

## 承認申請書記載例解説の概要：考え方 記載項目の設定等



国立医薬品食品衛生研究所

有機化学部長

おく だ はる ひろ  
**奥 田 晴 宏**

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部の奥田でございます。よろしくお願いいたします。

本日はこの改正薬事法案に基づく承認申請書記載例に関する説明ということで、私からは基本的には全体的なこの通知を作成するに当たってのいろいろな背景の説明、それから少し踏み込んだところで、その中で骨子となる一変とか重要工程、そういったようなものの考え方についてお話をしたいと思います。

一部、先程の林課長補佐の説明、このあとに説明される清原氏や井越氏、佐々木氏の説明と重なる部分もあるかと思いますが、そこは視点がまた少し違うというふうにご理解頂ければと思います。

スライド1、2をご覧ください。

これは先程の林課長補佐の中にもあったかと思いますが、薬事法改正で製造承認から製造販売承認に移ったということを医薬品の品質保証の観点から見ると、市場に流通できるものにつ

スライド1

いて承認を取得すること、従って、原薬に関しては、それ単独では承認対象ではなくて、製剤に付随した形で承認が取得されることとなります。最終的に市場に医薬品を供給する業者がその医薬品の責任を有するという製造販売承認の考えをとることによって、アウトソーシングのような柔軟な企業活動が可能になる。しかしその結果、製造販売承認とその医薬品の製造行為が新しい制度では切り離されることとなります。切り離してもなおかつ安定して、品質が保たれるようなこういった保証体制をつくる必要がある。従って、GVP、GQPによる企業の市販後安全対策の責務の強化はその保証体制の重要な柱の一つであると思いますが、全面委託を可能にするというようなフレキシブルな薬事システムの中で品質を保証していくというためには、どういう制度を構築したらいいのかということが、この制度を考える大きな中心的事項だと私は思いました。

言い換えると、そのためには、まず製造という行為を考えるときに、許可で従来取り扱っていた部分も含めて承認として考えるということが必要になる。それから、それに当然付随してきますが、今後はどこで製造したのか、どういうふうにつくって、どういう管理をしているのかということ承認事項として管理することが必要だろうということになります。

こういうように考えていきますと、今までは

### 製造承認から製造販売承認へ

市場に対する企業の責務の強化と柔軟性のある規制

- 企業の市販後安全対策の責務の強化
- アウトソーシング(全面委受託)と製造管理・品質管理の確保による品質保証体制
- 制度的には、市場に流通できるものは承認を取得したもの(製造用の原薬は承認の対象ではない。法第2条)
- 原薬に対しても、品質保証できるための体制が必要

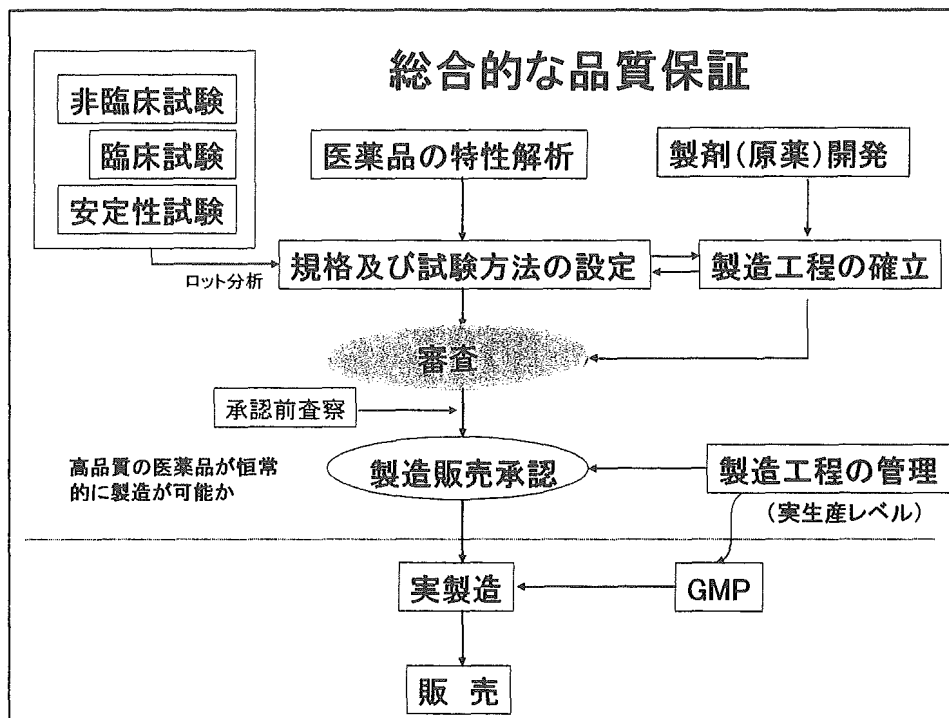
企業の社内体制及び承認内容のあり方(改正薬事法)

スライド2

### 改正薬事法と品質管理に関する承認対象事項

- 承認と許可の統合：GMPの基準に適合していることが承認の要件（法14条第2項の4）
- 製造所情報・製造工程・品質管理の事項を承認書に追加
- 品目承認の対象は製剤のみ。
- 軽微変更届出制度

スライド3



承認書で管理しなかったことが管理されてくるようになります。しかし、その中には必ずしも、その承認後に変更があったときに、行政当局が内容を見てその都度判断しなければならないような事項というようなもの以外の事項が含まれてくるようになるということで、この軽微変更届出というものがあるというふうには考えています。

スライド3をご覧ください。

この絵は私がよく説明で使っているのですが、要するに医薬品の品質というのは、今まで

とは違いました（実は今までもそうだったはずなのですが）、トータルとして医薬品の品質を保証していかなければいけないというシステムに、この改正薬事法では近づいたんだというふうに思います。今まではこの規格及び試験方法の設定というところに非常に大きな力点が置かれていたのですが…。

今まで行政は製造承認とGMPによる製造管理が別々に機能して医薬品の品質を保証していましたが、改正薬事法施行下では、この製造工程というものも含めて製造販売承認というところで一度行政が品質・製造方法の確認をしま

す。その上で実際につくるというところは今までと同じようにGMPの側からその製造行為を見ていくというそういうシステムになっているのだと思います。

ちなみに、今までの規格試験法も、実は製造方法と極めて密接な関係に本来あったはずなのです。この製造工程がきちっとしていなければ、規格試験方法がいくら厳密に論じても意味ありませんし、また、製造管理がきちっとすれば、スペックは少しゆるくてもいいということもあり得ます。また、スペックを設定するには、各種試験で用いられたロットの成績やその分析というものがきちっとなされていなければいけないこととなります。

また、ここのロット分析や規格及び試験方法の設定の部分については、ICHでもQ1からQ3、それからQ6で議論をしてきたわけです。今度、製造工程の確立をきちっとするためには、製剤開発もしくはその原薬の開発というのが必要になる。今ICHのQ8で議論されているわけです。全体的なこういう大きな品質保証システムについては、恐らく次から議論が始まるQ10でその医薬品を開発から製造までも含む大きなその品質システムというものを議論しようとしています。そういう中で、システム全体の枠組が決まっていくんだというふうに思います。

#### スライド4

スライド4をご覧ください。

さて、今までの背景で、ここから私たちの研究班のお話を少ししたいと思います。このような構成の研究班で議論をしていました。この方達以外にもいろいろな方々の研究協力を頂いております。研究班で、まず、我が国の承認申請の現状というものがどういふものかというのを分析をいたしました。

スライド5をご覧ください。

今まではどうなっていたかと言いますと、例えば化学薬品原薬と生物薬品と製剤に分けて見ますと、化学薬品原薬では、従来、製造方法に関しては製造ルートのみ、いわばあら筋だけが書かれており、規格試験方法で基本的には品質が決まっていました。一方、製剤はそのあら筋すらほとんどなく、その代わり、極めて厳格な規格試験方法の設定が求められていたというのが日本の状況だったかと思えます。一方、生物薬品は製造方法の記載が既になされていました。また、生物薬品の特徴として、製法変更の機会が多いということがあります。「議論中」と書いてありますが、ICH Q5 Eの議論が今ちょうど終了して、その工程の変更管理に関する議論が合意したというような状況であります。

スライド6をご覧ください。

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
**医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究**

研究組織

- 主任研究者: 奥田晴宏
- 分担研究者: 谷本 剛(国立衛研)、川西 徹(国立衛研)  
檜山行雄(国立衛研)、鹿野真弓(総合機構)
- 協力研究者: 小嶋茂雄(国立衛研)、青柳伸男(国立衛研)、小幡孝行(山之内製薬(株))、楠山久美子(中外製薬(株))、清原孝雄(住友製薬(株))、松下潤一(藤沢薬品工業(株))、高本幸子(武田薬品工業(株))、浜松利明(エーザイ(株))、百合本孝範(アベンティスファーマ(株))、斉藤洋之(キリンビール(株))横手公彦(化血研)

スライド5

### 製造方法に関する医薬品審査 の旧法下の状況

- 化学薬品原薬
  - 従来は製造ルートのみ記載
  - 最終原薬の規格及び試験方法で品質保証
- 生物薬品
  - 生物薬品の品質は最終原体・製剤の規格及び試験方法のみでは確保できないとの立場から製造方法の記載を既に実施
  - 技術革新の速い分野であり、製法変更の機会が多い
  - ICH Q5Eで議論中
- 製剤
  - 殆ど記載なし／厳格な規格及び試験方法の設定

スライド6

### 米国における変更事項の重度区分

変更重度区分	変更手続き	申請様式	効力
Major Change	一部変更申請	Prior Approval Supplement (事前審査)	承認後に出荷可能
Moderate Change	届出	CBE* in 30days (事前審査)	届出後30日経過後に出荷可能
		CBE* (事後審査)	届出後すぐに出荷可能
Minor Change	年次報告	Annual Report (審査なし)	出荷の是非に無関係

薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究  
その1: 承認内容の変更事項の重度区分(谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 薬品試験部長)より

それとともに、これは旧大阪支所の谷本先生の研究成果ですが、諸外国の変更管理がどのようになされているかをまず比較してみました。その理由は海外で行われている変更管理の制度と大きく違う制度を持つてくるということは、国際化の時代にそぐわないということで、企業の自由な変更、改善の努力というものを損なっ

てしまいますので、それと大きく齟齬のないようにしたいというふうには考えていました。

米国では、もうこれはご存知のように、大きくこの三つに分かれます日本の制度で考えてみると、タイムクロックの違いありますが、ここが一変、ここが軽微に相当するのかと思います。

スライド7

変更内容	分類
1. 現行の製造工程又は操作技術と根本的に異なる変更 ■ 例： 原薬の濾過から遠心分離（その逆も） 原薬の製造経路の変更	事前承認
2. 最終中間体製造工程よりあとの工程における変更	事前承認
3. 不純物プロファイル、物理的、化学的、又は生物学的特性に影響を与える製造工程の変更	事前承認
4. 規格不適合な原薬に対する新たな再加工の設定	事前承認
5. 1～4及び6以外の工程あるいは工程パラメータに関するいかなる変更	届出(30日)
6. 品質保証を強化する方法あるいは管理の変更	届出

スライド7をご覧ください。

原薬製造に関してどのようなものが一変で軽微届出対象かということについてChange to an Approved NDA or ANDAという企業向けのFDAが出しているガイダンスを見てみますと、こういったようなものを事前承認、つまり一変の対象にしているということが分かります。

一つは原薬の製造工程又は操作技術が現行のそのやり方と根本的に異なるようなもの。例えば、ルート自身の変更が相当します。これは日本でも原薬の製造ルートは申請書に記載しておりルートを変えれば一変の取り扱いだったので、これは一緒です。

それから、例えばろ過をするのか遠心分離をするのかというようなことも事前承認の対象にしています。これはその最後のステップでろ過をするか遠心分離をするかで、不純物プロファイルが変わってくるということが非常に強く予想されるということかと思えます。それから、最終中間体の製造工程よりもあとの工程、これは事前承認ということになります。あと、ここの部分是不純物プロファイルとか、その原薬の特性に影響を与える製造工程の変更ということでこれも事前承認とされています。な

お、ここは特性であって規格とは書いてないことに注意して下さい。

こういったような大きな部分の変更については、すべて事前承認、一変の対象にしています。

スライド8をご覧ください。

これは、先程は製造工程の例でしたけれども、これは原薬等の規格・管理基準の変更手続きの例であります。

原薬の規格判定基準の緩和・削除、これは事前承認です。日本もその通りで同じです。

それから、あとは試験法の変更であっても、それが非常に大事なもの、つまり最終中間体とかそのあとのものに用いられる試験方法の変更で、同等以上の品質保証のできないようなものについては試験法の変更であっても事前承認にするというようなことになっています。

そうではないものについては届出の制度ということになります。ただ、この米国の「30日」と書いてあるのは、届けて30日間の間にFDAがレスポンスしなかったら変更していいということで、日本の届出は変更後30日以内に届けるということで、行政的な扱いは違います。

スライド 8

<b>原薬等の規格及び管理基準の変更</b> (化学薬品かつ非無菌:Change to an Approved NDA or ANDA)	
1.	規格値・判定基準の緩和或いは削除(別途定める場合を除く) 事前承認
2.	新規の登録分析方法(regulatory analytical procedure(RAP))の設定 あるいは既承認の試験法と同程度の信頼性を保証しないRAPの変更 事前承認
3.	最終中間体、最終中間体以降の工程中間体および最終中間体以降に用いられる 出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証を保證できない場合 事前承認
4.	最終中間体以前の工程中間体あるいは最終中間体以前に用いられる原材料、 出発物質の判定基準の緩和あるいは削除 届出(30日)
5.	最終中間体以前の工程中間体あるいは最終中間体以前に用いられる原材料、 出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証を保證できない場合 届出(30日)
6.	最終中間体、最終中間体以降の工程中間体および最終中間体以降に用いられる 出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証があきらかな場合 届出
7.	原材料、最終中間体以前の工程中間体あるいは最終中間体以前に用いられる 出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証があきらかな場合 年次報告

スライド 9

<b>BACPAC I</b>				
		同等性が確認できる段階		
		最終中間体 を除く中間 体以前	最終中間体	原薬
最終中間体 より前の製 造工程の変 更	出発物質また は中間体の変 更を伴わない 場合	年次報告	届出 (30日)	届出 (30日)
	出発物質また は中間体の変 更を伴う場合	届出 (30日)	事前承認	事前承認

スライド 9 をご覧下さい。

一方、これも米国の原薬に関するガイドラインですが、BACPAC I という、原薬製造において最終中間体よりも前の製造工程における変更についてのガイドラインが出ています。

本ガイドラインは同等性が確認できる段階がどこかでその変更に対する行政対応を変えています。最終中間体よりも前の製造工程で変更があったときに、例えば変更があっても変わらない

ということが、最終中間体で証明されるという場合、しかもそれが出発物質や中間体の変更を伴う場合は事前承認となります。それよりも前で証明された場合は届出で良いとなります。すなわち、変更時点が前であればあるほど、また同等性が確認できる段階が原薬より前であればある程、行政的な手続きの負荷を少なくしようというリスクに応じた処置かと思えます。

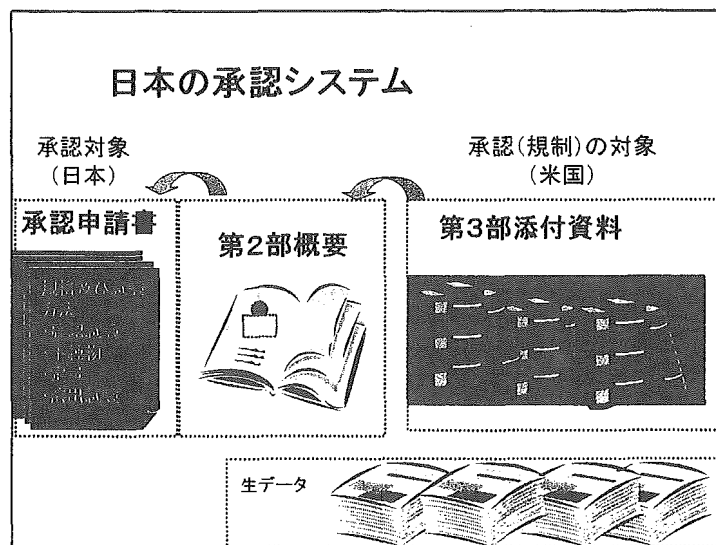
スライド10

## EUにおける変更事項の重度区分

変更重度区分	変更手続き	審査様式	効力
Type II (Major Variations)	一部変更申請	事前審査	承認後に出荷可能
Type IB (Minor Variations)	一部変更申請	事前審査	届出後30日経過すると出荷可能 《中央審査方式の場合》
Type IA (Minor Variations)	届出	形式的書類審査	届出後14日経過すると出荷可能

薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究  
その1:承認内容の変更事項の重度区分(谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所  
大阪支所 薬品試験部長)より

スライド11



スライド10をご覧ください。

一方、EUではこのような形の変更管理をしています。これはType Iのカテゴリーで届出でいいようなものを決めておいて、それ以外は全部一変というような、これは私の個人的な意見かもしれませんが極めてリジットな制度かと私は思っております。

スライド11をご覧ください。

こういった海外の制度を考える時に注意しなければいけないことは、日本は承認申請書という制度をとっているということです。すなわち海外では、CTDの様式で言えば、第3部の添付資料というものが、いろいろな重み付けはありますが、承認事項となっているのに対して、日本では承認申請書に書かれたもののみが承認事項であるということです。つまり、海外はこちら第3部を対象にして変更管理するのですが、今こ

の通知等々で議論されていることは、ここ、即ち、承認申請書の内容だということで、量的に差があるというふうに私自身は思います。

スライド12をご覧ください。

そういったことを少し頭において頂いて、実際の通知の中身のお話をしたいと思います。

これはその通知の構成です。この別添に化学薬品原薬・製剤・生物学的製剤の一般的な注意と承認申請書の記載例が書かれています。

生物薬品については、本通知原案を作成中にはQ5Eがまだ議論が進んでいる最中であったこと、もう既にある程度承認書の記載というの

スライド12

がなされていたということで、記載例はついていません。

スライド13をご覧ください。

まず、その製造場所の記載であります。これは私自身、非常に大事なことというふうに考えています。

まず、各製造所ごとに名称、住所、製造工程の範囲、その製造所で何をそこでやっているのかということを書いて頂く。従って、その部分を他に委託していれば、委託した先の製造所とそこで実施している工程の範囲を記載するということになります。

## 改正薬事法に基づく医薬品等の承認申請書における製造方法等に係る記載要領及び記載変更に関する取扱いについて

### 構成

#### 記

- 第1 承認申請書の製造方法に係わる記載
  - 第2 承認審査等の手続きにおける取扱い
  - 第3 その他
- 別添1. 化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領
- A 一般的な注意
  - B 承認申請書記載例(原薬)
- 別添2. 化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載事項一
- A 一般的な注意
  - B 承認申請書記載例(製剤)
    - B-1 錠剤、B-2 注射液、B-3 凍結乾燥注射液
- 別添3. 生物学的製剤等の製造方法の承認申請書記載事項一
- A 一般的な注意

スライド13

### 製造場所の記載内容

- 各製造所(委託した製造業者の製造所および試験検査に係る施設を含む)毎に名称、住所、製造工程の範囲を記載する。
- 製造所毎に許可あるいは認定番号を記載する。
- ただし、製造販売承認申請書の製造所欄に製造所の記載があるものについては、住所及び許可あるいは認定番号の記載は省略してよい。



スライド14、15をご覧ください。

製造場所を変えるというときにどういう手続きになるかということですが、原則、一変です。ただ、軽微届出で良いといういくつかの条件が設定されています。前提としてその製造方法の変更の範囲についてですが、場所を変えるにあたって製造方法が全く同じでパラメーターも機械も何もかも全部同じということは恐らくないのだろうと思いますが、製造方法の変更が軽微変更届の範囲とされているということがあります。

前提を満たしており、更に関連工程を共有する同系統の品目について、移転先が実績があって、しかもそれが過去2年以内のGMP調査で適合を得ている場合、そういった条件のときに軽微としようということになります。従って、GMP適合であっても、例えばそこが錠剤しか

つくったことがないような工場、施設に新たに注射剤を持っていっても、それはダメということでは。

あとは、こういった例については全部軽微でいいというふうにしてあります。

スライド16をご覧ください。

ただ、注意して頂きたいのは、この包装・表示・保管のみに係る施設の変更は除外されていますが、ここでいう包装は二次包装を指しているということです。

一次包装というのは品質に大きな影響を与える工程でありますので、むしろ実際の造粒工程などと同様、製造方法の一環と捉えるべきであります。

スライド14

### 製造場所に関する一部変更承認 申請対象事項

- 製造場所の変更は、適切な変更管理が求められるものであり、原則として承認事項一部変更承認申請の対象となるものとする。ただし、以下に相当する場合であって、変更管理が適正になされたものにあつては軽微変更届出の対象となるものとする。

スライド15

### 製造場所に関する一部変更承認 申請対象事項の除外規定—1

- 製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものであつて、同一の許可あるいは認定区分であつて、関連工程を共有する同系統の品目についても過去2年以内のGMP調査(実地調査のみをいう。以下同じ。)でGMP適合(その後もGMP不適事項が判明していない等この状態が維持されていることが見込まれる場合をいう。以下同じ。)とされている国内に存在する製造場所への変更

スライド16

### 製造場所に関する一部変更承認 申請対象事項の除外規定-2

- 試験検査に係る施設の変更
- 包装・表示・保管のみに係る施設の変更
  - 包装工程：医薬品の安定性に直接影響する一次包装工程は除かれる
- 国内製造場所から国外製造場所への変更および国外での製造場所の変更も、上記条件に適合する場合には、軽微変更届出事項とする。

スライド17

### 化学薬品原薬に関する製造方法 の記載内容-1

- 出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。ただし、二次包装が安定性確保などの機能を持つ場合は含める
- 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬GMPガイドラインについて」（平成13年11月2日医薬発第1200号）において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

スライド17をご覧下さい。

では、どんなことを書くかということですが、まず原薬についてですが、これは通知のそのままの文言を抜粋したものです。こういったことを書いて下さいということです。

ただし、ここで問題になるのはどこから書くかということだと思います、原薬については、一反応工程、つまり最終中間体が出発物質であるということは原則として避けてほしいということが記載されています。

スライド18、19をご覧下さい。

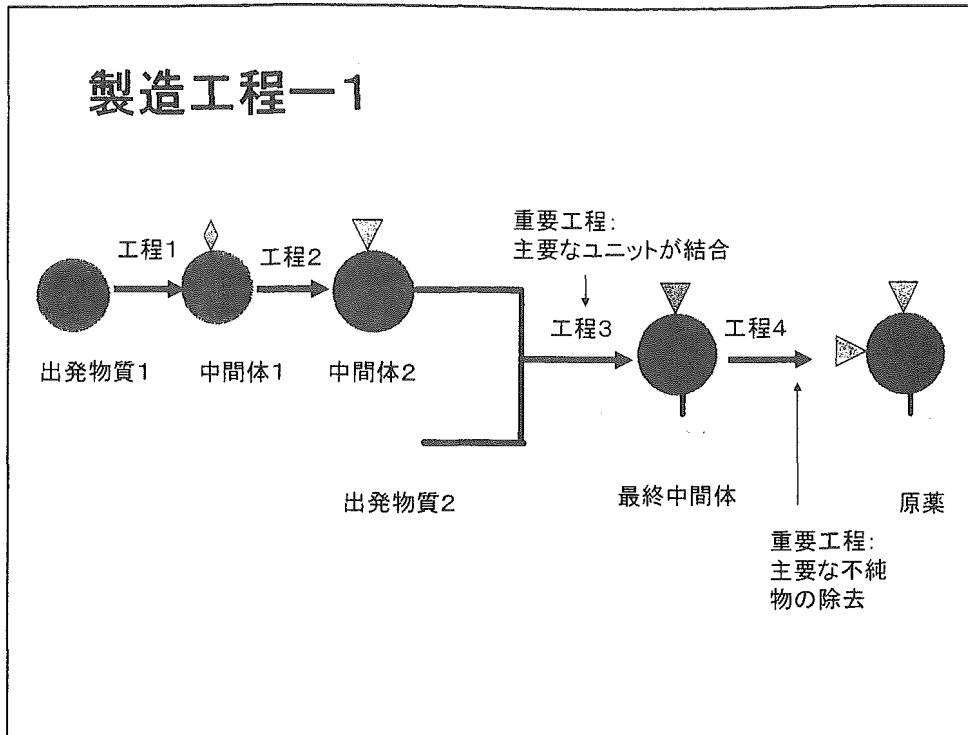
製造ルートはいろいろなケースが想定できるかと思いますが。このスライドは最終中間体が一つの場合、次のスライドは最終中間体が二つある場合です。いずれにせよ、どうして1反応工程のみの記載を避けてほしいかと言いますと、最

終中間体から原薬を得る工程には適切な管理が必要となる重要工程が多くの場合存在します。最終中間体から原薬を製造するまでの工程を保証するには、最終中間体の品質特性が、ある定められた範囲内で一定であることが必要と考えられます。例えば、最終中間体の不純物プロファイルが大きく変動し、想定外の不純物が混入するようなことでは原薬の品質を保証することは困難です。従って、最終中間体を調製する際の最後の反応ステップから適切な管理をすべきであると思います。そのためにはこの最終中間体の最終合成工程から承認書に記載し、GMP管理下で製造することが望ましいと思っております。

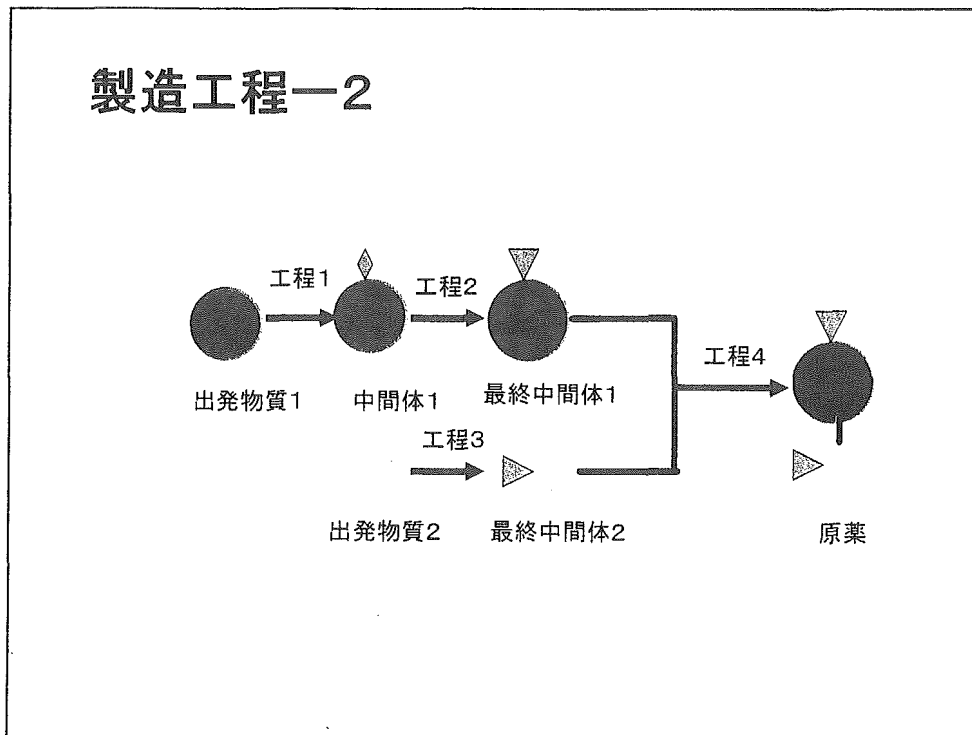
スライド20をご覧下さい。

更に、製造方法の記載の続きですけれども、製造方法の流れにしたがって、こういったこと

スライド18



スライド19



スライド20

## 化学薬品原薬に関する製造方法の 記載内容-2

- 製造方法の流れに従い記載する。記載内容には下記事項を含める。
  - ① 出発物質・中間体の名称及び分子式
  - ② 反応及び精製に用いる試薬の名称及び分子式、溶媒の名称
  - ③ 原薬の名称
  - ④ 重要工程あるいは最終中間体以降の工程については、その旨を明記し、その工程操作の概略について説明する\*
- 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。
  - 原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、装置、操作条件（温度、圧力、pH、時間等）、収率（収量）、重要工程、重要中間体、プロセス・パラメータ（温度、pH、時間等）等
  - 特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。

スライド21

## 製剤の製造方法の記載内容-1

- 原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程を工程に従い記載する。
- 製造工程の流れに従い、原材料、仕込み量、調整液・溶媒、収量、中間製品、一次包装材料等を示すとともに操作条件を明記する。
- 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。
  - ① 原材料の量、重要工程、プロセス・パラメータ、装置、操作条件（速度、温度、圧力、pH、時間等）等を適切に記載する。特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。

を記載するという事です。

ここまでは全体的な概略の部分ですが、加えて実際の細かなパラメータや収率、温度等々も記載するという事になります。ただ、ここで注意して頂きたいのは、品質保証に必要な事項を適切に選択し記述するという事で、極めて細かな、何かバルブの開け閉めのときの何か特殊な設定とか、そういうようなことを書いて欲しいといっているわけではありません。ここにそれぞれのやっている製造行為に応じて、大事なことを書いて欲しいということでもあります。

スライド21をご覧下さい。

次に製剤ですが、製剤についても考え方は原薬と一緒に。原材料から最終的な製剤の包装・表示工程までの記載ということが求められています。それから、一次包装材料等を示すということ。この部分については、先程の注意と原薬の場合と同じであります。

スライド22をご覧下さい。

先程、林課長補佐の説明の中に、目標値／設

スライド22

### 製造方法の記載内容-2

- ② 操作条件等は目標値／設定値を記載しても良い。（一部省略）同時に製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値／設定値の許容範囲を設定しなければならない。

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（ICH-Q6Aに規定されている無菌試験に代えて滅菌パラメータによる出荷判定を行う場合に限る。）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必要があり、目標値／設定値とすることはできない。この場合にあっては、承認申請書に記載されたパラメータの範囲を逸脱することは認められない。

なお、仕込量に関しても目標値／設定値に準じて取り扱うことができるものとし、その場合には承認申請書には標準的仕込量を記載する。

スライド23

### 製造方法の記載内容-3

- ③ 製造工程のうち①で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される管理手法（プロセス管理値、判定基準、概略の試験方法など）を記載する。
- ④ 品質に重大な影響を与える原材料の規格及び試験方法を記載する。（規格及び試験方法欄に記載されるものは除く。）
- ⑤ ウシ等由来原料に関わる記載（詳細省略）
- ⑥ 中間製品の規格及び概略の試験方法。ただし、中間製品の規格が製品の出荷試験の一部として実施される場合は詳細な試験方法を記載する。
- ⑦ 製品の品質に影響を与える包装材料の材料名を記載する。必要に応じ、製品の品質に影響を与える包装材料の製造元及び型番または規格を記載する。

定値というものがございました。これについてはあとで清原氏の方から詳細な説明があると思いますが、大事なことは、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する場合や、品質に重大な影響を与えるパラメータの場合というのは、この目標値／設定値の取り扱いとはしない。その場合については、適切なパラメータを範囲とともに示す。そのような大事なパラメータについては、逸脱は認めないという考えであります。そうではないものについて、目標値／設定値として取り扱うことができると思われました。

スライド23をご覧ください。

更に、製剤についての記載の続きをいたします。重要工程については、その工程が管理されていることを保証するために実施される管理手法、判定基準や試験方法を記載します。ただし、これはどういう試験をどういう操作でやったかという細かなことを聞いているのではないということに注意して下さい。

それから、大事なことは最後の7番目ですが、製品の品質に影響を与える包装材料の材料名を記載する。必要に応じ、製品の品質に影響を与える包装材料の製造元及び型番又は規格を

記載する。必要に応じて書いてあるのは、規格そのものの包装材料について、その特性が分かって、その性能、規格を表記することができれば、それがたぶん一番好ましいと思います。そうではない場合については、こういった形で製造元、型番といったようなものの記載をしてもいいというような趣旨です。

スライド24、25をご覧ください。

次に軽微変更届ですが、ここの部分については、先程の林課長補佐の説明と一致しております。届出と最初に決めたとしても、実際には変更してみたら品質への影響が否定できない場合は一変等の措置、最悪の場合は新規製品として承認申請が必要になるかもしれませんが、そこまで含めていろいろな対応が必要になり得ると

スライド24

### 軽微変更届一1

- 今後の変更時の承認事項の一部変更承認申請対象事項と軽微変更届出の対象事項を予め区別し、設定
- 一変申請事項、軽微変更届出対象事項を考慮して審査・承認
  - 製造方法等の変更：適切なバリデーション、変更管理が実施されていることが前提
- 届出変更対象と決めた工程の変更であっても、変更管理手続きにおいて品質への影響が否定できない結果などが得られるなど、想定とは異なる場合：
  - 変更中止、再検討、一変申請、新規製品としての承認申請が必要

スライド25

### 軽微変更届一2

- 軽微変更届出における変更の時点：
  - 当該変更により製造された製品の出荷時。
- (7) 本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等
  - 当該軽微変更届出は無効
  - 薬事法違反を問われる可能性
  - 当該変更のリスク等に鑑み、出荷停止、回収その他の必要な行政上の措置

いうことであります。

次に、軽微変更届は変更後30日というふうに書かれていますが、どの時点から30日かということですが、基本的にはこの製品の出荷時を基点としようということでもあります。これは実際に変更してできた製品について評価をしなければならないとか、もしくはその海外等々の場合ですと、いろいろな情報収集と伝達に時間がかかるというようなことを考えて、変更時ではなくて出荷時ということが一応の基点にしてあります。

それから、本来、軽微変更では行うべきではない製造工程の変更があった場合、こういった行政的措置があり得るということで、慎重な配慮をお願いしたいというふうに思います。

スライド26をご覧ください。

何が軽微で何が一変かということであり、一変対象とする工程は一つはここに書いたように、行政によるダブルチェックが必要な事項です。非常に抽象的な言い方ですが、ハイリスクな工程、ハイリスクな製品という部分について、その実際の製造者の判断だけではなく、行政もそれを確認するということが必要だということを考えています。

もう一つは、何かを変更した際にはその影響を評価するのですが、その評価する手法が承認申請時と違う場合については、やはりこれは一変だろうと思います。例えば、違うような不純物が出てくる可能性がある場合、出てくるかどうかは別にして、出てくる可能性がある場合は、承認された分析条件と違う条件で分析をするかもしれない。そういった場合には、承認申請時で評価した分析方法ではない方法を用いるということで、行政の確認が必要かと思えます。

それから、製剤のケースですけれども、その製剤の本質が変わりうるような場合は、一変対象だろうと思います。軽微変更届けの範囲というのは基本的には本質が恐らく変わらないだろうということが前提になっているのですが、そうではなくて、例えば、高速攪拌造粒と流動層造粒というように、ここを変えれば製剤として極めて違うキャラクターを示す可能性が大きいというような場合については、一変の取り扱いにすべきだろうと思います。それから、例えば、

スライド26

一次容器の材料を変更するというような場合についても、その医薬品の特性の一つである安定性、安全性に影響を与える可能性が高い、こういったようなものについても一変の対象にすべきだろうと考えております。

具体的には原薬では例えば、これらの事項が一変対象になるのだろうと思います。

スライド27をご覧ください。

最終中間体以降で用いる原材料を変えるということは、その最終原薬の性質を変える可能性が極めて大きい。それから、工程操作の概略を変えるということも、例えば、不純物ファイルを変えるかもしれないということで一変対象ではないかと思えます。それから、重要工程である場合についても、やはり先程と同じような考えですが、原材料の変更とか工程操作の概略というのは本質を変えうるような変更と言ってもいいかもしれません。これを変えるような変更は一変だろうと思います。例としては、ろ過から遠心分離というような変更があるかと思えます。このような取り扱いは従来と同じであったかと思えます。

スライド28をご覧ください。

それ以外については、出発物質、重要中間体等々の原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項ということで、先程申し上げたハイリスクの工程を含むようなものを変

## 一変承認対象事項の考え方

- Double checkが必要な事項
- 承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合。
- 製剤の本質が変わりうる場合：例えば同じ湿式造粒であっても、高速攪拌造粒と流動層造粒ではメカニズムが異なり、均一性、溶出性、安定性に影響が出る可能性が高い
  - 一次容器の材料変更は製品の保護機能(安定性)あるいは包装材料からの相互作用(溶出など)で安全性、安定性に影響を与える可能性が高い

スライド27

### 一変承認申請対象(原薬-1)

- 反応工程(出発物質、中間体)の変更
- 最終中間体以降における工程操作の概略\*と用いる原材料等の変更
- 重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- 原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更

スライド28

### 一変承認申請対象 (原薬-2)

ハイリスク  
な工程

- 出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更(例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更)
- 最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更(例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更)
- 機器の内特別な管理が必要なものの変更
- 最終精製工程に使用される溶媒で、特に原薬に影響を与える可能性が大きい場合にあっては管理基準の変更

える場合については、やはりこれも一変ではないかと思えます。それからパラメータについてもやはり同様の考えで取り扱っております。

最終精製に使う溶媒というのは極めて大事かと思えます。それが原薬に影響を与える可能性が非常に大きい場合で管理基準を変えらるような場合は、一変の対象になりうるというように思えます。

それから、機器の内特別な管理が必要なもの、こういったようなものかと思えます。

スライド29をご覧ください。

製剤についても基本的な考えは同じです。ここはやはりリスクに応じて特別な管理が必要なものについては一変にするというように考えて

おります。

スライド30をご覧ください。

次に、製剤について、一変の例の続きですが、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、これもやはり特別な管理が必要な事項、例えば無菌製造に係る事項、これもやはりハイリスクな事項です。もしくは無菌製造だけではなくて、例えば徐放性製剤とかそういったようなものもこの内に入るのかもしれませんが、要するに何か特別な管理が必要なものは一変対象が適当です。

ここの文は恐らく今までも同じような扱いだったかと思えますが、例えば、生物薬品であれ



スライド29

**一変承認申請対象(製剤-1)**

- 重要工程の操作原理およびその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- 1次包装材料の材料種(ただし内服固形製剤一次包装の変更の一部は届け)
- 製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更

ハイリスクな工程

スライド30

**一変承認申請対象(製剤-2)**

- 重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更(ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする。)

ば、細菌ウイルス等の病原体の不活性化や除去の方法に関する部分、こういったものが原則として一変というように考えていいかと思いません。

スライド31をご覧ください。

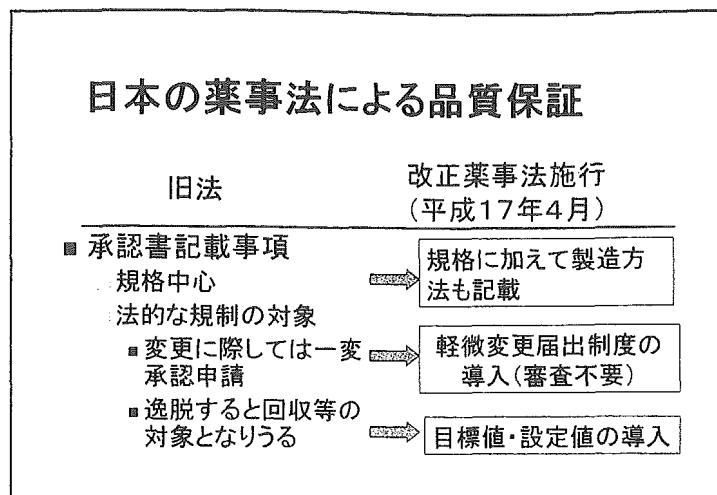
さて、こういったことを踏まえて、製造販売承認書というようなものが、具体的にはどうなったのかと言いますと、旧法と今回の部分で大幅に変わってきたと考えられます。旧法は規格中心だったわけですが、これからは承認事項として製造方法も入るようになります。

それから、法的な規制の対象のしかたとして、従来は変更の際には一変承認申請が必ず必要ということに対して、新たに審査を要しな

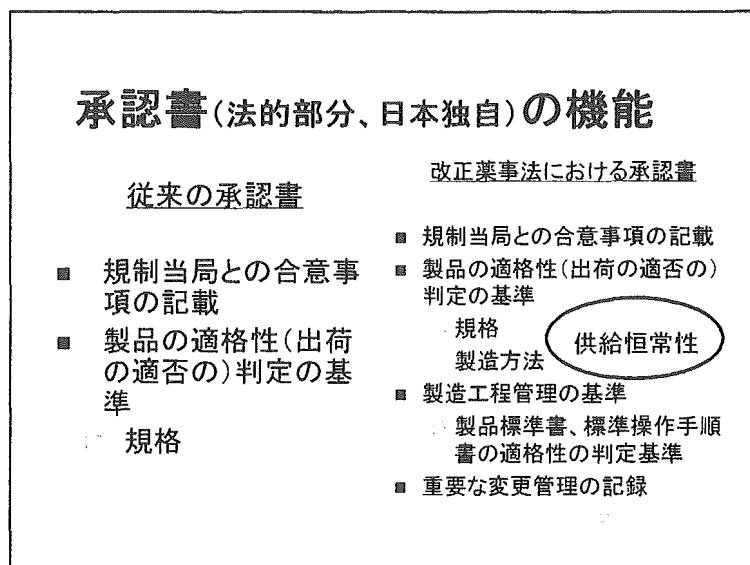
い制度が導入されたということです。

今までは承認書に書かれたことということと違うことを行うと、それは回収等の対象になり得たわけですが、この目標値・設定値というものを導入することによって、ある場合については設定した目標値・設定値と違うパラメータで製造したとしても、それが直ちに回収の対象になるということではなく、品質が適切であれば承認書に記載したこの目標値・設定値とは違うパラメータで操作して得られた製品であっても出荷するということが可能になりました。この部分は柔軟性を得たということになります。こういったことは承認書の機能がずいぶん変わってきたというふうに思います。

スライド31



スライド32



スライド32をご覧ください。

従来承認書というのは、規制当局と合意した製品の適格性の判定基準が書かれていて、製品の適格性というのは化学薬品では規格であったわけです。それに対して、改正薬事法の承認書というものは、もちろん合意事項が書かれていますし、適格性の判定基準ももちろん記載されるのですが、当該薬品の品質の恒常性を保証するために、製造方法と製造工程の管理の基準が書かれるようになりました。SOPの大元の文書という位置付けになるかと思えます。

それから、軽微変更届出制度によって変更記録を残す場所が承認書にできたこととなります。従って、重要な変更が行われた時（軽微変

更もGMPの立場からは重要な変更です）、それが規制当局に届けられることなしにいつの間にか変わってしまったというようなことがないという制度になりました。

スライド33をご覧ください。

承認申請書記載事項の変更や軽微変更届出制度の確立のために当研究班の活動をはじめ様々な活動が行われ、行政に取り込まれてきたのですが、その成果というようなものをいくつか考えてみますと、こういったことになるのかと思えます。

一つは新薬、それからジェネリクス、後発品ともにその製造方法・工程管理を記載するこ

スライド33

### 成果

- 新薬及びジェネリクス共に申請書に製造方法及び工程管理を記載することとなったこと
- 目標値・設定値の概念が操作条件・製造パラメータに導入できたこと。
- 局方品に関しても製造場所・製造方法の記載が必要となったこと
- 一変・軽微変更のフレームワークが定まったこと。

スライド34

### 課題

- 一般薬が当面の間据え置きとなったこと
- 相談: 具体的なデータに基づく相談が必要  
評価プロトコルの妥当性  
プロトコルに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否  
その他

とになりました。新薬・後発品は共に製造行為ということについてみれば区別できないはずで、製造部分は基本的には同じ土俵で取り扱うことができるようになりました。

二つ目は、目標値・設定値の概念が導入できたということは、非常に私は大きな成果だったと思います。

三つ目は、基本的に製造場所・製造方法の記載というのが医療用医薬品、局方品も含めて医療用医薬品について必要になったということも、これも大きな成果だと思っています。つまり従来のように規格が合えば局方品だというような考えはこれからは取れないだろうというふうに思います。きちんとした製造場所で製造されるということが局方品についても保証されてきたということかと思っています。

それから、一変・軽微変更のフレームワークが定まりました。これはフレームワークとしか書

いてないのですが、具体的部分は業界の方々の最大の関心事の一つだと思います、この詳細をどうしていくかということについて、これについては今後の課題だと思っています。

スライド34をご覧ください。

課題がいくつかあるのですが、一つは一般薬が当面の間据え置きになっているということも、課題の一つかと思っています。特に一般薬といってもいろいろな一般薬がございますので、ひとくくりになってしまうということは問題で、やはり将来的には医療用医薬品と合わせていく必要があると思います。

それから、さっき軽微変更・一変のフレームワークが定まったけれども中がこれからだということで、やはり相談業務というのが非常に大事になると思います。通知には「こういったことについて規制当局と相談してくれ」というこ

とが書かれています。今、少しずつ相談というのが行われているようでございます。

私も相談の中を見る機会があったのですが、やはり相談をするときに、可能な限り具体的なデータを持って相談することが必要だと思います。例えば、重要工程を変えるけれども、それが軽微か一変かという相談の時にどう変更するかも分からないし、だいたいどういう製剤をつくるかもあんまり判然としないようなケースもあります。「製剤」とだけ書かれていて、それが注射剤なのかタブレットなのか分からない状態で議論をすれば、恐らく規制当局は最悪のケースを想定せざるを得なくなってしまうのだと思います。そういう形で相談を受けますと、やはり極めて厳しい判断が出てしまうかなというように思います。

できるだけその時々々のデータ、それが完璧なデータはもちろんないかもしれないのですが、とともに、やはりメーカーが「これは軽微だろう」と思うのであれば、「こうこうだから、これは軽微だ」というそういった主張も含めてやはり相談をするというようなことが必要になると私は思います。もともとこの制度では、軽微・一変の判断というのはまず申請者がして、それを承認申請することになっており、そこのところは相談についても同じだろうと思っております。

スライド35

スライド35、36、37、38、39をご覧ください。

最後にマスターファイルについて簡単にお話をしたいと思います。

マスターファイルは、ここに書いたように、原薬データの開示をめぐる製剤メーカー・原薬メーカーのトラブルの回避を目的として、原薬メーカーのデータを製剤メーカーを通さずに審査当局に提示する手段です。従って、審査当局の側からしてみると、出てきた最終的なデータセットは、マスターファイルを使おうが使うまいが同じデータセットでなければいけないということになります。

それから、承認申請というのは最終的にデータを示すだけではなくて、データを基に承認申請事項というようなものも示すわけですから、それについても全く同じ承認申請事項の提示が審査当局になされなければいけないということになります。

スライド40をご覧ください。

全く同じ事項が最終的に審査当局に提示されなければならないということで、左はそのマスターファイルを使わない場合、右は使う場合ですが、両者は基本的には同じでなければいけません。マスターファイルを使わない場合はCTDの第3部があって、第2部があって、そして承認申請書があるわけです。同じように、マス

## 原薬等登録原簿(マスターファイル(MF))制度の概要

- 製品中で使用している原薬等の承認申請者以外のメーカーによる、品質、製造方法データの別途提出を認めるシステム(任意の提出)
  - 製造販売承認において、「製造方法」を詳細に審査することとなるため、原薬データの開示を巡る製剤メーカー／原薬メーカー等間のトラブルの回避
- 登録されたデータは、複数の製剤メーカーが利用可能(効率化)