

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「点検後手続通知」という。）においてそれぞれ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ほか、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、相違でないとは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つては、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   |
|---------------------------|--|
| <b>【規格及び試験方法】及び【別紙規格】</b> |  |
| 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<br>例：試薬・試液における氷酢酸と酢酸(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<br>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<br>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的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<br>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<br>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                              |
| <b>【製造方法】</b>             |  |
| 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（解砕）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<br>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。              |

|       |  |
|-------|--|
| 2 1 3 | <p>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<br/>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。</p>   |
| 2 1 4 | <p>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<br/>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。</p>  |
| 2 1 5 | <p>無菌フィルターにおいて、表記の揺れがある場合。<br/>例：0.22 <math>\mu</math> m <math>\Leftrightarrow</math> 0.2 <math>\mu</math> m<br/>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。</p> |

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   |
|---------------|--|
| <b>【全般事項】</b> |  |
| 3 0 1         | 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   |
| 3 0 2         | 製造所名称、所在地、業許可・登録の番号・有効期間の誤記載   |
| 3 0 3         | 引用MF 番号、登録年月日の誤記載  |
| 3 0 4         | 化合物名称、化学式の誤記載、表記の揺れ  |
| 3 0 5         | 製造設備、分析装置の名称、材質等の誤記載   |
| 3 0 6         | 有効桁数の誤記載   |
| 3 0 7         | <p>工程パラメータ、工程管理値に係る誤記載<br/>例：反応温度 (105°C <math>\Leftrightarrow</math> 100.5°C)<br/>例：乾燥減量の管理値 (&lt;0.5% <math>\Leftrightarrow</math> &lt;1.0%)</p> |
| 3 0 8         | 試験条件に係る誤記載   |

|               |  |
|---------------|--|
|               | 例：HPLC ⇔ UPLC  |
| 309           | 単位等に係る誤記載<br>例：< ⇔ ≤、w/w% ⇔ w/v%、kg ⇔ l(リットル)、cm ⇔ inch  |
| 310           | 定性試験における試料希釈濃度の誤記載<br>ただし、定量試験においては相違となる。<br>例：1→100 ⇔ 1mg を秤量し 100 μl を加える  |
| 311           | 不必要な部分に「正確に」と記載されている場合<br>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い等により計算式が不適切な記載になっている場合   |
| <b>【製造方法】</b> |  |
| 313           | 有効成分の投入時、ほぐし（解砕）工程の記載されていない場合<br>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<br>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。 |

|            |  |
|------------|--|
| 3 1 9      | 造粒終点の記載がされていない場合   |
| 【製造所】      |  |
| 3 2 0      | 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】 |  |
| 3 2 1      | 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<br>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」<br>例：「エタノール」→「ガスクロマトグラフィー用エタノール」  |
| 3 2 2      | 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   |
| 3 2 3      | 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<br>ただし、濃度が同一である場合に限る。   |
| 3 2 4      | 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   |
| 3 2 5      | 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つて、記載がされていない場合   |
| 3 2 6      | 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つて、適合性を確認した上で代替品を使用している場合<br>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。<br>・本邦において当該試薬・試液が全く市販されていない、<br>・市販されているものがいずれも規格に適合しない |
| 3 2 7      | 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當であるため代替となる試験方法を用いている場合<br>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であって、記載がされていない場合