

2024年12月3日 MF講習会

# 医療用医薬品の承認審査 から見たMFの課題について

---



# 本日の内容

---

1. 原薬等登録原簿(MF)を引用した医薬品の承認審査
2. MF登録申請時の留意事項
3. MF登録事項変更時の留意事項
4. MF登録内容における記載上の留意事項等

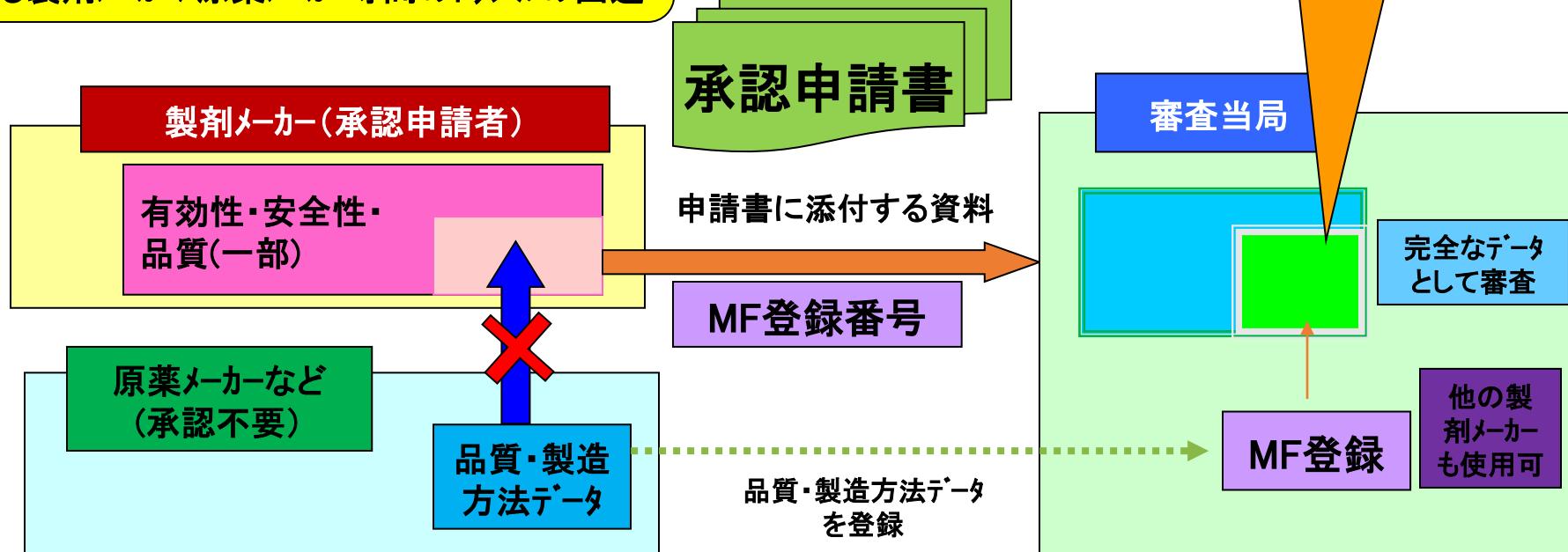
# **1. MFを引用した医薬品の承認審査**

# MFを引用した医薬品の承認審査

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、原薬デ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ブルの回避



# MF登録事項の位置付け

➤ MFに登録される情報(登録内容及び添付資料)

- ・ 医薬品の製造販売承認申請書に一部代わるもの
- ・ 医薬品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を利用した医薬品の承認審査時に登録事項が審査される。医薬品(製剤)に係る審査は、原則、CTDにより行われており(平成29年3月1日以降)、MFの添付資料として、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)については、モジュール3の内容をまとめた適切な資料の提出が必要なため、当該資料を作成しておくこと。

# 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。

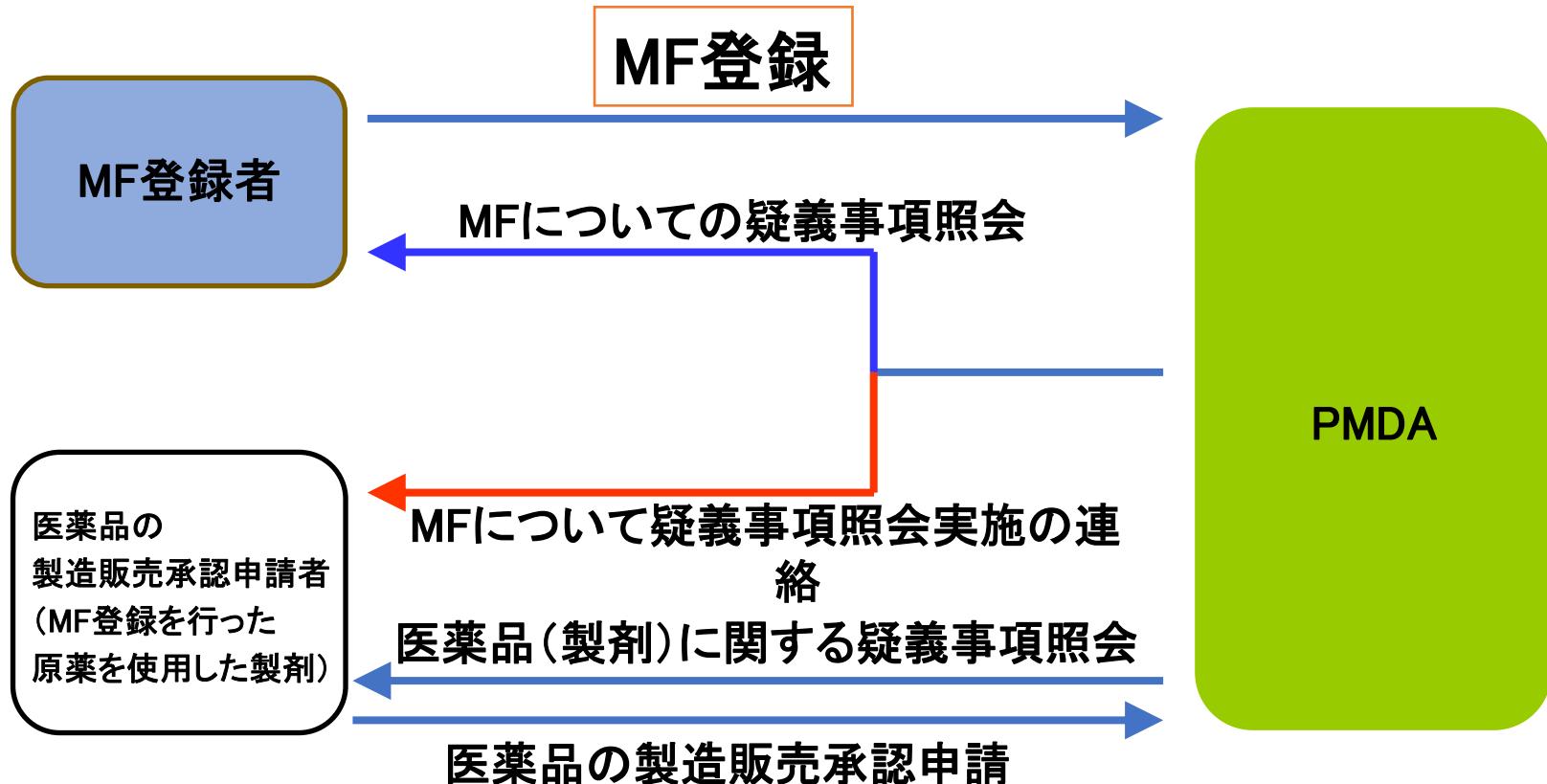
## ➤ 軽微な変更か、一部変更承認申請が必要な変更かは平成17年2月10日薬食審査発 第0210001号通知等に基づいて判断

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原薬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変更登録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

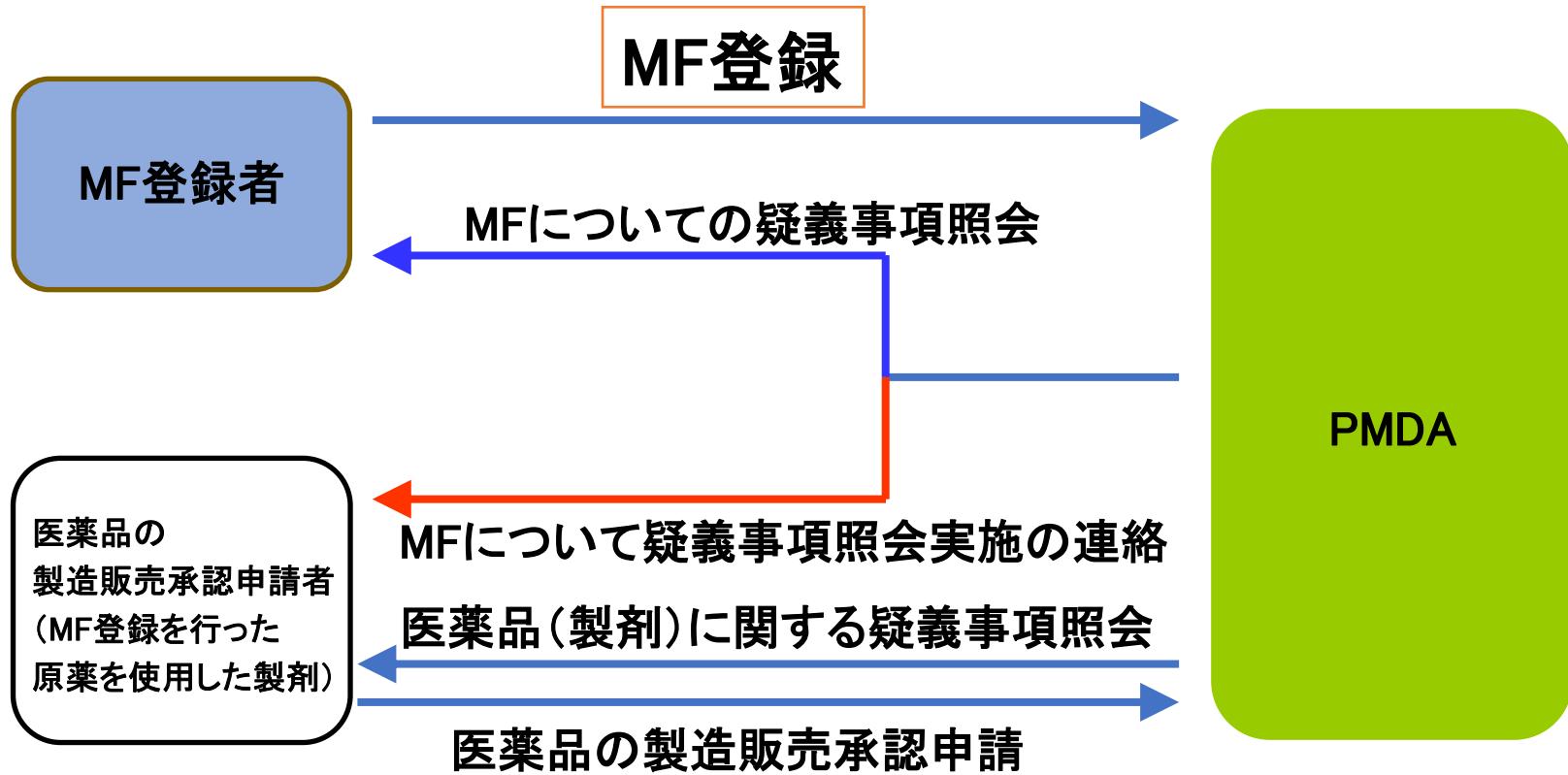
# MFを引用した医薬品の承認審査の概要



\* 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。

# 医薬品の承認申請に際し添付すべき資料



薬機法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	左欄資料の範囲 (H26.11.21 薬食発1121第2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

## **2. MF登録申請時の留意事項**

# 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」(令和4年2月16日付薬生薬審発0216第1号、薬生機審発第1号)を参考に作成すること。
- 登録内容や添付資料に不備がないことを十分に確認の上、登録申請手続きを行うこと。
- 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」、「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②-1

## ➤ 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。

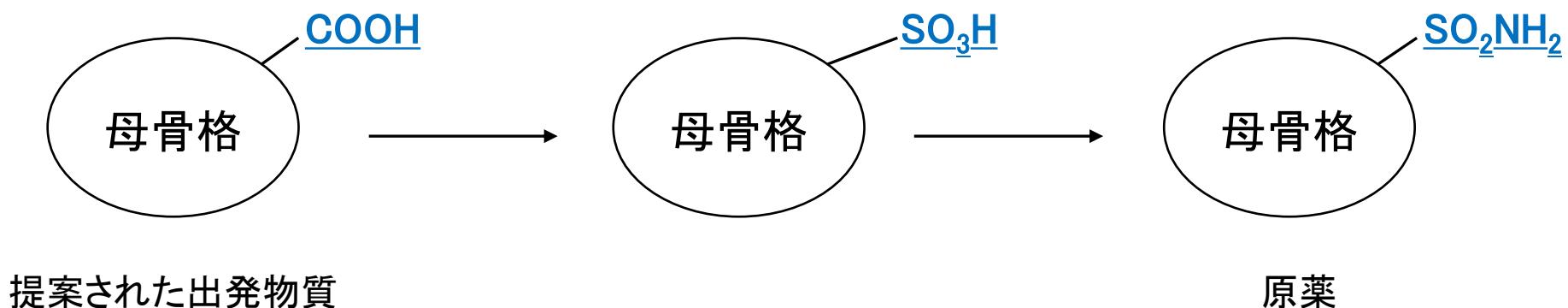
反応工程：共有結合の形成或いは切断を伴う工程で、塩交換や精製工程は含まない。

- 出発物質の選定については、「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」（平成26年7月10日付け薬食審査発0710第9号）及び「「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）」に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成30年9月14日審査管理課事務連絡）も参考にすること。
- 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②-2

## ＜事例紹介＞

- 出発物質として、原薬の官能基のみが異なる化合物が提案された。
- 反応工程数は2
- 提案された化合物は、既に主要な母骨格が形成された化合物であること、製造工程は単純な官能基変換のみであったこと等から、「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」(平成26年7月10日付け薬食審査発0710第9号)等を踏まえると出発物質として適切であるとは判断できず、審査の中で上流工程が追加された。



# 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。

# 製造方法④

## ➤ その他の留意点

MF記載例	留意点
<p>…(省略)…</p> <p>【製造方法】 【連番】:001 【製造所の名称】:△△△ 【製造方法】: <b>原薬等登録原簿(○○○MFO○○○○)</b>の 記載に基づく。 【次の製造方法の連番】:002 【原薬等登録番号】   【原薬等登録番号】:○○○MFO○○○○   【登録年月日】:XXXXXXX(平成X年X月X日)</p> <p>…(省略)…</p>	<p>■MF内にMFを引用する場合には、【製造方法】の本文に記載するだけではなく、別途【原薬等登録番号】の項も立てること。</p> <p>■別MFに登録されている原材料等を用いる場合、MF内にMFを引用すること。</p>

# 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(第18改正日本薬局方)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。ただし、分析法バリデーションについては、日本薬局方の残留溶媒試験をそのまま引用する場合には、求めに応じて提出できるように準備しておくことで差し支えない。
  
- 原薬の不純物(工程由来不純物、重金属、副反応物等)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(令和5年4月18日付薬機審マ発第11号、<https://www.pmda.go.jp/files/000245627.pdf>)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。

# 規格及び試験方法③

## ➤元素不純物の管理

- ✓ 元素不純物の管理に関しては、ICH-Q3Dを踏まえた対応が求められるため、関連通知等を参考のうえで適切に対応すること。
  - ・「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」(令和2年12月28日付薬生薬審発1228第7号)
  - ・「元素不純物の取扱いに関する質疑応答集(Q&A)について」(令和6年6月25日付事務連絡)
- ✓ 通知期限(令和6年6月30日)を超えた元素不純物の管理の削除に関する薬事手続きは原則、MF変更登録申請にて対応する必要がある。

# 規格及び試験方法④

## ➤「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる方法(代用法)について

- ✓ 「医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて(令和5年6月21日付薬生薬審発0621第4号、薬生監麻発0621第5号)
- ✓ 「医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて」に関する質疑応答集(Q&A)について(令和6年6月24日付事務連絡)

※ 通常の規格試験として、代用法を継続する場合には、変更登録申請が必要となることに留意すること。

# 有効期間又はリテスト期間

- 安定性試験結果(長期保存試験結果、加速試験結果等)を考慮し、有効期間又はリテスト期間を設定すること。
- MF審査時には、有効期間又はリテスト期間の適切性について審査されることがあるため、求めに応じ、MFの登録内容を踏まえた原薬の安定性を最新の安定性試験結果に基づき適切に説明できるようにしておくこと。
- MF登録時に添付されている安定性に関する資料が、原薬の安定性を担保するデータとして不十分であるケース(審査時のMFの登録内容と異なる製造方法や規格及び試験方法による試験結果、原薬の製造場所がMFの登録内容と異なる等)も散見されているため、登録時に十分注意すること。
- 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)
  - ✓ 安定性データの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)

# 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上、適切な情報を記載すること。

## ＜参考＞

◎許可(認定)を取得していない、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)区分: 医薬品一般

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

### **3. MF登録事項変更時の留意事項**

# 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

大

変更の程度

小

# 登録事項の変更①

- MF登録者は、承認取得者及び承認申請者(以下、「承認取得者等」という)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。
- そのMFを利用して既に承認を取得している品目や新規又は一部変更承認の申請中の品目がある場合は、当該品目の承認取得者等に通知する。
- 登録事項の軽微な変更の届出を行う場合も、関係する承認取得者等に通知する。
- MF登録者ばかりでなく、その原薬を利用する医薬品の承認取得者等にも影響を与えるので、両者の間の連携が適切にとれないと、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、それに応じた形で登録事項の変更手続きを行う必要がある。

- 「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日付薬食審査発第0210001号)を参考に、変更内容によって以下の手続きを行うこと。

### ✓ **軽微な変更(軽微変更届出)**:

原薬の品質に影響を与えない変更

### ✓ **軽微ではない変更(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承認申請を必要とする変更かを、MF登録者と医薬品の承認取得者等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登録者と医薬品の承認取得者等の間の連携が重要**

# 製造場所の変更

➤ 製造場所の変更は、原則、変更登録の対象となる。

しかしながら、

●平成17年2月10日 薬食審査発第0210001号 別添1に基づき、  
包装・表示・保管のみに係る施設等を軽微変更届出にて変更(又  
は追加)する場合には、医薬品の製造所として適切な変更管理が  
なされたことを十分に確認した上で届け出ること。

# 一部変更承認申請の対象として登録された事項の変更①

- 一部変更承認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、軽微では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。
- このような場合、医薬品の承認取得者は、その影響が医薬品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、医薬品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。

# 一部変更承認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**を審査当局に提出する。  
※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、そもそも医薬品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**を審査当局に提出する。

※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医薬品の承認取得者においても、原薬の軽微な変更が製剤に影響を与えないことが確認された場合は、医薬品について、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

- 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は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  
※医薬品の承認取得者との協議の結果、軽微では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、変更登録申請の手続きを行う、あるいは新規のMFとして登録し直すなど

# 軽微変更届出の妥当性①

- 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(&医薬品の承認申請者)の自己責任。
  - 軽微変更届出の妥当性の判断は、届出後のGMP調査の際や医薬品に係る一部変更承認申請が出された際に審査される。

# 軽微変更届出の妥当性②

➤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。
- 薬機法違反に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がある。

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

## **4. MF登録内容における 記載上の留意事項等**

# 記載上の留意事項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】 : △△△

【規格及び試験方法】

本品 × mgを…(以下、残留溶媒の規格及び試験方法を記載)…

日局で「別に規定する」とされている項目等、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、追加規格を記載すること。

# 記載上の留意事項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2018  
(平成30年厚生労働省医薬・生活衛生局長通知薬生発0329第9号)
- ✓ 日本薬局方外生薬規格2022  
(令和4年厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知薬生薬審発 0308 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2021  
(令和3年厚生労働省医薬・生活衛生局長通知薬生発第0325第1号)
- ✓ 医薬品添加物規格2018  
(令和元年厚生労働省医薬・生活衛生局長通知薬生発1210第3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。)

# 記載上の留意事項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。

# 記載上の留意事項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。

# 記載上の留意事項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.

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いて、軽微変更届出で差し支えない。  
ただし、引用する試験法等の変更を企図して引用するバージョンの変更を行う場合は変更登録申請が必要である。なお、USP又はEPの最新のバージョンを常に引用する場合、バージョンの特定は要しないため、MF に記載しないこと。

# 記載上の留意事項⑥

Q3.

医薬品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を利用している医薬品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。

# 記載上の留意事項⑦

Q4.

日局原薬のうち、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、結晶をろ取り、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、規格及び試験方法欄はどのように記載すればよいか。

A4.

「日本薬局方〇〇〇による。」のみ記載することでよい。

# MF差換え時の留意事項

MFの差換え時、  
全ての照会及び回答について、テキスト付き電子媒体  
(CD又はDVD)を提出する際には、以下の点に留意すること。

## <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化すること。
- ・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。

# その他の留意事項①

---

- 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。
- 注意点：簡易相談では、試験結果の評価は行わないため、相談資料として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。

# その他の留意事項②

## ➤中等度変更事項の導入について

- ✓「中等度変更事項に係る変更手続の導入の試行について」(令和6年9月27日付医薬品審査発0927第4号)
- ✓「中等度変更事項に係る変更手續の導入の試行に関する質疑応答集(Q&A)について」(令和6年9月27日付事務連絡)

### 中等度変更事項の審査制度の試行イメージ

対象を限定して試行

事前に新規申請・一変申請等において「中等度変更事項」を特定

事前に特定されていない事項については、医薬品手続相談で中等度変更事項への該当性を確認

#### 一変申請の一類型

「中等度変更事項」に係る一変申請

PMDAによる審査

承認

変更実装

審査期間は短期間を目指とする。

申請から40営業日以内に承認可否を決定[受付の可否:10営業日以内+審査:30営業日以内]。ただし、確認中に照会事項が発生した場合等は、この限りではない。

# MFに関する相談制度①

## 医薬品軽微変更届事前確認相談(PMI)

- **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
- 変更する製造販売承認書の大項目が、成分及び分量又は本質欄、貯蔵方法及び有効期間欄、規格及び試験方法欄(別紙規格含む)に該当するもの。

## 後発医薬品変更管理事前確認相談(CCG)

- 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。
- MFからの引用部分に関して相談したい場合は、MF登録者又は原薬等国内管理人を相談者として別途、申し込む必要がある

## 後発医薬品変更届出事前確認簡易相談(GCN)

- **承認事項と製造実態の相違**その他これに類する不備のうち、申請書の誤記載に由来する等の不備であって、承認事項と製造実態との定期的な照合、変更管理の適切な実施体制の確保がなされており、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。
- 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、製剤の申し込みは不要
  - 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

# MFに関する相談制度②-1

## 後発医薬品MF確認相談(CMF) 令和3年4月より設置

### ●設置の目的

- 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。

### ●相談対象

- 相談申込時点において、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、以下のいずれかについて実施するもの。

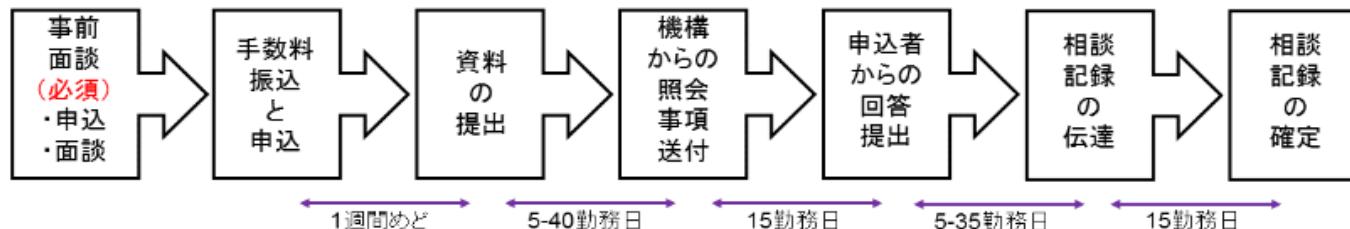
- ① MFの新規登録に先立ち、**MFに関する事前の論点整理や資料の十分性等**について、指導及び助言を行うもの。
- ② 既に登録済みの**MFの軽微な変更**に関して、**事前のデータ評価が必須となる事案**について確認を行うもの。

### ●対象外

- 変更の妥当性を説明できるデータがある場合でも、**変更登録の必要があるもの**。
- 製造方法が同一な新規製造所を追加する場合を含め、GMP調査を要する案件。

# MFに関する相談制度②-2

## ●相談の流れ



## ●相談事例

### ①MFの新規登録

- 事前の論点整理、出発物質の適切性

### ②登録済みMFの軽微な変更

- 製造方法: 製造スケールの変更、『 』又は“ ”以外の部分の変更、工程管理や原材料管理の軽微な変更
- 不純物の管理戦略: M7リスクアセスメントに基づく管理戦略の検討
- 簡略化記載: 簡略化記載(別紙 流れ図)されている原薬の製造方法の軽微な変更
- リテスト期間の変更※

※ 新たにM7関連の変異原性不純物が公表された等の事情から安定性試験の試験項目以外の内容についても評価又は確認が必要となる場合。それ以外はPMI相談にて対応。

# ジェネリック医薬品等審査部における オンライン化にあたっての注意点等

- MFの登録申請等については、令和4年7月からオンラインでの受付が開始され、後発医薬品審査についても、オンライン申請の受付が開始されている。しかしながら、MFについては、ゲートウェイシステムを介した照会事項・回答書のやり取りができない。
- 登録業者又は国内管理人の業務状況の関係で、照会事項の電子的な送付を希望する場合は、審査担当者まで申し入れること。
- 審査担当者から回答書等の電子媒体の送付又は電子メール、ファイル転送サービス等を利用した提出を依頼する場合がある。
- 「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和5年3月22日付 四課長通知、令和5年6月30日一部改正)を踏まえたジェネリック医薬品等審査部業務の運用について（機構HP：<https://www.pmda.go.jp/files/000253128.pdf>）も参考のうえ、対応すること。

# 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。