

厚生労働科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業

医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による
日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷本 剛

平成15年（2003年）3月

別添 3

目 次

I. 総括研究報告

医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究

谷本 剛

(資料1) 承認内容の変更事項の取扱区分 (案)

(資料2) 日本薬局方への収載品目選定指針 (案)

(資料3) 日局各条原案整備のシステム

(資料4) 欧州薬局方及び米国薬局方の調査報告書

II. 分担研究報告

1. 薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究

その1: 承認内容の変更事項の重度区分

谷本 剛

2. 最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究

岡田敏史

3. 日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究 その1: 収載品目の充実による日局の質的向上

谷本 剛

(資料1) わが国における医薬品原薬の日局, USP, EP及び局外規への収載状況

4. 日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究 その2: 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上

八木澤守正

5. 日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究 その3: 標準品の整備及び充実による日局の質的向上

谷本 剛

6. 先進諸外国における薬局方の作成等に関する調査研究

宮田直樹, 谷本 剛

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

別添 4

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
総括研究報告書

医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による
日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究

主任研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
薬品試験部長

研究要旨 日局の質的向上と信頼性確保を図る目的で、次の課題を分担して研究した。

- (1) 薬事法改正を踏まえた日局の質的向上及び信頼性確保に関する研究
- (2) 最新の高度品質管理技法の導入による日局の質的向上に関する研究
- (3) 日本薬局方作成基本方針を踏まえた日局の質的向上及び信頼性確保に関する研究：
（その1）収載品目の充実による日局の質的向上，（その2）薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上，（その3）標準品の整備及び充実による日局の質的向上
- (4) 先進諸外国における薬局方の作成等に関する調査研究

分担研究(1)では、承認内容の変更区分を区分A（一変申請を要する重大な変更事項）、区分B（品質等への影響が重大でない軽微な変更事項で届出を要するもの）、区分C（品質等にほとんど影響を及ぼさない軽微な変更事項で年次報告するもの）とし、品質に関係する製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、規格及び試験方法のそれぞれについて変更事項の届出や事後報告の範囲を検討し、重度区分分類（案）を作成した。

分担研究(2)では、ICHなどで国際調和された最新の品質管理技法に対して日局がどのように対応すべきかについて、①純度試験（類縁物質及び残留溶媒）のあり方、②最新分析法の日局への取り込み、③安定性試験と貯法、④有効期限とリテスト、を検討し、それぞれに対する対応策を提示した。

分担研究(3)では、（その1）で日局収載品目の充実方策について検討し、保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を全面的に収載するための収載品目選定指針案を作成し、更にこれらの全面的な収載に際しての新たな審議システムを構築し、その試験的運用を開始した。（その2）で規格概念の異なる局方外基準書を日局の質的向上に活用する際の留意点を先に日局統合した日抗基を例にして検討し、明らかにした。（その3）で日局標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討し、標準品整備体制の強化の必要性を提言した。また、BSE問題に関連して、ウシの脳を原料とする脳下垂体後葉標準品や品質試験にウシの脳や血液を試薬として使用するヘパリン標準品に対する対応策を具体的に提示した。

分担研究(4)では、日局の質的向上や信頼性確保を図る目的で国際的な薬局方であるUSP及びEPの作成実態を詳細に調査し、日局改正に際しては①新規収載品目の選定基準、②薬局方への収載目的、③企業からの提出される原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策、④事務局機能の強化、⑤薬局方収載原案を評価できる専門家の養成、⑥標準品制定作業方法の改善など、早急に検討すべき課題について提言した。

主任研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生
研究所 大阪支所薬品試験部長
分担研究者 岡田敏史 国立医薬品食品衛生
研究所 大阪支所長
分担研究者：八木澤守正 （財）日本抗生物
質学術協議会 常務理事
分担研究者 宮田直樹 名古屋市立大学大学
院 薬学研究科 教授

A. 研究目的

近年の著しい科学技術の進歩にともなって
医薬品の品質管理のあり方は多様化し、高度
化されてきている。その一方で、医薬品の安
全性に関わる問題が社会的に大きな影響をも
たらしている。このような状況において、薬
局方のあり方を見直し、医薬品の承認審査や
監視を行う規制当局、医薬品の承認申請を行

う企業、医薬品を使用する医療機関・患者のそれぞれにとって信頼性と質の高い新しい役割をもった薬局方を作成することが重要となった。このような薬局方を作成するための法的環境整備がなされるとともに新しい役割をもった薬局方の作成理念が日本薬局方作成基本方針として示されている。

本研究は、改正薬事法の趣旨や日本薬局方改正基本方針の理念を薬局方改正で具現化するための実際的な方策を策定することを目的とするものであり、(1)薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究、(2)最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究、(3)日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上に関する研究：(その1)収載品目の充実による日局の質的向上、(その2)薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上、(その3)標準品の整備及び充実による日局の質的向上、(4)先進諸外国における薬局方の作成等に関する調査研究などをそれぞれ分担して行う。

B. 研究方法

分担研究(1)は、承認内容のうちの製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、及び規格試験方法に関する具体的変更事項をリストアップし、米国の“Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA”や“Scale-up and Post Approval Changes – Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”、EUの“Final Draft, List of (new) Type IA and (new) Type IB variations (Oct., 2002)”を参考にして、変更事項を重度区分に分類し、その分類の妥当性について東京医薬品工業協会及び大阪医薬品協会の技術(研究)委員会及び薬事法規(研究)委員会の専門家の協力を得て検討する。

分担研究(2)は、ICH/品質分野で提起されている最新の品質管理技法やコンセプトの日局への導入に関して、本年度は①純度試験(類縁物質及び残留溶媒)のあり方、②最新分析法の日本薬局方への取り込み、③安定性試験と貯法、④有効期限とリテスト、について製薬企業で医薬品製造及び品質管理を担当している専門家の協力を得て共同討論方式によって検討する。

分担研究(3)(その1)は、日本で市販されている医薬品の日局、局外規、USP及びEP

での収載状況を分析し、保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品を全面的に日局収載するための収載品目選定指針(案)を作成する。また、重要な医薬品の全面的収載に際しての新たな審議システムの構築を行う。(その2)は、日局作成への薬局方外基準書の活用に関する問題点と対策を日局への統合が先行して行われた日抗基の実例に基づいて検討する。(その3)は、日局、USP、EPにおける標準品の整備状況を外国薬局方の調査研究(分担研究4)を参考にして比較検討する。また、ウシの脳を原料とする脳下垂体後葉標準品の代替標準品の確立、ウシの脳と新鮮全血を試薬として用いるヘパリン標準品の品質試験方法の代替法の確立について実験的に検討する。

分担研究(4)は、USP及びEPの作成機関を訪問し、薬局方作成母体の組織、組織の運営形態、薬局方の法的位置づけ、作成のルール(収載品目の選定方法、収載時期、作成過程、改正頻度等)、標準品などについてそれぞれの専門家から聴取し、必要な資料を入手する。これらの調査結果や入手した資料を分析し、日局改定作業の実態と比較検討して日局改定作業のあり方及び改善点について検討する。

C. 研究結果

1. 薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究

薬事法改正により品質や製造工程の本質に影響を与えないような承認内容の軽微な変更については届出や事後報告でよいとされたことから、改正薬事法の円滑な運用に資するとともに薬局方等の公的基準書の作成にも今回の法改正の趣旨を反映させていくために、承認内容の品質に関する部分についてその変更事項の「届出」や「事後報告」の範囲を科学的観点から検討し、変更重度区分と各区分における変更事項に関する試案を作成した。変更重度区分は品質等に影響を及ぼす可能性の大きさに基づき区分A～Cの3区分とし、一変申請を要する重大な変更事項を区分A、品質等への影響が重大ではない軽微な変更事項で届出を要するものを区分B、品質にほとんど影響を及ぼさない軽微な変更事項で事後報告でよいものを区分Cとし、承認事項のうち品質に関する部分、すなわち製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、規格及び試験

方法の4部分のそれぞれについて具体的な変更事例を掲げ、それらを重度区分し、変更事項の重度区分分類案を作成した(資料1)。

2. 最新の高度品質管理技法の導入による日本薬局方の質的向上に関する研究

最新の品質管理技法が取り入れられたガイドラインがICHで国際調和され、国内でも運用されるようになり、日局の質的向上を図る目的でこれらの新しい高度な品質管理技法をどのような形で局方に取り込むかという観点から、①類縁物質試験及び残留溶媒規定のあり方、②最新分析法の日本薬局方への取り込み、③安定性試験と貯法、④有効期限とリテスト、について具体的に検討した。その結果、①については、医薬品各条での規定のあり方として、製法依存の規格項目に対しては「別に規定する」の考え方を採用することで柔軟に対応する必要があることを指摘した。②については、不純物プロファイルによる製造管理の対象となる類縁物質、残留溶媒及び無機化合物の試験のために繁用される分析法の現状とこれらの試験に用いられるべき最新の分析法について検討し、旧来の試験法のあり方について再検討する必要があることを指摘するとともに、キャピラリーミセル動電クロマトグラフ法、高周波プラズマ誘導分析法及び質量分析法などの最新分析法の早期導入によって医薬品のより効率的かつ合理的な製造管理や品質管理が可能になることを示した。③及び④については、ICHでの合意事項の円滑な国内運用のためには通則又は参考情報での適切な対応を図るべきであると考えられた。

3. 日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上に関する研究

3. 1. 収載品目の充実による日局の質的向上

わが国で使用されている医薬品の日局、局外規、米国薬局方及び欧州薬局方への収載状況を詳細に分析し、その分析結果に基づいて保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品の収載品目選定指針(案)を作成した(資料2)。

また、これらの重要な医薬品を全面的に収載していくには従来の審議体制では対応が困難と考えられることから、新たな審議システムを構築した(資料3)。

3. 2. 薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上

薬局方への統合が先行して行われた日本抗生物質医薬品基準(日抗基)の実例に基づき、日局作成への薬局方外基準書の活用にあたっての問題点を解析し、その対策を検討した。日抗基の場合は、日局とは規格概念が異なるため、この違いを十分に検討した上で日局の規格概念に合致する品質規格及び試験法が設定されるように一般原則を定め、その原則に沿って品目毎の特性に応じた各条を作成することによって日局での抗生物質医薬品の充実に成功した。薬事法第42条に規定される基準は「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」という観点から作られたものであり、日局とは自ずとその規格概念が異なることから、この点を十分に検討した上で日局への活用を図ることが最も重要な留意事項であった。

3. 3. 標準品の整備及び充実による日局の質的向上

日本における標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討したところ、USPやEPの整備状況に比べて日局標準品は質、量ともに著しく立ち後れていることが歴然となり、標準品整備体制の強化の必要性を提言した。一方、BSE問題の発生に関連して、ウシの脳を原料とする標準品(脳下垂体後葉標準品)やウシの脳や血液を品質評価用試薬として使用する標準品(ヘパリン標準品)に対して早急に対応する必要があると考えられ、本研究でこれらの課題に対応すべく検討を行った。その結果、ウシ脳から調製されている脳下垂体後葉標準品は化学合成で製造されたオキシトシン原薬を用いた標準品(オキシトシン標準品)に代替が可能となり、ウシの脳や血液を使用するヘパリン標準品及びヘパリン製剤の試験法の代替法として抗Xa活性測定法を基本原理とした生化学的試験法を確立した。

4. 先進諸外国における薬局方の作成等に関する調査研究

薬事食品衛生審議会が決定した「日本薬局方作成基本方針」に沿って質的に充実した信頼性の高い日局を作成し、更には国際整合性を担保していくための一助として、国際的に高い評価を受けているUSP及びEPの作成組織、組織の運営形態、局方作成システム(収載品目の選定方法、収載時期、作成過程、改正頻度等)、標準品などについて詳細に調査した(資料4)。この調査によって明らかになった外国薬局方作成に

おける長所を日局作成に反映させる方策について提言し、更に日本薬局方作成基本方針に従った日局改正には、①新規収載品目の選定基準の再考、②薬局方への収載目的の見直し、③企業からの提出される原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策、④事務局機能の強化、⑤薬局方収載原案を評価できる専門家の養成、⑥標準品制定作業方法の改善、などについて日局として対応を講じる必要のあることを提言した。

D. 考 察

薬事食品衛生審議会が示した日本薬局方作成基本方針に従って日局の質的向上や利用者に対する信頼性確保を図っていくための方策について種々の観点から検討すると共に、外国薬局方の作成に関する調査を実施した。また、薬事法改正により医薬品の承認許可制度が大きく変わり、承認内容の変更において軽微な変更は届出や事後報告でよいこととされた。この法改正の主旨は日局のような医薬品の品質基準書の作成にも反映されてくることから、品質に関する軽微な変更の範囲についての検討も行った。

(i) 収載品目の充実。

わが国で使用されている医薬品の日局、局外規、USP、EPへの収載状況を調査した結果、わが国で使用されている医薬品の原薬約1500種のうち約半数はすでに日局に収載されていたが、USPやEPに収載されていて日局に収載されていないものも相当数あった。国際的にも繁用されている重要な医薬品の日局への収載、更に新薬に相当する医薬品の収載が日局の質や信頼性の向上に重要であると考えられた。ただ、新薬の収載に際しては開発企業の知的財産権を保護する方策を確立する必要があると思われたが、このためにはUSPやEPが採用している収載時期に関する目安、すなわち特許有効期間が終了するまでには薬局方に収載するとの合意を形成した上で、企業の協力を得て可能な限り早期に日局収載を実現していくという作業スケジュールを計画することも一方法と考えられた。局外規収載品目は国内で繁用されている医薬品であることから、日局収載に際してはこれを活用することも一方法である。このような観点に立って、収載品目を充実させるための収載品目選定指針（案）を作成した。また、多数

の収載候補品目を効率よく日局に収載していくには従来の審議方式では対応が困難であることから新たな審議システムを構築した。収載品目選定指針（案）を参考に日局15の新規収載品目が一部選定され、新しいシステムでの審議が本年度後半から試行されたが、今後1～2年間この試行を継続して新審議システムの確立を行う必要がある。

(ii) 最新の高度品質管理技法の導入

ICHなどで国際調和された品質関連ガイドラインには新しい品質管理技法やコンセプトが取り入れられており、日局の質的向上を図るためにはこれらを積極的に日局に導入することが重要と考えられた。本年度は「類縁物質試験及び残留溶媒規定のあり方」、「最新分析法の日本薬局方への取り込み」、「安定性試験と貯法」、「有効期限とリテスト」について具体的な検討を行い、類縁物質や残留溶媒などの製法に依存する規格項目の医薬品各条での規定のあり方としては、通則30項に規定されている「別に規定する」の考え方を採用することによって柔軟に対応する必要があると考えられた。最新分析法については、キャピラリーミセル導電クロマトグラフ法、高周波プラズマ誘導分析法（ICP）、質量分析法（MS）などの導入によって医薬品のより効率的かつ合理的な製造管理や品質管理が可能になると考えられ、これらの早期収載の検討が必要と思われた。貯法と安定性試験の関係や有効期限とリテストの関係については従来日局ではあまり考慮されてきていなかった、これらについては通則又は参考情報で適切な対応を図る必要があると思われた。

(iii) 薬局方外基準書の有効活用

薬局方への統合が先行して行われた日抗基の実例に基づき、日局作成への薬局方外基準書の活用の際しての問題点を解析し、その対策を検討した。その結果、薬局方外基準書を日局作成に活用する際に最も留意すべきことは、薬局方外基準書は日局と規格体系や規格概念が異なることが多く、この相違を十分に検討した上で日局の規格概念に合致する品質規格及び試験法が設定されるように一般原則を定め、その原則に沿って品目毎の特性に応じた各条を作成していくことであると考えられた。

(iv) 標準品の整備及び充実

日本における標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討したところ、日局標準品の品目

数はUSP及びEP標準品のそれと比べて圧倒的に少なかった。これは日局標準品の製造体制が極めて貧弱であることに起因しており、日局では本来標準品として設定すべきと考えられるものも試薬・試液の項に「定量用〇〇」と規定している。標準品は品質試験技術の進歩に伴ってますます重要な位置を占めるようになることから、標準品整備体制の強化の絶対的に必要であると考えられた。一方、BSE問題の発生に関連してウシの脳などの入手が不可能になったことから、ウシ脳を原料とする標準品、ウシの脳や血液が品質評価に使用されている標準品に対する対策を早急に講じる必要性があった。検討の結果、ウシの脳を原料とする脳下垂体後葉標準品は代替標準品として化学合成で製造されたオキシトシン原薬を用いて設定することが可能となり、ウシの脳や血液を使用するヘパリン標準品の品質試験法の代替法として抗Xa活性測定法を基本原理とした生化学的試験法が確立できた。

(v) 外国薬局方の作成等に関する調査

日本薬局方作成基本方針に従って日局を作成していく上での有用な情報を得るために、USP及びEPの作成機関を訪問し、組織と機能、薬局方の役割等、作成のルール（収載品目の選定方法、収載時期、原案の作成と審議方法、改正頻度等）、原案審議での機密保持と透明性確保、標準品などについてその実態を詳細に調査した。その結果、参考にすべき多くの知見・情報を得ることができたが、とりわけ収載品目の収載時期や原案審議の過程で生じる知的財産権の保護など、従来日局作成作業においてあまり配慮されていなかった点が収載品目の充実やその内容の信頼性確保に大きく影響することは特筆すべきことと考えられた。日局の質的向上や信頼性確保を図るための日局改正作業には、この点も含めて、①新規収載品目の選定基準の再考、②薬局方への収載目的の見直し、③企業からの提出される原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策、④事務局機能の強化、⑤薬局方収載原案を評価できる専門家の養成、⑥標準品制定作業方法の改善、などについて対策や対応を講じる必要があると考えられた。

(vi) 承認内容の軽微な変更の範囲

薬事法の改正によって医薬品の承認・許可制度が見直され、製造承認から製造販売承認

に改められた。これにより、品質、有効性、安全性に加えて製造管理、品質管理が承認の要件になった。医薬品が承認され、製造販売が開始されると、諸々の変化により承認時の承認内容を実態に則したものに變更していく必要が生じるが、法改正に伴う承認事項の拡大に伴い、承認内容を變更する機会が一段と増加する。この變更の取扱いを合理的にするため、變更事項の品質・有効性・安全性に及ぼす影響の大きさによって、すなわち品質や製造工程の本質に影響を与えないような軽微な變更については、従来の一部變更申請から届出や事後報告でよいこととされた。そこで、改正薬事法の円滑な運用に資するとともに薬局方等の公的基準書の作成にも法改正の趣旨を反映させていくために、承認内容の品質に関する部分である製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、規格及び試験方法について、その變更事項の「届出」や「事後報告」の範囲を科学的観点から検討し、その範囲の案を作成した。この案は今後の施行規則制定などの行政施策での有益な基礎資料になると考えられる。

E. 結論

1) 収載品目の充実。

(i) わが国で使用されている医薬品の原薬について、日局、局外規、USP、EPへの収載状況を調査し、その差異を明らかにした。

(ii) 上記調査に基づいて、日局への収載品目選定のための指針（案）を作成した。

(iii) 収載品目の充実を図るための新しい審議システムを構築し、そのシステムの試行を開始した。

2) 最新の高度品質管理技法や品質管理概念の導入

(i) 純度試験（類縁物質、残留溶媒）のあり方について、「別に規定するものの他、次の試験に適合する」と規定し、製法に由来するものは「別に規定する」することとし、製法に由来しないものは日局で規定する考え方を提案した。

(ii) キャピラリーミセル導電クロマトグラフ法、高周波プラズマ誘導分析法及び質量分析法などの最新分析法の導入により効率的かつ合理的な製造管理及び品質管理が可能になることを示した。

(iii) 安定性試験の結果を反映させて貯法を

どの様に規定すべきかについての考え方を参考情報等に記載する必要性を提言した。

- (iv) リテストにより品質等に変化のないことが確認された場合、再利用できることが明確にされれば、資源の有効活用の観点からも有益であり、積極的に活用すべきコンセプトと考えられることから、「リテスト」の概念の実際的な運用についての考え方を通則又は参考情報に反映させるための提案を行った。

3) 薬局方外基準書の有効活用

- (i) 薬局方外基準書の日局作成への活用の際には、薬局方外基準書と日局の規格体系や規格概念の相違を十分に検討し、日局の規格概念に合致する品質規格及び試験法を設定するための一般原則を定め、それに沿って品目毎の特性に応じた各条を作成するよう留意することが肝要であった。

4) 標準品の整備及び充実

- (i) 日局標準品の整備状況はUSP及びEPにおけるそれと比べて著しく立ち後れていることから、標準品整備体制の強化が必要であった。
- (ii) BSE問題の発生に関連して、ウシ脳を原料とする脳下垂体後葉標準品の代替標準品として化学合成されたオキシトシン原薬を用いて標準品が設定可能となった。
- (iii) BSE問題の発生に関連して、ウシの脳や血液を使用するヘパリン標準品の品質試験法の代替試験法として抗Xa活性測定法を基本原理とした生化学的試験法を確立した。

5) 外国薬局方の作成等に関する調査

- (i) 日本薬局方作成基本方針に沿って質的に充実した信頼性の高い日局を作成するために、国際的に高い評価を受けているUSP及びEPの作成実態を詳細に調査した。
- (ii) この調査から、日本薬局方作成基本方針に従った日局改正には次の点について早急に検討する必要があると考えられ、若干の対応策を示した。

- ① 新規収載品目の選定基準の再考
- ② 薬局方への収載目的の見直し
- ③ 企業からの提出原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策

④ 事務局機能の強化

⑤ 薬局方収載原案を評価できる専門家の養成

⑥ 標準品制定作業の改善、

6) 承認内容の軽微な変更の範囲

- (i) 新しい承認制度のもとでの承認内容の変更事項の重大度に応じた区分を定義した。
- (ii) 承認内容の変更事項の重度区分の国際的整合性を確認した。
- (iii) 新しい承認制度のもとでの承認内容の想定される変更事項の重度区分分類案を作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 谷本 剛：第十五改正日本薬局方原案作成要領について。月刊薬事，2002，44(6)：1131-1143
- 2) 谷本 剛：医薬品各条の原案作成要領について。大阪医薬品協会会報，2003，649：26-54

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

資料 1

承認内容の変更事項の取扱区分（案）

表1 製造施設に関する承認内容の変更事項の取扱区分 (案)

(経口固形製剤、無菌製剤を想定)

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考等	Guidance for Industry:*	Final Draft: 2002.10 **
一 変 申 請 .. A	該当事項なし		A-①査察を受けていない新規施設, 又は製造/加工工程に2年以上の休止期間のある施設への変更	Type II (Type I A, Type I B 以外) 【注1】
			A-②製造/加工工程がcGMPを満たしていない施設への変更	
			A-③製造/加工, 1次包装に関する施設 (BE に影響を与える場合), 徐放性製剤の工程中間体の製造/加工施設の変更	
			A-④無菌原薬/無菌製剤の新規無菌施設/区域, あるいは類似製剤の製造を行っていない既存の無菌施設/区域への変更	
			A-⑤最終工程で滅菌される最終製品の異なった製造施設への変更 (*一変が承認されたら, 関連する施設変更や類似製剤への変更はB-1 でよい場合がある)	
届 出 .. B	①製造業の許可を持つ他の施設への変更又は追加(業態の事前許可取得が前提) 【注2】	<ul style="list-style-type: none"> ・日薬連施行規則案 19 条の3 第3項 ・海外製造所の場合の取り扱いの明確化が必要 ・CTD6.52 ・出発物質, 中間体の製造業者の変更について考慮必要 	B-1-①製剤, 工程中間体, 原薬を製造/加工する施設の変更 (別途定める場合を除く)	①原薬, 出発物質/試薬/中間体の製造業者の変更 (14a, b: IB)
			B-1-②無菌的に加工される無菌原薬/製剤について, 同一又は異なる製造施設の無菌加工を行う施設/区域への変更で, A④以外の場合	
	②製造所の製造工程区分の追加又は削除 (例: A 製造所での秤量から打錠の工程を秤量から充填までに変更)	<ul style="list-style-type: none"> ・CTD52 ・製造方法: 製造工程の変更, 追加, 削除の項を参照 		
			B-1-③Major Change として規定されていない製剤や徐放性経口製剤の一次包装を行う施設の変更、	②半固形製剤, 液剤の一次包装施設の変更, 追加(7b2,3:IB)
				③一次包装資材の供給者の変更, 追加 (30b:IB)
				B-1-④ある試験を行う施設の変更で, 以下の全てを満たす場合 a: 承認時に認められた方法又は年次報告で報告している方法であること b: パイロットスケールと実生産スケールのバリテーションなどの承認後における条件を満たすことが当局に約束されていること c: 変更後の施設が当該試験を実施する能力があること

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考等	Guidance for Industry: *	Final Draft: 2002.10 **
年次報告 .. C	①製造業者の削除	EUと整合		①原薬、製剤の製造設備の削除(9:IA)、
	②包装・表示業者の変更	<ul style="list-style-type: none"> ・日薬連施行規則案 19条の3第3項 ・FDA, EUと整合 ・CTD52 ・現行の品目許可区分 		②製剤(固形製剤)の一次包装施設の変更, 追加(7b:IA)
			C-①二次包装を行う施設の変更	③製剤の二次包装施設の変更・追加(7a:IA)
			C-②表示を行う施設の変更	
	③製造施設の名称, 住所の変更	<ul style="list-style-type: none"> ・現行の許可の変更届に該当 ・EUと整合 ・CTD6,52 		④原薬製造施設の名称, 住所の変更(4:IA)
				⑤製剤製造施設の名称, 住所の変更(5:IA)
			C-⑤最終製品の最終工程における滅菌に関する施設の変更で, 同一製造工場内の新築あるいは既存の建物への移動	
	④試験実施施設の変更又は追加 【注3】	・現行の許可の変更届に該当		⑥試験実施施設の変更, 追加(8a,b:IA)
	⑤試験実施施設の名称, 住所の変更	・現行の許可の変更届に該当		
				⑦一次包装資材の供給業者の削除(30a:IA)
⑥最終中間体を製造/加工する施設の変更	・申請書への記載内容による	B-2-①最終中間体を製造/加工する施設の変更		
⑦最終中間体以外の中間体を製造する施設の変更	・申請書への記載内容による	C-③最終中間体以外の中間体を製造する施設の変更		
	【注4】	C-④包装の滅菌を行う施設の変更で, 当該施設がその滅菌工程に関してcGMPを満たしており滅菌工程に変更がない場合		
		C-⑥錠剤等の硬質経口剤への印字プロセスを行う施設の変更		

*: "Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA"

**:"Final Draft, List of (new) Type IA and (new) Type IB variations (Oct., 2002)"

【注1】:Type IIはExtension, Type IA及びIB以外の事項であり, 具体的な事例は示されていない。なお, Extensionとは新規の申請を必要とする変更事項をいう。

【注2】:地方庁の担当分を含め30日以内で処理できる手順を明確にすることが必要(B-①)

【注3】:試験実施の外部委託が可能になることから, 試験施設の公的認証システムの確立が必要(C-④)

【注4】:包装の滅菌は製造業の許可の中で取り扱われるべき事項と考えられるため, FDAとの整合は図らなかった。

表2 製造方法に関する承認内容の変更事項の取扱区分 (案)

(経口固形製剤、滅菌注射剤を想定)

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考 等	Guidance for Industry *	Final Draft: 2002.10 **
一 変 申 請 … A	①品質、有効性、安全性に大きな影響を及ぼす可能性のある製造方法の変更	・日薬連施行規則案 19条の2第3項 ・FDAと整合	A-⑤原薬に関する次の変更 a)原薬製造における最終中間体製造工程以降の変更 b)原薬の製造・合成方法の変更で、不純物プロファイル、物理的・化学的・生物学的特性に影響する場合	Type II (Type I A, Type I B 以外) 【注1】
			A-④現行の製造工程/技術に関連する根本的な変更 例: 製剤の乾燥工程の変更, 原薬のろ過法から遠心分離法への変更, など	
	②無菌製剤の無菌状態に影響を与える次の工程の変更 a)滅菌処理方法の変更 b)滅菌処理段階/工程の追加又は削除 c)クラス 100 の無菌充填をバリアシステムへ変更する場合 【注2】	・日薬連施行規則案 19条の2第4項 ・FDAと整合 ・FDAのA-②f)はGMPで担保すべき事項(機器の型番、メーカー等は承認事項外)	A-②製剤及び包装資材の無菌状態に変化を与える変更の場合。次の事例を含む a)滅菌処理方法の変更 b)滅菌処理段階/工程の追加又は削除 c)滅菌方法が異なる滅菌機器への変更 d)素材の異なる滅菌機器を使う滅菌工程ラインの追加 e)クラス 100 の無菌充填をバリアシステムへ変更する場合 f)無菌凍結乾燥機器の追加、削除等	
	③同一品目の範囲に入る剤型の変更(例: 素錠⇄糖衣錠, 糖衣錠⇄フィルムコーティング錠, 素錠⇄フィルムコーティング錠など)	・日薬連施行規則案 19条の2第1項 ・製造指針 113頁 (注: 成分・分量・本質のA-②参照)		
			A-①徐放性製剤の製造工程の変更が用量に影響を与える場合(錠剤表面の凹凸による印字の追加/削除を含む)	
			A-⑥使用前例のないインクを用いる硬質経口剤への印字方法の変更/追加	
			A-⑦承認規格/基準に満たない原薬/製剤のロットの再加工方法を変更する場合	
届 出 … B	①品質、有効性、安全性に影響を与える可能性が低いと予想される製造方法・工程の変更 【注3】	・EUと整合 ・FDA: A-④参照		①原薬の製造工程の軽微な変更(10:1B) ②最終製品の製造(方法)の軽微な変更(33:1B)
	②最終製品の製造工程中の試薬、溶媒、触媒の変更で、変更前後の規格が変わらない場合	グリーンブック: 3.4 【注4】		

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考 等	Guidance for Industry *	Final Draft: 2002.10 **
届出 B	③承認書に規定された原薬の精製工程の追加又は変更 (例: 精製溶媒, 洗浄溶媒, 再結晶溶媒の変更で, 変更前後で結晶形も含め規格が変わらない場合) 【注5】	・グリーンブック: 2,4,5 【注4】		
			B-1-④無菌製剤, 原薬あるいは成分で次の場合 a) 乾燥工程の変更 b) 濾過のパラメータの変更等	
			B-1-⑤原薬中間体の変更 (最終中間体を除く)	
	④製造工程の重要管理項目の変更 【注6】	・FDAと整合 ・CTD55	B-1-②原薬に関する工程, 工程のパラメータ, 施設の変更	③製造工程中の工程内試験又は限度値の変更で, 工程管理値が厳しくなる場合 (1Aの場合もあり) (31b:1B)
			B-1-①製剤に関する工程, 工程のパラメータ, 施設の変更 (別途定める場合を除く)	④製造工程中の工程内試験又は限度値の変更で, 新しい試験や限度値を追加する場合 (31c:1B)
	⑤錠剤のコティング重量の変更で, 放出制御/徐放性製剤の場合 (* 経口速放剤の場合は年次報告) 【注7】	・日薬速施行規則案 19条の2第1項 ・EUと整合 ・成分・分量・本質を参照		⑤錠剤のコティング重量の変更又はカプセル重量の変更で, 腸溶性錠剤, 放出制御/徐放性製剤の場合 (35b:1B) (* 経口即放剤の場合は 1A)
				⑥無菌製剤又は生物学的製剤の容器, 栓の形状寸法の変更 (36a:1B)
	⑥放出制御型もしくは徐放性のカプセル剤, 坐剤, 腫坐剤の寸法の変更 (組成に変更しない場合) 【注7】	・EUと整合		⑦錠剤, カプセル剤, 坐剤, 腫坐剤の寸法の変更 (組成の質的, 定性的変更及び重要な変更のない腸溶性錠剤, 放出制御/徐放性製剤及び割線付き錠剤の場合) (40a:1B)
				⑧最終製品の包装単位の変更で, 承認された包装単位の範囲を越える場合 (41a2:1B)
				⑨非無菌多回使用製剤の充填重量/充填量の変更 (41c:1B)
			⑩半固形製剤, 液剤の一次包装資材の材質の定性的/定量的組成の変更 (29a:1B)	
⑦バリデートされた範囲を超えた製造スケールの変更	・EUと整合		⑪原薬及び中間体のバッチサイズを 10 倍以上にスケールアップした場合 (11c:1B)	
			⑫最終製品のバッチサイズを 10 倍以上にスケールアップした場合 (32c:1B)	

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考 等	Guidance for Industry *	Final Draft: 2002.10 **
年次報告 … C	①バリデートされた範囲での製造スケールの変更	EUと整合		①原薬及び中間体のバッチサイズを10倍以内の範囲でスケールアップした場合(11a:1A)
				②原薬及び中間体のバッチサイズをスケールダウンした場合(11b:1A)
				③最終製品のバッチサイズを10倍以内の範囲でスケールアップした場合(32a:1A)
				④最終製品のバッチサイズをスケールダウンした場合(32b:1A)
			B-2-①製剤又は原薬の特性, 強度, 純度等の信頼性を向上させるための方法等の変更	
			B-2-②無菌製剤で, 最終滅菌製剤の製造の一部である中間ろ過を廃止する場合	
			C-①製剤又はタンパク原薬の場合で, 同一デザインの機器の変更, 機器の操作方法の変更, スケールの変更(別途定める場合を除く)	
			C-⑤液状製剤で, 有効成分の添加順序を変更する場合	
			C-⑥最終無菌製剤の製造スケールの変更によりバルクの溶液保持時間を延長する場合(ただし, 承認時規格値の50%を越えない変化で, 生物学的負荷が変化しない場合)	
	②非無菌多回使用製剤の充填重量/充填量の変更 【注8】	例: 30mLのバイアル製品に100mLのバイアル製品を追加 (EU: B区分, B-⑨)		
			⑤最終製剤に接触しない一次包装資材の部分的変更(28:1A)	
			⑥一次包装資材の材質の定量的, 定性的組成の変更: 半固形剤, 液剤以外の全ての剤型(29b:1A)	
③製造工程中の重要管理項目又は限度値を厳しくする場合 【注6】【注9】	・EUと整合		⑦製造工程中の工程内試験又は限度値の変更で, 工程管理値が厳しくなる場合(1Bの場合もあり)(31a:1A)	
④経口速放錠のコーティング重量の変更又はカプセル重量の変更 【注10】	・EUと整合		⑧経口即放錠のコーティング重量の変更又はカプセル重量の変更(35a:1A)	
			⑨無菌製剤及び生物学的製剤以外の製剤の容器, 栓の形状・寸法の変更(36b::1A),	

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考 等	Guidance for Industry *	Final Draft: 2002.10 **
年次報告 … C				⑩通常の経口錠剤, カプセル剤, 坐剤, 膈坐剤の寸法の変更(組成の質的, 定性的変更及び重要な変更なし)(40b:1A)
	⑤最終製品の包装単位の変更 【注8】	-EUと整合		⑪最終製品の包装単位の変更で, 承認された包装単位の範囲内の場合(41a:1A)
			C-②製剤への既存の印字方法の軽微な変更	
			C-③硬質経口製剤への既存の印字方法で, CDERが承認済みの製剤に使われているインクを用いる場合	
			C-④徐放性製剤以外の硬質経口製剤の印字で, 凹凸による印字方法の変更の場合	
				⑫局方に収載されていない添加物の合成(法)又は回収率の変更(24:1B)

*: "Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA"

**:"Final Draft, List of (new) Type IA and (new) Type IB variations (Oct., 2002)"

【注1】:Type IIはExtension, Type IA及びIB以外の事項であり, 具体的な事例は示されていない。なお, Extensionとは新規の申請を必要とする変更事項をいう。

【注2】:a)は原理の変更, b)は工程の変更, c)は規定された滅菌条件の変更, である。

【注3】:実績, 開発段階のデータ等から, 影響を与える可能性が高くないと予想した根拠を記載する必要がある。

【注4】:東京医薬品工業協会薬事法規委員会及び大阪医薬品協会薬事法規研究委員会部内資料

【注5】:結晶形を含めて規格が変わらなければ生物学的に同一といえる。

【注6】:製造工程の重要管理項目及び管理値は承認事項の範囲に含めるかどうかについては検討が必要。

【注7】:溶出試験で生物学的同等性が証明できることを条件とする。

【注8】:備考欄での記載事項であり, 年次報告とする。

【注9】:パラメトリックリリースをどのように取り扱うかの検討が必要。

【注10】:放出制御製剤や徐放性製剤の場合は区分B。

表3 成分及び分量又は本質に関する承認内容の変更事項の取扱区分案

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考等	SUPAC-IR *	Final Draft: 2002.10 **
一 変 申 請 .. A	①新添加物への変更又は追加			Type II (Type I A, Type I B 以外) 【注1】
	②添加物の種類及び量の変更, 追加, 削除の場合で, ヒトの生物学的同等性試験が必要な場合	・施行規則案 ・医薬審発第 787 号 (H.13.5.31) 【注2】 ・医薬審発第 67 号 (H.12.2.14) 【注3】	①添加物の削除または減量の場合で, ヒトの生物学的同等性試験が必要な場合 例: 賦形剤の±10%以上の変更 崩壊剤の±6%以上の変更 結合剤の±1%以上の変更	
	③同一品目の範囲に入る剤型の変更 (素錠⇔糖衣錠, 糖衣錠⇔フィルムコーティング錠, 素錠⇔フィルムコーティング錠)	・日薬連施行規則案 19 条の 2 第 1 項 ・製造指針 113 頁 (注: 製造方法の A-③を参照)		
	④有効成分を含むプレミックスの組成の変更	グリーンブック 47 【注4】		
	⑤注射剤の添付溶解液の変更	・人への影響が大きいと考えられる ・一品目として承認されている		
	⑥基剤の分量と成分の変更 (軟膏剤, 座剤等)	グリーンブック 46		
届 出 .. B	①添加物の変更, 追加, 削除の場合で, 溶出試験で同等性が確認できる場合 【6】	・施行規則案 ・医薬審発第 787 号 (H.13.5.31) 【注2】 ・医薬審発第 67 号 (H.12.2.14) 【注5】	①添加物の削除または減量の場合で, 溶出試験で同等性が確認できる場合 例: 賦形剤の±10%の変更 崩壊剤の±6%の変更 結合剤の±1%の変更	①添加物の類似添加物への変更 (18:1B)
	②同一品目の範囲に入る製剤の形状の変更 (球形錠剤⇔楕円形錠剤, 紡錘形坐剤⇔円錐形坐剤への変更)	【注7】		
				②添加物又は試薬の原料で, TSE リスクのあるものから植物由来又は合成品への変更で, 次の場合: 生物学的活性物質の製造もしくは生物学的活性物質を含む最終製品の製造に用いられる場合 (23a:1B) (生物学的活性物質以外の場合) は年次報告, 年次報告⑥参照
				③EP未収載品の有効成分の規格を, EP又はEU加盟国の局方に合致させるための変更 (25a1:1B)
				④EP未収載品の添加物の規格を, EP又はEU加盟国の局方に合致させるための変更 (25a2:1B)
				⑤有効成分の規格をEPの補遺又はEU加盟国の局方の補遺に合致させるための変更 (25b 1:1B)
				⑥添加物の規格をEPの補遺又はEU加盟国の局方の補遺に合致させるための変更 (25b2:1B)

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考 等	SUPAC-IR *	Final Draft: 2002.10 **
届出 .. B	③微量記載成分を微量の範囲を超える量に変更する場合	グリーンブック 24,35, 43【注4】		⑦最終製品の色素の種類を追加, 変更 (34b1:1B)
	④エアゾール剤のガスの変更	グリーンブック 66,67 【注4】		⑧最終製品の香料の種類を追加, 変更(34b2:1B)
年次報告 .. C			①添加物の削除又は減量の場合で, 溶出試験で同等性が確認できる場合 例: 賦形剤の±5%の変更 崩壊剤の±3%の変更 結合剤の±0.5%の変更 【注5】	
	①微量と記載されている成分の範囲内の変更, 追加, 削除	グリーンブック 22,23 【注4】		
	②適量記載されている添加物の変更, 追加, 削除	グリーンブック 27,28, 49【注4】 【注8】		
	③同一品目の範囲に入る製剤の剤型変更(分包散剤⇄ヒートシール分包散剤)	グリーンブック 60~ 65【注4】 【注9】		
	④承認書の記載の整備	グリーンブック 19,21 【注4】		
				①有効成分の名称の変更 (3:1A)
				②添加物の適合性の新規又は更新 Ph. Eur. 証明書が現在承認されている製造業者から提出される場合(21a: 1A)
				③添加物の適合性の新規又は更新 Ph. Eur. 証明書が新規製造業者から提出される場合 (21b:1A)
				④添加物の適合性の新規又は更新 TSE-Ph. Eur. 証明書が現在承認されている製造業者から提出される場合(22a: 1A)
				⑤添加物の適合性の新規又は更新 TSE-Ph. Eur. 証明書が新規製造業者から提出される場合(22b: 1A)
				⑥添加物又は試薬の原料で, TSE リスクのあるものから植物由来又は合成品への変更で, 次の場合: 生物学的活性物質の製造もしくは生物学的活性物質を含む最終製品の製造に用いない場合(23b:1A)
				⑦最終製品の色素の1成分又はそれ以上の成分の削除 (34a1:1A)
				⑧最終製品の香料の1成分又はそれ以上の成分の削除 (34a2:1A)

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考 等	SUPAC-IR *	Final Draft: 2002.10 **
年次報告 .. C				⑨有効成分又は有効成分の合成に用いる出発物質, 試薬, 中間体の適合性に関する新規又は更新 Ph.Eur. 証明書が現在承認されている製造業者から提出される場合 (15a:1A)
				⑩有効成分又は有効成分の合成に用いる出発物質, 試薬, 中間体の適合性に関する新規又は更新 Ph.Eur. 証明書が新規製造業者から提出される場合 (15b:1A)
				⑪有効成分又は有効成分の合成に用いる出発物質, 試薬, 中間体の適合性に関する新規又は更新 TSE-Ph.Eur. 証明書が現在承認されている製造業者から提出される場合 (16:1A)
	⑤有効成分の規格を局方等の公定書の規格に変更する場合	グリーンブックに多数例【注4】		
	⑥添加物の規格を局方等の公定書の規格に変更する場合	グリーンブックに多数例【注4】		
	⑦パップ剤の支持体の変更	グリーンブック 20【注4】		

*: Scale-up and Post Approval Changes - Immediate Release Solid Oral Dosage Forms"

** : "Final Draft, List of (new) Type IA and (new) Type IB variations (Oct., 2002)"

【注1】: Type II は Extension, Type IA 及び IB 以外の事項であり, 具体的な事例は示されていない。なお, Extension とは新規の申請を必要とする変更事項をいう。

【注2】: "後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン"

【注3】: "経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン" の E 水準。

【注4】: 東京医薬品工業協会薬事法規委員会及び大阪医薬品協会薬事法規研究委員会部内資料

【注5】: "経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン" の B~D 水準。

【注6】: 米国は賦形剤, 崩壊剤, 結合剤の変更割合に応じて区分 B と C に分類しているが, 一律的変更割合による重度区分は適切でない。

【注7】: 溶出試験, 崩壊試験等で同等性が担保されている場合に限る。

【注8】: 製剤機能にほとんど影響がないと考えられる。また, 39 号通知の範疇の事項である。

【注9】: 安定性が担保される場合に限る。

表4 規格及び試験方法に関する承認内容の変更事項)の取扱区分案

区分	日本		米国 (FDA)	欧州 (EU)
	変更事項	留意点, 背景, 根拠, 備考 等	Guidance for Industry: *	Final Draft: 2002.10 **
一 変 申 請 .. A	①規格項目の一部を削除する場合(公定書に整合させるための削除は除く) 【注2】	・日薬連施行規則案第19条の2第2項 ・FDAと整合	A-②規格の一部を削除する場合(別途定める場合を除く)	Type II (Type I A, Type I B 以外) 【注1】
	②規格値を緩和する場合(公定書に整合させるための緩和は除く)	・日薬連施行規則案第19条の2第2項 ・FDAと整合	A-①規格を緩和する場合(別途定める場合を除く)	
			A-③新規の分析方法を確立する場合	
			A-④品質、純度等の信頼性を同程度に保持しない、あるいは改良しない分析方法への変更で、すでに承認済みの申請で述べられているもの	
			A-⑤成分、包装素材、最終中間体、最終中間体以降の工程中間体、最終中間体以降の出発物質の分析方法の変更で、品質、純度等の信頼性を同程度に保持しない、あるいは改良しない分析方法への変更(例: HPLC による不純物分析等)	
			A-⑥原料物質のウイルス等の検査の場合で、次の場合 1) 適合判定基準の緩和 2) テストの削除 3) 品質、純度等の信頼性を同程度に保持しない、あるいは改良しない分析法への変更	
	③パラメトリックリリースの採用	・スキップテストは従来通り、GMP 上の運用でカバー		
届 出 .. B	①試験方法のより精度の高いあるいは特異性の高い試験方法への変更(軽微な変更は除く)	.. 年次報告の③を参照	B-1-①重大な変更とされていない公的分析方法への変更	①最終製品の試験方法の変更/追加を含む軽微な変更以外の変更(38b:1B) (軽微な変更は年次報告)
			B-1-②適合判定基準の緩和、あるいは製剤、最終中間体以前の工程中間体、最終製剤中間体以前の原料物質に関するテストの削除	②最終製品の規格に新たな試験パラメータを追加する場合(37b:1B)
			B-1-③製剤、最終中間体以前の工程中間体、最終製剤中間体以前の出発物質の原料物質に関するテストの変更で、品質、純度等の信頼性を同程度に保持しない、あるいは改良しないテストへの変更の場合	③有効成分の規格に新たな試験パラメータを追加する場合(12b1:1B)
				④添加物の規格に新たな試験パラメータを追加する場合(19b:1B)
				⑤添加物の試験方法で、承認された試験方法を新たな試験方法に変更することも含め軽微な変更以外の変更(20b:1B) (年次報告⑦を参照)
				⑥一次包装容器の新規試験パラメータの追加(26b:1B)