

医薬品原薬製造における 申請データの取得とMF作成の留意点

1. はじめに 基礎知識

改正薬事法の一変申請・軽微変更

- 1) 関係する通知/事務連絡
- 2) 迅速一変申請
- 3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)
- 4) 最新事例(違反)の問題点

1) 関係する通知/事務連絡

平成17年2月10日 薬食審査第0210001号

改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について(PDF:251KB)

別添1(PDF:330KB) 別添2(PDF:547KB)

別添3(PDF:173KB) 別添4(PDF:19KB)

別添5(PDF:16KB) 別添6(PDF:18KB)

別添7(PDF:18KB)

製造販売承認事項記載整備届(PDF:21KB)

別添1 化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領

別添2 化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領

別添3 生物学的製剤等(生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)及び特定生物由来製品)の製造方法の承認申請書記載要領

別添4 製造工程流れ図(原薬)

別添5 製造工程流れ図(錠剤)

別添6 製造工程流れ図(注射液)

別添7 製造工程流れ図(凍結乾燥注射剤)

製造販売承認事項記載整備届

1. 医療用医薬品及び新有効成分含有一般用医薬品（再審査期間中に申請されるものを含む）の場合

(1) 製剤の承認申請書には、成分、分量、本質、貯蔵方法及び有効期間、規格及び試験方法等の原薬に関する事項に加えて、別添1及び2の記載要領に従って、承認申請書の製造方法欄に、原薬及び製剤の製造場所に関する事項並びに製造方法を記載すること。ただし、生物学的製剤基準に収載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤、及び組換えDNA技術応用医薬品、細胞培養医薬品その他のバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に該当する場合は、原則、別添3の記載要領に従って記載を行い、必要に応じて別添1及び2を参考とすること。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(1) 医薬品等の製造方法の変更については、品質への影響の大きさにかかわらず、一部変更承認申請又は軽微変更届出のいずれの変更においても適切なバリデーション、変更管理等が行われていることが前提であること。すなわち、GMPに基づき実施した変更管理により、品質に明らかな影響がないと判断する根拠に基づき、変更すること。

(2) 軽微変更届出の該当性については、原薬の場合は別添1の1. 2、2. 2及び2. 3、製剤の場合は別添2の1. 2、2. 2及び2. 3、及び生物学的製剤等に係る原薬・製剤の場合は、別添3の1. 2及び2. 3それぞれにより判断するべきものであること。⁶

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(3) 一部変更承認申請の対象事項に該当するか否かについては、別添1から3の記載要領によりあらかじめ設定された事項に照らし、申請者自らにより判断されるべきものであること。しかしながら、次の場合にあっては、対象品目に係る審査当局への相談を行うことができる。

- ① 変更の際して実施する評価プロトコールの妥当性
- ② プロトコー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
- ③ その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項

2. 製造方法等の変更時の取扱い

なお、軽微変更届出の対象事項と定めた工程について、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がでた場合など、品質に与える影響が設定時と異なると判断される場合は、当該変更の中止、再検討、一部変更承認申請、又は新規製品としての承認申請を行うこと。必要に応じ、当該製品に係る審査当局に相談すること。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(4) 軽微変更届出にあたっては、一部変更承認申請の場合と同様、変更内容を明らかにするための新旧対照表を参考資料として添付すること。また、軽微変更届出の内容は変更事項のみとし、申請者は適切なバリデーション、変更管理を実施した旨の宣誓書を提出すること。

(5) 軽微変更届出における変更の時点とは、当該変更により製造された製品の出荷時と解すること。

⇒その後の事務連絡で、何かの変更時点でも良い

- ・製造指図記録変更 ・規格変更 など

ただし、軽微変更届を出すと変更前は出荷できない。

(6) 軽微変更届出の対象事項を一部変更承認申請の対象事項に変更する場合には、軽微変更届出を行うこと。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(7) 本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことがGMP調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、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がとられることとなる。なお、GMP調査の際にGMP調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、GMP調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡すること。

2. 製造方法等の変更時の取扱い

(8) 一般用医薬品、医薬部外品及び化粧品について、別添1及び2に示す一部変更申請の対象事項を変更する場合は、一部変更承認申請を行う必要があるが、軽微変更届出の対象事項については、当該事項が承認書上記載されていない場合にあっては、軽微変更届出は必要ないものであること。

(9) 有効期間の延長については、生物学的製剤等を除き、承認審査時点で提出された安定性試験実施に関するコミットメントに従い、承認後に継続するものについては、軽微変更届出による変更ができるものとする。

2) 迅速一変申請

医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る手続きの迅速化について 平成18年12月25日
薬食審査発第1225002号 薬食監麻発第1225007号

医療用医薬品の製造所の変更又は追加にかかる手続きの迅速化についての「一部改正について 平成19年8月14日
薬食審査発第0814001号 薬食監麻発第0814001号

製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等の改正について 事務連絡 平成23年6月21日

医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡

医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集 (Q&A)について 事務連絡

平成17年12月1日 平成18年4月27日

平成18年11月16日 平成18年12月14日

平成19年1月12日 平成19年8月24日

平成20年8月26日 平成28年10月27日

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成17年12月1日

Q3; 添加剤の投入量及び投入順の変更を行う場合、一部変更承認支援性又は軽微変更届が必要か。
→品質に与える影響の程度に応じて一部変更承認申請又は軽微変更届が必要となる。

添加物中の含水量等の変動に合わせて標準的仕込み量を変動させる場合は、GMPの運用の範囲で。

投入順序については、均質性の確保が難しい固形製剤の場合などには品質に影響を与えることがあるので、製剤の特性ならびに当該工程の重要度に基づいて一変申請又は軽微変更届を行う必要がある。

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q1;一つの製造所で同じ製造方法で二つのライン
(パラメーターが異なる場合)→それぞれ記載

Q2;バッチサイズが変動する場合
→標準的仕込量を記載

Q3;成分及び分量等に、適量と記載したpH調整剤
→pHの目標値を記載すれば、標準的仕込量
記載必要ない

Q4;試験施設が製造所と別の場合の記載は？
→外部の試験検査機関として記載が必要¹⁵

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q22;軽微変更届が受理されたことをもって、当該変更の妥当性が確認されたと考えてよいか。

→確認されたものでない。

別の一部変更承認申請における当該部分にかかる審査において妥当性が確認される他、GMP調査において軽微変更届の範囲でないことが判明することがある。

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q28;製剤の製造工程において、バッチサイズを増減する場合、承認書の変更手続きは必要か。

→各標準的仕込量を変更する必要がない場合で、バリデーションを行い、品質への影響がなく、パラメーターやその数値に変更がない場合は承認書の変更手続きは必要ない。

3) 医療用医薬品等の承認申請等に関する 質疑応答集(Q&A) 事務連絡 平成18年12月14日

Q32;二次包装を含んだ形でしか医薬品の安定性が確保できない場合であって、二次包装はそのままで一時方法の材質を第0210001号通知別添2のA2.3でしめされている材質の範囲内で変更する場合には軽微変更届をおこなうことでよいか。

→安定性に影響を及ぼさないと判断した場合にあっては、軽微変更届で対応することが可能である。

4) 最新事例(違反)の問題点

水虫薬の製品回収 販売名 原薬製造所のGMP不適合

株式会社ポーラファルマ (1)ルリコンクリーム1%
(2)ルリコン液1%
(3)ルリコン軟膏1%

マルホ株式会社 (1)アスタットクリーム1%
(2)アスタット外用液1%
(3)アスタット軟膏1%

第一三共ヘルスケア株式会社 (1)ピロエースZ液
(2)ピロエースZクリーム
(3)ピロエースZ軟膏
(4)ピロエースZジェットスプレー

東興薬品工業株式会社 (1)フットガンコーワ液
(2)フットガンコーワクリーム

原薬メーカー; 日本農薬(原薬製造の子会社ニチノー)?

販売名： 原薬製造所のGMP不適合

製品回収

回収理由 2015年10月27日

本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することと致します。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。

⇒

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか

⇒新規製剤の申請があった時、原薬製造所も対象 20

GMP適合性調査でGMPの問題発見

2016年3月9日(水)PMDA 品質管理部

不適合となった事例

国内原薬製造所(化成品)[承認前調査]

指摘内容

- ・農薬と設備を共用。

洗浄バリデーションの評価が不十分で、現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。

- ・バリデーション; 適格性評価未実施、検証項目不足、重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。

GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・変更管理；変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理；製品品質への影響評価を行わずクラス分類。
さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。

GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。
- ・ほとんどの設備機器のIQ,OQ,PQが実施されていない。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認してなかった。⇒ICH不純物規定を古い原薬にも適応

GMP適合性調査でGMPの問題発見

- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。
- ・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラスC」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紺われず、その是正措置を実施していなかった。

2. MF記載方法と留意点

製造販売承認書の記載方法

1) 原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

2) MF制度の位置づけ

- ・MF制度の目的
- ・オープンパートとクローズとパート
- ・製販との関係
- ・MFの記載について

1) 原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

従来は製造販売承認書に下記は記載せず

- 製造場所、外部試験期間、保管場所
- 詳細な製造方法
- 原薬の製造方法(従来原薬も別途承認書を持つ)

→ 上記を製造販売承認書に記載

原薬はMF(Master File制度)活用又は詳細記載

何が起きたか → 製造場所/方法変更に時間が必要

- 製造場所変更毎に一変申請(又は軽微変更)
- 製造方法変更毎に一変申請(又は軽微変更)

1) 原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

生じた問題

- ・知らない内に、製造場所が変わっていた
- ・記載が漏れていた

疑問点や課題

- ・外部試験機関記載
 - ・大学の試験機関 申請に必要な資料提供無し
 - ・製剤の承認書記載の試験は記載するが、
原料の受け入れ時の外部試験機関活用は？
- ・海外の流通段階の一時保管？輸送中の保管？

製造場所に関する一部変更申請対象事項

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。

- 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
- ② 試験検査に係る施設の変更
- ③ 包装・表示・保管のみに係る施設の変更

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。

原業の記載例

原業の記載例

step I(重要工程)

2-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾル-5-イル)-4'-ブromoメチルビフェエル [1]『(21,6kg),』2ホルミル-5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエニル]-1H-イミダゾール [2]『(6.9 kg),』炭酸カリウム『(11.8kg)』,およびジメチルホルムアルデヒド『(60D)』を『25℃で24時間』かき混ぜる。水素化ホウ素ナトリウム『(3.2kg)』を加え,更に『25℃で24時間』かき混ぜる。反応液をろ過し,不溶物を除去する。ろ液を減圧濃縮する。残留物に水『(50L)』を加え,酢酸エテル『(50L)』で抽出する。有機層を水『(50L)』および“10%”食塩水『(30L)』で洗浄する。有機層を約半量まで減圧濃縮する。残留物を『5℃で3時間』かき混ぜる。析出した結晶を遠心分離し,酢酸エテル『(10L)』で洗浄する。結晶を《40℃》で,8~10時間減圧乾燥し,1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾル-5-イル)-4-ビフェニルメチル-5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾール[3]を得る。

補足;

当局から、重要工程の記載が求められており、広範囲に求めてくるように思われる。十分な説明を行い、重要工程を限定することも、製造を考えると考慮すべき点になる。

原業の記載例

Step 2

Step 1 で得た [3] (約 22kg) 10% 塩酸 (200L) および テトラヒドロフラン (400L) を 25°C で 4 時間 攪拌する。反応液に “10%” 水酸化ナトリウム水溶液 (2000) を加える。混合液を減圧濃縮する。残留物に水 (100D) を加える。ろ過して不溶物を除去する。ろ液を “35%” 塩酸で pH 3 ± 0.5 に調整する。析出した結晶を遠心分離し、水で洗浄する。結晶を《40°C》で減圧乾燥し、1-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール [4] の粗結晶を得る。

Step 3

[4] の粗結晶を “90%” メタノール (80L) に加え、60°C に加熱、攪拌して結晶を溶かす。活性炭を加え、60°C で 30 分 攪拌する。固形物を加圧ろ過して除き、加熱した “90%” メタノール (5L) で洗う。ろ液及び洗液を合わせ《30°C》まで徐々に冷却して晶出させる。晶出した後、更に冷却し、《5°C》で 1 時間以上攪拌する。析出した結晶を遠心分離し、《10°C》以下に冷却した “90%” メタノール (10L) で洗浄する。結晶を《40°C》で減圧乾燥後、粉碎 (粒子径メジアン 10µm 以下) して 1-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール [4] を得る。

原業の記載例

step 4(包装工程)

[4]をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。

Step 1中間体[3]の管理項目及び管理値(重要中間体)

項目	管理値
外観	帯黄白色の結晶性粉末(肉眼観察)
確認試験	適合(IR)
類縁物質	4%以下(HPLC,面積百分率)
ジメテルホルムアミド	1000ppm以下(GC)
含量	93%以上(HPLC,絶対検量線法)

Step2粗結晶[4]の管理項目及び管理値(重要中間体)

項目	管理値
外観	白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末(肉眼観察)
総類縁物質	0.4%以下(HPLC,絶対検量線法)
類縁物質I	0.3%以下(HPLC,絶対検量線法)
その他の類縁物質	0.1%以下(HPLC,絶対検量線法)

原業の記載例

Step3乾燥結晶[4]の管理項目及び管理値(重要中間体)

項目	管理値
----	-----

外観	白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末(肉眼観察)
----	-------------------------

テトラヒドロフラン	100ppn以下
-----------	----------

メタノール	300ppm以下
-------	----------

(注)

目標値/設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、届出事項は『』内に、一変事項は《》内に記載。また、目標値/設定値以外の届出事項は“ ”内に記載し、それ以外については一変事項である。

2)原薬等登録原簿の利用に関する指針について

<https://www.pmda.go.jp/files/000203155.pdf>

薬食審査発 1117 第3号 薬食機参発 1117 第1号 平成 26 年 11 月 17 日

医薬品医療機器法第八十条の六第一項で規定される原薬等登録原簿(以下「MF」という。)制度とは、国内又は外国の原薬等製造業者が原薬等の製造方法・製造管理・品質管理等に係る審査に必要な情報を事前に登録することで、製剤の承認申請者等に対し審査に必要な情報のうち知的財産(ノウハウ)に関わる情報を開示することなく、承認審査に供する制度です。これにより、原薬等製造業者のノウハウが保護されます(但し、公衆衛生上の安全性に関する情報で特に求めのあった場合は除く)。

任意登録制ですので、原薬等製造業者がノウハウを保護したい場合に登録を行い、原薬等製造業者がノウハウを開示できる(ノウハウを保護する必要がない)場合は改めて登録する必要はありません。

(3) 登録事項の変更

ア 審査等の結果、登録事項に変更がある場合、MF登録者は登録事項の変更申請を行うものとし、その後変更に係る登録証が交付されること。なお、製剤の承認審査中に登録事項に変更がある場合、審査当局に速やかに相談すること。

イ 登録事項を変更する場合は、機構に登録事項の変更申請書、登録事項の変更に係る添付資料を提出すること。なお、添付資料のみに係る変更についての登録変更申請は認めないこと。また、変更する登録事項によっては、変更申請ではなく、新規登録が必要になる場合があること。

ウ MF登録者はMFの登録事項の変更にあたって、当該MFを引用しているすべての品目の販売名、承認番号、製造販売業者の氏名（法人にあっては主たる事業所の名称）及び住所（法人にあっては主たる事業所の所在地）及び各品目が一部変更承認申請と軽微変更届出のどちらの対象となるのか、を備考欄に記載すること。

エ 変更しようとするMFを利用して承認を得ている品目がある場合には、MF登録事項の変更申請に合わせて、その全ての品目について一部変更承認申請を行う必要があること。

(3) 登録事項の変更

ただし、当該MFの変更において、製造方法が追加される場合等、登録事項の変更後も変更前からの内容が存続しており、変更前からの内容を用いる品目がある場合には、当該MF登録の製造方法等の内容ごとに番号を付す等、変更前の登録内容と変更後新たに追加された内容が分かるよう区別して記載すること。当該MFを用いた品目には、用いる番号等を記載する等により、どの内容を用いているか識別できるようにすること。この場合、MF登録事項の変更申請に合わせて、変更後の内容を用いる品目について一部変更承認申請を行い、変更前の登録内容を用いる品目については軽微変更届出を行う必要があること。

力 変更内容により原薬等の本質が変わるおそれのある場合には、変更登録はできないこと。この場合、新規のMF登録を行い、当該MFを使用する品目においては、新たに登録されたMFを使用する一部変更承認申請を行う必要がある。なお、変更前と同一とみなすことができない場合は、一部変更承認申請ではなく新規申請とする場合があるので、大幅な変更の場合には審査当局と事前に相談すること。

(3) 登録事項の変更

キ 登録事項の変更に際しては、登録情報を利用して承認を得ている品目のうち、すべての必要な品目の一部変更承認申請が行われた後、審査を行うこと。なお、上記オのケースのような、MFは登録事項の変更であるが、一部の品目が軽微 変更届出で可能な場合等にあつては、当該軽微変更届出は登録証発行後速やかに行うこと。

ク 登録事項の変更においては、変更された登録証の交付日の日付により管理され、登録番号は登録事項の変更後も同じとすること。

(4) 軽微な登録事項の変更 ア 軽微な登録事項の変更の届出は、登録申請書の記載レベルにおいて、第 0210001 号通知等に従い、承認事項における軽微変更届出対象事項と同様の範囲において行うことができること。なお、添付資料についても、同通知等によることとする。

イ 軽微な登録事項の変更においては、当該登録情報を利用して品目の承認 取得者は軽微変更届出を行う必要はないが、MF登録者は適切なバリデーション、変更管理を実施した旨の宣誓書を軽微な登録事項の変更の届出とともに審査当局に提出すること。なお、製剤の承認審査中に登録事項に変更がある場合、審査当局に速やかに相談すること。

2)MF MF制度概要 PMDA 2015年2月18日

<https://www.pmda.go.jp/files/000205352.pdf>

- PMDAに登録の際には、開示パート・制限パートいずれの情報も提出する。
- 一方で、製剤の承認申請者の開示するのは、原則開示パートのみで良い。
- ただし、公衆衛生上の安全性に関する情報で特に求めのあった場合は除く。

※何を開示するのか、何を非開示とするのか、承認申請者等と十分に協議してください。

2)MF MF制度概要 PMDA 2015年2月18日

- ただし、登録するかどうかは、自主判断。
- MF登録証は、販売証明ではない。
- 外国製造業者がMF登録する場合は、必ず原薬等国内管理人を選任する。
- 原薬等国内管理人は、開示パート・制限パートいずれの情報も入手する必要がある。

MF(原薬等登録原簿)制度説明会(2006年3月)

<https://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/8thRecord/1kojima.pdf>

MF制度の施行通知

MF制度に関するQ&A

MF制度に関する解説

MFにおける開示・非開示の例

申請者(開示)パートの例 制限パートの例

3.2.S.1一般情報 ○

3.2.S.2製造

3.2.S.2.1製造業者 ○

3.2.S.2.2製造方法及びプロセスコントロール ○ ○

3.2.S.2.3原材料の管理 ○

3.2.S.2.4重要工程及び重要中間体の管理 ○

3.2.S.2.5プロセスバリデーション／プロセス評価 ○

3.2.S.2.4製造工程の開発の経緯 ○

3.2.S.3特性

3.2.S.3.1構造及びその他の特性の解明 ○

3.2.S.3.2不純物 ○

申請者(開示)パートの例 制限パートの例

3.2.S.4原薬の管理

3.2.S.4.1規格及び試験方法 ○

3.2.S.4.2試験方法(分析方法) ○

3.2.S.4.3試験方法(分析方法)のバリデーション ○

3.2.S.4.4ロット分析 ○ ○

3.2.S.4.5規格及び試験方法の妥当性(設定根拠) ○ ○

3.2.S.5標準品又は標準物質 ○

3.2.S.6容器及び施栓系 ○

3.2.S.7安定性3.2.S.7安定性 ○

双方に○が記載されている場合は、開示パート事項。ただし、MF登録者の知的財産に係る情報は制限パートとできる。(ただし、公衆衛生上の安全性に関する情報で特に求めのあった場合は除く。)

2) MF

(問19)MFの変更登録申請と、当該MFを利用した製剤の承認事項の一部変更承認申請との関係はどのようになるのか

(答)

1. MF登録内容の変更が軽微でないとは判断された場合には、MFの変更の変更登録申請を提出することになりますが、それに伴い当該MFを利用した製剤についても承認事項の一部変更承認申請を行う必要があります。したがって、MF登録者が、当該MFを利用する製剤の承認取得者と事前に十分に協議や連絡をとる必要があります。また、変更登録申請の備考欄に、当該MFを利用した製剤の変更承認申請に関する情報を記載することとされています。

2. MFの変更登録申請と製剤の一変申請を同時期に。

PMDAのGMP適合性調査からの事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

・承認書又はMFに記載された管理項目が確認できる資料をご提出下さい。

【注意事項】溶媒、母液、結晶等の再利用、再加工、再処理の有無について記載してください(溶媒及び結晶の再利用、再加工工程及び再処理工程を実施していない場合はその旨を記載して下さい)。

【注意事項】回収溶媒、回収結晶、回収母液の管理規格も記載して下さい。

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

製造販売業者の事前調査から

- 製造管理及び品質管理に関する記録がない
- 調査対象品目の製造に必要な製造設備がない
- 調査対象製造所では製造を行っていない
- GMP管理が不適切である

書面調査時の齟齬

PMDAのGMP適合性調査からの事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

主な承認書・MF記載内容の不備

- 実際の製造方法・規格等の齟齬
- 製造施設等の記載漏れ。原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造。外部試験機関、粉碎工程のみの施設
- 製造方法が変更されていた。変更登録/軽微変更届出を怠った

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

【事例7】MFの記載内容が簡略すぎるなど、不適切であった

【問題点】・MF記載方法が平成17年2月10日課長通知の指針に従っていない・平成23年3月末までに記載整備が適切にされていない

【対応】・MF登録者が自主的に改善するよう指導・MF国内管理人のMF記載事項に関連する情報の把握・理解

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

GMP適合性調査結果「不適合」の事例2

(1) 管理監督システムが運用されていない。逸脱管理、苦情処理(品質情報管理)等の手順書はあったが、記録が全くなかった。作業者が「逸脱」とは何か認識していなかった(能力、教育訓練の不足)。

(2) 試験データの信頼性を確保できない。試験結果のみで試験記録が全くないため、実際に行われたか不明。

(3) 実際の製造出来高量の記録がなかった。収量、収率が不明。余剰分がどのような処置がされたのか追跡不可能。

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

品質システム

- 品質部門が製造部門から独立していない
- 外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーより、速やかに逸脱・変更の連絡等が得られるように品質取り決め等を結んでいない
- 外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーへの監査を、原料の種類、受け入れ試験結果の恒常性、過去の監査結果を基にした評価等により実施する手順がない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

文書管理

- GMP文書の保管期間が、GMP省令に規定されたとおり、製品の有効期間に一年を加算した期間となっていない
- 品質管理部門や製造部門へ配布されたGMP文書は、作業者が自由にコピーできるなど、管理された状況ではない
- 最新の文書が必要とされる部門に配布されていない
- 最新の製造所図面を管理していない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

自己点検

- 自己点検実施者の資格要件がない
- 点検実施者が自己の所属する部署を点検している
- 定められた期間内にGMP課長通知に示された全点検項目について、自己点検が実施されていない
- 自己点検の結果に基づく改善を、担当部署が報告をする手順がない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

衛生管理

- 製造エリアの清掃手順を文書化していない
- 倉庫(製品倉庫)の清掃確認が不十分で、ゴミが集積していたり、製品ラベルが剥がれて落ちていた
- 製造エリアへの入室前の手指洗淨石鹼の使用期限がない
- 製造エリアへの入室前の手指消毒では、複数の人間が洗面器に溜めたエタノールを繰返し使用していた
- 作業台にこぼれた原薬等を再利用している

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

防虫防鼠

- 製造エリアの防虫防鼠管理に関するモニタリング箇所が、データに基づき設定されていない(調査時に虫の死骸や飛翔を確認)
- 歩行虫や鼠等に対するトラップモニタリング箇所が不十分であり、適切な防虫対策(傾向対策、防止策等)が実施されていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

教育訓練

- 教育計画書が全ての部署を対象に作成されていない
- 対象者が全員教育を受けていることが確認できるよう対象者リストを作成し、毎回確認をしていないため、欠席者へのフォローができていない
- 教育結果を客観的に評価していない
- 教育訓練で実施した教育訓練内容が記録に残っていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

バリデーション

- 製造施設、機器の一部変更に伴うバリデーションが行われていない
- バリデーション計画書及び報告書が、責任者が承認（確認等のサイン、署名日等を明記）したGMP文書と位置付けられていない
- プロセスバリデーション時の逸脱について、遡及調査を含め、具体的な処理の内容を記録し、バリデーション成立要件に影響がないことをバリデーション結果報告書で考察していない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

定期的照査

- 工程管理及び製品品質の照査を定期的に行っていない
- 工程パラメーターの年次照査時にトレンド解析が実施されていなかったため、解析結果を工程管理の改善に役立てていなかった
- 試験結果の照査のみで、クリティカルプロセスパラメータですら照査項目に含まれていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

洗浄バリデーション

- 機器の洗浄方法をバリデートしていない
- 研究開発段階の品目など洗浄方法が確立されていない品目に使用した機器の清浄度確認の方法がない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

変更管理

- 変更管理記録には文書管理番号がなく、変更管理責任者の照査もないなど、変更管理手順に従っていない
- 変更管理をレベル分けしているケースで、製品品質への影響を適切に反映した分類を行っていないため、バリデーションを含めた検証が行われていない
- 製造方法の変更について、変更管理手順に従い、バリデーションを含めた検証が行われていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

逸脱管理(1)

- 逸脱管理手順に従い対応されていない逸脱事例があった
- 再発防止のために、逸脱の種類及び発生頻度等を分析していない
- 逸脱処理の調査時に、品質への影響の評価がない
- 機器の定期点検で異常が認められた場合に、試験・製造された品目への影響評価を行う手順がない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

逸脱管理(2)

- 逸脱の改善措置が確実に終了するまで進捗を確認していない
- 機器異常など、危険回避のための緊急処置について規定がない
- OOSの処理の過程でラボエラーが否定された後、製造状況等を十分に調査することなく再試験を行っている

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

苦情・回収処理

- 苦情処理作業が、品質部門の管理下で行われていない
- 再発防止措置の可否について、販売部門の意見が重視され、GMP文書に販売部門が最終承認を行っている
- 苦情処理手順に従って実施した作業の記録様式がなく記録が保管されていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

出荷管理

- 出荷判定の時までに、生データに基づき試験記録を照査した記録がない
- 出荷判定を実施する上で評価すべき項目(変更管理、逸脱管理等)が規定されていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

原材料・中間体・製品の管理

- 原材料の受入時に、検収作業をしていない
- 原材料の受入試験を、供給業者の適格性評価をすることなく省略している
- 原材料の受入れ試験を適正な手順により省略しているが、供給業者の試験成績書の確認をしていない
- 原料の使用期限、及び再試験後の有効期限を科学的根拠に基づき設定していない
- 回収溶媒の規格及び試験方法、並びに繰り返し使用回数について、科学的根拠に基づき、設定していない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

施設・機器の管理

- 施設の保全・修理に関する手順がない
- 対象設備全体のメンテナンス実施計画書が作成されていないため、期限内に完了できる手順ではない
- 外部に委託して行う設備機器の維持管理では、実施項目の事前確認と報告書の内容を確認していない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

製造管理

- 承認規格を遵守した原料を使用していない
- 原材料の秤量記録が製造記録にない
- 製造に使用する試液に個別ロット番号の付番がなく、調製記録も作成していない
- 製造指図書が製造指図者により発行されていない
- 承認申請書の製造条件に規定したパラメータの管理記録がない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

製造管理

- 承認申請書に規定した工程管理の実施記録がない
- バッチ混合に際し、混合前のバッチすべてが対象工程の原料規格に合格していることを確認していない
- 包装工程の作業記録がない
- 包装工程で表示ラベルの収支記録がなく、使用した表示ラベル見本も製造記録に残されていない
- 最終出荷ラベルの発行は、製造部門が行い、品質部門が内容の適切さを確認していない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

保管・区分

- 試験中、合格、不合格等の状態がわかるステータス管理となっていない
- 不合格品、リテスト品に表示がなく区別できない
- 原料をロットごとに付番していない
- 原材料をロット単位、または管理単位ごとに、明確に区分して保管していない
- 冷蔵室内の温度マッピング(ワーストケースとして、夏・冬)の結果に基づき、室温の測定位置を設定していない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

試験室管理(1)

- 天秤の日常点検に用いる標準分銅を定期的に校正していない
- HPLC試験開始前にシステム適合性を評価していない
- 試験記録書及び試液調製記録は、操作手順に沿っておらず、結果の記録しかない
- 回収溶媒の規格、試験方法、使用回数について検討していない
- 温度管理が必要な試薬の保管エリアの温度管理をしていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

試験室管理(2)

- 粉末のpH標準試薬の使用期限に根拠がない
- 受け入れ試験、工程管理試験、製品試験および参考品のサンプリング手順と記録がない
- 外部委託試験の結果報告書を照査、保管していない
- 試験結果に異常の原因が明らかに標準品の品質にあったにも拘わらず、標準品の品質確認をしていない
- OOS発生時の再サンプリング方法、及び試験結果の取扱い手順を規定していない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

製造用水管理

- 品質試験のサンプリングをユースポイントで実施していない
- 採取した水の試験までの保管期間等が規定されていない
- 精製水のモニタリング時にアラートレベルを超えたにもかかわらず、調査し、記録を残していない
- 定期的な滅菌に使用する蒸気の品質確認をしていない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

空調管理

- 定期的なリーク試験の結果を反映したHEPAフィルターの交換頻度を設定していない
- 差圧管理しているフィルターについて、アラートレベル、アクションレベル等が設定されていない
- 空調排気側に設置された外部集塵機と、空調の吸気口がとなり合わせに配置されている

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

その他

- 製造指図書のパラメーターの許容値と、MFのパラメーターとに齟齬がある
- 製造・品質管理に使用しているシステムへのアクセス制限がない

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

実地調査後の留意事項

- 実地調査では、調査中に気づいた点を講評事項として述べます。講評事項は、PMDAに持ち帰り協議した上で、改善を確認すべきと判断した事項について、指摘事項として文書にて通知いたします。指摘事項通知後、速やかに改善報告を提出できるよう、準備を進めておいてください。
- 講評事項の意図を適切に理解した上で、改善措置を実施してください。
- 改善報告は、具体的な資料を提出してください。
- 改善が完了した事項については、導入時期、改訂した手順書類の写しや、その運用状況を撮影した写真等
- 関連する教育訓練結果等も提出してください。

PMDAのGMP適合性調査からの 事例について

(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部藤野隆介 2014, Apr. 10

- 提出期限に改善が間に合わない場合は、具体的な改善計画をご提示ください。ただし、不備事項のリスクの大きさによっては、計画のみでは適合と判定できない場合があります。
- 改善計画は、改善完了までの対処の方法、計画の内容(手順書の改訂案等)、完了予定日に関する情報を含むように作成してください。
- 改善計画を提出した場合、改善が完了した際に、改善が完了したことを証明する報告書を必ずご提出ください。

・既登録MFの記載内容を変更した内容で新規MF登録する際の留意点

・審査では既登録MFとの比較による照会がなされると考えられるが、それに適切に対応するための対策

MFの一変か、新規かによっても異なる。

新規であれば、その内容の根拠データを取り、当局の審査においても、根拠データでもって説明することになる。

たとえば幅の記載があれば、なぜその幅を設定したかとの説明ができる。そうしないと幅が狭くなるか一点記載になる。

逆の立場で説明ができるかどうか。

現在と何が異なっているか？

・不純物プロフィールの変化

・物性の変化(結晶形)

・規格値の変更

・残留溶媒の変化

・製造条件の変更

3. 承認申請用データのとり方 一変申請/軽微変更届の変更管理

薬食審査発0710 第9号 平成26年7月10日

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの要点（1）本ガイドラインは、原薬（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源 由来医薬品）の製造工程を開発し、理解するための手法を示したものである。

（2）本ガイドラインは、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成13年6月21日付け医薬審査発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）により提出される承認申請資料のうち、3.2.S.2.2～3.2.S.2.6に記載すべき内容に関する指針を示したものである。

「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」

- 3. 2. S. 2 製造(品名, 製造業者)
- S. 2. 1 製造業者(品名, 製造業者)
- S. 2. 2 製造方法及びプロセス・コントロール(品名, 製造業者)**
- S. 2. 3 原材料の管理(品名, 製造業者)**
- S. 2. 4 重要工程及び重要中間体の管理(品名, 製造業者)**
- S. 2. 5 プロセス・バリデーション／プロセス評価(品名, 製造業者)**
- S. 2. 6 製造工程の開発の経緯(品名, 製造業者)**

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

ICH Q11 原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）

目次

- 1. はじめに..... 3
- 2. 適用範囲..... 3
- 3. 製造工程の開発の経緯..... 4
 - 3.1 一般原則 4
 - 3.1.1 製剤に関連する原薬の品質 4
 - 3.1.2 製造工程の開発ツール 4
 - 3.1.3 開発の手法 4
 - 3.1.4 原薬の重要品質特性（CQA） 5
 - 3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け 6
 - 3.1.6 デザインスペース 8
 - 3.2 製造工程の開発情報の提出..... 8
 - 3.2.1 製造工程開発の総合的な要約 9
 - 3.2.2 原薬CQA 9
 - 3.2.3 製造工程の変遷 9
 - 3.2.4 製造工程の開発研究 10
- 4. 製造方法及びプロセス・コントロールの記述 11

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

- 5. 出発物質及び生物起源原材料の選定..... 11
 - 5.1 一般原則 11
 - 5.1.1 合成原薬の出発物質の選定 11
 - 5.1.2 半合成原薬の出発物質の選定 12
 - 5.1.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の生物起源原材料及び出発物質の選定 13
 - 5.2 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出 13
 - 5.2.1 合成原薬の出発物質の選定の妥当性 13
 - 5.2.2 半合成原薬の出発物質の選定の妥当性 14
 - 5.2.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の生物起源原材料又は出発物質の適格性評価 14
- 6. 管理戦略 14
 - 6.1 一般原則..... 14
 - 6.1.1 管理戦略開発の取り組み 14
 - 6.1.2 管理戦略を開発する際の考慮点 15
 - 6.2 管理戦略の情報の提出 16

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

- 7.1 一般原則 16
- 7.2 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬に特有の原則 17
- 8. コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出 .18
- 8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発 18
- 8.2 重要品質特性(CQA) 18
- 8.3 デザインスペース 18
- 8.4 管理戦略 19
- 9. ライフサイクルマネジメント..... 19
- 10. 図解例 20
- 10.1 例1：物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付けー化学薬品 20
- 10.2 例2：工程パラメータのライフサイクルマネジメントを支援するための品質リスク マネジメントの使用 24
- 10.3 例3：バイオテクノロジー応用原薬の工程単位操作のデザインスペースの例示 .. 25
- 10.4 例4：適切な出発物質の選定 28
- 10.5 例5：選択された重要品質特性のための管理要素の要約 29
- 11. 用語 33

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

7 プロセス・バリデーション／プロセス評価

7.1 一般原則

プロセス・バリデーションとは、設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。

プロセス・バリデーションには、製造工程の設計段階から実生産を通して、製造工程が適切な品質の原薬を一貫して供給できることを、科学的に証拠付けるデータの収集と評価を含めることができる。

原薬の製造工程のバリデーションは、それを使用した製剤が商品として流通するまでに完了しなければならない。バイオテクノロジー応用医薬品の製造工程、又は原薬の無菌工程及び滅菌工程の場合は、プロセス・バリデーションを支持するデータが承認申請添付資料の一部に含まれる(3.2.S.2.5)。通常は、非無菌の化学薬品の原薬の工程については、プロセス・バリデーションの結果は承認申請添付資料に含まない。

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

一般的にプロセス・バリデーションは、適切な数の生産バッチに関するデータの収集を必要とする（ICH Q7、章 12.5 参照）。バッチ数は以下のいくつかの要因に依存するが、これらに限らない：

- (1) バリデーションを行う製造工程の複雑さ、**
- (2) 製造工程の変動のレベル、**
- (3) 特定の工程に関して得られている実験データの量や工程の知識。**

従来のプロセス・バリデーションに代わる方法として、初回商業用生産時、及びその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とする製造プロセスの変更のためのプロセス・バリデーションの実施内容の一部として、継続的工程確認（ICH Q8）を利用することができる。

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

8. コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出

より進んだ手法を製造工程の開発に使用することにより、記載場所がCTDに特定されていない情報が生じる。製造工程の開発情報は、通常CTDの章3.2.S.2.6に示す必要がある。開発研究から生じる他の情報は、種々の方法によりCTD様式に記載することができる。また、いくつかの具体的な提案を以下に示す。申請者は、各種の情報の記載場所を明確に示すべきである。本ガイドラインにおいて参照される特定のトピック（例えば、ライフサイクルマネジメント、継続的改善）は、承認申請添付資料に記載する事項に加え、申請者の医薬品品質システム（PQS）に基づき取り扱う（ICH Q10 参照）。

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発

品質リスクマネジメントは、プロセス開発及び実生産における様々な段階で使用することができる。開発上の判断の指針として、また、その判断の妥当性の説明に用いられた評価（例えば、物質特性及び工程パラメータを原薬 CQA に関連付けるリスク評価及び機能的な関係）は、章 3.2.S.2.6 に要約することができる。

8.2 重要品質特性（CQA）

原薬 CQA を一覧とし、これらの性質又は特性を CQA とした理由付けを承認申請添付資料の製造工程の開発の経緯の章（3.2.S.2.6）に示さなければならない。しかし、構造に関する性質又は特性を CQA に選定した場合には、それを支持する構造の研究に関する詳細な情報は、CTD 様式の適切な章（例えば、3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明、3.2.S.7 安定性）に示す必要がある。製剤 CQA に関連する原薬 CQA の考察は、製剤開発の経緯（3.2.P.2.1 製剤成分）の章に記載することが適切である。

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

3.1.6 デザインスペース

デザインスペースは、品質を保証することが立証されてきた入力変数（例えば、物質特性）と工程パラメータとの多次元的な組み合わせと相互作用である。このデザインスペース内で運用することは、変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きを開始することになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する（ICH Q8）。

製剤開発へのより進んだ手法についてICH Q8に記載されているデザインスペースの考え方は、原薬の開発に適用できる。原薬 CQA に対する物質特性と工程パラメータの変動の重大性と効果、また、デザインスペースの範囲を正確に評価する能力は、製造工程と製品に対する理解の深さに依存する。

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

デザインスペースは、工程の既に得られている知識、基本原理や工程の経験的な理解との組み合わせに基づき開発することができる。モデル（例えば、定性的、定量的）は、複数のスケール及び設備に跨るデザインスペースを裏付けるために用いることができる。

単位操作（例えば、反応、結晶化、蒸留、精製）又は選択した単位操作の組み合わせごとに、1つのデザインスペースを決定することができる。このようなデザインスペースに含まれる単位操作は、通常、それがCQAに及ぼす影響に基づいて選定すべきであり、必ずしも逐次的である必要はない。例えば、不純物の累積的な発生と除去を管理できるように、工程間のつながりを評価すべきである。複数の単位操作に及ぶ1つのデザインスペースがあれば、より柔軟な操作の運用が可能になる。

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬に対するデザインスペースの開発と承認は、工程の変動性や原薬の複雑さ（例えば、翻訳後修飾）などの要因により、大きな労力を要することがある。これらの要因は、デザインスペースの承認後に残る残存リスク（例えば、スケール感受性に関連した不確実性に基づくCQAへの予期しない変化の可能性）に影響を与えることがある。残存リスクのレベルに応じて、申請者は、承認後のデザインスペース内での変動を管理する方法について提案することが適切といえる。これらの提案には、承認されたデザインスペース内での移動に従い、製品品質を評価するために工程知識、管理戦略及び特性解析方法をどのように展開することができるかを示すべきである。

原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて

8.4 管理戦略

原薬の規格及び試験方法は管理戦略全体の一部に過ぎないが、承認申請添付資料の原薬の規格及び試験方法の妥当性(3.2.S.4.5)の章は、原薬の全体的な管理戦略を要約する適切な場所である。但し、原材料の管理、製造工程の管理及び原薬の管理はCTD様式の適切な章に示す必要がある(例えば、製造方法及びプロセス・コントロール(3.2.S.2.2)、原材料の管理(3.2.S.2.3)、重要工程及び重要中間体の管理(3.2.S.2.4)、規格及び試験方法(3.2.S.4.1))。製造工程の開発に伴う関連の管理戦略の変更については、3.2.S.2.6の章に簡潔に記述する。

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について(平成13年6月21日 医薬審発第899号 各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)

平成15年7月1日 薬食審査発第0701004号 一部改正

平成16年5月25日 薬食審査発第0525003号 一部改正

医薬品の製造又は輸入の承認申請の取り扱いについては、平成11年4月8日医薬発第481号医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」(以下「局長通知」という。), 同日医薬審第666号医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」(以下「課長通知」という。)及び平成4年3月31日薬新薬 第21号薬務局新医薬品課長通知「新医薬品承認申請書添付資料「資料概要」作成要領について」により取り扱ってきたところであるが、新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料(以下「承認申請書に添付すべき資料」という。)の作成については、下記によることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方ご配慮願いたい。

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について

第一 趣旨 近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供をはかるため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)が組織され、新医薬品の承認申請資料の調和を図るための活動が行われている。「コモン・テクニカル・ドキュメント(国際共通化資料)」(以下「CTD」という。)が合意された。CTDは、承認申請書に添付すべき資料の編集作業の重複を軽減し、日米EUにおける新医薬品にかかる情報交換を促進し、もって有効かつ安全な新医薬品の迅速な提供に資することを目的として、ICHにおいて合意されたものである。これに伴い、今般、承認申請書に添付すべき資料の作成について、作成要領を定めるものである。

第二 承認申請書に添付すべき資料の取扱い I CTDに関するガイドラインとは、本作成要領の別紙1及び別紙3から5までをいう。 II 本作成要領は、医療用医薬品の承認申請書に添付すべき資料に適用する。ただし、局長通知の別表第2-(1)の(7)、(7の2)及び(8)に該当する医薬品については、なお従前の例によることができる

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について

第三 承認申請書に添付すべき資料の構成

I. 承認申請書に添付すべき資料は以下の要領でまとめること。

1. 第1部(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

(1) 第1部目次 (2) 承認申請書(写) (3) 証明書類(承認申請資料の収集・作成業務を統括する責任者の陳述書, GLP・GCP 関連資料, 共同開発に係る契約書(写)等) (4) 特許状況 (5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 (6) 外国における使用状況等に関する資料 (7) 同種同効品一覧表 (8) 添付文書案 (9) 一般的名称に係る文書 (10) 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ (11) 市販後調査基本計画書案 (12) 添付資料一覧 (13) その他

2. 第2部(資料概要) (1) CTD 全体の目次(ただし, 第2部の目次でも差し支えないこと。) (2) 緒言 (3) 品質に関する概括資料 (4) 非臨床に関する概括評価 (5) 臨床に関する概括評価 (6) 非臨床概要
① 薬理 ア 概要文

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について

第三 承認申請書に添付すべき資料の構成

I. 承認申請書に添付すべき資料は以下の要領でまとめること。

1. 第1部(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

(1) 第1部目次 (2) 承認申請書(写) (3) 証明書類(承認申請資料の収集・作成業務を統括する責任者の陳述書, GLP・GCP 関連資料, 共同開発に係る契約書(写)等) (4) 特許状況 (5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 (6) 外国における使用状況等に関する資料 (7) 同種同効品一覧表 (8) 添付文書案 (9) 一般的名称に係る文書 (10) 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ (11) 市販後調査基本計画書案 (12) 添付資料一覧 (13) その他

2. 第2部(資料概要) (1) CTD 全体の目次(ただし, 第2部の目次でも差し支えないこと。) (2) 緒言 (3) 品質に関する概括資料 (4) 非臨床に関する概括評価 (5) 臨床に関する概括評価 (6) 非臨床概要

① 薬理 ア 概要文

製造指針 第1章原薬について 1. 承認制度における原薬の取り扱い

S. 3. 2 不純物(品名, 製造業者)

S. 4 原薬の管理(品名, 製造業者)

S. 4. 1 規格及び試験方法(品名, 製造業者)

S. 4. 2 試験方法(分析方法)(品名, 製造業者)

S. 4. 3 試験方法(分析方法)のバリデーション(品名, 製造業者)

S. 4. 4 ロット分析(品名, 製造業者)

S. 4. 5 規格及び試験方法の妥当性(品名, 製造業者)

S. 5 標準品又は標準物質(品名, 製造業者)

S. 6 容器及び施栓系(品名, 製造業者)

S. 7 安定性(品名, 製造業者)

S. 7. 1 安定性のまとめ及び結論(品名, 製造業者)

S. 7. 2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施(品名, 製造業者)

S. 7. 3 安定性データ(品名, 製造業者)

3. 承認申請用データのとり方 一変申請/軽微変更届の変更管理

- 1) 薬事対応(一変/軽微)の判断
- 2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備
- 3) 一変判断に迷った時の対応

・一変・軽微変更の判断と変更時の留意点

一変事項は一変と、軽微変更は軽微変更届と正しく判断すること。

ただ、この制度はグレーゾーンがあり、当局もより厳しくなっているため、グレーゾーンの判断を正しくすることは不可能である。

濃いグレーはリスクがあるため、当局相談を行う。
簡易相談、事前相談を活用する。

1) 薬事対応(一変/軽微)の判断

- 通知のガイドライン/Q&Aからの判断
 - 製造販売承認書の記載からの判断
- 『』 “ ”が軽微 《》やその他は一変事項
記載が適切でなかった時の対応
- 一変事項が軽微記載
 - 軽微事項が一変記載
- 品質に影響することなのかどうかの判断

1) 軽微変更と一変申請の判断

1. 記載方法で軽微と一変を明確にしている
一変事項を軽微に軽微を一変にしていることも
2. 軽微を一変にしている場合
当局と相談して軽微で変更できる場合も
例えば、一変にしていることで逸脱が発生？
3. 一変を軽微にしている場合
書類上は問題ないが、それが品質に影響する
場合は問題となる場合がある
有効期間を軽微変更で届けた→製品回収

軽微を一変事項にしていて逸脱発生

1) 逸脱処理で対応する

⇒ 次回GMP適合性調査時に逸脱ログから指摘？

製品回収のリスクもあり得る

2) 審査管理課に相談する

(PMDAに相談すると審査管理課へと)

顛末書の記載事項を網羅しFAX、その後電話

変更管理が適切でない

- ・製造販売承認書/MFの記載事項から逸脱する。
- ・変更管理が適切でなく、
製造販売承認書に反映されない。
- ・原薬製造所/製造委託先管理が適切でなく、
製造販売承認書に反映されない。

変更管理の提案で、現在の方法は意味がないので、今回こうしましたとの提案がある。

当時の先輩が考えた方法であり何か意味があった。
先輩に尋ねる、過去の提案書を見るなど、
今の方法が設定された理由を考察して提案を！

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて

薬食審査発第0109005号平成20年1月9日

2 規格及び試験方法に関する資料の取扱い

局長通知別表1の口の3の規格及び試験方法に関する資料としては、試験条件を設定するに至った根拠となる資料が必要であるが、このうち実測値の資料については、以下のとおりとすること。ただし、品質確保等の観点から、資料の提出を求めないとされた場合であっても、試験を実施し、実測値の資料について適切に収集すべきものであること。

実測値の資料としては、原則として、3ロットについて、1ロットにつき3試料(計9試料)を測定したデータを提出することとするが、合理的理由があればこれによらないことができること。

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

(2)承認事項一部変更承認申請の場合

- ① 製造方法のみの変更等、原薬及び製剤の規格及び試験方法が変更されない申請の場合は、実測値の資料の提出を求めないこと。ただし、審査の過程で、製造方法の変更等に伴い規格及び試験方法を変更する必要があると判断された場合は、この限りでない。
- ② 製剤の規格及び試験方法を変更する場合は、当該変更に係る実測値の資料の提出が必要であること。
- ③ 原薬の規格及び試験方法のみを変更する場合は、原薬に係る実測値の資料の提出が必要であるが、製剤の規格及び試験方法に係る実測値の資料の提出を求めないこと。
- ④ ② 又は③ の場合であっても、規格又は試験方法を削除するときは実測値の資料の提出を求めないこと。ただし、削除の理由等を説明した資料の提出は必要であること。
- ⑤ 製剤に係る同一の製造工程について、複数の製造所で行う場合は、主要な製造所で製造された製剤に基づく資料を提出することで差し支えないこと(原薬に関する資料も同様の取扱いとすること)。⁹⁹

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

3 安定性に関する資料の取扱い

(2)承認事項一部変更承認申請の場合

① 規格及び試験方法の変更等、製造方法又は製造所が変更されない申請の場合は、安定性に関する資料の提出を求めないこと。ただし、審査の過程で、規格及び試験方法の変更等に伴い安定性の確認を行う必要があると判断された場合は、この限りでない。

② 製造方法欄の記載を変更する(製造方法の変更、製造所の変更又は追加等を行う)場合は、当該変更に係る製剤(原薬の製造方法を変更する場合にあっては、当該変更に係る原薬を用いた製剤)に対する安定性試験の実施に関する資料の提出が必要であり、安定性試験の結果に関する資料の提出は求めないこと。ただし、審査の過程で、直接の容器の変更等により安定性に影響を及ぼすと判断された場合は、この限りではない。

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

3 安定性に関する資料の取扱い

(2)承認事項一部変更承認申請の場合

③ ②における安定性試験の実施に関する資料とは、製造販売業者又は製造業者の責任の下で、承認書等において規定される安定性を裏付けるデータを確認すること及び今後適切に安定性のモニタリングを実施していくことに関する陳述と、実施済み又は実施予定の試験項目及びその時期が含まれているものであること。

なお、審査の過程で必要であると判断された場合は、詳細な試験計画等の資料を求めることがあること。

2) 一変申請・軽微変更届時のデータ準備

4 留意点

(1) 本通知の取扱いに関わらず、医薬品の特性に応じて審査の過程で必要であると判断された場合は、実測値や安定性に関する資料の提出を求めることがあること。

(2) 実測値及び安定性に関する資料の提出を求めないとされた場合であっても、医薬品の品質を確保するためには、申請者の責任の下でこれらの資料を適切に収集すべきものであり、これらの資料はGMP適合性調査等の際に調査権者等の求めに応じて直ちに提出できるようにしておくこと。

3) 一変判断に迷った時の対応

明らかかな時は、企業の判断で問題がない。

迷った項目は、都道府県によっても判断が異なる

- ・製造設備の原理が同じ、しかしタイプが違う

同じ設備と判断してもらえるかどうか？

例；企業としては同じと考えたが、念のために

県に確認したところ、一変申請を行うように

- ・製造販売業者；東京 委託先；富山

企業の判断	当局の判断/GMP適合性調査
-------	----------------

軽微	一変 → リスク 大
----	-------------------

一変	軽微 → コスト&時間 大
----	--------------------------

もし、一変事項を軽微変更で実施した場合

- (7) 本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことがGMP調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、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がとられることとなる。なお、GMP調査の際にGMP調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、GMP調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡すること。

製造方法等の変更時の取り扱い

- (3) 一部変更承認申請の対象事項に該当するか否かについては、別添1から3の記載要領によりあらかじめ設定された事項に照らし、申請者自らにより判断されるべきものであること。しかしながら、次の場合にあっては、対象品目に係る審査当局への相談を行うことができる。
- ① 変更に際して実施する評価プロトコールの妥当性
 - ② プロトコー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
 - ③ その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項

新規申請にQbD手法で開発

付録2. QbDの実例

QbD申請と通常申請された品目の
GMP適合性調査の違いについて

独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部
ISPE 日本本部2014年年次大会QbDワークショップ

デザインスペース内での変更は軽微変更で良い

RTRT(リアルタイムリリース試験);

工程内データで最終製品の出荷
(注射剤のパラメトリックリリース)

MF審査における課題 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

□MFの利用／不利用での整合性の担保 MF制度は任意登録制度であり、MFを利用する場合と利用しない場合が起こりうるが、両者の間で審査に供される情報の内容に差が生じないようにする必要がある。

□軽微な変更か、一部変更承認申請が必要な変更かは薬食審査発 第0210001号通知に基づいて判断 登録申請の際には、上記通知に基づいて製造方法等の各記載事項が製剤の品質に与え得る影響を予測し、それに基づいて軽微変更届出の対象事項と一部変更承認申請の対象事項とに分けて登録する必要がある。

医薬品の品質を確保し、MF審査をスムーズに進めるためには、MF登録者(国内管理人)と製造販売業者の間で十分な連携が必要。

MF審査における課題 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

MF登録申請の手続きの留意事項

- 申請書作成上の留意点については、「フレキシブルディスク申請等の取扱い等について」(平成18年3月20日 薬食審査発第0320005号)を参考に作成すること。
- 申請内容や添付資料に不備がないことを十分に確認の上、申請手続きを行うこと。
- 過去に指摘を受けた照会指示等を踏まえ、その内容を新たな登録申請に反映させること。
- 登録申請等の手続き上、不明な点がある場合には簡易相談を活用し、手続きに誤りがなく、また審査がスムーズに行われるよう配慮すること。

MF審査における課題 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

MF登録申請の手続きの留意事項

- 申請書作成上の留意点については、「フレキシブルディスク申請等の取扱い等について」(平成18年3月20日 薬食審査発第0320005号)を参考に作成すること。
- 申請内容や添付資料に不備がないことを十分に確認の上、申請手続きを行うこと。
- 過去に指摘を受けた照会指示等を踏まえ、その内容を新たな登録申請に反映させること。
- 登録申請等の手続き上、不明な点がある場合には簡易相談を活用し、手続きに誤りがなく、また審査がスムーズに行われるよう配慮すること。
- 登録申請書の連絡先(特にFAX番号)には誤りがなく、十分確認すること。(誤った連絡先は、照会事項等送付の際の誤送信の原因となる。)

MF審査における課題 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

FD申請書の【添付ファイル情報】には、【別紙ファイル名】及び【添付資料ファイル名】があり、以下のように区別して添付すること。

【別紙ファイル名】

- 図などの承認事項についてもPDF化して添付すること。
例：構造式、容器の図面など。
- 当該MFを引用する製剤一覧（備考欄に記載する場合は添付不要）
- 新旧対照表（変更登録申請、軽微変更届出の場合のみ）
- 宣誓書（軽微変更届出の場合のみ）

【添付資料ファイル名】

- 参考資料についてもPDF化して添付すること。例：「製造工程流れ図」、「一変及び軽微事項の設定根拠」、「食品及び工業用品の転用の理由書」、「顛末書」など。

製造方法 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

□ 製造方法の記載の考え方については、「医薬品の製造販売承認申請書における製造方法の記載に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成20年5月20日 審査管理課事務連絡)も参考にすること。

□ 軽微変更届出事項／一部変更承認申請事項への該当性に関する考え方 □ 下記の通知等を基に、各企業が適切に判断すること。ただし、判断に迷った場合は、簡易相談を利用することができる。 □ 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日 薬食審査発第0210001号)

□ その他、各種関連通知及び事務連絡(Q&A)

・平成18年11月16日 審査管理課事務連絡 ・平成18年12月14日 審査管理課事務連絡 ・平成19年1月12日 薬食審査発第0112001号 ・平成22年6月28日 審査管理課事務連絡 ・平成22年7月26日 審査管理課事務連絡 ・平成26年5月30日 薬食審査発0530第8号 ・平成26年7月10日 薬食審査発0710第9号

製造方法 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

□ 化学薬品原薬の製造方法について

・平成17年2月10日 薬食審査発第0210001号 別添1に従い、適切な出発物質 から記載し、原則として反応工程を複数工程以上記載すること。

反応工程：共有結合の形成或いは切断を伴う工程で、塩交換や精製工程は含まない。

・反応工程数の充足性のみで、製造方法の適切性が判断されるわけではないことに留意すること。

→出発物質の選定の妥当性

→管理戦略に対する評価

・出発物質、原材料、重要中間体及び最終中間体の管理基準を適切に設定する。

・最終中間体以降の原材料の管理基準を原則設定する。

製造方法 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

□適切にデータを収集した上で、重要工程を設定すること。

重要工程：平成17年2月10日 薬食審査発第0210001号 別添1の用語に例示されている

なお、審査の過程で重要工程の設定根拠に関して照会があった場合は、申請者がデータ等に基づき科学的に説明できるようにしておくこと。

□平成21年3月4日 薬食審査発第0304018号 別添1で定められた特定の原薬については、製造方法の記載を簡略化しても差し支えない。・記載方法 製造工程の概略が確認できるよう、製造所情報、製造工程の範囲及び製造方法の流れ図(流れ図は別紙(PDFファイル)として添付すること)を記載する。

規格及び試験方法 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

□原薬の残留溶媒は、製造工程及び溶媒のクラス(医薬品の残留溶媒ガイドライン)を加味して、製造方法欄又は規格および試験方法に設定する必要があるか検討すること。設定不要と判断する場合は、実測値等の科学的根拠に基づき説明すること。⇒登録時に実測値及び分析法バリデーション結果を添付し、規格や工程管理としての設定の要否及び規格値の妥当性について説明すること。

□原薬の不純物については、想定される不純物、類縁物質を全て列挙した上で、必要に応じ出発物質・中間体の管理項目及び最終原薬規格に設定すること。⇒登録時に想定される不純物の構造一覧、実測値及び分析法バリデーション結果を添付し、最終規格や出発物質・中間体での管理値設定の要否及び規格値の妥当性について説明すること。

※ 想定される不純物の確認等が不十分な場合、審査の遅延につながる可能性があるため、留意すること。

規格及び試験方法 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

- 自社規格を設定する場合
- 日本薬局方原案作成要領を参考に、規格及び試験方法を全文記載 すること。
- 日局未収載の試薬・試液を用いる場合は、試薬・試液の項を立て、その品質・調製方法等について記載すること。
- 誤記載や記載漏れが発生しないよう、十分確認すること。

MF登録事項の変更手続き <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

①変更等により、原薬等の本質が変わる 恐れがある場合

⇒新規の登録申請

②通常の場合(①、③以外の場合)

⇒一変申請(新規申請の場合も)

③変更内容が軽微なものの場合

以下の変更以外のもの

- ・原薬等の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- ・規格・試験方法の事項の削除、又は規格の緩和
- ・病原因子の不活化又は除去方法等の変更
- ・その他、品質、有効性、安全性に影響を与えるおそれのあるもの ⇒軽微変更届

MF登録事項の変更手続き <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

一部変更承認申請の対象として登録された事項の変更

一部変更承認申請の対象として登録された事項を変更する場合、基本的にはMF登録事項の変更登録申請を行う必要がある

ただし、

□ 軽微変更届出の対象として登録されている事項の変更であっても、変更にあたって製剤への影響について検討した結果、軽微でない変更と評価された場合も同様にMF変更登録申請を行う必要がある。

□ これらの場合、医薬品の承認取得者は、その影響が医薬品の承認内容から見て許容できる範囲にあるかどうかを判断した上で、医薬品の承認事項一部変更承認申請等の手続きを行う必要がある。

MF登録事項の変更手続き <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

変更内容が許容できる範囲内の影響と判断される場合

□ MF登録者は、登録事項の変更登録申請書を審査当局に提出する。

※登録事項の変更に係る添付資料 実測値 適切なバリデーション変更管理を実施した旨の誓約書など

□ なお、変更内容が許容できない影響を与えると判断される場合には、そもそも医薬品の承認取得者にとって当該変更を受け入れられない場合もある

MF登録事項の変更手続き <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

基本的には、変更の影響が軽微であることを確認の上、MF登録事項の軽微変更届出を行う。

□軽微な変更であることが確認された場合MF登録者は、登録事項の軽微変更届出を審査当局に提出する。

※添付資料

適切なバリデーション

変更管理を実施した旨の誓約書 など

※この場合、MF登録した原薬を用いて製造した医薬品の承認取得者は、承認事項の軽微変更届出を行う必要はない。

MF登録事項の変更手続き <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

軽微変更届出によりなされたMF登録内容の変更については、原則として届出時点ではその妥当性についての審査は行われぬ。

□ 軽微変更届出によりなされたMF登録内容の変更については、原則として届出時点ではその妥当性についての審査は行われぬ。

□ 届出は、MF登録者（&医薬品の承認申請者）の自己責任。

□ 軽微変更届出の妥当性の判断は、届出後のGMP調査の際や医薬品に係る一部変更承認申請が出されて審査が行われる際にチェックされる。

改正されたGMP規則で定められた変更管理を日常的に行うこと

MF登録事項の変更手続き <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

基本的には、変更の影響が軽微であることを確認の上、MF登録事項の軽微変更届出を行う

しかしながら

□軽微変更届出の対象事項であるが、MF登録時の予測と異なって品質への影響が軽微でないとは評価された場合

※MF登録者自身の変更管理手続きにおいて品質への影響を否定できない結果が出た場合

※医薬品の承認取得者との協議の結果、軽微でない変更と評価された場合など

当該変更を中止する、再検討する、一部変更承認申請の手続きを行う、あるいは新規の原薬として登録し直すなど

MF登録事項の変更手続き <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

本来、軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等について軽微変更届出を行ったことがGMP調査などの際に分かった場合

- 当該軽微変更届出は無効。
- 薬事法違反を問われる可能性がある。
- 変更した工程で製造された製品については、当該変更のリスクに応じて、出荷停止、回収、その他の行政措置がとられることになる。

改正されたGMP規則で定められた 変更管理を日常的に行うこと。医薬品の承認取得者との間で十分に協議すること。

MF業者のMF変更判断ミスに伴う 製造販売業者の対応

🌸 MF登録/審査

その後、その製造所の原薬を使用して新規申請時にGMP適合性調査実施

→ 不備が見つかり、それが他の原薬にも影響

→ 該当メーカーが審査管理課と話し合い

→ メーカーより製造販売会社に顛末書を提出へ

→ **納得できないので、審査管理課と電話で確認**

審査管理課より、理解はするが顛末書を提出して欲しい

他社の申請が影響した事例

突然、審査管理課から電話

イタリアの製造所で製造している製品は毛髪混入は問題ないか？製品は回収しなくてよいか？→ドキ

- ・問題ないかどうかを報告すること

他社が申請した製剤が同じ委託先

PVで毛髪/不成立→再度PV→毛髪/不成立

不幸中の幸い(下記をまとめて報告)

- ・一部工程が他社と異なる
- ・毛髪苦情が過去3年なかった
- ・日本の製造所で全数選別；毛髪は無かった

MF審査の事例紹介 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

平成25年10月29日付 審査管理課事務連絡「原薬等登録原簿に関する質疑応答集(Q&A)について(その4)」⇒ 規格及び試験方法の簡略記載が可能となった。

• 日局規格の場合 日本薬局方による部分の記載を省略し、「日本薬局方〇〇〇による。」あるいは「日本薬局方〇〇〇によるほか以下のとおり。」と記載することで差し支えない。

記載例：【規格及び試験方法】【試験名】：

日本薬局方【規格及び試験方法】日本薬局方〇〇〇によるほか、以下のとおり【試験名】：残留溶媒【規格及び試験方法】本品〇mgを...(以下、残留溶媒の規格及び試験方法を全文記載)...

・ MF審査の事例紹介 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

・ その他公定書規格の場合 以下の基準等については、日局規格と同様に記載省略可能。

□ 放射性医薬品基準（平成25年厚生労働省告示第83号）

□ 殺虫剤指針（1990）（平成2年厚生省薬務局長通知薬発第308号） □ 日本薬局方外生薬規格2012（平成24年厚生

労働省医薬食品局審査管理課長通知薬食審査発1030第1

号） □ 日本薬局方外医薬品規格2002（平成14年厚生労働省薬務局長通知薬発第0920001号） □ 医薬部外品原料

規格2006（平成18年厚生労働省医薬食品局長通知薬食発

第0331030号） □ 医薬品添加物規格1998（平成10年厚生

省医薬安全局長通知薬発第178号）

□ 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号。ただし、添加物に係る規格基準に限る。）

・ MF審査の事例紹介 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

・ EP／USP規格の場合

製造販売承認申請品目にMF登録されている原薬を使用する場合であって、製造販売承認申請書において原薬の規格及び試験方法を別途規定する場合にあっては、当該MFの規格及び試験方法がUSP収載品又はEP収載品の場合に限って、MFの成分及び分量又は本質欄の規格は空欄とした上で、規格及び試験方法を「USP(又はEP)〇〇〇による。」とすることで差し支えない。

記載例：【規格及び試験方法】【試験名】：USP(又はEP)
【規格及び試験方法】USP(又はEP) 〇〇〇バージョン△による

・ MF審査の事例紹介 <https://www.pmda.go.jp/files/000216028.pdf>

・ EP／USP規格の場合

製造販売承認申請品目にMF登録されている原薬を使用する場合であって、製造販売承認申請書において原薬の規格及び試験方法を別途規定する場合にあっては、当該MFの規格及び試験方法がUSP収載品又はEP収載品の場合に限って、MFの成分及び分量又は本質欄の規格は空欄とした上で、規格及び試験方法を「USP(又はEP)〇〇〇による。」とすることで差し支えない。

記載例：【規格及び試験方法】【試験名】：USP(又はEP)
【規格及び試験方法】USP(又はEP) 〇〇〇バージョン△による

承認申請書記載例解説(厚生労働科学研究費補助金)

目標値と設定値 説明例

承認書の記載事項と異なる場合は薬事法違反となるため、承認申請書に管理値やパラメータを記載する場合、薬事法違反とならないよう実際の管理範囲よりかなり広い範囲を記載するか、あるいは必要な項目であっても記載しない(あるいはしたくない)という事態が生じる。これでは、品質の恒常性を担保するために、承認申請書の製造方法欄に必要な管理項目を適切に記載し、GMPによる適切な製造管理の実施の根拠とするという本来の目的と乖離してしまうことになる。このため、改正薬事法の承認申請書においては、品質に重大な影響を与える可能性が小さいプロセス・パラメータや標準的仕込量については、承認申請書には目標値あるいは設定値を記載し、その管理範囲については、製品標準書あるいは作業手順書に記載しGMPの管理対象とするという方策が取入れられた。この結果、もしも管理範囲を外れた場合であっても、ただちに薬事法違反には問われず、GMPの逸脱として対処することが出来る

よくある照会事項(奈良県) 平成28年3月17日

file:///C:/Users/inoru/Documents/サイエンステクノロジー/2017年1月26日(一変申請・照会事項)/奈良県よくある照会事項.pdf

- ・生薬エキス、生薬末において、そのもととなる生薬の製造方法がない
- ・原薬の製造方法において、2反応工程以上の記載がない(ただし、1反応工程のみの理由について、別紙で添付された場合は、その妥当性について審査を行う)
- ・原薬製造業者が、すでに廃止されている
- ・得られた回収率の判断基準はありますか(定量法 真度)
- ・新旧試験法の相対比較における考察については、単に「全て規格を満たしており」ではなく、それぞれの試験結果を比較した上の考察を記載してください。
- ・対比表については記載例のとおり正確に記載してください

照会事項対応事例

file:///C:/Users/inoru/Documents/サイエンステクノロジー/2017年1月26日(一変申請・照会事項)/紹介事項事例.pdf

- ・pHの規格幅を再検討してください
- ・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とされていることも踏まえ、原薬の品質の担保から適切に考えられる出発物質と管理地を設定してください⇒平成18年4月27日Q&A(転用)に基づいた対応が可能
- ・2種類の乳糖水和物を用いている。申請者は、各乳糖水和物について記載し適切に管理することとしている一方、乳糖水和物の規格及び試験方法については日局適合品を用いるとのみ記載されている。添加物の規格及び安定性、品質管理の方策等を求めた。⇒粒度試験を設定

照会事項対応事例

・軽微変更届とされている製造パラメーターのうち、“○未満”あるいは『○~●°C』のように幅記載されているものについては、管理幅を記載するのではなく目標値/設定値として立証された許容範囲の1点を設定する。もしくは、“”あるいは『』を外して一部変更対象事項とすることを検討してください。また、軽微変更届け出事項として幅記載する場合は、管理幅の範囲外においても品質が担保されると判断した根拠について、データを示して説明してください。

⇒軽微変更届とするための根拠データが求められた

照会事項対応事例

・規格及び試験方法として設定されている溶出試験では、
■%ラウリル硫酸ナトリウム溶液を使用することとされて軽微変更届とされている製造パラメーターのうち、“○未満”あるいは『○~●°C』のように幅記載されているものについては、管理幅を記載するのではなく目標値/設定値として立証された許容範囲の1点を設定する。もしくは、“”あるいは『』を外して一部変更対象事項とすることを検討してください。また、**軽微変更届け出事項として幅記載する場合は、管理幅の範囲外においても品質が担保されると判断した根拠について、データを示して説明してください。**

⇒軽微変更届とするための根拠データが求められた

照会事項対応事例

品質に関する承認申請資料について GMP Platform

http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1048

・原薬における管理戦略の妥当性について

機構は、出発物質の妥当性を説明するよう求めた

・溶出性の規格値について

加速試験においてカプセルのゼラチン架橋による若干の溶出率の低下が認められているが、より顕著なゼラチン架橋が生じたロットの溶出プロファイルを踏まえると、設定した溶出性の規格値により、顕著なゼラチン架橋が生じた製剤を識別することは可能と考える。機構は、以下の考えに基づき、溶出性の判定時点及びQ値について再検討するよう求めた。

照会事項対応事例

品質に関する承認申請資料について GMP Platform

http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1048

・製剤の規格及び試験方法について

機構は、製剤の安定性試験の開始時点で数種の類縁物質が検出されていること、及び安定性試験期間中に構造決定の必要な閾値及び報告の必要な閾値を超えた類縁物質が認められていることから、製剤の規格として純度試験(類縁物質)を設定するよう申請者に求めた。

・製剤の規格及び試験方法について

機構は、今般の申請製剤は5 mg錠のみであり、本剤を7歳以上の小児に投与する場合等には5 mg錠を半割して用いることになることから、割線により半割した際に半割片の均一性が保たれるか説明するよう求めた。

照会事項対応事例

品質に関する承認申請資料について GMP Platform

http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1048

・原薬の規格及び試験方法について

機構は、■塩酸塩は局外規に収載されていることから、原薬について局外規収載品と同等以上の品質が担保されているか、原薬等登録業者に説明を求めた。

・製剤の安定性について

機構は、製剤の安定性について乾燥剤なしのボトル包装では■分解が認められることから、乾燥剤入り高密度ポリエチレン容器及び耐湿度のPTP包装が選択されていることについて、調剤時(一包化)等における安定性について説明を求めた。

照会事項対応事例

・製剤の安定性について

申請者は、ブラケットティング法により製剤の安定性試験を実施したことについて、以下のように説明している。2mg製剤、5mg製剤及び10mg製剤の処方は、■を■の量で調整し、カプセル内容物の量は全含量同一であるため、製剤中の■及び■の含量・比率は2mg製剤と10mg製剤が両極端である。また、本製剤はいずれの含量も同じ容量のプラスチックボトルに包装され、充てん量もすべて60個である。カプセルサイズも全含量同一であることから、プラスチックボトル内の空隙率も全含量同じである。以上より、2mg製剤と10mg製剤が安定性の面からみた実質的な両極端であると考え、安定性試験は、「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成14年7月31日医薬審発第0731004号)に従ってブラケットティング法で実施した。

機構は、2mg製剤と10mg製剤において類縁物質量的変化に異なる傾向が認められたことを踏まえ、5mg製剤の長期安定性を確認する必要はないか説明を求めた。

照会事項対応事例

・原薬製造が2工程以上について

反応工程が1工程である単純な構造の原薬があるのは事実である。また、古くからある後発医薬品において諸外国では反応工程が1工程で承認となり長年にわたりGMP管理下で安定に製造され供給されているものも多数ある。こうしたものを導入する場合、本邦の規制に合わせるためだけに強引に2工程以上で記載するのも無理がある。

出発物質の製造はGMP管理されているのか、出発物質の管理値は適切であるのか、出発物質中の不純物の消失過程はどうか、最終原薬が一定品質で恒常的に生産されているのか等々の実証データを以って総合的に判断すべきことは言うまでもない。こうした検証結果を示すことで1工程でも承認となった例は多数ある。

・ 工程設計時の規格・管理値設定の根拠データの取り方として、GLP, GMPに準じたデータ取得の必要性

QbDで設計するか、従来の方法で設計するか

バリデーションプロトコルを作成し、確認し、実施し
考察する。SOPに従って行う。

つまり、バリデーションとして当局に出せる資料として
おく。

・規格・管理幅について、実生産でフレキシブルに対応できるように幅広く設定するためのポイントと留意点

原薬の規格値の幅を広げることはハードルが高い。

当局を説得できるだけの十分な根拠データと論理的説明が必要になる。

管理幅について、IPCの値の幅を広げることもハードルは高いが、規格値ほどではない。

製造条件の管理幅を広げるのには、ワーストケースでの根拠データがあればよい。

・既登録MFについては当面継続することを前提としている。
既登録MFで一変事項として設定している項目について、新MFでは大幅な変更を行う予定であるが、この場合に既登録MF側の変更も求められる可能性はあるか。

(例) 晶析温度、晶析時間の変更の変更等、既登録MFも新MFも規格には適合するが、新MFの方が品質はよくなる。

一変申請として、別法を追加する方法もある。

原薬の規格は変更は基本ないが、データがまとまっていると、狭くするようにとの指摘が来る場合がある
品質がよくなるとのこと、どの点がよくなるかにもよる
製造のIPCは新製造方法での管理となると思われる
現製造方法と新規製造法は別物であるが、なぜ新規にしないのかと質問が来るかもしれない。

4. リプロセス・リワーク

製造時の一変事項逸脱時の対応事例

- 1) 当局の査察による指摘事項
- 2) 品質の評価/根拠データ収集
- 3) 当局対応

1) 当局の査察による指摘事項

PMDAのGMP適合性調査(書面調査)

主なMF記載内容の不備

- 実際の製造方法・規格等の齟齬
- 製造施設等の記載漏れ
 - 原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造
 - 外部試験機関、粉碎工程のみの施設
- 製造方法が変更されていた
 - 変更登録/軽微変更届出を怠った

1) 当局の査察による指摘事項

PMDAのGMP適合性調査(実査)

製造販売承認書あるいはMFと実際の製造法が大きく異なる。

特にMFとの齟齬、一変事項と軽微変更届出事項への海外製造所の理解及びMF記載内容に対する海外製造所の把握が不十分である。

⇒

今後、実地調査時にあまりにも多くの齟齬が認められた場合は、調査中止もありうる。CMC審査が終了してから、GMP調査に入ることを十分考慮すること。

原薬製造に特有な製造工程の理解

- **再加工/再処理**が容易 ⇒ 繰返し回数制限
- ロット/バッチの均一性
- **種結晶の投入** ⇒ 管理
- **溶媒/母液などの再利用** ⇒ 品質管理
- 不純物プロファイル
- 原料の品質要求度
- 小スケールの製造設備の使用
- 製造コストの低減(スケールアップ、触媒添加など)

リプロセスとリワークの違い

原薬GMPガイドライン

14.2 再加工 Reprocessing

14.20 基準又は規格に適合しないものを含め中間体・原薬を工程に戻し、設定された製造工程の一部である結晶化段階又はその他の適切な化学的又は物理的操作(例えば、蒸留、濾過、クロマトグラフィー、粉砕等)を**繰返すことにより再加工することは、一般的には、許容される。**

ただし、そのような再加工を大部分のロットで行う場合は、そのような再加工は標準的な製造工程の一部として含めること。

リプロセスとリワークの違い

14.21 工程内管理試験により、当該工程が未完了であることが示された場合、その後の工程の継続は通常の工程の一部と考える。**これは再加工とは考えない。**

14.22 未反応物を工程に戻し、化学反応を繰り返すことは、それが設定した工程の一部でなければ、再加工と考える。そのような再加工は、中間体・原薬の品質が生成するおそれのある副生成物及び過剰反応物質により悪影響を受けないことを保証するために慎重な評価を行うこと。

リプロセスとリワークの違い

14.3 再処理 Reworking

14.30 設定した基準又は規格に適合しないロットを再処理することを決定する前に、不適合の理由を調査すること。

14.31 再処理したロットについては、再処理製品が本来の工程で製造されるものと同等の品質を有することを示すために、適切に評価し、試験し、安定性を保証する場合は安定性試験を行い、記録すること。コンカレントバリデーションは、しばしば再処理手順に関する適切なバリデーション手法となる。これにより、実施計画書に再処理手順、実施方法及び予測結果を定義することが可能になる。

リプロセスとリワークの違い

再処理するロットが1ロットのみの場合、再処理をまず行い、その後、報告書を作成し、当該ロットが問題ないことが判明した後出荷を行う場合がある。

14.32 再処理を行ったロットについて、当該ロットごとの不純物プロファイルを設定した工程で生産されたロットと比較する手順を設けること。通常の方法が再処理ロットの特性化に不十分な場合には、他の方法を使用すること。

リプロセスとリワークの違い

<http://www.seikiken.or.jp/faq/faq01.html>

Re-working とRe-processingという言葉がありますが、どう違うのでしょうか

A: Re-working は、「再処理」、Re-processingは、「再加工」と訳されます。「再加工」とは、“品質不適格の製品バッチの全部または一部をある製造の段階に戻し、一工程ないしそれ以上追加作業を加えて品質が合格となるように行なう再作業”です。もちろん、これは認められますが、実施するためには、あらかじめ手順書にそうした記載を行う必要があります。一方、「再処理」は、通常の工程に記載されていない処理を行うもので、GMP上では認められていません。

なお、(株)じほう、ファームテクジャパンの付録として出されております「ICH・GMP 医薬用語手帳2005」の中では、下記のように説明されています。

リプロセスとリワークの違い

<http://www.seikiken.or.jp/faq/faq01.html>

再加工 (Reprocessing) : 基準又は規格に適合しないものを含め、中間体・原薬を工程に戻し、設定された生産工程の一部である結晶化段階もしくはその他の適切な化学的又は物理的操作段階(例えば蒸留、ろ過、クロマト分離、粉碎等)を繰り返すこと。工程内管理試験により反応が不完全であることが示された場合、その後、当該工程を継続することは、通常の工程の一部と考え、再加工とは考えない。(原薬GMPガイドライン)

再処理 (Reworking) : ICHの原薬GMPガイドでは、標準値や規格に適合しない中間体又は原薬について、その品質を適切なものにするため、設定された製造工程とは異なる処理(例えば、異なる溶媒による再結晶)を行うことをいう。

回答: 国際委員会

リプロセスとリワークの違い

<http://www.seikiken.or.jp/faq/faq01.html>

再加工 (Reprocessing) / 再処理 (Reworking)

⇒ 英語の日本語訳が混乱

日本語的には再処理はリプロセスで再加工はリワーク

⇒ 製造販売承認書に記載されている工程を再度行うことが

リプロセスであり、記載されていない工程はリワーク

・ 記載されているプロセス (工程) をリ (繰り返す) ことは可能

・ 記載されていないワーク (工程) をリ (行う) ことは、

一変申請事項になる

⇒ 逸脱処理で対応できる範囲を超えていると理解

⇒ 品質に問題がない場合、審査管理課に相談も

リプロセスとリワークの違い

<http://www.pmda.go.jp/files/000199127.pdf>

厚生科学研究報告 2014年 日本PDA製薬学会

- ・再加工 (reprocessing) ・再出荷は現行の法令下では不明確であるので、それば可能であることを示す
- ・製剤工程における再処理 (rework) は無承認・無許可の作業であり、認められない

製造工程の流れ図；

溶媒、母液、結晶等の再利用、再加工、再処理の有無について記載してください(溶媒及び結晶の再利用、再加工工程及び再処理工程を実施していない場合はその旨を記載して下さい)。 ⇒申請段階で記載

リプロセスとリワークの違い

リプロセスは実施可能

リワークは実施は難しい

- ・製剤は認められない
- ・原薬はリワークの内容により、品質に問題ない、

バリデーションデータがあれば一見審議になる可能性あり？

⇒製剤でのリワークは認められないが、製造販売承認書の逸脱は救う道がある。

- ・何事も品質に問題がない
- ・バリデーションデータがある

上記をきちんと残しておく、当局と意見の齟齬があっても大きな問題(製品回収、改善命令など)にはならないのでは

リプロセスの記載をどこまで行うか

リプロセスが製造販売承認書に記載有無に関係なく、リプロセスは行える。

製造販売承認書に記載なし;

- ・逸脱報告書を発行し、原因を調査しリプロセスにより品質を確保できると判断した場合、リプロセスを行う

製造販売承認書に記載あり;

- ・逸脱報告書を発行しなくてもSOPで規定していれば、例えば* * 以上なら##工程をリプロセスを行える

原薬製造方法に最初からリワークを追加

海外（ベルギー）製造所での原薬の製造法に、リワークを掲載した。

⇒3ロットのPVを実施して掲載

リワークの可能性がある場合は、PVを行って掲載しておく
とトラブル時にロットを救える可能性が高まる

原薬の最初の工程の製造所移設(中国)

- ・製造所の周辺に民家が増えたため、有害物質を扱っているので、「もっと山奥へ」との当局の指示

⇒一変申請

- ・MFの最初でどこから登録するか不明だったので、かなり前の段階から記載した。本来なら、その製造所で合成した物質は市販で購入品が入手できる原料なのでそれを出発物質にして良かった。

⇒削除して軽微変更届できるかとPMDAに相談。

⇒「削除する一変申請をだすように」との回答

⇒変更の一変申請を行った。

一度登録すると登録したもので判断。

適切な登録の視点無し。

申請中の申請事項に影響する変更

申請中に

- ・原薬の製造所の変更
- ・申請資料で使用した製造所の外国製造所が、更新しないために承認が降りる時点では、その製造所は登録されていないことになる。
- ・変更管理先の新しい製造所のバリデーションはこれから行われるので承認時までにはバリデーション外国製造所認定申請、GMP適合性調査が間に合わない

申請中の申請事項に影響する変更

- 研究開発の段階で、相手先と契約に盛り込んでいない。
 - 承認を得るためのデータを提供する
 - 必要な手続きを維持する

⇒ 当局と相談

申請書の製造方法/製造場所の確認

研究開発部署は申請/承認を得ることを目的
製造/品質は、

- ・品質の確保/レギュレーション適合
- ・タイムリーな供給
- ・コスト

上記を達成するために、事前に製造/品質が
記載内容を確認する

2) 品質の評価/根拠データ収集

委託先でスプレー製剤のポンプ圧のインプロ試験の規格値の下限が逸脱した。その値は製造販売承認書に記載されており、軽微変更としていなかった。

⇒逸脱処理？ ⇒当局に相談？

ポンプ圧の範囲を広げて、品質に影響しない根拠データを収集

→品質に影響しない根拠(第三者に納得性がある)

3) 当局対応

3) 当局対応

当局に相談

- ・品質に影響ないことのバリデーションデータ提出
 - ・本来軽微変更の対象項目であったと説明
- ⇒軽微変更届を出すことで了解

品質に問題がないとの根拠データがあれば、
一変事項でも当局に相談する価値はある

・リプロセス・リワークの定義と実生産での対応

リプロセスとはMF記載されている工程を繰り返すことで、リワークは記載されていないことを行うこと。

よって、リプロセスは逸脱処理にて行うことができるが、リワークは基本できない。

・リプロセス・リワーク時の一変・軽微変更の必要性

リプロセスを軽微変更で追加すれば、逸脱処理をしなくても、SOPに記載して実施できる。

リワークを行いたければ、原則リワークのPV3ロットのデータを持って一変申請を行う。

・リプロセスを設定する場合、この操作についてもバリデーションは必要か。

バリデーションが必要な場合、リプロセスが必要な工程管理値に適合しない状態をどのように作りだすのか。

リプロセスは同じ工程を繰り返すことなので、バリデーションデータは必要ない。

5. 一変申請/軽微変更届の失念/判断ミスの事例

- 1) 保管場所の掲載漏れ
- 2) MF業者のMF変更判断ミスに伴う
製造販売業者の対応
- 3) 一変申請失念に伴う変更管理不備の対応
- 4) PMDAへの品質相談の事例

1) 保管場所の掲載漏れ

- ❁ 原薬メーカーの中間品の保管場所が違反
- 原薬GMPが導入され、中間品も医薬品適応
- 中間品を別の倉庫(保管業の許可を得ていない)
- 医薬品の保管が違反
- 原薬メーカーが県に相談し、
その後、製造販売業者に連絡
- 県も過去のGMP適合性調査で発見できず
- 始末書 & 違反しているものは出荷しない
- 製造販売業者は都道府県に報告

原薬メーカーで逸脱；保管場所の掲載漏れ

❁ 原薬メーカーの中間品の保管場所が違反

原薬GMPが導入され、中間品も医薬品適応

中間品を別の倉庫（保管業の許可を得ていない）

→ 医薬品の保管が違反（**県の定期監査で発見**）

→ 原薬メーカーが県に相談し、

その後、製造販売業者に連絡

県も過去のGMP適合性調査で発見できず

→ **始末書 & 違反しているものは出荷しない**

製造販売業者は都道府県に報告

2) MF業者のMF変更判断ミスに伴う製造販売業者の対応

MF登録事項の変更

- ・ 軽微変更届出の対象として登録されている事項の変更であっても、変更にあたって製剤への影響について検討した結果、軽微でない変更と評価された場合も同様にMF変更登録申請を行う必要がある。
- ・ これらの場合、製剤の承認取得者は、その影響が製剤の承認内容から見て許容できる範囲にあるかどうかを判断した上で、製剤の承認事項一部変更承認申請等の手続きを行う必要がある。**変更情報入手**

3) 一変申請失念に伴う変更管理不備の対応 変更管理が適切でなく、製造販売承認書に反映されない

原薬の異物選別を別の工場で実施(中国)

原薬に異物が見つかり、返品

- ・中国に出張し選別の手順を説明
- ・途中査察に行き確認

中国メーカーは新しい近くの工場で選別を実施

- ・翌年の査察で発見(製造記録のトレースより)
- ・新しいよい環境の工場で行うことで問題なし

審査管理課に報告/相談

申請中の申請事項に影響する変更

申請中に

- ・原薬の製造所の変更
- ・申請資料で使用した製造所の外国製造所が、更新しないために承認が降りる時点では、その製造所は登録されていないことになる。
- ・変更管理先の新しい製造所のバリデーションはこれから行われるので承認時までにはバリデーション
外国製造所認定申請、GMP適合性調査が間に合わない

申請中の申請事項に影響する変更

- 研究開発の段階で、相手先と契約に盛り込んでいない。
 - 承認を得るためのデータを提供する
 - 必要な手続きを維持する

⇒ 当局と相談

申請書の製造方法/製造場所の確認

研究開発部署は申請/承認を得ることを目的
製造/品質は、

- ・品質の確保/レギュレーション適合
- ・タイムリーな供給
- ・コスト

上記を達成するために、事前に製造/品質が
記載内容を確認する

新規申請中に製造所がFDA483Formを受け、
自主操業停止決断/承認後1年後に欠品
(新規申請中の安定供給について)

注射剤新製品の充填製造所がFDAの何度か
Warning Letterを受け取り、FDAと相談して、
自主操業停止を行った。

⇒承認されると、新発売後、半年間の販売継続可能
だが、半年以上操業停止が続くと欠品になること
がわかった。操業停止は6か月以上になり、承認
を得ても半年後欠品になることが分かった。

→審査管理課に報告すれば承認が遅れる可能性が
あるので、承認された後、審査管理課に報告した。

安定供給の確認

審査管理課より

「承認を下ろすとは、有効性/安全性/品質だけでなく、安定供給できるとの前提である」

⇒かなり立腹

何故、充填の製造所が自主操業停止したか？

FDAの指摘事項を説明 何度も説明

⇒顛末書を提出（改善策を含む）

- ・操業再開したら報告するように
- ・PMDA品質管理部に説明するように
- ・PMDAが再度、GMP適合性調査を行う

原薬のGMP適応の範囲

GMP適合をどの合成ルートからにするか

- ・FDAより、GMPの適応がもう一つ前工程から急遽、その製造所のFDA査察が入ることに
- ・PMDAより、一般用原薬で合成の2工程を確保していないので、1工程を追記するように
- ・PMDAより、転用原料について工程を記載するように
- ・MFに出発物質を記載不要な上流から記載していても、それを除くには一変申請により行うこと

4) PMDAへの品質相談の事例

- ・有効期間の延長（長期安定性試験実施中）
- ・重要な添加剤濃度（処方別の紙規格）変更PV製造の2つが変更を実施していた。
- ・海外の製造所の変更（製造所A⇒製造所Bへ）が生じた。

有効期間申請時には製造所がBになっている

有効期間が認められないと欠品が生じる

⇒製造所Aと製造所Bでのブリッジが認められるか
リスク回避のため品質相談（審査/100万円）を実施

6. 製造方法の記載に関する当局の要求事項とその事例

- 1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について (PMDA)
- 2) 承認申請書記載例解説(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) よくある照会事項(奈良県)
- 4) 照会事項対応事例

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

(書面) 主なMF記載内容の不備 主なMF記載内容の不備

- 実際の製造方法・規格等の齟齬 製造施設等記載漏れ
- 製造施設等の記載漏れ
 - 原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造
 - 外部試験機関、粉碎工程のみの施設
- 製造方法が変更されていた
 - 変更登録/軽微変更届出を怠った
- 照会事項を製造所には連絡せず、MF国内管理人が自己判断により回答していた
- MF国内管理人がMFのメンテナンス(記載整備・変更登録・軽微変更届出)を過去に入手した古い情報を基に行っていた

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

(実地)

品質シムテム

- ・品質部門が製造部門から独立していない
- ・外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーより速やかに逸脱・変更の連絡等が プライヤより、速やかに逸脱変更の連絡等が 得られるように品質取り決め等を結んでいない
- ・外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーへの監査を、原料の種類、受け入れ試験結果の恒常性、過去の監査結果を基にした評価 等により実施する手順がない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

文書管理

- ・GMP文書の保管期間が、GMP省令に規定されたとおり、製品の有効期間に一年を加算した期間となっていない
- ・品質管理部門や製造部門へ配布されたGMP文書は作業者が自由にコピーできるなど、管理された状況ではない
- ・最新の文書が必要とされる部門に配布されていない
- ・最新の製造所図面を管理していない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について (PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

自己点検

- ・自己点検実施者の資格要件がない
- ・点検実施者が自己の所属する部署を点検している
- ・定められた期間内にGMP課長通知に示された全点検項目について、自己点検が実施されていない
- ・自己点検の結果に基づく改善を、担当部署が報告をする手順がない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について (PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

衛生管理

- ・製造エリアの清掃手順を文書化していない
- ・倉庫(製品倉庫)の清掃確認が不十分で、ゴミが集積していたり、製品ラベルが剥がれて落ちていた
- ・製造エリアへの入室前の手指洗淨石鹼の使用期限がない
- ・製造エリアへの入室前の手指消毒では、複数の人間が洗面器に溜めたエタノールを繰返し使用していた
- ・作業台にこぼれた原薬等を再利用してい

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

防虫防鼠

- ・製造エリアの防虫防鼠管理に関するモニタリング箇所が、データに基づき設定されていない(調査時に虫の死骸や飛翔を確認)時に虫の死骸や飛翔を確認)
- ・歩行虫や鼠等に対するトラップモニタリング箇所が不十分であり、適切な防虫対策(傾向対策、防止策等)が実施されていない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について (PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

教育訓練

- ・教育計画書が全ての部署を対象に作成されていない
- ・対象者が全員教育を受けていることが確認できるように対象者リストを作成し、毎回確認をしていないため、欠席者へのフォローができていない
- ・教育結果を客観的に評価していない
- ・教育訓練で実施した教育訓練内容が記録に残っていない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

バリデーション

- ・製造施設、機器の一部変更に伴うバリデーションが行われていない
- ・バリデーション計画書及び報告書が、責任者が承認（確認等のサイン署名日等を明記）したGMP文書と（確認等のサイン、署名日等を明記）したGMP文書と位置付けられていない
- ・プロセスバリデーション時の逸脱について、遡及調査を含め、具体的な処理の内容を記録し、バリデーションを含め、具体的な処理の内容を記録し、バリデーション成立要件に影響がないことをバリデーション結果報告書で考察していない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

定期的照査

- ・工程管理及び製品品質の照査を定期的に行っていない
- ・工程パラメーターの年次照査時にトレンド解析が実施されていなかったため、解析結果を工程管理の改善に役立てていなかった
- ・試験結果の照査のみで、クリティカルプロセスパラメータですら照査項目に含まれていない

洗浄バリデーション

- ・機器の洗浄方法をバリデートしていない
- ・研究開発段階の品目など洗浄方法が確立されていない品目に使用した機器の清浄度確認の方法がない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

逸脱管理

- ・逸脱管理手順に従い対応されていない逸脱事例があった
- ・再発防止のために、逸脱の種類及び発生頻度等を分析していない
- ・逸脱処理の調査時に、品質への影響の評価がない
- ・機器の定期点検で異常が認められた場合に、試験・製造された品目への影響評価を行う手順がない
- ・逸脱の改善措置が確実に終了するまで進捗を確認していないしていない
- ・機器異常など危険回避のための緊急処置について規定がない
- ・OOSの処理の過程でラボエラーが否定された後、製造状況等を十分に調査することなく再試験を行っている¹⁸⁸

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

変更管理

- ・変更管理記録には文書管理番号がなく、変更管理責任者の照査もないなど、変更管理手順に従っていない
- ・製造方法の変更について、変更管理手順に従い、バリデーションを含めた検証が行われていない

苦情・回収処理

- ・苦情処理作業が、品質部門の管理下で行われていない
- ・再発防止措置の可否について販売部門の意見重視され、GMP文書に販売部門が最終承認を行っている
- ・苦情処理手順に従って実施した作業の記録様式なく記録が保管されていない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

原材料/中間体/製品管理

- ・原材料の受入時に、検収作業をしていない
- ・y原材料の受入試験を供給業者の適格性評価をすることなく省略している
- ・原材料の受入れ試験を適正な手順により省略してるが、供給業者の試験成績書の確認をしていない
- ・原料の使用期限、及び再試験後の有効期限を科学的根拠に基づき設定していない
- ・回収溶媒の規格及び試験方法、並びに繰り返し使用回数について、科学的根拠に基づき、設定していない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

(PMDAのGMP適合性調査からの事例について 2012年Jun. 27)

出荷管理

- ・出荷判定の時までに、生データに基づき試験記録を照査した記録がない
- ・出荷判定を実施する上で評価すべき項目(変更管理、逸脱管理等)が規定されていない

施設・機器の管理

- ・施設の保全・修理に関する手順がない
- ・対象設備全体のメンテナンス実施計画書が作成されていないため、期限内に完了できる手順ではない
- ・外部に委託して行う設備機器の維持管理では、実施項目の事前確認と報告書の内容を確認していない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

製造管理

- ・承認規格を遵守した原料を使用していないケースがあった・原材料の秤量記録が製造記録にない
- ・製造に使用する試液に個別ロット番号の付番がなく、調製記録も作成していない
- ・製造指図書が製造指図者により発行されていない
- ・承認申請書の製造条件に規定したパラメータの管理記録がない
- ・承認申請書に規定した工程管理を実施した記録がない
- ・バッチ混合に際し、混合前のバッチすべてが対象工程の原料規格に合格していることを確認していない
- ・包装工程の作業記録がない
- ・包装工程で表示ラベルの収支記録がなく、使用した表示ラベル見本も製造記録に残されていない
- ・最終出荷ラベルの発行は、製造部門が行い、品質部門が内容の適切さを確認していない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

保管・区分

- ・試験中合格不合格等の状態がわかるステータス管理と
なっていない
- ・不合格品、リテスト品に表示がなく、区別できない
- ・原料をロットごとに付番していない原料をロット単位、また
は管理単位ごとに、明確に区分して保管していない
- ・冷蔵室内の温度マッピング(ワーストケースとして、夏・冬)
の結果に基づき、室温の測定位置を設定していない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

試験室管理

- ・天秤の日常点検に用いる標準分銅を定期的に校正していない
- ・HPLC試験開始前にシステム適合性を評価していない
- ・試験記録書及び試液調製記録は、操作手順に沿っておらず結果の記録しかない
- ・回収溶媒の規格、試験方法、使用回数について検討していない
- ・温度管理が必要な試薬の保管エリアの温度管理をしていない
- ・粉末のpH標準試薬の使用期限に根拠がない
- ・受け入れ試験、工程管理試験、製品試験および参考品のサンプリング手順と記録がない
- ・外部委託試験の結果報告書を照査し、保管していない
- ・試験結果に異常の原因が明らかに標準品の品質にあったにも拘わらず、標準品の品質確認をしていない
- ・OOS発生時の再サンプリング方法及び試験結果の取扱い手順を規定していない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

製造用水管理

- ・品質試験のサンプリングをユースポイントで実施していない
- ・採取した水の試験までの保管期間等が規定されていない
- ・精製水のモニタリング時にアラートレベルを超えたにもかかわらず、調査し、記録を残していない
- ・定期的な滅菌に使用する蒸気の品質確認をしていない

空調管理

- ・定期的なリーク試験の結果を反映したHEPAフィルターの交換頻度を設定していない
- ・差圧管理しているフィルターについてアラートレベル、アクションレベル等が設定されていない
- ・空調排気側に設置された外部集塵機と空調の吸気口がとなり合わせに配置されている

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

無菌性保証

- ・無菌製造エリアの環境モニタリングが作業時に行われていない
- ・クラス100のブース内の環境を適切に評価していない
- ・生菌数試験の培養期間が公定書で規定されている期間より短く、その妥当性が示されなかった
- ・無菌エリアで使用する着衣では、顔面の露出部分が多く、汚染が否定できない
- ・無菌ろ過工程後に使用する製造ライン内を蒸気滅菌しているが、外気が侵入する経路がある
- ・製品の製造記録に、一次容器のロット番号の記録がなく滅菌記録もない

- ・薬液の無菌ろ過フィルターの性能試験を実施していない
- ・無菌化された原薬を扱うエリアのラミナーフローの確認をしていない
- ・充てん室のクリーンブース内に、汚染原因となる記録用紙等を持ち込んでいた
- ・輸送バリデーション時に使用する容器の気密性を確認していない
- ・無菌製剤の外観目視検査員の教育に使用されている不良品見本について、品質管理部門の承認を得ていない
- ・高圧蒸気滅菌機の滅菌検証では製造所内で検出された環境菌をBIとしていたが、その熱抵抗性が考慮されていなかった
- ・トンネル滅菌器内部に錆が認められたが対処されていなかった

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

汚染防止：汚染防止：封じ込め

- ・各作業室の排気口にフィルターが設置されていない
- ・集塵機のバグフィルター交換時及び空調機HEPAフィルター交換時にβラクタム系抗生物質の散防止策を講じていない

βラクタム系抗生物質の製造所内の飛散モニタリングを実施していない

- ・βラクタム系抗生物質製造棟の入退室の動線が着・脱衣室で交差している
- ・βラクタム原薬及び製剤が共用製造棟内で取り扱われる非βラクタム原薬／原料／直接資材／製剤を汚染する可能性がある

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

汚染防止：汚染防止：封じ込め

- ・倉庫が非βラクタム系原薬/製剤と共有であり、製造エリアへの原薬搬入ルート(廊下)も共通
- ・βラクタム製造エリアで取り扱われる製造記録等のGMP文書をβラクタム製造エリアからそのまま搬出し、一般エリアで保管されており、文書の適切な取扱い方法が規定されていない
- ・βラクタム製造エリアから充填バイアルが搬出された後、二次包装が行われるまでの間にバイアルが破損した場合の対応が規定されていない
- ・試験室でのβラクタム系物質の飛散防止策を講じていない

1) 医療用医薬品の承認審査から見た課題について

その他

- ・製造指図書のパラメーターの許容値と、MFのパラメーターとに齟齬がある
- ・製造品質管理に使用しているシステムのアクセス制限がない

GMP適合性調査が適合しないと

1) 新規承認/一変申請が遅れる

2) 既存品にも問題があると

- ・改善命令
- ・製品回収

に及ぶ可能性があり、実際に起きている

2) 承認申請書記載例解説(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班

本記載例は「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」のより良い理解を目的として作成したものである。これはあくまでも例示であり、承認申請書作成の必須事項を全て網羅しておらず、また、記載方法の例を示すことを優先したため、現実の製造管理を必ずしも反映していない箇所も存在する。

従前の承認申請書における記載内容との差異をイメージして頂けるよう作成したものであり、当然個々の医薬品の特性に応じて記載がそれぞれ異なることは理解して頂きたい。

2) 承認申請書記載例解説(厚生労働科学研究費補助金)

- 目標値と設定値
- 製造業者・製造場所
- 製造工程の範囲
- 出発物質(原薬出発物質)
- 原材料の管理基準及び管理値
- 製造機器
- 製造スケール/仕込量
- 再加工・再処理
- 包装工程/包装材料

記載例の解説(原薬、製剤)

2) 承認申請書記載例解説(厚生労働科学研究費補助金)

目標値と設定値 説明例

承認書の記載事項と異なる場合は薬事法違反となるため、承認申請書に管理値やパラメータを記載する場合、薬事法違反とならないよう実際の管理範囲よりかなり広い範囲を記載するか、あるいは必要な項目であっても記載しない(あるいはしたくない)という事態が生じる。これでは、品質の恒常性を担保するために、承認申請書の製造方法欄に必要な管理項目を適切に記載し、GMPによる適切な製造管理の実施の根拠とするという本来の目的と乖離してしまうことになる。このため、改正薬事法の承認申請書においては、品質に重大な影響を与える可能性が小さいプロセス・パラメータや標準的仕込量については、承認申請書には目標値あるいは設定値を記載し、その管理範囲については、製品標準書あるいは作業手順書に記載しGMPの管理対象とするという方策が取入れられた。この結果、もしも管理範囲を外れた場合であっても、ただちに薬事法違反には問われず、GMPの逸脱として対処することが出来る

3) よくある照会事項(奈良県) 平成28年3月17日

file:///C:/Users/inoru/Documents/サイエンステクノロジー/2017年1月26日(一変申請・照会事項)/奈良県よくある照会事項.pdf

- ・生薬エキス、生薬末において、そのもととなる生薬の製造方法がない
- ・原薬の製造方法において、2反応工程以上の記載がない(ただし、1反応工程のみの理由について、別紙で添付された場合は、その妥当性について審査を行う)
- ・原薬製造業者が、すでに廃止されている
- ・得られた回収率の判断基準はありますか(定量法 真度)
- ・新旧試験法の相対比較における考察については、単に「全て規格を満たしており」ではなく、それぞれの試験結果を比較した上の考察を記載してください。
- ・対比表については記載例のとおり正確に記載してください

4) 照会事項対応事例

file:///C:/Users/inoru/Documents/サイエンステクノロジー/2017年1月26日(一変申請・照会事項)/紹介事項事例.pdf

- ・pHの規格幅を再検討してください
- ・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とされていることも踏まえ、原薬の品質の担保から適切に考えられる出発物質と管理地を設定してください⇒平成18年4月27日Q&A(転用)に基づいた対応が可能
- ・2種類の乳糖水和物を用いている。申請者は、各乳糖水和物について記載し適切に管理することとしている一方、乳糖水和物の規格及び試験方法については日局適合品を用いるとのみ記載されている。添加物の規格及び安定性、品質管理の方策等を求めた。⇒粒度試験を設定

4) 照会事項対応事例

・軽微変更届とされている製造パラメーターのうち、“○未満”あるいは『○~●°C』のように幅記載されているものについては、管理幅を記載するのではなく目標値/設定値として立証された許容範囲の1点を設定する。もしくは、“”あるいは『』を外して一部変更対象事項とすることを検討してください。また、軽微変更届け出事項として幅記載する場合は、管理幅の範囲外においても品質が担保されると判断した根拠について、データを示して説明してください。

⇒軽微変更届とするための根拠データが求められた

4) 照会事項対応事例

・規格及び試験方法として設定されている溶出試験では、
■%ラウリル硫酸ナトリウム溶液を使用することとされて軽微変更届とされている製造パラメーターのうち、“○未満”あるいは『○~●°C』のように幅記載されているものについては、管理幅を記載するのではなく目標値/設定値として立証された許容範囲の1点を設定する。もしくは、“”あるいは『』を外して一部変更対象事項とすることを検討してください。また、軽微変更届け出事項として幅記載する場合は、管理幅の範囲外においても品質が担保されると判断した根拠について、データを示して説明してください。

⇒軽微変更届とするための根拠データが求められた

4) 照会事項対応事例

品質に関する承認申請資料について GMP Platform

http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1048

・原薬における管理戦略の妥当性について

機構は、出発物質の妥当性を説明するよう求めた

・溶出性の規格値について

加速試験においてカプセルのゼラチン架橋による若干の溶出率の低下が認められているが、より顕著なゼラチン架橋が生じたロットの溶出プロファイルを踏まえると、設定した溶出性の規格値により、顕著なゼラチン架橋が生じた製剤を識別することは可能と考える。機構は、以下の考えに基づき、溶出性の判定時点及びQ値について再検討するよう求めた。

4) 照会事項対応事例

品質に関する承認申請資料について GMP Platform

http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1048

・製剤の規格及び試験方法について

機構は、製剤の安定性試験の開始時点で数種の類縁物質が検出されていること、及び安定性試験期間中に構造決定の必要な閾値及び報告の必要な閾値を超えた類縁物質が認められていることから、製剤の規格として純度試験(類縁物質)を設定するよう申請者に求めた。

・製剤の規格及び試験方法について

機構は、今般の申請製剤は5 mg錠のみであり、本剤を7歳以上の小児に投与する場合等には5 mg錠を半割して用いることになることから、割線により半割した際に半割片の均一性が保たれるか説明するよう求めた。

4) 照会事項対応事例

品質に関する承認申請資料について GMP Platform

http://www.gmp-platform.com/topics_detail1_2/id=1048

・原薬の規格及び試験方法について

機構は、■塩酸塩は局外規に収載されていることから、原薬について局外規収載品と同等以上の品質が担保されているか、原薬等登録業者に説明を求めた。

・製剤の安定性について

機構は、製剤の安定性について乾燥剤なしのボトル包装では■分解が認められることから、乾燥剤入り高密度ポリエチレン容器及び耐湿度のPTP包装が選択されていることについて、調剤時(一包化)等における安定性について説明を求めた。

4) 照会事項対応事例

・製剤の安定性について

申請者は、ブラケットティング法により製剤の安定性試験を実施したことについて、以下のように説明している。2mg製剤、5mg製剤及び10mg製剤の処方は、■を■の量で調整し、カプセル内容物の量は全含量同一であるため、製剤中の■及び■の含量・比率は2mg製剤と10mg製剤が両極端である。また、本製剤はいずれの含量も同じ容量のプラスチックボトルに包装され、充てん量もすべて60個である。カプセルサイズも全含量同一であることから、プラスチックボトル内の空隙率も全含量同じである。以上より、2mg製剤と10mg製剤が安定性の面からみた実質的な両極端であると考え、安定性試験は、「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成14年7月31日医薬審発第0731004号)に従ってブラケットティング法で実施した。

機構は、2mg製剤と10mg製剤において類縁物質量的変化に異なる傾向が認められたことを踏まえ、5mg製剤の長期安定性を確認する必要はないか説明を求めた。

4) 照会事項対応事例

・原薬製造が2工程以上について

反応工程が1工程である単純な構造の原薬があるのは事実である。また、古くからある後発医薬品において諸外国では反応工程が1工程で承認となり長年にわたりGMP管理下で安定に製造され供給されているものも多数ある。こうしたものを導入する場合、本邦の規制に合わせるためだけに強引に2工程以上で記載するのも無理がある。

出発物質の製造はGMP管理されているのか、出発物質の管理値は適切であるのか、出発物質中の不純物の消失過程はどうか、最終原薬が一定品質で恒常的に生産されているのか等々の実証データを以って総合的に判断すべきことは言うまでもない。こうした検証結果を示すことで1工程でも承認となった例は多数ある。

4) 照会事項対応事例

GMP適合性調査(書面)での指摘事項への対応

- ・大学にX線回折の試験を依頼
 - ・試験のSOPを提出するように(大学はSOPがなかった)
⇒海外の原薬メーカーにSOPを作成してもらい、それを大学のSOPとした。
- ・ソフトカプセルのピンホールによる液漏れ
 - ・対策を求めた
⇒その対策を追加して回答

4) 照会事項対応事例

GMP適合性調査(実査)での指摘事項への対応

- ・無菌充填の充填ラインのスタート前の微粒子測定
 - ・ラップUpでは指摘がなく、後日レターで指摘
- ⇒製造所が回答⇒PMDA追加⇒回答⇒PMDA追加
- 最後の部会が近づいており、その部会までにGMP適合性調査が合格しないと承認が3か月遅れる(期待の製品)
- ⇒PMDAの期待データを予測し、製造所でそのデータ取得して貰った。

4) 照会事項対応事例

FDA査察

・造粒/乾燥工程

* * °Cで× × 時間後、水分を測定して△以上なら
再度×分乾燥を続けるとのSOP

⇒バリデーションされていない。

バリデーションとは一定の時間の乾燥を実施すれば乾燥が終わっているのがバリデーション

⇒再バリデーションを約束

7. 品質リスクマネジメント ICH9

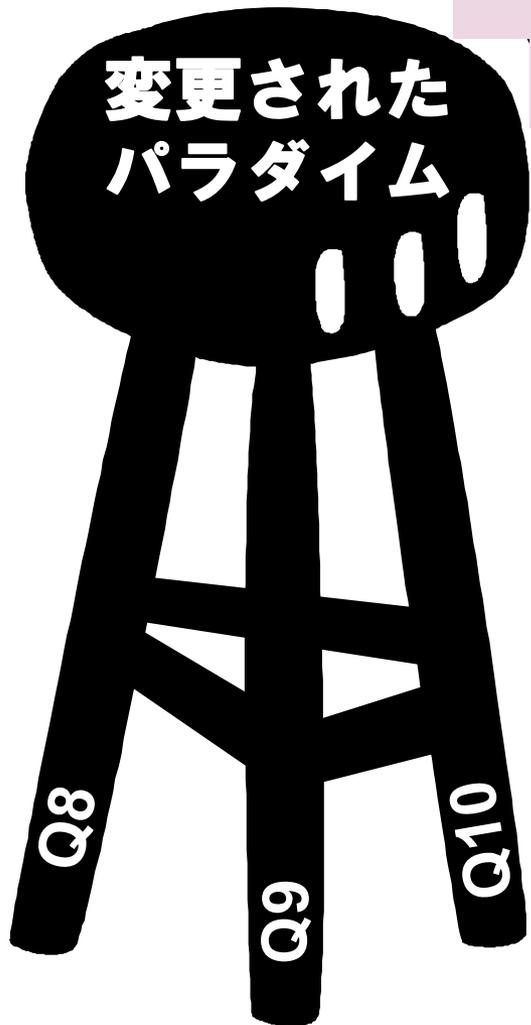
品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。

製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。

品質リスクマネジメント

- 1) ICH9
 - 2) 要求事項(GMP施行通知)
 - 3) リスクアセスメント
 - 4) リスクの具体的事例
- 品質再評価による溶出試験

1) ICH9 ステップを踏んだ実施



製剤開発 (Q8)

従前: データ移転／可変的な結果

現在: 知識移転／科学に基づく／普遍的な結果

品質リスクマネジメント (Q9)

従前: 使われていたが、良く規定されていない

現在: 体系的なプロセス思考を用いる機会を得る

医薬品品質システム (Q10)

従来: GMPチェックリスト

将来: 製品のライフサイクルを通じた品質システム

ICH Q9を実践することによる望ましい状態

- ❁ 科学に基づいて、患者に対するリスクを管理する:
 - ➡ 製品、製造工程及び施設
 - ➡ 品質システムの頑健性
 - ➡ リスクの評価及び軽減のための関連する管理
- ❁ 患者に対するリスクのレベル相応したレベルの監視:
 - ➡ 販売承認申請
 - ➡ 承認後変更のレビュー
 - ➡ GMP査察

2) 要求事項 (GMP施行通知)

平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号
平成26年1月17日(金) 富山県厚生部くすり政策課

第1 品質リスクマネジメントの活用について

品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。

2) 要求事項 (GMP 施行通知)

平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号

ウ. 原料等の供給者管理

(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。

(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。

(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。

3) リスクアセスメント(特定, 分析, 評価)

リスクを明確に定義する一助として、
以下の3つの基本的な質問が役立つ場合が多い。

1. 何がうまくいかないかもしれないのか。
2. うまくいかない可能性はどれくらいか。
3. うまくいかなかった場合、どんな結果(重大性)となるのか。

3) リスクアセスメント(特定, 分析, 評価)

「**リスク特定**」; リスクに関する質問又は問題点の記述を参照しながらハザードを特定するために体系的に情報を利用する。情報には過去のデータ、論理的分析、寄せられた意見、利害関係者の懸念等。

「**リスク分析**」; 特定されたハザードに関連するリスクの推定である。危害が生じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセス。

「**リスク評価**」; 特定、分析されたリスクを所定のリスク基準に従って比較する。リスク評価では、3つの基本的な質問全てに対する証拠の确实さを考慮する。

リスクコントロール（低減，受容）

「**リスクコントロール**」；リスクコントロールの目的はリスクを受容できるレベルまで減らすこと。リスクコントロールは以下のような質問に焦点を合わせることがある

- リスクは受容レベルを超えているか。
- リスクを低減、除去するために何が出来るか。
- 利益、リスク、資源の間のバランスをどの程度にするのが良いか。
- 特定のリスクを制御した結果、新たなリスクが発生しないか。

リスクコントロール(低減, 受容)

「**リスク低減**」; 品質に係るリスクが規定した(受容可能な)レベルを超えた場合の、そのリスクを低減又は回避するプロセスに着目する。

「**リスク受容**」; リスクを受容する意思決定。ある種の危害に対しては、最良の品質リスクマネジメントを実践しても、完全にはリスクを取り除くことは出来ないかもしれない。このような状況下では、適切な品質リスクマネジメント方策が適用されており、品質に係るリスクは規定された(受容可能な)レベルまで低減されているということで管理する。

⇒ Under Control

リスクレビュー

リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果は、新しい知見や経験に基づいて見直すべきである。

計画されたもの；

製品品質照査、安定性モニタリング、査察、自己点検、変更管理の結果等

計画されていないもの；

逸脱、苦情、OOS/OOT等

見直す頻度はリスクの程度に応じるべきである。リスクレビューは、リスク受容決定の再検討を含む場合もある

リスクマネジメントのSOP作成

SOP項目

タイトル、目的、適用範囲、言葉の定義、リスクアセスメントの方法/評価、改定履歴等 & 評価シート等

リスク評価;

リスクのウエイト付け

リスクの及ぼす影響; E 1~10点

リスクの起きる確率; P 1~10点

未然に発見できない確率; D 1~10点

リスク評価; $E \times P \times D = 1 \sim 1000$ 点

未然に発見出来る場合はリスクが低くなる

リスクマネジメントのSOP作成

- ・新規の場合のリスクアセスメント
- ・既存品のリスクアセスメント
 - ・変更時
 - ・逸脱時
 - ・苦情時
 - ・自己点検時
 - ・被監査時(当局、製販等)

3H(初めて、変更、久しぶり)のときに品質問題が起きやすいと言われている。

変更時は特に要注意であり、基本バリデーションを行う。バリデーションを行っていないと、「何故バリデーションを行わなかったのか？」との当局の質問に答えられるか。よって、バリデーションを行わない時は、その理由を変更管理の記録に記載しておく。

- ・品質リスクマネジメントの方法論
 - ・リスクマネジメントを行うために原薬製造所として知っておきたい知識
 - ・PMDAのHPに手法が紹介されている
- その他、他社の失敗事例から学ぶ
- ・韓国原薬メーカーのGMP不備による、その原薬を使った製剤の回収
 - ・水虫薬の原薬メーカーのGMP不備での製剤の回収
 - ・和歌山県山本化学工業のアセトアミノフェン
 - ・あすか製薬の原薬の発がん性懸念による製剤の回収
 - ・他社の回収事例からリスクを学ぶ

製品回収

- ・PMDAのHPに手法が紹介されている
- その他、他社の失敗事例から学ぶ
- ・韓国原薬メーカーのGMP不備による、その原薬を使った製剤の回収
- ・水虫薬の原薬メーカーのGMP不備での製剤の回収
- ・和歌山県山本化学工業のアセトアミノフェン
- ・あすか製薬の原薬の発がん性懸念による製剤の回収
- ・他社の回収事例からリスクを学ぶ

製品回収事例から学ぶ <http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/kaisyu.html>

原薬(アスコルビン酸)にポリ袋片(素材はポリエチレン)が混入してため回収
発がん性のある当原薬に N-ニトロソジメチルアミンが含まれたためその原薬を使った製品をクラス I で回収

微生物の自主管理基準を上回ったため回収

原薬製造時において、一部規格外原料の使用があったため回収

バリデーション不備のために回収

代替試験法の検証と変更管理不備のために回収

承認書に基づく製品試験の一部が実施されていなかったために回収

一般GMP適合性調査時に、出荷判定をする前に製品を出荷してしまったことが判明したために回収

一変中の原薬を使用して出荷したために回収

原薬の結晶特性が安定性モニタリングの溶出試験に影響して不適合になり回収

毛髪で回収

承認書の定量法記載の採取量と異なることによる回収

承認書に記載されている薬液ろ過フィルターとは異なる材質のフィルターを使用して製造したことによる回収

製品の試験を一部実施せず & 評価が適正でないための製品回収

製品回収事例から学ぶ

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/kaisyu.html>

毛髪苦情で1ロットだけ回収

原薬製造所において製造販売承認書に記載のない製造所の中間体を用いて原薬を製造したため回収

原料の使用期限が切れていた(規格には適合していたが)のに使用したため回収

変更管理を実施せず製造販売承認書に記載されている方法とは異なる試験方法で実施していたため回収

社内基準を上回る数の細菌が検出されたため回収

品質強化のための追加検査の結果、菌類が検出されたため回収

製品を製造所から出荷する際に承認書に基づく製品試験を実施せずまた製造管理及び品質管理の結果を適正に評価せずに出荷したため回収

原薬の受入試験(定量)について適切な検証と変更管理を実施せず製造販売承認書に記載されている方法とは異なる試験方法で実施していたため回収

違う薬草から抽出したため回収

抽出薬草の種類が違っていたため回収

承認書に記載された有効成分イオウの確認及び定量試験を行っていなかった

承継品で製造指図に誤りがあり成分に増減が生じていたため回収

製品回収事例から学ぶ

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/kaisyu.html>

原薬製造工程で製造販売承認書に記載していない原料を使用していたため回収

原薬製造所のGMP適合性不備によるその原薬を使用したため回収

原薬粒子径変化に伴う溶出への影響による回収

試験方法変更により判明した新規不純物により回収(日局品で日局には適合)

苦情の異物が原薬由来の異物のため該当ロットの原薬を使用した製剤全て回収

微生物試験(安定性モニタリング?)で社内規格上限を超えていたので全ロット回収

FDAのWarning Letterにより、そこで製造した原薬を使用した製剤の回収(PMDAの査察評価は?)

製造販売承認書に記載のない製造所にて製造された原薬を使用

一変申請項目の軽微変更届による製品回収

PMDAのGMP適合性調査時のGMP管理不備(原薬の使用期限管理)による回収

PMDAの韓国原薬製造所のGMP適合性調査時の不適合による回収

⇒他山の石として、自製造所は同じ問題を抱えていないかチェックすることが、リスク回避になり、リスク管理になる。

どうすれば品質問題を防止できるか

- ❁ 3ゲン(現場、現物、現実) 5ゲン(+原理、原則)
- ❁ PDCA Plan Do Check Action 品質サイクル
- ❁ MBWA Management By Wandering Around
- ❁ 3H(変化、初めて、久しぶり)、5H(+犯罪、普段と違う)
品質課題が生じやすい
- ❁ 10分/1日仕事が終わってから振り返る(考える)
感性による品質保証(今)⇒祈りによる品質保証
- ❁ 先送りしない(先送りしても問題が起きない場合も)
目の前の品質課題を一つひとつ解決する→**行動する**
- ❁ 一人ひとりの総合力であり結果が今の品質、会社の実力