

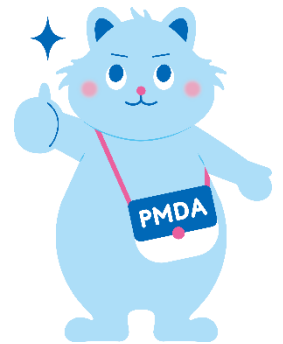
パネルディスカッション



パネルディスカッション

＜テーマ＞ （3テーマ 各30分）

1. 不純物の生成に関わる工程パラメータのリスク評価
2. 薬機法改正に伴う区分適合性調査の利用促進について
3. 承認事項との相違の背景にある問題について

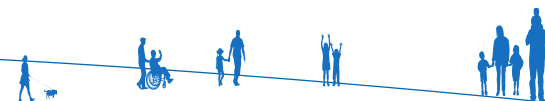




<ピムットからのお願い>

スライドの写真撮影はご遠慮ください。

配布資料及び映写スライドの無断複製及び無断転載は禁止とさせていただきます。



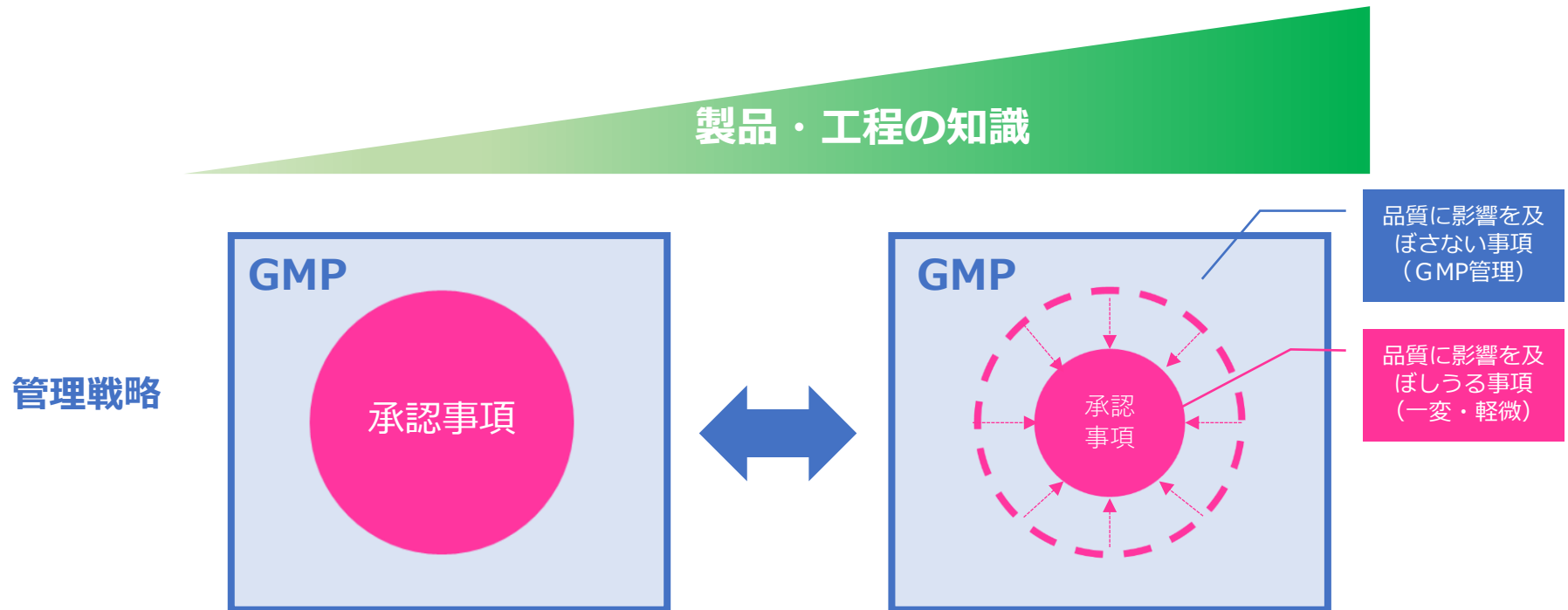
パネルディスカッション

<テーマ> (3テーマ 各30分)

1. 不純物の生成に関わる工程パラメータのリスク評価
2. 薬機法改正に伴う区分適合性調査の利用促進について
3. 承認事項との相違の背景にある問題について

パネルディスカッションの目的

- 本パネルディスカッションでは、以下に示す概念図のように、製品・工程の理解のレベル(工程パラメータの変動が品質に及ぼす影響の程度等を含む)に応じた、承認事項設定の考え方について理解を深めることを目的とする。



パネルディスカッションのテーマ

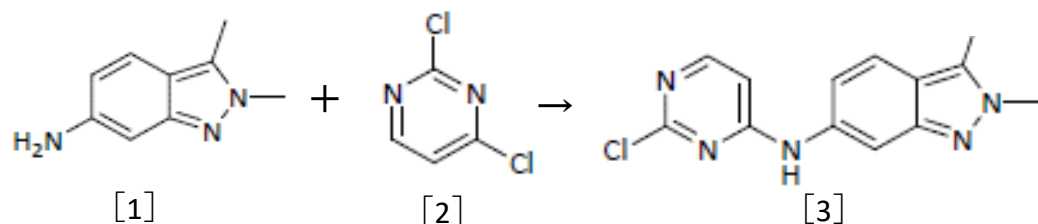
製造工程パラメータ(反応温度、攪拌時間)が類縁物質Aの生成に影響するリスクについて

<テーマの趣旨>

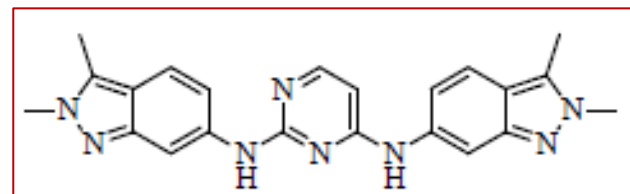
- 以下のモデルケースについて、開発時に得られている情報に基づき、不純物の管理戦略を構築するに当たり検討する事項として、不純物の生成に係る工程パラメータのリスク評価について議論する。

<モデルケース>

原薬の製造工程(一部)



類縁物質A



Step 1

化合物[1]『18 kg』、化合物[2]『10 kg』、エタノール『150 kg』及び炭酸ナトリウム『25 kg』を入れ、40℃で10時間攪拌し、化合物[3]を得る。…(略)

※ 反応温度、攪拌時間の記載(灰色マーカー)は、本テーマにおける議論の対象とするパラメータであることから、薬事手続き(軽微変更届出/MF変更登録)の区別を示す記号(『 』、《 》等)は付していない。

テーマの背景・免責事項

<テーマの背景>

- 不純物の管理戦略の妥当性については、不純物の生成、挙動及び除去に関する理解、並びにそれら理解に基づく工程パラメータの管理方法（変更登録事項／届出事項、管理範囲）、物質特性（原材料、出発物質、中間体等）の管理、工程管理、原薬の管理等を総合的に踏まえて判断されることになる。
- 今回は、不純物の管理戦略全体（後工程での挙動・除去、工程管理による管理、最終原薬における規格設定等を含む）は考慮せず、管理戦略の一部となり得る、「不純物の生成に係る工程パラメータが製造工程に影響するリスクの評価」のみにフォーカスした内容とする。そのため、リスクが高いと判断されたパラメータは変更登録事項となる可能性が高く、リスクが低いと判断できるパラメータは届出事項とできる可能性が高くなると想定する。

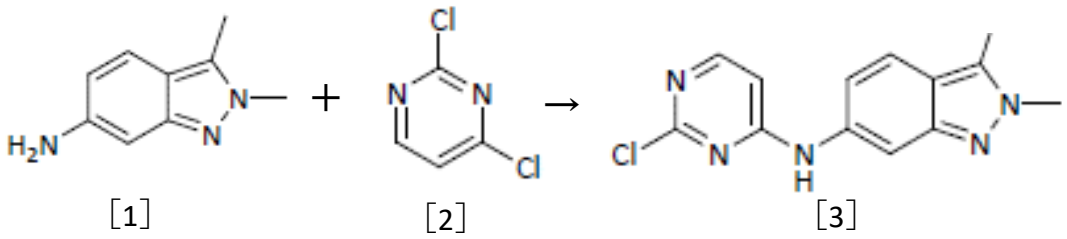
<免責事項>

- 今回のテーマにおけるモデルケースは、架空の事例であり、実際の原薬製造工程に対して適用することを意図するものではない。
- また、対象とする不純物（類縁物質A）は、ニトロソアミン類等の特別な視点での管理が必要な化合物ではなく、一般的な有機不純物とする。

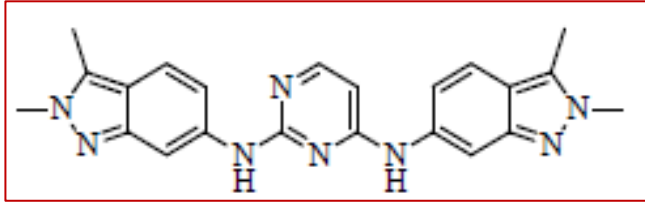
製造工程パラメータ(反応温度、攪拌時間)が類縁物質Aの生成に影響するリスクについて

事例 ①: MF登録者 A社の場合

＜原薬の製造工程＞ 一部抜粋



類縁物質A



Step 1

化合物[1]『18 kg』、化合物[2]『10 kg』、エタノール『150 kg』及び炭酸ナトリウム『25 kg』を入れ、40℃で10時間攪拌し、化合物[3]を得る。…(略)

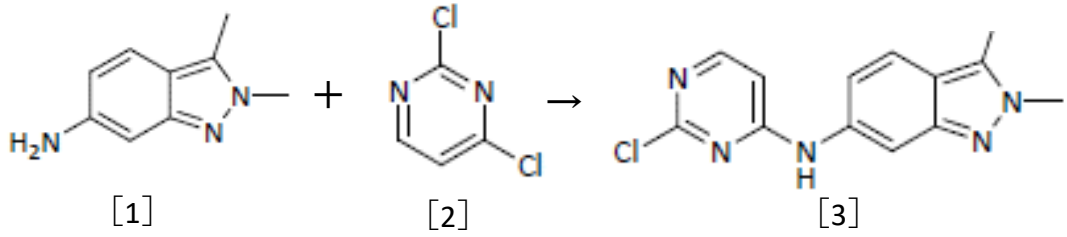
＜背景情報＞

- 類縁物質Aは、化合物[3]の合成過程において生成する副生成物。
- これまでに、MFの製造方法欄に記載された1条件(40℃、10時間)のみでしか製造実績がないこと、また、パラメータの変動に係る検討の実績はないものの、当該条件で製造した原薬3ロットのデータより、類縁物質Aは十分に低値であることがCTDで提示されている。

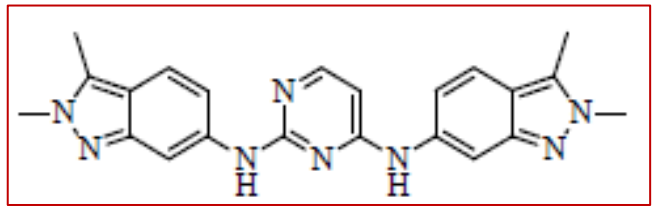
製造工程パラメータ(反応温度、攪拌時間)が類縁物質Aの生成に影響するリスクについて

事例 ②: MF登録者 B社の場合

＜原薬の製造工程＞ 一部抜粋



類縁物質A



Step 1
化合物[1]『18 kg』、化合物[2]『10 kg』、エタノール『150 kg』及び炭酸ナトリウム『25 kg』を入れ、40℃で10時間攪拌し、化合物[3]を得る。…(略)

＜背景情報＞

- 類縁物質Aは、化合物[3]の合成過程において生成する副生成物。
- 化合物[2]投入後の反応温度・攪拌時間について以下の検討結果がCTDで提示された。
 - 反応温度について、10～75℃の範囲で検討を行った。
60℃以下であれば、類縁物質Aの生成は抑えられ、原薬中の類縁物質Aは十分に低値であるが、65℃以上とした場合には、類縁物質Aは生成・増加し、原薬中の類縁物質Aの量は製品規格に不適合となるレベルで含まれる。
 - 攪拌時間について、5～24時間の範囲で検討を行った。
60℃以下であれば、上記範囲で類縁物質Aの生成は抑えられることが分かっている。
 - 各パラメータの通常の操作範囲: 反応温度は30～50℃、攪拌時間は8～12時間

パネルディスカッション

<テーマ> (3テーマ 各30分)

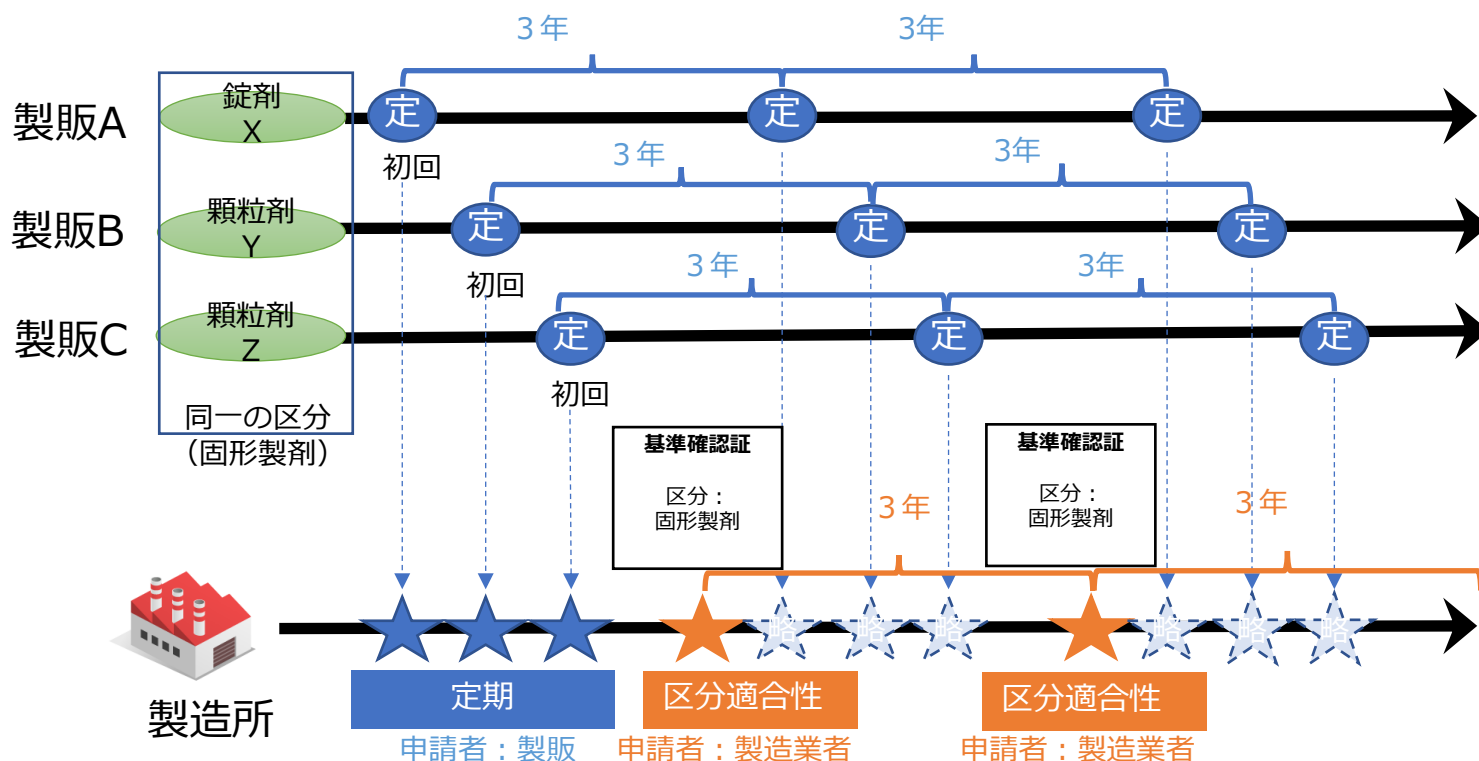
1. 不純物の生成に関わる工程パラメータのリスク評価
2. 薬機法改正に伴う区分適合性調査の利用促進について
3. 承認事項との相違の背景にある問題について



区分適合性調査について

- 令和3年8月より、製造所が区分適合性調査を選択できる仕組みが導入された。調査頻度の適正化や、製造所が調査時期を選択できるといったメリットが考えられるが、調査実績としてはごく少ないのが現状。
- 薬機法改正により定期調査の頻度が5年から3年に変更され、基準確認証の有効期間（3年）と揃うことで、低迷している区分適合性調査制度の利用促進も期待される。

今後、薬機法改正の影響により、この制度の利用は進むか。
依然として、浸透しない要因（デメリット等・不足している点）はあるか。



パネルディスカッション

<テーマ> (3テーマ 各30分)

1. 不純物の生成に関わる工程パラメータのリスク評価
2. 薬機法改正に伴う区分適合性調査の利用促進について
3. 承認事項との相違の背景にある問題について



ORANGE Letter No.20

承認事項との相違の背景にある問題が示唆された事例

<指摘事例>

- ①原薬等登録原簿（MF）に記載のある工程管理試験を実施していなかった。
- ②製品試験に使用する標準品について、承認書に記載された条件で調製したものを使用していなかった。
- ③製品試験の一部を実施していなかった。また、実施はしているものの、使用する検体の量及び試薬の量がMFの記載と異なる試験も認められた。

<原因>

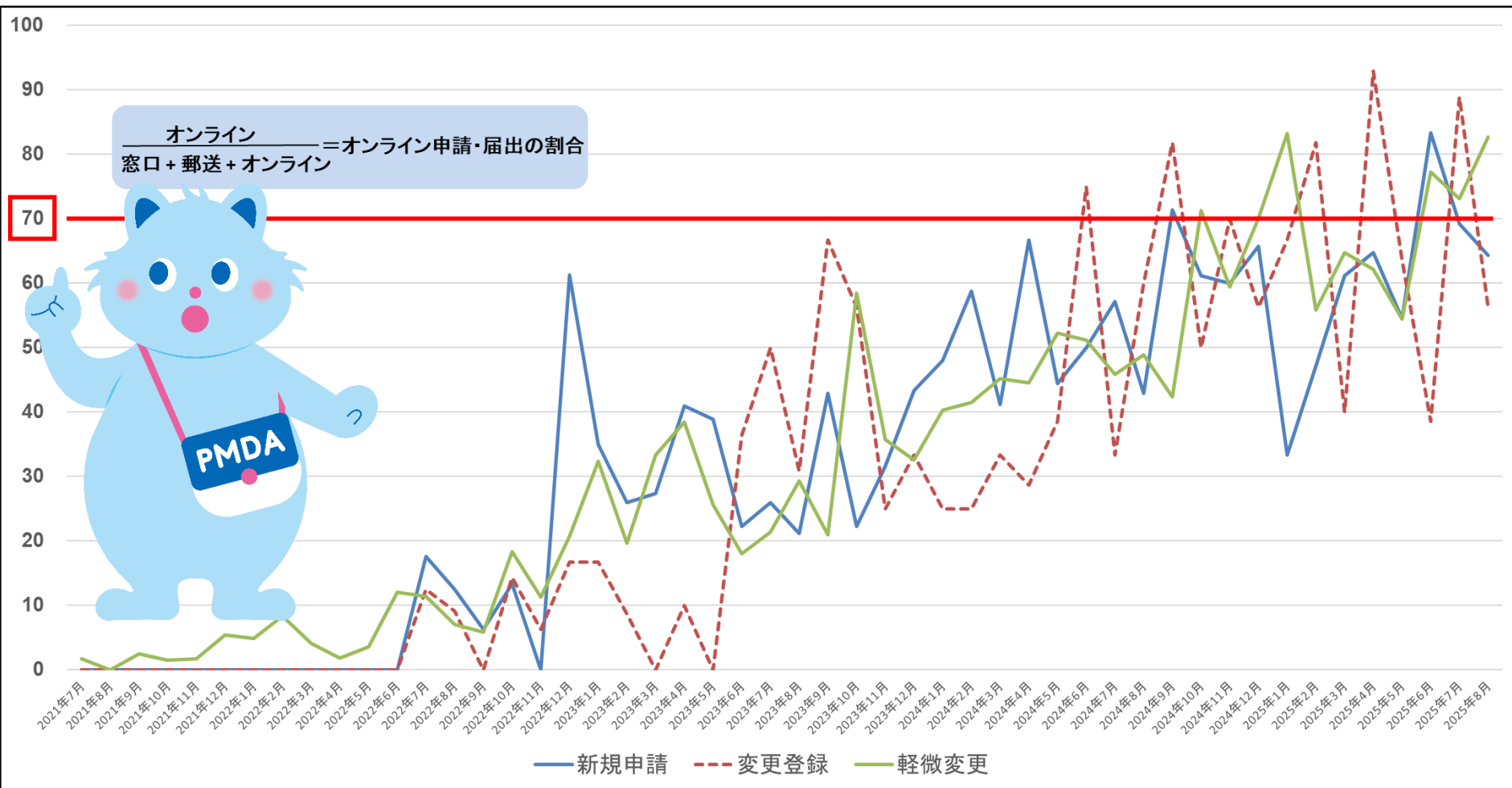
- 品質取決めが締結されておらず、製造所が把握しておくべき事項が共有されていなかった。
- 製造所が承認事項との相違について、製品品質への影響はないと判断し、MF国内管理人等へ連絡していなかった。

<相違事例が示唆する根本原因>

- 製造販売業者が、主体的・積極的に関与していない
- 製造業者が、承認事項ないしは法令の趣旨を理解していない
- 企業間の意思疎通が不足しており、認識や価値観の相違に気付いていない

承認事項との相違を発生させないための工夫や取り組みはあるか。

オンライン申請及び届出の利用状況



嘱託職員の募集掲載中

・日本薬局方関連（医薬品の基準等作成業務担当） 1名

医学、薬学、理学、農学、工学等の大学を卒業し、医薬品の品質関連業務等の関連する実務経験を有する方

・MF関連（アジア地域医薬品品質強化事業担当） 1名

医学、薬学、理学、農学、工学等の大学を卒業し、行政機関等での薬事関係業務、製薬企業等でのマスターファイル関連業務又は医療用医薬品の薬事、品質管理、製造工程管理等の業務のいずれかの経験を有する方

詳細はHPをご確認ください。

<https://www.pmda.go.jp/recruit/0201.html>

