

## 第6章 原薬及び中間体製造に関する変更管理 —変更管理の手順及び一変・軽微変更の事例—

大鵬薬品工業(株) 小川 和男

### はじめに

平成17年4月1日より改正薬事法<sup>1)</sup>が施行され新たなRegulation Systemが稼働し、現在まで3年余りが経過した。今回の改正薬事法でのトピックスの一つとしては新たに“変更管理”が明確に規定されたことである。即ち、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ製造業者が指定した者、即ち変更管理責任者が手順書等に基づき、当該変更による製品品質への影響を評価し変更承認を行う事が明記された。また、変更管理に関しては製造業者と製造販売業者(製販業者)との間で変更管理を含む品質に関する取り決め事項を明確にしておく必要がある。即ち、品質契約書(仮称)を両者で締結し変更のレベルにより事前に製販業者に変更連絡が行えるシステムにする必要がある。その変更内容により製販業者は製造販売承認内容への影響度を評価し行政対応の要否を判断する事が出来る。また、医薬品原薬を製造しているメーカにおいては科学技術の進歩や製造コスト関連等により製造場所の変更、製造方法の変更、新しい設備への変更、製造量の変更を改正薬事法が施行される前から行ってきた。これらの変更管理においてはcriticalな臨床試験に用いられた製剤の有効成分としての原薬(以下原薬とする)の品質を基準として、各種変更に伴い、基準の品質(変更前)との同等性を評価し変更の可否を判断してきた。即ち、医薬品の安全性・有効性・品質保証の面から臨床試験で使用された原薬、更に実生産で製造された過去から現在に至る原薬は全て同等との位置付けでなければならない。これらの考え方が改正薬事法での施行規則の変更管理で明確にされた。更に、原薬の変更が製剤製品への品質に影響が有るかどうかについても製販業者と製剤製造業者との連携の中で判断し、必要であれば行政対応を行うことになる。変更管理での本邦の行政対応(一部変更承認申請、軽微変更届出)に関しては薬事法改正以降、FDAが実施しているprior approval, CBE, CBE-30やannual report様式、EMAで実施されているvariation (type-I, type-II)に類似する方法に変わってきた。以上のように変更管理は医薬品を製造し販売していく上で非常に重要なシステムである。

本稿ではGMPでの変更管理実施手法、原薬製造業者・製剤製造業者・製販業者間での変更管理の行政対応、製造販売承認書記載の製造方法等変更に伴う一部変更承認申請(一変申請)、軽微変更届出(軽微変更)事例の具体例を示す。

## 1. 変更管理

原薬製造での変更管理とは製造販売承認申請用として臨床試験に用いられた治験原薬製造から製造販売承認後の製剤製品に用いられる実製造原薬の製造変遷過程で、種々の変更があったとしても臨床段階から現在に至るまで一貫した原薬品質の恒常性を保証するための手段である。

### 1.1 改正薬事法での変更管理におけるGMP要求

まず、製造業者は変更を管理する者を製造所毎に指定する。即ち、製造業者により任命された変更管理責任者は当該変更による製品品質への影響を評価しなければならない。更に、その評価結果を基に変更を承認する。ただし、その場合の変更管理責任者は品質部門に属しており、変更承認の権限を与えられていなければならない。一方、変更管理責任者が品質部門に属さない場合等では最終的な変更承認を品質部門の責任者等が行う様に手順で規定することが必要である。いずれにしても変更承認を行う責任者の職務内容を手順に定めるべきである。更に、承認を受けて変更を行う時は、関連する文書類の改訂、同時に関連する教育訓練等の措置を図る事が要求されている。

### 1.2 変更管理の手順・手法

各製造業（GMP）で行われる変更管理は製造販売業（GQP）と十分な連携を取って行わなければならない。即ち、変更連絡・報告の方法、変更基準等に関してはGQPとの取り決め書に詳細を記載して、それに基づき実施する事が肝要である。また、GMPでの変更管理手順書を作成し、その手順に基づき変更管理を実施する事になる。尚、一般的な変更管理手順の基本的流れは図1に図示した変更管理手順フローに従って実施される。

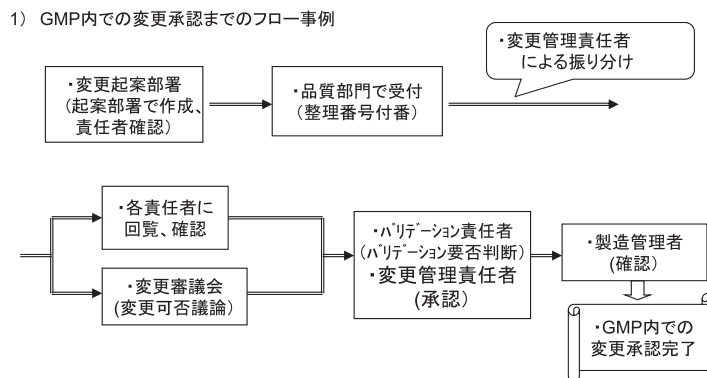


図1(1) GMP内での変更承認までのフロー（事例）