

医薬品製造販売業等管理者講習会 講演録

(令和5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５年度医薬品製造販売業等管理者講習会プログラム

2023 年 11 月 6 日～30 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
50 分	新医薬品等審査業務について ～ドラッグ・ロス等に対応するための薬事規制のあり方検討会を含めた最近 の新医薬品等審査行政の動向について～	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 ～後発医薬品承認審査時の対応、第十八改正日局第一追補等～	医薬品審査管理課 主査 竹野 伸洋
40 分	医薬品の市販後安全対策について ～添付文書の電子化の状況について、リアルワールドデータの利活用と使 用成績調査の実態について～	医薬安全対策課 係員 安藤 駿佑
40 分	監視指導業務について ～品質事案に対する取組及びニトロソアミン類の自主点検について～	監視指導・麻薬対策課 係長 梶田 昂志
	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	(新薬審査第二部) 審査専門員 大庭 滉平
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 小山 遼太朗
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 柏野 結

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	18
3. 医薬品の市販後安全対策について	30
4. 監視指導業務について	45
5. 審査関連業務について	58
5－1. 承認申請の記載に関する注意事項(新薬審査部)	58
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)	80
5－3. 承認申請の記載に関する注意事項(一般薬等審査部)	100

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。

過去3年間、この管理者講習会も新型コロナウイルス感染拡大防止への取り組みの観点から、Webでの開催を試みました。感染は落ち着きを見せている様にも見受けられますが、働き方の変革が進んだ事も鑑み、本年の開催もWebでの開催を選択させて頂きました。皆様には従前の各会場での講習会と異なる為、ご不便もお掛けしている面もあるものと存じますが、先ずは、大勢の方にご参加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。本年度の講習会には、ドラッグ・ロス等に対応するための「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」を含めた最近の医薬品の審査行政の動向、後発医薬品の承認審査時の対応、品質事案に対する取り組み等の各種手続きや、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。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

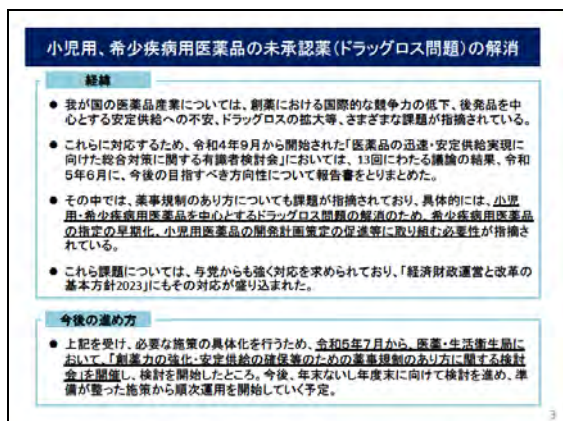
医薬品審査管理課



「新医薬品等審査業務」についてご説明します。

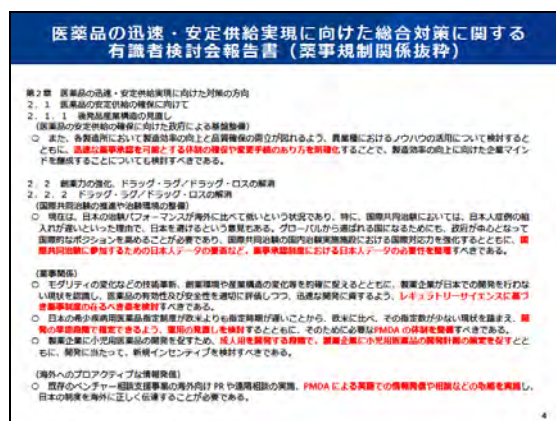


ドラッグ・ロスの対応についてです。

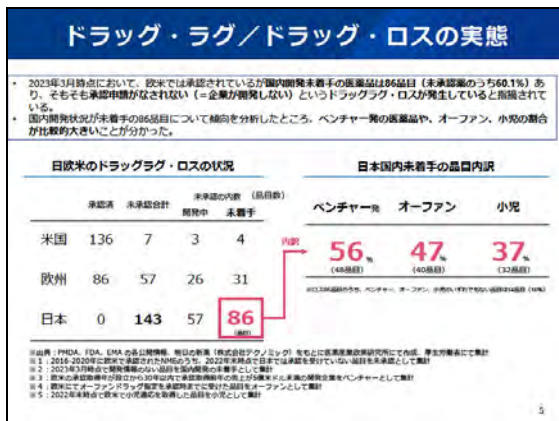


最近、創薬における国際的な競争力の低下、後発品を中心とした安定供給への不安、ドラッグ・ロス

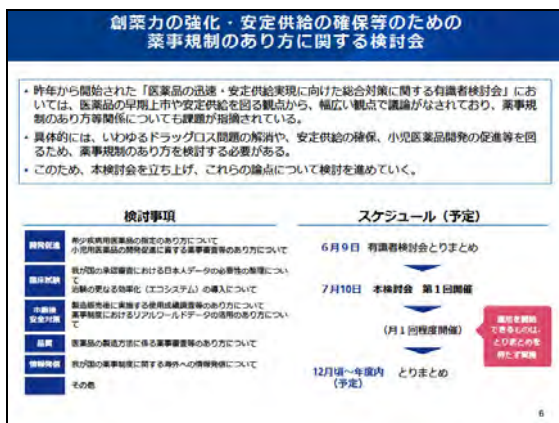
の拡大等の課題が指摘されています。令和5年6月に「医薬品の迅速・安定共有実現に向けた総合対策に関する有識者会議」において、今後の目指すべき方向性について報告書がとりまとめられました。その中でいくつかの薬事規制の在り方についても指摘され、小児・オーファンを中心とするドラッグ・ロス問題の解消のため、オーファンの指定の早期化、小児用医薬品の開発計画策定の促進等に取り組む必要性が指摘されました。



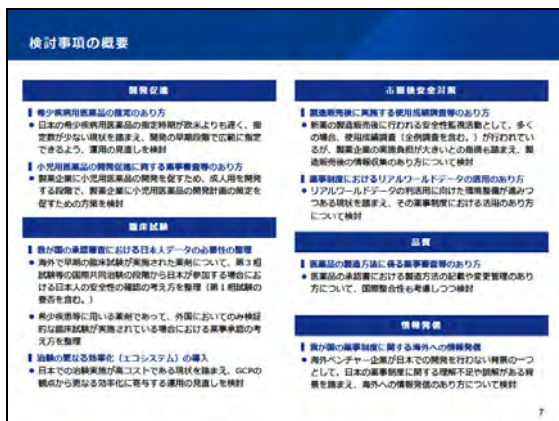
有識者会議の報告書において、具体的には、迅速な薬事承認を可能とする体制の確保や変更手続きのあり方を明確化する、国際共同治験に参加するための日本人データの要否など、薬事承認制度における日本人データの必要性を整理する、開発の早期段階でオーファンドラッグに指定できるよう、運用の見直しを検討する、成人用を開発する段階で、製薬企業に小児用医薬品の開発計画の策定を促すなどが提言されている。また、PMDAによる英語での情報発信や相談などの取組を実現することなどが指摘されています。



ドラッグ・ラグ／ロスの実態ですが、欧米で承認されている品目のうち、国内開発未着手の医薬品は86品目あり、その内訳は56%がベンチャー、オーファンが47%、小児が37%となっている。

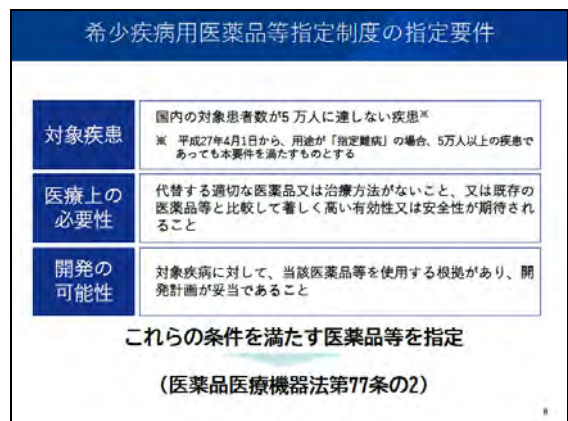


これを受け、医薬局で「創薬力の強化・安定供給確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」を開催して検討を開始しました。

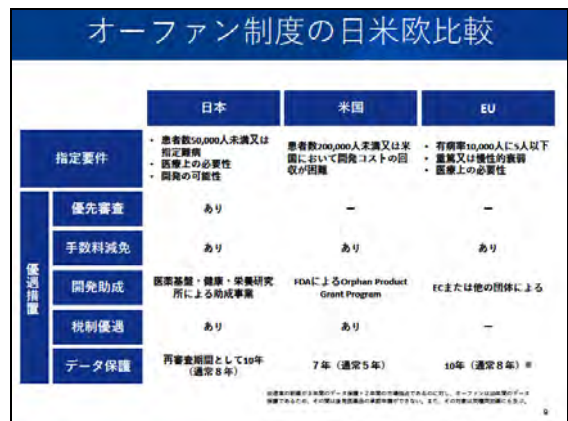


これまでに、オーファン指定のあり方、小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査のあり方、日本人データの必要性の整理、医薬品の製造方法に係る薬事審査等のあり方の4つのテーマが既に議論されて

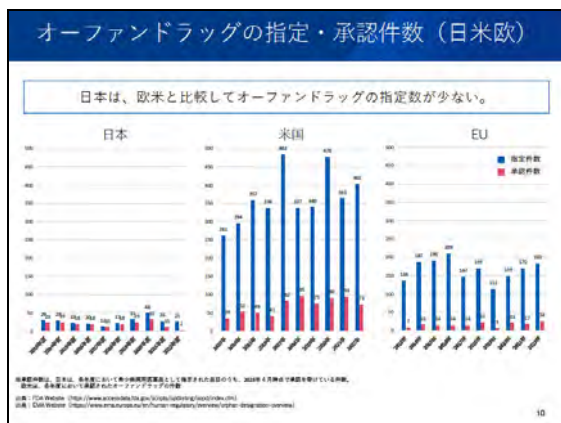
います。



1つ目の希少疾病用医薬品等指定制度の指定要件から順次説明させていただきます。オーファンの条件は、対象患者数が5万人以内であること、医療上の必要性（代替する適切な医薬品または治療方法がないこと）、開発の可能性（当該医薬品等を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること）といった指定の条件があります。



一方で、オーファン制度の日米欧の指定条件の比較では、かなり似ています。手数料減免もありますし、税制優遇は日米のみですがあります。データ保護についても日本10年、米国7年、EU10年となっており日本もそれなりに対応している状況です。また、日本だけが優先審査を加えています。



その一方で、オーファンドラッグの指定が少ないと言われてます。これを見てみると、明らかに日本の指定件数が少なく、米国・EUは指定の件数がものすごく多い。一方で指定されたといっても承認するかどうかは別問題だということが解ると思います。日本は、指定と承認がかなりパラレルになっていることが特徴です。

希少疾病用医薬品の指定要件の見直しについて

ドラッグ・ロスの懸念やその原因

- 近年、海外で承認されている医薬品が日本では開発に着手すらされない、「ドラッグ・ロス」が拡大しているとの指摘がある。
- この原因としては、日本の医薬品市場の縮小や創薬環境・事業制度等があると考えられ、課題の抽出が急務的に行われている。

オーファン指定が創薬に与える影響

- 希少疾病用医薬品の指定は、開発のインセンティブとなるものであるが、上記のような懸念から、この指定を拡大することをもってドラッグ・ロスの懸念が軽減されるものではない。
- 他方、創薬協のアンケート結果によると、希少疾病用医薬品に指定されなかったことにより開発計画に影響を受けた品目は、66品目中13品目あり、事業の継続に一定の影響を与えていると考えられる。
- また、特にベンチャー企業においては、投資の呼び込みに当たって希少疾病用医薬品の指定は大きな要素であると考えられている。
- このため、日本の創薬環境を改善し、多くの革新的な医薬品がより早期に医療現場へ届けられることに資するよう、希少疾病用医薬品の指定要件について、必要を見直しを行う動きが検討されている。
- なお、これらの方針に基づく具体的な取組については、今後、適時pOAにより示していくことを想定している。

「輪切り」の要件の明確化

医療上の必要性の要件の明確化

指定の早期化と取り消し要件の明確化

指定要件の見直しについて、製薬業界からは日本の希少疾病用医薬品の指定範囲は欧米と比べて狭く、日本における開発促進の妨げの要因になっていると指摘されています。製薬協のアンケート調査によると、86品目中13品目について指定されなかったことにより実際の開発に一定程度の影響があるということです。一方、特にベンチャーにおいては、投資の呼び込みに当たって希少疾病の指定は大きな要素であると言われています。

「輪切り」の要件の明確化、医療上の必要性の要件の明確化、指定の早期化と取り消し要件の明確化という3つについて検討しました。

「輪切り」の要件の明確化

主な課題

「輪切り」の要件は、特定の疾患の患者数に限定して、医学薬学上の明確な理由なしに、「重篤な」等の表現がある。ただし重篤さを追加することによって、患者数を5万人未満として計算することとされており、希少疾病用医薬品制度においては認められていない。

この解釈が厳格に運用され、本来、開発支援の対象となるべき疾患領域であるにもかかわらず、指定対象から外れている場合があるとの指摘がある。

（例）

- 希少疾患（治療法が限られる）が、軽微な疾患に限定して開発される場合がある。
- 対象疾患の患者数は5万人未満であるものの、医薬品による治療が必要となる患者数は5万人未満であると考えられる場合がある。

「輪切り」に該当するとされる場合がある

対応の方向性（案）

医学薬学上の妥当性の基準を明確化

- 左記に例示したような開発の進め方は、創薬開発においては必ずしも不適切なものではないと考えられる。
- また、仮に将来的にさらなる適応拡大が想定される場合であっても、まず直近の開発対象への開発が行われなければ将来的な拡大もされないことから、希少疾病用医薬品としての該当性は、企業が開発対象とする最小単位に対して検討する必要があると考えられる。
- このため、例えば、年齢層（小児を含む）、治療ライン、リスク分類、投薬の必要性等を含め、医学薬学上の検討に基づき、高いアンメットニーズがありつつも開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患に対して製造販売をしようとするのであれば、「輪切り」には該当しないことを明確化してはどうか。
- ただし、商業全体の患者数が5万人を大幅に超える場合は、適時に製薬協と協議し、適当な基準に照準し、適当な対応を行うものとする。

1つ目のいわゆる「輪切り」とは、明確な理由なしに、但し書きを追加して患者数を5万人未満にすることとされています。

医学薬学上の妥当性の基準を明確化するというところで、左記に例示したような開発の進め方は、創薬開発においては必ずしも不適切でないことを明確化しました。それから例えば年齢層、治療ライン、リスク分類、投薬の必要性等を含めて、高いアンメットニーズがありつつも開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患に対して製造販売をしようとする場合であれば、「輪切り」には該当しないということが検討会で議論されました。

医療上の必要性の要件の明確化

主な課題

「代替する適切な医薬品」の不明確さ

- 「代替する適切な医薬品」又は「代替方法がないこと」の範囲が不明確であるため、既承認薬があれば、その効果の程度によらず代替する適切な医薬品があると判断される場合がある。
- （例）
- 生命予後と重篤な副作用のある疾患で、承認されている医薬品で代替する必要があるが、代替方法がない場合で、当該疾患に対する新規作用機序の医薬品の開発が行われる場合がある。

「著しく高い」の不明確さ

- 既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性の範囲が不明確であるため、既承認薬と同等に評価した場合は試験の結果が示される場合がある。
- （例）
- 海外のガイドラインにおいては既承認薬は第二選択、新薬は第一選択となる場合がある。その場合、既承認薬は第一選択であるにもかかわらず、新薬が第二選択となる場合がある。
- 既承認薬と同等の効用性がある場合が示されている。新薬の既承認薬と同等の効用性がある場合が示されている。新薬の既承認薬と同等の効用性がある場合が示されている。

対応の方向性（案）

代替する適切な医薬品の範囲を明確化

- 既承認薬が全くない場合のみではなく、既承認薬による治療法がいずれも予後不良の場合など、充足性に乏しい治療法の開発が必要とされている場合も要件に該当すると考えられるのではないか。
- 医療環境・投与環境から既承認薬の投与が困難である患者が一定数存在すると考えられる場合も、要件に該当する可能性があるのではないか。
- また、既承認薬による治療法の充足性が低い場合には、当該疾患に対する新規作用機序であることや、治療法が著しく異なる場合や、安全性が著しく高い場合など、要件に該当する可能性があるのではないか。

既承認薬との比較の範囲を明確化

- 国際的に認められているガイドラインで治療法が優先的に高く評価されている場合には、要件に該当する可能性があるのではないか。
- 対照薬と直接比較した臨床試験の結果のみではなく、臨床データと既存の臨床試験の結果を併用して評価される場合には、要件に該当する可能性があるのではないか。
- 添付文書上の治療法の説明が明らかに異なる（例えば、既承認薬の添付文書に「著しく高い有効性がある」とある場合や、安全性プロファイルが明らかに異なる場合など）、安全性において優れている新薬性が高い場合には、要件に該当する可能性があるのではないか。

医療上の必要性の要件の明確化については、既承認薬が全くない場合のみでなく、既承認薬による治療法がいずれも予後不良の場合なども代替治療がないという要件に該当し、医療環境・投与環境から既承認薬の投与が困難である患者が一定数存在すると考えられる場合も要件に該当する場合があるのではないか。それから、既承認薬による治療法の充足性が低い場合には、当該疾患に対する新規作用機序であることや、非臨床データ等に基づき有用性が期待できることをもって、該当するのではないかという

「既存の医薬品等と比較して著しく高い有効性又は安全性について、比較されていなくても国際的に認められているガイドラインで治療選択肢の優先順位が高く位置付けられているとか、論文等の異なる試験の結果から著しく高い有効性等が期待される場合、安全性についても安全性プロファイルが明らかに異なる場合、著しく高い有効性又は安全性にあてはまるのではないかという議論がされました。

指定の早期化については、第2相試験が完了し、第3相試験の計画がPMDAと合意しているとか、第3相試験の結果が得られなければならないといった運用がありました。特にベンチャー企業では、希少疾病用医薬品に指定されていることをもって、投資を呼び込み、日本の臨床開発に着手可能となる場合があるため、承認申請に至るまでに実施する予定の臨床試験を示すとともに、少なくとも第1相試験を実施するために必要な非臨床試験については概ね完了している程度の段階であれば、要件を満たすとすべきとし、また、取り消し要件を明確化していくということの議論が行われました。

オーファンについて、日本だけが優先審査の対象になるという話をしましたが、オーファンに指定をすることイコール優先審査になると、どうしてもPMDAのリソースの限界が出てきます。そのためにはPMDAの体制強化をしなければならない。それまでの間は、オーファンの指定と優先審査を平行にしないということも考えています。

2つ目として小児用医薬品についてです。

小児用医薬品の開発促進ですが、欧米であれば小児用の開発を義務づけています。一方、日本において同様に義務化すれば、成人を含めて我が国の医薬

品開発が滞る可能性も指摘されています。欧米においても、実際には免除・猶予といった議論がかなり多くあります。それらを踏まえると企業判断で小児用の開発計画を策定し、PMDAが確認する仕組みを設けてはどうか、いわゆる任意の仕組みを求めているかどうかということです。それから開発優先度の明確化として、専門学会等の要望や評価を踏まえ、優先度の検討を行い、結果の公表についても検討したいと思っています。

日本人第1相試験の必要性について（概要）

【背景】

- 本年6月にとりまとめられた医薬品の適正・安定供給実現に向けた総合的に関する有識者検討会等では、「国際共同試験に参加するための日本人データの蓄積など、薬事承認制度における日本人データの必要性を整理すべきである」とされている。
- 近年、海外で承認されている医薬品が日本で試験に着手するされない（ドラッグ・ロス）状況が続いているとの指摘があり、その対策の一環として、本件について検討している。

【医薬品開発の現状と今後の流れ】

- 近年、製薬環境の変化に伴い、大手製薬企業であっても新薬シーズをベンチャー一歩の新興バイオ医薬品企業に依存する傾向が強まっている。
- 欧米の新興バイオ医薬品企業は、産業上の事情等から、開発の早期段階では、日本での開発を欧米と同時に行うことは少ないため、大手製薬企業が導入し以降（主に第3相試験終了後）に日本での開発を検討・着手するケースが増加している。

【日本人第1相試験の必要性】

- 現在、国際共同試験に日本が参加するにあたって、日本人での安全性に関するデータが十分にない場合は、日本人での第1相試験を実施する必要があるとされている。
- 一方、日本人第1相試験を実施するためには、一定の時間と費用を要することから、それによって第3相試験の開始が遅延したり、それを回避するために日本での開発を始めるケースがあるとの指摘がある。
- 治験における安全性の確保と、新薬の迅速な実用化を両立するため、国際共同試験実施前の日本人第1相試験の必要性に係る考え方を整理したい。

3つ目が日本人第1相試験の必要性についてです。皆さんご存知の通り、第3相試験で大規模な国際共同試験をやるわけでありますが、そこに日本が入るために日本人第1相試験を求めることが多かったが、結果的にこれが日本における治験（第3相試験）の遅延や、日本の開発不参加のおそれが増えてきているということです。

海外の規制状況（業界アンケート結果）

【国際共同試験に参加するために自国・地域でのP1試験を実施した件数（P1試験が健康成人対象のもの）】

国・地域（P1試験対象国）	MRCTに自国・地域で追加実施したP1試験数	国・地域で実施したSafety run試験数
US	30	2
EU	42	1
日本	60	62 (1)
中国	30	24 (4)
その他アジア	36	3

※韓国内のデータは韓国当局から提供されて実施した件数

（このうち、アジア地域でP1試験を実施したもののうち）

国・地域（P1試験対象国）	MRCTに自国・地域で追加実施したP1試験数	国・地域で実施したSafety run試験数
US	2	0
EU	8	0
日本	5	7
中国	3	3
その他アジア	0	0

出所：「医薬品・PMA」EPHAが実施した調査に基づいて2020年10月1日～10月31日のアンケート（対象：2020年10月1日以前にMRCTに参加した品目）結果より抜粋

海外の規制状況を見てみると、国際共同試験の件数とMRCT（Multi-Regional Clinical Trials）前に自国・地域で追加実施したP1試験数において、日本が多いことが見えます。

対応の方向性

- 国際共同試験開始前の日本人での第1相試験の実施に関する考え方については、平成19年通知のQA3を参照し、平成24年事例通知を補正するなど過去の通知等を適宜整理した上で、現時点の考え方を改めて通知してはどうか。
- 新たな通知においては、国際共同試験に参加する日本人被験者の安全性を確保するとともに、新たな医薬品の開発に日本が参加できなくなるによる不利益を最小化する観点から、次ページ以降の内容の記載事項を盛り込むこととはどうか。
- なお、これらは海外での臨床開発が先行した場合を想定したものであり、我が国の創薬力向上の観点からは、第1相試験の段階から日本も開発計画の議論及び臨床試験に参画することが望ましいというスタンスに変わりはしない。
- 海外ベンチャー等に対する情報発信やコミュニケーションのあり方については、本検討会における「我が国の薬事制度に関する海外への情報発信」に係る議論の際に、別途検討することとしてはどうか。

参考：「国際共同試験に関する基本的な考え方」（平成19年9月20日付「厚生労働省医薬品政策推進部通知」）（39）

3. 患者を対象とした国際共同試験を実施する場合に、その試験開始前に日本人での第1相試験や日本人での薬物動態情報は必要か？

国際共同試験で用いる用途・用量が日本人においても安全性と有効性の確保が目的で、予め確認しておく必要がある。そのためには、国際共同試験を開始する前に、少なくとも日本人の健康な被験者又は患者を対象とした治験の第1相試験による安全性や薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクと遜色ないことを確認しておくことが求められる。ただし、海外で実施された第1相試験の結果から日本人に与える安全性を判断することが可能な場合や臨床での状況から日本人と外国人における使用用量が同等と判断できる場合等においては、必ずしも国際共同試験開始前に第1相試験を実施する必要はない。なお、この場合においても薬物動態と臨床効果との相違等を日本人と外国人と比較検討しておくことが日本人に適切な用量を設定する上で有用であると考えること。また、国際共同試験の開始の時期に際しても患者の健康と安全性を確保することから、必要に応じ、国際共同試験の実施と並行して適切な臨床薬理試験を実施したり、国際共同試験の中で薬物動態と臨床効果との関連を検討するなどして、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる。

日本では平成19年の通知について、国際共同試験で用いる用法・用量が日本人においても安全性上特段の問題がないか、予め確認しておく必要があるというQ&Aがあります。これをもとに日本においてP1を実施しているという実態があります。これも廃止を検討した上で新たに通知を作ってはどうかという議論です。

新通知に記載する事項（案）1. 基本的考え方

1. 基本的考え方

- 一般に、国際共同試験開始前の第1相試験については、人種・民族や国・地域ごとに実施することが必須となるものではない。日本が国際共同試験に参加する前に利用可能なデータから日本人被験者の安全性・忍容性のリスクが説明でき許容・管理可能かを検討した上で必要と認められる場合を除き、原則として、日本人での第1相試験を追加実施する必要はない。
- 一方、国際共同試験を実施する医療機関に対してより詳細な情報提供を行う観点及び薬物動態等の有効性に影響を及ぼす内因性民族的要因の地域間差を考慮して次相以降の国際共同試験を適切に計画立案する観点からは、例えば第1相試験を国際共同試験として実施する場合には、日本がその第1相試験から参画するなど、可能な限り日本人における薬物動態等に関する情報を収集することが望ましい。
- このため、個別品目ごとに、医薬品のリスクの大きさ、民族的要因の影響の受けやすさ、医薬品の医療上の必要性、国際共同試験に参加しない場合の不利益等を踏まえたリスクベースの検討に基づき判断する必要がある。

通知の基本的なポイントについては概ね合意がなされた。原則として、日本人での第1相試験を追加実施する必要はないことを明確化する。一方でそうは言いながらも、日本が第1相試験から参画するなど、可能な限り日本人における薬物動態等に関する情報を収集することが望ましいというということです。

新通知に記載する事項（案）2. 個別品目における判断の考え方の例

2. 個別品目における判断の考え方の例

- オープンドラッグに該当するような新薬品目や小児用医薬品（成人開発の有無を問わない。）など、アンメットメディカルニーズが高く、日本での開発に、実施予定又は実施中の国際共同治験への参加が望ましいと考えられるものは、適切なインフォームドコンセントを得た上で、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。
- その他の品目においても、非臨床データや海外で先行する臨床試験における複数の人種での結果、開発の情報を含めた既存の知見、モデリング&シミュレーションに基づき、薬物動態や反応（安全性）が人種などの民族的要因の影響を受けやすいことが認められていない場合など、少なくとも日本人治験参加者の安全性が臨床的に許容・管理可能であると判断できる場合には、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。
- 一方、日本における患者数が多く、かつ、国際共同治験の実施まで日本人第1相試験を実施する時間的余裕が十分にある場合など、日本人第1相試験の実施可能性があると治験依頼者が判断した場合には、日本人第1相試験の実施を検討することが望ましい。ただし、既存の情報から日本人におけるリスクが外国人と同程度と認められる場合やヒトでの安全域が広い場合は、この限りではない。
- 例えば抗がん剤などであられるような、重篤な有害事象が高頻度で生じることが想定され、安全域の狭い医薬品であって、年齢層や適応によらず日本人での投与経験がない場合など安全性情報が限られている医薬品においては、日本人第1相試験の要否についてより慎重に判断する必要がある。

※ 上記のほか、治験依頼者によるリスクベースでの検討を行うため、日本人の安全性について考慮すべき要素について、これまでのPMDAの相談業務等に基づきリストアップすることとする。

具体的には、個別品目における判断の考え方の例として、オープンドラッグに該当する開発品目や小児用医薬品では、適切なインフォームドコンセントを得た上で、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できることを明確化する。それから日本人治験参加者の安全性が臨床的に許容・管理可能であると判断できる場合についても、日本人第1相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できると言うことを大前提に置く。一方で日本における患者数が多く、かつ、国際共同治験の実施まで日本人第1相試験を実施する時間的余裕が十分にある場合には、基本的には日本人第1相試験を実施することが望ましいというスタンスは変わらない。特に例えば抗がん剤についても安全性情報が限られている医薬品においては、日本人第1相試験の要否について、より慎重に判断するべきでないかということです。

新通知に記載する事項（案）3. その他

3. その他

- 日本人第1相試験の実施の有無にかかわらず、国際共同治験において日本人のPK/PDデータを収集するなどして、承認申請までの間に、PK/PDの国内外差の検討を行うことが重要である。
- 日本人第1相試験を実施しない場合には、治験依頼者は、国際共同治験において、必要に応じて日本人に対する安全確保を別途設定する。
- 日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保の適切性は、最終的には個別品目ごとに検討される必要があり、被験者の安全性を確保する観点からPMDAが必要と判断した場合には、治験計画に照らして調査又はそれに先立つ相談等において、PMDAが日本人第1相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保の変更等に係る指示又は助言を行う場合がある。

その他については、日本人第1相試験の実施の有無にかかわらず、国際共同治験において日本人のPK/PDデータを収集するなどして、承認申請までの間に、PK/PDの国内外差の検討を行うことが重要です。

以上、国際共同治験に入る前、日本人第1相試験は原則として必要がない。特にオープンには必要は

ない。一方で必要であるという例示も示しますし、国際共同治験においてはPK/PDはちゃんとやっていただきたいということを示しています。

以上がフェーズIについての考え方です。

医薬品の変更管理の手続きのあり方について（概要）

■ 概要

- 医薬品の製造についてグローバル化が進み、特定の製造所において製造された製品が、世界各国に向けて出荷されることが通常となってきている。
- 医薬品の製造方法等は、製薬で効率的な品質確保、安定供給等の観点から承認後製造販売業者、製造業者により随時見直しが行われるが、その変更内容に応じて、国・地域ごとの規制当局の審査等を受ける必要がある。
- このため、製造方法等の変更しようとする場合は、全ての出荷先の規制当局に対する必要があるが、欧米と比較して日本の変更手続は長時間を要することから、変更の承認が得るまでの間、日本向け製品の安定供給のための在庫確保等の負担となっているとの指摘を受けており、我が国における変更管理の手続きのあり方について検討したい。

※ なお、GMP審査は、全量・種類当該方向の負担が大きく、また、審査期間の短縮を図る要因になっているとの指摘があり、どのような場合に必要かなど別途検討を進めていく。

医薬品のグローバルでの製造の流れと変更管理のイメージ

続いて医薬品の変更管理の手続きのあり方についてです。医薬品の製造についてグローバル化が進み、変更した場合、その変更内容に応じて、国・地域ごとの規制当局の審査等を受ける必要があります。製造方法等を変更する場合は、全ての出荷先の規制当局に対する手続きを完了する必要があるが、欧米と比較して日本の変更手続は長時間を要するという指摘があります。

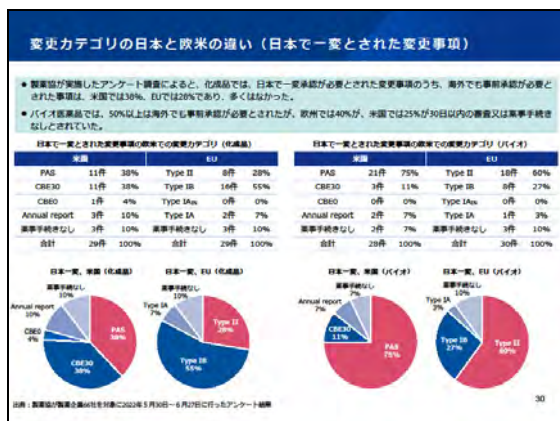
日米欧の変更管理の手続きの概要

● ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）において、製造方法等の変更管理における標準手続は3つに分けて例示されているが、日本では標準手続は2つのみ。また、各国規制当局の扱いも異なる。

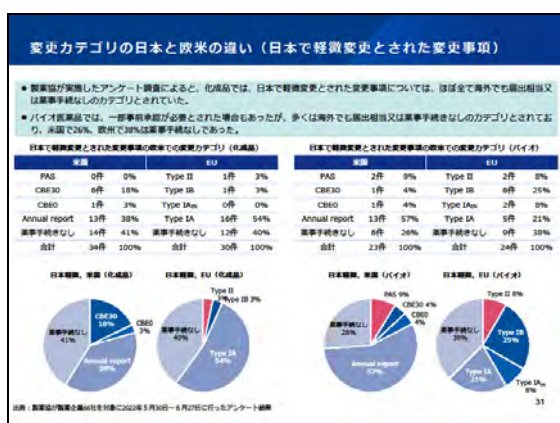
● なお、以下の表は、ICH Q12の分類に基づき3種類の分類を当てはめたものであり、実際の変更事項の分類が3種で一致するものではない。

ICH Q12の分類	米国	EU	日本
事前承認	PAS (Prior Approval Supplement) 変更前に事前承認	Type II Variation 変更前に事前承認	一部変更承認申請 変更前に事前承認
届出・中リスク	CBE30 変更計画を提出し、変更承認（届出から14日以内）から30日以内に承認がなければ変更可	Type IB Variation 変更計画を提出し、変更承認（届出から7日以内）から30日以内に承認がなければ変更可	軽微変更届出 変更後30日以内に届出 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可） 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可） 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可）
届出・低リスク	CBE0 変更計画を提出し、変更承認後に変更可	Type IA _{low} Variation 変更後、速やかに変更内容を提出。有効期限のフリードバックが30日以内になる。	軽微変更届出 変更後30日以内に届出 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可） 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可） 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可）
報告不要	Annual Report 変更事項を1年に1回届出	Type IA Variation 変更後30日以内に承認内容を提出し、承認後と併せて、毎半報告とすることが可能。	軽微変更届出 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可） 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可） 承認後は承認日から30日以内に承認がなければ変更可（ただし、承認後30日以内に承認がなければ変更可）

これは日米欧の変更管理の手続きのカテゴリであります。米国・EUそれぞれ事前承認のあるもの、届け出で良いものがあり、日本には中リスクに対応するカテゴリがありません。低リスクになると日本は軽微変更届出がある。一方で欧米ではアニュアルレポート、Type IA variationということで、日本には年に1回の報告制度がないというあたりが若干違うと思います。



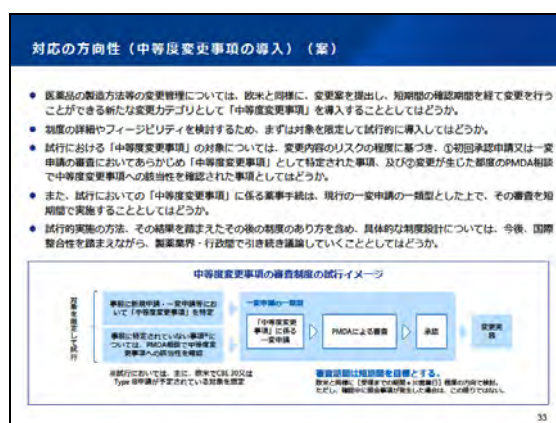
変更カテゴリの日本と欧米との違いを見てみると、右側がバイオで左が化成品ですが、日本が一変の場合において米国で一変相当のものが化成品では38%、一方、それ以外の届出程度のものが結構はいつている。欧州でも同じ。バイオに関しては日米両方かなり厳しく一変を見ており、一定程度日本と同じか若干日本の方が厳しめとデータ上はなっています。EUについてはそれがより顕著に見えている状況です。



日本で軽微変更された事例を見てみると、欧米でも同様な軽微的な変更手続きになっているのが良くわかります。バイオについても、一部は米国で厳しかったりするが軽微変更的になっている。



日欧米で事前承認に要する審査期間については、日本が長く、化成品、バイオ医薬品においても日本では長い傾向にありました。



対応の方法性について、新たなカテゴリとして「中等度変更事項」を導入してはどうか。そのために、対象を限定してフィージビリティについては試行的に導入してはどうか。初回申請又は一変申請の審査において、あらかじめ「中等度変更事項」として特定された事項と、変更が生じた都度のPMDA相談での中等度変更事項への該当性を確認された事項としてはどうか。まず試行的に中等度変更事項に係る薬事手続は、その審査期間を短くして柔軟に変えることではどうか。

対応の方向性（年次報告の導入）（案）

- 承認書上の製造方法等のうち、重要度の低い事項（現状、軽微変更の対象となっている事項を含む。）の記載については、例えば参考資料として位置付けるなどにより、年次報告とすることができる制度を導入してはどうか。
- 年次報告は、製造販売業者が希望により選択して利用できる位置付けとしてはどうか。（例えば、希望する場合は、あらかじめ承認書上で年次報告する旨をコミットメントするなどを実施）
- また、年次報告の内容の確認は、例えばPMDAの相談の枠組みを活用し、過去に提出された軽微変更の内容も含め確認し、その確認を記録とすることも視野に、検討を進めることとしてはどうか。
- 具体的な制度設計については、今後、製薬業界・行政間で議論していくこととしてはどうか。

年次報告制度のイメージ（一例）

年次報告の導入は、重要度の低い事項の記載については、例えば参考資料として位置付けるなどにより、年次報告とすることができる制度を導入してはどうか。製造販売業者が希望により選択して利用できる位置付けとしてはどうか。希望する場合はあらかじめ承認書上で年次報告する旨をコミットメントするなどしてはどうか。また、年次報告の内容の確認はPMDAの相談の枠組みを活用して確認することやってみてはどうかということです。

対応の方向性（承認書の記載事項のあり方について）（案）

- 中程度変更事項や年次報告の導入に伴い、承認書の製造方法等の記載事項についても、欧米との制度の違いも含めて検討していく必要がある。
- 製造方法等の記載事項については、従来、「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日付厚生労働省医薬品部第210001号厚生労働省医薬品部審理管理課長通知）において明示されてきた。本通知は、平成17年当時の日本の実情に合ったものであったものの、近年では、欧米での記載方法は必ずしも一致していないこともあり、例えば以下のような事項を含めて、様々な課題が発生している。
 - 製造工程のパラメータについて、目標値/設定値として一点で記載を請求していること（海外では幅記載が通常）。
 - 製造工程のうち、重要工程を特定し、記載させること。
 - 軽微変更に関する項目を、あらかじめ特定し、記載させること。
 - 製造工程間の製造物の移動について製造所ごとに標準を付すことにより特定する必要があること（保管製造所との移動を柔軟に行いにくい）。
- こうした課題については、これまで、以下のような議論の場で、製薬業界と行政との間で議論を行ってきた。
 - 承認書記載内容に関する検討の統一会議（厚労省、PMDA、製薬業界）
 - AMED研究開発医薬品等規制緩和・評価研究事業「先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究」（厚労省、国研院、PMDA、製薬業界）
- このため、中程度変更事項や年次報告の導入に伴う、承認書の製造方法等の記載事項のあり方については、2月10日付け通知を全面改正することを含め、試行的な実施の方法にはとられず、国際的に整合したリスクベースの変更管理が実現できるよう、引き続き製薬業界・行政間で議論を進めていくこととしてはどうか。

まとめになります。従来より、平成17年通知でしっかり例示してきました。当時は日本の実情にあった優れた内容であったものの、必ずしも現状に一致していないこともあり、以下のような事項を含めて、様々な課題が発生しております。そのために、2月10日付け通知を全面改正することを含め、国際的に整合したリスクベースの変更管理が実現出来るように、引き続き製薬業界・行政間で議論を進めていってはどうか。もちろん、これについては法改正等が必要になってくる場合もありますので、それも含めて検討していこうということです。

以上、4つのテーマについてお話をさせて頂きましたが、薬事関係について検討会で議論を行って、ま

だ具体的には通知発出をそれぞれやらなければならないと思いますが、できるものからどんどん通知を出していきたいと考えております。また、試行的なことも含めて、今後、業界の方々と議論を継続していかなければならないので、議論に参加していただきたいと思います。

リアルワールドデータの活用

リアルワールドデータの活用についてお話しします。

RWDの薬事行政への活用について

実臨床での各種データの活用による革新的医薬品の早期実用化

- 現状と課題**
 - ① 難病や希少疾病の医薬品開発は、被験者の数が限られているため、比較対照試験などの多くの患者の参加が必要となる臨床試験を実施することが難しく、それが開発の妨げの一因となっている。
 - ② 欧米では、難病等患者のこれまでの臨床成績など、実臨床における各種データ（リアルワールドデータ）を活用した効率的な臨床試験を行い、医薬品の実用化の促進を図っている。我が国では活用方法が未整備。
- 対策**
 - ① 国内にも既に国立高度専門医療研究センターの疾患登録システムやPMDA（医薬品医療機器総合機構）の医療情報データベース（MID-NET）等のリアルワールドデータのDBを構築中である。
 - ② これらのデータを製薬企業が適切に活用できれば、長期・高コストの比較対照試験に代えて、少数の被験者による短期間・低コストの臨床試験で、必要な評価が可能となる。
- 期待される効果**
 - ① 難病や希少疾病の医薬品開発は、被験者の数が限られているため、比較対照試験などの多くの患者の参加が必要となる臨床試験を実施することが難しく、それが開発の妨げの一因となっている。
 - ② 欧米では、難病等患者のこれまでの臨床成績など、実臨床における各種データ（リアルワールドデータ）を活用した効率的な臨床試験を行い、医薬品の実用化の促進を図っている。我が国では活用方法が未整備。

革新的医薬品早期実用化の実現

リアルワールドデータの活用をやっていかなければならない。ガイドラインを策定し、リアルワールドデータを使って効率的・効果的な開発を進めるべきでないかということです。

レジストリ・データベースに関する相談（令和5年3月末時点）	
相談の種別	内容
レジストリ活用相談 （医薬品・再生医療等製品（医薬機器）） ＜有効性保証担当部署＞【実用件数：13件】	医薬品等の承認申請又は使用成績評価申請への利用を前提とした計画の考案方及びその承認レジストリ活用上及び有効性確保のための一般的な考え方に関する相談を実施 ●主に「 アカデミア 」（レジストリ保有者）が対象
レジストリ活用計画相談 （医薬品・再生医療等製品（医薬機器）） ＜審査担当部署＞【実用件数：3件】**	医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリ活用計画に基づき有効性の評価を実施 ●主に 企業 が対象
レジストリ有効性評価相談 （医薬品・再生医療等製品（医薬機器）） ＜有効性保証担当部署＞【実用件数：13件】	レジストリ活用した承認申請又は再審査申請を予定している医薬品等の個別品目について、申請書又は製造販売申請書等にそのレジストリ活用計画に基づき有効性の評価を実施 ●主に 企業 が対象
データベース活用相談 （医薬品） ＜有効性保証担当部署＞【実用件数：2件】	医薬品の承認申請又は再審査申請に活用される可能性のあるデータベースについて、データベース利用を前提とした計画の考案方、また、その際のデータベースの向上及び有効性確保のための一般的な考え方について相談を実施 ●主に 企業 が対象
データベース有効性評価相談 （医薬品） ＜有効性保証担当部署＞【実用件数：4件】	医薬品承認データベースを活用した医薬品の承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、審査官の開始前にデータベースの有効性評価の考案方に対する相談又は申請前に当該データベースの有効性に関する確認を実施 ●主に 企業 が対象
疫学調査相談（医薬品） ＜審査担当部署＞【実用件数：45件】	医薬品の再審査申請（併用試験等後調査等）について、調査計画や手続等に關して相談及び指導を実施 ●主に 製薬企業 が対象

※医療機器については「医療機器臨床試験審査市町村」等の中で対応。
（令和5年3月末現在、26件実施）
※医薬品については他の有効性評価の中でも内容について対応。
（令和5年3月末現在、24件実施）

42

第9回がん薬物療法学会 第2期 がん治療55巻（2022年）

評価資料にレジストリを含めた品目

医薬品：トラスツズマブ（遺伝子組換え）とヘルツズマブ（遺伝子組換え）との併用
効能・効果：がん化学療法後に増悪したHER2 陽性の治癒切除不能進行・再発
の結節・直腸癌

承認：2022年3月28日

品目 試験名	登録例数	参加例数	用法・用量 の相違	主な 特長
評価 品目 TRIUMPH （国内Ⅱ相試験）	＜TRA*PER 群＞ 30 腫瘍縮小検査陽性集団 27 血漿抗体検査陽性集団 25	29.0%（8/27例） 28.0%（7/25例）	TRA* 及び PER* を Q3W で腫瘍内投与	有効性 安全性
	＜SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群＞ 6**	0%（0/5**例）	主治医により選択 された治療	
	＜SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群＞ 14	0%（0/14**例）		
参考				

*1：初回 6mg/kg、2 回目以降 6mg/kg Q3W で腫瘍内投与、*2：初回240mg、2 回目以降420mg Q3W で腫瘍内投与、

*3：本人の意思により同意が得られず参加できなかった、*4：最終総合的な評価が可能であった試験群

TRA*トラスツズマブ（遺伝子組換え）、PER*ヘルツズマブ（遺伝子組換え）

5

44

まだ日本では1つであります、評価資料にレジストリを含めた品目ということで、トラスツズマブとヘルツズマブの併用についてスクラムジャパンのデータをリファレンスに使ったという事例が出てきている。こういったものをどんどん増やして行こうということで、ぜひ議論をさせていただきたいと思っています。

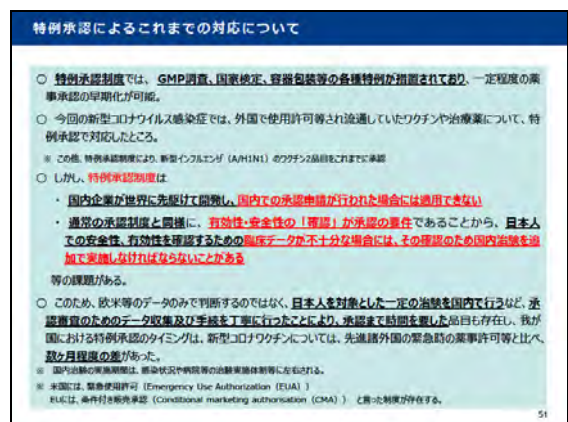
令和4年の薬機法改正内容 （緊急承認関係）	
厚生労働省	

令和4年の薬機法改正の緊急承認関係を簡単に説明いたします。



50

コロナのワクチンについて、欧米に比べて承認が遅れたと言う意見がありました。



51

現行の特例承認制度は、国内企業が世界に先駆けて開発して国内での承認申請が行われた場合に適用できない。通常の承認制度と同様に、有効性・安全性の「確認」が承認要件であることで、日本人の臨床データが不十分な場合には、その確認のため国内試験を追加で実施する必要があります。

緊急時の新たな薬事承認制度（骨子）	
※ 12月22日（水）に、「緊急医薬品品質評価部会」を開催し、以下の骨子ととりまとめ	
（1）発動の要件 ○ 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾患のまん延その他の健康被害の拡大を防止するために緊急に使用されることが必要な医薬品等であり、他に代替手段が存在しないこと ※ 緊急時の発生等、状況の変化があれば、承認の期間前であっても承認内容の変更や取り直し等を実施	
（2）適用の基準 ○ 有効性：確認 ○ 安全性：確認 ・ 安全性は、通常の薬事承認と同水準で確認されることを前提 ・ 有効性は、医薬品品質評価部会の性質等に照した判断が必要だが、例えば、緊急時に限らず、経時的臨床試験が完了していない場合でも、入手可能な臨床試験の結果から、有効性が確認されれば、承認可能	
（3）条件・期間 ○ 承認に当たっては期間を付与し、期間内に改めて有効性等の確認を求める。必要に応じて期間の延長が可能 ※ 承認の要件として想定している医薬品のプラットフォームは、概ね3年以内で承認（スピード承認の新規インフルエンザ）※ 承認による承認後の経時的臨床試験の準備と実施（第1年）、データ解析等（第1年）は、概ね2年以内には完了する見込み ○ 有効性等が確認されなければ、承認を取り消す ※ 承認は承認された試験（検証計画）に基づき、日本人データ等）やリアルワールドデータ等により確認 ○ 必要な条件を付与（有効性等に関するデータの収集、医師等に必要の指導等）	
（4）市販後の対応 ○ 高頻度な審判会の開催等により、専門家の評価も踏まえつつ、より十分な安全対策を徹底 ○ 安全性について確認することを前提とするため、医薬品副作用救済制度等の対象とし、健康被害を救済	
（5）その他 ○ GMP調査、国家検定、容器包装等の記載事項の各種特例を措置 ○ 既承認の医薬品と有効成分等が明らかに異なる場合には、薬事・食品衛生審議会から意見を聴取	

52

緊急承認の発動の要件は国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾患のまん延その他の健康被害の拡大を防止する、他に代替手段が存在

しないことであります。有効性は推定、安全性は確認ということで、期限を付与して、承認をする。このような緊急承認制度を設けているということです。

薬事承認制度の比較

承認類型	医薬品の性質に応じた承認の手段		緊急時の迅速な承認	
	通常承認	緊急承認	特例承認	緊急承認
対象の医薬品	全ての医薬品	希少性医薬品、先端医薬品又は特許期間満了後の医薬品	特例承認	全ての医薬品
承認要件	有効性・安全性・品質の確立	有効性・安全性・品質の確立	有効性・安全性・品質の確立	有効性・安全性・品質の確立
承認時期	承認後	承認後	承認前	承認前

※ 米国においては、緊急時の制度として、緊急使用許可（EUA-Emergency Use Authorization）が存在する。

薬事承認制度の比較では、先ほどの特例承認があって緊急承認ができた。それ以外についても、条件付き承認、再生医療等製品、条件・期限付き承認などさまざまなものが出来上がってきている。

等により、専門家の評価も踏まえつつ、安全対策を実施する。RMPの計画をしっかりと策定して実施していく。かつ、審議会の高頻度の開催により専門家の評価も踏まえつつ、安全対策を実施していく。それにリアルワールドデータを活用していくということをやコーバについては行っています。

最近の新医薬品等の審査行政の動向

- 全例調査の目標症例数到達後の症例登録
- 再審査・再評価等に係らない製造販売後臨床試験
- 最適用推進ガイドラインの簡略化
- 臨床研究で得られた情報の薬事申請への活用
- 申請・届出等のオンライン化

塩野義製薬の経口薬「ソコーバ錠」（緊急承認）について

成分名 エンタドール、フルメル（商品名：ソコーバ錠125mg） 開発企業 塩野義製薬

用途・効果 SARS-CoV-2による感染症 用途・効果 経口・経腸作用

対象患者 軽症～中等症の患者

用法・用量 1日1回、5日間、経口投与

承認日/期間 令和4年11月22日/期間：1年

申請・審議経緯

2022年 2月22日 承認申請（緊急承認申請）

5月10日 薬事承認（緊急承認）

6月22日 薬事承認（緊急承認）

7月22日 薬事承認（緊急承認）

9月22日 承認後、第2相臨床試験の結果、併用療法に関する主要評価項目を達成したと発表。

11月22日 薬事承認（緊急承認）

2023年 6月8日 承認後、第2相臨床試験の結果、併用療法に関する主要評価項目を達成したと発表。

ゾコーバは既に緊急承認の第1例ということで承認されている。

緊急承認された医薬品（ゾコーバ錠）の市販後安全対策

高頻度な審議会の開催等により、専門家の評価も踏まえつつ、安全対策を実施

緊急承認された医薬品等の市販後安全対策については、「緊急時の薬事承認の在り方等に関するとりまとめ」（令和3年12月27日厚生労働省医薬品医療機器安全対策部会）において、以下の対応を行うこととされている。

① 緊急承認された医薬品、医療機器等の特性に応じたリスク管理計画等において、安全性監視計画等を設定し、リスク最小化計画を設定。

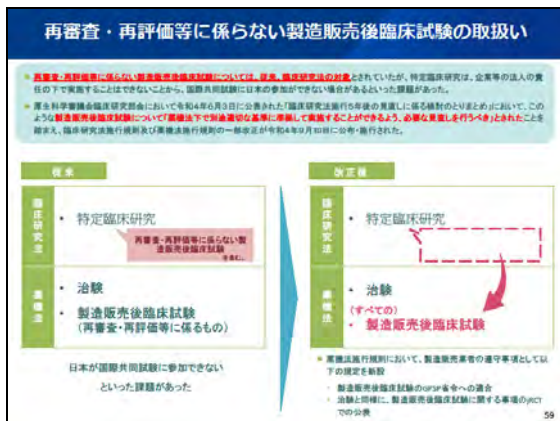
② 高頻度な審議会の開催等により、専門家の評価も踏まえつつ、安全対策を実施。

③ これまでの個別事例の因果関係評価に基づいた安全対策に加え、リアルワールドデータの活用や、集積する事例を統計的に解析した上での安全対策の実施。

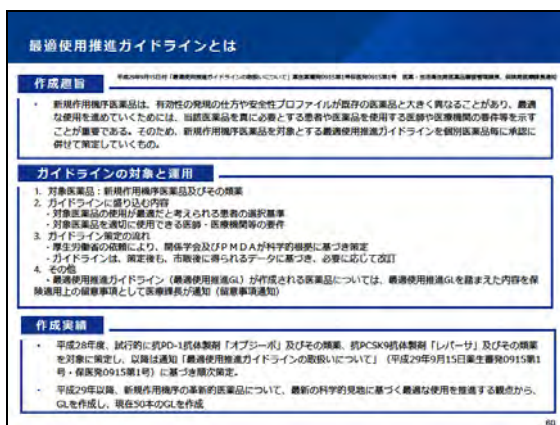
④ 緊急承認された医薬品については、高頻度に専門家の評価を行い、必要に応じて安全対策計画を講ずることとされていること。ゾコーバ錠については、安全対策計画において、1月1日を起点として副作用の発生状況を踏まえ、必要に応じて薬事承認の専門家等と協議し、副作用等報告の状況を確認することとされた（令和4年度第3回医薬品等安全対策部会（令和4年12月1日開催）、以下「第3回部会」という。）。 55

その安全対策については、高頻度な審議会の開催

1つ目は全例調査の目標症例数到達後の症例登録を不要にするということで、全例調査においては、目標を達成した後、調査票の作成は行う必要はないが、症例登録は継続することとされていた。これらについて、運用状況等を踏まえ、目標症例数に到達した後の症例登録を不要とすることとした。一方で、機構又は厚生労働省からなんらかの指示があった場合には、速やかに対応できるよう、あらかじめ医療機関との取り決めや社内体制を整備しておくことを求めている。これについては、必要な追加の調査や安全対策が行えるよう、体制を整えておく意味であり、従来のGVP等に基づく体制を超えて何か具体的な体制構築を求めるものではありませんが、少なくともすぐに動ける体制を準備してください。

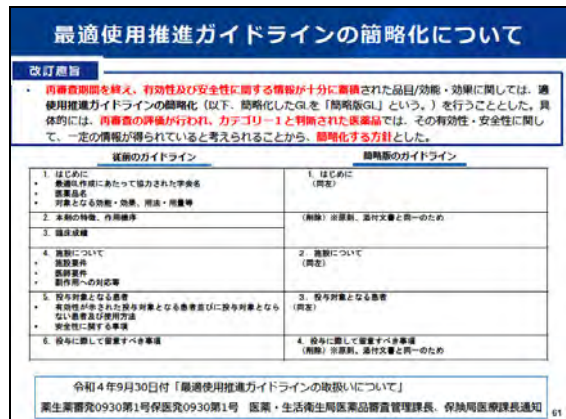


再審査・再評価等に係らない製造販売後臨床試験の取扱いについては、従来、臨床研究法の対象とされていたが、特定臨床研究は、企業等の法人の責任の下で実施することはできないことから、国際共同試験に日本が参加できない場合があると指摘されていました。厚生科学審議会臨床研究部会において公表された「臨床研究法施工5年後の見直しに係る検討のとりまとめ」において、このような製造販売後臨床試験について「薬機法下で別途適切な基準に準拠して実施することができるよう、必要な見直しを行うべき」という意見があったことを踏まえて、特定臨床研究の中にあったものが、薬機法においては、すべての製造販売後臨床試験を位置付けたものです。これによって企業主導のものもできるということがあります。

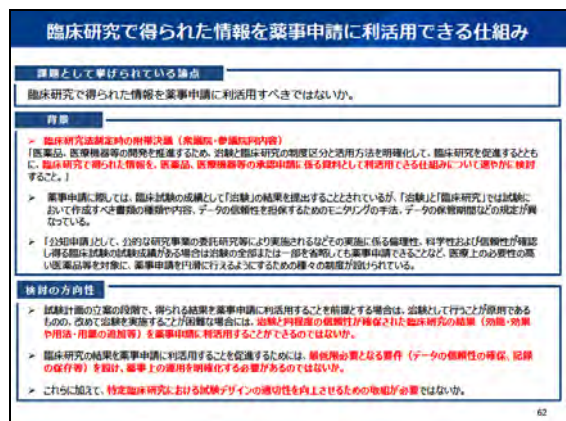


最適使用ガイドラインについては、ここに書いてありますように、非常に新しい医薬品については、最適使用を進めていくために、当該医薬品を真に必要なとする患者や医薬品を使用する医師や医療機関の要件等を示すことが重要ということで10年程前から作り始めました。最適使用推進ガイドラインが作成される医薬品については、最適使用推進GLを踏まえ

た内容を保険適用上の留意事項として保険局医療課長が通知を出しています。



それについて、再審査期間を終えて、安全性・有効性に関する情報が十分に蓄積された品目について、また再審査の評価が行われ、カテゴリー1と判断された医薬品については、簡略化する方針であり、簡略するようなガイドラインを通知しています。



臨床研究で得られた情報を薬事申請に活用できる仕組みは、臨床研究法制定時の附帯決議において、臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として活用できる仕組みについて速やかに検討することとご指摘をいただいております。検討の方向性については、ここに書いてありますように、治験と同程度の信頼性が確保された臨床研究の結果を薬事申請に活用することができるのではないか、最低限必要となる要件を設けて、薬事上の運用を明確化する必要があるのではないか、特定臨床研究における試験デザインの適切性を向上させるための取組が必要でないかというご指摘をいただいております。

特定臨床研究を薬事申請に利活用する場合の留意点・考え方

● 試験計画立案の段階で、得られた結果を薬事申請に利活用する場合とは異なるとして行うことが原則であるものの、改めて試験を実施することが困難な場合には、試験と同程度の信頼性の確保と臨床研究結果を薬事申請に利活用する仕組みが必要。

→ 求められる信頼性の水準を踏まえ試験計画については、薬事申請に付添する必要がある。

● 実際に特定臨床研究で得られた試験成績を薬事申請に利用する場合の留意点・考え方について、令和4年3月にその一例を示した。

● その他、本課題にかかわる令和4年度厚生労働科学特別研究事業の経路報告書報告書付添の留意点・考え方を参照したい。

信頼性の水準

- 申請申請における臨床研究の信頼性を客観的に評価した上で求められる信頼性の水準が判断される。
- 信頼性評価は、試験計画の妥当性、試験実施の信頼性の確保と臨床研究結果を薬事申請に利活用する仕組みが必要。
- 信頼性は研究責任医師との間で適合性評価に関する能力評価を継続して行うことが重要。

資料作成過程の適切性

- 研究責任医師が研究計画からデータ生成までの作業、資料生成及び臨床研究結果の作成までの過程の適切性を客観的に評価することが必要。
- また、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手続の適切性及びデータの信頼性を確保できる。

監査員の品質管理

- 研究責任医師が医薬品品質管理の適切性を説明できる。
- 監査の実施主体が独立した第三者による実施であることを研究責任医師が適切に説明できる（例えば、当該特定臨床研究から独立していることが確認できる臨床研究や医療機関の研究支援部門が実施等）。

適切な患者保護

- 研究責任医師が申請書による試験データの利活用が可能となるような適切な患者保護を行っていること。

その他の留意点

- 承認申請における利活用の可否は、信頼性の確保、特許臨床研究で得られた試験成績の適切な利用と臨床研究結果の適切な利活用を前提とする。結果的に判断される。

特定臨床研究を薬事申請に利活用する場合の留意点・考え方についてです。詳細は省きますけれども、ここに信頼性の水準を書いています。資料作成過程の適切性、医薬品の品質確保、副作用情報の収集、モニタリング・監査、それから患者の同意、利活用の可否をまとめています。

これについて令和5年に通知を出していますが、ポイントは研究責任医師がしっかりと把握をするということだと思いますし、しっかりと被験者の保護をするのだということだと思います。そういった留意点、考え方を示しています。

新たな事務連絡の発出

事務連絡
令和5年8月31日

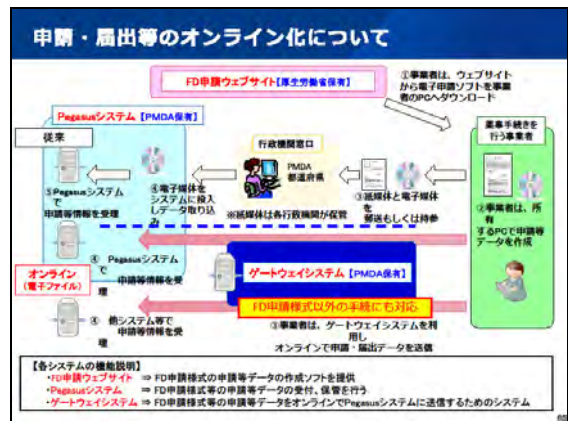
全薬協対薬物監査課（局） 御中

厚生労働省医政・生物製品課医薬品審査管理課

前記臨床研究で得られた試験成績を薬事申請に利活用する場合の留意点・考え方について

臨床研究法（平成29年法律第16号）の施行期における附帯決議の一つとして「医薬品、医療機器等の開発と推進するため、治験と臨床研究の相互連携と活用方法を明確化し、臨床研究を促進するとともに、臨床研究で得られたデータを、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること」が求められています。また、前記臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方について、

この通知を出しました。



それから申請・届出等のオンライン化について、一生懸命進めていますので、ぜひこれからもオンライン化を前提として対応をお願いします。

申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について（四課長通知）

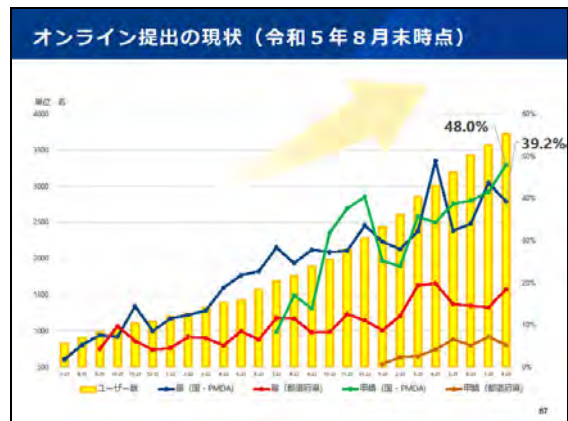
通知の趣旨

申請書等のオンライン提出について、「デジタル手続法」に基づき定義や手続方法等について通知で定めている。主な内容は以下の通り。

- オンライン提出は「ゲートウェイシステム」を利用して申請書等のデータを提出することで行う。システムは24時間365日利用可能。（※メンテナンス時間を除く）
- オンライン提出では、必要なデータを登録し、提出ボタンを押した時が行政機関への「到達」となる。（ただし、届書等における形式不備等は補正の対象となる）
- オンライン提出を利用するユーザーは「電子証明書」が必要。
- FD申請制度の対象である申請書等に加え、信頼性調査等のFD申請制度の対象外の様式・手続にも対応。
- オンライン提出した場合には、別途紙での申請書等の本体や添付書類の提出は原則不要。ただし許可証や承認書の証書通知原本の返納が必要。
- 申請書等をオンライン提出した場合、従来の「受付印を押印した控えに代えて「受付票」が発行され、各種行政手続に使用できる。
- 詳細なファイルの作成・提出方法は各手続ごとに別添として整理。

※その他、令和3年8月31日付け事務連絡（Q&A）や、機関の関係通知等も参照のこと。

4課長通知の申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について、ゲートウェイシステムを利用して24時間365日利用可能であります。提出ボタンを押した時が行政機関への到達ということであり、それ以外にも別途紙で申請書等の本体や添付書類の提出は原則不要です。また、収入印紙については、まだ紙ですが、それ以外はかなり電子化されています。



オンライン提出を始めるにあたり

FD申請サイト

申請ソフト等を公開している(FD申請サイト)で、オンライン提出についても情報提供を行っています。
<https://web.fds-hinsei.mhlw.go.jp/notice/onlineSubmission.html>

ユーザー登録から電子ファイルの提出、照会・差換えへの対応まで、動画で操作方法を解説。
 ※動画には操作に必要な部分を参照できるようチャプターを設定、詳細は目次も用意。

ヘルプデスク

オンライン提出に関するユーザー登録やシステム操作をサポートする専用のヘルプデスクを設置。
 お問い合わせは「ゲートウェイシステム」内の問い合わせ機能を利用するか、以下のメールアドレスまで。
 メールアドレス: ols_help@pmda.go.jp

電子化についてはかなり増えております。皆さんからいろいろなご要望をいただいて、本当に何とかしたいと思っているのですが、どうしてもシステムの改修には時間とお金がかかります。皆さんのご要望に答えて、オンラインをどんどんと進めていきたいという気持ちは十二分に持っておりますが、どうしても一定程度時間がかかります。申し訳ありませんが、ご理解いただいて、ご利用いただければ我々としても進めてまいります。

国際関係

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

最後に国際関係についてです。

主導的な薬事規制国際調和の推進

I アジア医薬品・医療機器規制調和とグランドデザイン・同実行戦略

○「アジア医薬品・医療機器」を具体化し、**最低基準が一歩上り、規制調和及び互換性を実現**に取組む。
 ・アジア諸国における、規制制度や市場環境の差を考慮し、最低基準を共通化し、互換性を実現。
 ・アジア諸国の規制制度に準拠し、互換性のある市場の構築により、医薬品・医療機器等への迅速なアクセスを可能にする。

II アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター(平成28年4月:PMDAに設置)

○アジア諸国と規制調和を推進し、互換性を実現。アジア諸国と規制調和を推進し、互換性を実現。
 ○アジア諸国と規制調和を推進し、互換性を実現。アジア諸国と規制調和を推進し、互換性を実現。

III 主要な国際会議

○第12回薬事規制調和・ICMRA会合(029.10.23-26 京都)：日・米・欧・中など23か国・地域の薬事規制当局のトップ参加のもと、再生医療等製品の国際規制調和と「リアルワールドデータ」に関する推進等を合意。現在の協議基礎を確立。
 アジアネットワーク会合を設立(※アジア各国の薬事規制当局トップによる会合)。
 ※第1回アジアネットワーク会合(05.4.19 東京開催)では、各国のCOVID-19パンデミック時及びポストパンデミックを見込んで薬事規制の調整が求められた。

○ICH(医薬品規制調和国際会議)：04.11.12-16 川崎、05.6.10-13(バンクーバー)：日・米・欧などの規制当局・産業界協会で薬事規制調和のためのガイドラインを作成・調和。

○国際シンポジウム等：インド・韓国・台湾・タイ・ブラジル・ベトナム・マレーシア等の規制当局と協議し、官民協力の公開シンポジウム・官民官会合を通じ、規制調和・規制協力を促進(※3回程度の開催。場所は日本・相手国で交互(原則))。

これも主導的な薬事規制国際調和の推進というこ

とで、アジアトレーニングセンターや国際会議をいろんなところでやっております。

アジア地域における医薬品・医療機器等の規制調和

アジア地域における医薬品・医療機器等の規制調和の現状と今後の展望。

アジア地域における規制調和の現状

1. 規制調和の現状
 2. 規制調和の展望
 3. 規制調和の展望

規制調和の現状と展望を詳しく説明しています。

規制調和もいくつかあります。

アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター 開催実績

2016～2022年度に合計85回のセミナーを開催、87の国/地域及びWHOからのべ2,570人(うちアジア諸国から2,210人)の規制当局担当者が参加

2022年度開催実績

No.	セミナーの開催内容	開催時期	開催場所	参加人数
1	品質管理(ハーパー・デザイン)	2022年5月21～22日	オンライン開催	37名/地域から25名が参加
2	小児医薬品の審査*	2022年5月11～15日	オンライン開催	31名/地域から20名が参加
3	医薬品の適切な申請及び審査手続き	2022年5月11日	オンライン開催	8名/地域から4名が参加
4	GMP監査	2022年10月25～26日	オンライン開催	39名/地域から25名が参加
5	医薬品の審査、安全対策等*	2022年11月14～15日	オンライン開催	37名/地域から25名が参加
6	医薬品の審査、安全対策等	2022年11月28～30日	オンライン開催	35名/地域から21名が参加
7	医薬品の審査、安全対策等	2022年12月6～8日	オンライン開催	36名/地域から25名が参加
8	医薬品の国際共同試験**	2022年11月16～19日	オンライン開催	33名/地域から27名が参加
9	医薬品安全性監視(ファーマコビジランス)**	2022年11月8～9日	オンライン開催	36名/地域から21名が参加

(特定国向けセミナー)

No.	セミナーの開催内容	開催時期	開催場所	参加人数
1	医薬品のリスク管理計画	2022年5月24～25日	ASEAN FPO向けオンライン開催	10名/地域から8名が参加
2	医薬品の適切な申請及び審査手続き	2022年6月22日	インドCDSO向けオンライン開催	40名
3	医薬品の審査、安全対策等	2022年7月13～15日	USFDA職員向けオンライン開催	7名/地域から8名が参加
4	OCIP審査	2022年9月14～16日	「マレーシアNMPA向け」ハイブリッド開催	2名
5	ヒト細胞培養試験	2022年9月26～30日	「マレーシアNMPA向け」東京	2名
6	COVID-19ワクチン審査	2022年10月24日	インドネシアFDA向けハイブリッド開催	30名
7	医薬品の審査、安全対策等	2022年10月28日	ASEAN加盟国向けオンライン開催	36名/地域から25名が参加
8	医薬品安全性監視(ファーマコビジランス)	2022年11月21日	「マレーシアNMPA向け」オンライン開催	53名
9	医薬品安全性監視(ファーマコビジランス)	2022年11月21日	「マレーシアNMPA向け」オンライン開催	53名
10	OCIP審査	2022年11月22日	「マレーシアNMPA向け」オンライン開催	53名
11	CMA審査	2022年11月9日	インドネシアFDA向けオンライン開催	122名

*1. ICH Q10の導入、*2. APAC-GMP-PPC GMP workshop として実施、*3. 国又は地域から参加した者の数

アジアトレセンの開催実績もさまざまなものがあります。

ICH (医薬品規制調和国際会議)

ICH改革とメンバーの拡大

- ◆1990年に日米欧の規制当局・産業界が創設、2014年にカナダ、スイス当局が参加
- ◆2015年にICH改革が行われ、各国の規制当局、国際的な業界団体に門戸拡大(メンバーの増加)
- ◆2017年から新たにMC(管理委員会)拡大、2021年選挙で、中国、韓国、ブラジル規制当局がMC選出(任期3年)

※ 新規メンバーによるICHガイドラインの実施が課題
 (メンバー参加国はQ1(安定性試験)、Q2(GMP)、Q3(純度の調和、試験法)の分野で実施済み)

→ 実施状況のモニタリングとトレーニング提供により、実施を促進していく

○ICHガイドラインの作成状況(主なもの)
 [2023年6月総会までに採択]

- ◆M7(R2)：「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」及びその補遺(2023年4月)
- ◆S12：「遺伝子治療製品の非臨床生体内分布の考え方」(2023年3月)
- ◆Q9(R1)：「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(2023年1月)
- ◆E2B(R3)：「個別症例安全性報告の電子的伝送に関する質疑応答集(Q&A)」(2023年1月)

ICHについても、かなり拡大されてきています。ICHがメインになって、このような三極だったのがかなり拡大してきていますし、ICHの議論が重要視されていると思っております。

国際関係でいうと来年度の予算の概算要求の中に

いくつか入っていて、アジアトレセンの関係で言えば、タイを念頭に置いて、PMDAの支所的なものを設けるということ。それからPMDAのワシントンD.C.のFDAの近くのところに支所的なものを設ける予算を要求しています。予算要求の段階でどうなるか分かりませんが、我々としては先ほどの検討会の最初のほうに申し上げましたとおり、一番最初の「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者会議」の報告書の中に、PMDAによる英語での情報発信、相談などの取り組みを進めるべきと記載されていますし、我々としては、海外で日本の規制というのを明確に説明して、日本での開発、できれば日本のシーズを使っていただきたいと思いますし、日本でどんどん開発していただきたいと思います。特にアジアも注視して行って、アジアの国際共同治験も含めてどんどん進めて行きたいということを我々考えております。



**厚生労働省**
Ministry of Health, Labour and Welfare
ひと、くらし、未来のために

より良い製品をより早く医療現場に届けるために、市販前と市販後の一貫した有効性・安全性の確保が重要です。

ご清聴ありがとうございました。

Kiyohito Nakai, Ph.D.
Director, Pharmaceutical Evaluation Division
Pharmaceutical Safety Bureau
Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

ドラッグラグ・ロスと先ほど申し上げましたが、そういった中で、日本がきちんと創薬のできる国があるので、薬事規制としても有効性・安全性を確保しつつ、日本の開発が進むようなことも、ぜひ考えていきたいと思っています。電子化やリアルワールドデータを利用についていろいろ問題がありますが、ひとつひとつみなさんと議論して、解決して行きたいと考えております。

以上です。

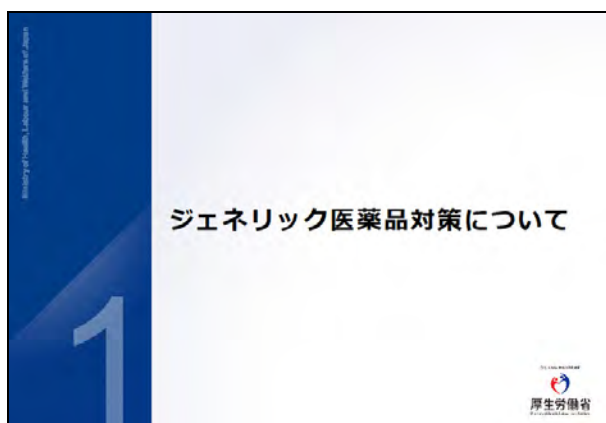
どうもありがとうございました。

2. 後発医薬品、一般用医薬品等審査業務について

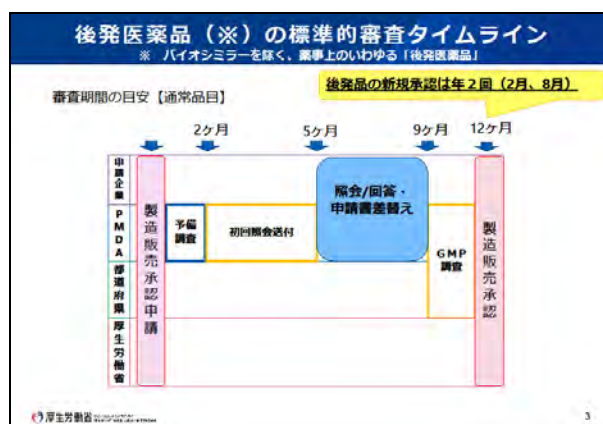
医薬品審査管理課



「後発医薬品、一般用医薬品等審査業務」についてご説明します。



まずはジェネリック医薬品対策についてご説明いたします。

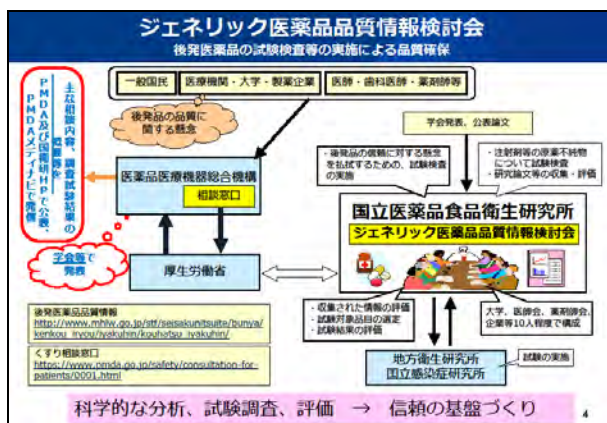


後発医薬品の標準的な審査タイムラインについてです。

本年3月に認可されたPMDAの第4期中期計画において、新規品目については令和5年度までに行政側審査期間（60%タイル値）として10か月、通常の一変品目については令和5年度までに総審査期間（53%タイル値）で10ヶ月を掲げているところです。

個別の品目毎に照会回答に要する期間が異なりますので、一律のスケジュールを示すことは難しいですが、目安としては、予備調査に2ヶ月、申請後5ヶ月までに初回照会送付、その後審査が進み申請書差替えに至るまでが申請後9ヶ月、都道府県等のGMP調査を経て、承認まで12ヶ月というのが標準的なタイムラインとなります。ここで、申請資料の不足や新たな試験の実施が必要となった場合には、回答への遅れ等によって審査期間が延び、この標準的タイムラインから外れることになります。

なお、申請者側の理由で12ヶ月以上の長期に亘り審査が止まるものについては、標準的審査タイムラインをオーバーしておりますので、滞貨品目として扱わせていただきますのでご了承願います。



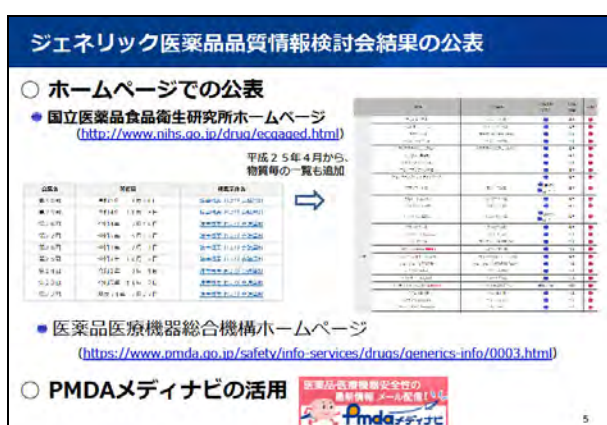
続いて後発医薬品の品質確保に係る取組についてご説明します。

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

学会発表や研究論文において提起された学術的問題や、PMDAの「くすり相談窓口」に寄せられた意見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。

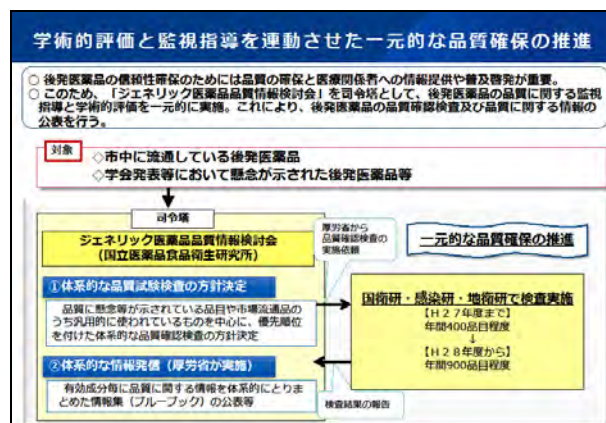


ジェネリック医薬品品質情報検討会の議事内容、配布資料は、国立医薬品食品衛生研究所及びPMDAのホームページに掲載されておりますので、ご覧ください。

国立医薬品食品衛生研究所ホームページは専用ペ

ージとなっております。検討会結果の公表については、「よりわかりやすい情報提供」という観点から物質毎の一覧も追加しておりますので、ぜひご活用いただければと思います。

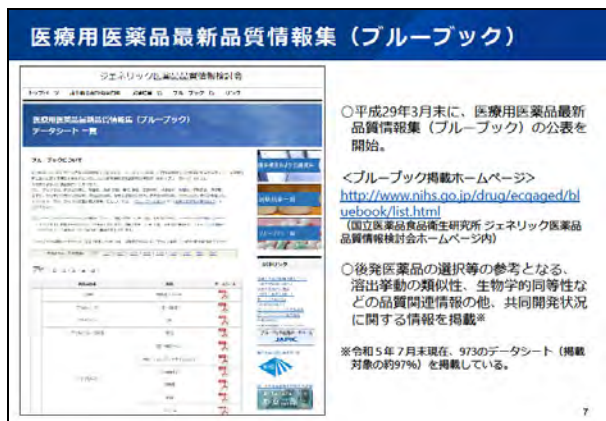
また、「臨床現場へより積極的に情報提供」を行うため、平成25年10月に開催された第11回検討会から、PMDAメディナビを活用したメールでの情報配信も行っています。



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る訳ですが、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品質情報検討会」を司令塔として、後発医薬品の品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施することとしています。

具体的には、ジェネリック医薬品品質情報検討会において、体系的な品質試験検査の方針決定と学術的評価の強化を行うものです。また、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。

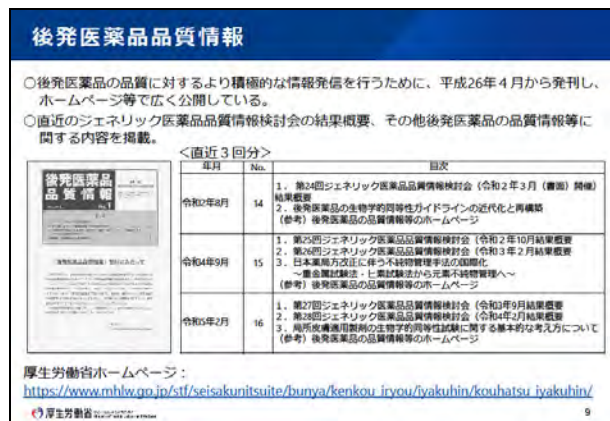
その結果について、有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめた情報集「医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）」の公表等を行っております。



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



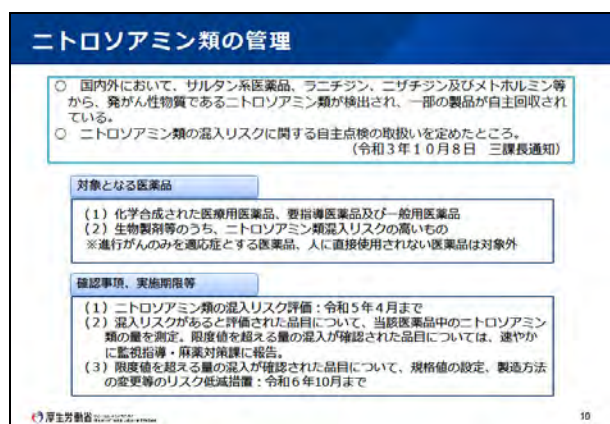
また、ブルーブックと連動して、ブルーブック連携データベースも公表を開始しております。各製品の効能・効果、用法・用量、規格、添付文書等の確認の他、添加物、薬価等を一覧で比較することが可能となっております。



また、平成26年4月から、情報の複線化とさらなるアクセス向上を目指し、医療関係者および後発医薬品を使用する一般の方を対象とした「後発医薬品品質情報」という冊子を発刊し、ホームページでの公開及びメディアナビ配信等を行っています。令和5年2月までにNo. 16まで発行しています。

内容としては、直近のジェネリック医薬品品質情報検討会の結果概要、専門家による生物学的同等性試験等の考え方等に関する紹介記事、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。



続いて、Nニトロソアミン不純物の管理についてです。

近年、国内外において、サルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン及びメトホルミン等から、発がん性物質であるニトロソアミン類が検出され、一部の製品が自主回収されています。

令和3年10月8日付け通知において、ニトロソ

アミン類の混入リスクに関する自主点検の取扱いを定めたところです。

対象となる医薬品は、

- (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、ニトロソアミン類混入リスクの高いもの

確認事項や期限等についてですが、

ニトロソアミン類の混入リスク評価が令和5年4月までに実施されているところかと思いますが、混入リスクがあると評価された品目について、当該医薬品中のニトロソアミン類の量を測定し、限度値を超える量の混入が確認された品目については、速やかに監視指導・麻薬対策課に報告してください。

また、限度値を超える量の混入が確認された品目については、規格値の設定、製造方法の変更等のリスク低減措置を令和6年10月までに実施してください。

ニトロソアミン類の管理

ニトロソアミン類が生成・混入する可能性のある医薬品の製造販売承認申請及び一部変更承認申請（原薬の製造方法の変更・追加等）にあたっては、添付資料にそれらの不純物の管理戦略等に関する説明を含めること。

該当する医薬品

少なくともサルタン系医薬品のほか、製造工程において亜硝酸塩やアジ化ナトリウム並びにアミン類（トリエチルアミン等）やアミド系溶媒（ジメチルホルムアミド等）を使用する医薬品

管理対象のN-ニトロソアミン

NDMA及びNDEAのほか、N-ニトロソジイソプロピルアミン（NDIPA）、N-ニトロソジイソブチルアミン（NIPEA）、N-ニトロソジブチルアミン（NDBA）、N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸（NMB4）等

添付資料に含めるべき事項

- 製造工程（出発物質の製造工程や溶媒・触媒等の回収プロセスを含む）におけるニトロソアミン類の生成・混入リスク
- ニトロソアミン類の分析結果（分析法（GC/MS、LC/MS等）、検出限界及び定量限界（0.03 ppm以下）に関する説明を含む）
- 原薬及び製剤の製造所を含めたニトロソアミン類の管理戦略

ニトロソアミン類が生成あるいは混入する可能性のある医薬品の承認審査にあたっては、それらの不純物の管理戦略等に関する説明を求めています。そのため、今後承認申請を考慮しておられる場合は、申請時の添付資料にこれら不純物の管理戦略等に関する説明を含めて頂きたいです。該当する医薬品は少なくともサルタン系医薬品の他、製造工程で亜硝酸塩やアジ化ナトリウム、アミン類やアミド系溶媒を使用する医薬品です。管理対象のニトロソアミンはNDMAやNDEAなどです。添付資料に含めるべき事項としては、

- 出発物質の製造工程や溶媒・触媒等の回収プロセスを含む製造工程におけるニトロソアミンの生成・混入リスク、
- ニトロソアミンの分析結果や検出限界及び定量限界に関する説明、

○ 原薬及び製剤の製造所を含めた管理戦略です。

これらについて十分な資料をご準備頂き、スムーズな審査にご協力頂ければと存じます。

ニトロソアミン類の許容摂取量の設定に関する新たな手法

令和5年7月、毒性データが十分でないニトロソアミン類の1日許容摂取量を設定する手法の1つとして、欧州医薬品庁（EMA）が「Carcinogenic Potency Categorization Approach for N-nitrosamines」（以下「CPCA」という。）を公表した。

国内においても、令和5年8月4日に事務連絡[※]を発出し、毒性データが十分でないニトロソアミン類についてはCPCAを使用して差し支えない旨を周知した。

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、今般、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、本通知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が、

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必要である。なお、科学的な妥当性があるときみなせる場合には、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。

※「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」に関する監視化調査（Q&A）について」の一部改訂について（令和5年8月4日付事務連絡） 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品質管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長名義通知

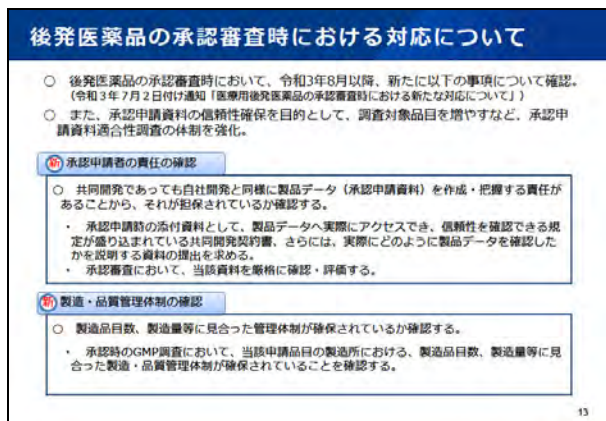
ニトロソアミン類の許容摂取量の設定に関する新たな手法について紹介いたします。

背景としては、令和5年7月、毒性データが十分でないニトロソアミン類の1日許容摂取量を設定する手法の1つとして、欧州医薬品庁（EMA）が「Carcinogenic Potency Categorization Approach for N-nitrosamines」（CPCA）を公表したことがあります。

我が国においても、令和5年8月4日にQ&A改正の事務連絡を発出し、毒性データが十分でないニトロソアミン類についてはCPCAを使用して差し支えない旨を周知しております。

内容としては、

- ・ 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。
 - ・ 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きみなせる場合には、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。
- としています。



続いて、後発医薬品の承認審査時における対応について紹介します。

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日付けで通知しました。

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。

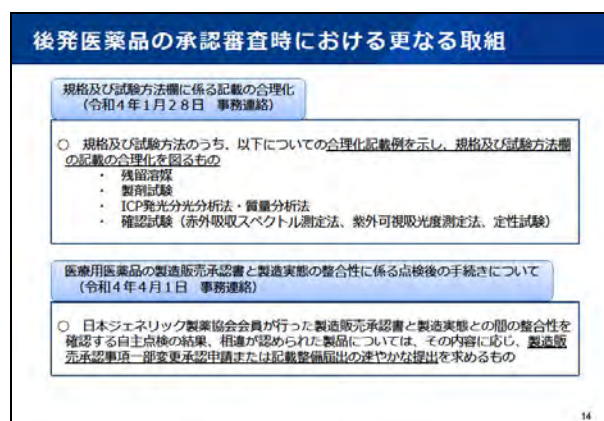
こうした承認申請者の責任をより明確にし、承認申請資料の信頼性を確保するため、今後の後発医薬品の承認審査においては、承認申請時の添付資料として、新たに承認申請資料の信頼性に係る説明資料の提出を求めることとします。具体的には、当該データ等へ実際にアクセスでき、信頼性を確認できる規定が盛り込まれている「共同開発契約書」、さらには「承認申請資料の信頼性を確認したことを説明する資料」として、承認申請書及び承認申請に係る評価資料の各試験結果等について、試験結果等が事実に基づき記載され、施行規則第43条に基づく信頼性基準を満たしているかの確認をいつ、どのような方法により行ったのかを説明する資料の提出を求めることとします。

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は、GMP省令第6条の規定に基づき、

製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者及び人員を適切に配置することとされています。

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ることを踏まえ、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今年の8月までに申請された医療用後発医薬品から適用しますが、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、よろしくお願いします。



続いて、後発医薬品の承認審査時における更なる取組についてご紹介します。

令和4年1月28日付け事務連絡では、規格及び試験方法のうち、残留溶媒、製剤試験、ICP発光分光分析法・質量分析法、確認試験についての合理化記載例を示し規格及び試験方法欄の記載の合理化を図っています。

また、令和4年4月1日付け事務連絡は、日本ジェネリック製薬協会会員が行っ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の結果、相違が認められた製品については、その内容に応じ、製造販売承認事項一部変更承認申請または記載整備届出の速やかな提出を求めています。

保管のみを行う製造所の取扱い

○ 令和元年の医薬品医療機器等法の改正により、製造工程のうち保管のみを行う製造所については、登録を受けた場合、製造業の許可又は認定が不要となりました。
○ その取扱いについて、通知(令和3年4月28日)及びQA集(令和3年7月2日)で示したところ。

保管のみを行う製造所の範囲

保管(保管のために必要な検査等を含む。)以外に、包装、表示その他の製造行為又は試験検査(当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して行う場合を含む。)を行わない製造所

登録では行うことができない保管

(1) 最終製品の保管
(2) 次の医薬品の製造工程における保管

- イ 生物学的製剤
- ロ 放射性医薬品
- ハ 国家検定医薬品
- ニ 遺伝子組換え技術応用医薬品、製造管理又は品質管理に特別の注意を要する医薬品(細胞培養技術応用医薬品、細胞組織医薬品、特定生物由来製品)

※遺伝子組換え技術応用医薬品及び細胞培養技術応用医薬品については、精製工程を経るものは精製工程後、精製工程を経ないものは充填工程後のものの保管については、登録により可能

令和元年の医薬品医療機器等法の改正により、製造工程のうち保管のみを行う製造所については、登録を受けた場合、製造業の許可又は認定が不要となりました。その取扱いの詳細については、令和3年4月28日付け通知及び令和3年7月2日付けQA集でお示ししています。

保管のみを行う製造所の範囲は、保管(保管のために必要な検査等を含む。)以外に、包装、表示その他の製造行為又は試験検査(当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して行う場合を含む。)を行わない製造所です。

登録では行うことができない保管は、お示しのとおりで、

- (1) 最終製品の保管 のほか
- (2) 生物学的製剤、放射性医薬品、国家検定医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品等です。

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

続いて、OTC医薬品等について、ご説明します。

要指導医薬品とは

1. 背景
医薬品医療機器法第4条第5項第3号において、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「要指導医薬品」が規定されている。

2. 要指導医薬品
要指導医薬品とは、一般用医薬品とは異なる「医療用に準じたカテゴリーの医薬品」であり、いわゆるスイッチ直後品目等^{※1}が該当し、法第4条第5項第3号の厚生労働省令で定める期間^{※2}を超えないものや毒薬及び劇薬のうち、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定されるものである。

※1 スイッチ直後品目等
・医療用から一般用に移行して間もなく、一般用医薬品としてのリスクが確定していない薬(いわゆるスイッチOTC)
・医療用としての使用経験がない一般用医薬品(いわゆるダイレクトOTC)
・劇薬

※2 いわゆるスイッチOTCは、承認条件として付される安全性に関する調査期間(原則3年)、いわゆるダイレクトOTCは再審査期間(原則8年)

医療用(医師の診療処方箋 対面販売) → 要指導医薬品(対面 安全性調査の実施) → 一般用(ネット販売可)

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。

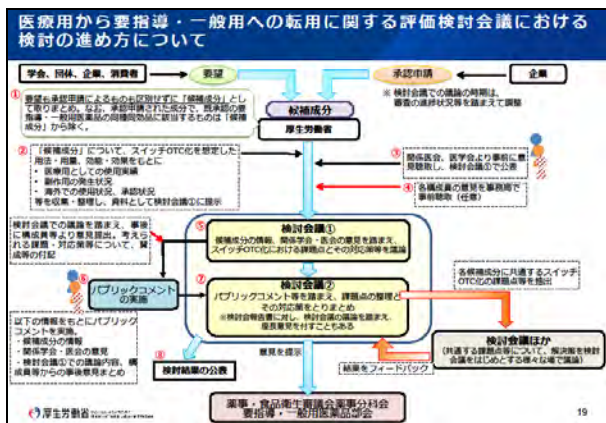
スイッチ直後品目等の、厚生労働省令で定める期間、つまり承認条件が付された製造販売後調査期間を超えないものや、劇薬及び毒薬のうち、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて指定されたものが該当します。

要指導医薬品一覧

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、厚生労働省のHPにてその一覧を情報提供しております。

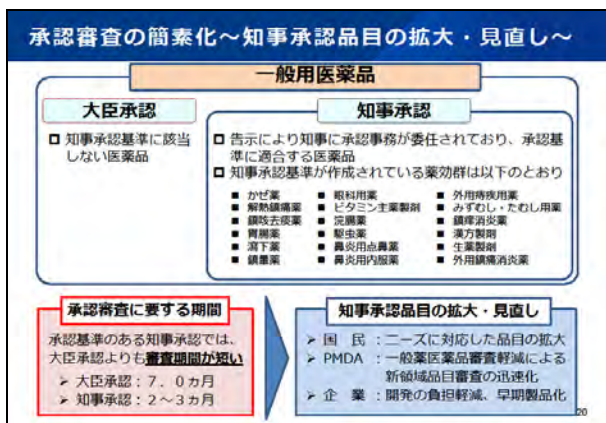
参考として、承認年月日や販売開始日等をお示ししておりますが、情報の変更(延長が多い)等が行われた場合には、当該サイトにおいて随時更新しております。



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、医療用医薬品から要指導一般用医薬品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また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化の候補成分を配合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・食品衛生審議会の要指導・一般用医薬品部会において、承認可否が議論されることとなります。



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7.0ヶ月、一方知事承認品目は2~3ヶ月と審査期間が短くなっています。

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

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 かぜ薬	昭和45年9月30日	昭和45年10月19日
2 解熱鎮痛薬	昭和47年11月25日	昭和47年12月26日
3 鎮咳去痰	昭和51年11月25日	昭和59年5月29日
4 胃腸薬	昭和55年4月22日	平成7年3月22日
5 瀉下薬	昭和57年5月17日	昭和59年5月29日
6 鎮痙薬	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 驅虫薬	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

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。

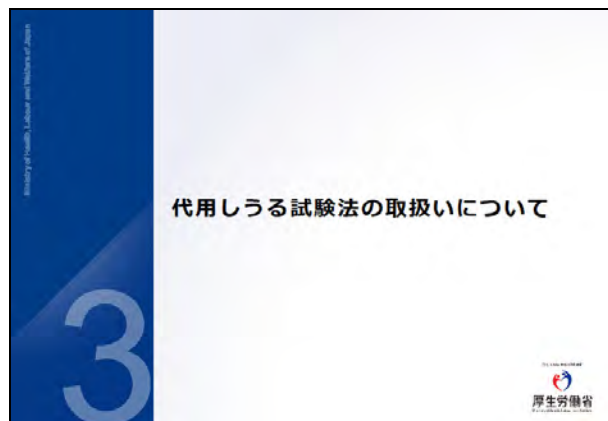
医薬部外品の製造販売基準・地方委任告示		
	【基準通知】	【地方委任告示】
染毛剤	平成3年5月14日	平成6年6月2日
パーマ剤・ヘア用剤	平成5年2月10日	平成6年6月2日
薬用歯みがき類	平成6年3月15日	平成6年6月2日
清浄綿	平成9年3月24日	平成6年6月2日
浴用剤	平成10年3月24日	平成23年6月27日
健胃清涼剤	平成11年3月12日	平成6年6月2日
ビタミン剤	平成11年3月12日	平成6年6月2日
あせも・ただれ用剤	平成11年3月12日	平成23年6月27日
うおのめ・たご用剤	平成11年3月12日	平成23年6月27日
かさつき・あれ用剤	平成11年3月12日	平成23年6月27日
カルシウム剤	平成11年3月12日	平成23年6月27日
のど清涼剤	平成11年3月12日	平成23年6月27日
ビタミン含有保健剤	平成11年3月12日	平成23年6月27日
ひび・あかぎれ用剤	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

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。

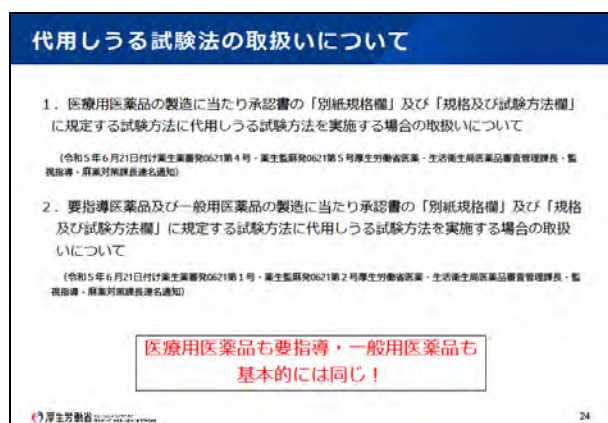
医薬部外品については、その一部の種類に「承認基準」が定められており承認権限が都道府県知事に委任されています。

令和3年6月に、染毛剤、パーマ剤・ウェーブ用剤、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。

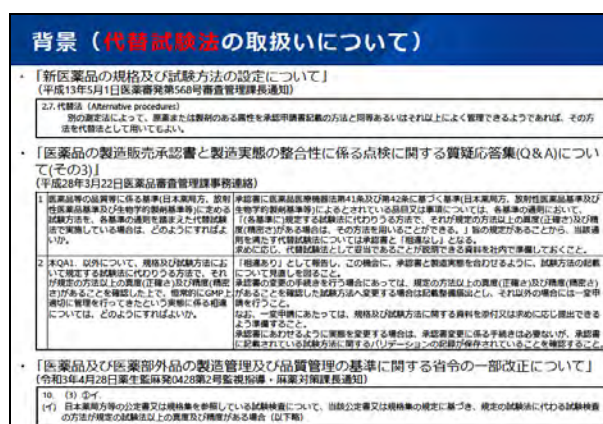


続いて、代用しうる試験法の取扱いについてご説明いたします。



本年6月21日に、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发出しています。

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とご理解ください。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。



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。」とされておりますが、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等を適切に検証し、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しうる方法（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得る。

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
※ 原理が異なる場合は通知2。（3）（イ）に該当する場合には代用法としての取扱い不可
・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等を適切に検証し、恒常的に管理することが必要となる。

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しうる方法、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思います。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、ご注意ください。

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、妥当性検証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取去検査等は、原則として規定の試験方法により行われることに留意

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注意ください。

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、この点ご注意ください。

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 医薬品・医療機器等法に関する情報 29

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。

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

日本薬局方の改正について

4

厚生労働省

次に、日本薬局方の改正についてご説明いたします。

日本薬局方の改正について

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

(参考) 医薬品医療機器法第41条第2項

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

厚生労働省 医薬品・医療機器等法に関する情報 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・食品衛生審議会の意見を聴いて定める医薬品の規格基準書であり、定期的に全面見直しを行うとされております。

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 医薬品・医療機器等法に関する情報 32

第18改正第1追補は、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」に基づいて進められました。

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。

この基本方針に基づき、日本薬局方が改正され昨年12月に第十八改正日本薬局方第1追補を告示・施行しました。

第18改正日本薬局方第1追補の概要			
	JP18	JP18-1による増減・改正	JP18-1
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※1	86	3増5改	89
医薬品各条	2,033	(化学薬品等)9増2減38改※2 (生薬等)2増44改	2,042
参考情報	62	5増1減5改	66

※1：一般試験法の数は試験法のみ
※2：その他、863品目について純度試験中の一部項目削除の改正あり

こちらは第十八改正日本薬局方第1追補の全体概要を記しております。

左端の列が各項目、その次の列が第十八改正までの総収載数、そして改正による増減・改正数、右端の列が第1追補の総収載数を示しております。

第1追補で医薬品各条が2042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	
2.00 クロマトグラフィー総論	新規	日米欧三薬局方で調和合意された内容を総論として新設	
2.01 液体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整備	
2.02 ガス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整備	
2.22 蛍光光度法	改正	現行の装置に基づき「分光光度計」を「分光蛍光光度計」に変更	
2.27 近赤外吸収スペクトル測定法	新規	参考情報からの移行	
2.28 円偏光二色性測定法	新規	光学活性物質の構造解析等に用いる測定法	
2.58 粉末X線回折測定法	改正	日米欧三薬局方で合意された改正内容の反映及び記載整備	
3.04 粒度測定法	改正	日米欧三薬局方で合意された改正内容の反映及び記載整備	
9.01 標準品	改正	追加3、削除1	
9.41 試薬・試液	改正	追加8、改正14、削除21	
9.42 クロマトグラフィー用担体/充填剤	改正	追加4	

これからは第1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3件、改正事項が8件あります。

「2.00 クロマトグラフィー総論」は、日米欧薬局方で調和合意された内容をクロマトグラフィー総論として新規に設定したものです。

(2)の「2.27 近赤外吸収スペクトル測定法」は、参考情報「近赤外吸収スペクトル測定法<G1-3-161>」を見直して、一般試験法として新規に設定したものです。

(3)の「2.28 円偏光二色性測定法」は、光学活性な化合物において、左右円偏光の吸収度合いが異なる現象を利用して、光学活性物質の構造解析等に用いられる方法を、新規に設定したものです。

次に改正する試験法等です。主なものとして、

「2.01 液体クロマトグラフィー」「2.02 ガスクロマトグラフィー」は、「2.00 クロマトグラフィー総論」の収載に伴い、記載を整備しております。

「2.22 蛍光光度法」は、現在主に使用されている装置の仕様を踏まえ、「蛍光分光光度計」の記載を「分光蛍光光度計」に変更したものです。

「2.58 粉末X線回折測定法」は、日米欧薬局方で改正が合意された内容を反映し、結晶相の定量分析における下限値の記載を見直すとともに、全般的な用語の整備等を行いました。

「3.04 粒度測定法」は、日米欧薬局方で修正が合意された内容を反映し、ふるいの直径にインチ表記を併記するとともに記載を整備しております。

医薬品各条の整備	
【新規】 化学薬品：9 抗生物質 生薬等：2 計11品目	アナストロゾール、アナストロゾール錠、オキシブチニン塩酸塩、テモゾロミド、テモゾロミドカプセル、注射用テモゾロミド、ピカルタミド錠、ブデソニド、ボグリボース口腔内崩壊錠、紫胡桂枝乾姜湯エキス、抑肝散加陳皮半夏エキス
【改正】 82品目（生薬等44品目を含む）	●各条横断的改正：重金属試験及び個別金属不純物試験の削除（863品目） 令和6年7月1日以降、一般試験法「2.66 元素不純物」が適用される医療用医薬品製剤及びその構成成分（原薬、添加剤など）では、医薬品各条の重金属及びヒ素などの個別金属不純物試験の規定に基づく管理が不要となることに伴い削除するもの。
【削除】 2品目	ナルトグラスチム（遺伝子組換え）、ナルトグラスチム注射液（遺伝子組換え）

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11品目です。11品目の内訳は化学薬品等9品目、生薬等2品目です。改正した品目は、82品目を予定で、その内訳は化学薬品等38品目、生薬等44品目です。また、863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重金属試験、ヒ素試験、鉛試験等を削除しました。

医薬品各条から削除した品目は、2品目です。

参考情報の追加		
項目	区分	備考
液の色に関する機器測定法〈G1-4-181〉	新規	日米欧三薬局方で調和合意された試験法を収載
クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方（クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理）〈G1-5-181〉	新規	2.00 クロマトグラフィー総論の「4. クロマトグラフィー条件の調整」の留意点を示すもの
せん断セル法による粉体の流動性測定法〈G2-5-181〉	新規	粉体の流動性評価に有用な試験法の一つであるせん断セル法の詳細を示すもの
微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理〈G4-11-181〉	新規	微生物を用いる試験の実施に際して、考慮すべき微生物の安全な取扱いの基本要件を示すもの
製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について〈G9-1-181〉	新規	製剤の製造工程・保存・使用において、有効成分及び添加剤の物理的・化学的特性を機能性関連特性として解説

続きまして、参考情報の改正等について説明します。

参考情報のカテゴリー分類に「G9. 医薬品添加剤関連」を新設いたしました。

新たに作成した項目は5項目ございます。

日米欧薬局方で調和合意された試験法として「G1. 液の色に関する機器測定法〈G1-4-181〉」を新たに収載しました。

先ほどご説明しました新規に収載される一般試験法「2.00 クロマトグラフィー総論」の「4. クロマトグラフィー条件の調整」に関する留意点を示すため、「G1. クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方（クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理）〈G1-5-181〉」を新たに収載した。

粉体の流動性評価に有用な試験法の一つであるせん断セル法について、その詳細を示すため、「G2. せん断セル法による粉体の流動性測定法〈G2-5-181〉」を新たに収載しました。

「G4. 微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理〈G4-11-181〉」を新たに収載しました。当該参考情報では、一般試験法及び参考情報に収載されている微生物を用いる試験の実施に際して、考慮すべき微生物の安全な取扱いにおける基本要件を記載しております。

「G9. 製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について〈G9-1-181〉」を新たに収載しました。当該参考情報では、製剤の製造工程・保存・使用において、有効成分及び製剤の有用性の向上に関連する添加剤の物理的・化学的特性を機能性関連特性として解説しております。

参考情報の改正・削除		
項目	区分	備考
化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方〈G0-3-181〉	改正	第十八改正収載の通則34及び「2.66 元素不純物」の関連事項とともに、各条中のその他の項に示される不純物の構造に関する留意点を追記
システム適合性〈G1-2-181〉	改正	〈G1-5-181〉と重複する「3. 分析システム変更時の考え方（分析システム変更時の管理）」を削除
日本薬局方収載生薬の学名表記について〈G5-1-181〉	改正	医薬品各条の改正内容を反映
錠剤の摩擦度試験法〈G6-5-181〉	改正	日米欧三薬局方で調和合意された内容を反映
製薬用水の品質管理〈G2-2-181〉	改正	「2.51 導電率測定法」の測定温度に関する記載及び製薬用水の品質管理の実態を踏まえ導電率を指標とする品質管理の記載内容を見直す
近赤外吸収スペクトル測定法〈G1-3-161〉	削除	一般試験法へ移行

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。

「G1. 近赤外吸収スペクトル測定法〈G1-3-161〉」については、一般試験法「2.27 近赤外吸収スペクトル測定法」の新規収載に伴い、参考情報から削除いたします。

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7月20日	日本薬局方部会 (審議 第十九改正日本薬局方作成基本方針)
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7月26日	日本薬局方部会
令和4年8月3日	～9月1日 パブリックコメント
令和4年9月16日	薬事・食品衛生審議会薬事分科会（報告）
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
<今後の予定>	
令和6年6月	第十八改正日本薬局方第二追補 告示、施行
令和8年4月	第十九改正日本薬局方 告示、施行

最後に、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7日に告示、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25日に事務連絡を発出しました。

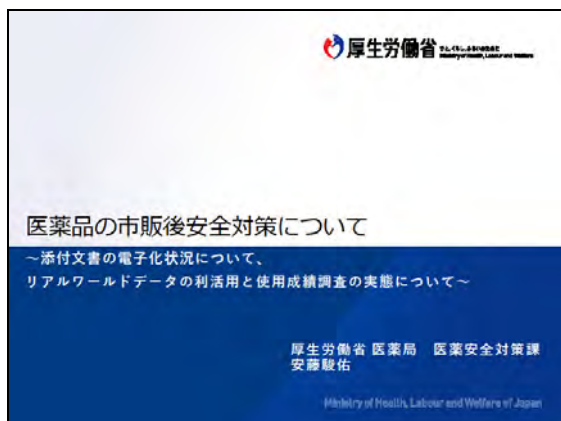
第十八改正日本薬局方第1追補は、令和4年12月に告示、施行しました。

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。

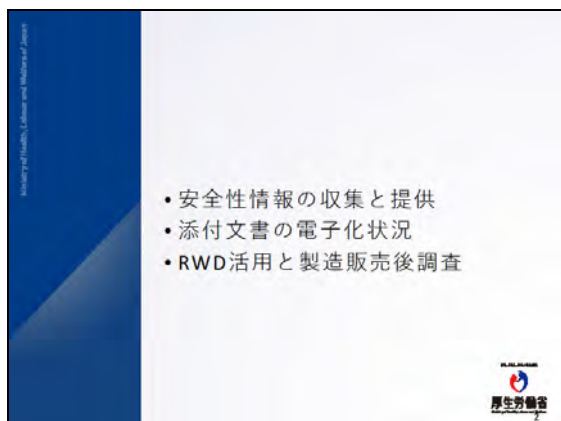
3. 医薬品の市販後安全対策について

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、本日は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。

「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、始めに安全対策の情報と収集をお話しし、次に添付文書の電子化状況を、そして最後にリアルワールドデータの活用と製造販売後調査についてお話いたします。



始めに、安全対策の情報と収集についてです。

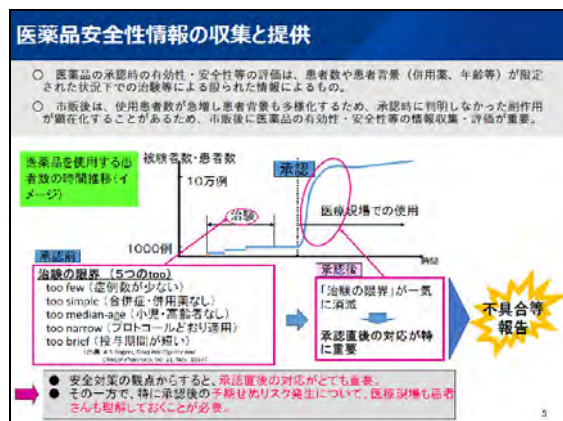


まず、市販後安全対策の全体のイメージについて簡単にご説明します。

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きステップが循環します。

医薬品の有効性・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

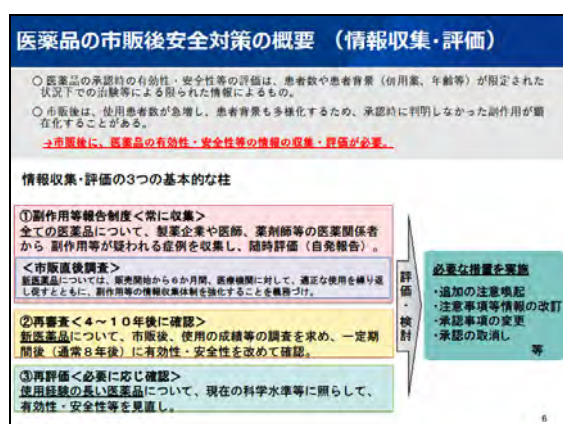
する必要がある場合は、製薬企業やPMDAを通じ、医薬関係者に速やかに情報提供を行います。新たな安全対策措置が実施された後も引き続き情報収集を行います。



医薬品は、治験によってその有効性・安全性が確認され、承認されて初めて医療現場で使用できるようになります。

医薬品の承認時の有効性・安全性の評価は患者数や患者背景が限定された状況下での治験等による限られた情報によるものであることから、症例数が少ない、合併症・併用薬がない、小児・高齢者がいない、プロトコルどおり適用される、投与期間が短いといった、5つのtooと呼ばれる治験の限界があります。

そのため、承認後に治験の限界が消滅し、使用患者数が急増し、患者背景が多様化すると、承認時には判明しなかった副作用や不具合が顕在化することがあり、市販後、特に市販直後の医薬品の有効性・安全性等の情報収集・評価が重要になります。



先のスライドでお示した通り、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・評価が必要となります。

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あり、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。

二つ目が再審査であり、新医薬品について、市販後、使用の成績等の調査を求め、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。

三つ目が再評価であり、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。

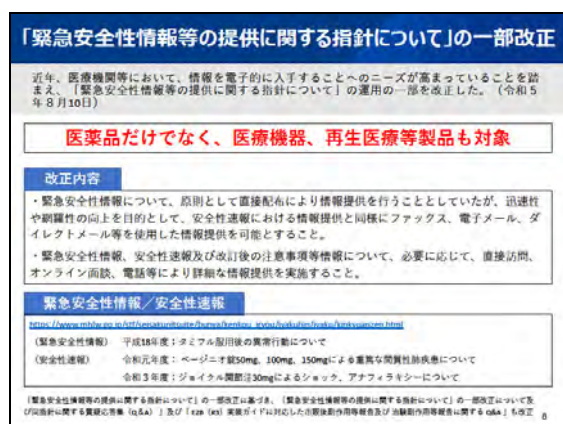


情報の評価の結果をふまえ、必要な情報を適時・適切に提供する必要がありますが、

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

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。



1 点目、緊急安全性情報について、迅速性や網羅性の向上を目的として、安全性速報の情報提供方法と同様にファックス、電子メール、ダイレクトメール等を使用した情報提供を可能とする。

PMDAメディナビ

PMDAメディナビ[※]は、PMDAホームページと医療関係者の皆様との橋渡し

※令和5年2月末現在、約21万件の登録

医療機関
製造販売業者など

情報提供元

厚生労働省
製造販売業者
PMDA
など

最新情報[※]
発信

※例えば、以下の
ような情報
○緊急安全性情報
○安全性速報
○使用上の注意の
改訂指示通知
ODS

1 メールアドレス
登録

2

3 PMDAホームページ

4 メールが仮要確認

5 ホームページで
詳細確認

すぐに
メール配信!

具体的には、医療関係者や製造販売業者がPMDAホームページでメールアドレスを登録すると、厚生労働省や製造販売業者、PMDAから緊急安全性情報や使用上の注意の改訂指示通知等、最新の情報が発出された際、登録されたメールアドレス宛にすぐにメールが配信され、概要を確認することが可能となり、PMDAホームページでは詳細を確認することが出来ます。



医薬品安全性情報の収集と提供について、製造販売業者等は、医薬品・医療機器の有効性・安全性情報

または適正使用に必要な情報を収集・検討し、医薬関係者に対し、情報提供するよう努めることが義務づけられており、一方の医療機関側は情報の収集に協力することが定められています。



厚生労働省やPMDAは収集された副作用・感染症情報を評価し、必要な指導や指示を製薬企業に与えるとともに、PMDAメディナビでの配信やwebサイトを通じて情報を発信することで、必要な情報を適時・適切に医療機関に提供しています。

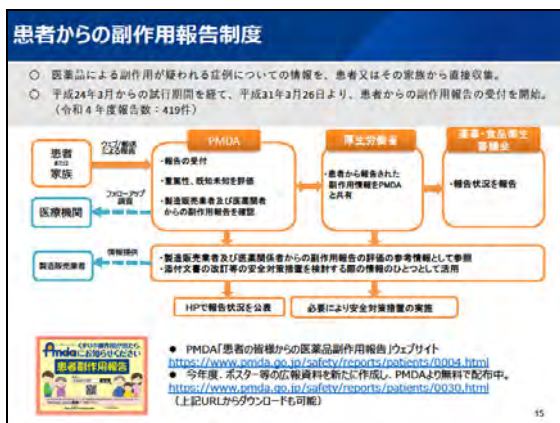
○ 製薬企業が規制当局へ報告する副作用・感染症症例については、施行規則第228条の20により規定されている。			
	重篤性	報告期	伝達期
使用上の注意から予測できない	死亡	15日以内	15日以内
	重篤	15日以内	15日以内
	重篤	重篤（6ヶ月又は1年等）	—
	死亡	15日以内	—
使用上の注意から予測できる	商業製品と有効成分が異なる医薬品で承認後2年以内	15日以内	—
	商業製品と有効成分が異なる医薬品で承認後2年以上	15日以内	—
	商業製品と有効成分が異なる医薬品で承認後2年以上	30日以内	—
	商業製品と有効成分が異なる医薬品で承認後2年以上	—	—
厚生労働省が使用上の注意から予測することができないもの	重篤（死亡を含む）	15日以内	15日以内
	重篤	15日以内	15日以内
	重篤（死亡を含む）	15日以内	15日以内
	重篤	15日以内	15日以内
感染症症例の発生	死亡（死亡を含む）	15日以内	15日以内
	重篤	15日以内	15日以内
	重篤（死亡を含む）	15日以内	15日以内
	重篤	15日以内	15日以内

製薬企業が規制当局へ報告しなければならない副作用・感染症症例については、施行規則第228条の20により規定されており、重篤性や予測可能な有無等により報告するまでの日数が定められており、一部を除き、発症から15日以内の報告が定められています。

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度とは、医療の現場においてみられる医薬品等の使用によって発生する健康被害等の情報を、医薬関係者が厚生労働大臣に報告する制度であり、令和4年4月1日より医薬品に加えて医療機器、再生医療等製品、医薬部外品、化粧品についてもPMDAホームページの報告受付サイトへ直接入力することによる電子的な報告が可能となっています。



医薬品副作用・感染症報告件数の推移について、図でお示ししておりますが、1967年の行政指導による企業報告やモニター病院制度の開始から始まり、対象を全国の医療機関や薬局への拡大や医療機関の報告義務化により報告件数は年々増加傾向にありましたが、新型コロナウイルスワクチンの接種が開始された翌年である2021年は一気に報告件数の増加を認めています。



ここまで、企業や医療機関からの副作用報告についてお話してきましたが、患者からの副作用報告制度も存在しています。

医薬品による副作用が疑われる症例についての情報を、患者又はその家族から直接収集することを目的として、平成31年3月26日より受け付けを開始しており、令和4年度には419件の報告がありました。

実際のフローとしては図に示している様に、患者又は家族からPMDAが報告を受け付けており、重篤性や既知未知を評価するとともに、必要に応じて医療機関にフォローアップ調査を依頼しています。一方、厚生労働省では、患者から報告された副作用情報をPMDAと共有しており、報告状況を薬事・食品衛生審議会に報告しています。報告された内容については、製造販売業者及び医療関係者からの副作用報告の評価の参考情報として参照し、添付文書の改訂等の安全対策措置を検討する際の情報のひとつとして活用しており、必要により安全対策措置の実施へとつながっています。なお、報告状況については、PMDAのホームページにて公表されているため、機会があれば、確認してみてください。

患者への迅速・適確な情報提供・収集のための患者会との連携

○日本ライゾーム病患者家族会協議会と共同で、新たに承認された「ペンファシム点滴静注用20mg」に關し、右にある資料を作成し、2022年5月31日に同協議会会員向けの情報提供を行った

○「ファブラザイム点滴静注用5mg」の添付文書改訂（用法及び用量に關する注意）を速やかに情報提供した

○2022年8月20日に開催された、第34回MPS患者家族会/交流会の合同シンポジウムへの講演参加等を行った

○新たに小児用法・用量の承認がされた「ガラフォルドカプセル123mg」に關し、右にある資料を作成し、2023年2月16日に会員向け情報提供を行った

○今後も情報提供・情報収集等、患者会・PMDA双方の取り組みを実施予定

医薬品の安全対策に関わる活動として、患者への

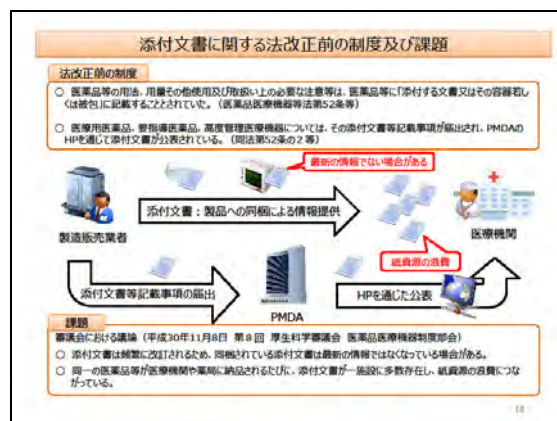
迅速・的確な情報提供・収集のため、PMDAでは患者会との連携も実施しており、新たに承認された薬剤や新たに小児用法・用量が承認された薬剤等について、右にある様な資料を患者会と共同で作成し、会員向けの情報提供を行っています。

今後も情報提供・情報収集等、患者会とPMDA双方の取り組みを実施する予定としています。

安全性情報の収集と提供
添付文書の電子化状況
RWD活用と製造販売後調査

厚生労働省

続いて添付文書の電子化の状況についてお話しいたします。



添付文書の電子化についてお話するにあたり、添付文書に関する法改正前の制度及び課題について、触れさせていただきます。

法改正前の制度では、医療用医薬品、要指導医薬品、高度管理医療機器については、その添付文書等記載事項が届け出され、PMDAのHPを通じて公表されており、医薬品の用法、用量その他使用及び取り扱い上の必要な注意等は、医薬品等に「添付する文書又はその容器もしくは被包」に記載することとされていました。

これに対し、厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会における議論の中で、添付文書は頻りに改訂

されるため、同梱されている添付文書は最新の情報ではなくなっている場合がある、同一の医薬品等が医療機関や薬局に納品されるたびに、添付文書が一施設に多数存在し、紙資源の浪費につながっているといった課題が挙げられていました。



こういった議論を背景に、令和3年8月1日に、添付文書の製品の製品への同梱を廃止し、電子的な方法による提供を基本とする法改正が施行されました。

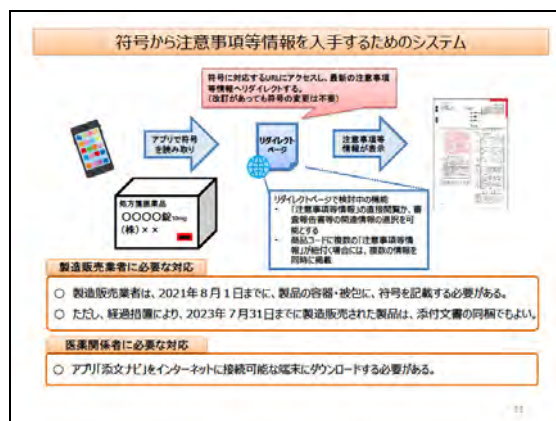
法改正後の制度では、製造販売業者は最新の添付文書情報へのアクセスを可能とする符号を製品の外箱に表示するとともに、最新の添付文書情報が掲載されたHPを準備することで、符号を通じて医療機関が最新の添付文書を入手することが可能な体制を構築することとされていますが、電子的な提供に加え、医薬品・医療機器の初回納品時や情報が改訂された際には、卸売販売業者の協力の下、紙媒体による添付文書の提供も併用しています。

なお、一般用医薬品等の消費者が直接購入する製品については、使用時に添付文書情報の内容を直ちに確認出来る状態を確保する必要があるため、紙媒体の同梱が維持されています。



医薬品の容器等へ記載する符号についても規定があり、条文の一部を抜粋すると、医薬品は、その容器又は被包に、情報通信の技術を利用する方法により注意事項等情報を入手するために必要な番号、記号その他の符号が記載されていなければならないとされており、大型医療機器や医療機器プログラム等の一部の例外を除き記載されています。

この符号として、商品コード以外に、有効期限やロット番号といった情報も内包可能な国際規格であるGS1コードが利用されています。

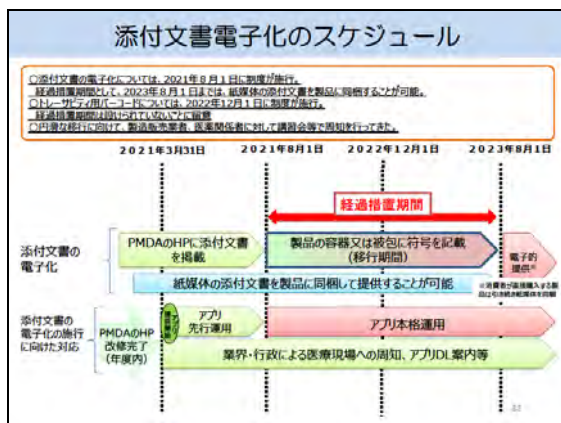


符号から注意事項等情報を入手するためのシステムとして、アプリで符号を読み取る方法が利用されています。

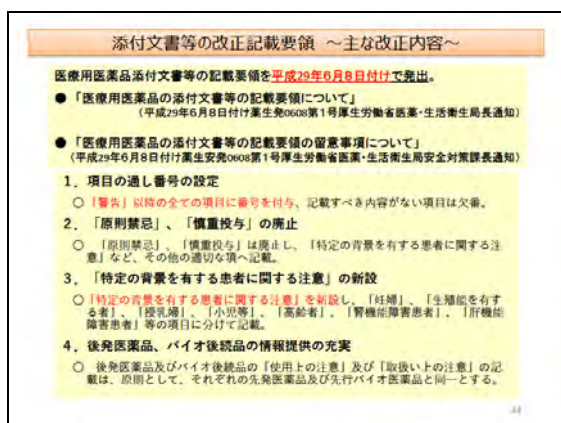
アプリで符号を読み取って表示されるURLへアクセスすると、最新の注意事項等情報へリダイレクトする仕組みとなっているため、改訂毎の符号の変更は不要となっています。

なお、リダイレクトページでは、注意事項等情報の直接閲覧か審査報告書等の関連情報の選択を可能とする機能や、商品コードに複数の情報が紐付く場合に、複数の情報を同時に掲載する機能の搭載が検討されています。

上記のシステムを運用する上で、医薬関係者は、専用アプリである「添文ナビ」のダウンロードが、製造販売業者は、経過措置により2023年7月31日までに製造販売された製品は、添付文書の同梱も認められていましたが、2021年8月1日までに、製品の容器・被包に、符号を記載することが、それぞれ求められています。

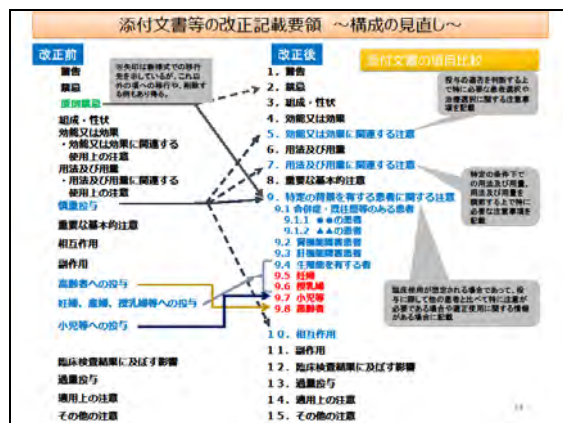


こちらが、添付文書電子化のスケジュールです。製造販売業者の皆様には、すでにご対応済みと思われるかもしれませんが、今年8月1日より、経過措置期間は終了いたしましたので、製品の容器または被包に符号を記載し、添付文書は現在同梱されないものとなっております。



また、電子化が進められている添付文書ですが、平成29年6月8日付けで、医療用医薬品添付文書等の記載要領の改正が発出されています。

具体的な内容としては、警告以降の全ての項目に通し番号を設定すること、原則禁忌および慎重投与の記載を廃止し、特定の背景を有する患者に関する注意等、その他の適切な項へ記載すること、それに伴い特定の背景を有する患者に関する注意を新設し、妊婦、生殖能を有する者、授乳婦、小児等、高齢者、腎機能・肝機能障害患者等の項目に分けて記載すること、後発医薬品及びバイオ後続品の使用上の注意及び取り扱い上の注意の記載は、原則として先発あるいは先行の医薬品と同一することで情報提供の充実を図ることが挙げられます。



こちらのスライドは、改正前後の添付文書の項目を比較したものです。

矢印は新様式での移行先を示していますが、これ以外の項への移行する場合や削除される例もあり得ます。

改正後の項目のうち、5. 効能又は効果に関連する注意では、投与の適否を判断する上で、とくに必要な患者選択や治療選択に関する注意事項を記載しており、7. 用法及び用量に関連する注意では、腎機能障害者における用法用量の調節等、特定の条件下での用法及び用量、用法及び用量を調節する上で特に必要な注意事項を記載しています。9. 特定の背景を有する患者に関する注意では、過敏症の既往等、臨床使用が想定される場合であって、投与に際して他の患者と比べて特に注意が必要である場合や適正使用に関する情報が記載されています。



こちらのスライドでは、添付文書の改正記載要領のスケジュールをお示ししております。

平成29年6月8日の改正記載要領の発出以降、QAの検討・発出や改正記載要領に基づくモデル添付文書の作成・公開を経て、平成31年4月1日より改正記載要領が施行され、この間、新薬・再審査期間満了が近い

- 安全性情報の収集と提供
- 添付文書の電子化状況
- RWD活用と製造販売後調査

医薬品の安全対策における大規模医療情報データベースの必要性

平成22年4月 厚生労働省医薬食品局 検討会「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」

平成22年8月 厚生労働省医薬食品局 懇談会「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言」

平成26年7月 厚生労働省医薬食品局 検討会「医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会報告書」

副作用疑いの自発報告、使用成績調査等を中心とした従来の安全対策の限界を補う

より科学的な根拠に基づく安全対策を実施するため、**大規模な医療情報データベースを用いた安全対策の推進が必要**

<従来の安全対策の限界例>

- ・自発報告
①全ての副作用が報告されるわけではない（報告バイアス）
②の医薬品が投与された人数（分母）が分からないため、**副作用の発現頻度（リスク）が算出不可**
- ・使用成績調査
一般的に、自社製品が投与された集団を対象とし、**他剤との比較が困難**

自発報告者の比率

副作用の発現は副作用報告の方が大きい？
副作用の方が副作用報告が多い？
副作用報告が多い方がよい！

27

その中では、すべての副作用が報告されるわけではないといった報告バイアスや医薬品が投与された人数が分からないため、副作用の発現頻度が算出出来ないといった副作用疑いの自発報告における問題点や多剤との比較が困難であるといった使用成績調査における問題点等、従来の安全対策の限界を補い、より科学的な根拠に基づく安全対策を実施するため、大規模な医療情報データベースを用いた安全対策の

MID-NETの概要

- MID-NETは、ビッグデータの活用による**医薬品等の安全対策の高度化の推進**を目的として、電子カルテ等の医療情報と大規模な医薬品・解析を行う医療情報データベースとしてPMDAに接続し、**安全対策推進の一環としてPMDAが設置**されている。
- 平成30年度よりMID-NETの本格運用が開始されたことにより、**行政・製薬企業・アカデミアなど**より活用が行われ、**安全対策措置を検討する上で利用結果が活用**されている。

○ MID-NETによる医薬品等の安全対策

行政 (PMDA) 製薬企業 アカデミア

医薬品等の安全性情報
の調査・検討

MID-NET
全国108拠点23病院
605万人超

○ MID-NETの特徴

大規模・迅速な解析

105万人超のデータを一括に解析可能

多様なデータベース

電子カルテデータ（医療機関）、検査結果情報（国）、レセプト及びDRGデータ等の電子データが蓄積・利用可能

高いリアルタイム性

定期的なデータ更新とリアルタイムデータ更新の両方が可能

データの信頼性

継続的なデータ更新と厳格なデータ管理によるデータの信頼性を確保

20

協力医療機関である全国10拠点23病院における605万人超の電子カルテデータに加え、レセプト及びDPCデータ等の電子診療情報をデータソースとし、高いリアルタイム性やデータの信頼性を誇っています。大規模・迅速な解析を可能としていることから、副作用情報・投与実態等の能動的な収集や副作用の発現頻度を把握し、他剤との比較を可能としているため、医薬品等の安全対策の高度化が期待されており、平成30年度よりMID-NETの本格運用が開始されたことにより、行政・製薬企業・アカデミアにおいて、安全対策措置を検討する上で、実際に活用されています。

[illegible]

37

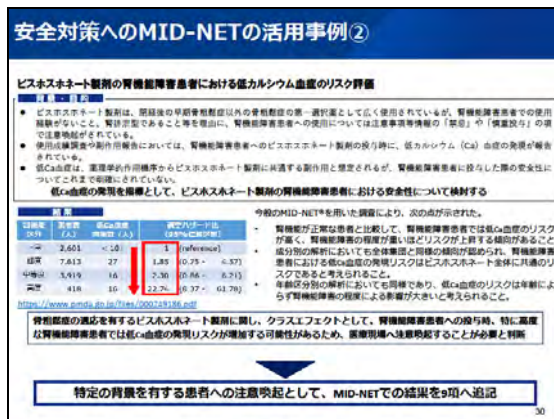
ているのか、その具体例として、これまでの製造販売後調査や副作用報告では原因を究明することが出来なかった内容がMID-NETを活用することで、分析可能となった事例を2つ紹介いたします。

1 つめは、抗がん剤とG-CSF製剤の併用により血小板の減少を認めていた事例です。

抗がん剤の多くはがん細胞の分裂・増殖を抑えることで、効果を発揮しますが、その一方で正常な細胞にも影響を与えてしまうことから、副作用の一つとして、赤血球や好中球・血小板などの血球を減らすことが知られており、血球の減少は、感染症の発症や出血傾向の出現といったリスクを上昇させてしまいます。これに対し、免疫機能に関わる好中球を増やすことで感染症の発症リスクを低減する目的でG-CSF製剤が投与されていますが、抗がん剤とG-CSF製剤の両方を投与した患者において、血小板数減少の副作用が多く報告されていました。副作用報告だけでは、血小板減少の原因が、抗がん剤とG-CSF製剤のどちらによる影響なのか、それとも併用することが問題なのか、を判断することが出来ないことから、MID-NETによる分析を行いました。

その結果、ペグフィルグラスチム処方患者では、投与前における血小板数について、コントロールと比較して明らかな差は認められていませんが、投与後、2日目以降は、コントロールと比較して血小板数の減少傾向を認めていることから、血小板数の減少にペグフィルグラスチムが関与していると推測されました。一方で、ペグフィルグラスチム以外のG-CSF製剤では、投与前から血小板数が減少する傾向を認めていたことから、がん化学療法の影響が否定できないと推測されています。

これらの調査結果を踏まえ、ペグフィルグラスチムにおいて、添付文書の改訂を実施しており、医療現場へ注意を喚起する等、きめ細かい安全対策の実現につながっています。

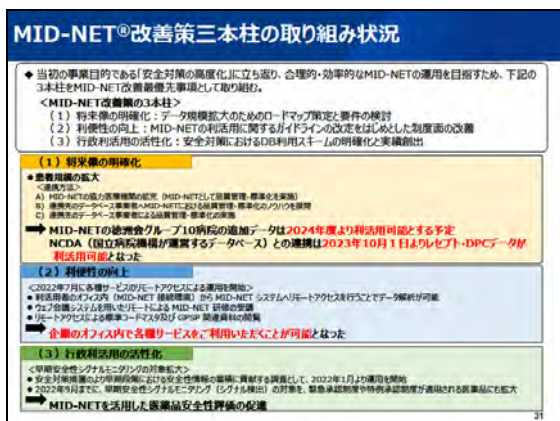


2 つめの事例は、ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価についてです。

ビスホスホネート製剤は、閉経後の早期骨粗鬆症以外の骨粗鬆症の第一選択薬として、広く使用されていますが、腎機能障害患者での使用経験がないこと、腎排泄型であること等を理由に、腎機能障害患者への使用については、禁忌や慎重投与として注意喚起がなされていました。

使用成績調査や副作用報告では、腎機能障害患者へビスホスホネート製剤を投与した際に、低カルシウム血症が発現したとの報告が寄せられており、低カルシウム血症は作用機序からビスホスホネート製剤に共通する副作用であると想定されるものの、腎機能障害患者に投与した際の安全性について、明確にされていなかったことから、MID-NETを用いた調査を実施した結果、腎機能障害が高度になる程、低カルシウム血症を発症するリスクが上昇する傾向にあることが示されました。

また、成分別の解析においても、同様の結果が示されたことから、腎機能障害患者における低カルシウム血症の発現は、ビスホスホネート製剤に共通する副作用であると判断されたため、骨粗鬆症の適応を有するビスホスホネート製剤について、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意のうち、腎機能障害患者の項に低カルシウム血症の発現リスクの増加を記載することで、医療現場への注意喚起へつながっています。

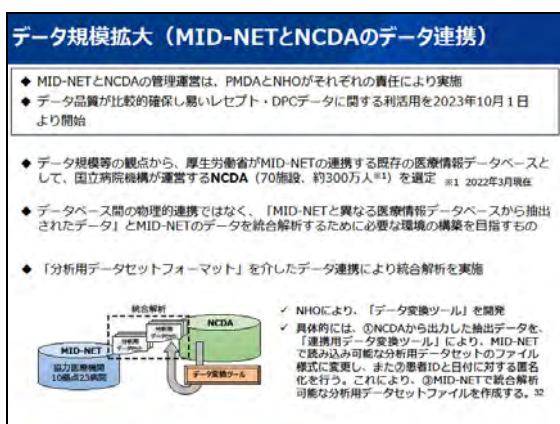


活用事例のように、安全対策に活用されているMID-NETですが、安全対策の高度化を実現するにあたり、現状からの改善策として、将来像の明確化・利便性の向上・行政利活用の活性化へ取り組むこととしています。

まず、将来像の明確化として、患者規模の拡大を挙げており、その方法として、協力医療機関の拡充と国立病院機構が運営するデータベースであるNCDAとの連携が今年10月1日より開始されました。

次に、利便性の向上として、各種サービスのリモートアクセスによる運用を開始しており、企業のオフィス内でデータ解析や関連資料の閲覧といった、各種サービスを利用しやすくなることが可能となっています。

最後に、行政利活用の活性化として、早期安全性シグナルモニタリングの対象拡大が挙げられており、緊急承認制度や特例承認制度が適用される医薬品にも拡大することで、MID-NETを活用した医薬品安全性評価の促進が期待されています。

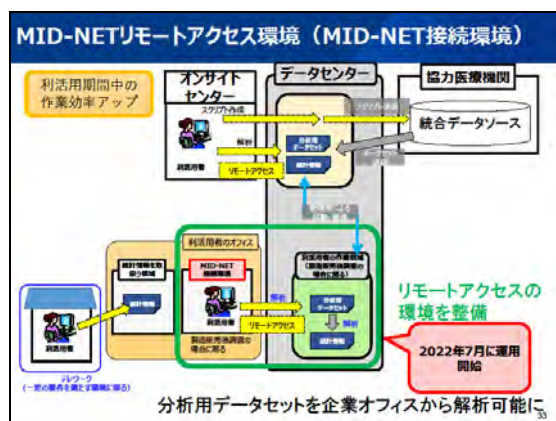


患者規模の拡大の方策として、MID-NETとNCDAのデータ連携が挙げられていますが、MID-NETとNCDAはPMDAと国立病院機構がそれぞれの責任により管理運

営しています。

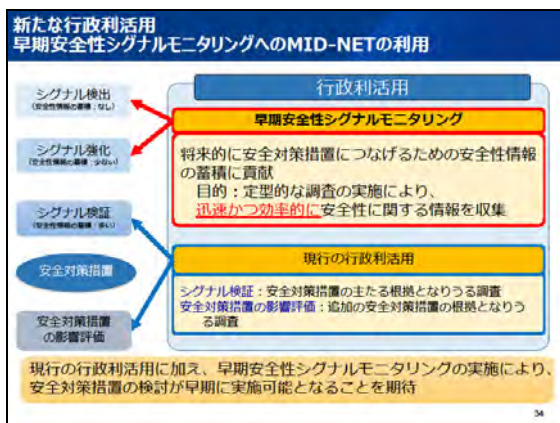
この2つのデータベースを物理的に連携するのではなく、国立病院機構より提供されたデータ変換ツールを用いることで、NCDAから出力したデータをMID-NETで解析できる様式に変換するといった形でのデータ連携により、MIS-NETと異なる医療情報データから抽出されたデータとMID-NETのデータを統合解析する環境を構築しています。

現時点では、データ品質が比較的確保しやすいレセプト・DPCデータに関する利活用を先行して開始されました。



続いて、利便性の向上にあたるMID-NETのリモートアクセスに関してですが、こちらのスライドにお示ししている様に、以前よりオンサイトセンターでは、データセンターへリモートアクセスすることで分析用データセットを用いた解析や統計情報の閲覧は可能となっていました。リモートアクセスの環境を整備することで、利活用者のオフィスにおいても製造販売後調査の場合に限りますが、リモートアクセスによる分析用データセットを用いた解析が可能となり、2022年7月より運用が開始されています。

なお、一定の要件を満たす環境に限られています。テレワークであっても統計情報を閲覧することが可能となっており、利活用期間中の作業効率の向上が図られています。



最後に、行政利活用の活性化に関してですが、現行では安全性情報の蓄積が多く、安全対策措置の主たる根拠となり得る調査であるシグナル検証や追加の安全対策措置の根拠となり得る調査である安全対策措置の影響評価にMID-NETは利活用されています。これに加え、シグナル検出やシグナル強化など、定期的な調査の実施により、迅速かつ効率的に安全性に関する情報を収集し、将来的な安全対策措置につなげるための安全性情報の蓄積に貢献している早期安全性シグナルモニタリングでもMID-NETを利活用することで、安全対策措置の検討を早期に実施することが可能となることを期待しています。

市販後安全対策へのデータベース調査の具体的活用方策に関する検討について

医療情報DB等のRWDを活用し、電子化された添付文書(電子添文)による医療現場への情報提供充実の取り組みを促進するため厚生労働省とPMDAで行った検討について紹介。

検討の背景

- 電子的な医療情報をデータベース化した医療情報データベースについては、市販後の安全監視活動への利用環境が整いつつあった頃から、下記通知が示されるなど、医薬品安全性監視へのRWDの利用促進が図られてきた。
- 「製造販売後の医薬品安全監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」(平成29年6月9日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、安全対策課長連名通知)
- 上記通知の発出から5年余りが経過しているが、これらRWDを活用した調査結果による電子添文情報の充実等、製薬企業によるRWDの安全性監視への利活用は十分に進んでおらず、その理由としてRWDから得られたエビデンスの電子添文への活用可能性が不明確であることなどが挙げられている

→RWDから得られたエビデンスの電子添文への記載について考え方を整理し、電子添文に反映するための仕組みを検討(令和4年9月頃～)

市販後安全対策へのデータベース調査の具体的活用方策に関して、リアルワールドデータを活用し、電子化された添付文書による医療現場への情報提供充実の取り組みを促進するため、厚生労働省とPMDAで行った検討について、紹介させていただきます。

検討の背景としては、平成29年6月9日に発出した通知として「製造販売後の医薬品安全監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」が発出されており、医薬品安全性監視へのRWDの利用促進が図られてきましたが、発出から5

年余りが経過していても、製薬企業によるRWDの利活用は十分に進んでいませんでした。その理由として、RWDから得られたエビデンスの電子化された添付文書への活用について不明確なことなどが挙げられていたことから、令和4年9月頃よりRWDから得られたエビデンスの電子化された添付文書への記載について、考え方を整理し、反映するための仕組みが検討されています。

今回の検討目的と基本的考え方

【目的】

- 医薬品の市販後安全対策における製造販売後データベース(DB)調査の具体的活用ルールを作り、医療現場への情報提供の充実強化を目指す。

・【基本的考え方】

- 対象とするDBとしては、①医療情報DB及び②各種レジストリを想定
- DBの種類や情報提供内容に応じ、①DBの信頼性及び②調査計画の妥当性等が重要であり、これらの考え方について整理
- 情報提供手段としては、基本的に添付文書への追加及び当該追加に関するRMPその他企業の情報提供資料を想定
- 個別案件について製薬企業からの相談に応じることとし、具体的な相談の枠組みを整理

・以上の考え方に基づき、まずは第一弾として、以下の事項に関する考え方をまとめた。これ以外についても第一弾による情報提供充実の進展状況を踏まえ順次検討を進める。

- ✓対象患者群と情報提供の内容について
- ✓DBの信頼性について
- ✓調査計画の妥当性等について
- ✓情報提供の方法について
- ✓個別案件の相談の枠組みについて

今回の検討において、医薬品の市販後安全対策における製造販売後データベース調査の具体的活用ルールを作り、医療現場への情報提供の充実強化を目指すことを目的として、基本的な考え方を記載のとおりにまとめました。

こちらの考え方に基づき、まず、対象患者群と情報提供の内容、データベースの信頼性、調査計画の妥当性等、情報提供の方法、個別案件の相談の枠組み、に関する考え方が第一弾としてまとめられ、その他の事項についても進展状況を踏まえ、順次検討を進めることとしています。

第一弾の考え方

- 1. 対象患者群と情報提供の内容について**
医薬品の適正使用や患者上の必要性の観点から、情報提供を充実させる優先領域が高い領域として、**新添付文書記載要領第9項で規定する「特定の病態を有する患者(小児、妊婦、授乳婦、腎・肝機能障害患者、高齢者・低体重等のある患者等)」のうち、データがない領域(新添付文書で臨床試験は実施していない、但し製薬企業で使用経験がない、安全性が確立していないなどとしていないもの)とする。**
- 2. DBの信頼性について**
上記の対象患者群を前提に、第一弾で整理するDBそのものの信頼性としては、以下の考え方であること。
(1) **医薬品安全性監視の信頼性**に付けたるものについては、この枠組み範囲にかかわらずDBの信頼性及び調査計画に基づく信頼性確保の観点であり、再審査申請時に適合性調査の対象となること。
(2) **は外的のものについては、企業によるDBの品質保証(適合性調査の対象性)**とする。ただし、適法に製造販売後のDB調査で利用された実績がある場合にはその旨又は企業による適正使用の状況について、添付文書改訂の過程において必要に応じて記載すること。
- 3. 調査計画の妥当性等について**
原則、①添付文書改訂時に公表されたもの、又は②のDB調査計画に照して製薬企業にPMDAと相談している場合を対象とする。また、DB調査の特長が生かせるように対象群との比較を基本とし、希少疾患については単群でも可とする。
- 4. 情報提供の方法について**
添付文書での記載場所としては、**新添付文書記載要領第17.2項への記載を基本とし**、更に具体的な留意喚起が必要な場合には、内容に応じ別添1項又は第9項等へ追加的記載を行うこと。また、添付文書では緊急対応とし、詳細な調査方法・結果等が公表の上、適法文書に主要文書として引用すること。
- 5. 個別案件の相談の枠組みについて**
個別案件についての相談枠を明らかにすること。

第一弾におけるそれぞれの考え方について以下の通りです。

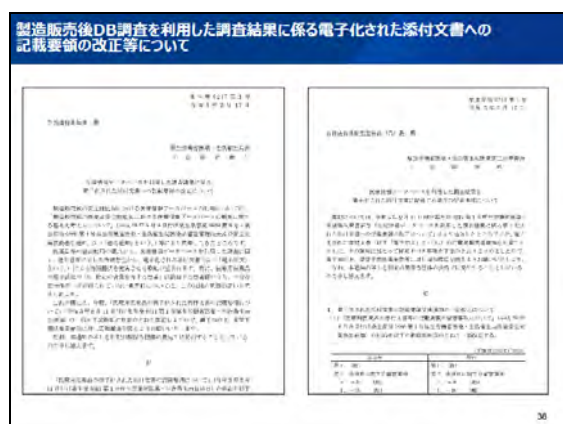
まず、対象患者群との情報提供の内容については、情報提供を充実させる優先順位が高い領域として、新添付文書記載要領第9項で規定する特定の背景を有する患者のうち、データがない患者群とすることとされています。

データベースの信頼性については、特定の背景を有する患者のうち、データがない患者群を対象患者群とすることを前提として、再審査申請資料の位置づけとなるものについては、GPSP省令及び施行規則に基づく信頼性基準遵守の対象となります。それ以外のものについては、企業によるGPSP自主担保を基本とし、適合性調査の対象外とすることとされています。

調査計画の妥当性等については、希少疾病については、単独群での調査も可能としていますが、データベース調査の特徴が生かせるように対照群との比較を基本としており、査読付きの学術雑誌に公表されたもの、又はデータベース調査計画に関して調査開始前にPMDAと相談している場合を対象とすることとされています。

情報提供の方法については、新添付文書記載要領に定める17.2項への記載を基本とし、必要に応じてその他の項へ追加的記載を行うこととしており、詳細な調査方法・結果等は公表の上、添付文書に主要文献として引用することで、添付文書では簡易に記載することとされています。

最後に、個別案件の相談の枠組みについては、個別案件についても相談枠を明らかにすることとされています。



以上の考え方に関連して、製造販売後データベース調査を利用した調査結果に係る電子化された添付文書への記載要領の改正等については、このスライ

ドでお示ししている通り、関係各所に対し、令和5年2月17日付けで通知が発出され、周知がなされています。



通知に関わる内容として、データベースを利用した製造販売後の調査に基づく添付文書改訂に関する相談スキームが挙げられます。当面の運用としては、既存のその他の安全対策計画に関する相談および添付文書改訂等相談を活用することとしており、必要に応じて今後の対応を更に検討することとされています。

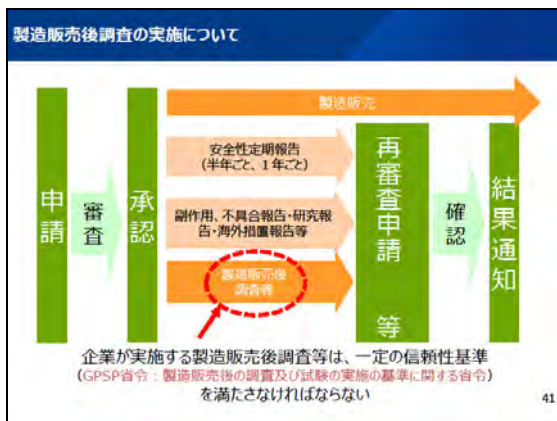
相談枠の振り分けについては、調査の段階に応じて決められており、調査の計画段階における相談は、論文化予定の場合は不要とされていますが、論文化の予定がない場合、データベース調査計画の妥当性等の相談は、その他の安全対策計画に関する相談の枠組みで対応しており、医薬品安全対策第一部薬剤疫学課が主に担当し、PV部の該当チームも参加しています。

医療情報データベースやその他の国内データベースのレジストリを用いて、計画に基づく調査が実施され、論文化された後に行われる、結果解釈に関する相談や添付文書改訂及びRMPその他資材への記載に関する相談については、添付文書改訂等相談の枠組みにおいて対応しており、PV部の該当チームが主に担当し、必要に応じて疫学課も参加しています。

なお、上記相談枠のいずれも従来通り相談手数料は無料であり、相談記録の作成も行われていません。



また、医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例については、このスライドでお示ししている通り、関係各所に対し、令和5年6月9日付けで通知が発出され、周知がなされています。一度ご確認ください。



ここで、製造販売後調査についてお話いたします。

医薬品は承認後に、安全性定期報告、副作用、不具合報告・研究報告・海外措置報告等及び製造販売後調査等がおこなわれ、このうち製造販売後調査等はGPSP省令を遵守した信頼性基準を満たしたものでなければなりません。



GPSP省令について、MID-NETなど医療情報データベースを活用した調査を再審査等の申請資料とする際の信頼性を確保するために平成29年度に改正されました。

概要といたしまして、今まで、製造販売調査等には、使用成績調査及び製造販売後臨床試験の2種類が規定されていましたが、製造販売後データベース調査が新たに規定されました。

また、使用成績調査には特定使用成績調査が規定されていましたが、新たに一般使用成績調査及び使用成績比較調査が規定されました。

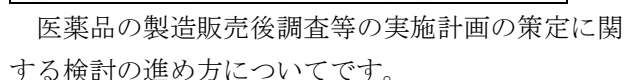
製造販売後調査の分類		
区分	細分類	定義
使用成績調査	一般使用成績調査	医療機関から収集した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査
	特定使用成績調査	小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者その他の医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査（使用成績比較調査を除く）
	使用成績比較調査	特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う調査
製造販売後データベース調査		医療情報データベースを用い、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査
製造販売後臨床試験		治験、使用成績調査、製造販売後データベース調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない用法を収集するため、承認された用法、用量、効能・効果に倣い行う試験

製造販売後調査の分類はこちらのスライドの通りです。

使用成績調査は医療機関から収取した情報を用いて行われる調査です。医薬品の使用者の条件を定めていないのが一般使用成績調査。小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者その他医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査が特定使用成績調査。当該医薬品を使用しない者の情報を含めた対照群を設定しているものが使用成績比較調査です。

製造販売後データベース調査は医療情報データベ

製造販売後臨床試験は治験、使用成績調査、製造販売後データベース調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない情報を収集するため、承認された用法、用量、効能・効果に従い行われる試験です。



目的に応じて科学的に最適な手法を選択して、効率的かつ効果的な調査又は試験が実施されることが重要であり、実施計画の策定を行う際の検討方法について通知を発出しております。

ステップ2、懸念事項ごとの科学的に適切な対処方法の決定。

ステップ4、詳細なプロトコルの策定。

History of Health, Culture and Medicine of Japan

製造販売後調査の実施状況

厚生労働省

ます。

[illegible]

令和4年度に承認された新有効成分含有医薬品一覧④								
承認日	販売名	成分名	作用・効果等	KHPFにおける製造販売後調査				
				一般使用成績調査	特定使用成績調査	使用成績比較調査	データベース調査	製造販売後調査計画
RA.12.23	ウィアプレア錠100mg下投	カルベドリン、カルスルピド、カルスルピド	カルスルピドは、カルスルピドの中枢作用を抑制する作用を有する。カルスルピドは、カルスルピドの中枢作用を抑制する作用を有する。カルスルピドは、カルスルピドの中枢作用を抑制する作用を有する。	○				
RA.12.23	99711錠100mg 錠 錠100mg	スルタマメチンプロパミド	中枢神経作用を抑制する作用を有する。 【長年使用成績調査】		○			
RA.12.23	クレサチンカプセル100mg 錠 点薬錠100mg	イサブコナゾラム高純度	下記の薬理作用を有する。 1. アセチルコリン受容体拮抗作用 2. アセチルコリン受容体拮抗作用 3. アセチルコリン受容体拮抗作用 4. アセチルコリン受容体拮抗作用 5. アセチルコリン受容体拮抗作用 6. アセチルコリン受容体拮抗作用 7. アセチルコリン受容体拮抗作用 8. アセチルコリン受容体拮抗作用 9. アセチルコリン受容体拮抗作用 10. アセチルコリン受容体拮抗作用 11. アセチルコリン受容体拮抗作用 12. アセチルコリン受容体拮抗作用 13. アセチルコリン受容体拮抗作用 14. アセチルコリン受容体拮抗作用 15. アセチルコリン受容体拮抗作用 16. アセチルコリン受容体拮抗作用 17. アセチルコリン受容体拮抗作用 18. アセチルコリン受容体拮抗作用 19. アセチルコリン受容体拮抗作用 20. アセチルコリン受容体拮抗作用 21. アセチルコリン受容体拮抗作用 22. アセチルコリン受容体拮抗作用 23. アセチルコリン受容体拮抗作用 24. アセチルコリン受容体拮抗作用 25. アセチルコリン受容体拮抗作用 26. アセチルコリン受容体拮抗作用 27. アセチルコリン受容体拮抗作用 28. アセチルコリン受容体拮抗作用 29. アセチルコリン受容体拮抗作用 30. アセチルコリン受容体拮抗作用 31. アセチルコリン受容体拮抗作用 32. アセチルコリン受容体拮抗作用 33. アセチルコリン受容体拮抗作用 34. アセチルコリン受容体拮抗作用 35. アセチルコリン受容体拮抗作用 36. アセチルコリン受容体拮抗作用 37. アセチルコリン受容体拮抗作用 38. アセチルコリン受容体拮抗作用 39. アセチルコリン受容体拮抗作用 40. アセチルコリン受容体拮抗作用 41. アセチルコリン受容体拮抗作用 42. アセチルコリン受容体拮抗作用 43. アセチルコリン受容体拮抗作用 44. アセチルコリン受容体拮抗作用 45. アセチルコリン受容体拮抗作用 46. アセチルコリン受容体拮抗作用 47. アセチルコリン受容体拮抗作用 48. アセチルコリン受容体拮抗作用 49. アセチルコリン受容体拮抗作用 50. アセチルコリン受容体拮抗作用 51. アセチルコリン受容体拮抗作用 52. アセチルコリン受容体拮抗作用 53. アセチルコリン受容体拮抗作用 54. アセチルコリン受容体拮抗作用 55. アセチルコリン受容体拮抗作用 56. アセチルコリン受容体拮抗作用 57. アセチルコリン受容体拮抗作用 58. アセチルコリン受容体拮抗作用 59. アセチルコリン受容体拮抗作用 60. アセチルコリン受容体拮抗作用 61. アセチルコリン受容体拮抗作用 62. アセチルコリン受容体拮抗作用 63. アセチルコリン受容体拮抗作用 64. アセチルコリン受容体拮抗作用 65. アセチルコリン受容体拮抗作用 66. アセチルコリン受容体拮抗作用 67. アセチルコリン受容体拮抗作用 68. アセチルコリン受容体拮抗作用 69. アセチルコリン受容体拮抗作用 70. アセチルコリン受容体拮抗作用 71. アセチルコリン受容体拮抗作用 72. アセチルコリン受容体拮抗作用 73. アセチルコリン受容体拮抗作用 74. アセチルコリン受容体拮抗作用 75. アセチルコリン受容体拮抗作用 76. アセチルコリン受容体拮抗作用 77. アセチルコリン受容体拮抗作用 78. アセチルコリン受容体拮抗作用 79. アセチルコリン受容体拮抗作用 80. アセチルコリン受容体拮抗作用 81. アセチルコリン受容体拮抗作用 82. アセチルコリン受容体拮抗作用 83. アセチルコリン受容体拮抗作用 84. アセチルコリン受容体拮抗作用 85. アセチルコリン受容体拮抗作用 86. アセチルコリン受容体拮抗作用 87. アセチルコリン受容体拮抗作用 88. アセチルコリン受容体拮抗作用 89. アセチルコリン受容体拮抗作用 90. アセチルコリン受容体拮抗作用 91. アセチルコリン受容体拮抗作用 92. アセチルコリン受容体拮抗作用 93. アセチルコリン受容体拮抗作用 94. アセチルコリン受容体拮抗作用 95. アセチルコリン受容体拮抗作用 96. アセチルコリン受容体拮抗作用 97. アセチルコリン受容体拮抗作用 98. アセチルコリン受容体拮抗作用 99. アセチルコリン受容体拮抗作用 100. アセチルコリン受容体拮抗作用			○		
RA.12.23	アドララ・ゲザラ錠100mg錠100mg	トリスチルベンザン（構造式）	中枢神経作用を抑制する作用を有する。 【長年使用成績調査】		○			
RA.12.23	イソラ・ゲザラ錠100mg錠100mg	トリスチルベンザン（構造式）	中枢神経作用を抑制する作用を有する。 【長年使用成績調査】	○				

49

令和4年度に承認された新有効成分含有医薬品一覧⑤								
承認日	販売名	成分名	作用・効果等	KHPFにおける製造販売後調査				
				一般使用成績調査 調査	特定使用成績調査 調査	使用成績比較調査 調査	データベース 調査	製造販売後 調査記録
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	○				
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg		○			
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg			○		
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg				○	
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg					○

○は必ずしも承認されている、製造成績調査結果
○は必ずしも承認されている、製造成績調査結果

令和4年度に承認された新有効成分含有医薬品一覧⑥								
承認日	販売名	成分名	作用・効果等	KHPFにおける製造販売後調査				
				一般使用成績調査	特定使用成績調査	使用成績比較調査	データベース調査	製造販売後調査計画
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	○				
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg		○			
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg			○		
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg				○	
RA.12.23	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg	プレアプレア錠100mg					○

ご清聴ありがとうございました

昨日より今日、今日より明日、より安全・安心な医薬品を目指し




以上で、講演を終了いたします。
ご静聴ありがとうございました。

こちらが令和4年度に承認された新有効成分含有医薬品一覧で、それぞれの製造販売後調査等の実施状況を示しています。現在、データベース調査を用いている医薬品は、まだまだ少ないのが現状です。しかし、中にはデータベース調査のみを行う医薬品もあり、少しずつではありますが、データベース調査は普及し始めていると考えています。今後も医薬業界でデータベース調査が浸透していくよう、医薬安全対策課としても取り組んでいく所存です。

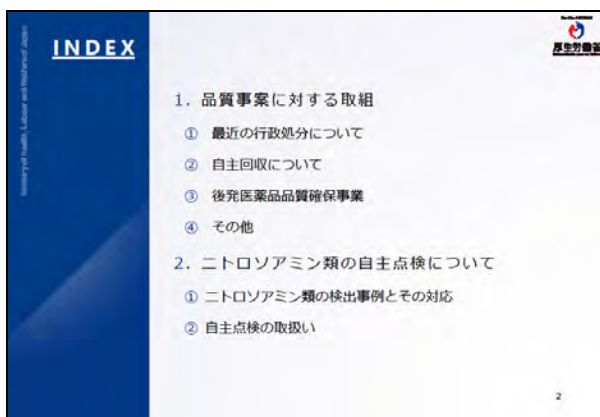
4. 監視指導業務について

監視指導・麻薬対策課

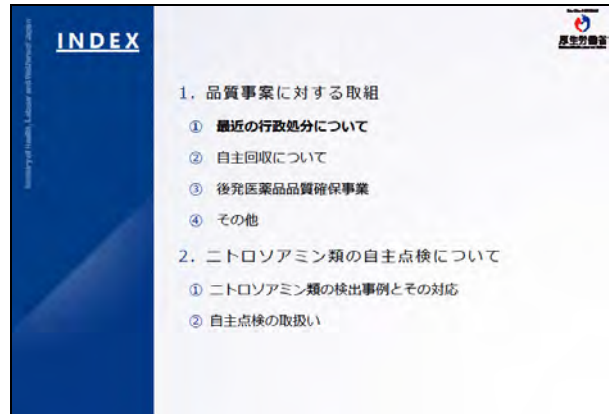


本日は監視指導業務についてお話をさせていただきたいと思います。

どうぞよろしくお願いいたします。



本日は、主に品質事案に対する取り組みとニトロソアミン類の自主点検についてお話ししたいと思います。



本日お話しする内容は、こちらにお示ししたとおり主に品質事案に対する取組みとニトロソアミン類の自主点検についてです。

皆様ご存知の通り、昨今の日本国内の医薬品製造所由来の品質問題事案は残念ながら過去の話ではなく、現在も進行形で発生しているところです。

大きな流れとして、まずは最近の行政処分や自主回収についてご紹介いたします。

その後、2.「ニトロソアミン類の自主点検」で、ニトロソアミン類の検出事例とその対応事例、また自主点検の取り扱いについてご説明いたします。

医薬品製造業者等に対する行政処分事例一覧（令和3年～）		
数字：後発医薬品製造承認課		
企業名（処分庁）	処分日	
令和3年		
小林化工株式会社（福岡県）	2021年2月9日（業務停止、業務改善）	
日薬工業株式会社（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（大分県・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）	
徳巳化学株式会社（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）	
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・ファーマ株式会社※（厚労省）	2023年4月28日（業務改善）	

まず、最近の行政処分についてです。

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。

2年強の間に15件、業務改善命令又は業務停止命令が出されています。

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えます。

またお示した事案の中には、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、自立意識が高まりつつあるのではないかと考えます。

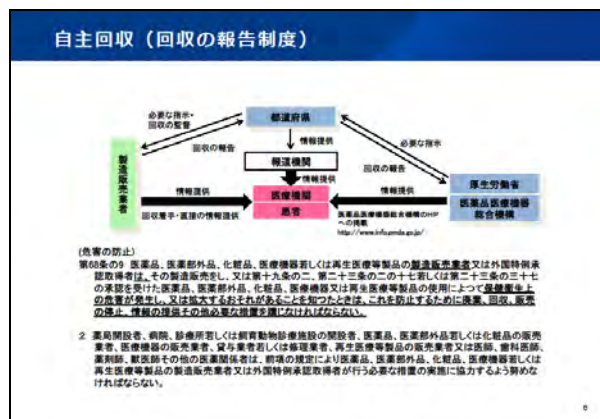
現在も潜在している問題があるかもしれませんし、今後こういった不利益処分自体がまだ続くのか、もしくは減っていくのかわかりませんが、今が正念場といえますか日本の医薬品企業が生き残るために必要な環境変化に適応する重要な過渡期ではないかと感じます。

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、個別の行政処分の事例紹介は致しませんが、参考としていただければと思います。

INDEX	
1. 品質事案に対する取組	
① 最近の行政処分について	
② 自主回収について	
③ 後発医薬品品質確保事業	
④ その他	
2. ニトロソアミン類の自主点検について	
① ニトロソアミン類の検出事例とその対応	
② 自主点検の取扱い	

次に医薬品等の自主回収についてです。



医薬品、医療機器等の自主回収について説明いたします。

自主回収は薬機法第68条の9に基づき実施されます。

こちら上に図を示しております、下に法の規定を記載しておりますが、この第1項の規定により、製造販売業者等は保健衛生上の危害が発生又は拡大するおそれがあることを知ったときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供、その他必要な措置を講じなければなりません。

これは国や都道府県の命令が無くとも危害の発生拡大を抑えるために、一義的には製造販売業者等が自主的に回収等必要な措置を取る義務があるということになります。

またスライドの下に示しておりますが、この同条の第2項では、薬局、病院等の開設者や医薬品等の販売業者等も製造販売業者等が行う必要な措置の実施に協力するよう努めなければならないという規定が設けられております。

自主回収（医薬品等の自主回収報告件数）													
	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度	
医薬品	146	166	129	150	103	122	126	129	150	160	341	496	754
医薬品部外品	11	19	8	23	17	9	14	17	13	17	14	18	15
化粧品	91	75	74	75	81	74	87	80	86	73	66	77	70
医療機器	396	408	386	405	365	452	406	398	411	451	267	351	351
再生医療等製品						0	1	0	0	0	1	0	0
計	644	668	597	651	566	658	633	624	660	701	789	942	1190

（※）平成25年11月29日の医薬品医療機器等法施行令の改正分
【参考文庫】令和3年4月29日「令和3年度第1回医薬品安全対策部会 資料5-1」

次のスライドは、自主回収の報告件数を平成22年度から令和4年度にわたってまとめたものになります。

薬機法第68条の11の規定により、製造販売業者等は回収に着手した旨及び回収の状況を厚生労働大臣に報告しなければなりません。

平成26年11月の法改正により回収着手報告に加えて、回収の状況の報告義務が新たに課される事となりました。

これは回収漏れや回収遅延による保健衛生上の被害を防止するという観点から、行政が回収の計画や状況を把握し、適切な指導を行うことができるようにするために規定されたものです。

また、報告の際に求めている具体的な内容については、薬機法の施行規則で規定しております。

こちらの表を見ていただきますと近年、医薬品の回収件数が増加しておりますが、令和2年度に小林化工の不祥事があり、関連する自主回収が発生したこと、それ以降、後発品メーカーを中心に不祥事が続き、各社自主点検の結果発生した自主回収が続いたこと、また新型コロナウイルス感染症の流行により、血液製剤の回収が増加したこともこの回収の増加に影響したと考えられます。

医薬品等の自主回収に係る取組	
医薬品等の自主回収に係る課題	
●近年、後発医薬品製造業者の不適切な製造行為に端を発した行政処分の影響による回収が増加し、その後、後発医薬品の供給不足が問題となり、安定供給の観点から回収の実施が困難な事例も発生している。また、近年、直ちに健康被害を生じない微量発がん性物質が検出されたことによる医薬品の回収や、使用患者が特定できる埋め込み型の医療機器の回収など、リスクの評価や回収の実施方法などに検討が必要な新しい回収事例が増加している。	
●さらに、医薬品等の回収は、そのリスクに応じて3つのクラスに分類し公表しているが、各回収事業の緊急性の程度を国民に正しく伝え、適切な回収対応がとられるためには、クラス分類や回収情報提供のあり方の見直しが必要と考えられる。	
厚労研究班(厚生労働行政推進調査事業)	
●令和4年度より、新たに研究班(廣範囲)を立ち上げ、回収制度の運用見直しを検討中。 「医薬品、医療機器等の回収に関する研究」 現在、研究班において海外規制状況の調査や我が国の医薬品回収の状況、業界からの要望を踏まえ、医薬品や医療機器の業界の回収担当者や検討を行い、現行の回収制度の運用見直しが必要と考えられる項目の整理が進められている。	

医薬品等の自主回収の課題、取り組みについてご紹介します。

課題としまして、近年、後発品医薬品製造業者の不適切な製造行為に端を発した行政処分の影響による回収が増加したことは、先程のスライドでもお話ししましたが、

その後、医薬品の供給不足が問題となっており、安定供給の観点から回収が困難な事例も発生しております。

また、近年、直ちに健康被害を生じない微量発がん性物質が検出されたことによる医薬品の回収や使用患者が特定できる埋め込み型の医療機器の改修な

ど、リスクの評価や回収の実施方法などに検討が必要な新しい事例も増加している状況でございます。

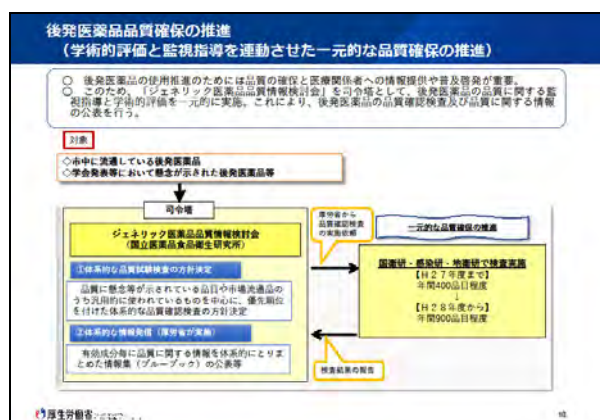
さらに医薬品等の回収は、そのリスクに応じて3つのクラスに分類し、公表しておりますが、各事業の緊急性の程度を国民に正しく伝え、適切な回収対応がとられるためには、クラス分類や回収の情報提供のあり方について見直しが必要と考えられます。

スライド下の方、令和4年度より新たに厚労科研における研究班を立ち上げ、回収制度の運用見直しを検討しております。

医薬品、医療機器等の回収に関する研究ということで、現在研究班において海外規制状況の調査、我が国の医薬品回収の状況、また業界からの要望を踏まえて、医薬品や医療機器の業界の回収担当者の検討を行ない、現在の回収制度の運用見直しが必要と考えられる項目の整理が進められております。

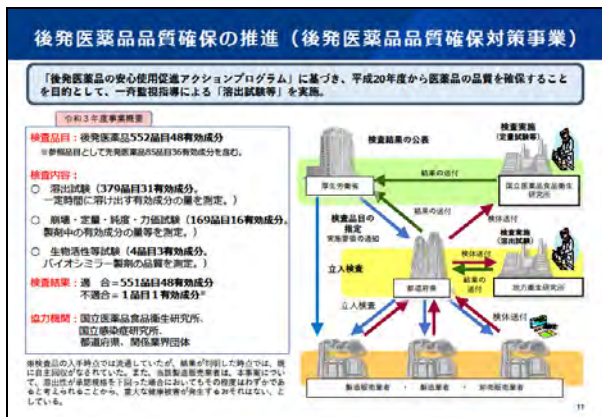
INDEX	
1. 品質事業に対する取組	
① 最近の行政処分について	
② 自主回収について	
③ 後発医薬品品質確保事業	
④ その他	
2. ニトロソアミン類の自主点検について	
① ニトロソアミン類の検出事例とその対応	
② 自主点検の取扱い	

続きまして後発医薬品品質確保事業についてお話しさせていただきます。



本事業では、市中に流通する後発医薬品を収集し、品質試験の実施や、品質に懸念のある後発医薬品について分析調査を行っています。

この事業については、ジェネリック医薬品品質情報検討会を司令塔とし、試験対象の品目や品質確保の対策の検討・方針決定を行っています。



次に、後発医薬品の品質確保の推進についてです。こちらは令和3年度の後発医薬品品質確保対策事業の結果を示しております。

令和3年度は後発医薬品552品目、有効成分としては48、この中には参照品目として先発医薬品を含んでおりますが、これらの医薬品の溶出試験等の検査を行ったものになります。

検査結果としては、552品目中551品目が適合、1品目が不適合となっております。

この不適合の品目につきましては、検査品の入手時点では流通をしておりましたが、結果が判明した時点ではすでに自主回収が行われていたものになります。

また当該品目の製造販売業者は、本事案について溶出性が承認規格を下回った場合においても、その程度はわずかであると考えられることから、重大な健康被害が発生する恐れはないとしております。

右側にこちらの事業の図を示しておりますのでご覧頂ければと思います。

また令和4年度の結果についても現在取りまとめておりますので、追って公表させていただく予定でございます。

INDEX

- 品質事業に対する取組
 - 最近の行政処分について
 - 自主回収について
 - 後発医薬品品質確保事業
 - その他
- ニトロソアミン類の自主点検について
 - ニトロソアミン類の検出事例とその対応
 - 自主点検の取扱い

その他についてです。

医薬品の品質確保に関するこれまでの取組

対応方針	具体対応、検討状況
(1) 製造業関係	- 令和3年2月9日通知により、産業管理の徹底を指導 - QOP強化法により、QOPの厳格化を指導（令和3年3月10日） - QOPの厳格化を指導するQOP強化法（令和3年3月10日） - QOPの厳格化を指導するQOP強化法（令和3年3月10日） - QOPの厳格化を指導するQOP強化法（令和3年3月10日） - QOPの厳格化を指導するQOP強化法（令和3年3月10日）
(2) 行政関係	- 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日）
(3) 関係機関	- 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日） - 製造業への自主点検の実施（令和3年3月10日）

※ 上記の取組に加え、令和4年4月に厚生労働省研究班を創設し、製造業等における品質管理方法の更なる向上策等の検討を開始。その後、上記の取組を踏まえ、企業向け講習などの機会を通じて製造・販売全体の品質向上を推進。

医薬品の品質確保に関するこれまでの取り組みとして、一覧で表に示しております。

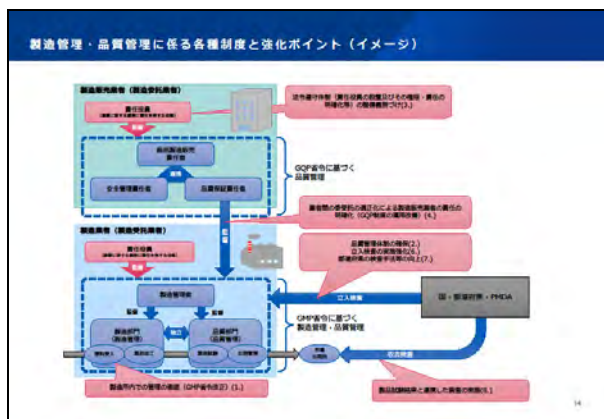
こちらは業界および行政の双方の合意のもとで取り組んできた再発防止のための活動でございます。大きくは左側（1）の製造業関係、その下（2）の製造販売業関係、その下（3）の行政関係ということでまとめております。

今年度に入って具体的な対応や進捗があったものは、（1）製造業関係の1.「承認書に規定された試験方法に代用しうる試験方法について、要件の取扱いの明確化」と言うことで、令和5年6月21日に通知を発出しております。

次に製造販売業関係の4.、令和5年9月1日付でGMP監査マニュアルの作成、周知をしております。

また、この表に示しております取組みに加えて、令和5年4月に厚労科研の研究班を新たに設置し、製造業者等における品質管理方法の更なる向上策等の検討を開始しております。

また上記の取組み全体について企業向け講習などの機会を通じて周知啓発を実施し、業界全体の継続的な意識向上を推進しているところでございます。



こちらは前のスライドの表と関連しますが、近年強化を行った事項を製造販売業、製造業者、行政の関係図に示したイメージでございます。

このスライドに示しております通り、様々な角度からのテコ入れを行ってきたわけですが、業界の品質問題事案を踏まえ原因分析を行った上で、業界の皆様と共に誰が何をどうするべきかを考えて取り組んできたところでございます。

今後も問題の予防に向けていわゆる上流思考で業界の皆様のご理解、ご協力を得ながら対応してまいりたいと存じます。

INDEX

- 品質事案に対する取組
 - ① 最近の行政処分について
 - ② 自主回収について
 - ③ 後発医薬品品質確保事業
 - ④ その他
- ニトロソアミン類の自主点検について
 - ① ニトロソアミン類の検出事例とその対応
 - ② 自主点検の取扱い

続いてニトロソアミン類の自主点検についてご説明します。

ニトロソアミン類について

- 近年、国内外において、サルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン及びメトホルミン等から、発がん性物質であるニトロソアミン類が検出され、一部の製品が自主回収されている。
- 医薬品へのニトロソアミン類混入の原因としては、合成過程における生成、共用設備からの交叉汚染、回収溶媒や試薬中への混入、一部の包装資材の使用、保存時の生成等が考えられている。
- したがって、これまでニトロソアミン類が検出された医薬品以外の医薬品でもニトロソアミン類が混入している可能性は否定できず、また、その混入リスクを可能な限り低減することは重要であることから、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の取扱いを定めた通知（令和3年10月）を、さらに、自主点検を円滑に行うため、本自主点検通知に係る質疑応答集（Q&A）をとりまとめ、事務連絡として発出（令和4年12月、令和5年8月）。
- 自主点検の取扱いを定めるにあたり、欧州EMA及び米国FDAのガイダンス等を参照した。（本スライド「自主点検の取扱い」6、その他参照）

※ニトロソ基がアミンに結合した化学構造を有する一群の化合物を指す。（右図参照）
アミンと亜硝酸のニトロソ化反応により生成する。

$$R^1-NH-R^2 + NO \rightarrow R^1-N(R^2)-NO$$

まず各論に入る前にニトロソアミン類についての概要です。近年国内外においてサルタン系、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン等から発がん性物質であるニトロソアミン類が検出され、一部の製品が自主回収されています。

ニトロソアミンとは、ニトロソ基がアミンに結合した化学構造を有する一群の化合物を指し、スライド右側に構造を示しております。

ニトロソアミンはアミンと亜硝酸のニトロソ化反応により生成します。

医薬品へのニトロソアミン類混入の原因としては、合成過程における生成、共用設備からの交叉汚染、回収溶媒や試薬中への混入、一部の包装資材の使用、保存時の生成等が考えられています。

したがって、これまでニトロソアミン類を検出された医薬品以外の医薬品でも、ニトロソアミン類が混入している可能性は否定できず、またその混入リスクを可能な限り低減することは重要であることから、令和3年10月に混入リスクに関する自主点検の取扱いについて通知を発出しております。

さらにこの自主点検を円滑に行うため、自主点検のQ&Aを取りまとめ、事務連絡として令和4年12月に発出し、本年8月にはこちらの改定の事務連絡を発出しております。

INDEX	
1. 品質事案に対する取組	
① 最近の行政処分について	
② 自主回収について	
③ 後発医薬品品質確保事業	
④ その他	
2. ニトロソアミン類の自主点検について	
① ニトロソアミン類の検出事例とその対応	
② 自主点検の取扱い	

続きまして、ニトロソアミンの実際の検出事例と対応についてご説明いたします。

INDEX	
●ニトロソアミン類の検出事例とその対応	
1. サルタン系医薬品	
2. ラニチジン、ニザチジン	
3. メトホルミン	
4. アモキシシリン	
5. ノルトリプチリン	
6. シタグリプチリン酸塩水和物	

検出事例とその対応につきましては、こちらの1から6に示しました医薬品について順を追って説明して行きます。

サルタン系医薬品における検出事例とその対応①	
事例の概要	
- 平成30年7月6日、製造販売業者が、中国の製造所で製造されたパルサルタンの原薬において、N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたことを公表し、自主回収を実施。また、9月13日には、欧州EMA、米国FDA、カナダ保健省が、当該原薬の一部ロットにおいて、新たにN-ニトロソエチルアミン（NDEA）が検出されたことを公表。 - 厚生労働省は、製造販売業者に対し、NDMA及びNDEAの分析等を指示。 - NDMAは、パルサルタンのテトラゾール環の合成過程で副生成物として生成されたと推定された。	
対応	
- 製造販売業者による公表と併せて、同日、厚生労働省のウェブサイトにおいても製造販売業者による自主回収についてプレスリリースを実施。さらに、平成30年9月7日、事務連絡（「パルサルタン製剤における発がん性物質の検出に対する対応について」）を発出し、公表以降の対応状況（製造販売業者による分析結果等）や本剤を服用している方への対応等を周知。 9月25日、厚生労働省の審議会へ事例について報告。国立医薬品食品衛生研究所と連携し、健康影響評価を実施。評価結果については、10月5日、事務連絡（「パルサルタン製剤における発がん性物質の検出に関する平成30年度第8回医薬品等安全対策部会安全対策調査会の審議結果について」）にて周知。	

まずサルタン系医薬品ですが、平成30年7月に製造販売業者が中国の製造所で製造されたパルサルタン原薬において、NDMAが検出されたことを公表し、自主回収を実施しております。

また、同年9月13日にはEMA、FDA、カナダ保健省が当該原薬の一部ロットにおいてNDEAが検出されたこ

とを公表しております。

弊省におきましても、製造販売業者に対し、NDMA、NDEAの分析等を指示しまして、NDMAについてはパルサルタンのテトラゾール環の合成過程で副生成物として生成されたと推定されております。

対応としましては製造販売業者による公表と併せて、同日厚生労働省のウェブサイトにおいてもプレスリリースを実施しております。

また事務連絡を発出して公表以降の対応状況や本剤を服用している方への対応等を周知しております。

またこちらについても、厚生労働省の審議会、安全対策調査会において事例報告しておりまして、審議結果についても事務連絡にて周知しております。

サルタン系医薬品における検出事例とその対応②	
事例の概要	
- 中国の製造所で製造されたパルサルタン原薬において、NDMAやNDEAが検出され、世界的に当該原薬を使用した製剤が回収された（前スライド）。 - さらに、米国及び欧州では、他の原薬製造所のパルサルタン原薬やその他のサルタン系医薬品の原薬からもNDMAやNDEAが検出され、回収された。 - こうした国際的な動向を踏まえ、平成30年11月5日、サルタン系医薬品におけるNDMAやNDEAの管理指標について、厚生労働省の審議会での議論に基づき設定。	
対応	
- 製造工程においてNDMA及びNDEAの生成のリスクが想定されるサルタン系医薬品を製造販売する事業者等が対象。 - 発がん性を有する不純物の管理の考え方として、国際的に調和されたガイドライン（ICH-M7）の考え方を適用し、NDMA及びNDEAの管理指標を設定。個々の医薬品成分における管理値は、一日の最大用量に基づき算出。 - 平成30年11月9日、事務連絡（「サルタン系医薬品における発がん性物質に関する管理指標の設定について（依頼）」）を発出し、NDMA及びNDEAの生成リスクのあるサルタン系医薬品を製造販売する事業者に対し、管理指標に基づき、製造管理及び品質管理を実施するよう求めた。	

サルタン系医薬品について続けていきますけれども、こちら、中国の製造所でNDMAやNDEAが検出されて、回収になっておりますが、こうした動向を踏まえてサルタン系医薬品におけるNDMAやNDEAの管理指標について、安全対策調査会での議論に基づき設定がなされております。

対応としましては、国際的に調和されたガイドラインICH-M7の考え方を適用して管理指標を設定、個々の医薬品成分における管理値を一日の最大用量に基づき算出、事務連絡を発出し、管理指標に基づき製造管理、品質管理を実施するよう、これらの生成リスクが想定されるサルタン系医薬品を製造販売する事業者等に求めています。

ラニチジン、ニザチジンにおける検出事例とその対応	
事例の概要 - 令和元年9月13日、欧州EMA及び米国FDAが、ラニチジン塩酸塩の原薬及びこれを含む製剤から微量のNDMAが検出されたことを公表。 - 厚生労働省は、9月17日、国内のラニチジン及びニザチジンの製造販売業者に対し、両剤の原薬及びこれを含む製剤におけるNDMAの分析や、暫定基準値を上回ることが否定できない場合における回収の検討等を指示。その結果、ラニチジンについては、市場に流通している製品において暫定基準値を上回ることが否定できなかったことから、全ての製品が自主回収された。また、ニザチジンについては、暫定基準値を上回るNDMAが検出されたロットが自主回収された。 - NDMAは、ラニチジンにおいては、ラニチジン自体の分解により生成された可能性があると推定された。 対応 - 令和元年9月17日、事務連絡（「ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について」）を発出し、NDMAの検出と本剤を服用している方への対応等を周知。製造販売業者には、原薬及び製剤におけるNDMAの分析や暫定基準値を上回ることが否定できない場合における回収の検討等を指示。 - 令和2年7月27日、厚生労働省の審議会へ事例について報告。国立医薬品食品衛生研究所と連携し、健康影響評価を実施。評価結果については、9月1日、事務連絡（「N-ニトロソジメチルアミンが検出されたラニチジン塩酸塩製剤又はニザチジン製剤の使用による健康影響評価の結果等について」）にて周知。 ※令和2年度第5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/newspage_12560.html	

続きまして、ラニチジン、ニザチジンにおける検出事例とその対応です。

こちらEMA、FDAがラニチジンの原薬及びこれらを含む製剤からNDMAが検出されたことを公表しております。

厚生労働省においても同様に、これらの原薬やそれを含む製剤におけるNDMAの分析、あるいは暫定基準値を上回ることが否定できない場合における回収の検討を指示し、その結果、ラニチジンについては市場に流通している製品において暫定基準値を上回ることが否定できなかったことから、すべての製品が自主回収となっております。

またニザチジンについては暫定基準値を上回るNDMAが検出されたロットが自主回収となっております。

NDMAについて、ラニチジンにおいては、ラニチジン自体の分解により生成された可能性があると推定されております。

令和元年、ラニチジンについては事務連絡を発出しており、NDMAの検出と本剤を服用している方への対応等を周知しております。

また、令和2年7月、こちら安全対策調査会において報告しており、国立医薬品食品衛生研究所と連携して健康影響評価を実施しております。

これらの評価結果についても、事務連絡において周知をしているところでございます。

メトホルミンにおける検出事例とその対応	
事例の概要 - 令和元年12月4日、シンガポール保健科学庁が、メトホルミン塩酸塩を含む製剤から微量のNDMAが検出されたことを公表。 - 厚生労働省は、12月9日、国内のメトホルミン製剤の製造販売業者に対し、製剤及び原薬におけるNDMAの分析を指示。令和2年4月27日、一部の製剤ロットから暫定基準値を上回るNDMAが検出され、製造販売業者2社が、自主回収を実施。 - NDMAは、PTPシートの印字インク中の成分（ニトロセルロース）と原薬由来の成分（ジメチルアミン）との反応や、製剤化工程での生成の可能性が示唆された。 対応 - 令和元年12月9日、事務連絡（「メトホルミン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について」）を発出し、NDMAの検出と本剤を服用している方への対応等を周知。製造販売業者には、原薬及び製剤におけるNDMAの分析を指示。 - 令和2年7月27日及び9月30日、厚生労働省の審議会へ事例について報告。国立医薬品食品衛生研究所と連携し、健康影響評価を実施。評価結果については、10月19日、事務連絡（「N-ニトロソジメチルアミンが検出されたメトホルミン製剤の使用による健康影響評価の結果等について」）にて周知。 ※令和2年度第5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/newspage_12560.html https://www.mhlw.go.jp/stf/newspage_13767.html	

続きましてメトホルミンにおける検出事例とその対応についてです。こちらはシンガポールの保健科学庁がメトホルミン塩酸塩を含む製剤から微量のNDMAが検出されたことを公表しております。

これを受け、厚生労働省は国内のメトホルミン製剤の製造販売業者に対して分析を指示しまして、令和2年4月27日、一部の製剤ロットから暫定基準値を上回るNDMAが検出され、製造販売業者2社が自主回収を実施しております。

このメトホルミンにおけるNDMAにつきましては、PTPシートの印字インク中の成分であるニトロセルロースと原薬由来の成分であるジメチルアミンとの反応や、製剤化工程での生成の可能性が示唆されております。

対応としましては、これまでと同様にNDMAの検出と本剤を服用している方への対応等を事務連絡にて周知をしたところでございます。

またこちらについても安全対策調査会において報告しており、国立医薬品食品衛生研究所と連携し健康影響評価を実施しております。結果を周知をしているところでございます。

アモキシサピンにおける検出事例とその対応	
事例の概要 - 令和4年8月31日、製造販売業者が、自主点検の結果、アモキシサピン製剤からN-ニトロソアモキシサピンが検出されたことを公表。 - N-ニトロソアモキシサピンは、アモキシサピン製剤の有効成分がニトロソ化することにより生成すると考えられた。 - 一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があるが、N-ニトロソアモキシサピンが動物における発がん性を有するかは現時点で不明。 - 同剤の急激な減量又は服用の中止により離脱症状があらわれることがある。 対応 - 令和4年9月1日、事務連絡（「アモキシサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」）を発出し、N-ニトロソアモキシサピンの検出と本剤を服用している方への対応等を周知。 9月27日及び10月25日、厚生労働省の審議会へ事例について報告。国立医薬品食品衛生研究所と連携し、健康影響評価を実施。評価結果については、11月9日、事務連絡（「N-ニトロソアモキシサピンが検出されたアモキシサピン製剤の使用による健康影響評価の結果等について」）にて周知。 ※令和4年度第13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/newspage_28092.html https://www.mhlw.go.jp/stf/newspage_28762.html - 製造販売業者は、離脱症状があらわれることがあること、一方で、同剤による発がんリスクを完全に否定することはできないことを踏まえ、一定の経過措置期間を設けたうえで同剤を自主回収。	

続きまして、アモキシサピンについてです。

アモキサピンについては、令和4年8月31日、製造販売業者の自主点検の結果、アモキサピン製剤からN-ニトロソアモキサピンが検出されたことを公表しております。

こちらはNDMAと異なりましてアモキサピン製剤の有効成分そのものがニトロソ化することにより生成すると考えられております。

一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があります。このN-ニトロソアモキサピンについては、動物における発がん性を有するか発表時点で不明ということで、またこのアモキサピン製剤につきましては、抗うつ薬ということもあり、急激な減量または服用の中止により離脱症状が現れるということもありましたので、事務連絡においてN-ニトロアモキサピンの検出と本剤を服用している方への対応を周知したところでございますけれども、こちら安全対策調査会で健康影響評価を実施しまして、急激な中止により離脱症状が現れること、一方で本剤による発がんリスクを完全に否定することはできないということを踏まえて、一定の経過措置期間を設けた上で自主回収されております。

ノルトリプチリンにおける検出事例とその対応

事例の概要

- 令和5年6月7日、製造販売業者が、自主点検の結果、ノルトリプチリン塩酸塩製剤からN-ニトロソノルトリプチリンが検出されたことを公表。
- N-ニトロソノルトリプチリンは、ノルトリプチリン塩酸塩製剤の有効成分がニトロソ化することにより生成すると考えられた。
- 一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があるが、N-ニトロソノルトリプチリンが動物における発がん性を有するかは現時点で不明。
- 同剤の急激な減量又は服用の中止により離脱症状があらわれることがある。

対応

- 令和5年6月7日、厚生労働省の審議会「へ事例について報告。国立医薬品食品衛生研究所と連携し、健康影響評価を実施。6月8日、事務連絡（「ノルトリプチリン塩酸塩製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」）を発出し、N-ニトロソノルトリプチリンの検出や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3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/newspage_33471.html
- 健康影響評価の結果や離脱症状があらわれることがあることを踏まえ、当面の対応として、健康影響評価の結果を情報提供したうえで、他剤への切替え等を検討するよう周知（自主回収は行わず）。その上で、過剰なN-ニトロソノルトリプチリンの曝露を防ぐ必要があることから、暫定管理値を設定し出荷を管理。
- 引き続き、海外の動向等を踏まえて必要に応じて改めて措置を検討する。

続きまして、ノルトリプチリンの事例でございます。

こちらは令和5年6月7日、製造販売業者の自主点検の結果、ノルトリプチリン塩酸塩製剤からN-ニトロソノルトリプチリンが検出されたことを公表しております。

こちら有効成分であるノルトリプチリンがニトロソ化することにより生成すると考えられております。

こちら発がん性を有する可能性があるが、ニトロソノルトリプチリンが動物における発がん性を有す

るかは現時点で不明ということで、また、急激な減量、また服用の中止により離脱症状が現れることがあるということで、安全対策調査会において報告を行い、国立医薬品食品衛生研究所と連携し、健康影響評価を実施しております。

当面の対応として健康影響評価の結果を情報提供した上で、他剤への切り替え等検討するよう周知し、自主回収は行っていない状況でございます。

また、その上で過剰なN-ニトロソノルトリプチリンの曝露を防ぐ必要があることから、暫定管理値を設定し、出荷を管理が行われているところでございます。

本剤につきましても、引き続き海外の動向等を踏まえて必要に応じ、改めて措置を検討していくものでございます。

シタグリブチンリン塩酸水和物における検出事例とその対応

事例の概要

- 令和4年8月9日、米国FDAが、シタグリブチンリン塩酸水和物製剤から、NTTP（7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine）が検出されたことを公表。
- NTTPは、シタグリブチンリン塩酸水和物製剤の原料又は製造工程中の分解産物がニトロソ化することにより生成すると考えられた。
- 一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があるが、NTTPが動物における発がん性を有するかは現時点で不明。
- 米国FDAは、現時点で患者が医療の専門家に相談せずに服用を止めることは危険な可能性があるとして、無治療期間を防止するためにも臨床で適切な場合には同剤の使用継続を推奨。

対応

- 令和4年9月1日、事務連絡（「シタグリブチンリン塩酸水和物製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」）を発出し、NTTPの検出と本剤を服用している方への対応等を周知。
- 令和4年9月27日及び令和5年9月21日、厚生労働省の審議会「へ事例について報告。国立医薬品食品衛生研究所と連携し、健康影響評価を実施。評価結果等については、令和5年9月29日、事務連絡（「ニトロソアミン類（NTTP）が検出されたシタグリブチンリン塩酸水和物製剤の使用による健康影響評価の結果等について」）にて周知。

※令和4年度第13回及び令和5年度第9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/newspage_28092.html https://www.mhlw.go.jp/stf/newspage_35299.html

続いてシタグリブチンリン塩酸水和物における事例でございます。

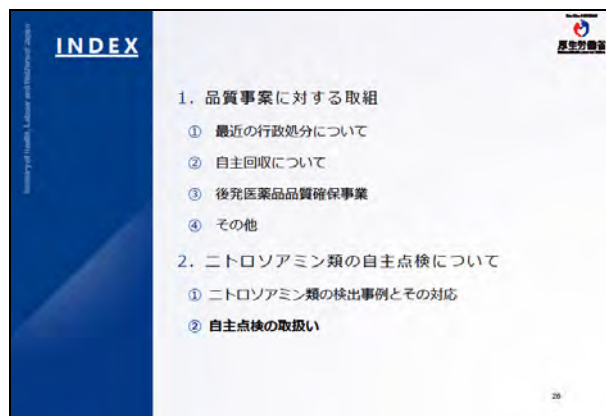
こちらは令和4年8月9日、FDAにおいて、シタグリブチン製剤からNTTPが検出されたことを公表しています。

このNTTPというのは、シタグリブチン製剤の原料または製造工程中の分解産物がニトロソ化することにより生成すると考えられています。

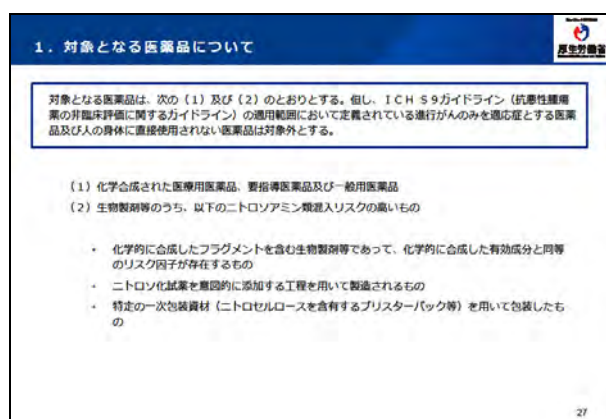
NTTPが動物における発がん性を有するかは現時点で不明となっており、FDAにおいては、現時点で患者が医療の専門家に相談せずに服用を止めることは危険な可能性があるとして、無治療期間を防止するためにも、臨床上適切な場合には同剤の使用継続を推奨しています。

本邦におきましても、令和4年9月1日、事務連絡を発出し、NTTPの検出と本剤を服用している方への対応を周知しております。

また、令和2年9月27日および本年9月21日安全対策調査会において報告しており、健康影響評価を実施しており、評価結果等についても本年9月29日、事務連絡により結果を周知しているところでございます。

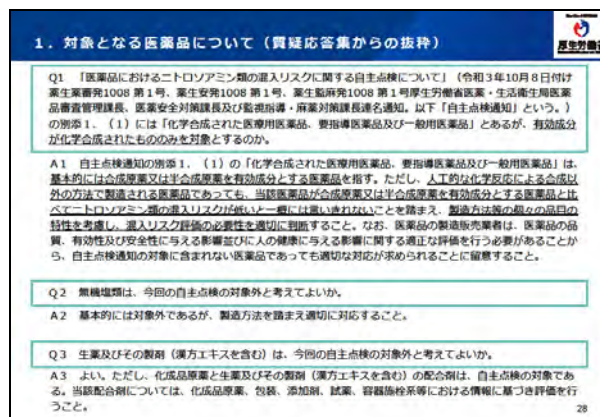


ここまでニトロソアミン類の検出事例とその対応についてご説明しましたが、最後に自主点検の取扱いについてお話をさせていただきたいと思います。



自主点検の対象となる医薬品についてです。

こちらのスライドに示しております(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、それから(2)の生物製剤等のうち、ニトロソアミン類混入リスクの高いものということで、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ブリスターパック等）を用いて包装したものが対象となっております。



次に対象となる医薬品についてQ&Aからの抜粋ですが、Q1、この自主点検で、(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というところで、こちらのアンサーですけれども、この(1)は基本的には合成原薬または半合成原薬を有効成分とする医薬品を指しています。

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また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率が低いと一概には言いきれないことを踏まえ、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、としております。

また、Q2について、無機塩類については基本的には対象外であります。製造方法を踏まえ適切に対応させていただきたいと思います。

Q3について、生薬および製剤については、今回の自主点検の対象外です。ただし、化成品原薬と生薬およびその製剤の配合剤は自主点検の対象であり、当該配合剤については化成品原薬、包装、添加剤、試薬、容器施栓系等における情報に基づき評価を行っていただきたいと思います。

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-ニトロソジメチルアミン（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（NIEPA）、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（MeNPP）、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 (mg/日)
NDMA	96.0
NDEA	26.5
NMBA	96.0
NMPA	34.3
NIEPA	26.5
NDIPA	26.5
MeNPP	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毒性不純物の1日摂取量。

自主点検の基本的な考え方についてです。

既知のニトロソアミン類については9種類のニトロソアミンの許容摂取量を表にまとめてあります。自主点検通知にも載せてございますので、確認いただければと思います。

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。

続きまして自主点検の基本的な考え方についてですが、新規のニトロソアミン類が一種類、確認された場合です。

げっ歯類を用いたがん原性データが存在する場合には、ICH-M7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できない場合は、構造活性相関また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してください。

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。

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@mhaw.go.jp）に相談すること。

続いて2種類以上のニトロソアミン類が確認された場合については、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してください。

例えば、2つの方法が考えられます。

1つ目は、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摂取許容量を超えないように設定する方法。

2つ目に、検出されたすべ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、が考えられます。

また、1つ前のスライドで説明した1種類のニトロソアミン類の検出、または、今ご説明した2種類以上のニトロソアミン類の検出により、限度値を設定する際には、その妥当性についてこちらに示しております専用のメールアドレス宛にご相談いただければと思います。

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。」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「III. 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?」、分析方法開発の原則は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。

Q&AのQ5、自主点検通知の別添について参照するガイダンスの箇所を具体的に示してほしいというところですが、スライドのアンサーところをご確

認いただければと思います。

また、FDAのガイダンスやEMAのガイダンスについては、最新の情報がこちらの自主点検の特設サイトにリンクが掲載されておりまして、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」のところにFDAおよびEMAガイダンスの日本語訳が掲載されておりまして、必要に応じ参照いただければと思います。

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。

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またFDA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の提出する予定はないかと言うことでございますけれども、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してください。

また、評価項目リストの提出予定はございませんが、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っていただければと思います。

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については、先ほどご説明した9種類のニトロソアミン類ですけれども、当該限度値に従って進めていただければと思います。

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、本部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)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思わせる場合には、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。

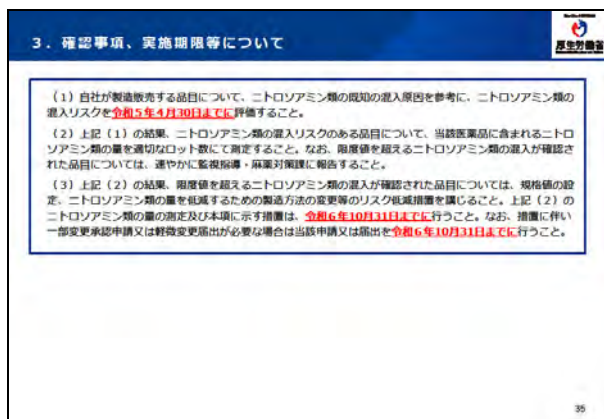
続きましてQ15、こちらが令和5年8月4日の事務連絡でQ&Aを改正した部分になります。EMAガイダンスが更新されまして、CPCAというアプローチが新たに示されております。

こちらのアプローチについては、化学構造に基づいて一義的に化合物のカテゴリーがそれぞれ決まり、CPCAアプローチで限度値が定まるものになります。本法における限度値設定についても、充分ながん原性データのないニトロソアミン類については、このCPCAアプローチを用いて限度値を設定して差し支えございません。

また、このCPCAアプローチを用いて限度値を設定する場合について、その妥当性に関して厚生労働省への相談は不要としております。

ただし、科学的な妥当性があると見なせる場合にはCPCAではなく、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ございません。

CPCAのアプローチ以前にすでにリードアクロスなどを用いてご相談をいただいております製造販売業者の皆様もおられるかと思いますが、改めてその設定を見直してCPCAアプローチを利用する場合等につきましては、改めて厚生労働省の専用メールアドレス宛にご相談を頂ければと思います。



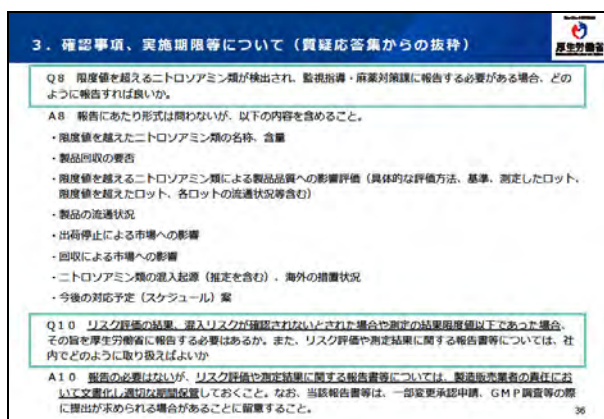
続きまして確認事項、実施期限等についてです。

本邦においては、混入リスクの評価については令和5年4月30日までとしておりました。

また、混入リスクがあるとされたものについては、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で測定し、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、速やかに当課にご報告をお願いしているところでございます。

また、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のニトロソアミン類の低減措置については、令和6年10月31日までに講じることとしておりますので、ご確認をお願いいたします。

なお、当該措置に伴って一部変更承認申請又は軽微変更届が必要な場合は当該申請、又は届出を令和6年10月31日までにを行う必要があります。



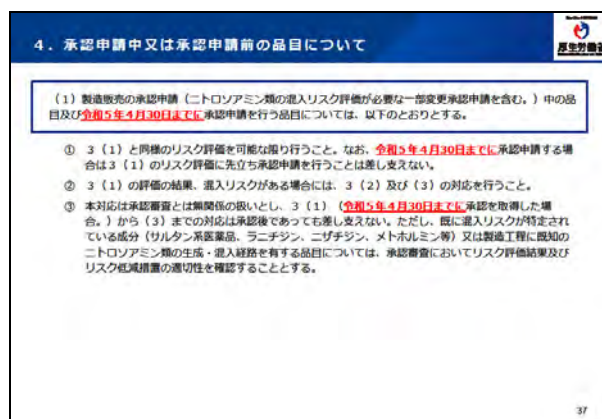
確認事項、実施期限等についてQ&Aからの抜粋です。

Q8、限度値を超えるニトロソアミン類が検出され、当課に報告する必要がある場合、どのように報告すればいいかと言うことで、報告の形式は問いませんが、当該ニトロソアミン類の名称や含量、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、製品の流通状況や出荷

停止した場合の市場への影響、回収した場合の市場への影響、ニトロソアミン類の混入起源や海外の措置状況、それから今後の対応予定等についてご報告をいただければと思います。

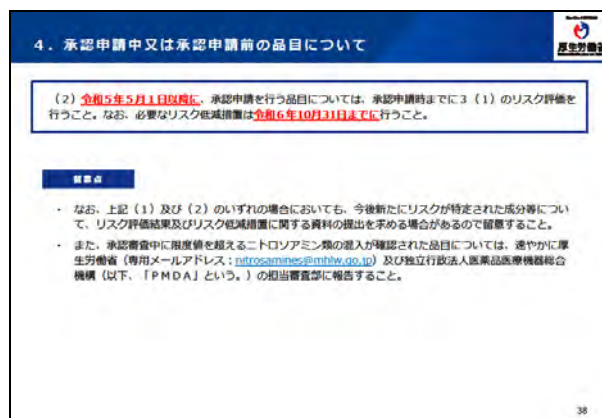
またQ10でリスク評価の結果、混入リスクが確認されないとされた場合や、測定の結果、限度値以下だった場合、その旨を厚生労働省に報告する必要があるか、またリスク評価や測定結果に関する報告書等については、社内での取り扱いに留意すべきか、については、報告の必要はございませんが、リスク評価や測定結果に関する報告書等については、製造販売業者の責任において文書化し、適切な期間の保管をお願いいたします。

また、この報告書については、一部変更承認申請、GMP調査等の際に提出が求められる場合があることに留意をお願いいたします。



承認申請中又は承認申請前の品目についてです。

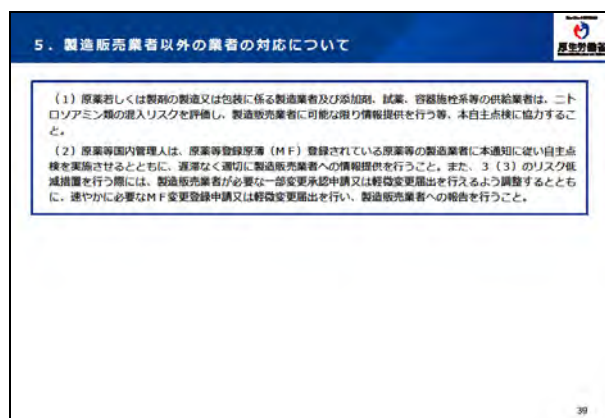
こちらもうすでに過ぎておりますのでご参考ですが、令和5年4月30日までに承認申請を行う品目についてはスライドにお示しのとおりとしておりましたので、確認をお願いいたします。



承認申請中又は承認申請前の品目について令和5年5月1日以降に承認申請を行う品目については、承認申請時までにはリスク評価を行い、必要なリスク低減措置については、令和6年10月31日までに行うようお願いいたします。

留意点として、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りますので留意してください。

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、厚生労働省の専用メールアドレス及びPMDAの担当審査部に報告をお願いいたします。

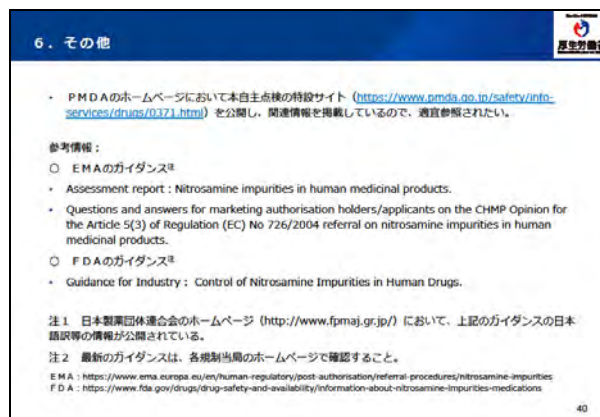


最後に製造販売業者以外の業者の対応についてです。

原薬もしくは製剤の製造又は包装にかか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、本自主点検のご協力をお願いいたします。

また、原薬等国内管理人は、MFに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共に、遅滞なく適切に製造販売業者への情報提供をお願いします。

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または軽微変更届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を行い、製造販売業者への報告をお願いいたします。



その他ですが、PMDAのホームページにおいて、本自主点検の特設サイトを公開して関連情報を掲載しておりますので、適宜参照いただければと思います。

ここまででご紹介した検出や対応事例の事務連絡等も随時こちらのホームページに掲載しておりますので、確認いただければと思います。

また、その他の参考情報としてEMAやFDAのガイダンスについても、こちらのスライドに掲載しております。

最新のガイダンスは規制当局のホームページでも確認をお願いいたします。



ご静聴ありがとうございました。

繰り返しになりますが、ニトロソアミンの限度値設定の妥当性に関しては、スライドに示しております専用のメールアドレスにご報告をいただければと思います。

ご協力よろしくお願いいたします。

5-1. 承認申請の記載に関する注意事項

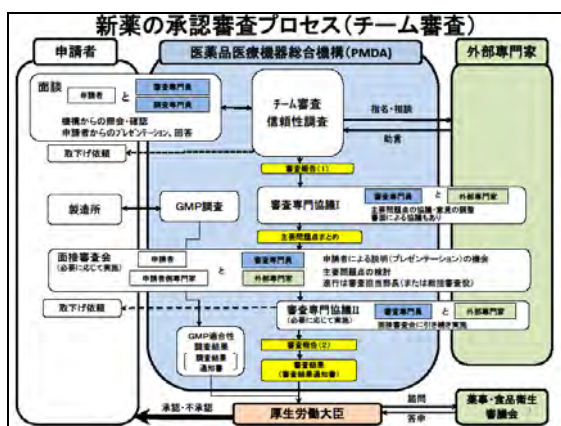
医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

審査関連業務について

一令和5年度医薬品製造販売業等管理者講習会一

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。



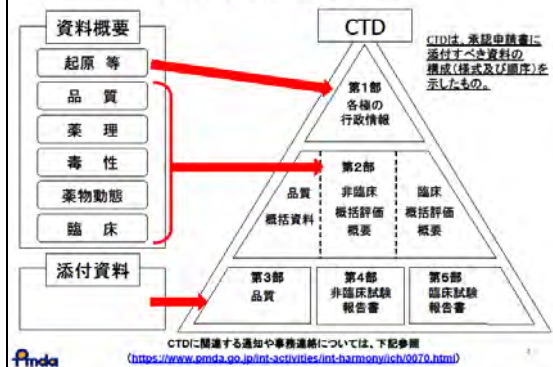
新薬の承認審査に関しましては、PMDAでは厚生労働省から委託を受けて、ここに示してあります流れに沿って、審査及び調査の業務を一貫して行い、審査専門協議等のプロセスを経て、審査結果として取りまとめたものを厚生労働省に通知する方式となっております。その後、薬事・食品衛生審議会への諮問・答申を経て、厚生労働大臣の最終判断後に承認されることになります。

新薬審査関係各部の業務分担

新薬審査第一部	第1分野	消化器官用薬、外用用薬、免疫抑制剤、その他(他の分野に分類されないもの)
	第6分野の2	ホルモン剤、代謝性疾患用剤(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)
新薬審査第二部	第2分野	循環器官用薬、抗パーキンソン剤、アルツハイマー病薬
	第5分野	泌尿生殖器・肛門用薬、医療用配合剤
	放射性医薬品分野	放射性医薬品
	体内診断薬分野	造影剤、機能検査用試薬(体外診断用医薬品を除く)
新薬審査第三部	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
	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	抗腫瘍剤、抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野に係るものを除く)、抗真菌剤、抗寄生虫剤、駆虫剤
	第6分野の1	呼吸器官用薬、アレルギー用薬(外皮用薬を除く)、感覚器官用薬(炎症性疾患に係るもの)
新薬審査第五部	エイズ医薬品分野	HIV感染症治療薬
	抗悪性腫瘍剤分野	抗悪性腫瘍薬
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
	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
	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る)、抗毒素類
	血液製剤分野	血液製剤

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

CTDの構成について



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

CTDは、第1部から第5部までで構成されています。各規制当局の行政情報として日本では承認申請書を含む第1部を頂点に、資料概要部分と言える第2部、品質、非臨床、臨床の報告書等が含まれる第3部、第4部、第5部からなるピラミッド型の構造をしています。

申請電子データ提出について

承認申請時	承認審査	審議されたデータの利用
電子データの提出 ◆ 非臨床試験及び臨床試験データの電子データの提出 電子データの 審査サーバへの保管と データベースへの登録 	電子データの利用 ◆ 複写された電子データに各審査員がアクセス可能 ◆ 個別症例データ等の必要な確認、データの取り下げ ◆ 内部解析※の活用 ※ 当品は別分子群別等々の治験のみ   ... 	審議されたデータの利用 品目機密な情報との統合 ◆ 業務分野の横断的な情報の審査・利用への活用 ◆ 特定分子の内部での検討 例) A/Bの積極的利用 - 一企業単独の検討 - 一企業単位の作成 - 計画段階的検討、等  ガイドライン作成への利用 全ての品目の情報を 入手できる審査施設 の実現  審査・試験、試験場による 関係部門赴けの負担 ドキュメントでの異なる分析

令和2年4月1日以降の承認申請については、提出対象に該当するすべての品目で提出範囲とされた試験・解析に係る申請電子データを提出する必要があると

5

平成25年の「健康・医療戦略」という関係大臣申合せにおいて、PMDA自らが臨床データ等を活用した解析や研究を進め、審査等において、より合理的で効率的な評価・判断プロセスの構築を進めることとされました。

申請電子データに関する通知、技術情報等		
種別	通知	通知の通知内容
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」(令和4年4月1日付厚生労働省第0401001号)	制度の概要、申請電子データの提出範囲、提出内容の範囲、eCTDとの関連 等
申請電子データ通知	「医薬品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(COAG)について(令和4年4月1日付厚生労働省)	
ウェブサイト申請通知	「グローバルシステムを利用した医薬品申請の取扱いについて」(令和4年4月1日付厚生労働省第0401001号)	グローバルシステムを利用した申請電子データ等の提出方法
技術的ガイド	「承認申請時の電子データ提出に関する取扱いのガイドについて」(令和4年4月1日付厚生労働省第0401001号、更新版第0402001号)	申請電子データの提出に関する詳細事項、eCTDとの関連についての議論事項 等
以上の通知等については https://www.ama.go.jp/en/review-services/faq-reviews/about-contact/0026.htm 参照		
種別等	その他の通知等	
FAQ	申請電子データに関するFAQ (https://www.ama.go.jp/en/review-services/faq-reviews/about-reviews/faq/0029.htm)	
データ標準化ロゴ	申請電子データ提出に関して利用可能な標準一貫(令和3年2月18日) (https://www.ama.go.jp/en/review-services/faq-reviews/about-reviews/faq/0030.htm)	
パブリックコメント	パブリックコメント一貫(令和3年2月18日) (https://www.ama.go.jp/en/review-services/faq-reviews/about-reviews/faq/0031.htm)	
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.ama.go.jp/en/review-services/faq-reviews/about-reviews/faq/0032.htm)	
対面出席の商業会議	「令和4年度1次医薬品承認審査会開催予定の追加等、医師取組等への商業会議等について」(令和4年2月2日付厚生労働省第0402001号) (https://www.ama.go.jp/en/review-services/faq-reviews/about-reviews/faq/0037.htm)	

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(ウ)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日付け薬食発1121第2号厚生労働省医薬食品局長通知)の別表2-1に掲げる(1)から(7)、(9)及び(9の2)に該当する品目

提出対象となる資料の範囲 申請電子データ通知 2(ウ)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QTc/QTd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。

申請電子データのデータ形式とバリデーション

- 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申請電子データ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（AdA形式）、各データセットの定義ファイル（Define-XML形式）を、送付付きCRF、データガイド、各種プログラムとともに提出する必要があります
- CDISC標準準拠データ提出時には、PMDAにおいては標準への準拠状況の確認のためのバリデーションを実施し、予め設定された複数のルールへの違反状況を確認します

＜各バリデーションルールの重大性（CDISC標準への適合性から見て）＞

Reject	違反している場合には修正するまで審査が開始されない
Error	違反している場合に、説明が必要
Warning	違反している場合でも必ずしもその説明を求めない

- Rejectに該当するバリデーションルール違反は、データを修正する必要があります
- Errorに該当するバリデーションルール違反について、データを修正せずに提出する場合は、当該違反が生じた理由及び修正が不可能な理由を説明する必要があります

申請電子データ提出前に、データのCDISC準拠状況をご確認の上、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

きCRF、データガイド、各種プログラム等とともに提出してください。

申請電子データが提出された際には、PMDAにおいてCDISC標準への準拠状況の確認のためのバリデーションを実施し、予め設定された複数のルールへの違反状況を確認します。

そのバリデーションルールは、重大性により3つのカテゴリーに分けています。重大性がRejectの場合はデータを必ず修正する必要があります。Errorについては、基本的にはデータを修正していただきたいと考えており、データを修正せずに提出する場合は、当該違反が生じた理由や修正が不可能な理由を説明する必要があります。

申請電子データ提出前に、データのCDISC標準への準拠状況をご確認の上、データガイド等で必要な説明がされているかをご確認ください。

Form A提出に関する運用変更について

本年10月1日以降の申請分については、電子データ提出前の申請電子データに係る説明資料 (Form A) の提出は不要としました。また、審査予定事前面談申込時の Form A の提出も不要です。

運用変更に伴い「申請電子データに関するFAQ」を改訂しましたのでご確認ください

- 申請電子データの提出に係る相談以外の相談で、電子データに関連した問い合わせがある場合も、Form A の提出は求めません。
- ただし、申請電子データの提出に係る相談、つまり、医薬品申請電子データ提出確認相談、医薬品申請電子データ提出方法相談及び医薬品申請電子データ提出免除相談の申込の際には、引き続きForm A を提出いただくことが必要です。
- 申請電子データに係る説明資料 (Form B) についても、Form A と同様の運用変更となります。
- 本年10月1日より前に申請済みの品目についても、本年10月1日以降に追加で電子データを提出する場合、Form A 及びForm B の更新と提出は不要です。

これまで、電子データ提出前には、提出される電子データの内容等の説明が記載された申請電子データに係る説明資料 (Form A) を提出いただいていたましたが、運用が変更になりましたので、ご説明いたします。

本年10月1日以降の申請分については、電子データ提出前のForm A の提出は不要としました。また、審査予定事前面談申込時の Form A の提出も不要です。申請電子データの提出に係る相談以外の相談で、電子データに関連した問い合わせがある場合も、Form A の提出は求めません。ただし、申請電子データの提出に係る相談、つまり、医薬品申請電子データ提出確認相談、医薬品申請電子データ提出方法相談及び医薬品申請電子データ提出免除相談の申込の際には、引き続きForm A を提出いただくことが必要です。

なお、CDISC標準への準拠を免除された試験等の

電子データに関する説明が記載されたForm Bについても、Form Aと同様の運用変更となります。

また、本年10月1日より前に申請済みの品目についても、本年10月1日以降に追加で電子データを提出する場合の、Form A 及びForm B の更新と提出は不要です。

バリデーションルールの追加

- バリデーションルール一覧 (令和5年2月28日更新)
バリデーションルール
バージョン4.0 (2024年1月15日) 2022年1月1日～2025年3月31日
バージョン4.0 (2023年2月28日) 2023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
- バリデーション用ソフトウェア (令和5年2月28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 有効期間
Pinnacle 21 Enterprise 5.1.2 1810.3 (バリデーションルールバージョン4.0適用時) 2023年3月10日～
2010.2 (バリデーションルールバージョン4.0適用時)
2211.0 (バリデーションルールバージョン4.0適用時)
- 申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧 (令和5年2月28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
申請にあたり、申請時期と利用可能なバリデーションルールバージョン及び規格一覧に注意して、申請電子データを準備ください

本スライドでは、先ほどご説明しましたCDISC標準への準拠状況の確認のためのバリデーションに用いる、バリデーションルール及びPMDAにおいて使用するバリデーションソフトウェアについて示しております。

スライド上段に示しております、バリデーションルールに関しまして、本年4月1日以降に申請を行った品目についてバリデーションルールバージョン4.0の受付が開始されました。それに伴いSDTM実装ガイドのバージョン3.3が利用可能な規格に追加されています。また、バリデーションルールバージョン3.0については、2025年4月31日に受付終了する予定です。

申請にあたっては、申請時期と利用可能なバリデーションルールにご注意いただき、申請電子データの準備をお願いします。特に、申請予定時期がバージョン3.0の受付終了時期に近く、かつ、バージョン3.0でのバリデーションを想定した準備をされている場合、何らかの遅れにより申請時期が来年4月1日以降になってしまいますと、改めてバージョン4.0に基づいた準備が必要ということになります。バリデーションルールバージョン3.0の受付終了と共に、規格の1つであるDefine-XML v1.0についても受付終了しますので、ご注意ください。

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)～(10)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)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まで送付し、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たCTD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公知申請される場合等は、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月より開始した、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。

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(製造方法や規格及び試験方法)が実態と異ならないよう、製造方法や規格及び試験方法の変更に関する情報等については、速やかに情報を入手できるようにMF登録者に対し取り決めを行うこと。 - MF登録情報に係るCTD第2部に相当する部分の資料が遅滞なく提出されるように留意すること。MF登録者は部会時の資料の作成も必要になることに留意すること。	

ここからは、各分野において留意すべき点について解説いたします。

はじめに品質分野からです。

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

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

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

次に、化学薬品原薬の製造方法の申請書への記載についての留意事項を述べます。原薬の製造工程の記載については、平成17年2月10日付けの通知において、反応工程が1工程のみの記載は避けるべきであるとされています。この点には十分配慮いただきたいのですが、その一方で、承認申請書に記載が必要な最小限の反応工程数だけが一人歩きし、指針が

目指している製造工程における品質の恒常性の担保の観点から考慮されない記載も散見されます。審査においては、反応工程数のみで承認申請書に記載すべき原薬の製造工程の適切性が判断されるわけではなく、出発物質の適切性も含めて評価されることにご留意いただいた上で、申請書に記載していただくようお願いいたします。

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

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

品質(3-1)

◆「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」

改正通知及び質疑応答集(Q&A)が発出されているので留意すること。

- 平成28年9月15日付 厚生労働省発0915第1号、厚生労働省発0915第2号、厚生労働省発0915第3号、厚生労働省発0915第4号
- 平成28年11月22日付 厚生労働省発1122第4号、厚生労働省発1122第10号、厚生労働省発1122第7号、厚生労働省発1122第8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、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。

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、一般的名称の定義において「容器」と規定されている一般医療機器と組み合わせられる医薬品等は、コンビネーション製品に該当しません。ただし、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フォルダーに取り付ける工程等

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

プレフィルドシリンジ製剤、オートインジェクターを装着したシリンジ製剤、カートリッジ組込み型の製剤等の注射剤では、薬液充填、密封後の最終的な組立工程も含め、組立てに関わる工程を行う製造所については、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/リリケ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CO/TOC、照射/紫外線照射量等)
 *承認書に記載すべき事項については、「コンビネーション製品の承認申請における取扱いに関する質疑応答集(Q&A)」について(平成28年11月22日付事務連絡)46を参照のこと

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

まず、承認申請書 成分及び分量又は本質のテキスト欄に、シリンジの使用目的、効能又は効果に相

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

品質(4)

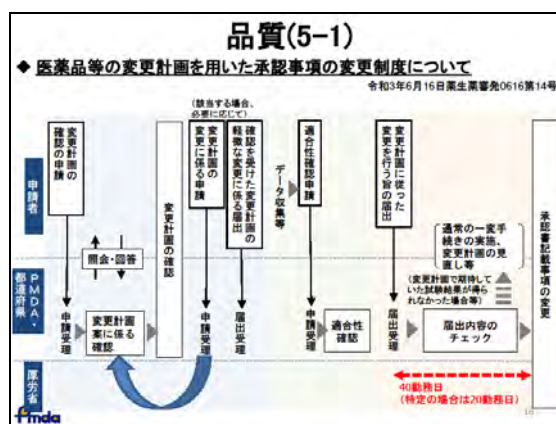
◆ 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について

- 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有するプリストアパック等）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6年10月31日までに行うこと。
- 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、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、薬生安発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「関係する質疑応答集(Q&A)」についての一部改正について

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6年10月31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な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

- 施行規則第88条の3に掲げる事項の変更であること
- 施行規則第88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

令和3年6月16日 薬生薬審発0616第14号

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によりしくお願いします。

品質(6)

◆ 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 薬生薬審発0309第1号、薬生薬審発0309第1号

◆ バイオ医薬品の規格及び試験方法欄の記載の合理化について

令和元年9月12日 薬政連絡

◆ 医療用医薬品の承認申請書の規格及び試験方法欄にかかる合理化について

令和4年1月20日 薬政連絡

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 分析方法を簡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としたもの

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、合理化に係る考え方や記載内容の妥当性について確認する観点から、変更手続きに先立ってPMDAが実施する医薬品手続相談を活用すること。

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

平成30年3月9日付け通知「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」に基づき、承認申請書の規格及び試験方法の欄について、①試験の規格値・判定基準を百分率で記載すること、②調製溶液等を最終濃度で記載すること、③分析方法の記載を簡条書きで記載すること、等の合理化を行っても差し支えないとされています。また、当該通知、令和元年9月12日付けの事務連絡及び令和4年1月28日付け事務連絡に合理化記載例を提示してい

ます。

承認事項の規格及び試験方法欄の記載を合理化しようとする場合は、軽微変更届出ではなく、一変申請又はMF変更登録申請が必要です。記載例が示されていない試験方法については、当面の間、PMDAが実施する医薬品手続相談により合理化に係る考え方の妥当性について事前に確認を受ける必要があることにご留意ください。医薬品手続相談の要否について不明な場合は、事前面談を利用してPMDAに相談してください。

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、薬生薬審発0621第5号

- 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。)に代用しうる方法(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。

PMDA

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しう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、その代用しう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、規定の試験方法が滴定法、蛍光光度法又は紫外可視分光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、赤外線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こと。

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。

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“(ダブルクォーテーション)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)

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, 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)

- 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
- 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
- 試料調製の際の酵素処理や化学反応における反応時間
- 試料の洗浄を行う際の洗浄液の量や洗浄回数
- 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)

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ため、添付資料の提出は必要。
 - 明らかに品質に与える影響がないと判断でき、添付資料の提出は不要と考える場合には、審査担当部に事前に相談していただきたい。
- 一変申請や剤形追加の申請において、添付資料がCTD形式になっていない。
 - CTD形式で提出すること
(H13.6.21 医薬審発899号【一部改正H29.7.5薬生審査発0705第4号】)
(H26.11.21 薬食審査発1121第12号)
(H28.3.11 薬生審査発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、申請資料の準備にあたってはご留意いただきますよう、よろしくお願いいたします。

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日付付薬食審査発第0210001号

別添3

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

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

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

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

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日付け審査委員会1002第1号、審査機参発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」には該当しない。

例1: 細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子組換え)を産生する細胞(大腸菌等)のセルバンクの構築にのみ用いられた原材料

例2: 細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子組換え)の製造工程において、部分分解に使用される菌由来成分(ペプチダーゼ)の製造に使用された原材料

例3: 抗体医薬品等の精製工程に使用されているプロテインAアフィニティークロマトグラフィー担体を構成するプロテインA(菌由来)を精製するために使用された人免疫グロブリン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って、その樹立過程で使用された原材料。ただし、基準に規定される原材料への該当性が承認審査において確認されたものに限る

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

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、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日付け審査委員会1002第1号、審査機参発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

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。

「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・外來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いため、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。

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思われますので、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日付け事務連絡

対象になる申請の例

- 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)
- 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

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。剤形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、CTD1.13に、毒薬・劇薬等の

指定審査資料は従来通りCTD1.10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治験計画届出又はこれに係る対面助言に先立って登録申請し、利用することを可能とした
(平成24年12月28日付け事務連絡)
 - 承認申請までに可能な限り登録するよう留意すること。

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

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。

「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行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に準拠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きていない場合、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/Q5Cに準拠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、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)

◆製品切替え時期設定一変について

「承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定及びその記載方法について」
平成27年7月13日付医薬品審査の13第1号、薬食監府発の13第1号
「承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集(Q&A)」について
平成29年3月31日付事務連絡

➤ 製造方法欄等の一変承認後に一定期間、変更前の製品の出荷を継続する必要がある場合、承認申請書での該当する大項目の欄の最後に以下の事項を記載すること。

「本一部変更承認申請に係る製品の出荷は、令和〇年×月△日から開始する。それまでの間は変更前の製品を出荷する。」

➤ 以下の点に留意すること。

- 製品切替え時期については、原則、製品切替え時期設定一変の承認後、6カ月を超えないこと。
- 上記の記載は、製品の出荷年月日以降に軽微変更届出により削除すること。

最後に、本スライドで「製品切替え時期設定一変」についてご説明させていただきます。

従来の製品出荷では、一変の承認日を境として、変更前の製品の出荷と変更後の新製品の出荷の切替えを行います。資材調達の遅れ等から、一変承認後に速やかに製品を切替えることが難しい状況も想定されます。

製品切替え時期設定一変では、製造方法欄等の一変申請後に一定期間、変更前の製品の出荷を継続する必要がある場合に、スライドの中ほどに記載している文言を、承認申請書の該当する大項目の欄の最後に記載することにより、従来の一変の承認日を境としていたところを、企業が申請した出荷年月日を製品切替えの境とすることができるよう扱われることとなります。なお、製品切替え時期設定一変を適用するにあたっては、本スライド下部に記載したような留意事項があることから、平成29年3月31日付けのQ&Aを参照してください。以上が品質に関するご説明となります。

医薬品添加剤(1)

医薬品添加剤の一日最大使用量算出のための換算係数等提出に関するお願い(平成28年10月7日付医薬品審査第100/001号)

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

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

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

医薬品添加剤(2)

医薬品新添加剤の審査資料の提出に関する変更
(令和2年3月24日付PMDA「医薬品新添加剤の審査資料の提出について」)

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

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

新添加剤に関する資料についてはCTD 1.13.4.1 項に記載をお願いしておりますが、このうち、承認申請書(写)や、新添加剤に関する概要、新添加剤に

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

詳細については通知をご確認ください。

薬理(1)

臨床効果の裏付け(効力を裏づける試験(、副次的薬理試験))

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

ここからは、薬理分野につきまして、5つの項目について話をいたします。

薬理試験の多くは、その成績の使用法が試験実施時と承認申請時とで異なります。各薬理試験は臨床試験を開始することの妥当性を説明する根拠を得るために実施されますが、申請資料における薬理試験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。

Amada

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。

Amada

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。

fmda

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)

fmda

次に、平成21年10月23日付けで発出されましたICH S7Bガイドラインに関してです。本ガイドラインは、S7Aガイドラインを拡張し補完するものであ

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

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)

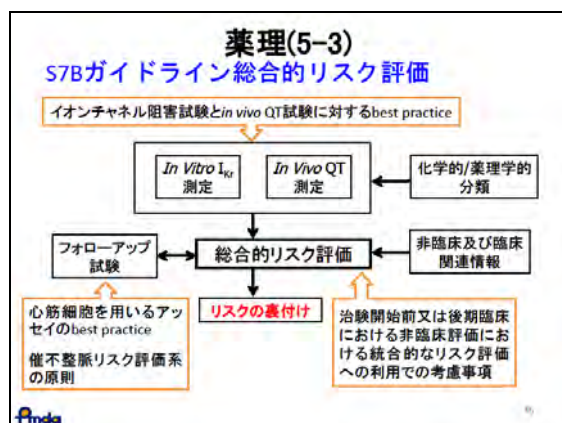
ICH S7B関連(新規)	
Q1	統合的リスク評価について
Q2	In vitro 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について
Q3	In vivo QT 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について
Q4	催不整脈モデルの原則について
ICH E14関連(改訂)	
Q5.1	QTc データに対する薬物濃度-反応モデルの利用について
Q6.1	特別な場合について

fmda

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

ICH E14と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が背景となり検討されました。

改訂により、催不整脈作用評価に関連する各種 *in vitro*、*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*試験及び*in vivo*試験を実施して得た結果に加え、化学構造、その他の非臨床及び臨床試験から得られた関連情報も踏まえて、その薬物が有する統合的な潜在的リスクを評価します。非臨床試験間でデータが一致しない場合や臨床試験と非臨床試験の結果が異なる場合には、両者の矛盾の原因を理解するために、データの再評価や非臨床フォローアップ試験の実施を考慮します。その結果も踏まえて、改めて統合的な潜在的リスクを評価し、最終的に被検薬がヒトにおいて心室再分極を遅延させ、QT間隔を延長させる可能性に関する統合的リスク評価から得られる総括的結論であるリスクの裏付け (evidence of risk) を導きます。なお、黄色枠が今回のガイドライン改訂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。

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

以上、薬理に関するご説明となります。

薬物動態(1)

薬物動態解析、データの表示・要約

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

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

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

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

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

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

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

薬物動態(2)

非臨床薬物動態

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

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

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

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

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料において、用量調節も含めた注意喚起の必要性を検討する際、十分活用していただきたいと思います。

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。

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。

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**

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

薬物動態(7)

薬物動態に関連するガイドライン等の最近の動向

- ・ 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (平成30年7月23日、薬生薬害発0723第4号)
 - ➡ 国際調和に向けたICHトピック(M12: Drug interaction studies)が活動中
- ・ 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン (令和元年5月15日、薬生薬害発0515第1号)
- ・ 医薬品の曝露-反応解析ガイドライン (令和2年6月8日、薬生薬害発0608第4号)
- ・ 生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン (令和2年12月21日、薬生薬害発1221第1号)
 - ➡ 国際調和に向けて新たなICHトピック(M15: General Principles for Model-informed Drug Development)が活動を開始

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。また、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2024年のガイドライン完成を目指し、活動しています。

次に、母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン、医薬品の曝露-反応解析ガイドライン、及び生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドラインについてです。近年、医薬品開発において母集団解析や曝露-反応解析が実施されるケースが増加していることを受けて、これらの解析を用いた適切な評価に資する、科学的に妥当な一般的指針を示すものです。また、3点目については、ヒトの生理的な構造や医薬品の物理化学的な情報を基に構築したモデルを基に薬物相互作用の検討などを行ったデータが承認申請時等に提出されることも少なくないことから、生理学的薬物速度論モデルを用いた解析を行う際の報告書の様式を示すものです。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) に関連する指針です。また、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がinformal working groupの活動を開始しました。このWG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

- | | |
|--------------------------|----------|
| ・ S1(改定): がん原性試験 | ➡ Step 5 |
| ・ S12: 遺伝子治療製品の非臨床生体内分布 | ➡ Step 4 |
| ・ M7(R2): 変異原性不純物の評価及び管理 | ➡ Step 4 |

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、3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 S1(改定):がん原性試験

2012年 6月:福岡会議で初会合
2013年 8月:前向き評価の根拠文書・公表(ICH Web Site)
2017年 12月:前向き評価のための資料(CAD)募集終了
2020年 12月:CADに対応するがん原性試験成績の評価終了
2021年 6月:S1Bガイドライン補遺 Step 3 到達、パブリックコメント開始
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
同日:医薬品安全性相談(ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談)新設
2023年 11月:ICH S1B(R1)ガイドライン説明会開催予定

<S1B(R1)の主な内容>

- (1) 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する新たながん原性評価法が採用された
(2) rasH2-Tgマウスがん原性試験の高用量設定に、血漿中AUC曝露比の50倍に基づく用量設定が許容された

「がん原性試験」に関するS1については、「特定の条件を満たす場合は、2年間ラットがん原性試験の結果が予測可能であり、実施を省略できる」との仮説を検証するための活動が2012年2月にトピックとして採択され、足掛け11年を経て、ICH S1Bの補遺(R1)の形で2022年8月にSTEP 4 に到達しました。ICH S1B(R1)ガイドラインでは、(1) 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) に基づきラットのがん原性を評価する新たながん原性評価法が採用されたこと、(2) rasH2-Tgマウスがん原性試験の高用量設定に血漿中AUC曝露比50倍に基づく設定が許容されること等がまとめられました。Step4以降、本邦における実装化作業が進められ、2023年3月10日にICH S1B(R1)ガイドラインの改定内容を含む「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」(薬生審査発第1号)が発出されStep 5に到達しました。また、ICH S1B(R1)ガイドラインのStep 5に係る作業と並行して、ICH S1B(R1)ガイドラインに基づきがん原性試験の免除の可否を議論するための相談枠の新設について検討を重ね、同日の2023年3月10日に、対面助言実施要綱を改正し、「医薬品安全性相談(ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談)」を新設しました。今後の予定としましては、2023年11月27日にICH S1B(R1)ガイドラインの説明会が計画されています。

毒性(3)

ICH S12:遺伝子治療製品の非臨床生体内分布

<背景と目的>

- 遺伝子治療製品の開発経験の蓄積
- 遺伝子治療製品の非臨床生体内分布の考え方に関するガイドラインの作成

<現在の状況>

2023年 3月にStep 4に到達し、通知の発出、パブリックコメントに対する回答の公表にむけた準備中

finda

「遺伝子治療製品の非臨床生体内分布」に関するS12については、2023年3月にSTEP4に到達しました。現在、通知の発出、パブリックコメントに対する回答の公表に向けた準備を進めております。

毒性(4)

ICH M7:変異原性不純物の評価及び管理

<M7(R1)ガイドラインへの改定>

2018年 6月:補遺(化合物特異的な許容摂取量)を追加したM7(R1)ガイドライン通知発出

<M7(R2)ガイドラインへの改定>

国内パブリックコメント

2020年 7月~8月: Q&A(案)
2021年10月~12月: 本体の修正(案)
補遺(化合物特異的な許容摂取量)の拡充(案)

Step 4到達

2022年5月: Q&A
2023年4月: 本体の修正
補遺(化合物特異的な許容摂取量)の拡充

finda

「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、2015年11月に通知が発出されました。

また、その後、医薬品の製造によく用いられ、変異原性発がん物質であるとみなされている14の化合物について、TTCの代わりに化合物特異的な許容摂取量を示した補遺が追加された、M7(R1)が作成され、2018年6月に通知が発出されました。

さらに、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、Q&A(案)は2020年7月~8月、本体の修正(案)及び化合物特異的な許容摂取量を示した補遺(案)は2021年10月~12月にかけて国内パブリックコメントが行われました。これらの内容も含めて検討され、Q&Aは2022年5月に、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は2023年4月にStep 4に到達しています。現在、国内通知の発出に向けて作業が進められています。

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ていないこと
- ⑤ 品質確保の観点から、一定の有効性及び安全性を有する医薬品を恒常的に供給可能であること

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

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

これからの5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

次に、臨床試験の一般指針: 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年の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 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

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日施行

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)

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、E6 (R2)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も含まれます。

臨床(7-1)

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)

2023年 ガイドライン案のパブリックコメント(日本 2023/7~2023/9)
2024年 夏を目途に最終化予定

改訂の背景と方向性

- ICH E6(R2) (補遺の追加)を踏まえ、全面改訂
- GCPが画一的(one-size-fits-all)に過ぎる〜との懸念への対応
- 臨床試験のデザインやデータソースの多様化への対応
- E8(R1)「臨床試験の一般指針」での重要な概念に基づく、**リスクに基づくアプローチ**を用いて、臨床試験及び医薬品開発計画のデザインに質を前向きに組み込むこと、試験の質に関する重要な要因を特定すること等が含まれる。

 154

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、先ほどR2として改訂版の紹介をしたガイドラインの全面改訂作業です。本年の夏に、ガイドライン案の国内パブリックコメントの募集が実施されました。

改訂の背景と方向性としては、

GCPの規定やその運用が、画一的に過ぎる〜との懸念への対応や、臨床試験のデザインやデータソースの多様化への対応を背景としています。

先に紹介しました、E8(R1)「臨床試験の一般指針」に示されている重要な概念に基づく考え方、即ち、リスクに基づくアプローチを用いて、臨床試験及び医薬品開発計画のデザインに質を前向きに組み込むこと、試験の質に関する重要な要因を特定するこ

と等が含まれます。

臨床(7-2)

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)

改訂案における考え方(一部)

- 臨床試験デザイン、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
 - 新たな試験デザイン(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
- 収集するデータの重要性和試験参加者の安全性及びデータの信頼性に対するリスクに見合ったものに
- 運用上実施可能、かつ不必要な複雑さを避ける試験デザイン
- 試験の登録や試験結果の報告に関し、透明性確保を促進

 155

この改訂案には、以下の様な新たな考え方が含まれます。

臨床試験デザイン、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として、新たな試験デザイン(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についてです。

収集するデータの重要性和試験参加者の安全性及びデータの信頼性に対するリスクに見合ったものにする考え方を踏まえ、運用上実施可能、かつ不必要な複雑さを避ける試験デザインの選択や、試験の登録や試験結果の報告に関し、透明性確保を促進することです。

このガイドラインは、2024年夏を目途に、最終化予定とされています。

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。

 156

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5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。

1. 後発医薬品の承認申請と審査の流れ

2

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。

— 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
4. その他

2

本日は、スライドに記載しております4項目に分けて説明いたします。

時間の関係上、ポイントのみお話し致しますので、詳細については後ほどテキストで必ずご確認ください。

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

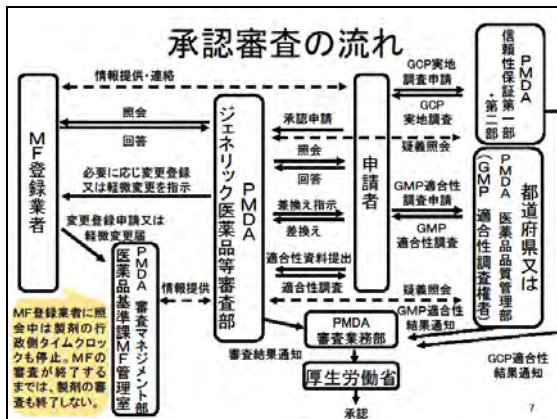
5

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】 【法人名】 【法人住所】 【代表者氏名】 【代表者氏名フリガナ】 【担当者】 【郵便番号】 【住所】 【氏名】 【氏名フリガナ】 【連絡先】 【所属部署名】 【電話番号】 【FAX番号】 【メールアドレス】 【再提出情報】 【備考】	■ 【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。 ■ 新型コロナウイルス感染症における影響を踏まえ、連絡可能な担当者のメールアドレスを記載すること。

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日付薬食発第0710第6号・薬食安発第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
主成分 名称 性状 製法 包装・表示 保管 添付文書	■ 添加剤は、原則日局収載品を使用する。 ■ 添加剤の配合目的は、製造方法等から適切な記載とする(不適切な配合目的は避ける)。 ■ 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 成分量 成分の性状 成分の製法 成分の包装・表示 成分の保管 成分の添付文書	(例) ・結晶セルロース:平均重合度、乾燥減量値、かさ密度 ・クロスボンドン:粒度タイプ ・ヒドロメロース:置換度タイプ、粘度 ■ 製剤への残留が確認される場合、加工助剂についても記載が必要。(例:軟カプセル)

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られない。
 - 特に新規承認申請の場合は、承認取得後の対応を検討すること。

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2月10日付薬食発第0210001号)を参考にすること。
 - 包装・表示・保管施設は軽微変更届出で追加できる旨の記載があるが、医薬品の製造所として適切な変更管理が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ため、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(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日付薬生薬審発0713第1号、薬生監麻発0713第8号)

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

- 原薬の日局又は別紙規格への適合性をいずれの製造所で担保するか明確となるよう記載する。

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

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】 : E01-xxxxx.pdf 【添付資料ファイル名】 : E01-xxxxxxb.pdf	PDF化し、以下のとおり区別して添付する。

資料名(例)	別紙ファイル	添付資料ファイル
構造式	○	
容器の図面	○	
新旧対照表(一部変更承認(以下、「一変」)申請)	○	
製造工程流れ図		○
一変・軽微設定根拠		○
転用の理由書		○
安定性試験の実施に関する資料(一変申請)		○
簡末書		○

23

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	(平成〇年〇月〇日付軽微変更届にて追加)
	【通番003】 ××製薬株式会社××工場	【通番003】 △△製薬株式会社△△工場	製造所の変更
	原薬カキケコンはMP登録番号217MF 100001(平成16年6月1日の製造方法による)	原薬カキケコンはMP登録番号222 MF100001(平成22年7月1日の製造方法による)	
	【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 24

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 カキケコン点滴特注1g(□)の製造方法	【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 カキケコン点滴特注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)	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 充填したアンプル最大3,600本を、オートクレーブにて高温115℃30分を照射するようオートクレーブにて××℃××分、××分間の設定で最終滅菌を行う【工程管理4】	<第四工程> 滅菌工程 充填したアンプル最大3,600本を、オートクレーブにて高温121℃30分を照射するようオートクレーブにて〇〇℃〇〇分、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届所
平成〇年〇月〇日付軽微変更届における変更届所 25

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	20 mg	後発錠20mg	先発錠20mgの番号
10 mg	10 mg	後発錠10mg	先発錠10mgの番号

26

承認申請書の適切な作成について、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いたします。

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、剤形追加字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。

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。

(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。

- なお、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。
- 【その他備考】の上記の記載は新規承認後も記載したままとしてください。(少なくとも効能追加の一変申請時には記載しておくようにしてください)

27

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、「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。

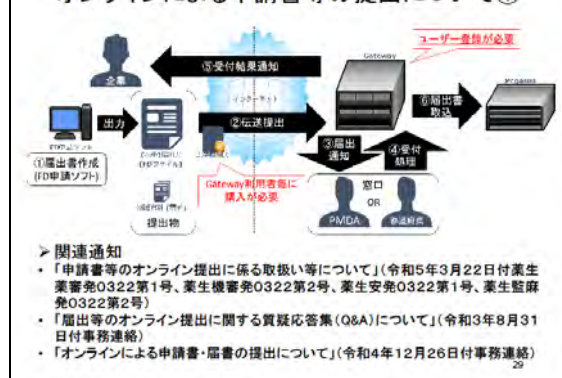
なお、既承認の後発医薬品で当該情報が記載されていないものにつきましても、効能追加及び処方変更等の一変申請時に合わせて、【備考2】【その他備考】に当該情報を記載してください。

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昨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。

昨年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HP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。本年6月に一部改正されておりますので、こちらの機構HPからご参照ください。

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留意点等 ＜全般事項＞

- 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。

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留意点です。

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留意ください。

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になりますが、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。

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)
- ・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。

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。

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ができるように準備を進めてほしい。

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。今後は申請書等のオンライン提出ができるよう準備を進めていただければと存じます。

ちなみに、本年2月新規申請では、オンライン申請は全体の1/3程度、8月新規申請ではオンライン申請は全体の2/3程度でした。

申請に関するその他注意

<後発新規申請>

- ・オンライン申請によらない紙申請の場合、承認予定日の1カ月前までに以下の資料をCD-R等で提出してください。(なお、①・②は別のファイルとしての作成をお願い致します)
 - ①照会回答集の電子ファイル
 - ②添付資料(CTDのM1～M5資料)の最終版の電子ファイル
- ・FAX誤送信防止にご協力！
 - システム上、申請者の皆様に入力いただいたFD上の【連絡先】FAX番号にそのまま、FAXが自動送信されます。
 - FAX番号が変更されたら早急に申請中のリスト(受付番号、販売名、審査担当者等を含む)とともに書面で連絡をお願いします。
 - 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！

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1カ月までにご提出いただく資料の運用を変更しております。

これまでは添付資料（CTDM1～M5）の最終版の電子ファイルの中に1.13.3として照会回答集を入れてご提出いただいていたかと思いますが、今後の品目においては、オンライン申請によらない紙申請の場合、承認予定日の1カ月前までに以下の照会回答集のファイル及び添付資料（CTDM1～M5資料）の最終版の電子ファイルを別のファイルとしてCD-R等でご提出ください。

承認1カ月前までの資料と照会回答集をまとめて一つのPDFとしてご提出いただく品目も見受けられますが、差換えCTDとは分けて照会回答集の電子ファイルと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・差換えの提出時には、【連絡先】FAX番号に誤りが無いか再確認をお願いいたします。

添付資料について

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。

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。

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)。

38

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 Q4B1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。

39

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。

40

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！

41

規格及び試験方法⑤

・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。
- ポリソルベート80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。

42

溶出性について、留意点を説明いたします。

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ません。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してください。

ポリソルベート80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してください。

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、ポリソルベート80濃度が0.1%より高い等、含量違い又は処方変更ガイドラインと異なる試験条件で評価する場合は、判定基準の妥当性も含めて説明してください。

規格及び試験方法⑥

- ・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。

43

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下さい。

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）

44

スライド45から47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。

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。

45

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。

46

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検証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。

47

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！

48

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」

49

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。BE試験ガイドライン及び関連するQ&Aは、令和2年3月19日付の通知及び事務連絡により改訂されています。

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)

50

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

- 経口固形製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製剤の明確化
- 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

51

BE試験ガイドラインの主な改正内容について、スライド51及び52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)

- 経口固形製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

52

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。

53

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。

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予試験を実施してください。なお、予試験の結果をBEの評価に用いることはできないのでご注意ください。

い。また、例数追加試験は原則認めておりません。
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ってください。

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どう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。

54

スライド54～56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（投与後初めて定量限界以上になった測定時点にて C_{max} を示した場合等）が見受けられるため、被験者間の t_{max} のばらつき等も考慮した上で適切に設定すること。
- 生物学的同等性試験においてクロスオーバー法を選択する場合は、先発医薬品の公表情報等を参考に、十分な休業期間を設定する必要がある。休業期間の妥当性は、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。

55

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。
- 放出調節製剤や持続性注射剤等においてPartial AUCの同等性評価を求めるケースがあるため、必要に応じて対面助言を利用することを勧める。
- 特殊製剤の同等性評価においては、ヒト生物学的同等性に加え、製剤学的同等性を示す必要があることに留意する必要がある。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。

56

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。

57

BE試験の実施にあたっては、スケールファクターに十分に考慮して試験を行う必要があります。特に、リボソーム製剤、マイクロスフェア製剤、吸入剤等については実生産スケールで製造した試験製剤を用いて同等性試験を行うことが望まれます。試験製剤の製造スケールが実生産スケール以外の場合には、スケールファクターの影響を様々なレベルで確認してください。

また、承認直後にスケールアップするケースが見受けられますが、単に規格試験に適合していることを確認するのみではなく、スケール変更の影響を様々なレベルで検討してください。

生物学的同等性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。

58

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、安全性に注意が必要な医薬品のBE試験に

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($T_1/4$, $2T_1/4$, $3T_1/4$, T_2)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。

59

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。

60

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)

61

点眼剤については、こちらに提示した通知にしたがって、BEに係る試験又は評価を実施してください。

また、先発医薬品と後発医薬品の物理化学的性質の評価又は比較を行う場合には、評価に用いる項目、分析方法、試験検体の選定について、承認申請時にはその根拠及び妥当性を十分に説明する必要があります。

局所皮膚適用製剤については、本試験に先立ち、定常状態に達する時間を検討する予試験を行い、本試験における製剤適用時間を設定し、適用時間の設定根拠は添付資料に記載してください。特に剤形追加の場合は慎重に検討してください。

漢方製剤については令和3年7月にこちらの事務連絡が発出されておりますので、参考にしてください。

生物学的同等性⑭

- ・生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション(BMV)について
 - 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について(平成25年7月11日付 薬食審査発0711第1号)
 - 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン質疑応答集(Q&A)」について(平成25年7月11日付 事務連絡)
 - 「後発医薬品に係るCTD第5部(モジュール5)『医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン』に基づく資料記載例(モックアップ)第二版 作成について」(平成28年8月19日 日本ジェネリック製薬協会 BMVワーキンググループ)
- ⇒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>

62

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションについて、こちらに示す通知が適用されます。添付資料の作成については、日本ジェネリック製薬協会から記載例が公開されていますので、参考にしてください。

生物学的同等性⑮

- ・ペプチド製剤の開発について
 - ペプチド製剤(化学合成品を含む)については、類縁物質も生物活性を有することが想定される。
 - このような製剤に関しては、ヒト生物学的同等性試験を実施する前に、品質特性に関する同等性/同質性(*)について、慎重に検討する必要があります。
- 必要に応じて、対面助言等を活用すること。
- *「バイオ後続品の品質・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)を参照

63

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。

64

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)〇〇(名称)の△△(配合目的)としての1日投与量×mg(配合量)は、「医薬品添加剤辞典」の範囲内である。」「〇〇錠(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>)

65

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。

66

添加剤③(特殊製剤)

- ・製剤の機能を担保する上で重要な添加剤
 - 放出特性を制御する添加剤、リポソーム基剤等は、製剤の機能を担保する上で重要な添加剤である。
 - このような添加剤は、新添加剤の該当性によらず、当該添加剤の品質に関する資料(実測値、分析法バリデーション、安定性等)を提出する。
 - 製剤の機能が保証されるよう、公定書の規格のみならず試験方法や規格値を別途設定する必要性について十分に検討すること。

67

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>

68

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。

69

続いて、MFを利用する場合の留意点ですが、こちらも例年通りですが、FD申請書についてMFごとに異なるリテスト期間を設定している場合は【別紙規格】【貯蔵方法及び有効期間】の項を立てて、区別して記載してください。また、リテスト期間を利用する場合は【備考】に原薬はリテスト期間を設定している旨を記載してください。

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。
 - 取り違い等の医療事故防止のための資料が必要な場合もある。
 - 添付資料として、具体的な資料案を提出する。

70

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)
 - 「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日付事務連絡)

71

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。

72

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「有り」となり、手数料コードはGBA(書面適合性調査「有り」となる。
 - 書面適合性調査の送付書は、資料を作成した共同開発グループの構成員から提出し、全ての構成員の販売名及びシステム受付番号を記載する。他の構成員からの提出は要さないが、他の構成員は共同開発グループの構成員より提出する旨を記載した回答書を出すこと。
- ・ 添付資料
 - 証明書類、その他の資料の一部は、構成員の一人が各構成員分まとめて提出するか、各構成員がそれぞれ提出する。
 - ・ 共同開発契約書(写)
 - ・ 薬機法施行規則第43条に適合する旨の陳述書
 - ・ 製造販売業許可証(写)・製造業許可証(写)
 - ・ MF利用に関する契約書(写)・MF登録証(写)
 - ・ 特許に関する資料
 - ・ 再審査に係る志書(再審査結果未公示の場合)

73

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。

74

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。

75

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T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T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）

76

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月以降も同様に取扱いとされたが、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。

77

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該当通知に加え、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。

78

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。

79

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。

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

80

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

- ・新記載要領
 - 新記載要領は平成31年4月1日より適用される。
 - ・「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(平成29年6月8日付薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和2年8月31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日付薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和2年8月31日一部改正)
 - 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続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)に照り、対応を検討してください。
 - 新記載要領にて添付文書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。
 - 添付文書の電子化について
 - ・PMDAホームページ: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/0003.html>
 - ・関連通知:「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領」(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)

81

新記載要領については平成31年4月1日より適用されておりますが、先発医薬品が改訂前の場合は旧記載要領に基づく添付文書で申請をしても差し支えありませんので、最新の通知及び事務連絡を確認の上、適切に対応するようにしてください。

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を、該当箇所を明示した上で、電子媒体で提出してください。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してください。

また、令和3年8月より添付文書の電子化の取り組みが開始されております。詳細は以下のPMDAホームページや通知をご確認ください。

輸出証明 (医療用医薬品の調査)

82

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)
- 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

83

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。医薬局へ名称が変更されたことに伴う様式の変更に關しては、令和5年9月1日付け事務連絡をご確認ください。なお、令和4年6月22日付で輸出届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すること
 - GMP証明書発給手続きは下記を参照すること
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31日付事務連絡)
- 追加提出/差換え
 - 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)
 - 従来通り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

84

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。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2)・別紙を除く申請書類・添付資料の宛先はジェネリック医薬品等審査部宛とすること

85

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
- 中国向けの添付文書の台紙
 - 領事認証の場合は添付文書を台紙に貼付しないことが可能
 - 理由書添付又は証明書発給申請書(様式1)の備考に理由を記載すること

86

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

	中央値	平均値
製剤証明書(CPP)	32.0日	40.3日
個別証明書(FSC)	8.0日	9.4日



87

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32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

88

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4年4月1日一部改正)
 - 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について(平成26年11月21日付薬機発第1121002号、令和4年4月1日一部改正)
 - 令和5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5年7月18日付薬機審長発第368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)

89

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、相談記録の公印省略や新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけの変更に伴う運用変更について、PMDAウェブサイトにお知らせが記載されていますので、ご参照ください。

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 手続き相談	品質に関する相談 主に販売名の妥当性について
軽微変更届事前確認相談 (PMI)	軽微変更届出事項への該当性に関して、事前のデータ評価が必須となる事案に対する相談
※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に基づいた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書類に関する相談
後発医薬品軽微変更届出事前確認薬品相談 (GCN)	一斉点検後の手続きに関する相談
※赤字:平成31年4月より開始、深緑字:令和2年12月より開始、緑字:令和3年4月より開始	

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、承認書と実態との齟齬是正に係るGCN相談などがあります。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 (MF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)
軽微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) ● 日周各条の試験が適用できない場合の試験の設定
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 ● 再処理工程の追加
上記相談については、必ず事前面談を申し込むこと。	

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。ここでは具体的に各種相談で対応可能な相談内容の一例をご紹介します。

BE相談につきましては、BE試験デザインの適切性やパッケージ等、主にBEに係る相談枠になります。品質相談につきましては、原薬出発物質の適切性、安定性試験のデータパッケージなど品質に係る相談枠になります。

PMI相談は名前の通りですが、軽微変更への該当性をデータにより確認する相談で、有効期間・リテスト期間の延長、試験方法の変更等々の相談枠になります。

CCG相談は一変申請を前提とした論点整理を目的

とした相談で、スケールアップ時の製法の変更、処方変更等、一変時に論点になりそうな点を整理可能な相談となっています。

また、CMF相談はMFに特化した相談で、新規登録するMFの論点整理、出発物質の適切性、リテスト期間の延長等、軽微変更届を前提としたMFに係る相談になります。

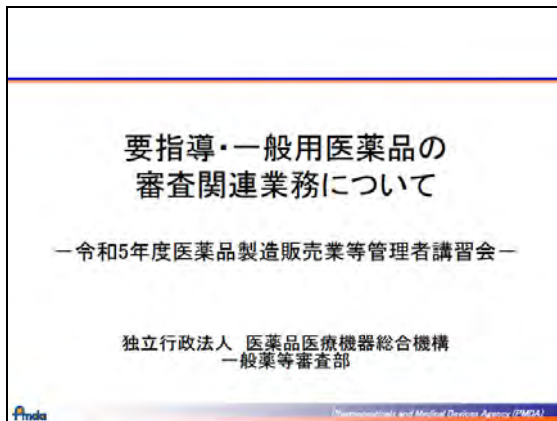
なお、これらの相談を申し込む際には事前面談の申し込みが必須となります。事前面談において予め相談事項の整理等を行いますので、事前面談申し込み時には、治験相談で予定する相談事項や添付資料リストの提示をお願いいたします。

ご清聴ありがとうございました。

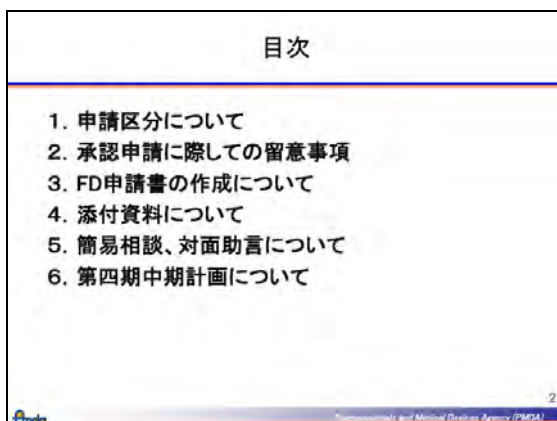
医療用後発医薬品の審査関連業務についての説明は以上です。

5-3. 承認申請の記載に関する注意事項

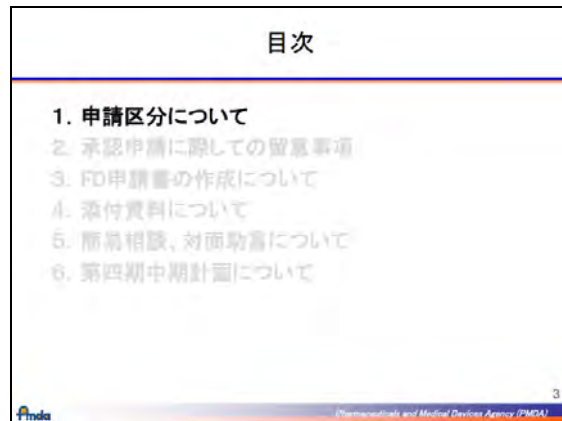
医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部



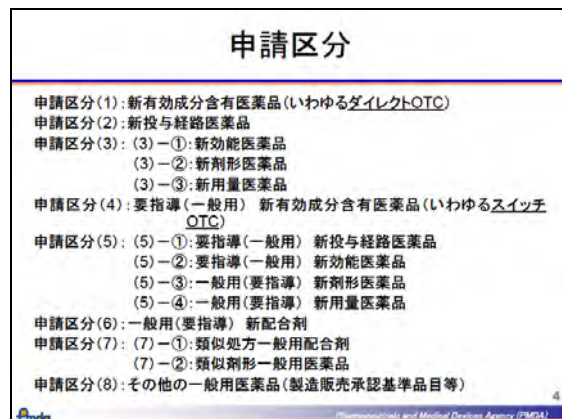
要指導・一般用医薬品の審査関連業務について説明をいたします。



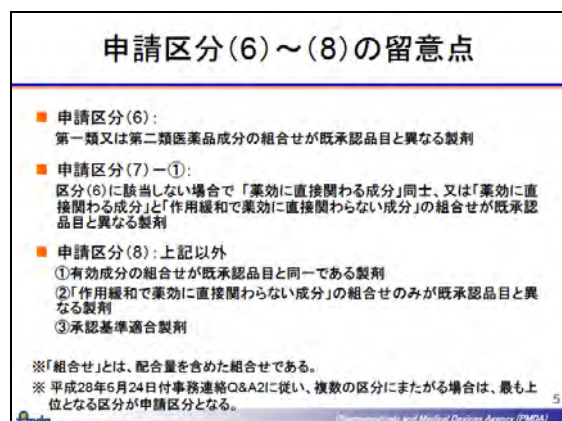
こちらに示した内容について説明いたします。
なお、スライドによっては関連通知等の記載がありますが、それらは更新される場合がありますので、適宜ご確認ください。



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类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のでご注意ください。

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
・当該成分が同様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。						
剤形	リスク区分	申請製剤	1日量(1回量)			
			前例1 錠剤	前例2 錠剤	前例3 錠剤	◆◆薬承認基準 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。

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。

12

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. 第四期中期計画について

13

次に、承認申請に際しての留意事項について説明いたします。

新規性の高い配合剤の申請

配合剤を申請する場合には、その確固とした理由をデータ等で明確に示す必要があり、配合意義が認められなければ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。

14

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」

15

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を提出する必要がある。
 - ミノキシジルを含む製剤
 - ジフェンヒドラミンを含む製剤のうち、「一時的な不眠の次の症状の緩和・寝つきが悪い、眠りが浅い」を効能効果とする製剤
 - 腔カンジダ再発治療薬
 - 口唇ヘルペス再発治療薬
 - 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5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)
トリメプチンマレイン酸塩
(1個中トリメプチンとして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。
- 酵素処理で作られたものは、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る。
- 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7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。
 - 作用緩和で薬効に直接関わらない成分を配合する場合、ジクロフェナクナトリウム以外の有効成分は添加物と同様に取扱い、処方変更水準を判定すること。
 - ガイドライン第3章のD水準はC水準として扱う。

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

ドに示したとおりに対応してください。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。

また、多発する口内炎は感染症によるものであることが疑われるため、大容量の包装単位を避け、製造方法欄に5gを上限として包装単位を記載してください。

口唇ヘルペス再発治療薬	
■ 【効能又は効果】 は一般の使用者が自己判断できる必要があることから、「口唇ヘルペスの再発(過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)」とすること。	
■ 適用部位 (口唇部)以外への使用及び長期連用を防止する観点から、 包装単位 は以下を上限とし、【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。

プラノプロフェンを含有する点眼剤

- プラノプロフェンを配合する抗アレルギー用点眼剤は、平成20年5月28日、8月28日開催一般用医薬品部会において、アレルギー症状が続き、かつ炎症を伴う場合に使用する製剤という位置付けとなった。
- 添付文書や外箱等に、「アレルギー症状が続き、かつ炎症を伴う方にお勧めします。」と記載し、症状が出る前に使用されることがないように配慮すること。（見やすい位置に記載する等して、使用者に明確に伝わるようにする。）



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

34

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
-----	-------



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

35

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。**



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

36

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間経過した品目で、その後製造所情報の変更等により申請書の再差換えとなる事例が多い。
- 差換え指示後、製造所の許可年月日の更新がある場合、更新後の日付を記載し差換えを実施することで差し支えない。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

37

差換え指示後の変更や、審査終了後の再差換えが頻発することで業務を圧迫し、審査の遅延につながるため、スライドにお示しした点にご留意ください。

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

- 本年より、承認申請書等のオンライン提出が開始された。
 - 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」を参照のこと。
- ※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/procedures/0025.html>
ホーム>審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>申請等手続き



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

38

本年より、承認申請書等のオンライン提出が開始されました。オンライン提出については、通知が発出されておりますので、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。

審査継続困難な場合の取扱い

- 本年3月、審査の迅速化の取り組みの一つとして、審査中に審査継続困難と判断した場合の取扱いについて通知した。令和5年3月22日付薬機発第13号通知「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/review-services/drug-reviews/about-reviews/otc/0001.html](https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/otc/0001.html)
ホーム>審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>審査等について>一般用医薬品・要指導医薬品
- 今後、審査継続困難と判断した場合は、通知に示した手順で進めるため、ご留意いただきたい。

39

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。

40

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

41

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。

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、対面発言について
6. 第四期中期計画について

42

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）

43

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可能性があるため、販売名の適切性を検討する必要がある。

44

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。

45

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注意ください。

【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。**
(FD申請書の差換えは不要)

46

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。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
 - ・顔末書
- スライド「添付資料等の提出部数について」も参照のこと。

47

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日付医薬審発第649号
平成19年1月12日付薬食審査発第0112001号

48
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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、当該事項が軽変の範囲を逸脱する場合には**必ず一変申請**を行うこと。一物多名称で承認されたことをもって、「親」での変更を軽変で対応することは認められない。
- 「親」の申請中に、その一物多名称が申請され、申請日が「親」と1月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。

49
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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注意ください。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。

50
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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をお願いいたします。

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をご遠慮ください。

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](https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/otc/0005.html)

ホーム>審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>審査等について>一般用医薬品・要指導医薬品>記載整備チェックリスト

51
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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、対面発言について	
6. 第四期中期計画について	

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。 - 複数の包装材料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）	53

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。	54

加速試験により3年以上の安定性が推定されない場合、1年以上の長期保存試験の成績の添付が必要と

なります。

なお、申請時点で安定性試験継続中の場合は、必ず【備考2】欄に安定性試験継続中のコードを記入し、【その他備考】欄に試験終了予定日を記載してください。

申請時に添付されていない安定性試験結果の提出時期については、審査に入る前の段階又は審査時の照会においてこちらで指示いたします。それまでに試験が終了しても、資料が散逸する恐れがあるため、提出の指示を待つようにしてください。

申請時に安定性試験が終了している場合は、必ずその試験結果を添付してください。

その他の資料	
- 別紙規格の設定根拠となる資料について、他社の承認前例により示す場合は、製法及び規格の同一性を申請者の責任で担保した上で申請すること。 - 前例と異なる箇所については、設定の根拠となる実測値資料を、申請時に添付すること。 - 医薬部外品ではなく、医薬品の前例を示すこと。	
(記載例)	
成分名	承認前例
原薬X	平成〇年△月〇日承認(####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△月〇日承認(####APX#####) 販売名〇〇〇 承認前例との相違点:(相違点を記載)
...	...

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 - 願末書※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

56

添付資料等の提出部数はこちらに示すとおりですので、ご確認ください。規格及び試験方法に関する資料、製造工程図、使用上の注意案等の添付資料等は、1部のみ提出することで差し支えありません。新旧対照表、外字表等の別紙は、3部提出する必要がありますので、ご注意ください。

添付資料の差換え

- 申請時に提出した添付資料について修正が必要となった場合、審査中に提出するものは「**差換え案**」とすること。最終的な差換え資料(該当ページのみでも可)は**FDの差換え時に提出すること**。その場合、どの添付資料の差換えであるのかわかるように、付箋等を行うこと。
- 申請書の鑑の差換えが必要な場合も同様に対応すること。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。

57

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。

58

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. 第四期中期計画について

59

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)

60

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。両質問を組合せる場合は、処方案と添加物をあわせて5つまでとしてください。質問数が多すぎる場合、事前に質問の量を制限させていただくことがあります。

3ポツ目に記載していますが、添付資料についての回答は、原則主な関連通知を提示するのみになりますので、必要に応じて、対面助言にてご相談ください。

簡易相談-2

- 申請区分の相談の場合、前例一覧表を添付すること。ただし、前例一覧表に示された全ての前例について、その記載内容が正しいかは確認しない。
- 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。

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の回答のみを記載すること。(別紙として添付する場合は1ページ以内に簡潔にまとめ、申込書そのままの添付はしないこと。)

質問への回答に当っては事前に検討を行った上で回答するため、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-4

- 簡易相談を受けた品目については、申請時に申込書及び結果要旨確認依頼書(写)を提出すること。
- 事前に厚生労働省や都道府県に相談している場合、申し込み時にその旨を記載すること。
- 相談者以外の会社等に所属する者が同席する場合、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、相談を留保せざるを得なくなるおそれがある。)
- 出席人数は、1相談につき3名以内とすること。

簡易相談を受けた品目を申請する場合には、審査を迅速に行うためにも、申請時に簡易相談を受けた旨を明記又は資料を添付してください。例えば相談結果が確認された確認依頼書等を全て添付してください。対面助言を受けた品目についても同様です。

また、事前に厚生労働省や都道府県に相談している場合も、相談申込み時にその旨を記載してください。

さらに、相談者以外に共同開発先の担当者等が同席する場合には、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、相談を留保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。

なお、出席人数は、会議室の広さも限られていますので、1相談につき3名以内としてください。

簡易相談-5

- 令和5年6月5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。

64
Pharmaceutical 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きれない事項もありますので、実施要綱をご確認の上、申込内容が適切かご確認ください。

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。

65
Pharmaceutical 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。

66
Pharmaceutical 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。企業出身者に対する就業制限があるため、他企業担当者が参加する場合、事前面談の申込時点でお知らせください。面談希望日が申込日と近いと対応が難しい場合がありますので、面談日は日程調整期間も考慮して申込日より1週間後以降を設定してください。実施要綱では担当分野の欄は分野を記載することとなっていますが、OTCの相談においては、「一般用医薬品」と記載してください。事前面談は関西医薬品協会及び富山薬業連合会とのテレビ会議システムを利用することが可能です。利用する場合は、その旨を申込書に記載してください。

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。

67
Pharmaceutical 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. 第四期中期計画について	

次に、第四期中期計画について説明いたします。

第4期中期計画の目標について-1

- 審査期間等の予見性の向上のため、2019年度以降の申請分については、以下の総審査期間を目標としている。

- 区分(7)及び(8)(殺虫剤等(医薬品)区分(3)を含む)

		2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
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	

- 区分(1)から(6)まで(殺虫剤等(医薬品)区分(1)、(2)を含む)

		2023年度
目標	期間	12か月
	タイム値	50%

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いて算出。

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、申請者側が過算で目標値以上の資料整備期間を要したものを除く。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) 69

2019年4月以降に申請受付した品目の目標及び実績は、こちらに示したとおりです。

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4期中期計画の目標について-2

- 初回照会事項送付日の目標設定
 - 各年度に承認された要指導・一般用医薬品について、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

	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%	

注:2019年4月以降に申請された品目が対象。

70

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

また、2019年4月以降に申請受付した品目については、90日以内に初回照会を送付する割合を50%以上を目標としています。

照会事項の発出の目標につきましても達成できるように鋭意進めていますので、よろしくお願いします。第四期中期計画については以上です。

PMDA (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)	
一般薬等審査部 一般用医薬品審査担当 ■ 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル (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	

最後に、一般薬等審査部の各審査担当部門の連絡先を示します。郵便物及びFAX送付時には宛先をお間違えないようご注意ください。

ご清聴ありがとうございました	
ご清聴ありがとうございました。	