



「医薬品の承認事項の変更に係る新たな薬事手続き」説明会

東京：平成30年3月12日 日本消防会館（ニッショーホール）

大阪：平成30年3月20日 メルパルクホール

富山：平成30年3月27日 タワー 1 1 1 スカイホール

# 規格及び試験方法欄の記載の合理化について

医薬品医療機器総合機構

# 本日の内容

1. 背景
2. 承認書の規格及び試験方法の欄の記載の合理化
3. 適用対象
4. 留意事項

# 背景（1/5）

## 申請書（製造方法欄）の記載の現状

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

- 医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品及び化粧品について、製造販売承認申請書における製造方法等に係る記載方法及び承認審査上の手続き等に関する取扱いが記載されている

薬食審査発第 0210001 号  
平成 17 年 2 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号。）の施行に伴う薬事法（昭和35年法律第145号。以下「改正薬事法」という。）第2条第12項の規定により原薬たる医薬品は製造販売承認を要しないものとされ、また、改正前の薬事法（以

# 背景 (2/5)

## 申請書 (規格及び試験方法欄) の記載の現状

### 新医薬品

- 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日付け医薬審発第568号、ICH Q6A)
  - ➔ 「規格及び試験方法の設定に際しては、日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法、標準品及び試薬・試液等を準用することを原則とするが、日本薬局方以外の試験方法等を採用することは、それらが米国薬局方及び欧州薬局方等に収載されている場合には差し支えない。」
- 医薬品製造販売指針 (じほう) 2016年版 (p.106)
  - ➔ 「規格及び試験方法の作成にあたっては、常用漢字を用い、できるだけ日本薬局方の形式、用語及び試薬、試液等に準拠したものを作成すること。これによって、規格及び試験方法作成者の意思が誤りなく伝えられ、少なくとも薬学の知識を有する者には、一見して直ちに規格及び試験方法の作成者の意思どおりに試験しうることを容易にしようとしているのである。」

### 新医薬品以外の医薬品

- 医薬品製造販売指針 (じほう) 2016年版 (p.231)
  - ➔ 「記載方法は、日本薬局方等の記載法に準じて整備すること。」

**新医薬品及び新医薬品以外の医薬品のどちらも、規格及び試験方法欄は、日本薬局方の記載方法に準じて整備することが実質的に求められてきた**

# 参考：日局記載例

## (日局オフロキサシン 純度試験抜粋)

(2) 類縁物質 本操作は光を避けて行う。本品 10 mg を水/アセトニトリル混液 (6 : 1) 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (6 : 1) を加えて正確に 20 mL とする。更にこの液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (6 : 1) を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.0I>により試験を行い、それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のオフロキサシン以外のピークの各々のピーク面積は、標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の 2/5 倍より大きくない。また、それらのピークの合計面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：294 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：45 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0 g 及び酢酸アンモニウム 4.0 g を水 1300 mL に溶かし、リン酸を加えて pH 2.2 に調整し、アセトニトリル 240 mL を加える。

流量：オフロキサシンの保持時間が約 20 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からオフロキサシンの保持時間の約 1.8 倍の範囲

### システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (6 : 1) 溶液を加えて正確に 20 mL とする。この液 10  $\mu$ L から得たオフロキサシンのピーク面積が、標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の 4~6% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 0.5 mL をとり、オフロキサシン脱メチル体の水/アセトニトリル混液 (6 : 1) 溶液 (1 $\rightarrow$ 20000) 1 mL を加え、更に水/アセトニトリル混液 (6 : 1) を加え、100 mL とする。この液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、オフロキサシン脱メチル体、オフロキサシンの順に溶出し、その分離度は 2.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

試薬や移動相の調整は、具体的な調整方法を記載

試験方法は文章で表現

## 背景 (3/5)

- 今の記載の利点：
  - 局方として実施手順が明確に定められ、化学系大学卒業程度の知識があれば、精度・真度が保証された試験方法をわが国において再現することが可能であり、判定基準が明瞭
  - 日本薬局方に準拠した記載とすることにより、規格及び試験方法作成者の意思が誤りなく伝えられ、少なくとも薬学の知識を有する者には、一見して直ちに規格及び試験方法の作成者の意図する通りに試験し適否を判定することを容易にすることが可能
- 今の記載の欠点：
  - 規格及び試験方法の欄は、原則としてすべて一部変更承認申請が必要な事項であり膨大な薬事手続きが発生
  - 規格及び試験方法の『承認事項』として、すべて必要な事項か？



## 背景 (4/5)

# 医薬品等規制調査・評価研究事業

- 研究開発課題名：  
医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究
- 研究開発担当者：  
国立医薬品食品衛生研究所 香取典子
- 分担研究開発課題名：  
原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究
- 分担研究開発担当者：  
国立医薬品食品衛生研究所 奥田晴宏

**試験方法の品質を保証しつつ薬事手続きの負担を軽減する観点から、申請書における規格及び試験方法欄の記載を合理化する方法に関して検討**  
**「製造販売承認申請書における規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する報告書」を作成**

# 背景（5/5）

## 製造販売承認申請書における 規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する報告書

### 目次

#### 1. はじめに

#### 2. 承認申請書／承認書における規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する考慮事項

##### 2.-1 規格及び試験方法欄の記載の現状

##### 2.-2 規格及び試験方法欄の記載の合理化のための検討要素

#### 3. 結論

### 付録— 1 記載例

#### 記載例作成の考え方

1) 化学合成医薬品原薬の純度試験（試料溶液を希釈し標準溶液とする場合）の記載例

2) 化学合成医薬品原薬の純度試験（類縁物質の標準物質より標準溶液を作成する場合）の記載例

3) 化学合成医薬品製剤の定量法の記載例

### 付録—2 現行の承認書の内容を変更する際に考慮すべき事項



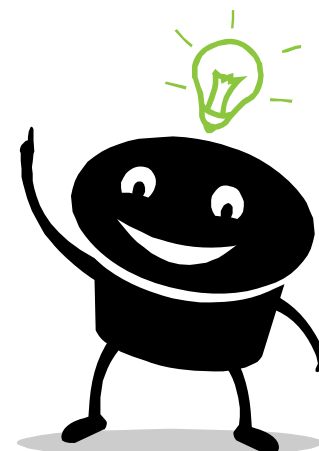
# 申請書の規格及び試験方法の欄の記載の合理化

通知の別添「製造販売承認申請書における規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する報告書」を参考に、承認申請書の規格及び試験方法の欄について、

- ① 試験の規格値若しくは判定基準を**百分率で記載**すること
- ② 調製溶液等を**最終濃度**で記載すること
- ③ **分析方法を箇条書き**で記載すること

等の合理化を行って差し支えない

詳細は通知の別添の  
報告書をご覧ください



# 適用対象

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

条件を満たせば、化成品もバイオテクノロジー応用医薬品／  
生物起源由来医薬品も、後発医薬品もMFも対象です

# 留意事項(1/2)

- 申請書に添付する**CTD第2部及び第3部**には、試験実施手順の概要等、規格及び試験方法の適切性を判断するために必要な程度の**詳細な記載が必要**
- 承認事項の規格及び試験方法の欄の記載を合理化しようとする場合は、**一変申請又はMF変更登録申請**による必要がある
- 規格及び試験方法の欄の記載を合理化後に規格及び試験方法を変更する場合に、合理化前であれば承認事項の変更手続きが必要であった程度の変更についても承認事項の変更手続きが不要となるときがあるが、**引き続き、これまでと同様の適切な変更管理**を行う必要がある

## 留意事項(2/2)

- **製造販売業者等は、**合理化された記載が、製造所における**品質管理の実態を反映**した記載となっていることを**十分に確認**する必要がある
- この取扱いは、報告書において、合理化した記載例が示されている試験方法に関する記載に**限るものではない**
- ただし、記載例が示されていない試験方法に関する記載を合理化しようとする場合は、**当面の間、**事前にPMDAが実施する**医薬品手続相談**により**合理化に係る考え方の妥当性について確認**をうける必要がある