

医薬品製造販売業等管理者講習会 講演録

(令和4年度)

主 催

厚生労働省医薬・生活衛生局

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4年度医薬品製造販売業等管理者講習会プログラム

2022年11月7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 ～新型コロナウイルス感染症対策と緊急承認制度等～	医薬品審査管理課 課長 吉田 易範
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 杉山 真麻子
40 分	医薬品の市販後安全対策について ～バーコード表示の義務化、リアルワールドデータの活用について～	医薬安全対策課 係員 牧野 恵利
40 分	監視指導業務について ～医薬品の品質確保及び問題事案の再発防止のための取組～	監視指導・麻薬対策課 GMP 指導官 赤澤 恒軌
	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	(新薬審査第一部) 審査専門員 米倉 千紘
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 林 結菜
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	17
3. 医薬品の市販後安全対策について	27
4. 監視指導業務について	46
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)	82
5－3. 承認申請の記載に関する注意事項(一般薬等審査部)	104

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。

昨年、一昨年と、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始めている様にも見受けられますが、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。皆様ご案内のとおり、医薬品医療機器等法が改正され、実運用の段階に入りました。また新たに緊急承認制度も導入されました。申請・届出に関してはオンラインによる手続きが開始され、その範囲も拡充されています。

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ます、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。

本年 8 月の施行では、大きく次の 5 点の制度が取り入れられました。

- ① PACMP制度と呼ばれる、製品の有効性・安全性に影響を及ぼさない承認事項の変更の場合に、承認事項変更管理実施計画書の申出と承認事項一部変更事前届出制度の法制化、これは事前に変更計画の申出を行い、確認された計画に沿って変更をする場合に承認制から、届出制とする制度の法制化となります。
- ② GMP適合性調査の効率化として、製造業者から申請し、製造工程の区分ごとに適合性確認が行われ、当該区分の基準確認証の交付を受ける事が選択できるようになります。この確認証は、製造販売業者による定期的GMP適合性調査時に、調査省略といった利活用をすることができます。
- ③ 保管のみを行う医薬品等の製造業者の登録制度の新設による合理化。
- ④ 添付文書の同梱廃止と電子化推進。

そして

- ⑤ 許可等業者における法令遵守体制の整備。業務監督体制の整備、責任役員の設置。経営陣や現場責任者の責任の明確化。総括製造販売責任者等の要件の見直し等、ガバナンスの整備が施行となりました。

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

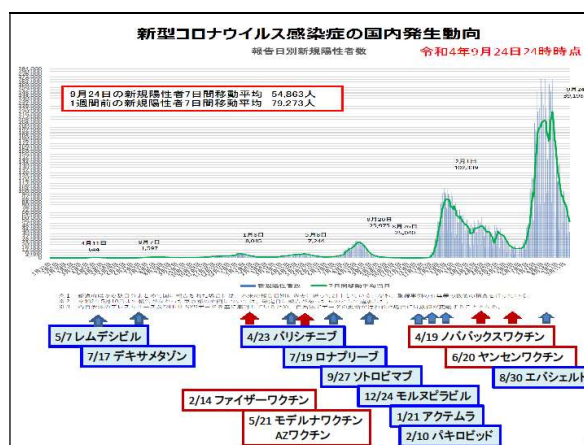
令和4年度
医薬品製造販売等管理者講習会

厚生労働省医薬・生活衛生局
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。

I. 医薬品医療機器等法改正の 内容等について (医薬品審査管理課関係)

まず、新型コロナウイルス感染症の対応と緊急承認制度について、ご説明いたします。



このスライドは、新型コロナウイルス感染症の国内陽性者数の推移を示したグラフと治療薬・ワクチンを承認した日付を示したものになります。青枠が治療薬、赤枠がワクチンを示しています。

治療薬はこれまで、レムデシビルからはじまり、今年の8月にはエバシエルドを承認しております。ワクチンは、ファイザー社のコミナティからはじまり、今年の6月にヤンセンファーマ社のジェコビデンを承認しております。また、変異株に対応したワクチンの承認や接種間隔の見直しについても対応しています。

いまだ感染者が多い状況ですので、治療薬・ワクチンが申請された際には引き続き迅速に対応していきます。

特例承認によるこれまでの対応について

- **特例承認制度**では、**GMP調査、国家検定、容器包装等の各種特例が措置されており**、一定程度の薬事承認の早期化が可能。
- 今回の新型コロナウイルス感染症では、外国で使用許可等され流通していたワクチンや治療薬について、特例承認で対応したところ。
- ※ この他、特例承認制度により、新型インフルエンザ（A/H1N1）のワクチン2品目をこれまでに承認
- しかし、**特例承認制度**は
 - ・ **国内企業が世界に先駆けて開発し、国内での承認申請が行われた場合には適用できない**
 - ・ **通常の承認制度と同様に、有効性・安全性の「確認」が承認の要件**であることから、**日本人の安全性、有効性を確認するための臨床データが不十分な場合には、その確認のため国内治験を追加実施しなければならないことがある**
- このため、欧米等のデータのみで判断するのではなく、**日本人を対象とした一定の治験を国内で行うなど、承認審査のためのデータ収集及び手続を丁寧に行ったことにより、承認まで時間を要した品目も存在し、我が国における特例承認のタイムラグは、新型コロナウイルスについては、先進諸外国の緊急時の薬事許可等と比べ、数ヶ月程度の差があった。**
- ※ 国内治験の実施期間は、感染状況や病院等の治療体制等に左右される。
- ※ 米国には、緊急使用許可（Emergency Use Authorization（EUA））EUAは、条件付き販売承認（Conditional marketing authorisation（CMA））と似た制度が存在する。

これらの治療薬・ワクチンについては、特例承認制度を活用し対応してきました。特例承認制度では、GMP調査や、国家検定、容器包装等の各種特例が措置されており、早期の薬事承認が可能となっております。

しかし、特例承認制度は、国内企業が世界に先駆けて開発し、承認申請が行われた場合に適用できないことや、通常の承認制度と同様に、有効性・安全性の「確認」が承認の要件であることから、日本人の臨床データが不十分な場合には、国内治験を追加で実施しなければならないことがあるなどの課題がありました。

このため、新型コロナワクチンについては、先進諸外国の緊急時の薬事許可等と比べ、数ヶ月程度の遅れがありました。この課題を解決するために、感染症等に対する我が国の危機管理強化に向けた緊急時の薬事承認の在り方について議論をし、緊急承認制度の創設に至りました。

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等の一部を改正する法律の概要

改正の趣旨

緊急時において、安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、条件や期間付の承認を与える迅速な薬事承認の仕組みを整備するとともに、オンライン異報情報と電子処方箋の仕組みを創設し、その利活用を促すため、所要の措置を講ずる。

改正の概要

1. 緊急時の薬事承認（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律）

緊急時の迅速な薬事承認を可能とするため、以下の仕組みを新たに整備する。

- ① **適用対象となる医薬品等の条件**
 - 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病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について、他に代替手段が存在しない場合とする。
- ② **適用の要件**
 - 安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、薬事承認を与えることができることとする。
 - **承認の条件・期間**
 - ① 有効性が推定された段階で承認を行うことから、承認に当たっては、当該承認の対象となる医薬品等の適正な使用の確保のために必要な条件及び期間等の制限を付することとする。
 - ② **迅速化のための特別措置**
 - 承認審査の迅速化のため、GMP調査、国家検定、容器包装等について特例を措置する。
- ③ **電子処方箋の仕組みの創設**（医師法、歯科医師法、地域における医療及び介護の総合的な確保の促進に関する法律等）
 - 医師等が電子処方箋を交付することができるようにするとともに、電子処方箋の記録、管理業務等を社会保険診療報酬支払基金等の機関に任せ、当該管理業務に係る費用負担や厚生労働省の監視機能を整備する。

施行期日

1については、公布の日。2については、令和5年2月1日までの間において政令で定める日。

ここから、薬機法改正について詳しくご説明します。

緊急時において、安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定された段階で、条件や期限を付すことで迅速に承認する仕組みとして緊急承認制度が創設されました。改正の概要の1ポイントにございますが、適用対象となる医薬品等の条件は、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病の蔓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について、他に代替手段が存在しない場合とされています。

緊急承認制度では、有効性が推定された段階で承認できるため、承認に当たっては、当該承認の対象となる医薬品等の適正な使用の確保のために必要な条件や期限を付すこととしています。また、特例承認と同様に容器包装等については特例を措置することとしています。

薬事承認制度の比較

	通常承認	医薬品の性質に応じた準給付承認		緊急時の迅速な承認	
		条件付き承認	再生医療等製品 条件：臨床付与承認	特例承認	緊急承認
対象	全ての医薬品等	希少疾病用医薬品、先進的医薬品又は特定用途医薬品その他の高度上特異にその必要性が高いと認められるもの	均質でない再生医療等製品	外国（日本の薬事制度と同等の水準の制度を有する国）で流通している医薬品等	全ての医薬品等
制度趣旨	科学的なエビデンスに基づき、医薬品等の有効性・安全性が確認された医薬品等に承認を与えるもの。	医薬品上特異にその必要性が高い医薬品等だが、有効性・安全性を確認するための十分なデータを対象とする臨床試験の実施が困難であるものに承認を与えるもの。	再生医療等製品の特性（製品の品質や運轉作・用途の複雑さが不均一）に鑑み、少人数による安全性が確認された上で有効性が推定されるものに承認を与えるもの。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、外国において販売等が認められている医薬品等に承認を与えるもの。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、安全性が確認された上で有効性が推定される医薬品等に承認を与えるもの。
有効性・安全性	有効性 確認 安全性 確認	有効性 確認 安全性 確認	有効性 推定 安全性 確認	有効性 確認 安全性 確認	有効性 推定 安全性 確認
各種特例	—	薬事相談等により企業からの申請が可能	—	GMP調査 国家検定 容器包装等	GMP調査 国家検定 容器包装等

※ 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。

緊急承認制度と既存の制度を比較した表がこちらになります。緊急承認制度創設前は、緊急時に迅速に承認するために特例承認制度が活用されてきました。しかし、特例承認制度は日本の薬事制度と同等の水準の制度を有する国で流通している医薬品等が対象であり、海外と比較して日本における承認が遅れてしまう傾向にありました。また、外国で流通されている医薬品等が対象であることから、日本で初めて実用化を目指す医薬品には適用できないという課題がありました。

このような状況を踏まえ、緊急時にさらに迅速に医薬品を実用化する制度として緊急承認制度が創設されました。特例承認と大きく異なる点は、赤字で記載しているとおり、有効性については「推定」の段階で承認をすることができるということです。有効性の「推定」の考え方のイメージを次のスライ

ドでまとめております。

新たな制度による迅速化事例のイメージ		
○ 緊急承認制度の効果は、個々の医薬品等の性質等に応じて異なる。想定される典型的な事例としては、以下のとおり。		
<海外で開発されたワクチン>		
ケース	現行（現行）	新たな制度（推定）
・海外で大規模治験（第Ⅲ相）を実施 ・国内治験が未実施	×	○
※ 人種差・地域差等がないことの確認のために国内治験が必要		
○ 顕著な有効性があり、人種差・地域差の懸念があっても高いベネフィットがあると推定できる場合、承認可能 ※ 日本国内の健康な成人、小児において高い有効性が確認され、日本人での有効性について特段の懸念材料がない場合に、承認の判断を行うこととなる可能性がある ※ 副作用が重く上昇すること等が確認でき、それまでの期待した効果ではあるが、その効果が体感されれば、承認の可能性が期待できる場合に、承認の判断を行うことが可能となる		
<国内で開発された治療薬>		
ケース	現行（現行）	新たな制度（推定）
・比較的小規模な治験（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）で一定の有効性が認められる結果 ・大規模な承認後試験（第Ⅲ相）は未実施	×	○
※ 第Ⅲ相までで一定の有効性が認められる結果が出ているが、大規模な試験での有効性を確認する必要が あることから、承認判断には第Ⅲ相が必要		
○ 第Ⅲ相までで一定の有効性があり、ベネフィットがあると推定できる場合は、大規模な試験（第Ⅲ相）なしで承認の判断が可能 ※ 条件付き承認制度では、第Ⅲ相試験までで十分な結果が得られ、有効性が確認されれば、第Ⅲ相試験を省略可能。ただし、そのほかの承認時に必要なQMP調査等を省略せず、結果的に承認までに時間がかかる可能性が高い。		

有効性の「推定」の考え方について、個々の医薬品等の性質等によって異なりますが、例えばワクチンにおいては、海外で第3相試験が実施されていれば、国内治験が未実施であっても日本人で高いベネフィットがあると推定できる場合に承認の判断が可能と考えております。他方、治療薬については、比較的小規模な治験、第2相後期試験等で一定の有効性があり、ベネフィットがあると推定できる場合には、第3相試験の結果を待たずして承認の判断が可能と考えております。

緊急承認制度の適用対象となる医薬品について（1）
制度の対象となる医薬品
緊急承認制度は、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病の治療のため、①緊急に使用する必要性があり、②他の医薬品での代替が困難な医薬品を制度の対象として、個々の製品の承認については、安全性の確認を前提として、有効性が推定された時に薬事承認を行う仕組み。
①緊急に使用する必要性
○ 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病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であること ⇒ 感染者の急激な増加の確認、感染経路の特定が困難であることや医療提供体制の逼迫状況等を踏まえ、国民生活及び国民経済に及ぼす甚大な影響を回避するために当該医薬品を使用する必要があるが ⇒ 同様の条件が設けられている特例承認制度では、これまで、「新型インフルエンザ」や「新型コロナウイルス感染症」に関する医薬品を制度の対象としており、緊急承認制度も同様の疾病のまん延状況を想定
②代替の困難性
○ 他に有効な医薬品が承認されていない場合に加えて、対象となる感染症の治療に用いられる医薬品がすでに承認されている場合であっても、以下の状況を勘案し、承認可能 ・ 承認されている医薬品のみでは、治療法として十分ではなく、複数の治療選択が臨床的に必要とされている ・ 国民への医薬品の安定的供給という観点から、更なる医薬品が必要とされている ・ 承認されている医薬品と比較し、極めて高い安全性や有効性が見込まれる ※ 例えば、国産（国内製造又は国内企業開発）の医薬品の承認申請があった場合は、供給の観点から考慮されることも想定
手続
○ 制度の対象となる医薬品について、健康被害の拡大を防止する必要がある疾病を治療する医薬品を政令で指定 ○ 個々の製品については、通常の薬事承認のプロセスを経て、厚生労働大臣が承認

続いて、緊急承認制度の対象となる医薬品の要件をご説明します。緊急承認制度の対象となる医薬品は緊急に使用する必要性があり、他の医薬品での代替が困難な医薬品となります。具体的に、緊急性については、特例承認制度で同様の条件が設けられていますが、これまで「新型インフルエンザ」や「新型コロナウイルス感染症」が対象となっており、同様の疾病が想定されます。また、代替の困難性につ

いては、例えば承認されている医薬品では治療法として十分でないことや安定供給の観点から更なる医薬品が必要とされていることなどが挙げられます。これらを総合的に判断し、適用対象を政令で指定するとともに、個々の製品について薬事審査を行っていきます。

緊急承認制度における承認審査の考え方（ガイドライン）について（概要）
● 緊急承認制度における承認審査の考え方については、主に以下のような内容をガイドラインとして厚生労働省に通知して規定。 (「緊急承認制度における承認審査の考え方について」(令和4年5月25日付厚生労働省第2020第1号))
有効性・安全性の評価
・ 緊急時に必要なリスクとベネフィットのバランスを考慮し、有効性を推定するために必要な臨床試験成績に基づき、推定される有効性に比して、安全性が許容可能であることを確認する必要がある。 ・ 感染症の治療薬とワクチンについては具体的な方法は次のとおり。
治療薬
・ 探索的な臨床試験において、臨床的意義の認められた評価指標により一定の有効性が示されている場合は想定。 ・ 探索的な臨床試験としては、通常は、後期第Ⅱ相試験程度の臨床試験が該当。 ・ 外来因子であるウイルスをターゲットとする抗体医薬品などの場合は、日本人成績は必要でない場合がある。
ワクチン
・ 代替指標の臨床的意義が明らかになっていない場合は、免疫学効果や評価指標とした確定的な第Ⅲ相臨床試験が採用。ただし、第Ⅲ相臨床試験の中間結果等の段階で有効性を推定できる場合は想定される。 ※ なお、今後の技術革新等を踏まえたものではない。 ・ 海外の確定的な大規模臨床試験で顕著な成績が得られている場合には、日本国内での臨床試験成績は必要ではない場合がある。
適用の要件
緊急性の要件
・ 最も想定されるのは感染症のアウトブレイク ・ 原子力事故、放射能汚染、バイオテロ等も想定
代替性の要件
・ ①臨床承認がない、②臨床承認はあるが適切な治療薬的効果が不足、③供給が不十分、④極めて高い有効性・安全性が見込まれること、のいずれかに該当すること。 ・ ②の例としては、代替薬手がある場合や、緊急の対象が異なる場合等が考えられる。
届出の承認申請の取扱い
・ 有効性確認のため、原則として確定的な第Ⅲ相臨床試験が必要。 ・ 感染症が急速に減少するなど、確定的な第Ⅲ相臨床試験の完了が困難であると合理的に考えられる場合その他の場合には、リアルワールドデータを活用して有効性の確認を行う方法を検討できる場合がある。
その他
・ 申請資料、審査資料の取扱い、QMP調査、QMP調査の取扱い、期間、機関における審査の取扱いについて規定

これまでご説明した内容も含め、緊急承認制度における承認審査の考え方については通知を发出しておりそちらもご確認ください。適用の要件や有効性・安全性の評価にかかる考え方に加え、猶予資料の取扱いや信頼性調査についても記載しています。また、緊急承認制度では緊急承認後に本承認申請を行うこととしており、その際の取扱いについても記載しております

Ⅱ. 最近の新医薬品等の審査行政の動向について

次に、最近の新医薬品等の審査行政の動向についてご説明します。

6

最適使用推進ガイドラインの簡略化について

改訂趣旨

- 再審査期間を終え、有効性及び安全性に関する情報が十分に蓄積された品目/効能・効果に関しては、事務的な手続きの簡略化を目的とし、最適使用推進ガイドラインの簡略化（以下、簡略化したGLを「簡略版GL」という。）を行うこととした。具体的には、再審査の評価が行われ、カテゴリ1と判断された医薬品では、その有効性・安全性に関して、一定の情報が得られていると考えられることから、簡略化する方針とした。

従前のガイドライン	簡略版のガイドライン
1. はじめに ・ 最速版作成にあたって協力された学会名 ・ 医薬品名 ・ 対象となる効能・効果、用法・用量等	1. はじめに (同左)
2. 本剤の特長、作用機序	(簡略) 添付文書と同一のため ただし、3. 臨床成績については、コンプリメンター診断を肯定する場合に、当該診断に係る投与集団発現を最速版にのみ記載
3. 臨床成績	2. 施設について (同左)
4. 施設について ・ 施設要件 ・ 医師要件 ・ 副作用への対応等	3. 投与対象となる患者 (同左)
5. 投与対象となる患者 ・ 有効性が示された投与対象となる患者並びに投与対象とならない患者及び使用法 ・ 安全性に関する事項	4. 投与に関する留意すべき事項 (簡略) 添付文書と同一のため
6. 投与に際して留意すべき事項	

発出 令和4年9月30日付「最適使用推進ガイドラインの取扱いについて」
薬生薬審発0930第1号保医発0930第1号 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、保険局医療課長通知

先般、最適使用推進ガイドラインの簡略化に関する通知を9月30日付で発出しましたのでご紹介いたします。

改訂趣旨ですが、再審査期間を終え、有効性及び安全性に関する情報が十分に蓄積された品目/効能・効果に関して、事務的な手続きの簡略化することを目的としたものです。簡略化版のガイドラインでは、添付文書に記載されている内容は原則、添付文書のみ記載とし、たとえば、コンプリメンター診断の結果や投与に適した施設や医師の要件等は残すこととしました。

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

1. 現状と課題

- 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。
- 欧米では、難病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、医薬品の実用化を促している。我が国では活用方法が未整備。

2. 対策

- 国内にもNAC（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。
- これらのデータを製薬企業等が適切に活用できれば、長期間・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。

3. 期待される効果

革新的医薬品早期実用化の実現

製生薬審発（PMDA）ガイドラインの策定
製薬企業
・ガイドラインに基づきリアルワールドデータを活用した臨床試験・開発を実施。
・対照薬グループのリアルワールドデータを活用
・試験薬グループのリアルワールドデータを活用
対照薬グループ 試験薬グループ
対照薬グループ 試験薬グループ
革新的医薬品早期実用化の実現

⇒レジストリデータについて、①医薬品の承認申請等に活用するためのガイドライン及び信頼性を確保するための考え方に関するガイドラインの作成及び②個々のレジストリ活用に向けた相談体制を構築する。

続いて、「RWDの薬事行政への利活用」についてご説明します。

難病や希少疾病のように比較対照試験などを実施することが困難なために、医薬品開発が進みづらいという課題を解決するために、平成30年4月から本格運用が開始されたMID-NETも含め、行政・製薬企業・アカデミアによる利活用が可能なRWDを医薬品開発に活用することが期待されています。

それらの背景を踏まえ、レジストリデータを医薬

品の承認申請等に活用するためのガイドライン策定を進めてきたところであり、令和3年3月に、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」及び「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について、それぞれガイドラインを公表しました。

承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方の概要

- レジストリの活用方法として以下を想定

- 臨床試験の外部対照としての承認申請等における有効性及び/又は安全性の評価
- レジストリに含まれる製品のデータを臨床試験の補完又は代わりとしての承認申請等における有効性及び/又は安全性の評価
- 条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器、並びに条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品における有効性及び/又は安全性の評価
- 製造販売後における有効性及び/又は安全性の評価

主に上記の承認申請等への活用を想定して、以下の観点について、基本的な考えや留意点などを整理したもの

- 患者集団
- 評価項目
- 評価期間
- 統計手法
- 自然歴の観察研究のタイプ（前向き、後向き） など

令和3年3月23日付「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について
薬生薬審発0323第1号薬生機審発0323第1号 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査課長通知

まず、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」として、臨床試験の外部対照として有効性/安全性の評価に用いる場合、条件付き承認を受けた医薬品における有効性/安全性の評価に用いる場合等、4つの活用方法を想定し、患者集団、評価項目、評価期間、統計手法等の観点からの基本的考え方や、留意事項をまとめてお示ししております。

レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点の概要

- データ収集にかかる倫理的配慮
- レジストリ運営の組織体制
- システムの構築・管理
- データの品質管理・保証 など
- 契約
- 受領したデータの品質確認
- 承認申請資料の作成
- 記録の保存 など

医療機関A、医療機関B、医療機関C → レジストリ保有者 → 申請者（レジストリ利用者） → 承認申請資料

- 本留意点におけるレジストリは、新たに構築されるものだけでなく、これまでに構築され、データが蓄積されたものも適用範囲とする
- 承認申請資料等でレジストリを利用する場合、**レジストリの利用目的によって、データに求められる信頼性の水準は異なるため、PMDAに相談すること**を推奨

発出 令和4年9月14日付事務連絡「レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答（Q&A）」について

また、「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」として、データ収集に係る倫理的配慮や、データの品質管理/保証などについての留意点をまとめました。

これらの留意点は、新たに構築されるレジストリ

だけでなく、これまでに構築されたレジストリにも適用されるものとしています。

一方、レジストリの利用目的によって、データに求められる信頼性の水準は様々であることから、具体的に承認申請資料等にレジストリを利用する場合は、PMDAへの相談を推奨しております。

本制度の導入により、製造販売業者の製造技術に関するイノベーションを活用する能力や、品質を管理する能力の向上、変更届出後の確認のための期間の短縮、サプライチェーンの効率的な管理に資することなどが期待されています。

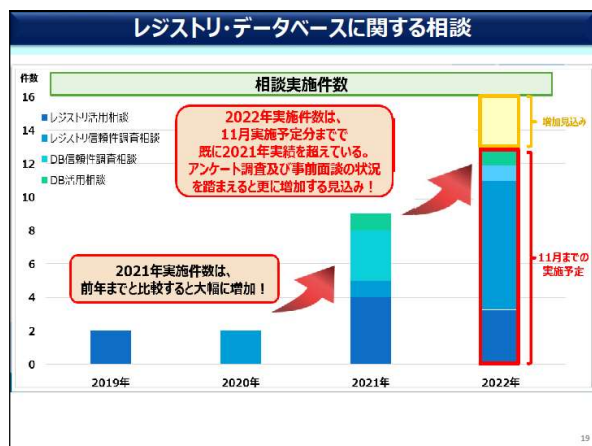
レジストリ・データベースに関する相談（令和4年6月末時点）	
相談の種類	内容
レジストリ活用相談 （医薬品・再生医療等製品、医療機器） ＜信頼性保証担当部署＞【実施件数：13件】	医薬品等の承認申請又は使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方及びその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方の助言を実施 ●主に「力添え（レジストリ活用）」が対象
レジストリ使用計画相談 （医薬品・再生医療等製品） ＜審査担当部署＞【実施件数：3件】※	医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等について指導及び助言を実施 ●主に「製造販売業者」が対象
レジストリ信頼性調査相談 （医薬品・再生医療等製品、医療機器） ＜信頼性保証担当部署＞【実施件数：11件】	レジストリを用いた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え方、また、その際のデータベースの質の向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について助言を実施 ●主に「製造販売業者」が対象
データベース活用相談（医薬品） ＜信頼性保証担当部署＞【実施件数：1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え方、また、その際のデータベースの質の向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について助言を実施 ●主に「製造販売業者」が対象
データベース信頼性調査相談（医薬品） ＜信頼性保証担当部署＞【実施件数：3件】	医療情報データベースを利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、審査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を実施 ●主に「製造販売業者」が対象
疫学調査相談（医薬品） ＜審査担当部署＞【実施件数：38件】	医薬品の再審査申請に係る製造販売後調査等について、調査計画や手続等に関する指導及び助言を実施 ●主に「製造販売業者」が対象

※医療機器については「医療機器臨床試験要否相談」等の中で対応。

※令和3年12月末現在、11件実施

※※医薬品については他の治験相談の中でも同内容について対応。

（令和3年12月末現在、27件実施）



関連して、レジストリ及びデータベースに関する相談枠をご紹介します。

平成31年4月にレジストリ活用相談、レジストリ使用計画相談、レジストリ信頼性調査相談の3種類の相談枠が新設され、レジストリを医薬品等の承認申請に利活用する上での、レジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方についての助言、個別品目の承認申請に用いるためのレジストリ使用計画の妥当性、信頼性等の相談を行っています。

また、昨年、特定の患者に特化したレジストリの他、様々な患者の医療データを収集したデータベースの活用に対応するため、データベース信頼性調査等のメニューを拡充しました。

臨床研究で得られた情報を薬事申請に利活用できる仕組み	
課題として挙げられている論点	臨床研究で得られた情報を薬事申請に利活用すべきではないか。
背景	- 臨床研究法制定時の附帯決議（衆議院・参議院両内容）「医薬品、医療機器等の開発を推進するため、治験と臨床研究の制度区分と活用方法を明確化して、臨床研究を促進するとともに、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利活用できる仕組みについて速やかに検討すること。」 - 薬事申請に際しては、臨床試験の成績として「治験」の結果を提出することとされているが、「治験」と「臨床研究」では試験において作成すべき書類の種類や内容、データの信頼性を担保するためのモニタリングの手法、データの保存期間などの規定が異なる。 「治験」として、公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性および信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合は治験の全部または一部を省略しても薬事申請できると、医療上の必要性の高い医薬品等を対象に、薬事申請を円滑に行えるようするための種々の制度が設けられている。
検討の方向性	- 試験計画立案の段階で、得られる結果を薬事申請に利活用することを前提とする場合は、治験として行うことが原則であるものの、改めて治験を実施することが困難な場合には、治験と同程度の信頼性が確保された臨床研究の結果（効能・効果や用法・用量の品加等）を薬事申請に利活用することができるとはならない。 - 臨床研究の結果を薬事申請に利活用することを促進するためには、最低限必要となる要件（データの信頼性の確保、記録の保存等）を設け、薬事上の運用を明確化する必要があるのではないかと考えられている。 - これらに加えて、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はないかと考えられている。

続いて、「特定臨床研究の薬事利活用」についてご説明します。

臨床研究法制定時の付帯決議において、臨床研究で得られた情報を医薬品等の承認申請にかかる資料として利活用できる仕組みについて検討することとされていました。

「臨床研究」と「治験」では、データの信頼性を担保するためのモニタリングの手法やデータの保存期間など規定が異なっており、治験の方が求められる信頼性の水準が高いことから、承認申請に添付する資料は原則として治験で得られたデータをもとに作成されたものでなければならないとされています。しかし、治験と同程度の信頼性が担保された臨床研究の結果であれば、薬事申請に利活用することができるとはならないかと考え検討しました。

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①
「特定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・考え方の例示について」（令和4年3月31日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡） - 試験計画立案の段階で、得られる結果を薬事申請に利活用することを前提とする場合は治験として行うことが原則であるものの、改めて治験を実施することが困難な場合には、治験と同程度の信頼性の確保された臨床研究結果を薬事申請に利活用できる仕組みが必要。 ⇒求められる信頼性の水準を満たす臨床研究については、薬事申請に利活用することができる。 - これを受け、特定臨床研究で得られた試験成績を利用し、実際に承認申請に至った個別の申請事例をもとに留意点・考え方の一例を示した。 - 全ての申請事例に当てはまるものではなく、今後の検討や知見の集積等に留意して見直すことを予定

今年の3月にこちらの事務連絡を発出しておりますのでご確認ください。

この事務連絡でも記載していますが、薬事申請を目指しているのであれば治験が原則ではありますが、改めて治験を実施することが困難な場合には、治験と同程度の信頼性が確保されていれば薬事申請に活用できるとしています。その上で、実際に承認申請に至った事例をもとに留意点・考え方を示しております。

特定臨床研究を薬事申請に活用する場合の留意点・考え方②	
信頼性の水準	
➤承認申請における当該臨床研究の位置付け等を総合的に考慮した上で求められる信頼性の水準が判断される。	
➤研究責任医師は、当該臨床研究の適切な実施を担保するとともに、当該研究の信頼性担保の状況について説明できることが必要。	
➤申請者は研究責任医師との間で適合性調査に関する協力体制を構築していることが望ましい。	
資料作成過程の適切性	
・研究責任医師が症例報告書からデータセットの作成、集計解析及び解析報告書の作成までの過程の適切性を適切に説明できる。	
・また、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手順の適切性を確認できる	
医薬品の品質確保	
・既承認医薬品を使用している場合は、研究責任医師が適切な保管等の管理を行い、適切な品質が保持されていることを適切に説明できる (例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録)	
副作用情報の収集	
・対象者保護の観点から副作用情報の収集状況及びその妥当性を研究責任医師が適切に説明できる	

特定臨床研究を薬事申請に活用する場合の留意点・考え方③	
モニタリング・監査	
・モニタリングの方法（オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ、又は中央モニタリング）は、リスク及び実施可能性に応じて選択可能だが、その選択の妥当性を研究責任医師が適切に説明できる	
・監査の実施の必要性及び方法は、リスク及び実施可能性に応じて選択可能だが、その選択の妥当性を研究責任医師が適切に説明できる。	
・原資料の直接閲覧について、リスク及び実施可能性に応じて症例抽出する場合の妥当性について研究責任医師が適切に説明できる	
・監査の実施主体が研究責任医師とは独立した第三者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中核病院の研究支援部門が実施等)	
適切な患者同意	
・研究責任医師が、申請者による試験データの利用が可能となるような適切な患者同意を得ていること。	
その他	
利 用 の 可 否	
・信頼性の担保に関する留意点・考え方の例に加え、特定臨床研究で得られた試験成績の論文化の状況や関連ガイドラインの記載状況等の背景情報も考慮の上、総合的に判断されるものであること。	

例えば、資料作成過程の適切性について、研究責任医師が一連の資料の作成までの過程を適切に説明でき、申請者においてもその適切性を確認できることが必要としています。また、医薬品の品質確保について、研究責任医師が適切な保管等の管理を行い、適切な品質が保持されていることを適切に説明できることとしています。そのほか、モニタリング・監査や患者同意等についても留意点を記載しています。

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等 の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）の概要	
改正の趣旨	
国際のニーズに応える優れた医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するとともに、住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができる環境を整備するための、制度の見直しを行う。	
改正の概要	
1. 医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開業から市販までの制度改革	
(1) 「先駆け審査指定制度」の法制化、小児の用法用量設定といった特定用途医薬品等への優先審査等 ※先駆け審査指定制度… 前期に承認された開発された早期の試験段階で顕著な有効性が認められる医薬品等を指定し、優先審査の対象とする仕組み	
(2) 「条件付き早期承認制度」の法制化 ※条件付き早期承認制度… 患者数が少ない等により法に長期に要する医薬品等を、一定の有効性・安全性を前提に、条件付きで早期に承認する仕組み	
(3) 最終的な品質、有効性、安全性に影響を及ぼさない医薬品等の製造方法等の変更について、事前に厚生労働大臣が確認した計画に沿って変更する場合に、承認制から届出制に変更し	
(4) 継続的な改善・改良が行われる医療機器の特性やA1等による技術革新等に適切に対応する医療機器の承認制度の導入	
(5) 適正使用の最新情報を医療現場に速やかに提供するため、添付文書の電子的な方法による提供の原則化	
(6) トレーサビリティ向上のため、医薬品等の包装等へのバーコード等の表示の義務付け等	
2. 住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができるようになるための薬剤師・薬局のあり方の見直し	
(1) 薬剤師が、調剤時に限らず、必要に応じて患者の薬剤の使用状況の把握や服薬指導を行う義務を法制化 ※薬局薬剤師が、患者の薬剤の使用に関する情報を他医療提供施設の医師等に提供する努力義務	
(2) 患者自身が自分に適した薬剤を選択できるように、薬剤師と薬剤師の共同受診制度（共同処方）を導入 ※1人1通調剤や在宅医療に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（地域連携薬局）	
(3) 服薬指導について、対面業務の例外として、一定のルールの下で、テレビ電話等による服薬指導を規定等	
3. 信頼確保のための法令遵守体制等の整備	
(1) 許可等業務に対する法令遵守体制の整備（事務監督体制の整備、経営陣と職務責任者の責任の明確化等）の義務付け	
(2) 偽造・偽装品に起因する医薬品等の取引に対する罰則強化等の法制化	
(3) 国内未承認の医薬品等の輸入に係る承認制度（承認証明制度）の法制化、輸入記録等による検査対象化	
(4) 医薬品として用いる寛解原料料について、医薬品として用いる薬業と同様、自己の治療目的の輸入等への許可制度を導入等	
4. その他	
(1) 医薬品の安全性の確保や偽造の発生防止等に関する監査の実施状況を評価・監視する医薬品等行政評価・監視委員会の設置	
(2) 科学技術の発展等を踏まえた検査の制度の整備等	
施行期日	
令和2年9月1日（ただし、1. (3)のうち医薬品及び再生医療等製品について、1. (6)、2. (2)及び3. (1) (2)については令和3年9月1日、1. (6)については令和4年12月1日、3. (4)については令和2年4月1日）	

ここで少し、令和元年の薬機法改正を振り返り、承認審査関係の改正事項を改めてご説明します。

医療上必要性が高い医薬品・医療機器等に対して優先的に審査する制度のうち、通知で運用されてきた「先駆け審査指定制度」と「条件付早期承認制度」が法制化されています。また、小児分野等の医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品については、「特定用途医薬品」として指定し、優先審査する制度を新設しております。さらに事前に変更計画の承認を受けることで柔軟に変更時期を決められるPACMP制度等が含まれております。それぞれの制度についてご紹介します。

先駆的医薬品指定制度	
「日本再興戦略」改訂2014（平成26年6月24日）に基づき、世界に先駆けて、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化すべく、世界に先駆けて開発され、早期の治験段階で顕著な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、各種支援による早期の実用化（例えば、医薬品では通常の半分の6ヶ月間で承認）を目指す「先駆け審査指定制度」を平成27年4月1日より試行的に開始（通知）、令和元年の薬機法改正で「先駆的医薬品等」の指定制度として法制化。	
指定基準 ※医薬品の場合	
1. 治療薬の画期的・原則として、以下のいずれかに該当するものであること ・既承認薬と異なる新作用機序であること ・既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患への適応は初めてであること ・革新的な薬物送達システムを用いていること	
2. 対象疾患の重篤性：生命に重大な影響がある重篤な疾患又は根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続している疾患	
3. 対象疾患に係る極めて高い有効性：既承認薬が存在しない、又は既承認薬・治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれる、若しくは著しい安全性の向上が見込まれること	
4. 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制（同時申請も含む。）	
指定制度の内容 ※承認取得までの期間の短縮に関するもの、その他開発促進に関する取組	
①優先相談 【2か月→1か月】 ○ 優先対面調剤、随時基盤対応とすることで事実上1か月で実施。	②事前評価の充実 【実質的な審査の前倒し】 ○ 事前評価を充実させる。
③優先審査 【12か月→6か月】 ○ 審査期間の目標値を、6か月。※事前評価による審査の前倒し。	④審査・パートナ制度 【PMDA版コンシェルジュ】 ○ 専任の担当部長級職員をコンシェルジュとして指定。品目ごとに連絡調整等を行い、必要な部署との連絡調整を行うことにより、円滑な開発を促進する。
⑤製造販売後の安全対策充実 【再審査期間の延長】 ○ 法律に基づき、再審査期間を延長し、最長10年までの範囲内で設定する。	

まず、先駆的医薬品指定制度について、ご説明します。

制度の概要ですが、世界に先駆けて開発され、高い有効性が見込まれる医薬品等を指定し、各種支援策により早期の実用化を図るものです。品目の指定に当たっては、こちらに示す1～4の指定基準全てを満たすことを要件としております。

1 つめとして、「治療薬の画期性」を挙げております。原則として既承認薬と異なる新作用機序であること、既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患への適応は初めてであること、革新的な薬物送達システムを用いていることのいずれかに該当することを求めています。

2 つめは対象疾患の重篤性に関する要件となります。生命に影響するような重篤な疾患以外にも、根治療法がなく症状、これは社会生活が困難な状態であることが継続している疾患も対象にしています。

3 つめは、「対象疾患に係る極めて高い有効性」に関するものとしています。既存の治療法がない場合のほか、既存の治療薬や治療法があったとしても、それに比べ著しい有効性または安全性の向上がある場合が、この要件を満たす場合となります。

そして、最後の要件は、「世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制」を有することとしております。この中では世界で最も早く実用化されるのであれば、「同時に申請される」場合を含むこととしておりますが、指定申請の段階で、要件を満たす体制を有していることが必要とされております。

続いて、制度の内容です。

基本的には5つの特典があるといえますが、まず、優先相談として、先駆的医薬品の指定を受けた場合には、随時応募を受け付けることし、さらに申込みから相談までの期間を2ヶ月から1ヶ月として速やかに相談を実施することとしています。

2 番目の事前評価については、PMDAで実施されている先駆け総合評価相談を受けることができます。

3 番目は優先審査で、審査やGMP調査、信頼性調査のスケジュールを厳密に管理することで、総審査期間の目標を通常品目の半分の6ヶ月としています。

4 番目はPMDAの選任された担当者が、進捗確認等を行うとともに、審査を行うPMDA、厚生労働省との連絡調整を行い、円滑な開発を促すものです。

5 番目の製造販売後の安全対策の充実の一環である、再審査期間について、必要な場合には延長を行うこととしております。

指定品目	名称	申請者	指定時の予定効能・効果
R3.8	ペボネジスタット塩酸塩 (商品名: ペボネジスタット)	武田薬品工業	骨髄異形成症候群 (骨髄腫併発率が20~30%の患者に対する有効性を示す)
R3.11	バリシチニブ	日本イーライリリー	I 型インターフェロンの産生自己免疫性疾患 (中樞神経脱髄、乳児免疫性 STING 関連血管炎、エリテマトエーデル症候群)

先駆的医薬品指定制度については、厚生労働省のホームページを通じて周知を図っています。通年で相談に応じますので、ホームページをご覧ください、積極的に相談をご活用いただければと思います。

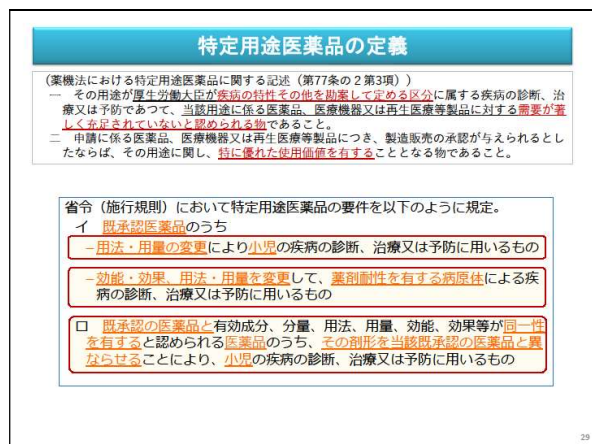
なお、令和3年8月に最初の先駆的医薬品としてペボネジスタット塩酸塩が指定されましたが、12月に指定取消となっております。また、11月にバリシチニブが指定されています。

指定品目	名称	申請者	指定時の予定効能・効果	承認日 (商品名)
H27.10	ゾリムス	ノーベルファーマ	難治性慢性炎症性血管腫瘍 (皮膚病変)	H30.3.23 (ゾリムス)
H27.10	NS-065/NCNP-01 (ネオトラムセ)	日本新薬	デュシタマブ関連ジストロフィー	R2.3.23 (ビタデブ点眼療法)
H27.10	S-033188 (バドキシル マネキシル)	塩野製薬	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	H30.2.23 (バドキシル)
H27.10	BCK7353 (ペドトラスタット塩酸塩)	オファンバイオファク	遺伝性血管腫 (HAE) の患者を対象とした血管性浮腫の発作の管理	R3.1.22 (オファカブタム)
H27.10	ASP2215 (イネリシチニブ)	アステラス製薬	同種再発又は治療抵抗性FLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病	H30.9.21 (ゾスガレム)
H27.10	ペムプロリスマ (遺伝子組換え) (商品名: H29.9)	MSD	治療困難な難行・再発の痔瘻	—
H29.4	ロリターゼアルファ (遺伝子組換え)	リゾビ	難性スフィンゴスエリテラシ症	R4.3.28 (ロリターゼアルファ点眼療法)
H29.4	アデカヌマブ	バイオエーデン・ジャパン	アルガタマー療法の併行抑制	—
H29.4	DS-5141b	第一三共	デュシタマブ関連ジストロフィー (ジストロフィー遺伝子のエクソ43スプライシングによる発症が期待できる患者)	—
H29.4	SPH-011 (ネウロファン (100))	ステラファーマ	再発性神経痛 (神経痛や神経痛の再発を抑制する作用が期待できる患者)	R3.3.25 (ネウロファン点眼療法)
H29.4	ニルマブ (遺伝子組換え)	小野薬品工業	胆道癌	—

指定品目	名称	申請者	指定時の予定効能・効果	承認日 (商品名)
H30.3	RTA402 (ノルタキロンタム)	協和ケイリン	難治性骨髄腫	—
H30.3	JR-141 (ロビナズ アルファ)	KCRファーマ	ムコ多糖症候群 (ハンター症候群)	R3.3.23 (イザラ点眼療法)
H30.3	タミジメタムロン	ファイザー	トランススライム阻害剤アミロトロン (TTR-CM)	H31.3.26 (ロビナズアルファ)
H30.3	MSD1561103 (オボゾブ点眼療法)	メルクバイオファーマ	HER2 陽性乳がんの再発 (HER2 陽性乳がんの再発を抑制する作用が期待できる患者)	R3.3.25 (オボゾブ点眼療法)
H30.3	トラスタズマブ (遺伝子組換え)	第一三共	がん化学療法後の再発 (HER2 陽性乳がんの再発を抑制する作用が期待できる患者)	R2.8.25 (トラスタズマブ点眼療法)
H30.3	エスレクタゾブ	中外製薬	難治性骨髄腫 (HER2 陽性乳がんの再発を抑制する作用が期待できる患者)	R1.6.18 (エスレクタゾブ点眼療法)
H31.4	パル・メタスタット	第一三共	再発又は難治性の骨髄腫 (HER2 陽性乳がんの再発を抑制する作用が期待できる患者)	—
H31.4	イキサゾミブ点眼療法	武田薬品工業	ALP抑制剤	—
H31.4	TAK-925	武田薬品工業	ナルコメー	—
H31.4	ASP-1920 (セザキマブ サロリカブトリン)	森下エスエル・ジャパン	難治性骨髄腫	R2.9.25 (アキマブ点眼療法)
H31.4	E7090 (商品名: R3.6)	エーザイ	FGFR2遺伝子変異を有する胆管癌	—
R2.6	CMT-01	大阪大学医学部附属病院	中絶後出血性脳血管障害の予防及び治療	—
R2.6	エリグマブ (遺伝子組換え)	アレクシオンファーマ	インフルエンザ	—
R2.6	M7824 (商品名: R3.12)	グラクソ・スミスクライン	胆道癌	—

従来の通知に基づく先駆け審査指定制度で指定さ

れた品目の一覧になります。直近では、令和4年3月にゼンフォザイムが承認されています。



次に、特定用途医薬品について説明します。特定用途医薬品については、小児の用法用量が設定されていない医薬品や薬剤耐性菌に係る一部変更承認を行う医薬品が、特定用途医薬品の対象となることがあるものと想定しています。

なお、特定用途医薬品の対象となる「需要が著しく充足されていない」ケースに対応するものとして、法令上の規定はこのようになっております。

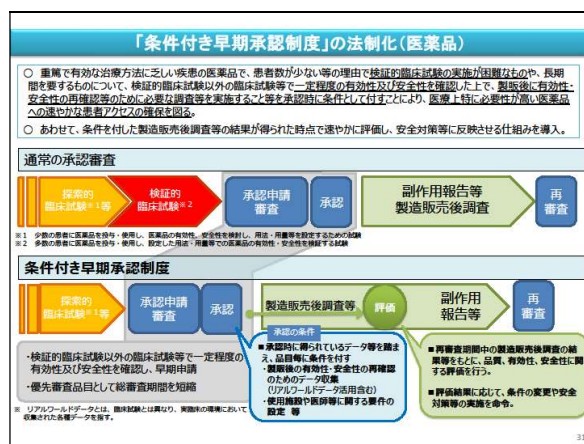
具体的に、①既存医薬品について小児用に用法用量の変更を行うもの、②既存医薬品について効能効果、用法用量を変更してAMRに対応するもの、③小児用に剤形を追加・変更するもの、の3つを規定しており、これらの開発を促進したい考えです。



特定用途医薬品指定制度についても、厚生労働省のホームページを通じて周知を図っています。特定用途医薬品については、優先審査等の対象となり、企業規模、対象患者数の要件はありますが、希少疾

病用医薬品と同様に、特定用途医薬品に関する試験研究費についても、特別試験研究費の対象として算定することが可能となっております。対象患者数の関係などから希少疾病用医薬品の対象とならない品目でも対象となる可能性があります。

なお、令和4年3月に最初の特定用途医薬品としてデクスメトミジン塩酸塩が指定されました。



次に、「条件付き承認制度」についてご説明します。

重篤で有効な治療方法に乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難なものや、長期間を要するものが対象となります。

下の図にあるとおり、検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認時に条件として付すことにより、医療上特に必要性が高い医薬品への速やかな患者アクセスの確保を図る制度になります。

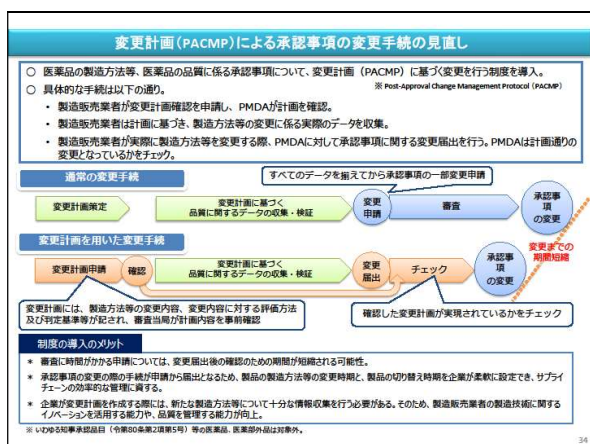
製販後には、再審査期間中の製造販売後調査の結果等をもとに、品質、有効性、安全性に関する中間評価を行い、評価結果に応じて、条件の変更や安全対策等の実施を命令することになります。

医薬品の条件付き承認制度の対象	
「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」 令和2年8月31日付け薬生審発第2号	
当該医薬品等の製造販売承認が与えられたならば、医療上特に必要性が高い医薬品（①及び②）を対象とし、その上で有効性及び安全性を検証するための十分な人数を対象とする臨床試験の実施が困難なとき又はその実施に相当の期間を要すると判断されるもの（③及び④）を対象とする。	
① 以下に分類して総合的に評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること 1) 生命に重大な影響がある疾患（致死性）であること 2) 病気の進行が不可逆的等で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること ② 以下に分類して総合的に評価した結果、既存の治療法、予防法又は診断法と比較して有効性及び安全性が医療上明らかに優れていると認められること 1) 既存の治療法、予防法若しくは診断法がないこと 2) 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法若しくは診断法より優れていること 優先審査の対象 ③ 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等により実施に相当の期間を要すると判断されること ④ 検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性・安全性が示されると判断されること	

詳細な取扱いは通知をご参照ください。

条件付き早期承認制度を適用して承認した品目一覧 令和3年9月末			
承認日	製品の名称	申請者	機能効果
H30.9.21	ロープレ錠	ファイザー（株）	ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK陽性遺伝子陽性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌
H30.12.21	キイトルグ点滴静注	MSD（株）	がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイロシタイト不安定性（MSI-High）を有する固形癌
R2.3.25	エンハーツ点滴静注	第一三共（株）	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
R2.3.25	ビルテパ点滴静注	日本新薬（株）	エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー
R2.9.25	アキリックス点滴静注	楽天メディカルジャパン（株）	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

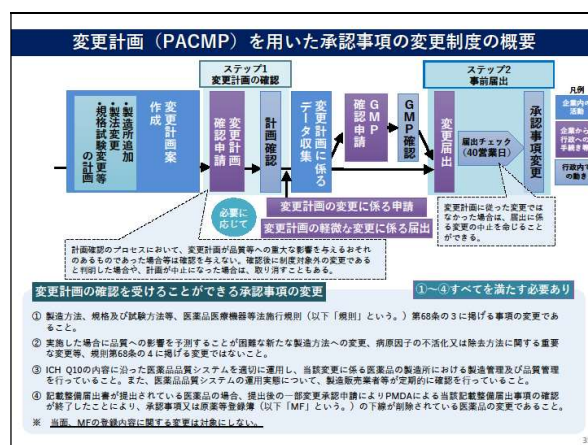
なお、従来の通知に基づく条件付き早期承認制度を適用し、これまでに承認した医薬品は表に示した5品目です。オーファン1品目の他は、抗がん剤となっています。法制化されてから、条件付き承認制度を適用し承認された品目はありません。



次に、変更計画、PACMPによる承認事項の変更手続の見直しをご説明します。

中段の図にあるとおり、通常の変更手続は、すべてのデータを揃えてから承認事項の一部変更申請を行うものです。一方で、変更計画を用いた変更手続は、製造販売業者が変更計画の確認の申請をし、PMDAが計画を事前に確認します。その後、製造販売業者は計画に基づき、製造方法等変更に係る実際のデータを収集し、PMDAに対して承認事項に関する変更届出を行い、PMDAは計画通りの変更となっているかをチェックすることになります。

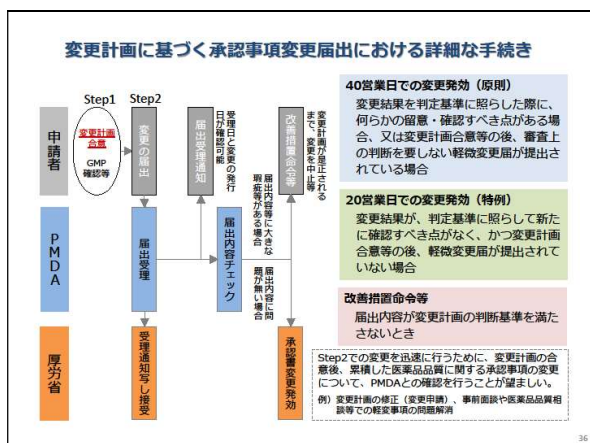
本制度の導入により、製造販売業者の製造技術に関するイノベーションを活用する能力や、品質を管理する能力の向上、変更届出後の確認のための期間の短縮、サプライチェーンの効率的な管理に資することなどが期待されています。



PACMPによる変更手続きの全体像です。

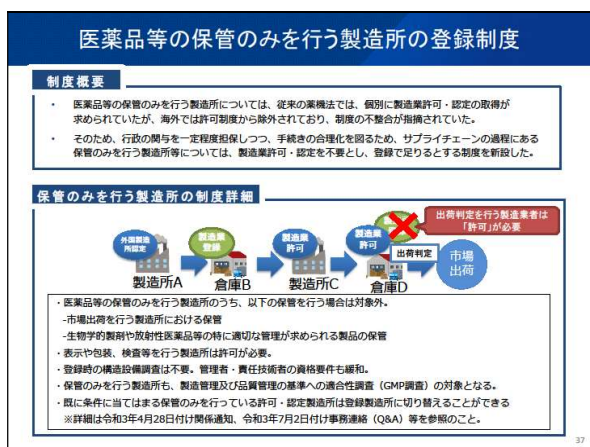
変更計画において、承認事項の変更ができる内容については規則第68条の3に掲げる事項の変更です。一方、対応できない変更は、規則第68条の4で個別に列挙していますが、品質への影響を予測することが困難な変更であり、病原因子の不活化や除去のような変更はできません。PACMPによる変更にあたっては、ICH Q10の品質システムを適切に運用していただくことが必要になります。

承認事項の内容点検が行われたときに下線が付されているものがありますが、下線が削除されていないものは対象にしません。また、マスターファイルの登録内容の変更は当面制度の対象にしません。



変更計画の確認が終わった後、変更計画に基づく届出がされるとPMDAで内容を確認します。原則40営業日で内容をチェックしますが、新たに確認すべき点がなく変更計画の確認後に軽微変更届が出ていない場合は、20営業日で確認します。なお、届出内容が変更計画の判断基準を満たしていない場合は、改善措置命令等が出されます。

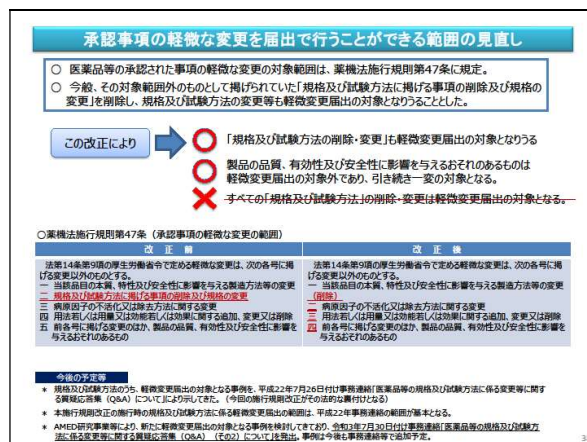
これらの詳細については、通知や事務連絡をご確認ください。



次に、医薬品等の保管のみを行う製造所の登録制度についてご説明します。

外国においては保管のみを行う倉庫が許可制度から除外されており、制度の整合性を取るため、行政の関与を一定程度担保しつつ、手続きを簡略化する登録制度を新設しました。保管のみを行う倉庫は構造設備調査不要で登録を受けることができ、管理者の資格要件も緩和されています。一報、包装や表示を行えない他、生物学的製剤等の保管を行うことや出荷判定を含めた試験検査は行えないという制限があります。なお、保管のみを行う製造所も、GMPへ

の適合が要求され、調査を受けることとなります。詳しくはお示ししている通知や事務連絡をご確認下さい。

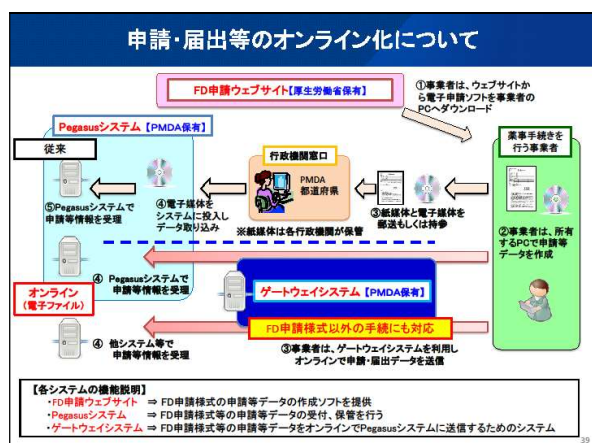


さらに、省令の改正を行い承認事項の軽微な変更を届出で行うことができる範囲を見直しました。これまで、「規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更」は一律、一部変更承認が必要で、軽微変更の対象外としていましたが、この省令改正により、「規格及び試験方法の削除・変更」であっても内容によっては軽微変更届出の対象とすることが可能になりました。

なお、この改正によりすべての「規格及び試験方法」の削除・変更が軽微変更届出の対象となると理解されている方は、誤解ですのでご注意ください。これまでの運用として、平成22年の事務連絡により、規格及び試験方法のうち、軽微変更届出の対象となる事例を示してきました。今回の改正がこの事務連絡の法的な裏付けになるものと考えております。

また、Q&Aその2を発出し、規格及び試験方法の変更等のうち軽微変更で対応できるものを例示しました。今後も事例の追加を行っていく予定です。

令和元年法改正関連は以上です。



承認申請最後のトピックとして、申請・届出のオンライン化についてご案内します。

企業・行政双方の事務効率化等のため、医薬品等の申請・届出手続きのオンライン化を進めて参りました。

元々は新薬の申請電子データの提出に利用されていた申請電子データシステム、通称ゲートウェイシステムを改修し、FDデータ、eCTDに限らずあらゆる添付資料の電子ファイルを提出できるようにしました。また、PMDA宛てのFD申請対象手続に留まらず、厚労省や都道府県への手続もオンラインで行うことが可能になっています。

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）

通知の概要

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。

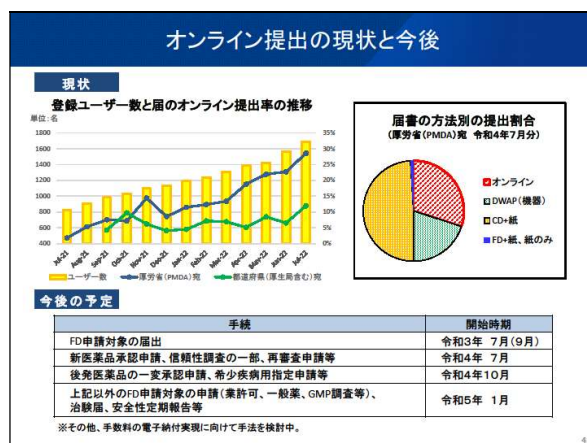
- オンライン提出は「ゲートウェイシステム」を利用し申請書等のデータを提出することで行う。システムは24時間365日利用可能。（※メンテナンス時間を除く）
- オンライン提出では、必要なデータを登録し提出ボタンを押した時行政機関への「到達」となる。（ただし、届書等における形式不備等は補正の対象となる）
- オンライン提出を利用するユーザーは「電子証明書」が必要。
- FD申請制度の対象である申請書等（一部は令和5年1月から）に加え、信頼性調査等のFD申請制度の対象外の様式・手続にも対応。
- オンライン提出した場合には、別途紙での申請書等の本体や添付書類の提出は原則不要。ただし許可証や承認書等の証書類は原本の返納が必要。
- 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、機構の関係通知等も参照のこと。

手続については「デジタル手続法」に基づき、その詳細を関係四課長通知で定めています。四課長通知はオンライン提出できる範囲の拡大に合わせ何度か改正しています。

オンライン提出の基本的なルールに加え、ファイルの作成方法や提出方法は手続ごとに整理してお示ししていますので、提出にあたっては必ずご確認ください。また、Q&Aや、PMDAからの関連通知も出てい

ますので、合わせてお読みください。



オンライン提出は、令和3年7月に国・PMDA宛ての届出から開始し、徐々にその対象の範囲を広げて参りました。これに伴い、この1年で、システムのユーザー登録を行っている方は2倍になっています。

また、医薬品を中心に提出率は順調に伸びており、国・PMDA宛ての届出では、7月の時点で3割がオンラインで提出されています。

年明けにはFD申請できる全ての手続に加え、治験届や安全性定期報告等もオンライン提出を開始する予定です。

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-shinsei.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。
 ※動画には操作ごとに必要な部分を参照できるようチャプターを設定、詳細な目次も用意。

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

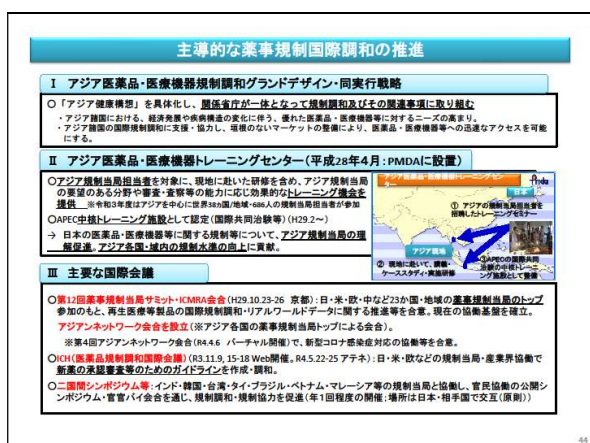
今後、オンライン提出を考えられている方のために、厚労省のウェブサイトで操作方法の動画を用意しています。システムのユーザー登録から、ファイルの提出、照会や差換えへの対応についても、実際の操作を見ることがができますので、是非ご覧ください。

また、操作の不明点は専用のヘルプデスクを設けていますので、こちらまでお問い合わせください。

是非、積極的にオンライン提出を利用して頂くようお願いいたします。

Ⅲ. 国際関係について

最後のセッションでは、国際関係での厚生労働省の取組みについて説明します。



このスライドでは国際関係の最近の取組みの概要をまとめています。

1点目として、令和元年6月に健康・医療戦略推進本部決定がなされた「アジア医薬品・医療機器規制調和とグランドデザイン」の推進があります。アジア諸国の国際規制調和に支援・協力し、それらの国で医薬品・医療機器等への迅速なアクセスを可能にすることを旨とするものです。そして、令和2年7月には、このグランドデザインを具体化するための実行戦略が同じく健康・医療戦略推進本部で決定されました。

2点目として、平成28年4月にPMDAに設置されたアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターが挙げられます。

アジアの規制当局担当者を対象に、現地に赴いた

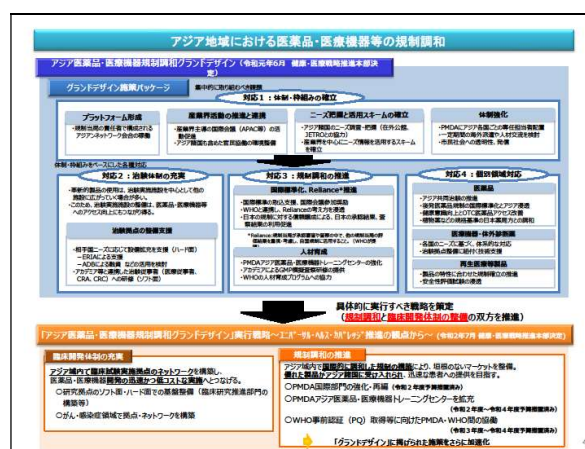
研修を含め、審査や安全対策、査察等のトレーニングを提供することで、日本の医薬品・医療機器等に係る規制等についてのアジア規制当局の理解を促進するとともに、アジア全体の規制のレベルアップにも貢献します。

3点目として、様々な国際会議を通じて、日本が国際規制調和の議論を主導するよう取り組んでいます。

・平成29年には「第12回薬事規制当局サミット」を日本が主催しましたが、このサミットに併せて、アジア各国の薬事規制当局のトップを集めたアジアネットワーク会合をはじめ開催しました。本年4月にはその第4回会合をバーチャルで開催し、新型コロナ対応における協働等に合意しました。

・その他に、新薬のガイドラインを作成するICHや、各国との二国間シンポジウムを通じて、積極的な国際調和の推進を行っています。

このスライドでご紹介した各事項について、もう少し詳しくご紹介します。



このスライドでは、先ほど説明した「アジア医薬品・医療機器規制調和とグランドデザイン」とその実行戦略の概要を示しています。薬事規制の調和が一つの大きな柱であり、PMDA国際部門の強化・再編やアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターの拡充等を進めています。

■ 2016～2021年度に合計65回のセミナーを開催、58の国/地域及びWHOからのべ1,869人の規制当局担当者が参加

2021年度開催実績

No.	セミナーの研修内容	開催時期	開催場所	参加者数
1	品質管理 (ハイムリテッドシナ)	2018年6月22～24日	オンライン開催	13名/地裁から31名が参加
2	医薬品の適正な使用と医薬品手続き	2018年9月14～16日	オンライン開催	12名/地裁から6名が参加
3	医薬品品質の確保	2018年10月23～26日	オンライン開催	12名/地裁から23名が参加
4	経産省の医薬品、安全対策等	2018年11月15～17日	オンライン開催	12名/地裁から23名が参加
5	GMP管理	2018年11月25～26日	オンライン開催	19名/地裁から23名が参加
6	医薬品の審査、安全対策等	2018年12月6～8日	オンライン開催	12名/地裁から23名が参加
7	医薬品の国際共同研究等	2018年1月6～12日	オンライン開催	13名/地裁から30名が参加
8	医薬品安全監査監査 (ファーマビジョン)	2022年1月31日、3月24～4日	オンライン開催	12名/地裁から23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	参加者数
1	医薬品の審査、安全対策等	2018年5月～2022年2月	(オサグ)アサヒマダ向けオンライン開催	約30名
2	再生医療等製品の審査等	2018年6月3日	(イン)CSCO向けオンライン開催	39名
3	医療機器の審査等(内製品・組立品使用医療機器)	2018年7月16日	(タイ)FDA向けオンライン開催	8名
4	GMP審査	2018年7月27日	(FMD)アジア向けオンライン開催	50名
5	医療機器の審査、安全対策等	2018年8月25～26日	(FDA)追加国向けオンライン開催	110名
6	医療機器の審査等(内製品・組立品使用医療機器)	2018年9月1日	(マレー)MFDA向けオンライン開催	32名
7	COVID-19関連医薬品の審査	2020年2月10日	(マレー)MFDA向けオンライン開催	41名
8	医薬品安全監査制度(ファーマビジョン)	2018年10月4日	(マレー)MFDA向けオンライン開催	66名
9	COVID-19関連医薬品の審査	2022年2月18日	(マレー)MFDA向けオンライン開催	66名
10	COVID-19関連医薬品の審査	2022年3月3日	(ペトナム)DAV向けオンライン開催	11名

46

アジアトレーニングセンターでは、昨年度までの6年間で合計65回のセミナーを開催し、58の国・地域及びWHOからのべ1,869名が参加し、高い評価を得ています。アジア規制調和グランドデザインでも言及されているとおり、各国のニーズに応じた人材育成が重要であり、人材育成を通じて規制調和の土台を築くことが重要と考えています。

スライドでは昨年度の具体的な開催実績を示しています。新型コロナウイルスの影響により昨年度のセミナーはオンラインで開催しましたが、多くの規制当局担当者が参加しました。

局や国際的な産業界に参加の門戸が開かれました。

薬事規制当局としては新たに中国、韓国、台湾、シンガポール、ブラジル、トルコ、サウジアラビア、メキシコ、英国が参加し、今後はICHガイドラインがよりグローバルに普及することになります。一方で、新規メンバーによるICHガイドラインの実施はICHの課題のひとつとなっています。

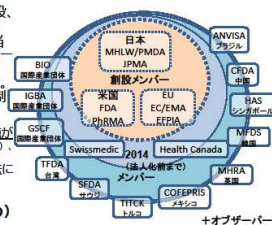
以上で説明を終わります。

ご清聴ありがとうございました。

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演進（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（メンバー参加条件はQ1（安定性試験）、Q7（GMP）、E6（GCP）の実施。参加後にその他全てを実施。）
→ 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）

[2022年6月総会 採択]

- ◆M10:「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション」 **日本が議論をリード**
- ◆M8 eCTD 関係の各文書の改正
- [作成中(ステップ2到達)]
- ◆M12:「薬物間相互作用」

+オブザーバー

最後に、こちらのスライドは医薬品規制調和国際会議（ICH）の活動を紹介しています。

ICHは、従来は日米欧、スイス、カナダが参加して、新薬の試験方法やフォーマット等を共通のガイドラインとして作成することで、医薬品開発や承認審査等の標準化・効率化を実現してきました。

このように以前は先進国だけからなる活動でしたが、医薬品開発・規制のグローバル化に対応するため、平成27年にICH改革が行われ、世界の薬事規制当

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

令和4年度医薬品製造販売業等管理者講習会



厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1

「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。

I. ジェネリック医薬品対策について

2

まずはジェネリック医薬品の審査スケジュール及び品質確保に係る対策についてご説明いたします。

後発医薬品(※)の標準的審査タイムライン

※ バイオシミラーを除く、薬事上のいかなる「後発医薬品」

後発品の新規承認は年2回(2月、8月)

審査期間の目安【通常品目】

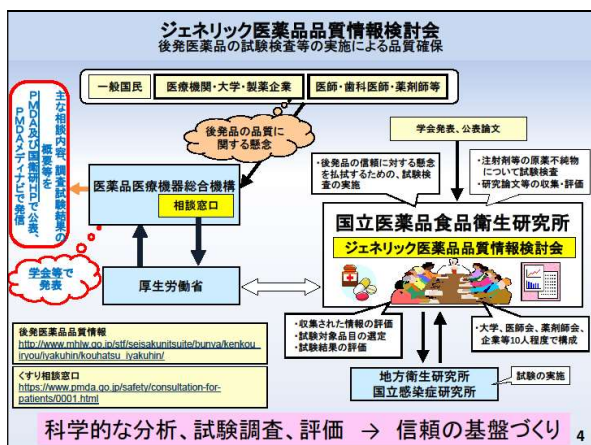


3

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させていただいております。

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結果の公表

- ホームページでの公表
 - 国立医薬品食品衛生研究所ホームページ
(<http://www.nihns.go.jp/drug/ecoaged.html>)
- 医薬品医療機器総合機構ホームページ
(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.html>)
- PMDAメディナビの活用

平成25年4月から、物質局の一覧も追加

品名	試験結果	品質情報
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）
アミトール	405.9 mg	品質情報あり（品質情報あり）

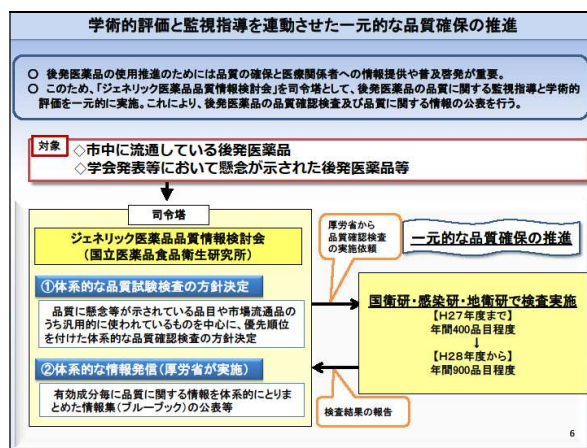
5

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。特に、国立医薬品食品衛生研究所ホームページにおいては、ジェネリック医薬品品質情報検討会の専用ページが平成27年6月にリニューアルされ、見やすくなっていますので、ぜひご活用いただければと思います。

また、ホームページにおける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」という観点から平成25年4月より物質毎の一覧も追加しております。

さらに、「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回検討会より、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・生活衛生局としては、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。

医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック)

ジェネリック医薬品品質情報検討会

ジェネリック医薬品品質情報検討会(ブルーブック)のデータシート一覧

〇平成29年3月末に、医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック)の公表を開始。

＜ブルーブック掲載ホームページ＞
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecagad/bluebook/list.html>
 (国立医薬品食品衛生研究所ジェネリック医薬品品質情報検討会ホームページ内)

〇後発医薬品の選択等の参考となる、溶出挙動の類似性、生物学的同等性などの品質関連情報の他、共同開発状況に関する情報を掲載。

※令和4年9月末現在、886のデータシート(掲載対象の約94%)を掲載している。

7

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。

ブルーブック連携データベース(BBDB)

JAPICブルーブック連携データベース

＜ブルーブック連携データベース＞
<http://www.bbdb.jp/generic/toppage.aspx>
 (運営：一般財団法人日本医薬情報センター(JAPIC))

〇各製品の効能・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。

8

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。

後発医薬品品質情報

後発医薬品の品質に対するより積極的な情報発信を行うために、平成26年4月から発刊し、ホームページ等で広く公開している。

直近のジェネリック医薬品品質情報検討会の結果概要、その他後発医薬品の品質情報等に関する内容を掲載。

＜直近3回分＞

年月	No.	目次
令和2年3月	13	1. 第23回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要 2. 医薬品中の発がん性物質(ニトロソアミン)について(参考)後発医薬品の品質情報等のホームページ
令和2年8月	14	1. 第24回ジェネリック医薬品品質情報検討会(令和2年3月(書面)開催)結果概要 2. 後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインの近代化と再構築(参考)後発医薬品の品質情報等のホームページ
令和4年9月	15	1. 第25回ジェネリック医薬品品質情報検討会(令和4年9月10日結果概要) 2. 第26回ジェネリック医薬品品質情報検討会(令和3年2月結果概要) 3. 日本薬局方改正に伴う不純物管理手法の国際化～重金量試験法・七素試験法から元素不純物管理へ～(参考)後発医薬品の品質情報等のホームページ

厚生労働省ホームページ:
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kouhatsu/iyakuhin/

9

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4年9月までにNo. 15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、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。

ニトロソアミン類の管理

〇国内外において、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。

〇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。(令和3年10月8日 三課長通知)

対象となる医薬品

(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
 ※進行がんのみを適応とする医薬品、人に直接使用されない医薬品は対象外

確認事項、実施期限等

(1) ニトロソアミン類の混入リスク評価: 令和5年4月まで
 (2) 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。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。
 (3) 限度値を超える量の混入が確認された品目について、規格値の設定、製造方法の変更等のリスク低減措置: 令和6年10月まで

10

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

確認事項や期限等は、

- (1) ニトロソアミン類の混入リスク評価を令和5年4月までに実施し、
- (2) 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。
- (3) 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-ニトロソイソプロピルエチルアミン（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（NMBA）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される場合は、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。

後発医薬品の承認審査時における新たな対応

- 後発医薬品の承認審査時において、新たに以下の事項について確認する。（7月2日付け通知「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」）
- また、承認申請資料の信頼性確保を目的として、調査対象品目を増やすなど、承認申請資料適合性調査の体制を強化。

新 承認申請者の責任の確認

- 共同開発であっても自社開発と同様に製品データ（承認申請資料）を作成・把握する責任があることから、それが担保されているか確認する。
 - ・ 承認申請時の添付資料として、製品データ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、実際にどのように製品データを確認したかを説明する資料の提出を求める。
 - ・ 承認審査において、当該資料を厳格に確認・評価する。

新 製造・品質管理体制の確認

- 製造品目数、製造量等に見合った管理体制が確保されているか確認する。
 - ・ 承認時のGMP調査において、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。

さらに、後発医薬品の承認審査時における新たな対応について紹介します。昨今、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。この一連の事案の再発を防止する観点で、今後、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本年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。

後発医薬品の承認審査時における更なる取り組み

規格及び試験方法欄に係る記載の合理化
(令和4年1月28日 事務連絡)

○ 規格及び試験方法のうち、以下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るもの

- ・ 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(赤外吸収スペクトル測定法、紫外可視吸光度測定法、定性試験)

医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて
(令和4年4月1日 事務連絡)

○ 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るもの

続いて、後発医薬品の承認審査時における更なる取り組み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った。
○ 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。

Ⅱ. 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

15

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。

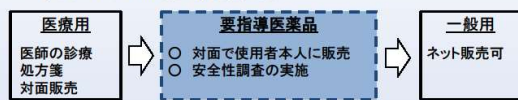
2. 要指導医薬品

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がある。

※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）。



16

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

要指導医薬品一覧

品名	規格	製造販売元	承認年月日	販売開始日	備考
かぜ薬	...	...	昭和45年9月30日	昭和45年10月19日	...
解熱鎮痛薬	...	...	昭和47年11月25日	昭和47年12月26日	...
鎮咳去痰	...	...	昭和51年11月25日	昭和59年5月29日	...
胃腸薬	...	...	昭和55年4月22日	平成7年3月22日	...
瀉下薬	...	...	昭和57年5月17日	昭和59年5月29日	...
鎮痛薬	...	...	昭和59年6月1日	昭和60年3月26日	...
眼科用薬	...	...	昭和61年7月29日	昭和61年7月29日	...
ビタミン主薬製剤	...	...	昭和63年2月1日	昭和63年3月26日	...
浣腸薬	...	...	昭和63年2月1日	昭和63年3月26日	...
駆虫薬	...	...	平成元年3月28日	平成元年3月28日	...
鼻炎点鼻薬	...	...	平成3年2月1日	平成3年3月29日	...
鼻炎内服薬	...	...	平成5年1月29日	平成5年1月29日	...
外用痔疾用薬	...	...	平成7年3月22日	平成7年3月22日	...
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	...
鎮痒消炎薬	...	...	平成23年11月1日	平成24年1月19日	...
漢方製剤	...	...	平成29年3月28日	平成29年3月28日	...
生薬製剤	...	...	平成29年12月21日	平成29年12月21日	...
外用鎮痛消炎薬	...	...	令和3年3月26日	令和3年3月26日	...

○ 厚生労働省のホームページにて公開
http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/ippanyou/newyoushidou.html

17

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。

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 鎮痛薬	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 駆虫薬	平成元年3月28日	平成元年3月28日
11 鼻炎点鼻薬	平成3年2月1日	平成3年3月29日
12 鼻炎内服薬	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

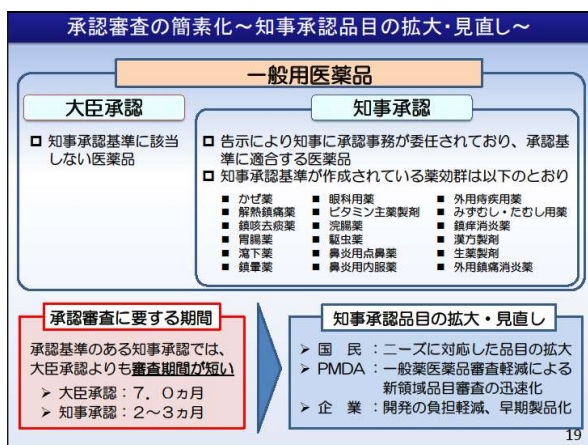
18

次に、一般用医薬品の承認基準についてご説明いたします。

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、現在、18の「承認基準」を定めています。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。

最近では、外用鎮痛消炎薬の製造販売承認基準を昨年3月26日に制定し、昨年7月1日より適用しているところです。

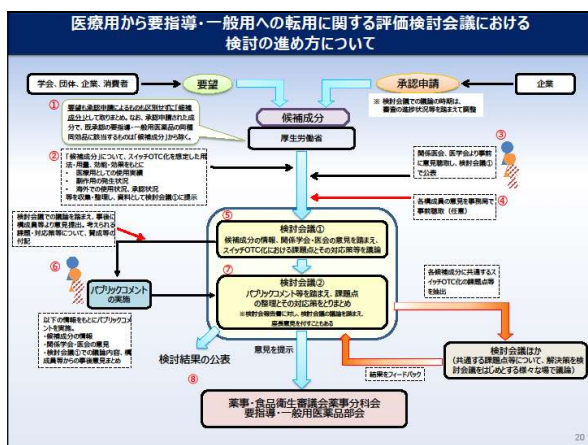
また、承認基準については、定期的な見直しを行うこととしており、今後も既存の承認基準の見直しを行っていく予定です。



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。



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可否が議論されることになります。

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
パーマント・ウェーブ用剤	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

※医薬部外品のうち、一部の種類については、承認基準を定めており、承認権限が都道府県知事に委任されている。

次に、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、パーマント・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。

Ⅲ. 日本薬局方の改正について

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、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。

23

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はいますが、ご存じのとおり、近年は5年ごとの全面改正をさせて頂いているところです。

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

24

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本年12月に第十八改正日本薬局方第1追補を告示・施行する予定です。

日局18第一追補

	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

25

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品目数は2042となります。

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	
2.22 蛍光光度法	改正	現行の装置に基づき「蛍光分光光度計」を「分光光度計」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修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

26

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。

新規に収載する「2.00 クロマトグラフィー総論」は、日米欧三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するものです。

(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するものです。

(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、新規に設定するものです。

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」に変更するものです。

「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、一般的な用語の整備等を行うものです。

「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するものです。

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、柴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	ナルトグラステム（遺伝子組換え）、ナルトグラステム注射液（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11品目を予定しています。11品目の内訳は化学薬品等9品目、生薬等2品目です。

改正する品目は、82品目を予定しており、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、鉛試験等の削除を予定しています。

削除する品目は、2品目を予定しています。

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

28

続きまして、第十八改正日本薬局方第一追補の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。

新たに作成する項目は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〉」を新たに収載します。

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〉」を新たに収載します。

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〉」を新たに収載します。

「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〉」を新たに収載します。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〉」を新たに収載します。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
錠剤の摩損度試験法(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(GZ-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

29

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	
＜日本薬局方の経過・今後の予定＞	
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(予定)	第十八改正日本薬局方第一追補 告示、施行

30

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日に告示いたしました。

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。

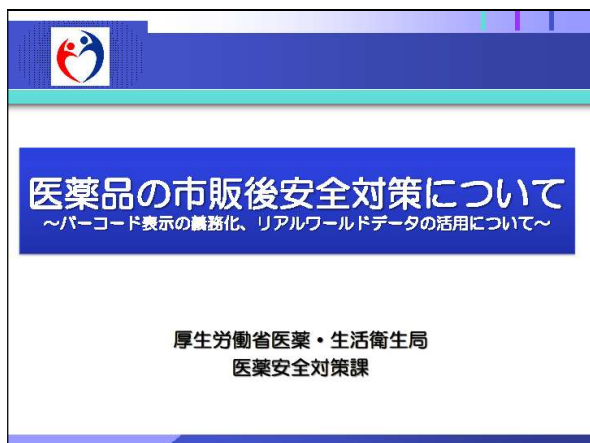
第十八改正日本薬局方第1追補については、令和4年12月に告示、施行を予定しております。

以上で説明を終わります。

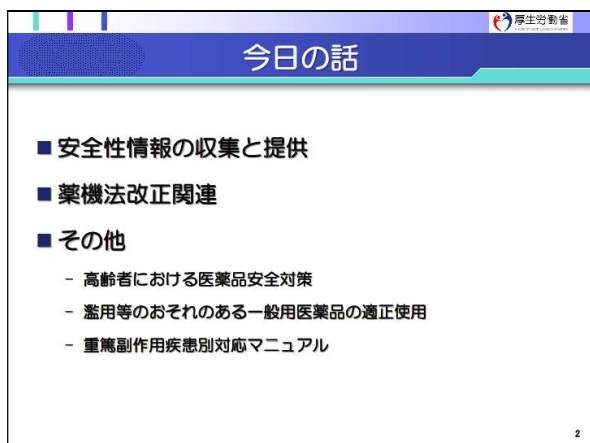
ご清聴ありがとうございました。

3. 医薬品の市販後安全対策について

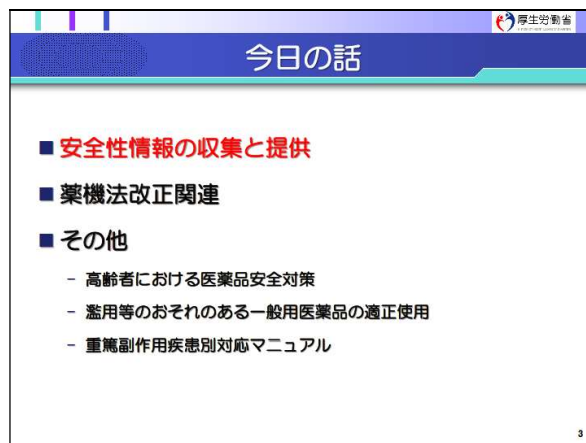
医薬安全対策課



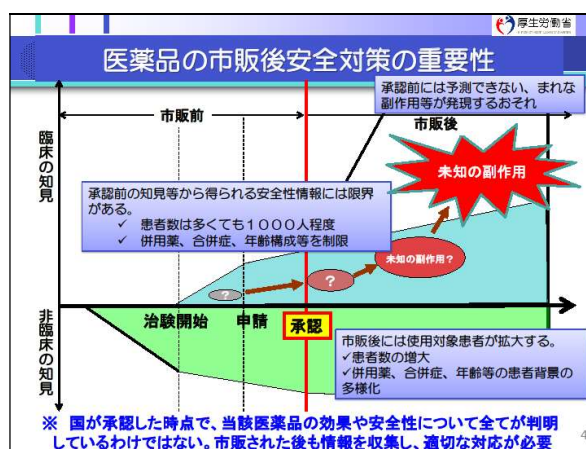
平素は、医薬品の安全対策にご協力いただきありがとうございます。また、本日は講習会への講師としてお招きいただき、重ねて御礼申し上げます。



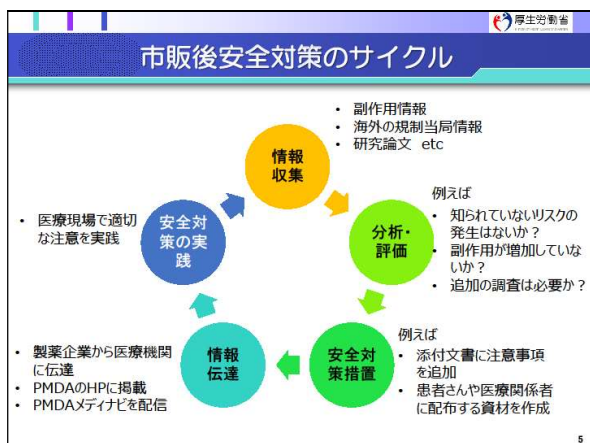
本日は、医薬品の市販後安全対策として、安全性情報の収集と提供、薬機法改正関連、その他の大きく3点について説明します。



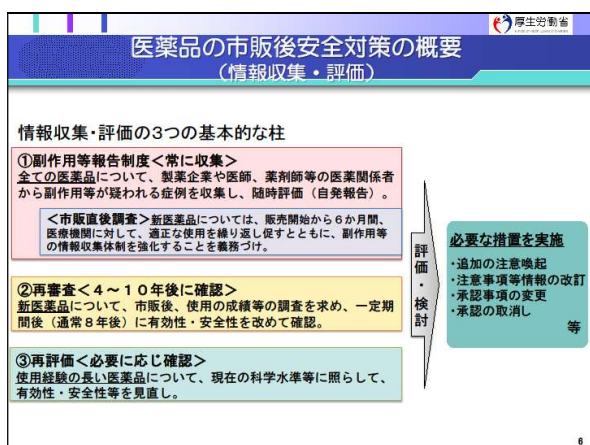
まず始めに、安全性情報の収集と提供についてお話しします。



医薬品は、有効性、安全性を確認した上で承認され、市販されます。しかし、治験では患者数が少なく、併用薬、合併症、年齢構成等が制限されており、承認前の治験等から得られる安全性情報には限界があります。市販後に患者数が増大し、患者背景が多様化すると、承認前には予測できない、まれな副作用等が発現するおそれがあります。したがって、市販後も継続的に安全性情報を収集し、必要な安全対策を迅速に行うことが重要です。

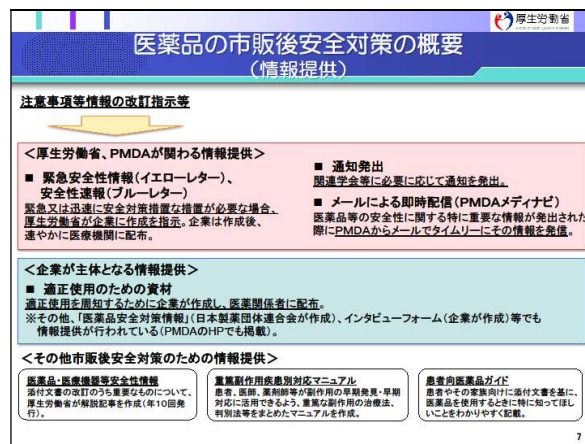


市販後安全対策のサイクルについてご紹介します。市販後安全対策のサイクルは情報収集、分析・評価、安全対策措置、情報伝達、安全対策の実践から成ります。副作用情報や海外の規制当局情報、研究論文等から情報収集を行い、収集した情報の分析・評価を行います。この結果をふまえ、必要に応じて添付文書改訂、資材作成といった安全対策措置を検討します。安全対策措置にあたり、製薬企業から、あるいは行政から情報伝達がなされ、医療現場において安全対策が実践されることとなります。このサイクルは、途切れることなく、継続して行うことが重要であり、常時適切な対応が求められています。

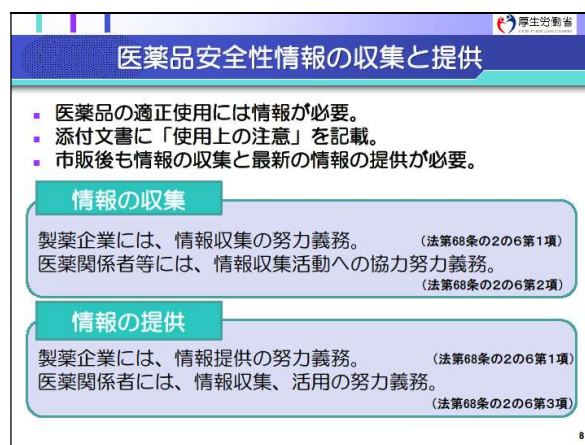


市販後安全対策の情報収集・評価においては3つの制度が挙げられます。副作用等報告制度は、全ての医薬品について、製薬企業や医療関係者から副作用等が疑われる症例を収集し、随時評価をしていくものです。再審査は、新医薬品について、一定期間後に有効性・安全性を改めて確認するものであり、再評価は、使用経験の長い医薬品について、現在の科学水準等に照らして有効性・安全性等を見直すも

のです。これらによって収集された情報を評価・検討し、必要な措置を実施することとなります。

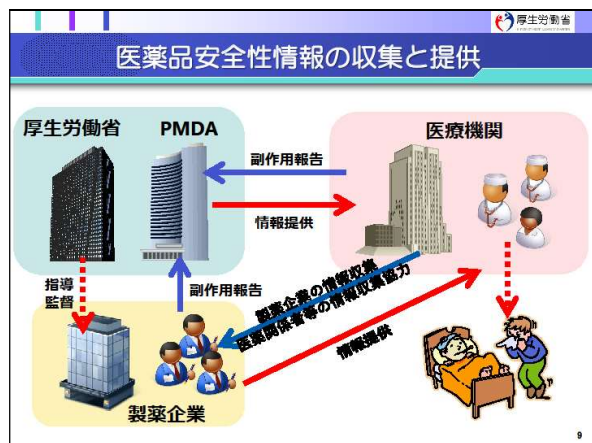


市販後安全対策の情報提供においては、行政が関わる情報提供と企業が主体となる情報提供があります。行政が関わる情報提供としては、緊急安全性情報や安全性速報、通知発出やPMDAメディナビによる配信が挙げられ、企業が主体となる情報提供としては適正使用のための資材等が挙げられます。そのほかにも、医薬品・医療機器等安全性情報や重篤副作用疾患別対応マニュアル、患者向医薬品ガイド等があります。



医薬品は、使い方によっては、目的とする効果が十分に得られなかったり、副作用が発生する場合があるため、適正に使用することが重要です。このため、製薬企業は、適正な使用方法を検討し、副作用の発生が抑えられるよう添付文書に「使用上の注意」を記載しています。また製薬企業は、市販後も適正使用のための情報収集を行い、添付文書を含む最新の情報を臨床現場に提供することが必要です。

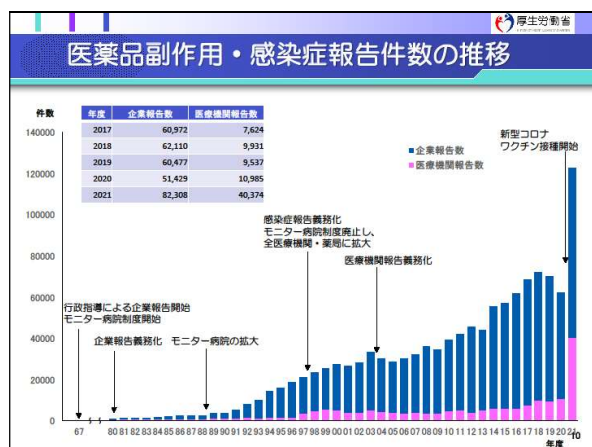
薬機法第68条の2の6において、製薬企業には、情報収集の努力義務、医薬関係者等には、製薬企業の情報収集活動への協力努力義務が課せられており、また、製薬企業には、情報提供の努力義務、医薬関係者には、情報の収集、活用の努力義務が課せられています。



医薬品安全性情報の収集と提供の流れを図でお示ししたものがこちらです。

薬機法第68条の2の6に基づき、製薬企業のみならず、医療機関等からの副作用等の情報が収集・検討され、PMDAへ報告されます。また、医療機関からもPMDAへ報告されます。

報告された情報の検討結果を踏まえた新たな注意喚起等の情報につきましては、PMDAメディナビやPMDAのWEBサイトから、あるいは製薬企業から医療関係者へ提供され、医療現場にて医薬品の適正使用に活用されています。



PMDAに報告される国内の医薬品副作用・感染症報告の件数は年々増加傾向にあり、1967年の制度開始

以降、1980年代には数百から数千件であったものが、制度の変遷を経て、2021年度には約120,000件となっています。内訳としては、医療機関報告が40,000件程度であり、残りの約80,000件が企業報告です。昨年度は、新型コロナワクチンの接種開始の影響を受けて報告件数が増加しました。

重篤副作用報告から次の安全対策を

貴重な副作用症例の情報を最大限に活かして、次の安全対策を常に考える

- ☒ 医療現場からの重篤副作用症例が漏れなく伝えられる
- ☒ 報告される重篤副作用症例の詳細な経過情報の入手
- ☒ 外部専門家も含めた評価
- ☒ 考えられる防止策、早期発見策の検討
- ☒ 医療現場への情報の効果的なフィードバックの検討
- ☒ 注意喚起の徹底・繰り返しのリマインド
- ☒ 安全対策の効果の判定

医薬品は承認された時点では情報が限られ、安全性に関する情報が十分とは言えず、副作用報告の情報を最大限に活かし、次の安全対策を考えていくことが重要です。そのためには、

- ・医療現場からの重篤副作用症例が漏れなく安全管理統括部門に伝えられること
- ・報告される重篤副作用症例の詳細な経過情報の入手
- ・外部専門家も含めた評価
- ・考えられる防止策、早期発見策の検討
- ・医療現場への情報の効果的なフィードバックの検討
- ・注意喚起の徹底・繰り返しのリマインド
- ・安全対策の効果の判定

等が求められています。

今日の話

- 安全性情報の収集と提供
- 薬機法改正関連
- その他
 - 高齢者における医薬品安全対策
 - 濫用等のおそれのある一般用医薬品の適正使用
 - 重篤副作用疾患別対応マニュアル

12

続いて、薬機法改正関連についてお話しします。

今日の話

- 薬機法改正関連 ※括弧内は施行日
 - ・ 添付文書の電子化（令和3年8月1日）
 - ・ トレーサビリティの向上（令和4年12月1日）
 - ・ 総括製造販売責任者の要件の見直し（令和3年8月1日）
 - ・ リアルワールドデータ（RWD）の充実（令和2年9月1日）

13

薬機法改正関連としまして、添付文書の電子化、トレーサビリティの向上、総括製造販売責任者の要件の見直し、リアルワールドデータの充実の4つのトピックについて、制度部会における検討結果と現在の状況をお話します。

今日の話

- 薬機法改正関連 ※括弧内は施行日
 - ・ 添付文書の電子化（令和3年8月1日）
 - ・ トレーサビリティの向上（令和4年12月1日）
 - ・ 総括製造販売責任者の要件の見直し（令和3年8月1日）
 - ・ リアルワールドデータ（RWD）の充実（令和2年9月1日）

14

まず、添付文書の電子化についてお話しします。

添付文書に関する法改正前の制度及び課題

法改正前の制度

- 医薬品等の用法、用量その他使用及び取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若しくは被包」に記載することとされていた。（医薬品医療機器等法第52条等）
- 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出され、PMDAのHPを通じて添付文書が公表されている。（同法第52条の2等）

課題

- 審議会における議論（平成30年11月8日 第8回 厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会）
- 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めに、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。

これまで、医薬品等の使用及び取扱い上の必要な注意は、医薬品等に添付する文書又はその容器若しくは被包に記載することとされており、添付文書は、医薬品等に同梱することが必要とされてきました。そのような状況の中、平成30年の制度部会において、

- ・ 添付文書は頻りに改訂されており、在庫に同梱された添付文書が従前のままであり、迅速な情報提供に必ずしも役立っていない
- ・ 同一医薬品が多く納入される場合、紙資源の浪費につながる

といった指摘がありました。

法改正後の制度（令和3年8月1日施行）

- 添付文書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。
- 電子的な提供方法に加えて、製造販売業者の責任において、必要に応じて卸売販売業者の協力の下、医薬品・医療機器等の初回納品時に紙媒体による提供を行うものとする。また、最新の添付文書情報へアクセスを可能とする情報を製品の外箱に表示し、情報が改訂された場合には紙媒体などにより医療機関・薬局等に確実に届ける仕組みを構築する。
- 一般用医薬品の消費者が直接購入する製品は、使用時に添付文書情報の内容を直ちに確認できる状態を確保するため、現行のまま紙媒体を同梱する。

電子的な情報提供

製造販売業者：外箱等に添付文書情報へアクセスできる符号を表示（添付文書の印刷は不要）

卸売販売業者：最新の添付文書情報が掲載されたHPを準備

医療機関・薬局：符号を通じて最新の添付文書情報の入手

紙媒体の提供の併用

製造販売業者（必要に応じて卸売販売業者の協力）

- 1 初回納品時、卸売販売業者等に代わって、卸売業者の紙媒体も提供
- 2 改訂後は、紙媒体の提供等を通じて、改訂後の情報を医療機関・薬局に届けることを行う

医療情報担当者等

15

制度部会での指摘を踏まえ、

- ・ 添付文書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
- ・ 製造販売業者の責任において、必要に応じて卸売販売業者の協力の下、初回納品時に紙媒体による提供を行う
- ・ 最新の添付文書情報へアクセスを可能とする情報を製品の外箱に表示し、情報が改訂された場合には紙媒体などにより医療機関等に確実に届

ける仕組みを構築する

- ・なお、一般用医薬品等の消費者が直接購入する製品は、現行のまま紙媒体を同梱することとし、令和3年8月1日より施行されています。

容器等への符号等の記載

(容器等への符号等の記載)
第五十二条 医薬品（次項に規定する医薬品を除く。）は、その容器又は被包に、電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法であつて厚生労働省令で定めるものにより、第六十八条の二第一項の規定により公表された同条第二項に規定する注意事項等情報入手するための必要な番号、記号その他の符号が記載されなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。



(符号の記載の例外)
医薬品等の性質の応じて、容器等への符号の記載の例外を認める。
○ 面積が狭いため符号を記載することができない医薬品等
○ 大型医療機器
○ 医療機器プログラム など

容器等に注意事項等情報入手するための必要な符号等を記載することを定めており、実際にはGS1コードを記載することとなります。

また、面積が狭いため符号を記載することができないものや、医療機器プログラムなど、符号の記載が困難又は馴染まないと考えられる一部の医薬品、医療機器等については例外規定を設けております。

符号（バーコード又は2次元コード）の具体的内容

- 注意事項等情報入手するための必要な符号として、GS1バーコードを活用する。
- 医療用医薬品は、GS1データバー限定型、2層型若しくは合成シンボル又はGS1-128シンボルを使用する。
- 医療機器及び体外診断用医薬品は、GS1-128シンボル又はGS1データマトリックスを使用する。
- ただし、医療機器及び体外診断用医薬品であっても、現にGS1データバー限定型、二層型又は合成シンボルを使用している製品は、当面の間、それらの使用を可能とする。

医薬品等の注意事項等情報の提供について（令和3年2月19日付厚生労働省0219第1号）（抜粋）

・注意事項等情報入手するための必要な符号は、注意事項等情報が掲載されている機器のホームページを閲覧するために必要なバーコード又は2次元コードとする。（薬機法第210条の2）

バーコード又は2次元コードについては、

- ①医療用医薬品についてはGS1データバー限定型、二層型若しくはそれらの合成シンボル（CC-A）又はGS1-128シンボルとし、
- ②医療機器及び体外診断用医薬品についてはGS1-128シンボル又はGS1データマトリックスとする。ただし、医療機器及び体外診断用医薬品であっても、この通知の発出の現行のGS1データバー限定型、二層型又はそれらの合成シンボル（CC-A）を使用している製品については、当面の間、GS1データバー限定型、二層型又はそれらの合成シンボル（CC-A）の使用を可能とする。
- ③なお、再生医療等製品については、個々の製品の性質等に依り、上記のうち適切なバーコード又は2次元コードを利用すること。

商品コードは、国際整合性が図られている規格を用いるものとし、わが国において普及し利用されているGS1の商品コード（GTIN: Global Trade Item Number（より具体的には、GTIN-13（わが国では、JANコードと一般的に呼ばれているもの）、GTIN-14又はGTIN-12））を利用することとする。

GS1コードの具体的な内容につきましては、令和3年2月に通知しておりますので、こちらの内容をご確認いただけたらと思います。

注意事項等情報の公表



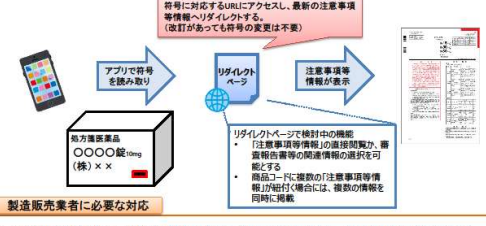
製造販売業者 → PMDA → 医療機関

○ 一般用医薬品等の消費者が直接購入する製品（※）を除き、公表が必要。
（※）・一般用医薬品、要指導医薬品、薬局製造販売医薬品
・家庭用の医療機器
→ クラス1～Ⅲの医療機器などについても、公表が必要がある。
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の改正を踏まえた添付文書等記載事項の情報通信技術を利用する方法による公表について（令和2年3月11日付厚生労働省0311第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）

注意事項等情報はPMDAのHPを通じて公表しています。

また、一般用医薬品等の消費者が直接購入する製品を除き、公表する必要があるため、クラス1～3の医療機器等についても対象となります。

符号から注意事項等情報入手するためのシステム



符号に対応するURLにアクセスし、最新の注意事項等情報へリダイレクトする。（改訂があっても符号の変更は不要）

アプリで符号を読み取り → リダイレクトページ → 注意事項等情報が表示

リダイレクトページで検出中の機能
・「注意事項等情報」の直接閲覧が、番
・商品コードに複数の「注意事項等情
・商品コードに複数の「注意事項等情
・商品コードに複数の「注意事項等情

製造販売業者に必要対応

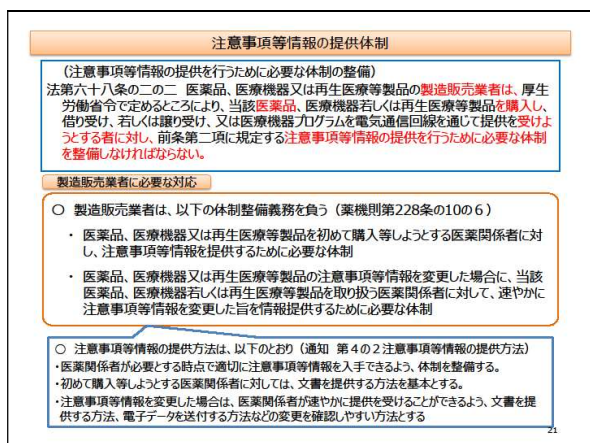
- 製造販売業者は、2021年8月1日までに、製品の容器・被包に、符号を記載する必要がある。
- ただし、経過措置により、2023年7月31日までに製造販売された製品は、添付文書の同梱でもよい。

医療関係者に必要対応

- アプリをインターネットに接続可能な端末にダウンロードする必要がある。

符号から注意事項等情報にアクセスするシステムをこちらにお示ししております。注意事項等情報に改訂があっても、そのたびに符号を付けなおす必要が生じないように、アプリで符号を読み取るとまずリダイレクトページにアクセスし、そこから自動的に最新の注意事項等情報にリダイレクトされる仕組みです。

今回の添付文書の電子化の趣旨は、医療関係者に対し、最新の注意事項等情報を提供できるようにするものになりますが、現状において情報通信技術を利用する環境が十分でない医療関係者も想定されます。そのような方に対しては紙媒体でも対応できるよう、2023年7月31日までに製造販売された製品は、添付文書の同梱でも良いこととしています。



ここでは、注意事項等情報の提供を行うために必要な体制を整備することを規定しています。製造販売業者が整備しなければならない体制としては、

- ・ 医薬品等を初めて購入等しようとする医薬関係者に対し、注意事項等情報を提供するために必要な体制
- ・ 医薬品等の注意事項等情報を変更した場合に、当該製品を取り扱う医薬関係者に対して、速やかに注意事項等情報を変更した旨を情報提供するために必要な体制

の2つです。

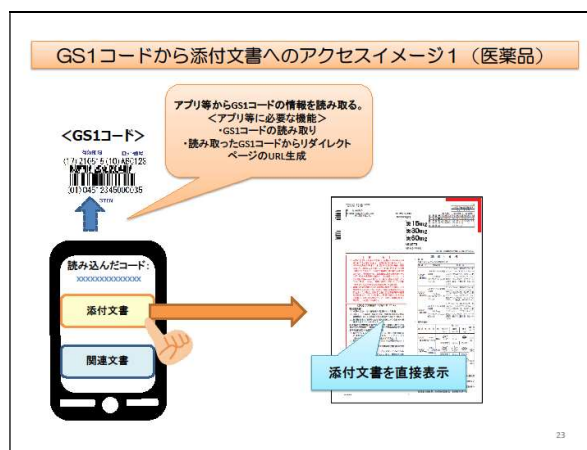
また、注意事項等情報の提供方法としては、先程ご紹介した2月19日付けの通知において、

- ・ 初めて購入等しようとする医薬関係者に対しては、文書を提供する方法を基本とすること、
- ・ 注意事項等情報を変更した場合は、医薬関係者が速やかに提供を受けることができるよう、文書を提供する方法、電子データを送付する方法などの変更を確認しやすい方法とすること

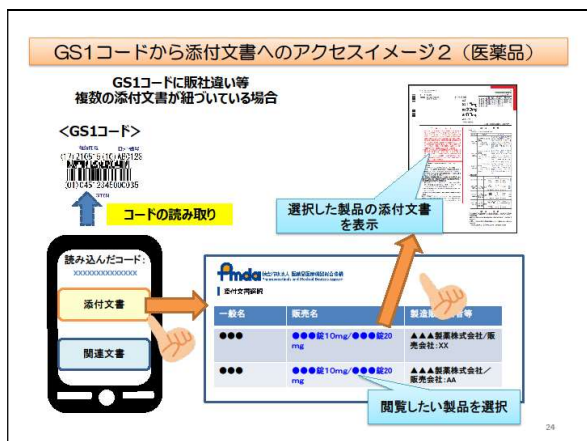
としております。なお、この2つの場合に限らず、医薬関係者が必要とする時点で適切に注意事項等情報を入手できるよう、情報提供を行う体制の整備が重要です。



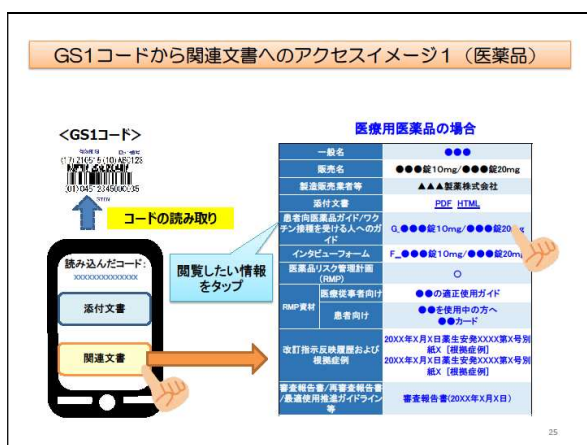
添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を使用するには、アプリをダウンロードする必要があります。アプリはこちらにお示ししているQRコードから無料でダウンロード可能です。ダウンロードできましたら、アプリを起動し、利用規約に同意すると、GS1コードを読み込むことができます。黄色い点があらわれると読み取りが完了し、読み取りデータが表示されます。



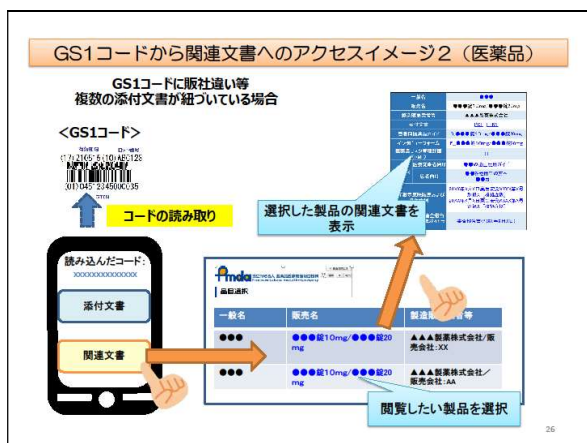
読み取りデータが表示されたのち、閲覧したい文書のボタンをタップすると、該当する文書が表示されます。添付文書に直接アクセスしたい場合は、「添付文書」のボタンをタップします。



1つのGS1コードに販売会社が違うもの等、複数の添付文書が紐付いている場合は、該当の医薬品を選択すると添付文書が表示されます。



インタビューフォームや審査報告書といった関連文書についても同様に、GS1コードを読み込み、「関連文書」のボタンをタップすることでPMDAの掲載ホームページに直接アクセスできます。



関連文書についても複数ある場合は、複数の添付

文書が紐付いている場合と同様に、選択画面が表示されます。

参考

○令和3年2月19日課長通知：医薬品等の注意事項等情報の提供について
<https://www.pmda.go.jp/files/000239067.pdf>

○令和3年7月14日通知：「医薬品等の注意事項等情報の提供について」に関する質疑応答集（Q & A）の一部改正について
<https://www.pmda.go.jp/files/000241791.pdf>

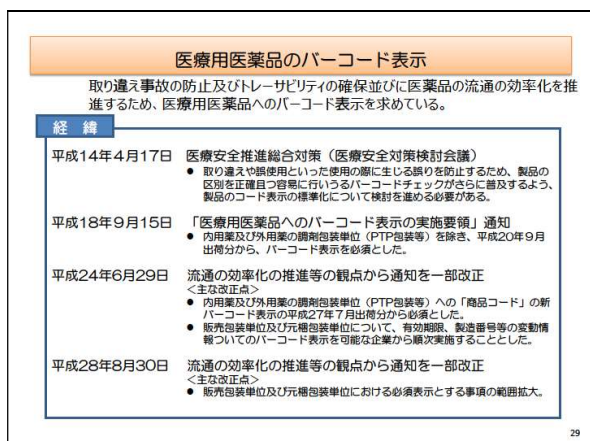
2月19日付け課長通知「医薬品等の注意事項等情報の提供について」、ならびに7月14日付け事務連絡「『医薬品等の注意事項等情報の提供について』に関する質疑応答集（Q & A）の一部改正について」のURLをこちらにお示ししていますので、ご確認いただければと思います。

今日の話

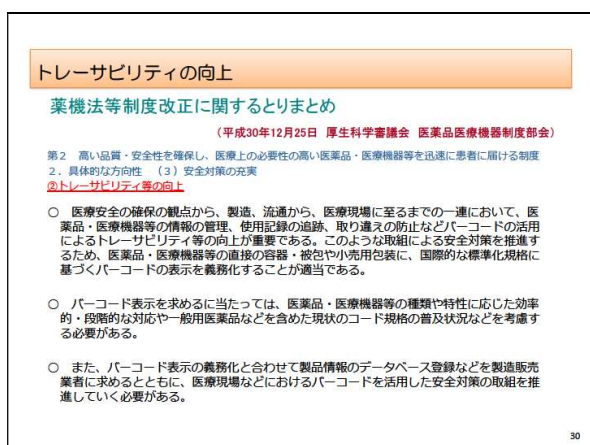
■ 薬機法改正関連 ※括弧内は施行日

- 添付文書の電子化（令和3年8月1日）
- トレーサビリティの向上（令和4年12月1日）
- 総括製造販売責任者の要件の見直し（令和3年8月1日）
- リアルワールドデータ（RWD）の充実（令和2年9月1日）

次に、トレーサビリティの向上についてお話しします。



医療用医薬品については、取り違え防止及びトレーサビリティの確保並びに医薬品の流通の効率化を推進するため、以前より医療用医薬品へのバーコード表示をお願いしていました。



平成30年の制度部会のとりまとめとしてトレーサビリティの向上が提言されており、

- ・ 医療安全の確保の観点から、製造、流通、医療現場に至るまでの一連において、医薬品医療機器等の情報管理、使用記録の追跡、取り違え防止などバーコードの活用によるトレーサビリティ等の向上が重要であり、バーコード表示を義務化すべきであること。
- ・ 義務化に当たっては、医薬品・医療機器等の種類や特性に応じた効率的・段階的な対応や一般医薬品などを含めた現状のコード規格の普及状況などを考慮する必要があること
- ・ バーコード表示の義務化と合わせて製品情報のデータベース登録などを製造販売業者に求めるとともに、医療現場などにおけるバーコードを活用した安全対策の取組を推進していく必

要があること
などが記載されています。



バーコード情報はデータベース上で管理されることから、流通現場で在庫・出荷管理に活用されているほか、医療機関において、取り違え防止や医薬品・医療機器の回収ロット特定などに効果を発揮することが期待されています。



具体的なバーコード表示例をこちらにお示ししています。医薬品のPTPシートや医療機器の中箱のほか、滅菌・再使用される医療機器の本体にもバーコードが表示されています。

トレーサビリティの向上

現状

- バーコード等による医療機器の固有識別の運用体系をUDI (Unique Device Identification) と呼び、2013年に、IMDRF (国際医療機器規制当局フォーラム) でUDIガイダンス文書が合意。
- 米国及び欧州では、法規制により、医療機器のUDIを段階的に実施している。

米国

- 2013年に連邦規則においてUDI規則を公布。2014年から2022年までに、以下を段階的に実施。
 - ・標準コード付与機関 (GS1, HIBCC, JCCBBA) を指定
 - ・包装ラベルへのUDI (バーコード等) の表示
 - ・施設管理等により取り扱われる機器本体へのUDIの直接表示
 - ・FDAの医療機器データベース (GUDID) への登録
- 医療用医薬品も、医薬品サプライチェーン安全法 (DSCSA) により、2023年までに段階的に医薬品の追跡システムを構築する。

欧州

- 2017年に欧州医療機器規則 (MDR) が発効し、UDI規則が法制化された。2027年までに段階的に施行。
- UDI規則の内容は、米国と概ね同じ。
- 現在、2022年5月の稼働を目指し欧州医療機器データベース (EUDAMED) を整備中。

＜米国の医療機器製品ラベル例＞

海外に目を向けると、医療機器のバーコード管理は「UDI」と呼ばれ、欧米で法制度化されているほか、米国では医薬品サプライチェーン安全法に基づくシステム構築が進んでいます。

トレーサビリティの向上

現状

- 本邦では、医療用医薬品について、2006年（平成18年）にバーコード表示の実施要領を通知しており、GS1規格に基づくバーコードの表示の普及・データベース登録を推進している。
- 特に医療用医薬品については、調剤の際に活用できるよう、販売包装単位に加え、PTPシート等の調剤包装単位へのGS1バーコード記載を求めている。

医療用医薬品のバーコード表示割合（令和2年度厚生労働省・情報化進捗状況調査より抜粋）

令和2年9月末時点

データベース登録割合	商品コード		製造番号／記号	
	商品コード	有効期限	製造番号	記号
①調剤包装単位				
内用薬	98.1%	100%	0.6%	0.6%
注射薬	98.5%	100%	1.8%	1.8%
外用薬	94.2%	100%	3.7%	3.7%
②販売包装単位				
内用薬	98.0%	100%	85.1%	85.1%
注射薬	98.5%	100%	88.1%	88.1%
外用薬	94.8%	100%	67.8%	67.8%
③元梱包装単位				
内用薬	—	96.2%	94.7%	94.7%
注射薬	—	97.7%	96.5%	96.5%
外用薬	—	90.6%	86.8%	86.8%

注）生物由来製品・特定生物由来製品は除く。

（調剤通知）
「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要領」の改正について
（平成28年6月30日付厚生労働省医薬局経済課長、医薬・生活衛生局安全対策課長、医薬・生活衛生局監視指導・審薬対策課長通知）

我が国では平成18年から、「バーコード表示の実施要領」通知に基づき、既に医薬品の調剤包装単位、販売包装単位の商品コードは100%表示がなされている状況です。

トレーサビリティの向上 - 法改正後の制度

（医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号の容器への表示等）
第六十八条の二の五。医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者は、厚生労働省令で定める区分に応じ、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の特定に資する情報を円滑に提供するため、**医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号のこれらの容器への表示**その他の厚生労働省令で定める措置を講じなければならない。

※ 施行日：令和4年12月1日

1. 医薬品の場合

販売包装単位	商品コード	有効期限	製造番号又は製造ロット
特定生物由来製品	○	○	○
生物由来製品（特定生物由来製品を除く）	○	○	○
内用薬（特定生物由来製品を除く）	○	○	○
注射薬（特定生物由来製品を除く）	○	○	○
外用薬（特定生物由来製品を除く）	○	○	○

「○」は必ず表示するもの（必須表示）。「○」は表示を企業の自主的な判断に委ねるもの（任意表示）とする。

符号の表示が困難な製品、家庭用医療機器などについては、符号の記載について特例を設ける。（特例の対象は注意事項等情報に係る条項と併せる）

※現在、実施要領通知の対象となっていない、**医療用麻薬製品、臨床試験医薬品、再生医療等製品も対象**

2. 医療機器及び体外診断用医薬品の場合

製造表示	商品コード	有効期限	製造番号又は製造ロット
高度管理医療機器等（特定高度管理医療機器を除く）	○	○	○
特定保健医療材料	○	○	○
上記以外の医療機器	○	○	○
体外診断用医薬品	○	○	○

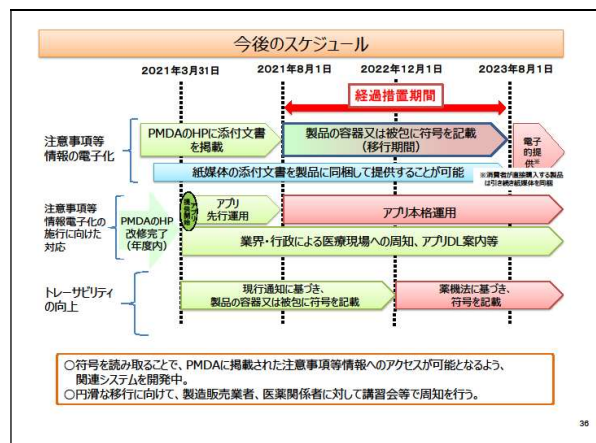
中略表示

製造表示	商品コード	有効期限	製造番号又は製造ロット
高度管理医療機器等（特定高度管理医療機器を除く）	○	○	○
特定保健医療材料	○	○	○
上記以外の医療機器	○	○	○
体外診断用医薬品	○	○	○

こちらが制度部会のとりまとめを踏まえた条文です。「医薬品、医療機器又は再生医療等製品を特定するための符号のこれらの容器への表示その他の厚生労働省令で定める措置を講じなければならない。」とされています。

施行規則に関連する通知やQAを、本年9月13日に発出いたしました。バーコード表示をしなくてもよい例外等については省令で定めることとしております。具体的な内容については、通知等をご確認下さい。

今回の措置により、医療用麻薬製品、臨床試験医薬品、再生医療等製品も対象となりました。輸出用医薬品、要指導医薬品、一般用医薬品、薬局製造販売医薬品、医療の用に供するガス類及び製造専用医薬品については、引き続き、容器等への特定用符号の記載を不要としています。また、容器等の面積が狭く特定用符号の記載が困難な医薬品、及び、緊急承認又は特例承認を受けた医薬品については、特例的な取扱いを認めることとしています。



トレーサビリティの向上を目的とした符号の容器への表示は2022年12月1日に施行となりますのでご留意ください。

参考

○令和4年9月13日 課長通知：医療用医薬品を特定するための符号の容器への表示等について
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000989346.pdf>

○令和4年9月13日事務連絡：医療用医薬品を特定するための符号の容器への表示等に関する質疑応答集（Q & A）について
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000989349.pdf>

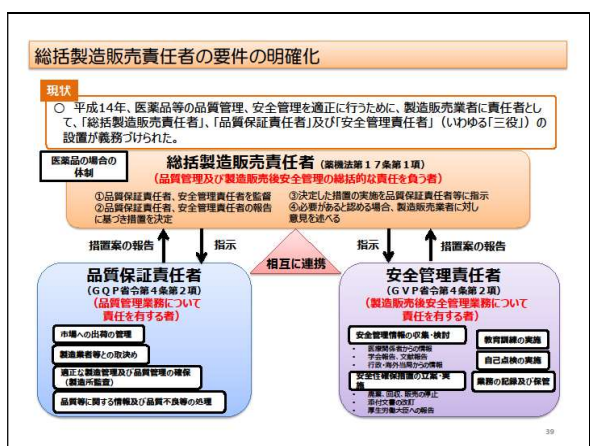
参考に、関連通知等をお示しします。

今日の話

■ 薬機法改正関連 ※括弧内は施行日

- ・添付文書の電子化（令和3年8月1日）
- ・トレーサビリティの向上（令和4年12月1日）
- ・**総括製造販売責任者の要件の見直し（令和3年8月1日）**
- ・リアルワールドデータ（RWD）の充実（令和2年9月1日）

続いて、総括製造販売責任者の要件の見直しについてお話しします。



平成14年、製造販売業者に、品質管理業務についての責任者である「品質保証責任者」、製造販売後安全管理業務についての責任者である「安全管理責任者」、それらを監督し、品質管理及び製造販売後安全管理の総括的な責任を負う「総括製造販売責任者」、いわゆる三役の設置が義務づけられました。

者」、いわゆる三役の設置が義務づけられました。

総括製造販売責任者の要件の明確化

現状

○三役制度により体制が強化されたにもかかわらず、依然として、法令遵守に問題のある事例が散見されており、三役がその機能を十分に果たしていないことが明らかとなった。

○このような状況を踏まえ、平成29年6月、「医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について」（医薬・生活衛生局長通知）を発出し、三役による業務の改善を図った。

（1）副作用報告の報告遅延等

✓報告義務の対象となる副作用を把握していたにもかかわらず、定められた期限内に報告されていなかった。

製造企業に対して、製造販売後安全管理業務に関する社内体制、未報告の副作用情報の有無について自主点検を依頼
 ※平成27年2月24日付け安全対策課長通知（「製造販売後安全管理業務に係る社内体制等に関する自主点検について」（依頼）」）

（2）承認書上の製造工程と異なる製造方法で製造が行われていた。

製造企業に対して、承認書と製造実態の整合性についての点検を依頼
 ※平成28年1月19日付け審査管理課長通知（「医薬品の製造販売承認と製造実態の整合性に関する点検の実施について」）

↓

企業の自主点検等により行政が指導は行っているが、法令遵守の確保のためには、三役制度の運用に関し、問題点の洗い出しや改善方策の検討が必要。

平成29年6月26日、三役留意事項通知を発出
 （※平成30年1月17日、Q&Aを発出）

しかし、

- ・報告義務の対象となる副作用を把握していたにもかかわらず、定められた期限内に報告されなかった
- ・承認書上の製造工程と異なる製造方法で製造されていた

といった、法令遵守に問題のある事例が散見されており、平成29年6月26日に三役留意事項通知を発出し、それに関連して、平成30年1月にはQ & Aも発出したしました。

総括製造販売責任者の要件の明確化

現状

○三役留意事項通知では、三役の業務実施に係る今後のあり方を可能な範囲で具体的に示した。

○通知の主な内容は以下のとおり。

1. 総括製造販売責任者に関する事項

総責の職位等 ⇒ 適切な職務上の位置づけ（品質及び安責と同等以上）
 総責の経営会議等への参加 ⇒ 原則、経営会議等に直接出席（代理出席も可）
 総責の要件 ⇒ 3年の従事経験（第一種製造販売業）、総合的な理解力及び適正な判断力
 三役会議等の開催 ⇒ 三役の連携のための定期的な開催

2. 三役体制に関する事項

三役の役割等の社内の理解 ⇒ 三役の役割や権限の明確化及び社内への周知
 人的資源の確保 ⇒ 将来的な三役（特に総責）の候補となりうる人材の育成

3. 品質管理業務に関する事項

製造業者の職員個人の意図的な不正行為を想定した対応
 ⇒ 定期的な人事異動、内部通報制度の整備等

4. 安全管理業務等に関する事項

安全管理情報の収集の範囲等
 ⇒ ①安全管理情報を収集しうる関係者からの報告、②効果的な教育訓練
 営業所等の点検 ⇒ 安全管理統括部門等の営業所等への直接訪問等

この三役留意事項通知においては、三役の業務実施に係る今後の在り方を可能な範囲で具体的に示しました。例えば、

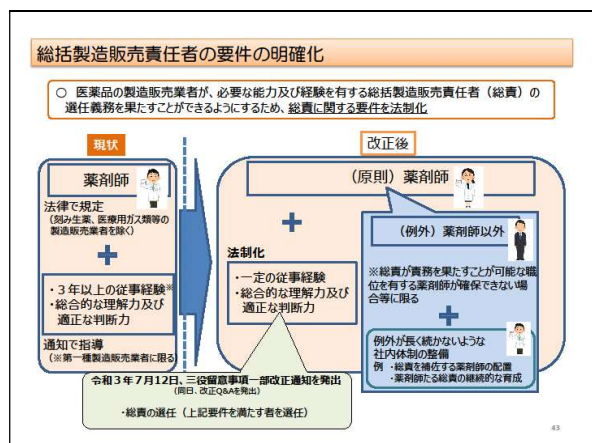
- ・総責を品質及び安責と同等以上の適切な職務上の位置づけとなるよう求めること
- ・医薬品第一種製造販売業においては、総責に3年の従事経験、総合的な理解力及び適正な判断力を求めること

- ・三役の連携を行うため、定期的に三役会議を開催することを求めること
- などが含まれています。

総括製造販売責任者の要件の明確化				
現状 <第一種医薬品製造販売業の場合>				
三役	法律	省令	三役留意事項通知	備考
総括製造販売責任者	薬剤師※ (薬機法第17条)	—	・3年以上の従事経験 ・総合的な理解力及び適正な判断力	変更命令の対象 (薬機法第73条)
品質保証責任者	—	・3年以上の従事経験 (GQP省令第4条第3項) ・適正な遂行能力 (GQP省令第4条第3項)	—	—
安全管理責任者	—	・3年以上の従事経験 (GVP省令第4条第2項) ・適正な遂行能力 (GVP省令第4条第2項)	—	—

※例外として、別命生業等の製造販売業においては、生産の製造等に関する従事経験を有する者等が、総括等の職務を担うことができる。また、薬学又は化学に関する専門知識を有する者等が、薬剤師に代えて総括製造販売責任者となることも出来る。

この表には、現状の、三役の法律・省令等で規定されている要件等をまとめています。医薬品の製造販売業者が選任する総括製造販売責任者には、薬剤師要件が課されているところ、同要件が課されているために、総括製造販売責任者として適切と判断する人材を選任することができない場合などにおいて、総括製造販売責任者としての責務を十分に果たすことができない事態となるおそれがあります。総括製造販売責任者を含め三役が適切に機能していくためには、どのような要件とするのが適切か、制度部会において議論が行われました。



制度部会のとりまとめとして、製造販売業者が、必要な能力及び経験を有する総責の選任義務を果たすことができるようにするため、総責に関する要件を法制化することとされ、改正薬機法に盛り込まれました。なお、改正薬機法では医薬品の製造販売業

者等に法令遵守体制の整備が義務付けられたことを踏まえ、先ほどのスライドでご説明した、三役留意事項通知について、総責の要件を満たす者を選任すること等を追記した一部改正通知を令和3年7月に発出しました。

薬剤師以外の技術者を総括製造販売責任者とする例外の新設

(医薬品等総括製造販売責任者の設置及び遵守事項) 令和3年8月1日施行

第十七条 医薬品、医薬部外品又は化粧品等の製造販売業者は、厚生労働省令で定めるところにより、医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理を行わせるために、医薬品の製造販売業者にあつては薬剤師を、医薬部外品又は化粧品の製造販売業者にあつては厚生労働省令で定める基準に該当する者を、それぞれ置かなければならない。

ただし、医薬品の製造販売業者について、次の各号のいずれかに該当する場合には、厚生労働省令で定めるところにより、薬剤師以外の技術者をもつてこれに代えることができる。

一 その品質管理及び製造販売後安全管理に關し、薬剤師を必要としないものとして厚生労働省令で定める医薬品についてのみその製造販売をする場合

二 薬剤師を置くことが著しく困難であると認められる場合その他の厚生労働省令で定める場合

→予期しない退社等の事由により、総括製造販売責任者として必要な能力及び経験を有する薬剤師がいなくなった場合等

○総責として薬剤師以外の技術者を置く場合の具体的な要件等を施行規則で規定

○その他、総責として薬剤師以外の技術者を置く場合の取扱い等について、以下の通知・QAを発出

「医薬品又は体外診断用医薬品の総括製造販売責任者として薬剤師以外の技術者を置く場合の取扱い等について」(令和3年2月24日付厚生労働省の24第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知)

「医薬品又は体外診断用医薬品の総括製造販売責任者として薬剤師以外の技術者を置く場合の取扱いに関する質疑応答集(Q&A)」について(令和3年2月24日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡)

総括製造販売責任者の要件は本年8月1日より施行されています。

薬剤師を置くことが著しく困難であると認められる場合には、総責として薬剤師以外の技術者を置くことができるという例外を新設しています。

この例外を適用する場合の具体的な要件等については本年1月29日に公布された厚生労働省令で規定したほか、同年2月24日に通知・QAを発出し、その取扱い等についてお示ししております。

薬剤師以外の技術者を総括製造販売責任者とする例外の新設

施行規則

(医薬品等総括製造販売責任者の基準)

第八十五条 医薬品の製造販売業者は、法第十七条第一項の規定により、医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理を行わせるために、薬剤師(同項ただし書き各号のいずれかに該当する場合であつて、薬剤師以外の技術者をもつて薬剤師に代えることについては、薬剤師以外の技術者)であつて、次の各号に掲げる条件を満たす者を置くなければならない。

一 医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理に関する業務を適正かつ円滑に遂行する能力を有する者であること。

二 法第十二条に規定する第一種医薬品製造販売業許可を受けた者が医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理を行わせる場合にあつては、医薬品の品質管理又は製造販売後安全管理に関する業務その他これに類する業務に三年以上従事した者であること。

(薬剤師以外の技術者を任用するに当たっての留意事項)

第八十六条 医薬品の製造販売業者は、法第十八条第一項ただし書きの規定により、次の各号に掲げる場合の区分に応じ、医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理について、薬剤師に代え、それぞれ当該各号に掲げる技術者をもつて行わせることができる。

一 (一) 総責

二 (二) 二 号に掲げる場合以外の場合であつて、薬剤師を置くことが著しく困難であると認められるとき イ又はロのいずれかに該当する者

イ 大学等で、薬学又は化学に関する専門の課程を修了した者

ロ 厚生労働大臣がイに掲げる者と同等以上の知識経験を有すると認められる者

2 前項第三号に掲げる場合に、医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理について、薬剤師に代え、同号に掲げる技術者をもつて行わせることができる期間は、医薬品等総括製造販売責任者として技術者を置いた日から起算して五年とする。

(医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売業者の遵守事項)

第九十二条 法第十八条第一項の医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造販売業者が遵守すべき事項は、次のとおりとする。

一 (一) 三 (三)

四 医薬品の製造販売業者 (法第十八条第一項ただし書き第一号に規定する医薬品についてのみその製造販売をする製造販売業者を除く。)であつて、その医薬品等総括製造販売責任者として薬剤師以外の技術者を置く場合には、次のイ及びロに掲げる事項を遵守すること。

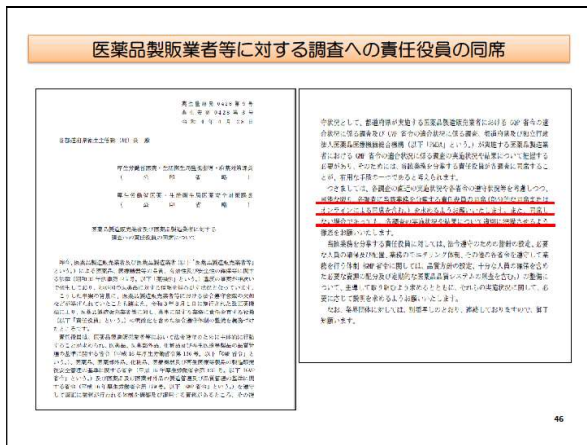
イ 医薬品等総括製造販売責任者(兼任薬剤師)を置くこと。

ロ 医薬品等総括製造販売責任者として法第十七条第二項に規定する能力及び経験を有する薬剤師を置くために必要な措置(五、六 (五))

こちらに、1月29日に公布された厚生労働省令による改正後の施行規則を抜粋しております。

なお、施行規則第85条第2号の従事経験については、施行日である本年8月1日時点で現に総責として業務を行っている者には、施行後3年間は適用し

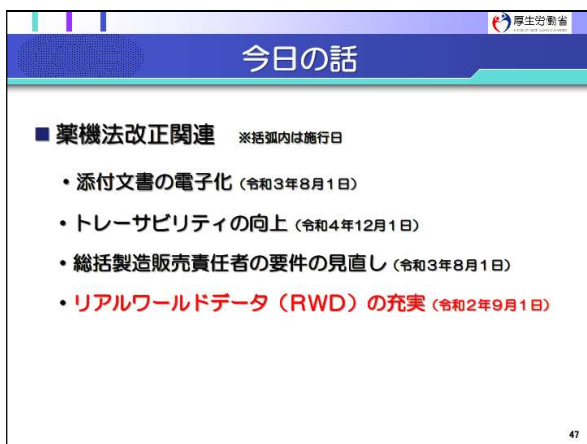
ない旨の経過措置を設けておりますのでご留意ください。



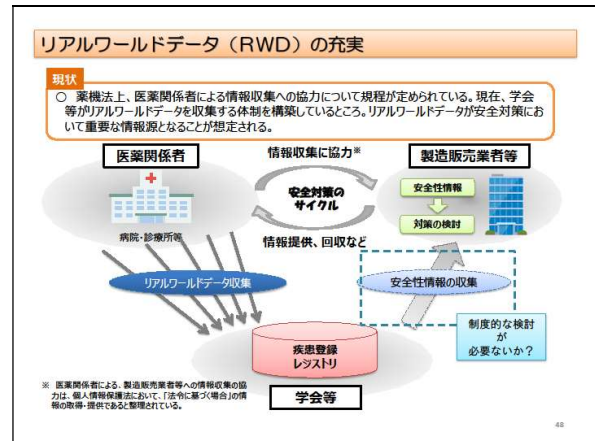
令和3年8月1日に施行された改正薬機法では、医薬品製造販売業者等に対し、薬事に関する業務に責任を有する役員、責任役員の明確化を含めた法律遵守体制の整備が義務づけられました。

責任役員には、GQP、GVP省令等を遵守して適切に業務が行われる体制を構築及び運用する責務があり、その遵守状況として、都道府県等が実施する調査に同席することが有用な手段のひとつであると考えています。

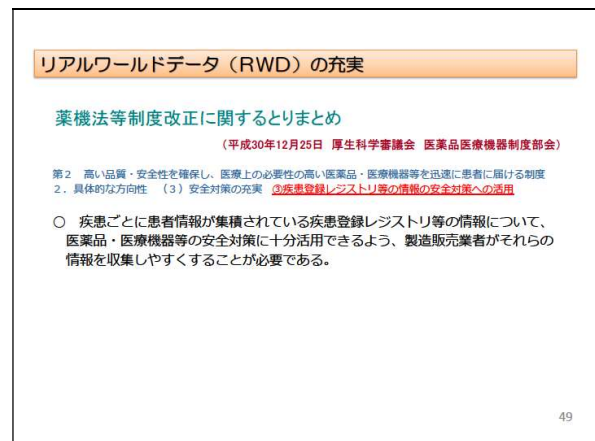
令和4年4月28日付けで、都道府県宛てに、各調査に当該業務を分掌する責任役員の同席を求めるよう通知を発出しておりますので、ご協力をお願いします。



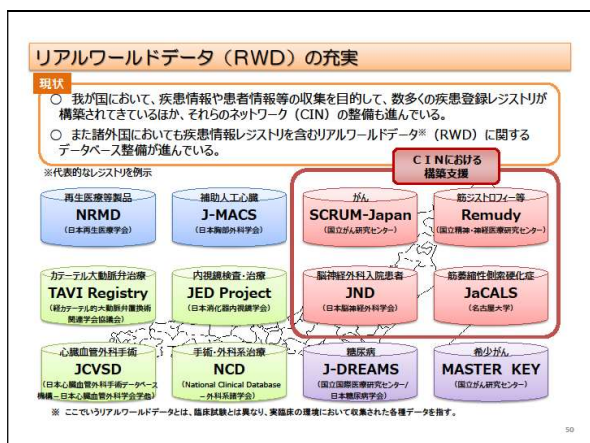
次に、リアルワールドデータの充実についてです。



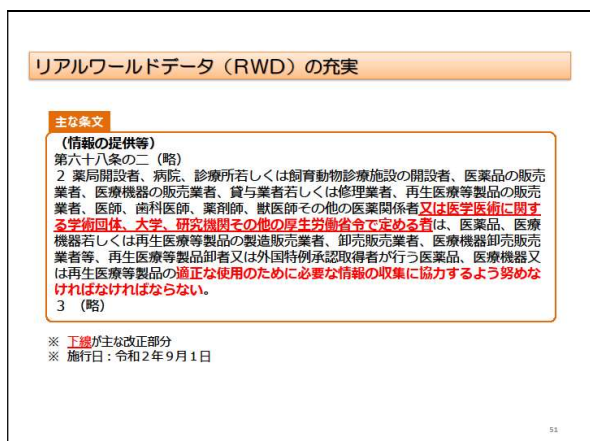
リアルワールドデータとは臨床試験のような厳格に計画・管理された環境下で収集されたデータではなく、実臨床で収集されるレセプトデータや電子カルテに含まれる診療記録等のことを指します。この図にあるレジストリとは、統一的なフォーマットで登録されたデータであり、患者の疾患ごと、あるいは曝露毎に定義された集団における特定のアウトカムを評価することを目的として収集されるものです。これらの情報を収集し、分析することに新たな安全対策の検討が可能と考えられます。



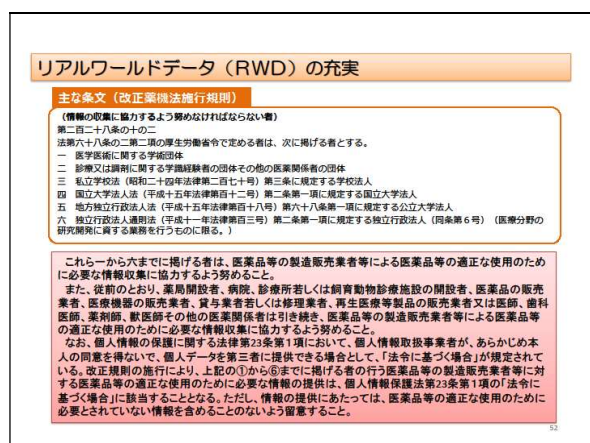
制度部会のとりまとめでは、疾患登録レジストリ等の情報について、製造販売業者がそれらの情報を収集しやすくなることが必要である。と提唱されています。



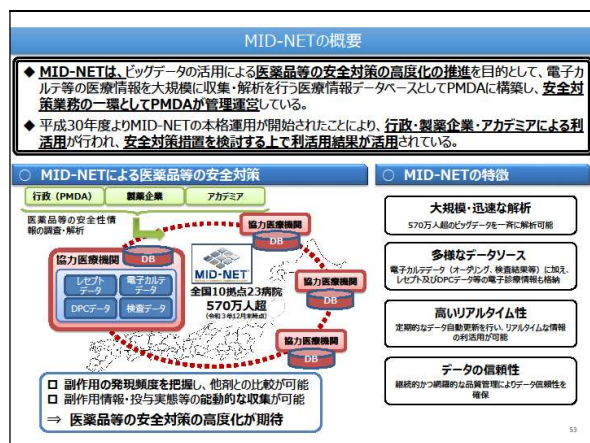
我が国において数多くの疾患登録レジストリが構築されてきているほか、患者レジストリの効率的な臨床開発を支援するため臨床・イノベーション・ネットワーク（CIN）による整備が進んでいます。



これまでの薬機法では、病院・診療所・薬局などの医薬関係者には、製造販売業者が行う情報収集に協力することが定められていましたが、法改正により、これに学会等を追加し、令和2年9月1日より施行されています。



こちらが改正条文ですが、製造販売業者が行う情報収集に協力するよう努めなければならない者として、具体的にこのように規定しています。



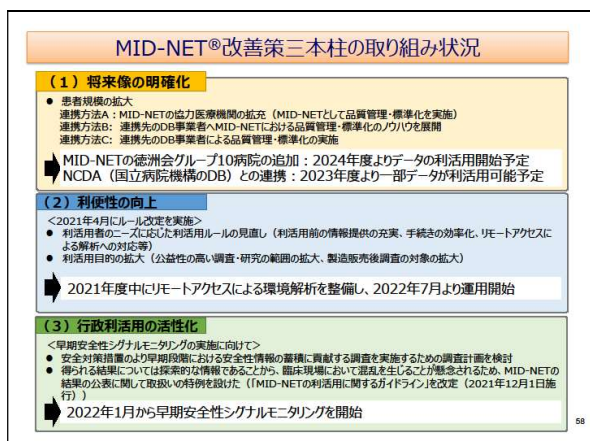
ここで、医療情報データベース「MID-NET」についてご紹介いたします。

医療情報データベース「MID-NET」は、医薬品等の安全対策の高度化の推進を目的に、全国10拠点23病院の電子カルテ情報を収集するもので、平成30年度からPMDAにおいて本格的な運用が開始されています。

MID-NETの特徴としては、

- ・大規模かつ迅速な解析が可能であること
- ・データソースが複数あること
- ・定期的なデータ自動更新により、リアルタイムな情報の利活用が可能なこと
- ・データの信頼性が高いこと

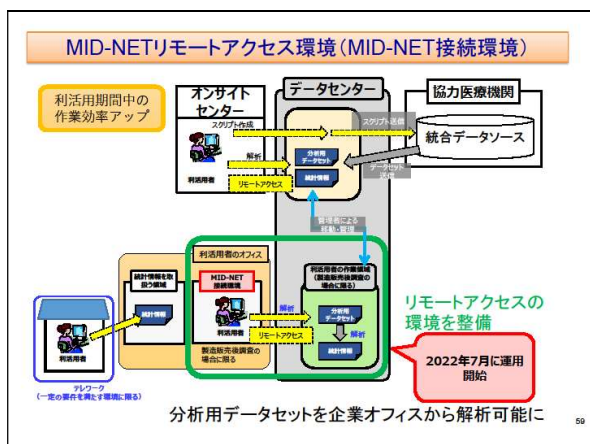
が挙げられます。



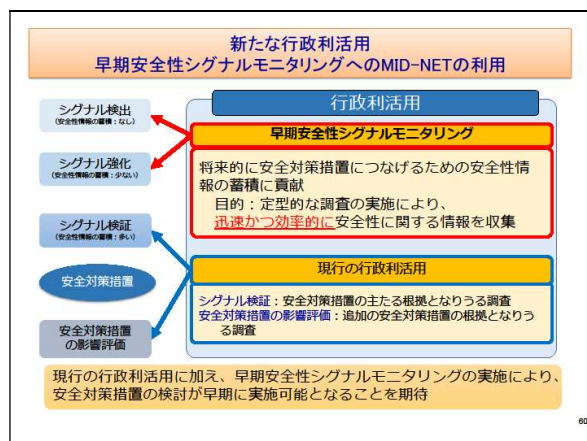
まず「将来像の明確化」ですが、患者規模の拡大を進めています。具体的には、NCD Aとの連携を2023年度より、徳洲会グループの10病院追加は2024年度より開始する予定です。

次に「利便性の向上」ですが去年の4月にルールを改定して、オフアンなど一部の医薬品の開発にも使えるようにしました。また、より使いやすいよう企業オフィスからのリモートアクセスによる解析環境の整備し、今年7月から運用を開始しました。

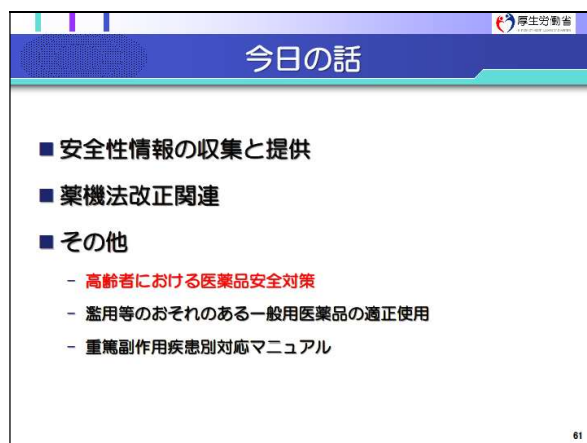
また、「行政利活用の活性化」ということで、早期安全性シグナルモニタリングも開始しています。



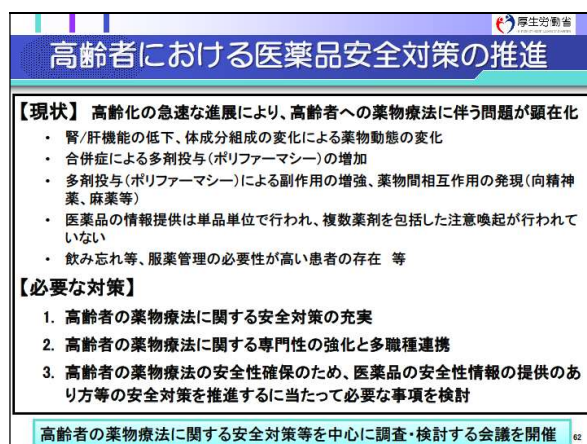
リモートアクセス環境についてですが、これまでPMDAに設置されたオンサイトセンターに来訪いただく必要がありましたが、補正予算を確保し、リモートアクセス環境を構築することで、企業オフィスからリモートでデータ解析することが可能となりました。



行政利活用では、シグナル検証や安全対策措置の影響評価などの現行の利活用に比べ、シグナル検出やシグナル強化を目的に定型的な調査を実施し、迅速かつ効率的に情報を収集する早期安全性シグナルモニタリングを実施することで、安全対策措置の検討が早期に実施可能となることを期待しています。

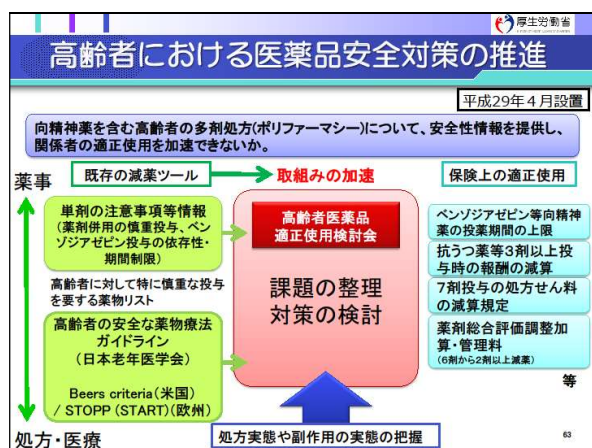


ここからは、その他の安全対策の話題についてご紹介いたします。初めに、高齢者における医薬品安全対策の推進についてお話しします。



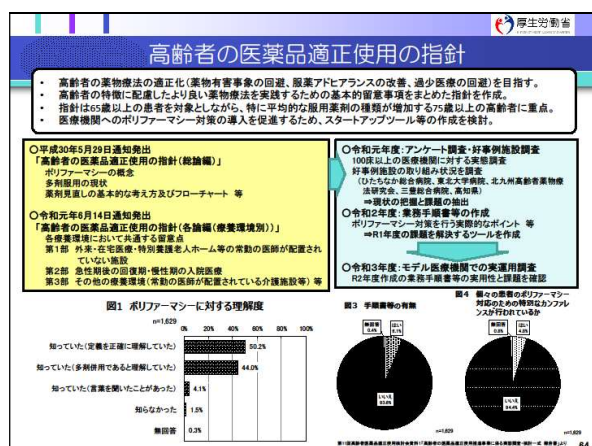
高齢化の進展に伴い、加齢による生理的な変化や、複数の併存疾患を治療するための医薬品の多剤投与等によって、高齢者への薬物療法に伴う問題が生じやすいという現状があります。

そこで、高齢者の薬物療法に関する安全対策等を調査・検討する検討会を平成29年4月に立ち上げました。



これまで、各医薬品の添付文書において高齢者への投与に関する注意を記載していました。また、保険でも、向精神薬の投薬期間の上限を規定したり、7剤投与の処方せん料の減算規定を設定しています。さらに、学会などからも高齢者の薬物療法に係るガイドラインが発表されています。

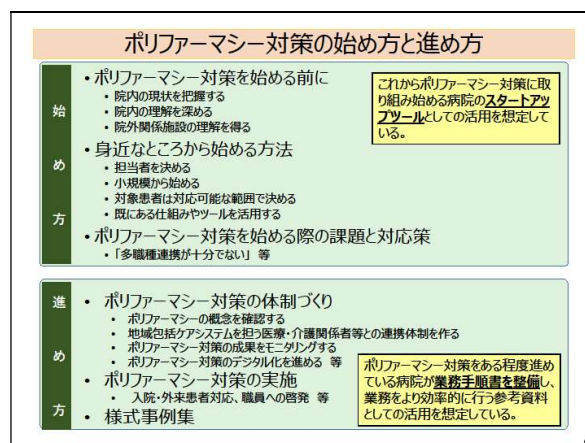
「高齢者医薬品適正使用検討会」では、これらの既存の取り組みも参考にしつつ、高齢者の薬物療法における課題の整理と対策の検討を行い、指針の作成等を通して、高齢者における医薬品の適正使用を加速することを目指しています。



検討会では、高齢者に対する医薬品の処方状況、

高齢者の生理機能の変化とそれに伴う薬物動態の変化、ポリファーマシーに対する各医療現場での取り組みについて構成員等から情報提供をしていただくとともに、高齢者薬物療法における検討課題についてご議論いただき、「高齢者の医薬品適正使用の指針」(総論編・各論編)を取りまとめ、各医療機関でご活用いただけるよう、都道府県宛に通知を発出いたしました。

さらに、ポリファーマシーに対する取組状況に関する調査、地域でのポリファーマシー対策に関する好事例集の作成等を行ったところ、アンケート調査の結果からは、ポリファーマシー対策が十分に実施できているとは評価できない、また、好事例施設のような先進的な取り組みもあるが、そのまま自施設へ展開することは難しい面もある、といった課題が明らかとなりました。これを踏まえ、医療機関で活用できる業務手順書といったツールが必要ではないかと考え、「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」を取りまとめました。



「ポリファーマシー対策の始め方と進め方」のうち、「始め方」は、これからポリファーマシー対策に取り組み始める病院のスタートアップツールとしての活用を想定しています。一方、「進め方」は、ポリファーマシー対策をある程度進めている病院が業務手順書を整備し、業務をより効率的に行う参考資料としての活用を想定しています。

(参考)

- 平成30年5月29日通知
「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingyo/0000208848.html>
診療や処方の際の参考情報を提供することを意図して作成し、処方時に注意を要する薬剤を列挙（一覧表）。薬物有害事象の回避など高齢者の薬物療法の適正化を目指し、高齢者の特徴に配慮したより良い薬物療法を実践するための基本的留意事項をまとめたガイダンス。
- 令和元年6月14日通知
「高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別））」
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_05217.html
患者の病態、生活、環境の移行に伴い関係者にとって留意すべき点に変化することを念頭に、患者の療養環境ごとの留意事項をまとめたガイダンス。
- 令和元年度：ポリファーマシー対策に関する実態調査・好事例施設調査
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_10905.html
100床以上の医療機関に対する実態調査
好事例施設の取り組み状況を調査 ⇒ 現状の把握と課題の抽出
- 令和2年3月31日
「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17788.html
ポリファーマシー対策を始める病院が取組初期に直面する課題を解決するためのスタートアップツール、ポリファーマシー対策をある程度進めている病院が業務手順書を整備し、業務をより効率的に行うための参考資料。

詳細については、こちらのURLに掲載しています。

今後も引き続き、高齢者における医薬品安全対策の普及・啓発活動を行っていく予定です。

今日の話

- 安全性情報の収集と提供
- 薬機法改正関連
- その他
 - 高齢者における医薬品安全対策
 - 濫用等のおそれのある一般用医薬品の適正使用
 - 重篤副作用疾患別対応マニュアル

次に、濫用等のおそれのある一般用医薬品の適正使用についてお話しします。

濫用等のおそれのある一般用医薬品の適正使用

濫用等のおそれのある医薬品（平成26年厚生労働省告示第252号）

以下に掲げるもの、その水和物及びそれらの塩類を有効成分として含有する製剤

1. エフェドリン
2. コデイン（鎮咳去痰薬に限る）
3. ジェトコデイン（鎮咳去痰薬に限る）
4. プロムクロリル尿素
5. ナイロエフェドリン
6. メチルエフェドリン（鎮咳去痰薬のうち内服剤に限る）

販売時の注意点

(1) 当該薬局・店舗等において医薬品の販売・授与に従事する薬剤師又は登録販売者に、次のアからエまでに掲げる事項を確認させること。

ア 当該医薬品を購入し、又は譲り受けようとする者が若年者である場合は、当該者の氏名及び年齢

イ 当該医薬品を購入し、又は譲り受けようとする者及び当該医薬品を使用しようとする者の他の薬局開設者、店舗販売業者又は配属販売業者からの当該医薬品及び当該医薬品以外の濫用等のおそれのある医薬品の購入又は譲り受けの状況

ウ 当該医薬品を購入し、又は譲り受けようとする者が、適正な使用のために必要と認められる数量を超えて当該医薬品を購入し、又は譲り受けようとする場合は、その理由

エ その他当該医薬品の適正な使用を目的とする購入・譲り受けであることを確認するために必要な事項

(2) 当該薬局・店舗等において医薬品の販売・授与に従事する薬剤師又は登録販売者に、(1)により確認した事項を勘案し、適正な使用のために必要と認められる数量に限り、販売・授与させること。

一般用医薬品に使用される以下の6成分は、「濫用等のおそれのある医薬品」として厚生労働大臣に

指定されています。一部の成分については「鎮咳去痰薬に限る」などの限定がされております。これらの成分を含む一般用医薬品の販売にあたっては、他店舗での購入状況、多数購入希望する場合はその理由などを確認することとし、販売時の数量等の制限が求められています。

濫用等のおそれのある一般用医薬品の適正使用

「濫用等のおそれのある医薬品」の適正販売に向けた販売者向けのガイドラインと関係団体等に向けた提言（抜粋）

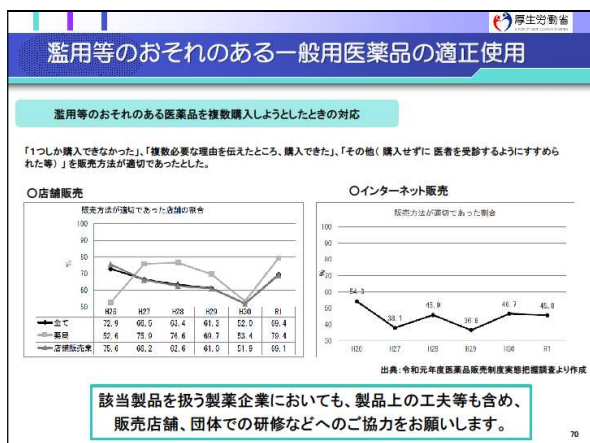
- ・製薬企業においては、「濫用等のおそれのある医薬品」の適正販売・適正使用に向けて、製品上の工夫等も含め、引き続き、実効性のある追加対策等について、協議・連携して検討することが必要と考える。
- ・登録販売者継続研修において「濫用のおそれのある医薬品」についての規制及び販売方法を組み込んでいただく。
- ・行政においては、「濫用等のおそれのある医薬品」の規制の在り方について、関係業界と議論してもよいのではないか。

出典：「濫用等のおそれのある医薬品」の適正販売に向けた販売者向けのガイドラインと関係団体等に向けた提言（抜粋）について（情報提供）（令和2年9月11日付け厚生労働省医薬・生活衛生局総務課・医薬安全対策課事務連絡）

このような中、近年、一般用医薬品の使用による依存が疑われる事例が一定数存在することが報告されてきておりましたので、濫用等の恐れのある医薬品の販売の取り扱いに関する実態把握調査を実施し、これを受けて、「濫用等の恐れのある医薬品」の適正販売に向けた販売者向けのガイドラインと関係団体等に向けた提言が取りまとめられたため、令和2年9月11日に厚生労働省医薬・生活衛生局総務課と安対課の連名通知により、情報提供を行っております。

その中で、製薬企業と行政に対しては、

- ・製薬企業においては、「濫用等のおそれのある医薬品」の適正販売・適正使用に向けて、製品上の工夫等も含め、引き続き、実効性のある追加対策等について、協議・連携して検討することが必要と考える。
 - ・登録販売者継続研修において「濫用のおそれのある医薬品」についての規制及び販売方法を組み込んでいただく。
 - ・行政においては、「濫用等のおそれのある医薬品」の規制の在り方について、関係業界と議論してもよいのではないか
- との提言がありました。



令和元年度実施された医薬品販売制度実態把握調査の結果をご紹介します。

医薬・生活衛生局が実施している調査で、調査員が覆面で薬局等に赴き、販売実態を調査するものになります。

その中で、濫用等の恐れのある医薬品を複数購入しようとしたときの対応に関する調査結果をご紹介します。

1つしか購入できなかったなど適切な対応が可能だった割合については、薬局においてはほぼ80%を達成していますが、インターネット販売では46%程度となっています。

該当の製品を扱う製薬企業の皆様におかれましては、濫用等の恐れのある医薬品の適正案配・適正使用に向けて、製品上の工夫等も含め、販売店舗、団体での研修などへのご協力をお願いいたします。



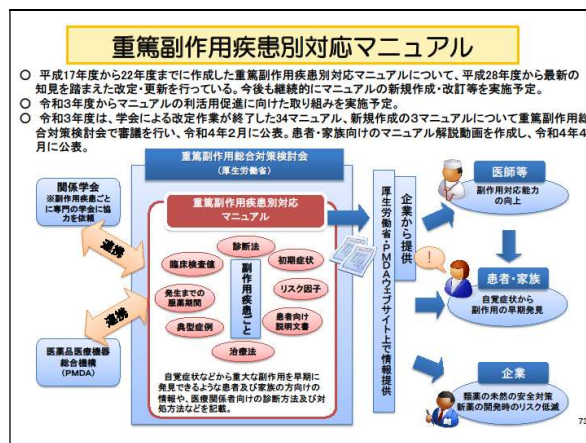
一般用医薬品（市販薬）の使い方については、政府インターネットテレビで動画を公開しており、その中で「市販薬で誤った使用法は薬物乱用になり健康被害が発生するおそれがある」と、市販薬の濫

用に関する注意喚起を実施しています。

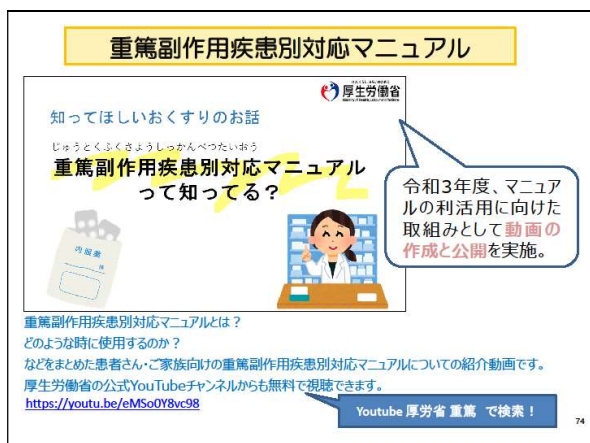
今日の話

- 安全性情報の収集と提供
- 薬機法改正関連
- その他
 - 高齢者における医薬品安全対策
 - 濫用等のおそれのある一般用医薬品の適正使用
 - 重篤副作用疾患別対応マニュアル

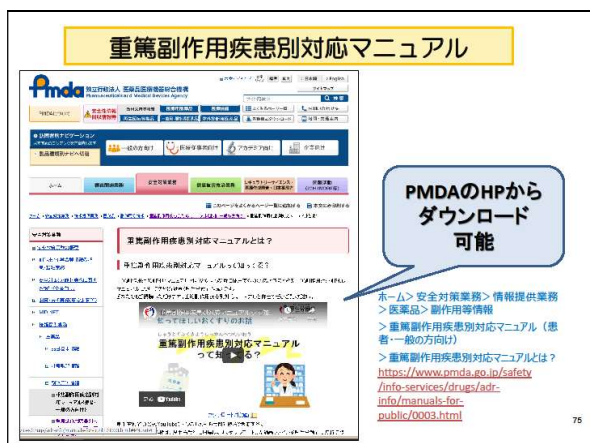
最後に、重篤副作用疾患別対応マニュアルについてお話しします。



重篤副作用疾患別対応マニュアルについて、平成28年度から改定・更新を行っているところですが、令和3年度は学会による改訂作業が終了した34マニュアル、新規作成の3マニュアルについて重篤副作用総合対策検討会で審議を行い、令和4年2月に公表しました。



令和3年度には、患者・家族向けのマニュアル解説動画を作成し、令和4年4月に公表しました。厚生労働省の公式Youtubeチャンネルからも無料で視聴できます。



PMDAのホームページからダウンロードすることも可能です。



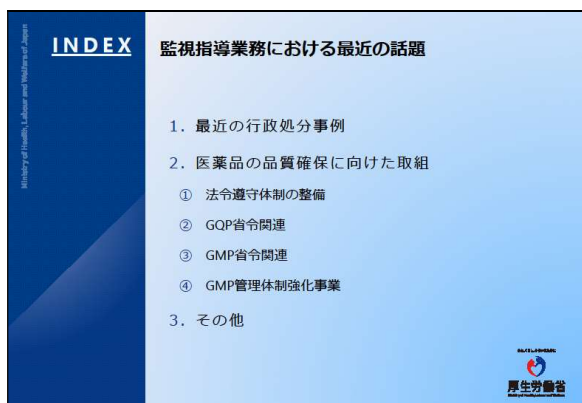
ご説明は以上となります。
ご清聴ありがとうございました。

4. 監視指導業務について

監視指導・麻薬対策課



監視指導業務について、ご要望に沿ってお話ししたいと存じます。どうぞよろしくお願いいたします。



本日お話する内容ですが、こちらにお示ししており、監視指導業務における最近の話題についてご紹介致します。

皆様ご存じのとおり、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、現在もなお進行形で発生しているところです。

そういうわけでありまして、大きな流れと致しまして、まずは最近の行政処分事案についてご紹介致します。2つ目の話題がメインボディになりますが、そういった問題事案への対策として、今後どのように品質確保体制を構築するのか、また再発防止に向けた業界、行政の課題などについてお話ししたいと存じます。

行政処分事例一覧（令和3年～）	
企業名	処分日
小林化工株式会社（福井県）	令和3年2月9日（業務停止、業務改善）
日医工株式会社（富山県）	令和3年3月5日（業務停止）
岡見化学工業株式会社（京都府）	令和3年3月27日（業務停止、業務改善）
久光製薬株式会社（佐賀県）	令和3年8月12日（業務停止）
北日本製薬株式会社（富山県）	令和3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）	令和3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）	令和3年11月12日（業務停止、業務改善）
日新製薬株式会社（滋賀県）	令和3年12月24日（業務停止、業務改善）
富士製薬工業株式会社（富山県）	令和4年1月19日（業務改善）
共和薬品工業株式会社（兵庫県、鳥取県、大阪府）	令和4年3月28日（業務停止、業務改善）
中新薬業株式会社（富山県）	令和4年3月30日（業務停止、業務改善）
辰巳化学株式会社（石川県）	令和4年9月2日（業務改善）

早速ですが、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。

20か月程度のに間に12件、業務改善命令又は業務停止命令が出されているところでございます。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、ここにお示しした事案の中には、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、自律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はあるかもしれませんが、今後こういった不利益処分事案がまだ続くのか、もしくは減っていくのかはわかりませんが、今が正念場といいますか、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、直近の3事例を取り上げてご紹介いたします。

共和薬品工業（株）に対する行政処分

事案概要

- 令和3年2月の小林化工（株）に対する行政処分を受け、共和薬品工業（株）が自主点検を実施した結果、同年8月に、医薬品製造所における複数の品目の製造工程について不備が判明。
- その後の所管府県が立入検査において、承認書と異なる方法による製造（承認外の添加剤の使用、承認外の再造粒工程の実施等）及び製造記録の偽造、それを認識しつつ必要な薬事手続きを怠った実態を確認。（薬機法第14条第15条、第56条第3号等違反）
- ※不備があった品目の有効性及び安全性への影響は軽微であり、健康被害は報告されていない。

行政処分

- 事案の悪質性、有責性を踏まえ、令和4年3月28日にそれぞれの所管府県より以下の行政処分を実施。
 - ① 第一種医薬品製造販売業（本社、大阪府）：10日間の業務停止命令及び業務改善命令
 - ② 医薬品製造業（三田工場、兵庫県）：33日間の業務停止命令及び業務改善命令
 - ③ 医薬品製造業（鳥取工場、鳥取県）：業務改善命令

1例目は共和薬品工業に対する処分事案です。

中新薬業（株）に対する行政処分

事案概要

- 令和3年10月に富山県が無通告立入検査を実施。
- 立入検査の結果、承認書の規定と異なる分量の添加剤、又は承認書に記載のない添加剤を用いて製品を製造し、また、各記録には添加剤を承認書と併用して製造した箇の虚偽の記録を確認。
- 同年11月、承認書偽造が認められた23品目について、クラスⅡ回収を実施。

行政処分

- 令和4年3月30日に、富山県が中新薬業に対して以下の行政処分を実施。
 - ① 第二種医薬品製造販売業：業務停止命令（35日）及び業務改善命令
 - ② 医薬品製造業：業務停止命令（36日）及び業務改善命令

2例目は中新薬業に対する処分事案です。

辰巳化学（株）に対する行政処分

事案概要

- 令和4年1月、辰巳化学から石川県に対して、同社が受託製造する品目について、承認書と異なる試験方法の実施や当該試験記録の偽造が確認されたことを報告。
- 同月、石川県が立入検査を実施し、不備の事実を確認（その後もあわせて立入検査を計4回実施）。
- 令和4年6月、石川県が辰巳化学に対して、報告命令を実施。同月、報告書を受領。
 - ◆ 1月に確認された違反に加え、更に複数の品目についての製造方法、試験方法に関する承認書との偽造も確認。
- 主な違反内容
 - 承認書と異なる方法で試験、製造
 - 虚偽の試験記録の作成

行政処分

- 令和4年9月2日に、石川県が辰巳化学に対して以下の処分を実施。
 - ① 第一種及び第二種医薬品製造販売業：業務改善命令
 - ② 医薬品製造業：業務改善命令

3例目は辰巳化学に対する処分事案です。

以上3例について、品質への影響度や原因の重篤度は事例によって異なりますが、それがどうであれ虚偽の記録を作成して「欺く」といった行為は看過できない問題かと思えます。メーカーにとって、技術的な課題はあって当然のことと思えます。ただそういった技術的問題に真摯に向きあわず、法令不遵守で乗り越えようとする問題、さらには法令不遵守を隠蔽する問題、を塗り重ねてしまっているのが最近

の事例に共通する部分かと思えます。

長年にわたり膨れ上がった問題の処理は容易ではないことと察します。問題を今以上膨れ上がらせないために必要なのは、「リーダーの果敢、英断」に尽きるのではないかと思います。

INDEX 監視指導業務における最近の話題

1. 最近の行政処分事例

2. 医薬品の品質確保に向けた取組

- ① 法令遵守体制の整備
- ② GQP省令関連
- ③ GMP省令関連
- ④ GMP管理体制強化事業

3. その他

次にここからが本題とも言えますが、医薬品の品質確保に向けた取組について、お話ししたいと存じます。ご要望を踏まえまして、ごらんのような4つのコンテンツと致しました。

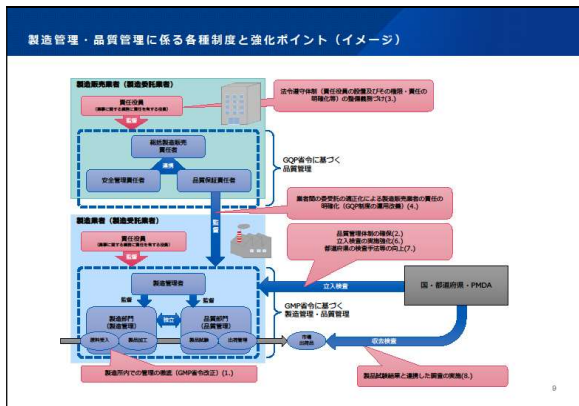
医薬品の品質確保に関する取組について

昨今の行政処分事案に対し、下表のとおり、業界及び行政の双方の視点で、再発防止に向けて取り組んでいる。
(赤字と太字に紹介する話題)

対応方針	具体的対応・進捗状況
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底（製造の形態への対応） - 令和3年2月9日通知により、品質管理の徹底を指導（令和3年4月施行） - GMPの徹底推進に係る業界自主的イニシアチブの周知（令和4年3月29日） - GMPの徹底推進に係るPMDAウェブサイトでの公開（令和4年4月～） - GMPの徹底推進に係るQ&A（GMP事例集）の掲載（令和4年4月28日）
(2) 製造販売業関係	2. 製造業者における品質管理に係る人員体制の確保 - 製造所への立入検査時に、製造現場に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼（令和3年7月2日） - 品質確保に係る品質管理体制の考え方を周知（令和4年1月31日）
(3) 行政関係	3. 製造業者及び製造販売業者における品質に対する企業経営層の責任の明確化 - 改正薬機法により、法外遵守体制（責任役員制度及びその機能・責任の明確化等）の整備義務を課す（令和3年8月施行） - 責任役員に対し、GMP徹底推進への取組に係る法令遵守状況の把握を指導（令和4年4月28日）
	4. 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底 製造所の改善等の適正化による製造販売業者の責任の明確化（GQP制度の徹底等）について、通知により指導（令和4年4月28日）
	5. 製造業者等に関する情報の公開 製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開
	6. 都道府県による立入検査の実施強化 - 令和3年2月9日通知により製造立入検査の回数増強を依頼 - 令和3年7月2日に製造販売業品質確保の一環として製造立入検査を実施
	7. 都道府県の検査手法等の向上 - 製造立入検査ガイドラインの作成・周知（令和3年12月7日） - 各都道府県や検査機関、PMDAとの合同立入検査等の実証実験を実施（令和4年4月よりPMDAに「GMP徹底推進」を依頼）
	8. 行政による製造販売業試験結果と連携した調査の実施 「製造販売業品質確保対策事業」等による製造販売業試験結果を踏まえた立入検査を実施（令和2年度事業について実施済）
	9. 行政処分基準の厳格化 行政処分基準の改正及び全国統一化（令和3年6月施行）

各論に入る前に、これまでに取り組んできた活動の全体像をお示ししたいと思います。こちらの表は、昨今の行政処分事案に対し、業界及び行政の双方の合意の下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、製造業関係、製造販売業関係、そして行政関係としてまとめてございます。

この中で本日ご紹介する話題を赤字でお示しております。ご要望があった事項や昨年度から進捗のあったものなどを取り上げております。



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。

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、日薬連をはじめとする業界の皆様と共に、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、対応して参りたいと存じます。



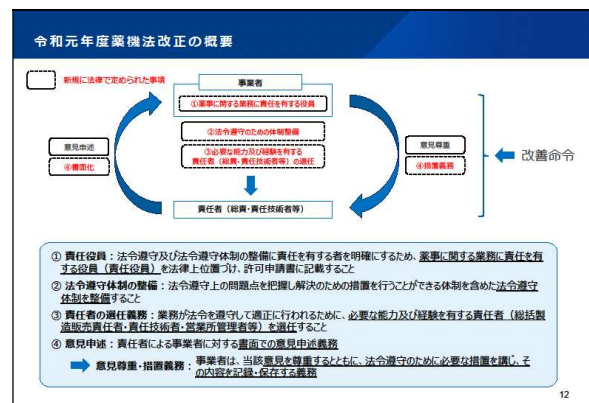
では1つ目として、法令遵守体制の整備について、こちらは新しい話題ではないのですが、ご要望に基づき改めて紹介したいと存じます。

～原理原則に立ち返る～

薬機法 第一条（目的）

この法律は、**医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに**、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、**保健衛生の向上を図ることを目的とする。**

まずは薬機法の目的規定まで遡りたいと思います。薬機法第一条は、関連するすべての人が、忘れてはならない大事な規定です。薬機法に限らず、法律の目的規定は、形式的な規定と見られがちですが、法令の解釈や運用の原理原則という意味で、極めて重要です。法律の各条項並びに政省令、関連通知等は、この目的規定の範囲の中で作られ、存在している、という意識が大切かと存じます。



こちらは令和元年度の薬機法改正によって、新たに義務付けられた法令遵守体制の整備についてです。新たに規定された事項は主に4点です。

まず一点目は、業者における法令遵守にかかる責任の所在を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員、いわゆる責任役員の位置づけです。

二点目が、法令遵守上の問題点を把握し、解決のための措置を講ずるための体制整備

三点目が、総括製造販売責任者や製造管理者といった各責任者について、必要な能力及び経験を有する者を選任すること

そして四点目が、総括製造販売責任者等の各責任者から業者に対して書面で意見申述を行い、措置を講じる必要がある場合の義務です。

責任役員の明確化

責任役員に関する改正の趣旨

法令遵守に向けた課題（責任所在の不明確さ）の解消に向けた改正
 責任役員の明確化により、責任役員に法令遵守のために主体的に行うべき責務、法令遵守体制の構築及び運用を行う責務があることを自覚してもらう

責任役員の範囲

代表役員

+

業務に関する法令を遵守して行わなければならない業務を所掌する役員

役員の所掌範囲に、「商標法」許可に係る業務が含まれているか否か（従前の「業務を行う役員」の基準）ではなく、「業務に関する法令を遵守して行わなければならない業務」が含まれるか否かにより、その該当性を判断

<役員の範囲>

株式会社	取締役
株式会社（指名委員会等設置会社）	執行役
持分会社	社員
その他の法人	上記に準ずる者

※いわゆる執行役員は責任役員には含まれない

昨今の状況に鑑みても、関係者のコンプライアンス意識向上のために、責任役員のリーダーシップが不可欠ではないかと考えます。

医薬品の品質管理に関する取組について		
昨今の行政分業率に押し、下表のとおり、業界と行政の双方の視点で、再発防止に向けて取り組んでいます。 (赤字)＝年内で完了する取組		
対応方針	具体対応計画・進捗状況	(令和4年4月2日時点)
(1) 製造業者における品質管理の徹底 (直接の取組における対応)	・ 令和3年2月9日施行により、品質管理状況報告書 (GMP申告書)をとり、製造・試験・包装・出荷 (GMPの最終確認)に係る責任を自主的に引き受ける(令和3年4月2日付) ・ GMPの最終確認に係る責任を自主的に引き受ける(令和3年4月2日付) ・ GMP申告書に「品質管理状況報告書」を添付し、(令和3年4月2日付)	
(2) 製造業者における品質管理に係る 人身体験の確保	・ 製造所への入庫時に、製造所に応じた品質管理が確保されているか確認を依頼(令和3年3月2日付) ・ 品質管理と品質管理の考え方等について(令和4年1月3日付)	
(3) 製造業者及び製造販売業者における 品質に対する企業経営者の 責任の明確化	企業経営者により、品質管理の責任を明確にするための取組、責任の明確化等(企業経営者向け)について(令和3年4月2日付) 製造所への入庫時に、品質管理と品質管理の考え方等について(令和4年1月3日付)	
(4) 製造販売業者における品質管理の徹底 (直接の取組における対応)	・ 製造・試験・包装・出荷に係る責任を自主的に引き受ける(令和3年4月2日付)	
(5) 製造業者等に関する情報の公開 の徹底	・ 製造業者等に関する情報を製造所ウェブサイト上で公開	
(6) 製造業者等による入庫検査の実施 強化	・ 令和3年2月9日施行により製造所と製造販売業者間の品質管理の徹底 ・ 令和3年7月1日に製造販売業者と製造所との一斉査閲立入検査を実施	
(7) 都道府県の検査手法等の向上	・ 製造所立入検査とドラインの作成、実施(令和3年12月7日付) ・ 検査項目と検査方法について(令和4年1月3日付)	
(8) 行政による品質管理結果と連携した 検査の実施	・ 「医薬品品質管理状況報告書」等による品質管理結果を踏まえた立入検査を実施(令和2年8月分について実施)	
(9) 行政の品質管理の徹底	・ 行政の品質管理の徹底及び全国統一化(令和3年6月施行)	

医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する調査への責任役員の同席について
(令和4年4月28日薬生監麻発0428第8号/薬生安発0428第2号)

趣旨：昨今、薬機法違反事象が相次いで発生し、わが国の医薬品に対する信頼を揺るがす状況となっており、責任役員は、法令遵守の主体的な役割を担うことが求められ、GQP/GMP/GVP/VER、GMP/VERを遵守した実態の状況についても適切に把握する必要がある。そのための手段として、薬機庁の意見を踏まえ、責任役員が各調査に同席することを求めることとした。

通知の要旨

- ◆ 責任役員に対し、以下の対応を求める。
 - ・ 当局が実施する調査（GQP/GVP/GMP）への同席（※）（可能に応じて）
（※）部分的な同席・オンラインによる同席も可
 - ・ 調査の実施状況・結果の適切な把握（関係しない場合も）
 - ・ 法令遵守のための再設計の設定、必要人員の確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他各指令を遵守して業務を行う体制の整備に関する取組の主導（※項目中）
 - ・ 上記の実施状況に関する当局の調査時における実施状況の説明（※要に応じて）

当該通知は、医薬品の製造販売業者等の責任役員の同席を促す旨で示したものであり、通知の記載が医薬品製造販売業者等に対する法令の範囲の一般的な根拠となることはありません。

一方で、法令遵守体制の確立及び運用は、責任役員による責務である。各調査への同席の要否は当該通知の有無ではなく、責任役員の実態と業務上の必要性及び、GQP/GMP/VER、GMP/VERを遵守している。

15

なお、当該通知の記載でも「各調査の直近の実施状況や各省令の遵守状況等を考慮しつつ、可能な限り同席を」とありますように、直近に調査を実施している場合等の合理的な理由がある場合には同席しない判断も肯定し得ますが、「特段の理由が無い」ような場合には同席が望ましいという考え方を前提としています。

こういった責任役員の積極的関与は、本来、行政機関が求めるようなものではなく、責任役員が主体的に行うものかと存じます。主体性があれば、同席しなかったらどうなるのか、というような問いが生じることはないと思います。是非、趣旨をご理解いただいたうえで主体性をもって取り組んでいただければと思います。

INDEX

監視指導業務における最近の話題

1. 最近の行政処分事例
2. 医薬品の品質確保に向けた取組
 - ① 法令遵守体制の整備
 - ② GQP省令関連
 - ③ GMP省令関連
 - ④ GMP管理体制強化事業
3. その他

厚生労働省

49

医薬品の品質確保に関する取組について		
昨今の行政処分事業に対し、下表のとおり、業界及び行政の双方の視点で、再発防止に向けて取り組んでいる。 (赤字：本日で概合する段階) (令和4年4月28日時点)		
対応方針	具体的対応・進捗状況	
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底 (直接の原産への対応)	- 令和3年2月9日通知により、産業管理の徹底を指導 - GMP省令改正により、製造の記録の保存期間を明確 (令和3年8月施行) - GMPの徹底に関する業務改善プログラムの実施 (令和4年3月20日) - GMP調査の指導事項をPMDAのウェブサイトで公開 (令和4年4月～) - GMPの徹底に関するQ&A (GMP事例集) の掲載 (令和4年4月28日)
	2. 製造業者における品質管理に係る人員体制の確保	- 製造業者の立入検査時に、製造現場に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼 (令和3年7月25日) - 日薬連による品質管理体制の考え方を周知 (令和4年1月31日)
	3. 製造業者及び製造販売業者における品質に対する企業経営層の責任の明確化	- 改正薬機法により、法令遵守体制 (責任者の設置及びその権限・責任の明確化等) の整備義務づけ (令和3年8月施行) - 責任を明確にし、GMP徹底等への関係による法令遵守状況の把握を指導 (令和4年4月28日)
(2) 製造販売関係	4. 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底	製造業者の製造所と製造販売業者の製造所との関係 (GMP制度の徹底活動) について、製造所により指導 (令和4年4月28日)
	5. 製造販売業者に関する情報の公開	製造販売業者に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開
(3) 行政関係	6. 都道府県による立入検査の実施強化	- 令和3年2月9日通知により製造立入検査の回数増加を依頼 - 令和3年7月上旬に後発医薬品製造所への一斉製造立入検査を実施
	7. 都道府県の検査手法等の向上	- 製造立入検査ガイドラインの作成・周知 (令和3年12月7日) - 検査指導等に関するPMDAとの連携・立入検査等の業務改善を促す (令和4年4月よりPMDAに「GMP徹底支援課」を設置)
	8. 行政による製品試験結果と連携した調査の実施	「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施 (令和2年度事業分について実施済)
	9. 行政処分業務の簡便化	行政処分業務の改正及び全国統一化 (令和3年8月施行)

こちら、品質確保に関する取組一覧の、製造販売業関係として含まれている活動からご紹介いたします。

医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について (令和4年4月28日薬生監麻第0428第2号)	
趣旨：GQP省令に基づいて主体的に品質管理を行うことが医薬品の製造販売業者に求められているが、昨今の品質問題事案を踏まえ、一部企業において本来の役割を果たせていなかったとの指摘が出ている。特に製造業者に対する管理やコミュニケーションが不十分であったことから、同様の事案の再発防止に向け、製造販売業者及び製造業者が担うべき責務を明確化する。	
概要 製造販売業者における組織及び人員体制の整備 - GQP省令各条に規定する業務量を勘案した人員配置と人的資源等の確保の体制について記載 品質保証責任者の業務 - 品質保証責任者の責務を明確化 製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築 - 以前に評述 品質情報等に関する情報提供及び措置 - 製造販売業者と製造業者との情報コミュニケーションについて記載 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認 - 以前に評述 市場への出荷の管理 - 製造販売業者が製造業者に市場への出荷の可否の決定を行わせる場合等における評価方法について記載	

先ほどご紹介した通知と同日なのですが、本年4月28日に「医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について」というタイトルの通知も当課から発出しております。こちらはいわゆるGQP省令の要求事項について、昨今の問題事案を踏まえて、強化していただく必要があると考えられた事項をより具体的にお示ししたものに なります。

青字でお示した3と5については、特に様々なご質問等をいただいた部分かと認識しておりますので、この後詳細をご説明致します。

医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について (令和4年4月28日薬生監麻第0428第2号)	
製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築 (概要) - 製造販売業者は、GQP省令第7条の規定に基づき、製造販売承認書の製造方法欄に記載された者 (製造業者、外国製造業者、試験検査業務を行う者) や、原薬を製造業者に販売する卸売一般販売業者と取決めに締結する必要がある。その他の者との取決めの必要性も考慮するべき。 - ただし、次の条件を満たす場合には、製造販売業者と製造業者との直接的な取決めの締結は要しない (供給者管理、外部委託管理を踏まえた間接的な取決 (L字型) を認めるが、製造販売業者としての一般的な責任は変わらない) 。 - 製造業者A との取決めで、製造業者Aにより管理されている製造業者Bの範囲が明確 - 製造業者Aにより、製造業者Bの確認がリスクに応じて1〜3年ごとに原則実地で行われること。 - 製造業者Aが製造業者Bを確認した記録を入手し、評価すること。 - GQP省令第7条に規定している以外に、次に掲げる項目についても、必要な際に製造業者等から適切な情報提供がなされるよう、あらかじめ取り決めておくこと (品目名等の匿名化は差し支えない) 。 - 製造所全体のGMP管理に関わるKPI - 製造所全体のGMP管理に関わる情報 (施設、CAPA、GMP調査指導事項等のうち、法令違反、不十分、品質影響、GMP不適合、重要な不備事項等の重大な事象) - 製造所に起因する回収の報告及びその理由 - 一方で、製造業者等は、上記の情報について、取決めに基づき医薬品の製造販売業者に提供すること。	

まず、製販業者と製造業者の適正な委受託関係の構築についてですが、GQP省令第7条 (製造業者等との取決め、いわゆるGQP取決め) について、条件付きで間接的な取決めでもよいとする考えをお示しているところ です。

1つ目の●は省令原則、2つ目が間接的な取決めの条件、3つ目4つ目は、密にコミュニケーションをとるべき情報について記載しております。

医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について (令和4年4月28日薬生監麻第0428第2号)	
製造販売業者による製造業者等の定期的な確認 (概要) - 製造販売業者は、GQP省令第10条第1項の規定に基づく製造業者等の定期的な確認にあたっては、当該製造業者等のリスクに応じて1〜3年ごとに原則実地で行うこと。またその旨を製造業者と取り決めること。 - 製造業者等のリスクとは、 - GMP管理における不備発生の頻度とその不備の重大性及び過去の実績 - 製品の品質不良及びこれによる公衆衛生上の危害発生の頻度とその危害の重大性及び過去の実績 - 実地での確認については、他の製造販売業者や監査業務を受託する者等による実地の確認の内容及びその結果を評価することにより、代えることができる。 - 製造業者等の定期的な確認にあたっては、製造所情報等に応じて確認すべき事項を決定するものであり、次に掲げる項目については毎日確認すること。 - 製造業者等のGMP管理の適切性を評価できる事項 - QMSの運用状況 (GMP省令第11条) 、バリデーションの内容 (GMP省令第13条) 、変更管理の内容 (GMP省令第14条) 、逸脱管理の内容 (GMP省令第15条) 、品質情報等の処理の内容 (GMP省令第16条) - 製造業者等による取決めの事項の実施状況の適切性を評価できる事項 - 製造所全体のGMP管理に関わる情報 (施設、CAPA、GMP調査指導事項等) のうち重大な事象及び回収情報 - 法令違反、不十分、品質影響のある事象、GMPが有効に機能していないことが判明した事象、GMP不適合、重要な不備事項 - 定期的な実地確認とは別に、製造業者等は製品品質監査結果等を製造販売業者に提供する必要があり、製造販売業者はその確認及び評価を行う必要がある。	

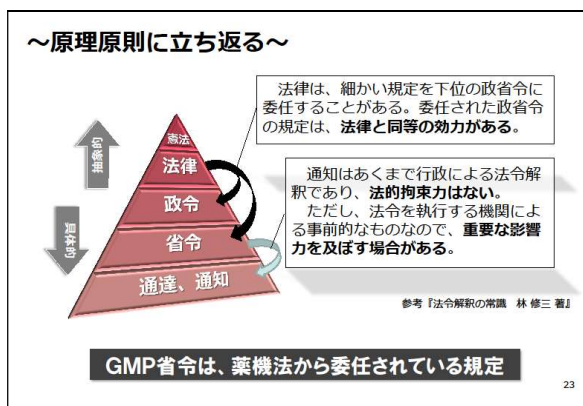
それから、製造業者等に対する定期的な確認についてですが、こちらはGQP省令第10条第1項の定期確認、いわゆる製販監査のあるべき姿を具体化した内容をお示ししております。定期確認の程度はリスクベースで決めていただくという原則のもと、確認頻度、実地確認要否、確認事項を決めていただくこととしております。ここでリスク評価による意思決定がとても重要になりますので、リスク評価の要素についても具体的なもの示しております。

INDEX 監視指導業務における最近の話題	
1. 最近の行政処分事例	
2. 医薬品の品質確保に向けた取組	
① 法令遵守体制の整備	
② GQP省令関連	
③ GMP省令関連	
④ GMP管理体制強化事業	
3. その他	

では次に、GMP省令関連についてご説明致します。

医薬品の品質確保に関する取組みについて	
昨今の行政処分事例に対し、下表のとおり、業界及び行政の双方の視点で、再発防止に向けて取り組んでいる。 (赤字と太字に記したものは、(令和4年4月28日時点)の最新情報です)	
対応方針	具体的対応・進捗状況
(1) 製造業者 関係	1. 製造業者における管理の徹底 (直接の製造への対応) ・ 令和3年2月9日通知により、原薬管理の徹底を指導 ・ GMP省令施行により、製造の厳格化を推進(令和3年3月28日) ・ GMP省令施行により、製造の厳格化を推進(令和3年3月28日) ・ GMP省令の施行事項をPMDAウェブサイトにて公開(令和3年2月～4月28日) ・ GMP省令の施行事項をPMDAウェブサイトにて公開(令和3年2月～4月28日)
(2) 製造販売業者 関係	2. 製造業者及び製造販売業者における品質管理に係る人員体制の整備 ・ 製造業者の立入検査時に、製造現場に応じた品質管理体制が、見られているか確認を依頼(令和3年2月2日) ・ 日本薬学会による品質管理体制の考え方を周知(令和4年1月31日) 3. 製造業者及び製造販売業者における品質に対する企業経営者の責任の明確化 ・ 改正薬機法により、法令遵守体制(責任者の設置及びその権限・責任の明確化等)の整備を指導(令和3年2月9日通知) ・ 責任の明確化により、GMP省令への対応による法令遵守体制の整備を指導(令和4年4月28日)
(3) 行政 関係	4. 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底 ・ 製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトにて公開 5. 製造業者等に関する情報の公開 ・ 令和3年2月9日通知により製造販売業者の取組を指導 ・ 令和3年7月上旬に後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施 6. 製造現場の検査手法等の向上 ・ 無通告立入検査ガイドラインの作成・周知(令和3年12月7日) ・ 後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施(令和4年4月よりPMDA「GMP教育支援」を推進) 7. 行政による製品試験結果と連携した調査の実施 ・ 「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施(令和2年度事業について実施済み) 8. 行政処分基準の改正及び全国統一化(令和3年8月施行) 9. 行政処分基準の改正及び全国統一化(令和3年8月施行)

令和3年8月に施行した一部改正GMP省令について、施行から1年が経ちましたが、今回の講習会内容としてのご要望がありましたので、改正点と現状についてお話ししたいと思います。



省令改正の本題に入る前に、大前提となる法体系について少し触れてみたいと思います。

皆様ご承知のとおり、法令には、憲法、法律、政令、省令というヒエラルキーがあり、法律以外を含めて法令と総称されております。基本的には、下にいくほど具体的に規定されています。そして法律は、

細かい規定を下位の政省令に委任することがあります。例えばGMP省令は、薬機法第14条第2項第4号から委任されている規定であり、法律条項と同等の拘束力があると言えます。

一方で、法令違反を取り締まる行政当局も、一定の法令解釈がないことには仕事になりません。法令の抽象的な表現部分は、行政自らが解釈した上で執行することになります。ですので行政は、自らの方針や解釈をしたための文書を「通達」または「通知」として関連機関に周知し、法令執行上の一貫性を保っています。

これまでGMP/GQP関連通知は多数示してまいりました。それらに法的効力はないとはいえ、我々が監視指導を行う上では重要なものになります。

GMP省令改正について
改正の趣旨
- 国際整合 - PIC/Sを中心とした国際的な監視体制の連携が進んでおり、PIC/S加盟国として、国際標準となっているPIC/Sガイドライン等との一層の整合化を図る。 - 国内制度整理 - 近年、国内外の製造所において発生した医薬品の品質に係る種々の問題事例(※)を踏まえ、これまで通知等で示してきた内容をGMP省令に規定し、明確化することにより、GMP省令の厳格化を図り、医薬品の品質の確保を進める。 (※) 承認内容と製造実態との相違、製品の交叉汚染、製造記録の信頼性問題、等 - その他 - GMP省令条項の用語の整理等

では本題ですが、改めて、GMP省令一部改正の趣旨の振り返りということで概要をお話ししたいと思います。

日本がPIC/Sに加盟を果たして以降、国際標準のGMP運用の継続が求められております。PIC/Sの会議体においては、医薬品GMPの国際調和に向けたガイドラインが合意され、都度改訂がなされていること等から、今般、我が国のGMP省令について、主に国際整合の観点から改正を行いました。

改正の要点としては3点ございます。

- 1点目は何度も申し上げますが国際整合で、PIC/Sを中心とした国際的な監視体制の連携が進んでおり、PIC/S加盟国として、国際標準となっているPIC/Sガイドライン等との一層の整合化を図ることです。
- 2点目は国内制度の整備として、近年発生した医薬品の製造所に由来する種々の品質問題事例を踏まえ、これまで通知等で示してきた内容

をGMP省令に規定することにより、GMP適用の厳格化を図り、医薬品の品質の確保を進めることです。つまり、法的拘束力の幅を広げたということです。

- ・また、3点目でその他として、現行GMP省令条項で使用する用語を整理するものです。

GMP省令改正について		改正省令の全体像（第二章まで）
第一章 総則	第十三条 パリテーション	赤字：新設された条文 青字：追記・削除を含む条文 青字：修正された条文
第一条 趣旨	第十四条 変更の管理	
第二条 文書	第十五条 発注の管理	
第三条 適用の範囲	第十六条 品質情報及び品質不良等の処理	
第三条の二 承認事項の遵守	第十七条 回収等の処理	
第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理	第十八条 自己点検	
第一節 通則	第十九条 教育訓練	
第三条の三 医薬品品質システム	第二十条 文書及び記録の管理	
第三条の四 品質リスクマネジメント	第二十一条 品質管理	
第四条 製造部門及び品質部門	第十二条の二 安定性モニタリング	
第五条 製造管理	第十三条 文書及び記録の保管	
第六条 職員	第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理	
第七条 医薬品製造標準書	第二十三条 無菌医薬品の製造設備	
第八条 手順書	第二十四条 製造管理	
第八条の二 交叉汚染の防止	第二十五条 教育訓練	
第九条 構造設備	第四節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理	
第十条 製造管理	第二十五条の二 生物由来医薬品等に係る医薬品製造標準書	
第十一条 品質管理	第二十六条 生物由来医薬品等の製造所の構造設備	
第十一条の二 安定性モニタリング	第二十七条 製造管理	
第十二条の三 製品品質の照査	第二十八条 品質管理	
第十二条の四 原料等の供給者の管理	第二十九条 教育訓練	
第十二条の五 外部委託業者の管理	第三十条 文書及び記録の保管	
第十二条 製造所からの出荷の管理	第三十一条 記録の保管の例	

こちらは一部改正省令の全体像でございます。第二章までの目次ですが、赤字は新設したもの、下線付き青字は追記・削除したもの、下線なし青字は微修正したものを、を表しております。新設したのは平成25年8月の当課課長通知にお示ししたものが大半で、製造所の実運用上に大きな変化はなかったのではないかと思います。ただ、全体を見渡すとわかるように、第一条の趣旨や第三条の適用範囲を除き、全面的に手当てしております。

GMP省令改正について	
改正ポイント1	
医薬品品質システム（第三条の三）リ 〈新設〉 製造業者等に対し、実効性のある医薬品品質システム^{※1}を構築することを義務づけるとともに、 ・製品品質を確保するための基本的方針（品質方針）を定めること ・品質方針に基づいた製造所における品質目標を定めること ・品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源の配分や定期的な医薬品品質システムの照査^{※2}を実施すること 等の業務を行うことを義務づけた。 ※1 医薬品品質システム：医薬品に係る製品の製造業者等が当該製品の品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。 ※2 照査：設定された目標（規格等）を達成する上での妥当性や有効性を判定することを指す。 品質リスクマネジメント（第三条の四）²⁴⁾ 〈新設〉 製造業者等に対し、品質リスクマネジメント^{※3}を活用して医薬品品質システムを構築した上で製造管理及び品質管理を行うこと、品質リスクマネジメントの実施の手続等に関する文書及び記録を作成し保管すること等を義務づけた。 ※3 品質リスクマネジメント：医薬品に係る製品について、品質リスクの特定、評価及び管理等を継続的に行うことをいう。 【参考文献】 1) 医薬品品質システムに関するガイドラインについて（平成22年2月19日付薬食審発0219第1号、薬食監研発0219第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・指導対策課長連名通知） 2) 品質リスクマネジメントに関するガイドライン（平成18年9月1日付薬食審発0901004号、薬食監研発0901005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・指導対策課長連名通知） 3) PI 038 "ASSESSMENT OF QUALITY RISK MANAGEMENT IMPLEMENTATION"	

続いて、重要な改正ポイントをいくつかご説明致します。今般のGMP省令改正では、医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、交叉汚染の防止、安定性モニタリング、製品品質の照査、原料等の供給者の管理、外部委託業者の管理、データインテグリティなどの要素を新たに盛り込むこととなりました。

この他にも改正した項目はありますが、ここではこれらの新たな項目を中心に紹介させていただきます。

GMP省令第三条の三には「医薬品品質システム」が新たに規定されました。医薬品品質システムとは、医薬品に係る製品の製造業者が当該製品の品質に関して管理監督を行うためのシステムをいい、製造業者は実効性のある医薬品品質システムを構築し、品質方針や品質目標の設定、必要な資源の配分や定期的な医薬品品質システムの照査を実施することを義務づけております。

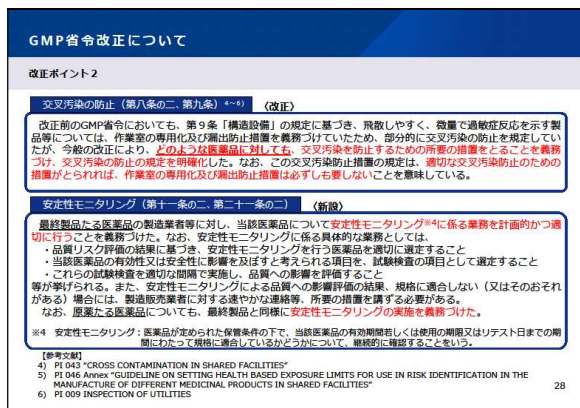
GMP省令第三条の四には「品質リスクマネジメント」が新たに規定されました。品質リスクマネジメントとは、品質リスクの特定、評価及び管理等を継続的に行うことをいい、製造業者は品質リスクマネジメントを活用し、医薬品品質システムを構築した上で製造管理及び品質管理を行うことを義務づけています。



こちらはICHQ10の付属書として示されているものであり、医薬品品質システム、PQSの概念図です。

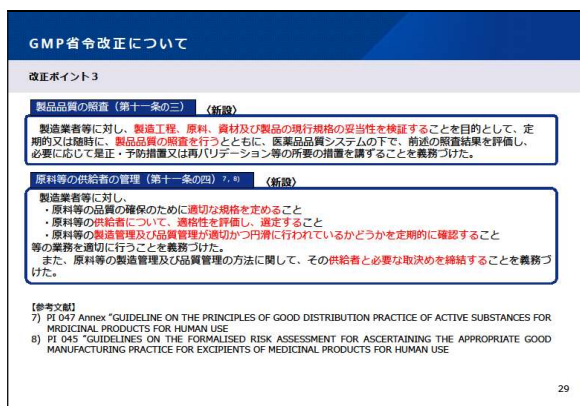
改正省令の文言だけでPQSを理解するのは容易ではないと思いますが、基本的にはこの図の緑の部分に示された4つのシステム要素を含む、大きな歯車としてのマネジメントシステムがPQSということになるかと思います。さらに、システムの基盤に、知識管理と品質リスクマネジメントが位置付けられています。PQSを理解する上でこの概念図は非常にうまくまとめられているのではないかなと思います。

Q10には、PQSについてさらに、「イノベーションと継続的改善を促進するものでなければならない」と謳われています。



次に、GMP省令第八条の二及び第九条では「交叉汚染の防止」を規定しています。改正前のGMP省令においても、交叉汚染の防止の規定は一部ありましたが、今般の改正により、どのような医薬品に対しても、交叉汚染を防止するための所要の措置をとることを義務づけ、交叉汚染の防止の規定を明確化しております。なお、この交叉汚染防止措置の規定は、適切な交叉汚染防止のための措置がとられれば、作業室の専用化及び漏出防止措置は必ずしも要しないことを意味しております。

GMP省令第十一条の二、第二十一条の二では「安定性モニタリング」を規定しています。安定性モニタリングとは、医薬品が定められた保管条件の下で、有効期間等の使用期限まで規格に適合しているかどうかについて、継続的に確認することをいい、最終製品たる医薬品の製造業者は、当該医薬品について安定性モニタリングに係る業務を計画的かつ適切に行う必要があります。また、原薬たる医薬品についても、最終製品と同様に安定性モニタリングの実施を義務づけております。



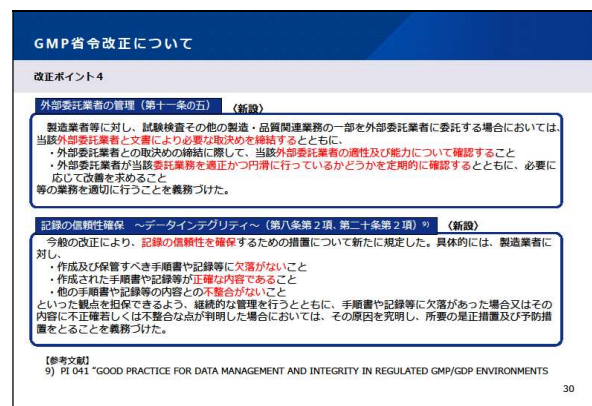
次に、GMP省令第十一条の三では「製品品質の照査」を規定しています。照査とは、設定された目標（規

格等）を達成する上での妥当性や有効性を判定することを指し、製造業者は定期的又は随時に、製品品質の照査を行うとともに、医薬品品質システムの下で、照査結果を評価し、必要に応じて是正・予防措置又は再バリデーション等の所要の措置を講ずる必要があります。

GMP省令第十一条の四では「原料等の供給者の管理」を規定しています。製造業者は、

- ・適切な規格を定める
- ・原料等の供給者について、適格性を評価し、選定する
- ・原料等の品質管理の適切性について定期的に確認する

といった業務を行うとともに、供給者と必要な取決めを締結する必要があります。



GMP省令第十一条の五では「外部委託業者の管理」を規定しています。製造業者は、業務の一部を外部委託業者に委託する場合は、外部委託業者と文書により必要な取決めを締結し、外部委託業者の適性及び能力について確認することや外部委託業者の業務の適切性について定期的に確認するといった業務を行う必要があります。

また、今般の改正により、記録の信頼性を確保するための措置について新たに規定しました。

いわゆるデータインテグリティは、国際的にも近年重要視されている要素であり、

- ・欠落がないこと
- ・正確な内容であること
- ・他との不整合がないこと

といった信頼性に影響する要素を十分に満たし、継続的な管理や不整合が生じた場合の原因究明、所要の是正措置を行うこと等について義務づけており

ます。

医薬品の品質確保に関する取組みについて		
昨今の行政処分案に対し、下表のとおり、業界及び行政の双方の視点で、再発防止に向けて取り組んでいる。 (赤字：本日で統合する取組)		
対応方針	具体的対応・進捗状況	
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底 (直接の原因への対応)	令和3年2月9日通知により、医薬品管理の徹底を指導 GMP等への対応により、製造の徹底に指導等を実施(令和3年8月施行) GMPの徹底に指導等を実施(令和3年8月施行) GMPの徹底に指導等を実施(令和3年8月施行) GMPの徹底に指導等を実施(令和3年8月施行)
2. 製造業者における品質管理に係る人員体制の確保	製造所への立入検査時に、製造現場に応じた品質管理体制がとられているか確認を依頼(令和3年2月9日) 品質管理に係る人員体制の確保を指導(令和4年1月31日)	
3. 製造業者及び製造販売業者における品質に対する企業経営者の責任の明確化	改正薬事法により、法令等(品質管理の徹底及びその確保・責任の明確化等)の指導を実施(令和3年2月9日) 品質管理に係る人員体制の確保を指導(令和4年1月31日)	
(2) 製造販売業関係	4. 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底	製造所の業務の適正化に関する製造販売業者の責任の明確化(GMP制度の運用改善)について、通知により指導(令和4年4月28日)
5. 製造業者等に関する情報の公開	製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開	
6. 製造所等による立入検査の実施強化	令和3年2月9日通知により製造所立入検査の徹底を指導(令和3年2月9日) 令和3年2月9日通知により製造所立入検査の徹底を指導(令和3年2月9日)	
(3) 行政関係	7. 都道府県の検査手法等の向上	製造所立入検査ガイドラインの作成・通知(令和3年12月7日) 各都道府県・保健所等、PMDAとの合同立入検査等の取組を推進(令和4年4月よりPMDAに依頼する取組を開始)
8. 行政による製品試験結果と連携した調査の実施	「検査結果の活用に関する取組」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施(令和2年度事業計画において実施済)	
9. 行政処分の厳格化	行政処分手続の改正及び全国統一化(令和3年8月施行)	

次は最近の話題であります、GMP事例集についてご説明致します。

GMP事例集(2022年版)について(令和4年4月28日付け監視指導・麻薬対策課事務連絡)	
趣旨：GMP省令改正に伴い、令和4年4月28日にGMP事例集(2022年版)を廃止し、GMP事例集(2013年版)を廃止した。	
総則	本事例集は、あくまでも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及び薬用等構造設備規則(GMP関連)に関する具体的な運用方法とまとめたものであり、本事例集に記載された運用を参考することで、製造販売承認に関する事項、製造販売許可(認定)、登録等において必要とされる申請や、届け出等、医薬品、医薬部外品の品質、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)及びその他法令に規定された諸所の手続を要しないとは解しないことと留意すること。
一般的留意事項	製造販売許可、製造販売承認(認定)、登録及び製造販売承認に関する事項(薬事手続きの要否等を含む)と、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及び薬用等構造設備規則(GMP関連)以外の事項については、それぞれの通知を参照すること。 本事例集に掲載する事例はGMPに係るものであるが、特に定めのない限り、医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令の規定に基づく取組等を行って、製造販売承認(認定)第19条の2第4項に規定する等在外製造医薬品等製造販売業者を含む、以下(以下「製造業者」という。))が適切に連携して対応することを前提としているものであること。 本事例集に掲載する事例はGMPの運用上の参考事例を示したものであり、実際の運用においては、各社主体的に判断しリスクに応じて対応すべきであること。 なお、国際調和性の観点、今後新たに求められる知見及び通知の発出等により、適宜見直されるものであること。

こちらもお存じかと思いますが、4月28日にGMP事例集(2022年版)を出しまして、9年ぶりに内容を改めました。

本日は個別具体的な事例紹介は致しませんが、事例集作成の背景や改訂の要点などを中心にお話したいと思います。

まず、事例集の冒頭には、こちらのスライドにお示した、とても大事なことを記しております。今般の改訂で事例集の取扱いが変わったというわけではありませんが、事例集をご活用いただく前に、こちらの総則や留意事項を必ずご一読いただけますと幸いです。

GMP事例集(2022年版)について(令和4年4月28日付け監視指導・麻薬対策課事務連絡)	
近年の変遷	平成18年10月13日発出 平成17年4月の改正薬事法施行に伴うGMP省令(全部改正)施行を踏まえ更新
2006年版	平成25年12月19日発出 PIC/Sガイドラインとの整合を図る目的で平成25年8月30日付で改正されたGMP省令施行通知を踏まえ更新(品質リスクマネジメント、製品品質の調査、安定性モニタリングに関する事例の追加等)
2013年版	令和4年4月28日発出 令和3年8月1日施行のGMP省令一部改正等を踏まえ更新 省令改正関連事例の追加の他、近年の国際潮流、指導方針を考慮した見直しを反映
2022年版	GMP事例集は1982年に初版が制定されて以降、更新が繰り返され現在に至る。 今般2022年版の内容を検討するにあたっては、国内のGMP調査当局や業界との対話、議論を長期間に渡って重ね、合意形成を経て発出した。

GMP事例集は1980年代に初版が制定されて以降、国内のGMP規則と共に変遷して参りました。こちらは近年といってもここ16年の状況になりますが、平成17年の大きな法改正、PIC/S加盟、そして昨年のGMP省令改正のタイミングで見直しております。今般の2022年度版の内容を検討するにあたっては、PMDAや都道府県、業会の皆様のアイデアも取り入れ、長期間に渡る議論を経て完成致しました。ご協力いただいた皆様には深く感謝申し上げます。

GMP事例集(2022年版)について(令和4年4月28日付け監視指導・麻薬対策課事務連絡)	
2022年版の主な変更点	新たにGMP省令に加わった条項の要求事項に関して、模範的な運用方法を解説 医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、外部委託業者の管理等、新たな要求事項についての基本的な運用方法を例示。 製造販売承認書との照合に影響し得る記載の見直し 標準的仕立量や代替試験の考え方については、近年発生し続けている承認書照合問題との関連があり、従来品目の特性や承認審査過程の判断の確度を高めるものであるため、事例集に記載可能な範囲を改めて整理し、記載を整備。 時代の変化に伴う見直し、根拠が不明確な記載事項の見直し 事例集の中には、原則から外れる例外的運用の許容に関するものも含まれているため、作成当時と現在の方針・考え方にギャップが認められたものについては、記載を最新(最速)化。 その他 GMP省令の逐条解説等、他の文書との重複を避けることを考慮。 細かい文書の修正等。
表題の文脈のみにとらわれず、法的、科学的、本質的な論理を踏まえた思考過程を経て、自らの責任で意思決定する姿勢・意識が、今後極めて重要になると考えます。	

こちらは、2022年版で反映した主な変更点でございます。

GMP省令要件には、あえて一定の幅といたしますが、バッファーをもたせることで、各社各様の部分でしたり、時代変化による影響を吸収することができま。事例集は、やはり事例集ということだけあって、取り上げている内容は具体論になりますが、それがかえって製造所の選択肢を絞る形で捉えられてしまいますと、本末転倒になってしまうのかなと思います。標準的な考え方をインプットすること自体はとて大切なことですので、うまく事例集を活用していただければと思います。

製造業者にとって、GMP省令の遵守は大前提ですが、

自社がどうあるべきか、自社の運用が妥当かどうかは、薬機法第一条の趣旨に照らし合わせて自ら考えてみる姿勢が、GMP管理レベルの向上のためにはとても重要です。事例集に限らず、文字や文章は時間の経過と共に独り歩きを始めます。表層の文理のみにとらわれず、法的、科学的、本質的な論理を踏まえた思考過程を経て、自らの責任で意思決定する姿勢・意識が、今後極めて重要になると考えます。

GMP事例集（2022年版）について（令和4年4月28日付け監理指導・麻薬対策事務連絡）	
GMP11-6について - GMP事例集2022年版の発出後、あへん系麻薬の受入試験省略に関するQ&A（GMP11-6）について、業界から厚労省や都道府県に複数の照会があった。 - 照会内容は、「なお書き追加の趣旨」や「なお書きに反する運用が認められた場合の対応」であり、一部の製造業者において「今般の改正により厳格化がなされた」という誤解があった模様。 - あへんは希少な原料であり、国が調達していたこともあり、試験省略を例外的に認めているところ（旧事例集が発出された当時、CPSの流通は想定していなかった）。 - CPS由来の原料麻薬については、試験省略を認める理由はなく、GMP11-6に基づく省略は不可である。今般の事例集改正の機会になお書きを追加したが、これまで、CPS由来の原料麻薬も省略可能という認識で試験を省略していた承認医薬品製造業者が複数存在していた模様。	
旧（2013年版）	新（2022年版）
GMP11-9（試験検査の一部省略等） 【問】原料を原料とする場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。 【答】原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査等可能な試験検査を実施すること。	GMP11-6（試験検査の一部省略等） 【問】原料を原料とする場合、GMP省令第11条第1項第4号の原料の受入時の試験検査を省略してもよい。 【答】原料として用いる麻薬があへん系麻薬である場合には、大部分の試験検査項目を省略しても差し支えない。ただし、外観検査（CPS）由来の原料を原料として用いる場合には当該の原料に原料の受入時の試験検査を実施するよう注意される。

本日は個別具体的な事例紹介はしないと申し上げましたが、念のため1つだけお伝えしておきたいことがございます。特に家庭麻薬を取り扱っている企業様におかれましては、ご注意くださいければと思います。

INDEX	監視指導業務における最近の話題
	1. 最近の行政処分事例 2. 医薬品の品質確保に向けた取組 ① 法令遵守体制の整備 ② GQP省令関連 ③ GMP省令関連 ④ GMP管理体制強化事業 3. その他

では最後に、GMP管理体制強化事業についてご説明致します。

医薬品の品質確保に関する取組みについて	
昨今の行政処分事例に対し、下表のとおり、業界及び行政の双方の視点で、再発防止に向けて取り組んでいる。（赤字は本日で紹介する話題） （令和4年4月28日補正）	
対応方針	具体的対応・進捗状況
(1) 製造業者における品質管理の徹底（直接の原因への対応）	- 令和3年2月9日通知により、産業管理の徹底を指導 - GMP省令改正により、記録の信頼性確保等を明記（令和3年3月28日） - GMPの徹底事業に関する取組をガイドラインで示す（令和3年3月28日） - GMP調査の徹底事例をPMDAのウェブサイトで公開（令和4年4月） - GMPの徹底に関するQ&A（GMP事例集）の掲載し（令和4年4月28日）
(2) 製造販売業者における品質管理に係る人員体制の確保	- 製造業者への立入検査時に、製造現場に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼（令和3年7月3日） - 日薬連による品質管理体制の考え方を周知（令和4年1月31日）
(3) 製造販売業者及び製造販売業者における品質管理に係る企業経営層の責任の明確化	- 改正薬機法により、法令遵守体制（責任体制の明確化及びその明確化、責任の明確化等）の整備義務づけ（令和3年8月施行） - 責任の明確化により、GMPの徹底等への取組による法令遵守状況の改善を指導（令和4年4月28日）
(4) 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底	製造業者の業務の適正化による製造販売業者の責任の明確化（GQP制度の運用改善）について、通知により指導（令和4年4月28日）
(5) 製造業者等に関する情報の公開	製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開
(6) 都道府県による立入検査の実施強化	- 令和3年2月9日通知により製造立入検査の初回訪問を依頼 - 令和3年7月上旬に後援医薬品製造所への一斉製造立入検査を実施
(7) 都道府県の検査手法等の向上	- 製造立入検査ガイドラインの作成・周知（令和3年12月7日） - 品質確保に関する取組をガイドラインの作成・周知（令和3年12月7日） - 品質確保に関する取組をガイドラインの作成・周知（令和3年12月7日）
(8) 行政による製造試験結果と連携した調査の実施	「後援医薬品品質確保対策事業」等による製造試験結果を製造立入検査を実施（令和2年度事業について実施済み）
(9) 行政処分事例の簡略化	行政処分事例の改正及び簡略化（令和3年8月施行）

品質確保や再発防止に向けた、行政関係の課題もあげられており、無通告立入検査を強化するなどの対応を進めているところです。

それとは別に、都道府県の検査手法等の向上のために、各種研修や模擬査察、PMDAとの合同立入検査等の教育システムを強化する手立てを講じており、その一環で本年4月よりPMDAにGMP教育支援課が設置されております。

GMP管理体制強化等事業について	
令和5年度概算要求額 1.2億円（1.2億円）※（）内は前年度当初予算額	
1. 事業の目的	- 令和2年度に、一部の後援医薬品メーカーにおいて、製造工程における薬物混入などの重大な違反行為が発覚。健康被害の発生のほか、製品回収や業務停止処分による出荷停止が行われるなど、医療現場に大きな混乱が発生しており、医薬品の品質に対する信頼回復が急務となっている。 - 当該事業では、二重検査の作成や品質試験結果の連携など、発見が困難な法令違反が行われており、現在の行政におけるGMP（医薬品の製造管理及び品質管理に関する事項）の管理体制では十分対応できていない実態が明らかになっている。 - 当該行政処分事例に係る第三者委員会等による調査の結果、原因の一つとして、企業における製造管理及び品質管理に対する意識の低下が指摘されている。 - 医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び都道府県における調査員の教育及び情報共有などにより、調査能力の向上及び均てん化を進め、巧妙な法令違反行為を発見できるようにする。 - 医薬品メーカーにおける製品品質確保やGMP適合性に関するコンプライアンスを向上させる。
2. 事業の概要・スキーム・実施主体等	- PMDAにおいて、国内のGMP監視能力を向上させるため、調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行等による知識共有、製造管理等に係る最新技術の情報収集、海外規制当局との情報交換などを行うとともに、PMDAの調査員及び外部専門人材の確保を行う。 - 製造業者の役員、従業員に加え、製造業者を管理監督する製造販売業者、都道府県職員等、すべての関係者を対象として、GMPに関する講習会を開催し、業界全体のレベルアップ及び意識向上を図る。

こちらは令和5年度予算の概算要求に係る資料でございますが、来年度も同様にGMP管理体制強化事業を予定しております。

INDEX	監視指導業務における最近の話題
	1. 最近の行政処分事例 2. 医薬品の品質確保に向けた取組 ① 法令遵守体制の整備 ② GQP省令関連 ③ GMP省令関連 ④ GMP管理体制強化事業 3. その他

基準確認証制度（区分適合性調査）について

区分適合性調査（国際整合性に向けたGMP/GCTP調査制度の見直し）

- 国際整合性の観点から、承認後は製造業者からの申請に基づき、製造所ごとに、当該製造所における製造工程の区分ごとの調査を受けられることを選択できる。【14年の2第1項 / 23年の2502】*
- 上記の調査を行い、GMP省令/GCTP省令に適合していることが確認された場合は、当該製造業者に対して、その製造工程の区分ごとに＜基準確認証＞を交付する。【14年の2第3項 / 23年の2502】*
- 基準確認証の有効期限は、国際整合性の観点から、政令で3年とする。【14年の2第4項 / 23年の2502】*
- 製造販売業者は、製造業者に基準確認証が交付されている場合、その製造所の製造工程の区分に含まれる品目について、原則、定期調査を受ける必要はない。【14年第8項及び第9項 / 23年の25第7項及び8項】*

	改正前	改正後（任意選択）
申請種類	定期的適合性調査申請	定期的適合性調査申請 区分適合性調査申請
定期的調査の単位	承認品目ごと	承認品目ごと 製造工程の区分ごと
申請者	製造販売業者	製造販売業者 製造業者
頻度	5年ごと	5年ごと (基準確認証により省略可能) 有効期間 3年間

40

区分適合性調査については、国際整合性の観点から、新しいGMP等適合性調査制度を導入するものです。御存じのことと思いますが、取り扱う品目が多い製造所にとってメリットがある制度になるかと思うので、改めてお話致します。

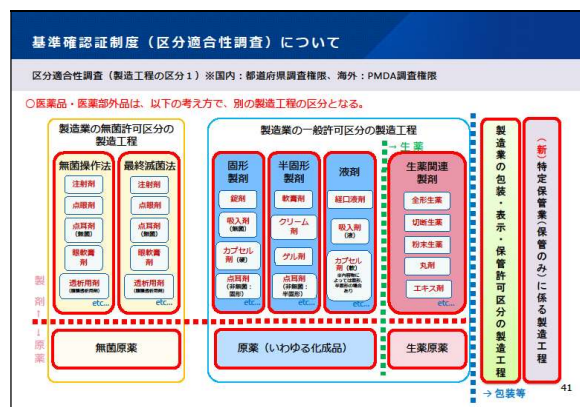
皆さんもご承知のとおり、医薬品等製造販売業者は、製造所における製造管理・品質管理の方法に関する基準（GMP省令/GCTP省令）に適合しているかどうかの調査を、承認後から品目ごとに定期的（5年毎）に受ける必要があります。

しかし、今般の改正により、国際的には製造所単位での調査が主流であることを考慮し、承認後には製造業者からの申請に基づき、当該製造所における製造工程の区分ごとの調査を受けられる、「区分適合性調査」制度を設けることとしております。

この区分適合性調査を行い、GMP省令/GCTP省令に適合していることが確認された場合は、当該製造業者に対して、その製造工程の区分ごとに＜基準確認証＞を交付することとし、その有効期限は、国際整合性の観点から、政令で3年と定めております。

また、製造販売業者は、製造業者に基準確認証が交付されている場合、その製造所の製造工程の区分に含まれる品目について、原則、定期調査を受ける必要はないとする予定です。

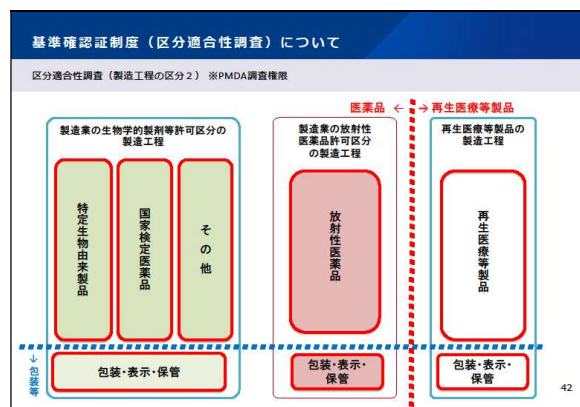
下の比較表は、法改正前後での調査制度を示した表となっております。



「区分適合性調査」は製造工程ごとの調査申請となりますので、こちらのスライドで「製造工程の区分」を示しております。太い赤線で囲った部分が一つの「区分」になります。

この「製造工程の区分」は、基本的に製造業許可の区分を細分化して設定しております。例えば、製造業の無菌許可区分を、原薬（有効成分）と製剤の製造工程に大きく分け、さらに製剤化工程を「無菌操作法」と「最終滅菌法」に分けて区分を設けております。

なお、医薬部外品については、こちらの表に記載の医薬品と同じ考え方で、医薬品とは別の製造工程の区分を設けております。



こちらは、国内・海外問わずPMDAが調査権者となる区分適合性調査の区分であり、大臣許可施設に属する区分となっております。

医薬品のほか、再生医療等製品についてもこちらにお示ししておりますとおり、製造工程と包装・表示・保管を分けて区分を設けることとしております。

全国GMP/QMS合同模擬査察の開催協力をお願い

全国GMP/QMS合同模擬査察とは、全国のGMP調査当局のGMP調査員の教育訓練の場として、厚生労働省が主体となり、毎年数回開催している研修制度です。毎回、医薬品又は医療機器製造業者にご協力いただき、実際のGMP査察を模した内容で、製造現場の確認や文書レビューの訓練を行っています。

製造業者の皆様へのお願い

- ・ **模擬査察へのご協力をお願い致します**
 - GMP管理体制強化等事業として新たな取り組みを開始し、GMP調査員の能力向上、調査当局間の均てん化を目指しているところです。従来から行っている合同模擬査察についても、これまでと同様に力を入れて実施する所存です。
 - **模擬査察を継続的に開催することは、調査当局にとって大きな意義がある一方で、企業の皆様のご協力なしには実現不可能です。何卒ご理解ご協力のほどよろしくお願い致します。**
 - これまでは担当の調査当局に調整を依頼していたところですが、日業連等の業界団体へのご協力依頼も並行して行っているところでございます。新型コロナウイルスの影響で制限があるかもしれませんが、是非前向きにご検討いただければ幸いです。
 - なお、模擬査察には研修生以外にもGMP専門家や厚生労働省職員が同席することから、例えば、模擬査察内容に関する意見交換の場をご提供することもできるかもしれません。今後はご協力いただく企業様のご要望なども反映できるようにスケジュールを検討したいと考えております。

43

最後にこの場をお借りして、全国GMP/QMS合同模擬査察の開催協力のお願いがございます。

ご清聴ありがとうございました！

 **厚生労働省**
健康・労働・福祉政策局
 Ministry of Health, Labour and Welfare

発表は以上となります。どうもありがとうございました。

5-1. 承認申請の記載に関する注意事項

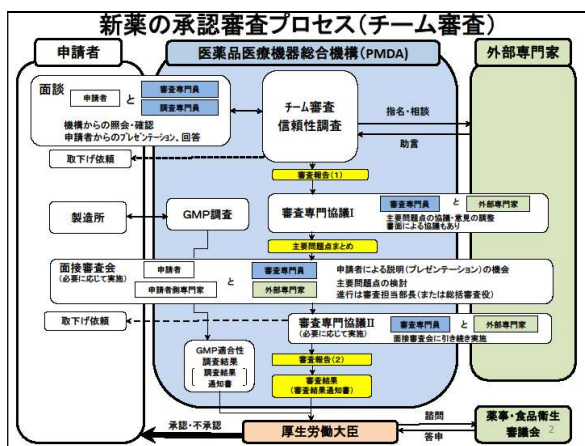
医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

審査関連業務について

—令和4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
(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。

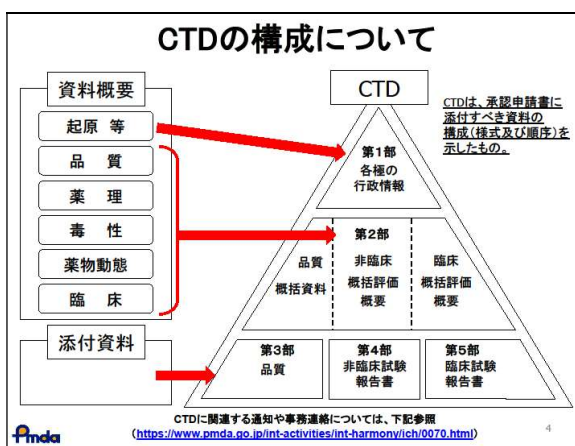


新薬の承認審査に関しましては、PMDAでは厚生労働省から委託を受けて、ここに示してあります流れに沿って、審査及び調査の業務を一貫して行い、審査専門協議等のプロセスを経て、審査結果として取りまとめたものを厚生労働省に通知する方式となっております。その後、薬事・食品衛生審議会への諮問・答申を経て、厚生労働大臣の最終判断後に承認されることになります。

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、外皮用薬、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	泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤
	放射線医薬品分野	放射性医薬品
新薬審査第三部	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)
	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	抗菌剤、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
	抗悪性腫瘍薬分野	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、バイオ後続品
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り)、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。

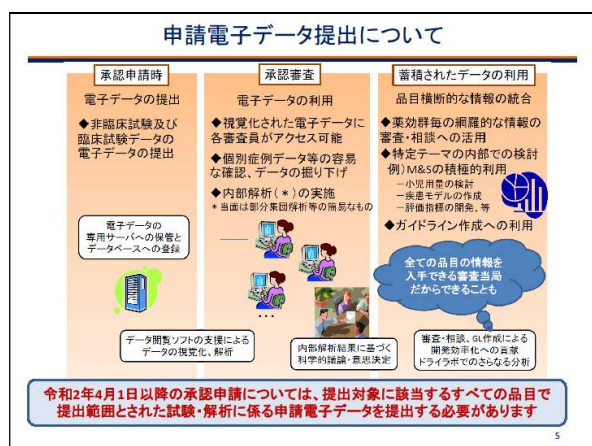


新医療用医薬品の承認申請資料については、コモン・テクニカル・ドキュメント、以下、CTDといいますが、CTD様式による提出が求められています。平成15年から既に16年にもわたって運用しており、十分に浸透しているかとは存じますが、確認の意味で、CTDの構成を簡単にご説明します。

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。

CTDは添付資料の構成、つまり資料の様式や順序に関する指針を示したものであり、個々の承認申請において要求される試験の範囲や判断基準に言及するものではありません。申請に当たって必要な非臨床試験、臨床試験については、個々の医薬品の特性や適応などに応じて検討していただく必要があります。



ここからは、承認申請時の申請電子データの提出に関してご説明します。

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。

これを受けて、令和2年4月1日以降の承認申請においては、提出対象となるすべての品目について、添付資料の一部として提出範囲とされたすべての試験・解析に係る電子データを提出する必要があります。

申請電子データに関する通知、技術情報等		
令和4年4月1日にこれまでの通知を廃止し、内容を整理した以下の通知を発出しました		
名称	通知	主な記載内容
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日付け薬基発第0401第1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Q&A	「承認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(Q&A)について」(令和4年4月1日付け薬基発第0401第7号)	
ゲートウェイ申請通知	「ゲートウェイシステムを利用した新医薬品の承認申請等について」(令和4年4月1日付け薬基発第0401第1号)	ゲートウェイ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技術的ガイドについて」(令和4年4月1日付け薬基発第0401第3号、薬基発第0401第103号)	申請電子データの提出内容や提出方法、eCTDとの関連に関する詳細事項等
以上の通知等については https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-review/about-review/drugs/0026.html 参照		
その他の通知等		
FAQ	申請電子データに関するFAQ (https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-review/about-review/drugs/0019.html)	
データ標準カタログ	申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧(令和3年12月15日) (https://www.pmda.go.jp/files/00024308.pdf)	
バリデーションガイド	バリデーションガイド一覧(令和3年12月15日) (https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-review/about-review/drugs/0028.html)	
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.pmda.go.jp/review-services/drug-review/about-review/drugs/0030.html)	
対面助言の実施要綱	「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認等の実施要綱等について」(平成24年3月2日付け薬機発第0302070号)(https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-review/about-review/drugs/0017.html)	
※承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について「平成26年4月20日付け薬基発第0402第6号」「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3年12月18日付け薬基発第0402第10号)「承認申請時の電子データ提出に関する取扱いについて」(平成27年4月23日付け薬基発第0427第4号)「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3年12月18日付け薬基発第0402第10号)「承認申請時の電子データ提出に関する技術的ガイドについて」(平成27年4月23日付け薬基発第0427第10号)		

本スライドでは、技術的な情報を含め、申請電子データの提出準備の際に必要な情報を示しております。本年4月1日には、これまでの通知を廃止し、内容を整理した上で、本スライドの上部に示します申請電子データの提出範囲や提出内容に関する通知とQA、ゲートウェイシステムを利用した申請電子データ等の提出方法に関する通知等を新たに発出しております。

申請電子データを提出される前には、本スライドにお示しした資料についてご確認いただきますようお願い申し上げます。

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(1)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(1)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 - 抗癌性腫瘍剤での第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(国際共同試験、ブリッジ試験の場合等) - ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc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 - 有効性又は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。	

次に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についてご説明します。

提出対象となる品目としては、平成26年11月21日付け通知「医薬品の承認申請について」の別表2-(1)に掲げる(1)から(7)と、(9)及び(9の2)に該当する品目です。

それらの品目において、提出対象となる資料の範囲は、添付資料のうち、以下の(ア)～(ウ)に該当する試験・解析となります。

承認申請前に、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(ADaM形式)、各データセットの定義ファイル(Define-XML形式)を、注釈付きCRF、データガイド、各種プログラム等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設定)>

Reject	違反している場合には修正され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	違反した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標準状況をご確認の上、申請電子データに係る説明資料(Form A)又は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

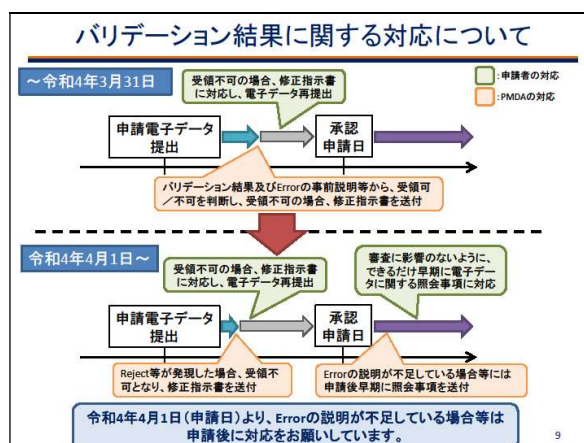
申請電子データが提出された際に、PMDAが実施するバリデーションについてご説明します。

対象となる試験・解析の電子データについては、原則として、CDISC（シーディスク）標準という国際的なデータ標準に準拠した形式での提出を求めています。CDISC標準に準拠した臨床試験データセット、解析データセット、各データセットの定義ファイルを、注釈付き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（リジェクト）の場合はデータを必ず修正する必要があります。Error（エラー）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、申請電子データに係る説明資料又は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。



本年4月1日より、データ提出時のバリデーション結果に関する対応の運用が変更になりましたのでご説明いたします。

これまでの、承認申請日前にバリデーション結果及びErrorの事前説明等を確認して受領可／不可を判断し、受領不可の場合、PMDAから送付する修正指示書に従った対応をしていただき、電子データを再提出いただいていた。最近では、多くの申請品目の申請電子データで予め通知等に沿った対応がなされており、提出後にErrorの内容に基づきデータの修正を依頼する例もほとんどありませんでした。このような状況を鑑み、本年4月1日より、承認申請日前はReject等が発現しない場合にはデータを受領することとし、Errorの説明が不足している場合等は申請後に対応をお願いすることとしています。

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3年12月15日更新）

バリデーションルール	受付期間(申請日)※
バージョン2.0(2019年9月27日)	2020年4月1日～2023年3月31日
バージョン3.0(2021年12月15日)	2022年1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3年12月15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	稼働期間
Pinnacle 21 Enterprise 4.0.2	1810.3(バリデーションルールバージョン2.0適用時) 2010.2(バリデーションルールバージョン3.0適用時)	2020年2月22日～

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に注意して、申請電子データをご準備ください
バージョン2.0の受付期間は、令和5年3月31日(申請日)までです

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1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3.0の受付が開始されました。それに伴いADaM実装ガイドのバージョン1.1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2.0については、2023年3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2.0の受付終了時期に近く、かつ、バージョン2.0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4月1日以降になってしまいますと、改めてバージョン3.0に基づいた準備が必要ということになりますので、バリデーションルールバージョン2.0に基づいた準備をされている場合には、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)(9の2)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)(10の2)については申請日の前営業日まで申請予告を実施
- 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へ送付し、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データには含めない)
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eCTD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告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対象する各書類の取扱いは、スライドの一覧表にお示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、業務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利用時と同じ

- ・ 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)

 13

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が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 薬生薬審発0915第1号、薬生機審発0915第1号、薬生安発0915第3号、薬生監麻発0915第3号
- ・ 平成28年11月22日付 薬生薬審発1122第4号、薬生機審発1122第10号、薬生安発1122第7号、薬生監麻発1122第4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で、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・生活衛生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。

14

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で、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・生活衛生局 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

 15

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、滅菌バリデ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EO/ECH、照射γ線量/線量率照射量等)

*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日付け事務連絡)A6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、こちら的事务連絡A6をご参照ください。

品質(4)

◆医薬品革新的製造技術相談

- 令和2年度から試行的に、連続生産を対象として上半期1件、下半期1件実施。
- 当面の間は、実地確認を希望する連続生産に関する相談を本相談の対象とします。実地確認を希望しない連続生産に関する相談は、医薬品品質相談、後発医薬品品質相談の利用が可能。
- 連続生産の適用を想定する品目のGMP調査実施者が都道府県の場合は、あらかじめ該当する都道府県に実地確認同行の可否を確認してください。都道府県による実地確認同行が不可の場合は、本相談の申込はできません。GMP調査実施者が機構の場合は都道府県への確認は不要です。
- 医薬品革新的製造技術相談を希望する場合は、相談申込みに先立ち、事前面談を終了していることが必要となります。

fmda

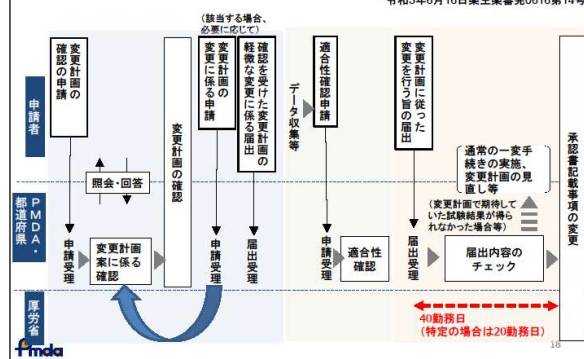
17

医薬品革新的製造技術相談について紹介します。令和2年度より試行的に始まりました本相談は、連続生産を対象として上半期1件、下半期1件実施しております。当面の間は実地確認を希望する連続生産に関する相談を本相談の対象としており、実地確認を希望しない連続生産に関する相談は、医薬品品質相談、後発医薬品品質相談の利用が可能ですので、事前に担当部にご相談ください。医薬品革新的製造技術相談では実地確認が必要となりますので、連続生産の適用を想定する品目のGMP調査実施者が都道府県の場合は、あらかじめ該当する都道府県に実地確認の同行の可否を確認してください。都道府県による実地確認同行が不可の場合は、本相談の申込はできません。なお、GMP調査実施者がPMDAの場合は都道府県への確認は不要です。医薬品革新的製造技術相談を希望する場合は、相談申込みに先立ち、事前面談を終了していることが必要となりますのでご注意ください。

品質(5-1)

◆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

令和3年6月16日薬生業審発0616第14号



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、本邦においては平成30年3月より試行してきたところですが、今般、法改正により令和3年8月より制度化されることとなりました。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 令和3年6月16日薬生薬審0616第14号

- 施行規則第68条の3に掲げる事項の変更であること
- 施行規則第68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

● 医薬品におけるPACMPを用いた承認事項の変更制度に係る相談(PACMP相談)は終了しました(2021年6月15日最終受付)

● 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

19

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、本制度の開始により、現在試行的に運用している制度に伴うPACMP相談制度は、昨年6月15日の受付をもって終了いたしました。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よろしくお願いします。

品質(6-1)

◆ **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0309第1号、薬生監麻発0309第1号

□ **第2 規格及び試験方法の欄の記載の合理化について**

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 調整溶液等を**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

➢ 「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28日 事務連絡)も参考にすること。

20

本スライドからは、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日通知別添のAMED研究班の報告書「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・判定基準を百分率で記載すること、②調整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するものです。なお、令和4年1月28日事務連絡「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」において合理化記載例も提示しておりますので参考にしてください。

品質(6-2)

● **合理化を行う際の留意事項:**

- 製造販売業者等は、合理化された記載が、製造所における品質管理の実態を反映した記載となっていることを**十分に確認**すること
- 規格及び試験方法の欄の記載を合理化した場合であっても、**引き続き、これまでと同様の適切な変更管理**を行うこと
- 承認事項の規格及び試験方法の欄の記載を合理化しようとする場合は、**一変申請又はMF変更登録申請**が必要
- 申請書に添付するCTD第2部及び第3部には、規格及び試験方法の適切性を判断するために必要な程度の**詳細な記載が必要**
- 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、製造販売承認申請、又は一部変更承認申請を行う前にPMDAが実施する**医薬品手続相談**により合理化に係る考え方の妥当性について確認をうけること

21

本スライドでは合理化を行う際の留意事項を示しております。

製造販売業者等は、合理化された記載が製造所における品質管理の実態を反映した記載となっていることを十分に確認する必要があります。そして記載の合理化を行った場合であっても、引き続きこれまでと同様の適切な変更管理を行う必要があります。また、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。申請時に提出するCTD第2部、第3部には、合理化記載を行う場合であっても、これまでと同様の詳細な記載が必要となります。そして通知別添の報告書に記載例が示されていない試験方法について、記載を合理化しようとする場合には、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もご留意ください。

品質(6-3)

◆ 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 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡

● 概要:

- 事務連絡の別添¹⁾に基づき、**バイオ医薬品**についても、3月9日通知²⁾により、「規格及び試験方法」の欄の記載の合理化を行って差し支えないとしたもの
- 別添では、オリゴ糖プロファイル及び細胞増殖アッセイを用いた力価試験について、バイオ医薬品の規格及び試験方法の記載を合理化した場合の記載例が示されている

● 留意事項:

- 生物活性試験法**については、試験方法ごとに品質管理上重要な因子が変わりうることから、試験方法の合理化記載を希望する場合は、**医薬品手続相談**により確認を受けることを勧める

*1:「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」バイオ医薬品の規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する検討」
*2:「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、薬生監麻発0309第1号)

 22

また、バイオ医薬品についても、令和元年9月12日付けの事務連絡の別添を参考に、平成30年3月9日付けの通知により、規格及び試験方法欄の記載の合理化を行って差し支えないとされました。なお、別添の記載例のうち、生物活性試験法については、試験方法ごとに品質管理上重要な因子が変わりうることから、試験方法の記載の合理化を希望する場合は、事前に確認を受けることを勧めています。また、本通知において記載例が示されていない試験方法については、バイオ医薬品においても、当面の間、事前にPMDAが実施する医薬品手続相談により合理化に係る考え方の妥当性について事前に確認を受ける必要があることにご留意ください。

品質(7-1)

◆ 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日薬生薬審発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。

- 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。
- 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。

 23

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(7-2)

◆ 軽微変更届出事項が可能な例(化成品)

- 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。**
- 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、及び消費者危険がパレードン時と比較して低下しないこと。
- 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)

 24

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になります。

品質(7-3)

◆ 軽微変更届出事項が可能な例(バイオ医薬品)

1. 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. 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. 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. 試料の洗浄を行う際の洗浄液の量や洗浄回数
5. 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)



25

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(8)

◆ 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必要があるため、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)



26

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(9)

◆ 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日付け薬食審査発第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ついては軽微変更届出の対象とする。



27

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(10)

◆バイオ医薬品の製造方法の一部を変更する際の申請区分

□「バイオテクノロジー応用医薬品の承認申請の区分及び承認申請に必要な添付資料の作成方法について」(平成29年7月5日付け薬生審発0705第7号)における申請区分の整理

<例>

- 既承認バイオ医薬品と同一又は同等/同質ではない有効成分のバイオ医薬品
 - (1)(新有効成分)
- (マスター・セル・バンクの変更も含む)製造方法の変更前後で、同等/同質と認められる場合
 - (10の2)又は(10の4)(承認事項のその他の変更である一変)

*「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)別表2-(1)を参照のこと
その他の医薬品の申請区分は以下のとおりです
(10)その他の医薬品(再審査期間中のもの)
(10の2)(10)の場合であつて、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの
(10の3)その他の医薬品(再審査期間中でないもの)
(10の4)(10の3)の場合であつて、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの

※「組織DNA技術を用いて製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について」(昭和59年3月30日付け薬審第243号)及び「細胞培養技術を用いて製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について」(昭和63年6月6日付け薬審1第10号)は廃止

平成29年7月5日付けで発出された通知で、バイオ医薬品の製造方法の一部を変更する際の申請区分が整理されましたので、内容を簡単にご説明いたします。

これまで、昭和59年3月30日付け薬審第243号通知及び昭和63年6月6日付け薬審1第10号通知により、遺伝子組換え医薬品及び細胞培養医薬品については、マスター・セル・バンクの変更を伴う製造方法の変更は、一変ではなく、新有効成分としての新たな承認申請が必要とされておりました。その後、30年が経過し、バイオ医薬品に関する知見が集積したことを踏まえて整理がなされ、通知として発出されております。

新たな整理として、既承認バイオ医薬品と同一又は同等/同質ではない有効成分のバイオ医薬品

を製造販売承認申請する場合の申請区分は、原則として(1)、新有効成分として取り扱います。一方、マスター・セル・バンクの変更も含む、既承認バイオ医薬品の製造方法の一部変更を行う際の承認申請で、当該既承認バイオ医薬品と同等/同質と認められる場合の申請区分は、(10の2)又は(10の4)、承認事項のその他の変更である一変として取り扱います。なお、既承認バイオ医薬品との同等性/同質性については、ICH-Q5Eガイドラインである平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程変更にとりまう同等性/同質評価について」を踏まえて判断されます。マスター・セル・バンクの変更を計画している場合で、同等性/同質性評価の方法や評価結果に懸念がある場合には、PMDAの対面助言をご利用いただくことをお勧めします。

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日付け薬食審査発1002第1号、薬食機参発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等から、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つて、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り

29

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。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日付け薬食審査1002第1号、薬食機参発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

Anda

31

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。**

Anda

32

「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・外来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。



33

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るので、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

1. 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）
2. 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・生活衛生局医薬品審査管理課



34

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。剤型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。



35

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



36

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留意ください。

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、該当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。



37

「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、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に従い評価することが求められているものの、申請時まで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日付薬食審発0713第1号、薬食監麻発0713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日付け薬機審マ発第1007001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(新薬及びバイオ後続品: ndexcip@pmda.go.jp 後発薬: gdexcip@pmda.go.jp)又は ゲートウェイ経由。



39

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日付け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。



40

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、検証された臨床的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ります。
- 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ります。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。



42

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ります。
- 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ります。
- 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。



43

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。



44

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)



45

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)

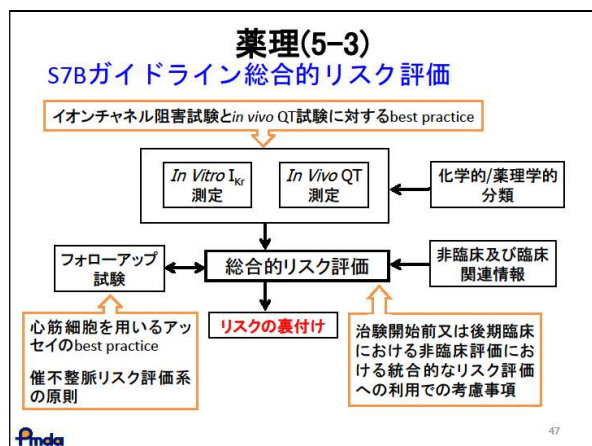
ICH S7B関連(新規)	
Q1	統合的リスク評価について
Q2	<i>In vitro</i> 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について
Q3	<i>In vivo</i> QT 試験に関するベストプラクティスの考慮事項について
Q4	催不整脈モデルの原則について
ICH E14関連(改訂)	
Q5.1	QTc データに対する薬物濃度-反応モデルの利用について
Q6.1	特別な場合について



46

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

fmda

48

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・排泄等に関与するトランスポーター、及びそれらの分子種を評価する。



49

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。



50

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材において、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。



51

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。



52

医薬品開発において実施された、臨床薬物相互作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**



53

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、薬生薬審発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、薬生薬審発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、薬生薬審発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、薬生薬審発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



54

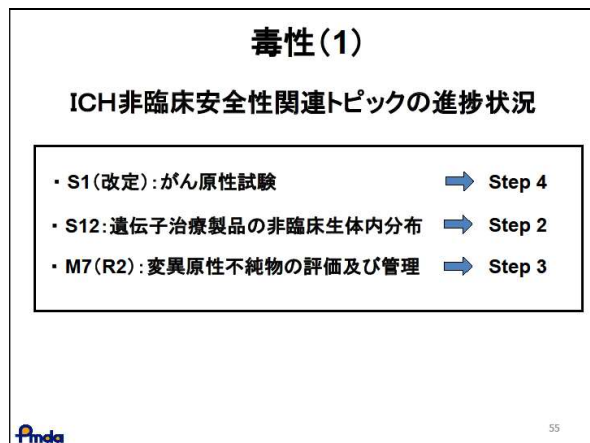
薬物動態の評価に関連するガイドライン等の最近の動向について説明します。

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作用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

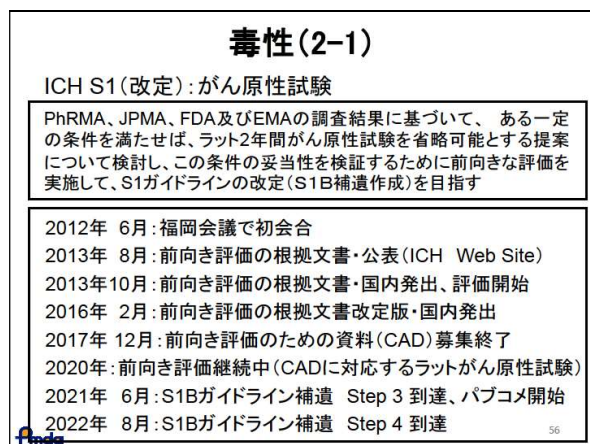
動を開始しました。このWG活動のロードマップはICHウェブサイト公表されていますので、興味のある方はご覧ください。

以上、薬物動態に関するご説明となります。

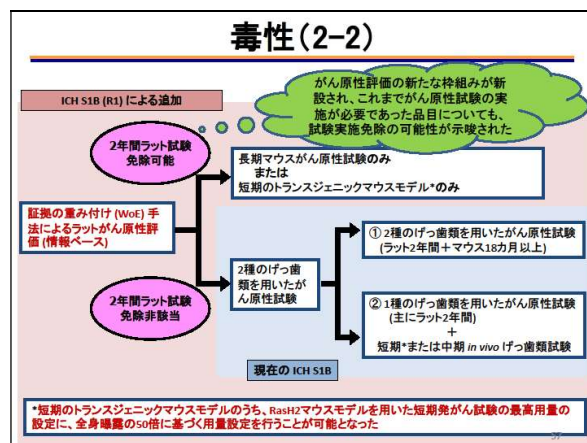


続いて、非臨床安全性に関する最近の動向について説明します。

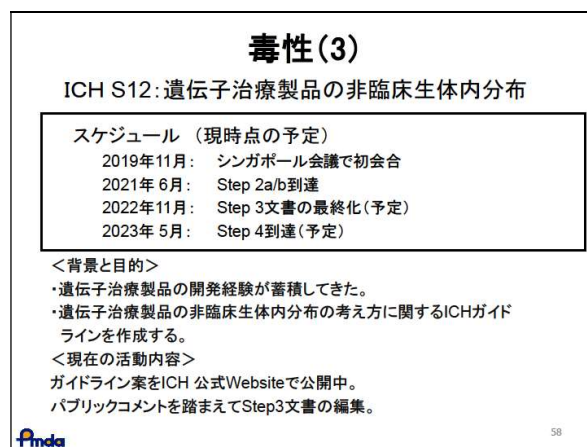
ICHにおきましては、3つの非臨床安全性関連トピックについて検討が進められています。検討中の各トピックの進捗状況について簡単にご説明します。



「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。



本補遺では、(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。現在、Step5到達に向け、ガイドラインの和訳作業を進めているところです。



「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、2021年6月にSTEP2に到達し、パブリックコメントを踏まえたガイドライン案の編集を続けています。現時点では、2023年にSTEP4への到達を目指しています。

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 : 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: 化合物特異的許容摂取量に関する補遺(案)
→間もなくステップ4の見込み

M7(R2)の主な改定内容

- ガイドライン本体の修正
- Q&Aの作成
- 化合物特異的許容摂取量に関する補遺の拡充



59

「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。

現在、ガイドライン本体の修正、Q&Aの作成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)の作成が進められています。Q&A(案)は2020年7月～8月、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、これらの内容も含めて検討され、間もなくStep 4に到達する見込みです。

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



60

次に、臨床に関する事項について、7枚にわたっ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
- ⇒ それぞれの品目の開発の背景、薬剤の特性、疾患の特性などを踏まえ、個々に検討する



61

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せん。

臨床(3-1)

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)

- ICH E6(R2) ガイドラインの「補遺」追加への対応
- 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

下記4本の通知等が発出(2019年7月5日付)

- ① 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について
- ② 治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について
- ③ リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について
(①～③ 医薬品審査管理課長通知)
- ④ 治験に係る文書又は記録について(医薬品審査管理課事務連絡)

⇒ 2020年1月1日以降に新たに治験届が提出される治験から適用

 62

これからの5枚のスライドでは、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。このスライドと次のスライドでは、既に発出済の新しいGCPガイダンスをご紹介します。GCPガイダンスは、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)として「補遺」と呼ぶ、記載追加が行われました。国内では、その改訂を反映したGCP省令の改正が行われ、こちらの4本の通知等が2019年に出されました。

この新しいGCPは、2020年1月以降の治験から適用となっています。

臨床(3-2)

GCPガイダンス/臨床試験の実施基準: ICH E6(R2)
(続き)

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)

 63

GCPガイダンスにおける重要な追加は、「品質マネジメントシステム」の導入です。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(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)
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である

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して行う

 64

ICH E17は、4年ほど前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(5)

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)

臨床試験の一般指針(改訂): ICH E8 (R1)

2021年 10月 Step 4 (最終化) 到達
邦訳(国内通知)は2022年秋 予定

改訂の背景・要点

- 20年前に策定の現行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、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。昨年2021年10月に最終化に至り、日本語版も今年の秋に通知として発出する準備中です。

改訂の背景と要点としては、

- ・ 20年前に策定の現行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(6)

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)

2019年11月～ 改訂作業部会の始動

改訂の背景と方向性

- 臨床試験のデザインやデータソースの多様化への対応が必要
- ICH E8 改訂とセットで連続的な改訂作業を行う
- 緊急事態下(例: 新型コロナ)での試験の実施等についても議論
- 改訂において柔軟な対応に切り替える余地をどのように設けるかを継続的に検討

今後の予定

2022年 秋 Step 2 文書(二段階作業の前半部)公開予定



66

ここからの2枚は、現在、改訂の作業が進行中のICH有効性ガイドラインの中から2者を紹介します。

GCPガイダンス・ICH E6 (R3)です。こちらは、先ほどR2として改訂版の紹介をしたガイドラインですが、新たな改訂作業も2019年から始まっています。R2が「補遺」の追加という、比較的小さな改訂でしたが、このR3では文章全体の大きな変更が行われます。

変更のポイントとしては、赤字に示しますように、試験デザインやデータソースの多様化への対応、ということに尽きます。先ほどのR2においても、ある程度の現代的な考え方・手法への対応を行っていますが、それを更に推し進める方向で、作業部会の作業が進んでいます。

今後の予定としては、本年秋に、ガイドライン書類の前半部分のドラフトの公開と、パブリックコメント実施が計画されています。

臨床(7)

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)

安全性データ収集の最適化: ICH E19(新規ガイドライン)

2019年4月 Step 3/改訂案公開(パブリックコメント 実施)

ガイドラインの方向性

- 安全性プロファイルが十分に特徴付けられる医薬品の、一部の臨床試験(後期開発相又は製造販売後等の)における、安全性データ収集の最適化につき、ガイドを提供する
- 安全性データ収集の最適化は、被験者の安全性を確保しながら、被験者の負担を軽減し、試験効率を向上させる可能性がある

今後の予定

2022年 秋 Step 4/最終化 到達予定



67

次に、安全性データ収集の最適化に関するガイ

ドラインについて御説明します。このICH E19は、新規のガイドラインです。2019年にパブリックコメントが行われ、ガイドラインの最終化に向けた作業が進行中です。

このガイドラインの目的は、医薬品の安全性プロファイルが十分に特徴付けられた場合に、後期開発相又は製造販売後の一部の臨床試験における、安全性データの収集に関する最適化された方法について、国際的に調和されたガイドラインを提供することです。

臨床試験期間中の被験者の安全性モニタリングは非常に重要ですが、安全性データ収集を最適化することにより、被験者の負担が軽減され、臨床試験の効率が向上する可能性が考えられます。

今後の予定としては、本年秋のStep 4到達・文書の最終化が目標とされています。

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。



68

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4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。

－ 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。

1. 後発医薬品の承認申請と 審査の流れ

3

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。

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

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

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。

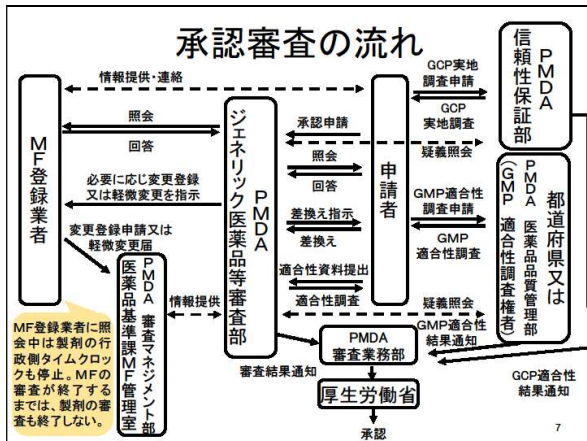
6

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。

承認審査の流れ



7

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：<http://web.f-d-shinsei.go.jp>参照)
- 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」(平成26年10月27日付薬食審査発1027第3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】 【業者コード】 ……(省略)…… 【法人名】 ……(省略)…… 【法人名がごな】 【代表者氏名】 ……(省略)…… 【代表者氏名がごな】 【提出者】 【郵便番号】 ……(省略)…… 【住所】 ……(省略)…… 【氏名】 ……(省略)…… 【氏名がごな】 ……(省略)…… 【連絡先】 【所属(課名等) ……(省略)…… 【電話番号】 ……(省略)…… 【FAX番号】 ……(省略)…… 【メールアドレス】 ……(省略)…… 【再提出情報】 ……(省略)……	■ 【担当者】は【提出者】と同一の法人の者とすること。 ■ 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。 ■ 審査中に担当者に変更になった場合、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。

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)

- ・一般の名称＋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、一般の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。

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たっ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日付薬食審査発第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日付薬食審査発第0922001号・薬食発第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日付薬食審査発0710第6号・薬食発第0710第4号)

成分及び分量又は本質

[illegible]

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け付けられない。
 - 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。

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」等と付す。
 - 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。

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日付薬食審査発第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集(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)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。

- ・簡略記載

- 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。

・製造方法の記載

- 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。

• 重要工程

- 22

添付ファイル情報①(構成)

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。

- ・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＞

26

_____ 本一歩変更承認申請における変更箇所
 ----- 平成〇年〇月〇日付け軽微変更届における変更箇所

添付資料①

- 原則、CTDで提出すること。なお、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。
 - 新型コロナウイルス感染症における影響を踏まえ、審査担当者から電子媒体の提出をお願いする場合がある。
 - 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。
- 詳細はPMDAホームページ「新型コロナウイルス感染拡大防止に伴うPMDAの業務の一部変更について※」を参照すること。
- ※<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/news-release/0007.html>
- 「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。

26

続いて、承認申請時の添付資料について説明いたします。

原則、CTDの形式で提出してください。その際、電子媒体も合わせて提出いただくよう、ご協力をお願いします。スライドにお示しした通知の別添のチェックリストの必要項目をもれなく記入し、あわせて提出してください。先ほどもお伝えしましたが、新型コロナウイルス感染症の影響を受け、機構職員が在宅勤務している機会が多くなっております。そのため、紙媒体の資料のみが提出されている場合、審査担当者から電子媒体の提出をお願いすることがありますので、ご協力をお願いいたします。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。新型コロナウイルス感染症の影響を踏まえたジェネリック医薬品等審査部の運用の変更については、PMDAホームページにも掲載しております。こちらにURLを載せておりますので、ご参照ください。

添付資料②

- 主な添付資料とCTDの項目
- <第1部(モジュール 1)>
- 1.3 証明書類
 - 薬機法施行規則第四十三条(信頼性の基準)に関する陳述・署名
 - 製造販売業許可証(写)
 - 製造業許可証(写)
 - MF登録証(写)、MF利用に関する契約書(写)
 - 共同開発・製造委託に係る契約書(写)
- 1.4 特許状況
 - 特許情報に関する資料(平成7年2月9日付事務連絡)
- 1.8 添付文書(案)
 - 先発医薬品と異なる部分を明確(赤枠囲み)にした添付文書(案)
 - 先発医薬品との異同を示した対照表

27

スライド27から29では、CTDの項目別の主な添付資料を示しておりますのでご確認ください。申請時に添付すべき資料に不足がないよう、十分にご確認く

ださい。なお、オンライン申請の場合、既承認医薬品に係る資料の提出を省略することができるようになりました。省略の要件は関連通知をご参照ください。

添付資料③

- 主な添付資料とCTDの項目
- <第1部(モジュール 1)(続き)>
- 1.13 その他
 - 既承認医薬品に係る資料
 - 治験相談記録(写)
 - その他の資料:医薬品医療機器総合機構への提出資料
 - 承認申請書の製造方法欄の目標値/設定値等に関する一覧表
 - 新添加剤に関する提出資料
 - その他の資料:厚生労働省への提出資料
 - 安定性試験の実施に関する資料(陳述書)
 - 再審査に係る念書(再審査結果未公示の場合)
- <第2部(モジュール 2):品質・非臨床・臨床>
- 第3部～第5部の概括評価

28

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④

- 主な添付資料とCTDの項目
- <第3部(モジュール 3):品質>
- 分析法バリデーション報告書及びロット分析報告書
- 安定性試験報告書
- <第4部(モジュール 4):非臨床>
- 非臨床試験報告書
- <第5部(モジュール 5):臨床>
- 治験総括報告書
- 溶出試験報告書
- 分析法バリデーション報告書及び実試料分析報告書、並びにそれらの結果要約
- ※各報告書に試験実施年月日の記載や試験実施責任者の署名があるか確認すること

29

添付資料⑤

・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。

30

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。

添付資料⑥

・提出形態

- ページ番号を付し、目次を付ける。項目ごとにタグを付け、ファイリングする。
- 1冊にまとめるには資料の量が多すぎる場合は分冊し、各冊子に含まれる部・項目の範囲等を明記する。
- 含量違い製剤ごとに重複した資料の提出は要せず、1つに纏めて差し支えない。含量違い製剤間で異なる点が明確となるよう記載すること。

※ 審査効率化のため、明瞭な添付資料の提出にご協力ください！

31

提出形態について3点お願いがあります。スライドを参考にご協力をお願いいたします。

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)。

32

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 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。

33

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日付薬生審査発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。

34

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ください。

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！

35

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。

36

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。

・適否の判断基準としない性状の記載について

- 参考情報として、適否の判定基準としない「性状」の項目については「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4)」「(平成28年4月11日付事務連絡)No.1に準じ、「適否の判断基準としない参考情報:〇〇」と記載すること。

37

割線に関する留意点および、適否の判断基準としない性状の記載に関する事項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ください。

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)

38

スライド39から42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。

39

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ら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。

40

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確認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。
 - 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。

41

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！

42

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」

43

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

- ・経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について(平成25年4月19日付事務連絡)
- ・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)

44

製法変更や、吸入粉末剤、点眼剤の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

45

BE試験ガイドラインの主な改正内容を紹介いたします。

経口固形製剤の食後条件のBE試験が追加されました。

BE試験の予試験の目的が明確化され、また例数追加試験については原則として認めないこととなりました。

外国人を対象に実施されたBE試験の受入れ及びその際に使用する標準製剤が明確化されました。

含量の異なる製剤及び処方変更のBE試験ガイドラインにおいて、溶解性改善製剤の試験条件が追加されました。

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

46

経口固形製剤の食後条件のBE試験について、もう少しだけ変更点を紹介します。

令和2年のガイドラインの改正で、腸溶性製剤及び溶解性改善製剤については、食後条件のBE試験が追加されました。食事内容は、溶解性改善製剤の場合には、高脂肪食とされています。ただ、

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良いとされています。

溶解性改善製剤の例として、固体分散体、マイクロエマルジョン、アモルファス、ナノ粒子が挙げられています。

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。

47

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。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%信頼区間にて判定する場合は、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とは適切である。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。

48

スライド48～50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、十分な休薬期間を設定する必要がある。休薬期間の妥当性は、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。

49

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。

50

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：
リポソーム製剤、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。

51

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、リポソーム製剤、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。

52

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($T/4$, $2T/4$, $3Ta/4$, Ta)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。

53

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GL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。

54

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）

55

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昨年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）

56

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る。
 - 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」(令和2年2月4日付薬生薬審発第0204第1号)を参照

57

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。

58

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。」「□□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/review-services/drug-reviews/pharmaceutical-excipients/0001.html>)

59

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。

60

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。

61

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>

62

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、新規申請及び一部変更申請のうち、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。

63

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材

➢ 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材の作成・配布を行う。

➢ 取り違い等の医療事故防止のための資材が必要な場合もある。

➢ 添付資料として、具体的な資材案を提出する。

64

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材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書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日事務連絡)

65

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。

66

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提出すること。
- ・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
 - ・ 再審査に係る念書(再審査結果未公示の場合)

67

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)
 - 実測値(一部製造委託の場合)
- ・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。

68

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。

69

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)

70

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月以降も同様に取り扱うこととされたが、本優先審査は必要に応じて見直しが図られるため、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。

71

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。

72

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。

73

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案に加え、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

74

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案に加え、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

- ・用法・用量について、先発の添付文書上の記載と実際に承認を受けた内容の記載が異なる場合、原則「承認を受けた内容」で記載すること。
- ・適正使用上、特定の情報を確認することとされているものについては、先発医薬品の添付文書等の「臨床成績」の該当箇所を修正せず引用すること。
- ・薬効・薬理について、記載すること。
- ・審査にて確定した添付文書とは異なる添付文書案で届出がなされることがないよう、留意すること。
- ・先発医薬品の添付文書において、他剤と配合した際の安定性、調製後の安定性等に関する規定がある場合、申請製剤でも同様の規定が可能であることを示す試験成績を取得しておくこと。

75

添付文書案作成にあたっては、こちらに記載した内容に留意してください。なお、「後発医薬品の添付文書等における情報提供の充実について」に示されているとおり、適正使用上、特定の情報を確認することとされているものについては、先発医薬品の添付文書等の「臨床成績」の該当箇所を修正せずに引用してください。また、先発医薬品の添付文書において、他剤と配合した際の安定性、調製後の安定性等に関する規定がある場合、申請製剤でも同様の規定が可能であることを示す試験成績を取得しておくよう留意してください。

添付文書案③

- ・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日付薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知、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談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)に則り、対応を検討しておくこと。
 - 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(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)

76

新記載要領については平成31年4月1日より適応されておりますが、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、昨年8月より添付文書の電子化の取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。情報は更新される可能性がありますので適宜ご確認ください。

書面適合性調査資料の信頼性について

- ・申請資料データ等の信頼性が確認できず照会を行った事例
 - 規格を逸脱した測定値があることを添付資料に記載していなかった。
 - 複数回測定の平均値をあたかも1つの測定値のように記載していた。
 - 規格及び試験方法とは異なる試験条件で測定されていた。

77

書面適合性調査資料の信頼性については、近年の照会事例を挙げておりますので、後ほどテキストをご確認ください。

輸出証明 (医療用医薬品の調査)

78

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・薬食審査発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・生活衛生局医薬品審査管理課 許可係

79

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。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、ご注意ください。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・生活衛生局 医薬品審査管理課にお問い合わせください。

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
- 輸出用名称
 - 各申請書及び証明書の輸出用名称は、輸出届に記載されている名称と統一して記載すること
(大文字、小文字及びスペースに留意)
- 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22-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

80

こちらのスライドには、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。なお、テキストに記載はございませんが、添付文書の有無による申請に関しては、これまでと同様、わけていただく必要がありますので、ご注意ください。

現在認められている一例

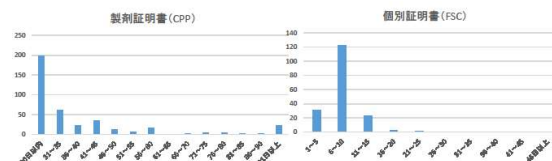
- <製剤証明書(CPP)・個別証明書(FSC)>
 - 製造工程の追記
 - 製造所情報の横に括弧書きで工程の記載が可能
E.X: ○○○株式会社○○工場(混合、打錠、コーティング…)
- <製剤証明書(CPP)>
 - 投与剤型の追記
 - 括弧書きで日局の製剤総則の中小分類以外の記載が可能
E.X: 錠剤(フィルムコーティング錠)
 - 理由書の添付が必要
- 中国向けの添付文書の台紙
 - 領事認証の場合は添付文書の台紙に貼付しないことが可能
 - 理由書添付又は証明書発給申請書(様式1)の備考に理由を記載すること

81

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

受付～発給まで日数	中央値	平均値
製剤証明書(CPP)	30.0日	38.9日
個別証明書(FSC)	8.0日	8.2日



・2021年度(2021.4.1～2022.3.31)医療用医薬品として申請され発給済み(2022.8.15現在)の証明書が対象
・土日は除外(祝日は含む)
・個別証明書:「製造販売業の許可」「製造業の許可」「製造販売承認内容」「添付資料」「GMP基準適合状況」対象

82

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30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

83

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4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4年7月15日薬機審長発第0715001号)

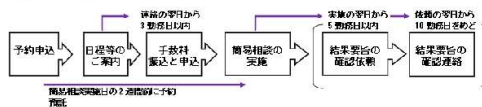
84

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、ジェネリック医薬品等審査部の実施する相談についても、新型コロナウイルス感染症の影響を踏まえ、運用を変更しております。詳細は、PMDAウェブサイトをご確認ください。ウェブサイトのURLはスライド26に載せておりますので、ご参照ください。

簡易相談①

■ 相談の流れ



■ 対象範囲

- 予定している成分・分量、効能・効果、用法・用量から判断できる承認申請の申請区分及び添付資料、有効成分又は添加剤の使用前例
- 承認申請又はMF登録申請の製造方法等の変更における一部変更承認申請対象事項への該当性
- MF登録事項の大幅な変更にあたって一部変更承認申請又は新規申請の該当性

85

まず、簡易相談について、従来と特に変更はございませんので、後ほどテキストをご確認ください。

簡易相談②

■ 申込時の留意点

- 相談事項は、品目名又はMF登録番号を記載した上で、具体的かつ明確に記載すること。
- 原則、申込み時の内容をもとに回答を検討する。説明不足等の無いよう事前に十分確認の上、相談申込みを行うこと。なお、相談当日に追加資料を提出されても追加部分に関する回答はできない。
- 再審査期間中の医薬品に関する相談は、後発医薬品の簡易相談の対象とはならない(新医薬品の簡易相談を利用すること)。
- 治験相談(後発医薬品品質相談、後発医薬品生物学的同等性相談)の対象となる相談は、簡易相談では応じられない。(例:ヒト生物学的同等性試験における標準製剤の選択、生物学的同等性の評価方法)
- 簡易相談申込みの受付時間外にメールを送付する会社が散見されるが、時間外申込みは受け付けないため留意すること。
- 簡易相談では、試験結果の評価は行わないため、相談資料に膨大な試験結果を提出することのないよう留意すること。

86

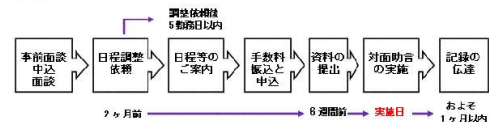
こちらのスライドには、後発医薬品の簡易相談の申込時の留意点を挙げております。

相談事項が簡易相談の対象範囲であるか、よくご確認の上お申し込みください。なお、申請中の品目や治験相談に該当する相談内容は簡易相談ではお答えできませんので、ご注意ください。

また、簡易相談では試験結果の評価は行わないため、相談資料に膨大な試験結果を提出することがないように留意してください。

治験相談(試行期間)①

■ 相談の流れ



■ 相談区分

- 後発医薬品品質相談
- 後発医薬品生物学的同等性相談
- 治験相談に申し込む際は、必ず事前面談を利用すること。

87

次に、治験相談についてご説明いたします。

平成24年1月より、後発医薬品の治験相談を試行的に実施しています。

現在、申し込まれた相談には可能な限り対応しております。しかし、多数の治験相談の申込みがあった場合には、やむなく後発品に関する相談制度の日程調整依頼書の受付方法の通知に基づき、優先順位を決定し、相談の可否を判断させていただきます。治験相談を申し込む際には、必ず事前面談にて相談の可否や相談資料等についてご確認ください。

事前面談及び治験相談の受付方法等についてはPMDAのホームページをご確認ください。

また、各相談実施月につき、1社あたり生物学的同等性相談、品質相談の各1件、合計2件までの相談の受付をしております。

なお、スライドには記載しておりませんが、販売名の妥当性については、医薬品手続相談で相談可能です。なお、治験相談は、承認申請中の品目に係る相談には応じられませんので、ご注意ください。

治験相談(試行期間)②

- ・ 相談を受ける際の留意点
 - 相談事項や提出資料の追加・差換えは、原則認められない。
 - 予定する相談事項や添付資料リストを提示した上で事前面談を申し込むこと。
- ・ 治験相談を実施した品目を承認申請する際の留意点
 - 関連する相談を以前に実施している場合は、FD申請書の備考欄にその旨を記載すること。

<例>

後発医薬品〇〇相談、受付番号PO、令和〇年〇月〇日実施

- 対面助言記録の写しを提出すること。

88

治験相談における留意点ですが、資料提出後から対面助言までの時間は限られるため、資料提出後は相談事項の追加・変更等は原則認められません。事前面談で予め相談事項の整理等を行いますので、事前面談申込み時には、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。

治験相談を実施した品目を承認申請する際は、FD申請書の備考欄にその旨を記載し、記録の写しを添付資料として提出してください。

軽微変更届事前確認相談(試行期間)(PMI)

■ 相談の流れ



・ 相談対象

- 変更の内容が(10の3)その他の医薬品(再審査期間中でないもの)に該当し、医薬品医療機器法施行規則第47条にて軽微な変更の範囲とされているもの。
- 変更する製造販売承認書の大項目が、成分及び分量又は本質欄、貯蔵方法及び有効期間欄、規格及び試験方法欄(別紙規格含む)に該当するもの。
- 品質、有効性及び安全性に関する影響が軽微であること又はないことを説明可能なデータが提出できるもの。

89

続いて、軽微変更届事前確認相談についてご説明いたします。

本相談は、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です。

相談の流れ及び相談対象はこちらに示した通りですが、変更する承認書の大項目が製造方法の相談は対象外ですので注意してください。関連通知や手順の詳細については、PMDAのホームページをご覧ください。なお、相談申込みに先立ち事前面談が必須となりますのでご注意ください。

後発医薬品変更届出事前確認簡易相談(GCN)

■ 相談の流れ



・ 相談対象

- 「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日付医薬品審発0309第1号、薬生監麻発0309第1号)の記、第3の1.において、機構に相談することとされている内容。
- 承認事項と製造実態の相違その他これに類する不備のうち、申請書の誤記載に由来する等の不備であって、承認事項と製造実態との定期的な照合、変更管理の適切な実施体制の確保がなされており、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがないと製造販売業者等が判断するもの。

・ 留意点

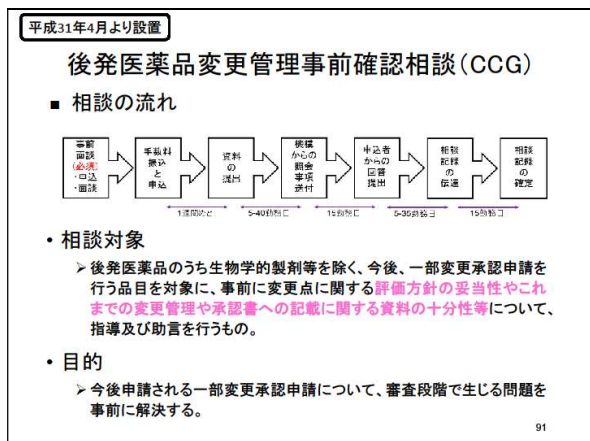
- 一部変更承認申請が必要なレベルの実態の変更が行われていた場合、本相談にて軽微変更での対応が了承されることはないため、そのような場合には本相談を介さず直接厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課へ連絡すること。

90

平成30年4月より実施しております、後発医薬品変更届出事前確認簡易相談についてご説明いたします。

本相談は、承認事項と製造実態の相違等に関する不備のうち、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがないと製造販売業者等が判断するものが対象となる相談です。事業者間の連携不足や、日本の薬事制度に対する海外製造所の認識不足等を原因とする齟齬が多く見られます。相談件数を増やすことのないよう、常日頃から齟齬が生じないように十分注意してください。

また、一変申請が必要なレベルの実態の変更が生じているにも関わらず本相談を申込まれる事例が見られます。本相談は軽微変更届での対応となっており、一変申請が必要なレベルのものの対応が了承されることはないため、事前に十分に内容を確認し、厚生労働省医薬生活衛生局・医薬品審査管理課へ連絡してください。



平成31年4月より実施しております、後発医薬品変更管理事前確認相談についてご説明いたします。

今後、一変申請を行う品目を対象に、事前に変更点に関する評価方針の妥当性やこれまでの変更管理や承認書への記載に関する資料の十分性等について、指導及び助言を行う相談です。

相談の流れ及び目的はこちらに示した通りですが、詳細は機構ホームページをご覧ください。



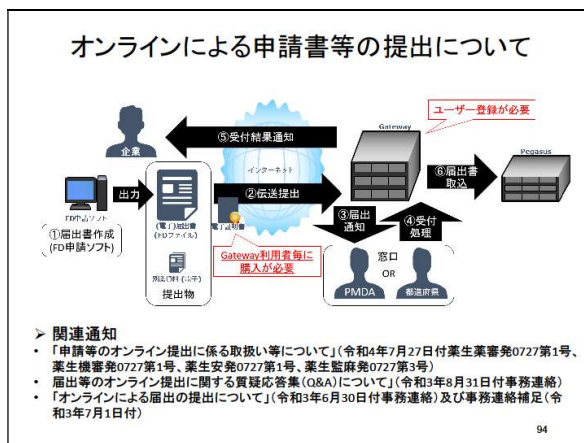
続いて、本年4月から新設されました、後発医薬品MF確認相談についてご説明いたします。

相談の対象となるMFを引用もしくは引用を予定している全ての製剤について、原薬等製造業者や原薬等国内管理人を対象に①MFの新規登録に先立ち、MFに関する事前の論点整理や資料の十分性等について指導及び助言を行うもの、また、②既に登録済みのMFの軽微相当の変更にに関して、事前のデータ評価が必須となる事案について確認を行う相談です。

相談の流れ及び目的はこちらに示した通りですが、詳細は機構ホームページをご確認ください。

4. その他

最後になりますが、その他として、3枚ほどお伝えさせていただきます。



昨年7月からオンライン届の受付が始まり、本年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ます。

オンライン提出には「申請電子データシステム(Gateway)」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が、申請書又は届出書と添付資料を電子的に提出できるため、これらの紙媒体をPMDA・都道府県の窓口を持参又は郵送する必要がなくなります。また、照会事項回答や差換え願の提出も電子的に行うことができ、紙媒体での提出は不要となります。詳細はこちらの関連通知を参照してください。

なお、既承認医薬品に係る資料の提出を省略する場合、別紙及び審査時に参照する必要がある添付資料がFD申請データにPDFで添付されている必要があります。スライド23も参考に、必要な資料が添付されていることを確認してください。

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

- 「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4年7月27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が、2022年9月9日に機構HPに掲載されているため、参考にする事。
<https://www.pmda.go.jp/files/000248041.pdf>

95

「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4年7月27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が、9月9日より機構HPにて掲載されております。

こちらにURLを載せておりますので、ご参照ください。

ご清聴ありがとうございました。

97

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。

その他

■ FAX誤送信防止にご協力を！

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！

■ 電子メールでの対応について

在宅勤務等によりFAXでの照会事項の受理及び郵送による回答書の提出が困難な場合は個別に対応いたします。審査担当者にご連絡いただくか、審査担当者が不明な場合は以下の問い合わせ送付先メールアドレスに電子メールにてご連絡ください。

【問い合わせ送付先メールアドレス】generic-jizen@pmda.go.jp

96

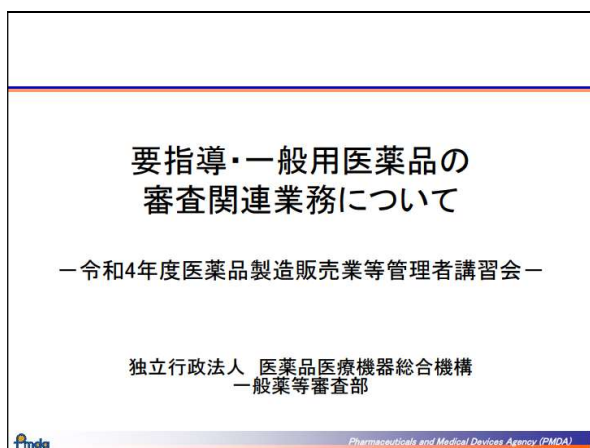
最後に2点ほどお願いです。

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。

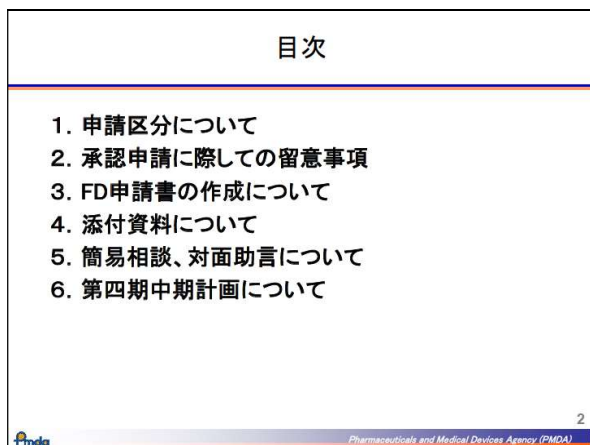
また、在宅勤務等によりFAXでの照会事項の受理及び郵送による回答書の提出が困難な場合は個別に対応いたしますので、審査担当者にご連絡いただくか、審査担当者が不明な場合はこちらの問い合わせ送付先メールアドレスにご連絡ください。

5－3．承認申請の記載に関する注意事項

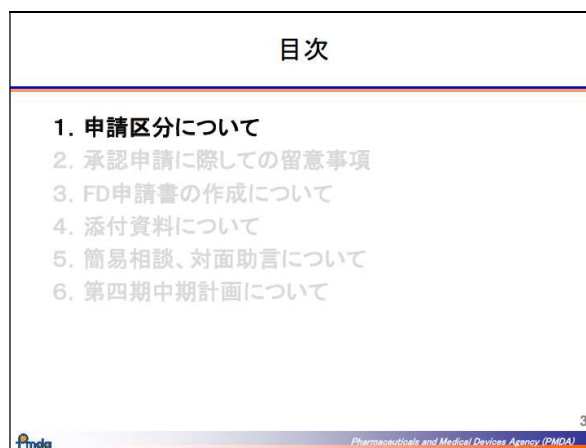
医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部



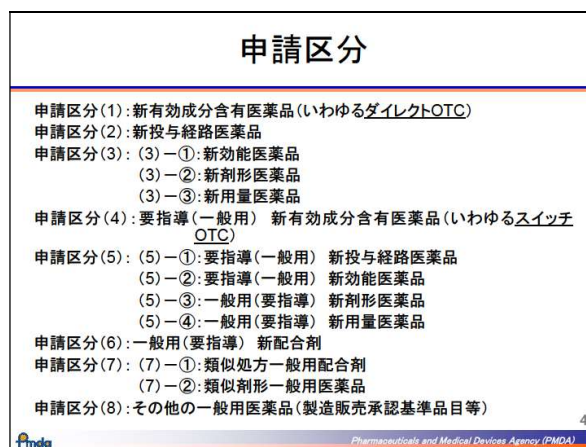
要指導・一般用医薬品の審査関連業務について説明をいたします。



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。

配合剤の申請区分

■ 申請区分(6)～(8)の留意点については以下の通り。

- 申請区分(6):
第一類又は第二類医薬品成分の組合せが既承認品目と異なる製剤
- 申請区分(7)－①:
区分(6)に該当しない場合で「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
- 申請区分(8): 上記以外
 - ①有効成分の組合せが既承認品目と同一である製剤
 - ②「作用緩和で薬効に直接関与しない成分」の組合せのみが既承認品目と異なる製剤
 - ③承認基準適合製剤

※「組合せ」とは、配合量を含めた組合せである。

※ 平成28年6月24日付事務連絡Q&A2に従い、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る。

5

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

配合剤の申請区分の考え方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類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。

6

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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」

7

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。

配合剤の添付資料	
■ 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	
・当該成分が同種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わらない成分」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	8

次に、配合剤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。

1日量(1回量)

	リスク区分	申請製剤	前例1	前例2	前例3	◆◆承認基準
剤形		錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤、顆粒剤・・・
有効成分A	第二类	2g(1g)	—	2g(1g)	2g(1g)	—
有効成分B	第二类	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。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。	
Pmda Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	

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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

11

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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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ます。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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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（「薬局・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」



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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、薬局・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厳しく確認されますので、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案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
 - ステロイドを含む点鼻剤
 - 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4年8月時点）



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

16

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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

17

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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

18

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。
一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。
- 酵素処理して作られたものは、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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

19

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。

20

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、現在認められている以外のCL適用の申請については、CLの使用自体が原疾患を増悪させる恐れがあるため、承認に至るのは困難と考えている。

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としてください。

なお、抗アレルギー、抗菌成分を含む点眼薬で、現在認められているコンタクトレンズの適用の範囲を外れる申請については、コンタクトレンズの装着

自体が原疾患を増悪させる恐れがあるため、承認に至るのは困難と考えています。

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日付薬生審査発0330第6号・薬生機審査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、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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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留意ください。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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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	25 gまで
テープ剤、パップ剤	7 × 10 cmの製剤 : 14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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

30

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
-----	------



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

31

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

32

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

33

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。）

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。

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。**

35

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)

36

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。

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(治療依頼者用)」を確認し、必要資料を全て搬入できるよう準備すること。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

37

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



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

38

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、対面助言について
6. 第四期中期計画について



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

39

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）

40

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がないよう、販売名の適切性を検討する必要がある。

41

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-2

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。

42

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)

43

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

44

FD申請書の別紙がある場合、【備考2】の【その他備考】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「添付資料等の提出部数について」のスライドでも触れますので、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し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

45

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。

46

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。

47

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にご遠慮ください。

記載整備チェックリスト

平成27年5月18日付薬機般発第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/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

48

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、対面助言について
6. 第四期中期計画について

49

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)

50

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。

51

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)
⋮	⋮

52

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} - 顧末書^{※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

53

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。

54

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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と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にご協力お願いします。

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等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。

55

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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

56

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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に留意すること。(必要に応じて対面助言で相談すること)

57

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。

58

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必要があるため、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。)

59

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必要があるため、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。

60

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、相談を保留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3年8月1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）」の備考欄に、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。

61

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、申込内容が適切かどうかご確認ください。

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。

62

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。

63

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。
 - 相談資料の電子媒体の提出もお願いしたい。
 - 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。

64

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

65

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
	タイル値	50%	50%	55%	60%	70%
実績	期間	5.3か月	6.3か月	6.2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
	タイル値	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外して算出。

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、申請者が適算で目標値以上の資料整備期間を要したものを除く。

66

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%		

注:2019年4月以降に申請された品目が対象。

67

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、よろしくお願い申し上げます。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

68

 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、よろしくお願い致します。第四期中期計画については以上です。

ご清聴ありがとうございました

69

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

ご清聴ありがとうございました。