医療用医薬品の承認審査から見た課題について

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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

2014年12月11日　MF講習会

本日の内容

1. 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

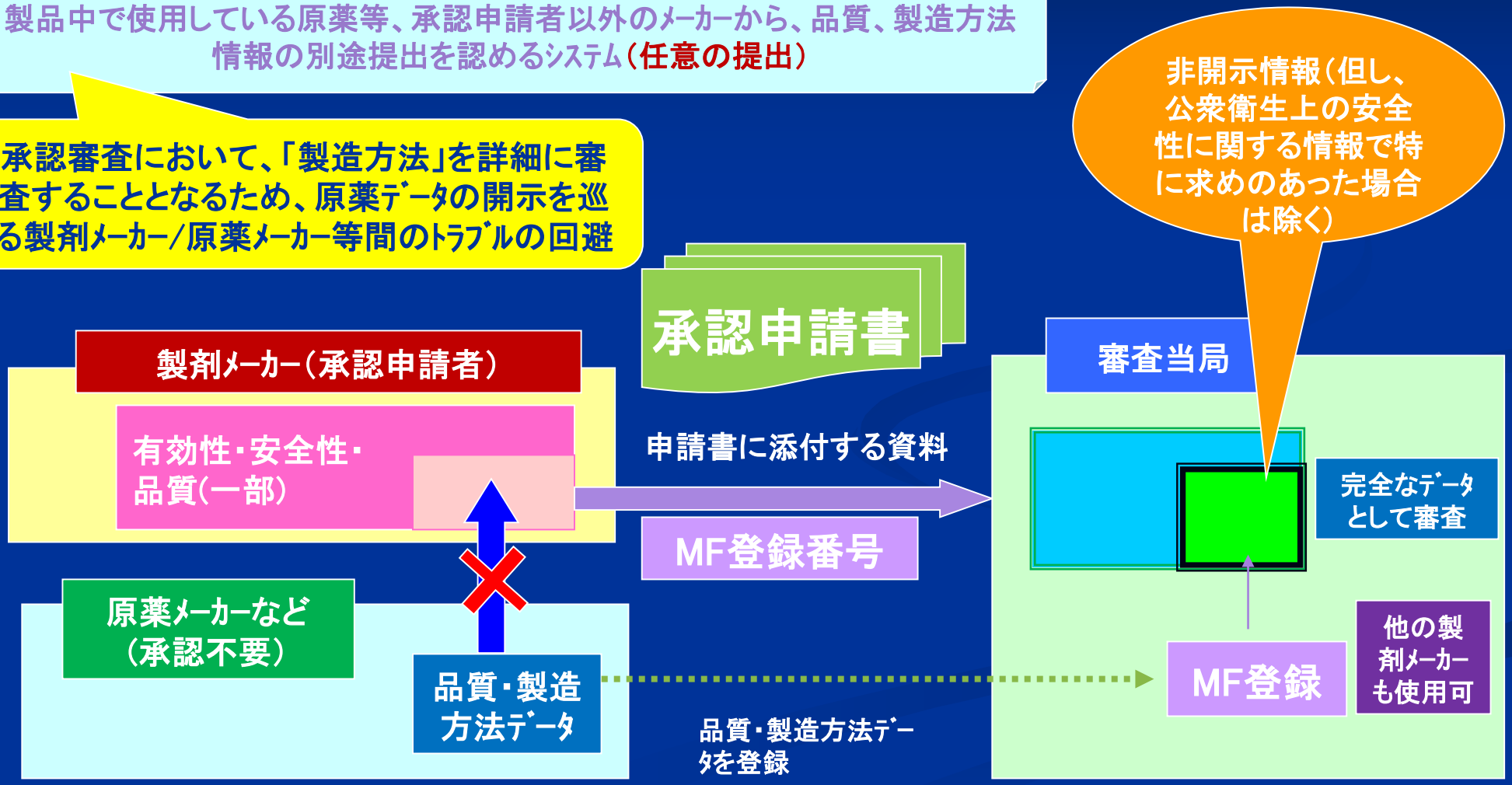
4. 審査部の事例紹介

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－国際整合性

製品中で使用している原薬等、承認申請者以外のﾒｰｶｰから、品質、製造方法情報の別途提出を認めるｼｽﾃﾑ（**任意の提出**）

承認審査において、「製造方法」を詳細に審査することとなるため、原薬ﾃﾞｰﾀの開示を巡る製剤ﾒｰｶｰ/原薬ﾒｰｶｰ等間のﾄﾗﾌﾞﾙの回避



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であり、MFを利用する場合と利用しない場合が起こりうるが、両者の間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必要がある.

- *軽微な変更か、一部変更申請が必要な変更かは第0210001号通知に基づいて判断*

  登録申請の際には、上記通知に基づいて製造方法等の各記載事項が製剤の品質に与え得る影響を予測し、それに基づいて軽微変更届出の対象事項と一部変更申請の対象事項に分けて登録する必要がある.

医薬品の品質を確保し、MF審査をスムーズに進めるためには、MF登録者（国内管理人）と製造販売業者の間で十分な連携が必要

原薬等登録原簿（MF）登録事項の位置付け

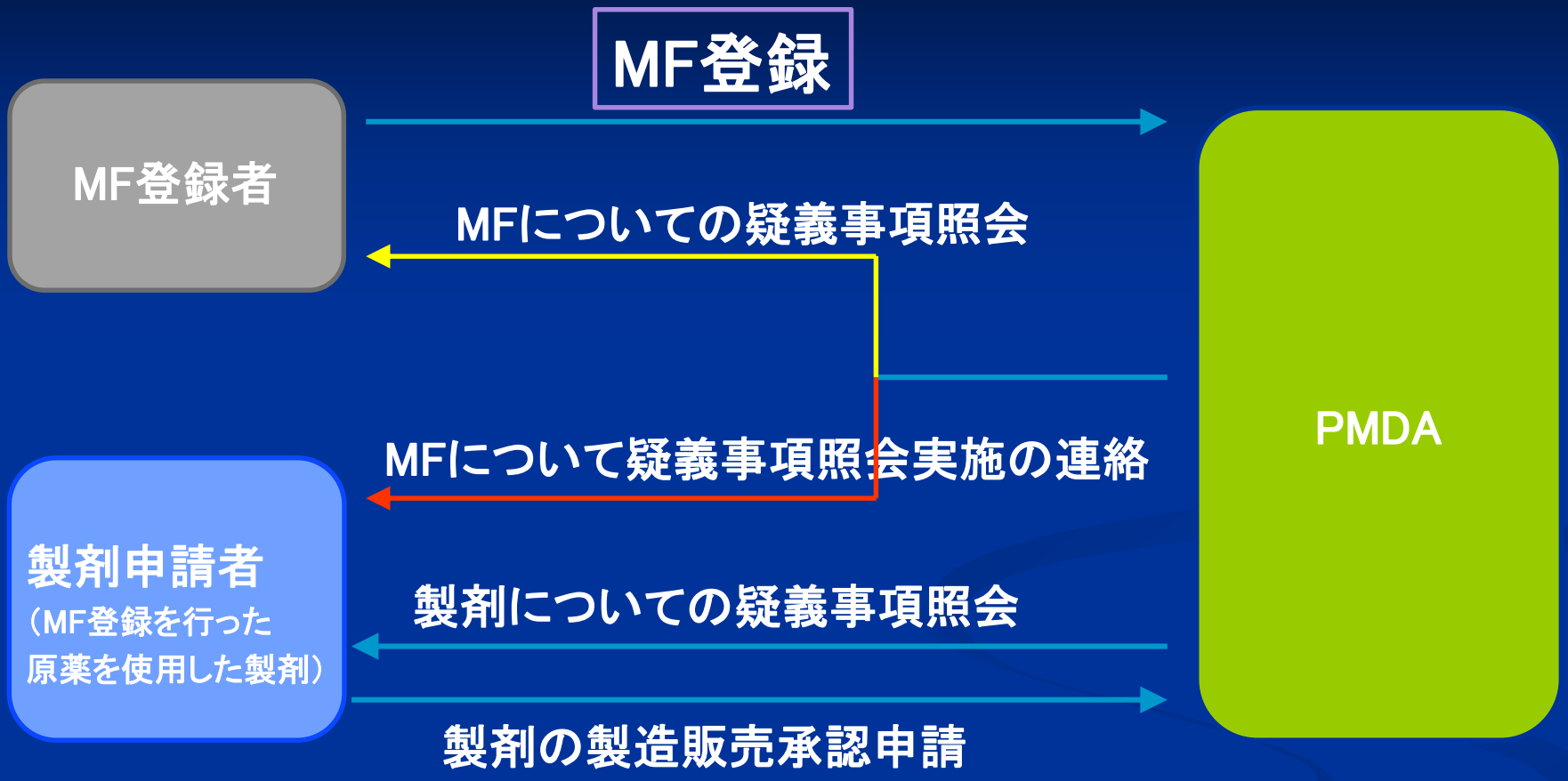
- MFに登録される情報

✓ 製剤の製造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の添付資料に一部代わるもの

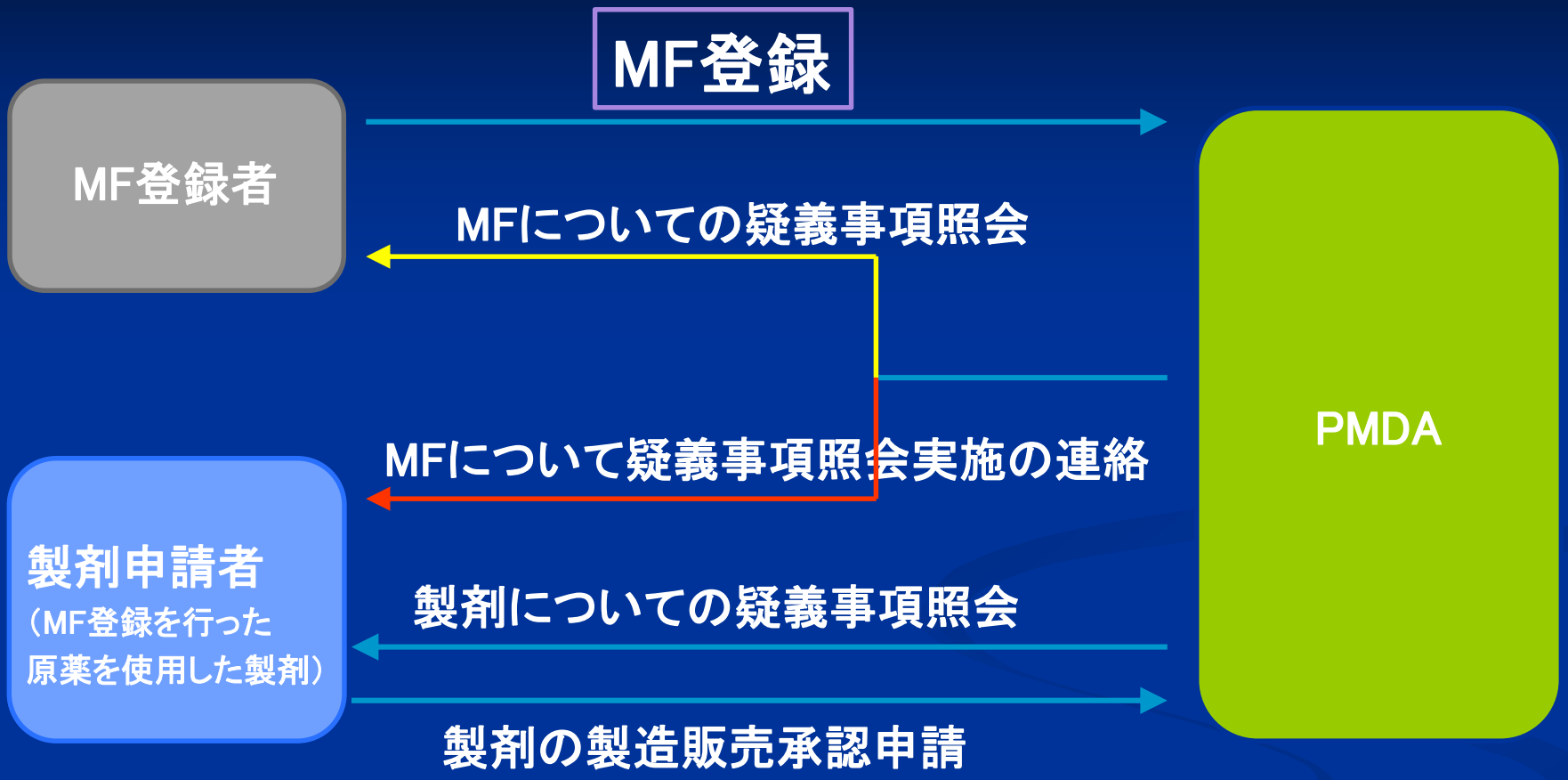
- 当該MFを利用した製剤の承認審査時に登録事項が審査される。製剤に係る審査の際、CTDの第3部（モジュール3）資料のほか、第2部（モジュール2）（添付資料概要）に相当する資料の提出が推奨される。

MFを引用した製剤の承認審査の概要



＊MF登録者：
登録者が海外の製造業者である場合、照会事項は原薬等国内管理人を介して行われる。

医薬品製剤の承認申請に際し添付すべき資料



薬事法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	左欄資料の範囲（H17.3.31　薬食発0331015号）
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

- MF審査時の留意事項

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

- 製造方法の記載の考え方については、「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 審査管理課事務連絡）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。
    - 「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）
    - 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 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こと。

  重要工程：平成17年2月10日 薬食審査発第0210001号 別添1の用語に例示されている

  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。

  ・記載方法

  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

- 原薬の残留溶媒は、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および試験方法に設定する必要がないか検討すること。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こと。

→　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こと。

- 原薬の不純物については、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こと。

※ 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こと。

✓ 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こと。

✓ 誤記載や記載漏れが発生しないよう、十分確認すること。

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こと。
- 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こと。

＜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

- MF登録事項変更時の留意事項

MF登録事項の変更手続き

大

変更の程度

小

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

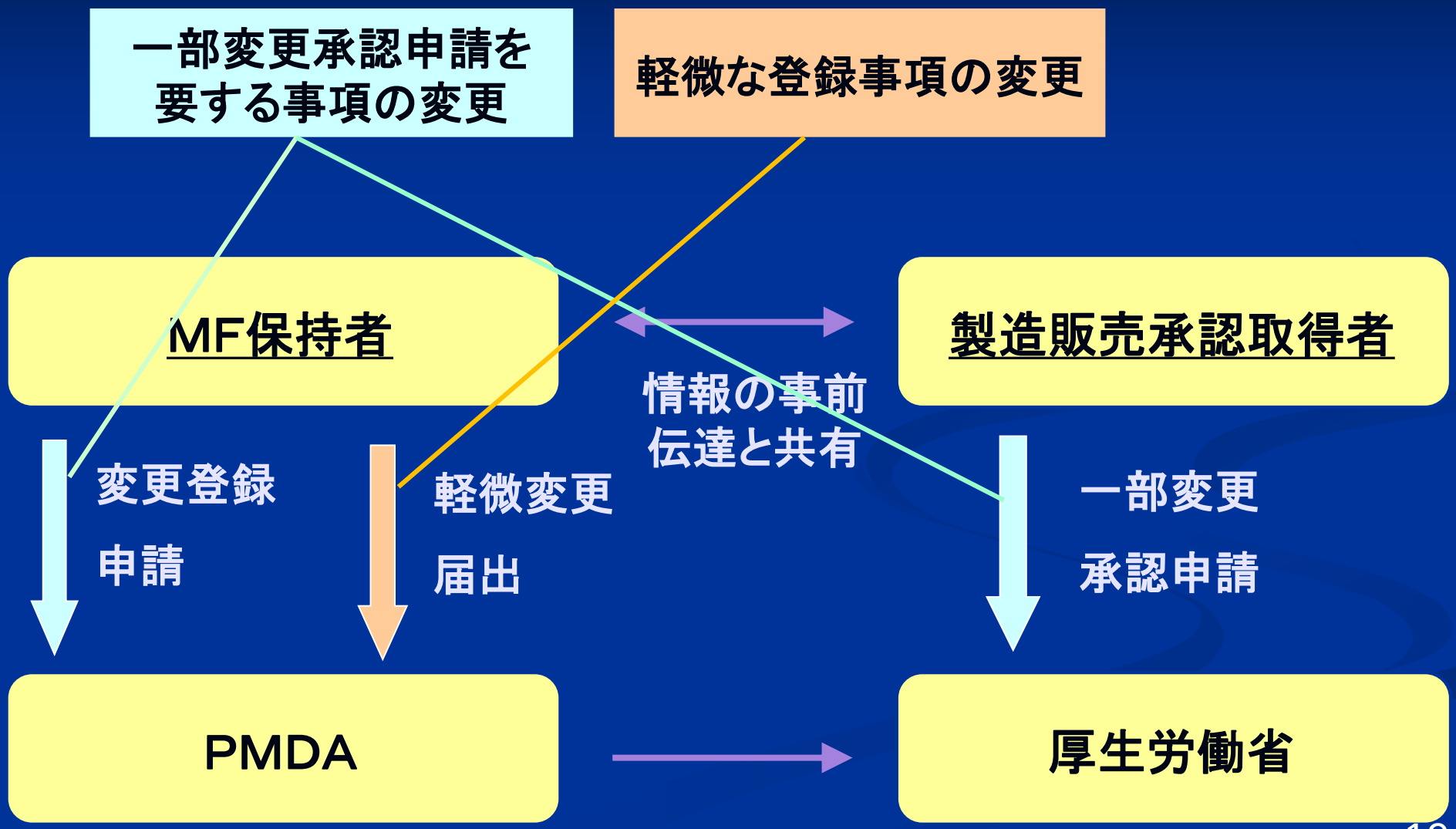
・規格・試験方法の事項の削除、又は規格の緩和

・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登録事項変更申請等と製剤の一部変更承認申請等



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.

- 軽微な変更（軽微変更届出）:
  原薬の品質にあまり影響を与えない変更
- 軽微でない変更（変更登録）:
  原薬の品質に影響を与える変更

登録事項の変更③

MF登録内容の変更は「軽微な変更」か「軽微ではない変更」かMF登録者（原薬等の製造業者）が評価

- MF登録者の側だけでは十分に評価することが困難な変更の場合も多い
- その場合には、その変更が軽微な変更か登録変更の一部変更申請を必要とする変更かを、MF登録業者と製剤の承認申請者及び承認取得者との間で十分に協議し、確認する必要がある.
- いずれにしても、MF登録者と製剤の承認申請者及び承認取得者の間の連携が重要

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、変更に当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。

- 審査部の事例紹介

事例紹介①

平成25年10月29日付 審査管理課事務連絡
「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）」
⇒ 規格及び試験方法の**簡略記載**が可能となった。

- 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．」あるいは「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。

事例紹介②

- その他公定書規格の場合

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。）

事例紹介③

- EP／USP規格の場合

　製造販売承認申請品目にMF登録されている原薬を使用する場合であって、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にあっては、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。

事例紹介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。

事例紹介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。

事例紹介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。

事例紹介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．」のみ記載することでよい。

事例紹介⑧

Q5.
日局原薬の場合、MFの【貯蔵方法及び有効期間】の欄も「日本薬局方〇〇〇による．　」と記載することでよいか。

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。

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冊のファイル（紙媒体）及び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、適切に記載すること。
- 特にFAX番号の誤記載はFAX誤送信の原因となるため、登録番号の確認を十分にすること。

おわりに

MF登録申請の際には、本講習会で説明した事項を踏まえ、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し、効率的な審査が可能になるようご協力いただきたい。

登録申請書や添付資料の誤記載や不備は登録者の信頼性にも関わることから、申請前に十分に確認していただきたい。重大な誤記載等は行政指導の対象とさせていただくので、十分ご留意いただきたい。