

事 務 連 絡

令和3年7月30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・生活衛生局医薬品審査管理課

医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)(その2)
について

医薬品(体外診断用医薬品を除く。以下同じ。)、医薬部外品及び化粧品(以下「医薬品等」という。)の規格及び試験方法に係る変更等については、「医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年7月26日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)等により示しているところです。

今般、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則の、医薬品等の製造販売承認事項の変更に係る軽微な変更でない変更を掲げる規定から、「規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更」を削除すること(令和3年8月1日施行予定)に伴い、「医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究」(令和2年度AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)における検討を踏まえて、別添のとおり、医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関し、新たにQ&Aをとりまとめましたので、貴管下関係業者に対し周知願います。

(別添)

医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)(その2)

- (1) 本 Q&A は、ICH Q6A, Q6B(※)の適用対象となる品目を想定して、軽微変更届出対象事項になり得るケースを検討した結果を踏まえて作成された。(ただし、本Q&Aはそれらの品目のみを対象としたものではない。)以下のQ&Aは、承認後の規格及び試験方法に係る変更において、軽微変更届出により変更できる事項(軽微変更届出対象事項)となると考えられる例を示すものである。一方で、Q&A の事例に該当する場合であっても、品目の特性や変更による影響がないことを示すための根拠の程度などにより、軽微変更届出対象事項として認められない場合もあり得る。個別の事例における取扱いについて疑義がある場合には、必要に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)等の当該品目に係る審査当局に相談されたい。

※ 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年5月 1 日付け医薬審発第568号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知)及び「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」(平成 13 年5月 1 日付け医薬審発第571号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知)

- (2) 本 Q&A の対象は、令和3年8月1日以降に承認申請(一部変更承認申請を含む。)される医薬品(体外診断用医薬品を除く。以下同じ。)、医薬部外品及び化粧品である。

- (3) 本 Q&A において軽微変更届出の対象とされている場合であっても、変更の際には、当該変更が分析性能等に影響しないことを示す合理的な根拠(試験法開発時の検討結果、変更後の分析性能の同等性確認、分析法バリデーション等)が必要であり、変更を実施する前に変更前後の試験性能及び結果に問題がないことを確認しておく必要がある。資料については、当局の求めに応じて提出できるよう適切に保管しておくこと。

- (4) 承認申請書の規格及び試験方法欄の記載事項のうち、軽微変更届出対象事項は、承認申請書において、軽微変更届出対象事項であることを示す記号(“ ”)(※1)を付して記載することができる。承認後、当該部分を変更する際、下記(5)及び各 Q&A に示す要件を満たしている場合は、軽微変更届出で差し支えない。

(※1) 当該記号については、「医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について」(令和3年7月 30 日付け薬生薬審発 0730 第6号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)を参照。

(5) 軽微変更届出対象事項とする箇所については、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」(平成23年1月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)別添「CTDにおける標準的なフォーマットについて」の2.品質に関する記載方法に規定する、「承認申請書上の製造方法欄における目標値/設定値等に関する一覧表」を参考に、以下の項目を一覧表の形で示すこと(※2)。承認申請に当たり、当該一覧表を提出(医療用医薬品の場合はCTD1.13に添付)すること。

- ・ 承認申請書上の記載
- ・ 製造所(試験室)において使用する試験手順書等の規定
- ・ 立証された許容範囲
- ・ 承認申請書上での設定理由・根拠

「承認申請書上での設定理由・根拠」については、当該規格又は試験方法に係る各操作パラメータ又は操作条件の許容範囲が確認されている場合にはその範囲、許容範囲に関する検討を特に行っていないければその旨についても記載し、さらに情報が得られていれば、設定された範囲外で試験された場合の試験結果に与える影響についても簡潔に説明すること。

(※2) 規格及び試験方法に関して記載が必要と考えられる内容の記載例

(軽微変更届出対象事項とした操作パラメータ)

No.	ステップ	承認申請書 軽微変更届出対象事項	試験手順書等の 規定	立証された 許容範囲	承認書での設定 理由・根拠
	PNGaseFによる糖鎖の遊離	“17～19時間”	17～19時間	12～24時間	立証された許容範囲内であり、試験手順書と同じ設定。

(6) なお、「医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年7月26日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡。以下「規格等変更Q&A事務連絡(その1)」という。)において、軽微変更届出で差し支えないとされている変更に関しては、今後も軽微変更届出対象事項となる。これらに関しては、承認申請書において、軽微変更届出対象事項であることを示す記号の記載はしないこと。ただし、軽微変更届出を行う際に、新旧対照表の変更理由欄に、規格等変更Q&A事務連絡(その1)に基づく旨を記載すること。

本Q&Aでは、以下の略語を用いる。

略語	名称等
日局	日本薬局方
一部変更承認申請	医薬品医療機器等法第 14 条第 15 項の規定に基づく承認事項の一部変更承認申請
軽微変更届出	医薬品医療機器等法第 14 条第 16 項の規定に基づく承認事項の軽微変更に係る届出

<化成品>

注： Q1～Q4は化学薬品等の原薬及び製剤を前提として作成された Q&A である。

Q1 (計算式)

規格及び試験方法欄に記載された試験方法の一部である計算式(※)の変更について、軽微変更届出対象事項とできる場合があるか。

(※ 例えば、吸光度から目的成分の量を計算する式など(別紙1-1及び1-2を参照。))

A1

計算式の変更は、一部変更承認申請が必要である。

ただし、以下の条件を満たす場合に限り、軽微変更届出事項として差し支えない。

- ・ 製剤の定量法、原薬の定量法で、量(mg, g 等)と含量(%)との単位換算のみの変更であること。

Q2 (錠剤個数)

規格及び試験方法欄に記載された試験方法の一部である錠剤の定量法において、錠剤の採取個数を変更する場合、軽微変更届出事項としてよいか。

A2

以下の全ての条件を満たす場合、軽微変更届出事項として差し支えない。

- ・ 製剤の定量法であること。
- ・ 減数した場合であっても、試験に用いる測定サンプルが製造ロットを代表するものであることが保証できること。
- ・ 消費者危険がバリデーション時と比較して低下しないこと(例えば、製造と試験法のばらつきや分布の理解に基づき、サンプリング数から消費者危険を算出し、変更前後で変わらないと説明できるなど)

Q3 (システム適合性)

規格及び試験方法欄に記載された試験方法の一部であるシステム適合性について、軽微変更届出事項とできる項目はあるか。

A3

システム適合性の変更は、一部変更承認申請が必要である。ただし、現時点において、以下の全ての条件を満たす場合、システム再現性の繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)は軽微変更届出事項とすることは差し支えない。

- ・ 製剤の定量法であること。
- ・ 分析方法が液体クロマトグラフィーであること。
- ・ システムの再現性について、繰り返し注入の回数の変更に伴い、許容限度値(RSD)を変更する目的であること(※)。
- ・ 第十八改正日本薬局方参考情報 G1.理化学試験関連、システム適合性の 2.1.2 の表に示された繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)の組合せで承認を受け、かつ、同表の上下の組合せへの変更であること(※)。

(※) 例えば、システムの再現性の繰り返し注入の回数及び許容限度値(RSD)を「6 回、1.0%以下」で承認を得て、繰り返し注入の回数を「5 回」に変更しようとするに伴い、許容限度値(RSD)を「0.88%以下」に変更するケース。

Q4 (軽微変更届出対象事項を含む品目(化成品)の承認申請書記載例)

化成品について、軽微変更届出対象事項を含む製造販売承認申請書の記載はどのようにするのが望ましいか。

A4

別紙に、軽微変更届出対象事項を含む記載例を示すので参考にされたい。

別紙1-1: エストリオール錠定量法に係る記載例(合理化記載の例)

別紙1-2: エストリオール錠定量法に係る記載例(日局に準じた記載の例)

<バイオ医薬品>

注: Q5~Q10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)の原薬及び製剤を前提として作成された Q&A である。

Q5 (透析、透析液)

オリゴ糖プロファイル等において、脱塩方法及び処理するタンパク質量を変更する場合、軽微変更届出対象事項としてよいか。

A5

十分に脱塩・バッファー交換できる方法(透析、限外ろ過など)であり、その違いが分析性能に大きく影響しないのであれば、軽微変更届出対象事項とすることで差し支えない。また脱塩を行うタンパク質量についても、以降の試料を調製するに十分足りる量であれば分析性能に影響しないため、軽微変更届出対象事項とすることで差し支えない。

Q6 (限外ろ過ユニットの分画分子量)

試料調製の際に分離の目的で使用する限外ろ過膜の分画分子量は、軽微変更届出対象事項としてよいか。

A6

目的物が適切に分離できる孔径膜を利用していれば、分画分子量は軽微変更届出対象事項として差し支えない。

Q7(酵素反応時間、誘導体化反応時間)

試料調製の際の酵素処理や化学反応において、反応時間は軽微変更届出対象事項としてよいか。

A7

目標とする反応が達成され、分析性能に影響ないことが確認されているのであれば軽微変更届出対象事項として差し支えない。

Q8(誘導体化糖鎖の精製)

試料の洗浄を行う場合の洗浄液の量や洗浄回数は、軽微変更届出対象事項としてよいか。

A8

洗浄が達成される量及び回数で行われ、分析性能に影響しないのであれば軽微変更届出対象事項として差し支えない。

Q9 (誘導体化糖鎖の精製)

沈殿物と上清を分ける目的で使用する遠心分離の条件(時間、回転数等)は、軽微変更届出対象事項としてよいか。

A9

分離が達成される回転数及び時間で行われ、分析性能に影響しないのであれば軽微変更届出対象事項として差し支えない。

Q10 (軽微変更届出対象事項を含む品目(バイオ医薬品)の承認書記載例)

バイオ医薬品について、軽微変更届出対象事項を含む承認書の記載はどのようにするのが望ましいか。

A10

別紙に、軽微変更届出対象事項を含む記載例を示すので参考にされたい。

別紙2-1: オリゴ糖プロファイルに係る記載例(合理化記載の例)

別紙2-2: オリゴ糖プロファイルに係る記載例(日局に準じた記載の例)

別紙1-1 エストリオール錠定量法に係る記載例(合理化記載の例)

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

$$\text{エストリオール“ (mg) ”} = M_S \times Q_T / Q_S \times \text{“1/25”}$$

M_S ：エストリオール標準品秤取量 (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 μ g/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 μ g/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 μ L

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

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280 nm)

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。（●●社製，製品番号 XXXXX，又は同等品）

カラム温度：25°C付近の一定温度

移動相：水／メタノール混液(51：49)

流量：エストリオールの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，エストリオール，内標準物質の順に溶出し，その分離度は 8 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を“6回”繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するエストリオールのピーク面積の比の相対標準偏差は“1.0%”以下である。

別紙1-2 エストリオール錠定量法に係る記載例(日局に準じた記載の例)

定量法 本品 **“20個”**以上をとり,その質量を精密に量り,粉末とする.エストリオール($C_{18}H_{24}O_3$)
約 1 mg に対応する量を精密に量り,水 5 mL を正確に加え,超音波を用いて粒子を小さく分散させた後,メタノール 25 mL を加えて 10 分間振り混ぜた後,遠心分離し,上澄液をとる.更にメタノール 25 mL を加え,同様の操作を 2 回繰り返す,上澄液を合わせ,内標準溶液 5 mL を正確に加えた後,メタノールを加えて 100 mL とし,試料溶液とする.別にエストリオール標準品を 105° C で 3 時間乾燥し,その約 25 mg を精密に量り,メタノールに溶かし,正確に 100 mL とする.この液 4 mL を正確に量り,内標準溶液 5 mL を正確に加えた後,メタノールを加えて 100 mL とし,標準溶液とする.試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき,以下「エストリオール」の定量法を準用する.

エストリオール ($C_{18}H_{24}O_3$) の量“ (mg) ”= $M_S \times Q_T / Q_S \times “1/25”$

M_S : エストリオール標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 エストリオール試験用安息香酸メチルのメタノール溶液 (1→5000)

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 280 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。(●●社製, 製品番号 XXXXX, 又は同等品)

カラム温度: 25°C付近の一定温度

移動相: 水/メタノール混液(51:49)

流量: エストリオールの保持時間が約 10 分になるように調整する.

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 10 μ L につき,上記の条件で操作するとき,エストリオール,内標準物質の順に溶出し,その分離度は 8 以上である

システムの再現性: 標準溶液 10 μ L につき,上記の条件で試験を**“6回”**繰り返すとき,内標準物質のピーク面積に対するエストリオールのピーク面積の比の相対標準偏差は**“1.0%”**以下である.

別紙2-1 オリゴ糖プロファイルに係る記載例(合理化記載の例)

糖鎖プロファイル

試験方法：酵素的切断法による N-結合型糖鎖の遊離，誘導體化，液体クロマトグラフィー，面積百分率，糖鎖試験法<2.64>の糖鎖プロファイル法参照

規格値/判定基準：フコシル化糖鎖 X1-X2%，アフコシル化糖鎖 Y1-Y2%，ハイマンノース型糖鎖 Z1%以下

フコシル化糖鎖 (%)

=フコシル化された糖鎖 (G0F, G0F-GlcNAc, G1F, G1'F, G1F-GlcNAc 及び G2F) のピーク面積の和/糖鎖の総ピーク面積の総和×100

アフコシル化糖鎖 (%)

=フコシル化されていない糖鎖 (G0 及び G0-GlcNAc) のピーク面積の和/糖鎖の総ピーク面積の総和×100

ハイマンノース型糖鎖 (%)

=ハイマンノース型糖鎖 (Man5) のピーク面積の和/糖鎖の総ピーク面積の総和×100

分析方法

試験試料の調製：

脱塩方法 (“透析”)

“透析液”：pH7.2 のリン酸塩緩衝液

PNGase F による N-結合型糖鎖の遊離

遊離反応溶液：pH7.2 のリン酸塩緩衝液にてタンパク質濃度約 1 mg/mL に調製

PNGase F 添加量：本品タンパク質量 1 mg あたり 10 ユニット

反応条件：37°Cで“17~19 時間”

遊離糖鎖の精製

限外ろ過ユニット：分画分子量“30k”

操作：遊離反応後の液を限外ろ過した後，減圧乾固

2-アミノベンズアミド誘導體化

反応液：精製した遊離糖鎖に 2-アミノベンズアミド誘導體化試液を，糖鎖遊離反応に用いた本品タンパク質量 1 mg あたり 100 µL 添加

反応条件：65°Cで“2.5~3 時間”

誘導体化糖鎖の精製

2-アミノベンズアミド誘導体化反応液にアセトンを“100 倍量”添加し、遠心。沈殿物をアセトンで“2 回”洗浄後、乾燥し、誘導体化糖鎖試料とする。

システム適合性試験用溶液：標準物質から上記の操作で調製した誘導体化糖鎖又は市販の誘導体化標準糖鎖を調製溶液（移動相 B / 移動相 A 混液（7:3））で再調製した溶液。

試料溶液：誘導体化糖鎖試料を糖鎖遊離反応に用いた本品タンパク質量 1 mg あたり 500 μ L の調製溶液で溶解した液。

陰性対照：試料を含まない酵素消化用溶液から上記の操作で調製し、調製溶液で再調製した溶液。

注入量：10 μ L

試験条件：

検出器：蛍光光度計（励起波長：330 nm，蛍光波長：420 nm）

カラム：カルバモイル基結合型シリカゲル（3 μ m），内径 4.6 mm，長さ 15 cm（●●社製，製品番号 XXXXX，又は同等品）

カラム温度：40°C 付近

移動相 A：ギ酸で pH4.5 に調整したギ酸アンモニウム溶液（6.3 g/L）

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比及び流量を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間（分）	移動相 A（vol%）	移動相 B（vol%）
0-2	30	70
2-65	30→44	70→56

流量：毎分 1.0 mL

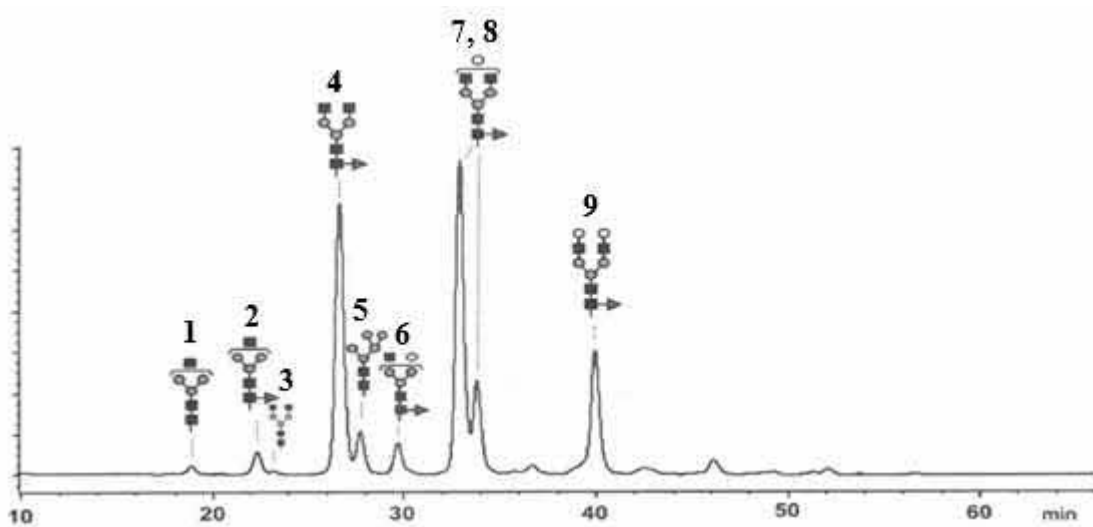
面積測定範囲：試料注入後 10 分から 65 分の範囲

システム適合性

システムの性能：

陰性対照で、面積測定範囲にピークを認めない。

システム適合性試験用溶液で、G0F, Man5, G1F, G1'F, G2F（それぞれ図1のピーク4, 5, 7, 8及び9）の順に溶出し、それぞれの分離度が1.0以上



1: G0-GlcNAc, 2: G0F-GlcNAc, 3: G0, 4: G0F, 5: Man5, 6: G1F-GlcNAc
7: G1F, 8: G1'F, 9: G2F

図1 オリゴ糖プロファイルのクロマトグラムの例

試薬・試液

PNGase F : PNGase F (●●社製, 製品番号 XXXXX, 又は同等品) . 1ユニットは, 国際単位である 1 IUB milliunit に等しい.

2-アミノベンズアミド誘導体化試液 : 2-アミノベンズアミドをジメチルスルホキシド/氷酢酸混液 (7 : 3) に溶解 (50 mg/mL) . この液にシアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加 (63 mg/mL) .

糖鎖プロファイル

糖鎖試験法〈2.64〉の糖鎖プロファイル法により試験を行うとき、フコシル化糖鎖は X1-X2%、アフコシル化糖鎖は Y1-Y2%及びハイマンノース型糖鎖は Z1%以下である。本品の総タンパク質“200 μg ”に対応する量を、pH7.2のリン酸塩緩衝液に対する“透析”により脱塩を行う。この液に pH7.2のリン酸塩緩衝液を加え、1 μL 中に本品タンパク質 1 μg を含む液となるように調製する。この液 100 μL をとり、1ユニットの PNGase Fを加え、37°Cで“17~19時間”保温する。限外ろ過ユニット(分画分子量“30k”)により遊離糖鎖を精製し、減圧下で蒸発乾固する。残留物に、10 μL の 2-アミノベンズアミド誘導体化試液を加え、65°Cで“2.5~3時間”保温する。反応終了後、放冷し、アセトン“1 mL”を加え、よく混和する。“毎分 15000回転”で“10分間”遠心分離した後、上澄液を除く。この操作を“2回”繰り返す。アセトニトリル/移動相 A 混液(7:3) 50 μL に溶かし、試料溶液とする。別に標準物質及び本品を含まない酵素消化用溶液を同様の方法で操作し、それぞれシステム適合性試験用溶液及び陰性対照とする。試料溶液、システム適合性試験用溶液及び陰性対照 10 μL を正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、次式によりフコシル化糖鎖(%), アフコシル化糖鎖(%), 及びハイマンノース型糖鎖(%), を求める。

フコシル化糖鎖 (%)

=フコシル化された糖鎖(G0F, G0F-GlcNAc, G1F, G1'F, G1F-GlcNAc 及び G2F)のピーク面積の和/糖鎖の総ピーク面積の総和 $\times 100$

アフコシル化糖鎖 (%)

=フコシル化されていない糖鎖(G0 及び G0-GlcNAc)のピーク面積の和/糖鎖の総ピーク面積の総和 $\times 100$

ハイマンノース型糖鎖 (%)

=ハイマンノース型糖鎖(Man5)のピーク面積の和/糖鎖の総ピーク面積の総和 $\times 100$

試験条件:

検出器: 蛍光光度計(励起波長: 330 nm, 蛍光波長: 420 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に粒径 3 μm のカルバモイル基結合型シリカゲルを充填する。(●●社製, 製品番号 XXXXX, 又は同等品)

カラム温度: 40°C付近の一定温度

移動相 A：ギ酸アンモニウム 6.3 g を水 1000 mL に溶かし，ギ酸で pH4.5 に調整した溶液

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比及び流量を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0-2	30	70
2-65	30→44	70→56

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：試料注入後 10 分から 65 分の範囲

システム適合性

システムの性能：陰性対照 10 μ L につき，上記の条件で試験を行うとき，面積測定範囲にピークを認めない。システム適合性試験用溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を行うとき，G0F, Man5, G1F, G1'F, G2F（それぞれ図 1 のピーク 4, 5, 7, 8 及び 9）の順に溶出し，その分離度は 1.0 以上である。

試薬・試液

PNGase F：PNGase F（●●社製，製品番号 XXXXX，又は同等品）を用いる。1 ユニットは，国際単位である 1 IUB milliunit に等しい。

2-アミノベンズアミド誘導体化試液：2-アミノベンズアミド 500 mg をジメチルスルホキシド／氷酢酸混液（7：3）10 mL に溶解する。この液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 630 mg を加える。