

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				⑦直接の包装容器の試験方法の変更又は追加を含む軽微な変更以外の変更(27b:1B) (軽微な変更は年次報告, 年次報告⑧参照)
				⑧最終製品の規格幅を狭くする場合(37b:1B) (年次報告の場合もある, 年次報告①参照)
				⑨有効成分, 又は有効成分の合成に用いる出発原料, 中間体, 試薬の規格幅を狭める場合(12a:1B) (1Aのケースもある, 年次報告②を参照)
				⑩添加物の規格幅を狭める場合(19a:1A) (年次報告③参照)
				⑪直接の包装容器の規格幅を狭める場合(26a:1B) (年次報告のケースもある, 年次報告④参照)
				⑫有効成分の合成に用いる出発原料, 中間体, 試薬の規格に新たな試験パラメータを追加する場合(12b2:1B)
				⑬有効成分, 又は有効成分合成に用いる出発原料, 中間体, 試薬の試験方法を変更する場合で, 異なる試験方法への変更, 又は新試験方法を追加する場合(13b:1B) (1Aのケースもある, 年次報告⑥参照)
			B-1-④工程中における適合判定基準の緩和で, 微生物汚染に関するもの(例: 重要な工程環境における微生物アラートの制限値を増やす場合等)	
年次報告 .. C	①規格値を厳格にする変更	EUと整合	B-2-①原薬あるいは製剤が, 承認された規格をもつことの信頼性を向上させる規定の追加(例: 適合判定基準及び分析方法に関する新規試験法の追加)	①最終製品の規格幅を狭くする場合(37a:1A) (1Bのケースもある, 届出⑧参照)
			C-③適合判定基準をより厳格にする場合	②有効成分, 又は有効成分合成に用いる出発原料, 中間体, 試薬の規格幅を狭める場合(12a:1A) (1Bのケースもある, 届出⑨参照)
			C-①承認概要(Official Compendium)を遵守するための規格の変更	③添加物の規格幅を狭めること(19a:1A) (届出⑩参照)
		【注3】		④直接の包装容器の規格幅を狭めること(26a:1A) (1Bの場合もある, 届出⑪参照)
			B-2-②成分, 包装素材, 最終中間体, 最終中間体以降の工程中間体, 最終製剤中間体以降の出発物質に関する分析方法の変更で, 品質, 純度等の信頼性を保持するか, あるいは向上させる場合	

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	②試験方法の追加		C-②製剤及び原薬の品質, 純度等の信頼性を保持するか, 向上させる別の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方法である場合	
	③試験方法の軽微な変更(試験条件の一部変更, 自動化など)		C-④製剤に用いられる原料物質, 最終製剤中間体以前の出発物質, 最終中間体以降の工程中間体, 製剤中間体(最終中間体を除く)に関する分析方法の変更で, 品質, 純度等の信頼性を保持するか, あるいは向上させる場合	⑤最終製品の試験方法の軽微な変更(38a:1A) (軽微な変更以外は届出, 届出①参照)
				⑥有効成分, 又は有効成分の合成に用いる出発原料, 中間体, 試薬の試験方法の軽微な変更(13a:1A) (1B のケースもある, 届出③参照)
	④公的な規格・試験方法への変更	FDA:B-1-①参照		
				⑦添加物の試験方法の軽微な変更(20a:1A) (届出⑤参照)
				⑧直接の包装容器の試験方法の軽微な変更(27a:1A) (軽微でない場合は1B, 届出⑦参照)
	⑤局方等の公定書に整合させるための記載の整備			

*: "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】:試験方法の削除も含む。

【注3】:包装容器の規格は承認対象外

日本薬局方への収載品目選定指針（案）

新医薬品（今後、新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤及び新剤型医薬品として承認される医薬品）

1. 市販直後調査及びその評価が終了した後に収載する。
 - 1-1. 有効性・安全性等について特段の問題がなかった品目：市販直後調査終了後、概ね2年後を目途に収載する。やむなく収載が遅れた場合であっても、特許有効期間が終了するまでには収載する。
 - 1-2. 有効性・安全性等について問題が指摘された品目：その後の行政的措置等を勘案して収載の可否を決定する。

既承認医薬品（既に承認されている医薬品）

2. 局外規収載医薬品
 - 2-1. 繁用性の高い医薬品（売上高、生産量、市場占有率等を考慮）

：第2部、第3部に収載された医薬品は原則、日局に収載。
外国薬局方（USP, EP）収載医薬品は優先収載。
 - 2-2. 繁用性の低い医薬品：医療上の重要度が高いものを選択して、日局に収載。
(医療上の重要度が高いもの：類薬のないもの、オーファンドラッグ等)

3. 局外規以外の基準書に収載の医薬品

- 3-1. 生物製剤基準、放射性医薬品基準：原則として収載しない。
- 3-2. 医薬品添加物規格：使用量の多い添加剤、重要な添加剤は原則、収載。
国際調和品目は最優先で日局収載
- 3-3. 日本薬局方外生薬規格：重要な生薬及び生薬製剤は原則、収載。

4. 局外規及び他の基準書に未収載の医薬品

- 4-1. 1991年以降に承認された医薬品
 - 4-1-1. 再審査期間を終了した医薬品：原則、日局に収載。
外国薬局方（USP, EP）収載医薬品は優先収載。
 - 4-1-2. 再審査期間中の医薬品：特段の問題が生じていない医薬品は、原則、日局に収載。
外国薬局方（USP, EP）収載医薬品は優先収載。
- 4-2. 1990年以前に承認された医薬品
 - 4-2-1. 繁用性の高い医薬品（売上高、生産量、市場占有率等を考慮）

：原則、日局に収載。
外国薬局方（USP, EP）収載医薬品は優先収載。
 - 4-2-2. 繁用性の低い医薬品：医療上の重要度が高いものを選択して、日局に収載。
(医療上の重要度が高いもの：類薬のないもの、オーファンドラッグ等)

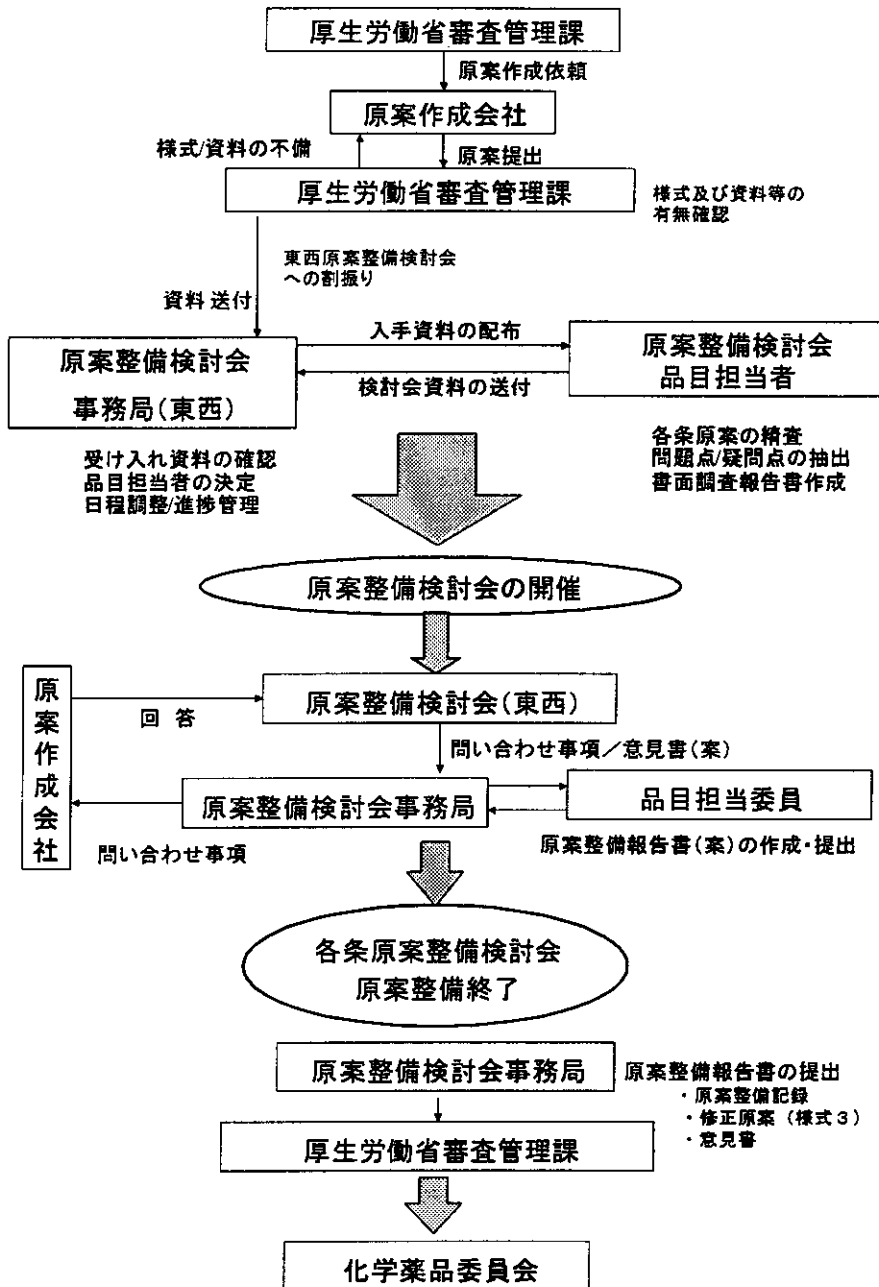
5. 外国薬局方（USP, EP）収載医薬品

- 5-1. 日本で承認されていない医薬品は収載しない。
- 5-2. 上記2及び4の各項に従って、日局に収載する。

6. 既収載品目の収載見直し

- 6-1. 繁用性の低い医薬品：関係各界の意見を参考にし、収載意義のないものは削除する。
- 6-2. 安全性等の問題がある医薬品：行政措置を勘案し、必要に応じて削除する。

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

欧州薬局方及び米国薬局方の調査報告書

出張期間：2002年12月8日～18日

訪問先：EDQM（フランス）；USPC、FDA、Pfizer社（アメリカ）

調査団メンバー：谷本 剛（国立医薬品食品衛生研究所）

麻生 伸一郎（大阪医薬品協会技術研究委員会）

森田 収（(社)東京医薬品工業協会技術委員会）

日本薬局方は制定から100年以上経過し、これまで科学技術の進歩にあわせて14回の改正が行われてきた。しかし、医療技術の急速な進歩の中にあつて、現在の日本薬局方を更に充実させ信頼性の高いものにしていく必要があると指摘され、薬事食品衛生審議会からも新しい日本薬局方作成基本方針が示された。この指摘や基本方針に応えるには、日本薬局方の作成体制の改善が必要と考えられ、そのための方策を探るために国際的に高く評価されている欧米薬局方の作成システムの調査研究が厚生労働科学研究の一貫として計画された。そこで、今回ヨーロッパ薬局方（EP）及び米国薬局方（USP）を調査するためにEDQM及びUSPCを訪問し、現地調査した。また、この機会に規制当局及び製薬企業にとっての薬局方の意義等についても調査することとし、米国FDA及びファイザー社を訪問し調査を行った。

以下に、本調査研究の結果を報告する。

I. EP 調査報告

調査日：12月9～10日

調査機関：EDQM

対応者：Dr. Agenes Artiges (Director)、Peter Castle (Secretary of the Commission EP)、John H. McB. Miller (Head of the Division III)、Ulrich Rose (Lab. Officer)、V. Egloff (Head of Management Unit)、Corine Pouget (Head of Certification Unit)

1. EDQM の概要

1) 全般について

ヨーロッパの組織にはEU(ヨーロッパ共同体)と Council of Europe (欧州評議会：EC)がある。EUは現在15カ国の条約から構成されているが、2004年には10カ国増加する。一方、ECは人権、法体系などのハーモナイゼーションが目的でEU参加国を含めて44カ国が参加している。ヨーロッパの医薬品規制機関としてEUにはEnterprise DG(規制総局)、Pharmaceuticals Unit (医薬品部門)、EMA(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)があり、ECにはEDQM(European Directorate for the Quality of Medicines-Council)がある。

EDQMには30カ国及びEUの31メンバーが参加しており、更に16の国と機関(欧州7カ国、アルジェリア、オーストラリア、カナダ、中国、マレーシア、モロッコ、チュニジア、シリア及びWHO)がオブザーバーとして参加している。

EDQMにはDirectorの下に部署としてScientific Secretariat(事務局 EP)、Publication(出版)、Laboratory、OMCL(the Official Medicines Control Laboratories) Networkの4つがある。OMCLはEMAのインスペクターと緊密に連携を取りながら作業している。技術部門としては標準品製造部(PRD)と認証部(CEP；certification)があり、Certification UnitはEPモノグラフやTSEの適合証明を行っている。

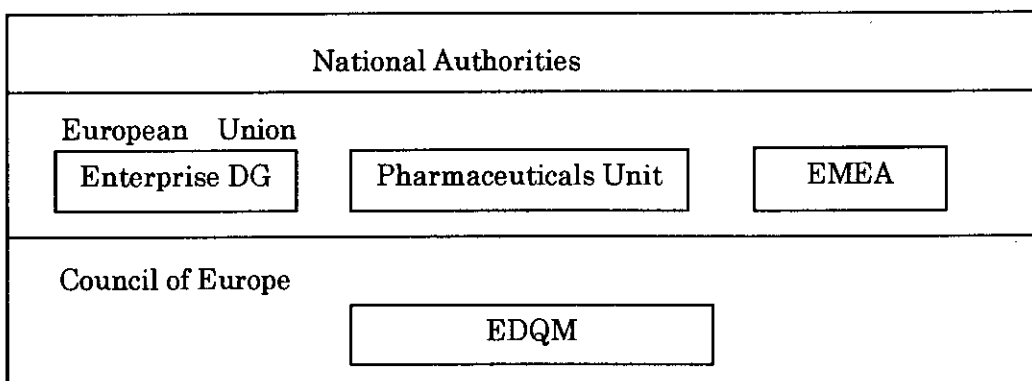


図 1. ヨーロッパの規制の仕組み

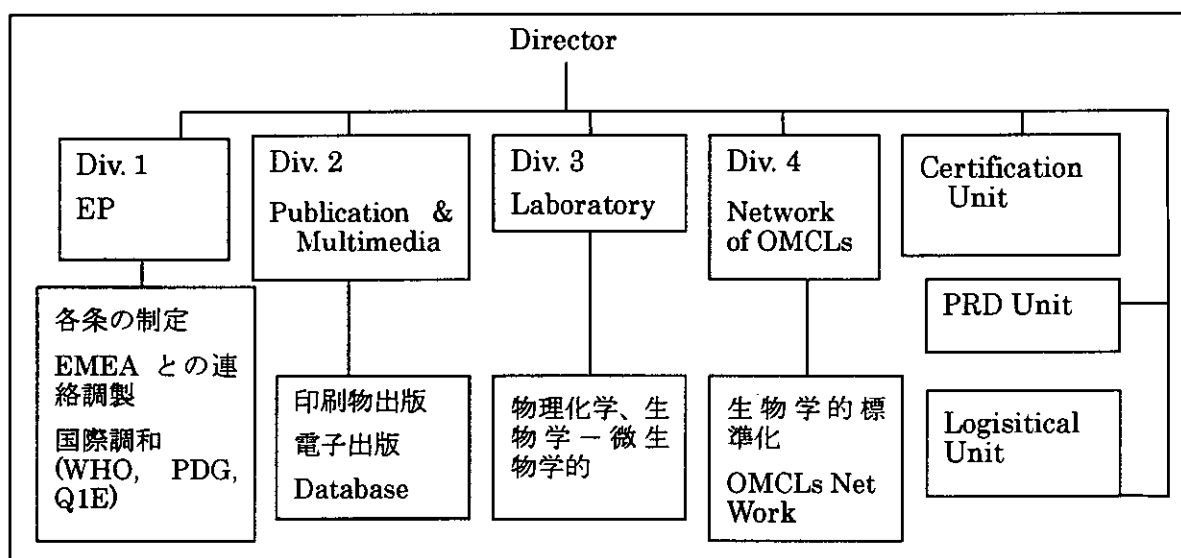


図 2. EDQMの組織

2) EDQM の役割

EDQM の目標は人体薬と動物薬の品質とその管理についてヨーロッパの調和、健康保護への貢献、医薬品のヨーロッパ内の自由流通の促進にある。EC 条約の下、31 カ国が活動の基盤である。

- (1) 薬局方等の作成と公示：EP は現在 4th. Edition であるが、年 3 回の Supplement を発行しており、さらに印刷物、CD、ネットで Pharmeurope & Pharmeurope bio を提供している。その他 Official GL を作成している。
- (2) 化学・生物薬品の標準品の製造及び提供：現在 1450 品目以上を公布
- (3) ヨーロッパ規制システム：医薬品、添加剤の品質の一極集中評価とし、EP 各条への適合証明書の発行。
- (4) European Biological Standardisation Program (BSP)：生物試験法の標準化及び標準品の設定、動物試験の代替法のバリデーション。
- (5) OMCL (the Official Medicines Control Laboratories) ネットワーク：各国の国立ラボとのネットワークの構築と相互認識の促進。

3) EP の改訂と各国への展開

メンバーは EU を含めて 31 カ国である。各条とテキストの改定を行い、各国の品質基準の

統一を図っている。EP に収録されれば施行は各国同時に行われる。

4) 各界との連携

EP は EU の規制になるとともに、EU からの要求に対応している。EDQM と EMEA の事務局で科学的な面で密接につながっており、専門家を選任し、実験計画、作業プログラムを共同で作成する。

業界との繋がりについては、セミナーや会議を開催し接触している。EP の使用方法のトレーニングコースなども行い、これには業界の QC 関係者以外にライセンスオーソリティー、査察官なども参加している。また、Pharmaeuropa をコミュニケーションの場として使用し、作業プログラムも web 上に公開し、PDG ミーティングごとに業界と接触している。また Tripec とも話し合うなど企業との接触を行い緊密な関係を保っている。

2. 改訂システム

1) 組織

委員会は各国代表者からなるが、1 国 3 名で、規制当局、業界、学会(academia)所属の人であるが、少なくとも一人は規制当局が参加することになっている。委員会は年 3 回開催され、作業プログラムと政策を決定する。オブザーバーの参加も認められている。

専門家グループのメンバーは各国の推薦を受け、コミッションが指名する。メンバーの任期は 3 年である。特殊なタスクについては民間の専門家を任命する可能性もある。メンバー数は約 12 名であるが、原則 1 国一名である。会合は年 1 回～3 回開催される。16 グループに分類され、微生物試験、抗生物質、生物薬品、有機化学、製剤、放射性医薬品、ワクチン、プラスチック容器などがある。作業部会を作って活動し、現在は 12 グループが活動している。

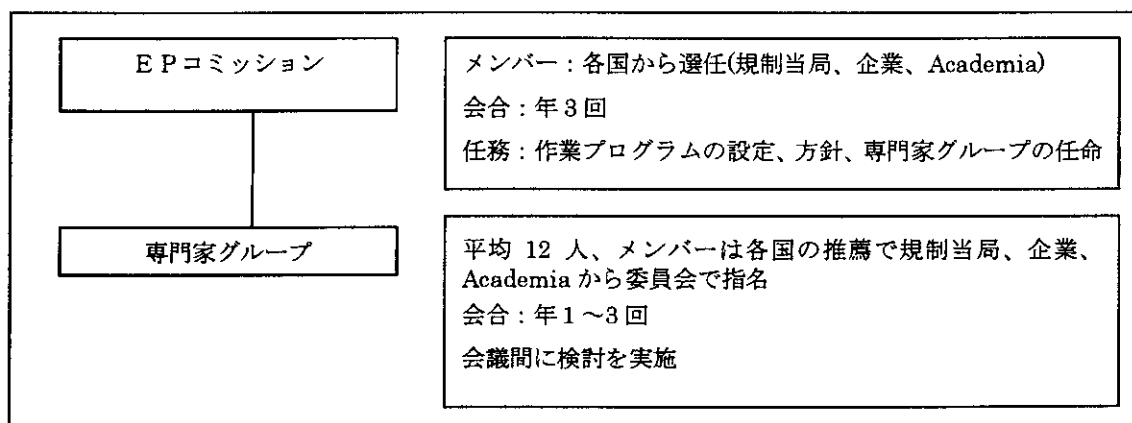


図 3

2) 改訂手続き

手続きとしては下記の 4 種あり、専門家グループ、各国の各条に記載されているもの、開発企業と各国の局方との直接の共同作業、開発企業と EDQM が調整する場合がある。

コミッションで作業プログラムを作り、ドラフトを 2 つ以上のラボでチェックするが、検討には、企業も参加できる。Pharmeuropa に掲載されたら公的なラボで確認し、変更がなければコミッションに提案され、変更がある場合は Pharmeuropa に公開する。コミッションに提案されてから 6 ヶ月後に公示され、公示後 6 ヶ月で施行される。早くて 2～3 年のスパンで進

表1 現在 EP で活動中の専門家グループ

グループ No.	検討内容	備考
G 1	微生物試験	
G 6	生物薬品	
G 6 B	血液製剤	
G 7	抗生物質	
G 1 0 A~D	有機化学薬品	
G 1 1	天然物、アルカロイド等	合成品も扱う
G 1 2	製剤総則	
G 1 3 A, B	生薬	
G 1 3 H	油脂	
G14	放射線医薬品	
G15	ワクチン	
G16	プラスチック容器	

むが、各条は難しい場合は4年かかる場合もある。

作業プログラムは各国代表、専門家グループ、EDQM から提案することができる。

新規各条制定の場合は、特許切れの2~3年前から作り始め、特許が切れたときには収載されるように計画している。各条収載の優先順位は医薬品の重要性、広範囲に使用されているか、何カ国で承認されているか、市場での品質に問題ないかなどで判断され、添加剤の場合はこのほかに優先度、使用方法によっても影響され、注射剤に使用される場合は優先度が高くなる。

現在の作業プログラムは化学薬品が200品目、抗生物質が12品目、生薬が60品目、その他がある。収載方法としては次の4種がある。

方法1 マルチソースについてはドラフトを専門家グループに配られ、1箇所以上のOMCLで検討される。プログラムは公表され、希望すれば企業も検討に参加できる。

方法2 各国局方にあるものはEPに整合させるため、各国間で差があるものは優先度が高くなる。実験的作業はEDQMが行うが、各国の局方が古い場合は作業が多くなり専門家グループへ移す。

方法3 シングルソースの場合は直接開発会社と行い、各局方によって作業がコーディネートされる。

方法4 シングルソースの場合は直接開発会社と行い、EDQMによって作業がコーディネートされる。

各条の改正プログラムはコミッションで決められるが、各国代表、専門家グループ、事務局から提言できる。企業は各国代表あるいは事務局経由で行い、改正提案の場合はデータを添付して行う。改正の理由には原料の変更で不純物が増えた場合、品質が改善された場合、新たに品質上の問題が出たとき、分析法の進歩、ICHとEPテキストがあてない場合、ミスの訂正などがある。

改正手続きは基本的には新規と同様であるが、軽微な改正で利害関係がないときには手順を省略する場合がある。

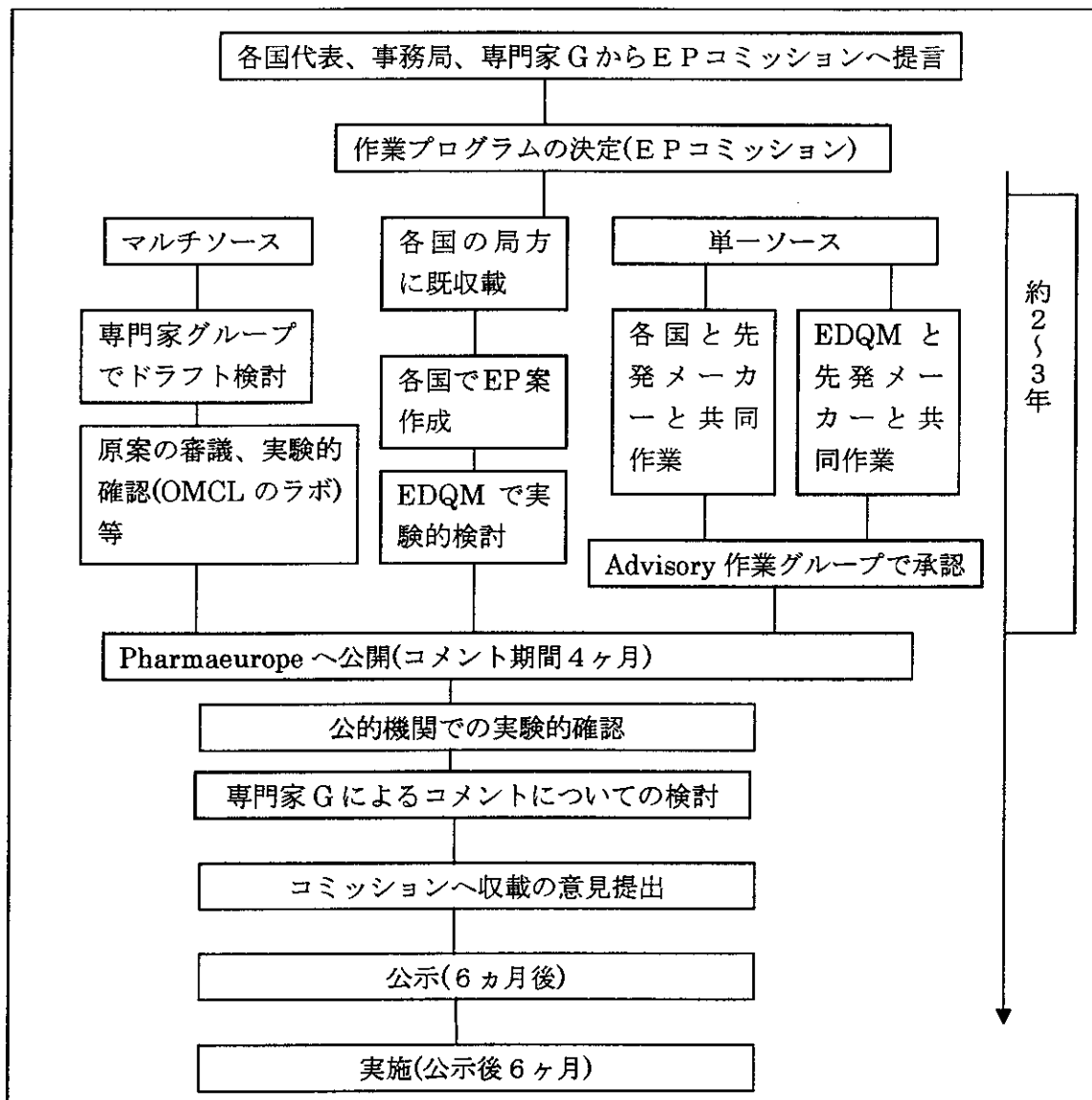


図4 EP各条改訂手順

表2 EP改訂手法

手法	品目	作業方法
Procedure 1	Multi-source の品目	専門家Gで原案検討、2ラボ以上のラボで検討
Procedure 2	各国の各条にある品目	EDQMで実験、advisory working Gによる認可
Procedure 3	Single-source の品目	各国局方が先発企業と調整
Procedure 4	Single-source の品目	EDQMが先発企業と調整

2) 不純物の取り扱い

不純物は承認されたすべての起源を考慮して、構造式、化学名を収載し、その情報は企業から得ている (5th Edition では Qualified Impurities を Specified Impurities とする)。検知可能な不純物は実際に入っていない場合も、また初期にあったがその後除去されるようになったものも記載し、EUでは製薬会社はすべての不純物を示さなければならない。

現在のEPは不純物の管理に強い関心を持っており、古い製品にも適用し、不純物の管理は

ICH の考え方に従う。添加物、国際調和の問題も関心のあるテーマである。

3) 収載時期と局方の国際調和 (PDG)

原案作成は企業が行い、特許が切れる前に行うが、典型的な場合は承認後 6~7 年後であろう。企業から申し出されるときもあるが、すべての企業が作業したいと思っていない。収載の判断基準、処方箋の頻度、生産量、患者数などがファクターとなり、評価はコミッションで行う。

PDG で合意された事項は、E P が取り込めば自動的に規制に取り込まれる。

3. 標準品、標準物質

インハウス標準品を認めているが、E P 標準品を対照に評価して設定する必要がある。

各条の増加とともに標準品の設定数が増加し、それに伴い売り上げも増加している。

1) 設定手順：年間計画を作成し、供給元の確認、標準物質原料の発注、受領して登録番号付与して保管する。複数のラボで試験、報告書案を作成し、専門家グループにドラフトを提出する。専門家グループが承認すると調剤し、ラベリングを行う。最終報告書を E P 委員会へ提出し、承認されるとリリースが可能となる。

2) 品質：用途で試験方法が異なり、IR、TLC、純度試験 (HPLC)、定量法、システム適合性等に使用されるが、確認試験等の場合は E P のラボで、定量法の標準品の場合は通常 5 箇所 (専門家グループ、OMCL、製造業者、EDQM) のラボで実施し、リーダーは EDQM とする。各条そのものの標準品の場合は生産バッチでいいが、ほとんどが 99.0% 以上の純度で、不純物の場合は単離あるいは合成され定量に使用する場合は 95.0% 以上、その他の場合は 90.0% 以上の純度を要求される。

類縁物質に使用する CRS については EDQM のラボは構造決定、各条の試験、純度試験、水分、必要あればクロマトグラムを提供する。

定量法用の標準品は 5 箇所のラボで特別のプロトコルに基づいて、各条に記載された方法に基づいて値付けされる。HPLC の場合は 100% から不純物、水分、残留溶媒等を差し引いた値とする。USP の場合は共同トライアルで別方法を使用し、無水物換算で行われる。

4. E P 各条への適合証明

80 年後半、原料がマルチ化し、各条の不純物プロファイル等に透明性の欠如があり、各条に従って管理されていることの証明書が必要であった。各条の物質以外の不純物は限定されていないから、明らかとなっている全ての不純物を記載する。

各条の透明性が要求され、それを確保するため不純物のプロファイル等を明らかにする必要がある。

TSE と証明：EMEA の要望で TSE もカバーし、この運営委員会は 11 名からなり政策を決定する。この下に運営委員会でノミネートされたアセッサが 16 カ国から 80 名おり (EDQM 13 名)、書類はアセッサへ送られる。

証明書の有効期間は 5 年、いかなる変更点も報告され、各条、ジェネラルテキストが変更された場合は、必要の応じ CEP が改正される。

製造所の査察：国籍の異なる 2 名のチームで実施され、GMP 適合性をチェックする。発行は認証数とともに増加し、2001 年は TSE の関係で増加した。

ユーザーは直接 EDQM とコンタクトが可能である。CEP の利点としては作業重複の防止であり、31 カ国で認められている。

5. ラボ、購買業務

組織としては、化学薬品関係では監督者が4名、実験者が12人、生物薬品関係では監督者が2名、実験者が5名である。

標準品は1500種扱っているが、毎年60~100個ずつ増加している。ひとつおりの機器は所有しているが、NMRの測定は民間へ委託している。近い将来にNMRの測定はOMCLへ変更する予定で、分解能は300MHzを使用している。

TLCデータはビデオスキャナーで読み込み、コンピュータで保管している。実験者は高校卒業後専門学校を出て企業で3年~4年勤務した人を採用し、実験者の教育は5~6回/年実施している。監督者は修士以上を採用している。

入在庫の管理はトレーサビリティが取れるように実施している。また、試料の保管は同ロットを2箇所倉庫で保管し、ひとつは予備としている。

II. USP 調査 (12月12日~16日)

調査日：12月12~16日

調査機関：USPC、FDA、Pfizer Inc.

USP 対応者：Roger L. Williams (Executive Vice President and Chief Executive Officer)、
Ronald G. Manning, (Vice President, Standard Operations), Eric B. Sheinin (Vice President, Information and Standards Development), Roger Dabbah (Director, Complex Actives Information and Standards Dev.), Joseph G. Valentino (Senior Vice President, Secretary and General Counsel), Enrique Fefer (Director, International Affairs), Todd L. Cecil (Director, Non-Complex Actives Information and Standards Dev.)

FDA 対応者：Yana R. Mille (Director, Compendial Operations Staff)、Larry A. Ouder Kirk (Microbiologist)、Julia L. Ho (Associate Director for Asia & the Pacific)

Pfizer Inc. 対応者：Jeffery J. Blumenstein、S-W. Lucia Sokol、Janeen Kincaid、Joseph F. Taylor、Karen M. Migliaccio、Shiger Hayashi、Kimiya Okazaki、Robert G. Baum

1. 概要

USP は公的機関ではなく民間の非営利団体で、主顧客は業界であり、財源は本と標準品の販売でまかなっている。FDA とは親密な関係にあり、USP は法律で公的 (Official) な基準と認められており、規制である。FDA のインスペクションでは USP が使用される。

2. USP の組織

Staff は専任で300人 (科学関連事務局、出版、標準品の製造と評価、情報技術、顧客サービス) である。

USP コンベンションの構成は400人以上で、大学・学会、医学会、薬学会が60%、製薬業界5%となっている。

任期は5年で、方針を決定し、USP の4名の役員、11名の理事会、専門家会議メンバーを選び決定する。専門家会議は62名の専門家からなり、彼らが専門家委員会 (Committee)

の委員長となる。

専門家会議には General policy について 11 委員会、Non Complex 原薬(11 委員会)と添加物(3 委員会)、Complex 原薬(5 委員会)、情報(組織体制 15 委員会、cross Cutting 14 委員会)、栄養補助食品がある。専門家委員会には 700 名以上のボランティアが参加しており、その構成は政府が 16%、大学が 36%、業界関係者が 48%である。

改正は正当な理由と適切な方法、規格とデータを持って専門家委員会が決定し、2ヶ月に1回発行する Pharmacopeial Forum (PF) へ掲載する。否定的な意見が出てきたときは、案を止めるかどうか決める。委員会がネガティブな回答を入れることもある。

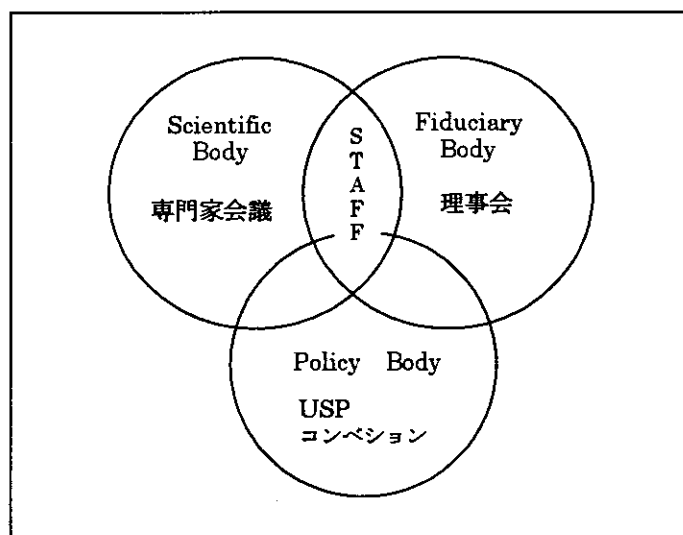


図5 USPの組織概念図

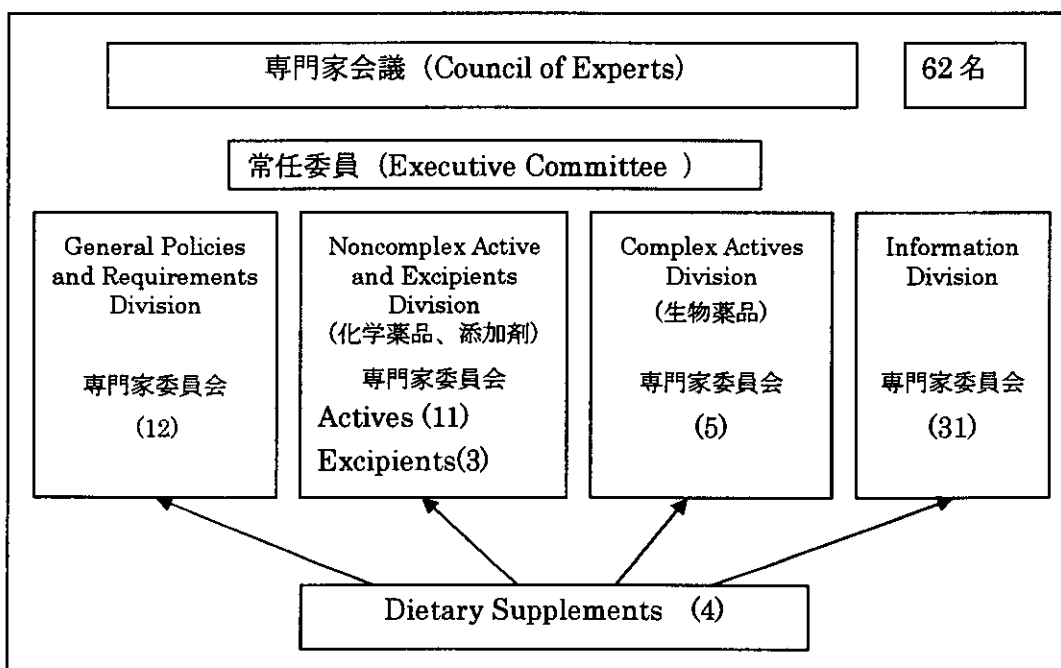


図6 USPの専門家組織

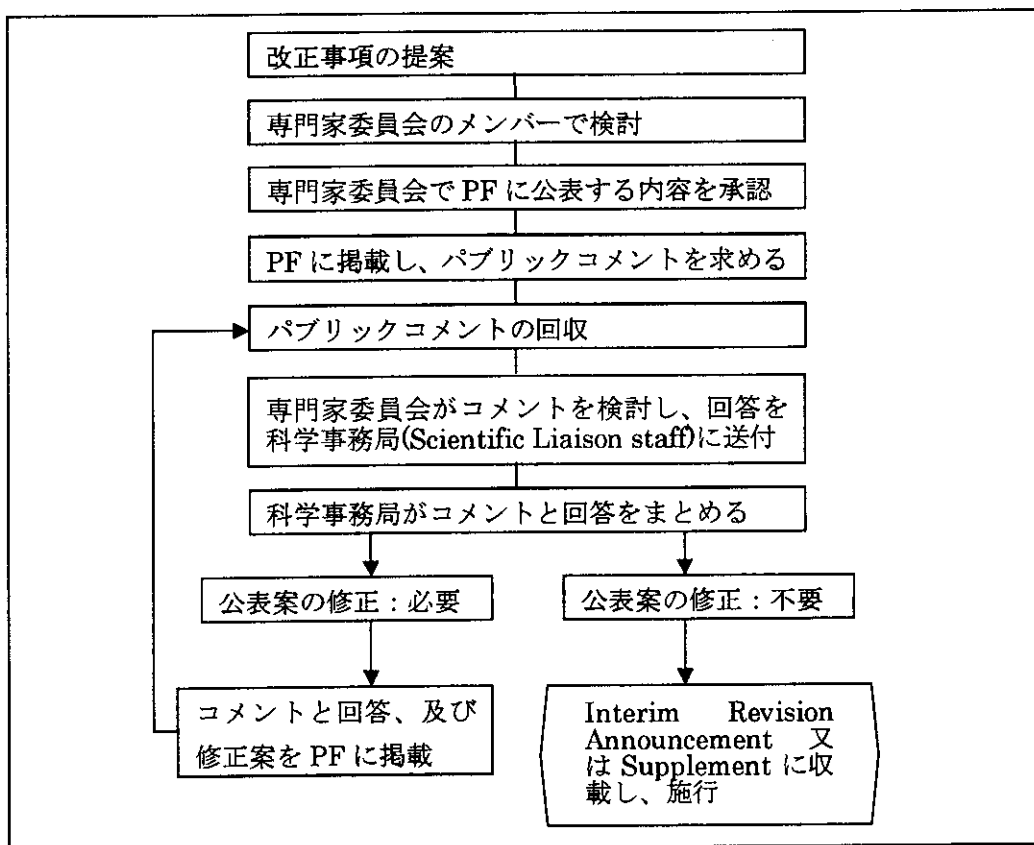


図7 USPの改正手順

3. 各条収載体制

USPとしては特許が切れる6年前から準備を始め、これまで承認後の最速のものでは1年で収載した例があるとの説明であったが、FDAは特許の切れる3～4年前から準備を始めることを期待していた。一方、大手企業は特許の切れる2年前から準備を始めればよいと考えている。各条の収載を要望するのは製薬業者であるが、acceptance criteriaは承認規格と同じである。USPは市場に対してはminimum requirementである。米国には日本のような保険制度がないが、65歳以上の患者には高齢者医療保険制度があり、USPに収載されると患者に保険が支払われることになる。

各条の変更にはしっかりした根拠が必要であり、提案する場合にはバリデーションデータが必要である。各条の確認試験は2つの異なった方法、安定性を評価できる方法(定量法又は純度)を採用する。不純物については将来的にはICH-Q3に従いたいと考えている。異なった合成ルートにおける不純物の管理方法を検討し次年度ガイドラインに載せたいとの見解を持っている。

製剤の場合はリリーステスト(溶出等)、分解物、含量均一性、無菌、エンドトキシンを含むべきであるが、製造工程の不純物は含む必要はない。不純物の考え方はICH-Q6Aに従う。改正プロセスは提案、スタッフから専門家へ送付、PFへ、意見を専門家委員会でレビュー、専門家委員会あるいは運営委員会で承認する。各条の現状の収載品目数は原薬が1518、製剤が2226、General Chapterが162、進行中の数はそれぞれ197、178、30で、予定しているものが、それぞれ673、1053、32である。673品目が6年以内に特許が切れることとなる。

また、原案の提出には日本のような特に決まった書式はない。

USP へ掲載された後、承認取り消しされたとき、副作用が強く使用されなくなったときは削除される。

4. Pharmacopeial Forum (PF) について

PF のステージは Preview、In-Process Revision、Interim Revision Announcements からなり、その内容を下表に示す。

表 3 Pharmacopeial Forum の内容

PF Stages	内 容
Preview	改正初期案 <ul style="list-style-type: none"> ・ 公的にするのにスケジュール化されていないもの ・ 検討の初期段階 (新技術のもの) ・ 新規各条でマルチソースのもの ・ 長期間のパブリックコメントが必要なもの
In-Process Revision	採用を前提とした改正案 <ul style="list-style-type: none"> ・ 公的な実施のためにスケジュール化されたもの ・ 公的实施前にコメントを求めるもの ・ パブリックコメント期間は 60 日 コメントにはデータをつけるべきである。
Interim Revision Announcements	採用された改正事項 <ul style="list-style-type: none"> ・ 追補の間に早く official にする機構 ・ 効力を発する期日を記載 ・ 自動的に次回追補に収録される。 ・ 新規標準品のリスト

5. 国際調和

局方調和したものは尊重し、反映している。エンドトキシンは調和した方法を記載しているが、まだ、調和にサインした旨の記載はしていないが、調和した旨の記載方法が PDG で方法が決まればそれにしたがって記載する。

6. 標準品

出荷数は 9 万個、値段は平均 25000 円/vial、候補品は先発メーカーへ依頼するが、寄贈が 20% で後発企業が供給する場合もある。企業から受理し、番号をつけて、評価するラボに送付する。評価結果を委員会メンバー(ボランティア)へ送付し、委員は 2 週間以内にコメントを出す。1 グループは 1 年に 130 個を処理する。

ラボで評価は最低 3 箇所で行う。会社、USP、FDA で評価する。標準品の評価委員会は 11 人で構成されている。3 チームに分ける、全員一致が必要である。

各条に載せるときと同時に載せ、各条と同じ品質レベルである。また、各社で社内標準品を設定することは認められている。標準品候補品は無償で企業から提供されている。

7. 普及・適合表示その他について： USP の情報吸収のための会議を行い、学会のみではなく、他国の情報を得るようにしている。教育を実施し、教育には方法についても指導を行っている。

日本では日局適合品の場合、ラベルに「日局」表示を行うが、USP では表示しないが、同じタイトルの場合 USP に適合しなければならない。USP に適合しない場合は USP 不適合の表示が必要となる。

8. USPとFDAの関係

FDAには5部門あるが、USPと関係が深いのはCDER (The Center for Drug Evaluation and Research) であり、CDERにはUSPのレビュー要員がいる。化学薬品・製剤についてのレビュー・試験はCDERの製剤officeで行う。FDAには19箇所のフィールド、13のラボを持っており、USPからの依頼でFDAのラボが試験を行うことが可能であるが、通常は標準品についてのみ実験を行っている。

FDAはPFの確認だけではなく、多くのFDA在籍者が、専門家委員会として個人の立場でUSPに参加している。PFの確認については、PF内容に問題があれば、FDA内のCDER以外の専門家にも送りレビューする。レビューは広範に行い、場合によってはフィールド実験室にも情報を送り、専門家の意見を調整してFDAとしては一つの意見としてUSPへ送る。この際、会社の秘密情報は出さない。USPには現在エアゾール、添加剤、GMP、BSEなど17のプロジェクトがあるが、これらのプロジェクトにはFDAとして参加することもある。また、それ以外にもステイクホルダーのフォーラムがあり、FDAとして参加している。また、USPとFDAは定期的なトップ会談を3~4ヶ月に1回の割合で行い、また、コミッションレベル、ハイレベルミーティングが常に行われており、USPと親密な関係にある。ただし、FDAはUSPの運営委員会には参加しておらず、最終決定はUSPにある。

ジェネリックのFDAの審査はUSP規格を基本とする。USPはミニマム規格であり、各条は後発品にとって有用でFDAも方法論として標準化されているとレビューしやすい。後発がUSP掲載案を出した場合、先発がこれに合わせる必要も出てくる。FDAとしては適切な規格となるようガイドすることになるが、企業との調整はUSPが行う。

品質管理でのUSP、承認法以外の新しく開発された試験法で評価することは妥当性があれば認めているが、査察時にバリデーションデータを確認する。背景にはUSPでは開発途上国のことを考慮した方法の場合もあり古典的な方法を使用している場合もある。

PDGについて局方の調和は重要であり、FDAは直接関与していないが、ICH、PFを通じて関与している。局方で国際調和された条件はFDAも認める。しかし、局方で調和されたが、部分調和の場合は調和していない部分はUSPに従う。局方の完全の一致は難しく同等な結果が出るところが限界ではないかとFDAは考えている。

9. USP掲載についての米国企業の考え

USPはOfficialであり、有用なものは早く掲載し、患者に品質を担保していることを示す考えを持っている。先発企業としては、特許有効期間内に掲載することは、標準品が他社に入手可能となることの問題があり、特許が切れる前の3~4年前から作業を開始し、特許の切れる少し前に載せるようにしている。掲載に当たって規格は承認規格・試験方法で原案を提出し、新たな作業が発生することはない。PFでコメントが来て変更される場合に問題となる。

USPはUSP Staff agentと実験者レベルでコンタクトできる。

USP掲載への企業として掲載に対応できるのは1年で4~5品目が限度と考えている。FDAは新薬を評価する部署と後発を審査する部署が異なり、必ずしも先発品と後発品が同一規格とはならない。できるだけ後発を抑える意味でUSP掲載に意味がある。

USPの利用者は企業のみであり、医療関係者にはUSPDIが使用されている。薬局で再包装されるが、そのための記載をUSPはしていない。

III. 参考資料

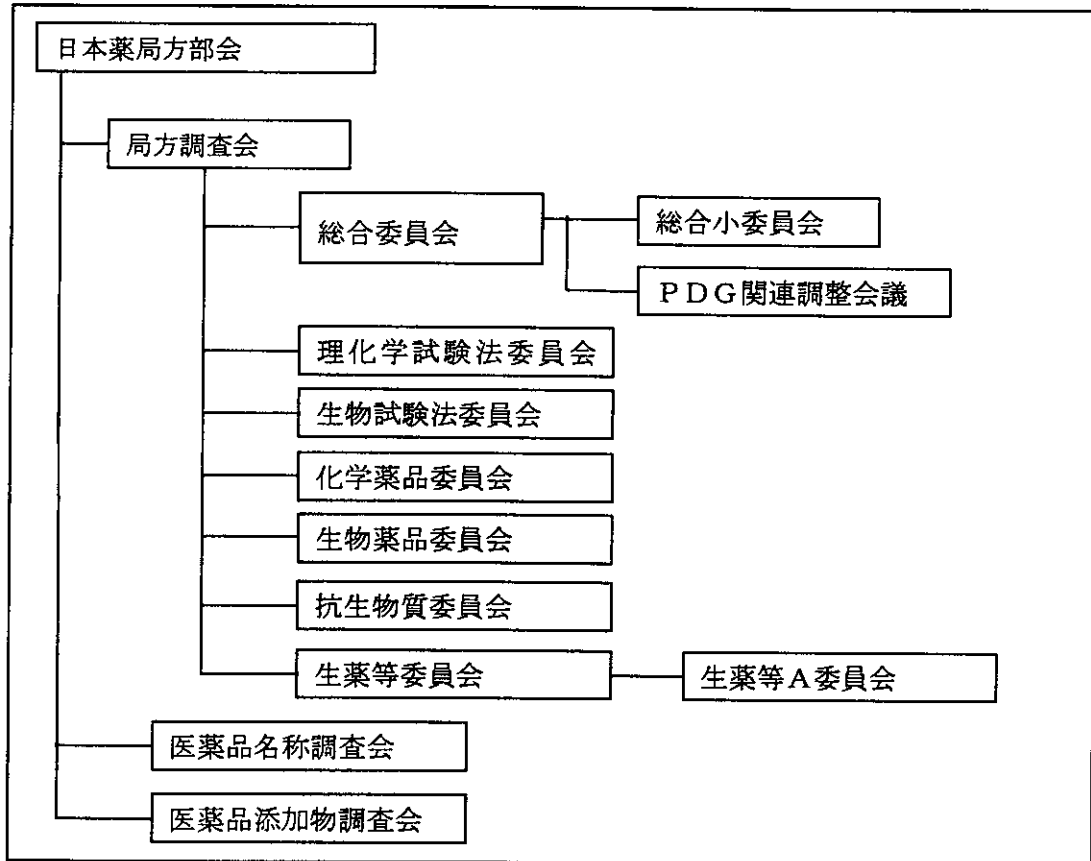


図8 日本薬局方の審議体制

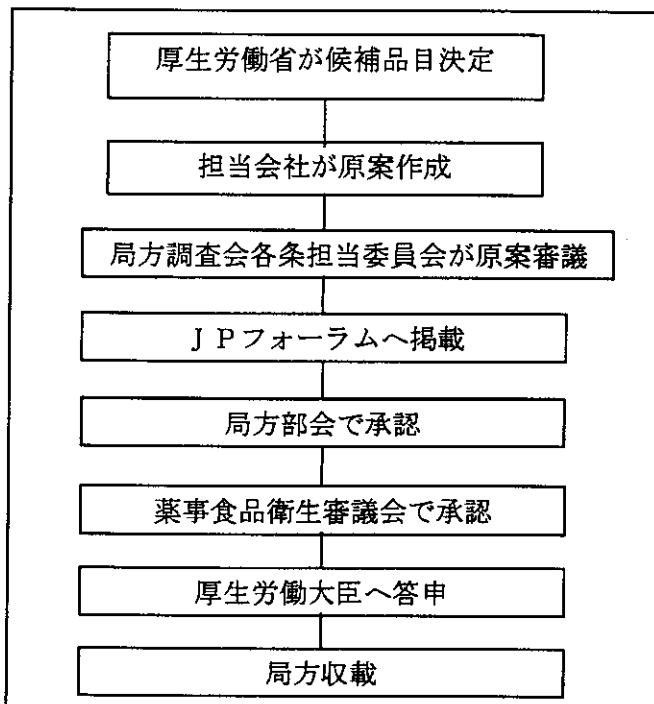


図9 日本薬局方の改正手順の概略

別添5

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 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 薬事法改正に伴う承認要件の拡大に伴い承認事項を変更する機会が一段と増加するが、合理的な変更の取扱いを行うため、品質や製造工程の本質に影響を与えないような軽微な変更については、従来の一部変更申請から届出や事後報告でよいこととされた。そこで、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、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、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を区分B、品質等にほとんど影響を及ぼさない軽微な変更事項を区分Cとした。変更事項の重度区分分類は、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つの領域について検討し、それぞれの重度区分分類案を作成した。

分担研究者 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
協力研究者 井越伸和 東京医薬品工業
協会技術委員会常任委員
協力研究者 市川俊治 東京医薬品工業
協会薬事法規委員会常任委員
協力研究者 清原孝雄 大阪医薬品協会
技術研究委員会委員長
協力研究者 佐々木秀樹 大阪医薬品協
会技術研究委員会常任委員
協力研究者 高本幸子 大阪医薬品協会
薬事法規研究委員会常任委員
協力研究者 宮川 剛 東京医薬品工業
協会技術委員会副委員長

るための承認（製造承認）」から「医薬品を市場に提供するための承認（製造販売承認）」に改められた。欧米ではこの製造販売承認に相当する制度がすでに導入されていることから、日本の承認制度もこれで国際的に整合のとれたものとなった。一方、従来の製造承認では品質、有効性、安全性が承認の要件であったが、これからの製造販売承認では品質、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る。

医薬品が承認され、製造販売が開始されると、その後の需給関係、科学技術の進展、規制のあり方の変化などにより、承認時の承認内容を実態に則したものに變更していかなければならない。この變更に伴う行為の一つが所謂、一部變更承認申請である。法改正による上述のような承認事項の拡大に伴い、承認後の承認内容を変更する機会が一段と増加するが、すべての變更事項に対して變更承認を求めることは合理的ではない。變更事項の品質・有効性・安全性に及ぼす影響の大きさ、

A. 研究目的

平成14年7月に薬事法が改正された。この改正薬事法では医薬品の承認・許可制度が見直され、承認の位置づけは「医薬品を製造す

すなわち変更の重大性は一律ではないことから、改正薬事法では品質や製造工程の本質に影響を与えないような変更については、従来の一部変更申請から届出や事後報告でよいこととされている。

本研究では、「届出」や「事後報告」の範囲を科学的観点から検討してそれらの具体的範囲を提示し、改正薬事法の円滑な運用に資することとし、更にはこの研究成果を時代に則した日本薬局方の作成に反映していくこととする。

B. 研究方法

改正薬事法の承認・許可制度の見直し部分の施行時期は平成17年度の予定であることから、承認事項の具体的範囲は当局から未だ示されていない。そこで、法改正の趣旨を踏まえ、承認事項のうちの製造施設、製造方法、成分・分量・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、これらの事項について「一部変更承認申請」、変更の30日前までの「届出」、変更後当該年度末までに報告する「年次報告」の各区分に分類することとした。変更事項とその区分分類は、日薬連が提言している施行規則(案)との整合性や欧米との比較を考慮し、CTDや製造指針等を参考にして作成した。欧米との比較においては、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 (October, 2002)”を用いた。日本における具体的変更事項のリストアップ及びこの変更事項の区分分類の妥当性については、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した。

C. 研究結果

1. 変更事項の取扱い

1-1. 米国における変更事項の取扱い

承認内容の変更に際してはFDAにその変更内容を連絡しなければならない。変更内容は有効性や安全性に与える影響の重大性によって次の3種に大別され(表1)、それぞれの区分ごとにその取扱いが異なる。

ここでの重度区分(Major Change, Moderate Change, Minor Change)はそれぞれ次のように定義されている。

- ・ Major Change: 医薬品の安全性, 有効性に関連する同等性, 含量, 品質, 純度, 力価等に悪影響を与える可能性がある変更.
- ・ Moderate Change: 医薬品の安全性, 有効性に関連する同等性, 含量, 品質, 純度, 力価等に悪影響を与える可能性が中程度ある変更.
- ・ Minor Change: 医薬品の安全性, 有効性に関連する同等性, 含量, 品質, 純度, 力価等に悪影響を与える可能性が少ない変更.

Major Changeは一部変更申請書を提出し、FDAの承認を得ることが必要な変更事項であり、通常4~6ヶ月で処理されると言われている。Moderate Changeには2種あり、①一部変更申請書を提出し、30日以内にFDAから特段の指摘がなければ出荷が可能な変更事項と②一部変更申請書を提出するが、提出と同時に出荷が可能な変更事項の両者を含む。ただし、②の場合であっても出荷後にFDAからの指摘によって製品の回収に至ることがあると言われている。Minor Changeは事前の一部変更申請は不要であり、年次報告により報告することで差し支えない変更事項である。

1-2. EUにおける変更事項の取扱い

EUでは承認内容の変更に對して“Variations”の用語を使用しており、次のように定義されている

- ・ 販売承認を与えられたときに存在する添付資料の内容の改訂
- ・ 過去に承認されたVariationの際に添付した資料内容の改訂

EUでは承認内容の変更に際しては原則として一部変更申請が必要となるが、その取扱いは変更内容の重大性によって3種に区分されている(表2)。Type IIは重大な変更事項(Major Variations)であり、Type IB及びIAは軽微な変更事項(Minor Variations)であり、これらはそれぞれ次のように定義されている。

- ・ Type II Variations: Type IA, Type IB(軽微な変更)又はExtension*に該当しない変更(*新規承認申請を必要とする変更事項)
- ・ Type IB Variations: 軽微な変更のうち、審査を必要とする変更