

医薬品の製造方法等に係る薬事審査等のあり方について

第4回 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

令和5年10月13日

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

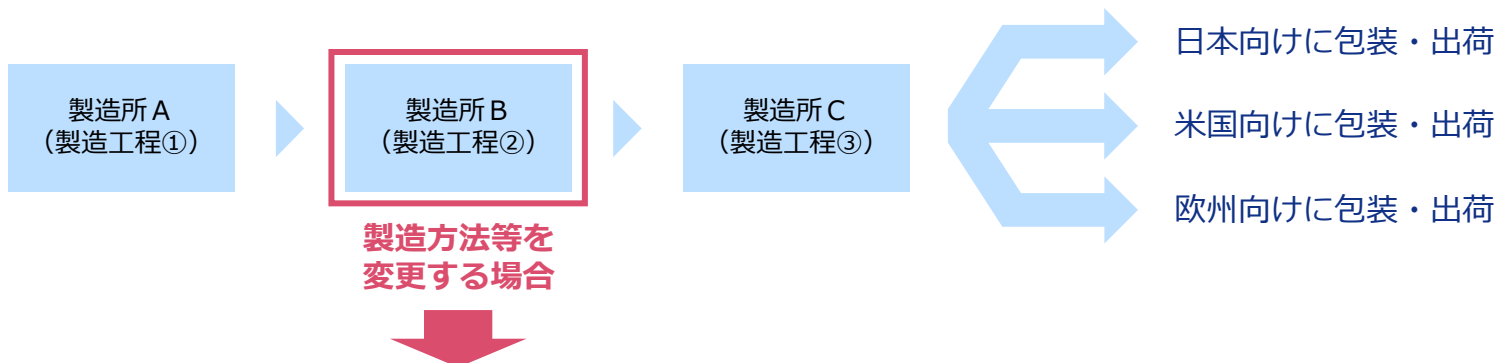
医薬品の変更管理の手続のあり方について（概要）

背景

- 医薬品の製造についてグローバル化が進み、特定の製造所において製造された製品が、世界各国に向けて出荷されることが通常となってきた。
- 医薬品の製造方法等は、堅牢で効率的な品質確保、安定供給等の観点から承認後も製造販売業者、製造業者により随時見直しが行われるが、その変更内容に応じて、国・地域ごとの規制当局の審査等を受ける必要がある。
- このため、製造方法等の変更をしようとする場合は、全ての出荷先の規制当局に対する手続を完了する必要があるが、欧米と比較して日本の変更手続は長期間を要することから、変更の承認が得るまでの間、日本向け製品の安定供給のための在庫確保等の負担となっているとの指摘を受けており、我が国における変更管理の手続のあり方について検討したい。

※ なお、GMP調査は、企業・規制当局双方の負担が大きく、また、審査期間の短縮を妨げる要因になっているとの指摘があり、どのような場合に必要かなど別途検討を進めていく。


医薬品のグローバルでの製造の流れと変更管理のイメージ



- 全ての規制当局の手続完了待ち、
- 手続の遅い国向けに旧製品の出荷継続 が必要

日米欧の変更管理の手続の概要

- ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）において、製造方法等の変更管理における薬事手続は3つにわけて例示されているが、日本では薬事手続は2つのみ。また、年次報告の仕組みもない。
- なお、以下の表は、ICH Q12の分類に従って3極の分類を当てはめたものであり、実際の変更事項の分類が3極で一致するものではない。

ICH Q12の分類	米国	EU	日本
事前承認	PAS (Prior Approval Supplement) 変更前に事前申請	Type II Variation 変更前に事前申請	一部変更承認申請 変更前に事前申請
届出・中リスク	CBE30 変更計画を提出し、受領連絡（提出から14日以内）から30日以内に連絡がなければ変更可	Type IB Variation 変更計画を提出し、受領連絡（提出から7日程度）から30日以内に連絡がなければ変更可	<div style="border: 2px dashed red; padding: 5px;"> <p>中リスクに対応する カテゴリがない</p>  </div>
届出・低リスク	CBE0 変更計画を提出し、受領連絡後に変更可	Type IA_{IN} Variation 変更後、速やかに変更内容を提出。有効or無効のフィードバックが30日以内にある。	<p>軽微変更届出 変更後30日以内に届出</p> <p>※実際には欧米では届出相当の手続も日本では軽微変更ではなく一部変更申請が求められる場合がある（次ページ以降参照）</p> <div style="border: 2px dashed red; padding: 5px;"> <p>Annual Report、Type IA Variation のような、年次報告の仕組みがない</p> </div>
報告不要		Type IA Variation 変更後12か月以内に変更内容を提出。他の変更と併せて、年次報告とすることも可能。	

変更カテゴリの日本と欧米の違い（日本で一変とされた変更事項）

- 製薬協が実施したアンケート調査によると、化成品では、日本で一変承認が必要とされた変更事項のうち、海外でも事前承認が必要とされた事項は、米国では38%、EUでは28%であり、多くはなかった。
- バイオ医薬品では、50%以上は海外でも事前承認が必要とされたが、欧州では40%が、米国では25%が30日以内の審査又は薬事手続きなしとされていた。

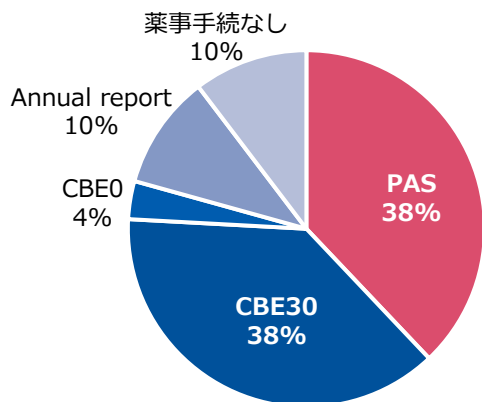
日本で一変とされた変更事項の欧米での変更カテゴリ（化成品）

米国			EU		
PAS	11件	38%	Type II	8件	28%
CBE30	11件	38%	Type IB	16件	55%
CBE0	1件	4%	Type IA _{IN}	0件	0%
Annual report	3件	10%	Type IA	2件	7%
薬事手続きなし	3件	10%	薬事手続きなし	3件	10%
合計	29件	100%	合計	29件	100%

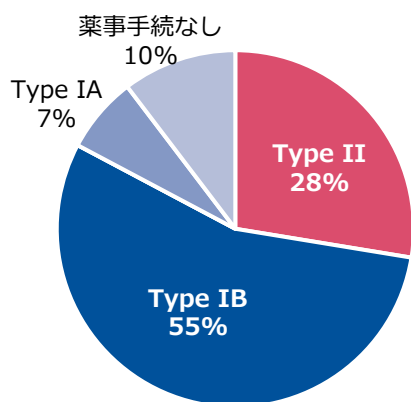
日本で一変とされた変更事項の欧米での変更カテゴリ（バイオ）

米国			EU		
PAS	21件	75%	Type II	18件	60%
CBE30	3件	11%	Type IB	8件	27%
CBE0	0件	0%	Type IA _{IN}	0件	0%
Annual report	2件	7%	Type IA	1件	3%
薬事手続きなし	2件	7%	薬事手続きなし	3件	10%
合計	28件	100%	合計	30件	100%

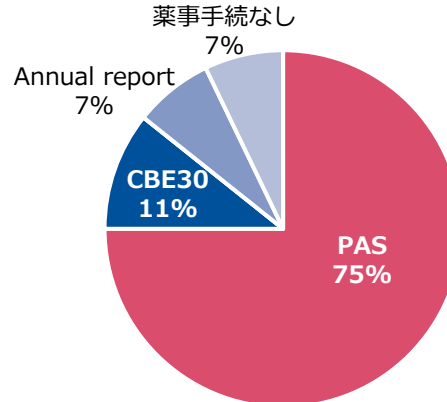
日本一変、米国（化成品）



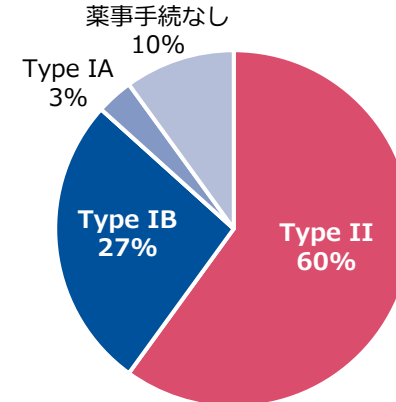
日本一変、EU（化成品）



日本一変、米国（バイオ）



日本一変、EU（バイオ）



変更カテゴリの日本と欧米の違い（日本で軽微変更とされた変更事項）

- 製薬協が実施したアンケート調査によると、化成品では、日本で軽微変更とされた変更事項については、ほぼ全て海外でも届出相当又は薬事手続なしのカテゴリとされていた。
- バイオ医薬品では、一部事前承認が必要とされた場合もあったが、多くは海外でも届出相当又は薬事手続なしのカテゴリとされており、米国で26%、欧州で38%は薬事手続なしであった。

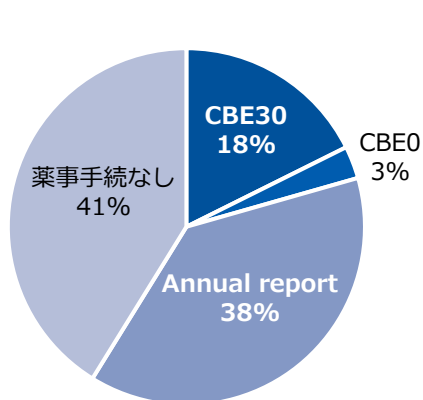
日本で軽微変更とされた変更事項の欧米での変更カテゴリ（化成品）

米国			EU		
PAS	0件	0%	Type II	1件	3%
CBE30	6件	18%	Type IB	1件	3%
CBE0	1件	3%	Type IA _{IN}	0件	0%
Annual report	13件	38%	Type IA	16件	54%
薬事手続なし	14件	41%	薬事手続なし	12件	40%
合計	34件	100%	合計	30件	100%

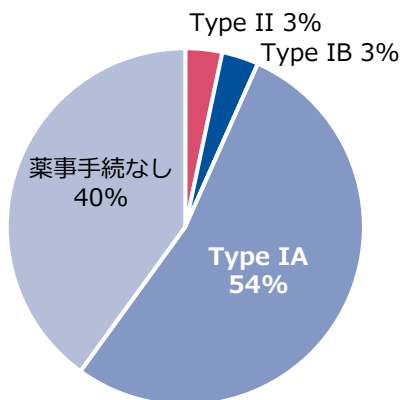
日本で軽微変更とされた変更事項の欧米での変更カテゴリ（バイオ）

米国			EU		
PAS	2件	9%	Type II	2件	8%
CBE30	1件	4%	Type IB	6件	25%
CBE0	1件	4%	Type IA _{IN}	2件	8%
Annual report	13件	57%	Type IA	5件	21%
薬事手続なし	6件	26%	薬事手続なし	9件	38%
合計	23件	100%	合計	24件	100%

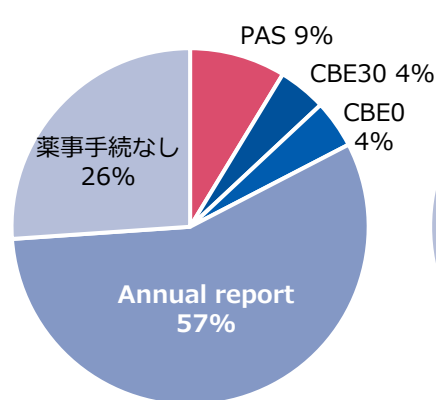
日本軽微、米国（化成品）



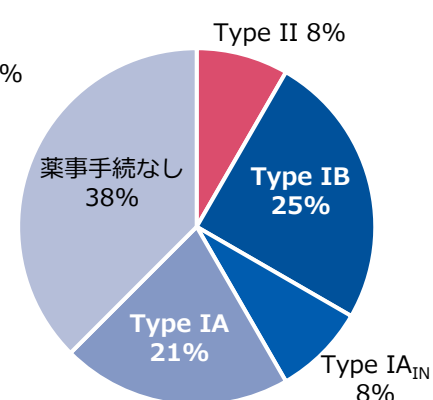
日本軽微、EU（化成品）



日本軽微、米国（バイオ）



日本軽微、EU（バイオ）



日米欧で事前承認に要する審査期間

- 製薬協が実施したアンケート調査によると、事前承認に要する審査期間は、化成品、バイオ医薬品のいずれにおいても、欧米と比較して日本では長い傾向にあった。

日米欧で事前承認に要する審査期間（化成品）

	日本（一変）	米国（PAS）	EU（Type II）
回答件数	32件	10件	8件
審査期間中央値 [最小値-最大値]	6か月 [3-13か月]	4か月 [3-15か月]	4.5か月 [2-7.5か月]

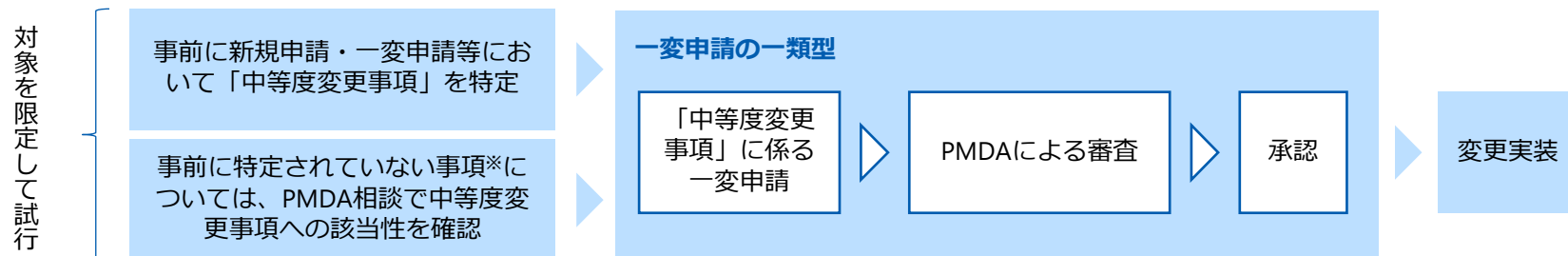
日米欧で事前承認に要する審査期間（バイオ医薬品）

	日本（一変）	米国（PAS）	EU（Type II）
回答件数	34件	18件	17件
審査期間中央値 [最小値-最大値]	12か月 [6-20か月]	4か月 [1-8か月]	4か月 [2-13か月]

対応の方向性（中等度変更事項の導入）（案）

- 医薬品の製造方法等の変更管理については、欧米と同様に、変更案を提出し、短期間の確認期間を経て変更を行うことができる新たな変更カテゴリとして「中等度変更事項」を導入することとしてはどうか。
- 制度の詳細やフィージビリティを検討するため、まずは対象を限定して試行的に導入してはどうか。
- 試行における「中等度変更事項」の対象については、変更内容のリスクの程度に基づき、①初回承認申請又は一変申請の審査においてあらかじめ「中等度変更事項」として特定された事項、及び②変更が生じた都度のPMDA相談で中等度変更事項への該当性を確認された事項としてはどうか。
- また、試行における「中等度変更事項」に係る薬事手続は、現行の一変申請の一類型とした上で、その審査を短期間で実施することとしてはどうか。
- 試行的実施の方法、その結果を踏まえたその後の制度のあり方を含め、具体的な制度設計については、今後、国際整合性を踏まえながら、製薬業界・行政間で引き続き議論していくこととしてはどうか。

中等度変更事項の審査制度の試行イメージ



※試行においては、主に、欧米でCBE 30又はType IB申請が予定されている対象を想定

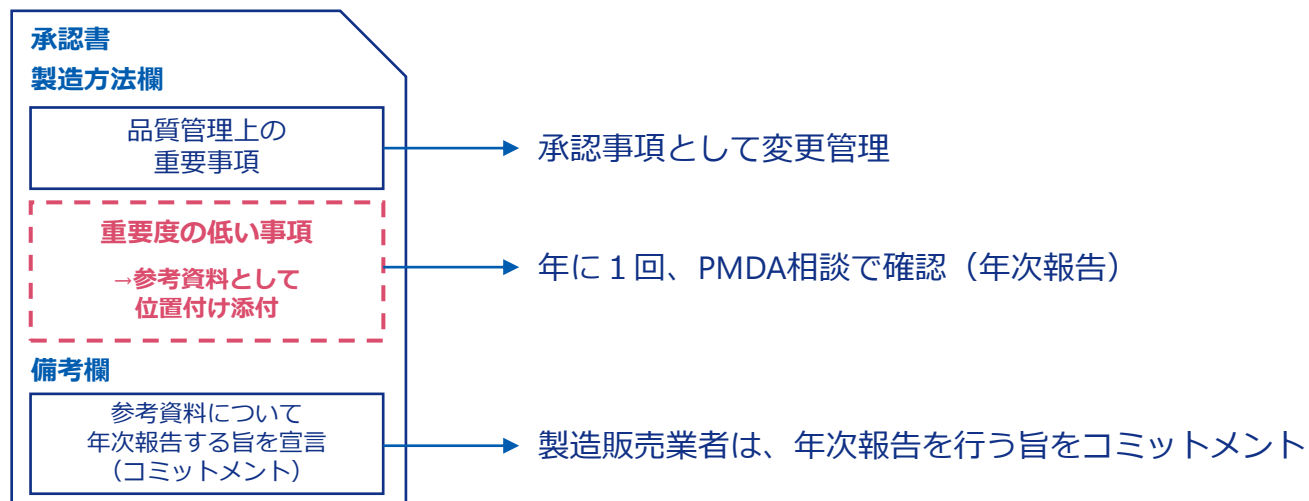
審査期間は短期間を目標とする。

欧米と同様に「受理までの期間+30営業日」程度の方向で検討。ただし、確認中に照会事項が発生した場合は、この限りではない。

対応の方向性（年次報告の導入）（案）

- 承認書上の製造方法等のうち、重要度の低い事項（現状、軽微変更届の対象となっている事項を含む。）の記載については、例えば参考資料として位置付けるなどにより、年次報告とすることができる制度を導入してはどうか。
- 年次報告は、製造販売業者が希望により選択して利用できる位置付けとしてはどうか。（例えば、希望する場合は、あらかじめ承認書上で年次報告する旨をコミットメントするなどを想定）
- また、年次報告の内容の確認は、例えばPMDAの相談の枠組みを活用し、過去に提出された軽微変更届の内容も含め確認し、その確認を記録とすることも視野に、検討を進めることとしてはどうか。
- 具体的な制度設計については、今後、製薬業界・行政間で議論していくこととしてはどうか。

年次報告制度のイメージ（一例）



年次報告導入による承認書の製造方法欄の記載イメージ

従来

<第一工程>混合・造粒・乾燥工程

カキクケコン『10kg』, カルメロースカルシウム『8.5kg』及び乳糖『50kg』を流動層造粒機“(250 L)”に入れて『5分間』混合する。その後、ヒドロキシプロピルセルロース溶液をスプレーし造粒する。造粒終点は【工程管理1】により決定する。続いて乾燥を行う。乾燥終点は排気温度『50℃』とする(標準乾燥時間『90分』)。自然冷却したのち、乾燥品の水分活性を測定する【工程管理2】。工程管理に適合しない場合、『60分』を限度として乾燥操作を追加する。

<第二工程>整粒工程

第一工程で製造した造粒乾燥品を整粒機に入れ, “スクリーン径φ1 mm”で整粒する。

<第三工程>混合顆粒工程

第二工程で製造した『2バッチ分』の整粒品(68.5kg/バッチ)及びステアリン酸マグネシウム(『1kg』/バッチ)をV型混合機“(500 L)”に入れ“10~20分”混合する。

<第四工程>打錠工程

第三工程で製造した顆粒『137kg』をロータリー打錠機を用い, 硬度“X N/m”, 錠重量“XX mg”, 厚み“○mm”となるよう打錠する。

<第五工程>糖衣コーティング工程

第四工程で製造した素錠をコーティング機(ハイコーター: “HC-150”)に入れ, 下掛け液『11.5 L』及びシロップ液『11.5 L』を混合した液を数回に分けてスプレーする。各スプレー後乾燥する前に下掛散布粉を散布する。下掛散布粉の合計量は『60 kg』とする。下掛け終了後入風温度48℃(45~50℃)で乾燥を行う(標準乾燥時間《60分》)。次に, 練り込み液『275 L』をスプレーし乾燥する。室温付近となるまで自然冷却した後, シロップ液『225 L』をスプレーする。スプレー終了後乾燥する。マクロゴール6000を『150 g』添加し乾燥を行う。【工程管理3】

【工程管理1】 D50 20µm以下、D90 50 µm以下

【工程管理2】 水分 2.0~4.0%

【工程管理3】 乾燥減量 0.5%以下

年次報告導入後

<第一工程>混合・造粒・乾燥工程

カキクケコン『10kg』, カルメロースカルシウム『8.5kg』及び乳糖『50kg』を湿式造粒し【工程管理1】、乾燥する。【工程管理2】

<第二工程>整粒工程

第一工程で製造した造粒乾燥品を “スクリーン径φ1 mm”で整粒する。

<第三工程>混合顆粒工程

第二工程で製造した『2バッチ分』の整粒品及びステアリン酸マグネシウム(『1kg』/バッチ)を均一に混合する。

<第四工程>打錠工程

第三工程で製造した顆粒『137kg』を硬度“X N/m”, 錠重量“XX mg”, “厚み○mm”となるよう打錠する。

<第五工程>糖衣コーティング工程

第四工程で製造した素錠をコーティング機に入れ, 下掛け液『11.5 L』、シロップ液『11.5 L』及び下掛散布粉『60 kg』を分割してコーティングする。下掛け終了後、入風温度48℃(45~50℃)で乾燥を行う(標準乾燥時間《60分》)。続いて, 練り込み液『275 L』とシロップ液『225 L』をスプレーする。スプレー終了後乾燥する。マクロゴール6000を『150 g』添加し乾燥を行う。【工程管理3】

【工程管理1】 D50 20µm以下、D90 50 µm以下

【工程管理2】 水分 2.0~4.0%

【工程管理3】 乾燥減量 0.5%以下

対応の方向性（承認書の記載事項のあり方について）（案）

- 中等度変更事項や年次報告の導入に伴い、承認書の製造方法等の記載事項についても、欧米との制度の違いも含めて検討していく必要がある。
- 製造方法等の記載事項については、従来、「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日付け薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において例示されてきた。本通知は、平成17年当時は日本の実情に合った優れた内容であったものの、近年では、欧米での記載方法とは必ずしも一致していないこともあり、例えば以下のような事項を含めて、様々な課題が発生している。
 - 製造工程のパラメータについて、目標値／設定値として一点で記載を通常求めていること（海外では幅記載が通常）。
 - 製造工程のうち、重要工程を特定し、記載させること。
 - 軽微変更に該当する項目を、あらかじめ特定し、記載させること。
 - 製造所間の製造物の移動について製造所ごとに連番を付すことにより特定する必要があること（保管製造所との移動を柔軟に行いにくい）
- こうした課題については、これまで、以下のような議論の場で、製薬業界と行政との間で議論を行ってきた。
 - 承認書記載内容に関する検討の統一化会議（厚労省、PMDA、製薬業界）
 - AMED研究費医薬品等規制調和・評価研究事業「先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究」（厚労省・国衛研、PMDA、製薬業界）
- このため、中等度変更事項や年次報告の導入に伴う、承認書の製造方法等の記載事項のあり方については、2月10日付け通知を全面改正することを含め、試行的な実施の方法にはとらわれず、国際的に整合したリスクベースの変更管理が実現できるよう、引き続き製薬業界・行政間で議論を進めることとしてはどうか。