

5. サイト変更の技術移転時の GMP/レギュレーション(軽微・一変)対応のポイント

- 1) 軽微変更届(以降軽微変更)・一部変更申請(一変申請)の視点
- 2) 品質面の評価の視点

従来の技術移転は品質と GMP の両面の視点で良かったのですが、製造販売承認書に製造場所や詳細な製造方法を記載していますので、レギュレーション対応が必要になります。その一つが、前回紹介した GMP 適合性調査で適合を受けることでした。もう一つがその変更が軽微変更か、迅速一部変更申請(迅速一変)か、一変申請かのどれかに該当する場合です。

この軽微一変対応がとても難しいのです。熊本県の化血研での承認書との齟齬に伴う一斉点検で各社が見直し、約 7 割に齟齬があり修正しました。そして「毎年齟齬確認をして同じ問題が発生しないように努めます」と顛末書を提出しています。ところがその後、和歌山県の山本化学工業、愛知県の松浦薬業、山口県の協和発酵バイオ、そして福井県的小林化工、富山県の日医工と続いています。その他にも多くの製造販売会社で承認書との齟齬が続出しています。つまり、このルールはとても厳守しにくいのです。もちろん意図的な違反も存在しています。このことを先ずは認識することが第一歩になります。冬のエベレスト登頂と夏の富士山登頂では準備も難しさも違います。会社の経営層や生産部門、品質部門のトップがそして QA 長がよく認識して対応することになります。

トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)の時に起きやすいと言われています。実際、過去の大きなトラブルは3Hが多かったです。技術移転はまさに“はじめて”と“変更”ですので、いかにトラブルを生まないようにするかが問われています。そのためにはこの軽微・一変のルールを知っておくことが重要です。ルールは通知と Q&A で理解することになりますが、それを知っているだけではうまく対応できません。数学の問題は公理と定理を知っていれば解けるはずですが、しかし解けません。練習問題をたくさん取り組み、どう公理と定理を活用するかを学びます。軽微変更などのレギュレーションも同じで、実際のトラブル事例から学ぶことによって、理解を深めることができます。

1) 軽微・一変の視点

- ・軽微変更 (過去 2 年以内に同一ラインでの GMP 適合性調査あり)
- ・迅速一変
- ・一変申請

2) 品質面の評価の視点

1) 軽微一変申請の視点

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」

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

⇒

この通知が基本です。これを目を通して、何かあればこの通知を読み直すことになります。

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) 承認申請書の製造方法欄の製造場所及び製造方法の記載にあたっては、別添 1 及び 2 に示す記載例を参考に、あらかじめ製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項と改正薬事法第 14 条第 10 項に規定する承認事項の軽微変更に係る届出(以下「軽微変更届出」という。)の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。
- (3) 必要に応じて、別添 4、5、6 及び 7 の製造工程流れ図を参考に、製造工程の流れがわかる資料を作成し、承認申請時の参考資料として添付すること。

⇒

自ら、軽微と一変を区別しておくことですが、審査されていないと、後から当局から「その区分は間違っている」と指摘されるリスクがあります。

一般用医薬品（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。）を除く。

以下同じ。）、医薬部外品及び化粧品の場合

- （１）一般用医薬品の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に加えて、原薬については別添１、製剤については別添２それぞれの１．に従って、承認申請書の製造方法欄に製造場所及び製造工程の範囲を記載すること。
- （２）医薬部外品及び化粧品の承認申請書には、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に加えて、別添２の１．に従って、承認申請書の製造方法欄に製造場所及び製造工程の範囲を記載すること。
- （３）上記（１）及び（２）に規定する記載方法以外の記載については、従前の例によることができるものとするただし、製造方法欄の従前の記載の範囲において、あらかじめ製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。

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。
- （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ルの妥当性
 - ② 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

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

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。

- (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。
- (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あっては、軽微変更届出を行うこと。
- (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。
- (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。

⇒

この軽微一変の判断は当局も迷うと理解されており、迷ったら当局に相談してくださいと書いています。ですので迷ったら相談することが、判断間違いを起こさない秘訣になります。

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

事務連絡 平成 17 年 12 月 1 日 (質問/回答は要約している箇所もあり)

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。

A3) 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。

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)

A1) それぞれ記載

Q2; バッチサイズが変動する場合

A2) 標準的仕込み量を記載

Q3; 承認書の成分及び分量又は本質欄に「適量」と記載したpH 調整剤について、製造方法欄にpH の目標値を記載すれば、pH 調整剤の標準的仕込み量を記載しなくてよい。

A3; pH の目標値が記載されていれば、製造方法欄に標準的仕込み量を明記しなくてもよい。

Q4; 試験施設が製造所と別の場合の記載は？

A4) 外部の試験検査機関として記載が必要

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。

A22) 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。

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。

A28) 各標準的仕込量を変更する必要がある場合で、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。

⇒

Q&A 通りの変更であれば、その通りにすることです。また、類似の変更もその Q&A の主旨に基づいていれば大きな問題にならないと思います。

一変すべきところを軽微届による製品回収が起きています。軽微は届出で審査されていません。後日、それがGMP適合性調査時や一変審査時に見つかり、「それは軽微ではなく一変」とのことで回収になるリスクもあります。実際、この通知が出され、ある会社が有効期間は軽微変更だと誤解して軽微届を提出しましたが、後日製品回収を行っていました。

一変申請は基本は下記になります。

- 1) 品質に影響する変更
- 2) 製造販売承認書に一部変更申請になっている変更

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則

<https://elaws.e->

[gov.go.jp/document?lawid=336M50000100001_20191214_501M60000100070](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=336M50000100001_20191214_501M60000100070)

(承認事項の軽微な変更の範囲)

第四十七条 法第十四条第九項の厚生労働省令で定める軽微な変更は、次の各号に掲げる変更以外のものとする。

- 一 当該品目の本質、特性及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- 二 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- 三 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- 四 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- 五 前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

⇒

軽微変更事項が定められています。これを受けていろいろな通知、事務連絡、Q&A が出ています。

変更で重要なことは品質に問題ないことを確認することです。そしてそれをGMPに従って行います。GMPに従うとは、変更のSOPに従って行い記録を残すということです。その記録は、PMDAや都道府県の薬事担当者が見て、納得されるかどうかになります。よって、常に当局が見た時、納得されるかを考えながら判断および記録をしていくことの視点も必要になります。

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。

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。

⇒

製造場所の変更についての説明がされています。

医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について

薬生薬審発 0730 第6号 令和 3年7月 30 日

1 変更管理に係る薬事手続きの考え方

規格及び試験方法欄に記載された事項の変更は、全て適切な変更管理が求められるものであり、一部変更承認申請、医薬品医療機器等法第 14 条の7の2に規定する変更計画に従った変更の届出あるいは軽微変更届出の対象である。一部変更承認申請対象とされる事項及び変更計画に従った変更事項以外の変更については、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがない場合には、軽微変更届出の対象とする。ま

た、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあるものについては、従来どおり一部変更承認申請の対象、又は変更計画に従った変更の届出の対象である。

なお、品質管理に係る試験の試験条件等の変更は、製品品質の低下を検出できなくなる恐れがある等、品質に影響しうる。規格及び試験方法欄の記載事項の変更については、一部変更承認申請、変更計画に従った変更の届出又は軽微変更届出のいずれの変更においても分析法バリデーション等の分析性能評価、変更管理等が適切に行われていることが前提であること。

2 製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法

令和3年8月1日以降に承認申請（一部変更承認申請を含む。）する品目の製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法は、従前の例によるほか、以下の通りとする。

（1）承認申請書の規格及び試験方法欄の記載にあたっては、あらかじめ変更時における一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。

（2）規格及び試験方法欄のうち試験方法については、当該変更が分析性能に影響を及ぼさないと判断できる場合に限り、軽微変更届出対象事項として“ ”（軽微変更届出対象事項であることを示す記号）内に記載すること。なお、当面の間は、別途示す範囲を対象とすることとし、その他の事例については今後も議論し提示する予定である。

3 承認申請上の取扱い

（1）規格及び試験方法欄に軽微変更届出対象事項を提案する場合には、製造販売承認申請又は一部変更承認申請により審査を受けること。

⇒

試験方法についても、製造方法欄と同様に、“軽微”と“一変”の分けることにより、試験方法との齟齬を減らそうとの考えなのかもしれません。試験方法の一変を行い、軽微と一変に分類することにより、リスクを減らすことができるかもしれません。

製造販売承認書の製造方法の記載（軽微/一変事項）

『』 目標値/設定値の軽微変更事項

“ ” 目標値/設定値以外の軽微変更事項

《》（目標値/設定値）やその他（何も記号が付いてない）は一変事項

記載の判断が間違っている場合は2つのタイプがあります。

- ・一変事項を軽微と記載している。
- ・軽微事項を一変と記載している。

一変事項を軽微と記載していると、軽微変更で変更を行ってしまいます。後日、当局が「それは本来一変です」と言われると、その軽微変更は取り消しとなり、製品回収のリスクが生じます。

軽微事項を一変にしていると、レギュレーション上の問題は生じませんが、機会損失(お金と時間を無駄に使う)になります。

また、製造販売承認書に細かく記載していると、変更管理が増えます。逆に記載が少ないと、良さそうですが、いろいろなことが軽微&一変の手続きを経ずに変更され、後日当局から「それは軽微(または一変)変更ですね」と指摘され、手続きを経ずに変更したとなり、最悪のケース製品回収になります。

よって、適切に記載することが求められます。

新製品で承認された/一変時審査された/GMP 適合性調査時に確認された場合は、その記載を当局が確認したことになりますので、当局が「その軽微事項は一変事項ですね」ということはなくなります。

通知に記載例が出ていますが、どこまで記載するかは頭を悩ますところです。記載にバラツキがあるのを一部紹介します。

- ・リプロセスを記載するか？

リプロセスは記載がなくても、逸脱報告を出し、QA の指示で承認書記載の一部の工程を繰り返すことですので、逸脱処理でできます。承認書にリプロセスを記載していると、逸脱報告なしに、SOP でそれができるというメリットもあります。

一方、リワークを行うには承認書に記載が必要です。リワークが必要な場合は、申請時または一変申請で、リワーク工程を追記しておくことになります。

- ・全数外観選別工程を記載するか？

全数外観選別工程を目視により行くと記載し、それを軽微変更にしていない時に機械による自動検査に切り替えるときは一変になります。ところが全数選別を行うと記載していると、目視から機械での自動検査は GMP の変更管理で実施できます。記載の仕方一つで変更の作業量が大きく変わります。

製販によっては外観選別を記載していない場合もあるようです。そういう場合でも全数外

観検査を行っているかと思います。

・粉砕工程を記載するか？

粉砕工程は製造ラインの何かの作業と一緒に行われていることが多いため、記載していませんでした。ところが、製造部門から「粉砕工程を別の製造所で行いたい」との要望がありました。工程がないものを変更できません。結局審査管理に顛末書を出し、粉砕工程を軽微変更で追加させてもらい、その後一変申請で粉砕工程を別の製造所に移管しました。書きすぎても問題ですが、書かなさ過ぎても問題になることがあります。

・異物除去の篩過工程を記載するか？

異物除去は本質の品質には影響しません。外観の異物を減らすための行為ですので、記載されていなくても問題はない作業との解釈が一般にされています。

・シリンジのシリコン塗布工程を記載するか？

シリンジのバレル(筒)内部はシリコン塗布がされています。シリコン塗布がないと固くてプランジャー(押し子)を押すのに強い力を必要とします。シリコン塗布は製剤工程で塗布されることが多いです。このシリコン塗布を製造販売承認書に記載するかどうか、社内で議論になりました。当時シリンジ製剤は2製品あり、1品は記載していました。社内で話し合った結果、記載することになりました。当局に「どうしましょうか？」と尋ねると「記載するように」となります。そこで、委託先の製造所に記載に関する情報入手を行いました。ところが委託先から「記載しないで欲しい」と言われました。「なぜ？」と尋ねると、「自社品、他の受託品は記載していない」とのことでした。数か月の話し合いの結果、自社は記載することにしました。委託先は県に相談されたようです。承認書の記載は審査管理課事項ですが、県に相談するという選択肢もあります。県が査察など実施しているので、県の了解が得られていれば大きな問題になりません。

・回収溶媒を記載するか？

原薬製造所では少しでも環境保全とコスト削減の両面から、溶媒を回収して使っている場合があります。当初は合成に使う溶媒まで詳細なことは記載していませんでしたが、回収溶媒の場合、品質に問題ないかの確認が必要になるため、回収溶媒の規格などを記載する流れもあります。

このように軽微一変事項は、判断に迷うところが多くあります。「軽微変更/一部変更」に関するセミナーを行っていますが、その時には下記の話をしています。

「判断に迷ったら、当局相談を行い、誤った判断をしないことです。だったら、セミナー受けなくともと言われそうですが、軽微変更は正しく軽微変更、一部変更申請事項は正しく一部変更申請を行うことです。このルールはグレーゾーンがあります。当局もだんだん厳しくなっています。そのようなものを 100%判断することは不可能です。軽微変更に近い薄いグレーは軽微変更で処理しても大きな問題にはなりませんが、一変事項に近い濃いグレーは、当局が『それは一変事項です』と判断される可能性があるので、相談することです。

簡易相談、事前相談、PACMP、品質相談、県に相談など、相談内容によって選択されることです。そのためには軽微/一変事項について把握しておく必要があります」

・迅速一変申請があります。

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

2 製造所変更迅速審査の適用対象

既水認の医療用医薬品について、その製造所の変更・追加のみを行う場合又は製造所の変更・追加に加え製造方法の軽微な変更のみを行う場合であって、3 に示す事項を満たすもの。ただし、以下に掲げる場合を除く。

- ① 生物学的製剤
- ② 放射性医薬
- ③ 遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品
- ④ 薬事法施行令（昭和 36 年政令第 11 号）第 80 条第 2 項第 7 号への規定に基づき厚生労働大臣の指定する製造管理又は品質管理に特別の注意を要する医薬品
 - ア)人又は動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品
 - イ)細胞組織医薬品
 - ウ)特定生物由来製品

⑤ 体外診断用医薬品

⑥ 水認書に新たに記載しようとする製造所が、製造業の許可又は外国製造業者の認定（経過措置として当該許可又は認定を取得したものと見なされる場合を含む。）を取得していない場合。ただし、化学薬品原薬の中間体や最終中間体を製造し、出荷する施設等のように、製造業の許可又は外国製造業者の認定を要しないとされた場合についてはこの限りではない

⇒

迅速一変の通知が出されたのは平成 18 年 12 月 25 日です。軽微一変の通知が出されたのは、平成 17 年 2 月 10 日です。薬機法の目的には安定供給という言葉は出てきていません。なぜなら、安定供給は当たり前のことで大前提だからです。法律のどこにも「人を殺してはいけない」はありません。人を殺した場合のことについては決められています。何故なら人を殺してはいけないのは当たり前のことで大前提なのです。

化血研と山本化学工業のレギュレーション並びに GMP 違反がありましたが、製品回収はありませんでした。一方ジェネリック医薬品では今多くの製品が回収になっています。この判断の違いは、欠品になって患者さん、医療関係者の方が困るかどうかです。品質問題の判断で回収は決まっていないように感じています。つまり、必要な医薬品の安定供給は薬機法の目的以前の大前提なのです。

軽微一変の通知が出され、製造方法の変更や製造場所の変更が基本一変事項になりました。一変であれば承認されるまで一般に 1 年かかります。海外製造では製造に関する様々な変更があります。原薬の変更、製造場所の変更など、それまでは GMP の変更と製造所での品目追加（申請すれば一般にすぐに許可が下りていました）でタイムリーに変更でき、安定供給できていました。ところが軽微一変の通知はそれができなくなったのです。もしその通知のために、安定供給に支障をきたし、患者さんの健康に影響を及ぼすと。その通知は薬機法の目的を阻害する通知になり不適切な通知になります。迅速一変の通知が出るまでは、審査管理課が個別に対応されていたのではないかと推測します。きっとその案件が多くなり、業務も大変になったので、迅速一変というバイパスの通知が出されたものと想像しています。この迅速一変の通知で多くの案件が3～6 か月で変更が可能になりました。

今は変更レギュレーションが伴います。軽微であればすぐに変更、迅速一変であれば3～6 か月、一変であれば約 1 年です。生産の安定供給を考えるうえで、このレギュレーション対応はとても重要になります。つまり、在庫をどれだけ持たなければいけないか、その在庫を持つために増産をどの程度するかが変わって来ます。レギュレーション対応を間違える欠品リ

スクも生じます。この軽微一変は生産管理や購買も把握しておく必要があります。また何よりも、そのレギュレーション対応をよく把握している QA は、この安定供給も QA の責任であるとの認識を持つ必要があります。もし、生産管理や購買がレギュレーションのことを考慮していない場合は、きちんと情報を伝えることです。

このようなことも可能です。

前提条件：

- ・A 製品を B 社(C 製造所と D 製造所所有)の D 製造所に全面移管する場合
- ・移管時の A 製品の製造方法の変更は軽微変更範囲内と考えている
- ・D 製造所は過去 2 年以内に A 製品と同じ工程について GMP 適合性調査の実査を受けていない

通常は製造方法は軽微変更範囲内なので、迅速一変が選択肢になります。しかし、3 から 6 か月の在庫を抱えなければなりません。また、当局の判断が「これは迅速一変ではなく通常の一変申請です」と判断されるリスクもあり、その場合は欠品にもなります(3~6 か月の在庫では 1 年持ちません)。

そこで B 社で A 製品と同じ工程を持つ E 製品(C 製造所で製造)を D 製造所に移管してもらい、GMP 適合性調査を受けてもらいます。そうすると D 製造所は「過去 2 年以内の GMP 適合性調査の実査を受けている」ことになり、A 製品の B 社 D 製造所への移管は軽微変更届けで行えます。

変更が軽微変更範囲内と製販と製造所が思っている、当局が一変と判断する場合もあります。ある製造所に全面委託をしようと考えていました。生産部門から今回の変更は軽微変更範囲内だとの提案でした。設備は違いますが原理が同じだから軽微変更範囲内との主張でした。そこで委託元と委託先の設備の仕様をよく確認しました。結論は、「軽微変更範囲内」とするには少し無理があるなと判断しました。つまり、濃いグレーです。そこで委託先の会社に県に確認してもらえないか(県が管轄する製品)とお願いしました。そして委託元の社員も同席させてもらいました。県に相談した結果「これは一変です」との判断でした。これを軽微変更で行っていると、後で問題になるリスクがありました。

これらのルールをうまく活用することが重要になります。

2) 品質面の評価の視点

- ・固体剤であれば、溶出試験の経年での評価を一番気にしていました。
 - ・添加剤の製造場所移転(同じ装置移設)
 - ・4液性での溶出挙動変化(製造サイト変更)
- ・注射剤であれば、不溶性異物試験の経年での評価を一番気にしていました。
 - ・新規不純物が経年で不溶性異物に
- ・原薬であれば、不純物、物性、微生物、異物などを確認していました。
 - ・トリプトファンの0.01%の不純物

添加剤の製造場所移転(同じ装置移設)で経年での溶出試験が不適合になったケース

添加剤の製造設備を A 国⇒B 国へ移設しました。製造方法は同じです。このような変更であれば、QC の受入れ試験で確認して問題なければ、コンカレントバリデーションで問題なければ変更を了解するかと思われます。その会社もその判断をされたようです。念のために変更ロットを安定性試験の加速試験に入れました。そうすると加速試験で溶出試験が不適合になり製品回収になりました。

溶出試験にデリケートな製剤があります。そのようなデリケートな製剤は慎重の上にも慎重に行うようにする必要があります。例えば、上記のケースではコンカレントバリデーションを行っても、加速試験3か月の結果が出てから出荷するなどの対応をします。そのための生産調整も行います。あるいは加速試験だけでなく 45℃の過酷試験を追加で行うこともあります。

「ジェネリック医薬品品質情報検討会」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.html>

本検討会では、ジェネリック医薬品の溶出挙動を、先発製剤あるいは品質再評価時の標準曲線と比較して、溶出の類似性が適切に維持されているかを評価することとした。

⇒

製造場所、製造方法、原薬の物性変化(銘柄追加)、添加剤変更などがあった場合、4液性の溶出挙動に品質再評価時に比べ変化がないかを確認しておくことが必須です。

原薬を滑沢混合だけで製剤化している場合、造粒していても溶けない溶媒で行っている場合は、原薬の物性(結晶形、粒子径、粒度分布など)が溶出に大きく影響する場合があります。この場合も溶出試験がデリケートな製剤では影響を受けます。困ったことに製造時は問題がなく経年で溶出が低下する場合があります。そのため、そのような製剤であれば、

原薬メーカーとの品質取決め書に物性の値も盛り込みます。原薬メーカーが取決めさせてくれない場合は、自衛手段として、物性を受け入れ規格に追加します。近赤外は粒子径の影響を受けるので、いつも入荷している原薬と物性が違うかどうかのゲートキーパーになるかもしれません。QC は承認書や日局の定められた受入れ試験を行う部署だと思っている人がいますが、QC は現場に問題のない原料・資材を提供する部署です。そのためには製剤の特徴を知り、原料・資材の特徴を知り、良いものを提供するためにはどうするかを考えて行動する大切な役割を担っています。承認書と日局の試験を、かつ与えられた試料を試験するなら、QC ではなく laboratory になります。

変更があった時、どこまで確認するかはまさに QA の能力が問われます。試作を行うかどうか/加速試験を行うか/室温長期安定性試験を行うか、どこまで評価して出荷するかは判断に迷います。すべて行うのが確実ですが、室温長期安定性試験まで行うなら、変更は 4 年かかってしまいます(有効期間 3 年として)。つまり、夏の富士山登頂に冬のエベレスト登頂の用意をして上れば遭難するリスクは減るでしょう。しかし、それではコストも時間もかかってしまいます。欠品やコスト増大を招いてしまうという逆のリスクを生み出します。

新規不純物が経年で不溶性異物が経年で発生

不溶性異物は生産時にはなく経年での増加でした。これは原薬の出発物質の変更が原因でした。注射剤の異物は、製造時の異物問題(見逃し)だけでなく経年で問題になることがあります。この事例はまさにそのケースです。

原薬の製造方法変更、出発物質の変更、製造設備場所の変更などがあれば、不純物のプロファイルを確認します。ICH の基準では 1 日投与量によっても限度が異なりますが一般には、0.1%の新規不純物があるかを確認します。確認したところ、0.1%の新規不純物はありませんでした。このケースは 0.01%の新規不純物が経年(2年前後)で不溶性異物として見つかりました。有機物のようです。不溶性異物が出た製品は、原薬の出発物質を変更したロット以降の製剤ロットに出ていることが分かりました。トラブルは 3H(初めて、変更、久ブ)に起きやすいと言いますので、この 3H を徹底的に確認します。

この不溶性異物の同定を研究部門にお願いしました。原薬を再度 HPLC で確認すると、0.01%の新規不純物が見つかりました。不純物を分取することは今は簡単にできますので、それを分取して構造解析をしました。非常に分子量の大きい溶解性の悪い物質でした。これが不溶性異物だと関係者は判断しました。工場及び本社の責任者はそれを信じました。

ちょうどその頃に、筆者の担当が苦情担当になり、この問題を引き継ぎました。製造所の

報告書、研究部門の報告書を確認しました。

品質管理/品質保証を 30 年やって来て、仕事をする上で大切なことを1つ挙げてくださいと言われると迷わず、3ゲン(現場、現物、現実)、5 ゲン(原理、原則追加)を挙げます。

大学院で有機合成をやっていました。時々大学で学んだことが役立ちます。製造時溶解していたものが約 2 年前後で結晶が析出することは通常ないと思いました。析出するならもっと早いです。製造時溶けていれば、熱を加えれば一般に溶解度が上がります。そこで熱湯にアンプルを浸けて、その後激しく振とうしました。通常これで溶けるか、析出物が減るはずですが、ところどころ変化がありません。「あれ？ おかしいな」この違和感がとても大切です。そしてその違和感を確認することが重要になります。そこで製造所の協力を得て、アンプルから異物を取り出し顕微赤外吸光光度計(IR)を測定しました(前に注射剤の異物対策を行っていて、異物を取り出すのはお手のもの)。

研開部門が原薬から分取した 0.01%の不純物の IR とアンプルから取り出した不溶性異物の IR の指紋領域($650\sim1300^{-1}$)がごくわずかに異なっていました。大学の授業で先生が「君たちね、この指紋領域が少しでも違っていると別の化合物だと考えた方がよいよ」と言われたことを覚えていました。そこで研開部門の構造解析グループに「指紋領域が違っているので、別の化合物では？」と伝えました。構造解析グループから「結晶形が異なると IR スペクトルが異なることがある」と返ってきました。そこで「確かに結晶形が異なると IR スペクトルは異なるかもしれないが、今回のケースではそれは考えにくいのでは」と返しました。構造解析グループは構造解析の専門家なので、自分たちの考えには無理があると思ったのでしょうか、アンプルの不溶性異物の構造解析をしたところ、原薬に含まれていた 0.01%の不純物の二量体でした。SH 基がエーテル結合(S-S)をして、分子量がほぼ倍になり、極性も低下したためさらに溶解度が下がり、析出したものと推定できました。これであれば、製造時に析出せず、経年で少しずつ大きくなってきたことも説明がつかしました。原理・原則に適います。構造解析グループは PDCA の C(チェック)を行っていなかったようです。こちらに IR の知識がなければ、構造解析グループの主張を鵜呑みにするところでした。研究部門と対話できるくらいの基礎知識が QA には必要になります。また、3ゲン、5ゲンの実践が品質保証の基本になります。

注射剤の原薬の銘柄追加や製造方法変更時は安定性試験(加速 & 長期)をできるだけ行うことが防止策になります。加速 & 長期の結果が出てから変更が望ましいですが、それができない時は加速の3か月(45℃の過酷追加の場合も)で評価します。

品質今昔物語

品質保証の“地雷”を踏む人

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

技術移転はトラブルが伴います。トラブルを起こした人を処罰していたら誰も新しいことにチャレンジしません。チャレンジしなくなるの方が、本当のリスクです。そのことを品質今昔物語として記載しています。

トリプトファンの0.01%の不純物 ウィキペディアより

米国において 1988 年末から 1989 年 6 月にかけて、昭和電工が製造した必須アミノ酸である「L-トリプトファン」を含む健康食品を摂取した人の血中に好酸球が異常に増加して筋肉痛や発疹を伴う症例、好酸球増加筋肉痛症候群(EMS)が大規模に発生した事件である。FDA のサイトによると、被害は 1,500 件以上、死者 38 名と記録されている。

⇒

これも製造工程の変更で新規不純物が発生しました。改善するために変更は必須です。技術移転も変更です。レギュレーションの課題と品質の課題、この両面での取り組みが必要になります。

以上