

規格及び試験方法

化成品と合理化案

~軽微変更範囲の適正化に向けて~

2018年9月11日 第20回 医薬品品質フォーラム シンポジウム

日本化薬株式会社 永井 祐子

本日の内容

- 「製造販売承認申請書における規格及び試験方法 欄の記載の合理化に関する報告書*」作成の背景
- 合理化記載例(化成品)
- 今後の取組み~軽微変更範囲の適正化に向けて~

*「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」 (平成30年3月9日,薬生薬審発0309第1号・薬生監麻発0309第1号)

本日の内容

- 「製造販売承認申請書における規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する報告書*」作成の背景
- 合理化記載例(化成品)
- 今後の取組み~軽微変更範囲の適正化に向けて~

*「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」 (平成30年3月9日,薬生薬審発0309第1号・薬生監麻発0309第1号)

「日本薬局方」

「日本薬局方 まえがき」より抜粋

日本薬局方は、その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて、<u>わが国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準</u>を示すものであり、医薬品全般の品質を総合的に保証するための規格及び試験方法の標準を示すとともに医療上重要とされた医薬品の品質等に係る判断基準を明確にする役割を有するとされた

また、・・・<u>関係者に広く活用されるべき公共の規格書</u>としての性格を有するとともに、<u>国民に医薬品の品質に関する情報を公開し、説明責任を果たす</u> 役割をもち・・・



品質の確保に加え、関係者に広く活用されるべき公共の規格書として、 少なくとも薬学の知識を有する者には、一見して直ちに規格及び試験 方法の作成者の意思どおりに試験しうるよう作成される必要がある (試験の再現がより容易な記載)

承認書「規格及び試験方法」の定義

「新医薬品の規格及び試験方法の設定について(医薬審発第568号)」より抜粋(Q6A)

本ガイドラインは、新原薬と新製剤について、世界規模での単一の規格及び 試験方法(以下「規格」)の設定を促進することを目的としている・・ 規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびにその 方法で試験したときの適否の判定基準(限度値、許容範囲あるいはその他の 基準)からなるリストと定義される

「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の 規格及び試験方法の設定について(医薬審発第571号)」より抜粋(Q6B)

本ガイドラインは、生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)を新たに承認申請し、上市を目指すに当たって、<u>規格及び試験方法の設定並びにその根拠を可能な限り国際的に整合性のあるものとするため</u>の一般的な原則について、明らかにしたものである・・

「規格及び試験方法」とは、<u>試験項目、用いる分析方法、及びその方法で試験したときの規格値/適否の判定基準(数値で表した限度値又は範囲、あるいはその他の基準)を示したものとして定義される</u>

承認書「規格及び試験方法」に係るGAP

本邦承認書の「規格及び試験方法」は「日本薬局方」と比較し、 その目的や位置づけは異なるが、日局に準拠した記載(以下)を行ってきた

- 試薬、試液、移動相の調製方法は秤取量の記載を含め具体的な記載
- 限度試験においては、標準溶液と試料溶液のピーク面積を直接比較し、限度値 を決定
- 箇条書きあるいは表形式の記載とはせずに、局方通則で定義される「精密」及び「正確」の用語を使用し、文章として表現
- 国内における試験実施の実現性を考慮(ピペット、メスフラスコの有無など)

一方、諸外国では、

- 諸外国では USP に準じ、試薬、試液、移動相及び希釈液は濃度表記が多い
- 純度試験の規格値・判定基準は%表記されるケースが多い
- 諸外国では CTD 第 3 部の記載内容がレギュラトリーコミットメント(承認事項)であると理解されている



上記、本邦と諸外国とのGAPが、国内における過度な薬事手続きや、 外国製造所から国内製造販売業者への情報伝達遅延の原因となっている (加えて「規格及び試験方法」の軽微変更の範囲にもGAPがある)

医薬品等規制調和・評価研究事業にて検討

- 研究開発課題名(~2017年度):医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究
- 研究開発担当者:国立医薬品食品衛生研究所 香取先生
- 分担研究開発課題名:原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究(原薬研究班)
- 分担研究開発担当者:同研究所 奥田先生

本研究は、医薬品原薬の開発から市販後の変更管理に至るまでの品質保証に関する最新手法を適切に評価し、規制に反映させる環境整備の対応策を策定するため、<u>開発から生産終了までの製品ライフサイクルを通した医薬品の品質確保のために実施すべき課題を抽出し、解決策を提案することを目的</u>とする。最終的にはガイドライン等の公表(医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法の考え方)およびガイドライン等によって示された考え方を国際調和の議論の場へ提案を行うことを目標とする

原薬研究班にて「製造販売承認申請書における規格及び試験方法欄の記載 の合理化に関する報告書」を作成し、AMEDに提出(2017年5月31日)

規格及び試験方法欄の記載の 合理化のための検討要素

- 出荷試験に用いられる分析に関しては、現在では開発段階でICH Q2(R1)に従い評価されており、適切なSOPの整備と適切な技術移転手続きが実施されることにより、承認書に試薬等の調製法を詳細に記載しなくとも、製造所における分析の真度・精度及び特異性は保証可能と考えられる
- 純度試験における規格値/判定基準の%表記(ICH Q3A(R2))に関しては、%に換算して不純物が管理されることが通例である
- <u>判定基準の明瞭性</u>に関しては、有効数字を適切に使用すること及び必要であれば<u>計算式や算出方法を適宜記述することにより、確保可能</u>と考えられる
- 調製溶液等の濃度表記及び箇条書き形式による表記に関しては、幅広い関係者を対象とする日本薬局方収載医薬品に適用される試験方法とは異なり、試験実施者が限定されることから、開発データに基づき SOP が適切に整備され、教育訓練や技術伝達されることにより、箇条書き形式等の合理化された記載でも混乱は生じないと考えられる

報告書での結論

以下に示す記載方法に変更したとしても、 試験方法の品質を保証するうえで実質的な問題はないと結論

- 液体クロマトグラフィー (HPLC) <u>等</u>を用いた純度試験における<u>規格値</u> /判定基準の%表記
- HPLC <u>等</u>を用いた純度試験及び定量法における<u>調製溶液等の濃度表記</u>
- HPLC <u>等</u>を用いた純度試験及び定量法における分析方法の<u>箇条書き形</u> <u>式</u>

ただし、地方衛生研究所及び国立医薬品食品衛生研究所では、公的試験検査機関 (OMCL) として医薬品の品質確保の一環である収去試験を実施している したがって、当該医薬品の製造販売業者は、試験実施所において適切な SOP を整備し、収去試験実施にあたって、必要時には速やかに OMCLに、SOP 等を提供する必要がある

本日の内容

- 「製造販売承認申請書における規格及び試験方法 欄の記載の合理化に関する報告書*」作成の背景
- 合理化記載例(化成品)
- 今後の取組み~軽微変更範囲の適正化に向けて~

*「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」 (平成30年3月9日,薬生薬審発0309第1号・薬生監麻発0309第1号)

記載例作成の考慮事項

- 変更管理の薬事上手続きの軽減に資すること(濃度表記可能、簡潔に)
- 分析化学的に見て間違いのないこと
 - 分析操作中に精密や正確に量る手順が存在する場合には、「実施上の注意」に必要に 応じて精密及び正確に操作する旨記載すること
- 出荷の可否が一義的に決定できること
- 現行の判定基準を実質的に変更しないこと
- 新たな規制を作らないこと(記載例を独り歩きさせないように)
- 日局の通則・製剤総則・一般試験法 を適宜準用した記載であること
- 審査及び査察のリソース及びスキームに大きな変動を強いないこと
- 規格及び試験方法の記載要素を明確にすること (今後の軽微変更範囲の適正化議論等を行い易くするように)

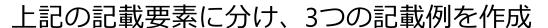
その上で、

- 国際的に整合性があること(諸外国の記載とのGAPが生じないように)
- 新医薬品のみならず後発医薬品の承認申請書にも適用可能であること

規格及び試験方法の記載要素

記載要素を明確にするため、ICH Q6A、Q6B 及び 日本薬局方に使用されている用語を可能な限り用いて見出しを設定

- 試験方法
- 規格値/判定基準
- 分析方法
- 試験条件
- システム適合性
- 実施上の注意



- 1) 化学合成医薬品<u>原薬の純度試験(試料溶液を希釈し標準溶液とする場合)</u>の記 載例(オフロキサシン)
- 2) 化学合成医薬品<u>原薬の純度試験(類縁物質の標準物質より標準溶液を作成する</u> 場合)の記載例<u>(アムホテリシン B)</u>
- 3) 化学合成医薬品製剤の定量法の記載例 (エストリオール錠)

「日局オフロキサシン」の合理化記載例*

*:「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」(平成30年3月9日,薬生薬審発0309第1号・薬生監麻発0309第1号)

(2) 類縁物質

試験方法:液体クロマトグラフィー,紫外吸光光度計,ピーク面積

規格値/判定基準:個々の類縁物質0.20%以下,総類縁物質0.50%以下

個々の類縁物質(%)= 0.5×試料溶液の個々の類縁物質/標準溶液のオフロキサシン 総類緑物質 (%) = 0.5×試料溶液の類緑物質会計/標準溶液のオフロキサシン

総類縁物質(%) = 0.5×試料溶液の類縁物質合計/標準溶液のオフロキサシン

分析方法

試料溶液:本品を希釈液にて溶解(0.2mg/mL)標準溶液: 試料溶液を希釈液にて200倍に希釈

希釈液: 水/アセトニトリル混液(6:1)

注入量:10μL

試験条件

検出器: 294nm

カラム:オクタデシルシリル化シリカゲル(5μm),内径4.6mm,長さ25cm

カラム温度:45℃付近

移動相:リン酸でpH2.2に調整した過塩素酸ナトリウム(5.4g/L)及び酢酸アンモニウム(3.1g/L)溶液

/アセトニトリル混液(65:12)

流量:オフロキサシンの保持時間約20分

面積測定範囲:溶媒ピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍

システム適合性

検出の確認:標準溶液を希釈液にて20倍希釈した液のオフロキサシンが標準溶液のオフロキサシンの4~6%システムの性能:オフロキサシン(1µg/mL)及びオフロキサシン脱メチル体(0.5µg/mL)の希釈液溶液で

, オフロキサシン脱メチル体, オフロキサシンの順に溶出し, 分離度2.5以上

システムの再現性:標準溶液のオフロキサシンの相対標準偏差(繰返し6回)2.0%以下

実施上の注意:光を避けて操作し,必要に応じて精密及び正確に操作する.

ピーク面積であることが明らかな箇所は、記載 を省略しても良い

規格値/判定基準は、算出方法が把握で きるように記載する

合理化記載例の注釈①

- 試料溶液の濃度は中央値で記載されている。特に調製する溶液の濃度範囲が重要である場合には、「実施上の注意」に濃度範囲を指定すべき
- 「リン酸で pH 2.2 に調整した過塩素酸ナトリウム(5.4 g/L)及び酢酸アンモニウム(3.1 g/L)溶液/アセトニトリル混液(65:12)」は、以下2ケースがあるが、実際の濃度、pH 及び混合比率の差異が丸めの範囲に収まると推定されることから、両者を包含する合理化記載として受け入れられる
 - ただし、実際にどの方法で調製するかの詳細はSOPに記載されている必要があるまた、詳細な操作や厳密な濃度、pH 及び混合比率が、分析性能の確保のために求められる場合は、承認申請書の記載は従前のままとする必要がある
 - ケースA:塩に一定量の水を加え、pH 調整した溶液全量を溶媒と混ぜて調製するケースB:最終的にフィルアップして調製した溶液を溶媒と混ぜて調製する
- 検出の確認における「標準溶液を希釈液にて 20 倍希釈した液のオフロキサシンが標準溶液のオフロキサシンの 4~6%」とは、「標準溶液 1 mL を正確に量り、希釈液を加えて正確に 20 mL とし、この液から得たオフロキサシンのピーク面積が、標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の 4~6%になることを確認する」という操作を合理化記載した場合の一例である

「アムホテリシン B」の合理化記載例*

*:「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」(平成30年3月9日,薬生薬審発0309第1号・薬生監麻発0309第1号)

純度試験 アムホテリシン A

試験方法:紫外可視吸光度測定法,吸光度

規格値/判定基準:アムホテリシン A,5%以下(注射剤原料),15%以下(注射剤以外原料)

アムホテリシン A(%)

 $= [M_S \times \{(A_{Sa1} \times A_{T2}) - (A_{Sa2} \times A_{T1})\} \times 25] / [M_T \times \{(A_{Sa1} \times A_{Sb2}) - (A_{Sa2} \times A_{Sb1})\}]$

 $M_S: ナイスタチン標準品秤取量(mg)$

M_T:本品秤取量(mg)

A_{Sa1}:標準溶液(1), 282 nm A_{Sb1}:標準溶液(2), 282 nm A_{Sa2}:標準溶液(1), 304 nm

A_{Sh2}:標準溶液(2), 304 nm A_{T1}:試料溶液, 282 nm A_{T2}:試料溶液, 304 nm

分析方法

試料溶液:アムホテリシン B をジメチルスルホキシドにて溶解(約 5 mg/mL)し, メタノールにて希釈

(約 80 μg/mL)

標準溶液 (1): アムホテリシン B 標準品をジメチルスルホキシドにて溶解(約 5 mg/mL) し, メタノ

ールにて希釈(約 80 μg/mL)

標準溶液(2):ナイスタチン標準品を試料溶液調製の 4 倍量のジメチルスルホキシドにて溶解(約 0.5

mg/mL) し,メタノールにて希釈(約8 μg/mL)

空試験液:試料溶液と同様操作

試験条件

測定波長:282 nm, 304 nm 対照:空試験液 実施上の注意:必要に応じて精密及び正確に操作する.

類縁物質の分子式・構造式を記載する場合は、試験方法の最後に記載する

合理化記載例の注釈②

「アムホテリシン B 標準品をジメチルスルホキシドにて溶解(約 5 mg/mL)し」の場合、以下のケースがあるが、両者を区別していない

なお、具体的な溶液の調製法は SOP に記載し、溶液の調製方法の違いが分析結果に影響を与える場合には、操作方法が特定可能な適切な記載とする必要がある

ケースA: アムホテリシン B 標準品に一定量のジメチルスルホキシドを加えて溶かす

ケースB: アムホテリシン B 標準品にジメチルスルホキシドを加えて溶かし一定 量にフィルアップする

計算式は日局アムホテリシン B 純度試験から変更していないが、試料溶液、標準溶液を濃度表記としたことから、以下に例示するように計算式を変更することが可能である。その場合、標準溶液(2)におけるナイスタチン標準品の溶解に使用するジメチルスルホキシドは試料溶液調製の 4 倍量である必要はない

アムホテリシン A(%)

= ${(A_{Sa1} \times A_{T2}) - (A_{Sa2} \times A_{T1})}/{(A_{Sa1} \times A_{Sb2}) - (A_{Sa2} \times A_{Sb1})} \times C_S/C_T \times 100$ C_S : 標準溶液(2)中のナイスタチン濃度(μ g/mL) C_T : 試料溶液中のアムホテリシン B 濃度(μ g/mL)

「エストリオール錠」の合理化記載例*

*:「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」(平成30年3月9日,薬生薬審発0309第1号・薬生監麻発0309第1号)

定量法

試験方法:液体クロマトグラフィー,紫外吸光光度計,ピーク面積

エストリオール(mg)= M_S×Q_T/Q_S×1/25

 $M_S: Tストリオール標準品秤取量(<math>mg$)

 Q_T : 内標準物質に対する試料溶液のエストリオールの比 Q_S : 内標準物質に対する標準溶液のエストリオールの比

分析方法

試料溶液:本品 20 個以上を粉末とする. 粉末に水を加えて分散(エストリオール理論濃度として約 0.2 mg/mL) させ, 5 倍量のメタノールを用いる固液分離を 3 回行い, 上澄み液をとる. 内標準溶液を加え, メタノールにて希釈(エストリオール約 10 μg/mL)

標準溶液:エストリオール標準品をメタノールにて溶解させ,内標準溶液を加え,メタノールにて希釈して試料溶液の 25 倍量とする(エストリオール約 10 μg/mL).

なお,内標準溶液は,試料溶液におけるエストリオール理論量に対する内標準物質の量と同一になるように添加する.

内標準溶液:エストリオール試験用安息香酸メチルをメタノールに溶解(0.2 mg/mL)

注入量: 20 uL

試験条件:「エストリオール」定量法準用

システム適合性:「エストリオール」定量法準用

実施上の注意

必要に応じて精密及び正確に操作する.

エストリオール標準品:105°C,3時間乾燥

「標準物質の乾燥条件」は、「実施上の 注意」に記載する

合理化記載例の注釈③

- 規格値/判定基準において、換算して判定する場合は、「X.X~X.X % (脱水物換算)」や「X.X 以上(乾燥物換算)」等と記載する
- 標準溶液において「・・の 25 倍量とする」とは、日局エストリオール錠 定量 法の「この液 4 mL を正確に量り、・・・メタノールを加えて 100 mL とし、標準溶液とする」などの希釈操作による計算上の 25 倍量調製を含む記載である (試料溶液に対応した標準溶液の調製で良い)
- 計算式は日局エストリオール錠 定量法から変更していない。しかし試料溶液、標準溶液を濃度表記としたことから、以下に例示するように計算式を変更することが可能である。その場合、標準溶液は試料溶液の 25 倍量である必要はないエストリオールの表示量に対する含量(%)

 $=Q_T/Q_S\times C_S/C_T\times 100$

 C_T : 試料溶液中のエストリオールの理論濃度($\mu g/mL$)

 C_s :標準溶液中のエストリオール濃度($\mu g/mL$)

付録-2 現行の承認書の内容を変更する際に考慮すべき事項 純度試験における<u>限度試験の場合</u>(分析法バリデーションにおいて限度試験で必要 とされる分析能パラメータのみで評価を行っている場合)は、<u>規格値/判定基準</u> を%表記に変更することは適切でない

本日の内容

- 「製造販売承認申請書における規格及び試験方法 欄の記載の合理化に関する報告書*」作成の背景
- 合理化記載例(化成品)
- 今後の取組み~軽微変更範囲の適正化に向けて~

*「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」 (平成30年3月9日,薬生薬審発0309第1号・薬生監麻発0309第1号)

本邦の軽微変更届

施行規則第47条 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、次の各号に掲げる変更以外のものとする

- 一 当該品目の本質,特性及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- 二 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- 三 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- 四 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加,変更又は削除
- 五 前各号に掲げる変更のほか,製品の品質,有効性及び安全性に影響 を与えるおそれのあるもの

規格及び試験方法の変更については、上記に該当しない軽微変更届の範囲が明確とはいえず、PMDAが行っている「軽微変更届事前確認相談」も、適用範囲がPMDAジェネリック医薬品等審査部の審査品目に限られている状況

米国: §314.70: 21 CFR 314.70 Supplements and other changes to an approved application

FDA 変更レベル	タイプ	要約(演者による仮訳)	審査形態と 変更後の製品流通
Major	§314.70 (b): Prior Approval Supplement (PAS)	Supplement提出が要求される変更であり、当該変更に伴う製品の流通より前に承認が必要となる変更 (1) 原薬,製剤,製造方法,品質管理,装置,設備におけるどのような変更においても,製剤の確認試験,含量,品質,純度又は力価において,悪影響を及ぼす可能性が高い変更に関しては,これら要因が,製剤の安全性や有効性にかかわる可能性があるため,Supplementを提出しなければならない	事前審査 承認まで流通不可
Moderate	§314.70 (c): Change Being Effected in 30 Days (<u>CBE-30</u>)	当該変更に伴う製品が流通する少なくとも30日前までに Supplement提出が要求される変更(中程度の変更) (1) 原薬,製剤,製造方法,品質管理,装置,設備におけるどのような変更においても,当該変更が製剤の確認試験,含量,品質,純度又は力価において,悪影響を及ぼす可能性が中程度の変更に関しては,これらの要因が,製剤の安全性や有効性にかかわる可能性があるため,Supplementを提出しなければならない	事前審査 FDAがCBE-30を受領 30日後に流通可
	§314.70 (c): Change Being Effected (<u>CBE-0</u>)	(6) FDAは、受領した時点で、承認済みの申請の製造販売業者が当該変更に係る製造の流通を開始し得ることを前提とすることを目的とした変更のカテゴリーを指定する場合がある	事前審査 FDAがCBE-0を受領後に 流通可
Minor	§314.70 (d): Annual Report (AR)	Annual Reportに記述されるべき変更 (1) 原薬,製剤,製造方法,品質管理,装置又は設備における変更において,当該変更が製剤の確認試験,含量,品質,純度又は力価において,悪影響を及ぼす可能性が最小限である変更に関しては,これらの要因が,製剤の安全性や有効性にかかわる可能性があるので,§314.81(b)(2)に従って,次回のAnnual Report中に文書化されなければならない	年次報告にて事後報告

米国: Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA (その1)

FDA 変更レベル	タイプ	要求条件(要約;演者による仮訳)*
Major	Major Changes : Prior Approval Supplement (<u>PAS</u>)	B.1:本ガイダンスの他の箇所で規定される場合を除き規格値を広げる B.2:本ガイダンスの他の箇所で規定される場合を除き規格及び試験方法の一部を削除する B.3:評価方法として代替分析方法の設定を含む新たな評価分析方法を設定する B.4:承認申請書に記載された評価分析方法として試験される物質の確認試験,含量,品質,純度又は力価に対して同等以上ではない評価分析方法に変更 B.5:資材や包装資材,最終中間体、最終中間体以降の工程内物質,最終中間体以降に関与する出発物質に係る分析法において、特に指定のない限り,承認申請書に記載された分析法で試験される物質の確認試験,含量,品質,純度又は力価に対して同等以上ではない分析方法に変更(以下のとおり) (1)不純物を分離できるHPLC法から分離できないHPLC法に変更 (2)不純物を分離できるHPLC法から不純物を分離できない他の分析方法(例:滴定法)に変更 (3)不純物を分離できるHPLC法から不純物を分離できるが検出限界や定量限界が劣るHPLC法に変更 B.6:ウィルスまたは外来物質に対する原材料の試験関連 (1)規格値を広げる (2)試験を削除 (3)承認申請書に記載された分析方法として試験される物質の確認試験,含量,品質,純度又は力価に対して同等以上ではない分析方法に変更

^{*:} VIII. SPECIFICATIONSの内容

米国: Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA(その2)

FDA 変更レベル	タイプ	要求条件(要約;演者による仮訳)*
Moderate	Moderate Changes: Change Being Effected in 30 Days (CBE-30)	C.1.a: Major ChangeまたはEditorial Change(編集上の変更)として特定された変更以外の評価分析方法の変更 C.1.b: 規格値を広げる,またはセクションVIII.B.6で提供される以外に原薬製造,最終中間体前の工程内物質,最終原薬中間体前に関与する出発物質または原薬中間体(最終中間体を除く)で使用される原材料のための試験を削除 C.1.c: 原薬製造,最終中間体前の工程内物質,最終原薬中間体前に関与する出発物質または原薬中間体(最終中間体を除く)で使用される原材料を試験するための分析方法において,セクションVIII.B.6で提供される以外に承認申請書で記載される分析方法として試験される物質の確認試験,含量,品質,純度または力価に対して同等以上ではない分析方法に変更 C.1.d: NDAやANDA申請に含まれる成分,材料や製品環境の微生物モニターに関連する規格値を広げる.例えば,無菌充填設備中の重要工程の環境に対する微微生物アラートまたはアクション限度値を広げるもしくはろ過や無菌充填を意図したバルク溶液中のバイオバーデンに対する規格限度値を広げる C.1.e: FDA法令や規定要件(§314.70(c)(2)(iii))に一致する公定書に適合する規格値を広げる,または試験を削除
	Moderate Changes: Change Being Effected (<u>CBE-0</u>)	 C.2.a: 原薬または製剤が確認試験,含量,品質,純度又は力価の特性を有することを主張または意味することで向上した保証を与える規格及び試験方法を追加.例えば,新しい試験,関連した分析法や規格値の追加. C.2.b: 資材や包装資材,最終中間体,最終中間体以降の工程内物質,最終中間体以降に関与する出発物質に係る分析方法において,承認申請書に記載された分析法で試験される物質の確認試験,含量,品質,純度又は力価に対して同等以上である分析方法に変更

^{*:} VIII. SPECIFICATIONSの内容

米国: Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA(その3)

FDA 変更レベル	タイプ	要求条件(要約;演者による仮訳)*
Minor	Minor Changes : Annual Report (AR)	 D.1: 規格及び試験方法の変更は、FDA法令および規定要件(§314.70(d)(2)(i))と一致し、セクションVIII.C.1.eの変更を除いた公定書の基準に適合させるための変更 D.2: 原薬や製剤のために、承認申請書に記載された分析方法として試験される物質の確認試験、含量、品質、純度又は力価に対して同等以上の保証を与える代替の分析方法の追加又は改訂または代替の分析方法の削除 D.3: 規格値を狭める D.4: 承認申請書に記載された分析方法で試験される物質の確認試験、含量、品質、純度又は力価に対して同等以上の保証を与える、原薬製造で使用される原材料の試験、原薬の最終中間体より前に導入される出発物質、最終中間体よりも前の工程内物質、又は原薬の中間体(最終中間体を除く)で使用される試験方法の変更

*: VIII. SPECIFICATIONSの内容

EU: ★ COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008

EU 変更レベル	タイプ	要約(演者による仮訳)	変更時アクションと 審査形態
Major	Type II	当該医薬品の品質,安全性や有効性に対して,著 しい影響を与え得る変更でextensionには該当し ない変更	事前審査
Type IB Minor Type IA _{IN}	Type IAの軽微変更にもType IIの重大な変更にも、 またextensionにも該当しない変更 変更の実施前に、規制当局への通知が必要であり、 製造販売業者は、その通知が規制当局に受理され ることを確証するために30日間は待たなければな らない	- 30日以内に結果通知 事前審査	
	Type IA _{IN}	製品の継続した監視のために、 <mark>軽微な変更後に速 やかに提出されることが要求される変更</mark> (下付きのINは、immediate notification(即時 通知)を指す)	実施後速やかに報告 事後報告
	Type IA	品質,有効性や安全性に対して最も軽微な変更に 係る変更	実施後12箇月以内 事後報告

注1:「COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008」の記載を親(タイトルに「★」印)としている

extention:原薬自体の変更,力価・剤型・投与経路の変更など

EU: ★★Guidelines of 16.05.2013 (Guidelines on the details of …)

タイプ	変更に係る内容(要約;演者による仮訳、 <u>原薬の規格値/試験項目</u>)
Type II	B.I.b.1.e) <u>原薬又は製剤の全般的な品質に著しい影響</u> を与える可能性がある 規格項目の削除 B.I.b.1.f) 原薬の承認規格の <u>限度値の範囲外への変更</u> B.I.b.1.g) <u>原薬又は製剤の全般的な品質に著しい影響</u> を与える可能性がある 出発物質や中間体の規格値の拡張
Type IB	B.I.b.1.h) 安全性や品質への問題の結果として、対応する試験方法の規格項目を追加又は置き換える場合(バイオや免疫学的製品の原薬を除く) B.I.b.1.i) 原薬に対してEPや加盟国の薬局方に各条がなく、in-houseか ら非公式薬局方または第三国の薬局方に規格を変更する
Type IA _{IN}	B.I.b.1.a) OCABR(Official Control Authority Batch Release)の検定制度(ロットリリース)を目的とした医薬品に対して <u>規格値を厳しく</u> する
Type IA	B.I.b.1.b) <u>規格値を厳しくする</u> B.I.b.1.c) <u>対応する試験方法とともに新しい規格項目の追加</u> B.I.b.1.d) 重要でない規格項目の <u>削除</u> (<u>既に廃止されている試験項目等</u>)

注1:親に対して「Guidelines of 16.05.2013(Guidelines on the details of ...)」の変更に係る内容を子(タイトルに「★★」印)としている

注2: COMMISSION REGULATIONに対するGuideline(原薬の規格値/試験項目)

EU: ★★★Guidelines of 16.05.2013 (Guidelines on the details of …)

タイプ	分類	要求条件	要求条件の内容 (要約;演者による仮訳、 <u>原薬の規格値/試験項目</u>)
Type IA	B.I.b.1.b)	1, 2, 3, 4	 変更は、規格限度の審査時の以前の評価(例:販売承認申請又は Type II変更申請の手続きの際に生じた評価)におけるコミットメントの結果ではない 変更は、製造の間に生じた予想外の出来事(例:新規の安全性が確認されていない不純物,つまり類縁物質限度の総量の変更)に起因しな
Type IA	B.I.b.1.c)	1, 2, 5, 6, 7	3. どのような変更でも,現在承認された限度の範囲内にある 4. 試験手順は同じであり続けるか,または試験手順の変更は軽微である 5. どのような新しい試験方法も最新の非標準的な技術又は最新の試験方
Type IA	B.I.b.1.d)	1, 2, 8	法における標準的な技術ではない 6. 試験方法は生物学/免疫学/免疫化学的な方法又は生物学的原薬に対する生物学的試薬を用いた方法ではない 7. どのような物質に対しても、変更は遺伝毒性不純物に関係しない。もし、ICH/VICH限度と調和しなければならない残留溶媒以外に、それ
Type IA _{IN}	B.I.b.1.a)	1, 2, 3, 4	が最終的に原薬に含まれるならば、 <u>どんな新しい不純物管理はEPまたは加盟国の国際薬局方と一致すべき</u> である 8. <u>規格項目は以下に示す重要パラメータに関係しない</u> . 定量,不純物(原薬の製造において特定の溶媒が明確に使われない場合), <u>重要な物理的特徴(例:粒子径,かさ密度又はタップ密度,確認試験,水分,スキップ試験に対する他の要求)</u>

注1: 親に対して「Guidelines of 16.05.2013 (Guidelines on the details of ...)」の変更に係る内容を子(タイトルに「★★」印)の要求条件の記載を孫(タイトルに「★★★」印)としている

注2: Guideline (原薬の規格値/試験項目) における要求条件の内容

EU: ★★Guidelines of 16.05.2013 (Guidelines on the details of …)

タイプ	変更に係る内容(要約;演者による仮訳、 <mark>原薬の試験方法</mark>)
Type II	B.I.b.2.d) 生物学的, 免疫学的, 免疫化学的試験方法又はバイオ原薬のための試験で生物学的な試薬を用いる試験の重大な変更や置き換え
Type IB	B.I.b.2.e) 原薬や原薬の製造に用いる出発物質や中間体の試験方法へのその他の変更 (更新や追加を含む)
Type IA	B.I.b.2.a) 承認された試験方法に対して軽微な変更. B.I.b.2.b) 原薬、出発物質、試薬、中間体において、 <u>代替法が既にあるものについて試験を削除</u> B.I.b.2.c) 原薬の品質全体に重大な影響を持たない試薬の試験へのその他の変更(更新や追加を含む)

注1:親に対して「Guidelines of 16.05.2013 (Guidelines on the details of ...)」の変更に係る内容を子(タイトルに「★★」印)としている

注2: COMMISSION REGULATIONに対するGuideline(原薬の試験方法)

EU: ★★★Guidelines of 16.05.2013 (Guidelines on the details of …)

タイプ	分類	要求条件	要求条件の内容(要約;演者による仮訳、 <mark>原薬の試験方法</mark>)
Type IA	B.I.b.2.a)	1, 2, 3, 4	 妥当なバリデーション試験は、関連したガイドラインに従って実施され、アップデートされた試験手順が以前の試験手順と少なくとも同等であることを示す 類縁物質限度の総量の変更はない。つまり、新規の安全性が確認されていない不純物は検出されない
Type IA	B.I.b.2.b)	7	 分析法は同じであり続ける(例:カラム長さまたは温度において変更できるが、異なるタイプのカラムまたは方法は変更できない). 試験方法は生物学/免疫学/免疫化学的な方法又は生物学的原薬に対する生物学的試薬を用いた方法ではない(標準的な薬局方の微生物試験を含まない) どのような新しい試験方法も<u>斬新で非標準的な技術又は斬新な方法を使用した標準的な技術ではない</u> 生物学的又は免疫学的原薬ではない 代替の試験方法は規格項目としてすでに許可され、この手順はIA/IA(IN)通知の間中に加えられない
Type IA	B.I.b.2.c)	1, 2, 3, 5, 6	

注1:親に対して「Guidelines of 16.05.2013 (Guidelines on the details of ...)」の変更に係る内容を子(タイトルに「★★」印)の要求条件の記載を孫(タイトルに「★★★」印)としている

注2: Guideline (原薬の試験方法) における要求条件の内容

本邦と諸外国との「規格及び試験方法」の軽微変更の範囲(明確化の有無も含む)のGAPが、グローバルで同時変更が行えない一因となっている

最後に

- 報告書に係る通知における合理化を企業の自主的な取組みに委ねることに関しては、産官に運用経験がないことから慎重な取扱いをすることになった。即ち、「記載例が示されていない試験方法に関する記載を合理化しようとする場合は、当面の間、事前にPMDAが実施する医薬品手続き相談により合理化に係る考え方の妥当性について確認を受ける必要がある」とされた。通知に記載された合理化の円滑な運用には、事例の蓄積が必要である(Q12実装化に向けてのKnowledge蓄積による更なる合理化記載実現のためには、まだまだ先は長そう)
- 一方、本邦と諸外国との「規格及び試験方法」の軽微変更の範囲(明確 化の有無も含む)のGAPは、グローバルで同時変更が行えない一因となっており、本邦の「規格及び試験方法」の軽微変更範囲については、早 急な検討が必要と考える

ご静聴ありがとうございました

原薬研究班や関係の皆さまに、深く感謝申し上げます