

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 奥田 晴宏

平成18年(2006)年4月

目 次

I. 総括研究報告書

- 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 1
奥田晴宏

II. 分担研究報告書

1. CTD 様式申請における製造方法の変更および化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究 7
奥田晴宏
2. 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究 25
— 生物薬品の承認申請書における軽微届出変更の導入 —
川西 徹
(資料)
① 製造方法
3. 製造・品質管理における事前承認内容の検討 51
— 新技術を用いた製造法の承認書記述及び GMP 管理に関する考察 —
檜山行雄
(資料)
① バリデーション基準
② 欧州製薬協スライド
③ ICHQ8 ガイドラインからの抜粋
4. 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析 79
— 一変承認申請時の承認書記載事項に関する現状 —
鹿野真弓
(資料)
① 一般用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 17 年 10 月 21 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
② 医療用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 17 年 12 月 1 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 105

IV. 研究成果の刊行物・別刷 109

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

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

主任研究者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長

研究要旨

我が国の医薬品品質管理の規制は国際的な状況変化に対応し、大きく変貌しつつある。その結果、平成17年に施行される改正薬事法では製造方法の管理等が許可から承認事項となり、さらに平成15年より施行のコモンテクニカルドキュメント(CTD)様式では製造方法等の管理方法が添付資料として提出されることが義務づけられることとなった。一方、改正薬事法では軽微な承認事項の変更は承認申請を要せず、届出で良いとされた。しかしながら「軽微な変更」の内容は明確にされていないことから、医薬品の品質に影響を与えない製造方法等の軽微な変更の範囲を明らかにする必要性が生じた。

本研究は製造方法の管理が承認事項となったことを踏まえ、承認申請書に記載すべき製造方法及びその管理方法の概略を明らかにすることを第一の目的とした。その上で、製造方法等の変更が品質に及ぼす影響について考察し、「軽微な変更」の範囲を具体的に明らかにすることにより軽微変更制度の円滑な運用を図るとともに、医薬品の品質の恒常性を維持し、薬事行政に資することを目的とした。

化学薬品(CTD様式申請における製造方法の変更および化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究及び製造・品質管理における事前承認内容の検討)に関しては、昨年度で軽微変更制度の運用の骨子及び承認書記載すべき概略の製造方法および管理方法について、承認申請書製造方法欄のモックアップを含め、ほぼ当初の研究目的を達成した。本年度は軽微変更制度を実地に運用する際の予想される課題について検討を加えた。一方、生物薬品に関しては、その医薬品としての特性上製造方法の記載事項を類型化することが困難であったので、承認申請書製造方法欄モックアップ作成が今年度の課題となっていたことから、今年度はモックアップ作成作業に取り組み、達成した。また品質関連事項の一変承認申請の現状と分析については、業界からの相談に対応するために、総合機構内で横断的な対応体制を構築し、取り扱いの統一を図ると共に、集積した相談事例を整理してQ&A案を作成し、厚生労働省審査管理課より事務連絡として発出された。また、業界向けの説明会も行われた。

分担研究者

川西 徹(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長)

檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長)

鹿野真弓(医薬品医療機器総合機構生物系審査部審査役)

方法が添付資料として提出されることが義務づけられることとなった。一方、改正薬事法では軽微な承認事項の変更は承認申請を要せず、届出で良いとされた。しかしながら「軽微な変更」の内容は明確にされていないことから、医薬品の品質に影響を与えない製造方法等の軽微な変更の範囲を明らかにする必要性が生じた。

本研究は製造方法の管理が承認事項となったことを踏まえ、承認申請書に記載すべき製造方法及びその管理方法の概略を明らかにすることを第一の目的とした。その上で、製造方法等の変更が品質に及ぼす影響について考察し、「軽微な変更」の範囲を具体的に明らかにすることにより軽微変更制度の円滑な運用を図るとともに、医薬品の品質の恒常性を維持し、薬

A. 研究目的

我が国の医薬品品質管理の規制は国際的な状況変化に対応し、大きく変貌しつつある。その結果、平成17年に施行される改正薬事法では製造方法の管理等が許可から承認事項となり、さらに平成15年より施行のコモンテクニカルドキュメント(CTD)様式では製造方法等の管理

事行政に資することを目的とし、下記分担研究を実施している。

- 1) CTD様式申請における製造方法の変更および化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究
- 2) 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究
- 3) 製造・品質管理における事前承認内容の検討
- 4) 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

化学薬品に関しては、昨年度で軽微変更制度の運用の骨子及び承認書記載すべき概略の製造方法および管理方法について、承認申請書製造方法欄のモックアップを含め、ほぼ研究を終了した。本年度は軽微変更制度を実地に運用する際の予想される課題について検討を加えることを目的とした。一方、生物薬品に関しては、その医薬品としての特性上製造方法の記載事項を類型化することが困難であったので、承認申請書製造方法欄モックアップ作成が今年度の課題となっていたことから、今年度はモックアップ作成を目標とした。更に軽微変更制度の円滑な運用のために総合機構内で横断的な対応体制を構築し、取り扱いの統一を図ると共に、集積した相談事例を整理してQ&A案を作成することを目標とした。

B 研究方法

B-1 CTD様式申請における製造方法の変更および化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究：

安定性試験に関する米国の2ガイドライン

- ・ Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (draft guidance), June 1998
- のIX Stability for post approval changes
- ・ Guidance for submitting documentation for the stability of human drugs and biologics, February 1987のD. Supplements to new drug applications

ならびにEUガイドライン

- ・ Guidance on stability for application for variations to a marketing authorization, 19 May, 2005

を調査対象とし、国内の安定性ガイドライン（平成3年2月15日薬審43号）と比較した。

B-2 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

バイオテクノロジー応用医薬品を主とした生物薬品の製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価に関連する公表論文、米国食品医薬品局(FDA)の関連文書、欧州医薬品委員会(CPMP)の関連文書、米国製薬工業協会(PhRMA)の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国、および欧州の関連情報、また遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見、さらにICH文書の関連部分等を参考に、改正薬事法の施行される中で、生物薬品について承認申請書に記載すべき項目の整理を行うとともに、「軽微届出変更」の導入について考察した。

B-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

EPPIAのPATを基に「申請資料モック」に記載された、製剤開発及び製造管理の事例を、ICH Q8の基本概念と照らし精査した。その上で、「申請資料モック」を基にした提案を検討、考察した。

また、ICH製剤開発(Q8)ガイドラインから新技術及び保証体系についての概念・方策を抽出するとともに、改訂「バリデーション基準」にある予測的バリデーションに関する記述を検討した。

以上の精査・検討を基に、PATに代表される新技術及び新たな保証手法に関して、承認書への製造法記載及びGMP管理についての課題を考察した。

B-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

FDAの体制を参考に、総合機構内に組織横断的な対応の枠組みの設置を提案し、業界からの相談に対応した。

(倫理面の配慮)

本研究は医薬品の品質ガイドライン、一変申請の実態調査等に関する研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果及び考察

C-1 CTD様式申請における製造方法の変更および化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究：

製造工程を変更するに際しては、工程の変更

前後で有効性・安全性に影響を与えるような特性変化がないことが必要であり、さらに当該変更が医薬品の安定性に影響を与えないことが求められる。しかし、従来我が国では製造方法を変更した際の安定性評価に関しては、原則として相対比較試験で変更前の医薬品と安定性に変化がないことを推定できればそれ以上の安定性評価は求められていなかった。安定性評価に関するCTDガイドラインでは新医薬品（含む新投与経路医薬品）に関して測定条件、測定ロットなどが定められているものの、製造方法が変更された際に実施すべき事項に関する記述はない。一方、米国では1998年に発出された安定性ガイダンス（案）では変更の程度に応じて、五段階のデータパッケージを要求するとともに、申請手続きを事前申請（PA）、届出（CBE）、年次報告の三段階に分類し、変更の程度に応じたデータの取得と審査プロセスと要する制度に変更することが意図されている。これらの柔軟な安定性評価システムではいずれも、事後の長期安定試験のコミットメントが求められていることが判明した。

一方、欧州では2005年に変更時の安定性評価に関するガイドラインが発出されている。このガイドラインにおいても、米国と同様、変更の程度に応じ、type 1、type 2にランクされ、必要とするデータパッケージが異なるとともに、市販ロットによる安定性試験のコミットメントを必要としている。

製造方法の変更が当該医薬品の安定性に悪影響を与えていないことを保証する制度を確立する必要があるが、安定性試験は時間を要するため、事前評価よりも欧米で採用している事後安定性評価を確実に実施する方法が有効と考える。

C-2 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

1. 記載例の対象

昨年度本研究によって文書化した生物薬品の承認申請書に製造方法として記載すべき範囲・項目を基に、その記載例を作成した。生物薬品には物質的にも極めて広い範囲の医薬品が含まれる点について考慮する必要がある。例えば、生体から抽出・精製されたタンパク質性医薬品の中には、純度が低い物もあり、不純物を含めると、理化学的特性でさえ、明確にされていないものもある一方、近年のバイオテクノロジー応用医薬品には純度が95%以上のものも少なくない。したがって、それら製品と近年開発が盛

んなバイオテクノロジー応用医薬品とを同列にまとめることは不可能と考えられる。そこで、記載例を作成するにあたって想定した医薬品は、生物薬品の新薬の多くが含まれる、ICH-Q6Bの適用対象となるような製品とした。

2. 記載例作成の方針

記載例は以下の条件のもとに作成した。

1. 申請者が承認申請時に、承認申請書の製造方法として記載が望まれる例である。
2. 重要工程、重要中間体に関する製造工程の記載は、原則として一変対象とする。
3. しかし、重要工程、あるいは重要中間体に関する製造工程の変更であっても、実際の製造において、製品の品質の一定性を確保する上で合理的といえるようなプロセス・パラメータおよびスケール、仕込量等の変更においては、製法変更時の評価が適格になされる条件が整っていれば、軽微変更扱いも可とする。
4. 重要工程、重要中間体以外の製造工程の記載においては、軽微変更を活用する。
5. ただし、軽微変更対象について個別の判断は、プロセス・バリデーション/プロセス評価の内容および結果、規格および試験方法の内容によって変わりうる。
6. 注⑩において、「軽微変更として申請する場合は、新たなロットを使用する場合に行う不純物除去能を含めたバリデーションを計画し、これを承認書に添付する必要がある。また、その計画に関する根拠が審査段階で評価される。」としているが、この部分については、審査体制との整合性をとる必要があり、本報告書の段階ではこのような方策がとれるかどうかは不明である。
7. 規制当局および業界の専門家との討議を経て作成されたものではあるものの、すべてにおいて関係者の合意が得られているわけではないこと。したがって現段階では、あくまで報告者の見解である。

C-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

EFPIAのPATチームから、ICHの製剤開発（Q8）及び品質リスクマネジメント（Q9）を取り入れた製剤・製造法開発に基づく「CTD申請資料モジュール3モック」に関する説明及び提案を受けた。EFPIAは、データに基づく製造管理（特性の異なるデザインスペース例）を説明した上で、継続的改善、リアルタイムリリース、バリデーション、スケール・場所の変更手続きの軽

減及び安定性監視の軽減といった5点の一般的な提案をしている。

ICH Q8ガイドラインからは、科学的理解はデザインスペースの拡大、規制当局の柔軟な取り組みを推し進めるといった、新技術及びそれに伴う品質保証に関する記述を抽出した。

改訂「バリデーション基準」(平成17年3月30日薬食監麻発第03300001号通知)では、新規の製剤・製法開発を行う場合に行われる「予測的バリデーション」が定義され、研究開発段階の工業化研究とGMPルール(品質管理・製造管理)が適用されるバリデーションを明確にした。本改定では、ICH Q8で認識されている「連続的工程確認」は取り込まれていないものの、現時点で典型的に行われている新規開発製品の開発からGMPへの流れが国際調和に沿い、良く整理された。

EFPIAのモックで提示されている、“デザインスペース内における変更は行政に対する変更手続きを必要としないとする”ことはICH Q8の基本的方針であり、デザインスペースの確保・拡大を推奨するための重要項目と考えられる。また、「リアルタイムリリース」の提案については、規格及び試験法を適切に設定・登録しておき、定期的に試験を実施することも考慮すべきである。「安定性監視の軽減」はデザインスペースの確保により、ある程度可能であるが、そもそも「安定性監視」は想定しえない変化の監視であるため、100%無くすことは理に合わない。その他の提案は、ほぼ妥当なものと考えられる。

また、ICH Q8に示されている概念の具現化には“製剤の理解:product understanding”、“工程の理解:process understanding”を深めるための様々な事例の蓄積・共有及びその解析研究が必要である。

製造法の承認書への記載事項の妥当性判断については、ICH Q8の基本概念に基づく「製剤開発及び製造法開発に関する申請資料」をベースとしながらも、実例に沿って個別かつ柔軟に判断、運用されることが期待される。また、審査と監視の共同作業が、企業だけでなく行政にも要求される。

C-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

総合機構内に組織横断的な対応体制として軽微変更連絡会議が設置され、軽微変更制度、承認書記載要領に関する個別の相談事例について対応を確認することで、取り扱いの統一を

図った。集積した相談事例を整理してQ&A案を作成し、これは厚生労働省審査管理課より事務連絡として発出された。また、これら事務連絡の内容の他、業界でとりまとめられた質問事項への回答も含め、業界向けの説明会も行われた。

D. 結論

D-1 CTD様式申請における製造方法の変更および化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究：

欧米においては医薬品の特性及び製造方法等の変更の程度に応じた安定性の事前評価、と事後の安定性評価のコミットメントが求められている。我が国の製法変更に伴い事後安定性評価を実施する方が品質維持に有効と考えられる。

D-2 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

昨年度、改正薬事法の施行に伴い、生物薬品の製造方法に関する承認申請書への記載事項案を作成した。今年度は、記載事項案をもとに、ICH-Q6Bの適用対象となるような製品を例として、承認申請書への生物薬品の製造方法の記載例を作成した。

謝辞：本研究は、医薬品医療機器総合機構生物系審査部のメンバー、および(財)ヒューマンサイエンス振興財団 ICH CTDワーキンググループのメンバーとの度重なる討論を通じて行われたものであります。本報告の内容に関しての全責任は分担研究者にあります。本報告書をまとめるにあたって、ご支援、ご協力、アイデア提供をいただいた上記メンバーに、心より感謝申し上げます。

D-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

EFPIAのモックでは、ICH Q8で整理されていない“特性の異なるデザインスペース例”が提示され、デザインスペースがどのようなデータに基づき構成されるのか、また、得られた知識を製造工程管理にどのように生かすべきかを具体的に議論する上で大変有用である。5つの一般的な提案には妥当なものもあるが、リアルタイムリリースのように全体的な品質保証を考慮して導入の是非を議論すべきものもある。

新技術・保証体系の導入にあたり、企業側には、デザインスペースの構築・確保という開発

行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が必須である。行政側においては、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制のGMP調査段階での評価が課題となる。

D-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

新たな承認書の記載要領、軽微変更届出制度の導入に伴う混乱を最小限に抑えることができた。相談の中には、製造工程の変更の種類をパターン分けして軽微届出対象かを問うものが多く、品質確保の考え方が理解されていない懸念もあるが、新たな承認書の記載要領及び軽微変更届出制度の導入により、個々の製品に応じたより適切な品質確保の方策が構築されることを期待したい。

E. 健康危機管理情報

なし

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

CTD 様式申請における製造方法の変更および化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究

分担研究者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長

研究要旨

製造工程の変更の際には、工程の変更前後で有効性・安全性に影響を与えるような特性変化がないことが必要であり、さらに当該変更が医薬品の安定性に影響を与えないことが求められる。しかし、従来我が国では製造方法を変更した際の安定性評価に関して限られたケースを除き特段規定はなかった。また、容器施栓系の変更や成分・分量欄の製造方法の変更の際には医薬品の安定性評価が求められているものの、相対比較試験で変更前の医薬品と安定性に変化がないことを推定できればそれ以上の安定性評価は求められていなかった。医薬品の安定性評価に関する欧米のガイドラインを分析し、製造者の製造方法の改善を損なわない、適切な安定性評価の方策を考察することとした。欧米においては医薬品の特性及び変更の程度に応じた安定性の事前評価とともに、及び我が国とは異なり事後の安定性評価のコミットメントが求められていた。安定性評価には時間を要するため事前評価よりも事後安定性評価を確実に実施する方が有効と考えた。

A. 目的

我が国の医薬品品質管理の規制は国際的な状況変化に対応し、大きく変貌しつつある。その結果、平成 17 年に施行される改正薬事法では製造方法の管理等が許可から承認事項となり、さらに平成 15 年より施行のコモンテクニカルドキュメント(CTD)様式では製造方法等の管理方法が添付資料として提出されることが義務づけられることとなった。一方、改正薬事法では軽微な承認事項の変更は承認申請を要せず、届出で良いとされた。しかしながら「軽微な変更」の内容は明確にされていないことから、医薬品の品質に影響を与えない製造方法等の

軽微な変更の範囲を明らかにする必要性が生じた。

昨年度研究において、承認申請書に記載すべき製造方法及びその概略の管理方法の概念を検討し、更に製造方法欄に関して承認申請書のモックアップを原薬、製剤（経口固形製剤、注射液剤、凍結乾燥注射液剤）について作成した。

本年度は、製造方法変更する際に安定性評価を如何に実施し、規制当局は評価することが適当かを考察し、さらに欧米との国際的整合性を保ちつつ、製法変更の品質に及ぼす影響度を反映した円滑な変更管理制度を構築することを目的とした。

B. 方法

安定性試験に関する米国の 2 ガイドライン

- ・ Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (draft guidance), June 1998 の IX Stability for post approval changes
- ・ Guidance for submitting documentation for the stability of human drugs and biologics, February 1987 の D. Supplements to new drug applications

ならびに EU ガイドライン

- ・ Guidance on stability for application for variations to a marketing authorization, 19 May, 2005

調査対象とし、国内の安定性ガイドライン（平成 3 年 2 月 15 日薬審 43 号）と比較した。

C. 結果及び考察

我が国においては、承認書に記載された製造方法・工程管理事項の内、軽微な事項は届出で、それ以外の事項は承認事項一部変更申請（一変申請）により変更される。承認事項一部変更申請の場合では、データとともに変更内容が申請されるが、軽微変更・一変申請の場合も、製法の変更は有効性・安全性に影響を与えるような特性変化がないことが前提である。また全有効期間を通して特性変化が起きていないことが保証されるべきである。

しかし、我が国の通知では、製造方法を変更した際の安定性評価に関しては、最終

製剤であっても、相対比較試験で差違が認められなければ、相対比較試験の提出で差し支えないとされていた。

また、容器施栓系の変更や成分・分量欄の製造方法の変更に際して医薬品の安定性評価が求められているものの、相対比較試験で変更前の医薬品と安定性に変化がないことを推定できればそれ以上の安定性評価は求められていない。

米国では 1987 年に安定性試験ガイダンスが発出されたが、製造変更時の安定性評価に関する記載は多くなく、変更の程度にかかわらず、かなり一律な安定性評価を求めている。一方、1998 年に発出された安定性ガイダンス（案）では変更の程度に応じて、五段階のデータパッケージを要求するとともに、申請手続きを事前申請(PA)、届出(CBE)、年次報告の三段階に分類し、変更の程度に応じたデータの取得と審査プロセスと要する制度に変更することが意図されている。これらの柔軟な安定性評価システムはいずれも、事後の長期安定試験のコミットメント（米国では年次毎に市販ロットの安定試験が要求されているので、この年次ロットの安定性試験で代えることが出来る場合もある）が求められていることが判明した。

一方、欧州では 2005 年に変更時の安定性評価に関するガイドラインが発出されている。このガイドラインにおいても、米国と同様、変更の程度に応じ、type 1（マイナーな変更） type 2（重大な変更）にランクされ、必要とするデータパッケージが異なるとともに、市販ロットによる安定性試験のコミットメントを必要としている。

なお、安定性評価に関する CTD ガイドラ

インでは新医薬品(含む新投与経路医薬品)に関して測定条件、測定ロットなどが定められているものの、製造方法が変更された際に実施すべき事項に関する記述はない。

本項冒頭で記載したように、現在の我が国の制度では、製造方法の変更が実施された際に安定性評価を要求する規定は殆どない。有効期間を通して有効性・安全性に影響を与えるような品質特性が変化しないことを保証することは、品質維持に極めて重要である。欧米の制度を参考にし、製法変更が行われた際の安定性評価の制度を構築する必要がある。安定性の評価(特に長期安定性試験)は時間を要するので、事前に実施することは困難であろう。その代わりに、我が国においても、変更の程度に応じた加速試験等による安定性評価と市販ロットにより長期安定性試験に関するコミットメント制度を導入することが出来れば、品質恒常性の維持に有効と考えられる。

以下に各ガイドラインの抄訳を示す。

米国のガイドライン

Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (draft guidance)

June 1998

IX Stability for post approval changes

A. 一般

承認後に実施される変更は極めて多様であるため、本ガイドラインで網羅的に全ての変更に関する安定性に関する要求事項を示すことは不可能である。既承認申請事項に対する一般的な変更事例と変更を支持するために提出すべき安定性データを以下に表

で示す。

全ての変更は、1～3個ロットを用い長期保存試験を実施するか、あるいは完成する旨の安定性試験に関するコミットメント、その後の annual batch の試験が必要。安定性試験結果が蓄積された場合には年次報告に記載する。試験方法は承認された安定性試験のプロトコルを用い、試験結果は年次報告に記載。特に理由がない限り承認された有効期限を用いる。

かつては、全ての承認後変更は一律に考えられ、安定に関する情報収集を過大に求められていたが、SUPAC-IR ガイドラインの発行後は、承認後変更を評価のために製剤の機能に影響を与える想定される特定の CMC における変更を多層的に考慮することとなった。より高いレベルでの変更では、変更の妥当性を支持するためより多くの安定性データが必要とされている (Table 1)。

Table 1

以下の節は可能性のある多数の承認後変更を取り上げた。異なるレベルの変更事例、安定性データパッケージと、可能な場合には、変更の裏付けとなる申請書類の推奨される提出様式を要約した Table が含まれている。

AR= Annual report(年次報告); CBE=Change-being effected(届出に相当) ; PA=prior approval supplement(事前申請に相当)。

特別な事項がない限り、FDA スタッフとの相談が推奨される。

B. 原薬の製造方法の変更

承認された製造所での原薬の製造方法の変更に関しては、十分なデータにより変更が原薬及び製剤の品質、純度及び安定性を損なわないことが示されるべきである。原薬の化学的安定性は固有の性質であるので、粒子サイズの分布状態、結晶多形、不純物プロファイル、その他物理的・化学的性質が代わらなければ、「変更」は当該原薬の安定性に影響を与えないであろう。生物薬品に関しては、原薬の製造プロセスに変更が加えられた場合には、化学薬品とは異なり、特別な注意が存在する。

C. 製造場所の変更

製造場所変更には製造工程、包装工程の施設及び試験検査施設（製造企業が所有する施設及び契約施設の両方が対象）の変更がある。下記に示される安定性データパッケージとその申請方法は製造場所のみの変更に対して適用され、もし、他の変更が同時に実施される場合には、同時に実施される変更の中で最も多いデータパッケージを提出すべきである。

新しい製造業者あるいは製造所への製造工程の変更の際には、当該変更が原薬あるいは製剤の品質、純度、安定性に变化を与えないという十分なデータが示される必要がある。

それらのデータには、原薬あるいは製剤の同等性を評価するために、全ての特性に関する side-by-side の評価が含まれるべきである。新製造施設は十分な cGMP 査察を受ける必要がある。

1. 原薬の製造場所の変更

変更が類似の装置、製造方法を用いる

原薬の製造施設への変更に限定される場合には、原薬の安定性データは必ずしも必要ない。何故ならば、本質的に純粋な原薬では安定性はその物質の固有の特性だからである。バイオテクノロジー応用医薬品、生物薬品は例外である(CFR601.12 参照)。21CFR314.70(c)3で承認されているように、一般的にはその種の変更は CBE によって行われる。標準的な安定性コミットメントは、新施設で製造された最初の原薬の製造ロットを用いて製造された原薬を用いて生産された製剤の最初の製造ロットに関して、承認された安定性試験プロトコールに従い長期保存試験を実施する。通常原薬が同等な品質（粒子系分布、結晶多形、不純物プロファイル）を有している場合には、既承認の有効期間が維持される。もし、原薬が同等の品質でない場合には、当該原薬を使用した製剤に関するより広範な安定性データが必要である。

原薬や原薬中間体の製造場所の変更に関連する特別な申請や安定性の問題は原薬の承認後変更のガイドラインに記載される予定である。

2. 製剤の製造場所の変更

類似の装置と製造プロセスを用い、同一の施設あるいは同一敷地内の新しい施設への製造場所の変更に関しては implementation 前に新施設での安定性試験データは一般的には不要である。

類似の装置と製造プロセスを用い、異なる敷地内の製造場所の変更に関しては、新しい製造施設で製造された製剤の安定性デ

一タの提出が必要である。1～3ロットの3ヶ月の加速試験データと利用可能な長期安定性試験データが推奨されるが、ロット数は製剤の剤形とSBIであるか否かに依存する (Table 2) 新製造場所で製造された最初の1～3ロットについて既承認の安定性試験プロトコルに従って、長期安定性試験を実施する旨のコミットメントがなされるべきであるが、ロット数は製剤の剤形とSBIであるか否か依存する (Table 2) もし満足すべき安定性試験である場合には、既存の有効期間を設定する。

Table 2 は製造場所の変更レベル毎に安定性に関する勧告を取り扱っている SUPAC の記載を反映させた。安定性試験データパッケージと申請手続きについても Table 2 に示した。SUPAC と Table 2 は生物薬品には適用されない(21CFR314.70(g), 601.12)。

3. 経口固形製剤の包装施設の変更

既承認の容器・施栓形を用いて経口固形製剤の包装のみを実施している場所の変更はCBEとして変更申請される。前もっての安定性試験は必要ない。製造施設はcGMPを満たすべきである。補足資料は最初の製造ロットと年次ロットを承認された安定性試験プロトコルに従って長期安定性試験に付し、年次報告書へ提出する旨のコミットメントを含む。

経口固形製剤以外の製剤の包装場所の変更は製造場所変更と見なされ、承認申請のためのデータパッケージをIXC.2.に示す。

4. 試験室の変更

ある場合には試験施設の変更は GBE と

して申請されるべきである。安定性試験は要求されない。

Table 2

D. 製剤の処方変更

かつては、製剤の処方変更は一纏めにされ、通常、PAとして、過大な安定性試験の文書を要求された。例外は製剤の色の除去で、安定性試験は不要であり、年次報告において報告された。半固形製剤は放出調節製剤を含め、ある種の剤形に添加物は重大な役割を果たしている。Table 3 に承認後の処方変更の裏付けとなる安定性に関する勧告に関する情報を示す。

Table3

E. 製剤の新しい力価の追加

既承認製剤に新しい力価を追加する場合には、一般的にはPAの申請が要求される。既承認製剤と新規力価製剤との等価性が示されれば、既承認製剤の有効期間が新規力価製剤にも拡張される。既承認の剤形に対するSBIの有効性やType2,3,4の安定性試験パッケージはTable 4示す様に製剤固有の事項(剤形など)に依存している。力価が既承認製剤の中間にある新製剤の場合には、ブラケット法/マトリックス法により裏付けとすることが出来る。

Table4

F. 製剤の製造プロセスおよび装置の変更

装置の型の変更の様に、製剤の製造プロセスに限定した変更の場合には、当該変更

が特性を変化させないあるいは製剤の安定性に障害を与えないという十分なデータを示すことにより変更の妥当性を支持できる。装置が同じ設計や操作原理であると見なせるかを決定する情報に関しては、SUPAC-IR/MR 製造装置（補遺、1998年4月）を参照のこと。一般的には既承認製剤と同等あるいは等価であることを示す安定性データを提出すべきである。

提出のタイプや安定性データパッケージを Table 5 に示すが、これらは即時溶出型固形経口製剤や半固形製剤に適用され、SUPSC にその基準は取り込まれている。より複雑な製剤には追加データが適当であり、化学審査チームが相談に応じる。既承認の安定性試験プロトコールに従い変更された製造方法で製造された最初の3ロットに関して長期安定性試験を実施あるいは終了させる旨の標準的なコミットメントが必要である。もし安定性試験データが許容しうる場合には既承認の有効期間が設定される。

製造プロセスで変更があった場合の製造場所の変更の承認申請は IX.C に記載した。

Table 5

G. 製剤のロットサイズの変更

既承認の製造ロットサイズを越えてロットサイズを増加させる場合に考慮する重要な問題は、当該変更が既承認のロットサイズで記述されている、装置操作モードあるいは他の操作パラメータの変更を伴うか否かである。もし、装置変更が計画されていないならば、次の関心は既承認のロットサイズとの変更比である。より大きな変更は

製剤の安定性においてより大きなリスクを生じることが考えられる。Table 6 に、装置及び操作モードの変更を伴わない場合の、各種ロットサイズの状況下における推奨される安定性データパッケージを示す。

もし、装置変更がロットサイズ変更に伴う場合は、製剤の製造プロセス変更を参照のこと (IX.F)。

Table 6

H. 製剤の再加工

特定の製剤ロットの再処理を支持するため提出される安定性データは再処理プロセスの特性や当該製剤の既存の安定性プロファイルへのインパクトを考慮すべきである。再処理ロットの有効期間は基になったロットの期間を越えるべきではなく、有効な日付は最も古いロットの基の製造日から起算されるべきである。

I. 製剤の容器施栓系の変更

容器施栓系の変更における安定性データパッケージは変更された (Table 7)。推奨される

安定性データパッケージを決定する際に用いる1番目の要因は容器施栓系の保護機能が提案されている変更によって影響を受けるか否かである。容器施栓系の保護機能には水分浸透性、酸素透過性および光透過性が含まれるが、これらに限定されるものではない。これらの特性に影響を与える変更は、変更の妥当性を立証するために、より多くの量のデータを必要とする。次の要因は剤形の特性そのものである。一般に固形製剤は液剤に比べて影響を受けにくい。

安定性データよりも容器施栓系の変更の資料作成に多くの情報を必要とされるので、申請者は化学審査チームと相談して適切な申請様式を決めることが推奨される。容器施栓系に要求される要件と品質管理のための以下のガイドラインを参照していただきたい： Submission of Drug Applications for Container Closure Systems Used for the Packaging of Human Drugs and Biologics。Table 6はいくつかの固形製剤および液剤に関して最も普遍的な承認後変更申請に対してどのタイプの安定性試験データが提出されるべきかを記述した。

Table 7

J. 安定性試験プロトコールの変更

一般的に、実生産ロットの長期安定性試験データによって、承認時された有効期間が確認されるまで、安定性試験プロトコールの修正は避けるべきである。しかしながら、分析方法の変更が、製剤の確認、力価、品質、純度に関して保証を増大する場合、あるいは USP に準拠する場合には、変更は有効期間の確認以前においても適当であろう。

PA によって年次ロットの場合には、安定性プロトコールからある種のパラメータの測定頻度をケースバイケースに減じたり、あるいは除外する場合もある。試験頻度の減少や除外の妥当性は適切に提供されるべきである。

もし妥当であれば、年次ロットの場合全

てのパラメータに関して試験頻度は減少して良い。この種の修正は PA として申請されるべきである。裏付けとなる資料には、実証された歴史的な十分な安定性試験データが含まれる。これには少なくとも3個の実生産ロットの長期安定性試験データが含まれるが、これに限られるものではない。その小さくなった試験プロトコールは少なくとも4点のデータポイント、試験開始時および有効期限時および中間にその他2点が含まれる。例えば、有効期間が18ヶ月より短い製剤の場合、4半期毎に測定すべきである。有効期間が18ヶ月以上30ヶ月よりも短い場合、年次毎に準じて測定する。36ヶ月かそれ以上の場合には年1回測定する。しかし以下のことに注意すべきである。即ち、試験プロトコールの減少は年次ロットのみに適用され、申請時の長期安定性試験データやコミットメントを要求する承認後変更を支持するためのロットに対しては適用されない。更に、製剤の安定性が保たれなかった場合には、問題が正されるまで、元の完全な試験プロトコールが年次ロットに対して再び適用される。

ブラケット法とマトリックス法が年次ロットに対して提案される場合や、あるいは承認後変更申請の立証のために用いられる場合は、PA として申請されるべきである (VII.G,H)。1つの統合した PA に、補遺の変更の妥当性を立証するデータと共にプロトコールの修正を申請することは受け入れられる。しかし、申請者はその種の試験を開始する前に化学審査チームと相談することが推奨される。

Table 1 承認後変更の裏付けとなる安定性データパッケージ

安定性データパッケージ	申請時点での安定性データ	安定性コミットメント
タイプ0	なし	定期的な年次ロットのみ
タイプ1	なし	長期保存試験（最初の1市販ロットとその後の年次ロット）
タイプ2	変更した1ロットの3ヶ月相対加速試験及び利用可能な長期保存試験	長期保存試験（最初の1市販ロットとその後の年次ロット）
タイプ3	変更した1ロットの3ヶ月相対加速試験及び利用可能な長期保存試験	長期保存試験（最初の3市販ロットとその後の年次ロット）
タイプ4	変更した3ロットの3ヶ月相対加速試験及び利用可能な長期保存試験	長期保存試験（最初の3市販ロットとその後の年次ロット）

Table 2 製剤の製造場所の承認後変更に関わる安定性データ

変更レベル	定義/例	提出文書	安定性データパッケージ
1	a. 同じ装置、SOP、環境、管理、職員を有する施設内での場所の変更（例：既存施設の建て替え、既存施設への追加）	AR	タイプ0
	b. 経口固形製剤の包装場所の変更	CBE	タイプ1
	c. 新しい敷地への検査施設の変更	CBE	タイプ0
2	同じ装置、SOP、環境、管理、職員を有する隣接した敷地あるいは隣接したブロックへの変更		
	a. 速放性経口固形製剤および半固形製剤 b. 溶出調節型製剤	CBE CBE	タイプ1 タイプ2
3	同じ装置、SOP、環境、管理を有する異なる施設への変更		SBI・No SBI
	a. 速放性経口固形製剤および半固形製剤	CBE	タイプ2・3
	b. 半固形製剤 c. 溶出調節型製剤	CBE PA	タイプ3・3 タイプ3・4

SBI (Significant body of data): 新原薬商業生産5年あるいは新製剤商業生産3年の経験

Table 3 処方変更に関わる安定性データ

変更レベル	定義	提出文書	安定性データパッケージ
1	a. 全製剤：色、味、香に影響を与えることを意図した添加物の（部分的）削除 b. 速放性経口固形製剤および半固形製剤：個々の添加剤の変化が SUPAC-IR/SS に規定された範囲内であつ全重量に対する添加剤の変化が 5%を超えない c. 半固形製剤：単一の化学物質(純度 95%)で Structure Forming Excipient の供給業者の変更 d. 溶出調節型製剤：SUPAC-MR 参照	AR	タイプ 1
2	a. 速放性経口固形製剤および半固形製剤：個々の添加剤の変化が SUPAC-IR/SS に規定された範囲内であつ全重量に対する添加剤の変化が 5-10%の場合	PA	タイプ 2
	b. 半固形製剤：レベル 1 の規定を越える Structure Forming Excipient の供給業者あるいはグレードの変更	CBE	
	c. 半固形製剤：製剤が懸濁剤であった場合の、原薬の粒子分布の変更		
	d. 溶出調節型製剤：調節に関与しない添加物のグレード及び規格の変更	PA	See SUPAC-MR
	e. 溶出調節型製剤 レベル 2 変更に関する SUPAC-MR 参照		
3	a. 全製剤：レベル 2 の規定の範囲を超える全ての質的及び量的変更 b. 半固形製剤：懸濁剤であった場合の、原薬の結晶多形の変更	PA	SBI ・ No SBI タイプ 2 ・ 3/4 タイプ 3/4 ・ 4

Structure Forming Excipient: An excipient which participates in the formation of the structural matrix which gives an ointment, cream or gel etc., its semisolid character. Examples are gel forming polymers, petrolatum, certain colloidal inorganic solids (e.g., bentonite), waxy solids (e.g., cetyl alcohol, stearic acid), and そせいひ emulsifiers used in creams.

Table 4 製剤の力価の変更に関わる安定性データ

変更の範囲	例	提出 文書	安定性データ パッケージ
組成比が同一 の場合	a. 速放性経口固形製剤に割れ目を加える場合	PA	タイプ1
	b. 速放性ハードゼラチンカプセルの充填の変更	PA	タイプ2
	c. 溶出調節型顆粒のハードゼラチンカプセルの 充填の変更	PA	タイプ2
	d. 速放性錠剤あるいはカプセルのサイズの変更	PA	タイプ3
原薬に対する 添加剤の比が 異なる場合	a. 単純溶液	PA	タイプ2
	b. 速放性経口固形製剤	PA	タイプ3
	c. 半固形及び溶出調節型製剤	PA	タイプ4

Table 5 製造工程の変更に関わる安定性データ

変更レベル	定義/例	提出文書	安定性データパッケージ
1	<p>工程：</p> <p>申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間、操作速度等の工程パラメータの変更</p>	AR	タイプ0
	<p>装置</p> <p>自動化されていない機器から自動化された機器への変更あるいは同じ設計かつ操作原理に基づく代替装置への変更</p>	AR	タイプ1
2	<p>工程：</p> <p>申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間、操作速度等の工程パラメータの変更</p>		SBI・No SBI
	a. 速放性経口固形製剤	CBE	タイプ1・1
	b. 半固形製剤	CBE	タイプ2・4
	c. 放出調節型製剤	CBE	タイプ2・2
	<p>装置</p> <p>異なる設計かつ/あるいは操作原理に基づく代替装置への変更</p>		SBI・No SBI
	a. 速放性経口固形製剤	PA	タイプ2・3/4
b. 半固形製剤	CBE	タイプ2・4	
c. 放出調節型製剤	PA	タイプ3・4	
3	<p>工程</p> <p>湿式造粒から乾燥粉末の直接打錠のような製剤製造における工程のタイプの変更</p>		SBI・No SBI
	a. 速放性経口固形製剤	PA	タイプ2・3/4
	b. 放出調節型製剤	PA	タイプ4・4

Table 6 バッチサイズ変更に関わる安定性データ

変更 レベル	変更の範囲/例	提出 文書	安定性データ パッケージ
1	経口固形製剤（錠剤、カプセル、再溶解型散剤）半固形製剤、経口液剤：ピボータル臨床試験バッチあるいはバイオバッチの 10 倍以内のバッチサイズの変更	AR	タイプ 1
2	経口固形製剤（錠剤、カプセル、再溶解型散剤）半固形製剤、経口液剤：ピボータル臨床試験バッチあるいはバイオバッチの 10 倍を越えるバッチサイズの変更	CBE	タイプ 2