

# 医薬品製造販売業等管理者講習会 講演録

(令和元年度)

主 催

厚生労働省医薬・生活衛生局

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日 本 製 薬 団 体 連 合 会

## 令和元年度医薬品製造販売業等管理者講習会プログラム

- ・東京会場：１０月　３日（木）　メルパルク東京ホール
- ・大阪会場：１０月　７日（月）　メルパルク大阪ホール
- ・富山会場：１０月１０日（木）　富山電気ビルディングホール

時 間 割	講 演 内 容	講 師
10:00～10:05	開会挨拶	日本製薬団体連合会
10:05～10:55	新医薬品等審査業務について ・薬機法改正案の内容について ・最近の新医薬品等の審査行政の動向について	医薬品審査管理課
10:55～11:25	後発医薬品、一般用医薬品等審査業務について ・ジェネリック医薬品対策について ・OTC医薬品等の普及について	医薬品審査管理課
11:25～12:40	休　　憩	
12:40～13:20	医薬品の市販後安全対策について ・添付文書の電子化推進について ・総括製造販売責任者の要件の見直しについて	医薬安全対策課
13:20～14:00	監視指導業務について ・信頼性確保のための法令遵守体制等の整備について ・製造所ごとの GMP 適合性調査について	監視指導・麻薬対策課
14:00～14:20	PMDAの新たな取り組みについて ・次世代審査・相談体制について	医薬品医療機器総合機構
14:20～14:35	休　　憩	
14:35～17:00	審査関連業務について	医薬品医療機器総合機構
14:35～15:50	承認申請の記載に関する注意事項	(新薬審査部)
15:50～16:25	承認申請の記載に関する注意事項	(ジェネリック医薬品等審査部)
16:25～17:00	承認申請の記載に関する注意事項	(一般薬等審査部)

## 目 次

開会挨拶 .....	1
1. 新医薬品等審査業務について .....	3
2. 後発医薬品、一般用医薬品等審査業務について .....	15
3. 医薬品の市販後安全対策について .....	25
4. 監視指導業務について .....	37
5. PMDAの新たな取り組みについて .....	55
6. 審査関連業務について .....	61
6-1. 承認申請の記載に関する注意事項(新薬審査部) .....	61
6-2. 承認申請の記載に関する注意事項(ジェネリック医薬品等審査部) .....	84
6-3. 承認申請の記載に関する注意事項(一般薬等審査部) .....	107

---

# 開会の挨拶

日本製薬団体連合会 薬制委員会  
委員長 市原 正人

---

皆様、おはようございます。日薬連 薬制委員会の委員長をしております、アステラス製薬の市原でございます。

本日の「医薬品製造販売業等管理者講習会」の開催にあたり、主催者を代表しまして一言ご挨拶を申し上げます。

先ずは、本日、このように大勢の方にご出席をいただきましたこと、厚く御礼申し上げます。皆様方が、医薬品医療機器等法規制とその運用、そして医薬品行政に大いに注目されていることの現れだろうと思います。

医薬品産業を取り巻く環境は、改めて申し上げる迄もございませんが、今、まさに大きな変革期にあります。

皆様ご案内のとおり、医薬品医療機器等法が改正されます。薬機法の一部改正法案が、本年3月に国会に提出されました。一旦は閉会中審査となりましたが、先週末、10月4日に臨時国会が始まり、審議が再開され可決成立されるものと考えているところです。

日薬連では、昨年4月に医薬品医療機器等法の制度改正に係る要望書を大臣宛提出いたしました。薬制委員会、品質委員会、安全性委員会だけでなく、EFPIAやPhRMAからも意見要望をお寄せいただき、要望書としたものです。

要望事項は大きく分けて4つ。いずれも、医薬品医療機器制度部会で検討され、昨年12月の「薬機法等制度改正に関するとりまとめ」に取り込まれました。

そして、本年3月の薬機法改正法案の形になりました。業界からの要望事項が数多く含まれた内容となっていると認識しています。私達の日常の業務に直接関係する法改正事項は、今から申します7つでしょうか。

- 1 つ目。先駆け審査指定制度、特定用途製品指定制度の法制化
- 2 つ目。条件付き早期承認制度の法制化
- 3 つ目。承認事項変更計画の申出と承認事項一部変更事前届出。この変更計画の申出と事前届出はセットです。変更後 30 日以内の承認事項軽微変更届出、事後の届出ではなく、変更実施前、事前の届出です。
- 4 つ目。添付文書の同梱廃止と電子化推進。医療用医薬品、化成品の場合、同梱しない製品にあっては、法律上は添付文書とは呼ばなくなります。
- 5 つ目。製品の個装箱等へのバーコード等の表示
- 6 つ目。GMP 適合性調査の効率化。製造業者から申請し、製造工程の区分ごとに基準確認証が交付されます。この確認証は、製造販売業者による定期的 GMP 適合性調査に利活用することができます。
- 7 つ目。許可等業者における法令遵守体制の整備。業務監督体制の整備、責任役員の設置。経営陣や現場責任者の責任の明確化。総括製造販売責任者等の要件の見直し。

これらは、改正法公布から、それぞれ、1 年以内、2 年以内、3 年以内に施行とされています。

私たちを取り巻く環境は大きく変わっていかうとしています。これらの点に関しましては、本日の講習会の中で十分ご説明いただけたと考えております。

日薬連薬制委員会といたしましては、制度や運用の改正・変更に際しまして、厚生労働省の担当の方々や PMDA の方々と意見交換をさせていただき、また、日薬連品質委員会や安全性委員会との緊密な連携、EFPIA、PhRMA 等の医薬品関連団体とも連携して、そして、皆様方が、制度や運用の改正・変更に適確に、タイムリーに対応できるよう、委員会活動をしていく所存です。

本日の講習会が皆様方の業務の一助となりますことを祈念いたしますとともに、日薬連 薬制委員会の活動に、引き続きご理解、ご支援を賜りますようお願いを申しあげまして、挨拶の言葉とさせていただきます。

本日は宜しく申し上げます。

# 1. 新医薬品等審査業務について

医薬品審査管理課

## 新医薬品等審査業務について

令和元年度  
医薬品製造販売等管理者講習会  
令和元年10月

厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

「新医薬品等審査業務」についてご説明します。

## I. 現在提出されている薬機法改正案の内容等について (医薬品審査管理課関係)

まず、初めに「現在提出されている薬機法改正案の医薬品審査管理課に関連する内容等について」ご説明いたします。

医薬品医療機器等行政をめぐる現状・課題と対応		
《施策の基本理念》		
1 優れた医薬品、医療機器等の安全・迅速・効率的な提供 2 住み慣れた地域で安心して医薬品を使用できる環境整備		
開発から市販後までの規制の合理化		適時・適切な対応
現状	① 審査の迅速化（審査ラグはほぼ解消） ② 審査の透明化 ③ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）	① 審査の迅速化（審査ラグはほぼ解消） ② 審査の透明化 ③ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）
	④ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消） ⑤ 審査の透明化 ⑥ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）	④ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消） ⑤ 審査の透明化 ⑥ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）
課題		対応
① 審査の迅速化（審査ラグはほぼ解消） ② 審査の透明化 ③ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）	① 審査の迅速化（審査ラグはほぼ解消） ② 審査の透明化 ③ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）	① 審査の迅速化（審査ラグはほぼ解消） ② 審査の透明化 ③ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）
	④ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消） ⑤ 審査の透明化 ⑥ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）	④ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消） ⑤ 審査の透明化 ⑥ 審査の効率化（審査ラグはほぼ解消）

まずは、医薬品医療機器等行政をめぐる現状・課題をご説明します。

このスライドは、2018年12月に取りまとめられた厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会における一連の議論の要約であり、薬事行政を取り巻く背景と、その課題、対策として行うべき制度改正とりまとめたものです。

医薬品の審査について最も関係するのは、一番左のカラムの「開発から市販後までの規制の合理化」に関することです。後ほど改めてご説明いたしますが、日本では医薬品等の審査ラグがほぼ解消されてきたものの、科学技術やグローバル化が進展により、企業が革新的医薬品の早期実用化が可能な開発拠点を選択するようになり、我が国で革新的医薬品が開発され、必要な医薬品等への患者のアクセスを担保するためには、予見可能性・効率性・国際整合性の高い合理的な制度構築が必要であり、そのような承認制度が求められていることが検討されました。

そのほかにも、安全対策の充実や合理化に向けた議論もなされており、午後からの講演で取り上げられることと思います。

続いて、一番右のカラムではありますが、「過去の違法行為等への対応」として、再発防止策の整備・実施が求められています。ご承知の通り、承認書と異なる製造方法による医薬品の製造販売を長期間に

亙り行い、それを隠蔽していた悪質な事例が契機となり、製造販売業者、製造業者の皆様のご協力により、承認書の一斉点検を行ったことは記憶に新しいところであります。承認書は実製造に沿った物である必要があることは言うまでもありませんが、それを効率よく維持するためには、医薬品の品質に係る承認事項を柔軟に変更できるよう制度整備が必要であると考えています。

最後に、中央のカラムの「薬剤師・薬局のあり方見直し」ですが、医薬分業に対する昨今の指摘や、在宅を含めた薬物療法の重要性に鑑み、薬局・薬剤師機能の強化や、患者が自分に適した薬局を選ぶための認定・表示制度の導入について意見が交わされました。

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等の一部を改正する法律案の概要	
改正の趣旨	国民のニーズに応える優れた医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するとともに、住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができる環境を整備するため、制度の見直しを行う。
改正の概要	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改善 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 「新薬審査促進制度」の法制化。小児の医薬品や希少疾患用医薬品等の審査促進</li> <li>(2) 「条件付き承認制度」の法制化。① 1年を超えない範囲内で後で定める日（注1）（注2）。② 及び③（注1）については発効日から起算して2年を超えない範囲内において後で定める日。③（注1）については発効日から起算して3年を超えない範囲内において後で定める日。</li> <li>(3) 「条件付き承認制度」の法制化。① 1年を超えない範囲内で後で定める日（注1）（注2）。② 及び③（注1）については発効日から起算して2年を超えない範囲内において後で定める日。③（注1）については発効日から起算して3年を超えない範囲内において後で定める日。</li> <li>(4) 医薬品として用いる新しい剤形等について、医薬品として用いる薬と同等、自己の用途目的の履行輸入等の許可制度を導入</li> </ol> </li> <li>2. 住み慣れた地域で安心して医薬品を使うことができるための取組 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 薬剤師、薬局に限り、必要に応じて患者の薬剤の使用状況の把握を行う義務</li> <li>(2) 薬剤師が、患者の薬剤の使用に関する情報を他医療従事者の職務に提供するための権限</li> <li>(3) 患者が薬剤に起因した副作用を訴えた場合、薬剤師の薬剤使用状況の把握（注1）（注2）。② 及び③（注1）については発効日から起算して2年を超えない範囲内において後で定める日。③（注1）については発効日から起算して3年を超えない範囲内において後で定める日。</li> <li>(4) 医薬品として用いる新しい剤形等について、医薬品として用いる薬と同等、自己の用途目的の履行輸入等の許可制度を導入</li> </ol> </li> <li>3. 信頼確保のための法令遵守体制等の整備 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 許可等審査に対する法令遵守体制の整備（業務監督体制の整備、経費負担と責任の明確化等）の義務付け</li> <li>(2) 偽造・偽造品による医薬品等の流通に対する取組の強化</li> <li>(3) 国内未承認の医薬品等の輸入に係る情報提供（業務監督体制）の法制化。業務監督等による検査実施</li> <li>(4) 医薬品として用いる新しい剤形等について、医薬品として用いる薬と同等、自己の用途目的の履行輸入等の許可制度を導入</li> </ol> </li> <li>4. その他 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 医薬品等の安全性の確保と患者の健康増進に関する取組の推進状況等を評価。監視する医薬品等監視評価・監視委員会を設置</li> <li>(2) 科学的根拠に基づいた医薬品の開発促進</li> </ol> </li> </ol>
施行期日	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 注1（注1）については発効日から起算して2年を超えない範囲内において後で定める日。③（注1）については発効日から起算して3年を超えない範囲内において後で定める日。</li> <li>2. 注2（注2）については発効日から起算して2年を超えない範囲内において後で定める日。③（注2）については発効日から起算して3年を超えない範囲内において後で定める日。</li> <li>3. 注3（注3）については発効日から起算して2年を超えない範囲内において後で定める日。④（注3）については発効日から起算して3年を超えない範囲内において後で定める日。</li> </ol>

厚生労働省は、先ほどの部会での検討を踏まえ、薬機法改正案を検討し、国会に提出しております。その概要についてご説明します。

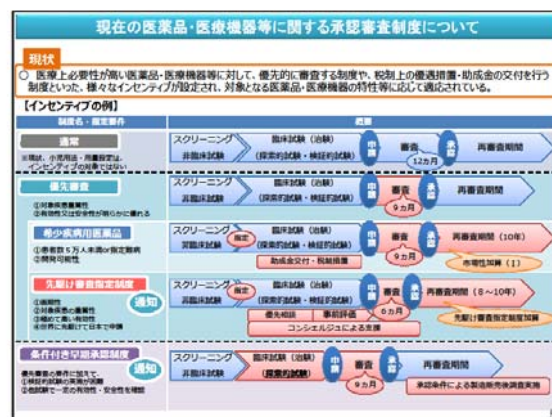
1 点目が、「医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改善」であり、後ほど詳細を説明しますが、現在試行が行われております先駆け審査指定制度の法制化や、ニーズがあるにも関わらず開発が進みにくい小児用用量設定等を特定用途医薬品として指定し優先審査する制度の新設、通知で運用されている条件付き早期承認制度の法制化などが含まれております。

2 点目が、「住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができるようにするための薬剤師・薬局のあり方見直し」であり、薬剤師の服薬指導等に関する義務の法制化や機能別の薬局の知事認定制度が含まれております。

3 点目が、「信頼確保のための法令遵守体制等の整

備」であり、虚偽・誇大広告に対する課徴金制度などが含まれております。

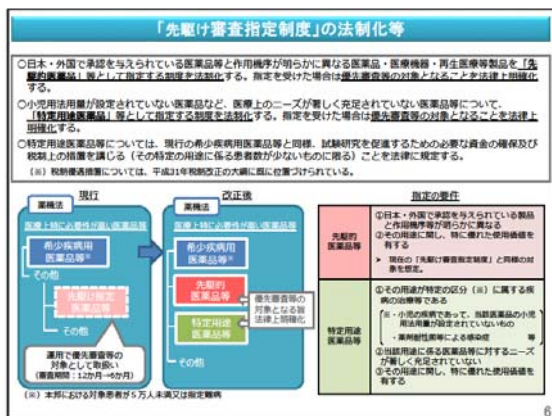
これらの施行期日は、一部を除いて、公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日となっており、新医薬品の承認に関することについては1年を超えない範囲、医薬品の製造方法の変更に関することについては2年を超えない範囲で変更することとなります。



ここからは、承認審査関係の改正事項をご説明します。

まずは、現行の承認審査制度のご紹介になります。ご承知の通り、現在の法制度では医療上必要性が高い医薬品・医療機器等に対して優先的に審査する制度や、その中でも特に希少疾病用医薬品については税制上の優遇措置や助成金を交付する制度があります。

これらの制度のうち、先駆け審査指定制度と条件付き早期承認制度については、通知で運用がされているところです。また、他の制度となりますが、優先審査等以外にも、薬価上のインセンティブが設定されているところです。このうち薬事法上の医療上の必要性が高い医薬品等に関する各種制度の法制化について、次のスライドからご説明します。

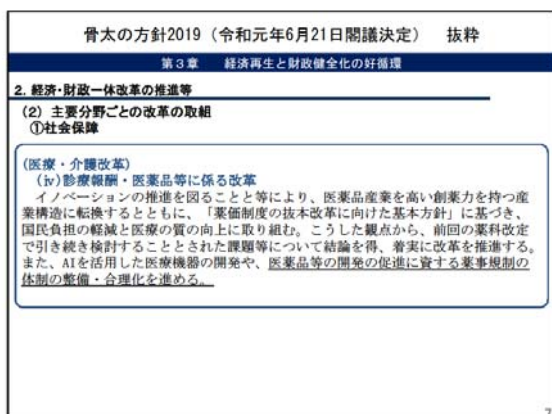


左下の図にあるとおり、現行運用で優先審査の対象としているものについて、

1つ目は、日本・外国で承認を与えられている医薬品等と作用機序が明らかに異なる医薬品等を「先駆的医薬品」等として指定する制度を法制化します。

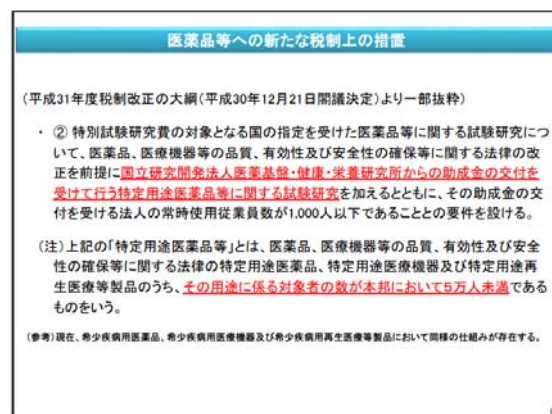
2つ目は、小児用法用量が設定されていない医薬品など、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品等について、「特定用途医薬品」等として指定する制度を法制します。これらの、指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化します。

それぞれの指定の要件ですが、先駆的医薬品については、現在の「先駆け審査指定制度」と同様の対象を想定しています。特定用途医薬品については、小児の疾病であって、当該医薬品の小児用法用量が設定されていないものや薬剤耐性菌等による感染症の治療薬などを想定しています。



このような医薬品の開発促進に資する制度については、今年の6月21日に閣議決定された骨太の方針2019にも「医薬品等の開発の促進に資する薬事規制

の体制の整備・合理化を進める。」と明記されている  
ところでは。



また、特定用途医薬品については、希少疾病用医薬品と同様の税制優遇措置について、平成31年税制改正の大綱に明記されているところです。

税制改正により、希少疾病用医薬品と同様に、特定用途医薬品に関する試験研究費についても、特別試験研究費の対象として算定することが可能となりました。今般の税制改正では、特別試験研究費に係る税額控除（O I 型）について、大企業に対する委託研究を対象に追加するなど、対象の拡大を行ったことに加え、控除上限についても引き上げ（法人税の5%⇒10%）を行っていますので、積極的に活用いただければと思います。



さらに、特定用途医薬品については、「特定用途医薬品アクセス確保推進事業」として令和２年度に予算要求を行っています。

本事業では、小児に対する用法用量設定等に対する学会や患者団体からの要望を整理し、製造販売業

者からの要望に係る見解を収集する等の情報収集を行う事務局と、「特定用途医薬品」への該当性と開発に必要な試験等を検討する検討会議を設置することなどを行う予定です。

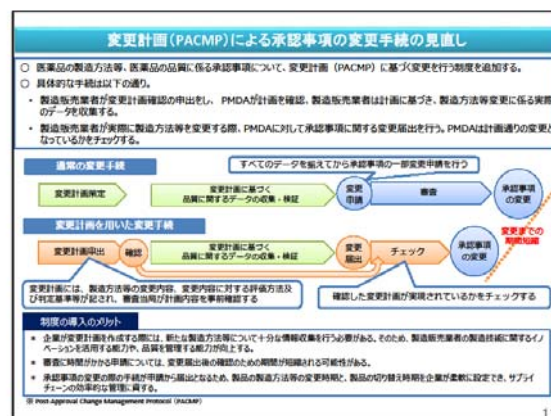


次に、「条件付き早期承認制度」の法制化について説明します。

重篤で有効な治療方法に乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものが対象となります。

下の図にあるとおり、検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認時に条件として付すことにより、医療上特に必要性が高い医薬品への速やかな患者アクセスの確保を図る制度になります。

なお、製販後には、再審査期間中の製造販売後調査の結果等をもとに、品質、有効性、安全性に関する評価を行い、評価結果に応じて、条件の変更や安全対策等の実施を命令することを想定しています。

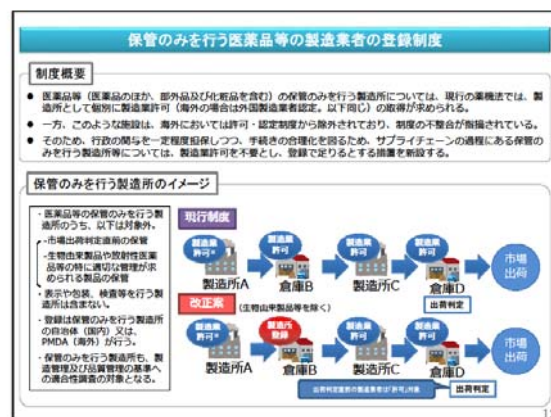


ここからは、これまでの先駆けや条件付きの制度とは異なる、3つの制度改革についてご紹介します。

まずは、変更計画 (PACMP) による承認事項の変更  
 手続の見直しをご説明します。中段の図にあるとお  
 り、通常の変更手続は、すべてのデータを揃えてか  
 ら承認事項の一部変更申請を行うものです。

一方で、変更計画を用いた変更手続きは、製造販売業者が変更計画確認の申出をし、PMDAが計画を事前に確認します。その後、製造販売業者は計画に基づき、製造方法等変更に係る実際のデータを収集し、PMDAに対して承認事項に関する変更届出を行い、PMDAは計画通りの変更となっているかをチェックすることになります。

本制度の導入により、製造販売業者の製造技術に関するイノベーションを活用する能力や、品質を管理する能力の向上や、変更届出後の確認のための期間が短縮されることなどが期待されています。



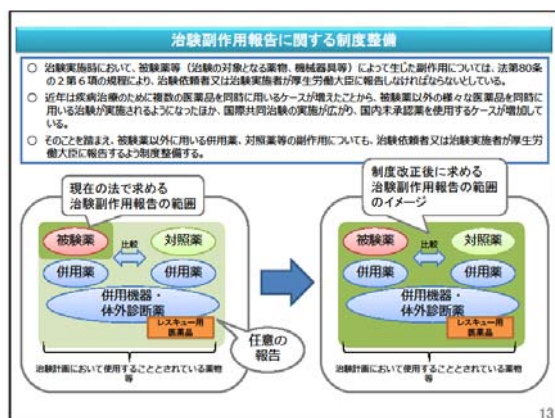
次に、保管のみを行う医薬品等の製造業者の登録制度についてご説明します。

図にあるとおり、現行の薬機法では、製造所とし

て個別に製造業許可の取得が求められているところです。

一方で、このような施設は、海外においては許可・認定制度から除外されており、制度の不整合が指摘されているため、行政の関与を一定程度担保しつつ、手続きの合理化を図るため、サプライチェーンの過程にある保管のみを行う製造所等については、製造業許可を不要とし、登録で足りるとする措置を新設します。

ただし、市場出荷判定直前の保管や、生物由来製品や放射性医薬品等の特に適切な管理が求められる製品の保管は対象外となり、保管のみを行う製造所も、製造管理及び品質管理の基準への適合性調査の対象とする予定です。



最後に、治験副作用報告に関する制度整備についてご説明します。

治験実施時において、被験薬等によって生じた副作用については、治験依頼者又は治験実施者が厚生労働大臣に報告しなければならないとなっています。

近年は、下の図の左側にあるように、疾病治療のために複数の医薬品を同時に用いるケースが増えたことから、被験薬以外の様々な医薬品を同時に用いる治験が実施されるようになったほか、国際共同治験の実施が広がり、国内未承認薬を使用するケースが増加しています。

そのため、下の図の右側にあるとおり、被験薬以外に用いる併用薬、対照薬等の副作用についても、治験依頼者又は治験実施者が厚生労働大臣に報告するよう制度整備する予定です。

## Ⅱ. 最近の新医薬品等の 審査行政の動向について

14

次に、「最近の新医薬品等の審査行政の動向について」についてご説明します。

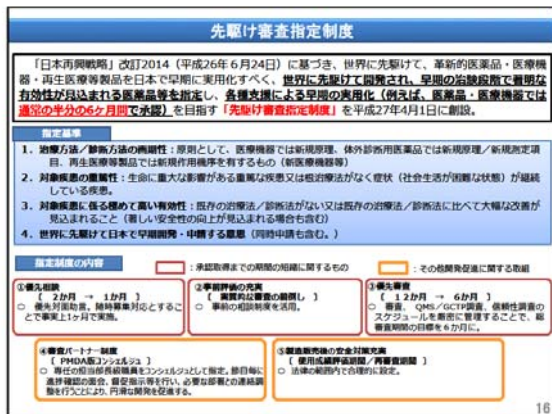


15

ドラッグ・ラグ解消のための取組についてご説明します。

ドラッグ・ラグの実態把握のため、PMDAで企業にアンケート調査を実施しております。アンケート調査の結果、新有効成分含有医薬品の各年度における、開発ラグ、審査ラグ、ドラッグ・ラグは、お示しする表の通りです。審査ラグは直近5年で連続してほぼゼロに近い値を示していますが、開発ラグは年度により変動が見られます。

このため、ドラッグ・ラグを解消するためPMDAにおいて、開発ラグ解消支援として相談業務の拡充を図る、必要な体制強化を行い、審査の予見性の向上と質の向上を図るといった取り組みを行っています。



先駆け審査指定制度について、ご説明します。

制度の概要ですが、世界に先駆けて開発され、高い有効性が見込まれる医薬品等を指定し、各種支援策により早期の実用化を図るもので、平成27年の4月に創設しています。品目の指定に当たっては、こちらに示す1～4の指定基準全てを満たすことを要件としております。

1つめとして、「治療方法、又は診断方法の画期性」を挙げております。原則として医療機器では新規原理、体外診断用医薬品では新規原理又は新規測定項目、再生医療等製品では新規作用機序であることを求めています。

2つめは対象疾患に関する要件となります。生命に影響するような重篤な疾患以外にも、QOLが低下した状態が続くような疾患も対象にすることとしています。

3つめは、「著明な有効性」に関するものとしています。既承の治療法や診断法がない場合のほか、既存の治療法や診断法があったとしても、それに比べ著しい有効性または安全性がある場合が、この要件を満たす場合となります。

そして、最後の要件は、「世界に先駆けて日本で開発、申請されるもの」としてしております。この中では世界で最も早く実用化されるのであれば、同時に申請される場合を含むこととしておりますが、指定申請の段階で、要件を満たす開発計画がなされていることを示すことが必要としております。

続いて、制度の内容です。

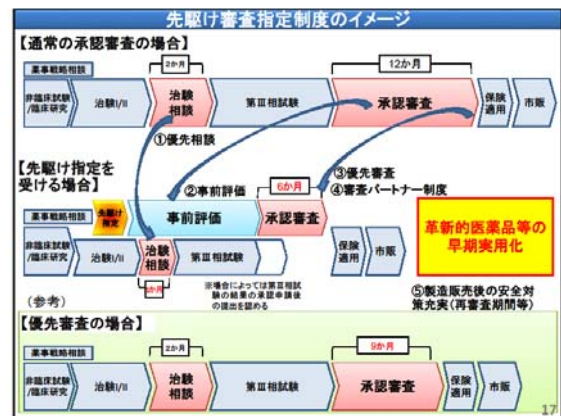
基本的には5つの特典があるといえますが、まず、優先相談として、通常1ヶ月のうち決まった時期に相談の受付をしているところ、先駆け指定を受けた場合には、随時募集を受け付けることとしております。

ともに、申込みから相談までの期間を2ヶ月から1ヶ月として速やかに相談を実施することとしています。

2番目の事前評価については、医薬品の評価を行うPMDAにおいて、これまでも「事前評価相談」という枠組みを設けてきているところですが、さらに先駆け審査指定制度用に、新たな枠組みを設けて、効率的に審査を行うこととしています。

3番目は優先審査で、審査やQMS、GCTP調査、信頼性調査の期間を短縮することで、総審査期間を半分の6ヶ月にし、4番目はPMDAの選任された担当者が、進捗確認の面会を行うとともに、審査を行うPMDAと厚生労働省との連絡調整を行い、円滑な開発を促すものです。

5番目の製造販売後の安全対策の充実の一環である、再審査期間の延長については、希少疾病用医薬品に該当するなど、必要な場合には再審査期間の延長を行うこととしております。



先ほど説明しました特典の開発過程におけるイメージはこのとおりです。

指定日	名称	申請者	予定される効能又は効果	備考
H27.10.27	シロリス (商品名：ラバリスグム)	ノーベルファーマ(株)	神経性痛症に伴う血管痛（度重篤な）	承認後：H30.3.23 承認後：H30.5.22
	NS-065/NCNP-01	日本新薬(株)	デュクソン型脳卒中リハビリ	
	S-033188 (商品名：ゾラズグム)	塩野義製薬(株)	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	承認後：H30.2.23 承認後：H30.3.14
	BCK7353	(株)JDA	慢性血管浮腫(HAE)の患者を対象とした血管性浮腫の発作の管理	
	ASP2215（フルサチン） (商品名：フルサチン)	アステラス製薬(株)	認知症又は後遺症性PTSD患者に対する治療薬	承認後：H30.9.21 承認後：H30.11.20
H29.4.21	ベムドリス（遺伝子組換え）	MSD (株)	治療用下咽頭癌・再発の増悪	指定後：(H29.9)
	ボクサーゼン（遺伝子組換え）	シノイ (株)	慢性スフィンゴシンリセターゼ欠乏症	
	Advacumab	バイオジェン・ジャパン(株)	アルツハイマー病の進行抑制	指定後：(R1.5)
	DS-5141b	第一三共(株)	デュクソン型脳卒中リハビリ（シロリス）遺伝子組換え	
	SPM-011	ステラファーマ(株)	再生医療用細胞培養液（細胞培養液）	
	ゴリス（遺伝子組換え）	小野薬品工業 (株)	脳腫瘍	

これまでに実施した第1回、第2回の公募で指定した医薬品はこれらのとおりであり、ラパリムスゲル、ゾフルーザ及びゾスパタについては、薬事承認がなされました。

医薬品の先駆け審査指定品目②				
指定日	名称	申請者	予定される効能又は効果	備考
H30.3.27	RTA022	協和発酵リン (株)	糖質吸収阻害薬	
	第-141	JCR ファーマ (株)	ムコ多糖阻害 II 型 (ヒンター-型阻害)	
	ダラキシマズメグロニ (開発名: ミンツァルミグロニ)	ファイザー (株)	トランスサイレチン阻害剤EDイードーシス (TTR-CM)	薬事承認: H31.3.26 保険収載: H29.3.1.9 (効能又は効果の追加)
	MSC21561193	メルケロ- (株)	MEET エクソン14 スキッピング変異を有する進行 (HMR) (V 期) 非小細胞肺癌	
	Trastuzumab deruxtecan (開発名: DS-101017/カブセム)	第一三共 (株)	がん化学療法後に増悪したHER2 過剰発現がんが腫瘍に乏しいがんの増悪を抑制する進行 胃癌の増悪	
H31.4.8	Entractab (開発名: ENACT/エナクト)	Igmyta, Inc	眼病増悪に効果的に行う又は許容可能な増悪治療が乏しいNETROX 腫瘍遺伝子増悪の増悪増進 又は腫瘍増進を有する成人及び小児がん増悪の増進	薬事承認: H31.6.18 保険収載: H31.9.4
	Valemetostat	第一三共 (株)	再発又は難治性の非増進性腸癌/リンパ腫	
	イキサゾリブタニルエステル	武田薬品工業 (株)	ALAイデオドール	
	TAK-925	武田薬品工業 (株)	ナルスルブ	
	ASP-1929	参天薬品工業 (株)	眼病増悪	
E7090	E7090	エーザイ (株)	PCPR2 腫瘍遺伝子増悪を抑制する増悪増進増悪	

また、第3回、第4回の公募で指定した医薬品はこれらのとおりであり、ビンダケル及びビロズリートレクについては、薬事承認がなされました。指定取り消しとなった品目を除けば、第1回から第4回までで計21品目を指定しております。

なお、本年度の第5回の募集につきましては、9月6日付けで通知を発出し、10月1日から既に募集を開始しております。

「最適使用推進ガイドライン」の概要	
1 趣旨	新規作用機序医薬品は、有効性の発現の仕方や安全性プロファイルが既存の医薬品と大きく異なることがあり、最適な使用を進めていくためには、当該医薬品を真に必要とする患者や医薬品を使用する医師や医療機関の要件等を示すことが重要である。そのため、新規作用機序医薬品を対象とする最適使用推進ガイドラインを個別医薬品毎に承認に併せて策定していくもの。
2 対象医薬品	当面、新規作用機序医薬品及びその類薬を想定
3 ガイドラインに盛り込む内容	・対象医薬品の使用が最適だと考えられる患者の選択基準 ・対象医薬品を適切に使用できる医師・医療機関等の要件
4 ガイドライン策定の流れ	・厚生労働省の依頼により、関係学会及びPMDAが科学的根拠に基づき策定 ・ガイドラインは、策定後も、市販後に得られるデータに基づき、必要に応じて改訂
5 その他	・最適使用推進ガイドライン(最適使用推進GL)が作成される医薬品については、最適使用推進GLを踏まえた内容を保険適用上の留意事項として医療課長が通知(留意事項通知)

次に、「最適使用推進ガイドライン」について御説明いたします。

近年、新規作用機序医薬品の開発が増えており、有効性や安全性プロファイルが既存の医薬品と大きく異なることから、当該薬剤を最適に使用していただくため、当該医薬品を真に必要とする患者や使用する医療機関等の要件を示すガイドラインを、個別

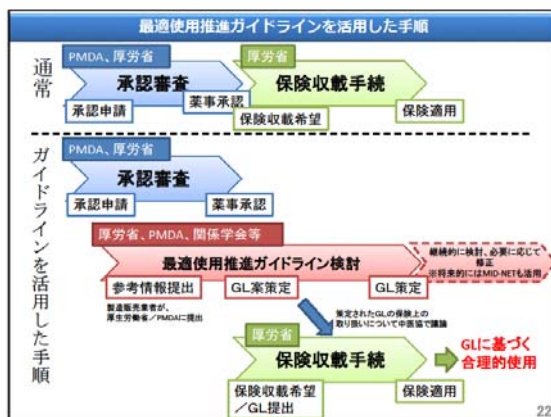
医薬品毎に承認に併せて策定していくこととしております。

対象医薬品は、現時点では、新規作用機序医薬品とその類薬を想定しており、さらに安全性プロファイルの観点からの特別な注意の必要性や、有効性が著しく高いこと、既存薬と比較して臨床的な位置づけが異なり、多くの患者が用いる可能性があることなども総合的に判断して決定いたします。ガイドラインには、対象医薬品の使用が最適と考えられる患者の範囲や、適切に使用できる医師や医療機関等の要件を記載することとしております。

ガイドラインの策定と同時に、その内容を踏まえた保険適用上の留意事項が発出され、また、その後もガイドラインは必要に応じて改定する予定です。

最適使用推進GLの作成実績			
平成28年度、試行的に抗PD-1抗体製剤「オプジーボ」及びその類薬、抗PCSK9抗体製剤「レバース」及びその類薬を対象に策定し、以降は通知「最適使用推進ガイドラインの取扱いについて」(平成29年9月15日厚生労働省第015第1号・保医発0915第1号)に基づき順次策定。			
医薬品名	対象効能・効果 (初版GL発出時期)		
オプジーボ	非小細胞肺癌 (H29.2)	悪性黒色腫 (H29.2)	頭頸部癌 (H29.3)
	腎臓癌 (H29.4)	古典的ホジキンリンパ腫 (H29.4)	胃癌 (H29.9)
キイトルダ	悪性胸腺中皮 (H30.8)	悪性黒色腫 (H29.2)	皮膚上皮癌 (H29.12)
	非小細胞肺癌 (H29.2)	古典的ホジキンリンパ腫 (H29.11)	MSI-Highを有する固形癌 (H30.12)
バベンチオ	メラノーマ (H29.11)		
デセントリク	非小細胞肺癌 (H30.4)	小細胞肺癌 (R1.8)	
イミフィンジ	非小細胞肺癌 (H30.8)		
レバース	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 (H29.3)		
ブラルエント	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 (H29.3)		
デュピクセント	アトピー性皮膚炎 (H30.4)	気管支喘息 (H31.3)	
ステミラック	脊髄損傷に伴う神経症状及び機能障害の改善 (H31.2)		
キムリア	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B 細胞リンパ腫 (R1.5)		

こちらのスライドには、平成29年4月以降に策定した最適使用推進ガイドラインの一覧を記載しています。



こちらは、最適使用推進ガイドラインの策定及び活用の手順を示した図です。

RWDの薬事行政への活用について

**MID-NET®: 品質管理された医療情報データベース**

**利活用者**  
(厚生労働省・PMDA、協力医療機関、製薬企業、アカデミア)

データ分析・評価

**拠点病院**

DB  
レセプトデータ  
電子カルテデータ  
処方データ  
検査データ

全国10拠点 23病院

東北大、東大、平塚大、HTT病院、三井大、高松大、徳洲会、香川大、九大、佐賀大

**医薬品安全対策等への活用**  
平成30年4月より運用開始

- PMDA法第15条第1項第5号ハ及びヘに基づく業務
- 470万人超の規模(平成30年12月現在)
- 薬機法の基準に基づき、高い信頼性が確保
- 病名、処方等に加え、260項目以上の臨床検査結果が利用可能

専用ホームページにおいて、利活用等に必要となる各種情報を掲載  
<https://pmda.go.jp/safety/mid-net/0001>

## RWDの薬事行政への活用について

### 臨床床での各種データの活用による革新的医薬品の早期実用化

#### 1. 現状と課題

- 軽微や希少な疾病の医薬品開発は、被験者の数が限られているため、比較対照試験などの多くの患者の参加が必要となる臨床試験を実施することが難しく、それが開発の妨げの一因となっている。
- 故では、軽微等患者のこまめな臨床成績など、製薬企業における各種データ(リアルワールドデータ)を活用した効率的な臨床試験を行い、医薬品の実用化の促進を図っている。我が国では活用方法が未整備。

#### 2. 対策

- 国内にも国立高度専門医療研究センターの疾患登録システムやPMDDA(医薬品医療機器総合機構)の医療情報データベース(MID-NET)等のリアルワールドデータの収集・管理中である。
- これらのデータが製薬企業等が適切に活用できる。長期間・高コストの比較対照試験に代えて、少数の被験者による短期間・低コストの臨床試験で、必要な評価が可能となる。

#### 3. 期待できる効果

「ガイドラインを基にしたリアルワールドデータを活用した臨床試験・開発を推進」

臨床前・臨床中      臨床後・臨床中

承認申請      承認後フォローアップ

医薬品・医療機器の承認申請      承認後フォローアップ

革新的医薬品早期実用化の実現

※令和元年産業革命レジストリデータについて、医薬品の承認申請等へ活用するためのガイドライン及び価値性を確保するための実証に関するガイドラインの策定作業を進め、来夏のレジストリに対して相續して開始するなどの体制を構築する。

24

こちらはリアルワールドデータを活用した臨床評価を行う際のガイドライン策定に関するもので、革新的医薬品早期実用化の実現を目指しています。

レジストリに関する相談の新設について	
相談の種類	内容
レジストリ活用相談	承認申請又は再審査・使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方及びその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方を助言するもの
レジストリ使用計画相談	承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等を相談するもの。
レジストリ信頼性調査相談	レジストリを用いた承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、申請前又は製造販売後調査開始前にもそのレジストリの信頼性について確認及び助言を行うもの

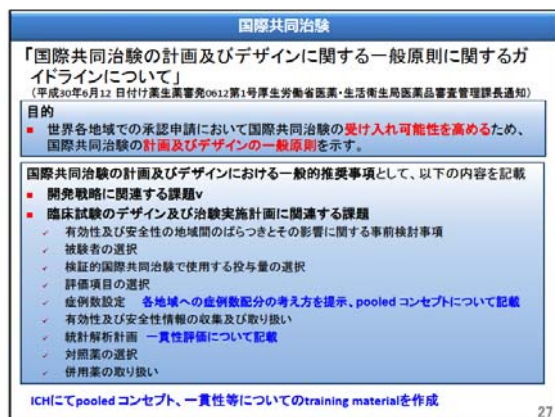
平成31年4月より、PMDAにおいてレジストリ関連の3種類の相談枠が新設されました。レジストリを医薬品等の承認申請に利活用する上での、レジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方についての助言、個別品目の承認申請に用いるための、レジストリ使用計画の妥当性、信頼性等の相談が行われます。

## GCPガイドスの改正について (ICH-E6(R2))

- ICH（医薬品規制協調国際会議）の合意に基づき、ICH-E6（R1）ガイドラインが改正され、「ICH-E6（R2）」：（医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドラインの補遺）が取りまとめられたことを踏まえ、GCP省令（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）に適合した試験等の円滑な実施に当たって参考となるガイダンス（GCPガイダンス）の改正を行う。（以下の通知等を見出し）
  - 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令のガイダンスについて」改訂版について（令和元年7月5日付厚生労働省第705第3号医薬品部審査管理課長通知）
  - 「試験に於ける品質マネジメントに関する基本的考え方について」（令和元年7月5日付厚生労働省第705第5号医薬品部審査管理課長通知）
  - 「試験に於ける品質マネジメントに関する基本的考え方について」（令和元年7月5日付厚生労働省第705第7号医薬品部審査管理課長通知）
  - 「試験に係る書き留め記録について」（令和元年7月5日付厚生労働省第705第8号医薬品部審査管理課長通知）
- 主な改正点は、以下のとおり
  - ① 用語の定義の追加（保証付き複写、システムリバージョン、モニタリング計画書）
  - ② 試験に関する全ての情報に係る原則は、媒体によらず（電子媒体を含め）全ての記録に適用することを明確化
  - ③ 品質管理（Quality Control）及び品質保証（Quality Assurance）を包括する概念である「品質マネジメント（Quality Management）」の導入
    - 試験依頼書等における試験の計画段階からの効率的・革新的な品質確保への取り組みの奨励（被験者保護及び試験結果の信頼性確保に必要不可欠な活動・重点点の取組）
    - モニタリングにおけるリスクに基づき取組の可視化（モニタリングの活用 等）
    - 適切かつ効果的なモニタリング手法の導入により、試験の円滑な実施につなげる
- 本GCPガイダンスの改正については、令和2年1月1日以降に新たに試験態で提出される試験が適用することとされているが、改めての間であっても適用することは差し支えない

今回の改正の主な点は、電子媒体を含め、全ての情報に対して本ガイダンスを適用することを明確化したこと、品質管理と品質保証を包括する品質マネジメントという概念を導入したこと、中央モニタリングの活用等、リスクに基づくモニタリングの取り

組みを明記したこと、があげられます。本改正の内容については、来年以降に新たに治験届が提出されるものに適用することとしておりますが、現時点から適用することを妨げるものではありません。



これまで、国際共同治験については、日本の積極的な参加を推進する観点から、国際共同治験に関する基本的考え方について（平成19年9月28日付け薬食審査第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）等を発出してきたところですが、ICHの合意に基づき、国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインがとりまとめられ、本邦においては、平成30年6月12日に通知が発出されています。

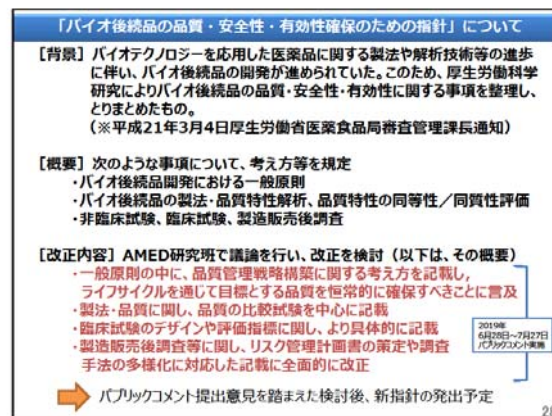
このガイドラインは、各地域での開発時期を同調させ、効率的に開発を進めるためには、どのように国際共同治験を計画すればよいか、世界各地域での承認申請において、国際共同治験の受け入れの可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すことを目的としております。

ガイドラインにおいては、基本的原則に加えて、国際共同治験の計画及びデザインにおける一般的推奨事項として大きく、開発戦略に関連する課題と、臨床試験のデザイン及び治験実施計画に関連する課題について示しています。

内容については、ガイドライン本文を確認いただければと思いますが、臨床試験のデザイン及び治験実施計画に関連する課題として、地域感のばらつきとその影響に関する事前検討事項、被験者、検証的試験での投与量、評価項目の選択、症例数設定等について考え方を提示しており、症例数設定については、pooledコンセプトを含め、各地域への症例数配

分の考え方が記載されています。また、統計解析計画としては、一貫性評価についても記載されています。

また、ICHにおいて、pooledコンセプト、一貫性などについて、training materialを作成しております。



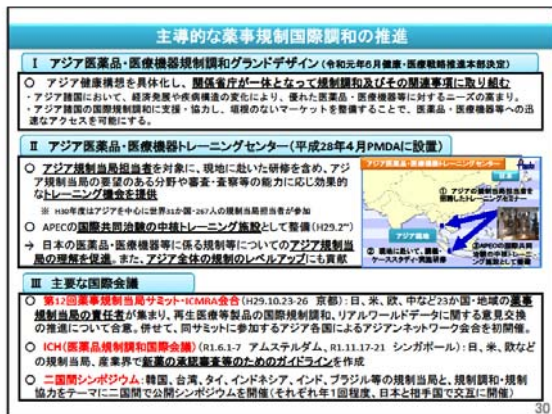
続いて、バイオ後続品の指針について説明させていただきます。

厚生労働省では、バイオ後続品の開発に伴い、厚生労働科学研究によりバイオ後続品の品質・安全性・有効性の確保に関する事項をとりまとめ、指針を発出しておりました。この中で、バイオ後続品の一般原則や、製法、品質、同等性評価、臨床試験、製造販売後調査に関すること等をとりまとめていました。

最近ではバイオ後続品の承認数も増えてきておりまして、現在平成21年に発出した指針を改正するための研究班を設置し、議論を行っているところです。既にパブリックコメントの募集は終了しているところで、今後パブリックコメントに出された意見を踏まえて最終的なとりまとめを行い、新指針を発出する予定です。

### Ⅲ. 国際関係について

次のセッションでは、国際関係での厚生労働省の取組みについて説明します。



このスライドでは国際関係の最近の取組みの概要をまとめています。

1 点目として、本年6月に健康・医療戦略推進本部決定がなされた「アジア医薬品・医療機器規制調和とグランドデザイン」の推進があります。アジア諸国の国際規制調和に支援・協力し、それらの国で医薬品・医療機器等への迅速なアクセスを可能にすることを目指すものです。

2 点目として、平成28年4月にPMDAに設置されたアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターが挙げられます。

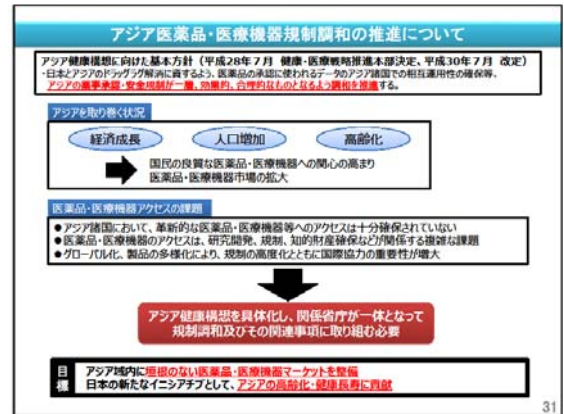
アジアの規制当局担当者を対象に、現地に赴いた研修を含め、審査や安全対策、査察等のトレーニングを提供することで、日本の医薬品・医療機器等に係る規制等についてのアジア規制当局の理解を促進するとともに、アジア全体の規制のレベルアップにも貢献します。

3 点目として、様々な国際会議を通じて、日本が国際規制調和の議論を主導するよう取り組んでいます。

- ・平成29年10月には、「第12回薬事規制当局サミット」を日本が主催しました。世界29か国・地域の薬事規制当局の責任者が集まり、国際規制調和の推進に合意する等様々な成果が得られました。
- ・同サミットに併せて、アジアネットワーク会合をはじめ開催し、本年4月には第2回会合を開催、今後とも継続的に開催していく予定です。
- ・その他に、新薬のガイドラインを作成するICH(アイシーエイチ)や、各国との二国間シンポジウ

ムを通じて、積極的な国際調和の推進を行っています。

このスライドでご紹介した各事項について、もう少し詳しくご紹介します。



平成28年に策定された「アジア健康構想に向けた基本方針」において、アジアにおける医薬品、医療機器の規制の調和を推進することとされました。

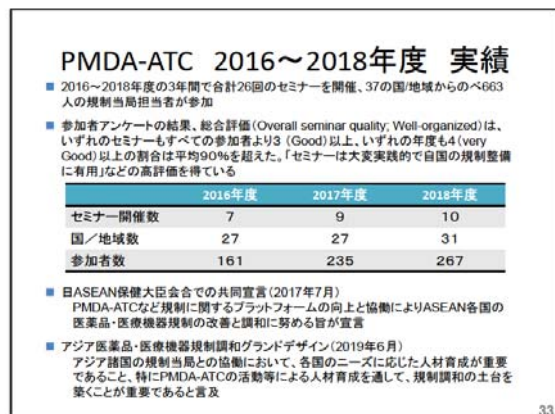
これには、経済成長、人口増加、高齢化などにより、アジア諸国で良質な医薬品・医療機器への関心の高まる一方で、医薬品・医療機器へのアクセスは十分に確保されているとは言えない現状があります。

そこで、アジア健康構想を具体化し、関係省庁が一体となって規制調和とその関連事項に取り組む必要があります。

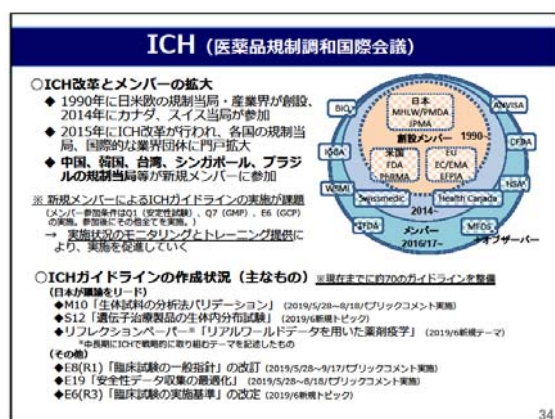
本年6月に策定した「アジア医薬品・医療機器規制調和とグランドデザイン」は、アジア域内に垣根のない医薬品・医療機器マーケットを整備し、日本の新たなイニシアティブとして、アジアの高齢化・健康長寿に貢献することを目標としています。



アジアの規制調和に取り組む中で、PMDAのアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターは、アジア諸国の規制当局担当者が、日本の制度や規制調和の重要性への理解を深めることで、将来のアジア地域の規制調和に向けた基盤作りを進めるとともに、我が国への信頼醸成につなげることを目指すものです。



アジアトレーニングセンターでは、昨年度までの3年間で合計26回のセミナーを開催し、37の国と地域から、のべ663名が参加し、高い評価を得ています。アジア規制調和グランドデザインでも言及されているとおり、各国のニーズに応じた人材育成が重要であり、人材育成を通じて規制調和の土台を築くことが重要と考えています。

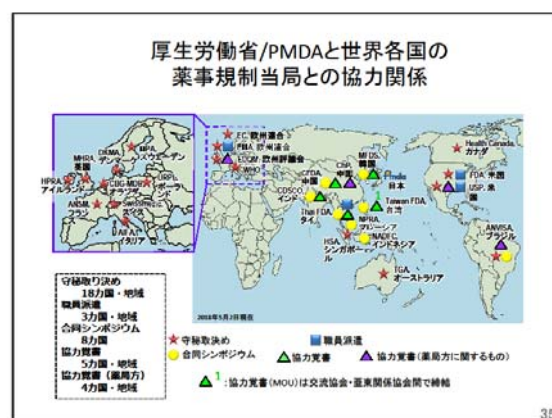


話題が変わりまして、こちらのスライドはICHの活動を紹介しています。

ICHは、従来は日米欧、スイス、カナダが参加して、新薬の試験方法やフォーマット等を共通のガイドラインとして作成することで、医薬品開発や承認審査等の標準化・効率化を実現してきました。

このように以前は先進国だけからなる会議でしたが、医薬品開発・規制のグローバル化に対応するため、平成27年にICH改革が行われ、世界の薬事規制当局や国際的な産業界に参加の門戸が開かれました。

薬事規制当局としては新たに中国、韓国、台湾、シンガポール、ブラジルが参加し、今後はICHガイドラインがグローバルに普及することになります。一方で、新規メンバーによるICHガイドラインの実施はICHのひとつの課題となっています。



最後に、厚生労働省とPMDAが協力関係を結んでいる国を地図で表しました。

米国やEUには職員の派遣、先進国を中心に守秘協定を結んで安全対策に関する守秘情報の交換、アジア各国やブラジルなど新興国とは協力覚書の締結や合同シンポジウムの開催を行っています。

これらの活動により、海外の規制当局から最新の規制情報や知見を入手するとともに、日本の規制やレギュラトリーサイエンスの情報発信を行っています。

## V. その他

最後にその他の項目についてご説明します。

核酸医薬品の品質担保と評価	
「核酸医薬品の品質担保と評価において考慮すべき事項」 (平成30年9月27日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)	
革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業における検討を踏まえ核酸医薬品の品質に関する考慮事項を示した	
主な対象	
■ 化学合成されるオリゴヌクレオチドを有効成分とする医薬品及び化学合成品とコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを有効成分とする医薬品	
核酸医薬品の製造、不純物の管理、規格及び試験方法等に関連する内容	
■ 原薬の製造	
✓ 製造方法及びプロセスコントロール	
✓ 出発物質の管理	
■ 不純物の管理	
✓ オリゴヌクレオチド類似物質のプロファイル評価	
■ 規格及び試験方法	
✓ 核酸医薬における原薬及び製剤の規格として「通常必要と考えられる項目」、「必要に応じて検討すべき項目」	
✓ オリゴヌクレオチド類似物質に関する規格及び試験方法	

37

厚生労働省においては革新的な医薬品、医療機器及び再生医療製品の実用化を促進するため、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施しました。

その1つとして実施された核酸医薬品に関する検討を踏まえて、平成30年9月27日付けで「核酸医薬品の品質担保と評価において考慮すべき事項」という通知を発出しております。この通知の対象は、化学合成されるオリゴヌクレオチドを有効成分とする医薬品及び化学合成品とコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを有効成分とする医薬品であり、核酸医薬品の品質について、製造、不純物管理、規格及び試験方法等に関連する内容となっています。

がん免疫療法開発のガイダンス	
「がん免疫療法開発のガイダンスについて」 (平成31年3月8日付け厚生労働省0308第1号/厚生労働省0308第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長通知)	
革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業における検討を踏まえ、現時点で考えられるがん免疫療法開発において考慮すべき事項を示した	
主な対象	
■ がん治療用ワクチン、エフェクター細胞療法、免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする免疫抑制阻害療法	
4つのパートにおいて、それぞれ考慮すべき事項を提示	
■ 早期臨床試験の考え方	
✓ 早期臨床試験における対象集団、初期投与量、評価項目等	
■ 後期臨床試験の考え方	
✓ 後期臨床試験における試験デザイン(評価項目、対照群、統計解析法)等	
■ がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験及び臨床試験の考え方	
✓ 製造及び品質管理、非臨床安全性試験、効能又は性能を裏付ける試験、体内動態に関する試験等	
■ がん治療用ワクチン・アジュバント非臨床試験ガイダンス	
✓ 非臨床評価における免疫の種差の影響、がん治療用ワクチンの非臨床試験	

38

同様に、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業における検討を踏まえ現時点で考えられるがん免疫療法開発において考慮すべき事項を示す「がん免疫療法開発のガイダンスについて」という通知も発出しております。

このガイダンスはこちらに示す4つのパートに分かれており、それぞれ得られているがん免疫分野の情報やこの分野の今後の発展の方向性も踏まえて、品質管理、非臨床試験、臨床試験において考慮すべき事項を提示しています。

以上で説明を終わります。

ご清聴ありがとうございました。

## 2. 後発医薬品、一般用医薬品等審査業務について

医薬品審査管理課

後発医薬品、一般用医薬品等  
審査業務について

令和元年度医薬品製造販売業等管理者講習会

令和元年10月

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

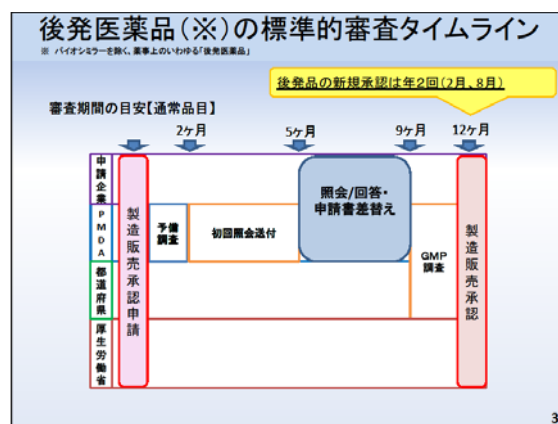
1

「後発医薬品、一般用医薬品等審査業務」についてご説明します。

I. ジェネリック医薬品対策について

2

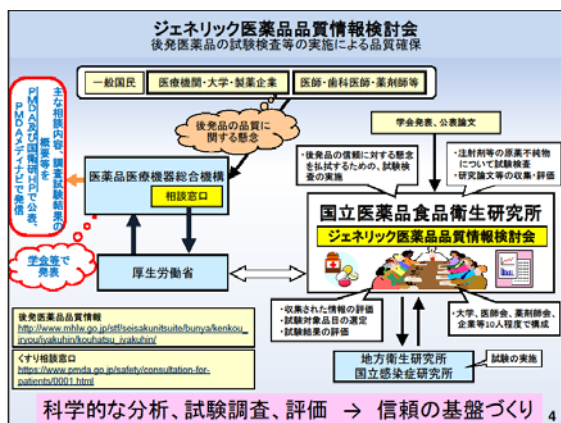
まずはジェネリック医薬品の審査スケジュール及び品質確保に係る対策についてご説明いたします。



まずは後発医薬品の標準的な審査タイムラインについてご説明します。

本年3月に認可されたPMDAの第4期中期計画において、新規品目については令和5年度までに行政側審査期間(70%タイル値)として10か月、通常の一変品目については令和5年度までに総審査期間(55%タイル値)で10ヶ月を掲げているところです。

個別の品目毎に照会回答に要する期間が異なりますので、一律のスケジュールを示すことは難しいですが、目安としては、予備調査に2ヶ月、申請後5ヶ月までに初回照会送付、その後審査が進み申請書差替えに至るまでが申請後9ヶ月、都道府県等のGMP調査を経て、承認まで12ヶ月というのが標準的なタイムラインとなります。ここで、申請資料の不足や新たな試験の実施が必要となった場合には、回答への遅れ等によって審査期間が延び、この標準的タイムラインから外れることになります。なお、申請者側の理由で12ヶ月以上の長期に亘り審査が止まるものについては、標準的審査タイムラインをオーバーしておりますので、滞貨品目として扱わせていただきますのでご了承願います。



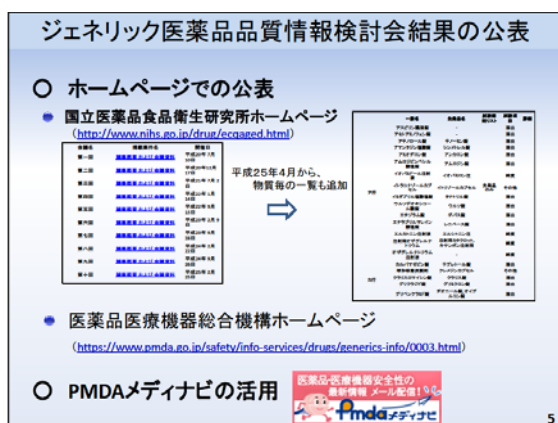
続いて後発医薬品の品質確保に係る取組についてご説明します。

こちらのスライドは、“ジェネリック医薬品品質情報検討会”による取組を示したものです。本検討会は、国立医薬品食品衛生研究所に設置し、年2回、開催しています。

学会発表や研究論文において提起された学術的問題や、PMDAの「くすり相談窓口」に寄せられた意見、情報を学術的に評価し、それらの内容を本検討会に報告させていただいております。

検討を行った結果、確認が必要なものについては、国立医薬品食品衛生研究所、地方衛生試験所及び国立感染症研究所において、実際に試験検査を実施し、検討会に試験結果を報告しています。

本検討会は、ここに示したとおり、後発医薬品の品質に関する情報について、科学的な分析、試験調査、評価を行い、後発医薬品の品質の更なる信頼性の向上を図ることを目的としております。

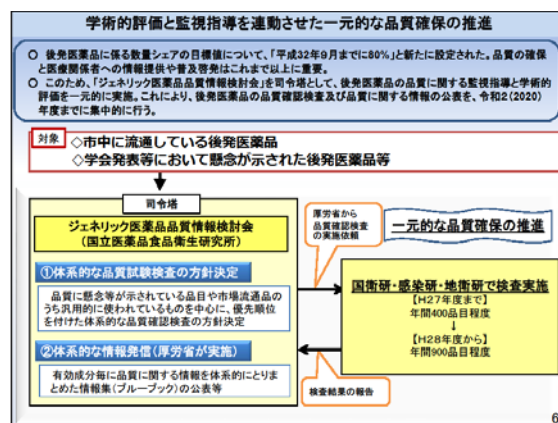


ジェネリック医薬品品質情報検討会の議事内容、配布資料は、国立医薬品食品衛生研究所及びPMDAの

ホームページに掲載されておりますので、ご覧ください。特に、国立医薬品食品衛生研究所ホームページにおいては、ジェネリック医薬品品質情報検討会の専用ページが平成27年6月にリニューアルされ、見やすくなっていますので、ぜひご利用いただければと思います。

また、ホームページにおける検討会結果の公表については、「よりわかりやすい情報提供」という観点から平成25年4月より物質毎の一覧も追加しております。

さらに、「臨床現場へより積極的に情報提供」を行うため、平成25年10月に開催された第11回検討会より、PMDAメディナビを活用したメールでの情報配信も行っています。



2020年9月までに、後発医薬品の使用割合を80%と設定されました。

先の「骨太の方針2015」を受けて、「医薬品産業強化総合戦略」が策定された訳ですが、関連して医薬・生活衛生局としては、更なる品質確保の強化として、この「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を司令塔として、後発医薬品の品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施することとしています。

具体的には、ジェネリック医薬品品質情報検討会において、体系的な品質試験検査の方針決定と学術的評価の強化を行うものです。また、今年度から新たに化成品に加えてバイオシミラーについても対象に加えることについて、本年2月の検討会において報告を行っております。

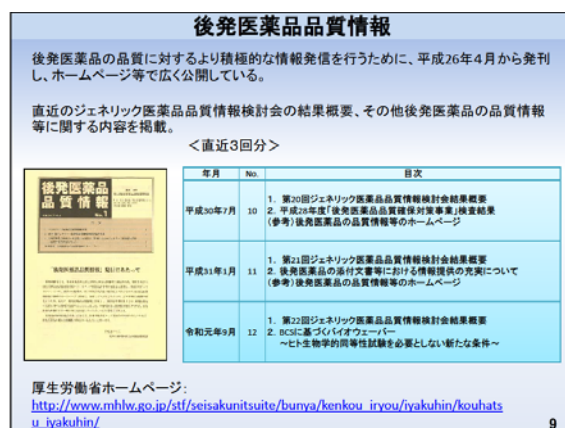
その結果について、有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめた情報集「医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）」の公表等を令和2（2020）年までに集中的に行う予定です。



ブルーブックについては、平成29年3月末から、ジェネリック医薬品品質情報検討会のホームページの中で公表を開始しております。原則として同一有効成分・同一剤形ごとにシートを作成しており、内容としては、後発医薬品の選択の際等の参考となる溶出挙動の類似性、生物学的同等性など品質関連情報の他、共同開発情報に関する情報を掲載しています。令和2年度までに順次データシートの掲載を行う予定です。



また、ブルーブックと連動して、ブルーブック連携データベースも公表を開始しております。各製品の効能・効果、用法・用量、規格、添付文書等の確認の他、添加物、薬価等を一覧で比較することが可能となっております。



また、平成26年4月から、情報の複線化とさらなるアクセス向上を目指し、医療関係者および後発医薬品を使用する一般の方を対象とした「後発医薬品品質情報」という冊子を発刊し、ホームページでの公開及びメディアナビ配信等を行っています。令和元年9月までにNo. 12まで発行しています。

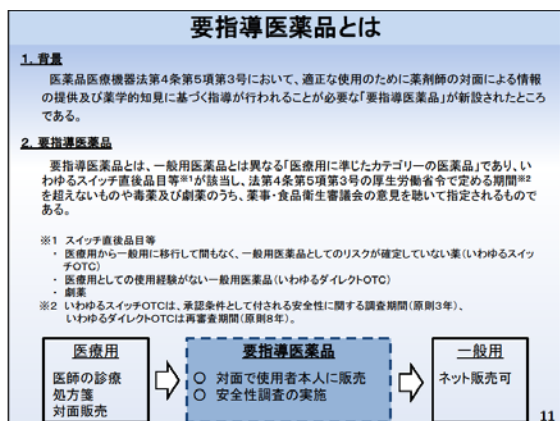
内容としては、直近のジェネリック医薬品品質情報検討会の結果概要、専門家による生物学的同等性試験等の考え方等に関する紹介記事、PMDAお薬相談窓口によるコラム等を掲載するとともに、参考情報として、後発医薬品の品質情報等のホームページを紹介しています。

このような媒体を活用しつつ、後発医薬品に係る品質情報の積極的な情報提供に努めていきたいと考えています。

## II. OTC医薬品等の普及について

1. 要指導医薬品の指定等について
2. 一般用医薬品承認基準の改正について
3. 医薬部外品の承認基準の改正について

OTC医薬品等の普及について、ご説明します。



### 一般用医薬品の承認基準

		【基準通知】	【地方委任告示】
1	かぜ薬	昭和45年9月30日	昭和45年10月19日
2	解熱鎮痛薬	昭和47年11月25日	昭和47年12月26日
3	鎮咳去痰	昭和51年11月25日	昭和59年5月29日
4	胃腸薬	昭和55年4月22日	平成7年3月22日
5	瀉下薬	昭和57年5月17日	昭和59年5月29日
6	鎮痒薬	昭和59年6月1日	昭和60年3月26日
7	眼科用薬	昭和61年7月29日	昭和61年7月29日
8	ビタミン主薬製剤	昭和63年2月1日	昭和63年3月26日
9	浣腸薬	昭和63年2月1日	昭和63年3月26日
10	駆虫薬	平成元年3月28日	平成元年3月28日
11	鼻炎用点鼻薬	平成3年2月1日	平成3年3月29日
12	鼻炎用内服薬	平成5年1月29日	平成5年1月29日
13	外用痔疾用薬	平成7年3月22日	平成7年3月22日
14	みずむし・たむし用薬	平成10年5月15日	平成10年5月15日
15	鎮痒消炎薬	平成23年11月1日	平成24年1月19日
16	漢方製剤	平成29年3月28日	平成29年3月28日
17	生薬製剤	平成29年12月21日	平成29年12月21日

13

まず、要指導医薬品についてご説明します。

適正な使用のために薬剤師の対面による情報の提供及び薬学的知見に基づく指導が行われることが必要なものとして、医療用医薬品に準じた新たなカテゴリーとして、要指導医薬品が設けられました。

いわゆるスイッチ直後品目等、厚生労働省令で定める期間、つまり承認条件が付された製造販売後調査期間を超えないものや、劇薬及び毒薬のうち、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて指定されたものが該当します。



こちらのスライドでは、厚労省のHPにて要指導医薬品一覧について情報提供させていただいていることの紹介になります。

参考として、要指導医薬品の承認情報をお示ししておりますが、その販売開始日や調査期間の変更（延長が多い）等が行われた場合には、当該サイトにおいて随時更新予定としております。

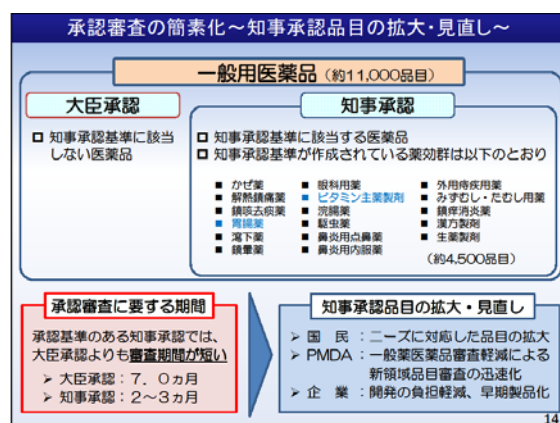
次に、一般用医薬品の承認基準についてご説明いたします。

一般用医薬品については、17の承認基準があり、承認基準内の品目は都道府県知事が承認を行うものとなっております。

平成29年度は、平成27年12月22日に閣議決定された「平成27年の地方からの提案等に対する対応方針」において、一部の一般用単味生薬製剤の承認権限を都道府県知事に移譲することとされており、平成29年12月21日に一部の「単味生薬製剤」を知事承認告示に追加する改正を行いました。

また、承認基準については、定期的な見直しを行うこととしており、本年5月30日付で、ビタミン主薬製剤、胃腸薬の承認基準について一部改正を行いました。

今後も既存の承認基準の見直しを行うとともに、新たな承認基準の作成を検討していく予定です。



現在の一般用医薬品の承認審査に要する期間は大臣承認で7.0ヶ月、知事承認で2～3ヶ月と審査期間が短くなっています。

知事承認品目の拡大・見直しを行うことによって、国民にとって、ニーズに対応した品目の拡大、PMDAにとって、審査軽減による新領域品目審査の迅速化、企業にとって、開発の負担軽減、早期製品化というメリットが生まれることから、随時、知事承認品目の拡大・見直しを行っているところです。

**ビタミン主薬製剤製造販売承認基準の一部改正**

○有効成分の追加  
新規有効成分については、配合の実績調査（JAPIC一般用医薬品集）において承認前例が確認できた成分を取り込んだもの。

- ・メコバラミン
- ・ヘプロニカート
- ・コウジン
- ・トウキ
- ・ボウイ

○効能効果の改正  
平成28年に改正したビタミン含有保健剤の承認基準と同様に、使用者に解りやすい効能表現とするために効能の読替えを行うもの。

○その他  
名称等について日本薬局方の改正等を踏まえ記載整備を行ったもの。

15

ビタミン主薬製剤の承認基準の改正です。改正内容は大きく2つあります。1点目は、有効成分の追加です。配合の実績調査において承認前例が確認できた「メコバラミン」「ヘプロニカート」「コウジン」「トウキ」「ボウイ」を取り込んでいます。2点目は、効能効果の改正です。平成28年に部外品のビタミン含有保健剤の効能効果を見直したのに続き、使用者にわかりやすい表現へと改正を行いました。

3点目として、その他の成分名などを日本薬局方の改正等を踏まえ記載整備しています。

**ビタミン主薬製剤製造販売承認基準の一部改正**

○効能効果の改正の例

製剤	新	旧
ビタミンA主薬製剤 ビタミンAD主薬製剤 (共通部分)	次の症状の緩和： 目の乾燥感 夜盲症（とり目、暗所での見えにくさ） (略)	次の症状の緩和： 目の乾燥感 夜盲症（とり目） (略)
ビタミンE主薬製剤	更年期における次の諸症状の緩和： 肩・首すじのこり、冷え、手足のしびれ、のぼせ、ほてり (略)	更年期における次の諸症状の緩和： 肩・首すじのこり、冷え、手足のしびれ、のぼせ (略)
ビタミンB <sub>1</sub> 主薬製剤	次の諸症状の緩和： 神経痛、筋肉痛、関節痛（肩・腰・肘・膝痛、肩こり、五十肩など）、手足のしびれ、便秘、眠精疲労（ <b>女性性女目の疲れ及びそれに伴う目のかすみ、目の奥の痛み</b> ） (略)	次の諸症状の緩和： 神経痛、筋肉痛、関節痛（腰痛、肩こり、五十肩など）、手足のしびれ、便秘、眠精疲労 (略)

16

効能効果の改正の例をお示ししています。

例えば、ビタミンA主薬製剤では、「目の乾燥感」を「目の乾燥」、夜盲症の（ ）に「暗所での見えにくさ」を追加しています。

**関連通知等**

- 「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施行令第80条第2項第5号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品の種類等の一部を改正する件について」（令和元年5月30日薬生発0530第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）
- 「ビタミン主薬製剤製造販売承認基準の一部改正について」（令和元年5月30日薬生発0530第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）
- 「都道府県知事が承認するビタミン主薬製剤の製造販売承認事務の取扱いについて」（令和元年5月30日薬生発0530第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- 「ビタミン主薬製剤製造販売承認基準の運用及び審査上の留意点について」（令和元年5月30日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）  
→「「ビタミン主薬製剤製造販売承認基準の運用及び審査上の留意点について」の一部訂正について」（令和元年6月28日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）
- 「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について」（令和元年5月30日薬生発0530第11号・薬生安発0530第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課/医薬安全対策課長通知）

17

ビタミン主薬製剤の承認基準改正に関連する通知はスライドのとおりです。

4番目の「ビタミン主薬製剤製造販売承認基準の運用及び審査上の留意点において、ビタミン主薬製剤のうち、チュアブル錠については、知事承認外という記載がありましたが、平成7年から知事品目の範囲としていたことから訂正の事務連絡を追加で発出しています。

その他、ヘプロニカートについては、妊婦・妊娠している婦人への安全性が確立されていないため投与禁忌とする使用上の注意の一部改正を行っています。

**胃腸薬製造販売承認基準の一部改正**

○木クレオソートの分類変更

基準等	施行	有効成分名	分類
胃腸薬製造（輸入）承認基準	昭和55年4月22日	クレオソート	止瀉剤（殺菌剤）
第15改正日本薬局方	平成18年3月31日	クレオソート	医薬品各条（化学薬品等）
第16改正日本薬局方	平成23年3月24日	木クレオソート	医薬品各条（化学薬品等）
第17改正日本薬局方	平成28年3月7日	木クレオソート	医薬品各条（生薬等）
胃腸薬製造販売承認基準	平成31年5月30日	木クレオソート	止瀉剤（生薬）

日本薬局方に合わせて、承認基準における有効成分名を「木クレオソート」に変更し、分類を「止瀉剤（生薬）」に移項したものを。

○その他  
名称等について日本薬局方の改正等を踏まえ記載整備を行ったもの。

18

胃腸薬の承認基準の改正です。今回の改正は「木クレオソート」の日局での扱いの変更に伴うものになります。

木クレオソートは第17改正において、分類が「医

薬品各条（化学薬品等）」から「医薬品各条（生薬等）」に変更されたことから、承認基準における分類を「止瀉剤（生薬）」に変更を行いました。

その他、ビタミン主薬製剤と同様に成分名等の記載整備を行っています。

関連通知等

○「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施行令第80条第2項第5号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品の種類等の一部を改正する件について  
(令和元年5月30日薬生発0530第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

○「胃腸薬製造販売承認基準の一部改正について」  
(令和元年5月30日薬生発0530第7号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

○「都道府県知事が承認する胃腸薬の製造販売承認事務の取扱いについて」  
(令和元年5月30日薬生薬審発0530第7号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)

○「厚生労働大臣が承認する胃腸薬の製造販売承認申請について」  
(令和元年5月30日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)

19

胃腸薬の承認基準改正に関連する通知はスライドのとおりです。

ケイヒ製剤の広告等における取扱いについて  
(平成30年10月23日医薬品審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡)

ケイヒ製剤の効能効果：  
(1) (略)  
(2) 口渇、のどの渇き、糖尿病

「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」  
(平成27年12月25日薬生審査発1225 第6号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)

1 効能又は効果（以下「効能等」という。）について  
ガイダンス通知において、ケイヒ末の効能等として記載している「口渇、のどの渇き、糖尿病」は、従来より漢方製剤で用いられていたケイヒ末の効能等について、最新の科学的知見を補足したものです。  
一般的にケイヒ末は、小腸からの糖の吸収を遅くし、食後血糖の上昇を緩やかにする作用を有すると考えられています。そのため、同通知においてケイヒ末の効能等として記載している「糖尿病」は、**糖尿病の治療のための治療又は予防を指すものではありません。**

20

生薬のケイヒ製剤についてです。昨年10月に当課と監視指導・麻薬対策課連名で「ケイヒ製剤の広告等における取扱いについて」という事務連絡を発出しております。ケイヒ製剤については、「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」により、「口渇、のどの渇き、糖尿病」の効能効果で承認しているところです。この「糖尿病」について補足したものになります。ケイヒ末は、小腸からの糖の吸収を遅くし、食後血糖の上昇を緩やかにする作用を有すると考えられているため、ケイヒ末の効能の「糖尿病」は、あくまでも糖尿病の治療のための治療又は予防を指すものではありません。

ケイヒ製剤の広告等における取扱いについて

2 広告表現について  
ケイヒ製剤の広告を行う際は、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66条第1項及び医薬品等適正広告基準の趣旨及び内容を踏まえ、以下の点に留意願います。

(1) 作用機序、効能等の表現、**販売名を組み合わせた表現**により、糖尿病の治療のための治療又は予防に用いられるような誤解を招く広告は厳に慎むこと。

(2) **糖尿病の治療のための治療又は予防に用いる医薬品ではない**旨の記載の付記又は標榜を必ず行うこと。

(3) 糖尿病の効能効果に対応する広告上の訴求表現としては、「食後血糖の上昇抑制及び血糖上昇に伴う口渇、のどの渇きの緩和」といった趣旨に留めること。

21

広告を表現するにあたっては、・ガイダンス通知で示している科学的見地に基づかない作用機序、効能等の表現、販売名を組み合わせた表現により、効能等が承認された範囲を超えると暗示させることは、厳に慎むこと。・糖尿病の治療のための治療又は予防に用いる医薬品ではない旨の記載の付記又は標榜を必ず行うこと。・糖尿病の効能効果に対応する広告上の訴求表現としては、「食後血糖の上昇抑制及び血糖上昇に伴う口渇、のどの渇きの緩和」といった趣旨に留めること。を厳守していただくよう、お願いしているところです。

医薬部外品の製造販売基準・地方委任告示

	【基準通知】	【地方委任告示】
染毛剤	平成 3年 5月14日	平成 6年 6月 2日
パーマ剤・ウェーブ用剤	平成 5年 2月10日	平成 6年 6月 2日
薬用歯みがき類	平成 6年 3月15日	平成 6年 6月 2日
清浄綿	平成 9年 3月24日	平成 6年 6月 2日
浴用剤	平成10年 3月24日	平成23年 6月27日
健胃清涼剤	平成11年 3月12日	平成 6年 6月 2日
ビタミン剤	平成11年 3月12日	平成 6年 6月 2日
あせも・ただれ用剤	平成11年 3月12日	平成23年 6月27日
うおのめ・たご用剤	平成11年 3月12日	平成23年 6月27日
かさつき・あれ用剤	平成11年 3月12日	平成23年 6月27日
カルシウム剤	平成11年 3月12日	平成23年 6月27日
のど清涼剤	平成11年 3月12日	平成23年 6月27日
ビタミン含有保健剤	平成11年 3月12日	平成23年 6月27日
ひび・あかざれ用剤	平成11年 3月12日	平成23年 6月27日
生理処理用品	平成20年 3月18日	平成 6年 6月 2日

※医薬部外品のうち、一部の種類については、承認基準を定めており、承認権限が都道府県知事に委任されている。

22

このスライドでは、医薬部外品の承認基準について示しております。

医薬部外品については、その1部の種類に「承認基準」が定められており承認権限が都道府県知事に委任されています。

平成27年3月に、染毛剤、パーマ剤・ウェーブ用剤、薬用歯みがき類、浴用剤、生理処理用品の5つの基準の内容を見直し、承認前例に基づく配合ルールの見直しや、用語の整理、引用規格の整理、添加物の整理、所要の記載整備などの改正を行って

います。

また、平成29年2月にパーマネント・ウェーブ用剤、同年3月にビタミン含有保健剤の基準を改正しています。平成27年3月に改正した5つの承認基準については、5年ごとの見直しをしていることから、今後改正を検討する予定としています。

### Ⅲ. 日本薬局方の改正について

23

次に、日本薬局方（にほんやつきょくほう）の改正についてご説明いたします。

#### 日本薬局方の改正について

- 日本薬局方は、医薬品医療機器法（昭和35年法律第145号）第41条第1項の規定に基づき、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める医薬品の規格基準書である。
- 日本薬局方は、定期的に全面見直しを行う。

##### （参考）医薬品医療機器法第41条第2項

厚生労働大臣は、**少なくとも十年ごとに**日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。

24

日本薬局方は、医薬品医療機器法第41条第1項の規定に基づき、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める医薬品の規格基準書であり、

定期的に全面見直しを行うとされており。また、同法第41条第2項において、少なくとも10年ごとに全面にわたっての改定手続きを踏むようされていますが、ご存じのとおり、近年は5年ごとの全面改正をさせて頂いているところです。

#### 日本薬局方の改正方針

平成28年 8月 薬事・食品衛生審議会 答申  
平成28年10月 医薬品審査管理課 事務連絡

##### <第十八改正日本薬局方作成の5本の柱>

- ① 保健医療上重要な医薬品の全面的収載
- ② 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- ③ 医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進
- ④ 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- ⑤ 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及

25

現在地点では第17改正の第2追補が告示・施行されているところですが、第18改正にあたっては平成28年に事務連絡された「第十八改正日本薬局方作成基本方針」に基づいて進められております。

作成基本方針においては、スライドに記載の「保健医療上重要な医薬品の全面的収載」などの5本の柱が定められております。

#### 第十七改正日本薬局方第二追補・全体概要

	第一追補	第二追補による増減・改正	第二追補
通則	48箇条	3改	48箇条
生薬総則	10箇条	—	10箇条
製剤総則：[1]製剤通則	11箇条	—	11箇条
製剤総則：[2]製剤包装通則	3箇条	—	3箇条
製剤総則：[3]製剤各条	52	1増1改	53
製剤総則：[4]生薬関連製剤各条	8	—	8
一般試験法	* 81	4増3改	85
医薬品各条	1,977	(化学薬品等)33増3減36改 (生薬等)1増41改	2,008
参考情報	55	4増3減6改	56

\* 一般試験法の数とは試験法のみ。

26

こちらは第十七改正日本薬局方第二追補の全体概要を記しております。

左端の列が各項目、その次の列が第一追補までの総収載数、そして第二追補による増減・改正数、右端の列が第二追補の総収載数を示しております。

第二追補で医薬品各条が2000を超える品目数となっております。

通則		
項目	区分	概要
5		医薬品各条における製剤の有効期間を参考扱い
13	改正	リアルタイムリリース試験の位置付けを示した
46		有効期限に関する最終有効年月の表示規定を削除

参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」

27

これからは第二追補での各項目の改正概略について、説明させていただきます。第二追補では3つの通則が改正されました。

医薬品各条において各規格を定めていますが、製剤処方や容器・包装などの工夫により医薬品の安定性は異なるので、医薬品各条で規定されている製剤の有効期間は適否の判断基準としない改正を通則5で行いました。

また通則13ではリアルタイムリリース試験に関する記載を盛り込む改正などをしております。

通則13の改正と併せて、参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」も改正しております。

こちらに、リアルタイムリリース試験の医薬品各条への適用に際する留意点も追記され、通則13と相互補完的にリアルタイムリリース試験による品質管理法を示しております。

製剤総則		
項目	区分	備考
3.1. 注射剤	改正	一般試験法(新規のリボソーム注射剤)を引用
3.1.4. リボソーム注射剤	新規	DDSに関連した剤形の追加

DDS: Drug Delivery system

一般試験法  
「タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法」

記載整備

28

こちらは製剤総則です。改正が1件、新規が1件となります。近年、DDSに関連した剤型も製剤各条に追加するよう検討しており、今後新たにリボソーム製剤を追加しました。

また、注射剤は、リボソーム注射剤の新規収載、一般試験法に「タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法」が新規収載されたことに伴う、記載整備をしております。

一般試験法		
試験法のみ記載		
項目	区分	備考
2.01 液体クロマトグラフィー	改正	モノリス型カラムの追記
2.26 ラマンスペクトル測定法	新規	工程内管理試験
2.46 残留溶媒	改正	ICH-Q3C改正対応
2.51 導電率測定法	改正	国際調和試験法への置換
2.66 元素不純物試験法	新規	ICH-Q3D関連
6.16 半固形剤の流動学的測定法	新規	展延性試験法／稠度試験法
6.17 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法	新規	タンパク質医薬品注射剤を対象とした光遮蔽粒子計数法

※6つの標準品について、国立感染症研究所から厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品へと移管

29

こちらは一般試験法です。新規が4件、改正が3件となります。

ラマンスペクトル測定法やICH-Q3D関連の規定を盛り込んだ元素不純物試験法などを新規収載しております。

また改正したものとしては、モノリス型カラムの追記をした、液体クロマトグラフィー、ICH-Q3Cの改正に併せて改正した残留溶媒、国際調和試験法へと改正した導電率測定法といった内容になります。

2.66元素不純物試験法	
○第十八改正日本薬局方作成基本方針	
国際的動向を踏まえた不純物の管理に係る整備	
・リスクを踏まえた不純物の管理	
→特にICH-Q3Dを踏まえた管理について、国際的な動向を踏まえ、日本薬局方への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り組む。	
一般試験法 参考情報	2.66元素不純物試験法 製剤中の元素不純物の管理

30

新規収載された元素不純物試験法について、補足説明をさせていただきます。

第十八改正日本薬局方作成基本方針において、国際的動向を踏まえた不純物の管理に係る整備を掲げております。

リスクを踏まえた不純物の管理、特にICH-Q3Dを踏まえた管理について、欧米等の国際的な動向を踏ま

え、日本薬局方への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り組むとしております。

そこで今般の第二追補において、一般試験法中に2.66元素不純物試験法、参考情報に限度値などを示した元素不純物の管理を規定することで、ICH-Q3Dに準ずる管理の本格適用前に、まずは考え方を示しました。

また、試験法についてはPDG、日米欧三薬局方調和検討会議において、国際調和を検討しております。

医薬品各条		
新規収載(計34品目)		
種類	品目数	各条名
化学薬品 抗生物質	31	イリノテカン塩酸塩水和物、ガチフロキサシン水和物、ガチフロキサシン点眼液、シロップ用クラリスロマイシン、ゲンタマイシン硫酸塩注射液、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ジクロフェナクナトリウム坐剤、シタグリブチンリン酸塩水和物、シタグリブチンリン酸塩錠、注射用セファロチンナトリウム、セフィキシム細粒、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠、ドリベナム水和物、注射用ドリベナム、ノルトリプチリン塩酸塩錠、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠、バルプロ酸ナトリウム徐放錠A、バルプロ酸ナトリウム徐放錠B、フェロジピン、フェロジピン錠、プロムフェナクナトリウム水和物、プロムフェナクナトリウム点眼液、ペラバミル塩酸塩注射液、ボラブレジン、ボラブレジン顆粒、ミノサイクリン塩酸塩顆粒、ラノコナゾール、ラノコナゾール外用液、ラノコナゾール軟膏、ラノコナゾールクリーム、リトリン塩酸塩注射液
添加物	2	エチルセルローズ、ヒドロキシエチルセルローズ
生薬等	1	興葉黄湯エキス

こちらからは医薬品各条の改正状況です。新規収載予定品目として、化学薬品、抗生物質が31品目、添加物が2品目、生薬等が1品目となります。

収載削除(計3品目)		
種類	品目数	各条名
化学薬品 抗生物質	1	複方ビタミンB散
生物薬品	2	乾燥破傷風ウマ抗毒素、沈降はぶトキソイド
添加物	0	
生薬等	0	

医薬品承認整理が行われており、本邦における流通実態が確認されていない医薬品各条を削除。

こちらの3品目は収載削除されたものを示しております。承認整理が行われており、本邦における流通実態が確認されていない医薬品各条を削除しました。

参考情報		
新規収載		
項目	区分	備考
製剤中の元素不純物の管理	新規	ICH-Q3D関連
宿主細胞由来タンパク質試験法	新規	サンドイッチ免疫学的方法
化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方	新規	ICH-Q3A/B関連
クオリティ・バイ・デザイン(QbD)、品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質システム(PQS)に関連する用語集	新規	ICH Qカルテット関連

こちらは参考情報の改正内容です。

先ほどの説明にもありました「製剤中の元素不純物の管理」、「宿主細胞由来タンパク質試験法」、「化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方」、「クオリティ・バイ・デザイン、品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関連する用語集」といった4つの参考情報が新規収載されました。

改正・削除		
項目	区分	備考
タンパク質定量法	改正	国際調対象からの除外
遺伝子情報を利用する生薬の純度試験	改正	各条の改正内容を反映
日本薬局方収載生薬の学名表記について	改正	各条の改正内容を反映
製薬用水の品質管理	改正	記載整備(培地性能試験)
医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方	改正	ICH Qカルテット関連
第十七改正日本薬局方における国際調和	改正	各条/試験法の改正内容を反映
最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース	削除	GMP関連参考情報
培地充填試験(プロセスシミュレーション)	削除	GMP関連参考情報
無菌医薬品製造区域の環境モニタリング	削除	GMP関連参考情報

改正及び削除される参考情報は、こちらにお示しする項目です。

「タンパク質定量法」は国際調対象からの除外に伴う改正、「遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」と「日本薬局方収載生薬の学名表記について」は、各条の改正内容を反映するもの、「製薬用水の品質管理」は、培地性能試験に係る記載整備を行うものです。

「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」は、先ほど通則13の説明の中でもご紹介しましたが、日局におけるリアルタイムリリース試験の位置づけを明確化するため、ICHQ8からQ11を参考に、近年主流になりつつある医薬品品質の管理戦略の考え方

を取り入れました。

「第十七改正日本薬局方における国際調和」は、各条や試験法の改正内容を反映したものになります。

関連通知等

○「第十七改正日本薬局方第二追補の制定等について」  
(令和元年6月28日薬生発0628第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

○「第十七改正日本薬局方第二追補の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」  
(令和元年6月28日薬生薬審発0628第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)

○「第十七改正日本薬局方第二追補の制定により削除された参考情報の取扱いについて」  
(令和元年6月28日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課/監視指導・麻薬対策課事務連絡)

35

こちらに関連する第二追補に係る通知を記しております。改正概略等を記した局長通知、承認申請等の取扱いを記した課長通知、第二追補で削除された参考情報の取扱いを記した医薬品審査管理課、監視・指導麻薬対策課の連名事務連絡があります。

日本薬局方の改正経過・今後の予定

<日本薬局方の経過・今後の予定>

平成28年3月7日

第十七改正日本薬局方 告示

平成28年4月1日

第十七改正日本薬局方 施行

平成28年7月19日

日本薬局方部会  
(審議 第十八改正日本薬局方作成基本方針)

平成28年8月19日～  
9月18日

パブリックコメント

平成28年9月30日

薬事分科会(報告)

平成29年12月1日

第十七改正日本薬局方第一追補 告示、施行

令和元年6月28日

第十七改正日本薬局方第二追補 告示、施行

令和3年春頃

第十八改正日本薬局方 告示、施行

36

局方の改正経過・今後の予定について、ご説明いたします。

こちらは第十七改正日本薬局方以降の改正経過・今後の予定を記しております。

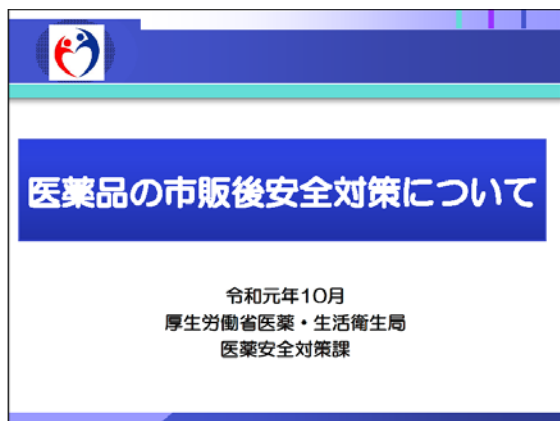
現在は、第十八改正日本薬局方の告示・施行に向けて動いており、令和3年春頃に第十八改正日本薬局方が告示、施行を予定しております。

以上で説明を終わります。

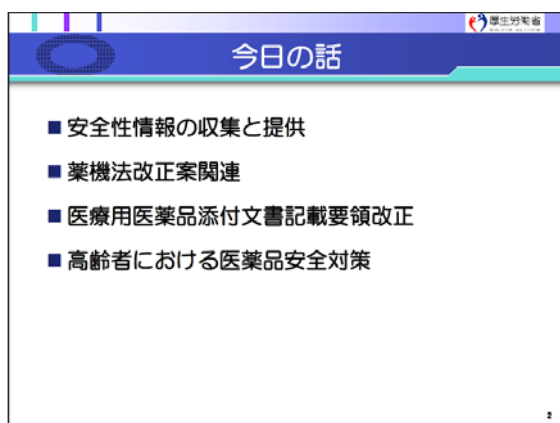
ご清聴ありがとうございました。

### 3. 医薬品の市販後安全対策について

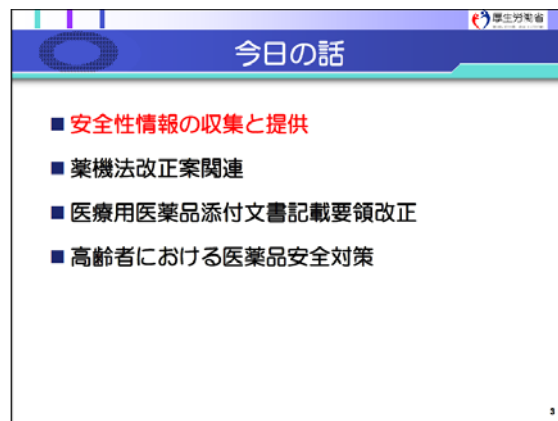
医薬安全対策課



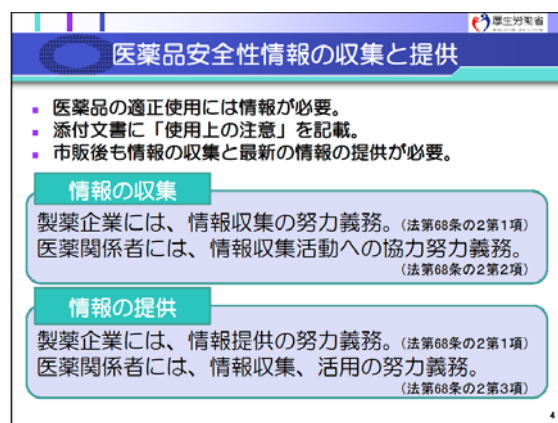
平素は、医薬品の安全対策にご協力いただきありがとうございます。



本日は、医薬品の市販後安全対策として、安全性情報の収集と提供、薬機法改正案関連、医療用医薬品添付文書記載要領改正、高齢者における医薬品安全対策の4点について説明します。

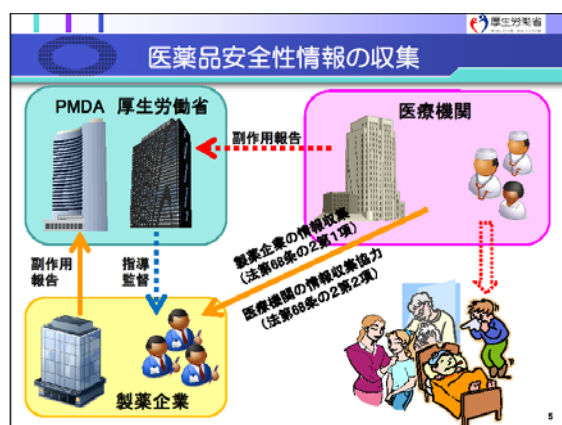


まず始めに、安全性情報の収集と提供についてお話をさせていただきます。

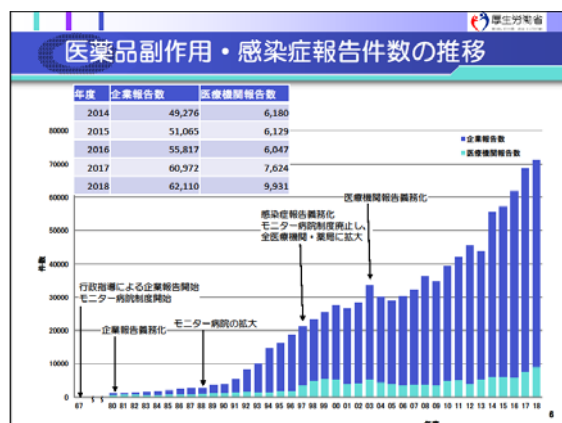


医薬品は、使い方によっては、目的とする効果を十分に発揮しなかったり、副作用が発生する場合があります。信頼性の高い情報を収集し、適正な使用方法を検討し、それに基づき使用することが必要です。このため、製薬企業は、臨床現場での使用状況や副作用の情報を収集し、その情報を検討し、副作用の発生が抑えられるよう添付文書に「使用上の注意」を記載しています。臨床現場においては、市販後も適正使用のための情報を収集することや、製薬企業等から添付文書を含めた最新の情報の提供を行うことが必要です。

医薬品医療機器法第68条の2においては、情報の収集について、製薬企業には、情報収集の努力義務、医薬関係者には、製薬企業が行う情報収集活動への協力努力義務が課せられており、また、情報の提供について、製薬企業には、情報提供の努力義務、医薬関係者には、情報の収集、活用、努力義務が課せられています。



医薬品医療機器法第68条の2に基づき、製薬企業のみなさんにより、医師、薬剤師等から副作用等の情報が収集・検討され、その結果は製薬企業から医師、薬剤師等へ情報提供され、医薬品の適正使用のために医療現場で活用されているところです。



なお、PMDAに報告される国内の医薬品副作用・感染症報告の件数は年々増加しており、1967年の制度開始以降、1980年代には数百から数千件であったものが、制度の変遷を経て、2018年度には約72,000件となっています。内訳としては、医療機関報告が10,000件程度であり、ほとんどが企業報告です。これらの副作用の情報は、未知の副作用について添付文書へ

の記載が必要ないか、医療機関への新たな注意喚起が必要ないかなどの検討が可能になるよう、詳細な情報の収集が必要です。

### 重篤副作用報告から次の安全対策を

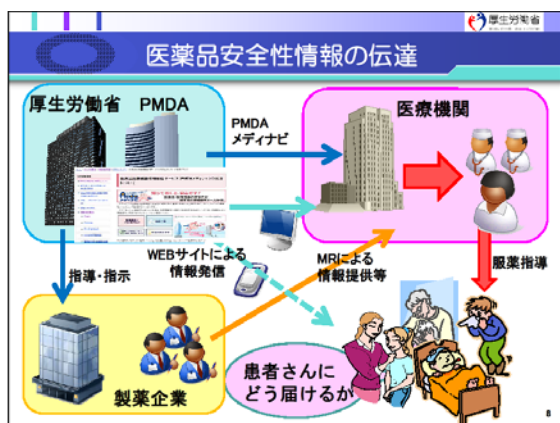
貴重な副作用症例の情報を最大限に活かして、次の安全対策を常に考える

- ☒ 医療現場からの重篤副作用症例が漏れなく伝えられる
- ☒ 報告される重篤副作用症例の詳細な経過情報の入手
- ☒ 外部専門家も含めた評価
- ☒ 考えられる防止策、早期発見策の検討
- ☒ 医療現場への情報の効果的なフィードバックの検討
- ☒ 注意喚起の徹底・繰り返しのリマインド
- ☒ 安全対策の効果の判定

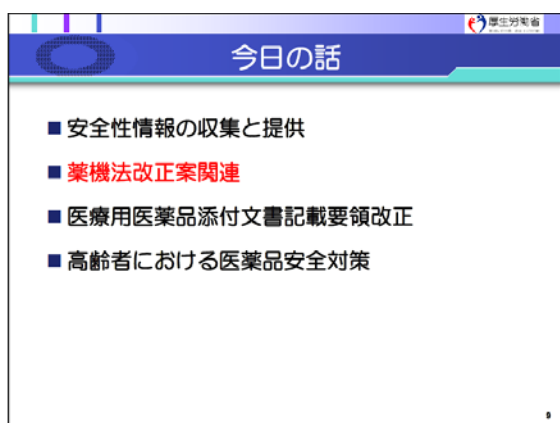
医薬品は承認された時点では情報が限られ、安全性に関する情報が十分とは言えません。先般の薬事法改正によって、安全対策が強化され、また、医薬品を取り巻く、製薬企業をはじめ国、自治体、医療提供者、患者に至るまでその責務が規定されました。私たち、私たちの家族、親しい人々が使うかも知れない医薬品が、より安心に、より安全に使用されるよう、関係者による一步一步の努力が必要です。その中で、医薬品の製造販売あるいは製造に関わる皆様に求められるのは、具体的には

- ・医療現場からの重篤副作用症例が漏れなく安全管理統括部門に伝えられること
- ・報告される重篤副作用症例の詳細な経過情報の入手
- ・外部専門家も含めた評価
- ・考えられる防止策、早期発見策の検討
- ・医療現場への情報の効果的なフィードバックの検討
- ・注意喚起の徹底・繰り返しのリマインド
- ・安全対策の効果の判定

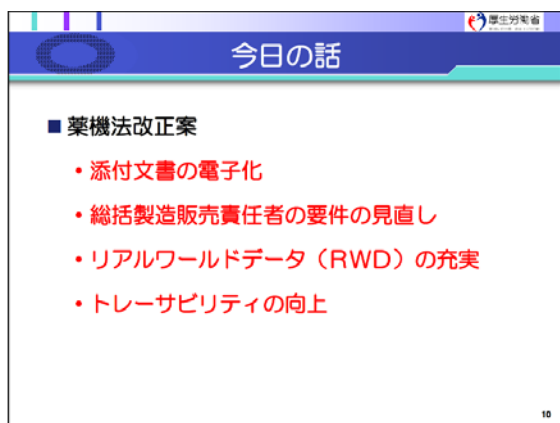
があり、これらを繰り返し、ともに医薬品をより良いものに育てていきましょう。



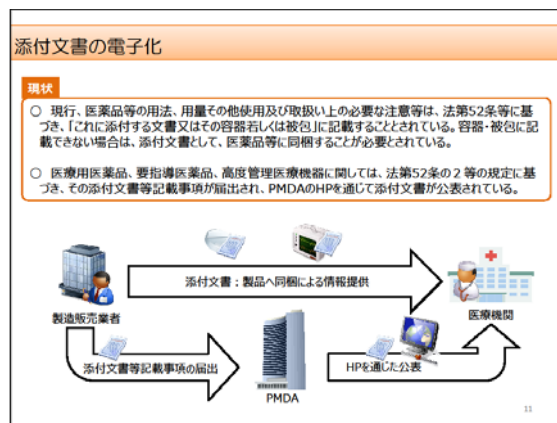
報告された情報の検討結果、それを踏まえた新たな注意喚起等の情報につきましては、随時、メディナビやPMDAのWEBサイトを通じて、医療関係者、患者さんに対し情報提供を行っております。PMDAメディナビへは既に登録されているかとは思いますが、もし登録されていない方がおられましたら、是非、この機会にご登録をお願い致します。



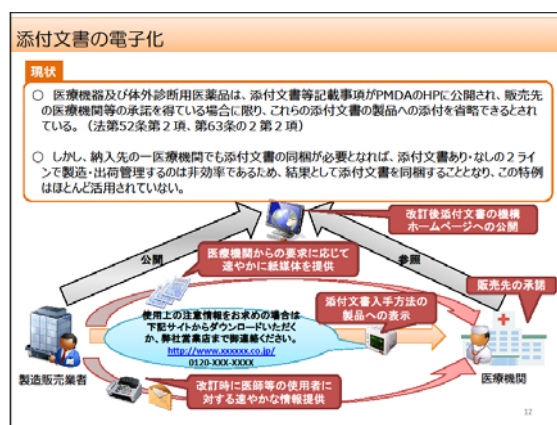
続いて、薬機法改正案関連です。



具体的には、4つのトピックがあります。添付文書の電子化、総括製造販売責任者の要件の見直し、リアルワールドデータの充実、トレーサビリティの向上です。これらのトピックについて、順次、制度部会における検討結果と現在の状況をお話します。



まずは、添付文書の電子化です。現行、医薬品医療機器法第52条等に基づき、使用及び取扱い上の必要な注意は、医薬品等に添付する文書又はその容器若しくは被包に記載することとされており、添付文書は、医薬品等に同梱することが必要とされています。また、医療用医薬品等の添付文書については、添付文書等記載事項が届出され、PMDAのHPを通じて公表されています。



一方、医療機器及び体外診断用医薬品においては、添付文書等記載事項がPMDAのHPに公開され、販売先の医療機関等の承諾を得ていれば、添付文書を省略できることとされています。しかし、納入先の一つの医療機関でも同梱が必要とすれば、結果的に添付文書のあるもの・ないものを別々に製造・出荷管理

添付文書の電子化

欧州

- 医療従事者向け説明書 (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS : SmPC) は、医薬品への添付義務は無く、ウェブサイトへの掲載により情報提供される。
- なお、患者向けの添付文書 (Package Leaflet) は、欧州指令2001/83/EC の第58 条に基づき、医薬品の個装箱に封入することとされている。

米国

- 現状では、連邦規則21 CFR 201.100 に基づき、紙媒体で医薬品の個装箱に封入又は貼付した上で、医療従事者に提供されている。

また、米国では、現状、紙媒体で医療従事者に提供されることとなっていますが、紙媒体に代えて、電子的な情報にて提供する旨の規則のドラフトが公表されパブコメが行われましたが、まだ実用化には至っていません。

## 添付文書の電子化

### 検討事項

- 添付文書は、医療関係者等に安全性の情報伝達を行う文書として重要な媒体機能を果たしているが、医薬品等への添付文書の同根が必須である点について、次のようなことも指摘されている。
  - ① 添付文書は頻繁に改訂される中で、卸売販売業者や医療機関の在庫品に同梱した添付文書は従前のままであり、迅速な情報提供に必ずしも役立っていないのではないかと。
  - ② 一医療機関において多くの同一医薬品等が納入されている状況の中、添付文書が全ての製品に同梱されている状況は、紙資源の浪費につながっているのではないかと。
- 先の法改正による添付文書情報の届出制の導入や情報通信技術の発展により、PMDAや製薬販売業者のHPを通じ、添付文書の改訂に応じ、タイムリーに電子的な最新添付文書を医療現場に提供し、閲覧可能となっている。
- 一方で、電子的な添付文書は、医療機関等の情報検索等の業務負担、インターネット等の電子化が進んでいない医療機関等での情報のアクセスの確保も課題となる。

14

- ・添付文書は頻繁に改訂されており、在庫に同梱された添付文書が従前のままであり、迅速な情報提供に必ずしも役立っていない
- ・同一医薬品が多く納入される場合、紙資源の浪費につながる
- ・PMDAのHP等において、タイムリーに最新添付文

- ・医療機関等における情報検索等の負担となる
- ・電子化が進んでいない医療機関等でのアクセス確保が問題

といった検討事項がある中、様々な議論行われました。

添付文書の電子化

- 添付文書の製薬への同梱を廃止し、電子的な方法による提供を基本とする。
- 電子的な提供方法に加えて、製造販売業者の責任において、必要に応じて卸売販売業者の協力の下、医薬品・医療機器の初期納品時に紙媒体による提供を行うかとする。また、最新の添付文書情報へアクセス可能な電子媒体に製品の外観・表示、情報が反映された場合には紙媒体をなくし医療機関・薬局等に直接提供可能な状態に整備する。
- 一般用医薬品の消費者が直接購入する製品は、使用時に添付文書情報の内容に確認できる状態を確保する必要があり、図行のまま紙媒体を同梱する。

電子的な情報提供

製造販売業者  
・外資向け添付文書情報へ  
アクセス可能な電子方式を確保  
・紙媒体の提供方法（添付文書の同梱は不要）

製造販売業者  
最新の添付文書情報が  
掲載されたウェブページ

医療機関・薬局  
QOLC等を通じて最新の  
添付文書情報にアクセス

製造販売業者（必要に応じて卸売販売業者の協力）  
1) 初期納品時、医療機関・薬局に配布し、添付文書の提供を完了  
2) 改訂時、紙媒体の提供等を通じて、改訂後の情報の提供を完了  
（医療機関・薬局を通じて提供）

QOLC等による最新の  
添付文書情報の提供

医療機関・薬局

製造販売業者

紙媒体の提供の廃止

医薬情報担当が看

- ・添付文書の製品への同梱を廃止し、電子的な方法による提供を基本とする
- ・製造販売業者の責任において、必要に応じて卸売販売業者の協力の下、初回納品時に紙媒体による提供を行う
- ・最新の添付文書情報へアクセスを可能とする情報を製品の外箱に表示し、情報が改訂された場合には紙媒体などにより医療機関等に確実に届ける仕組みを構築する
- ・なお、一般用医薬品等の消費者が直接購入する製品は、現行のまま紙媒体を同梱する

28

**添付文書の電子化**

**主な条文案**

**(注意事項等情報の公表)**

第六十八條の二 医薬品（第五十二條第二項に規定する厚生労働省令で定める医薬品を除く。以下この条及び次条において同じ。）、医療機器（第六十三條の二第二項に規定する厚生労働省令で定める医療機器を除く。以下この条及び次条において同じ。）又は再生医療等製品の製造販売業者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製造販売をするときは、厚生労働省令で定めるところにより、当該医薬品、医療機器又は再生医療等製品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき、**注意事項等情報について、電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法により公表しなければならない**。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

2 前項の**注意事項等情報**とは、次の各号に掲げる区分に応じ、それぞれ当該各号に定める事項をいう。

一 医薬品 次のイからホまでに掲げる事項

イ 用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意

ロ 日本薬局方に収められている医薬品にあつては、日本薬局方において当該医薬品の品質、有効性及び安全性に関連する事項として公表するように定められた事項

ハ 第四十一條第三項の規定によりその基準が定められた体外診断用医薬品にあつては、その基準において当該体外診断用医薬品の品質、有効性及び安全性に関連する事項として公表するように定められた事項

ニ 第四十二條第一項の規定によりその基準が定められた医薬品にあつては、その基準において当該医薬品の品質、有効性及び安全性に関連する事項として公表するように定められた事項

ホ イからニまでに掲げるもののほか、厚生労働省令で定める事項

(略)

薬機法改正案につきましては、現在国会審議中であり、現時点版ではありますが、こちらに主な条文案をお示ししております。注意事項等情報として、用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意等が規程されており、これらの情報を公開することが定められています。

**添付文書の電子化**

**主な条文案**

**(容器等への符号等の記載)**

第五十二條 医薬品（次項に規定する医薬品を除く。）は、その容器又は被包に、電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法であつて厚生労働省令で定めるものにより、第六十八條の二第二項の規定により公表された同条第二項に規定する**注意事項等情報**を入手するために必要な符号、記号その他の符号が記載されていなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

2 要指導医薬品、一般用医薬品その他の厚生労働省令で定める医薬品は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき、次に掲げる事項が記載されていなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

**(注意事項等情報の提供を行うために必要な体制の整備)**

第六十八條の二 医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品を購入し、借り受け、若しくは譲り受け、又は医療機器プログラムを電気通信回線を通じて提供を受けようとする者に対し、前条第二項に規定する**注意事項等情報の提供を行うために必要な体制を整備しなければならない**。

※ 施行期日：公布の日から起算して2年を超えない範囲内において政令で定める日  
容器等への符号等の記載については、施行日から2年間の経過措置

その上で、容器等に注意事項等情報を入手するために必要な符号等を記載することを定めています。また、注意事項等情報の提供を行うために必要な体制を整備することを規定しています。

添付文書の電子化の施行期日は、公布日から2年以内とされています。

また、容器等への符号等の記載については、施行日から2年間の経過措置が設けられています。

**総括製造販売責任者の要件の明確化**

**現状**

○ 平成14年、医薬品等の品質管理、安全管理を適正に行うために、製造販売業者に責任者として、「総括製造販売責任者」、「品質保証責任者」及び「安全管理責任者」（いわゆる「三役」）の設置が義務づけられた。

**医薬品の場合の体制**

**総括製造販売責任者（薬機法第17条第1項）**  
(品質管理及び製造販売後安全管理の総括的な責任を負う者)

①品質保証責任者、安全管理責任者を監督  
②必要があるとする場合、製造販売業者に対し意見を述べ

③決定した措置の実施を品質保証責任者等に指示  
④必要があるとする場合、製造販売業者に対し意見を述べ

指示 指示

品質保証責任者 (GQP省令第4条第2項)  
(品質管理業務について責任を有する者)

安全管理責任者 (GVP省令第4条第2項)  
(製造販売後安全管理業務について責任を有する者)

品質保証責任者の業務  
・ 品質管理業務の計画・実施  
・ 品質管理業務の記録・評価  
・ 品質管理業務の改善  
・ 品質管理業務の報告

安全管理責任者の業務  
・ 安全管理業務の計画・実施  
・ 安全管理業務の記録・評価  
・ 安全管理業務の改善  
・ 安全管理業務の報告

相互に連携

次は、総括製造販売責任者の要件の見直しについてです。

ご存知のことと思いますが、平成14年、製造販売業者に、品質管理業務についての責任者である「品質保証責任者」、製造販売後安全管理業務についての責任者である「安全管理責任者」、それらを監督し、品質管理及び製造販売後安全管理の総括的な責任を負う「総括製造販売責任者」、いわゆる三役の設置が義務づけられました。

**総括製造販売責任者の要件の明確化**

**現状**

○ 三役制度により体制が強化されたにもかかわらず、依然として、法令遵守に問題のある事例が散見されており、三役がその機能を十分に果たしていないことが明らかとなった。

○ このような状況を踏まえ、平成29年6月、「医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について」（医薬・生活衛生局長通知）を发出し、三役による管理の改善を図った。

**(1) 副作用報告の報告遅延等**

✓ 報告義務の対象となる副作用を把握していたにもかかわらず、定められた期限内に報告されていなかった。

製薬企業に対して、製造販売後安全管理業務に関する社内体制、未報告の副作用情報の有無について自主点検を依頼  
※平成27年2月24日付け安全対策課長通知（「製造販売後安全管理業務に係る社内体制等に関する自主点検について（依頼）」）

**(2) 承認書上の製造工程と異なる製造方法で製造が行われていた。**

製薬企業に対して、承認書と製造実態の整合性についての点検を依頼  
※平成28年1月19日付け審査管理課長通知（「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」）

企業自主点検等により行政が指導を行っているが、法令遵守の確保のためには、三役制度の運用に関し、問題点の洗い出しや改善案の検討が必要。

平成29年6月26日、三役留意事項通知を发出  
(※平成30年1月17日、Q&Aを发出)

- しかし、
- ・ 報告義務の対象となる副作用を把握していたにもかかわらず、定められた期限内に報告されなかった
  - ・ 承認書上の製造工程と異なる製造方法で製造されていた

といった、法令遵守に問題のある事例が散見されており、平成29年6月26日に三役留意事項通知を发出し、それに関連して、昨年1月にはQ&Aも发出いたしました。

総括製造販売責任者の要件の明確化	
現状	<p>○ 三役留意事項通知では、三役の業務実施に係る今後のあり方を可能な範囲で具体的に示した。</p> <p>○ 通知の主な内容は以下のとおり。</p>
1. 総括製造販売責任者に関する事項	<p>総責の職位等 ⇒ 適切な職務上の位置付け（品質及び安責と同等以上）</p> <p>総責の経営会議等への参加 ⇒ 原則、経営会議等に直接出席（代理出席も可）</p> <p>総責の要件 ⇒ 3年の従事経験（第一種製造販売業）、総合的な理解力及び適正な判断力</p> <p>三役会議等の開催 ⇒ 三役の連携のための定期的な開催</p>
2. 三役体制に関する事項	<p>三役の役割等の社内の理解 ⇒ 三役の役割や権限の明確化及び社内への周知</p> <p>人的資源の確保 ⇒ 将来的な三役（特に総責）の候補となりうる人材の育成</p>
3. 品質管理業務に関する事項	<p>製造業者の職員個人の意図的な不正行為を想定した対応</p> <p>⇒ 定期的な人事異動、内部通報制度の整備等</p>
4. 安全管理業務等に関する事項	<p>安全管理情報の収集の範囲等</p> <p>⇒ ①安全管理情報を収集しうる関係者からの報告、②効果的な教育訓練</p> <p>営業所等の点検 ⇒ 安全管理統括部門等の営業所等への直接訪問等</p>

この三役留意事項通知においては、三役の業務実施に係る今後の在り方を可能な範囲で具体的に示しました。例えば、

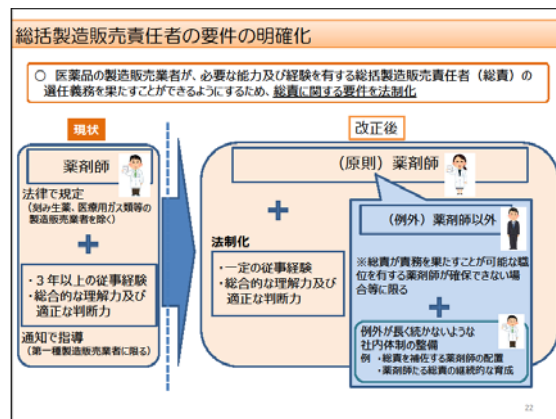
- ・ 総責を品質及び安責と同等以上の適切な職務上の位置づけとなるよう求めたり、
  - ・ 医薬品第一種製造販売業においては、総責に3年の従事経験、総合的な理解力及び適正な判断力を求めたり、
  - ・ 三役の連携を行うため、定期的に三役会議を開催することを求めたり、
- といった内容が含まれています。

総括製造販売責任者の要件の明確化			
現状	<第一種医薬品製造販売業の場合>		
三役	法律	省令	備考
総括製造販売責任者	薬剤師（薬機法第17条）	3年以上の従事経験 総合的な理解力及び適正な判断力	家業命令の対象（薬機法第23条）
品質保証責任者	—	3年以上の従事経験（GQP省令第4条第3項） 適正な遂行能力（GQP省令第4条第3項）	—
安全管理責任者	—	3年以上の従事経験（GQP省令第4条第2項） 適正な遂行能力（GQP省令第4条第2項）	—

※例外として、製み生業等の製造販売業においては、生業の製造等に関する従事経験を有する者等が、販薬等の販薬用ガスの製造販売業においては、薬学又は化学に関する専門知識を有する者等が、薬剤師に代えて総括製造販売責任者となることが出来る。

この表には、現状の、三役の法律・省令等で規定されている要件等をまとめています。医薬品の製造販売業者が選任する総括製造販売責任者には、薬剤師要件が課されているところ、同要件が課されているために、総括製造販売責任者として適切と判断する人材を選任することができない場合などにおいて、総括製造販売責任者としての責務を十分に果たすことができない事態となるおそれがあります。総括製造販売責任者を含め三役が適切に機能していくため

には、どのような要件とするのが適切か、制度部会において議論が行われました。



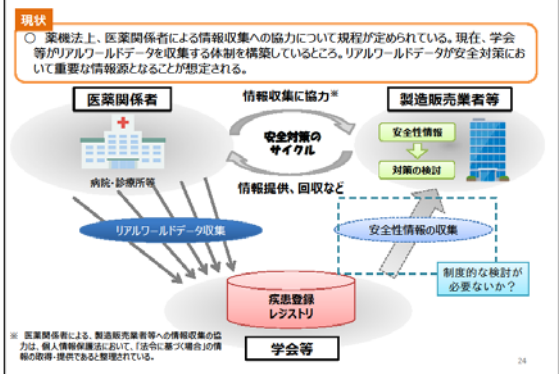
制度部会のとりまとめとして、製造販売業者が、必要な能力及び経験を有する総責の選任義務を果たすことができるようにするため、総責に関する要件を法制化することとされました。

現在、厚生労働科学特別研究事業（亀井班）において、総責の選任に係る例外規定を定めるための研究を行っております。本研究では研究代表者から直接、もしくは日本製薬団体連合会を通じて皆様へ調査等のご協力依頼を差し上げることがあります。その際には、大変お手数をおかけいたしますが、ご協力をいただきますようお願い致します。

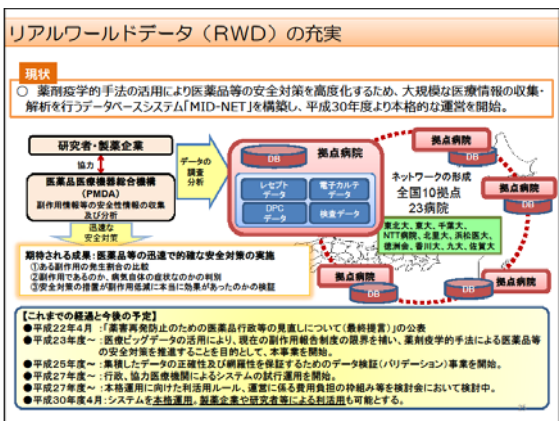
総括製造販売責任者の要件の明確化	
<p><b>主な条文案（医薬品等総括製造販売責任者等の設置及び遵守事項）</b></p> <p>第十八条 医薬品、医薬部外品又は化粧品等の製造販売業者は、厚生労働省令で定めるところにより、医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理を行わせるために、医薬品の製造販売業者にあつては薬剤師を、医薬部外品又は化粧品の製造販売業者にあつては厚生労働省令で定める基準に該当する者を、それぞれ置かなければならない。</p> <p>ただし、医薬品の製造販売業者について、次の各号のいずれかに該当する場合には、厚生労働省令で定めるところにより、薬剤師以外の技術者をもってこれにかえることができる。</p> <p>一 その品質管理及び製造販売後安全管理に薬剤師を必要としないものとして厚生労働省令で定める医薬品についてのみその製造販売をする場合</p> <p>二 薬剤師を置くことが著しく困難であると認められる場合その他の厚生労働省令で定める場合</p> <p>2 前項の規定により医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理を行う者として置かれる者（以下「医薬品等総括製造販売責任者」という。）は、次項に規定する義務及び第四項に規定する厚生労働省令で定める業務を遂行し、並びに同項に規定する厚生労働省令で定める事項を遵守するために必要な能力及び経験を有する者でなければならない。</p> <p>3 医薬品等総括製造販売責任者は、医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理を公正かつ適正に行うために必要があるときは、製造販売業者に対し、意見を書面により述べなければならない。</p> <p>4 医薬品等総括製造販売責任者が行う医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理のために必要な業務並びに医薬品等総括製造販売責任者が遵守すべき事項については、厚生労働省令で定める。</p>	
※ 施行期日：公布の日から起算して2年を超えない範囲内において政令で定める日	

こちらは、主な条文案です。御覧のとおり、具体的な内容については厚生労働省令で定めることとしております。

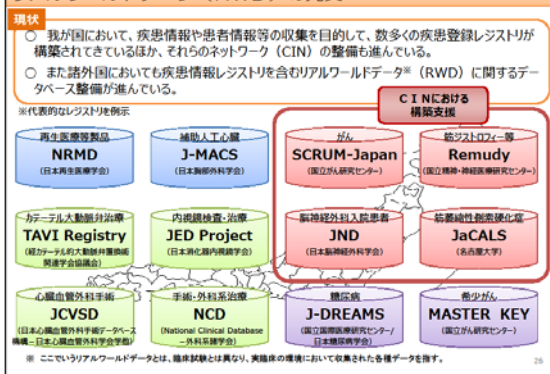
総括製造販売責任者の要件の明確化の施行期日は、公布日から2年以内とされています。



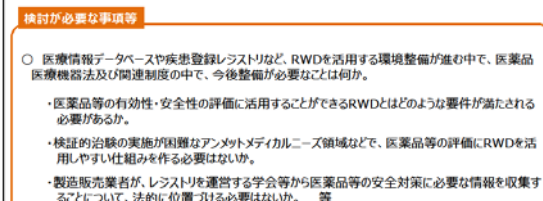
次に、リアルワールドデータの充実についてです。学会等がリアルワールドデータの収集を進めている中で、これらの情報が医薬品の安全対策において貴重な情報源になることが想定されます。



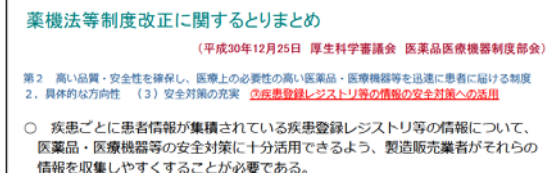
このスライドで紹介している医療情報データベース「MID-NET」は、医薬品の安全対策などを目的に、全国10拠点23病院の電子カルテ情報を収集するもので、昨年度からPMDAにおいて本格的な運用が開始されました。製薬企業の製造販売後調査などに活用されることが期待されています。



また、こちらのスライドでは、近年、各学会などで構築が進んでいる、疾患情報・患者情報のレジストリとして、我が国で運営されている代表的なものをお示ししています。



以上のようなリアルワールドデータを薬事制度の中で活用していくためには、課題がいくつかあり、その中で、学会等が保有する市販後の安全性情報の活用について制度的な検討が必要ではないか、というものでありました。





トレーサビリティの向上				
<b>現状</b>				
<p>○ 本邦では、医療用医薬品について、2006年（平成18年）にバーコード表示の実施要領を通知しており、GS1規格に基づくバーコードの表示の普及・データベース登録を推進している。</p> <p>○ 特に医療用医薬品については、調剤の際に活用できるよう、販売包装単位に加え、PTPシート等の調剤包装単位へのGS1バーコード記載を求めている。</p>				
<b>医療用医薬品のバーコード表示割合</b> （平成30年度厚生労働省・情報化進捗状況調査より抜粋）				
	データベース登録割合	商品コード	有効期限	製造番号／記号
<b>①調剤包装単位</b>				
注射薬	99.6%	100%	1.6%	1.6%
内服薬	97.6%	100%	0.0%	0.0%
外用薬	93.6%	100%	0.1%	0.1%
<b>②販売包装単位</b>				
注射薬	99.6%	100%	50.0%	50.0%
内服薬	98.2%	100%	37.1%	37.1%
外用薬	94.6%	100%	14.6%	14.6%
<b>③元梱包単位</b>				
注射薬	—	87.5%	85.8%	85.8%
内服薬	—	84.7%	82.8%	82.8%
外用薬	—	77.3%	67.9%	67.9%

注）生物由来製品・特定生物由来製品は除く。

- 療期2008年までに実施となった項目
- 療期2015年までに実施となった項目
- 療期2021年までに実施となる項目
- 任意で表示できる項目

【関連通知】  
「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要領」の一部改正について  
（平成28年8月30日付厚生労働省医政局総務課長、医薬・生活衛生局安全対策課長、医薬・生活衛生局監査課長、医薬行政課長通知）

33

我が国では平成18年から、「バーコード表示の実施要領」通知に基づき、既に医薬品の調剤包装単位、販売包装単位の商品コードは100%表示がなされている状況です。

トレーサビリティの向上	
<b>検討が必要な事項等</b>	
<p>○ 医薬品、医療機器のバーコード表示については、行政指導に基づく業界の取り組みにより一定の普及が進んでいるが、さらに制度的な枠組みとすべきかの検討が必要か。</p> <p>－ 例えば、医療機器本体へのUDI直接表示や、公的なデータベースの整備はどのように考えるか。</p> <p>○ 医療現場でのバーコードを活用したトレーサビリティの向上については、運用のメリットやコストの分析も含め、その充実のためにどのような課題があるか検討する必要があるか。</p> <p>○ 製品固有の商品コードを表示することにより、患者登録レジストリの登録情報との紐付けなど、医薬品・医療機器の使用に関するビッグデータの収集・解析に、どのように活用することができるか。等</p>	

34

以上の状況を踏まえ、

- ・バーコード表示に制度的な枠組みが必要か、
  - ・医療現場でのバーコードを活用したトレーサビリティの活用について、運用のメリットやコストの分析も含め、その充実のためにどのような課題があるか、
  - ・さらに、医薬品・医療機器の使用記録をビッグデータとして活用する可能性
- など、検討が必要と考えられます。

トレーサビリティの向上	
<b>薬機法等制度改正に関するとりまとめ</b>	
<p>（平成30年12月25日 厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会）</p> <p>第2 高い品質・安全性を確保し、医療上の必要性の高い医薬品・医療機器等を迅速に患者に届ける制度</p> <p>2. 具体的な方向性（3）安全対策の充実</p> <p>②トレーサビリティ等の向上</p> <p>○ 医療安全の確保の観点から、製造、流通から、医療現場に至るまでの一連において、医薬品・医療機器等の情報の管理、使用記録の追跡、取り違えの防止などバーコードの活用によるトレーサビリティ等の向上が重要である。このような取組による安全対策を推進するため、医薬品・医療機器等の直接の容器・被包や小売用包装に、国際的な標準化規格に基づくバーコードの表示を義務化することが適当である。</p> <p>○ バーコード表示を求めるに当たっては、医薬品・医療機器等の種類や特性に応じた効率的・段階的な対応や一般用医薬品などを含めた現状のコード規格の普及状況などを考慮する必要がある。</p> <p>○ また、バーコード表示の義務化と合わせて製品情報のデータベース登録などを製造販売業者に求めるとともに、医療現場などにおけるバーコードを活用した安全対策の取組を推進していく必要がある。</p>	

35

制度部会のとりまとめには、

- ・バーコード表示を義務化すべきであること
- ・義務化に当たっては、医薬品・医療機器等の種類や特性に応じた効率的・段階的な対応や一般用医薬品などを含めた現状のコード規格の普及状況などを考慮する必要があること
- ・バーコード表示の義務化と合わせて製品情報のデータベース登録などを製造販売業者に求めるとともに、医療現場などにおけるバーコードを活用した安全対策の取組を推進していく必要があること

が記載されています。

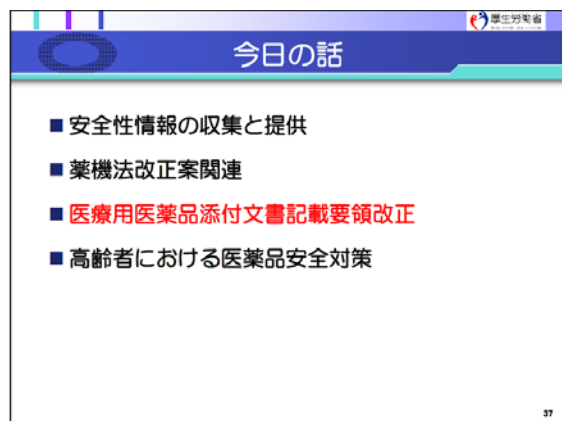
トレーサビリティの向上	
<b>主な条文案</b>	
<p>（医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号の容器への表示等）</p> <p>第六十八条の二の五 医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者は、厚生労働省令で定める区分に応じ、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の特定に資する情報を円滑に提供するため、<b>医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号のこれらの容器への表示</b>その他の厚生労働省令で定める措置を講じなければならない。</p> <p>※ 施行期日：公布の日から起算して3年を超えない範囲内において政令で定める日</p>	

36

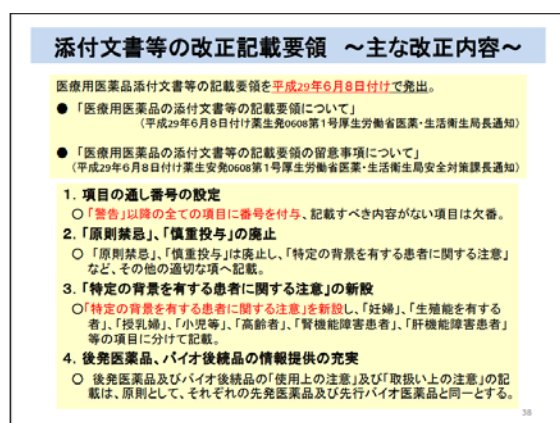
こちらが制度部会のとりまとめを踏まえた条文案です。「医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号のこれらの容器への表示その他の厚生労働省令で定める措置を講じなければならない。」とされています。

バーコード表示をしなくてもよい例外等については省令で定めることとしており、今後具体的な内容を検討していきます。

バーコード表示の施行期日は、公布日から3年以内とされています。



続きまして、添付文書等の改正記載要領について説明いたします。



このスライドは、平成29年6月8日に発出しました、医療用医薬品の添付文書等の記載要領についてお示ししており、昨年も本講習会で説明している内容ですが、今年の4月より施行されておりますので、改めてご紹介します。

医療用医薬品の添付文書については、平成9年に発出された記載要領に基づき作成いただいているところですが、平成9年以降の医療を取り巻く状況の変化や厚生労働科学研究での提言等を踏まえて見直しを行い、昨年、記載要領の改訂通知を発出しました。

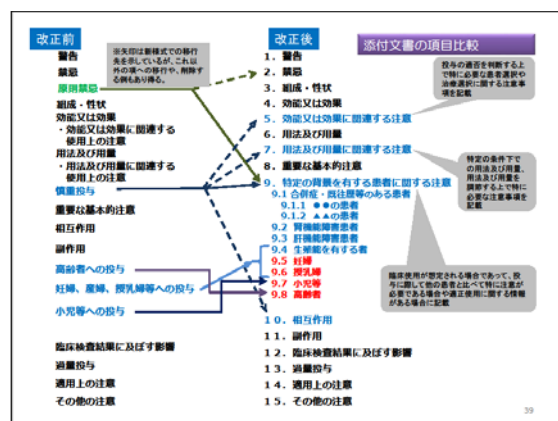
主な改訂の内容としては、

1. 項目の通し番号の設定
2. 「原則禁忌」、「慎重投与」の廃止
3. 「特定の背景を有する患者に関する注意」の新

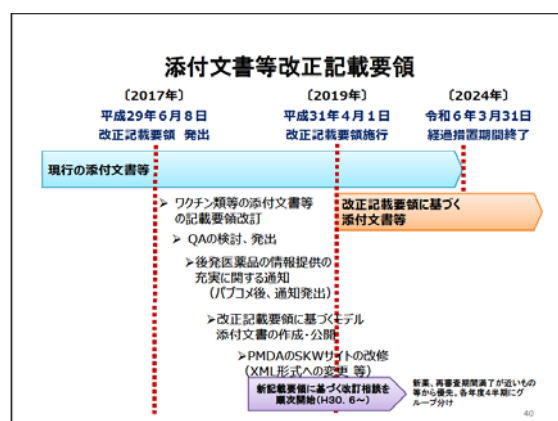
設

4. 後発医薬品、バイオ後続品の情報提供の充実としています。

また、本通知の内容は、平成31年（2019年）4月に施行され、令和6年（2024年）3月まで経過措置期間としています。



図でお示ししますと、このようなイメージです。



昨年10月からの進捗状況について、ご説明します。医療用医薬品の添付文書記載要領の改訂に伴い、別途定めていた平成11年のワクチン類等の添付文書記載要領についても改訂を行い、平成29年12月27日に通知を発出しました。

その後、添付文書の作成の記載例として、日薬連にてモデル添付文書を作成いただき、現在SKWサイトで公開しています。

更に、疑問点や対応要領をまとめたQ&Aを、平成31年1月17日に、医薬安全対策課、PMDA安全第二部及び日薬連の3者より発出しております。これは、これまで発出していた質疑応答集その1、その2を取

りまとめたものです。

平成30年の6月からは、あらかじめ医薬品ごとに定められた改訂相談実施スケジュールに沿って、PMDAへの改訂相談が順次開始されています。

なお、今回の添付文書記載要領の切換に伴い、PMDAにおいて電子的に添付文書を届け出る際の言語がSGMLからXMLに変わります。これに伴い、現在、PMDAのSKWサイトをXML形式に対応したものに変更するなど、対応を行っております。

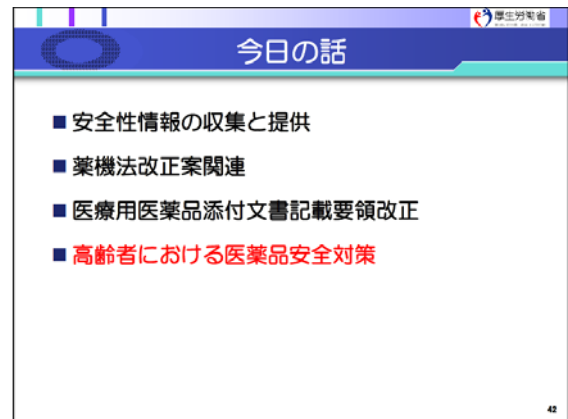
### 後発医薬品の添付文書等における 情報提供の充実について

- 「薬物動態」、「臨床成績」及び「薬効薬理」の項において、公表されている情報を基に、同一の効能又は効果や用法及び用量について先発医薬品の添付文書等に記載されている情報と同等の情報提供を行う。
  - － 但し、適正使用上、特定の情報を参照することとされているものは、先発医薬品添付文書の特定情報に係る部分を修正を加えず引用。(平成22年事務連絡と同様)
- 提供する情報の同等性は自社にて担保し、文献請求先及び問い合わせ先は、自社又は情報提供業務の委託先機関の氏名又は名称、住所及び連絡先(電話番号、ファクシミリ番号等)を記載。

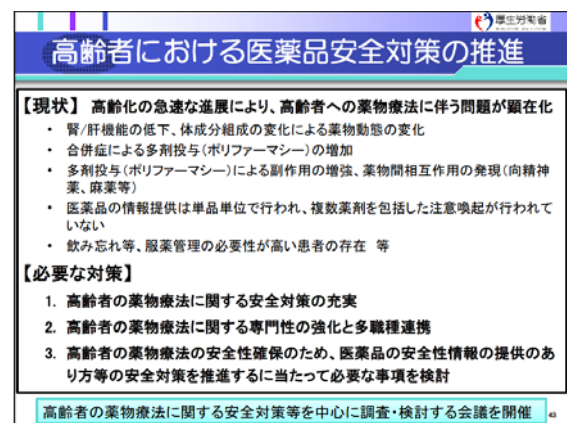
添付文書の記載要領の改訂により、新しい記載要領に基づく後発医薬品の添付文書等においては、「使用上の注意」及び「取扱い上の注意」の記載は、原則として先発医薬品の記載と同一とすることとしました。

さらに、「臨床成績」等についても、先発品で記載されている臨床成績を記載したいとの後発品側の要望等も踏まえ、後発医薬品の添付文書等における更なる情報提供の充実を目的として、「薬物動態」、「臨床成績」及び「薬効薬理」等の項目においても、先発医薬品の添付文書等に記載されている情報と同等の情報提供を行うこと等、後発医薬品の添付文書における留意すべき点を取りまとめ、平成30年4月13日に通知を発出しております。

この通知の施行については、新記載要領が施行される平成31年4月以降としておりますが、本通知の発出日以降、情報提供を開始しても差し支えないものとしております。



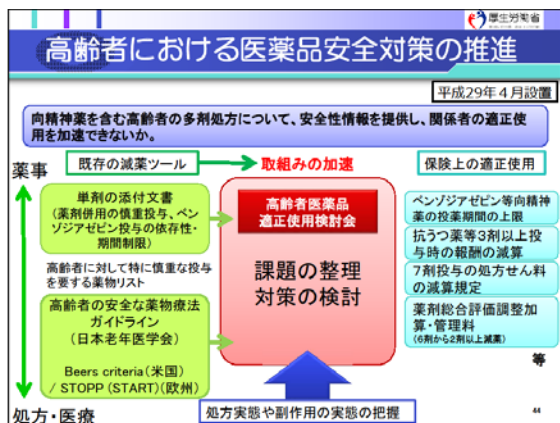
最後に、高齢者における医薬品安全対策についてお話します。



まずはじめに、高齢者における医薬品安全対策の推進についてご紹介します。

本邦では、高齢化の進展に伴い、加齢による生理的な変化や、複数の併存疾患を治療するための医薬品の多剤投与等によって、高齢者への薬物療法に伴う問題が生じやすいという現状があります。

そこで、高齢者の薬物療法に関する安全対策等を調査・検討する検討会を平成29年4月に立ち上げました。



これまでも、各医薬品の添付文書において高齢者への投与に関する注意を記載していました。また、保険でも、向精神薬の投薬期間の上限を規定したり、7剤投与の処方せん料の減算規定を設定しています。さらに、学会などからも高齢者の薬物療法に係るガイドラインが発表されています。

「高齢者医薬品適正使用検討会」では、これらの既存の取り組みも参考にしつつ、高齢者の薬物療法における課題の整理と対策の検討を行い、指針の作成等を通して、高齢者における医薬品の適正使用を加速することを目指しています。



検討会はこれまでに10回開催し、高齢者に対する医薬品の処方状況、高齢者の生理機能の変化とそれに伴う薬物動態の変化、ポリファーマシーに対する各医療現場での取り組みについて構成員等から情報提供をしていただくとともに、高齢者薬物療法における検討課題についてご議論いただき、「高齢者の医薬品適正使用の指針」をとりまとめました。

平成29年度は、ポリファーマシーの概念、多剤服用の現状、薬剤見直しの基本的な考え方などについて、主に急性期病院を念頭においた指針（総論編）を作成し、平成30年5月に各医療機関でご活用いただけるよう、都道府県宛に通知を発出いたしました。

また、平成30年度は、患者の病態、生活、環境の移行に伴い留意すべき点の変化することを念頭に、患者の療養環境ごとの留意点をとりまとめ、指針（各論編（療養環境別））として、令和元年6月に通知を発出したところです。

(参考)

- 総論編  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208848.html>
- 各論編(療養環境別)  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_05217.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_05217.html)
- 高齢者医薬品適正使用検討会  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku\\_431862.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_431862.html)

詳細については、こちらのURLに掲載しています。高齢者における医薬品安全対策の推進については、今後もその普及・啓発活動に継続して行っていく予定です。

厚生労働省  
Ministry of Health, Labour and Welfare  
ひと、くらし、みらいのために

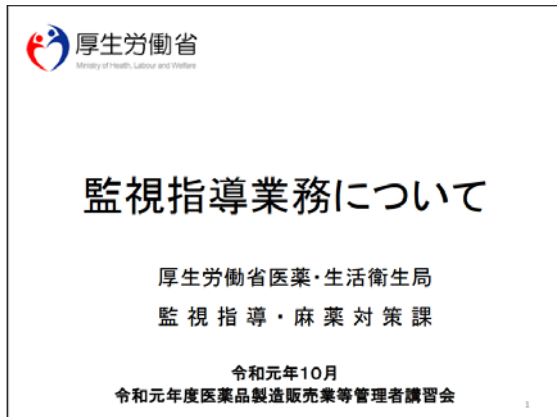
ご清聴ありがとうございました

昨日より今日、今日より明日、より安全・安心な医薬品を目指し

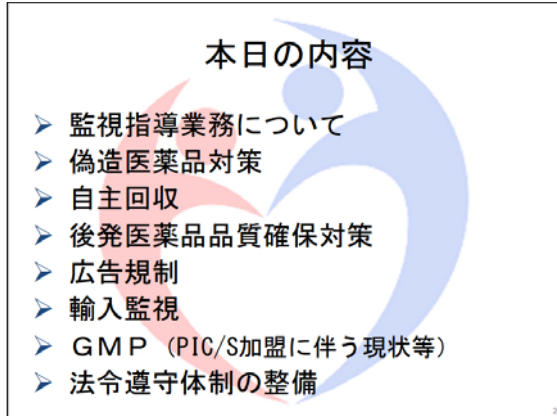
ご清聴ありがとうございました。

## 4. 監視指導業務について

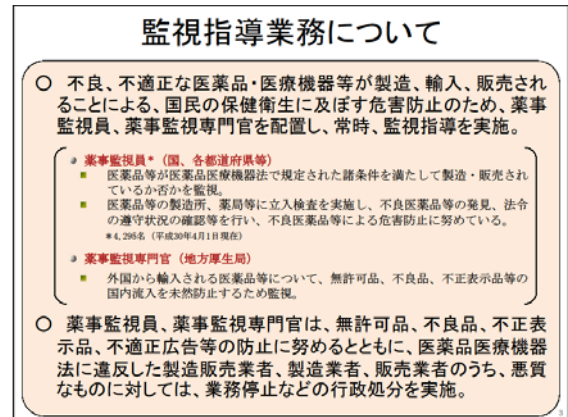
監視指導・麻薬対策課



本日の内容は、監視指導業務全般のご紹介、ご説明となります。  
どうぞよろしくお願い致します。



薬事監視業務は広範にわたり、限られた時間の中で、すべてをご紹介することは難しいのですが、今回はその一部、それでも多岐にわたりますが、偽造医薬品対策、自主回収、後発医薬品品質確保対策、広告規制、輸入監視、GMP、法令遵守体制等の整備について、ご紹介させていただきます。



まず、監視指導業務について、監視指導業務の総論をご紹介します。

不良、不適正な医薬品や医療機器などが製造、輸入、販売されることにより国民の保健衛生に危害が及ぶことを未然防止するという医薬品医療機器法の趣旨にのっとり、全国に薬事監視員、薬事監視専門官を配置し、常時、薬事に関する監視・指導を実施しております。

薬事監視員は、国や各都道府県などに配置されております。平成30年4月1日現在で、薬事監視員総数は4,295人にのぼり、日々、医薬品、医療機器などが医薬品医療機器法で定められた諸々の条件を満たした上で、製造、販売されているかどうかを監視しております。

また、薬事監視員、それから地方厚生局に配置される薬事監視専門官は、医薬品医療機器法上の無許可品、不良品、不正表示品、不適正広告などの防止に努めるとともに、法令に違反した製造販売業者、製造業者、販売業者を指導し、悪質なものに対しては、業務停止などの行政処分を実施しております。

## 薬事監視等の年次別推移

	25年度	26年度	27年度	28年度	29年度
許可・登録・届出施設数	637,106	661,077	640,500	656,683	649,706
立入検査施行施設数 (うち許可・登録・届出施設数)	186,727 (118,818)	191,009 (123,121)	222,729 (146,435)	234,020 (158,346)	216,022 (143,381)
違反発見施設数	9,372	9,405	10,385	11,979	10,831
違反発見件数	14,983	15,274	16,056	19,258	18,309
処分・指導件数 (うち許可取消・登録取消・業務停止)	1,975 (3)	1,882 (2)	2,830 (12)	2,703 (9)	2,423 (17)

出典：衛生行政報告例等

薬事監視における各種データの年次別での推移となります。

医薬品医療機器法の業許可・登録をもつ、または届出された施設は、60万施設を超えるところ、そのうち年間約20万施設に対し、立ち入り検査を実施しております。

この立ち入り検査の中で違反が発見される施設の数はおおむね年間で1万施設前後で推移しており、違反発見数にすると、直近集計年度である平成29年度で年間約1万8千件ございます。

なお、医薬品医療機器法上の行政処分・行政指導が行われたのは、年間で2、3千件程度で推移しております。この内、許可・登録取消や業務停止処分とされた件数も記載しておりますが、こちらは平成29年度で17件という結果になっております。

## 医薬品等の回収件数

### ○ 回収件数の年度推移

	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度
医薬品	103	122	126	129	150
医薬部外品	17	9	14	17	13
化粧品	81	74	87	80	86
医療機器	365	452	406	398	411
再生医療等製品	0 <sup>※1</sup>	1	0	0	0
計	566	658	633	624	660

※1：平成29年11月25日以降

### ○ 平成30年度クラス分類別の件数

	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	合計
医薬品	27 <sup>※2</sup>	108	15	150
医薬部外品	0	12	1	13
化粧品	0	62	24	86
医療機器	3	387	21	411
再生医療等製品	0	0	0	0
合計	30	569	61	660

※2：回収のクラス分類（医薬品等）は、その回収の理由により分類。

クラスⅠ：重篤な健康被害又は死亡の原因となり得る状況という。クラスⅡ：一時は深刻な健康被害又は死亡の原因となる可能性があるが又は重篤な健康被害の恐れは少ない状況という。クラスⅢ：健康被害の原因となる恐れは少ない状況という。

※3：医薬品のクラスⅠ回収のうち1件は、偽造品の回収品情報に基づき（偽造品の事前回収）。

上の表は回収件数の年度推移、下の表は平成30年度のクラス分類別の件数です。

傾向としましては、ここ数年、毎年おおむね計600件前後の回収が行われています。

平成30年度の1年間においては、医薬品が150件、

医薬部外品が13件、化粧品が86件、医療機器が411件、再生医療等製品が0件の合計660件の回収が行われました。

回収のクラス別分類としましては、平成30年度は、医薬品について、クラスⅠ回収が27件、クラスⅡ回収が108件、クラスⅢ回収が15件でした。

医薬部外品は、クラスⅠ回収が0件、クラスⅡ回収が12件、クラスⅢ回収が1件。化粧品は、クラスⅠ回収が0件、クラスⅡ回収が62件、クラスⅢ回収が24件でした。

## 偽造医薬品対策

ここからは、各論について、ご説明させていただきます。

まず、偽造医薬品対策になります。

監視指導・麻薬対策課では、薬事監視第一係が対応しています。

### 国内で近年問題とされてきた偽造医薬品

#### ○ インターネットサイト等を通じて個人が注文し、海外から直接、個人が輸入したもの。

- ・ 国内販売店を介しておらず、薬剤師が関与していない
- ・ 注文を受けたインターネットサイトも販売業許可等を受けていない
- ・ 外観が国内品とは明らかに異なる

#### <ED（勃起不全）治療薬>



↑表示とは異なる成分（シルデナフィル）を検出（国内承認品はPTP包装）

#### <瘦身用医薬品>



↑表示成分は非検出（当該成分は国内未承認）

国内で近年問題とされてきた偽造医薬品は、インターネットサイト等を通じて個人が注文し、海外から直接、個人が輸入したものであり、国内販売店を介していない。注文を受けたインターネットサイト

は医薬品販売業許可を受けていない。製品の外観が外国語表記である、など国内品とは明らかに異なるといった特徴があります。

**偽造医薬品に対するこれまでの取組**

インターネットの普及により、インターネットを通じた通信販売が拡大し、無許可のインターネットサイトから個人輸入されるリスクが増大

平成23年～ **インターネット販売製品の買上調査**（個人輸入製品等）  
⇒ 販売実態の把握、国民への注意喚起  
違法な販売サイトについては、レジストラ等にサイト閉鎖を要請  
※）国内店舗販売製品については、平成13年より買上調査を実施

平成25年～ **「あやしいヤクヅ連絡ネット」**の設置  
⇒ ホームページ等による情報提供、注意喚起  
コールセンター等を通じた情報収集、情報提供

平成25年～ 厚生労働省ホームページへの**通報用メールアドレス**の設置  
⇒ 通報窓口の一本化、通報の迅速化

平成26年～ **インターネットパトロール事業**  
⇒ 国内外のインターネット販売サイトに対する能動監視  
違反サイトについては、レジストラ等にサイト閉鎖を要請（国内事業者は都道府県等が監視）

➡ **見付け出す、流通させない、使わせない**

※）レジストラ：インターネット上の住所にあるドメイン名（xxxxx.com など）の登録を行う事業者

偽造医薬品に対する取組としては、平成23年からインターネット販売されている海外製品を買上調査する事業を行うなど、偽造医薬品を見つけ出す、流通させない、使わせない、取組を行っています。

**インターネット販売製品の買上調査**

【概要】  
○ 海外で流通している医薬品について、インターネット上の個人輸入代行サイト等で販売されていた製品を購入し、国立医薬品食品衛生研究所で分析を実施。  
※）この他に危険ドラッグ、いわゆる健康食品についても調査

【結果】  
○ 平成23年度～27年度に海外医薬品と称する製品86製品を買上げ、24製品から**標榜と異なる医薬品成分が検出され、偽造医薬品**であることが判明※  
・「シアリス／50mg」と称する製品から「シルデナフィル41mg」を検出  
・「シアリス20mg」と称する製品から「シルデナフィル20mg、タダラフィル10mg」を検出  
・「レビトラ20mg」と称する製品から「シルデナフィル52mg、タダラフィル19mg」を検出  
・「レビトラ(levitra)20mg」と称する製品から「タダラフィル12mg、アバナフィル17mg」を検出 等  
※）真正品の「シアリス」はタダラフィルを含有。真正品の「レビトラ」はバルデナフィルを含有。

【監視・取締等の対応】  
○ 医薬品成分等が検出された製品・偽造医薬品の販売サイト（所在地が国外）に対しては、警告メールの送信や、対応するレジストラへの削除要請などを行い、製品の販売及び広告が中止されるよう、指導・取締りを実施。

平成23年度から27年度の間実施したインターネット販売製品の買上調査では、海外医薬品と称する製品を86製品調査したところ、約3割にあたる24製品から製品の標ぼうと異なる医薬品成分が検出され、偽造医薬品であることが判明しました。

**インターネット販売製品の買上調査**

・「シアリス／50mg」と称する製品から「シルデナフィル41mg」を検出  
・「シアリス20mg」と称する製品から「シルデナフィル20mg、タダラフィル10mg」を検出  
・「レビトラ20mg」と称する製品から「シルデナフィル52mg、タダラフィル19mg」を検出  
・「レビトラ(levitra)20mg」と称する製品から「タダラフィル12mg、アバナフィル17mg」を検出  
※）真正品の「シアリス」はタダラフィルを含有。真正品の「レビトラ」はバルデナフィルを含有。

具体的には「シアリス」や「レビトラ」と称する製品からシルデナフィル等の検出が確認されており、なお、真正品の「シアリス」は、タダラフィルを含有、真正品の「レビトラ」はバルデナフィルを含有しております。

**ハーボニー配合錠偽造品流通事案**

次に、ハーボニー配合錠の偽造品が流通した事案についてです。

**ハーボニー配合錠偽造品流通事案の概要**

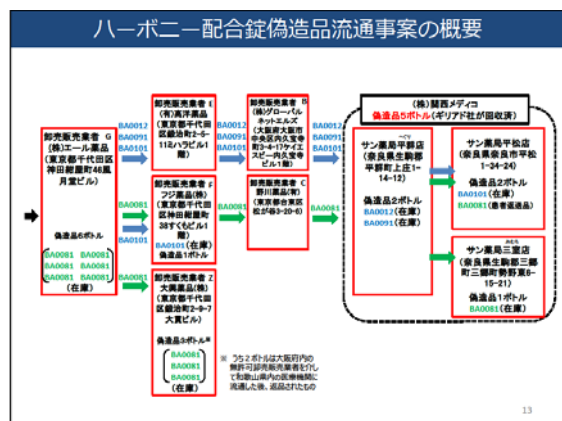
- 平成29年1月、C型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が流通し、奈良県内の（株）関西メディコが運営する薬局から調剤された事案が発覚
- 関西メディコにおいて偽造品5ボトル、東京都内の卸売販売業者において10ボトルが発見された
- 偽造品が調剤された患者は異状に気づいたため、服用していない

○ ハーボニー配合錠の真正品

○ 奈良県内の薬局チェーンで見つかったハーボニー配合錠の偽造品

皆様、ご存じの通り、平成29年1月、C型肝炎治療

薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が流通し、奈良県内の（株）関西メディコが運営する薬局から調剤された事案が発覚しました。調査の結果、関西メディコにおいて偽造品5ボトル、東京都内の卸売販売業者において10ボトルが発見されました。幸いなことに、偽造品が調剤された患者は異状に気づいたため、偽造品を服用しておりませんでした。



また、調査の結果、見つかった偽造品はすべて、東京都内の卸売販売業者から流通したことが判明しました。

**偽造品の分析結果**

**奈良県内発見事例 1** (ロット番号: BA0081) × 2本

ハーボニー配合錠の形状とは異なる、まだら模様の薄い黄色の錠剤28錠が混入したボトル。

検出化合物: 複数のビタミン類  
→ 複数のビタミン類を含有する錠剤と推定

**奈良県内発見事例 2** (ロット番号: BA0101)

ソバルディ錠と外観が類似する21錠と薄い紫色の錠剤29錠が混入したボトル。

- ソバルディ錠と外観が類似する錠剤  
検出化合物: ソルスピル (ソバルディ錠の有効成分)  
→ ソバルディ錠400mgと推定
- 薄い紫色の錠剤  
検出化合物: アスピリン、バエブリン (シタマシ成分)、リウマチン、グリセリン (グリセリン成分)、エタノール、ブドウ糖 (ブドウ糖成分)、シタマシ、ブドウ糖 (ブドウ糖成分)、アスピリン (アスピリン成分)、クエン酸  
→ 胃炎、感冒などの時に服用する漢方製剤と推定

**偽造品の分析結果**

**奈良県内発見事例 3** (ロット番号: BA0091)

ソバルディ錠と外観が類似する錠剤28錠が混入したボトル。

検出化合物: ソルスピル (ソバルディ錠の有効成分)  
→ ソバルディ錠400mgと推定

**奈良県内発見事例 4** (ロット番号: BA0012)

ハーボニー配合錠と外観が類似する錠剤20錠とソバルディ錠と外観が類似する錠剤8錠が混入したボトル。

- ハーボニー錠と外観が類似する錠剤  
検出化合物: ソルスピル、リウマチン (ハーボニー配合錠の有効成分)  
→ ハーボニー配合錠と推定
- ソバルディ錠と外観が類似する錠剤  
検出化合物: ソルスピル (ソバルディ錠の有効成分)  
→ ソバルディ錠400mgと推定

**偽造品の分析結果**

**東京都内発見事例 1** (ロット番号: BA0081)

ハーボニー配合錠の形状とは異なる、まだら模様の薄い黄色の錠剤28錠が混入したボトル。

検出化合物: 複数のビタミン類  
→ 複数のビタミン類を含有する錠剤と推定

発見された偽造品は、国立医薬品食品衛生研究所及び東京都健康安全センターにて分析を行い、内容はビタミン剤や漢方製剤、ハーボニー配合錠、ソバルディ錠であることが判明しました。

**ハーボニー配合錠偽造品流通事案の初動対応**

- 偽造品流通ルートの調査**
  - 奈良県、東京都等が立入調査を開始し、購入伝票等の証拠を収去。これらの証拠書類を元に、偽造品の流通ルートをほぼ確定。
- 偽造品の迅速な確保・公表による拡散防止**
  - 奈良県の関西メディコで発見された偽造品5ボトルは、ギリアドが直ちに確保。その後、東京都の流通ルートにおいて、卸売販売業者から偽造品10ボトルを確保。これに併せ、偽造品の公表と医療機関等への通知を行い、偽造品のさらなる流通を阻止。
- 患者の健康安全の早急な確認**
  - 関西メディコの全59店舗から昨年5月以降にハーボニーを受け取り服用した62人全員に対して、奈良県等が直接患者等と連絡を取って確認を行ったところ、偽造薬を服用した患者はいないことを確認。
- 再発防止のための通知の発出**
  - 2月16日に、都道府県等を通じ、卸売販売業者及び薬局に対して、医薬品の譲渡人の本人確認、医薬品の容器包装の確認等を行うことを求める通知を発出。
- 行政処分の実施**
  - 偽造品を取り扱ったすべての卸売販売業者及び薬局に対して、改善措置命令を実施。サン薬局平松店、同平松店に対し、業務停止命令と管理薬剤師の変更命令を実施。エール薬品と大興薬品に対して業務停止命令を実施。

ハーボニー配合錠偽造品流通事案の対応についてですが、厚生労働省は、奈良県、東京都等と連携しながら、(1)～(5)の対応を実施しました。

(1) 偽造品流通ルートの調査

奈良県、東京都等が直ちに立入調査を開始し、購入伝票等の証拠を収去。これらの証拠書類を元に、偽造品の流通ルートをほぼ確定しました。

## (2) 偽造品の迅速な確保・公表による拡散防止

奈良県の関西メディコで発見された偽造品5ボトルは、ギリアドが直ちに確保。その後、東京都の流通ルートの調査において、卸売販売業者から偽造品10ボトルを確保。これに併せ、偽造品の公表と医療機関等への通知を行い、偽造品のさらなる流通を阻止しました。

## (3) 患者の健康安全の早急な確認

関西メディコの全59店舗から昨年5月以降にハーボニーを受け取り、服用した62人全員に対し、奈良県等が直接患者等に連絡を取って偽造薬を服用した患者はいないことを確認しました。

## (4) 再発防止のための通知の发出

2月16日に、都道府県等を通じ、卸売販売業者及び薬局に対して、医薬品の譲渡人の本人確認、医薬品の容器包装の確認等を行うことを求める通知を发出しました。

## (5) 行政処分の実施

偽造品を取り扱ったすべての卸売販売業者及び薬局に対して、改善措置命令を実施。サン薬局平群店、同平松店に対し、業務停止命令と管理薬剤師の変更命令を実施。エール薬品と大興薬品に対して業務停止命令を実施しております。

**医療用医薬品の偽造流通防止のための施策のあり方に関する検討会**

**1 設置の趣旨**  
今般、C型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が、許可を有する卸売販売業者や薬局を通じて患者に提供された事案を踏まえ、偽造医薬品の流通を防止する観点から、製造から販売に至る一貫した施策のあり方を検討することを目的とする。

**2 主な検討事項**  
・薬局や卸売販売業者が、偽造医薬品を流通させないために遵守すべきルール  
・偽造されにくい医薬品製造のあり方  
・都道府県等による薬局や卸売販売業者に対する監視のあり方 等

**3 構成員**

○赤池 昭紀 安原院 延介 →横田 敏 一橋 宏 奥田 晴宏 木村 和子 河野 安昭 杉山 茂夫 田島 優子	名古屋大学大学院薬学系研究科教授 土屋 文人 (一社)日本チェーンドラッグストア協会 長坂 良治 羽鳥 裕 (一社)日本医薬品卸売業連合会 花井 十伍 国立医薬品食品衛生研究所副所長 原 靖明 金沢大学医薬保健研究域薬学系 一杉本 年光 国際保健薬学教授 松本 欣也 東京聖母福祉保健局健康安全部 三村 優美子 薬事監査担当課長 (公社)日本歯科医師会 常務理事 森 昌平 (公社)日本歯科医師会 副会長 さわやが法律事務所	国際医療福祉大学特任教授 (一社)日本製薬工業協会 (公社)日本医師会 常任理事 特定非営利活動法人ネットワーク医療と人権 (一社)日本保険薬局協会 (一社)日本製薬団体連合会 青山学院大学経営学部教授 (公社)日本薬師会 副会長 (○座長、○議長代理、五十音順・敬称略)
--	---	--

また、本事案では、ハーボニー配合錠の偽造品が、インターネット等を通じて海外から直接購入されたものと異なり、許可を有する卸売販売業者や薬局を

通じて患者に提供された事案を踏まえ、偽造医薬品の流通を防止する観点から、製造から販売に至る一貫した施策のあり方を検討するため、平成29年3月に検討会を設置しました。

**中間とりまとめを踏まえた対応**

○ 薬局開設者、卸売販売業者等が遵守すべき事項について、以下のとおり、医薬品医療機器法施行規則等の改正を行った。

**1. 内容(ポイント)**  
(1) 薬局開設者等に課される医薬品の譲受・譲渡時の記録事項として相手方の身元確認の方法、ロット番号、使用の期限等を追加する。  
(2) 同一の薬局開設者等が開設する複数の薬局間における医薬品の譲受・譲渡に係る取引について、業許可を受けた場所ごとに、取引に係る記録(品名、数量、ロット番号、使用の期限等)及びその保存を行うことを明確化する。  
(3) 製造販売業者により医薬品に施された封を開封して販売・授与する場合(調剤の場合を除く。)について、開封した者(薬局等)を明確にするため、その名称、住所等の表示を新たに求める。  
(4) 薬局、店舗販売業者の店舗、卸売販売業者の営業所の構造設備の基準として、貯蔵設備を設ける区域が他の区域から明確に区別されていることを追加する。  
(5) 薬局並びに店舗販売業者及び卸売販売業者の店舗における医薬品等の販売又は授与を行う体制の基準について、医薬品の貯蔵設備を設ける区域へ立ち入ることができる者を特定することを追加する。

**2. 公布日及び施行日**  
(1) 公布日:平成29年10月 5日  
(2) 施行期日:平成30年 1月31日  
※(1)及び(2)のうち、ロット番号及び使用の期限は、平成30年7月31日

**3. 施行通知**  
平成29年10月5日(薬生発1005第1号医薬・生活衛生局長通知)を发出

この「あり方検討会」において出された中間とりまとめを踏まえ、平成29年10月に、医薬品の譲受・譲渡時の記録事項として相手方の身元確認等、薬局開設者、卸売販売業者等が遵守すべき事項について、医薬品医療機器法施行規則等の改正を行いました。

**中間とりまとめを踏まえた対応**

○ 医薬品の製造販売業者が留意すべき医薬品の封の取扱い等について、通知を发出した。  
(平成30年8月1日付け薬生発0801第1号 医薬・生活衛生局長通知)

**内容(ポイント)**  
1 法第58条に規定する封の取扱いについて  
・封を開いた後は容易に原状に復することが困難な仕様とすること  
・封を開かずに接着部や粘着テープ又はラベルの貼付部等の隙間から容器又は包装の内部に異物を容易に混入させることが困難となるようにすること  
・乳用で構造が容易な無地のテープ又はラベルを用いないこと  
・販売包装単位の外観から容易に判別し、封の状態に疑念がある場合には容易に気づくことができるよう、封や容器又は包装に工夫を施すこと 等

2 法第58条に規定する封の状態を確認する方法の情報共有について  
封の偽造や異物の混入を防止する手法のうち、目視等で開封の有無を確認できる方法に関する情報について、製造販売業者等のホームページでの掲載や情報提供資料の配布等により、医薬品の卸売販売業者、医薬品の販売業者、薬局、医療機関の関係者及び消費者との情報共有を図ること

3 法第58条に規定する封や医薬品の容器又は包装の改善に向けた関係者の協働について  
・医薬品の販売業者、薬局、医療機関等の関係者及び消費者から寄せられる意見等を踏まえた、医薬品の封や容器又は包装の検討、改善  
・その時点における医薬品の封かん方法等に係る技術水準や偽造品の流通事例等を踏まえて、封や容器又は包装に係る自主的なガイドラインの策定

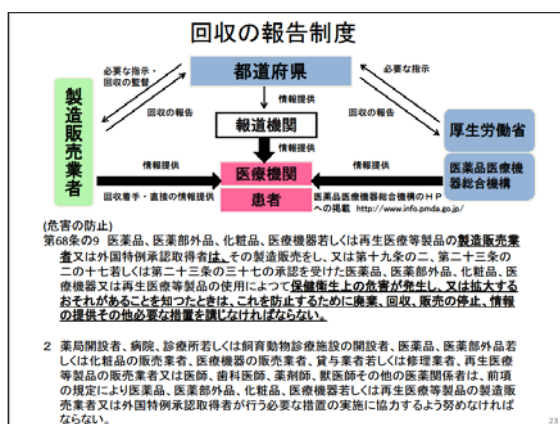
また、本事案では、ハーボニー配合錠が封を施された外箱から出され、添付文書も付されていない状態で封が開かれていないものと同等のように扱われ、医薬品の卸売販売業者を通じて流通され、薬局において患者に調剤されていたことを踏まえ、医薬品の製造販売業者が留意すべき医薬品の封の取扱い等について、通知を发出しました。

医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会 最終とりまとめ	
○ 中間とりまとめにおいて積み残した課題を中心に議論を重ね、更なる対策の方向性について最終とりまとめ。	
<b>偽造品流通防止に関連して必要となる更なる対策の方向性</b>	
1. 流通過程における品質の確保等に向けた取組	3. 封かん方法等に係る情報共有に向けた取組
・ 医薬品の適正流通に関するガイドラインにより、卸売販売業者の自主的な取組を促すべき。	・ 医薬品の開封の有無等を確認できる方法について、卸売販売業者や薬局などの関係者間で、情報共有を進めるべき。
2. 規制の枠や上の位置付けのあり方	4. サプライチェーンにおける共通ルールの策定に向けた取組
・ 卸売販売業者の業務を行う体制（業務手順書の作成やそれに基づく業務の実施など）を、できるだけ早く許可基準として、位置付けるべき。	・ 医薬品取引における返品や不具合在庫等に係る課題の解決を図るため、返品におけるルール策定等について、更に検討を進めるべき。
・ 薬局が、一定の規模で、他の薬局へ医薬品の販売・持ち出しを行う場合には、卸売業務に関する手順書を作成するなど、適切な体制のもと、当該業務を行うべき。	・ インターネットを通じた流通に対しても、ルールが適正に守られるよう、引き続き、販売の監視を厳密に図る。健全問題対策の実効性の向上を図るため、隠蔽された事実を究明し出す手法の活用等を図る。
・ 薬局開設者・管理薬剤師がその責任・責務を果たし、適切な対応を取ることができるよう、社内の体制を整備すべき。	5. 情報システムの整備に向けた取組
（例）管理薬剤師から薬局開設者へのホットラインの設置、関係法令等に関する研修の実施等	・ 医療用医薬品へのバーコード表示を、引き続き、進めるべき。
	・ シリアルナンバーの導入について、技術的な課題、コスト、偽造品防止にあつた実効性等を踏まえて検討すべき。

検討会の最終とりまとめでは、偽造品流通防止に関連して必要となる更なる対策の方向性が示されています。

<p><b>自主回収</b></p>
--------------------

続いて、自主回収について、ご説明いたします。  
監視指導・麻薬対策課では、薬事監視第二係が担当しています。



自主回収は、医薬品医療機器法第68条の9に基づき実施されます。

この第1項の規定により、製造販売業者等は、保健衛生上の危害が発生または拡大するおそれがあることを知ったときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供その他必要な措置を講じなければなりません。

これは、国・都道府県の命令がなくとも、危害の発生・拡大を抑えるために、一義的には、製造販売業者等が自主的に回収等必要な措置を採る義務があるということです。

また、同条第2項では、薬局、病院等の開設者や医薬品等の販売業者等も、製造販売業者等が行う必要な措置の実施に協力するよう努めなければならない規定が設けられています。

自主回収報告
○法第68条の11の概要 製造販売業者、外国特例承認取得者、輸出用医薬品等製造業者は、回収に着手した旨及び回収の状況を厚生労働大臣に報告しなければならない。（命令を受けて回収に着手した時を除く。）
○規則228条の22の概要 (1)回収の着手報告 回収着手後速やかに次の事項を大臣（又は知事）に報告しなければならない。 ① 回収者氏名・住所 ② 回収対象品の名称・許可番号・許可年月日・承認番号・承認年月日 ③ 回収数量、製造番号（又は記号）、製造販売・製造又は輸入年月日 ④ 製造所（又は主たる機能を有する事務所）の名称・所在地 ⑤ 輸出国名 ⑥ 回収着手年月日 ⑦ 回収方法 ⑧ 回収終了予定日 ⑨ その他の措置
(2)回収の状況報告 回収着手後、次に掲げる場合は大臣（又は知事）に報告しなければならない。 ① 回収着手報告書において報告した事項に変更（軽微な変更を除く。）が生じた場合。 ② 回収着手時点で想定していなかった健康被害発生のおそれを知ったとき ③ その他、厚生労働大臣（又は知事）が必要と認め、回収の状況の報告を求めたとき。
(3)回収の終了報告 回収終了後速やかに、回収を終了した旨を大臣（又は知事）に報告しなければならない。

自主回収の報告についてです。

医薬品医療機器法第68条の11の規定により、製造販売業者等は、回収に着手した旨及び回収の状況を厚生労働大臣に報告しなければなりません。  
平成26年11月の法改正により、回収着手報告に加えて、回収の状況の報告義務が新たに課されることとなりました。

これは、回収漏れや回収遅延による保健衛生上の被害等を防止するという観点から、行政が回収の計画や状況を把握し、適切な指導を行うことができるようにするために規定されたものです。  
報告の際に求めている具体的な内容は、医薬品医療機器法規則228条の22で規定しております。

## 回収の定義

「医薬品・医療機器等の回収について」(平成26年11月21日薬食発1121第10号)

- ア.「**回収**」とは、製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医薬品・医療機器等を引き取ることをいう。「**改修**」及び「**患者モニタリング**」を含み、「**在庫処理**」及び「**現品交換**」を除く。また、製造販売業者等が新製品の発売に当たり、品質、有効性及び安全性に問題のない旧製品を引き上げる行為を除く。
- イ.「**改修**」とは、医療機器の製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医療機器を物理的に他の場所に移動することなく、修理、改良、調整、廃棄又は監視を行うことを言う。また、医療機器プログラムの場合は、品質、有効性及び安全性に問題のない新しいプログラムに置き換えること又は修正することを含む。
- ウ.「**患者モニタリング**」とは、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医療機器又は再生医療等製品を患者から摘出することなく、当該医療機器又は再生医療等製品を使用している患者の経過を観察することを含む。
- エ.「**在庫処理**」とは、製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医薬品・医療機器等であって未だに販売していないもの又は未だに製造販売業者等の直接の管理下にあるものについて、製造販売業者等がこれらを引き取ることをいう。医療機器においては、修理、改良、調整若しくは廃棄することをいう。ただし、貸与等、製造販売業者等が所有権を有しながら製造販売業者等以外の者がその医療機器を現に使用しているもの又は使用する目的で製造販売業者等以外の場所で貯蔵しているものに対するこれらの行為を除く。
- オ.「**現品交換**」とは、保健衛生上の問題が生じないことが明らかである場合であって、かつロット又はある一定範囲の医薬品・医療機器等、当該製品以外の医薬品・医療機器等に同様の瑕疵が生じないことが明らかでないに、製造販売業者等が当該医薬品・医療機器等を引き取り交換すること(医療機器においては、修理、改良、調整、廃棄又は監視を行うこと)を含む。

25

回収関係の言葉の定義についてお示ししています。

個別の説明は省略させていただきますが、法改正に合わせて発出した平成26年11月21日付け通知において、「ウ. 患者モニタリング」を新たに定義づけいたしました。

「患者モニタリング」とは、植え込み式の医療機器又は再生医療等製品を、患者から摘出することなく、当該患者の経過を観察することとしています。

## 緊急回収通報(Rapid Alert)

- 対象国等: PIC/S加盟国及び加盟申請国、欧州経済地域(EEA)並びに協力国際機関(世界保健機関(WHO)、欧州医薬品質委員会(EDQM)、欧州委員会)
- 対象品目: 日本でGMP対象**医薬品**とされているもの
  - ・ 医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品は対象外
  - ・ 体外診断用医薬品は対象外(GMP対象外なので)
  - ・ 医療用ガス、生薬刻み等のGMP対象外品目は対象外
- 緊急回収通報の発出が必要な場合
  - ・ クラスⅠ: 回収対象製品を輸出しているかどうかにかかわらず緊急回収通報の発信が必要
  - ・ クラスⅡ: 回収対象製品を輸出している場合  
(回収対象ロットや輸出先が特定できていなくとも、輸出している可能性のある場合は、日本での回収を決定した時点で発信)
  - ・ クラスⅢ: 緊急回収通報の発出は原則として不要

26

緊急回収通報(Rapid Alert)について、ご説明いたします。

平成26年7月1日より日本がPIC/Sに加盟したことに伴い、緊急回収通報の基準や手続きは緊急回収通報の手順書に準拠した形で運用しております。平成29年7月1日付けでPIC/Sの緊急回収通報の手順書が改訂されたことに伴い、国内での運用について一部改正しております。具体的にはPIC/Sの加盟申請国が追加されたことに加えて欧州経済地域並びに協力国際機関を追加する形での運用の整備を行っております。

対象品目については従来通り日本でGMP対象とされている医薬品になります。

クラスⅠ回収の場合は、回収対象製品を輸出しているかどうかにかかわらず、緊急回収通報の発信が必要になります。

クラスⅡ回収の場合は、回収対象製品を輸出している場合に発信が必要になります。また、回収対象ロットや輸出先が特定できていなくとも、輸出している可能性のある場合は、日本での回収を決定した時点で発信が必要です。

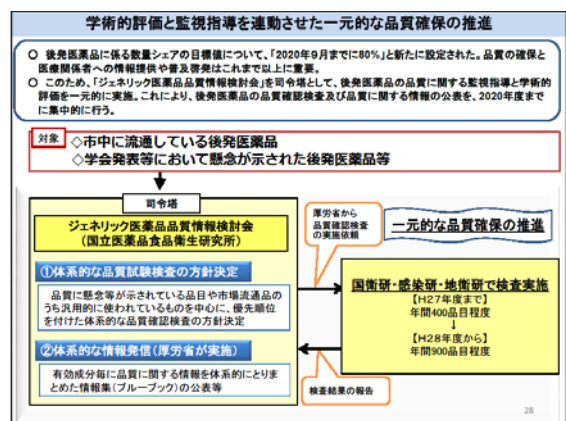
クラスⅢ回収の場合は、原則として不要です。

Raid Alertシステムは、PIC/S加盟国等の担当者がメーリングリスト化されており、不良医薬品等に関する情報共有等、我々当局間のコミュニケーションツールとして活用されています。

## 後発医薬品品質確保対策

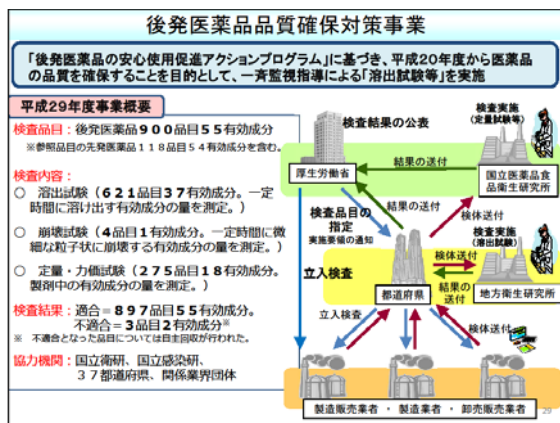
27

次に後発医薬品品質確保対策についてです。



後発医薬品品質確保対策事業において、市中に流通する後発医薬品を収集し品質試験を実施したり、品質の懸念のある後発医薬品について分析・調査を

行っています。「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を司令塔とし、試験対象の品目や品質確保の対策の検討・方針決定を行っています。得られた品質検査の結果はブルーブックで公表することとしています。



平成29年度事業の結果です。

900品目55有効成分について検査実施したところ、897品目55有効成分が適合し、3品目2有効成分が不適合となりました。不適合となった品目については、回収等の必要な対応が行われました。



次に、広告規制です。

監視指導・麻薬対策課においては、広告専門官が対応しています。

## 1. 医薬品医療機器法の規制条文（概要）

- ・ **虚偽・誇大広告等の禁止（法第66条）**
  - 医薬品等の名称、製造方法、効能・効果、性能に関する**虚偽・誇大な記事の広告・記述・流布の禁止。**
  - 医師等が保証したと誤解を与えるおそれのある記事の広告・記述・流布の禁止。
  - 望胎暗示、わいせつ文書・図画の使用禁止。
- ・ **特定疾病用医薬品の広告の制限（法第67条）**
  - 使用に当たって、高度な専門性が要求される、**がん、肉腫及び白血病の医薬品の医薬関係者以外の一般人を対象とする広告の制限。**
- ・ **承認前医薬品等の広告の禁止（法第68条）**
  - **承認（又は認証）前の医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、その名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する広告の禁止。**

広告については、医薬品医療機器法では、ここに示す、第66条から68条の3つの条文で、規制されています。

具体的には、法66条において、虚偽・誇大広告等が禁止されており、医薬品等の名称、製造方法、効能・効果、性能（医療機器）に関する虚偽・誇大な記事の広告・記述・流布の禁止、医師等が保証したと誤解を与えるおそれのある記事の広告・記述・流布の禁止などとされています。

法67条においては、特定疾病用医薬品の広告が制限されており、がん、肉腫、白血病の医薬品の医薬関係者以外の一般人を対象とする広告を制限しています。

最後に、68条において、承認前医薬品等の広告を禁止しています。

## 2. 医薬品等適正広告基準

平成29年9月29日薬生発0929第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知

- ① 目的：  
医薬品等の広告が**虚偽、誇大にわたらないようにするとともにその適正化を図ること。**
- ② 広告を行う者の責務：  
使用者が当該医薬品等を適正に使用することができるよう、**正確な情報の伝達に努めること。**
- ③ 主な基準：  
○ 医薬品等の品位の保持  
○ 虚偽、誇大なおそれのある広告の禁止  
○ 医薬品等の過量消費又は乱用助長を促すおそれのある広告の禁止  
○ 医療用医薬品等の一般人向け広告の禁止  
○ 他社製品のひぼう広告の制限  
○ 医薬関係者等の推せん表現の禁止 等

広告の取締りにあたっては、先ほどの医薬品医療機器法を基本に置いて、昭和55年の薬務局長通知、「医薬品等適性広告基準」により詳細を規定しています。

平成14年に改正されていますが、医薬品等の広告

主な基準として、虚偽・誇大、乱用を助長するような広告を禁止する他、医療用医薬品等の一般人向け広告を禁止すること等を規定しています。

- ・顧客を誘引する(顧客の購入意欲を昂進させる)意図が明確であること
- ・特定医薬品等の商品名が明らかにされていること
- ・一般人が認知できる状態であること

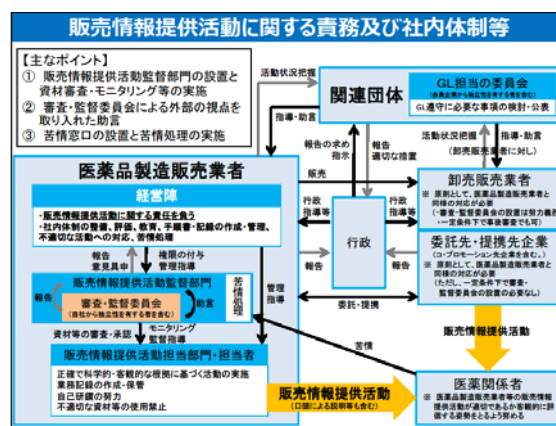
先ほどご紹介した法令等に基づき、新聞、折り込みチラシ、雑誌、パンフレット、インターネット、あらゆるものを監視対象として、違反広告に対しては指導・取締りを行っています。

① **目的:**  
医療用医薬品の販売情報提供活動において行う広告又は広告に類する行為を適正化することにより、適正使用を確保し、もって保健衛生の向上を図ること。

② **適用範囲等:**

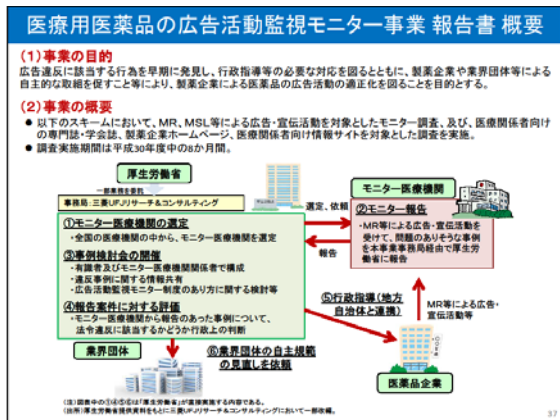
- 医薬品製造販売業者、その委託先・提携先企業及び医薬品卸売販売業者が行う販売情報提供活動が対象。
- 「販売情報提供活動」とは、能動的・受動的を問わず、特定の医療用医薬品の名称又は有効性・安全性の認知の向上等による販売促進を期待して、情報を提供すること。
- 「販売情報提供活動の資材等」とは、当該活動に使用される資料及び情報（をい）、口頭による説明、パソコン上の映像、電磁的に提供されるもの等、の提供方法、媒体を問わない。
- 医療情報担当者が、メデカール・サイエンス・リソースその他の名称やその所属機関にかかわらず、**露出する全ての者**に対し、適用。

- ④ 経営陣の責務
  - 社内体制の整備
  - 販売情報提供活動の資材等の適切性の確保
  - 販売情報提供活動に関する評価や教育等
  - モニタリング等の監督指導の実施
  - 手順書・記録の作成・管理
  - 不適切な販売情報提供活動への対応
  - 苦情処理等
- ⑤ 販売情報提供活動の担当者の責務:
  - 自己研鑽の努力
  - 不適切な販売情報提供活動の資材等の使用
- ⑥ その他:
  - 関連団体における対応
  - 未承認薬・適応外薬等に関する情報提供
  - 医薬品卸販売業者に関する特例
  - 医薬関係者の責務 等



本ガイドラインにおいては、企業内部における体制整備及び審査・モニタリング手順等を細かく規定することにより、企業自らがガバナンスの確保を徹底させ、自律的に不適切な販売情報提供活動を未然

に防いでいくことを目指しています。



平成28年度より「医療用医薬品の広告活動監視モニター事業」を実施しており、その報告書を5月に公表しています。

事業の概要は資料にお示ししたとおりです。

**(3)事業の結果概要**

- 平成30年度中の8か月間において、延べ45件の医薬品に関する情報提供について広告違反が疑われ、この45件について、違反が疑われた項目は延べ74項目であった。
- 違反が疑われた項目は、「エビデンスのない説明を行った」(違反が疑われた延べ74項目の14.9%)が最も多く、次いで(引用時に)データの抜粋・修正・統合等を行った」(同12.2%)が多かった。
- 違反が疑われた医薬品に関する情報入手方法としては、「製薬企業担当者(口頭説明)」(違反が疑われた延べ45医薬品の48.9%)が最も多く、次いで「製薬企業担当者(印刷物・提供)」(同33.3%)、「製薬企業担当者(データ・持ち帰り)」(同13.3%)が多かった。

違反が疑われた項目(複数回答)	件数	割合
信頼性の欠けるデータを用いた	8	10.8%
整合性のないデータを用いた	0	0.0%
(引用時に)データの抜粋・修正・統合等を行った	9	12.2%
(引用時に)グラフの軸の尺度の変更、矢印・補助線の追加、着色等を行った	2	2.7%
それ以外で事実誤認の恐れのあるデータ使用・加工をした	8	10.8%
誇大な表現を用いてデータを説明した	8	10.8%
エビデンスのない説明を行った	11	14.9%
未承認の効能効果や用法用量を示した	8	10.8%
それ以外で事実誤認の恐れのある表現を用いた	6	8.1%
安全性を軽視した	7	9.5%
利益相反に関する事項を明示しなかった	2	2.7%
他社の製品をひぼうする表現を用いた	4	5.4%
その他	1	1.4%
合計	74	100.0%

※違反が疑われた項目はモニターからの報告等に基づく。  
※割合は、違反が疑われた項目数(延べ74件)を分母として算出した。

平成30年度中の8か月間の調査対象期間に、延べ45件の医薬品に関する情報提供について広告違反が疑われ、この45件について、違反が疑われた項目は延べ74件となっております。

#### (4)主な疑義報告事例

＜未承認の効能効果や用法用量を示した事例＞

**保険の査定を受けないことを説明し、順に添付文書の記載内容に反する処方箋を勧奨した事例**

- 医薬品の種類: パーキンソン病治療薬
  - 問題のあった情報提供活動・資料: 企業担当者による口頭説明
- 添付文書では、重篤な副作用発現のおそれがあるため、記載の併用禁忌薬との投与期間について所定の期間を置くよう明記されていた。しかし企業担当者からは、「投与期間については明確なエビデンスがあるわけではなく、短縮しても保険の査定対象とならない」との説明を受けた。同様の説明は地域の医療機関で広く行っているようであった。

＜データやグラフの恣意的な抜粋・加工・強調・見せ方等を行った事例＞

**3群比較試験の結果のうち、1群または2群の結果のみをグラフで示した事例**

- 医薬品の種類: 脂質異常症治療薬
  - 問題のあった情報提供活動・資料: プレゼンテーション用スライド
- 院内説明会での説明スライドにおいて、審査報告書では3群比較試験であったが、有効性を示す複数のグラフについて、1群または2群の結果のみを抽出したグラフを示していた。3群のうち2群は本剤(低用量群、高用量群)であるが、16変化率等を比較するグラフにおいて、低用量群とプラセボ群の結果が紹介されていたので、審査報告書を確認したところ、投与量が増えたと結果に大きな差は見られなかった。  
「本剤を推奨しても効果に大きな差はない」という情報も重要であり、3群比較試験の結果としてきちんと説明するべきである。

＜エビデンスのない説明や信頼性に欠ける／不正確な情報に基づく説明を行った事例＞

**異なる規格の製剤の情報をもとに、エビデンスに基づかない説明を行った事例**

- 医薬品の種類: 難病治療薬
  - 問題のあった情報提供活動・資料: 企業担当者による口頭説明
- 企業担当者から医師が、逆流性食道炎の維持療法への本剤5mg製剤(10mg製剤と20mg製剤は後発医薬品が販売されているが、5mg製剤は販売されていない)の使用を勧奨された。逆流性食道炎の維持療法については、10mg製剤または20mg製剤の使用が想定されており、審査報告書にも10mg製剤の1日1回から1日1回への減量について記載されているにもかかわらず、医師の判断で減量が可能であることを根拠に、「5mg製剤も使用可能である」との説明を受けたとのことであった。  
また、インタビューフォームに「20mg製剤1日1回より10mg製剤1日2回の方が効果が高い」と記載されていることを根拠に、「10mg製剤1日1回より5mg製剤1日2回の方が効果が高い」との説明も行ったとのことであったが、この裏付けとなる研究はなかった。

＜誇大な表現を用いた事例＞

**製品名の由来をプロモーションに用いた事例**

- 医薬品の種類: 抗がん剤
  - 問題のあった情報提供活動・資料: 企業担当者による口頭説明、ヒアリング用資料
- 薬剤師とアプリングで企業担当者が、製品名の由来(卓球)と「卓球選手を持つ患者が治癒する」という「卓球選手を持つ患者が治癒する」という説明を行った。臨床試験では、対照薬に対する非劣性が検証されたに過ぎず、製品名を利用して「卓球選手」と強調してプロモーションを行うことは誇張と思われる。

＜他社製品の誹謗及びそれに類する説明を行った事例＞

**本剤のバイオンミラーにとって不利益となる情報提供を積極的に行った事例**

- 医薬品の種類: 抗がん剤
  - 問題のあった情報提供活動・資料: 企業担当者による情報提供
- 企業担当者より、問い合わせも行っていないにもかかわらず、「本剤のバイオンミラーが海外で承認されなかった」との情報提供を受けた。なお、その詳細に関する情報は「入手していない」とのことであった。同様の事例は複数のモニター医療機関から報告されており、他にも以下のような情報提供があった。
- ・バイオンミラーが外挿によって適応取得しており、臨床試験が少ないことを強調するような説明。
  - ・バイオンミラーが先行バイオ医薬品と同等/同質であるが、「同一」ではないことを強調するような説明。
  - ・既に先行バイオ医薬品を使用している患者については、バイオンミラーに切り替えることはできないとの説明(切り替え自体は禁止されていない)。
  - ・本剤とは無関係である別の製品のバイオンミラーに対する、「効果は疑問である」「精製が悪い」といった発言。

＜安全性を軽視した事例＞

**新薬の処方日数制限に反する使用方法を勧奨した事例**

- 医薬品の種類: 経口降圧薬
  - 問題のあった情報提供活動・資料: 企業担当者による口頭説明
- 新薬とアプリングは、新薬の14日処方制限のため患者の来院間隔と合わず採用が困難であることを伝えたとこ。企業担当者より「本処方すれば1か月は使用できるので、1か月ごとの来院間隔でも可能である」との説明を受けた。

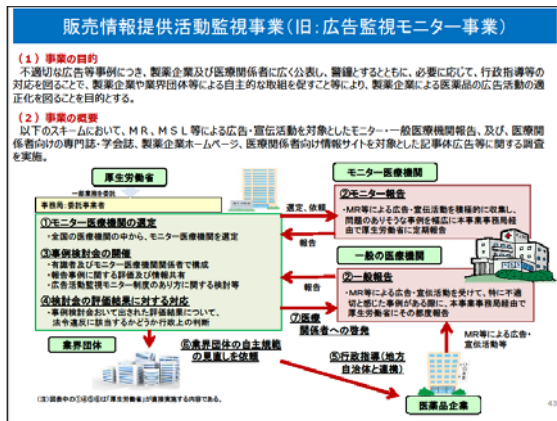
＜利益相反に関する事項を明示しなかった事例＞

**製品紹介動画中で引用している論文のCOIを表示しなかった事例**

- 医薬品の種類: 経口降圧薬
  - 問題のあった情報提供活動・資料: 医療関係者向け情報サイト上の製品紹介動画
- 医療関係者向け情報サイト上の製品紹介動画中で、本剤の安全性を示すために引用していた論文について、原論文の責任者は、本剤の製造販売企業の「医学専門アドバイザー」として報酬を得ているにもかかわらず、動画中ではその旨の表示はなかった。

個別具体的な事例をいくつか照会しておりますので、随時ご確認ください。

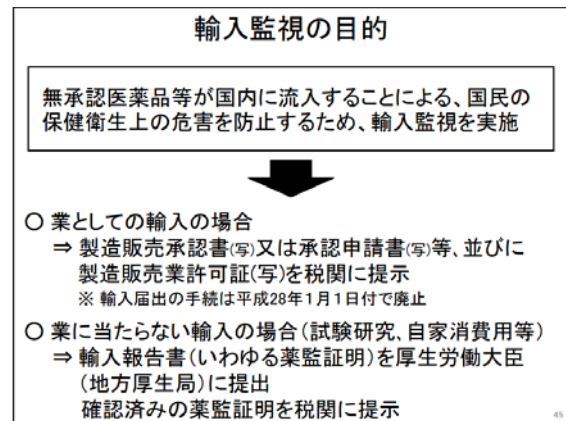
厚生労働省としては、今後も不適切なプロモーションの事例を収集し、公表していくことにより、適切な情報提供環境の実現に取り組んでいくこととしています。



なお、本年度からは全ての医療関係者から報告を受け付けることとし、「販売情報提供活動監視事業」として拡充することとしています。



次に、輸入監視業務について、ご紹介します。  
監視指導・麻薬対策課においては、輸入監視係が担当しています。



輸入監視は、無承認医薬品などが海外から国内に流入することによる、国民への保健衛生上の危害の発生防止を目的に行われております。

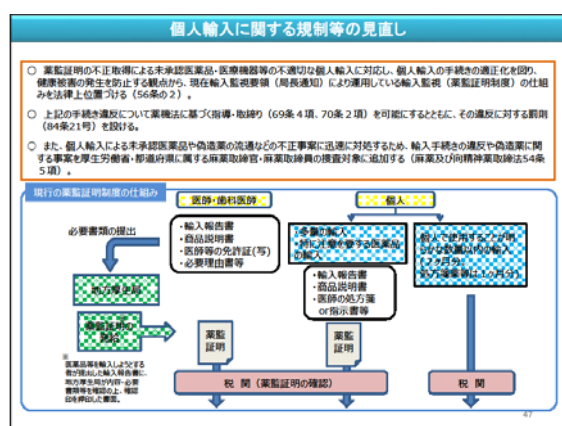
医薬品や医療機器等を業(ぎょう)として輸入する場合には、輸入通関時に、国内で医薬品等を製造し流通させるために必要となる許可や承認、届出等の証明、つまり、業許可証の写しや品目毎の製造販売承認書、届書、又はそれらの申請(届出)書類の写しを直接、税関に提示することで通関していただいております。

また、業以外の目的で輸入する場合は、輸入報告書、いわゆる薬監証明の発給申請を地方厚生局に行い、業以外の目的で輸入するものであることの確認を受けることになっております。地方厚生局において確認した薬監証明を税関で提示することにより、通関が認められることになります。

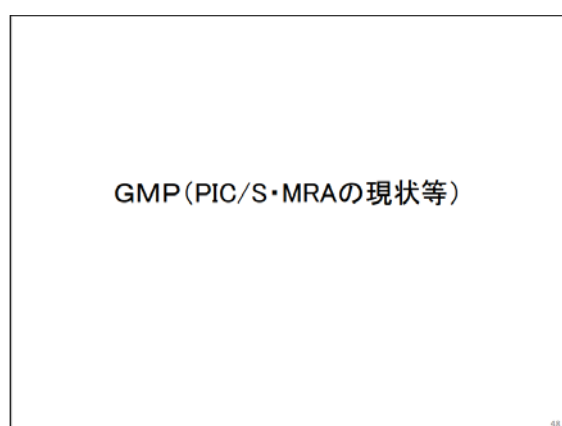


こちらのスライドは、輸入手続きを並べ、視覚的に表したものです。輸入通関の際に、それら業許可や品目の承認などの取得について税関に直接証明資料を提示いただき輸入通関を行って頂くことになっ

ています。この証明書類については、スライド記載の通り、業許可証又は業登録証、及び製造販売承認書や認証書、届書の写しとなります。



次に、個人輸入に関する制度等の見直しについてご照会します。本年の通常国会に提出された医薬品医療機器法改正案において、現行、局長通知に基づき運用されている薬監証明の手続きに関して、虚偽申請によって取得した薬監証明を用いて輸入した製品を違法に販売するといった事案が発生していること等を踏まえて、当該手続きを法令上に明確に位置づけることとしております。これにより、不正な方法で輸入した未承認医薬品等の違法な販売等に対して医薬品医療機器法に基づく指導・取締りをより迅速かつ効果的に行うことができるようになるものと考えております。



次に、GMPについて、ご紹介します。  
監視指導・麻薬対策課においては、国際調整係が対応しています。

**PIC/Sとは**  
PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme  
(医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)

◆ 薬事行政に関する査察当局間の協力の枠組み  
◆ 具体的には以下を実施

- ① 医薬品の製造及び品質管理の基準(GMP※)の国際調和
- ② 査察業務の実施等に係る国際協力(情報共有、トレーニング等)

◆ EUを中心に、米国FDAに加え、全世界52当局が加盟(2018年1月1日現在)。

※ 日本(厚生労働省、PMDA、都道府県)は、平成24年3月に加盟申請を行い、平成26年7月に加盟

最近の動きとして、PIC/S加盟に伴う現状等を踏まえた、GMPについてご説明させていただきます。

PIC/Sとは和訳すると、「医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム」であり、医薬品分野での調和されたGMP基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発・実施・保守目標とした査察当局間の枠組です。

PIC/Sは任意の国際的な取り組みで、現在、日本を含む49カ国・地域の52当局が加盟しています。

我が国においても、使用者の保護、すなわち国民の安心安全の確保ということはもちろん、GMP調査等の行政リソースの有効活用ということでもあり、また、製薬業界にとってはグローバルなPIC/SのGMP基準を取り入れることにより、海外市場への展開が容易になることにつながると考えられ、2014年7月から、厚生労働省、PMDA及び47都道府県でひとつの加盟当局となっています。

**2019年PIC/S総会・セミナーについて**

◆ 開催日程: 2019年11月  
総会: 11日(月)～12日(火)  
セミナー: 13日(水)～15日(金)

◆ 開催地: 富山県富山市

◆ セミナーのテーマ: 無菌医薬品の品質保証 (ワークショップなどを予定)

◆ 参加者: 国内外のGMP査察官

**PIC/S 2019**  
Toyama, JAPAN

PIC/Sに関連したトピックスですが、昨年の4月25日にプレスリリースをしているとおり、2019年のPIC/Sの総会とセミナーが、11月11日(月)から15日

(金)にかけて、富山県富山市で開催される予定です。なお、PIC/S総会とセミナーが日本で開催されるのは、今回が初めてとなります。

国内外の「医薬品の製造及び品質管理（GMP）査察担当者」が集まるこのセミナーでは、無菌医薬品の品質保証をテーマとするワークショップなどを予定しており、国際的なGMP査察能力の向上、日本の医薬品GMPに対する信頼性などにつながることを期待されております。

### 日欧相互承認協定（MRA）

- ◆ 日本にとって初の二国間協定であり、通信機器、電気製品、化学品GLP、**医薬品GMP**の4分野が対象
- ◆ 平成14年1月1日に協定自体が発効され、医薬品GMPに係る規定は、分野別附属書に基づく準備作業が終了した平成16年5月29日から、**化学的医薬品（原薬及び無菌製剤を除く）**を対象医薬品として適用開始
- ◆ 平成28年4月に、MRA対象国が15カ国から**28カ国（全EU加盟国）**に拡大
- ◆ 平成30年7月から、対象が化学合成品のみから**無菌、原薬、生物製剤にも拡大**された。

続いて、日本がEUとの間で締結しているMRA（相互承認協定）について説明させていただきます。

日欧MRAは、規制当局のリソース配分の合理化、業者の輸出入コストの削減等を目的として、日本とEUとの間で締結された国際協定であり、通信機器、電気製品、化学品GLP、医薬品GMPの4分野が対象になっています。

平成28年4月には、日欧MRA締結後にEUに加盟した13カ国について、相互承認対象国とするための附属書改訂が行われ、医薬品GMPに係る相互承認対象国が全EU加盟国28カ国に拡大しました。また、平成30年7月からGMP相互承認の対象医薬品が無菌製剤、原薬、ワクチン等の生物学的医薬品にも拡大されました。

### 無通告通知の一部改正について

経緯：原薬メーカーにおける医薬品医療機器法違反事例

- ◆ 山本化学工業（国内原薬メーカー）に対し製造業者を所管する和歌山県等が無通告で立入検査を行った結果、以下の違反事項を確認した。
  - － 複数の原薬において、原薬等登録原簿と異なる方法に検証なしに変更し、薬事手続きも怠っていた
  - － 製造指図や出荷判定が行われていなかったなど、GMP省令に違反していた
  - － 過去の都道府県による立入検査や製造販売業者等による監査において、偽造した記録等を提示していた など
- ◆ これを受け、和歌山県は山本化学工業に対し22日間の業務停止命令及び業務改善命令を実施した。

これを踏まえ、無通告立入検査通知の一部改正を行い、その旨を平成29年6月29日付けでPMDA、都道府県及び業界団体に通知

原薬メーカーにおける薬機法違反事例についても報道等でご存知の方も多いかと思います。国内の原薬メーカーに対して当該メーカーを所管する和歌山県等が無通告の立入検査を行ったところ、こちらに示すような違反事項が確認されました。複数の原薬の製造において、原薬等登録原簿と異なる方法に検証なしに変更、薬事手続きを怠っていたこと、過去の県による立入検査や製販業者の監査において虚偽の報告を行っていたことなど、悪質性の高いものでした。これを受け、当該都道府県は本メーカーに対し22日間の業務停止命令及び業務改善命令を実施しました。

本事例を受け当課では、無通告立入検査通知の一部改正を行い、平成29年6月29日付けで通知を发出致しました。

### 無通告通知の一部改正について

改正点1：製販業者、製造業者に対する調査手法の見直し

- ◆ 製販業者、製造業者に対する調査について、**立入検査等を実施する場合は**、当該事業所における製造管理及び品質管理に注意を有する程度、過去の立入検査等における結果や不適合の有無、市販後の品質に関する情報、回収等の状況、**不正が発覚した場合の影響範囲が大きい原薬製造業者かどうか等の状況を踏まえ、リスクの高いものから優先して無通告で行うこと。**（改正前「必要に応じ無通告」）

改正点2：GQP省令に基づく定期的な確認の重要性

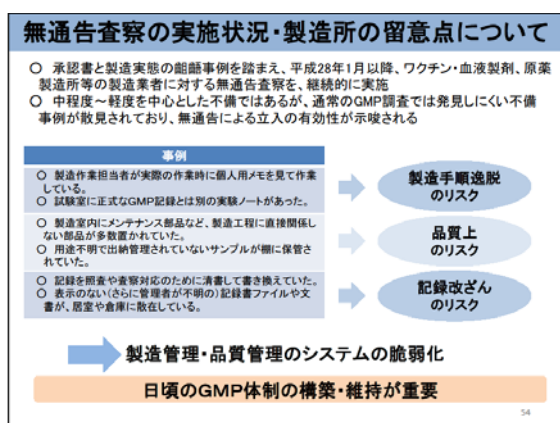
- ◆ 製造販売業者による製造業者等の製造・品質管理状況の確認において、
  - ① 実地又は書面のどちらの手法によるかを適切に判断すること
  - ② 適切な頻度で定期的な確認を行うこと
  - ③ 製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更に係る事前連絡が、製造業者から遅滞なく報告されていることを確認することを徹底させる。

**製造業者：**いつでも無通告の査察があることを考慮し、普段から適切な業務を行うことを一層心がける必要がある。  
**製販業者：**①製造所からの連絡に基づき適切に評価、指示する、  
 ②承認申請書の内容を恒常的に維持する責務がある。

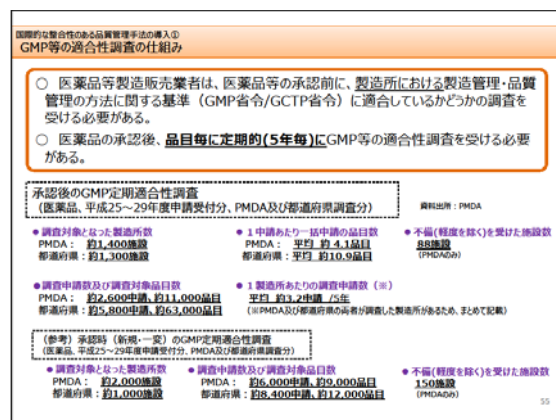
これまで、特定生物由来医薬品等以外の医薬品に関しては、必要に応じ無通告での立入検査を行うよう通知していました。本改正では、原薬製造業者など、総合的なリスクの高い製造所から優先して無通告での立入検査を求める旨に変更しました。

製販業者には、製造業者等の製造・品質管理状況の確認において、①実地又は書面どちらの手法によるかを適切に判断すること、②適切な頻度で定期的な確認を行うこと、③製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更、これら3点に係る事前連絡が遅滞なく報告されていることを、今一度徹底して確認して頂くようお願いします。

製造業者は特に、本通知の改正によりいつでも無通告査察の可能性があることをご承知おき下さい。またそれに応じて普段から適切に業務を行うことをより一層心がけて頂きたいと思います。また、製販業者は製造所からの連絡に基づき評価、指示すること及び承認申請書の内容を恒常的に維持する責務があります。



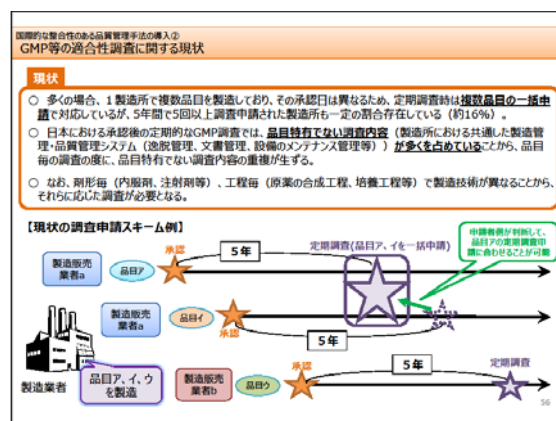
平成28年1月以降、無通告査察は継続的に実施しております。その結果、中程度～軽度を中心とした不備ではございますが、通常のGMP調査では発見しにくい事例が散見されていることから、無通告査察の有効性が示唆されます。発見した事例としては、担当者が実際の作業時に個人用メモを見て作業していた、用途不明のサンプルが棚に保管されていた、記録を査察の対応のために清書して書き換えていたというものがございます。こうした行為は、製造手順逸脱のリスク、品質上のリスク、記録改ざんのリスクをはらんでおり、後に大きな問題に発展する可能性があるだけでなく、製造管理、品質管理のシステムを脆弱化させてしまいます。すなわち、日頃のGMP体制の構築と維持がこれまで以上に重要になってきます。



続いて、「国際的な整合性のある品質管理手法の導入」についてです。まずは、GMP等の適合性調査の仕組みについて説明します。

皆さんもご承知のとおり、医薬品等製造販売業者は、医薬品等の承認前に、製造所における製造管理・品質管理の方法に関する基準（GMP省令/GCTP省令）に適合しているかどうかの調査を受ける必要があります。

また、医薬品の承認後は、品目毎に定期的（5年毎）にGMP等の適合性調査を受ける必要があります。参考までに、承認後のGMP定期適合性調査の件数を示します。



次に、GMP等の適合性調査に関する現状についてです。多くの場合、1製造所で複数品目を製造しており、その承認日は異なるため、定期調査時は複数品目の一括申請で対応していますが、5年間で5回以上調査申請された製造所も一定の割合存在しています。

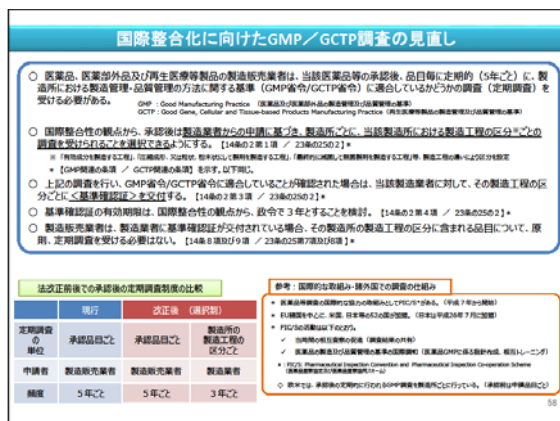
日本における承認後の定期的なGMP調査では、品目特有でない調査内容（製造所における共通した製造

管理・品質管理システム（逸脱管理、文書管理、設備のメンテナンス管理等）が多くを占めていることから、品目毎の調査の度に、品目特有でない調査内容の重複が生ずることになります。

なお、剤形毎（内服剤、注射剤等）、工程毎（原薬の合成工程、培養工程等）で製造技術が異なることから、それらに応じた調査が必要となると考えております。



こちらのスライドでは、GMP等の適合性調査の概要をお示ししておりますが、例えば品目アを一つとっても、品目特有でない調査内容が、調査の多くを占めていることがわかります。



こちらはまとめのスライドです。  
医薬品、医薬部外品及び再生医療等製品の製造販売業者は、当該医薬品等の承認後、品目毎に定期的（5年ごと）に、製造所における製造管理・品質管理の方法に関する基準（GMP省令/GCTP省令）に適合しているかどうかの調査（定期調査）を受ける必要がありますが、

国際整合性の観点から、承認後は製造業者からの申請に基づき、製造所ごとに、当該製造所における製造工程の区分ごとの調査を受けられることを選択できるようにすることを検討しています。

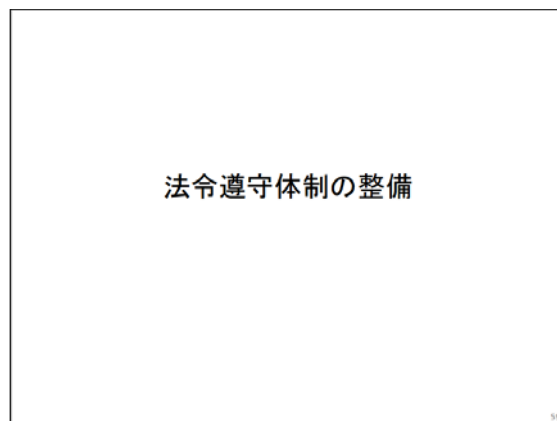
なお、ここでいう「製造工程の区分」とは、「有効成分を製造する工程」、「圧縮成形、又は粒状、粉末状にして製剤を製造する工程」、「最終的に滅菌して無菌製剤を製造する工程」等、製造工程の違いにより区分を設定する予定です。

上記の調査を行い、GMP省令/GCTP省令に適合していることが確認された場合は、当該製造業者に対して、その製造工程の区分ごとに「基準確認証」を交付することとし、その有効期限は、国際整合性の観点から、政令で3年とすることを検討しています。

また、製造販売業者は、製造業者に基準確認証が交付されている場合、その製造所の製造工程の区分に含まれる品目について、原則、定期調査を受ける必要はないとします。

下の比較表は、改正の前後で承認後の提起適合性調査がどう変わるのか示した物ものです。

また、参考までに、国際的な取組み・諸外国での調査の仕組みとして、PIC/S等の情報をお示しております。



次に、薬機法の改正内容の一つである「法令遵守体制の整備」について、ご紹介します。

(参考) 過失の違反事例の例

①医薬品広告に関する違反事案

- 平成28年4月27日に発生、血栓性血管疾患に関する広告について、認められた効能効果を超る表現を行うなどの問題があり、虚偽誇大広告違反として行政処分が行われた。
  - ・虚偽誇大を越える効能・効果の表示のほか、臨床研究の結果、比較薬との間に有意差はないという試験結果であったにも関わらず、あたかも有意差があるような記載や無意味なことがなかった実施使用材料が記載されていた。
- 平成29年7月1日、厚生労働省から「医薬品の誇大広告」に関する通知を出し、「中絶薬（ロゼネックス）の副作用情報（重篤）」（注）と「子宮内胎児死亡後排出症候群（MDEP）」に関する副作用情報の記載方法について、適切な記載方法を定めたこと。再発防止のため、当該通知を尊重自主基準遵守で規制強化し、適切に教育訓練を実施すること。

②承認書と異なる製造方法による製造事案

○平成25年6月、医薬品製造販売業者に対して、承認書と異なる製造方法による血液製剤の製造が行われていたことに加え、当該業者は認められた製造工程を逸脱する行為を行ったと訴え行っていたことがあった。

また、これを受けて、ワクチン製剤の製造方法についての承認書との類似点のみが報告を命じたところ、適切な調査及び報告が行われなかった。当該事業者は、20年以上にわたって継続的に確認が行われ、経常層自身がこれを認識しつつ、放置していた。

○この問題を踏まえ、平成28年1月、110日間の業務停止命令を実施した。

(1) 血液製剤に係る不正

- ・承認書には追加物に加えたる等、承認書と異なる製造方法で原料を使用した。
- ・近年の検査で見られるもの、追加したもの、異質な細胞的要素、病原体移行を行っていた。

※製剤に不純物を混入して実地を造る。追加の成分添加を偽装、偽造の成分添加はゴキウ法で記録し、ページ数を数え、ちびなど小量を加え、意図的な不足などはペーパーを取り替えていた等。

(2) ワクチン製剤に係る不正

- ・平成27年6月1日、ワクチン等については承認書と異なる製造方法を行っていることを関係所に報告する命令が出たが、新たな事実を主張せず、既知の事実を述べたのみだった。

60

まず、「過去の違反事案の例」です。①は医薬品広告に関する違反事案ですが、承認事項を逸脱する効能・効果の暗示、あるいは、比較薬との間にあたかも有意差があるような印象を与える強調表現などが行われていました。②は承認書と異なる製造方法での製剤の製造あるいは組織的欺罔による隠蔽行為が行われていたという事案です。

### ③輸入報告書（薬監証明）不取得等事案

- 直接輸入医薬品・検査薬等を輸入した輸入業者が、虚偽の申告書<sup>(注1)</sup>により受発した輸入報告書（薬監証明）に基づき、本邦製剤の承認取得後輸入品を国内に流通させたこと。
- 以上で示す範囲の輸入品は輸入許可證<sup>(注2)</sup>取得し、医薬品検査所の検査を主として厳密かつ公平に検査することにより、国内に流通させた輸入品は輸入報告書の提出を要しないこととされているが、平成29年3月10日に大阪府に刑事事件発した。（虚偽の報告）
  - ・虚偽の申告書により、虚偽の申告書で輸入品を輸入した事案（約款書：別添資料46）
  - ・承認品の直接輸入品を販売した
  - ・承認品の輸入品を輸入した事案（約款書：別添資料46）
  - ・虚偽申告による虚偽輸入を製造した 等

### ④偽造品流通事案

- 平成24年1月、Q&A野村総合研究所「ハービー型」配製した偽造品の偽造品が流通し、東京市内の薬局チェーンが運営する薬局から患者に調剤された。Q&A野村総合研究所は偽造品を調剤した病院に発見し、服用していた。
- 偽造品は東京市の薬局チェーンにおいて販売中。東京市内の野村総合研究所において10日以内に偽造品が発見された。
- 偽造品を販売していた2つの野村総合研究所及び2病院に対して、改定管理薬剤師を任命するとともに、偽造品の流通に重大な役割を果たした2人の薬剤師を懲戒処分（懲戒期間1年）及び懲戒処分（懲戒期間1年）を決定した（野村総合研究所（野村総合研究所）は3月24日12日、薬局は5月10日）と東京府の管理薬剤師の受任命令）を決定した。
- ① 野村総合研究所の違反
  - ・偽造品を流通させたことにより、患者の健康に被害を及ぼしたと認定された（改正された管理薬剤師の任命を拒否した）。
  - ・偽造品を流通させたことにより、患者の健康に被害を及ぼしたと認定された（改正された管理薬剤師の任命を拒否した）。
  - ・野村総合研究所に対して、偽造品を授与した。
  - ・上記のいずれかにおいて、野村総合研究所が、偽造品の流通の管理を適切に行っていないと認定された。
- ② 薬局チェーンの違反
  - ・薬局において、内服剤と外用剤とを異なる種類の薬品を授与し、結果として偽造品を授与した事案：授与の目的を目的とした。
  - ・野村総合研究所に対して、偽造品を授与した。
  - ・野村総合研究所に対して、偽造品を授与した。
  - ・野村総合研究所に対して、偽造品を授与した。
- ③ 管理薬剤師の違反
  - ・偽造品の流通の大きな原因と判断があることは認識していたが、管理薬剤師として管理薬剤師を行っていたにもかかわらず、またそのことについて調査し、適切な意見書を作成しなかった。

6

③は個人輸入に関してですが、虚偽の申請により受給した薬監証明に基づき、未承認の医療機器の輸入、国内での販売が行われていた事案です。④はC型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品の流通事案です。

このように、近年、承認書と異なる製造方法による医薬品の製造や、医療用医薬品の偽造品の流通など、保健衛生上の危害の発生が懸念される不正事案が生じています。

## ガバンスの観点からみた不正事例の類型

○ 今般発生している薬機法違反の事例については、以下の類型のように、許可業者の役員による適切な監視・監督や、ガバナンス体制の構築がなれていなかったこと等に関連していた事例であった。

(1) **適法取引にあることを役員として認識しながら、その改善を怠り、潜然と違法行為を継続する類型**

(2) **適切な業務遂行体制や管理・監査体制が構築されていないことにより、違法行為を完見又は改善できない類型**

<具体的な事例>

**類型(1)**

- 承認書と異なる製造方法で医薬品の製造が行われていることを役員が認識しながら、これを改善することなく、長期にわたるそのような製造を継続していた事例
- 一部重要承認が必要であることを役員が認識しながら、改竄した医療機器を製造販売していた事例
- 不適切な広告資料であることを役員が認識しながら、潜然と当該資料を用いた広告を行った事例

**類型(2)**

- 取組上、副作用情報を管理するシステムや、副作用報告を適時に行う社内体制が構築されていなかった（教育訓練の不足を含む。）ために、副作用情報が報告されたこと（放置されることが常態化していた事例）
- 販売提供に伴い用いる資料を社内でも適切にチェックする体制が構築されていなかったために、担当者が独断で不適切な広告資料を作成し、販売情報提供に用いていた事例
- 経営統括責任者に、その責務を果たせるような権限が与えられていないなど、適切な組織体制が構築されていなかったり、変動的な内部監査、自己点検の実施等々の品質保証に関する社内体制が構築されていなかったために、承認書と異なる製造方法での製造が継続された事例

62

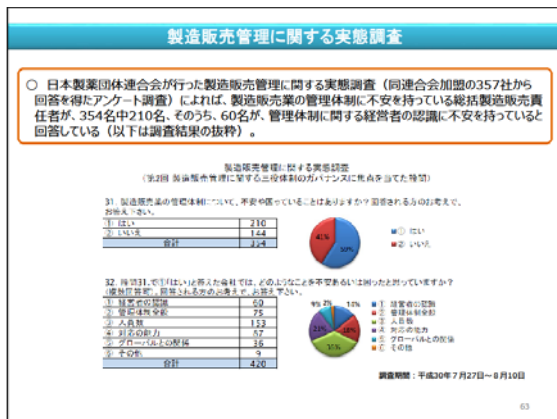
次に、「ガバナンスの観点からみた不正事例の類型」です。

過去の行政処分事例の分析をしたところ、許可業者の役員による適切な監視・監督や、ガバナンス体制の構築がなされていなかったこと等に問題がありました。

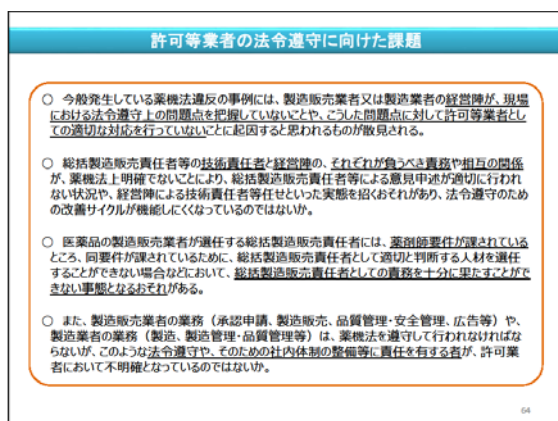
(1) が、違法状態にあることを役員として認識しながら、その改善を怠り、漫然と違法行為を継続する類型。それから、(2) が、適切な業務運営体制や管理・監査体制が構築されていないことにより、違法行為を発見または改善できなかった類型です。具体的な事例は、以下のとおりです。

類型（１）承認書と異なる製法で医薬品の製造が行われていることを役員が認識しながら改善しなかった事例や、２番目のポツですが、一部変更承認が必要だが、しなかった。３番目のポツですが、不適切な広告資材を使ってしまった。

類型（２）においては、副作用報告ですが、その管理するシステムや報告をするという社内体制の構築がないために、副作用報告が放置されてしまった。２番目のポツですが、販売情報提供資材に關しての社内でのチェック体制がなく、不適切なものを使ってしまった。３番目のポツですが、総括製造販売責任者にその責務を果たせるような権限が与えられていないということで、社内体制の構築、内部監査、自己点検等の実施が十分でなかったために、承認書と異なる製造方法での製造が継続された事例がありました。



次に、「製造販売管理に関する実態調査」です。日薬連が平成30年8月に行った製造販売管理に関する実態調査（日薬連加盟の357社から回答を得たアンケート調査）によれば、製造販売業の管理体制に不安を持っている総括製造販売責任者が、354名中210名、そのうち、60名が、管理体制に関する経営者の認識に不安を持っていると回答しています。



「許可等業者の法令遵守に向けた課題」ですが、今般発生している薬機法違反の事例には、許可業者の役員等の経営陣が、現場における法令遵守上の問題点を把握していないことや、こうした問題点に対して許可業者としての適切な対応を行っていないことと起因すると思われるものが散見されています。

2番目の○ですが、製造販売事業者の場合には総括製造販売責任者、また、製造業者の場合は製造管理者ですが、こうした技術責任者と経営者の、それぞれが負うべき責務や相互の関係が、薬機法上明確でないため、例えば、技術責任者の意見申述が適切に行われない状況や、また、経営陣による技術責任者任せといった実態を招くおそれがあり、法令遵守

のための改善サイクルが機能しにくいのではないかと。

それから、総括製造販売責任者の要件に関しまして、医薬品の場合においては薬剤師要件が課されているところ、同要件が課されているために、適切と判断する人材を選任することが出来ない場合において、総括製造販売責任者としての責務を十分に果たすことができない事態となるおそれがある場合もあるのではないかと。

また、製造販売業者の業務や製造業者の業務は薬機法を遵守して行わなければならないませんが、このような法令遵守や社内体制の整備に誰が責任を有しているのかということについても不明確な部分があるのではないかとということでございます。

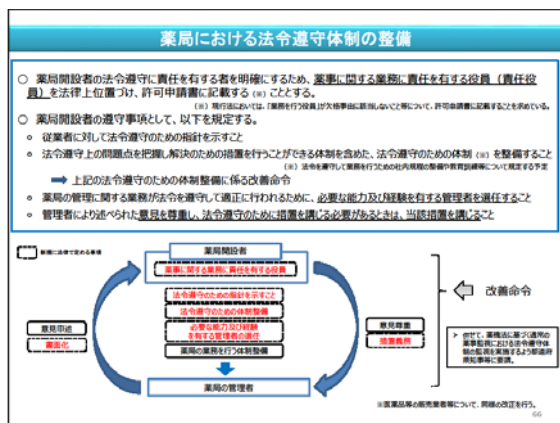


このような状況が改善されるためには、許可業者の法令遵守のための措置を講じる責任があることがその経営陣に明確に認識されるとともに、法令を遵守して業務が行われるための体制が整備されることが必要です。

そのために、本改正においては、

- 許可業者の法令遵守に責任を有する者を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）を法律上位置付けること、
- 従業員に対して法令遵守のための指針を示すこと
- 許可業者において法令遵守上の問題点を適切に把握し、その解決のための措置を行うことができる体制を含めた、法令遵守のための体制を整備し、法令を遵守した業務を行うことを義務付けること、
- 許可業者の業務が法令を遵守して適正に行われるために、必要な能力及び経験を有する責任者・管理者の選任を義務付けること、
- 責任者・管理者による許可業者に対する意見申述

義務を法律上位置付けること、  
 ○責任者・管理者により述べられた意見を尊重し、  
 法令遵守のために必要な措置を講じることを義務づ  
 けること  
 等を定めることとしています。



最後に、「薬局における法令遵守体制等の整備」  
 ですが、さきほどの「製造販売業者・製造業者にお  
 ける法令遵守体制等の整備」と同様の改正を予定し  
 ています。



以上、監視指導業務全般についてのご紹介、ご説  
 明となります。

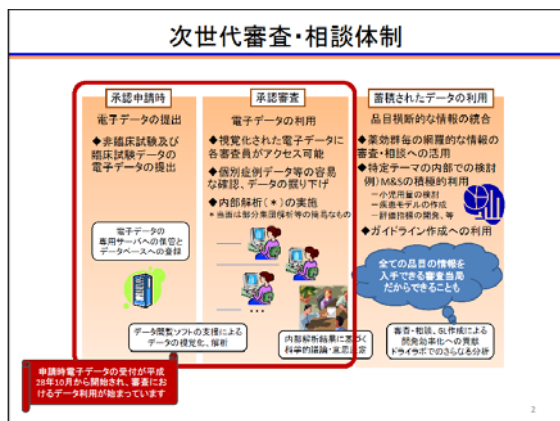
本日はご清聴いただき、誠にありがとうございます  
 でした。

## 5. PMDAの新たな取り組みについて

### 医薬品医療機器総合機構



ここでは、「PMDAの新たな取り組みについて」と題して、「次世代審査・相談体制について」ご説明させていただきます。



このスライドでは、平成28年10月1日より開始しております申請電子データを用いた審査・相談体制の概要をご説明します。

今まで、電子データ提出がされていない個々の品目の承認審査では、提出された試験報告書に基づき審査し、追加解析については申請者に照会しておりました。

電子データ提出がされている品目では、PMDA自らが個別症例の推移の確認や、部分集団解析等を含めた解析を実施することで、より精緻な議論や意思決

定が可能になります。また、将来的には、データが電子的に集積されることで、Modeling & Simulation等を用いた品目横断的な検討も可能となり、新規ガイドラインの作成等が促進され、医薬品開発の成功率向上にもつながると期待されることです。

令和2年4月からは提出対象に該当するすべての品目で申請電子データの提出が必要になります。

申請電子データに関する通知、技術情報等	
本講演での略称等	通知等
基本的通知	「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」(平成26年6月20日付け薬食審発0620第6号)
基本的通知Q&A	「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成31年1月24日付け事務連絡)
実務的通知	「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」(平成27年4月27日付け薬食審発0427第1号)
実務的通知Q&A	「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成31年1月24日付け事務連絡)
技術的ガイド	「承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて」(平成27年4月27日付け薬食審発0427第1号)
FAQ	申請電子データに関するFAQ ( <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0029.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0029.html</a> )
データ標準カタログ	申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧(平成29年3月3日) ( <a href="https://www.pmda.go.jp/files/000216763.jp">https://www.pmda.go.jp/files/000216763.jp</a> )
バリデーションルール	バリデーションルール一覧(平成27年11月18日) ( <a href="https://www.pmda.go.jp/files/000208341.jp">https://www.pmda.go.jp/files/000208341.jp</a> )
マニュアル等	申請電子データシステム操作マニュアル( <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0030.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0030.html</a> )

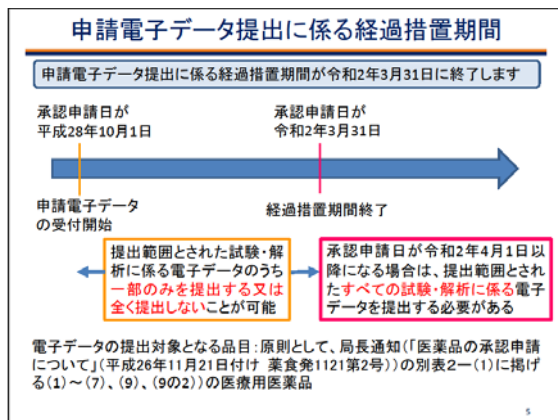
本スライドは、これまでに発出・情報発信された申請電子データに関する通知や技術情報等をまとめたものとなります。申請電子データを提出される前に、これらについてご確認いただけますよう、お願い申し上げます。

申請電子データの提出対象となる品目	
提出対象となる承認申請区分	
原則として「医薬品の承認申請について」(平成26年11月21日付け 薬食発1121第2号 厚生労働省医薬食品局長通知)の別表2-(1)に掲げる(1)から(7)、(9)及び(9の2)に該当する品目	
※(1):新有効成分含有医薬品	(6):新用量医薬品
(2):新医療用配合剤	(7):バイオ後続品
(3):新投与経路医薬品	(9):類似処方医療用配合剤
(4):新効能医薬品	(9の2):類似処方医療用配合剤
(5):新剤形医薬品	(再審査期間中でないもの)
* (8) 剤形追加に係る医薬品や一般用医薬品は対象ではありません	

次に申請電子データの提出対象となる品目についてご説明します。

基本的には新医薬品の承認申請が対象となり、スライドに記載しておりますとおり、平成26年11月21日付け通知「医薬品の承認申請について」の別表2-（1）に掲げる（1）から（7）と、（9）及び（9の2）に該当する品目が対象となります。

（8）の剤型追加に係る医薬品や一般用医薬品は対象ではありませんので、ご留意下さい。



こちらのスライドは申請電子データ提出の経過措置期間を示しております。

平成28年10月1日以降に承認申請される品目より申請電子データの受付を開始していますが、令和2年3月31日までの間は経過措置期間となります。

経過措置期間中は電子データの提出は任意のため、申請電子データの提出が必要とされる臨床試験・解析のうち、一部の試験の電子データのみを提出する、又は試験の電子データを全く提出しないことが可能です。

承認申請日が令和2年4月1日以降になる場合は、提出対象となる全ての品目について、提出範囲とされたすべての試験・解析に係る電子データを提出する必要がありますので、ご留意ください。

**PMDAが実施するバリデーション**

- PMDAでは、CDISC標準という国際的なデータ標準に準拠した申請電子データの提出を求めている。
- CDISC標準への適合性を確認するため、申請電子データに関するバリデーションルールを設定しており、重大性から3つのカテゴリに分けている。

バリデーションルールの重大性（CDISC標準への適合性から設定）

Reject	違反している場合には修正されるまで審査が開始されない
Error	違反している場合に、事前に説明がない場合には修正されるまで審査が開始されない
Warning	違反した場合でも必ずしもその説明を求めない

申請電子データ提出確認相談では、バリデーション結果を確認し、Errorに該当するバリデーションルール違反が生じた理由及び修正が不可能な理由に関する事前の説明を確認。

このスライドでは、PMDAが実施するバリデーションについて説明します。PMDAでは、CDISC標準という国際的なデータ標準に準拠した申請電子データの提出を求めています。CDISC標準への適合性を確認するため、申請電子データに関するバリデーションルールを設定しており、重大性から3つのカテゴリに分けています。Reject（リジェクト）は「違反している場合は修正されるまで審査が開始されないもの」、Error（エラー）は「違反している場合に、事前に説明がない場合には修正されるまで審査が開始されないもの」、Warning（ワーニング）は「違反した場合でも必ずしもその説明を求めないもの」となります。

Rejectについては違反している場合はデータを必ず修正する必要があります。Errorについては、データを修正しない場合、申請電子データ提出確認相談において、ルール違反が生じた理由や修正が不可能な理由を説明する必要があります。

申請電子データの提出範囲・内容の相談について	
相談の種類	内容
治験相談	申請電子データの提出対象となる資料の範囲（試験、解析データセット等）について議論。
申請電子データ提出確認相談	電子データのバリデーション結果（Errorの内容）の説明の確認に限定。
	各種データの格納方法について議論。
	臨床薬理領域の電子データの提出方法について議論。
申請電子データ提出免除相談	通知に基づく電子データの一部又は全部の提出免除の可否や、提出内容を議論。
審査予定事前相談	申請電子データの提出内容及び承認申請予定時期等の最終的な確認。承認申請時に提出予定の申請電子データの内容を「申請電子データ提出確認相談資料様式」を用いてまとめ、提出。
提出する予定の申請電子データの提出範囲の相談は治験相談で行います。	
審査予定事前相談では、申請電子データの内容の最終的な確認のみを行い、申請電子データの内容に関する具体的な議論は行いません。	
原則として、審査予定事前相談は、申請電子データ提出に係る相談にて必要な議論を終えた後に実施します。	

本スライドでは、申請電子データに関連する各種相談の範囲について説明します。

申請電子データの提出対象となる資料の範囲、す

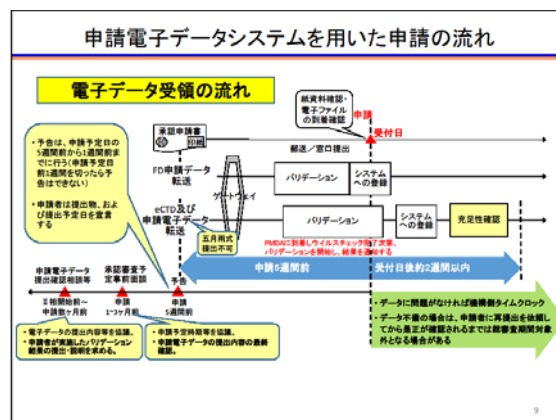
なわち試験・解析の提出範囲については臨床データパッケージに関する通常の治験相談をご利用ください。

平成31年4月より、申請電子データの提出に係る新たな相談枠として、「申請電子データ提出方法相談」及び「申請電子データ提出免除相談」を設置しました。新たな相談枠の設置に伴い、「申請電子データ提出確認相談」は「電子データのバリデーション結果（Errorの内容）の説明の確認」に限定した内容に変更になりました。申請電子データの具体的な格納方法や臨床薬理領域の電子データの提出方法について相談を希望される際は、申請電子データ提出方法相談をご利用ください。また、「申請電子データ提出免除相談」は、通知に基づく電子データの一部又は全部の提出免除の可否や、提出内容を議論する相談です。

審査予定事前面談においては、申請電子データの提出内容や承認申請予定時期等について確認を行いますので、提出予定の申請電子データの内容を「申請電子データ提出確認相談資料様式」を用いてまとめ、提出してください。審査予定事前面談では、治験相談や申請電子データの提出に係る相談で合意した内容が反映されているかを最終的に確認するのみで、申請電子データに関する具体的な議論は行いません。

申請電子データ提出に係る相談の実施状況			
令和元年7月31日時点までに265件の相談を実施済み。			
年度		実施件数	
平成27年度(平成27年5月15日～)		11	
平成28年度		55	
平成29年度		70	
平成30年度		90	
令和元年度(～令和元年7月31日)	申請電子データ提出確認相談	31	} 39
	申請電子データ提出方法相談	8	
	申請電子データ提出免除相談	—	
計		265	
<ul style="list-style-type: none"> <li>既に複数回の相談が実施されている品目もある。 <ul style="list-style-type: none"> <li>バリデーションが終了した試験から順次相談、という例も多い。</li> </ul> </li> <li>経過措置期間終了後に申請予定の品目の相談も増えてきている。</li> <li>各相談の特徴は様々。 <ul style="list-style-type: none"> <li>企業(内資、外資)</li> <li>様々な疾患領域</li> </ul> </li> </ul>			

こちらのスライドでは、申請電子データ提出に係る相談の実施状況について、ご説明します。平成27年5月15日に申請電子データ提出確認相談の受付を開始後、令和元年7月31日までの間に、265件の相談を実施しました。既に複数回の相談が実施されている品目もあります。



次に、申請電子データ提出に係る相談及び審査予定事前面談を経て、実際に試験データを提出する際の流れについて、簡単にご説明します。

申請電子データに加え、従来窓口提出していたFD申請データ、eCTD、申請電子データ等の申請に必要な各種資料は、申請電子データの受入れ開始に伴い新たに開発した申請電子データシステムにより、インターネットを利用して電子ファイルでの提出が可能になります。

申請電子データシステムを利用して電子ファイルを提出する場合は、申請予定日の5週間前から1週間前の間に申請予告及び提出予告を行います。提出予告では、相談時に合意された提出物及び提出予定日を登録してください。

申請電子データシステムを利用して電子ファイルが提出されると、システムによりウイルスチェック及びバリデーションがなされます。ウイルスチェックに問題がなければ、承認申請が受付可能となるので、従来通り窓口へ承認申請書の正・副本等の必要書類をご提出ください。また、申請電子データについては、受領可否判断及び充足性の確認というプロセスも行われます。受領可否判断のプロセスでは、PMDAが定めたバリデーションルールに適合しているか、また、バリデーションルール違反が認められた場合、Rejectや事前に説明のないErrorに該当する違反はないかを、システム及び目視により確認します。その結果、Rejectや事前に説明のないErrorが認められなければ、データを受領しますが、認められた場合には、PMDAから申請者にデータの修正を指示します。この際、申請者からデータが再提出されるまで審査は開始されず、当該期間は総審査期間から除外

されますのでご注意ください。受領可否判断によりデータ受領可と判断した後は、データ充足性判断のプロセスに入り、事前に合意された提出範囲のデータが提出されているかを確認し、不足があれば申請者に不足分のデータの提出を求めます。バリデーション終了後からデータ受領可否判断及びデータ充足性確認までを、承認申請受付後2週間以内に行ないます。

申請電子データの提出状況	
<ul style="list-style-type: none"> <li>86品目の申請に関して電子データが提出されている（令和元年7月31日時点） <ul style="list-style-type: none"> <li>品目の特徴 <ul style="list-style-type: none"> <li>内資系企業／外資系企業</li> <li>新規／効能追加のいずれも経験あり</li> <li>当初は抗がん剤領域の品目が多かったが、他の疾患領域の品目も増えてきている</li> <li>同一疾患に対する複数品目のデータ提出や、同一品目の複数疾患に対するデータ提出の例もある</li> <li>臨床薬理試験データや各種解析のデータも提出されてきている</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

こちらのスライドでは、平成28年10月1日より開始しております申請電子データの提出状況について、ご説明します。令和元年7月31日までの間に、86品目の申請に関して、電子データが提出されております。

申請電子データの提出と個別品目審査への利用	
<ul style="list-style-type: none"> <li>申請電子データが提出される品目が増加し、個別品目の審査におけるデータ利用が進んでいる。 <ul style="list-style-type: none"> <li>内部解析の結果に基づいた審査上の懸念点の確認等は審査チーム内で随時行われている。</li> <li>内部解析結果に基づいて、申請者に送付する照会事項の絞り込みや、結果の一貫性の確認において審査チームによる一定の判断も行われているものもある。</li> </ul> </li> <li>今後も申請電子データを活用し、個別品目の審査を円滑に進めていきたい。</li> </ul>	

平成28年10月1日に申請電子データの受付が開始されて以降、個別品目の審査において審査チームでの内部解析の結果に基づいた審査上の懸念点の確認や、申請者に送付する照会事項の絞り込み、結果の一貫性の確認における一定の判断に利用するなど、個別品目の審査におけるデータ利用が進んでいます。今後も申請電子データを活用し、個別品目の審査

を円滑に進めていくことを考えています。

平成31年1月に申請電子データに関連する通知及びQ&Aを改正しましたが、以降のスライドで、主な改正内容についてご説明します。

経過措置期間終了に向けて（平成31年1月24日付けの通知等による改正箇所）	
<p>◆ 古い試験等の電子データの提出について</p> <p>（平成31年1月24日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に關する質疑応答集（Q&amp;A）について」の問2）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>原則として、「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」（平成26年6月20日付け薬食審査発0620第6号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の記の2に該当する資料については、経過措置期間が終了した後に承認申請する場合、電子データを提出することが必要である。</li> <li>ただし、電子データの提出範囲とされた試験について、試験実施時期が古く、データが電子的に保存されていない等、提出すべき電子データを準備することが困難な場合は、個別の状況に応じて提出要否や提出内容を判断するため、PMDAに相談すること。</li> <li>なお、薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品については、電子データを提出する必要はない。「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適外使用について」に關する質疑応答について」（平成22年9月1日付け厚生労働省医薬食品局総務課・審査管理課・安全対策課事務連絡）の問1に示した添付資料を提出することで差し支えない。</li> </ul>	

本スライドでは、平成31年1月に基本的通知のQ&Aを改正しました「古い試験等の電子データの提出」についてご説明します。

原則として、「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」（平成26年6月20日付け薬食審査発0620第6号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の記の2に該当する資料については、経過措置期間が終了した後に承認申請する場合、電子データを提出することが必要になります。

ただし、電子データの提出範囲とされた試験について、試験実施時期が古く、データが電子的に保存されていない等、提出すべき電子データを準備することが困難な場合は、個別の状況に応じて提出要否や提出内容を判断する必要がありますので、PMDAにご相談ください。

なお、薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品については、電子データを提出する必要はございません。

経過措置期間終了に向けて（平成31年1月24日付けの通知等による改正箇所）	
◆ 希少疾病用医薬品等の電子データの提出について （平成31年1月24日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に関する質疑応答集（Q&A）について」の問10）	
<ul style="list-style-type: none"> <li>希少疾病用医薬品等の開発を促進するための特別の支援措置一環として、「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」（平成26年6月20日付け 薬食審査発0620第6号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の記の2の（2）に該当する資料のうち、試験開始日（最初の被験者を組み入れた日）が平成26年6月20日（当該通知の発出日）より前の試験であっても、承認申請時に試験データを提出する必要があるが、CDISC標準以外の形式の電子データを提出することでも差し支えないものとする。これにより、申請者による申請前までの準備に関する負担の一部を軽減する。</li> <li>なお、CDISC標準以外の形式の電子データを提出する場合は、該当する試験や提出内容について、事前にPMDAに相談すること。</li> </ul>	
	13

次に、平成31年1月に基本的通知のQ&Aを改正しました「希少疾病用医薬品等の電子データの提出」についてご説明します。

「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」（平成26年6月20日付け 薬食審査発0620第6号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の記の2の（2）に該当する資料のうち、試験開始日（最初の被験者を組み入れた日）が平成26年6月20日（当該通知の発出日）より前の試験であっても、承認申請時に試験データを提出する必要がありますが、CDISC標準以外の形式の電子データを提出することでも差し支えございません。

なお、CDISC標準以外の形式の電子データを提出する場合は、該当する試験や提出内容について、事前にPMDAにご相談ください。

経過措置期間終了に向けて（平成31年1月24日付けの通知等による改正箇所）	
◆ 申請前に実質的な試験成績の評価が行なわれる場合について	
<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV感染症治療薬で、海外の審査当局に提出しておらず、CDISC標準と異なる形式で収集された試験の電子データについては、CDISC標準に準拠した形式に変換してまで提出する必要はない。なお、電子データの提出対象となる資料の範囲や電子データの具体的な提出内容については、事前にPMDAに相談すること。 （平成31年1月24日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に関する質疑応答集（Q&amp;A）について」の問11）</li> <li>承認申請より前に実質的な試験結果の評価が行われる品目（先駆け審査指定制度対象品目、HIV感染症治療薬等）や、再審査申請より前に製造販売後臨床試験成績の評価（医薬品添付文書改訂相談、承認条件解除の要望時等）が行われる品目について、実質的な試験結果の評価を行う時点で、基本的には、評価の対象となる試験・解析に関する電子データを提出すること。</li> <li>現状では、承認申請に伴わない場合にはゲートウェイシステムの利用が困難であるため、記録媒体により提出すること。</li> <li>記録媒体による電子データの提出は試験結果の提出予定日の5週間前から試験結果提出日までの間に行うこと。</li> </ul>	
	14

次に、平成31年1月に基本的通知及び実務的通知のQ&Aを改正しました「申請前に実質的な試験成績の評価が行なわれる場合」についてご説明します。

HIV感染症治療薬で、海外の審査当局に提出しておらず、CDISC標準と異なる形式で収集された試験の電

子データについては、CDISC標準に準拠した形式に変換してまで提出する必要はありません。なお、電子データの提出対象となる資料の範囲や電子データの具体的な提出内容については、事前にPMDAにご相談ください。

続きまして、先駆け審査指定制度対象品目、HIV感染症治療薬等の「承認申請より前に実質的な試験結果の評価が行われる品目」や「再審査申請より前に製造販売後臨床試験成績の評価（医薬品添付文書改訂相談、承認条件解除の要望時等）が行われる品目」についてご説明します。

当該品目については、実質的な試験結果の評価を行う時点で、原則、評価の対象となる試験・解析に関する電子データをご提出ください。

現状では、承認申請に伴わない場合にはゲートウェイシステムの利用が困難であるため、記録媒体によりご提出ください。

記録媒体による電子データの提出は、試験結果の提出予定日の5週間前から試験結果提出日までの間に行ってください。

経過措置期間終了に向けて（平成31年1月24日付けの通知等による改正箇所）	
◆ 申請前に実質的な試験成績の評価が行なわれる場合について （続き）	
<ul style="list-style-type: none"> <li>実質的な試験結果の評価を行う時点で電子データを提出した場合でも、当該資料は承認申請書又は再審査申請書に添付すべき資料の一部であることから、承認申請時や再審査申請時には、ゲートウェイシステムを介して電子データを再度提出すること。</li> <li>電子データの提出に先立ち、CDISC標準に準拠したデータに関する適合性を事前に確認し、技術的ガイドに示すPMDAが重大と考えるエラーが認められるが修正が不可能な場合には、その内容及び理由について、電子データ提出前に、対面助言を利用して事前にPMDAに相談すること。</li> <li>さらに、個別の品目毎の留意点は以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 先駆け審査指定制度の対象品目 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 事前の評価に際して、各試験・解析結果の提出タイミングに合わせて、当該結果に対応する電子データを提出すること。なお、提出可能な試験・解析の電子データのみ提出することにより支障はない。</li> </ul> </li> <li>② HIV感染症治療薬、事前評価相談対象品目、医薬品添付文書改訂相談品目又は承認条件解除薬品目 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 事前の評価に際して、提出範囲とされた試験・解析の電子データについて、一度にまとめて提出すること。</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
（平成31年1月24日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」に関する質疑応答集（Q&A）について」の問13）	
	15

実質的な試験結果の評価を行う時点で電子データを提出した場合でも、承認申請時や再審査申請時には、ゲートウェイシステムを介して電子データを再度ご提出ください。

電子データの提出に先立ち、CDISC標準に準拠したデータに関する適合性を事前に確認してください。技術的ガイドに示すPMDAが重大と考えるエラーが認められたものの、修正が不可能な場合には、その内容及び理由について、電子データを提出する前に、電子データ提出確認相談を利用しPMDAにご相談ください。

先駆け審査指定制度の対象品目の留意点についてですが、事前の評価に際して、各試験・解析結果の提出タイミングに合わせて、当該結果に対応する電子データをご提出ください。なお、提出可能な試験・解析の電子データのみ提出することでも差し支えございません。

HIV感染症治療薬、事前評価相談対象品目、医薬品添付文書改訂相談品目又は承認条件解除要望品目の留意点についてですが、事前の評価に際して、提出範囲とされた試験・解析の電子データについて、一度にまとめてご提出ください。

**経過措置期間終了に向けて** (平成31年1月24日付けの通知等による改正箇所)

◆ 製造販売後臨床試験の電子データの提出について

- 令和2年4月1日以降に電子データを添付して承認申請された品目について、審査の過程で承認条件とされた場合やPMDAにより実施を求められた場合、再審査申請時に当該製造販売後臨床試験の電子データの提出が必要になる。

(平成31年1月24日付け 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」(以下「Q&A」)について)」の図2)

- 再審査申請時に提出する製造販売後臨床試験の電子データは、CDISC標準に準拠すること。

(平成27年4月22日付け 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審発第0427第1号「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」)

16

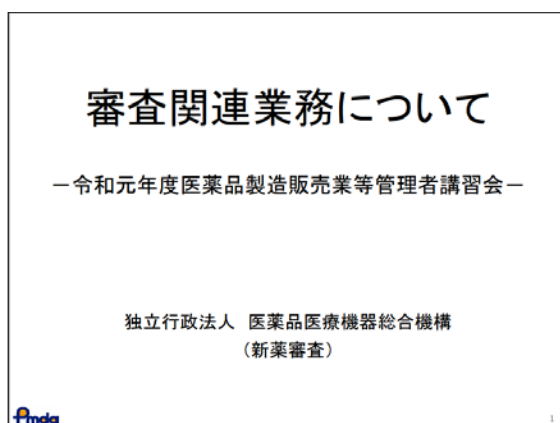
次に、平成31年1月に実務的通知のQ&Aを改正しました「製造販売後臨床試験の電子データの提出」についてご説明します。

令和2年4月1日以降に電子データを添付して承認申請された品目について、審査の過程で承認条件とされた場合やPMDAにより実施を求められた場合、再審査申請時に当該製造販売後臨床試験の電子データの提出が必要になります。

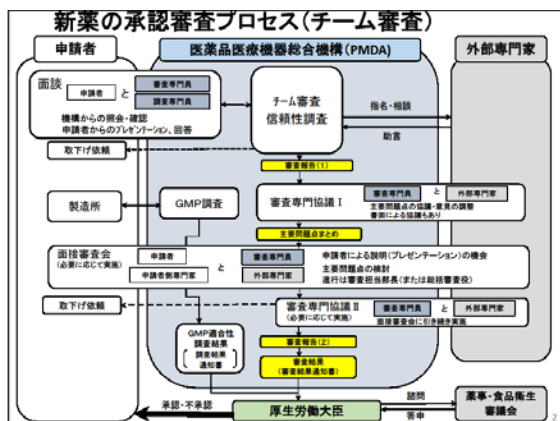
最後になりますが、令和2年4月1日以降は、原則全ての新医薬品の申請で電子データ提出が必要となります。新薬開発に関わられている製薬企業におかれましては、経過措置期間からも積極的に申請電子データの提出をご検討頂けると幸いです。また、電子データの提出範囲について対面助言で相談いただく等して、経過措置期間後の申請電子データの提出、受付に支障が生じないように、ご協力をお願いします。

以上、「PMDAの新たな取り組みについて」を説明させていただきました。

## 6-1. 承認申請の記載に関する注意事項



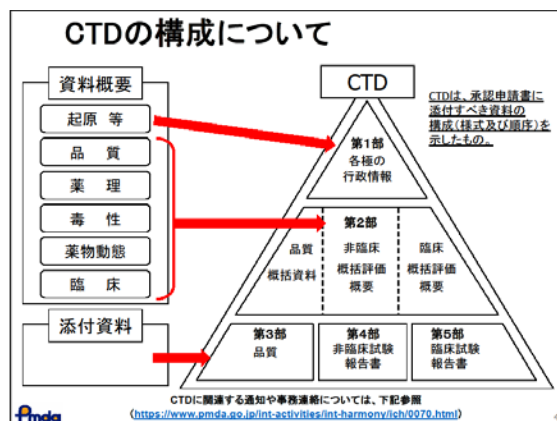
ここでは、新医薬品の承認審査に係る最近の話題、承認申請に関する注意事項等について説明いたします。



新薬の承認審査に関しましては、PMDAでは厚生労働省から委託を受けて、ここに示してあります流れに沿って、審査及び調査の業務を一貫して行い、審査専門協議等のプロセスを経て、審査結果として取りまとめたものを厚生労働省に通知する方式となっております。その後、薬事・食品衛生審議会への諮問・答申を経て、厚生労働大臣の最終判断後に承認されることになります。

新薬審査関係各部の業務分担		
新薬審査第一部	第1分野	消化器官用薬、外皮用薬、免疫抑制剤、その他(他の分野に分類されないもの)
	第6分野の2	ホルモン剤、代謝性疾患用剤(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)
新薬審査第二部	第2分野	循環器官用薬、抗パーキンソン剤、アルツハイマー病薬
	第5分野	泌尿生殖器・肛門用薬、医療用配合剤
新薬審査第三部	放射性医薬品分野	放射性医薬品
	体内診断薬分野	造影剤、機能検査用試薬(体外診断用医薬品を除く)
新薬審査第四部	第3分野の1	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く
	第3分野の2	麻酔用薬、感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)、麻薬
新薬審査第五部	第4分野	抗腫瘍剤、抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野に係るものを除く)、抗真菌剤、抗寄生虫剤、駆虫剤
	第6分野の1	呼吸器官用薬、アレルギー用薬(外皮用薬を除く)、感覚器官用薬(炎症性疾患に係るもの)
再生医療製品等審査部	エイズ医薬品分野	HIV感染症治療薬
	抗悪性腫瘍剤分野	抗悪性腫瘍薬
ワクチン等審査部	再生医療製品分野	再生医療等製品のうち細胞組織を加工したもの
	遺伝子治療分野	再生医療等製品のうち遺伝子治療を目的としたもの、カルタヘナ
ワクチン等審査部	バイオ品質分野	バイオ品質、バイオ後継品
	ワクチン分野	ワクチン(感染症の予防に係るものに限る)、抗毒素類
ワクチン等審査部	血液製剤分野	血液製剤
	血液製剤分野	血液製剤

これは、新薬審査の各部と担当分野との関係の表です。各分野が担当する薬剤群についてもお示ししています。

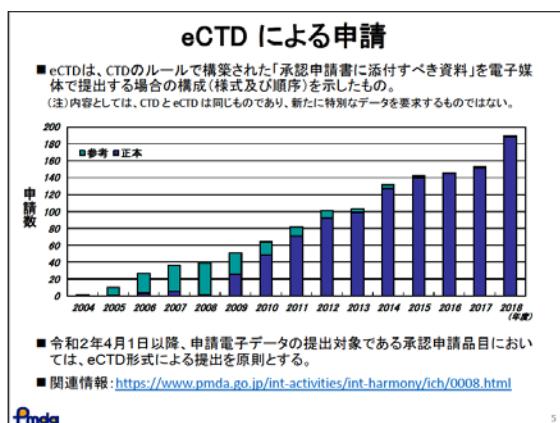


新医療用医薬品の承認申請資料については、コモン・テクニカル・ドキュメント、以下、CTDといいますが、CTD様式による提出が求められています。平成15年から既に16年にもわたって運用しており、十分に浸透しているかとは存じますが、確認の意味で、CTDの構成を簡単にご説明します。

CTDは、第1部から第5部までで構成されています。各規制当局の行政情報として日本では承認申請書を含む第1部を頂点に、資料概要部分と言える第2部、品質、非臨床、臨床の報告書等が含まれ

る第3部、第4部、第5部からなるピラミッド型の構造をしています。

CTDは添付資料の構成、つまり資料の様式や順序に関する指針を示したものであり、個々の承認申請において要求される試験の範囲や判断基準に言及するものではありません。申請に当たって必要な非臨床試験、臨床試験については、個々の医薬品の特性や適応などに応じて検討していただく必要があります。



eCTDは従来の紙媒体による審査資料を「電子媒体」で提出していただくものです。

eCTDで提出された申請データは各審査員が端末から直接閲覧できることから、審査の迅速化や効率化が図られることが期待されます。

グラフは、平成16年度から平成29年度における、eCTD 申請数の年度推移を示したものです。

薄いブルーが、従来の紙媒体を正本とし、eCTDを参考提出する形式、濃いブルーがeCTDを正本とする形式です。ご覧のとおり、昨今はほぼeCTDを正本とする申請となっております。

なお、令和2年度以降は、申請電子データの提出を求めることに伴い、申請電子データの対象となる新医薬品において添付資料の提出方法はeCTDによることが原則となります。今後も紙資料の一層の削減や審査の効率化の観点から、さらに電子化を進めていきたいと考えておりますので、引き続きご協力をお願いいたします。

## 品質(1)

### ◆原薬等登録原簿(MF)を利用する場合の留意点について

- 承認審査中にトラブルとならないよう、MF登録者・国内管理人・製造販売業者間の情報共有体制を整備すること。同時に、国内管理人がMF、承認審査等に関する情報を把握及び理解し、正確かつ迅速に関係者間で情報共有した上で、薬事手続きを行うことが可能な体制を有するか、確認しておくこと。
- 原薬中間体や粉碎工程を行う製造所等(外部試験検査機関を含む)、特に外部で原薬を製造する際の製造所情報を把握しておくこと。
- 開示パートに関する情報について、MF登録者に対し速やかな開示を促すこと。また、定期的に最新情報であるか確認すること。
- MFでの記載内容(製造方法や規格及び試験方法)が実態と異なるよう、製造方法や規格及び試験方法の変更に関する情報等については、速やかに情報を入手できるようにMF登録者に対し取り決めを行うこと。
- MF登録情報に係るCTD第2部に相当する部分の資料が遅滞なく提出されるように留意すること。MF登録者は部会時の資料の作成も必要になることに留意すること。

ここからは、各分野において留意すべき点について解説いたします。

はじめに品質分野からです。

原薬等登録原簿(MF)を利用する場合の留意点です。MFを利用する場合には、承認申請前及び承認後もMF登録者とあらかじめ十分に連絡をとる体制を整備し、MFの登録状況を確認し、製造方法、規格及び試験方法、製造所情報等の品質に係る最新情報を正確かつ定期的に把握されるようお願いいたします。また、最近の傾向として国内管理人の変更が見受けられるため、変更前後で関係者間の情報共有に遅滞が生じないようにご注意ください。MFを利用した場合であっても、MFの登録事項すべてが制限パートになるとは限りませんので、開示パート部分につきましては、可能な限り製造販売業者が情報を把握できるようお願いいたします。また、制限パート部分まで開示を求めてしまい、外国製造業者とトラブルになるケースも散見されるため、その点はご注意ください。

なお、MFを利用した承認申請時には、MF登録者は、MF登録情報に係るCTD第2部に相当する資料の提出が必要となります。そのため、MFを利用予定の製造販売業者は、MF登録者にCTD第2部に相当する資料の準備を承認申請前に依頼し、審査時には速やかにMF登録者がPMDAに提出できるようにお願いいたします。また部会審議品目の場合は、MF登録者が部会時の資料を作成する必要があることにご留意ください。

## 品質(2)


■ 化学薬品原薬の製造方法について

- 平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」
- 平成26年7月10日付け薬食審査発0710第9号「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（ICH Q11）
- 平成30年9月14日付け事務連絡「「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」に関する質疑応答集（Q&A）について」（Q11 Q&A）

◆ 反応工程数の充足性のみで、製造方法の適切性が判断されるわけではないことに留意（CTD 3.2.S.2.2～3.2.S.2.6における以下の説明を踏まえて判断される）

- 出発物質の選定の妥当性
- 管理戦略に対する評価

◆ MF利用時と同じ



次に、化学薬品原薬の製造方法の申請書への記載についての留意事項を述べます。原薬の製造工程の記載については、平成17年2月10日付けの通知において、反応工程が1工程のみの記載は避けるべきであるとされています。この点には十分配慮いただきたいのですが、その一方で、承認申請書に記載が必要な最小限の反応工程数だけが一人歩きし、指針が目指している製造工程における品質の恒常性の担保の観点が考慮されない記載も散見されます。審査においては、反応工程数のみで承認申請書に記載すべき原薬の製造工程の適切性が判断されるわけではなく、出発物質の適切性も含めて評価されることにご留意いただいた上で、申請書に記載していただくようお願いいたします。

なお出発物質の考え方についてはICH Q11ガイドラインにおいて詳しく解説されており、管理戦略を踏まえた適切な出発物質の選定が重要になることにご留意ください。また、平成30年9月14日にQ11ガイドラインのQ&Aが発出されております。当該Q&Aにおいては、出発物質の選定に関する考え方が示されています。また、日本語での資料は作成されていませんが、Q11 Q&AのトレーニングマテリアルがICHのウェブサイトに掲載されていますのでそちらも参考にしてください。

また、この出発物質の考え方はMFを利用した申請においても同様であり、MF登録者は出発物質の選択並びに管理戦略の適切性を説明できるように準備しておくをお願いいたします。

## 品質(3-1)


◆「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」

改正通知及び質疑応答集（Q&A）が発出されているので留意すること。

- 平成28年9月15日付 薬生薬審発0915第1号、薬生機審発0915第1号、薬生安発0915第3号、薬生監研発0915第3号
- 平成28年11月22日付 薬生薬審発1122第4号、薬生機審発1122第10号、薬生安発1122第7号、薬生監研発1122第4号
- 平成28年11月22日付 事務連絡

**主な変更点**  
**コンビネーション製品の範囲が変更された。**  
**（変更例）**  
**薬物と医療機器が一体不可分で、一般的名称の定義において「容器」と規定されている一般医療機器と組み合わせられる医薬品等は、コンビネーション製品に該当しない。**  
**※ただし、従前の通り、プレフィルドシリンジ製剤は針の有無にかかわらずコンビネーション製品に該当する。**

ご不明点等あれば、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医療機器審査管理課又は再生医療等製品審査管理室までお問い合わせください。



本スライドから3枚にわたり、コンビネーション製品の取扱いについて紹介いたします。


平成28年にコンビネーション製品に関する通知が改正され、併せて質疑応答集が発出されております。主な変更点として、コンビネーション製品の範囲が変更されたことが挙げられます。例えば、薬物と医療機器が一体不可分で、一般的名称の定義において「容器」と規定されている一般医療機器と組み合わせられる医薬品等は、コンビネーション製品に該当しません。ただし、従前の通り、プレフィルドシリンジ製剤は針の有無にかかわらずコンビネーション製品に該当します。ご不明点等ございましたら、厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課、医療機器審査管理課又は再生医療等製品審査管理室までお問い合わせください。

## 品質(3-2)

◆コンビネーション製品の製造所に関する留意事項

下記のコンビネーション製品の組立て工程を行う製造所は、**無菌区分又は一般区分の製造業許可/認定が必要である（包装・表示・保管区分では認められない）。**

- ① プレフィルドシリンジ、オートインジェクター等の組立て工程  
 薬液が充填密封済みの注射筒にプランジャーやストッパーを取り付ける工程等
- ② カートリッジ製剤の組立て工程  
 薬液が充填密封済みのカートリッジをカートリッジホルダーに取り付ける工程等



また、コンビネーション製品の製造所の業許可又は認定区分に関しまして、ご留意いただきたいことがございます。

プレフィルドシリンジ製剤、オートインジェクターを装着したシリンジ製剤、カートリッジ組込み型の製剤等の注射剤では、薬液充填、密封後の最終的

な組立工程も含め、組立てに関わる工程を行う製造所については、無菌区分又は一般区分の製造業許可又は外国製造業者認定が必要となります。包装・表示・保管区分では組立てに関わる工程を行うことはできませんので、承認申請前には各製造所が必要な許可又は認定を有しているか、ご確認いただき、必要に応じて適切な区分の許可又は認定を取得していただいた上で承認申請いただきますよう、お願いいたします。

### 品質(3-3)

◆医薬品たるコンビネーション製品を構成する機械器具等の承認申請書への記載の一例

- 成分及び分量又は本質(テキスト欄)
  - シリンジの使用目的、効能又は効果の記載例
    - 本剤は薬液を封入した針付きシリンジ(別紙△)にペン型注入器(別紙×)を装着した医薬品である。
- その他備考
  - 「コンビネーション製品」と記載  
(「キット製品」に該当する場合は「コンビネーション製品(キット製品)」と記載)
  - 別紙△、別紙×
    - 以下の項目\*について図表等を用いて記載

項目	記載内容
形状、構造及び原理	各パーツ/全体像の寸法、投与時と投与後の断面図等
原材料	各パーツの原材料、規格、判定基準等
性能及び安全性に関する規格	試験項目、仕様、規格等
使用方法	使用方法の概要を説明する図やフローチャート等

\* 滅菌品を用いる場合は、滅菌方法、滅菌バリデーションに関する情報等の記載が必要  
(滅菌バリデーション基準、無菌性保証水準、残留水分、原料・容器大腸菌数等)  
\* 承認書に記載すべき事項については、「コンビネーション製品の承認申請における取扱いに関する質疑応答集(Q&A)」について(平成28年11月22日付け事務連絡)A6を参照のこと

医薬品たるコンビネーション製品を構成する機械器具等の情報を承認申請書に記載する際の一例をご説明いたします。

まず、承認申請書 成分及び分量又は本質のテキスト欄に、シリンジの使用目的、効能又は効果に相当する内容として、「本剤は薬液を封入した針付きシリンジ(別紙△)にペン型注入器(別紙×)を装着した医薬品である」等と記載してください。その他備考欄には、「コンビネーション製品」である旨、またキット製品に該当する場合は「コンビネーション製品(キット製品)」と記載してください。機械器具等に該当する部分につきましては、別紙に、「形状、構造及び原理」、「原材料」、「性能及び安全性に関する規格」及び「使用方法」を、滅菌品を用いる場合は滅菌方法、滅菌バリデーションに関する情報を記載する必要があります。具体的には、準拠する滅菌バリデーション基準(JIS、ISO)や無菌性保証水準(SAL10<sup>-6</sup>)等の記載をお願いいたします。また、エチレンオキサイド滅菌をしている場合はエチレンオキサイドガスやエチレンクロロヒドリンの残留量、γ線滅菌の場合は最大照射線量等も記載してください。なお、承認書に記載すべき事項については、こちらの事務連絡A6をご参照くださ

い。

### 品質(4-1)

◆潜在的発がんリスクを低減するための医薬品DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて  
平成27年11月10日薬生審査発1110第3号

対象となる例<sup>\*1</sup>

- 新原薬及び新製剤の臨床開発段階及び承認申請時
- 承認後に原薬の合成法、製剤の処方や製造工程を変更した場合
- 適応症又は投与方法を変更した場合

対象外となる例<sup>\*1</sup>

- 生物学的製剤/バイオテクノロジー応用医薬品、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、醗酵生成物、生薬、動植物由来の医薬品
- ICH S9の適用範囲で進行がんを適応症とする医薬品<sup>\*2</sup>
- 治療温度で遺伝毒性のある医薬品

\*1: 詳細は本ガイドライン参照  
\*2: 健康被験者を対象とした臨床試験を実施する場合は適用対象

本スライドから2枚にわたり、潜在的発がんリスクを低減するための医薬品DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインを紹介いたします。

本ガイドラインは、

- ・新原薬及び新製剤の臨床開発段階及び承認申請時の他、
- ・承認後に原薬の合成法や、製剤の処方、製造工程の変更により、新規の分解生成物が生じる場合、
- ・適応症や投与方法の変更により、許容される発がんリスクレベルに著しく影響を及ぼす場合、

等が適用の対象となります。

### 品質(4-2)

◆潜在的発がんリスクを低減するための医薬品DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて  
平成27年11月10日薬生審査発1110第3号

臨床開発段階(医師主導治験を含む)における評価方法及び管理方法

- 「DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理に関する資料」を治験計画届書の参考資料として添付し、原薬及び製剤の製造及び保管中に生じる可能性が高い不純物及び潜在的な不純物(原薬製造における出発物質、試薬、中間体、溶媒等を含む)について、変異原性不純物のリスクを軽減する取組みや管理計画等について説明すること。
- 第IIb相以降の場合には、当該資料中<sup>\*1</sup>で、(Q)SARによる評価の有無に関わらず、それぞれの不純物名/構造、クラス分類の判断根拠、クラス分類の結果、管理等を説明すること。
- 経過措置に該当すると考える場合、新製剤であるが原薬には適用しない場合等は、その理由を「DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理に関する資料」又は治験計画届書の備考欄に簡潔に記載すること。

\*1: 「資料に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答集(Q&A)」についての改訂について(平成27年12月14日事務連絡)QA21

前のスライドで説明したように、本ガイドラインは申請時だけでなく、臨床開発段階でも適用され、平成30年4月より、医師主導治験も適用対象となっています。治験届時の提出資料に関する説明は、「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答(Q&A)」についての改訂についてにて示されているところです。本スライドでは、い

くつか補足事項を示しております。

特に留意していただきたいのは、届け出る治験が第Ⅱb相以降の場合には、資料中で、原薬及び製剤の製造及び保管中に生じる可能性が高い実際の不純物及び潜在的な不純物について、(Q) SARによる評価を実施しているか否かに関わらず、それぞれの不純物名/構造、クラス分類の判断根拠、クラス分類の結果、管理等を説明していただく必要があるという点です。また、届け出る治験の計画が経過措置に該当すると考える場合や、新製剤の原薬については本ガイドラインを適用しない場合等は、その理由を、先に述べた治験計画届書に添付する参考資料、又は治験計画届書の備考欄に簡潔に記載してください。

### 品質(5)

◆ 医薬品の元素不純物ガイドラインについて  
平成27年9月30日薬食審査発0930第4号

対象

- 平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品(以下「新製剤」)

留意点

- 本ガイドラインに基づき製剤中の対象元素不純物に関する十分なリスクアセスメントが行われ、適切な管理方法が設定されている場合には、**重金属試験その他本ガイドラインに基づく管理と目的が重複する規格及び試験方法の設定は必須ではないこと。**
- 新製剤の承認申請においては、原薬の承認時期にかかわらず、リスクアセスメントが適切に実施され、製剤中の対象元素不純物が適切に管理されている場合には、**原薬等に対して本ガイドラインに基づく新たな規格及び試験方法の設定を求めるものではないこと。**
- 今後、既存製剤への適用についても検討を行うこととしているので、製造販売業者等においては、ガイドラインの遵守につきなお一層の計画的な取組みをお願いしたい。

本スライドでは、医薬品の元素不純物ガイドラインを紹介いたします。

本ガイドラインの対象は平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品となります。

留意点として、本ガイドラインに基づき製剤中の対象元素不純物に関する十分なリスクアセスメントが行われ、適切な管理方法が設定されている場合には、重金属試験その他本ガイドラインに基づく管理と目的が重複する規格及び試験方法の設定は必須ではありません。また、新製剤の承認申請においては、原薬の承認時期にかかわらず、リスクアセスメントが適切に実施され、製剤中の対象元素不純物が適切に管理されている場合には、原薬等に対して本ガイドラインに基づく新たな規格及び試験方法の設定を求めるものでもないことにご留意ください。

一方、今後、既存製剤への適用についても検討を行うこととしているので、製造販売業者等にお

かれましては、ガイドラインの遵守につきなお一層の計画的な取組みをお願いいたします。

### 品質(6-1)

◆ 有効期間の延長手続きについて

□ 有効期間の延長について、生物学的製剤等についても他の医薬品等と同様に、承認審査時点で提出された安定性試験実施に関するコミットメントに従い、承認後に継続するものについては、軽微変更届出による変更ができる。

「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号)

「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」(平成30年3月9日付け薬生薬審発0309第1号、薬生監麻発第1号)

有効期間の延長手続きについて紹介します。

コミットメントに基づく軽微変更届出による有効期間の延長は、これまで生物学的製剤等では認められていませんでしたが、平成30年3月9日付けの通知に従い、生物学的製剤等についても他の医薬品等と同様に取り扱うこととなりました。

### 品質(6-2)

□ 有効期間の延長に係るコミットメントの留意事項

- コミットメントに基づき軽微変更届出にて有効期間の延長を希望する場合は、
  - ・ CTD2.3.S.7.2又は2.3.P.8.2の「承認後の安定性試験計画の作成及び実施」の項に、承認後の安定性試験計画を記載すること(添付資料がCTD形式ではない承認申請については、その他の添付資料又は照会事項に対する回答で、同等の記載があること)
  - ・ 承認申請書の【備考】【安定性試験の継続】欄に「安定性試験継続中」と記載すること
- コミットメントに従った軽微変更届出による有効期間延長に合意できない場合は、有効期間延長に係るコミットメントの有無を明確にするため、今後、審査中に、承認申請書の【備考】【安定性試験の継続】欄の削除を求める
- 既承認品目で、軽微変更届出による有効期間の延長の可否を確認したい場合は、簡易相談を利用して確認することを勧める。

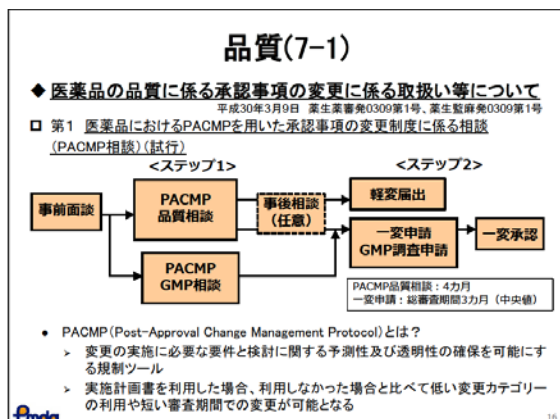
コミットメントに基づき軽微変更届出にて有効期間の延長を希望する場合は、以下の点にご留意ください。化成品及び生物学的製剤等に共通の留意事項です。

CTD2.3.S.7.2又は2.3.P.8.2の「承認後の安定性試験計画の作成及び実施」の項に、承認後の安定性試験計画を記載してください。また、承認申請書の【備考】【安定性試験の継続】欄に安定性試験継続中である旨を記載してください。

承認審査時点でコミットメントに従った軽微変更届出による有効期間延長に合意できない場合は、有効期間延長に係るコミットメントの有無を明確

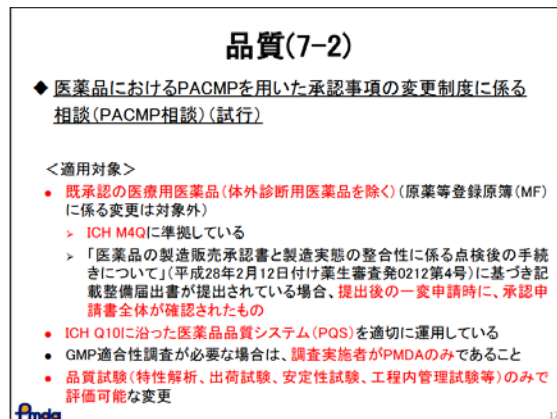
にするため、今後、審査中に、承認申請書の【備考】  
【安定性試験の継続】欄の削除を求めることにいたします。

なお、既承認品目で、新薬申請の際には安定試験計画を示していたが、コミットメントとして承認書備考欄に記載されていない場合など、軽微変更届出による有効期間の延長の可否を確認したい場合は、簡易相談を利用して確認することをお勧めします。



医薬品における承認後変更管理実施計画書(PACMP)を用いた承認事項の変更制度に係る相談の試行に関して、平成30年3月9日付け通知の中で述べられています。PACMPは、品質の承認事項の変更に係る予測性及び透明性の確保を可能とする規制ツールであり、PACMP相談を利用して策定します。品質に係る承認事項の変更において、PACMPの利用により、通常一変申請が必要だった変更内容が軽変届出で変更可能となることや、一変申請が必要な場合であっても従来よりも短い審査期間での変更が可能になることが期待されています。

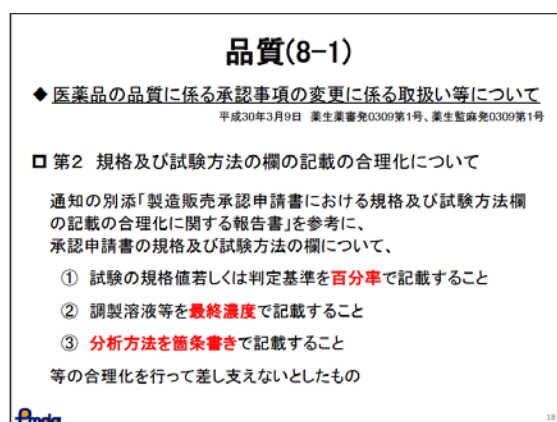
PACMP相談の流れについては、こちらのスライドに示したとおりです。相談を円滑に行うために、事前面談の実施が必須となります。原則として、PACMP相談は資料搬入から相談記録の確定まで4カ月間で実施され、PACMP相談を経て一変申請された場合の審査期間は、例外を除き、3カ月となります。



PACMP相談の適用対象は、当面の間、こちらのスライドに示す全てに該当する承認事項の変更となります。

現時点では、ICH M4Qに準拠していることを前提に、MFに係る変更を除く既承認品目であり、品質試験のみで評価可能な変更において、PACMP相談を利用可能です。将来的には、初回承認申請中の品目にも対象が拡大される予定です。承認書と製造実態の整合性に係る一斉点検通知により記載整備届出書が提出されている医薬品の場合、提出後の一変申請時に承認申請書全体が確認されたものが相談の対象となります。また、変更に際してGMP適合性調査が必要な場合は、調査実施者がPMDAのみの場合に限られます。都道府県が調査実施者に含まれる場合に、相談の適用対象とすることが可能かは、今後の検討課題です。

なお、相談品目数については、原則1相談あたり、1品目、1変更となりますのでご注意ください。



本スライドからは、規格及び試験方法の欄の記載の合理化についてご説明いたします。

平成30年3月9日通知別添のAMED研究班の報告書

「製造販売承認申請書における規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する報告書」を参考に、承認申請書の規格及び試験方法の欄について、①試験の規格値・判定基準を百分率で記載すること、②調整溶液等を最終濃度で記載すること、③分析方法の記載を箇条書きで記載すること、等の合理化を行っても差し支えないとするものです。

### 品質(8-2)

- 適応対象:  
規格及び試験方法に対する理解が十分な製造販売業者等が承認を受けた、以下全てを満たす**医療用医薬品**
  - 承認申請、一変申請、MF登録申請又はMF変更登録申請に際し添付すべき資料を**CTD**として提出できる医薬品
  - ICH Q2通知に準じて、規格及び試験方法における分析方法が検証されており、適切な標準作業手順書が整備されている医薬品
  - ICH Q6通知に準じて、規格及び試験方法が設定されている医薬品
  - 純度試験で、標準溶液と試料溶液のピーク面積を直接比較する限度試験を、百分率表記の規格値又は判定基準に変更する場合においても、**ICH Q3**通知に準じて判定基準が設定され、適切な標準作業手順書が整備されている医薬品

この記載の合理化が行える対象は、規格及び試験方法に対する理解が十分な製造販売業者等が承認を受けた医療用医薬品のうち、添付資料をCTDとして提出し、ICH Q2、Q3、Q6に準じた規格及び試験方法が適切に設定されているものが対象です。

### 品質(8-3)

- 合理化を行う際の留意事項:
  - 製造販売業者等は、合理化された記載が、製造所における品質管理の実態を反映した記載となっていることを**十分に確認**すること
  - 規格及び試験方法の欄の記載を合理化した場合であっても、**引き続き、これまでと同様の適切な変更管理**を行うこと
  - 承認事項の規格及び試験方法の欄の記載を合理化しようとする場合は、**一変申請又はMF変更登録申請**が必要
  - 申請書に添付する**CTD第2部及び第3部**には、規格及び試験方法の適切性を判断するために必要な程度の**詳細な記載が必要**
  - 記載例が示されていない試験方法に関する記載を合理化しようとする場合は、当面の間、事前にPMDAが実施する**医薬品手続相談**により合理化に係る考え方の妥当性について確認をうけること

本スライドでは合理化を行う際の留意事項を示しております。

製造販売業者等は、合理化された記載が製造所における品質管理の実態を反映した記載となっていることを十分に確認する必要があります。そして記載の合理化を行った場合であっても、引き続きこれまでと同様の適切な変更管理を行う必要が

あります。また、承認事項の規格及び試験方法欄の記載を合理化しようとする場合は、軽微変更届出ではなく、一変申請又はMF変更登録申請が必要です。申請時に提出するCTD第2部、第3部には、合理化記載を行う場合であっても、これまでと同様の詳細な記載が必要となります。そして通知別添の報告書に記載例が示されていない試験方法について、記載を合理化しようとする場合には、当面の間、PMDAが実施する医薬品手続相談により合理化に係る考え方の妥当性について、事前に確認を受ける必要があることにもご留意ください。

### 品質(9)

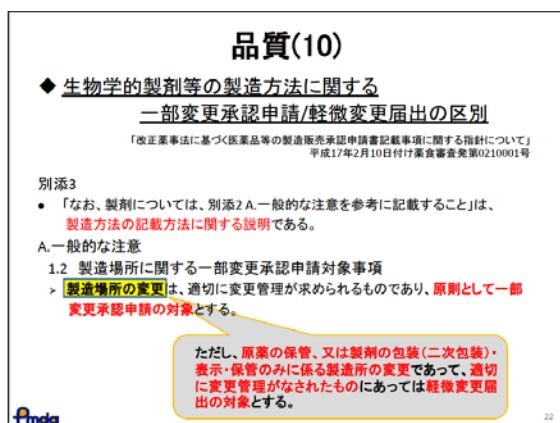
- ◆ **事務局審査における資料不備の事例**
  - 製造方法変更の一変申請において、**添付資料**が添付されていない。
    - 通常、製造方法の変更が品質に与える影響を審査するため、添付資料の提出は必要。
    - 明らかに品質に与える影響がないと判断でき、添付資料の提出は不要と考える場合には、審査担当部に事前に相談していただきたい。
  - 一変申請や剤形追加の申請において、添付資料が**CTD形式**になっていない。
    - CTD形式で提出すること  
(H13.6.21 医薬審発899号[一部改正H29.7.5薬生審査発0705第4号])  
(H26.11.21 薬食審査発1121 第12号)

本スライドでは品質関連の事務局審査における資料不備の事例を紹介します。

まず、製造方法変更の一変申請において、承認申請書のみが提出され、添付資料が添付されていないケースです。製造方法が変更される場合は、通常、その変更が品質に与える影響を審査する必要がありますので、品質に関する試験成績等の添付資料の提出が必要となります。申請者の方で、その製造方法の変更は明らかに品質に影響を与えないと判断し、添付資料の提出は不要と考えている場合には、申請される前に、審査担当部に相談していただきたいと思います。

次に、添付資料の形式についてです。一変申請や剤形追加の申請におきましては、添付資料はCTD形式としていただく必要があります。

標準的事務処理期間内での円滑な承認審査を行うため、申請資料の準備にあたってはご留意いただきますよう、よろしくお願いいたします。



ここからは、生物製剤関係についてご説明いたします。

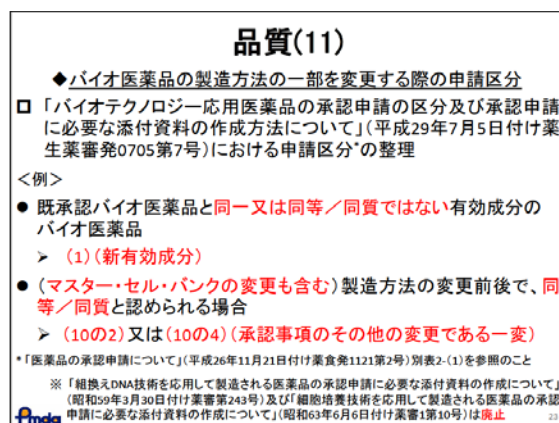
生物学的製剤等の製造方法に関する、一変/軽微の区別についてご説明いたします。

平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」では、製造方法の記載要領について述べられており、別添1が化学薬品原薬、別添2が化学薬品製剤、別添3が生物学的製剤等となっています。

生物学的製剤等は多様であり、代表例を示すことが困難であるという理由から、別添3には記載例が含まれておらず、冒頭に「なお、製剤については、別添2A. 一般的な注意を参考に記載すること。」とされています。

この記載は、主に記載方法について別添2を参考にするよう説明しているものであり、生物学的製剤等における管理の特殊性等を考えると、製造場所や製造方法の変更の一変/軽微の区別については、一貫して別添3のAに従って判断するものであることに留意してください。

ただし、製造場所の変更のうち、原薬の保管、又は製剤の包装（二次包装）・表示・保管のみに係る製造所の変更の場合については、適切に変更管理がなされたものにあつては、軽微変更届出による対応を可能としております。



平成29年7月5日付けで発出された通知で、バイオ医薬品の製造方法の一部を変更する際の申請区分が整理されましたので、内容を簡単にご説明いたします。

これまで、昭和59年3月30日付け薬審第243号通知及び昭和63年6月6日付け薬審1第10号通知により、遺伝子組換え医薬品及び細胞培養医薬品については、マスター・セル・バンクの変更を伴う製造方法の変更は、一変ではなく、新有効成分としての新たな承認申請が必要とされておりました。その後、30年が経過し、バイオ医薬品に関する知見が集積したことを踏まえて整理がなされ、通知として発出されております。

新たな整理として、既承認バイオ医薬品と同一又は同等/同質ではない有効成分のバイオ医薬品を製造販売承認申請する場合の申請区分は、原則として（1）、新有効成分として取り扱います。一方、マスター・セル・バンクの変更も含む、既承認バイオ医薬品の製造方法の一部変更を行う際の承認申請で、当該既承認バイオ医薬品と同等/同質と認められる場合の申請区分は、（10の2）又は（10の4）、承認事項のその他の変更である一変として取り扱います。なお、既承認バイオ医薬品との同等性/同質性については、ICH-Q5Eガイドラインである平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程変更にとまなう同等性/同質評価について」を踏まえて判断されます。マスター・セル・バンクの変更を計画している場合で、同等性/同質性評価の方法や評価結果に懸念がある場合には、PMDAの対面助言をご利用いただくことをお勧めします。

## 品質(12-1)

### ◆生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて

「生物由来原料基準の運用について」  
(平成26年10月2日付け薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第2号)

▶ 原材料の製造工程に用いられる物質については、医薬品等の原料等と同様に取扱うことが妥当とまでは言えないこと等から、下記の例又はそれに準ずるものは生物由来原料基準に規定されている「原材料」には該当しない。

- 例1: 細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子組換え)を産生する細胞(大腸菌等)のセルバインクの構築にのみ用いられた原材料
- 例2: 細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子組換え)の製造工程において、部分分解に使用される菌由来成分(ペプチダーゼ)の製造に使用された原材料
- 例3: 抗体医薬品等の精製工程に使用されているプロテインAアフィニティークロマトグラフィー担体を構成するプロテインA(菌由来)を精製するために使用された人免疫グロブリン
- 例4: 遺伝子組換え医薬品のマスターセルバンク樹立過程で種細胞の選択培地に使用された原材料
- 例5: 病原体に関する十分な特性解析及び病原体による汚染の否定がされた医薬品等の製造に用いるマスターセルバンク又はマスターシードであって、その樹立過程で使用された原材料。ただし、基準に規定される原材料への該当性が承認審査において確認されたものに限る

29

平成26年に生物由来原料基準の一部改正が行われ、再生医療等製品がその対象に加えられるとともに、ウイルス安全性等に関する最新の科学的知見や、BSEリスクに関する国際的動向等を踏まえた見直しが行われました。また、平成30年2月28日にも生物由来原料基準の一部改正が行われ、一部の反芻動物の臓器が使用可能となりました。平成26年10月2日付で出されております運用通知に関し、審査において度々議論となっている生物由来原料基準への該当性について、ここでは少しお話しさせていただきます。

現行の生物由来原料基準のもとで、基準に規定される「原材料」に該当しないものとして例の1から5までが示されております。例4と例5につきましては、少しわかりにくい部分もございますので、次のスライドで説明いたします。

## 品質(12-2)

### ◆生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて

#### ・例4について

遺伝子組換え医薬品のマスターセルバンク樹立過程で種細胞の選択培地に使用された原材料

- ▶ 遺伝子発現構成体を導入した細胞を培養し、目的とする医薬品製造に適した細胞株を選択する過程で使用されたウシ胎児血清など、製品への感染性因子混入リスクに与える影響が極めて低いと考えられるもの

#### ・例5について

病原体に関する十分な特性解析及び病原体による汚染の否定がされた医薬品等の製造に用いるマスターセルバンク又はマスターシードであって、その樹立過程で使用された原材料。ただし、基準に規定される原材料への該当性が承認審査において確認されたものに限る

- ▶ 例4までの判断基準を適用しようとした場合に原材料としての管理が極めて困難であるものについて、原材料及び製品の特性を考慮して個別に判断するもの

Ames

29

例4は、遺伝子組換え医薬品等の製造に用いられる細胞基材について、そのマスター・セル・バンクの樹立に用いられた生物由来原料等は生物由来原料基準に規定される「原材料」に該当しますが、マスター・セル・バンクの樹立よりもっと初期の段階

で種細胞の選択やクローニングに用いた培地中の成分は「原材料」に該当しない、ということ为例として挙げているものです。

また、例5は、十分な解析により病原体による汚染が否定されたマスター・セル・バンク又はマスターシードの樹立に用いられた原材料は生物由来原料基準に規定する「原材料」に該当しない、とされております。例4とは異なるようにも思われますが、こちらの方には但し書きがついており、あくまでも承認審査において原材料への該当性が確認されたものに限るとされております。すなわち、例4は開発や製造の過程からみて製品への感染性因子混入リスクに与える影響が極めて低く、明らかに該当しないとの判断が可能なもの、例5は、その該当性について品目毎に個別に判断されるもの、という違いがございます。例5の対象となる事例は、例4までの判断基準を適用しようとした場合に原材料としての管理が極めて困難であるものについて、原材料及び製品の特性を考慮して個別に判断するものとしての例示になります。再生医療等製品等の発展、新規な製品の開発を考慮してこのような例が示されているものとご理解ください。したがって、開発しようとする製品や該当する原材料の情報を検討した上での判断が必要となりますので、例5の適用の可否を考慮される場合には、開発初期の段階から審査側と十分に意見を交換しておく必要があります。

## 品質(13)

### ◆生物由来原料に関する製造販売承認申請書の記載について

#### ・参考

- ▶ 「生物由来原料基準の運用について」(平成26年10月2日付け薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号)、別添3
- ▶ 「生物由来原料基準の運用に関する質疑応答(Q&A)について」(平成28年6月30日付け審査管理課/医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡)、Q1～Q8

#### ・反芻動物由来原料について

- ▶ 反芻動物由来原料であっても、動物由来原料基準への適合性を示す必要がある

#### ▶ 不適切な事例

- ✓ 動物由来原料基準で求められる、病原体の不活化/除去処理の記載がない
- ✓ 低リスク原料等について、病原体の不活化/除去処理の記載を軽微変更で削除

- ▶ なお、乳糖(乳糖水和物)は反芻動物由来原料基準及び動物由来原料基準の対象から除外されていることから、成分及び分量又は本質欄において、ウシ等由来原料の項目を立てる必要はない。

Ames

29

生物由来原料に関する製造販売承認申請書への記載内容は、「生物由来原料基準の運用について」の別添3及び「生物由来原料基準の運用に関する質疑応答(Q&A)について」のQ1～Q8を参考にしてください。特に、反芻動物由来原料について、反芻動

物由来原料基準だけでなく、動物由来原料基準への適合性も示す必要があることに留意してください。動物由来原料に求められる、病原体の不活化／除去処理の方法の記載がない事例や、低リスク原料等の場合に、軽微変更届で病原体の不活化／除去処理の方法を削除してしまう事例が見受けられますので、適切な対応をお願いします。

なお、乳糖及び乳糖水和物は、反芻動物由来原料基準及び動物由来原料基準の対象から除外されていることから、成分及び分量又は本質欄において、ウシ等由来原材料の項目を立てる必要はないことにご留意ください。

### 品質(14)

◆**株化された細胞を用いて製造されるタンパク質性医薬品等の治験薬の品質に関する初回治験計画届出時(30日調査時)の確認事項**

薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答(Q&A)についての改訂について  
平成27年12月14日付事務連絡

➢ 治験薬の製造フロー図

➢ セルバンク(MCB、WCB)が感染性物質(細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス(セルバンクがヒト又は動物細胞の場合))に汚染されていないか。

➢ 精製前の培養液(ハーベスト液)が、細菌、真菌、マイコプラズマ、速入ウイルス等の病原体によって汚染されていないか。

➢ ヒト又は動物由来原料を使用している場合は、**生物由来原料基準**に適合しているか。

➢ 治験薬製造に動物細胞又は生物由来の原材料が使用されている場合(セルバンクの樹立、培養・精製・製剤化工程)、精製工程のウイルス不活化／除去能がウイルスクリアランス試験によって検討されているか。(治験薬のウイルス安全性が担保されているか。)

➢ 不純物の除去状況、原薬及び製剤の規格試験のうち、**安全性に関する試験**(目的物質由来不純物や製造工程由来不純物に関する試験、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドキシン試験等)の暫定規格

株化された細胞を用いて製造される抗体医薬品等の治験薬の初回治験計画書届出時の調査、いわゆる30日調査時には、当該治験薬に特有の公衆衛生上の観点なども踏まえて調査を行うため、スライドに示します事項をはじめ、確認を行っております。届出前にこれらの確認事項に係る情報を入手し、初回治験届出時にご提出いただけますようお願いいたします。特に生物由来の原料等の使用に関しましては、製剤の製造工程だけでなく、セルバンクの樹立の工程における使用の有無につきましても確認いただき、記載頂きますよう、お願いいたします。

また、こちらに挙げた事項は、治験薬の安全性を当局側が確認するためには必要な情報ですが、治験薬製造上のノウハウが含まれています。従いまして、治験実施計画書や治験薬概要書とは別に、「参考」という位置付けでこれらの情報を添付していただくことで差し支えありません。

### 品質(15-1)

◆**生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ**

「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」  
(平成26年11月5日付薬食審査発1105第1号、薬食機参発1105第2号)

● 生物由来製品・特定生物由来製品への指定の基本的考え方

- 特定生物由来製品
  - ヒト血液を原料等として用いる医薬品、医療機器等
  - ヒト又は動物由来原料等を使用する医薬品、医療機器等のうち病原体に対する不活化・除去処理が困難であるもの、又は処理が行われているが**感染性因子内在リスクがあるもの**
- 生物由来製品
  - ヒト又は動物由来原料等を使用する医薬品、医療機器等であって次に挙げる以外のもの
    - 製造工程による管理の内容から見て明らかに感染症の発症リスクが低いもの
    - 病原性微生物を使用せず、明らかに感染症の発症リスクが低いもの
    - 人獣共通感染症の原因となる**蓋然性の低い動物種を原料等としたもの**
- 指定再生医療等製品
  - 同種若しくは異種に由来する細胞又はヒト血液を原料等とする再生医療等製品
  - ヒト又は動物由来原料等を使用する再生医療等製品のうち病原体に対する不活化・除去処理が困難であるもの、又は処理が行われているが**感染性因子内在リスクがあるもの**

従来より、生物由来製品又は特定生物由来製品への指定については薬事食品衛生審議会での審議に際し指定審査資料の作成をお願いしていたところですが、平成26年に、生物由来製品等への指定に関する通知が発出されましたので、内容を簡単にご紹介いたします。

特定生物由来製品としては、ヒト血液を原料等として用いるもの、感染性因子内在リスクがあるものが該当し、生物由来製品にはヒト又は動物由来原料等を使用するものであって、「明らかに感染症の発症リスクが低い」と判断できるもの以外が該当します。また、新たに設定された再生医療等製品については、同種又は異種の細胞、及びヒト血液を原料等とするもの、感染性因子内在リスクがあるものが、指定再生医療等製品に該当する、とされております。

### 品質(15-2)

申請書様式1

生物由来製品及び特定生物由来製品の指定に関する資料の提出

申請書様式1-1

申請書様式1-2

申請書様式1-3

申請書様式1-4

申請書様式1-5

申請書様式1-6

申請書様式1-7

申請書様式1-8

申請書様式1-9

申請書様式1-10

申請書様式1-11

申請書様式1-12

申請書様式1-13

申請書様式1-14

申請書様式1-15

申請書様式1-16

申請書様式1-17

申請書様式1-18

申請書様式1-19

申請書様式1-20

申請書様式1-21

申請書様式1-22

申請書様式1-23

申請書様式1-24

申請書様式1-25

申請書様式1-26

申請書様式1-27

申請書様式1-28

申請書様式1-29

申請書様式1-30

申請書様式1-31

申請書様式1-32

申請書様式1-33

申請書様式1-34

申請書様式1-35

申請書様式1-36

申請書様式1-37

申請書様式1-38

申請書様式1-39

申請書様式1-40

申請書様式1-41

申請書様式1-42

申請書様式1-43

申請書様式1-44

申請書様式1-45

申請書様式1-46

申請書様式1-47

申請書様式1-48

申請書様式1-49

申請書様式1-50

申請書様式1-51

申請書様式1-52

申請書様式1-53

申請書様式1-54

申請書様式1-55

申請書様式1-56

申請書様式1-57

申請書様式1-58

申請書様式1-59

申請書様式1-60

申請書様式1-61

申請書様式1-62

申請書様式1-63

申請書様式1-64

申請書様式1-65

申請書様式1-66

申請書様式1-67

申請書様式1-68

申請書様式1-69

申請書様式1-70

申請書様式1-71

申請書様式1-72

申請書様式1-73

申請書様式1-74

申請書様式1-75

申請書様式1-76

申請書様式1-77

申請書様式1-78

申請書様式1-79

申請書様式1-80

申請書様式1-81

申請書様式1-82

申請書様式1-83

申請書様式1-84

申請書様式1-85

申請書様式1-86

申請書様式1-87

申請書様式1-88

申請書様式1-89

申請書様式1-90

申請書様式1-91

申請書様式1-92

申請書様式1-93

申請書様式1-94

申請書様式1-95

申請書様式1-96

申請書様式1-97

申請書様式1-98

申請書様式1-99

申請書様式1-100

通知では、指定審査資料の作成要領も提示されております。承認審査において提出が求められた際に別紙様式1及び2に従って作成をお願いいたします。指定が予想される品目の場合には、承認申請時点で申請資料に添付していただくことで差し支えあ

[illegible]

なお、薬事・食品衛生審議会に係る資料搬入時に、指定審査資料の添付がない事例が時々あります。提出が必要な品目につきましては、審査内容を反映した指定審査資料を忘れずにCTD1.10に添付いただくようお願いいたします。

# 品質(16)

◆生物学的製剤基準の改正等及び毒薬又は劇薬の指定が必要となる医薬品の承認申請について

平成26年8月25日付け事務連絡

対象になる申請の例

1. 生物学的製剤基準の改正等\*が必要な申請：  
ワクチン等の**剤形追加、製造方法、規格及び試験方法等**の一変（\*生物学的製剤基準、放射性医薬品基準、検定基準又は抜き取り通知の改正）
2. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ：  
**高容量の剤形**

資料提出先 PMDA


相談先 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

## 品質(17)

◆「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」

平成26年11月17日付け薬食審査発1117第3号、薬食機参発1117第1号

- 生物薬品でも利用可能な対象範囲
  - 細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの
  - 細胞・組織加工医薬品等、生物薬品、遺伝子治療用医薬品などの製造の用に供する培地、培地添加成分、細胞の処理等に用いる原材料  
(平成24年12月28日付け事務連絡)
- 登録申請と利用可能な時期
  - 「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの」については、**承認審査のみならず**、承認申請に至るまでの**治験計画届出又はこれに係る対面助言**に先立って登録申請し、利用することを可能とした  
(平成24年12月28日付け事務連絡)



願っているところですが、「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの」については、製品の特性を踏まえ、承認審査のみならず、承認申請に至るまでの対面助言等に先立っても利用することが可能となっておりますので、合わせてご紹介させていただきます。

また、ワーキング・セル・バンク 融解以降の製造工程に使用される培地の組成及び含量については、承認書への記載が必要となります。これらの情報が供給元から開示されない等の理由で承認書に記載できない場合は、当該培地をMF登録することをご検討ください。

なお、従来のMF登録と同様、登録された情報のうち、安全性に関わるものについては開示パートとなること、また、品目の特徴に応じて開示・非開示の別が異なる可能性があることにご留意ください。また、生物薬品の製造に使用する培地や試薬の登録に際しまして、記載方法等ご不明の点がございましたら、PMDAの事前面談、簡易相談等をご利用ください。

### 品質(18)

◆新規申請時のGMP適合性調査申請の要否

□ **新規申請時(剤形追加申請も含む)には、原則として全ての製造所のGMP調査が必要**

<例>

- 剤形追加申請で、**既承認医薬品と同一の原薬**を使用している場合
- 原則として、**原薬の製造所のGMP調査申請は必要**

※ 平成27年7月2日付け薬食審査発0702第1号・薬食監麻初0702第1号に基づきGMP調査を省略する場合、通知日から原則として**2年以内の日付の適合性調査結果通知書の提出が必要**

剤形追加申請を含む新規申請時のGMPの適合性調査についてですが、原則として全ての製造所のGMP調査が必要となります。例えば、剤形追加申請を行う場合で、既承認製剤と同一の原薬を使用している場合であっても、原則として原薬の製造所のGMP調査が必要となります。

なお、こちらの通知に基づきGMP調査を省略する場合、通知日から原則として2年以内の日付の適合性調査結果通知書の提出が必要となりますのでご留意ください。

以上が品質に関するご説明となります。

### 医薬品添加剤(1)

**医薬品添加剤の一日最大使用量算出のための換算係数等提出に関するお願い**(平成28年10月7日付け薬機審マ発第1007001号)

- 医薬品添加剤の使用前例データの精度向上を目的とする。
- 提出対象:  
新医薬品及び後発医薬品で、新規申請時及び一変申請時(添加剤の成分や使用量に変更が生じる場合)。
- データの形式及び提出時期:  
CSVファイルとし、承認申請後、承認までの任意の時期(できる限り早期の提出が望ましい)。
- データの提出方法:  
メール添付(新薬及びバイオ後継品: [ndexcip@pmda.go.jp](mailto:ndexcip@pmda.go.jp) 後発薬: [gdecip@pmda.go.jp](mailto:gdecip@pmda.go.jp))又は ゲートウェイ経由。

医薬品添加剤に関しては、「医薬品添加剤の一日最大使用量算出のための換算係数等提出について」が平成28年10月に、PMDA審査マネジメント部長通知として発出されています。

これは医薬品添加剤の使用前例データの精度向上を目的として、一日最大使用量算出のための換算係数等の提出を求めるものです。提出対象ですが、新医薬品及び後発医薬品のうち、「新規申請時」及び「添加剤の成分や使用量に変更が生じる一変申請時」に提出が必要となります。提出データはPMDAより提供するツールを用いてCSVファイルとして作成し、品目の承認申請後、承認までの任意の時期にメール添付あるいはゲートウェイ経由で提出して頂きますが、新添加剤の見落とし等の防止のため、できる限り早期の提出をお願いいたしております。

詳細については通知をご確認ください。

### 医薬品添加剤(2)

**医薬品新添加剤の審査資料の提出に関する変更**  
(平成29年6月23日付けPMDA「医薬品新添加剤の審査資料の提出について」)

- CTDにおける重複資料の低減を目的とする。
- 新添加剤に関する資料は、「CTD 1.13.4.1 機構への提出資料(写)」に記載することとなっているが、承認申請書(写)や、新添加剤に関する概要、新添加剤に関する資料等で、CTDの他の箇所に同一の資料が記載されている場合は、当該資料をCTD 1.13.4.1 項に重複して記載する必要はなく、該当する文書が格納されている箇所を指し示す文書(eCTDではリンク情報)を挿入することで差し支えない。

医薬品における新添加剤の審査資料の提出方法については、業界からの要望に応え、CTD中の重複資料の低減を可能としました。

新添加剤に関する資料についてはCTD1.13.4.1項に記載をお願いしておりますが、このうち、承認申

請書（写）や、新添加剤に関する概要、新添加剤に関する資料等で、CTDの他の箇所に同一の資料が記載されている場合は、当該資料をCTD 1.13.4.1 項に重複して記載する必要はなく、該当する文書が格納されている箇所を指し示す文書（eCTDではリンク情報）を挿入することで差し支えないことといたしました。

詳細については通知をご確認ください。

### 薬理(1)

#### 臨床効果の裏付け(効力を裏づける試験、副次的薬理試験)

- 試験結果から複数の薬理作用及び作用機序の可能性が示されていても、薬物動態試験及び臨床試験結果をもとに、どの作用が臨床用量で発現可能なのか推定する必要がある。
- 非臨床でヒトに有益と考えられる作用を認めても、臨床試験においてその薬理作用に由来する臨床効果が適切に証明されなければ、その作用を当該医薬品のメリットや特徴として標榜することはできない。
- 添付文書の薬効薬理の項等では、検証された臨床的有効性を裏付ける適切な記載が求められる。

ここからは、薬理分野につきまして、5つの項目について話をいたします。

薬理試験の多くは、その成績の使用法が試験実施時と承認申請時とで異なります。各薬理試験は臨床試験を開始することの妥当性を説明する根拠を得るために実施されますが、申請資料における薬理試験資料の役割のひとつは、臨床試験で得られた有効性及び安全性について作用機序から理論的に説明することです。基礎薬理試験の結果からは、被験薬が複数の薬理作用及び作用機序を有することが示される場合がありますが、どの作用が臨床用量で発現可能なのか、*in vitro*試験での作用発現濃度、*in vivo*試験で作用を発現する薬物血中濃度及び臨床用量における薬物血中濃度をもとに種差等も考慮に入れて推定する必要があります。一方で、薬理試験で主作用以外の有益と思われる効果が認められ、組織移行性も含めた薬物濃度から臨床における作用発現の可能性が示唆された場合であっても、臨床試験においてその薬理作用に由来する臨床効果が適切に証明されていない場合には、その薬理作用を当該医薬品のメリットや特徴として標榜することは適切ではありません。特に添付文書の薬効薬理の項では、臨床試験結果を裏付ける観点で適切な記載をしていただきますようお願いいたします。なお、適切な公表論

文等がある場合は、それを参考資料として薬理作用を説明することも可能です。

### 薬理(2)

#### 比較対照群

- 試験系の妥当性及び薬理作用の特徴を説明するうえで、適切な陽性対照群及び陰性対照群を設定する必要がある。
- 臨床試験で用いる予定の対照薬との比較を考慮する必要がある。ただし、非臨床薬理試験のみの結果から、臨床試験では証明されていない類薬と比較した優位性を主張することは不適切。

このスライドは薬理試験における比較対照群に関するものです。

薬理試験、特に薬効薬理試験の方法は申請される薬物ごとに多種多様であり、特別な病態モデルが使用されている場合もあります。また、難溶性の薬物では種々の界面活性剤や有機溶媒等を用いて溶解し使用される場合もあります。したがって、有効性を説明する上でその試験系が妥当であるのか、また得られた結果が被検薬によるものなのかを説明するために適切な陽性対照群及び陰性対照群を設定する必要があります。対照薬の選定では臨床試験で使用予定の対照薬を考慮する必要がありますが、臨床試験では証明されていない類薬に対する優位性や特徴を、薬理試験の成績のみから主張することは適切ではありません。

### 薬理(3)

#### 活性代謝物

- 薬理作用を有する活性代謝物が存在する場合は、投与したときの薬理作用が何に基づく作用なのか、薬物動態及び活性代謝物の薬理作用から説明する必要がある。
- ヒトと動物で代謝物に種差がある場合は、ヒトにおける活性代謝物の薬理作用及び臨床用量における薬物動態から臨床での作用を考察する必要がある。
- 薬物動態の情報と合わせて考察することで適切な注意喚起につながる。

このスライドは、活性代謝物に関するものです。薬物によっては代謝物が有効性に寄与する場合があります。またその活性代謝物が未変化体と異

なる薬理作用を示すこともあります。このような場合、被検薬を投与したときの薬理作用がどの物質のどの程度の作用が寄与した結果生じているのか、薬物動態及び活性代謝物の薬理作用から説明する必要があります。特に、ヒトと動物の薬物代謝に差異がある場合は、ヒトにおける活性代謝物の薬理作用及び臨床用量における薬物動態を考慮して、臨床での作用を考察する必要があります。また、薬物動態の情報と併せて考察することで、相互作用等に関する適切な注意喚起につながることもあります。

**薬理(4)**

**安全性の評価(安全性薬理試験)**

**ICH S7Aガイドライン:**  
「安全性薬理試験ガイドライン」  
(平成13年6月21日付医薬審発第902号)

- 安全性薬理試験で認められた事象がヒトで発現する可能性について、薬理学的機序及び薬物動態を踏まえて考察する。
- 実際の臨床試験で認められた有害事象との関連性とも対比させながら、ヒトにおける安全性を説明する。
- 臨床試験で認められた有害事象の機序を推定する。

このスライドは、平成13年6月21日付けで発出されましたICH S7Aガイドラインに関するものです。

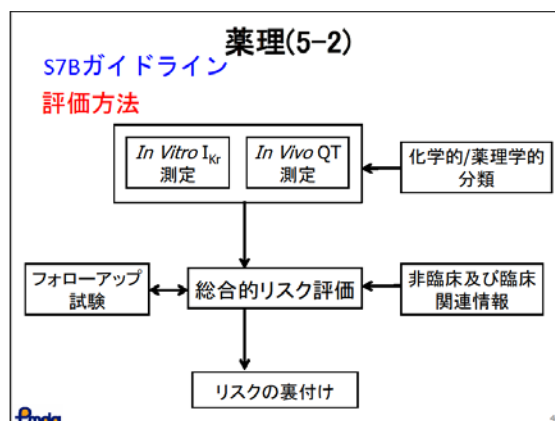
安全性薬理試験で認められた事象が、ヒトにおいても発現する可能性について、種差や薬物動態を考慮して説明する必要があります。その際、投与方法、投与量や各薬理試験から推定される作用量等も考慮に入れて、臨床試験で認められた関連する有害事象と対比させながら考察する必要があります。また、臨床試験で認められた有害事象の機序についても、安全性薬理試験で認められた事象との関連性も踏まえて推定し、例えば、可能であれば安全確保のために有用な方法を考察して頂きたいと思います。

**薬理(5-1)**

**ICH S7Bガイドライン:**  
「ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床評価」  
(平成21年10月23日付薬食審発1023第4号)

- 1) 被験物質及びその代謝物が心室再分極を遅延させる可能性を検出する。
- 2) 被験物質及びその代謝物の濃度と心室再分極遅延の程度を関連付ける。

次に、平成21年10月23日付けで発出されましたICH S7Bガイドラインに関してです。本ガイドラインは、S7Aガイドラインを拡張し補完するものであり、その目的は、1) 被験物質及びその代謝物が心室再分極を遅延させる可能性を検出することと、2) 被験物質及びその代謝物の濃度と心室再分極遅延の程度を関連付けることであり、試験結果は、不整脈の発生のしやすさと関連した、薬物による心室再分極遅延及びQT間隔延長の可能性を評価するための根拠の一つとなります。なお、本ガイドラインは、臨床試験の進め方について述べたICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」と同時に発出されており、互いに関連することに留意してください。



このスライドは、QT間隔延長のリスクを評価するための一般的な非臨床試験を進める上での評価方法を図示したものです。

*in vitro*試験及び*in vivo*試験を実施して得た結果に加え、化学構造、その他の非臨床及び臨床試験から得られた関連情報も踏まえて、その薬物が

有する統合的な潜在的リスクを評価します。非臨床試験間でデータが一致しない場合や臨床試験と非臨床試験の結果が異なる場合には、両者の矛盾の原因を理解するために、データの再評価や非臨床フォローアップ試験の実施を考慮します。その結果も踏まえて、改めて統合的な潜在的リスクを評価し、最終的に被検薬がヒトにおいて心室再分極を遅延させ、QT間隔を延長させる可能性に関する統合的リスク評価から得られる総括的結論であるリスクの裏付け（evidence of risk）を導きます。

S7B関連の非臨床試験については、その薬剤をヒトへ初めて投与する前に実施するよう考慮すべきとされています。これらの結果は、統合的リスク評価の一部として、その後の臨床試験の進め方及びその結果の解釈に有用となります。

以上、薬理に関するご説明となります。

### 薬物動態(1)

#### 薬物動態解析、データの表示・要約

- 定量法の妥当性(定量限界値等)
- 薬物動態パラメータの算出方法の妥当性
- 薬物濃度測定値、薬物動態パラメータの要約統計量の適切性
- 図表による表示の適切性(単位、スケール等)
- 試験間の薬物動態の比較方法の妥当性

次に、薬物動態の評価に関わる6つの項目とガイドライン等の最新動向について話をいたします。

このスライドでは、薬物動態解析とデータの表示・要約の留意点について示します。

薬物動態の検討結果は、血中濃度などの測定値や、測定値をもとに解析したり、計算したりして得られた薬物動態パラメータとして示します。

まず、測定値の信頼性を担保するためには、適切な定量分析法を確立することが重要です。

承認申請に利用する目的で収集する血中濃度などについては、後ほど説明する生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドラインに従った分析法で評価する必要があります。

また、薬物動態パラメータは、妥当な解析方法で算出し、算出過程を明確にしておくことが必要

です。これら、血中濃度などの測定値や薬物動態パラメータは、平均値、中央値、標準偏差などの適切な要約統計量として示し、結果を図表で示す場合には、単位を正しく表示するとともに、必要なデータを確認したり、比較したりしやすいよう、図のスケールも工夫してください。試験間で薬物動態を比較する際は、用法・用量、使用されている製剤、定量分析法などの試験デザインの異同に留意し、適切な方法で比較した結果に基づき、考察してください。

### 薬物動態(2)

#### 非臨床薬物動態

- 医薬品開発において、薬物投与後の組織・臓器への分布や蓄積は、主に動物を用いた非臨床試験において検討される。
- 動物で検討された、薬物の胎児移行や乳汁移行のデータをもとに、添付文書等で注意喚起される場合がある。
- 生成する代謝物に種差がないか、特にヒトと動物で差がないかについて留意する。
- ヒト生体試料等のin vitro試験系を用いて、代謝に関与する酵素や吸収・排泄等に関するトランスポーター、及びそれらの分子種を評価する。

薬物動態は、動物を対象とした非臨床薬物動態試験と、ヒトを対象とした臨床薬理試験などで検討されますが、このスライドでは、非臨床薬物動態について述べます。

医薬品開発において実施される吸収、分布、代謝、排泄を検討する非臨床薬物動態試験のうち、特に薬物投与後の組織や臓器への薬物の分布や蓄積は、ヒトでは検討できない貴重なデータとなります。また、胎児移行や乳汁移行も、多くは動物で検討されますので、それらをもとに妊産婦等への注意喚起が検討される場合もあります。

代謝物の種類や生成量に種差が認められ、動物では、ヒトでみられる代謝物が生成しない場合、毒性試験や薬理試験の解釈に注意が必要です。

ヒト生体試料などの適切なin vitro（イン・ビトロ）試験系を用いて、代謝に関与する酵素や吸収や排泄等に関与するトランスポーター、それらの分子種を評価することが有用です。

### 薬物動態(3)

#### 臨床薬物動態

- 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験では、**単回投与時の用量比例性、反復投与時の蓄積性、クリアランス経路、食事の影響等**が検討される。
- 適応患者を対象とした第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験で血中濃度が測定された場合は、**適応患者における薬物動態やPK/PD(薬物動態と薬力学の関係)**を検討することが可能となり、用法・用量の妥当性の説明や製造販売後の適正使用に有用な情報となる。



44

このスライドでは、ヒトを対象とした臨床薬物動態について述べます。

健康成人を対象とした第Ⅰ相試験では、単回投与時の用量比例性、反復投与時の蓄積性、またクリアランス経路、食事の影響などが検討されます。適応患者を対象とした第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験で血中濃度が測定された場合は、適応患者における薬物動態や、薬物動態と薬力学の関係、すなわちPK/PD（ピーケーピーディー）を検討することが可能となります。PK-PDの情報は、臨床試験における用量設定根拠の説明や、添付文書などの情報提供資料において、用量調節も含めた注意喚起の必要性を検討する際、十分活用していただきたいと思っています。

### 薬物動態(4)

#### 患者の背景因子の影響

- 肝機能障害の影響
- 腎機能障害の影響
- 高齢者における薬物動態
- 適応疾患の影響 等

患者の背景因子が薬物動態に及ぼす影響を考慮し、必要な注意喚起、用量調節の必要性を検討する。



45

薬物動態に影響を及ぼす可能性が高い患者の背景因子の例をスライドに示します。たとえば、主に腎排泄により、体内から消失する薬物の場合は、腎機能障害を有する患者で血中濃度が上昇したり、体内からの消失が遅延したりするため、腎機能障害患者を対象とした試験データを踏まえた注意喚起や適切な用量調節を考慮しなければならな

い場合があります。また、適応患者に高齢者が多い場合は、高齢者を対象とした臨床薬理試験や、適応患者を対象とした臨床試験で得られた血中濃度のデータに基づき、高齢者における用量調節の必要性や注意喚起の内容の妥当性について説明していただくことが重要です。

### 薬物動態(5)

#### 薬物相互作用

- 薬物動態学的相互作用の主な機序
  - 吸収: pHの影響、キレート化、トランスポーター
  - 分布: 蛋白結合
  - 代謝: 代謝酵素(CYP、抱合酵素)
  - 排泄: 腎排泄、胆汁排泄(トランスポーター)

臨床薬物相互作用試験及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果に基づき、添付文書の「相互作用」欄や「薬物動態」の項等において、注意喚起・情報提供を行う。



46

医薬品開発において実施された、臨床薬物相互作用試験やヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績は、添付文書における「相互作用」欄や「薬物動態」の項などへの記載事項の根拠となります。併用により、臨床用量幅を超えて血中濃度が上昇し重大な副作用が起こりうる場合、そしてそのリスクが薬剤投与によるベネフィットを確実に上回る場合は、時に「併用禁忌」とすることも検討しなければなりません。

得られたデータを適切に評価し、PK-PDも考慮した上で、製造販売後の適正使用のために、添付文書において妥当な注意喚起や情報提供を行ってください。

### 薬物動態(6)

#### 遺伝子組換え医薬品等

遺伝子組換え医薬品等では、**医薬品の投与に伴う抗体産生の有無(中和抗体を含む)、抗体産生による本薬の薬物動態の変化が有効性に及ぼす影響等**について留意が必要



47

遺伝子組み換え医薬品等では、化学合成品とは

異なる検討事項、すなわち医薬品の投与に伴う、中和抗体を含む抗体産生の有無、抗体産生による本薬の薬物動態の変化が有効性に及ぼす影響、抗体産生に起因する過敏症等の有害事象の発現状況についても留意が必要です。

**薬物動態(7)**

**薬物動態に関連するガイドライン等の最近の動向**

- ・ 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成30年7月23日、薬生審査発第0723第4号）  
⇒ ICHの新トピックとして活動を開始予定
- ・ 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン（平成25年7月11日 薬食審査発0711第1号、平成26年4月1日 薬食審査発0401第1号）  
⇒ ICH M10:生体試料中薬物濃度分析法バリデーション(案)
- ・ 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン(案)
- ・ 曝露-反応解析ガイドライン(案)

薬物動態の評価に関連するガイドライン等の最近の動向について説明します。

最初に、薬物相互作用の検討に関するガイドラインについてです。旧指針は平成13年に通知されましたが、公表から10年以上が経過したことから見直しを行い、医薬品開発において臨床試験実施の必要性を判断するための具体的な方法や判断の基準、並びに試験結果の解釈や情報提供に関する一般的な指針を提示しました。なお、薬物相互作用の検討に関するガイドラインの国際調和に向けた取組みとして、ICH-M12専門家作業部会の活動が本年6月より開始しています。

次に、母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン及び医薬品の曝露-反応解析ガイドラインについてです。近年、医薬品開発において母集団解析や曝露-反応解析が実施されるケースが増加していることを受けて、これらの解析を用いた適切な評価に資する、科学的に妥当な一般的指針を示すものです。母集団薬物動態/薬力学解析ガイドラインについては、本年5月に医薬品審査管理課から通知されました。また、医薬品の曝露-反応解析ガイドラインについては、パブリックコメントを終了し、ガイドラインの最終化に向けた作業を行っています。

最後に、ヒトの生理的な構造や医薬品の物理化学的な情報を基に構築したモデルを基に薬物相互作用の検討などを行ったデータが、近年、承認

申請時等に提出されることから、生理学的薬物速度論モデルを用いた解析を行う際の報告書の様式に関するガイドライン作成の作業を開始しています。

以上、薬物動態に関するご説明となります。

**毒性(1)**

**ICH非臨床安全性関連トピックの進捗状況**

・ S1(改定):がん原性試験	⇒ Step 1
・ S3A Q&A:マイクロサンプリングの利用	⇒ Step 5
・ S5(R3):生殖発生毒性試験法の改定	⇒ Step 3
・ S9 Q&A:抗悪性腫瘍薬の非臨床評価	⇒ Step 5
・ S11:小児用医薬品開発のための非臨床評価	⇒ Step 2
・ M7(R1):変異原性不純物の評価及び管理	⇒ Step 5
・ 新規:遺伝子治療製品の非臨床生体内分布試験	⇒ EWG設立準備中

続いて、非臨床安全性に関する最近の動向について説明します。

ICHにおきましては、6つの非臨床安全性関連トピックについて検討が進められています。また、ICHガイダンスの新規トピックとして遺伝子治療製品の非臨床生体内分布試験に関するガイダンスの検討が今後開始される予定です。検討中の各トピックの進捗状況について簡単にご説明します。

**毒性(2)**

**ICH S1(改定):がん原性試験**

PhRMA、JPMA、FDA及びEMAの調査結果に基づいて、ある一定の条件を満たせば、ラット2年間がん原性試験を省略可能とする提案について検討し、この条件の妥当性を検証するために前向き評価を実施して、S1ガイドラインの改定(S1B補遺作成)を目指す

2012年 6月:福岡会議で初会合
2013年 8月:前向き評価の根拠文書・公表(ICH Web Site)
2013年10月:前向き評価の根拠文書・国内発出、評価開始
2016年 2月:前向き評価の根拠文書改定版・国内発出
2017年 12月:前向き評価のための資料(CAD)募集終了
2019年:前向き評価継続中(CADに対応するラットがん原性試験) S1Bガイドライン補遺 Step 2 到達を目標に活動中

「がん原性試験」に関するS1では、PhRMA、JPMA、FDA及びEMAの調査結果に基づいて、ある一定の条件を満たした医薬品については、ラット2年間がん原性試験を省略可能とする提案について検討しており、この条件の妥当性を検証するための前向き評価を実施しています。

今後、調査結果の解析や内容を検討した上で、S1Bガイドライン補遺の案を作成し、Step 2を目指して活動中です。

### 毒性(3)

ICH S3A Q&A:TKIにおけるマイクロサンプリングの利用

スケジュール

2014年11月 : リスボン会議でトピック採択

2016年 5月 : Step 2 到達

2016年 6月～ : Step 3(国内パブリックコメント/7月まで)

2017年 11月 : Step 4 到達

2019年 3月 : ガイドライン通知発出(Step 5)

<背景と目的>

測定系の技術的進歩により、より少量の血液から薬物濃度の計測が可能となってきた。マイクロサンプリングを毒性試験における被験薬群に適用することにより、曝露量と毒性の直接比較が可能とし、さらにTKサテライト群を削除できる。本Q&Aは3Rに貢献する。

51

「トキシコキネティクス」に関するS3Aでは、より少量の血液から薬物濃度を計測するためのQ&Aの作成が開始されました。当手法の利用の背景には測定系の技術的進歩があり、本手法を毒性試験、特にげっ歯類を用いた試験に応用することにより、曝露量と毒性の直接比較が可能となるため、より科学的な毒性評価が可能となります。また、トキシコキネティクスのためのサテライト群を削減できることから、3Rに貢献すると考えられます。一昨年2017年11月に、Step4に到達し、本年3月にガイドライン通知が発出され、Step 5に到達しました。

### 毒性(4-1)

ICH S5(R3) : 医薬品生殖発生毒性試験ガイドラインの改定

スケジュール

2015年 3月 : SC電話会議でトピック採択

2015年 6月 : 福岡対面会議(キックオフミーティング)

2017年 7月 : Step 2 到達

2017年 9月 : Step 3(国内パブリックコメント/～12月まで)

2019年 11月 : Step 4 到達(予定)

<背景と目的>

1. 15年以上改定されていない
2. 科学技術の進歩、開発経験が蓄積
3. M3(R2), S6(R1), S9に生殖発生毒性試験の記載
4. 動物福祉(3R)の推進

⇒ 全改定

52

「医薬品の生殖発生毒性試験ガイドライン」であるS5については、15年以上改定されておらず、その間に科学技術の進歩や開発経験の蓄積が得られたなどの理由から、現行のガイドラインを

全改定することになりました。そこで、改定作業が2015年6月から始まりました。2017年9月から12月までパブリックコメント募集を行い、現在はStep3となっています。本年2019年11月のStep 4を目指しています。

### 毒性(4-2)

ICH S5(R3) : 医薬品生殖発生毒性試験ガイドラインの改定(続き)

ガイドラインの構成

- ・ 導入 & 基本原則
- ・ 適用範囲
- ・ 生殖発生毒性評価の考え方
- ・ ほ乳類を用いたin vivo試験
- ・ 試験系の選択
- ・ 投与量、投与経路、試験スケジュール
- ・ げっ歯類を用いた組合せ試験
- ・ リスク評価の原則
- ・ 付属書(Ⅰ: in vivo試験、Ⅱ: 代替法)

考え方・戦略等

具体的試験法

⇒ 収集したパブリックコメントへの対応中

53

ガイドラインの内容としては、ここにお示したような、生殖発生毒性に関する考え方や戦略に関連した8つの項目からなる本文と、具体的な試験方法を記載した付属書から構成されています。現在、パブリックコメントの内容を受けた修正を完了し、最終確認を進めているところです。

### 毒性(5)

「抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について

平成31年3月27日付け事務連絡

解釈が分かれる点に関して、Q&Aにより詳細で具体的な説明を加えることで解釈を統一させる

- S9 GLの適用範囲
- 追加の非臨床試験の要否及び実施のタイミング

54

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価」に関するS9では、ガイドラインの適用範囲や追加の非臨床試験の必要性及び実施のタイミングなど、その運用に際して規制当局側と産業側で解釈が分かれる課題について、Q&Aが作成され、平成31年3月に事務連絡として発出されました。

### 毒性(6-1)

#### ICH S11: 小児用医薬品開発のための非臨床試験

スケジュール

2014年11月:	リスボン会議でトピック採択
2018年 6月:	神戸対面会合
2018年 8月:	Step 1 及び Step 2到達
2019年11月:	Step 4到達(予定)

アムステルダム対面会合での議論内容

- 2018年12月より実施のパブリックコメントを踏まえた改訂

57

「小児用医薬品開発のための非臨床試験」に関するS 1 1については、2014年11月にトピックとして採択され、7回の対面会合が実施されました。2018年にSTEP2に到達し、パブコメを実施したことから、前回のアムステルダム会合では、パブコメの内容を踏まえ、本文の修正作業について議論しました。現在、本年中にSTEP4への到達を目指し作業をすすめています。ま

### 毒性(6-2)

#### STEP2技術文書の内容

1. 緒言

2. 追加の非臨床安全性試験の要否(WoEアプローチ)の考え方

3. 幼若動物試験デザインにおける考慮事項

4. 小児先行開発品における考慮事項

5. 添加剤、配合剤等の安全性評価等の考慮事項

付録A 種間発達比較表

付録B WoEアプローチの適用事例

付録C 群分けの例示

パブリックコメント実施

58

なお、Step 2 技術文書は、5つの章、緒言、追加の非臨床安全性試験の要否の考え方、幼若動物試験デザインの考慮事項、小児先行開発品における考慮事項、その他、添加剤や配合剤を評価する際の考慮事項及び3つの付録、種間発達比較表、ウエイトオブエビデンス(WoE)アプローチの適用事例、群分けの例示から構成されていますが、パブコメにより、これらの考え方を大きく変える変更はない予定です。

### 毒性(7)

#### ICH M7: 変異原性不純物の評価及び管理

スケジュール

2018年 6月:	M7(R1)ガイドライン通知発出(Step 5)
<M7(R2)ガイドラインへの改定>	
2018年 11月:	シャーロット対面会合
2019年 6月:	アムステルダム対面会合
2019年 末:	Step 1到達(予定)

改定内容

- 化合物特異的許容摂取量に関する補遺の拡充
- ガイドライン本体の修正
- Q&Aの作成

57

品質分野でもご説明したとおり、「変異原性不純物の評価及び管理」に関するM 7 ガイドラインは、医薬品中の不純物について、構造活性相関によって変異原性を予測した上で、変異原性が疑われる場合は、TTC、すなわち毒性学的懸念の閾値以下で管理しようというガイドラインで、2015年11月に通知が発出されました。

また、その後、医薬品の製造によく用いられ、変異原性物質や発がん物質であるとみなされている14の化合物について、TTCの代わりに化合物特異的な許容摂取量を示した補遺が追加された、M 7 (R 1)が作成され、2018年6月に通知が発出されました。

現在、化合物特異的な許容摂取量を示した補遺に新たな化合物を加えた補遺の拡充、ガイドライン本体の修正及びQ&Aの作成を含むM 7 (R 2)の作成が進められています。2018年11月及び2019年6月に2回の対面会合が開催され、M 7 (R 2)は2019年末にStep 1に到達する予定です。

### 毒性(8)

#### 初めてヒトに投与する薬物に係る治験の計画の届出時における非臨床安全性試験の最終報告書の提出について (令和元年6月20日付け薬機審長発第0620003号)

- FIH試験における被験者の安全性をより慎重に確保することを目的とする。
- 提出対象:  
治験薬概要書の作成の根拠となった非臨床安全性試験の最終報告書。
- 提出方法:  
FIH試験の治験届出時に電子媒体として提出。
- 詳細については、令和元年6月20日付け薬機審長発第0620004号として発出された質疑応答集を参照のこと。

58

ICH以外の話題では、非臨床安全性に関する通知として「初めてヒトに投与する薬物に係る治験の計

画の届出時における非臨床安全性試験の最終報告書の提出について」が令和元年6月に、PMDA審査センター長通知として発出されています。


これは治験薬のヒト初回投与時臨床試験（FIH試験）の安全性をより慎重に確保することを目的として、治験薬概要書の作成の根拠となった非臨床安全性試験の最終報告書の提出を求めるものです。以前は、必要に応じ提出を依頼していましたが、本通知で一律化することにより、より円滑に調査を行えるものと考えております。最終報告書はFIH試験の治験届出時に電子媒体として提出を行うようにして下さい。詳細については本通知を参照頂くと共に、本通知と同時に発出された質疑応答集を参照下さい。

以上、非臨床安全性に関する最近の動向についてお知らせしました。

**臨床(1)**

**臨床試験について**

- ・試験の目的
  - データパッケージでの位置付け
  - 事前情報が適切に収集されているか
- ・試験デザイン
  - 対象の選択
  - 評価項目の妥当性
  - 対照群、サンプルサイズ、非劣性マージン等の設定
  - バイアス混入の回避
  - 試験計画時からの重大な変更の有無

 58

次に、臨床に関する事項について、ご説明いたします。まず、臨床試験を計画し、実施する際にご注意いただきたいポイントについて簡単に述べたいと思います。

「臨床試験の目的」ですが、全体のデータパッケージにおける当該試験の位置付けが明確か、また、事前情報が適切に収集され、これに基づき合理的な設計がなされているかが重要です。全体のデータパッケージにおける試験の位置づけ、目的を十分に検討し、合理的な計画を作成した上で、臨床試験を実施するようにお願いいたします。

「臨床試験デザイン」について、臨床試験の設計・実施時に、検討して頂きたい最低限の事項をご紹介します。

スライドの項目順に、例とともに述べますと、

① 適切な対象患者が選択できる基準を設けてい

るか、解析対象集団の選択は妥当か、患者背景の偏りや欠測値をどのように扱うのか、


- ② 適切な評価項目が選ばれているか、また、サロゲートエンドポイントに関しては真のエンドポイントとの関係について、どの程度、科学的な説明ができるか
- ③ 適切な対照群が選択されているか、また、適切な症例数と無効同等の判断の回避を考慮した非劣性マージンが設定されているか
- ④ 中止・脱落を如何に少なくさせるか、バイアス混入をいかに回避するかといった「試験の質の向上」が図られているか
- ⑤ 例えば、試験計画時からの重大な変更の有無や変更がある場合の理由や内容の明確化、中間解析の必要性和適切な実施について、などです。

個々の事例については、それぞれの開発の経緯、薬剤の特性、データの性質など、個々に事情が異なる点もありますので、治験相談をご利用いただければと思います。

**臨床(2)**

**承認申請資料(臨床関連)のまとめ方**

1. 資料の質をそろえること  
引用文献の質に配慮、Peer-Reviewed Journalの重要性
2. (選択)バイアスを制御すること  
対立意見も併記、情報ソースの明示
3. 論理構成を確実に  
事実に基づき、仮説・推論はその旨を示す
4. 内容の吟味を十分に行うこと  
Ex. 海外資料の和訳は意味がわかるように

 60

臨床分野の承認申請資料のまとめ方について説明します。

まず資料の質をそろえることに心がけてください。特に、引用文献の質に注意を払ってください。Peer Reviewを受けた一流の臨床学術雑誌、例えばNew England Journal of MedicineやLancetに掲載されている論文あるいはHarrison、Cecilなどの内科学書に記載されている事項と、国内商業雑誌等に記載されている事項は内容の重みが異なりますので、文献について、その重みを十分に考慮して引用してください。

次に、主に資料の選択におけるバイアスを少な

くすることですが、対立する見解が存在する場合には必ず併記するように努めてください。

論理構成をしっかりとしてください。臨床試験で得られた事実とその解釈を区別すること、また文献的考察、仮説、推論などはその旨明記して、論理に飛躍がないように注意して記載してください。

近年、申請資料概要や回答書等で海外の資料が利用されることが多い状況ですが、国内の支社内で十分に意味を考え、日本語としての内容を吟味してください。

### 臨床(3)

#### 承認可能な医薬品の一般原則

- ① 実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されていること
- ② 適切にデザインされた臨床試験結果から、対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられること
- ③ 得られた結果に臨床的意義があると判断できること
- ④ ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められていないこと
- ⑤ 品質確保の観点から、一定の有効性及び安全性を有する医薬品を恒常的に供給可能であること

承認可能な医薬品の一般原則としては、簡単にまとめると、このスライドで示す主に5つのポイントがあると考えております。すなわち、①資料の信頼性、②臨床試験デザインの適切性、有効性の統計的検証、③結果の臨床的意義、④リスクの許容可能性、⑤品質の維持等について十分に検討され、適切なデータが承認申請資料において提示されることが必要と考えております。

### 臨床(4-1)

#### 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて: ICH E17

平成30年6月12日薬生薬審発0612第1号

##### 目的

- ・ 世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すこと

##### 国際共同治験の意義

- ・ 国際共同治験は、複数地域での承認申請が予定されている新医薬品の評価を行う際に、一般的に推奨される選択肢の一つである。

ここからは、最近公表あるいはパブリック・コ

メントの募集が開始されたICHガイドラインについて、3つご紹介いたします。

最初に、国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについてご説明します。平成30年6月に、このICH E17が公表されましたが、このガイドラインの目的は、近年、国際共同治験による開発が増加している状況を受け、世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すことです。

国際共同治験は、複数地域での承認申請が予定されている新医薬品の評価を行う際に、一般的に推奨される選択肢の一つである、と考えられます。

### 臨床(4-2)

#### 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて: ICH E17 続き

##### 民族的要因の検討

- ・ 医薬品に対する反応に影響すると考えられている内因性・外因性民族的要因は、開発早期に特定されるべき
- ・ 検証的国際共同治験において、それらの民族的要因に関する情報を収集し、評価すべきである

##### 症例数設定

- ・ 試験全体の症例数は、主要目的である、全参加地域における全被験者の治療効果の平均の評価が達成できるように設定される
- ・ 各地域への症例数配分は、地域間で臨床的に意味のある治療効果の差異がないか、検討できるように行うべき

科学的な留意点と実施上の留意点を考慮して行う

国際共同治験では、民族的要因の検討が重要であり、医薬品に対する反応に影響すると考えられている内因性・外因性民族的要因は、開発早期に特定される必要があります。また、検証的国際共同治験においても、そのような民族的要因に関する情報を収集し、評価することが重要です。

症例数設定についてですが、試験全体の症例数は、試験の主要目的である、全参加地域における全被験者の治療効果の平均の評価が達成できるように設定される必要があります。また、各地域への症例数配分は、地域間で臨床的に意味のある治療効果の差異がないか、検討できるように行う必要があります。

症例数設定は、科学的な留意点と実施上の留意点の両方を考慮して行われることになります。

**臨床(5-1)**  
**臨床試験の一般指針(改訂): ICH E8 (R1)**  
 2019年5月 Step3(改訂案公開/パブリックコメント開始)

**改訂の背景**

- 20年前に策定の現行E8は、今日の医薬品開発で用いられる幅広い**研究デザイン**や**データソース**をカバーしていない
- 試験の質を**最適化**することは、臨床試験の信頼性、効率性、ならびに**患者中心**に繋がります、これには以下のアプローチを含む:
  - 試験デザインの時点で、**質に関する重要な要因**を特定する
  - これら要因に対する**リスクと釣り合いの取れた試験実施**を計画し、被験者保護や試験結果の信頼性確保に繋げる

64

次に、臨床試験の一般指針に関するガイドラインの改訂について、ご説明します。このICH E8 (R1)は、2019年5月にstep3 に到達し、改訂案が公開され、パブリックコメントが開始されている状況です。

本ガイドライン改訂の背景としては、20年前に策定された現行のE8は、今日の医薬品開発で用いられる幅広い研究デザインやデータソースをカバーしていないことが挙げられます。

試験の質を最適化することは、臨床試験の信頼性、効率性の向上、ならびに患者中心の開発に繋がると考えられますが、これには以下のアプローチが含まれます。

試験デザインの時点で、質に関する重要な要因を特定することや、これら要因に対するリスクと釣り合いの取れた試験実施を計画し、被験者保護や試験結果の信頼性確保に繋げることなどです。

**臨床(5-2)**  
**臨床試験の一般指針(改訂): ICH E8 (R1) 続き**

**目次**

<ul style="list-style-type: none"> <li>本指針の目的</li> <li>一般的原則</li> <li>臨床試験における質の設計</li> <li>医薬品開発計画</li> <li>臨床試験デザインの構成</li> <li>実施と報告</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>留意事項: 質に関する要因</li> <li>補遺1: 試験の種類</li> <li>補遺2: ICH有効性ガイドライン群</li> <li>補遺3: 質に関する重要な要因の代表的な例</li> </ul>
--	--

**今後の予定**

- 2019年5月21日～9月17日パブリックコメント期間(本邦)
- 2020年6月 Step 4 到達(予定)

65

臨床試験の一般指針に関するガイドラインの改訂の内容について、ご説明します。目次には、本指針の目的、一般的原則、臨床試験における質の設計、医薬品開発計画、臨床試験デザインの構成、実施と

報告、質に関する要因などの留意事項が挙げられています。補遺として、試験の種類、ICH有効性ガイドライン群、質に関する重要な要因の代表的な例も挙げられています。

E8ガイドラインの今後の予定ですが、2019年9月17日までは本邦におけるパブリックコメントの募集期間であり、その後検討を続け、2020年6月にStep 4に到達することが目標とされています。

**臨床(6-1)**  
**安全性データ収集の最適化: ICH E19**  
 2019年2月 Step1 合意

**目的**

- 医薬品の**安全性プロファイル**が十分に特徴付けられた場合に、**後期開発相又は製造販売後の一部の臨床試験**における、安全性データの収集に関する最適化された方法について、ガイドラインを提供すること
- 臨床試験期間中の被験者の安全性モニタリングは依然として非常に重要であるが、安全性データ収集の最適化により、**被験者の負担が軽減され、臨床試験の効率が向上する可能性**がある

66

3つ目に、安全性データ収集の最適化に関するガイドラインについて、ご説明します。このICH E19は、2019年2月にstep1 合意に至りました。

本ガイドラインの目的は、医薬品の安全性プロファイルが十分に特徴付けられた場合に、後期開発相又は製造販売後の一部の臨床試験における、安全性データの収集に関する最適化された方法について、国際的に調和されたガイドラインを提供することです。

臨床試験期間中の被験者の安全性モニタリングは非常に重要ですが、安全性データ収集を最適化することにより、被験者の負担が軽減され、臨床試験の効率が向上する可能性が考えられます。

**臨床(6-2)**  
**安全性データ収集の最適化: ICH E19 続き**

**目次**

- 諸言
- 一般的原則
- 実施方法
- 他のガイドライン/規制との関係

**今後の予定**

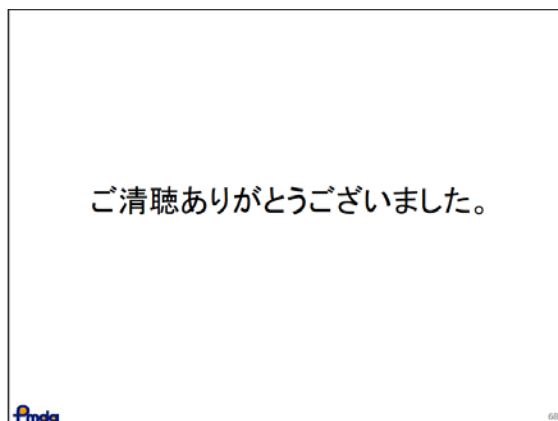
- 2019年5月～8月パブリックコメント期間(本邦)
- 2019年11月 ICH シンガポール対面会合にて、パブリックコメントに基づきドキュメントの修正
- 2021年6月 Step 4 到達(予定)

67

安全性データ収集の最適化に関するガイドラインの内容について、ご説明します。目次には、緒言、一般的原則、実施方法、他のガイドラインや規制との関係が挙げられています。内容としては、E19の経緯と適用範囲、選択的な安全性データの収集を行う際のデータの種類、選択的な安全性データ収集を行う場合の要件、選択的な安全性データ収集の留意点、実施方法、そして、他のガイドラインや規制との関係などが予定されています。

E19ガイドラインの今後の予定ですが、2019年8月までが本邦におけるパブリックコメントの募集期間であり、その後、2019年11月のICHシンガポール会合で対面会合を開催し、パブリックコメントに基づきドキュメントの修正を行う予定となっています。その後検討を続け、2021年6月にStep 4に到達することが目標とされています。

臨床に関するご説明は以上となります。



以上、新医薬品の承認審査に係る注意事項等の説明をいたしました。

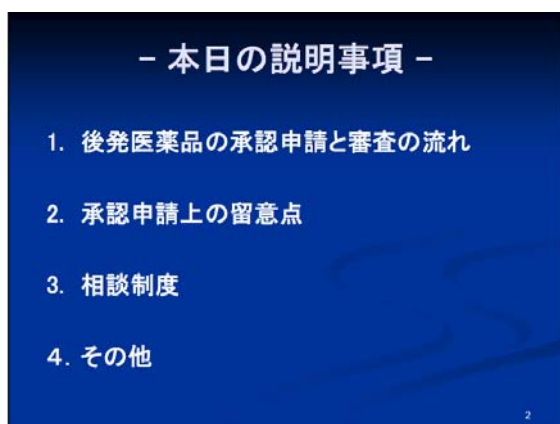
ご清聴ありがとうございました。

## 6-2. 承認申請の記載に関する注意事項

医薬品医療機器総合機構 ジェネリック医薬品等審査部

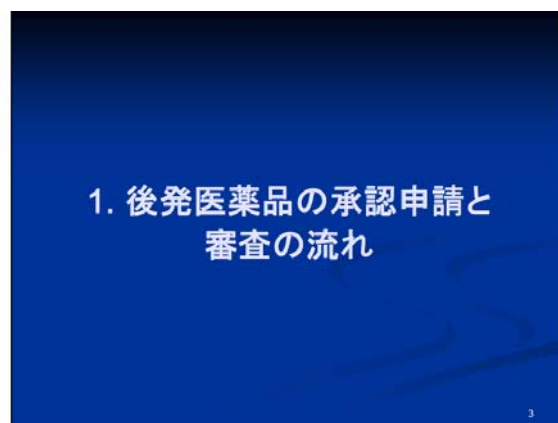


医療用後発医薬品について説明させていただきます。

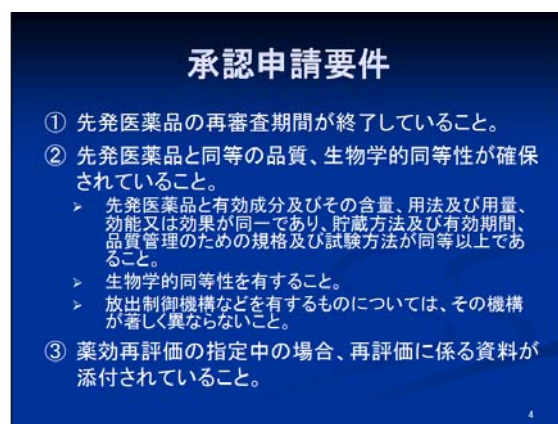


本日は、スライドに記載しております4項目に分けて説明いたします。

時間の関係上、ポイントのみお話し致しますので、詳細については後ほどテキストで必ずご確認ください。



はじめに後発医薬品の承認申請と審査の流れについて説明いたします。



後発医薬品の承認申請時にご確認いただきたいことですが、

1 点目は、先発医薬品の再審査期間が終了していること。

2 点目は、先発医薬品と同等の品質、生物学的同等性（以下、BE）が確保されていること。

3 点目は、効能や効果に係る再評価の指定中の場合、再評価に係る資料が添付されていること。

3 点目について、再評価の指定中の場合、通常の後発医薬品の承認申請で求められる資料に加え、再評価申請と同等の資料が必要になります。再評価指

定中の効能を除外した虫食い申請は認められませんのでご注意ください。

### 申請区分 (後発医薬品に該当するもの)

- 「医薬品の承認申請について」(平成26年11月21日付薬食発1121第2号)の別表2-(1) 医療用医薬品のうち、下記に該当するもの。
  - (8の2) 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの)
  - (10の3) その他の医薬品(再審査期間中でないもの)
  - (10の4) その他の医薬品((10の3)の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
- 「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」(平成26年11月21日付薬食審査発1121第12号)の別表1-(1) パッチテスト用医薬品、別表1-(2) 殺虫剤・殺菌消毒剤のうち、下記に該当するもの。
  - パッチテスト用医薬品 : (2) その他の医薬品
  - 殺虫剤・殺菌消毒剤 : (3) その他の医薬品

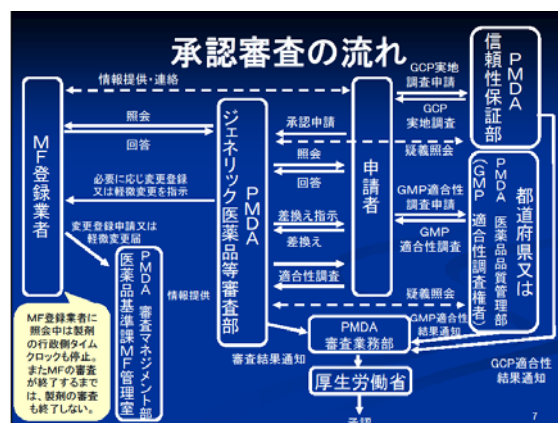
後発医薬品に該当する区分については、例年通りの内容となります。

### 審査のポイント

- 先発医薬品との生物学的同等性が確保され、品質が同等以上であること。
  - 適切な評価方法に基づき、生物学的同等性が検証されている。
  - 製造工程の管理が適切に設定されている。
  - 安定性試験成績に基づき有効期間が担保されている。
- 先発医薬品の代替品として使用できること。
- 先発医薬品にない剤形又は含量違い製剤は、医療上の必要性及び有用性があること。  
(OD錠とODフィルム剤は剤形が異なるため留意すること)
- 医療事故防止、適正使用確保のための方策が適切に講じられていること。

審査の主なポイントを示しました。

先発医薬品にない剤形又は含量違い製剤を開発する場合は、医療上の必要性のみならず、適応外使用を助長するおそれがないか、取り違いのおそれがないかなど、医療安全上の観点からも予め十分に検討してください。申請時添付資料には、先の検討結果も含め、臨床使用実態に関する具体的なデータを提示した上で、当該製剤の開発の経緯、医療上の必要性等を説明してください。



審査の流れは、テキストの記載内容をご確認ください。

MFを利用する場合、MFの審査が終了し、軽微変更届出又は変更登録申請の手続きが完了した上でないと製剤のFD申請書差換えに進めませんので、審査の遅延を来さないようMF登録者との情報共有を十分に行ってください。

### PMDAの担当窓口

- 承認申請、軽微変更届出: 審査業務部
- 審査・書面適合性調査: ジェネリック医薬品等審査部
- GCP実地調査: 信頼性保証部
- GMP適合性調査: 医薬品品質管理部  
(ただし、生物製剤、放射性医薬品を除く国内製造所は都道府県が担当)

PMDAにおける各担当業務の窓口を示しました。お問い合わせがある場合には、各担当部署へご連絡ください。

## 2. 承認申請上の留意点

続いて、承認申請上の留意点について説明いたします。

### 販売名①

(単一の有効成分からなる品目、共通事項)

- 一般的名称＋剤形＋含量(濃度)又は容量＋「屋号(会社名等)」
  - 原則として単位を付す。
  - 濃度又は容量が複数ある注射剤等は、1品目とせず、承認申請書を分け、個々の販売名に含量又は濃度(必要に応じて容量)を付す。
  - 意味の明確でないアルファベット等の記号は用いない。
  - ブランド名で承認を受けている後発医薬品の剤形・含量違い製剤等であっても、既承認製剤の変更を含め、一般的名称とするよう検討すること。
  - 申請者と異なる屋号を用いる場合は、屋号の使用許諾書の写しを添付すること。

販売名について説明いたします。

単一の有効成分からなる品目の販売名には、有効成分の一般的名称を用いる必要があります。

なお、既にブランド名で後発医薬品の承認を有している場合は、既承認製剤を含め、新たに追加する剤形違いや含量違い製剤も可能な限り一般的名称を用いた販売名を検討してください。

### 販売名②(配合剤)

- ブランド名＋剤形＋接尾字等
  - 配合剤の場合、一般的名称を基本とするのではなく、ブランド名を付す。
  - 共通のブランド名を用いる場合は、末尾に「屋号」を付す。
  - 錠剤であれば「配合錠」、顆粒剤であれば「配合顆粒」等と付す。
  - 配合成分の種類の異なる品目又は配合成分の配合量が異なる品目について同一のブランド名を使用する場合には、適宜接尾字等を付す。

続いて、配合剤の販売名について説明いたします。配合剤の場合は、一般的名称を付すことができないため、ブランド名を検討してください。

共通のブランド名を用いる場合は、末尾に「屋号」が必要になります。

また、錠剤であれば「配合錠」、顆粒剤であれば「配合顆粒」等と付してください。

配合成分の種類の異なる品目又は配合成分の配合量が異なる品目について同一のブランド名を使用する場合には、適宜接尾字等を付してください。

### 販売名③(関連通知)

- 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付医薬発第935号、平成16年6月2日付薬食発第0602009号 一部改正)
- 「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日付薬食審査発第0922001号)
- 「医療用配合剤及びヘパリン製剤(注射剤)の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて」(平成20年9月22日付薬食審査発第0922001号・薬食安発第0922001号)
- 『「医療用配合剤の販売名命名の取扱い」及び「インスリン製剤販売名命名の取扱い」の一部改正について』(平成26年7月10日付薬食審査発0710第6号・薬食安発0710第4号)

販売名の関連通知を示しましたので、ご確認ください。

[illegible]

テキスト欄には、製剤単位、MF を利用する場合の MF 登録番号、添加剤の特定等を記載してください。

# 製造方法①

- 製造方法の記載
  - 「医薬品の製造販売承認申請書における製造方法の記載に関する質疑応答集(Q&A)」について(平成20年5月20日付事務連絡)を参考に記載する。
- 審査中の変更
  - 承認申請後(審査中)は、原薬の変更等、新たな製造所や製造方法の追加又は変更は受付けれない。
  - 特に新規承認申請の場合は、承認取得後の対応を検討すること。

14

申請後は申請者の都合による、新たな製造所や製造方法の追加や変更は受け付けられないため、申請前に十分にご確認ください。また、FD 申請書差し換え後は、記載整備であっても変更は原則受け付けられませんので、提出前に十分に確認してください。

## 製造方法②

- 軽微変更届出事項への該当性
  - 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号)を参考すること。
  - 包装・表示・保管施設は軽微変更届出で追加できる旨の記載があるが、医薬品の製造所として適切な変更管理がなされたことを届出者が十分に確認した上で届け出ること。
  - 2年以内の他品目のGMP適合性調査結果を利用して軽微変更届出により製造所を変更する場合、以下の点を踏まえて「関連工程を共有する同系統の品目」への該当性を確認した上で届け出ること。
    - 変更後の製造所において、届け出る品目と調査対象品目の製造工程で原則同一の製造ラインを使用しているか(使用機器及びパラメータも含む)。
    - 届け出る品目と調査対象品目の製剤設計(重要品質特性)は類似しているか。
  - 初回承認後、直ちに軽微変更届出によりシステムアップを行うケースが見受けられるが、生物学的同等性の評価(試験製剤の妥当性等)に疑義が生じる可能性があるため、適切に対応すること。

16

なお、軽微変更届出の内容は次回の一変承認申請時に審査されますので、軽微変更届の適切性を説明できる資料を準備しておく必要があります。

## 製造方法③(関連通知等)

- 「医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)について」
  - 平成18年11月16日付事務連絡
  - 平成18年12月14日付事務連絡
  - 平成19年 1月12日付事務連絡
  - 平成19年 6月19日付事務連絡
  - 平成20年 8月26日付事務連絡
- 「平成14年薬事法改正に関連する通知の改正について」  
(平成19年1月12日付薬食審査発第0112001号)
- 「軽微変更届出の範囲の明確化に関する検討結果について」  
(平成22年6月28日付事務連絡)
- 「3種類以上の有効成分を含む医薬品及び医薬部外品の製造販売承認申請書における製造方法欄の記載について」  
(平成26年5月30日付薬食審査発0530第8号)
- 「GMP適合性調査申請の取扱いについて」  
(平成27年7月2日付薬食審査発0702第1号、薬食監麻発0702第1号)

16

その他、製造方法に関しては、こちらの通知を参照してください。

### 製造方法④(原薬)

- 製造方法の記載
  - 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号)別添1に従い、記載する。
  - 原則、反応工程は複数とする。反応工程は共有結合の形成又は切断を伴う工程で、塩交換や精製工程は含まない。ただし、反応工程数の充足性のみではなく、出発物質の選定、管理基準等を含む管理戦略を評価する。
  - 出発物質、基本骨格を形成する原材料、重要中間体及び最終中間体の管理基準を適切に設定する。
  - 出発物質の妥当性及び出発物質における管理項目及び管理値の妥当性についてはICH Q11を参考に適切に説明する。
  - 最終中間体以降の原材料の管理基準を設定する。

17

化学合成医薬品の原薬の製造方法については、適切な出発物質から記載してください。出発物質並びに出発物質における管理項目及び管理値の妥当性についてはICH Q11を参考に適切に説明してください。また、出発物質や、最終中間体以降の原材料等の管理項目及び管理値について、適切に設定されていない事例が数多く認められるため、十分留意してください。

### 製造方法⑤(原薬)

- 簡略記載
  - 「医療用医薬品の製造販売承認申請書等における特定の原薬に係る製造方法の記載簡略化について」(平成21年3月4日付薬食審査発第0304018号)別添1に該当する原薬の場合のみ、製造方法を簡略化して差し支えない。
  - 製造工程の概略が確認できるよう、製造所情報、製造工程の範囲及び製造方法の流れ図を記載する。製造方法の流れ図は別紙(PDFファイル)として添付すること。

18

特定の原薬については、製造方法の記載簡略化が認められております。詳細はこちらのスライドおよび通知を参照してください。

### 製造方法⑥(製剤)

- 製造方法の記載
  - 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号)別添2に従い、記載する。
  - 承認申請時にパイロットスケールで記載する場合、添付資料に実生産スケールとは異なる旨を明記するとともに、実生産スケールが確定した段階で速やかに審査担当者に連絡する。
- 受入試験工程
  - 原薬の日局又は別紙規格への適合性をいずれの製造所で担保するか明確となるよう記載する。

19

承認申請時にパイロットスケールでの標準的仕込み量を記載する場合、添付資料に実生産スケールとは異なる旨を明記し、実生産スケールが確定した段階で、申請者から速やかに審査担当者に連絡してください。

また、受け入れ試験工程として、原薬の規格への適合性を担保する製造所が明確になるように記載してください。

### 製造方法⑦(製剤)

- 重要工程
  - 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号)別添2、用語に示された「重要工程」を参考に設定する。
  - 滅菌工程等の重要工程については漏れなく記載する。
  - 無菌医薬品における滅菌条件は、「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針の改訂について」(平成24年11月9日付事務連絡)に従い、適切に設定する。
- 工程管理
  - 工程管理として錠剤質量を設定している場合、測定に用いる試料数を記載する。
  - 一次包装の気密性の担保のための工程管理を設定する。設定不要と判断している場合、無包装品での苛酷試験等の根拠を説明すること。

20

重要工程を設定し、記載してください。重要工程として設定すべきか否かについては、品質に及ぼす影響に基づき判断し、添付資料には設定根拠を説明してください。

無菌医薬品の滅菌条件に関する記載が不明瞭な場合、審査の大きな論点となることから、こちらに示した指針に従い適切に設定してください。

## 添付ファイル情報①(構成)

申請書記載項目	関連する留意点
<b>【添付ファイル情報】</b> <b>【別紙ファイル名】</b> : E01-xxxxxx.pdf <b>【添付資料ファイル名】</b> : E01-xxxxxx.pdf	PDF化し、以下のとおり区別して添付する。

資料名(例)	別紙ファイル	添付資料ファイル
構造式	○	
容器の図面	○	
新旧対照表(一部変更承認(以下、「一変」)申請)	○	
製造工程流れ図		○
一変・軽微設定根拠		○
転用の理由書		○
安定性試験の実施に関する資料(一変申請)		○

21

添付ファイル情報については、テキストの記載内容をご確認ください。

## 添付ファイル情報②(新旧対照表)

■ 変更がある大項目について、変更点が明確になるよう記載する(変更がない項目は一部省略可)。

■ 前回の承認から、軽微変更届により変更した箇所がある場合は、変更前欄に変更内容が確認できるよう、工夫して記載する。

<例>

項目	変更前	変更後	変更理由・備考
製造方法欄	<p>【変更001】 〇〇製菓株式会社〇〇工場 (変更なし)</p> <p>【変更002】 ●●株式会社●●倉庫 製造工程の範囲・保管</p> <p>【変更003】 ××製菓株式会社××工場</p> <p>原簿キックパンはMF登録番号217MF10 〇〇〇(平成18年6月〇日)の製造方法による。</p> <p>【変更004】 □□製菓株式会社□工場 (変更なし)</p>	<p>【変更001】 〇〇製菓株式会社〇〇工場 (変更なし)</p> <p>【変更002】 ●●株式会社●●倉庫 製造工程の範囲・保管</p> <p>【変更003】 △△製菓株式会社△△工場</p> <p>原簿キックパンはMF登録番号222MF 10〇〇〇〇(平成22年7月〇日)の製造方法による。</p> <p>【変更004】 □□製菓株式会社□工場 (変更なし)</p>	<p>変更なし</p> <p>(平成〇年〇月〇日付 軽微変更届にて追加)</p> <p>製造所の変更</p> <p>変更なし</p>

22

項目	変更前	変更後	変更理由・備考
製造方法欄	<p>【装置概略】 □□製薬株式会社□工場</p> <p>製造工程の範囲：溶解、pH調整・定容、ろ過・充填など。滅菌、表示、包装、保存</p> <p>カキケコン点満計値<math>1g^{\square}</math>□の製造方法</p> <p>重要工程            &lt;第二工程&gt; pH調整・定容工程            &lt;第三工程&gt;ろ過・充填工程            &lt;第四工程&gt;滅菌工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;～&lt;第三工程&gt;            (変更なし)</p> <p>&lt;第四工程&gt;滅菌工程            定容したアンプル最大3,600本をオートクレーブにて品温<math>121^{\circ}\text{C}</math>を30分保持する            よりオートクレーブにて<math>121^{\circ}\text{C} \times 30 \text{分}</math>            による滅菌の決定で最終滅菌を行う。            (工程管理表4)</p> <p>&lt;第五工程&gt;            (変更なし)</p>	<p>【装置概略】 □□製薬株式会社□工場</p> <p>製造工程の範囲：溶解、pH調整・定容、ろ過・充填など。滅菌、表示、包装、保存</p> <p>カキケコン点満計値<math>1g^{\square}</math>□の製造方法</p> <p>重要工程            &lt;第二工程&gt; pH調整・定容工程            &lt;第三工程&gt;ろ過・充填工程            &lt;第四工程&gt;滅菌工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;～&lt;第三工程&gt;            (変更なし)</p> <p>&lt;第四工程&gt;滅菌工程            定容したアンプル最大3,600本をオートクレーブにて品温<math>121^{\circ}\text{C}</math>を30分保持する            よりオートクレーブにて<math>121^{\circ}\text{C} \times 30 \text{分}</math>            による滅菌の決定で最終滅菌を行う。            (工程管理表4)</p> <p>&lt;第五工程&gt;            (変更なし)</p>	滅菌条件等を変更

----- 本一都受承認申請における変更箇所 -----

平成〇〇年〇月〇日付付機受変更届における変更箇所

23

スライド 22 と 23 では、新旧対照表の記載例を示しております。変更がある大項目について、下線や備考欄等を用い、変更点が明確になるように記載してください。前回の承認事項から軽微変更届により変更した箇所がある場合は、変更内容が確認出来るように工夫してください。なお、変更がない箇所については一部省略することも可能ですが、製造方法

欄については、少なくとも連番及び製造所名は省略せずに記載してください。

## 添付資料①

- 原則CTD(紙媒体)で提出すること。なお、電子媒体も併せて提出することが望ましい。
- 「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」(平成28年3月11日付薬食審査発0311第3号)別添のチェックリストの必要項目をもれなく記載し、提出すること。

24

続いて、承認申請時の添付資料について説明いたします。

原則、CTD の形式で提出してください。その際、電子媒体も合わせて提出いただくよう、ご協力をお願いします。スライドにお示しした通知の別添のチェックリストの必要項目をもれなく記入し、あわせて提出してください。

## 添付資料②

- 主な添付資料とCTDの項目
  - ＜第1部(モジュール 1)＞
    - 1.3 証明書類
      - 薬機法施行規則第四十三条(信頼性の基準)に関する陳述・署名
      - 製造販売業許可証(写)
      - 製造業許可証(写)
      - MF登録証(写)、MF利用に関する契約書(写)
      - 共同開発・製造委託に係る契約書(写)
    - 1.4 特許状況
      - 特許情報に関する資料(平成7年2月9日付事務連絡)
    - 1.8 添付文書(案)
      - 先発医薬品と異なる部分を明確(赤枠囲み)にした添付文書(案)
      - 先発医薬品との異同を示した対照表

25

スライド 25 から 27 では、CTD の項目別の主な添付資料を示しておりますのでご確認ください。申請時に添付すべき資料に不足がないよう、十分にご確認ください。

### 添付資料③

■ 主な添付資料とCTDの項目

<第1部(モジュール 1) (続き)>

- 1.13 その他
  - 既承認医薬品に係る資料
  - 治験相談記録(写)
  - その他の資料: 医薬品医療機器総合機構への提出資料
    - ・ 承認申請書の製造方法欄の目標値/設定値等に関する一覧表
    - ・ 新添加剤に関する提出資料
  - その他の資料: 厚生労働省への提出資料
    - ・ 安定性試験の実施に関する資料(陳述書)
    - ・ 再審査に係る念書(再審査結果未公示の場合)

<第2部(モジュール 2): 品質・非臨床・臨床>

■ 第3部～第5部の概括評価

26

治験相談を行った場合は、当該相談記録の写しを添付してください。

### 添付資料④

■ 主な添付資料とCTDの項目

<第3部(モジュール 3): 品質>

- 分析法バリデーション報告書及びロット分析報告書
- 安定性試験報告書

<第4部(モジュール 4): 非臨床>

- 非臨床試験報告書

<第5部(モジュール 5): 臨床>

- 治験総括報告書
- 溶出試験報告書
- 分析法バリデーション報告書及び実試料分析報告書、並びにそれらの結果要約

※各報告書に試験実施年月日の記載や試験実施責任者の署名があるか確認すること

27

近年は製剤学的に特殊性を有する製剤が多くなっておりますので、特に放出制御製剤や先発医薬品とは異なる製剤学的な改良が施された製剤では、開発の経緯、製剤設計における検討項目、添加剤の選定理由や配合目的、製造工程に関する説明、容器及び施栓系の選定理由等をCTDの「2.3.P.2 製剤開発の経緯」で説明してください。

### 添付資料⑤

■ 留意点

- 申請時に必要な添付資料が提出されていない場合、全ての資料が提出されるまで審査に着手できない。添付漏れの場合、1週間以内に提出すること。
- 一部変更承認申請に際しては、変更内容に応じた資料を提出する。
- 申請資料は信頼性の基準に従って収集、作成する。誤記等がないよう申請前に十分確認すること。
- 試験結果のみではなく、試験結果に対する考察、概要を記載する。
- 代替新規申請、小分け申請を含む新規申請、一部変更承認申請の場合も、原則、CTD形式の添付資料を提出すること。一部変更承認申請の場合、変更のない項目は「該当資料なし」と記載することで差し支えない。なお、有効期間を延長する一部変更承認申請等では、CTD形式とせず添付資料として作成することで差し支えない。ただし、試験結果等に対する考察を添付資料中に記載すること。

28

こちらのスライドの内容は円滑に審査を進めるにあたり重要なものです。

まず、申請時に必要な添付資料が提出されていない場合、すべての資料が提出されるまで審査に着手できません。申請時に資料の提出漏れがないよう、十分に確認してください。

一部変更承認申請に際しては、変更内容に応じた資料の提出が必要です。

申請資料は、薬機法施行規則第43条第1項に基づき、正確に作成されたものである必要があります。誤記等がないよう申請者の責任の下で、申請前に十分に確認してください。類似した別品目の資料が添付されていたり、FD申請書に別品目の販売名が記載されていたりするケースも散見されています。

また、試験結果に対する考察(すなわち申請者の見解)を記載し、結果の概要が把握できる資料を作成してください。例えば、安定性試験成績は、製剤全体としての経時変化が明確に把握できるよう、一覧表にまとめて、温度や湿度による製剤への影響を説明してください。

代替新規申請、小分け申請を含む新規申請、一部変更承認申請の場合も、原則、CTD形式の添付資料の提出が必要です。一部変更承認申請の場合、変更のない項目は「該当資料なし」と記載することで差し支えありません。なお、有効期間を延長する一部変更承認申請等では、製造方法や処方の変更がないため、変更点に関連する資料をCTD形式とせず添付資料を作成することで差し支えありません。ただし、試験結果等に対する考察を添付資料中に記載してください。

## 添付資料⑥

### ■ 提出形態

- ページ番号を付し、目次を付ける。項目ごとにタグを付け、ファイリングする。
- 1冊にまとめるには資料の量が多すぎる場合は分冊し、各冊子に含まれる部・項目の範囲等を明記する。
- 含量違い製剤ごとに重複した資料の提出は要さず、1つに纏めて差し支えない。含量違い製剤間で異なる点が明確となるよう記載すること。

※ 審査効率化のため、明確な添付資料の提出にご協力ください！

29

提出形態について3点お願いがあります。

1点目は、左側に2穴を開けて綴じ、ページ番号を付し、目次をつけてください。また、項目ごとにタイトルを記載し、項目名のタグをつけてください。必要な情報を的確に把握し、円滑な審査が行えるよう、資料作成をお願いいたします。

2点目は、1冊にまとめるには資料の量が多すぎる場合には、分冊し、各冊子に含まれる部・項目の範囲等を明記してください。

3点目は、含量違い製剤を同時申請する場合について、添付資料は含量違い製剤ごとに作成するのではなく、1つにまとめて作成し、含量違い製剤間で異なる点が明確となるように記載するようご協力をお願いいたします。業務の効率化のため、申請資料の電子媒体の提出についても、ご協力をお願いいたします。

## 規格及び試験方法①

### ■ 実測値・分析法バリデーション

- 原則、原薬及び製剤について3ロット(1ロットにつき3試料)の実測値を提出する。
- 製造年月日、製造スケール、製造場所等の情報を明記する。
- 一部変更承認申請の場合
  - 原薬又は製剤の規格及び試験方法を変更する場合(製造方法等の変更に伴い規格及び試験方法の変更が必要と審査の過程で判断された場合を含む)、原薬又は製剤に係る実測値を提出する(書面適合性調査の対象であり、手数料区分はGGA)。
  - 製造方法又は製造所の変更もしくは追加を含む一部変更承認申請(製造所変更迅速審査を除く)の場合、原薬又は製剤に係る実測値を提出する(書面適合性調査は不要であり、手数料区分はGGB)。

30

続いて、規格及び試験方法に関する資料の取扱いについてです。

原薬及び製剤の実測値については、3ロット(1ロットにつき原則3試料)の結果を提出し、資料中に

使用したロットの製造年月日、製造スケール、製造場所等の情報を記載してください。

一変申請で、原薬又は製剤の規格及び試験方法を変更する場合、原薬又は製剤に係る実測値を提出してください。なお、当該資料は書面適合性調査の対象であり、手数料区分はGGAです。

製造方法又は製造所の変更もしくは追加を含む一変申請の場合、原薬又は製剤に係る実測値の提出が必要ですが、当該資料に対して書面適合性調査は不要であり、手数料区分はGGBで差し支えありません。

## 規格及び試験方法②

### ■ 不純物・残留溶媒の管理

- 不純物及び残留溶媒の各種ガイドライン(ICH Q3A, Q3B, Q3C等)に準じて管理する。
- 日局品の残留溶媒の管理については、以下の通知に基づき設定する。
  - 「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27年11月12日付薬生審査発1112第1号)
  - 「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理に関する質疑応答集(Q&A)について(その1)」(平成27年11月12日付事務連絡)、「同(その2)」(平成28年6月3日付事務連絡)
- 安全性確認の必要な閾値を上回り、かつ先発医薬品での管理を上回る不純物については、安全性に関する資料(遺伝毒性試験、一般毒性試験等の成績)を提出する。
- 規格及び試験方法として試験を設定しない場合であっても、実測値及び分析法バリデーションを提出し、不要と判断した根拠を説明すること。
- 複数の製造所で製造された原薬を使用する場合、製造所(製造工程)ごとに不純物及び残留溶媒の実測値を提出し、製剤に使用する原薬として適切に管理されていることを説明すること。

31

不純物及び残留溶媒は、ICHの各種ガイドラインに準じて管理してください。

日局品の残留溶媒の管理については、スライドに記載の通知に基づき設定してください。不純物が安全性確認の必要な閾値を上回り、かつ先発医薬品の管理を上回る場合には、安全性に関する資料として、遺伝毒性試験、一般毒性試験等の成績を提出してください。

規格及び試験方法として設定しない場合は、実測値及び分析法バリデーション結果を提出し、原薬の特性や製剤化でのリスク分析等の観点からも、規格及び試験方法として設定しないことの妥当性を説明してください。また、複数の製造所で製造された原薬を使用する場合、製造所(製造工程)ごとに不純物及び残留溶媒の実測値を提出し、製剤に使用する原薬として適切に管理されていることを説明してください。

## 規格及び試験方法③

### ■ 類縁物質の管理

- 原薬及び製剤について、製造工程から想定される類縁物質を全て挙げ、検討された試験方法での検出の可否、実測値等を示す。
- 定量法や溶出試験の試験条件に類縁物質の影響がないことを分析法バリデーション(特異性)にて検討すること。

### ■ 設定根拠

- 試験方法の設定根拠及び規格値の妥当性について、具体的な検討内容及び結果を提示して、申請者の見解を説明する。

※ 想定される不純物の確認等が不十分な場合、審査の遅延に繋がるため、申請前に十分検討してください！

32

類縁物質の管理は、原薬及び製剤について、製造工程から想定される類縁物質を全て列挙し、検討された試験方法での検出の可否、実測値等を示してください。また、定量法や溶出試験の試験条件に類縁物質の影響がないことを分析法バリデーションにて検討してください。

試験方法の設定根拠及び規格値の妥当性については、具体的な検討結果を示した上で、説明することが必要です。

想定される不純物の確認等が不十分なために、審査の遅延に繋がっている事例がしばしば認められていますので、申請前に十分ご検討いただきますようご注意ください。

## 規格及び試験方法④

### ■ 性状における割線の有無について

- 先発医薬品の用法・用量や臨床使用実態等を踏まえ、割線の有無については適切に判断すること。
- 割線の有無については、添付文書案の図又は製剤写真により説明する。
- 割線を有する医薬品については、分割後の含量均一性、溶出性及び安定性に関する試験成績を提出し、説明する必要がある。
- 医療用配合剤については、割線を入れないこと。

### ■ 適否の判断基準としない性状の記載について

- 参考情報として、適否の判定基準としない「性状」の項目については「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集(Q&A)について(その4)」(平成28年4月11日付事務連絡)No.11に準じ、「適否の判断基準としない参考情報:〇〇」と記載すること。

33

割線について、先発医薬品の用法・用量や臨床使用実態等を踏まえ、割線の有無については適切に判断してください。割線を有する医薬品については、分割後の含量均一性、溶出性及び安定性に関する資料を提出してください。

医療用配合剤については、割線を入れることは認められていません。なお、配合剤であるかどうかにか

かわらず割線模様については認められていません。また、参考情報として記載し適否の判断としない「性状」の項目については、点検通知のQ&Aの記載例を参考に、「適否の判断基準としない参考情報:〇〇」と記載してください。

## 安定性①

### ■ 関連通知等

- 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて(平成3年2月15日付薬審第43号)
- 安定性試験ガイドラインの改定について(平成15年6月3日付医薬審発第0603001号)
- 安定性データ評価に関するガイドラインについて(平成15年6月3日付医薬審発第0603004号)

34

次に、安定性に関する資料の取扱いについて説明いたします。関連通知はスライドを参照してください。

## 安定性②

### ■ 新規承認申請

- 製剤の安定性に関する資料を提出する。
- 原則、加速試験成績が要求される。ただし、長期保存試験については、審査の過程で求める場合があるため、加速試験と同時に長期保存試験を実施しておくこと。(特に、先発医薬品にない含量違い製剤、結晶形が異なる原薬を使用した製剤、冷所保存製剤など)
- 加速試験により3年以上の安定性が推定されない製剤、既承認製剤にない剤形追加では、長期保存試験成績(申請時に少なくとも12ヶ月)を提出する。
- 長期保存試験成績を提出する場合でも、加速試験等により貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を評価する。
- 複数の結晶多形が知られている原薬を使用する場合は、製剤の安定性試験において、その結晶構造が変化しないことを確認しておくこと。
- 安定性試験に用いる製剤は3ロット以上の基準ロットとすること。基準ロットのうち2ロットは、パイロットプラントスケール以上のロットとすること。

35

新規承認申請における安定性に関する資料について説明いたします。

後発医薬品の安定性に関する資料として、原則、加速試験成績が必要となります。ただし、長期保存試験については、審査の過程で長期保存試験成績の提出が求められた場合に提出できるよう、遅くとも加速試験と同時に長期保存試験を実施してください。特に、先発医薬品にない含量違い製剤、結晶形が異なる原薬を使用した製剤、冷所保存製剤などでは、提出が必要となりますので申請時から添付するようお願いいたします。

また、加速試験により 3 年以上の安定性が推定されない製剤や、既承認製剤にない剤形追加では、申請時に少なくとも 12 ヶ月の長期保存試験成績を申請時に提出する必要があります。

なお、長期保存試験成績に基づき有効期間を設定する場合でも、加速試験成績を併せて提出してください。

複数の結晶多形が知られている原薬を使用する場合は、製剤の安定性試験において、その結晶構造の挙動を確認しておく必要があります。

安定性試験の実施に際しては、3 ロット以上の基準ロット製剤を検体とし、基準ロットは「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付け、医薬審発第 0603001 号）2.2.3. ロットの選択を参考に選定してください。

### 安定性③

- 新規承認申請(続き)
- 原薬についても、安定性試験成績(長期保存試験成績、加速試験成績等)を考慮し、有効期間又はリテスト期間を設定する。
- 開発段階において原薬の光安定性を確認し、必要に応じて申請製剤についても光安定性試験を実施すること。
- 申請製剤について、光安定性試験を実施する場合には、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日付薬審第422号)を参考に試験条件を設定すること。
- 水を基剤とする製剤であって、半透過性の容器に容れられたものについては、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的安定性に加えて、予想される水分の損失についても評価するため、「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日付医薬審発第0603001号)2.2.7.3 半透過性の容器に包装された製剤を参考に安定性試験条件を設定すること。

原薬についても、長期保存試験、加速試験等の安定性試験成績を考慮し、有効期間又はリテスト期間を設定してください。

製剤開発に際しては、原薬の光安定性を確認し、必要に応じて申請製剤についても光安定性試験の実施を検討してください。光安定性試験の試験条件については、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付け、薬審 422 号）を参考に設定してください。

水を基剤とする製剤であって、半透過性の容器に容れられたものの安定性試験については、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的安定性に加えて、予想される水分の損失についても評価するため、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）2.2.7.3 半透過性の容器に包装された製剤を参考に安定性試験条件を

設定してください。

### 安定性④

- 一部変更承認申請
- 製造方法を変更する場合、以下の事項を記載した「安定性試験の実施に関する資料」を提出する。
  - ・ 申請者の責任により、承認書に規定されている安定性を裏付けるデータを確認することに関する陳述。
  - ・ 今後適切に安定性のモニタリングを実施していくことに関する陳述。
  - ・ 実施済み又は実施予定の試験の保存条件、開始時期、試験期間、試験項目及び試験時期。
- 処方変更や容器の変更等では、安定性試験成績の提出が必要である。
- 規格及び試験方法の変更等の場合、申請時に安定性に関する資料の提出を求めないが、審査の過程で、求められた場合は提出すること。

一変申請における安定性に関する資料については例年通りの内容です。

処方変更や容器の変更等では、安定性試験成績の提出が必要となりますのでご注意ください。

### 安定性⑤

- 審査中の追加提出
- 継続中の長期保存試験は、添付資料に測定時期毎の提出予定時期を明記し、結果が得られた時点で速やかに提出すること。
- (新規承認申請)継続中の長期保存試験成績を追加提出する場合、少なくとも申請書差換え期日1ヶ月前までの審査期間を考慮した適切な時期に提出すること。
- (新規承認申請)加速試験及び継続中の長期保存試験に基づき有効期間を外挿する場合、継続中の長期保存試験成績を追加提出する際に、有効期間の推定に係る結果を改めて提出すること。

※ 申請時に必要な安定性試験成績が提出されていない場合、審査に着手できないため、留意してください！

審査中に、継続中の長期保存試験成績を追加提出する場合の留意点を説明いたします。

申請時に長期保存試験が継続中の場合、添付資料に測定時期ごとの提出予定時期を記載し、結果が得られた時点で申請者自ら速やかに提出してください。有効期間は、提出した安定性試験成績に基づき設定してください。新規申請では、継続中の長期保存試験成績を追加提出する場合、少なくとも申請書差換え期日 1 ヶ月前までの審査期間を考慮した適切な時期に提出してください。なお、申請書差し換え期日以降に有効期間の変更はできませんのでご注意ください。

加速試験及び継続中の長期保存試験に基づき有効期間を設定する場合、有効期間の推定に係る結果を

提出してください。

申請時に必要な安定性試験成績が提出されていない場合、審査に着手できませんので、再度ご確認をお願いいたします。

### 生物学的同等性①

- 生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号)
  - 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
  - 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」
  - 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」
  - 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」
- Q & A(平成24年2月29日付事務連絡)
  - 「後発医薬品の生物学的同等性試験Q & A」
  - 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験Q & A」
  - 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験Q & A」
  - 「医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験についてQ & A」
  - 「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験についてQ & A」

続いて、生物学的同等性に関する資料について説明いたします。詳細につきましては、スライドの各種ガイドライン等をご確認ください。

### 生物学的同等性②

- 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について(平成25年4月19日付事務連絡)
- 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について(平成28年3月11日付事務連絡)
- 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について(平成30年11月29日付事務連絡)

製法変更や、粉末吸入剤、点眼剤の生物学的同等性評価に関する基本的な考え方が事務連絡として発出されております。こちらも併せてご確認ください。

### 生物学的同等性③

- データパッケージ
  - 後発医薬品の開発において、生物学的同等性試験は検証試験である。
  - 予試験及び本試験の目的を十分理解した上で、生物学的同等性を評価するためのデータパッケージを構築すること。

後発医薬品の開発において、生物学的同等性試験は検証試験として位置づけられます。予試験及び本試験の目的を十分理解した上で、生物学的同等性を評価するためのデータパッケージを構築してください。

### 生物学的同等性④

- データパッケージ(予試験)
  - 生物学的同等性試験の予試験において、先発医薬品と申請製剤が同等の結果が得られ、本試験を実施しない場合には、当該結果が偶発的ではなく、頑健であり、適切な評価であることを申請時に詳細に説明する必要がある。
  - 生物学的同等性試験の予試験において、非同等の結果が得られ、本試験を実施する場合には、少なくとも予試験結果から算出された適切な被験者数で本試験を実施する必要がある。
  - 予試験を実施しない場合でも、本試験の被験者数や採血ポイントの設定根拠が明確でない場合には、試験の成否に関わらず、適切な評価が行われていたか、審査時の重要な論点となることに留意すること。
  - 経口固形製剤で溶出挙動が類似し、かつ生物学的同等性パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ である場合に同等と判断できるのは、本試験で20例以上の場合に限る。これらを下回る症例数の場合や予試験には適用できないため注意すること。

生物学的同等性試験の予試験において、同等の結果が得られ、本試験を実施しない場合には、当該結果が偶発的ではなく、頑健であり、適切な評価であることを申請時に詳細に説明する必要があります。生物学的同等性試験の予試験において、非同等の結果が得られ、本試験を実施する場合には、少なくとも予試験結果から算出された適切な被験者数で本試験を実施する必要があります。

予試験を実施しない場合でも、本試験の被験者数や採血ポイントの設定根拠が明確でない場合には、試験の成否に関わらず、適切な評価が行われていたかについて、審査時の論点となる可能性があることに留意してください。

経口固形製剤で溶出挙動が類似し、生物学的同等性パラメータの対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim$

$\log(1.11)$ である場合に同等と判断できるのは、本試験で20例以上等の場合に限りです。したがって、この判定基準は予試験又はこれらを下回る症例数の場合には適用できませんのでご注意ください。

### 生物学的同等性⑤

#### ■ 同等性の評価方法・判定基準

- ▶ 客観的な指標に基づき評価する。ガイドラインによらない評価方法を用いる場合、設定根拠及び妥当性を科学的に説明すること。
- ▶ 予めプロトコルに規定した方法で判定する。予め規定した判定基準を満たさない場合、同等性が保証されたとは判断できない。なお、予めプロトコルに規定した方法であっても、設定自体が適切ではない場合には、同等性が保証されたとは判断できない。
- ▶ 判定値について、90%信頼区間にて判定する場合は、統計的に母数が規定された信頼区間の範囲に入るか否かという考えであり、判定値を四捨五入することは不適切である。一方、平均値の差にて判定する場合は、判定値を四捨五入しても差し支えない。
- ▶ 内因性物質を評価指標とする場合、投与前後の差（ベースラインからの変化量又は変化率）を評価する。

同等性の評価方法・判定基準に関する留意点を示します。

ガイドラインによらない評価方法を用いる場合には、評価方法の設定根拠と妥当性を説明してください。なお、ガイドラインによらない評価方法を用いる場合には、審査の大きな論点となることに留意してください。

同等性については、予めプロトコルに規定した方法で判定する必要があります。

判定値について、90%信頼区間にて判定する場合は、統計的に母数が規定された信頼区間の範囲に入るか否かという考えであり、判定値を四捨五入することは不適切です。一方、平均値の差にて判定する場合は、判定値を四捨五入しても差し支えありません。

内因性物質を評価指標とする場合には、ベースラインからの変化量など、投与前後の差を評価する必要があります。

### 生物学的同等性⑥

#### ■ 同等性の評価方法・判定基準（続き）

- ▶  $C_{max}$ を評価するための測定ポイントが適切に設定されていない症例（投与後初めて定量限界以上になった測定時点にて $C_{max}$ を示した場合等）が見受けられるため、被験者間の $t_{max}$ のばらつき等も考慮した上で適切に設定すること。
- ▶ 生物学的同等性試験においてクロスオーバー法を選択する場合は、先発医薬品の公表情報等を参考に、十分な休薬期間を設定する必要がある。休薬期間の妥当性は、ガイドラインに記載されている「消失半減期の5倍以上」のみではなく、適切な根拠に基づき説明する必要がある。

投与後初めて定量下限以上になった測定時点にて $C_{max}$ を示した被験者等、 $C_{max}$ を評価するための測定ポイントが適切に設定されていないケースが見受けられます。測定ポイントは、被験者間の $t_{max}$ のばらつき等も考慮した上で、適切に設定してください。生物学的同等性試験においてクロスオーバー法を選択する場合は、先発医薬品の公表情報等を参考に、十分な休薬期間を設定する必要があります。休薬期間の妥当性は、ガイドラインに記載されている「消失半減期の5倍以上」のみではなく、適切な根拠に基づき説明する必要があります。

### 生物学的同等性⑦

#### ■ 同等性の評価方法・判定基準（続き）

- ▶ 動物による評価は、ヒトへの外挿性が公知である場合を除き、原則、認められません。ただし、特殊なDDS製剤等の場合、同等性担保のために、補完的に動物試験実施が必要になる可能性もあります。
- ▶ 動物による同等性試験を行う場合には、その妥当性について、事前に対面助言を利用することを勧める。
- ▶ 放出調節製剤や持続性注射剤等においてPartial AUCの同等性評価を求めるケースがあるため、必要に応じて対面助言を利用することを勧める。
- ▶ 特殊製剤の同等性評価においては、ヒト生物学的同等性に加え、製剤学的同等性を示す必要があることに留意する必要があります。そのため、ヒト生物学的同等性試験実施前に、製剤学的同等性試験について予め対面助言で議論することを勧める。

動物による評価は、ヒトへの外挿性が公知である場合を除き、原則、認められません。ただし、特殊なDDS製剤等の場合、同等性担保のために、補完的に動物試験実施が必要になる場合があります。動物による同等性試験を行う場合は、その妥当性について、事前に対面助言を利用することをお勧めいたします。

放出調節製剤や持続性注射剤等においては、Partial AUCの同等性評価を求めるケースがあるた

め、必要に応じて対面助言を利用することをお勧めいたします。

また、特殊製剤の同等性評価においては、ヒト生物学的同等性に加えて、製剤学的同等性を示す必要があることに留意してください。そのため、ヒト生物学的同等性試験実施前に、製剤学的同等性試験について、予め対面助言で議論することをお勧めいたします。

### 生物学的同等性⑧

- 試験製剤の製造スケール
  - 生物学的同等性試験の実施にあたっては、スケールファクターも十分に考慮して試験を行う必要がある。  
実生産スケールでの試験実施が望まれる製剤の例：  
リポソーム製剤、マイクロスフェア製剤、吸入剤
  - 実生産スケール以外の場合、スケールファクターの影響を様々なレベルで確認すること。  
例：製造方法、*In vitro*試験、*In vivo*試験等
  - 承認直後にスケールアップするケースが見受けられるが、規格試験に適合していることを確認するのみではなく、スケール変更の影響を様々なレベルで検討すること。

46

生物学的同等性試験の実施にあたっては、スケールファクターも十分に考慮して試験を行う必要があります。特に、リポソーム製剤、マイクロスフェア製剤、吸入剤等については実生産スケールで製造した試験製剤を用いて同等性試験を行うことが望まれます。試験製剤の製造スケールが実生産スケール以外の場合には、スケールファクターの影響を様々なレベルで確認してください。

また、承認直後にスケールアップするケースが見受けられますが、単に規格試験に適合していることを確認するのみではなく、スケール変更の影響を様々なレベルで検討してください

### 生物学的同等性⑨

- 生物学的同等性試験が免除される製剤
  - 使用時に水溶液である静脈注射用製剤。  
※原薬を溶剤や界面活性剤等で溶解させている静脈注射用製剤の生物学的同等性試験の免除については注意すること。  
※静脈内投与以外（動脈内投与、皮下投与等）の用法・用量を有する後発医薬品を新規又は一変申請する場合、原則、同等性試験を免除できないことに留意すること。
  - 「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」（平成30年11月29日付事務連絡）別添の4に基づく申請。
  - 生物学的同等性試験を実施しない場合には、その妥当性について、事前に対面助言を利用することを勧める。
- その他  
安全性に注意が必要な医薬品の生物学的同等性試験については、健康成人を被験者とした単回投与試験であっても、事前に対面助言を利用して安全性管理の十分性を相談することを勧める。

47

使用時に完全に溶解した静脈注射製剤では生物学的同等性試験が免除されますが、原薬を溶剤や界面活性剤等で溶解させている静脈注射用製剤の生物学的同等性試験の免除については注意が必要です。また、皮下投与のような静脈内投与以外の用法・用量を有する後発医薬品を新規又は一変申請する場合、原則として生物学的同等性試験が必須であることに留意してください。

点眼剤においても、事務連絡の考え方に基づく申請の場合、生物学的同等性試験が免除される場合があります。

その他、安全性に注意が必要な医薬品の生物学的同等性試験については、健康成人を対象とした単回投与試験であっても、被験者の安全確保の観点から対面助言の利用をお勧めします。

### 生物学的同等性⑩

- 併合解析について
  - 併合解析結果により生物学的同等性を示す場合は、各試験結果の考察を示した上で、併合することの妥当性を説明すること。
  - 予試験、本試験の位置づけを考慮し、特に本試験においては1回の試験で結論が得られるように例数設計すべきである。併合解析を前提に、例数不足の本試験を実施しないこと。

48

併合解析結果により生物学的同等性を示す場合は、各試験の結果を踏まえた上で、併合することが適切であるか十分に検討し、その適切性を説明してください。追加試験による併合解析を前提に、例数不足の本試験を実施していた申請も多く見られましたが、後発医薬品の開発において、生物学的同等性試験は検証試験であるため、本試験においては1回の試験で結論が得られるよう例数設計を含め適切なデザインで試験を実施する必要があります。

## 生物学的同等性⑪

### ■ 溶出試験

- 溶出挙動の類似性又は同等性を $f_2$ 関数により判定する場合、算出に用いる溶出率比較時点( $T_0/4$ ,  $2T_0/4$ ,  $3T_0/4$ ,  $T_0$ )は原則、その近辺のサンプリングポイントのデータを用いる。
- 溶液中で有効成分が分解する製剤(特に腸溶性製剤)の溶出試験について、適切な評価ができているか十分に検討すること。必要に応じて対面助言を利用する。

49

溶出挙動について、類似性又は同等性を  $f_2$  関数により判定する場合、算出に用いる溶出率比較時点は、内挿法による推定値ではなく、原則、その近辺のサンプリングポイントの実測値を用いて算出してください。

溶液中で有効成分が分解する製剤、特に腸溶性製剤の溶出試験について、適切な評価ができているか十分にご検討ください。必要に応じて対面助言の利用も考慮してください。

## 生物学的同等性⑫

### ■ 複数含量を有する製剤の生物学的同等性

- ヒト生物学的同等性試験では、製剤間差を評価する観点から、最も識別性の高い含量で試験を実施すること。また、安全性上の問題(副作用)や血中薬物濃度による製剤間差の検出感度の問題等がある場合は、その他の含量の製剤を標準製剤とすることを検討すること。添付資料に標準製剤の設定根拠を記載すること。
- 溶出試験では、溶出率を用いて判定するため、標準製剤と試験製剤の含量は同一とする必要がないことに留意すること。
- 複数の溶出試験条件で十分な溶出が認められない製剤について、含量違いGLの適用(ヒト生物学的同等性試験を実施せず、溶出試験のみで生物学的同等性評価を行うこと)の可否は審査上の論点になる。含量違い製剤間の処方変更内容も踏まえた上で当該評価方法が適切であるか説明すること。
- 配合剤(単層錠)の処方変更の程度計算について、複数の有効成分をまとめて一つの有効成分とみなすことはできないことに留意すること。

50

複数含量を有する製剤の生物学的同等性を検討する場合、含量違いガイドラインのQ&Aでは原則として、標準製剤は高含量製剤を選択するとされていますが、副作用のような安全性上の問題や血中薬物濃度の飽和等による検出感度の問題等の適切な理由があり、かつ含量違い製剤の同等性評価に影響しない場合には、その他の含量の製剤を標準製剤とすることが許容可能な場合もあります。なお、その場合には添付資料中に標準製剤の設定根拠を十分に説明する必要があります。

含量違い製剤間の溶出性を比較する場合、溶出率

を判定基準とするため、標準製剤と試験製剤の用量は、例えば、50mg 錠1錠と100mg 錠1錠を直接比較することが可能であり、50mg 錠2錠と100mg 錠1錠とするなど、同一用量とする必要がないことに留意してください。複数錠用いて溶出試験を行う場合は、その妥当性を十分説明してください。

複数の溶出試験条件で十分な溶出が認められない製剤について、含量違いGLの適用(ヒト生物学的同等性試験を実施せず、溶出試験のみで生物学的同等性評価を行うこと)の適切性は審査上の論点になります。含量違い製剤間の処方変更内容も踏まえた上で当該評価方法が適切であるか説明してください。

また、配合剤の処方変更の程度の計算について、複数の有効成分をまとめて一つの有効成分とみなすことはできません。ガイドラインを参照し、計算方法に注意してください。

## 生物学的同等性⑬

### ■ 点眼剤

- 「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」(平成30年11月29日付事務連絡)に従って、実生産スケール又は実生産スケールを反映した適切なスケールで製造された製剤を用いて試験又は評価を実施すること。
- 先発医薬品と後発医薬品の物理化学的性質の評価又は比較を行う場合には、評価に用いる項目、分析方法、試験検体の選定について、その根拠及び妥当性を十分に説明すること。

### ■ 局所皮膚適用製剤

- 局所皮膚適用製剤では、本試験に先立ち、定常状態に達する時間を検討する予試験を行い、本試験における製剤適用時間を設定する。皮膚適用時間の設定根拠を添付資料に記載すること。特に剤形追加の場合は慎重に検討すること。

51

点眼剤については、「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」にしたがって、生物学的同等性に係る試験又は評価を実施してください。

また、先発医薬品と後発医薬品の物理化学的性質の評価又は比較を行う場合には、評価に用いる項目、分析方法、試験検体の選定について、承認申請時にはその根拠及び妥当性を十分に説明する必要があります。

局所皮膚適用製剤については、本試験に先立ち、定常状態に達する時間を検討する予試験を行い、本試験における製剤適用時間を設定し、適用時間の設定根拠は添付資料に記載してください。特に剤形追加の場合は慎重に検討してください。

## 生物学的同等性⑭

### ■ 生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション (BMV) について

- 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について(平成25年7月11日付 薬食審査発0711第1号)
- 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン質疑応答集 (Q&A)」について(平成25年7月11日付 事務連絡)
- 「後発医薬品に係るCTD第5部(モジュール5)『医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン』に基づく資料記載例(モックアップ) 第二版 作成について」(平成28年8月19日 日本ジェネリック製薬協会 BMVワーキンググループ)

12

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションについて、こちらに示す通知が適用されます。添付資料の作成については、日本ジェネリック製薬協会から記載例が公開されていますので、参考にしてください。

## 生物学的同等性⑮

### ■ ペプチド製剤の開発について

- ペプチド製剤(化学合成品を含む)については、類縁物質も生物活性を有することが想定される。
- このような製剤に関しては、ヒト生物学的同等性試験を実施する前に、品質特性に関する同等性/同質性(\*)について、慎重に検討する必要があります。  
―必要に応じて、対面助言等を活用すること。

\* 「バイオ後発品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号)を参照

13

ペプチド製剤については、類縁物質も生物活性を有することが想定されます。

そのため、ヒト生物学的同等性試験を実施する前に、品質特性に関する同等性/同質性について、慎重に検討する必要があります。必要に応じて、対面助言等を活用してください。

なお、品質特性に関する同等性/同質性については、「バイオ後発品の品質・安全性・有効性確保のための指針」を参照してください。

## 添加剤①(新添加剤)

### ■ 新添加剤の該当性

- 使用前例のない添加剤、使用前例があっても投与経路が異なる又は前例を上回る投与量(外用剤の場合は投与量及び濃度)を使用する場合、新添加剤に関する資料(品質、安全性)を申請時に提出する。
- 新添加剤に該当しない場合は、具体的な使用前例を挙げ、非該当である旨を記載する。  
(例)○○(名称)の△△(配合目的)としての1日投与量×mg(配合量)は、「医薬品添加物辞典の範囲内である。」、「□□錠(前例となる販売名)での使用前例がある。」
- 限定された使用条件下でのみ使用可能と判断された前例は一般的な前例として取り扱うものではないため注意すること。
- 特定の製剤でのみ使用可能と判断された添加剤は、その配合目的が先発医薬品と同様で、製剤の機能が先発医薬品と同等である場合に限り前例として差し支えない。

(「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」平成21年6月23日付事務連絡、<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/pharmaceutical-excipients/0001.html>)

14

続いて、添加剤に関する資料の留意点を説明いたします。

使用前例のない添加剤を配合する場合、又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には、新添加剤に該当するため、当該添加剤の品質、安全性等に関する資料を申請時に提出してください。

なお、新添加剤に該当しない場合には、スライドに示すように具体的な使用前例を挙げ、非該当である旨を添付資料に記載してください。

また、特定の製剤の限定された条件下においてのみ使用が認められた添加剤前例は、一般的な使用前例として取り扱うことができません。詳細については、平成21年6月の事務連絡「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加剤の取扱いについて」及びPMDAのホームページをご参照ください。

なお、特定の製剤に限定して承認された添加剤であっても、当該製剤の後発医薬品において、その添加剤の使用目的が先発品と同様であり、かつ製剤の機能が先発医薬品と同等である場合は、前例と考えて差し支えありません。

## 添加剤②(プレミックス)

### ■ 構成成分

- 構成する個々の成分の情報(名称、規格、配合量等)をFD申請書に記載する。
- 個々の成分を分離定量できない場合、各成分の配合比を別紙規格の製造方法として記載する。

### ■ 別紙規格

- プレミックスとしての確認試験、定量法等の必要な規格を設定し、当該規格に係る資料を提出する。
- 個々の成分での管理を行っている場合、それらが明確となるよう記載する。

55

プレミックス添加剤については、成分分量欄に、具体的な構成成分とその分量を記載してください。プレミックス添加剤中の個々の成分を分離定量することが困難な場合は、「別紙規格」中の「製造方法」欄にプレミックス添加剤の各成分の配合比を記載してください。

プレミックス添加剤として必要な規格は、別紙規格欄に記載してください。その上で、個々の成分が公定書規格に適合する場合など、成分ごとの管理項目がある場合は、それらが明確となるよう記載してください。

## 添加剤③(特殊製剤)

### ■ 製剤の機能を担保する上で重要な添加剤

- 放出特性を制御する添加剤、リポソーム基剤等は、製剤の機能を担保する上で重要な添加剤である。
- このような添加剤は、新添加剤の該当性によらず、当該添加剤の品質に関する資料(実測値、分析法バリデーション、安定性等)を提出する。
- 製剤の機能が保証されるよう、公定書の規格のみならず試験方法や規格値を別途設定する必要性について十分に検討すること。

56

特殊製剤において、製剤の機能を担保する上で重要な添加剤、たとえば、放出特性を制御する添加剤、リポソーム基剤等は、新添加剤への該当性によらず、添加剤の品質に関する資料として、実測値、分析法バリデーション、安定性試験成績を提出してください。また、製剤の機能が保証されるよう、公定書の規格のみならず試験方法や規格値を別途設定する必要性については十分に検討してください。

## 添加剤④(その他)

### ■ 原産国記載の撤廃

- 乳及び骨由来ゼラチン(コラーゲンを含む)の原産国記載の撤廃に伴う原産国の削除の変更手続きは、軽微変更届出あるいは他の理由により一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに併せて手続きすることで差し支えない。ただし、原産国の変更等があった場合には必ずそのタイミングで対応すること。

### ■ 一日最大使用量算出のための換算係数

- 新規申請及び一部変更承認申請のうち、添加剤の成分や使用量に変更が生じる場合(承認書の成分・分量、投与経路、用法及び用量等に変更が生じる場合)が対象となる。
- 算出方法、CSVファイルの作成方法、提出時期・方法については機構の医薬品添加剤のサイト<sup>※</sup>を参照すること。

※<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/pharmaceutical-excipients/0001.html>

57

乳及び骨由来ゼラチン(コラーゲンを含む)の原産国記載が撤廃されておりますので、こちらのスライドを参考に必要な対応をとってください。

また、新規申請及び一部変更申請のうち、添加剤の成分や使用量に変更が生じる場合には、一日最大使用量算出のための換算係数に関するデータの提出をお願いしています。スライドに記載の通知及びサイトを参考に、換算係数等の必要情報を記載した csv ファイルを作成し提出してください。

## MF利用

### ■ 原薬の規格及び試験方法に関する資料

- 原薬の規格及び試験方法は、原則、申請者が提出する。(通例、開示情報である。)
- MFの開示情報を引用する場合は、原則申請者が回答する。
- 残留溶媒の管理等、申請者とMF登録業者の情報共有が十分にされていない場合、審査の遅延に繋がるので留意すること。

### ■ FD申請書

- MF登録回数の記載は要しない。
- MF登録申請中の場合、登録完了後速やかに登録番号等をFD申請書に反映する。
- 審査中にMFに係る軽微変更届出を行う場合、申請者から早急に審査担当者に連絡すること。

58

続いて、MF を利用する場合の留意点です。

原薬の規格及び試験方法に関する資料は、原則、製造販売承認を行う申請者が提出してください。特に、原薬の残留溶媒や類縁物質の管理については、審査の遅延に繋がる事例が散見されておりますので、MF 登録者と申請者との間で十分な情報共有を行ってください。

また、同一原薬として複数の MF を利用する場合、残留溶媒や類縁物質については、MF ごとに確認を行ってください。

FD 申請書における MF の記載について、MF 登録回

数の記載は必要ありません。MF 登録申請中の場合は、登録完了後、申請者自ら速やかに登録番号等を FD 申請書に反映してください。また、審査中に MF に係る軽微変更届出を行う場合には、審査の進捗に影響しますので速やかに審査担当者にご連絡ください。

### 安全確保措置

- 承認条件
  - 承認時に先発医薬品に承認条件が付されている場合、後発医薬品でも同様に付される。
  - 承認の前提として、承認条件の履行が要件となる。
  - 添付資料には、承認条件の履行に係る具体的な方策を記載する。
  - 承認条件によっては製造販売後調査等の実施計画書の提出を求められる場合がある。
- 適正使用確保のための資料
  - 安全管理上必要な場合、先発医薬品と同様の患者向け又は医療従事者向け資料の作成・配布を行う。
  - 取り違い等の医療事故防止のための資料が必要な場合もある。
  - 添付資料として、具体的な資料案を提出する。

安全確保措置として後発医薬品に承認条件が付くケース、及び適正使用確保のための資料が必要なケースの留意点について説明します。

後発医薬品の承認時点で、先発医薬品の承認条件が解除されていない場合、後発医薬品にも同様の承認条件が付与され、個々の製造販売業者に承認条件の履行義務が生じます。申請時の添付資料には、承認条件の履行に対する具体的な方策を記載してください。承認条件によっては、製造販売後調査等の実施計画書の提出が求められる場合があります。

また、安全管理上必要な場合、先発医薬品と同様の患者向け又は医療従事者向け資料の作成・配布を行う必要があります。その他、取り違い等の医療事故防止のための資料が必要な場合もございます。このような場合には、添付資料として、具体的な資料案を提出してください。

### 後発医薬品へのRMP適用

- 参考通知
  - 「医薬品リスク管理計画の策定について」(平成24年4月26日付薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号(平成25年3月4日付薬食審査発0304第1号・薬食安発0304第1号通知、平成29年12月5日付薬生薬審発1205第1号・薬生安発1205第1号通知により一部改正))
  - 「医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用等について」(平成26年8月26日付薬食審査発0826第3号・薬食安発0826第1号)
  - 「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成29年12月5日付事務連絡)等
- 後発医薬品におけるRMP指針の適用範囲
  - 医薬品リスク管理計画書が公表通知に基づき公表されている先発医薬品に対する後発医薬品のうち、「効能又は効果」等が先発医薬品と同一のものの承認申請を行おうとする時点
  - 医薬品の製造販売後において、新たな安全性の懸念が判明した時点
- 様式、提出等の取扱い
  - 策定通知(平成24年4月)の内容を原則適用(承認申請時・承認後の提出等、取扱いが異なる点は別途規定)

後発医薬品への医薬品リスク管理計画(RMP)について説明いたします。

関連通知はスライド、又はPMDAのホームページをご覧ください。後発医薬品におけるRMP指針が適用される範囲については、医薬品リスク管理計画書(RMP)が公表通知に基づき公表されている先発医薬品に対する後発医薬品のうち、「効能又は効果」等が先発医薬品と同一のものの承認申請を行おうとする時点と医薬品の製造販売後において、新たな安全性の懸念が判明した時点があります。

様式、提出等の取扱いに関しては、策定通知(平成24年4月)の内容を原則適用しますが、承認申請時・承認後の提出等、取扱いが異なる点は別途平成26年8月の通知に規定されていますのでご確認ください。

### 有効期間の延長

- コミットメント
  - 承認審査時点で提出された安定性試験実施に関するコミットメントに従い、承認後に長期保存試験を継続するものについては、軽微変更届出による有効期間の延長ができる。

参考通知:「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号)  
「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」(平成30年3月9日付薬生薬審発第0309第1号・薬生監麻発第0309第1号)

- 継続中の長期保存試験に基づき、承認後に軽微変更届出による有効期間の延長を希望する場合は、承認申請時に提出する添付資料中にその旨を記載した上で、承認申請書に安定性試験継続中である旨を記載すること。

有効期間の延長について説明いたします。

生物学的製剤等を除き、承認審査時点で提出された安定性試験実施に関するコミットメントに従い、承認後に長期保存試験を継続するものの中で、PMDAとの合意が得られた場合は、軽微変更届出による有

効期間の延長が可能です。継続中の長期保存試験に基づき、承認後に軽微変更届出による有効期間の延長を希望する場合には、添付資料にその旨を記載するとともに、申請書に安定性試験継続中である旨を記載してください。

### 共同開発①(同時申請)

- 留意点
  - 共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、共同で資料を提出しているため、FD申請書の【添付資料の有無】は「有り」となり、手数料コードはGBA(書面適合性調査「有り」)となる。
  - 書面適合性調査の送付書は、資料を作成した共同開発グループの構成員から提出し、全ての構成員の販売名及びシステム受付番号を記載する。他の構成員からの提出は要さないが、他の構成員は共同開発グループの構成員より提出する旨を記載した回答書を提出すること。
- 添付資料
  - 証明書類、その他の資料の一部は、構成員の一人が各構成員分まとめて提出するか、各構成員がそれぞれ提出する。
    - 共同開発契約書(写)
    - 薬機法施行規則第43条に適合する旨の陳述書
    - 製造販売業許可証(写)・製造業許可証(写)
    - MF利用に関する契約書(写)・MF登録証(写)
    - 特許に関する資料
    - 再審査に係る念書(再審査結果未公示の場合)

このスライドは同時申請を行う場合の共同開発に係る留意点を記載しています。証明書類、その他の資料の一部は、構成員の代表者が各構成員分まとめて提出するか、各構成員がそれぞれ提出してください。

### 共同開発②(小分け)

- 製造委託(小分け)
  - 既承認製剤(親)と原薬、製剤処方、製造所が同一(又は範囲内)で、実質的に同一の製剤であるもの。
  - 包装・表示工程等の一部の製造工程が親と異なる場合を含む(一部製造委託)。
- 添付資料
  - 親の承認書(写)、添付資料(写)(一部変更承認申請を含む)、軽微変更届出(写)、親との共同開発(製造委託)に係る契約書(写)
  - 実測値(一部製造委託の場合)
- 適合性調査
  - 書面適合性調査は、一部製造委託の場合に必要である。
  - GMP適合性調査は、原則、必要である。
- 親が一部変更承認申請中の取扱い
  - 効能・効果、用法・用量は親の一変内容を反映して申請できる。
  - その他の一変内容は、原則、反映しない。親の承認後に対応する。

このスライドには後発医薬品の製造委託、いわゆる小分け製造に係る留意点を記載しています。こちらについても例年通りの内容であるため、テキストをご確認ください。

### 添付文書案①

- 薬機法(平成26年11月25日施行)により添付文書の届出及び公表が義務化
  - 申請時には添付文書案に加え、以下の資料を併せて電子媒体で提出することが望ましい。
    - ①新規及び用法・用量、効能・効果の一部変更承認申請
      - 先発品の添付文書と記載が異なる箇所を囲んだもの
      - 先発品の添付文書との異同対照表
    - ②その他(処方変更、貯法変更等)の一部変更承認申請
      - 既存の添付文書からの変更箇所を囲んだもの
      - 既存の添付文書との異同対照表

薬機法により添付文書の届出及び公表が義務化となりました。それに伴い、申請時には添付文書案に加え、このスライドに記載している資料を電子媒体にて提出するようご協力お願い致します。

### 添付文書案②

- 用法・用量について、先発の添付文書上の記載と実際に承認を受けた内容の記載が異なる場合、原則「承認を受けた内容」で記載すること。
- 適正使用上、特定の情報を確認することとされているものについては、先発医薬品の添付文書等の「臨床成績」の該当箇所を修正せず引用すること。
- 薬効・薬理について、記載すること。
- 審査にて確定した添付文書とは異なる添付文書案で届出がなされることがないよう、留意すること。
- 先発医薬品の添付文書において、他剤と配合した際の安定性、調製後の安定性等に関する規定がある場合、申請製剤でも同様の規定が可能であることを示す試験成績を取得しておくこと。

添付文書案作成にあたっては、こちらに記載した内容に留意してください。なお、「後発医薬品の添付文書等における情報提供の充実について」に示されているとおり、適正使用上、特定の情報を確認することとされているものについては、先発医薬品の添付文書等の「臨床成績」の該当箇所を修正せずに引用してください。また、先発医薬品の添付文書において、他剤と配合した際の安定性、調製後の安定性等に関する規定がある場合、申請製剤でも同様の規定が可能であることを示す試験成績を取得しておくよう留意してください。

## 添付文書案③

### ■ 新記載要領

- 新記載要領は平成31年4月1日より適用される。
  - 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」  
(平成29年6月8日付薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)
  - 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」  
(平成29年6月8日付薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知)
- 効能・効果又は用法・用量の虫食い等、先発医薬品と記載が異なる場合は、「医療用医薬品の添付文書等の新記載要領に基づく改訂相談の実施時期について」(平成30年4月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡)に則り、対応を検討しておくこと。

66

新記載要領については平成31年4月1日より適応されますが、先発医薬品が改訂前の場合は旧記載要領に基づく添付文書で申請をしても差し支えありませんので、最新の通知及び事務連絡を確認の上、適切に対応するようにしてください。

## 書面適合性調査資料の信頼性について

### ■ 申請資料データ等の信頼性が確認できず照会を行った事例

- 規格を逸脱した測定値があることを添付資料に記載していなかった。
- 複数回測定した平均値をあたかも1つの測定値のように記載していた。
- 規格及び試験方法とは異なる試験条件で測定されていた。

67

書面適合性調査資料の信頼性について、近年、照会を行った事例として、実測値又は安定性試験成績において、規格外の測定値が認められたにもかかわらず、その事実を添付資料に記載せず、平均値のみを記載したケースがありました。

また、複数回測定して得た平均値をあたかも1つの測定値のように記載し、平均値であることが容易に解らないケースがありました。

さらに、FD申請書の試験方法と異なる方法で測定した結果が記載され、試験方法が異なる旨が添付資料に明記されていないケースがありました。

このような不適切な申請資料を作成しないよう、十分に留意してください。

## 輸出証明に関する留意点①

### ■ 製剤単位の記載

- 「輸出用医薬品等の届出の取扱いについて」(平成20年11月11日付薬食審査発第1111001号審査管理課長通知)記2.(2)に基づき簡略記載で申請する場合、証明書の成分及び分量として、1製剤単位を記載するには、製造販売承認書の【成分及び分量又は本質】のテキスト欄に1製剤単位が記載されている必要がある。  
例) 製造販売承認書に製剤単位(1錠)がない場合は、「Per 〇mg」での発給になり「Per one tablet (〇mg)」での発給は認められない。

### ■ 輸出用名称

- 各申請書及び証明書の輸出用名称は、輸出届に記載されている名称と統一して記載すること。なお、全角及び半角の区別はされないが、大文字、小文字及びスペースは区別されるため、留意すること。

68

次に、輸出証明における発給申請時の留意点について説明いたします。

はじめに製剤単位の記載について、平成20年11月11日付薬食審査発第1111001号通知記2.(2)に基づき簡略記載で証明書を発給申請する場合、証明書の成分及び分量として、1製剤単位を記載するには、製造販売承認書の【成分及び分量又は本質】のテキスト欄に1製剤単位が記載されている必要があります。

例えば、製造販売承認書の【成分及び分量又は本質】のテキスト欄に1製剤単位として1錠との記載がない場合、証明書の成分及び分量として、「Per one tablet (〇mg)」との証明書の発給は認められず、「Per 〇mg」での発給となります。

また輸出用名称について、各申請書及び証明書の輸出用名称は、輸出届に記載されている名称と統一して記載してください。

全角、半角の区別はされませんが、大文字、小文字及びスペースは区別されるため、輸出届と統一されていない場合は、照会の対象となりますのでご留意ください。

なお、輸出届にない輸出用名称の記載が必要な場合は、予め変更届にて対応する必要があります。

## 輸出証明に関する留意点②

### ■ 証明書の発給対象

- 証明書の対象は輸出先国等の要求により輸出される医薬品(又は医薬部外品)であるため、日本国から輸出されない医薬品(又は医薬部外品)は証明書の発給対象外である。
- ただし、日本国から輸出されない医薬品(又は医薬部外品)であっても、「医薬品製剤証明書等の発給について」(平成26年6月4日付薬食審査発0604第3号通知)及び「輸出以外の医薬品製剤証明書の発給について」(平成26年6月26日付事務連絡)に基づく場合は証明書の発給対象となる。  
※様式5-1、8-1を使用しての申請にあっても誓約書を添付すること。その際、誓約書文頭の医薬品製剤証明書に「等」を付すこと。

《問い合わせ窓口》

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 許可管理係

69

続いて証明書の発給対象について、日本から輸出されない医薬品等は証明書の発給対象外となることに留意してください。これは製剤証明書、製造販売承認内容、製造販売届出内容、輸出届出内容等、すべての証明書が該当します。ただし、日本国から輸出されない医薬品であっても、平成26年6月4日付薬食審査発0604第3号通知「医薬品製剤証明書等の発給について」及び平成26年6月26日付事務連絡「輸出以外の医薬品製剤証明書の発給について」に基づく場合は証明書の発給対象となります。また様式5-1、8-1を使用しての申請にあっても誓約書を添付し、その際、誓約書文頭の医薬品製剤証明書に「等」を付してください。

## 輸出証明に関する留意点③

### ■ 承認・添付文書等証明確認調査申請書の記載について

- 発給申請書の注意書きに準じて記載すること。

### ■ 製造所の情報を証明書に記載する場合の申請書の記載

- 様式5-1、8-1等の証明書に製造所の名称及び所在地を追記する場合、各申請書に製造所の名称及び所在地を記載すること。
- ◆ 承認・添付文書等証明確認調査申請書→製造所等の名称、製造所等の所在地欄に記載
- ◆ 発給申請書→製造所等の名称、製造所等の所在地欄に記載  
備考欄には製造業の許可番号及び許可年月日を記載

※ただし、証明事項は1つしか選択できない。

※相手国からの要望等により適宜、証明書に製造業の許可番号を追記できる。

70

承認・添付文書等証明確認調査申請書は、発給申請書の注意書きに準じて記載してください。製造所の情報を証明書に記載する場合について、様式5-1、8-1等の証明書に製造所の名称及び所在地を追記する場合、各申請書にも同様の記載が必要となります。通知改訂に伴い、記載箇所は、承認・添付文書等証明確認調査申請書、発給申請書ともに製造所等の名

称及び所在地欄に変更となりました。また、発給申請書の備考欄には製造業の許可番号及び許可年月日の記載が必要となります。

ただし、いずれの申請書も証明事項のチェック項目は1つしか選択できないため、製造業の許可の項目ではなく、目的とする証明事項の項目にチェックしてください。

また、相手国からの要望等により証明書に製造業の許可番号を追記することが可能です。

## 3. 相談制度

71

続いて、PMDAが行う相談制度について説明いたします。

### 後発医薬品の対面助言

(簡易相談、治験相談、軽微変更届事前確認相談、事前面談)

### ■ 関連通知等

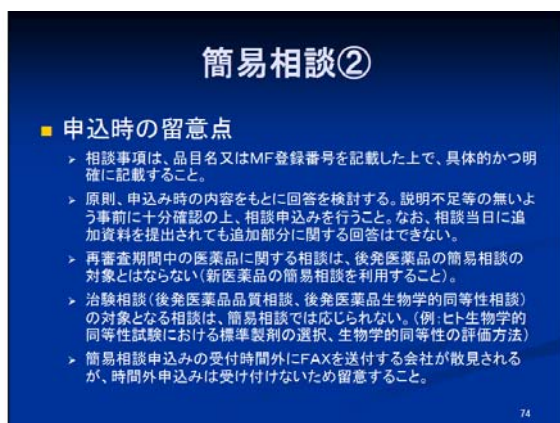
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について(平成24年3月2日付薬機発第0302070号)(平成30年6月1日一部改正)
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について(平成26年11月21日付薬機発第1121002号)(平成30年3月30日一部改正)
- 令和元年度下半期における後発医薬品の相談制度試行に係る日程調整依頼書の受付方法等について(令和元年7月9日薬機審長発第0709005号)

72

対面助言についてはこちらの関連通知をご確認ください。



まず、簡易相談について、従来と特に変更はございませんので、後ほどテキストをご確認ください。



こちらのスライドには、後発医薬品の簡易相談の申込時の留意点を挙げております。

相談事項は、品目名又はMF登録番号を記載した上で、具体的かつ明確に記載してください。

原則、申込み時の相談内容をもとに回答を検討するため、説明不足等の無いよう事前に十分確認の上、相談申込みを行っていただきますようお願いいたします。なお、相談当日に追加資料を提出されても追加部分に関しては回答致しません。

相談事項が簡易相談の対象範囲であるか、よくご確認の上お申し込みください。なお、申請中の品目に関しては、簡易相談を受けられませんのでご注意ください。また、治験相談に該当する相談内容は簡易相談ではお答えできませんので、ご注意ください。簡易相談申込みの受付時間外にファックスを送付する会社が散見されますが、時間外申込みは受け付けられないため留意してください。



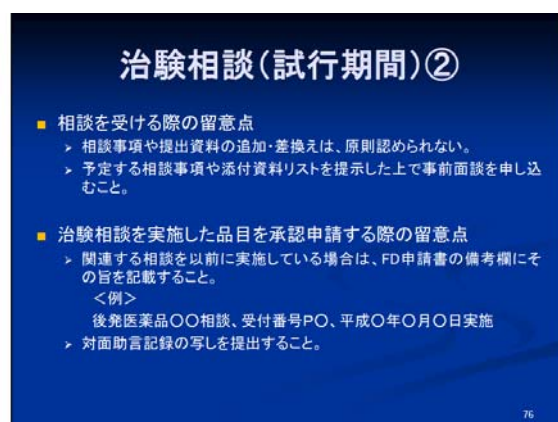
次に、治験相談についてご説明いたします。

平成 24 年 1 月より、後発医薬品の治験相談を試行的に実施しています。

現在、申し込まれた相談には可能な限り対応しております。しかし、多数の治験相談の申込みがあった場合には、やむなく後発品に関する相談制度の日程調整依頼書の受付方法の通知に基づき、優先順位を決定し、相談の可否を判断させていただきます。治験相談を申し込む際には、必ず事前面談にて相談の要否や相談資料等についてご確認ください。

事前面談及び治験相談の受付方法等についてはPMDA のホームページをご確認ください。

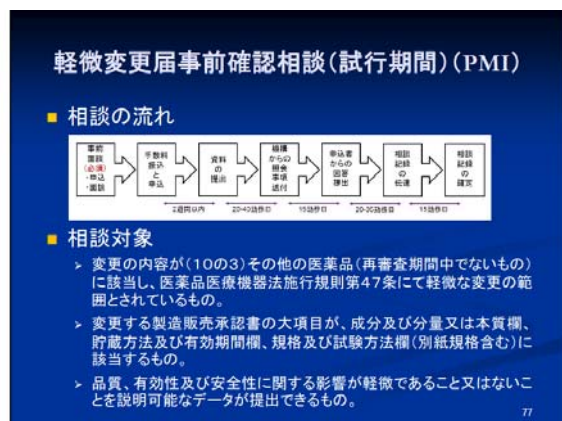
また、本年 6 月実施分より、各相談実施月につき、1 社あたり生物学的同等性相談、品質相談の各 1 件、合計 2 件までの相談の受付を開始しております。なお、スライドには記載しておりませんが、販売名の妥当性については、医薬品手続相談で相談可能です。なお、治験相談は、承認申請中の品目に係る相談には応じられないので、ご注意ください。



治験相談における留意点ですが、資料提出後から

対面助言までの時間は限られるため、資料提出後は相談事項の追加・変更等は原則認められません。事前面談で予め相談事項の整理等を行いますので、事前面談申込み時には、治験相談で予定する相談事項や添付資料リストの提示をお願いいたします。

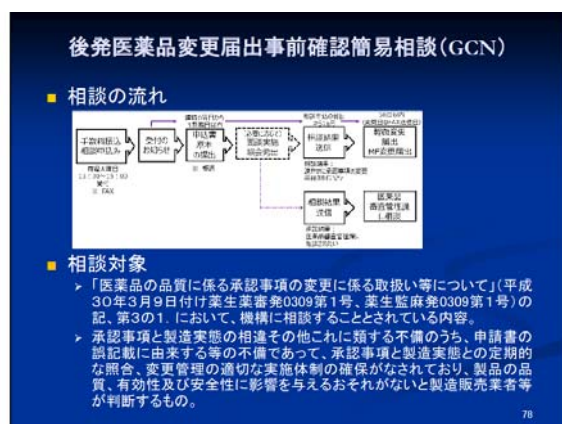
治験相談を実施した品目を承認申請する際は、FD申請書の備考欄にその旨を記載し、記録の写しを添付資料として提出してください。



続いて、軽微変更届事前確認相談についてご説明いたします。

本相談は、軽微変更届出事項への該当性に関して、事前のデータ評価が必須となる事案に対する相談です。

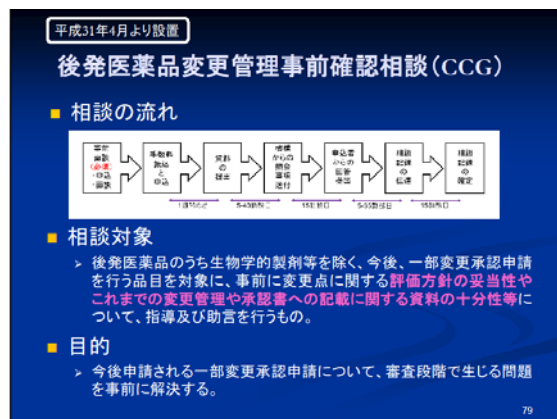
相談の流れ及び相談対象はこちらに示した通りですが、関連通知や手順の詳細については、PMDAのホームページをご覧ください。なお、相談申込みに先立ち事前面談が必須となりますのでご注意ください。



昨年4月より実施しております、後発医薬品変更届出事前確認簡易相談についてご説明いたします。

承認事項と製造実態の相違等に関する不備のうち、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがないと製造販売業者等が判断するものが対象となる相談です。

相談結果が「軽微変更届出により速やかに手続きを行う事」とされた場合、軽微変更届を30日以内に行っていただく必要があります。



本年4月より実施しております、後発医薬品変更管理事前確認相談についてご説明いたします。

今後、一変申請を行う品目を対象に、事前に変更点に関する評価方針の妥当性やこれまでの変更管理や承認書への記載に関する資料の十分性等について、指導及び助言を行う相談です。

相談の流れ及び目的はこちらに示した通りですが、詳細は機構ホームページをご覧ください。



最後になりますが、その他として、お伝えしたいことがございます。

## リスク管理に関する留意点

■ FAX誤送信防止にご協力を！

システム上、申請者の皆様に入力いただいたFD上の【連絡先】FAX番号にそのまま、FAXが自動送信されます。FAX番号が変更されたら早急に申請中のリスト(受付番号、販売名、審査担当者等を含む)とともに書面で連絡をお願いします。

社屋移転等での住所変更時には、ご連絡いただいた変更後のFAX番号を当部にて再入力しているものの、FD差換え時に上書きされます。  
誤って変更前のFAX番号のまま差換えを行うと、その後のFAX誤送信になります。

皆様の大切な企業情報を守るためにも、誤送信に対して、複数の対策を講じておりますが、

**そもそも申請内容の間違いはあってはならないことです。**  
申請時・差換え時の提出前に、十分に【連絡先】FAX番号の誤りがないか再確認してください！

81

毎回のことではありますが、リスク管理に関するお願いです。

照会事項を送付する際には、当部にて FAX 番号を確認後、送信しておりますが、FD 差換え時に FAX 番号が誤っていた場合は、FD 上の誤った番号で上書きされてしまうため、その後の FAX 誤送信の原因になります。

皆様の大切な企業情報を守るためにも、誤送信に対して、この他にも複数の対策を講じておりますが、そもそも申請内容の間違いはあってはならないことです。

申請時・差換えの提出時には、【連絡先】FAX 番号に誤りが無いか再確認をお願いいたします。

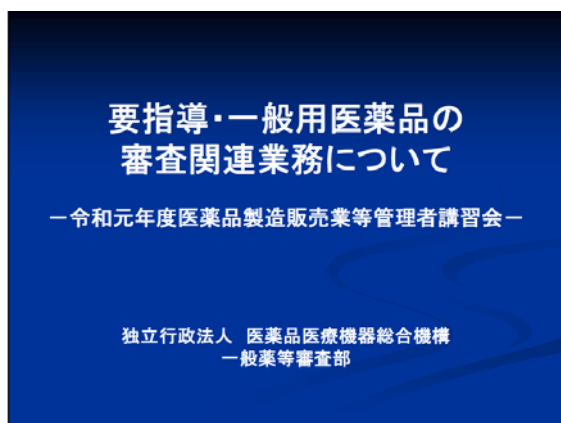
ご清聴ありがとうございました。

82

医療用後発医薬品の審査関連業務についての説明は以上です。

## 6-3. 承認申請の記載に関する注意事項

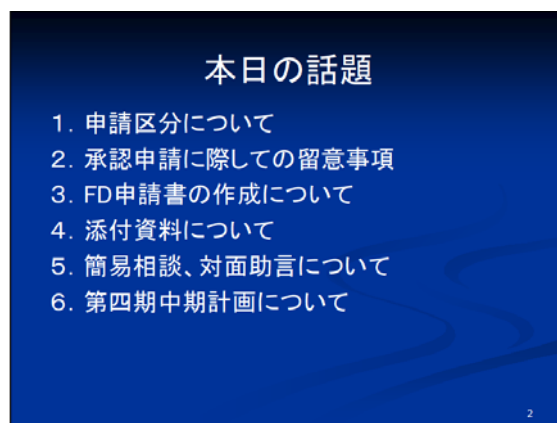
医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部



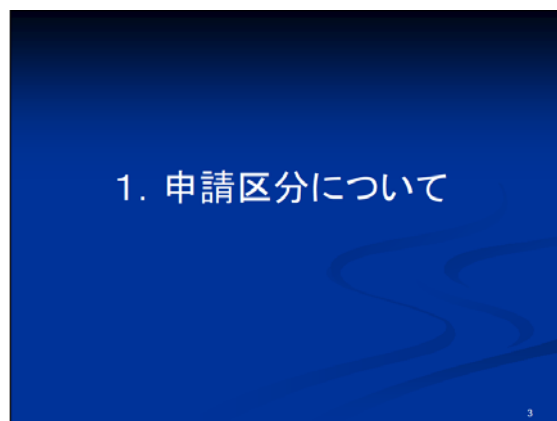
私からは要指導・一般用医薬品の審査関連業務について説明をいたします。

迅速かつ適切な審査のために毎回申請資料の確認をお願いしておりますが、現在も記載漏れ、誤記載、添付資料の不足等が多く見受けられます。本日の内容をご確認の上、申請時に資料の不備がないよう十分にご注意ください。特に、申請書のFAX番号に間違いがある場合、情報漏洩につながりかねません。申請前、差換え前には必ずご確認をお願いします。またリスク管理のため、初回照会前にFAX番号の確認を行っておりますので、ご協力の程よろしく申し上げます。

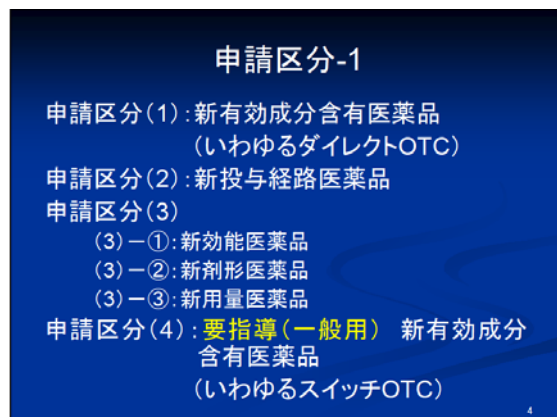
なお、申請書の担当者の連絡先は、承認から数年経った際でも連絡の取れる固定電話の番号にしてください。やむを得ず、携帯電話の番号を連絡先に設定し、PMDAからの問合せに対応できなかった場合には速やかに折り返しの電話をいただく等のご対応のほど、よろしくお願いいたします。



本日の話題はここに示した6点です。



ここからは、申請区分について説明いたします。



こちらのスライドは区分1～4までを示しています。

**申請区分-2**

申請区分(5)

- (5)－①: **要指導(一般用)** 新投与経路医薬品
- (5)－②: **要指導(一般用)** 新効能医薬品
- (5)－③: **一般用(要指導)** 新剤形医薬品
- (5)－④: **一般用(要指導)** 新用量医薬品

申請区分(6): **一般用(要指導)** 新配合剤

申請区分(7)

- (7)－①: 類似処方一般用配合剤
- (7)－②: 類似剤形一般用医薬品

申請区分(8): その他の一般用医薬品  
(製造販売承認基準品目等)

こちらのスライドは区分5～8までです。

**配合剤の申請区分**

■ 配合剤の申請区分

平成28年6月24日付事務連絡Q&A2に従い、複数の区分にまたがる場合は、最も上位となる区分が申請区分となるが、申請区分(6)以下の留意点については以下の通り。

- (1) 第一類又は第二類医薬品成分の組合せが既承認品目と異なる製剤: **申請区分(6)**
- (2) (1)に該当しない場合で「薬効に直接関わる成分」同士、又は「薬効に直接関わる成分」と「作用緩和で薬効に直接関わらない成分」の組合せが既承認品目と異なる製剤: **申請区分(7)－①**
- (3) 上記以外: **申請区分(8)**
  - ①有効成分の組合せが既承認品目と同一である品目
  - ②「作用緩和で薬効に直接関わらない成分」の組合せのみが既承認品目と異なる品目
  - ③承認基準適合品目

配合剤の申請区分に関する考え方について説明いたします。

リスク分類において第一類及び第二類に該当する成分の組合せが既承認品目と少しでも異なる場合、区分(6)に該当します。

区分(6)に該当しないもののうち、「薬効に直接関わる成分」同士、又は「薬効に直接関わる成分」と「作用緩和で薬効に直接関わらない成分」の組合せが既承認品目と異なる製剤が区分(7)－①に該当します。なお、「作用が緩和でない成分」は、申請区分の考え方では「薬効に直接関わる成分」と同等の扱いとなります。

区分(8)は今申し上げたものの以外の製剤となります。つまり、有効成分の組合せが既承認品目と同一である製剤、「作用緩和で薬効に直接関わらない成分」同士の組合せのみが既承認品目と異なる製剤、承認基準適合品目が該当します。

なお、「組合せ」とは、配合量を含めた組合せですのでご注意ください。

スライドの上部に記載してありますが、これらの条件に適合する場合であっても、新たに配合する成分によっては区分(6)より上位に該当する可能性もあります。複数の区分にまたがる場合は、最も上位となる区分が申請区分となりますが、添付資料については各々の区分において必要とされる資料が求められます。

以上、判断に迷う場合は、簡易相談を活用し、事前に区分をご確認ください。

**剤形の考え方**

- 医療用医薬品においても「新剤形医薬品」として取り扱われるものは、申請区分(3)－②に該当する。
- 徐放化等により既承認の医薬品(医療用・一般用)と放出に関わる薬剤学的な特性が異なる製剤を申請する場合、申請区分(3)－②又は(5)－③に該当する。
- 徐放化等により既承認の一般用医薬品と放出に関わる薬剤学的な特性も含めて同一で、溶出性・薬物動態が同等である製剤を申請する場合、申請区分(7)－②に該当する。
- 平成28年6月24日付事務連絡のQ&A7における、【剤形の相違が軽微と見なせる例】の外用剤の記載は、一般外用剤の例であり、他の外用剤(耳鼻科用剤、眼科用剤、歯科口中用剤等)に適用されるものではない。

次に、剤形の考え方について、説明いたします。

前提として、医療用医薬品においても「新剤形医薬品」として取り扱われるものは、申請区分(3)－②に該当します。

既承認の医療用及び一般用の徐放性製剤と、成分・分量、用法・用量、効能・効果が同一であっても、放出に関わる薬剤学的な特性が異なる製剤を申請する場合、申請区分は(3)－②又は(5)－③に該当します。判断に迷われる場合は相談をご活用ください。また、既承認の一般用医薬品と、放出に関わる薬剤学的特性も含めて同一であり、溶出性・薬物動態が同等である製剤を申請する場合、申請区分は(7)－②に該当します。

また、平成28年6月24日付事務連絡のQ&A7における【剤形の相違が軽微と見なせる例】の外用剤の記載は、一般外用剤の例であり、他の外用剤には適用されるものではありませんのでご注意ください。

## 添付資料の留意点

- 承認申請に際し添付すべき資料の範囲については申請区分ごとに示されていますが、あくまで目安と考えていただきたい。当然のことながら、一般的には添付不要とされていても個別の審査において必要と判断されれば、提出を求めることがある。なお、審査を迅速に進める上で有用な資料については申請時に積極的に提出されたい。
- 添付すべき資料が添付されておらず審査を継続できない事例がある。

※関連通知  
平成26年11月21日付薬食発1121第2号「医薬品の承認申請について」

承認申請に際し添付すべき資料の範囲については申請区分ごとに示されていますが、あくまで目安であることにご留意ください。なお、審査を迅速に進める上で有用な資料は積極的にご提出いただきますようお願いいたします。

申請時点において添付すべき資料が添付されておらず、審査が継続できない事例がございます。資料に不足がないか十分確認の上、ご提出をお願いいたします。

## 配合剤の添付資料-1

- 申請区分(6)  
臨床試験が必要
- 申請区分(7)－①  
1)「薬効に直接関わる成分」どうしの組合せが異なる製剤
  - ・当該成分が**同種の薬理作用**である場合  
→ 臨床試験が必要
  - ・当該成分が**異種の薬理作用**である場合  
→ 薬理作用の増強がないことを示す客観的なデータが必要

次に、配合剤の添付資料について説明いたします。

区分(6)は、比較的高いリスク成分の新規配合剤であるため、臨床試験が必要です。この区分では、特に配合意義を明確に示す必要があります。

区分(7)－①で「薬効に直接関わる成分」どうしの組合せが異なる製剤では、当該成分が同種の薬理作用である場合は、臨床試験が必要となります。当該成分が異種の薬理作用である場合は、薬理作用の増強がないことを客観的なデータにより示すことが必要となります。

## 配合剤の添付資料-2

- 申請区分(7)－①（続き）  
2)「薬効に直接関わる成分」と「作用緩和で薬効に直接関与しない成分」の組合せが異なる製剤  
→ 配合の妥当性に関する説明が必要
- 申請区分(8)  
同一処方又は有効成分ごとの組合せを示した前例一覧表の添付が必要

区分(7)－①で「薬効に直接関わる成分」と「作用緩和で薬効に直接関与しない成分」の組合せが異なる製剤では、資料概要のイ項等で、配合の妥当性に関する説明が必要です。昨今、「承認基準で類似した配合実績がある」等の簡易な説明がされるのみで、配合意義が十分に説明されない申請が多く見受けられます。そういった説明では審査に時間がかかりますし、承認に至ることが困難な場合もありますので、十分にご留意ください。

また、区分(8)では、同一処方又は有効成分ごとの組合せを示した前例一覧表を提出する必要があります。

## 申請時に添付する前例一覧表

- 申請時には、**前例一覧表を必ず添付**していただきたい。  
※なお、申請区分に係る簡易相談の場合も同様。
- 前例一覧表作成の際には、特に以下の点に注意されたい。
  - 各有効成分のリスク区分を記載すること。製剤のリスク区分は記載しないこと。
  - 効能・効果、用法・用量は、順序等も含め、省略せず正確に記載すること。
  - 貼付剤の場合、膏体中濃度の他に単位面積あたりの量を記載すること。
  - 生薬・漢方エキスの場合、原生薬換算量を記載すること。
  - 承認基準が制定されている薬効群の場合、基準内の配合量や組合せは前例があるものとして取り扱うこと。

審査を円滑に進めるためにも、申請時には、次のスライドに示すような前例一覧表を必ず添付してください。

なおその際、各有効成分のリスク区分を忘れずに記載してください。但し、製剤のリスク区分は不要です。また、承認基準が制定されている薬効群では、基準内の配合量・組合せは基準を示すことで差し支えありません。承認基準から外れる点について前例を示してください。

前例一覧表(例)					
1日量(1回量)					
剤形	リスク区分	申請製剤	前例1	前例2	前例3
錠剤		錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
有効成分A	第二類	2g(1g)	—	2g(1g)	2g(1g)
有効成分B	第二類	2g(1g)	2g(1g)	2g(1g)	—
有効成分C	第三類	2g(1g)	2g(1g)	—	2g(1g)
効能・効果		〇〇、××			△△
用法・用量		1回〇錠 1日2回服用する。ただし、服用間隔は……			1回〇錠 1日2回服用する。ただし、服用間隔は……

※上記の例では、承認基準を示すことで、前例1は記載不要。

申請区分前例一覧表の記載例です。

申請時だけでなく、簡易相談等でも前例を示す場合はこのような表をご提出ください。

承認前例に関する留意点	
■ 製造販売承認基準、新指定・新範囲医薬部外品(OTCから移行した品目に限る)は前例とみなす。	
■ ビタミン含有保健薬、生薬主薬保健薬(ニンジン主薬製剤)に限り、本薬効群におけるそれぞれの有効成分の配合量の前例が示されれば、組合せによらない。	
■ ビタミン含有保健薬、生薬主薬保健薬(ニンジン主薬製剤)に限り、ビタミン含有保健剤製造販売承認基準(新指定医薬部外品)の配合量も前例として取り扱う。前例一覧表において、基準を示すこと。	

承認前例となるものについて、1点目に示すとおり、医薬部外品は、OTCから移行した品目に限り前例として取り扱いますので、ご注意ください。

ただし、ビタミン含有保健薬や生薬主薬保健薬に限り、元々医薬品であった新指定医薬部外品の「ビタミン含有保健剤製造販売承認基準」の配合量も前例として取り扱いますので、前例一覧表において、基準を示すようにしてください。

承認前例とならないもの	
■ 基本方針(昭和42年9月13日付薬発第645号)制定前に承認になった品目(承認番号が医療用(AM)と一般用(AP)に分かれていない)及びその代替新規品目。	
■ 医薬部外品。(OTCから移行した品目を除く。)	
■ 迅速審査で承認になった品目。	
■ 承認基準のある薬効群で基準制定前に承認された品目(鎮痒消炎薬を除く)。	
■ 上記に該当しない品目でも、現在の審査水準等からみて妥当でないものは、前例とはみなせない場合がある。	

次に、承認前例とならないものについて説明いたします。

基本方針制定前に承認になった品目及びその代替新規品目、OTCから移行した品目を除く医薬部外品、迅速審査で承認になった品目、鎮痒消炎薬以外の承認基準のある薬効群で基準制定前に承認された品目は、承認前例として取り扱えません。特に代替新規で新たに承認番号を取得した品目は、承認年月日が新しくても、元の承認が基本方針制定前のものであれば前例として取り扱えませんのでご注意ください。

その他、現在の審査水準等からみて妥当であると判断できないものは前例としてみなされないことがあります。

2. 承認申請に際しての留意事項	
------------------	--

次に、承認申請に際しての留意事項について説明いたします。

## 新規性の高い配合剤の申請

配合剤を申請する場合には、その確固とした理由をデータ等で明確に示す必要があり、配合意義が認められなければ承認に至るのは困難である。

- 新規性の高い配合剤を申請する場合、その成分を組み合わせる意義について、十分に説明する必要がある。
- 有効性が高く安全性に対しても慎重な配慮が求められる成分に、新たな成分を組み合わせる場合等には、その理由(例えば既存製剤を上回る有効性及び安全性)をデータ等で示す必要がある。
- 例えば一つの有効成分で医療上効能・効果を謳えるにも関わらず、他の成分を配合する場合、その成分が必要ないと判断されれば、安全性に問題がないとしても承認に至るのは困難である。

16

配合剤の申請においては、確固とした配合理由をデータ等で明確に示す必要があります。

1ポツ目のとおり新規性の高い配合剤を申請する場合や、あるいは2ポツ目のとおり有効性が高く、また安全性に対しても慎重な配慮が求められる成分に、新たな成分を組み合わせる場合等には、例えば既存製剤を上回る有効性及び安全性等をデータ等で示す必要があります。

3ポツ目のとおり、例えば、1つの有効成分で医療上の効能・効果を謳えるにも関わらず、他の成分を配合する製剤の場合、その成分が必要ないと判断されれば、たとえ安全性に問題がないとしても、承認に至るのは困難です。

## スイッチOTC等の申請

- 情報提供を充実し、適正使用を担保するため、チェックシート、販売時に必要な情報提供資料(「薬局・販売店向け情報提供資料」及び「使用者向け情報提供資料」)の充実を求めている。(平成26年11月21日付薬食審査発1121第12号)
- 「使用者向け情報提供資料」については平成17年6月30日付薬食発第0630001号の別添「患者向医薬品ガイドの作成要領」を参考にわかりやすく作成すること。
- 関連通知
  - 平成28年5月20日付薬生審査発0520第1号「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスについて」
  - 平成29年5月19日付事務連絡「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスに関する質疑応答集(Q&A)について」

17

スイッチOTC等においては、情報提供を充実し、適正使用を担保するため、チェックシートや、薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料等の資料の充実を求めています。使用者向け情報提供資料については、「患者向け医薬品ガイドの作成要領」を参考に作成していただきますようお願いします。

特に要指導医薬品の場合は、購入者本人が使用することを確認するなど、チェックシートを工夫して

ください。使用者向け情報提供資料については部会にて厳しく確認されますので、見やすく理解しやすい資料を作成してください。また、部会には、レイアウトも含めてほぼ完成したものを提出できるようご対応をお願いいたします。

なお、添付文書理解度調査について、ガイダンス通知及び質疑応答集が発出されておりますので併せてご参照ください。

## 情報提供資料が必要な品目

- 以下の製剤(現時点)は、同一性有りの場合でも、申請時に先の承認品目と同様の情報提供資料案を提出する必要がある。
  - ミノキシジルを含む製剤
  - ジフェンヒドラミンを含む製剤のうち、「一時的な不眠の次の症状の緩和・寝つきが悪い、眠りが浅い」を効能効果とする製剤
  - 腔カンジダ再発治療薬
  - 口唇ヘルペス再発治療薬
  - ステロイドを含む点鼻剤
  - ソフトコンタクトレンズ(SCL)に適用をもつ一般点眼薬
  - ヘパリン類似物質とジフェンヒドラミンの配合剤

18

こちらのスライドにてお示しする品目では、特に適正使用の確保が重要と考え、再審査又はPMS期間終了後に申請される、先の承認品目と同一性のある品目であっても、先の承認品目と同様に情報提供資料の作成を求めています。なお、お示ししている品目は現時点のものであり、対象となる品目は今後追加される可能性があります。

## 毒薬・劇薬の該当性について

- 審査中に毒薬・劇薬に指定されていることが判明するケースがあるため、その該当性については、申請前に充分確認すること(薬機法施行規則 別表第3 参照)。特に以下の点には注意いただきたい。
  - 有効成分だけでなく、剤形、1個あたりの量などで除外規定されている場合があるため、それらを前例から変更することで毒薬・劇薬に該当する可能性がある。  
例: ラニチジン塩酸塩(錠剤以外は劇薬)、トリメプテンマレイン酸塩(1個あたりトリメプテンとして100mg以下又は20%以下。それを超える場合は劇薬)
  - 一般名ではなく、化学名のみが記載されている場合がある。

19

審査中に毒薬・劇薬に指定されていることが判明するケースがありますので、申請前に必ず確認してください。

## PMS期間中の成分を配合する製剤

- 申請区分はPMS (Post Marketing Surveillance : 製造販売後調査) 期間中の品目の区分と同じとなり、当該品目と同等以上の添付資料が必要である。
- なお、PMS期間中に誤った区分で申請される事例も見受けられることから、手数料令等も確認して適切な区分を選択すること。

20

PMS期間中は、その成分を配合する製剤の申請区分及び手数料は前例と同じとなり、添付資料も前例と同等以上のものが必要となります。

なお、PMS期間は、承認後3年ではなく、原則として製造販売開始後3年ですのでご注意ください。

## 生薬エキスの別紙規格

- 生薬エキスの別紙規格で含量規格、重金属、ヒ素、灰分、酸不溶性灰分の規格が著しく広いものがある。  
→可能な限り品質がよく、均一な製剤を製造できるような努力をするべき。
- 製造工程や製法(抽出溶媒、抽出温度及び抽出時間等)も審査の対象となる。
- 生薬エキスの製法を変更する場合、変更前後で成分の本質に変更がないことを示す資料を提出すること。なお、基原や原生薬換算量等、成分の本質に影響を与える変更は新規申請とすること。
- 水又は30vol%以下のエタノール以外で抽出する場合、その溶媒での承認前例を示すこと。
- 酵素処理して作られたものは、既存の生薬エキスと本質が変化している可能性があるため、新有効成分に該当する可能性がある点に留意されたい。

21

生薬エキスの別紙規格の考え方についてはここに示した通りですので、ご確認ください。特に酵素処理については、新有効成分に該当する可能性があるため注意してください。

## 単味生薬のエキス製剤

- 平成27年12月25日付薬生審査発1225第6号別添「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンス」を参照すること。
- 申請区分は(8)とすること。
- 申請の際は、上記のガイダンスに基づく申請である旨を【備考2】の【その他備考】欄に記載すること。

22

単味生薬のエキス製剤の開発にあたっては、平成27年12月25日付「単味生薬のエキス製剤の製造販売承認基準に係るガイダンス」を参照してください。また、申請の際には、申請書のその他備考欄にガイダンスに基づく申請である旨を記載してください。

## 点眼薬のCLの適用

- 承認基準内の一般点眼薬でSCLの適用を有するものが承認されており、近年他の点眼薬でも、CLの適用を謳う製剤の申請が増えてきている。
- 承認されたそれら製剤が適正に使用されることを確認できるまでは、この範囲を外れる品目の承認審査は慎重に行うべきと考えており、**当分の間はSCLの適応以外は承認基準の範囲内とすること。**
- なお、抗アレルギー、抗菌成分を含む点眼薬で、現在認められている以外のCL適用の申請については、CLの使用自体が原疾患を増悪させる恐れがあるため、承認に至るのは困難と考えている。

23

承認基準内の一般点眼薬でソフトコンタクトレンズの適用を有するものが承認されていますが、他にも、同様の製剤の申請が増えてきています。

しかし、承認された製剤が適正に使用されることが確認できるまで、この範囲を外れる品目の承認審査は慎重に行うべきと考えており、当分の間、ソフトコンタクトレンズの適応以外は一般点眼薬承認基準の範囲内としてください。

なお、抗アレルギー、抗菌成分を含む点眼薬で、現在認められているコンタクトレンズの適用の範囲を外れる申請については、コンタクトレンズの装着自体が原疾患を増悪させる恐れがあるため、承認に至るのは困難と考えています。

## SCL適用人工涙液等の資料

- 各種SCLへの使用が適切であることを証明する資料は、原則として、平成11年3月31日付医薬審第645号通知に示されている**各種レンズ(グループⅠ～Ⅳ)について提出する必要がある。**
- シリコンハイドロゲルレンズについても、同様に資料を提出する必要がある。
- さらに、新たな素材等のレンズが市販されれば、同様の資料を求める可能性がある。

24

各種ソフトコンタクトレンズへの使用が適切であることを証明する資料は、原則として、平成11年3月

31日付審査管理課長通知に示されている各種レンズ（グループⅠ～Ⅳ）について提出する必要があります。

現在は、シリコンハイドロゲルレンズについても、資料の提出を求めています。

### 薬液を担体に含浸させた製剤

- 申請区分
  - 申請品と同一の有効成分及び効能・効果において、初めて担体に含浸させた製剤を申請する場合、申請区分(7)ー②となる。
  - 異なる担体の製剤を新規申請する場合(例えば、脱脂綿→綿棒など)、申請区分(7)ー②となる。
- 担体に含浸させる必要性・妥当性の説明の他、衛生面に問題がないことを説明する必要がある。(開封が繰り返される場合は開封後の安定性も必要)
- 申請書の【成分及び分量又は本質】のテキスト欄に薬液と担体の割合を記載すること。
- 不織布等の貼付可能な担体については、添付文書の用法・用量に関する注意事項として、「患部に貼付しないこと」と記載すること。

次に、薬液を担体に含浸させた製剤についてご説明いたします。申請品と同一の有効成分及び効能・効果において、初めて担体に含浸させた製剤を申請する場合、また、異なる担体の製剤を新規申請する場合は、申請区分(7)ー②に該当しますのでご注意ください。申請の際は、担体に含浸させる製剤とする必要性及び妥当性の説明に加えて、衛生面に問題がないことや、開封が繰り返される場合は開封後の安定性に関しても説明する必要があります。また、こちらに示すとおり、申請書や添付文書の記載にもご注意ください。

### 同等性を検証すべき成分

ミノキシジル及びニコチンのほか、同様のリスクが考えられるものについては、安全性確保等の観点から、ヒトでの同等性を検証する必要があると考え、当分の間、生物学的同等性に関する資料を必要とする。  
(平成26年11月21日付薬食審査発1121第12号)

ミノキシジル及びニコチンの他、同様のリスクが考えられるものについては、安全性確保等の観点から、ヒトでの同等性を検証する必要がある、生物学的同等性に関する資料が必要となります。

### ジクロフェナクナトリウム外用剤 (皮膚透過性亢進に関わる成分を配合する場合)

- メントールによるジクロフェナクナトリウム等の消炎鎮痛成分の皮膚透過性亢進に関する複数の文献が存在することから、メントールを3%を超えて配合する場合、「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成22年11月1日付薬食審査発1101第1号)に準じた資料を提出すること※。  
※ただし、ガイドライン第3章のD水準はC水準として扱うこと。
- メントール以外にも皮膚透過性を亢進する可能性のある成分を配合する場合も同様である。

ここからのスライドでは個々の有効成分についての注意事項を示します。

まず、ジクロフェナクナトリウム外用剤についてです。

メントールがジクロフェナクナトリウム等の消炎鎮痛成分の皮膚透過性を亢進する、という文献が複数存在することから、ジクロフェナクナトリウムにメントールを3%を超えて配合する場合、皮膚透過性の同等性を示す資料を提出することを求めています。

なお、メントール以外にも、皮膚透過性を亢進する可能性のある成分とジクロフェナクナトリウムを配合する場合にも、同様の対応を求める可能性がありますので、ご注意ください。

### ジクロフェナクナトリウム貼付剤

- 安全性確保の観点から、貼付剤(テープ剤・パップ剤)の包装単位は以下を上限とし、【製造方法】欄に上限を記載すること
  - 7×10cmの製剤  
:1袋中最大7枚、1箱中最大21枚
  - 10×14cmの製剤  
:1袋中最大7枚、1箱中最大7枚

ジクロフェナクナトリウムの外用剤のうち、貼付剤については安全性確保のため、包装単位はスライドのとおりとし、製造方法欄に記載してください。

### ジクロフェナクナトリウムテープ剤

- 既承認品目（医療用医薬品を含む）と膏体の成分構成が異なる場合には、放出性、皮膚透過性の同等性を示す資料を求めることがある。不明な点は必要に応じて相談制度を利用されたい。
- 「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成22年11月1日付薬食審査発1101第1号）に準じた資料を提出すること。ただし、以下の点に留意されたい。
  - 作用緩和で薬効に直接関わらない成分を配合する場合、ジクロフェナクナトリウム以外の有効成分は添加物と同様に取扱い、処方変更水準を判定すること。
  - ガイドライン第3章のD水準はC水準として扱う。

29

さらに、ジクロフェナクナトリウムのテープ剤について説明致します。既承認品目と膏体の成分構成が異なる場合には、その相違の度合いに応じて放出性、皮膚透過性の同等性を示す資料を求めることがありますのでご注意ください。その資料はスライドに示したとおりです。

既承認品目との変更水準等、ご不明な点は必要に応じて相談制度をご利用ください。

### ロキソプロフェンナトリウム外用剤-1 （皮膚透過性亢進に関わる成分を配合する場合）

- ジクロフェナクナトリウム外用剤同様、メントールを3%を超えて配合する製剤を申請する場合、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成22年11月1日付薬食審査発1101第1号）に準じた資料を提出すること※。
- ※ただし、ガイドライン第3章のD水準はC水準として扱うこと。
- メントール以外にも皮膚透過性を亢進する可能性のある成分を配合する場合も同様である。

30

ロキソプロフェンナトリウムの外用剤、内服剤は、スライドに示したとおり対応してください。ロキソプロフェンナトリウム外用剤に、メントール等の皮膚透過性亢進に関わる成分を配合する場合の取扱いについては、ジクロフェナクナトリウム外用剤と同様の資料の提出が必要となります。

### ロキソプロフェンナトリウム外用剤-2

- 安全性確保の観点から、包装単位は以下を上限とし、【製造方法】欄に上限を記載すること
- 塗布剤
  - 25gまで
- テープ剤、パップ剤
  - 7×10cmの製剤：14枚まで
  - 10×14cmの製剤：7枚まで

31

安全性確保の観点から、包装単位等はスライドのとおりとし、製造方法欄に記載してください。

### ロキソプロフェンナトリウム外用剤-3

- 安全性確保の観点から、1回量は以下を上限とし、添付文書及びパッケージにその旨記載すること
- 塗布剤
  - 約2gまで（剤形に応じて、使用者が自己判断できるよう具体的に「〇cmまで」等を記載すること）
- テープ剤、パップ剤
  - 7×10cmの製剤：4枚まで
  - 10×14cmの製剤：2枚まで
- パッケージに使用開始日を記載できるようにすること

32

1回量の上限はこちらに示すとおりとし、添付文書及びパッケージに記載してください。また、パッケージには使用者が使用開始日を記載できる欄を設けてください。

### ロキソプロフェンナトリウム内服剤

適正使用推進及び安全性確保の観点から包装単位は12回分までとし、【製造方法】欄に上限を記載すること。

33

ロキソプロフェンナトリウム内服剤の包装単位は、12回分までとし、製造方法欄に上限を記載してください。

## ステロイド口内炎治療薬について

- トリアムシノロンアセトニドを有効成分とする口内炎治療薬では、感染症による口内炎との鑑別ができる必要があることから、添付文書にてアフタ性口内炎がどのようなものであるかを図・写真で示すこと。
- 多発する口内炎は感染症が疑われることを踏まえ、包装単位は大容量を避け、5g以下とし、【製造方法】欄に包装単位の上限を記載すること。

34

トリアムシノロンアセトニドを配合する口内炎治療薬は、感染症による口内炎に使用するとその感染症を悪化させるため、効能・効果に口内炎（アフタ性）と明記し、添付文書にはアフタ性口内炎がどのようなものか分かるような図や写真を示してください。

また、多発する口内炎は感染症によるものであることが疑われるため、大容量の包装単位を避け、申請書の製造方法欄に5gを上限として包装単位を記載してください。

## 口唇ヘルペス再発治療薬

- 【効能又は効果】は一般の使用者が自己判断できる必要があることから、「口唇ヘルペスの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）」とすること。
- 適用部位（口唇部）以外への使用及び長期連用を防止する観点から、包装単位は2g以下とし、【製造方法】欄に包装単位の上限を記載すること。

35

アシクロビル、ピダラビンを配合する口唇ヘルペス再発治療薬については、適用部位である口唇部以外への使用及び長期連用を防止する観点から、包装単位は一般用医薬品の対象となる範囲の口唇ヘルペスの治療1回分で使用すると考えられる2g以下とし、【製造方法】欄に包装単位の上限を記載してください。

## プラノプロフェン含有する点眼剤

- プラノプロフェンを配合する抗アレルギー用点眼剤は、平成20年5月28日、8月28日開催一般用医薬品部会において、アレルギー症状が続き、かつ炎症を伴う場合に使用する製剤という位置付けとなった。
- 添付文書や外箱等に、「アレルギー症状が続き、かつ炎症を伴う方にお勧めします。」と記載し、症状が出る前に使用されることがないように配慮すること。（見やすい位置に記載する等して、使用者に明確に伝わるようにする。）

36

プラノプロフェンを配合する点眼剤は、平成20年の一般用医薬品部会において、既承認のアレルギー薬との使い分けを明確にすべきと議論されたことを踏まえ、「アレルギー症状が続き、かつ炎症を伴う場合に使用する」製剤という位置づけ、即ちFirst ChoiceではなくSecond Choiceと言う位置づけとなりました。そのため、使用者が適切に選択できるよう、添付文書や外箱の見やすい位置に「アレルギー症状が続き、かつ炎症を伴う方にお勧めします」と記載し、花粉飛散前から使用されることがないようにしてください。

## 再差換えの頻発防止について

再差換えが頻発することで業務を圧迫し、他品目の審査の遅延につながるため、以下の点にご留意いただきたい。

- 差換えの内容を十分確認していただきたい。一部未対応、一物多名称への対応忘れで再差換えとなる事例が多い。
- PMDAで審査が終了した品目は、できるだけ早くGMP適合性調査を受けていただきたい。調査申請が行われないまま長期間経過した品目で、その後製造所情報の変更等により申請書の再差換えとなる事例が多い。
- 差換え指示後、製造所の許可年月日の更新がある場合、更新後の日付を記載し差換えを実施することで差し支えない。

37

差換え指示後の変更や、審査終了後の再差換えが頻発することで業務を圧迫し、審査の遅延につながるため、スライドにお示しした点にご留意ください。

差換え時は、対応漏れがないようにその内容を十分確認していただきますようお願いいたします。子品目がある場合、全ての品目で対応したか十分ご確認ください。

PMDAでの審査が終了した品目は、速やかにGMP適合性調査を受けるようお願いいたします。調査申請が行われないまま長期間経過した品目については、そ

の後製造所情報の変更等により承認申請書の再差換えが必要になる事例が多く見られます。このような場合、他部署に既に書類が回っているケースがほとんどであり、そのやりとりにも時間を取られている現状があります。

差換え指示後、製造所の許可年月日の更新がある場合、更新後の日付を記載し、差換えを実施することで差し支えありません。

以上、ご協力のほどお願いいたします。

### 適合性書面調査-1

- 「要指導・一般用医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査の実施手続について」(平成29年3月6日付薬機発第0306053号)が発出され、適合性書面調査の手続きが定められた。
- 本手続きの範囲は申請区分(4)～(8)とする(申請区分(3)－①～(3)－③については本手続きにより実施可能な場合がある)。
- 申請に際して新たに実施した臨床試験は、原則、調査対象とする。
- 調査場所は、原則、PMDAとする。
- 調査前に「新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト(治験依頼者用)」を確認し、必要資料を全て搬入できるよう準備すること。

適合性書面調査については、平成29年3月6日付「要指導・一般用医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査の実施手続について」の通知をご確認ください。新医薬品を除く要指導・一般用医薬品について、申請時に新たに実施した臨床試験は原則、調査対象となり、本通知に基づいて適合性調査を受ける必要があります。ただし、新医薬品のうち申請区分(3)－①～(3)－③の品目については本通知に基づいて実施可能な場合がありますので、詳細は一般薬等審査部までお問い合わせください。調査前に「新医薬品GCP実地調査・適合性書面調査チェックリスト」をご確認いただき、必要資料を全て搬入できるよう準備をお願いいたします。なお、チェックリストはPMDAのホームページにて公開しています。

### 適合性書面調査-2

調査の流れ(概略)

1. 品目の申請  
※新たに臨床試験を実施している場合、申請時点で「適合性あり」の手数料コードを選択すること
2. 調査の日程調整
3. 実施通知書の交付
4. 事前提出資料のPMDAへの提出  
※ウイルスチェックした電子媒体を提出すること
5. 調査の実施
6. 照会事項対応
7. 結果通知書の交付

申請から結果通知書交付までの流れは、スライドにお示した通りです。申請時、新たに臨床試験を実施している場合は「適合性調査あり」の手数料コードを選択し、申請してください。また、事前提出資料は当該通知の別紙2をご確認いただき、ウイルスチェックしたDVD-R等の電子媒体でご提出ください。

なお、1つ前のスライドにも記載しましたが、臨床試験を実施している場合は必ず適合性調査「有」で申請してください。当たり前のことですが、臨床試験を実施する場合、GCPに準拠して実施することが大原則です。改めてご留意いただければと存じます。

### 3. FD申請書の作成について

次に、FD申請書の作成について説明いたします。以降のスライドでは申請書と対応するように、左上にFD申請書の該当箇所を記載しています。

**【手数料】欄**

### 手数料

- 手数料令が改正され、平成31年4月1日より、承認申請等に係る手数料が改訂されている。
- 一物多名称に係る手数料区分が新設され、対応するコードが新たに設定された（GBL、GBM、GBN、GCK、GCL、GCM、GGY、GGZ、GG0、GG1、GG2、GG3）。
- ただし、これらの手数料は、一物多名称品目のうち、①～③の**全ての条件に合致する場合のみ**であるため、留意すること。
  - ① 親品目と子品目の申請者は同一である。
  - ② 子品目は親品目と販売名のみが異なる。
  - ③ 子品目の申請日が親品目の申請日の**1月以内**である。

※関連通知  
「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関係手数料令の一部を改正する政令」（平成31年政令第49号）

41

平成31年4月1日に手数料令が改正され、一物多名称にかかるコードが新たに設定されています。ただし、ここに示す3つの条件全てに合致する場合にのみ使えるコードですので、注意して申請してください。条件に合致しない一物多名称は、添付資料は省略できても、親品目と同額の手数料となります。

**【販売名】欄**

### 販売名

- 既承認品目と同一の販売名は、原則として認められない。
- 代替新規申請の場合も原則として既承認品目と同一の販売名を用いることは避けるべき。  
※ただし次のような場合は差し支えない  
①承認基準に適合させるため、有効成分及び分量の変更を行うが、その医薬品の本来の性格に変更を来さない場合  
②販売していなかった品目について代替新規申請を行う場合
- 申請後の申請者都合による販売名変更は認められない。  
※特段の理由がある場合は審査担当者に相談すること。
- 効能効果等を誇大に表現する名称、医薬品以外（医薬部外品や化粧品等）のものと誤解されるおそれのある名称は認められない。
- 効能・効果等が異なる類似販売名の既承認品目が存在する場合は、使用者に誤解を与えて不適正使用につながるかもしれないよう、販売名の適切性を検討する必要がある。

42

販売名について、既承認品目と同一の販売名は原則として認められません。代替新規申請の場合も、原則として同一の販売名を用いることは避けるようにしてください。

また、販売名は本来申請前に十分検討した上で申請すべきであり、申請後の安易な変更を認めることは審査の公平性の観点から相応しくありません。更に、審査の遅延にもつながりますので、申請後の申請者都合による販売名変更は認められませんのでご注意ください。

なお、効能効果等を誇大に表現する名称や、医薬品以外のものと誤解される恐れがある名称については認められません。

ブランド名を否定するものではありませんが、効能効果が異なる類似販売名の品目が既に存在する場

合、使用者に誤解を与えかねないため、販売名の適切性を検討する必要があります。

**【製造方法】欄**

### 要指導及び第一類医薬品の取扱い

- 平成18年4月27日付薬食審査発第0427002号により、一般用医薬品等に係る原薬（生物学的製剤等に係る原薬及び指定医薬品成分を除く。）の製造場所及び製造方法の変更は、原則として軽微変更届出事項として差し支えないこととされている。
- 上記の取扱い及び旧薬事法における「指定医薬品」の定義を鑑み、**要指導医薬品及び第一類医薬品については、一変申請が必要である。**
  - 「指定医薬品」：厚生労働大臣の指定する医薬品であり、薬局又は一般販売業において薬剤師による取り扱いを必要とし、薬種商販売業においては販売することができない医薬品。現在、旧薬事法における「指定医薬品」の規制区分は廃止されている。
  - 当該成分を含む配合剤の場合、当該成分以外の変更は軽微変更届出として差し支えない。

43

原薬の製造場所及び製造方法の変更は原則軽微変更で差し支えないとされていますが、要指導医薬品及び第一類医薬品については一部変更となります。特に、第一類医薬品については間違えて軽微変更としないようご注意ください。

**【備考2】【その他備考】欄-1**

### FD別紙に関する記載

- **FD別紙**（外字表、新旧対照表等）がある場合、**必ずその旨記載**すること。
  - 【添付ファイル情報】【別紙ファイル名】に、全ての別紙のPDFを登録すること。
- **別添**（業許可証、理由書、製造工程図、規格及び試験方法に関する資料、安定性に関する資料、承認基準との対比表等）の添付に関する記載は不要であるため、**記載しないこと。**
  - 【添付ファイル情報】【添付資料ファイル名】に、以下別添のPDFを登録すること。
    - ・原薬転用の理由書
    - ・顔末書
- スライド52も参照のこと。

44

FD申請書の別紙がある場合、【備考2】の【その他の備考】欄に、外字表及び新旧対照表等の別紙等がある旨を記載してください。また、【添付ファイル情報】【別紙ファイル名】にPDFファイルも登録してください。

なお、別添である業許可証、転用の理由書、製造工程図、規格及び試験方法に関する資料、安定性に関する資料、承認基準との対比表の添付に関する記載は不要です。

なお、別紙及び添付資料の詳細については後のスライ52でも触れますので、そちらも参照してください。

## その他留意事項-1

- 一物多名称の新規申請で「親」と異なる事項が承認された後、「親」の承認内容を合わせる際、当該事項が軽変の範囲を逸脱する場合には必ず一変申請を行うこと。一物多名称で承認されたことをもって、「親」での変更を軽変で対応することは認められない。
- 「親」の申請中に、その一物多名称が申請され、申請日が「親」と1ヶ月以上離れている場合、原則同時審査は行わない。
  - 【その他備考】欄に、親の申請日や販売名を記載し、多名称品であるため添付資料を省略する旨を記載すること。
  - 【一物多名称】コードを設定すること。

45

一物多名称の新規申請で親品目と異なる事項が承認された後、親品目の承認内容を合わせる際、当該事項が軽微変更の範囲を逸脱する場合には必ず一変申請を行ってください。一物多名称で承認されたことをもって、親品目での変更を軽微変更届で対応することは認められませんので、ご注意ください。

また、親品目の申請中に一物多名称品が申請された際の取扱いについては、申請日が1ヶ月以上離れている場合、原則同時審査は行いませんのでご注意ください。申請の際には、スライドにお示したような点にもご注意ください。

## その他留意事項-2

- 同一審査担当者が審査を担当する方が効率的であると申請者が考えた複数の申請製剤について、以下の条件を満たす場合、同一審査担当者が審査を担当することを検討する。
    - 同一申請日である。
    - 該当する全ての申請製剤の【備考2】欄に同一の審査担当者に審査を実施してほしい旨とその理由が記載されている。(差換え時までには削除すること。)
- ※条件を満たさない時や、条件を満たしていても一般薬等審査部の判断で複数の担当者が審査を行う場合がある。

46

同一審査担当者が審査を担当する方が効率的であると思われる複数の申請について、こちらの条件を満たす場合、今後、同一審査担当者が審査を担当することを検討することとしましたのでご連絡いたします。

なお、条件を満たしていても、当部の判断で複数の担当者になることもありますのでご了承ください。また、なぜ同一審査担当者にならなかったのか等の照会にご遠慮ください。

## 記載整備チェックリスト

平成27年5月18日付薬機般発第150518001号に示しているとおり、製造販売承認申請に際し、記載整備チェックリストも利用すること。  
※本通知はPMDAのHPにおいても公開している。

URL: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/oto/0005.html>

ホーム>審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>審査等について>一般用医薬品・要指導医薬品>記載整備チェックリスト

平成31年4月にチェックリストを更新しました。

47

承認申請書の記載内容の確認時は、記載整備チェックリストもご活用ください。本リストの最新版はPMDAのHPで公開しております。なお、最新版は平成31年4月26日付となります。

## 4. 添付資料について

48

次に、承認申請添付資料等についての留意事項について説明いたします。

## 安定性に関する資料-1

- 安定であることが十分に見込まれる処方・容器で申請すること。申請後、安定性が確認できなかった場合でも、変更には応じられない。
- 申請後の再試験や追加試験(容器の追加等)を行うことは認められないため、すべての試験を申請前に開始すること。
- 複数の包装材質を使用する場合や、複数の容れ目違いがある場合は予備試験を行い、最も安定性に影響があると思われる材質等を用いて試験を実施する。なお、その予備試験の結果も添付すること。
- 「不透過性容器」について、通常のガラス瓶やプラスチックボトル等は該当しないため、留意すること。(平成15年6月3日付医薬審発第0603001号を参照)

49

医薬品としての品質を担保するにあたり、安定性試験の添付が必要です。

安定であることが十分に見込まれる容器・処方

申請するよう留意してください。申請後、安定性が確認できなかった場合でも、変更には応じられません。

適切な条件下で、申請前に全ての試験を開始した上で申請してください。

### 安定性に関する資料-2

- 加速試験により3年以上の安定性が推定されないものについては、申請時に1年以上の長期保存試験の成績を添付した上で申請すること。
- 申請時点で安定性試験継続中の場合は、【備考2】欄に安定性試験継続中のコードを記入し、【その他備考】欄に試験終了予定日を記載すること。提出の指示があるまでは結果提出を待っていただきたい。（資料散逸等の恐れがあるため。）なお、継続中の安定性試験が複数ある場合はその旨も記載すること。
- 申請時点で安定性試験が終了している場合は、試験結果を添付すること。

50

加速試験により3年以上の安定性が推定されない場合、1年以上の長期保存試験の成績の添付が必要となります。

なお、申請時点で安定性試験継続中の場合は、必ず【備考2】欄に安定性試験継続中のコードを記入し、【その他備考】欄に試験終了予定日を記載してください。

申請時に添付されていない安定性試験結果の提出時期については、審査に入る前の段階又は審査時の照会においてこちらで指示いたします。それまでに試験が終了しても、資料が散逸する恐れがあるため、提出の指示を待つようにしてください。

申請時に安定性試験が終了している場合は、必ずその試験結果を添付してください。

### その他の資料

- 別紙規格の設定根拠となる資料について、他社の承認前例により示す場合は、製法及び規格の同一性を申請者の責任で担保した上で申請すること。
- 前例と異なる箇所については、設定の根拠となる実測値資料を、申請時に添付すること。
- 医薬部外品ではなく、医薬品の前例を示すこと。

(記載例)

成分名	承認前例
原薬X	平成○年△月□日承認(#####APX#####) 販売名○○○ 承認前例との相違点:(相違点を記載)
添加物Y	平成○年△月□日承認(#####APX#####) 販売名○○○ 承認前例との相違点:(相違点を記載)
⋮	⋮

51

別紙規格とする成分について、規格設定の妥当性

に係る審査の効率化のため、「別紙規格の設定根拠となる資料」、具体的には医薬品における承認前例等を示してください。毎回お願いしておりますが、現在でも示されていないケースが多く見られます。

なお、承認前例を示す場合には、記載例のように販売名や承認番号等、可能な限りの情報を記載してください。他社の承認前例を用いる場合、その製法及び規格の同一性を申請者の責任で担保した上で申請してください。また、示された前例の別紙規格内容と異なる箇所がある場合には、設定の根拠となる実測値資料を提出してください。

### 添付資料等の提出部数について

添付資料及び参考資料の提出部数は1部のみとすること。なお、別紙は3部提出すること。

別紙(3部提出)※1	別添、添付資料(1部提出)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外字表</li> <li>・ 新旧対照表</li> <li>・ (粘着試験)装置図</li> <li>・ 容器の図面</li> <li>・ 参照スペクトル</li> <li>・ 構造式図面</li> <li>・ 薬食審査発0530第8号に基づく原薬の製造方法に関する別紙</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造工程図</li> <li>・ 前例一覧表</li> <li>・ 原薬転用の理由書※2</li> <li>・ 顔末書※2</li> <li>・ 使用上の注意(案)</li> <li>・ 別紙規格の前例、根拠となる実測値資料</li> <li>・ 規格及び試験方法、安定性に関する資料等※3</li> </ul>

※1 FDの[別紙ファイル名]の項に登録すること ※2 区分3以上では3部必要  
※2 FDの[添付資料ファイル名]の項に登録すること

52

添付資料等の提出部数はこちらに示すとおりですので、ご確認ください。規格及び試験方法に関する資料、製造工程図、使用上の注意案等の添付資料等は、1部のみ提出することで差し支えありません。新旧対照表、外字表等の別紙は、3部提出する必要がありますので、ご注意ください。

### 添付資料の差換え

- 申請時に提出した添付資料について修正が必要となった場合、審査中に提出するものは「差換え案」とすること。最終的な差換え資料(該当ページのみでも可)はFDの差換え時に提出すること。その場合、どの添付資料の差換えであるのかわかるように、付箋等を行うこと。
- 申請書の鑑の差換えが必要な場合も同様に対応すること。

53

申請時に提出した添付資料について、照会のやりとりで修正が必要となった場合、審査中に提出するものは「差換え案」としてください。また、FDの差

換え時に最終的な差換え資料を一緒に送付してください。その場合、どの添付資料の差換えであるのかわかるように、付箋等をつけてください。

なお、差換えは「該当ページのみでも可」としてありますが、修正するページが多岐にわたる場合などは、他のページも含めた資料全てを差し換えていただくようにご協力をお願いします。

申請書の鑑の差換えが必要な場合も同様に対応してください。

**添付資料における留意点**

- 添付資料について、ファイルに綴じるなど資料散逸等を防ぐような工夫をしていただきたい。
  - クリップ留めなど、簡易な留め方をしているものが散見される。
- 資料内容の確認が円滑にできるよう、添付資料に、目次及びページ番号を付ける等の対策を検討していただきたい。

54

添付資料について、紐留めやクリップ留めなど簡易な綴じ方をしているものが散見されますが、審査の過程において資料散逸等のおそれがあるので、ファイルに綴じる等、資料散逸を防ぐような工夫をしてください。特に細い紐で留めている場合、審査中に資料の一部が破れる等のおそれがあります。

また、資料内容の確認がしやすいよう、添付資料の目次やページ番号を付ける等の方策を検討いただけますと幸いです。円滑な審査が行えるよう、審査員の目線での資料作成をお願いいたします。

**5. 簡易相談、対面助言について**

55

次に、簡易相談及び対面助言の留意事項について

説明いたします。

**簡易相談-1**

- 相談時間(15分間)に応じた相談件数・内容とすること。
  - 質問は2つまでとすること。
  - 区分確認の場合、薬効群は2つまでとし、処方案は合わせて5処方まで。※
  - 添加物の確認は、5成分まで。※
  - ※両質問を組み合わせる場合は、処方案及び添加物合わせて5つまでとする。
- 質問数が多い場合は、減らすよう依頼することもあるため、留意すること。
- 添付資料に関する相談については原則主な関連通知を提示するのみであることに留意すること。  
(必要に応じて対面助言で相談すること)

56

まず、簡易相談についてですが、相談時間が15分間と限られていますので、それに応じた分量としてください。

質問は2つまでとします。開発予定製剤の申請区分の確認の場合、薬効群は2つまで、処方案は合わせて5つまでとしてください。添加物の確認の場合は、5成分までです。両質問を組合せる場合は、処方案と添加物をあわせて5つまでとしてください。

質問数が多すぎる場合、事前に質問の量を制限させていただくことがあります。

3ポツ目に記載していますが、添付資料についての回答は、原則主な関連通知を提示するのみになりますので、必要に応じて、対面助言にてご相談ください。

**簡易相談-2**

- 申請区分の相談の場合、前例一覧表を添付すること。ただし、前例一覧表に示された全ての前例について、その記載内容が正しいかは確認しないので注意すること。
- 添加物の相談では、規格は記載しないこと。
- 関連する相談を以前に実施している場合は、必ず申込書の「関連する相談内容についての過去の対面助言」欄を記載すること。
- 文字に網掛け等をする、FAXでは判読しづらい場合があるので避けること。
- 小さい文字は避けること。特に数字は判読しづらい場合があるため注意すること。

57

申請区分の相談については必ず前例一覧表を添付して下さい。前例一覧表には区分の判断に必要な前例以外は示さないでください。調査時間の関係もあり、示された全ての前例の記載内容が正しいかは確認していませんので、ご注意ください。添加物の相

談では、規格の妥当性まで判断していないため、規格を記載しないようにしてください。関連する相談を以前に行っている場合は、必ず相談実施日を申込書に記載してください。また、FAXで資料を提出される際は、文字に網掛けされてしまうと判読しづらいため避けてください。小さい文字についても同様です。なるべく大きな文字で記載していただきますようお願いいたします。

また、まれに、お示しいただいた前例の成分量や効能効果などが誤っている場合があります。そうすると適切な申請区分が判断できないことがありますので、十分確認した上で申し込んでください。

### 簡易相談-3

- 回答に当たっては、内部で確認を行っているため、当日の急な質問に対しては場合によっては応じかねることをご理解いただきたい。
- **結果要旨確認依頼書**には、当初の相談に対するPMDAの**回答のみ**を記載すること。（別紙として添付する場合は1ページ以内に簡潔にまとめ、申込書そのままの添付はしないこと。）

質問への回答に当たっては事前に内部で打ち合わせを行い、内部の合意を得た上で回答していますので、当日の急な質問には応じかねることをご理解ください。また、結果要旨確認依頼書には、相談申込票に記載された質問に対するPMDAの回答のみを記載してください。また、結果要旨確認依頼書の別添資料として申込書の内容がそのまま提出されるケースがありますが、確認が煩雑となることを避けるため、別添は1枚以内に簡潔にまとめるようご協力をお願いいたします。

### 簡易相談-4

- 簡易相談を受けた品目については、申請時に申込書及び結果要旨確認依頼書(写)を提出すること。
- 事前に厚生労働省や都道府県に相談している場合、申込み時にその旨を記載すること。
- **相談者以外の会社等に所属する者が同席する場合**、予約時に所属及び氏名を記載し、明らかにすること。（PMDAには企業出身者に対する就業制限があるため、当日その者が急に出席できず、相談を留保せざるを得なくなるおそれがある。）
- 出席人数は、1相談につき3名以内とすること。

簡易相談を受けた品目を申請する場合には、審査を迅速に行うためにも、申請時に簡易相談を受けた旨を明記又は資料を添付してください。例えば相談結果が確認された確認依頼書等を全て添付してください。対面助言を受けた品目についても同様です。

また、事前に厚生労働省や都道府県に相談している場合も、相談申込み時にその旨を記載してください。

さらに、相談者以外に共同開発先の担当者等が同席する場合には、予約時に全員の所属等を明らかにしてください。PMDAには企業出身者に対する就業制限があるため、当日担当者が急に出席できず、相談を保留せざるを得ない場合がありますので、充分にご注意いただきたいと思います。

なお、出席人数は、会議室の広さも限られていますので、1相談につき3名以内としてください。

### 簡易相談-5

- 薬機発第0302070号に従い、面談ではなく、書面でも実施しているので、必要に応じて、そちらも利用されたい。（書面による助言を希望する場合、「対面助言予約依頼書(簡易相談)」の備考欄に、書面による助言を希望する旨を記入すること。）ただし、以下の相談内容に限る。
  - 申請区分の判断のみに関する相談
  - 添加物の使用前例に関する相談
  - 軽微変更届出対象の該当性に関する相談
- OTCにおいて承認書の誤記載、届出の対応漏れ等は簡易相談を申込むのではなく、医薬品審査管理課に報告する等、適切に対応すること。

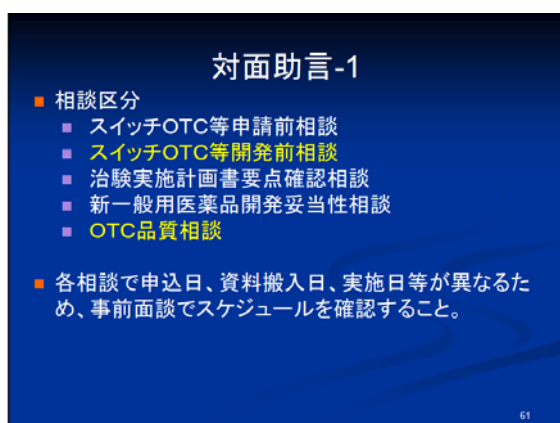
また、こちらに示した内容に限り、相談者が希望する場合には書面でも実施していますので、必要に応じてそちらも利用ください。

書面での相談の場合は、原則として相談実施日に電話にて回答します。通常の簡易相談と異なる点は、

面会がなくなり電話にて回答をお伝えする点だけで、回答が文書で送付される訳ではありませんのでご注意ください。電話する時間帯は予めご連絡しますので、その時間帯には電話に出られるようにご協力ください。また、回答は相談内容にかかるPMDAの見解をお示しするだけで、回答時に追加質問等は遠慮していただいていますのでご了承ください。

また、簡易相談では対応しかねる事項もありますので、実施要綱をご確認の上、申込内容が適切かどうか確認ください。

関西医薬品協会での簡易相談の実施が不可能な日がありますので、申込みの際は事前にPMDAのホームページをご確認ください。現在、関西医薬品協会での実施は水曜日に限られており、水曜日実施の日に申込が集中する傾向がございます。その他の場所での実施をご希望の方は金曜日実施の回のご利用をお勧めします。



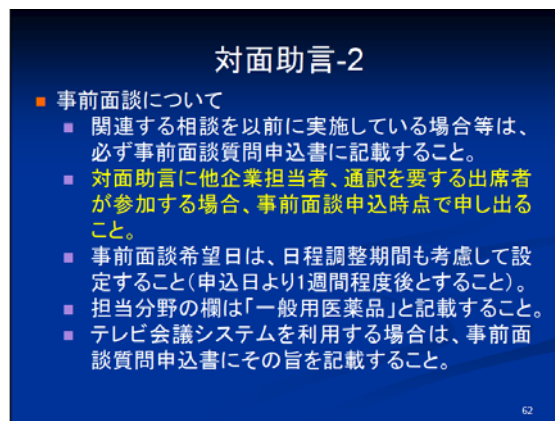
対面助言-1

- 相談区分
  - スイッチOTC等申請前相談
  - スイッチOTC等開発前相談
  - 治験実施計画書要点確認相談
  - 新一般用医薬品開発妥当性相談
  - OTC品質相談
- 各相談で申込日、資料搬入日、実施日等が異なるため、事前面談でスケジュールを確認すること。

61

続いて対面助言について説明します。

平成31年度より、新たな相談区分であるスイッチOTC等開発前相談およびOTC品質相談が追加されました。相談区分毎に申込日などが異なりますので、あらかじめPMDAのホームページに掲載されている実施要綱を確認いただくとともに、事前面談で詳細なスケジュールを確認してください。



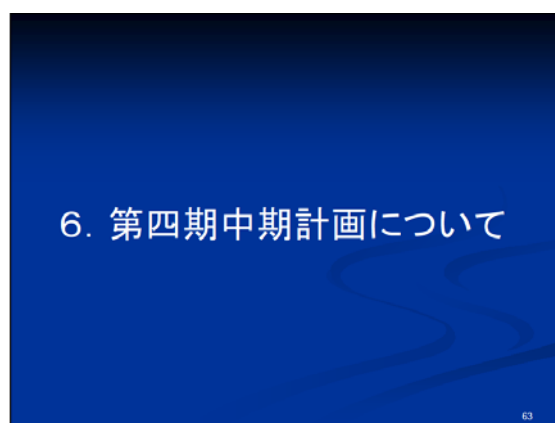
対面助言-2

- 事前面談について
  - 関連する相談を以前に実施している場合等は、必ず事前面談質問申込書に記載すること。
  - 対面助言に他企業担当者、通訳を要する出席者が参加する場合、事前面談申込時点で申し出ること。
  - 事前面談希望日は、日程調整期間も考慮して設定すること(申込日より1週間程度後とすること)。
  - 担当分野の欄は「一般用医薬品」と記載すること。
  - テレビ会議システムを利用する場合は、事前面談質問申込書にその旨を記載すること。

62

また、対面助言前に行う事前面談の注意事項をこちらに示します。

関連する相談を以前に実施している場合等は、必ず事前面談質問申込書にその旨を記載してください。企業出身者に対する就業制限があるため、他企業担当者が参加する場合、事前面談の申込時点でお知らせください。面談希望日が申込日と近いと対応が難しい場合がありますので、面談日は日程調整期間も考慮して申込日より1週間後以降を設定してください。実施要綱では担当分野の欄は分野を記載することとなっていますが、OTCの相談においては、「一般用医薬品」と記載してください。事前面談は関西医薬品協会及び富山薬業連合会とのテレビ会議システムを利用することが可能です。利用する場合は、その旨を申込書に記載してください。



6. 第四期中期計画について

63

次に、第四期中期計画について説明いたします。

## 第4期中期計画の目標について-1

- 審査期間等の予見性の向上のため、今年度以降の申請分については、以下の総審査期間を目標としている。
- 区分(7)及び(8)(殺虫剤等(医薬品)区分(3)を含む)

	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
期間	7.5か月	7か月	7か月	7か月	7か月
タイル値	50%	50%	55%	60%	70%

※ 都道府県等のGMP調査に要した期間及び申請者側が通算で7か月以上の資料整備期間を要したものを除く。

- 区分(1)から(6)まで(殺虫剤等(医薬品)区分(1)、(2)を含む)

	2023年度
期間	12か月
タイル値	50%

※ 都道府県等のGMP調査に要した期間及び申請者側が通算で12か月以上の資料整備期間を要したものを除く。

64

2019年4月以降に申請受付した品目は、すべての申請区分において、これまでの行政側期間から総審査期間に変更して目標を定めています。総審査期間を短くしていくためには、私どもの審査を迅速に行っていくことに加え、申請者の皆様のご協力が不可欠です。これまで以上のご協力をお願いいたします。

## 文書の受取について

- 相談時や面会時等において、一般薬等担当者が直接文書等を受け取る場合、受取の記録として、書類等受取票を来訪者に交付することとなったため、ご協力をお願いしたい。

66

PMDAの文書管理の徹底のため、一般薬等審査部の担当者が直接文書を受け取る場合、受け取った証拠として、書類等受取票を交付することとなったので、ご協力をお願いいたします。なお、FAXや郵送で受け取った場合は、書類受取票を送付することはありません。

## 第4期中期計画の目標について-2

- 相談業務の充実強化
  - OTC品質相談、スイッチOTC等開発前相談の新設
  - 今後、新一般用医薬品開発妥当性相談の増枠を予定
- 審査業務の質の向上及び高度化並びにコミュニケーションの強化
  - 緊密な意思疎通が必要な品目については、今後も必要な面談を実施
- 初回照会事項送付日の目標設定

	各年度
申請受付日から90日以内に初回照会事項を送付する割合	50%

65

また、他にもこの通り目標を定めております。

2019年4月以降に申請受付した品目については、90日以内に初回照会を送付する割合を50%以上を目標としています。

照会事項の発出の目標につきましても達成できるように鋭意進めていますので、よろしくお願いします。第四期中期計画については以上です。

## PMDA

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

一般薬等審査部 一般用医薬品審査担当

■ 〒100-0013

東京都千代田区霞が関3-3-2

新霞が関ビル8階 (受付は6階及び14階)

■ TEL: 03-3506-9430

■ FAX: 03-3506-9481

※医薬部外品

TEL: 03-3506-9002

67

最後に、一般薬等審査部の各審査担当部門の連絡先を示します。郵便物及びFAX送付時には宛先をお間違えないようご注意ください。

ご清聴ありがとうございました

68

ご清聴ありがとうございました。