

6. Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (oral). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty Report. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 904).
7. Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and Combined vaccines (Live). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-third Report. Geneva, World Health Organization, 1994, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 840).
8. Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fortieth Report. Geneva, World Health Organization, 1990, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 800).
9. Guidelines to Assure the Quality, safety, and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccine. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2006, (WHO Technical Report Series, in press).
10. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty -sixth Report. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 941).
11. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2004. Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 932).
12. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva, World Health Organization 2003. Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 908).
13. Yearly Biologic Product Reports for Lot Release. Health Canada, 2008 (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/index-eng.php>).
14. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization Fifty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2004. Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 932).
15. M. Cuervo and A. Yanes. Comparison between in vitro potency tests for Cuban Hepatitis B vaccine: contribution to the standardization process. *Biologicals*, 2004, 32:171-176.
16. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/97.06).

## 12. Appendix

### A Model Procedure to Document the Decision Making Process in Lot Release

This section is intended to assist NCLs in the documentation of the information and the process used in the evaluation of vaccine lot release specific issues. Examples include:

- Release of vaccine lots under emergency situations such as vaccine shortage due to disease outbreak, natural disaster, manufacturing problems (e.g. out-of-specification) etc.
- Periodic evaluation of independent testing frequency (to consider modification, suspension or continuation of current strategy),
- Periodic evaluation of tests performed for lot release of a particular product (to consider deletion, inclusion or modification of given tests).

Given that each situation is specific, it is expected that modifications to the structure and content may be required in order for this template to be applicable to different issues.

#### 1. Issue

Define the problem/issue to be analyzed.

## **2. Purpose/Objective**

Outline the purpose and/or objectives of this analysis, for example to evaluate the consistency of production of a vaccine, and explore whether changes to the frequency of independent testing or elimination of a specific test are justified based on the consistency of production.

## **3. Background**

Give brief history of problem/issue and identify critical information.

## **4. Issue analysis**

List all key components of the issue to be analyzed, taking into account of relevant information from NCL/NRA and manufacturers. Justify results/conclusions with regulatory and scientific data including published and not published information.

## **5. Options analysis**

List all the alternatives considered to address the issue/problem including *Status quo*.

List and discuss the positive and negative aspects of each option.

Outline the proposed solution or accepted alternative and why it was selected.

If relevant, discuss the benefits and costs of the proposed solution compared to the benefits and costs of the other solutions.

## **6. Considerations**

Identify any additional relevant information, for example, discuss with other NCLs that are responsible for releasing this vaccine in other countries to share the information regarding production and quality control of this vaccine.

## **7. Recommendations**

Indicate what the recommendation is and who is responsible for the approval.

## **8. Implementation and evaluation plan**

Show how the proposed changes will be implemented in terms of timing, organizational and personnel changes necessary, resource allocation, etc.

Indicate when and how the proposed change will be evaluated and against what benchmarks

## **9. References and attachments**

Include any references, reports and relevant information used in the risk analysis, such as GMP inspection report, regulatory post-marketing unit report, quality control product report from NCL and/or summary of decisions regarding variations submitted for regulatory approval.

I approve the recommendation proposed in this analysis,

---

Dr. xxxxxxxxx  
Director of National Control Laboratory

薬事法施行規則の一部を改正する省令 新旧対照条文

○ 薬事法施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号）（抄）

（傍線の部分は改正部分）

改正案	現行
<p>（医薬品の検定の申請及び検定機関）</p> <p>第九十七条 法第四十三条第一項の規定による医薬品の検定の申請は、同一の製造番号又は製造記号の医薬品ごとに、様式第九十五による検定申請書を、当該医薬品を保有する施設の所在地の都道府県知事に提出することによつて行うものとする。</p> <p>2 前項の申請書には、次の各号に掲げる医薬品の区分に応じ、当該各号に定める書類を添えなければならない。</p> <p>一 生物学的製剤である医薬品のうち厚生労働大臣が指定するもの（以下「指定製剤」という。） 申請に係る同一の製造番号又は製造記号の医薬品について作成した製品の製造及び試験の記録等を要約した書類（以下「製造・試験記録等要約書」という。）</p> <p>二 指定製剤以外の医薬品 自家試験の記録を記載した書類</p> <p>3 指定製剤に該当する品目に係る申請においては、前項第一号に定める書類のほか、当該品目に係る法第十四条又は第十九条の二の承認の際に交付される書類（当該品目について法第十四条第十項（法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。）の届出を行つ</p>	<p>（検定の申請及び検定機関）</p> <p>第九十七条 法第四十三条第一項の規定による医薬品の検定の申請又は同条第二項の規定による医療機器の検定の申請は、同一の製造番号又は製造記号の医薬品又は医療機器ごとに、様式第九十五による検定申請書を、当該医薬品又は医療機器を保有する施設の所在地の都道府県知事に提出することによつて行うものとする。</p> <p>2 前項の申請書には、自家試験の記録を記載した書類を添えなければならない。</p> <p>（新設）</p>

ている場合には、当該届書（当該交付される書類に記載されていない内容に係るものに限る。）の写しを含む。以下この項、第九十七條の四及び第九十七條の五において「承認書」という。）の写しを添えなければならない。ただし、当該承認書の内容が、前回の検定の申請時から変更がないときは、この限りでない。

4 令第五十八條の検定機関は、生物学的製剤又は抗菌性物質製剤である医薬品については国立感染症研究所、その他の医薬品については国立医薬品食品衛生研究所とする。

5 令第五十八條の出願者は、医薬品については、当該品目に係る法第十四條の承認を取得している製造販売業者又は法第十九條の二の承認を取得している外国特例承認取得者に係る選任製造販売業者とする。

6 第一項の申請書には、令第五十八條に規定する厚生労働大臣の定める手数料の額に相当する収入印紙を貼らなければならない。

（製造・試験記録等要約書）

第九十七條の二 製造・試験記録等要約書には、当該品目に係る法第十四條又は第十九條の二の承認の内容に応じて、次に掲げる事項が記載されていなければならない。

一 製品の名称

二 承認番号

3 令第五十八條の検定機関は、生物学的製剤又は抗菌性物質製剤である医薬品については国立感染症研究所、その他の医薬品又は医療機器については国立医薬品食品衛生研究所とする。

4 令第五十八條の出願者は、当該品目に係る法第十四條の承認若しくは法第二十三條の二の認証を取得している製造販売業者又は法第十九條の二の承認を取得している外国特例承認取得者若しくは法第二十三條の二の認証を取得している外国指定管理医療機器製造等事業者（以下「外国特例認証取得者」という。）の選任する製造販売業者とする。

5 第一項の申請書には、令第五十八條に規定する厚生労働大臣の定める手数料の額に相当する収入印紙を貼らなければならない。

（新設）

- 三 製造所の名称及び所在地
- 四 製造販売業者又は選任製造販売業者の名称及び所在地
- 五 製造年月日及び製造量
- 六 製造番号又は製造記号
- 七 原材料（シード及びセルバンクを含む。）に関する情報
- 八 使用した中間体及び原液等の名称及び構成
- 九 製造工程及び品質管理試験の記録
- 十 その他厚生労働大臣が定める事項

（製造・試験記録等要約書の様式の作成及び変更）

第九十七条の三 製造・試験記録等要約書の様式は、製造販売業者（選任製造販売業者を含む。第九十七条の七から第九十七条の十までにおいて同じ。）の申請に基づき、品目ごとに、国立感染症研究所が作成し、又は変更するものとする。

（新設）

（製造・試験記録等要約書の様式の作成の申請）

第九十七条の四 製造販売業者は、指定製剤に該当する品目について法第十四条第一項の承認を受けたときは、遅滞なく、国立感染症研究所に対し、製造・試験記録等要約書の様式の作成を申請しなければならない。指定製剤に該当する品目について同項の承認を受けられた後、製造・試験記録等要約書の様式が作成される前に、当該品目について同条第九項の承認を受けた場合においても、同様とする。

（新設）

2 前項の申請は、様式第九十五の二による申請書に次に掲げる資料

を添えて提出することによつて行わなければならない。

一 当該品目に係る承認書の写し

二 当該品目に係る製造・試験記録等要約書の様式の案

三 その他製造・試験記録等要約書の様式の作成に必要な資料

3| 指定製剤に該当する品目について法第十四条第一項の承認の申請を行つた製造販売業者は、同項の承認を受けた後速やかに製造販売を行う必要があることその他特別の事情がある場合には、第一項の規定にかかわらず、同条第一項の承認を受ける前においても、国立感染症研究所に対し、製造・試験記録等要約書の様式の作成を申請することができる。

4| 前項の申請は、様式第九十五の二による申請書に次に掲げる資料を添えて提出することによつて行わなければならない。

一 当該品目の法第十四条第一項の承認に係る申請書の写し

二 当該品目に係る製造・試験記録等要約書の様式の案

三 その他製造・試験記録等要約書の様式の作成に必要な資料

5| 第三項の規定による申請を行つた製造販売業者は、当該品目について法第十四条第一項の承認を受けたときは、速やかに、当該品目に係る承認書の写しを国立感染症研究所に提出しなければならない。

6| 第三項の規定による申請を行つた製造販売業者が当該品目について法第十四条第一項の承認を受けられなかつたときは、当該申請は取り下げられたものとみなす。

(製造・試験記録等要約書の様式の変更等の申請)

第九十七条の五 製造販売業者は、前条の規定により製造・試験記録等要約書の様式が作成された場合において、次に掲げる場合に該当したときは、遅滞なく、国立感染症研究所に対し、当該製造・試験記録等要約書の様式の変更又は変更の確認の申請をしなければならない。

一 当該品目について法第十四条第九項の承認を受けた場合  
二 当該品目について法第十四条第十項で定める軽微な変更が行われることにより製造・試験記録等要約書の様式の変更が必要となる場合  
三 その他製造・試験記録等要約書の様式の変更が必要となる場合

2| 前項の申請は、様式第九十五の三による申請書に次に掲げる資料を添えて提出することによつて行わなければならない。ただし、前項第三号に掲げる場合に係る申請においては、第一号に掲げる資料は、当該承認書の内容が前条又はこの条の規定により提出した承認書のうち直近のものから変更がないときは、提出することを要しない。

一 当該品目に係る承認書の写し  
二 当該品目に係る製造・試験記録等要約書の変更後の様式の案(変更の必要がないときは、その旨)

三 その他製造・試験記録等要約書の様式の変更のために必要な資料

3| 指定製剤に該当する品目について法第十四条第九項の承認の申請

(新設)

を行った製造販売業者は、同項の承認を受けた後速やかに製造販売を行う必要があることその他特別の事情がある場合には、第一項の規定にかかわらず、同条第九項の承認を受ける前においても、国立感染症研究所に対し、製造・試験記録等要約書の様式の変更又は変更の確認の申請をすることができる。

4 前項の申請は、様式第九十五の三による申請書に次に掲げる資料を添えて提出することによって行わなければならない。ただし、第一号に掲げる資料は、当該承認書の内容が前条又はこの条の規定により提出した承認書のうち直近のものから変更がないときは、提出することを要しない。

一 当該品目の承認書及び法第十四条第九項の承認に係る申請書の写し

二 当該品目に係る製造・試験記録等要約書の変更後の様式(案)の変更の必要がないときは、その旨)

三 その他製造・試験記録等要約書の様式の変更のために必要な資料

5 第三項の規定による申請を行った製造販売業者は、当該品目について法第十四条第九項の承認を受けたときは、速やかに、当該品目に係る承認書の写しを国立感染症研究所に提出しなければならない。

6 第三項の規定による申請を行った製造販売業者が当該品目について法第十四条第九項の承認を受けられなかったときは、当該申請は取り下げられたものとみなす。



第百九十七条の六 第百九十七条の四第一項及び第二項の規定は、法

(新設)

第十九条の二第一項に規定する者が指定製剤に該当する品目について同項の承認を受けた場合について準用する。この場合において、第百九十七条の四第一項中「製造販売業者」とあるのは「選任製造販売業者」と、「法第十四条第一項」とあるのは「当該選任製造販売業者に係る法第十九条の二第一項に規定する者が同項」と、「同条第九項」とあるのは「同条第五項において準用する法第十四条第九項」と読み替えるものとする。

2 第百九十七条の四第三項から第六項までの規定は、法第十九条の二第一項に規定する者が指定製剤に該当する品目について同項の承認の申請を行った場合について準用する。この場合において、第百九十七条の四第三項中「第十四条第一項」とあるのは「第十九条の二第一項」と、「製造販売業者」とあるのは「同項に規定する者に係る選任製造販売業者」と、同条第四項中「第十四条第一項」とあるのは「第十九条の二第一項」と、同条第五項中「製造販売業者は」とあるのは「選任製造販売業者は、当該選任製造販売業者に係る法第十九条の二第一項に規定する者が」と、「法第十四条第一項」とあるのは「同項」と、同条第六項中「製造販売業者」とあるのは「選任製造販売業者に係る法第十九条の二第一項に規定する者」と、「法第十四条第一項」とあるのは「同項」と読み替えるものとする。

3 第百九十七条の五第一項及び第二項の規定は、外国特例承認取得

者が指定製剤に該当する品目について法第十九条の二第五項において準用する法第十四条第九項の承認を受けた場合について準用する。この場合において、第百九十七条の五第二項中「製造販売業者」とあるのは「選任製造販売業者」と、同項第一号中「第十四条第九項」とあるのは「第十九条の二第五項において準用する法第十四条第九項」と、同項第二号中「第十四条第十項」とあるのは「第十九条の二第五項において準用する法第十四条第十項」と読み替えるものとする。

4 第百九十七条の五第三項から第六項までの規定は、外国特例承認取得者が指定製剤に該当する品目について法第十九条の二第五項において準用する法第十四条第九項の承認の申請を行つた場合について準用する。この場合において、第百九十七条の五第三項中「第十四条第九項」とあるのは「第十九条の二第五項において準用する法第十四条第九項」と、「製造販売業者」とあるのは「外国特例承認取得者に係る選任製造販売業者」と、同条第四項中「第十四条第九項」とあるのは「第十九条の二第五項において準用する法第十四条第九項」と、同条第五項中「製造販売業者は、」とあるのは「選任製造販売業者は、当該選任製造販売業者に係る外国特例承認取得者が」と、「第十四条第九項」とあるのは「第十九条の二第五項において準用する法第十四条第九項」と、同条第六項中「製造販売業者」とあるのは「選任製造販売業者に係る外国特例承認取得者」と、「第十四条第九項」とあるのは「第十九条の二第五項において準用する法第十四条第九項」と読み替えるものとする。

(資料の提出)

第九十七條の七 国立感染症研究所は、第九十七條の三の申請を行つた製造販売業者又は法第十四條の十一第一項に規定する原薬等を製造する者に対して、製造・試験記録等要約書の様式の作成又は変更のために必要な資料の提出を求めることができる。

(新設)

(国立感染症研究所と製造販売業者との協議)

第九十七條の八 国立感染症研究所は、製造・試験記録等要約書の様式の作成又は変更に当たつては、必要に応じ、第九十七條の三の申請を行つた製造販売業者と協議するものとする。

(新設)

(国立感染症研究所による様式の変更)

第九十七條の九 国立感染症研究所は、第九十七條の三の規定にかかわらず、作成した製造・試験記録等要約書の様式の変更が必要となつたと認める場合は、当該様式に係る製造販売業者と協議の上、当該様式を変更することができる。

(新設)

(製造販売業者への通知)

第九十七條の十 国立感染症研究所は、製造・試験記録等要約書の様式を作成又は変更したときは、当該作成又は変更の申請を行つた製造販売業者（前條の規定による変更の場合にあつては、当該様式に係る申請を行つた製造販売業者）に通知するものとする。

(新設)

(医療機器の検定の申請及び検定機関)

第九十七条の十一 法第四十三条第二項の規定による医療機器の検定の申請は、同一の製造番号又は製造記号の医療機器ごとに、様式第九十五による検定申請書を、当該医療機器を保有する施設の所在地の都道府県知事に提出することによつて行うものとする。

2| 前項の申請書には、自家試験の記録を記載した書類を添えなければならぬ。

3| 令第五十八条の検定機関は、医療機器については、国立医薬品食品衛生研究所とする。

4| 令第五十八条の出願者は、医療機器については、当該品目に係る法第十四条の承認若しくは法第二十三条の二の認証を取得している製造販売業者又は法第十九条の二の承認を取得している外国特例承認取得者若しくは法第二十三条の二の認証を取得している外国特例承認管理医療機器製造等事業者（以下「外国特例認証取得者」という。）の選任する製造販売業者とする。

5| 第一項の申請については、第九十七条第六項の規定を準用する。

(新設)

添付資料2

薬事法第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等の一部を改正する件 新旧対照表  
 ○ 薬事法第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（昭和三十八年厚生省告示第二百七十九号）  
 （抄） （傍線部分は改正部分）

改 正 案	現 行
<p>1 (略)</p> <p>2 検定基準                      生物学的製剤                      (略)                      人ハプトグロビン                      生物学的製剤基準の人ハプトグロビンの条の3.2、3.4、3.7及び3.8に規定する試験法によるものとする。                      このほか、<u>薬事法施行規則第百九十七条第二項第一号に規定する指定製剤にあつては、当該申請のあつた製品に係る同号の製造・試験記録等要約書の記載内容が、次の全てを満たすものとする。</u></p> <p>(1) <u>規格及び管理基準等（当該規格及び管理基準等を変更しようとする場合に当該変更が薬事法施行規則第四十七条の軽微な変更の範囲に該当するものを除く。）に係る記載内容が、当該品目について薬事法第十四条又は第十九条の二の規定により承認された内容に適合していること。</u></p> <p>(2) <u>(1)に定めるもののほか、当該製品の製造管理及び品質管理として不適切でないこと。</u></p>	<p>1 (略)</p> <p>2 検定基準                      生物学的製剤                      (略)                      人ハプトグロビン                      生物学的製剤基準の人ハプトグロビンの条の3.2、3.4、3.7及び3.8に規定する試験法によるものとする。</p>

○厚生労働省告示第二百二十五号

薬事法施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号）第九十七条第二項第一号の規定に基づき、薬事法施行規則第九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品を次のように定め、平成二十四年十月一日から適用する。

平成二十三年七月四日

厚生労働大臣 細川 律夫

薬事法施行規則第九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品

薬事法施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号）第九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品は、ワクチン（専ら疾病の治療に使用されることが目的とされているものを除く。）とする。

薬食審査発第 0210001 号

平成 17 年 2 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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

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。）の施行に伴う薬事法（昭和 35 年法律第 145 号。以下「改正薬事法」という。）第 2 条第 1 2 項の規定により原薬たる医薬品は製造販売承認を要しないものとされ、また、改正前の薬事法（以下「旧法」という。）に規定されている品目毎の製造業の許可等（旧法第 1 2 条及び第 1 3 条の製造業許可、第 2 2 条の輸入販売業許可及び第 2 3 条において準用する場合を含む。）が廃止されることとされました。また、改正薬事法第 1 4 条第 6 項により、政令で定める医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、製品の製造管理及び品質管理の方法に関する基準に対する適合性を承認の際及び政令で定める期間を経過する前に確認することとされました。

これに伴い、平成 16 年 7 月 9 日付薬食発第 0709004 号医薬食品局長通知「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等の施行について」に基づき、医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下同じ。）、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品等」という。）の製造販売承認申請書に記載する事項として、製造所に関連する情報及びこれまで原薬の承認事項とされてきた原薬の性状、製造方法、規格及び試験方法、貯法、有効期間（リテスト期間）等の品質に関する事項について、新たに製剤の承認申請書に記載する事項とされました。また、原薬等登録原簿を利用した医薬品にあつては、承認申請書記載事項について、原薬等登録原簿の登録事項とされたところでありま

す。つきましては、製造販売承認申請書における製造方法等に係る記載方法及び承認審査上の手続き等に関する取扱いについて、下記の通り取り扱うこととしましたので、貴管内関係者への周知をお願いするとともに、適切な指導をお願いします。

記

第1 平成17年4月1日以降に申請する製造販売承認申請書の製造方法に係る記載方法

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収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。
  - (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. 一般用医薬品（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。）を除く。以下同じ。）、医薬部外品及び化粧品の場合
  - (1) 一般用医薬品の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に加えて、原薬については別添1、製剤については別添2それぞれの1.に従って、承認申請書の製造方法欄に製造場所及び製造工程の範囲を記載すること。
  - (2) 医薬部外品及び化粧品の承認申請書には、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に加えて、別添2の1.に従って、承認申請書の製造方法欄に製造場所及び製造工程の範囲を記載すること。
  - (3) 上記(1)及び(2)に規定する記載方法以外の記載については、従前の例によることができるものとする。ただし、製造方法欄の従前の記載の範囲において、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軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。
  - (4) 上記(1)から(3)の規定にかかわらず、生物由来原料基準及び平成15年5月20日付医薬審発第0520001号・医薬安発第0520001号・医薬監麻発第0520001号・医薬血発第0520001号医薬局審査管理課長・安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長・血液対策課長連名通知「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」に基づく動物由来原料に関する原産国、部位、不活化等の処理方法等の記載については、従前のおり



## 添付資料3

記載するものであること。また、製造方法欄における当該記載の変更については、それぞれ別添1又は別添2の2. 2及び2. 3に従うこと。

- (5) 必要に応じて、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。
- (6) 一般用医薬品の上記(1)から(3)の取扱いについては、改正薬事法移行期における当分の間の措置とするものであること。

### 3. 生薬

生薬の承認申請書の製造方法欄については、一般用医薬品の例によること。

### 4. 小分け製造

旧法に基づく小分け製造に係る承認申請書については、これまで製造方法欄等の簡略記載を認めてきたところであるが、今後については、製造販売承認をもつ製造販売業者が製品の品質や市場への責任を負うという改正薬事法の趣旨に鑑み、原則、上記1. から3. に従って承認申請書の記載を行うこと。

## 第2 承認審査上の手続き等に関する取扱い

### 1. 承認審査における取扱い

医薬品等の承認審査においては、承認申請書の製造方法欄に記載されている申請者自らが設定した一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項についても考慮するものであること。

### 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べきものであること。
- (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、次の場合にあつては、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ルの妥当性
  - ② プロトコ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

### 添付資料3

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。

- (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あつては、軽微変更届出を行うこと。
- (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つては、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。
- (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つては、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。
- (10) 一部変更承認申請中の軽微変更届出は可能であること。ただし、この場合、一部変更承認申請書の差し替えにより、軽微変更届出に係る事項をすべて記載すること。

#### 3. 原薬等登録原簿の取扱い

改正薬事法第14条の11に規定する原薬等登録原簿の登録申請をする場合にあつても、登録申請書の記載の取扱いは、上記1.と同様とする。

### 第3 その他

#### 1. 新規製造販売承認申請時の添付資料における製造規模の取扱い

- (1) 製造方法欄、規格及び試験方法欄の設定及び記載を行うために、承認申請の際に提出されるデータは、実生産を反映した規模の製造設備で収集されたものとし、申請時には必ずしも、実生産の製造設備で得られたデータであることを必要としない。

### 添付資料3

- (2) 医薬品等の承認前に行われるGMP適合性調査前には、最終的な実生産の製造方法をプロセスパラメータ、重要工程及び重要中間体の管理基準／管理値等も含めて確立し、製造に係るデータとともに審査当局に提出すること。また、GMP適合性調査の際には実生産の製造設備で得られたデータが必要となるので、GMP適合性調査の申請時期を考慮すること。

#### 第4 平成17年3月31日までに旧法に基づく承認を取得している又は承認申請が行われた品目に係る承認書記載整備の届出等

1. 改正薬事法施行規則附則第3条の規定により、旧法の製造業又は輸入販売業許可を有する者（以下「製造業者等」という。）が、その許可期間の満了時まで、既に承認を受けて製造又は輸入している品目について、製剤の承認ごとに製造販売承認に求められる承認書記載事項に適合するよう製造販売業者が承認書記載事項の整備に係る届出（以下「承認書記載整備届出」という。）を旧承認を行った者に提出することとなるが、当該届出に係る記載は、第1により行うこと。
2. 旧法に基づく承認申請について、平成17年4月1日以降、その承認の取得までに旧法の許可期間が満了する場合には、当該申請に係る承認を取得後速やかに承認書記載整備届出を行うこと。
3. 旧法の業許可更新に伴う承認書記載整備届出を行う前に、一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う場合、当該変更に係る部分について製造販売承認申請書記載事項に合致するよう記載整備を行うこと。
4. 3. の場合であって記載整備が完了した場合であっても、業許可更新時の記載整備届出を行うこと。この場合、再度記載整備の内容を記載する必要はなく、備考欄にどの時点で記載整備が完了したかを記載すればよい。
5. 承認書記載整備届出は、別に定めるFD等の電子的な方法により行うこと。
6. 承認書記載事項の整備においては、実際に行っている製造工程、規格及び試験方法を記載するものであり、従前の承認書や製品標準書に規定されている内容を逸脱した記載は行わないこと。
7. 従前書面による申請で承認を得ているものについては、製造方法欄以外に、成分及び分量、用法及び用量、効能又は効果及び備考欄の薬効分類に係る承認書記載事項（ただし、別紙規格を要しない。）について、電子的に記載を整備したうえで承認書記載整備届出を行うこと。その際に、承認書の写しを合わせて提出すること。なお、当該承認書の電子的な記載整備に係る補助について今後検討する予定があること。
8. 承認書記載整備届出に用いる様式は、改正薬事法施行規則様式第24（1）を用いることとするが、上記7. の場合は、併せて、別紙様式を用いたものを提出すること。
9. 旧法の承認は、法附則第8条及び整備政令附則により、平成17年4月1日以降改正薬事法の承認とみなされること。しかしながら、専ら製造の用に供する原薬については、改正薬事法第2条第12項の規定により、製造販売承認を受ける対象ではないものであること。従って、上記1. の承認書記載整備届出を行う際に、専ら製造の用に供する原薬に関する

### 添付資料3

承認を整理すること。