

第6章 一変申請/軽微変更の判断基準とレギュレーションの3極比較

1) 日米欧における変更事項の重度区分

区分	日本	米国	EU
重大な変更	一変 (事前審査)	Major Change 事前審査	Type II 事前審査
軽微な変更	軽微変更届出 (事後審査)	Moderate 30 日間の 事前審査	Type I B 届出後 30 日経過 すると出荷可能
報告事項	軽微変更届出 (事後審査)	Minor 年次報告	Type I A 届出後 12 か月以内に報告

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。

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/一変の判断がとても難しい。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、富山県の日医工と続いている。その他に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、このルールはとても厳守しにくい。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う。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わった。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/一変のルールを知っておくことが必須である。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に解決できる。

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。

薬機法の目的には安定供給と言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かったように感じている。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ではないか。

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った。

今は変更レギュレーションに伴う。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。レギュレーション対応を間違えると欠品リスクも生じる。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

(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。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ないことになる。いずれ、この辺りは統一が図られて行くものと思われる。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ことになる。

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もある。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。

(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ある。これは製造販売業者に判断を任せた後、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。そのため、各社の製造方法記載にはバリエーションがある。

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 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）まで明記していると変更するときには、軽微変更届出あるいは一変申請が必要となる。一方、記載していないと製造販売業者の判断で変更が可能となる。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透明なところである。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られている。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。これは記載しなくてよいとのQ&Aも出ていたように記憶している。著者の考えは、記載するのが良いと考える。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。著者の考えは、回収溶媒を使用することも追加として記載するのが良いと考える。工程内試験で規格値を設定しておく。

・粉砕工程記載の判断

粉砕が他の作業と一緒に作業されたりしている場合もある。また粉砕だけ行っている場合もある。製造方法の記載が必要かどうかの判断は分かれる。原薬の粉砕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とのことで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。

粉砕工程を記載しなかった場合、この粉砕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届出事項になるか、変更登録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

(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あっては、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。

(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 調査で疑義が生じた場合、つまり「本来軽微変更では行す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いますよと明言していることを意味している。

(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

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と考える。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。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）

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、バリデ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。当局の理解が得られれば、該当する箇所の一変事項を届出事項に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。

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る。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している。

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。

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バリデーション/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だと考える。

医薬品 一変・軽微変更ディシジョンツリー ⇒お願いします

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) 一変申請・軽微変更届出時のデータ準備

変更は品質トラブルに繋がりやすい。安易な変更により大災害や大事故が起きたことは過去に数多くある。知識不足での変更、考察不足での変更、不十分なデータでの変更が、後になってから指摘されている。

バリデーションを行うことは時間とコストが伴う。バリデーションロットについて加速試験を行うか、さらに長期安定性試験を行うかも判断に迷うところである。生産部門からは、できれば軽微変更、できれば迅速審査で、できればPV生産なしで、できれば加速試験なしで、長期安定性試験での確認後の変更など論外との主張で言ってくる場合が多い。品質保証部門の責任者は、安易に変更を認めると、後日品質リスクを抱えることになり、自分の責任を問われるので慎重になる。慎重になると過剰なデータ取得を要求することにもなる。その結果、慎重になればなるほど、コストと時間がかかることになる。生産部門の「コストも時間もかけない主張」を 0 とし、品質保証部門の「石橋を叩いて渡らない慎重さ」を 100 とすると、品質保証部門の責任者はこの 0-100 の間を適切に判断することが医薬品製造にお

いて求められている。

その時の判断の指針になるのは、

- ①患者様の健康への影響
- ②品質/レギュレーションへの影響
- ③欠品への影響
- ④製品回収のリスク
- ⑤製品苦情によりお客様への影響

の順に考えることになる。

品質で①のケースはほとんどないので、実際は②以降を考えることになる。著者が気を付けていたのは、

- a. 固形剤では溶出試験への影響
- b. 注射剤では不溶性異物試験への影響
- c. 部外品や化粧品では匂い・味・感触が求められるものはそれらの官能試験への影響である。

a では、ある添加剤の設備を別の国に移設し、製造方法は同じ場合の変更であった。その変更を同時バリデーションで行い問題なく出荷した。念のため変更ロットの加速試験を実施した。加速試験の溶出試験で規格外になり製品回収を行った。

変更が溶出試験に影響するかどうかは固形剤での変更では重要な項目である。その製剤が溶出試験の影響を受けやすいかどうか、経年で溶出試験が変化しているかなどを考察して、安定性試験の結果を見てから出荷するかどうかなどを判断する。

b では、ある原薬の出発物質を変更した。不純物パターンを確認し、0.1%以上の新規不純物がなく、その他の項目も問題がなかったことより変更を認めた。ただし、加速試験を行うまでの評価は必要ないと判断した。長期安定性（当時はなりゆき）で1～2年を経過するものから不溶性異物が見つかった。原因を調査した結果、0.01%の新規不純物が原因であった。この新規物質は難溶性であったが、0.01%と量が少なかったために製造段階では溶解していた。経年により、この新規不純物は反応して徐々に2量体に変化した。2量体になったことにより、分子量がほぼ倍になり、かつ極性部位が反応し極性が低下して溶解性がさらに低下した結果、結晶析出して不溶性異物になった。注射剤では不純物の影響でこのように不溶性異物が生じることがあるため、原薬の製造方法の変更、新規原薬の評価などでは加速試験/サイクル試験等を行う慎重さが必要になる。

c の官能検査は、医薬品会社として軽視しがちである。しかし、お客様は愛用者であることから、微妙な感覚の違いにはとても敏感である。官能検査ではきちんと評価できる官能検査員を選ぶことと、定めた手順により評価を行うことが重要になる。

6) 一変判断に迷った時の対応 12章参照と注釈を入れて下さい。

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ことが良い。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。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もある。県によっては医薬品産業が県の育成産業になっており、そこでは“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想像する。

7) 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する、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を持っている。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る。レスポンスしなかったことをまったく気にしていない。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、後日製品回収にもなるリスクがある。

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である。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。企業買収は最高機密情報であり、わかっても間際か、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、その後もまめに連絡を取り、当局を巻き込むことが良いと考える。

8) 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?)

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）の分量を変更しましたが、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ました。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致しました。

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、規格に適合しております・・・

⇒

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す。

9) 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。

- ・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

事例) 新規申請中の安定供給について

注射剤新製品の充填製造所が FDA に何度か Warning Letter を受け取り、FDA と相談して自主操業停止を行った。

新規申請中に米国の製造所が FDA483Form を受け、FDA と相談して製造所は自主操業停止を決断した。

承認されると、新発売後、半年間の販売継続可能だが、半年以上操業停止が続くと欠品になることがわかった。結果として操業停止は6か月以上になり、承認を得ても半年後欠品になることが確認された後、審査管理課に報告した。

審査管理課より

「承認を下ろすとは、有効性/安全性/品質だけでなく、安定供給できるとの前提である」とかなり立腹され、叱責された。

「何故、充填の製造所が自主操業停止したか？ 説明して欲しい」と言われ、無理を言って製造所に FDA の指摘事項 483Form を入手し、和訳して説明を何度か行った。結果として顛末書を提出（改善策を含む）した。

- ・操業再開したら報告するように
- ・PMDA 品質管理部に説明するように
- ・PMDA が再度、GMP 適合性調査を行うことも検討するように

この体験で、当局は「安定供給」を大前提にしていることを痛感した。

10) 変更実施後の評価とフォロー

(1) 軽微変更届のタイミング

従来は軽微変更ロットを市場への出荷可否決定後 30 日以内に軽微変更届を提出した。しかし、その場合、変更ロットの出荷情報が軽微変更届を出す担当者にうまく繋がらないケースも起きていた。その後の軽微変更届は市場への出荷可否決定後 30 日以内でなくても適切な変更日を起点にして軽微変更届を出してよいことになったことから、変更管理が認められた時点など適切な日を起点として軽微変更届を出す。ただし、軽微変更届が提出された以降は、軽微変更以前の方法で製造されたロットは出荷できなくなるので、そういった視点からの考察も行っておく。

(2) 一変承認後の必要な対応

・試験方法変更で製造販売承認書を取得後に出荷する場合、一変された試験方法にて試験検査を行い、市場への出荷可否決定をする。

製造販売承認書を受け取ったということは、その新しい製造販売承認書に基づいて製造/試験を行い適合したものを出荷するとのことである。よって、試験は一変承認された製造販売承認書に従って試験を行うことになる。

・製造方法の変更の場合

一変申請したのが、いつ承認が下りるかは明確ではない。生産量が多いものなどは、欠品を来さないために連日生産しているものもある。そういった場合、製造方法の一変承認が下りてから製造するとなると欠品を起こすリスクがある。またそれまで製造していた一変承認前のロットが出荷できるのかが明確ではない。これについては県に事前に相談して行うのが良い。県によって回答は異なるかと思われるが、ある県では、一変承認後の製造販売承認書を受け取る時点前までに製造指図書を発行していたロットまでは旧の製造販売承認書で製造/出荷して良いとの回答であった。ただし、通常の範囲の製造指図書の発行に抑えるなどの自制は必要である。

これまでは上記で行っていたが、通知（平成 27 年 7 月 13 日 承認事項一部変更承認後の製品切替え時期設定及びその記載方法について）が出され、一変申請時に旧の製造販売承認書で製造したものをいつまで出荷するかについて記載する一変申請が可能となった。これまでグレーな事象が明確にされた。

11) 日本薬局方の対応（1 年半の猶予期間内に）

日本薬局方は 5 年毎に改正が行われ、5 年間の間に 2 回追補が出されている。日本薬局方での 1 年半の猶予とは、その期間に必要な手当てを行うとの意味で、1 年半までは旧でよいとの意味ではない。日本薬局方変更に伴い、ラベル等の表記が変わる場合は、1 年半の猶予経過後は旧の表示があるものは卸からの出庫（販売）は出荷できないとの判断になる。また、1 年半の猶予期間後に販売するものは、最新の日本薬局方適合品との前提である。原料や製剤の試験方法等が変更になっている場合は、在庫が残っている場合は追加で変更後の日本薬局方で試験を行い適合していることを確認しておくのがよい。まだこれについての GMP 指摘事項はでていないが。

12) 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、その変更がレギュレーション対応必要になり、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た。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。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ものの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、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

13) 規格幅の設定（日本薬局方）

日本薬局方に収載する場合、既承認の規格幅がそのまま、日局の規格幅にはならない。過去の出荷した20～30ロットの含量の値の 2σ の幅（ $\pm 2\sigma$ ）で規格幅を設定する考えが当時あったようである。しかし、確率的に考えると、 2σ 管理ということを、約95%の範囲であり、5%つまり20ロットに1ロットは規格を外れることになる。製造バラツキが少ない、分析バラツキが少ない場合は規格幅が狭くなることになる。一方、製造バラツキが大きい、分析バラツキが大きいと同じ 2σ で規格幅が広くなる。この考えは一見筋が通っているように思えるが、意味が乏しい考えである。本来、医薬品の規格幅はその医薬品の安全性と有効性をどの程度の範囲で管理すべきかがあって定めるものである。どの程度の範囲で管理する必要があるかは、血中濃度とその薬剤の有効濃度と副作用発現濃度の関係で定まってくる。よって含量幅だけでなく、溶出挙動によっても変わって来る。厳しく濃度を管理する必要がある薬剤以外であれば、93～107%で管理されていれば十分であり、それより厳しく管理する必要はないと考える。 2σ 管理の問題点（管理されていても20ロットに1回不適になること）を主張しても理解が得られなかったために、当時はバラついている時期の20～30ロットのデータを提出した。そのデータの 2σ がその製品の 3σ の範囲であった。

同じことが、新規申請時にも該当する。規格幅は3ロットのデータとその加速試験と長期安定性データから決められる。申請時は3ロットの平均値がバラつかずに、かつ試験者も同

じ人のために、バラツキが小さくなると規格幅が狭くなる。含量の平均値はバラつくように計量し、分析は器用でない人が分析を行いバラつかせる方が適切な規格幅になる。おかしいことであるが。

代替試験法で試験方法 A と B で差があるかどうかの差の検定をする場合があるが、この場合も両者の試験方法がバラついていると 2 % の平均値に差があっても有意差があるとは言えないとなり、差がない試験方法になる。一方、両者の試験方法がバラつかない方法であれば、0.5 % の平均値の差があっても有意差がありとなり、試験方法に差があるとなる。このように統計・確率を無視した概念で判断される場合がある。品質保証は統計・確率に基づいた判断が重要になる。このような場合は 1 % の差までなら許容できる。その 1 % の差を検出する検出力を 90 % まで高めるように試験の n 数を定めるなどの考えで行うのがよい。通常行われているのは検出力を求めずに 3 ロット n=3 のデータで行われている場合が多い。

当局の指摘事項に対して、根拠を以って反論できる場合は、きちんと主張しないと、後での品質保証が難しくなる。

14) 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しておく。

もし、相違が見つかったら与える影響を考察する。

- ・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ることになり、何も対処しなかったことが指摘の対象になる。

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かった。HPLC チャートだと明らかに 10 倍のピークであった。しかし、当局はチャートを見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 回の軽微変更で行った。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。

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 適合性調査が入り相違が指摘され、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顛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。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、製品は回収である。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。その薬剤は重要な薬剤でジェネ

リックもあったが物量が少なかった。

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)当局に提出する顛末書記載等について

顛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。その時は顛末書とせずに、***の相談の件として、差出人は社長とせず、品責としておく。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。

顛末書の項目；

- ・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
- ・問題発生の際緯
- ・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。

以上