

PACMPを用いた承認事項 の変更制度について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る新たな薬事手続き」説明会
平成30年3月12日、20日、27日

医薬品の承認書と製造実態の整合性に係る一斉点検

【点検指示（H28.1.19）】

全大臣承認医薬品（除く体外診断薬）について、承認書と製造実態の相違があるか点検して厚生労働省に報告するとともに、相違が確認された製品については、遺漏なく相違解消のための変更手続きを行うように指示。

【点検結果（H28.6.1報道発表）】

- 医薬品の品質、安全性に影響を与えるような、事前承認が必要な相違はなかった。
- しかし、事後届出が必要な相違は、646社32,466品目のうち、479社（全体の74%）、22,297品目（全体の69%）にあった。（相違の内容は、承認書へ誤記載、原料仕入先の変更等について承認書への記載更新を遅延したもの、日本薬局方で認められている試験方法へ変更したもの等）
- これらの相違について、解消のための手続き（軽微変更届出）を、5月末までに企業が行った。

【報道発表後の厚生労働省の対応】

- 相違品目を有する医薬品製造販売業者（479社）に対する行政指導
- 都道府県を通じ、医薬品製造販売業者に対して、承認書と製造実態との照合の徹底、変更管理の適切な実施体制の確保、再発防止の徹底を求める通知の発出（H28.6.1）
- 医薬品製造業者に対する無通告査察（抜打ち査察）等による法令遵守の監視の強化

医薬品の承認書に則した製造等の徹底

(平成28年6月1日付け薬生審査発0601第3号・薬生監麻発0601第2号、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知)

1. 承認書と製造実態との照合の徹底

- ・ 医薬品製造業者の製造部門以外の者が、定期的に製造部門に対し承認書と製造実態に相違がないか確認する。

2. 変更管理の適切な実施体制の確保

- ・ 医薬品製造販売業者は、医薬品等総括製造販売責任者、品質保証責任者等に対し薬機法の規定により求められている業務を適切に遂行するよう配慮及び監督する。
- ・ 医薬品製造業者等から必要な製造方法等の変更に関する情報を入手し、必要な薬機法上の手続き等を迅速かつ的確に進められる組織体制を構築すること。

3. 再発防止の徹底

- ・ 医薬品の承認書と製造実態の相違その他薬機法上の手続きの不備が判明した場合には、速やかに当局に報告する。
- ・ 不備の解消と不備が発生した原因究明を行い、再発防止のための対策を直ちに講じ、その徹底に努める。

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（通知案）

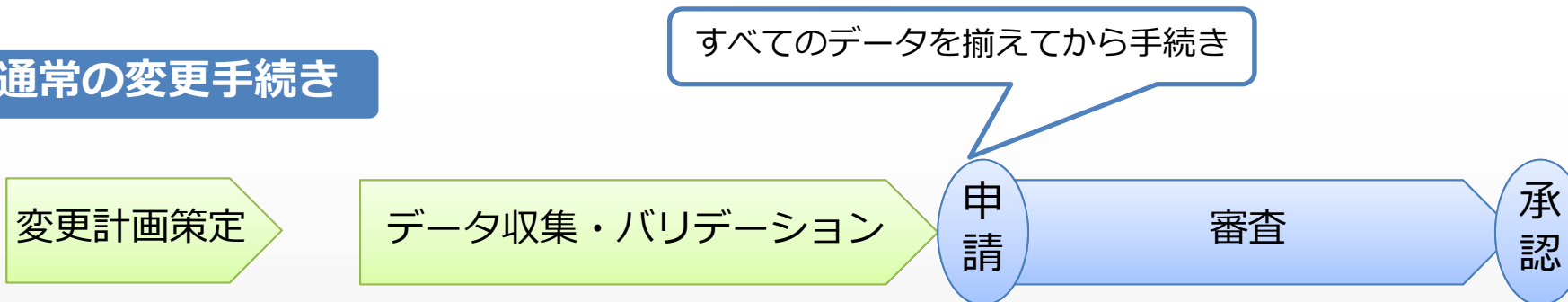
- 医薬品の製造方法等の変更に伴う承認事項の適切な変更を徹底するとともに、製造方法等の円滑な変更を推進すること等を目的としたもの。
- 以下の6つの項目について合わせて記載。
 1. PACMPを用いた承認事項の変更制度の試行について
 2. 規格及び試験方法の欄の記載の合理化について
 3. 承認事項と製造実態の整合性に係る点検後の手続について
 4. フレキシブルディスク申請等の記載について
 5. 他の理由による変更の際に変更すればよい承認事項について
 6. 生物学的製剤等の有効期間の延長手続きについて
- 課長通知として平成30年3月9日に発出
- 適用期日は平成30年4月1日

PACMPを用いた承認事項の変更制度の趣旨

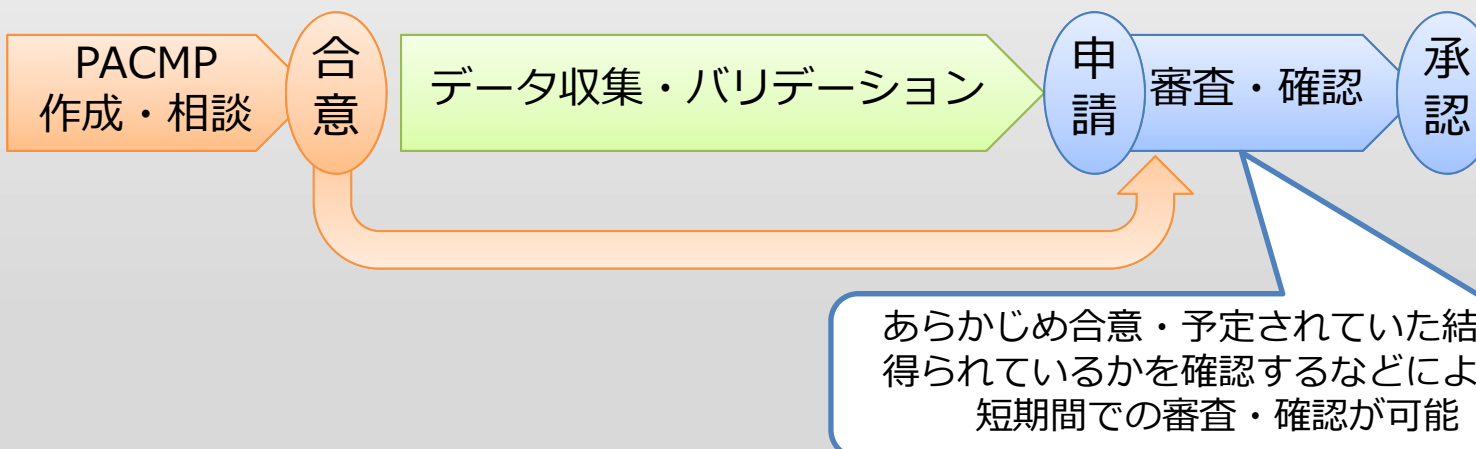
- 承認後変更管理実施計画書（Post-Approval Change Management Protocol。以下「PACMP」という。）は、ICHで合意されたガイドライン案である「ICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメント（案）」において示された考え方です。
- PACMPを用いた承認事項の変更制度とは、製造販売業者等とPMDAとがあらかじめ、製造方法等の変更内容、変更内容に対する評価方法及び判定基準、品質に係る承認事項の変更案、変更手続の区分、GMP適合性調査の要否等について合意しておき、その後、合意された評価方法に従って検討を行い、予定された結果が得られた場合は、品質に係る承認事項を予定していた案へ迅速に変更できる制度です。
- 医薬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、本制度を試行することとしました。

PACMPを用いた変更制度の考え方

通常の変更手続き



PACMPを用いた変更手続き



具体的手続き（１） PACMPの策定

製造販売業者等がPACMPを用いた承認事項の変更制度を活用する際には、PMDAが実施する「医薬品におけるPACMPを用いた承認事項の変更制度に係る相談」（以下「PACMP相談」という。）を利用して、あらかじめPACMPを策定する必要があります。PMDAと合意できない場合、製造販売業者等はPACMPを策定することはできず、本制度を利用して品質に係る承認事項の変更を行うことはできません。

具体的手続き（２） 承認事項の変更手続①

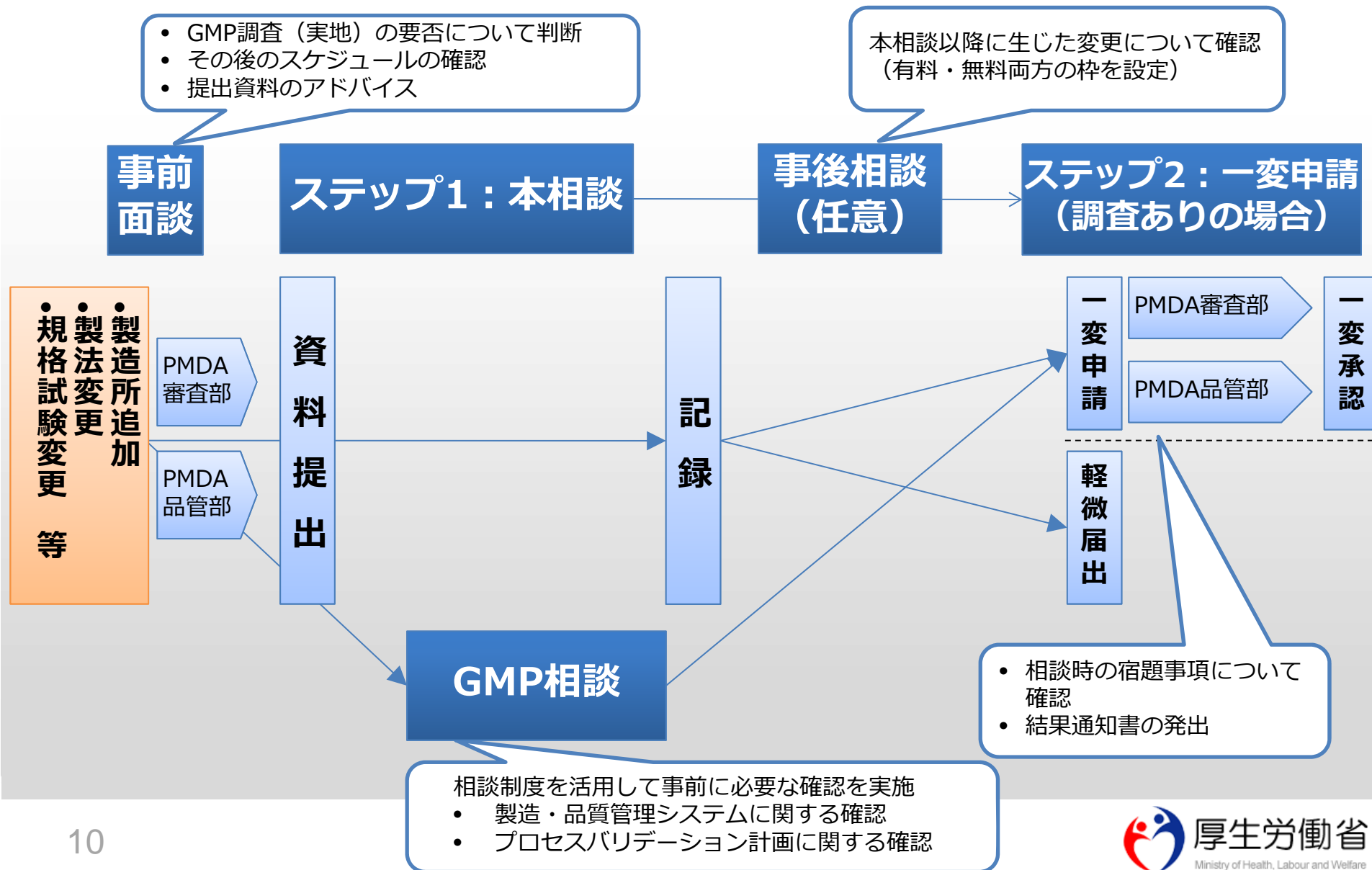
本制度を利用した承認事項の変更手続は以下のとおりとします。

- ①製造販売業者等は、PACMPに基づき製造方法等の変更に係る試験及び検討を行う。
- ②当該試験及び検討の結果が、PACMPに記された判定基準を満たした場合は、PACMPに記された変更手続の区分により、PACMPに記された変更案のとおり承認事項を変更することができる。
- ③一変申請又は医薬品軽変届出には、PACMP相談においてPMDAが作成した記録（PACMPを含む）及びPACMPから逸脱のない申請又は届出である旨の陳述書又は宣誓書を付し、申請書又は届書の備考の欄にPACMPを用いた承認事項の変更制度に基づく申請又は届出である旨を記載し、備考2の優先審査の欄に「19112」と記載すること。

具体的手続き（２） 承認事項の変更手続②

- ④ PACMP相談の結果、PMDAが、PACMPにより変更しようとする承認事項の変更内容が規則第47条第1項各号に掲げる変更以外のものであると判断した場合、製造販売業者等は、当該変更を医薬品軽変届出により行うことができ、それ以外の場合は一変申請により行う。
- ⑤ 本制度においては、一変申請による承認事項の変更の場合で、法第42条（法第68条の19において準用する場合を含む。）の基準を変更する必要があるとき又はPMDAが審査等に際し必要と認めて追加資料の提出を求めたときを除き、厚生労働省及びPMDAは、当該一変申請から承認までの総審査期間の中央値を3か月とするよう努める。

PACMPを用いた承認事項の変更手続制度の概要



適用対象

当面の間は、以下の全てに該当する承認事項の変更を適用対象とします。

- (1) 医療用医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下同じ。）の品質に係る承認事項（登録事項を引用している場合は、引用されている登録事項を除く。）の変更であること。
- (2) PACMP相談申込みの直前の承認申請又は一変申請に際し添付すべき資料をCTDとして提出している医薬品の変更であること。
- (3) 当該変更の際しGMP適合性調査が必要とされた場合は、当該PACMPを利用した変更に係るGMP適合性調査の調査実施者がPMDAのみであること。

適用対象②

- (4) 当該変更に係る製造所が、Q10通知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、製造販売業者等による確認の結果をPMDAに提出できること。
- (5) 「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後の手続きについて」（平成28年2月12日付け薬生審査発0212第4号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知。以下「手続通知」という。）に基づき記載整備届出書が提出されている医薬品の場合、提出後の一変申請により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、手続通知の記4（2）及び5（2）に基づく承認事項の下線が削除されている医薬品の変更であること。
- (6) 当該変更の影響を評価するために、医薬品の薬物動態、薬力学、有効性又は安全性に係る臨床試験又は非臨床試験の情報が必要とされないこと。