

No.	品名	規格			評価	備考	
		項目	JPE	USP/NF			EP
90	モノラウリン酸ソルビタン	脂肪酸の定量	-		55.0%~63.0%	<ul style="list-style-type: none"> ・JPE, NF共にコレステロール含有量を定量法として30.0%以上と規定 ・純度試験項目を調整する必要あり ・貯法の保存条件が両者で若干異なる。 ・EP記載なし。 ・NFは基原に0.1%以下の酸化防止剤を含むことを明記。 ・NF categoryは乳化剤, 可溶性剤。 	
		ポリオールの定量	-		39.0%~45.0%		
		性状	+		+		
		確認	+		+		
		融点	56~75℃		56~75℃		
		酸価	≤2		≤2		
		けん化価	≤12		≤12		
		液性	+		-		
		酸又はアルカリ	-		+		
		重金属	≤20 ppm		-		
ヒ素	≤2 ppm		-				
銅	-		≤5 ppm				
乾燥減量	≤1.0%		≤0.5%				
強熱残分	≤0.15%		≤0.15%				
含量	≥30.0%		≥30.0%				
	(乾燥後)						
91	硫酸	性状	+		+	<ul style="list-style-type: none"> ・含量：JPEは≥95.0%に対し, NFは95.0~98.0%と上限はJPEよりも3%低い(定量法は共に中和滴定法, 指示薬は異なる.)。 ・重金属の限度がJPE ≤20 ppmに対し, NFは ≤0.0005 (5 ppm)と厳し ・EPなし。 ・NF category：酸性化剤。 ・用途：pH調節剤。 	
		確認	+		+		
		塩化物	≤0.005%		≤0.005%		
		硫酸塩	≤0.001%		-		
		重金属	≤20 ppm		≤0.0005%		
		鉄	≤0.01%		-		
		ヒ素	≤2 ppm		≤1 ppm		
		過マンガン酸カリ	+		+		
		強熱残分	≤0.02%		≤0.005%		
		含量	≥95.0%		95.0~98.0%		
92	硫酸オキシキノリン	性状	+		+	<ul style="list-style-type: none"> ・確認：JPEの呈色反応 必要か？両者共通の硫酸塩の定性反応のみで可？NFにあるIR (ベースト法)を追加設定しては？ ・純度：有機揮発性不純物は将来的に設定。 ・定量法：JPE 非水滴定法 NF 酸化還元滴定法 ・EPは記載なし。 ・NF categoryの記載は無し。 ・用途：安定(化)剤, 防腐剤。 	
		確認	+		+		
		融点	176~178℃		-		
		溶状	+		-		
		塩化物	≤0.018%		-		
		重金属	≤30 ppm		≤20 µg/g		
		ヒ素	≤10 ppm		-		
		有機揮発性不純物	-		+		
		水分	3.5~5.5%		4.6~6.0%		
		強熱残分	-		≤0.3%		
含量(脱水物換)	≥99.0%		97.0%~101.0%				

No.	品名	規格				評価	備考
		項目	JPE	USP/NF	EP		
93	硫酸カルシウム	性状	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> 含量表示がJPE, EPは二水和物に対し, NFは無水物としてであり, NFはNFに設定されていない。 ヒ素がNFに設定されていない。 強熱減量の加熱条件が三者でかなり異なり, 要調整。 	
		確認	+	+	+		
		溶状	+	+	+		
		溶液の外観	-	-	-		
		アルカリ	+	+	+		
		酸又はアルカリ	-	-	-		
		塩化物	≤ 0.212 %	≤ 0.001 %	≤ 20 ppm		
		炭酸塩	+	-	≤ 10 ppm		
		重金属	≤ 4 ppm	≤ 0.01 %	≤ 100 ppm		
		ヒ素	-	≤ 1.5 % (無水物)	-		
		鉄	-	19.0 ~ 23.0 %	-		
		乾燥減量	18.0 ~ 24.0 %	98.0 ~ 101.0 %	18.0 ~ 22.0 %		
		強熱減量	98.0 ~ 102.0 %	(CaSO ₄ ・2H ₂ Oとして)	98.0 % ~ 102.0 %		
含量							
94	リンゴ酸	性状	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> 確認試験はIRのみで可。 EPの旋光度 (- 0.10° ~ +0.10°) は不要。 HPLC法によるフマル酸及びマレイン酸のチェックはNFのが理解し易い。 	
		確認	+	+	+		
		融点	127 ~ 132 °C	128 ~ 132 °C	128 ~ 132 °C		
		溶状	+	-	-		
		溶液の外観	-	-	-		
		水不溶物	-	+	+		
		旋光度	-	-	-0.10° ~ +0.10°		
		塩化物	≤ 0.004 %	≤ 0.02 %	-		
		重金属	≤ 20 ppm	-	-		
		ヒ素	≤ 2 ppm	-	-		
		フマル酸及びマレイン酸 (HPLC法)	フマル酸 ≤ 1 % マレイン酸 ≤ 0.5 %	フマル酸 ≤ 1 % マレイン酸 ≤ 0.05 %	+		
		有機揮発性不純物	-	+	-		
		強熱減分	≤ 0.05 %	≤ 0.1 %	≤ 0.1 %		
水分	-	-	≤ 20 %				
含量	99.0 ~ 100.5 %	99.0 ~ 100.5 %	99.0 ~ 101.0 %				
95	リン酸	性状	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> ヒ素がNFには設定されていない。 EPは純度試験の項目が多すぎる (8項目)。 貯法がJPE, NFは気密容器としているのに, EPは取えてガラス容器としている。 	
		確認	+	+	+		
		溶状	-	-	-		
		塩化物	≤ 0.028 %	+	≤ 50 ppm		
		硫酸塩	+	+	≤ 100 ppm		
		硝酸塩	+	+	-		
重金属	≤ 5 ppm	≤ 0.001 %	≤ 10 ppm				

No.	品名	規格			評価	備考
		項目	JPE	USP/NF		
	リン酸 (つづき)	ヒ素 リン酸塩 過マンガン酸カリ 鉄 亜リン酸又は次亜 アンモニアにより 含量	≤ 0.5 ppm + +	- + - - + -	≤ 2 ppm - - ≤ 50 ppm + +	
96	リン酸二水素ナト リウム	性状 確認 pH 溶状 溶液の外観 還元性物質 不溶性物質 塩化物 硫酸塩 重金属 ヒ素 アルミニウム、カ ルシウム及び関連 物質 有機揮発性不純物 鉄 乾燥減量 水分 含量	≥ 85.0 % + + 4.1~4.7 (1 %) + - - - ≤ 0.005 ppm ≤ 0.019 % ≤ 10 ppm ≤ 2 ppm - - - 22.0~25.0 % - ≥ 98.0 %	85.0%~88.0 % + + 4.1~4.5 - - - ≤ 0.2 % ≤ 0.04 % ≤ 0.5 % ≤ 0.02 % ≤ 8 ppm + + - ≤ 2.0 % (無水物) 8.0~26.5 % (2H ₂ O) 98.0~103.0 %	84.0~90.0 m/m % + + 4.2~4.5 - + + - ≤ 200 ppm ≤ 300 ppm ≤ 10 ppm ≤ 2 ppm - - ≤ 10 ppm 21.5~24.0 % - 98.0%~100.5 %	<ul style="list-style-type: none"> ・含量規定は三者共無水物としてだが、JPE 98.0 %以上, USP 98.0 % ~ 103.0 %, EP 98.0 ~ 100.5 % とUSPの上限が広い。 ・塩化物及び硫酸塩の規格限度値が三者間で差異が大きい。 ・USPは無水物, モノ又はジ水和物

アジア・太平洋諸国における薬局方の活用等に関する調査(国別・質問別回答一覧表)

- Q1 貴国では自国の薬局方を有していますか？
 Q2 医薬品規制にはどの薬局方を参照していますか？(複数回答) 1)自国の薬局方 2)米国薬局方 3)英国薬局方 4)欧州薬局方 5)日本薬局方 6)その他
 Q3 (Q2で日本薬局方を使用しないと答えた国に対して)日本薬局方の専門家がいいる理由は何ですか？(複数回答)
 1)日本薬局方に馴染みがないから 2)日本薬局方の専門家がいないから 3)技術的な支援が得られないから
 4)日本薬局方よりも米国・英国・欧州薬局方が役に立つから 5)伝統的または歴史的な理由 6)その他
 Q4 (Q2で日本薬局方を使用していると答えた国に対して)日本薬局方への要望は何ですか？(複数回答)
 1)技術面での助言と訓練 2)新しい試験法に関するセミナー/ワークショップ 3)ICHのセミナー/ワークショップ 4)標準物質の提供 5)その他

(0はチェックなし、1はチェックありを示す)

国名	Q1		Q2		Q3										Q4						
	はい	いいえ	不明	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	
アメリカ領サモア	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
北マリアナ諸島	1	0	0	1*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仏領ポリネシア	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
韓国	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラオス	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マレーシア	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マーシャル諸島共和国	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ニウエ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
バプアニューギニア	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インドネシア	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
フィリピン	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パラウ共和国	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ソロモン	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
タイ	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トケラウ諸島	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
バヌアツ共和国	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	6	10	0	0	6	11	9	10	5	8	10	4	3	1	4	2	3	5	4	1	1

* 北マリアナ諸島の自国局方とはUSPのことである。

Q3の6)その他の回答

- すべての医薬品はUS FDA(Food & Drug Administration)により承認されている (北マリアナ諸島)
- フランス領諸国の法的根拠はフランス薬局方とヨーロッパ薬局方 (仏領ポリネシア)
- 米国薬局方または英国薬局方には記載されておらず、日本薬局方にある場合は使用する (タイ)

Q4の5)その他の回答

- 最新版の薬局方を提供して欲しい(ラオス)

- Q5 薬局方の使用目的は何ですか？(複数回答)
 1)製造許可 2)輸入許可 3)輸出許可 4)卸売業者と小売業者の品質管理 5)品質不良医薬品の検出検査
 6)偽造医薬品の検出検査 7)その他
- Q6 薬局方に準拠する上で困難なことは何ですか？(複数回答)
 1)試験に必要な実験器具の不足 2)標準物質の不足 3)薬局方の専門家の不足 4)取締者・検査官の薬局方に対する知識・経験の不足 5)卸売業者・小売業者の薬局方に対する知識・経験の不足 6)薬局方の技術的困難さ 7)外国の薬局方に関する必要な技術的情報が入手困難であること 8)その他

(0はチェックなし、1はチェックありを示す)

国名	Q5							Q6							8
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
アメリカ領サモア	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
北マリアナ諸島	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
仏領ポリネシア	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0
韓国	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ラオス	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
マレーシア	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
マーシャル諸島共和国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
ニウエ	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
パプアニューギニア	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0
インドネシア	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0
フィリピン	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
パラウ共和国	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0
ソロモン	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
タイ	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
トケラウ諸島	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
バヌアツ共和国	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
計	7	7	3	9	10	6	6	10	10	8	6	6	5	5	3

- Q5の6)その他の回答
 ・典拠(アメリカ領サモア)
 ・国立品質管理研究所の利用(ラオス)
 ・研究、医薬品の安定性(品質管理/保証)(パプアニューギニア)
 ・地元での医薬品製造、輸入時に使用(ソロモン)
- Q6の8)その他の回答
 ・なし(アメリカ領サモア)
 ・なし。前述の通り、全ての医薬品は販売前にUSFDA
 の承認を受けている(北マリアナ諸島)

- Q7 薬局方に適合していない医薬品が存在していることを示す報告または証拠がありますか？
 Q8 薬局方に適合していない医薬品が存在する原因は何であると思いますか？
 Q9 薬局方に適合していない医薬品をなくすためにどのような対策を行えばよいと思いますか？

国名	Q7の回答		Q8の回答	Q9の回答
	あり	なし/不明		
アメリカ領サモア	0	1	0	FDAの承認を得ていない医薬品は没収し、破壊するか、輸入業者の費用負担で生産国に送り返す
北マリアナ諸島	1	0	0	第一にそれらは外国で生産された製品で国内での販売許可を取っていない 第二に製品の記載が適切でないか、記載が無い
仏領ポリネシア	0	1	0	Diethylcarbamazine: 長期間高温状態で保管されたことによる経時的な分解
韓国	0	0	1	
ラオス	0	1	0	
マレーシア	1	0	0	1) 薬局方に記載されている試験法についての理解が欠けている 2) 良い標準品、標準物質が使えないこと 3) 適切な実験器具、施設が無いこと
マーシャル諸島共和国	0	1	0	
ニウエ	0	1	0	品質を保証する機関がない
パプアニューギニア	1	0	0	
インドネシア	1	0	0	1) 安定性の問題: インドネシアは暑いし湿度が高い 2) 流通時の保管状態がよくない 品質管理が不十分である、標準品の品質が不十分である。 機器の不備による同方試験の不履行 偽造医薬品の存在 保存状態の不備 GMPの遵守不履行
フィリピン	1	0	0	厳格な規制と指導 局方試験の徹底 偽造医薬品規制法(R.A.8203)の厳格な適用 GMPの遵守 品質検査のための製品のサンプリングを含む定期的な製造業者または輸入業者に対する査察 は輸入業者に設備のある近隣諸国により検査を支援してもらう
パラウ共和国	1	0	0	医薬品の品質や供給が監視されていない業者から製品が供給される
ソロモン	0	1	0	
タイ	1	0	0	1) 英語を理解するのが難しい 2) 従来の記載に誤解がある 例えば、colchicine 原末は、USP26 では換算した脱水及び脱酢酸エチル物に対し、コルヒチン(C ₂₂ H ₂₅ NO ₃)を94.0~101.0%を含むと規定されている。
トケラウ諸島	0	1	0	
バヌアツ共和国	0	1	0	
計	7	8	1	8

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 		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 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)	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) 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, 膈坐剤の寸法の変更(組成に変更ない場合) 【注7】	・EUと整合		⑦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原薬及び中間体のパッチサイズを10倍以上にスケールアップした場合(11c:1B) ⑫最終製品のパッチサイズを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る過を廃止する場合	
			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, 腔坐剤の寸法の変更(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, 一律の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)

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, 微生物リソ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	FDAB-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