

動物用生物学的製剤(ワクチン)製造販売承認申請に関する申請者用チェックシート(暫定版)

○製剤名 :

○申請者名:

○申請年月日:平成 年 月 日

○薬事法関係事務の取扱いについて(平成12年3月31日付け12畜A第729号農林水産省畜産局長通知)の別紙1の別表 第3・第4 (該当しない方を削除)の区分 (該当する区分の数字を記載)

○内容確認者氏名:

○確認年月日:平成 年 月 日

確認箇所	確認項目 (局長通知:12畜A第729号農林水産省畜産局長通知)	はい	いいえ	該当しない	備考 (「該当しない」場合には備考欄にその理由を記載すること。)
全般	申請書、概要書(効能又は効果、用法及び用量の設定根拠及び使用上の注意の設定根拠を末尾に掲載)、試験資料等の目次、資料(資料番号順)、参考資料を添付しているか。				
	局長通知別紙1 別表第3又は第4の区分に基づき必要とされる試験資料をすべて添付しているか。				
	資料ごとに的確にタグ等を付けているか。				
	ページを付けてあるか。				
	誤字、脱字等はないか。				
申請書					

製造業者又は認定外国製造業者の氏名又は名称及び住所、許可(認定)年月日、許可(認定)番号、許可(認定)区分	すべての製造業者、外国認定製造業者が記載されているか。許可または認定がない場合には「〇年〇月〇日許可申請中」等の記載があるか。				
製造販売しようとする品名	<p>次に掲げるような販売名が避けられているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他社の商標登録に抵触するもの ・他の品目を疑わせるもの ・誇大なもの ・品位に欠けるもの ・医薬品以外のものと誤解されやすいもの ・意味不明の数字記号が含まれているもの ・一般的名称の一部を使用し、有効成分を正確に表現していないもの ・日局収載名と同一又は類似のもの ・実際の剤形に一致しない表現が含まれるもの ・適応症、効能・効果をそのまま表すもの、分類的名称 ・認められない効能を表しているもの ・配合剤でありながら、特定成分のみからなる製剤と誤解される名称 <p>一般的名称のある医薬品(動物用生物学的製剤基準に収載されている医薬品)は、その一般的名称(該当する医薬品の項名)が括弧書きで併記されているか。</p>				
成分及び分量	製造用株の名称は、野外株との区別及び同一株を含有する既承認製剤との統一性を鑑み適切であるか。				

日局等の国内公定規格書に記載された成分については、日局名等で表示しているか。				
日局等の国内公定規格書記載以外の成分については、一般名又は化学名等を記載しているか。また、その規格書を添付しているか。				
正確な表現か(約〇〇gなどは不可)。				
製品の規定量(「100mL中」等)に対する分量を記載しているか。				
薬効・薬理に関する資料(最小有効抗原量など)及び安定性に関する資料並びに製造方法に基づき、適切な分量が記載されているか。				
製品全量を調節するために用いる水等の量は「残量」と記載しているか。				
次に掲げる国内公定規格基準書(現行のものに限る 括弧内の略称も使用可)の収載品を成分とする場合、規格の内容を示した規格書は添付しないようにしているか。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>日本薬局方(「日局」又は「J・P」)、医薬部外品原料規格(外局規)、食品添加物公定書(食添)、動物用医薬品公定書(動薬公)、殺虫剤指針、動物用抗生物質医薬品基準(動抗基)、承認不要動物用医薬品基準(不要基準)</p> </div>				
成分規格が日本工業規格の場合、「日本工業規格〇〇〇」と記載し、その規格を添付しているか。				
上記のいずれにも該当せず、他社製造品等が成分となっている場合は、「別紙規格〇」(丸は数字)と記載し、規格の内容を添付しているか。				

	配合成分の各配合目的(主剤、安定剤、防腐剤、保存剤、乳化剤、溶剤、賦形剤等)が記載されているか。				
	反すう動物由来物質を原料(又は材料)としている場合には、その原産国や由来臓器等を記載し、証明書等を添付しているか。				
	豚や植物等を原料としているものであっても、ゼラチンやペプトン等、反すう動物由来物質を原料として製造することが可能なものについては、原料を確認する必要があるため、その由来が記載されているか。				
	乳成分については、高発生国以外であれば処理の有無に関わらず使用できることになっているが、原産国を確認する必要があるため、原産国を確認できる資料が添付されているか。				
製造方法	動物用生物学的製剤基準の類似製剤の記載内容を参考に記載しているか。				参考にした基準収載製剤があれば、その製剤名を記載すること。
	実際の製造工程(原液、最終バルク、小分製品等)に従って記載しているか。(製剤基準において「適当と認められた」という記載に該当する部分は、実際の製造方法の内容を記載しているか。)				
	剤型(液状、凍結乾燥、凍結等)の区別が分かるように記載されているか。				
	最終小分容器の内容及び種類が記載されているか。				
	製品の直接の容器について記載されているか。				
	形状・大きさ等を記した図面が添付されているか。				

	ガラス以外の材質の場合、材質の規格、試験法が記載(規格書が添付)されているか。				
	注射剤の場合、滅菌方法について具体的に記載されているか。				
	複数本(10本以内)をまとめて紙箱に収納する場合等、最終包装形態についてその旨記載されているか。				
	秤量器、投薬器(穿刺針、注入用アダプター等)を添付する場合は、その旨を明記されているか、また、その材質についての規格、試験方法及び形状等を記した図面が添付されているか。				
	製造方法欄の末尾又は別紙に各製造工程を実施する製造業者が明確となる表等が記載されているか。				
用法及び用量	成分・分量と効能・効果との関連において決定されたもの(試験成績から決定された適切なもの)が記載されているか。				
	誤用される余地のない明確な表現で記載されているか。				
	乱用を招く危険性がある表現又は特性を強調するような表現が避けられているか。				
効能又は効果	系統的に分類して読み易く記載されているか。				
	効能又は効果を表す句読点、中間点が正確に記載されているか。				
	医学・獣医学用語を用いて記載されているか。				
	次に掲げるものについての記載が避けられているか。				
	・科学的根拠が乏しいもの				

	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の地域のみで使用されている疾患、病状名によるもの 				
	<ul style="list-style-type: none"> ・漠然とした広範な意味をもつもの 				
規格及び検査方法	原則として動物用生物学的製剤基準の一般試験法に記載されているものを用いているか。				
	試験材料、試験動物、試験方法、判定等に項立てして記載されているか。(動物用生物学的製剤基準又は動物用生物学的製剤検定基準の類似製剤の記載内容を参考に記載しているか。)				参考にした基準収載製剤があれば、その製剤名を記載すること。
	標準品及び参照品等については、付記において本質、規格及び検査方法の他に更新の場合の方法等が記載されているか。				
貯蔵方法	動物用生物学的製剤基準通則40条に準拠して記載しているか。				
	基準で定められたもの及び特別な貯蔵条件を必要とするものについて例にならって記載されているか(例:密栓容器、気密容器、密封容器、遮光容器、冷暗所等)。				
	経時変化試験成績に基づいて、もっとも適当な貯蔵方法が規定されているか。				
有効期間	安定性試験成績から適切な有効期間が設定されているか。				
	「製造後 か月間」等の記載がなく、国家検定の対象品となっている場合は、安定性試験成績に基づき、「有効期間＝安定性試験成績(試作3ロットの全てが満たす期間)－3か月」の期間を設定しているか。				
参考事項	「使用上の注意」を「「使用上の注意」の記載例について」(平成18年4月5日付け畜水産安全管理課事務連絡)を参考に記載しているか				

「使用上の注意」に安全試験、臨床試験等で認められた注意を要喚起すべき事項について記載されているか。				
外国製品の場合、その添付文書に記載された使用上の注意事項を参考にして記載しているか。				
国内の同種同効製剤の使用上の注意の記載を参考に記載しているか				
「使用上の注意」【一般的注意】に安全試験のアジュバント等異物の消長試験において、20日以上残留が認められた場合の使用制限期間が記載されているか。				
開発にあたり、動物医薬品検査所における動物用医薬品等の承認相談を行った場合には、相談内容及び回答等を参考資料として添付している旨を記載しているか。				
「製造後〇年間」と有効期間欄に記載する場合は、有効期間の設定の起算点を記載しているか。				
適合性調査申請年月日を記載しているか。				
GLP及びGCP適用報告書の提出年月日を記載しているか。				
治験計画書(治験計画変更届出書を含む。)又は当該使用許可申請書の提出年月日を記載しているか。				
安定性試験を継続中である場合は、申請書参考事項欄にその旨及び試験終了予定時期を記載してあるか。				

	全く反すう動物由来物質が使用されていない場合は、参考事項欄に「反すう動物由来物質は含まず。」と記載されているか。				
	担当者の氏名、連絡先住所(郵便番号も記載)、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスなどを記載しているか。				
概要書	概要書に記載されている事項が添付資料のどこに当たるのが分かるように、添付資料番号とページを記載しているか。				
	概要書の内容は、添付資料の材料及び方法、成績及び考察等を正確に反映し、かつ、簡潔に分かり易く記載されているか(添付資料中のネガティブデータを省略していないか。)				
	既承認製剤の添付資料を用いている場合には、その旨が分かるように記載されているか。また、必要に応じて既承認製剤の申請書及び概要書が参考資料として添付されているか。				
	添付資料に記載されている図表を簡略化して記載する場合には、簡略化した図表でも第3者が理解できるものとなっているか。				
	安全試験、有効性試験、臨床試験等の判定基準は、各試験の資料中に記載されている判定基準と同じものを用いているか。				
	病変や臨床症状等をスコア化している場合には、添付資料だけでなく概要書にもスコア化の判断基準を記載しているか。				
	効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意(出荷制限期間を含む)等の設定根拠は、それぞれの項目毎に添付資料の番号、具体的数値を引用して、明確に記載しているか。				

添付資料

1. 起源又は発見(開発)の経緯、外国での使用状況等に関する資料

起源又は開発の経緯に次の事項について記載しているか。				
①「主成分の情報(配合剤の場合は配合理由を含む)」				
②「疾病等の概要」 →罹患する動物種、原因微生物、病態等に関する情報				
③「疾病等の発生状況等」 →その疾病等の発生率、原因微生物の薬剤感受性動向、その疾病等による経済的損失、人への影響等の情報				
④「現在の対応」 →国内及び外国での対応(類似製剤の承認状況、その使用状況等)により、どのようにその疾病等が管理されているかの情報				
⑤「申請品目の必要性等」 →①～④の内容を踏まえ、申請品目の特性、国内及び海外の類似製剤との比較から、申請品目の新規性、有用性を説明し、国内で動物用医薬品として使用することの必要性を説明することが必要。				
疾病の発生状況等や科学的知見については、単行本、論文や学術雑誌等に掲載されている事実を記載し、文献を示しているか。また、申請者の調査結果や推測については、それと分かるよう記載しているか。				
開発にあたり、動物医薬品検査所における動物用医薬品等の承認相談を行った場合には、その相談内容及び回答等を参考資料として添付しているか。				

	動物医薬品検査所に同等性試験を依頼した場合は、その成績書の写しを添付しているか。				
	申請品目の外国での承認及び使用状況等については、最新の情報を把握し、記載しているか。				
	申請品目の外国における添付文書の内容について、記載しているか。また、その内容のうち、当該申請製剤においても使用上の注意などとして反映させるべきものについては、記載しているか。				
	既承認製剤(同種同効薬)との比較については、製品の添付文書又は動物医薬品検査所HPの医薬品DBを利用するなどして詳細(成分及び分量、用法及び用量、効能又は効果、使用上の注意、出荷制限等)に比較表を作成しているか。				
	製造用株の人に対する安全性について記載されているか。				
	外国で使用されている類似製剤との比較表を作成しているか。				
2. 物理的・化学的・生物学的性質、規格、試験方法等に関する資料	申請書の各項目を設定する根拠となるものであることから、これらとそれぞれの根拠となる添付資料を関連づけて分かりやすく構成しているか。				
	製造用株の由来及び作出過程について適切に記載されているか。				
	製造用株の物理、化学及び生物学的性状並びに標準株及び野外株との性状比較について記載されているか。				
	製造用株の選定理由が記載されているか。				
	製造用株の継代における安定性(抗原性、病原性、免疫原性等)について記載されているか。				

攻撃用株の継代における安定性(抗原性、病原性、免疫原性等)について記載されているか(力価試験を攻撃試験で行う場合)。				
製造用株及び野外株(攻撃用株を含む)の抗原性について記載されているか(血清型などにより、株による抗原性が多様である場合)。				
製造用株の病原性について記載されているか。				
攻撃用株の病原性について記載されているか。				
攻撃用株の選定理由が記載されているか。				
攻撃試験方法の妥当性が示されているか。				
製造用株の弱毒及び株マーカー並びにその安定性について記載されているか(生ワクチン)。				
ワクチン株の体内分布について記載されているか(生ワクチン)。				
ワクチン株の排泄の有無について記載されているか(生ワクチン)。				
ワクチン株の同居感染性の有無について記載されているか(生ワクチン)。				
バックミュートーションの否定について記載されているか(生ワクチン)。				
株間の干渉性について記載されているか(混合製剤)。				
ワクチン株の実験動物等における感受性について記載されているか。				
規格及び検査方法設定資料(異常毒性否定試験等に関する資料を含む。)が記載されているか。				

	異常毒性否定試験及び毒性限度確認試験の検討成績には、平均体重だけではなく全体重測定成績が記載されているか。また、適切な統計解析がなされ、用いた統計手法の詳細と統計学的数値が記載されているか。				
	規格及び検査方法の力価試験を攻撃試験以外で行う場合は、用いた試験の妥当性を示す資料が添付されているか。				
	ELISA等検査方法から成績に関し、種々の要因が影響を及ぼすと判定される場合には、バリデーションを行っているか。				
	既承認製剤の規格を引用する場合であっても、その妥当性について説明しているか。(例えば、「既承認製剤の規格試験を行ったところ適合した。」という記載などは妥当性が不明確である。)				
	規格及び検査方法の設定根拠において、小分製品の試験だけでなく、製造中間工程における試験についても設定根拠に記載してあるか。				
	試作品の各ロットの製造番号(記号)、製造年月日、製造量及び自家試験成績が記載されているか。				
	ブリ属魚類対象の製剤の場合、製造用株をブリ、カンパチ及びヒラマサから分離された株の性状等と比較検討を行っているか(水産用ワクチンの場合)。				
3. 製造方法に関する資料	製造用株の培養の製造工程から出荷までの製造工程について記載しているか。				
	申請書に記載された製造方法とそれぞれの工程における検査項目が、フローチャート等を用いて記載されているか。				
	複数の製造業者により製造される場合は、どの製造業者がどの工程を担うかを示しているか。				

	培地及び培養温度等製造方法の設定根拠となった試験資料が記載されているか。				
	製造用株の増殖性について記載されているか。				
	不活化方法の設定根拠となった試験資料が記載されているか(不活化ワクチン)。				
5. 安定性に関する資料	試作品の経時的変化(申請の保存条件で3ロット、1ロット1検体以上)について試験成績が記載されているか。				
	安定性試験に用いたロットの、製造番号(記号)、製造年月日(起算点も含む)、製造量、分注サイズ及び主たる各成分の含有量についても記載してあるか。				
	安定性試験に用いたロットは、成分及び分量に記載された抗原量より異常に高い等、安定性を確認するのに不適切であると考えられる抗原量を含有していないか。				
	複数の容量の製剤を製造する場合、安定性試験に用いた容量の試作品で他の容量の安定性を担保可能とする根拠が示されているか。				
	溶解後の経時変化についても記載があるか。				
	製造量に関しては実製造スケールとの関係について記載があるか。				
	試験開始時、開始後2年目までは6ヶ月を超えない範囲で、その後は1年を超えない範囲内で定期的に行っているか(6ヶ月間以上の成績が必要)。試験期間内において全試験項目を毎回実施しない場合は、その根拠について記載しているか。ただし、安定性試験の最初と最後はすべての項目について実施しているか。				

9. 安全性に関する試験	GLP省令に従って試験を実施しているか。				
	投与経路は、原則として臨床適用経路としているか。複数の経路がある場合には、障害が最も強く発現する経路のみで実施しているか。またその経路を選択した科学的な根拠を試験資料中に示しているか。				
	アジュバントを含有するワクチンについては、すべての臨床適用経路で実施しているか。				
	高用量投与による対象動物での安全性をGLP省令及び「動物用医薬品のための毒性試験等ガイドライン」（農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知「薬事法関係事務の取扱いについて」第4の1の(6)）に従って実施しているか。				
	臨床適用の期間が長期の場合には、投与期間を短縮して差し支えないが、臨床適用期間投与した場合の安全性がその試験成績から担保されることについての科学的根拠を試験資料に示しているか。				
	試験動物が試験期間中に異常を示した場合（特に死亡・流産）は、因果関係について詳細に検討しているか。特に常用量で異常が見られた場合にあっては、その因果関係を否定するには相当の検査結果（臨床症状、剖検所見、組織学的所見等）や観察された異常（疾病）の発生率等に関する文献等が記載されているか。				
	接種動物の日齢、品種等の違いによる安全性を確認しているか。				

	<p>アジュバントを含有するワクチンにあつては、通常の病理組織学的検査項目に加えてアジュバント等異物の消長についても行っているか。</p>				
	<p>アジュバント加ワクチンを注射した食用動物については、注射局所等におけるアジュバント等の異物及び肉眼的に確認できるような著しい局所反応が消失する時点が、と畜場又は食鳥処理場に出荷する時期を超える場合には、当該期間を出荷制限期間として設定することとなるが、そのような場合に使用上の注意に設定しているか。</p>				
	<p>剖検所見、病理組織学的所見等において、必要な場合（反応が認められた場合等）及びアジュバントの消長については写真を添付してあるか。矢印等で病変部位を示し、分かり易く示してあるか。</p>				
	<p>ブリ属魚類を対象とする製剤の場合、ブリ及びカンパチの各々について検討しているか。（水産用ワクチンの場合）</p>				
10. 薬理作用に関する資料	<p>抗原量については、ワクチンの希釈倍数だけではなく、含有する抗原の量（菌量、ウイルス量、蛋白質量など）を記載しているか。</p>				
	<p>有効性の評価を行う場合は、規格及び検査方法と同じ試験方法を用いて実施しているか。異なる試験方法を用いた場合は、その妥当性を示しているか。</p>				
	<p>攻撃試験を行う際には、攻撃株の由来や性状及びその選定理由について記載しているか。</p>				
	<p>原則として薬理試験に関する資料は、申請製剤を用いた試験成績であるか。</p>				

<p>申請製剤の代わりに申請製剤とは異なる製剤を用いた場合、その理由について説明しているか。また、申請製剤と異なる製剤をもって申請製剤の効力を裏付けられるとする科学的妥当性をもって説明しているか。なお、その際には申請製剤と供試した製剤の相違点が申請製剤の効力に影響しないことを試験成績をもって証明すること(例えば、A+B混合ワクチンが申請製剤であり、A+B+C混合ワクチンが供試した製剤の場合、CがA及びBの効力に影響しないことを示す試験成績を添付する。)</p>				
<p>以下の資料が添付されているか。</p>				
<p>①製造用株の最小有効抗原量</p>				
<p>②対象疾病に対する最小有効抗体価</p>				
<p>③免疫持続期間(接種間隔、接種ルート)</p>				
<p>発生に季節性がある疾病等を対象とした製剤の場合、免疫持続期間については、ワクチン接種時期と対象疾病発生時期を補完する期間を担保しているか。</p>				
<p>④抗原量及び抗体価と発症及び感染防御との関係</p>				
<p>⑤局所免疫と発症及び感染防御との関係</p>				
<p>⑥年齢、品種、接種ルート等による感受性の比較</p>				
<p>⑦防御メカニズムの解析</p>				
<p>⑧移行抗体の有無と効力の関係(免疫適期)等</p>				
<p>⑨類似時期に接種されることが想定される他種ワクチンの効力に及ぼす影響(特に免疫担当細胞に与える影響)等</p>				

	⑩免疫成立の時期			
	発生に季節性がある疾病等を対象とした製剤の場合、免疫成立の時期については、ワクチン接種時期と対象疾病発生時期を補完する期間を担保しているか。			
	⑪一生涯で2回以上接種するワクチンについては、免疫増強効果			
	ブリ属魚類を対象とする製剤の場合、ブリ及びカンパチの各々について検討しているか。(水産用ワクチンの場合)			
14. 臨床試験の試験成績に関する資料	GCP省令に従って試験を実施しているか。			
	試験施設及び試験実施時期の選定理由(対象疾病の過去の発生状況、農家の飼養形態及び対象疾病の発生時期等)が記載されているか。			
	予定される効能又は効果、用法及び用量等に応じた試験設計がなされているか。			
	ワクチンプログラムについて記載しているか。			
	供試頭羽数については、局長通知の別紙1の別表第2に準拠しているか。			
	対象疾病の診断基準(対象動物の選定基準を含む。)、効果判定の基準、安全性判定の基準、対照群の設定方法を明確にするとともに、診断基準、効果判定の基準、安全性判定の基準の設定根拠も示しているか。			

<p>群分け、有害事象の判断基準、除外基準等について記載があるか。また、有害事象、除外基準に該当する事例があった場合に明確な記載があるか。</p>				
<p>有効性に関する評価について統計学的な有意差を明確にしているか。(平均値を比較した場合に、差が見られても有意差がみられないことがある。)</p>				
<p>臨床試験は、2か所以上で実施するが、原則として、共通のプロトコールで実施しているか。</p>				
<p>臨床試験の試験成績は、申請品目の用法・用量の設定根拠資料となることを考慮し、供試動物の大きさ、年齢、生理状態(妊娠、泌乳等)等を選定しているか。</p>				
<p>安全性及び有効性に関する個体別の成績表において、判定基準に基づく判定結果を記載しているか。</p>				
<p>臨床症状や病理学的観察所見等をスコア化している場合には、その基準について詳細に説明するとともに客観性が十分あるものを指標としているか(病理写真や模式図等により示してもことも可能)。</p>				
<p>供試動物に投与した併用薬抗菌剤又はワクチン等が、被験薬(治験薬及び対照薬)の安全性及び有効性評価に与える影響の有無について考察しているか。</p>				
<p>すべての試験成績について適切に考察されているか(特定の臨床試験成績のみを用いて、安全性及び有効性等について考察していないか。)</p>				

	ブリ属魚類対象の製剤の場合、ブリ及びカンパチの試験をそれぞれ1箇所以上で行っているか(水産用ワクチンの場合)。				
その他添付資料全般	英文等の和訳については、表現に十分注意し、文意が確認できる文章とされているか。				
	添付資料は、申請内容に必要な資料部分のみを添付資料としているか。その他は参考資料としているか。				
	添付資料中の各試験については、いつ・どこで・何のために(どうしてこの試験が必要なのか、この試験の結果から分かることを念頭に記載。行った試験を単に目的としないこと)・どのロットを(製造年月日、成分規格等記載)、どのように行い(方法)・どのような結果であり(結果)・その結果をどのように考え(考察)・結論づけたかを明確に記載されているか(これらの要素の一部又は大部分が簡略化されていて不明なことがある)。				
	試験成績は、表、グラフ、写真等を活用し明確に記載されているか。				
	各資料内の図表は、個有の番号として整備されているか。				
	各図表の表題は具体的なもの(例:〇〇株の培養温度設定についての検討)となっているか。				
	引用文献等があれば添付しているか。				
	考察については、試験の結果から製品の有効性、安全性、規格・検査や使用上の注意等にどのように反映させるのかを記載しているか。				

<p>既承認製剤の試験資料を使用する際には、既承認製剤と違う部分について、その違いを明確に記載しているか。</p>				
<p>試験に用いられた試作ワクチン等は、適正なものが用いられているか。</p>				
<p>各試験成績報告書において、試験担当者の陳述及びサインは記載されているか。</p>				
<p>海外で行った試験成績を用いる場合は、その成績等の報告書(試験担当者の陳述及びサインの記載のあるもの)及びその適正な訳が添付されているか。</p>				
<p>試験内容と試験期間、試験場所等に矛盾はないか。</p>				
<p>各試験における判断基準は適正なものであるか。また、統計学的に行われているものについては、その処理が適切なものであるか。</p>				