

Consultation of MFs used for Generic drugs

Takumi Ogawa
Office of Generic Drugs
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

The views and opinions expressed in this presentation are those of the presenter and should not necessarily represent the views and opinions of the PMDA.

PMDA 第四期中期計画（令和元年度～） 【抜粋】

＜ジェネリック医薬品等審査関係＞

ア 使用促進に貢献するための迅速な審査の実施
（予見可能性の向上）と一層の質の向上

イ 新たな相談区分の設定・既存相談の充実

・ 治験相談等について、相談者のニーズを踏まえた新たな相談区分を設定するとともに、既存相談の拡充等、更なる充実を図る。

当部で実施する相談枠

生物学的同等性相談	BEに関する相談
品質相談	品質に関する相談
手続き相談	主に販売名の妥当性について
軽微変更届事前確認相談 (PMI)	軽微変更届出事項への該当性に関して、事前のデータ評価が必須となる事案に対する相談
後発医薬品変更管理事前確認相談 (CCG)	一変申請について、審査段階で生じる問題を事前に解決する相談 (一部MFを含む)
PACMP相談 (承認後変更管理実施計画書)	PACMPを用いた承認事項の変更手続き制度
簡易相談	承認申請の申請区分及び添付資料、や記載整備に関する相談
後発医薬品軽微変更届出事前確認簡易相談 (GCN)	一斉点検後の手続きに関する相談

赤字が、MFも対象となっている相談です。

当部の現行の相談の問題点

- 後発医薬品の申請はMFの利用が多いにも関わらず、企業が利用できる相談制度は製販向けが多くを占め、原薬製造者が直接、行政と打ち合わせる機会が少ない。
- **品質相談**（約53万円）：開発中の品目に対する科学的な相談であり、変更の薬事規制を踏まえた相談設計ではない
- **簡易相談**（約2万円）：データの評価を伴わない相談
- **GCN相談**（16万円）：実態との相違等の不備に関する相談
※R3.4改定

後発医薬品MF確認相談の新設

対象として

- ①迅速で効率的な「開発と審査」
- ②迅速で効率的な「変更」

- 原薬製造者やMF管理人が直接、行政と打ち合わせる相談枠
- ただし、②に関してはGMP調査を要する事案や、最終原薬や製剤に直接影響を及ぼす工程や操作の変更は除外する

MF確認相談新設の意義（新規登録MF）

当部から垣間見える問題点

- 新規登録MFについて、審査対象となる非開示パートが審査に耐えうる内容であるか、製販には判断がつきにくいのでは？
 - 出発物質は適切であるか
 - CTDの内容に不足はないか
 - 審査期間延長への懸念
 - その他、審査で何らかの問題点が見つかる可能性

対象①：迅速で効率的な「開発と審査」

MFの新規登録に先立ち、事前の論点整理や資料の十分性等について、確認を行う相談

- 今後登録され、ジェネリック医薬品等審査部で審査される新規MFについて、審査段階で生じる問題を事前に整理する。

MF確認相談新設の意義（既存MFの変更）

当部から垣間見える問題点

- 既に登録済みのMFの変更においては、効率化や適正化を実施しにくい状況では？
 - 原薬メーカーが製法変更を製販に提案する際には、その時点で何らかのデータを求められる？
 - 後発医薬品の場合、1つのMFを多くの製販が引用する場合もあり、全製販の了承を得るのが困難？
 - その変更が、軽微もしくは一変かを判断しにくい？
 - 一変になってしまうと、製販が引用している他のMFにも影響？
また逆パターンも存在
- 製販が一変中なので、MFの変更が自由に行えない

対象②：迅速で効率的な「変更」

既に登録済みのMFの軽微な変更に関して、事前のデータ評価が必須となる事案に対する相談

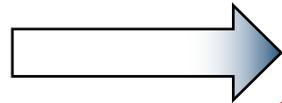
- 軽微変更への該当性に関する内容であり、MFで完結できるもの
(事前のデータ評価により、軽微変更への該当性を確認するもの)

例えば、

- GMP調査を要しない事案やMBRを審査側で確認する程度であり、事前のデータ評価により変更のリスクが低く軽微相当であることが確認できるもの
- 製法や試験方法（原料、中間体、工程内試験）の改良などを行いたいときなど
- 他品目のGMP調査結果通知書（写）を利用できる場合の事案

MF確認相談新設の意義

(原薬製造業者)

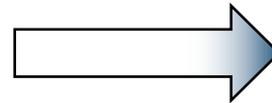
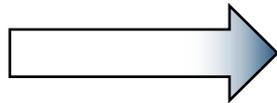


原薬

原薬製造業者と製販の架け橋となるべき枠組み（相談枠）を新設することで、当部から垣間見れる問題点の解消を目指す

(製造販売業者)

原薬



事例1 新規登録MFについて

- 事前の論点整理

(必要とされる資料)

- CTD M2 又はこれに相当する資料

(補足)

- 後発新規申請に先立った、MFの事前の論点整理であり、事前審査ではない

事例2 製造方法

- 『 』又は“ ” 以外の部分の変更

通常の簡易相談では、データの評価は行われな
いため、グレーゾーンの
回答がなされるもの

(例えば…)

- 原料や中間体の管理値又は管理項目の変更
- ろ過、加温、乾燥等の精製条件の変更
- 再処理工程の追加 等

(必要とされる資料)

- 変更前後の中間体又は原薬のデータ
- 原料や中間体の試験方法がバリデートされた^{データ}と判断できる
- MBR 等

ただし、最終原薬や製
剤に直接影響を及ぼす
工程、操作は除外

データを確認しない前提では変更登録相当と判断されやすい案件についても、本相談では科学的な議論を行い、MFの手続きのみで完結させることを目指す。

事例3 製造方法

- 製造スケールの変更

(必要とされる資料)

- 変更前後の中間体又は原薬のデータ
- プロセスバリデーションの結果

(補足)

- 簡易相談では、「中間体及び最終原薬の品質に影響を及ぼさないことが確認できる場合」との前提での回答に留まってしまいが、本相談制度では、品質に影響を及ぼさないことをデータに基づき確認することが可能。

事例4 不純物の管理戦略

Q3Dリスクアセスメントに基づく、原薬の規格からの重金属試験の削除

M7リスクアセスメントに基づく、管理戦略の検討

(必要とされる資料)

- ・ リスクアセスメントの結果

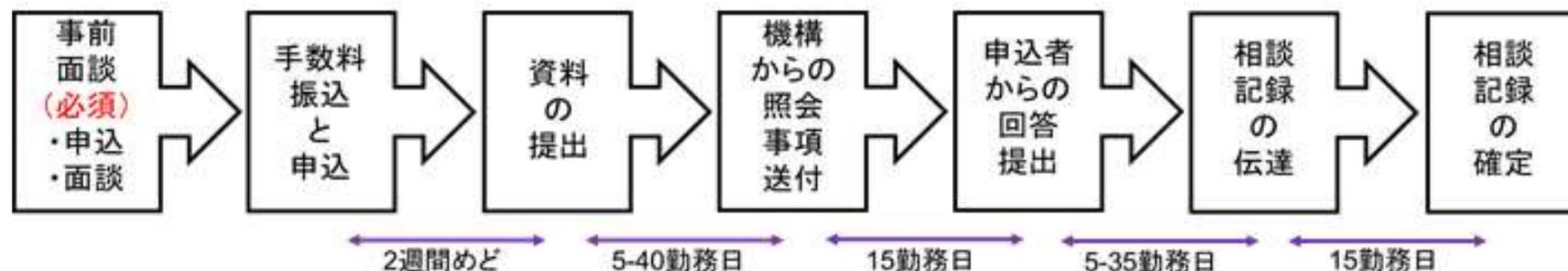
事例5 簡略化記載

- 簡略化記載（別紙 流れ図）されている原薬の製造方法の軽微な変更

（必要とされる資料）

- 品質への影響がないとする科学的根拠，変更前後の中間体又は原薬のデータ

後発医薬品MF確認相談の標準的な タイムライン



相談の概要、流れ、実施要項等は、PMDA ホームページをご確認ください。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0115.html>

相談申込・件数・相談手数料

【相談申込・件数】

令和3年4月から開始しており、審査部のリソースも勘案し、月3件程度を想定しております。

【相談手数料】

本相談に係る工数等を考慮し、32万円/相談

※R3.1～2にパブコメを実施

相談を希望する場合、まずは事前面談をお申込みください。
その後のスケジュール等について、連絡します。

留意事項

- 変更の妥当性を説明できるデータがある場合でも、変更登録の必要があるものは対象外です
- 製造方法が同一な新規製造所を追加する場合を含め、GMP調査を要する案件は対象外です
- 相談申込が多数の場合、ご希望通りのスケジュールで受けられない可能性があります

さいごに

ジェネリック医薬品の信頼性確保、使用促進のために
できること

- 引き続き審査体制の強化・効率化を目指します
- 製造販売業者、原薬製造業者・MF国内管理人との良好なコミュニケーションを推進します
- 今般のMF相談を有効に活用頂き、原薬の品質の向上、プロセスの改善や適正化に貢献したい
- 相談者のニーズを踏まえた相談制度について引き続き検討します
- **患者さん第一であることを、絶対に忘れないこと**

