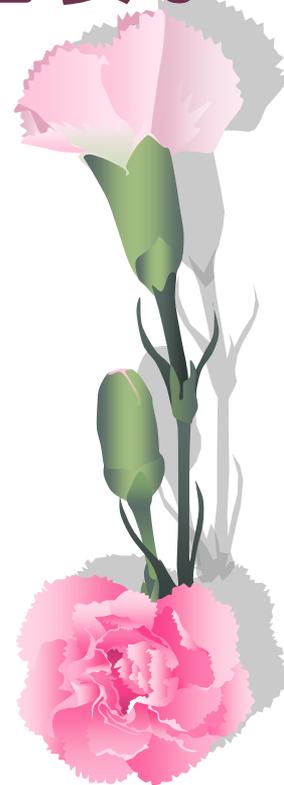


「MFに係る基本事項(登録システムと内容照会)と、
昨今起こっている問題と改善例」

「MF記載内容(申請内容)を変更する際に必要な
手続きとその手間」

2016年2月15日



1. 改正薬事法の一変申請・軽微変更

- 1) 関係する通知/事務連絡
- 2) 迅速一変申請
- 3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する
質疑応答集(Q&A)
- 4) 一変申請すべきところを軽微変更届による
製品回収
- 5) 欧米変更管理
- 6) 軽微/一変ディシジョンツリー
- 7) MF

1) 関係する通知/事務連絡

平成17年2月10日 **薬食審査第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(PDF:251KB)

別添1(PDF:330KB) 別添2(PDF:547KB)

別添3(PDF:173KB) 別添4(PDF:19KB)

別添5(PDF:16KB) 別添6(PDF:18KB)

別添7(PDF:18KB)

製造販売承認事項記載整備届(PDF:21KB)

別添1 化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領

別添2 化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領

別添3 生物学的製剤等(生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)及び特定生物由来製品)の製造方法の承認申請書記載要領

別添4 製造工程流れ図(原薬)

別添5 製造工程流れ図(錠剤)

別添6 製造工程流れ図(注射液)

別添7 製造工程流れ図(凍結乾燥注射剤)

製造販売承認事項記載整備届

1. 医療用医薬品及び新有効成分含有一般用医薬品(再審査期間中に申請されるものを含む。)の場合

(1) 製剤の承認申請書には、成分、分量、本質、貯蔵方法及び有効期間、規格及び試験方法等の原薬に関する事項に加えて、別添1及び2の記載要領に従って、承認申請書の製造方法欄に、原薬及び製剤の製造場所に関する事項並びに製造方法を記載すること。ただし、生物学的製剤基準に記載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤、及び組換えDNA技術応用医薬品、細胞培養医薬品その他のバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に該当する場合は、原則、別添3の記載要領に従って記載を行い、必要に応じて別添1及び2を参考とすること。

1. 医療用医薬品及び新有効成分含有一般用医薬品(再審査期間中に申請されるものを含む。)の場合

(2)承認申請書の製造方法欄の製造場所及び製造方法の記載にあたっては、別添1及び2に示す記載例を参考に、あらかじめ製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項と改正薬事法第14条第10項に規定する承認事項の軽微変更に係る届出(以下「軽微変更届出」という。)の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。

(3)必要に応じて、別添4、5、6及び7の製造工程流れ図を参考に、製造工程の流れがわかる資料を作成し、承認申請時の参考資料として添付すること。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(1) 医薬品等の製造方法の変更については、品質への影響の大きさにかかわらず、一部変更承認申請又は軽微変更届出のいずれの変更においても適切なバリデーション、変更管理等が行われていることが前提であること。すなわち、GMPに基づき実施した変更管理により、品質に明らかな影響がないと判断する根拠に基づき、変更すること。

(2) 軽微変更届出の該当性については、原薬の場合は別添1の1. 2、2. 2及び2. 3、製剤の場合は別添2の1. 2、2. 2及び2. 3、及び生物学的製剤等に係る原薬・製剤の場合は、別添3の1. 2及び2. 3それぞれにより判断するべきものであること。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(3) 一部変更承認申請の対象事項に該当するか否かについては、別添1から3の記載要領によりあらかじめ設定された事項に照らし、申請者自らにより判断されるべきものであること。しかしながら、次の場合にあっては、対象品目に係る審査当局への相談を行うことができる。

- ① 変更の際して実施する評価プロトコールの妥当性
- ② プロトコールに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否
- ③ その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項

2. 製造方法等の変更時の取扱い

なお、軽微変更届出の対象事項と定めた工程について、変更管理手続きにおいて品質への影響が否定できない結果がでた場合など、品質に与える影響が設定時と異なると判断される場合は、当該変更の中止、再検討、一部変更承認申請、又は新規製品としての承認申請を行うこと。必要に応じ、当該製品に係る審査当局に相談すること。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(4) 軽微変更届出にあたっては、一部変更承認申請の場合と同様、変更内容を明らかにするための新旧対照表を参考資料として添付すること。また、軽微変更届出の内容は変更事項のみとし、申請者は適切なバリデーション、変更管理を実施した旨の宣誓書を提出すること。

(5) 軽微変更届出における変更の時点とは、当該変更により製造された製品の出荷時と解すること。

(6) 軽微変更届出の対象事項を一部変更承認申請の対象事項に変更する場合には、軽微変更届出を行うこと。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(7) 本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことがGMP調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、当該変更のリスク等に鑑み、出荷停止、回収その他の必要な行政上の措置がとられることとなる。なお、GMP調査の際にGMP調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、GMP調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡すること。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(8) 一般用医薬品、医薬部外品及び化粧品について、別添1及び2に示す一部変更申請の対象事項を変更する場合は、一部変更承認申請を行う必要があるが、軽微変更届出の対象事項については、当該事項が承認書上記載されていない場合にあっては、軽微変更届出は必要ないものであること。

(9) 有効期間の延長については、生物学的製剤等を除き、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、承認後に継続するものについては、軽微変更届出による変更ができるものとする。

2) 迅速一変申請

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
薬食審査発第1225002号 薬食監麻発第1225007号

医療用医薬品の製造所の変更又は追加にかかる手続きの迅速化についての「一部改正について 平成19年8月14日
薬食審査発第0814001号 薬食監麻発第0814001号

製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等の改正について 事務連絡 平成23年6月21日

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡

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 事務連絡

平成17年12月1日 平成18年4月27日

平成18年11月16日 平成18年12月14日

平成19年1月12日 平成19年8月24日

平成20年8月26日 平成19年8月24日

平成20年8月26日

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成17年12月1日

Q3; 添加剤の投入量及び投入順の変更を行う場合、一部変更承認支援性又は軽微変更届が必要か。
→品質に与える影響の程度に応じて一部変更承認申請又は軽微変更届が必要となる。

添加物中の含水量等の変動に合わせて標準的仕込み量を変動させる場合は、GMPの運用の範囲で。

投入順序については、均質性の確保が難しい固形製剤の場合などには品質に影響を与えることがあるので、製剤の特性ならびに当該工程の重要度に基づいて一変申請又は軽微変更届を行う必要がある。

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q1;一つの製造所で同じ製造方法で二つのライン
(パラメーターが異なる場合)→それぞれ記載

Q2;バッチサイズが変動する場合
→標準的仕込量を記載

Q3;成分及び分量等に、適量と記載したpH調整剤
→pHの目標値を記載すれば、標準的仕込量
記載必要ない

Q4;試験施設が製造所と別の場合の記載は？
→外部の試験検査機関として記載が必要

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q22; 軽微変更届が受理されたことをもって、当該変更の妥当性が確認されたと考えてよいか。

→ 確認されたものでない。

別の一部変更承認申請における当該部分にかかる審査において妥当性が確認される他、GMP調査において軽微変更届の範囲でないことが判明することがある。

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q28;製剤の製造工程において、バッチサイズを増減する場合、承認書の変更手続きは必要か。

→確標準的仕込量を変更する必要がない場合で、バリデーションを行い、品質への影響がなく、パラメーターやその数値に変更がない場合は承認書の変更手続きは必要ない。

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q32;二次包装を含んだ形でしか医薬品の安定性が確保できない場合であって、二次包装はそのままで一時方法の材質を第0210001号通知別添2のA2.3でしめされている材質の範囲内で変更する場合には軽微変更届をおこなうことでよいか。

→安定性に影響を及ぼさないと判断した場合にあっては、軽微変更届で対応することが可能である。

4) 一変申請すべきところを

軽微変更届による製品回収

軽微変更は届出 = 審査されていない

本来一変申請すべきことを、

一変申請していない or 軽微変更届した 場合

次回の審査

一変申請時調査 or GMP適合性調査

等で見つかった場合、当局の判断で製品回収へ

具体的な事例が出て来ている！

⇒PMDAの査察で問題点が見つかる

製品回収、改善命令

5) 欧米変更管理

グローバルな製品の変更は、日本だけの変更でなく販売している国のレギュレーションに従う。

- ・製造所内で完結する変更は製造所内で行う
- ・製造所内で完結しない変更はグローバルな変更管理の仕組みへ(グローバル変更管理事務局)

判断に迷うことはグローバルな変更管理事務局へ
グローバル変更管理

欧米/アジア/日本の3つで運営

日米欧における変更事項の重度区分

区分	日本	米国	EU
A(一変)	重大な変更 事前審査	Major Change 事前審査	Type II 事前審査
B(届出)	軽微な変更 事後審査	Moderate 30日間の 事前審査	Type I B 届出後30日経過 すると出荷可能
C(報告)	軽微な変更 事後審査	Minor 年次報告	Type I A 届出後14日経過 すると出荷可能

事後審査は日本独特の制度

後から、間違っていたと当局が判断⇒指導/製品回収

6) 軽微/一変ディシジョンツリー 医薬品 一変・軽微変更ディシジョンツリー I

承認書に記載あるか？ No⇒①へ

↓Yes

承認書の記載は審査されたことがあるか No⇒②へ

↓Yes

一変申請/軽微変更区分のどちらか

- ・一変申請区分(ただし③へ)
- ・軽微変更区分

①へ

記載がない項目であるがその変更は品質に影響を与えるか

Yesの場合；

品質に影響を与える項目であると、本来承認書に記載すべき事項が記載されていないとの指摘を受けることになる。

よって、変更による品質への影響がないことを十分確認し、かつ記述においても品質に影響がない旨を明確に記載しておく

あるいは、軽微変更届により、軽微又は一変項目として追加してその手続きを得る方法もある

Noの場合；

品質に影響ないことを念のために確認し変更する。

②へ

承認書の記載内容が審査されていないと、
記載が適切でないとの指摘を受け、

- ・本来記載すべき事項が記載されていない
 - ・本来一変事項とすべき事項が軽微変更事項になっている
- との指摘を受ける可能性も否定できない

よって変更時は、

品質に影響していないことを確認して変更を行うこと、
また記述においては品質に影響していないことを
第三者に根拠を基に説明ができているようにする

③へ

記載が一変申請事項になっている場合でも、
品質への影響がない場合は、
根拠データを添えて、当局に相談して、
軽微変更の区分に変更することも可能である。

この方法は、一変申請事項が逸脱した場合、
根拠データを添えて当局に相談して、
一変申請事項を軽微変更届に変更し、
(逸脱範囲を含め軽微変更記載の場合は 注)
逸脱ロットを出荷する。

注)軽微変更時に含めるようにする。

医薬品 一変・軽微変更ディシジョンツリーⅡ

変更事項は品質に影響する項目か No⇒①へ

↓Yes

承認書の記載は審査されたことがあるか No⇒②へ

↓Yes

一変申請/軽微変更区分のどちらか

- ・一変申請区分(ただし③へ)
- ・軽微変更区分

①へ

一変申請/軽微変更区分のどちらか

- ・一変申請区分
- ・軽微変更区分
- ・記載がない
- ・一変申請区分であれば一変申請へ
- ・軽微変更区分であれば、一変申請区分と後日PMDAに指摘受けないかの考察を行い、問題なければ軽微変更届
- ・記載がなくて品質に影響がある場合の変更は、本来記載を一変/軽微事項とすべき場合はあるので、当局相談を行うか、軽微変更で記載を追加してから変更する
- ・品質に影響なければ区分を見直すことも可能

②へ

承認書の記載が審査されていて、品質に影響がある場合
一変申請/軽微変更区分のどちらか

- ・一変申請区分
- ・軽微変更区分
- ・記載がない

①と同じになるのではないかと考える

審査されているから、品質への影響があれば、
GMP適合性調査で指摘があるかもしれないが、
一度審査されていればPMDAも問題があっても重大な指摘
にはしないのではないかと？

もちろん、品質への影響がある項目であるが十分データに
基づいて品質への影響がないことを確認しその旨記述する

③へ

過去に審査されていても、かつ記載が一変申請事項になっている場合でも、

品質への影響がない場合は、
根拠データを添えて、当局に相談して、
軽微変更の区分に変更することも可能だと考える。

この方法は、一変申請事項が逸脱した場合、
根拠データを添えて当局に相談して、
一変申請事項を軽微変更届に変更し、
(逸脱範囲を含め軽微変更記載の場合は 注)
逸脱ロットを出荷する。

注)軽微変更時に含めるようにする。

7)MF

医薬品医療機器法第八十条の六第一項で規定される原薬等登録原簿(以下「MF」という。)制度とは、国内又は外国の原薬等製造業者が原薬等の製造方法・製造管理・品質管理等に係る審査に必要な情報を事前に登録することで、製剤の承認申請者等に対し審査に必要な情報のうち知的財産(ノウハウ)に関わる情報を開示することなく、承認審査に供する制度です。これにより、原薬等製造業者のノウハウが保護されます(但し、公衆衛生上の安全性に関する情報で特に求めのあった場合は除く)。

任意登録制ですので、原薬等製造業者がノウハウを保護したい場合に登録を行い、原薬等製造業者がノウハウを開示できる(ノウハウを保護する必要がない)場合は改めて登録する必要はありません。

7)MF MF制度概要 PMDA 2015年2月18日

- PMDAに登録の際には、開示パート・制限パートいずれの情報も提出する。
 - 一方で、製剤の承認申請者の開示するのは、原則開示パートのみで良い。
 - ただし、公衆衛生上の安全性に関する情報で特に求めのあった場合は除く。
- ※何を開示するのか、何を非開示とするのか、承認申請者等と十分に協議してください。

7)MF MF制度概要 PMDA 2015年2月18日

- ただし、登録するかどうかは、自主判断。
- MF登録証は、販売証明ではない。
- 外国製造業者がMF登録する場合は、必ず原薬等国内管理人を選任する。
- 原薬等国内管理人は、開示パート・制限パートいずれの情報も入手する必要がある。

7)MF原薬等登録原簿の利用に関する指針について

(3)登録事項の変更 ア 審査等の結果、登録事項に変更がある場合、MF登録者は登録事項の変更申請を行うものとし、その後変更に係る登録証が交付されること。なお、製剤の承認審査中に登録事項に変更がある場合、審査当局に速やかに相談すること。イ 登録事項を変更する場合は、機構に登録事項の変更申請書、登録事項の変更に係る添付資料を提出すること。なお、添付資料のみに係る変更についての登録変更申請は認めないこと。また、変更する登録事項によっては、変更申請ではなく、新規登録が必要になる場合があること。ウ MF登録者はMFの登録事項の変更にあたって、当該MFを引用しているすべての品目の販売名、承認番号、製造販売業者の氏名(法人にあっては主たる事業所の名称)及び住所(法人にあっては主たる事業所の所在地)及び各品目が一部変更承認申請と軽微変更届出のどちらの対象となるのか、を備考欄に記載すること。エ 変更しようとするMFを利用して承認を得ている品目がある場合には、MF登録事項の変更申請に合わせて、その全ての品目について一部変更承認申請を行う必要があること

7)MF原薬等登録原簿の利用に関する指針について

ただし、当該MFの変更において、製造方法が追加される場合等、登録事項の変更後も変更前からの内容が存続しており、変更前からの内容を用いる品目がある場合には、当該MF登録の製造方法等の内容ごとに番号を付す等、変更前の登録内容と変更後新たに追加された内容が分かるよう区別して記載すること。当該MFを用いた品目には、用いる番号等を記載する等により、どの内容を用いているか識別できるようにすること。この場合、MF登録事項の変更申請に合わせて、変更後の内容を用いる品目について一部変更承認申請を行い、変更前の登録内容を用いる品目については軽微変更届出を行う必要があること。力変更内容により原薬等の本質が変わるおそれのある場合には、変更登録はできないこと。この場合、新規のMF登録を行い、当該MFを使用する品目においては、新たに登録されたMFを使用する一部変更承認申請を行う必要がある

7)MF原薬等登録原簿の利用に関する指針について

なお、変更前と同一とみなすことができない場合は、一部変更承認申請ではなく新規申請とする場合があるので、大幅な変更の場合には審査当局と事前に相談すること。キ 登録事項の変更に際しては、登録情報を利用して承認を得ている品目のうち、すべての必要な品目の一部変更承認申請が行われた後、審査を行うこと。なお、上記オのケースのような、MFは登録事項の変更であるが、一部の品目が軽微変更届出で可能な場合等にあつては、当該軽微変更届出は登録証発行後速やかに行うこと。ク 登録事項の変更においては、変更された登録証の交付日の日付により管理され、登録番号は登録事項の変更後も同じとすること。

7) MF

(問19)MFの 変更登録申請と、当該MFを 利用した製剤の承認事項の一部変更 承認申請との関係はどのようになるのか。

(答)

1. MF登録内容の変更が軽微でないとは判断された場合には、MFの変更の変更登録申請を提出することになりますが、それに伴い当該MFを利用した製剤についても承認事項の一部変更承認申請を行う必要があります。したがって、MF登録者が、当該MFを利用する製剤の承認取得者と事前に十分に協議や連絡をとる必要があります。また、変更登録申請の備考欄に、当該MFを利用した製剤の変更承認申請に関する情報を記載することとされています。
2. MFの変更登録申請と製剤の一変申請を同時期に。

2. 製造販売承認書の記載方法

- 1) 原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載
- 2) 製造方法の記載(一変/軽微事項)
- 3) 一変申請事項と軽微変更届の記載の混乱
- 4) 医療用医薬品の承認審査から見た課題(PMDA)

1) 原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

従来は製造販売承認書に下記は記載せず

- 製造場所、外部試験期間、保管場所
- 詳細な製造方法
- 原薬の製造方法(従来原薬も別途承認書を持つ)

→ 上記を製造販売承認書に記載

原薬はMF(Master File制度)活用又は詳細記載

何が起きたか→製造場所/方法変更に時間が必要

- 製造場所変更毎に一変申請(又は軽微変更)
- 製造方法変更毎に一変申請(又は軽微変更)

1) 原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

生じた問題

- ・知らない内に、製造場所が変わっていた
- ・記載が漏れていた

疑問点や課題

- ・外部試験機関記載
 - ・大学の試験機関 申請に必要な資料提供無し
 - ・製剤の承認書記載の試験は記載するが、
原料の受け入れ時の外部試験機関活用は？
- ・海外の流通段階の一時保管？輸送中の保管？

製造場所に関する一部変更申請対象事項

製造場所の変更は、適切な変更管理が求められるものであり、原則として承認事項一部変更承認申請の対象となるものとする。ただし、以下に相当する場合であって、変更管理が適正になされたものにあつては軽微変更届出の対象となるものとする。

- ① 製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものであつて、同一の許可あるいは認定区分であつて、関連工程を共有する同系統の品目についても過去2年以内のGMP調査（実地調査のみをいう。以下同じ。）でGMP適合（その後もGMP不適事項が判明していない等この状態が維持されていることが見込まれる場合をいう。以下同じ。）とされている国内に存在する製造場所への変更
- ② 試験検査に係る施設の変更
- ③ 包装・表示・保管のみに係る施設の変更

国内製造場所から国外製造場所への変更および国外での製造場所の変更も、上記条件に適合する場合には、軽微変更届出事項とする。

2) 製造方法の記載(一変/軽微事項)

- ・製造販売承認書の記載

『』 “ ”が軽微 《》やその他は一変事項

- ・記載の判断が間違っている？

- ・一変事項が軽微記載
- ・軽微事項が一変記載

当局が判断する

どこまで記載するか

どの程度記載するか

製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択肢記述する

- ① 原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、装置、操作条件（温度、圧力、pH、時間等）、収率（収量）、重要工程、重要中間体、プロセス・パラメータ（温度、pH、時間等）等を適切に記載する。特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。
- ② 操作条件等は目標値／設定値を記載しても良い。目標値／設定値を設定した場合には、参考値を『 』または《 》内に記載し（記号の付け方については「2.2 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」を参照のこと）、同時に製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値／設定値の許容範囲を設定しなければならない。ただし、当該パラメータがパラメトリックリリースとして利用するために設定される場合（ICH-Q6A に規定されている無菌試験に代えて滅菌パラメータによる出荷判定を行う場合に限る。）や品質に重大な影響を与えるパラメータの場合には許容範囲を承認申請書に明示する必要がある、目標値／設定値とすることはできない。この場合にあつては、承認申請書に記載されたパラメータの範囲を逸脱することは認められない。なお、仕込量に関しても目標値／設定値に準じて取り扱うことが出来るものとし、その場合には承認申請書には標準的仕込量を記載する。

製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択肢記述する

- ③ 製造工程のうち①で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するための試験が実施されている場合にあっては、その試験法の名称、原理及び要点及び管理値／判定基準を記載する。
- ④ 出発物質の管理基準および試験法の名称、原理及び要点を記載する。
- ⑤ ウシ等由来原料においては、原産国、部位、処理方法、必要に応じTSE資料に関する情報その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項を記載する。ヒトおよび動物由来原料については由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウィルス等の不活化／除去処理の方法等、品質・安全性確保の観点から重要と思われる事項について記載する。
- ⑥ 重要工程で用いる原材料のうち、品質に重大な影響を与える原材料の管理基準及び試験方法の名称、原理及び要点を記載する。
- ⑦ 最終中間体以降の原材料の管理基準および試験方法の名称、原理及び要点を記載する。
- ⑧ 重要中間体及び最終中間体の管理基準及び管理方法（試験法の名称、原理及び要点を含む）を記載する。
- ⑨ その他品質確保に必要な事項についても記載する。

製造方法に関する一部変更承認申請/軽微変更届での区別

- 製造方法欄に記載された事項の変更は、全て適切な変更管理が求められるものであり、一部変更承認申請あるいは軽微変更届出の対象である。
- 一部変更承認申請対象とされた製造工程以外の事項に関する変更に関しては、最終製品の品質に影響を与えない場合には、軽微変更届出の対象とする。
- ウシ海綿状脳症(BSE)に係る原産国の変更及び公定書の変更その他行政の定める手順に基づく変更並びに規格値/判定基準を狭めるなど製品の品質に悪影響を与えないと十分合理的に判断される変更の場合は軽微変更届出で差し支えないこととする。
- ヒトおよび動物由来原料において、感染性因子等に対する新たなリスクへの対応として行う原産国等の変更、その他行政の定める手順に基づく変更の場合であって、その旨を指示するときは軽微変更届出で差し支えないこととする。
- 目標値/設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、軽微変更届出対象事

項は『 』内に、一部変更承認申請対象事項は《 》内に記載すること。また、目標値/設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載し、それ以外については一部変更承認申請対象事項とするものとする。

製造方法に関する一部変更承認申請/の対象事項

- ・ 反応工程（出発物質、中間体）の変更
- ・ 最終中間体以降における工程操作の概略*と用いる原材料等の変更
- ・ 重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- ・ 原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- ・ 出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更（例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更）
- ・ 最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更（例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更）
- ・ 機器の内特別な管理が必要なものの変更
- ・ 最終精製工程に使用される溶媒で、特に原薬に影響を与える可能性が大きい場合にあっては管理基準の変更
- ・ 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更（ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする。）
- ・ その他特別な管理を要する事項の変更

承認申請書記載例(原薬)

原薬について承認申請書の記載事項に関し、記載例を示すこととした。全体の操作の流れを把握できるよう、一部変更承認申請により変更すべき事項(以下「一変事項」という。)と軽微変更に係る届出により変更できる事項(以下「届出事項」という。)を分離せずに製造工程の流れに従って記載することとする。ただし、以下の記載例のとおり、届出事項が判別されやすいよう承認申請書に記載するとともに、目標値/設定値として取扱うパラメータ等も区別して記載する。なお、改正薬事法に基づく製造販売承認で求められる承認書の記載に整合するための届出を提出する場合も同様とする。また、「参考」は、一変事項又は届出事項の区別に関する理由等を説明した注釈を加えた解説であり、必要に応じて参考資料として添付すること。

本承認申請書記載例はあくまで例示であり、実際の承認申請においては、承認申請書記載内容は2.1項に従い、また、一変事項及び届出事項の区分の判断は2.2項及び2.3項に従うこととし、個々の医薬品の特性によってケースバイケースの判断によって記載すべきものである。

承認申請書記載例(原薬)

原薬について承認申請書の記載事項に関し、記載例を示すこととした。全体の操作の流れを把握できるよう、一部変更承認申請により変更すべき事項(以下「一変事項」という。)と軽微変更に係る届出により変更できる事項(以下「届出事項」という。)を分離せずに製造工程の流れに従って記載することとする。ただし、以下の記載例のとおり、届出事項が判別されやすいよう承認申請書に記載するとともに、目標値/設定値として取扱うパラメータ等も区別して記載する。なお、改正薬事法に基づく製造販売承認で求められる承認書の記載に整合するための届出を提出する場合も同様とする。また、「参考」は、一変事項又は届出事項の区別に関する理由等を説明した注釈を加えた解説であり、必要に応じて参考資料として添付すること。

本承認申請書記載例はあくまで例示であり、実際の承認申請においては、承認申請書記載内容は2. 1項に従い、また、一変事項及び届出事項の区分の判断は2. 2項及び2. 3項に従うこととし、個々の医薬品の特性によってケースバイケースの判断によって記載すべきものである。

(注)

目標値/設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、届出事項は『 』内に、一変事項は《 》内に記載。また、目標値/設定値以外の届出事項は“ ”内に記載し、それ以外については一変事項である。

化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領

2.3 製造方法に関する一部変更承認申請対象事項*

- ・ 重要工程の操作原理およびその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- ・ 製品の品質に影響を与える包装材料の材料名の変更（ただし、内服固形製剤に限り、直接の容器等の材料名としてポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、アルミ箔若しくはセロファン及びこれらを組合わせた多層フィルム又はガラスを用いる場合の、材料名の変更については軽微変更届出を認める。）
- ・ 製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- ・ 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更
- ・ 重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項や無菌製造に関わる事項等の変更
- ・ 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更（ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする。）
- ・ 機器の内特別な管理が必要な事項なものの変更
- ・ その他特別な管理を要する事項の変更

化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領

*承認規格項目に代表される品質基準項目に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の“品質終点基準”、品質終点基準を満たすための管理手法（運転パラメータ）まで含め承認書に記載すべきである。重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更は一部変更承認申請対象事項である。一方、品質終点基準を管理するための運転条件などは軽微変更届出対象事項とする。

目標値／設定値：

目標値とは、測定値のような、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値／設定値について、どちら又は両方の値を設定すべきか、また、それらの値が一部変更承認申請事項か軽微変更届出対象事項か、ということは個々の製造工程によるものである。

化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領

重要工程：

製品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限度値以内で管理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。

重要工程の例として以下のようなものがある。

- ・ 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程
- ・ 固形製剤の溶出特性を決める工程
- ・ 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程等
- ・ 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理等
- ・ 分解物が生じる可能性のある工程。固形製剤における造粒工程、乾燥工程、注射剤における薬液調製工程、最終滅菌工程等
- ・ 製品の安定性に影響を与える工程。乾燥工程などの製造工程、一次包装工程等

品質終点基準：

最終製品の規格および試験方法に代表される品質基準に重要な影響を与える中間製品の特質。

- ・ 例1 粒度別含量分布が大きく変化する顆粒（中間製品）における粒度分布。均一性そのものを測定すれば基準は満たすが、次工程で起こりうる偏析のため最終製品の均一性に重要な影響を与える。（粒度分布）
- ・ 例2 造粒物の水分含量が溶出性の経時変化に大きく影響を与える場合の水分。（水分）

3) 一変申請事項と軽微変更届の記載の混乱

迷うところ(各社によって異なるのでは?)

- ・リプロセスを記載するか?

リワークは記載が必要との認識

- ・全数外観選別工程を記載するか?

選別方法(目視 or 機械)まで明記

海外製造→日本では保管(外観選別ができるか?)

- ・粉砕工程を記載するか?

- ・異物除去の篩過工程を記載するか?

- ・シリンジのシリコン塗布工程を記載するか?

- ・回収溶媒を記載するか?

粉碎工程記載の判断

委託先製造所と製造販売会社の意見の違い

委託先製造所

- ・自社製造販売承認書の製造
- ・他の会社の受託製造

↑↓ 相違

製造販売承認書の記載の考え

例; シリンジのシリコン塗布工程の記載

⇒ 委託先は記載しないまま

⇒ 製造販売会社は記載

品質に影響するかどうかの判断 (第0210001号通知に基づいて判断)

製造所と当局が判断が異なると、話し合うとなっているが、最終判断者は？ → 当局

製造所や製販が判断して、後で判断間違いとの指摘を避けるためには、

迷ったら、事前に当局相談をする

4) 医療用医薬品の承認審査から見た課題

GMP適合性調査(PMDA) 2013年12月11日

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

4) 薬品の承認審査から見た課題について

2013年12月11日 MF講習会 PMDA

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

2013年12月11日 MF講習会 PMDA

- 照会事項を製造所には連絡せず、MF国内管理人が自己判断により回答していた。
- MF国内管理人と製造所の間に、複数の海外エージェントが関与しているため、MF国内管理人が製造所と直接コミュニケーションが取れない。
- MF国内管理人がMFのメンテナンス(記載整備・変更登録・軽微変更届出)を過去に入手した古い情報を基に行っていた。
- (製剤の)医薬品製造販売承認申請書に引用したMF番号が間違っていた。
- PMDAからの照会内容が、MF登録者(製造所)に正確に伝わらなかった。
- MF国内管理人が適合性調査に対応できず、製造所からの指示によりMF国内管理人が変更された。
- MFの記載内容が簡略すぎるなど、不適切であった。

2013年12月11日 MF講習会 PMDA

製造工程に関する資料について

製造工程フロー図については、製造管理者（海外においては製造所の責任者）の署名・日付（MF においては併せて原薬等国内管理人の署名・日付）が抜けているケースが散見されます。このような場合も、資料の差し替えが必要となり、調査が遅れることとなりますのでご注意くださいようお願いいたします。

【注意】

製造工程フロー図に替えてMBRもしくは手順書等の写しを提出される場合、承認書又はMFに記載の工程パラメータ、工程内管理項目及び管理値等の記載がある箇所をハイライトで明示してください。

MF登録事項の変更

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

③変更内容が軽微なものの場合

以下の変更以外のもの ⇒ 軽微変更

- ・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

定期あるいは一変時のGMP適合性調査 で問題点が見つかり、指導/指示

韓国原薬メーカーのGMP適合性調査

- ・ 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社にその原薬を使用した製品の回収
- ・ 該当製造所の原薬を使用している製造販売会社にその原薬を使用した会社に改善指示

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について

平成25年4月5日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、平成24年10月に製造業者であるYUHAN CHEMICAL INC(韓国)に対して医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤(製品名、製造販売業者)の製造用に供給している原薬(有効成分)についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

YUHAN CHEMICAL INCへの 製造委託に係る改善命令について

(参 考)

YUHAN CHEMICAL INCにて製造された注射剤製造用の無菌原薬の品質管理の方法が無菌性を保証できていない可能性があるとして判断されたものですが、製品となった注射剤自体の品質に問題は確認されていません。ただし、製剤化の工程で滅菌処理がされていない製品※1については念のため、平成25年1月7日に自主回収等※2の対応が行われました。

※1 別記に記載のある、ホスホマイシンナトリウムを使用した製剤。

※2 自主回収は予防的なものであり、個々の製品自体の品質に問題が確認されたものではないことから、各製品とも直ちに重大な健康被害につながるおそれはありません。また、平成25年1月以降、YUHAN CHEMICAL INCで製造された無菌原薬を用いて製造された製品は国内で供給されておられません。

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について 自主回収

製品名	有効成分	製造販売業者
ホスカーゼ静注用1g※1		
ホスカーゼ静注用2g※1	ホスホマイシンナトリウム	シオノケミカル株式会社
ナスパルン静注用0.5g		
ナスパルン静注用1g	スルバクタムナトリウム	
フラゼミシン静注用0.5g※1		
フラゼミシン静注用1g※1		
フラゼミシン静注用2g※1		
フラゼミシン点滴静注用2gキット※1	ホスホマイシンナトリウム	テバ製薬株式会社
セフォセフ静注用1g	スルバクタムナトリウム	沢井製薬株式会社
スペルゾン静注用0.5g		
スペルゾン静注用1g	スルバクタムナトリウム	株式会社ケミックス
スルペゾール静注用1g	スルバクタムナトリウム	東菱薬品工業株式会社

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について 自主回収

※1 自主回収済み

※2 自主回収は、上記の他、株式会社ケミックスの「ユナスピン静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月7日に回収開始)及び日医工株式会社の「ピシリバクタ静注用1.5g」(有効成分:スルバクタムナトリウム、1月9日に回収開始)についても行われています。ただし、株式会社ケミックス及び日医工株式会社のこれら製品は、既に当該医薬品の製造所を変更するなどの改善措置がとられています。

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、下記製造販売業者が製造販売する製品の原薬を製造しているYUHAN CHEMICAL INCに対して、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査を実施したところ、無菌原薬について、構造設備及び無菌操作の面から無菌性保証の担保がとれないと判断され、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に不適合であることが判明しました。

このため、本日、下記製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項に基づき、同製剤の製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について

2. 処分内容 改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年10月に、(独)医薬品医療機器総合機構のYUHAN CHEMICAL INCに対する医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査の実施によって、以下に掲げる事実が判明し、同機構によるGMP調査の結果として適合性評価は不適合と判定されました。

(1)無菌操作区域として設置されているクリーンブースにおいて、空気の清浄度が維持管理されていることを示すデータがなく、無菌製造所の構造設備として、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令179号。以下「GMP省令」という。)第23条第1号に定める清浄の程度を維持管理できる構造及び設備であったとは認められないこと。

YUHAN CHEMICAL INCへの

製造委託に係る改善命令について

(2)無菌操作区域内における作業員の無菌操作において、微生物等による汚染を防止するために必要な措置が適切に講じられていなかったことから、GMP省令第24条第1号及び第3号に定める無菌医薬品に係る製品を製造する場合における製造業者等の業務が適切に行われていたとはいえないこと。

これらの事実は、YUHAN CHEMICAL INCによる医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

平成25年1月29日 医薬食品局監視指導・麻薬対策課

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、平成24年8月に製造業者であるSS Pharm Co., Ltd(韓国)に対して医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤(製品名、製造販売業者)の製造用に供給している原薬(有効成分)についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

なお、当該製造販売業に対し、不適合結果は平成24年10月末に伝達し、それ以降、今回の処分の対象となった原薬を使用した製品の製造は行われていません。また、製品の品質試験の結果からは品質上の問題はなかったため、製品の回収は実施していません。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

13社 33製品 6原薬

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が、下記製造販売業者が製造販売する製品の原薬を製造しているSS Pharm Co., Ltd. (SS社)に対して、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査を実施したところ、文書管理及び手順書に基づく業務等が適切に実施されておらず、品質マネジメントシステムが運用できる体制が構築されていないと判断され、医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に不適合であることが判明しました。

このため、本日、下記製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項に基づき、同製剤の製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

2. 処分内容

改善命令(薬事法第72条第2項)

平成24年8月に、(独)医薬品医療機器総合機構のSS Pharm Co., Ltd. に対する医薬品等の製造管理・品質管理基準(GMP)に係る調査の実施によって、以下に掲げる事実が判明し、同機構によるGMP調査の結果として適合性評価は不適合と判定されました。

(1) 下記(2)～(10)の事実を含め、当該製造所において円滑な品質マネジメントシステムが運用できる体制が構築されていないため、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令179号。以下「GMP省令」という。)第5条第1項第1号及び第6条に定める適正かつ円滑な製造・品質管理業務が実施されていないこと。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (2) 製造指図・記録書において、サンプリングの記録が残されておらず、かつ製造工程の評価を行うための適切な管理方法が設定されておらず、GMP省令第10条第1項第3号に定める製品の製造に関する記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (3) 試験記録について、試薬の調製記録や試験操作方法の記録が作成されていないため、試験データの信頼性が確保されておらず、GMP省令第11条第1項第2号に定める試験検査記録が適切に作成及び保管されていなかったこと。
- (4) 原料の受入試験について、GMP省令第11条第1項に定める手順書に基づく業務が実施されていなかったこと。
- (5) 試験方法の変更に伴う手順書の改訂に関する記録が作成されておらず、また、手順書の改訂に関連する教育訓練記録が作成されておらず、GMP省令第14条に定める変更管理の記録の保管及び関連する所要の措置が実施されていなかったこと。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

- (6) 平成24年6月以前については逸脱記録が作成されておらず、またその後作成された逸脱記録には逸脱原因や改善方法、他品目への影響等が記録されていないため、GMP省令第15条に定める逸脱の管理が実施できていないこと。
- (7) 品質情報に関する処理について、GMP省令第16条第1項第2号に定める記録が作成されていなかったこと。
- (8) 教育訓練記録が残されていない事例があり、GMP省令第19条第3号に定める記録の作成及び保管が実施されていなかったこと。
- (9) SOP等文書の定期的な見直しを実施されておらず、GMP省令第20条第1号に定める文書の保管等が適切に実施されていなかったこと。

SS社製造委託製品に係る改善命令について

(10) 上記(5)～(9)について、それぞれGMP省令第14条、第15条、第16条、第19条、第20条に定める手順書に基づく業務が実施されていないこと。

これらの事実は、SS Pharm Co. , Ltd. による医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が、薬事法第14条第2項第4号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しないことを示しています。したがって、上記基準に適合していないことについて、GMP省令に基づき、必要な措置を講じ、改善することを命じます。

販売名 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

株式会社ポーラファルマ (1)ルリコンクリーム1%
(2)ルリコン液1%
(3)ルリコン軟膏1%

マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム1%
(2)アスタット外用液1%
(3)アスタット軟膏1%

第一三共ヘルスケア株式会社 (1)ピロエースZ液
(2)ピロエースZクリーム
(3)ピロエースZ軟膏
(4)ピロエースZジェットスプレー

東興薬品工業株式会社 (1)フットガンコーワ液
(2)フットガンコーワクリーム

原薬メーカー; 日本農薬?

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか

欧州医薬品庁のGMP査察の影響

欧州医薬品庁より、米国ベン・ベニュー・ラボラトリー
以下「BVL社」(に対して行ったGMP ' Good
Manufacturing Practice: 医薬品の製造管理および
品質管理の基準(査察の結果、BVL社以外で製造さ
れた製品と置き換えが可能である製品に関しては予
防的回収を行うべきであるとの勧告が出されました。

ブスルフェクス点滴静注用60 mg

ベルケイド注射用3mg

ビダーザ注射用100mg

海外当局の査察にも日本は影響を受ける

他社の申請が影響した事例

突然、審査管理課から電話

イタリアの製造所で製造している製品は毛髪混入は問題ないか？製品は回収しなくてよいか？→ドキ

- ・問題ないかどうかを報告すること

他社が申請した製剤が同じ委託先

PVで毛髪/不成立→再度PV→毛髪/不成立

3. 一変申請/軽微変更届の変更管理

- 1) 薬事対応(一変/軽微)の判断
- 2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備
- 3) 一変判断に迷った時の対応
- 4) 海外変更が伴う場合
- 5) 会社買収に伴う変更と入荷(海外の場合)の
注意事項
- 6) 変更実施後の評価とフォロー
- 7) 試験方法の変更(日局対応含む)

1) 薬事対応(一変/軽微)の判断

- ・通知のガイドライン/Q&Aからの判断
- ・製造販売承認書の記載からの判断

『』 “ ”が軽微 《》やその他は一変事項

記載が適切でなかった時の対応

- ・一変事項が軽微記載
- ・軽微事項が一変記載
- ・品質に影響することなのかどうかの判断

1) 軽微変更と一変申請の判断

1. 記載方法で軽微と一変を明確にしている
一変事項を軽微に軽微を一変にしていることも
2. 軽微を一変にしている場合
当局と相談して軽微で変更できる場合も
例えば、一変にしていることで逸脱が発生？
3. 一変を軽微にしている場合
書類上は問題ないが、それが品質に影響する
場合は問題となる場合がある
有効期間を軽微変更で届けた→製品回収

軽微を一変事項にしていて逸脱発生

1) 逸脱処理で対応する

⇒ 次回GMP適合性調査時に逸脱ログから指摘？

製品回収のリスクもあり得る

2) 審査管理課に相談する

(PMDAに相談すると審査管理課へと)

顛末書の記載事項を網羅しFAX、その後電話

変更管理が適切でない

- ・製造販売承認書/MFの記載事項から逸脱する。
- ・変更管理が適切でなく、
製造販売承認書に反映されない。
- ・原薬製造所/製造委託先管理が適切でなく、
製造販売承認書に反映されない。

変更管理の提案で、現在の方法は意味がないので、今回こうしましたとの提案がある。

当時の先輩が考えた方法であり何か意味があった。
先輩に尋ねる、過去の提案書を見るなど、
今の方法が設定された理由を考察して提案を！

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁; 「**質量制限**」と「**形状制限**」

マニュアルの変更、さらに裏マニュアルがあった。

1. 複数バッチ開始→3バッチが一緒になると大事故へ
2. 10本の格納容器の均一工程へ
(ロットを1つにしてサンプリングを1つに)
3. 形状制限の劣化(ステンレス製バケツ使用)
バケツの容量が小さく問題が起きなかった
ただし、形状制限の一部が破られた

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著 筑波東海村JCO臨界事故

科学技術庁;「質量制限」と「形状制限」

4. 形状制限のさらなる劣化

再溶解工程だけでなく、溶解工程もバケツ使用

5. 混合均一工程で数バッチ一緒に

質量制限対策は完全に崩壊

6. 貯塔の形状が細長く攪拌に不向きな沈殿槽を

利用した。これにより形状制限の砦が崩れ、

7バッチものウラン溶液が沈殿槽に

注入された段階で臨界事故が起きた。

ヒューマン・エラー学の視点 村田厚生著

筑波東海村JCO臨界事故

- ・「質量制限」と「形状制限」のあることを知らない。
→ 知識不足
- ・マニュアルの改定が正式手続きを踏んでいない。
→ 手続きのルール違反
- ・裏マニュアルもあった

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて

薬食審査発第0109005号平成20年1月9日

2 規格及び試験方法に関する資料の取扱い

局長通知別表1の口の3の規格及び試験方法に関する資料としては、試験条件を設定するに至った根拠となる資料が必要であるが、このうち実測値の資料については、以下のとおりとすること。ただし、品質確保等の観点から、資料の提出を求めないとされた場合であっても、試験を実施し、実測値の資料について適切に収集すべきものであること。

実測値の資料としては、原則として、3ロットについて、1ロットにつき3試料(計9試料)を測定したデータを提出することとするが、合理的理由があればこれによらないことができること。

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

(2)承認事項一部変更承認申請の場合

- ① 製造方法のみの変更等、原薬及び製剤の規格及び試験方法が変更されない申請の場合は、実測値の資料の提出を求めないこと。ただし、審査の過程で、製造方法の変更等に伴い規格及び試験方法を変更する必要があると判断された場合は、この限りでない。
- ② 製剤の規格及び試験方法を変更する場合は、当該変更に係る実測値の資料の提出が必要であること。
- ③ 原薬の規格及び試験方法のみを変更する場合は、原薬に係る実測値の資料の提出が必要であるが、製剤の規格及び試験方法に係る実測値の資料の提出を求めないこと。
- ④ ② 又は③ の場合であっても、規格又は試験方法を削除するときは実測値の資料の提出を求めないこと。ただし、削除の理由等を説明した資料の提出は必要であること。
- ⑤ 製剤に係る同一の製造工程について、複数の製造所で行う場合は、主要な製造所で製造された製剤に基づく資料を提出することで差し支えないこと(原薬に関する資料も同様の取扱いとすること)。

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

3 安定性に関する資料の取扱い

(2)承認事項一部変更承認申請の場合

- ① 規格及び試験方法の変更等、製造方法又は製造所が変更されない申請の場合は、安定性に関する資料の提出を求めないこと。ただし、審査の過程で、規格及び試験方法の変更等に伴い安定性の確認を行う必要があると判断された場合は、この限りでない。
- ② 製造方法欄の記載を変更する(製造方法の変更、製造所の変更又は追加等を行う)場合は、当該変更に係る製剤(原薬の製造方法を変更する場合にあっては、当該変更に係る原薬を用いた製剤)に対する安定性試験の実施に関する資料の提出が必要であり、安定性試験の結果に関する資料の提出は求めないこと。ただし、審査の過程で、直接の容器の変更等により安定性に影響を及ぼすと判断された場合は、この限りではない。

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

3 安定性に関する資料の取扱い

(2) 承認事項一部変更承認申請の場合

③ ②における安定性試験の実施に関する資料とは、製造販売業者又は製造業者の責任の下で、承認書等において規定される安定性を裏付けるデータを確認すること及び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と、実施済み又は実施予定の試験項目及びその時期が含まれているものであること。

なお、審査の過程で必要であると判断された場合は、詳細な試験計画等の資料を求めることがあること。

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

4 留意点

(1) 本通知の取扱いに関わらず、医薬品の特性に応じて審査の過程で必要であると判断された場合は、実測値や安定性に関する資料の提出を求めることがあること。

(2) 実測値及び安定性に関する資料の提出を求めないとされた場合であっても、医薬品の品質を確保するためには、申請者の責任の下でこれらの資料を適切に収集すべきものであり、これらの資料はGMP適合性調査等の際に調査権者等の求めに応じて直ちに提出できるようにしておくこと。

3) 一変判断に迷った時の対応

明らかかな時は、企業の判断で問題がない。

迷った項目は、都道府県によっても判断が異なる

- ・製造設備の原理が同じ、しかしタイプが違う

同じ設備と判断してもらえるかどうか？

例；企業としては同じと考えたが、念のために

県に確認したところ、一変申請を行うように

- ・製造販売業者；東京 委託先；富山

企業の判断	当局の判断/GMP適合性調査
-------	----------------

軽微	一変 → リスク 大
----	-------------------

一変	軽微 → コスト&時間 大
----	--------------------------

もし、一変事項を軽微変更で実施した場合

- (7) 本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことがGMP調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、当該変更のリスク等に鑑み、出荷停止、回収その他の必要な行政上の措置がとられることとなる。なお、GMP調査の際にGMP調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、GMP調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡すること。

4) 海外変更が伴う場合

- ・製造販売承認書の記載事項かどうか
 - ・品質に影響する事項かどうか
 - ・変更バリデーションはされているか
- ⇒十分なデータがなかなか得られない
勝手に判断して行うリスクが高い

迷ったら、審査当局に相談する→一変か軽微

品質相談の例

一変申請になった場合、安定性試験のブリッジで、認められるか不明だったため、品質相談を行った

製造方法等の変更時の取り扱い

(3) 一部変更承認申請の対象事項に該当するか否かについては、別添1から3の記載要領によりあらかじめ設定された事項に照らし、申請者自らにより判断されるべきものであること。しかしながら、次の場合にあっては、対象品目に係る審査当局への相談を行うことができる。

- ① 変更に際して実施する評価プロトコールの妥当性
- ② プロトコールに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否
- ③ その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項

5) 会社買収に伴う変更と入荷 (海外の場合)の注意事項

・企業の買収

・法人が変わるかどうか

- ・株式の取得
- ・十名前の変更
- ・十人が乗り込んでくる(責任者変更)

注) 企業買収は最高機密情報であり、

わかっていても間際か、発表後

⇒当局から、連絡が遅いと指摘されたが難しい

ために連絡を取り、当局を巻き込むことが良い

- ・製造所が分割されて買収⇒新規外国製造所認定
- ・外国製造所認定が新規に必要なかどうか
- ・原薬/製剤の輸入が止まることを常に考える

6) 変更実施後の評価とフォロー

- 軽微変更届のタイミング
 - 変更ロットの情報入手と届出
- 一変申請承認後の必要な対応
 - 試験方法変更で承認書取得後に出荷の場合、
 - 一変された試験方法にて試験検査を行う
 - 製造方法の変更の場合
 - 一変前のロットの対応(県によって異なる?)
 - 日本薬局方の対応(1年半の猶予期間内に)
- 変更バリデーションなど報告を貰い評価する
- 次回の査察により、確認を行う

審査当局への相談を行うことができる

- 1) 変更の際して実施する評価プロトコール
- 2) プロトコールに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否
- 3) その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項

なお軽微変更届出の対象事項と定めた工程について、変更管理手続きにおいて品質への影響が否定できない結果がでた場合など、品質に与える影響が設定時と異なると判断される場合は、当該変更の中止、再検討、一部変更承認申請、又は新規製品としての承認申請を行うこと。必要に応じ、当該製品に係る審査当局に相談すること。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

- ・試験方法の変更は一変申請で行う。
GMPの代替試験方法としてバリデーションを取り、承認書の記載されている方法の代替法として行うことは可能であるが、何かある時は承認書に記載された方法で判断する。
- ・日本薬局方に収載された場合はそれに読み替える
- ・日本薬局方の一般試験方法が変更になった場合は、その試験に適合することを確認する。適合しない場合は、旧日本薬局方または承認当時の日本薬局方に従って試験を行う旨を製品標準書に明記する。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

- ・日本薬局方の製剤総則の製剤の項に新たに試験項目適合が追加された場合は、その試験に適合することを確認する。
- ・添加剤の規格が日本薬局方収載された場合は、日本薬局方に読み替えるが、その変更はついでの軽微変更届出よい。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

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)について 事務連絡平成22年7月26日

QI(製剤試験法); 日局一般試験法において試験方法及び判定値が定められている製剤試験を追加する場合、軽微変更届出でよいか。

A I; 日局で定められている下記試験法を追加する場合には、軽微変更届出で差し支えない。

- ・眼軟膏剤への「眼軟富剤の金属性異物試験」
- ・注射剤への「注射剤の採取容量試験」(実容量試験を変更する場合も含む)
- ・注射剤への「注射剤の不溶性異物検査」
- ・注射剤への「注射剤の不溶性微粒子試験」
- ・点8良剤への「点眼剤の不溶性微粒子試験」

また、製剤均一性試験法の含量均一性試験を追加する場合であって、設定する測定法が当該製剤においてすでに承認を受けた定量法の試験条件及び測定濃度を準用する場合は、軽微変更届出で差し支えない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q2(確認試験)

対イオンの確認試験において、日局に当該イオンの試験方法が収載される以前に独自に設定していた定性試験を、日局一般試験法「1.09定性反応」に変更する場合は、軽微変更届出でよいか(例:メシル酸塩の「1.09定性反応」への収載に伴い、承認法を日局の試験法へ変更する)

A 2

当該イオンを適切に確認できる場合は、日局に規定されている試験方法への変更であるため、軽微変更届出で差し支えない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q3(製剤均一性試験法)

日局の第15改正に伴う一般試験法の名称変更のみを行う場合、記載整備届出又は他の理由により一変申請又は軽微変更届出を行う時に併せて変更することによりとされているが、第15改正に伴い、質量偏差試験を製剤均一性試験(質量偏差試験)へ変更又は含量均一性試験を製剤均一性試験(含量均一性試験)へ変更する場合は、その判定係数も変更することとなる。この場合の変更手続きについても、軽微変更届出でよいか。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

A3

質量偏差試験から製剤均一性試験(質量偏差試験)への変更について、軽微変更届出で差し支えない。また、含量均一性試験から製剤均一性試験(含量均一性)への変更については、定量方法に変更がない場合は、軽微変更届出で差し支えない。ただし、上記いずれの場合であっても、判定値等が別に規定される場合はこの限りではない。なお、第13改正第一追補以前の重量偏差試験から製剤均一性試験(質量偏差試験)への変更(ただし、判定値等が別に規定される場合を除く)についても、軽微変更届出で差し支えない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q4(製剤均一性試験法)

日局の第15改正に伴い、質量偏差試験を製剤均一性試験(含量均一性試験)に変更する場合は、軽微変更届出でよいか。

A 4

この場合、新たに定量方法を設定する必要があるため、原則として、一変申請の対象となる。ただし、同製剤の定量法において既に妥当性が確認された試験条件及び測定濃度を含量均一性試験の定量方法に設定する場合は、軽微変更届出で差し支えない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q7(原薬の確認試験:赤外吸収スペクトル演J定法又は紫外可視吸光度測定法)

本邦の公定書に記載されていない原薬の確認試験に、赤外吸収スペクトルにおける波数規定や紫外可視吸収スペクトルにおける波長規定による試験方法が設定されている場合において、波数や波長における判定から、標準物質のスペクトルと比較する判定法又はあらかじめ標準物質から得られた参照スペクトルと比較する判定法に変更する場合は、軽微変更届出でよいか。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

A 7

波数や波長における判定法からスペクトルの比較による判定法に変更する場合、判定に必要な情報量が増え、規格の厳格化に通じることから、軽微変更届出で差し支えない。ただし、現在の承認書において適切な標準物質規格が規定されていない場合は、新たに標準物質規格を設定する必要があるため、そのような場合は軽微変更届出の対象とはならない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q13(原薬の定量法)

定量法に滴定法を設定している原薬において、指示薬法から電気的終点検出法に変更する場合は、軽微変更届出でよいか。

A13

原薬の含量を決定する定量法は重要な試験法であり、当該変更が試験結果に影響する可能性が考えられる。また、試験法の精度が上がる場合は、規格を狭める必要もあり得るため、軽微変更届出の対象とはならない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q14(製剤の定量法)

製剤の定量法について、滴定法から液体クロマトグラフィー又はガスクロマトグラフィーなどの分離分析法に変更する場合、一般的には一変申請の対象となると考えられるが、下記の①又は②のいずれかに該当する場合は、軽微変更届出でよい。

- ① 原薬が日局に収載されており、その原薬の定量法の試料濃度、試験条件及びシステム適合性を準用する。
- ② 同じ原薬で異なる剤形の製剤が日局に収載されており、その製剤の定量法の試料濃度、試験条件及びシステム適合性を準用する。

A1 4

定量法における測定原理の変更については、規格値の変更に繋がる可能性が考えられるため、①又は②の条件を満たす場合であっても軽微変更届出の対象とはならない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q17(液体クロマトグラフィー)

液体クロマトグラフィーにおいて、セミマイクロカラム、ショートカラム又は超高速液体クロマトグラフィーへの変更(注入量の変更も含む) を行う場合、軽微変更届出でよいか。

A 1 7

セミマイクロカラム、ショートカラム又は超高速液体クロマトグラフィーの適用については、新しい試験法に変更することとなるため、軽微変更届出の対象とはならない。

カラムの長さや径などは参考に記載しているものであるとの記述の解釈に歯止め

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q18(ガスクロマトグラフィー)

純度試験(類縁物質又は残留溶媒)又は定量法にガスクロマトグラフィーが設定されている場合において、使用するカラムを、充てんカラムからキャピラリーカラムへ変更する場合(カラムの変更に伴い試験条件を変更する場合も含む)、軽微変更届出でよいか。

A18 純度試験(類縁物質)及び定量法における試験条件の変更については、試験結果に影響を与える可能性が考えられるため、軽微変更届出の対象とはならない。

一方で、純度試験(残留溶媒)については、上記試験項目ほど厳密な精度が求められる試験項目ではないため、ガスクロマトグラフィーのカラムの変更については軽微変更届出で差し支えない。

7) 試験方法の変更(日局対応含む)

Q20(試験操作)

試料溶液及び標準溶液の最終濃度を変更せずに、試料及び標準物質の採取量又は溶媒量を変更する場合、軽微変更届出でよいか。ただし、以下の場合を除く。

- ・公定書収載品の場合。
- ・定量法等について、「本品〇個以上をとり・・・」と採取個数が規定されている場合において、採取個数を変更する場合

A20

真度、精度がほとんど変わらない等、試験の目的を損なわない範囲での変更であれば、最終濃度を変更しないので試験結果に影響はないと考えられる。したがって、この場合は、軽微変更届出で差し支えない。採取量の極端な減少は試験の真度・精度に影響があることに留意すること。

Q&Aから見えてくるもの

Q&Aを多く見ていると、当局の考え方が見えてくる

- ・品質に影響が考えられるものは一変申請事項
- ・これまでに承認されている/日本薬局方に収載されている試験法は軽微変更届出よいが、標準品の規定が新たに入るなど、定まっていない項目があると一変申請
- ・試験方法の精度が良くなったら、規格幅を狭める考えがあるので一変申請

？バラツク試験方法だと規格幅が広く、

バラツカない試験方法だと規格幅を狭く

4. 一変申請/軽微変更届でのミスに伴う対応

- 1) 製造販売承認書記載事項との齟齬発見時の対応
- 2) MF業者の薬事対応のミスに伴う製造販売業者の対応
- 3) 一変申請・軽微変更の失念/判断ミスの対応
- 4) 当局に提出する顛末書記載等について

1) 製造販売承認書記載事項との

齟齬発見時の対応

- 査察では、製造販売承認書とSOPに齟齬がないかなど、製造販売承認書記載事項通り製造/試験検査されているかを確認する
- 齟齬が与える影響を考察する
 - 品質に影響があるか
 - 齟齬は承認初期からかどうか
- 軽微変更? ⇒ 一変申請? ⇒ 製品回収? ⇒ 欠品?
- 当局に相談する/タイミングを考える
- 顛末書の記載項目を記載しFAXすると理解が早い
- 基本的な考え 先送りをせずに対処する

2) MF業者の薬事対応ミスに伴う

製造販売業者の対応

- MFには、**開示パート**(オープンパート; 開示)と**制限パート**(クローズパート; 非開示)がある
- MF業者と取り決め事項で変更連絡
制限パートが軽微か一変かの判断はMF業者
- MF業者が軽微と判断したものは次回の審査
- MF業者の他の原薬でGMP適合性調査が入り、
齟齬が指摘され、それが他の原薬にも影響する
- MF業者と当局の対応結果に従うことになる
→MF業者の管理も製造販売会社の責任

3) 一変申請/軽微変更の失念/判断ミスの対応

- ・変更が承認の初期からか、承認後に変更か
承認初期から⇒申請書の記載ミス
承認初期を証明するデータ提出
承認後に変更⇒品質/安全性に影響しないか
- ・変更が改正薬事法前か、後かにより当局の判断も変わるようである。
改正薬事法前⇒記載間違い
改正薬事法後⇒適切な変更管理を行っていない

4) 当局に提出する顛末書記載等について

<http://www7.ocn.ne.jp/~inorihi5/change1.html>

- ・宛先; 厚生労働省 医薬食品 審査管理課長
- ・差出人; 住所、会社名 & 社長名、社印

はじめに 例

当社が販売している* *の製造元* *で、製造販売承認書記載の製造所以外の製造所で実施されていた事実について、以下にご報告いたします。

4) 当局に提出する顛末書記載等について

- 宛先;厚生労働省 医薬食品 審査管理課長
- 提出者;住所、会社名 & 社長名、社印

記載項目

- 会社の概要
- 当該品目;品名 MF番号or承認番号 日付
- 発生した事象
- 判明からこれまでの経緯
- 問題発生の際緯
- 今回の問題に伴う品質への影響

4) 当局に提出する顛末書記載等について

- ・原因分析
- ・再発防止策

まとめ 例

今回の事態を重く受け止め、今後は、製造販売承認書の製造方法と齟齬が発生することのないよう、再発防止に努めるとともに、今後予定している変更については適切に対応します。

なお、当該品の使用は医療現場への安定供給が見通せる時点で、速やかに適正品に切り替えることといたします。

当局に提出する顛末書の活用

当局相談する時の書式に活用(顛末書を別の言葉へ)

- ・一変事項の逸脱時の相談
- ・記載不備が見つかった場合
- ・買収に伴う外国製造所認定至急取得
- ・欠品の発生

当局が知りたい内容が網羅されている。

製造業の業更新で品目追加忘れ(解釈の違い)

5. 迅速一変申請での製造所追加

- 1) 迅速一変申請の条件
- 2) 製造プロセス、製造装置が同じかどうかの判断
- 3) 軽微変更 & 軽微変更による、一変事項代替

1) 迅速一変申請の条件

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

薬食審査発第1225002号 薬食監麻発第1225007号

1. 概要

既承認の医療用医薬品の製造所の変更・追加のための一部変更承認申請等に係る手続きについて、

製造所の変更・追加以外に承認事項の変更がない場合

又は製造所の変更・追加に加え製造方法の

軽微な変更のみを行う場合については、以下に示す

条件の下で、行政側の標準的な事務処理期間

を3ヶ月(今は6ヶ月)とする迅速な手続

(以下「製造所変更迅速審査」という。)を設ける。

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

薬食審査発第1225002号 薬食監麻発第1225007号

2. 製造所変更迅速審査の適用対象

既承認の医療用医薬品について、その製造所の変更・追加のみを行う場合又は製造所の変更・追加に加え製造方法の軽微な変更のみを行う場合であって、3. に示す事項を満たすもの。ただし、以下に掲げる場合を除く。

- ① 生物学的製剤
- ② 放射性医薬品
- ③ 薬事法(昭和35年法律第145号)第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品(同項の規定による再審査を受けたものを除く。)
- ④ 遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品

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

薬食審査発第1225002号 薬食監麻発第1225007号

2. 製造所変更迅速審査の適用対象

⑤ 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第80条第2項第7号への規定に基づき厚生労働大臣の指定する製造管理又は品質管理に特別の注意を要する医薬品

ア) 人又は動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品

イ) 細胞組織医薬品

ウ) 特定生物由来製品

⑥ 承認書に新たに記載しようとする製造所が、製造業の許可又は外国製造業者の認定(経過措置として当該許可又は認定を取得したものと見なされる場合を含む。)を取得していない場合。ただし、原薬中間体の製造所にあつてはこの限りではなく、その取扱いは追って示すものとする。

医療用医薬品の製造所の変更又は追加にかかる手続きの迅速化についての「一部改正について」平成19年8月14日 薬食審査発第0814001号 薬食監麻発第0814001号

1. 改正の概要

新医薬品（薬事法（昭和35年法律第145号）第14条の4第1項第1号に規定するものであって、同項の規定による再審査を受けたものを除く。以下同じ。）について製造所変更迅速審査通知の適用対象に加えること。

この場合、行政側の標準的な事務処理期間を6ヶ月とする迅速な手続を設けることとし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）による一部変更承認審査及びGMP調査権者によるGMP適合性調査については、それぞれ、5.5ヶ月、5ヶ月を目途として結果通知を行うものとする。

3. 適用日

本通知により製造所変更迅速審査通知の対象となる新医薬品に係る製造所変更迅速審査の申請は、平成19年8月21日より受け付けるものとする。

製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等の改正 について 事務連絡 平成23年6月21日

6. 製造工程に関する資料

(1) 製造工程の流れ図

(2) 製造工程の詳細に関する資料

(3) 工程管理の詳細に関する資料

(4) 調査対象品目に係る主要な中間体等及び製品の規格及び
試験方法の詳細に関する資料

(5) 原材料の管理に関する資料

① 原料の受入試験内容及び規格がわかる資料

② 回収溶媒の使用状況がわかる資料

(6) 製造に使用する水に関する資料

① 工程内で使用するすべての水の種類と規格に関する資料

② 自社で製造用水の製造装置を持っている場合には、その製造の
流れ図及び日常管理(管理項目と規格値)がわかる手順書の写し、
又はその概要がわかる資料

製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等の改正について

事務連絡 平成23年6月21日

7. バリデーションの実施状況に関する資料

(1) 予測的バリデーションに関する資料

(2) 洗浄バリデーションに関する資料

(3) 輸送条件に関する資料

(4) 試験方法の技術移管に関する資料

① 技術移管の報告書の写し又はその概要がわかる資料

② 教育訓練記録の写し

8. 製造実績あるいは年間予定ロット数等を記載したリスト

9. 製造所からの出荷に関する資料

① 品目の出荷判定に関する手順書の写し(出荷時に照査する製造管理及び品質管理の手順が記載された手順書の写し)、又はその概要がわかる資料

② リアルタイムリリース又はパラメトリックリリースを適用している場合にはその出荷判定に関する手順書の写し又はその概要がわかる資料

製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等の改正 について 事務連絡 平成23年6月21日

10. 逸脱管理に関する資料

- (1) 逸脱管理手順書の写し、又はその概要がわかる資料
- (2) 実際に発生した逸脱の管理に関する実績

調査対象品目について、調査申請の日から過去2年以内に行った逸脱管理に関する概要のわかるリストを提出し、履歴がない場合はその旨を記載すること。

11. 変更管理に関する資料

- (1) 変更管理手順書の写し、又はその概要がわかる資料
- (2) 実際に実施した変更の管理に関する実績

調査対象品目について、調査申請の日から過去2年以内に行った変更管理に関する概要のわかるリストを提出し、履歴がない場合はその旨を記載すること。

12. 生物由来原料基準への対応に関する資料

申請品目について、生物由来原料基準への対応がわかる資料を提出する。生物由来原料基準の対象となる原料がない場合はその旨記載

新規製造所

一般用医薬品の製造所の変更又は追加に係る迅速化について
平成19年6月20日 薬食審査第0620001号
薬食監麻発第0629999号

製造所変更迅速審査に係る質疑応答集

事務連絡 平成19年2月 7日

事務連絡 平成19年4月27日

Q 2

製造所変更迅速審査通知の「1. 概要」に“製造所の変更・追加及びこれに伴う軽微な範囲の製造方法の変更のみである場合”とあるが、ここでいう「軽微な範囲」の変更とは、具体的にどのような変更をいうのか。

A 2

製造所の変更・追加により生じた変更であって、製造する医療機器の品質・有効性・安全性に影響を与えない範囲の変更をいうものであること。

2) 製造プロセス、製造装置が同じかどうかの判断 軽微変更と一変申請の判断

1. 過去2年以内に該当する工程/設備で
GMP適合性調査を受けている & 変更は軽微範囲
⇒ 製造所追加が軽微変更でできる
 - まったく同じ設備はないために、同じ原理の設備とみなすことができるか？
 - 県の担当者によって判断が異なる
2. 過去2年以内に該当する工程/設備でGMP適合性調査を受けていない & 変更は軽微範囲
⇒ 別の品目でGMP適合性調査を受ける ⇒ 1へ

3) 軽微変更 & 軽微変更による、一変事項代替

軽微変更 & 軽微変更で一変申請の代替に
本来一変申請すべきところを、
軽微変更し、それを軽微変更

直接容器のノズル部分の材質記載に誤記
記載はPP、実際は承認初期からPE

6. 製造時の一変事項逸脱時の対応事例 (リプロセス&リワーク含む)

- 1) 当局の査察による指摘事項
- 2) リプロセスとリワークの違い
- 3) 製造販売承認書からの一変事項逸脱時の対応事例
- 4) リプロセスの記載をどこまで行うか
- 5) 原薬製造方法に最初からリワークを追加
- 6) 原薬の最初の工程の製造所移設(中国)

1) 当局の査察による指摘事項

PMDAのGMP適合性調査(書面調査)

主なMF記載内容の不備

- 実際の製造方法・規格等の齟齬
- 製造施設等の記載漏れ
 - 原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造
 - 外部試験機関、粉碎工程のみの施設
- 製造方法が変更されていた
 - 変更登録/軽微変更届出を怠った

1) 当局の査察による指摘事項

PMDAのGMP適合性調査(実査)

製造販売承認書あるいはMFと実際の製造法が大きく異なる。

特にMFとの齟齬、一変事項と軽微変更届出事項への海外製造所の理解及びMF記載内容に対する海外製造所の把握が不十分である。

⇒

今後、実地調査時にあまりにも多くの齟齬が認められた場合は、調査中止もありうる。CMC審査が終了してから、GMP調査に入ることを十分考慮すること。

原薬製造に特有な製造工程の理解

- **再加工/再処理**が容易 ⇒ 繰返し回数制限
- ロット/バッチの均一性
- **種結晶の投入** ⇒ 管理
- **溶媒/母液などの再利用** ⇒ 品質管理
- 不純物プロファイル
- 原料の品質要求度
- 小スケールの製造設備の使用
- 製造コストの低減(スケールアップ、触媒添加など)

2) リプロセスとリワークの違い

原薬GMPガイドライン

14.2 再加工 Reprocessing

14.20 基準又は規格に適合しないものを含め中間体・原薬を工程に戻し、設定された製造工程の一部である結晶化段階又はその他の適切な化学的又は物理的操作(例えば、蒸留、濾過、クロマトグラフィー、粉砕等)を**繰返すことにより再加工することは、一般的には、許容される。**

ただし、そのような再加工を大部分のロットで行う場合は、そのような再加工は標準的な製造工程の一部として含めること。

2) リプロセスとリワークの違い

14.21 工程内管理試験により、当該工程が未完了であることが示された場合、その後の工程の継続は通常の工程の一部と考える。**これは再加工とは考えない。**

14.22 未反応物を工程に戻し、化学反応を繰返すことは、それが設定した工程の一部でなければ、再加工と考える。そのような再加工は、中間体・原薬の品質が生成するおそれのある副生成物及び過剰反応物質により悪影響を受けないことを保証するために慎重な評価を行うこと。

2) リプロセスとリワークの違い

14.3 再処理 Reworking

14.30 設定した基準又は規格に適合しないロットを再処理することを決定する前に、不適合の理由を調査すること。

14.31 再処理したロットについては、再処理製品が本来の工程で製造されるものと同等の品質を有することを示すために、適切に評価し、試験し、安定性を保証する場合は安定性試験を行い、記録すること。コンカレントバリデーションは、しばしば再処理手順に関する適切なバリデーション手法となる。これにより、実施計画書に再処理手順、実施方法及び予測結果を定義することが可能になる。

2) リプロセスとリワークの違い

再処理するロットが1ロットのみの場合、再処理をまず行い、その後、報告書を作成し、当該ロットが問題ないことが判明した後出荷を行う場合がある。

14.32 再処理を行ったロットについて、当該ロットごとの不純物プロファイルを設定した工程で生産されたロットと比較する手順を設けること。通常の方法が再処理ロットの特性化に不十分な場合には、他の方法を使用すること。

2) リプロセスとリワークの違い

<http://www.seikiken.or.jp/faq/faq01.html>

Re-working とRe-processingという言葉がありますが、どう違うのでしょうか

A: Re-working は、「再処理」、Re-processingは、「再加工」と訳されます。「再加工」とは、“品質不適格の製品バッチの全部または一部をある製造の段階に戻し、一工程ないしそれ以上追加作業を加えて品質が合格となるように行なう再作業”です。もちろん、これは認められますが、実施するためには、あらかじめ手順書にそうした記載を行う必要があります。一方、「再処理」は、通常の工程に記載されていない処理を行うもので、GMP上では認められていません。

なお、(株)じほう、ファームテクジャパンの付録として出されております「ICH・GMP 医薬用語手帳2005」の中では、下記のように説明されています。

製造販売承認書/MFの記載事項から逸脱する

❁ 試験方法記載に申請当時から間違いがある

2) リプロセスとリワークの違い

<http://www.seikiken.or.jp/faq/faq01.html>

再加工 (Reprocessing) : 基準又は規格に適合しないものを含め、中間体・原薬を工程に戻し、設定された生産工程の一部である結晶化段階もしくはその他の適切な化学的又は物理的操作段階(例えば蒸留、ろ過、クロマト分離、粉碎等)を繰り返すこと。工程内管理試験により反応が不完全であることが示された場合、その後、当該工程を継続することは、通常の工程の一部と考え、再加工とは考えない。(原薬GMPガイドライン)

再処理 (Reworking) : ICHの原薬GMPガイドでは、標準値や規格に適合しない中間体又は原薬について、その品質を適切なものにするため、設定された製造工程とは異なる処理(例えば、異なる溶媒による再結晶)を行うことをいう。

回答: 国際委員会

2) リプロセスとリワークの違い

<http://www.seikiken.or.jp/faq/faq01.html>

再加工 (Reprocessing)/再処理 (Reworking)

⇒英語の日本語訳が混乱

日本語的には再処理はリプロセスで再加工はリワーク

⇒製造販売承認書に記載されている工程を再度行うことが

リプロセスであり、記載されていない工程はリワーク

・記載されているプロセス(工程)をリ(繰り返す)ことは可能

・記載されていないワーク(工程)をリ(行う)ことは、

一変申請事項になる

⇒逸脱処理で対応できる範囲を超えていると理解

⇒品質に問題がない場合、審査管理課に相談も

2) リプロセスとリワークの違い

<http://www.pmda.go.jp/files/000199127.pdf>

厚生科学研究報告 2014年 日本PDA製薬学会

- ・再加工 (reprocessing) ・再出荷は現行の法令下では不明確であるので、それば可能であることを示す
- ・製剤工程における再処理 (rework) は無承認・無許可の作業であり、認められない

製造工程の流れ図;

溶媒、母液、結晶等の再利用、再加工、再処理の有無について記載してください(溶媒及び結晶の再利用、再加工工程及び再処理工程を実施していない場合はその旨を記載して下さい)。 ⇒ 申請段階で記載

2) リプロセスとリワークの違い

リプロセスは実施可能

リワークは実施は難しい

- ・製剤は認められない
- ・原薬はリワークの内容により、品質に問題ない、

バリデーションデータがあれば一見審議になる可能性あり？

⇒製剤でのリワークは認められないが、製造販売承認書の逸脱は救う道がある。

- ・何事も品質に問題がない
- ・バリデーションデータがある

上記をきちんと残しておく、当局と意見の齟齬があっても大きな問題(製品回収、改善命令など)にはならないのでは

3) 製造販売承認書からの

一変事項逸脱時の対応事例

委託先でスプレー製剤のポンプ圧のインプロ試験の規格値の下限が逸脱した。その値は製造販売承認書に記載されており、軽微変更としていなかった。

⇒逸脱処理？ ⇒当局に相談？

標準品の管理ミスによるトラブル

(事例標準品の間違いによるOOS)

製品

米国の大手製薬企業の英国法人が、
英国の大手受託製造所に製剤委託
→日本の製薬企業で包装

ある成分の試験結果が製造販売承認書の規格を下回った
製造所OOS調査→原因が不明→再度試験(規格外)
英国法人もOOS結果を受けて調査→規格外の結果を追認
調査した結果、原料の成分の含量が低かった。

標準品の間違いによるOOS

トラブルが起きた時にどう対処するか

1. 物流在庫はどのくらいあるか
 - 3～4か月 包種により差がある
2. 再度、生産するにはどの程度かかるか
 - 適合する原料がないため、原料入手が必要
 - 原料メーカーの在庫数ロットを確認したが規格外
3. 適合する原料入手困難

4) リプロセスの記載をどこまで行うか

リプロセスが製造販売承認書に記載有無に関係なく、リプロセスは行える。

製造販売承認書に記載なし;

- ・逸脱報告書を発行し、原因を調査しリプロセスにより品質を確保できると判断した場合、リプロセスを行う

製造販売承認書に記載あり;

- ・逸脱報告書を発行しなくてもSOPで規定していれば、例えば* * 以上なら##工程をリプロセスを行える

5) 原薬製造方法に最初からリワークを追加

海外(ベルギー)製造所での原薬の製造法に、リワークを掲載した。

⇒3ロットのPVを実施して掲載

リワークの可能性がある場合は、PVを行って掲載しておく
とトラブル時にロットを救える可能性が高まる

6) 原薬の最初の工程の製造所移設(中国)

- ・製造所の周辺に民家が増えたため、有害物質を扱っているので、「もっと山奥へ」との当局の指示

⇒一変申請

- ・MFの最初でどこから登録するか不明だったので、かなり前の段階から記載した。本来なら、その製造所で合成した物質は市販で購入品が入手できる原料なのでそれを出発物質にして良かった。

⇒削除して軽微変更届できるかとPMDAに相談。

⇒「削除する一変申請をだすように」との回答

⇒変更の一変申請を行った。

一度登録すると登録したもので判断。

適切な登録の視点無し。

7. 一変申請/軽微変更届の失念/判断ミスの事例

- 1) 保管場所の掲載漏れ
- 2) MF業者のMF変更判断ミスに伴う
製造販売業者の対応
- 3) 一変申請失念に伴う変更管理不備の対応

1) 保管場所の掲載漏れ

🌸 原薬メーカーの中間品の保管場所が違反

1) 保管場所の掲載漏れ

🌸 輸送中(海外)の一時保管場所が承認書の保管場所との判断

空港などの一時置き場所は、輸送中との判断で、記載は行わない。

→

海外の輸送中の確認も必要

例えば、実際の物の移動を日付で追うなど

2) MF業者のMF変更判断ミスに伴う製造販売業者の対応

MF登録事項の変更

- ・ 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。**変更情報入手**

2) MF業者のMF変更判断ミスに伴う製造販売業者の対応

🌸 MF登録/審査

その後、その製造所の原薬を使用して新規申請時にGMP適合性調査実施

→不備が見つかり、それが他の原薬にも影響

→該当メーカーが審査管理課と話し合い

→メーカーより製造販売会社に顛末書を提出へ

2) MF業者のMF変更判断ミスに伴う 製造販売業者の対応

- 🌸 MFの簡易登録→フル記載時製販に連絡なし
製造販売会社は軽微変更届が必要

3) 一変申請失念に伴う変更管理不備の対応
変更管理が適切でなく、製造販売承認書に反映されない

 原薬の異物選別を別の工場で実施(中国)

原薬に異物が見つかり、返品

申請中の申請事項に影響する変更

申請中に

- ・原薬の製造所の変更
- ・申請資料で使用した製造所の外国製造所が、更新しないために承認が降りる時点では、その製造所は登録されていないことになる。
- ・変更管理先の新しい製造所のバリデーションはこれから行われるので承認時までにはバリデーション外国製造所認定申請、GMP適合性調査が間に合わない

申請中の申請事項に影響する変更

- 研究開発の段階で、相手先と契約に盛り込んでいない。
 - 承認を得るためのデータを提供する
 - 必要な手続きを維持する

⇒ 当局と相談

申請書の製造方法/製造場所の確認

研究開発部署は申請/承認を得ることを目的
製造/品質は、

- ・品質の確保/レギュレーション適合
- ・タイムリーな供給
- ・コスト

上記を達成するために、事前に製造/品質が
記載内容を確認する

品質に関する承認申請資料について【第8回】

GMP Platform http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1148

原薬の製造方法に関して、「出発物質は、平成13年11月2日付医薬発第1200号医薬局長通知「原薬GMPガイドラインについて」において示された考え方に従い、決定する。

「反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため原則として避けるべきである。」と記載されている。反応工程は共有結合が形成あるいは切断する反応であり、塩交換反応や精製は含まれない。

品質に関する承認申請資料について 江森氏

GMP Platform http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1148

反応工程が1工程である単純な構造の原薬があるのは事実である。また、古くからある後発医薬品において諸外国では反応工程が1工程で承認となり長年にわたりGMP管理下で安定に製造され供給されているものも多数ある。こうしたものを導入する場合、本邦の規制に合わせるためだけに強引に2工程以上で記載するのも無理がある。

出発物質の製造はGMP管理されているのか、出発物質の管理値は適切であるのか、出発物質中の不純物の消失過程はどのようなのか、最終原薬が一定品質で恒常的に生産されているのか等々の実証データを以って総合的に判断するべきことは言うまでもない。**こうした検証結果を示すことで1工程でも承認となった例は多数ある。**

また、「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4月27日付事務連絡)のQ1を準用して、出発物質の製造所を外国製造業者認定を有しない製造所として申請書に記載する方法もあり得るので、必要に応じ簡易相談等で当局と話し合うことをお勧めする。

8. 現在の製造方法と製造販売承認書に齟齬が見つかった場合の対応

- 1) 内部告発で指摘されたケース
- 2) 齟齬がGMP適合性調査で見つかった場合
- 3) 内部で発見した場合の対応
- 4) どうあるべきか

1) 内部告発で指摘されたケース

アルプス薬品工業の原薬使用 64社製品回収

このたび、弊社で製造しております漢方エキス及び生薬エキス原料の製造方法が、承認を受けた方法と異なっていたため、その原料はもとよりこれらの原料を用いて製造された医薬品についても注意が必要になり、製造企業様には多大なご迷惑をおかけしております事をお詫び申し上げます。下記の製造企業、商品名、該当する製造番号の医薬品を各製造企業において自主的に回収していただくようお願いすることといたしました。なお、これらの医薬品において、健康被害は出ておりません。

1) 内部告発で指摘されたケース

オウバク軟エキス、ナンテンジツ乾燥エキス、南天実乾燥エキス、ナンテンジツエキス、キョウニンエキス、日本薬局方ベラドンナエキス、日本薬局方ロートエキス、ロートエキス3倍散、ロートエキス5倍散、日本薬局方ロートエキス散N(アルプス)、日本薬局方ロートエキス散NC(アルプス)、日本薬局方ロートエキス散P(アルプス)、ナンテンジツ流エキス、カッコン湯乾燥エキス、葛根湯乾燥エキスA、カッコン湯エキス、ヨク苡仁湯乾燥エキスーF、大黄甘草湯エキス末、乙字湯乾燥エキス、小青竜湯乾燥エキス、半夏瀉心湯乾燥エキスーF、乙字湯乾燥エキスーF、大柴胡湯乾燥エキスーF、葛根湯加川キュウ辛夷乾燥エキスーF、麻杏甘石湯乾燥エキスーF、防風通聖散料乾燥エキスーF、柴胡加竜骨牡蛎湯乾燥エキスーF、桃核承気湯乾燥エキスーF、麻杏ヨク甘湯乾燥エキスーF、温清飲乾燥エキスーF、葛根湯乾燥エキスーH、竜胆瀉肝湯乾燥エキスーH、清上防風湯乾燥エキスーK、葛根湯乾燥エキスーF、柴胡桂枝湯乾燥エキスーF、小青竜湯乾燥エキスーF

平成15年3月11日

化血研の全12血漿分画製剤、出荷停止に ヘパリン添加など、承認書と異なる製造で(2015年6月5日)

化学及血清療法研究所が製造販売している国内献血由来の血漿分画製剤全12製品が、承認書とは異なる方法で製造されていたことが5日分かった。厚生労働省によると、承認書に記載されていないヘパリンを添加していたり、承認書の記載とは異なる量の添加剤を使用したり、承認書記載の工程を一部改変・省略したりしていた。これらは医薬品医療機器法(薬機法)違反に問われる恐れがある。厚労省は化血研に対し、該当する全製品の出荷停止と、承認内容の一部変更申請手続きを至急行うよう指導した。日刊薬業

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

平成27年6月5日医薬食品局監視指導・麻薬対策課

一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」）において、同社が製造販売する血液製剤のうち12製品26品目（別紙）が、承認書と異なる製造方法により製造されていることが判明しました。

＜承認書と異なる製造方法＞

- ・ 承認書に記載していないヘパリンを添加。
- ・ 承認書に記載された量と異なる添加剤を使用。
- ・ 承認書に記載された工程を一部改変・省略。

これら12製品26品目について、これまで把握した情報や現在までの健康被害の報告からは、健康に重大な影響を与える可能性は低いと考えます。

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について

その後、偽証が明るみに

- ・製造指図記録を偽造(⇒UVを照射して古い記録に)
⇒当局の査察をクリア
- ・申請段階から偽造 40年前から

問題を発見した時の対応;

- ・問題を大きくしない ⇒ 新たな問題を増やさない
- ・知っていて黙っていた ⇒ 信頼を失う
- ・書類を偽造した ⇒ 犯罪行為
⇒厚生労働省は警察に捜索を依頼

⇒ボツリヌス毒素を無届けで運搬(コンプライアンス違反)

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 読売新聞より

一般財団法人・化学及および血清療法研究所(化血研、熊本市)が血液製剤などを国の承認を受けていない方法で製造していた問題で、厚生労働省は1月8日、化血研に対し、医薬品医療機器法に基づいて110日間の業務停止命令を出した。

停止期間は今年18日～5月6日で、製薬企業では過去最長。停止期間中は医薬品の製造・販売のほか、営業や宣伝活動ができなくなるが、35製品のうち27製品は、他社製品で代替できないため業務停止の対象から除外された。

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 厚生労働省HPより

2. 違反事実

① **承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。**（法第14条第2項第4号に基づく医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第179条)第3条第1項及び第2項、第7条第1号から第3号まで及び第10条第1号から第3号まで及び第5号並びに法第18条第1項及び第2項並びにこれに基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第92条及び第96条違反)

一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について 厚生労働省HPより

2. 違反事実

② 厚生労働省が昨年9月1日に行ったワクチン等に関する報告命令に対して、適切な報告を行わなかったこと。及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構による立入調査において、虚偽の製造記録等を提出する等、適切な対応を行わなかったこと。

(法第 69 条第4項及び第 69 条の2第1項違反)

2) 齟齬がGMP適合性調査で見つかった場合 変更管理の不備;

GMP適合性調査で指摘⇒顧客にも影響

MF登録/審査

その後にその製造所の原薬を使用して新規申請時に
GMP適合性調査実施

製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

🌸 医薬品回収(クラスII)平成25年4月24日

ラニチジン塩酸塩錠75、150

対象ロット、数量及び出荷時期

(1)ラニザック錠75

対象ロット	包装形態	数量	出荷時期
B034	PTP100錠	7658箱	平成24年12月19日
B034	PTP1000錠	773箱	平成24年12月19日
B035	PTP1000錠	778箱	平成24年12月20日

(2)ラニザック錠150

対象ロット	包装形態	数量	出荷時期
B081	PTP100錠	7602箱	平成25年1月17日
B082	PTP1000錠	775箱	平成25年1月17日
B083	PTP1000錠	772箱	平成25年1月18日
B084	PTP1000錠	776箱	平成25年1月18日

製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

回収理由

原薬「ラニチジン塩酸塩」に関し、製造販売承認書に記載されている製造方法のうち、**中間体について他の中間体製造業者にて製造されていることが発覚したため、「ラニザック錠75」「ラニザック錠150」の対象ロットを自主回収することを決定致しました。**本事象判明当初は、2012年10月に入荷しました**原薬4ロット**を使用し、既に製造所から出荷しました製品すべてを回収対象といたしました。

製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

🍷 医薬品回収(クラスⅡ)平成25年3月26日

エキセメスタン錠25mg「マイラン」

対象ロット	包装形態	出荷数量(包装)	出荷時期
M001AT4	140錠包装	23	2011/11/11
M002AT4	28錠包装	192	2011/11/11
M003AT4	140錠包装	76	2011/11/11
M003BT4	28錠包装	188	2011/11/11
M004AT9	140錠包装	684	2011/11/11
M004BT9	28錠包装	2,284	2011/11/11
M005AU4	140錠包装	900	2012/6/1
M005BU4	28錠包装	1,611	2012/6/1
M006AU6	140錠包装	850	2012/7/23
M006BU6	28錠包装	2,048	2012/7/23
M007AU7	140錠包装	994	2012/8/17
M007BU7	28錠包装	1,519	2012/8/17
M008AUB	140錠包装	453	2013/1/11
M008BUB	28錠包装	4,142	2013/1/11

製造販売承認書と製造場所/方法の実態との齟齬

回収理由

光沢化剤としてカルナウバロウを微量(0.1%未満)使用しており、この成分が、承認書に記載がないまま使用されていることが判明した為。

考察

- ・カルナウバロウ/タルクは充填ラインでラインの滑りをよくするために使われている
- ・ソフトカプセル充填ラインで離型剤が使われている

承認書に記載されていない添加剤の場合要注意

3) 内部で発見した場合の対応

品質保証は先送りができる。

⇒品質問題という地雷を埋める

⇒地雷を発見してもそのままにする

自分の任期中に問題化しなければ、会社はよくやっていると評価。

地雷を発見して処理をしようとするリスクが生じる。

会社はそのリスクを問題視しがちである。

環境問題と同じ；将来の環境を悪化させない。

環境が牙を剥いて来た時は手遅れ

(問題が大きくなっている)

星新一のショートストーリー

あるところに穴があった。

小さな石を投げると真っ暗な中に落ちて行った。

次に大きな石を入れても落ちて行った。

何を入れても底に沈んでいく。

⇒産廃業者がその穴を購入

- ・産業廃棄物を投げ込んだ。
- ・いくらでも廃棄できた。

違う場所に穴があった。

- ・ある時、小さな石がその穴から飛び出してきた。
- ・次に大きな石が飛び出して来た。

3) 内部で発見した場合の対応

- 先送りしない。
- 過去のことよりも、今どうするのがよいかを考えて一つひとつ対応する。
- 後輩に品質トラブルの地雷を残さない。
- 起きているトラブル以上にトラブルを大きくしない。
 - 偽証 ・隠ぺい など

4) どうあるべきか

- 会社は品質トラブルが起きていることで担当者を処罰しない。
- その品質トラブルの地雷を埋めた人を処罰する。
- 故意の違反とミスを区別する。
 - 違反には厳格に処罰する。
 - ミスには温かく対処する。
- 小さなルール違反を見逃さない

9. 一変承認時の新旧製品切り替え

1) 通知

2) Q&A

3) 日局変更・新規収載時

1) 通知;「承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定及びその記載方法について」

(平成 27 年7月 13 日付け薬食審査発 0713 第1号・薬食監麻発 0713 第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長通知)

1. 本取扱いの適用範囲は、医療用医薬品(体外診断用医薬品を除く。)とする。
2. 製品切替え時期設定一変において、一変承認後も一定期間、一変承認前の承認内容の製品の出荷を可能としたい場合には、当該申請書において、該当する大項目の欄の最後に以下の事項を記載すること。「**本一部変更承認申請に係る製品の出荷は、平成〇年×月△日から開始する。それまでの間は変更前の製品を出荷する。**」
3. 製品切替え時期設定一変の承認後の製品切替え時期については、原則として、**製品切替え時期設定一変の承認後、6 か月を超えないこと。**
4. 上記 2 の記載事項を削除

2) Q&A; 承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A) について

事務連絡 平成 27 年 7 月 13 日

厚生労働省医薬食品局審査管理課

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

Q1 承認事項一部変更承認後に一定期間、一変承認前の承認内容の製品を出荷することは可能か。変更前の製品を出荷することが可能となる場合には、どのような手続きが必要か。

A1

原則、一変承認後は変更前の製品を出荷することは認められない。

ただし、一変承認後も一定期間、変更前の製品の出荷を可能とするための一変承認申請を行う場合は、一変承認申請書において、該当する大項目の欄の最後に「本一部変更承認申請に係る製品の出荷は、平成〇年×月△日から開始する。それまでの間は変更前の製品を出荷する。」と記載すること。

承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A)について

Q2 製品切替え時期設定一変は、いつから適用になるのか。

A2 製品切替え時期設定一変については、平成 27 年7月 13 日以降の申請分から適用する。

Q3 製品切替え時期設定一変の承認後に承認内容の製品(以下「新製品」という。)を出荷した後は、承認事項として製品切替えに関する記載は不要になると思われる。当該記載の削除には、どのような手続きが必要か。

A3

当該記載を削除する場合は、新製品への切替え時において、一変承認書の該当する大項目に記載された文言の削除を軽微変更届出により行うこと。

承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A)について

Q4 製品切替え時期を設定する文言を削除する軽微変更届書を提出する場合は、いつの時点で提出する必要があるか。

A4 新製品の最初の出荷時又は当該変更を行った時点と解するが、どちらを選択するかは、変更内容に応じて製造販売業者が判断を行うこと。ただし、変更後に承認書の内容と異なるものが出荷されることがないように、適切に対応すること。

Q5 「製品の出荷は、平成〇年×月△日から開始する」とは何を意味するのか。

A5 記載をする年月日は、変更前の製品の最終出荷の期限を示すものでもある。なお、製品切替え時期設定一変に伴う製品の切替えに際しては、変更前の製品と新製品が同日に出荷されることがないように、適切に対応すること。

承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A)について

Q6 製品切替え時期設定一変における出荷年月日は変更可能か。

A6 製品切替え時期設定一変中に、あらかじめ設定した出荷年月日の変更が必要になった場合には、承認審査の過程でその必要性を説明した上で、承認申請書の差換え時に 出荷年月日を変更しても差し支えない。

Q7 製品切替え時期の目安はどのくらいの期間か。

A7 原則、製品切替え時期設定一変の承認後6か月(以下、この期間を「製品切替え時期設定期間」という。)を目安とする。6か月を超える設定が必要な場合は、承認審査の中で、その必要性を説明した上で、承認申請書の差換え時に出荷年月日を変更すること。

承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A)について

Q8 製品切替え時期設定一変を行うことが出来る適用と対象はどの範囲か。

A8 **製品切替え時期設定一変を行うことが出来る適用範囲は、現時点では、既承認の医療用医薬品** (体外診断用医薬品を除く。)とする。なお、将来的には、要指導医薬品及び一般用医薬品についても、その適用の範囲とする予定である。製品切替え時期設定一変を行うことが出来る対象範囲とする大項目は、「成分及び分量又は本質」、「別紙規格」、「製造方法」、「貯蔵方法及び有効期間」、並びに「規格及び試験方法」欄とし、速やかな変更が求められる「効能又は効果」の変更、並びに「用法及び用量」の変更に伴う一変は対象範囲外とする。また、安全対策が必要になる変更、品質上の対策が必要となる変更に伴う一変も対象範囲外とする。

承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A)について

Q9 製品切替え時期設定一変中又は製品切替え時期設定期間中に、当該大項目における一変承認申請又は軽微変更届出を行うことは可能か。

A9 製品切替え時期設定一変中及び製品切替え時期設定期間中に当該大項目における一変承認申請又は軽微変更届出を行うことは、原則認められない。生産計画等の調整に十分留意し、対応すること。

Q10 製品切替え時期設定一変中に日局等の公定書改正が行われた場合、日局等に適合させるための一変承認申請又は軽微変更届出を行うことは可能か。

A10 製品切替え時期設定一変中及び製品切替え時期設定期間中に当該大項目における一変承認申請又は軽微変更届出を行うことは、原則認められない。したがって、日局原案のパブコメ等の情報収集及び生産計画等の調整に十分留意し、対応すること。

承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A)について

Q11 一変承認申請中に製品切替え時期設定一変を行うことは可能か。

A11 一変承認申請中に製品切替え時期設定一変を行うことは、原則認められないため、生産計画等調整に十分留意し対応すること。

Q12 変更事項が複数ある場合、1つの一変承認申請書において複数の製品切替え時期を設定することは可能か。

A12 1つの一変承認申請において、複数の製品切替え時期を設定することは、原則認められない。製品切替え時期を複数設定する必要がある場合は、別の製品切替え時期設定一変の承認申請を行う必要がある。

承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定に関する質疑応答集 (Q&A)について

Q13 製品切替え時期設定一変の承認後に、製品切替え時期設定期間の延長を行うことは可能か。

A13 製品切替え時期設定期間の延長を行うことは、原則認められない。

Q14 製造方法などの変更において、従来どおり併記で対応できるものは、製品切替え時期設定一変を利用することなく、これまでの一変承認申請の考え方で対応が可能か。

A14 従来どおり、製造方法など併記が可能な大項目については、これまでの一変承認申請により対応することで差し支えない。

Q15 製品切替え時期設定一変により処方を変更した場合等、添付文書の記載内容に影響がある場合、改訂後の添付文書の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)のウェブサイトへの掲載は、どのタイミングで行えばよいか。

A15 新製品の最初の出荷、又は医療機関への情報提供のタイミングにあわせて、PMDAのウェブサイトへ掲載すること。

3) 日局変更・新規収載時

- (1) 変更時の承認書の手当
- (2) 公定書の代替試験法
- (3) 処方成分の出典の確認
- (4) 添加剤に局方品がある場合の対応

(1) 変更時の承認書の手当

- ・日本薬局方の変更(施行後1年半までに対応する) 1年半の間に、卸から在庫するものは新規薬局方対応済み(例;医薬品バルク販売の表記が旧のままで新規に対応していないと在庫(販売)できない)

- ・表示が変わる場合

日本薬局方新規収載

箱/添付文書に日本薬局方表記

日本抗生物質医薬品基準

⇒日本薬局方外医薬品規格

(日抗基削除漏れ 数社の20数品が製品回収)

(2) 公定書の代替試験法

日本薬局方等公定書収載の試験方法、及び国際調和により同意を得ている試験方法は、バリデートされたものとみなす

1. 試験検査についての一般的な留意事項

(1) 試験検査の手順は文書化され、品質部門の承認を受けていること。

(2) 試験方法が公定書に収載されていない場合、分析法のバリデーションが実施されていること。

代替試験方法のバリデーションを行い、公定書の試験方法と目的とする測定において科学的、データの的に問題ないことを確認する。

変更管理により、代替試験方法として製品標準書にファイルし、公定書の代替法として行う。

(3) 処方成分の出典の確認

添加剤の出典

日本薬局方、局外規、添加剤、別紙規格など

日本薬局方などに収載され、規格項目や規格値が変更になる場合があるので確認する

製造所の担当者だけに任せていると漏れが生じる場合がある。

製造所として、Plan-Do-Check-ActionのCheckを行う仕組みを盛り込む

(4) 添加剤に日局品がある場合の対応

同じ添加剤に日局品があり、食品添加物があり、化学品がある場合がある。

出典が日局になっていて、日局品でない場合は、日局で試験を行い、日局品として使用している。

当局が査察で、日局品があるものについては、日局品を購入するようにしている。

⇒

出来れば日局品の購入に切り替える。

10. 変更管理において重大なミスをなくすために

- 1) 変更管理担当者並びに品責の教育/訓練
- 2) 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)
- 3) 製造所の変更管理の確認(特に海外製造所)
- 4) 変更提案のフォロー管理(PDCA)
 - 一変/軽微の多くの具体的な判断事例

1) 変更管理担当者並びに品責の教育/訓練

- 変更管理のミスが製品回収/欠品に繋がることを認識する。
- 変更提案が製造所から上がれば必ず、製造販売承認書に今回の変更は影響しないことを確認する。かつ、製造所からその旨コメント貰う。
- 通知類を知る。
- 迷ったら必ず、話し合いを持ち確認する。
- 過去の軽微/一変事例から学ぶ
- PMDAの製品回収Webサイトに変更管理による製品回収がないかを常に確認する。

2) 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)

- 通知などをわかりやすく、要点を抽出
- 社内のルールを追加
- 責任部署と手順を明確化
- 注意事項や過去の例を掲載
- 原薬/化学品製剤の記載方法
 工程管理の例
- MFで申請する場合の注意事項
- 錠剤/カプセル/細粒・顆粒/注射剤/凍結剤の記載例
- 製剤機械の呼称統一を定める

2) 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)

I. 承認申請書整備の手順

- 1) はじめに
- 2) 本手引きの範囲
- 3) 原案作成の主体部署

II. 原薬

1. 製造所の記載方法
2. 製造方法の記載方法
3. 記載例

2) 製造方法記載の手引き (SOP兼研修資料)

Ⅲ. 化学品製剤の記載方法

1. 製造所の記載方法

2. 製造方法の記載方法

1) 製造方法の記載内容

2) 製造方法に関する一変申請/軽微変更届の区別

3) 製造方法に関する一変申請対象事項

4) 承認書申請書記載例

5) 製造方法の記載例

6) 工程内管理項目及び管理値の記載例

7) 製造方法の流れ図

3. 記載例

2) 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)

IV. 別紙

別紙1. 製剤用重要工程・重要項目例

- 1) 錠剤
- 2) ハードカプセル
- 3) ソフトカプセル
- 4) 細粒・顆粒剤
- 5) 注射剤(溶液)
- 6) 凍結乾燥製剤

別紙2. 製剤機械の呼称

- 1) 固体剤用機械
- 2) 固体剤用充填機・包装機
- 3) 注射剤

3) 製造所の変更管理の確認(特に海外製造所)

- 海外との取り決め事項に変更は必ず連絡し、了解を得ることを契約として盛り込む。
- 海外からの変更があれば、必ず製造販売承認書の記載事項に影響するかを確認する。
- 品質に影響があるかを確認する。
- バリデーションが必要な項目はデータを貰う。
- 海外製造所には定期査察を行い、変更ログを確認する。
- 中国の製造所は毎年行き、レギュレーションの視点での査察を行う。

4) 変更提案のフォロー管理 (PDCA)

- 製造所には定期的に、変更の進捗状況を確認する。変更ロットの連絡漏れがないように
- 出荷後30日以内の軽微変更届であるが、社内規格を変更したなどのタイミングで出荷前に軽微変更届を行う。
- 市場出荷書に変更管理有無チェック欄を設定
- 査察/市場出荷の確認時に変更状況を確認

変更提案のフォロー管理 (PDCA)

一変申請などの場合は、購買、生産管理と密に連携をとり、欠品がないようにする。

- ・在庫をいくら持つか
 - ・原薬は余裕を持たせて1年ほど
- ・中国は国の指示で製造場所移転があり、在庫が不足する場合がある
- ・変更スケジュールを立て、定期的に確認する
- ・変更原料で異物問題あるいはPV失敗時、スケジュール見直しが生じるか確認する

5) 製造販売承認書との齟齬を防ぐために

- 製造販売書通りに製造・試験を行わないのは薬機法違反だと認識する。場合によっては製品回収、改善命令、製造停止、製造販売停止の処分もある
- 製造販売承認書/MFとSOPに齟齬がないことを確認する(査察、自己点検など)
- 軽微変更/一変申請を理解し、変更管理を適切に行う
- 先送りしないとの風土醸成に努める

最後に一人が創る品質

品質を高めるには人の質を高める

その製造所の品質が悪いということは、
そこにいる人の質が悪いことになる

人が創る
品質

一九九九年九月
一〇月
内信研大

本[生き方]より 稲盛和夫氏

結果 = 考え方 × 熱意 × 能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか
= 自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、
その人がどんな人かわかる

心を磨く 稲盛和夫氏

誰にも負けない努力をする

人よりも多く研鑽する。また、それをひたむきに継続すること。不平不満をいうひまがあったら、1センチでも前へ進み、向上するように努める。

謙虚に驕らず

「謙は益を受く」という中国古典の一節の通り、謙虚な心が幸福を呼び、魂を浄化させることにもつながっていく。

反省ある日々を送る

日々の自分の行動や心のありようを点検して、自分のことだけを考えていないか、卑怯な振る舞いはないかなど、自省自戒して、改めるよう努める。

生きていることに感謝する

生きているだけで幸せだと考えて、どんな小さなことにも感謝する心を育てる。

善行、利他行を積む

「積善の家に余慶あり」。善を行い、他を利する、思いやりのある言動を心がける。そのような善行積んだ人にはよい報いがある。

感性的な悩みをしない

いつまでも不平を言ったり、してもしかたのない心配にとらわれたり、くよくよと悩んではいけない。そのためにも、後悔をしないくらい、全身全霊を傾けて取り組むことが大切である。

人が創る品質

- 🌸 一人ひとりの生産への思いと誇り
- 🌸 感性を磨く／知識を高める／行動を起こす
- 🌸 自分の担当領域は自分が品質保証
- 🌸 10分／1日 考える → 行動
万が一自分がミスしても発見されるか

英国のダグラス少佐

(海軍の英国式の指導者)

「日本帝国の栄光と威厳は、一個の海軍士官にかかっている。言葉をひるがえせば、一個の海軍士官の志操、精神、そして能力が、すなわち日本のそれにかかっている」



- 🌸 まさに、品質保証は私達一人ひとりの志操、精神、そして能力にかかっている
- 🌸 会社が品質保証をしているのではなく、それに携わっている一人ひとりが日々の一つひとつの課題を先送りせずに着実に実践する

誇りの品質

🌸 ガンジーの言葉

自分から誇りを投げ棄てない限り、誰もあなたの誇りを奪い取ることはできない

品質は重要；誰も口にする。否定する人はいない。

会社が品質にどう思っているかは言葉より行動でわかる。そこで自分がどうするか。

仕事に、品質保証にいのちを込めるか込めないかは自分の選択肢。

言志四録

🌸 少にして学べば、

🌸 則ち壯にして為す」とあり。

🌸 壯にして学べば、

🌸 則ち老いて衰へず。

🌸 老いて学べば、

🌸 則ち死して朽ちず。

品質活動の取り組み姿勢

- ❁ 「岩もあり 木の根もあれど さらさらと
たださらさらと 水の流るる」 甲斐和里子作
- ❁ 「見る人の 心ごころに 任せおき 高嶺に澄める
秋の夜の月」 新渡戸稻造の愛していた古歌
- ❁ 「明日ありと 思う心の あだ桜 夜半に嵐の
吹かぬものかは」
親鸞が9歳の出家の時に詠んだ歌
- ❁ 「憂きことの なおこの上に 積もれかし
限りある身の 力ためさん」 熊沢番山作