

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、⁵ 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变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、承認内容を变更する機会が一段と増加することが予想される。この变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、規制当局がどのよう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は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いいきれないため、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の懸念も除かれない。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).