

## 1. 元素不純物の管理に関する基本的な考え方

### (1) 適用範囲

日本薬局方収載の医療用医薬品（以下「日局品」という。）製剤及び日本薬局方に収載されていない医療用医薬品（以下「局外品」という。）製剤に対する適用範囲を以下のとおりとする。

#### ① 日局品製剤

新薬局方の一般試験法〈2.66〉元素不純物 I.2. で規定される範囲とする。

#### ② 局外品製剤

ガイドライン通知別添の「2. ガイドラインの適用範囲」を適用範囲とする。なお、この中で「既存製剤に対する Q3D の適用は、ICH による当該ガイドラインの公表後、36 か月より前には期待されない。」とされているが、既に 36 か月が経過したことを鑑み、これら製剤についても適用範囲に含めることとする。

### (2) 適用時期

日局品製剤及び局外品製剤のいずれにおいても、新薬局方の告示施行後、36 か月までにガイドライン通知及び新薬局方の規定に基づく、ICH-Q3D を踏まえた元素不純物の管理に対応することが求められる。

### (3) 求められる管理

医薬品製造販売業者（以下「製販業者」という。）はガイドライン通知又は一般試験法〈2.66〉元素不純物に基づき、製剤中に残留する元素不純物について適切な管理を行い、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、原薬、添加剤、容器施栓系等の供給業者（以下「製販以外の業者」という。）も、元素不純物についてのリスクアセスメントに基づく適切な管理を行い、製販業者による元素不純物管理に資するよう可能な限り情報提供を行う必要がある。

あらゆる起源に由来する製剤中元素不純物の合計が一貫して設定した許容一日曝露量（permitted daily exposure : PDE）の 30%（以下「管理閾値」という。）を超えないと予想される場合において、製販業者がデータを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実証したときには、日常的な管理は必要とされない。管理閾値を超える場合には、ガイドライン通知又は新薬局方の一般試験法〈2.66〉元素不純物 I.4.1. を踏まえて適切な管理を策定すること。

- (4) 日本薬局方の医薬品各条等に規定されている元素不純物の取扱い  
上記1 (3) を実施した場合は新薬局方の通則 34 に基づき、その目的と重複する医薬品各条及びその他一般試験法等で規定される重金属、ヒ素などの元素不純物の管理は必須ではない。
- (5) 他の医薬品等の規格集等に収載されている元素不純物の取扱い  
上記1 (3) と目的が重複する、以下の規格集等に収載されている事項も同様に上記1 (3) 及び(4) の取扱いを適用する。
- ① 平成 14 年 9 月 20 日付け医薬発第 0920001 号厚生労働省医薬局長通知「日本薬局方外医薬品規格 2002 について」の別添
  - ② 平成 11 年 9 月 22 日付け医薬発第 1117 号厚生省医薬安全局長通知「日本薬局方外医薬品規格第四部の創設等について(日本薬局方外医薬品規格 1997 の一部改正について)」の別添
  - ③ 平成 30 年 3 月 29 日付け薬生発 0329 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医薬品添加物規格 2018 について」の別添

## 2. 新薬局方告示前に既に承認されている品目の取扱い

- (1) 上記1 (3) による管理を実施し、実生産又はパイロットスケールで適切なロット数のデータ等により、管理閾値を恒常的に下回ることが確認でき、日常的な分析管理を要しないと判断できる場合

- ① 上記1 (3) に基づく管理と目的が重複する「規格及び試験方法」欄のみ削除する場合

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(以下「法」という。)第 14 条第 14 項の規定に基づく承認事項の軽微変更に係る届出(以下「軽微変更届出」という。)を行うことができる(原薬等登録原簿(以下「MF」という。)の場合は、法第 80 条の 8 第 2 項の規定に基づく MF の登録事項軽微変更届出(以下、「MF 軽変届出」という。))が、法第 14 条第 13 項の規定に基づく承認事項の一部変更承認申請(以下「一変申請」という。)を別途行う機会(MF の場合は、法第 80 条の 8 第 1 項の規定に基づく MF の登録事項変更申請(以下「MF 変更登録申請」という。))等に、当該判断をした根拠データ等の提出を求めることがあるので、当該データ等を適切に保存しておく必要がある。判断に迷う場合は審査当局に相談の上で対応すること。軽微変更届出又は MF 軽変届出の際は、各届出書の「備考」欄に「令和 2 年 12 月 28 日薬生薬審発 1228 第 7 号「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱

いについて」による届出」と記載し、各公定書及び規格集に規定される重金属、ヒ素などの元素不純物に関する規定を行わない旨を記載すること。

② 上記 1 (3) に基づく管理と目的が重複する「規格及び試験方法」欄の削除に伴い、「製造方法」欄の変更が生じる場合

一変申請又は MF 変更登録申請を以下の点に留意した上で行うこと。

ア. 原則として当該品目に係る医薬品製造販売承認書の写しを添付し、さらに、平成 26 年 11 月 21 日付け薬食発第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」の別表 1 のロの 3 の資料が必要となるほか、必要に応じ、同通知の別表 1 のハの 3 又はホの 5 の資料を添付すること。

イ. 一変申請書又は MF 変更登録申請書の変更する欄及び「備考」欄の記載は、昭和 55 年 10 月 9 日付け薬審第 1462 号厚生省薬務局審査課長・生物製剤課長通知「日本薬局方医薬品の製造又は輸入の承認・許可申請の取扱いについて」の別記「日本薬局方医薬品に係る承認申請書の記載要領」に準拠し、「備考」欄には、「令和 2 年 12 月 28 日薬生薬審発 1228 第 7 号「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」による一変申請 (MF の場合は、MF 変更登録申請) である」旨を併せて記載すること。

(2) 上記 1 (3) による管理を実施し、管理閾値を超える場合

添加剤の変更や製造工程等を見直し等を行うか、または潜在するリスクに応じて、規格及び試験方法又は工程内試験を設定した上で一変申請又は MF 変更登録申請すること。

(3) 上記 1 (3) による管理を実施し、設定 PDE 値を超える場合

添加剤の変更や製造工程等を見直した上で、一変申請又は MF 変更登録申請等の必要な措置により、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) 第 50 条 (直接の容器等の記載事項)、第 55 条 (販売、授与等の禁止) 及び第 56 条 (販売、製造等の禁止) に抵触することがないように、新薬局方の告示施行後、36 か月までに遅滞なく改正後の基準に改めて管理する必要があること。