

ば、この検討会が直接原案作成会社に問い合わせを行って回答をもらい、原案を整備していきます。この整備検討会での議論で原案が整備されたら、その原案を厚労省に返して、厚労省はこの整備された原案を化学薬品委員会の審議にかけます。このようにすれば少しは従来よりは効率的に審議できるのではないかと、このシステムでの作業を昨年度の後半から新規収載品目について試行しています。今年も1年間それを続ける予定で、今年度末にはこのやり方がうまく機能するかしなのかが検証できるのではないかと考えています。機能すれば良いのですが、もし機能しなければ、どの段階、どこに問題があるかということも当然検証されるのではないかと思います。そういうことをベースに新たな枠組みを考える必要があるか、或いはこのシステムが使えるかということ今年度中に明確にさせていきたいと考えています。

スライド24をご覧ください。

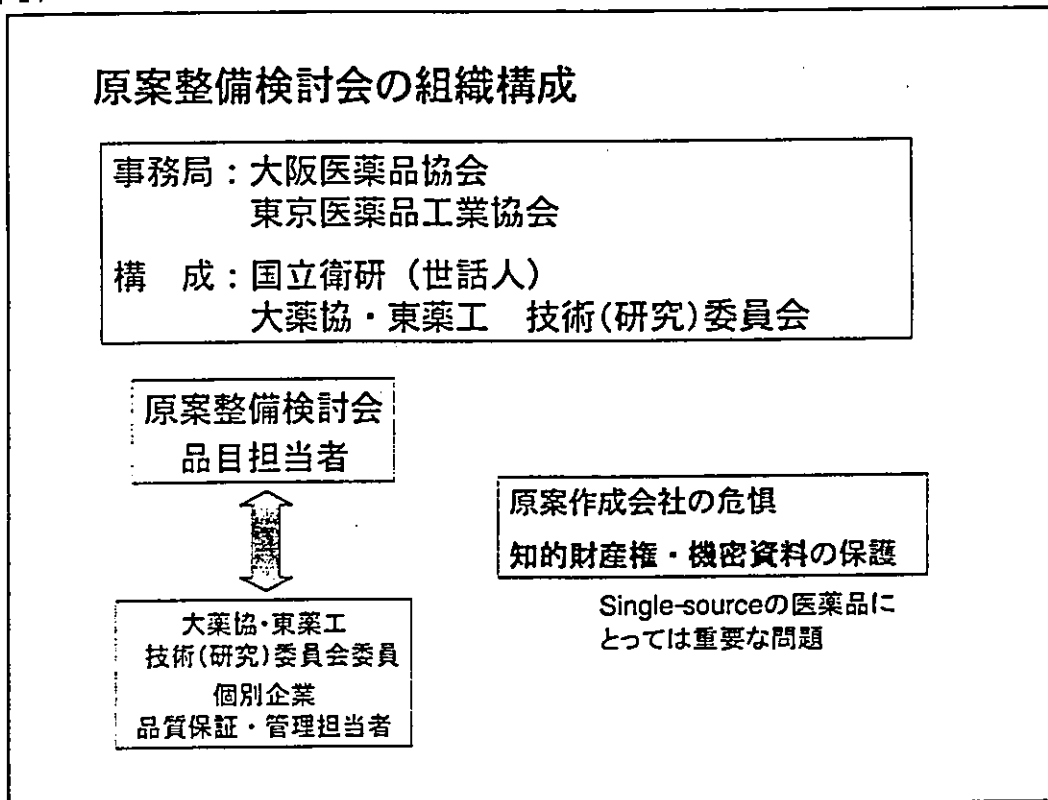
ただ、この原案整備検討会方式に対して企業

の方から一つの懸念が表明されています。その懸念、すなわち、この方式での一番の問題点は、この整備検討会の実質的なメンバーは東西の業界団体であり、特定の企業のデータに基づく資料を精査するのは、大薬協、東薬工の技術(研究)委員会に所属している常任委員ではあるが、この委員も突き詰めれば特定の会社に所属する者だということにあります。検討会に直接関わっていない会社の方にとってはこれはどうしても気になることです。この点がある意味では若干このシステムの問題点であるかもしれません。

原案作成会社の危惧は、いわゆる知的財産権という機密資料に対する保護がどのように担保されているかという点にあります。このところが必ずしも明確に示されていないために、個々の会社にとっては若干というか相当の懸念をお持ちではないかということです。

マルチソース、後発品が既に何銘柄か出ているようなものであれば、そして局外規に載っているもの場合は、基本的には規格も公開されていますから、こういう問題はそれほど神経質

スライド24



スライド25

透明性・機密(知的財産権)保護

JP	USP	EP
フォーラムでの情報公開。 委員会への業界代表の参加。	公聴会、フォーラム等で情報を公開。	フォーラムでの情報公開
従来の収載基準では機密保護の問題はあまりない。 (単一品目の収載に際しては、知的財産権の保護システムが必要。)	機密保持の必要な部分は、USP担当者と先発企業とのみで検討。	情報は事務局で取り扱う。業者が情報の秘密厳守を要望する場合は契約を結ぶ。単一品目の収載に際しては、当局と先発企業とで検討。

に考えることはなく、従来どおりの考え方で作業できるのではないかと思います。しかし、今後、15局に向けてシングルソースの新しい医薬品を積極的に収載していくのが一つの方向性です。このような医薬品に対して従来の方を適用した場合には当然いろいろ問題が出てくる可能性があり、原案作成して頂く会社の協力が得にくくなるのではないかと、逆に我々の方がその点は懸念しているわけです。ですから、この点を打開する方策を早急に整備する必要があると考えています。

スライド25をご覧下さい。

透明性・機密保護の話ですが、透明性はフォーラムで情報を公開することで担保されており、3局ともほぼ同じです。新しいシングルソースの薬を局方に載せるといふときの知的財産権の保護に関しての考え方ですが、USPは先程から何度も言いますように、シングルソースの医薬品を載せますから実際の担当は先発企業だけです。従って、機密保持が必要な部分は先発が希望すればUSPの担当者と先発企業のみで検討するという形を取っています。

EPに関しましても、企業が情報に関する機密厳守を強く要望する場合は、当該企業とEPが機密保持のための契約を結ぶことがあるとのことです。そしてまた、シングルソースの場合、収載に関しては先程も言いましたように先発メーカーと当局、要するにEDQMもしくはそれぞれの国の局方当局、そことの間で検討するというものですから、機密情報は保護されていると考えられます。

日本の場合は、繰返しになりますがシングルソースでの収載という過去の経験がなく、過去はそういう考え方を取っていなかったということで、今後の問題として、やはりその点は考慮していかなければならないと考えています。特にシングルソースの薬を積極的に載せていくこととなりますので、当局を含めて審議のやり方を検討したいと考えています。原案精査の部分、その部分が現行は各条委員会が行っている部分ですが、そこをUSP、EPを参考にして新たな検討のための枠組みを作った方が良いのではないかなと私自身は考えており、この辺は業界の皆様方のお知恵を借りながら、ご意見を伺いながらあるべき方向を探っていきたい

と考えています。

スライド26をご覧ください。

原案整備検討会方式、すなわちこれは業界中心方式です。これはマルチソースの場合は良いと思いますが、シングルソースでは今言ったような問題があるので、この場合は官側の担当者と原案作成会社、すなわちこれは先発企業型ですが、この原案を作っていったらどうかということです。

スライド27をご覧ください。

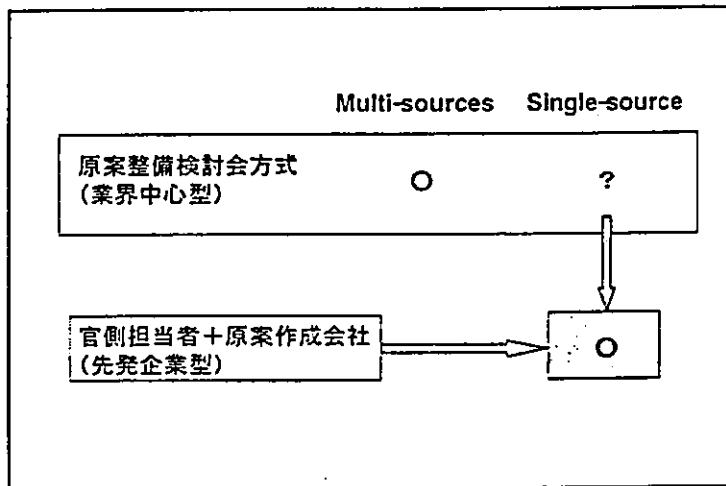
次に、もう一つ、局方を充実させていく上で重要な問題として標準品がございます。

標準品に関しては、まず数の比較ですが、標

準品はモノグラフ以上に歴然とした差があります。

USPは2,000品目強、EPでも1,500品目近くの標準品を持っています。日局の場合はわずか294品目です。その内訳を見ましても、EPの場合は広義の標準品として参照スペクトルも含めています。従って、標準品リストの中に参照スペクトルが載っておりますが、こういうものが120品目ほどあります。有効成分でも1,000品目以上購布しています。そして、類縁物質の標準品もUSP、EPではある程度の品目を持っています。日局の場合は2品目ほどです。日局の場合は標準品の絶対数が非常に少ないというのが現状です。

スライド26



スライド27

薬局方標準品

薬局方	標準品 総数	内 訳		
		有効成分	類縁物質	参照スペクトル
日局	294	292	2	—
USP	2106	1746	360	—
EP	1453	1089	243	121

スライド28をご覧ください。

スライド28

日局標準品, 参照物質, 参照スペクトル

標準品	294	
定量用	65	
成分含量測定用	15	
薄層クロマトグラフ用	37	
参照スペクトル UV		402
参照スペクトル IR		363
合計	411	765

日局の場合、標準品の整備体制が十分でないということで、本来標準品として設定すべきものを次善の策として定量用という試薬として位置づけているものがいくつもあります。また、生薬関係の標準品のために成分含量測定用という試薬として位置付けているものもあります。確認試験用の試薬を設定しているものもあります。

一方、参照スペクトル、IRとUVがありますが、これが400品目ほどあります。この参照スペクトルも、これは局方の内容の話にもなるのですが、全て参照スペクトル法で良いのかどうか、標準品があればこういう参照スペクトルは

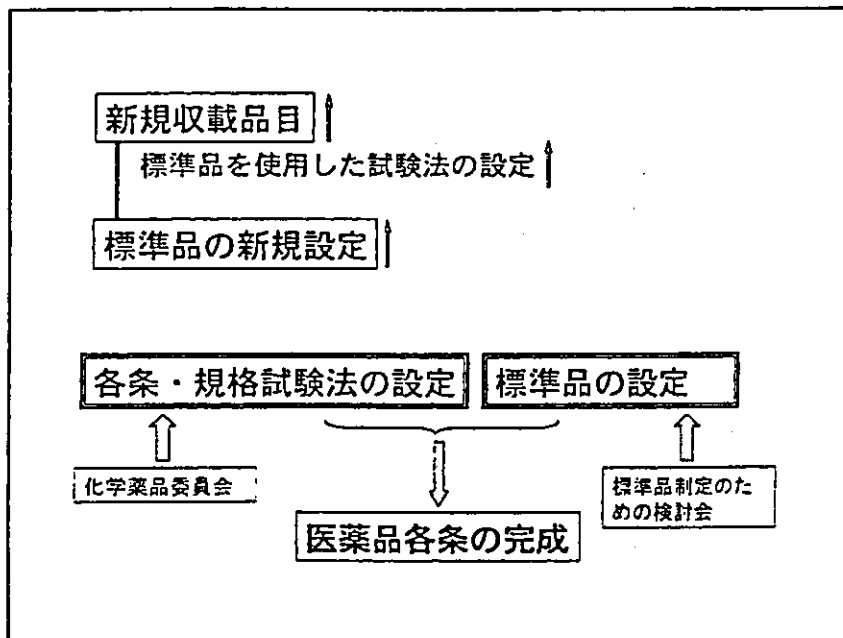
スライド29

本当は不要ではないか、などの問題があり、この参照スペクトルもある意味では次善の策だったと思います。現在は参照スペクトルありきですべてが議論されていますが、いつまでもこのような考え方で良いかどうか、これも一つ問題があるのではないかと考えています。

EPにも参照スペクトルがありますが、これは標準品がない場合に利用するという事です。標準品が確立できれば参照スペクトルは廃止して標準品との比較法を設定しています。確認試験法での参照スペクトルの設定は、それが本来のあり方ではないかと思っています。

スライド29をご覧ください。

次に、なぜ日局で標準品がこんなに少ないかという話ですが、これはどのようにこの現状を改善すれば良いかということでもあります。新規収載品目が、これからどんどん増えて参ります。標準品を使用した試験法、相対試験法が承認の時点から設定されているケースが非常に多く、そういうものを載せようとした場合、当然標準品を新規に設定する必要性が増えてきます。このような関係は今後ますます強くなってくると思います。従来は、標準品を使用することが分かっても、標準品に関する審議はどうしても後々になってきており、一方では標準品の製



造供給体制が十分でないということで標準品を使わない方法にと各条の方を変更し、相対的試験法では、標準品であるべきものを「定量用試験薬」の形で設定させてきました。これはあくまでも次善の策でしかないということを我々は認識すべきだと思います。

少しずつ標準品は設定されていっているのですが、実際は標準品の審議が各条審議が済んだ後になることが多く、例えば追補とか局方が改正されても、その時点ですぐに新規の標準品を供給できないという事態が実際に生じているということがあり、標準品利用者の皆様にはご迷惑をおかけしています。このような事態は、化学薬品委員会で標準品を使う試験法が設定されるということが決まれば、その時点から平行して標準品設定のための検討会を立ち上げて、同時並行で標準品の設定と医薬品各条の審議をやっていくというシステムを構築できれば解決するのではないかと考えています。

スライド30ご覧下さい。

最後に、日局の質的向上を図る上での問題点をまとめてみました。収載品目数の充実ということに関しましては、とにかく原案精査の効率化が必要であり、原案が整備されれば調査会の方は原案を審議すれば良いわけで、今までによ

スライド30

うに細かい精査部分まで調査会の委員会で検討する必要はなく、審議はスムーズに進むことが期待されます。そして、原案整備のためのシステムの確立と原案を精査するための人材の養成が必要と考えられます。

内容の充実に関しましては、先程岡田先生の方からいろいろな新しい考え方、或いは具体的な方法についてのお話でしたが、そういうものをどのようにして取り込んでいけるかにかかっていると思います。

標準品の整備に関しましては、今お話ししましたように、各条審議と平行した標準品設定のためのシステムを作っていく必要があると考えているところで、何とかこれを整備していきたいと考えております。

細かいところをお話しするにはもう少し時間が欲しいところですが、時間も一杯になってしまいました。そういう意味では非常に雑駁な話になったかと思いますが、我々が意図しているところはどういうところにあるかということをおくみ取り頂ければ有難いと思います。恐らく今年度もこの研究班は継続されると思いますので、また皆様方のご協力を頂かざるを得ないと思いますのでよろしくお願いしたいと思います。

ご静聴有難うございました。

日局の質的向上を図る上での問題点

- ・ 収載品目数の充実
 - 原案精査の効率化
 - システムの確立 (Multi-sources, Single-source)
 - 人材の養成
- ・ 内容の充実
 - 新しい品質管理技法の取り込み
- ・ 標準品の整備
 - 標準品整備体制の強化
 - 標準品設定システムの確立
 - 各条審議と並行した設定のための検討

〔質疑応答〕

(岡田先生)

問1. 岡田先生がお話された安定性とラベル表示の件なのですが、25℃での長期安定性試験が40℃、75%RH又は30℃、60%RHの加速試験とセットに行われた場合、案としては両方とも室温保存というご提案だったと思うのですが、40℃では安定性に懸念があるから30℃で加速試験を行なったとした場合、ラベル表示上、区別されず、いずれも「室温保存」と表示されるというところが少し気になるのですが、そういう議論はなかったのでしょうか。

この点、ヨーロッパのEMEAでは、40℃と30℃での加速試験を区別し、30℃の場合には「30℃以下で保存」としているのでしょうか？

(回答) ご指摘のように、40℃、75%RHと30℃、60%RHの加速試験を区別せず、いずれの場合も「室温保存」のラベル表示で問題ないだろうという形で提案しておりますが、これは、40℃、75%の加速試験は6ヵ月、30℃、60%の加速試験は1年ということで、温度及び湿度条件が緩和な分、加速試験期間を長くして安定性を確認しているということで、この場合、同じラベル表示で構わないのではないかという判断での提案と理解しております。

(谷本先生)

問1. 今回、原案作成ということで局方収載品が薬務公報に出ておりますが、今後の取扱い

として、一つにはコメントを出した場合、或いは中にはそこにはないものを収載して欲しいというようなものもございます。今後、それをどのように実際に原案作成依頼するまでにどのような格好になるかご教示頂きたい。

(回答) これは局方係が回答すべき話ですが、私が理解しているところで回答します。コメントを求めていますので、いろいろなご意見が出てくると思います。新たに載せたいという話も当然出てきます。また、載せたくないという話も出てくると思います。それは総合委員会等で判断しまして、最終的にコメントどおりのことが反映されるかは分かりませんが、それを踏まえて最終品目は厚労省が決定します。収載候補品目は一度に原案作成を依頼することはございません。一次分の化学薬品に関しては既に原案作成をお願いしています。その一次分の処理状況を見て、第二次分としてストックしている品目を各会社に、今度は一つの会社に数品目が重なるようなことを避けるよう、その辺も考慮しながら委員会での審議状況を勘案しながら逐次原案作成を依頼していくこととなります。

(本稿は、当協会が平成15年6月10日(火)アピオ大阪小ホールにおいて開催した「厚生労働科学研究「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」に関する説明会」における講師の講演要旨である。)

医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の
一部変更のあり方について*6 (その1)

—軽微な変更の範囲—

谷本 剛*1, 井越 伸和*2, 宮川 剛*2, 市川 俊治*3
清原 孝雄*4, 佐々木秀樹*4, 高本 幸子*5

医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の
一部変更のあり方について*⁶ (その1)

—軽微な変更の範囲—

谷本 剛*¹, 井越 伸和*², 宮川 剛*², 市川 俊治*³
清原 孝雄*⁴, 佐々木秀樹*⁴, 高本 幸子*⁵

(受付：平成15年8月29日, 受理：平成15年11月25日)

On the Rationalization of Post-approval Changes under An Amendment
of the Pharmaceutical Affairs Law*⁶ (Part 1)

—Range of Minor Changes—

Tsuyoshi TANIMOTO*¹, Nobukazu IGOSHI*², Takeshi MIYAKAWA*²
Shunji ICHIKAWA*³, Takao KIYOHARA*⁴
Hideki SASAKI*⁴ and Sachiko TAKAMOTO*⁵

Summary

A revision of the Pharmaceutical Affairs Law took place in July 2002. In the Revised Pharmaceutical Affairs Law, the drug approval and licensing system was reviewed. The definition of approval was changed from "Manufacturing approval" to manufacture medicine to "Manufacturing and marketing approval" to supply the medicine to the market. In this revision of the law, the procedure of the post-approval change of approved contents has also been changed. Namely, in the Revised Pharmaceutical Affairs Law, the hitherto necessary application for partial changes is not required for minor changes that do not essentially affect the quality or manufacturing process. A notice or *ex post facto* report is sufficient.

- *¹ 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 大阪市中央区法円坂 1-1-43 (〒540-0006)
National Institute of Health Sciences, Osaka Branch, 1-1-43 Hoenzaka, Chuou-ku, Osaka 540-0006, Japan
- *² 東京医薬品工業協会技術委員会 東京都中央区日本橋本町 2-1-5 (〒103-0023)
The Pharmaceutical Manufactueres' Association of Tokyo, General Affairs Committee, 2-1-5 Nihonbashi-honcho, Chuou-ku, Tokyo 103-0023, Japan
- *³ 東京医薬品工業協会薬事法規委員会 東京都中央区日本橋本町 2-1-5 (〒103-0023)
The Pharmaceutical Manufactueres' Association of Tokyo, Pharmaceutical Regulatory Affairs Committee, 2-1-5 Nihonbashi-honcho, Chuou-ku, Tokyo 103-0023, Japan
- *⁴ 大阪医薬品協会技術研究委員会 大阪市中央区伏見町 2-4-6 (〒541-0044)
The Osaka Pharmaceutical Manufacturers Association, Technological Research Committee, 2-4-6 Fushimi-cho, Chuou-ku, Osaka 541-0044, Japan
- *⁵ 大阪医薬品協会薬事法規研究委員会 大阪市中央区伏見町 2-4-6 (〒541-0044)
The Osaka Pharmaceutical Manufacturers Association, Research Committee on Pharmaceutical Related Laws and Regulations, 2-4-6 Fushimi-cho, Chuou-ku, Osaka 541-0044, Japan
- *⁶ 本研究は平成14年度厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)によって行ったものである。

The present study was conducted to examine the range of minor changes that require only notices or *ex post facto* reports from the scientific viewpoint and to present concrete ranges for the purpose of assisting smooth operation of the Revised Pharmaceutical Affairs Law.

The enforcement time for the reviewed portion of the approval and licensing system in the Revised Pharmaceutical Affairs Law is scheduled for fiscal 2005, but a concrete range of approval items has not yet been set forth. Therefore, based on the purport of the revision of the law, we considered possible changes in the approved items, "manufacturing facility", "manufacturing process", "Ingredients, quantities or nature" and "specification and test method", and these assumed changes were classified first into major changes and minor changes, and further, according to the importance of the changes, into 3 groups, which were changes requiring "application for approval for partial changes", that is, needing approval, changes requiring "notice" of 30 days prior to changes and changes reported by the end of the year in an "annual report".

Key words

Post-approval change, Revised Pharmaceutical Affairs Law, Range of minor changes

はじめに

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既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变更していかなければならない。この变更に伴う行為の一つがいわゆる、一部変更承認申請である。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、すべての変更事項に対して変更承認を求めることは合理的ではない。変更事項の品質・有効性・安全性に及ぼす影響の大きさ、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。

本研究は、「届出」や「事後報告」の範囲を科学的観点から検討し、それらの具体的範囲を提示することによって改正薬事法の円滑な運用に資することを目的として行ったものであり、次のような方法で検討を行った。

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年度の子定であり、承認事項の具体的範囲は当局から未だ示されていないことから、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」、「成分及び分量又は本質」、及び「規格及び試験方法」に関して想定される変更事項を抽出し、これらの事項について変更の重大性に基づいて「一部変更承認申請」、変更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、日本製薬団体連合会（日薬連）が提言している薬事法施行規則（案）との整合性や欧米との比較を考慮し、更にはCTD (Common Technical Document; 国際共通化資料)¹⁾や医薬品製造指針²⁾等を参考にして作成した。なお、日薬連が作成した薬事法施行規則（案）のうち、承認事項の変更の取扱いに関する部分を別添として末尾に示した。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。

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 (Table 1), それぞれの区分ごとにその取扱いが異なる³⁾。

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の承認を得る必要がある変更事項であり、通常4～

6箇月で処理されるといわれている。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もあるといわれている。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、“Variations”は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Table 2のように変更内容の重大性によって3種に区分されている⁴⁾。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

Table 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

Table 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

● 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 日といわれている。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、当局から指摘を受けた場合に 30 日以内に申請者がその指摘に対して回答しなければ、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 日本における改正薬事法における変更事項の取扱い

改正薬事法の下での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 (Table 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、影響が大きくない変更や

影響の小さい変更などの軽微な変更は事前届出や事後報告又は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。

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、事後報告に分類し、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 Table 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、これは米国の考え方と一致している。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

Table 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
影響の小さい変更	届出	(未定)	(未定)
影響の大きい変更	年次報告	審査なし	変更と同時に出荷可能

Table 4 日米欧における変更事項の重度区分

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

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り、今後の検討課題である。

2. 変更事項の重度区分分類

承認内容のうち、品質に関係する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三つの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

主に経口固形製剤及び無菌製剤を想定して、製造施設の変更事項の区分を検討した。Table 5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、製造施設の変更に際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つの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ている。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、製造業者の削除、包装・表示業者の変更、製造施設や試験実施施設の名称・住所の変更、試験実施施設の変更又は追加、最終中間体の製造・加工施設や最終中間体以外の中間体の製造施設の変更、など7つの事項を掲げた。できる限り欧米との整合を図ったが、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

主に経口固形製剤及び無菌製剤を想定して、製造方法の変更事項の区分を検討した。Table 6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た。

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。事項①は、個別事項を具体的に表現するのが困難であることから、「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として掲げた。無菌製剤の無菌状態に影響を与える工程の変更(事項②)は区分Aに該当すると考えられ、米国と整合させた。しかし、米国のA-②d)及びf)の項

Table 5 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次包装施設 (BE に影響する場合), 徐放性製剤中間体の製造/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 (一変承認後は, 関連施設への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, A-④以外の場合	
			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)
			B-1-④試験を行う施設の変更で, 次の全てを満たす時 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 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 c:変更後の施設が当該試験の実施能力を有する	③一次包装資材の供給者の変更, 追加 (30b:IB)

Table 5 つづき

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	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)	・CTD52 ・製造方法:製造工程の変更, 追加, 削除の項を参照		
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	・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	・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		

*: “日薬連施行規則案”の19条関係は別添の表に示す。

**：“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。

Table 6 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* ・FDAと整合	A-⑤原薬に関する次の変更 a)原薬製造の最終中間体製造工程以降の変更 b)原薬の製造方法の変更で、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】
	②無菌製剤の無菌状態に影響を与える可能性のある次の工程の変更 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に変更する場合 【注2】	・日薬連施行規則案 19条の2の四号* ・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。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の追加 e)クラス 100 の無菌充填をバリアシステムに変更する場合 f)無菌凍結乾燥機器の追加、削除 など	
	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の一号* ・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)

Table 6 つづき

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	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】		②最終製品の製造(方法)の軽微な変更(33:1B)
	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・洗浄・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無菌の製剤, 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, 工程のパラメーター, 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, 工程のパラメーター, 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の一号* ・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)(経口速放剤の場合は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, 臍坐剤の寸法の変更(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, 臍坐剤の寸法の変更(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)	

Table 6 つづき

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		①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)
				②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)
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の廃止	
			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の変更	
			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-⑧)	
			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)	

Table 6 つづき

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	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)
				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)	

*: “日薬連施行規則案”の19条関係は別添の表に示す。

**：“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。

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) 滅菌処理段階又は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-② c) 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は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・製造工程の変更」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。製造工程の重要管理項目の変更 (④) は米国及び EU と整合している。徐放性製剤のコーティング重量の変更 (⑤) や寸法の変更 (⑥) は EU と整合させている。製造スケールの変更 (⑦) 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確保の上で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、バリデートされた範囲を超えた製造スケールの変更を区分 B とした。

区分 C には、5 つの変更事項を掲げ、事項①の製造スケールの変更については、バリデートされた範囲内での製造スケールの変更は区分 C とした。製造工程の重要管理項目の限度値を厳しくする場合 (③)、経口速放錠のコーティング重量やカプセル重量の変更 (④)、最終製品の包装単位の変更 (⑤) の 3 項目は 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、Table 7 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。したがって、「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を掲げた。

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。例えば、素錠の糖衣錠への変更は区分 A、球形錠剤の楕円形錠剤への変更は区分 B、分包散剤のヒートシール分包散剤への変更は区分 C に分類した。特定の剤型に固有の変更事項 (例えば、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、Table 7 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、Table 8 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包括的に掲げることとした。