

# 薬事法改正における承認書への 製造方法記載について

新薬メーカーの視点

第二回品質フォーラム

平成16年9月7日

住友製薬 清原孝雄

# 薬事法改正

薬事法：医薬品の品質・安全性・有効性確保の観点から、  
製造・販売に関して必要な規制を行う

国際的整合性

科学技術の進歩

企業の責務の強化

柔軟性のある規制

- ・市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直し  
製造販売承認への移行
- ・承認審査体制の見直し  
医薬品医療機器総合機構の設立
- ・生物由来製品の安全確保対策の充実
- ・医療機器の安全対策の抜本的見直し

# 製造販売承認への移行

製造承認から**製造販売承認**になるということは

医薬品となる**物質** としての承認 → 実際に市販される**医薬品(製剤)** についての承認

- ・販売業者が申請者、(自ら製造しなくてもよい)  
ただし販売業者は**製造に関する管理責任**がある

製造は製造業としての承認が必要  
原薬自体は承認不要、製剤の承認に含まれる

- ・承認前に製造したものでも販売することができる。
- ・製造及び試験検査の**外部委託が可能**

有効性、安全性が保証された高品質な医薬品を  
安定的に供給することが、製造販売業者の責務

## 医薬品の品質、安全性、有効性の保証

有効性、安全性は非臨床、臨床の成績で確認されており、実際に販売する医薬品が、非臨床、臨床試験に供したものと同等/同質な品質であることの保証

品質は規格だけでは担保できない

製造方法、工程管理も重要であることの認識

品質特性とそれに適応した製造並びに適切な製造及び品質管理

適切に製造方法、工程管理を規定することが必要

品質の確保

承認書への製造方法の記載

GMPの承認要件化

\* 従来、日本の製造承認では、化学薬品の製造方法の具体的な記載は要求されていなかった。

# 承認書への製造方法の記載の意義

医薬品の国際的流通

GMPの相互承認(MRA)

海外製造による原薬、製剤の輸入

製品の品質確保の保証



承認書に記載する事項が規制対象となる

承認書に具体的な製造方法を記載する

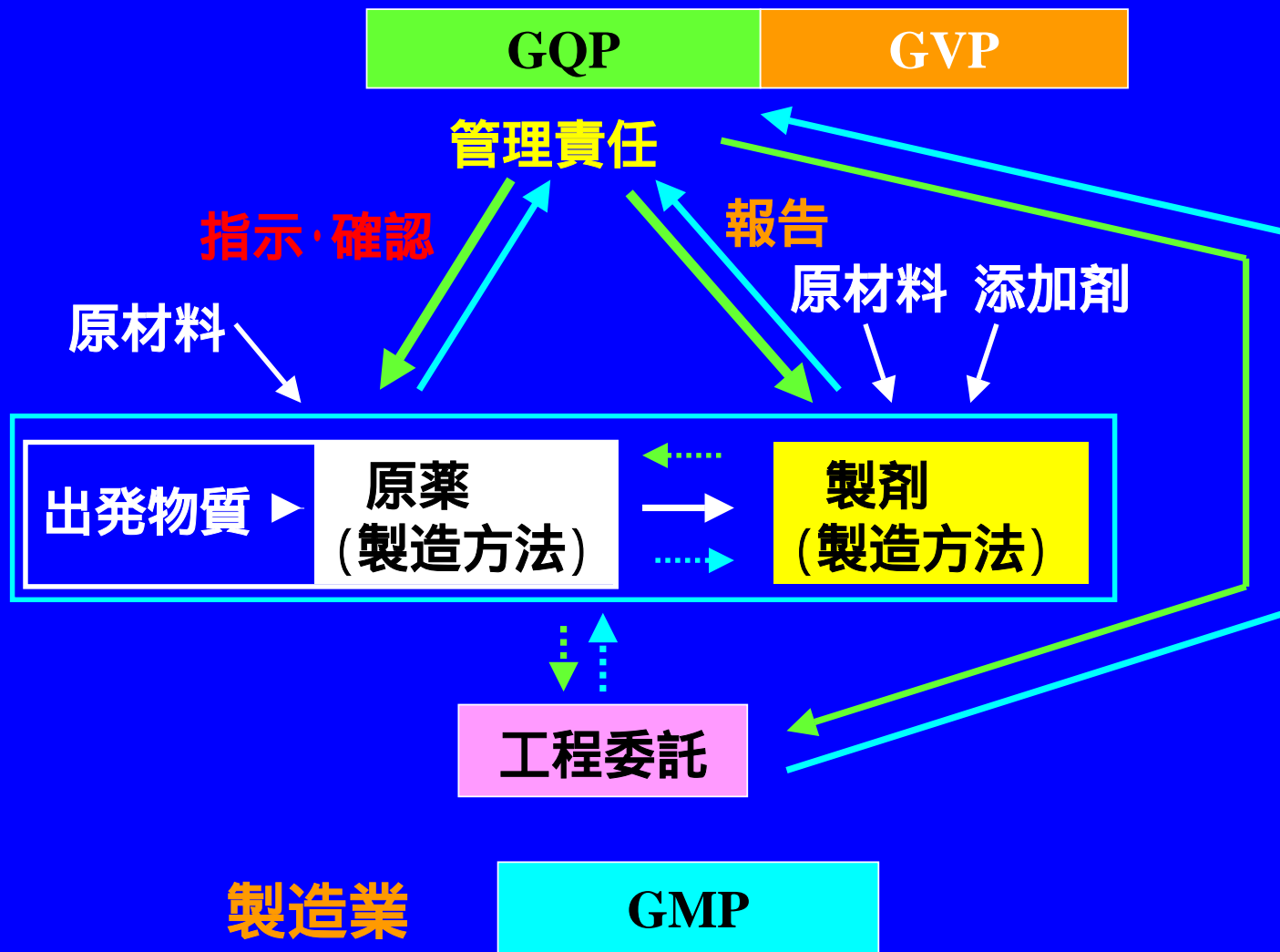


製造法等知的財産の保護

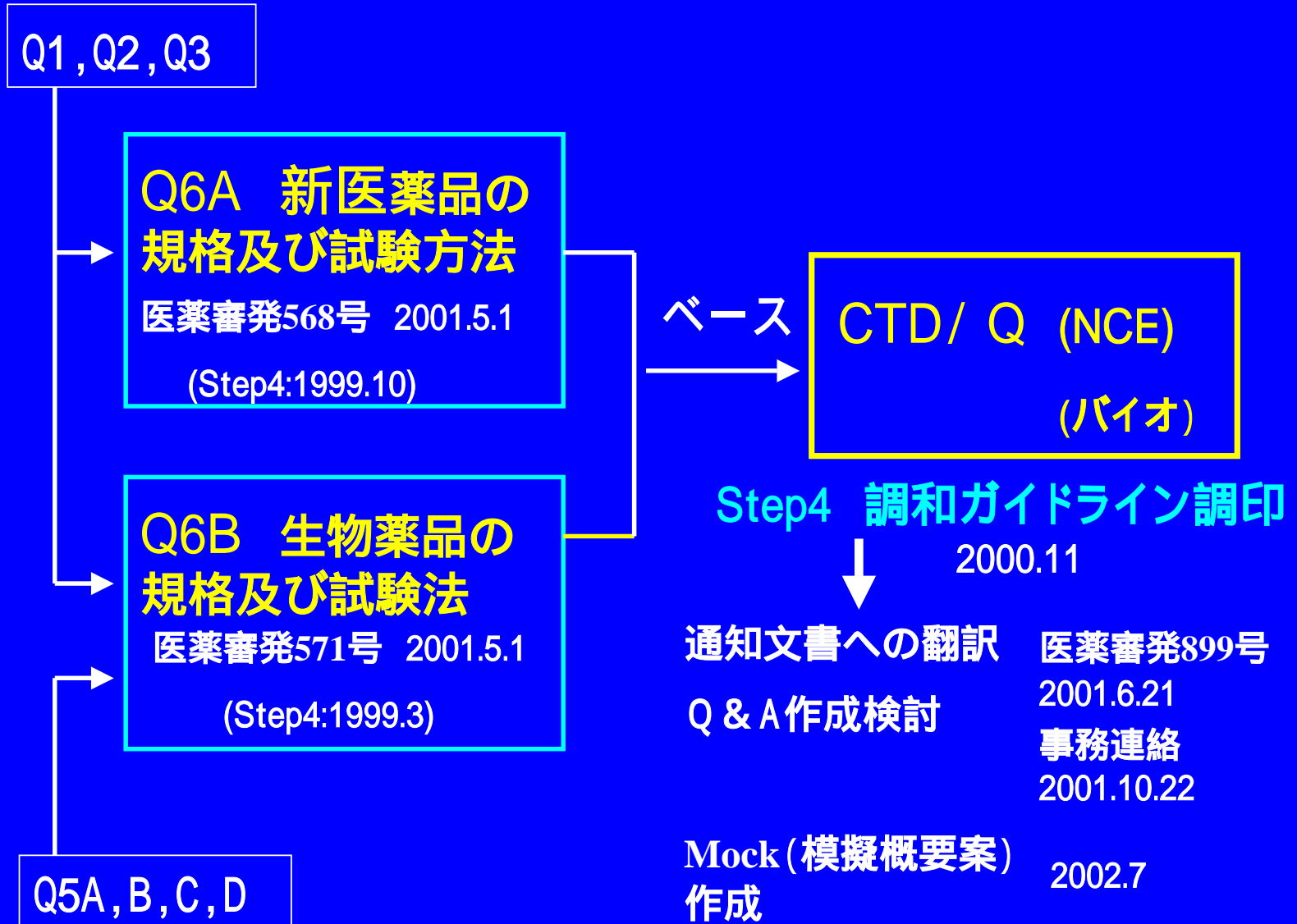


マスターファイル制度の導入

# 製造販売業



# ICHにおけるCTD検討の経緯



# CTD/Q検討における各国の承認制度の違い

日本	製造承認、販売許可	: 概要 (Module 2) を 主体に審査
欧米	販売承認	EU : Expert Report FDA : 積み上げ方式 (Module 3、添付資料主体)

## 日本としての問題

- ・ 製造承認申請時には、通常、パイロットスケールのデータしかなく、実製造スケールでのデータはない
- ・ 日本では従来要求されていない事項が含まれる
- ・ DMF制度がないため記載が制限される事項がある
- ・ 相談制度が整っていない

パイロットスケールでの申請も考慮した対応

CTDはFormatの統一であり、Contentの統一ではない

医薬品としての品質確保の考え、レベルは同等である。



# 承認申請書及び添付すべき資料の構成

## 承認申請書

販売名、成分及び分量又は本質、製造方法等

### 第1部

各極の行政情報

1.0  
1.1 目次

2.1 目次(第2,3,4,5部)

## 第2部

2.2 緒言

品質に関する  
概括資料  
2.3

非臨床概括評価  
2.4

臨床概括評価  
2.5

非臨床概要  
2.6

臨床概要  
2.7

### 第3部

品質に関する文書

3.1 目次、3.2 データ又は報告書、3.3 参考文献

第4部  
非臨床試験  
報告書

4.1 目次

### 第5部

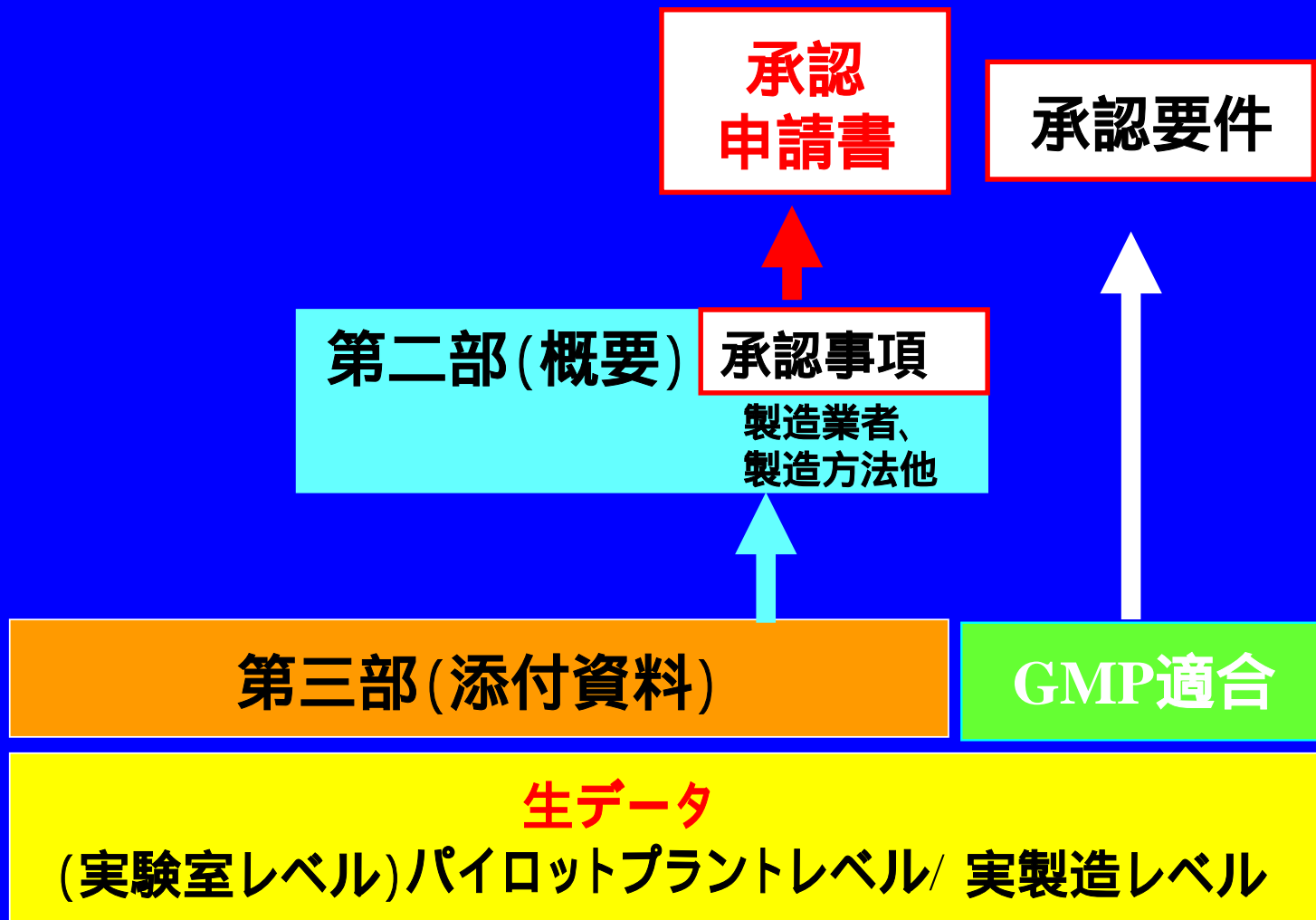
臨床試験報告書

5.1 目次

対象外

CTDの対象

# 承認申請書とCTD文書の関係



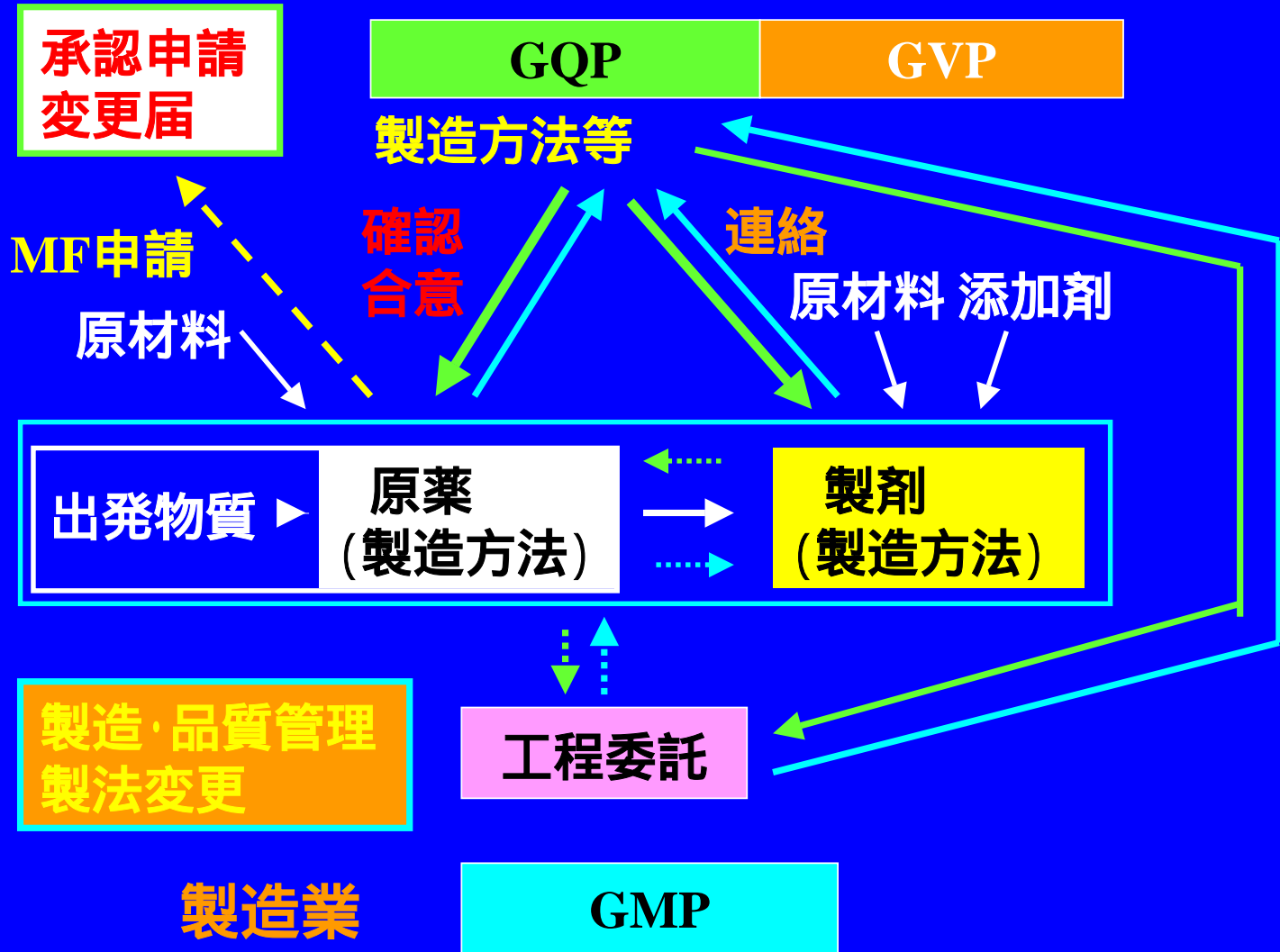
## 承認書への記載データ

・新医薬品等においては、承認申請の時に実生産を反映した規模の製造設備でのデータ収集が困難な場合、申請後に実生産を反映した規模の製造設備でのデータを提出することが出来る。

承認前実製造のプロセスバリデーション等で  
得られるデータに差換え

・臨床試験で使用された製剤と実生産を反映した規模の製造設備で製造された製剤間での製法は同じで、両者の品質及びバイオアベイラビリティ等が同等であるもの

# 製造販売業



# 製造販売会社(GQP)の立場から

## 製造及び品質管理が適切に行われていることの保証

- ・製造方法(反応機序、操作等)の原理、本質の明確化と規定
- ・品質の恒常性を担保するため必要な事項の適切な選択
- ・重要工程が管理されていることを保証するために実施する管理手法及び管理項目の設定

## 製造方法:スケール

反応条件、主要な運転パラメーター

重要な管理項目及び管理値

品質(類縁物質、光学活性、結晶多形、粒子径  
溶出性、含量均一性等に影響を与えるもの

重要な機器(作用機序)、特別な機能をもつ機器

出発物質及び重要中間体の規格及び試験方法

原材料、添加剤の規格、製法

容器、包装(安定性影響を及ぼす場合) 等

# 新薬における承認書の記載について

科学的合理性、管理水準の向上

国際的な調和、欧米との整合性

CTD申請による製法等の詳細記載

承認書に具体的な製造方法を記載することの  
重要性・必要性は理解

GMPによる管理は必須事項であり、  
実際に体制を整備し、それに基づいた  
製造管理、品質管理を実施している。

承認書にどこまで記載するか(出来るか)

承認書の記載と異なる場合は**薬事法違反**となる。

## 新薬における承認書の記載について

基本的な製造方法(原料、製造ルート、反応メカニズム)

製品の品質規格や重要中間体の管理基準値は

非臨床・臨床並びにパイロットの実績により規定し  
承認申請書に記載できる(変わってはならない事項)

然しながら工程を適切に管理するための管理値、パラメーターについては、実製造(承認時)に差し換えることは問題がある。

- ・実製造での十分なデータがない。
- ・適切な管理値や運転パラメーターの設定が困難
- ・当初は実績を確認しながら管理値等も修正、改良していく必要がある。

# 承認申請時に得られているデータには限りがある

(Limited data at filing.) : Q6A

承認申請時に得られているデータには限りがあり、それが判定基準を設定するのに影響を及ぼし得ることを考慮する必要がある。

その原薬や製剤が実生産されるようになって、多くのデータが得られるようになったときには、判定基準の変更が必要となることがある(例:特定の不純物の許容限度値)。

承認申請時の判定基準は、基本的には安全性と有効性に焦点を当てて設定する必要がある。

当初に限られたデータしか得られなかった場合には、より多くの経験やデータが得られた時点で、当初に承認された試験方法と判定基準について可能な変更を行うという観点で見直す必要がある。

この見直しには、状況に応じて、判定基準を厳しくすることも、緩くすることも含まれる。



## 運転パラメーターの記載について

- ・承認時では、実製造機器でのフレを考慮した検討はできない。
- ・初期には状況を確認しながら、調整する必要がある。
- ・原料ソースやロットの違いにより変動させる必要がある。
- ・同じ工程で、複数の機器(機種、メーカー、スケール)を使用する場合がある。
- ・スケールアップしたものと元のスケールあるいは委託した場合等、複数のスケールで製造するケースがある。
- ・個々の運転パラメーターを規定するよりも工程管理項目、管理値を設定する方が実際的で合理的な場合がある。
- ・実績に基づき、より適切なパラメーター、管理値あるいは管理項目に変更する場合がある。

## 承認書記載に目標値、設定値の考えを導入

承認書記載事項と異なる場合は薬事法違反となるため、管理値、パラメーターを記載する場合、実際の管理範囲より広い範囲を記載するあるいは必要な項目を記載しないようなことも生じる。

本来の管理値記載の意味がなくなる。

運転パラメーターは目標値、設定値としてのを記載も可能  
目標値を設定した場合には、製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値の許容範囲を設定しなければならない。

GMP対応：製造業者の自己管理

GMPであれば範囲を外れても逸脱としての対応が可能  
(欧米と同等な対応)

ただし、当該パラメータがパラメトリックリリースとして利用するために設定される場合や品質に重大な影響を与えるパラメータの場合には許容範囲を承認申請書に明示する。

## 承認後の製法変更

製造工程変更を行う理由

製造工程の改良

生産規模の拡大

製品の安定性の向上

規制上の変更への対応

効率化、省力化  
品質向上

試験方法等の技術の進歩への対応

規格、管理値、管理基準の適正化

製造工程変更を行った場合、当該製品の  
バリデーション/品質評価により品質、安全性、有効性が  
変わらないことを示すことが必要

# 届出制の導入

承認書記載事項に関し

従来の一変事項の他に届出事項を設ける

品質に与える影響の可能性が小さい変更: 軽微な変更  
は届出とする

欧米と同じく重要な変更のみ一変とする

米国(Major), EU(Type )

米国のModerate (事前、事後届出) Minor (年次報告)  
EUのType B (事前審査)、Type A (届出)

届出: 変更後30日以内に(バリデーション等に基づき)  
変更部位について届け出る

GMP査察時に確認

# 軽微変更の認定

品質に与える影響の大きさ

開発段階の検討、経験

実製造における実績

バリデーション

予測

スケール及びスケールにより変動するパラメーター

反応条件(温度、時間等):クリティカルでない場合

目標管理値を達成するための(工程)パラメーター

実際には、対象物質、製造方法等により  
ケースバイケースである

新規承認品

認審査時に業者提起、当局により確認、決定

# 承認申請書への記載

医薬品を製造する企業として

「有効性、安全性が保証された高品質な医薬品を  
安定的に供給する」責任がある

このことを担保する目的で、製造方法に関して  
必要事項を承認申請書に記載する

科学的基盤に立ち、国際的な状況を踏まえて、実際に管理  
する上で合理的で必要、有益な事項を、効果的に記載する

一変事項と届出事項の適切な識別

そのことが製法変更への適切な対応に繋がる

\*この制度を有効に運用するために

承認審査における当局、申請者双方の確認

適切な相談システムの構築

有益、必要