

事 務 連 絡
平成22年6月28日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

軽微変更届出の範囲の明確化に関する検討結果について

標記について、今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より、別紙のとおり報告がありました。

この内容については適当と考えるので、今後の業務の参考としてご活用下さい。



平成22年6月17日

厚生労働省医薬食品局審査管理課 御中

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

軽微変更届出の範囲の明確化に関する検討結果について（報告）

承認事項の軽微な変更の範囲については、薬事法第14条第9項に基づく同法施行規則第47条で規定され、その具体的な範囲については平成17年2月10日薬食審査発第0210001号「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事項に関する指針について」等で示されているところである。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）では、軽微な変更としての届出（以下、「軽微変更届出」という。）で対応可能な変更の範囲をより明確化するため、これまで日本製薬団体連合会の関係者との間で議論検討を重ねてきたところであるが、今般、下記のとおり検討結果を取り纏めたので報告する。

記

1. 成分及び分量又は本質欄並びに化学薬品原薬及び製剤に係る製造方法欄における承認事項の変更のうち、別添で規定された前提条件のもとで例示された変更内容については、軽微変更届出として扱うことができると考えられること
2. 別添の新旧対照表で示された事例はあくまでも例示であり、軽微変更届出の対象はこれらの事例に限定されるものでは必ずしもなく、前提条件も含めた別添の個別事例を参考としながら、個別承認品目の特徴に合わせて、軽微変更届出での対応可能性について各製造販売業者自らにおいて適切に判断されるべきものであること
3. 変更案件に関し疑義がある場合には、総合機構に相談することができるものであること

(別添)

A. 成分及び分量又は本質欄に
関する変更

A. 成分及び分量又は本質欄に関する変更

変更内容1：カプセル原料の起源・由来を、ウシ等由来物（ゼラチン等）から他の動物由来物又は非動物由来物に変更する事例

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、成分及び分量又は本質欄に係るカプセル原料の起源・由来をウシ等由来物（ゼラチン等）から他の動物由来物（ゼラチン等）又は非動物由来物へ変更・追加する場合は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 成分及び分量又は本質に係るカプセル原料の起源・由来に関連する記載の変更のみであり、製造方法欄など他の承認事項を連動して変更する必要がないこと
- (2) 変更前後のカプセル原料の実測値（ロット分析）、相対比較試験データ及び動物由来物の場合には生物由来原料基準への適合性確認によって、カプセルの品質に影響がないことが確認されていること
- (3) 製品における製剤化適性、溶出性、安定性等に影響がないことが事前に確認されていること。特に、溶出性の確認においては、平成18年11月24日事務連絡「「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について」等の改正について」別添2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A（Q-25）も参考に、溶出挙動の経時的影響について十分に確認されていること

2. その他（補足説明など）

- (1) 非動物由来物等からウシ等由来物（ゼラチン等）に変更（切替え）又は追加する場合は、現時点では原則一変である。
- (2) 具体的な例示については、以下の新旧対照表を参照のこと

変更内容 1 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
成分及び分量又は本質	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <p>構成 1</p> <p>有効成分 日局 XXX ○mg</p> <p>賦形剤 日局 ◆◆◆ 適量</p> <p>崩壊剤 日局 △△△ ○mg</p> <p>滑沢剤 日局 ▲▲▲ ○mg</p> <p>構成 2</p> <p>日局 カプセル 1 個</p> <p>ウシ等由来原材料</p> <p>原材料 ウシ等 使用部位 原産国</p> <p>動物名</p> <p>ゼラチン ウシ 骨 <u>ブラジル</u></p> <p>(使用禁止部位を除く)</p> <p>ゼラチン ウシ 皮膚 <u>ウルグアイ</u></p> <p>1) 1 製剤単位は 1 カプセル</p> <p>2) <u>カプセルの原料のゼラチンはウシ (ブラジル) の骨, ウシ (ウルグアイ) の皮に由来する。製造方法は、日本薬局方 ゼラチンによるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した骨及び皮を原料として製する。</u></p>	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <p>構成 1</p> <p>有効成分 日局 XXX ○mg</p> <p>賦形剤 日局 ◆◆◆ 適量</p> <p>崩壊剤 日局 △△△ ○mg</p> <p>滑沢剤 日局 ▲▲▲ ○mg</p> <p>構成 2</p> <p>日局 カプセル 1 個</p> <p><u>(削除)</u></p> <p>1) 1 製剤単位は 1 カプセル</p> <p><u>(削除)</u></p>	<p>カプセル原料の起源・由来をウシ等由来物 (ゼラチン) から非動物由来物に変更した。</p>

変更理由

カプセル原料の起源・由来を、ウシ等由来物 (ゼラチン) からより安全性が高いとされている非動物由来物に変更する。

変更内容 2：原薬（生物学的製剤等の原薬を除く）製造時の培養工程における培地成分に添加しているウシ等由来物（ペプトン）を非動物由来物（酵母エキス又は大豆ペプトン）に変更

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、培地成分に添加しているウシ等由来物を非動物由来物へ変更する場合は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 成分及び分量又は本質に係るウシ等由来物の起源・由来に関連する記載に関する変更のみであり、製造方法欄など他の承認事項を連動して変更する必要がないこと（製造方法欄に、培地組成としてペプトンが示されているケースでは不可であること）
- (2) 生物学的製剤基準に記載されている医薬品、遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、生物起源由来医薬品は除かれること。したがって、それらに該当しない製品の製造工程で発酵や培養が使用されているものに限られること
- (3) 変更前後の原薬の実測値（ロット分析）及び相対比較試験データより、品質に影響がないことが確認されていること

2. その他（補足説明など）

- (1) 非動物由来物からウシ等由来物に変更（切替え）又は追加する場合は、現時点では原則一変である。
- (2) 具体的な例示については、以下の新旧対照表を参照のこと

変更内容 2 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考																																								
成分及び分量又は本質	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <table border="0"> <tr> <td>有効成分</td> <td>局外規</td> <td>XXX</td> <td>○mg</td> </tr> <tr> <td>賦形剤</td> <td>日局</td> <td>◆◆◆</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td>崩壊剤</td> <td>日局</td> <td>△△△</td> <td>○mg</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局</td> <td>▲▲▲</td> <td>○mg</td> </tr> <tr> <td>コーティング剤</td> <td>日局</td> <td>●●●</td> <td>○mg</td> </tr> </table> <p>1) 1 製剤単位は 1 錠 2) <u>×××を製造する際の培地に使用されるペプトンは、ウシ(ニュージーランド)の乳、ブタの脾臓に由来する。ペプトンの製造においては、健康な動物に由来する原料を使用し、ウシについてはBSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取したウシの乳を原料として製する。また、当該成分は、<u>高圧蒸気滅菌(121℃20分)の方法により病原体の不活化/除去処理を行ったものである。</u></u></p>	有効成分	局外規	XXX	○mg	賦形剤	日局	◆◆◆	適量	崩壊剤	日局	△△△	○mg	滑沢剤	日局	▲▲▲	○mg	コーティング剤	日局	●●●	○mg	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <table border="0"> <tr> <td>有効成分</td> <td>局外規</td> <td>XXX</td> <td>○mg</td> </tr> <tr> <td>賦形剤</td> <td>日局</td> <td>◆◆◆</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td>崩壊剤</td> <td>日局</td> <td>△△△</td> <td>○mg</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局</td> <td>▲▲▲</td> <td>○mg</td> </tr> <tr> <td>コーティング剤</td> <td>日局</td> <td>●●●</td> <td>○mg</td> </tr> </table> <p>1) 1 製剤単位は 1 錠 2) (削除)</p>	有効成分	局外規	XXX	○mg	賦形剤	日局	◆◆◆	適量	崩壊剤	日局	△△△	○mg	滑沢剤	日局	▲▲▲	○mg	コーティング剤	日局	●●●	○mg	<p>原薬製造時の培養工程における培地成分をウシ等由来物(ペプトン)から非動物由来物(酵母エキス又は大豆ペプトン)に変更する。</p>
有効成分	局外規	XXX	○mg																																								
賦形剤	日局	◆◆◆	適量																																								
崩壊剤	日局	△△△	○mg																																								
滑沢剤	日局	▲▲▲	○mg																																								
コーティング剤	日局	●●●	○mg																																								
有効成分	局外規	XXX	○mg																																								
賦形剤	日局	◆◆◆	適量																																								
崩壊剤	日局	△△△	○mg																																								
滑沢剤	日局	▲▲▲	○mg																																								
コーティング剤	日局	●●●	○mg																																								

変更理由

原薬製造時の培養工程中の培地成分としてウシ等由来物(ペプトン)を使用していたが、原料の見直しを行い、非動物性由来物(酵母エキス又は大豆ペプトン)に変更する。

変更内容3：成分及び分量又は本質欄において、個々に成分記載していたものをプレミックスの記載へ変更する事例

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、成分及び分量又は本質欄の個々に成分記載していたものをプレミックス記載にする変更は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 製造方法の実態及び製造所に変更がなく、承認書の個々の成分記載をプレミックス記載に整備する場合
- (2) 平成12年2月8日医薬審第39号「医薬品の承認申請書の記載事項について」の記の1.の(1)のオ)の②の但し書に規定された「新たな別紙規格を設けるものの、規格及び試験方法の設定が必要ない」場合

2. その他（補足説明など）

- (1) 具体的な例示については、以下の新旧対照表を参照のこと

変更内容 3 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考																																																																
成分及び分量又は本質	<p>1g中</p> <table border="0"> <tr> <td>有効成分</td> <td>別紙規格</td> <td>XXX</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>賦形剤</td> <td>日局</td> <td>トウモロコシデンプン</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局</td> <td>△△△</td> <td>〇mg</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局</td> <td>▲▲▲</td> <td>□mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局</td> <td>フレバABC</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局</td> <td>バニラDEF</td> <td>1.5mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td></td> <td>香料</td> <td>微量</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">合計 1000mg</p>	有効成分	別紙規格	XXX	100mg	賦形剤	日局	トウモロコシデンプン	適量	滑沢剤	日局	△△△	〇mg	滑沢剤	日局	▲▲▲	□mg	香料	日局	フレバABC	3mg	香料	日局	バニラDEF	1.5mg	香料		香料	微量	<p>1g中</p> <table border="0"> <tr> <td>有効成分</td> <td>別紙規格</td> <td>XXX</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>賦形剤</td> <td>日局</td> <td>トウモロコシデンプン</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局</td> <td>△△△</td> <td>〇mg</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局</td> <td>▲▲▲</td> <td>□mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>別紙規格</td> <td>プレミックスWWW</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="4">(プレミックスWWW中の個々の成分)</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局</td> <td>フレバABC</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局</td> <td>バニラDEF</td> <td>1.5mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td></td> <td>香料</td> <td>微量</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">合計 1000mg</p>	有効成分	別紙規格	XXX	100mg	賦形剤	日局	トウモロコシデンプン	適量	滑沢剤	日局	△△△	〇mg	滑沢剤	日局	▲▲▲	□mg	香料	別紙規格	プレミックスWWW	5mg	(プレミックスWWW中の個々の成分)				香料	日局	フレバABC	3mg	香料	日局	バニラDEF	1.5mg	香料		香料	微量	各香料成分をプレミックス成分名とする変更
有効成分	別紙規格	XXX	100mg																																																																
賦形剤	日局	トウモロコシデンプン	適量																																																																
滑沢剤	日局	△△△	〇mg																																																																
滑沢剤	日局	▲▲▲	□mg																																																																
香料	日局	フレバABC	3mg																																																																
香料	日局	バニラDEF	1.5mg																																																																
香料		香料	微量																																																																
有効成分	別紙規格	XXX	100mg																																																																
賦形剤	日局	トウモロコシデンプン	適量																																																																
滑沢剤	日局	△△△	〇mg																																																																
滑沢剤	日局	▲▲▲	□mg																																																																
香料	別紙規格	プレミックスWWW	5mg																																																																
(プレミックスWWW中の個々の成分)																																																																			
香料	日局	フレバABC	3mg																																																																
香料	日局	バニラDEF	1.5mg																																																																
香料		香料	微量																																																																
別紙規格	(設定なし)	<p>別紙規格</p> <p>【名称】：プレミックスWWW</p> <p>【連番】：001</p> <p>【製造所の名称】：記載省略</p> <p>【製造方法】： 以下の配合比率で混合する。 日局フレバABC 60%、日局バニラDEF 30%、香料 10%</p>	各香料成分をプレミックス成分名とする変更に伴う別紙規格の設定																																																																
製造方法	<p><第一工程>混合工程</p> <p>XXX『10.0 kg』、トウモロコシデンプン『80.0 kg』、香料成分『0.5 kg』を攪拌混合機“(500 L)”に入れ、『5分間』混合する。</p> <p>用語の説明 香料成分： フレバABC『0.3kg』、バニラDEF『0.15kg』、香料『0.05kg』を混合した粉末</p>	<p><第一工程>混合工程</p> <p>XXX『10.0 kg』、トウモロコシデンプン『80.0 kg』、プレミックスWWW『0.5 kg』を攪拌混合機“(500 L)”に入れ、『5分間』混合する。</p> <p>(削除)</p>	各香料成分をプレミックス成分名とする変更に伴う変更																																																																

変更理由

承認書に各々の香料の成分名を記載していたものを、別紙規格を項立てしたプレミックス名とする変更。本件は、製造方法の実態や製造所の変更は伴わない成分及び分量又は本質欄の記載のみの変更である。