

Table 1 Q&A/Location文書のステップアップ

- 各極の意見聴取状況
日本：意見聴取終了
欧州：意見聴取終了
米国：意見聴取中
- 今回はステップアップできず
次回ブラッセル会議でステップ4を目指す

Table 2 追加Q&Aの検討

- Module 2 Quality Overall Summary の各極における取扱い
- 原薬中間体のロット分析結果、規格の記載場所
- 非ウイルス性感染性因子の Module 3 における記載場所

Table 3 Module 2 Quality Overall Summary
-CTD-Qガイドラインからの抜粋-

- Module 3 の資料をその範囲及び構成に即して要約したものである
- Module 3 及び CTD の他の部分に含まれていない事項、データ及び考察を加えてはならない
- 品質の審査担当者が Module 3 の全体像を把握できるよう各項に関する十分な内容を含むものでなければならない
- 申請に係る医薬品の重要な事項を明確にする

くと規定されています。

2.1.1 欧州における QOS の取扱い

欧州で想定している QOS を Table 4 に示します。すなわち従来の Expert Report に替わるもので、申請資料の Summary であり、量的には図表を含めて 30~50 ページ程度のもので、そして審査対象は Module 3 で、QOS は承認の際の意思決定のための主要な資料ではないことです。

2.1.2 米国における QOS の取扱い

米国の QOS の取扱いも Table 5 に示したように欧州と似ています。従来の CMC Summary に替わるものであり、あくまでも申請データの Summary で、量的にも図表を含めて 30~50 ページです。審査担当者が全体的な概略をつかむために使用するも

Table 4 欧州における QOS の取扱い

- 従来の Expert Report に替わるものである
- 申請資料の Summary
- 一般的に 30~50 ページ (図表含む)
- 審査対象は Module 3 である

Table 5 米国における QOS の取扱い

- 従来の CMC Summary に替わるものである
- 申請データの Summary
- 一般的に 30~50 ページ (図表含む)
- 審査担当者が全体的な概略をつかむために使用するが、実際の審査対象は Module 3 である

Table 6 日本における QOS の取扱い

- 従来の資料概要 (ロ・ハ項) に替わるものである
- 審査上重要な資料の一つとして位置付けており、部会資料としても使用される
- 規制当局による申請品目の審査を可能とする程度の内容を記載
- 邦文で提出する
- 図表等については、原文が英語で記載されたものについては、英文で作成することは認められる

ので、審査対象は Module 3 であるという位置づけです。

2.1.3 日本における QOS の取扱い

日本では Table 6 に示したように、QOS は従来の資料概要ロ・ハ項に相当する部分に替わるものという位置づけです。そして審査官にとって重要な資料の一つであり、また医薬品部会における審議では委員は原則としてオリジナルな報告書を見ないで QOS を基に審査することになります。したがって、その当該医薬品の内容が評価できる程度の内容を記載する必要があります。そして、第 3 部は英文でも構いませんが、QOS は邦文で提出することとされています。

2.1.4 日本と欧米の QOS 比較

Fig. 1 は原薬の管理に関する部分を例にとって、QOS を日本と欧米でそのイメージを比較したものです。S. 4. 原薬の管理の部分には、Specification, Analytical Procedure, Batch Analyses, Justification of Specification などが入ります。これをわが国のイメージとしては Fig. 1 の左に示したようになります。まず、規格及び試験方法にスペックの一覧表があった後に試験方法が記載されています。試験方法は基本的には日局スタイルで記載します。日局スタイルで記載することによって、試験の作成者の意図が正確に試験者に伝わり、審査官にも伝わる

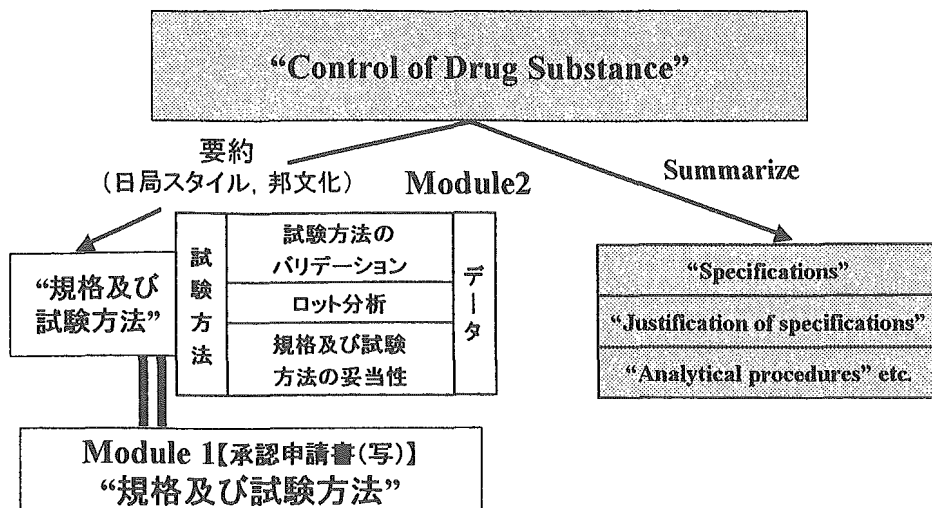


Fig. 1 日本と欧米の QOS 比較
—S. 4. 原薬の管理を例として—

ことを意図しています。この試験方法の正当性をバリデーションやロット分析などで説明をすることになります。そして、この説明のためにはある程度のデータを Module 2 に記載することが必要になります。わが国は実際の承認対象が承認申請書に書かれる事項になりますので、この部分を承認申請書にそのまま書けるようなかたちで書くことにすれば、規制当局側としては QOS を見ることによって承認事項、承認対象となるべきことをそのまま把握できるというメリットがあります。

一方、欧米ではわが国の承認申請書といったものに相当するものはありません。したがって、この部分は承認書にそのまま記載といったことをする必要はありませんので Summarize することになります。例えば Analytical Procedure は SOP を簡略にしたようなかたちで出てくると思います。また、データもそれほど必要ありませんので、分量的にもかなり違ったものになってくると思います。

2.2 QOS の取扱い

当初、EFPIA や PhRMA は QOS のまとめ方が日本独自であることは不適切なので、Module 3 を審査するシステムに変更すればよいという議論になりました。

これに対し日本側は Table 7 に示したことを論拠として主張しました。まず基本的には、CTD は各極の制度の違いを容認することが前提であったはずです。2点目は、QOS の問題は Step 4 に達する

Table 7 QOS の取扱い
～日本側の主張～

- CTD は各極の制度の違いを容認することを前提に調和したはず
- QOS に関しても Step4 に達する前に我が国の状況について十分議論し、決着済みの問題
- CTD-Q の QOS に関する記載と矛盾するものではない
- 我が国の Advisory Committee は審査レポートと QOS で審査しており、円滑な審査のためには QOS にある程度の情報は必要

前に様々な議論をして決着済みであるということです。3点目は、わが国が作成しようとしている QOS は CTD の QOS に関する記載と矛盾するものではないことです。4点目は、わが国の Advisory Committee (部会) は規制当局が作成した審査レポートと QOS で審査しているので、円滑な審査のために QOS にある程度の情報は必要であるということです。

この問題は各極の審査体制にかかわる問題であり、これを調和することは現段階では困難であるという認識に達しました。したがって、現状が異なることを認識し、申請者にそのことを知らせるための Q&A を作成することで IWG では意見が一致し、Q&A 案を作成しました。SC (Steering Committee) には QOS の各極の現状を報告し、その対応案としての Q&A を報告して採択を求めました。しかし、

SC の討議の結果、これは重要な問題なので引き続き協議することとなり、現状を固定化するような Q&A は採択しないことになりました。したがって、この問題はペンディングになっています。

2.3 原薬中間体のロット分析結果、規格の記載場所 (Table 8)

ワシントン会議において、日本側は中間体の規格及び試験方法で、最終製品の規格及び試験方法に代わるものは規格及び試験方法を記載する箇所、つまり S.4 に記載すべきであることを主張しましたが、欧米は製造方法の箇所に記載すべきという主張をしたため議論が分かれ、持ち越しになっていました。今回、日本側が Q&A 案を整備し、再提出して議論しました。その結果、原薬中間体のロット分析や規格及び試験方法は、3.2.S.2.4. に記載することで意見の一致をみました。

そして、原薬の規格及び試験方法の一部として規定されるような中間体の規格は、詳細はその製造工程の 3.2.S.2.4. に記載しますが、原薬の管理にも「詳細は 3.2.S.2.4. 参照」として参照先を記載することで厚生労働省が文案を作り、最終的にはこの方向で合意しました。当初、EU は S.4 の原薬の管理の項はその原薬そのものの試験法を記載すべきとの主張とでしたが、Q6A, Q6B で示されているよう

Table 8 追加 Q&A の検討 ～原薬中間体のロット分析結果、規格の記載場所～

- 原薬中間体のロット分析結果
 - ・ 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理に記載する
- 原薬中間体の規格及び試験方法
 - ・ 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理に記載する
- この回答は 6 Party 合意
- 原薬の規格試験法の一部として規定される中間体の規格
 - ・ 詳細は 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理に記載する
 - ・ 3.2.S.4 原薬の管理に「詳細は 3.2.S.2.4 参照」と参照先を記載する
- この回答は当初 EU が S.4 には最終製品に関してのみ記載すべきであると主張したが、最終的には本項において refer することに同意
- ただし、文面を整理して、次回ブラッセル会議で最終合意する

に、中間体の工程管理試験は最終製品の規格及び試験方法の代わりになり得るという考えに則ってこの方向でまとめられました。ただし、文案はもう少し整理することとなり次回のブラッセル会議で最終的に合意することになりました。

2.4 非ウイルス性の感染性因子に関する情報の記載 (Table 9)

これは EU から提案された問題です。感染性因子を記載する場所として CTD では Appendix 2 に外来性感染性物質の安全性評価があります。そこには非ウイルス性の感染性物質として BSE 関連物質、細菌、マイコプラズマ、真菌等の混入防止やコントロール法を記載し、外来性ウイルスについてもその安全性評価試験について記載することになっています。

一方、個々の S.2 や P.3 のような製造方法の箇所にも無菌工程、滅菌工程を記載することになっていて、A2 と記載内容をどのように区別するかが問題になりました。

Table 9 追加 Q&A の検討 ～非ウイルス性感染性因子に関する情報の記載～

- A2 (Appendix 2)
 - 外来性感染性物質による汚染の可能性について安全性を評価する資料を示す
 - ・ 非ウイルス性感染性物質 (伝達性海綿状脳症関連物質、細菌、マイコプラズマ、真菌等) : 混入防止及びコントロール法を記載
 - ・ 外来性ウイルス : ウイルス安全性評価試験について記載
- S.2 及び P.3 製造
 - 無菌工程、滅菌工程等を記載
 - A2 とそれ以外の記載内容をどのように区別?
- Biotech Experts の方針
 - ・ 細菌 / マイコプラズマ / 真菌
 - ・ 原薬、製剤それぞれの適切なセクションに記載する
 - ・ A.2 項には簡単な記載にとどめる
 - ・ TSE Agents やプリオンなど
 - ・ 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価に記載する
- FDA 見解 : 「持ち帰って検討する」
- Step4 文書と本 Q&A の内容は食い違いがある
 - Step4 文書の変更をすべき?
- 次回ブラッセル会議で合意を目指す

この問題は、バイオテックグループで討議しました。細菌、マイコプラズマ、真菌などについてはその原薬製剤のそれぞれ適切な場所、つまり S.2 や P.3 に記載し、Appendix には簡単な記載にとどめ、TSE Agents やプリオンなどについては A2 の安全性評価のところに記載するという方向で議論を進めました。ただし、FDA はすべて A2 に書いたほうがよいと主張し、持ち帰って検討することになりました。

もしこのような Q&A が採択されるとしますと、Step 4 の文書と矛盾が生じますので、Step 4 の文書を変更するかどうかという問題があります。このような問題も含めて再度ブラッセル会議で討議し、合意することになっています。

3. 品質新トピック—Pharmaceutical Development—

3.1 目的とメリット

議論の経緯を紹介しますと、PhRMA が作成した Concept Paper に従って調和すべき内容のタイプ、問題認識、ガイドライン作成に関して解決すべき事項、提案の背景、どこが主体となって作成するかということについて議論を行いました。その結果、Table 10 に示した目的とメリットがまとまりました。すなわち、CTD 様式の申請資料に記載する内容の High Level な Outline であること、原薬から最後まで開発の歴史のすべてを網羅していること、重複したセクションとの記載目的の違いを明確にできること、などが挙げられました。

3.2 CTD-Q IWG の討議結果 (Table 11)

IWG で主な議論になったことは 2 点あります。

Table 10 Pharmaceutical Development
—目的とメリット—

- CTD 様式の申請資料に記載する内容の「high-level」な outline
- 原薬から Container/Closure まで開発の歴史すべてを網羅している
- Container/Closure など重複したセクションの記載目的の違いを明確にできる
- 各極独自のガイドラインが乱立することを防ぐ (参照ガイドラインのない状態を避ける)
- Q5E 以外に品質トピックがなくなるため、ICH 活動を存続させるには有用

Table 11 Pharmaceutical Development
—CTD-Q IWG の討議結果—

- コンセプトペーパー作成は終了
 - ・ 3.2.P.2 のセクションをカバーする
 - ・ “High Level”?=Detail (how) は扱わない
→概念的(何を議論すべきか)? 網羅的?
 - ・ 12 ヶ月間で Step 2 を目指す
- Membership は?
 - ・ 日本の見解：製剤の専門家を召集すべきであり、ICH の基本原則にも合致することから、新 EWG の立ち上げを主張
 - ・ その他の Party の見解：現行 IWG で十分であり、かつリソースの軽減にもつながる
 - ・ コンセプトペーパーには 2 つの意見を併記

一つは、このガイドラインが対象としている範囲です。基本的には 3.2.P.2 のセクションをカバーするものですが、そのカバーの仕方が High Level ということで、どのように試験を行うかなどの詳細なことは扱わずに何をすべきかを包括的に扱うことが High Level ということですが、しかし、議論の中でもまだ High Level が何なのかは明確になっていないようなところがあります。

もう一つ問題になったのは Membership の問題です。日本はこのガイドラインを現在の IWG で取り扱うことは反対しています。その理由としては、新しいトピックは新しく EWG を立ち上げ、製剤の専門家を招集することが原則であることを主張しています。しかし、欧米のパーティは現行の IWG で十分であり、必要に応じてその制度への専門家を加える方がスムーズに進められると主張しています。そのため両論併記して Concept Paper が作成されています。

3.3 SC の結果 (Table 12)

Concept Paper が SC に上げられましたが、最近

Table 12 Pharmaceutical Development
—SC の結果—

- FDA が “Quality Initiative” 公表を理由に、採択可否についてコメントを保留し、採択時期の延長を要望
- 次回ブラッセル会議で再提案へ
3.2.P.2 の各セクションに入る項目を例示する → 詳細版コンセプトペーパーを次回までに作成する (担当 PhRMA)

Table 13 CTD-Q IWG 今後の予定

- Q&A/Location 文書のステップアップ
 - ・既提出のコメントに加え, FDA & PhRMA のコメントが提出され次第, メールで意見交換しつつ内容の Revise を行っていく
 - ・追加 Q&A に関するコメントも随時行う
 - ・他にも追加コメントがあれば討議対象とする
- 新トピック“Pharmaceutical Development”
 - ・ Revise した詳細版が送付され次第, メールで各 Party のコメントを交換する

FDA から Quality Initiative が公表され, 詳細はまだ固まっていないので採択可否のコメントを保留したということで, 採択されませんでした。次回再提案することになりましたが, 今後の議論を進めるために作業は先に進めています。ただし, Concept Paper ができていない以上ガイドラインの作成には着手できないので, 詳細版の Concept Paper (ガイドラインのドラフトに近いもの?) が作成されることとなりました。

4. 今後の予定

7月のブラッセル会議までに Table 13 に示した

ような点について行う予定が組まれています。

Q&A/Location 文書のステップアップを図るために, PhRMA のコメントが提出され次第, それについて意見交換をし, Revise します。追加の Q&A のコメント, 更にそれ以上のコメントがあれば再度討議の対象にするということです。CTD-Q IWG の議論の中でも階層構造の問題については少々混乱しているので議論をしようという動きもあります。

Pharmaceutical Development については, 詳細版の Concept Paper が完成次第, 意見交換をしようという予定が組まれています。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬局審査管理課：CTD-品質に関する概括資料の原薬・製剤のモックアップ（記載例）について，事務連絡，平成14年8月13日。
- 2) 厚生労働省医薬局審査管理課長：新医薬品の規格及び試験方法の設定について，医薬審発第568号，平成13年5月1日。
- 3) 吉岡澄江，麻生伸一郎：医薬品研究，34(7)，445～450 (2003)。

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)**

—CTD-Qを中心として—

奥田晴宏*

1. M4(CTD)の活動

今回のブリュッセルにおける正式なCTDの活動としては、eCTDを除けば、コーディネーショングループの活動と品質分野のCTD-Q IWGの活動がTable 1に示したようなスケジュールで行われました。毎朝、品質、非臨床、臨床及び電子申請のリーダー、エキスパートが参集し、コーディネーショングループが開催され、その席で日米欧のCTD様式における受け付け具合やImplementationの状況、Efficacy, Safety, Qualityの各分野が新たに作成したQ&Aなどについての報告が行われました。

一方、CTD-Qに関してはGMPワークショップの開催が予定されており、両者のメンバーが重複しているため日程調整が行われ、1日半、このスケジュールで会議が開催されました。

今回のCTD-Q IWGの課題は、前々回のワシントン会議でStep 2になった「Common Technical Document-Quality Question and Answers/Location issues」というStep 2文書をStep 4に上げることでした。前回の舞浜会議ではFDAのパブリックコメントの遅れのために実際の討議ができず、持ち越しになっていました。2003年7月からCTD申請が日本とEUで義務化しましたのでfinalizeすることが急がれておりました。

その中で最大の問題は、Granularity (階層構造)の取扱いでした。舞浜会議のときにも各製薬団体から多くのコメントが集まり、調整する必要性がありました。この問題はeCTDとも密接に関係しますので、eCTDのグループも交えて時間を割いて討議しました。この問題の後に、新たに舞浜からブ

リュッセル会議の間で加えた方がよいとされた事項も含めて、このStep 2文書について議論し、最後に別途ICH web siteで集められたQ&Aの取扱いについて議論しました。

2. Q&A Location issuesの構成

Step 2文書は、日本では既に翻訳されて2003年11月にパブリックコメントを求めるために公開されています。Table 2にその目次を示します。2. General Issuesでは、品質文書の定義、ページネーション、タグの付け方の問題、目次のフォーマッティングなどが規定されています。3では複数の異なるセッションにまたがって記載しなければならない多重リンクの問題が説明されています。4, 5はそれぞれ原薬、製剤に関する記載箇所についてQ&A形式でまとめています。

3. 品質文書の定義

品質文書の定義としてTable 3に示したような記載がされています。ある資料を申請資料としてまとめるときには、ある特定のファイル構成でまとめますが、そのときにファイル構成を一度決めたら、それは当該資料の全処理期間 (Life of the dossier) にわたって変えてはいけないと記載されています。また、紙又は電子ファイルのいずれの資料についても各文書でどのような構成にするかをあらかじめ本項目で定義し、独立した文書 (Separate document) か、それとも一つの文書で構成されるのか、複数の文書で構成されるのかを分類しました。この結果、多くの項目が独立した文書として位置づけられたことによってflexibilityがなくなり、多くのコメント

* 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)

** 当協会主催の第9回ICH即時報告会 (平成15年8月28日:東京)における講演による。

Table 1 M4(CTD)の活動

• CTD-Implementation Coordination Group (ICG)
AM 8:00-10:00, July 15 th
AM 8:00- 9:00, July 16 th -18 th
• CTD-Q- Implementation Working Group (IWG)
AM 10:00-PM17:00, July 15 th
AM 9:00-PM12:30, July 16 th

Table 2 Q&A Location issuesで定められた階層構造

TOC of Q&A Location Issues
1.Introduction
2.General Issues
2.1 Definition of a Quality Document
2.2 Document Pagnation and Segration
2.3 Table of Contents Formating
2.4 When Can Separate or Repeated Sections be appropriate?
2.5 Multiple Containers and Multiple Strengths
2.6 Bioanalytical Methods
2.7 Drug Master files
3.Multiple Links Between Different Sections
4.Location Issues in Drug Substance: 3.2.S
5.Location Issues in Drug Product: 3.2.P

Table 3 品質文書の定義

• 文書あるいはファイルを単一とするか複数に分けるかを決定するにあたって特定の考え方を採用した場合には、当該申請資料の全処理期間 (Life of the dossier) に渡って同一の考え方が適用されるべきであることに留意すること。
• 紙あるいは電子的な資料のいずれの場合についても、品質に関する文書は以下のように規定される。
• 各文書を separate document, one document, multiple document に分類。

が寄せられました。

4. Step 2 文書で独立した (Separate) 文書と定められた項目について

独立した文書に位置づけられた項目としては、原薬では Table 4 に示した項目が独立した文書として位置づけられました。名称はそれほど大きな文書にはなりませんので、独立した一つの文書でよいかもしれません。しかし、例えば「プロセス・コント

Table 4 Step2文書で独立した(Separate)文書と定められた項目 (原薬3.2.S)

3.2.S.1.1	名称
3.2.S.1.2	構造
3.2.S.1.3	一般特性
3.2.S.2.1	製造業者
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明
3.2.S.3.2	不純物
3.2.S.4.1	規格及び試験方法
3.2.S.4.4	ロット分析
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性
3.2.S.6	容器及び施栓系
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施

ロール」の部分など複数のプロセスが存在する場合についても、プロセスごとに分けていくつかのファイルにし、それを 3.2.S.2.2 に組み込むことはできないというようなことを「独立した文書」は意味していると想定されたのです。独立 (separate) の意味がはっきりしていませんでしたので、いろいろ議論がでてきました。

Table 5 は製剤のケースです。このように多くの項目が独立した文書で定められました。「3.2.P.7 容器及び施栓系」などについても、いくつか容れ目

Table 5 Step2文書で独立した(Separate)文書と定められた項目 (製剤3.2.P)

3.2.P.1	製剤及び処方
3.2.P.3.1	製造者
3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.4	ロット分析
3.2.P.5.5	不純物の特性
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.7	容器及び施栓系
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.3	安定性データ

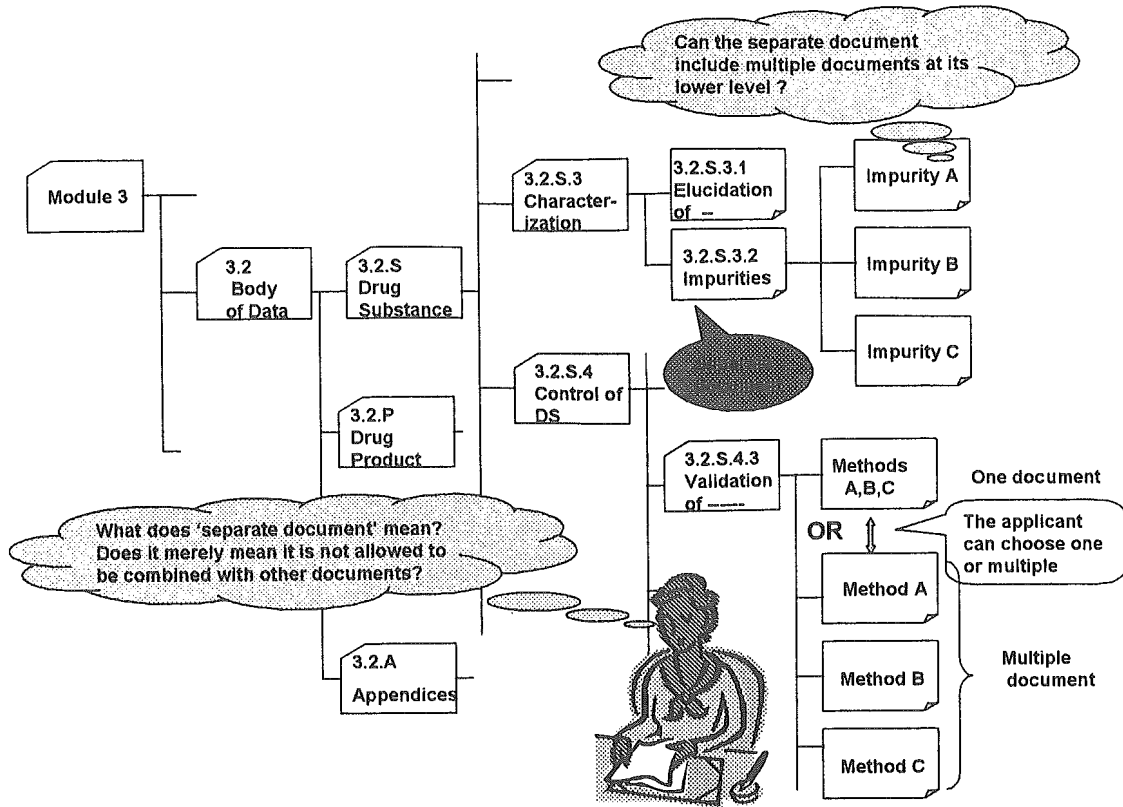


Fig. 1 Granularity of Module 3

があり、いろいろな容器がある場合についても、その容器ごとにまとめてP.7に入れることができないということです。

当初想定されていた Module 3 の階層構造を Fig. 1 に示しました。例えば CTD-Q の部分は 3.2 にいろいろな資料が付きます。そして、3.2 が更に原薬、製剤、付録に分かれます。例えば Impurity に注目しますと、Impurity は独立した文書として定められているもので、特性の下に位置しています。もし独立した文書が単一の文書と同じとしますと、Impurity についてそれぞれ 1 個 1 個レポートを書いて下に入れることはできないことになります。それに対して、例えば Validation の部分は 1 ドキュメントでもマルチプルドキュメントでもよいと最初に定義されていました。そうすると何故この Impurity の部分もどちらでもよいという定義をしてはいけないのかということになります。

様々なコメントが寄せられ、JPMA や EFPIA はもっと flexibility のある構成にすべきというコメントをしました。一方、MHLW は、例えば審査の過程でいろいろなやり取りがあって、更に追加のレポ

ートをまとめるときに、そのレポートが簡単に入るような構成でないと困るし、また、一変にも対応できないと困るかもしれないので、これらに対応できる構成にすべきというコメントを出しました。

eCTD のメンバーからは、フォルダーが複数でも単一でもどちらでもよいような構成が組まれているという説明を受けました。

Fig. 2 に第 2 部の eCTD における階層構造を示しました。少し濃い網掛け部分が実際に文書の入る部分で、薄い網掛け部分は文書を含んではいけない部分です。概要すなわち Quality of Summary は要約ですから大きな文書にはならないので、単一の文書を入れる様になっています。例えば、2.3 の部分が品質の部分に相当します。2.3 として大きく一つの文書としてもよいし、原薬、製剤、Appendix ごとにおけてもよいし、それぞれサブ項目に分けて一つずつ作ってもよいということです。いろいろなオプションで作ることができるという構成になっています。

Fig. 3 に第 3 部の階層構造を示しました。実際の添付資料の構成ですが、薄い網掛け部分は文書を含

Module 2		The TOC is only needed in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD	
2.1			
2.2			
2.3	Note 1	Introduction	
		2.3.S	Note 2
			2.3.S.1
			2.3.S.2
			2.3.S.3
			2.3.S.4
			2.3.S.5
			2.3.S.6
		2.3.P	Note 4
			2.3.P.1
			2.3.P.2
			2.3.P.3
			2.3.P.4
			2.3.P.5
			2.3.P.6
			2.3.P.7
			2.3.P.8
		2.3.A	
			2.3.A.1
			2.3.A.2
			2.3.A.3
		2.3.R	
2.4			
2.5			
2.6		2.6.1	
		2.6.2	
		2.6.3	
		2.6.4	
		2.6.5	
		2.6.6	
		2.6.7	
2.7		2.7.1	
		2.7.2	
		2.7.3	Note 4
		2.7.4	
		2.7.5	
		2.7.6	

Key
Documents rolled up to this level are not allowed
One document may be submitted at this level

Note 1 : Optionality of granularity for the Quality Overall Summary is provided in order to accommodate different levels of complexities of products. The applicant can choose the level at which the QOS is managed.

Note 2 : One document for each drug substance

Note 3 : For a drug product supplied with reconstitution diluent(s), the information on the diluent(s) should be provided in a separate part "P" document

Note 4 : One document for each indication

Fig. 2 第2部の Granularity

んではいけない部分です。少し濃い網掛け部分が文書を含んでよい部分です。第3部の場合は第2部概要とは異なり、「One or multiple documents may be submitted at this level」と記載されていて、一つあるいは複数の文書が入ってもよいという構成になっています。eCTDの構成がこのようになっているのであれば、CTD-Qの構成を separate とか one とか multiple と決めることはあまり意味がないという結論になりました。

5. ブラッセル会議での変更点 (Table 6)

以上の議論をふまえて、ブリュッセル会議ではワシントン文書の大きな変更がありました。一つは品質文書の定義を削除しました。また、それ以外にも文書の割り付けや目次の書式についても、品質分野においてはどのような製剤をどのような構成で出すかといったことによって実際の文書の出す組み合わせは変わってきますので、最初からあまり細かく決

めることは実効的ではないとの結論になり、Table 6に示したように削除され、非常に簡略になりました。

ブリュッセルまでの過程でいくつかの問題が生じ、新たに付け加えられた部分があります。添加物を含む原薬に関する記載、不純物に関する記載と非ウイルス性感染性物質に関する記載です。また、付録は新たに Step 4で加えられたように見えますが、もともとは4及び5でそれぞれ記載されていたものをまとめて6に移したもので、内容としては新しくありません。また、少し書き方が変わったところがあります。また、単に言い方を変えただけの問題です。

品質文書の定義、ページネーション、目次のフォーマティングについては改訂されたCTDガイドラインのAnnexにも存在します。この部分をはずして日本では7月に通知されましたが、この部分の取扱いがブリュッセル会議の後で議論になっています。残した方がよいという議論もあり、最終的には

Module 3	Note 1	The TOC is only needed in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD			
		3.2	3.2.S	3.2.S.1	3.2.S.1.1
					3.2.S.1.2
					3.2.S.1.3
				3.2.S.2	3.2.S.2.1
					3.2.S.2.2
					3.2.S.2.3
					3.2.S.2.4
					3.2.S.2.5
					3.2.S.2.6
				3.2.S.3	3.2.S.3.1
					3.2.S.3.2
				3.2.S.4	3.2.S.4.1
					3.2.S.4.2
					3.2.S.4.3
					3.2.S.4.4
					3.2.S.4.6
				3.2.S.5	
				3.2.S.6	
				3.2.S.7	3.2.S.7.1
					3.2.S.7.2
					3.2.S.7.3
			3.2.P	3.2.P.1	
					3.2.P.2
					3.2.P.2.2
					3.2.P.2.3
					3.2.P.2.4
					3.2.P.2.5
					3.2.P.2.6
				3.2.P.3	3.2.P.3.1
					3.2.P.3.2
					3.2.P.3.3
					3.2.P.3.4
			3.2.P.3.5		
		3.2.P.4	3.2.P.4.1		
			3.2.P.4.2		
			3.2.P.4.3		
			3.2.P.4.4		
			3.2.P.4.5		
			3.2.P.4.6		
		3.2.P.5	3.2.P.5.1		
			3.2.P.5.2		
			3.2.P.5.3		
			3.2.P.5.4		
			3.2.P.5.5		
			3.2.P.5.6		
		3.2.P.6			
		3.2.P.7			
		3.2.P.8	3.2.P.8.1		
			3.2.P.8.2		
			3.2.P.8.3		
		3.2.A	3.2.A.1		
			3.2.A.2		
			3.2.A.3		
		3.2.R			
	3.3	One file per reference	Note 5		

Key	
Documents rolled up to this level are not allowed	
One or multiple documents may be submitted at this level	

Note 1 : In choosing the level of granularity for this Module the applicant should consider that it will be expected that replacements of complete documents/files are provided in the CTD and eCTD when the information is changed at any point in the product's lifecycle.

Note 2 : For a drug product containing more than one drug substance, the information requested for part "S" should be provided in its entirety for each drug substance

Note 3 : For a drug product supplied with reconstitution diluent(s), the information on the diluent(s) should be provided in a separate part "P", as appropriate

Note 4 : The lower level of headings included in CTD-Q at this point are unlikely to be individual documents or files

Note 5 : Literature References should be listed in the tables of contents.

Fig. 3 第3部の Granularity

Table 6 ブラッセル会議での変更点

Step 2 文書	Step 4 文書
1. 緒言	1. 緒言
2. 一般的事項	2. 一般的事項
2.1 品質文書の定義	削除
2.2 文書の割付及び分割	削除
2.3 目次の書式	削除
2.4 どのような場合に項目の分割あるいは繰り返しが適切か	2.1 項目の分割あるいは繰り返し
2.5 複数種類の容器及び複数の含量	
2.6 生物分析法	
2.7 ドラッグマスターファイル	
	2.5 添加物を含む原薬 (追加)
3. 異なる項目間の多重リンク	3. 異なる項目に記載される関連情報
3.1 結晶多形	
3.2 粒子径	
	3.3 不純物 (追加)
3.3 開発中の処方にする品質情報の新たな記載場所	
	3.5 非ウイルス性感染性物質に関連する情報は第3部のどこに記載するのか (追加)
4. 原薬についての記載箇所に関する事項	
5. 製剤についての記載箇所に関する事項	
	6. 付録 (その他) についての記載箇所に関する事項(追加)

今後の議論でCTDガイドラインとしてどう取り扱うのか決まると思います。

5.1 新たに設定された項目について (Table 7)

添加物を含む原薬の問題、すなわち、例えばビタミン剤など添加剤とともに調合されている原薬について、添加剤に関する情報はどこに記載するかという問題ですが、原材料の管理のところで取扱うこと

Table 7 新たに設定された項目

- | |
|--|
| 1) 添加物を含む原薬の取扱
市販の粉碎加工したビタミンなど、原薬が調合されて用いられる場合は、以下のように記載
→製造に関する情報は3.2.S.2.2「製造方法及びプロセスコントロール」
→添加物に関する情報は3.2.S.2.3「原材料の管理」 |
| 2) 非ウイルス性感染性物質の記載場所に関して
→分析方法が確立している (薬局方に収載)
細菌、マイコプラズマ、真菌などの通常の製造管理に関する詳細情報は3.2.S.「原薬」及び3.2.P「製剤」に記載する。 |

になりました。

非ウイルス性感染性物質の記載に関する問題は、舞浜会議のときに持ち上がった問題です。分析方法が確立している細菌、マイコプラズマ、真菌などの通常の製造管理に関する事項については、もともとCTD-Qのガイドラインでは付録に詳細情報を書くことになっていましたが、最終的には原薬や製剤の箇所に記載することに決まりました。

6. location issue について

6.1 原薬についての記載箇所に関する事項 (Table 8)

原材料の管理についてのQ&Aの部分では、遺伝子組み換えの手法を用いて製造された原材料、資材を用いて原薬が製造された場合、遺伝子組み換えの情報は、原材料の管理のところに記載することになりました。

重要工程及び重要中間体の管理のQ&Aの中には、ワシントン会議のときからMHLWとEUの間で議論になっていた問題があります。原薬の出荷試

Table 8 原薬についての記載箇所に関する事項

S.2.3 原材料の管理	1. 出発物質に関する検討事項と妥当性の根拠は、3.2.S.2.3 に記述すべきか？	1. 出発物質に関する検討事項と妥当性の根拠は、3.2.S.2.3 に記載する。
	2. 3.2.S.2.3 に記載した原材料の分析方法は、どこに記述すべきか？	2. 原材料（出発物質・試薬・原料・溶媒など）管理のための分析方法は、S.2.3 項で提示する。生物由来の原材料については外来性因子の安全性を評価するための分析方法があれば、3.2.A.2 に記載する。
	3. 新しい項目を起こすことは認められていないが、もし遺伝子組み換えの手法を用いて製造された試薬を用いて原薬が製造された場合、試薬に関する情報はどこに記載すべきか	3. それらの情報は3.2.S.2.3 「原材料の管理」に記載する。
S2.4 重要工程及び重要中間体の管理	1. 重要工程及び中間体のロット分析結果は3.2.S.2.4 に記載すべきか	1. 重要工程及び中間体のロット分析結果は分析方法及び判定基準とともに3.2.S.2.4 に記載する。
	2. 原薬の出荷試験が中間体に関してあるいは重要工程において、原薬に関する試験の代わりに実施される場合には、分析方法や判定基準に関する情報は3.2.S.4 のどこに記載すべきか	2. 判定基準は3.2.S.4.1 に、分析方法は3.2.S.4.2 に引用する。

験が最終製品の代わりに中間体や重要工程で行われるときの分析方法や判定基準に関する情報はどこに書くかということです。最終的には、S2.4 に書きますが、規格及び試験方法に関連する S.4.1, 4.2 にも引用することになりました。

6.2 製剤についての記載箇所に関する事項

(Table 9)

今回変更されたものではありませんが、二つのことについて延べます。

再溶解試験、製剤試験や希釈試験のデータで、なおかつ有効期間中における製品の品質確認のための正式な安定性試験の一部として実施された場合、そのデータは P.8.3 の安定性のところで報告します。それに対して配合変化や非適合性の溶解試験に関する情報は、安定性にもかかわりますが、P.2.6 の製剤設計のところに記載することになりました。これは厚生労働省で独自に2002年に事務連絡した Q&A と少し異なる結果になっていますのでご注意ください。

もう一つは製剤における重要工程及び重要中間体の管理の問題です。最終製品の試験が工程試験に置き換えられた場合、どのようにするのかについて述べています。工程試験が最終製剤の試験として実施された場合には規格試験方法の一覧に記載すると

もに工程試験であることを明記することとなっています。取扱いが原薬と製剤のケースで少し異なりますが、いずれの場合も規格及び試験法の箇所に工程試験があることがわかるように記載することになっています。

7. ICH web site に寄せられた Q&A

Table 10 に新たに ICH web site に寄せられた Question に対する Answer を示しました。今回は地域特異的な質問も受け付けましたので、日本に対するこのような質問がありました。CTD-Q になっても陳述署名をレポートごとに求めるのかという質問です。今までは各レポートの最終ページ裏などに付けていましたが、今までのやり方を少し変えて、基本的には Certificate を第1部の1.2.2 に付けるということになりました。

8. 品質新トピック Pharmaceutical Development (PD) (Table 11)

舞浜会議でCTD IWG で取扱うとされていた PD の問題については、今回のCTD-Q IWG では取り扱われませんでした。リスク管理や Quality by Design の要素が付け加えられて、GMP で今後取り扱うことがGMPワークショップで確認されてい

Table 9 製剤についての記載箇所に関する事項

P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	1. 有効期間中における製品の品質確認のための、正式な安定性試験の一部として実施した、再溶解後の製剤試験や希釈試験のデータは、どこに記載すべきか？	1. ラベルに表示された効能が発揮されることを裏付ける添付溶解液の適合性に関する情報は、3.3.P.2.6に記載する。有効期間中における製品の品質確認のための、正式な安定性試験の一部として実施した再溶解後の製剤試験や希釈試験のデータは3.2.P.8.3で報告する。
	2. 同時に投与する他剤との配合変化試験は、3.2.P.2.6に記述すべきか？	2. 同時に投与する他剤との配合変化試験は、3.2.P.2.6に記載する。
	3. 非適合性の溶解液に関する情報は、3.2.P.2.6に記載すべきか？	3. 非適合性の溶解液に関する情報は3.2.P.2.6に記載する。
P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	1. 3.2.P.3.3で明記された重要工程及び重要中間体に関する詳細な情報は、3.2.P.3.4に記載すべきか？	1. 重要工程ならびに管理する重要中間体すべての詳細な情報は、3.2.P.3.4に記載する。
	2. 関連するロットから得た重要工程の管理値は、重要工程の管理のための数値範囲、限界などの根拠として、3.2.P.3.4に記載すべきか？	2. 重要工程を管理するための数値範囲、限界などの根拠として関連するロットから得た重要工程の管理値は3.2.P.3.4に記載する。
	3. 最終製品試験の代替として実施する、工程内試験の情報は、どこに記載すべきか？	3. 3.2.P.3.4には、最終製品試験の代替として実施する工程内試験につき、最終製品の試験で提出するものと同じ情報を記述する（分析方法・分析法バリデーションの情報）。
	4. 最終製剤の試験が工程試験におきかえられた場合に「規格及び試験方法」内のどこに記載するのか	4. 工程試験が最終製剤の試験として実施された場合には規格及び試験方法一覧(3.2.P.5.1)に記載するとともに工程試験であることを明記する(Q6A参照)

Table 10 Q&A

Question	Answer
When using the CTD, is it necessary to provide Japan's regulatory authorities individual CMC reports including the signatures of the Quality Assurance services, etc.?	Certificates (including statement by responsible person supervising collection and preparation data, documents related to GLP and GCP, copy of a written contract of co-development) should be put in Section 1.2.2 of Module 1.

ます。

9. 今 後

基本的には大阪に向けての具体的なワークプラン

Table 11 品質新トピック Pharmaceutical Development (PD)について

- 前回舞浜会議で議論され、FDAが Quality Initiative 公表を理由に保留とされたPDのコンセプトペーパーはCTD-IWGでは議論されなかった。
- GMPワークショップにおいて本コンセプトペーパーが討論された。
- このPDに関するコンセプトペーパーに更にリスク管理や Quality by Designの要素が付け加えられることとされた。

はCTD-Q IWGでは特に議論されていません。したがって、今後Q&Aがあれば作ることもあるかもしれませんが、概略としてはCTD-Q IWGは役目を終えつつあると考えています。

品質に関するトピックの動向**

—Q8：製剤開発—

奥田 晴 宏*

1. Q8（製剤開発）の経緯

Q8ガイドラインの経緯を時系列的に Table 1 に示します。この Table 1 の記載より前の1998年に申請資料の国際的な共通化を目指してCTD (Common Technical Document) の活動が開始され、2000年には Step 4 になりました。しかし、非常に大きなガイドラインであることから、その後もCTD EWGは Implementation Working Group (IWG) となり、施行にあたっての様々な問題点を議論する活動が続きました。その活動は2年ほど続き、2002年のブリュッセル会議で特に化学薬品を中心にした品質に関して、ICHの今後の活動が議論されました。CTDガイドラインは関連のガイドラインが未整備であったため、内容までの完全な調和に至りませんでした。このような状況を踏まえて優先して作成が期待されるガイドラインについて議論いたしました。

2003年2月の舞浜会議において、CTD様式の申請資料の中にある項目の Pharmaceutical Development (PD) を new topic として議論することとなり、PDの中の各項目に記載すべき内容をガイドラインとしてまとめることから作業が始まりました。

その後、2003年7月のブリュッセル会議でGMPのワークショップが同時に開催され、PDはリスクマネジメントの概念を含むとの観点からも議論が必要とされました。したがって、このときにPDの位置づけは変更され、承認申請のときに要求されることも含めて、その後の実製造での製法変更とそれに伴うリスク管理まで包括するという広い概念になりました。

Concept Paper が作られ2003年10月に正式なト

ピックとなり、大阪会議でQ8と位置づけられ議論が開始されました。その後ロンドンで中間会合を開催し、2004年6月のワシントン会議で議論を進めております。大阪会議において Step 2 文書の draft 1 が作成されてから現在は draft 3.0 に達しています。

2. Q8の意義（ロンドン会議）(Table 2)

2004年3月のロンドン会議でQ8の目的が改めて確認され、第3部に記載する「製剤開発」に記載する事項を「high level」で定めることが認識されました。大阪会議で作成した draft 1 は16ページにわたる draft で、そこには製剤として、例えば錠剤、吸入剤、注射剤、貼付剤などに関してどのような開発研究が必要かについて記載されていました。しかし、その多くは how に属する部分であることから、整理して high level な文書とすることとしました。更にPDは個々のデータを記述する場ではなく、得られた系統だった知識を記述する場とすることとなりました。Pharmaceutical Development に関する文書を作成することによって、審査官にとっては重要な品質要素に審査を集中することができるかと、査察官が減り張りの効いた査察が可能になるとか、企業にとっては、GMPの概念を取り入れることで実生産まで本文書がカバーすることから、ライフサイクルを通しての変更管理に有用であるという成果を期待しています。

3. Quality by Design (QbD) (Table 3)

Q8のコンセプトで重要な概念として Quality by Design (QbD) があります。QbDにはなかなか適当な訳がありませんが、例えば「設計品質」と訳しま

* 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

** 当協会主催の第10回ICH即時報告会(平成16年7月8日：東京)における講演による。

Table 1 Q8（製剤開発）の経緯

2002年2月	ブリュッセル：CTD-IWG New topics 候補の検討
2003年2月	舞浜：CTD-IWG Pharmaceutical development(PD)の new topic 化への基本合意
2003年7月	ブリュッセル：CTD-IWG PDは Risk management 等の概念を含むことを確認
2003年10月：	PDが new topic となることが SC で決定
2003年11月	大阪： PDは Q8 として位置付けられ、議論開始
2004年3月	ロンドン： Step 2 文書 Draft 2.0
2004年6月	ワシントン： Step 2 文書 Draft 3.1

Table 2 Q8の意義（ロンドン会議）

- Q8 (Pharmaceutical Development)の目的
 - CTD 第3部に記載する「製剤開発」に記載すべき事項を「high level」で定める (What を対象)
 - 製剤開発の科学的研究から得た知識を示す。
- Q8 (Pharmaceutical Development)から得られる成果
 - 審査官：重要な品質要素に審査の集中が可能
 - 査察官：重要工程・重要中間体に集中した査察
 - 企業：製品の life cycle を通しての変更管理に有用

すと、製造品質に対する概念のようなイメージが出ますので、違うと思います。ニュアンスとしては詳細に計画されて入念に設計されている方法で製造されることによって保証されている高度な品質という

Table 3 Quality by Design

Quality by Design (QbD) は製剤開発に対するより組織的なアプローチであり、リスク軽減にはより適切な方法	
従来型の製剤開発	QbD の理念に基づく開発
多くのデータ	知識が重要
変更時に多くのデータが要求される	変更時には少ないデータでよい

ことでしょうか。

QbD の概念での開発が各所で唱えられています。従来は個々の多くのデータが必要でしたが、QbD ではデータよりも、むしろそれから得られる系統だった知識が重要です。このような知識があれば、変更時には大きなデータは必要ないと考えられます。それに対して従来型は、変更時にも多くのデータが必要になると考えられています。

Q8 は QbD を促進するようなガイドラインを目指していると思います。しかし、一方では Q8 は従来型の製剤開発を否定するものではないという議論をしています。従来型の開発と QbD の取扱い方ですが、expectation と optional として取扱うこととしています。すなわち、Fig.1 を御覧ください。この Baseline expectations と書かれた線より下側が従来型の製剤開発になります。更に、QbD には optional な部分も含まれます。この optional な部分のデータが積み重ねられて規制当局に示されることにより、規制の軽減が可能になります。

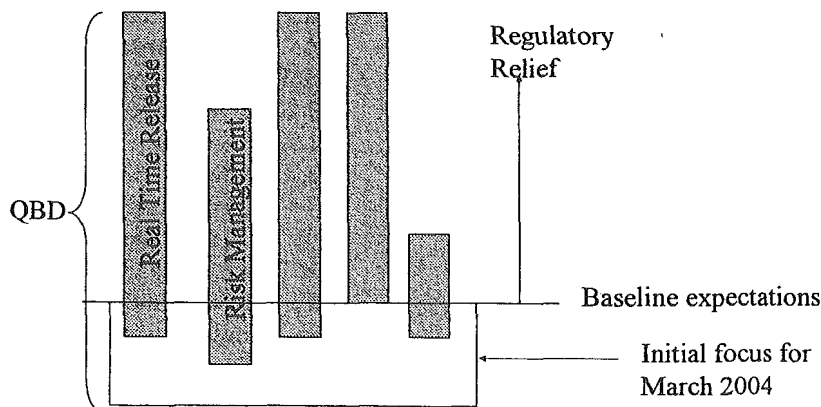


Fig. 1 Separating Optional from Expected (ロンドン会議での議論)

4. Q8の Desired State (Table 4)

Q8が望ましいとする状態について、ワシントン会議で確認されました。一つは製剤の品質機能が、有効で効果的な製造プロセスの設計によって達成され、保証されるべきであること、製剤の規格がメカニスティックな理解、すなわち処方やプロセスの各種要素がいかに関製剤の機能に影響を与えるかに対するメカニスティックな理解に基づいて設定されるべきであること、及び不断の改善とリアルタイムな品質保証が可能となること、この三つが到達目標として考えられています。

5. Washington Achievements

ワシントン大会の成果を Table 5 に示しました。Step 2 文書の draft 3.0 ができたこと、今まで述べたような理念に関する部分が確認されたこと、今後の議論をする上で必要な用語がある程度まとまったこと、及び 'baseline' と 'optional' な部分の切り分けを明確にしたことです。また、'optional' な情報を提示することによってフレキシビリティを持たせることができる範囲をアウトラインしたことが成果としてあります。

Table 4. Q8 Desired State

- 有効で効果的な製造プロセスの設計によって達成され保証される製剤の品質及び機能
- 「処方やプロセスの各種要素がいかに関製剤の機能に影響を与えるか」ということに関するメカニスティックな理解に基づき設定された製剤の規格
- 不断の改善とリアルタイムな品質保証を可能にする

Table 5 Washington Achievements

- Q8 Draft 3.0 配信
- 理念に関する同意事項を確認
- 必要な用語解説の進展
- 'baseline' として期待される事項及び 'optional' として期待される事項を明確化
 - 'optional' な情報を提示することによって、柔軟な規制にとどめることの出来る範囲をアウトライン
 - "What" に関するより鮮明な表現、Q9 とのリンク

6. Q8の内容

6.1 Q8 (draft 3.0) 目次 (Table 6)

Draft 3.0 の目次は、Pharmaceutical Development of the Components of the Drug Products から Compatibility までが、CTD の目次と一致しています。これは元々 CTD の中に記載すべき事項に対するガイドラインという性格があるためです。以下に 2. と 2.3. について、簡単に内容を紹介いたします。

6.2 製剤開発 (2. Pharmaceutical Development) (Table 7)

まず、製剤開発の目的は、製品を再現性のある方法で供給するために、高品質の製品及び製造プロセスを設計することです。製剤開発研究から修得した情報や系統だった知識は、規格や製造管理法を確立するために必要な科学的な理解を提供するもので、重要なことは製剤開発研究から得られた情報はリスク管理の基礎であるということです。これは Q6A の概念でもあり、品質は製品試験のみでは確保することはできないもので、計画されて作り込まれる製法が極めて重要であるということです。

製剤開発には二つの方法があり、baseline expectation 及び option について記載があります。baseline expectation には次の 2 点が少なくとも特定されて詳細に論じられるべきであることが記載されています。一つは製品の品質と恒常性の確保にとって

Table 6 Q8 (draft 3.0) 目次

1 Introduction
1.1 Objective
1.2 Background
1.3 Scope
2 Pharmaceutical Development
2.1 Components of the Drug Products
2.1.1 Drug Substance
2.1.2 Excipients
2.2 Drug Product
2.2.1 Formulation Development
2.2.2 Overages
2.2.3 Physicochemical and Biological Properties
2.3. Manufacturing Process Development
2.4. Container Closure System
2.5. Microbiological Attributes
2.6. Compatibility
3 Glossary
4 References
5 Attachments (for Dosage Forms)

Table 7 2. 製剤開発

-
- 製剤開発の目的
 - ・ 高品質の製品及び製造プロセスを設計
 - ・ 製品の再現性のある方法で供給するため
 - 製剤開発研究から修得した情報・知識
 - ・ 規格及び製造管理を確立するために必要な科学的な理解を提供する。
 - 製剤開発研究の情報
 - ・ リスク管理の基礎
 - ・ 品質は製品試験では知ることが出来ない。計画されて作り込まれるべきもの。
 - 少なくとも
 - ・ 下記の事項が特定され詳細に論じられるべきである。
 - ・ 製品の品質と恒常性にとって重要な原薬、添加剤、製造工程の特徴
 - ・ モニターあるいは管理する必要性
 - 加えて
 - ・ 申請者はそれ以外の製剤開発研究を選択しても良い。
 - ・ そのような研究は物質特性が多岐に変化した場合の製品の機能、選択可能なプロセスやプロセスパラメータに関する知識の拡張に結びつく。
 - ・ この項に更なる情報が含まれることによって、より高度な製造プロセスとプロセスコントロールに関する理解を記述する機会が与えられる。
 - ・ より柔軟的な規制のオプション
-

重要な原薬、添加剤、及び製造工程の特徴を特定すること、その上でそのものをモニター又は管理する必要があるかどうかを論じることです。

これに加えて optional な、別の方法についても記載されています。このような研究を実施することによって物質特性が多岐に変化した場合の製品の機能、選択可能なプロセスやプロセスバリデーションに関する知識が広がります。

この項には申請書類に更にこのような情報が含まれることによって、より高度な製造プロセスとプロセスコントロールに関する申請者の理解を記述する機会ができ、これを記述することにより、規制当局が柔軟な規制を受け入れることが可能になるということが記載されています。

6.3 製造工程の開発 (2.3. Manufacturing Process Development)

製造工程の開発の項に記載している内容を Table 8 に示します。まず重要なことは CTD の中のある文書項目 3.2.P.3.3 (実際に行われている製造方法を記載する部分) に記載した製造工程に関し、選択理由とそれが最適化されていること、及び管理方法について説明することです。

特に製造プロセスの選択に対応して、添加剤等の構成成分の適格性を確認するために、重大な品質特

性と、選択可能な製造方法について考慮すること、例えば錠剤の製造であれば、乾燥造粒か湿式造粒かについて考慮することが重要であるとの記載があります。

また、当然なことですが、製造プロセスは製剤の品質を保証するような適切な規格を定めることができるものでなければなりません。ただし、Q6A の議論にあるように、実際の承認申請のときには限られたデータしかないこと、その事が、規格の設定のプロセスに影響を与えていることを指摘しています。この部分は実際には知識が積み重なった際に見直すこととしていますが、具体的なプロセスについてはまだ論じられていません。

無菌製剤の具体的な例が記載されています。無菌製剤に関しては、無菌方法等を正当化しなければならないこと、最終滅菌を用いない場合にはそれなりの説明が必要であることが記載されています。また、臨床試験や安定性試験で使ったロットの製造方法と実際のマーケットに出ている製品の製造方法が異なる場合は、その違いを記載することが指摘されています。記載方法は、ロット分析の情報が容易に比較可能な方法で示されるような形式で記載すべきであるということが記載されています。

Optional な部分については、将来の工程を更に

Table 8 2.3. 製造工程の開発

- 3.2.P.3.3 で記載した製造工程に関して選択、最適化と管理について説明する。
 - ・ 製造プロセスの選択に対応しかつ成分（添加剤）の適格性を確認するために、重大な品質特性と製造方法の有効な選択肢（例えば乾燥造粒と湿式造粒）について考慮することが重要である。
- プロセスは製剤の品質を保証するような適切な規格を定めることが出来るものであるべきである。
 - ・ 申請時には限られた量のデータしか利用できず、そのことが判定基準の設定プロセスに影響を与えていること留意する。
- 無菌製剤に関しては、製剤の適切な無菌化方法と一次包装を選択し、正当化しなければならない。
- 局方に記載されている最終滅菌を用いない方法を選択した場合には、科学的な説明と合理的理由を記載しなければならない。
- 臨床の安全性及び有効性試験、生物学的利用率、生物学的同等性試験のロットあるいは主要な安定性試験のためのロットを製造する時の製造工程と 3.2.P.3.3 との違いについて記載するべきである。
- その情報はプロセスとそれに対応したロット分析 (3.2.P.5.4) の情報が容易に比較可能な方法で示されるべきである。
- 将来の工程の最適化のための柔軟性を見込むためには、製造プロセスの開発を記載するとき、重要な特性又は工程の終点をリアルタイムで、またはほとんどリアルタイム (例えば on-, at- or in-line) の条件でモニタリングする測定システムを記載することが有効である。
- 幅広い条件下における工程の堅牢性の評価は、特に構造化された手段 (structural tool) と連結することによりリスク評価とリスクの軽減にとって有効である。
 - ・ 将来の製造の最適化及びプロセスの最適化をサポートする (ICH guideline Q9 *Risk Management* 参照)。

改善して最適化のためのフレキシビリティを見込むために、リアルタイムな条件でモニターすることも重要であるという新しい概念が出ています。また、工程の頑健性の評価は、特にストラクチャツールと連携することによって、今リスク評価やリスクの軽減にとって有効であると記載されています。

7. Outstanding questions (Table 9)

議論の中で各極が解決すべき問題が三つありました。

一つ目は、Q8 の文書は 1 回限りではなく、その製品のライフサイクルの間続きますので、それをどのように取り扱い、どのような形で規制当局が実際の行為に反映させるかということです。EU とアメリカは何らかのイベントが生じるといっています。日本は承認申請時とその後のリンクが明確ではないので、継続的に維持し、査察時の有効利用を意図しているという答えをしています。

二つ目は、Q8 と Q9 が連携を取る必要があることです。

Table 9 Outstanding questions

- 更新 - ライフサイクルへの取り組み
 - ・ 各極の取り組み及び CTD 文書 P2 のライフサイクル管理のための必要事項はどのようなものか？
 - 現時点での理解
 - ・ EU and US - 何らかのイベントが生じる
 - ・ Japan - 継続的な維持と査察時の有効利用を意図
 - Q9 の統合
 - ・ Q9 のどの部分を Q8 はより充実したものにし、また統合するべきか？また例示すべきか？
 - ・ リスクの例をどのように Q8 は利用するのか
 - ・ Q9 は Q8 の視点 (Q9 には描かれていない) から何を必要とするのか
 - Q8 Part II
 - ・ 提案される Part II のについて各極の国内での期待は何か
 - ・ 各極にとって最適の Part II は何か
- 各 EWG で質問に対する回答を作成、
e-mail 及び teleconference で議論

三つ目は、Q8 では Part II (補遺) が提案され、そこで何を求めるか各極に問われています。

8. Integrating Risk in Q8 (Fig. 2)

Part II として補遺の部分を今後議論する予定です。現在議論しているのは、Part I で、中心的な文書です。Part II では Annex として各 dosage form などについて議論する予定です。

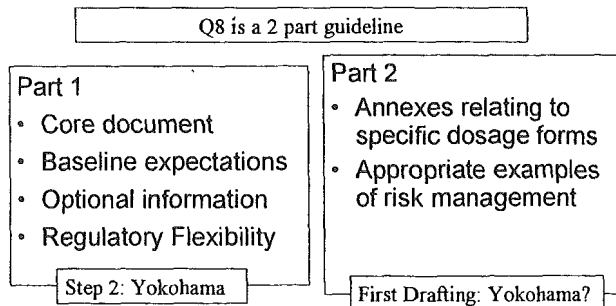


Fig. 2 Integrating Risk in Q8

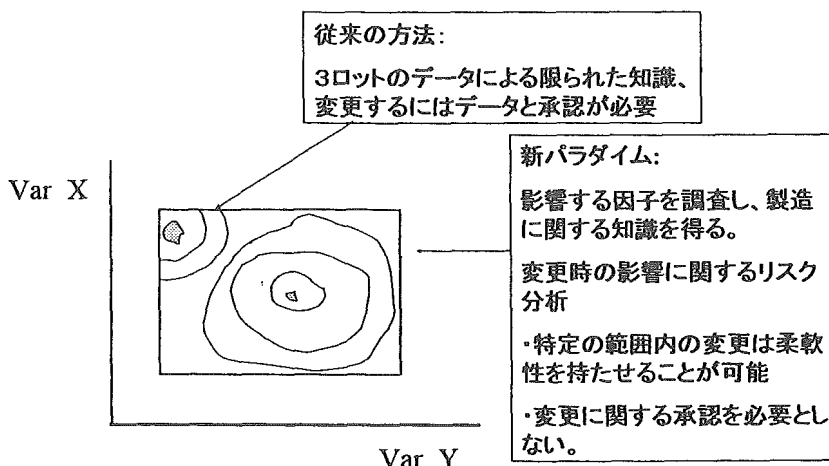


Fig. 3 ICH Q8: Discussion on Regulatory Flexibility

Table 10 今後の予定

Action Required	Date Due	Responsible
VERSION 3		
Issue current draft (Version 3.0)	10-6-04	JCB
Comments on Version 3.0 to rapporteur	15-8-04	All
Consolidated comments issued to EWG together with edited version of guideline incorporating any strategic changes	1-10-04	JCB
Acceptance of comments or proposals for final change – leading to Step 2 document	15-11-04	All
STRATEGIC QUESTIONS		
Responses to Questions to rapporteur	31-7-04	All
Consolidated responses issued to EWG	15-8-04	JCB
Interim teleconference on strategic issues, if not resolvable by email	16-9-04 or 21-9-04	JCB
Industry to assemble worked examples of 'risk management in action' for Yokohama – send tp Fritz Erni	15-10-04	FE

9. Discussion on Regulatory Flexibility

今後の目指す方法についてのワシントン会議でよく使われた図を Fig. 3 に示します。従来は、系統的な知識が明確にされていませんでした。ある限られた情報で製造していた場合、その製造条件は適正な品質が確保できるぎりぎりのところかもしれません。したがって、何か変更しようとする和不適切な範囲に落ち込んでしまうかもしれませんので、必ずデータを取って承認を求めなければなりません。全

体像が分かっているれば、自分の位置がわかりますので、少々パラメータを動かしても品質に問題ないことを主張することができます。このようなケースでは特に承認を必要としないといえます。

10. 今後の予定 (Table 10)

Draft 3.0 についてのコメントを 8 月に投げ返す予定としています。また、横浜会議では Step 2 文書とすることを目指し作業を進めています。