

医薬品添加剤の最新動向と 安全性評価

医薬品医療機器総合機構

笛木 修

はじめに

本発表は発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。

医薬品添加剤換算係数の提出について

機構通知により開始された、医薬品添加剤の換算係数の提出について、その背景や提出の際の留意点等をご紹介します。

(別記) 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部長

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

医薬品添加剤の一日最大使用量を適切に管理し、添加剤の使用前例調査等に関する相談に適切に対応するため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）においては、医薬品添加剤のデータベースを運用してきたところです。今般、当該データベースの正確性向上のため、下記の通り医療用医薬品の製造販売承認申請（外国製造医薬品製造販売承認申請を含む。以下「承認申請」という。）及び医薬品の製造販売承認事項一部変更承認申請（外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を含む。以下「一部変更承認申請」という。）に際し、申請者より医薬品添加剤の一日最大使用量を算出するための換算係数等を提出頂くこととなったことから、貴傘下企業への周知方よろしくお願い申し上げます。

なお、換算係数等の提出については、平成 29 年 4 月 1 日以降に申請される医薬品について必要としますが、それ以前の提出を妨げるものではありません。

記

1. 換算係数等の提出対象となる申請について

(1) 提出対象となる医薬品の種類

新医薬品及び後発医薬品（一般用医薬品については提出の必要はありません）。

(2) 提出対象となる申請

新規の承認申請時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

今回の通知のポイント

5

- 医薬品添加剤の一日最大使用量を算出するための「換算係数」を提出頂く。
- 提出者は、医薬品申請者。
- 提出時期は、医薬品申請後、承認までの間。
- 提出対象は、新薬及び後発医薬品の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のみ）。
- CSVファイル形式で提出。
- 平成29年4月以降の申請時から適用。

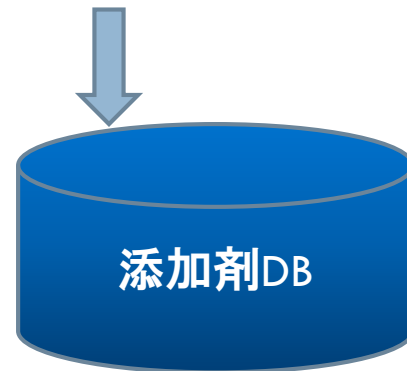
添加剤DBの現状と問題点

PMDAでは医薬品添加剤の使用前例に関する相談に対応するため、添加剤データベースを運用している。

現状の問題点

- 添加剤の一日最大使用量の算出は自動計算が困難であり、データ量も多いため、リアルタイムのアップデートができていない。
- アップデートについては1～数年サイクルで、その間のデータについては、手作業で対応し、前例検索等を実施している。
- アップデートを行うたびに予算の計上が必要である。

外部業者に委託し、
アップデート



添加剤DBの将来像

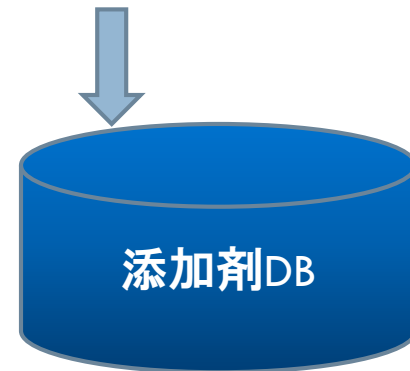
7

今後の改善案

- 医薬品の申請に併せて、添加剤使用量に関する情報を申請者に提出して頂く。
- 医薬品の承認と共にデータをアップデートすることにより、常に最新のデータが得られるようになる。

データが安定した時点で、添加剤使用前例量データの公開も検討中。

申請者提出情報によるアップデート



申請者として提出するデータは？

8

- 添加剤一日最大使用量算出のための「換算係数」を提出する。

換算係数とは？

製剤：XX錠10mg
用法用量：1回2錠、1日3回投与

の場合

1日最大使用量は
 $10\text{mg} \times 2 \times 3 = 60\text{mg}$ なので、
 $60\text{mg} \div 10\text{mg} = 6$ であり、
この場合「6」が換算係数となる。

製剤：XX点滴静注用0.25g
用法用量：1日最大1gまで投与

の場合

1日最大使用量は1gなので、
 $1\text{g} \div 0.25\text{g} = 4$ であり、
この場合「4」が換算係数となる。

換算係数の算出ルールについて

- 添加剤換算係数を算出するにあたり、参考とすべき事例を「医薬品添加剤の一日最大使用量を算出する際に考慮する事項」として、PMDAのホームページで公開しているので、活用して頂きたい。

例

- 体重換算を行う場合は60kgとして算出する。
- 体表面積換算を行う場合は 1.65m^2 として算出する。
- 用法・用量の「適宜増減する」という記載については考慮せず、記載されている上限用量を用いる。
- 「6時間おきに投与する」というような記載のある製剤については、その投与間隔で24時間投与を行った際の総投与量を一日投与量とする。

提出データのイメージ

10

申請書データから、Excelのフォームを生成(ツールはPMDAのHPから配布)



入力が必要なのは赤字の部分

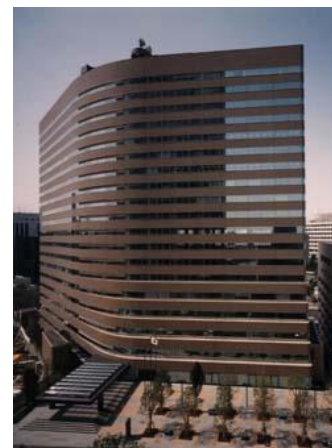
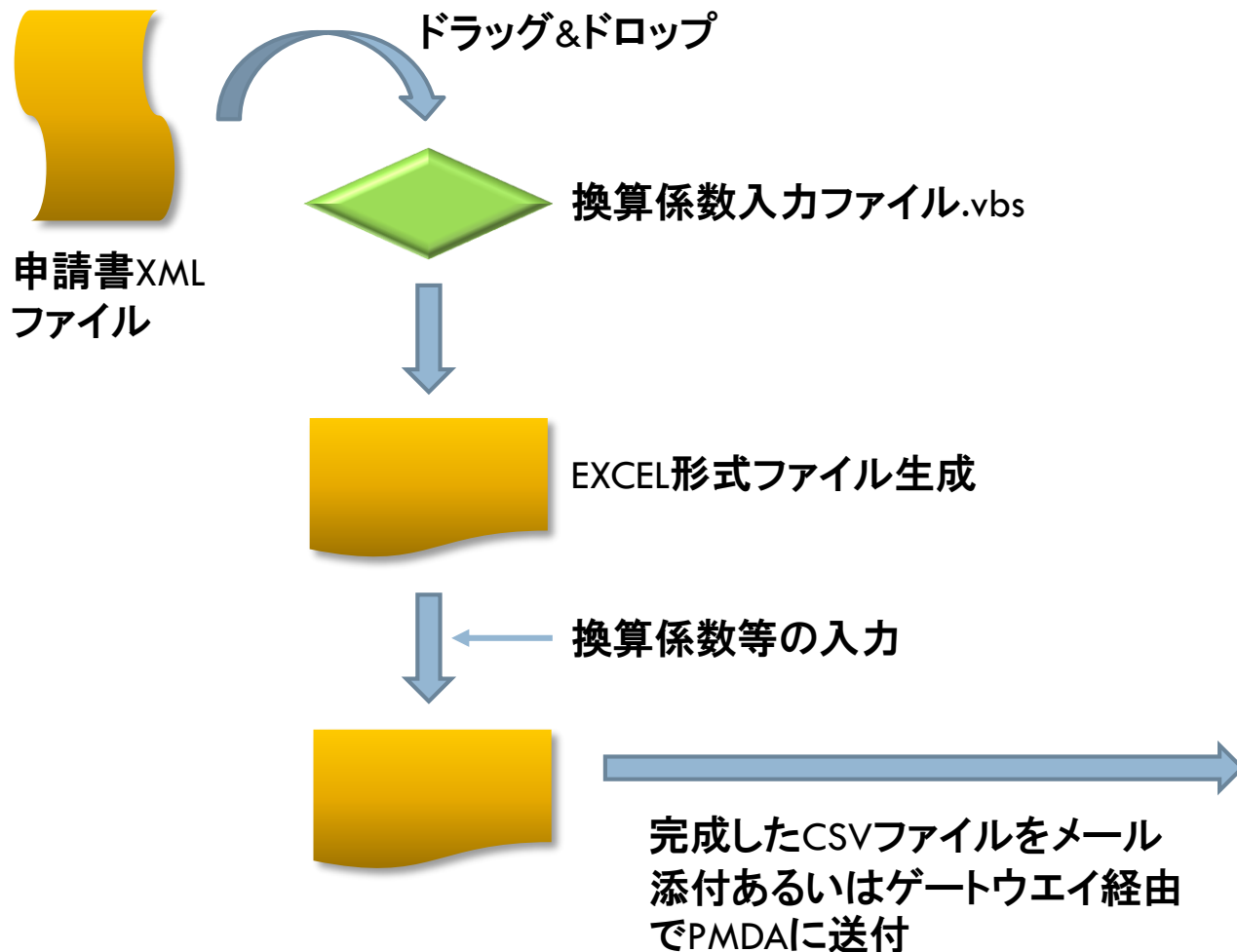
| システム受付番号 | 投与経路 | 成分及び分量 又は本質番号 | 構成 番号 | 成分 番号 | 換算 係数 | 成分名 | 用法・用量 | 換算係数算出理由 |
|---------------|------|------------------|----------|----------|----------|------------------------|---------------------|----------------------------------|
| 5122107XXXXXX | 11 | 1 | 1 | 1 | 4 | XXXXXマイシン | 1日800mgを2回に 分割投与 | 1回2錠、1日2回投与なので、 $2 \times 2 = 4$ |
| 5122107XXXXXX | 11 | 1 | 1 | 2 | 4 | リン酸水素カルシウム 水和物 | | |
| 5122107XXXXXX | 11 | 1 | 1 | 3 | 4 | ポリビニルアルコール (部分けん化物) | | |
| 5122107XXXXXX | 11 | 1 | 1 | 4 | 4 | クロスポビドン | | |
| 5122107XXXXXX | 11 | 1 | 1 | 5 | 4 | 軽質無水ケイ酸 | | |
| 5122107XXXXXX | 11 | 1 | 1 | 6 | 4 | ステアリン酸マグネシ ウム | | |
| 5122107XXXXXX | 11 | 1 | 1 | 7 | 4 | ヒプロメロース | | |



Excelフォームから、CSVファイルとして保存し、データをPMDAに送付。

添加剤換算係数に関する作業の流れ

11



データの提出時期や、提出が必要な条件は？

- データの提出は、申請後、承認までの任意の時期(可能であれば早めの時期)。
- データの提出が必要な品目は、新薬及び後発医薬品(一般薬は自動取り込みで対応)。
- データ提出が必要なのは、新規申請時及び成分・分量欄あるいは用法・用量欄の変更等、換算係数に影響しうる変更を伴う一変申請時。
- 提出はCSVファイルとし、メール添付あるいはゲートウェイを通じてオンラインで提出。

メールの記載内容は？

13

担当審査部名

後発医薬品の場合のみ申請
内容(新規・一変・マル名)を記載

システム受付番号

医薬品名

提出企業名

件名:【ジェネリック部(新規)】1234567890123 テストール注射液 添加剤換算係数(〇〇製薬)
本文:
弊社より新規申請中の次の販売名の品目について、添付のCSVファイルの
とおり換算係数および関連項目の情報をご連絡致します。

■販売名:テストール注射液
■システム受付番号:1234567890123

よろしくお願ひいたします。

◇◇株式会社◆◆部
日薬 連太郎

提出メールアドレス
新薬:ndexcip@pmda.go.jp
後発:gdexcip@pmda.go.jp

その他注意事項など

- 疑問点は審査担当者あるいは送付先のメールアドレス宛に送付ください。
- 受領確認メールは出していませんが、将来的にシステムとして対応予定です。

医薬品添加剤申請資料の負担軽減

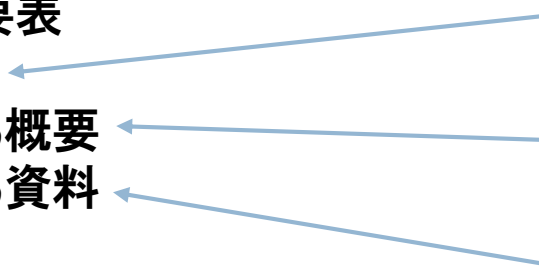
申請時に提出される医薬品添加剤の評価資料について申請者の負担軽減策を検討中です。

現状の問題点(その1)

16

- 新添加剤の資料についてはCTD 1.13.4項(その他の資料)にまとめることになっているが、一部の資料はModule 2などにも重複するため、データ量が増えてしまう。

CTD 1.13.4 その他の資料 (1)医薬品新添加物に関する資料

1. 新添加物に関する提出資料一覧
 2. 個別審議品目概要表
 3. 承認申請書写し
 4. 新添加物に関する概要
 5. 新添加物に関する資料
- Module 1と重複
- Module 2と重複
- Module 3, 4と重複
- 

現状の問題点(その2)

17

- eCTDとして提出しているにも関わらず、審査チーム用資料や専門協議用資料として紙の資料の提出が必要となっており、負担が大きい。

特にModule 3あるいはModule 4の資料がある場合には、膨大な量の資料となる。

今後の改善案

18

- 重複している資料については、CTD 1.13.4項からリンクで引用することを認める。
- 審査チーム用の紙資料については廃止し、専門協議の開催時については、必要に応じて紙資料を求めることとする。

現在、詳細な対応方法について検討中であり、まとまった時点で業界宛に周知する予定としている。

添加剤Q&A

医薬品添加剤の評価に関するQ&Aをいくつかピックアップしてご紹介します。

文献としての審査報告書活用の可否について

20

Q1

添加剤の審査においては公表文献の使用も認められているが、FDAやPMDA等で公表されている審査報告書を引用しても差し支えないか？

A1

審査報告書については、一般に公開されている情報ではあるが、他社の知的財産を含んでおり、権利所有者の許可なくこれらを引用し、自社の利益とすることは知的財産権の侵害に該当する可能性があるものと考えられ、基本的には認められないと考える。

機能的添加剤の取り扱いについて

21

Q2

生体内成分に作用し、有効成分の吸収を促進するような物質を医薬品添加剤として使用することは可能か？

A2

そのような添加剤についても医薬品添加剤として承認される可能性はあるもの
と考える。ただし、薬理作用の強さ等を勘案し、ベネフィット/リスクを考慮する
必要があるものと考えられることから、個別に相談をすることを勧める。

医薬品添加剤安全性評価の参考資料

発表者の医薬品添加剤の安全性評価に関する考え方をまとめた資料をご紹介します。

参考資料としてご活用ください

23



FFIジャーナル 2015年 Vol.220 No.3 p.223~229
「医薬品添加剤のリスク評価とリスク管理」



ファームテクジャパン 2016年 Vol.32 No.4 p.571~578
「医薬品添加剤の安全性評価」