

後発医薬品自主点検に係る点検後の手続きについて

厚生労働省 医薬局
医薬品審査管理課
影山 大夢

- 今回の自主点検に伴い、軽重はあるにせよ、**4割を超える品目で相違**があったことについては、**極めて遺憾**である。
- 相違のあった各社におかれては、この結果を真摯に受け止め、**今後速やかに**
 - ・ **確認された相違を解消する手続きの着手**
 - ・ **相違を発生させない体制作りの徹底**をして頂きたい。

今後の薬事手続きについては、以下の通知及び事務連絡を参照すること。

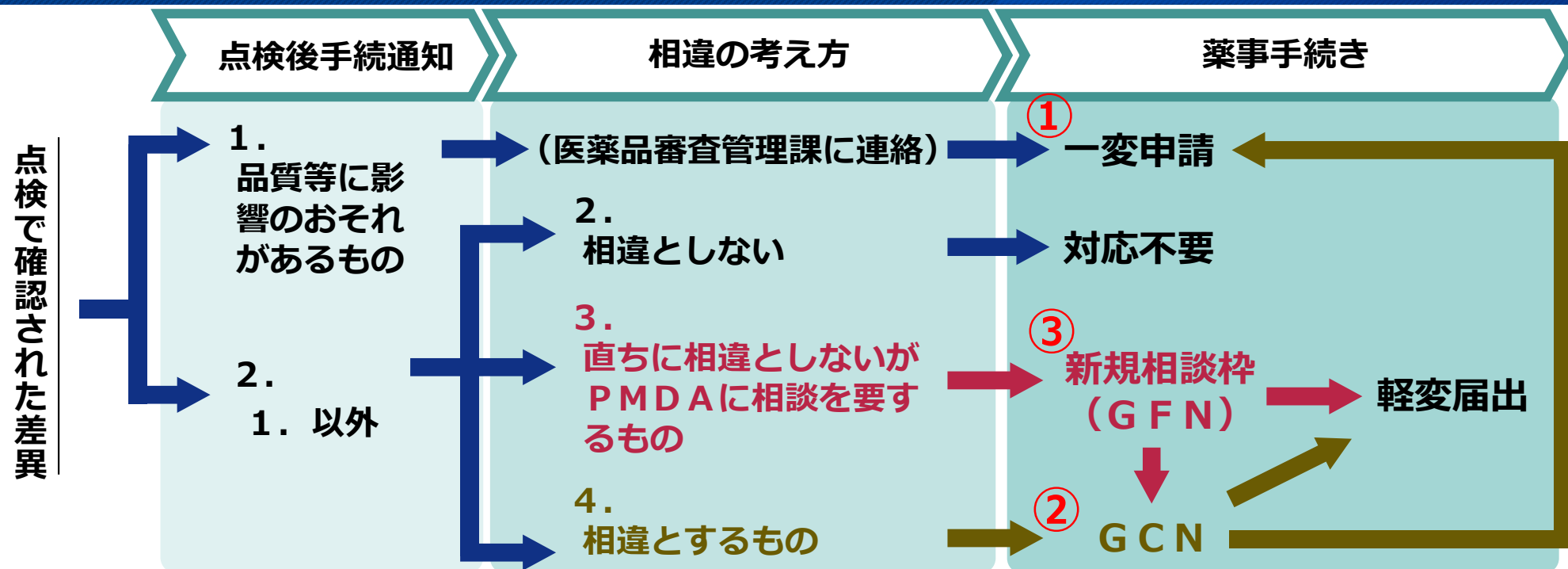
- 後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検後の手続きについて（以下「点検後手続通知」）**

令和6年10月30日付け医薬薬審発1030第5号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知

- 後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について（以下「相違の考え方」）**

令和6年10月30日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、監視指導・麻薬対策課連名事務連絡

手続きのフロー



※承認整理予定品目については、現時点で製造実態がなく、薬価削除の手続きにも着手しており、市場在庫がほとんど無い場合にあっては、必ずしも承認書の整備は必要ではない。

※ 1品目中に、②と③相当の相違が混在する場合には、②GCNで相談を申し込むこと。

なお、①と②and/or③の場合には、①一変は切り分け、②and/or③は速やかに申し込むこと。

※軽変届出提出日の考え方

	変更日	提出日
GCN	結果受理日	変更日から30日以内 (ただし、GFNは申込日から15日後*の翌日以降に提出すること)
GFN	申込日	

* GFN後の軽微変更提出において、やむを得ず遅れる場合には審査課に相談すること。

特に12月25日受付分については、22日後までに連絡が無い場合に軽微変更届出で可能となるため十分留意すること。

点検後手続通知

4. の内容について

(1) (2) 適用範囲、MFに関する留意事項

今回の自主点検で点検した品目に限る。

(3) 既相談品目

相談中の医薬品審査管理課、PMDAとも対応を相談すること。

(4) 既対応品目

原則、既に行った対応でよいが、判断に迷う場合には医薬品審査管理課に相談すること。

(5) 提出期限

一変であれば申請、軽変であれば届出を「遅滞なく」、遅くとも令和7年4月30日までに行うこと。なお、期限直前に大量の申し込み等にならないよう計画的に進め、申請・届出に際して事前の相談が必要な場合は、その回答に要する時間を考慮して上記期限に間に合うスケジュールとするよう留意すること。

点検後手続通知

1. の内容について

(2)

一変申請の際には、優先審査コード「19203」を使用すること。

なお、本コード符番はフラグ管理の趣旨であり、優先審査を意味するものではないこと。

(3)

- ・書面の場合には「**点**」と朱書きすること。
- ・「相違の内容・発生時期のわかる資料」「変更に係る試験成績」を添付すること。

(4)

追加の試験成績を求める、同等でない場合には承認整理を求める可能性があること。

(5)

医薬品審査管理課に相談する場合には、

- ・迅速審査通知※の連絡先まで連絡すること
- ・以下の内容を含めること
 - ①一変申請の内容・新旧対照表
 - ②承認希望日・供給状況を踏まえた申請等スケジュール
 - ③同一品目内でのシェア、代替薬・同種同効薬の有無とある場合にはそのうちのシェア

※医療用医薬品の供給不足に伴う審査及び調査の迅速処理について（令和5年10月16日付け医薬薬審発 1016 第1号医薬監麻発 1016 第1号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、監視指導・麻薬対策課連名通知）

点検後手続通知

2. の内容について

(1)

「相違の考え方」に基づいて、速やかに対応を行うこと。

(2)

- ・品質等への影響のおそれがないことを確認して相談すること。
- ・相談後に軽変届出を提出する際には、相談を受けたことが確認できる資料を添付、備考に相談を受けた旨記載すること。

(3)

MFで軽変届出を提出する際には、引用製造販売業者に連絡すること。

(4)

実態に合わせた変更であることが確認できる資料を求めに応じて提出できるよう準備しておくこと。

(5)

一変申請中の品目で軽変届出を提出したものについては、審査担当者に遅滞なく連絡すること。

相違の考え方

2. 相違としないもの（表1に示すもの）

【規格及び試験方法】及び【別紙規格】	
201	最新の規格書において別名記載が可能とされているもので別名を使用している場合 例：試薬・試液における氷酢酸と酢酸(100))等
202	「ろ過」と記載された操作をメンブランフィルターで前処理している場合
203	カラム保護を目的に試料溶液をメンブランフィルターで前処理している場合 ただし、分析の真度、精度への影響がないことが確認されている場合に限る。
204	流路にガードカラムやゴーストラップを設置している場合 ただし、分析の真度、精度への影響がないことが確認されている場合に限る。
205	HPLCの検出器として、紫外線吸光度計の代わりにフォトダイオードアレイ検出器を使用している場合
206	溶解・分散の促進等のために超音波器を恒常的に使用している場合
207	溶媒を蒸発させる又は留去するために規格書に記載されている試験方法以外の試験方法を使用している場合 例：「水浴(若しくは砂浴)上で加熱」を「ホットプレートで加熱」している場合等
208	サンプルクーラーを使用している場合 ただし、サンプルの安定性を考慮して低温での取扱いが必要な場合は相違となる。
209	規格書においてシステム適合性に関する記載のないクロマトグラフィー試験で、自主基準でシステム適合性に関する記載をしている場合

相違の考え方

2. 相違としないもの（表1に示すもの） 続き

【製造方法】	
210	添加剤のみの予混合をしている場合
211	添加剤の投入時、ほぐし(解砕)工程を行っている場合
212	溶解・分散の促進等のために品質に与える影響がない範囲で一時的に加温している場合 ただし、目的の温度を定めて管理することが必要である場合は相違となる。
213	防爆を目的に溶媒を蒸発させるための送風を行っている場合 ただし、乾燥工程が連続して実施される前段階に限り、送風のみで終了する場合は相違となる。
214	防湿等の機能性を有さず、安定性を目的としていない包装資材を使用している場合 ただし、シュリンク包装やピロー包装等を束ねることを目的としている場合に限る。
215	無菌フィルターにおいて、表記の揺れがある場合。 例: $0.22\mu\text{m} \Leftrightarrow 0.2\mu\text{m}$ ただし、使用しているフィルターで滅菌バリデーション等適格性が評価されている場合に限る。

相違の考え方

3. 直ちに相違とはしないが、承認書の記載整備が必要でありその薬事手続きを軽変届書により行うことの妥当性について、PMDAへの相談を要するもの（表2に示すもの）

【全般事項】	
301	日本薬局方改正等に伴う手続きとして時限的に軽変届書による変更が可能であることが既出の通知等で示されている事項について、その期間内に軽変届書の提出がされていないことが判明したもの
302	製造所名称、所在地、業許可・登録の番号・有効期間の誤記載
303	引用MF番号、登録年月日の誤記載
304	化合物名称、化学式の誤記載、表記の揺れ
305	製造設備、分析装置の名称、材質等の誤記載
306	有効桁数の誤記載
307	工程パラメータ、工程管理値に係る誤記載 例：反応温度(105℃ ⇔ 100.5℃) 例：乾燥減量の管理値(<0.5% ⇔ <1.0%)
308	試験条件に係る誤記載 例：HPLC ⇔ UPLC
309	単位等に係る誤記載 例：< ⇔ ≤、w/w% ⇔ w/v%、kg ⇔ l(リットル)、cm ⇔ inch
310	定性試験における試料希釈濃度の誤記載 ただし、定量試験においては相違となる。 例：1→100 ⇔ 1mgを秤量し100μlを加える
311	不必要な部分に「正確に」と記載されている場合 ただし、記載すべきところに記載していない場合は相違となる。
312	製造実態として承認時より適切かつ合理的な計算式で確認されていたが、承認書に記載の際、分子分母の入力間違い等により計算式が不適切な記載になっている場合

相違の考え方

3. 直ちに相違とはしないが、承認書の記載整備が必要でありその薬事手続きを軽変届書により行うことの妥当性について、PMDAへの相談を要するもの（表2に示すもの）続き

【製造方法】	
313	有効成分の投入時、ほぐし(解砕)工程の記載されていない場合 ただし、粒度調整を行っている場合は相違となる。
314	適切な品質担保のため、暗室、湿度調整等の製造・試験環境の条件が必須である場合に当該記載がされていない場合
315	有効成分の倍散(有効成分を含む造粒品(整粒品)の倍散を含む。)を作るための予混合の記載がされていない場合
316	添加剤の事前乾燥工程の記載がされていない場合
317	整粒工程の記載がされていない場合
318	錠剤印刷工程にて行われる下掛け(しもかけ)工程において、その成分がコーティングの構成成分、かつ成分及び分量又は本質欄に記載のものであって、微量の範囲で噴霧(塗布)している場合 ただし、その成分がコーティングの構成成分ではなく、成分及び分量又は本質欄に記載がない、又は微量の範囲を超えて噴霧(塗布)する場合は相違となる。
319	造粒終点の記載がされていない場合
【製造所】	
320	原薬の包装・表示・保管製造所における「表示」「試験」工程の記載がされていない場合

相違の考え方

3. 直ちに相違とはしないが、承認書の記載整備が必要でありその薬事手続きを軽変届書により行うことの妥当性について、PMDAへの相談を要するもの（表2に示すもの） 続き

【規格及び試験方法】	
321	HPLCに係る規格及び試験方法に溶媒名として「○○○○」と記載されているが、実際には「液体クロマトグラフィー用○○○○」を使用している場合 例:「アセトニトリル」→「液体クロマトグラフィー用アセトニトリル」 例:「エタノール」→「ガスクロマトグラフィー用エタノール」
322	約4mmと記載したカラム内径で、内径4.6mmのカラムを使用している場合
323	標準品ではない、試料溶液・移動相・緩衝液・試薬・試液をサンプルサイズに合わせてスケールを調整している場合 ただし、濃度が同一である場合に限る。
324	廃止された規格書(化粧品原料規格等)の試験方法であり、記載整備をする場合
325	測定時のカラム温度において常温以外で使用している場合にあつて、記載がされていない場合
326	公定書で規定する試薬・試液又は標準品若しくは標準品を検定するための試薬・試液が入手困難である場合にあつて、適合性を確認した上で代替品を使用している場合 ただし、入手困難とは以下のいずれかの場合に限り、規格適合が未確認の場合は入手困難とはみなさない。 ・本邦において当該試薬・試液が全く市販されていない、 ・市販されているものがいずれも規格に適合しない
327	公定書において記載されている方法が、現在の科学的水準からみて不適當であるため代替となる試験方法を用いている場合 ただし、原則、当該試験方法が実施不可能な場合に限り、機器を導入すれば実施可能等、製造販売業者等の都合により実施できない場合は実施不可能とはならず、相違となる。
328	サンプル調製において、遠心分離による上澄み液の使用をろ過によるろ液の使用に代えている又はその逆に代えている場合にあつて、記載がされていない場合