

はじめに

医薬品の製造販売承認申請に係る照会事項は、照会の趣旨を的確につかみ、科学的に適切な回答を迅速に提出して了承を得ることが、言を待たず承認への近道である。

本書では最近の照会事項の例をもとに、その対応について考察をおこなう。本書が申請資料作成あるいは照会事項回答作成のヒントになれば幸いである。

1. 照会事項の回答作成における留意点

1.1 新薬及び後発品申請における照会の相違

(1) 新薬申請における照会事項の発出

通常、照会事項は新薬審査部の担当官から FAX により「標記の照会事項を、別紙のとおりファクシミリにて送付いたしますので、速やかに回答を提出してください。」と云った形式で発出される。また、審査の後半では、電話連絡により照会が発出されることもある。

(2) 後発品申請における照会事項の発出

一方、後発品の場合は、一般薬等審査部の担当官から FAX により「貴社より申請のありました上記品目に関する同一性調査の結果、次の事項について照会させていただきます。検討の上、速やかにご回答いただきますようお願いいたします。」と云った形式で発出される。言うまでもなく、後発医薬品は先発医薬品との同一性を主眼として審査されるが、照会事項の発出もこのように異なる。したがって、照会の意図を理解して回答することが極めて大切である。

後発品申請における照会事項の質を端的に物語るものとして、次のような例がある。

照会事項 : pH の規格幅を再検討して下さい。

後発医薬品として、ある注射剤の申請(輸入製剤)をしたときの例である。

この製品は、もともと当該後発品を申請した親会社が外国で長年にわたり市販してきた製剤である。先発企業は、その親会社から原薬を輸入して国内で製剤化をおこない製品としている。したがって、製剤としての歴史は、後発品の方が長く、品質、有効性、安全性に係る

「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」において反応工程（共有結合が形成あるいは切断する反応、塩交換反応は含まれない）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とされていることも踏まえ、原薬の品質の担保の観点から適切と考えられる出発物質と管理値を設定してください。（後発品）

指針（平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号通知）では、反応工程が1工程のみの製造方法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。一方、ICH Q7A ガイドラインでは、原料出発物質とは、原薬構造中の重要な構成部分として組み込まれる原料、中間体又は原薬であり、市販品の場合、委託又は販売契約の下で供給者から購入する場合又は自社で製造する場合がある。通常、化学的性質及び構造が明確にされているとあり、必ずしも1工程では不可と記載されておらず、特に外国で長年製造されてきた原薬を申請する場合、問題となる場合がある。

工程数を増やすため製造元でGMP管理されていない出発物質の製法まで申請書に記載することには無理がある。出発物質の管理が適切であることを確認するとともに、平成18年4月27日付事務連絡「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」に基づいた対応が可能であるか担当官に相談することも一つの考えである。

軽微変更届出事項とされている製造パラメータのうち、“○未満”あるいは『○～●℃』のように幅記載と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。（新薬）

製造パラメータを括弧書きで示すのは、日本独自の規制であり外国製造業者に理解を得るのは難しい場合がある。製販として十分説明したと思っても、出来あがった資料を見ると“○未満”あるいは『○～●℃』で記載されることが多いのが現実である。

日本だけ独自に目標値/設定値として立証された許容範囲の1点を設定することが難しい場合は、軽微変更届出事項として幅記載した管理幅の範囲外においても品質が担保されることを示す必要がある。例えば、申請書はNOR(Normal Operating Range)を記載し、PAR

ないものである。包材検討時の予備安定性試験成績や加速試験の成績等を考察することで回答できる場合が多い。

2. 最近の審査報告書から見た照会事項の傾向と対策

本項では医療用医薬品の承認審査情報の部会審議に係る最近の審査報告書の中から参考となる審査の概要を抜粋して解説を加える。なお、品名/社名は伏せ、審査報告書で非開示の部分は筆者の判断で適宜補った。取り上げたのは新薬に係る照会事項であるが、試験を実施し資料を作成する際には、後発品の開発にも参考になるものである。

照会事例 1 添加剤の規格について

本剤の添加剤のうち乳糖水和物については、■の異なる2種類の乳糖水和物を用いている。申請者は、承認申請書において、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。

機構は、乳糖水和物の規格及び試験方法及び安定性は、本剤の品質を管理する上で重要な管理項目であると考え、この点に対する申請者の見解(添加物の規格及び安定性、品質管理の方策等)を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

乳糖水和物について、本剤の品質を管理する上で重要な管理項目であると考えられることから、乳糖水和物(乳糖 A 及び乳糖 B)の規格及び試験方法に■を設定し、今後適切に管理する。

製剤化のため、日局適合品ではあるが粒度(又は結晶形等)の異なる乳糖水和物を用いた例と考えられる。製剤の品質を管理するうえで、両添加剤を識別して管理する必要があるのであれば、粒度試験(粒度分布等)を設定して適切に管理する必要がある。

照会事例 2 添加剤の規格について

本剤には、経口製剤における使用実績がない新添加物として、マクロゴール 6000EP が結合剤として配合されている。

機構は、マクロゴール 6000EP の規格及び試験方法について、目局及び欧州薬

性を照会されたものと考えられる。残留溶媒の限度値は、PDE 値と製剤の 1 日最大服用量から求め安全性が懸念されるレベルではないことを検証して、CTD の中で考察結果を示す必要がある。

照会事例 17 溶出試験条件の設定について

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いる。機構は、当該溶出試験条件が一定の品質に満たない製剤を検出可能な識別性を有すると判断した理由を照会した。

溶出試験は、品質確保の観点及び著しい生物学的非同等を検出するために実施される。したがって、識別性の検証は大切であり、設定にあたっては十分な検討が必要であり、CTD に検討結果を記載しておく必要がある。

照会事例 18 安全性試験における包装形態について

機構は、実生産スケールで製造された原薬の安定性試験において、市販包装に加えてアルミラミネート袋が使用され、防湿性に優れた状態で検討されていること、アルミラミネート袋なしの包装形態では規格を逸脱した水分の経時的な増加が認められていることから、市販包装(アルミラミネート袋なし)でのリテスト期間中の原薬の安定性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、実生産スケールロットでの安定性試験における原薬試料は、試験に供する原薬の量を減らすため、各測定時点用に少量(各測定項目を回試験できる量)ずつ試料を個別保存し、そのような包装形態では容器中の原薬表面積 / 空隙率が市販予定包装と比べてより苛酷な条件となるため、吸湿性である原薬の水分に係る安定性挙動は市販包装を代表せずに規格から逸脱すると予測されたことを説明した。その上で申請者は、少量包装を用いた同一の保存条件でアルミラミネート袋の有無による影響を検討した結果、アルミラミネート袋なしの包装形態では水分の増加及びエタノールの減少が観察されたが、含量、類縁物質等のその他の測定項目に影響は認められなかったこと、またパイロットスケールで製造された原薬 3 ロットを用いた安定性試験においては、原薬表面積 / 空隙率を市販包装と同一とし、水分及び酸素の影響についても合わせて検討したが、明確な品質の変化は認められなかったこと、現時点までに海外で実施された市販包装によるバルク原薬 2 ロットのリテストの結果、原薬は■ヶ月以上安定であることが示されて

75%RH)の成績と本申請で提出した4及び12mg錠の加速試験(40℃/75%RH)の成績を比較したとき、4、8及び12mg錠ともに類縁物質の増加が認められたが、製剤間の安定性に大きな差はなかった。以上より、本邦申請製剤である本薬4、8及び12mg錠のボトル包装品及びPTP包装品では、製剤間で安定性に差異はないと判断した。機構は、以上の申請者の回答を了承した。

ブラケット法では中間的な水準にある検体の安定性は、両極端の検体の安定性により示されるとの仮定に基づくことから、仮定を実証するデータの提出を求められたものと考えられる。予備試験等の結果から回答することになる。

照会事例 27 原薬の製造工程における製造工程パラメータについて

機構は、一部変更承認申請事項又は軽微変更届出事項とする工程パラメータをどのような基準で選択したのか、工程リスクアセスメントの結果を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

開発段階で品質に影響を及ぼす可能性があるパラメータを特定する目的で実施した●●リスクアセスメントに基づき、各工程パラメータについて多変量実験を行った。工程の十分な理解と開発で得られた知識を通じて、品質に影響を及ぼすパラメータを特定し、そのパラメータのうち、●●によりリスクを軽減できるパラメータをキー工程パラメータ(以下、「KPP」)、KPP以外のパラメータを重要工程パラメータ(以下、「CPP」とし、KPPを軽微変更届出事項、CPPを一部変更承認申請事項とした。

機構は、以下のように考える。●●におけるデザインスペースの境界で製造した場合、不純物である類縁物質●の量は工程内限度値付近となることから、類縁物質●の量を管理するためには、デザインスペースの範囲内で工程パラメータを制御するだけでなく、申請者が実施した欠陥モード影響解析(以下、「FMEA」)の結果を踏まえると、申請者がKPPと定義した●●を制御することも重要である。また、●●に基づき工程パラメータを制御したとしても、品質に影響するパラメータが変動すれば原薬のCQAが影響を受けることには変わりはない。したがって、CPPのうち、●●に基づき制御が可能と申請者が判断したパラメータをKPPと定義し、KPPを一律に軽微変更届出事項とする申請者の対応は適切ではない。以