

Q 1 0

製剤の製造工程の全部又は重要工程の一部を他社に委託する場合、受託する会社が過去2年以内にGMP適合を取得していれば、軽微変更届出を行うことでよいか。

A 1 0

第0210001号通知の別添2のA.1.2にあるように、製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものであって、同一の許可あるいは認定区分であって、受託側の会社が委託される品目と関連工程を共有する同系統の品目の製造に関して過去2年以内にGMP実地調査で適合とされその状態が維持されていることが見込まれる場合であって変更管理が適正になされた場合には、軽微変更届出の対象となる。ただし、この条件に合致する場合でも製剤の品質に影響を与える可能性があるときには軽微変更届出の対象とはならない場合もあるため、判断に迷う時には審査当局に相談することができる。

Q 1 1

製造場所を変更する場合、第0210001号通知で示されている条件を満たせば軽微変更届出の対象になるが、軽微変更届出を提出する際、GMP適合であることを証明する書類を添付しなければならないのか。

A 1 1

GMP適合を証明できる書類があれば参考として提出することが望ましい。  
なお、軽微変更届出にあたっては、第0210001号通知の第2の2.(4)に基づき、新旧対照表及び宣誓書の提出が必要となる。

Q 1 2

第0210001号通知の「過去2年以内GMP調査」とは、旧法下におけるGMP調査でもよいか。

A 1 2

よい。

Q 1 3

国内製造の原薬の入手先を外国製造品に変更（追加）する場合、一部変更承認申請が必要か。

A 1 3

製造場所に関する変更は、原則として一部変更承認申請が必要である。ただし、第 0210001 号通知の別添 1 の A. 1. 2 に該当する原薬の製造場所の変更（追加）である場合は、軽微変更届出の対象となる。

Q 1 4

原薬の製造所として A と B の 2 箇所があったが、B のみにしたい。製造所 A の削除は軽微変更届出でよいか。

A 1 4

よい。

Q 1 5

GMP 対象外医薬品について、製造所及び製造工程の変更は、品質に明らかな影響を与えないことを担保した上で軽微変更届出を行うことでよいか。

A 1 5

よい。

なお、軽微変更届出にあたっては、第 0210001 号通知の第 2 の 2. (4) に基づき、新旧対照表及び宣誓書の提出が必要となる。

Q 1 6

添加物について、承認申請書に製造場所や製造方法を記載する必要はあるか。製造業許可（又は認定）が必要な日本薬局方収載医薬品、日本薬局方外医薬品規格収載医薬品を添加物として使用している場合はどうか。

A 1 6

添加物については、製造場所や製造方法の記載は不要。日本薬局方収載医薬品、日本薬局方外医薬品規格収載医薬品を添加物として使用する場合であっても、同様に、記載不要。ただし、別紙規格とする必要のある新添加物やプレミックス添加物等であって具体的な製造方法の記載を要する場合には、別紙規格中に製造方法を記載すること。

Q 1 7

「貯蔵方法及び有効期間」欄を「空欄」としたい場合は、項目自体を省略するのか、それとも「記載省略」と入力するのか。

A 1 7

「貯蔵方法及び有効期間」の項目は省略せず、空欄にすること。「記載省略」と入力する必要はない。

Q 1 8

製造方法欄及び製造販売する品目の製造所欄には、保管又は試験検査のみを行う製造所についても記載が必要か。

A 1 8

必要である。

Q 1 9

包装・表示・保管のみに係る施設の変更は軽微変更届出でよいとされているが、ここでいう包装工程とは、充填工程のような一次包装工程は含まれるのか。

A 1 9

含まれない。

Q 2 0

第 0210001 号通知の第 2 の 2. (4) によると、軽微変更届出の提出にあたっては、新旧対照表及び宣誓書の提出が必要とされているが、宣誓書は次のようなものでよいか。

宣誓書

このたび提出いたしました軽微変更届出に記載した変更は、適切なバリデーション、変更管理を実施したことを宣誓します。

平成 年 月 日

住所

氏名 (届出者の氏名)

(印)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

都道府県知事 殿

A 2 0

よい。

なお、GMP 対象外であれば、バリデーションに係る記載は不要である。

Q 2 1

旧法下で承認を取得した原薬の承認番号を利用し簡略記載とした承認申請は認められないのか。

A 2 1

認められない。改正薬事法下では、専ら製造の用に供する原薬については製造販売承認を受ける対象ではなく、製剤の承認書記載整備を行う際に承認を整理することとなるため、旧法下で承認された原薬の承認番号を利用することはできない。

Q 2 2

旧法下において、受託者として取得していた承認はいつの時点で整理すればよいか。

A 2 2

自らは製造販売業者にならないのであれば、旧法下における委託者等が製剤の承認の承認書記載整備届出を行う際に整理すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥田晴宏	CTD-Q申請における品質保証と承認審査の機能(第6章)		CTD申請－各分野における留意点と申請時の必需事項	(株)情報機構	東京	2005	149-160

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	承認申請書記載例解説の概要： 考え方、記載事項の設定等.	大阪医薬品協会会報	680	100-123	2005
Shingo NIIMI, Mizuho HARASHIMNA, Masaru GAMOU, Masashi HYUGA, Taiichiro SEKI, Toyohiko ARIGA, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA	Expression of Annexin A# in Primary Cultured Parenchymal Rat Hepatocytes and Inhibition of DNA Synthesis by Suppression of Annexin A# Expression Using RNA Interference	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	28	424-428	2005
A. Harazono, N. Kawasaki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa	Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry.	<i>Glycobiology</i>	15	447-462	2005
Hiroshi. Kawai, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Haruna Sakurai, Hisayuki Ohata, Kahzuo Honda, Kazutaka Momose, I Namekata, Hikaru Tanaka, Koki Shigenobu, Ryu. Nakamura, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi	Simultaneous real-time detection of initiator- and effector-caspase activation by double FRET analysis.	<i>J. Pharmacol. Sci.</i>	97	361-368	2005

J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, and T. Hayakawa	Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry.	<i>J. Chromatogr. A</i>	1067	145-152	2005
Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T. and Hayakawa, T	Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells,	<i>J Biochem (Tokyo)</i>	137	579-586	2005
新見伸吾、原島瑞、川西徹、早川堯夫	抗体医薬の現状と展望	医薬品研究	36	163-193	2005
Takuo Suzuki, Tomoko Nishimaki-Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki, Yoji Sato, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi	Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using GFP derivatives,	<i>Phytomedicine</i>	in press		
Akira Harazono, Nana Kawanishi, Satsuki Itoh, Noritake Hashii, Akiko Ishii-watabe, Toru KAWANISHI, and Takao Hayakawa	Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry	<i>Anal. Biochem.</i>	348	259-268	2005
Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritake Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa	Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/multiple tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	<i>J. Chromatogr. A</i>	1094	105-117	2005

Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Noritake Hashii, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa	N-linked oligosaccharide analysis by liquid chromatography with graphitized carbon column/linear ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes	<i>J. Chromatogr. A</i>	1103	296-306	2006
Noritake Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi:	Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-stage tandem mass spectrometry	<i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i>	19	3315-3321	2005
Noritake Hashii, Nana Kawasaki Satsuki Itoh, Masashi Hyuga, Toru Kawanishi and Takao Hayakawa	Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structure alteration in the cells.	<i>Proteomics</i>	5	4665-4672	2005
川西 徹	バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(1)	日薬理誌	126	427	2005
Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Akira HARAZONO, Noritaka HASHII, Yukari MATSUISHI, Takao HAYAKAWA, and Toru KAWANISHI	Mass spectrometry of glycoprotein,	<i>Trends in Glyco sci. Glycotech. 2005</i>	17	193-203	2005
川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、原園 景、川西 徹	LC/MSを用いたグリコーム解析	臨床化学,	34	309-318	2005
川西 徹	バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(2)	日薬理誌	127	in press	
Kawanishi, T.	Regulatory perspectives from Japan - Comparability of biopharmaceuticals	<i>Biologicals</i>	34	65-68	2006
檜山行雄 坂本知昭	GMPをめぐる動向について、	医薬品研究	37	42-56	2006
鹿野 真弓	わが国のワクチンの承認審査について	日本小児臨床薬理学会雑誌	18	54-57	2005





## 第 6 章



### CTD-Q 申請における品質保証と承認審査の機能

## はじめに

本章ではCTD-Q様式による申請と品質保証に関して承認審査の機能・役割と関連して考察する。1.「品質確保の基本的な考え」で品質保証全般について考察した後、2.「CTD-Qの構成」において我が国の品質規制制度とCTD-Qとの関係を欧米の薬事制度との対比も含めて概括する。3.「新たに添付資料として追加された項目」ではCTD-Qで追加された項目について承認審査との関連において留意点を解説する。4.「複数の項目に記載される関連情報」では結晶多形を例にして、CTD-Q第3部の構成上の特徴と留意点について述べる。

本章は化学薬品を対象とした。生物薬品は従来から最終原薬及び製剤の規格及び試験方法のみでは品質確保は困難であると認識され、製造方法、プロセス・コントロールについても、詳細な資料が提出されていた。CTD-Q様式による申請においても、資料の配列には変更があるものの、本質的には大きな変更はないことから、生物薬品については割愛した。

### 1. 品質確保の基本的な考え

医薬品の品質<sup>1)</sup>は①十分な当該医薬品の特性解析、②非臨床試験・臨床試験・安定性試験で用いたロットの理化学的及び生物化学的分析、③適切な規格及び試験方法の設定、④製造方法の評価とプロセス・コントロールの設定、⑤製造工程のGMPに基づく管理により確保される(図1:ICHQ6Aの品質保証の概念をわが国の薬事制度(CTD申請、平成17年4月以降)にあわせて図示)。これらの各項目は相互に関連しており、十分な医薬品の特性解析、ロット分析は医薬品の規格及び試験法が適切に設定される前提である。また、プロセス・コントロールと規格及び試験方法も不可分である。最終製品の規格設定は、工程が適切に管理され、品質特性が一定の範囲にあることが保証されている場合に初めて有効である。一方、十分に製造方法を理解し、適切なプロセス・コントロールを設定することにより、最終製品の規格及び試験法の設定が、一部必要なくなる場合もある。

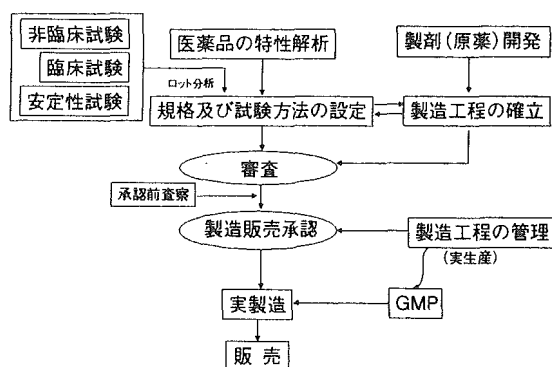


図1 医薬品の品質確保の要素 (Q6A)

承認申請添付資料がCTD様式になっても、承認審査の視点は従来と本質的には同一である。品質の承認審査は、現に製造しようとしている医薬品が適正な品質の医薬品であり、製造されうるということを確認するとともに、医薬品を恒常的に生産し、医療現場に供給するための必要な品質に係わる要素を特定する作業である。ここで必要な要素として特定された事項（性状、成分・分量、規格及び試験方法、製造方法、貯法、有効期間など）が承認書に最終的に記載され、承認事項となり、法的規制の対象となる。新医薬品においては基本的には検証的臨床試験で有効性と安全性が確認された医薬品と同一の品質であることが要求される。

ただし、従来の日本の医薬品品質保証制度は、最終の原薬あるいは製剤の規格及び試験方法を厳格に定めることによって品質を保証するものであった。承認書への製造方法の記載は生物薬品を除けば、原薬と製剤で程度の違いはあるものの、概略の記載に留まっていた（化学薬品原薬においては製造ルート（出発物質、中間体）に関する情報が承認事項となっており、製剤に比べればある程度の情報は承認申請書に記載が必要であった）。そのために、申請者が製造方法及びプロセス・コントロールをCTD様式に従って添付資料を作成し提出しても、規制当局は、当該医薬品が恒常的に生産可能か否かを確認するのみで、製造方法及びプロセス・コントロールを法的規制の対象とすることは殆どなかった。その代わりに、諸外国に比べて厳しい規格及び試験方法が最終製品に設定されがちであった。

一方、以下に示すように日本の薬事制度は大きな変革を遂げた。即ち、平成14年に薬事法が改正され、平成17年4月から全面施行された。改正薬事法では、医薬品の製造業者が当該医薬品に関して責任を負う製造承認制度から、医薬品を臨床現場に最終的に供給する業者が責任を有する製造販売承認制度に切り替えられ、医薬品の製造及び品質管理の基準に適合していることが承認の要件となった。一方で、承認後の変更手続きが改正され、品質に悪影響を与えるリスクが小さいと考えられる軽微な変更事項については、承認事項一部変更承認申請（一変申請）を要せず、届出でよいとされた。これに伴い、平成16年7月9日薬食発第0709004医薬食品局長通知において、製剤の製造販売承認書に新たに原薬に関する事項、製造所に関する情報が追加された。さらに平成17年2月10日医薬食品局審査管理課より薬食審第0210001号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」において、製造方法などに係わる記載方法並びに軽微変更届出及び一変申請に関する承認審査上の手続きが示された。従って、平成17年4月以降はこれら通知などに従い、CTD様式に従い提出された資料に基づいて、製造方法、プロセス・コントロールの事項の内、重要な事項を承認事項として申請者は申請し、規制当局は申請内容が製造に関する承認事項として十分なものであるかを審査することとなった。

<sup>161</sup> 品質とはICHガイドラインQ6Aでは以下のように定義される。即ち、原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を示すこともある。

## 2. CTD-Q の構成

CTD 様式に従った申請では、品質に係わる事項は3つのパートに記載されることになる(図2)。第1部「各極の行政情報」に含まれる承認申請書の写し、第2部「品質に関する概括資料」及び第3部「品質に関する文書」である。承認申請書記載事項は、薬事法の規制対象となる品質保持に必須な事項であるが、第1部に記載される事項で、CTDの対象外の事項である。第2部及び第3部は承認書記載事項の裏付けとなる資料である。この他に第3部作成の基になる生データが存在するが、生データもCTDの対象外である。

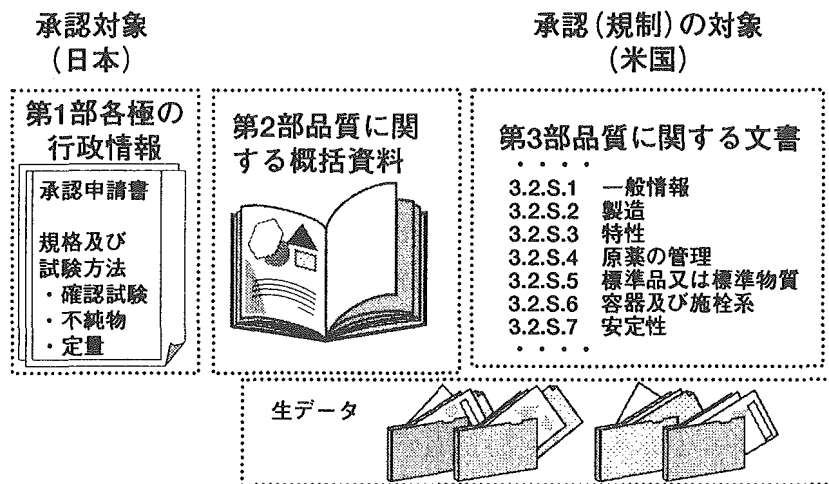


図2 品質関連事項の承認申請上の文書構成

承認申請書は他のICH参加地域にはない日本独自の制度である。本欄に記載された事項から逸脱すると、薬事法違反を問われる可能性があり、また記載を変更するためには一変申請あるいは軽微変更届出(平成17年4月より)などの措置が必要である。従って、承認申請書に管理条件などを記載するか否か、記載するとした場合、管理基準をどのように設定するかは極めて重要な事項となり、規制当局と申請者で大きく見解が異なる場合もある。承認審査の重要な意義は、この承認書記載事項を確認し、規制当局と申請者が品質に係わる承認要件について合意に達することにある。

一方、米国では第3部の情報が全て規制当局により、程度の差こそあれ法的拘束力のある事項として取り扱われる。ただし、法的拘束の程度は記載事項によって異なり、承認後の変更を実施する際に補遺を提出して事前承認を必要とする場合、届出が必要な場合、年次報告に記載すればよい場合などに分かれている(表1)。

表1 米国における変更管理の報告分類

変更様式	手続き	対象
Prior Approval Supplement	補遺の提出とFDAによる承認後に出荷	大きな変更：製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が大きい変更
Supplement-Changes Being Effected in 30 days	届出後30日経過後に特段の指摘がなければ出荷可能	中程度の変更：製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が中程度の変更
Supplement-Change Being Effected	届出後すぐに出荷可能	
Annual Report	年次報告書に記載	小規模の変更：製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が小さい変更

CTD第2部「品質に関する概括資料」は従来の概要に置き換わるものであり、日本語で作成する。CTD-Qガイドラインでは、第3部の資料の範囲及び構成に即した要約と位置付けられている。しかし、一方、第2部は単なる第3部の要約ではなく、第3部の各項資料と第4部及び第5部の関連資料を総合的に考えあわせた重要事項の考察を含むものでなければならないとされている。

従来の概要は、承認申請された新医薬品について、医療上の有用性に関する申請者の評価も織り込み、申請医薬品の全体像を述べたものであった。CTD様式になっても第2部の基本的な性格は不変であり、品質に係わる第2部は当該申請医薬品の品質に関する全体像を申請者の見解と共に明らかにしたものである必要がある。

CTD第2部は我が国の規制当局では、以下に示す理由で極めて重要な資料として位置づけられている。即ち、通常審査官は、欧米の場合とは異なり、第2部も主要な審査の対象とし、まず第2部で全体像を把握し、その後適宜第3部の資料を検討している。第2部の利用は審査促進の有効な手段であり、これを審査対象とすることにより、効率的な審査を可能としている。さらに、薬事・食品衛生審議会医薬品第一（又は二）医薬品部会では原則として評価対象資料は第2部のみである。また、知的所有権への配慮から品質の項は通常はマスクされるものの、第2部は情報公開用資料として用いられている。

CTD第3部が従来の添付資料に相当し、CTDガイドラインでは第3部の記載事項を項目別に示している。各項目の説明は既存のICHガイドラインの記述に沿ったものとなっているが、特定の必要なデータの種類や程度を規定しているものではないとされており、データなどの取扱いは各極の方針に依存する。既存のICHガイドラインがなく、日本独自の指針も作成されていない場合、第3部の例示を参考にして、添付資料が作成される。

### 3. 新たに添付資料として追加された項目

表2にCTD第3部の目次を示す(一部省略)。新たに追加されたあるいは記載項目が大幅に増加された項目に下線を付した。原薬の製造方法は従来から資料が提出されていたが、その目的は製造工程を説明するというよりもむしろ、合成ルートを示すことにより、製造された原薬の構造が適切であることを示すためのものであった。CTD様式の申請では、製剤及び原薬とも当該製品のパイロットレベル以上の製造工程を提示することになる。また容器施栓系に関しても、材料種のみでなく、規格及び試験方法などの記述が適宜求められることとなった。以下、新しく追加された項目毎に承認申請・審査の留意点を記載する。

表2 第3部各項目の記載内容について

3.1 第3部 目次	3.2.P 製剤 [品名、剤型]
3.2.S 原薬 [品名、製造業者]	3.2.P.1 製剤及び処方
3.2.S.1 一般情報	<u>3.2.P.2 製剤開発の経緯</u>
<u>3.2.S.2 製造</u>	<u>3.2.P.3 製造</u>
3.2.S.3 特性	3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.S.4 原薬の管理	3.2.P.5 製剤の管理
3.2.S.5 標準品又は標準物質	3.2.P.6 標準品又は標準物質
<u>3.2.S.6 容器及び施栓系</u>	<u>3.2.P.7 容器及び施栓系</u>
3.2.S.7 安定性	3.2.P.8 安定性
3.2.A その他	
3.2.A.1 製造施設及び設備	
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	
3.2.A.3 添加剤	
3.2.R 各極の要求資料	
3.3 参考文献	

#### 3.1 製造方法

##### 3.1.1 原薬

製造方法は3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」の項に記載される。ガイドラインでは記載すべき事項の例として製造工程の流れ図、操作手順、代替工程、再加工工程(妥当性を含む)が挙げられている。本項の目的は、市場に供給する医薬品の製造方法を原薬に関して、規制当局に示すことである。合成化学やプロセス化学など科学的観点から原薬が適切な工程を経て製造されることが理解されるために適切な出発物質を選択し、記載する。一方、承認申請書の製造方法欄はGMP基準に従って管理すべき工程を記載する。従って、本項に記載すべき工程の範囲は承認書記載の製造工程の範囲と同一とは限らず、本項の方が承認書より長い工程を記載する場合もある(図3)。

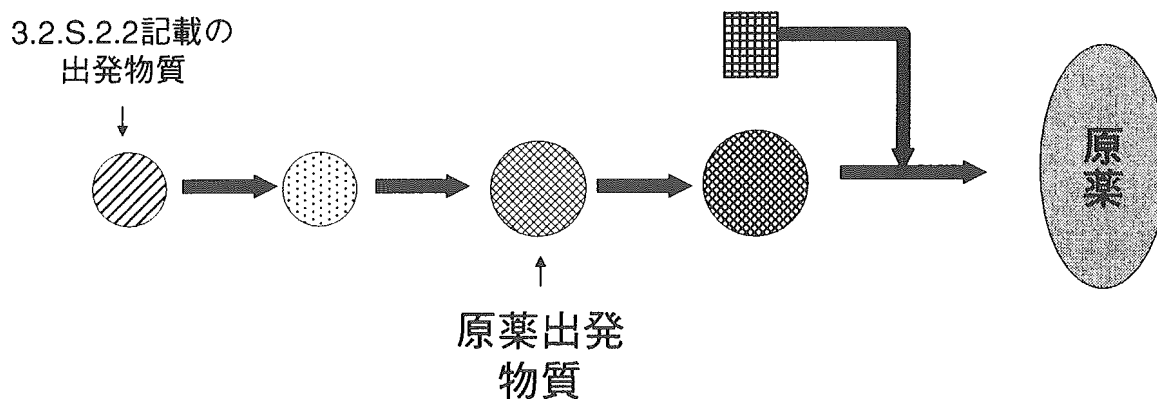


図3 化学薬品原薬の製造工程の記載

ICHQ 7a 原薬 GMP ガイドラインでは原薬出発物質を以下のように定義している。即ち、原薬の製造に使用されるもので、

- ・原薬の構造中の重要な構成成分として組込まれる原料、中間体又は原薬
- ・市販品、委託又は販売契約の下で供給者より購入、自社製造するもの
- ・化学的性質及び構造が明確なもの

承認書申請書に記載された出発物質は上記条件を満たす必要があるが、ある化合物を出発物質とすること（即ち、GMP 基準に従い実施される製造工程の範囲を定めること）の妥当性は 3.2.S.2.3「原材料の管理」、3.2.S.2.4「重要工程及び重要中間体の管理」、3.2.S.2.5「プロセスバリデーション/プロセス評価」、3.2.S.2.6「製造工程の開発の経緯」などの記載により、裏付けられ、説明されるべきである。この説明が不十分な場合は、審査の過程で追加の説明を求められ、あるいは出発物質の変更を求められるケースがあり得る。

なお、3.2.S.3.1「構造その他の特性の解明」においても、合成経路が記載されている。本項においては異性体、立体化学に関する情報を含め当該原薬の構造決定を示すことが目的であり、その裏付けとしての合成経路を示す。従って、合成経路のごく初期で官能基の位置が特定される場合など、3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」の項の記載よりも長い工程の記載が求められることもあり得る（図3）。

### 3.1.2 製剤

従来、我が国では日本薬局方製剤総則に記載されている剤型に関しては、製剤総則に準じて製造する旨を承認申請書に記載すれば、それ以上の記載は必要なく、特段の製造方法に関する添付資料の提出も必要なかった。

CTD-Q ガイドラインでは、包装工程を含む全行程について、各工程の順序及び製造規模を

記述するとされ、製造工程の各工程について、時間、温度、pHなどの適切なプロセスパラメータを示すこととされた。また、プロセス・コントロール、中間体試験、重要工程などを明示することが必要になった。

プロセス・コントロールの詳細に関してCTDガイドラインは特に説明していない。何をプロセスパラメータとするかは各極に委ねられているが、FDAのCTD-Qに関するガイドライン案の記載は参考になろう。即ち、プロセス・コントロールとは、「工程の状態を監視し、必要に応じて調節し、設定された規格を有する中間体や最終製剤がそれぞれ規格に適合することを保証することを目的として行われる製造中の管理行為に対して用いられる全てを包含する用語である」と定義し、下記などを含むとしている。

- ・操作パラメータ： 製造工程を管理するために調節される条件（温度、pH、時間、混合時間）。
- ・環境制御： 製造施設に関連した条件（温度、湿度、クリーンルーム分類）
- ・プロセステスト： プロセスの性能を監視、評価するために用いられる試験
- ・中間体試験： 中間体などの品質特性や製造使用時の適格性を評価するために用いられる試験  
承認審査に当たっては、これらのプロセス・コントロールが適切に設定されていることが確認されるべきである。

### 3.1.3 重要工程

3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」では製造工程中の一連の操作手順を記述することを求めている。記述する事項の例示の中には、実生産を反映する代表的なロットスケールにおける原材料、溶媒、触媒及び試薬の量とともに重要工程が含まれている。また、製剤については、3.2.P.3.3「製造工程及びプロセス・コントロール」において製造工程の流れ図の中に重要工程を明示することとされている。これら3.2.S.2.2及び3.2.P.3.3で特定された重要工程において、それぞれ3.2.S.2.4及び3.2.P.3.4で工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法及び規格値／判定基準に関して根拠データを含め、記載することとされている。

CTD-Qガイドラインは、重要工程について具体的な例示をしていないが、ICHガイドラインQ7aでは「重要」に関して定義をしている。これに従えば、重要工程とは、原薬あるいは製剤が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程と定義できる。

一方、重要工程の例として、平成17年2月10日薬食審第0210001号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」に以下が例示されている。原薬に関しては、

- ・多成分の混合



- ・相の変換や分離工程（濃縮、ろか）
- ・温度及び pH の制御が重要である工程
- ・分子構造の本質的な構成要素が形成される工程及び主要な化学変換を生じる中間工程
- ・重要な不純物が生じるあるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・光学活性医薬品製造で、光学純度が決定する工程
- ・最終精製工程

製剤では

- ・低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程
- ・固形製剤の溶出特性を決める工程
- ・製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など
- ・無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など
- ・分解物が生じる可能性のある工程。固形製剤における造粒工程、乾燥工程、注射剤における薬液調製工程、最終滅菌工程など
- ・製品の安定性に影響を与える工程。乾燥工程などの製造工程、一次包装工程など

しかし、承認審査では、あくまでもケースバイケースで「重要」な工程か否かを判断することが求められるべきである。ケースバイケースの判断が重要であるとする考えは米国においても同様であり、CTD-Q のガイダンス案に次のように記載されている。「製剤及び製造方法によっては、次の例に示されるように重要と判断される、あるいは判断されないことがある」としてその事例として、攪拌速度の変動幅（エマルジョンの形成には重要であるが、化学物質の溶液の攪拌には重要でない場合がある）、製造施設の湿度（発泡性錠剤にとっては重要であるが、軟膏にとっては重要ではない場合がある）、クリーンルーム分類（無菌製剤に対しては重要であるが、非無菌製剤に関しては重要ではない場合がある）などを指摘している。

### 3.2 容器施栓系

容器施栓系については、シリンジ型の容器など特別な機能を有する容器以外は、申請医薬品の配合の適格性と申請医薬品の安定性から承認審査の過程で評価されてきた。従来は材料種のみを承認事項としてきたため、多くの場合、適格性が良好で、申請医薬品の安定性が保たれば、詳細な容器施栓系の材質、特性や管理基準に関する資料の提出は要しなかった。なお、注射剤容器の材質については日本薬局方の規定で、溶出物を中心に管理されており<sup>注2</sup>、この規定に合致することが法的な要件として求められていた。従って、現実問題として、容器施栓系の変更管理も含

め容器の取扱いは製薬企業の自主的な判断に委ねられているのが現状であった（改正薬事法で容器施栓系についても容器の素材、特性、規格及び試験方法は承認要件となった）。

CTD-Q 申請では 3.2.S.6 及び 3.2.P.7 にそれぞれ原薬及び製剤の容器施栓系に関する試験結果を記載することとなった。本項に記載する事項の例示として、一次包装を構成する各素材並びに規格及び試験方法（外観、性状及び確認試験、寸法）が示されている。医薬品製造の恒常性を保証するという観点からは、使用する容器施栓系の材質、特性を十分に評価し、その評価に適合した容器施栓系を使用し続けることが重要である。承認審査に際しても、製造の恒常性の観点から容器施栓系の評価が十分にされているかが今後重視されるべきである。

CTD-Q では容器施栓系で評価すべき特性の例示はないが、他のガイドラインの記載は参考になろう。以下は ICH ガイドライン Q1D 2.3.2 項の抜粋である（下線著者）。

「ブラケット法は、他の条件が一定で容器サイズもしくは容れ目だけが異なる同じ容器施栓系に適用することができる。しかしながら、容器サイズと容れ目違いの両方について同時にブラケット法を適用しようとした場合、最も大きい容器と最も小さい容器がすべての包装仕様の両極端であると推測すべきではない。両極端を選択するに際しては、特に注意が必要であり、製品の安定性に影響すると考えられる容器施栓系の様々な特性を比較して行われるべきである。この特性とは、容器の壁の厚さ、施栓の構造、容量対表面積率、容量対空隙率、単位投与量又は単位容れ目量あたりの透湿速度又は酸素透過速度などを必要に応じて考慮すべきである。」

Q1D ガイドラインは水蒸気や酸素の透過速度やそれらを規定する容器の厚み、施栓の構造が医薬品の安定性に影響をあたえうることを指摘している。ブラケット法の適用に際しては適宜これらのデータを本項に示すことが必要である。また、これらの適格性に関する考察は、製剤開発の経緯の関連する項目 3.2.P.2.4 「容器及び施栓系」で行うこととなる。

<sup>注2</sup> 日本薬局方一般試験法注射剤用ガラス容器試験法では、用いる注射剤容器について以下の様に規定している（抜粋）。

①無色又は淡褐色透明

②分割使用を目的とする容器は、ゴム栓又は他の適当な栓を用いて密封する。栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用しないもので、注射針を挿入したとき栓の破片を混入することなく、また注射針を抜きとったとき、直ちに外部からの汚染を防ぎうるものである。輸液用を目的とする容器は、輸液用ゴム栓試験法の規定に適合した栓を用いて密封する。なお、輸液用ゴム栓試験とは、配合の適格性を保証するための試験で、使用するゴム栓が内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えないこと、微生物の侵入を防止すること、カドミウム、鉛、溶出物試験、急性毒性試験に関する定められた基準に合格することなどを定めている。

- ③アルカリ溶出試験（第1法、第2法）に適合する。
- ④着色容器に関して、鉄溶出試験及び遮光性試験に適合する。

### 3.3 製剤開発の経緯

本項の記載内容は直接の承認内容になる事項ではない。開発された医薬品が、申請の用法、用途に対して適切な機能を有し、十分な品質と製造性を有していることを規制当局に示すことが目的である。

開発段階で実施された試験を記載する。承認審査では、本項を通じて、品質の適格性が十分なものであり、製造性が十分に堅牢であることを確認することとなる。本項の記載については現在ICHで検討が進んでおり、ステップ2の段階にある。

## 4. 複数の項目に記載される関連情報

CTDでは、個々の試験は、医薬品の品質特性毎に整理するのではなく、試験の種類毎に整理される。従って、特定の品質特性の試験や製造上の管理項目が、第3部の各パートに分かれて提示される場合がある。承認審査ではそれらのパートを総合的に評価することが求められる。

CTD-Qに関連してICHではQ&Aが作成されており、多重的に記載される例として結晶多形、粒子径、不純物が示されている。このQ&Aの記載に準じて結晶多形を例にして解説する。

3.2.S.1.3「一般特性」においてまず、申請する有効成分中に含まれている結晶多形の情報が原薬の特性に関する一覧として示される。原薬に結晶多形がある場合には3.2.S.2.2「製造方法及びプロセス・コントロール」において、どの結晶形が合成されるかが示される。

一方、3.2.S.3.1「構造その他の特性の解明」では、実際に原薬に含まれる多形に関する情報だけでなく、存在する可能性がある結晶多形を特定するために実施した試験及びその結果を示し、結晶多形の総数を本項に一覧として示すことが必要となる。即ち、ここでは、当該化合物としての物理化学的性質として、結晶多形に関する潜在的な特性を明らかにすることとなる。

製造過程で複数の結晶多形が存在する可能性があり、当該医薬品の結晶多形に関する特性から結晶多形を管理する必要がある場合、3.2.S.4.1「規格及び試験方法」に結晶多形の規定又は限定に関する情報が示される。そして、3.2.S.4.2「試験方法（分析方法）」にその試験法が、3.2.S.4.3「試験方法（分析方法）のバリデーション」のバリデーションデータとともに示される。

次いで、原薬製造の適格性並びに当該医薬品の規格及び試験方法設定の妥当性を示す資料として、3.2.S.4.4「ロット分析」に関連するロットの分析データを示し、3.2.S.4.5「規格及び試験方法の妥当性」で適宜、規格及び試験方法の妥当性、即ち結晶形について特に限定することが

適切である理由を 3.2.P.2.「製剤開発の経緯」も引用しつつ、記載する。

一方、結晶多形のある原薬を製剤化した場合には、3.2.P.2「製剤開発の経緯」の原薬及び製剤の特性を記述する項 3.2.P.2.1.1 及び 3.2.P.2.2.3 に結晶多形が原薬及び製剤剤型に及ぼす影響をそれぞれ特定する。

さらに結晶多形について、原薬のみならず、製剤化の過程で多形変換が起こりうる場合など、製剤中で結晶多形を管理する必要がある場合、3.2.P.5.1「規格及び試験方法」で製剤中の多形に関する規定を行う。製剤中で多形に関する規格設定を行った場合には、適宜、3.2.P.5.6「規格及び試験方法の妥当性」にその妥当性を記載する。

承認審査では個々の試験の記載が適切か否かに加えて、医薬品製剤全体として、これらの記載を通じて結晶多形が適切に管理されているかを判断することとなる。

## おわりに

CTD 様式による申請では従来の記載に加えて製造方法及びプロセス・コントロールの情報（ここには容器施栓系に関する情報も含まれる）が追加された。一方で、従来は、それらの情報は、医薬品製造方法の頑健性を示すデータであっても、製造方法そのものを規制当局に対して誓約（コミットメント）するものではなかったこと、並びに製造方法及びプロセス・コントロールの記載に関するガイドラインが未整備（ICH ガイドライン及び国内ガイドラインとも）のために必ずしも情報提供が十分でない。

一方で、1. 品質確保の基本的な考えに記載したように、2005 年 4 月からは改正薬事法の施行に伴い製造方法及びプロセス・コントロールに関する事項が承認要件となるとともに、軽微変更届出制が導入された。このことにより、申請者にとっては十分な製造方法及びプロセス・コントロールの資料を提出することによって、申請医薬品が十分に頑健な工程で製造されていることを規制当局に示すとともに承認申請書に記載した製造方法及びプロセス・コントロールが必要十分であることを明らかにすることが必要となった。ただし、承認審査の段階ではいわゆる GMP 上の 3 ロットのバリデーションの前の段階のため、十分に頑健であると推察できることを示すこととなる。

一方、規制当局は、製造方法の頑健性を確認するとともに申請者の提示した申請事項を基に、製造方法及びプロセス・コントロールの中から、薬事法上承認事項として規定すべき重要な事項を、一変事項及び軽微届出事項の区別を含めて特定することが必要となる。この規制当局の果たすべきこの機能は、承認書制度を有する我が国に独特であるが、効率的な規制を行う上で有効なシステムある。