

はじめに

海外薬局方の試験方法 / 測定データを用いた国内申請 — 即ち、グローバル開発に伴い外国で作成された資料を利用しての申請が増加しているが、外国の CTD-Module 3 等の資料から CTD M2.3、添付資料あるいは申請書を起案する場合、規制の相違に伴って生じる要求事項の違いから対応に苦慮することがある。

これまでに筆者のもとに外国資料を利用して国内申請を計画されている企業の方々から、多くの質問 / 問い合わせが寄せられている。本書では、それらのすべてについて回答することは出来ないが、解決のヒントとなる事例をなるべく広範に取り上げ解説を試みた。

本書がこれから外国資料を利用して国内申請を計画されている企業の方々の参考になれば幸いである。

1. 筆者に寄せられた質問 / 問い合わせ

筆者のもとに寄せられた質問 / 問い合わせを「製造方法 / 成分及び分量についての照会」、「規格及び試験方法についての照会」及び「ロット分析 / 安定性についての照会」の3つに分類した。

外資系企業に勤務する者にとっては、いずれも日常的に遭遇するものであり、特に目新しいもの、あるいは困ったものではないのであるが、初めて外国資料を見た皆さんにとっては、対応に苦慮するであろうことは容易に想像出来るものばかりである。

1.1 製造方法 / 成分及び分量についての照会

- ◆ 外国資料なので製造方法に『』、《》等がないが？
- ◆ 軽微届出事項は、どう設定したらいいか？
- ◆ 原薬の製造方法が1工程であるが？
- ◆ 使用前例のない添加剤が配合されているが？
- ◆ 添加剤の規格が日局 / 薬添規ではないが？

これらの項で何故提示した部分が軽微変更届出対象事項であるかをこれまで
に得られているデータ(知識)を基に説明する必要がある。
なお、原則モジュール2に記載されている内容はモジュール3に示されてい
ることが基となっていなければならない。

また、新薬では「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDフォーマットについて」(平成23年1月17日付事務連絡)で承認申請書上の製造方法欄における目標値/設定値等に関する一覧表をCTD1.13に添付することとされている。この表は、後発品申請においても参考となるであろう。

<記載例1> (軽微届出事項)

No.	工程	承認申請書 軽微変更届出事項	製品標準書等 管理範囲	立証された許容範囲 不適合境界が確認され ていれば不適合境界に ついて	申請書での設定理由・根拠
001	Step	『20℃』	○～○℃	○～○℃	

<記載例2> (承認申請書に記載しなかった主な製造工程パラメータ)

No.	工程	承認申請書 承認申請書にパラ メータ記載のない 製造工程	製品標準書等 管理範囲	立証された許容範囲 不適合境界が確認され ていれば不適合境界に ついて	申請書での設定理由・根拠
001	Step	A『× kg』及び B『× kg』を流動層 造粒機に入れて混 合する	○rpm、 ○～○分間	○～○rpm、 ○～○分間	

海外の方々が理解するのが難しいことの一つとして、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、軽微変更届出対象事項は『 』内に、一部変更承認申請対象事項は《 》内に記載して、同時に製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値/設定値の許容範囲を設定するよう規定されていることが挙げられる。

そうした場合、製造方法欄を起案する際、外国資料から本邦の規制に適合するよう申請書案を英文で起案して、先に外国の製造元と合意することをお薦めしている。合意とは、双方の責任者が確認したうえで署名することである。確認作業をすることで、製造元の責任者も日本の規制に気づき、説明する機会が生まれるものである。英文から日本語を起こして申請

しかしながら、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。

また、「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」(平成18年4月27日付事務連絡)のQ1を準用して、出発物質の製造所を外国製造業者認定を有しない製造所として申請書に記載する方法もあり得るので、必要に応じ簡易相談等で当局と話し合うことをお勧めする。

2.3 添加剤について

製剤輸入の場合、本邦の公定書に記載されている添加剤であっても、恒常的に入手出来ない、あるいは本邦の公定書規格に適合しない等の理由から、外国公定書収載品を使用せざるを得ない場合がある。その場合は、別紙規格○○○と記載し、規格及び試験方法を別紙として添付することになる。規格及び試験方法は、日本薬局方の記載方法を準用して記載し、重金属試験等で外国薬局方の一般試験法を用いる場合はその全文を記載する。

添付資料には、使用せざるを得ない理由、妥当性、本邦の公定書収載品と規格的に遜色ない旨の根拠等を記載する。なお、日本薬局方に収載されているものについては、原則としてその規格を他のもの(例えば、米国薬局方等の外国薬局方)によることは認められていないので当局と事前に十分話し合う必要がある。

製剤に新規の添加剤が配合されていると考えられる場合は、まずは使用前例について十分な調査が必要である。添加物事典だけに頼らず、添加剤の製造業者が情報を持っている場合もあるので問い合わせることも必要である。それでも不明な場合は簡易相談等で当局に問い合わせることになる。

新添申請に不慣れな場合、新規の添加物と聞いただけで尻込みしてしまうことが多いようであるが、外国で使用されている添加剤の場合、品質及び安全性について多くのデータがあるのが普通であり、外国の提携先に問い合わせてみるのが肝心である。申請に必要とされている資料については、医薬品製造販売指針等に記載されているので割愛するが、新薬申請

分析、安定性試験成績から考えるべきである。また、製剤輸入であるのか、原薬を輸入して国内で製剤化するかによっても状況は異なる。

例えば、製剤輸入で将来にわたり国内製造する計画がない製剤に用いられる原薬について、即ち本邦では将来にわたり試験することがない原薬について、承認を得る目的だけのために繰り返し6回の試験を設定する意味はどこにあるであろうか？ 外国規制当局による審査を受けていること、日本向け製剤に係る原薬にだけ特別な試験を課すことがGMP上の混乱を招かずに可能であるのか等々、十分な検討が必要である。筆者の印象としては、当局も十分承知し柔軟な対応をしている。

3.2 標準品及び標準物質について

公表された資料から、本邦における標準品及び標準物質の考え方は、次のとおりである。まず、考え方を十分理解していただきたい。

- ・ 標準物質とは医薬品の試験に標準として用いる物質の総称で、試験の目的や用途に相応しい品質であることが保証されたものである。標準物質のうち、公的に供給される標準物質を標準品という。
- ・ 標準品以外の標準物質(定量用試薬等)
化学薬品については、製剤の定量法、溶出試験又は製剤均一性試験の含量均一性試験など、製剤の定量的試験にのみ使用する標準物質は、定量用試薬として設定することができる。この場合、“定量用〇〇〇”と記載する。
製剤のクロマトグラフィーによる確認試験で使用する標準物質は、試薬として設定することができる。この場合には、“薄層クロマトグラフィー用”と記載する。
- ・ 標準物質は、定量試験のほか確認試験、純度試験など該当する試験の標準として用いるため、使用目的に適した純度、含量を有するよう調製された物質である。日本薬局方収載標準品以外の標準物質については、使用目的に合致した試験項目を設定する。なお、必要に応じ精製法(当該原薬以外の物質であって、一般的に入手が困難なものの場合には製造法を含む)を付記する。
定量試験に用いる標準物質は、原則として、適切な純度試験により不純物について十分規制したうえで、絶対量を測定しうる試験方法で含量を測定する。定量法の計算式には原則として標準物質の含量による補正項を用いない

分析法バリデーションは済んでいることが前提であり、移転側(外国製造業者)と被移転側(国内製販)とにおける室間再現性を検証することが目的となる。実際に技術移転で室間再現性を検証する試験項目については、難易度による区別をすべきであり、例えば外観や確認試験のように定性的な試験、純度試験や溶出試験、定量といった定量/半定量的な試験では取り扱いが異なる。外観や確認試験の移転までをあらためて実施する必要はないという考えも成り立つ。

プロトコールには、次に示した内容を盛り込むのが一般的である。

●●試験法の研究開発計画書

- 製法・試験法の手順書
- 規格及び試験方法の設定経緯・根拠
- 分析法バリデーション
- 物理的・化学的性質・安全性情報
- 技術移管計画書・報告書
- 目的・項目・内容
- 担当者・責任者・役割分担
- 試験結果の判定・評価・報告方法
- 承認方法

移転側(外国製造業者)と被移転側(国内製販)で実施した試験結果は、最終的に例示のような形式にまとめるようプロトコールの別紙に規定しておくのが良いであろう。試験結果の判定方法について、あらかじめ規定しておくのが原則である。