

○製造所変更迅速審査に係る質疑応答集(Q&A)について

(平成19年2月7日)

(事務連絡)

(各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課あて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・麻薬対策課通知)

医療用医薬品(体外診断用医薬品を除く。)の製造所の変更又は追加に係る手続の迅速化(以下、「製造所変更迅速審査」という。)については、平成18年12月25日付け薬食審査発第1225002号・薬食監麻発第1225007号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知「医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る手続の迅速化について」及び平成19年1月16日付厚生労働省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡「製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等について」により示したところですが、製造所変更迅速審査に係る質疑応答集(Q&A)を別添のとおりとりまとめましたので、貴管下関係業者に対し周知願います。

製造所変更迅速審査に係る質疑応答集(Q&A)

※ 別添において、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律(平成14年法律第96号)」による改正前の薬事法(昭和35年法律第145号)を「旧法」、改正後の薬事法を「改正薬事法」、平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」を「第0210001号通知」、平成17年3月30日付薬食審査発第0330006号・薬食監麻発第0330005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知「GMP適合性調査申請の取扱いについて」を「連名通知」、平成18年12月25日付薬食審査発1225002号・薬食監麻発第1225007号厚生労働省医薬食品局厚生労働省審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知「医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る手続の迅速化について」を「製造所変更迅速審査通知」とそれぞれ省略する。

<製造所変更迅速審査の適用対象>

Q1

新たに変更・追加する製造所が外国にある場合も対象となるのか。

A1

外国の製造所であっても、外国製造業者の認定を取得している製造所であれば製造所変更迅速審査の対象となる。認定を取得していない場合は、必要な認定を取得した後に、製造所変更迅速審査に係る一部変更承認申請を行うことができる。なお、本取扱いは国内の製造所においても同様である。

Q2

一般用医薬品は対象とならないのか。

A2

製造所変更迅速審査通知の対象ではない。なお、第0210001号通知により、一般用医薬品の原薬(生物学的製剤等に係る原薬及び指定医薬品成分を除く。)の製造場所及び製造方法の変更は原則として軽微変更届出事項として差し支えないこととされている。また、一般用医薬品の製剤等の取扱いについては追って示す予定である。

Q3

品質再評価の指定を受けた品目について品質再評価結果公示前(以下、「品質再評価中」という。)に製造所を変更したい場合、製造所変更迅速審査の対象となるのか。

A3

品質再評価中に品質再評価に関連しない事項に係る一部変更承認申請は原則として認められないが、製造所の変更が製造所変更迅速審査通知で規定する対象に合致する場合は製造所変更迅速審査の対象として一部変更承認申請を行うことができる。なお、製造所の変更・追加が当該品目の溶出挙動に何ら影響を与えないことを確認すること。

<申請書等の記載方法>

Q4

製造所変更迅速審査通知の3.(2)②では、一部変更承認申請においては製造所の変更・追加以外に承認書の記載事項を変更しないこととされているが、記載整備が終わっていない品目の場合、記載整備を行わなくてよいのか。

A4

製造所変更迅速審査に係る一部変更承認申請書においては、記載整備を行わないこと。製造方法としては、製造所における製造工程の範囲を記載した上で、現在の承認内容による製造方法をそのまま記載すること(別紙の記載例参照)。

Q5

製造所の変更・追加に加え、製造方法の軽微な変更がある場合は、製造所変更迅速審査に係る一部変更承認後に軽微変更届を提出することになっているが、この場合は軽微変更届提出時に記載整備が必要か。

A5

必要である。GMP適合性調査申請時にGMP調査権者あて提出する軽微変更届出案には記載整備を行った内容を記載することとし、製造所変更迅速審査による一部変更承認後にその内容のとおり軽微変更届出を行うこと。この場合、平成18年11月16日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「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」のQ7から10までを参考に、当該変更部分のみ記載整備を行い、その他の部分の記載整備についてはみなしの製造販売業の許可更新時まで提出する記載整備届において行うことでも差し支えない。

Q6

以前に製造方法の軽微な変更が生じたため軽微変更届出を行い製造方法の記載整備を行っているが、製造所変更迅速審査に係る一部変更承認申請書において製造方法はどのように記載したらよいか。

A6

既に記載整備を行っている場合は、記載整備後の製造方法を記載すること(別紙の記載例参照)。ただし、製造所変更迅速審査通知の3.(2)①に示しているとおり、一部変更承認審査では製造所の記載が適切に変更されており、また、当該製造所のGMP適合性調査の結果が問題のないものであったことを確認することから、記載整備した内容の妥当性については、製造所変更迅速審査による一部変更承認後に行われる別途の一部変更承認申請等の際に、審査・確認を行うものとする。

Q7

日本薬局方に収載されている原薬の製造所を変更・追加することになったが、当該原薬に係る記載整備が終わっていない場合、原薬の製造方法は承認書に記載されていない。この場合、一部変更承認申請書はどのように記載したらよいか。

A7

製造所変更迅速審査に係る一部変更承認申請書においては、製造所の変更・追加以外に承認書の記載事項(製造方法を含む。)を変更しないことから、申請書の製造方法は「原薬〇〇の製造方法」と記載し、詳細な製造方法の記載は必要ない。ただし、製造販売業者の責任として、製造所の変更・追加の前後で製造方法に変更がない、又は軽微な変更の範囲であることを確認し、軽微な変更がある場合は一部変更承認後に軽微変更届を提出すること。

<GMP適合性調査>

Q8

製造所変更迅速審査に係るGMP適合性調査は実地による調査になるのか。

A8

変更・追加しようとする製造所のGMP適合性調査の状況等を踏まえ、GMP調査権者が実地か書面かを判断しGMP適合性調査を行う。

Q9

製造所変更迅速審査通知の3.(4)③に、「品目に係る製造所の変更・追加に伴い当該品目に係る他の製造所等で必要となる変更バリデーションについて、適切に計画が策定され、確実に実行されるよう管理すること」とされているが、変更・追加になる製造所以外の製造所についてもGMP適合性調査申請が必要ということか。

A9

変更・追加になる製造所以外の製造所についてはGMP適合性調査申請は不要であるが、当該製造所においても適切に変更管理を行い、品質(安定性を含む)・有効性・安全性に影響がないことを確保すること。なお、それらの実施状況については、5年ごとの定期的なGMP適合性調査等において、変更管理が適切に行われているかどうかの確認等がされることになる。

Q10

既に原薬のGMP適合性調査を受けている場合、GMP適合性調査結果通知書には原薬の名称が記載されていないが、連名通知の1.(9)で規定されている結果通知書の写しとして取扱い、同一性を確認することのできる文書の写しとともに提出することで、製造所変更迅速審査に係るGMP適合性調査申請を不要としてよいか。

A10

当該原薬に係る結果通知書であることが確認できればよい。なお、今後は、GMP適合性調査申請書の備考欄に、原薬のGMP適合性調査申請である旨及び原薬の名称を申請者が記載すること。GMP適合性調査結果通知書には、GMP調査権者が原薬の名称を追記する等により対応することとする。

Q11

製造所変更迅速審査通知の3. (4)④では、「連名通知の1. (9)の規定により」とされているが、連名通知の1. (9)以外の項目に該当する場合であってもGMP適合性調査申請を不要とすることができるか。

A11

連名通知の1. (9)以外の項目に該当する場合であっても、必要な資料を提出する等連名通知で規定された条件を満たすことでGMP適合性調査申請を不要とすることができる。  
<MF登録番号を引用している品目の取扱い>

Q12

承認書に引用している原薬等登録原簿(以下、「MF」という。)登録番号が変わらず、当該MFにおける製造所の変更・追加のみである場合、どのような手続が必要か。

A12

承認書に引用しているMF登録番号が変わらず、当該MFにおける製造所の変更・追加のみである場合は、製造所の変更・追加に係るMF変更登録後、製造所変更迅速審査に係る製剤の一部変更承認申請及びGMP適合性調査申請を行うこと。

なお、これに加え当該MFの製造方法の軽微な変更を行おうとする場合は、MF登録者は、GMP適合性調査申請にMFの軽微変更届出案を添付し、製造所の変更・追加に係る一部変更承認後に、MFの軽微変更届を提出する必要がある。製剤の製造販売業者については軽微変更届は不要であるが、MF登録者から当該変更に係る情報を得ておくこと。

Q13

原薬の製造業者の変更を予定しているが、当該原薬のMF登録申請をこれから行う場合、どのような手続が必要か。

A13

原薬の製造業者がMF登録申請を行い、MF登録後、製造所変更迅速審査に係る製剤の一部変更承認申請を行うこと。(Q14も参照のこと)

Q14

原薬の製造所の変更・追加により、他のMF登録番号を引用することになる場合、製造方法の変更があるかどうか分からないが、どのようにすべきか。

A14

製造販売業者として得ておくべき情報の範囲で、変更があるかどうか申請者自らが判断した上で製造所変更迅速審査に係る一部変更承認申請を行って差し支えない。ただし、審査の過程でMFの内容により製造所変更迅速審査の対象外であることが判明した場合は、通常の一部変更承認申請として審査することになる。この場合、申請書の差換えや添付資料の提出が必要になる場合がある。

<その他>

Q15

第0210001号通知の別添1及び2のA. 1. 2で示されているとおり、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って、同一の許可あるいは認定区分であって、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。)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。)とされている国内に存在する製造場所への変更については、製造所変更迅速審査通知の対象とはせず、軽微変更届を提出することでよいことを確認したい。

A15

そのとおり。

Q16

平成19年1月16日付厚生労働省医薬食品局審査管理課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡「製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等について」の別紙に掲げる添付資料のうち、「9. 逸脱管理手順及び実績に関する資料」及び「10. 変更管理手順及び実績に関する資料」に関する(注)\*10及び11において、「申請品目関連で申請の日から過去2年以内に行った記録を提出すること」とされているが、それぞれの詳細な記録を提出するということか。

A16

逸脱管理又は変更管理を行った日付や内容等を一覧表にしたものでも差し支えないが、GMP適合性調査の過程で詳細な記録を求める場合があるので、その場合は適切に対応されたい。

(別紙)

一部変更承認申請書の記載例

1 変更・追加しようとする製造所以外の記載を変更しないこと。

- 2 製造販売する品目の製造所欄及び原薬の製造所欄は、変更・追加する製造所だけでなく、全ての製造所を記載すること。
- 3 製造方法欄には現在の承認内容を記載すること。記載整備が終わっていない場合は、製造工程の範囲を記載するほか、製造方法としては記載整備せずに現在の承認内容をそのまま記載すること。なお、記載整備が終わっていない場合であって原薬の製造所を変更・追加するときは製造工程の範囲を記載するほか、次のとおりとすること。
  - (1) 旧法下において承認を取得していた原薬の場合(すでに原薬の承認を整理している場合を含む)  
原薬の承認書に記載されている製造方法を記載すること(記載整備は行わない)。新旧対照表は、変更前には原薬の承認番号(承認整理済の場合は併せて承認整理届提出年月日)を記載し、変更後には原薬の承認書に記載されている製造方法を記載すること。
  - (2) 旧法下において承認不要であった原薬の場合  
「原薬〇〇の製造方法」とのみ記載することによい。
- 4 変更前の製造所Aの製造方法と変更後の製造所Xの製造方法が軽微な変更の範囲で異なっている場合は、次のとおりとすること。
  - ① 一部変更承認申請書に記載する製造所Xの製造方法は製造所Aと同じ内容を記載すること。ただし、MFを引用している場合であって、製造所Aと製造所XのMF登録番号が異なるときは、製造所Xの製造方法には製造所XのMF登録番号等を記載すること。
  - ② 一部変更承認後に提出する軽微変更届において、製造所Xにおける実際の製造方法に書き換える。記載整備が終わっていない場合、一部変更承認申請書では記載整備を行わず、この軽微変更届において記載整備を行うこと。

#### 記載例1

原薬Xの製造所として、従前の製造所Aから製造所Xに変更する場合

##### 【製造方法】

【剤型分類】 : aaa

##### 【製造方法】

【連番】 : 001

【製造所の名称】 : 製造所X

【製造方法】 製造工程の範囲 : 秤量、溶解、…、包装、表示、保管、試験

原薬Xの製造方法 : (変更前の製造所Aにおける製造方法をそのまま記載すること(記載整備は行わない)。ただし、MFを引用している場合であって、製造所Aと製造所XのMF登録番号が異なるときは、製造所XのMF登録番号等を記載すること。)

【次の製造方法の連番】 : 003

##### 【製造方法】

【連番】 : 002

【製造所の名称】 : 製造所B

【製造方法】 製造工程の範囲 : 秤量、溶解、…、包装、表示、保管、試験

原薬Yの製造方法 : (変更前に記載した製造方法を記載すること)

【次の製造方法の連番】 : 003

##### 【製造方法】

【連番】 : 003

【製造所の名称】 : 製造所C

【製造方法】 製造工程の範囲 : 秤量、混合、…、包装、表示、保管、試験  
(変更前に記載した製造方法を記載すること)

## 記載例2

原薬Xの製造所として、従前の製造所Aに製造所Xを追加する場合

### 【製造方法】

【剤型分類】 : aaa

### 【製造方法】

【連番】 : 001

【製造所の名称】 : 製造所A

【製造方法】 製造工程の範囲 : 秤量、溶解、…、包装、表示、保管、試験  
原薬Xの製造方法 : (現在の承認内容をそのまま記載すること。)

【次の製造方法の連番】 : 004

### 【製造方法】

【連番】 : 002

【製造所の名称】 : 製造所X

【製造方法】 製造工程の範囲 : 秤量、溶解、…、包装、表示、保管、試験

原薬Xの製造方法 : (製造所Aにおける製造方法をそのまま記載すること  
(記載整備は行わない)。ただし、MFを引用している場合であって、製造所Aと製造所XのMF登録  
番号が異なる場合は、製造所XのMF登録番号等を記載すること。)

【次の製造方法の連番】 : 004

### 【製造方法】

【連番】 : 003

【製造所の名称】 : 製造所B

【製造方法】 製造工程の範囲 : 秤量、溶解、…、包装、表示、保管、試験  
原薬Yの製造方法 : (変更前に記載した製造方法を記載すること)

【次の製造方法の連番】 : 004

### 【製造方法】

【連番】 : 004

【製造所の名称】 : 製造所C

【製造方法】 製造工程の範囲：秤量、混合、…、包装、表示、保管、試験

(変更前に記載した製造方法を記載すること)

○製造所変更迅速審査に係る質疑応答集(Q&A)について

(平成19年2月7日)

(事務連絡)

(日本医薬品原薬工業会あて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・麻薬対策課通知)

標記につきまして、別添(写)により各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課あて連絡しましたので御了知の上、貴会関係会員への周知について御配慮願います。

(別記)

日本製薬団体連合会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

日本薬業貿易協会

日本医薬品原薬工業会

○製造所変更迅速審査に係る質疑応答集(Q&A)について

(平成19年2月7日)

(事務連絡)

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構あて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・麻薬対策課通知)

標記につきまして、別添(写)により各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課あて連絡しましたのでその写しを送付します。