的のために使用される物(この使用目的のほかに、併せて前項第二号又は第三号に規定する目的のために使用される物を除く。)であつて機械器具等でないもの
- * 三 前項第二号又は第三号に規定する目的のために使用される物(前二号に掲げる物を除く。)のうち、厚生労働大臣が指定するもの

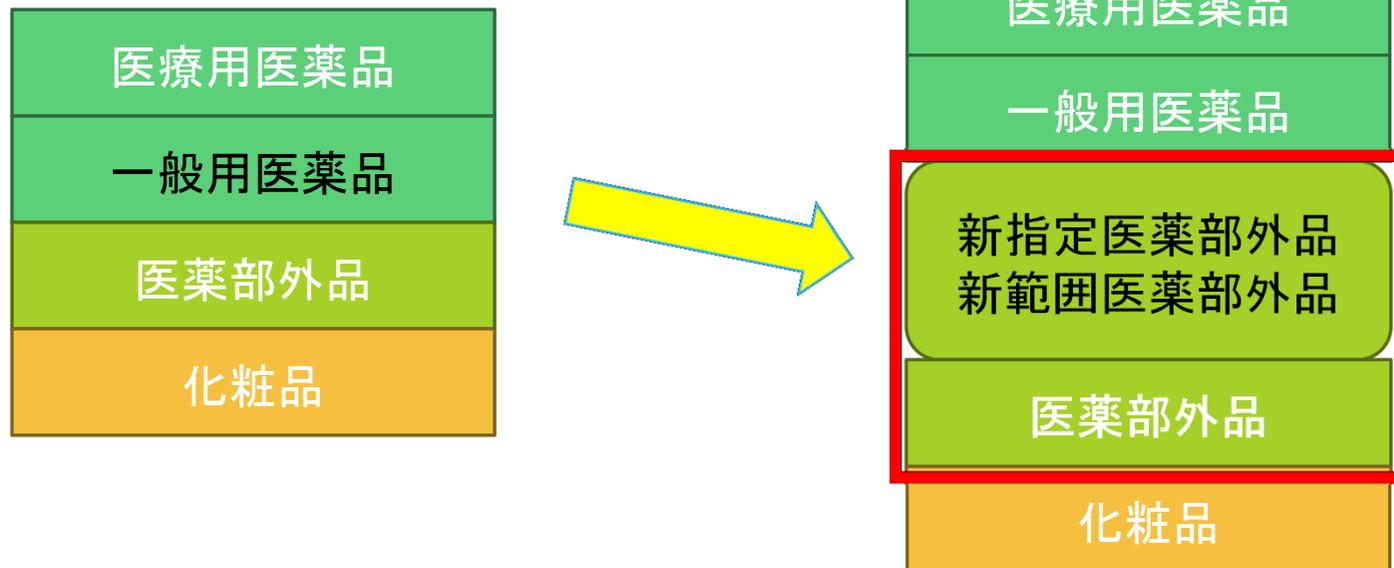
※ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）（旧薬事法）

医薬部外品とは

- * 薬機法第2条第2項に記載のもの
- * 厚生労働大臣の指定するもの
 - * 人体に対する作用が緩和なもの
 - * 医薬品でないもの
 - * 機械器具でないもの

医薬部外品の薬機法上の位置づけ

- * 新指定医薬部外品 (H11. 3. 12 医薬発第280号他)
- * 新範囲医薬部外品 (H16. 7. 16 薬食発第0716002号他)



厚生労働大臣が指定する医薬部外品 (平成21年 厚労省告示第25号)

1. 胃の不快感を改善することが目的とされている物
2. いびき防止薬
3. 衛生上の用に供されることが目的とされている綿類（紙綿類を含む。）
4. カルシウムを主たる有効性分とする保健薬（19を除く。）
5. 含そう薬
6. 健胃剤（1及び27を除く。）
7. 口腔咽喉薬（20を除く。）
8. コンタクトレンズ装着薬
9. 殺菌消毒薬（15を除く。）
10. しもやけ・あかぎれ用薬（24を除く。）
11. 瀉下薬
12. 消化薬（27を除く。）
13. 滋養強壮、虚弱体質の改善及び栄養補給が目的とされている物
14. 生薬を主たる有効性分とする保健薬
15. すり傷、切り傷、さし傷、かき傷、靴ずれ、創傷面等の消毒又は保護に使用されることが目的とされている物

厚生労働大臣が指定する医薬部外品 (平成21年 厚労省告示第25号)

16. 整腸薬 (27を除く。)
17. 染毛剤
18. ソフトコンタクトレンズ用消毒剤
19. 肉体疲労時、中高年期等のビタミン又はカルシウムの補給が目的とされている物
20. のどの不快感を改善することが目的とされている物
21. パーマネント・ウェーブ用剤
22. 鼻づまり改善薬 (外用剤に限る。)
23. ビタミンを含有する保健薬 (13、19を除く。)
24. ひび、あかぎれ、あせも、ただれ、うおのめ、たこ、手足のあれ、かさつき等を改善することが目的とされている物
25. 薬機法第2条第3項に規定する使用目的のほかに、にきび、肌荒れ、かぶれ、しもやけ等の防止又は皮膚若しくは口腔の殺菌消毒に使用されることも併せて目的とされている物
26. 浴用剤
27. 6, 12又は16のうち、いずれか2つ以上に該当するもの。

医薬部外品の承認審査

- * 原則、医薬部外品の承認申請先は厚生労働大臣（窓口は独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
- * 一部の医薬部外品については、承認権限が都道府県知事に委任されている。（厚生労働省告示で指定）



本日はこちらのお話
です。

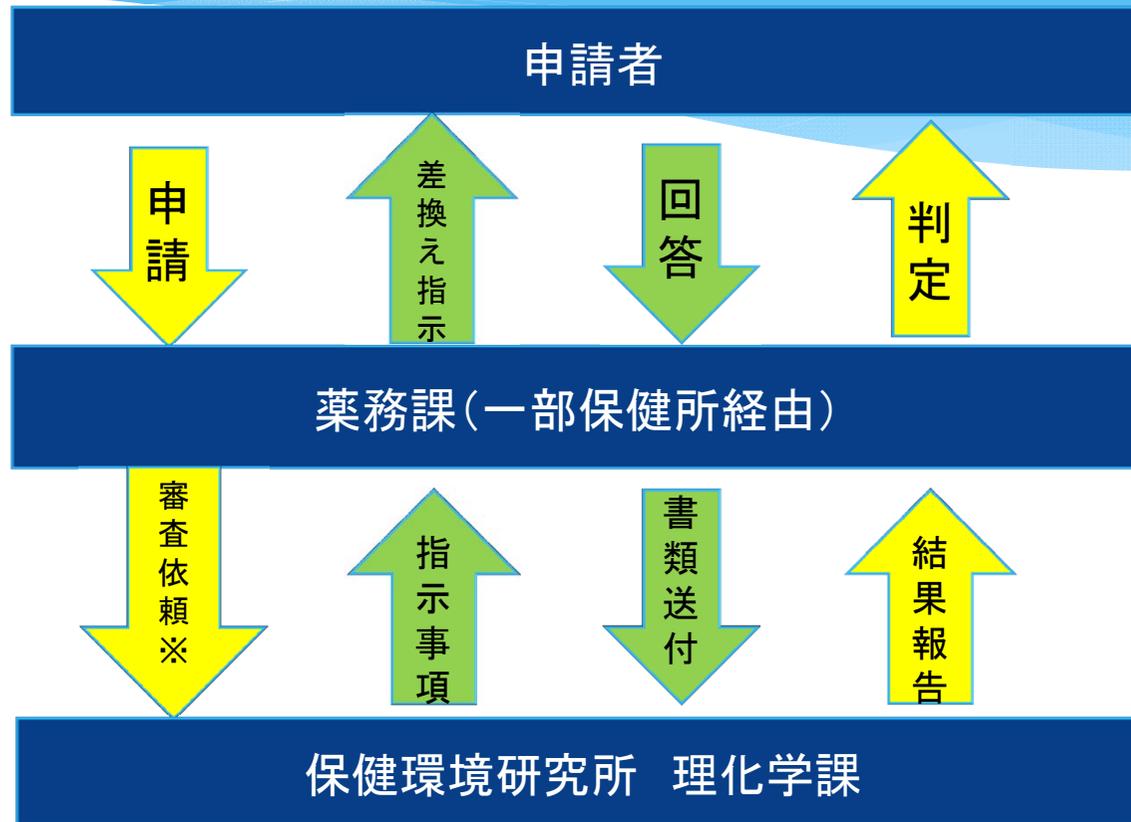
都道府県知事に承認審査が 委任されているもの（1）

- * 平成6年6月2日 厚生省告示第194号
 - * 清浄綿
 - * 生理処理用品
 - * 染毛剤
 - * パーマネント・ウェーブ用剤
 - * 薬用歯みがき類
 - * 健胃清涼剤
 - * ビタミン剤

都道府県知事に承認審査が 委任されているもの（2）

- * 平成23年7月14日 厚生労働省告示第202号で追加
 - * あせも・ただれ用剤
 - * うおのめ・たこ用剤
 - * かさつき・あれ用剤
 - * カルシウム剤
 - * のど清涼剤
 - * ビタミン含有保健剤
 - * ひび・あかぎれ用剤
 - * 浴用剤

医薬部外品の承認審査フロー (京都府が承認権者の場合)



※ 規格及び試験方法に関する部分

承認基準について

- * **染毛剤**(H3.5.14薬発第533号、H5.2.10薬発第113号、H6.3.15薬発第241号、H10.5.22医薬発第473号)
- * **パーマネント・ウェーブ用剤**(H5.2.10薬発第111号、H10.5.22医薬発第473号、H11.5.17医薬発第634号)
- * **薬用歯みがき類**(H6.3.15薬発第241号、H13.3.29医薬発第273号)
- * **清浄綿の承認不要基準**(H9 告示第53号、54号)
- * **浴用剤**(H10.3.24医薬発第293号、H13.3.29医薬発273号)
- * **新指定医薬部外品**(H11.3.12医薬発第283号)
- * **生理処理用品**(H20.3.18医薬発第0318008号)

今後、承認基準の見直しが予定されています（パブコメ終了）

医薬部外品原料規格(外原規)とは

- * 医薬部外品等の原料に関する規格(日本薬局方や食品添加物公定書、日本工業規格に記載されているものを除く。)をまとめたもの。
 - * 通則、一般試験法、別記Ⅰ、別記Ⅱ、参照赤外吸収スペクトル、参考赤外吸収スペクトル
- * 現在は、「医薬部外品原料規格2006」(H18.3.31付け薬食発第0331030号)として定められ、適宜改正等が行われています。

規格及び試験方法の審査について (申請書記載事項)

各承認基準、GMPの適用の有無（医薬品レベルでの申請が求められるか否か）により詳細は異なりますが、今日は一般的な内容について、留意点や指示事項が散見される内容を中心に説明させていただきます。ご了承ください

規格及び試験方法欄について

原則として設定

* 設定項目例

- * 含量規格
- * 性状
- * 確認試験
- * 定量法
- * 示性値
- * 純度試験
- * 製剤試験

有効性分が含まれていることの
物理的、化学的な確認方法

製品の品質確保のための
規定

注：製品によって必須項目が設定されていることがあります。
各承認基準や関連通知を確認してください。

本質(含量規格)

- * 原則、**すべての有効成分**について含量規格を設定。
- * 有効成分の含量幅を表示量に対する%で示す。(％で示すことが不適當な場合は、その他適當な方法(例: 力価等)で示してもよい。)
- * 原則として、規定量の**90~110%**の範囲。
 - * 規格幅が広がる場合、設定理由を説明した資料を添付。(経時変化の起こりやすいビタミン類の含量上限には特例あり。(日局参照))
- * 有効成分が化学的純物質でない場合(植物エキス等)は、その含有成分で示してもよい。
 - * (例1)本品は定量するとき、表示量の90.0%~110%に対応する「成分名」(分子式)を含む。
 - * (例2)本品は定量するとき、「成分名」(分子式)を△△~□□%含む。

性状

(製品の外観の特徴)

- * 製品の**色、形状、剤型等**について規定
 - * におい、味については、特徴的な情報が得られる場合以外は原則設定する必要はない。
 - * 色の表現は、通例JISZ8102による。また、幅記載でもよいが、必要以上に広くしないこと。
 - * 色違いのシリーズ製品の場合には、複数の色調幅を記載してよい。香料のみが異なるにおい(香り)違いのシリーズ製品の場合には、においを記載しなくてもよい。
 - * 形状としては、剤型(粉末、錠剤、液体状、クリーム状等)を規定。

(例)本品は○○色の液体で、▲▲のにおいがある。

確認試験

(有効成分の含有を確認する試験方法)

- * 原則、**すべての有効成分**に設定すること。
- * 特異性のある試験方法であること。
- * 外原規や日局に記載されている定性試験や各種クロマトグラフィーを用いた試験を設定する。
- * 確認試験と定量試験は、それぞれ原理が異なるものを設定することが望ましい。

確認試験

(薄層クロマトグラフィーを用いる場合の記載事項等)

- * 試料溶液及び標準溶液の調製方法
- * 使用する薄層板の種類(※商品名で指定しないこと。)
例: 薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板
- * スポット量
- * 展開溶媒の組成
- * 展開距離(準用規格の通りの時は省略可)
- * 検出方法(発色試薬等を用いる場合には、その方法)
- * 指標とするスポットの色調とRf値
 - * Rf値は概略値でよい。また、0.2~0.8の範囲が望ましい。
 - * 例: Rf=約0.35又は0.35付近等
- * 試料と標準品の同時展開図又は写真を添付資料として提出。
 - * 原線、溶媒先端、指標スポット及びその物質名を明記

示性値

- * 製品の品質を確保する上で必要な項目を設定する。
(例)
 - * pH(原則、設定幅は「2」程度まで)
 - * 比重
 - * 粘度 など
- * 準用する規格(外原規又は日局)の一般試験法によらない場合は、その試験方法を詳細に記載。

定量法

(有効成分の含量を測定する方法)

- * 原則、**すべての有効成分**に設定すること。
 - * 品目によっては、設定が免除されているものもある。(例: 染毛剤の酸化染料)
 - * 定量法が設定出来ない合理的な理由がある場合は、理由書を提出すること。
- * 試料を乾燥して用いる場合には、その乾燥条件を記載すること。
- * 錠剤の場合には、試料の採取方法を明記すること。

定量法

(有効成分の含量を測定する方法)

- * 標準物質や試料の質量を精密に量る操作については、その旨を記載する。(約〇mgを**精密に**量り・・・)
- * 容量で量りとる場合には「〇mLを**正確に**・・・」
- * 計算式には、必要な説明を加えていること。

クロマトグラフィーを用いる場合の 記載事項など

- * 試験条件を記載。

液体クロマトグラフィーの場合

- * 検出器(測定波長)、カラム(内径、長さ、粒径、充填剤)、カラム温度、移動相、流量、注入量等

ガスクロマトグラフィーの場合

- * 検出器及び条件、カラム(内径、長さ、充填剤又はコーティング、膜厚等)、注入量、カラムの昇温条件、キャリアーガス及びその流量等

- * 検量線を作成する場合には、その方法。

システム適合性について

- * 試験に用いるシステムが満たすべき要件とその判定基準を記載すること。
- * **システムの性能**
 - * 原則、被検成分と分離確認用物質（基本的には、隣接するピーク）との分離度、必要な場合には溶出順を規定すること。
 - * 注入液及び注入量
 - * 試験条件
 - * 分離度（適当な分離確認用物質がない場合、理論段数やシンメトリー係数により設定してもよい。）（GMP 対象外の場合、1.5以上）

システム適合性について

- * システムの再現性
 - * 注入液及び注入量
 - * 試験条件
 - * 繰り返し回数(原則6回)
 - * 相対標準偏差

試薬・試液

準用する規格に記載されている試薬及び試薬のみを使用する場合は、特段の記載は必要ない。

- * すべての試薬及び試液はその規格を明らかにすること。
- * 用いている試薬及び試薬が、準用する規格の一般試験法に記載されていない場合には、注釈番号を付して試験名を「試薬・試液」としてその規格を記載すること。
- * 準用する規格に記載されている試薬・試液は、正確な名称を用いること。**(転記ミスに注意)**
- * 有害試薬の使用制限に配慮(水銀化合物、シアン化合物、四塩化炭素、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、1,4-ジオキサン、ハロゲン化合物(クロロホルム等)、二硫化炭素など)

標準品

- * 外原規や日局の標準品に記載があるものはその標準品を用いる。(それ以外には「標準品」という用語を使わない。)
- * 準用規格に「定量用〇〇」として収載されている標準物質がある場合は、その旨記載。
- * 準用規格に標準物質が記載されていない場合は、「定量用〇〇」(注)として注釈番号を付し、試験名「標準物質」にその規格を記載する。(「試薬・試液」にまとめて記載でもよい。)
- * 標準物質の含量は、原則99.0%以上(99.5%以上が望ましい。)のものを用いること。

備考欄

- * 試験法の末尾(FD申請では備考欄)に準用する規格を記載。

(例)「本規格及び試験方法は、別に規定するもののほか、〇〇(※規格名(外原規又は日局)を記載)の通則及び一般試験法を準用する。」

- * 品質規格等がある場合は、その準用も記載。
- * 色調の規格にJISの色名帳を引用する場合(染毛剤の染毛試験結果等)は、その旨を記載。

記載上の留意点

- * 準用する規格(最新版)の記載内容に準じて作成してください。(記載方法、用語等)
- * 用いる単位は、現行の表記であることを確認してください。
 - * 「N」、「M」→「mol/L」、「ml」→「mL」など
- * 複数で手分けして作成した場合でも、責任者は全体に目を通して申請書内での整合性をとってください。

(参考) 製造販売承認申請書記載整備チェックリスト(PMDA HP)

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyakubugai/file/checklist.pdf>

記載上の留意点

(試験操作の記載)

- * 試験方法名を明記(例:液体クロマトグラフィーにより..)
- * 実際に行っている操作に則し、具体的な条件等を記載
 - * 乾燥方法、設定温度、遠心分離の回転数、時間等
 - * ふりまぜる→(ゆっくり? 激しく?)
 - * 希釈操作
(10倍希釈する。→(例)この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。)
 - * 量りとり操作の記載:「精密に」、「正確に」

記載上の留意点 (試薬・試液)

* 混液の記載方法

- * 容量が大きい試薬・試液から先に記載。(○○/△△混液(■:■))
 - * 容量が等しい場合は、次の順番。それ以外は極性を考慮して記載。
 - * 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
 - * 混液の比は最小の整数値で記載。
-
- * 矢印を用いた表記(例: **の□□溶液(○→△))
 - * 数値は最小の整数値で比率を示す。

添付資料について

添付資料(試験成績書)

- * 記載項目
 - * 試験品の販売名
 - * 試験実施場所
 - * 試験品の製造日及びロット番号
 - * 試験実施年月日
 - * 試験時の条件(試験室温度、湿度)
 - * 試験実施責任者
 - * 試験方法
 - * 試験結果
 - * 陳述及び署名

申請書で設けた規格及び試験方法
の設定根拠を示すものであること。

※品目によっては、安定性試験に係る資料を必要とする場合がありますが、
本日は割愛させていただきます。

添付資料(試験成績書)について

- * 試験品ロット・試験の繰り返し回数
 - * 3ロット以上、各ロット3回以上の繰り返し試験結果の実測値
(規格値は、結果に基づきロット間のばらつき等を考慮して設定してください。)
 - * 数値で示せるものは、その結果と平均値を記載してください。(単に「適合」とだけしない。)

試験成績書)について

温度の影響が大きく、より細かな設定が必要な場合には、その規定を設けてください。

* 試験時の条件

- * 試験成績書には、試験時の試験室の室温等を記載してください。(別に規定するもののほか、外原規の通則等の記載のとおり、「常温」で実施してください。)

* 試験方法

- * 「承認申請書に記載の規格及び試験方法による」等の簡略記載でよい。

* 試験結果

- * 規格が幅記載のものであっても、結果は幅記載を行わないこと。
- * 数値で結果が得られる場合、実測値と共に平均値を併記する。平均値の有効桁数は、実測値のものと揃える。
 - * 規格値がn桁の場合は、(n+1)桁まで数値を求めた後、(n+1)桁目の数値を四捨五入

添付資料(試験成績書)について

* 陳述及び署名

- * 実測値の資料には、末尾にその試験を実施した方の署名を記載してください。(複数で実施した場合には、試験実施責任者の方の署名でよい。)
- * 試験成績書の余白に記載し、白紙を追加することはしないこと。

記載例「本資料は、私が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。 ○○○○(署名又は記名押印)」

添付資料(試験成績書)について

- * 確認試験や定量法の結果では、対象の成分名をタイトルに記載してください。
- * 各項目で実測値測定に使用した機器やカラムのメーカー名、型番等を記載してください。
- * 定量法の結果については、得られたデータからの**計算例**を1例記載してください。

添付資料(試験成績書)について

薄層クロマトグラフィーについて

- * 薄層クロマトグラフィーで市販の薄層板を用いた場合は、その製品名やメーカー名等を記載してください。
- * 薄層クロマトグラフィーを用いる場合は、色調、Rf値等を記載し、それらが確認できる写真等を添付してください。

添付資料(試験成績書)について

液体クロマトグラフィー・ガスクロマトグラフィーについて

- * 液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた場合は、その**クロマトグラム**や必要な場合(定量に検量線を用いる場合、バリデーション結果を示す場合等)には検量線を提出してください。
- * クロマトグラムには、**ピークの有効成分名**、**保持時間**、**ピーク面積**(又は高さ)、**グラフ軸の目盛り**、**単位**を記載してください。

添付資料(試験成績書)について

- * GMP対象の製品の場合
 - * 試験方法の特異性(確認試験、定量法)を記載。
 - * 化学反応に基づく確認試験については、その反応原理や反応機序を記載。
 - * 分析法バリデーションは、少なくとも特異性、直線性、真度、精度について記載。
 - * 得られた結果から規格及び試験方法の妥当性を考察してください。



参考webサイト

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyakubugai.html

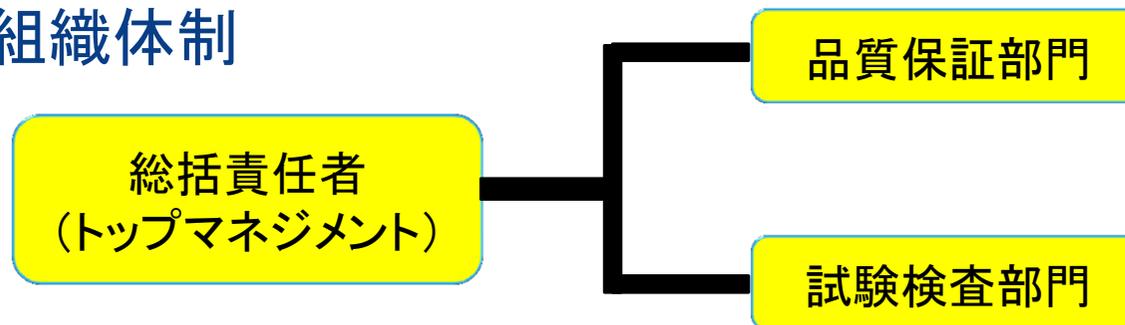
PIC/S対応について

The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection
Co-operation Scheme :医薬品査定協定・医薬品査察協同スキーム

保健環境研究所における PIC/S対応について

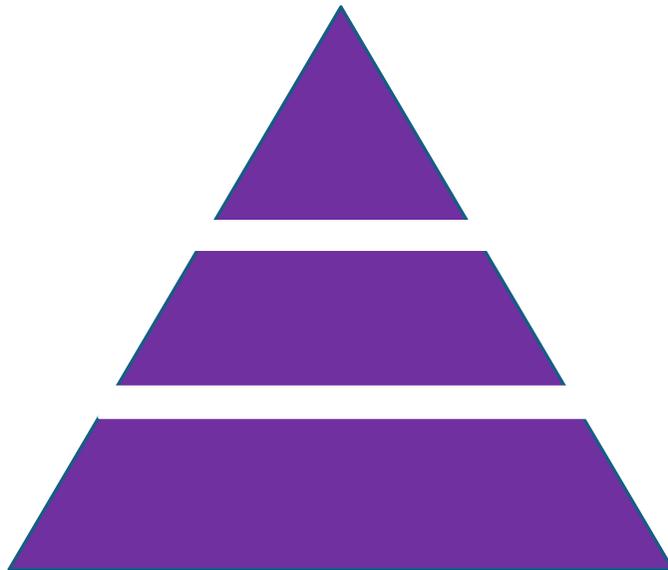
- * 保健環境研究所では、公的認定試験検査機関として、組織体制等を整備し、品質マネジメントシステムを構築しています。

- * 組織体制



保健環境研究所における PIC/S対応について

* 文書体系



品質マニュアル

手順書等

個別の管理手順書、操作手順書や技術資料、記録類

保健環境研究所における PIC/S対応について

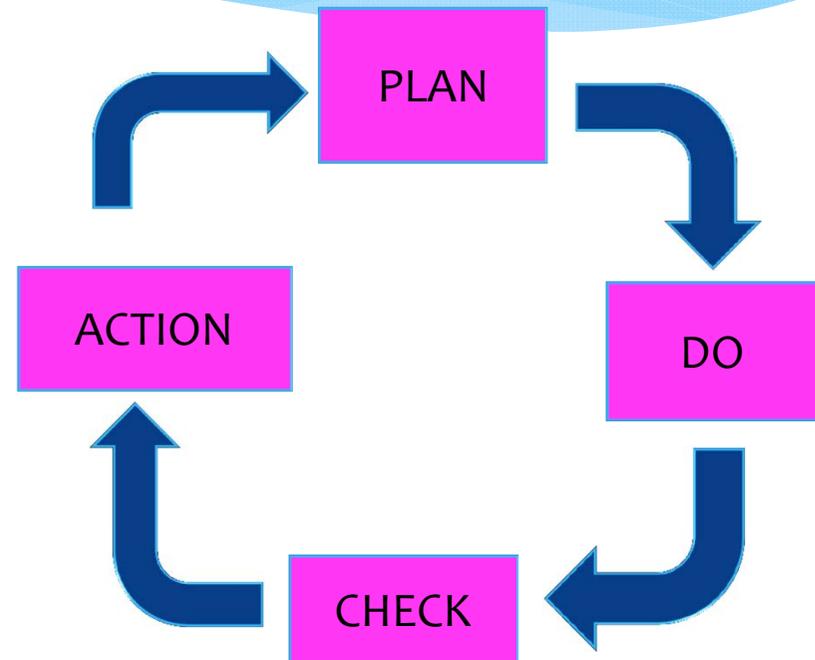
品質マネジメントシステムの運用状況等調査

- * 先日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）による公的認定試験検査機関に対する
実地調査を受けました。
- * 内容：プラントツアー、組織体制、関係文書や記録（終日）

保健環境研究所における PIC/S対応について

調査概要

- * 組織
- * 職員
- * 構造設備
- * 手順書の整備状況
- * 試験検査業務
- * 変更管理
- * 逸脱管理
- * 自己点検
- * 教育訓練
- * 文書及び記録の管理
- * マネジメントレビュー など



保健環境研究所における PIC/S対応について

確認内容

- * 検査機器等の識別（薬事用であることの識別、管理状況の識別）
- * 検査機器の管理（使用時点検、定期点検内容と記録方法）
- * 検査機器によっては、使用履歴の管理方法
- * 試薬等の管理（出納、管理ラベル、使用期限の設定）
- * 検体等の保存方法

保健環境研究所における PIC/S対応について

確認内容

- * 組織体制
- * 手順書の整備状況と各手順内容
- * 手順に基づいた各種管理計画と実績評価の方法、次計画への反映(教育訓練、自己点検、マネジメントレビュー等)
- * 試験検査記録類
- * 試験実施担当者の指定方法
- * 文書、記録の管理方法

ご清聴ありがとうございました。