

Table 7 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 ***
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>日薬連施行規則案 19 条の 2 の一号*</li> <li>医薬審発第 787 号 (H.13.5.31) 【注2】</li> <li>医薬審発第 67 号 (H.12.2.14) 【注3】</li> </ul>	①添加物の削除又減量の場合で, ヒトの生物学的同等性試験が必要な場合 例: <ul style="list-style-type: none"> <li>賦形剤の±10%以上の変更</li> <li>崩壊剤の±6%以上の変更</li> <li>結合剤の±1%以上の変更</li> </ul>	
	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>日薬連施行規則案 19 条の 2 の一号*</li> <li>製造指針 113 頁 (注: 製造方法の A-③を参照)</li> </ul>		
	④有効成分を含むプレミックスの組成の変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>グリーンブック 47 【注4】</li> </ul>		
	⑤注射剤の添付溶解液の変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>人への影響が大きいと考えられる</li> <li>一品目として承認されている</li> </ul>		
	⑥基剤の分量と成分の変更(軟膏剤, 座剤等)	<ul style="list-style-type: none"> <li>グリーンブック 46</li> </ul>		
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 【注6】	<ul style="list-style-type: none"> <li>日薬連施行規則案 19 条の 2 の一号*</li> <li>医薬審発第 787 号 (H.13.5.31) 【注2】</li> <li>医薬審発第 67 号 (H.12.2.14) 【注5】</li> </ul>	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)

Table 7 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	SUPAC-IR **	Final Draft: 2002.10 ***
届出 .. B				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(25b1:1B)
				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)
	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 の追加, 変更(34b1:1B)
				⑧最終製品の香料の種類 の追加, 変更(34b2:1B)
年次 報 告 .. C	④エアゾール剤のガスの変更	・グリーンブック 66,67 【注4】	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)

Table 7 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	SUPAC-IR **	Final Draft:2002.10 ***
年次報告 .. C				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最終製品の色素成分の削除(34a1:1A)
				⑧最終製品の香料成分の削除(34a2:1A)
				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】			

\*: “日薬連施行規則案”の19条関係は別添の表に示す。

\*\*：“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”のB~D水準。

【注6】:米園は賦形剤, 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量区分は適切でない。

【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号通知の範疇である。

Table 8 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 更 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 19条の2の二号* ・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 19条の2の二号* ・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方法への変更	
	③パラメトリックリリースの採用	・スキップテストはGMP上で運用		
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, 又は製剤, 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)

Table 8 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				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⑦参照)
				⑥一次包装容器の新規試験パラメータの追加(26b:1B)
				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) (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) (1A 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 の場合もある. 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) (1A の場合もある. 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, 試薬の規格に新規試験パラメータを追加する場合(12b2:1B)
				⑬有効成分, 有効成分の合成に用いる出発原料, 中間体, 試薬の試験方法の異なる方法への変更, 又は新試験方法を追加する場合 (13b:1B) (1A の場合もある. 年次報告⑥参照)
年次報告 .. C	①規格値を厳格にする変更	・EUと整合	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)	
			B-2-①原薬あるいは製剤に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)

Table 8 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			C-③適合判定基準をより厳しくする場合	②有効成分, 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:1A) (1Bの場合もある. 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	
	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, 有効成分の合成に用いる出発原料, 中間体, 試薬の試験法の軽微な変更(13a:1A) (1Bの場合もある. 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) (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				

\*: “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】: 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

## 【別添】 日本製薬団体連合会の薬事法施行規則案（第19条）

## （承認事項の一部変更の承認）

## 薬事法施行規則第19条

法第十四条第九項の規定による医薬品等の製造販売の承認事項の一部変更の承認の申請は、様式第十一による申請書（厚生労働大臣に提出する場合には正本一通及び副本二通、都道府県知事に提出する場合には正副二通）を提出することにより行うものとする。

## （承認事項の軽微な変更の届出）

## 薬事法施行規則第19条の2

法第十四条第九項の厚生労働省令で定める軽微な変更は、次の各号に掲げる事項以外の変更とする。

- 一 ヒトによる生物学的同等性試験を必要とする成分分量、製造方法等の変更
- 二 規格値の緩和、規格及び試験項目又は試験方法の削除
- 三 不純物の特性、物理的特性、化学的特性、又は生物学的特性に影響を与えうる原薬の製造方法の変更
- 四 無菌性保証に影響を与えうる製造方法の変更
- 五 特定生物由来製品、生物由来製品の迷入ウイルスの不活性化、除去方法の変更
- 六 遺伝子組換え医薬品の異なる宿主・ベクター系への変更
- 七 効能又は効果の追加、変更、削除及び、用法又は用量の追加、変更、削除
- 八 前第一号から第七号に掲げるものと同等の変更

## （軽微な変更の届出事項）

## 薬事法施行規則第19条の3

法第十四条第十項の規定により変更の届出をしなければならない事項は次のとおりとする。届出は、様式十二による届書正副二通を厚生労働大臣又は都道府県知事に提出することによって行うものとする。

- 一 製造販売業者又は選任製造販売業者の氏名及び住所
  - 二 承認番号
  - 三 規則第〇〇条の規定による届出区分
  - 四 承認書の変更をしようとする事項又は変更を行った事項
  - 五 変更しようとする年月日又は変更を行った年月日
  - 六 変更の理由
- 2 前項の届出に添えるべき資料は次のとおりとする。
- 一 規則第〇〇条第一項第一号の規定による変更の根拠となる資料
  - 二 その他参考となる事項を記載した書類
- 3 第一項の届出は次の各号に掲げる変更の内容に応じて当該各号に定める期間にお行わなくてはならない。
- 一 製造業者の変更（包装・表示区分製造業者を除く）その他品質、有効性、安全性等に与える影響が大きい変更のときは、変更前30日以内。
  - 二 包装・表示を行う製造業者の変更その他品質、有効性、安全性等に与える影響が小さい変更のときは、毎年3月31日までに提出する年次報告。

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。

区分Aに該当する変更事項としては、規格項目の一部削除、規格値の緩和、パラメトリックリリー

スの採用、の3項目を掲げた。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の変更の必要はないが、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。区分Bに該当する変更事項としては、精度や特異性の高い試験方法への変更の1項目を掲げた。区分Cに該当する変更事項としては、規格値の厳格化、試験方法の追加、試験方法の自動化などの軽微な変更、公的試験方法への変更、公定書に整合させるため記載の整備、の5項目を掲げた。

### 3. 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、諸々の事態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、承認内容を変更する機会が一段と増加することが予想される。この変更を合理的に取扱うために、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、すなわち軽微な変更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基つき、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は年次報告などの事後報告に該当する変更事項であり、区分Bは事前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、規制当局がどの様な行政対応を執るかについてはまだ明確にされていない。また、30日前までに届けるということは、少なくとも30日間で規制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、次のように考察した。

#### (1) 製造施設に関する重度区分分類

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。

#### (2) 製造方法に関する重度区分分類

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する考え方を採用する方がより合理的であると判断した。

### (3) 成分及び分量又は本質に関する重度区分分類

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に区分 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。

### (4) 規格及び試験方法に関する重度区分分類

「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、既承認品目において 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ため、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る。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、事後報告又は年次報告では対応できない場合があるのではないかと懸念も除かれない。しかし、製造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。

### おわりに

変更事項の届出や報告の範囲を定めるには、製造販売承認制度での承認の範囲の確定が本来前提となる。この承認の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本研究で示すことができた。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、ここで提示した案はその際の有力なたたき台になると期待される。

### 文 献

- 1) 厚生労働省医薬局審査管理課長，新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について：医薬審発第 899 号，平成 13 年 6 月 21 日（医薬品研究，32（8），560-564（2001）に掲載）。
- 2) 薬事審査研究会監修：医薬品製造指針 2001，じほう（東京）。
- 3) Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA, 2000.
- 4) Final Draft, List of (new) Type IA and (new) Type IB variations (Oct., 2002).