

・ Type IA Variations : 審査を要しない軽微な変更で、届出を行う変更

Type II は一部変更申請書を提出し、当局の承認を得ることが必要な変更事項であり、審査期間は原則として 60 日であるが、最短で 30 日、最長で 90 日と言われている。

Type IB は軽微な変更のうちで審査を必要とする変更事項であり、審査開始後 30 日以内に当局から特段の指摘がなければ申請は承認されたものと見なされ、出荷が可能となる。しかし、当局の指摘を受けた後 30 日以内に申請者が回答しない場合には申請は承認されなかったものと見なされ、出荷はできない。

Type IA は実質的な審査を必要としない軽微な変更事項であり、形式的には一部変更申請であるが、実質は届出であり、14 日間の形式的な書類審査の後に出荷が可能になる。

1-3. 日本における変更事項の取扱い

承認内容の変更手続き等については、政省令の制定作業の中で検討されているところであるが、この案の中では医薬品の品質、純度、有効性等に及ぼす変更事項の影響の大きさによって取扱いを 3 区分に分ける考え方が取り入れられている (表 3)。

影響の大きい変更事項は一部変更申請による承認後に変更が可能となるが、影響が大きい変更や影響の小さい変更などの軽微な変更は事前届出や年次報告によって速やかな変更が行えるように、従来の一部変更申請のあり方を合理化する方向性が示されている。届出は変更の 30 日前までに行う案が検討されている。変更事項の取扱いにおけるこのような考え方は基本的には欧米の考え方と整合す

るものと考えられる。

1-4. 変更事項区分の国際比較 日本における変更事項をその品質等に及ぼす影響の大きさにより分け、変更の取扱いを一部変更申請、届出、報告に分類し、それぞれを区分 A、区分 B、区分 C とした。各区分の日米欧間の関係を表 4 に示した。

区分 A に相当する変更事項は品質等に重大な影響を及ぼしうる変更事項であり、一部変更申請による事前審査によって承認された後にこの変更が可能になるものであり、これは日米欧で共通した取扱いである。

区分 C に相当する変更事項は品質等にはほとんど影響を与えることはないと考えられる変更事項であり、日本は年次報告として事後的に報告する方向であり、これは米国と一致している。EU には制度的にこのような考え方は採用されておらず、最も軽微な変更事項である Type IA も制度的には事前承認になっている。しかし、この承認は 14 日間の形式書類審査であり、Type IA は実質的には区分 C に相当するものと考えられる。

区分 B に相当する変更事項は品質等に重大な影響を及ぼさないと考えられるが、ほとんど影響を与えることのない軽微な変更でもない変更事項である。米国では 30 日間の事前審査によって承認する事項と実質的には届出である事後的審査の対象となる事項がある。EU でもこの区分の事項は 30 日間の事前審査によって変更の是非が判断される。この区分の日本当局による規制方針は未定である。

表 1 米国における変更事項の重度区分

変更重度区分	変更手続き	申請様式	効力
Major Change	一部変更申請	Prior Approval Supplement (事前審査)	承認後に出荷可能
Moderate Change	届出	CBE* in 30days (事前審査)	届出後 30 日経過後に出荷可能
		CBE* (事後審査)	届出後すぐに出荷可能
Minor Change	年次報告	Annual Report (審査なし)	出荷の是非に無関係

* Change being effected

表2 EUにおける変更事項の重度区分

変更重度区分	変更手続き	審査様式	効力
Type II (Major Variations)	一部変更申請	事前審査	承認後に出荷可能
Type IB (Minor Variations)	一部変更申請	事前審査	届出後30日経過すると出荷可能 《中央審査方式の場合》
Type IA (Minor Variations)	届出	形式的書類審査	届出後14日経過すると出荷可能

表3 日本における変更事項の重度区分

変更重度区分	変更手続き	審査様式	効力
影響の大きい変更	一部変更申請	事前審査	承認後に出荷可能
影響の大きくない変更	届出	(未定)	(未定)
影響の小さい変更	年次報告	審査なし	変更と同時に出荷可能

表4 日米欧における変更事項の重度区分の比較

区 分		日本		米国		EU	
A	一変申請	重大な変更	事前審査	Major change	事前審査	Type II (Major Variations)	事前審査
B	届出	軽微な変更 (重大でない変更)	事前審査 (?)	Moderate change	30日間の事前審査 事後審査	Type IB (Minor Variations)	事前審査
C	報告	軽微な変更 (品質等にほとんど影響を及ぼさない変更)	年次報告	Minor change	年次報告	Type IA (Minor Variations)	事前審査

2. 変更事項の重度区分分類

承認内容のうち、品質に関する①製造施設、②製造方法、③成分及び分量又は本質、④規格及び試験方法、の4つの大項目について、想定される具体的変更事項をリストアップし、前章で述べた変更事項の重度区分にそれぞれ分類し、変更事項の届出や年次報告の範囲に関する試案を作成した。

2-1. 製造施設に関する変更事項の重度区分

製造施設は主に経口固形製剤及び無菌製剤を想定して、変更事項の区分を検討した。別表1に製造施設に関する承認内容の変更の取扱い区分(案)を示した。また、この表には

各事項に対する留意点、背景、根拠なども記載し、米国及びEUの事例も日本案に対比させて示している。

製造施設に関しては事前に製造業の許可を取得していることが前提であることから、区分Aに該当する変更事項はなかった。米国では製造施設についても承認事項であることから、製造施設の変更に関して幾つかの場合が区分Aに該当している。EUではType IIが区分Aに該当するが、Type IIは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。

区分Bには、①「製造業の許可を持つ他の施設への変更又は追加」と②「製造所の製造

工程区分の追加又は削除」の2事項が該当すると考えられる。事項②は、例えば、A製造所で行っている秤量混合から打錠までの工程を秤量混合から充填までの工程に変更するような場合を想定した。同一製造所内の新たな製造ラインへの変更や同一製造所内での施設の移転はGMPで対応すべき事項と考えられ、承認の範囲に含まれないものとして変更事項の対象外と考えた。

区分Cには、7つの事項を掲げたが、できるだけ欧米との整合を図った。中間体の製造施設の変更(事項⑥及び⑦)はこれが承認の範囲に含まれるか否かに依存する事項である。

2-2. 製造方法に関する変更事項の重度区分

製造方法は主に経口固形製剤及び無菌製剤を想定して、変更事項の区分を検討した。別表2に製造方法に関する承認内容の変更の取扱い区分(案)を示した。また、この表には各事項に対する留意点、背景、根拠なども記載し、米国及びEUの事例も日本案に対比させて示している。

製造方法の区分Aに該当する変更事項として3つの事項を掲げたが、個別事項を具体的に表現するのは困難であることから、事項①に「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」という包括的表現で変更事項を掲げた。

無菌製剤の無菌状態に影響を与える工程の変更は区分Aに該当すると考えられ、米国と整合させたが、米国のA-②d)及びf)の項はGMPで対応すべき事項であり、承認事項の範囲外と考え、日本案では例示しなかった。日本案では、原理に関する変更として「a)滅菌処理方法の変更」、工程に関する変更として「b)滅菌処理段階/工程の追加又は削除」、規定された滅菌条件の変更として「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」、の3点を例示することとした。なお、日本案a)には米国のA-②c)を包含するものとした。印字に関する変更事項が米国では区分Aに該当しているが、日本では印字に関して承認の対象外であるため、変更事項とはしなかった。

区分Bには7項目の変更事項を掲げた。①は区分Aと同様に「品質、有効性、安全性に影響を与える可能性が高くないと予想される製造方法・製造工程」と包括的表現による変

更事項を掲げた。溶媒の変更は②及び③に含まれるが、溶媒を変更しても結晶形を含めた規格の変更がない場合に限定した。製造スケールの変更については、EUでは10倍を基準としてそれ以上か以下かで区分BとCの違いがあるが、スケールアップによる変更の取扱いを倍率で判断することには品質を確保する上での危険性があると考えられ、バリデートされた範囲を基準として製造スケールの変更区分を考えることとした。

区分Cには、5つの変更事項を掲げ、4項目がEUと整合している。②の事項はEUでは区分Bに該当するが、日本では申請書の備考欄に記載する事項であることから、この変更は年次報告で問題ないのではないかと考えた。

2-3. 成分及び分量又は本質に関する変更事項の重度区分

成分及び分量又は本質に関する変更事項の区分を検討し、別表3に承認内容の変更の取扱い区分(案)を示した。この表には各事項に対する留意点、背景、根拠なども記載し、米国及びEUの事例も日本案に対比させて示している。

有効成分の変更は新品目としての新規承認の対象であって、承認事項の変更の対象とはならない。成分及び分量又は本質で変更の対象となるのは主として添加物に関するものであり、添加物の種類や量の変更を中心とした変更事項として掲げた。

添加物の種類や量の変更はその内容によって品質等への影響が異なるので、条件付けによって区分A～Cに分類することとした。同一品目の範囲に入る製剤の剤型や形状の変更(例：素錠から糖衣錠への変更、錠剤の形状を球形から楕円形に変更、分包散剤のヒートシール分包散剤への変更など)は製造方法の変更とともに成分/分量あるいは本質の変更も生じるが、これらもその変更内容によって品質等への影響の大きさが異なることからその程度に応じて区分A～Cに分類した。また、特定剤型に固有の変更事項(例：注射剤の添付溶解液の変更、軟膏剤等の基剤の変更、エアゾール剤のガスの変更、パップ剤の支持体の変更、など)は個別的ではあるが、それぞれ変更事項として該当する区分に掲げることとした。

その結果、別表3に示すように、区分A、B及びCに該当する変更事項としてそれぞれ

6項目、4項目及び7項目を掲げた。

2-4. 規格及び試験方法に関する変更事項の重度区分

規格及び試験方法に関する変更事項の区分を検討し、別表4に承認内容の変更の取扱い区分(案)を示した。この表には各事項に対する留意点、背景、根拠なども記載し、米国及びEUの事例も日本案に対比させて示している。

欧米では原薬、製剤、中間体、有効成分、添加物などのそれぞれについての変更事項を掲げて区分しているが、規格及び試験方法はこれらすべてに個別に存在する。また、規格及び試験方法に関する同一の変更事項が原薬、製剤、添加物などによってその重大性が異なってくることはないと考えられる。そのため、日本案では変更事項を原薬、製剤、添加物などすべてに共通するものとして掲げることとした。

区分A、B及びCに該当する変更事項として、それぞれ3項目、1項目及び5項目を掲げた。

欧米では少し詳細に過ぎる変更事項を掲げて重度区分しているが、上述したように日本案では包括的な表記で変更事項を掲げた。ただ、パラメトリックリリースは初回承認時にこれを規定すれば、パラメトリックリリースの採用そのものに関しては変更の必要がないが、わが国の現状においてはパラメトリックリリースの採用は承認後の一定の製造実績を得た後に行われる可能性が高いことから、区分Aの変更事項として「パラメトリックリリースの採用」を掲げることとした。

D. 考察

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更新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、承認内容を変更する機会が一段と増加する。この変更の取扱いを合理的にするため、変更事項の品質・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、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た。

変更事項はその品質等に及ぼす影響の重大性にに基づき、区分A～Cの3区分に分類した。一変申請を要する重大な変更事項を区分A、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、影響が重大ではないが軽微でもない変更事項を区分Bとした。このような区分の考え方は米国及びEUの考え方と細部を除いて基本的には整合している。区分Aは一変申請が必要な事項であるが、区分Cは年次報告に該当する変更事項であり、区分Bは届出の対象となる変更事項である。現在、区分Bの届出は変更の30日前までに行う方向で検討されているが、届出された変更に対して、規制当局がどのような行政対応を執るかについては明確にされていない。また、30日前までに届けると言うことは、少なくとも30日間で当局は何らかの判断を示す責任が生じ、これに対応できる体制の整備も重要な課題となってくる。

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た。

製造施設に関しては、事前に製造業の許可を取得していることが前提であることから、区分Aに該当する変更事項はないと判断した。区分Bに該当する「製造業の許可を持つ他の施設への変更又は追加」の事項においては出発物質/中間体の製造業者の変更についても変更事項として取り扱う必要があるかもしれないので、これは今後の検討事項となる。また、同一製造所内の新たな製造ラインへの変更や同一製造所内の施設の移転はGMPで対応すべき事項と考えて届出・報告は不要とした。一方、試験実施施設の変更又は追加は区分Cに該当する変更事項としたが、今後試験の実施が外部に委託されることが増えることを想定すれば、試験実施施設を公的に認証する制度を確立する必要があると考えられた。

製造方法に関しては、区分Aに該当する重

大な変更事項は、現時点では「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」のような抽象的かつ包括的な表現によらざるを得なかったが、具体的事項としては米国のA-④、A-⑤などが挙げられると思われる。区分Aに該当すると考えられる無菌製剤の無菌状態に影響を与えうる工程の変更の各事例は、原理に関する変更として「滅菌処理方法の変更」、工程に関する変更として「滅菌処理段階、工程の追加又は削除」、規定された滅菌条件の変更として「クラス100の無菌充填をバリアシステムに変更する場合」を掲げ、「素材の異なる滅菌機器を使用する滅菌工程ラインの追加」はGMPで対応すべき事項と考え、記載しなかった。米国では印字に関する変更に関し大きな問題意識を持っているように思われるが、日本では従来より承認の対象外事項であるため、今回は特に変更事項として取り上げなかった。製造工程の管理項目に関しては、今後製造方法の詳細が承認審査で求められていくことを想定して、変更事項として取り上げた。製造スケールの変更についてはEUでは数値（10倍）を基準にした考え方を採用しているが、これは個々の企業の責任においてバリデートされた範囲を基準とした考え方を採用する方がより合理的であると判断した。

成分及び分量又は本質に関しては、新添加物への変更や追加は重大な変更と考えられるため区分Aに掲げることとした。同一品目の範囲に入る製剤の剤型変更や形状の変更は、変更内容の軽重によって区分A～Cに分けて掲げることとした。

規格及び試験方法に関しては、「パラメトリックリリースの採用」をわが国の実情を勘案して区分Aに掲げることとしたが、スキップテストはGMP対応事項と考えて変更事項とはしなかった。試験方法の変更で、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は区分Bの変更事項としたが、既承認品目でヒトにおける有効性及び安全性が保証されている場合等は届出資料の要件の面で現実的な対応を考慮する必要があるように思われ、ICHガイドライン等で求められている要件を厳格に適用することが現状維持又は技術進歩に対する後退を引き起こす恐れがないとはいえない。また、「試験方法の追加」を区分Cの変更事項として挙げたが、一般的に試

験方法を追加する場合は何か問題が生じたことにより試験方法の追加が必要となってくるものと考えられることから、年次報告では対応できないのではないかと懸念も除かれない。しかし、工程管理を想定すれば、「試験方法の追加」の年次報告はあり得ると思われ、承認の範囲の確定作業と並行して見直す必要がある。

変更事項の届出や報告の範囲を定めるには、元売承認制度での承認の範囲の確定が本来前提となる。この承認範囲が未確定であること、承認事項とGMP対応事項との切り分けが明確にされていないこと、ドラッグマスターファイルの制度的運用方針が未定であることなどから、厳密な意味での変更事項の区分分類は困難であったが、わが国での新しい承認制度での変更事項の取扱い方についての概要は示すことができた。今後、上記の未確定事項の策定作業と協同しながら変更事項の届出や報告の範囲の確定作業が進められるものと思われるが、本研究で提示した素案はその際の有力なたたき台になると思われる。

E. 結 論

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

別表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デ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 	C-①二次包装を行う施設の変更	②製剤(固形製剤)の一次包装施設の変更, 追加(7b:IA)
			C-②表示を行う施設の変更	③製剤の二次包装施設の変更・追加(7a:IA)
	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。

別表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の無菌充填をハ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の無菌充填をハ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高くな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錠剤のコー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】	・日薬連施行規則案 19条の2第1項 ・EU と整合 ・成分・分量・本質を参照		⑤錠剤のコー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, 膣坐剤の寸法の変更(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, 膣坐剤の寸法の変更(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パ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)		
				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, 膣坐剤の寸法の変更(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)は規定された減菌条件の変更, 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。

別表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 号通知の範囲の事項である。

【注9】: 安定性が担保される場合に限る。

別表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)

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, 微生物モニタリングに関するもの(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しくする場合	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⑬参照)
	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

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

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

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

研究要旨

ICH の品質分野において合意された最新の品質管理技法又はコンセプトを活用するためには、日本薬局方として何が欠けており、どのような対応があり得るのかという観点より、複数の小課題：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について、③安定性試験と貯法について、④有効期限とリテストについて、を定め検討を行った。

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、②については、不純物プロフィールの適用対象となる類縁物質等につき、現行、どのような試験法が適用され、どのような問題があるか現状分析を行い、新規に対応すべき最新分析法は何かにつき考察した。また、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こと、及びそれぞれの方向性を明らかにすることができた。

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

協力研究者

松原 俊彦 東京医薬品工業協会
技術委員会常任委員

伊藤 祐二 東京医薬品工業協会
技術委員会副委員長

佐藤 明啓 大阪医薬品協会
技術研究委員会副委員長

加藤 三典 大阪医薬品協会
技術研究委員会常任委員

薬品の規格及び試験方法の設定について（Q6A）及び原薬 GMP ガイドライン（Q7）等、医薬品の品質確保に関わる課題が次々と合意され、現在、実施段階に移行しているが、運用面において必ずしも十分に対応できていない現状がある。このような状況を打開し、最新の品質管理技法及びコンセプトを実際に活用してゆくためには、日本薬局方においてその円滑な運用を図るための具体的対応が求められている。

B. 研究方法

ICH の品質分野に関わる種々のガイドラインが合意され、国内的にも既に通知され、実施段階にあるにも拘わらず、運用面において必ずしも十分に対応できていない現状がある。このような状況を打開し、その円

A. 研究目的

ICH の品質分野においては、原薬・製剤の不純物ガイドライン（Q3A/Q3B）、医薬品の残留溶媒ガイドライン（Q3C）、新医

滑な運用を図るための具体的対応が求められているが、その一方策として日本薬局方の積極的活用を通しての円滑な運用を考える。昨年まとめられた「日本薬局方の改正について(今後の日本薬局方のあり方)」(薬食審第1210001号,平成14年12月10日)の中でも、今後の日本薬局方の役割につき、「医薬品の品質分野の国際調和が積極的に進められている状況を踏まえ、さらに通則、製剤総則、一般試験法及び医薬品各条の充実を図り、当該分野における国際調和の核としての役割を果たすべきである」ことが謳われている。本研究においては、ICH/品質分野で提起されている最新の品質管理技法及びコンセプトの日本薬局方への導入につき、製薬企業の第一線で医薬品の製造及び品質管理を担当している方々との共同討論方式をベースに考察を進めることとし、今年度は、以下の4課題について検討を行った。

①純度試験(類縁物質及び残留溶媒)のあり方について

②最新分析法の日本薬局方への取り込みについて

③安定性試験と貯法について

④有効期限とリテストについて

C. 研究結果及び考察

I. 純度試験(類縁物質及び残留溶媒)のあり方について

従来、日本薬局方の医薬品各条で規定される規格及び試験法は、製造方法の如何を問わず、共通の規格試験法が適用されるものとされてきた。しかしながら、本来、医薬品の規格及び試験法は製造方法(製法)と表裏一体の関係にあり、化学構造的に同一の医薬品であっても、製法が異なれば、異なる規格及び試験法が要求されることが、むしろ当然である。特に、純度試験における類縁物質或いは残留溶媒については、製法への依存性が高い試験項目である。加え

て、近年の科学技術の進歩或いは環境汚染への配慮等から、医薬品の製造方法は固定されたものではなく、日常的に改良がなされている現状を考えると、製法の差異が敏感に規格及び試験法に反映され得るよう、日本薬局方における規格及び試験法のあり方を見直す必要がある。

一方では、医薬品の品質確保に係わる国際的な枠組みづくりが着実に進展しており、例えば、原薬・製剤の不純物ガイドライン(Q3A/Q3B)、残留溶媒ガイドライン(Q3C)及び原薬GMPガイドライン(Q7A)等が既に実施段階にある。本項では、これらのガイドライン中に示される最新の品質管理技法の考え方も取り込んでの純度試験(類縁物質或いは残留溶媒)のあり方を考えてみる。

医薬品中に残存し、精製過程で十分に除けない類縁物質或いは残留溶媒は、純度試験中で規制すべき対象として考える必要がある。それらの質(種類)及び量は、基本的に製法依存であり、製法が異なれば、それぞれ異なる規格及び試験法が要求されるはずである。一方では、日局医薬品として明確に品質規定するためには、製法の差異を包含した共通の規格試験法の採用されることが望ましいことはいうまでもない。以下では、この二律背反的な要求をどのように日局の規格試験法に反映させ、医薬品の品質確保を図るのか考えてみる。

なお、本項では、合成化学的手法で製造される、いわゆる化学薬品を考察の対象とする。

I-1. 類縁物質の規格設定について

原薬中に混在する類縁物質は、物質それ自身に由来する分解物等の常在性不純物と製造工程に由来する反応中間体、副生成物等の不純物(工程由来不純物)に分けて考えることができる(下図参照)。ここで、常在性不純物は、物質それ自身の特性に由来

し、製法の如何に依らないものであることから、共通の規格及び試験方法でその種類と量を規定することができる。ただし、製剤中の分解物については賦形剤の影響を受けるため、製法依存性をする必要がある。一方、工程由来の不純物は製法によりその種類及び量が異なることから、共通の規格試験法を設定することは基本的に困難である。

製法由来の不純物（類縁物質）を日局中でどう規定するかについては、遺伝子組み換え医薬品である「ヒトインスリン」の14局への新収載にあたって議論となり、結論的には、共通の規格試験法を規定できる不純物と製法由来の不純物に分けて規定することとされ、後者の不純物に対しては、何を規定すべきか対象となる不純物名又は種類は記載するが、具体的な規定とせず、日局中では単に「別に規定する」と記載することとされた。このような規定の仕方は日局中では初めてのことであり、「別に規定する」をどのように解釈するか、共通認識をもってもらふ必要があることから、通則30において『「別に規定する」とは、薬事法等に基づく承認等品質規格設定の際に個別に規定する』が追加規定された。

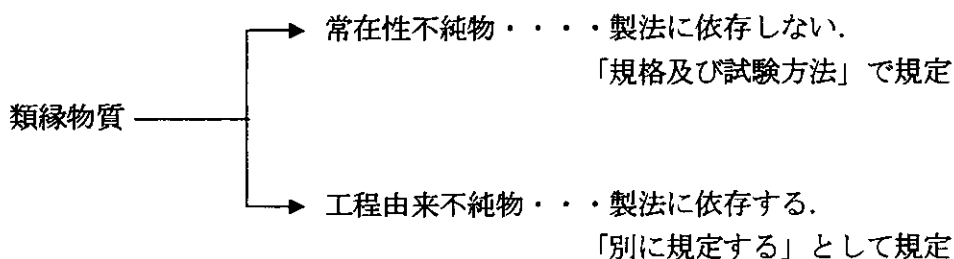
製法由来の不純物に対する規定の仕方として、日局としては「ヒトインスリン」が初めてのケースであったが、旧日抗基収載

の抗生物質医薬品では当然のこととして考えられてきており、純度試験中「別に規定する」という形の不純物規格を含む医薬品各条は100品目を越えている。

化学薬品の類縁物質規格についても、製法由来の不純物に対しては基本的には同様の取扱いをする必要があると考えられることから、前述の議論を踏まえて、以下のような規格設定の方法を提案する。

提 案：類縁物質「別に規定するものその他、下記の類縁物質試験に適合する。」と記載した後、代表的な方法として原案作成会社による類縁物質の規格及び試験法を具体的に記載する。ただし、「別に規定する」とは、それぞれの品目の承認申請の際に適切な規格及び試験法が定められていることを示す。

理 由：化学構造的に同一の原薬であっても、製法により工程由来の類縁物質の種類及び量は、基本的に異なることから、代表的な規格及び試験法として原案作成会社の承認規格に基づく方法を記載する。数種の製法による原薬が流通している場合、記載された規格試験法がすべての製品の類縁物質試験をカバーできるわけではないが、適用できる範囲内での適用を求めることとする。適用できない場合、それぞれの承認規格に基づいて製造及び品質管理を行うことを許容する。



なお、類縁物質の規格設定の考え方の妥当性を確認することを目的に、日局収載品で適切な品目（例えばステロイド等）を選択して、その品目を製造するメーカー複数

社（3社ほど）のサンプルを同一施設にて分析し、類縁物質のプロファイルを確認する（具体例の作成）。その結果により、工程由来不純物は製法によりその種類及び量が