

相違の考え方事務連絡の一部改正について

相違の考え方事務連絡改訂の背景について

- 事務連絡は、業界より「承認事項との相違」として多くの報告・相談を受けた事例のうち、自主点検の一助となるよう「相違としないもの」又は「直ちに相違としないもの」を行政側の基本的な認識として示したものである。
 - 一方、以下のような事例が多数確認された。
 - ・ 適切なリスクアセスメントに基づき、製造販売業者において承認書に記載不要と判断しており、当初は相違と判断していなかったものであっても、相違の考え方事務連絡の記載があることのみを以て、機械的に承認書の是正が必要と判断されたもの
 - ・ 本自主点検に際しては、製造等の手順が示されている手順書等と製造販売承認書の記載内容の突合をLine by lineで行うよう指示されていたこともあり、手順書等の記載事項が製造販売承認書に記載されていないことのみを以て、機械的に「相違」と判断されたもの
- ➡ この状況を踏まえ、「製造販売承認書には、製造工程及び試験工程の一連の操作手順のうち、製品及び工程の適切な理解に基づき、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述するものであり、製造手順書等に記載された操作条件、工程パラメータ等の一部が製造販売承認書に記載されていないことのみをもって、ただちに相違となるものではないこと」を明示するとともに、承認書への記載の要否は、当該考え方に基づき製造販売業者において適切に判断を行うことが基本であることを改めて示した。

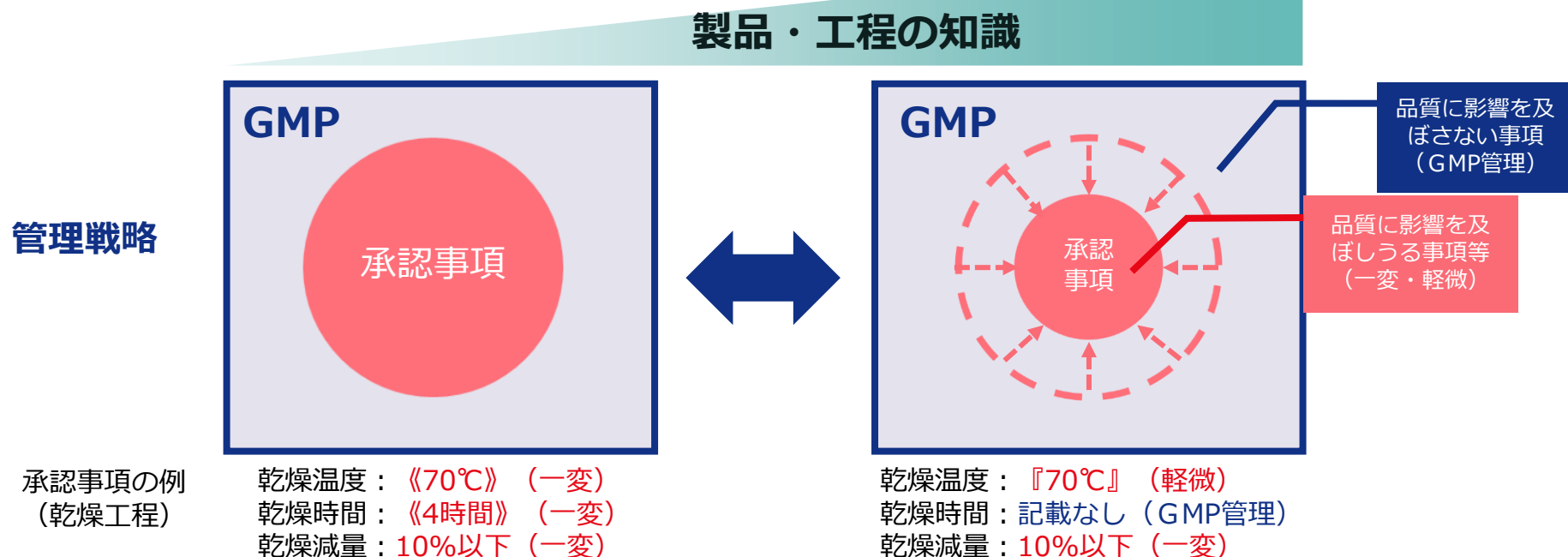
改正の要旨

- ・ 表1及び表2に記載の事項であるか否かに関わらず、当該変更が、製品及び工程の適切な理解に基づき、品質の恒常性確保に必要な事項か否かを製造販売業者が個別に判断することで差し支えないことを明示したこと
- ・ 表1に示すもののうち、ただし書きに該当しないものの一部については、GFN相談で差し支えないとしたこと
- ・ 入手困難な試薬等について、適切な適格性の評価のもと変更する場合にはGFN相談で差し支えないとしたこと

承認書の記載整備における製造販売業者での判断

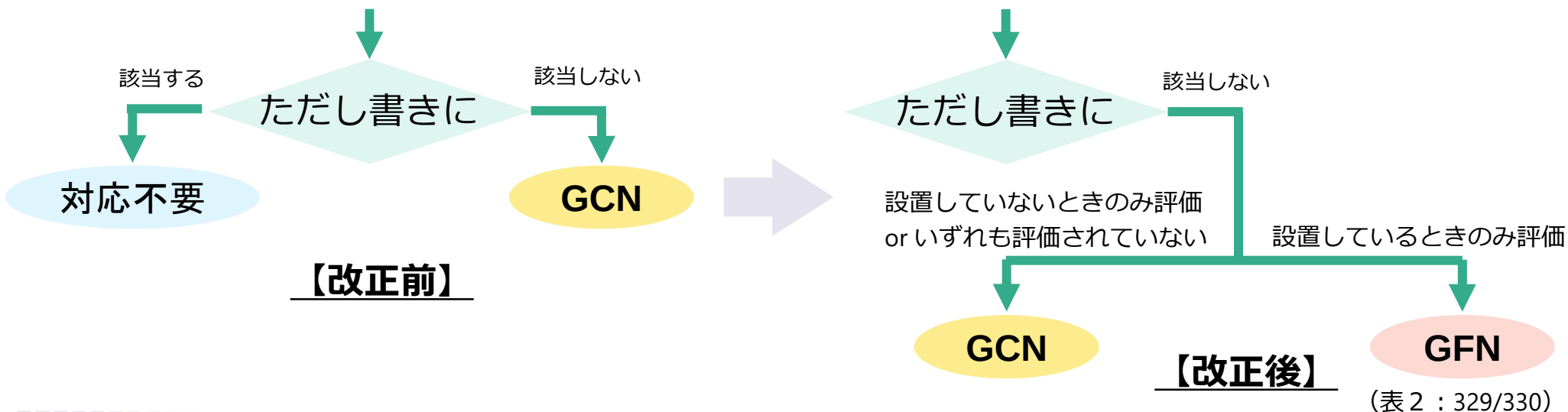
基本的な考え方

- 承認書には、実際の工程に基づき、品質確保に必要な事項を適切に記載すべきものであり、その記載の程度（＝承認事項）は、医薬品の特性、企業の開発戦略、保有しているデータ等によっても異なる
- 品質に影響を与えないことが明らかな事項については、承認書に記載せず、手順書等に記載し、GMP管理下での対応も可能となるため、一般には、製品・工程の知識の高まりにより、パラメータ等の変動が品質に及ぼす影響の程度が明らかとなるにつれ、承認事項は減少する
- 他方、品質への影響が明らかでない事項（企業がデータ等に基づき承認書に記載しないことの妥当性を説明できないものを含む）については、適切に承認書への記載が求められる

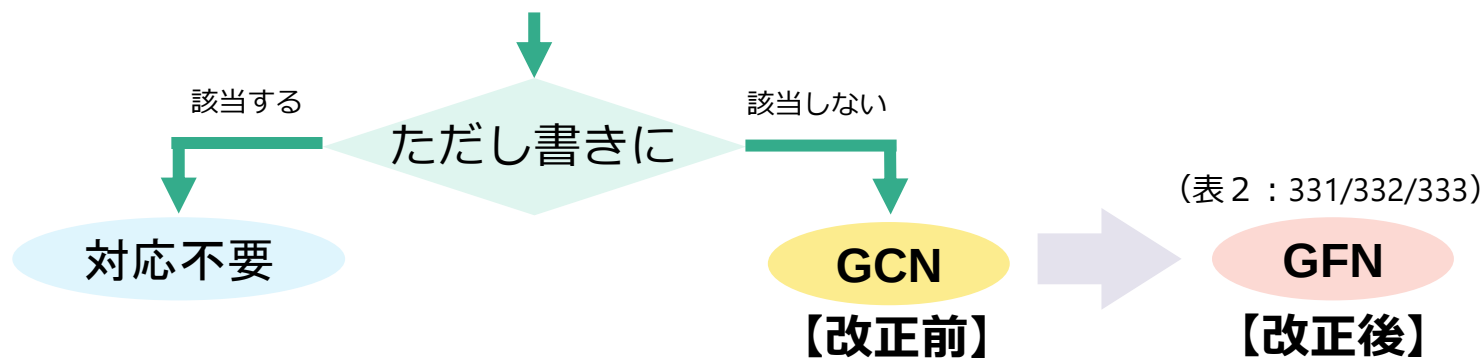


ただし書きに該当しない場合の対応（表1：203等）

- カラム保護を目的に試料溶液をメンブランフィルターで前処理している場合（表1：203）
- カラム保護やゴーストピークを除去することを目的に流路にプレカラム等を設置している場合（表1：204）



- サンプルクーラーを使用していて、その温度を記載していない場合（表1：208）
- 溶解・分散の促進等のために品質に与える影響がない範囲で一時的に加温している場合（表1：212）
- 防爆を目的に溶媒を蒸発させるための送風を行っている場合（表1：213）



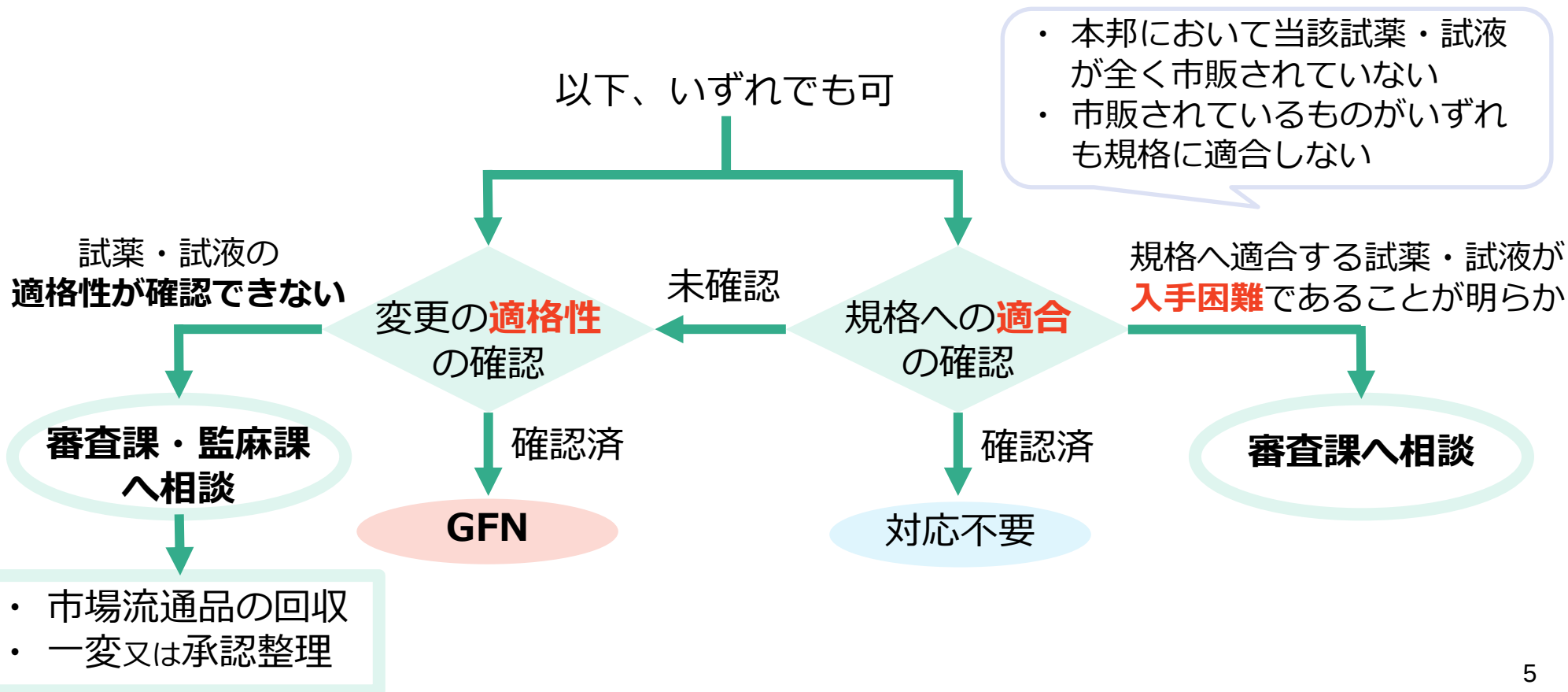
入手困難な試薬・試液の対応（表2：326）

【改正前】

適合性を確認した上で代替品を使用している場合

【改正後】

適切な適格性評価を実施した上で代替品を使用している場合



事前質問でお寄せいただいた個別案件について

- 事務連絡の改正後も、個別の案件に係る承認書への記載の要否について、依然として一部の企業より問い合わせが
 届いている状況である。
- 改正事務連絡に示したとおり、承認書への記載要否については、医薬品の特性、製品・工程の理解の程度等にもよ
 ることから、一律にお示しできるものではなく、本事務連絡改正の趣旨を理解の上、一義的には製造販売業者にて
 判断されたい。
- 他方、品質への影響等に関する知見等が限られており、製造販売業者の責任において、承認書への記載の要否を適
 切に判断できないものに関しては、行政側としても、承認書への反映が不要とは判断できかねることから、承認書
 に適切に記載することを基本とし、その薬事手続きを軽微変更届により行うことの妥当性について、個別に相談を
 申し込むこと。

＜相談のあった個別案件の一例＞

- ・ 造粒終点について、承認書への記載が必要となるか
- ・ 過量仕込みや成分分量欄に記載のある成分での印刷下掛けについて、承認書に記載しなくてもよいか
- ・ サンプルサイズに合わせて移動相のスケールをGMP下で調整している場合、承認書に記載しなくてもよいか
- ・ 海外製造所で規格及び試験を実施する場合（MRAの場合）に、日局に通常記載のない試験手順に記載された
 操作について、どこまで記載する必要があるのか

事前質問の回答

Q 昨年12月5日の説明会において、PMDAより、後発医薬品の自主点検において判明した場合に限り、原薬等登録原簿も、GFN相談の対象となると説明を受けたが、製造販売業者に非開示のパート（製造方法等）に関する事例も相談の対象となるか。

A 対象となる。ただし、「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施について」（令和6年4月5日付け医政産情企発0405第1号、医薬薬審発0405第8号、医薬監麻発0405第1号厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課長、医薬局医薬品審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知）に基づく自主点検の対象とされた後発医薬品に引用される原薬等登録原簿であり、かつ、当該自主点検の期間内（令和6年4月5日～令和6年10月31日）に自主点検が実施され、その中で判明した事例に限る。なお、原薬等登録原簿に係る相談にあたっては、相談申込書に必ず引用する後発医薬品の販売名を記載すること。また、本相談の結果等については、国内管理人等を通じて、遅滞なく製造販売業者に連絡すること。

その他の事前質問回答については別資料で示す

お願い

- GFN相談／GCN相談については、期限末の駆け込みとならないよう計画的かつ早めの御準備を。
- 増し仕込み等について、実態を把握するためのアンケートを実施予定。是非御協力を。
- 毎週のフォーム（<https://forms.office.com/r/SrsYsQgcwz>）更新に御協力を。
- なお、フォームについては、対応が完了した場合（又は対応が必要な品目がなかった場合）には、設問1~14を全て埋めた上で、設問15の「対応が必要な全ての品目において一変申請、GCN相談、GFN相談が完了した」にチェックし送信いただければ、以降報告する必要はありません。
- GFN相談の申し込み枠の割り当てはフォームの回答を踏まえ行っているため、特に申し込みがある場合にあっては、フォームの更新を行ってください。

後発医薬品自主点検後の対応登録フォーム

毎週木曜日までに更新をご登録ください。なお、集計の都合上、回答は週1回になるよう御協力ください。7, 9, 11については、週ごとで変更になっても差し支えございませんので現時点で考えている品目を可能な限りカウントしてください。該当するものが無い場合は「0」と記入してください。

* 必須

1. 企業名 *