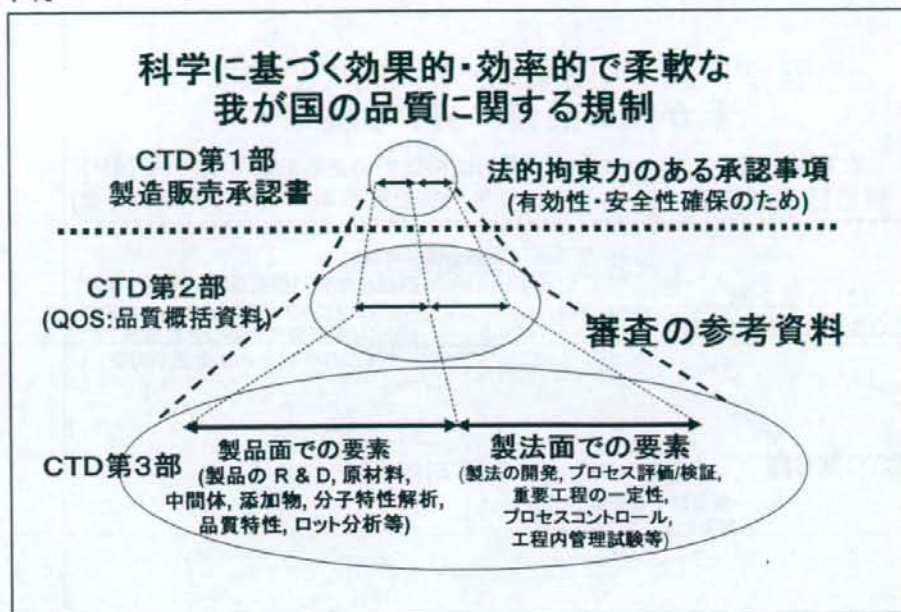


スライド18



スライド18をご覧ください。

我が国が今までどのような方策を取っているかといいますと、我が国においてはCTDの第1部、製造販売承認書というのが法的拘束力のある承認事項ということです。欧米では第2部はあまりないわけですが、第3部がほとんど承認事項ということです。というわけで、欧米では今この第3部の製品面での要素、製法面での要素、これを承認事項にしているために、その一部を変更しようとするといちいちそれに対して変更或いはレビューをしなければならないことで大変な作業に、これはレビュー側もそうですし、企業の方もなっているということです。

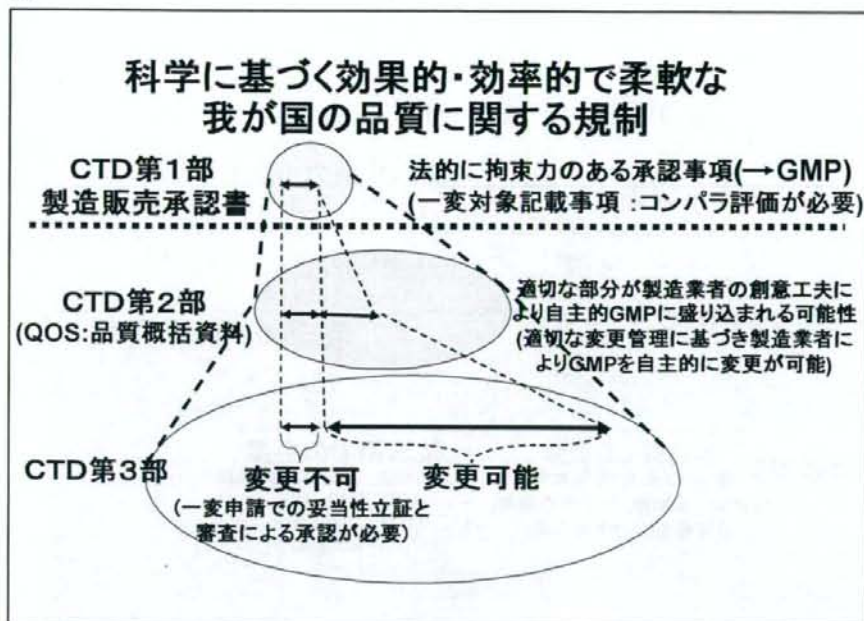
そういうことで、それに対してもっとうんと合理的な方法はないのか。必要なエッセンスだけに絞って行うやり方はないのかと、欧米でも模索をしている状況だと思います。

スライド19をご覧ください。

翻って我が国を考えますと、我が国はもともと人的リソースもないものですから、とにかく有効性・安全性確保のためのエッセンスだけを承認事項にしましょうということで、ここに模式的に書きましたモジュールのような構成になっています。つまり、第3部があり、それからそのエッセンスを、昔は概要ロ、ハと言っておりましたが、今はQOSと称し、これにエッセンスと申請者の考えを要約することになっています。そのQOSが言ってみれば審査の主な材料になっていて、そこから更に承認事項にどれを入れるかを検討して、第1部の承認事項としているわけです。ここから見ると我が国の方式がもともと少ない人数で目的に達するというために考え出された非常に合理的、効果的、効率的な方法であると思います。

これをまた別の側面で眺めてみますと、第1部の承認事項になっているものについては、

スライド19



これは法的に拘束力のあるものですから、先程申しましたように当然GMPのコアにもなりますし、これを変える場合には一変対象になるということです。しかしながら、これ以外の部分については、適切な部分が製造業者の創意工夫によって自主的なGMPに盛り込まれています。それを変更する場合には、適切な変更管理に基づいて製造業者によってGMPを自主的に変更が可能です。このようにして技術の進歩、科学の進歩をふまえてフレキシブルに変えていけるということではないかと思っています。

欧米の場合にはすべての変更が一変の手続きが必要な状態なので、何とかそのところのフレキシビリティを導入していきたいということで、今いろいろな議論がされていると私は理解をしております。

スライド20をご覧ください。

ということで品質、特に製法の取り扱い問題は各極の承認事項や承認制度の根幹に触れる側面を持ちます。それをきちんと認識し、整理しておく必要があるだろうと思います。そういう前提で我が国が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるのか、合わせざるかを国益、国際益のバランスシートにかけて対応する必要があるのではないかと思います。

先程申しましたが、CTDのモジュール3のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスを承認事項としてきた我が国の承認制度や承認書は、人的リソースに乏しい我が国で工夫された合理性の極致といえるものです。QOSの合理性、効率性が最近欧米でも見直されていることはその表れではないかと思っています。欧米が目指す一つのあり方が実は我が国にあるのではないかとさえ思っております。

私もよくFDAの人などに呼ばれてお話をしますが、彼らは本当は日本型モデルに近づき

スライド20

我が国の承認制度や承認書は合理的

- 品質、特に製法の取り扱い問題は各極の承認事項や承認制度の根幹にふれる側面を持つことをきちんと認識、整理しておく必要がある。わが国が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるか、せざるかを国益、国際益のバランスシートにかけて対応する必要がある。
- CTDM3のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスを承認事項としてきたわが国の承認制度や承認書は、リソースに乏しいわが国で工夫された合理性の極致といえる。QOSの合理性、効率性が見直されていることは、その現れである。欧米が目指す一つのあり方がわが国にあるのではないか。わが国は、この優れた方策にさらに磨きをかける視点で対応すればよいのではないか。

スライド21

本日の話題(3)

- 医薬品の品質問題の本質
- 医薬品の品質確保に関する日本型ビジネスモデルの構築
- 承認書申請記載事項  
(個人的見解)

スライド22

- 規制(社会的ルール)の本質は、最大多数の最大幸福のため
- 薬事規制は、安全性及び有効性の観点から医療目的に叶う有用な医薬品等の開発、評価、保証・管理、適正使用などを効率的、合理的、効果的に進め、より望ましい医療の実現、ひいては保健衛生の向上に資するための手段であり、無用の制約を加えるためものではあってはならない。
- 産・学・官・医は役割・機能こそ違え、共通のゴールを目指し、同じアリーナに立つプレーヤーである。

たいのではと感じることがよくあります。もちろんシステムや考え方が基本的に異なるところもありますので、同じにというわけにはいかないだろうとは思いますが。

いずれにしても、少なくとも私の範囲で考えると、科学的に我が国は間違っていないだろうというわけで、もちろん足りないところは補いながら、我が国としてはこの優れた方策に磨きをかけるという視点で対応していけばよいのではないかと考えています。

スライド21をご覧ください。

次に承認書申請記載事項についての個人的見解ということですが。

スライド22をご覧ください。

まず最初に、日ごろ感じている一般論を申し上げておきたいと思えます。

その一つは規制、つまり社会的ルールの本質というのは最大多数の最大幸福のためです。

これは、交通のシグナルを考えてみても一目瞭然です。赤で止まらなければ交差点では皆さんぶつかるわけで、それをうまく制御するために本来は交通信号、社会的ルールはあるということですが。

そういう中で、薬事規制というのは安全性・有効性の観点から医療目的に叶う有用な医薬品等の開発、評価、保証管理、適正使用などを効率的、合理的、効果的に進めてより望まし

## スライド23

### 薬事法改正（平成17年4月施行）

承認書記載事項（法的な規制の対象）

- 規格中心から、製造方法もより詳細に記載
- 変更の際には一変承認申請に加えて、審査不要の軽微届出制度の導入
- 逸脱すると回収等の対象となりえた操作条件・製造パラメータに目標値・設定値の概念導入（承認書に目標値／設定値を記載し、SOPに許容幅を記載）

## スライド24

- 品質評価・確保、維持管理
- GMPによる適切な製造管理の根拠にする。
- 製造変更に対する対応（あらかじめの設定）：あらかじめ製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項と承認事項の軽微変更に係わる届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておく
- 品質に影響を及ぼす製造工程の記載

い医療の実現、ひいては保健衛生の向上に役立てるための手段であります。そこで必要なことはやらなければいけません、無用の制約を加えるものであってはならないだろうと思います。

産・学・官・医が役割機能こそそれぞれ違うわけですが、「より良い医療を、より早く患者さんに」という共通のゴールがあるわけで、それを目指して、同じアリーナに立つプレーヤーとしてそれぞれ役割を演じたいものだと思っています。

スライド23をご覧ください。

品質確保に関連して最近の大きな出来事の一つは、平成17年4月の薬事法の改正です。従来の製造承認等から製造販売承認になったのが最大の変化でしたが、品質面では承認書の記載事項という問題があります。これは今まで例えば規格だけで物事を考えていたのを、製造方法のコミットメントも考える、場合によっては、より詳細に記載しようということが一つあります。

そうした変更の際には、一変承認審査に加えて、審査不要の軽微届出制度も導入されました。

それから、逸脱すると回収等の対象となり得た操作条件・製造パラメータに目標値・設定値の概念を導入して、承認書に目標値・設定値を記載してSOPに許容幅を記載するのが、この時の改正の大きな変化であったわけです。

スライド24をご覧ください。

すなわち、承認事項記載を品質評価・確保、維持管理という目的はもとより、GMPによる適切な製造管理の根拠にしようということです。

それから、あらかじめ製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項と承認事項の軽微変更に係わる届出の対象事項等を、申請者自らが区別し設定しておく。

つまり、品質に影響を及ぼす製造工程の記載をするということです。この「品質に影響を及ぼす」という言葉をどう捉えるべきかについては、のちほど更に触れたいと思います。

本来の精神が、単に規格及び試験方法だけで行うのが合理的でない場合に、製造工程も含

スライド25

### 本件をめぐる要素

- わが国としてのリソース、コストパフォーマンス
- 規制側vs企業の役割（対応と課題）
- 品質評価vsGMP
- 科学vs規制
- 現状vs将来

スライド26

### 本件についての関心事(1)

- 将来の科学技術の進歩にフレキシブルに対応することや、国全体におけるコストパフォーマンスのバランス（限られた審査側や企業側のリソースを含めて）、そしてなによりも国際化時代におけるわが国の効率的、効果的な医薬品関連活動の発展や振興を考えると、ここでエネルギーが分散、浪費、消耗しないこと
- 審査側（審査・評価、承認、GMP規制等）と申請者側が共通の科学的認識に立ち、審査官間、審査vs申請者間に一貫した対応がとられること
- 製薬企業の自立性、自主的判断の涵養など将来につながること

めて全体として合理的に品質コントロールをしようということであったのが、ややもすれば製法をただ詳しく書けばいいという方向にいった感もあるかもしれません。この件につきましては、この施行がされ始めたころから、私なりにいろいろと考えることがありました。

スライド25をご覧ください。

本件をめぐり考えるべき要素としましては、まず我が国としての人的リソース、コストパフォーマンスがあります。また規制側と企業の役割。実際問題としては、対応と課題ということになります。それから、品質評価対GMPの問題、科学と規制の問題、現状と将来の問題です。これをきっかけに、これらのことについてきちんと考えていくべきではないかと思ってきました。

スライド26をご覧ください。

個人的な考えですが、本件についての関心事の一つは、将来の科学技術の進歩にフレキシブルに対応するということの重要性です。

また企業側の人的・経済的等リソースも含めまして国全体におけるコストパフォーマンスのバランスの重要性です。何よりも、国際化時代における我が国の効率的、効果的な医薬品

スライド27

## 本件についての関心事(2)

- 品質評価、GMP、製品開発戦略の位置づけと役割の再確認及び実情を踏まえた合理的取組みと充実化
- GRP: 医薬品として有効性・安全性との関係において承認に値する品質(特性)であるか否かに関する評価、確保すべき品質(特性)の評価、品質確保策の決定を行い、法的に守るべき承認事項とするという視点(規制側の課題: 企業の認識と理解)
- GMP: 定められた品質(特性)の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準(企業>)
- GDP: 製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどのような考え方、アプローチで製造方法の設定や管理を行っていけばよいか(企業の開発課題)

関連活動の発展や振興を考えると、ここでそんなにエネルギーが分散、浪費、消費しないことが肝要ではないかと思えます。

審査側と申請者側が共通の科学的認識に立って、審査関係者の間、審査対申請者間に一貫した対応が取られるということも大事ではないか思えます。

合わせて、製薬企業の自立性、自主的判断の涵養など将来につながるようなことでなければならぬということも重大な関心事です。

スライド27をご覧ください。

もう一つの関心事は、品質評価、GMP、製品開発戦略の位置づけと役割の再確認です。それから、実情を踏まえた合理的取組みと充実化をどう図るのかということです。

すなわち、例えばGRPという問題があります。これは私が勝手につけたものですが、Good Review Practicesということで、医薬品として有効性・安全性との関係において確保すべき品質関連要素の評価、品質確保策の決定を行い、法的に守るべき承認事項とするという、こういう視点をレビューする方が持つ必要があって、そこが規制側の課題です。それに対して企業が認識と理解をする。ここがGood Review Practicesで重要なことであろうと思えます。

それからGMP、これは主には企業の課題だと思えますが、定められた品質の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質の基準をどうするのが企業の課題であろうと思えます。

同時に、GDPと書いてあるのは、国民総生産ではなくて、グッド・ディベロップメント・プラクティス、これも勝手な造語ですが、製品開発、製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどういう考え方で製造方法の設定や管理を行っていけばいいのか。これは企業の開発課題だろうと思えますが、こうしたことが関心事であるわけです。

スライド28

現行の製品の一部変更箇所の広範、詳細な記載がもたらすもの

- GMPmatterの審査の限界とリソースの分散、QOR問題化
- 一部変更箇所が広範、かつ詳細な記載になればなるほど、審査側にもより多大なリソースが必要となる
- 当該箇所について実際に一変をすとなれば、その都度バリデーション等が必要になり、その審査も担うことになる
- 製造販売業者は、事務手続きの複雑さにより製法改良改善への意欲を持ちにくくなる可能性がある
- 承認書に意義を吟味せず、広範、詳細に記載することだけをしても、品質の確保・向上に必ずしもつながるものではない
- チェックリスト化は科学的創造性、合理性の涵養、企業の自立性、自主的判断にプレーキとなる
- 本質的に必要な部分にとくに焦点をあてた対応をすることを基準ラインにすればどうか

スライド28をご覧ください。

一方、現状における製品の一部変更箇所の広範な、或いは詳細な記載がもし科学的合理性に基づいて考えられないで、ただ書くということだけですと、いろいろな懸念が生じてくるわけです。

それは審査の側から言えば、GMPmatterに対して審査をすることの限界と人的・時間的リソースの分散ということがあります。QORと書いてありますが、これはクオリティ・オブ・レビューということで、審査の質が問題になってくるわけです。つまり、一部変更箇所が広範、或いは詳細な記載になればなるほど、審査側にもより多大なリソースが必要となりますが、ヒトと時間は限られていますからQORの低下を招くこととなります。

当該箇所について実際に一変をすということになれば、その都度バリデーションが必要になって、その審査も担うということになることで、審査側は非常に大変になると思います。

一方、製造販売業者のほうは、不必要なことまで記載すればその分だけ事務手続きが煩雑になって製法改良・改善への意欲を持ちにくくなる可能性があります。

それから、承認書に意義を吟味しないで、広範、詳細に記載することだけをしても、品質の確保・向上に必ずしもつながるものではないということです。品質はいくら磨いても、本質的な安全性・有効性というものは変わりません。有効性・安全性が認められた品質だからこそ、承認されたわけであって、それをいくらそれ以上磨き上げて、磨くこと自体は悪いことではありませんが、必ずしもそれが安全性・有効性の向上につながるものではありません。

それから、チェックリスト化は、科学的な創造性、合理性の涵養、企業の自立性、自主的判断にプレーキとなることが懸念としてあります。

こうした懸念を払拭するための方策として産・官とも本質的に必要な部分に特に焦点をあてた対応をすることを基準ラインにすればどうかと思っています。

## スライド29

### 品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきこと

- 医薬品の品質確保の目的と手段の識別（バイオでは識別できている：Q5E）
- 医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認（バイオでは確認済み：Q5シリーズ）
- 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
- CTDM3、QOS、承認書における製造方法の取扱いの整理
- 開発時、承認時、市販後の各段階における製造方法問題のとらえ方

## スライド30

### 医薬品の品質確保の目的と手段の識別

- 品質確保・保証・管理の目的は、「最終製品の有効性・安全性確保にある」（Q5E）
- 「品質に影響を及ぼす」とは、有効性・安全性に影響を及ぼすか否かを基準に考えるべきである。
- 「確保すべき品質の範囲」は、有効性/安全性が認められた製品の品質特性と製造方法関連要素に基づき、定められる
- 効果的に品質確保（安全性・有効性の継続的保証）を図るためには、製品レベルや製造工程レベルでの相互補完的な恒常性維持・管理方策がポイント（Q6B）
- 有効性/安全性確保に必要な製造工程部分・工程管理法、規格及び試験方法等を合理的、効率的にバランスよく設定し、GMPで管理、変更があれば必要な検証を実施する

スライド29をご覧ください。

こうした品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきことを、すでに少し触れましたが、このスライドに示してあります。

医薬品の品質確保の目的と手段の識別。

医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認。

同一線上にない各極の承認制度や方針を認識する。

CTDM3、QOS、承認書における製造方法の取り扱いの整理。

開発時、承認時、市販後の各段階における製造方法問題の捉え方。

こうしたことについては今までも述べてまいりましたが、もう一度整理し直しておく必要があるだろうと思います。

スライド30をご覧ください。

そのことをくどいですが、改めて申しますと、まず目的と手段の識別ということです。品質確保・保証・管理の目的は、あくまで「最終製品の有効性・安全性確保にある」ということです。

「品質に影響を及ぼす」ということは、有効性・安全性に影響を及ぼすか否かを基準に考えるべきであるということです。

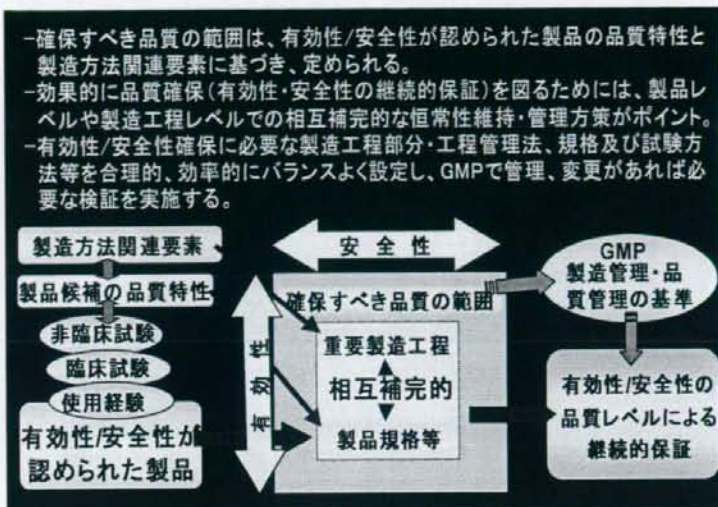
スライド31をご覧ください。

つまり、ここに先程出てきたスライドの一部を更に詳細にしたようなものを示していますが、確保すべき品質の範囲は、有効性・安全性が認められた製品の品質特性と製造方法関連要素により定められるということです。繰り返しになりますが、確保すべき品質の範囲というのは先程野球でたとえました、安全性という横の幅と有効性という高さの幅というストライクゾーンを更に狭くしたようなもので、その中に品質が入っているものです。

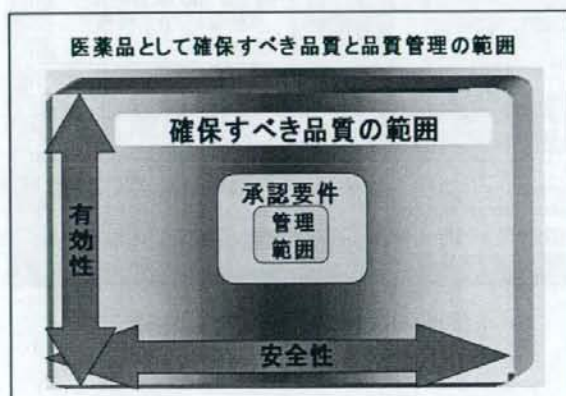
効果的に品質確保、つまりは有効性・安全性の品質レベルによる継続的保証を図るためには、ここに重要製造工程、或いは製品規格等と書いてありますが、こういう製造関連事項と製品規格等の事項を相互補完的にうまく活用することが重要です。極端なケースで、例えばストライクを百発百中とれるようにするためにはホームプレート上の製品規格だけで常に



スライド31



スライド32



判定するようなやり方もありますし、1万球投げてもこういう製造工程でやればストライクゾーンに入りますということであれば製造工程だけでもいいとは思いますが、しかし実際には、この二つをうまく組み合わせて確保すべき品質の範囲に入るようにすることが合理的で効果的なのではないかと思えます。

スライド32をご覧ください。

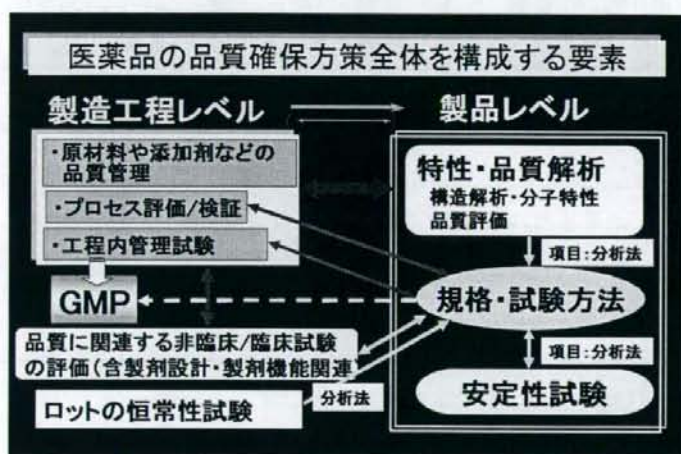
このスライドはスライド6として出したものですが、同じことを言っておりまして、理論的には有効性・安全性という枠の中に入れていいわけですが、実際の承認要件は更に的を絞ったようなところで設定されている。また、業者として目指す管理範囲はたぶんこういう範囲にあるのだろうと思えます。

欧米がフレキシビリティが欲しい。欧米の場合には全部の製造方法が承認要件なので、もう少しこの辺をフレキシブルにして欲しいと言っているのだろうと思えます。我が国は最

スライド33

## 医薬品品質確保方策 全体の中で製造方法 が果たす役割と位置 づけの再確認

スライド34



初からの絞っているもので、フレキシビリティがあるべきものはフレキシブルであるだろうということです。

スライド33をご覧ください。

すでに話をしてしまいましたが、医薬品の品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけを再確認します。

スライド34をご覧ください。

これは先程も出てきたスライドですが、製品レベルでの規格及び試験方法を中心とするコントロール、それから、製造工程レベルでのいろいろな要素でコントロールする部分、この両者をうまく相互補完的に組み合わせてコントロールしていくのが一番いいのではないかと思います。

これも既に述べましたが、必ずしもすべての要素が必要であるというわけではありません。規格・試験方法（最終ホームページ上での判定）で、例えばここに示したそれぞれの製造工程レベルのある要素に関する課題がきちんと担保できることであれば、それはそれでいいで

スライド35

規格及び試験方法設定に際しての考慮事項

- 分子特性
- 非臨床試験及び臨床試験のデータ
- ロット分析結果
- 安定性(分解生成物)
- 製造工程(原料、試薬、中間体、副生成物、無機不純物、残留溶媒、細胞・培地・カラム由来不純物、汚染物質等)
- プロセス評価・検証
- プロセスコントロール・工程内管理試験
- 製剤設計・製剤機能
- 分析法

スライド36

品質確保が製造工程に依存する例：

- 製品レベルでは、必要十分な品質評価・保証が困難な場合(ウイルス等微生物否定、特殊な製剤機能等)
- 製品の安定性保証が、製造工程の中で保証されているような場合(製品レベルでの日常の品質特性評価試験では直ちに品質の経時的変化が検出できない)
- 製造工程レベルで評価・保証する方がより合理的な場合(工程由来不純物、製品で分析困難、試験に時間がかかる等)
- 一般(上記以外)のケース：製造工程への依存度は、製品での品質保証・管理と製造工程パラメータ等での品質保証・管理それぞれへのウエイトの置き方、組み合わせ方を製造者が選択し、その妥当性をいかに立証するかにより定められる。

しょうし、製造工程レベルに入れておくことがより合理的であり、その結果規格・試験方法での検討が一部省略できるということであれば、それはそれでもいいたらうと思います。

GMPは、全体として相当の安全性のマージンを取って必ずストライクに入るようにするための方策ですので、製品レベルでの規格・試験方法、製造工程レベルで定められた承認要件にそれぞれ確実に適合するよう2重3重のセーフティネットをかけて、製造の恒常性を図っているそういう方策だということです。

スライド35をご覧ください。

ちなみに規格及び試験方法の設定に際しての考慮事項をここに挙げております。この中で例えば、プロセス評価・検証、プロセスコントロール・工程内管理試験等で行うものであれば、それは規格・試験方法の中から省いてもいいかもしれないということですし、逆に規格でその製法レベルのことがきちんと反映していれば、それはそれでもいいということだろうと思います。

スライド36をご覧ください。

ただ、品質確保が製造工程にどうしても依存する例があります。例えば、製品レベルでは

必要十分な品質評価・保証が困難な場合です。これはウイルス等微生物の否定であるとか、特殊な製剤機能等がこれにあたります。

それから、製品の安定性保証というのが、製造工程の中で保証されているような場合です。製品レベルでの日常の品質特性評価試験では、その安定性上の経時的な変化が検出できないような場合がこれにあたります。

それから、製造工程レベルで評価・保証するほうがより合理的な場合。つまり、例えば工程由来不純物、製品で分析困難であるとか、試験に時間がかかるといったように、製品レベルで評価・保証できるけれども、それはあまり合理的ではないといった場合は、品質確保が製造工程に依存するという方向で考えた方が良くもあるだろうと思います。

これ以外のケースでの製造工程への依存度は、製品での品質保証・管理と製造工程パラメータ等での品質保証・管理、それぞれへのウエイトの置き方、組み合わせ方を製造者が選択して、妥当性をいかに立証するかにより定められるのではないかと思います。

スライド37をご覧ください。

品質に関しては、CTDの中で、このような内容の資料を提出すべしということが書いてあります。

ここで、CTDの3.2.S.2.2、原薬の製造方法及びプロセスコントロールの項のモジュール3で求めている製造方法の記載内容と承認申請書の記載内容の詳細さとの違いに関してですが、承認申請書は一言で言えば、製品の品質を確保する上で重要な工程、プロセスコントロール等を適宜記載するという事です。モジュール3にはもちろん一連の製造方法を記載する必要があるという事です。承認申請書の場合にはもっとエッセンスを記載することでいいのではないかということ、かつてCTDの説明会の時に確認いたしました。この考え方は大きくは変わってはいないし、変える必要はないのではないかと思います。

詳細な操作条件などについては、規格の設定など全体から見て品質確保策が十分講じられている場合には、必ずしも承認申請書に記載する必要はないという事です。

スライド37

### 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセスコントロール

本項の製造方法の記載内容と承認申請書の記載内容の詳細さの違いに関して、

本項には一連の製造方法を記載する。承認申請書は、製品の品質を確保する上で重要な工程、プロセス・コントロール等を適宜記載する。

従って、本項の内容の中で、例えば、出発物質及び中間体の仕込量、収率、試薬の仕込量、原材料・溶媒・触媒・試薬の量、詳細な操作条件などについては、必ずしも承認申請書に記載する必要はない（規格の設定など全体からみて品質確保策が十分講じられている場合）。

### スライド38

#### 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

- ・重要工程、重要中間体が管理されていることを保証する管理方法・基準のうち、特に必要なものについては規格/判定基準及び試験方法を設定し、承認申請書に記載する。
- ・承認申請書に記載した場合、最終製品の規格及び試験方法に代わりうる。
- ・処置基準値等は社内管理の対象であり承認申請書に記載する必要はない。

### スライド39

#### 重要工程とは

- ・ 無菌工程・滅菌工程
- ・ 再加工程
- ・ 適切な管理を保証するため申請者が定めた工程
- ・ 試験方法及び規格を設定した工程
- ・ ウイルス不活化・除去工程

スライド38をご覧ください。

それから、重要工程、又は重要中間体の管理ですが、重要とついているので重要工程、重要中間体についてはすべて承認申請書に記載するというものではありません。重要工程、重要中間体が管理されていることを保証する管理方法・基準のうち、特に必要なものについて規格・判定基準及び試験方法を設定して、承認申請書に記載することになります。

重要工程、重要中間体の管理方法・基準等を承認申請書に記載した場合には、最終製品の規格及び試験方法に代わりうるものになるということです。

それから、社内管理している処置基準等は、これは社内管理の対象であって承認申請書に記載する必要は必ずしもないのではないかとということです。

これはCTDをつくった時に、欧米の規制システム・やり方と日本の規制システム・やり方の違いを踏まえた、それでCTD上はモジュール3としてリクアイアメントではなく、要するにこういうことが必要だということの説明を書いているということにして、そこが欧米と日本でのシステム上の違い、人的リソースの違い、いろいろあつての妥協点であつたわけです。そのモジュール3の記載がもし日本にそのまま適用されるとなると、先程申しましたようないろいろ人的リソース等の問題も含めて日本としては合理的、効率的ではない方向になるということでした。

スライド39をご覧ください。

CTDで言っている重要工程とは何かといいますと、あまりありません。無菌工程・滅菌工程、再加工程、適切な管理を保証するため申請者が定めた工程、試験方法及び規格を設定した工程、ウイルス不活化・除去工程、これがCTD上の重要工程です。このことはもう一度確認しておく必要があるだろうと思います。モジュール3ですら重要工程というのはこの程度の定義であつたということです。

スライド40をご覧ください。

このスライドはCTDのプロセス・バリデーション/プロセス評価に関する記載事項を示しています。このうち化成品にはあまりありませんが、生物薬品の場合にウイルス汚染等に

スライド40

### 3.2.S.25 プロセス・バリデーション／プロセス評価

無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

生物薬品・製造工程（再加工を行う工程を含む）が目的に達しているかどうかを証明し、重要なプロセスコントロール法（操作管理項目及び工程内管理試験）を選択し、重要な製造工程（細胞培養、ハーベスト、精製、修飾等）における判定基準の妥当性を実証するためのバリデーション及び評価試験に関する十分な資料を示す。

試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述する。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにするか、又は重要なプロセスコントロール法の選択及び規格／判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述する。

ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程について、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を3.2.A.2にて示すこと。

スライド41

#### 一変承認対象事項の考え方

- Double checkが必要な項目
- 承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合
- 製剤の本質が変わりうる場合；例：同じ湿式造粒であっても、高速攪拌造粒と流動性造粒ではメカニズムが異なり、均一性、溶出性、安定性に影響が出る可能性が高い
- 一次容器の材料変更は製品の保護機能（安定性）あるいは包装材料からの相互作用（溶出など）で安全性、安定性に影響を与える可能性が高い

問題があります。その除去又は不活化にする製造工程については別途詳細な資料を3.2.A.2で示すということになっておりますが、それ以外の記載すべきことの要点がこのスライドに示されています。

まず、無菌工程、滅菌工程についての記載が挙げられると思います。

それから、生物薬品については、まず、製造工程が目的に達しているか証明する必要があります。また、重要なプロセスコントロール法を選択する。さらに、重要な製造工程における判定基準の妥当性を示す必要があります。これらが確保すべき品質の範囲を規制するもの、つまり最終製品をストライクゾーンに入れるべき要素であるとすれば、それは承認書に記載する必要があるのであります。

話をもう一度、記載整備問題に返したいと思います。

スライド41をご覧ください。

このスライドには、一変承認対象事項にはどのようなものを設定すべきかの考え方を述べ

## スライド42

## 原薬の重要工程

原薬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をいう（品質確保を工程管理に専ら依存するのか、double checkの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、企業の考え方を発揮するところ）

## スライド43

## 一変承認申請対象(原薬-1)

- ・反応工程(出発物質、中間体)の変更
- ・最終中間体以降における工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- ・重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- ・原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更

ています。ダブルチェックが必要な項目、承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合、それから、製剤の本質が変わり得る場合です。また、一次包装容器の材料変更は、製品の保護機能（安定性）、或いは包装材料からの相互作用（溶出など）で安全性、安定性に影響を与える可能性が高い場合、などが一変承認対象事項にあたるということです。

スライド42をご覧ください。

これは、記載整備要領において示されている原薬の重要工程に関する定義です。CTDにおける重要工程とは異なるニュアンスで書かれていることに注意して頂きたいと思います。この点は重要なポイントであります。同じ「重要」という言葉を使っておりますが、この定義による「原薬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云々」という文言は、実はこれをよく見ると、「規格がある」ということが前提になっています。それへの適合性が最も重要であるというように読めるわけです。

そうするとこの重要工程というのは、先程CTDの時で言った重要工程とはちょっとニュアンスが違っておまして、こうした工程の記載が承認書に必須であるのか、そうでないのかをまず考えてみる対象となる工程の例であると考えられます。

その結果、規格はあるのだけれども、「品質確保を工程管理に専ら依存するのか、ダブルチェックの対象か、規格のみ設定して工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、ここは、企業の考え方を発揮するところ」である、というように考えられます。

スライド43をご覧ください。

そういう観点で見ますと、ここに記載された原薬の一変承認申請対象の例として示されている事項のうち、このアンダーラインで示されております出発物質ですとか、原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更、これはさすがに承認書に必ず書かないといけないことだろうと思いますが、それ以外の事項を一変承認申請対象とするかどうかは、規格等をどう扱うかという申請者の考え次第だということになるのではないかと思います。

## スライド44

### 一変承認申請対象（原薬-2）

- 出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更（例：無菌原薬の製造に関わる事項の変更）
- 最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更（例：無菌原薬の製造に関わる事項の変更）
- 機器の内特別な管理が必要なものの変更
- 最終精製工程で使用される溶媒で、特に原薬に影響を与える可能性が大きい場合にあっては管理基準の変更

## スライド45

### 製剤の重要工程

製品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をいう（品質確保を工程管理に専ら依存するのか、double checkの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、企業の考え方を発揮するところ）

## スライド46

### 製剤の重要工程の例1

- 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（バリデーション・規格で対応可能？）
- 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（バリデーション・規格で対応可能？）
- 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

## スライド47

### 製剤の重要工程の例2

- 分解物が生じる可能性がある工程。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（バリデーション・規格で対応可能？）
- 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（バリデーション・安定性試験、規格で対応可能？）

スライド44をご覧ください。

この例につきましても、原薬の一変承認申請対象としてどうしても必要だと思われるのは、出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法のうち、特別な管理が必要な事項の変更、例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更等です。また、最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されることを保証する試験方法と判定基準のうち、特別な管理が必要な事項の変更、これも例えて言えば、無菌原薬の製造に関わる事項の変更です。これらの事項は一変承認申請対象として必須ですが、それ以外のことについては、これは申請者の考え次第であると思います。

スライド45をご覧ください。

製剤の重要工程についても定義は、「製品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云々」というように、ここでも「規格がまずありき」というような表現になっています。従って、品質確保を工程管理に専ら依存するのか、ダブルチェックの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、これも企業の考え方を発揮するところであって、原薬の場合と話が同じであると思います。

スライド46、47をご覧ください。



## スライド48

## 一変承認申請対象(製剤-1)

- 重要工程の操作原理及びその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- 一次包装材料の材料名(ただし内服固形製剤一次包装の変更の一部は届け)
- 製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更

## スライド49

## 一変承認申請対象(製剤-2)

- 重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法及び判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更(ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデーションされている場合は、軽微変更届けによる変更も可とする)

製剤の重要工程の例が記載されておりますが、この中でも固形製剤の溶出特性を決める工程、最終滅菌工程、或いは無菌操作を用いる製造方法におけるバイオバーデンを決める原材料管理が一変承認申請対象事項です。これは、アンダーラインを資料(スライド46)ではお示ししていると思いますが、このアンダーラインの部分については全部必須工程です。これ以外はバリデーション、或いは規格で対応可能なものであるかもしれません。申請者の考え次第ということです。

そもそもこれらは例示ですので、必須事項として読むのではなくて、よくよく全体を見渡して「例」という字を前提に、自らの製品に当てはめて合理的な判断、自主的な判断をして頂きたいと思っております。

スライド47に例示した工程は、すべて自らの製品に当てはめ、合理的な判断、自主的な判断を要する例であると思っております。

スライド48、49をご覧ください。

次のスライド48の例の場合であります。これもまた同様でありまして、アンダーラインのところは必須事項です。つまり、製品の出荷試験の一部として云々、それから原材料の品質及び管理方法のうち、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項は必須事項だと思っております。それ以外のところはケースバイケースで考えるところではないかと思っております。

スライド49の例につきましてはここにただし書きがありますが、このただし書き以外はすべてが一変承認申請対象となると思っております。

スライド50をご覧ください。

製法変更に関係する重要な概念について述べたいと思っております。バイオ医薬品のQ5Eコンパチビリティというガイドラインからもたらされる概念です。Q5Eガイドラインは、開発段階、或いは製造承認直前の段階、製品販売承認後、いわゆる市販後ということですが、製造方法を変更したいと思った場合に、いったいどのような要件が必要かを書いたガイドラインです。

スライド50

製法は医薬品の特性を語れない

- 製法変更した場合、その妥当性は新旧の製法を比較することでは判断できない
- 製法を詳細に記述し、その一部変更した製法を記載して申請があってもその是非の判断はできない
- 製法変更の是非は、有効性/安全性への影響又は有効性/安全性とリンクした指標で判断する
- まずは品質特性に関する類似性評価からスタートして判定、必要ならばさらに非臨床、臨床と検討を深めて新旧製品レベルで同等・同質性を判断する

そのガイドラインの言ってみればエッセンスというかコンセプトをここに書いてあります。

まず、製法は、医薬品の特性を語れないということです。注目して頂きたいことは、製法を変更した場合に、その妥当性は新旧の製法を比較することでは判断できないということです。製法を変えるわけですから、互いに異なる製法を比較して、それらの同等/同質性に關する判定などはできないわけです。

これは製法をいくら詳しく書いてみても、その一部変更した製法のみを記載して申請してきたとしても、それだけでは是非の判断はできないことを意味しております。

つまり、私たちが対象としているのは、医薬品という有効性・安全性を有する物質ですので、製法変更の是非は有効性・安全性ということとリンクした、例えば、品質で言えば有効性と安全性とリンクしている重要な品質特性（物質特性）で判断する以外にないということです。

一番いいのは臨床上の有効性・安全性で判断するのがいいわけですが、それはとても大変なので、まずは新旧製品が有効性・安全性にリンクした品質特性を指標とした類似性評価からスタートして判断して、必要なら更に非臨床・臨床と検討を深めて新旧製品レベルでの同等/同質性を判断するのが合理的アプローチであるということです。

スライド51をご覧ください。

ここにICHQ5Eガイドラインの定義が書かれております。Comparableという概念です。

Comparableは、同等・同質と訳しております。同一とは訳していません。つまり、製品というのは不純物も含めてヘテロなものですから、同一ということはありません。

もちろん化学薬品等の有効成分の場合には構造は同一でなければいけないという当然の前提はありますが、いずれにしてもComparableという定義は、「製造工程変更前後の製品が品質特性において高い類似性を有し、製剤の安全性、或いは有効性に有害な影響を生じていないこと」をいいます。これは製品の品質特性の分析に基づき判断できることが多いが、場合によっては非臨床試験や臨床試験のデータを勘案する必要がある場合もあるということです。

スライド51

**Comparable (同等／同質)とは**

製造工程変更前後の製品が品質特性において高い類似性を有し、製剤の免疫原性を含む安全性、あるいは有効性に有害な影響が生じていないことをいう。

これは、製品の品質特性の分析に基づき判断できることが多いが、非臨床試験や臨床試験のデータを勘案する必要がある場合もある。

スライド52

**同等性／同質性の立証とは**

同等性／同質性の立証とは、必ずしも製造工程変更前後の製品の品質特性が全く同じであると示すことを意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から、製剤の安全性や有効性には有害な影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。

スライド52、53をご覧ください。

この同等性／同質性の立証というのは、必ずしも製造工程変更前後の製品の品質特性が全く同じであると示すことを意味するのではなく、変更前後の製品について、まず、その品質特性で見た場合、その類似性が高い、従って安全性・有効性に有害な影響はないということになれば、同等／同質ということで、製造変更をしてもよろしいということになるわけです。

一方、高い類似性がうかがわれるが、実は分析方法に問題があつて、分析方法が甘いのではないか。従って、単に類似性があるといっても、もっと本当はきちんとした分析法でやれば差が出てくるのではないかとことがあります。そういう場合には追加の分析、或いは非臨床・臨床試験の実施などを求められて、安全性、有効性に有害な影響はないということになれば、同等／同質ということになります。たぶん化成品の場合には分析法に問題があるというふうなことはほとんどないだろうと私は思います。

それから、高い類似性がうかがえるが、差異もある。しかし、蓄積された経験、関連情報、データから、安全性・有効性に有害な影響がないと判断できる場合は、同等／同質とすることができるといことです。

それから、品質特性において、高い類似性がうかがわれるが、差異もあり、安全性・有効性への有害な影響が否定できない、こういった場合には、さすがに非臨床・臨床試験の実施

スライド53



スライド54



が必要であるとされています。もちろん、この品質特性において、差異が非常に顕著である場合には、同等/同質とは言えないということです。

ここでの非常に重要なコンセプトは、安全性、有効性に有害な影響はない品質特性を有する製品というのは、同等/同質ということであります。つまり、安全性、有効性のわく、先程来から申し上げておりますストライクゾーンに入るものは、少々の品質のゆらぎがあってもストライクということ。「品質に影響を及ぼす」ということは、実はこうしたストライクゾーンに入らない影響や要素であることを、もう一度ご理解をして頂ければいいのではないかと思います。

最後にスライド54で終わりにしたいと思います。

医薬品の品質確保・管理問題を考える場合、1) 医薬品候補物質の探索段階、2) 治験に入る前の段階、3) 承認申請のための最終データ整備段階、4) 承認申請・審査、5) 市販後の改善改良・一変のいずれの段階に焦点をあてるのか、何をどの程度、科学的目標課題とし達成度と