

日本の薬事制度について

～ジェネリック医薬品審査制度、MF制度等～



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

山本 恵子

本日の内容

第1部 ジェネリック医薬品等審査部について

第2部 MF及び医薬品製造承認申請書の
製造方法記載における留意点について

本日の内容

第1部 ジェネリック医薬品等審査部について

1. ジェネリック医薬品等審査部とは
2. ジェネリック医薬品審査・相談の現状
3. ジェネリック医薬品審査・相談の今後

本日の内容

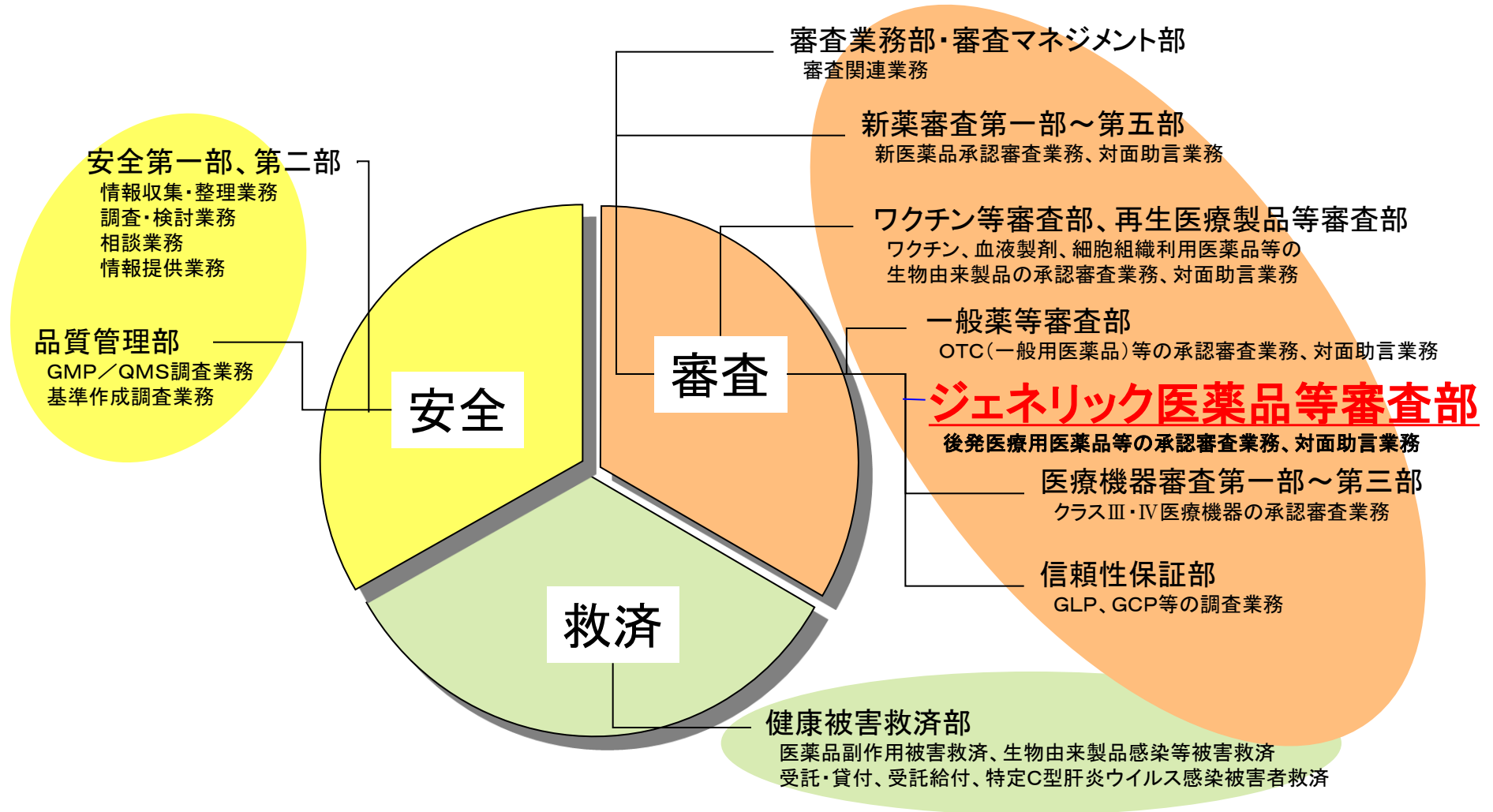
第1部 ジェネリック医薬品等審査部について

1. ジェネリック医薬品等審査部とは

2. ジェネリック医薬品審査・相談の現状

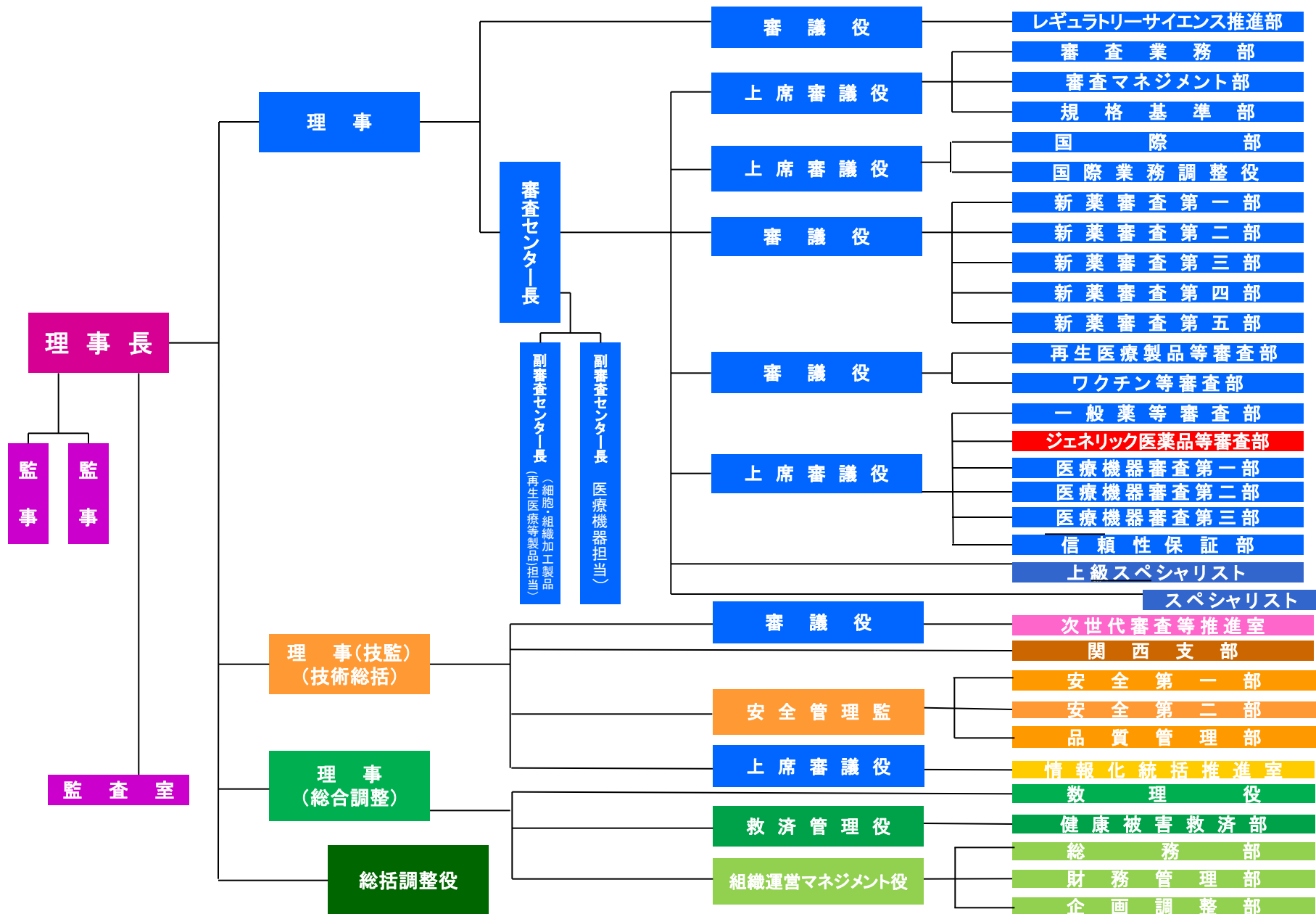
3. ジェネリック医薬品審査・相談の今後

PMDAの組織



PMDAの組織図

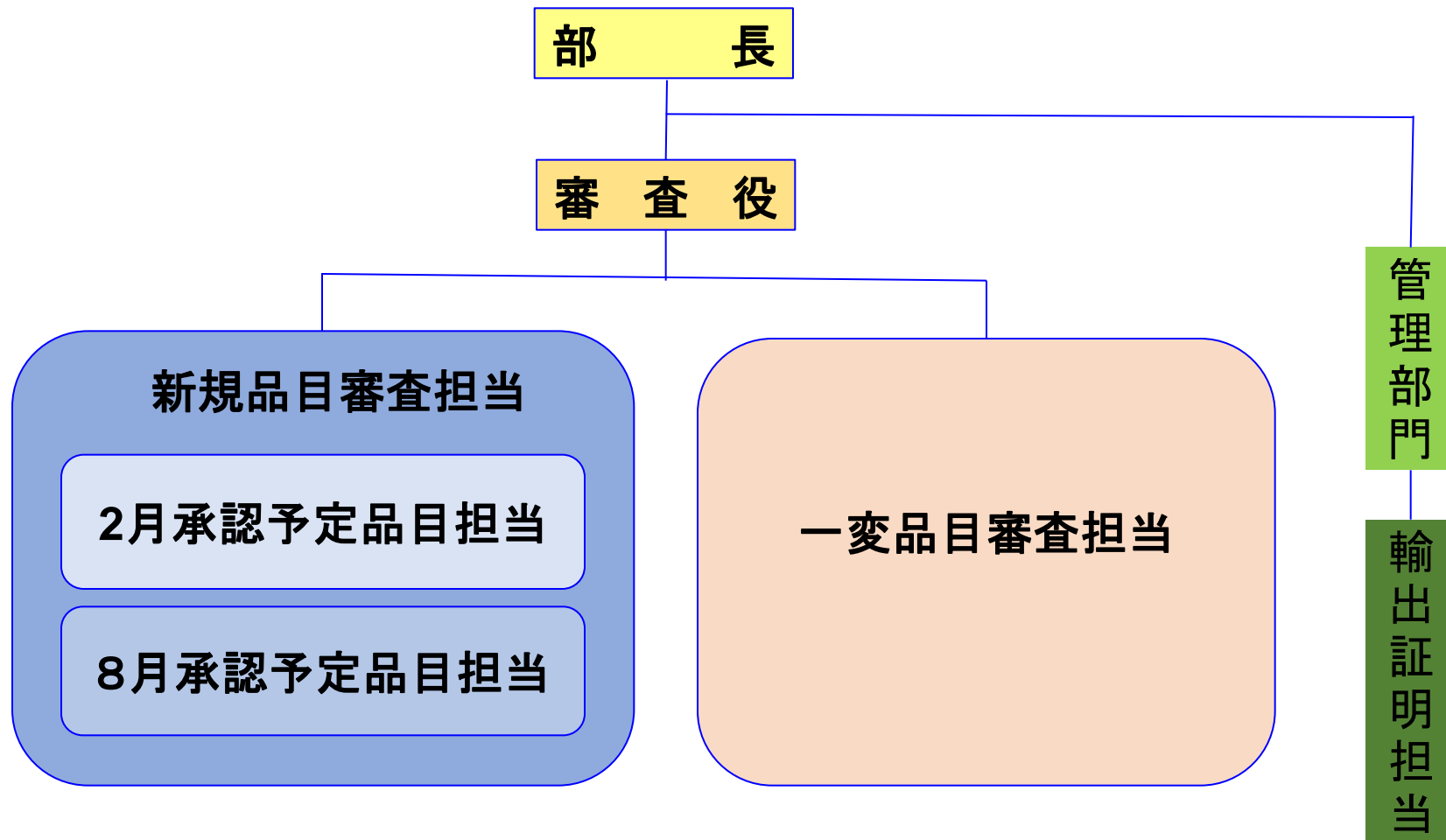
2014年11月現在



ジェネリック医薬品等審査部の主な業務

- 後発医療用医薬品（生物系製剤を除く）の承認審査・相談
- 再審査期間の終了した先発医療用医薬品（生物系製剤を除く）の承認審査・相談
- 生物学的同等性ガイダンスの作成・検討
- 医療用医薬品（体外診断用医薬品を除く）の輸出証明確認調査

ジェネリック医薬品等審査部の体制



本日の内容

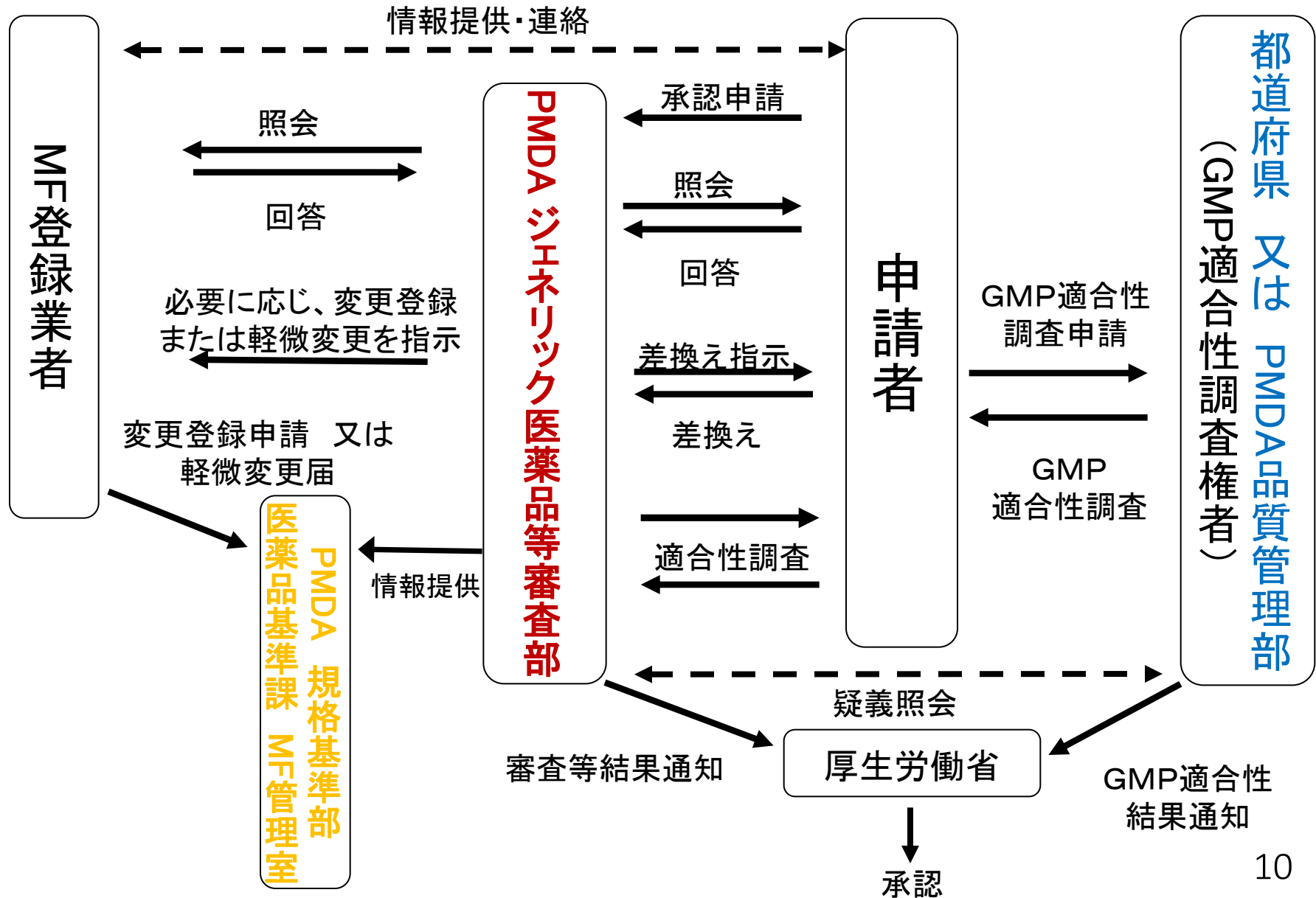
第1部 ジェネリック医薬品等審査部について

1. ジェネリック医薬品等審査部とは

2. ジェネリック医薬品審査・相談の現状

3. ジェネリック医薬品審査・相談の今後

申請から承認までの流れ



PMDA内の後発医薬品担当部署

- ◇ 承認申請、軽微変更届出の手続き窓口
 - A) 承認申請、軽微変更届出およびMFの登録・届出の受付、簡易相談の申込み受付
 - 審査業務部
 - B) MFの登録、変更登録、軽微変更届出、相談
 - 規格基準部医薬品基準課マスターファイル管理室
- ◇ **承認審査・相談** : **ジェネリック医薬品等審査部**
- ◇ GCP実地調査 : 信頼性保証部
- ◇ GMP適合性調査 : 品質管理部
 - * 生物製剤、放射性医薬品を除く国内製造所は都道府県が担当。

調査と審査

1. 同一性調査

既承認品目との、成分、分量、効能・効果、用法・用量、品質等の同一性に関する調査

2. 適合性調査

添付資料が信頼性の基準に沿って作成されていることを確認する調査

- 添付資料と原資料（生データ）の整合性の確認
- 生物学的同等性試験等に係るGCP実地調査

製造管理・品質管理の基準に沿って製造が行われることを確認する調査

- 製造所及び製造工程に係るGMP適合性調査

3. 承認の可否の妥当性を判断する総合的な審査

承認申請のための要件

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。
 - 先発医薬品と同一の有効成分及びその含量、用法・用量、効能・効果、同等以上の貯蔵方法・有効期間、品質管理のための規格・試験方法が規定されていること。
 - 生物学的同等性を有すること。
 - 放出制御を行う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. 効能・効果（有効性及び安全性）に係る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。

審査品目・相談件数の推移

年度	新規品目		一変品目		簡易 相談	治験相談	
	申請	承認	申請	承認		BE相談	品質相談
平成21年度	1,117	1,879	1,237	1,392	202	—	—
平成22年度	1,247	1,011	1,815	1,622	282	—	—
平成23年度	1,154	1,185	1,738	1,906	308	0	1
平成24年度	1,764	1,539	2,313	1,882	336	7	3
平成25年度	1,467	1,438	2,424	2,066	468	15	3

注1： 簡易相談は、承認申請又はMF登録を行うに際して行う簡易な相談（例えば、データの評価を伴わないもの）

注2： 治験相談は、根拠資料を提出しての相談（平成24年1月から試行的に生物学的同等性（BE）相談と品質相談を実施）

簡易相談の対象範囲

1. 後発医薬品の承認申請に関する相談

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、添加物の使用前例など

2. MFの登録、変更等に係る相談

原薬等登録原簿の利用に関する指針(平成17年2月10日薬食審査発第0210004号)において、審査当局に相談ができること及び相談することとされている内容

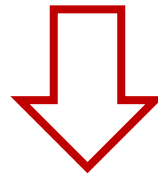
3. その他

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日薬食審査発第0210001号)において、審査当局に相談ができること及び相談することとされている内容

対面助言の試行的実施

平成24年1月～

- 生物学的同等性相談等の需要増加
(薬物動態が指標とならない生物学的同等性の評価等)
- 多種多様な後発医薬品の申請への対応
(製剤学的特性を考慮すべき後発医薬品の開発等)



簡易相談とは別の申請前相談制度として

- ①後発医薬品生物学的同等性相談
- ②後発医薬品品質相談

年度別相談数推移

年度	対面助言		簡易相談
	生物学的 同等性相談	品質相談	
平成21年度	—	—	202
平成22年度	—	—	282
平成23年度	2	1	308
平成24年度	8	2	336
平成25年度	15	3	468
平成26年度	16	9	—

注：対面助言は、平成24年1月から試行的に実施。

手数料改定

平成26年11月25日より施行

区分	旧手数料		新手数料		
	審査	適合性	審査	適合性	
新規申請	412,100	220,100	618,200	330,200	
一変申請	主製剤	10,190,500	2,533,600	(変更なし)	(変更なし)
	規格違い	1,057,400	633,600	(変更なし)	(変更なし)
	ガイドライン	35,600	—	53,400	—
	その他	205,100	124,200	307,700	186,200

本日の内容

第1部 ジェネリック医薬品等審査部について

1. ジェネリック医薬品等審査部とは
2. ジェネリック医薬品審査・相談の現状
3. ジェネリック医薬品審査・相談の今後

第三期中期計画

独立行政法人医薬品医療機器総合機構中期計画

(平成26年3月31日厚生労働省発薬食0331第44号認可)

第2 部門毎の業務運営の改善に関する事項及び国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項に係る目標を達成するためにとるべき措置

～機構の使命である審査・安全・救済のセイフティ・トライアングルの推進に全力を傾注する～

ジェネリック医薬品等審査部の新設

平成26年11月1日実施

← 第3期中期計画

2 審査等業務

(1) 医薬品・医療機器等に対するアクセスの迅速化

【ジェネリック医薬品（後発医薬品）等】

ジェネリック医薬品等の普及を図るため、以下の措置を実施する。

ア 的確かつ迅速な審査の実施

① ジェネリック医薬品等専門の部の新設

- ジェネリック医薬品等チームについて適切な増員・配置を実施し、専門の部を設置することにより、審査体制を強化し、審査の迅速化を図る。

審査の効率化・透明性の確保①

第3期中期計画

ア 的確かつ迅速な審査の実施（つづき）

② 審査の効率化・透明性の確保

- 学会や医療関係者等との連携を強化し、最新の医療動向や医療ニーズを踏まえた相談、審査を実施するとともに、医薬品の適正使用に向けた協力を進める。
- 厚生労働省が策定する日本薬局方などの医薬品等の品質に関する基準作成を推進することにより、的確かつ迅速な審査を実施する。
- CTD／eCTDによる承認申請を推奨し、審査の効率化を図る。

審査の効率化・透明化の確保②

第3期中期計画

ア 的確かつ迅速な審査の実施

② 審査の効率化・透明性の確保（つづき）

- 新規ジェネリック医薬品を対象とした**審査報告書を作成・公表**することにより、審査の透明性の確保を図る。
- 生物学的同等性評価の複雑化、開発製剤の多様化に対応できるよう、**生物学的同等性試験ガイダンス**を作成する。
- **リスク管理計画の着実な実施**に向け、関係部門と連携し適切に対応する。

新規ジェネリック品目の審査期間

第3期中期計画

イ 審査期間短縮に向けた目標設定

- 平成16年4月1日以降に申請され、各年度に承認された医薬品に係る審査期間の目標は次のとおりとし、その目標を達成できるよう、行政側が努力するとともに、申請者側に協力を求めることにより取り組む。
- このために必要な審査体制の強化を図る。

① ジェネリック医薬品の新規申請の審査期間

平成30年度までに50%タイル値(中央値)で以下の目標を達成する。

品 目	行政側期間
新規ジェネリック医薬品	10ヶ月

一変品目(通常)の審査期間

第3期中期計画

イ 審査期間短縮に向けた目標設定 (つづき)

- ② ジェネリック医薬品等の一部変更申請(通常品目)の審査期間
以下の計画に基づき、平成30年度までに50%マイル値(中央値)で目標を達成する。

年 度	総審査期間
平成26年度	15ヶ月
平成27年度	14ヶ月
平成28年度	13ヶ月
平成29年度	12ヶ月
平成30年度	10ヶ月

一変品目(通常以外)の審査期間

第3期中期計画

イ 審査期間短縮に向けた目標設定 (つづき)

③ ジェネリック医薬品等の一部変更申請(②以外の品目)の審査期間

平成30年度までに50%マイル値(中央値)で目標を達成する。

品 目	総審査期間
一変申請(試験法変更など)品目	6ヶ月
一変申請(迅速審査)品目	3ヶ月

相談制度の充実

第3期中期計画

ウ 治験相談等の円滑な実施

- 品質相談、生物学的同等性相談（対面助言）に関し、**申し込み全件について実施**する。 → 平成27年1月より実施
- 相談者のニーズに適合するよう、**新たな相談区分**の必要性について検討し、相談制度の充実を図る。

平成26年度の対面助言実績等

年月	申込数	実施数	BE相談	品質相談
26年4月分	2	2	2	0
26年5月分	1	1	1	0
26年6月分	2	2	0	2
26年7月分	3	2	2	0
26年8月分	6	2	1	1
26年9月分	4	2	1	1
26年10月分	6	3	2	1
26年11月分	4	2	2	0
26年12月分	5	3	3	0
27年1月分	4	4	1	3
27年2月分	1	1	0	1
27年3月分	1	1	1	0
合計	39	25	16	9

注1:対面助言は実施2月前に受付。

注2:27年1月分はジェネリック医薬品等審査部が新設され、きめ細やかな相談対応を行っていくため申込み全件を実施

本日の内容

第2部 MF及び医薬品製造承認申請書の製造方法記載における留意点について

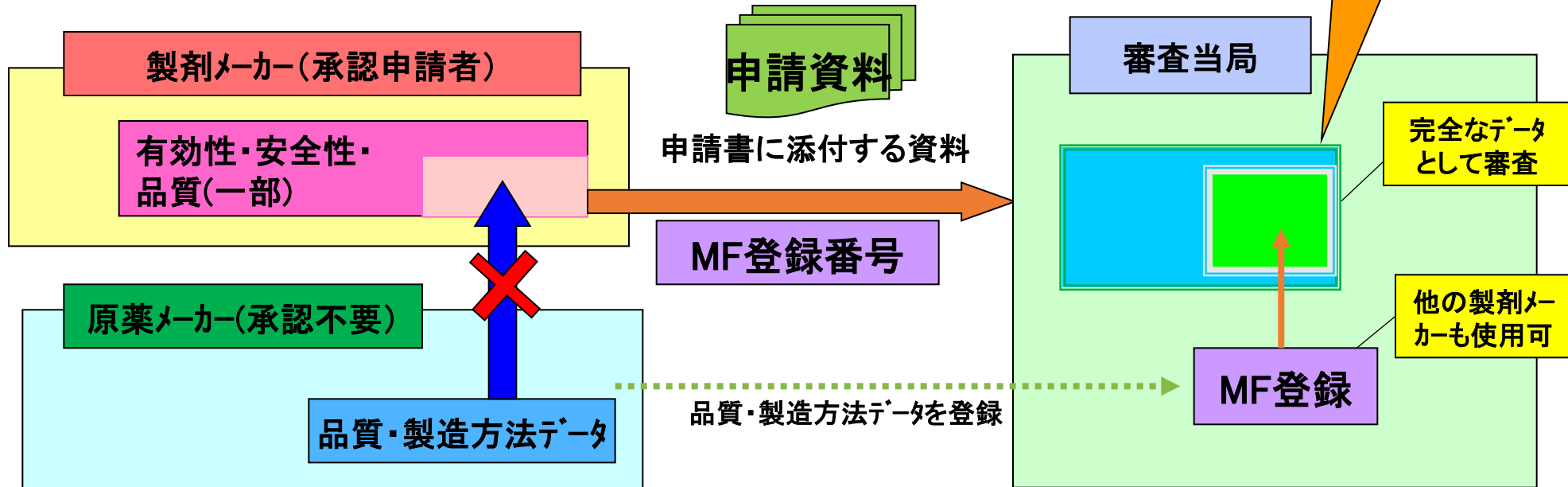
1. 原薬等登録原簿(MF)を引用した製剤の承認
審査
2. MF審査時の留意事項
3. MF登録事項変更時の留意事項
4. 事例紹介

MFを引用した製剤の承認審査

米国、EUともにマスターファイルを運用

申請者以外の企業から、製剤に用いる原薬の品質や製造方法等の情報を別途提出するシステム(任意の提出)

審査の際、原薬データの開示を巡る製剤メーカー/原薬メーカー間のトラブル回避



MF審査における課題

MFの利用／不利用での整合性の担保

MF制度は任意登録制度

MFを利用する場合と利用しない場合で審査に供される情報の内容に差が生じないようにする

平成17年2月10日
薬食審査発第0210001号

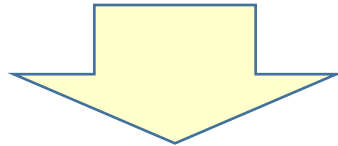
変更は軽微対応か、一部変更申請対応か

登録申請時、各記載事項が製剤の品質に与え得る影響を予測し、軽微変更届出対象事項と一部変更申請対象事項に分けて登録する

『 』 “ ”

《 》

海外企業の場合、MF登録者は日本国内に住所を有する国内管理人を選任してMF登録申請事務を行わせること



製剤の品質確保、スムーズなMF審査には、
MF登録者(国内管理人)と製造販売業者との十分な連携が重要

MF登録事項の位置付け

MFに登録される情報

承認申請書は日本語で記載

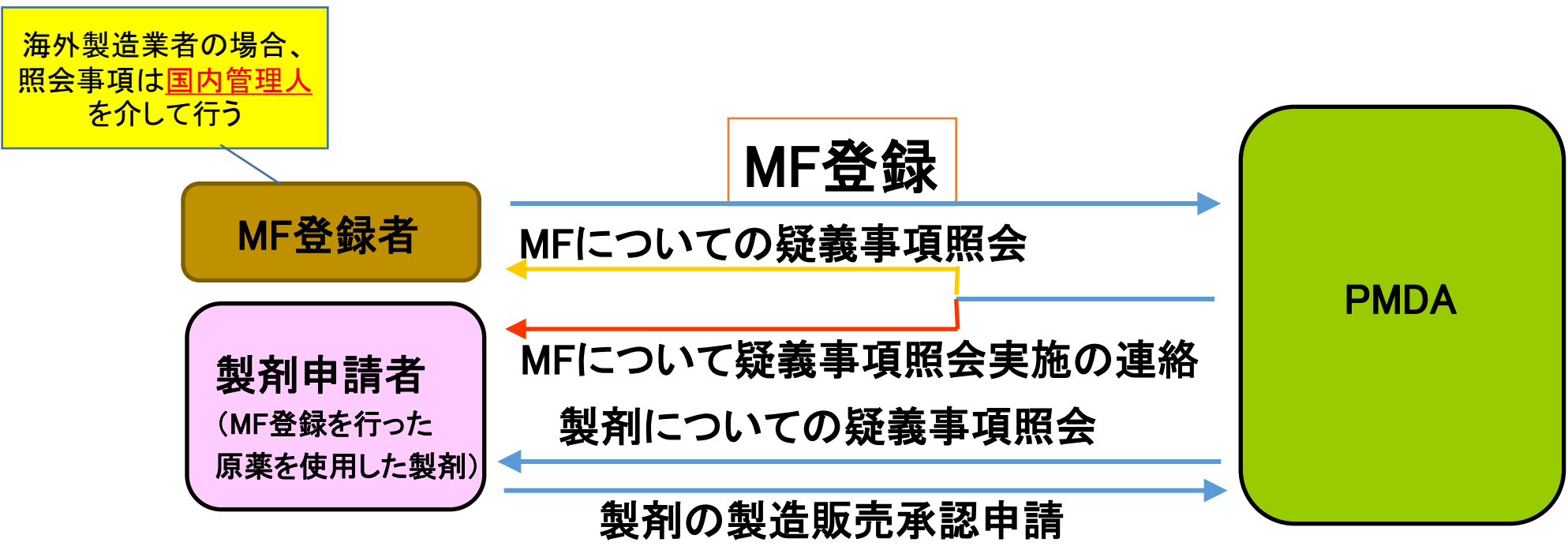
- ✓ 製剤の承認販売承認申請書に一部代わるもの
- ✓ 製剤の製造販売承認申請に際して添付資料に一部代わるもの



CTD第3部は英語記載ならば原文提出可
なお、審査官からの要請があった場合、
日本語で作成された要約又はCTD第2部
(Module 2)を提出

- 製剤の承認審査時に、MFの登録事項が審査される
- 審査では、CTD第3部(モジュール3)のほか、第2部(モジュール2)(添付資料概要)相当資料提出が推奨される

MFを引用した製剤の承認審査の概要



不純物や残留溶媒の管理は、実測値や場合によって分析バリデーション等の結果を求め審査

イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 2 製造方法 3 規格及び試験方法
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験

本日の内容

第2部 MF及び医薬品製造承認申請書の製造方法記載における留意点について

1. 原薬等登録原簿(MF)を引用した製剤の承認審査
- 2. MF審査時の留意事項**
3. MF登録事項変更時の留意事項
4. 事例紹介

MF登録申請の手続きの留意事項

- 申請書作成上の留意点については、「**フレキシブルディスク申請等の取扱い等について**」(平成18年3月20日 薬食審査発第0320005号)を参考に作成すること。
- **申請内容や添付資料に不備がないこと**を十分に確認の上、申請手続きを行うこと。
- **過去に指摘を受けた照会指示等を踏まえ**、その内容を新たな登録申請に反映させること。
- 登録申請等の手続き上、不明な点がある場合には**簡易相談を活用し**、手続きに誤りがなく、また審査がスムーズに行われるよう配慮すること。
- 登録申請書の連絡先(特に**FAX番号**)には**誤りがないこと**を十分確認すること。(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。)

添付ファイル情報

FD申請書の【添付ファイル情報】には、【別紙ファイル名】及び【添付資料ファイル名】があり、以下のように区別して添付すること。

【別紙ファイル名】

- ✓ **図**などの承認事項についてもPDF化して添付すること。
例：構造式、容器の図面など。
- ✓ **当該MFを引用する製剤一覧**（備考欄に記載する場合は添付不要）
- ✓ **新旧対照表**（変更登録申請、軽微変更届出の場合のみ）
- ✓ **宣誓書**（軽微変更届出の場合のみ）

【添付資料ファイル名】

- ✓ **参考資料**についてもPDF化して添付すること。
例：「製造工程流れ図」、「一変及び軽微事項の設定根拠」、「食品及び工業用品の転用の理由書」、「顛末書」など。

製造方法①

平成20年5月20日
審査管理課事務連絡

■ 製造方法の記載の考え方

「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」も参考にすること

■ 軽微変更届出事項／一部変更承認申請事項への該当性に関する考え方

- 下記の**通知**等を基に、各企業が適切に判断すること。ただし、判断に迷った場合は、**簡易相談**を利用することができる。

平成17年2月10日
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」
- その他、各種関連通知及び事務連絡(Q&A)
 - 平成18年11月16日 審査管理課事務連絡
 - 平成18年12月14日 審査管理課事務連絡
 - 平成19年 1月12日 薬食審査発第0112001号
 - 平成22年 6月28日 審査管理課事務連絡
 - 平成22年 7月26日 審査管理課事務連絡
 - 平成26年 5月30日 薬食審査発0530第8号
 - 平成26年 7月10日 薬食審査発0710第9号

製造方法②

• 化学薬品原薬の製造方法について

平成17年2月10日
薬食審査発第0210001号

- ・同通知 別添1に従い、適切な出発物質から記載し、原則として**反応工程を複数工程以上**記載すること。

反応工程：共有結合の形成或いは切断を伴う工程で、塩交換や精製工程は含まない。

- ・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すること。

→出発物質の選定の妥当性

→管理戦略に対する評価

- ・**出発物質、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。
- ・**最終中間体以降の原材料の管理基準**を原則設定する。

製造方法③

- 適切にデータを収集した上で、**重要工程**を設定する

平成17年2月10日
薬食審査発第0210001号

重要工程：品質に影響のある工程で、原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した管理値以内で操作される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程をいう

なお、審査の過程で重要工程の**設定根拠**に関して照会があった場合は、申請者が**データ等に基づき科学的に説明**できるようにしておくこと。

- 平成21年3月4日 薬食審査発第0304018号 別添1で定められた**特定**の**原薬**については、製造方法の**記載を簡略化**しても差し支えない
- 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**（**流れ図は別紙(PDFファイル)**として添付すること）を記載する

規格及び試験方法①

• 原薬の残留溶媒

製造工程及び溶媒のクラス(医薬品の残留溶媒ガイドライン)を加味して、製造方法欄又は規格及び試験方法に設定する必要があるか検討する

設定不要と判断する場合は、実測値等の科学的根拠に基づき説明する

→ 登録時に実測値及び分析法バリデーション結果を添付し、規格や工程管理としての設定の要否及び規格値の妥当性について説明する

• 原薬の不純物

想定される不純物、類縁物質を全て列挙した上で、必要に応じ出発物質・中間体の管理項目及び最終原薬規格に設定すること。

→ 登録時に想定される不純物の構造一覧、実測値及び分析法バリデーション結果を添付し、最終規格や出発物質・中間体での管理値設定の要否及び規格値の妥当性について説明する

※ 想定される不純物の確認等が不十分な場合、審査の遅延につながる可能性があるため、留意すること。

規格及び試験方法②

- **自社規格**を設定する場合
 - ✓ 日本薬局方原案作成要領を参考に、**規格及び試験方法を全文記載**する
 - ✓ **日局未収載の試薬・試液**を用いる場合は、**試薬・試液の項を立て、その品質・調製方法等**について記載する
 - ✓ **誤記載や記載漏れ**が発生しないよう、十分確認する

原薬等の製造所

- 製造所の情報に間違いがないか、申請／届出前に十分確認する
- 原薬の製造所について、下記のダミー番号を使用する場合は、その妥当性を十分確認のうえ、適切な情報を記載する

<参考>

◎原薬の中間体の製造所の場合(ただし、転用の場合は除く。)

許可(認定)番号:99AZ666666

許可(認定)年月日:平成17年4月1日

◎食品・工業用製品等をやむを得ず転用する場合(妥当性が認められた場合に限る。)

許可／認定番号:99AZ777777／AG99977777

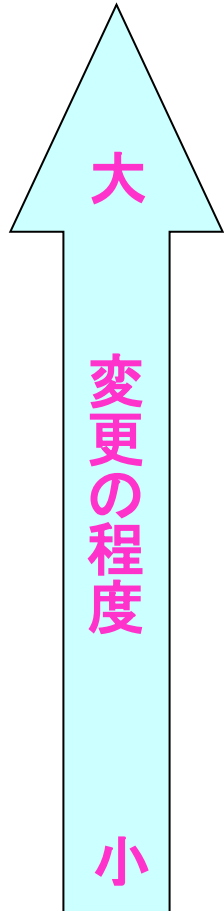
許可(認定)年月日:平成17年4月1日

本日の内容

第2部 MF及び医薬品製造承認申請書の製造 方法記載における留意点について

1. 原薬等登録原簿(MF)を引用した製剤の承認
審査
2. MF審査時の留意事項
3. MF登録事項変更時の留意事項
4. 事例紹介

MF登録事項の変更手続き



①変更等により、原薬等の本質が変わる
恐れがある場合



新規の登録申請

②通常の場合(①、③以外の場合)



変更登録申請

③変更内容が軽微なものの場合

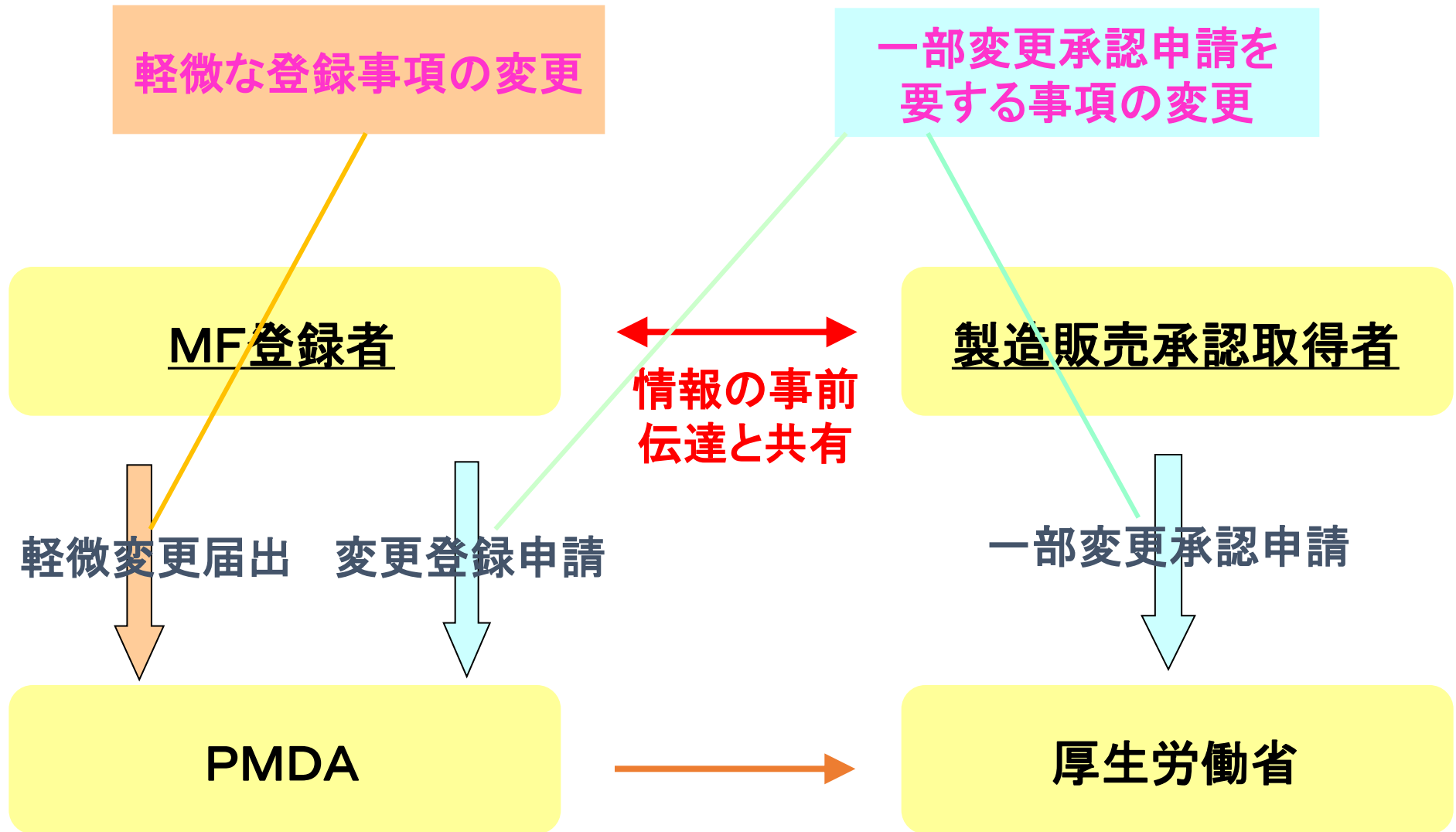
以下の変更以外のもの

- ・原薬等の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- ・規格・試験方法の事項の削除、又は規格の緩和
- ・病原因子の不活化又は除去方法等の変更
- ・その他、品質、有効性、安全性に影響を与えるおそれのあるもの



軽微変更届出

MF登録事項変更と製剤一部変更



登録事項の変更①

- MF登録者は、承認申請者に登録事項の変更について事前に通知すべきこととされている。
- 既にそのMFを利用して承認を取得している品目がある場合は、当該品目の承認取得者にも通知する。
- 登録事項の軽微な変更の届出を行う場合も、関係する承認申請者及び承認取得者に通知する。
- MF登録者ばかりでなく、その原薬を用いる製剤の承認申請者(承認取得者)も絡んで行われることになるので、両者の間の連携がスムーズでないと、トラブルが起こる可能性がある。

登録事項の変更②

■ MFの登録内容を変更する場合

MF登録者は、その変更が「**軽微な変更**」か「**軽微ではない変更**」かを評価した上で、それぞれに応じた形で登録事項の変更手続きを行う必要がある。

評価が難しい場合には、**製剤の承認申請者(取得者)**と十分に協議し確認する

変更登録

軽微でない変更(原薬の品質に影響を与える変更)

軽微変更届出

軽微な変更(原薬の品質にあまり影響を与えない変更)

一部変更申請の対象として登録された事項の変更①

■ 一部変更申請の対象として登録された事項を変更する場合、基本的にはMF登録事項の**変更登録申請**を行う必要がある。

ただし、

- 軽微変更届出の対象として登録されている事項の変更であっても、変更にあたって製剤への影響について検討した結果、軽微でない変更と評価された場合も同様に**MF変更登録申請**を行う必要がある。
- これらの場合、**製剤の承認取得者**は、その影響が製剤の承認内容から見て許容できる範囲にあるかどうかを判断した上で、**製剤の承認事項一部変更承認申請等の手続き**を行う必要がある。

一部変更申請の対象として登録された事項の変更②

- **変更内容が許容できる範囲内の影響と判断される場合**
 - **MF登録者は、登録事項の変更登録申請書を審査当局に提出**
 - ※登録事項の変更に係る添付資料
 - 実測値
 - 適切なバリデーション
 - 変更管理を実施した旨の誓約書 など
 - **なお、変更内容が許容できない影響を与えると判断される場合には、そもそも製剤の承認取得者にとって当該変更を受け入れられない場合もある。**

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更①

- 基本的には、変更の影響が軽微であることを確認の上、MF登録事項の軽微変更届出を行う。

- 軽微な変更であることが確認された場合

MF登録者は、登録事項の軽微変更届出を審査当局に提出

※添付資料

適切なバリデーション

変更管理を実施した旨の誓約書 など

※この場合、MF登録した原薬を用いて製造した製剤の承認取得者は、承認事項の軽微変更届出を行う必要はない。

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更②

- 軽微変更届出によりなされたMF登録内容の変更については、原則として届出時点ではその妥当性についての審査は行われない。
- 届出は、MF登録者(&製剤の承認申請者)の **自己責任**
- 軽微変更届出の妥当性の判断は、届出後のGMP調査の際や製剤に係る一部変更承認申請が出されて審査が行われる際にチェックされる

改正されたGMP規則で
定められた**変更管理**を日常的に行うこと

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更③

- 基本的には、変更の影響が軽微であることを確認の上、MF登録事項の軽微変更届出を行う。

しかしながら

- 軽微変更届出の対象事項であるが、MF登録時の予測と異なって品質への影響が軽微でないと評価された場合

※MF登録者自身の変更管理手続きにおいて品質への影響を否定できない結果が出た場合

※製剤の承認取得者との協議の結果、軽微でない変更と評価された場合など



当該変更を中止する、再検討する、一部変更申請の手続きを行う、あるいは新規の原薬として登録し直すなど

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更④

➤ 本来、軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等について軽微変更届出を行ったことがGMP調査などの際に分かった場合

- 当該軽微変更届出は無効
- 薬事法違反を問われる可能性がある
- 変更した工程で製造された製品については、当該変更のリスクに応じて、出荷停止、回収、その他の行政措置がとられることになる

改正されたGMP規則で定められた
変更管理を日常的に行うこと。
製剤の承認取得者との間で十分に協議すること。

本日の内容

第2部 MF及び医薬品製造承認申請書の製造方法記載における留意点について

1. 原薬等登録原簿(MF)を引用した製剤の承認
審査
2. MF審査時の留意事項
3. MF登録事項変更時の留意事項
4. 事例紹介

Case1: 製造スケールの変更、出発物質の管理

<Question>

① 製造スケールの変更

以下のスケールアップを検討している。軽微変更届出にて対応して差し支えないか。

- ✓ 出発原料の標準的仕込み量として、現行500gに加え、5kgを追加。
- ✓ その他原料の標準的仕込み量及び工程パラメータは等倍で変更。
- ✓ 製造機器の原理及び管理項目に変更はない。

② 出発原料の管理

日本薬局方収載品を出発原料として製造している。出発原料が公定書規格である場合、製造所及び製造方法は承認申請書に記載しなくてもよいか。

Case1: 製造スケールの変更、出発物質の管理

<Answer>

① 製造スケールの変更

適切な変更管理を実施し、かつ最終原薬の品質に影響を与えない場合、軽微変更届出にて対応可能。

② 出発物質(原材料)の管理

出発物質の規格が公定書であるか否かによらず、原薬製造方法は、適切な管理が必要であり、原則として**反応工程が1工程のみの製造工程の記載は避けるべき**である。

Case2: 製造方法の変更 -乾燥工程の追加-

<Question>

現行の製法では、粗結晶が湿ったまま次工程に進み、最終精製を行っているが、乾燥操作を追加し、粗結晶を乾燥した後に最終精製を行う製法に変更したい。軽微変更届出にて対応して差し支えないか。なお、最終原薬の規格に変更はない。

Case2: 製造方法の変更 -乾燥工程の追加-

< Answer >

乾燥による熱負荷が追加されるため、不純物プロファイルへの影響が懸念される。

変更前後で不純物のプロファイルを含め最終原薬の品質に影響がないことを審査において確認する必要があることから、MFは変更登録申請、製剤は一部変更承認申請にて対応すること。

Case3: 製造方法の変更-粒子径の変更-

<Question>

現在、MFの製造方法中に工程管理として粒子径を設定している。ジェネリック医薬品の安定供給を目的に、この原薬を別ソースとして検討している製造販売業者がいるが、MFで規定する範囲と異なる粒子径を希望しているため、この製造販売業者に原薬を提供するためには、粒子径の管理値を変更する必要性がある。

粒子径の管理値のみを変更する場合、MF登録業者及び製造販売業者がとるべき対応について教えて欲しい。なお、既にMFを利用している製販者の製造実態には変更がない。

Case3: 製造方法の変更-粒子径の変更-

< Answer >

工程管理の変更であるため、MF登録業者はMF変更登録を行う必要がある。

当該MFを引用する製剤のうち、粒子径の管理に変更がない原薬のみを用いる製剤については、軽微変更届出にてMF登録年月日を更新して差し支えない。

Case4: 製造方法の変更-ロット混合-

<Question>

ロット混合を行う場合、申請書への記載は必要か。
記載が必要な場合、軽微変更届出にて対応可能か。

Case4: 製造方法の変更-ロット混合-

< Answer >

申請書に**ロット混合を行う旨の記載が必要**である。
最終原薬の品質に影響を及ぼさないことが確認済みの場合、**軽微変更届出にて対応可能**。

差換え時の留意事項

MFの差換え時には、全ての照会及び回答について、

●1冊の紙ファイル

●テキスト付き電子媒体(CD又はDVD)

の両者を提出すること。

<電子媒体の提出に際しての注意点>

- ・テキスト認識が可能な状態でPDF化をすること
- ・紙媒体と電子媒体が一致していることを確認すること。
(枚数の抜けや重複、順番の整合性等に注意)
- ・FD申請、添付資料、照会回答集の電子媒体は、別媒体とすること。
- ・ファイル名は適切に付けること。
(長すぎるファイル名、記号の使用はしないこと)
- ・提出前に最新の定義ファイルを用いたウイルスチェックを行うこと

その他の留意点

- 国内管理人は備考欄ではなく、
【国内管理人】の項をたて、適切に記載する
- 特にFAX番号の誤記載はFAX誤送信の原因となるため、
番号の確認を十分にする
- MF登録申請の際には、十分な検討結果及び根拠に基づいた論理的説明による資料を作成する
- 誤記載や記載不備は登録者の信頼性にも関わるので、
申請前に十分に確認する

MF登録申請書類申請前チェックリスト

平成26年12月11日
PMDA規格基準部長事務連絡

大きく2つに分けられ、②はさらに国内と外国に分類

①【提出者】等の欄

②【製造方法】欄、【規格及び試験方法】欄

「2a」： 国内製造業者用

「2b」： 外国製造業者・国内管理人用

PMDAホームページからのアクセス

ホーム → PMDAの業務 → 承認審査業務 → 承認審査業務情報
→ 原薬等登録原簿(MF)について → 「MF登録申請書類申請前チェックリスト」について

お願い

MF登録事項に変更が生じる場合、MF登録関係の手続きと連動して、医薬品製剤の承認関係の手続きも発生します。MF登録業者、製造販売業者間の**十分な情報共有**及び**適切な薬事対応**が重要となりますのでよろしくお願ひします。

判断に迷う事例がある場合、簡易相談をご利用ください。

PMDAホームページからのアクセス

ホーム → PMDAの業務 → 承認審査業務 → 承認審査業務情報
→ 機構で実施する各種相談制度等 → 医薬品の相談業務について
→ 対面助言のうち簡易相談



ご清聴いただき
ありがとうございます
ございました。



規格及び試験方法の簡略記載①

平成25年10月29日
審査管理課事務連絡

日局規格の場合

「原薬等登録原簿に関する質疑応答集
(Q&A)について(その4)」

- MF登録申請においても、日局規格の場合
日本薬局方による部分の記載を省略し、
「日本薬局方〇〇〇による。」
「日本薬局方〇〇〇によるほか、以下のとおり。」
と記載することで差し支えない。

記載例:

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 日本薬局方

【規格及び試験方法】

日本薬局方〇〇〇によるほか、以下のとおり

【試験名】 : 残留溶媒

【規格及び試験方法】

本品〇mgを…(以下、残留溶媒の規格及び試験方法を全文記載)…

日局で「別に規定する」とされている
残留溶媒等、追加規格を設定する
場合には、「日本薬局方〇〇〇によ
るほか、以下のとおり」と記載し、追
加規格を全文記載すること。

規格及び試験方法の簡略記載②

平成25年10月29日
審査管理課事務連絡

その他公定書規格の場合

「原薬等登録原簿に関する質疑応答集
(Q&A)について(その4)」

以下の基準等については、日局規格と同様に記載省略可能。

- ✓ **放射性医薬品基準**(平成25年厚生労働省告示第83号)
- ✓ **殺虫剤指針(1990)**(平成2年厚生省薬務局長通知薬発第308号)
- ✓ **日本薬局方外生薬規格2012**
(平成24年厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知薬食審査発1030第1号)
- ✓ **日本薬局方外医薬品規格2002**
(平成14年厚生労働省医薬局長通知医薬発第0920001号)
- ✓ **医薬部外品原料規格2006**
(平成18年厚生労働省医薬食品局長通知薬食発第0331030号)
- ✓ **医薬品添加物規格1998**
(平成10年厚生省医薬安全局長通知医薬発第178号)
- ✓ **食品、添加物等の規格基準**
(昭和34年厚生省告示第370号。ただし、添加物に係る規格基準に限る。)

規格及び試験方法の簡略記載③

平成25年10月29日
審査管理課事務連絡

EP／USP規格の場合

「原薬等登録原簿に関する質疑応答集
(Q&A)について(その4)」

- ①MF登録原薬を使用し、
- ②製造販売承認申請書において原薬の規格及び試験方法を別途規定する場合であって、
- ③当該MFの規格及び試験方法がUSP収載品又はEP収載品の場合に限って、

MFの成分及び分量又は本質欄の規格は空欄とした上で、規格及び試験方法を「**USP(又はEP)〇〇〇による.**」とすることで差し支えない。

記載例:

【規格及び試験方法】

【試験名】 : USP(又はEP)

【規格及び試験方法】

USP(又はEP)〇〇〇バージョン△による

最新バージョンではなく特定のバージョンのUSP又はEPを準用する場合には、そのバージョンを記載すること。

規格及び試験方法の簡略記載④

Q1.

現在、規格及び試験方法を全文記載で登録している品目について、平成25年10月29日付 審査管理課事務連絡に基づく簡略記載への変更を希望する場合、軽微変更届出や変更登録申請の機会のあるときに、併せて変更してもよいか。

A1.

差し支えない。

規格及び試験方法の簡略記載⑤

Q2.

MFの規格及び試験方法に、「USP(又はEP)〇〇〇による。」と記載した品目において、USP又はEPのバージョンを特定する場合、又は「USP(又はEP)〇〇〇バージョン△△による。」と記載した品目において、USP又はEPのバージョンを変更する場合には、MFは**軽微変更届出**でよいか。

A2.

差し支えない。

ただし、USP又はEPのバージョンの特定／変更により、規格及び試験方法の内容が変更される場合を除く。

規格及び試験方法の簡略記載⑥

Q3.

製剤の製造販売承認書にMFの規格及び試験方法を引用しない場合、**MFの変更登録の内容が製造方法の変更（軽微届出事項に係る変更を除く）を伴わず、規格及び試験方法のみの変更である場合**、このMFを利用している製剤の製造販売承認書においてはMFの登録年月日以外に実質的な変更を伴わないことから、**当該製造販売承認書のMF登録年月日の変更は軽微変更届出でよい**か。

A3.

差し支えない。

規格及び試験方法の簡略記載⑦

Q4.

日局原薬のうち以下のような場合、規格及び試験方法欄はどのように記載すればよいか。

- ① 純度試験で「別に規定する」とされている**残留溶媒を設定しない場合。**
- ② 確認試験で「もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、別に規定する方法により再結晶し、結晶をろ取し、乾燥したものにつき、同様の試験を行う」とされている赤外吸収スペクトルについて、**スペクトルに差を認めないため再結晶方法を記載しない場合。**

A4.

「**日本薬局方〇〇〇による。**」のみ記載することにより。

規格及び試験方法の簡略記載⑧

Q5.

日局原薬の場合、MFの【貯蔵方法及び有効期間】欄も「日本薬局方〇〇〇による。」と記載することによいか。

A5.

差し支えない。

ただし、リテスト期間に関する記載など、日本薬局方と直接関与しない部分については、従前の通り記載する。