

参考文献

- 1) <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 2) <http://www.nihs.go/dig/ich/ichindex.html>
- 3) 薬事法 (S.35.8.10 法律第145号. 最終改正:H.17.7.26).
- 4) 厚生労働省告示 210号 (H.15.5.20).
- 5) 厚生労働省告示 209号 (H.15.5.20).
- 6) 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則の一部を改正する省令等の施行について (生物由来製品に関する取扱いについて)」 医薬発 0520004号 医薬局長通知 (H.15.5.20)
- 7) 「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱等級について」 医薬審発 0520001号、医薬案発 0520001号、医薬監麻発 0520001号、医薬血発 0520001号、医薬局審査管理課長、安全対策課長通知 (H.15.5.20)
- 8) 「生物由来製品の添付文書の記載要領について」 医薬案発 0520004号 安全対策課長通知 (H.15.5.20)
- 9) 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」 薬食発 0709004号 医薬食品局長通知 (H.16.7.9)
- 10) 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載要領に関する指針について」 薬食審発 0210001号 審査管理課長通知 (H.17.2.10)
- 11) 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について」 薬食監麻発 033001号 監視指導・麻薬対策課長通知 (H.17.3.30)
- 12) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html

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变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年度の予定であり、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
影響の大きい変更	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

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の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うる工程の変更(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c GMP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		
	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)、
年 次 報 告 .. C	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c GMP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	<ul style="list-style-type: none"> 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、不純物プロフィール、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】	<ul style="list-style-type: none"> 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-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 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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】	<ul style="list-style-type: none"> 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, 膣坐剤の寸法の変更(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, 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)	

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		⑩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)
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-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)

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, 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。

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"> ・日薬連施行規則案 19 条の 2 の一号* ・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"> ・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)	<ul style="list-style-type: none"> ・日薬連施行規則案 19 条の 2 の一号* ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・グリーンブック 47 【注4】 		
	⑤注射剤の添付溶解液の変更	<ul style="list-style-type: none"> ・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)	<ul style="list-style-type: none"> ・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 【注6】	<ul style="list-style-type: none"> ・日薬連施行規則案 19 条の 2 の一号* ・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)

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会部内資料

【注5】: “経”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 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)
		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)
	⑤局方等の公定書に整合させるための記載の整備			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)

*: “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あつて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あつては正副二通）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