

enough to detect slight differences in the structure of the molecular entity. When routine tests are considered as inappropriate to pick up slight differences, additional studies, using more powerful analytical methods such as those previously performed in characterisation studies (during the initial development), should also be foreseen.

2.2.3 Change with impact on quality criteria (in-process as well as drug substance and/or drug product specifications) and no anticipated consequences on safety/efficacy

Demonstration of comparability should be based on the following:

- **Quality:** validation of the process based on results from a suitable number of consecutive batches, and stability data. As a consequence, based on thorough characterisation studies (including analytical state-of-the-art methods/tools used in initial development but not retained as part of the routinely performed tests), the specifications have to be re-discussed and changed.
- **Safety/Efficacy:** in the light of the identified modifications in terms of molecular identity (including heterogeneity and impurity profile), the argument that there are no consequences regarding safety and efficacy should be discussed and justified by the manufacturer.

2.2.4 Change with impact on quality criteria (in-process as well as drug substance and/or drug product specifications) and anticipated consequences on safety/efficacy

If the modification identified as regards quality criteria raise scientifically-based questions in terms of safety/efficacy, additional pre-clinical and/or clinical studies may be necessary to provide assurance about the safety and efficacy of this product.

Considering the degree of knowledge available at the end of pivotal clinical studies or post-marketing as regards the relationship between clinical efficacy and quality characteristics of the product, the manufacturer should provide data, based on a suitable clinical study protocol, on possible consequences in terms of safety and efficacy. These considerations are product specific and consequently, depending on the specific situation the manufacturer is confronted with, the protocol will consist either i) in a suitable and well justified bridging study or ii) in more extensive studies.

3. COMPARABILITY EXERCISE FOR A PRODUCT CLAIMED TO BE SIMILAR TO ANOTHER ONE ALREADY MARKETED

In this case the manufacturer, although possessing all the necessary information on his own manufacturing process, would normally not have access to all necessary information that could allow comparison in terms of quality with any other products already on the market. Indeed, the expression/vector system, production and purification process, facility/equipment, analytical techniques, etc. may be different from other manufacturers; the extent of the difference cannot be evaluated by the second applicant.

It should be recognised that, in most cases, comparison can be made against the published data, such as in a pharmacopeial monograph with respect to gross physico-chemical or biochemical characteristics of the molecule such as molecular weight, pI, biological activity, etc. However, as explained in this guideline, comparison based on testing and characterisation of drug substance and drug product is not sufficient to establish all aspects pertinent to the evaluation of quality, safety and efficacy for a biotechnology-derived protein.

Consequently, with the above considerations in mind, this situation represents the most complicated case. As such, an extensive comparability exercise will be required. The extent of

the pre-clinical and/or clinical bridging studies will depend on the nature of the drug substance and formulation, and the complexity of its molecular structure as well as the possible differences as compared to the reference product (including impurities and stability, and in some cases the drug product formulation).

4. CONCLUSION

The following factors should be taken into consideration in any comparability study:

- i) the complexity of the molecular structure,
- ii) the type of change(s) introduced in the manufacturing process, and
- iii) their impact on quality, safety and efficacy.

For each individual situation, a step by step approach should be used to identify any potential impact consequential to process change(s) on the molecular integrity and consistency. A flexible approach should be adopted taking into account progress in science and technology. For products claimed to be similar to another already marketed, the comparability strategy may require bridging studies to address the underlying issues relating to pre-clinical pharmacology/toxicology, and clinical safety/efficacy. It should be recognised that in cases, where satisfactory comparability may not be demonstrable, a full preclinical and clinical data package will be required.

ANNEX I

Type of changes to a manufacturing process

Many different types of changes can be introduced in a manufacturing process. A non-exhaustive list of changes following the sequence proposed in the Biotech Headings Notice to the Applicants is detailed below.

- ❖ Formulation and filling
 - Excipient
 - Equipment
 - Change in the manufacturing protocol
 - Scale
 - Change or additional manufacturing site/facility
 - Shipping conditions
- ❖ Drug product
 - Batch definition
 - Shelf-life
 - Container/closure system
 - Shipping conditions
 - Storage conditions
- ❖ Expression system
 - Master cell bank:
 - new bank derived from existing cell line or initial clone
 - Raw material change
 - Storage conditions
 - Working cell bank:
 - Manufacturing change: raw material (cf. fermentation), new method of production.
 - Storage conditions
- ❖ Fermentation/culture process
 - Raw materials: new supplier, specifications, addition/substitution/elimination of raw materials, media composition
 - Cell culture conditions: pH, oxygen, temperature, time, mode
 - Scale of fermentation/cell culture
 - Equipment
 - Change or additional fermentation site/facility.
- ❖ Purification process
 - Column/resin change : size of the column, supplier, cleaning and storage conditions
 - Reagents: new supplier, specifications, replacement of raw materials
 - Purification protocol: addition, substitution, elimination of a specific step
 - Scale of the downstream process
 - Change or additional purification site/facility
 - Equipment

❖ Drug substance

- Batch definition, pooling strategy
- Shelf-life
- Container/closure system
- Shipping conditions
- Storage conditions

厚生労働科学研究費補助金
医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究 (H15-リスク-042)
製造・品質管理における事前承認内容の検討 承認書の機能
分担研究報告書

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

研究要旨

本研究では科学的データをもとにした品質保証を「する・させる」行政体系の構築に向け、製造・品質管理の品質保証体系から必要とされる承認書記載事項を以下の過程で検討した。製薬企業内における製品および製造プロセス開発の過程で得られる技術情報およびそれに伴う研究開発から工場への技術移転での重要ポイントを確認し、企業活動における情報の流れを解析した。続いて、企業から行政へ、行政内における情報の流れの現状を解析し、課題を抽出した。その上で、審査および監査の行政機能へ承認書がどのような役割が果せるのか、又企業内において承認事項として何を約束すべきかをCTD申請導入前の企業・行政間の知識移転、行政内の知識移転の状況を踏まえ、未来思考で検討を行った。製造工程の記述は監視行政の先端である査察官の監査業務の起点になりうる適切な詳細さで記述されるべきであると結論した。また審査の機能および企業の製造プロセス変更管理の機能を考慮し、重要工程における操作原理及び品質終点は事前承認事項とすべきであると結論した。この方針を達成するためには、審査段階で重要工程、その終点および管理方法の妥当性を精査する必要がある。このように作成された承認書により、企業内における変更管理体制の強化および監視行政の効率化がすすむものと考えられる。

A. 研究目的

本研究では科学的データをもとにした品質保証を「する・させる」行政体系の構築に向け、製造・品質管理の品質保証体系から必要とされる承認書記載事項を以下の過程で検討した。製薬企業内における製品および製造プロセス開発の過程で得られる技術情報およびそれに伴う研究開発から工場への技術移転での重要ポイントを確認し、企業活動における情報の流れを解析した。続いて、企業から行政へ、行政内における情報の流れの現状を解析し、課題を抽出した。その上で、審査および監査の行政機能へ承認書がどのような役割が果せるのか、又企業内において承認事項として何を約束すべきかをCTD申請導入前の企業・行政間の知識移転、行政内の知識移転の状況を踏まえ、未来思考で検討を行った。

B. 研究方法

平成14年度及び平成15年度厚生労働科学研究“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”(主任研究者 檜山行雄)の“技術移転”分科会(14年森川座長、15年齊藤座長)からの解析結果をもとに、企業内での情報の流れを整理する。それをもとに製造工程の管理面での重要点を考察する。

品質関連の薬事行政機能では大きく分け審査

系と監視系にわけられが、それぞれの役割を確認した上でニーズを解析し課題を洗い出す。

その上で企業自主管理の推奨及び行政手続きの効率性を考慮し、承認書に記載すべき工程管理情報を検討する。

C. 研究結果

C1 製薬企業内における研究開発から実生産のステップ

平成14年度及び平成15年度厚生労働科学研究“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”(主任研究者 檜山行雄)の“技術移転”分科会(14年森川座長、15年齊藤座長)では研究開発から生産に至る過程は以下の5ステップにあると解析している。(参考文献1)

1 品質設計(研究段階)

医薬品の特性及び機能を設定する段階であり、前臨床後期から臨床第2相にかけて実施され、製剤では前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する。原薬においては出発物質と反応経路を確定し、原薬の基本的な規格を明らかにすることである。

2 スケールアップ、品質変動要因の検出(開発段階)

設計された品質通りの医薬品を実際に製造するためには、小スケールの実験をもとに設計された医薬品を工業的に生産可能とするために行うスケールアップ検討において、安定した品質を確保するための変動要因を検出した上で、適切な品質制御方法を確定し製造方法を決定するためこの段階で設計品質が製造品質に落とし込まれることになる。

この時に規格が十分に製品の品質を規定できていることを検証しておく。(品質-規格整合性)換言すれば、設計時に想定された品質が製造品質として確保され、製品が設計品質を満足していることを製品規格で保証できるようにしておくことが品質-規格整合性である。工業化検討の段階では限られたロット数、原料リソース等から製造方法を定めなければならず、また製品規格についても限られたロットに対する試験結果から定めざるを得ないのは事実であるが、製造処方(組成、製法)の上下限と製品規格におけるコントロール限界の上下限との関連を十分に把握したうえで、製造品質と製品規格との整合性を保てるようにしておかなければならない。

また、当初の製造処方と製品規格が限られた情報から定められたものであることを十分に意識した上で、製造の開始後も品質-規格整合性について十分な検証を行い、必要があれば適切な変更管理により修正していく必要がある。

3 研究開発から生産への技術移転

上記で設定された製造処方を実際の生産施設で実現するために必要なことは、技術情報の受け渡しである。従来は同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し、技術指導といった側面が強かった。今後は薬事法改正により委受託製造の増加が見込まれるため、会社間の技術移転が増加すると考えられる。基本的には、移転側の持つ技術情報(ノウハウ)をいかに受け手側に正確に伝達するかが重要であり、技術移転に関する両者の組織責任体制を明確にし、何時、何処で、誰が誰に、何を、何のために、どのようにという、技術移転の5W1Hを明らかにした技術移転文書を作成した上で、十分な技術交流を行いつつ確実な移転を実施することが必須である。

新規の製品を研究開発部門から生産部門へ技術移転する場合には移転の対象となる技術情報を研究開発報告書(開発レポート)の形でまとめて技術移転文書の一部として用いることが推奨される。

4 バリデーションと生産(生産段階)

技術移転された製造処方に基づいて安定した生産が可能であることを、各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される。バリデーションの実施主体が受け手側である生産施設であ

ることは言うまでも無いことであるが、PQ、洗浄バリデーション、IV等の対象医薬品に特有のバリデーションについては、原則として移転側である研究開発部門が実施計画に対して責任を持つべきである。IQ、OQ等の対象医薬品に非特有のバリデーションについては、既に実施済みのバリデーション結果を有効利用することも可能と考えられる。

5 生産段階で発生する情報のフィードバックと市販後製品の技術移転

技術移転の結果として、製品が製造され消費者の手にわたることになるが、開発品における技術情報が限られた数量のバッチから得られたものであり、ここから定められた諸標準は常にピンポイントで成立していることと開発段階での品質評価法が製造段階ではかならずしも十分ではないかもしれないことを考えた時に、製造を重ねることで得られる技術情報を適宜フィードバックして蓄積する必要がある。またこれらの情報をもとに当初設定した諸標準を適切に改定することも重要であり、設計及び製造に対するAccountability(説明責任)とResponsibility(結果責任)を果たすこととなる。このためには、技術情報の適切なフィードバックシステムの確立と技術移転資料に対する適切な文書管理が必要である。特に、医薬品の場合はその製品寿命が長く、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が必要である。また製品の改良や規格・試験法の変更などが行われることを考慮すれば、初期の技術情報は定期的に見直され更新されねばならない。

このような文書管理と情報更新のためには製品開発報告書に加えて、製品の全貌を規定する製品仕様書を作成し定期的な見直しを行いつつ維持更新していくのが好ましい。

医薬品の市販後にはさまざまな理由で既存品の製造場所の変更が必要となり、すでに標準化された試験法および製造方法を他社もしくは他事業所などに技術移転する場合がある。この場合の移転対象となる医薬品に対しては、開発品において求められる一貫性(Consistency)の確保というより、生物学的同等性をも含めた厳密な意味での同等性(Equivalency)の確保が求められる。技術移転自体に関して、既存品と開発品の間に大きな違いは無いが、既存品においても移転の対象となる技術情報は製品仕様書のような形でまとめられていることが望ましい。また、研究開発から生産への技術移転の場合と同様に、移転に関する組織責任体制を明確にし、技術移転文書の作成と十分な技術交流による確実な移転実行が必須である。

C2 企業内における製造・品質管理情報の流れ

の解析

さらにこの分科会(15年度齊藤分科会)は原薬、製剤それぞれにおいて研究開発から生産組織へ移管されるべき情報を、前章の時系列順で整理した。(添付資料イの4.3及び4.4参照)

すなわち、上に挙げられたものは製品設計、工業化研究を通じ、科学的に生産活動を保証していく上で必須なものと考えているものである。

製造法だけに注目すると

例えば固形製剤および注射剤では

品質設計(研究段階)

- 剤形選択に関する情報(直打錠、乾式・湿式造粒、攪拌・流動層造粒、素錠、コーティング錠)
- 初期製剤の製造法(製造フロー、製造条件、工程管理)
- プロトタイプ製剤の製造法(製造フロー、製造条件、工程管理)
- 最終処方製剤の製造法(製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ、バリデーション)
- その他重要工程、重要な製造手順に関する情報(造粒終点の決定根拠に関する情報、滑沢剤との混合時間設定に関する情報、洗浄方法とクリーニングバリデーションに関する情報)

スケールアップ、品質変動要因の解明(開発段階)

- 原料混合工程における混合条件(含量均一性)
- 造粒工程における造粒条件(造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出)
- 乾燥工程における乾燥終点(錠剤硬度、打錠障害、安定性)
- 顆粒混合工程における混合条件(含量均一性)
- 滑沢剤混合工程における混合条件(錠剤硬度、溶出)
- 打錠、または充填工程における経時変動(錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性)
- 原材料由来の変動(原材料メーカーの工程、材質の変更など)
- 設備由来の変動(消耗品の交換、機器の変更、工程の自動化などによる製造工程の変更など)

注射剤製造法に関する項目

品質設計段階

- 剤形選択に関する情報(溶液 or 凍結乾燥 or 粉末製剤; 安定性との関係)
- 容器・栓の設計根拠と妥当性に関する情

報(材質からの溶出物、製剤と容器との相互作用(吸着性)など)

- 初期製法設計に関する情報(無菌操作法 or 最終滅菌法; 滅菌加熱による安定性への影響)
- プロセスフィルターの選択に関する情報(吸着性など)
- プロセス設計と重要工程(重要工程の検査項目と規格)
- 製法から見た無菌性、清浄性確保のための設計根拠

スケールアップ段階(注射剤(無菌製剤))

- 凍結乾燥における、棚間及び棚内での仕上がり水分、含量等のバラツキ
- バイアル品におけるゴム栓含有水分量の変化とバラツキ
- 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ
- 原材料の変動については、例えば溶解性に影響を与える粒度や、安定性に影響を与える過氧化物、無菌性に影響を与える生菌数などのバラツキについて評価しておく必要がある。
- 設備については、設備内の温度分布、また重要パラメータの変化などが製品品質に与える影響を評価しておく必要がある。特に、酸素、水分、光などに鋭敏な薬物、蛋白などの微量製剤では設備運転状況と安定性との関係を十分に把握しておく必要がある。
- 薬液調製プロセスの妥当性(全成分の含量均一性、溶液状態での安定性など)
- 無菌ろ過プロセスの妥当性(完全性、ろ過システム/薬液の適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量など)
- ろ過フィルターの微生物捕捉性能(バリデーションデータ)
- 容器・栓の洗浄の妥当性(洗浄のバリデーション、乾燥と残留水分など)
- 容器・栓の滅菌の妥当性(滅菌、脱ETのバリデーション、栓の乾燥と残留水分など)
- 充填プロセスの妥当性(充填精度、充填システム/薬液の適合性、充填薬液の安定性、初流廃棄量など)
- 凍結乾燥プロセスの妥当性(サイクル条件、乾燥の庫内均一性、水分と安定性など)
- 打栓、熔閉の妥当性(ヘッドスペースの不活性ガス置換率と安定性)

- 最終滅菌プロセスの妥当性(滅菌のバリデーション)
- 検査プロセスの妥当性(検査方法の開発、異物の種類、検査精度)
- 設備洗浄方法の開発と洗浄のバリデーション
- 設備滅菌方法の開発と滅菌のバリデーション
- 無菌操作プロセス管理の妥当性(培地充填試験など)
- 環境管理の方法とモニタリングデータ(消毒方法など)
- 重要工程の管理パラメータと工程検査データ
- 前臨床ロット、治験薬ロット等の全バッチデータ

と報告されている。

製造工程の終点、条件およびそれらを設定するための根拠データが重要情報として繰り返し出てきていることに注目すべきである。また、製造に用いる、原材料の適格性及び製造設備の変動も重要であることも忘れてはならない。

又当該分科会は企業内の情報伝達の重要手法としてこれらの内容を開発報告書として纏め文書化しておくことを強く推奨している。

D 品質関連の薬事行政の役割分担及び情報の流れ

品質関連の薬事行政機能では大きく分け審査系と監視系にわけられる。これは世界共通にみられる。審査の役割は開発段階で用いられた治験製剤が新規医薬品として妥当なものであるかの判断をすることであり、監視の役割は上市後の製造・品質管理法が妥当なものかどうか、約束されたことが適切に履行されているかどうかを判断することである。

これを踏まえ、現在の日本の審査および監視制度の企業内情報把握状況をみると、審査側においては、①CTD 申請以前の品質関連の申請資料が規格・試験法と安定性の二つに限られていたため、製品設計および製造プロセス設計関連の資料は要求されず、したがって審査もされてこなかったこと、② ①の結果、承認書には製造工程の記述は全くされてこなかったことの二つが問題点として挙げられる。

一方監視行政においては、申請資料および承認書に製造工程およびその管理手法が記載されていないため、各製品の製造・品質管理が適切に行われているかどうか、製品標準書が適切に記載されているかどうかの判定が困難な状態であった。(図 1)

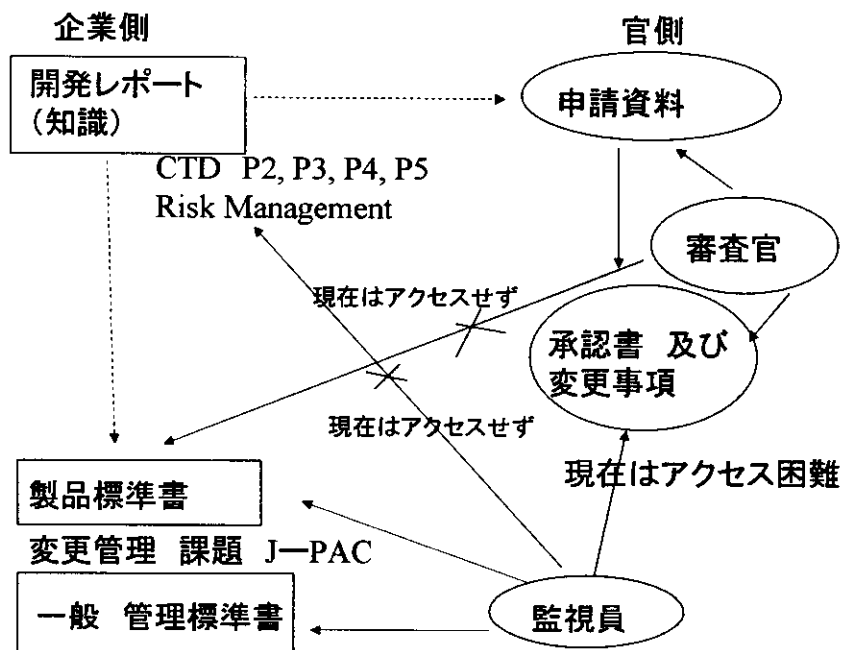


図 1 現在の情報の流れ

この状況を打開し、審査および監視の行政ニーズを満たすには製品設計・製造法に関する申請資料記載を充実されること、承認書に製造方法を適切に記載することが重要課題とされる。具体的に言えば、企業内で必要な情報のほとんどが CTD 申請のモジュール 3 資料にふくまれるべきであろう。

承認書への製造工程の記載の必要性に的を絞ると

- ① 製造管理・品質管理が妥当なものであるかどうかの審査結果の要約を承認書記載として管理する必要性。
- ② 監視行政の起点文書として、製造工程の記載の必要性。
- ③ 企業内の変更管理の最重要項目として、製造工程の記載の必要性。

の3つがあげられる。

一方、製造品質を管理する上で、製造管理の重要な節目は先の技術移転情報に繰り返し出てきたように、各工程の終点管理である。

さらに行政への手続きの効率、および企業の自主性を推奨すること、を考慮すると以下のような方針が妥当であると考えられる。

(基本の考え方)

品質基準項目(均一性、溶出性、菌管理など)に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の“品質終点基準”、品質終点基準を満たすための管理手法(運転パラメーターなど)まで含め承認書に記載すべきである。重要工程単位操作の原理、品質終点基準の変更には事前承認が必要と考える。一方 品質終点基準を管理するための、運転条件などは軽微変更対象とする。承認直後、データ蓄積目的で行う工程試験も軽微変更で削除可能とする。

事前承認事項となるような工程試験基準は一定の条件を満たせば、最終の規格試験に換えられる

としてよいのではないかと。

E. 結論

製造工程の記述は監視行政の先端である査察官の監査業務の起点になりうる適切な詳細さで記述されるべきであると結論した。また審査の機能および企業の製造プロセス変更管理の機能を考慮し、重要工程における品質終点とその管理手法は事前承認事項とすべきであると結論した。この方針を達成するためには、審査段階で重要工程、その終点および管理方法の妥当性を精査する必要がある。このように作成された承認書により、企業内における変更管理体制の強化および監視行政の効率化がすすむものと考えられる。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

(1) 平成 14 年度及び平成 15 年度厚生労働科学研究 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”(主任研究者 檜山行雄)の“技術移転”分科会(14 年森川座長、15 年齊藤座長)

添付資料

平成 15 年度厚生労働科学研究 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”(主任研究者 檜山行雄)の“技術移転ガイドライン案”(15 年齊藤座長)からの抜粋

「技術移転」ガイドライン

1. 序
2. 技術移転のプロセス
3. 技術移転の手順と形式
4. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示

4. 1 施設・設備に関する技術情報
4. 2 試験法の技術移転

4. 3 原薬の技術移転

原薬の技術移転に先立つ研究開発過程では 4. 3. 1～4. 3. 3 で示す情報が収集されるべきであり、これらの情報に基づいて 4. 3. 4 以降に示す内容を含む技術移転資料が作成される必要がある。

4. 3. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報

原材料、中間体、原薬に関する項目

- 不純物プロファイル、残留溶媒に関する情報（不純物の構造と生成経路）
- 原薬結晶性状に関する情報（結晶形、塩、粉体特性）
- 安定性・性状に関する情報（原料、原薬（包装された原薬含む）、中間体、各処理液、晶析スラリー、湿体結晶）
- 原薬、中間体、原料の安全性に関する情報（MSDS）
- 原料の動物起源等に関する情報
- 包装材料及び保管方法に関する情報（包材材質、保管温度・湿度）
- 標準品、種品に関する情報（調製方法、規格及び試験方法、保存方法）

製造法に関する項目

- 製造方法に関する情報（合成ルート、精製方法）
- 操作条件に関する情報（管理パラメータ、許容範囲）
- 重要工程及びパラメータに関する情報（品質に影響を及ぼす工程とパラメータの特定）
- in-process control に関する情報
- リプロセス、リワークに関する情報（箇所、方法）
- 製造に関わる基礎データ（物性、発熱速度、反応速度、溶解度など）
- 環境・安全性に関するデータ（環境負荷、プロセス安全性）

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

試験方法および規格に関する項目

- 原薬、中間体、原材料の規格及び試験方法に関する情報（理化学、微生物、エンドトキシン、物理化学的性質等）
- 原薬、中間体試験方法のバリデーション

4. 3. 2 スケールアップ検討時の確認事項

原薬製造プロセスは、不安定な化学物質を取り扱うことが多く、しかも化学的変化を伴う非定常プロセスで

あるという特徴を有している。したがって、スケールアップに際しては、各単位操作における処理時間の予測と、操作中における対象化合物の安定性に着目して検討し、スケールアップ条件を設計する必要がある。また、操作パラメータのうちスケール依存型パラメータにおいては設備的な要因が品質に大きく影響する可能性があるため、その点について十分に検討する必要がある。

反応工程及び晶析工程を例として、スケールアップ検討で確認すべき事項を以下に示す。

反応工程のスケールアップ検討事項

- 温度パターンの再現性とその影響（昇温・降温時間の遅れが品質に及ぼす影響）
- 不均一反応や半回分反応における攪拌の影響（濃度分布の形成、拡散律速域の形成）
- 半回分式での逐次反応や発熱反応の作業時間の予測とその影響（設備の能力不足に伴う作業時間の延長および品質への影響）
- 発熱速度と除熱能力のバランス（発熱反応における温度パターンとその影響）
- 設備の影響（ユーティリティ必要能力の妥当性、温度分布、デッドボリューム、境膜での過加熱等による影響）
- スケールアップに伴う変動の確認（コルベンレベルでは顕在化しなかった現象）

晶析工程のスケールアップ検討事項

- 攪拌の影響（粒子径や結晶多形に与える影響及びスケールアップ因子の選定）
- 温度パターンの再現性（設定された温度パターンの再現性と品質への影響）
- 設備の影響（温度分布、流動パターンの変化、局所濃度分布・温度分布の影響、境膜部分の過冷却、スケールリング）
- 固液分離時間の予測とその影響（ろ過待ち状態のスラリーの安定性）
- 操作性の確認（スラリー排出性、移送性、攪拌負荷等実機レベルでの問題点）

4. 3. 3 品質の変動要因の解明

品質変動要因の解明については、品質の設計段階、スケールアップ検討段階を通じて以下のような検討が必要である。

品質に影響を及ぼす工程

最終物を生成する工程、薬理活性を持つ構造を生成する工程に加えて、精製操作等で除去できない不純物が生成される工程等最終原薬の品質に影響を及ぼす工程を特定する。

品質に影響を及ぼす重要パラメータの設定

前項で記載した工程を管理するパラメータで不純物の生成・除去、最終原薬の物理化学的性質等最終原薬の品質に影響を及ぼすパラメータを調査し、その管理範囲を設定する。

その他のパラメータの設定

最終原薬の品質に影響を及ぼさないパラメータについては、バリデーションの対象とはしないが、変更管理の対象とし変更記録を残す。

4. 3. 4 合成原薬の研究開発報告書

原薬、中間体に関する記載事項の構成要素は以下のとおりである。

- 治験薬製造に用いた異なる合成法を含む開発の履歴
- 最終的に決定された化学合成ルート
- プロセスの変更履歴
- 製造されたバッチの品質プロファイル
- 中間体、最終原薬の規格と試験方法
- 重要工程の設定根拠
- 重要パラメーターと管理幅
- 既存の報告書、文献等への参照

4. 3. 5 研究開発部門から生産への合成原薬の技術移転

技術移転情報として移転側での作成が必要と考えられるものを列挙する。

・製造方法に関する情報

- 合成原薬の開発レポート又はこれに相当するもの
- 治験薬もしくは検体製造時のマスターバッチレコード（製造記録書様式）
- 治験薬もしくは検体製造時の製造記録（申請規格設定バッチ、バリデーションバッチなど）
- プロセスバリデーションの計画書／報告書
- 工程管理項目：IPC（試験方法と規格）
- 異常時の原因調査報告書（発生した場合）

・洗浄手順に関する情報

- 洗浄のマスターバッチレコード
- 洗浄記録
- 洗浄バリデーションの計画書／報告書
- 試験方法と規格
- 洗浄バリデーションに使用した分析法のバリデーション報告書

・分析方法に関する情報

- 分析法の開発レポート又はこれに相当するもの
- 試験方法と規格（原料、中間体、最終原薬、容器／栓）
- 出荷試験法のバリデーション報告書
- 安定性試験（分析法のバリデーション報告書、安定性試験計画書／報告書、容器形状、標準品と関連報告書）
- OOS発生時の原因調査報告書（発生した場合）

・保管／輸送方法に関する情報

- 容器／栓システム
- 再試験期日／使用期限
- 輸送条件
- 温度、湿度、光、酸素に対する感受性に関わる情報
- 保冷が必要な原薬については、温度モニタリングに関する指示

・設備に関する情報

- 構造材質
- 主要設備の種類、型式
- 物理化学的特性（粒子径、表面状態など）に影響を与える最終処理に関する重要設備

・環境管理に関する情報（注射用原薬、高活性物質など）

- 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理）
- 安全に関する情報
 - ◇ ハザード原料、中間体、最終原薬の安全性情報
 - ◇ 分解性に関する情報
 - ◇ 粉塵爆発に関する情報
 - ◇ 爆燃性に関する情報

・衛生面／作業健康上に関する情報

- 作業者への防御
- 製品への防御

4. 4 製剤の技術移転

製剤の技術移転に先立つ研究開発過程では4.4.1~4.4.3で示す情報が収集されるべきであり、これらの情報に基づいて4.4.4以降に示す内容を含む技術移転資料が作成される必要がある。

4. 4. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報

（固形剤）

組成に関する項目

- 原薬の物理化学的特性（結晶形、融点、溶解度、分配係数、吸湿性、分解物、不純物、粒子径・粒度分布、ぬれ、水分、取り扱いなど）
- 原薬の生物薬剤学的特性（吸収性、用量比例性など）
- 原薬の安定性（温度、湿度、光）
- 原薬と製剤原料の配合禁忌
- 初期製剤の処方設計（吸収性、用量比例性など）
- プロトタイプ製剤の処方設計
- 最終製剤の処方設計（各添加剤の配合理由とその妥当性）
- 開発過程の処方変遷と同等性を保証する根拠
- 包装設計
- 製剤の安定性（温度、湿度、光）
- 原薬、製剤原料、包材に関する情報（規格、製造業者、DMF、MSDSなど）
- 原薬、製剤原料の起源に関する情報（動物由来原料など）

製造法に関する項目

- 剤形選択に関する情報（直打錠、乾式・湿式造粒、攪拌・流動層造粒、素錠、コーティング錠）
- 初期製剤の製造法（製造フロー、製造条件、工程管理）
- プロトタイプ製剤の製造法（製造フロー、製造条件、工程管理）
- 最終処方製剤の製造法（製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ、バリデーション）
- その他重要工程、重要な製造手順に関する情報（造粒終点の決定根拠に関する情報、滑沢剤との混合時間設定に関する情報、洗浄方法とクリーニングバリデーションに関する等）

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）

設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

試験方法及び規格に関する項目

- 原薬の規格および試験方法（理化学、微生物など）
- 製剤原料の規格および試験方法（グレード、理化学、微生物など）
- 包材の規格及び試験方法（仕様、理化学、微生物など）
- 出荷判定規格（安定性等を考慮した社内管理規格）と申請規格（使用期限を保証する承認規格）
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション

（注射剤（無菌製剤））

組成に関する項目

- 処方設計に関する情報（各添加剤の配合理由とその妥当性；pH、添加剤と安定性の関係、過量仕込みなど）
- 原薬の安定性に関する情報（加熱、光、ガス）

- 原薬、原料の安全性に関する情報 (MSDS)
- 原薬、原料の起源に関する情報 (動物由来原料など)
- 原薬、原料のロット間における品質のばらつき、また原料のロットによる安定性、不純物への影響
- 組成から見た無菌性、清浄性確保のための基礎資料
- 製剤の安定性に関する情報 (加熱、光、振動、ガス)

製造法に関する項目

- 剤形選択に関する情報 (溶液 or 凍結乾燥 or 粉末製剤; 安定性との関係)
- 容器・栓の設計根拠と妥当性に関する情報 (材質からの溶出物、製剤と容器との相互作用 (吸着性) など)
- 初期製法設計に関する情報 (無菌操作法 or 最終滅菌法; 滅菌加熱による安定性への影響)
- プロセスフィルターの選択に関する情報 (吸着性など)
- プロセス設計と重要工程 (重要工程の検査項目と規格)
- 製法から見た無菌性、清浄性確保のための設計根拠

設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報 (洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法)
- 設備に関する情報 (材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性)

試験方法及び規格に関する項目

- 原薬の規格および試験方法 (理化学、微生物、エンドトキシンなど)
- 製剤原料の規格および試験方法 (理化学、微生物、エンドトキシンなど)
- 容器・栓の規格および試験方法 (理化学、微生物、エンドトキシンなど)
- 包材の規格および試験方法 (仕様など)
- 製品の規格及び試験方法 (理化学、微生物、エンドトキシンなど)
- 出荷規格 (安定性等を考慮した社内管理規格) と製品規格 (使用期限を保証する承認規格) の案
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション
- 標準品及び標準物質 (調製方法、規格及び試験方法、保存方法と安定性など)

4. 4. 2 スケールアップ、品質変動要因の解明 (開発段階)

(固形剤)

- 原料混合工程における混合条件 (含量均一性)
- 造粒工程における造粒条件 (造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出)
- 乾燥工程における乾燥終点 (錠剤硬度、打錠障害、安定性)
- 顆粒混合工程における混合条件 (含量均一性)
- 滑沢剤混合工程における混合条件 (錠剤硬度、溶出)
- 打錠、または充填工程における経時変動 (錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性)
- 原材料由来の変動 (原材料メーカーの工程、材質の変更など)
- 設備由来の変動 (消耗品の交換、機器の変更、工程の自動化などによる製造工程の変更など)

(注射剤 (無菌製剤))

- 凍結乾燥における、棚間及び棚内での仕上がり水分、含量等のバラツキ
- バイアル品におけるゴム栓含有水分量の変化とバラツキ
- 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ
- 原材料の変動については、例えば溶解性に影響を与える粒度や、安定性に影響を与える過酸化物質、無菌性に影響を与える生菌数などのバラツキについて評価しておく必要がある。
- 設備については、設備内の温度分布、また重要パラメータの変化などが製品品質に与える影響を評価しておく必要がある。特に、酸素、水分、光などに鋭敏な薬物、蛋白などの微量製剤では設備運

転状況と安定性との関係を十分に把握しておく必要がある。

- 薬液調製プロセスの妥当性（全成分の含量均一性、溶液状態での安定性など）
- 無菌ろ過プロセスの妥当性（完全性、ろ過システム／薬液の適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量など）
- ろ過フィルターの微生物捕捉性能（バリデーションデータ）
- 容器・栓の洗浄の妥当性（洗浄のバリデーション、乾燥と残留水分など）
- 容器・栓の滅菌の妥当性（滅菌、脱ETのバリデーション、栓の乾燥と残留水分など）
- 充填プロセスの妥当性（充填精度、充填システム／薬液の適合性、充填薬液の安定性、初流廃棄量など）
- 凍結乾燥プロセスの妥当性（サイクル条件、乾燥の庫内均一性、水分と安定性など）
- 打栓、熔閉の妥当性（ヘッドスペースの不活性ガス置換率と安定性）
- 最終滅菌プロセスの妥当性（滅菌のバリデーション）
- 検査プロセスの妥当性（検査方法の開発、異物の種類、検査精度）
- 設備洗浄方法の開発と洗浄のバリデーション
- 設備滅菌方法の開発と滅菌のバリデーション
- 無菌操作プロセス管理の妥当性（培地充填試験など）
- 環境管理の方法とモニタリングデータ（消毒方法など）
- 重要工程の管理パラメータと工程検査データ
- 前臨床ロット、治験薬ロット等の全バッチデータ

4. 4. 3 研究開発報告書

研究開発報告書には以下のような構成要素が含まれるべきである。

- 剤型選択の根拠
- 処方設計の説明
- 治験薬製造に用いた異なる製造方法を含む開発の履歴
- スケールアップに関する検討
- 最終的に決定された製造方法
- プロセスの変更履歴
- 製造されたバッチの品質プロファイル
- 最終製剤の規格と試験方法
- 重要プロセスの設定根拠
- プロセスパラメーターと管理幅
- 既存の報告書、文献等への参照

4. 4. 4 製剤の技術移転情報

技術移転情報として考えられるものの事例を以下に列挙する。

製造方法に関する情報

- 製剤の開発レポート又はこれに相当するもの
- 製造のマスターバッチレコード（製造記録書様式）
- 製造記録（申請規格設定バッチ、バリデーションバッチなど）
- プロセスバリデーションの計画書／報告書
- 工程管理項目：IPC（試験方法と規格）

異常時の原因調査報告書（発生した場合）

検査・包装に関する情報

- 検査手順（検査精度、不良限度）
- 容器・栓システム
- 一次包装仕様（防湿、遮光性など）と一次包材への適合性

洗浄手順に関する情報

- 洗浄のマスターバッチレコード
- 洗浄記録
- 洗浄バリデーションの計画書／報告書
- 試験方法と規格

洗浄バリデーションに使用した分析法のバリデーション報告書

分析方法に関する情報

- 分析法の開発レポート又はこれに相当するもの
- 試験方法と規格（原料、原薬、最終製剤、容器／栓、包装材料）
- 出荷試験法のバリデーション報告書
- 安定性試験（分析法のバリデーション報告書、安定性試験計画書／報告書、包装状態、標準品と関連報告書）
- OOS 発生時の原因調査報告書（発生した場合）

保管／輸送方法に関する情報

- 二次包装仕様
- 使用期限
- 輸送条件と輸送試験
- 温度、湿度、光に対する感受性に関わる情報
- 保冷が必要な製剤については、温度モニタリングに関する指示

設備に関する情報

- 構造材質
- 主要設備の種類、型式

環境管理に関する情報

- 清浄区域（温湿度、微生物モニタリング、浮遊微粒子、差圧管理）
- 安全に関する情報
 - ◇ ハザード原料、原薬、最終製剤の安全性情報

衛生面／作業健康上に関する情報

- 作業員への防御

製品への防御

5. 技術移転文書作成上の留意点

5. 1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料
5. 2 研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載すべき技術情報の内容

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

品質関連事項の一変承認申請の現状と分析
— 一変承認申請時の承認書記載事項に関する現状 —

分担研究者 鹿野 真弓

国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター第三部審査管理官

要旨

従来日本においては、医薬品の品質を担保するための承認事項としては「規格及び試験方法」が重視され、「製造方法」についてはごく簡便な記載しか求められてこなかった傾向があるが、ICH 品質ガイドラインの整備に伴い、原材料の管理や製造方法、製造工程管理について「製造方法」欄に記載を求めるようになってきている。既承認医薬品についても、一部変更承認申請の際に現在の水準に合わせて承認書の記載の充実を指導しているが、不純物についての考え方、承認書の役割や公定書の位置づけについての認識の違い等により、申請者の理解を得にくい場合も少なくない。今後、軽微変更届制度を整備する際に、これらの問題点についても対処する方策を考慮する必要がある。また、「製造方法」欄の記載を充実させることは、承認事項一部変更承認申請数の著しい増大につながる事が予測される。医薬品の品質改善の動きが停滞しないよう、審査体制を整備する必要がある。

A. 研究目的

日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) において、既に多くの品質ガイドラインが作成され、最終製品の品質担保について、規格及び試験方法のみならず、原材料の品質管理や製造方法、製造工程の管理が重要であるという考え方が示されてきた。申請資料の共通様式の CTD ガイドラインにおいても、それらの品質ガイドラインの考え方が反映され、製造方法に関連した記載項目が示されている。一方、申請資料記載内容がすべて承認事項となる欧米と異なり、現状の日本の規制制度においては承認書に記載された内容のみが承認事項となる。従来日本においては、医薬品の品質を担保

するための承認事項としては「規格及び試験方法」が重視され、「製造方法」についてはごく簡便な記載しか求められてこなかった傾向があるが、近年の ICH ガイドラインの整備に伴い、特に生物薬品を中心に、必要に応じて原材料の管理や製造方法、製造工程管理について記載を求めようになっており、平成 17 年度の薬事法改正においても、承認書の「製造方法」欄の充実が明確にされる方向である。

そこで本研究においては、「軽微な変更」制度を導入する際に検討すべき点を洗い出し、改正薬事法の施行を円滑にすることを目的として、承認申請審査の際に「製造方法」欄の記載充実を指導

した場合には見られた事例を収集し、背景等を分析することとした。今年度は、生物薬品について見られた事例を収集した。

B. 研究方法

生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品、生物原材料由来製品）の承認申請審査の際に、「製造方法」欄の記載を充実する方向に指導をした場合に見られた問題事例について、その問題が生じる原因を分析した。

C. 研究結果および考察

かなり以前に承認された医薬品の場合、現在の科学的水準に比べると「規格及び試験方法」欄、「製造方法」欄の記載内容が乏しいものが多い。日本薬局方や生物学的製剤基準などの公定書の医薬品各条に収載されている場合は、「日本薬局方記載のとおり。」あるいは「生物学的製剤基準のとおり。」と記載されているのみである。公定書に収載されていない医薬品の場合でも、「製造方法」が2、3行程度の簡単な記載で済まされていることが多い。ここ数年は、これらの既承認医薬品について一部変更承認申請がなされれば、「規格及び試験方法」や「製造方法」欄が変更の対象とされていない場合でも、審査の際に現在の科学的水準に合わせた記載整備を指導しているが、既に販売されている製品であるだけに申請者の理解を得るのに時間がかかったり、事務的な取り扱いに問題が生じたりする場合も多い。

同様に、新有効成分含有医薬品の承認申請でも、「製造方法」欄に記載する範囲について、申請者の理解が得られにくい場合がある。

これら審査時に見られる問題点は、申請者と審査担当者との間の品質保証についての科学的考え方の違いに原因がある場合と、規制・制度上の理由で取り扱いに困難を生じる場合とがある。科学的な考え方の違いと規制・制度上の問題は、相互に密接に関係していて単純に対応することは困難な場合も多いが、それぞれの視点から以下に

まとめた。

1. 科学的な考え方に見られる問題点

1.1 製造工程の違いが不純物プロファイルに及ぼす影響について

同じ有効成分であっても原材料の管理や製造方法の違いが品質に影響を及ぼす可能性があることから、最終製品の「規格及び試験方法」は原材料管理や製造方法の特性を十分に反映して設定する必要があるという考え方は、ICH 品質ガイドラインの整備もあって、かなり定着しているように思う。

有効成分については、検出する対象が決まっているために、当該成分を物理的・化学的に検出する試験や生物活性を測定する試験を設定することはさほど困難ではないことが多いと推察される。しかし、不純物については、原材料や製造工程の処理条件によって不純物プロファイルが変動し、一定の規格試験ではそれを検出しきれず、製品の安全性に大きな影響を及ぼす可能性がある。それゆえ、個々の原材料の管理や製造工程管理が、最終製品の品質担保のために不可欠となる。

しかしながら、不純物についての対応が不十分と考えられる例が、以前に承認された医薬品のみならず、新規申請の医薬品についても少なからず見受けられる。既承認医薬品でこれまでに問題が見られなくても、今後、重大な問題が生じる可能性は完全には否定できないし、これまでは品質の変動と関連付けて捉えられていなかった問題が、実は関連があるという可能性も否定できない。実際に、製造条件の変動が製品の安全性に重大な影響を及ぼした事例も審査の際に見られている。想定されるリスクを十分評価し、科学水準の向上に合わせた対応を取ることが必要と考える。

2. 制度・規制体制上の問題点

2.1 承認書の位置づけ

今さらながらではあるが、承認書とはどのような役割を担う文書であるかという理解は、実は申

請者と審査側とで思った以上に違いがあると感じられるケースがある。審査担当者は、承認書には品質に重大な影響を及ぼす可能性のある事項をすべて記載すべきと考えるが、申請者側は、承認書に記載する事項は必要最低限で良く、それ以上については GMP での対応で十分と考えている場合がある。もちろん承認書の記載を多くすると一部変更承認申請の手間が増えるという理由もあるが、それ以前に、数十年の間に変化してきた承認書に求められる役割について、あまり明確に示されてこなかったように思う。承認書の位置づけを今一度明確に示すことを検討すべきかもしれない。

2. 2 公定書の位置付け

以前は、公定書の記載内容は必要十分条件というとらえ方がなされていたが、現在は、生物学的製剤基準や日本薬局方の医薬品の生物医薬品の医薬品各条については、必要条件ではあるが十分条件ではないという位置付けに変わってきている。同じ有効成分であっても、原材料の管理や製造方法の違いが品質に影響を及ぼす可能性があり、最終製品の品質を担保すべき「規格及び試験方法」は原材料管理や製造方法の特性を十分に反映して設定する必要があるという考え方はかなり浸透してきている。すなわち、これらの公定書の記載に準拠することが、必ずしも品質を担保することにはならないという考え方は理解され、各社で社内管理項目や管理試験を設定して品質管理を行っている場合が多い。品質に重大な影響を及ぼす可能性のある事項については、審査の際に、承認書に記載するよう指導しているが、科学的な考え方は別として、単に公定書収載品であるからという理由で申請書に製造方法を具体的に記載することに消極的な申請者も未だに少なくない。現在の公定書の位置付けを、より明確にして行く必要があると考える。

2. 3 原材料の品質、製法が異なる場合の取り

扱い

同じ成分・分量の医薬品を製造する際に、使用する原材料の製造元によって品質の違いが大きく、製品の品質に影響を及ぼす可能性が大きい場合や、異なる製法で製造される場合は、それぞれに適した原材料管理や製法管理、規格試験を設定すべきであろう。実際、そのような場合には別品目として申請されている。しかしながら、かなり以前に承認された医薬品では、原材料の管理や製造方法が承認書上に具体的に規定されておらず、原材料を複数の製造元から購入したり、異なる製法で製造されており、それらの違いが製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性があると考えられる例がある。本来であれば、必要に応じて別品目として適切な原材料や製法の管理、規格試験を設定すべきであるが、既に販売してきた実績があるという理由で、申請者の了解が得にくい場合が多い。

2. 4 審査体制整備

現在、承認事項一部変更承認申請の審査に時間がかかるという業界からの苦情が多く寄せられている。承認書の記載を充実させることは、医薬品の品質確保の観点からは望ましいことではあるが、承認事項一部変更承認申請の対象になる事項が増えることになる。軽微変更制度を設けても、品質に大きな影響を及ぼす変更は軽微とは見なされず、審査の対象となることが予測される。品質向上のための製法改善を促進するためにも、審査を迅速かつ的確に行うことが必要である。

審査に時間がかかる大きな原因は、審査担当者数の絶対的な不足である。日本の審査担当者数は欧米の規制当局のその数十分の一である上に、品質審査担当者は、品質分野のみならず薬理や代謝の資料の審査も行い、また、チーム審査のチーム主任や副主任を併任して全分野をまとめる役割を担っており、品質審査に専念できる者は皆無である。

平成 16 年度からの独立行政法人 医薬品医療

機器総合機構の発足に伴い審査担当者の増員が期待されたが、すべての独立行政法人について組織縮小、経費節減が求められる流れから、期待されたほどの増員は認められていない。新たに採用された職員が戦力となるまでにも時間がかかる。

即時に大幅な戦力アップは望めないことから、一人の担当者に多様な業務を課すのではなく専門性を伸ばす人材育成を行う等、有効な人材活用を図るべきと考える。

D. まとめ

以上、承認申請審査の際に見られた問題点を収集し、その背景についてまとめた。

不純物への対応について多少問題が見られる事例はあるものの、ICH 品質ガイドラインの充実に伴い、科学的な考え方については業界と審査側とで認識に大きな差異は見られないと考える。しかしながら、承認書の位置づけ、公定書の位置づけ等、科学的な考え方を承認書に反映する際の認識に大きな違いが見られる場合がある。

来年度以降、これらの問題点が生じる背景をさらに分析し、対応を検討する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 鹿野 真弓：遺伝子異常をターゲットにした医薬品、J. Integr. Med.、14、134-137 (2004)