医薬品不足に対応した上市薬の使用期限延長に関する手引きGuide on extending expiration dates of marketed drugs in response to drug shortages
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages/regulations-guidance/guide-extending-expiration-dates-marketed-drugs-response-shortages.html>

**概要**

**はじめに**

カナダ保健省は、カナダ国民の健康維持と改善を支援する役割を担っている。その一環として、医薬品不足による公衆衛生への悪影響の緩和と軽減を支援する取り組みと行動を行っている。カナダ国民が必要な医薬品を必要な時に確実に利用できるようにすることが、我々の目標である。

[食品および医薬品規則](https://laws.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.%2C_c._870/index.html)（FDR）のセクションC.10.014からC.10.021（有効期限延長に関する規則）では、特定の医薬品製品のロットまたはバッチの有効期限を延長することを認めており、一定の条件下で医薬品不足の防止または緩和に役立つ。医薬品不足に対処するために特定の医薬品製品のロットまたはバッチの有効期限を延長することは、例外的な措置となる。

参照を容易にするため、本ガイダンスではロットとバッチを互換性のある用語として使用し、以降の文書ではバッチと表記する。

有効期限が延長されたすべての医薬品バッチは、[「有効期限が延長された医薬品](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages/extended-expiration-date-list.html)リスト（Extended Expiration Date List）」に記載される。このリストはFDRに参照として組み込まれ、必要に応じて更新される。

[医薬品不足と、それに対処するさまざまな関係者の役割](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages.html)について、さらに詳しく知る。

**目的**

本ガイダンス文書は、規制対象者（市販承認取得者（Market authorization holders ：MAH市場承認保持者）および医薬品製造施設許可（Drug establishment licence：DEL）が規制への準拠方法を理解するのに役立つ。

具体的には、本ガイダンス文書は、FDRのセクションC.010.014からC.10.021を理解するのに役立つ。

* 延長された有効期限とは何を意味するのか
* 有効期限の延長が検討される状況
* 延長有効期限リストに追加される医薬品バッチの有効期限延長申請提出プロセス
* 延長有効期限リストに追加がある場合のMAHおよびDEL保持者への通知要件
* 延長有効期限リストの医薬品に関するその他の規制要件

注：本書類では、MAHは製造業者（[定義](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages/regulations-guidance/guide-extending-expiration-dates-marketed-drugs-response-shortages.html%22%20%5Cl%20%22a4)の項を参照）と同義語として使用される。

**適用範囲と適用**

延長期限に関する規定は、医薬品識別番号（Drug identification number：DIN）が付与され、品薄状態にあるか品薄状態になる恐れがあり、品薄状態が健康被害のリスクをもたらす可能性がある医薬品（[食品医薬品法](https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/f-27/page-1.html%22%20%5Cl%20%22h-234002)（FDA）第2条で定義）に適用される。

カナダ保健省は、品薄状態による健康被害のリスクを、品薄状態による治療の中断、不足、遅延が健康被害を引き起こす可能性と解釈している。

**規制対象者およびヘルス・カナダの責任**

**MAHの責任**

MAHは、以下のことを行わなければならない。

* 入手可能なデータに基づき、医薬品バッチの有効期限を一定期間延長する提案をヘルス・カナダに提出する
* 提案が受理された場合、期限内に、医薬品バッチの有効期限が延長された旨を、DEL保持者または医薬品バッチが販売されたすべての者に通知する
* 医薬品バッチの有効期限が延長された後、その医薬品バッチの販売を停止する

**DEL保持者の責任**

DEL保持者は、以下のことを行わなければならない。

* 製造販売業者から情報を受け取ったら、期限内に、その医薬品バッチを販売したすべての者に対して、有効期限が延長された旨を通知する
* FDRのC.02.021に従い、必要なすべての記録を、指定された医薬品バッチの延長された有効期限から1年間保管する

**カナダ保健省の責任**

カナダ保健省は、以下のことを行う。

* 製造販売業者から受け取った特定の医薬品バッチの有効期限延長申請を審査する
* 申請が受理された場合、延長された有効期限を含め、申請の審査結果を製造販売業者に通知する。
* 延長期限日リストを公表、維持、更新し、リストに医薬品バッチが掲載されている製造販売業者と連絡を取る

必要に応じて、ヘルス・カナダは特定の医薬品バッチの有効期限延長申請を裏付ける追加情報を求める場合がある。

当社は、[「ヘルス製品に関するコンプライアンスおよび施行方針（POL-0001）](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/policies-standards/compliance-enforcement-health-products.html)」に従い、これらの規制要件に関連するコンプライアンスおよび施行活動を実施している。

**規制の理解**

**有効期限延長に関する規制枠組み**

延長された有効期限に関する規定（連邦規則集（FDR）のセクションC.10.014からC.10.021）では、特定の医薬品バッチの有効期限を延長期限リストに追加することで、印刷された有効期限を延長することを認めている。

FDRのサブセクションC.01.001(1)に従い、投与形態の医薬品の有効期限は、以下のうち最も早い日付となる。

* その日付までは、医薬品は印刷された効力、純度、物理的特性を維持する
* その日付以降、製造業者は医薬品の使用を推奨しない

医薬品製品バッチがリストに追加される際、MAHは、少なくとも延長された有効期限日までは、その製品が安全に使用でき、その仕様を満たすことを示す十分な証拠を提示している。

延長された有効期限を記載したラベルを貼付する義務はない。医薬品に対する延長された有効期限の通知は、以下の方法で行われる。

* 延長された有効期限リストにバッチの延長された有効期限をオンラインで掲載する。
* 製造販売業者がDEL保持者に通知する。
* DEL保持者が顧客に通知する。

その他の通知は、必要に応じてカナダ保健省が個別に発行する。

また、ヘルス・カナダは、必要に応じて、病院や薬局規制当局などの関係者と連絡を取る州および準州のパートナーにも通知する。

以下のセクションでは、特定の医薬品バッチを延長有効期限日リストに追加するプロセスを概説する。これには、規制要件と追加のポリシー要件の両方が含まれる。

**特定の医薬品バッチを延長有効期限日リストに追加するプロセス**

以下の基準をすべて満たす場合、ヘルス・カナダは特定の医薬品バッチを延長有効期限リストに追加することを検討する。

1. 医薬品の不足または不足のリスクがある。
2. 医薬品の不足が発生した場合、人々の健康に危害が及ぶリスクがある。
3. 特定の医薬品バッチの有効期限を延長することで、医薬品の不足を防止または緩和できる。
4. 特定の医薬品バッチが少なくとも延長された有効期限までは安全に使用でき、製品仕様を満たすことを示す十分な証拠がカナダ保健省に提出されている。

カナダ保健省は、品薄状態を緩和するためのあらゆる選択肢を検討する（例：例外的な輸入、有効期限の延長、製造販売業者との協力）。有効期限の延長は、一般的に以下の条件を満たす場合に認められる。

* 本書に記載された規制要件および政策要件を満たし、
* カナダ保健省によるリスクおよび有効性の評価に基づき、品薄状態の防止および／または緩和に有効な選択肢であると判断された場合。

**人体への健康被害リスクの評価**

有効期限延長は、公衆衛生への被害と品薄がカナダの医療制度に与える影響に応じて検討される。深刻な品薄は一般的に、Tier 3 品薄と判断される。Tier 3 品薄は、連邦政府、州政府、準州政府、医療専門家、業界関係者で構成される Tier 割当委員会（TAC）によって割り当てられる。

カナダ保健省が Tier 3 の品不足とみなしている全医薬品のリストを含む、Tier 3 の品不足に関する追加情報については、[Tier 3 医薬品不足](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages/tier-3-shortages.html)を参照のこと。

延長された有効期限が医薬品不足の防止または緩和につながることを示す十分な証拠がある場合、ヘルス・カナダは医薬品バッチを延長された有効期限リストに追加することを検討する。例えば、製造販売業者、卸売業者、医療システム、または患者レベルで、有効期限が迫っている供給が残っている場合がある。このような場合、特定のバッチの有効期限を延長することで、その医薬品の供給を増やしたり、需要を減らすことができる。

経済的理由により、有効期限の延長は考慮されない。

**当初の有効期限が過ぎた特定の医薬品バッチの品質の証拠**

特定の医薬品バッチの有効期限を、そのバッチに印刷された有効期限を越えて延長するためには、その製品が引き続き安全に使用され、その仕様を満たすことを示す十分な証拠がなければならない。

関連するカナダ保健省および国際医薬品規制調和会議（ICH）のガイドラインを参照すべきである。これらのガイドラインには、医薬品の安定性を確認するための推奨事項、および有効期限の設定および延長に必要なデータが記載されている。このような文書の例としては、以下のものがある。

* [適合通知（NOC）後の変更 - 品質に関する指針](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/post-notice-compliance-changes/quality-document.html)
* [DIN提出に関する指針](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/preparation-drug-identification-number-submissions.html)
* [ICH Q1A (R2) 新規医薬品物質および医薬品の安定性試験 - 科学的指針](https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline)
* [ICH Q1E 安定性データの評価 - 科学的ガイドライン](https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1e-evaluation-stability-data-scientific-guideline)

一般的に、MAHは、印刷された有効期限を超えて医薬品規格の継続的な適合性を裏付けるものとなるかどうかを判断するために、既存の加速および長期安定性データを再評価することが推奨される。

特定の医薬品バッチの有効期限延長を裏付けるために使用できるデータには、以下のようなものがある。

* ICH Q1E 安定性データの評価ガイドラインの原則に従ったデータの推定
* カナダ製品に適用できる（例えば、カナダの製剤、製造工程、容器包装システムと同等である）場合、代表的な安定性データ（他市場からのデータを含む）の使用
* 安定性プログラムに登録されている場合、検討中の特定の医薬品バッチの安定性結果の傾向

MAHは、提案フォームを提出する前に、drugshortages.prop.notif-penuriesmedicaments@hc-sc.gc.ca宛てにカナダ保健省に連絡し、品薄状態への対応として有効期限延長を正当化できる可能性について話し合うことが推奨される。生物製剤、バイオシミラー、ワクチンのMAHは、その使用目的、安定性プロファイル、および当初の保存可能期間を決定するプロセスを考慮し、提案の提出を検討している場合は、カナダ保健省に連絡することが推奨される。

**有効期限延長申請の提出方法**

カナダ保健省は、医薬品不足に対応するため、MAHが医薬品バッチを延長有効期限リストに追加する提案を提出できるプロセスを策定した。MAHは、特定の医薬品バッチが引き続き安全に使用され、提案された延長有効期限期間の仕様を満たすことを示す十分な証拠と根拠を提示しなければならない。

完成した提案書を提出し、カナダ保健省の審査を受ける。提出先：drugshortages.prop.notif-penuriesmedicaments@hc-sc.gc.ca

提案書には以下の内容を記載すること。

* 提案書に関する主要情報を要約した完成した提案書のコピー
* 有効期限延長を検討中のすべての医薬品バッチのリスト
* 検討中のすべての医薬品バッチの延長が提案された有効期限
* 有効期限延長の根拠および正当性：
	+ 有効期限延長を裏付けるために使用されたデータ分析の要約および根拠
	+ 指定された医薬品製品バッチが引き続き製品規格に適合することを示す証拠、およびデータ分析の検証を可能にするためのすべての安定性データと結果の考察を含む
	+ 検討中の安定性データがカナダで承認された製品または同等品（カナダで承認された製品と同じ処方、製造工程、容器密閉システム）のものであることを証明する宣誓書
	+ 証明書がない場合は、カナダで承認された製品と審査対象製品との相違点の概要を提示すること。
	+ 規格外の安定性試験結果の参照および概要
	+ 特定された規格外の結果に関するリスク評価
* 該当する場合、追加試験の約束
* その他の関連情報

注：延長された有効期限の修正が最終決定された場合、提案フォームが作成され、本ガイダンス文書に追加される。

**カナダ保健省による審査**

カナダ保健省は、延長された有効期限の提案および提案書を通じて提供された根拠を審査する。

カナダ保健省は審査中に説明を求めたり、追加の情報や試験結果を要求する場合がある。回答期限は要求に明記される。

カナダ保健省の審査には以下の3つの結果が考えられる。

1. カナダ保健省が延長された有効期限の提案を承認する。
2. カナダ保健省が、申請で提出された期限よりも短い期限を修正した提案を受理する。期限の延長が認められる場合があるのは、以下の理由による。
	* 期限の短縮が品不足の防止または緩和に必要である場合。必要に応じて、期限の延長が認められる場合がある。
	* 期限延長申請を裏付けるデータが提出されていない場合。カナダ保健省が、期限延長を裏付ける追加試験を要求する場合がある。
3. カナダ保健省が提案を却下し、延長された使用期限リストを更新しない理由は以下の通りである。
	* 使用期限の延長によって品不足の緩和や防止ができない場合
	* 品不足の緩和や防止のために他の選択肢が追求されている、またはすでに実施されている場合
	* 製造販売業者が使用期限延長を正当化するために提出したデータが不十分であった場合

**延長された使用期限リストへの医薬品バッチの追加**

提案が受理されると、カナダ保健省は電子メールで製造販売業者に通知し、指定された医薬品バッチを[延長有効期限リスト](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages/extended-expiration-date-list.html)に追加する。 カナダ保健省は、指定されたバッチがリストに追加される前または当日に製造販売業者に通知する。 医薬品バッチがリストに追加されると、その製品はリストに記載された延長有効期限日まで販売および使用が継続できる。

FDRのC.10.015およびC.10.016項に従い、リストには以下の情報が公開される。

* 指定された医薬品のバッチ（列1）
* バッチの延長有効期限（列2）
* 医薬品のブランド名および一般名
* 医薬品名
* バッチの当初の有効期限（印刷されたもの）
* 医薬品のDIN
* 医薬品の製造業者の名称
* カナダ保健省がバッチをリストに追加した日付

MAHが有効期限をさらに延長したい場合は、新たな延長期限を提案することができる。

カナダ保健省は、医薬品不足の状況の変化に対応するため、延長された有効期限を短縮したり、リストから削除したりする場合がある（詳細は下記を参照）。これはケースバイケースで決定される。カナダ保健省は、変更が生じた場合は、適時、製造販売業者と協議する。

**通知要件**

製造販売業者は、特定の医薬品バッチが延長有効期限リストに追加された旨の通知を受けた日から5日以内に、その特定の医薬品バッチを販売したDEL保持者に通知しなければならない。DEL保持者は、特定の医薬品バッチがリストに追加された旨の通知を受けた日から5日以内に、その特定の医薬品バッチを販売したすべての者に通知しなければならない。

通知戦略は提案書の一部として審査される。

明確化のため、ここでいう「人」とは、刑法第2条で定義されている個人または組織を指す。

**延長使用期限リストからの医薬品バッチの削除**

延長使用期限リストから医薬品バッチを削除する可能性がある状況の例としては、以下が挙げられる。

* 申請書または関連する情報提供依頼書に不正確な情報または誤解を招く情報が記載されていた場合
* FDR（製造販売承認）に準拠していない場合（例えば、GMP（適正製造基準）に準拠していない場合
* 医薬品または医薬品のバッチが安全性、有効性、品質上の問題を引き起こす可能性がある場合（例えば、リコールや販売停止につながる問題、重篤な副作用）
* リスクとベネフィットの評価に悪影響を及ぼす新たな試験データが入手可能になった場合。

ヘルス・カナダは、指定されたバッチがリストから削除された旨を製造販売業者に通知する責任を負う。 製造販売業者は、当該バッチを販売したDEL保持者または個人に、当該バッチがリストから削除された旨を通知する責任を負う。 DEL保持者は、当該バッチを販売した個人に、当該バッチがリストから削除された旨を通知する責任を負う。 通知は直ちに行うべきである。

また、ヘルス・カナダは、リストからの医薬品バッチの削除に関する通知を発行する場合がある。

延長使用期限リストで延長使用期限を過ぎた医薬品バッチ、またはリストから削除されたバッチは、販売できなくなり、使用もできなくなる。

**医薬品副作用報告**

[「カナダ国民を危険ドラッグから守る法律（Vanessa's Law）](https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/annualstatutes/2014_24/page-1.html#docCont)」に基づく医薬品副作用報告要件は、延長有効期限リストに追加されたすべての指定医薬品バッチに適用される。

「カナダ国民を危険ドラッグから守る法律（Vanessa's Law）に基づく当局への[ガイド」](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/legislation-guidelines/guide-authorities-protecting-canadians-unsafe-drugs-act-vanessas-law.html%22%20%5Cl%20%22a5)には、報告方法に関する情報が記載されている。

医薬品副作用を報告する製造業者の方は、「[医薬品副作用の報告：業界](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/drug/industry.html)」を参照すること。

医薬品副作用を報告する病院の方は、「[医薬品副作用の報告：病院](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/drug/hospital.html)」を参照すること。

報告には、副作用の原因となった可能性のある医薬品バッチの使用期限が延長されている旨を記載することが推奨される。報告には、延長された使用期限と医薬品バッチを記載すること。

**定義**

**バッチ（またはロット）Batch (or lot)：**特定の工程または一連の工程で生産された特定量の物質で、所定の限界内で均質であることが期待されるもの。連続生産の場合、バッチは生産量の定義された一部に相当する。バッチサイズは、固定量または固定時間間隔で生産された量によって定義される。（[ICH 医薬品原薬ガイドライン Q7](https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf)）

バッチとロットは互換性がある。参照を容易にするため、バッチとロットを意味する用語としてバッチが使用される。

**バッチ番号Batch number：**バッチ番号を参照のこと。

**医薬品製造所免許（Drug establishment licence：DEL）：**FDRの第1A部に従ってカナダ国内の個人に発行される免許で、FDRの第2部から第4部の要件に準拠していることが検査および評価された建物内で免許対象の活動を実施することを認めるもの。

**医薬品識別番号（Drug identification number：DIN）：**FDRに基づき販売される各医薬品に対して、カナダ保健省が割り当てる8桁の数字コード。

DINは、以下の製品特性を一意的に識別する。

* 製造業者
* ブランド名
* 医薬品成分または医薬品成分
* 医薬品成分または医薬品成分の濃度
* 医薬品形態
* 投与経路

**有効期限Expiration date：(a)** 投与形態の医薬品の場合、以下の日付のうち早い方の日付（最低でも年と月で表記する）：

**(b)** 有効成分の場合、以下の日付のうち該当する日付（最低でも年と月で表記する）：

* **(i)** 再検査日、または
* **(ii)** 製造業者が有効成分の使用を推奨しない日付（FDR、C.01.001）
* **(i)** その日付までは、その医薬品はラベルに表示された効力、純度、物理的特性を維持しており、
* **(ii)** その日付以降は、製造業者がその医薬品の使用を推奨しない日付。

**延長有効期限Extended expiration date：**特定のロットバッチまたはバッチに関して、延長有効期限医薬品リストの列2に記載された日付。

**参照による組み込みIncorporation by reference：**規則本文に含まれない文書またはリストを、規則の一部として取り入れることを可能にするメカニズムを説明する用語。

カナダ保健省は、以下の目的で参照による組み込みを使用している。

* 政策および規制の目標を達成する
* 既存の文書を最大限に活用する
* 科学や技術の変化、あるいは新たに発生した健康や安全上のリスクに迅速に対応できる機動的な規制枠組みを維持する
* こと、および、健康や安全を損なうことなく、州や準州との規制の整合化や貿易に関する国際協力に貢献すること

**内側ラベルInner label：**食品または医薬品の直接容器に貼付されたラベル（FDR、A.01.010項）。

**ロット番号Lot number：**製造中および／または流通中の医薬品の追跡に使用できる、文字および／または数字の組み合わせ（連邦規則集第21編A.01.010条）。

**製造業者または販売業者Manufacturer or distributor：**個人、または協会や組合を含む、自らの名義、または商標、デザイン、または文字商標、商号、またはその他の名称、語句、または商標により食品または医薬品を販売する者（FDR、A.01.010）。

**販売許可取得者（Market authorization holder MAH）：**製造業者または販売業者の定義を参照

**外箱ラベルOuter label：**食品または医薬品のパッケージの外側に貼付されたラベルを意味する（FDR、セクションA.01.010）。

**パッケージ/ラベルPackage/label：**医薬品をその直接容器に入れること、または医薬品に内側または外側のラベルを貼付すること（FDR、C.01A.001(1)）

**人Person：**刑法第2条に定義される個人または*組織*（FDA、第2条）

**不足Shortage：**医薬品に関して、その医薬品に割り当てられた識別番号を定めたC.01.014.2(1)項に基づき文書が発行された製造業者が、カナダ国内における当該医薬品の需要を満たすことができない状況。（FDR、C.01.014.8 (2)）

**仕様書Specifications：**医薬品、医薬品に使用される原材料、または医薬品の包装材料の詳細な説明であり、

* **(a)** 医薬品、原材料、または包装材料の同一性、効力、純度など、医薬品の製造、包装、使用に関連する医薬品、原材料、または包装材料のすべての特性および品質に関する記述、
* **(b)** 医薬品、原材料、または包装材料の検査および試験に使用された方法の詳細な説明、および
* **(c)** 医薬品、原材料、または包装材料の特性および品質の許容値に関する説明。 (FDR, C.02.002)

**特定バッチSpecified batch：**有効期限延長医薬品リストの第1列に記載された医薬品のロットまたはバッチ。