

第6節 製造業者として申請書記載内容のグレー部分への対応

(株) ミノファーゲン製薬 脇坂 盛雄

1. 日米欧における変更事項の重度区分

ICH Q12の分類	米国	EU	日本
事前承認	PAS (Prior Approval Supplement) 変更前に事前申請	Type II Variation 変更前に事前申請	一部変更承認申請 変更前に事前申請
届出・中リスク	CBE30 変更計画を提出し、受領連絡（提出から14日以内）から30日以内に連絡がなければ変更可	Type IB Variation 変更計画を提出し、受領連絡（提出から7日程度）から30日以内に連絡がなければ変更可	中リスクに対応するカテゴリがない
届出・低リスク	CBE0 変更計画を提出し、受領連絡後に変更可 Annual Report 変更事項を1年に1回提出	Type IA_{TN} Variation 変更後、速やかに変更内容を提出。有効or無効のフィードバックが30日以内にある。 Type IA Variation 変更後12か月以内に変更内容を提出。他の変更と併せて、年次報告とすることも可能。	軽微変更届出 変更後30日以内に届出 ※薬事法には未だ届出届出の手続きも日本では軽微変更ではなく一部変更申請が求められる場合がある。（添付書類等参照） Annual Report, Type IA Variation のような、年次報告の仕組みがない
報告不要			

第4回 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_35743.html 資料より

事後審査は日本独特の制度

次の一変審査時や定期 GMP 調査時に、軽微変更届出による対応が間違っていたと当局が判断した場合、指導/製品回収のリスクもある。この軽微変更の制度も、グレー部分を生み出している。

2. 軽微変更/一部変更申請の確認

変更管理時において軽微/一変の判断がとて難しい。熊本県の化血研での承認書との相違に伴う一斉点検で各社が見直し、約7割に相違があり修正した。そして「毎年相違確認をして同じ問題が発生しないように努めます」と顛末書を提出した。ところがその後、和歌山県の山本化学工業、愛知県の松浦薬業、山口県の協和発酵バイオ、そして福井県の小林化工、富山県の日医工と、それはいまでも多くの製造販売会社で承認書との相違が続出している。つまり、このルールはとて厳守しにくい。もちろん意図的な違反も存在している。このことを先ずは認識することが第一歩になる。冬のエベレスト登頂と夏の富士山登頂では準備も難しさも違ってくる。会社の経営層や生産部門、品質部門のトップ、そしてQA長がよく認識して対応することができるかどうかを明暗を分ける。

トラブルは3H（初めて、変更、久しぶり）の時に起きやすいと言われている。このことは日本科学技術連盟の松田先生から教えていただいた。振り返ってみると、過去の大きなトラブルは3Hが多かった。技術移転はまさに“はじめて”と“変更”なので、いかにトラブルを生まないようにするかが問われている。そのためにはこの軽微/一変のルールをよく知っておくことが必須になる。ルールは通知とQ&Aで理解することになるが、それを知っているだけではうまく対応できない。数学の問題は公理と定理を知っていれば解けるはずだが、解けない。練習問題にたくさん取り組み、どう公理と定理を活用するかを学んで問題を解く。軽微/一変などのレギュレーションも同じで、実際のトラブル事例から学ぶことによって、理解を深め、問題を未然に防いだり、発生した問題を大きくせず解決でき

る。

製造所の変更又は追加に係る迅速審査の通知が出されたのは平成18年12月25日。記載整備指針（第0210001号通知）で軽微／一変の区別が示されたのは、平成17年2月10日。薬機法の目的の個所には安定供給という言葉は出てきていない。なぜなら、安定供給は当たり前のことで大前提だからである。法律のどこにも「人を殺してはいけない」はない。人を殺した場合のことは決められている。何故なら人を殺してはいけないのは当たり前のことで大前提なのである。

化血研と山本化学工業のレギュレーション並びにGMP違反があったが、製品回収はなかった。一方ジェネリック医薬品では今多くの製品が回収になっている。この判断の違いは、欠品になって患者さん、医療関係者の方が困るかどうかである。品質問題の重さの判断で回収は決まっていなくて感じている。つまり、必要な医薬品の安定供給は薬機法の目的以前の大前提だからだと思う。

軽微／一変の通知が出され、製造方法の変更や製造場所の変更が基本一変事項になった。一変であれば承認されるまで一般的に1年かかる。海外製造ではなおさら製造に関する様々な変更が生じる。原薬の変更、製造場所の変更など、それまではGMPの変更と製造所での品目追加（申請すれば一般的にすぐに許可が下りていた）でタイムリーに変更でき、安定供給できていた。ところが軽微／一変の通知でそれができなくなったのである。もしその通知のために、安定供給に支障をきたし、患者さんの健康に影響を及ぼすと、その通知は薬機法の目的を阻害する通知になり不適切な通知になる。迅速一変の通知が出るまでは、審査管理課が個別に対応されていたのではないかと推測している。きっとその案件が多くなり、業務も大変になったので、迅速一変というバイパスの通知が出されたものと想像している。この迅速一変の通知で多くの案件が3～6か月で変更が可能になり、欠品を回避できるようになったと思う。

今は変更レギュレーションが伴う。軽微であればすぐに変更、迅速一変であれば3～6か月、一変であれば約1年の時間が必要になる。生産の安定供給を考えるうえで、このレギュレーション対応はとても重要になる。つまり、在庫をどれだけ持たなければいけないか、その在庫を持つために増産をどの程度するかが変わってくるのである。レギュレーション対応を間違えると欠品リスクが生じる。この軽微／一変は生産管理や購買も知って、その手続きがあることを把握しておく必要がある。また何よりも、そのレギュレーション対応をよく把握しているQAは、この安定供給もQAの責任であるとの認識を持ちたい。もし、生産管理や購買がレギュレーションのことを考慮していない場合は、きちんと情報を伝え、QAも安定供給を重要な業務の一つとして自覚することが重要になる。

3. 一部変更承認（一変）申請の判断と記載法

3.1 品質に影響するかどうかの判断

通知（第0210001号通知）に基づいて製造販売業者が判断して一部変更承認申請対象事項（一変事項）と軽微変更届出対象事項（届出事項）を定めることになる。また項目やパラメータが製品の品質に影響するかどうかによって判断することになる。品質に影響するとの言葉も、大きく影響するから少し影響するまで100-0%の幅を持っている。10%なら品質に影響するのか、5%なら1%ならと判断に迷う。その判断は原理・原則に基づくだけでなくデータによって判断することになる。変更管理では品質に影響しないことをデータでもって確認することが大前提である。品質に影響がないものは軽微変更届出であり、品質に影響する項目は一変申請になる。Q&Aが出ているので、同じ事例であればそのQ&Aに従う。事例がない項目については、Q&Aの当局の考え方を参考に製造販売業者の責任で判断することになっている。

この通知が出た後、さらに詳細な記載に関する通知の改訂は出されていない。ところが、一変申請時にPMDAからは、***を追加してくださいとか、個別に製造販売承認書の製造方法欄に追加指示事項が来ている。指示された製造販売業者は記載するが、指示されない製造販売業者はその項目を記載していない状態である。いずれ、このあたりは統一が図られて行くものと思うが。また、指示された品目は追加の記載がされたことにより、その製造販売業者の他の製品の記載と不一致が生じる。

一変事項と届出事項は製造販売業者の判断により定めるとなっているが、それが妥当かどうかは当局が判断すると

なっている。これが製造方法の記載において、製造販売業者側が苦慮するところである。基本的には一度審査されたものは、一変事項と届出事項の記載は正しいとのことで、当局の判断によりそれが問題とされないことを願いたい。

3.2 各社によって判断が分かれていると思われる点

一斉点検で約7割に製造承認書と実態に相違があった。この制度は相違が起きやすい制度になっている。その大きな理由が欧米の制度と違い、“軽微変更”の仕組みが日本にあるからではないだろうか。これは製造販売業者に判断を任せ、それが違っていると後出しじゃんけんで当局が言える制度だからである。

そのいくつかのケースを紹介する。

・リプロセスを記載するか？

リワークは記載が必要との認識になっている。リプロセスは記載されているプロセスを再度行うことから記載をしていない製造販売業者は多いかと思われる。リプロセスが記載されていれば、逸脱を出さなくても製造の一貫で行うことができる。SOPにリプロセスを行う場合の条件を記載しておくことになる。リワークが必要になる場合は、申請段階でリワークのPVを原則3ロット行い、品質に問題がないことを確認し、製造販売承認書に記載する。

・全数外観選別工程を記載するか？

選別方法（目視 or 機械検査）まで明記してそれを変更するときには、一変申請が必要となる。一方、選別方法まで具体的に記載していないと製造販売業者の判断でGMPでの変更が可能となる。例えば「全数選別する」と記載すれば、目視を機械検査に変更するのはGMPのバリデーションの問題になるが、「目視選別する」と記載し、それが届出事項でなければ一変申請が必要になる。このような矛盾を抱えている。ただ、記載していない場合、目視選別を機械検査に変更した場合、だんだん指摘が厳しくなっている当局がどう判断するかの不安は残る。その場合でも、目視から機械検査への変更が品質に問題がないことをきちんとバリデーションにより証明しておくことが重要になる。

・中間製品を海外製造し、日本では保管／表示／包装の場合の全数外観選別の工程を記載するか？

全数外観選別が日本でできるかは不確かなところである。できると解釈もできるが、外観選別を製造工程に記載するものとの考えからすれば、外観選別工程がないのでできないと厳格な解釈をされる場合もある。著者の考えは、外観選別は日本において製品苦情の観点から品質に影響があるとの認識で記載するのが良いと考える。

・異物除去の篩過工程を記載するか？

異物除去は外観異物の苦情を減らすために、さまざまな段階で篩過を加えている。どこまで記載するかが製造販売業者によって異なってくる。

2013年GMP10-37（その他）

[問] 原薬の異物除去の目的で、承認書の製造方法欄には記載されていない篩過工程又はろ過工程を追加してもよいのか。なお、原薬の篩過又はろ過による品質への影響がないことは検証されている。

[答] 差し支えない。ただし、実施においては当該製品標準書、製造指図書及び記録書が、あらかじめ品質部門の承認を得て改訂されていることが必要である。

2022年GMP10-37（その他）

[問] 原薬たる医薬品に係る製品に関し、承認書の製造方法欄には記載されていない篩過工程又はろ過工程について、異物除去を目的として追加してもよいのか。なお、原薬たる医薬品に係る製品の篩過又はろ過による品質への影響がないことは検証されている。

[答] 承認事項に影響を及ぼすおそれがあることから、当該工程を追加することについて、あらかじめ製造販売業者の確認を受けること。その他、当該工程の追加に際しては、GMP省令第14条の規定に従い変更管理を行うこと。
⇒2022年事例集では製販に確認することとして、差し支えない／軽微変更／一部変更申請云々は曖昧にしている。この差し支えない／軽微か一変かの判断が難しいのは、当局も判断の基準が変わっているからである。変わっていつているものを、製販が正しく判断はできない。

では製剤の篩過はどうか。これについては何もでない。原薬がOKなら当然OKとの考えも出来るが、ダメと

の考えもできる。まさに当局判断なのである。

著者の考えは、記載するのが良いと考える。その方が当局から問題にされるリスクがないからである。その時の機器やパラメータは届出事項としておく。

・回収溶媒を記載するか？

回収溶媒は品質に影響を受けると言われている。これについては当局の回収溶媒の品質を管理するようにと GMP 指摘事項になっている。そして 2022 年 GMP 事例集に新たに追記された。

GMP7-17（製造方法及び製造手順）

[問] 原薬たる医薬品に係る製品の製造工程で、後続ロットの製造に再使用するために溶媒を回収（リカバリー）することについて、GMP 省令第 7 条の医薬品製品標準書に規定する場合の留意点を示してほしい。

[答] 製造販売承認（届出）書の記載事項を踏まえて、製造方法等を品質保証に係る業務を担当する組織が確認し、医薬品製品標準書等にあらかじめ明記の上、その範囲内で行うこと。回収した溶媒については、使用する工程など、使用目的に応じた規格を設定すること。再使用を行う前又は新規の規格適合溶媒と混合する前に、回収した溶媒が規格に適合することを保証するためにバリデートされた回収工程をモニタリングし、管理すること。再使用する溶媒又は混合後の溶媒が使用されるすべての製造工程において適合であることを証明するために適切な試験検査を行うこと。溶媒の再使用及び新規の規格適合溶媒との混合について、製造記録を適切に作成すること。設定した試験法では検出できない予期せぬ不純物の蓄積による製品品質への悪影響を予防するために、適切に回収の回数や使用できる期間を設定することにより定期的に回収溶媒を廃棄し緑切りを行うことを考慮すること。回収溶媒の使用にあたっては、交叉汚染防止の観点等から、使用する工程のリスクを踏まえ、細心の注意を払う必要がある。特に回収施設を他社と共用する場合には、交叉汚染防止の観点に留意すること。

⇒回収溶媒についてやるべきことが追記されているが、GMP 範囲に留まっている。承認書までの記載はまだ求めているようである。そうすると、製販の考えは承認書に記載せず SOP で管理するとの判断になる。

・粉碎工程記載の判断

粉碎が他の作業と一緒に作業している場合も多い。また粉碎だけ行っても製造方法の記載が必要かどうかの判断は分かれる。原薬の粉碎を原薬製造で行う場合と、製剤製造で行う場合がある。厳密に考えると品質に影響することによって記載するのがよいが、品質への影響が少ない場合もあり、変更などの負担も増えるとの判断で記載しないとの判断もある。

粉碎工程を記載しなかった場合、この粉碎工程を他の製造所に移転させる場合、記載していないと移転させることができないとの問題が起きる可能性がある。

筆者の考えは、記載するのが良いと考える。品質に影響が少なければ機器やパラメータは届出事項としておく。

4. MF 登録事項の変更

MF 登録事項の変更は MF 登録業者が行う。登録内容によって変更登録申請／軽微変更になる。

- ①変更等により、原薬等の本質が変わる恐れがある場合 ⇒ 新規の登録申請
- ②通常の場合（①、③以外の場合）⇒ 変更登録申請
- ③変更内容が軽微なものの場合

以下の変更以外のもの ⇒ 軽微変更

- ・原薬等の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- ・規格・試験方法の事項の削除、又は規格の緩和
- ・病原因子の不活化又は除去方法等の変更
- ・その他、品質、有効性、安全性に影響を与えるおそれのあるもの

登録申請の際には、上記通知に基づいて製造方法等の各記載事項が製剤の品質に与える影響を予測し、それに基づいて軽微変更届出対象事項（届出事項）と変更登録申請対象事項（変更登録事項）に分けて登録する必要がある。

届出事項であるが、MF 登録時の予測と異なって品質への影響が軽微でないと評価された場合

※ MF 登録者自身の変更管理手続きにおいて品質への影響を否定できない結果が出た場合

※ 製剤の承認取得者との協議の結果、軽微でない変更と評価された場合など当該変更を中止する、再検討する、変更登録申請の手続きを行う、あるいは新規の原薬として登録し直すなど

⇒ MF 制度は、製造方法のノウハウが他の会社に行かないことを目的にしているために、MF 記載事項に変更があった場合、詳細な内容はその MF を利用している製造販売業者には知らされない。そのため製造販売業者がその変更が軽微変更届出事項になるか、一変事項になるかの判断は難しい。しかしながら、現行の MF 制度は、MF 業者の MF の管理まで製造販売業者に求めている。MF 業者において、本来変更登録申請すべき事項を軽微変更で行っていることがわかると、MF 業者だけでなく、製造販売業者の指導責任も問われることになる。

5. 薬事対応（一変／軽微）の判断

5.1 軽微変更か、一変申請が必要な変更かは第 0210001 号通知に基づいて判断

本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことが GMP 調査の際等に判明した場合には、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、当該変更のリスク等に鑑み、出荷停止、回収その他の必要な行政上の措置がとられることとなる。なお、GMP 調査の際に GMP 調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、GMP 調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡すること。

5.2 製造販売承認書の記載からの判断

『』 “ ” が届出事項 《》 やその他（何も記号がない箇所）は一変事項

⇒

通知に従い判断するが、その判断が GMP 適合性調査で疑義が生じた場合、つまり「本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行った」ことが判明した場合は、出荷停止、回収などの措置が取られると記載されている。これは逆に読めば、製造販売業者が通知や品質を考慮して記載を届出事項にして変更時に軽微変更していても、当局が適切でないと判断すれば行政指導を行うよと明言していることを意味している。当初、これはルールを守ってもらうための「警告」と思っていたが、今は実際に製品回収が起きている。MF の場合製販は詳細な製造方法が原薬メーカーから製販に知らされない。よって製販はそれが軽微か一変かの判断は不可能である。でも責任は製販に取らせるのが今のルールなのである。このことを製販はよく理解し、原薬メーカーの指導が必須になっている。

5.3 製造販売承認書の記載（届出事項と一変事項）と当局の判断の相違の場合

5.3.1 届出事項を一変事項にしている場合

届出事項を一変事項として記載している場合は、当局から問題視されることがないが、本来軽微変更でできることを、データ取得などのコストと一変申請による時間がかかるなど、本来費やさなくてもよいお金と時間の損失になる。

一変事項として記載していたものが、本来は届出事項とする方が適切だった場合は、当局と相談して、バリデーションデータ提供と理由を説明することで、一変事項としているものを、届出事項に変更することができる場合もある。

例えば、一変事項にしていることで逸脱が発生した場合、一変事項からの逸脱であるため出荷することは難しい。仮に逸脱処理で対応し出荷したと仮定する。次回 GMP 適合性調査時に逸脱ログを提示した時、当局がその逸脱について注目した場合、一変事項からの逸脱なので出荷は適切でないと判断すると製品回収のリスクもあり得る。製造業としては、逸脱のタイトルに「一変事項からの逸脱」のような仰々しいタイトルを付けて査察官に見つけて貰うようなことをしないことである。品質に問題ないことを第三者が見て理解できるようなバリデーションデータと科学的な説明をしておくことがリスクを少しでも減らす方法になる。

ただ、どうしてもリスクを失くすことはできないため、審査管理課に相談するのが良いと考える（このようなケースはPMDAに相談すると審査管理課へと言われるので、顛末書の記載事項を網羅しFAX、その後電話して相談していた）。現在はいろいろな相談方法があるので、その相談内容に適切な相談方法を選択する。

逸脱内容が品質に影響ない、つまり本来は一変事項とするのではなく届出事項とすべきと自信を持って説明できるなら、バリレーションデータと説明を添えて当局に相談することがよいと思う。当局の理解が得られれば、該当する箇所の一変事項を軽微変更とする軽微変更届出を行い、その後、該当ロットを出荷することになる。当局に相談して記録は全て残し、その変更管理の資料と一緒にファイルしておく。後日当局の査察があり、尋ねられた時の説明資料とする。

5.3.2 一変事項を届出事項にしている場合

書類上は問題ないが、それが品質に影響する場合は問題となる場合がある。また明らかな一変事項を製造販売承認書上届出事項として記載しているとして軽微変更で変更していた場合、後日当局の審査や査察で発見されると指導される可能性がある。実際の例で、「有効期間を軽微変更で変更」したため軽微変更で有効期間を変更したロットが製品回収に至ったケースがあった。なお製品回収は当局の指導であるが、日本では製造販売業者の自主判断として製品回収をしたことになっている。この有効期間の変更は、化血研の一斉点検時の届け出で、軽微変更として変更できた会社もあるようである。つまり当局の匙加減であることが、この判断をより難しくしている。

5.3.3 変更管理が適切でないと生じる問題

製造販売承認書／MFの記載事項から逸脱する。また、製造販売承認書に反映されないことで実態と製造販売承認書記載事項との間に相違が生じる。

5.3.4 変更管理で注意すべき点

変更管理提案時は、

- ①製造販売承認書の記載事項の変更が生じるかどうか
- ②品質に影響するかどうか
- ③バリレーション／安定性試験が必要かどうか

を判断する。

「現在の方法は意味がないので、今回こうしました」との提案がある。当時の先輩が考えた方法であり何か意味があったと考えることが重要である。当時の提案資料を調べる、その資料がなければ先輩に尋ねるなどし、現在の方法が設定された理由を考察して提案を行うことが望ましい。責任者もその点を確認することが、変更に伴うリスクを最小限にする行動の一つになる。

医薬品 一変・軽微変更ディシジョンツリー

承認書に記載あるか？ No ⇒①へ

↓ Yes

承認書の記載は審査されたことがあるか No ⇒②へ

↓ Yes

一変申請／軽微変更区分のどちらか

- ・一変申請区分（ただし③へ）
- ・軽微変更区分

①へ

記載がない項目であるがその変更は品質に影響を与えるか

Yes の場合；

品質に影響を与える項目であると、本来承認書に記載すべき事項が記載されていないとの指摘を受けることになる。

よって、変更による品質への影響がないことを十分確認し、かつ記述においても品質に影響がない旨を明確に記載しておく、あるいは、軽微変更届出により、届出事項又は一変事項として追加してその手続きを得る方法もある。

No の場合；

品質に影響ないことを念のために確認し変更する。

②へ

承認書の記載内容が審査されていないと、記載が適切でないとの指摘を受け、

- ・本来記載すべき事項が記載されていない
- ・本来一変事項とすべき事項が届出事項になっている

との指摘を受ける可能性も否定できない。

よって変更時は、品質に影響していないことを確認して変更を行うこと、また記述においては品質に影響していないことを第三者に根拠を基に説明ができていくようにする。

③へ

記載が一変事項になっている場合でも、品質への影響がない場合は、根拠データを添えて、当局に相談して、軽微変更の区分に変更することも可能である。

この方法は、一変事項が逸脱した場合、根拠データを添えて当局に相談して、一変事項を軽微変更届出で変更し、(逸脱範囲を軽微変更の記載範囲に含める)逸脱ロットを出荷する。

5.3.5 一変判断に迷った時の対応

明らかな時は、企業の判断で問題がないが、迷った項目は当局に相談する方が良いと思う。相談する手間がかかるが、そのひと手間が後々の製品回収などのリスクを回避する一番良い選択肢である。相談した時は、その記録を残し、変更管理を行う。都道府県によって判断が異なる場合がある。GMP 適合性調査の指摘事項などはその最たるもので、要求事項が異なっている。最近は県と PMDA の合同査察や研修などにより違いはなくなりつつある。ただ中には、大手については高いレベルの GMP を、小さな製造業にはそれなりの要求事項を求めている。これは日本の当局らしいところである。県によっては医薬品産業が県の育成産業になっており、ここでは“規制”より“協力”の視点で行われているように感じる。判断に迷った時はできる限り相談することである。相談された方が県も後で問題にするよりも良いと考えていると思う。

5.3.6 海外変更が伴う場合

海外の変更が伴う場合、注意しないといけないことは、その変更が一変事項、新規外国製造業者認定が必要などの場合である。海外の場合、原薬／製品などが輸入できないことが生じるからである。変更が一変事項／新規外国製造業者認定になる可能性がある場合は、その変更が生じる前に日本に輸入し、変更に伴う期間の在庫を確保するなどの手当てが必要になる。品質保証において、品質確保は重要であるが、欠品を来さないようにすることも重要な品質保証の課題であると認識することである。

著者の経験では、品質保証に携わっている人でその認識を持っている人は少ないような印象である。欠品は生産部門の問題だと割り切っている人もいる。2005 年の改正薬事法により、製造販売承認書への詳細な製造方法／製造場所の記載、MF 制度、外国製造業者認定は、従来の品質だけに目を向けていた品質保証から、欠品に大きく関係するのはレギュレーション変更対応であると認識し、供給安定は品質保証の重要な柱の一つであるとの認識を深めたい。

海外変更では、なかなかレスポンスがないケースが多い。またこちらが了承していないのに変更ロットを送付してくる場合もある。海外とのやり取りは粘り強く行うことと肝に銘じて行う。レスポンスが悪い相手先には、訪問して相手と会って話をするのである。会うととても親しみを込めて挨拶をしてくれる。レスポンスしなかったことをまったく気にしていなかった。会ってコミュニケーションを深めておくことがその後のレスポンス率を高めることに繋がる。

また、こちらへの連絡なしで変更してくる場合もあるので、それがわかる仕組みを入れておくことは必須である。

そうしないと、一変申請の変更手続きなしに、変更されていたことに気付かず出荷し、後日製品回収にもなるリスクが高まる。

事例) 会社買収に伴う変更と入荷（海外の場合）の注意事項

企業の買収の場合は法人格が変わるかどうかが重要になる。変わると新規に外国製造業者認定の申請が必要になる。法人格が変わらなければ変更届出で行える。

- ・株式の取得
- ・名称の変更
- ・+人が乗り込んでくる（責任者変更）

一概に買収といってもレベルは様々であり、その変更が新規外国製造業者認定を必要とするかの情報入手と判断は難しい。最終判断は当局になる。できるだけ早い段階、情報を入手した段階で当局に相談しておくことが望ましいようである。企業買収は最高機密情報であり、わかって間際か、発表後の場合が多く、事前に入手は難しい。前に、事前に連絡があったが、買収のレベルがどのレベルなのか分からなかったため、その内容を確認してから当局に相談したら、当局から、「連絡が遅い」と指摘された。十分な情報がない段階においても当局に先ずは一報を連絡し、その後まめに連絡を取り、当局を巻き込むことが良いと考える。

5.3.7 後出しじゃんけん

販売名：(1) ワイドコールクリーム 20% (旧製品名)

(2) 尿素クリーム 20% 「日医工」

対象ロット	数量	出荷時期
	多数	2017年12月18日～2022年6月20日

(欠品回避するため回収を少し待ったのではないかと?)

回収理由 2022 / 9 / 27

平成28年5月30日付け軽微変更届において添加物1成分（セタノール）の分量を変更したが、当該変更は、承認事項一部変更申請の対応が必要な事項であることが判明した。現在の市場流通品において、添加物の分量が承認事項と相違があるため、市場にある使用期限内の全てのロットを自主回収することとした。

危惧される具体的な健康被害

当該製品に使用したセタノールの分量は、承認事項との相違はわずかであり、製品の試験項目は承認書に準じた手順で実施し、規格に適合している・・・

⇒軽微変更と判断したことが、後日の調査で「それは一変申請」と言われ、回収になったようである。これでは軽微変更は全て事前に確認しておく方が無難だと思ってしまう。

5.3.8 研究開発段階

申請中に下記が起きることがある。

- ・原薬の製造所や保管場所の変更や廃止
- ・申請資料で使用した外国製造業者が、認定更新しなかったために、承認が下りる時点で、その製造業者が登録されていないことになる。
- ・変更管理先の新しい製造所のバリデーションはこれから行われるので承認時までバリデーション、外国製造業者認定申請、GMP適合性調査が間に合わない。

研究開発の段階で、相手先と契約に盛り込んでおくことが必須である。

- ・承認を得るためのデータを提供する
- ・必要な手続きを維持する
- ・GMP適合性調査適合を得られるように協力する

5.3.9 迅速一変申請と軽微変更での製造所追加

製造販売承認書に製造場所や製造方法記載になり、その変更がこれまでよりレギュレーション対応が難しくなっ

いる。従来は品目追加や GMP 変更管理でできていたのがレギュレーション対応（軽微変更届／一部変更申請）が必要になり、従来のように直ぐに変更ができなくなっている。医薬品のタイムリーな供給、欠品を来さない供給体制は医薬品製造にとって重要なことである。法律を変えたために国民の健康にマイナスな影響がでるなら、それは法律自体が正しくないことになり、その運用が間違っていることになる。

また、製造販売業者、製造業者からの強い要望もあり、それに応える形で、製造所の変更や追加が容易にできるような処置を講じていると思う。新たな製造所の追加は一変申請で期間を要するが、それを短縮してつまり迅速に審査して 3～6 か月とする手続きである。

既承認の医療用医薬品の製造所の変更・追加

・製造所の変更・追加以外に承認事項の変更がない場合又は製造所の変更・追加に加え製造方法の軽微な変更のみを行う場合について認めている。

過去 2 年以内に同じ製造工程並びに設備について GMP 実地調査で GMP 適合とされていて、製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされた場合は新たな製造所追加を軽微変更届出で認めている。

製造場所を変更した事例で、「製造設備の原理が同じ、しかしタイプが違う場合、同じ設備と判断してもらえるかどうか」の判断に迷った。生産側の主張は同じだから軽微変更で大丈夫との考えで、県に相談等しなくてよいとの考えであった。しかし、今回のケースは同一設備とは見なされない可能性を感じたので、つまり一変に近いグレーゾーンと判断したので、県に確認した。その結果は、一変申請を行うようにとのことであった。

企業の判断	当局の判断	GMP 適合性調査
軽微	一変	→リスク 大
一変	軽微	→コスト & 時間 大

5.3.10 一変申請／軽微変更届出でのミスに伴う対応

(1) 製造販売承認書記載事項との相違発見時の対応

査察では、製造販売承認書と SOP に相違がないかなど、製造販売承認書の記載事項通りに製造／試験検査されているかを確認する。当局の GMP 適合性調査で発見されるリスクを事前に限りなく減らす。

もし、相違が見つかったらその影響を考察する。

- ・品質に影響があるか
- ・相違は承認初期か／記載整備前か／記載整備後か

品質に影響があると製品回収の必要性も考慮して判断することになる。品質に影響がない場合は、その相違がいつからかを確認する。2005 年の記載整備前から相違があれば、それは記載整備の段階でのミスになり、誤記載とのことでの対応になる。記載整備後の変更による相違であれば適切なレギュレーション対応をしなかったことになり、重みが変わってくる。

相違については現在は軽微変更届出事前確認簡易相談で対応している。なお、重大な相違は PMDA から審査管理課への相談になる。顛末書で修正できるか、一部変更申請になるか、製品回収が伴うかは内容と当局の判断による。

製造販売承認書と実際の SOP との相違があった場合の取るべき方針は、「先送りをせずに対処する」である。相違があるとそれはいつか GMP 適合性調査での指摘事項になる。また相違があることを知っているのに何も対処しないということは、製造販売承認書と相違があると知っていても製造を続けたことになり、何も対処しなかったことが指摘の対象になるかもしれない。

事例) 試験方法記載に申請当時から間違いがある

標準品の希釈が一つ抜けていたため濃度が高い記載であった。HPLC チャートだと明らかに 10 倍のピークであった。しかし、当局にはチャートを見せても了解してもらえず、申請当時の生データ／実験ノートの根拠を求められた。申請当時の資料は保管していたので、探すのに手間がかかったが探し、申請当時は ST：検体＝1：1 のピーク高さであることを説明し、軽微変更届出で修正した。

事例) 直接容器のノズル部分の材質記載に誤記

記載はPP、実態は承認初期からPEであった。品質に影響する箇所ではなかったため、材質を軽微変更の範囲に変更する相談を行って一変事項を届出事項に変更した後、軽微変更でPPをPEに変更した。このように一変事項を2回の軽微変更で変更した。その一年後に「こういうことをしないように」との事務連絡が出された。きっと多くの会社で行っていたためであろう。現在はこのようなことをせず、当局相談を行うことが良いと思う。

事例) MF業者の薬事対応のミスに伴う製造販売業者の対応

MFには、開示パート（オープンパート；開示）と制限パート（クローズパート；非開示）がある。MF業者と製造販売業者は取り決め事項で変更連絡を行っている。制限パートが軽微か一変かの判断は、情報が開示されない製造販売業者が正しく行うことは難しく、MF業者が判断することになる。MF業者が届出事項と判断したものは次回の審査で審査されることになる。

実際の例；

MF業者が扱う他の原薬でGMP適合性調査が入り変更管理の不備（本来一変事項を軽微とMF業者が判断）が指摘され、それが他の原薬にも影響することがわかった。審査管理課とMF業者が話し合い、「指摘された原薬を使用している製造販売業者は顔末書を提出し軽微変更届出を行う」ことになった。

制限パートは開示されていないため、製造販売業者は製造方法の詳細は把握できないと審査管理課に伝えたが、現行制度は製造販売業者にトータルの品質管理を求めているものであるため、MF非開示があっても、そのような問題が起きないようにする責任は製造販売業者の責任として負うべきものである」との審査管理課のコメントであった。

・一変申請・軽微変更の失念／判断ミスの対応

一変申請すべき事項を失念した場合、一変申請せずに変更したことになり、基本は承認された方法あるいは承認された製造所で製造していないことになり、製品は回収になる。ただ、当局はその医薬品の回収により、患者様、医療現場に不利益や混乱を来す場合は新たな出荷は停止するが、回収に踏み切らない場合もある。

ある製剤の製造方法が一変申請を行わずに変更していた。その製剤は重要な薬剤でジェネリックもあったがそのジェネリックの物量が少なかったのである。

当局は、

- ・市場にあるものは回収しない。
- ・これからの出荷を停止する（製造販売承認書と異なった方法で製造）
- ・ジェネリックメーカーに増産対応を依頼
- ・当時は一変申請には1年だが、3か月ほどで承認を下ろした

を実施し、患者様に影響しないように配慮した。

(2) 当局に提出する顔末書記載等について

顔末書の項目とその記載について紹介する。この項目は当局が必要としているものであり、当局に相談するときは、この項目を網羅して説明すると内容を伝えやすい。その時は顔末書とせず、***の相談の件として、差出人は社長とせず、品責とする。その時の印は不要である。FAXまたはメールしてから電話で概略を伝えると当局の理解も早い。

顔末書の項目；

- ・宛先；厚生労働省 医薬食品 審査管理課長
- ・差出人；住所、会社名 & 社長名、社印

はじめに 例

当社が販売している**の製造元***で、製造販売承認書記載の製造所以外の製造所で実施されていた事実について、以下にご報告いたします。

記載項目

- ・会社の概要
- ・当該品目；品名 MF番号 or 承認番号 日付
- ・発生した事象

- ・判明からこれまでの経緯
- ・問題発生の経緯
- ・今回の問題に伴う品質への影響
- ・原因分析
- ・再発防止策

まとめ 例

今回の事態を重く受け止め、今後は、製造販売承認書の製造方法と相違が発生することのないよう、再発防止に努めるとともに、今後予定している変更については適切に対応します。

なお、当該品の使用は医療現場への安定供給が見通せる時点で、速やかに適正品に切り替えることといたします。

5.3.11 判断が分かれる事例

(1) 製販と製造所で判断が異なった事例（シリンジのシリコン塗布工程の記載）

シリンジのバレル（筒）内部はシリコン塗布がされている。シリコン塗布がないと固くてプランジャー（押し子）を押すのに強い力が必要となり医療現場で使えない。シリコン塗布は製剤工程で塗布されることが多い。このシリコン塗布を製造販売承認書に記載するかどうか、社内で議論になった。当時シリンジ製剤は2製品あり、1品は記載していた。社内で話し合った結果、記載することになった。当局に「どうしましょうか?」と尋ねると「記載するように」となる。

そこで、委託先の製造所に記載に関する情報入手を行った。ところが委託先から「記載しないで欲しい」と言われた。「なぜ?」と尋ねると、「自社品、他の受託品は記載していない。記載されると、違いが出てくる」とのことであった。面談も含めた数か月の話し合いの結果、自社は記載することにした。委託先は県に相談した。承認書の記載は審査管理課事項だが、県に相談するという選択肢もある。県が査察など実施している場合もあるので、県の了解が得られていれば大きな問題にならない。

(2) 軽微変更か一部変更申請か判断に迷ったら相談する

このように軽微一変事項は、判断に迷うところが多くある。「軽微変更／一部変更」に関するセミナーを行っているが、その時には下記の話をしている。

「判断に迷ったら、当局相談を行い、誤った判断をしないことです。だったら、セミナー受けなくてもと言われてそうですが、軽微変更は正しく軽微変更に、一部変更申請事項は正しく一部変更申請を行うことです。このルールはグレーゾーンがあります。当局もだんだん厳しくなっています。そのようなものを100%正しく判断することは不可能です。軽微変更に近い薄いグレーは軽微変更で処理しても大きな問題にはなりません、一変事項に近い濃いグレーは、当局が『それは一変事項です』と判断され、製品回収などの対応が必要になる可能性があるので、相談することです。簡易相談、事前相談、PACMP、品質相談、県に相談など、相談内容によって選択されることです。そのためには軽微／一変事項について把握しておく必要があります」

(3) 通知を上手く活用した事例

前提条件：

- ・A製品をB社（C製造所とD製造所所有）のD製造所に委託する場合
- ・委託時のA製品の製造方法の変更は軽微変更範囲内と考えている
- ・D製造所は過去2年以内にA製品と同じ工程についてGMP適合性調査の実査を受けていない

通常は製造方法が軽微変更範囲内なら、迅速一変が選択肢になる。しかし、3から6か月の在庫を抱えなければならぬ。また、当局の判断が「これは迅速一変ではなく通常の一部変更申請である」と判断されるリスクもあり、その場合は欠品にもなる（3～6か月の在庫では1年持たない）。

そこでB社でA製品と同じ工程を持つE製品（C製造所で製造）をD製造所に移管してもらい、GMP適合性調査を受けてもらった。そうするとD製造所は「過去2年以内のGMP適合性調査の実査を受けている」とになり、A製品のB社D製造所への委託は軽微変更届けで行えることになる。実際それで変更を行った。

(4) 保管場所の確認

医薬品の保管場所も製造販売承認書に記載が必要になった。日本のレギュレーションは独自なため、海外製造所は理解していない。そのため、海外からの情報だけでは抜けてしまう可能性がある。海外の保管場所が承認書に記載なかったことで製品回収になっていた事例があった。そのためこちらから下記の質問をして確認する必要がある。

「製造所出荷してから、空港までの間に、医薬品を倉庫などに保管することはありますか？」

米国製造の医薬品を日本に輸入し、受入検査、異物検査、包装、出荷試験する製品があった。担当者に、上記の保管場所の確認をしたか尋ねたところしていなかったので至急してもらった。そうすると、製造所出荷後、空港までの間に倉庫に保管していると回答が来た。直ぐにその倉庫の外国製造所認定並びに申請用の承認書案にその保管場所を追加するよう、研開と開発薬事に伝えた。

(5) 品質相談による変更管理

生物学的製剤

- ・有効期間（3年未満）の延長
- ・重要な添加剤濃度（処方別紙規格）変更 PV 製造

の2つの変更を実施するために安定性試験を実施中であった。ところが、下記の変更が必要になった。

- ・海外の製造所の変更（製造所 A ⇒ 製造所 B へ）

⇒

- ・有効期間申請時には製造所が B になっている
- ・有効期間が認められないと欠品が生じる

⇒製造所 B の加速試験と長期安定性試験の途中データで、製造所 B が認められるか、つまり製造所 A と製造所 B でのブリッジが認められるかであった。認められないと欠品になる。簡易相談などはそれで審査が認められたことにはならない。そこでリスク回避のため品質相談（審査／約 100 万円）を実施した。品質相談はその箇所が審査されたことになり、後日一部変更した場合、“審査済”になる。データのブリッジが認められて、その後の変更にも問題はなかった。

①失敗事例 1

回収理由：回収着手 2013 年 3 月 26 日

光沢化剤としてカルナウバロウを微量（0.1%未満）使用しており、この成分が、承認書に記載がないまま使用されていることが判明した為。

⇒ 14 ロット回収になっている。出荷時期は 2011 / 11 / 11 ~ 2013 / 1 / 11 である。

カルナウバロウ／タルク／ステ Ca・Mg は充填ラインで艶出しやラインへの滑りをよくするために当時よく使われていた。特にソフトカプセルなどはハードカプセルよりも滑りがよくないため、“魔法の粉”とかいって、パーツフィーダーのラインに振りかけられていた。これが包装充填の技術だという時代もあった。この事例は、そういうことは製品回収の対象になると明確に示された事例になっている。

昔はレギュレーションもそんなに厳しくなかったが、承認書に詳細な製造法を記載して以降、それと違うと承認書との相違として厳しくなった。

回収理由 回収着手 2016 年 9 月 9 日

フィルムコーティング工程において、医薬品製造販売承認書に記載されていないカルナウバロウ（光沢化剤）が製品に添加されていたことが確認されたため。市場に流通している使用期限内の製品を自主回収させていただきます。

⇒ 3 社が同じ理由で製品回収を行った。委託先が共通で、その委託先で承認書にない添加剤を使っていたと思われる。

筆者はこの事例を通信講座で紹介している。「なぜ約 3 年 3 か月前に、他社で承認書にない添加剤を使って回収していたのに、その時に、自社 & 委託先のラインで“同じ問題がないかどうか”確認されなかったのか？ QA はやるべきことをしていなかったことになる」とテキストに記載した。

「QA は査察をしたから、QA の仕事をしたと勘違いしている人がいる。QA は結果責任を問われる。回収したこと

は QA に責任がある。他社で既に承認書記載のない添加剤をラインに使っていて回収した事例があったのだから、委託先を査察した時にそのことをなぜ確認しなかったのか。監査したから QA の仕事をしたとはならない。他社の失敗事例を参考に自社や委託先にも同じ問題がないかどうか確認するのが QA の仕事である。たんに監査のやり方が十分でなかっただけである」と説明している。

5.3.12 製造方法記載の手引き書 (SOP 兼研修資料)

研開は承認されるとそれで終了である。ところが製造と品質保証は承認書相違がないように維持管理する必要がある。研開で製造の記載の基準がまちまちだと管理する方が大変である。そこで製造方法記載の手引きを作成し、研開はそれに従って記載してもらった。記載したものを品質保証部で確認し、研開に戻し、それで申請してもらった。

記載の手引きの概略は次の通りである。

(1) 手引きの内容；

- ・ 通知などをわかりやすく、要点を抽出
- ・ 社内のルールを追加
- ・ 責任部署と手順を明確化
- ・ 注意事項や過去の例を掲載
- ・ 原薬／化学品製剤の記載方法

(2) 工程管理の例

- ・ MF で申請する場合の注意事項
- ・ 錠剤／カプセル／細粒・顆粒／注射剤／凍結剤の記載例
- ・ 製剤機械の呼称統一を定める

この手引きを研修資料にも使用し、変更時には品質の確認だけでなく、その変更が軽微変更／一変申請事項に該当するかどうかを確認するようにする。

(3) 手引きの目次例；

- I . 承認申請書整備の手順
 - 1) はじめに
 - 2) 本手引きの範囲
 - 3) 原案作成の主体部署
- II . 原薬
 1. 製造所の記載方法
 2. 製造方法の記載方法
 3. 記載例
- III . 化学品製剤の記載方法
 1. 製造所の記載方法
 2. 製造方法の記載方法
 - 1) 製造方法の記載内容
 - 2) 製造方法に関する一変申請／軽微変更届の区別
 - 3) 製造方法に関する一変申請対象事項
 - 4) 承認書申請書記載例
 - 5) 製造方法の記載例
 - 6) 工程内管理項目及び管理値の記載例
 - 7) 製造方法の流れ図
3. 記載例
- IV . 別紙

別紙 1. 製剤用重要工程・重要項目例

- 1) 錠剤
- 2) ハードカプセル
- 3) ソフトカプセル
- 4) 細粒・顆粒剤
- 5) 注射剤（溶液）
- 6) 凍結乾燥製剤

別紙 2. 製剤機械の呼称

- 1) 固体剤用機械
- 2) 固体剤用充填機・包装機
- 3) 注射剤

最後に

軽微変更と一部変更申請の判断は難しい。製販で判断すればよいと言っておいて、間違っていると回収になっている。

セミナーでこのルールを説明する理由をメタファーで伝えている。

子どもがお母ちゃんからお金をもらいました。

おかあちゃん：「あなたの好きなもの買って良いよ」

子ども：「嬉しいな。僕の好きなもの買って良いの？」

おかあちゃん：「あなたが考えて決めたら良いよ」

子ども：「ありがとう。お母ちゃん大好き」

子どもは好きなものを買って、喜んでお母ちゃんに見せました。

おかあちゃん：「なんでこんなもの買ったの。返してきなさい」

子ども（泣きながら）：「だって、おかあちゃん、ぼくの好きなもの買って良いと聞いたじゃない」

おかあちゃん：「それはだめなのよ」

子どもは怒るでしょう。

審査管理課が「製販が軽微と一変申請事項を自ら決めなさい」と言っている。

そして製販が軽微と一変を判断して分けた。

それを間違っていると審査管理課が言っているわけである。

そして監麻課が回収させているのである。

誤解されると困るのであるが、審査管理課と監麻課を非難しているのではなく、この製造法の記載のルールの軽微と一変申請の判断は難しいことを言っている。かつ相違があると製品回収になっているので製販としては本腰で対応しなければならないということを経営のトップが理解し、会社としてしっかりとした対応が必要になる。

まずはこのルールを理解することである。かつ他社の失敗から学ぶことである。そして自製造所と委託先、原薬、外部試験機関などの製造所での製造と試験が承認書通りに行われていることを確認することになる。