

分科会2 製剤の承認事項

課題・提言の抽出結果について

分科会2 製剤の承認事項

副題

- 承認書に製法を詳細に記載することについて
- 軽微変更に関して

議論の方針

- 医薬品の本質(有効性・安全性・安定性・均質性)を保証するために科学的・技術的観点から議論する
- 副題記載事項が医薬品の品質保証に対してどのような意義を持ち、具体的にどうあるべきかについて議論する

詳細記述の意義(1)

- 従来の承認書
 - 規制当局との合意事項の記載
 - 製品の適格性(出荷の適否)判定の基準
 - 規格・試験法
- 製造行為の結果としての品質の記述と保証が目的

詳細記述の意義(2)

- 改正薬事法における承認書
 - 規制当局との合意事項の記載
 - 製品の適格性(出荷の適否)判定の基準
 - 規格・試験法、製造方法
 - 製造工程管理の基準
 - 製品標準書、SOPの適格性判断基準
 - 重要な変更管理の記録
- 製造行為の**過程と結果**についての品質の記述と保証が目的

詳細記述の意義(3)

- **結果 過程 & 結果**
- **これにより何がどのように変化するのか**
 - 透明性の向上？
 - 説明責任の重要度UP？
 - 文書作成の煩雑化？ 等々？
- **変化の結果として何が起こるのか**
 - 技術移転の重要化？
 - バリデーションの概念修正？ 等々？

詳細記述のメリットとデメリット(1)

- メリット？
 - 患者さんやお医者さんなど使用者のメリット
 - 承認・許可等を行う行政当局のメリット
 - 製造・販売する製薬会社のメリット
- デメリット？
 - 患者さんやお医者さんなど使用者のデメリット
 - 承認・許可等を行う行政当局のデメリット
 - 製造・販売する製薬会社のデメリット

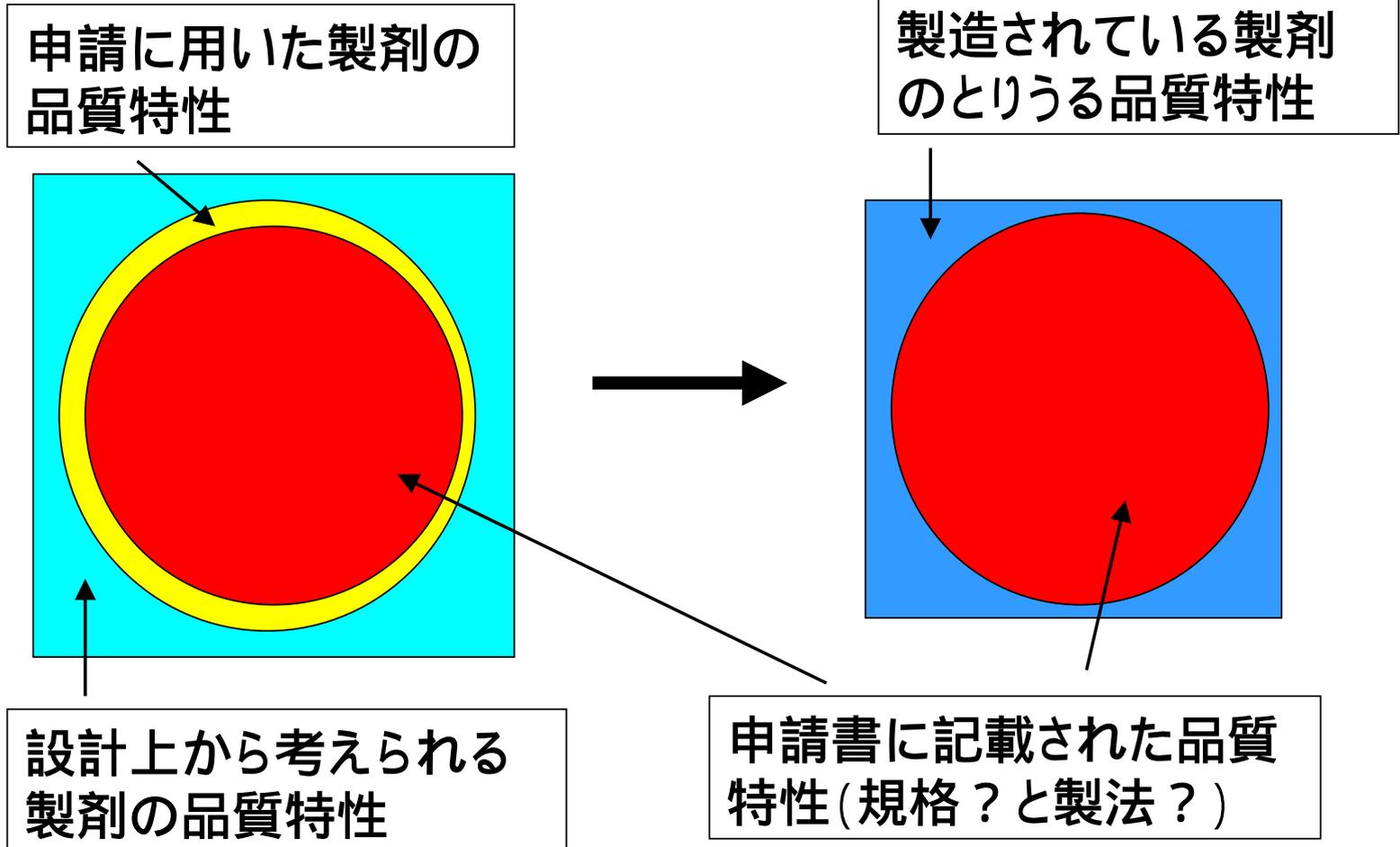
詳細記述のメリットとデメリット(2)

- 前項のメリット、デメリットを考えたときに
- どの程度の内容まで記述すべきなのか？
- DMF制度との関連性はどのように？
- ICHの観点からの国際的な整合性は？

軽微変更に関して

- 誰がどの基準で判断するのか？
- 軽微変更とするに必要なデータは何か？
- 軽微に指定した変更が軽微でなかった場合の企業・行政の対応は？
- 当該製品を使用する患者さんへの影響は？

軽微変更に関連して



誰がどの基準で軽微であると判断するのか？

- 誰が 申請者(企業)？行政はチェック？
- どの基準？ 品質に影響する？ 品質とは？
規格から外れなければOK？
- 判断基準 各自バラバラでOK？ 整合性は
無くても良い？ 国際的には？ ガイドライ
ンの制定は不要？

軽微変更とするに必要なデータは何か？

- 製品品質を規定しているのは何か？
- 製品規格に包含されていない品質特性は？
- どのようなデータで品質特性が同等であると言うのか？
- そのデータをどのように取るのか？またどのようにバリデートするのか？
- 取り扱い時の考え方がバラバラで良いか？

軽微に指定した変更が軽微でなかった 場合の企業・行政の対応は？

- 判明した時点は
 - 承認前？、承認後で変更前？承認後、変更後で出荷前？出荷後？
- どのような事態が想定される
 - 健康被害が起きる？
 - 有効期間が保証できない？
- どのように対応する？
- 申請書記載事項をどのように変更する？
- 虚偽記載時のペナルティは？

詳細記述の意義について

- パブコメで様式ABCが示されている。Cは添付しなくてよいとされているが、なぜこのような様式が設定されているのか。様式Cは理由を含む。この程度の情報は変更管理の記録として残す必要があるのではと考えたもの。
- Cの資料があれば審査課としても重要かどうかの判断はできると思う。(提言があれば参考資料とする?)
- 製造方法を記載することについては必要と考えるが、変更が難しくなるために新しい技術や設備の導入ができなくなるのではという危惧がある。データを提出すれば変更は比較的簡単に(短期間で)認めてもらいたい。
- パラメータを幅で設定する場合、実生産が必要となってくるのでは。

軽微変更の判断について

- 品質に影響がないかを判断するに際して、何を品質として捉えたらよいかは難しい。何らかの基準やガイドラインが必要。
- CTD第2部へどこまで記載するか。
- 品質は何で決められるか。規格試験の信頼性が怪しいものほどやっかい。溶出試験や無菌試験だけでは決められない。規格試験で抑えることができない品質について製法や工程管理で抑える必要がある。
- 軽微かどうかの答えは一つではない。開発段階からの検討に基づいて判断が必要な場合もある。
- 設計上から考えられる製剤の品質特性が生産で維持とは限らない。生産における種々の変動要因により軽微でなくなる(品質に影響する)場合もあり得る。

軽微変更の判断について

- 日本はまだキャッチアップの段階なので、海外での事例を参考にすることもよいと考えられる。
- 基準やガイドラインに従って記載してきたこれまでと違い、重要か否か研究者は知っているが、それを自ら判断して申請書に書かなければならないということに戸惑いを感じている。
- 海外ガイドラインもドラフトで留まっているものが多い。一律に取り扱えないのでcomparative protocolのように個別に対応しているのではないか。
- 自分達がどれだけのデータを持っているかによって判断は変わってくる。設計・開発段階でのデータの裏づけが益々重要になってくると思われる。
- 行政との人事交流を含めて、同じ視線で判断して行くことが必要になってくるのでは。

軽微変更の判断について

- GQP部門として、変更後の品質が確認できなければ製造部門での変更は認めない。変更により健康被害が起きるようなことはないと考えている。
- 前段階で種々の検討が必要と考えられるが、実際はどのように判断するのか。品質の同等性を確認する場合、生物学的同等性と安定性の評価は必要と考える。
- 下線を引くことで軽微な変更の部分を指定するので、そこでまず審査を受け承認されることになる。下線を引いた事項について記載した範囲を大幅に超えて変更した場合に、軽微ではないと判断されるようなことは起こりうるか。範囲内の変更は承認事項として認められる。極端な変更は認められない。
- 最初はあまり線を引かないほうが安全では。後から線を引きたい(軽微な範囲を広げたい)場合は一変になるが、以降は軽微な変更になる。

軽微変更の判断について

- 既存品は現状をベースにして記載することでよいか。これまでのデータがすべて残っているとは限らない。あらためて新たな検討が必要になってくるのでは。
- 既存品についてはこれまでに得られたデータと製造実績に基づいてできるだけ簡略記載を認めてもらいたい。
- 既存品では実績はあるがデータ、バリデーションがないことが悩み。一度だけやったことがあるリワークを承認書に記載してよいか。
- 既存品でも治療濃度域が狭い医薬品等については重要工程について再検討するのが望ましい。

軽微変更の判断について

- 既存品についてはできる範囲内での品質確保に努めていただきたい。例えば安定性についてせめてモニターはしてもらいたい。
- 既存品については軽微と一変の切り分けが難しいかもしれない。新薬と異なり審査過程がないことから自己裁量で切り分けて行く必要がある。
- 既存品の問題として不純物プロファイル要件への適合性がある。治療域の狭いものなど、安全性確保の面で重要なものについてはきちんとやってほしい。

パラメータについて

- 運転管理条件を数値化したもの、という意味のほかに、滅菌条件といったものがあり、これは品質を数値化した絶対的なものということで重要と考える。
- 変更が重要かどうかを行政側で判断することは難しい。すべて記載せよ、ということになってくる。
- 終点パラメータのように最終製品の品質に直接影響するものがある。これが見つかからない場合は間接的なパラメータで管理することになる。
- 一律に決まるものではない。水溶性薬物と難溶性薬物ではパラメータが異なる。一律に考えると難溶性薬物の基準になってしまう。

パラメータについて

- パラメータに関する判断や説明は委受託の際にも重要である。
- パラメータについて; すべて軽微変更とした場合、その記録はどこに残るか。履歴を遡れないと問題。あらゆるパラメータの変更は記録されなければならない(トレーサビリティの確保)
- 実生産バリデーションですべて確立するのは難しい。
- パラメータについて; CTDへの記載をどのようにしたらよいか。軽微な変更と一変との境をどこに置くかが難しい。モジュール2(一変)と3(軽微)への記載で区分すればよいか。

MF登録について

- 安定供給のため複数の原薬MFの登録を認めてもらいたい(後発メーカーからの意見として)。品質に問題がなければ複数に登録して差し支えないのでは。

その他

- どこまでをGMP管理で認め、どこまでを承認側で見る必要があるかを明確にすることは必要。
- すでに実績のある製剤でこれまで以上に詳細な記載は必要か。