

承認書と品質保証 原薬メーカーの視点

2004年09月07日

日本医薬品原薬工業会

法規委員会 委員長

佐藤 勝彦

(エーザイ株式会社 鹿島事業所)

はじめに

< 本日の内容 >

製造方法の記載要領と変更管理に関して

- ◆ 基本的な考え方
- ◆ 課題 (記載範囲・記載整備・変更管理)
- ◆ 提案と理由 (背景)
- ◆ まとめ

原薬製造方法の記載

< 記載要領に関する基本的考え方 >

- ICH/CTDはグローバルスタンダードであり
国際的整合性を図ることは必須事項である
- 規制当局と業界は現在流通している医薬品の
供給に不具合を生じさせない仕組み作りと
実践が必要である
- ➔ 承認書(MF)記載内容は先行している欧米の
例を参考にしながら日本の現状を踏まえた対
応が必要である

原薬製造方法の変更管理

< 変更管理に関する基本的考え方 >

- 品質に与える影響の程度により変更カテゴリーを分類することは妥当である
- ➔ 原薬メーカーは製造コストや環境負荷の低減・製造工程の安全性向上などのために製造方法を変更することが比較的多い
- ➔ 患者・工場近隣住民・地球環境保護のベネフィット向上の為に変更手続きの簡素化、迅速化も重要

原薬製造方法の記載

< 記載要領の課題 - 1 >

👉 記載の範囲

- 出発物質からの記載
- 反応工程が1工程のみの記載は原則として避けるべき

→ 記載整備の際、現状の製造方法記載範囲の見直しが必要になる

原薬製造方法の記載

< 記載要領の課題 - 2 >

☞ **すでに承認を受けている原薬等(既存原薬)の記載整備**

- **日本薬局方収載品目とそれ以外を区別しない**

→ 既存原薬について新たなデータ(分析バリデーション・重要なパラメータの許容範囲など)取得が必要になる

原薬製造方法の記載

< 記載要領の課題 - 3 >

👉 製造方法の変更管理

- 一部変更承認申請と軽微変更届出の対象事項を明示
- GMP調査時に軽微変更届出が無効とされた場合、出荷停止・回収・その他必要な措置

➔ 一変事項と軽微変更届出事項の設定に各企業が苦慮する

原薬製造方法の記載範囲

< 1. 記載範囲に関する提案と理由 >

☞ 既存原薬の記載範囲は現行の承認書記載範囲とされたい

- 現状のGMP管理にて品質確保はできている
- 現在使用している原料の化学的性質および構造は明確にされている

原薬製造方法の記載範囲

< 2 . MF記載と利用に関する提案と理由 >

☞ 3.2.S.2.2 「製造方法及びプロセスコントロール」の記載の申請者(開示)パートはフローチャートと製造方法のサマリーのみの記載とされたい

➔ MF制度の趣旨からして製造業者の知的財産権の保護が必要である

原薬製造方法の記載範囲

< 2 . MF記載と利用に関する提案の背景 >

👉 欧州の例

3.2.S.2.2 Applicant Part:

Flow chart and short description is regarded as sufficient, if detailed information is presented in the Restricted Part. However, full validation data on the sterilisation process may be requested in the Applicant Part (in cases where there is no further sterilisation of the final product).

GUIDELINE ON ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE PROCEDURE

EMEA/CVMP/134/02

London, 11 February 2004

10

原薬製造方法の記載整備

< 3 . 記載整備に関する提案と理由 >

☞ 既存原薬の記載方法については簡易記載方法を採用していただきたい

→ 開発段階での科学技術水準や規制レベルの違いにより、古い品目ではデータが不足している場合がある

～ 製造方法、分析方法のバリデーション～


→ 各社、多数の品目を持ち短期間での新規開発原薬並みの製造方法記載は無理がある

原薬製造方法の記載整備

< 3 . 記載整備に関する提案の背景 >

👉 欧州での対応

- ◆ 欧州では公定書記載原薬の申請書資料提出には簡易法適用の配慮がなされている (CEP)

 CEP: European procedure for a certificate of suitability of monographs for the European pharmacopoeia

原薬製造方法の変更管理

< 4 . 変更管理に関する提案と理由 >

☞ 一変事項・軽微変更届出事項の明確化と提出書類の明確化が必要であり、詳細なガイダンスを早急に明示していただきたい

➔ 明確な判断基準により適切な変更管理が実施できる

➔ 「軽微変更届出事項」にはバリデーションが不必要なケースもあり得る

包装・表示工程での変更等

原薬製造方法の変更管理

< 4 . 変更管理に関する提案の背景 >

👉 欧米の例

- ◆ 欧米では「各種変更」について、「届出」、「年報による報告」の判断基準が示されている
- ◆ また、「変更の条件」、「届出に必要な書類」が明示されている
- ◆ メーカーはその基準により、「変更の重度」を容易に判断でき、的確な対応が可能

原薬製造方法の変更管理

< 5 . 製造方法記載に関する提案と理由 >

👉 製造方法記載は承認書記載例様式Bで行い、「届出事項」ではなく、「一変事項」の明記としていただきたい

➔ 承認書記載例での様式Aと様式Bでの重複した文書作成は変更管理上間違いの元になる

➔ 抽出の容易さ: 「一変事項」 > 「届出事項」

原薬製造方法の変更管理

< 5 . 製造方法記載に関する提案の背景 >

👉 欧米の記載例

- ◆ 製造方法は3.2.S.2.2に記載
- ◆ 米国では3.2.S.2.2と3.2.S.2.4で中間体をも含めたCritical operation parameter、step等のCritical部分の明記が求められるが、non-criticalについての明記は求められない
- ◆ 欧州では3.2.S.2.4で中間体をも含めたCritical step の明記が求められている

まとめ

製造販売承認制度・MF制度の国内への初導入に際し、適正な原薬を供給しつづけるため

- ◆適切な事前相談制度(出発物質の規定・記載要領)の整備
- ◆適切なガイダンス(変更管理)の整備
- ◆既存原薬における簡易記載方法の採用