

医薬品製造販売業等管理者講習会 講演録

(令和6年度)

主 催

厚 生 労 働 省 医 薬 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6年度医薬品製造販売業等管理者講習会プログラム

2024年11月5日～29日 オンデマンド配信

時 間 割	講 演 内 容	講 師
5 分	開会挨拶	薬制委員会 委員長 宮本 恵司
30 分	新医薬品等審査業務について ～ドラッグラグ・ドラッグロス解消へ向けた薬事制度改革～	医薬品審査管理課 課長 中井 清人
30 分	後発医薬品、一般用医薬品等審査業務について ～最近の薬事行政について～	医薬品審査管理課 課長補佐 宮坂 知幸
40 分	医薬品の市販後安全対策について ～リスクベースドアプローチの推進・RMP 制度の見直し、ニトロソアミンの許 容摂取量の設定に関する手法について～	医薬安全対策課 係員 平野 友唯
40 分	監視指導業務について ～医薬品の製造管理及び品質管理の強化・徹底～	監視指導・麻薬対策課 係長 安齋 真弥
	審査関連業務について	医薬品医療機器総合機構
85 分	承認申請書の記載に関する注意事項	(新薬審査第三部) 審査専門員 河村 美尋
35 分	承認申請書の記載に関する注意事項	(ジェネリック医薬品等審査部) 審査専門員 尾関 雅弘
35 分	承認申請書の記載に関する注意事項	(一般薬等審査部) 審査専門員 中元 星良

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	7
3. 医薬品の市販後安全対策について	20
4. 監視指導業務について	32
5. 審査関連業務について	44
5-1. 承認申請の記載に関する注意事項(新薬審査部)	44
5-2. 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)	67
5-3. 承認申請の記載に関する注意事項(一般薬等審査部)	87

開会の挨拶

日本製薬団体連合会 薬制委員会
委員長 宮本 恵司

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、第一三共の宮本でございます。

「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、大勢の方にご参画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等の規制とその運用、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。

さて、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、変革最中にあります。本年度の講習会にも、ドラッグラグ・ロス解消へ向けた薬事改革を含めた、最近の医薬品の審査行政の動向、リスクベースドアプローチの推進、RMP制度の見直し、医薬品の製造管理及び品質管理の強化・徹底等、行政の取組みに関する説明が含まれております。

日薬連では、薬制委員会、品質委員会、安全性委員会等の常設委員会だけでなく、EFPIA やPhRMA からも意見要望をお寄せいただき、この業界からの要望事項の多くを取り入れて頂いた法改正や、運用改善を図って頂いております。現在も医薬品医療機器制度部会にて、種々の要望について議論を頂いているところです。一方では、皆様もご案内の如く、昨今、重大な品質事案が発生し、安定供給にも影響を与えております。今、医薬品産業は、ガバナンスの整備をしっかりと行い、行政と共にこうした事案の再発防止に努めると共に、社会からの信頼の回復に努める必要があり、急務だと存じます。

本日の講習会の中で、各講師の先生方から、これら制度、取組みのご説明をいただけます。医薬品医療機器等法等の法規制を正しく理解した上で、各社で運用する事が、信頼の回復に向けた、絶対的に必要な事だと確信しています。

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、厚生労働省のご担当の方々やPMDAの方々と意見交換をさせていただき、また、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、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、委員会活動を進めていく所存です。

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。本日は宜しくお願いします。

1. 新医薬品等審査業務について

医薬品審査管理課

「ドラッグラグ・ドラッグロス解消へ向けた薬事制度改革」

○ドラッグ・ロスへの対応全体

2023 年 7 月から 2024 年 4 月まで開催した創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会を開催し、各通知等を発出した。

○オーファンドラッグ指定

指定要件の明確化、見直しを行った。

医療上の必要性の要件緩和として、治療法がいずれも予後不良の場合など充足性に応じて複数の治療選択肢が必要な場合も含めて要件に該当すること、国際的に認められているガイドラインで優先順位が高い位置づけのものも要件に該当することなどを明確化した。

指定の早期化として、これまで第 2 相以降の結果があって指定していたが、第 1 相試験を実施するために必要な非臨床試験が概ね完了していれば要件を満たすこととした。

要件緩和の優先審査対象増加で必要となる PMDA の体制強化は今後も並行して検討し、体制強化までの間は優先審査の対象品目は従前の指定基準を満たすものに限定することとした。

○新薬の承認頻度の増

これまで、年 4 回承認であったのを年 8 回に増やしていくことを考えている。

○小児の適応

小児用医薬品の開発促進のために、成人の医薬品開発時に小児用医薬品の開発の計画策定を任意な形で求め、PMDA で確認することとしている。これは欧米では既に義務付けられており、日本でも義務付けすべきとの意見もあるが、いきなりの義務付けはドラッグ・ロスにつながる懸念の指摘もあり、まず

は任意の計画を考えている。また、今回の薬価制度改定において、任意の開発計画を出した場合の一定のメリットが付与されている。

○医薬品医療機器制度部会での法律改正議論

小児医薬品の開発計画について努力義務化を議論している。

今まで再審査期間が最大 10 年のところ、小児の場合、特にオーファンで 10 年が設定されている場合に再審査期間延長に係る上限は 12 年とする提案がなされた。

○国際共同治験参加するための日本人の P1(第 1 相)試験

国際共同治験に入る前に第 1 相試験は原則不要とした。ただ一方で可能な限り日本における薬物動態に関する情報を収集することが望ましいとした上で、アンメットメディカルニーズが高いものは適切なインフォームドコンセントを得ることが前提となるが、非臨床データ、複数の人種での海外試験の結果などから日本人治験の参加の安全性が許容可能な場合には実施不要である。一方で患者数が多く時間的な余裕が十分にある場合は実施を検討すべきとしている。

特に抗がん剤等の安全性情報が限られている品目の第 1 相試験の要否についてはより慎重に判断することも明記している。それから第 1 相試験実施の有無に関わらず、承認申請までの間に、薬物動態・薬力学を確認し、国内外の人種差の検討を行うことが重要だということも明確にしている。こういった形で国際共同治験に日本から参加しやすいことを打ち出した。

○医薬品の製造方法等の審査のあり方

日米欧の変更管理手続を比較すると、日本は一変申請と軽微変更届出の 2 種類のみだが、欧米では中リスクのカテゴリーがあり、また、Annual Report（年次報告）という制度もある。

中等度変更事項の試行的導入案が示された。実施する場合には制度改正が必要なので、まず試行的に導入するというもの。9 月に通知を発出、まずはパイロットプログラムを実行し、その結果を踏まえて制度改正に向けての議論を継続することを考えている。

Annual Report についても、同様に重要度の低い事項については、例えば参考資料として位置づける

ことで年次報告とする制度の導入を同様に試行的な導入を検討している。

○医薬品流通上の迅速なアクセス改善

医薬品の供給不足が指摘される中、供給逼迫による医療上の著しい影響が生じる場合に、海外で流通代替品について審査および調査を優先かつ迅速に行うことができる規定の創設を提案している。対象品目については、海外で流通している医薬品の包装のままの国内で流通できるように外国表示を認める特例について提案がなされている。

○日本薬局方

我が国において目指すべき品質は日本薬局方という前提で、今後海外の薬局で使用されている規格との整合性、調和は、今後も進めていくことを明確にしている。同時に、それから規格のずれによって供給に支障が発生しないように、必要に応じた改訂も迅速に行うことを明示している。また、製造販売業者には日本薬局方の国際整合性確保のために基準作成・改訂作業に積極的に協力する必要があることも提案している。

そういった前提の中で日本薬局方の適合は原則としつつも、日本薬局方収載成分が異なる規格であったとしても、安定供給上の対応を含め、妥当な理由がある場合について個別に承認できることを検討している。

○検証的試験等における日本人データの必要性の整理および迅速な承認制度のあり方

日本の医療環境下の日本人での有効性および安全性評価が基本であるということを前提とし、一方で、日本で新たに治験を実施することにより、さらに日本人患者の医薬品へのアクセスに時間を要する場合、それから追加で日本人試験を求められることによって日本での開発を断念している場合の対策を検討する必要がある。そのため日本人患者における臨床試験成績がなくても薬事承認を行うことが適切であると考えられる場合を整理する必要がある。

具体的に日本人データなしに薬事承認を行う場合に考慮すべき要素三つをまとめた。一つ目は、海外で評価の対象となる臨床試験が完了していること。二つ目は、極めて患者数が少ないなどにより承認申

請まで国内での追加の臨床試験を実施することが困難という場合。三つ目は、得られている有効性・安全性に係る情報から総合的に日本人におけるベネフィットがリスクを上回ると想定される場合。この三要件を満たす場合は日本人データなしで承認可能ではないかと考える。

なお、臨床試験成績がなく承認申請を行う場合であっても、例えば、申請と並行して治験を行う、日本人患者の投与実績に関する情報を可能な限り収集する、それらを踏まえて審査で確認をして医療現場へ情報提供するということが重要である。

○条件付き承認制度

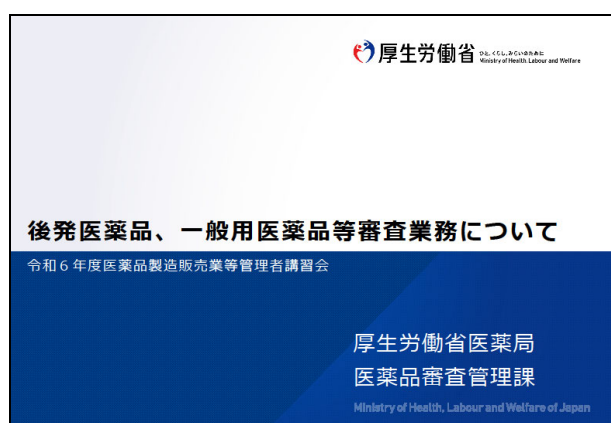
条件付き承認は有効性・安全性を検証するために十分な人数を対象とする臨床試験の実施が困難である場合に承認を与えるという条件になっているが、医薬品等を早期に使用するベネフィットが、有効性が確認されていないリスクを上回るものに承認を与える制度、臨床的有用性が合理的に予測可能な場合に承認を与える制度、また追加データの内容によっては承認を取り消すことができることを明示することを考えている。

○最後に

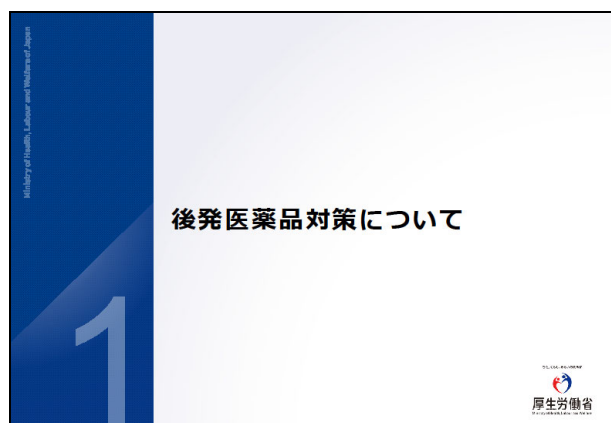
以上、薬事制度の改善方法について説明した。薬事制度については、我々だけではなく、業界の皆様と力を合わせて一緒に考えていく必要がある。アカデミア、業界の皆様方にもご指導いただきながら、患者団体も含めて様々な議論をやっていくことがまず第一歩だと思っている。状況に合わせて改正を行うことが必要であり、そういった議論をこれからも皆様と続けていきたいと思う。

2. 後発医薬品、一般用医薬品等審査業務について

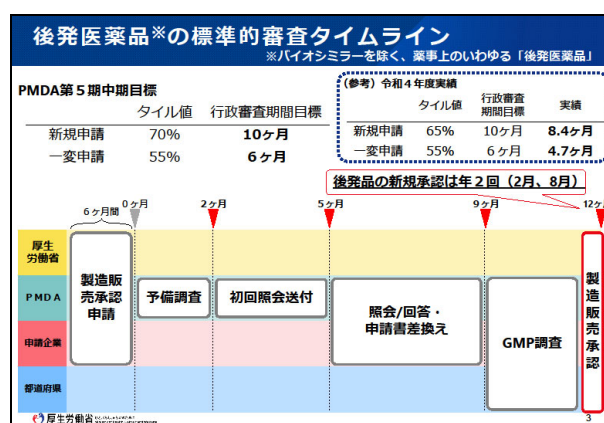
医薬品審査管理課



「後発医薬品、一般用医薬品等審査業務」についてご説明します。



まずは後発医薬品対策についてご説明いたします。



まず、後発医薬品の標準的な審査タイムラインについてです。

本年2月に出されておりますPMDAの第5期中期目標、また、本年3月に出されておりますPMDA令和6年度計画において、令和6年度に承認された新規品目については行政側審査期間(70%タイル値)として10か月、一変品目については令和6年度までに総審査期間(55%タイル値)で6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、参考程度に新規申請の承認の目安を示しています。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換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。一変申請については、概ねこの半分とイメージいただければと思います。念のため、申請資料の不足や新たな試験の実施、あるいは回答への遅れ等がある場合には、この標準的タイムラインから外れることになります。

後発医薬品の承認スケジュール

- 令和8年2月承認
申請期間：令和6年9月2日～令和7年2月28日
- 令和8年8月承認
申請期間：令和7年3月3日～令和7年8月29日
- 令和9年2月承認
申請期間：令和7年9月1日～令和8年2月27日
- 令和9年8月承認
申請期間：令和8年3月2日～令和8年8月31日
- 令和10年2月承認
申請期間：令和8年9月1日～令和9年2月26日

※医療用後発医薬品に係る承認審査及びGMP適合性調査申請のスケジュールについて
(令和6年7月3日二課事務連絡)

4

ご承知のとおり、新規承認については2月、8月を目途に行っており、承認日程については概ね3年ごとに事務連絡を出しております。以前発出したものは今年8月までに申請する分まででしたので、本年7月、向こう5回分の申請スケジュールをお示ししています。日程の読み上げは割愛しますが、事務連絡をご確認の上、遅れることの無いよう申請いただきますようお願い致します。

後発医薬品の承認審査時における対応について

- 後発医薬品の承認審査時において、令和3年8月以降、新たに以下の事項について確認。
(令和3年7月2日付け通知「医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について」)
- また、承認申請資料の信頼性確保を目的として、調査対象品目を増やすなど、承認申請資料適合性調査の体制を強化。

承認申請者の責任の確認

- 共同開発であっても自社開発と同様に製品データ（承認申請資料）を作成・把握する責任があることから、それが担保されているか確認する。
 - ・承認申請時の添付資料として、製品データへ実際にアクセスでき、信頼性を確認できる規定が盛り込まれている共同開発契約書、さらには、実際にどのように製品データを確認したかを説明する資料の提出を求める。
 - ・承認審査において、当該資料を厳格に確認・評価する。

製造・品質管理体制の確認

- 製造品目数、製造量等に見合った管理体制が確保されているか確認する。
 - ・承認時のGMP調査において、当該申請品目の製造所における、製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認する。

5

続いて、後発医薬品の承認審査時における対応について、昨年の本講習会でもご紹介しましたが、改めてご連絡します。

医療用後発医薬品において、製造販売承認申請資料に係る不正事案や、製造・品質管理体制の不備に伴う品質問題が発生したことにより、後発医薬品全体の信頼が損なわれている状況です。また、こうした薬機法違反事例が相次ぎ発生し、これに伴い違反企業の製品の出荷停止が行われたことが、医薬品の供給不安の端緒となっております。この一連の事案の再発を防止する観点で、医療用後発医薬品の承認審査においては新たな対応を行うことを令和3年7月2日付けで通知しています。

内容としては大きく2点、承認申請者の責任の確認と、製造・品質管理体制の確保についてです。

医薬品の製造販売承認申請資料は、法律に規定する信頼性基準を満たしている必要があり、共同開発の場合であっても自社開発の場合と同様に、承認申請のための試験データや資料を作成・把握する責任があります。

こうした承認申請者の責任をより明確にし、承認申請資料の信頼性を確保するため、承認申請時の添付資料として、承認申請資料の信頼性に係る説明資料の提出を求めることとしています。具体的には、

①当該データ等へ実際にアクセスでき、信頼性を確認できる規定が盛り込まれている「共同開発契約書」

②加えて「承認申請資料の信頼性を確認したことを説明する資料」として、承認申請書及び承認申請に係る評価資料の各試験結果等について、試験結果等が事実に基づき記載され、施行規則第43条に基づく信頼性基準を満たしているかの確認をいつ、どのような方法により行ったのかを説明する資料の提出を求めています。

また、医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について、昨今の品質問題の原因の一つとして、適正な人員配置がなされていなかったことが挙げられます。こうしたことを踏まえ、医療用後発医薬品の承認審査時に行われるGMP適合性調査においては、当該申請品目の製造所における、製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認することとしています。

具体的には、生産計画及びその立案プロセス（職員の増員や設備強化の計画を含む。）、医薬品品質システムの照査（マネジメントレビュー）の結果等により、製造品目の追加に伴う製造所の人員配置の状況とその妥当性を確認することが考えられます。

本通知の取扱いについては、すでに申請中の品目においても、信頼性の程度等に応じ、追加で、承認申請資料適合性書面調査を実施することがあるほか、必要に応じて上記の対応を行いますので、よろしくお願い致します。

安定供給のための迅速審査

- 一部の医療用医薬品について、出荷停止や出荷調整に伴う供給不足により安定供給に支障が生じている
- このような状況を踏まえ、安定供給に支障が生じている医療用医薬品及び近々そのおそれがあるものについては、担当窓口を設置の上、個別の品目の状況に応じて、当分の間、製造所等の変更に係る一部変更承認申請について迅速審査するよう対応
- 相談の結果、迅速審査に係る申請にて対応を行うこととなった場合には、迅速な対応が可能となるよう、申請書や添付資料に不備・不足がないよう御留意いただきたい

連絡先窓口
メールアドレス yakui-jinsoku@mhlw.go.jp

相談メールに記載・添付すべき情報

- 対象品目
- 安定供給に係る支障の状況（製品の流通状況及び今後見込み（その算出根拠含む。）、市場に与える影響の程度（相談品目のシェア、代替薬の有無等））
- 希望する対応及び相談が必要となる厚生労働省・PMDA・都道府県の担当部署
- 一部変更承認申請において提示予定の根拠資料の概要
- 厚生労働省からの問い合わせ先（メールアドレス、電話番号、担当部署・者）

※医療用医薬品の供給不足に伴う審査及び調査の迅速処理について（令和5年10月16日二課長通知） 6

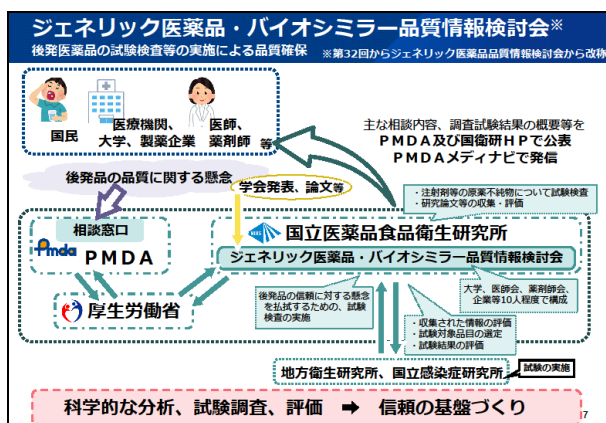
また、昨年10月、安定供給に伴う迅速審査にかかる通知を発出しています。

ご承知のように、現在、一部の医療用医薬品について、出荷停止や出荷調整に伴う供給不足により安定供給に支障が生じている状況です。

この問題を解決するために、医薬産業振興・医療情報企画課（産情課）を中心に、供給状況報告のお願いをしていたり、また、会議体を設け検討を進めたりしているところではありますが、審査・調査においても、現に安定供給に支障が生じている医療用医薬品あるいは近くそのおそれがあるものについては、行政の持ち時間を短くするよう迅速な処理を行っているところです。

ご連絡いただく際には、記載のメールアドレスまで、必要事項・必要資料を記載・添付の上、ご連絡いただきますようお願い致します。

なお、スライド中には記載がありませんが、今後後発関係のアップデートとして予定しているものとして、局所皮膚適用製剤開発における生物学的同等性試験のガイドラインの改訂とICH M13A国内実装のための通知の発出を考えており、パブリックコメント等も予定しておりますので、事業者のみなさまからの忌憚ないご意見をいただければと思います。



続いて、話が変わりまして、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。

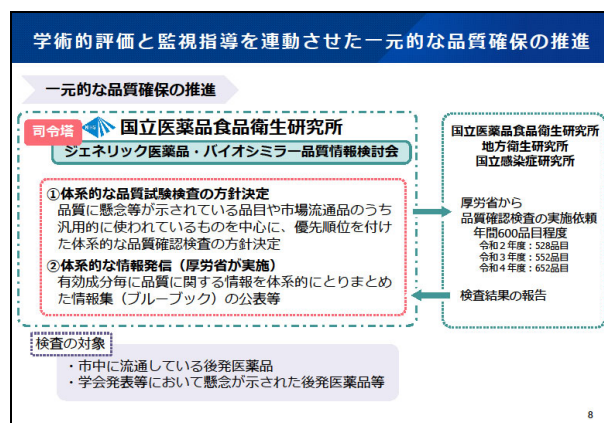
こちらのスライドは、“ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会”による取組を示したものです。本検討会は、これまでは“ジェネリック医薬品品質情報検討会”として行っていたもので、昨年、バイオシミラーも加える形で改称したのになります。従来の会議同様、国立医薬品食品衛生研究所に設置し、年2回、開催しています。

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」に寄せられた国民のみなさんの意見や情報を学術的に評価し、それらの内容を本検討会に報告しております。

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。

また、こうした結果等については、厚生労働省、PMDA、国衛研のホームページにて情報を公開しております。



後発医薬品の使用促進については、安定供給や品質のさらなる信頼性確保を図りつつ、引き続き取り組むこととされていますが、医薬局としては、更なる品質確保の強化として、この「ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会」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・バイオシミラー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、

化成品に加えてバイオシミラーについても対象に加えております。

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）」の公表等を行っています。

なお、先ほどのスライドの際に申し上げた国衛研等における検査は、市中に流通している後発医薬品のうち、学会発表等において懸念が示された後発医薬品などにおいて行っており、年によって幅がありますが、概ね年間600品目検査をしています。

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会
(後発ジェネリック医薬品品質情報検討会)

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）
データシート一覧

〇平成29年3月末に、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の公表を開始。

<ブルーブック掲載ホームページ>
<http://www.nihhs.go.jp/drug/ecgaged/bluebook/list.html>
(国立医薬品食品衛生研究所 ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会ホームページ内)

〇後発医薬品の選択等の参考となる、溶出挙動の類似性、生物学的同等性などの品質関連情報の他、共同開発状況に関する情報を掲載※

※令和6年9月末現在、993のデータシート（掲載対象の約97%）を掲載している。

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・バイオシミラー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。

ブルーブック連携データベース（BBDB）

JAPIC
ブルーブック連携データベース

<ブルーブック連携データベース>
<http://www.bbdb.jp/generic/toppage.aspx>
(運営：一般財団法人 日本医薬情報センター (JAPIC))

〇各製品の効能・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。

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（BBDB）も公表しており、このDBにおいて、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。

後発医薬品品質情報

〇後発医薬品の品質に対するより積極的な情報発信を行うために、平成26年4月から発刊し、ホームページ等で広く公開している。

〇直近のジェネリック医薬品品質情報検討会の結果概要、その他後発医薬品の品質情報等に関する内容を掲載。

<直近3回分>		目次
年月	No.	
令和4年9月	15	1. 第25回ジェネリック医薬品品質情報検討会（令和2年10月）結果概要 2. 第26回ジェネリック医薬品品質情報検討会（令和3年2月）結果概要 3. 日本薬局方改正に伴う不純物管理手法の明確化 ～重金屬試験法・ヒ素試験法から元素不純物管理へ～ （参考）後発医薬品の品質情報等のホームページ
令和5年2月	16	1. 第27回ジェネリック医薬品品質情報検討会（令和3年9月）結果概要 2. 第28回ジェネリック医薬品品質情報検討会（令和4年2月）結果概要 3. 局所皮膚薬剤形の生物学的同等性試験に関する基本的な考え方について （参考）後発医薬品の品質情報等のホームページ
令和5年10月	17	1. 第29回ジェネリック医薬品品質情報検討会（令和4年10月開催）結果概要 2. 第30回ジェネリック医薬品品質情報検討会（令和5年1月開催）結果概要

厚生労働省ホームページ：
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_ikyakuhin/

厚生労働省 医薬品・医療機器・化粧品・放射線部

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5年10月までにNo. 17まで発行しています。

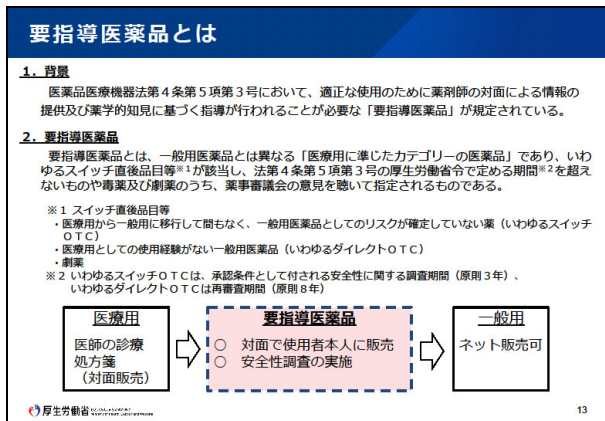
内容としては、直近のジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の結果概要、専門家による生物学的同等性試験等の考え方等に関する紹介記事、後発医薬品の品質に係る新たな取組の紹介、PMDAお薬相談窓口によるコラム等を掲載するとともに、参考情報として、後発医薬品の品質情報等のホームページを紹介しています。

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。

OTC医薬品等について

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について
3. 医薬部外品の承認基準について
4. 一般用医薬品等の自主点検について
5. 化粧品基準について

続いて、OTC医薬品等について、ご説明します。



まず、要指導医薬品についてご説明します。

要指導医薬品は、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カテゴリーとして設けられたものです。

スイッチ直後品目等の厚生労働省令で定める期間を超えないものや、劇薬及び毒薬のうち、薬事審議会の意見を聴いて指定されたものが該当します。

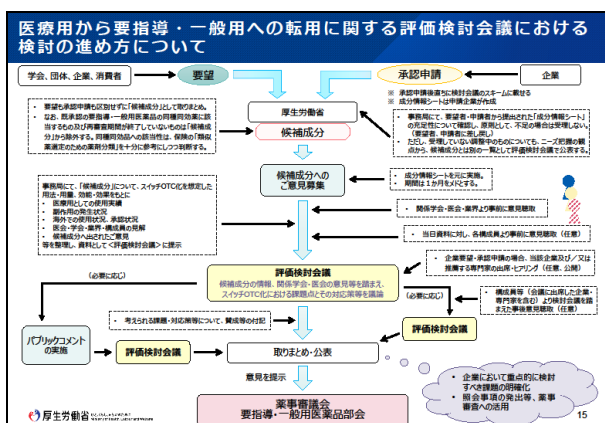
要指導医薬品一覧

要指導医薬品一覧

品名	成分名	剤形	承認年月日	販売開始日	再審査期間	備考
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	
ロキソニン錠	ロキソプロフェン	錠剤	平成17年10月	平成17年10月	3年	

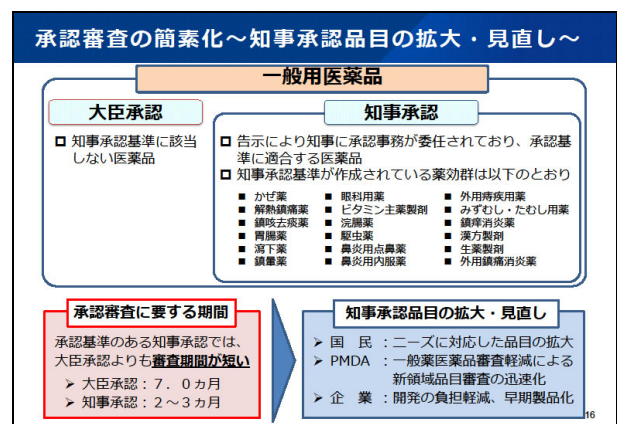
○ 厚生労働省のホームページにて公開
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/yoshidoiyakuhin.html>

要指導医薬品は、厚生労働省HPにてその一覧を情報提供しており、承認年月日や販売開始日等を当該サイトにおいて随時更新しております。



次に、スイッチOTC化についてご説明いたします、スイッチOTC化については、医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議において、検討をしています。

スイッチOTC化の要望があった成分又は承認申請された成分について、スイッチOTC化するうえでの課題点を整理し、さらにその解決策を検討しています。スイッチOTC化の候補成分を含有する製剤が部会で審議される際には、この検討会でとりまとめられた見解を踏まえて、承認申請がなされた際に薬事審議会の要指導・一般用医薬品部会において、承認可否が議論されることになります。



一般用医薬品の知事承認品目の拡大・見直しについてです。

現在の一般用医薬品の承認審査に要する期間については、大臣承認品目で7ヶ月ですが、知事承認品目は2～3ヶ月と短くなっています。

そのため、知事承認品目の拡大・見直しを行うことによって、国民にとっては、ニーズに対応した品目の拡大、PMDAにとっては、審査軽減による新領域品目審査の迅速化、企業にとっては、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。

一般用医薬品の承認基準

	【基準通知】	【地方委任告示】
1 かげ薬	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
18 外用鎮痛消炎薬	令和3年3月26日	令和3年3月26日

17

一般用医薬品については、その一部の種類に「承認基準」が定められており、その承認基準内の品目の多くは告示により都道府県知事に承認の事務を委任しています。現在、18の「承認基準」を定めています。

最近では、外用鎮痛消炎薬の製造販売承認基準を令和3年3月26日に制定し、令和3年7月1日より適用しているところです。

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、今後も既存の承認基準の見直しを行っていく予定です。

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。

18

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、その一部の種類に「承認基準」が定められており、その承認権限が都道府県知事に委任されています。

令和3年6月に、染毛剤、パーマ剤・ウェーブ剤、薬用歯みがき類、生理処理用品の4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。

一般薬連による自主点検後の薬事手続きについて

令和5年に日本一般用医薬品連合会において行われた製造販売承認書と製造実態との間の整合性を確認する自主点検に関し、点検後の薬事手続きについては、以下の通知を参照すること。

「要指導医薬品及び一般用医薬品並びに指定医薬部外品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて」
(令和6年6月27日付け医薬書発0627第1号)

※今回の自主点検にかかわらず、承認書の誤記載や過去の薬事手続きの不適切事例が発覚し、顛末書対応となる事例が頻発している。**定期的な自主点検を継続して行い、法令遵守に努めてください。**

厚生労働省

19

次に、令和5年に日本一般用医薬品連合会加盟企業において、要指導医薬品、一般用医薬品及び指定医薬部外品の承認書と製造実態との整合性の自主点検が行われました。

この自主点検結果を受け、令和6年6月27日付けで自主点検後の薬事手続きに関する通知を発出しており、承認書と製造実態との相違を是正する必要がある品目の承認を有している製造販売業者においては、手続きの準備が整い次第、当該通知を参照し速やかに薬事手続きを行うことが求められます。

また、今回の自主点検で発見された齟齬以外にも、承認書の誤記載や過去の薬事手続きの不適切事例等が頻繁に報告されております。定期的な自主点検を継続して行い、法令遵守に努めてください。

化粧品基準

・化粧品基準（平成12年9月29日 厚労省告示第331号）の概要

1. 総則
保健衛生上の危険を生じるおそれがある物を原料としてはならない。
2. 配合禁止・配合制限リスト（ネガティブリスト）
配合禁止リストに記載された成分、医薬品の成分等は配合してはならない。
配合制限リストに記載された成分には配合上限がある。
3. 特定成分群（防腐剤、紫外線吸収剤及びタール色素）についての配合可能リスト（ポジティブリスト）
防腐剤、紫外線吸収剤はリストに記載された成分でなければ配合してはならない。

20

次に、化粧品基準について、ご説明いたします。

化粧品基準については平成13年4月から適用しており、1点目に総則、2点目に配合禁止・配合制限リスト、いわゆるネガティブリスト、3点目に特定成分群について配合可能リスト、いわゆるポジティブリストについて規定しています。

ポジティブリストへの収載手続き

- 防腐剤、紫外線吸収剤として新規の成分を化粧品に配合するためには、ポジティブリストの改正が必要である。
- ポジティブリストの改正を希望する者は、ポジティブリスト収載要領※に従い、要請書及び必要書類を厚生労働大臣宛提出することとしている。
※平成13年3月29日医薬審発第325号審査管理課長通知
- 要請があった成分については、提出された資料に基づき調査を行う。
- 調査終了後、薬事審議会に、当該成分に係る化粧品基準の改正の可否について諮問を行い、答申を踏まえ、化粧品基準の改正等に必要の事務手続きを行うこととしている。

21

まれにある事例として、既に化粧品として流通している成分が、新たに医薬品成分として指定され、その結果、化粧品での配合が規制される、というものがあります。この場合、当該化粧品の販売継続を希望する場合には、ポジティブリストに当該成分を追加する必要があります。

この場合のポジティブリストへの収載手続きはスライドのとおりです。収載要請者からの要請により、PMDAで収載要請成分の評価を行い、その内容について、薬事審議会にて検討を行うこととしています。

化粧品基準の一部改正

「化粧品基準の一部を改正する件について」

(令和6年7月12日医薬発第0712第1号厚生労働省医薬局長)

化粧品へ配合できる医薬品成分を収載。

別表第2第2項 化粧品の種類又は使用目的により配合の制限がある成分

成分名	100g中の最大配合量
頭髮のみに使用され、洗い流すヘアセット料 システアミン塩酸塩	8.63g
頭髮のみに使用され、洗い流すヘアセット料以外の化粧品 システアミン塩酸塩	配合不可

22

直近の改正としましては、システアミン塩酸塩を別表第2第2項に追加しております。

こちらは、システアミン塩酸塩が有効成分である医薬品が承認されたことにより、「システアミン塩酸塩」が化粧品基準における医薬品の成分となりましたが、化粧品基準への収載要請がありましたので、評価の結果、追加することとなりました。

なお、ポジティブリストへの掲載については使用目的も含めて個別的に議論されますので、自社が販売する化粧品についても対象に含める必要がある場合には、それぞれで対応する必要があることにご留意ください。

代用しうる試験法の取扱いについて

続いて、代用しうる試験法の取扱いについてご説明いたします。

代用しうる試験法の取扱いについて

1. 医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて

(令和5年6月21日付医薬審発第0621第4号・薬事監研発第0621第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・監視指導・麻薬対策課長連名通知)

2. 要指導医薬品及び一般用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて

(令和5年6月21日付医薬審発第0621第1号・薬事監研発第0621第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・監視指導・麻薬対策課長連名通知)

医療用医薬品も要指導・一般用医薬品も基本的には同じ！

24

昨年6月21日、承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて、医療用医薬品と要指導・一般用医薬品を分けて通知を発出しています。

二つに分けて通知を出していますが、基本的には内容は同じものをご理解ください。医療用と要指導・一般用とで異なる部分については、後ほどご説明いたします。

背景（代用試験法の取扱いについて）

- 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」
(平成13年5月1日医薬審発第568号審査管理課長通知)
- 2.7. 代用法 (Alternative procedures)
別の測定法によって、原薬または製剤のある属性を承認申請書記載の方法と同等あるいはそれ以上に管理できるように、その方法を代用法として用いてもよい。
- 「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3)
(平成28年3月22日医薬品審査管理課事務連絡)
- 1. 医薬品等の品質等に係る基準(日本薬局方、放射線性医薬品基準及び生物学的製剤基準等)に定める「(各基準)に規定する試験法に代わつた方法で、その規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)がある場合は、その方法を用いることができる。」旨の規定があることから、当該適用を前提として代用試験法については承認書と「相違なし」となる。
求められ、代用試験法として適用を要することが認められる資料を社内でも準備しておくこと。
「相違あり」として報告し、この場合に、承認書と製造実態を合わせるように、試験方法の記載について見直しを要すること。
2. 本Q1. 以外について、規格及び試験方法において規定する試験法に代わつた方法で、それが規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)があることを確認した上で、通常的にGMP上質を確保している場合は、規格及び試験方法へ変更することを承認書に記載整備提出とし、それ以外の場合には一発申請に整理を行っていただくという原則に係る相違はない。一発申請にあつた場合は、規格及び試験方法に関する資料を添付又は求めに応じ提出できるよう準備すること。
承認書に定められているように実態を変更する場合は、承認書変更に係る手続きは必要ないが、承認書に記載されている試験方法に関するバリデーションの記録が保存されていることを確認すること。
- 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について」
(令和13年4月28日薬事監研発第0428第2号監視指導・麻薬対策課長通知)
- 10. (3) イイ。
(イ) 日本薬局方の公定書又は規格書を参照している試験法について、当該公定書又は規格書の規定に基づき、規定の試験法に代わる試験法の方法が規定の試験法以上の真度及び精度がある場合(以下略)

まず、本通知の発出に至った背景について説明いたします。

代替試験法の取扱いについては、さまざまな通知で言及されています。

まず、平成13年5月1日付けのICH Q6Aの審査管理課長通知では、「別の測定法によって、原薬または製剤のある属性を承認申請書記載の方法と同等あるいはそれ以上によく管理できるようであれば、その方法を代替法として用いてもよい。」とされており、平成28年3月22日医薬品審査管理課事務連絡「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3)」では、公定書に規定された試験法を除き、承認書に規定された試験法と異なる方法での試験については、承認書との相違に当たるという考え方を明示しています。

また、令和3年4月28日付けのGMP省令公布通知でも、医薬品製品標準書において代替試験の根拠等を記載すべき試験を、日局等の公定書又は規格集を参照している試験検査に限定したことを踏まえ、事例集の関連規定についても整備されたところです。

こうした中で、「代替試験法」という用語が、使う人によってそれぞれ違うことをイメージしているのではないかと、ICH Q6Aの通知で定義されている「代替法」の運用に関して誤解が生じているのではないかとという実態に鑑み、本通知において、改めて承認書外の試験方法を行う場合を代用法と別法に分類し、それぞれの場合に製造販売業者が取るべき対応を定めたものとなります。

今回、「代替試験法」や「代替法」ということばを使わず「代用法」としたのは、「代替試験法」という言葉が様々な範囲で使われていたという背景から、それと区別するために新しい言葉を使っています。

代用法の基本的な考え方

背景

医薬品原薬等の供給元の多様化等を背景に、承認書に規定する規格及び試験方法を前提にしつつも、運用実態として承認書に規定する規格及び試験方法の実施が困難な場合がある。その中で、承認された際の品質を確保・維持しつつ、医薬品の安定的な供給を図るためには、承認書に規定する試験方法と製造所、試験機関等で実施される試験方法の同等性を適切に検証し、恒常的に管理することが必要となる。

代用法とは

医薬品の試験の実態において、承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用する方法（代用法）により試験を行うことは、それが真度（正確さ）、精度（精密さ）等の分析能パラメータにより規定の試験方法と同等以上の分析性能があることや当該方法により承認規格への適合・不適合が確認できること等が検証及び文書化され、GMP省令に基づく管理が適切に行われている場合は許容される。

代用法の前提

- 規定の試験方法と同一の原理の試験方法であること
- ※ 原理が異なる場合も通知2.（3）（イ）に該当する場合には代用法としての取扱い可
- 代用法による試験結果について疑いのある場合には、規定の試験方法で最終の判定を行うこと

代用法の対象

- （1）化成品に係る試験であること。
- （2）薬機法第42条に係る基準の各条に定める試験方法以外の試験方法であること。

代用法の基本的な考え方です。

医薬品原薬等の供給元の多様化等を背景に、承認書に規定する規格及び試験方法を前提にしつつも、運用実態として承認書に規定する規格及び試験方法の実施が困難な場合がある。その中で、承認された際の品質を確保・維持しつつ、医薬品の安定的な供給を図るためには、承認書に規定する試験方法と製造所、試験機関等で実施される試験方法の同等性を適切に検証し、恒常的に管理することが必要となる。

ということで、医薬品の試験の実態において、承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用する方法、すなわち代用法により試験を行うことは、それが真度（正確さ）、精度（精密さ）等の分析能パラメータにより規定の試験方法と同等以上の分析性能があることや当該方法により承認規格への適合・不適合が確認できること等が検証及び文書化され、GMP省令に基づく管理が適切に行われている場合は許容され得る、としています。

代用法となりうる試験の前提としては、通知上2.

（3）（イ）で記載した事例を除いて、規定の試験方法と同一の原理の試験方法であることであり、代用法による試験結果について疑いのある場合には、規定の試験方法で最終の判定を行うこととなります。つまり、規定の試験方法に戻れる状況でなくてはなりません。

対象となる試験方法は、化成品に係る試験であること、また、薬機法第42条に係る基準の各条に定める試験方法以外の試験方法となります。

医薬品医療機器等法上の取扱いに関する留意点等①

（1）既承認医薬品に係る通常時の試験方法として、**代用法を継続する場合**

→ 製造販売承認事項の一部変更承認申請等

その他の場合 → 個別の判断（※）

※機器の故障・修理及び保守・メンテナンス等のために一時的に代用法により試験を行う場合、製造販売承認事項の一部変更承認申請等の措置又は新規申請時の承認申請書への記載は要しない

ただし、将来発生しうる承認申請、GMP調査申請等に際し、規制当局からの求めに応じて、代用法の妥当性等を説明する資料や変更管理の記録等を提出できるようにしておくこと

必要に応じて審査又はGMP調査の際に以下について確認するので留意すること

- ①代用法の妥当性、根拠
- ②医薬品製品標準書、手順書等への記載
- ③承認規格外の試験結果の処理
- ④変更管理の記録
- ⑤規定の試験方法が手順書どおり支障なく行えることを定期的に確認した記録等

薬機法上の取扱いに関する留意点についてです。通常時の試験方法として代用法を継続する場合は一変申請が必要になります。

その他の場合は個別の判断となりますが、機器の

故障・修理及び保守・メンテナンス等のために一時的に代用法により試験を行う場合は承認申請書への記載は要しないこととしています。

ただし、規制当局からの求めに応じて、代用法の妥当性等を説明する資料や変更管理の記録等を提出できるようにしておいていただきたいと考えております。また、必要に応じて審査やGMP調査の際に、これらについて確認することがありますので、ご留意ください。

医薬品医療機器等法上の取扱いに関する留意点等②

(2) ※ 上記(1)に基づき、製造販売承認事項の一部変更承認申請等又は承認事項への記載を要しない範囲で代用法を用いる場合

- 将来発生しうる「別紙規格欄」若しくは「規格及び試験方法欄」に係る一部変更承認申請等又は新規申請の際に、代用法通知に則った代用法を実施している旨を備考欄に記載
- 審査部門の求めに応じて、代用法の内容及び妥当性を説明する資料を提出

※医療用医薬品のみ

(3) 代用法により試験を行い、承認規格に適合していることをもって出荷された製品は、妥当性確認等が適切になされており、品質に影響がないことが確認できている場合に限り、規定の試験方法を行っていないことのみを理由として回収を行う必要はない。

(4) 代用法の使用の有無に関わらず、

- ・ 規定の試験方法が現在の関係通知、科学的水準等からみて不十分と認められる場合
- ・ 規定の試験方法では最終の判定を行うことができない状況にある場合

➡ 速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等

(5) 都道府県等により行われる収去検査等は、原則として規定の試験方法により行われることに留意

厚生労働省

医療用医薬品についてですが、(1)に基づき、製造販売承認事項の一部変更承認申請等又は承認事項への記載を要しない範囲で代用法を用いる場合、将来発生しうる「別紙規格欄」若しくは「規格及び試験方法欄」に係る一部変更承認申請等又は新規申請の際に、代用法通知に則った代用法を実施している旨を備考欄に記載してください。また、審査部門の求めに応じて、代用法の内容及び妥当性を説明する資料を提出いただくことがありますのでご留意ください。

また、代用法により試験を行い、承認規格に適合していることをもって出荷された製品は、妥当性確認等が適切になされており、品質に影響がないことが確認できている場合に限り、規定の試験方法を行っていないことのみを理由として回収を行う必要はありません。

代用法の使用の有無にかかわらず、規定の試験方法が現在の関係通知、科学的水準等からみて不十分と認められる場合、規定の試験方法では最終の判定を行うことができない状況にある場合は、速やかに一変申請を行っていただきます。

なお、都道府県等により行われる収去検査等は、承認書に記載の試験方法で実施されますので、この点ご留意ください。

医薬品医療機器等法上の取扱いに関する留意点等③

(6) 代用法通知の通知日以前に規定の試験方法とは異なる試験方法を導入しており、当該試験方法が本通知に記載された代用法の要件を満たさない試験方法（別法）である場合

- 市場流通品に対し速やかに規定の試験方法により品質確認を行う等、必要な措置を講じること。
- 今後も継続して別法により試験を行う必要がある場合は、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うこと。

医療用医薬品の場合

医薬品の安定供給等の観点から別法による出荷を継続せざるを得ない場合、製造販売承認事項の一部変更承認申請等が行われていること及び製造販売業者の責任において、医薬品の品質を適切に保証可能と判断できることを前提に、別法による出荷の継続を許容することもありうるが、審査の過程において別法の変更又は廃止が必要と判断された場合には、速やかに適切な試験方法により市場流通品の品質確認を行うとともに、不適合品を認めた場合は回収等の措置を講じること。

厚生労働省

代用法通知の通知日以前に規定の試験方法とは異なる試験方法を導入しており、当該試験方法が本通知に記載された代用法の要件を満たさない試験方法（別法）である場合、市場流通品に対し速やかに規定の試験方法により品質確認を行う等、必要な措置を講じるとともに、今後も継続して別法により試験を行う必要がある場合は、速やかに一変申請を行ってください。

なお、医療用医薬品については、安定供給等の観点から別法に出荷を継続せざるを得ない場合がありますが、一変申請が行われていること、製販の責任において品質を適切に保証可能と判断できることを前提に、別法による出荷の継続を許容することもあり得ますが、審査により、別法の変更または廃止が必要と判断された場合には、速やかに適切な試験方法により市場流通品の品質確認を行うとともに、不適合品を認めた場合は回収等の措置を講じてください。

次に、日本薬局方の改正についてご説明いたします。

4

日本薬局方の改正について

厚生労働省

続いて、日本薬局方についてです。

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10年ごとに**日本薬局方の全面にわたって薬事審議会の検討が行われるように、その改定について薬事審議会に諮問しなければならない。

厚生労働省

31

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います。

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年ごとに全面改正をしているところです。

日本薬局方の改正方針

令和3年9月 薬事・食品衛生審議会 答申
令和3年10月 医薬品審査管理課 事務連絡

＜第十九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を優先して収載することによる収載品目の充実
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国内外への普及

厚生労働省

32

日本薬局方の次期改正については、令和3年に事務連絡された「第十九改正日本薬局方作成基本方針」に基づいて進めております。

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を優先して収載すること」などの5本の柱が定められております。

第18改正日本薬局方第二追補（令和6年6月28日厚生労働省告示第238号）の概要

	JP18-1	JP18-2による増減・改正	JP18-2
通則	49箇条	—	49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	53	—	53
製剤総則：[4]生薬関連製剤各条	8	—	8
一般試験法※	89	1増6改	90
医薬品各条	2,042	(化学薬品等) 12増7減37改 (生薬等) 1増58改	2,048
参考情報	66	6増1減5改	71

※ 一般試験法の数とは試験法のみ

厚生労働省

33

また、今年の6月には、第十八改正日本薬局方第2追補を告示・施行しており、こちらは第十八改正日本薬局方第2追補の全体概要です。左端の列が各項目、その次の列が第十八改正第1追補までの総収載数、そして改正による増減・改正数、右端の列が第2追補の総収載数を示しております。

一般試験法については、試薬・試液等を除いた試験法のための増減・改正数を示しております。

また、第2追補で医薬品各条が2048品目となりました。

一般試験法の追加及び改正

項目	区分	備考
2.03 薄層クロマトグラフィー	改正	2.00 クロマトグラフィー総論の収載に伴う用語の整備に合わせ、全体的に内容を拡充
2.46 残留溶媒	改正	ICH Q3Cガイドラインの改正を反映
2.66 元素不純物	改正	ICH Q3Dガイドラインの改正を反映
3.01 かさ密度測定法	改正	PDG（薬局方調和国際会議）の調和合意内容を反映
3.07 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法	新規	PDGの調和合意内容を反映し、参考情報から移行
4.02 抗生物質の微生物学的力価試験法	改正	発育阻止円の直径を面積から算出する方法を追加
5.01 生薬試験法	改正	鏡検用の試験検体の記載を詳細にする
9.01 標準品	改正	追加13、削除3
9.41 試薬・試液	改正	追加35、改正9
9.42 クロマトグラフィー用担体/充填剤	改正	追加2
9.62 計量器・用器	改正	はかり（天秤）及び分銅の要件等を規定

厚生労働省

34

これからは第2追補における各項目の改正概略について説明いたします。

一般試験法においては、新規収載事項が1件、改正事項が6件あります。

新規に収載した項目ですが、「3.07 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法」は、薬局方国際調和会議（PDG）で調和合意された内容を日本薬局方に反映し、一般試験法として新規に設定するものです。

次に改正する試験法等です。「2.46 残留溶媒」「2.66 元素不純物」は、ICHガイドラインの改正を踏まえ、その内容を日本薬局方にも反映するものです。「3.01 かさ密度測定法」は、PDGの調和合意の内容を踏まえ、その内容を日本薬局方にも反映する

ものです。「4.02 抗生物質の微生物学的力価試験法」は、発育阻止円の直径を面積から算出する方法を新規に追加するものです。「5.01 生薬試験法」は、鏡検用の試験検体について、より詳細な記載とするものです。「9.62 計量器・用器」は、「はかり」の用語を「はかり(天秤)」とし、はかり(天秤)及び分銅の要件について新たに規定するものです。

医薬品各条の整備	
【新規】 化学薬品：12 抗生物質	アリピプラゾール、オキサリプラチン、オキサリプラチン注射液、 ゲフィチニブ錠、ゴセリン酢酸塩、炭酸リチウム錠、 トルバプタン、トルバプタン錠、フェブキソスタット、 フェブキソスタット錠、ロルノキシカム、ロルノキシカム錠
生薬等：1	辛夷清肺湯エキス 計13品目
【改正】 95品目(生薬等58品目、ヒ素試験削除21品目を含む)	
【削除】 7品目	アンレキサノクス、アンレキサノクス錠、セファドロキシム、 セファドロキシムカプセル、シロップ用セファドロキシム、 トルブタミド、トルブタミド錠

続いて医薬品各条について説明します。「医薬品各条」とは、個々の医薬品原薬や製剤の規格を規定しているものです。新規収載品目は13品目です。13品目の内訳は化学薬品等12品目、生薬等1品目です。改正した品目は、95品目で、その内訳は化学薬品等37品目、生薬等58品目です。また、21品目について、ICH-Q3Dガイドラインに基づく元素不純物管理の適用に伴い、試験の目的が重複するヒ素試験を削除しました。医薬品各条から削除した品目は、7品目です。

参考情報の追加		
項目	区分	備考
G1. 原子間力顕微鏡によるナノ粒子のサイズ及び形態解析法（G1-9-182）	新規	ナノ医薬品の分析手法の一つとして原子間力顕微鏡を用いたサイズ・形態評価手法を新規に収載
G1.日本薬局方における秤量の考え方（G1-6-182）	新規	「9.62 計量器・用器」の改正に合わせ、秤量の考え方を具体的に示す
G1. はかり（天秤）の校正、点検と分銅（G1-7-182）	新規	はかり(天秤)の校正、点検と分銅に関する留意点を示す
G1. はかり（天秤）の設置環境、基本的な取扱い方法と秤量時の留意点（G1-8-182）	新規	はかり(天秤)の基本的な取扱いと留意点を示す
G3. フローサイトメトリー（G3-16-182）	新規	生物薬品の目的物質の標的細胞への結合活性の評価、細胞応答の評価、及び生物活性試験に用いる培養細胞の適格性評価等に用いられる個々の光学的特性を分析する測定手法を収載
G3. フローイメージング法によるバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）原薬・製剤中の不溶性微粒子の評価法（G3-17-182）	新規	タンパク質医薬品の不溶性微粒子の評価方法として有用と考えられるフローイメージング法によるタンパク質医薬品注射液など、バイオ医薬品に含まれる不溶性微粒子の評価法を収載

厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare
Kohsei Roudou

36

続きまして、参考情報について説明します。新たに作成した項目は6項目ございます。「G1. 理化学試験関連」ですが、一般試験法「9.62 計量器・用器」の改正に合わせて「G1. 日本薬局方における秤量の考え方 (G1-6-182)」、「G1. はかり(天秤)

の校正、点検と分銅 (G1-7-182)」、「G1. はかり(天秤)の設置環境、基本的な取扱い方法と秤量時の留意点 (G1-8-182)」を新たに収載しております。G3. 生物薬品関連ですが、生物薬品の目的物質の標的細胞への結合活性の評価、細胞応答の評価、及び生物活性試験に用いる培養細胞の適格性評価等に用いられる個々の光学的特性を分析する測定手法を示すため、「G3. フローサイトメトリー (G3-16-182)」を新たに収載しております。

参考情報の改正・削除等②

項目	区分	備考
G2. 固体又は粉体の密度 (G2-1-182)	改正	かさ密度の用語の定義が改正されたことを踏まえ用語を修正
G2. 粉体の流動性 (G2-3-182)	改正	PDGの調和合意内容を反映
G3. ペプチドマップ法 (G3-3-182)	改正	PDGの調和合意内容を反映
G5. 日本薬局方収載生薬の学名表記について (G5-1-182)	改正	新エンングラーとAPGの分類体系における科名の関係を併記
G5. 生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー (G5-3-182)	改正	「2.03 薄層クロマトグラフィー」の改正に併せて、生薬及び生薬製剤に特有の事項の解説に特化した内容となるよう見直した
G2. 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法 (G2-4-161)	削除	一般試験法へ移行

厚生労働省 Ministry of Health, Labour and Welfare

37

改正及び削除した参考情報は、こちらにお示しする項目です。PDGの調和合意内容を反映するもの等、改正する項目は5項目ございます。削除する項目は1項目ございます。こちらは、一般試験法「3.07 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法」の新規収載に伴い、参考情報から削除するものです。

日本薬局方の改正経過・今後の予定	
＜日本薬局方の改正経過＞	
令和3年6月7日	第十八改正日本薬局方 告示、施行
令和3年10月25日	第十九改正日本薬局方作成基本方針事務連絡
令和4年12月12日	第十八改正日本薬局方第一追補 告示、施行
令和6年6月28日	第十八改正日本薬局方第二追補 告示、施行
＜今後の予定＞	
令和8年4月	第十九改正日本薬局方 告示、施行

局方の改正経過・今後の予定について、ご説明いたします。第十八改正日本薬局方は令和3年6月に告示、施行しました。第十九改正日本薬局方方針は、令和3年10月に事務

連絡を発出しました。

第十八改正日本薬局方第1追補は、令和4年12月に告示、施行しました。

第十八改正日本薬局方第2追補は、令和6年6月に告示、施行しました。

第十九改正日本薬局方については、令和8年4月に告示、施行を予定しております。

最近発出した通知等について

「元素不純物の取扱いに関する質疑応答集（Q & A）について」（令和6年6月25日付け事務連絡）

「第十八改正日本薬局方第一追補の制定に伴う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」（令和6年6月25日付け事務連絡）

「第十八改正日本薬局方第二追補の制定等について」（令和6年6月28日付け医薬部0628第7号）

「第十八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6年6月28日付け医薬部0628第2号）

「医療用医薬品の供給不足に伴う日本薬局方改正の迅速審議について」（令和6年8月1日付け医薬部0821第2号）

「我が国における医薬品の一般的名称に関する変更手続きについて（その4）」（令和6年9月中発出予定）

厚生労働省

39

最後に、最近発出した局方関連の通知等について、いくつか情報提供させていただきます。

1つ目の「元素不純物管理の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）について」ですが、元素不純物管理の経過措置期間が令和6年6月30日までであったことから、令和2年と令和4年のQ&Aを一本化し、内容を見直したものです。なお、過去のQ&Aについては、本事務連絡の発出とともに廃止しております。

3つ目と4つ目の通知は、第2追補の告示・施行に伴い発出しております。該当品目がある場合には、通知に従って薬事手続き等の対応をお願いいたします。

5つ目の「医療用医薬品の供給不足に伴う日本薬局方改正の迅速審議について」については、最後のスライドで説明します。

6つ目の「我が国における医薬品の一般的名称に関する変更手続きについて（その4）」については、定例のものです。医薬品の一般的名称（JAN）の変更が必要な場合には、通知に従って変更願の提出をお願いいたします。提出期限は今年の12月27日までの約3ヶ月間となっておりますので、ご留意ください。

日本薬局方の別名削除について

概要

第15改正日本薬局方（平成18年3月31日告示）において、医薬品日本命名法が変更された。旧名称については、別名として日本薬局方に収載してきたところであるが、第15改正から15年が経過することを踏まえ、第18改正日本薬局方において別名の削除を行った。

別名削除の一例

別名削除前	別名削除後（JP18）
アトロピン硫酸塩注射液 Atropine Sulfate Injection	アトロピン硫酸塩注射液 Atropine Sulfate Injection

薬事手続きについて

別名削除に伴う薬事手続きについては、「日本薬局方の別名削除に伴う販売名のみを変更するものの取扱いについて」（令和3年6月7日付け薬生部0607第5号）で通知したところ。別名削除に伴う**医薬品の販売名のみを変更するものの代替新規承認申請を行う場合、通知に定めた4回にわたる期間中（令和5年2月14日までの申請が最後）に薬事手続きを行うよう依頼。**

※未対応の品目がある場合は審査管理課までご相談ください

（参考）別名削除を一部又は全部を削除した医薬品名表
「第18改正日本薬局方の制定等について」（令和3年6月7日付け薬生部0607第1号）別紙第2の4を参照

厚生労働省

40

一般的名称に関連する情報として、日本薬局方の別名削除についてご説明いたします。第15改正日本薬局方において、医薬品の命名法が変更されました。変更前の旧名称は、別名として日本薬局方に収載してきましたが、第18改正日本薬局方において、別名を削除する改正を行っております。

別名削除の一例を示します。第15改正日本薬局方において、硫酸アトロピン注射液はアトロピン硫酸塩注射液へ名称変更されましたが、以降も別名として記載されておりました。第18改正において、この別名が削除され、現在はアトロピン硫酸塩注射液の名称のみが収載されております。

別名削除に伴い、販売名を変更する場合の薬事手続きについては、第18改正の告示と同時日に通知を発出しており、通知に定めた4回の期間中に対応するよう依頼しておりました。当該通知で定める期間は、令和5年2月14日までの申請が最後となっており、既に各社において対応済みかと思いますが、万が一、本通知に基づく対応が完了していない品目がある場合は、速やかに医薬品審査管理課へご相談ください。

日本薬局方改正の迅速審議について

「医療用医薬品の供給不足に伴う日本薬局方改正の迅速審議について」（令和6年8月1日付け医薬部0821第2号）

目的

日局に適合する原薬の調達に困難であることが原因で、安定供給に支障が生じている又はそのおそれがある医療用医薬品であって、同一成分の欧米薬局方の規格及び試験方法を迅速に日局に採用することで品質等を確保しながら、安定供給を維持すること。

考え方

海外から原薬を輸入して、医療用医薬品を製造する場合、海外の製造所では海外薬局方に基づいて原薬の品質が管理されていることが多く、日局に適合する原薬のみを我が国に輸入するということが行われる結果、安定供給に懸念が生じている場合がある。安定供給に懸念があり、かつ、製造所・製造方法を必要となく、品質等を確保することが可能な場合には、規格及び試験方法の国際整合を図るための**日局改正の審議を迅速に行う**ことで、安定供給の確保を行う。迅速審議を行うこととした場合、他の品目に優先して日局改正の検討を行うこととするが、安定供給の観点から特に必要な場合には、臨時の一部改正も行うこととする。

参照する海外薬局方は、欧米薬局方（EP 又は USP）とする。

満たすべき条件

1. 安定供給に懸念がある医療用医薬品であり、日局原薬の調達困難がその原因であること
2. 承認書の変更が不要なものであること
3. 日局と参照する欧米薬局方の相違の程度が、品質等に影響をもたらさないと考えられること

厚生労働省

41

医療用医薬品の供給不足に伴う日本薬局方改正の迅速審議について、本年8月1日に通知を発出しております。

本通知の目的として、日局に適合する原薬の調達
が困難であることが原因で、安定供給への支障が懸
念される場合に、医療用医薬品であって、同一成分
の欧米薬局方の規格及び試験方法を迅速に日局に採
用することで、品質等を確保しながら、安定供給を
維持することとしております。

考え方として、海外薬局方と日本薬局方の規格の
相違が原因で、安定供給に懸念が生じている場合が
あることから、これまでPDGを通じて30年以上調和活
動を行っている欧米薬局方（EP、USP）との規格及び
試験方法の国際整合を図るための日局改正の審議を
迅速に行い、他の品目に優先して日局を改正するこ
とで、安定供給の確保を行います。

満たすべき条件としては、3つございます。1つ目
は、我が国において、安定供給に支障が生じている
又はそのおそれがある医療用医薬品であり、日局原
薬の調達困難がその原因であることです。2つ目は、
承認書の変更が不要なものであることです。具体的
には、承認書の製造所、製造方法及び規格及び試験
方法欄等に変更がないものを対象としております。
3つ目は、日局と参照する欧米薬局方の相違の程度が、
品質等に影響をもたらさないものであることです。

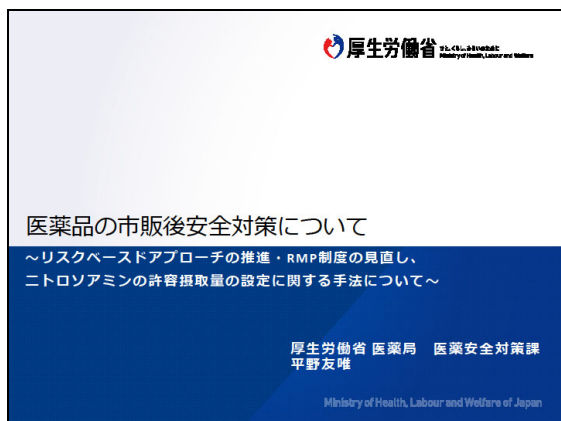
提出資料や留意点等については、通知本体をご確
認ください。迅速な改正を検討するためにも、本通
知にもとづく迅速審議の改正要望を提出される場合
には、通知をよくご確認ください、不足資料等のな
いようよろしくお願いいたします。

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。

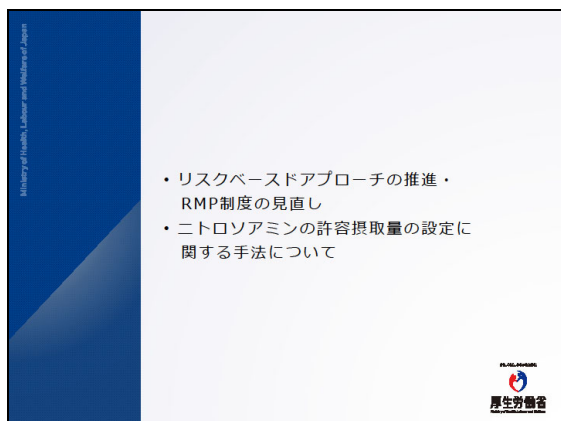
3. 医薬品の市販後安全対策について

医薬安全対策課

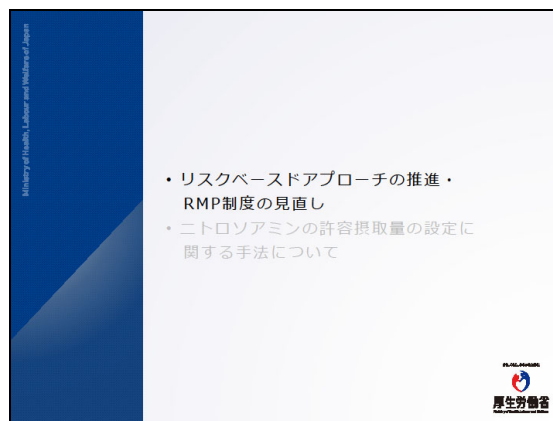


平素は、医薬品の安全対策にご協力いただきありがとうございます。また、講習会への講師としてお招きいただき、重ねて御礼申し上げます。

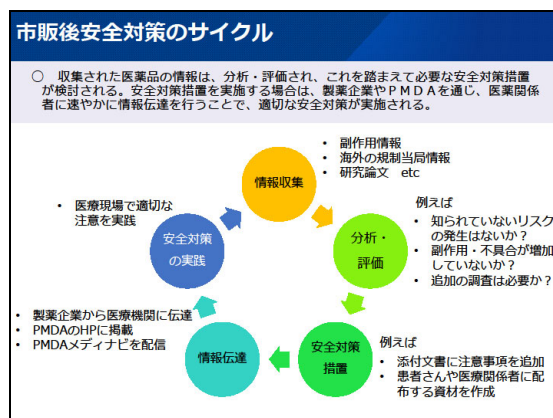
本日は「医薬品の市販後安全対策について」をテーマに講演をさせていただきます。



本日お話する内容といたしまして、始めにリスクベースドアプローチの推進、RMP制度の見直し、次にニトロソアミンの許容摂取量の設定に関する手法についてお話しいたします。



始めに、リスクベースドアプローチの推進、RMP制度の見直しについてお話しいたします。

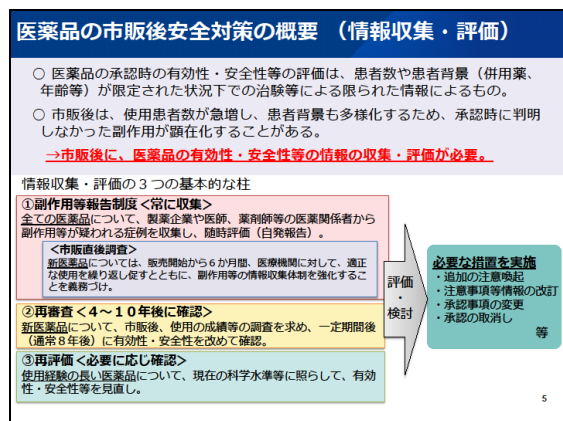


まず、市販後安全対策の全体のイメージについて簡単にご説明します。

医薬品・医療機器等の安全対策には、情報収集、情報の分析・評価、安全対策措置、安全対策措置に関する情報伝達、安全対策措置の実践の5つのステップがあり、安全対策措置を実施後も情報収集が続くことでステップが循環します。

医薬品等の有効性・安全性等の情報とは、具体的には医薬品の副作用、医療機器の不具合や海外の規制当局の情報等が挙げられます。これらの情報をPMDAや厚生労働省等で分析・評価し、この結果を踏まえて、必要な安全対策の措置が検討されます。例えば、分析の結果、承認時には分からなかった副作用の状況が発生していた場合、新たに情報提供を行

うべきかどうかなどの安全対策の措置が検討されます。安全対策措置を実施する必要がある場合は、製薬企業やPMDAを通じ、医薬関係者に速やかに情報提供を行います。新たな安全対策措置が実施された後も引き続き情報収集を行います。



先のスライドでお示しした通り、医薬品承認時の有効性・安全性等の評価は限られた情報によるものであり、市販後に承認時に判明しなかった副作用が顕在化することがあることから、市販後に医薬品の有効性・安全性等の情報の収集・評価が必要となってきます。

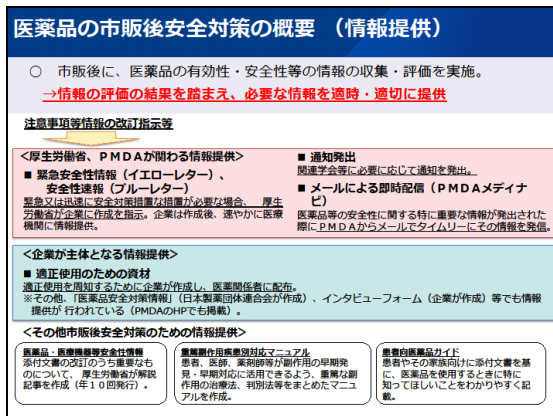
その情報収集・評価には3つの基本的な柱が存在しています。

一つ目が副作用等報告制度で、全ての医薬品について、製薬企業や医師、薬剤師等の医薬関係者から副作用等が疑われる症例を自発的に報告していただくことで収集し、随時評価を行っています。なお、新医薬品については、市販直後調査として、販売開始から6か月間、医療機関に対して、適正な使用を繰り返し促すとともに、副作用等の情報収集体制を強化することを義務づけています。

二つめが再審査であり、市販後に、使用の成績等の調査を求め、新医薬品については一定期間後、新有効成分医薬品については通常8年後に有効性・安全性を改めて確認しています。

三つめが再評価であり、使用経験の長い医薬品について、必要に応じて、現在の科学水準等に照らして、有効性・安全性等の見直しを行っています。

これらの制度により収集した情報を評価することで、注意事項等の情報の改訂や承認事項の変更・取り消しといった内容を検討し、必要に応じて措置を実施することになります。

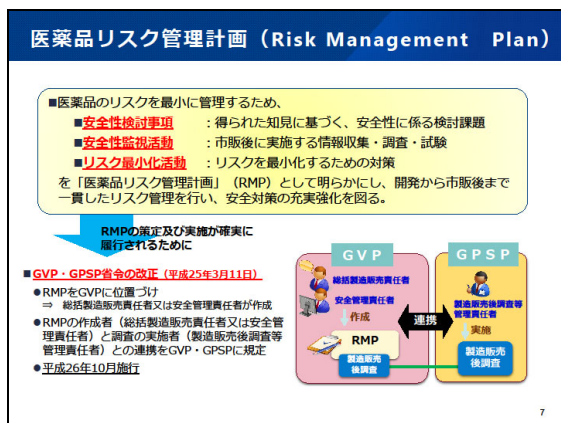


市販後に、医薬品の有効性・安全性などの情報を収集・評価し、その結果をふまえて、必要な情報を適時・適切に提供する必要がありますが、注意事項等情報の改訂指示等にはいくつかの種類が存在します。

まず、厚生労働省やPMDAが関わる情報提供についてですが、緊急又は迅速に安全対策措置が必要な場合、厚生労働省が企業に作成を指示し、企業は作成後、速やかに医療機関に情報提供するイエローレターやブルーレターとも呼ばれる緊急安全性情報や安全性速報、関連学会等に対する通知発出、医薬品等の安全性に関する特に重要な情報が発出された際に、PMDAがメールでタイムリーに情報を発信しているPMDAメディアナビがあります。

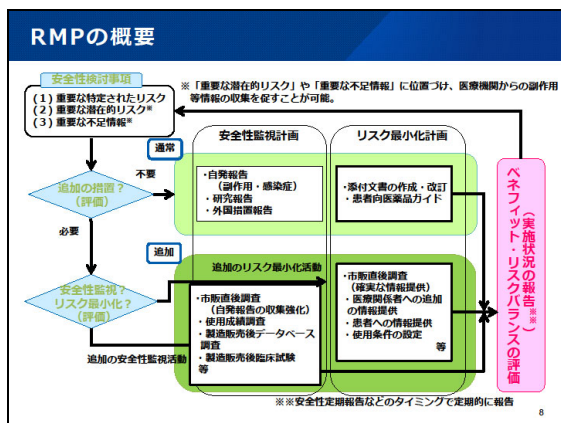
また、企業が主体となる情報提供としては、適正使用を周知するために、企業が作成し、医薬関係者に配布する資料やインタビューフォーム、日本製薬団体連合会が作成する医薬品安全対策情報がございます。

その他にも、添付文書の改訂のうち、重要なものについて、厚生労働省が年に10回程度、解説記事を作成し、発行している医薬品・医療機器安全性情報や患者・医師・薬剤師等が副作用の早期発見・早期対応に活用できるように、重篤な副作用の治療法・判別方法等をまとめた重篤副作用疾患別対応マニュアル、添付文書の情報を基に、患者やその家族向けに医薬品を使用するときに特に知って欲しいことをわかりやすく記載した患者向医薬品ガイド等により安全対策のための情報提供が行われています。



次に医薬品リスク管理計画 (RMP)について説明します。医薬品リスク管理計画とは、製造販売会社が、医薬品のリスクを適切に管理し、安全性確保を図るため、個々の医薬品について、開発から市販後までに得られた知見に基づいて、安全性検討事項を明らかにし、それを踏まえて、安全性監視活動やリスク最小化活動の計画を策定するものです。

このリスク管理計画の策定と実施が確実に行われるようにするために、平成25年3月にGVP、GPSP省令が改正され、26年10月から施行されました。RMPは、GVPのもとで、安全確保業務の一部と位置づけられ、承認条件として付される等、「法令に基づいて」本制度が実施されています。



こちらがRMPの概要になります。

まず、安全性検討事項を明らかにした後、安全性監視活動、リスク最小化活動を行います。

安全監視活動とは、いわゆる情報収集のことで、通常の活動では副作用症例の収集を行います。追加の措置が必要となれば、市販直後調査による情報収集や、使用成績調査などを行います。

また、リスク最小化活動とは、いわゆる情報提供のことで、通常の活動として添付文書や患者向け医

薬品ガイドの作成、提供を行い、追加の活動として適正使用のための資材配布や使用条件の設定を行います。

安全性検討事項について

○ 安全性検討事項については、ICH-E2Eに基づき「医薬品安全性監視の計画について」(平成24年4月11日付薬食安発 0411 第1号、薬食審発 0411 第2号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長及び審査管理課長連名通知)において考え方が示されている。

安全性検討事項	定義	例
重要な特定されたリスク	医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの	○ 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び稀な症候(以下「副作用等」という。) ○ 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等 ○ 製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等
重要な潜在的リスク	医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの	○ 非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象 ○ 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象 ○ 製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象 ○ 当該医薬品では認められていないが、同薬種薬品で認められている副作用等 ○ 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象
重要な不足情報	医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なもの	○ 治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討が必要となる情報

こちらは安全性検討事項の内容になります。大きく、重要な特定されたリスク、重要な潜在的なリスク、重要な不足情報の3つに分けられます。

重要な特定されたリスクは、医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものであり、非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症や、適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用などがございます。

重要な潜在的リスクとしては、医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものであり、非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象、臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象などがございます。

重要な不足情報としては、医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものであり、治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要な情報が挙げられます。

参考条文（RMP関係）

医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（GVP省令） (定義)
第二条 この省令で「安全管理情報」とは、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の品質、有効性及び安全性に関する事項その他医薬品等の適正使用のために必要な情報をいう。
2 この省令で「安全確保業務」とは、製造販売後安全管理に関する業務のうち、安全管理情報の収集、検討及びその結果に基づく必要な措置（以下「安全確保措置」という。）に関する業務をいう。
3 この省令で「 医薬品リスク管理 」とは、 安全確保業務のうち、医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下同じ。）の製造販売業者が、安全性及び有効性に關し特に検討すべき事項を有する医薬品について、その安全性及び有効性に係る情報収集、調査、試験その他医薬品を使用することに伴うリスクの最小化を図るための活動を実施するとともに、その結果に基づき評価及びこれに基づく必要な措置を講ずることにより、当該医薬品の安全性及び有効性に係る適切なリスク管理を行うものであること であつて、法第七十九条第一項の規定により法第十四条第一項又は第十九条の二第一項の規定による承認に条件として付されるものをいう。
4 この省令で「 医療機器等リスク管理 」とは、安全確保業務のうち、医療機器又は体外診断用医薬品の製造販売業者が、安全性及び有効性に關し特に検討すべき事項を有する医療機器又は体外診断用医薬品について、その安全性及び有効性に係る情報収集、調査、試験その他医療機器又は体外診断用医薬品を使用することに伴うリスクの最小化を図るための活動を実施するとともに、その結果に基づき評価及びこれに基づく必要な措置を講ずることにより、当該医療機器又は体外診断用医薬品の安全性及び有効性に係る適切なリスク管理を行うものであることであつて、法第二十三条の二の五第十二項（法第二十三条の二の十七第五項において準用する場合を含む。）又は法第七十九条第一項の規定により法第二十三条の二の五第一項又は第二十三条の二の十七第一項の規定による承認に条件として付されるものをいう。

こちらがRMPに関する参考条文です。医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令にて、RMPは承認条件として付されるものと明示しております。

リスクベースアプローチの推進、RMP制度の見直し

背景・課題

（医薬品リスク管理計画制度の見直し）

- 先駆的医薬品指定制度、条件付き早期承認制度の法制化により、承認時点で安全性情報が限られる品目の増加、新たな技術を用いた医薬品の創出を背景として、市販後に収集された情報に基づく通常の安全確保措置に加えて、安全性に關し特に検討すべき事項をあらかじめ特定し、検出された安全性シグナルに対し迅速かつ計画的に市販後安全対策に取り組む重要性が高まっている。
- 平成26年10月よりGVP省令※の中に医薬品リスク管理計画（RMP）を位置づけて、RMPに基づく活動が必要な品目については、その作成を承認条件として個別に設定し実効性を担保している。しかし、これまで10年近く運用している中で、承認条件として設定することにより、欧州に比べてやや硬直的な仕組みとなっている。
- 承認条件は必要最小限のものであることが求められるため、再審査時に、RMPに基づく活動の実施内容を確認し、承認条件を解除する運用となっている。医薬品ライフサイクル全体を通じて、安全性に関する新たな知見に対応する必要がある。

※ 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令

そして、こちらが現在制度部会で検討中のリスクベースアプローチの推進、RMP制度の見直しについてです。背景・課題といたしまして、先駆的医薬品指定制度、条件付き早期承認制度の法制化により、承認時点で安全性情報が限られる品目の増加、新たな技術を用いた医薬品の創出を背景として、市販後に収集された情報に基づく通常の安全確保措置に加えて、安全性に關し特に検討すべき事項をあらかじめ特定し、検出された安全性シグナルに対し迅速かつ計画的に市販後安全対策に取り組む重要性が高まっております。平成26年10月よりGVP省令※の中に医薬品リスク管理計画（RMP）を位置づけておりますが、これまで10年近く運用している中で、承認条件として設定することにより、欧州に比べてやや硬直的な仕組みとなっています。承認条件は必要最小限のものであることが求められるため、再審査時に、RMPに基づく活動の実施内容を確認し、承認条件を解除する運用となっておりますが、このような特定のタイ

ミングにかかわらず、医薬品ライフサイクル全体を通じて、安全性に関する新たな知見に対応する必要があると考えております。

リスクベースアプローチの推進、RMP制度の見直し

検討の方向性（案）

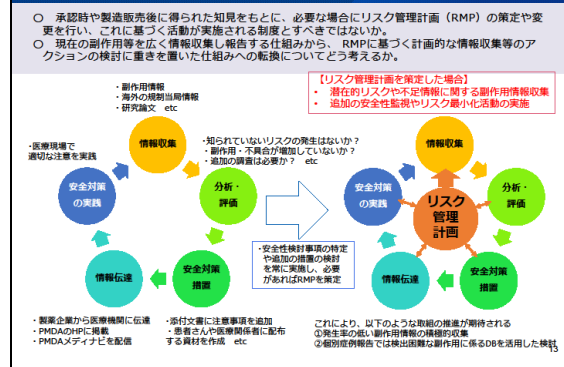
（医薬品リスク管理計画制度の見直し）

- 承認時や製造販売後に得られた知見をもとに、製造販売業者が安全性検討事項に基づく追加の安全性監視活動や追加のリスク最小化活動の必要性を検討し、必要な場合にRMPの策定や変更を行い、これに基づく活動が実施されるよう、**RMPの位置づけを法律上明確化**してはどうか。
- その際、特に承認直後にRMPに基づく活動が適切に設定され実施されるよう、実効性の担保に留意すべきではないか。
- さらに、副作用等を広く情報収集し報告する仕組みから、RMPに基づき計画的に情報収集するアクションの検討に重きを置いた仕組みに転換し、従来実施してきた市販後安全対策の効果を損なうことなく**より必要性の高い部分に重点化し、リスクベースの安全対策をさらに効果的に実施できる制度の構築を目指す**という方向性についてどう考えるか。こうした中で、安全管理責任者の役割がますます重要となることから、法的な位置づけの見直しを含めて検討してはどうか。

これらの対応として、このような検討の方向性を考えております。承認時や市販後に得られた知見に基づき、必要な場合にRMPを策定又は変更して、これに基づく活動が実施されるよう、実効性の担保に留意してRMPの位置づけを法律上の明確化を考えております。

また、RMPに基づく計画的な情報収集を重点化することで、従来の市販後安全対策の効果を損なうことなく、リスクベースの市販後安全対策を更に効果的に実施できる制度の構築を目指す方向性についてどう考えるか。さらに、こうした中で安全管理責任者の重要性が増すことから、その法的な位置づけを見直してはどうかということを考えております。

市販後安全対策のサイクル



始めにお示した市販後安全対策のサイクルは、RMP制度の見直しを行うことで、潜在的リスクや不足情報に関する副作用情報収集や追加の安全性監視やリスク最小化活動の実施を行うようになり、発生率の低い副作用情報の積極的収集や個別症例報告では

- ・リスクベースドアプローチの推進・
- ・RMP制度の見直し
- ・ニトロソアミンの許容摂取量の設定に関する手法について

ニトロソアンモニウム類の混入リスクへの対応について（概要）

① 近年、国内において、ニトロソナトリウム、ニトログリシン、ニトログリセリドおよびメトホルミン等から、発がん性を有する可能性のある物質であるニトロソアンモニウム類*が検出され、一部の製品が自主回収されている。

② 一部の医薬品へのニトロソアンモニウム類の混入防止策としては、合成過程における選別、共用設備からの交叉汚染、回収溶媒や試薬からの混入、一部の包装材料の漏洩、保存時の生成等が考えられている。

③ 令和3年10月、医薬品におけるニトロソアンモニウム類の混入リスクに関する自主点検の取組について通知を出した。
（「医薬品におけるニトロソアンモニウム類の混入リスクに関する自主点検について」）

※自主点検の取組を進めるにあたり、欧州 EMA 及び米国 FDA のガイドライン等を参照した。

④ 令和4年12月、自主点検実施に向けた一部の製品の取組通知（10-14）を発出された。

（「「医薬品におけるニトロソアンモニウム類の混入リスクに関する自主点検について」に関する
取組通知（9Q&1）について」）

⑤ 令和5年8月、自主点検実施に向けた一部の製品の取組通知（10-15）を発出された。

（「「医薬品におけるニトロソアンモニウム類の混入リスクに関する自主点検について」に関する
取組通知（9Q&1）について」の一部改正について」）

⑥ 令和6年2月、自主点検実施を促進する通知を出した。
（「「医薬品におけるニトロソアンモニウム類の混入リスクに関する自主点検について」の実施期間延長について」）

※NDMA：N-ニトロソメチルグルタミン酸、NDEA：N-ニトロソエチルグルタミン酸、NNV：N-ニトロソノルボルネン、NTIP：7-ニトロソノルボルネン（トルリドプロパミン）、6,7,8,9-テトラヒドロ[4,3-b]ピリジン、NNA：N-ニトロソモホサン

① 一部の薬品にはニトロソアンモニウム類が混入する可能性があり、自主点検を実施する必要がある。② 自主点検を実施するにあたっては、自主点検を実施する通知に従って実施する。

15

ニトロソアミン類混入リスクに関する自主点検

- EUでは2019年9月から、米国では2020年9月から、製造販売業者等によるニトロソアミン類の混入リスク評価等が開始。
 - ✓EMAガイダンス：「Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products」等
 - ✓FDAガイダンス：Guidance for Industry「Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs」等
- 日本では、2021年10月に通知（「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」）を発出し、製造販売業者等によるニトロソアミン類の混入リスク評価等が開始。

※2022年12月、当該評価等が円滑に行われることを目的として、事務連絡（「「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」に関する質疑応答集（Q＆A）について」）を発出。

16

1. 対象となる医薬品について

対象となる医薬品は、次の（１）及び（２）のとおりとする。但し、ICH S9ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）の適用範囲において定義されている進行がんのみを適応症とする医薬品及び人の身体に直接使用されない医薬品は対象外とする。

- （１）化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品
- （２）生物製剤等のうち、以下のニトロソアミン類混入リスクの高いもの
 - ・ 化学的に合成したフラグメントを含む生物製剤等であって、化学的に合成した有効成分と同等のリスク因子が存在するもの
 - ・ ニトロソ化試薬を意図的に添加する工程を用いて製造されるもの
 - ・ 特定の一次包装資材（ニトロセルロースを含有するプリスターパック等）を用いて包装したもの

17

含有するブリスターパック等）を用いて包装したものです。

なお、ICH S9ガイドラインの適用範囲において定義されている、進行がんのみを適応症とする医薬品及び人の身体に直接使用されない医薬品は対象外としております。

1. 対象となる医薬品について（質疑応答集からの抜粋）

Q1 「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（令和3年10月8日付け薬生審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監研発1008第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知。以下「自主点検通知」という。）の別添1.（1）には「化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品」とあるが、有効成分が化学合成されたもののみを対象とするのか。

A1 自主点検通知の別添1.（1）の「化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品」は、基本的には合成原薬又は半合成原薬を有効成分とする医薬品を指す。ただし、人工的な化学反応による合成以外の方法で製造される医薬品であっても、当該医薬品が合成原薬又は半合成原薬を有効成分とする医薬品と比べてニトロソアミン類の混入リスクが低いと一概には言いえないことを踏まえ、製造方法等の個々の品目の特性を考慮し、混入リスク評価の必要性を適切に判断すること。なお、医薬品の製造販売業者は、医薬品の品質、有効性及び安全性に与える影響並びに人の健康に与える影響に関する適正な評価を行う必要があることから、自主点検通知の対象に含まれない医薬品であっても適切な対応が求められることに留意すること。

Q2 無機塩類は、今回の自主点検の対象外と考えてよいか。

A2 基本的には対象外であるが、製造方法を踏まえ適切に対応すること。

Q3 生薬及びその製剤（薬方エキスを含む）は、今回の自主点検の対象外と考えてよいか。

A3 よい。ただし、化成品原薬と生薬及びその製剤（薬方エキスを含む）の配合剤は、自主点検の対象である。当該配合剤については、化成品原薬、包装、添加剤、試薬、容器栓栓系等における情報に基づき評価を行うこと。

こちらは対象範囲に関して、質疑応答集から関連部分を抜粋したものになります。

今回対象となる化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品は、基本的には合成原薬又は半合成原薬を有効成分とする医薬品を指します。ただし、人工的な化学反応による合成以外の方法で製造される医薬品であっても、当該医薬品が合成原薬又は半合成原薬を有効成分とする医薬品と比べてニトロソアミン類の混入リスクが低いと一概には言いきれないため、製造方法等の個々の品目の特性を考慮し、混入リスク評価の必要性を適切に判断いただくようお願いしております。

また、原薬のみならず、包装、添加剤、試薬、容器栓栓系等からの混入も想定した上で適切な評価の実施をお願いしているところとなります。

2. 自主点検の基本的な考え方について

（1）ニトロソアミン類の既知（潜在的リスクのあるものを含む）の混入原因（root causes）、混入リスク評価方法、分析方法開発の原則等については、EMA又はFDAのガイダンスを参照すること。

（2）医薬品中に混入するニトロソアミン類の限度値については、以下のとおりとすること。

① 既知のニトロソアミン類が一種類確認された場合

N-ニトロソメチルアミン（NDMA）、N-ニトロソジエチルアミン（NDEA）、N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノベンゼン（NMBA）、N-ニトロソメチルフェニルアミン（NMPA）、N-ニトロソイソプロピルエチルアミン（NIPPA）、N-ニトロソジイソプロピルアミン（NDIPA）、メチルニトロソピペラジン（MeNIP）、N-ニトロソジブチルアミン（NDBA）及びN-ニトロソモルホリン（NMOR）の限度値は、表に示した許容摂取量を適用すること。

ニトロソアミン類	許容摂取量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）
NDMA	96.0
NDEA	26.5
NMBA	96.0
NMPA	34.3
NIPPA	26.5
NDIPA	26.5
MeNIP	26.5
NDBA	26.5
NMOR	127

※げっ歯類のTD50値（腫瘍発生率が50%となる用量）等から算出。10万分の1という理論上の発がんリスクに相当する変異原性不純物の1日摂取量。

続きまして、自主点検の基本的な考え方も通知の中で示しており、既知のニトロアミン類に関しては以下の許容摂取量を適用して限度値を設定することとしております。

2. 自主点検の基本的な考え方について

（1）ニトロソアミン類の既知（潜在的リスクのあるものを含む）の混入原因（root causes）、混入リスク評価方法、分析方法開発の原則等については、EMA又はFDAのガイダンスを参照すること。

（2）医薬品中に混入するニトロソアミン類の限度値については、以下のとおりとすること。

② 新規のニトロソアミン類が一種類確認された場合

げっ歯類を用いたがん原性試験データが存在する場合は、ICH M7(R1)を参考に、生涯曝露を想定した限度値を設定する等、がん原性試験データを利用出来ない場合は構造活性相関又は遺伝毒性試験に基づき限度値を設定する等、科学的に妥当な方法で限度値を設定すること。

③ 2種類以上のニトロソアミン類が確認された場合

10万分の1という発がんリスクを超えないよう、科学的に妥当な方法で限度値を設定すること。例えば、以下の2つの方法が考えられる。

- 検出された全てのニトロソアミン類の1日摂取量の合計が、検出されたニトロソアミン類の中で最も強い発がん性を示すものの許容摂取量を超えないように設定する方法
- 検出された全てのニトロソアミン類の発がんリスクの合計が、生涯過剰発がんリスクとして10万分の1を超えないように設定する方法

なお、上記②及び③で限度値を設定する際には、その妥当性について厚生労働省（専用メールアドレス：nitrosamines@mhwlw.go.jp）に相談すること。

しかし、既知のニトロソアミン類だけでなく、1日許容摂取量の設定に必要な毒性データがない新規のニトロソアミン類が検出される事例も増えてきております。

新規のニトロソアミン類が一種類確認された場合は、ICH M7(R1)を参考に、げっ歯類を用いたがん原性試験データが存在する場合には、生涯曝露を想定した限度値を設定、一方で、がん原性試験データを利用出来ない場合には構造活性相関又は遺伝毒性試験に基づき限度値を設定といった科学的に妥当な方法での限度値設定を求めています。

レアケースではありますが、2種類以上のニトロソアミン類が確認された場合には、10万分の1という発がんリスクを超えないよう、科学的に妥当な方法で限度値を設定することとしております。具体的な方法といたしましては、こちらに示す2つの設定方法が考えられます。

なお、②③の方法で限度値を設定する際には、その妥当性について厚生労働省へ相談するようお願いいたします。

2. 自主点検の基本的な考え方について（質疑応答集からの抜粋）

Q5 自主点検通知の別添2.（1）には「**混入原因（root causes）**」。**混入リスク評価方法、分析方法開発の理由等**については、**EMA又はFDAのガイダンスを参照すること。**」とあるが、**参照するガイダンスの箇所を具体的に示してほしい。**

A5 **混入原因（root causes）**は、「Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs」（以下「FDAガイダンス」という。）の「II. BACKGROUND」、「Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products.」（以下「EMAガイダンス」という。）の「4. What are the currently identified root causes for presence of nitrosamines?」、**混入リスク評価方法**は、FDAガイダンスの「III. RECOMMENDATIONS」、EMAガイダンスの「7. How should the risk evaluation be performed?」、**分析方法開発の理由**はFDAガイダンスの「III. RECOMMENDATIONS」、EMAガイダンスの「8. How should confirmatory tests be conducted by MAHs and manufacturers?」及び「9. What are the requirements of the analytical method(s)?」を主に参照すること。

なお、FDAガイダンスやEMAガイダンスについては、最新の情報を参照すること。PMDAのホームページにおける本自主点検の特設サイト（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html>）には、これらのガイダンスへのリンクが記載されており、また、日本製薬団体連合会のホームページにおける「お知らせ」に、FDA及びEMAガイダンスの日本語訳が掲載されているので、必要に応じ参照すること。

21

また、自主点検に関しては、欧州、米国での対応が先行していたこともあり、それらのガイダンスを参照していただくようお願いいたします。

なお、日本製薬団体連合会のホームページにも日本語訳が掲載されておりますので、必要に応じて参照するようお願いいたします。

2. 自主点検の基本的な考え方について（質疑応答集からの抜粋）

Q11 ニトロソアミン類の混入リスクが確認されないことは何をもちて判断するのか。自主点検の基本的な考え方について「**EMA又はFDAのガイダンスを参照すること。**」とあるが、解釈が異なる可能性があるため、厚生労働省から評価項目リスト等の提示する予定はないか。

A11 **混入リスクの評価方法**は、ICH-Q9品質リスクマネジメントに関するガイドラインを参考とすること。また、評価項目リスト等を提示する予定はないが、FDAガイダンスの「III. RECOMMENDATIONS」又はEMAガイダンスの「7. How should the risk evaluation be performed?」のいずれかを参考として評価を行うこと（FDAガイダンスやEMAガイダンスについては、最新の情報を参照すること）。なお、医薬品中に混入するニトロソアミン類の限度値について、自主点検通知の別添2.（2）に限度値が示されているニトロソアミン類については、当該限度値に従うこと。

また、限度値が示されていないニトロソアミン類が確認された場合又は複数のニトロソアミン類が確認された場合に限度値を設定する際には、その妥当性について厚生労働省の専用メールアドレス宛に相談すること。なお、妥当性の説明にあたり、EMA又はFDAガイダンスに記載された限度値とした場合には、その旨も記載すること。

22

ニトロソアミン類の混入リスクの評価方法は、ICH-Q9品質リスクマネジメントに関するガイドラインを参考にしてください。

なお、海外のガイダンスに関しては、必ずしも一致していない部分があります。特に新規のニトロソアミン類については、各規制当局から限度値が示されているものの、異なっている場合がございます。重複となりますが、限度値が示されていないニトロソアミン類又は複数のニトロソアミン類が確認された場合に限度値を設定する際には、引き続き厚生労働省に相談窓口を活用いただきますようお願いいたします。

2. 自主点検の基本的な考え方について（質疑応答集からの抜粋）

Q15 自主点検通知の別添2.（2）には「がん原性試験データを利用出来ない場合は構造活性相関又は遺伝毒性試験に基づき限度値を設定する等、科学的に妥当な方法で限度値を設定すること。」と記載されているが、今後、EMAガイダンスが更新され、**The Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) for N-nitrosamines (Annex 2)**が示されたことを受け、**本邦における限度値設定においてもこれを利用して差し支えないか。**

※令和5年8月に質疑応答集に追加。

A15 十分ながん原性試験データのないニトロソアミン類については、今回EMAより示されたCPCAを利用して限度値を設定することは差し支えない。自主点検通知の別添2.（2）②の場合においてCPCAを利用して限度値を設定する場合、その妥当性に関する厚生労働省への相談は不要である。なお、科学的な妥当性があるとみなせる場合には、従来の構造活性相関に基づく限度値の設定を否定するものではない。

23

限度値の設定に関して、令和5年8月にこちらのQAが追加されました。

十分ながん原性試験データのないニトロソアミン類については、CPCAを利用した限度値の設定を国内でも採用しております。CPCAによる限度値に関しては、概ね保守的な値となるため、その妥当性に関する厚生労働省への相談は不要としております。その一方で、CPCAの採用は、従来の構造活性相関、所謂リードアクロスによる限度値の設定を否定するものではないことにご留意いただければと思います。

3. 確認事項、実施期限等について

- （1）自社が製造販売する品目について、ニトロソアミン類の既知の混入原因を参考に、ニトロソアミン類の混入リスクを**令和5年4月30日までに**評価すること。
- （2）上記（1）の結果、ニトロソアミン類の混入リスクのある品目について、当該医薬品に含まれるニトロソアミン類の量を適切なロット数にて測定すること。なお、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、速やかに監視指導・麻薬対策課に報告すること。
- （3）上記（2）の結果、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等のリスク低減措置を講じること。上記（2）のニトロソアミン類の量の測定及び本項に示す措置は、**令和6年10月31日までに**行うこと。なお、措置に伴い一部変更承認申請又は軽微変更届出が必要な場合は当該申請又は届出を**令和6年10月31日までに**行うこと。

「「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」の実施期限延長について」（令和6年7月30日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）により、リスク低減措置の実施期限を**令和7年8月1日までに延長**

24

続きまして、自主点検の確認事項、実施期限等についてです。製造販売する品目の混入リスクについては、令和5年4月30日までに評価いただき、リスクのある品目についてはニトロソアミン類の量を適切なロット数にて測定し、限度値を超えるニトロソアミン類が確認された場合には監視指導・麻薬対策課に報告することとしておりました。そして、ニトロソアミン類の混入が確認された品目についてはリスク低減措置を講じることとし、令和6年10月31日をその期限としておりました。しかし、令和6年7月30日付で実施期限延長に関する通知を発出し、リスク低減措置の実施期限を来年8月1日までに延長いたしま

した。

3. 確認事項、実施期限等について（質疑応答集からの抜粋）

Q8 限度値を超えるニトロソアミン類が検出され、監視指導・麻薬対策課に報告する必要がある場合、どのように報告すれば良いか。

A8 報告にあたり形式は問わないが、以下の内容を含めること。

- ・限度値を超えたニトロソアミン類の名称、含量
- ・製品回収の要否
- ・限度値を超えるニトロソアミン類による製品品質への影響評価（具体的な評価方法、基準、測定したロット、限度値を超えたロット、各ロットの流通状況等含む）
- ・製品の流通状況
- ・出荷停止による市場への影響
- ・回収による市場への影響
- ・ニトロソアミン類の混入経路（推定を含む）、海外の措置状況
- ・今後の対応予定（スケジュール）案

Q10 リスク評価の結果、混入リスクが確認されないとした場合や測定の結果限度値以下であった場合、その旨を厚生労働省に報告する必要があるか。また、リスク評価や測定結果に関する報告書等については、社内での取り扱いはよいのか

A10 報告の必要はないが、リスク評価や測定結果に関する報告書等については、製造販売業者の責任において文書化し適切な期間保管しておくこと。なお、当該報告書等は、一部変更承認申請、GMP調査の際に提出が求められる場合があることに留意すること。

実測結果を踏まえた対応はこちらのQAで示しております。

限度値を超えるニトロアミン類が検出された場合はA8の内容を監視指導・麻薬対策課に報告する必要があるしますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

報告していただく内容といたしましては、以下の内容を含めるようお願いいたします。

なお、こちらの情報は随時、当課にも共有され、自主回収の検討と並行して、安全対策の検討をさせていただきますこととなります。

また、混入リスクが確認されない場合や限度値以下であった場合は、報告の必要はございませんが、リスク評価や測定結果に関する報告書等については、製造販売業者の責任において文書化し適切な期間保管しておくこととしております。

4. 承認申請中又は承認申請前の品目について

（1）製造販売の承認申請（ニトロソアミン類の混入リスク評価が必要な一部変更承認申請を含む。）中の品目及び令和5年4月30日までに承認申請を行う品目については、以下のとおりとする。

- ① 3（1）と同様のリスク評価を可能な限り行うこと。なお、**令和5年4月30日までに承認申請**する場合は3（1）のリスク評価に先立ち承認申請を行うことは差し支えない。
- ② 3（1）の評価の結果、混入リスクがある場合には、3（2）及び（3）の対応を行うこと。
- ③ 本対応は承認審査とは無関係の扱いとし、3（1）（**令和5年4月30日までに承認**を取得した場合。）から（3）までの対応は承認後であっても差し支えない。ただし、既に混入リスクが特定されている成分（サルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン等）又は製造工程に既知のニトロソアミン類の生成・混入経路を有する品目については、承認審査においてリスク評価結果及びリスク低減措置の適切性を確認することとする。

続きまして、承認申請中、承認申請前の品目についてです。承認申請中及び令和5年4月30日までに承認申請を行う品目については、可能な限りリスク評価を行うこととしております。なお、リスク評価に

先立ち承認申請を行うことは差し支えございません。また、リスク評価、リスク低減措置の対応は、承認審査とは無関係の扱いとし、令和5年4月30日までに承認を取得する場合は、これらの対応は承認後でも問題ございません。ただし、サルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン等の既に混入リスクが特定されている成分又は製造工程に既知のニトロソアミン類の生成・混入経路を有する品目については、承認審査においてリスク評価結果及びリスク低減措置の適切性を確認することとしております。

4. 承認申請中又は承認申請前の品目について

（2）令和5年5月1日以降に、承認申請を行う品目については、承認申請時までに3（1）のリスク評価を行うこと。なお、必要なリスク低減措置は令和6年10月31日までに行うこと。

留意点

- ・なお、上記（1）及び（2）のいずれの場合においても、今後新たにリスクが特定された成分等について、リスク評価結果及びリスク低減措置に関する資料の提出を求める場合があるので留意すること。
- ・また、承認審査中に限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、速やかに厚生労働省（専用メールアドレス：nitrosamines@mhlw.go.jp）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）の担当審査部に報告すること。

「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」の実施期限延長について（令和6年7月30日付け厚生労働省医薬品部医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）により、リスク低減措置の実施期限を**令和7年8月1日まで延長**

また、令和5年5月1日以降に承認申請を行う品目については、承認申請時までにリスク評価を行い、必要なリスク低減措置は令和6年10月31日までに行うこととしております。なお、承認申請中、承認申請前のいずれの場合においても、今後新たにリスクが特定された成分等について、リスク評価結果及びリスク低減措置に関する資料の提出を求める場合がございます。また、承認審査中に限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、速やかに厚生労働省及びPMDAの担当審査部に報告するようにしてください。

5. 製造販売業者以外の業者の対応について

(1) 原薬若しくは製剤の製造又は包装に係る製造業者及び添加剤、試薬、容器施栓系等の供給業者は、ニトロソアミン類の混入リスクを評価し、製造販売業者に可能な限り情報提供を行う等、本自主点検に協力すること。

(2) 原薬等国内管理人は、原薬等登録原簿（MF）登録されている原薬等の製造業者に本通知に従い自主点検を実施させるとともに、遅滞なく適切に製造販売業者への情報提供を行うこと。また、3（3）のリスク低減措置を行う際には、製造販売業者が必要な一部変更承認申請又は軽微変更届出を行えるよう調整するとともに、速やかに必要なMF変更登録申請又は軽微変更届出を行い、製造販売業者への報告を行うこと。

28

自主点検が円滑に進むよう、これらの供給業者及び原薬等の製造業者への協力依頼も通知の中に明記しているところとなります。原薬等国内管理人は、原薬等登録原簿に登録されている原薬等の製造業者に本通知に従って自主点検を実施させるとともに、遅滞なく適切に製造販売業者への情報提供を行うこととしております。また、リスク低減措置を行う際には、製造販売業者が必要な一部変更承認申請又は軽微変更届出を行えるよう調整するとともに、速やかに必要な原薬等登録原簿変更登録申請又は軽微変更届出を行い、製造販売業者への報告を行うこととしております。

6. その他

・ PMDAのホームページにおいて本自主点検の特設サイト (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html>) を公開し、関連情報を掲載しているの、適宜参照されたい。

参考情報：

- EMAのガイダンス※
- ・ Assessment report : Nitrosamine impurities in human medicinal products.
- ・ Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products.
- FDAのガイダンス※
- ・ Guidance for Industry : Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs.

注1 日本製薬団体連合会のホームページ (<http://www.fpmaj.gr.jp/>) において、上記のガイダンスの日本語訳等の情報が公開されている。

注2 最新のガイダンスは、各規制当局のホームページで確認すること。

EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

FDA : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications>

29

こちらは参考になります。

エンタカポンにおける検出事例とその対応

事例の概要

- ・ 令和6年3月22日、製造販売業者が自主点検の結果、エンタカポン製剤からNDEAの検出を公表。
- ・ エンタカポンは、その構造中にジエチルアミド構造[$\text{-CO-N(CH}_2\text{CH}_3)_2$]を有することから、製造工程で生成したジエチルアミンが、亜硝酸塩存在下でニトロソ化することにより、NDEAが生成される可能性。
- ・ 国内の診療データベースを用いた本剤投与患者の処方継続状況の追跡調査の結果から、本剤の投与期間が10年未満であると考えられたため、ICH M7ガイドラインのLTLアプローチを適用して算出した、1日許容摂取量177.55ng[※]を本剤におけるNDEAの管理値とし、出荷管理。

※NDEAの1日許容摂取量は、けつ歯類のTD50値（腫瘍発生率が50%となる用量）に基づき26.5ngとされており、これを6.7倍した値。

なお、LTLアプローチは原則として用いるべきではないという基本スタンスは、海外と同様である。日本においては、LTLアプローチの適用は、どちらかといえば、製品によるニトロソアミン類への曝露期間が限定的であることが、適切に説明できるかに重きを置いて判断している。

30

こちらでは本年3月のエンタカポンの事例について紹介いたします。エンタカポンは自主点検の結果を踏まえて厚生労働省に相談があったもので、NDEAが検出されました。エンタカポンは、その構造中にジエチルアミド構造を有することから、製造工程で生成したジエチルアミンが、亜硝酸塩存在下でニトロソ化することにより、NDEAが生成される可能性がございます。国内の診療データベースを用いた本剤投与患者の処方継続状況の追跡調査の結果から、本剤の投与期間が10年未満であることが考えられたため、ICH M7ガイドラインのLTLアプローチを適用して算出した、1日許容摂取量177.55ngを本剤におけるNDEAの管理値として、出荷管理することとなりました。なお、限度値設定にLTLアプローチは原則として用いるべきではないという基本スタンスは、海外と同様ですが、日本では、LTLアプローチの適用は、どちらかといえば、製品によるニトロソアミン類への曝露期間が限定的であることが、適切に説明できるかに重きを置いて判断しています。

エンタカポンにおける検出事例とその対応

対応

- ・ 出荷済みの製剤で管理値を上回るエンタカポン単剤の製剤ロットの自主回収を実施。
 - ・ 令和6年3月26日、厚生労働省の審議会[※]にて健康影響評価を実施。3月29日、事務連絡（N-ニトロソジエチルアミンが検出されたエンタカポンを含有する製剤の使用による健康影響評価の結果等について）を発出し、健康影響評価の結果、本剤を服用している方への対応等を周知。
- ※令和5年度第16回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_38855.html
- ・ 本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の自己の判断のみにより本剤の服用を中止しないよう注意喚起。

31

本事例の対応として、出荷済みの製剤で管理値を上回るエンタカポン単剤の製剤ロットの自主回収を実施いたしました。令和6年3月26日の厚生労働省の

審議会では健康影響評価を実施し、3月29日に「N-ニトロソジェチルアミンが検出されたエンタカポンを含有する製剤の使用による健康影響評価の結果等について」という事務連絡を发出し、健康影響評価の結果、本剤を服用している方への対応等を周知いたしました。本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の自己の判断のみにより本剤の服用を中止しないよう注意喚起もしております。

ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスを踏まえた今後の対応について

これまでの取組

- これまで、安全対策調査会における健康影響評価を踏まえて、医療現場や患者への情報提供を実施。
- 他方で、CPCAの導入による体系的なリスク評価手法により迅速かつ簡便なリスク評価が可能となった。
- 令和5年度厚労科研「ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスの策定のための研究」により、迅速かつ質の高いリスクに資するガイダンスを作成し、情報提供すべき項目の類型化と関係機関との連携方法等が整理された。特に情報提供についてモデル案を作成し、通知にて周知。

※「医薬品に含まれるニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスについて」（令和6年6月18日付け厚生労働省医薬品医療安全管理課長、医薬品安全対策課長及び監査指導・販賣対策課長連名通知）

続きまして、ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスを踏まえた今後の対応についてです。これまで、安全対策調査会における健康影響評価を踏まえて、医療現場や患者への情報提供を実施してきました。一方で、CPCAの導入によって体系的なリスク評価手法により迅速かつ簡便なリスク評価が可能となりました。そこで、令和5年度の厚労科研「ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスの策定のための研究」により、迅速かつ質の高いリスクに資するガイダンスを作成し、情報提供すべき項目の類型化と関係機関との連携方法等が整理され、特に情報提供についてモデル案を作成し、通知にて周知しております。

ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスを踏まえた今後の対応について

今後の対応

- 上記の取組を踏まえ、より迅速に医療現場への情報提供を行う観点から、原則として、安全対策調査会における議論を経ずに製造販売業者から医療現場へ情報提供を行うこととした。
- ただし、以下の場合については、医薬品毎の健康影響評価が必要であることから、安全対策調査会での評価を経て、医療現場へ提供する情報の整理を行うこととしている。
 - ✓ 新規のニトロソアミン類について、CPCAではなく、構造が類似する化合物の毒性データに基づき限度値を設定し、回収や情報提供等の安全管理措置を行う場合
 - ✓ 医薬品の投与期間が限定されること等の事情により、Less-than-lifetime（LTL）アプローチを適応して管理値を設定し、安全管理措置を行う場合
 - ✓ 安全管理措置の内容について、特に慎重な検討が必要な場合

今後の対応といたしまして、これまでの取り組みを踏まえて、より迅速に医療現場への情報提供を行う観点から、原則として、安全対策調査会における議論を経ずに製造販売業者から医療現場へ情報提供を行うことといたしました。ただし、①新規のニトロソアミン類について、CPCAではなく、構造が類似する化合物の毒性データに基づき限度値を設定し、回収や情報提供等の安全管理措置を行う場合、②医薬品の投与期間が限定されること等の事情により、LTLアプローチを適応して管理値を設定し、安全管理措置を行う場合、③安全管理措置の内容について、特に慎重な検討が必要な場合については、医薬品毎の健康影響評価が必要であることから、引き続き安全対策調査会での評価を経て、医療現場へ提供する情報の整理を行うこととしております。

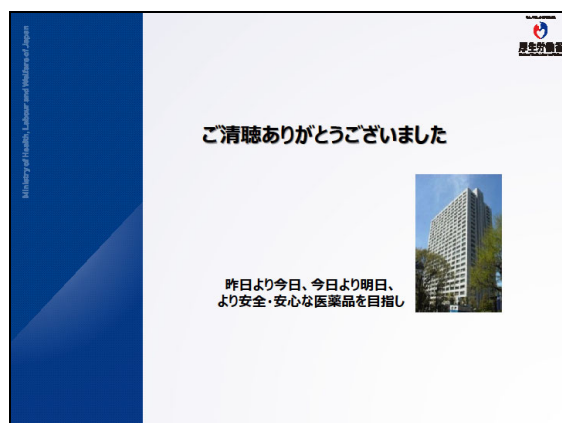
ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスについて

本ガイダンスの位置づけ

- 現時点での知見に基づき、限度値を超える医薬品へのニトロソアミン類の混入について、製造販売業者が医療現場等へ情報提供する際に考慮すべき事項等を示したものの。
- ただし、個々の医薬品の状況によっては更なる対応が必要となる場合があることに留意すること。

なお、本ガイダンスの位置づけとしては、現時点での知見に基づいて、限度値を超える医薬品へのニトロソアミン類の混入について、製造販売業者が医療現場等へ情報提供する際に考慮すべき事項等を示したものであり、個々の医薬品の状況によっては更なる対応が必要となる場合があることにご留意いただければと思います。

こちらはニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスに付属した情報提供文書モデルであり、今後はこちらをベースにした情報提供文書モデルが医療機関等に向けて伝達されていくこととなります。



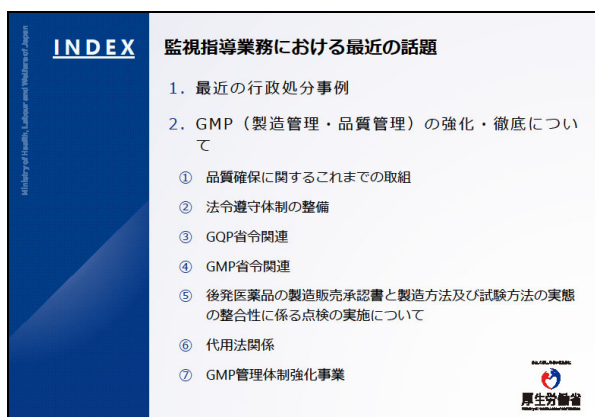
以上で医薬安全対策課の発表を終わります。ご清聴ありがとうございました。

4. 監視指導業務について

監視指導・麻薬対策課



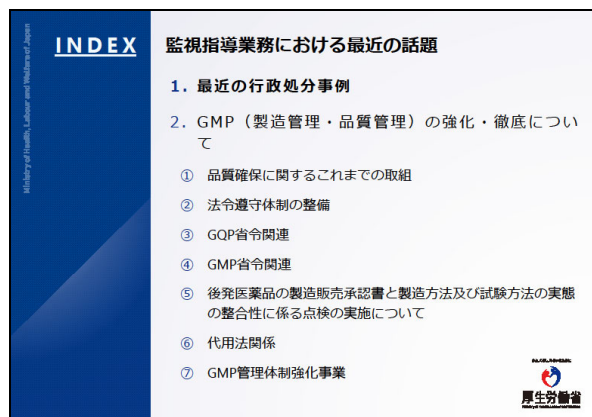
本日は監視指導業務について、特に医薬品の製造管理及び品質管理の強化・徹底をテーマにお話ししたいと存じます。どうぞよろしくお願いいたします。



こちらが今回の目次になります。

本日はお話しする内容ですが、こちらにお示ししており、監視指導業務における最近の話題についてご紹介致します。

大きな流れと致しまして、まずは最近の行政処分事案についてご紹介致します。2つ目の話題がメインボディになりますが、そういった問題事案への対策として、今後どのように品質確保体制を構築するのかなどについてお話ししたいと存じます。



早速ですが、最近の行政処分事例についてお話しします。

行政処分事例一覧（令和3年～令和6年4月）			青字：後発医薬品関連事業者
	企業名（処分庁）	処分日	
令和3年	小林化工株式会社（福井県）	2021年2月9日（業務停止、業務改善）	
	日医工株式会社（富山県）	2021年3月5日（業務停止）	
	同発化学工業株式会社（京都府）	2021年3月27日（業務停止、業務改善）	
	久光製薬株式会社（佐賀県）	2021年8月12日（業務停止）	
	北日本製薬株式会社（富山県）	2021年9月14日（業務停止、業務改善）	
	長生堂製薬株式会社（徳島県）	2021年10月11日（業務停止、業務改善）	
	松田薬品工業株式会社（愛媛県）	2021年11月12日（業務停止、業務改善）	
	日新製薬株式会社（滋賀県）	2021年12月24日（業務停止、業務改善）	
令和4年	富士製薬工業株式会社（富山県）	2022年1月19日（業務改善）	
	共和薬品工業株式会社（大阪府・兵庫県・鳥取県）	2022年3月28日（業務停止、業務改善）	
	中新薬業株式会社（富山県）	2022年3月30日（業務停止、業務改善）	
	辰巳化学株式会社（石川県）	2022年9月2日（業務改善）	
	株式会社廣賀堂（富山県）	2022年11月11日（業務停止、業務改善）	

こちらは令和3年2月の小林化工株式会社に関する事例以降の行政処分の一覧でございます。

1枚目には、令和4年分までが記載されております。また、青字は後発医薬品関連事業者です。

行政処分事例一覧（令和3年～令和6年4月）		
青字：後発医薬品関連事業者		
企業名（処分庁）	処分日	
令和5年 ニプロファーマ株式会社（秋田県）	2023年2月24日（業務改善）	
フェリング・ファーマ株式会社※（厚労省） ※海外の医薬品製造所のGMP承認	2023年4月28日（業務改善）	
小城製薬株式会社（京都府）	2023年12月13日（業務停止、業務改善）	
沢井製薬株式会社（厚労省・大阪府・福岡県）	2023年12月22日（責任者 [※] の変更、業務改善） ※医薬品等総括製造販売責任者	
カイゲンファーマ株式会社（大阪府・北海道）	2023年12月22日（業務停止、業務改善）	
令和6年 株式会社タキザワ薬方殿（埼玉県）	2024年1月25日（業務停止、業務改善）	
アクティブファーマ株式会社（富山県）	2024年2月9日（業務改善）	
キョクトウ株式会社（富山県）	2024年4月26日（業務停止、業務改善）	

2枚目には、令和5年以降の事案がまとめられています。

3.5年の間に21件、業務改善命令又は業務停止命令が出されているところでございます。小林化工や日医工の事案が、医薬品業界において非常に大きなインパクトをもたらしたのは事実かと思います。また、ここにお示しした事案の中には、企業自らの報告により判明したものも複数ございます。あくまで推測ではございますが、小林化工、日医工事案の発生により、業界各社や行政機関における意識も、良い意味で変化しており、自律意識が高まりつつあるのではないかと考えます。

現在も潜在している問題はあるかもしれませんが、今後こういった不利益処分事案がまだ続くのか、もしくは減っていくのかはわかりませんが、今が正念場といえますか、日本の医薬品企業が生き残るために必要な環境変化に適応する重要な過渡期ではないかと感じます。行政機関においても同じであり、グローバル視点で日本の医薬品業界の今後を見据えて対応していかなければならないものと考えております。

本日はお時間も限られておりますので、直近の事例として、小城製薬以降の事例を取り上げてご紹介いたします。

小城製薬（株）に対する行政処分	
事案概要	- 一般用医薬品に用いる生薬原料を主に製造する医薬品製造業者である、小城製薬（株）による医薬品医療機器等法に係る違反事案。 - 令和5年7月、京都府が同社亀岡工場に無通告立入検査を実施したところ、承認書と異なる方法による製造の実施及び製造・試験記録の一部捏造による行政の調査への虚偽報告等が行われていたことを確認。 - 同年9月、京都府が同社に対して報告命令を実施し、10月に報告書を受領。 - 同社の原料を用いた製品のうち29品目で自主回収（一般用医薬品26品目、医薬部外品3品目）。なお、本事案に関連した健康被害の発生はない。 - 主な違反内容 - 承認書と異なる方法で製造 - 一部試験の未実施 - 製造・試験記録の一部捏造
行政処分	- 令和5年12月13日に、京都府が同社に対して以下の処分を実施。 ① 医薬品製造業 : 業務停止（40日）及び業務改善命令

1つめは小城製薬 亀岡工場です。

こちらは令和5年12月に処分がなされました。一般用医薬品に用いる生薬原料を主に製造するメーカーです。

法令違反が判明したきっかけは、京都府による無通告立入検査でした。

主な違反内容は、承認書と異なる方法での製造や、一部試験の未実施、製造・試験記録の捏造です。

行政処分として、製造業に対して40日の業務停止命令と業務改善命令が施行されました。

沢井製薬（株）に対する不正事案	
事案概要	- 同社九州工場が製造する医薬品^{※1}について、承認書と異なる試験方法^{※2}が実施されていたことが発覚したことを受け、令和5年6月以降、大阪府が同社本社に対し、福岡県が同社九州工場に対し立入調査等を実施し、不備の事実を確認。 ※1：胃液・胃酸分泌薬「タリシレンプロピル50mg（9錠）」 ※2：変異性モニタリングの抽出試験において、別のカプセルに薬剤を詰め替えた上で試験を実施。 - また、本不正事案においては、総括製造販売責任者^{※3}の対応について、当該責任者としての職責上、違反・不適切な行為^{※4}が確認された。 ※3：医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理の最終責任者 ※4：就任後7年間にわたり九州工場で不正が行われていることを検知できておらず、品質管理上必要な体制を構築できていなかった。行政から指摘を受けるまで、当該の不正事案の発覚を進行なかった。 - 当該医薬品は同年7月に自主回収済み。本事案が当該医薬品の有効性・安全性に大きな影響を与える可能性は低く、また、これまでに本事案に関連した健康被害や有効性・安全性に影響があったとする報告もない。 - 主な違反内容 - 承認書と異なる方法で試験の実施 - 総括製造販売責任者の職責上、違反・不適切な行為
行政処分	- 令和5年12月22日に、大阪府、福岡県及び厚生労働省が沢井製薬に対して以下の処分を実施。 ① 第一種・第二種医薬品製造販売業 : 業務改善命令（処分庁：大阪府） ② 医薬品製造業（九州工場） : 業務改善命令（処分庁：福岡県） ③ 総括製造販売責任者 : 変更命令（処分庁：厚生労働省）

2つめは沢井製薬 九州工場です。

公益通報により承認書と医薬品の製造実態に齟齬があると発覚したことを受け、立入検査にて不備を確認した事案であり、令和5年12月に製販業、製造業に対して業務改善命令が施行されています。

また、本事案では、総括製造販売責任者の職責上、違反・不適切な行為が確認され、厚生労働省が総括製造販売責任者に対する変更命令を施行致しました。

カイゲンファーマ（株）に対する行政処分	
事案概要	- 令和5年1月、カイゲンファーマから本社を管轄する大阪府及び奥沢工場を管轄する北海道に対して、奥沢工場において、承認書と異なる方法による製造（承認書に記載のない添加物の追加等）、一部試験の未実施、虚偽の試験記録の作成、行政の調査への虚偽報告等が確認されたことを報告。 - 同年2月以降、大阪府及び北海道が立入検査を実施し、不備の事実を確認。 1品目について自主回収を実施。本事業に関連した健康被害の報告なし。 - 主な違反内容 - 承認書と異なる方法で製造 - 一部試験の未実施 - 虚偽の試験記録の作成
行政処分	- 令和5年12月22日に、大阪府及び北海道がカイゲンファーマに対して以下の処分を実施。 - 第一種・第二種医薬品製造販売業：業務停止（39日）及び業務改善命令（処分庁：大阪府） - 医薬品製造業（奥沢工場）：業務停止（36日）及び業務改善命令（処分庁：北海道）

3つめは、カイゲンファーマ 奥沢工場です。

こちらは、業者の自主申告により、承認書不遵守や虚偽の試験記録の作成が判明した事案になります。

それらの違反内容を踏まえまして、令和5年12月に製販業、製造業に対して業務停止命令と業務改善命令がなされました。

（株）タキザワ漢方廠に対する行政処分	
事案概要	- 一般用医薬品の製造販売業者である、タキザワ漢方廠による医薬品医療機器等法に係る違反事案 - 令和4年8月、埼玉県が、同社が製造販売する医薬品の製造所に対して無通告立入検査を実施したところ、承認書と異なる試験方法の実施及び一部試験の未実施並びに試験記録の偽造等が行われていたことを検知。その後の試験日の立入調査により、違反の事実を確認。 ※当該製造所は、事業発覚後、製造を停止するとともに、令和6年1月に医薬品製造業を廃止した。 ※なお、一部の事案においては、当時の総括製造販売責任者（医薬品医療機器等法に基づき設置される、医薬品の品質管理及び製造販売安全管理の最終責任者）が不正を認知していたにもかかわらず適切な措置を講じなかったことも確認された（現在の総括製造販売責任者は、不正に関与しておらず、また、職責上の不適切な行為も確認されていない。） 30品目について自主回収を実施。本事業に関連した健康被害の報告なし。 - 主な違反内容（製造所での違反含む） - 承認書と異なる試験方法の実施 - 一部試験の未実施 - 虚偽の試験記録の作成
行政処分	- 令和6年1月25日に、埼玉県が同社に対して以下の処分を実施。 - 第二種医薬品製造販売業：業務停止（35日）及び業務改善命令（処分庁：埼玉県）

4つめはタキザワ漢方しょうです。

本メーカーは主に漢方製剤を製造する一般薬メーカーです。

実際にGMP違反があった製造所は、事案発覚後に製造業を廃止しており、製販のみが処分されました。

通報に伴う無通告立入検査により、試験法に関する承認書不遵守やその隠蔽が判明しました。

それらの違反内容を踏まえまして、令和5年12月に業務停止命令と業務改善命令がなされております。

アクティブファーマ（株）に対する行政処分	
事案概要	- 原薬の製造業者である、アクティブファーマ社による医薬品医療機器等法に係る違反事案。 - 令和5年7月、富山県が、同社の製造所に対して無通告立入検査を実施したところ、承認書と異なる方法による製造及び虚偽の製造記録の作成が行われていたことを確認。 - 同年7月以降、富山県の立入調査により、7月に確認した事項も含め不備の事実（承認書に記載のない機器（自動ふるい機）の使用、承認書及び手順書と異なる製造条件（温度・圧力等）による製造等）を確認。 ※なお、一部の事案においては、当時の医薬品製造管理者（医薬品医療機器等法に基づき設置される、製造所における製造管理及び品質管理の責任者）による不正の指示が確認された（当時の医薬品製造管理者については、富山県が立入調査を実施した時点で既に同社により自主的に変更されていた。）。 - 承認書からの造脱は軽微であり、本事業に関連した自主回収は実施されていない。また、本事業に関連した健康被害の報告もない。 - 主な違反内容 - 承認書と異なる方法で製造 - 虚偽の製造記録の作成
行政処分	- 令和6年2月9日に、富山県が同社に対して以下の処分を実施。 - 医薬品製造業：業務改善命令（処分庁：富山県）

4つめは、アクティブファーマ 富山八尾工場です。

本メーカーは原薬専用の製造業者であり、違反として承認書と異なる方法での製造や虚偽記録の作成が行われていました。

公益通報に伴う無通告立入検査で判明した事案です。

令和6年2月に製造業者に対して業務改善命令がなされています。

キョクトウ（株）に対する行政処分	
事案概要	- 一般用医薬品の製造販売業者である、キョクトウ(株)による医薬品医療機器等法に係る違反事案。 - 令和5年7月～8月、富山県が、同社の製造所に対して無通告立入検査を実施したところ、承認書と異なる方法による製造、一部試験の未実施、虚偽の試験記録の作成、行政の調査への虚偽報告等が行われていたことを確認。 ※なお、一部の事案においては、当時の総括製造販売責任者（医薬品医療機器等法に基づき設置される、製造販売業者における品質管理及び製造販売安全管理の最終責任者）及び製造管理者（同法に基づき設置される、製造所における製造管理及び品質管理の責任者）による不正の指示が確認された（当時の総括製造販売責任者は製造管理者を兼務しており、調査時点で退任していた。）。 1品目について自主回収を実施。本事業に関連した健康被害の報告なし。 - 主な違反内容 - 承認書と異なる方法で製造 - 一部試験の未実施 - 虚偽の試験記録の作成 - 行政の調査への虚偽報告
行政処分	- 令和6年4月26日に、富山県が同社に対して以下の処分を実施。 - 医薬品製造業：業務停止命令（23日）及び業務改善命令（処分庁：富山県） - 第二種医薬品製造販売業：業務停止命令（22日）及び業務改善命令（処分庁：富山県）

最後は、キョクトウです。

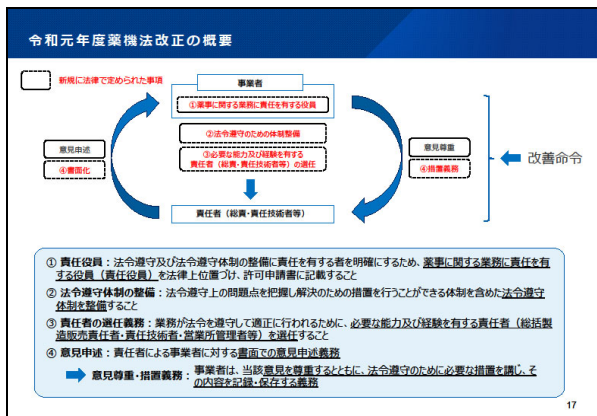
本メーカーは一般用医薬品の製造販売業者でした。

公益通報を受けて富山県が実施した無通告立入検査にて、承認書と異なる方法による製造、一部試験の未実施、虚偽の試験記録の作成、行政の調査への虚偽報告等が行われていたことが判明しました。

製造業者と製造販売業者に対して、業務停止命令と業務改善命令がされています。

医薬品の品質確保に関するこれまでの取組		対応方針	具体的対応・進捗状況
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底（直接の原産地への対応）		- 令和3年2月9日通知により、原産管理の徹底を指導 - GMP適合性評価により、記録の適正な取扱い等を通知（令和3年8月施行） - GMPの取組事項に係る業界自主ガイドラインの通知（令和4年3月29日） - GMP取組の取組事例をPMDAのウェブサイトで公開（令和4年4月～） - GMPの取組に関するQ&A（Q&A等集）の通知（令和4年4月25日、令和6年4月10日（通知）） - 承認済みの試験方法に代用しうる試験方法について、要件等の明確化（令和5年6月21日） - 承認済みの試験方法に代用しうる試験方法に係る承認済みの通知（令和6年6月24日） - 全後発医薬品製造販売承認書を対象とした自主点検の実施を指示、各自治体や各後発医薬品製造販売業者に対し、それぞれの公認検査機関の通知を依頼（令和6年4月5日）
	2. 製造業者における品質管理に係る人員体制の確保		- 製造業者への立入検査時に、製造現場に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼（令和3年7月2日） - 日薬連による品質管理体制の考え方を周知（令和4年1月31日）
	3. 製造業者及び製造販売業者における品質に対する企業経営層の責任の明確化		- 改正薬機法により、法令遵守体制（責任役員の設置及びその権限・責任の明確化等）の整備を義務づけ（令和3年9月1日） - 責任役員に対し、GMP調査等への同意による法令遵守状況の把握を指導（令和4年4月28日）
(2) 製造販売業関係	4. 製造所に対する製造販売業者の責任の明確化		- 原産管理の適正化による製造販売業者の責任の明確化を指導（令和4年4月28日） - GMP監査マニュアルの作成・周知（厚生労働省科学研究所による協力）（令和5年9月1日）
	5. 製造業者等に関する情報の公開		製造業者等に関する情報を製造販売業者のウェブサイトで公開
(3) 行政関係	6. 都道府県による立入検査の実施強化		- 令和3年2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 - 令和3年7月上旬に後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施 - GMP監査マニュアルの作成・周知（厚生労働省科学研究所による協力）（令和5年9月1日） - PMDAと都道府県が合同で無通告立入検査を行う体制の構築（令和5年4月21日）
	7. 都道府県の検査手法等の向上		- 無通告立入検査ガイドラインの作成・周知（令和3年12月7日） - PMDAに「GMP教育支援課」を設置（研修や模擬監査、合同検査等を充実（令和4年4月）） - GMP調査における調査事項（調査すべき事項等）の整理（令和6年3月29日） - 全国のGMP調査結果報告書の分析・共有・調査等への活用を開始（令和6年3月29日）
	8. 行政による製品試験結果と連携した調査の実施		「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施（毎年度）
	9. 行政対応の簡便化		行政処分手続の改正及び全国統一化（令和3年8月施行）

先程お示ししたスライドの、対応方針3、製造業者及び製造販売業者における品質に対する企業経営層の責任の明確化として、令和3年8月に法令遵守体制の整備が義務づけられました。



こちらは新たに義務付けられた法令遵守体制の整備についてです。

新たに規定された事項は主に4点です。

まず一点目として、業者における法令遵守及び法令遵守体制の整備に対して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、いわゆる責任役員を法律上位置づけました。

次に、二点目として、法令遵守上の問題点を把握し、解決のための措置を講ずるための体制を整備することとしました。

そして三点目として、総括製造販売責任者や製造管理者といった各責任者について、必要な能力及び経験を有する者を選任することとしました。

さらに四点目として、総括製造販売責任者等の各責任者から事業者に対して書面で意見申述を行うことを義務づけるとともに、製造販売業者に対して、それら意見の尊重と、必要に応じて法令遵守の措置

を講じ、措置の内容を記録・保存することを義務づけました。

法改正後は、当該規定が不十分と認められる場合、法第72条に基づく改善命令の対象となる可能性があります。

責任役員の明確化

責任役員に関する改正の趣旨

法令遵守に向けた課題（責任所在の不明確さ）の解消に向けた改正
責任役員の明確化により、責任役員に法令遵守のために主体的に行動する責務、法令遵守体制の構築及び運用を行う責務があることを自覚してもらう

責任役員の範囲

代表役員 + 薬事に関する法令を遵守して行わなければならない業務を所掌する役員

役員の所掌範囲に、「薬機法の許可に係る業務」が含まれているか否か（従前の「業務を行う役員」の基準）ではなく、「薬事に関する法令を遵守して行わなければならない業務」が含まれるか否かにより、その該当性を判断

<役員範囲>

株式会社	取締役
株式会社（指名委員会等設置会社）	執行役員
持分会社	社員
その他の法人	上記に準ずる者

※いわゆる執行役員は責任役員には含まれない

責任役員の明確化は、責任の所在が不明確である、という法令遵守における課題を解消するための改正です。

これにより、責任役員に、法令遵守のために主体的に行動する責務、法令遵守体制の構築及び運用を行う責務があることを自覚してもらうことを目的としています。

また、責任役員の範囲は、代表役員であり、薬事に関する法令を遵守して行わなければならない業務を所掌する役員です。

役員の所掌範囲に、「薬機法の許可に係る業務」が含まれているか否かではなく、「薬事に関する法令を遵守して行わなければならない業務」が含まれるか否かにより、その該当性を判断していただくことを想定しています。

INDEX

監視指導業務における最近の話題

1. 最近の行政処分事例
2. GMP（製造管理・品質管理）の強化・徹底について
 - ① 品質確保に関するこれまでの取組
 - ② 法令遵守体制の整備
 - ③ GQP省令関連
 - ④ GMP省令関連
 - ⑤ 後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施について
 - ⑥ 代用法関係
 - ⑦ GMP管理体制強化事業

厚生労働省

続いて、GQP省令関連についてです。

医薬品の品質確保に関するこれまでの取組		
対応方針		具体的対応・進捗状況
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底（直接の原産地への対応）	- 令和3年2月9日通知により、原産管理の徹底を指導 - GMP省令改正に伴い、記録の信頼性確保等を通知（令和3年8月29日） - GMPの徹底事項に係る業界自主ガイドラインの周知（令和4年3月29日） - GMP徹底の指導事例をPMDAウェブサイトで公開（令和4年4月1日） - GMPの徹底・実証を促すため、GMP徹底の周知、（令和4年4月25日） - 承認後に規定の試験方法を代替しうる試験方法について、要件等の明確化（令和5年6月22日） - 承認後に規定の試験方法を代替しうる試験方法に係る明確化（令和5年6月22日） - 全数検査医薬品製造販売承認書に付した自主点検の実施を指導（令和5年6月22日） - 全数検査医薬品製造販売承認書の周知を依頼（令和6年3月1日）
	2. 製造業者における品質管理に係る人員体制の確保	- 製造所への立入検査時に、製造環境に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼（令和3年7月2日） - 日薬連による品質管理体制の考え方を周知（令和4年1月31日）
	3. 製造業者及び製造販売業者における品質に対する企業経営者の責任の明確化	- 改正薬機法により、法令遵守体制（責任体制の設置及びその確保・責任の明確化等）の整備義務づけ（令和3年8月29日） - 責任体制に対し、GMP徹底等への同様に法令遵守状況の把握を指導（令和4年4月28日）
	4. 製造所に対する製造販売業者の責任の明確化	- 薬事関係の委託の適正化による製造販売業者の責任の明確化を通知で指導（令和4年4月28日） - GMP徹底マニュアルの作成・周知（厚生労働省付研究開発による成果）（令和5年9月1日）
	5. 製造業者等に関する情報の公開	製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開
(2) 製造販売関係	6. 製造販売による立入検査の実施強化	- 令和3年2月9日通知により製造販売立入検査の回数増加を依頼 - 令和3年7月上旬に後発医薬品製造所への一斉製造販売立入検査を実施 - 品質・製造環境・リスクの調査・製造所に対して、PMDAと製造販売会社で製造販売立入検査を行う旨の周知（令和5年4月21日）
	7. 製造販売の検査手法等の向上	- 製造販売立入検査ガイドラインの作成・周知（令和3年12月7日） - PMDAに（GMP教育支援）を設置（研修や模擬検査、合同検査等を充実（令和4年4月）） - GMP徹底に対する調査事項（調査への参加等）の周知（令和6年3月29日） - 全国のGMP徹底推進協議会調査情報の分析・共有・調査等への活用を開始（令和6年3月29日）
	8. 行政による製品試験結果と連携した調査の実施	「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施（毎年度）
	9. 行政分限の明確化	行政分限の明確化（令和3年8月29日）
△ 上記の取組に加え、令和5年4月に厚生労働省研究開発センター設置、製造業者における品質管理方法の更なる向上等々の検討を継続。 △ 上記の取組を踏まえ、令和5年4月に厚生労働省研究開発センター設置、製造業者における品質管理方法の更なる向上等々の検討を継続。		

品質確保に関する取組一覧では製造業関係として記載しております、GMP事例集とその追補についてご説明致します。

GMP事例集（2022年版）について（令和4年4月28日付け監視指導・品質管理課事務連絡）	
GMP省令改正に伴い、令和4年4月28日にGMP事例集（2022年版）を発売し、GMP事例集（2013年版）を廃止した。	
2022年版の主な変更点 - 新たにGMP省令に加わった条項の要求事項に関して、模範的な運用方法等を解説 - 医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、外部委託業者の管理等、新たな要求事項についての基本的な運用方法を例示。 - 製造販売承認書との齟齬の判断に影響し得る記載の見直し - 標準的仕込量や代替試験の考え方については、近年発生し続けている承認書齟齬問題との関連があり、個別品目の特性や承認審査過程の判断の確認を要するものであるため、事例集に記載可能な範囲を改めて整理し、記載を整備。 - 時代の変化に伴う見直し、根拠が不明確な記載事項の見直し - 事例集の中には、原則から外れる例外的運用の許可に関するものも含まれているため、作成当時と現在の方針・考え方にギャップが認められたものについては、記載を最新（最通）化。 - その他 - GMP省令の逐条解説等、他の文書との重複を避けることを考慮。 - 細い文章の修正等。	
表層の文理のみにとられず、本質的な論理を踏まえた思考過程を経て自らの責任で意思決定する能力が大切。	

令和4年4月28日にGMP事例集（2022年版）を発売し、9年ぶりに内容を改めました。

こちらは、2022年版で反映した主な変更点でございます。（4点を説明）

まず、新たにGMP省令に加わった条項の要求事項に関して、模範的な運用方法等を解説しました。医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、外部委託業者の管理等、新たな要求事項についての基本的な運用方法を例示しています。

次に、製造販売承認書との齟齬の判断に影響し得る記載の見直しをしました。標準的仕込量や代替試験の考え方について、事例集に記載可能な範囲を改めて整理し、記載を整備しています。これら標準的仕込量や代替試験は近年発生し続けている承認書齟齬問題と関連するものであり、個別品目の特性や承認審査過程の判断の確認を要するものであるためです。

それから、時代の変化に伴う見直し、根拠が不明確な記載事項の見直しをしています。

GMP省令要件は、あえてバッファーをもたせることで、各社各様の部分でしたり、時代変化による影響を吸収することができます。事例集で取り上げている内容は具体論になりますが、それがかえって製造所の選択肢を絞る形で捉えられてしまいますと、本末転倒になってしまうのかなと思います。標準的な考え方をインプットすること自体はとても大切なことですので、うまく事例集を活用していただければと思います。

製造業者にとって、GMP省令の遵守は大前提ですが、自社がどうあるべきか、自社の運用が妥当かどうかは、薬機法第一条の趣旨に照らし合わせて自ら考えてみる姿勢が、GMP管理レベルの向上のためにはとても重要です。事例集に限らず、文字や文章は時間の経過と共に独り歩きをします。表層の文理のみにとられず、法的、科学的、本質的な論理を踏まえた思考過程を経て、自らの責任で意思決定する姿勢・意識が、今後極めて重要になると考えます。

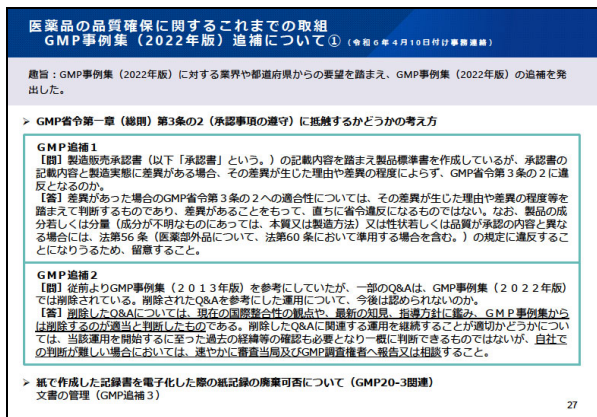
後発医薬品の品質確保に関する取組 GMP事例集（2022年版）について（令和4年4月28日付け事務連絡）							
GMP11-6について - GMP事例集2022年版の発出後、あへん系麻薬の受入試験省略に関するQ&A（GMP11-6）について、業界から厚労省や都道府県に複数の問い合わせがあった。 - 照会内容は、「なお書き追記の趣旨」や「なお書きに反する運用が認められた場合の対応」であり、一部の製造業者において「今般の改正により厳格化がなされた」という誤解があった模様。 - あへんは稀少な原料であり、国が調達していたこともあり、試験省略を例外的に認めているところ（旧事例集が発出された当時、CPSの流通は想定していなかった）。 - CPS由来の原料麻薬については、試験省略を認める理由はなく、GMP11-6に基づく省略は不可である。今般の事例集改正の機会になお書きを追記したが、これまで、CPS由来の原料麻薬も省略可能という認識で試験を省略していた家庭麻薬製造業者が複数存在していた模様。							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>旧（2013年版）</th><th>新（2022年版）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GMP11-9（試験検査の一部省略等） [問] 麻薬を原料とする場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。</td><td>GMP11-6（試験検査の一部省略等） [問] 麻薬を原料とする場合、GMP省令第11条第1項第4号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。</td></tr> <tr> <td>[答] 原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。なお、けしがら濃縮物（CPS）由来の麻薬を原料として用いる場合には当該原料を原料として原料の受入時の試験検査を省略するとは認められない。</td><td>[答] 原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。なお、けしがら濃縮物（CPS）由来の麻薬を原料として用いる場合には当該原料を原料として原料の受入時の試験検査を省略するとは認められない。</td></tr> </tbody> </table>	旧（2013年版）	新（2022年版）	GMP11-9（試験検査の一部省略等） [問] 麻薬を原料とする場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。	GMP11-6（試験検査の一部省略等） [問] 麻薬を原料とする場合、GMP省令第11条第1項第4号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。	[答] 原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。なお、けしがら濃縮物（CPS）由来の麻薬を原料として用いる場合には当該原料を原料として原料の受入時の試験検査を省略するとは認められない。	[答] 原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。なお、けしがら濃縮物（CPS）由来の麻薬を原料として用いる場合には当該原料を原料として原料の受入時の試験検査を省略するとは認められない。	26
旧（2013年版）	新（2022年版）						
GMP11-9（試験検査の一部省略等） [問] 麻薬を原料とする場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。	GMP11-6（試験検査の一部省略等） [問] 麻薬を原料とする場合、GMP省令第11条第1項第4号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。						
[答] 原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。なお、けしがら濃縮物（CPS）由来の麻薬を原料として用いる場合には当該原料を原料として原料の受入時の試験検査を省略するとは認められない。	[答] 原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査は実施すること。なお、けしがら濃縮物（CPS）由来の麻薬を原料として用いる場合には当該原料を原料として原料の受入時の試験検査を省略するとは認められない。						

具体的な事例紹介でございますが、GMP11-6にある、あへん系麻薬の受入試験省略に関するQ&Aについてお話いたします。

表のように「なお、けしがら濃縮物（CPS）由来の麻薬を原料として用いる場合には当該QAを参考に原料の受入時の試験検査を省略することは認められない。」としたところ、一部の製造業者において「今般の改正により厳格化がなされた」という誤解があったと見受けられる照会が複数ございました。

そもそも、CPS由来の原料麻薬については、試験省略を認める理由はなくGMP11-6に基づく省略は不可でございます。

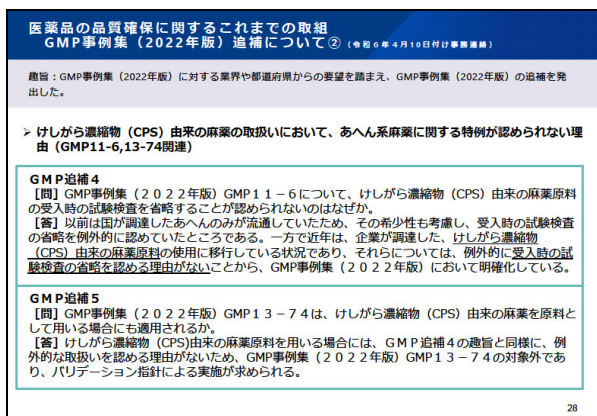
特に家庭麻薬を取り扱っている企業様におかれましては、ご注意いただければと思います。



先のGMP事例集に関連し、今年（令和6年）4月には、追補を発出しておりますので、その内容についてご紹介いたします。

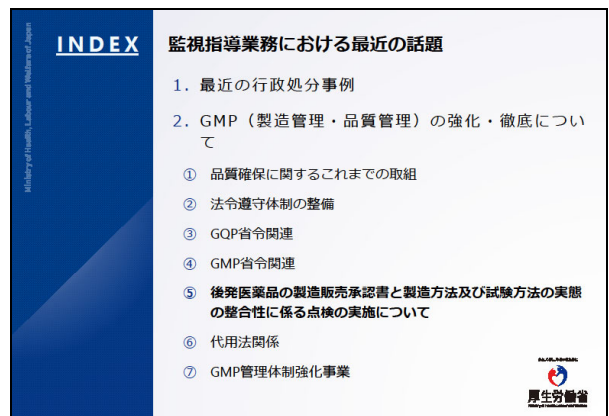
まず、承認事項の遵守に抵触するかどうかの考え方を示しています。承認書の記載内容と製造実態に差異があった場合のGMP省令第3条の2への適合性については、その差異が生じた理由や差異の程度等を踏まえて判断するものであり、差異があることをもって、直ちに省令違反になるものではございません。

次に、GMP事例集が2013年版から2022年版になるにあたり、削除された一部のQAについても考え方を示しています。削除したQ&Aは、現在の国際整合性の観点や、最新の知見、指導方針に鑑み、GMP事例集から削除するのが適当と判断したものです。削除したQ&Aに関連する運用を継続することが適切かどうかについて、自社での判断が難しい場合には、速やかに審査当局及びGMP調査権者へ報告又は相談するようお願いいたします。

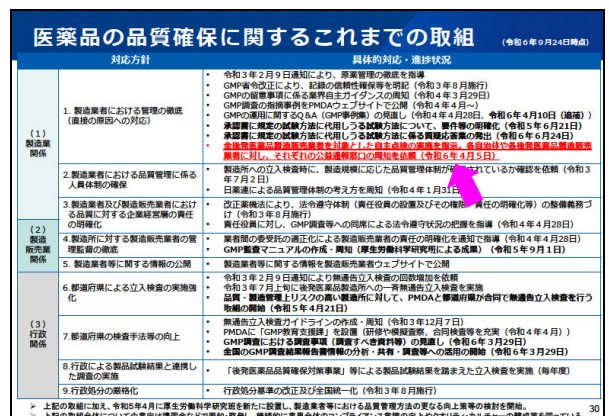


その他、先程お伝えしたGMP11-6関係についても追補に書かれておりますので、ご参照いただければと

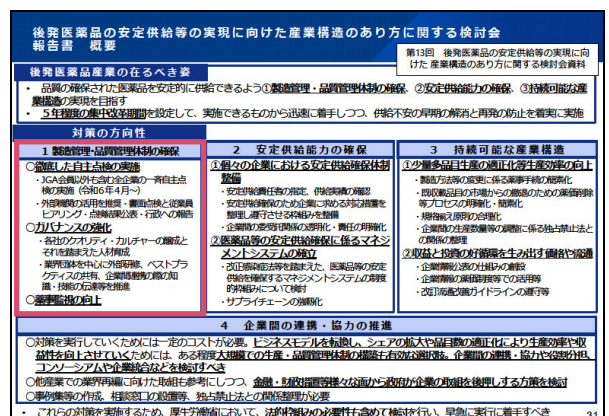
思います。



次は、ご要望がありました、後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施についてです。



後発医薬品製造販売業者を対象とした一斉点検通知は、今年（令和6年）4月に発出してあります。



こちらは、自主点検通知を発出するに至った背景として入れたスライドです。

第13回 後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会の資料のうち、当

品質の確保された医薬品を安定的に供給することを目的とした、対策の方向性の1つとして、製造管理・品質管理体制の確保が挙げられているところです。今回の自主点検は、その一環として行うものになります。

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

INDEX

監修指導業務における最近の話題

1. 最近の行政処分事例
2. GMP（製造管理・品質管理）の強化・徹底について
 - ① 品質確保に関するこれまでの取組
 - ② 法令遵守体制の整備
 - ③ GQP省令関連
 - ④ GMP省令関連
 - ⑤ 後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施について
 - ⑥ 代用法関係
 - ⑦ GMP管理体制強化事業


厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

- ・自主点検をしても、見逃されているものがあるのではないか
- ・今までの方法では、意図的／無意識にかかわらず、隠している／隠れているものは見つからないのではないか
- ・JGA会員以外の会社へはどう対応するのかといった課題が挙げられました。

代用法通知

背景

代用法については、

医療用医薬品、要指導医薬品、一般用医薬品それぞれについて、以下の通知で示している。
これら2通を併せて、**代用法通知**という。

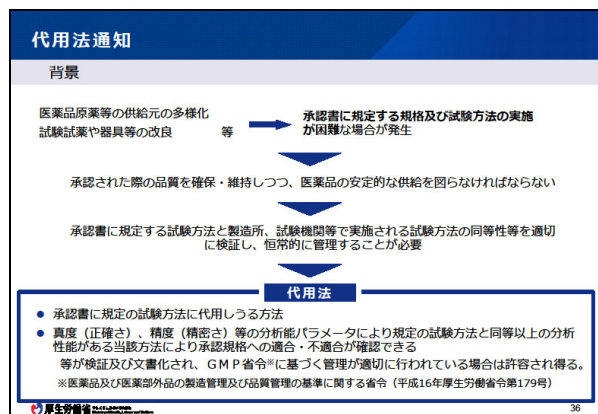
- **医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて**
(令和5年6月21日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知 薬生薬審発0621第4号、薬生監麻発0621第5号)
- **要指導医薬品及び一般用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて**
(令和5年6月21日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知 薬生薬審発0621第1号、薬生監麻発0621第2号)

 厚生労働省 Ministry of Health, Labour and Welfare

36

代用法通知とは、医療用医薬品、要指導医薬品・一般用医薬品それぞれについて発出された、代用法にかかる2つの通知のことです。

通知名はこちらのスライドに示しております。

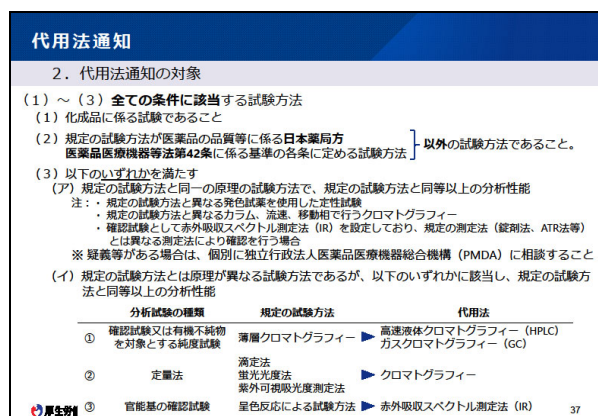


そもそも代用法とは、承認書に規定の試験方法に代用する方法のことです。

基本的な考え方として、

医薬品原薬等の供給元の多様化や試験試薬・器具等の改良により、承認書に規定する規格及び試験方法の実施が困難になった場合でも、承認された際の品質を確保・維持しつつ、医薬品の安定的な供給を図るためには、承認書に規定する試験方法と製造所等々で実施される試験方法の同等性等を適切に検証し、恒常的に管理することが必要となります。

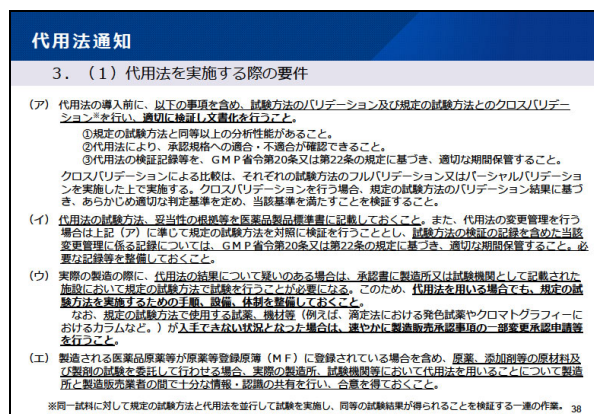
その上で、代用する方法は、規定の試験方法と同等以上の分析性能があることや、当該方法により承認規格への適合・不適合が確認できること等が検証及び文書化され、GMP省令に基づく管理が適切に行われている場合は、許容され得ることとなります。



こちらのスライドには、代用法通知の対象を記載しております。

代用法は、化成品に係る試験であること、日本薬局方又は薬機法第42条に係る基準※で定められたものの以外の試験方法であること、承認書に規定の試験方法と同一原理か（イ）の表に該当するもので同等以上の分析性能をもつこと、の全ての条件に該当する試験方法である場合に、認められます。

なお、同一原理でなくても許容され得る試験方法の例としては、確認試験又は有機不純物を対象とする純度試験に対して、規定の試験方法が薄層クロマトグラフィーである一方、製造所等の試験方法がHPLCやGCである場合です。



こちらのスライドでは、代用法を実施する際の要件をお示ししております。

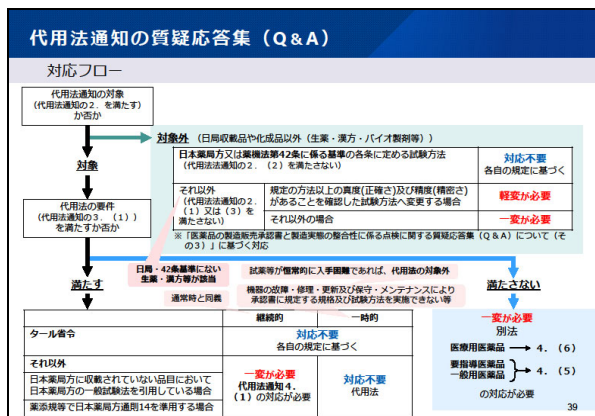
代用法を実施する場合は、導入前に、規定の試験方法と同等以上の分析性能があること、代用法により、承認規格への適合・不適合が確認できることをふくめ、試験方法のバリデーション及び規定の試験方法とのクロスバリデーションを行い、適切に検証しておく必要があります。

また、代用法の試験方法、妥当性の根拠等を医薬品製品標準書に記載しておくとともに、試験方法の検証の記録を含めた当該変更管理に係る記録については、GMP省令に基づいて適切な期間保管する必要があります。

さらに、代用法を用いる場合でも、規定の試験方法を実施するための手順、設備、体制を整備しておく必要があります。

なお、規定の試験方法で使用する試薬、機材等（例えば、滴定法における発色試薬やクロマトグラフィーにおけるカラムなど。）が入手できない状況となった場合は、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行う必要がありますので、ご注意ください。

さい。



代用法通知と関連し、今年、代用法通知のQAを発売したところ。

ここで、対応フローを示します。

まず、試験方法が先程お伝えした「代用法通知の対象」に該当するかを確認します。

ここで、日局または薬機法42条に係る試験方法であった場合、すなわち代用法通知の2. (2) を満たさない場合は、対応不要です。

また、2. (1) 又は (3) を満たさなかったときは、規定の方法以上の真度及び精度があることを確認した試験方法へ変更する場合、軽変が、それ以外の場合、一変が必要になります。

フローに戻りまして、代用法通知の対象となった場合は、代用法の要件を満たすか検討を行います。

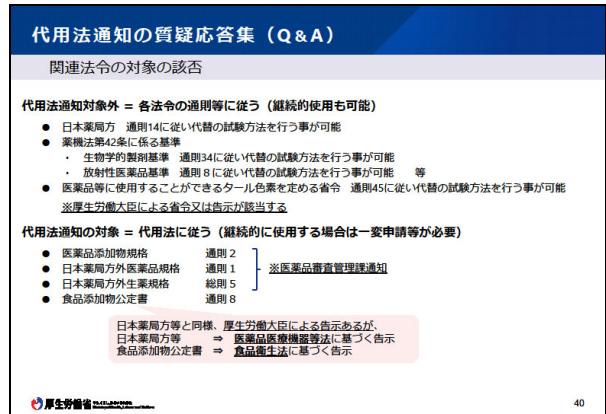
満たさない場合は、別法として、一変が必要です。

満たす場合、タール省令であれば、対応不要です。

それ以外 (タール省令でない場合) は、一時的に当該試験方法を実施する場合、代用法として対応不要となります。ここで、「一時的」な実施になる状況として、機器の故障・修理・更新及び保守・メンテナンスにより承認書に規定する規格及び試験方法を実施できない等が考えられます。

一方、継続的に実施する場合は、代用法通知4. (1) に則り、一変が必要となります。

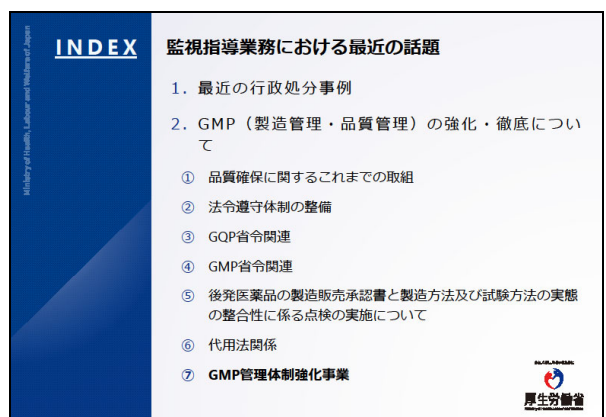
なお、日本薬局方に収載されていない品目において日本薬局方の一般試験法を引用している場合や、薬添規等で日本薬局方通則14を準用する場合も、継続的に実施する場合は一変が必要となります。



関連法令の対象の該当性について示したスライドがこちらです。

日本薬局方や、薬機法42条、タール省令等に係る試験方法である場合、代用法通知の対象ではなく、それら各法令の通則等に従うことになり、継続的な使用も可能です。

一方、医薬品添加物規格、日本薬局方外医薬品規格等に係る試験方法である場合は、代用法通知の対象となり、継続的に使用する場合は一変申請が必要となります。



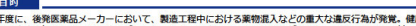
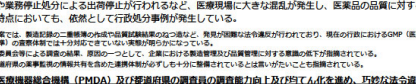
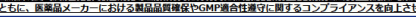
最後に、GMP管理体制強化事業についてご説明致します。

医薬品の品質確保に関するこれまでの取組		(令和6年9月24日開催)
対応方針	具体対応・進捗状況	
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底(直接の原産地への対応)	- 令和3年2月19日通知により、原産地管理の徹底を指導 - GMP等認定により、記録の取扱いを徹底(令和3年6月開始) - GMPの管理徹底、医薬品製造自主チェックの徹底(令和3年6月開始) - GMPの管理徹底(品質管理自主チェックの徹底)(令和3年6月29日) - GMPの管理徹底(品質管理自主チェックの徹底)(令和3年6月29日) - 製造業者・製造販売業者の自主チェックの徹底(令和3年6月29日)

品質確保や再発防止に向けた、行政関係の課題もあげられており、無通告立入検査を強化するなどの対応を進めているところです。

それとは別に、医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び都道府県の調査員の調査能力向上及び均てん化を進め、法令違反行為を発見するとともに、医薬品メーカーにおける品質確保やGMP適合性遵守に関するコンプライアンスを向上させることを目的として、各種研修や模擬査察、GMPラウンドテーブル等の手立てを講じております。

その一環として、本年3月より、全国のGMP調査結果報告書情報を分析・共有・調査等へ活用する事業を開始いたしました。

 健康 福祉 科学	 GMP管理体制強化等事業	 医薬品監視指導・産業対策課
	 令和7年度概算要求額 1.6億円（69万7千円）※0円内は前年度予算残額	
	 事業の目的	
	 事業の概要・スキーム・3 実施主体等	
	 実施主体等	

こちらは令和7年度予算の概算要求に係る資料でございます。

先程お伝えした目的のもと、種々の取組を行っていることが記載されております。

特に今年度（令和6年度）開始したものについては、太字としておりますので、ご参照いただければと思います。

ご清聴ありがとうございました！

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

発表は以上となります。どうもありがとうございました。

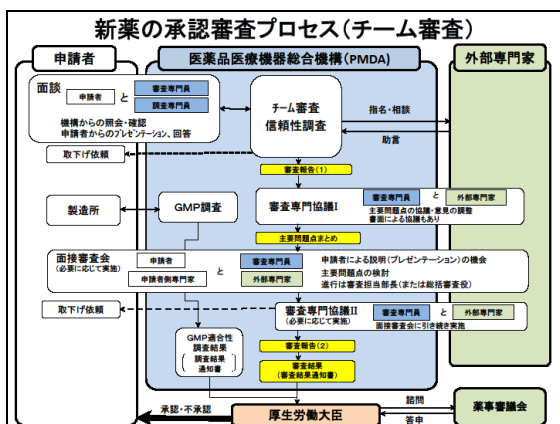
5-1. 承認申請の記載に関する注意事項

審査関連業務について

— 令和6年度医薬品製造販売業等管理者講習会 —

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
(新薬審査)

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。

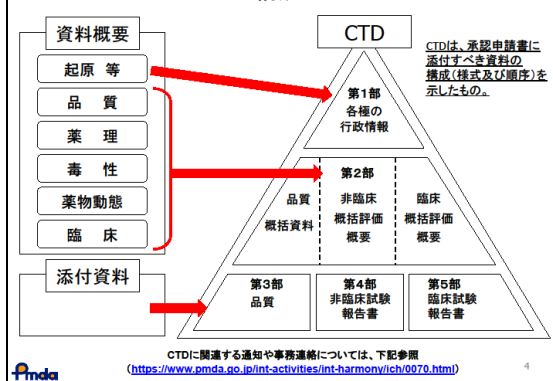
その後、薬事審議会への諮問・答申を経て、厚生労働大臣の最終判断後に承認されることになります。

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)
新薬審査第二部	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
新薬審査第二部	第5分野	泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤
新薬審査第二部	放射性医薬品分野	放射性医薬品
新薬審査第三部	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)
新薬審査第三部	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
新薬審査第三部	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
新薬審査第四部	第4分野	抗菌剤、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
新薬審査第四部	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)
新薬審査第五部	エイズ医薬品分野	HIV感染症治療薬
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍剤分野	抗悪性腫瘍薬
再生医療製品等審査部	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
再生医療製品等審査部	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
ワクチン等審査部	ワクチン分野	ワクチン(感染症の予防に係るものに限り)、抗毒素類
ワクチン等審査部	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を示した表です。各分野が担当する薬剤群についてもお示ししています。

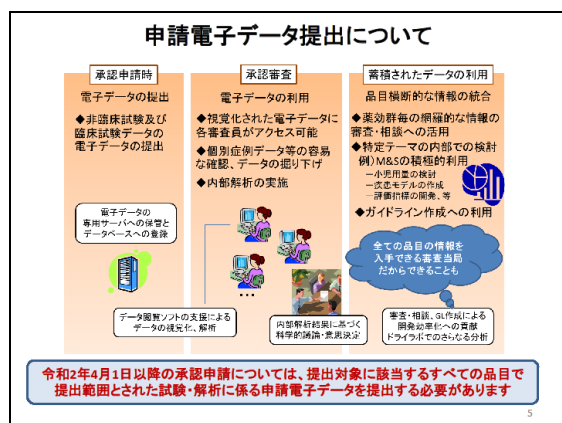
CTDの構成について



新医療用医薬品の承認申請資料は、コモン・テクニカル・ドキュメント、以降、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20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。



ここからは、承認申請時の申請電子データの提出に関してご説明します。

令和2年4月1日以降の承認申請においては、提出対象となるすべての品目について、添付資料の一部とし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。

申請電子データに関する通知、技術情報等		
題名	通知	主な記載内容
申請電子データ通知	「承認申請時の電子データ提出に関する取扱いについて」の一部改正について(令和6年4月8日付「医薬品審議部0408第1号」)	制度の概要、申請電子データの提出範囲、提出内容の取扱い、eCTDとの関連等
申請電子データ通知Q&A	「承認申請時の電子データ提出に関する取扱いについて」に関する質疑応答集(Q&A)について(令和6年4月8日付「事務連絡」)	
ゲートウェイ申請通知	「ゲートウェイシステムを利用した新医薬品の承認申請等について」(令和6年4月1日付「医薬品審議部0401第1号」)	ゲートウェイシステムを利用した申請電子データの提出方法
技術的ガイド	「承認申請時の電子データ提出に関する技術的ガイドについて」の一部改正について(令和6年4月8日付「事務連絡第1345号、薬機省長発第21号」)	申請電子データの提出内容や提出方法、eCTDとの関連に関する詳細事項等
以上の通知等については https://www.pmda.go.jp/revise-services/drug-reviews/about-reviews/jp-drug/0028.html 参照		
題名等	その他の通知等	
FAQ	申請電子データに関するFAQ (https://www.pmda.go.jp/revise-services/drug-reviews/about-reviews/jp-drug/0029.html)	
データ標準カタログ	申請電子データ提出に利用可能な規格一覧(令和6年3月24日) (https://www.pmda.go.jp/files/000676724.zip)	
バリデーションルール	バリデーションルール一覧(令和6年8月22日) (https://www.pmda.go.jp/revise-services/drug-reviews/about-reviews/jp-drug/0028.html)	
マニュアル等	申請電子データシステム操作マニュアル (https://www.pmda.go.jp/revise-services/drug-reviews/about-reviews/jp-drug/0030.html)	
対面助言の実施要綱	「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」)(https://www.pmda.go.jp/revise-services/drug-reviews/about-reviews/jp-drug/0017.html)	

本スライドでは、技術的な情報を含め、申請電子データの提出準備の際に必要な情報を示しております。令和6年4月8日には、申請電子データの提出範囲や提出内容に関する通知、Q&A等を改正しております。

申請電子データを提出される前には、本スライドにお示した資料についてご確認いただきますようお願い申し上げます。

承認申請時に申請電子データの提出対象となる品目と資料の範囲

提出対象となる品目 申請電子データ通知 2(1)ア

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「薬食発1121第2号厚生労働省医薬品局長通知」)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

提出対象となる資料の範囲 申請電子データ通知 2(1)イ

(ア)：一般的に、評価資料として提出される有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となると考えられる全ての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験(長期投与試験を含む)の成績に関する資料

(イ)：第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験のうち、以下の試験

- 抗悪性腫瘍剤での第Ⅰ相試験
- 日本人と外国人の双方に対して実施された第Ⅰ相試験(国際共同治験、ブリッジング試験の場合等)
- ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験

(ウ)：その他

- その他の第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験並びに参考資料
- 有効性及び安全性に関する統合解析

申請前に、申請電子データの提出対象となる品目であるか、提出対象となる資料の申請電子データが準備されているかをご確認ください

次に承認申請時に申請電子データの提出対象となる品目と資料の範囲についてご説明します。

提出対象となる品目としては、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)に該当する品目です。

それらの品目において、提出対象となる資料の範囲は、添付資料のうち、以下の(ア)～(ウ)に該当する試験・解析となります。

承認申請前に、申請電子データの提出対象となる品目であるか、提出対象となる資料の申請電子データが準備されているかをご確認ください。

第Ⅰ相試験等におけるCDISC標準非準拠データの提出について				
令和6年4月の通知等の改正により、一部の第Ⅰ相試験と臨床薬理試験において、試験開始日(最初の被験者を組み入れた日)が令和2年4月1日より前の試験について、CDISC標準非準拠データを提出可能とする変更をしました。				
申請電子データ通知QA問10				
申請電子データ通知での記載箇所	内容	各々の臨床試験データ	有効性及び安全性の解析に関するもの	PK又はPK/PD解析に関するもの
2(1)イ(ア)	一般的に有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となると考えられる全ての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験(長期投与試験を含む)の成績に関する資料	SDTM	ADaM	ADaM
2(1)イ(イ)	第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験のうち、以下の試験の成績に関する資料 ① 抗悪性腫瘍剤での第Ⅰ相試験 ② 日本人と外国人の双方に対して実施された第Ⅰ相試験(国際共同治験、ブリッジング試験の場合等) ③ ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験	SDTM ^{※1}	ADaM ^{※2}	ADaM ^{※2}
2(1)イ(ウ)	その他の第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験並びに参考資料 ※1 試験開始日(最初の被験者を組み入れた日)が令和2年4月1日より前の試験は、SDTM以外の形式でも差し支えない ※2 試験開始日(最初の被験者を組み入れた日)が令和2年4月1日より前の試験は、ADaM以外の形式でも差し支えない	SDTM ^{※1}	ADaM ^{※2}	ADaM ^{※2}

令和6年4月の通知等の改正により、赤枠内を示す一部の第Ⅰ相試験と臨床薬理試験において、試験開始日(最初の被験者を組み入れた日)が令和2年4月1日より前の試験について、CDISC標準非準拠データであっても提出が可能となりました。

申請電子データのデータ形式と 事前確認の実施について

- 提出すべき申請電子データについて、原則として、CDISC標準という国際的なデータ標準に準拠した形式での提出を求めています。
 - 対象となる試験・解析については、原則としてCDISC標準に準拠した臨床試験データセット(SDTM形式)、解析データセット(ADaM形式)、各データセットの定義ファイル(Define-XML形式)を、注釈付きCRF、データガイド、各種プログラム等とともに提出する必要があります。
- PMDAは、CDISC標準に準拠した形式で提出された申請電子データに対して、バリデーションを実施します。提出データの受け入れ可否にかかわると考える重大な違反が認められた場合には、速やかにその旨を申請者に指摘するとともに、該当するルールの重大性に応じて、以下に示すデータ修正等の対応を求めます。

＜各バリデーションルールの重大性と必要な対応＞

重大性	申請者が必要な対応
Reject	データの修正が必要 (受領不可;修正されるまで審査が開始されません)
Error	データの修正又は、当該違反の理由及び修正不可能な理由の説明が必要 (受領可)
Warning	特段の対応は不要 (受領可)

申請電子データ提出前に、CDISC標準に準拠したデータであるかを確認するとともに、データガイドに必要な説明がされているかをご確認ください。

提出すべき申請電子データについて、原則として、CDISC標準という国際的なデータ標準に準拠した形式の以下に示すデータセット等を提出していただく必要があります。

PMDAは、CDISC標準に準拠した形式で提出された申請電子データに対して、バリデーションを実施します。提出データの受け入れ可否にかかわると考える重大な違反が認められた場合には、速やかにその旨を申請者に指摘するとともに、該当するルールの重大性に応じて、以下に示すデータ修正等の対応を求めています。申請電子データ提出前には、CDISC標準に準拠したデータであるかをご確認の上、必要に応じ修正等を行うとともに、データガイドで必要な説明がされているかをご確認ください。

申請者による事前確認に必要な情報の更新について

- バリデーションルール一覧 (バージョン5.0:令和6年3月29日追加)

バリデーションルール	受付期間(申請日)※
バージョン3.0(令和5年12月15日)	令和4年1月1日～令和7年3月31日
バージョン4.0(令和5年2月25日)	令和5年4月1日～令和6年3月31日
バージョン5.0(令和6年3月29日)	令和6年4月1日～

※申請後に申請電子データを追加提出する場合は、申請時に選択したバージョンのバリデーションルールに基づいて提出してください。

- 申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧 (令和6年3月29日更新)

申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧

- 参考:バリデーション用ソフトウェア (令和6年3月29日更新)

PMDAは申請電子データのバリデーションに「Pinnacle 21 Enterprise」を利用します

利用するソフトウェアのバージョン等は下表のとおりです

ソフトウェアバージョン	バリデーションエンジンバージョン	稼働期間
Pinnacle 21 Enterprise 5.1.2	1810.3(バリデーションルールバージョン2.0適用時)	令和5年3月10日～
	2010.2(バリデーションルールバージョン3.0適用時)	
	2211.1(バリデーションルールバージョン4.0適用時)	
	2511.0(バリデーションルールバージョン5.0適用時)	

申請前のデータ確認にあたっては、公開されているPMDAの用いるバリデーションルール及びPMDAにおけるバリデーションの実施環境等の最新の情報を参考してください。

PMDAで実施しているバリデーションルール、申請電子データの提出に際して利用可能な規格一覧及びバリデーション用ソフトウェアをお示しします。令和6年3月29日に追加・更新されています。今後も、申請前のデータ確認にあたっては、公開されているPMDAの用いるバリデーションルール及びPMDAにおけるバリデーションの実施環境等の最新の情報を参考のうえ、CDISC標準に準拠したデータであるか

の確認を行ってください。

新医薬品の製造販売承認申請書等のオンライン提出

- ゲートウェイシステムの「FD申請(医療用医薬品/再生医療等製品)」タブを使用
- 申請区分(1)～(7)、(9)(9の2)については申請予定日の5週間前から7日前の間、申請区分(8)(10)(10の2)については申請日の前営業日までに申請予告を実施
- 新医薬品の製造販売承認申請に関する提出書類

手数料納付	厚生労働大臣等への申請手数料については収入印紙を送付状に貼付のうえPMDAあて送付し、PMDAへの手数料については口座振込書類の写しをPDF化しオンライン提出(FDデータには含まない)
承認申請書・添付資料	申請電子データの提出を行う場合はICH-M8ガイドラインに準拠しeCTD形式にて、申請電子データの提出を行わない場合でもCTD形式で作成することが求められる申請については原則としてeCTD形式にて作成(医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を経て告知申請される場合は、目次を設定したPDFファイル)
照会事項回答	オンライン提出を行う場合、原則照会事項回答も引き続きオンライン提出(MFに係る照会事項回答についてはオンライン提出の対象外)
専門協議資料	種類、提出方法、提出時期等については担当審査員より指示

詳細は、最新の四課長通知「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」・別添(新医薬品のパート)をご確認ください

引き続き、令和4年7月から開始した、新医薬品の製造販売承認申請書等のオンライン提出についてご説明いたします。

新医薬品のオンライン申請に際しては、軽変等の届出と異なり、ゲートウェイシステムにおける医療用医薬品用の手続機能を利用いただきます。オンライン申請に先立ち、申請区分に応じた所定の期限までに申請予告を行っていただきます。

新医薬品のオンライン申請において提出する各書類の取扱いは、スライドの一覧表にお示ししたとおりになります。

一部変更承認申請をオンライン提出により行う場合に、初回承認後すべての一部変更承認申請及び軽微変更届出がFD申請により行われている場合や、過去にeCTDで写しを全て提出している場合などに、承認書及び軽微変更届書の写しの提出を省略することができます。その他、新医薬品のオンライン提出に係る電子ファイル作成要領の詳細については、最新の四課長通知「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」別添内の新医薬品の承認申請パートをご確認ください。

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。

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、正確且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。



12

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、その点にご留意ください。

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

- ◆ 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利用時も同じ
 - 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)



13

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。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。日本語での資料は作成されていませんが、ICH 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。

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こと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、薬生監麻発0915第3号
- 平成28年11月22日付 薬生審査発1122第4号、薬生機審発1122第10号、薬生安発1122第7号、薬生監麻発1122第4号
- 平成28年11月22日付 事務連絡

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、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。



14

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。コンビネーション製品の範囲についての留意点として、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される医薬品等は、コンビネーション製品に該当しません。ただし、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、包装・表示・保管区分では認められないため、**無菌区分又は一般区分等**の製造業許可/認定が必要である。

- 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

15

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、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、無菌区分又は一般区分等の適切な製造業許可又は外国製造業者認定が必要となります。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EO/ECH、照射線最大照射量等)

＜参照＞
「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覚悟応答集(Q&A)」について(平成28年11月22日付事務連絡)A6
「医療機器の一部変更に伴う軽微変更手続き等の取扱いについて」(平成29年7月31日付け厚生労働省0731第5号)

16

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マイナス6乗)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、ガンマ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。また、医療機器の薬事変更手続きについては平成29年7月31日付け通知をご参照ください。

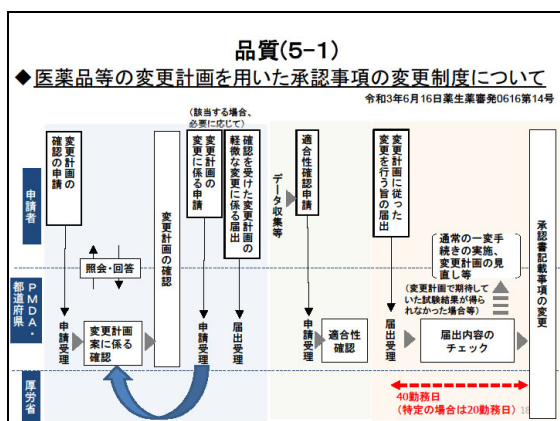
品質(4)

◆ **医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について**

- 対象となる医薬品
 - 化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品。
 - 生物製剤等のうち、以下のニトロソアミン類混入リスクの高いもの
 - 化学的に合成したフラグメントを含む生物製剤等であって、化学的に合成した有効成分と同等のリスク因子が存在するもの
 - ニトロソ化試薬を意図的に添加する工程を用いて製造されるもの
 - 特定の一次包装資材(ニトロセルロースを含むポリスターパック等)を用いて包装したもの
- 限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、**規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等のリスク低減措置を令和7年8月1日までに行うこと。**
- 十分ながん原性試験データの無いニトロソアミン類については、EMAより示された**The Carcinogenic Potency Categorization Approach(CPCA) for N-nitrosamines**を利用して**限度値を設定することは差し支えない**。CPCAを利用して限度値を設定する場合、その妥当性に関する厚生労働省への相談は不要である。

令和3年10月8日付 薬生薬審発1008第1号、薬生監麻発1008第1号「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」
 令和5年8月4日付 事務連絡「(医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について)に関する質疑応答集(Q&A)について」の一部改正について
 令和6年7月30日付 医薬薬審発0730第3号、医薬監麻発0730第1号「(医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について)の実施期限延長について」

次に、医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検についてご説明いたします。自主点検の対象は、化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品、一般用医薬品、及び生物製剤等のうち、スライドに示すニトロソアミン類混入リスクが高いものとなります。自主点検の結果、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等のリスク低減措置を令和7年8月1日までに行う必要があります。なお、十分ながん原性試験データの無いニトロソアミン類については、令和5年8月4日の事務連絡「「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」に関する質疑応答集(Q&A)について」の一部改正について、で述べられているCPCAを利用した限度値を設定することが可能です。その場合、限度値設定の妥当性に関しての厚生労働省への相談は不要となります。



本スライドでは、医薬品等の変更計画を用いた承認事項の変更制度についてご説明いたします。変更計画を用いた承認事項の変更制度は、ICH Q12において示されている考え方であり、本邦においては法改正により令和3年8月より制度化されており

ます。本制度の概略はこちらのフロー図にお示ししたとおりです。厚生労働大臣が承認する医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造販売承認後の品質に係る承認事項の変更に係る予測性及び透明性の向上に資するよう、製造販売業者等とPMDAとがあらかじめ、製造方法等の変更内容、変更内容に対する評価方法及び判定基準、品質に係る承認事項の変更案、医薬品等適合性確認の要否等について合意しておき、その後、合意された評価方法に従って検討を行い、予定された結果が得られた場合は、届出により、品質に係る承認事項を予定していた案へ迅速に変更できる制度です。変更計画に従った変更が行うことができるようになるまでの日数は、当該届出が受理された日から起算して通常40勤務日ですが、変更計画の確認申請を受けることができる事項に係る直近の承認を受けてから、当該事項に関する軽微変更届が提出されておらず、かつ変更計画の確認を受けて以降、変更計画の軽微な変更に係る届出が行われていない場合には、20勤務日となります。

品質(5-2)

◆ **医薬品等の変更計画を用いた承認事項の変更制度について**

● **変更計画の確認を受けることができる承認事項の変更**
 以下をすべて満たす必要あり
 令和3年6月16日薬生薬審発0616第14号

- 施行規則第68条の3に掲げる事項の変更であること
- 施行規則第68条の4に掲げる変更ではないこと
- ICH Q10の内容に沿った医薬品品質システムを適切に運用し、当該変更に係る医薬品の製造所における製造管理及び品質管理を行っていること。また、医薬品品質システムの運用実態について、製造販売業者等が定期的に確認を行っていること
- 記載整備届出書が提出されている医薬品の場合、提出後の一部変更承認申請によりPMDAによる当該記載整備届出事項の確認が終了したことにより、承認事項又はMFの下線が削除されている医薬品の変更であること

※ 当面、MFの登録内容に関する変更は対象にしない

● 変更計画の確認を申請する場合は、確認を円滑に進めるために、申請に先立ち**事前面談**を実施することが望ましい

● 申請様式は、**変更計画の確認の申請は変更計画確認申請書(E01(新薬)又はE06(再生))**、**変更計画の変更に係る申請は変更計画確認事項変更確認申請書(E11(新薬)又はE16(再生))**です

変更計画の確認を受けることができるのは、こちらに示すすべてに該当する承認事項の変更です。当面、MFの登録内容に関する変更は本制度の対象外です。また、変更計画の確認を申請する場合には、確認を円滑に進めるために、申請に先立ち、事前面談を実施することをお勧めいたします。なお、申請様式についてですが、変更計画確認の申請は変更計画確認申請書、確認済みの変更計画を変更したい場合の申請は変更計画確認事項変更確認申請書を用いることとなりますので、お間違えの無いようよろしくお願いします。

品質(6)

◆「その他のコミットメント」の記載について

- 審査において安定性以外の品質に関するコミットメントが設定された場合は、承認申請書の備考欄において、「その他のコミットメント」に「1」を記載するとともに、コミットメントの内容を記載することとされている。

●令和3年10月29日付厚生労働省令第102号第1号「医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン」について
●令和3年4月26日付厚生労働省令第42号第2号「レキシプルディスプレイ申請等の取扱い等について」

- 品質に関するその他のコミットメントが設定された場合には、それ以降の品質に係る一部変更承認申請(1-10、10の2、10の3、及び10の4申請)において、当該コミットメントが解決するまでは、毎回「その他のコミットメント」に「1」を記載するとともに、コミットメントの内容を承認申請書に記載すること。その場合、一部変更承認申請の大項目がコミットメントと関係ない場合であっても記載すること。
- 品質に関わらない一部変更承認申請の場合には(1-4申請等)、承認申請書へのその他のコミットメントの記載は不要。
- 新規申請の場合(1-2、1-5及び1-8申請)、先の承認におけるコミットメントを新規製剤に付す必要性は審査にて判断されるため、申請時に記載は不要。



20

本スライドでは、品質に係る「その他のコミットメント」がある場合の承認申請書への記載についてご説明いたします。

令和3年4月26日付けの通知において、安定性以外のCMCに関するコミットメントが設定された場合は、承認申請書の備考欄において、「その他のコミットメント」に「1」を記載するとともに、コミットメントの内容を記載することとされています。

また「その他のコミットメント」が設定された場合は、それ以降の品質に係る一部変更承認申請(1-10、10の2、10の3及び10の4申請)において、当該コミットメントが解決するまでは、毎回「その他のコミットメント」に「1」を記載するとともに、コミットメントの内容を承認申請書に記載してください。その場合、一部変更承認申請の大項目がコミットメントと関係ない場合であっても記載をお願いいたします。一方で、例えば1-4申請の様に一部変更承認申請が品質に関わらない場合には、その他のコミットメントを記載していただく必要はありません。また、1-2、1-5及び1-8申請の場合は、先の承認におけるコミットメントを新規製剤に付す必要性は審査で判断しますので、申請時点では記載していただく必要はありません。

コミットメントが解決した後の対応は、事前面談を利用してPMDAに解決した状況をご報告いただき、その後の対応をご相談ください。

品質(7-1)

◆ 医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用する試験方法を実施する場合の取扱いについて

令和5年6月21日付 薬生薬審発0621第4号、薬生監麻発0621第5号
令和6年6月24日付 事務連絡「同質疑応答集(Q&A)」について

- 医薬品の試験の実態において、承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法(以下「規定の試験方法」という。)に代用する方法(以下「代用法」という。)により試験を行うことは、それが真度(正確さ)、精度(精密さ)等の分析能パラメータにより規定の試験方法と同等以上の分析性能があることや当該方法により承認規格への適合・不適合が確認できること等が検証及び文書化され、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第179号。以下「GMP省令」という。)に基づく管理が適切に行われている場合は許容され得る。
- 代用法は、基本的に、規定の試験方法と同一の原理の試験方法であることを前提とする。
- 代用法は、その試験結果について疑いのある場合には、規定の試験方法で最終の判定を行うことを前提に実施される。
- 既承認医薬品に係る通常時の試験方法として、今後も代用法を継続する場合は、製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うこと。



21

本スライドでは、医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用する試験方法を実施する場合の取扱いについて、紹介いたします。

医薬品の試験の実態において、承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法と、真度、精度等の分析能パラメータにより規定の試験方法と同等以上の分析性能があることや、当該方法により承認規格への適合・不適合が確認できること等が検証及び文書化され、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令に基づく管理が適切に行われている場合は、その代用する方法による試験が許容され得るというものです。

代用法は、基本的に、規定の試験方法と同一の原理の試験方法であることを前提とし、その試験結果について疑いのある場合には、規定の試験方法で最終の判定を行うことを前提に実施されるものです。

なお、既承認医薬品に係る通常時の試験方法として、今後も代用法を継続する場合は、製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行う必要があることに留意ください。

品質(7-2)

◆ 対象となる試験方法

- 化成品に係る試験であること。
- 規定の試験方法が医薬品の品質等に係る日本薬局方又は医薬品、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。以下「医薬品医療機器等法」という。)第42条に係る基準の各条に定める試験方法以外の試験方法であること。
- 代用法が、規定の試験方法と同一の原理の試験方法で、規定の試験方法と同等以上の分析性能がある場合
- 代用法が、規定の試験方法とは原理が異なる試験方法であるが、以下の①、②又は③に該当し、規定の試験方法と同等以上の分析性能がある場合
 - ① 確認試験又は有機不純物を対象とする純度試験において、規定の試験方法が薄層クロマトグラフィーによる試験方法であるときに、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)又はガスクロマトグラフィー(GC)による代用法を行うとする場合
 - ② 定量法において、規定の試験方法が測定法、蛍光光度法又は紫外可視吸光度測定法による試験方法であるときに、クロマトグラフィーによる代用法を行うとする場合
 - ③ 官能基の確認試験において、規定の試験方法が呈色反応による試験方法であるときに、紫外吸収スペクトル測定法(IR)による代用法を行うとする場合

◆ 留意点

- 製造販売承認事項の一部変更承認申請等又は承認事項への記載を要しない範囲で代用法を用いる場合、将来発生する「別紙規格欄」若しくは「規格及び試験方法欄」に係る一部変更承認申請等又は新規申請の際に、本通知に則った代用法を実施している旨を備考欄に記載するとともに、審査部門の求めに応じて、代用法の内容及び妥当性を説明する資料を提出すること。



22

対象となる試験方法は、化成品に係る試験である

こと、規定の試験方法が医薬品の品質等に係る日本薬局方又は医薬品医療機器法第42条に係る基準の各条に定める試験方法以外の試験方法であること、代用法が規定の試験方法と同一の原理の試験方法で、規定の試験方法と同等以上の分析性能があること、そして、代用法が、規定の試験方法とは原理が異なる試験方法であってもスライドに示す①、②、③に該当し、規定の試験方法と同等以上の分析性能がある場合に限られます。

製造販売承認事項の一部変更承認申請等又は承認事項への記載を要しない範囲で代用法を用いる場合、将来発生しうる「別紙規格欄」若しくは「規格及び試験方法欄」に係る一部変更承認申請等又は新規申請の際に、本通知に則った代用法を実施している旨を備考欄に記載するとともに、審査部門の求めに応じて、代用法の内容及び妥当性を説明する資料を提出する必要があることに留意ください。

品質(8-1)

◆医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について

令和3年7月30日薬生薬審発0730第6号

- 令和3年8月1日以降に承認申請（一部変更承認申請を含む。）する品目の製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法は、従前の例によるほか、以下の通りとする。
 - ① 承認申請書の規格及び試験方法欄の記載にあたっては、あらかじめ変更時における一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。
 - ② 規格及び試験方法欄のうち試験方法については、当該変更が分析性能に影響を及ぼさないと判断できる場合に限り、軽微変更届出対象事項として“ ”（軽微変更届出対象事項であることを示す記号）内に記載すること。なお、当面の間は、別途示す範囲を対象とすることとし、その他の事例については今後も議論し提示する予定である。

23

本スライドでは、医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について紹介いたします。

令和3年8月1日以降に承認申請（一部変更承認申請を含む。）する品目の製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法は、従前の例によるほか、試験方法については、当該変更が分析性能に影響を及ぼさないと判断できる場合に限り、軽微変更届出対象事項として“ ”内に記載することができるようになりました。ただし当面の間は、以降のスライドで示す範囲を対象とし、その他の事例については今後も議論し、提示する予定となっております。

品質(8-2)

◆軽微変更届出事項が可能な例(化成品)

- 1 製剤の定量法、原薬の定量法で、量(mg, g 等)と含量(%)との単位換算のみの変更。
- 2 錠剤の定量法において、錠剤の採取個数を変更する場合。
 - ・ ただし、減数した場合であっても、試験に用いる測定サンプルが製造ロットを代表するものであることを保証できること、及び消費者危険がバリデーション時と比較して低下しないこと。
- 3 製剤の定量法(液体クロマトグラフィー)で、システムの再現性における繰り返し注入の回数の変更に伴い、許容限度値(RSD)を変更する場合。
 - ・ 具体的には、第十八改正日本薬局方参考情報G1.理化学試験関連、システム適合性の2.1.2 の表に示された繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)の組合せで承認を受け、かつ、同表の上下の組合せへの変更であること。

医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)(その2)について
(令和3年7月30日付事務連絡)

24

本スライドでは、化成品での軽微変更届出事項が可能な例を紹介いたします。

1点目は、製剤及び原薬の定量法で、量(mgやg等)と含量(%)との単位換算のみの変更の場合です。
2点目は、錠剤の定量法において、錠剤の採取個数を変更する場合です。ただし、減数した場合であっても、試験に用いる測定サンプルが製造ロットを代表するものであることを保証できること、及び消費者危険がバリデーション時と比較して低下していないことが必要です。

3点目は、製剤の定量法(液体クロマトグラフィー)で、システムの再現性における繰り返し注入の回数の変更に伴い、許容限度値(RSD)を変更する場合です。具体的には、第十八改正日本薬局方参考情報G1.理化学試験関連、システム適合性の2.1.2の表に示された繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)の組合せで承認を受け、かつ、同表の上下の組合せへの変更であることとなります。

品質(8-3)

◆軽微変更届出事項が可能な例(バイオ医薬品)

- 1 オリゴ糖プロファイル等において、脱塩方法及び処理するタンパク質量
- 2 試料調製の際に分離の目的で使用する限外ろ過膜の分画分子量
- 3 試料調製の際の酵素処理や化学反応における反応時間
- 4 試料の洗浄を行う際の洗浄液の量や洗浄回数
- 5 沈殿物と上清を分ける目的で使用する遠心分離の条件(時間、回転数等)

いずれの場合も、操作の目的が十分に達成され、分析性能に影響を及ぼさないことが条件

医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)(その2)について
(令和3年7月30日付事務連絡)

25

本スライドでは、バイオ医薬品での軽微変更届出事項が可能な例を紹介いたします。

1点目はオリゴ糖プロファイル等において、脱塩方法及び処理するタンパク質量、2点目は試料調製の際に分離の目的で使用する限外ろ過膜の分画分子

量、3点目は試料調製の際の酵素処理や化学反応における反応時間、4点目は試料の洗浄を行う際の洗浄液の量や洗浄回数、5点目は沈殿物と上清を分ける目的で使用する遠心分離の条件（時間、回転数等）です。

いずれにおいても、操作の目的が十分に達成され、分析性能に影響を及ぼさない場合は、軽微変更届出事項とすることは差し支えありません。

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必要があるため、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薬生審発0705第4号])
(H26.11.21 薬食審発1121第12号)
(H28.3.11 薬生審発0311第3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。

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、申請資料の準備に当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。

品質(10)

◆生物学的製剤等の製造方法に関する一部変更承認申請/軽微変更届出の区別

「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

別添3

- 「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」は、**製造方法の記載方法に関する説明**である。

A. 一般的な注意

1.2 製造場所に関する一部変更承認申請対象事項

- 製造場所の変更**は、適切に変更管理が求められるものであり、**原則として一部変更承認申請の対象とする。**

ただし、**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であって、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の対象とする。**

本スライドでは、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」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を参考にし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。

品質(11-1)

◆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5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J」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トランスリン(遺伝子組換え)を産生する細胞(大腸菌等)のセルバン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トランスリン(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G

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つて、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

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日付けの運用通知に関し、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、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(11-2)

◆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り

➢ 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

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・バンクの樹立よりさらに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(12-1)

◆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27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届で削除

30

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。

品質(12-2)

◆反芻動物由来原料における「高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するもの」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2

乳糖(乳糖水和物)のように、運用通知・別添2に掲げられかつ、運用通知5(2)アで除外されていない原料は、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。

牛脂のように、運用通知・別添2に掲げられかつ、運用通知5(2)アで除外されている原料は反芻動物由来原料基準のみが対象となる。ただし、運用通知5(2)エで掲げられた指定の欧州医薬品庁又はWHOのガイダンスの処理を行ったもの等は反芻動物由来原料基準についても対象から除外される。

31

「生物由来原料基準の運用について」の別添2の表に記載されているものについては、原則として「化学的に公知なもの」及び「高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するもの」に該当し、動物由来原料基準及び反芻動物

由来原料基準の対象から除外されます。したがって、別添2に記載のある乳糖及び乳糖水和物等は、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ありません。一方で、牛脂等は別添2に記載があるものの、運用通知5 (2) アにおいて「高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するもの」から除外されているため、反芻動物由来原料基準の対象となります。ただし、運用通知5 (2) エで掲げられた処理方法を行ったもの等は改めて反芻動物由来原料基準の対象外となります。

品質(13)

◆ 医薬品等の製造工程中のウイルス試験について

▶ セルバンク(WCB)更新時及び未加工／未精製バルクにおけるウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験は原薬規格相当の管理が求められることから、外部試験機関で実施する場合は、外部試験機関を承認申請書に記載した上でGMP適合性調査の実施を求めている。

- ・ 内在性ウイルス・外来性ウイルス等に関する試験は、原薬の状態では検出力が低い場合、検出力の高い工程で検体測定を実施し、原薬規格相当の管理を求める。

32

本スライドでは、バイオ医薬品の審査において、対応に比較的長い期間を要する事例を紹介いたします。バイオ医薬品の製造において使用されるワーキング・セル・バンクを更新する際のウイルス試験、及び未加工／未精製バルクにおけるウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験については、精製が進んだ原薬の段階よりも検出性が良いことから、原薬の汚染を検出する試験として適切な段階と考えられ、原薬規格に相当する管理を求めています。そのため、これらのウイルス試験を外部試験機関で実施する場合には外部試験機関の承認申請書への記載とGMP適合性調査の実施を求めています。こちらは企業間での契約等の発生により対応に時間がかかると考えられますので、円滑な承認審査のため、承認申請前にあらためてご確認いただきますようお願いいたします。

品質(14)

◆ 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 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

33

申請内容が、生物学的製剤基準の改正や毒薬・劇薬の指定を伴う場合に提出が必要になる資料について、平成26年に事務連絡が発出されております。

対象となる可能性がある申請の例をここにお示しました。

剤形追加や製造方法の変更等によって、生物学製剤基準の記載を改正する必要性が生じる可能性があります。剤型追加で既承認品目と溶液量が異なる場合など、生物学的製剤基準の改正は必要なくても、検定基準等の改正が必要な場合にも資料が必要となります。

また、例えば容量を増やした製剤は、毒薬・劇薬等の指定審査資料の提出が必要になる可能性があります。申請がいずれかに該当しないか、確認をお願いします。

資料の様式は、平成26年8月25日付の事務連絡に添付されております。資料は、生物学的製剤基準の改正については、CTD 1. 13に、毒薬・劇薬等の指定審査資料は従来どおり、CTD 1. 10に含め提出してください。

なお、当該資料が必要か判断できない場合には、厚生労働省の医薬品審査管理課にご相談ください。

品質(15)

◆「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試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)
 - 承認申請までに可能な限り登録するように留意すること。



34

MFの利用範囲について、生物薬品の製造に使用する培地等の登録が可能となってから4年以上が経ち、登録される事例も増えてきております。細胞・組織加工医薬品だけでなく、生物薬品においても製造工程で用いられる培地の情報を把握することは、承認審査では重要になります。培地等を製造する企業の知的財産を保護するとともに、審査事務を効率化できるような仕組みとなっておりますので、必要に応じてご利用ください。

MFへの登録申請と利用可能な時期については、一般的には医薬品の承認審査段階における利用が可能となるような適切な時期の登録申請を、運用上お願いし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。円滑に審査を進めるためには、遅くとも承認申請の前までには登録を完了しておくよう努めていただきたいと思います。

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(16)

◆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**
- ※ 令和3年7月13日付け薬食審査発0713第1号・薬食監麻初0713第8号に基づきGMP調査を省略する場合、申請日から**2年以内の通知日の適合性調査結果通知書の写し**の提出が必要



35

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、申請日から2年以内の通知日の適合性調査結果通知書の写しの提出が必要となりますのでご注意ください。

品質(17)

◆CMCパートと「医薬品の条件付き承認制度」

「医薬品の条件付き承認制度」の適用を考える上で、CMCパートにおける課題で適用に懸念がある場合について。

- 下記の例を含め、CMCパートにおける課題によって「医薬品の条件付き承認制度」の適用に懸念がある場合については、当該課題に対する対応策について、**事前面談により適宜相談が可能**である。
 - 原薬出発物質に関しては、ICH Q11を踏まえ、製造工程上の適切な箇所での出発物質を定義することが求められているものの、申請までにその妥当性を十分説明できるだけのデータが揃わない場合の対応について。
 - 規格に関しては、ICH Q6A/Bに従い設定することが求められているものの、実測データが十分得られておらず、実測値も踏まえた評価が十分でない場合について。
 - 安定性に関しては、ICH Q1/Q5C1に従い評価することが求められているものの、申請時までに必要とされる試験成績が得られない場合の対応について。



36

「医薬品の条件付き承認制度」の適用を考える上で、CMCパートにおける課題により適用に懸念がある場合の対応についてご説明させていただきます。本スライドに示した例を含め、CMCパートにおける課題によって「医薬品の条件付き承認制度」の適用に懸念がある場合について、当該課題に対する対応策は、適宜、事前面談により相談することが可能です。例えば、原薬出発物質に関しては、ICH Q11を踏まえ、製造工程上の適切な箇所での出発物質を定義することが求められているものの、申請までにその妥当性を十分説明できるだけのデータが揃わない場合、どのような対応を取ることができるかについて、規格に関しては、ICH Q6A/Bに従い設定するこ

とが求められているものの、実測データが十分得られておらず、実測値も踏まえた評価が十分でない場合、どのような設定が可能かについて、また安定性に関しては、ICH Q1/Q5に従い評価することが求められているものの、申請時まで必要とされる試験成績が得られない場合、どのようなコミットメントが可能か、などについて、個別に相談することが可能です。

品質(18)

◆ 製造方法等の一部変更に係る承認後の製品切替え時期について

「製造方法等に係る承認後の製品切替え時期について」
令和6年9月17日付 医薬審発0917第1号、医薬監発0917第1号
「製造方法等の一部変更に係る承認後の製品切替え時期に関する質疑応答集(Q&A)」について
令和6年9月17日付 事務連絡

- 医療用医薬品(体外診断用医薬品を除く)、要指導医薬品、一般用医薬品及び医薬部外品の製造方法、規格及び試験方法(別紙規格を含む)、成分及び分量又は本質又は貯蔵方法及び有効期間(以下「製造方法等」という)の一部変更については、その申請に対する承認後であっても、当該変更前の製造方法等による製品を出荷することができる。その場合、申請書の該当する大項目の欄の最後に
「なお、本一部変更承認後も、変更前の承認内容に合致した製品が消尽するまでの間は、承認前の承認内容の製品を出荷する。」等の記載をすること。
- 変更前の承認内容に合致した製品が消尽するまでの間とは、原則として、次のいずれかの時点の遅い方までに限るものとする。
 - ・ 一部変更の承認前、変更前の製造方法等により製造又は製造指示された製品が全て出荷された時点。
 - ・ 一部変更の承認前、変更前の製造方法等により製造又は製造指示された中間製品(原薬、包装前の小分け製品等)を用いて製造された製品が全て出荷された時点。
 - ・ 変更前の製造方法等において用いる測定キット、部材品等であって、一部変更の承認前に購入されたものが使用された製品が全て出荷された時点。

37

最後に、本スライドで「製造方法等の一部変更に係る承認後の製品切替え時期」についてご説明させていただきます。

医療用医薬品(体外診断用医薬品を除く)、要指導医薬品、一般用医薬品及び医薬部外品の製造方法、規格及び試験方法(別紙規格を含む)、成分及び分量又は本質又は貯蔵方法及び有効期間(以下「製造方法等」という)の一部変更については、その申請に対する承認後であっても、当該変更前の製造方法等による製品を出荷することが可能です。

その場合、申請書の該当する大項目の欄の最後に「なお、本一部変更承認後も、変更前の承認内容に合致した製品が消尽するまでの間は、承認前の承認内容の製品を出荷する。」等の記載を行ってください。

なお、変更前の承認内容に合致した製品が消尽するまでの間とは、原則として、スライドに示した、いずれかの時点の遅い方までに限るものとさせていただきますので、ご注意ください。

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(新薬及びバイオ後続品: ndexcip@pmda.go.jp 後発薬: gdexcip@pmda.go.jp)又は ゲートウェイ経由。

38

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が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)

◆ 医薬品添加剤の使用前例データのタイムリーな公開について

(令和5年12月1日付け薬機審マ発第83号)

- 従来、6～7年に1回の割合で厚生労働省医薬品審査管理課により調査が行われ、データが公開されてきたが、今後はデータの提出を随時とし、確認の取れた新添加剤のデータはPMDAのホームページで公開を行うこととする。
- データの提出は電子メールで受け付けており、詳細はPMDAのホームページ(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/pharmaceutical-excipients/0001.html>)を参照していただきたい。

39

医薬品添加剤の使用前例データについては、従来6～7年に1回程度の割合で厚生労働省医薬品審査管理課により調査が行われ、公開が行われていましたが、最新データへのアクセスを向上させるため、データの提出を電子メールで随時受付とし、確認の取れた新添加剤のデータをPMDAのホームページで公開することといたしました。

詳細についてはPMDAのホームページをご確認ください。

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效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成績の役割のひとつは、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。基礎的薬理試験の結果からは、被験薬が複数の薬理作用や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血中薬物濃度等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被験薬の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対照薬(類薬)と比較した優位性を主張することは不適切。



41

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。
- ・ 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も加味して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。



42

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。

43

このスライドからは安全性薬理試験に係るものです。はじめに平成13年6月21日付けで発出されましたICH S7Aガイドラインについてです。

安全性薬理コアバッテリーを中心とする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発現機序についても、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等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について」
(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。

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について」
(平成21年10月23日付薬食審発1023第1号)

44

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、ICH 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、潜在的な催不整脈作用と関連する、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。

薬理(5-2)

ICH E14/S7BガイドラインQ&A(改訂):
「「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及び非臨床的評価」に関する質疑応答集(Q&A)について」
(令和4年7月22日付事務連絡)

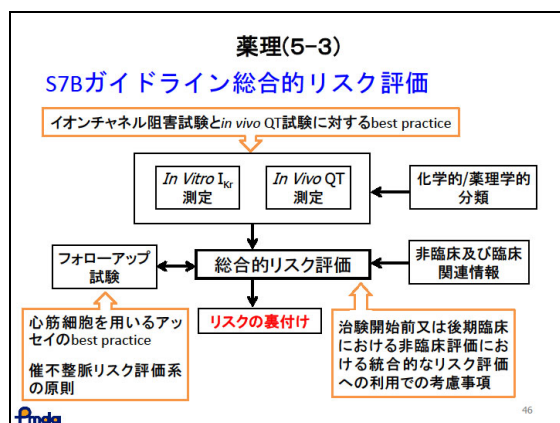
ICH S7B関連(新規)	
Q1	統合的リスク評価について
Q2	In vitro 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について
Q3	In vivo QT 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について
Q4	催不整脈モデルの原則について
ICH E14関連(改訂)	
Q5.1	QTc データに対する薬物濃度-反応モデルの利用について
Q6.1	特別な場合について

45

令和4年7月に、ICH E14ガイドラインのQ&A改訂とICH S7BガイドラインQ&A発出が同時に行われました。

ICH E14ガイドラインとICH S7Bガイドラインが発出され約10年が経過し、標準的な試験法(ベストプラクティス)の必要性、新たな試験法への対応の必要性が高まったこと等を背景とした改訂です。

改訂により、催不整脈作用評価に関連する各種in vitro試験、in vivo試験のベストプラクティスとそれらの結果を踏まえた評価方法が具体的に示されましたので、今後の医薬品開発におけるリスク低減に役立つものと考えます。

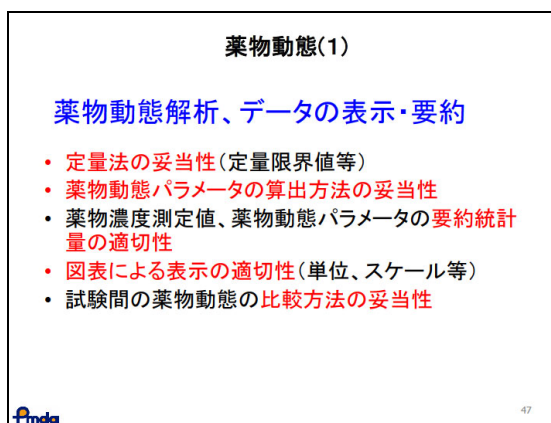


このスライドは、QT間隔延長のリスクを評価するための一般的な非臨床試験を進める上での評価方法を図示したものです。

in vitro試験、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。なお、黄色枠が令和4年のガイドラインQ&Aで具体化された試験や評価の方法等です。本日は詳述できませんが、ご参考になれば幸いです。

ICH S7Bガイドライン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。



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、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。



48

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*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。



49

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材において、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。



50

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。



51

医薬品開発において実施された、臨床薬物相互作用

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**



52

遺伝子組換え医薬品等では、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、薬生薬審発0723第4号）
➡ ICH M12ガイドライン(Drug interaction studies)が令和6年5月に完成
- ・ ICH E11Aガイドライン(Pediatric Extrapolation:小児医薬品開発における外挿)が令和6年8月に完成
- ・ 数理的なモデル(モデリング&シミュレーション)を活用した医薬品開発の促進のための国際調和ガイドライン(M15: General Principles for Model-informed Drug Development)を作成中



53

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。医薬品開発において臨床薬物相

互試験の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、並びに得られた相互作用のデータの解釈や情報提供に関する一般的な指針が、医薬品審査管理課から2018年に通知されました。その後、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り組みとして、ICH M12専門家作業部会が2019年より活動を開始し、2024年5月にガイドラインが完成しました。

次に、小児医薬品開発の促進に関するトピックです。2024年8月にICH E11Aとして、医薬品開発における小児外挿に関するガイドラインが完成しました。小児外挿とは、疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児集団と、成人等の参照集団との間で、十分に類似していると推定される場合に、小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支援するエビデンスを提供する手段です。

これらは、医薬品の投与後の薬物動態、薬理反応、有効性や安全性データの一連の関係について数理的なモデルを構築し、医薬品の投与から臨床効果が発現するまでの過程を推定する試みである Modeling & Simulation (M&S) に関連する指針でもあります。

ICH M12ガイドラインでは、薬物相互作用の程度を予測するための生理学的薬物速度論モデルを用いた解析の利用可能性が示されています。また、ICH-E11Aガイドラインのテーマである小児外挿では、統計学的手法やM&Sのような定量的アプローチが含まれます。

こうした数理的なモデルを活用した医薬品開発の一般原則に関するガイドラインの国際調和に向けた取り組みとして、ICH M15専門家作業部会が活動中です。この作業部会の活動のロードマップはICHウェブサイト公表されていますので、興味のある方はご覧ください。

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

- ・ S1B(R1): がん原性試験 → IWG
- ・ S12: 遺伝子治療製品の非臨床生体内分布 → Step 5
- ・ M7(R2): 変異原性不純物の評価及び管理 → Step 5
- ・ S13: 核酸医薬品の非臨床安全性評価 → IWG

54

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、4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。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 S1B(R1): がん原性試験

2022年 8月: S1Bガイドライン補遺 Step 4 到達
 2023年 3月: 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について
 (令和5年3月10日付け薬生薬審発0310第1号) Step 5 到達
 <S1B(R1)の主な内容>
 医薬品のヒト発がんリスク評価において、2年間ラット試験を実施する代わりに、Weight of Evidence (WoE) アプローチに基づき、ラットのがん原性を評価

↓

ICH S1B(R1) IWG

2024年 3月: ICH 管理委員会でS1B(R1) IWG コンセプトペーパーが承認され、S1B(R1) IWGが設立
 <S1B(R1) IWGの主な目的>
 がん原性評価のためのS1B(R1)ガイドラインの運用に関する各国の経験の共有・ベストプラクティスの開発・運用時の問題に対する対応について関係者への助言を行うことを目的とする

55

「がん原性試験」に関するS1B(R1)ガイドラインは、特定の条件を満たす場合に、2年間ラットがん原性試験を実施することなく、証拠の重み付け評価(WoE評価)により、ラットのがん原性を評価可能とするガイドラインであり、2022年8月にSTEP4、2023年3月10日にSTEP5に到達し通知が発出されました。現在、当該ガイドラインのために結成されたEWGは解散しましたが、ICH S1B(R1)ガイドラインの運用に係る各国の経験の共有・ベストプラクティスの開発・運用時の問題に対する対応について関係者への助言を目的に、2024年3月にICH S1B(R1) IWGの結成がICH管理委員会に承認され、以降3年を目途に活動が行われる予定です。

毒性(3)

ICH S12
「遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方」について
 (令和5年10月23日付け医薬機審発1023第1号)

<背景と目的>

- 遺伝子治療製品の開発経験の蓄積
- 遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布試験のデザインや留意事項を提示

56

遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布試験のデザインや留意事項に関するガイドラインであるS12については、2023年10月に通知が発出されました。

毒性(4)

ICH M7: 変異原性不純物の評価及び管理

<M7(R2)ガイドラインへの改定>
 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドライン」に関するQ&Aについて
 (令和6年2月14日付け事務連絡)

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中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」の一部改正について
 (令和6年2月14日付け医薬機審発0214第1号)

潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインの補遺について
 (令和6年2月14日付け医薬機審発0214第2号)

57

「変異原性不純物の評価及び管理」に関するM7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す。本ガイドラインについて、より明確な考え方を提供するQ&Aの作成、ガイドライン本体の修正、及び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を含むM7(R2)の作成が進められ、2024年2月に事務連絡及び通知が発出されました。

毒性(5)

ICH S13: 核酸医薬品の非臨床安全性評価

核酸医薬品を開発するうえで必要となる非臨床安全性評価項目及びその考え方について、最新の知見を取り入れながらハーモナイズを目指す

2024年6月: IWG設置了承(ICH福岡)
 2024年10月: コンセプトペーパー最終化予定
 2024年11月: コンセプトペーパー承認予定(ICHモントリオール)
 2024年11月~: EWG設置予定

~2026年4Q: step 1予定
 2026年4Q: step 2a/b予定
 ~2028年1Q: step 3予定
 2028年2Q: step 4(ICH MC承認)予定

 58

「核酸医薬品の非臨床安全性評価」に関するS13ガイドラインは、核酸医薬品を開発する上で必要となる非臨床安全性評価項目及びその考え方について、最新の知見を取り入れながらハーモナイズすることを目的に、2024年6月にICH福岡会合においてIWG設置が了承されました。

まずは、2024年11月のコンセプトペーパー承認、2026年4QのStep1移行を目標に活動が行われる予定です。

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)

医薬品の承認可否判断の留意事項

- 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示されること
- 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

 59

次に、臨床に関する事項について、ご説明いたします。

まず、医薬品の承認申請にあたり、留意すべき事項について簡単に述べます。

このスライドの内容は、PMDAが審査員のための留意事項として公表しているものの一部ですが、医薬品の承認可否判断、即ち審査の段階での主要なポイントを示しています。

①から④までが、臨床試験の評価に関わります。①の、「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」は、試験成績が、適切なクオリティのデータ/資料として提出される必要性を

述べています。そして、②においては、臨床試験を適切にデザインすることの重要性、そして試験成績において、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示されることが薬効評価の基本であることを述べます。③においては、その得られた有効性に臨床的意義があることの重要性を述べ、④においては、安全性の観点から、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が必要であると述べます。

臨床(2)

臨床試験における有効性・安全性評価

- **明確な試験目的の設定と適切な試験デザイン**
 - 対象疾患における適切な試験参加者(被験者)の選択
 - 適切に定義されるエンドポイント
 - 正確な評価方法とバイアス(報告・測定)最小化
 - ランダム化、盲検化や交絡の制御といった偏り・バイアスの最小化

⇒ 開発の背景、薬剤の特性、疾患の特性などを踏まえ、個々に検討すべき

 60

先ほどのスライドに示しました、医薬品の承認可否判断の留意事項も踏まえて、臨床試験における有効性・安全性評価の考え方を示します。

最も重要な点は、「明確な試験目的の設定と適切な試験デザイン」です。試験の目的が曖昧であったり、設定した試験目的と試験デザインに整合性が無ければ、その成績は十分な意義を見出せない可能性があります。

そして、適切な試験デザインの中には、以下の様なものが含まれます、

- ・対象疾患における適切な被験者の選択
- ・適切に定義されるエンドポイント
- ・正確な評価方法とバイアス(報告・測定)最小化
- ・ランダム化、盲検化や交絡の制御といった偏り・バイアスの最小化です

これらは基本的なポイントであり、これで全てというものではありません。具体的な臨床試験デザインに関しては、それぞれの品目における、開発の背景、薬剤の特性、疾患の特性など、個々に検討すべきものであり、PMDAの対面助言等の治験に関する相談が利用できます。

臨床(3)

臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(発出済)

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

国際共同治験の意義

- 複数地域での承認申請を予定する医薬品の評価を行う際に、推奨される選択肢の一つ

民族的要因の検討

- 医薬品の有効性・安全性に関わる内因性・外因性民族的要因への留意と、適切な情報収集と評価を行う

症例数設定

- 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について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

61

これからの6組のスライドでは、臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向をご紹介します。ICH E17は、2018年に国内でも動き出したガイドラインです。

これは、近年増加する複数の国・地域にまたがった範囲で共同の治験を行う場合の考え方を示しています。

国際共同治験の意義として、複数地域での承認申請の際に、推奨される選択肢の一つであることを述べた上で、民族的要因の検討として、内因性・外因性民族的要因への留意と、適切な情報収集と評価を行うことの必要性を論じ、さらには、各地域への症例数配分について、科学的な観点と実施上の留意点の取り方について示しています。

臨床(4)

臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(発出済)

臨床試験の一般指針: ICH E8 (R1) (ガイドライン改訂)

令和4年12月23日 薬生薬審発1223 第5号

改訂の背景・概要

- 1998年に通知の旧E8がカバーしていない、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考慮する
- 試験の質を最適化することが、臨床試験の信頼性、効率性、ならびに患者中心に繋がる
- 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

62

次に、臨床試験の一般指針: ICH E8 (R1) ですが、このガイドラインは、臨床試験の計画や実施にあたっての、総論・基本的な考え方を述べたもので、ICH 有効性ガイドラインの根幹をなすものです。2021年10月に最終化に至り、日本語版も2022年12月に通知として発出されました。

改訂の背景ならびに要点としては、1998年に通知の旧ICH E8がカバーしていない、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

含めること

試験の質を最適化することが、臨床試験の信頼性、効率性、ならびに患者中心に繋がるものであることを述べています。

そして、具体的なアプローチとして、大きく以下の二点が挙げられています。即ち、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

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です。

臨床(5)

臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(発出済)

開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験における安全性データ収集の選択的なアプローチ: ICH E19

令和5年5月9日 薬生薬審発0509第2号 薬生安発0509 第2号

ガイドラインの概要

- 長期のアウトカム試験のように、開発後期に実施される臨床試験において、それまでの開発段階で安全性プロファイルが十分に特徴付けられる医薬品においては、規制当局の合意を得て、安全性データの収集を減らすことが出来る場合がある
- 安全性データ収集の最適化は、試験参加者の安全性を確保しながら、試験参加者の負担を軽減し、より効率的な臨床試験の実施に繋がる可能性

63

次に、安全性データ収集の最適化に関する新規のガイドラインについて御説明します。このICH E19は、2022年9月に最終化に至り、日本語版も本年の5月に通知として発出されました。

このガイドラインは、表題が示すように、開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験における、安全性データ収集の選択的なアプローチの考え方を示しています。

これは、長期のアウトカム試験のように、開発後期に実施される臨床試験において、それまでの開発段階で安全性プロファイルが十分に特徴付けられる医薬品においては、規制当局の合意を得た上で、安全性データの収集を減らすことが出来る場合があるとするものです。

安全性データ収集の最適化は、試験参加者の安全性を確保しながら、試験参加者の負担を軽減し、より効率的な臨床試験の実施に繋がる可能性があります。

臨床(6)

臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(発出済)

GCPガイダンス/臨床試験の実施基準: ICH E6(R2)

- GCP省令(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)の改正 2019年7月5日付

品質マネジメントシステムの導入

品質担保に係る活動を「品質マネジメント」としてとりまとめ

- 重要なプロセス及びデータの特定
- 被験者保護と治験結果の信頼性確保に重点を置くこと
- 不必要な複雑さ、手順、データ収集を避ける
- リスクに基づくアプローチを用いること

⇒ 適切かつ効率的なモニタリング手法の導入により、治験の円滑な実施につなげる

(電子媒体による記録や、中央モニタリングの活用等も含む)



64

次に、GCPガイダンスですが、GCPはICHの有効性ガイドラインの中でも、最も主要なもので、臨床試験の実施基準とも呼ばれます。

近年、ICH E6 (R2) ガイドラインと呼ばれる補遺の追加が行われました。国内におけるGCP省令の改正は2019年に行われています。

重要な追加として、「品質マネジメントシステム」の導入があります。これは、試験成績等の品質の担保に係る活動を、品質マネジメントとしてとりまとめる考え方と、それを実行するための技術の導入を促すものです。品質マネジメントのコンセプトの根幹は、ここに示されていますように、

重要なプロセス及びデータの特定

被験者保護と治験結果の信頼性確保に重点を置くこと

不必要な複雑さ、手順、データ収集を避けること

リスクベースアプローチを用いること

が、含まれ、適切かつ効率的なモニタリング手法の導入により、治験の円滑な実施につなげることを意図しています。追加された記載の中には、電子媒体による記録や、中央モニタリングの活用等に関しても含まれます。

臨床(7)

臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(発出済)

臨床試験のための統計的原則 補遺「臨床試験における estimand と感度分析」: ICH E9(R1)

令和6年6月20日 医薬業審発0620 第1号

補遺の概要

- 臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させる構造化されたフレームワークを明示
- 試験の目的に基づく臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である estimand の考え方を導入
 - 割付けられた治療の中止といった、試験中に発現し評価に影響を及ぼす「中間事象」の取扱いの方針を考慮した上で、試験で推定する治療効果を estimand として明確化
- 試験結果の安定性を検討するための感度分析の役割を明確化



65

次に、最近発出された、ICH E9ガイドライン、いわゆる統計ガイドラインの補遺であるE9 (R1) について説明します。本補遺は2019年11月に最終化に至り、日本語版が2024年6月に国内通知されました。

本補遺では、臨床試験の計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させる構造化されたフレームワークを明示し、試験の目的に基づく臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である estimand の考え方を導入しています。また、試験結果の安定性を検討するための感度分析の役割を明確にしています。

特にestimandについては、試験計画時に、割付けられた治療の中止といった、試験中に発現して評価に影響を及ぼす「中間事象」の取扱いの方針を考慮した上で、試験で推定する治療効果をestimandとして予め明確にしておくことが重要であるとしています。

臨床(8-1)

臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(作業進行中)

GCPガイダンス/臨床試験の実施基準: ICH E6(R3)

2024年内にStep 4到達予定(Principles, Annex-1)

→GCP省令等の改正(2025年内)

改訂の背景と方向性

- 多様な試験のタイプの違いによるリスクの違いに十分に配慮していない、試験の質に関する重要な要因により焦点を当てるべき等の意見に対し、臨床試験のデザインやデータソースの多様化に適切かつ柔軟に対応するため、GCP Renovationの一連の作業として、ICH E8(臨床試験の一般指針)の近代化に引き続き、現行のICH E6(R2)ガイドラインを改訂するもの
- Principles及びAnnex-1が現行のE6(R2)を置き換えるもの。Annex-2は追加の考慮が必要な点を取扱う(プラグマティック試験や分散型試験、リアルワールドデータ活用等)。



66

最後の2枚のスライドは、作業進行中のガイドラインの紹介となります。

ICH E6 (R3) は、スライド64、臨床 (6) でR2として紹介したガイドラインの全面改訂です。

2024年中にPrinciplesとAnnex-1が最終合意に達する予定で、その後国内のGCP省令等の改正が行われます。

改訂の背景と方向性としては、

GCPの規定やその運用が、多様な試験のタイプの違いによるリスクの違いに十分に配慮していない、試験の質に関する重要な要因により焦点を当てるべき等の意見に対し、臨床試験のデザインやデータソースの多様化に適切かつ柔軟に対応するため、GCP Renovationの一連の作業として、ICH E8の近代化に引き続き、現行のICH E6 (R2) ガイドラインを改訂するものです。

R3は、Principles、Annex-1、Annex-2の三部構成となっており、PrinciplesとAnnex-1が、現行のICH E6 (R2) を置き換えるものとなります。

これに対しAnnex-2は今回新たに作成され、追加の考慮が必要な点、具体的には、プラグマテック試験や分散型試験、リアルワールドデータ活用等を取り扱っています。

臨床(8-2)
臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(作業進行中)
GCPガイダンス/臨床試験の実施基準: ICH E6(R3)
主な内容の変更点

- デザイン、テクノロジー、運用上のアプローチにおけるイノベーションを促進
 - 革新的な臨床試験デザイン(例えば分散型要素やpragmaticな要素)
 - 参加者の組入れや継続、データ取得、モニタリング、解析等を手助けするデジタルヘルス技術等の使用
- スポンサーと試験実施責任者の責務について現実的/実施可能な期待事項を提示
- Quality by designを導入、目的に適合した(fit for purpose)アプローチを促進
 - 試験の質に関する重要な要因(Critical to quality factor: CTQ要因)に焦点を当てた、相応の、リスクに応じたアプローチ
 - 熟慮された試験デザイン及び試験の実施

 67

主な変更の内容点を以下にお示しします。

まず、デザイン、テクノロジー、運用上のアプローチにおけるイノベーションを促進することについては、

革新的な臨床試験デザイン（例えば分散型要素やpragmaticな要素）や、

参加者の組入れや継続、データ取得、モニタリング、解析等を手助けするデジタルヘルス技術等の使用を促進し、

スポンサーと試験実施責任者の責務について現実的ないしは実施可能な期待事項を提示し、さらに、Quality by designの考え方を導入し、fit for purposeアプローチを促進することで、積極的に臨床試験の質の向上を目指しています。

これは、試験の質に関する重要な要因、つまりCTQ要因に焦点を当て、リスクに応じたアプローチにより、熟慮された臨床試験デザイン及び試験を実施することによって、試験参加者の安全と結果の信頼性の向上を目指そうとするものです。

臨床に関するご説明は以上となります。

ご清聴ありがとうございました。



68

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。

5－2．承認申請の記載に関する注意事項

審査関連業務について

－令和6年度医薬品製造販売業等管理者講習会－

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ジェネリック医薬品等審査部

1

医療用後発医薬品について説明させていただきます。

－ 本日の説明事項 －

1. 後発医薬品の承認申請と審査の流れ
2. 承認申請上の留意点
3. 相談制度

2

本日は、スライドに記載しております3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。

1. 後発医薬品の承認申請と審査の流れ

3

はじめに後発医薬品の承認申請と審査の流れについてですが、こちらは例年通りの内容になりますのでテキストをご確認ください。

承認申請要件

- ① 先発医薬品の再審査期間が終了していること。
- ② 先発医薬品と同等の品質、生物学的同等性が確保されていること。
 - 先発医薬品と有効成分及びその含量、用法及び用量、効能又は効果が同一であり、貯蔵方法及び有効期間、品質管理のための規格及び試験方法が同等以上であること。
 - 生物学的同等性を有すること。
 - 放出制御機構などを有するものについては、その機構が著しく異なること。
- ③ 薬効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。

4

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

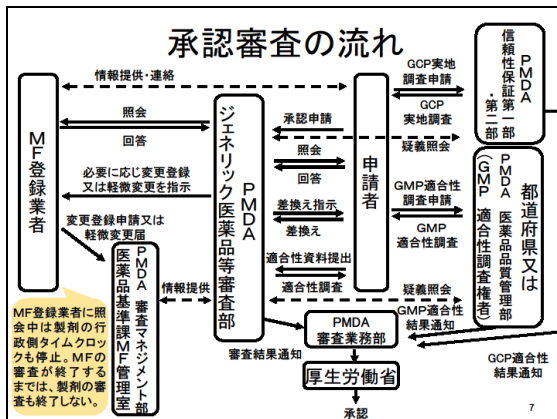
5

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。

6

承認審査の流れ



7

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: 信頼性保証第一部・第二部
- ・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)

8

2. 承認申請上の留意点

9

続いて、承認申請上の留意点について説明いたします。

FD申請書

- ・「医薬品等新申請・審査システム(新システム)」によりフレキシブルディスク等を用いる。(FD申請HP参照: <https://web.fd-shinsei.mhlw.go.jp/notice/onlineSubmission.html>)
- ・作成上の留意点は、「フレキシブルディスク申請等の取扱い等について」(令和4年2月16日付薬生薬審発0216第1号、薬生機審発0216第1号)を参考にすること。
- ・申請コードを旧コードにて申請・差換えを行う申請者が見受けられる。「医療用医薬品(8の2)剤形追加」の180又は「医療用医薬品(10の3)その他の医薬品」の185を適切に入れること。

10

FD申請書について、申請手続きを行う際には、こちらのスライドを参考に記載不備、誤記等がないよう予め十分に確認してください。

共通ヘッダ

申請書記載項目	関連する留意点
【提出者】 【申請コード】(省略)..... 【法人名】(省略)..... 【法人名ふりがな】(省略)..... 【代表者氏名】(省略)..... 【代表者氏名ふりがな】(省略)..... 【担当者】(省略)..... 【住所】(省略)..... 【氏名ふりがな】(省略)..... 【連絡先】(省略)..... 【所属部署等】(省略)..... 【電話番号】(省略)..... 【FAX番号】(省略)..... 【メールアドレス】(省略)..... 【再提出情報】(省略).....	■【担当者】は【提出者】と同一の法人の者とする。 ■連絡先(特にFAX番号)に誤りがないか十分確認すること。(誤った連絡先は、照会事項等送付の際の誤送信の原因となる。) ■連絡先(特にFAX番号)に変更がある場合には、申請中品目一覧を添えて、文書で連絡すること。 ■審査中に担当者が変更になった場合、変更後の担当者を記載すること。

11

向かって左側に申請書記載項目のイメージ図、右側に関連する留意点を示しました。

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。

12

販売名、成分及び分量又は本質に関するスライドは例年通りのため、テキストをご確認ください。

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」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。

13

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つ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)

14

成分及び分量又は本質

申請書記載項目		関連する留意点	
■ 添加剤は、原則日局収載品を使用する。 ■ 添加剤の記載目的は、製造方法等から適切な記載とする（不適切な記載目的は避ける）。 ■ プレミックス添加剤は、具体的な構成成分の情報を記載する。 ■ テキスト欄には、製剤単位、複数のMFを利用する場合のMF登録番号、添加剤の特定等を記載する。			
製剤名	製剤名（1）（括弧書き） （2） （3） （4） （5） （6） （7） （8） （9） （10） （11） （12） （13） （14） （15） （16） （17） （18） （19） （20） （21） （22） （23） （24） （25） （26） （27） （28） （29） （30） （31） （32） （33） （34） （35） （36） （37） （38） （39） （40） （41） （42） （43） （44） （45） （46） （47） （48） （49） （50） （51） （52） （53） （54） （55） （56） （57） （58） （59） （60） （61） （62） （63） （64） （65） （66） （67） （68） （69） （70） （71） （72） （73） （74） （75） （76） （77） （78） （79） （80） （81） （82） （83） （84） （85） （86） （87） （88） （89） （90） （91） （92） （93） （94） （95） （96） （97） （98） （99） （100）	■ 添加剤は、原則日局収載品を使用する。 ■ 添加剤の記載目的は、製造方法等から適切な記載とする（不適切な記載目的は避ける）。 ■ プレミックス添加剤は、具体的な構成成分の情報を記載する。 ■ テキスト欄には、製剤単位、複数のMFを利用する場合のMF登録番号、添加剤の特定等を記載する。	
成分	成分名（1）（括弧書き） （2） （3） （4） （5） （6） （7） （8） （9） （10） （11） （12） （13） （14） （15） （16） （17） （18） （19） （20） （21） （22） （23） （24） （25） （26） （27） （28） （29） （30） （31） （32） （33） （34） （35） （36） （37） （38） （39） （40） （41） （42） （43） （44） （45） （46） （47） （48） （49） （50） （51） （52） （53） （54） （55） （56） （57） （58） （59） （60） （61） （62） （63） （64） （65） （66） （67） （68） （69） （70） （71） （72） （73） （74） （75） （76） （77） （78） （79） （80） （81） （82） （83） （84） （85） （86） （87） （88） （89） （90） （91） （92） （93） （94） （95） （96） （97） （98） （99） （100）	■ 添加剤は、原則日局収載品を使用する。 ■ 添加剤の記載目的は、製造方法等から適切な記載とする（不適切な記載目的は避ける）。 ■ プレミックス添加剤は、具体的な構成成分の情報を記載する。 ■ テキスト欄には、製剤単位、複数のMFを利用する場合のMF登録番号、添加剤の特定等を記載する。	
製剤	製剤名（1）（括弧書き） （2） （3） （4） （5） （6） （7） （8） （9） （10） （11） （12） （13） （14） （15） （16） （17） （18） （19） （20） （21） （22） （23） （24） （25） （26） （27） （28） （29） （30） （31） （32） （33） （34） （35） （36） （37） （38） （39） （40） （41） （42） （43） （44） （45） （46） （47） （48） （49） （50） （51） （52） （53） （54） （55） （56） （57） （58） （59） （60） （61） （62） （63） （64） （65） （66） （67） （68） （69） （70） （71） （72） （73） （74） （75） （76） （77） （78） （79） （80） （81） （82） （83） （84） （85） （86） （87） （88） （89） （90） （91） （92） （93） （94） （95） （96） （97） （98） （99） （100）	■ 添加剤は、原則日局収載品を使用する。 ■ 添加剤の記載目的は、製造方法等から適切な記載とする（不適切な記載目的は避ける）。 ■ プレミックス添加剤は、具体的な構成成分の情報を記載する。 ■ テキスト欄には、製剤単位、複数のMFを利用する場合のMF登録番号、添加剤の特定等を記載する。	

（例）

- 結晶セルロース：平均重合度、乾燥減量値、かさ密度
- クロスホビドン：粒度タイプ
- ヒプロメロース：置換度タイプ、粘度

■ 製剤への残留が確認される場合、加工助剤についても記載が必要。（例：散力ブル）

※ 成分名（1）～（100）は、申請書記載の成分名（1）～（100）の順に記載する。

※ 成分名（1）～（100）は、申請書記載の成分名（1）～（100）の順に記載する。

15

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。
 - 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。一変申請の場合は、当該変更に係る一変申請を別に行うことを検討すること。

16

次に製造方法欄について説明いたします。

製造方法の記載については、こちらの通知を参照してください。

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12月10日付薬食衛生審査第0210001号)を参考にすること。
 - 包装・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スケール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)について再確認が必要になる可能性があるので、適切に対応すること。

17

軽微変更届への該当性に関する考え方については、
こちらに記載の通知を基に判断してください。

スライドに記載の通知では、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りますが、医薬品の製造所として適切な変更管理がされたことを製造販売業者又は製造業者等が十分に確認した上で届け出てください。GMP調査結果が得られている施設であるのか審査にて確認することもあるため留意してください。

また、2年以内の他品目のGMP適合性調査結果を利用した製造所変更の場合は、「関連工程を共有する同系統の品目」への該当性について十分に確認してください。

初回承認後、直ちに軽微変更届出によりスケールアップを行うケースが見受けられますが、生物学的同等性、以下BEの評価について、再確認が必要になる可能性があり、十分な注意が必要です。

軽微変更届への該当性について、判断に迷った場合は、簡易相談で相談することが可能です。

なお、軽微変更届出の内容は次回の一変承認申請、以下一変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」
(令和3年7月13日付薬生審査発0713第1号、令和5年9月29日一部改正)

18

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する。
 - 最終中間体以降の原材料の管理基準を設定する。

19

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。出発物質の選択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。

20

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。

21

スライド21、22には製剤の製造方法に関する留意事項を挙げております。詳細はテキストにてご確認ください。

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複数試料の平均値で管理している場合には、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。

22

製造所のGMP適合性調査申請について

- 適合性調査の有無
 - 「GMP適合性調査申請の取扱いについて」等の一部改正について」(令和5年9月29日付医薬薬審発0929第1号、医薬機審発0929第1号、医薬監麻発0929第1号)に従い、記載する。
 - 適合性調査ありの場合「1(有)」
 - 適合性調査なしの場合「2(無)」
 - 適合性調査を省略する場合には「3(省略)」

23

GMP適合性調査申請について、令和5年9月に通知が改正されましたので、ご確認ください。これまでは「1(有)」又は「2(無)」の2項目でしたが、新たに「3(省略)」が追加されました。通知に従って、適合性調査申請を省略する場合には、「3(省略)」とし

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	
【添付ファイル情報】 【別紙ファイル名】 		

24

添付ファイル情報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、軽微変更届出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	【通番001】 〇〇製薬株式会社〇〇工場 (変更なし)	【通番001】 〇〇製薬株式会社〇〇工場 (変更なし)	変更なし
	【通番002】 ●●株式会社●●倉庫 製造工程の範囲・保管	【通番002】 ●●株式会社●●倉庫 製造工程の範囲・保管	(令和〇年〇月〇日付軽微変更届出にて追加)
	【通番003】 ××製薬株式会社××工場 原薬カキケコンはMF登録番号217MF10〇〇〇(平成19年6月〇日)の製造方法による。	【通番003】 △△製薬株式会社△△工場 原薬カキケコンはMF登録番号222MF10〇〇〇(平成22年7月〇日)の製造方法による。	製造所の変更
	【通番004】 □□製薬株式会社□□工場 (変更なし)	【通番004】 □□製薬株式会社□□工場 (変更なし)	変更なし

25

項目	変更前	変更後	変更理由・備考
製造方法欄	【通番005】 □□製薬株式会社□□工場 製造工程の範囲・溶解、pH調整・定容、ろ過・充填、滅菌、表示、包装、保管 カキケコン点滴静注1g「□」の製造方法 重要工程 <第二工程> pH調整・定容工程 <第三工程> ろ過・充填工程 <第四工程> 滅菌工程 <第一工程> ~ <第三工程> (変更なし) <第四工程> 滅菌工程 充てんしたアンプル最大13,600本を、オートクレーブにて全滅菌115℃、20分を担保する上オートクレーブにて〇〇℃、〇〜〇分間の設定で最終滅菌を行う。【工程管理4】	【通番005】 □□製薬株式会社□□工場 製造工程の範囲・溶解、pH調整・定容、ろ過・充填、滅菌、表示、包装、保管 カキケコン点滴静注1g「□」の製造方法 重要工程 <第二工程> pH調整・定容工程 <第三工程> ろ過・充填工程 <第四工程> 滅菌工程 <第一工程> ~ <第三工程> (変更なし) <第四工程> 滅菌工程 充てんしたアンプル最大13,600本を、オートクレーブにて全滅菌121℃、20分を担保する上オートクレーブにて〇〇℃、〇〜〇分間の設定で最終滅菌を行う。【工程管理4】	滅菌条件等を変更
	<第五工程> (変更なし)	<第五工程> (変更なし)	

----- 本一変承認申請における変更箇所
----- 令和〇年〇月〇日付軽微変更届出における変更箇所 26

承認申請書の適切な作成について①

【備考1】【先発品承認番号】の記載について

- 先発品に同一剤形、同一含量がある場合は、同一含量の先発品承認番号を記載してください。(同一剤形がない場合で同一含量があれば同一含量の先発品承認番号を記載してください。)

例)

後発(普通錠)	先発(普通錠)	例)の場合	記載する【先発品承認番号】
20 mg	ヒトBE試験	後発錠20mg	先発錠20mgの番号
10 mg	溶出試験	後発錠10mg	先発錠10mgの番号

- 申請区分についても先発承認番号に合わせて対応してください。(例:【先発品承認番号】に同一剤形・同一含量の先発品の承認番号を記載する場合、申請区分は「10の3」)

27

承認申請書の作成時の留意点を説明いたします。
承認書の備考1の先発医薬品の番号について改めて周知いたします。

備考1の先発承認番号は新規、一変問わず、含量違いがある場合に、すべて先発1含量が記載されているパターンが多い印象です。具体的な事例に基づいた記載方法を紹介します。

先発医薬品に同一剤形、同一含量がある場合は、同一含量の先発医薬品の承認番号を記載してください。なお、剤形追加時のように同一剤形がない場合で同一含量があれば同一含量の先発医薬品番号を記載してください。

下の例の場合、先発普通錠として20 mgと10mgが存在し、後発で20 mg、10 mgを申請した場合ですが、後発普通錠に対応する先発医薬品の承認番号をそれぞれ記載してください。

また、申請区分についても先発承認番号に合わせて対応してください。例えば、【先発品承認番号】に同一剤形・同一含量の先発品の承認番号を記載する場合には、申請区分は「10の3」になります。

承認申請書の適切な作成について②

【備考2】【その他備考】の記載について

- ヒトBE試験を実施した製剤の標準製剤として使用した先発品の情報は、【備考2】【その他備考】に、以下の記載例に従って記載してください。

当該記載は新規承認後も記載したままとしてください。

(記載例: 前のスライド例の場合)

本剤*の先発医薬品*とのBEは、本剤*20mgと先発*20mgとのヒトBE試験、本剤*20mgと本剤*10mgの溶出試験により、示されている。
*:各製剤の記載は、品目の特定ができるように販売名を記載してください。

- 審査において何らかのコミットメントを設定し、それが次の一変時においても未解決であった場合には、一変申請書の【その他備考】欄にコミットメントを記載してください。

28

また、ヒトBE試験を実施した製剤の標準製剤として使用した先発品の情報は【備考2】【その他備考】

に、こちらに示す記載例に従って記載してください。

前のスライドの例の場合は、「本剤の先発医薬品とのBEは本剤20 mgと先発20 mgとのヒトBE試験、本剤20 mgと本剤10 mgの溶出試験により示されている。」のような形になりますが、各製剤の記載は品目の特定ができるように販売名を記載してください。

この【その他備考】の記載については新規承認後、一変申請時にも記載したままとするようにしてください。

なお、既承認の後発医薬品で当該情報が記載されていないものにつきましては、少なくとも効能追加及び処方変更等の一変申請時に合わせて記載整備してください。

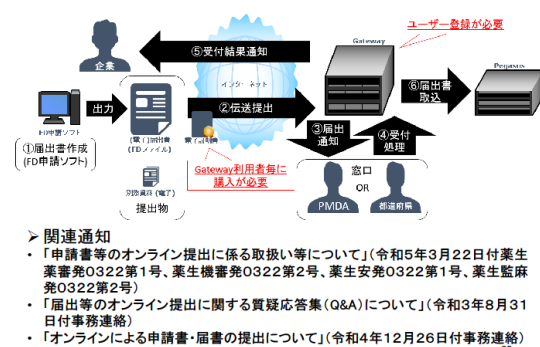
また、審査においてコミットメントを設定したケースで、次の一変申請時に未解決のコミットメントがある場合は、(当該一変の大項目にかかわらず)一変申請書の【その他備考】欄にコミットメントを記載してください。

承認申請書の作成に係る留意事項は以上になります。

オンラインによる申請書等の提出について

後発医薬品審査においては令和4年からオンライン申請の受付が開始されていますので、オンラインによる申請書の提出について、留意点等を説明いたします。

オンラインによる申請書等の提出について①



オンライン申請では申請者がFD申請ソフトを利用して申請書等の電子ファイルを作成し、申請電子データシステム(ゲートウェイシステム)により行政機関に提出します。

行政機関は申請・審査システムを利用して申請書等の受付や取り込みを行います。行政機関による受付が行なわれると、受付票が発行され、申請者はゲートウェイシステムから受付票を取得することができます。

令和4年10月以降、ジェネリック医薬品等審査部が担当する承認申請のオンライン提出が順次開始されています。オンライン提出には「申請電子データシステム(ゲートウェイ)」へのユーザー登録、電子証明書の取得などの準備が必要になりますので、詳細はこちらの関連通知等を参照してください。

オンラインによる申請書等の提出について②

【お知らせ】

「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和5年3月22日付 四課長通知)を踏まえたジェネリック医薬品等審査部業務の運用について

- 上記【お知らせ】文書※が令和4年9月9日(令和5年6月30日一部改正)に機構HPIに掲載されているため、参考してください。
<https://www.pmda.go.jp/files/000253128.pdf>

※【お知らせ】文書

「新型コロナウイルス感染症における影響を踏まえたジェネリック医薬品等審査部業務の運用変更について」(令和2年7月13日)による承認審査等の運用体制を、上記オンライン申請に係る通知に基づき、ジェネリック医薬品等審査部業務の運用について変更した文書。

「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和5年3月22日付四課長通知)が発出されたことに関連して、ジェネリック医薬品等審査部の承認申請等の運用体制を変更しますというお知らせ文書が公表されています。令和5年6月に一部改正されておりますので、ご参照ください。

オンラインによる申請書等の提出について③

＜ジェネリック医薬品等審査部におけるオンライン化にあたっての注意点等＞

- ・MFにおいてはGWシステムを介した照会事項・回答書のやり取りができないため、登録業者又は国内管理人の業務状況の関係で、照会事項の電子的な送付を希望する場合は、審査担当者まで申し入れてください。また、審査担当者から回答書等の電子媒体の送付又は電子メールでの提出を依頼する場合があります。
- ・添加剤換算係数CSVファイルは、ゲートウェイシステムを介して「添加物換算係数ファイル」区分で提出してください。
- ・申請後に資料を追加提出する場合は必ずその旨を審査担当者に連絡してください。
- ・資料のファイル名については資料の内容及び提出日が判別可能なファイル名としてください。
- ・ゲートウェイ経由での差換えファイル提出時は、アップロード後の申請・届出提出ボタン押下を必ず実施してください。また、提出後の差換え提出完了メールを確認してください。

32

ジェネリック医薬品等審査部における申請オンライン化にあたっての注意点です。

MFの照会対応について、後発医薬品審査においてはオンライン申請の場合GWシステムを介した照会対応が可能です。MFについてはGWシステムを介した照会事項・回答書のやり取りができません。従来どおりFAXでの照会送付及び紙媒体での回答提出となりますので、照会事項の電子的な送付を希望する場合は、審査担当者までご連絡ください。なお、審査担当者から回答書等の電子媒体の送付又は電子メールを利用した提出を依頼する場合がありますのでご注意ください。

以降は最近のオンライン申請の資料提出状況を踏まえた注意です。

添加剤換算係数CSVファイルについて、申請資料と同じ区分や回答書等さまざまなところに提出される例が相次いでいます。お知らせ文書にも記載がありますが、ゲートウェイシステムを介して「添加物換算係数ファイル」区分で提出するようにしてください。

また、CSVファイルを含め、申請後に資料を追加提出した際、回答部分でない場所に登録した場合はGWシステム上、審査担当者に連絡が行かないため、資料を追加提出した場合は必ず審査担当者に連絡いただくようお願い致します。

オンライン申請の場合、多くの電子ファイルを扱うこととなりますが、ファイル名がわかりにくいものが散見されますので、資料の内容及び提出日が判別可能なファイル名とするようお願い致します。

また、ゲートウェイ経由でのファイル提出時には、アップロード後の提出ボタンの押し忘れが散見されますので、必ず実施するようお願いいたします。

オンラインによる申請書等の提出について④

＜ジェネリック医薬品等審査部におけるオンライン化にあたっての注意点等（続き）＞

- ・オンライン申請開始に伴い、紙申請の場合でのメールでの照会のやり取りは原則不可。（紙申請の場合の照会送付はFAXのみ。対面助言の場合も同様。）
- ・回答書等の深夜時間帯や休日の提出は行わないでください。
- ・後発新規の小分け申請においても、親品目でeCTDを正本として提出済み及び承認済みの場合は、当該eCTDに添付された承認書の写し、既承認事項に係る関係資料（審査報告書、CTD、添付資料一覧等）の提出を省略可能。
- ・【お知らせ】文書も参考に対応してください。

＜対面助言資料＞

- ・対面助言資料をGWシステムを介して提出する場合には提出先として「提出窓口」にてジェネリック医薬品等審査部が選択されていることを確認してください。

33

申請オンライン化の注意点の続きです。

オンライン申請開始に伴い、オンライン申請によらない紙申請の場合におけるメールでの照会事項のやり取りは原則不可となります。こちらは対面助言の場合も同様となりますのでご注意ください。

オンライン申請の場合、GWシステムを介して提出された回答書等については審査担当者が破損等ないことを確認した日を受理日とします。深夜時間帯や休日の提出はなるべく行わないようお願い致します。なお、業務時間外や休日等、審査担当者が確認できない期間に提出された場合は、各審査担当者の翌勤務日の受理として取り扱います。

こちらはジェネ部の【お知らせ】において一変申請で可能の旨が記載されていますが、後発新規の小分け申請においても、親品目でeCTDを正本として提出済み及び承認済みの場合は、当該eCTDに添付された承認書の写し、既承認事項に係る関係資料（審査報告書、CTD、添付資料一覧等）の提出を省略可能です。

具体的な対応方法等は【お知らせ】文書も参考に対応いただければと思います。

また、追加でのお願いですが、当部の対面助言の資料を提出する場合、オンラインか否かに関わらず、提出先はジェネリック医薬品等審査部となっています。

そのため、ゲートウェイシステムを利用して資料提出する場合にも、提出先として、「提出窓口」にてジェネリック医薬品等審査部が選択されていることを確認してください。

オンラインによる申請書等の提出について⑤

オンライン化のメリット

- 申請書、相談資料、照会回答、差換え願などの郵送に係る時間がゼロになるため、提出期限の直前まで資料作成作業を行うことができ、時間を有効に活用できる。
- インターネット接続環境さえあれば、在宅でも業務手続きが可能。
- 照会事項をテキストデータ付きpdfファイルで受け取れる。
- 紙資料の提出が不要になる(収入印紙は必要)ので、資料準備に掛かるリソースの軽減ができる。
- 条件を満たせば、過去の承認書、届書の提出を省略できる。(詳細は【お知らせ】文書を参照)
- 行政側も、膨大な紙資料の保管管理に掛かるリソースの削減、電子媒体の取込み(又は紙資料のスキャン)が不要になる等、業務効率化への期待が大きい。

書面適合性調査の資料(電子媒体)は通知において原則、オンライン提出が求められている。
申請書等のオンライン提出にご協力いただきありがとうございます。

34

オンライン化することのメリットとしてはこちらのスライドに記載されておりますので、ご確認ください。

なお、書面適合性調査の電子媒体の資料は令和4年12月21日付通知にて原則オンライン提出が求められております。申請書や相談資料等のオンライン提出について、ご協力いただきありがとうございます。

申請に関するその他注意

<後発新規申請>

- 承認予定日の1カ月前までに提出をお願いしている資料
 - 添付資料(CTDのM1～M5資料)の最終版の電子ファイル
 - (紙申請の場合)照会回答集の電子ファイル
- CTD最終版の電子ファイルと照会回答集の電子ファイルは、それぞれ別のCD-R等に保存して提出してください。
- 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番号にそのまゝ、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。
- 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！

35

後発新規申請に関するその他注意について説明いたします。

オンライン申請の開始を受け、紙申請の場合の承認予定日の1カ月前までにご提出いただく資料の運用を変更しております。

添付資料(CTDM1～M5)の最終版の電子ファイルについては、オンライン申請、紙申請いずれの場合も提出をお願いしております。

また、紙申請の場合、照会回答集のpdfファイルをCTDとは別に作成し、CD-R等で提出してください。

CTD 最終版の電子ファイルと照会回答集の電子ファイルは、それぞれ別のCD-R等に保存してご提出いただくようお願い致します。

照会回答集の提出方法については差換え時に送

付する書面にも記載しておりますのでご確認ください。対応方法で不明点があれば審査担当者までお問い合わせください。

また、照会事項を送付する際には、ジェネリック医薬品等審査部にて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、申請時・差換え時には、【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。

添付資料について

36

続いて、承認申請時の添付資料について説明いたします。

添付資料①

- 原則、CTDで提出すること。
- オンライン申請によらない申請の場合、申請時に電子媒体も併せて提出することが望ましい。その場合は以下に従い提出すること。
 - 申請資料の電子ファイルを電子媒体に保存し、ウイルスチェックを行った上で、申請時に提出すること。
 - 個々の電子媒体(CD-ROM等)には承認申請者名、販売名、申請年月日及びシステム受付番号を記載すること。
 - ファイル形式はICH-M2医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準におけるPDFファイル仕様を参考としたPDF形式を原則とすること。
- 「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。

37

原則、CTDの形式で提出してください。オンライン申請に依らない紙申請の場合、電子媒体も合わせて提出いただくよう、お願いします。電子媒体資料の提出時の留意点はこちらに記載のとおりです。

また、AG等の小分け品目の後発新規申請における資料の提出方法について、1点お願いです。「既承認医薬品に係る資料」が膨大になる場合、資料の提出方法について事前にジェネリック医薬品等審査部に相談してください。

添付資料②

・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形式とせずに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。

38

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。

一変申請に際しては、変更内容に応じた資料の提出が必要です。

代替新規申請、小分け申請を含む新規申請、一変申請の場合も、原則、CTD形式の添付資料の提出が必要です。一変申請の場合、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変申請等では、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形式とせずに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。

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)。

39

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関する資料については、こちらのスライドを参考に提出してください。

規格及び試験方法②

・実測値・分析法バリデーション

- 分析法バリデーションの実施にあたっては、ICH Q2ガイドラインを参考に、各分析能パラメータの目的に応じて適切な検討方法及び判定基準を設定した上で行うこと。
- 日局一般試験法を用いる場合や、USP又はEPの試験方法でICH Q4Bにおいて日局一般試験法とハーモナイズされている場合等でも、審査の求めに応じてベリフィケーション結果等を提出できるように準備しておくこと。

40

分析法バリデーションの実施については、ICH Q2ガイドラインを参考に、各分析能パラメータの目的に応じて適切な検討方法及び判定基準を設定した上で行ってください。試験条件の設定が適切でない、判定基準が設定されていない事例が見られますのでご注意ください。

また、日局一般試験法を用いる場合や、USP又はEPの試験方法でICH Q4Bにおいて日局一般試験法とハーモナイズされている場合に、CTDに「実施不要」と記載してある事例も見られますが、試験法が製造所において適切に実施できることは確認されるべきであり、審査の求めに応じてベリフィケーション結果を提出できるように準備しておいてください。

規格及び試験方法③

・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日付薬生審発第1112第1号)
 - 「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等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。

41

本スライドにて、不純物および残留溶媒の管理、次のスライドでは、類縁物質の管理に関する留意事項を挙げておりますので、後ほどテキストにてご確認下さい。

規格及び試験方法④

・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！

42

規格及び試験方法⑤

・元素不純物の管理

- ・ 日局品製剤及び局外品製剤のいずれにおいても、新薬局方の告示施行後、36か月までにガイドライン通知及び第十八改正日本薬局方の規定に基づく、ICH-Q3Dを踏まえた元素不純物の管理に対応することが求められる。
- 「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」(令和2年12月28日付薬生薬審発1228第7号)
- 「元素不純物の取扱いに関する質疑応答集(Q&A)について」(令和6年6月25日付事務連絡)

・システムの性能

- ・ 液体クロマトグラフィーのグラジエント法及び昇温ガスクロマトグラフィーの場合は、理論段数での規定は出来ないため、原則として、分離確認用物質との分離度及び溶出順で規定する。
- 「第十九改正日本薬局方原案作成要領(一部改正)」(令和5年4月18日付薬機審マ発第11号 別添)4.3.2.2項

43

元素不純物の管理について、令和2年12月に発出されておりましたが、令和6年6月25日付けで新たにQAが発出されておりますので、ご確認ください。

また、システムの性能について、令和5年4月に発出されました第十九改正日本薬局方原案作成要領を踏まえ、今後の申請においては、液体クロマトグラフィーのグラジエント法及び昇温ガスクロマトグラフィーの場合には原則として分離度及び溶出順で規定してください。

規格及び試験方法⑥

・溶出性について

- ・ 溶出性の規格設定については、プラトーに達した時点の15%下位との理由のみで設定することは受け入れられない。原薬特性や製剤設計によって適切な判定ポイントや判定基準は異なるため、識別性の観点から、設定の適切性を実測値とそのばらつきに基づき説明すること。
- ・ 界面活性剤を使用した条件を設定する場合には、原薬の溶解性や製剤設計によって適切な濃度は異なるため、具体的なデータに基づき、濃度の適切性を説明すること。
- ・ 原薬粒子径や製剤の工程パラメータが溶出挙動に及ぼす影響を評価する際に、含量違い及び処方変更ガイドラインと異なる試験条件(ポリソルベート80濃度が0.1%より高い等)で評価する場合は、判定基準の妥当性も含めて説明すること。

44

溶出性について、留意点をこちらに示しており

ますので、後ほどテキストにてご確認ください。

規格及び試験方法⑦

・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。

45

割線に関する留意点をこちらに示しておりますので、後ほどテキストにてご確認ください。

規格及び試験方法⑧

・承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる方法(代用法)について

- 「医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて」(令和5年6月21日付薬生薬審発0621第4号、薬生監麻発0621第5号)
- 「医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて」に関する質疑応答集(Q&A)について(令和6年6月24日付事務連絡)

46

医薬品の試験の実態において、承認書に規定する試験方法に代用しうる方法、すなわち代用法を実施する場合はこちらに示す通知をご確認いただき、適切にご対応ください。

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)
- 安定性データの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)

47

スライド47から49では、安定性の資料に関する通知、新規承認申請、一変申請時における留意事項を示しておりますので、後ほどテキストをご確認ください。

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。

48

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。

49

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、ロット数。
- 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。

※変更点に応じて新規承認申請で必要とされる安定性評価資料に準じる。

50

一部変更承認申請における安定性評価資料について、提出資料は以下の通りですが、変更点に応じて新規承認申請で必要とされる安定性評価資料に準じるため、留意してください。

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！

51

生物学的同等性①

・生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1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(令和2年3月19日付事務連絡)

- 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A」
- 「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ガイドラインQ&A」

・Q&A(平成24年2月29日付事務連絡)

- 「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」

52

続いて、BE 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

・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)

・局所皮膚適用製剤(半固形製剤)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(令和4年10月4日事務連絡)

53

吸入粉末剤、点眼剤、局所皮膚適用製剤のBEに関する基本的な考え方が事務連絡として発出されています。こちらも併せてご確認ください。

生物学的同等性③

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号)

主な改正内容

- 経口固形剤の食後条件の生物学的同等性試験の追加
- 生物学的同等性試験の予試験の目的の明確化と例数追加試験の再検討
- 外国人を対象に実施された生物学的同等性試験の受入れと標準剤の明確化
- 含量の異なる製剤及び処方変更の生物学的同等性試験(溶解性改善製剤)の追加

54

BE試験ガイドラインの主な改正内容について、スライド54及び55に示しておりますので、ご確認ください。

生物学的同等性④

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号)(続き)

- 経口固形剤の食後条件の生物学的同等性試験の追加
 - ・腸溶性製剤及び溶解性改善製剤について、絶食時に加え、食後の生物学的同等性試験が必要である。
 - ・食事の内容については、高脂肪食にする。
 - ・用法・用量で絶食時のみ投与される製剤については、絶食投与試験のみでよい。
 - ・溶解性改善製剤の例
固体分散体、マイクロエマルジョン、アモルファス、ナノ粒子

【参考】ICH-M13A(即放性経口固形剤の生物学的同等性)及びM13A Q&As ステップ4

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0107.html>

55

生物学的同等性⑤

・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。

- 既知の情報から、必要例数及び体液採取間隔を含む適切なプロトコルを立案することが困難な場合には、予試験を実施する。なお、予試験の結果を生物学的同等性の評価に用いることはできない。
- 例数追加試験は原則認めない。被験者の脱落例も考慮した上で、十分な例数で本試験を行う。

56

後発医薬品の開発において、BE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、BE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。こちらに記載している注意点もご確認ください。

生物学的同等性⑥

・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。

57

スライド57～60では同等性の評価方法・判定基準に関する留意点を示しておりますので、後ほどテキストをご確認ください。

生物学的同等性⑦

・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(投与後初めて定量下限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。

58

生物学的同等性⑧

・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、認められない。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る。
- 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る。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。

59

生物学的同等性⑨

- ・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：
リボソーム製剤、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。

60

生物学的同等性⑩

- ・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管理の十分性を相談することを勧める。

61

使用時に完全に溶解した静脈注射製剤ではBE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BE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BE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、BE試験が免除される場合があります。

その他、抗がん剤、抗精神病薬、抗凝固薬等の安全性に注意が必要な医薬品のBE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、以下に留意すること。
 - 算出に用いる溶出率比較時点($T/4$, $2T/4$, $3T/4$, 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。
 - 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出し、かつ以下に該当する場合、審査時に15、30及び45分での f_2 関数に加え、30分以内(例：10、20及び30分)での f_2 関数を求めて同等性評価を行うことがある。
 - ・30分以上の溶出率が平均85%以上。
 - ・試験製剤と標準製剤の初期溶出に差が認められる。
 - 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ない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。

62

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。

また、標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出し、かつ以下に示した、30分以上の溶出率が平均85%以上である場合や試験製剤と標準製剤の初期溶出に差が認められるような場合は審査時に15、30及び45分での f_2 関数に加え、30分以内(例えば10、20及び30分)での f_2 関数を求めて同等性評価を行うことがあります。

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ない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QL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ないことに留意すること。

63

複数含量を有する製剤のBE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、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。

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、含量違いガイドラインの適用（ヒトBE試験を実施せず、溶出試験のみでBE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。

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。
- ・漢方製剤
 - 「医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」(令和3年7月19日付事務連絡)

64

点眼剤、局所皮膚適用製剤、漢方製剤のBE評価についての注意点をこちらに記載しておりますのでご確認ください。

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)
- 【参考】ICH-M10(生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析)ステップ4
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0090.html>

65

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る。
 - 必要に応じて、対面助言等を活用すること。
- ・関連通知
 - ・「『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針』について」(令和2年2月4日付薬生薬審発第0204第1号)
 - ・「『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)』について」(令和6年1月25日付事務連絡)

66

ペプチド製剤については、類縁物質も生物活性を有する可能性があります。

そのため、ヒトBE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、こちらの指針を参照してください。

生物学的同等性⑯

- ・含量違い製剤の同等性について
 - 含量違い製剤間で製剤設計等が大きく異なる場合(高含量製剤は自社開発、低含量製剤は他社との共同開発等)は、医療現場で互換使用する際に問題が生じないことを説明すること。
 - 互換使用の妥当性を説明できない場合(含量違い製剤間の溶出挙動が非同等、ヒト生物学的同等性試験の結果、先発品と比べて高含量製剤は上振れ、低含量製剤は下振れする等)は、互換使用に関する注意喚起が必要となることに留意すること。

67

例えば、高含量製剤は自社開発し、低含量製剤は他社との共同開発する場合等、含量違い製剤間で製剤設計等が大きく異なる場合は、医療現場で互換使用する際に問題が生じないことを説明してください。互換使用の妥当性を説明できない場合は、互換使用に関する注意喚起が必要となることに留意してください。

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剤の取扱いについて」平成21年6月23日付事務連絡、<https://www.pmda.go.jp/files/000214360.pdf>)

68

続いて、添加剤に関する資料の留意点についてですが、例年通りの内容ですので省略させていただきます。

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。

69

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、リボソーム基剤等は、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。

70

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物の扱いについては、こちらのスライドをご確認ください。

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*を参照すること。

*<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/pharmaceutical-excipients/0001.html>

71

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、新規申請及び一変申請のうち、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なされていない場合、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。
- MFごとに異なるリテスト期間を設定している場合には【別紙規格】【貯蔵方法及び有効期間】の項を立てて、区別して記載すること。
- リテスト期間を設定している場合は【備考】にその旨を記載すること。

72

続いて、MFを利用する場合の留意点について、こちらのスライドをご確認ください。

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。
- 取り扱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。

73

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はこちらのスライドをご確認ください。

後発医薬品へのRMP適用

・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うおとする時点
- 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

- 下記関連通知に従い、対応すること。

・関連通知

- 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318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（令和4年3月18日付事務連絡）（令和6年6月20日付一部改訂）
- 「医薬品リスク管理計画書（RMP）の提出方法について」（令和4年3月18日事務連絡）

74

後発医薬品への医薬品リスク管理計画（RMP）については、こちらの関連通知、又はPMDAのHP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、【備考2】に【安定性試験の継続】の項を設置し、【その他備考】に安定性試験継続中である旨を記載すること。

75

有効期間の延長について、継続中の長期保存試験成績に基づき、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、【備考2】に【安

定性試験の継続】の項を設置し、【その他備考】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」となり、手数料コードはGBA（書面適合性調査「有」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、構成員の一社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）

76

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）、承認申請資料の信頼性を確認したことを説明する資料※
- ※ 実測値（一部製造委託の場合）
※ 次スライド参照

・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・用量は親の一部変更承認申請の内容を反映して申請できる。
- その他の一部変更承認申請の内容は、原則、反映しない。親の承認後に対応する。

・留意点

- 小分け申請であっても、現在の科学水準に基づき、品質で重要な項目については規格の追加や製法の記載追加が求められることがある。

77

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。特に、小分け申請であっても現在の科学水準に基づき、品質管理上重要な項目については規格の追加や製法の記載追加が求められることがありますので、ご注意ください。

共同開発③

- ・医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について(令和3年7月2日付薬生薬審発0702第5号、薬生監麻発0702第5号)
 - 承認申請者の責任及び承認申請資料の信頼性の確認について
 - ・承認申請時の添付資料として、新たに承認申請資料の信頼性に係る説明資料の提出を求める。
 - ・共同開発における共同開発会社(子)は共同開発元(親)において作成された資料に関して「承認申請資料の信頼性を確認したことを説明する資料」を提出すること。
- ・留意点
 - ・新規申請、一変申請ともに対象。
 - ・共同開発会社は小分け(先発医薬品の小分けも含む)も対象。
 - ・親品目の申請から相当時間が経過している場合であっても、当該通知に基づき最大限の信頼性に係る説明資料の提出が必要。

78

昨今、後発医薬品において承認申請資料に係る不正事案や製造・品質管理体制の不備に伴う品質問題が発生したことを踏まえ、令和3年度第一期申請よりこちらの対応が必要となっています。

共同開発会社(子)においては、当該通知を参考に、共同開発元(親)において作成された資料に関して「承認申請資料の信頼性を確認したことを説明する資料」を提出してください。

なお、留意点といたしましては、当該通知は新規申請・一変申請ともに対象となります。また、共同開発会社は小分け(先発医薬品の小分けも含みます)も対象です。親品目の申請から相当時間が経過している場合であっても、当該通知に基づき最大限の信頼性に係る説明資料の提出が必要です。ご理解いただいているとは思いますが共同開発でも申請者として申請資料の信頼性を確保する必要がありますので、留意してください。

優先審査・迅速審査

- ・留意点
 - 原則、優先審査・迅速審査に係る内容以外の変更は行わない。
- ・マルチ申請
 - 「昭和61年3月12日付薬発第238号」に該当する承認の承継に準ずる新規承認申請(いわゆるマルチ申請)において、承認希望日がある場合は、その旨をFD申請書の備考欄に記載する。
- ・マルチ製造所(製造所変更迅速審査)
 - 「医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る手続きの迅速化について」(平成18年12月25日付薬食審査発第1225002号、薬食監麻発第1225007号)
 - 「製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等について」(平成19年1月16日付事務連絡、平成20年5月14日一部改正)
 - 「製造所変更迅速審査に係る質疑応答集(Q&A)について」(平成19年2月7日付事務連絡)

79

優先審査・迅速審査において、原則、優先審査・迅速審査に係る内容以外の変更は行わないようにしてください。製造所変更迅速審査の適応対象等の詳細はスライドに示します3つの通知を参考にしてください。

製造所変更迅速審査(マルチ製造所)①

- ・適用範囲
 - 「医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る手続きの迅速化について」(平成18年12月25日付薬食審査発第1225002号、薬食監麻発第1225007号)の記の3を満たし、2の①から⑥を除く場合に限られる。申請後に適用対象外であることが判明し、通常の一部変更承認申請となるケースが多いため、留意すること。
 - 平成20年4月以降も同様に取り扱うこととされたが、本優先審査は必要に応じて見直しが行われるため、申請に際しては最新の通知を確認すること。
 - 追加・変更される製造所の製造方法は、既承認の製造方法と同一(原材料、反応条件等を含む)であること。反応条件等が軽微変更届出の範囲であっても品質に影響を及ぼす工程については諸条件が同一である必要がある。

80

特に、製造所変更迅速審査について、申請後に適用対象外であることから通常の一変申請になるケースが多く見られるため、通知に基づき、製造所変更迅速審査への該当性について十分確認してから申請してください。

製造所変更迅速審査(マルチ製造所)②

- ・申請に際しての留意点
 - 迅速一変申請実施前には追加製造所のGMP適合性調査に係わるバリデーションを終了し、迅速一変の承認申請と追加製造所のGMP適合性調査申請は同時期に実施すること。
 - 迅速に審査を進めるため、承認申請書について以下を確認し、誤りのないようにすること。
 - ✓鑑の右肩に「(製造所)」と朱書きすること。
 - ✓MFを引用する場合「原薬等販売名」を忘れずに記載すること。
 - ✓備考2のbの【優先審査】は「19055(製造場所の変更一変)」とすること。
 - ✓備考2の【添付資料の有無】は「無」とすること。
 - ✓申請時の添付資料については当該通知に加え、東西合同薬事法規(研究)委員会における伝達事項にも留意すること。

81

迅速一変申請実施前に追加製造所のGMP適合性調査に係わるバリデーションを終了し、迅速一変の承認申請と同時期に追加製造所のGMP適合性調査を申請してください。

迅速に審査を進めるため、承認申請書についてこれらの点を確認し、誤りのないようにしてください。

製造所変更迅速審査(マル製造所)③

・申請に際しての留意点

- 引用するMFの製造所を追加する場合は、MF登録者より可能な限り情報を得て、迅速一変への該当性を確認すること(通例、MFの製造方法は非開示であるため、製造方法の同一性について担保されず、製造所変更迅速審査の対象外となるケースもある)。申請後に迅速審査の対象外となった場合、通常の一部変更承認申請に係る添付資料、FD申請書の差換え等が必要となる(平成19年2月7日付事務連絡Q&A14)。
- 審査期間が延長するケースが多いため、十分な準備期間を以て申請を行うこと。
- 審査期間を守るためには、審査側だけではなく申請者側の努力も不可欠。

82

引用するMFの製造所を追加する場合は、MF登録者より可能な限り情報を得て、迅速一変への該当性を確認してください。通例、MFの製造方法は非開示であるため、製造方法の同一性について担保されず、製造所変更迅速審査の対象外となるケースもありますのでご注意ください。

申請後に該当しないことが判明した場合には、申請書差換えや添付資料の提出が必要になり、承認時期が遅れる可能性があります。MFを引用している場合にも、製造所変更迅速審査への該当性は事前に十分確認してから申請してください。

また、迅速審査の審査期間を守るためには、審査側だけではなく申請者側の努力も不可欠であるため、照会への回答を速やかに提出する等、スムーズに審査が進むよう対応をお願いします。

なお、既に運用開始されているためご承知かと思いますが、後発区分の行政側の標準的な事務処理期間を3ヶ月とするものに限り、令和6年9月4日承認分より「厚生労働省・手続中」に移行後の、翌週の水曜日が承認日となるため、これまでより1週間短くなる点にご留意ください。

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

83

薬機法により添付文書の届出及び公表が義務化さ

れました。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

・添付文書の電子化

・新記載要領

- 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の延長等について」(令和2年5月20日付事務連絡)を参考に、対応を検討しておくこと。
- 新記載要領にて添付文書案の審査を受ける場合、「16.薬物動態」「17.臨床成績」「18.薬効薬理」において引用するすべての文献(該当箇所を明示したもの)の電子媒体を提出すること。なお、先発医薬品と記載内容及び主要文献が異なる箇所については、その経緯を整理した資料も提出すること。

・関連通知等

- ・PMDAホームページ: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/0003.html>
- ・「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(令和3年6月11日付薬生発0611第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和5年2月17日一部改正)
- ・「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・生活衛生局長安全対策課長通知、令和5年2月17日一部改正)

84

薬機法の改正により、医療用医薬品においては、令和3年8月1日から紙の添付文書は原則として廃止され、電子的な方法で閲覧することが基本となりました。「電子化された添付文書」いわゆる「電子添文」をPMDAのホームページに掲載することにより公表することになっております。

なお、新記載要領に基づく添付文書の改訂は令和6年3月31日までに行うこととされているため、後発医薬品の添付文書も基本的には新記載要領に対応されていると思いますが、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案を申請時に添付しても差し支えありません。

新記載要領の注意点をこちらに記載しております。

詳細は以下のPMDAホームページや最新の通知等を確認の上、適切に対応してください。

輸出証明 (医療用医薬品の調査)

85

次に、輸出証明について説明いたします。

発給対象

- ・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）
 - 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
- 関連通知：「輸出用医薬品、輸出用医療機器等の証明書の発給について」（令和3年8月2日付薬生発0802第4号通知）
「輸出用医薬品等の届出の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）の改正について」（令和4年6月22日付事務連絡）
「組織再編等に伴う輸出用医薬品、輸出用医療機器等の証明書の発給に係る対象の様式について」（令和5年9月1日付事務連絡）
「輸出用医薬品等の証明書の発給に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和6年6月19日付事務連絡）
- 問い合わせ窓口：審査業務部 業務第一課
- ・海外製造所で製造した最終製品を第三国に輸出する医薬品（又は医薬部外品）
 - 様式19：輸出以外様式、誓約書を使用すること
 - 様式5-1、8-1：誓約書を添付し文頭の医薬品製剤証明書に「等」を付すこと
- 関連通知：「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）
「輸出以外の医薬品製剤証明書の発給について」（平成26年7月17日付日薬連発第421号）
- 問い合わせ窓口：厚生労働省医薬局医薬品審査管理課 許可係

86

証明書の発給対象について、詳細はテキストをご確認ください。新たに令和6年6月19日で輸出用医薬品等の証明書の発給に関する事務連絡が発出されておりますので、ご留意ください。海外製造所で製造した最終製品を第三国に輸出する場合は、輸出以外の様式を使用し、証明当局の名称を修正したうえで申請してください。また、これらに関するご相談は、厚生労働省医薬局 医薬品審査管理課にお問い合わせください。

電子媒体での提出について

- ・添付書類の電子ファイルでの提出が可能
- 関連通知：「輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品に係る証明書の発給申請について」（令和5年3月31日付事務連絡）
- 補足資料：機構HPの輸出証明ページに掲載（<https://www.pmda.go.jp/files/000251990.pdf>）
- ・留意点
 - 添付書類を電子媒体で提出する場合は、書面での添付書類の提出は不要
 - 電子媒体の対象外となる添付書類、各申請書および証明書用紙は引き続き書面で提出すること
 - 電子ファイルは不足なく電子媒体に記録し、ZIP化すること
 - 「印刷物の電子媒体」には理由書等も含めること
 - 添付書類を追加提出/差換えする際は電子媒体に記録して提出すること（書面への切り替え提出は認められない）
 - 添付書類を書面にて申請を行った場合は、追加提出/差換えに関しても書面で提出すること
- ・その他
 - GMP証明書発給手続きは下記を参照すること（内容が異なるため留意すること）
- 関連通知：「輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品のGMP証明書の発給申請について」（令和4年3月4日付事務連絡）

87

令和5年3月31日付けで添付書類の電子媒体での提出について事務連絡が発出されております。

印刷物の電子媒体が不足している申請が散見されますので、ご注意ください。

詳細はテキスト及び機構のHPの輸出証明ページにて補足資料をご確認ください。

留意点とお願い

- ・申請書の記載について
 - 承認・添付文書等証明確認調査申請書（様式26）：
承認・添付文書等証明確認調査申請書作成要項（別添21）に準じて記載すること
 - 証明書発給申請書（様式1）：
証明書発給申請書（様式1）の注意書きに準じて記載すること
- ・製剤証明書の添付文書あり・なしの申請
 - システム上の都合により、同一製品の申請であっても申請を別けること
- ・ホチキス留め
 - 証明書にホチキス留めを行わないこと（関連機関からの指摘による）
- ・海外規格を使用する場合
 - 海外規格を使用する場合はその公的資料を添付すること
- ・差換えの送付先
 - GMP調査（様式22-別紙）を除く添付書類、各申請書および証明書用紙の宛先はジェネリック医薬品等審査部とすること

88

申請時の留意点について挙げております。詳細はテキストをご確認ください。

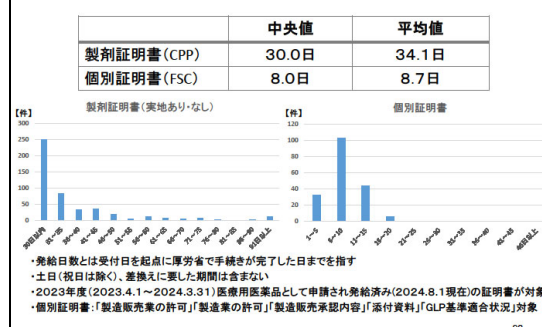
現在認められている一例

- <製剤証明書（CPP）・個別証明書（FSC）>
 - ・製造工程の追記
 - 製造所情報の横に括弧書きで工程の記載が可能
E.X.：〇〇株式会社〇〇工場（混合、打錠、コーティング・・・）
- <製剤証明書（CPP）>
 - ・投与剤形の追記
 - 括弧書きで日局の製剤総則の中小分類以外の記載が可能
E.X.：錠剤（フィルムコーティング錠）
 - 理由書の添付が必要
- ・注意事項等情報を記載した文書（添付文書）について
 - 印刷した注意事項等情報を記載した文書は、台紙への貼付は不要
 - 製品に封入、又は添付しているものを使用する場合は、台紙に貼付すること
なお、中国向けに添付文書を台紙に貼付しない場合は理由書を添付する必要がある
 - 公表されている最新の文書を使用すること

89

証明書に関して認められている一例について挙げております。記載方法はテキストをご確認ください。

医療用医薬品発給日数の実績



90

昨年度の医療用医薬品発給日数の実績については、製剤証明書の中央値が30日、個別証明の中央値が8日となります。詳細はテキストをご確認ください。

3. 相談制度

91

続いて、PMDAが行う相談制度について説明いたします。

相談制度(関連通知)

- ・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、令和6年5月28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、令和4年10月21日一部改正)
 - ・令和6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6年7月3日付薬機審長発第414号)
 - ・下記PMDAウェブサイトも参照してください。
<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/0001.html>
- 【お知らせ】
- 相談記録における審査センター長の公印省略について(令和5年4月)
- 新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけが5類感染症に変更された後の相談受付業務の運用変更について(令和5年6月5日更新)
- ・Web会議の実施を希望される場合は、「Web会議による対面助言等の実施に関する基本確認事項」を日程調整依頼書又は質問申込書等とあわせてご提出ください。

92

相談制度についてはこちらの関連通知をご確認ください。なお、Web会議の実施を希望される場合は、こちらのWebサイトにある「Web会議による対面助言等の実施に関する基本確認事項」を日程調整依頼書又は質問申込書等とあわせてご提出ください。

ジェネリック医薬品等審査部で実施する相談枠

後発医薬品生物学的同等性相談(BE相談)	BEに関する相談
後発医薬品品質相談	品質に関する相談
医薬品手続相談	主に販売名の妥当性について
医薬品経費変更届事前確認相談(PMI)	経費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業に対する相談
後発医薬品変更管理事前確認相談(CCG)	一変申請について、審査段階で生じる問題を事前に解決する相談
後発医薬品MF確認相談(CMF)	原薬等製造業者や原薬等国内管理人を対象にしたMFに特化した相談
後発医薬品BCS相談、後発医薬品BCS追加相談	医薬品のBCSに基づくバイオエーバーに係る相談
簡易相談	承認申請の申請区分及び添付資料や記載整備に関する相談
後発医薬品経費変更届出事前確認簡易相談(GCN)	一斉点検後の手続きに関する相談 ※

※ GCN相談に係る注意事項
・「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施について」(令和6年4月5日付医薬品審第8号)をご確認ください。
・経費変更届出で対応可能な不備が対象の相談枠です。

93

ジェネリック医薬品等審査部で実施する相談枠としては、こちらで提示しているような相談となります。BE、品質の対面助言、販売名等に係る手続き相談、PMI相談、CCG相談、MFに特化したCMF相談、BCS

相談、簡易相談、等があります。

令和6年4月に後発医薬品の自主点検の通知が発出されたことに伴い、新たに見つかった承認書の記載と実態の齟齬を解消するためのGCN相談の申し込みが増加しています。GCN相談時には申込書に、齟齬の発生時期、齟齬が生じた理由、齟齬による品質等製剤への影響、平成28年1月の一斉点検の通知以前に生じた齟齬にあつては、一斉点検で発見できなかった理由、再発防止策等の記載をお願いします。

相談の流れ、対象等の詳細はPMDAウェブサイトに記載されていますので、ご参照ください。

よくある相談事項

後発医薬品生物学的同等性相談	主に、後発医薬品の開発時における、臨床試験に関する相談 ● BE試験計画の適切性 ● BE評価のためのデータパッケージの適切性
後発医薬品品質相談	主に、後発医薬品の開発時における、品質に関する相談 ● 原薬出発物質の適切性(CMF相談でも相談可能) ● 安定性試験のデータパッケージ ● 試験方法の設定に関する相談(溶出試験 他)
医薬品経費変更届事前確認相談(PMI)	軽微変更への該当性をデータにより確認する相談 ● 有効期間、リテスト期間の延長 ● 試験方法(装置)の変更(粒子径、溶出性、製剤均一性等) ● HPLC/GCの試験条件変更(送液条件、昇温条件、キャリアーガスの変更等)
後発医薬品変更管理事前確認相談(CCG)	主に、一変申請前の論点の整理 ● スケールアップ時、製造方法の変更、処方変更、既存MFの追加 ● 今後一変で追加する効能に係るRMPの確認
後発医薬品MF確認相談(CMF)	● 新規登録MFの論点整理、出発物質の適切性 ● リテスト期間の延長 ● 製造方法の軽微な変更(工程管理や原材料管理を含む)

上記相談については、必ず事前面談を申込むこと。

94

また、各相談のよくある相談事項について、こちらの表にまとめておりますのでご確認ください。なお、これらの相談を申込む際には事前面談の申し込みが必須となります。事前面談において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。

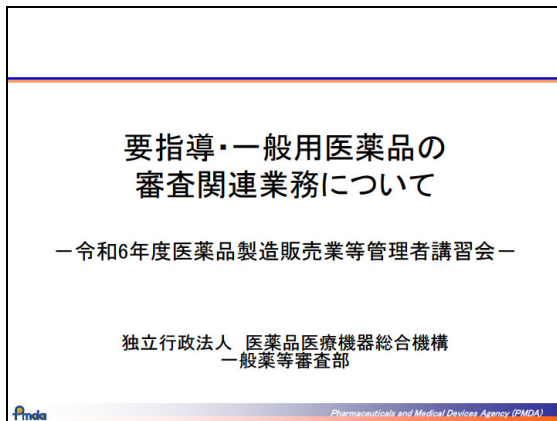
ご清聴ありがとうございました。

95

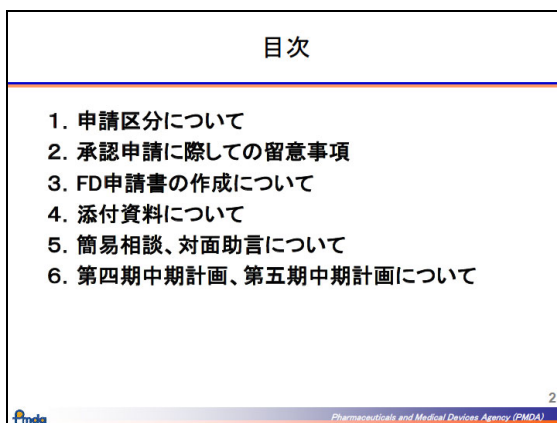
医療用後発医薬品の審査関連業務についての説明は以上です。

5-3. 承認申請の記載に関する注意事項

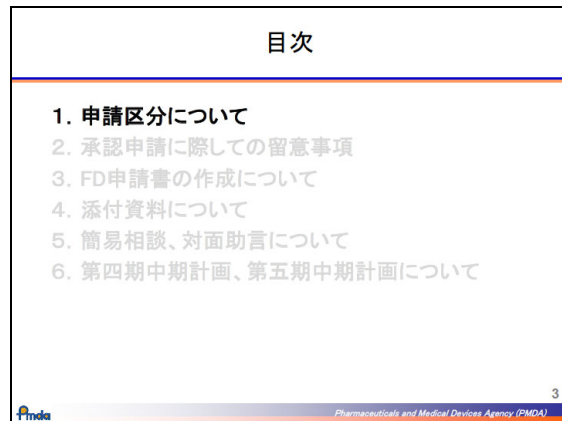
医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部



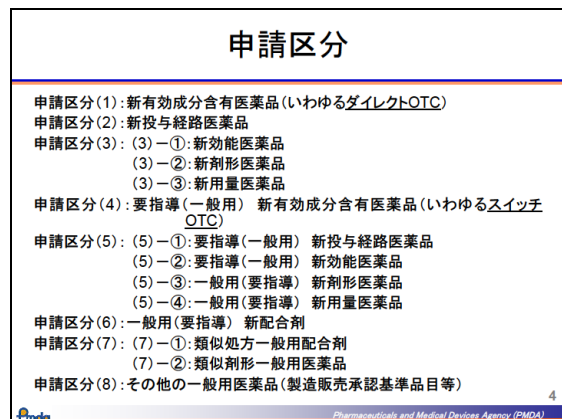
要指導・一般用医薬品の審査関連業務について説明をいたします。



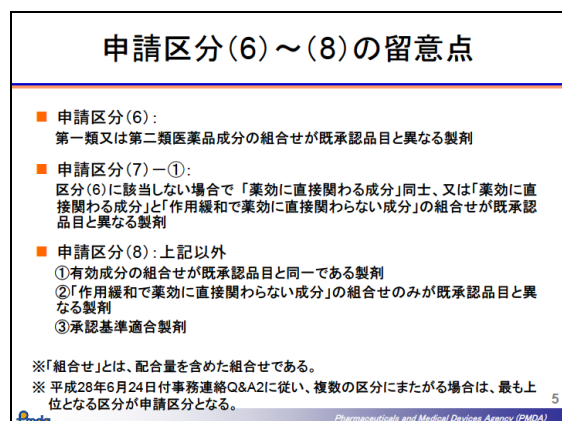
こちらに示した内容について説明いたします。
なお、スライドによっては関連通知等の記載がありますが、それらは更新される場合がありますので、適宜ご確認ください。



まず、申請区分について説明いたします。



こちらのスライドはOTCの申請区分を示しています。



申請区分 (6) ～ (8) の留意点について説明いた

します。

リスク分類において第一類又は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与しない成分」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与しない成分」同士の組合せのみが既承認品目と異なる製剤、承認基準に適合する品目が該当します。

なお、「組合せ」とは、配合量を含めた組合せです。ご注意ください。

また、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、相談制度を活用し、事前に区分をご確認ください。

剤形の考え方

- 申請区分(3)－②:
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製剤
- 申請区分(3)－②又は(5)－③:
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(7)－②:
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

※ 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。まず、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製剤は、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対面助言をご活用ください。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る※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、ご提出ください。

申請区分(6)～(8)の添付資料

- 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
 - 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

次に、区分(6)～(8)の添付資料について説明いたします。

区分(6)は、比較的风险が高い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、臨床試験が必要です。当該成分が異種の薬理作用である場合は、薬理作用が増強しないことを客観的なデータにより示すことが必要です。

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わらない成分」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」等の簡易な説明のみで、配合意義が十分に説明されてい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、審査の継続が困難な場合がありますので、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。

前例一覧表-1

■ 申請時には、**前例一覧表を必ず添付**していただきたい。

※申請区分に係る簡易相談の場合も同様。

1日量(1回量)

	リスク区分	申請製剤	前例1	前例2	前例3	◆◆薬承認基準
剤形		錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤、顆粒剤・・・
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)	—	1～2g (0.5～1g)
有効成分C	第三類	2g(1g)	2g(1g)	—	2g(1g)	1～2g (0.5～1g)
効能・効果		〇〇、××			△△	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。	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。

bio

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

9

審査を円滑に進めるためにも、申請時には、こちらに示すような前例一覧表を必ず添付してください。

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。

前例一覧表-2

- 前例一覧表作成の際には、特に以下の点に注意すること。
 - 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、基準を示すことで、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。

前例一覧表には、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を、組合せによらず前例として取り扱う。
- 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、ご留意ください。

ただし、ビタミン含有保健薬と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)制定前に承認された品目(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)。
- 迅速審査で承認された品目。
- 承認基準のある薬効群で基準制定前に承認された品目(鎮痒消炎薬及び外用鎮痛消炎薬を除く)。
- 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、前例とならない場合がある。

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され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、迅速審査で承認された品目、鎮痒消炎薬と外用鎮痛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留意ください。

その他、現在の審査水準等からみて妥当でないものは前例とならないことがあります。

目次

1. 申請区分について
2. 承認申請に際しての留意事項
3. FD申請書の作成について
4. 添付資料について
5. 簡易相談、対面助言について
6. 第四期中期計画、第五期中期計画について

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ます。配合意義が認められなければ審査を継続するのは困難である。

- 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審査を継続するのは困難である。

最近よく問い合わせのある事項ですが、配合剤の申請においては、確固とした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、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、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、審査を継続するのは困難です。

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(「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。
 - 添付文書理解度調査については以下の通知等を参照のこと。
 - 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」
- ※関連通知
令和5年3月22日付薬機般発第14号「チェックシート及び情報提供資料の作成に際し留意すべき事項について」

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、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」を参考に作成してください。

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

にて詳細に確認されますので、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わ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、眼りが浅い」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
 - 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

(令和6年8月時点)

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、申請前に十分確認すること。
(薬機法施行規則 別表第3 参照)
- 特に以下の点に注意すること。
 - 有効成分による規定の他、剤形や1個あたりの量などで除外規定が定められている場合がある。
例：ラニチジン塩酸塩
(1錠中ラニチジンとして300 mg以下を含有するもの以外は劇薬)
トリメプテンマレイン酸塩
(1個中トリメプテンとして100 mg以下を含有する内用剤及び20%以下を含有する内用剤以外は劇薬)
 - 一般名ではなく、化学名のみで規定されている場合がある。

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、申請前に充分確認してください。

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。
- 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。

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。

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すること。

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。

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、CL適用を可とする製剤の開発については、慎重に検討すること。

21

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ください。

なお、抗アレルギー、抗菌成分を含む点眼薬で、CL適用を可とする製剤の開発については、慎重に検討してください。

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、令和3年3月30日付薬生薬審発0330第6号・薬生機審発0330第4号通知に示されている**各種レンズ(グループⅠ～Ⅳ)及びシリコンハイドロゲルレンズについて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。

22

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、令和3年3月30日付通知に示されている各種レンズ及びシリコンハイドロゲルレンズについて提出する必要があります。

薬液を担体に含浸させた製剤

- 厚生労働大臣宛の申請とすること。
- 申請区分: 以下に該当する場合、(7)－②
 - 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
 - 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)
- 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。

23

薬液を担体に含浸させた製剤を申請する場合、厚生労働大臣宛に申請を行ってください。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)－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、適正使用の観点も含め安全性や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。

薬液の塗布に使用する目的の綿棒を医薬品に同梱する製剤

- 薬液ビン等とは別に、塗布に使用する目的の綿棒を同梱する場合、その必要性を説明する必要があります。
- 綿棒は製品の一部であるため、申請書への記載が必要。申請書の【製造方法】欄に、綿棒を添付している旨を明記し、綿棒の規格を別紙に記載すること。
- コンビネーション製品に該当する場合は、コンビネーション製品に関する通知に従うこと。

24

薬液ビン等とは別に、塗布に使用する目的の綿棒を同梱する場合は、その必要性を説明する必要があります。

また、綿棒も、製品の一部であるため、申請書の【製造方法】欄に、綿棒を添付している旨を明記し、その規格を別紙に記載してください。

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)

25

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。

26

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

- 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。

テープ剤、パップ剤	7×10 cmの製剤 :1袋中最大7枚、1箱中最大21枚
	10×14 cmの製剤 :1袋中最大7枚、1箱中最大21枚

27

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、製造方法欄に規定してください。

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。
- 「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、以下の点に留意すること。
 - 作用緩慢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。

28

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。

29

ロキソプロフェンナトリウムの外用剤は、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必要な資料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です。

ロキソプロフェンナトリウム外用剤-2	
■ 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	50 gまで
テープ剤、パップ剤	7 × 10 cmの製剤 : 21枚まで 10 × 14 cmの製剤 : 7枚まで
■ 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2 g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 × 10 cmの製剤 : 4枚まで 10 × 14 cm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。	

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。

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	
■ 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。	
内服剤	12回分

ロキソプロフェンナトリウム内服剤の包装単位については、適正使用の推進及び安全性確保の観点から12回分までとし、製造方法欄に包装単位の上限を記載してください。

ステロイド口内炎治療薬	
■ 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、以下を上限とし、【製造方法】欄に上限を記載すること。	
ステロイド口内炎治療薬	5 g以下

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。

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 は以下を上限とし、【製造方法】欄に上限を記載すること。	
口唇ヘルペス再発治療薬	2 g以下

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。）	

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、「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、症状が出る前に使用されることがないようにしてください。

フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻剤

- 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。

点鼻剤	8mL以下

フルチカゾンプロピオン酸エステルを含有する点鼻剤については、適正使用を担保するため、包装単位は8mL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。

子品目について

- 子品目（一物多名称、小分け、共同開発品）は、親品目の申請/承認を以て添付資料を省略できることから、**親品目と同時又は親品目の申請後に申請すること。**

子品目は、親品目の申請又は承認を以て添付資料が省略されることから、親品目と同時又は親品目の申請後に申請してください。

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。特に、一物多名称で親と記載が異なる箇所（手数料コード、一物多名称コード、添付資料の有無、備考等）について、記載内容を十分確認すること。
- 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。

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。

なお、審査終了後の速やかなGMP調査申請のご対応により、再差換えが少なくなっております。皆様のご協力に御礼申し上げますとともに、引き続き、ご協力のほどお願いいたします。

オンライン提出について-1

- 承認申請書等のオンライン提出が開始されている。
 - オンライン提出については、令和5年3月22日付薬生薬審発0322第1号・薬生機審発0322第2号・薬生安発0322第1号・薬生監麻発0322第2号「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」を参照のこと。
- ※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/procedures/0025.html](https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/procedures/0025.html)
 ホーム>承認審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>申請等手続き

承認申請書等のオンライン提出が開始されています。オンライン提出については、通知が発出されていますので、ご参照の上、対応ください。本通知はPMDAのHPで公開しております。

オンライン提出について-2

- オンライン申請書類の承認書等写し一覧は、以下の例を参考に作成すること。

販売名		承認番号							備考※											
申請種別	承認日・提出日等	受付番号	FD申請該当	オンライン提出該当	写し提出有無	添付した案件の承認番号	添付した案件の実行番号	今回提出	成	負	製	用	意	特	記	事	其	他	事	項
1	新規	2022/5/14	5130308099999	○	×	○	2023/2/16	5130308088888												
2	一変	2022/8/31	5130308077777	○	×	○	2023/2/16	5130308088888												
3	一変	2023/2/16	5130308088888	○	○	×														
4	転売	2023/5/17	5130308099999	○	×			○												

※変更有の大項目に○を記載する。

オンライン申請書類における、承認書等写し一覧

については、こちらに示す表を参考に作成してください。備考欄については、変更有りの大項目に○を記載してください。

審査継続困難な場合の取扱い

- 審査の迅速化の取り組みの一つとして、審査継続困難と判断した場合の取扱いについて通知している。令和5年3月22日付薬機発第13号「要指導医薬品及び一般用医薬品の審査について」を参照のこと。
※本通知はPMDAのHPにおいても公開している。
[URL:https://www.pmda.go.jp/files/000251361.pdf](https://www.pmda.go.jp/files/000251361.pdf)
ホーム>承認審査関連業務>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>申請区分と添付すべき資料
- 審査継続困難と判断した場合は、通知に示した手順を進めるため、ご留意いただきたい。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)40

機構において承認審査の継続が困難と判断した品目の取扱いについては、通知が発出されておりますのでご参照ください。

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。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)41

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

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)42

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、事前提出資料は先ほど述べた通知の別紙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、先ほどもお伝えした通り、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。

元素不純物の取扱い

- 元素不純物の取扱いについて、以下の通知等を参照のこと。
 - 令和4年12月12日付薬生薬審発1212第5号「要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」
 - 令和6年6月25日付事務連絡「元素不純物の取扱いに関する質疑応答集(Q&A)」について
- 「要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」における、局外品製剤のうち医療用医薬品と同一の製剤は、医療用医薬品と「製造所、製造方法、製造工程、製造設備、規格等が同一」の製剤と定義されている。
- 上記質疑応答集A33において記載が求められている内容について、【製造方法】欄に関しては、【製造方法】欄の【連番】に「999」、【製造所の名称】として備考欄を設けて記載すること。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)43

元素不純物の取扱いについて、通知及び質疑応答集が発出されておりますので、ご参照ください。また、「要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」における、局外品製剤のうち、課長通知が既に適用されている医療用医薬品製剤と同一の製剤とは、製造所、製造方法、製造工程、製造設備、規格等が同一の製剤と定義されていることをご留意ください。質疑応答集A33において記載が求められている内容について、【製造方法】欄に関しては、【製造方法】欄の【連番】に「999」、【製造所の名称】に「備考」

として備考欄を設けて記載してください。

代用法の取扱い

- 承認書の【別紙規格】欄及び【規格及び試験方法】欄に規定された試験方法について、代用法を実施する場合の取扱いを通知している。以下の通知等を参照のこと。
 - 令和5年6月21日付薬生薬審発0621第1号・薬生監麻発0621第2号「要指導医薬品及び一般用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用する試験方法を実施する場合の取扱いについて」
 - 令和6年6月24日付事務連絡「「医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用する試験方法を実施する場合の取扱いについて」に関する質疑応答集(Q&A)について」

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

44

代用法の取扱いについては、通知及び質疑応答集が発出されておりますので、ご参照ください。

自主点検後の手続きについて

- 日本一般用医薬品連合会において行われた要指導医薬品及び一般用医薬品の製造販売承認書と製造実態との間の整合性を確認する自主点検に関し、点検後の手続きについては、以下の通知を参照のこと。
 - 令和6年6月27日付医薬審発0627第1号「要指導医薬品及び一般用医薬品並びに指定医薬部外品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて」

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

45

今般、要指導医薬品及び一般用医薬品の製造販売承認書と製造実態との間の整合性を確認する自主点検が行われたところです。自主点検後の必要な手続きについては通知が発出されておりますので、ご参照ください。

目次

1. 申請区分について
2. 承認申請に際しての留意事項
3. FD申請書の作成について
4. 添付資料について
5. 簡易相談、対面助言について
6. 第四期中期計画、第五期中期計画について

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

46

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

- 平成31年4月1日より、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）

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

47

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、これらの手数料は、ここに示す3つの条件全てに合致する場合のみであるため、留意してください。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。
 - ※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、販売名の適切性を検討する必要がある。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

48

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。

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。

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ないようご留意ください。

【製造販売する品目の製造所】欄

製造販売業許可年月日更新後の対応

- **差換えまでに**製造販売業許可年月日が更新された場合は、FD申請書の許可年月日を修正した上で**一般薬等審査部あて**に許可証の写しを提出すること。
- **差換え後に**製造販売業許可年月日が更新された場合は、**審査業務部あて**に許可証の写しを提出すること。なお、オンライン申請の場合は、**提出前に**速やかに**一般薬等審査部審査担当者**に連絡すること。
(FD申請書の差換えは不要)

差換えまでに製造販売業許可年月日が更新された場合は、FD申請書の許可年月日を修正した上で一般薬等審査部あてに許可証の写しを提出してください。

差換え後に許可年月日が更新された場合は、審査業務部あてに許可証の写しを提出してください。オンライン申請の場合は、写しを提出する前に速やかに一般薬等審査部審査担当者に連絡をしてください。なお、FD申請書の差換えは不要です。

【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
 - ・願末書
- スライド「添付資料等の提出部数について」も参照のこと。

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ド「添付資料等の提出部数について」でも触れますので、そちらも参照してください。

【備考2】【その他備考】欄-2

小分けの取扱い

- 小分け品目(「子」)の申請書の【その他備考】欄に**小分け製造販売承認申請である旨**を必ず記載すること。また、「親」の承認後、その承認情報に差し換える必要があるため「親」が承認され次第、速やかに修正案を提出すること。「子」は「親」が承認されてから審査を進める。
- 「子」の申請中に「親」の軽変が行われた際には、「子」の審査担当者に速やかに差換え案を提出していただきたい。

※関連通知
平成11年3月31日付医薬審査第649号
平成19年1月12日付薬食審査発第0112001号

小分け申請の場合、小分けコードは設定されていないため、小分け品目の申請書の【その他備考】欄に小分け申請である旨を明記してください。親の承認後、その承認情報に差し換える必要があるため、親が承認され次第、速やかに修正案を提出してください。

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、当該事項が軽微変更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」での変更を軽微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年以上離れている場合、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。

53

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、同時審査は行いませんのでご留意ください。申請の際には、スライドにお示ししたような点にもご注意ください。

その他留意事項-2

- 公定書改正に伴う対応が漏れていないか申請前に再度確認すること。
- 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。

54

公定書改正に伴う対応が漏れていることがあります。申請前に再度ご確認ください。

また、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、スライドに示した条件を満たす場合、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。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HPIにおいても公開している。

URL:<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/otc/0005.html>

ホーム>承認審査関連業務>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

55

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。

目次

1. 申請区分について
2. 承認申請に際しての留意事項
3. FD申請書の作成について
4. 添付資料について
5. 簡易相談、対面助言について
6. 第四期中期計画、第五期中期計画について

56

次に、承認申請添付資料等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)

57

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処方・容器で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。

58

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。

安定性に関する資料-3

- 2025年4月1日以降の申請品目について、資料の内容確認を、申請後60日後を目処に実施するため、資料の提出時期に留意した上で、品目の申請を行うこと。

※上記内容はPMDAのHPIにおいても公開している。

URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000267840.pdf>

ホーム>承認審査関連業務>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>申請区分と添付すべき資料

59

2025年4月1日以降の申請品目については、安定性に関する資料の内容確認を、申請後60日後を目処に実施します。円滑に審査を進めるため、資料が提出可能な時期を踏まえた上で、品目の申請を行ってください。

その他の資料-2

- 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	平成〇年△月□日承認(#####APX#####)販売名〇〇〇 承認前例との相違点:(相違点を記載)
添加物Y	平成〇年△月□日承認(#####APX#####)販売名〇〇〇 承認前例との相違点:(相違点を記載)
...	...

60

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)
・外字表 ・新旧対照表 ・(粘着試験)装置図 ・容器の図面 ・参照スペクトル ・構造式図面 ・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	・製造工程図 ・前例一覧表 ・原薬転用の理由書※2 ・顔末書※2 ・使用上の注意(案) ・別紙規格の前例、根拠となる実測値資料 ・規格及び試験方法、安定性に関する資料等※3

※1 FDの[別紙ファイル名]の項に登録すること ※3 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

61

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、ご留意ください。

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。ただし、変更箇所以外(大臣名や代表取締役名等)は申請時と同一とすること。

62

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。ただし、変更箇所以外(大臣名や代表取締役名等は申請時のままとしてください。

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。

63

添付資料について、紐留めや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対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。

目次

1. 申請区分について
2. 承認申請に際しての留意事項
3. FD申請書の作成について
4. 添付資料について
5. 簡易相談、対面助言について
6. 第四期中期計画、第五期中期計画について

64

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処方までとすること※。
 - 添加物の確認は、5成分までとすること※。
- ※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)

65

まず、簡易相談についてですが、相談時間が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。両質問を組み合わせる場合は、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。
- 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」欄に記載すること。
- 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。

66
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

申請区分の相談については必ず前例表を添付して下さい。前例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。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ので、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

- 事前に検討を行った上で回答する必要があるため、当日の質問には応じられない場合がある。
- 結果要旨確認依頼書には、当初の相談に対するPMDAの回答のみを正確に記載すること。(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。)
- 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、申し込み時にその旨を記載すること。

67
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

質問への回答に当っては事前に検討を行った上で回答する必要があるため、当日の質問には応じられない場合があ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紙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、別紙は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。

簡易相談-4

- 相談者以外の会社等に所属する者が同席する場合、申し込み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、相談を保留せざるを得なくなるおそれがある。)
- 出席人数を「対面助言予約依頼書(簡易相談)」に記載すること。
なお、出席人数は、1相談につき3名以内とすること。
- 曜日ごとの実施方法については以下の通り。
 - 水曜日: Web会議(富山県又は相談者と個別に接続)、書面
 - 金曜日: Web会議(富山県又は関西支部と接続)、面会、書面
- 個別接続によるWeb会議を希望する場合は、「Web会議による対面助言等の実施に関する基本確認事項」を提出すること。

68
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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、申込み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、充分にご留意いただきたいと思います。

出席人数は予約依頼書に記載してください。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。

また、曜日ごとの実施方法についてはこちらに示す通りです。

簡易相談-5

- 令和6年5月28日付薬機発第0302070号に従い、面談ではなく、書面でも実施しているため、必要に応じて、そちらも利用すること。(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)」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し込むのではなく、医薬品審査管理課に報告する等、適切に対応すること。

69
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。

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。
- 個別接続によるWeb会議を希望する場合は、「Web会議による対面助言等の実施に関する基本確認事項」を提出すること。

70

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

続いて対面助言について説明します。

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。

71

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。

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PMDA関西支部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。

対面助言-3

- 新一般用医薬品開発妥当性相談について
 - 相談時間に応じた相談件数・内容とすること。
 - 相談資料においては、以下の点に留意すること。
 - 相談事項は明確にする。
 - 資料は簡潔にする(必要な部分のみ)。
 - 相談事項の概要を作成する場合は、本文と必ず整合をとる。
 - 相談内容の本文には、開発を妥当と考える理由を根拠を示して記載する。
 - 実施要綱を確認すること。
 - 関西支部テレビ会議システムの利用が可能。

72

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

対面助言のうち、新一般用医薬品開発妥当性相談について注意事項を申し上げます。

相談時間は30分ですので、それに応じた相談件数・内容とし、当日の議論においても、時間内でのスムーズな議論を心掛けてください。また、相談資料においては、こちらに示す内容及び実施要綱をご確認の上、作成をお願いいたします。

なお、相談ごとに、相談時間は異なりますが、注意事項は妥当性相談と共通です。

また、対面助言は関西支部テレビ会議システムを利用することが可能です。利用予定の場合は、事前面談までにお知らせください。必要な手続き等については、対面助言の実施要綱の別添23をご確認ください。

目次	
1. 申請区分について	
2. 承認申請に際しての留意事項	
3. FD申請書の作成について	
4. 添付資料について	
5. 簡易相談、対面助言について	
6. 第四期中期計画、第五期中期計画について	
73	

次に、第四期中期計画及び第五期中期計画について説明いたします。

第四期中期計画の実績

- 2019年度以降の申請分について、総審査期間及び初回照会事項送付日の目標及び実績は以下の通りである。

- 区分(7)及び(8)(殺虫剤等(医薬品)区分(3)を含む)(注1,2,3)

		2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
目標	期間	7.5か月	7か月	7か月	7か月	7か月
	タイム値	50%	50%	55%	60%	70%
実績	期間	5.3か月	6.3か月	6.2か月	4.9か月	6.7か月

- 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(注4)

	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
目標	50%以上	50%以上	50%以上	50%以上	50%以上
実績	72.6%	81.6%	88.7%	95.2%	97.2%

注1: 審査終了後、都道府県等からのGMP結果通知までに要した期間を除外して算出。

注2: 「区分」とは、医薬品の承認申請について(平成26年11月21日薬食発1121第2号 医薬食品局長通知)に定めるものを指す。

注3: 指標の審査期間について、申請者側が適宜で目標値以上の資料整備期間を要したものを除く。

注4: 2019年4月以降に申請された品目が対象。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

74

2019年4月以降に申請受付した品目の実績は、こちらに示したとおりです。

第五期中期計画の目標	
■ 2019年度以降の申請分について、引き続き審査期間の迅速化を図る。以下の総審査期間を目標としている。 ■ 各年度に承認された要指導・一般用医薬品の区分7及び8並びに殺虫剤等(医薬品)区分3の申請から承認までの総審査期間について、70%マイル値で7か月を達成する。(注1,2,3,4) 注1: 審査終了後、都道府県等からのGMP結果通知までに要した期間を除外して算出。 注2: 「区分」とは、医薬品の承認申請について(平成26年11月21日薬食発1121第2号 医薬食品局長通知)に定めるものを指す。 注3: 指標の審査期間について、申請者側が適宜で目標値以上の資料整備期間を要したものを除く。 注4: 要指導・一般用医薬品の区分1～6及び殺虫剤等(医薬品)の区分1、2に関しては、令和6年度計画の目標として、申請から承認までの総審査期間について、50%マイル値で12か月を達成することを設定している。	
75	

2024年度以降の総審査期間の目標については、こちらに示す通りです

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。引き続きご協力をお願いいたします。

第四期中期計画及び第五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 (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	
76	

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。