

日薬連発第 701 号
2024 年 10 月 31 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会
安定確保委員会

「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検に係る考え方及び点検後の手続きについて」及び「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について」

標記について、「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検後の手続きについて」（令和 6 年 10 月 30 日付け医薬薬審発 1030 第 5 号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）及び「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について」（令和 6 年 10 月 30 日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）にて、通知・事務連絡がありました。

つきましては、本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく、ご配慮の程よろしくお願い申しあげます。

事務連絡
令和6年10月30日

日本製薬団体連合会 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課
厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性
に係る点検に係る考え方及び点検後の手続きについて

標記について、別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）長宛てに「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検後の手続きについて」（令和6年10月30日付け医薬薬審発1030第5号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）及び「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について」（令和6年10月30日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）を通知しましたので、貴会会員への周知をお願いいたします。



医薬薬審発 1030 第 5 号
令和 6 年 10 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の
整合性に係る点検後の手続きについて

後発医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検については、「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施について」(令和 6 年 4 月 5 日付け医政産情企発 0405 第 1 号・医薬薬審発 0405 第 8 号・医薬監麻発 0405 第 1 号、厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課長、医薬局医薬品審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知。以下「点検通知」という。)において、貴管下の後発医薬品の製造販売業者及び製造業者に対して点検を実施するよう、ご指導をお願いしているところです。

点検通知の記 2において、「承認書と製造実態との相違が認められた製品については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 14 条第 15 項及び同条第 16 項の規定に基づき、遺漏なく必要な手続きを開始する」旨をお示しているところですが、今般の点検に係る当該手続きについては、下記のとおりとすることとしたので、貴管下の後発医薬品の製造販売業者及び製造業者に対し周知願います。

記

1. 品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあると判断した品目に関する手続

(1) 自主点検の結果、製造販売承認書と製造実態との相違が認められた品目のうち、当該品目の承認を有する製造販売業者が、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」(昭和 36 年

厚生省令第1号。以下「省令」という。) 第47条各号の趣旨に照らして、品目の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあると判断したものについては、法第14条第15項に基づき、速やかに医薬品等製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「一部変更申請」という。）を行うこと。

- (2) 一部変更申請書の作成にあたっては、備考欄に優先審査コード「19203」を記載すること。なお、以下のウェブページからダウンロードできる電子申請ソフトでは、優先審査入力から「上記以外の通知に基づくもの」を選択し、「優先審査通知番号」欄を選択し、「優先審査通知番号」欄に「203」を記載すること。念のため、当該優先審査コードは自主点検による一部変更申請であることを明確にするためのコードであり、優先的な審査を行うものではないことに留意すること。

ホームページアドレス：

<https://web.fd-shinsei.mhlw.go.jp/download/index.html>

- (3) 一部変更申請書の右肩に「点」（「点」に○（マル）を付ける）の表示を朱書きの上、以下の2点を添付すること。

- ・相違の内容、発生時期が分かる資料
- ・変更に係る試験成績（申請までに試験が行われている場合に限る）

ただし「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日付け薬生薬審発0322第1号・薬生機審発0322第2号・薬生安発0322第1号・薬生監麻発0322第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）に基づきオンライン提出する場合、「点」の記載は不要とする。

- (4) 承認審査の過程において、試験の実施が望ましいと認められる場合は、承認後一定期間以内の試験成績の提出等の承認条件を付した上で、承認する場合があるほか、当初承認品目と同一又は同等でないことが確認された場合には、本申請を取り下げの上、当初承認品目の承認整理を行い、新規申請を求める場合がある。

- (5) 当該医薬品の代替薬の有無、市場流通量などを踏まえ、承認手続き中に供給不足により医療現場に影響を与える可能性があると判断した場合は、当該医薬品の承認審査及び調査を、迅速審査の対象とすることがあるため、一部変更申請の前に医薬品審査管理課に申し出ること。

2. 1. 以外のものに関する手続

- (1) 自主点検の結果、製造販売承認書と製造実態との相違が認められた品目のうち、当該品目の承認を有する製造販売業者等が、1（1）で示した一部変更申請を要する事項が無いと判断したものについては、「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について」（令和6年10月30日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡。以下「相違の考え方」という。）に基づき、速やかに対応を行うこと。
- (2) 相違の考え方に基づく独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）への相談に際しては、変更管理の適切な実施体制の確保がなされており、かつ、当該相違について製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがないことを製造販売業者等において確認すること。なお、相談において、品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがないこと、並びに発生の経緯から変更管理の実施体制に支障がないことの確認を受けたものについては、速やかに医薬品軽微変更届書又は原薬等登録原簿（以下「MF」という。）軽微変更届書（以下、併せて「軽変届書」）を提出すること。
また、届出に当たっては、PMDAによる相談を受けたことが確認できる資料（回答書等）を添付し、軽変届書の備考の欄にPMDAの相談による確認を受けている旨を記載すること。
- (3) MF軽微変更届書の場合、当該MF軽微変更届出を行った者は、引用されている医薬品の製造販売業者等に対して、その旨連絡すること。
- (4) 記載等に由来する相違について、実態に合わせた変更であることが確認できる根拠資料（承認時から相違が生じていた場合は承認時点における実態が確認できる資料、変更があった場合は変更日が確認できる資料）を、求めに応じて提出できるように準備しておくこと。
- (5) 一部変更申請中の製品について、本点検により軽微変更届書を提出した際は、提出した旨をPMDAの審査担当者に遅滞なく連絡すること。

3. 一部変更申請書又は軽変届書の提出方法

本通知に基づく一部変更申請書又は軽変届書の提出は、オンライン提出又は郵送（信書便による送付を含む。）にて行うこと。また、郵送の際には、封筒の表に「点検結果に基づく申請（届出）」と朱書きすること。

なお、本通知に基づく承認事項変更箇所には確認が容易になるよう、一部変更申請書又は軽変届書に下線を付すこと。また、一部変更申請書又は軽変届書と共に提出する新旧対照表においては、「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」（平成28年1月19日付け薬生審査

発0119第1号、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)に基づく変更には下線を、本通知に基づく変更には二重下線を付すこと。

4. その他

(1) 適用範囲

本取扱いは、点検通知の別添様式において、「2. 相違あり」の品目及び「3. 相違該当性行政相談中」の品目であって相談の結果「相違あり」となった品目において明らかとなった事項を対象とし、今回の点検後に変更を予定している承認事項は、本通知の適用範囲ではない。

(2) MFに関する留意点

点検通知に基づく点検の結果、承認申請書に引用されているMFの相違が判明した場合においても、上記1及び2の考え方へ従って手続きを行うこととする。

その際、製造販売業者は、一部変更申請書及び軽変届書の備考欄に「MF(MF登録番号: ***MF*****)の記載内容の変更有」と記載をし、MFを登録した者は、MFの変更手続きにおいてはその変更箇所に下線を付しておくこと。

(3) 既相談品目

自主点検で確認された製造販売承認書と製造実態との相違に関して、本通知発出前に医薬品審査管理課又はPMDAに相談し、個別の指示を受けている品目については、引き続き相談することを妨げないこと。

(4) 既対応品目

自主点検で確認された製造販売承認書と製造実態との相違に関して、本通知発出前に手続きを実施した場合にあっては、本通知は適用されず、個別に医薬品審査管理課に相談すること。

(5) 提出期限

本通知に基づく手続は、対応が確定した品目から遅滞なく行い、令和7年4月30日までに行うこと。なお、申請に伴い追加試験の実施が必要になった場合等のやむをえず期限までに間に合わない場合は、当該品目名及び承認番号を明示した上で、遅滞なく医薬品審査管理課に相談すること。



事務連絡
令和6年10月30日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課
厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検における相違の考え方について

後発医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検については「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施について」（令和6年4月5日付け医政産情企発 0405 第1号・医薬薬審発 0405 第8号・医薬監麻発 0405 第1号、厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課長、医薬局医薬品審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知。以下「点検通知」という。）において、また当該点検後の手続きについては「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検後の手続きについて」（令和6年10月30日付け医薬薬審発 1030 第5号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知。以下「点検後手続き通知」という。）においてそれをお示ししたところですが、今般、当該点検における「相違」の考え方を下記のとおり整理しましたので、貴管下の医薬品製造販売業者及び製造業者に対し周知願います。

なお、本考え方については、点検通知に基づく自主点検に際して判明したものに限り適用されることに留意願います。

記

1. 定義

この事務連絡において、次に掲げる用語の定義はそれぞれ次のとおりとする。なお、特記のない用語については、日本薬局方の通則及び製剤通則を準用する。

相違：点検通知の別添様式において「2. 相違あり」と報告する必要があるものであって、薬事手続きが必要なものをいう。

公定書：日本薬局方、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第42条に定める基準、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格及び医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令（昭和41年厚生省令第30号）別表

規格書：公定書の他、厚生労働省から告示又は通知された医薬品に係る規格、基準。

例：医薬部外品原料規格、日本薬局方外生薬規格。

PMDA：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

一変申請：医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

軽変届書：医薬品軽微変更届書及びMF軽微変更届書

M F：原薬等登録原簿

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

UPLC：超高速液体クロマトグラフィー

2. 相違としないもの

製造販売業者において相違ではないと判断したもののはか、表1に示すもの。ただし、表1に示すものであっても、適切な変更管理（バリデーションの実施等による適格性評価、製造手順書等関連する文書への反映等を含む。）が実施されていない場合には相違となるため留意すること。

なお、表1に示すもの以外で、製造販売業者において相違ではないと判断したものについては、今後の無通告立入検査等の調査や、一変申請の審査に際し、相違でないと判断した根拠について求める場合があること、また、その結果、品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがないものとは言えない場合には一変申請を求める場合があることに留意すること。

3. 直ちに相違とはしないが、承認書の記載整備が必要でありその薬事手続きを軽変届書により行うことの妥当性について、PMDAへの相談を要するもの

表2に示すものは、点検通知の別添様式における報告としては、「1. 相違なし」とすることで差し支えない。

ただし、表2に示すものであっても、適切な変更管理（バリデーションの実施等による適格性評価、製造手順書等関連する文書への反映等を含む。）が実施されていない場合や、誤記載や不記載等が生じた時点の前後（初回承

認時から誤記載や不記載等が生じている場合は初回承認時以降) で製造実態に変更がある場合にあっては、相違となるため留意すること。

また、製造実態に変更がない場合であっても、品質等への影響が否定できないものや、品質等確保上、実態の見直しが必要と考えられる以下に示すものについても相違となるため留意すること。

- ・ 製造工程中に意図的に添加する成分の記載がされていない場合
- ・ 重要な工程、操作を実施していない場合

例: 製造方法欄に記載している無菌ろ過工程におけるフィルター完全性試験の未実施

4. 相違とするもの

上記 2. 3. 以外のもの。点検後手続通知に基づき速やかに薬事手続きを行うこと。なお、点検後手続通知の 1. に該当しないものについては、PMDAが実施する「後発医薬品変更届出事前確認簡易相談」に速やかに申し込むこと。

表1：相違としないもの

整理番号	事例
【規格及び試験方法】及び【別紙規格】	
201	最新の規格書において別名記載が可能とされているもので別名を使用している場合 例：試薬・試液における冰酢酸と酢酸(100) 等
202	「ろ過」と記載された操作をメンブランフィルターで前処理している場合
203	カラム保護を目的に試料溶液をメンブランフィルターで前処理している場合 ただし、分析の真度、精度への影響がないことが確認されている場合に限る。
204	流路にガードカラムやゴーストトラップを設置している場合 ただし、分析の真度、精度への影響がないことが確認されている場合に限る。
205	HPLCの検出器として、紫外線吸光度計の代わりにフォトダイオードアレイ検出器を使用している場合
206	溶解・分散の促進等のために超音波器を恒常に使用している場合
207	溶媒を蒸発させる又は留去するために規格書に記載されている試験方法以外の試験方法を使用している場合 例：「水浴（若しくは砂浴）上で加熱」を「ホットプレートで加熱」している場合等
208	サンプルクーラーを使用している場合 ただし、サンプルの安定性を考慮して低温での取扱いが必要な場合は相違となる。
209	規格書においてシステム適合性に関する記載のないクロマトグラフィー試験で、自主基準でシステム適合性に関する記載をしている場合
【製造方法】	
210	添加剤のみの予混合をしている場合
211	添加剤の投入時、ほぐし（解碎）工程を行っている場合
212	溶解・分散の促進等のために品質に与える影響がない範囲で一時的に加温している場合 ただし、目的の温度を定めて管理することが必要である場合は相違となる。

213	防爆を目的に溶媒を蒸発させるための送風を行っている場合 ただし、乾燥工程が連続して実施される前段階に限り、送風のみで終了する場合は相違となる。
214	防湿等の機能性を有さず、安定性を目的としていない包装資材を使用している場合 ただし、シュリンク包装やピロー包装等を束ねることを目的としている場合に限る。
215	無菌フィルターにおいて、表記の揺れがある場合。 例： $0.22 \mu m \Leftrightarrow 0.2 \mu m$ ただし、使用しているフィルターで滅菌バリデーション等適格性が評価されている場合に限る。

表2：直ちに相違とはしないが、承認書の記載整備が必要でありその薬事手続きを軽変届書により行うことの妥当性について、PMDAへの相談を要するもの

整理番号	事例
【全般事項】	
301	日本薬局方改正等に伴う手続きとして時限的に軽変届書による変更が可能であることが既出の通知等で示されている事項について、その期間内に軽変届書の提出がされていないことが判明したもの
302	製造所名称、所在地、業許可・登録の番号・有効期間の誤記載
303	引用MF番号、登録年月日の誤記載
304	化合物名称、化学式の誤記載、表記の揺れ
305	製造設備、分析装置の名称、材質等の誤記載
306	有効桁数の誤記載
307	工程パラメータ、工程管理値に係る誤記載 例：反応温度 ($105^{\circ}\text{C} \Leftrightarrow 100.5^{\circ}\text{C}$) 例：乾燥減量の管理値 ($<0.5\% \Leftrightarrow <1.0\%$)
308	試験条件に係る誤記載

	例 : HPLC ⇄ UPLC
309	単位等に係る誤記載 例 : < ⇄ ≤、 w/w% ⇄ w/v%、 kg ⇄ 1(リットル)、 cm ⇄ inch
310	定性試験における試料希釀濃度の誤記載 ただし、定量試験においては相違となる。 例 : 1 → 100 ⇄ 1 mg を秤量し 100 μl を加える
311	不必要的部分に「正確に」と記載されている場合 ただし、記載すべきところに記載していない場合は相違となる。
312	製造実態として承認時より適切かつ合理的な計算式で確認されていたが、承認書に記載の際、分子分母の入力間違え等により計算式が不適切な記載になっている場合
【製造方法】	
313	有効成分の投入時、ほぐし（解碎）工程の記載されていない場合 ただし、粒度調整を行っている場合は相違となる。
314	適切な品質担保のため、暗室、湿度調整等の製造・試験環境の条件が必須である場合に当該記載がされていない場合
315	有効成分の倍散（有効成分を含む造粒品（整粒品）の倍散を含む。）を作るための予混合の記載がされていない場合
316	添加剤の事前乾燥工程の記載がされていない場合
317	整粒工程の記載がされていない場合
318	錠剤印刷工程にて行われる下掛け（しもかけ）工程において、その成分がコーティングの構成成分、かつ成分及び分量又は本質欄に記載のものであって、微量の範囲で噴霧（塗布）している場合 ただし、その成分がコーティングの構成成分ではなく、成分及び分量又は本質欄に記載がない、又は微量の範囲を超えて噴霧（塗布）する場合は相違となる。

319	造粒終点の記載がされていない場合
【製造所】	
320	原薬の包装・表示・保管製造所における「表示」「試験」工程の記載がされていない場合
【規格及び試験方法】	
321	HPLCに係る規格及び試験方法に溶媒名として「○○○○」と記載されているが、実際には「液体クロマトグラフィー用○○○○」を使用している場合 例：「アセトニトリル」→「液体クロマトグラフィー用アセトニトリル」 例：「エタノール」→「ガスクロマトグラフィー用エタノール」
322	約4mmと記載したカラム内径で、内径4.6mmのカラムを使用している場合
323	標準品ではない、試料溶液・移動相・緩衝液・試薬・試液をサンプルサイズに合わせてスケールを調整している場合 ただし、濃度が同一である場合に限る。
324	廃止された規格書（化粧品原料規格等）の試験方法であり、記載整備をする場合
325	測定時のカラム温度において常温以外で使用している場合にあって、記載がされていない場合
326	公定書で規定する試薬・試液又は標準品若しくは標準品を検定するための試薬・試液が入手困難である場合にあって、適合性を確認した上で代替品を使用している場合 ただし、入手困難とは以下のいずれかの場合に限り、規格適合が未確認の場合は入手困難とはみなさない。 ・本邦において当該試薬・試液が全く市販されていない、 ・市販されているものがいずれも規格に適合しない
327	公定書において記載されている方法が、現在の科学的水準からみて不適当であるため代替となる試験方法を用いている場合 ただし、原則、当該試験方法が実施不可能な場合に限り、機器を導入すれば実施可能等、製造販売業者等の都合により実施できない場合は実施不可能とはならず、相違となる。

328

サンプル調製において、遠心分離による上澄み液の使用をろ過によるろ液の使用に代えている又はその逆に代えている場合にあって、記載がされていない場合