

responses might be expected to reduce the duration of shedding due to removal of the virus / vector from the circulation.

4.4 Sample Collection

The characteristics of the virus / vector, the route of administration, and animal species should be taken into consideration in determining the samples to be collected. Examples of collected samples most commonly include urine and faeces, but could include other sample types such as buccal swabs, nasal swabs, saliva, and bronchial lavage.

It is worth considering the samples that should be taken and the volumes that should be collected in order to perform quantitative, suitably qualified analytical assays. For certain secretions or excreta, such as urine, it can be difficult to collect sufficient sample material. Pooling of samples from several animals at the same time point receiving the same dose might be an option so that sufficient sample size or volume can be obtained.

4.5 Interpretation of Non-Clinical Data and Transmission Studies

It is important to keep in mind that data from non-clinical shedding studies are useful in guiding the design of clinical shedding studies, particularly as to sample types, sampling frequency, and duration.

If the shedding detected in a non-clinical study indicates the possibility of transmission, performing cage mate transmission studies might be useful in predicting the possibility of human-to-human transmission in clinical studies. See also section 5.3.

Non-clinical shedding studies should not be viewed as a substitute for clinical studies. Even if shedding is not observed in non-clinical studies, it might not preclude assessing virus / vector shedding during clinical development.

5.0 Clinical Considerations

The considerations raised above for non-clinical studies are relevant to the design of virus / vector shedding studies in a clinical setting (i.e., route of administration, duration of shedding observed, sample types to be taken and frequency). The known biological properties of the parental virus / vector, the replication competence of the product, dose, route of administration, and patient population will be key factors to consider in the design of clinical shedding studies.

The exact timing of the conduct of virus / vector shedding studies will depend on the nature of the viral / vector product and the patient population and should be discussed with regulatory authorities. If sufficient data on shedding are obtained during initial clinical studies it might be possible to justify the omission of shedding analysis in confirmatory clinical trials. Factors that will influence the need to perform additional shedding studies in confirmatory clinical trials include the quality of the data collected and the consistency of the shedding pattern seen in patients. . Assessment of shedding might be appropriate to continue even after market authorization

5.1 Sampling Frequency and Duration

Data obtained from non-clinical and any relevant clinical studies can help guide the duration and frequency of sample collection. As discussed in the non-clinical study section, sampling will be more frequent in the first days following administration and can become less frequent with time after administration. It will also be dependent on the replication capacity of the virus / vector under investigation. If the virus / vector is replication-competent the duration of sample collection should take into consideration detection of a possible secondary round of virus / vector shedding after administration. The immune status of the patient population might impact the clearance of the virus / vector and thus could be considered in the shedding study. Consideration should also be given to the possible impact that treatment with immunosuppressive agents might have on virus / vector shedding.

Another point to consider is when to stop collecting and analyzing samples for shed virus / vector. Sample collection and analyses should continue until multiple consecutive negative samples are detected. In the case of a virus / vector derived from a wild-type that displays latency, it can be challenging to sample for shed virus / vector for the time periods necessary to see reactivation. This situation should be discussed with the regional regulatory authority.

5.2 Sample Collection

In addition to using data from non-clinical studies to guide the decision on what samples to collect, one should also consider the characteristics of the virus / vector and the route of administration to be used in the clinical study. For the example of intratumoral injection in head and neck cancer, one might consider the collection of nasopharyngeal lavage or swab in addition to common samples such as urine, faeces, and saliva. Additionally, if the virus / vector is administered intra-dermally or subcutaneously, one might also sample the injection site by swabbing.

5.3 Interpretation of Clinical Shedding Data

There are a number of factors to take into account when assessing the clinical shedding data and the potential risk associated with transmission from shed virus / vector. An important factor to consider is to identify and characterize what is being shed. Specifically, if the assay used does not distinguish intact from degraded or non-infectious virus / vector, then the data might not be informative as to the potential risk associated with transmission. Therefore, assays such as qPCR may be coupled with the use of infectivity assays. If the amount of shed material detected by qPCR is below the limit of detection of the infectivity assay, one might not choose to further characterize the shed material by infectivity assays due to the constraints of assay sensitivity. If one relies solely on assays that do not distinguish intact and non-infectious or degraded virus / vector, then one should assume that the shed material is infectious.

Determining how virus / vector is shed is an important factor when assessing the potential risk associated with transmission. Therefore one should take into account the natural route of infection of the wild-type strain. For example, some viruses are spread through aerosols and in this case if the virus / vector product is shed through saliva or found in nasopharyngeal swabs, this could pose a higher likelihood for transmission as compared to a different route of shedding such as through urine.

One should also consider how much is being shed and the duration of shedding. Replication competent virus / vector might persist in the patient for extended periods and can increase in amount and consequently might result in a greater likelihood of transmission.

A virus / vector derived from a non-pathogenic strain might be of less concern than one derived from a pathogenic strain when shed, but this will depend on the other biological properties of the virus / vector, i.e., replication-competence and the extent of attenuation. If the virus / vector is genetically modified to contain a transgene, one should take into account the safety profile of the expressed transgene product. Furthermore, the potential effect of the transgene on the phenotypic characteristics of the virus / vector should be considered. Ultimately safety information should come from clinical studies.

6.0 Third Party Transmission

In some cases, when shedding is observed, the potential for transmission to third parties might need to be investigated. These investigations would involve evaluation of persons that come into close contact with virus / vector recipients (e.g., family members, healthcare workers) for evidence of transmission. The immunological status of the third party should be considered. A high proportion of the population might already have pre-existing immunity to the virus / vector; in this case, clearance should be effective in those individuals. However, the immune status of the third party contacts could

be compromised, e.g., in the elderly or very young, and so clearance mechanisms might be inefficient. Thus the consequences of infection might be more significant in these individuals.

It might be appropriate to instruct the patient and family members in ways to minimize the exposure of others. This could also include the advice to use specific sanitation measures.

###

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44

ICH Considerations

ICH 見解

General Principles to Address Virus and Vector Shedding

ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方

June 2009

1.0 序

本 ICH 見解文書において、排出 (shedding) とはウイルス/ベクターが患者の分泌物や排泄物を介して拡散することと定義する。ウイルス/ベクターの排出を、生体内分布 (例えば、患者の投与部位から全身への広がり) と混同してはならない¹。ウイルス/ベクター²には遺伝子治療用ベクター³や腫瘍溶解性ウイルスが含まれる。

ウイルス排出の評価は、第三者への伝播 (transmission) のリスクと環境へのリスクを把握するために利用することができる。環境問題に関わるウイルス排出は各地域で規制が異なるため、本文書の対象としない。

本文書では、非臨床及び臨床での排出試験*1 の実施が適切とされる場合に、推奨されるデザインを提示することに焦点をあてている*2。特に、検出に用いる分析法と、非臨床及び臨床試験におけるサンプル採取及びサンプリング・スケジュールに関する事項に重点を置いている。非臨床データの解釈と臨床試験計画の立案への活用、さらにはウイルス/ベクター伝播試験の必要性の評価における臨床データの解釈も本文書の範囲である。

2.0 ウイルス/ベクターの生物学的特性

対象となるウイルス/ベクターが由来する野生型株の既知の特性に関する情報は、排出試験計画を立案するための基本的要件である。

増殖能は考慮すべき重要な特性である。増殖性ウイルス/ベクターは患者体内に長期間存続するおそれがあり、量も増える可能性がある。従って、排出の可能性は増殖性ウイルス/ベクターでより高く、伝播の可能性もより大きいことになる。増殖性ウイルス/ベクターでは、分子変異体の分析も重要であり、分子変異体が出現した場合はウイルス/ベクターの排出に影響を与える可能性がある⁴。

実際には、現在開発中のウイルス/ベクター製品のほとんどは非増殖性あるいは制限増殖性である。このような場合、由来する野生型の感染によって起こる排出と比較して、ウイルス/ベクターの排出ははるかに短期間となり、また投与経路によっては、野生型とは異なる排出プロファイルを示すことが見込まれる。一方、野生型株の既知の伝播経路に関する情報は、排出試験のデータの解釈と伝播の可能性の推定に役立つであろう。非増殖性のウイルス/ベクター製品の製造工程で生じる可能性のある増殖性組換え体の解析を行うことが、製品の品質の観点からも、また排出の考察を行うに当たっても重要である。

排出試験を計画する上で考慮すべき増殖性ウイルス/ベクターのその他の特性として、予測される感染期間が短期間なのか長期間なのかということがある。ウイルス/ベクターが野生型株とは

¹生体内分布試験の結果は、手術や外傷などで血液を介した排出を評価する場合に利用することができる。

²本文書には記載されていないが、基本的な考え方はがん治療に用いられる増殖性細菌にも適用できる。

³ウイルス/ベクターが顕在化するリスクがある場合を除き、遺伝子組換えを行った動物細胞は除外する。

⁴腫瘍溶解性ウイルスに関する ICH 見解

45 異なる細胞/組織指向性を示すように遺伝子組換えがなされているか、患者の免疫状態がウイル
46 ス/ベクターの排出に影響を与えるかどうかなどを考慮する必要がある。例えば、ウイルス/ベク
47 ターに対する免疫応答がより強い場合には、ウイルス/ベクターのクリアランスがより迅速にな
48 り、その結果、ウイルス/ベクターの排出の期間と程度を低下させる場合がある。

49
50

51 3.0 分析法に関する考慮事項

52 排出試験の実施には、適格な分析法を用いることが非常に重要である。分析法は、特異性、十分
53 な感度、再現性を示すものである必要がある。伝播の可能性を定量的に推定できるように、定量
54 的な分析法を用いることが望ましい。生体試料マトリクスによる測定妨害の評価が重要であり、
55 過度の妨害を避けるためには分析前にサンプルを希釈することが適切であろう。

56

57 排出されたウイルス/ベクターの検出には、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）と感染性試験の2つ
58 の方法が通常用いられる。ウイルス/ベクターの遺伝子配列の検出には定量的 PCR（qPCR）に基
59 づく分析法の使用が推奨される。qPCR 法の利点は、高感度、再現性、迅速性である。qPCR に
60 基づく分析法の主な欠点は、感染性のあるインタクト（intact）なウイルス/ベクターと非感染性
61 又は分解したウイルス/ベクターとを区別できないことである。感染性試験には、排出物と増殖
62 許容性細胞株を *in vitro* で培養した後、高感度なエンドポイント検出（細胞内で増幅したウイル
63 ス/ベクターの高感度検出）により測定することが含まれる。

64

65 感染性試験は、インタクトで感染性のあるウイルス/ベクターのみを検出するという利点がある。
66 非増殖性ウイルス/ベクターの場合、感染性試験には *in vitro* 培養系での形質導入と導入遺伝子の
67 検出が含まれる。感染性試験の主な欠点は、PCR に基づく分析法と比べて本質的に感度が低いこ
68 とである。サンプル分析の第一選択としては、ウイルス/ベクター製品に特異的な核酸断片の定
69 量的検出に基づく方法が適切であろう。免疫アッセイやサザンブロットなどの他の分析法も用
70 いられるが、PCR 法と同様、主な欠点はインタクトなウイルス/ベクターと非感染性又は分解し
71 たウイルス/ベクターとの区別ができないことである。どのような分析法を選択するにしても、
72 その妥当性を示す必要がある。

73

74 しかしながら、「排出物」による伝播の可能性を正確に評価するには感染性試験を用いることが
75 重要と考えられる。感染性試験によって、「排出物」の性質（例えばインタクトなウイルス/ベ
76 クターなのかウイルス/ベクターの断片なのか）の正確な評価が可能だからである。感染性試験
77 は排出された増殖性ウイルス/ベクターを検出する基本的な試験として通例用いられる。ウイル
78 ス/ベクターが非増殖性の場合に、「排出物」が非増殖性のウイルス/ベクターなのか、増殖性
79 を持つ組換え体なのかを確定することにおいても感染性試験は有益であろう。これはウイル
80 ス増殖を相補する遺伝子を持つ細胞株と持たない細胞株を用いることで実施できる。例えば
81 アデノウイルスベクターの場合、「排出物」の特性解析にはアデノウイルスベクターの増殖
82 を相補する E1a 領域を持たない A549 細胞と、同領域を持つ HEK293 細胞を用いることがで
83 きる。HEK293 細胞の培養では陽性、A549 細胞の培養では陰性の場合、「排出物」は欠損型
84 のウイルス/ベクターであり、増殖性の組換え体ではないと考えられる。陽性の場合、検出物
85 の同定には分子レベルの解析が適切であろう。

86

87 qPCR で検出された「排出物」の量が感染性試験の検出限界以下の場合、試験感度の制約から、
88 感染性試験による「排出物」の更なる分析を実施しない、という選択も可能であろう。

89

90

91 4.0 非臨床での考慮事項

92 非臨床の排出試験データは臨床での排出試験を計画するのに役立つ。非臨床の排出試験の目
93 的は、ウイルス/ベクターの分泌/排泄（による排出）のプロファイルを決定することである。
94 これらの非臨床試験から得られる情報はヒトでの排出の起こりやすさとその程度の推定に用
95 いることができる。非臨床の排出試験は他の非臨床試験計画に組み込むことができる（独立

96 した試験でなくてもよい)。非臨床の排出試験の実施に先立ち、類似した性質を示すウイル
97 ス/ベクター製品(同じウイルス株又は同じウイルス/ベクターでマーカー遺伝子を発現する
98 ものなど)を用いて実施した試験の結果を参考とすることができる。
99

100 非臨床の排出試験の計画と解釈に当たっては以下の点を考慮すべきである：
101

102 4.1 動物種

103 ウイルス/ベクター製品を非臨床試験で調べる際の問題点の一つは、動物種の妥当性である。
104 臨床評価が行われているウイルス/ベクター製品の多くは、ヒト以外の動物種では容易に感
105 染せず、ほとんど増殖しない親株に由来する。非臨床動物試験で得られたデータを解釈する
106 上で、動物におけるウイルス増殖許容性の重要性は明らかである。例えば、ウイルス受容体
107 の発現と組織分布に違いがある動物種では、ウイルス/ベクターの排出プロファイルが異な
108 ることがある。従って、細胞や組織での局在が異なる可能性があるため、動物からの排出プ
109 ロファイルがヒトの場合とは直接関連しないこともありうる。排出の最良の評価には、疾患
110 の状態を模倣した動物モデルの使用が役立つ可能性がある。例えば、腫瘍溶解性ウイルス製
111 品を増殖させるためには、担がんモデルの使用が適切であろう。ウイルス/ベクターのクリ
112 アランス速度とひいては排出に影響する可能性があるため、ウイルス/ベクターに対する免
113 疫の影響も考慮に入れるべきである。サンプリングに関する 4.3 項及び 4.4 項も参照のこと。
114

115 4.2 投与量と投与経路

116 非臨床での排出試験における投与量と投与経路は、可能な限り臨床で予定されている投与量、
117 投与経路を反映すべきである。非臨床試験計画は、選択した臨床の投与経路と投与量を考慮
118 して、最大の暴露となるように設定すべきである。例えば、非臨床試験でのウイルス/ベ
119 クターの排出の評価においては、予定される臨床投与量の範囲をカバーするような投与量設
120 定を考慮することもできる。
121

122 4.3 サンプリングの頻度と試験期間

123 野生型株の既知の生物学的特性は、ウイルス/ベクターを投与した後のサンプリング頻度の決定
124 に利用することができる。一般的に、投与後の最初の数日間は、一過性の排出プロファイルを検
125 出するためにより高い頻度でサンプルを採取することが適切であろう。サンプルの数と頻度は排
126 泄物や分泌物の種類に応じて、現実性を配慮し決定すべきである。
127

128 試験期間の決定には考慮すべきいくつかの要素がある。これには親ウイルスの感染の自然経
129 過、既存の免疫及び目的とするウイルス/ベクターの増殖能などが含まれる。
130

131 野生型株の自然感染の経過は、排出期間の予想の目安となる。目的とするウイルス/ベク
132 ターの増殖性は特に重要である。すなわち増殖性を持つ場合、ウイルス/ベクターの複製を示
133 唆するウイルス/ベクターの第二ピークの検出に十分な試験期間をとることが必要である。
134 もしもウイルス/ベクターが特定の組織、すなわち腎臓、肺、血中などに長期間存続する場
135 合、排出試験を行う期間も同様のタイムコースに設定することが推奨される。しかし、複数
136 回連続して陰性が観察された場合は、試験期間を短縮することも適切であると考えられる。
137 潜伏感染や再活性化が懸念されるウイルス/ベクター製品の場合、あらかじめ設定した期間
138 に陰性の試験結果が得られても、後の時点でのウイルス/ベクター排出を正確に捉えられな
139 い可能性があることに注意しなければならない。再活性化は、必ずしも非臨床試験でモデル
140 化できるとは限らないとされている。また、免疫応答によりウイルス/ベクターが循環系か
141 ら除去され、排出の期間が短縮されることも予想される。
142

143 4.4 サンプルの採取

144 ウイルス/ベクターの特性、投与経路、及び動物種を考慮して、採取するサンプルを決定す
145 べきであろう。最も一般的に採取されるサンプルの例は尿と糞便であるが、他に口腔スワブ
146 (ぬぐい液)、鼻腔スワブ、唾液、気管支洗浄液などのサンプルも含めることができる。
147

148 定量的で適格性が確認された分析試験を実施するためには、採取すべきサンプルの種類と量
149 について考慮することが重要である。分泌物や排泄物の種類によっては、例えば尿のように、
150 十分な量のサンプルを採取することが困難なことがある。このような場合、同一量を同時に
151 投与された複数の動物から得られるサンプルをプールすることは、十分なサンプル量を得る
152 ための選択肢の一つとなるであろう。
153

154 4.5 非臨床データの解釈と伝播試験

155 留意すべき重要な点は、非臨床の排出試験で得られたデータは臨床での排出試験の計画、特
156 にサンプルの種類やサンプリングの頻度、試験期間の設定に有用であることである。
157

158 もしも非臨床試験で排出が検出され、それが伝播の可能性を示唆するものであった場合、臨
159 床試験でのヒトからヒトへの伝播の可能性を予測する上で、同居感染試験の実施が有用なこ
160 ともある。5.3も参照のこと。
161

162 非臨床の排出試験は、臨床での排出試験を代替するものと考えべきではない。たとえ非臨
163 床試験で排出が認められなくても、臨床開発期間におけるウイルス/ベクターの排出の評価
164 を除外してよいことにはならない。
165
166

167 5.0 臨床での考慮事項

168 非臨床試験に関する上述の考慮事項は、臨床におけるウイルス/ベクターの排出試験の計画にも
169 当てはまる(すなわち投与経路、観察された排出の期間、採取すべきサンプルの種類と頻度)。
170 臨床での排出試験を計画する際に考慮すべき主要な要素は、親ウイルス/ベクターの既知の生物学
171 的特性、製品の増殖能、投与量、投与経路及び患者集団である。
172

173 ウイルス/ベクターの排出試験を実施する厳密な時期については、ウイルス/ベクター製品の性質
174 や患者集団に依存するものであり、規制当局と相談すべきである。排出に関する十分なデータが
175 初期の臨床試験において得られた場合、検証的な臨床試験での排出試験を省略することが妥当と
176 される場合がある。検証的臨床試験における追加の排出試験を実施する必要性を決める要素とし
177 ては、収集したデータの質と患者で見られる排出パターンの一貫性が挙げられる。排出の評価は
178 製造販売承認後においても継続することが適切な場合もある。
179

180 5.1 サンプリングの頻度と期間

181 非臨床試験及び関連する臨床試験で得られたデータは、サンプリングの期間と頻度の決定に
182 役立つ。非臨床の項で述べたように、サンプリングは、投与後の最初の数日間ではより高頻
183 度に行い、投与後の時間の経過につれて低頻度に行うことができる。また、目的とするウイル
184 ス/ベクターの増殖能にも依存する。増殖性のウイルス/ベクターの場合、投与後に起こり
185 えるウイルス/ベクター排出の第二ピークの検出を考慮に入れて、サンプリング期間を設定
186 すべきである。患者集団の免疫状態はウイルス/ベクターのクリアランスに影響を与える
187 おそれがあり、排出試験において考慮すべき要因となる可能性がある。免疫抑制剤による治
188 療がウイルス/ベクターの排出に影響を与える可能性にも注意すべきである。
189

190 その他の留意事項として、排出されたウイルス/ベクターのサンプリングと分析の終了時期
191 の問題がある。サンプリングと分析は複数の連続したサンプルが陰性となるまで継続すべき
192 である。潜伏感染を示す野生型に由来するウイルス/ベクターの場合、再活性化の確認に必

193 要な期間にわたり、排出されたウイルス/ベクターのサンプリングを行うことは難しい。こ
194 のような場合、各規制当局に相談すべきである。

195

196 5.2 サンプルの採取

197 採取するサンプルの決定には、非臨床試験で得られたデータの活用に加えて、ウイルス/ベ
198 クターの特性と臨床試験で用いられる投与経路について考慮すべきである。頭頸部がんの腫
199 瘍内投与の例では、尿、糞便、唾液などの通常のサンプルに加えて、鼻咽頭の洗浄液又はス
200 ワブの採取が考えられるであろう。また、ウイルス/ベクターを皮内又は皮下投与する場合、
201 注射部位を拭き取ってサンプルとしてもよい。

202

203 5.3 臨床での排出試験データの解釈

204 臨床の排出試験データの評価及び排出されたウイルス/ベクターの伝播リスクの評価に際しては、
205 考慮すべき多くの要素がある。考慮すべき重要な要素の一つは、「排出物」の同定及び特性解析
206 である。特に、インタクトなウイルス/ベクターと分解したあるいは非感染性のウイルス/ベク
207 ターとを区別しない分析法が用いられた場合、得られたデータは伝播のリスクに関しては参考に
208 ならないであろう。従って、qPCR などの分析法は感染性試験と組み合わせて用いられることが
209 ある。qPCR で検出された排出物の量が感染性試験の検出限界以下の場合、試験の感度の制約か
210 ら、感染性試験による排出物の更なる分析を実施しない、という選択も可能であろう。インタク
211 トなウイルス/ベクターと非感染性あるいは分解したウイルス/ベクターを区別しないアッセイ
212 法のみ relies する場合、「排出物」は感染性があると見なすべきである。

213

214 ウイルス/ベクターがどのように排出されるかを明らかにすることは、伝播のリスクを評価する
215 上で重要な要素である。従って、野生型株の自然感染の経路を考慮すべきである。例えば、一部
216 のウイルスはエアロゾルを介して飛散するが、もしウイルス/ベクターが唾液から排出されたり
217 鼻咽頭スワブで検出された場合には、他の経路（尿等）からの排出と比較して、伝播の可能性は
218 より高いと考えられる。

219

220 また、排出される量と期間も考慮すべきである。増殖性ウイルス/ベクターは患者体内に長
221 期間持続し、量も増える可能性があり、結果的に伝播の可能性も高まる。

222

223 非病原性株に由来するウイルス/ベクターは病原性株に由来するものよりも排出時の懸念は
224 低いかもしれないが、これはウイルス/ベクターの他の生物学的特性、すなわち増殖性や弱
225 毒化の程度に依存する。遺伝子組換えにより、ウイルス/ベクターに導入遺伝子が組み込ま
226 れている場合、発現される導入遺伝子産物の安全性プロファイルを考慮すべきである。さら
227 に、導入遺伝子がウイルス/ベクターの表現型の特徴に及ぼす影響も考慮すべきである。最
228 終的には安全性情報は臨床試験から得る必要がある。

229

230

231 6.0 第三者への伝播

232 場合によって、排出が観察されるときは、第三者への伝播の可能性を調査すべきである。このよ
233 うな調査には、ウイルス/ベクターの被投与者と濃厚に接触した人々（家族や医療従事者など）
234 への伝播の有無を評価することが含まれる。このような第三者（濃厚接触者）の免疫状態も考
235 慮するべきである。大部分の人々はそのウイルス/ベクターに対する免疫を既に獲得している場
236 合、大部分の人々では既存の免疫によりウイルスは効果的にクリアランスされるはずである。し
237 かし、接触した第三者の免疫状態が低下している可能性がある場合（例えば、高齢者や乳幼児で
238 は）、クリアランス機構が有効に働かない可能性がある。従って、このような人々では感染の結
239 果はより重大になる可能性がある。

240

241 患者及びその家族に対して、第三者への暴露を最小限にするための方法を指導することが適
242 切であろう。これには、特定の衛生管理の方法に関する助言も含まれる。

243
244
245
246
247
248
249
250
251
252

###

訳注

*1：ここで述べている試験とは、新たに試験設定を求めているわけではなく、他の試験の中に組み込んで実施することで対応可能な試験と考えて良い。

*2：本見解は、適切と認められるときに適宜参照されることを期待しており、規制的要件を述べたものではない。

医薬品一般試験法の国際調和を促進するための研究

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

協力研究者 加藤くみ子 国立医薬品食品研究所薬品部

要 旨

平成23年3月に予定されている16改正日本薬局方では製剤総則の大改定が行われる。この改定案ではいくつかの製剤に関して確認すべき製剤特性について、日局に一般試験法として未収録の製剤特性試験があり、今後日局試験法を検討、収録する必要がある。これらの試験法には米国薬局方あるいは欧州薬局方にすでに収録されている試験法があり、国際調和の観点から、これら試験法を参考にして日局試験法を検討することが望ましいと考えられる。

A. 研究目的

医薬品の承認申請の際に規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和はICH等の国際調和活動によって進捗している。医薬品の品質関連分野においても、申請に必要な資料等に関する基本的な要件は国際調和されてきた。しかし、品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法については、ICHの場では扱われていない。この点についてはICH品質ガイドラインでは、ICH-Q6A規格および試験法ガイドラインの中に、主要な品質試験法については局方一般試験法の国際調和に委ねる旨のステートメントが記されているのみである

日米欧の局方の国際調和は従来PDG日米欧三薬局方調和検討会議の場で行われてきており、現在のところ、調和対象は一般試験法と医薬品添加物各条である。一般試験法については、上記ICH-Q6Aに具体的に調和すべき試験として上げられた製剤試験を中心とした試験について調和が進捗している。さらに、ICHではQ4B

が開始され、PDGで調和された試験法について、三極の規制当局が受け入れ可能であるか、さらに可能な場合は受け入れ条件についての確認を国際調和活動として行っている。調和対象の一般試験法については、今後Q6Aで上げられた試験法以外も追加されてゆく予定であるが、現在までに調和が確認された試験法は医薬品品質管理に用いられる試験の一部に過ぎない。そこで、本分担研究では、一般試験法の国際調和に関して、調和候補となる試験法について整理することとする。

初年度は、局方の製剤試験を対象とすることとする。16局日本薬局方では製剤総則の大改正を行う予定である。この大改訂では(1)医療現場で用いられている製剤においても15局局方の製剤総則には収録されているものが少なくないこと、(2)収録されている医薬品についてもその分類は国際整合を欠くとともに配列があいいうえお順であることから、医薬品製剤の全体像が把握しにくく、(3)各製剤の名称は慣用的であり、製法、品質管理の要点の記載は

不十分な状況にあった。そこで今回の改訂では上記(1)、(2)、(3)について抜本的な改正をこころみた。ただし、本来なら品質管理で用いるべき試験法についても同時に整備すべきところを、時間的、人的制約があり、「適切な一性を有すること」等の表現を行い、一般試験法としての整備は16局以降の課題とした。

そこで本研究では、16改正日局製剤総則改正案の中で分類された製剤について、一般試験法として必要な製剤試験をリストアップするとともに、米国薬局方、あるいは欧州薬局方において一般試験法として設定されている試験に関して整理した。

B. 研究方法

16改正日局製剤総則改正案作成作業の間で調べた情報、各国薬局方、医薬品の品質に関連する既存のICH国際調和ガイドライン、米国FDAの関連文書、EMA CHMPの関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国および欧州の関連情報、また医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見等を参考にとり、16局製剤総則改正にともなって整備が必要な製剤特性の試験法について整理を行った。

C. 研究結果および考察

(C-1) 局方製剤総則の改定

医薬品のほとんどは原薬を製剤加工した製剤としてヒトに投与される。医薬品の基準書である薬局方の製剤総則は、医療現場で使用されている有用な製剤を挙げ、これらを合理的に分類、定義し、各製剤について品質を保証するために必要な試験法、容器包装、貯法等を示すことにある。しかし現行15局の製剤総則は、臨床現場で使用されている主要な製剤でも収載されていないものもあり、その定義も硬直的なもの

にとどまっていた。また品質管理に必要な試験という面でも、整理されているとは言い難い状況にあった。そこで、2004年に大改正の方針が出され、以降6年間の改正審議を経て、改正最終案としてまとまったところである。

改正の方針は以下のとおりである。

- (1) 汎用されている剤形の収載
- (2) 製剤の適切な分類と定義
- (3) 製剤の機能の確保に必要な試験内容の充実
- (4) 製剤試験（及び貯法）記載の整備
- (5) 国際調和の推進

(C-2) 改定製剤総則（資料1参照）

15局までの製剤総則は、製剤はアイウエオ順に記載されており、前後の製剤の関係はない。これは、製剤個々を定義することのみが目的である場合は問題ない。しかし医薬品製剤全体を俯瞰的に捉えるには適さない記載であった。日局製剤総則は我が国における医薬品製剤の分類および名称、さらには品質管理に大きな影響を有することから、医薬品製剤全般を見通して製剤総則を構成することが望ましいと考えられた。そこで今回の改定では製剤総則をみれば製剤全体の構成を理解することが可能なように、医薬品製剤を以下のように3段階に分類した。

- (1) 大分類： 投与経路あるいは適用部位から分類
- (2) 中分類： さらに形状、機能、特性から分類
- (3) 小分類： さらに特徴のある製剤を再分類

大分類に採用した投与経路あるいは適用部位からの分類のメリットは、比較的品質管理上で配慮するポイントに共通項が多く、また臨床の視点からも把握がしやすいことがあげられる。

次に、製剤総則への収載にあたっては、同じ

グループに分類される製剤については、汎用性 → 重要性 → 性状 → 用途 → 50音順 という優先順にグループ内での順番を決めた。具体的には、大分類では 経口投与製剤 > 注射剤... > 皮膚適用製剤、中分類では 固形剤 > 液剤 > 半固形剤 > ... > 用途別、小分類では 口腔内崩壊錠 > チュアブル錠 > 発泡錠 > 分散錠 というような順とした。また品質確保のために実施すべき試験については、原則として日局一般試験法の記載順とした。この分類によって、(本来の目的ではないものの)製剤総則は薬剤師教育のテキストとしての使用にも耐えるものとなったと考える

(C-3) 製剤総則改訂後の課題

製剤総則は以上のような方針で改定が行われ、15局と比較して大幅に構成が変わったこともあり、今後の主要な課題としては以下が挙げられる。

- (1) 一般試験法に記載のない製剤特性の試験法の設定
- (2) 製剤総則改正に関する諸外国への情報発信
- (3) 容器・包装関連の整理
- (4) 医療現場において新たに標準的に用いられるようになる新製剤を考慮したアップデート

この中で、特に(1)については早いうちの対応が必要と思われる。即ち、局方の製剤総則として確認すべき製剤特性を挙げる以上は、試験法を一般試験法として定めなければ片手落ちとなる。しかし、局方の製剤試験は、既収載医薬品製剤、新有効成分含有医薬品、後発医療用医薬品、さらには一般用医薬品にまで影響が及ぶため、拙速に設定することはできず、対応としては品質確保の上で最低限に確認する必要な製剤特性については「適切な----性を有する」と記すことにとどめた。とはいえ、できるだけ早く一般試験法として収載をはかるべきと考

えられる。

(C-4) 製剤総則改定に伴い一般試験法に設定が必要な製剤特性の試験

製剤総則改定最終案(資料1)の製剤各条中において、確認すべき製剤特性について触れた部分をマーキングして示してある。この中で、緑色のマーキングは既収載の製剤試験について触れた部分であり、対応の必要はない。青色のマーキング部分(下線付き)は、上記「適切な----性を有する」等として今後一般試験法としての検討が必要な製剤特性関係の記載である。

次に青色マーキング部分を取り出して表1に抜き出した。この中で、3 1. 注射剤の(12)にある輸液用ゴム栓試験法<7.03>は既に一般試験法として収載されているものの、現在動物を用いた急性毒性試験法についてインビトロ試験法への代替を検討中としてここにとりあげたものである。

表2では、さらに「試験する製剤特性」別にまとめてみた。この表の右側のカラムには、これらの製剤特性について、米国局方あるいは欧州局方の一般試験法として試験法が収載されているものについて記載した。これには、坐剤等に関する放出性試験(資料2)、経皮吸収性愛からの放出速度試験(資料3, 4)、スプレー剤等の送達性試験(資料5, 6)、半固形剤の粘性試験(資料7)がある。これらの試験については、上記試験法を参考にして、日局試験法を検討してゆくことが妥当な方法と考えられる。なお、送達性試験関係については、PDGにおいて現在国際調和対象となつて調和作業を行っている試験法である。

D. 結論

第16日局改正とあわせて、製剤総則の大幅な改正を行った。この改正作業に伴い、今後フォローすべき課題として、日局一般試験法とし

て今後収載を急ぐべき製剤特性の試験法をまとめた。この中には、坐剤等における有効成分の放出性試験、経皮吸収型製剤の放出速度試験、スプレー剤等の送達性試験のように、米国薬局方、欧州薬局方に既に収載されている試験がある。これらの試験については、これら諸外国の局方をもとにして、日局試験法を検討することが、国際調和の上でも妥当な方策と考えられる。

今回の製剤総則の改定は、国際調和に配慮しつつ行ったとはいえ、欧米に先駆けての大改訂であり、今後欧米に対して、積極的な説明が必要と考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and dicarboxylic acids, *Chem Pharm Bull*, **57**, 43-48 (2009)
- 2) ○Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T.: Feasibility of ¹⁹F-NMR for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions, *Chem Pharm Bull*, **57**, 61-64 (2009)
- 3) Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Hideaki Nouchi, Koki Shigenobu, Toru Kawanishi, and Akira Takahara, New Aspects for the Treatment of Cardiac Diseases Based on the Diversity of Functional Controls on Cardiac Muscles: Diversity in the Excitation-Contraction Mechanisms of the Heart, *J. Pharmacol.Sci.*, **109**, 327-333 (2009)
- 4) Iyuki Namekata, Yayoi Tsuneoka, Akira Takahara, Hideaki Shimada, Takahiko Sugimoto, Kiyoshi Takeda, Midori Nagaharu, Koki Shigenobu, Toru Kawanishi, Hikaru Tanaka: Involvement of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in the automaticity of guinea-pig pulmonary vein myocardium as revealed by SEA0400, *J. Pharmacol.Sci.*, **110**, 111-116 (2009)
- 5) ○Sakamoto, T., Matsubara, T., Sasakura, D., Takada, Y., Fujimaki, Y., Aida, K., Miura, T., Terahara, T., Higo, N., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman spectroscopy, *Pharmazie*, **64**, 166-174 (2009)
- 6) ○Izutsu, K., Hiyama, Y., Yomota, C., Kawanishi, T.: Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids, *AAPS PharmSciTech*, **10**, 524-529 (2009)
- 7) ○Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: Pharmaceutical quality evaluation of lipid emulsions containing PGE1: alteration in the number of large particles in infusion solutions, *Int J Pharm*, **378**, 167-176 (2009)
- 8) ○Sakamoto, T., Portieri, A., Taday, P. F., Takada, Y., Sasakura, D., Aida, K., Matsubara, T., Miura, T., Terahara, T., Arnone, D. D., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *Pharmazie*, **64**, 361-365 (2009)
- 9) ○Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Stabilization of protein structure in freeze-dried amorphous organic acid buffer salts, *Chem Pharm Bull*, **57**,

1231-1236 (2009)

- 10) ○川西徹: バイオ後続品とは ー開発状況と規制についてー 医薬ジャーナル 45, 75-79 (2009)
- 11) ○川西徹: 後続品の評価 ファルマシア 45, 553-558 (2009)
- 12) ○川西徹: バイオ後発品 ー国内指針発出と今後の課題 PHARMASTAGE, 9, 1-3 (2009)

2. 学会発表

なし

F. 参考資料

資料1. 製剤総則改正原案

資料2. EP: DISINTEGRATION OF
SUPPOSITORIES AND PESSARIES (2.9.2)

資料3. USP: DRUG RELEASE TRANSDERMAL
DELIVERY SYSTEMS-GENERAL DRUG
RELEASE STANDARDS<724>

資料4. EP: DISSOLUTION TEST FOR
TRANSDERMAL PATCHES (2.9.4)

資料5. USP: AEROSOLS, NASAL SPRAYS,
METERED-DOSE INHALERS, AND DRY
POEDER INHALERS <601>

資料6. EP: PREPARATIONS FOR
INHALATION: AERODYNAMIC
ASSESSMENT OF FINE PARTICLES
(2.9.18)

資料7. USP: VISCOSITY <911>

1 表 1 製剤総則改正原案（第 2 版 委員会後修正確定版 100312）中の製剤特性試験
2 の必要性の記述

3 1. 経口投与する製剤 Preparations for Oral Application

4 1-1-1. 口腔内崩壊錠 Orally Disintegrating Tablets/Orodispersible Tablets

5 (2) 本剤は、適切な崩壊性を有する。

6 2. 口腔内に適用する製剤 Preparations for Oro-mucosal Application

7 2-1. 口腔用錠剤 Tablets for Oro-mucosal Application

8 (4) 本剤は、適切な溶出性又は崩壊性を有する。

9 2-2. 口腔用スプレー剤 Sprays for Oro-mucosal Application

10 (3) 本剤のうちの定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほか、適切な噴霧量の均一性を有する。

11 2-3. 口腔用半固形剤 Semi-solid Preparations for Oro-mucosal Application

12 (4) 本剤は、口腔粘膜に適用する上で適切な粘性を有する。

13 3. 注射により投与する製剤 Preparations for Injection

14 3-1. 注射剤 Injections

15 (1 2) 本剤のうち 100 mL 以上の注射剤用ガラス容器に用いるゴム栓は、別に規定するもののほか、輸液用ゴム栓試
16 験法 (7.03) に適合する。

17 3-1-2. 埋め込み注射剤 Implants/Pellets

18 (4) 本剤は、適切な放出特性を有する。

19 3-1-3. 持続性注射剤 Prolonged Release Injections

20 (3) 本剤は、適切な放出特性を有する。

21 4. 透析に用いる製剤 Preparations for Dialysis

22 4-1. 透析用剤 Dialysis Agents

23 (3) 本剤のうち用時溶解して用いるものは、適切な製剤の均一性を有する。

24 5. 気管支・肺に適用する製剤 Preparations for Oral Inhalation

25 5-1. 吸入剤 Inhalations

26 5-1-1. 吸入粉末剤 Dry Powder Inhalers

27 (3) 本剤のうち定量吸入式の製剤は、適切な有効成分の送達量の均一性を有する。

28 (4) 本剤の有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を有する。

29 5-1-3. 吸入エアゾール剤 Metered-Dose Inhalers

30 (3) 本剤は、適切な有効成分の送達量の均一性を有する。

31 (4) 本剤の有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を有する。

32 6. 目に投与する製剤 Preparations for Ophthalmic Application

33 6-2. 眼軟膏剤 Ophthalmic Ointments

34 (7) 本剤は、眼組織に適用する上で適切な粘性を有する。

35 8. 鼻に適用する製剤 Preparations for Nasal Application

36 8-1. 点鼻剤 Nasal Preparations

37 (3) 本剤のうち、定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほか、適切な噴霧量の均一性を有する。

38

39 9. 直腸に適用する製剤 Preparations for Rectal Application

40 9-1. 坐剤 Suppositories for Rectal Application

41 (5) 本剤は、適切な放出性を有する。

42 9-2. 直腸用半固形剤 Semi-solid Preparations for Rectal Application

43 (4) 本剤は、直腸に適用する上で適切な粘性を有する。

44 10. 膣に適用する製剤 Preparations for Vaginal Application

45 10-1. 錠剤 Tablets for Vaginal Use

46 (4) 本剤は、適切な放出性を有する。

47 10-2. 膣用坐剤 Suppositories for Vaginal Use

48 (5) 本剤は、適切な放出性を有する。

49 11. 皮膚などに適用する製剤 Preparations for Cutaneous Application

50 (1) 皮膚に適用する製剤には、皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達させることを目的とした経皮吸収型製剤も含まれる。経皮吸収型製剤からの有効成分の放出速度は、通例、適切に調節される。

52 11-3. スプレー剤 Sprays for Cutaneous Application

53 (3) 本剤のうち、定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほか、適切な噴霧量の均一性を有する。

54 11-4. 軟膏剤 Ointments

55 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する。

56 11-5. クリーム剤 Creams

57 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する。

58 11-6. ゲル剤 Gels

59 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する。

60 11-7. 貼付剤 Patches

61 (3) 本剤のうち経皮吸収型製剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法 (6.02) に適合する。

62 (4) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘着性を有する。

63 (5) 本剤のうち、放出速度を調節した製剤は、適切な放出特性を有する。

表2. 第16改正日本薬局方製剤総則各条収載製剤で試験すべきとされている製剤特性のうち、一般試験法に収載されていない試験

試験する製剤特性	適用対象となる製剤	USP あるいはEPに収載されている関連一般試験法
溶出性	口腔用錠剤	
崩壊性	口腔内崩壊錠	
放出性	埋め込み注射剤、持続性注射剤、座剤、腔錠、腔用座剤	EP: DISINTEGRATION OF SUPPOSITORIES AND PESSARIES (2.9.2) (資料2)
放出特性	貼付剤(放出速度調節型)	
放出速度	経皮吸収型製剤(皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達するもの)	USP: DRUG RELEASE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS-GENERAL DRUG RELEASE STANDARDS<724> (資料3) EP: DISSOLUTION TEST FOR TRANSDERMAL PATCHES (2.9.4) (資料4)
製剤の均一性	透析用剤(用事溶解)、貼付剤(経皮吸収型)	
噴霧量の均一性	口腔用スプレー剤(定量噴霧式)、点鼻剤(定量噴霧式)、スプレー剤(定量噴霧式)	USP: AEROSOLS, NASAL SPRAYS, METERED-DOSE INHALERS, AND DRY POWDER INHALERS <601> (資料5) EP: PREPARATIONS FOR INHALATION: AERODYNAMIC ASSESSMENT OF FINE PARTICLES (2.9.18) (資料6)
送達量	吸入粉末剤(定量吸入式)、吸入エアゾール剤	
粒子径	吸入粉末剤、吸入エアゾール剤	
粘性	口腔用半固形剤、眼軟膏剤、直腸用半固形剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤	USP: VISCOSITY <911> (資料7)
粘着性	貼付剤	
輸液用ゴム栓試験法	注射剤	

1 資料 1. 製剤総則改正原案

2 [1] 製剤通則

3 (1) 製剤通則は、製剤全般に共通する事項を記載する。

4 (2) 剤形は、[2] 製剤各条において、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
5 細分類する。

6 なお、主として生薬を原料とする製剤は、[3] 生薬関連製剤各条に記載する。

7 (3) 製剤各条及び生薬関連製剤各条は、広く、一般に用いられている剤形を示したものであり、これら以外の剤形
8 についても、必要に応じて、適切な剤形とすることができる。例えば、投与経路と製剤各条の剤形名などを組み合わ
9 せることにより、形状又は用途などに適した剤形名を使用することができる。

10 (4) 製剤各条及び生薬関連製剤各条においては、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
11 り確認する。

12 (5) 製剤には、薬効の発現時間の調節や副作用の低減を図る目的で、有効成分の放出速度を調節する機能を付与す
13 ることができる。放出速度を調節した製剤は、適切な放出特性を有する。

14 また、放出速度を調節した製剤に添付する文書及びその直接の容器又は直接の被包には、通例、付与した機能に対
15 応した記載を行う。

16 (6) 添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、
17 品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を
18 加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。
19 また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。

20 (7) 製剤の製造などに用いられる精製水は「精製水」及び「精製水(容器入り)」を示し、注射用水は「注射用水」
21 及び「注射用水(容器入り)」を示す。製剤に用いる植物油とは、医薬品各条に記載する植物性脂肪油中、通例、食
22 用に供するものをいう。また、単にデンプンと記載するときは、別に規定するもののほか、医薬品各条に記載する各
23 種デンプンのいずれを用いてもよい。

24 なお、vol%を規定したエタノールとは、エタノールをとり、精製水又は注射用水を加え、規定の vol%に調整した
25 ものである。

26 (8) 非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避け、必要に応じて、微生物限度試験(4.05)を適用する。

27 (9) 製剤均一性試験法(6.02)のうちの含量均一性試験及び溶出試験法(6.10)は、生薬又は生薬関連製剤を原料と
28 する製剤中の生薬成分については適用されない。

29 (10) 製剤の容器・包装は、製剤の品質確保とともに、適正な使用及び投与時の安全確保に適したものとする。空
30 気中の酸素などから製剤の品質を保護するために、脱酸素剤を装てんすることや、容器などに低気体透過性の材料を
31 用いることができる。

32 湿気が品質に影響を与えるおそれのある製剤では、乾燥剤を装てんすることや、容器などに水分透過の少ない材料
33 を用いるなどの防湿包装とすることができる。

34 また、水分の蒸散により品質が変化するおそれのある製剤では、容器などに低水蒸気透過性の材料を用いることが
35 できる。

36 1回使用量ずつ包装したものは分包品と称する。

37 (11) 製剤は、別に規定するもののほか、室温で保存する。製剤の品質に光が影響を与える場合、遮光して保存す
38 る。

39 [2] 製剤各条

40 (1) 製剤各条は、剤形の定義、製法、試験法、容器・包装及び貯法を示すものである。

41 (2) 製剤各条における試験法及び容器・包装に関する記述は基本的な要求事項であり、また、製法は一般的な製法
42 を示したものである。

43 1. 経口投与する製剤 Preparations for Oral Application

44 (1) 経口投与する即放性製剤は、製剤からの有効成分の放出性を特に調節していない製剤で、通例、有効成分の溶
45 解性に応じた溶出挙動を示す。

46 (2) 経口投与する放出調節製剤は、固有の製剤設計及び製法により放出性を目的に合わせて調節した製剤で、腸溶
47 性製剤、徐放性製剤などが含まれる。

48 (i) 腸溶性製剤

49 腸溶性製剤は、有効成分の胃内での分解を防ぐ、又は有効成分の胃に対する刺激作用を低減させるなどの目的で、
50 有効成分を胃内で放出せず、主として小腸内で放出するよう設計された製剤である。本剤を製するには、通例、酸
51 不溶性の腸溶性基剤を用いて皮膜を施す。

52 (ii) 徐放性製剤

53 徐放性製剤は、投与回数の減少又は副作用の低減を図るなどの目的で、製剤からの有効成分の放出速度、放出時
54 間、放出部位を調節した製剤である。本剤を製するには、通例、適切な徐放化剤を用いる。

55 (3) 経口投与する製剤のうち、カプセル剤、顆粒剤及び錠剤などでは、服用を容易にする、又は有効成分の分解を
56 防ぐなどの目的で、糖類又は糖アルコール類、高分子化合物など適切なコーティング剤で剤皮を施すことができる。

57 1-1. 錠剤 Tablets

58 (1) 錠剤は、経口投与する一定の形状の固形の製剤である。

59 本剤には、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠及び溶解錠が含まれる。

60 (2) 本剤を製するには、通例、次の方法による。また、適切な方法により、徐放錠又は腸溶錠とすることができる。

61 (i) 有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤を加えて混和して均質とし、水又は結合剤を含む溶液を用
62 いて適切な方法で粒状とした後、滑沢剤などを加えて混和し、圧縮成形する。

63 (ii) 有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤を加えて混和して均質としたものを、直接圧縮成形して製
64 するか、又はあらかじめ添加剤で製した顆粒に有効成分及び滑沢剤などを加えて混和して均質とした後、圧縮成形
65 する。

66 (iii) 有効成分に賦形剤、結合剤などの添加剤を加えて混和して均質とし、溶媒で湿潤させた練合物を一定の形状
67 に成形した後、又は練合物を一定の型に流し込んで成形した後、適切な方法で乾燥する。

68 (iv) 素錠は、通例、(i)、(ii)又は(iii)により製する。

69 (v) フィルムコーティング錠は、通例、素錠に高分子化合物などの適切なコーティング剤で薄く剤皮を施して製
70 する。

71 (vi) 糖衣錠は、通例、素錠に糖類又は糖アルコールを含むコーティング剤で剤皮を施して製する。

72 (vii) 多層錠は、適切な方法により、組成の異なる粉粒体を層状に積み重ねて圧縮成形して製する。

73 (viii) 有核錠は、内核錠を組成の異なる外層で覆って製する。

74 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法 (6.02) に適合する。

75 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法 (6.10) 又は崩壊試験法 (6.09) に適合する。ただし、発泡錠の
76 うち有効成分を溶解させる製剤及び溶解錠には適用しない。

77 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用い
78 るか、又は防湿性の包装を施す。

79 1-1-1. 口腔内崩壊錠 Orally Disintegrating Tablets/Orodispersible Tablets

80 (1) 口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用できる錠剤である。

81 (2) 本剤は、適切な崩壊性を有する。

82 1-1-2. チュアブル錠 Chewable Tablets

83 (1) チュアブル錠は、咀嚼して服用する錠剤である。

84 (2) 本剤は、服用時の窒息を防止できる形状とする。

85 1-1-3. 発泡錠 Effervescent Tablets

86 (1) 発泡錠は、水中で急速に発泡しながら溶解又は分散する錠剤である。

87 (2) 本剤を製するには、通例、適切な酸性物質、及び炭酸塩又は炭酸水素塩を用いる。

88 1-1-4. 分散錠 Dispersible Tablets

89 (1) 分散錠は、水に分散して服用する錠剤である。

90 1-1-5. 溶解錠 Soluble Tablets

91 (1) 溶解錠は、水に溶解して服用する錠剤である。

92 1-2. カプセル剤 Capsules

93 (1) カプセル剤は、経口投与する、カプセルに充てん又はカプセル基剤で被包成形した製剤である。

94 本剤には、硬カプセル剤及び軟カプセル剤がある。

95 (2) 本剤を製するには、通例、次の方法による。また、適切な方法により徐放性カプセル剤又は腸溶性カプセル剤
96 とすることができる。カプセル基剤に着色剤、保存剤などを加えることができる。

97 (i) 硬カプセル剤

98 硬カプセル剤は、有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和して均質としたもの、又は適切な方法で粒状若し
99 くは成形物としたものを、カプセルにそのまま又は軽く成形して充てんして製する。

100 (ii) 軟カプセル剤

101 軟カプセル剤は、有効成分に添加剤を加えたものを、グリセリン又はD-ソルビトールなどを加えて塑性を増した
102 ゼラチンなどの適切なカプセル基剤で、一定の形状に被包成形して製する。

103 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。

104 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法〈6.10〉又は崩壊試験法〈6.09〉に適合する。

105 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用い
106 るか、又は防湿性の包装を施す。

107 1-3. 顆粒剤 Granules

108 (1) 顆粒剤は、経口投与する粒状に造粒した製剤である。

109 本剤には、発泡顆粒剤が含まれる。

110 (2) 本剤を製するには、通例、次の方法による。必要に応じて、剤皮を施す。また、適切な方法により、徐放性顆
111 粒剤又は腸溶性顆粒剤とすることができる。

112 (i) 粉末状の有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤又はそのほかの添加剤を加えて混和して均質にした後、適切な
113 方法により粒状とする。

114 (ii) あらかじめ粒状に製した有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和し、均質とする。

115 (iii) あらかじめ粒状に製した有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和し、適切な方法により粒状とする。

116 (3) 製剤の粒度の試験法〈6.03〉を行うとき、18号(850 μ m)ふるいを全量通過し、30号(500 μ m)ふるいに残留
117 するものは全量の10%以下のものを細粒剤と称することができる。

118 (4) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。

119 (5) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法〈6.10〉又は崩壊試験法〈6.09〉に適合する。

120 ただし、発泡顆粒剤のうち溶解させる製剤には適用しない。また、製剤の粒度の試験法〈6.03〉に準じてふるうと
121 き、30号(500 μ m)ふるいに残留するものが10%以下のものには崩壊試験法〈6.09〉を適用しない。

122 (6) 本剤のうち、微粒状に造粒したもの(製剤の粒度の試験法〈6.03〉を行うとき、18号(850 μ m)ふるいを全量
123 通過し、30号(500 μ m)ふるいに残留するものは全量の5%以下のもの)を散剤と称することができる。

124 (7) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用い
125 るか、又は防湿性の包装を施す。

126 1-3-1. 発泡顆粒剤 Effervescent Granules

127 (1) 発泡顆粒剤は、水中で急速に発泡しながら溶解又は分散する顆粒剤である。

128 (2) 本剤を製するには、通例、適切な酸性物質、及び炭酸塩又は炭酸水素塩を用いる。

129 1-4. 散剤 Powders

130 (1) 散剤は、経口投与する粉末状の製剤である。

131 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に賦形剤又はそのほかの添加剤を加えて混和して均質とする。

132 (3) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。

133 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法〈6.10〉に適合する。

134 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用い
135 るか、又は防湿性の包装を施す。

136 1-5. 経口液剤 Liquids and Solutions for Oral Use

137 (1) 経口液剤は、経口投与する、液状又は流動性のある粘稠なゲル状の製剤である。

138 本剤には、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤及びリモナーゼ剤が含まれる。

139 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤及び精製水を加え、混和して均質に溶解、又は乳化若しくは懸濁
140 し、必要に応じて、ろ過する。

141 (3) 本剤のうち変質しやすいものは、用時調製する。

142 (4) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。

143 (5) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過
144 性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。