

医薬品製造販売業等管理者講習会 講演録

(令和3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３年度医薬品製造販売業等管理者講習会プログラム

2021 年 11 月 8 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 ・薬機法改正の内容について 変更計画(PACMP)、保管のみを行う製造所、 軽微変更届の取扱い変更 等 ・最近の新医薬品等の審査行政の動向等について	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 ・ジェネリック医薬品対策について ・OTC医薬品等について ・日本薬局方の改正について	医薬品審査管理課 基準係長 浅井 友紀子
40 分	医薬品の市販後安全対策について ・添付文書の電子化推進状況について ・総括製造販売責任者の資格要件の見直しについて ・医薬品安全対策行政の動向等について 他	医薬安全対策課 係員 山本 響子
40 分	監視指導業務について ・信頼性確保のための法令遵守体制等の整備について ・区分適合性調査と基準確認証制度について ・GMP 省令の改正について 他	監視指導・麻薬対策課 係員 吉岡 希恵
	審査関連業務について	医薬品医療機器総合機構
85 分	承認申請の記載に関する注意事項	(新薬審査第五部) 審査専門員 渡邊 有加
35 分	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) 審査専門員 桑名 君果
35 分	承認申請の記載に関する注意事項	(一般薬等審査部) 審査専門員 栗原 菜摘

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	14
3. 医薬品の市販後安全対策について	23
4. 監視指導業務について	40
5. 審査関連業務について	51
5－1. 承認申請の記載に関する注意事項(新薬審査部)	51
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)	73
5－3. 承認申請の記載に関する注意事項(一般薬等審査部)	94

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、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。本年の開催も、感染は落ち着きを見せて始めている様にも見受けられますが、昨年同様、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等の規制とその運用、そして医薬品行政に大いに注目されていることの現れだろうと思います。

さて、医薬品産業を取り巻く環境は、改めて申し上げる迄もございませんが、変革最中にあります。皆様ご案内のとおり、医薬品医療機器等法が昨年改正されました。

日薬連では、今回の改正にあたり平成 30 年に医薬品医療機器等法の制度改正に係る要望書を大臣宛提出いたしました。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、要望書としたものです。

今回の改正では、この業界からの要望事項の多くを取り入れて頂いた改正内容となっているかと存じます。

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に場合に、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。
- 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。

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、信頼の回復に努める必要があると存じます。

本日の講習会の中で、各講師の先生方から、これら制度のご説明をいただけます。医薬品医療機器等法等の法規制を正しく理解した上で、各社で運用する事が、信頼の回復に向けた、絶対的に必要な事だと確信しています。

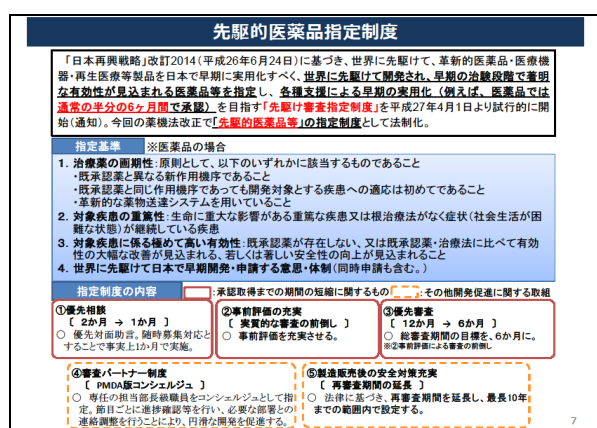
日薬連 薬制委員会といたしましては、制度や運用の改正・変更に際しまして、厚生労働省のご担当の方々やPMDAの方々と意見交換をさせていただき、また、品質委員会や安全性委員会との緊密な連携、EFPIA、PhRMA等の医薬品関連団体とも連携して、皆様方が、制度や運用の改正・変更に適確に、タイムリーに対応できるよう、委員会活動を進めていく所存です。

本日の講習会が皆様方の業務の一助となりますことを祈念いたしますとともに、日薬連 薬制委員会の活動に、引き続きご理解、ご支援を賜りますようお願いを申しあげまして、挨拶の言葉とさせていただきます。本日は宜しく申し上げます。

薬品や薬剤耐性菌感染症用の医薬品など、医療上のニーズが著しく充足していない医薬品等について、

「特定用途医薬品」等として指定する制度を法制化しました。これらの医薬品等として指定を受けた場合は優先審査等の対象となるということを法律上明確化しております。

それぞれの指定の要件ですが、先駆的医薬品については、これまでの「先駆け審査指定制度」と同様の対象となります。特定用途医薬品については、繰り返しになりますが、小児の疾病であって、当該医薬品の小児用法用量が設定されていないものや薬剤耐性菌等による感染症の治療薬等が該当します。



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、平成27年の4月に創設しています。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（社会生活が困難な状態）が継続している疾患も対象にすることとしています。

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」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。

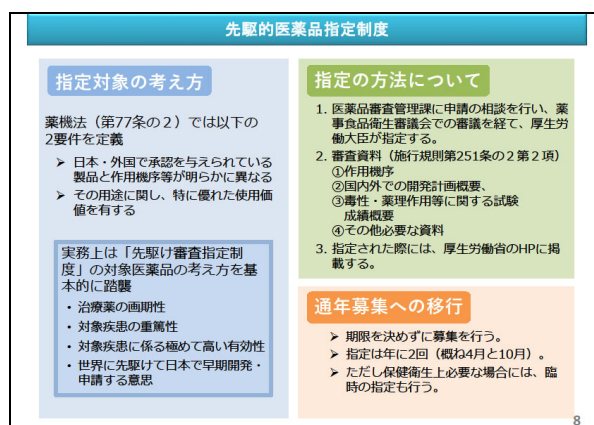
続いて、制度の内容です。

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、先駆け指定を受けた場合には、随時募集を受け付けることとしているとともに、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QMS、GCTP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、総審査期間を半分の6ヶ月にし、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は、必要な場合には延長を行うこととしております。



先駆的医薬品指定制度の指定対象は、基本的にこれまでの「先駆け審査指定制度」の対象医薬品の考え方を踏襲しております。

先駆けの時と異なり期限を決めずに募集を行い、年2回程度、薬事・食品衛生審議会での審議を経て厚生労働大臣が指定することになります。

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。

医薬品等への新たな税制上の措置

(平成31年度税制改正の大綱(平成30年12月21日閣議決定)より一部抜粋)

- ・② 特別試験研究費の対象となる国の指定を受けた医薬品等に関する試験研究について、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前提に**国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所からの助成金の交付を受けて行う特定用途医薬品等に関する試験研究**を加えるとともに、その助成金の交付を受ける法人の常時使用従業員数が1,000人以下であることの要件を設ける。

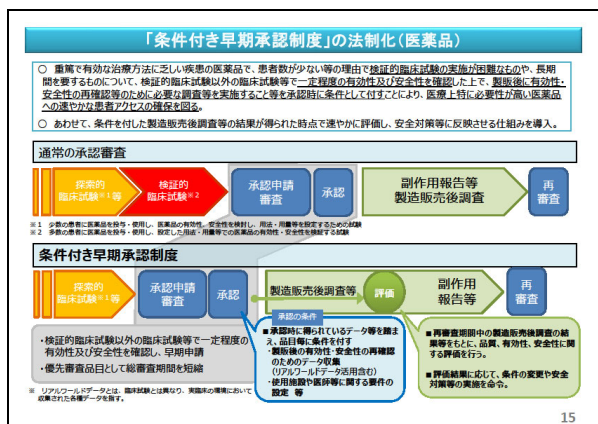
(注)上記の「特定用途医薬品等」とは、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の特定用途医薬品、特定用途医療機器及び特定用途再生医療等製品のうち、**その用途に係る対象者の数が本邦において5万人未満**であるものをいう。

(参考)現在、希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器及び希少疾病用再生医療等製品において同様の仕組みが存在する。

14

なお、特定用途医薬品については、希少疾病用医薬品と同様の税制優遇措置について、平成31年税制改正の大綱に明記されているところです。

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。



次に、「条件付き早期承認制度」の法制化について説明します。

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。

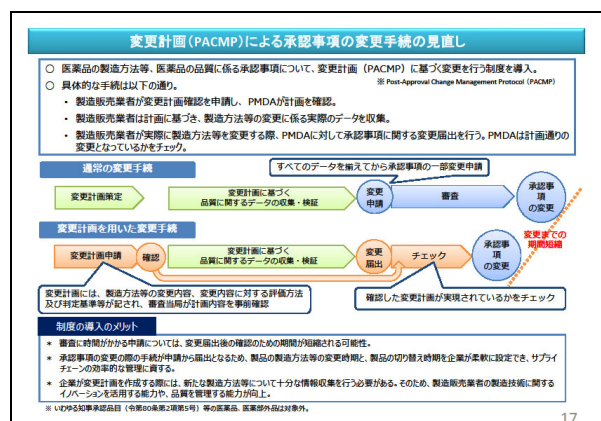
対象品目の考え方はこれまで通知に基づき実施していた制度と同様ですが、制度の内容や要件などを法令上明確化するとともに、承認時に付された条件に基づいて実施された調査成績の中間評価を充実させております。

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。

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	効能効果
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融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
H30.12.21	キルトルダ点滴静注	MSD(株)	がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌
R2.3.25	エンハル点滴静注	第一三共(株)	化学療法後のある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スプライシ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

16

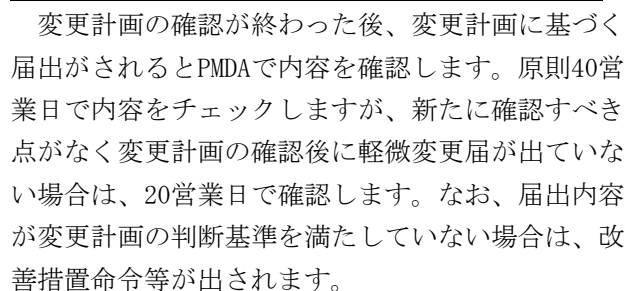
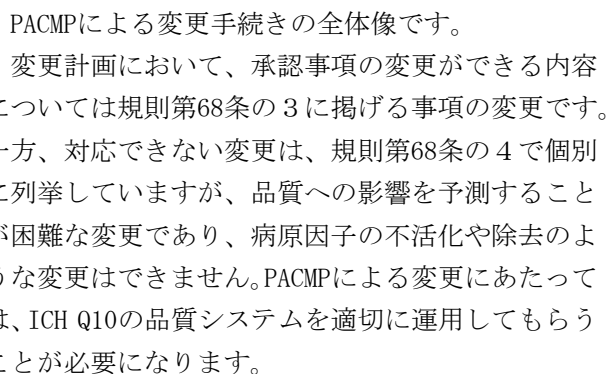
従来の通知に基づく条件付き早期承認制度を適用し、これまでに承認した医薬品は表に示した5品目です。オーファン1品目の他は、抗がん剤となっています。



ここからは今年8月から施行された制度についてのご説明です。

まずは、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。

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。



医薬品等の保管のみを行う製造所の登録制度

制度概要

- 医薬品等（医薬品のほか、部外品及び化粧品を含む）の保管のみを行う製造所については、従来の業種法では、製造所として個別に製造業許可（海外の場合は外国製造業認定、以下「海外」）の取得が求められていた。
- 一方、このような施設は、海外においては許可・認定制度から除外されており、制度の不整合が指摘されていた。
- そのため、行政の関与を一定程度低減しつつ、手続の合理化を図るため、サプライチェーンの過程における保管のみを行う製造所等については、製造業許可・認定を不要とし、登録で足りるとする措置を新設した。

保管のみを行う製造所のイメージ

・医薬品等の保管のみを行う製造所のうち、以下は対象外。

- 倉庫を出荷を行う製造所における保管
- 生物由来製品や放射性医薬品等の特に適切な管理が求められる製品の保管
- 表示や包装、検査等を行う製造所は含まない。

・保管のみを行う製造所の登録は都道府県知事（内国）又は厚労大臣（外国）による。

・保管のみを行う製造所の製造管理及び品質管理の基準への適合性調査の対象となる。

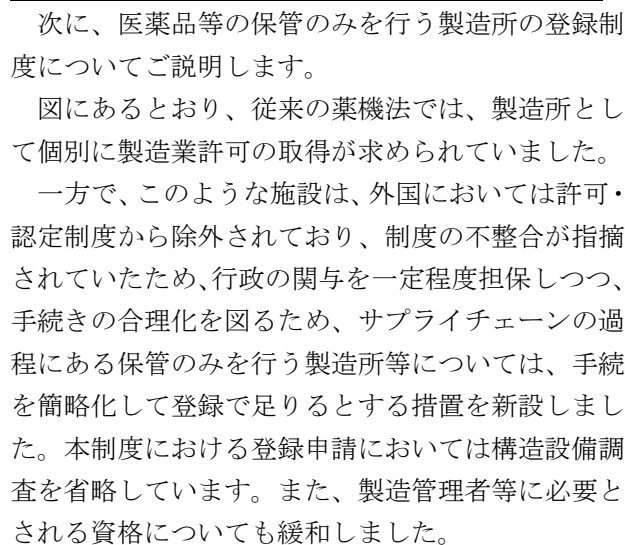
現行制度

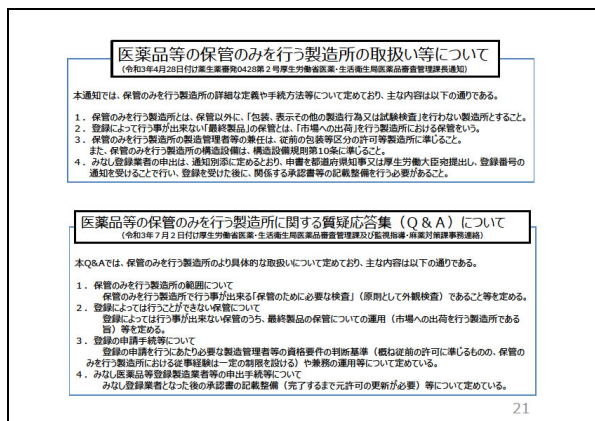
製造業許可（製造所A） → 倉庫B（製造業許可） → 製造所C（製造業許可） → 倉庫D（製造業許可） → 市場出荷

改正後

製造業許可（製造所A） → 倉庫B（生物由来製品等を除く） → 製造所C（製造業許可） → 倉庫D（製造業許可） → 市場出荷

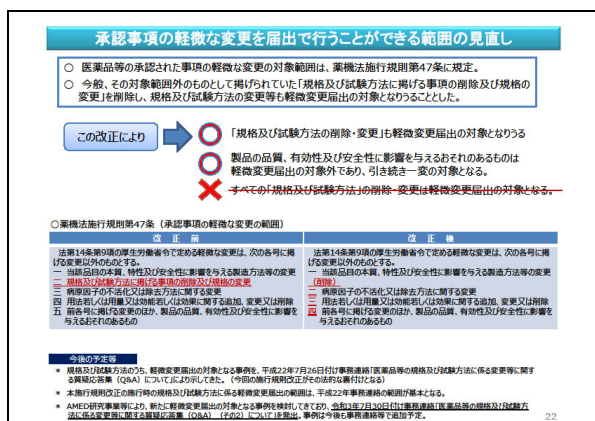
出典：特定製造業の製造業許可（内国・外国）





ただし、「最終製品」の保管、つまり市場出荷を行う製造所における保管や、生物由来製品や放射性医薬品等の特に適切な管理が求められる製品の保管は対象外、すなわち「許可」対象となります。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。

詳しくは施行に合わせお示ししている通知や事務連絡をご確認下さい。

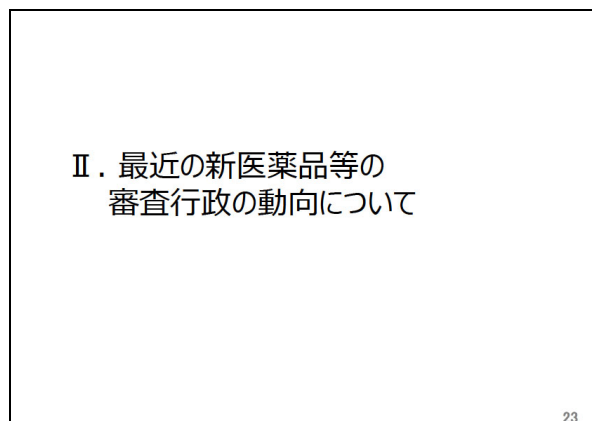


2年目施行にあわせて、省令の改正が行われ承認事項の軽微な変更を届出で行うことができる範囲を見直しました。

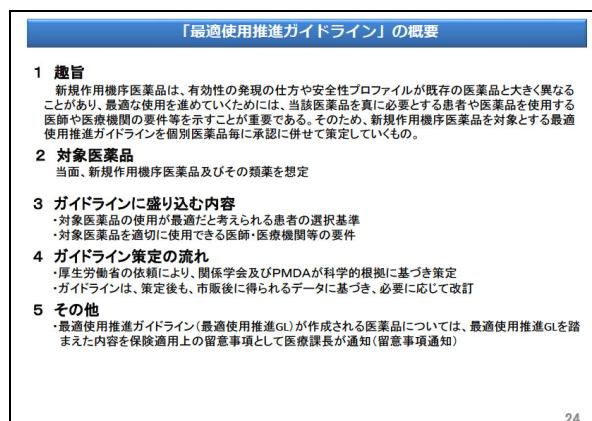
これまで、「規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更」は一律、一部変更承認が必要で、軽微変更の対象外としていましたが、今回の省令改正により、「規格及び試験方法の削除・変更」であっても内容によっては軽微変更届出の対象とすることが可能になりました。

この改正により、すべての「規格及び試験方法」の削除・変更が軽微変更届の対象となると理解されている方がいらっしゃると思いますが、誤解ですのでその点をご留意ください。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、7月30日付けで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。



法改正関連は以上です。次に、「最近の新医薬品等の審査行政の動向について」についてご説明します。



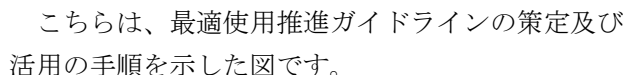
「最適使用推進ガイドライン」について御説明いたします。

これは、近年、新規作用機序医薬品の開発が増え、有効性や安全性プロファイルが既存の医薬品と大きく異なることから、当該薬剤を最適に使用していただくため、当該医薬品を真に必要な患者や使用する医療機関等の要件を示すガイドラインを、個別医薬品毎に承認に併せて策定していくこととしているものです。

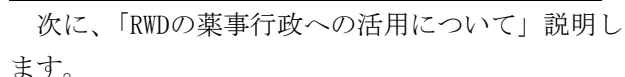
対象医薬品は、現時点では、新規作用機序医薬品とその類薬を想定しており、さらに安全性プロファイルの観点からの特別な注意の必要性や、有効性が

ガイドラインの策定と同時に、その内容を踏まえた保険適用上の留意事項が発出され、また、その後もガイドラインは必要に応じて改定される予定です。

こちらのスライドには、平成29年4月以降に策定した最適使用推進ガイドラインの一覧を記載しています。

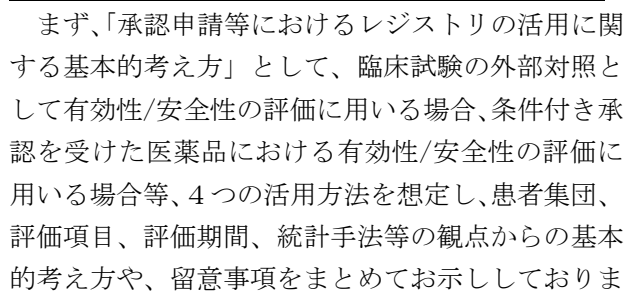


ガイドラインを作成する品目については、承認審査と並行してガイドラインの作成作業を開始し、中医協においてもガイドライン案についての議論を行い、保険適用と同時にガイドラインを策定することとしています。

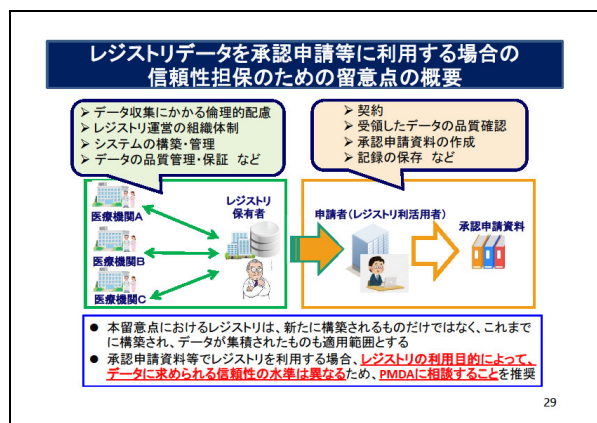


難病や希少疾病のように比較対照試験などを実施することが困難なために、医薬品開発が進みづらいという課題を解決するために、平成30年4月から本格運用が開始されたMID-NETも含め、行政・製薬企業・アカデミアによる利活用が可能なRWDを医薬品開発に活用することが期待されています。

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、2021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。



す。



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。

レジストリ・データベースに関する相談	
相談の種類	内容
レジストリ活用相談 (信頼性保証部、医薬品・再生医療等製品等による対応) 2020/12/25：試行運用→本格運用	承認申請又は再審査・使用成績評価申請への利用を前提とした計画の考案方取にその間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を助言するもの ※主に「カネミ」が対象
レジストリ使用計画相談 (医薬品・再生医療等製品等) <審査担当部署> 2019/4～	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際し、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
レジストリ信頼性調査相談 (信頼性保証部、医薬品・再生医療等製品等による対応) 2020/12/25：試行運用→本格運用	レジストリを用いた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、申請前又は製造販売後調査開始前にそのレジストリの信頼性について確認及び助言を行うもの ※主に製造販売業者が対象
データベース活用相談 (信頼性保証部による対応) 2020/4～ 2020/12/25：試行→本格運用	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、データベース活用を前提とした計画の考案方、また、その際のデータベースの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行うもの ※主にデータベース事業者が対象
データベース信頼性調査相談 (信頼性保証部による対応) 2020/12/25：新設、本格運用	医療機器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、調査等の開始前にデータベースの信頼性に関する確認を行うもの ※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> 2017/11～ 2020/12/25：試行→本格運用	医薬品の再審査申請に係る製造販売後調査等について、調査計画や手続き等に関して指導及び助言を行うもの

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。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について

【背景】 バイオテクノロジーを応用した医薬品に関する製法や解析技術等の進歩に伴い、バイオ後続品の開発が進められていた。このため、厚生労働科学研究によりバイオ後続品の品質・安全性・有効性に関する事項を整理し、とりまとめたもの。
(※平成21年3月4日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

【概要】 次のような事項について、考え方を規定
・バイオ後続品開発における一般原則
・バイオ後続品の製法・品質特性解析、品質特性の同等性/同質性評価
・非臨床試験、臨床試験、製造販売後調査

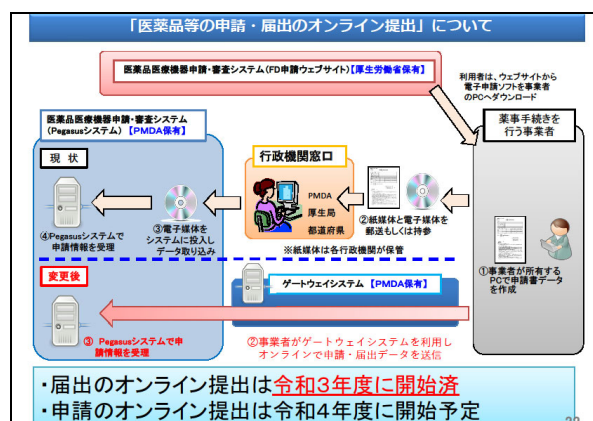
【改正内容】 AMED研究班で議論を行い、改正 (以下は、その概要)
・一般原則の中に、品質管理戦略構築に関する考え方を記載し、ライフサイクルを通じて目標とする品質を恒常的に確保すべきことに言及
・製法・品質に関し、品質の比較試験を中心に記載
・臨床試験のデザインや評価指標に関し、より具体的に記載
・製造販売後調査等に関し、リスク管理計画書の策定や調査手法の多様化に対応した記載に全面的に改正

➡ 2020年2月4日、新指針を発出
(※厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)

続いて、バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針について説明させていただきます。

厚生労働省では、バイオ後続品の開発に伴い、厚生労働科学研究によりバイオ後続品の品質・安全性・有効性の確保に関する事項をとりまとめ、指針を発出しておりました。この中で、バイオ後続品の一般原則や、製法、品質、同等性評価、臨床試験、製造販売後調査に関すること等をとりまとめていました。

最近ではバイオ後続品の承認数も増えてきたことも踏まえ、平成21年に発出した指針を改正するための研究班を設置し、議論を行い、臨床試験のデザインや評価指標を具体的に記載した等の内容を盛り込んだ新指針を昨年2月4日に発出しております。



さらに、医薬品等の申請・届出のオンライン提出について説明させていただきます。

行政手続の効率化のため、薬事に関する申請・届出のオンライン化を進めています。従来、申請・届

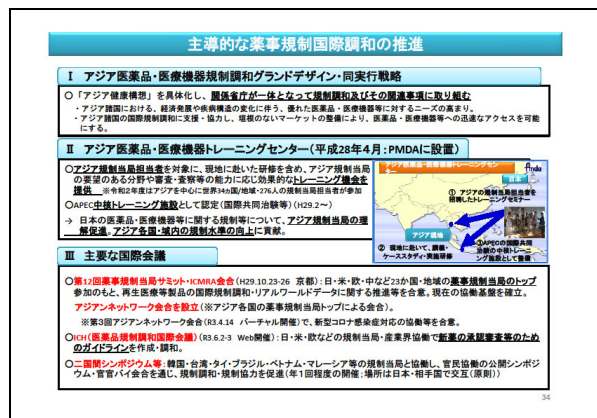
出については申請等F D申請データの他に書面を印刷し、紙の添付資料と共に対面か郵送で提出する必要があります。これをオンライン化することで、企業のオフィスで、あるいは自宅での手続きが可能となり、申請等が行政機関に到達するまでの時間差を無くすことが出来ます。

既に届出については国・PMDAあてを本年7月に、都道府県宛を9月に開始しており、業許可の変更届や承認の軽微変更届について多くの方に利用頂いています。来年度にはシステム改修が完了し、申請やF D申請対象外の届出や報告についてもオンラインで提出頂ける予定です。関連通知等をご確認の上、積極的にご利用下さい。

Ⅲ. 国際関係について

33

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目指すものです。そして、昨年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。

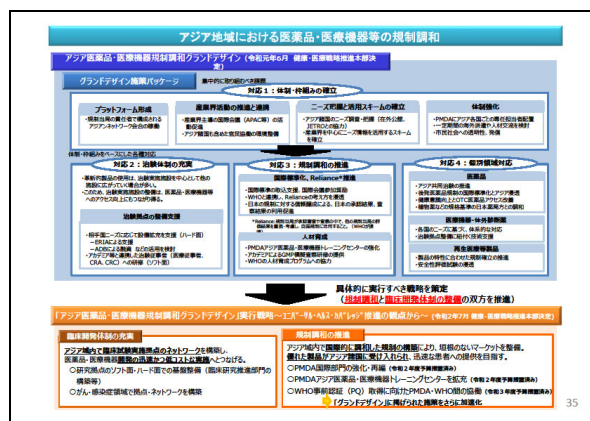
2点目として、平成28年4月にPMDAに設置されたアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターが挙げられます。

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3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。

アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター 開催実績

■ 2016～2020年度の5年間で合計47回のセミナーを開催、52の国/地域及びWHOからのべ1,183人の規制当局担当者が参加

2020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	医療機器の審査、安全対策等	2020年 8月26～27日	(タイFDA向け) オンライン開催	タイから17名が参加 156国/地域から 306名が参加
2	品質管理（ハーパーメディシン）	2020年 9月9～11日	オンライン開催	116国/地域から 27名が参加
3	小児医薬品の審査 ¹⁾	2020年 9月28日～10月1日	オンライン開催	タイから20名が参加
4	日本薬局方	2020年 10月20日	(タイFDA向け) オンライン開催	マレーシアから19名が参加
5	医薬品の審査、安全対策等	2020年 11月6日	(マレーシアNPRA向け) オンライン開催	189国/地域から 27名が参加
6	医療機器の審査、安全対策等 ²⁾	2020年 11月16～20日	オンライン開催	ベトナムから6名が参加
7	医薬品の審査、安全対策等	2020年 12月2日	(ベトナムDAV向け) オンライン開催	149国/地域から 26名が参加
8	医薬品の審査、安全対策等	2020年 12月15～17日	オンライン開催	85国/地域から 25名が参加
9	医薬品の国際共同試験 ³⁾	2021年 1月18～21日	オンライン開催	156国/地域から 26名が参加
10	医薬品安全性監視（ファーマコビジランス） ⁴⁾	2021年 2月～4月	オンライン開催	マレーシアNPRA向け マレーシアから53名が参加
11	再生医療等製品の審査	2021年 3月19～23日	(マレーシアNPRA向け) オンライン開催	

¹ U.S FDAとの共催、² AFEC/ASIS-RSNC CoE Workshop と共催、³ 国立がん研究センターとの共催

36

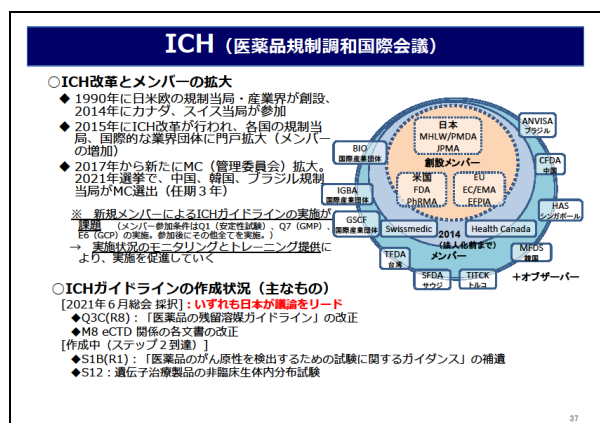
アジアトレーニングセンターでは、昨年度までの5年間で合計47回のセミナーを開催し、52の国・地域及びWHOからのべ1,183名が参加し、高い評価を得ています。アジア規制調和グランドデザインでも言及されているとおり、各国のニーズに応じた人材育成が重要であり、人材育成を通じて規制調和の土台を築くことが重要と考えています。

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初めて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。

め、平成27年にICH改革が行われ、世界の薬事規制当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。



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

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3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

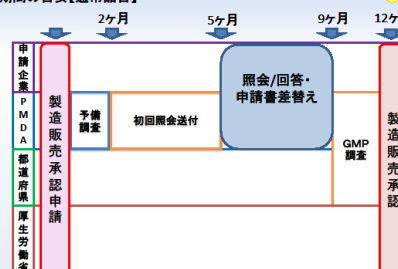
まずはジェネリック医薬品の審査スケジュール及び品質確保に係る対策についてご説明いたします。

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、薬事上のいわゆる「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】

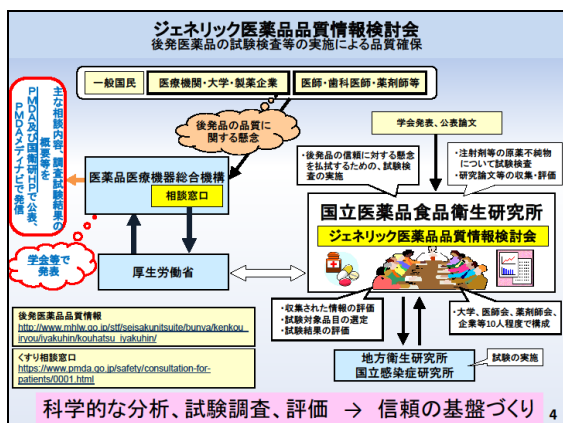


3

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.nihs.go.jp/drug/ecaaged.html>)

平成25年4月から、物質毎の一覧も追加

品名	試験項目	試験結果
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み
アムロジウム錠	1.17 1.17	試験結果は公表済み

● 医薬品医療機器総合機構ホームページ
(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.html>)

○ PMDAメディナビの活用

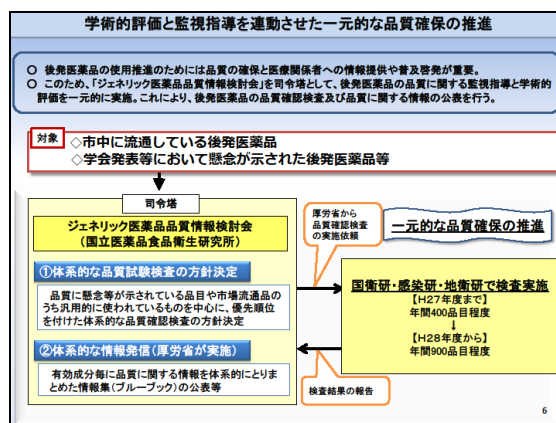
医薬品医療機器安全性の最新情報 メール配信！

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、ぜひご利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

医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック)のデータシート一覧

○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.nih.go.jp/drug/eqqaed/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)

○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3年8月末現在、886のデータシート(掲載対象の約92%)を掲載している。

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＞
<http://www.bbdb.jp/generic/toppage>

○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。

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
令和元年9月	12	1. 第22回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要 2. BCSに基づいたオーバーヘッド生物学的同等性試験を必要としない新たな条件～
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. 医薬品中の難溶性物質(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が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

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

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2年8月までにNo. 14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。

N-ニトロソアミン不純物の管理

N-ニトロソアミン不純物が生成・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NDPA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N-ニトロソアミンの生成・混入リスク
- N-ニトロソアミンの分析結果(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N-ニトロソアミンの管理戦略

続いて、N-ニトロソアミン不純物の管理についてです。N-ニトロソアミン不純物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、今後承認申請を考えておられる場合は、申請時の添付資料にこれら不純物の管理戦略等に関する説明を含めて頂きたいと思っております。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する予定。

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。

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こととします。

また、医薬品の製造業者における製造・品質管理体制については、GMP省令第6条の規定に基づき、製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者及び人員を適切に配置することとされています。

昨今の品質問題の原因の一つとして、適正な人員配置がなされていなかったことが挙げられることを踏まえ、医療用後発医薬品の承認審査時に行われるGMP適合性調査においては、当該申請品目の製造所における、製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認することとします。具体的には、生産計画及びその立案プロセス(職員の増員や設備強化の計画を含む。)、医薬品品質システムの照査(マネジメントレビュー)の結果等により、製造品目の追加に伴う製造所の人員配置の状況とその妥当性を確認することが考えられます。

本通知の取扱いについては今年の8月までに申請された医療用後発医薬品から適用しますが、すでに申請中の品目においても、信頼性の程度等に応じ、追加で、承認申請資料適合性書面調査を実施することがあるほか、必要に応じて上記の対応を行いますので、よろしくお願いします。

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

続いて、OTC医薬品等について、ご説明します。

要指導医薬品とは

1. 背景
医薬品医療機器法第4条第5項第3号において、適正な使用のために薬剤師の対面による情報の提供及び薬学的知見に基づく指導が行われることが必要な「要指導医薬品」が規定されている。

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

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

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

医療用
医師の診療
処方箋
対面販売

➡

要指導医薬品
○ 対面で使用者本人に販売
○ 安全性調査の実施

➡

一般用
ネット販売可

13

まず、要指導医薬品についてご説明します。

要指導医薬品は、適正な使用のために薬剤師の対面による情報の提供及び薬学的知見に基づく指導が行われることが必要なものとして、医療用医薬品に準じたカテゴリーとして設けられたものです。

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

要指導医薬品一覧

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

14

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
2	解熱鎮痛薬	昭和47年11月25日
3	鎮咳去痰	昭和51年11月25日
4	胃腸薬	昭和55年4月22日
5	瀉下薬	昭和57年5月17日
6	鎮静薬	昭和59年6月1日
7	眼科用薬	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
9	洗眼薬	昭和63年2月1日
10	駆虫薬	平成元年3月28日
11	鼻炎用点鼻薬	平成3年2月1日
12	鼻炎用内服薬	平成5年1月29日
13	外用痔疾用薬	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
15	鎮痒消炎薬	平成23年11月1日
16	漢方製剤	平成29年3月28日
17	生薬製剤	平成29年12月21日
18	外用鎮痛消炎薬	令和3年3月26日

15

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。

外用鎮痛消炎薬の製造販売承認基準については、本年3月26日に制定し、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、昨年度に改正した基準はありませんが、今後も既存の承認基準の見直しを行っていく予定です。

承認審査の簡素化～知事承認品目の拡大・見直し～

大臣承認

□ 知事承認基準に該当しない医薬品

知事承認

□ 告示により知事に承認事務が委任されており、承認基準に適合する医薬品

□ 知事承認基準が作成されている薬効群は以下のとおり

■ かぜ薬	■ 眼科用薬	■ 外用痔疾用薬
■ 解熱鎮痛薬	■ ビタミン主薬製剤	■ みずむし・たむし用薬
■ 鎮咳去痰薬	■ 洗眼薬	■ 鎮痒消炎薬
■ 胃腸薬	■ 駆虫薬	■ 漢方製剤
■ 瀉下薬	■ 鼻炎用点鼻薬	■ 生薬製剤
■ 鎮静薬	■ 鼻炎用内服薬	■ 外用鎮痛消炎薬

承認審査に要する期間
 承認基準のある知事承認では、大臣承認よりも審査期間が短い
 ➢ 大臣承認：7.0ヵ月
 ➢ 知事承認：2～3ヵ月

知事承認品目の拡大・見直し
 ➢ 国民：ニーズに対応した品目の拡大
 ➢ PMDA：一般薬品目審査軽減による新領域品目審査の迅速化
 ➢ 企業：開発の負担軽減、早期製品化

16

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

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。

外用鎮痛消炎薬製造販売承認基準	
外用鎮痛消炎薬製造販売承認基準について (令和3年3月26日付け薬生発0326第5号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)	
○適用日 令和3年7月1日	
○外用鎮痛消炎薬の範囲 筋肉・関節などの炎症・痛みに対して用いることを目的として調製された外皮に適用する薬剤（漢方処方に基づく製剤を除く）	
○有効成分 配合できる有効成分の種類のうち、配合しなければならない有効成分は次に掲げるもののいずれか1種以上。 ・インドメタシン ・ピロキシカム ・フェルピナク ・サリチル酸グリコール ・サリチル酸メチル	
17	

次に、本年、新たに制定した外用鎮痛消炎薬の製造販売承認基準についてご説明致します。

本基準は、令和3年3月26日付けで発出した通知「外用鎮痛消炎薬製造販売承認基準について」により示しており、本年7月1日より適用しております。

外用鎮痛消炎薬の範囲は、筋肉・関節などの痛みに対して用いることを目的として調製された外皮に適用する薬剤（漢方処方に基づく製剤を除く。）であり、有効成分については、配合できる有効成分の種類のうち、配合しなければならない有効成分を「インドメタシン」、「ピロキシカム」、「フェルピナク」、「サリチル酸グリコール」、「サリチル酸メチル」のいずれか1種以上としています。

外用鎮痛消炎薬製造販売承認基準	
○剤形 外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、パップ剤及びテープ剤 ※スプレー剤のうち、外用エアゾール剤は大臣により製造販売承認	
○効能効果 主体とする成分毎の効能又は効果の範囲は、下表のとおり	
主体とする成分	効能又は効果
インドメタシン ピロキシカム フェルピナク	筋肉痛、肩こりに伴う肩の痛み、腰痛、関節痛（五十肩など）、腱鞘炎（手・手指の痛み）、肘の痛み（テニス肘など）、打撲（うちみ）、捻挫
サリチル酸グリコール サリチル酸メチル	腰痛、打撲（うちみ）、捻挫、肩こり、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労
※ 一般外用鎮痛消炎薬における「骨折痛」効能削除の取扱いについて (令和3年3月22日付け薬生審第0322第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知) 基準の検討において、一般の使用者が「骨折痛」の判断をすることは難しいと考える旨の専門家らの意見をいただき、外用鎮痛消炎薬製造販売承認基準の効能・効果に「骨折痛」を含めないこととした。こうした実情を鑑み、現に承認を受けた一般外用鎮痛消炎薬の効能・効果から「骨折痛」を削除することとした。当該通知に基づき一部変更承認申請され、令和4年12月28日までに受け付けたものに限り優先的に処理を行う。	
18	

剤形ですが、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、パップ剤及びテープ剤を承認基準の範囲としています。

なお、スプレー剤のうち外用エアゾール剤は従前のとおり大臣により製造販売承認を行います。

効能効果の範囲は主体とする成分毎に定めており、

基準に適合する医薬品とする場合は、括弧書きを含めて、定めたとおりに記載する必要があります。

承認基準が制定されるより前に承認されている、いくつかの一般外用鎮痛消炎薬において効能効果に「骨折痛」を記載したものがありますが、当該基準の検討において、一般の使用者が「骨折痛」の判断をすることは難しいと考える旨の専門家らの意見を頂き、外用鎮痛消炎薬製造販売承認基準の効能・効果には「骨折痛」を含めないことといたしました。こうした実情を踏まえ、現に承認を受けた一般外用鎮痛消炎薬の効能・効果から「骨折痛」を削除することとし、承認書上の取扱いについて、3月22日に発出した通知に示しております。当該通知に基づき一部変更承認申請され、令和4年12月28日までに受け付けたものに限り優先的に処理を行いますので、御対応をお願いいたします。

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。		
19		

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。

本年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

20

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。

21

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います。

また、同法第41条第2項において、少なくとも10年ごとに全面にわたっての改定手続きを踏むようされていますが、ご存じのとおり、近年は5年ごと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

平成28年 8月 薬事・食品衛生審議会 答申
平成28年10月 医薬品審査管理課 事務連絡

< 第十八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の全面的収載
- 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普及

22

第十八改正は、平成28年に事務連絡された「第十

八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の全面的収載」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6月に第十八改正日本薬局方が告示・施行されているところです。

第十八改正日本薬局方・全体概要

	第十七改正 第二追補	全部改正による増減・ 改正	第十八改正
通則	48箇条	1増1改	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	85	1増11改	86
医薬品各条	2,008	(化学薬品等) 31増8減91改 (生薬等)2増77改	2,033
参考情報	56	7増1減3改	62

23

こちらは第十八改正日本薬局方の全体概要を記しております。

左端の列が各項目、その次の列が第二追補までの総収載数、そして第十八改正による増減・改正数、右端の列が第十八改正の総収載数を示しております。

第十八改正で医薬品各条が品目数は2033となりました。

通則

1.1. 新たに収載する事項

・「通則34」
ICH-Q3Dに基づく元素不純物に係る規定を設けた

1.2. 改正する事項

・「通則8」
用いる原子量を2015年国際原子量表によるものとし、2015年国際原子量表において原子量が変動範囲で示される元素の原子量は2007年国際原子量表によるものとした

24

これからは第十八改正における各項目の改正概略について説明いたします。

通則においては、新規収載事項が1件、改正事項が1件あります。

新規に収載する「通則34」においては、ICH-Q3Dに基づく元素不純物に係る規定を設けています。

また、改正する「通則8」においては、用いる原子

量を2015年国際原子量表によるものとし、2015年国際原子量表において原子量が変動範囲で示される元素の原子量は2007年国際原子量表によるものとしています。

一般試験法		
項目	区分	備考
前文	改正	試験法番号の説明を追記し、五十音順による試験法名の一覧を削除
2.05 サイズ排除クロマトグラフィー	新規	
2.46 残留溶媒	改正	ICH-Q3C改正対応
2.48 水分測定法	改正	電気量(C/mg)を国際機関発行の物理定数を基に計算した値に変更
2.51 導電率測定法	改正	三薬局方で合意された修正を反映
2.52 熱分析法	改正	通則48関係
2.66 元素不純物	改正	参考情報と統合、ICH-Q3Dを反映
4.06 無菌試験法	改正	通則48関係
5.01 生薬試験法	改正	SN比の定義を追記
9.01 標準品	改正	標準品の移管関連*
9.41 試薬・試液	改正	追加、改正、削除
9.62 計量器・容器	改正	ガラス製体積計に係る追記
* 14の標準品について、国立感染症研究所から厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品へと移管		

こちらは一般試験法の改正項目です。新規収載が1件、改正が前文を含めて11件となります。ここでは新規収載を含め、主な改正について簡単に説明いたします。

新規収載は「2.05 サイズ排除クロマトグラフィー」です。溶液中の分子をそのサイズに応じてクロマトグラフィーにより分離する方法を新たに設定するものです。

また改正のポイントとして、前文では、ユーザーにより分かりやすい日本薬局方となるよう、試験法番号の説明を追記し、従来記載していた五十音順による試験法名の一覧を削除しております。

「2.46 残留溶媒」は、令和元年12月20日付薬生薬審発1220第9号「「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」の廃止について」の発出を踏まえて修正したものです。

「2.66 元素不純物」は、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」と参考情報「製剤中の元素不純物の管理」を統合し、試験法名を「2.66 元素不純物」に改めるほか、ICH Q3Dの改正を反映したものです。

また、9.01の※で示しておりますが、局方で用いられる標準品14品については、その製造主体が国立感染症研究所から、厚生労働大臣の登録を受けた者になりました。

医薬品各条		
新規収載(計33品目)		
種類	品目数	各条名
化学薬品 抗生物質	27	イリノテカン塩酸塩注射液、エリブリンメシル酸塩、カベルゴリン、クロベラスチンフェンジゾ酸塩、クロベラスチンフェンジゾ酸塩錠、ゲフィチニブ、シロドシン口腔内崩壊錠、セレコキシブ、ゾピクロン、ゾピクロン錠、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠、トリアゾラム、ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液、ビカルタミド、ビタバスチンカルシウム口腔内崩壊錠、フェノバルビタール錠、フェノフィブラート、フェノフィブラート錠、フルジアゼパム錠、ミグリトール錠、注射用メトトレキサート、リルマザホン塩酸塩水和物、リルマザホン塩酸塩錠、ロスバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム錠、ロフラゼブ酸エチル、ロフラゼブ酸エチル錠
生物薬品	3	グルカゴン(遺伝子組換え)、透析用ヘパリンナトリウム液、ロック用ヘパリンナトリウム液、
添加物	1	コボピドン
生薬等	2	温清飲エキス、白虎加人參湯エキス

こちらは医薬品各条の新規収載品目です。化学薬品、抗生物質が27品目、生物薬品が3品目、添加物が1品目、生薬等が2品目となります。

収載削除(計8品目)		
種類	品目数	各条名
化学薬品 抗生物質	1	メチルロザニリン塩化物
生物薬品	7	ガスエゾウマ抗毒素、コレラワクチン、ジフテリア破傷風混合トキソイド、日本脳炎ワクチン、乾燥日本脳炎ワクチン、経口生ポリオワクチン、ワイル病状やみ混合ワクチン
添加物	0	
生薬等	0	

こちらの8品目は収載削除された品目です。メチルロザニリン塩化物は発がん性が指摘されたことにより削除となりました。他の品目は、生物学的製剤基準の一部改正に伴い、日局引用先が無くなること及び供給予定がないことから削除しています。

参考情報		
新規収載		
項目	区分	備考
バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方	新規	ICHQ8~Q11、ICH-Q5A~Q5E及びQ6B関連
微生物試験に用いる培地及び微生物株の管理	新規	培地及び微生物株の管理における留意点を示す
エンドキシン試験法と測定試薬に遺伝子組換えタンパク質を用いる代替法	新規	エンドキシン試験法等の留意点を示す
生薬の放射能測定法	新規	生薬中の放射性物質の測定方法を示す
錠剤硬度測定法	新規	測定の原理・種類・装置構成や考慮すべき点を示す
無菌医薬品の包装完全性の評価	新規	無菌医薬品の包装が製剤品質を維持するために必要な考え方等を示す
無菌医薬品包装の漏れ試験法	新規	漏れ試験について試験法概要を示す

こちらは参考情報の改正内容です。
ユーザーへの分かりやすさの観点から、参考情報の構成全体を変更しました。バイオテクノロジー応

用医薬品（バイオ医薬品）の品質確保の基本的考え方、微生物試験に用いる培地及び微生物株の管理、エンドトキシン試験法と測定試薬に遺伝子組換えタンパク質を用いる代替法、生薬の放射能測定法、錠剤硬度測定法、無菌医薬品の包装完全性の評価、無菌医薬品包装の漏れ試験法といった7つの参考情報が新規収載されました。

改正・削除		
項目	区分	備考
キャピラリー電気泳動法	改正	記載整備及び国際調和を反映
日本薬局方収載生薬の学名表記について	改正	各条の改正内容を反映
第十八改正日本薬局方における国際調和	改正	一元的にPMDAウェブサイトにより発信
製剤中の元素不純物の管理	削除	一般試験法と統合

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。

「キャピラリー電気泳動法」は、日米欧三薬局方で修正が合意された内容を反映するとともに記載を整備するものです。

「日本薬局方収載生薬の学名表記について」は、医薬品各条の改正内容を反映するものです。

「第十八改正日本薬局方における国際調和」は、国際調和に対応した速やかな情報提供のため、国際調和に係る情報を一元的に独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトで発信し、本参考情報における提供を廃止するものです。

「製剤中の元素不純物の管理」は、一般試験法「2.66 元素不純物」に統合するため、参考情報からは削除するものです。

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に向けては、令和3年7月20日に日本薬局方部会を開催して、第十九改正日本薬局方作成基本方針について御審議いただき、9月22日に薬事分科会へ報告しております。また、8月29日までパブリックコメントを募集しました。基本方針については、近日中に事務連絡を発出する予定です。

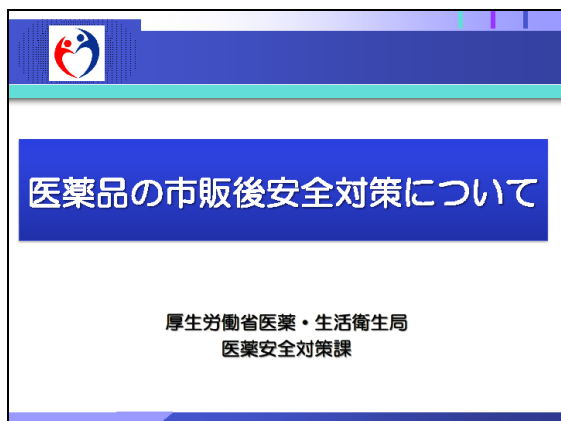
第十八改正日本薬局方第1追補については、令和4年12月に告示、施行を予定しております。

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。

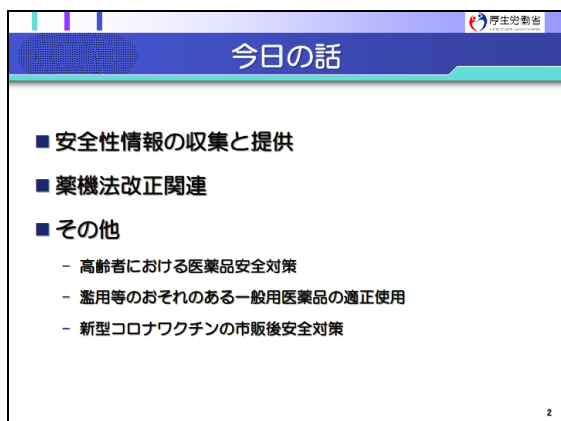
日本薬局方の改正経過・今後の予定	
＜日本薬局方の経過・今後の予定＞	
平成28年7月19日	日本薬局方部会 (審議 第十八改正日本薬局方作成基本方針)
平成28年8月19日～ 9月18日	パブリックコメント
平成28年9月30日	薬事分科会(報告)
平成29年12月1日	第十七改正日本薬局方第一追補 告示、施行
令和元年6月28日	第十七改正日本薬局方第二追補 告示、施行
令和2年10月5日	日本薬局方部会
令和2年12月24日	薬事分科会(審議)
令和3年6月7日	第十八改正日本薬局方 告示、施行
令和3年7月20日	日本薬局方部会 (審議 第十九改正日本薬局方作成基本方針)
令和3年7月29日～ 8月29日	パブリックコメント
令和3年9月22日	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

3. 医薬品の市販後安全対策について

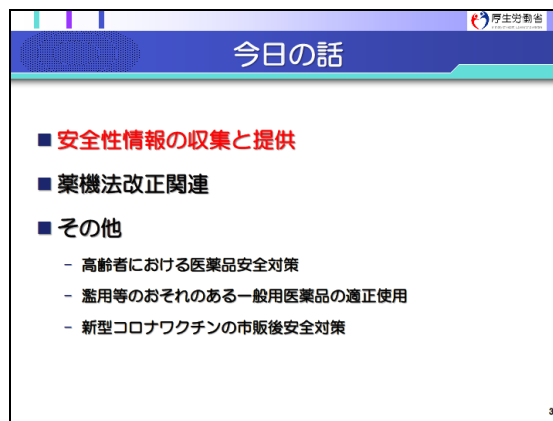
医薬安全対策課



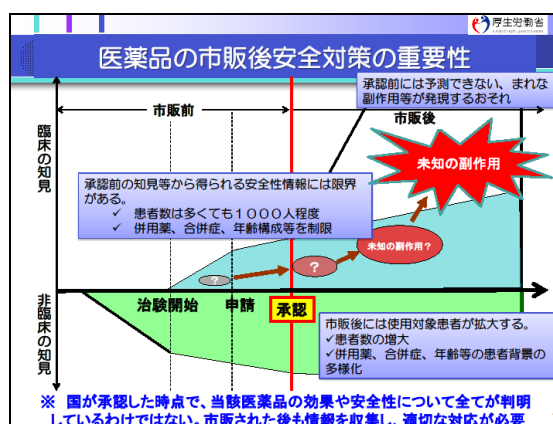
平素は、医薬品の安全対策にご協力いただきありがとうございます。また、本日は講習会への講師としてお招きいただき、重ねて御礼申し上げます。



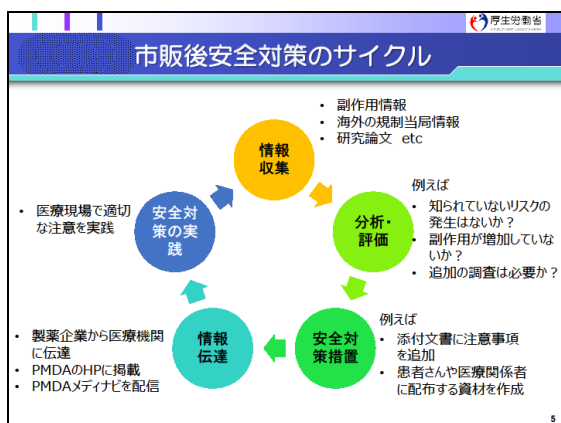
本日は、医薬品の市販後安全対策として、安全性情報の収集と提供、薬機法改正関連、その他の大きく3点について説明します。



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。

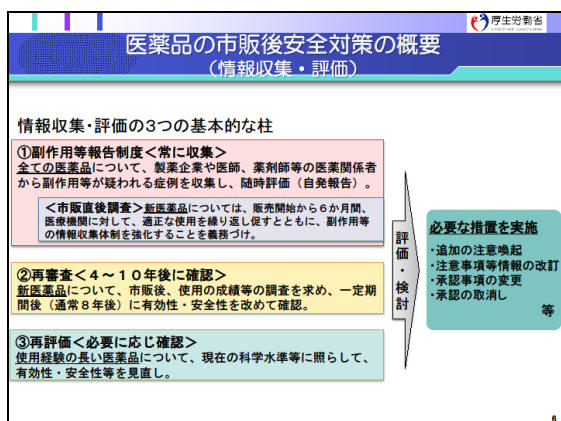


医薬品は、有効性、安全性を確認した上で承認され、市販されます。しかし、治験では患者数が少なく、併用薬、合併症、年齢構成等が制限されており、承認前の治験等から得られる安全性情報には限界があります。市販後に患者数が増大し、患者背景が多様化すると、承認前には予測できない、まれな副作用等が発現するおそれがあります。したがって、市販後も継続的に安全性情報を収集し、必要な安全対策を迅速に行うことが重要です。

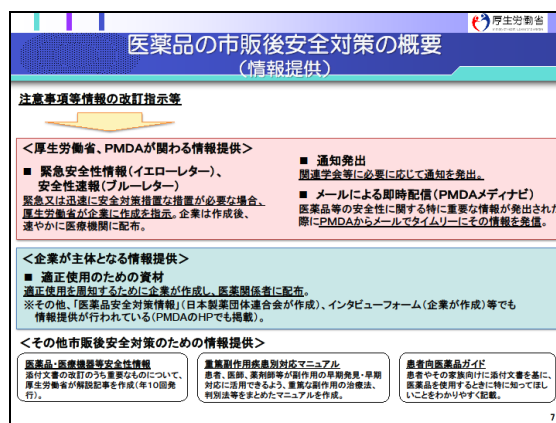


市販後安全対策のサイクルについてご紹介します。

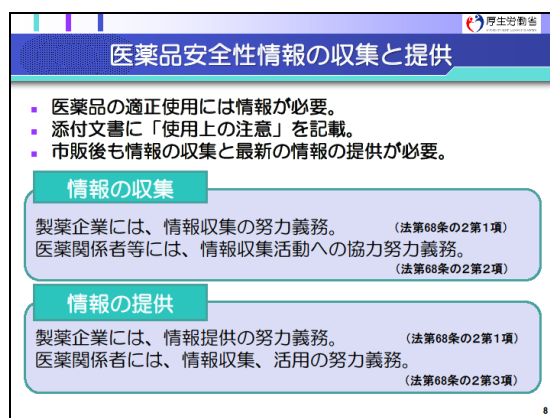
市販後安全対策のサイクルは情報収集、分析・評価、安全対策措置、情報伝達、安全対策の実践から成ります。副作用情報や海外の規制当局情報、研究論文等から情報収集を行い、収集した情報の分析・評価を行います。この結果をふまえ、必要に応じて添付文書改訂、資材作成といった安全対策措置を検討します。安全対策措置にあたり、製薬企業から、あるいは行政から情報伝達が行なわれ、医療現場において安全対策が実践されることとなります。このサイクルは、途切れることなく、継続して行うことが重要であり、常時適切な対応が求められています。



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。



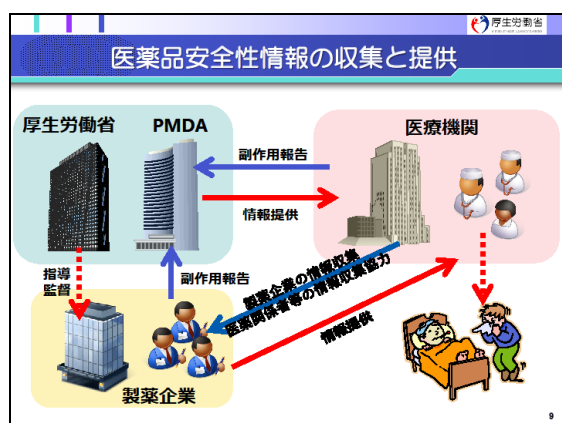
市販後安全対策の情報提供においては、行政が関わる情報提供と企業が主体となる情報提供があります。行政が関わる情報提供としては、緊急安全性情報や安全性速報、通知発出やPMDAメディナビによる配信が挙げられ、企業が主体となる情報提供としては適正使用のための資材等が挙げられます。そのほかにも、医薬品・医療機器等安全性情報や重篤副作用疾患別対応マニュアル、患者向医薬品ガイド等があります。



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において、製薬企業には、情報収集の努力義務、医療関係者等には、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、医療関係者には、情報の収集、活用の努力義務が課せられて

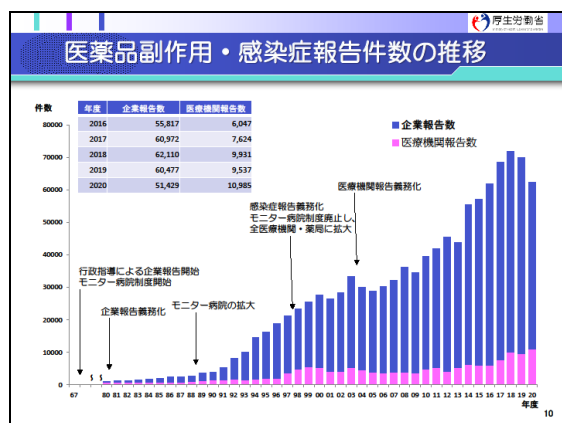
います。



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メディアナビや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、2020年度には約60,000件となっています。内訳としては、医療機関報告が10,000件程度であり、残りの約50,000件が企業報告です。なお、令和2年度の報告数は減少しておりますが、新型コロナウイルスの影響による診療実績の減少が一因ではないかと推測されます。

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
 - 新型コロナワクチンの市販後安全対策

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)
- ・条件付き承認制度品目等の添付文書の記載 (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、条件付き承認制度品目等の添付文書の記載、の5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)
- ・条件付き承認制度品目等の添付文書の記載 (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け出られ、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)

最新の情報でない場合がある

添付文書：製品への同梱による情報提供

製造販売業者

医療機関

紙資源の浪費

HPを通じた公表

課題

審議会における議論 (平成30年11月6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、古い情報である場合がある。
- 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。

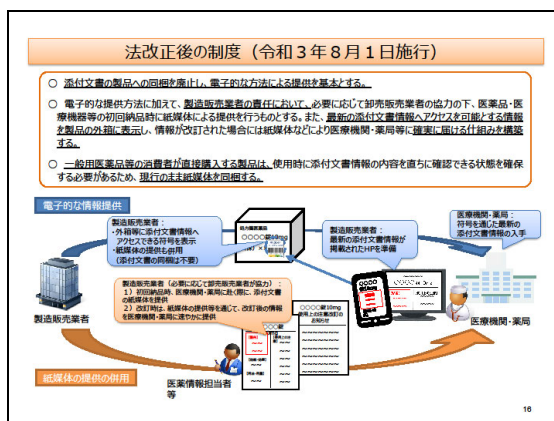
15

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いました。

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。



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 (次の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を入力するために必要な番号、記号その他の符号が記載されていなければならない。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

<GS1コード>

GS1-128 シンボル (ローF128)

一商品に1つのみの符号を、可能な限り右側に記載する。

製品コード

製造番号

ロット番号

(符号の記載の例外)

医薬品等の性質に応じて、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

17

容器等に注意事項等情報を入力するために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）の具体的な内容

- 注意事項等情報を入力するために必要な符号として、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、2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日付厚生安発0219第1号）（抜粋）

・注意事項等情報を入力するために必要な符号は、注意事項等情報が掲載されている機種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。（薬機則第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、2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、この通知の発出の期現にGS1データバー限定型、2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、2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応じて、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・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称されているもの）、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のHPを通じて公表 → 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1～3の医療機器などについても、公表する必要がある。

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日付厚生安発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を入力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」の最新情報から、審査報告書等の関連情報の選択が可能とする。
- ・商品コードに連動した「注意事項等情報」が紐付く場合には、複数の情報を同時に掲載。

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・包装に、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。

医薬関係者に必要対応

- 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、医薬関係者に対し、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薬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。

注意事項等情報の提供体制

（注意事項等情報の提供を行うために必要な体制の整備）

法第六十八條の二の二 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ところにより、当該医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品を購入し、借り受け、若しくは譲り受け、又は医療機器プログラムを電気通信回線を通じて提供を受けようとする者に対し、前条第二項に規定する注意事項等情報の提供を行うために必要な体制を整備しなければならない。

製造販売業者に必要対応

- 製造販売業者は、以下の体制整備義務を負う（薬機則第228条の10の6）
- ・ 医薬品、医療機器又は再生医療等製品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、医療機器又は再生医療等製品の注意事項等情報を変更した場合に、当該医薬品、医療機器若しくは再生医療等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

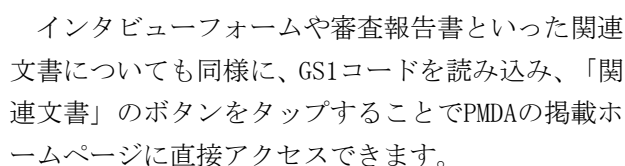
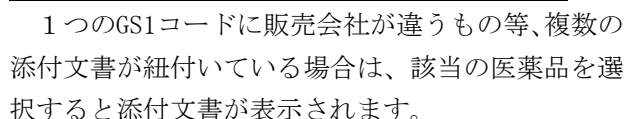
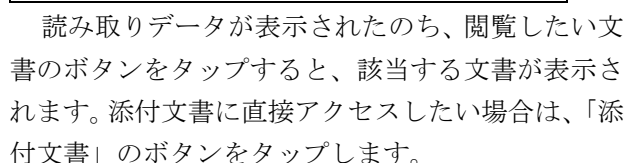
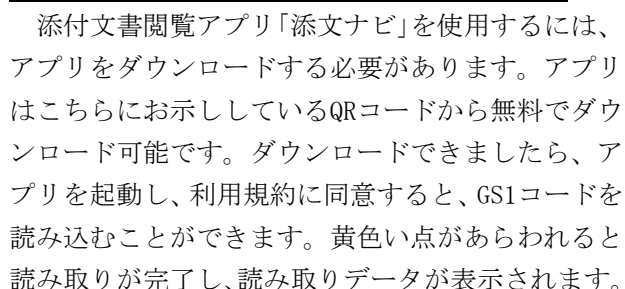
○ 注意事項等情報の提供方法は、以下のとおり（通知 第4の2 注意事項等情報の提供方法）

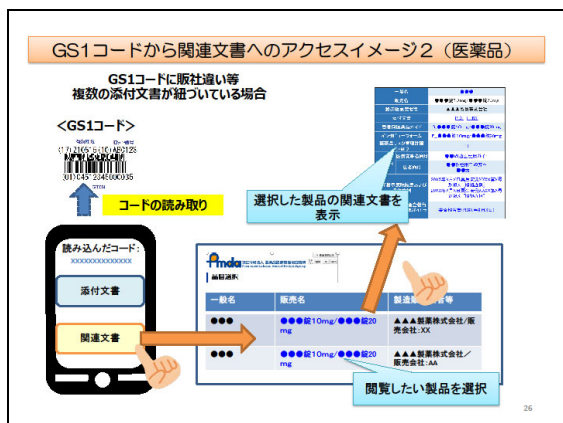
- ・ 医薬関係者が必要とする時点で適切に注意事項等情報を入力できるよう、体制を整備する。
- ・ 初めて購入等しようとする医薬関係者に対しては、文書を提供する方法を基本とする。
- ・ 注意事項等情報を変更した場合は、医薬関係者が速やかに提供を受けることができるよう、文書を提供する方法、電子データを送付する方法などの変更を確認しやすい方法とする。

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

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。





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）
- 条件付き承認制度品目等の添付文書の記載（令和2年9月1日）

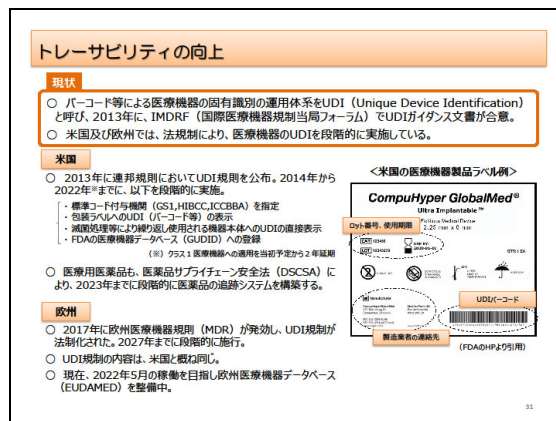
次に、トレーサビリティの向上についてお話しします。



現在、医薬品・医療機器へのGS-1規格によるバーコードの表示が進められています。バーコード情報はデータベース化されており、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

- 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規格に基づいた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（令和元年厚生労働省「情報化統計調査調査方法報告」）

	令和元年9月末時点			
	データベース登録割合	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	98.13%	100%	0.6%	0.6%
注射薬	98.5%	100%	1.3%	1.5%
外用薬	94.4%	100%	0.2%	0.5%
②販売包装単位				
内用薬	98.0%	100%	67.2%	67.2%
注射薬	98.5%	100%	72.8%	72.8%
外用薬	94.8%	100%	41.6%	41.6%
③元梱包状態				
内用薬	—	93.0%	90.0%	90.0%
注射薬	—	94.4%	92.4%	92.4%
外用薬	—	83.2%	76.6%	76.8%

注）生物由来製品・特定生物由来製品を除く。

【関連通知】
「医療用医薬品のバーコード表示の実施要領」の一改正について
（平成28年6月30日付「厚生労働省医薬・健康政策、医薬・生活衛生局医薬振興部・医薬対策課通知」）

トレーサビリティの向上

薬機法等制度改正に関するとりまとめ

(平成30年12月25日 厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会)

第2 高い品質・安全性を確保し、医療上の必要性の高い医薬品・医療機器等を迅速に患者に届ける制度

第2 具体的な方向性 (3) 安全対策の充実

トレーサビリティ等の向上

- 医療安全の確保の観点から、製造、流通から、医療現場に至るまでの一連において、医薬品・医療機器等の情報の管理、使用記録の追跡、取り違えの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る。このような取組による安全対策を推進するため、医薬品・医療機器等の直接の容器・被包や小売用包装に、国際的な標準化規格に基づくバーコードの表示を義務化することが必要である。
- バーコード表示を求めるに当たっては、医薬品・医療機器等の種類や特性に応じた効率性・段階的な対応や一般用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。
- また、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。

33

トレーサビリティの向上 - 法改正後の制度（検討中）						
（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登録への表示等） 商品コードの2桁目は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者は、厚生労働省で定める区分に属し、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と関係しに提供するため、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登録への表示その他の厚生労働省で定める措置を講じなければならない。						
			表示の範囲は検討中 （以下は参考として示す）			
※ 施行日：令和4年12月1日						
1. 医薬品の場合は						
医薬品製造販売の権限を有する製造業者	商品コード	有効期限	製造番号又は製品番号			
特定生体由来医薬品	○	○	○			
生体由来医薬品（特定生体由来医薬品を除く）	○	○	○			
内服薬（特定生体由来医薬品を除く）	○	○	○			
注射薬（特定生体由来医薬品を除く）	○	○	○			
外用薬（特定生体由来医薬品を除く）	○	○	○			
2. 医療機器及び体外診断用医薬品の場合は						
製造業者	商品コード	有効期限	製造番号又は製品番号			
医療機器製造の権限を有する製造業者	○	○	○			
高度管理医療機器等（特定管理医療機器を除く）	○	○	○			
特定管理医療材料	○	○	○			
上記以外の医療機器	○	○	○			
体外診断用医薬品	○	○	○			
中置表						
医療機器製造の権限を有する製造業者	商品コード	有効期限	製造番号又は製品番号			
高度管理医療機器等（特定管理医療機器を除く）	○	○	○			
特定管理医療材料	○	○	○			
上記以外の医療機器	○	○	○			
体外診断用医薬品	○	○	○			



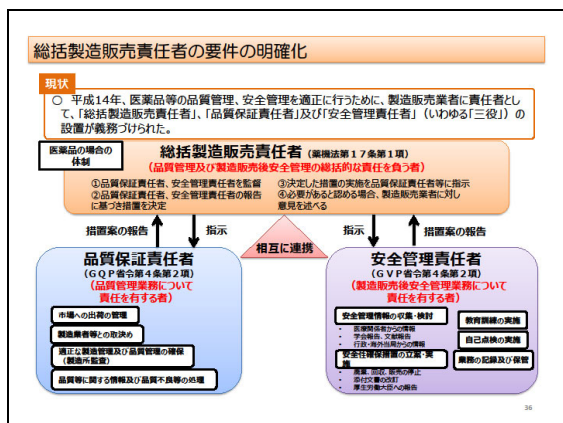
厚生労働省

今日の話

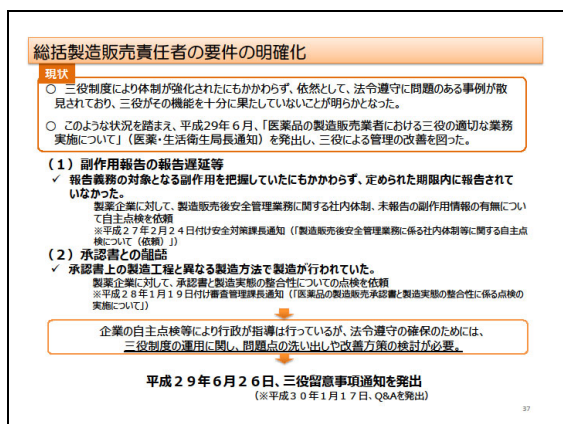
薬機法改正関連

※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）
- 条件付き承認制度品目等の添付文書の記載（令和2年9月1日）



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合的な責任を負う「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。



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QAも発出いたしました。



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。

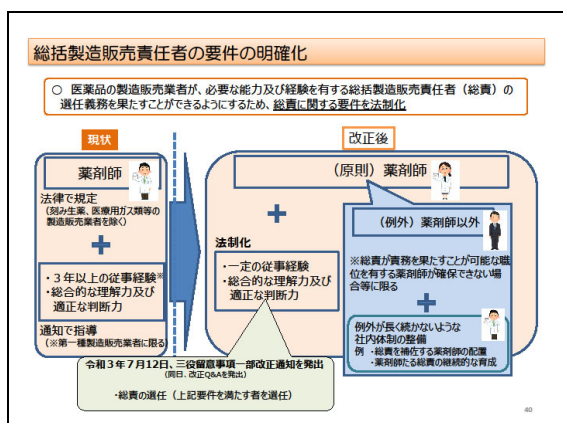
総括製造販売責任者の要件の明確化

現状 <第一種医薬品製造販売業の場合>

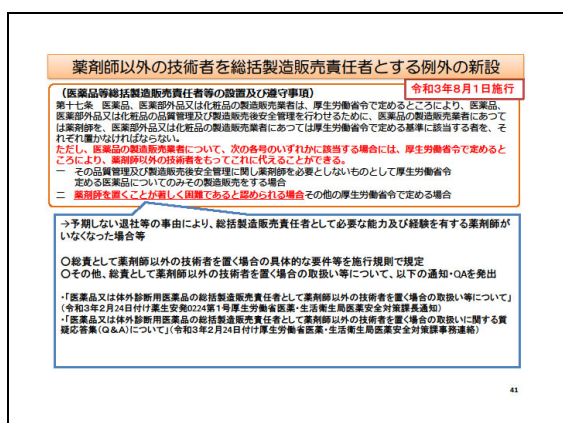
三役	法律	省令	三役留意事項通知	備考
総括製造販売責任者	薬剤師等（薬機法第17条）	—	・ 3年以上の従事経験 ・ 総合的な理解力及び適正な判断力	変更命令の対象（薬機法第73条）
品質保証責任者	—	・ 3年以上の従事経験（GQP省令第4条第3項） ・ 適正な遂行能力（GQP省令第4条第3項）	—	—
安全管理責任者	—	・ 3年以上の従事経験（GVP省令第4条第2項） ・ 適正な遂行能力（GVP省令第4条第2項）	—	—

※例外として、第一種生薬等の製造販売業においては、生薬の製造等に関する従事経験を有する者等が、製薬等の法外用力・久積の製造販売業においては、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る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。



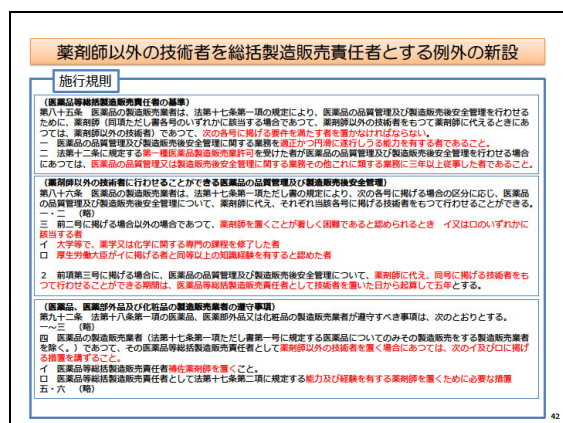
制度部会のとりまとめとして、製造販売業者が、必要な能力及び経験を有する総責の選任義務を果たすことができるようにするため、総責に関する要件を法制化することとされ、改正薬機法に盛り込まれました。なお、改正薬機法では医薬品の製造販売業者等に法令遵守体制の整備が義務付けられたことを踏まえ、先ほどのスライドでご説明した、三役留意事項通知について、総責の要件を満たす者を選任すること等を追記した一部改正通知を令和3年7月に発出しました。



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。



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。



先程ご紹介しました2月24日付け課長通知「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等について」、ならびに2月24日付け事務連絡「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」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）
- ・総合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）
- ・条件付き承認制度品目等の添付文書の記載（令和2年9月1日）

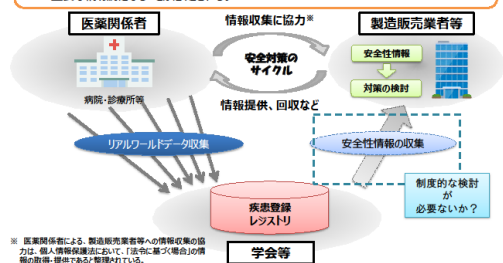
44

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（RWD）の充実

現狀

- 薬機法上、医薬関係者による情報収集への協力について規程が定められている。現在、学会等がリアルワールドデータを収集する体制を構築しているところ。リアルワールドデータが安全対策において重要な情報源となることが想定される。



4

学会等がリアルワールドデータの収集を進めている中で、これらの情報が医薬品の安全対策において貴重な情報源になることが想定されます。

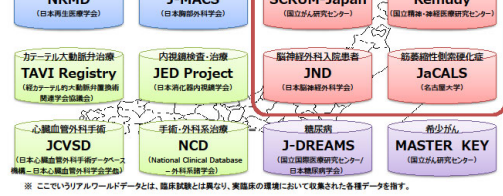
リアルワールドデータ（RWD）の充実

現狀

- 我が国において、疾患情報や患者情報等の収集を目的して、数多の疾患登録レジストリが構築されてきているほか、それらのネットワーク（CIN）の整備も進んでいる。
- また諸外国においても疾患情報レジストリを含むリアルワールドデータ※（RWD）に関するデータベース整備が進んでいる。

※代表的なレジストリを例示

再生医療等製品 NRMD	補助人工心臓 1-MACS	肝臓 SCRUM-1-japan	補助人工心臓等 Bomedy
------------------------	-------------------------	----------------------------	--------------------------

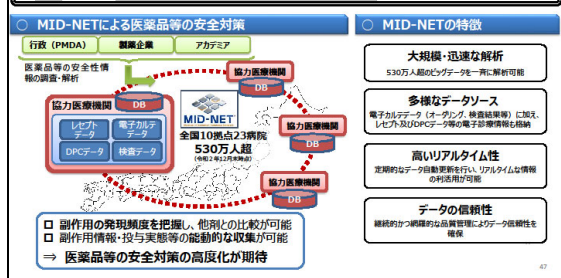


46

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クリニカル・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。

MID-NETの概要

- ◆ **MID-NETは、ビッグデータの活用による医療品等の安全対策の高度化の推進を目的として、電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う医療情報データベースとしてPMDAに構築し、安全対策業務の一環としてPMDAが管理運営している。**
- ◆ **平成30年度よりMID-NETの本格運用が開始されたことにより、行政・製薬企業・アカデミアによる活用が行われ、安全対策措置を検討する上で活用結果が活用されている。**



47

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

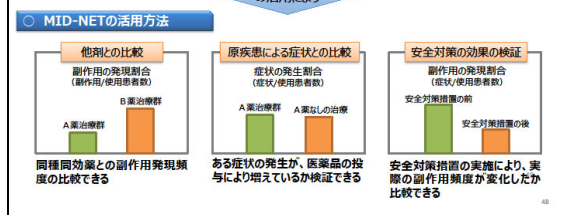
が挙げられます。

MID-NETによる医薬品安全対策の高度化

○ 従来の安全対策の限界

- 全ての副作用が報告されるとは限らない（報告バイアス）
 - 分母（投与数）が不明で、副作用頻度を算出できない
 - 企業が医療機関から個別に情報収集するため、高コスト

MID-NET
の活用により



41

従来の安全対策では、全ての副作用が報告されるとは限らないため、報告されたものをベースに検討を行っており、全体の投与数等が不明であるため、頻度を算出することができませんでした。また、企業が医療機関から個別に情報収集をするため、コストが高くなってしまうというデメリットもありました。

しかし、MID-NETを活用すれば、病院ごとの情報となるため、全体の投与数から副作用の発現頻度を算出し、他剤の発現頻度との比較も可能となり、また、

ある症状の発生が医薬品由来かどうかの検証や、安全対策措置の効果の検証も可能となります。

一方で、データベースの規模が小さい、患者集団に偏りがある、利活用ルールが煩雑等の理由により、利活用が進んでいないといった課題もあります。

リアルワールドデータ（RWD）の充実

薬機法等制度改正に関するとりまとめ
(平成30年12月25日 厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会)

第2 高い品質・安全性を確保し、医療上の必要性の高い医薬品・医療機器等を迅速に患者に届ける制度
2. 具体的な方向性 (3) 安全対策の充実 **③疾患登録レジストリ等の情報の安全対策への活用**

○ 疾患ごとに患者情報が集積されている疾患登録レジストリ等の情報について、医薬品・医療機器等の安全対策に十分活用できるよう、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。

49

制度部会のとりまとめでは、疾患ごとに患者情報が集積されている疾患登録レジストリ等の情報について、医薬品・医療機器等の安全対策に十分活用できるよう、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。

リアルワールドデータ（RWD）の充実

主な条文
(情報の提供等)
第六十八條の二（略）
2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、貸与業者若しくは修理業者、再生医療等製品の販売業者、医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者又は**医学医術に関する学術団体、大学、研究機関その他の厚生労働省令で定める者**は、医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者、卸売販売業者、医療機器卸売販売業者等、再生医療等製品卸又は外国特許承認取得者が行う医薬品、医療機器又は再生医療等製品の適正な使用のために必要な情報の収集に協力するよう努めなければならない。
3（略）

※ 下線が主な改正部分
※ 施行日：令和2年9月1日

50

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るところですが、法改正により、これに学会等を追加し、昨年9月1日より施行されています。

リアルワールドデータ（RWD）の充実

主な条文（改正薬機法施行規則）
(情報の収集に協力するよう努めなければならない旨)
第二十八條の二（略）
法第六十八條の二第二項の厚生労働省令で定める者は、次に掲げる者とする。
一 医学医術に関する学術団体
二 診療又は調剤に関する学識経験者の団体その他の医薬関係者の団体
三 私立学校法（昭和二十五年法律第二十号）第三條に規定する学校法人
四 国立大学法人法（平成十五年法律第四十二号）第二條第一項に規定する国立大学法人
五 地方独立行政法人法（平成十五年法律第四十九号）第六十八條第一項に規定する公立大学法人
六 独立行政法人通則法（平成十一年法律第三十三号）第二條第一項に規定する独立行政法人（同条第六号）（医療分野の研究開発に資する業務を行うものに限る。）

これら一から六までに掲げる者は、医薬品等の製造販売業者等による医薬品等の適正な使用のために必要な情報収集に協力するよう努めること。
また、従前のとおり、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、貸与業者若しくは修理業者、再生医療等製品の販売業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は引き続き、医薬品等の製造販売業者等による医薬品等の適正な使用のために必要な情報収集に協力するよう努めること。
なお、個人情報の保護に関する法律第23条第1項において、個人情報取扱事業者が、あらかじめ本人の同意を得ないで、個人データを第三者に提供できる場合として、「法令に基づく場合」が規定されている。改正規則の施行により、上記の①から⑥までに掲げる者の行う医薬品等の製造販売業者等に対する医薬品等の適正な使用のために必要な情報の提供は、個人情報保護法第23条第1項の「法令に基づく場合」に該当することとなる。ただし、情報の提供にあたっては、医薬品等の適正な使用のために必要とされない情報を含めることのないよう留意すること。

51

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。

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）

・条件付き承認制度品目等の添付文書の記載（令和2年9月1日）

52

薬機法改正関連の最後のトピックとして、条件付き承認制度品目等の添付文書の記載について説明いたします。

「条件付き承認制度」の法制化(医薬品)

○ 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場合や、長期間を要するものについて、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、製造後に有効性、安全性の再検証等が必要となる等承認後に条件付きとして付与することにより、医療上特に必要性が高い医薬品への早期アクセスの確保を図る。

○ 一方で、条件を満たした製造販売後調査等の結果が得られた時点で速やかに評価し、安全対策等に反映させる仕組みを導入。

通常の承認審査
① 添付文書の記載事項を審査し、必要に応じて、医薬品の有効性、安全性を評価し、製造、流通等を決定するための承認
② 承認後の調査に医薬品関係者、医師、製薬会社、患者等から情報を収集し、必要に応じて、承認後の調査を実施する

条件付き承認制度
① 添付文書の記載事項を審査し、必要に応じて、医薬品の有効性、安全性を評価し、製造、流通等を決定するための承認
② 承認後の調査に医薬品関係者、医師、製薬会社、患者等から情報を収集し、必要に応じて、承認後の調査を実施する

※ リアルワールドデータ（RWD）は、医薬品とは異なり、医薬品の開発において、患者集団の特性が異なるため、RWDの活用が期待される。

53

今般の法改正では、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又は長期間を要するものについて、速やかな患者アクセスの確保を図るため「条件付き承認制度」が導入されました。従前は同様の

制度が医薬品審査管理課長通知に基づき運用されて
いました。

条件付き承認制度品目の添付文書の記載

○ 当該制度の対象となった品目については、医療従事者への適切な情報提供のため、添付文書にその旨を記載することとし、添付文書等の記載要領及びその留意事項を一部改正した。

・「医薬品等の条件付き承認に係る添付文書等の記載要領の改正について」（令和2年8月31付け厚生労働省0831第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）

・「条件付き承認等の添付文書等上での取扱いについて」（令和2年8月31付け厚生労働省0831第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）

○ 当該記載の削除のタイミングについては、以下のとおり。なお、いずれの場合も機構安全対策部への事前相談は不要。

・ 法に基づく（条件付き承認品目）については、当該条件付き承認に附された法第14条第10項の条件が削除されたとき

・ 従前の医薬品審査管理課長通知（※1）に基づき、「条件付き早期承認品目」については、承認時に付された法第79条第1項に基づく承認条件のうち、条件付き早期承認に対応するものが満たされたとき（満たされた方が客判断については医薬品審査管理課に要相談）

（※1）「医薬品の条件付き早期承認制度の実施について」（平成29年10月20付け厚生労働省1020第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）

○ 電子化書式における記載方法については機構部長通知（※2）も参照のこと。

（※2）「条件付き承認制度等及び最適使用推進ガイドライン作成の医療用医薬品、医療機器及び体外診断用医薬品の添付文書の電子化書式（XML又はSGML）における記載方法について」（令和2年8月31付け機構安全対策第0831001号機立行政企画医薬品医療機器総合機構安全情報・企画管理部長通知）

条件付き承認制度の対象となった品目について、
医療従事者への適切な情報提供のため、添付文書に
その旨を記載することが適切とされ、添付文書等の
記載要領及びその留意事項の一部改正を行いました。
この記載については条件付き早期承認に対応する
ものが満たされた場合などに削除することができま
す。電子化書式における記載方法については、機構
部長通知もご確認ください。

条件付き承認制度品目の添付文書の記載（例）

○ 法に基づく品目
（条件付き承認品目）

○ 従前の医薬品審査管理課長通知に基づく品目
（条件付き早期承認品目）

○ 条件付き承認品目、条件付き早期承認品目ともに、原則として販売名の右又は下に記載する。例えば「規制区分」と項目名を記載している場合に、他の規制区分の記載とまとめて販売名の左側に記載しても差し支えない（右の例）が、いずれにせよ分かりやすく記載すること。

○ 一部の効能又は効果のみが対象の場合は「（一部）条件付き承認品目」と記載し、4．効能又は効果の対応するものに注釈を付す。（右の例）

ご参考までに、こちらに実際の記載のイメージを
お示ししております。

条件付き承認品目、条件付き早期承認品目ともに
原則として、販売名の右又は下にその旨を記載しま
す。また、一部の効能又は効果が対象の場合は、（一
部）条件付き承認品目と記載し、4．効能又は効果
の対応するものに注釈を付けます。

最適使用推進ガイドライン対象品目の扱い

○ 最適使用推進ガイドラインの対象品目についても、医療従事者への情報提供のため、同様の対応をとることとした。

例

既に承認されている品目については、条件付き早期承認品目、最適使用推進ガイドライン対象品目ともに、令和3年8月31日までに添付文書の対応を行うこと。

また、最適使用推進ガイドラインの対象品目につ
いても、添付文書にその旨を記載することといたし
ました。

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
- 新型コロナワクチンの市販後安全対策

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。

高齢者における医薬品安全対策の推進

【現状】 高齢化の急速な進展により、高齢者への薬物療法に伴う問題が顕在化

- ・ 腎/肝機能の低下、体成分組成の変化による薬物動態の変化
- ・ 合併症による多剤投与（ポリファーマシー）の増加
- ・ 多剤投与（ポリファーマシー）による副作用の増強、薬物間相互作用の発現（向精神薬、麻薬等）
- ・ 医薬品の情報提供は単品単位で行われ、複数薬剤を包括した注意喚起が行われていない
- ・ 飲み忘れ等、服薬管理の必要性が高い患者の存在 等

【必要な対策】

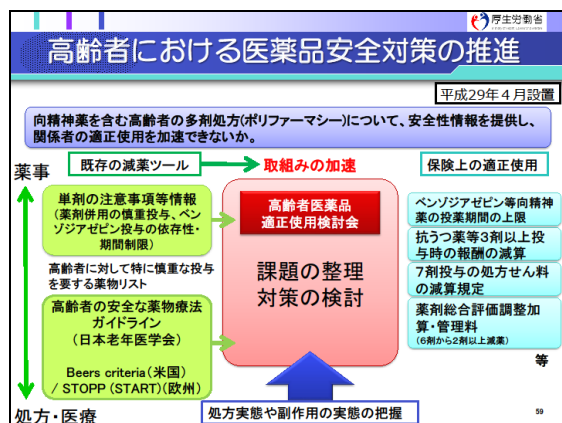
1. 高齢者の薬物療法に関する安全対策の充実
2. 高齢者の薬物療法に関する専門性の強化と多職種連携
3. 高齢者の薬物療法の安全性確保のため、医薬品の安全性情報の提供のあり方等の安全対策を推進するに当たって必要な事項を検討

高齢者の薬物療法に関する安全対策等を中心に調査・検討する会議を開催

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。

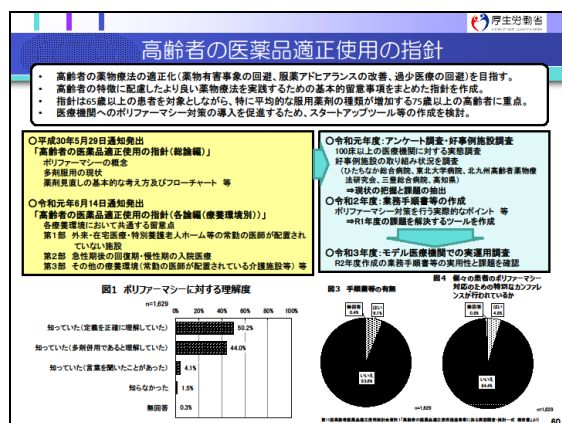
そこで、高齢者の薬物療法に関する安全対策等を

調査・検討する検討会を平成29年4月に立ち上げました。



これまでも、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。

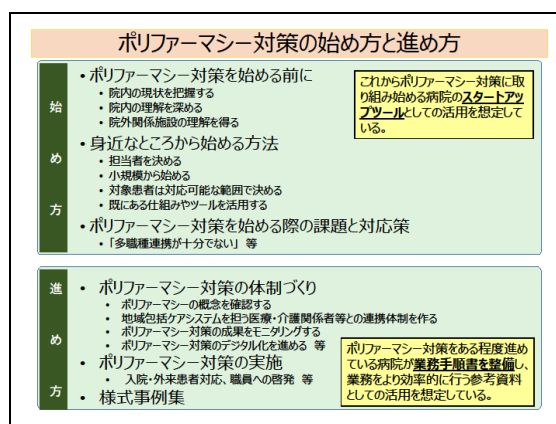
「高齢者医薬品適正使用検討会」では、これらの既存の取り組みも参考にしつつ、高齢者の薬物療法における課題の整理と対策の検討を行い、指針の作成等を通して、高齢者における医薬品の適正使用を加速することを目指しています。



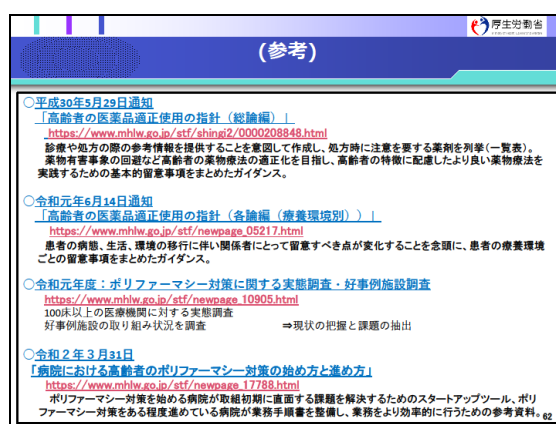
検討会では、高齢者に対する医薬品の処方状況、高齢者の生理機能の変化とそれに伴う薬物動態の変化、ポリファーマシーに対する各医療現場での取り組みについて構成員等から情報提供をしていただくとともに、高齢者薬物療法における検討課題についてご議論いただき、「高齢者の医薬品適正使用の指針」(総論編・各論編)を取りまとめ、各医療機関でご活用いただけるよう、都道府県宛に通知を発出い

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。



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**
 - 新型コロナワクチンの市販後安全対策

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、その水合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. ジェトドロデイン（鎮咳去痰薬に限る）
4. プロムレリル原素
5. プリドエフェドリン
6. メチルエフェドリン（鎮咳去痰薬のうち内容液剤に限る）

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置販売業者からの当該医薬品及び当該医薬品以外の使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います。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、昨年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。

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を複数購入しようとしたときの対応

「1つしか購入できなかった」、「複数必要な理由を伝えたところ、購入できた」、「その他（購入せずに医師を受診するようにすすめられた等）」の販売方法が適切であったとした。

〇店舗販売

販売方法が適切であった割合の割合

年	全て	一部	一部以上
10	72.9	66.6	63.4
11	71.6	66.2	62.6
12	71.9	66.7	63.4
13	71.9	66.7	63.4
14	71.9	66.7	63.4
15	71.9	66.7	63.4
16	71.9	66.7	63.4
17	71.9	66.7	63.4
18	71.9	66.7	63.4
19	71.9	66.7	63.4
20	71.9	66.7	63.4
21	71.9	66.7	63.4

〇インターネット販売

販売方法が適切であった割合

年	全て
10	54.3
11	52.1
12	45.9
13	38.6
14	48.7
15	45.8

出典：令和元年度医薬品販売実態調査報告書より作成

該当製品を扱う製薬企業においても、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します。

昨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、調査員が覆盖面で薬局等に赴き、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。

厚生労働省

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
 - **新型コロナワクチンの市販後安全対策**

47

最後に、新型コロナワクチンの市販後安全対策についてお話しします。

ワクチン接種後に生じる様々な事象について

- ワクチン接種は、体内に異物を投与し免疫反応を誘導し、感染症に対する免疫を付与すること目的として行われるため、効果とともに、副反応が生じる。
- ワクチン接種後には、接種と因果関係のない偶発的な事象も生じるが、因果関係が不明な場合も含めて、副反応を疑う事例として広く収集し、評価の対象としている。

ワクチン接種

副反応の疑い報告

<接種による効果>
◆ 感染症に対する免疫を付与
感染予防効果・免疫予防効果・重症化予防効果 等

<接種による副反応>
例) ・アナフィラキシーを起こした。
・接種部位が赤く腫れ上がった。
※ 偶発的な因果関係があるが分からない事象で、直ちに治療が必要な事象

<接種と因果関係のない偶発的な事象>
例) ・接種日に発熱した。
・ワクチン接種日に急病になった。
・ワクチン接種日の夜に持病が再発し、死亡した。
・接種日に歩行中、自転車と接触し怪我をした。
・接種日に料理中に、包丁で指を切った。

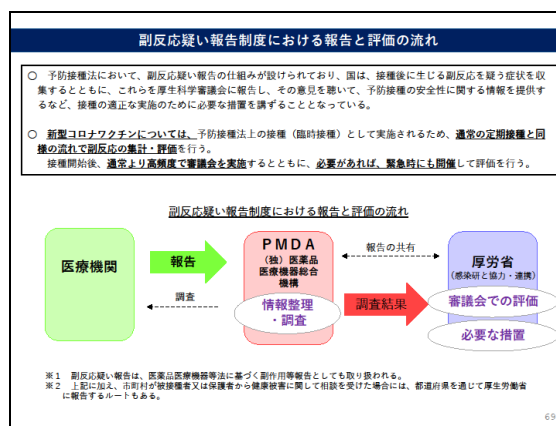
被接種者に生じた、あらゆる好ましくない病状や症状 (Adverse Event/AE)

48

新型コロナワクチンの市販後の安全対策についてご説明いたします。新型コロナワクチンは、予防接種法上の臨時接種として実施されているため、通常

の定期接種と同様の枠組みで副反応疑い報告の収集・評価が行われています。

副反応とは、予防接種後に発生した病気や症状のうち、予防接種との因果関係が否定できないものを指し、予防接種後に発生した特定の症状（アナフィラキシー等）や、医師等が予防接種との関連を否定できない重篤な症状の報告を行う制度として、副反応疑い報告制度が設けられています。報告には、偶発的なものや他の原因によるものなど、予防接種との関連がないものも含まれ得ますが、国がワクチンの安全性の評価を行うために、ワクチン接種によるものではない偶発的な症状も含めて、「副反応疑い」として、広く収集を行っています。



副反応疑い報告制度における報告と評価の流れをお示ししております。

予防接種法において、副反応疑い報告の仕組みが設けられており、国は、接種後に生じる副反応を疑う症状を収集しています。

今回、新型コロナワクチンについては、通常の定期接種と同じ流れで副反応の集計・評価を行っていますが、高頻度で審議会を実施するとともに、必要時には、緊急開催も行い副反応疑い報告の評価を行っています。

なお、副反応疑い報告は、薬機法に基づく医療機関報告としても取り扱っています。また、ここに記載はありませんが、薬機法に基づく企業報告の対象でもありますので、製造販売業者からもPMDAへ副反応疑いの報告をしていただいております。

副反応疑い報告は、PMDA において、情報の整理や、必要に応じて調査が行われます。その結果は厚生労働省に報告され、厚生労働省において、審議会に報告し、その意見を聴いて、予防接種の安全性に関する

る情報を提供するなど、接種の適正な実施のために
必要な措置を講ずることとなっております。



ご説明は以上となります。

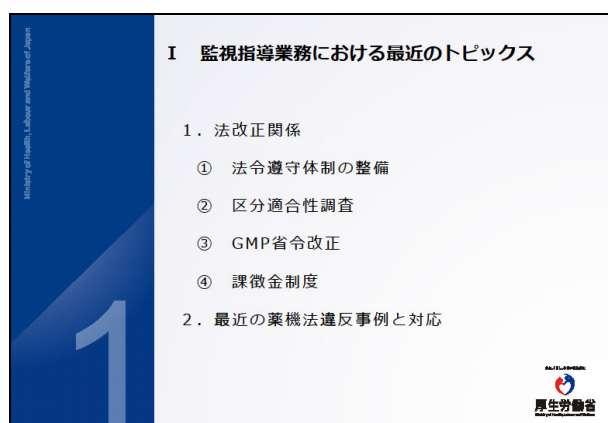
ご清聴ありがとうございました。

4. 監視指導業務について

監視指導・麻薬対策課

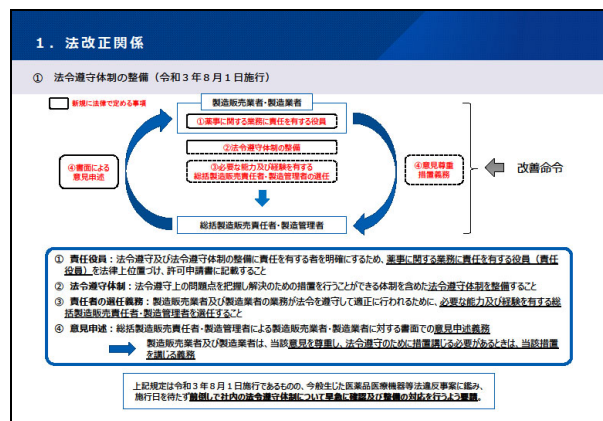


監視指導業務についてご説明いたします。



今日は監視指導業務における最近のトピックスとその他の監視指導業務の2部構成でお話いたします。

まずは、監視指導業務における最近のトピックスについてご説明いたします。大きく法令改正関係と最近の薬機法違反事例と対応についてお話いたします。



こちらは今回の法改正によって、許可等業に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。

今回新たに規定された事項は主に4点です。

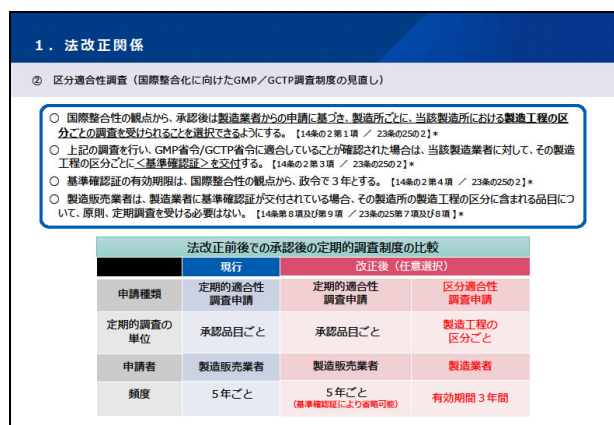
まず一点目は、業者における法令遵守にかかる責任の所在を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員、いわゆる責任役員の位置づけ

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

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は措置を講じることが義務付けられることです。

当該規定が不十分と認められる場合には法第72条に基づく業務改善命令の対象となりえますので、留意が必要となります。



こちらが今回の法改正におけるGMPの制度改正の概要説明資料です。

今回のGMPの制度改正は、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。

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。

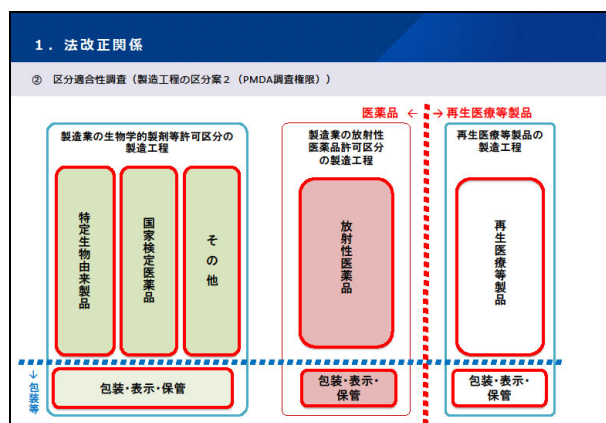
下の比較表は、法改正前後での調査制度を示した表となっております。



新たに導入する「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。

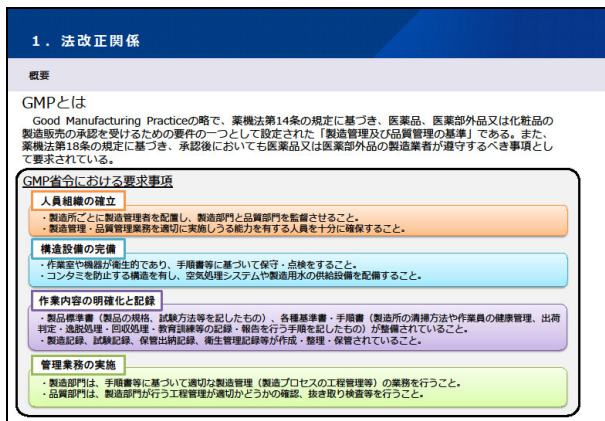
この「製造工程の区分」は、基本的に製造業許可の区分を細分化して設定おります。例えば、製造業の無菌許可区分を、原薬（有効成分）と製剤の製造工程に大きく分け、さらに製剤化工程を「無菌操作法」と「最終滅菌法」に分けて区分を設けております。

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「製造工程の区分」の続きとなっております。

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。

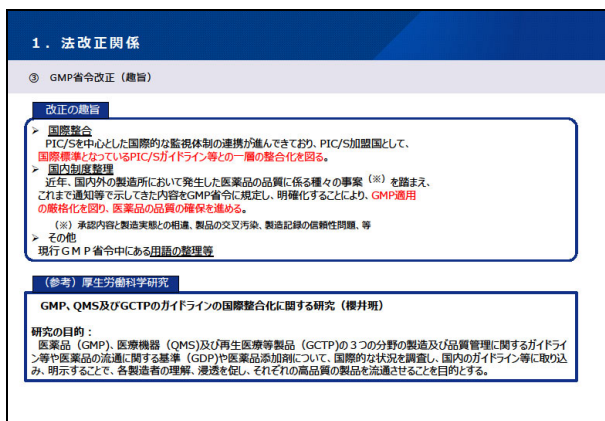


続いてGMP省令改正の概要についてお話しますが、まず、GMPの概要についてお話します。

医薬品の品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理の基準が設けられており、医薬品（体外診断用医薬品を除く。）についてはGMP省令が定められており、薬機法第14条の規定に基づき、医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造販売の承認を受けるための要件の一つとして、GMP省令への適合性が設定されております。

また、GMPの遵守については、承認時だけでなく、薬機法第18条の規定に基づき、承認後においても医薬品又は医薬部外品の製造業者が遵守すべき事項として要求されているものです。

GMPはGood Manufacturing Practiceの略で、スライドの下部に示しているような人員組織の確立、構造設備の完備、作業内容の明確化と記録、管理業務の実施といった観点が要求事項として定められており、原料の受入れから最終製品の包装、出荷に至るまで、全製造工程における組織的な管理に基づく品質保証体制を確立するための諸基準となっております。



令和3年4月に公布され、8月より施行されたGMP

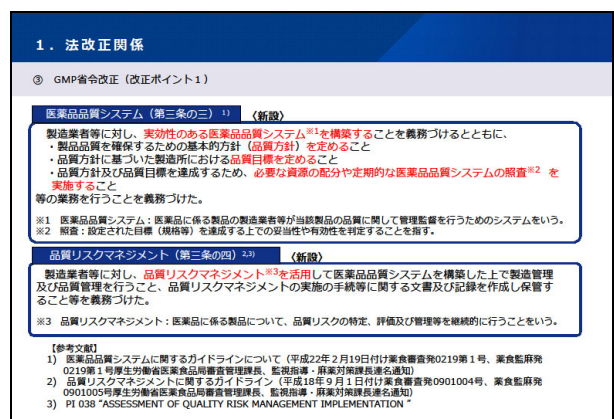
省令の改正について、概要をご紹介します。

日本においても、平成26年7月より国際的な枠組みであるPIC/Sに加盟を果たして以降、国際標準のGMPの運用が求められてきており、PIC/Sにおいて医薬品GMPの国際調和に向けたガイドラインが合意され、改訂がなされていること等から、今般、国内のGMPの運用基準であるGMP省令について、国際整合等の観点から改正を行いました。

今般のGMP省令改正の趣旨は、主に3点あります。

- 1点目は国際整合で、PIC/Sを中心とした国際的な監視体制の連携が進んできており、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点目は国内制度整理として、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事案（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）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、法制化することにより、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。
- また、3点目でその他として、現行GMP省令中にある用語の整理をするものです。

なお、改正の作業にあたっては、国際的なルールとの整合を図ることを目的とした研究班を立ち上げ、研究代表者の櫻井先生を中心に、業界の方々やPMDAとも連携し、国際ガイドライン（PIC/Sガイドライン等）の調査を実施してきました。



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

どの要素が新たに盛り込まれることとなりました。この他にも改正され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が義務づけられます。

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が義務づけられます。

1. 法改正関係

③ GMP省令改正（改正ポイント2）

交叉汚染の防止（第八条の二、第九条）⁴⁻⁶（一部改正）

改正前のGMP省令においても、第9条「構造設備」の規定に基づき、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等については、作業室の専用化及び漏出防止措置を義務づけていたため、部分的に交叉汚染の防止を規定していたが、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た。**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いる。

安定性モニタリング（第十一条の二、第二十一条の二）⁴（新設）

最終製品たる医薬品の製造業者等に対し、当該医薬品について**安定性モニタリング⁴に係る業務を計画的かつ適切に行うことを義務づけた。**なお、安定性モニタリングに係る具体的な業務としては、
・品質リスク評価の結果に基づき、安定性モニタリングを行う医薬品を適切に選定すること
・当該医薬品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること
・これらの試験検査を適切な間隔で実施し、品質への影響を評価すること
等が挙げられる。また、安定性モニタリングによる品質への影響評価の結果、規格に適合しない（又はそのおそれがある）場合には、製造販売業者に対する速やかな連絡等、所要の措置を講ずる必要がある。
なお、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た。**

※4 安定性モニタリング：医薬品が定められた保管条件の下で、当該医薬品の有効期限若しくは使用の期限又はリテスト日までの期間にわたって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という。

【参考文献】
4) PI 043 "CROSS CONTAMINATION IN SHARED FACILITIES"
5) PI 046 Annex "GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES"
6) PI 009 INSPECTION OF UTILITIES

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ことが義務づけられます。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。

1. 法改正関係

③ GMP省令改正（改正ポイント3）

製品品質の照査（第十一条の三）^{7,8}（新設）

製造業者等に対し、製造工程、原料、資材及び製品の**現行規格の妥当性を検証**することを目的として、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、前述の照査結果を評価し、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ことを義務づけた。**

原料等の供給者の管理（第十一条の四）^{7,8}（新設）

製造業者等に対し、
・原料等の品質の確保のために**適切な規格を定めること**
・原料等の供給者について、**適格性を評価し、選定すること**
・原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかを定期的に確認すること
等の業務を適切に行うことを義務づけた。
また、原料等の製造管理及び品質管理の方法に関して、その供給者と必要な取決めを締結することを義務づけた。

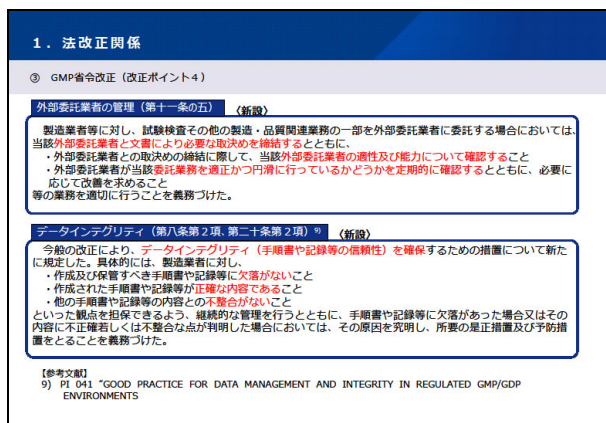
【参考文献】
7) PI 047 Annex "GUIDELINE ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE"
8) PI 045 "GUIDELINES ON THE FORMALISED RISK ASSESSMENT FOR ASCERTAINING THE APPROPRIATE GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR EXCIPIENTS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE"

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。



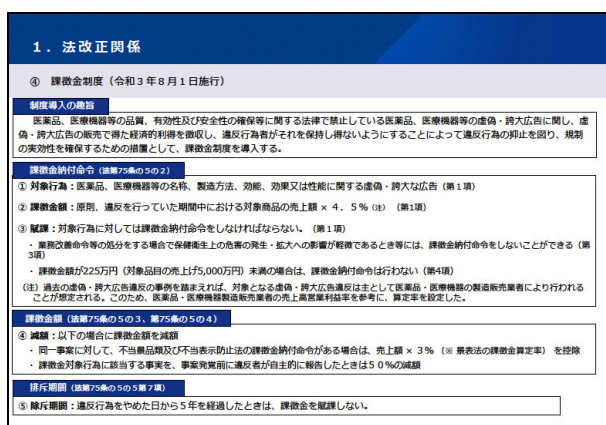
GMP省令第十一条の五では「外部委託業者の管理」を規定しています。製造業者は、業務の一部を外部委託業者に委託する場合は、外部委託業者と文書により必要な取決めに締結し、外部委託業者の適性及び能力について確認することや外部委託業者の業務の適切性について定期的に確認するといった業務を行う必要があります。

また、今般の改正により、データインテグリティ（手順書や記録等の信頼性）を確保するための措置について新たに規定しました。

データインテグリティは解釈の難しい概念ですが、

- ・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

といった観点を担保できるよう、継続的な管理や不整合が生じた場合の原因究明、所要の是正措置等について義務づけております。



課徴金制度について、御説明いたします。

この制度は、医薬品等の虚偽・誇大広告に関し、それで得た経済的利得を徴収することによって違反行為の抑止を図ることが目的です。そのため、課徴金を課すこと自体が目的ではありません。

対象行為は、法第75の5の2の第1項に規定されており、法第66条第1項に規定する医薬品、医療機器等の名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する虚偽・誇大な広告です。

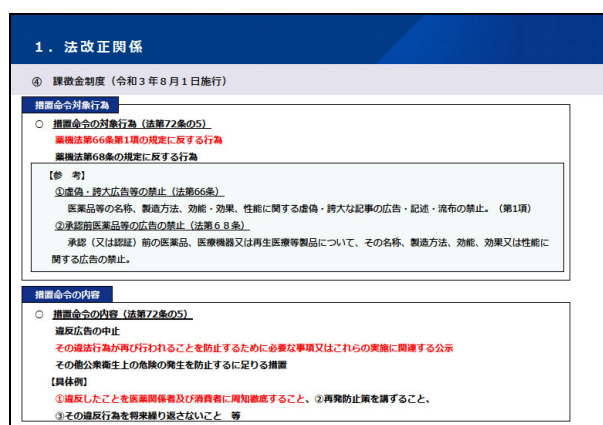
課徴金額は、違反を行っていた期間、最長3年の間に取引した医薬品等の対価の額の4.5%になります。

なお、業務改善命令等が行われている場合で保健衛生上の危害への影響が軽微であるときや売上げが5,000万円未満の場合は、課徴金納付命令の対象になりません。

なお、景表法で課徴金が課せられる場合には景表法の課徴金の算定率である3%が減額され、1.5%となります。

また、事案発覚前に自主的に報告したときは課徴金額の50%が減額されます。

施行日である、令和3年8月1日以降の虚偽・誇大広告が対象になります。



措置命令について、御説明いたします。

措置命令は、現在の中止命令を改正する形で規定されました。

中止命令は、法第68条、すなわち承認前医薬品等の広告の禁止の規定に違反した者に対して、違反広告の中止、その他公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置をとることを命じることができる規定でした。

措置命令に改正されるに当たっては、対象として第66条第1項、すなわち虚偽・誇大広告等の禁止が追加されました。

また、その違法行為が再び行われることを防止するために必要な事項又はこれらの実施に関連する公示を命じることができる旨が追加されました。

これらにより、①違反したことを医薬関係者及び消費者に周知徹底すること、②再発防止策を講ずること、③その違反行為を将来繰り返さないこと等を命じることができるようになりました。

課徴金納付命令は、第66条第1項、すなわち虚偽・誇大広告等の禁止のみが対象ですが、措置命令は、虚偽・誇大広告等及び法第68条、すなわち承認前医薬品等の広告の禁止も対象となっており、対象が異なるため、御留意ください。

2. 最近の薬機法違反事例と対応

小林化工(株)における睡眠導入剤混入事案概要

事案概要

- 令和2年12月、小林化工(株)が製造販売する抗真菌剤[※]に、睡眠誘導剤の混入事案が発生
※「イトラコナゾール錠50(MEEK)1ロット(100錠包装929箱)」、納入医薬機関・薬局数、237施設(39都道府県)。
- 事案確認後、当該ロットを処方・調剤された患者344人に対し、直ちに服用中止の連絡を行い、該当ロットの回収に着手。3月29日時点で、245人から健康被害[※]の報告
※ふらつき、めまい、意識消失、強い眩暈等のほか、これに伴う自動車事故や転倒(車両運転時の事故38人、救急搬送・入院41人)。また、因果関係不詳であるが、2人の死亡事例が報告されている。
- 12月21～22日、医薬品医療機器等法違反の疑いで、厚生労働省、福井県、PMDAによる立入検査を実施
※令和3年1月20日までに、上記各府県4回の立入検査が福井県によって実施されている。

(参考)会社概要

小林化工株式会社(福井県あわら市)

(1) 設立	1961年(昭和36年)4月
(2) 医薬品売上高	370億円(令和元年度)
(3) 従業員数	796人(令和2年10月)
(4) 業許可	第一種及び第二種医薬品製造販売業並びに医薬品製造業

続いて、小林化工の事案について、概要をご紹介します。

昨年末(令和2年12月)に生じた、小林化工が製造販売する抗真菌剤に、睡眠導入剤が混入した事案です。

事案の概要はスライドに記載の通りですが、事案の確認後、当該ロットを処方・調剤された患者344人に対し、直ちに服用中止の連絡を行い、該当ロットの回収に着手しましたが、200人以上から健康被害の報告がありました。

また、行政当局としては、12月21～22日に、医薬品医療機器等法違反の疑いで、厚生労働省、福井県、PMDAによる立入検査を実施しました。

2. 最近の薬機法違反事例と対応

小林化工(株)に対する行政処分

違反実態等

- 今回の事案は、小林化工が医薬品の製造企業として当然に有すべき、法令遵守への意識の欠如が主たる原因であり、品質確保のための体制整備が不十分であったことにある。
- 具体的には、医薬品事業を統括すべき責任者が社内の監督を適切に行わない、品質管理部門が製造部門に対して適切な確認を行わないなどであり、これに加えて、経営層がこれら法令違反を把握していながら改善策を講じなかった点が最大の問題である。
- 上記の結果、睡眠誘導剤が混入した医薬品以外にも、①承認内容と異なる医薬品の製造、②二重帳簿の作成、③品質試験結果のねつ造、等の関係法令違反事項が、長年にわたり行われていたことが確認された。

処分

- 同社における、関係法令を遵守する意識が欠如した業務体制を早期に是正させること、更に、長期間にわたる法違反行為等への処分として、福井県が以下の行政処分を2月9日付けで実施。
 - ① 業務停止処分(116日[※])
※ 過去最長の処分は、化学及血清療法研究所(現、KMバイオロジクス(株))に対する110日間の業務停止処分。また、同社の他工場(清閑工場)に対しても、60日間の業務停止処分。
 - ② 業務改善命令[※]
※ 薬機法及び関係法令の遵守、役職員への教育、製造・販売に係る業務体制の見直し・整備等
- 同社における事業再開時期については、おって提出される業務改善計画の内容を踏まえ、検討する予定。(業務改善が完了しなければ出荷再開はできない。)

調査の結果、今回の事案は、小林化工が医薬品の製造企業として当然に有すべき、法令遵守への意識が欠如していたことが主たる原因であり、品質確保のための体制整備が不十分であったことが判明しています。具体的には、医薬品事業を統括すべき責任者が社内の監督を適切に行わない、あるいは、品質管理部門が製造部門に対して適切な確認を行わない、などであり、これに加えて、経営層がこれらの法令違反を把握していながら改善策を講じなかった点が最大の問題であると考えられます。

また、睡眠導入剤が混入した医薬品以外にも、①承認内容と異なる医薬品の製造、②二重帳簿の作成、③品質試験結果のねつ造、等の関係法令違反事項が、長年にわたり行われていたことが確認されました。

こうした違反実態を踏まえ、同社における、関係法令を遵守する意識が欠如した業務体制を早期に是正させることや、長期間にわたる法違反行為等への処分として、福井県が2月9日付けで過去最大日数である116日の業務停止処分及び業務改善命令を実施しております。

2. 最近の薬機法違反事例と対応

日医工(株)に対する行政処分

事案概要

- 令和2年2月に富山第一工場について、県及びPMDAの合同による無通告査察を実施したところ、GMP違反の疑いが判明。
- その後の調査で、次のような薬機法違反が確認された。
 - ①承認書で規定された製造方法と異なる方法で製造・出荷
 - ②不適切な手順に基づき品質試験を実施
- ※ 当該違反による健康被害の発生はなし

処分

- 富山県が日医工に対し以下の行政処分を3月5日付けで実施。

医薬品製造業(富山第一工場)	32日間の業務停止
第一種及び第二種医薬品製造販売業	24日間の業務停止

こちらは日医工の事案の概要となります。

令和2年の2月に日医工の富山第一工場について、富山県及びPMDAの合同による無通告査察を実施したところ、GMP違反の疑いが判明しました。

その後の調査により、承認書で規定された製造方法と異なる方法で製造や出荷をしていたり、不適切な手順に基づき品質試験を実施するといった薬機法違反が確認されました。

同社における法違反行為に対して、富山県は3月3日付けで、医薬品製造業（富山第一工場）及び第一種、第二種医薬品製造販売業についていずれも業務停止の処分を実施しております。

2. 最近の薬機法違反事例と対応		
後発医薬品の品質確保に関する今後の取組み		
➤ 新たに下記の取組みの実施により、適切な品質管理体制を確保し再発防止を図る。（正確：一部は先行して実施中）		
対応方針	具体的対応	
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底（直接の認察への対応）	・ 2月9日通知により原薬管理の徹底を指導 ・ 4月28日のGMP法令改正により、安定性モニタリングの実施や記録の信頼性確保等を明記
	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、製造規模に応じた品質管理体制が確保されているか確認
	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（責任体制の設置及びその権限・責任の明確化等）の整備義務づけ（8月施行、2月9日通知により可能な限り前倒ししての実施を要請）
(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	・ 業者側の受委託の適正化による製造販売業者の責任の明確化（GQP制度の適用促進）を実施
	5. 製造販売業者による製造業者等に関する情報の公開	・ 企業ウェブサイトや医療関係者向け資料等で公開
(3) 行政関係	6. 都道府県による立入検査の実施強化	・ 2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 ・ 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
	7. 都道府県の検査手法等の向上	・ 無通告立入検査マニュアルの作成・周知 ・ 各種研修や機関連手などの教育機会の充実 ・ PMDAとの合同立入検査回数の増加
	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
	9. 行政処分の厳格化	・ 行政処分基準の改正及び全国統一化（8月施行）
➤ その他、上記の取組全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の継続的な意識向上を推進。		

後発医薬品の品質確保に関する今後の取組みについて、製造業者関係、製造販売業者関係、行政側の取組みに分類し、整理したものがこちらです。

既に先行して実施した取組みについては下線にて示しておりますが、これらの取組みの実施により、適切な品質管理体制を確保し再発防止を図ることとしております。

各項目の詳細な説明は割愛しますが、製造業者や製造販売業者における体制整備の他、行政側の立入検査の強化や処分の厳格化等、さまざまな視点からの取組みを実施することに加え、これらの取組み全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の意識向上を進めているところとします。

2. 最近の薬機法違反事例と対応	
「医薬品医療機器等法に基づく業務停止命令等取扱い規則」の制定①	
1. 旧行政処分基準の課題	
○ 近年、小規模工や日医工等、医薬品等の製造販売業者又は製造業者による薬機法違反事例において、 ・ 上層部が関与した上での組織的な違反行為や隠ぺいを行った事例 ・ 違反行為により健康被害が発生した事例 ・ 医薬品の品質や安全性に関する国民からの信頼を失墜させた事例 など、製販業者等のコンプライアンス、ガバナンスが欠如したと言わざるをえない極めて悪質な事例が発生。	
○ 旧処分基準については、 ①平成23年の最終改正以降、社会情勢の変化による企業のコンプライアンスに対する国民意識の浸透に必ずしも対応しきれていない。 ②製造販売業者等による違反行為に対して、業務停止命令日数が十分ではないのではないか、との意見がある。 ③行政処分に至る判断要素が不明確であったことにより、製造販売業者等として、留意すべき事項や違反行為を行った場合のリスクを十分に認識できていなかった側面がある。 ④国及び都道府県ごとに基準が規定されており、処分者によって処分内容が異なる場合がありうる状況。医薬品等製造販売業者及び製造業者に対する行政処分が法定受託事務であることに鑑み、処分内容の公平性担保の観点からも、その平準化を行う必要。 といった課題があった。	
○ 上記を踏まえ、 ①行政処分基準の事件の明確化及び厳格化 ②国及び都道府県の処分基準の統一を実施。	

これまでに説明した不正事案への対応として、すでにご存じの方も多くいらっしゃると思いますが、業務停止命令を行うにあたっての処分基準の改正を行いました。

経緯についてはこれまでの説明と重複する部分が多いので割愛し、次のスライドで、業務停止命令を行うにあたっての主な評価ポイント等をご説明します。

2. 最近の薬機法違反事例と対応	
「医薬品医療機器等法に基づく業務停止命令等取扱い規則」の制定②	
II. 処分基準改正のポイント	
1. 行政処分の実施にあたり、以下の要素を基本事項として判断。 ①違反態様—違反態様の悪質性を違反事実ごとに検討。 ②結果の重大性—医療衛生上の危害発生、医療機関の診療行為への影響の程度。 ③有責性—故意又は過失による違反行為の認識、組織的な行為か、隠蔽の有無等。	
2. 上記の基本事項に加え、以下の要素を考慮。 ①主たる違反以外に複数の法令違反があるか。 ②医薬品の品質、安全性に対する国民からの信頼が失墜させられたか。 ③違反内容の医療機関等への情報提供や、回収等措置が適切であったか。 ④過去に薬機法違反による処分歴があったか。 ※社内における自己点検の結果、違反内容を把握し、自主申告を行った場合、軽減措置を講ずることができる。	
3. 上記1及び2に掲げる要素について医薬品等製造販売業者等に対して明確にし、違反を行ったことによるリスクを認識することによる違反事象の再発防止の観点から、業務停止日数の上限を、 概ね110日から180日に引き上げる。	
4. 改正処分基準については、地方自治法第245条の9に基づき、都道府県が法定受託事務の処理に当たりよるべき基準として定め、 全ての都道府県において本基準を適用 することとする。 ※ 本規則は、令和3年8月1日から施行。ただし、令和3年7月31日以前に発効の付与又は適用を実施している取扱い等処分、及び令和3年6月24日以前に国又は都道府県が既に把握していた違反事案に対する取消し等処分については、なお従前の例による。	

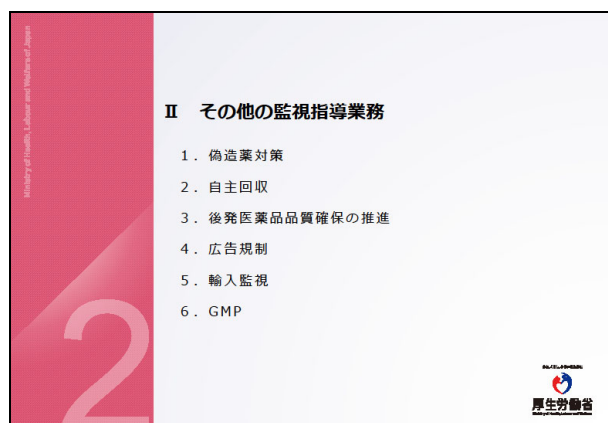
業務停止命令を行うにあたり評価を行うポイントはこちらになります。

一点目が違反内容自体の評価である違反態様、二点目が当該違反によって引き起こされた結果がどの程度重大か、三点目が当該違反が組織的に行われたものであるか否かです。

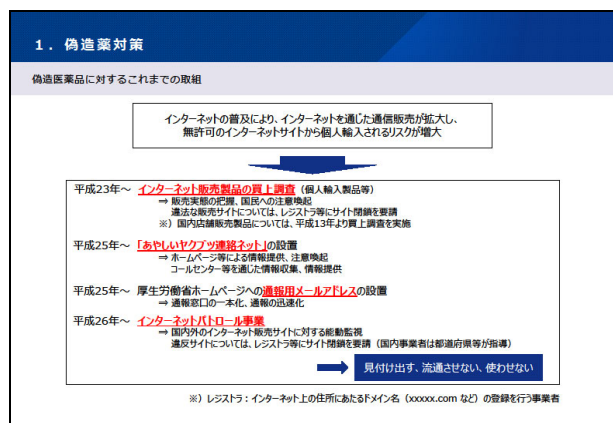
これら三点を基本的な評価事項とし、それに加え、主たる違反以外にどの程度の範囲でその他の違反が認められるか、違反によって医薬品に対する信頼が損なわれたか、回収措置等が適切であったか、過去の処分歴があるかどうか、についても評価をすることとしており、他方で自社の点検で違反が確認され当該違反を自主的に申告した場合には軽減措置を行うことも設けております。

また、今回の処分基準の改正においては、近年発生している不正事案の悪質性に鑑み、再発抑止の観点から、これまでの業務停止日数の最大である概ね110日程度を180日まで引き上げ、当該基準を全国一律で適用することとしております。

なお、当該基準は本年8月1日に施行されております。



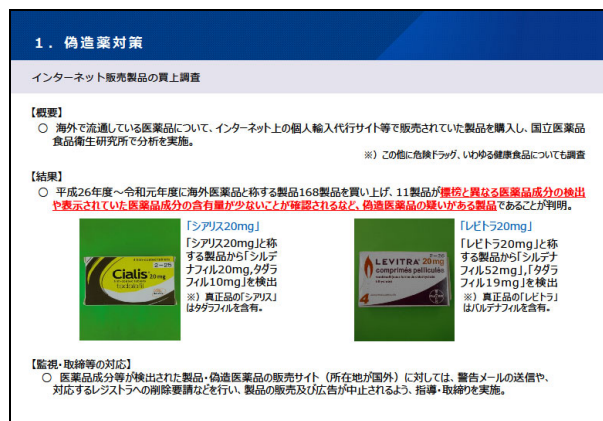
つづいて、その他の監視指導業務についてご説明致します。



国内で近年問題とされてきた偽造医薬品は、インターネットサイト等を通じて個人が注文し、海外から直接、個人が輸入したものが大半です。これらの偽造医薬品には国内販売店を介しておらず、薬剤師が関与していない、注文を受けたインターネットサイトも販売業許可等を受けていない、外観が国内品とは明らかに異なるなど国内品とは明らかに異なるといった特徴があります。

このような偽造医薬品に対する取組としては、平成23年からインターネット販売されている海外製品を買上調査する事業を皮切りに、偽造医薬品等の情報収集、注意喚起等を行う「あやしいヤクブツ連絡

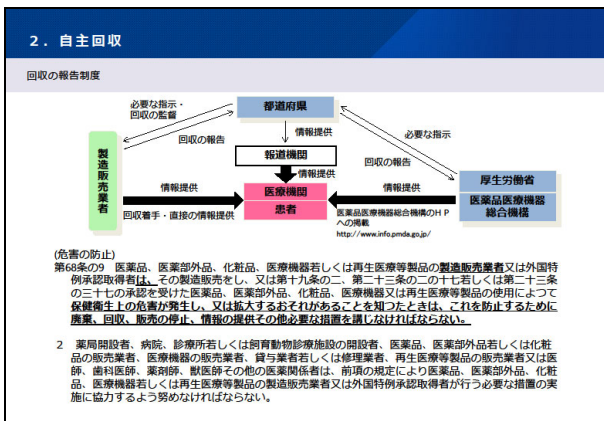
ネット」の設置や通報の迅速化のために厚生労働省ホームページへの通報用メールアドレスの設置、また国内外のインターネット販売サイトに対する能動監視のためにインターネットパトロール事業を行うなど、偽造医薬品を見つけ出す、流通させない、使わせない、取組を行っています。



平成26年度から令和元年度の間に実施したインターネット販売製品の買上調査では、海外医薬品と称する製品を168製品調査したところ、11製品が標榜と異なる医薬品成分の検出や表示されていた医薬品成分の含有量が少ないことが確認されるなど、偽造医薬品の疑いがある製品であることが判明しました。

具体的には「シアリス」や「レビトラ」と称する製品からシルデナフィル等の検出が確認されており、また、真正品の「シアリス」は、タダラフィルを含有、真正品の「レビトラ」はバルデナフィルを含有しています。

このような医薬品成分等が検出された製品・偽造医薬品の販売サイト（所在地が国外）に対しては、警告メールの送信や、対応するレジストラへの削除要請などを行い、製品の販売及び広告が中止されるよう、指導・取締りを実施しています。

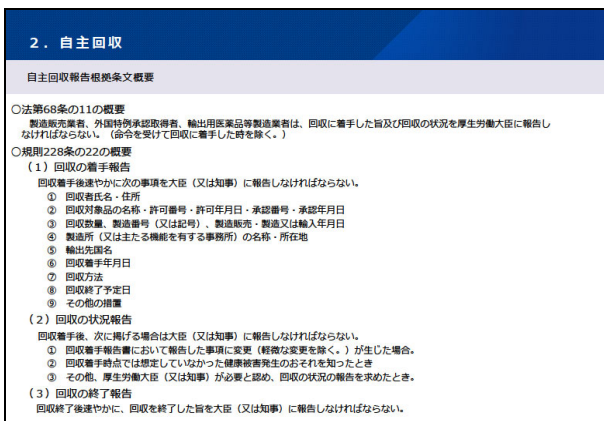


自主回収は、医薬品医療機器等法第68条の9に基づき実施されます。

この第1項の規定により、製造販売業者等は、保健衛生上の危害が発生または拡大するおそれがあることを知つたときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供その他必要な措置を講じなければなりません。

これは、国・都道府県の命令がなくとも、危害の発生・拡大を抑えるために、一義的には、製造販売業者等が自主的に回収等必要な措置を採る義務があるということです。

また、同条第２項では、薬局、病院等の開設者や医薬品等の販売業者等も、製造販売業者等が行う必要な措置の実施に協力するよう努めなければならない規定が設けられています。



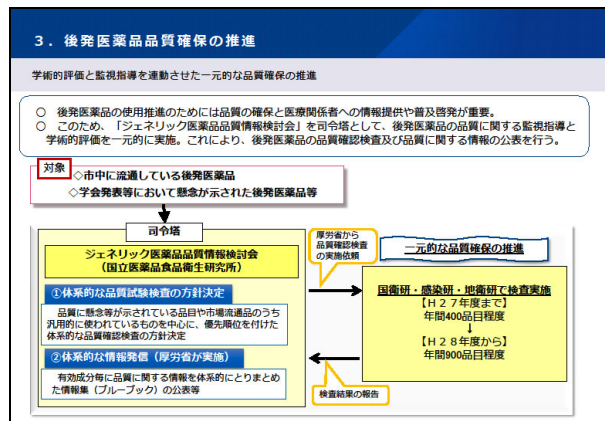
自主回収の報告についてです。

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

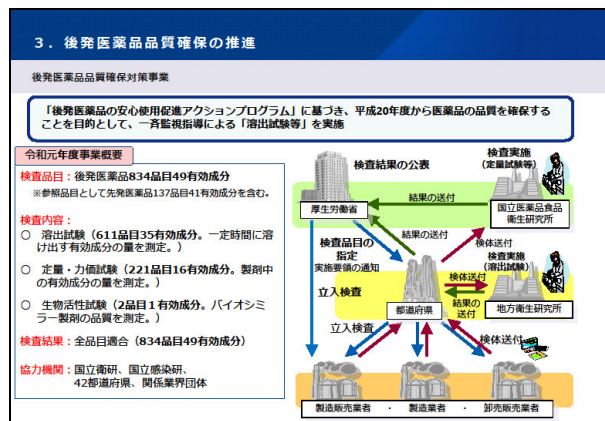
平成26年11月の法改正により、回収着手報告に加えて、回収の状況の報告義務が新たに課されることとなりました。

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

報告の際に求めている具体的な内容は、医薬品医療機器等法規則228条の22で規定しております。

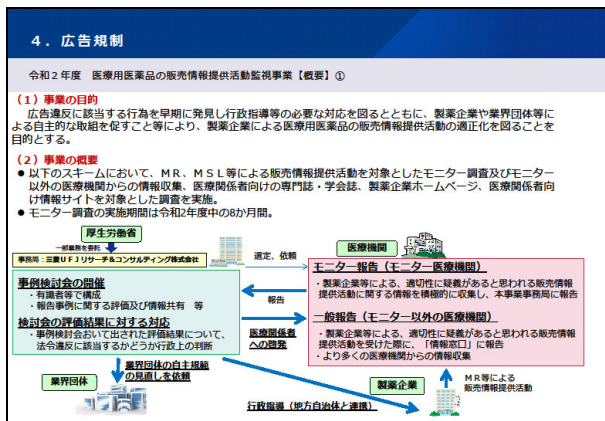


後発医薬品品質確保対策事業において、市中に流通する後発医薬品を収集し品質試験を実施したり、品質の懸念のある後発医薬品について分析・調査を行っています。「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を司令塔とし、試験対象の品目や品質確保の対策の検討・方針決定を行っています。得られた品質検査の結果はブルーブックで公表することとしています。



令和元年度事業の結果です。

834品目49有効成分について検査を実施したところ、全品目適合との結果となりました。



販売情報提供活動監視事業の概要について、御説明いたします。

本事業は、「医療用医薬品の広告活動監視モニター事業」として平成28年度に開始された事業です。令和元年10月に新たにモニターを配置している施設以外の医療機関・薬局からも幅広く不適切事例を受け付けることとしたことに伴い名称を改めたものであり、令和2年度は事業としては5年目に当たります。

4. 広告規制
令和2年度 医療用医薬品の販売情報提供活動監視事業【概要】②

(3) 事業の結果概要
●令和2年度は、延べ14件の医薬品に関する情報提供について広告違反が疑われ、この14件について、**違反が疑われた項目は延べ17項目**であった。
（参考）令和2年度は、延べ39件の医薬品に関する情報提供について広告違反が疑われ、この39件について、違反が疑われた項目は延べ57項目であった。
●違反が疑われた項目は、「エビデンスのない説明を行った」（違反が疑われた延べ17項目の29.4%）が最も多く、次いで「有効性のみに基づいた」（同11.8%）が多かった。
（参考）令和2年度は、延べ39件の医薬品に関する情報提供について広告違反が疑われ、この39件について、違反が疑われた項目は延べ57項目であった。
（参考）令和2年度は、「製薬企業担当者（直接対面）」（違反が疑われた延べ39医薬品の53.8%）が最も多く、次いで「製薬企業担当者（直接対面・質問）」（同23.1%）、「製薬企業担当者（データ・持ち帰り）」（同10.3%）が多かった。

違反が疑われた項目（違反回答）	件数	割合	件数	割合
虚偽性の高いデータを用いた	0	0.0%	3	5.3%
虚偽性の低いデータを用いた	0	0.0%	0	0.0%
(利用時に) データの誤り・修正・統合等を行った	0	0.0%	2	3.5%
(利用時に) プラザの他の他の医薬品、医師・補助剤の追加、警告等を行った	0	0.0%	0	0.0%
上記以外で事業承認の際のあるデータ使用・加工を行った	1	5.9%	3	5.3%
購入後使用後にデータを利用した	2	11.8%	7	12.3%
エビデンスのない期間を行った	2	11.8%	14	24.6%
事業承認の際使用後や使用後使用した	2	11.8%	7	12.3%
上記以外で事業承認の際のある期間を使用した	0	0.0%	5	8.8%
有効性のみに基づいた「エビデンスのない期間を行った」	4	23.5%	6	10.5%
特許権に該当する事項を明記しなかった	1	5.9%	1	1.8%
他の製品を併用・併用する医薬品を用いた	2	11.8%	6	10.5%
その他	0	0.0%	3	5.3%
合計	17	100.0%	57	100.0%

●違反が疑われた医薬品に関する情報の入手方法としては、「製薬企業担当者（オンライン・Web個人面談）」（違反が疑われた延べ14医薬品の35.3%）が最も多く、次いで「製薬企業担当者（直接対面）」及び「製薬企業担当者（オンライン・Webグループ面談（院内）」（いずれも21.4%）が多かった。
（参考）令和2年度は、「製薬企業担当者（直接対面）」（違反が疑われた延べ39医薬品の53.8%）が最も多く、次いで「製薬企業担当者（直接対面・質問）」（同23.1%）、「製薬企業担当者（データ・持ち帰り）」（同10.3%）が多かった。

次に、令和2年度事業の概要について御説明いたします。

まず、全体的な件数ですが、前年度に当たる令和元年度は、延べ39件について広告違反が疑われ、また、違反が疑われた項目は延べ57項目でした。

これに対して、令和2年度は、延べ14件について広告違反が疑われ、また、違反が疑われた項目は延べ17項目でした。

令和2年度は、令和元年度に比べて、件数、項目数のいずれも大きく減少しました。

令和2年度は新型コロナの影響でMR等の現場の方が医療機関を訪問する機会が減少したこと等により、年間を通して販売情報提供活動が例年と比較し

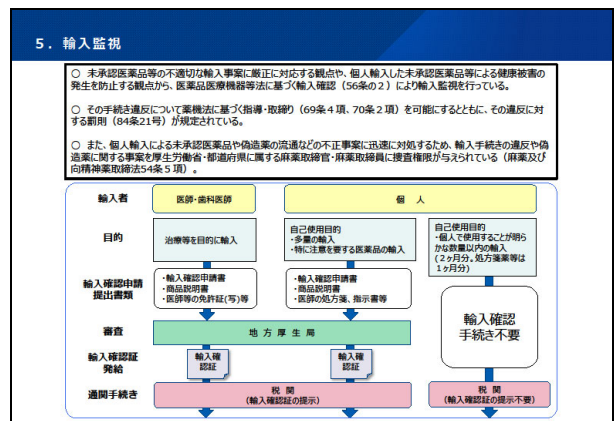
て少ない状況であったと考えられ、この数字の大小について評価することは難しいと考えています。

ただ、そのような状況の中でも、やはり対面・オンラインなどの形式を問わず、依然として、「エビデンスのない説明を行った」、「有効性のみを強調した、安全性を軽視した」といった不適切な販売情報提供活動事例が見られました。

特に「エビデンスのない説明」は、毎年のように割合がたかく、また、他の違反にも繋がりますので、厳に慎むようにしてください。

また、違反が疑われた事例における情報の入手方法は、「担当者からのオンライン・Webによる個人面談」が最も多く、次いで「担当者との直接対面」及び「担当者からのオンライン・Webによるグループ面談」が多くなっていました。

オンラインは新型コロナの影響で令和元年度から急に増えたものですが、従前から問題となっている医療機関を訪問しての「クローズドな場」と合わせて、しっかりと注意いただくようお願いいたします。



次に、個人輸入に関する制度等についてご紹介いたします。令和2年9月に改正医薬品医療機器等法が施行され、それまで、局長通知に基づき運用されていた個人輸入の手続きが、法律に明文化されました。これにより、不正な方法で輸入した未承認医薬品等の違法な販売等に対して医薬品医療機器等法に基づく指導・取締りをより迅速かつ効果的に行えるようになりました。なお、手続き自体は、局長通知に基づき運用されていた個人輸入の手続きから大きな変更はなく、輸入者は地方厚生局へ必要書類を提出して、発給された輸入確認証を税関で提示し、通関手続を行うこととなります。

6. GMP

PIC/S

PIC/Sとは 

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
(医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)

- ◆ 薬事行政に関する**査察当局間の協力の枠組み**
- ◆ **具体的には以下を実施**
 - ① **医薬品の製造及び品質管理の基準（GMP[®]）の国際調和**
 - ② **査察業務の実施等に係る国際協力（情報共有、トレーニング等）**
- ◆ EUを中心に、**米国FDAに加え、全世界54当局が加盟（2021年1月1日時点）**。

※ 日本（厚生労働省、PMDA、都道府県）は、平成24年3月に加盟申請を行い、平成26年7月に加盟

こちらは医薬品分野におけるPIC/Sという枠組みについて説明したスライドです。

PIC/Sは「医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム」を指し、薬事行政に関する査察当局間の協力の枠組みの一つです。

具体的には、医薬品分野におけるGMP基準やGMP査察体制等について国際調和や国際協力を進めるため、医薬品製造所に対する国際的な査察情報の交換や、査察官の研修を協同して行うなどの役割を果たしております。

2021年1月の時点で欧州、北米、アジア等の50カ国・54の規制当局が加盟している枠組みであり（50カ国・地域（54当局））、日本（厚労省・PMDA・47都道府県）も平成26年7月にPIC/Sの加盟を果たしております。これにより、日本もPIC/S加盟国のGMP査察情報が入手可能となり、当該加盟国の製造所等に対するGMP査察の効率化に貢献しております。

6. GMP

日欧相互承認協定（MRA）

日欧相互承認協定（MRA）について

- ◆ 日本にとって初の二国間協定であり、通信機器、電気製品、化学品GLP、**医薬品GMP**の4分野が対象
- ◆ 平成14年1月1日に協定自体が発効され、医薬品GMPに係る規定は、分野別附属書に基づく準備作業が終了した平成16年5月29日から、**化学的医薬品（原薬及び無菌製剤を除く）**を対象医薬品として適用開始
- ◆ 平成28年4月に、MRA対象国が15カ国から**28カ国（全EU加盟国）**に拡大
- ◆ 平成30年7月から、対象が化学合成品のみから**無菌、原薬、生物製剤にも拡大**された。

続いて、日本がEUとの間で締結しているMRA（相互承認協定）について説明させていただきます。

日欧MRAは、規制当局のリソース配分の合理化、業者の輸出入コストの削減等を目的として、日本とEUとの間で締結された国際協定であり、通信機器、電

気製品、化学品GLP、医薬品GMPの4分野が対象になっています。

平成28年4月には、日欧MRA締結後にEUに加盟した13カ国について、相互承認対象国とするための附属書改訂が行われ、医薬品GMPに係る相互承認対象国が全EU加盟国28カ国に拡大しました。また、平成30年7月からGMP相互承認の対象医薬品が無菌製剤、原薬、ワクチン等の生物学的医薬品にも拡大されました。

なお、イギリスについては、令和2年1月31日にEUを離脱しましたが、令和元年9月20日に行われた日英間の相互承認に関する交換書簡において、新たな協定が発効するまでの期間はこれまで通りの取扱いとされており、新たな協定については現在、調整中です。

5-1. 承認申請の記載に関する注意事項

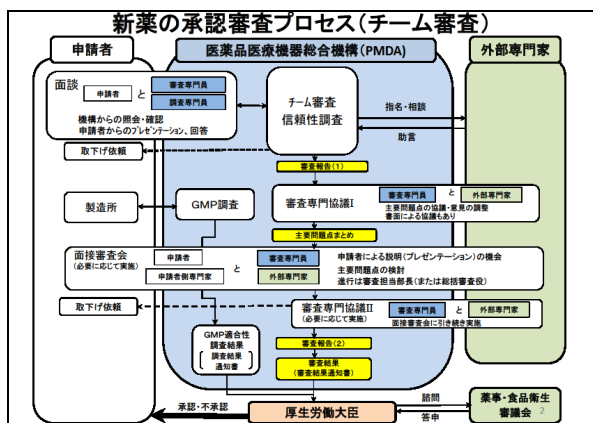
審査関連業務について

—令和3年度医薬品製造販売等管理者講習会—

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
(新薬審査)

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。

新薬の承認審査プロセス(チーム審査)



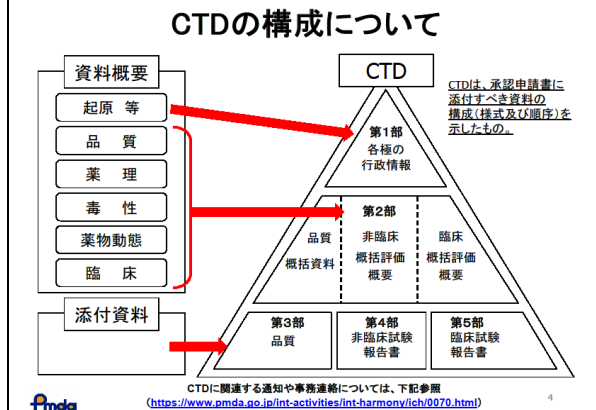
新薬の承認審査に関しましては、PMDAでは厚生労働省から委託を受けて、ここに示してあります流れに沿って、審査及び調査の業務を一貫して行い、審査専門協議等のプロセスを経て、審査結果として取りまとめたものを厚生労働省に通知する方式となっております。その後、薬事・食品衛生審議会への諮問・答申を経て、厚生労働大臣の最終判断後に承認されることになります。

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・肛門用薬、医療用配合剤
	放射線医薬品分野	放射性医薬品
	体内診断薬分野	造影剤、機能検査用試薬(体外診断用医薬品を除く)
新薬審査第三部	第3分野の1	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く
	第3分野の2	麻酔用薬、感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)、麻薬
	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
新薬審査第四部	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)
	エイズ医薬品分野	HIV感染症治療薬
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍剤分野	抗悪性腫瘍薬
再生医療製品等審査部	再生医療製品分野	再生医療等製品のうち細胞組織を加工したもの
	遺伝子治療分野	再生医療等製品のうち遺伝子治療を目的としたもの、カルタヘナ
	バイオ品質分野	バイオ品質、バイオ後続品
	ワクチン分野	ワクチン(感染症の予防に係るものに限る)、抗毒素類
ワクチン等審査部	血液製剤分野	血液製剤

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

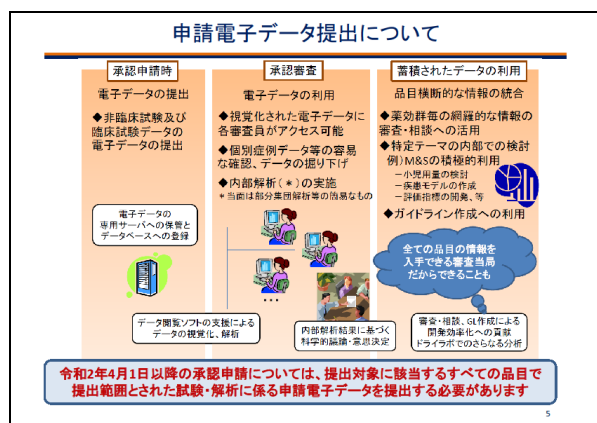
CTDの構成について



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

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

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	
本講演での略称等	通知等
基本的通知	「「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」の一部改正について」(令和2年3月18日付け薬生審発0318第4号)
基本的通知Q&A	「「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」に関する質疑応答集(Q&A)について」(令和2年3月18日付け事務連絡)
実務的の通知	「「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」の一部改正について」(平成31年1月24日付け薬生審発0124第4号)
実務的の通知Q&A	「「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(令和2年3月18日付け事務連絡)
技術的ガイド	「「承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて」の一部改正について」(平成31年1月24日付け薬機次発第0124001号)
以上の通知等については https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0026.html 参照	
FAQ	申請電子データに関するFAQ (https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0029.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(令和元年11月1日) (https://www.pmda.go.jp/files/00020274.pdf)
バリデーションルール	バリデーションルール一覧(令和元年9月27日) (https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-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-reviews/about-reviews/p-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、証明確認調査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/pf-drugs/consultations/0017.html)

申請電子データに関してはこれまで、通知やガイドなど、技術的情報を含めて提出準備に必要な情報を発信してきました。また、電子データ提出に係る

相談も実施しています。申請電子データを提出される前に、本スライドにお示しした資料についてご確認いただけますよう、お願い申し上げます。

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

基本的通知 2(1)

原則として「医薬品の承認申請について」(平成26年11月21日付け薬食発1121第2号厚生労働省医薬食品局長通知)の別表2-(1)に掲げる(1)から(7)、(9)及び(9の2)に該当する品目

提出対象となる資料の範囲

基本的通知 2(2)

ア:一般的に有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となると考えられる全ての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験(長期投与試験を含む)の成績に関する資料

イ:第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験のうち、以下の試験

- 抗悪性腫瘍剤での第Ⅰ相試験
- 日本人と外国人の双方に対して実施された第Ⅰ相試験(国際共同試験、ブリッジング試験の場合等)
- ICH E14ガイドラインに基づく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
- 製造販売後臨床試験

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電子データが準備されているかについてご確認ください。

次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。

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電子データが準備されているかについてご確認ください。

申請電子データのデータ形式とバリデーション

- 原則として、CDISC標準という国際的なデータ標準に準拠した申請電子データの提出を求めています
 - 対象となる試験・解析については、原則としてCDISC標準に準拠した臨床試験データセット(SDTM形式)、解析データセット(AdA形式)、各データセットの定義ファイル(Define-XML形式)を、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、標準への準拠状況の確認のためのバリデーションが実施され、予め設定された複数のルールへの違反状況が確認されます

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、事前に説明がない場合には修正されるまで審査が開始されない
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については、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は、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事前に説明する必要があります

申請にあたっての電子データ提出前に、データのCDISC標準準拠状況をご確認の上、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る、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、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。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事前に説明する必要があります。

申請にあたっての電子データ提出前に、データのCDISC標準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。

バリデーションルール改訂及びソフトウェア

- バリデーションルール一覧 (2019年9月27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1.0(2015年11月18日)	2016年10月1日～2021年3月31日
バージョン2.0(2019年9月27日)	2020年4月1日～

※申請後に申請電子データを追加提出する場合は、申請時に選択したバージョンのバリデーションルールに基づいて提出してください
- バリデーション用ソフトウェア (2019年9月27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	1511.6 (バリデーションルールバージョン1.0適用時)	2020年2月22日～
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)	

バリデーションルールバージョン1.0の受付期間は終了しました
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、電子データをご準備ください

次に、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ご説明いたします。

スライド上段ですが、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について、バリデーションルールバージョン1.0、つまり古いルールにつきましては、本年3月31日に受付終了いたしました。令和2年4月1日以降の承認申請においては、バリデーションルールバージョン2.0に基づき、電子データをご準備ください。

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特にご注意いただき、電子データの準備をお願いします。

バリデーション結果の事前説明に関する運用変更について

新医薬品承認審査予定事前面談の実施が予定される場合、医薬品申請電子データ提出確認相談で行っていたバリデーション結果の事前説明については、新医薬品審査予定事前面談で行ってください
運用変更に伴い「申請電子データに関するFAQ」を改訂しましたのでご確認ください

「申請電子データに関するFAQ」の改訂(令和3年4月1日公開。一部抜粋)

下線部を追加・変更

FAQ1-6:

Q: 技術的ガイド3.6.1、CDISC標準データに対するバリデーションについて「承認申請にあたっては申請者が申請電子データ転送前にバリデーションを行い、ルールに違反している箇所を特定した上で必要な説明を行う必要がある。」と記載されていますが、ルールの違反について必要な説明は、医薬品申請電子データ提出確認相談を実施せず、新医薬品承認審査予定事前面談で対応してもよいでしょうか。

A: 承認申請にあたっての事前に説明が必要なバリデーションルール違反の説明については、新医薬品承認審査予定事前面談が後日予定される場合は、医薬品申請電子データ提出確認相談を申込みする必要はありませんので、新医薬品承認審査予定事前面談の申込み時に全ての臨床試験・解析についてのErrorの説明を含む「対面助言、証明確認調査等の実施要綱通知」の別紙8付録「申請電子データに係る説明資料(Form A)」を提出し、報告してください。

最後に、本年4月1日より、バリデーション結果に関する事前説明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、バリデーション結果に関する事前説明については、医薬品申請電子データ提出確認相談において行っていただいております。最近では、多くの相談で充実した内容を準備いただいております。また、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、新医薬品審査予定事前面談の実施が予定される品目に関しては、バリデーション結果に関する事前説明を、従来の医薬品申請電子データ提出確認相談ではなく、新医薬品審査予定事前面談においてご報告いただくことといたしました。

運用変更に伴い、スライドに示します「申請電子データに関するFAQ」の1-6等を改訂しておりますのでご確認ください。

品質(1)

◆ 原薬等登録原簿(MF)を利用する場合の留意点について

- 承認審査中にトラブルとならないよう、MF登録者・国内管理人・製造販売業者間の情報共有体制を整備すること。同時に、国内管理人がMF、承認審査等に関する情報を把握及び理解し、正確且つ迅速に関係者間で情報共有した上で、薬事手続きを行うことが可能な体制を有するか、確認しておくこと。
- 原薬中間体や粉碎工程を行う製造所等(外部試験検査機関を含む)、特に外部で原薬を製造する際の製造所情報を把握しておくこと。
- 開示パートに関する情報について、MF登録者に対し速やかな開示を促すこと。また、定期的に最新情報であるか確認すること。
- MFでの記載内容(製造方法及び規格及び試験方法)が実態と異ならないよう、製造方法及び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、その点をご留意ください。

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

- 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)

◆ 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



12

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 薬生審査発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、一般の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される医薬品等は、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。

13

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、一般的の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される医薬品等は、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



14

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線最大照射量等)

* 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



15

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

まず、承認申請書 成分及び分量又は本質のテキスト欄に、シリンジの使用目的、効能又は効果に相当する内容として、「本剤は薬液を封入した針付きシリンジ(別紙△)にペン型注入器(別紙×)を装着した医薬品である」等と記載してください。その

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

品質(4)

◆医薬品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。



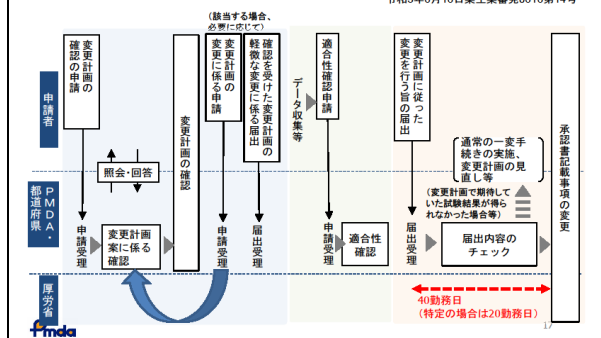
16

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留意ください。

◆ 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日薬生薬審発0616第14号



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。

◆ 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日薬生薬審発0616第14号

- 令和3年6月16日 厚生労働省医政課0616第14号
- ## ● 変更計画の確認を受けることができる承認事項の変更
- 以下をすべて満たす必要あり
- 施行規則第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ない
- ## ● 変更計画の確認を受ける場合は、確認を円滑に定めるために、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）は終了します（2021年6月15日最終受付）

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、本年6月15日の受付をもって終了いたします。

◆ 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 華生華商發0309第1号 華生監麻發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 調製溶液等を**最終濃度**で記載すること
- ③ **分析方法を簡条書き**で記載すること

等の合理化を行って差し支えないとしたもの

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分析方法の記載を箇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。

品質(6-2)

● 適応対象:

規格及び試験方法に対する理解が十分な製造販売業者等が承認を受けた、以下全てを満たす**医療用医薬品**

- 承認申請、一変申請、MF登録申請又はMF変更登録申請に際し添付すべき資料をCTDとして提出できる医薬品
- ICH Q2通知に準じて、規格及び試験方法における分析方法が検証されており、適切な標準作業手順書が整備されている医薬品
- ICH Q6通知に準じて、規格及び試験方法が設定されている医薬品
- 純度試験で、標準溶液と試料溶液のピーク面積を直接比較する限度試験を、百分率表記の規格値又は判定基準に変更する場合においても、ICH Q3通知に準じて判定基準が設定され、適切な標準作業手順書が整備されている医薬品



20

この記載の合理化が行える対象は、規格及び試験方法に対する理解が十分な製造販売業者等が承認を受けた医療用医薬品のうち、添付資料をCTDとして提出し、ICH Q2、Q3、Q6に準じた規格及び試験方法が適切に設定されているものが対象です。

品質(6-3)

● 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、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(6-4)

◆ 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事項)」

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 薬生監審発0309第1号、薬生監審発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日薬生監審発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“()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)

1. 製剤の定量法、原薬の定量法で、**量(mg, g 等)と含量(%)との単位換算のみの変更。**
2. 錠剤の定量法において、**錠剤の採取個数を変更する場合。**
 - ・ ただし、減数した場合であっても、試験に用いる測定サンプルが製造ロットを代表するものであることを保証できること、及び消費者危険がバリデーション時と比較して低下しないこと。
3. 製剤の定量法(液体クロマトグラフィー)で、**システムの再現性における繰り返し注入の回数の変更に伴い、許容限度値(RSD)を変更する場合。**
 - ・ 具体的には、第十八改正日本薬局方参考情報G1.理化学試験関連、システム適合性の2.1.2 の表に示された繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)の組合せで承認を受け、かつ、同表の上下の組合せへの変更であること。

医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)(その2)について
(令和3年7月30日付事務連絡)



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となります。

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 医薬審査899号[一部改正H29.7.5 薬生審査発0705第4号])
(H26.11.21 薬食審査発1121 第12号)
(H28.3.11 薬生審査発0311第3号)



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。**

fmda

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」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 を参考にし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日付け薬生薬審発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

※ 「組換え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日付け薬審第10号)は廃止

fmda

28

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「生物製品（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)のセルバシクスの構築にのみ用いられた原材料
- 例2: 細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子組換え)の製造工程において、部分分解に使用される菌由来成分(ペプチダーゼ)の製造に使用された原材料
- 例3: 抗体医薬品等の精製工程に使用されているプロテインAアフィニティークロマトグラフィー担体を構成するプロテインA(菌由来)を精製するために使用された人免疫グロブリンG
- 例4: 遺伝子組換え医薬品のマスターセルバンク樹立過程で種細胞の選択培地に使用された原材料
- 例5: 病原体に関する十分な特性解析及び病原体による汚染の否定がされた医薬品等の製造に用いるマスターセルバンク又はマスターシードであって、その樹立過程で使用された原材料。ただし、基準に規定される原材料への該当性が承認審査において確認されたものに限る

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

fmda

30

例4は、遺伝子組換え医薬品等の製造に用いられる細胞基材について、そのマスター・セル・バンクの樹立に用いられた生物由来原料等は生物由来原料基準に規定される「原材料」に該当しますが、マスター・セル・バンクの樹立よりさらに初期の段階で種細胞の選択やクローニングに用いた培地中の成分は「原材料」に該当しない、ということ为例として挙げているものです。

また、例5は、十分な解析により病原体による汚染が否定されたマスター・セル・バンク又はマスターシードの樹立に用いられた原材料は生物由来原料基準に規定する「原材料」に該当しない、とされており、例4とは異なるようにも思われますが、こちらの方には但し書きがついており、あくまでも承認審査において原材料への該当性が確認されたものに限るとされております。すなわち、例4は開発や製造の過程からみて製品への感染性因子混入リスクに与える影響が極めて低く、明らかに該当しないとの判断が可能なもの、例5は、その該当性について品目毎に個別に判断されるもの、という違いがございます。例5の対象となる事例は、例4までの判断基準を適用しようとした場合に原材料としての管理が極めて困難であるものについて、原材料及び製品の特性を考慮して個別に判断するものとしての例示になります。再生医療等製品等の発展、新規な製品の開発を考慮してこのような例が示されているものとご理解ください。したがって、開発しようとする製品や該当する原材料の情報を検討した上での判断が必要となりますので、例5の適用の可否を考慮される場合には、開発初期の段階から審査側と十分に意見を交換しておく必要があります。

品質(12)

◆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日付け薬食審査発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
▶ なお、乳糖(乳糖水和物)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。

fmda

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。

なお、乳糖及び乳糖水和物は、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ことにご留意ください。

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。
 - ・ 内在性ウイルスや外来性ウイルスに関する試験は、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。



32

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については、精製が進んだ原薬の段階よりも検出性が良いことから、原薬の汚染を検出する試験として適切な段階と考えられ、原薬規格に相当する管理を求めています。そのため、これらのウイルス試験を外部試験機関で実施する場合には外部試験機関の承認申請書への記載とGMP適合性調査の実施を求めています。こちらは企業間での契約等の発生により対応に時間がかかると思われますので、円滑な承認審査のため、承認申請前にあらためてご確認いただきますようお願いいたします。

品質(14)

◆生物学的製剤基準の改正等及び毒薬又は劇薬の指定が必要となる医薬品の承認申請について

平成26年8月25日付け事務連絡

対象になる申請の例

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



33

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示しました。

剤形追加や製造方法の変更等によって、生物学製剤基準の記載を改正する必要性が生じる可能性があります。剤形追加で既承認品目と溶液量が異なる場合など、生物学的製剤基準の改正は必要なくても、検定基準等の改正が必要な場合にも資料が必要となります。

また、例えば容量を増やした製剤は、毒薬・劇薬等の指定審査資料の提出が必要になる可能性があります。申請がいずれかに該当しないか、確認をお願いします。

資料の様式は、平成26年8月25日付の事務連絡に添付されております。資料は、生物学的製剤基準の改正については、CTD1.13に、毒薬・劇薬等の指定審査資料は従来通りCTD1.10に含め提出してください。

なお、当該資料が必要か判断できない場合には、厚生労働省の医薬品審査管理課にご相談ください。

品質(15)

◆「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」

平成26年11月17日付け薬食審査発1117第3号、薬食機参発1117第1号

- 生物薬品でも利用可能な対象範囲
 - 細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの
細胞・組織加工医薬品等、**生物薬品**、遺伝子治療用医薬品などの製造の用に供する**培地**、**培地添加成分**、細胞の処理等に用いる原材料
(平成24年12月28日付け事務連絡)
- 登録申請と利用可能な時期
 - 「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの」については、**承認審査のみならず**、承認申請に至るまでの治験計画届出又は**これに係る対面助言**に先立って登録申請し、利用することを可能とした
(平成24年12月28日付け事務連絡)
 - 承認申請までに可能な限り登録するよう留意すること。



34

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**

※ 平成27年7月2日付け薬食審査発0702第1号・薬食監麻初0702第1号に基づきGMP調査を省略する場合、通知日から原則として**2年以内の日付の適合性調査結果通知書の提出が必要**

 35

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、通知日から原則として2年以内の日付の適合性調査結果通知書の提出が必要となりますのでご

留意ください。

品質(17)

◆「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について
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。
・令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1号
・令和2年2月4日付事務連絡

- 改訂指針において取り入れられた主な考え方
バイオ後続品の製法開発及び品質管理戦略の構築にあたっての留意事項
 - ICHQ5、Q6B、Q7、Q8～11ガイドライン等を参考に、独自に製法開発、品質特性解析、製剤設計等を行い、目的とする**製品品質プロファイルを満たす製品**を製品ライフサイクル全期間にわたって**恒常的に製造**することが可能となるよう、適切な管理戦略を構築する必要がある。
 - バイオ後続品の開発において、先行バイオ医薬品と比較して臨床試験数が少なく、承認申請までに製造されるロット数が少なくなることが想定されるが、原則的に、目標製品品質プロファイルは**先行バイオ医薬品と同じと考えられるため**、重要品質特性の特定とその許容範囲の設定の際には、**先行バイオ医薬品のロット分析結果が重要**となる。

製造販売後におけるリスク管理

- 追加の医薬品安全性監視活動を行う場合は、ICHE2Eガイドラインに示された方法等の様々な手法の中から、目的に応じて**効率的かつ効果的な手法**を選択すべきである。

 36

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針についてですが、令和2年2月に改正通知および質疑応答集が発出されております。本スライドでは、改正通知において新たに取り入れられた考え方についてご説明いたします。一つ目は、バイオ後続品の管理戦略の構築についての考え方、また、2つ目は、製造販売後のリスク管理を行う上での考え方が挙げられます。

まず、バイオ後続品の管理戦略の構築ですが、新規バイオ医薬品を開発するときと同様に、ICHガイドライン等を参考に、独自に製法開発、品質特性解析、製剤設計等を行い、目的とする製品品質プロファイルを満たす製品を製品ライフサイクル全期間にわたって恒常的に製造することが可能となるよう、管理戦略を構築する必要があります。また、バイオ後続品の開発について、先行バイオ医薬品と比較して臨床試験数が少なく、承認申請までに製造されるロット数が少ないことが想定されますが、原則的に、目標とする製品品質プロファイルは先行バイオ医薬品と同一であると考えられるため、重要品質特性の特定や許容範囲の設定には、先行バイオ医薬品のロット分析結果が重要となります。

製造販売後におけるリスク管理ですが、追加の医薬品安全性監視活動を行う場合は、ICHE2Eガイドラインに示された様々な手法の中から、目的に応じた効率的かつ効果的な手法を選択する必要があります。なお、追加の医薬品安全性監視活動を行う際には、信頼性を担保すること、リスクの内容に応じたリスク最小化計画を立案する必要があることを留意してください。

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。



37

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。



38

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資料の役割のひとつは、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。基礎薬理試験の結果からは、被験薬が複数の薬理作用及び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薬物血中濃度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け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薬理作用の特徴を説明するうえで、適切な陽性対照群及び陰性対照群を設定する必要がある。
- ・ 臨床試験で用いる予定の対照薬との比較を考慮する必要がある。ただし、非臨床薬理試験のみの結果から、臨床試験では証明されていない類薬と比較した優位性を主張することは不適切。



40

このスライドは薬理試験における比較対照群に関するものです。

薬理試験、特に薬効薬理試験の方法は申請される薬物ごとに多種多様であり、特別な病態モデルが使用されている場合もあります。また、難溶性の薬物では種々の界面活性剤や有機溶媒等を用いて溶解し使用される場合もあります。したがって、有効性を説明する上でその試験系が妥当であるのか、また得られた結果が被検薬によるものなのかを説明するために適切な陽性対照群及び陰性対照群を設定する必要があります。対照薬の選定では臨床試験で使用予定の対照薬を考慮する必要がありますが、臨床試験では証明されていない類薬に対する優位性や特徴を、薬理試験の成績のみから主張することは適切ではありません。

薬理(3)

活性代謝物

- ・ 薬理作用を有する活性代謝物が存在する場合は、投与したときの薬理作用が何に基づく作用なのか、薬物動態及び活性代謝物の薬理作用から説明する必要がある。
- ・ ヒトと動物で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から臨床での作用を考察する必要がある。
- ・ 薬物動態の情報と合わせて考察することで適切な注意喚起につながる。



41

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。



42

このスライドは、平成13年6月21日付けで発出されましたICH S7Aガイドラインに関するものです。

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」

(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。

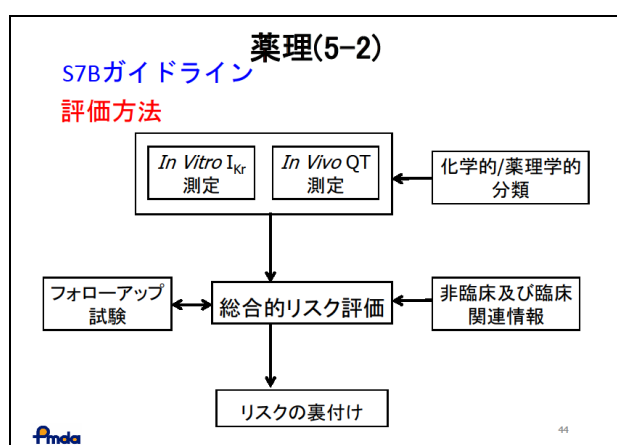


43

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、不整脈の発生のしやすさと関連した、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、互に関連することに留意してください。



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、最終的に被験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。

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る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

Amada

45

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。



46

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。



47

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。



48

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。



49

医薬品開発において実施された、臨床薬物相互作用

用試験やヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績は、添付文書における「相互作用」欄や「薬物動態」の項などへの記載事項の根拠となります。併用により、臨床用量幅を超えて血中濃度が上昇し重大な副作用が起こりうる場合、そしてそのリスクが薬剤投与によるベネフィットを確実に上回る場合は、時に「併用禁忌」とすることも検討しなければなりません。

得られたデータを適切に評価し、PK-PDも考慮した上で、製造販売後の適正使用のために、添付文書において妥当な注意喚起や情報提供を行ってください。

薬物動態(6)

遺伝子組換え医薬品等

遺伝子組換え医薬品等では、**医薬品の投与に伴う抗体産生の有無(中和抗体を含む)、抗体産生による本薬の薬物動態の変化が有効性に及ぼす影響等**について留意が必要



50

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)
 - ➡ 国際調和に向けた新たなICHトピック(M12: Drug interaction studies)が活動を開始
- ・ 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)
 - ➡ 医薬品開発におけるモデル&シミュレーション(M&S)に関する指針の整備



51

薬物動態の評価に関連するガイドライン等の最近の動向について説明します。

最初に、薬物相互作用の検討に関するガイドラインについてです。医薬品開発において臨床薬物相互

試験の実施の必要性を判断するための具体的な方法や判断の基準、並びに得られた相互作用のデータの解釈や情報提供に関する一般的な指針が、一昨年、医薬品審査管理課から通知されました。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専門家作業部会が昨年より活動を開始しています。

次に、母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン及び医薬品の曝露-反応解析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な指針を示すものです。母集団薬物動態/薬力学解析ガイドラインは昨年5月に、医薬品の曝露-反応解析ガイドラインは本年6月に、医薬品審査管理課から通知されました。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学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。スライドには記載していませんが、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に関するガイドラインを作成しており、今後もM&Sに関連する指針の整備を予定しています。

以上、薬物動態に関するご説明となります。

毒性(1)

ICH非臨床安全性関連トピックの進捗状況

- | | |
|-------------------------|----------|
| ・ S1(改定):がん原性試験 | ➡ Step 3 |
| ・ S5(R3):生殖発生毒性試験 | ➡ Step 5 |
| ・ S11:小児用医薬品開発のための非臨床評価 | ➡ Step 5 |
| ・ S12:遺伝子治療製品の非臨床生体内分布 | ➡ Step 2 |
| ・ M7(R2):変異原性不純物の評価及び管理 | ➡ Step 2 |



52

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、6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。また、ICHガイダンスの新規トピックとして遺伝子治療製品の非臨床生体内分布試験に関するガイダンスの検討が今後開始される予定です。検討中の各トピックの進捗状況について簡単にご説明します。

毒性(2)

ICH S1(改定):がん原性試験

PhRMA、JPMA、FDA及びEMAの調査結果に基づいて、ある一定の条件を満たせば、ラット2年間がん原性試験を省略可能とする提案について検討し、この条件の妥当性を検証するために前向きな評価を実施して、S1ガイドラインの改定(S1B補遺作成)を目指す

2012年 6月:福岡会議で初会合
2013年 8月:前向き評価の根拠文書・公表(ICH Web Site)
2013年10月:前向き評価の根拠文書・国内発出・評価開始
2016年 2月:前向き評価の根拠文書改定版・国内発出
2017年 12月:前向き評価のための資料(CAD)募集終了
2020年:前向き評価継続中(CADに対応するラットがん原性試験)
2021年 6月:S1Bガイドライン補遺 Step 3 到達、パブコメ開始



53

「がん原性試験」に関するS1では、PhRMA、JPMA、FDA及びEMAの調査結果に基づいて、ある一定の条件を満たした医薬品については、ラット2年間がん原性試験を省略可能とする提案について検討しており、この条件の妥当性を検証するための前向き評価を実施しています。

現在、上記提案を検討するために必要なデータセット（がん原性の前向き評価及びがん原性試験成績）を入手し、解析を実施中しているところです。これらの解析結果を踏まえた上で、S1Bガイドライン補遺の案を作成し、Step 2 を目指して活動中です。

毒性(3-1)

ICH S5(R3):医薬品生殖発生毒性試験ガイドラインの改定

2015年 3月:SC電話会議でトピック採択
2015年 6月:福岡対面会議(キックオフミーティング)
2017年 7月:Step 2 到達
2017年 9月:Step 3(国内パブリックコメント/～12月まで)
2020年 2月:Step 4 到達
2021年 1月:Step 5 到達 国内通知発出

旧課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」の生殖・発生毒性試験の項は廃止



54

「医薬品の生殖発生毒性試験ガイドライン」であるS5については、15年以上改定されておらず、その間に科学技術の進歩や開発経験の蓄積が得られたなどの理由から、現行のガイドラインを全改定することになりました。そこで、改定作業が2015年6月か

ら始まりました。2020年2月にStep 4 に到達しています。

毒性(3-2)

ICH S5(R3):医薬品生殖発生毒性試験ガイドラインの改定(続き)

ガイドラインの構成

- ・ 導入 & 基本原則
- ・ 適用範囲
- ・ 生殖発生毒性評価の考え方
- ・ ほ乳類を用いたin vivo試験
- ・ 試験系の選択
- ・ 投与量、投与経路、試験スケジュール
- ・ げっ歯類を用いた組合せ試験
- ・ リスク評価の原則
- ・ 付属書(Ⅰ:in vivo試験、Ⅱ:代替法)

考え方・戦略等

具体的試験法



55

ガイドラインの内容としては、ここにお示したような、生殖発生毒性に関する考え方や戦略に関連した8つの項目からなる本文と、具体的な試験方法を記載した付属書から構成されています。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。

毒性(4)

ICH S11:小児用医薬品開発のための非臨床試験

2014年11月:リスボン会議でトピック採択
2015年 6月:福岡会合(キックオフミーティング)
2020年 4月:Step 4 到達
2021年 4月:Step 5 国内通知発出

➢ 「小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン」について(薬生薬審発0330 第1号 令和3年3月30日)として通知発出済

➢ この通知の適用に伴い、「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」について(平成24年10月2日付け薬食審査発1002 第5号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)は廃止

主な内容

- ・ 追加の非臨床安全性試験の要否(WoEアプローチ)の考え方
- ・ 幼若動物試験デザインにおける考慮事項



56

「小児用医薬品開発のための非臨床試験」に関するS11については、2014年11月にトピックとして採択され、7回の対面会合を経て、2020年4月にSTEP 4 に到達しています。本ガイドラインの作成においては、既存のガイドラインは小児臨床試験実施のために必要な幼若動物試験実施の判断基準が明確でないことや、日米欧の各規制当局のガイダンス間で幼若動物試験デザインの推奨が異なることを背景に議論が行われ、本ガイドラインでは、追加の非臨床安全性試験の要否の考え方、幼若動物試験デザインにおける考慮事項等を中心に推奨事項がまとめられました。現在、通知化作業中です。

毒性(5)

ICH S12: 遺伝子治療製品の非臨床生体内分布

スケジュール (現時点の予定)

2019年11月:	シンガポール会議で初会合
2021年6月:	Step 2a/b到達
2023年3月:	Step 3到達(予定)
2023年5月:	Step 4到達(予定)

<背景と目的>

- ・遺伝子治療製品の開発経験が蓄積してきた。
- ・遺伝子治療製品の非臨床生体内分布の考え方に關するICHガイドラインを作成する。

<現在の活動内容>

ガイドライン案をICH 公式Websiteで公開中。

各国でパブリックコメントを実施。

今後、パブリックコメントを踏まえてガイドライン案を検討する。



57

「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、2019年11月シンガポールにて初会合がありました。遺伝子治療製品の開発経験が蓄積してきたことから、国際的な規制当局メンバーを中心とした組織であるIPRPが2018年に作成したリフレクションペーパーを参考にICHガイドライン作成をすることを目的としています。今後は2021年にSTEP2、2023年にSTEP4への到達を目指し作業をすすめています。今後の対面会合の開催可否により、スケジュールが影響を受ける可能性があります。

毒性(6)

ICH M7: 変異原性不純物の評価及び管理

スケジュール

2018年6月:	M7(R1)ガイドライン通知発出(Step 5)
<M7(R2)ガイドラインへの改定>	
2020年6月:	Step 2到達
2020年7月~8月:	Q&A 国内パブリックコメント(1カ月間)
2021年9月以降:	化合物特異的許容摂取量に関する補遺 国内パブリックコメント(予定)

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



58

品質分野でもご説明したとおり、「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、変異原性物質や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。2019年6月に2回目の対面会合が開催された後、M7(R2)は2020年6月にStep2に到達し、2020年7月~8月にかけて行われた国内パブリックコメントについて検討中です。

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



59

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



60

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す。

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ガイドンス/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



61

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ガイドンス/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制
- 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)



62

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制
- ・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



63

ICH E17も2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)

2019年4月 Step 3/改訂案公開(パブリックコメント 5~9月)

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含める
- 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

今後の予定 2021年 秋 Step 4/最終化 到達予定



64

ここからの3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3者を紹介します。

最初に、臨床試験の一般指針: E8 (R1) ですが、これは、改訂案が出来て、2019年5月から9月にかけて、パブリックコメントが行われました。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。

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。

本ガイドラインは、今後の予定としては、2021年秋のStep4到達・文書の最終化が目標とされています。

臨床(6)

臨床評価に関連するガイドライン等の最近の動向(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



65

次は、GCPガイダンス・ICH E6 (R3)です。こちらは、先ほど改正済みとして紹介したガイドラインですが、次の改訂作業も2019年から始まりました。R2が「補遺」の追加という形で行われましたが、このR3では文章全体の変更が予定されています。

変更の最も大きなポイントとしては、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、作業部会の検討が始まっています。

今後の予定としては、2022年の秋を目途に、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 5~7月)

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 Step 4/最終化 到達予定



66

3つ目に、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、ご説明します。このICH E19は、新規のガイドラインです。これも、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、2022年のStep4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。



67

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

医薬品医療機器総合機構 ジェネリック医薬品等審査部

審査関連業務について

－令和3年度医薬品製造販売等管理者講習会－

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

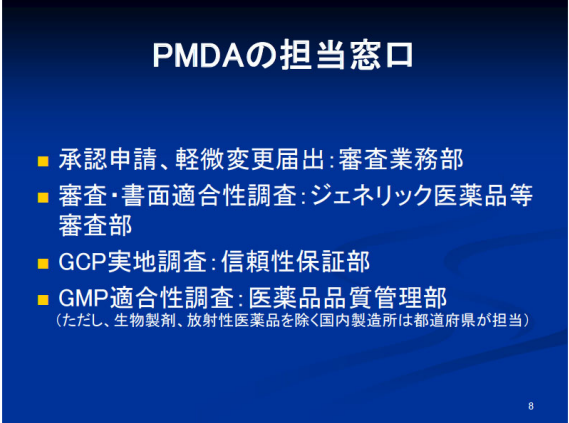
申請区分 (後発医薬品に該当するもの)

- 「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

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。



2. 承認申請上の留意点

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

共通ヘッダ

申請書記載項目	関連する留意点
【提出者】 【提出者ID】 : 000000000 ...【(名称)】... 【法人名】 : PMDA 【法人名ふりがな】 : ぴーえむでいーえー 【代表者名】 : 横橋大樹 【代表者氏名ふりがな】 : ぎくこうたろう 【担当者】 : 【担当者名】 : 100-0013 【住所】 : 東京都横橋区1-1 【支店名】 : 横橋支店 【支店名ふりがな】 : ぎくこうはなご 【連絡先】 : 審査部審査課 【電話番号】 : 01-2345-6789 【FAX番号】 : 01-2345-6789 【メールアドレス】 : pm-d@a.pmda.go.jp 【再提出情報】 : ...【(名称)】...	■【担当者】は【提出者】と同一の法人の者とする。 ■連絡先(特にFAX番号)に誤りがないか十分確認すること。(誤った連絡先は、照会事項等送付の際の誤送信の原因となる。) ■連絡先(特にFAX番号)に変更がある場合には、申請中品目一覧を添えて、文書で連絡すること。 ■審査中に担当者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。

11

特に、お願いしたいのが一番下の点になります。
新型コロナウイルス感染症の影響を受け、在宅勤務する機会が多くなりました。電話での連絡ができないことも多いため、連絡可能な担当者のメールアドレスを記載していただきますようお願いいたします。

(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、成分及び分量又は本質に関するスライドは例年通りのため、テキストをご確認ください。

販売名②(配合剤)

- **ブランド名＋剤形＋接尾字等**
 - 配合剤の場合、一般的名称を基本とするのではなく、ブランド名を付す。
 - 共通のブランド名を用いる場合は、末尾に「屋号」を付す。
 - 錠剤であれば「配合錠」、顆粒剤であれば「配合顆粒」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。

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・薬食安発第0922001号)
- 「『医療用配合剤の販売名命名の取扱い』及び『インスリン製剤販売名命名の取扱い』の一部改正について」(平成26年7月10日付薬食審査発0710第6号・薬食安発0710第4号)

成分及び分量又は本質

申請書記載項目		関連する留意点	
成分及び材質又は主要原料等	製造会社	01（製造会社）	■ 添加剤は、原則日局収載品を使用する。
	品名		
	用途		
	製造方法		
成分	製造品名	02（製造品名）	■ 添加剤の配合目的は、製造方法等から適切な記載とする（不適切な配合目的は避ける）。
	成分名	03（成分名）	
	配合比率	04（配合比率）	
	規格	05（規格）	
製造	製造方法	06（製造方法）	■ プレミックス添加剤は、具体的な構成成分の情報に記載する。
	製造場所	07（製造場所）	
	製造設備	08（製造設備）	
	製造工程	09（製造工程）	
成分	成分名	10（成分名）	■ テキスト欄には、製剤単位、複数のMFを利用する場合のMF登録番号、添加剤の特定等を記載する。
	配合比率	11（配合比率）	
	製造方法	12（製造方法）	
	規格	13（規格）	
成分	成分名	14（成分名）	（例） ・結晶セルロース： 平均重合度、乾燥減量値、かさ密度 ・クロスボンド： 粒度タイプ ・ヒドロコロース： 置換度タイプ、粘度
	配合比率	15（配合比率）	
	製造方法	16（製造方法）	
	規格	17（規格）	

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。

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関係の品目への該当性を確認した上で届けること。
 - 変更後の製造所において、届出す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（使用施設及びバッチャーも含む）。
 - 届け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る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な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。

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ます、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日付薬食審査発第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)

その他、製造方法に関しては、こちらの通知を参照してください。

製造方法④(原薬)

■ 製造方法の記載

- 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号)別添1に従い、記載する。
- 原則、反応工程は複数とする。反応工程は共有結合の形成又は切断を伴う工程で、塩交換や精製工程は含まない。ただし、反応工程数の充足性のみではなく、出発物質の選定、管理基準等を含む管理戦略を評価する。
- 出発物質、基本骨格を形成する原材料、重要中間体及び最終中間体の管理基準を適切に設定する。
- 出発物質の妥当性並びに出発物質における管理項目及び管理値の妥当性についてはICH Q11を参考に適切に説明する。
- 最終中間体以降の原材料の管理基準を設定する。

19

化学合成医薬品の原薬の製造方法については、適切な出発物質から記載してください。出発物質の選択並びに出発物質における管理項目及び管理値の妥当性についてはICH Q11を参考に適切に説明してください。また、出発物質や、最終中間体以降の原材料等の管理項目及び管理値について、適切に設定されていない事例が数多く認められるため、十分留意してください。

製造方法⑤(原薬)

■ 簡略記載

- 「医療用医薬品の製造販売承認申請書等における特定の原薬に係る製造方法の記載簡略化について」(平成21年3月4日付薬食審査発第0304018号)別添1に該当する原薬の場合のみ、製造方法を簡略化して差し支えない。
- 製造工程の概略が確認できるよう、製造所情報、製造工程の範囲及び製造方法の流れ図を記載する。製造方法の流れ図は別紙(PDFファイル)として添付すること。

20

特定の原薬については、製造方法の記載簡略化が認められております。詳細はこちらのスライドおよび通知を参照してください。

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。

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

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、フアイリングする。
- 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さず、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ペ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ペ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下さい。

安定性①

- 関連通知等
 - 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて(平成3年2月15日付薬審第43号)
 - 安定性試験ガイドラインの改定について(平成15年6月3日付医薬審発第0603001号)
 - 安定性データ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日付医薬審発第0603001号)2.2.7.3半透過性の容器に包装された製剤を参考に安定性試験条件を設定すること。

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、昨年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。

今回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否かという考えであり、判定値を四捨五入することは不適切である。一方、平均値の差にて判定する場合は、判定値を四捨五入しても差し支えない。
- 内因性物質を評価指標とする場合、投与前後の差（ベースラインからの変化量又は変化率）を評価する。

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：
リボソーム製剤、マイクロスフェア製剤、吸入剤
- 実生産スケール以外の場合、スケールファクターの影響を様々なレベルで確認すること。
例：製造方法、*In vitro*試験、*In vivo*試験等
- 承認直後にスケールアップするケースが見受けられるが、規格試験に適合していることを確認するのみではなく、スケール変更の影響を様々なレベルで検討すること。

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、リボソーム製剤、マイクロスフェア製剤、吸入剤等については実生産スケールで製造した試験製剤を用いて同等性試験を行うことが望まれます。試験製剤の製造スケールが実生産スケール以外の場合には、スケールファクターの影響を様々なレベルで確認してください。

また、承認直後にスケールアップするケースが見受けられますが、単に規格試験に適合していること

を確認するのみではなく、スケール変更の影響を様々なレベルで検討してください。

生物学的同等性⑩

- 生物学的同等性が免除される製剤
 - 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性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る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%以上溶出す

る場合、ガイドラインに規定されている時点（測定時点15、30、45分）に加え、30分より前の3時点（例えば10、20、30分）についても同様に f_2 関数を算出してください。

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る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は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本年7月にこちらの事務連絡が発出されておりますので、参考になしてください。

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おりますので、参考にしてください。

生物学的同等性⑮

■ ペプチド製剤の開発について

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

* 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(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、「医薬品添加物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物の取扱いについて」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料

- 安全管理上必要な場合、先発医薬品と同様の患者向け又は医療従事者向け資料の作成・配布を行う。
- 取り違い等の医療事故防止のための資料が必要な場合もある。
- 添付資料として、具体的な資料案を提出する。

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料が必要なケースの留意点についてはこちらのスライドをご確認ください。

後発医薬品へのRMP適用

■ 参考通知

- 「医薬品リスク管理計画の策定について」(平成24年4月26日付薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号(平成25年3月4日付薬食審査発0304第1号・薬食安発0304第1号通知、平成29年12月5日付薬生薬審発1205第1号・薬生安発1205第1号通知により一部改正))
- 「医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用等について」(平成26年8月26日付薬食審査発0826第3号・薬食安発0826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」(平成29年12月5日付事務連絡)等

■ 後発医薬品におけるRMP指針の適用範囲

- 医薬品リスク管理計画が公表通知に基づき公表されている先発医薬品に対する後発医薬品のうち、「効能又は効果」等が先発医薬品と同一のものの承認申請を行うとする時点
- 医薬品の製造販売後において、新たな安全性の懸念が判明した時点

■ 様式、提出等の取扱い

- 策定通知(平成24年4月)の内容を原則適用(承認申請時・承認後の提出等、取扱いが異なる点は別途規定)

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(新規追加)

- 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

こちらのスライドは新規追加のスライドです。令和3年7月2日付で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通知が発出されました。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年度第一期で申請される後発医薬品から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。
- マルト申請
 - 「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(いわゆるマルト申請)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。
 - ✓ 筐の右肩に「**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に、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日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡)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、本年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。
 - 複数回測定の前平均値をあたかも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)
 - 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3年8月2日付で新しい

通知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
- 製剤証明書の添付文書あり・なしの申請
 - システム上の都合により、同一製品の申請であっても申請を別けること

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。

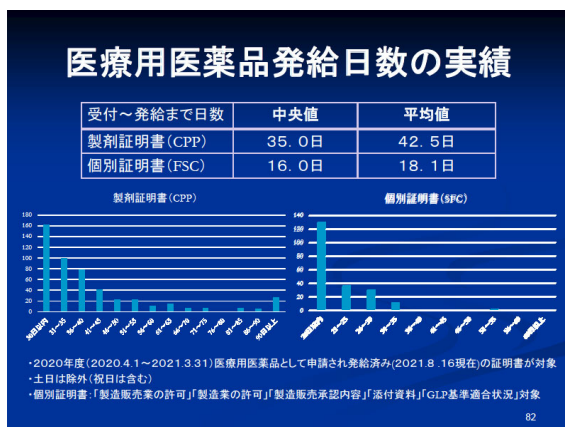
詳細はテキストをご確認ください。

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。現在、製造工程と投与剤形の追記等が認められております。記載方法はテキストをご確認ください。



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35日、個別証明の中央値が16日となります。詳細はテキストをご確認ください。



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3年8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3年7月30日一部改正)
- 令和3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3年7月14日薬機審長発第0714001号)

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

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

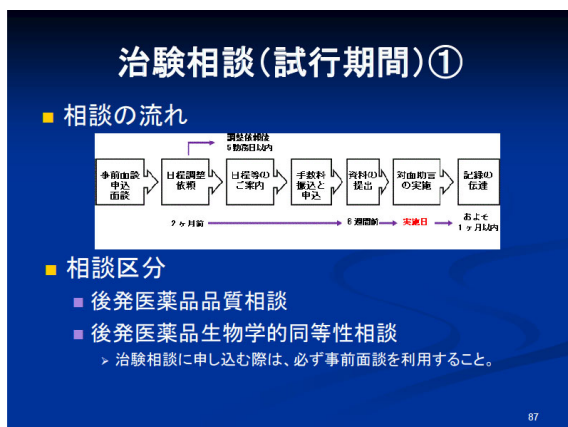
■ 申込時の留意点

- 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。

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。



次に、治験相談についてご説明いたします。

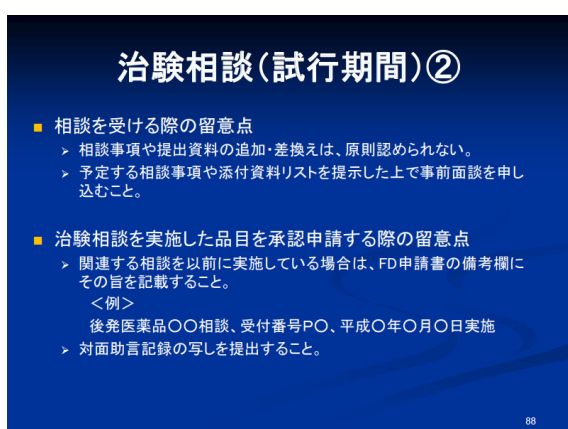
平成24年1月より、後発医薬品の治験相談を試行的に実施しています。

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。

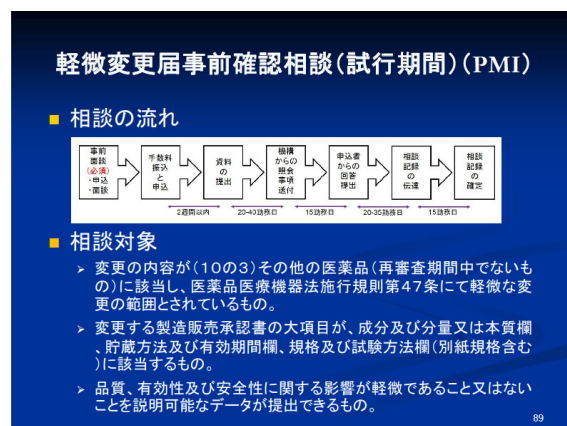
なお、スライドには記載しておりませんが、販売名の妥当性については、医薬品手続相談で相談可能です。なお、治験相談は、承認申請中の品目に係る相談には応じられませんので、ご注意ください。



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。

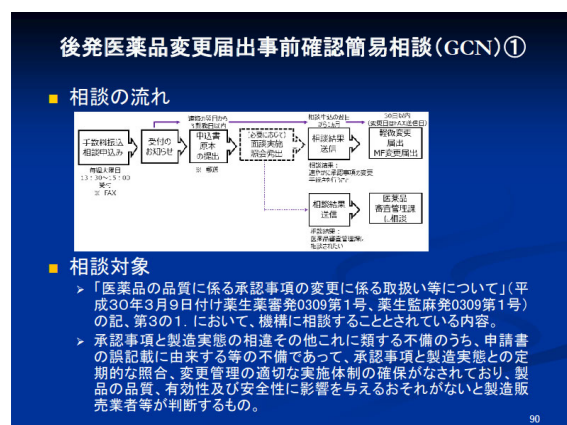
治験相談を実施した品目を承認申請する際は、FD申請書の備考欄にその旨を記載し、記録の写しを添付資料として提出してください。



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。



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。

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。

後発医薬品変更届出事前確認簡易相談(GCN)②

- これまでの実施件数 (※ジェネリック医薬品等審査部担当品目のみ)
 - 平成30年度 603件、令和元年度 679件、令和2年度 666件
- 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十分注意すること。**
- 相談結果に基づき軽微変更届を提出する場合、相談結果受領後30日以内に対応すること。また、届出書の備考欄に相談の受付番号を記載すること。
- 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。

91

平成30年度は603件、令和元年度は679件、令和2年度は666件の相談を実施しています。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。

相談結果に基づき軽微変更届を提出する場合、相談結果受領後30日以内に対応してください。また、届出書の備考欄に相談の受付番号を記載してください。

一変申請が必要なレベルの実態の変更が生じていた場合、本相談にて軽微変更届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してください。

後発医薬品変更届出事前確認簡易相談(GCN)③

- 申込書に必要な記載事項
 - 齟齬の発生時期、齟齬が生じた理由、齟齬による品質等製剤への影響
 - 点検通知以前に生じた齟齬にあつては、一斉点検で発見できなかった理由
 - 製造所／外部試験機関の記載漏れにあつては、当該製造所／試験機関の本邦におけるGMP適合性調査実施状況
 - 別紙規格／規格及び試験方法の齟齬にあつては、実際に行われていた試験方法に対する分析法バリデーションの実施状況
 - 再発防止策
- 齟齬の根拠資料は相談時には不要
 - 相談申込時の添付はファックス混雑の原因となる
 - 根拠資料等は次回審査時に確認
- MFに齟齬が生じた場合の製剤の対応
 - 製剤の承認書の記載に修正が生じない場合は対応不要
 - 製剤の承認書の記載に修正が生じる場合は、製剤の申し込みも必要
 - 例) 製造所記載漏れにより連番の変更がある場合

92

申込書に必要な記載事項をこちらに示しました。十分にご確認いただき、申込時に不備や誤記載の無いようご準備ください。

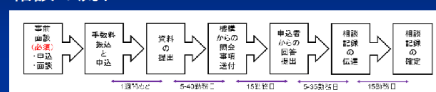
齟齬の根拠資料は、ファックス混雑の原因にもなりますので相談時には不要です。根拠資料等は次回審査時に確認いたします。

MFに齟齬が生じた場合の製剤につきましては、製剤の承認書の記載に修正が生じない場合は対応不要ですが、製剤の承認書の記載に修正が生じる場合は、製剤の申し込みも必要となります。例えば、製造所記載漏れにより連番の変更がある場合には製剤の申し込みも必要となります。

平成31年4月より設置

後発医薬品変更管理事前確認相談(CCG)

■ 相談の流れ



■ 相談対象

- 後発医薬品のうち生物学的製剤等を除く、今後、一部変更承認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もの。

■ 目的

- 今後申請される一部変更承認申請について、審査段階で生じる問題を事前に解決する。

93

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。

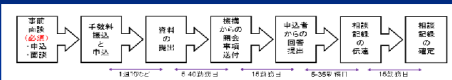
今後、一変申請を行う品目を対象に、事前に変更点に関する評価方針の妥当性やこれまでの変更管理や承認書への記載に関する資料の十分性等について、指導及び助言を行う相談です。

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。

令和3年4月より設置

後発医薬品MF確認相談(CMF)

■ 相談の流れ



■ 相談対象

- ・ 原薬等製造業者や原薬等国内管理人を対象に、以下のいずれかについて実施するもの。

- ① MF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。
- ② 既に登録済みのMFの軽微な変更に関して、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もの。

■ 目的

- ・ 原薬製造業者やMF管理人が行政と相談する機会を設け、MF登録・変更の効率化や適正化を推進する。

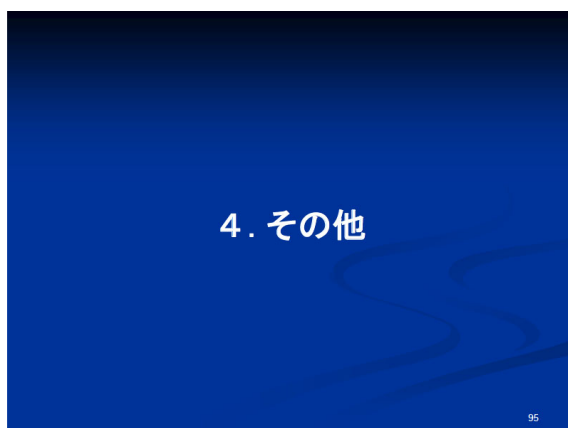
94

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。

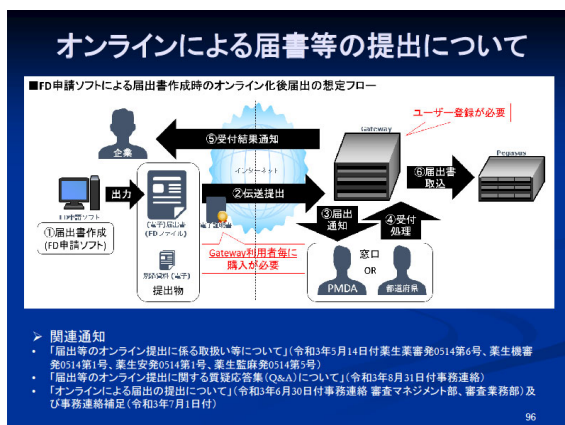
相談の対象となるMFを引用もしくは引用を予定している全ての製剤について、原薬等製造業者や原薬

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。



最後になりますが、その他として、2枚ほどお伝えさせていただきます。



本年7月からオンライン届の受付が始まり、今後は申請もオンライン化が予定されておりますので、オンラインによる届書等の提出についてご説明いたします。

オンラインによる届出の場合、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。

オンライン提出を行う際は「申請電子データシステム (Gateway)」へのユーザー登録、電子証明書取得などの準備が必要になりますので留意してください。

詳細はこちらの関連通知を参照してください。

なお、オンライン申請の受付は来年度中の開始を予定しておりますので、今後の情報にも注意してください。

スライド5. その他。背景は青と黒のグラデーションで、中央に白い文字で「5. その他」と表示されています。右下隅には小さな数字「97」があります。

■ 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番号の誤りが無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。

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

最後に2点ほどお願いです。

照会事項を送付する際には、当部にて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先メールアドレスにご連絡ください。

スライド6. ご清聴ありがとうございました。背景は青と黒のグラデーションで、中央に白い文字で「ご清聴ありがとうございました。」と表示されています。右下隅には小さな数字「98」があります。

医療用後発医薬品の審査関連業務についての説明は以上です。

5-3. 承認申請の記載に関する注意事項

医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部

要指導・一般用医薬品の 審査関連業務について

—令和3年度医薬品製造販売等管理者講習会—

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一般薬等審査部



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。

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

2



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

こちらに示した内容について説明いたします。

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

3



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

まず、申請区分について説明いたします。

申請区分

- 申請区分(1): 新有効成分含有医薬品(いわゆるダイレクトOTC)
申請区分(2): 新投与経路医薬品
申請区分(3): (3)-①: 新効能医薬品
(3)-②: 新剤形医薬品
(3)-③: 新用量医薬品
申請区分(4): 要指導(一般用) 新有効成分含有医薬品(いわゆるスイッチOTC)
申請区分(5): (5)-①: 要指導(一般用) 新投与経路医薬品
(5)-②: 要指導(一般用) 新効能医薬品
(5)-③: 一般用(要指導) 新剤形医薬品
(5)-④: 一般用(要指導) 新用量医薬品
申請区分(6): 一般用(要指導) 新配合剤
申請区分(7): (7)-①: 類似処方一般用配合剤
(7)-②: 類似剤形一般用医薬品
申請区分(8): その他の一般用医薬品(製造販売承認基準品目等)

4



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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:
(1)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わらない成分」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わらない成分」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わらない成分」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わらない成分」同士の組合せのみが既承認品目と異なる製剤、承認基準に適合する品目が該当します。

なお、「組合せ」とは、配合量を含めた組合せですのでご注意ください。

また、これらの条件に適合する場合であっても、新たに配合する成分によっては区分(6)より上位に該当する可能性もあります。複数の区分にまたがる場合は、最も上位となる区分が申請区分となりますが、添付資料については各々の区分において必要とされる資料が求められます。

以上、判断に迷う場合は、相談制度を活用し、事前に区分をご確認ください。

剤形の考え方

- 申請区分(3)－②:
医療用医薬品においても「新剤形医薬品」として取り扱われる製剤
- 申請区分(3)－②又は(5)－③:
徐放化等により既承認の医薬品(医療用・一般用)と放出に関わる薬剤学的な特性が異なる製剤を申請する場合
- 申請区分(7)－②:
徐放化等により既承認の一般用医薬品と放出に関わる薬剤学的な特性も含めて同一で、溶出性・薬物動態が同等である製剤を申請する場合

※ 平成28年6月24日付事務連絡のQ&A7における、【剤形の相違が軽微と見なせる例】の外用剤の記載は、一般外用剤の例であり、他の外用剤(耳鼻科用剤、眼科用剤、歯科口中用剤等)に適用されるものではない。

次に、剤形の考え方について、説明いたします。

まず、医療用医薬品においても「新剤形医薬品」として取り扱われる製剤は、申請区分(3)－②に該当します。

既承認の医療用及び一般用の徐放性製剤と、成分・分量、用法・用量、効能・効果が同一であっても、放出に関わる薬剤学的な特性が異なる製剤を申請する場合、申請区分は(3)－②又は(5)－③に該当します。判断に迷われる場合は対面助言をご活用ください。また、既承認の一般用医薬品と、放出に関わる薬剤学的特性も含めて同一であり、溶出性・薬物動態が同等である製剤を申請する場合、申請区分は(7)－②に該当します。

また、平成28年6月24日付事務連絡のQ&A7における【剤形の相違が軽微と見なせる例】の外用剤の記載は、一般外用剤の例であり、他の外用剤には適用されるものではありませんのでご注意ください。

添付資料の留意点

- 承認申請に際し添付すべき資料の範囲については申請区分ごとに示されている※が、あくまで目安と考えていただきたい。当然のことながら、一般的には添付不要とされていても個別の審査において必要と判断されれば、提出を求めることがある。なお、審査を迅速に進める上で有用な資料については申請時に積極的に提出されたい。
- 添付すべき資料が添付されておらず審査を継続できない事例がある。

※関連通知
平成26年11月21日付薬食発1121第2号「医薬品の承認申請について」



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

7

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



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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ます。

※申請区分に係る簡易相談の場合も同様。

		1日量(1回量)				
剤形	リスク区分	申請製剤	前例1	前例2	前例3	◆◆薬承認基準
有効成分A	第二類	錠剤	—	錠剤	錠剤	錠剤、顆粒剤...
有効成分B	第二類	2g(1g)	2g(1g)	2g(1g)	—	1~2g(0.5~1g)
有効成分C	第三類	2g(1g)	2g(1g)	—	2g(1g)	1~2g(0.5~1g)
効能・効果		〇〇、××			△△	〇〇、××
用法・用量		1回〇錠 1日2回服用する。ただし、服用間隔は.....			1回〇錠 1日2回服用する。	1回〇錠 1日2回服用する。ただし、服用間隔は.....

※上記の例では、承認基準を示すことで、前例1は記載不要。

審査を円滑に進めるためにも、申請時には、こちらに示すような前例一覧表を必ず添付してください。申請時だけでなく、簡易相談等でも前例を示す場合はこのような表をご提出ください。

前例一覧表-2

■ 前例一覧表作成の際には、特に以下の点に注意すること。

- 各有効成分のリスク区分を記載すること。製剤のリスク区分は記載しないこと。
- 効能・効果、用法・用量は、順序等も含め、省略せず正確に記載すること。
- 貼付剤の場合、膏体中濃度の他に単位面積あたりの量を記載すること。
- 生薬・漢方エキスの場合、原生薬換算量を記載すること。
- 承認基準が制定されている薬効群の場合、基準を示すことで、基準内の配合量や組合せは前例があるものとして取り扱うこと。

前例一覧表には、各有効成分のリスク区分を忘れずに記載してください。但し、製剤のリスク区分は不要です。また、承認基準が制定されている薬効群では、基準内の配合量・組合せは基準を示すことで差し支えありません。

承認前例に関する留意点

- 製造販売承認基準、新指定・新範囲医薬部外品（OTCから移行した品目に限る）は前例とみなす。
- ビタミン含有保健薬、生薬主薬保健薬（ニンジン主薬製剤）に限り、本薬効群におけるそれぞれの有効成分の配合量を、組合せによらず前例として取り扱う。
- ビタミン含有保健薬、生薬主薬保健薬（ニンジン主薬製剤）に限り、ビタミン含有保健剤製造販売承認基準（新指定医薬部外品）の配合量も前例として取り扱う。前例一覧表において、基準を示すこと。

承認前例となるものについて、1点目に示すとおり、医薬部外品は、OTCから移行した品目に限り前例として取り扱いますので、ご留意ください。

ただし、ビタミン含有保健薬と生薬主薬保健薬に限り、元々医薬品であった新指定医薬部外品の「ビタミン含有保健剤製造販売承認基準」の配合量も前例として取り扱いますので、前例一覧表において、基準を示すようにしてください。

承認前例とならないもの

- 基本方針（昭和42年9月13日付薬発第645号）制定前に承認された品目（承認番号が医療用（AM）と一般用（AP）に分かれていない）及びその代替新規品目。
- 医薬部外品（OTCから移行した品目を除く）。
- 迅速審査で承認された品目。
- 承認基準のある薬効群で基準制定前に承認された品目（鎮痛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。

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、鎮痛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、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3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)
トリメプテンマレイン酸塩
(1個中トリメプテンとして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。

17

PMDA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。

18

PMDA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

PMS期間中は、その成分を配合する製剤の申請区分及び手数料は前例と同じとなり、添付資料も前例と同等以上のものが必要となります。

生薬エキスの別紙規格

- 生薬エキスの別紙規格で含量規格、重金属、ヒ素、灰分、酸不溶性灰分の規格が著しく広いものがある。
→可能な限り品質がよく、均一な製剤を製造できるような努力をするべき。
- 製造工程や製法(抽出溶媒、抽出温度及び抽出時間等)も審査の対象となる。
- 生薬エキスの製法を変更する場合、変更前後で成分の本質に変更がないことを示す資料を提出すること。なお、基原や原生薬換算量等、成分の本質に影響を与える変更は新規申請とすること。
- 水又は30vol%以下のエタノール以外で抽出する場合、その溶媒での承認前例を示すこと。
- 酵素処理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。

19

PMDA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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

PMDA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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

PMDA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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日付薬生薬審発0330第6号・薬生機審発0330第4号通知に示されている**各種レンズ(グループⅠ～Ⅳ)及びシリコンハイドロゲルレンズについて提出する必要がある。**
- さらに、新たな素材等のレンズが市販されれば、同様の資料を求める可能性がある。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。

薬液を担体中含浸させた製剤

- 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、初めて担体中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)
- 担体中含浸させる必要性・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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

23

次に、薬液を担体中含浸させた製剤についてご説明いたします。申請品と同一の有効成分及び効能・効果において、初めて担体中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、担体中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ります。
- 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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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※。
- 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)

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

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。
 - 作用緩慢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。

さらに、ジクロフェナクナトリウムのテープ剤について説明致します。既承認品目と膏体の成分構成が異なる場合には、その相違の度合いに応じて放出性、皮膚透過性の同等性を示す資料を求めることがありますのでご注意ください。その資料はスライドに示したとおりです。

既承認品目との変更水準等、ご不明な点は必要に応じ相談制度をご利用ください。

ロキソプロフェンナトリウム外用剤-1 (皮膚透過性亢進に関わる成分を配合する場合)

- ジクロフェナクナトリウム外用剤同様、メントールを3%を超えて配合する製剤を申請する場合、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成22年11月1日付薬食審査発1101第1号）に準じた資料を提出すること※。
※ただし、ガイドライン第3章のD水準はC水準として扱うこと。
- メントール以外にも皮膚透過性を亢進する可能性のある成分を配合する場合も同様である。

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。

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
-----	------

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む点眼剤

- プラノプロフェンを配合する抗アレルギー点眼剤は、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。**



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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て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（治験依頼者用）」を確認し、必要資料を全て搬入できるよう準備すること。



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

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）

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べき。
 - ※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ようなことがないよう、販売名の適切性を検討する必要があります。

販売名について、既承認品目と同一の販売名は原則として認められません。代替新規申請の場合も、原則として同一の販売名を用いることは避けるよう

にしてください。

また、販売名は本来申請前に十分検討した上で申請すべきであり、申請後の安易な変更を認めることは審査の公平性の観点から相応しくありません。更に、審査の遅延にもつながりますので、申請後の申請者都合による販売名変更は認められませんのでご注意ください。

なお、効能効果等を誇大に表現する名称や、医薬品以外のものと誤解される恐れがある名称については認められません。

効能効果が異なる類似販売名の品目が既に存在する場合、使用者に誤解を与えかねないため、販売名の適切性を検討する必要があります。

【製造方法】欄

要指導及び第一類医薬品の取扱い

- 平成18年4月27日付薬食審査発第0427002号により、一般用医薬品等に係る原薬（生物学的製剤等に係る原薬及び指定医薬品成分を除く。）の製造場所及び製造方法の変更は、原則として軽微変更届出事項として差し支えないこととされている。
- 上記の取扱い及び旧薬事法における「指定医薬品」の定義を鑑み、**要指導医薬品及び第一類医薬品については、一変申請が必要である。**
 - 「指定医薬品」：厚生労働大臣の指定する医薬品であり、薬局又は一般販売業において薬剤師による取り扱いを必要とし、薬種商販売業においては販売することができない医薬品。現在、旧薬事法における「指定医薬品」の規制区分は廃止されている。
 - 当該成分を含む配合剤の場合、当該成分以外の変更は軽微変更届出として差し支えない。

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)

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53も参照のこと。

44

FD申請書の別紙がある場合、【備考2】の【その他の備考】欄に、外字表及び新旧対照表等の別紙等がある旨を記載してください。また、【添付ファイル情報】【別紙ファイル名】にPDFファイルも登録してください。

なお、別添である業許可証、転用の理由書、製造工程図、規格及び試験方法に関する資料、安定性に関する資料、承認基準との対比表の添付に関する記載は不要です。

なお、別紙及び添付資料の詳細については後のスライド53でも触れますので、そちらも参照してください。

【備考2】【その他備考】欄-2

小分けの取扱い

- 小分け品目(「子」)の申請書の【**その他備考**】欄に**小分け製造販売承認申請である旨**を必ず記載すること。また、「親」の承認後、その承認情報に差し換える必要があるため「親」が承認され次第、速やかに修正案を提出すること。(「子」は「親」が承認されてから審査を進める。)
- 「子」の申請中に「親」の軽変が行われた際には、「子」の審査担当者に速やかに差換え案を提出していただきたい。

※関連通知

平成11年3月31日付医薬審発第649号
平成19年1月12日付薬食審査発第0112001号

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。(差換え時までには削除すること。)※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ください。

また、同一審査担当者が審査を担当する方が効率的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HPIにおいても公開している。

URL: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/otc/0005.html>

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



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

承認申請書の記載内容の確認時は、記載整備チェックリストもご活用ください。本リストの最新版はPMDAのHPで公開しております。

目次

1. 申請区分について
2. 承認申請に際しての留意事項
3. FD申請書の作成について
4. 添付資料について
5. 簡易相談、対面助言について
6. 第四期中期計画について

49



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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、通常のガラス瓶やプラスチックボトル等は該当しないため、留意すること。(平成15年6月3日付医薬審発第0603001号を参照)

50



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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(#####APY#####)販売名〇〇〇 承認前例との相違点:(相違点を記載)
⋮	⋮

52



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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} - 顔末書^{※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、付箋等をする。
- **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を一緒に送付してください。その場合、どの添付資料の差換えであるのかわかるように、付箋等をつけてください。

なお、差換えは「該当ページのみでも可」としてありますが、修正するページが多岐にわたる場合などは、他のページも含めた資料全てを差し換えていただくようにご協力をお願いします。

申請書の鑑の差換えが必要な場合も同様に対応してください。ただし、変更箇所以外(大臣名や代表取締役名等は申請時のままとしてください。

添付資料における留意点

- 添付資料について、ファイルに綴じるなど資料散逸を防ぐような工夫をしていただきたい。
 - クリップ留めなど、簡易な留め方をしているものが散見される。
- 資料内容の確認が円滑にできるよう、添付資料に、目次及びページ番号を付ける等の対策を検討していただきたい。

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[※]。
 - 添加物の確認は、5成分まで[※]。

※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に関連通知を提示するのみであることに留意すること。(必要に応じて対面助言で相談すること)

57
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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。)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

59

質問への回答に当たっては事前に検討を行った上で回答するため、当日の質問には応じられない場合があることをご理解ください。また、結果要旨確認依頼書には、相談申込票に記載された質問に対するPMDAの回答のみを記載してください。また、結果要旨確認依頼書の別紙として申込書の内容がそのまま提出されるケースがありますが、確認が煩雑となることを避けるため、別紙は1枚以内に簡潔にまとめるようご協力をお願いいたします。

簡易相談-4

- 簡易相談を受けた品目については、申請時に申込書及び結果要旨確認依頼書(写)を提出すること。
- 事前に厚生労働省や都道府県に相談している場合、申し込み時にその旨を記載すること。
- 相談者以外の会社等に所属する者が同席する場合、予約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。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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、予約時に全員の所属等を明らかにしてください。PMDAには企業出身者に対する就業制限があるため、当日担当者が急に出席できず、相談を留保せざるを得ない場合がありますので、充分にご留意いただきたいと思います。

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

簡易相談-5

- 令和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、申込内容が適切かご確認ください。

関西医薬品協会での簡易相談の実施が不可能な日がありますので、申込みの際は事前にPMDAのホームページをご確認ください。

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

一貫した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
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%

※ 都道府県等のGMP調査に要した期間及び申請者側が通算で7か月以上の資料整備期間を要したものを除く。

- 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
期間	12か月
タイル値	50%

※ 都道府県等のGMP調査に要した期間及び申請者側が通算で12か月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。これまで以上の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

- 相談業務の充実強化
 - OTC品質相談、スイッチOTC等開発前相談の新設
 - 今後、新一般用医薬品開発妥当性相談の増枠を予定
- 審査業務の質の向上及び高度化並びにコミュニケーションの強化
 - 緊密な意思疎通が必要な品目については、今後も必要な面談を実施
- 初回照会事項送付日の目標設定

	各年度
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	50%

67

また、他にもこの通り目標を定めております。2019年4月以降に申請受付した品目については、90日以内に初回照会を送付する割合を50%以上を目標としています。

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

PMDA

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

一般薬等審査部 一般用医薬品審査担当

- 〒100-0013
東京都千代田区霞が関3-3-2
新霞が関ビル（受付は6階及び14階）
- TEL: 03-3506-9430
- FAX: 03-3506-9481

※医薬部外品 TEL: 03-3506-9002

68

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

ご清聴ありがとうございました

69

ご清聴ありがとうございました。