

動物用医薬品等の承認事項変更 又は軽微変更について

農林水産省動物医薬品検査所

本日のトピックス

1. 承認事項の変更の考え方

- 品質の同等性・同質性



2. 変更手続きの法的な位置付け

- 原則、事変申請。該当するものは軽微届出
- 軽微届出の事例集



3. 変更手続きの留意事項

- 相談方法、実務





1. 承認事項の変更の考え方



承認内容の見直し

- 承認申請書
 - 開発時の試作ロットの品質、有効性、安全性に関する資料に基づき規定されている。
 - ロット数： 3ロット以上
 - (限定的な情報)
- 実生産で得られた新たな知見
 - 承認内容の見直し



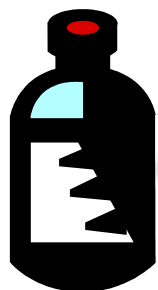
承認事項の変更の種類

- 承認された事項を変更するもの
 - 開発時の資料で示した事項を、市販後に変更するもの
 - 一般的な例
 - 1, 2, 3. 製造所
 - 5. 成分、分量、成分規格
 - 6. 製造方法
 - 9. 貯蔵方法
 - 11. 規格及び検査方法
- 承認されていない事項を追加するもの
 - 開発時の資料で示せなかった事項を、承認後に追加するもの
 - 一般的な例
 - 7. 用法用量の追加
 - 8. 効能効果の追加
 - 10. 有効期間の延長

品質、有効性、安全性 試作ロットと市販ロット



試作ロット



品質

製造方法
規格及び検査方法

試作ロットを用いた
臨床試験等

有効性
安全性

(同等性・同質性)

=

市販ロット



品質

製造方法
規格及び検査方法

市販ロットでは臨床試験等
は行われない

有効性
安全性

同じ品質なら
同じ有効性・安全性が期待できる

品質、有効性、安全性 変更前と変更後



- 「試作ロット」と「市販ロット」
 - 「開発時の臨床試験等において有効性及び安全性を確認した試作ロット」と「市販ロット」の品質は同等・同質
- 「変更前」と「変更後」
 - 「変更前の市販ロット」と「変更後の市販ロット」の品質は同等・同質
- 参考) 同等性/同質性とは
 - 必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであるということの意味するものではない
 - 最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できること
 - » ICH Q5E

1. 承認事項の変更の考え方 まとめ



- 承認内容を見直すときがある
 - 試作ロットで規定した内容から
 - 市販ロットで得られた内容への見直し
- 変更の種類
 - 承認された事項を変更するもの
 - 承認されていない事項を追加するもの
- 変更前と変更後の同等性・同質性
 - 有効性及び安全性は臨床試験等で実証されている
 - 「試作ロット」＝「市販ロット」
 - 「変更前」＝「変更後」



2. 変更手続きの法的な位置付け

法律

医薬品医療機器等法



- 法第14条第9項(医薬品・部外品)・第23条の2の5第11項(機器・体外診)・第23条の25第9項(再生医療等製品)・・・(事項変更)
 - 承認された事項の変更について承認を受けなければならない。
 - 罰則： 法第84条第1項第3号
- 法第14条第10項(医薬品・部外品)・第23条の2の5第12項(機器・体外診)・第23条の25第10項(再生医療等製品)・・・(軽微変更)
 - 軽微な変更について届け出なければならない。
 - 罰則：法第87条第1項第2号
 - 軽微変更の範囲
 - 規則第33条(医薬品・部外品)
 - 規則第91条の31(医療機器、体外診)
- 法第55条第2項(販売等の禁止)
 - 法第14条第9項の規定に違反して製造販売された医薬品は販売等をしてはならない。

軽微な変更の範囲

医薬品



- 動物用医薬品等取締規則
- (承認事項の軽微な変更の範囲)
- 第33条 法第14条第9項 の農林水産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変更とする。
 - 一. 当該品目の本質、特性又は安全性に影響を与える製造方法等の変更
 - 二. 規格及び検査方法に掲げる事項の削除又は規格の変更
 - 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、有効性又は安全性に影響を与えるおそれのあるもの

軽微な変更の範囲

医療機器 体外診断用医薬品



- 動物用医薬品等取締規則
- (承認事項の軽微な変更の範囲)
- 第91条の31 法第23条の2の5第11項 の農林水産省令で定める軽微な変更は、次の各号に掲げる医療機器又は体外診断用医薬品の区分に応じ、当該各号に定める変更とする。
 - 一 **医療機器** 次に掲げる変更以外の変更
 - － イ 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
 - － ロ 性能又は効果に関する追加、変更又は削除
 - － ハ イ及びロに掲げる変更のほか、製品の品質、有効性又は安全性に影響を与えるおそれのあるもの
 - 二 **体外診断用医薬品** 次に掲げる変更以外の変更
 - － イ 反応系に関与する成分の追加、変更又は削除
 - － ロ 使用目的に関する追加、変更又は削除
 - － ハ イ及びロに掲げる変更のほか、製品の品質、有効性又は安全性に影響を与えるおそれのあるもの

軽微変更の届出日、変更日



- 届出日

- 軽微な変更をした後30日以内に届出

- 規則34条

- 罰則：法第87条第1項第2号

- 30日を経過して届出を行う場合は、遅延理由書を添付

- (参考)起算点

- 「当該変更を行った時点」又は

- 「当該変更により製造された製品の出荷時」

- 製造販売業者が変更内容に応じて適切な方を選択

- ただし、届出前後に承認申請書の内容と異なるものが出荷されることがないように対応してください

軽微変更の事例集



- 動物医薬品検査所ウェブサイト
 - 動物用医薬品等（動物用医薬品、動物用医薬部外品、医療機器又は再生医療等製品）の承認申請に関する相談のQ&A
 - http://www.maff.go.jp/nval/goiken/syonin_sodan/mokuji/index0.html
- 公益社団法人日本動物用医薬品協会
 - 「動物用医薬品等の承認事項の軽微変更に関する事例集」平成22年3月

製造方法



- 製造工程中の手順の変更。
 - ただし、規則33条(第91条の31)各号のいずれにも該当しないものに限る。
- 事例
 - 「溶媒Aと原料Bと添加剤Cを混合して最終バルクとする」→「溶媒Aと添加剤Cの混合物と、原料Bと添加剤Cの混合物を混合する」など)

規格及び検査方法



- 試験法を変更しても、又は試験方法の細部を変更しても、それが変更前の方法と同等以上の正確さと精密さがある場合であって、規格に影響を及ぼさないことが明らかなもの(規格の変更は単純に規格値を狭くする場合等を除いて原則不可)
- 事例
 - 被験液の調製において、すべての試薬・検体等の使用量を等倍で増加させる場合
 - 日局の一般試験法を準用している場合で、局方改正に伴って改正に追従しない場合(旧局方の方法に固定する)

誤記



- 誤記であることが確認できるものの訂正
 - ただし、軽微変更届出は規則33条(第91条の31)各号のいずれにも該当しないものに限る。
 - － 承認申請時に間違った内容で申請し、承認を受けたもの
 - 承認後、手続きを行わずに変更をしていたものではない
 - － 誤記であることが確認できる書類を添付してください
- 事例
 - － 開発時の添付資料、試作品の製造記録等から誤記であることを確認できるもの
 - － 以前の事項変更承認申請等で生じた誤記であって、それ以前の申請書の記載から誤記であることが確認できるもの

記載事項の明確化



- 記載事項の明確化。
 - ただし、承認を得た時の申請書添付資料等からその内容が開発当時から変更されていないことを確認できるものに限る。
 - なお、規則33条(第91条の31)各号のいずれにも該当しないものに限る。
- 事例
 - 申請書に製造用材料の詳細を記載していなかったが、試作ロットから直近の市販ロットまで同様の材料で製造していることを製造記録で説明できるもの

2. 変更手続きの法的な位置付け まとめ

- 変更手続き
 - 法第14条第9項、第10項
 - 罰則あり
- 軽微変更の範囲
 - 規則第33条、第91条の31
 - 事例集を参考



3. 変更手続きの留意事項

手続きの相談



- 事変(申請)か軽微(届出)か判断に迷うもの
 - 軽微変更の事例集などで判断できないもの
 - 事前(変更前)に動物医薬品検査所へ相談
- 相談時に用意いただくもの
 - 「新旧対照表」
 - 「変更内容を反映した申請書」
 - 申請者の判断(事変 or 軽微)と判断理由
 - 事変 or 軽微の判断:
 - 規則第33条又は第91条の31
 - 判断理由:
 - 品質、有効性又は安全性に影響を与えるおそれのある変更かどうかの結論に至った考え方の説明

新旧対照表と 変更内容を反映した申請書



- 変更部分及び変更理由が明確となるように作成をお願いします
 - 審査担当は、新旧対照表の変更部分を中心に、その妥当性を審査します
- よくある事例
 - 新旧対照表の変更前の内容が最新の申請書と異なる
 - 以前の変更内容が先祖返りする
 - 今回変更した部分が、既に承認されている内容のように扱われる
 - 変更内容の妥当性については審査されていない
 - 新旧対照表の変更後の内容が正確に申請書に反映されていない
 - 次回の変更時に、今回変更した内容が反映されない

新旧対照表と 変更内容を反映した申請書の 作成方法



- 標準的な作成手順

- ① 承認申請書、事項変更申請書又は軽微変更申請書のうち最新の申請書(以下「変更前申請書(A)」という。)を用意する。
- ② 新旧対照表(B)の「変更前(又は旧)」は、「変更前申請書(A)」からコピー&ペーストして作成する。
- ③ 新旧対照表(B)の「変更後(又は新)」に、今回、変更したい内容を記載し、右端の「変更理由」に変更する理由及びその根拠を説明する。
- ④ 新旧対照表(B)を完成させた後、その変更部分のみ、「変更前申請書(A)」の変更を行い、「今回申請する申請書(C)」を作成する。
- ⑤ 「変更前申請書(A)」「新旧対照表(B)」「今回申請する申請書(C)」の電子ファイルを、今後の変更手続きの際の参考データとして組織的に管理する。

承認事項変更承認申請書に 添付する資料



- 考え方： 消去法
 - 局長通知(12畜A第729号)の別紙1 別表第3及び別表第4は新規承認の際のもので、事項変更には使えません(参考にはなりません)。
 - 既承認時の添付資料で事項変更後の内容をカバーできているか?
 - 規則第26条第1項及び第2項
 - 合理的な理由がある場合は添付を要しない
- 例
 - 効能追加で必要な資料
 - 薬理試験、臨床試験は必須として...
 - ADMEが必要か?
 - 対象動物を追加する場合、用法用量を変える場合等は必要
 - 単純な疾病の追加なら不要
 - 対象動物安全性試験が必要か?
 - 対象動物を追加する場合、用法用量が増加する場合等は必要

承認内容と異なるものを 製造販売してしまったもの



事案の種類	申請書の変更 手続の種類	申請者が作成する資料	申請者が行う問合せ・報告
承認時から製造 方法又は品質検 査方法等を変更 していないもの (承認申請時に間 違った内容で申 請し、承認を受け たもの)	軽微変更届出 又は 事項変更申請 (申請書の内容 を正すための手 続き)	①申請書の変更手続の種類の判断資料 ・新旧対照表、変更を反映させた申請書 ・申請者の判断(事変or軽微)と判断理由(注1) ・承認時から変更していないことが判断できる資料 ②背景・経緯等に関する資料 ・事実関係(注2) ・事項変更申請の場合は、安全性等の考察	審査調整課へ問合せ ・資料①を提出し、申請書変更手 続の種類が適当か確認 監視指導班へ報告 ・申請書変更手続の種類(審査調 整課の判断: 軽微、事変、確認 中)及び資料②の情報を含む報 告書を提出
承認後に製造方 法又は品質検査 方法等を変更し たが、法14条の 手続き(事変・軽 微)を行っていな かったもの	軽微変更届出 又は 事項変更申請 (製造所で行わ れている実際の 方法に申請書 を改めるための 手続き)	①申請書の変更手続の種類の判断資料 ・新旧対照表、変更を反映させた申請書 ・申請者の判断(事変or軽微)と判断理由(注1) ②背景・経緯等に関する資料 ・事実関係(注2) ・承認内容と異なる方法で製造販売を行っていた全てのロットの情 報(注3) ・事項変更申請の場合は、安全性等の考察	
今後は承認内容 どおりに製造販 売するもの	なし	②背景・経緯等に関する資料 ・事実関係(注2) ・承認内容と異なる方法で製造販売を行っていた全てのロットの情 報(注3) ・安全性等の考察	監視指導班へ報告 ・資料②の情報を含む報告書を 提出

注1: 動物用医薬品等取締規則第33条又は第91条の31に基づいて判断

注2: 品目名、承認日(事項変更日)、事案が生じた時期や理由

注3: 製造番号、製造日、製造数量、報告時点の流通状況

対応例を一般化したもので、実際はケース
バイケースで対応する場合があります。

3. 変更手続きの留意事項 まとめ

- 判断に迷う場合は事前に相談
 - 新旧対照表、申請書、申請者の判断と判断理由
- 新旧対照表と申請書の作成方法
 - 将来のため、正確に作成お願いします
- 承認事項変更承認申請書の添付資料
 - 消去法
- 承認内容と異なるものを製造販売してしまったもの
 - 申請書の変更手続きの要否と種類(事変 or 軽微)を判断する資料
 - 背景・経緯など事実関係に関する資料
 - 安全性確保のため、ケースバイケースで対応
 - 申請者、監視指導班、審査調整課で情報共有

問合せ先



- 畜水産安全管理課薬事監視指導班
 - 03-3502-8111 (内線4531)
- 動物医薬品検査所企画連絡室審査調整課
 - 042-321-1820 (生物学的製剤)
 - 042-321-1820 (体外診断用医薬品(生物学的製剤))
 - 042-321-1893 (体外診断用医薬品(一般薬))
 - 042-321-1959 (一般薬)
 - 042-321-1824 (抗菌性物質)
 - 042-321-1931 (医療機器)