

代用法通知Q & A

「医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて」に関する質疑応答集（Q & A）

2024/6/25@日薬連説明会
厚生労働省 医薬局医薬品審査管理課
Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

代用法通知

ひと、くらし、みらいのために



厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

代用法通知

背景

代用法については、

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

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

代用法通知

背景

医薬品原薬等の供給元の多様化
試験試薬や器具等の改良

等



**承認書に規定する規格及び試験方法の実施
が困難な場合が発生**



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らなければならない



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



代用法

- 承認書に規定の試験方法に代用しうる方法
- 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当該方法により承認規格への適合・不適合が確認できる
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。

※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）

代用法通知

2. 代用法通知の対象

(1) ～ (3) **全ての条件に該当**する試験方法

(1) 化成品に係る試験であること

(2) 規定の試験方法が医薬品の品質等に係る**日本薬局方**
医薬品医療機器等法第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。

(3) 以下のいずれかを満たす

(ア) 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

注：・ 規定の試験方法と異なる発色試薬を使用した定性試験

・ 規定の試験方法と異なるカラム、流速、移動相で行うクロマトグラフィー

・ 確認試験として赤外吸収スペクトル測定法（IR）を設定しており、規定の測定法（錠剤法、ATR法等）とは異なる測定法により確認を行う場合

※ 疑義等がある場合は、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談すること

(イ) 規定の試験方法とは原理が異なる試験方法であるが、以下のいずれかに該当し、規定の試験方法と同等以上の分析性能

分析試験の種類	規定の試験方法	代用法
① 確認試験又は有機不純物を対象とする純度試験	薄層クロマトグラフィー	▶ 高速液体クロマトグラフィー（HPLC） ガスクロマトグラフィー（GC）
② 定量法	滴定法 蛍光光度法 紫外可視吸光度測定法	▶ クロマトグラフィー
③ 官能基の確認試験	呈色反応による試験方法	▶ 赤外吸収スペクトル測定法（IR）

代用法通知

3. (1) 代用法を実施する際の要件

- (ア) 代用法の導入前に、以下の事項を含め、試験方法のバリデーション及び規定の試験方法とのクロスバリデーション※を行い、適切に検証し文書化を行うこと。
- ①規定の試験方法と同等以上の分析性能があること。
 - ②代用法により、承認規格への適合・不適合が確認できること。
 - ③代用法の検証記録等を、GMP省令第20条又は第22条の規定に基づき、適切な期間保管すること。
- クロスバリデーションによる比較は、それぞれの試験方法のフルバリデーション又はパーシャルバリデーションを実施した上で実施する。クロスバリデーションを行う場合、規定の試験方法のバリデーション結果に基づき、あらかじめ適切な判定基準を定め、当該基準を満たすことを検証すること。
- (イ) 代用法の試験方法、妥当性の根拠等を医薬品製品標準書に記載しておくこと。また、代用法の変更管理を行う場合は上記（ア）に準じて規定の試験方法を対照に検証を行うこととし、試験方法の検証の記録を含めた当該変更管理に係る記録については、GMP省令第20条又は第22条の規定に基づき、適切な期間保管すること。必要な記録等を整備しておくこと。
- (ウ) 実際の製造の際に、代用法の結果について疑いのある場合は、承認書に製造所又は試験機関として記載された施設において規定の試験方法で試験を行うことが必要になる。このため、代用法を用いる場合でも、規定の試験方法を実施するための手順、設備、体制を整備しておくこと。
- なお、規定の試験方法で使用する試薬、機材等（例えば、滴定法における発色試薬やクロマトグラフィーにおけるカラムなど。）が入手できない状況となった場合は、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うこと。
- (エ) 製造される医薬品原薬等が原薬等登録原簿（MF）に登録されている場合を含め、原薬、添加剤等の原材料及び製剤の試験を委託して行わせる場合、実際の製造所、試験機関等において代用法を用いることについて製造所と製造販売業者の間に十分な情報・認識の共有を行い、合意を得ておくこと。

代用法通知の質疑応答集（Q & A）

「医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて」に関する質疑応答集（Q & A）について

医薬局医薬品審査課、監視指導・麻薬対策課事務連絡

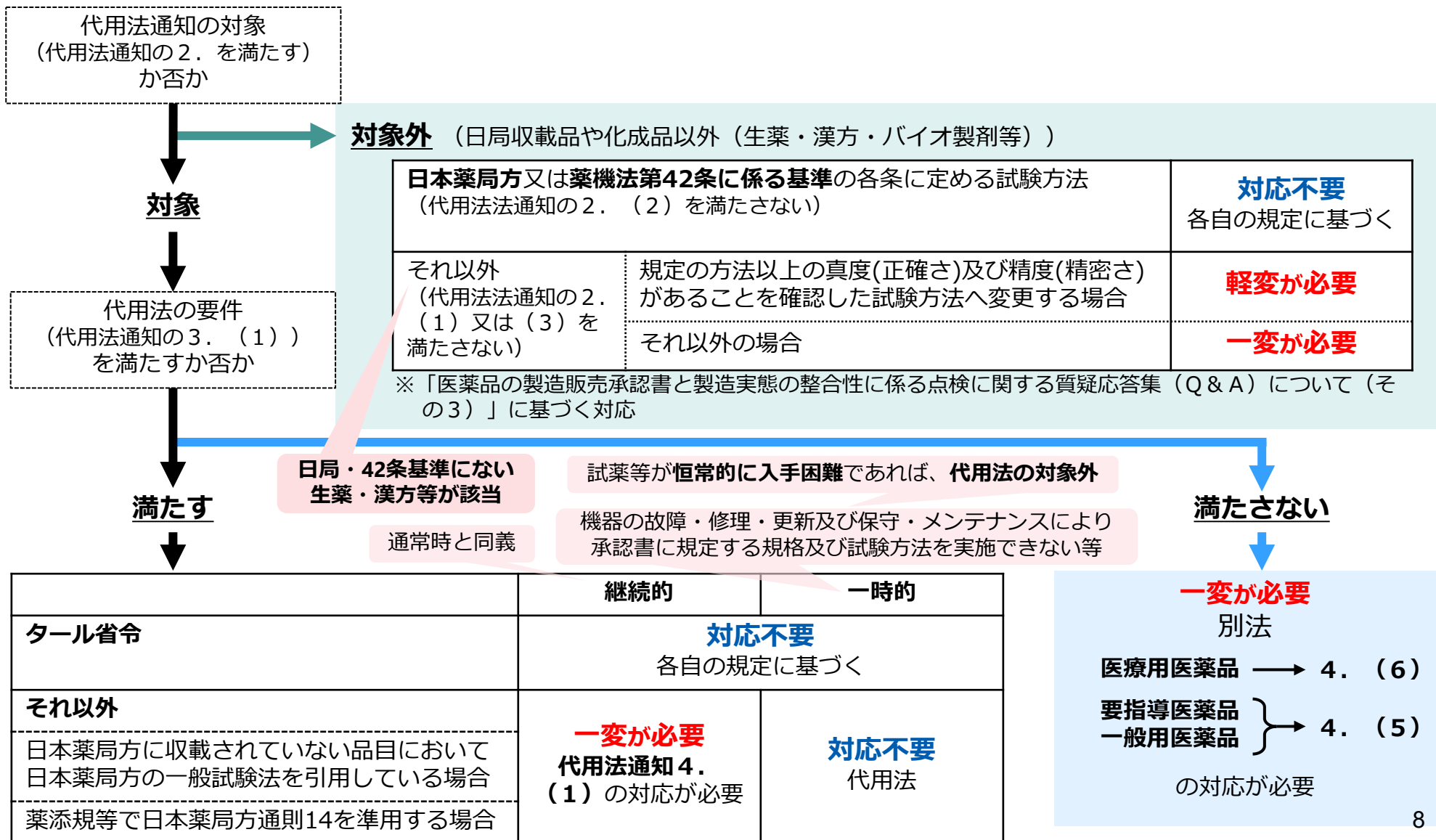
ひと、くらし、みらいのために



厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

代用法通知の質疑応答集（Q&A）

対応フロー



代用法通知の質疑応答集（Q&A）

関連法令の対象の該否

代用法通知対象外 = 各法令の通則等に従う（継続的使用も可能）

- 日本薬局方 通則14に従い代替の試験方法を行う事が可能
- 薬機法第42条に係る基準
 - ・ 生物学的製剤基準 通則34に従い代替の試験方法を行う事が可能
 - ・ 放射性医薬品基準 通則 8 に従い代替の試験方法を行う事が可能 等
- 医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令 通則45に従い代替の試験方法を行う事が可能

※厚生労働大臣による省令又は告示が該当する

代用法通知の対象 = 代用法に従う（継続的に使用する場合は一変申請等が必要）

- | | | |
|---------------|------|---------------|
| ● 医薬品添加物規格 | 通則 2 | } ※医薬品審査管理課通知 |
| ● 日本薬局方外医薬品規格 | 通則 1 | |
| ● 日本薬局方外生薬規格 | 総則 5 | |
| ● 食品添加物公定書 | 通則 8 | |

日本薬局方等と同様、厚生労働大臣による告示あるが、
日本薬局方等 ⇒ **医薬品医療機器等法**に基づく告示
食品添加物公定書 ⇒ **食品衛生法**に基づく告示

代用法通知

代用法通知の対象

(1) ～ (3) **全ての条件に該当**する試験方法

(1) 化成品に係る試験であること

(2) 規定の試験方法が医薬品の品質等に係る**日本薬局方**
医薬品医療機器等法第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。

(3) 以下のいずれかを満たす

(ア) 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

注：・ 規定の試験方法と異なる発色試薬を使用した定性試験

・ 規定の試験方法と異なるカラム、流速、移動相で行うクロマトグラフィー

・ 確認試験として赤外吸収スペクトル測定法（IR）を設定しており、規定の測定法（錠剤法、ATR法等）とは異なる測定法により確認を行う場合

※ 疑義等がある場合は、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談すること

(イ) 規定の試験方法とは原理が異なる試験方法であるが、以下のいずれかに該当し、規定の試験方法と同等以上の分析性能

分析試験の種類	規定の試験方法	代用法
① 確認試験又は有機不純物を対象とする純度試験	薄層クロマトグラフィー	▶ 高速液体クロマトグラフィー（HPLC） ガスクロマトグラフィー（GC）
② 定量法	滴定法 蛍光光度法 紫外可視吸光度測定法	▶ クロマトグラフィー
③ 官能基の確認試験	呈色反応による試験方法	▶ 赤外吸収スペクトル測定法（IR）

代用法通知

代用法通知の対象

(1) ～ (3) 全ての条件に該当する試験方法

(イ) 薄層クロマトグラフィー

Q29 : ここに記載されている事例について、改めて機構に相談する必要があるか

A29 : 相談する必要はない

(3) 以下のいずれかを満たす

(ア) 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

注 : ・ 規定の試験方法と異なる発色試薬を使用した定性試験

・ 規定の試験方法と異なるカラム、流速、移動相で行うクロマトグラフィー

・ 確認試験として赤外吸収スペクトル測定法 (IR) を設定しており、規定の測定法 (錠剤法、ATR法等) とは異なる測定法により確認を行う場合

※ 医薬品が主たる場合は、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に相談する必要がある

Q28 : 具体的な条件に適合する場合に限定しているのはなぜか

A28 : 過去の事例を踏まえ、概ね例外なく認められる試験が2 (3) (イ) ①～③に示したもの

分析試験の種類	規定の試験方法	代用法
① 確認試験又は有機不純物を対象とする純度試験	薄層クロマトグラフィー	▶ 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) ガスクロマトグラフィー (GC)
② 定量法	滴定法 蛍光光度法 紫外可視吸光度測定法	▶ クロマトグラフィー
③ 官能基の確認試験	呈色反応による試験方法	▶ 赤外吸収スペクトル測定法 (IR)

代用法通知

代用法通知の対象

- (1) **Q30**：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について、試薬及び標準物質グレードの違いは許容されるのか。
- A30**：試薬及び標準物質グレードの違いは、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は許容されるが、一概には判断できないため、試験方法の検証結果を含めて保管の上、求めに応じて提出すること

(3) 以下のいずれかを満たす

(ア) 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

注：・規定の試験方法と異なる発色試薬を使用した定性試験

・規定の試験方法と異なるカラム、流速、移動相で行うクロマトグラフィー

・確認試験として赤外吸収スペクトル測定法（IR）を設定しており、規定の測定法（錠剤法、ATR法等）とは異なる測定法により確認を行う場合

※ 疑義等がある場合は、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談すること

Q30：測定原理が同様であり、得られる結果が同等の場合、サンプルの調製方法を変更した試験法を代用法とすることは認められるか

A30：サンプルの調製については、承認書の規定と異なるのであれば、一時的なら代用法として薬事手続きは不要となりうる。継続的に実施する場合は一部変更承認申請等を行うこと。

Q34：「注」に示されたケース以外に代用法を適用する場合は疑義等に該当するか

A34：「注」は一部を例示したに過ぎず、規定の試験方法と同一の原理の試験方法であって、規定の試験方法と同等以上の分析性能がある場合であり、特に疑義等がなければ、相談の必要はない。

紫外可視吸光度測定法

代用法通知

代用法通知の対象

(1) へ、(2) **全ての特性に該当する試験方法**

Q31,32 : (3) (ア) 及び (イ) 以外でも、緊急対応のため必要な場合等や、3. (1) を満たすことで代用法通知に従った運用を行うことは認められるか。

A31,32 : 認められない。代用法通知を適用する場合には、代用法通知 2. (3) (ア) 又は (イ) のいずれかを満たす必要がある。

(3) 以下のいずれかを満たす

(ア) 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

注 : ・ 規定の試験方法と異なる発色試薬を使用した定性試験

・ 規定の試験方法と異なるカラム、流速、移動相で行うクロマトグラフィー

・ 確認試験として赤外吸収スペクトル測定法 (IR) を設定しており、規定の測定法 (錠剤法、ATR法等) とは異なる測定法により確認を行う場合

※ 疑義等がある場合は、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に相談すること

(イ) 規定の試験方法とは原理が異なる試験方法であるが、以下のいずれかに該当し、規定の試験方法と同等以上の分析性能

分析試験の種類	規定の試験方法	代用法
① 確認試験又は有機不純物を対象とする純度試験	薄層クロマトグラフィー	▶ 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) ガスクロマトグラフィー (GC)
② 定量法	滴定法 蛍光光度法 紫外可視吸光度測定法	▶ クロマトグラフィー
③ 官能基の確認試験	呈色反応による試験方法	▶ 赤外吸収スペクトル測定法 (IR)

代用法通知

代用法通知の対象

(1) ～ (3) **全ての条件に該当**する試験方法

Q35：相談は製造販売業者からのみ可能なのか

A35：原則として、製造販売業者からの相談となる。原薬等登録原簿に関しては登録者又は原薬等国内管理人からの相談も可能である。

(3) 以下のいずれかを満たす

(ア) 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

注：・規定の試験方法と異なる発色試薬を使用した定性試験

・規定の試験方法と異なるカラム、流速、移動相で行うクロマトグラフィー

・確認試験として赤外吸収スペクトル測定法（IR）を設定しており、規定の測定法（錠剤法、ATR法等）とは異なる測定法により確認を行う場合

※ 意義等がある場合は、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談すること

Q33：「規定の試験方法と異なるカラム、流速、移動相で行う高速液体クロマトグラフィー」とあるが、「異なるカラム」とは具体的にどの程度異なるものが含まれるか

A33：同じ原理のクロマトグラフィーであって、型番、メーカー、径、長さ等の異なる同種のカラムに限られる。それ以外のものは、当該試験法の内容による判断が必要であることから、個別に機構又は承認権者である都道府県に相談すること。

Q36：日本薬局方「2.01 液体クロマトグラフィー」の「7. 試験条件の変更に関する留意事項」にある測定条件の一部変更も含まれるのか

A36：日本薬局方に未収載の医薬品が日本薬局方の一般試験法を準用している場合は、当該留意事項の測定条件の一部変更の適用範囲外であるため、継続的に実施する場合には、一部変更承認申請等の薬事手続きが必要。

代用法通知QA

増し仕込みとタール省令

- GMP事例集（2013年版）において記載されていたが、GMP事例集（2022年版）において記載が削除された（GMP7-33等）部分についての増し仕込み（過量仕込み）については、確認は行うものの、基本的には今回の自主点検の齟齬の対象とはしない※¹。

※¹ GMP事例集（2013年版）等においてこれまでも認めていなかったものが確認された場合は「齟齬」として報告することとし、それ以外の事例・内容については「相違」として、日薬連への報告に含めること。今後、報告事例を踏まえ、対応方針を示すことを予定している。

- タール省令※²において、規格・試験方法において、現在規格満たすものを入手できない、現在の科学的水準からみて不適等と認められる試験方法等により記載と相違がある場合は、確認は行うものの、基本的には今回の自主点検の齟齬の対象とはしない※³。

※² 医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令（昭和41年厚生省令第30号）

※³ 試薬が入手可能である場合や、省令記載の試験方法の科学的に不相当であることが説明できない場合は「齟齬」として報告することとし、それ以外の事例・内容については「相違」として、日薬連への報告に含めること。今後、報告事例を踏まえ、対応方針を示すことを予定している。