

イ. ロットを構成しない血液製剤に係る製品

ウ. 薬事法第43条第1項等の規定による検定を受けるべき医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量を定める件（昭和38年厚生省告示第279号）中2において、中間段階における検定基準が定められている医薬品に係る製品

エ. その他特に指定する製品

3. バリデーション基準の運用について

（1）既許可品目の取扱いについて既許可品目（平成17年3月31日までに許可を取得した品目をいう。）であって、引き続き製造するものについての取扱いは以下のとおりとすること。

ア. 実生産規模での確認予測的バリデーションが行われていない品目については、実際に当該品目を製造する際に、あわせて実生産規模での確認（原則3ロット）を実施すること。次回の適合性調査時まで製造予定がない場合には、予め実施項目を定め、その計画をバリデーション手順書に記載しておくこと。なお、実施の際には、合理的な根拠に基づき、グループ化することや指標となる成分のみをもって評価しても差し支えないこと。また、回顧的バリデーション又はコンカレントバリデーションの適用が妥当と判断される場合においては、この限りでないこと。

イ. 再バリデーション

（ア）変更時の再バリデーション平成17年4月1日以降に原料、資材、製造工程、構造設備等を変更する場合であって、その変更が製品の品質に影響を及ぼす可能性があるときは、別表3-4-2に基づき実施すること。

（イ）定期的な再バリデーション工程管理の定期照査のデータ数が不十分なため、傾向の解析ができず、実施時期及び実施項目がまだ確定していない場合においては、バリデーション手順書に実施時期、実施項目及び検証に関する事項の設定の手順を示しておくこと。

ウ. 回顧的バリデーション統計学的方法等により解析を行うのに十分なデータがない場合においては、データを収集し、十分なデータが集まった時点でできるようバリデーション手順書においてそれらの実施手順を規定しておくこと。

エ. 実施対象バリデーションは、2.（3）に示す対象について実施するものであるが、製品の品質に影響を及ぼす可能性がある変更（原料、資材、製造工程、構造設備等の変更）がない場合においては、製剤の特性を考慮し、製品の品質に及ぼす影響の大きい製造工程（以下「重要工程」という。別紙3-4-3の例を参考にすること。）についてのみ実施することで差し支えなく、必ずしも全工程を対象に行う必要はないこと。（2）実生産規模での確認のために製造した製品の取扱いについて2.（5）イ. に示すバリデーションにおいて製造した製品は、製造販売承認又は一変承認を取得した後において、又は輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品を製造しようとするときに適合性調査を受け適合と判断された後において、製造販売承認又は令第74条第1項の届出の規格に適合していることを確認のう

え、製造所から製品として出荷しても差し支えないこと。

別紙3-4-1

予測的バリデーションの実施項目

1. 設備の据付時における設備の適格性の確認
2. 校正
3. 稼働性能適格性の確認
4. 実生産規模での確認

別紙3-4-2

製造販売承認取得後及び法第80条第1項に規定する輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品を製造開始後5年ごとに受けなければならない適合性調査の要件となるバリデーション

表（省略）

EFPIA PAT Topic Group

Science- and Risk-based Proposals for Regulatory Flexibility – "Explain" P2 Document

Prepared by the EFPIA PAT Topic Group
for discussion with Hiyama-san,
Stockholm, 15 September 2005

Chris Potter	AstraZeneca: Chairman
Rafael Beerbohm	Boehringer-Ingelheim
Alastair Coupe	Pfizer
Fritz Erni	Novartis
Gerd Fischer	Sanofi-Aventis
Staffan Folestad	AstraZeneca
Gordon Muirhead	GSK
Stephan Roenninger	F Hoffmann-La Roche
Alistair Swanson	Pfizer

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

1

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

2

Meeting Agenda

- Introductions
- Overview of EFPIA paper
- Questions for clarification
- Initial MHLW responses to the questions posed in the Pre-amble
- Is the level of data presented in the Mock P2 submission appropriate for Japan? In Module 2 or Module 3?
- Global GMP Harmonisation, a Japanese Perspective – YH
- First thoughts on implementation of Q8 and Q9 in Japan – YH
- Next Steps

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

3

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

4

Table of Contents (Continued)

- Data and Presentation of Design Space – questions welcome
 - Formulation Development (Magnesium Stearate)
 - Design Space
 - Granulation
 - Design Space
 - Drying
 - Design Space
- Control Strategy
- Opportunities for Regulatory Flexibility
 - Link to Design Space and Concepts

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

5

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

6

EFPIA PAT Topic Group Goals and Expectations

- To initiate discussion with EMEA – scientific and regulatory dialogue on the presentation of enhanced product and process understanding in regulatory dossiers
- After the successful EMEA meeting decision to expand the discussion with other regulators
- Help EFPIA representatives on ICH EWG's Q8 and Q9 to understand practical implications of science- and risk- based proposals for regulatory flexibility

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

7

Introduction and Overview

添付資料 2 欧州製薬協スライド

Regulatory Flexibility for Discussion

- Continuous improvement
- Real Time Release
- Process Validation
- Changes to Scale and Site
- Extent of confirmatory stability testing

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

8

Key Aspects relating to ICH Q8 and Q9 principles

- Enhanced Process Understanding / Quality by Design
 - Assisted by modern in-, on- or at-line analytical technologies
 - Illustrate by different type and extent of information in a regulatory dossier
 - Based on Design of Experiments (DOE) in process development
 - Using multivariant models for prediction
- Design Space
 - Established through scientific understanding, including use of multivariant models
 - Represented in regulatory submissions
 - Linkage to Process Control Strategies

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

9

10

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

Future Vision

- From 'here' to 'there'
- Incentives for the industry

Key Aspects relating to ICH Q8 and Q9 principles / 2

- Quality Risk Management
 - Approach to risk assessment throughout the development process
 - Applied to the design of the process control strategy
 - Presentation in a regulatory submission

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

11

12

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

EFPIA Mock P2 Roadmap

- Not a complete P2 Pharmaceutical Development section
 - A simplified case to exemplify fundamental principles and key concepts, promoting discussion
- Focuses on regulatory implications of the future manufacturing concepts of the future
 - Quality by Design related to the Target Product Profile
 - Demonstrate application of quality risk management in development

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

13

Goal of the Mock P2

- Draft of current industry thinking
- Exemplify high level of formulation and process understanding to get maximum possible regulatory flexibility
 - Get an understanding of how to define and use the design space concept to justify regulatory flexibility
 - Find out where are issues to be resolved
- Help regulators to address impact on current regulations
- This document is not intended to be taken as the standard for future applications

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

15

Vision of the Future

	Old Approach	New Approach (Q8 / Q9 / PAT)	Remarks
Broad Concept	Quality decisions divorced from science and risk evaluation. Adherence to filing commitments.	Quality decisions based on <u>Process Understanding and Risk Management</u> Quality by Design.	<u>Design Space</u> concept introduced to integrate process knowledge with regulatory evaluation.
Quality	Post-factum sampling and quality testing. Process Validation.	Management of variability Process control focused on critical material attributes. <u>Continuous Quality Verification</u> .	ICH Q8 PAT definition applied. Customer specifications to be differentiated from process performance.
Systems	Systems designed to inhibit changes and minimize business risks. In effect discouragement of improvement and innovation.	Changes managed within company's quality system. <u>Real time batch release</u> feasible.	Increased responsibility of manufacturers. Multidisciplinary / multifunctional evaluation and decision taking.
Regulatory	Compliance focus. Changes require prior approval.	Regulatory scrutiny adjusted to level of Process Understanding. Continuous improvement within Design Space.	Requires mechanisms to communicate Process Understanding data ("inspectable rather than reviewable").

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

14

Mock P2 Document – Basic Assumptions

- Main purpose is to exemplify fundamental principles and key concepts
- Exemplify a very simple product manufactured with a simple process – 'real life cases' will add more complexity
- New Paradigms linked with practical tools and elements, for instance
 - Risk management tools
 - Rapid on-line measurements of relevant material attributes
 - Continuous verification to replace traditional process validation
 - Models and prediction

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

16

Exemplain – Brief Description

- Immediate release solid dosage form
 - Tablet of 200 mg containing 20 mg drug substance
 - Biopharmaceutical Class 1 (highly soluble, highly permeable)
 - Conventional, wet granulated tablet formulation
 - Some potential for degradation
- Assumed that fluidised-bed drying is the critical step and the hydrolysis product (des-ethyl exemplain) is a metabolite
- API Properties
 - Low bulk density, crystalline, single stable polymorph
 - Primary amine salt

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

17

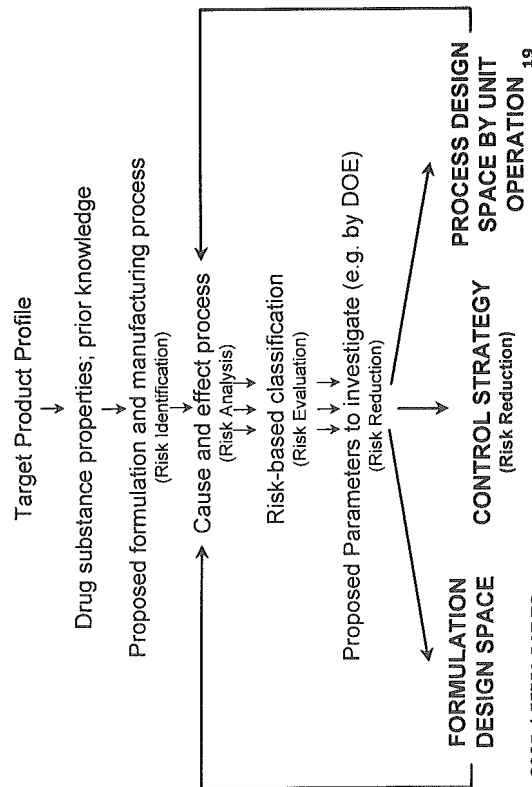
Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

18

Summary Quality Risk Management

- Process development uses QRM process: Applied for the design of the formulation, process & control strategy
- There are different levels of adopting quality risk management
- Methods and tools used (e.g. DOE, FMEA) support science-based decisions case-by-case
- A single operation does not require a specific tool
- Different company cultures use different tools
- Sometimes more sometimes less formally

Pharmaceutical Development Approach



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

19

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

20

Description	Round normal convex uncoated tablet
Identification	Positive
Assay	20 mg ± 5% active at time of manufacture
Degradation products	Qualified meeting ICH Q3B and O6A criteria
Dissolution	Immediate release
Uniformity of dosage units	Meets pharmacopoeial acceptance criteria
Microbiological limits	Meets pharmacopoeial acceptance criteria

Target Product Profile

Proposed Formulation and Manufacturing Process

Direct ~~X~~ompression High bulk density
Wet Granulation

Lactose Primary amine
Mannitol

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

21

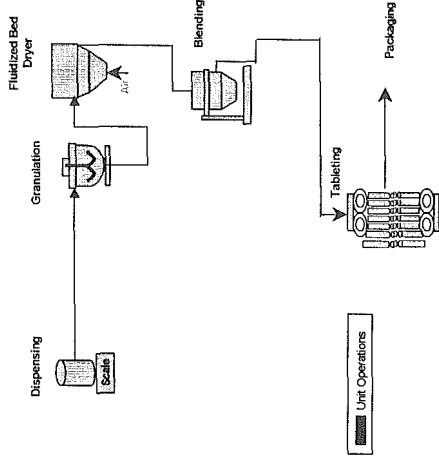
Quality Risk Management

- Risk analysis based on Ishikawa ("fishbone") approach to identify causes and effects
- Evaluation of each unit operation to determine impacts on product quality attributes and to classify based on relative importance

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

23

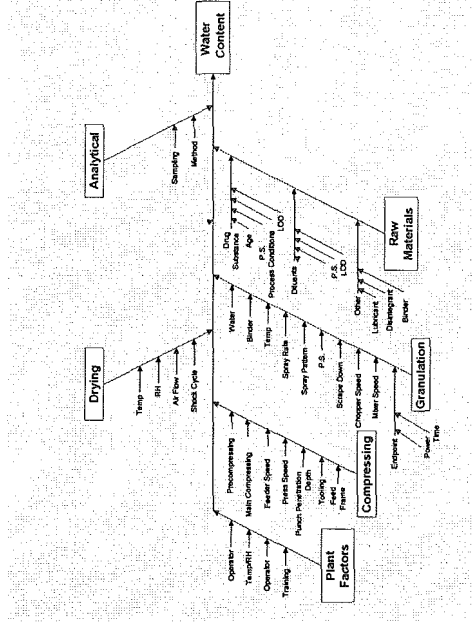
Proposed Manufacturing Process



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

22

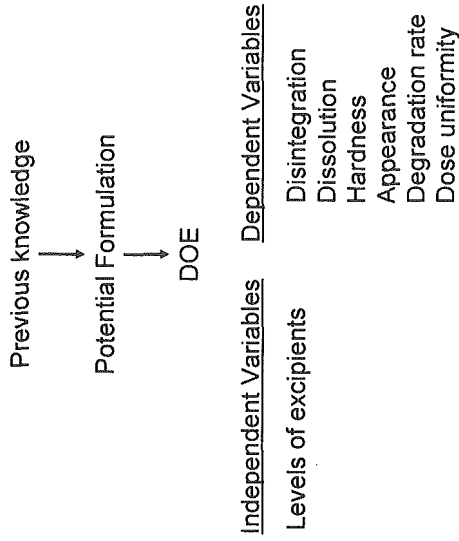
Cause and Effect Process



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

24

Example of Formulation Development DOE (3.2.P.2.2.1)



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

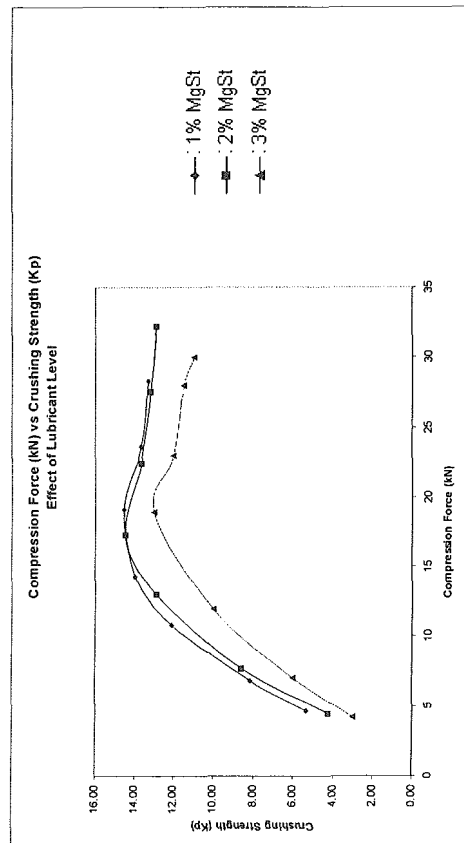
Initial Risk-Based Classification: Impact of Unit Operations on Quality

Quality Attributes	Unit operation				
	Dispensation	Granulation	Drying	Blending	Compression
Dissolution					
Disintegration					
Hardness					
Assay					
Content uniformity					
Degradation					
Stability					
Appearance					
Identification					
Water					
Microbiology					

Influence: Significant

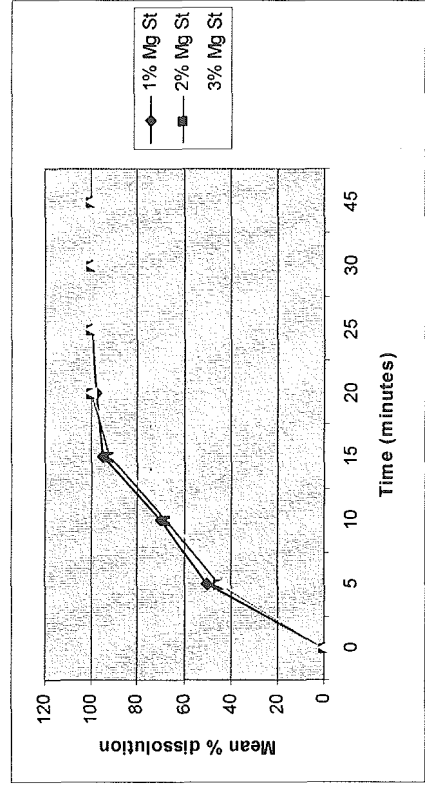
Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

Magnesium Stearate Design Space 1-3%



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

Dissolution Profiles made with Different Lubricant Levels



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

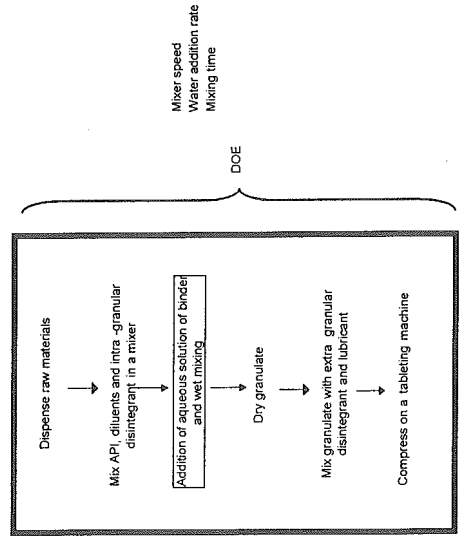
Magnesium Stearate Formulation – Example of Design Space

- One dimension – univariate range
- No edge of failure
- Maybe not useful in this case as a formulation variable
- Does help conclude a robust formulation
- Risk of failure of dissolution, disintegration, hardness failure at blending step significantly reduced

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

29

DOE Plan for Commercial Manufacturing Process Focusing on Granulation Parameters



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

31

Design of Experiment Plan for Granulation

- Use FMEA to show risk of dissolution, disintegration and uniformity of content failure much reduced by choice of wet granulation
- FMEA applied to cause and effect parameters for granulation

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

30

Key Process Variables for Wet Granulation

Wet granulation parameters	Input material attributes
Mixing speed	API particle size
Water addition rate	Mannitol particle size
Mixing time	

Dependent variables for tablets

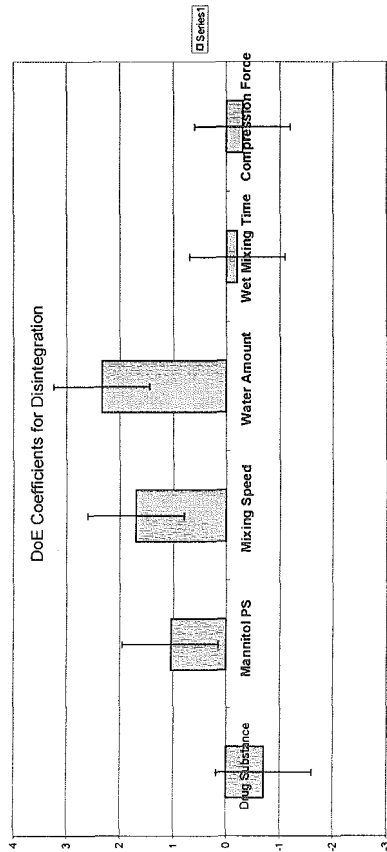
- Appearance
- Assay
- Degradation
- Dissolution/Disintegration
- Uniformity of Dosage Units

+ Suitability parameters for next processing step

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

32

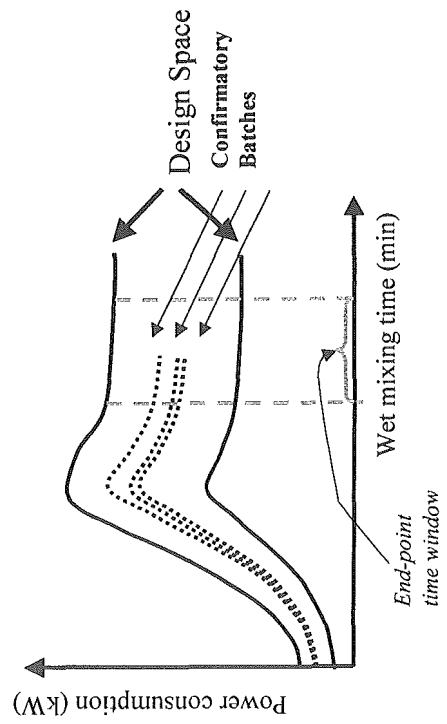
Relative Importance of Process Parameters on Disintegration from Coefficient Plot from Partial Least Squares (PLS) Model



Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

33

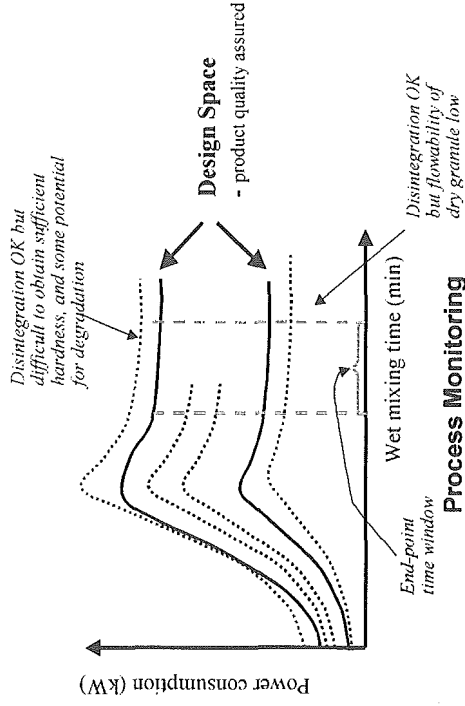
Process Trajectories for the Wet Granulation Operation. Process Evaluation by Power Consumption Monitoring (25 kg)



Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

35

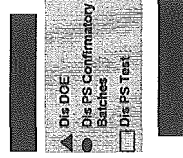
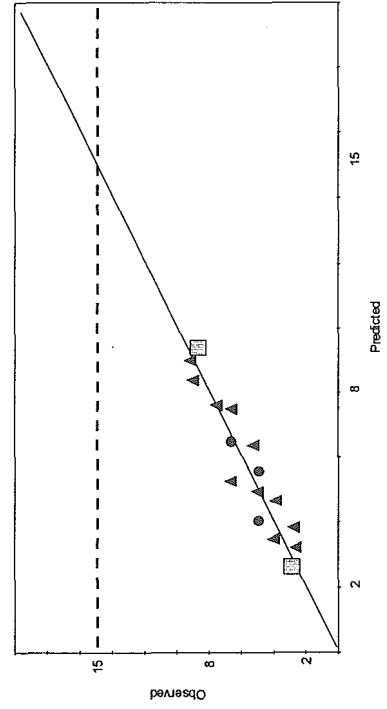
Process Trajectories for the Wet Granulation Operation. Process Evolution by Power Consumption Monitoring (1 Kg Scale)



Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

34

A Multivariate Model for Predicting Disintegration



Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

36

Summary: Design Space for Granulation

- Multivariate for tablet disintegration, content uniformity and degradation parameters
 - Water addition rate
 - Mixer speed
 - Time
- Output optimised for water content for drying
- Could use multivariate model to predict disintegration
- Change of scale can be understood
- Area of failure not always found (disintegration)

Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

37

Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

38

Use of Granulation Design Space

- Manufacturing Changes
 - Change of Mixer Type
 - normal time end points may not allow
 - Spray rate built in
 - New source of drug substance and excipients
 - Process endpoints not based on time (e.g. on material attributes)

Use of Granulation Design Space

- Introduce real time release, linked to risk management tools
 - Quality parameters are predictable
 - Process Understanding allows an advanced process control strategy
- Process validation is redundant
 - Each process step reproducibly producing material for next processing step

Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

39

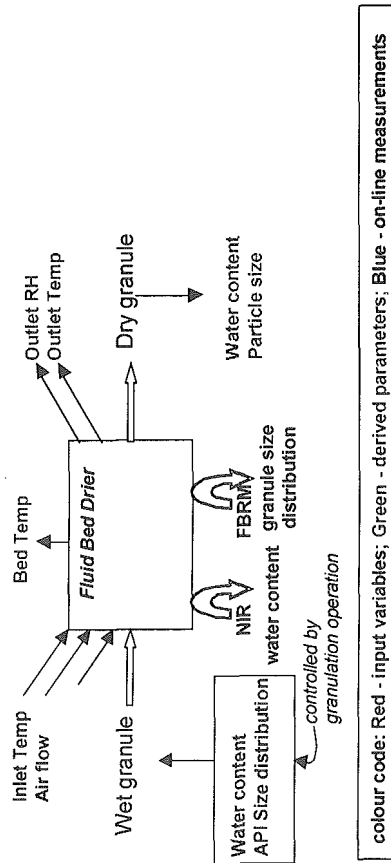
Use of Granulation Design Space

- Changes of site and scale
 - Scale factored into multivariate model
 - Granulation site independent
- Drug substance changes
 - Particle size change of low importance

Sep 15, 2005 / EPPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

40

Explain: Drying Operation



41

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

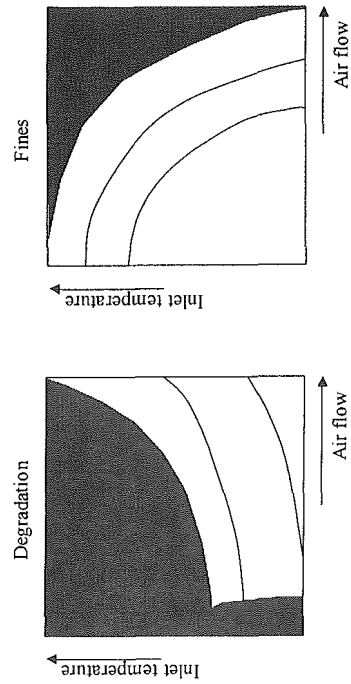
Process Variables and Quality Attributes for the Fluid Bed Drying Operation

Process variables	
Drying parameters	Input material attributes
Inlet air temperature	Water content
Inlet air humidity	Granule particle size distribution
Air flow rate	
Fill level	
Filter sock cycle	
Heating rate	
Cooling rate	
Quality attributes	
Dried granule	Tablet
Particle size distribution (fines)	Disintegration
Water content	Dissolution
Degradation (des-ethyl explain)	Weight uniformity
	Content uniformity

42

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

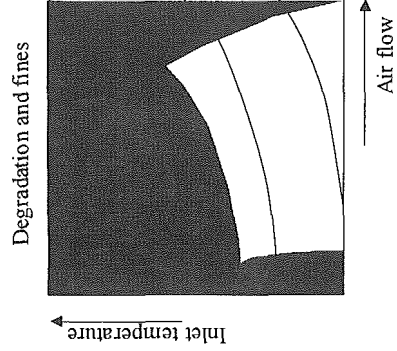
Effect of inlet temperature and air flow on degradation and generation of fines, as shown by the DOE (red = does not meet quality requirements) (1 kg scale)



43

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

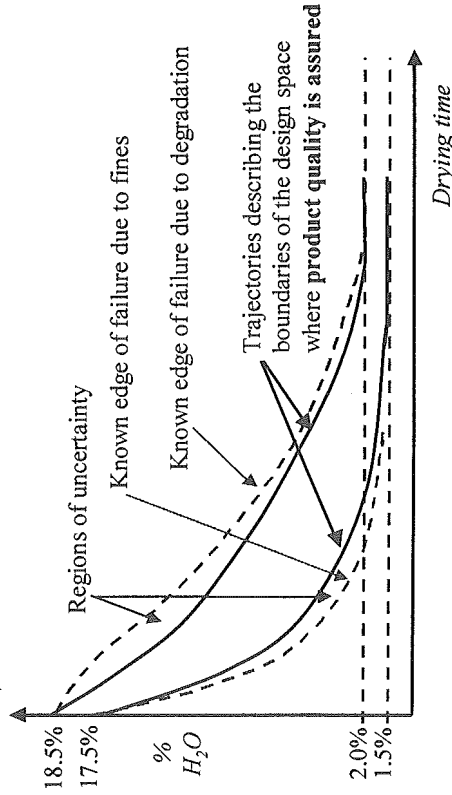
Interaction of Inlet Temperature and Air Flow for Combination of Failure Modes (Red = Does Not Meet Quality Requirements)



44

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

Explain Design Space – Graphical Description



Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

45

Summary: Design Space for Fluid Bed Drying

- Multivariate for degradation, disintegration, uniformity of content
 - Inlet temperature
 - Air flow
 - Drying time
- Trajectory for water content, a **critical** parameter
- Change of scale understood
- Areas of failure found in this case
- Clear control strategy

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

46

Use of Design Space for Fluid Bed Drying

- Manufacturing changes
 - Change of fluidised bed dryer
 - Allows change of packaging within pre-defined criteria
- Introduce real time release, linked to risk management tools and based on Process Understanding
 - Quality parameter output assured
 - Process controlled and monitored (advanced process control strategy)

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

47

Use of Design Space for Fluid Bed Drying

- Process validation is redundant
 - Process reproducibly produces material for blending and compression
- Change of site and scale
 - Scale factored into design space
 - Site independent

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

48

Determination of Design Space - Summary

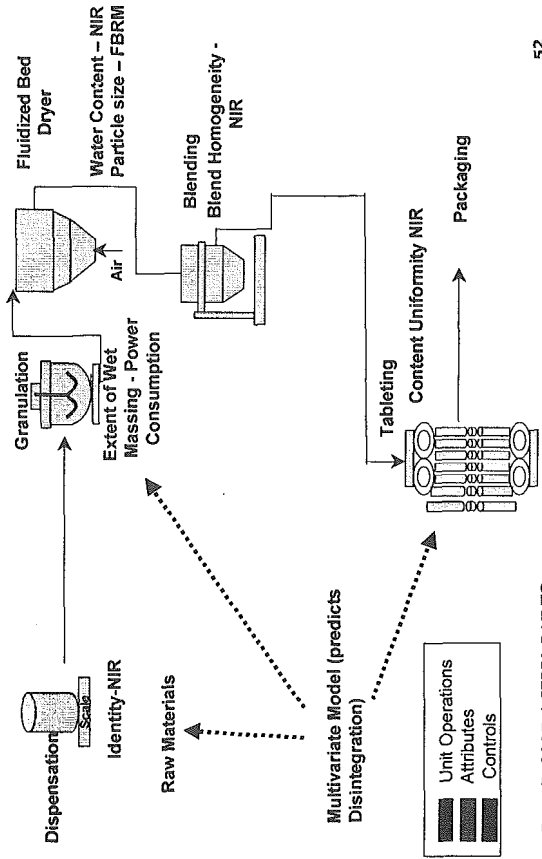
- Requires experimentation or prior knowledge
 - But not necessarily formalised designs such as factorials
- Can be a very simple or more complex concept
 - May require multi-factorial approaches using PAT tools
 - Could (will) be multidimensional
- Per definition, quality attributes of the finished product are achieved when operating within the Design Space
- As a consequence, any process modification within design space should be acceptable without any further regulatory approval

QRM Tools: Failure Mode Effects Analysis (FMEA)

Risk Assessment		Event (Failure mode)	Effect	Severity (S) [1<2<3]	Probability (P) [1<2<3<4]	Detectability (D) [1<2<3]	Risk factor (S-P-D) [1<2<3]	Risk factor (S-P-D) [1<2<3]	Comments
Sub-Step	Granulation Drying	water content	not meet specification of desiccation.	2	3	1	6	6	
Risk Reduction									
Actions: Risk reduction strategy				2	1	1	2	4	indirect measurement
introduce online NIR				2	2	1	4	2	direct measurement, time consuming
introduce IPC analytic				2	1	2	4	2	indirect measurement
humidity measurement in the exhausing				2	1	2	4	2	unspecific

Control Strategy

Control Strategy



Summary & Outlook

- Design Space: established based on process understanding and risk management
- Real Time Release: justified based on process control and monitoring schemes which are designed applying process understanding and risk management tools
- Process Validation: replaced by continuous process verification
- Changes to Scale and Site: anticipated in the established design space
 - incorporates factors of equipment, scale and site and is linked to the routine control strategy
- Continuous Improvement: manufacturing changes within design space without requirement for regulatory clearance

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

53

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

54

Regulatory Flexibility for Discussion

- Continuous improvement
- Real Time Release
- Process Validation
- Changes to Scale and Site
- Extent of confirmatory stability testing

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

55

Meeting Agenda

- Introductions
- Overview of EFPIA paper
- Question for clarification
- Initial MHLW responses to the questions posed in the Pre-amble
- Is the level of data presented in the Mock P2 submission appropriate for Japan ? In Module 2 or Module 3 ?
- Global GMP Harmonisation, a Japanese Perspective – YH
- First thoughts on implementation of Q8 and Q9 in Japan – YH
- Next Steps

Sep 15, 2005 / EFPIA PAT TG:
Presentation for Meeting with Hiyama-san

56

ICH 日米 EU 調和ガイドライン製剤開発 Q8 から抜粋
(参考訳。厳密には英文原文か、将来発行される正式日本語訳を参照されたい。)

1. はじめに

1.1 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、ICH (日米EU規制調和国際会議) M4コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) 様式で規制当局に提出される資料のうち、3.2.P.2製剤開発の経緯の項において推奨される記載内容を述べたものである。

製剤開発の経緯の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメント (定義についてはICH Q9を参照) を適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクル*を通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。製剤開発の経緯の項は、審査官及び査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは、コモン・テクニカル・ドキュメント (ICHガイドラインM4) のモジュール3の適用範囲において定義される製剤について、3.2.P.2項 (製剤開発の経緯) の記載内容に関する指針を示すことを目的とするものである。本ガイドラインは、医薬品の臨床開発段階において提出される、製剤に関わる申請の記載内容には適用されない。しかし、臨床開発段階においても、本ガイドラインの原則を考慮することは重要である。本ガイドラインはまた、上記以外の製剤に適用可能な場合もあるので、それらの医薬品の申請にあたって、申請者は本ガイドラインの適用の可否について規制当局に相談の上、その適用の可否を判断することもできる。

2. 製剤開発の経緯

製剤開発の目的は、適正な品質の製品と意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程とを設計することである。製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース*、規格及び製造管理の確立に役立つ。

製剤開発研究から得られた情報を品質リスクマネジメントの基盤とすることが可能である。品質*は製品になってから検証するものではなく、設計の段階から備わっていないと認められないとの認識は重要である。開発過程やライフサイクルマネジメントにおいて製剤処方や製造工程の変更を行うときには、知識を深めてデザインスペースの確立をより進める好機とみなすべきである。また、予測しない結果がもたらされた場合、その実験から得られた関連知識を示すことも有用となる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価

* 定義については用語集を参照のこと。

を行って承認する。このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は規制当局によって承認後の変更プロセスが開始されることになる。

製剤開発の経緯の項には、選択した剤形の種類や提示した処方・製法が用途に適していることを立証するような知識を示すべきである。ここでは、製剤とその製造工程の開発について理解を深めるために、十分な情報を各パートに記載する。要約表や図によって情報を明確化することができ、審査を円滑化できる場合には、このような図表を示すことが望ましい。

最低限の記載が必要な事項としては、原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示すことが挙げられる。一般に、どの製剤特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。

以上のような情報に加えて申請者は、原料特性、製造処理における代替法、製造工程パラメータ等について、製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めることができるような製剤開発研究を別途実施することも可能である。この項にこれらの追加情報を含めることで、原料の特性、製造工程や工程管理に対しさらに高度の理解を得ていることを示すことができる。このような科学的理解は、デザインスペースを拡大することを押し進める。こうした状況では、規制当局の取組みをより柔軟なものとする機会が存在し、例えば次のような点が促進される。

- ・ リスクに基づいた規制当局の判断（審査及び査察）
- ・ 追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内で製造工程を改善すること
- ・ 承認後申請の低減
- ・ 最終の製品出荷試験の減少につながる「リアルタイム」の品質管理

このような柔軟な規制の取り組みを実現するためには、申請者は原材料特性、製造処理法及び製造工程パラメータが一定範囲において製品性能に関するより多くの知識を提示する必要がある。このような情報は、例えば正式な実験計画*、工程解析工学（PAT）*や/あるいはそれまでの知識を適用することで得られる。品質リスクマネジメントの原則を適切に適用すれば、こうした知識を収集するために追加で実施される製剤開発研究の優先順位付けに役立つこととなる。

製剤開発研究は、それが意図する科学的目的に沿って計画、実施する必要がある。データの量ではなく、得られた知識のレベルが、科学的根拠に基づく申請と規制当局による評価の基盤となるということをよく認識しておくことが期待されている。

2.1 製剤成分

（略）

2.2 製剤

* 定義については用語集を参照のこと。

2.3 製造工程の開発経緯

3.2.P.3.3項に記載される製造工程の選択、製造工程管理、および製造工程の最適化（商業生産を想定したロットなど）を説明する。製造工程の選択についての説明、あるいは構成成分の妥当性を確認するために、利用可能な代替製造方法とともに、重要な製剤特性を考慮することは重要である。当該製品の製造に用いた装置の妥当性もここで考察する。製造工程開発の検討は製造工程の改善、工程バリデーション、連続的^{*}工程確認*（適用される場合）及び必要な工程管理の論拠となるべきものである。このような検討では、物理的及び化学的性質のほか、必要に応じて微生物学的性質も扱う必要がある。工程開発の検討から得られる知識は、必要に応じて製剤規格（3.2.P.5.6）の妥当性を証明するために用いることができる。

製造工程開発プログラムまたは工程改善プログラムでは、製品の望ましい品質を確保するためにモニタリングまたは管理が必要となる重要な工程パラメータ（造粒終点など）を特定する必要がある。

無菌であることが必要となる製品については、製剤と一次包装材料の適切な滅菌方法が選択され、その選択の妥当性が示される必要がある。

主要臨床試験（安全性、有効性、生物学的利用能、生物学的同等性試験）用または申請用安定性試験用の製品ロットに使用した製造工程と 3.2.P.3.3 項に示した製造工程との間に重要な相違がある場合には、本項で考察する。この考察では、その相違が製品の性能、製造性及び品質に及ぼす影響を要約する。関連情報は、製造工程と当該ロット分析情報を比較しやすい方法で示すべきである（3.2.P.5.4）。この情報には、例えば（1）生産したロットの識別情報（ロット番号など）と使用目的（生物学的同等性試験用ロット番号など）、（2）製造場所、（3）ロットサイズ、（4）装置の重要な違い（設計、操作原理、サイズの違いなど）を含める。

将来、工程の最適化を柔軟に行うことができるようにするため、製造工程の開発経緯を記述する際に、重要特性または工程のエンドポイントをモニタリングできる計測システムも記述しておくことが有効である。製造工程の開発中に製造工程のモニタリングデータを収集することは、製造工程の理解を促進するのに有用な情報を提供することとなる。工程の調整を通して重要な要因のすべてを確実に管理できる工程管理戦略を示す必要がある。

意図した品質の製品を確実に生産する工程の能力（異なる操作条件、異なる製造スケールまたは異なる装置を用いた場合の製造工程の性能など）に関する評価結果をこの項に示すことができる。工程の頑健性*に対する理解があれば、リスク評価とリスク低減（「ICH Q9：品質リスクマネジメント」の定義を参照）に有用であり、将来の製造と工程の改善、特にリスクマネジメントツールを用いた改善に役立てることができる（「ICH Q9：品質リスクマネジメント」を参照）。

2.4 容器及び施栓系

（略）

2.5 微生物学的観点から見た特徴

* 定義については用語集を参照のこと。

* 定義については用語集を参照のこと。

（略）

2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

（略）

3. 用語

連続的工程確認：

製造工程の性能を連続的にモニタリングし評価する、工程バリデーシヨンの代替法。

デザインスペース：

品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。このデザインスペース内で調整することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は規制当局によって承認後変更プロセスが開始されることになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。

正式な実験計画：

工程に影響する諸要因と、その工程のアウトプットとの関係を判断するための構造化・組織化された方法。「実験計画法」としても知られる。

ライフサイクル：

初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程。

工程解析工学（PAT）：

最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品／中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に（すなわち製造中に）計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。

工程の頑健性：

ある工程が、材料の変動性や工程自体及び装置の変更に対して、品質にマイナスの影響を与えることなく耐えられることを示す。

品質：

原薬または製剤がその用途に適しているかを示す。この用語には、確認試験、力価、純度などの性質が含まれる（「ICH Q6A：新医薬品の規格及び試験方法の設定：化学物質」より）。

品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

分担研究者 鹿野 真弓 独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部

要旨

平成 18 年度からの新たな承認書の記載要領及び軽微変更届出制度の運用開始に伴い、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）には承認書の記載や軽微変更届に関連する多数の相談が寄せられた。相談に対応する総合機構内の各審査関連部間の連携が必要なことから、前年度において調査をした FDA でのシステムを参考に、総合機構内での横断的な対応の枠組みを提案し、軽微変更連絡会議が設置された。軽微変更連絡会議においては、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ると共に、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。これらの対応により、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。

A. 研究目的

記載に日米 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である 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。日本においても、平成 18 年度より軽微変更届出制度が導入され、承認書の製造方法欄により詳細な記載が求められることとな

った。新たな制度の導入に当たっては、少なからず混乱が生じ、業界からの質問が多数寄せられることが予測され、昨年度の研究において、FDA が新たな制度を導入する際に構築した組織体制を調査した。本年度の研究においては、新制度導入に伴う混乱を防ぐことを目的として、総合機構としての対応を検討した。

B. 研究方法

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、新たな承認書記載要領、軽微変更制度導入に伴って発生する諸