

## 原文

### 2.4. Implementation of regulatory flexibilities

In order to prevent or mitigate critical shortages<sup>6</sup> of medicinal products the MSSG may recommend application of the below-listed flexibilities by the respective competent authorities. The competent authorities can decide whether to apply the recommendations on a case-by-case basis considering the context, the justification provided and the specific MSSG recommendation. When nationally authorised products are concerned, CMDh should be informed to enable promotion of harmonised implementation of regulatory flexibilities.

While most of the measures can be used to address any medicine shortages including those that have not been escalated to MSSG (e.g. labelling exemptions or allowing importation of non-authorised medicines), some measures, marked below as “Exceptional:” (e.g. use of Exceptional Change Management Process or batch-specific deferral for release testing in the EU), are reserved for exceptional situations and should only be applied based on a recommendation from MSSG (i.e. their application cannot be proposed by the manufacturers and marketing authorisation holders, but rather initiated only by regulatory authorities), and only in cases where other measures are not sufficient. The ‘Exceptional’ measures are expected to be applied, as warranted, in case of a public health emergency, a major event and in a limited number of other cases of critical shortages of a given medicine that have been discussed by the MSSG and for which other Union-level co-ordinated actions (or mitigation measures) have not resulted in the shortage being resolved, and after careful consideration, on a case-by-case basis, of all options and of the

## 和訳

### 2.4. 規制の柔軟性の実現

医薬品の重大な不足を防止または緩和するために、MSSG は、それぞれの管轄当局による以下にリストされた柔軟性の適用を推奨する場合があります。所管当局は、状況、提供された正当化、および特定の MSSG 勧告を考慮して、ケースバイケースで推奨事項を適用するかどうかを決定できる。

国家的に認可された製品に関する場合は、規制の柔軟性の調和のとれた実施を促進できるように CMDh に通知する必要がある。

ほとんどの措置は、MSSG にエスカレーションされていないものを含む医薬品不足に対処するために使用できる（例：表示の免除や未承認医薬品の輸入許可）。以下に「例外的」とされている一部の措置（例：例外的な変更管理プロセスまたは EU での出荷試験のバッチ別の延期）は、例外的な状況にのみ適用されるべきものであり、MSSG からの勧告に基づいてのみ適用される必要がある（つまり、その適用は製造業者や MAH（製造販売業者）によって提案されるものではなく、むしろ規制当局によってのみ開始する）、他の措置が不十分な場合にのみ開始される。「例外的」措置は、公衆衛生上の緊急事態、重大な出来事、および MSSG によって議論され、特定の医薬品の重大な不足が発生するその他の限られたケースにおいて、患者の健康を守るためにあらゆる選択肢と状況の深刻さをケースバイケースで検討した上で、正当な理由がある場合に適用されることが期待される。このような MSSG 勧告は、特定の重大な不足状況、規定数の医薬品、または特定の重大な事象や公衆衛生上の緊急事態に関連した不足のある医薬

severity of the situation in order to protect the health of patients. Such MSSG recommendation may cover a particular critical shortage situation, a defined number of medicinal products, or a category of medicinal products with shortages related to a particular major event or public health emergency (e.g. shortages of various ICU medicines during a pandemic).

While most of the regulatory flexibilities are agreed and applied at national level, the MSSG may agree on a coordinated approach at EU level for their acceptance by MSs in certain situations. The MSSG may also consider the need for an EU-wide scientific position to support application of the flexibilities and request such input from respective scientific bodies.

The impact of any deviations from the terms of the marketing authorisation on the quality, safety and/or efficacy will be carefully evaluated, and distribution of batches might be allowed provided that the risk-benefit balance remains positive (benefits outweigh the risks).

- Flexibilities facilitating prompt implementation of changes to alternative (sources of) raw materials, manufacturing site(s), manufacturing equipment, packaging, batch size, and other changes to enable increased production and support sparing use of the product:
  - Use of Post-Approval Lifecycle Management Protocols (PACMP) to facilitate rapid implementation of changes as soon as the pre-agreed, required supportive data are available;
  - Facilitated variations including accelerated timetables for required variations for introduction of new suppliers, sites, equipment etc. or for

品のカテゴリー (パンデミック時のさまざまな ICU 医薬品の不足など) をカバーすることができる。

規制上の柔軟性のほとんどは国レベルで合意され適用されるが、MSSG は特定の状況において MS が受け入れるために EU レベルで協調的アプローチに合意することができる。MSSG はまた、柔軟性の適用を支援するための EU 全体の科学的立場の必要性を検討し、それぞれの科学団体にそのような意見を要請することもできる。

販売承認条件からの逸脱が品質、安全性、および/または有効性に及ぼす影響は慎重に評価され、リスクと利益のバランスがプラスのままである (利益がリスクを上回る) 場合には、バッチの出荷が許可される場合がある。

- 生産量の増加を可能にし、製品の使用を節約するために、代替原材料、製造場所、製造設備、包装、バッチサイズ、その他の変更への変更を迅速に実施できる柔軟性。
  - 承認後ライフサイクル管理プロトコル (PACMP) を使用して、事前に合意された必要な裏付けデータが利用可能になり次第、変更の迅速な実装を促進する。
  - 新しい供給業者、製造所、設備などの導入に必要な変更、または欠品を軽減するのに役立つ可能性のある医薬品自体の変更 (例: 廃棄物の削減に役立つ

changes to the medicinal product itself that may help to mitigate shortages (e.g. introduction of optimised packaging sizes that help reducing waste, or larger primary and/or secondary packaging that alleviates a bottleneck in production capacity). When in exceptional circumstances for a centrally authorised medicine accelerated timelines for adoption of the commission decision on the required variations might be needed, they should be proposed to the Commission, who will decide on a case-by-case basis considering the context and the justification provided for the specific urgency of the request.

- Enhanced cooperation among national competent authorities on prompt review and approval of urgent variations for nationally authorised products, in particular through the use of formal and informal work-sharing procedures or other types of reliance on an assessment conducted by another authority.
- Reliance on outcomes of inspections conducted by other authorities and, when appropriately justified and agreed by the supervisory authorities, distant assessment for an accelerated GMP compliance status confirmation for new manufacturing sites or an extended scope at existing sites.
- Application of scientific tools which can offer flexibility in terms of the timepoint for full completion of certain quality data packages by analogy to the Toolbox guidance for PRIME and marketing authorisation applications targeting an unmet medical need.<sup>8</sup> For example, deferring provision of some process validation data supporting required

最適化された包装サイズの導入、または、生産能力のボトルネックを軽減するより大きな一次包装及び/または二次包装の導入など)に必要な変更スケジュールの前倒しを含む。二次包装)。

中央で認可された医薬品の例外的な状況において、必要なバリエーションに関する委員会の決定の採択までのスケジュールを早める必要がある場合、それらは要求の特定の緊急性に対して提供された文脈と正当性を考慮して、ケースバイケースで決定する委員会に提案されるべきである。

- 特に公式および非公式のワークシェアリング手順または他の当局が実施する評価への他の種類の依存の利用を通じて、国内承認品の緊急変更の迅速な審査および承認に関する国内所管当局間の協力を強化する。
- 他の当局によって実施された査察の結果を尊重して、監督当局が適切に正当化し、同意した場合には、新規の製造拠点または既存の拠点の範囲を拡大した場合の GMP 適合状況の確認を加速するための遠隔評価を認める。
- PRIME のツールボックス ガイダンスおよび満たされていない医療ニーズを対象とした販売承認申請に類似した、特定の品質のデータ パッケージを完全に完了するための時点の点で柔軟性を提供できる科学的ツールの適用。たとえば、承認後の必要な変更をサポートする一部のプロセス検証データの提供を延期したり、安定性モデルや裏付けとなる知識に基づいて保存期間を定義す

changes to post-approval, defining shelf-life based on stability models and/or supportive knowledge.

- Exceptional: when the respective change is not subject to prior regulatory approval, use of exceptional flexibilities under GMP and GDP concerning limited prospective qualification and postponement of certain testing in the third country or the EEA. See further details on the application of such exceptional flexibility in Annex II.
- Exceptional: allowing application of Exceptional Change Management Process (ECMP) that enables implementation of certain changes for which it has been established that they will prevent or mitigate a critical shortage, and which otherwise would be subject to prior regulatory approval, based on a simple notification, with a formal variation to be submitted afterwards within defined timelines. See further details on the application of such exceptional flexibilities in Annex II. Changes proposed under ECMP should be carefully considered depending on the particular circumstances and may include, for example, introduction of new manufacturing sites or suppliers (with related required minor adjustments), scaling up of production in existing sites, or change to alternative packaging materials. Prior discussion with the regulator before notification and application of ECMP is essential.
- Flexibilities to support agile product redistribution between markets
  - Full or partial exemption from certain

る。

- 例外: それぞれの変更が事前の規制当局の承認の対象ではない場合、限定的な将来の資格認定および第三国または EEA での特定の試験の延期に関して、GMP および GDP に基づく例外的な柔軟性の使用。このような例外的な柔軟性の適用に関する詳細については、付録 II を参照のこと。
- 例外: 例外的変更管理プロセス (ECMP) の適用を認めるもので、重大な供給不足を防止または軽減することが立証され、かつ、そうでなければ事前に規制当局の承認が必要とされる特定の変更を、簡単な届出に基づいて実施し、その後、定められた期限内に正式な変更届を提出することを認めるもの。このような例外的な柔軟性の適用に関する詳細は、附属書 II を参照されたい。ECMP のもとで提案される変更は、特定の状況に応じて慎重に検討されるべきであり、例えば、新たな製造施設や供給業者の導入 (関連する必要な微調整を伴う)、既存施設の生産規模の拡大、代替包装材料への変更などが含まれる。ECMP の届出と適用に先立ち、規制当局との事前協議が不可欠である。
- 市場間の機敏な製品再流通をサポートする柔軟性
  - それぞれの国家管轄当局 (NCA) の同意を得て、認可された製品に対する特定の

labelling and packaging requirements for authorised products to be agreed by respective national competent authorities (NCAs)<sup>9</sup>. These may include inter alia local language exemptions, reduced information on the packaging, alternative ways of providing certain labelling information and other exemptions.

- Exceptional: the MSSG may recommend developing a specific, harmonised EU-wide approach to labelling flexibilities in certain situations, based on voluntary agreements among competent authorities, who retain the ultimate decision making on their application.
- Allowing importation of non-authorised products – EU pharmaceutical legislation contains certain provisions that allow Member States to authorise, in accordance with their national legislation, the supply of medicines without a marketing authorisation. In particular, use of exceptions foreseen in Articles 5(1), 5(2) and 126a of Directive 2001/83/EC should be considered, where relevant. See also identification of alternative treatments in third countries described in section. National authorities retain ultimate decision making on application of these exemptions.
- Release by the Qualified Person (QP) of a product with deviations from the requirements set in the EU marketing authorisation that do not have any substantial impact on safety or efficacy of the product (e.g. due to a minor quality defect or for a product that originally has been produced for other markets with differences in the authorisation dossier), subject to agreement by the

ラベルおよび包装要件の全額または部分的な免除。これらには、特に現地言語の免除、パッケージに関する情報の削減、特定のラベル情報を提供する代替方法、およびその他の免除が含まれる場合がある。

- 例外: MSSG は、申請に関する最終的な意思決定権を有する管轄当局間の自主的な合意に基づいて、特定の状況における表示の柔軟性について、EU 全体で調和のとれた特定のアプローチを開発することを推奨する場合がある。
- 未承認製品の輸入の許可 - EU の薬事法には、加盟国が国内法に従って、販売承認なしで医薬品の供給を許可する特定の規定が含まれている。特に、関連する場合には、指令 2001/83/EC の第 5 条(1)、第 5 条(2)、および 126a で予見される例外の使用を考慮する必要がある。このセクションで説明されている第三国における代替治療法の特定も参照のこと。これらの免除の適用に関する最終的な意思決定は各国当局が行う。
- QP による、製品の安全性や有効性に実質的な影響を及ぼさない、EU の販売承認に設定された要件から逸脱した製品の出荷判定 (例: 軽微な品質欠陥または製品の品質不良による 元々は他の市場向けに製造されており、認可書類に違いがある)、報告者/主任 MS、EU バッチリリースサイトの監督当局 (SA)、および影響を受ける MS のそれぞれの現地 NCA による合意が条件となる。

Rapporteurs/ Lead MS, Supervisory Authority (SA) for the EU batch release site and respective local NCAs for the impacted MSs.

- Exceptional: Batch-specific waiver of deferral of certain requirements for the release of a medicine on EU market (e.g. for repetition of batch testing in the EU), following careful consideration of possible implications for the quality of the medicine concerned and the urgency and extent of public health needs.
  - Shelf-life extension
    - Potential shelf-life extension for individual batches already released, subject to decisions by local NCAs and the supervisory authority for the EU batch release site. Upon a request from MSSG in the context of critical shortages (from EU perspective), the EMA may in certain cases facilitate an assessment of available data to support national decision making.
- 例外: 当該医薬品の品質, 公衆衛生上のニーズの程度および緊急性への影響の可能性を慎重に考慮した上で、EU市場で医薬品を発売するための特定の要件の延期をバッチごとに免除する (例: EUでのバッチ検査の繰り返し)。
  - 使用期限の延長
    - 地元の NCA および EU バッチ出荷判定サイトの監督当局の決定に応じて、すでに出荷された個々のバッチの有効期限が延長される可能性がある。(EUの観点から) 重大な供給不足に関連して MSSG からの要請に応じて、EMA は場合によっては、国家の意思決定を支援するために利用可能なデータの評価を促進することがある。