

スライド12

P2文書の活用ー1

- ・特に品質に影響を与える可能性の大きい変更を行うときは、変更を実施する前に規制当局に資料と承認事項一部変更申請と提出し、承認をうける。その際には必要に応じて資料として改訂されたP2文書が提出される。規制当局はP2文書およびその他の資料を査読し、承認の適否を審査する。

スライド13

P2文書の活用ー2

- ・一方、品質に影響を与える危険性の少ない軽微な変更に関しては、製造業者は品質に影響のないことを確認後、変更した内容を変更後30日以内に規制当局に届ける。その際にはCTD第3部に相当する文書の提出の必要ないが、各製造業者は当該文書を保管する義務を有する。GMP査察官は査察時に変更が適切に行われたことを、保管された資料から確認することとなる。従って、その時にP2文書も査察の対象となると考えられる。

スライド14

ICHビジョンとその背景

ことでありますし、そういった状態を官の方に知らせて、どうしたらいいでしょうかと聞かれても、そのような品目に関する技術情報は官側には一切ないということでもあります。

スライド12、13をご覧ください。

この二つのスライド、このP2文書の活用ということで二つ書きましたけれども、これはICHで議論をしている時に、日本ではどういうふうにP2を使いますか、ということに対する国際的に答えた時の返事でございます。ICHの議論は日本の制度を作っている最中でありましたので、こういった書き方をしております。リスクの高い方を一部変更申請というふうにする。それから、軽微なところと分けた考え方を示してあります。くどいようですが、ICH-Q8というのは新薬の申請の添付資料の中身ですけれども、内容的にはすべての製品に対して使えるものだというふうに認識しております。

スライド14をご覧ください。

ICHのビジョンとその背景ということで、今までお話してきたこととかなり重複しますが、ICHで非公式のワークショップが開かれました。これは通常の専門家会議のメンバーと同じようなメンバーでありまして、トピックが特に決められているわけではないのですけれども、ワークショップが行われました。

スライド15

ICH GMPワークショップ(2003年)

- “科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質システム”の構築
ICHビジョンの採択
- まず、製剤開発(Q8)およびリスクマネジメント(Q9)のガイドラインを作成し、その後、品質システム(Q10)に関するガイドラインを作成するという段階的な取り組みを採択

スライド16

Expected Outcome
2003年7月厚生労働省スライド14/15

For Industry

- Establishment of quality management system from development to post-marketing

For regulatory authority

- Improvement of the approval review system by integration of the review and the GMP inspection
- To concentrate on higher risk products
- The establishment of effective, efficient, and streamlined quality regulation

スライド17

2003年7月厚生労働省スライド15/15
MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- Throughout the product life cycle
 - From development to post-marketing
- Includes;
 - Risk management
 - Technology transfer
 - Change control, etc.

スライド15をご覧ください。

その時にビジョンが、ここに書いてありますようなビジョンが採択されました。科学とリスクマネジメントに基づく医薬品のライフサイクル、開発から市販後までを通した全般に適用可能な調和された品質システムの構築をするというビジョンが採択されました。それに沿って製剤開発Q8、リスクマネジメントQ9、医薬品品質システムQ10が、先週の火曜日あたりにステップ4に最終的に合意いたしました。

5年かけて段階的に取り組んだことが合意されたわけです。

スライド16、17をご覧ください。

ワークショップにおいて、厚生労働省が何を言ったか、スライド17、18に示してあります。

この時は、右端に示していますが、15枚のスライドを使って、厚生労働省の代表は話しております。最初の13頁は何を話したかという、改正薬事法の内容です。当時はGMP省令も出ておらない状態ですし、承認書の記載の方法、省令部分のところはまだ全然出てない状況でありましたが、薬事法の改正の枠組みを話しております。そのあとこの2枚のスライドを使って、期待、或いは意思表示をしております。企業に対しては品質マネジメントシステ

ム、これを開発から市販後まで適切なものを構築してほしいということを言っております。

内部的と言いますか、自分自身或いは他の極の行政にもそうなのでありますけれども、審査と監視、GMPの監視員の機能を改善することを自らも行っていき、望みます。それから、ハイリスクの医薬品に集中をするようにしますと、或いはして下さい。それから、効率的な薬事行政体系を作るべきだと表明しております。

ICHに対して何を言ったかということ、総合的な品質マネジメントのアプローチを、議論をして構築していくことを望みますということを言っております。これは医薬品のライフサイクル、開発からポストマーケティングまでのライフサイクルを通じて品質システムを構築していくことを望みます。その中に、リスクマネジメント、技術移転、それから、変更管理というのを特に取り上げて、スライドで挙げております。

5年後、眺めてみますと、リスクマネジメントに関してはICH-Q9でまとめられました。それから、テクノロジー・トランスファー（技術移転）、先程厚生科学研究のことを申し上げましたけれども、この技術移転に関しては、それとこの変更管理或いは変更マネジメントに関してはICH-Q10の中で大きく取り上げられております。結果的に日本の望んだ合意に至っております。

スライド18をご覧ください。

その当時の、これは2003年当時の背景は、日本では、今、申し上げた改正薬事法下でどういうふうに行こうかということが非常に大きな課題でありました。それも日本独自で行っていくわけではなくて、国際調和をとった形でやろうということでもあります。

米国においては、FDAの21世紀のGMPイニシアチブというのが2002年から始まっておりまして、改善運動だったと思います。それが大きな背景にありました。その背景の中に、全てではないのですが、市販後の変更の手続きの煩雑さ、変更が行政的にも負担であるし、企業にとっても非常に大きな負担であって、変更が非常にしにくい状態、これは製造法のことでもありますけれども、そういった状況があるということが指摘され始めて、改善しなければということでもあります。

スライド18

ICHビジョンとその背景

- 日本—改正薬事法下の規制体系の構築・国際調和
- 米国—21世紀のGMPイニシアチブ
- 欧州—EU内での調和

そういったことが言われているところからの改善運動であります。欧州ではEU内の調和、EUが15カ国から25に増えるという状況でありまして、その中での調和が大きな問題であったかと思えます。

この時点で、欧州では市販後の製造法の変更に関するガイドラインを出しておりました。

これが企業側から見て非常に評判の悪いガイドラインでありまして、非常に細かい情報を切り分けておりました。企業側の方の提案を受け入れる方向ではなく、この変更はこっち、例えば一変であるとか、これは届出でいいとか、ということを決定的に決めてあるガイドラインを出した状況でありました。かつてのアメリカのような状況になって、国際企業、欧米の企業から非常に批判を浴びているというのが、この2003年での状況でありました。

そういうことで、先程言っていますように、ルールに基づく規制ではなくて、科学とリスクマネジメントに基づくシステムというのが、今、言った決めごとで変更のルールを決めていくのではなくて、あくまでも、サイエンスとリスクをベースにして決めていくべきだというのがICHのビジョンですが、その背景になっていたわけです。問題があったということでもあります。

日本は改正薬事法以前では、製造法に関しては約束事が一切ない、ほとんどないという状態であった、その状態からのスタートでありますので、どこかに落とし所を持っていくということが大きな課題であったわけです。

スライド19をご覧ください。

ICHの製剤開発ガイドラインの経緯でありますけれども、2003年当時からは始まりまして2005年ではステップ4に行きまして、2006年の9月だと思っておりますが、日本でも通知になっております。現在、Q8は補遺を作成中でありまして、ちょうどステップ2で、今、意見募集が終わったところであります。

スライド19

Q8: 製剤開発ガイドライン作成の経緯

- 2002.02 フリュッセル: New topics 候補の検討(CTD-IWG)
- 2003.02 舞浜: PDのnew topic化への基本合意
- 2003.07 フリュッセル: PDがRisk management等の概念を含むことを確認
- 2003.11 大阪: Q8 EWG検討開始
- 2004.03 ロンドン: Step 2 文書Draft 2.0
- 2004.06 ワシントン: Step 2 文書Draft 3.1
- 2004.11 横浜: Step 2
- 2005.05 フリュッセル: 個々の剤形に関するGL (Addendum)の枠組みを検討
- 2005.11 シカゴ: Step 4達成

スライド20

Q8(製剤開発)ガイドラインの目的

- 新薬申請時のCTD第3部 3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針
- 科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を推奨
- 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に、規制の弾力的な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まる
- GMP査察官へも製造法開発の基本情報を伝える*

スライド21

製剤開発研究の意図・目的

- 適正な品質を有する製品を設計すること
- 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を設計すること
 - 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」の項は科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会を提供

スライド20をご覧ください。

ガイドラインのことを少し申し上げます。

これは新薬申請時のCTDの3部のP2項の記載の内容に関するハイレベルの指針であるということです。科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨しております。

このスライドの3番目のポイント、これが共通な認識であります。ここは、日本もこの認識で行こうということは、ICHの議論をしているところから開始しました。

製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことが証明できた場合に、規制の弾力的な取組みを行うことができること。提示された科学的知識レベルによって規制が決まるということです。これは大原則です。

後ほど説明、復習いたしますけれども、承認書の中を書く製造法の書き方ですけれども、この原則をとっております。

スライド21をご覧ください。

それから、もうひとつは、このP2項はGMPの査察官へも製造法開発の基本情報を与え

スライド22

製剤開発と品質リスク管理

- 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
- 品質は、製品になってから検証するものではなく、製品設計によって製品に組み込まれているべきである (Quality by design)
 - 品質リスク管理：医薬品のライフサイクルにわたる品質リスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス

ること。これはお配りした中に入れておりませんでした。これも大きなポイントであります。製剤開発研究の意図、目的、これは「言わずもがな」のことが書いてございます。一番下のところでは、リスクマネジメントのことに言及をしておりますが、これは当たり前のことだと思えます。

スライド22をご覧ください。

それから、これも「言わずもがな」のことも知れませんが、このスライドの2番目にあります品質は製品になってから検証するものではなくて、製品の設計によって製品に組み込まれて行くべきである、と、クオリティーバイデザイン (Quality by Design) という考え方、Q b Dの考え方が明確に示されております。これも当たり前といえば当たりの考え方かと思えます。今まで企業の中で、この考え方に基づいて開発をしてきたというところがほとんどだろうと思うのですけれども、中には、作ってみて試験をしてOKだからいいでしょうという開発の仕方をされてきたところもあるかも知れない。後者の方であると、製造法をある程度約束していくということになると、変更の時に困ってしまう。先程の繰り返しですけれども、P2文書にあるような、盛り込むような内容を持ってないということになると、非常に困る状況になります。

スライド23をご覧ください。

ICH-Q8には、製剤研究開発の在り方で、二つに分けてあります。

これが最低限、記載が必要な事項というのと追加的な事項というのと二つに分かれています。最低限、どういうことかと言いますと、原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程にかかる性質のうち、製品の品質にとって重要なものを特定し、ここの部分です、Q b Dの考え方ですけれども、必要なものを特定し、それを管理する戦略の妥当性を示すことが挙げられる。これは何かと言いますと、最終的な製造法或いは製造途中の工程管理、それと規格及び試験法のセットのことです。それが管理する戦略でありますけれども、その妥当性を示せと

スライド23

製剤開発研究のあり方	
<p>最低限記載が必要な事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、どの製剤処方の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。 	<p>追加的(任意)な事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原料特性、代替の操作、製造工程パラメータなどの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ための研究 ・ 高度な科学的理解の提示 <ul style="list-style-type: none"> － 実験計画法; Process analytical Technology; 品質リスクマネジメントの適用 － デザインスペースの拡大 － データの量ではなく知識のレベルが評価される。

スライド24

期待される規制の弾力的取組
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

ということです。一般に、どの製剤処方の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。ここの部分が、書かれておりますけれども、日本の承認書の製造法欄に書き込む時に通知の中にも盛り込まれた考え方でもあります。この部分は最低限やるべきことだと。

くどいようですけれども、Q8というのは新医薬品というふうに言われていますけれども、最低限、記載が必要な事項に関しては、すべての製品に当てはまるものだと思います。一方、この追加的な事項というのは、更に理解を深めてデザインスペース (Design space) なり、今日はあまりデザインスペースの話はいたしませんけれども、広い知識がある場合は、何かしらの薬事的な、手続き的な弾力性が出てくるということが言われております。

スライド24をご覧ください。

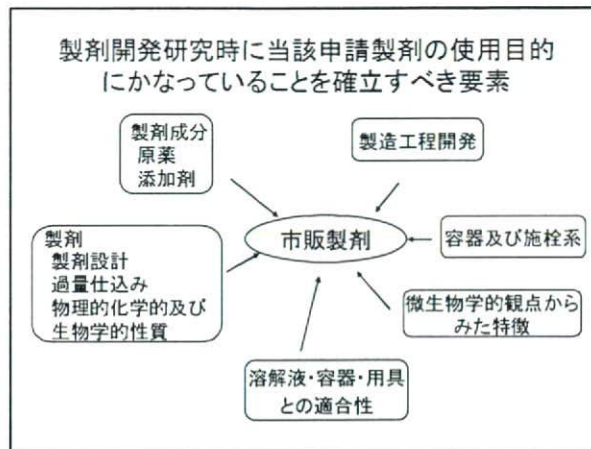
これがその取り組みのことでありますけれども、先程の最低限というところであっても、ここのところがいちばん大事でありまして、リスクに基づいた規制当局の判断、審査及び査察が可能になってくるということです。

スライド25

デザインスペース（定義）

- ・ 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面的な組み合わせと相互作用
- ・ このデザインスペース内で運用することは行政手続き上の*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、通常は承認事項一部変更のための規制手続き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

スライド26



それから、デザインスペースに関しては、追加の審査を受けるのではなくて、企業内で製造工程を改善することが可能になると。いちばん下にもありますものは、リアルタイムの品質管理によってリアルタイムリリース（Real-time release）、これは最終の工程の方の管理だけで、出荷の試験をスキップするような、省略するような、リアルタイムリリースが可能になるということも書かれております。

スライド25をご覧ください。

デザインスペースの話、これをし始めると、きりがいいものですから簡単にいたします。品質を確保することが立証されているセット、工程パラメータ、入力変数と工程パラメータの多面的な組み合わせと相互作用と。これは事前に承認されれば、その後は行政の手続きは必要ないというふうになっております。

スライド26をご覧ください。

スライド27

原薬・添加物

- 2.1.1 原薬
 - 製剤の性能・製造性に影響しうる物理的・化学的・生物学的特性及び特別に設計された特性（固相状態での特性など）を特定・考察
 - 溶解度・水分含量・粒子系・結晶特性・生物活性…
- 2.1.2 添加物
 - 選択した添加剤、濃度、製剤の性能（安定性、BA）に影響する可能性のある添加剤特性を各添加剤の機能との関連で記載
 - 最終製品に存在するか否かにかかわらず全ての添加剤が対象
 - 添加剤の機能に関する情報は添加剤選択や製剤の規格の妥当性を立証するために用いられる

スライド28

製剤設計一1

2.2.1 製剤設計

- 製剤開発の要約を記載
 - 用法・投与経路を考慮し、製剤品質にとって重要な特性の同定を含む
- 開発初期のコンセプトから最終設計までの変遷に焦点を当て要約
 - 製剤構成要素の選択、製造工程を検討
 - 類似する製剤の開発で得られた知識も必要に応じ考慮
- 製造処方中の添加剤量や特性の範囲については本項で妥当性を示す

スライド29

製剤設計一2

- 臨床試験用製剤と3.2.P.1項に記載した申請された市販用製剤とを関連づける、*in vitro*比較試験（溶出試験など）または*in vivo*比較試験（生物学的同等性試験など）から得られた情報については、この項において要約
- *In vitro/in vivo*相関：
 - 溶解試験の設定に有効
 - 製法変更等に伴う追加的BE試験の減少
- 通常とは異なる製剤設計（割線・過量充填・偽造防止対策（製剤に影響する場合））

スライド30

過量仕込み

- 下記を目的とする過量仕込みは推奨されない。
 - 製造あるいは保存中の分解
 - 有効期間の延長
- 製品の安全性・有効性を考慮し正当な理由を示す（最終製剤中に存在するか否かにかかわらず）。

このスライドは、製剤開発研究時にどんなことが確立しておくべきことかということが一目で分かるようにまとめたものです。ICH-Q8に書かれていることを書いたものです。製剤の成分、添加剤のこと、それから製剤のこと、設計のこと、それから容器との適合性のこと、微生物学的観点からみた特徴のこと、それから、製造工程の開発であります。

スライド27、28、29、30をご覧ください。

あと、これから何枚か、8枚ぐらいのスライドがICH-Q8に書かれていることを具体的に追っていっていますが、これを説明していますと時間が足りなくなりますので、製剤設計のことが書かれている部分、処方の妥当性を示すというところ、それから過量仕込みのことが書いてあると。

それから、製造工程の開発に関してかなり詳しい言及がございます。ここで書かれていることと、日本の承認書の製造法欄に書かれることのバックデータがここにあるというふうに、繰り返し申し上げますけれども、ここの中に入っております。製造工程の開発の経緯の記載要項は審査側が特に注意して審査すべき項目であります。

ここに書いてある内容のほとんどが承認書の製造法欄についての審査対象であるという

スライド31

製造工程の開発の経緯—1

- 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、及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
- 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
- 当該製品の製造に用いる装置の妥当性
- 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、継続的工工程確認(適用される場合)、及び必要な工程管理の論拠となる
 - 必要に応じて微生物学的性質も扱う; 工程開発の検討から得られる知識は、必要に応じて「製剤の規格及び試験方法の妥当(3.2.P.5.6)」を説明するために用いることができる。

スライド32

製造工程の開発の経緯—2

- 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)の特定
- 無菌製剤: 製剤と一次包装材料の適切な滅菌方法が選択されたこと、その選択の妥当性
- 主要臨床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。

スライド33

製造工程の開発の経緯—3

- 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を記述
 - 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
 - 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
- 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

スライド34

用語

- 品質：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
うな特性を指すこともある(Q6A)
- PAT(Process analytical chemistry) 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

スライド35

継続的工程確認
(Continuous Process Verification)

- 工程開発研究は工程改善、プロセス
バリデーション、継続的工程確認(適
用可能な場合)および工程管理に求
められる事項の基礎
- 継続的工程確認：
-プロセスバリデーションに代替可能な方策、
製造工程のperformanceは継続的にモニ
ターされ、評価される。

スライド36

Q8R ステップ2 章立て

1. 緒言
2. 製剤開発の要素
Target Product Profile
Critical Quality Attributes (CQA) 重要品質特性 *
Linking Material Attributes and Process Parameters to CQAs - Risk
Assessment 原材料特性・製造工程パラメーターと重要品質特性の関係
リスクアセスメント *
Design Space
Control Strategy 管理戦略 *
Product Lifecycle Management and Continual Improvement
3. CTDでの製剤開発情報および関連情報の提出
4. 用語

ことです。何かを変更するときに、一度審査した内容を大きく変えなければならないようなことが、新たに審査が必要、つまり一部変更申請になるという言い方ができるかと思えます。

このP2に書かれていることの経緯のこの項目を照らし合わせてみて、変更する場合にどういったところが該当するかということを見ると、日本の制度に照らし合わせる事が可能かと思えます。

スライド31、32、33、34、35、36をご覧ください。

2年前に出たものの、やはり、Q8はわかりにくいところがあるということで、更にその補遺版、現在、Q8R1というのがステップ2に行っていますけれども、その章立てをスライド36に示しました。

この赤字で加えた部分が最近の議論で、国際的にだんだんと明確になってきました。クリティカルクオリティーアトリビュート(Critical Quality Attributes)、CQAと言いま
すけれども、重要品質特性、これは最後の製剤の中のある大事な特性を表わすこともありま

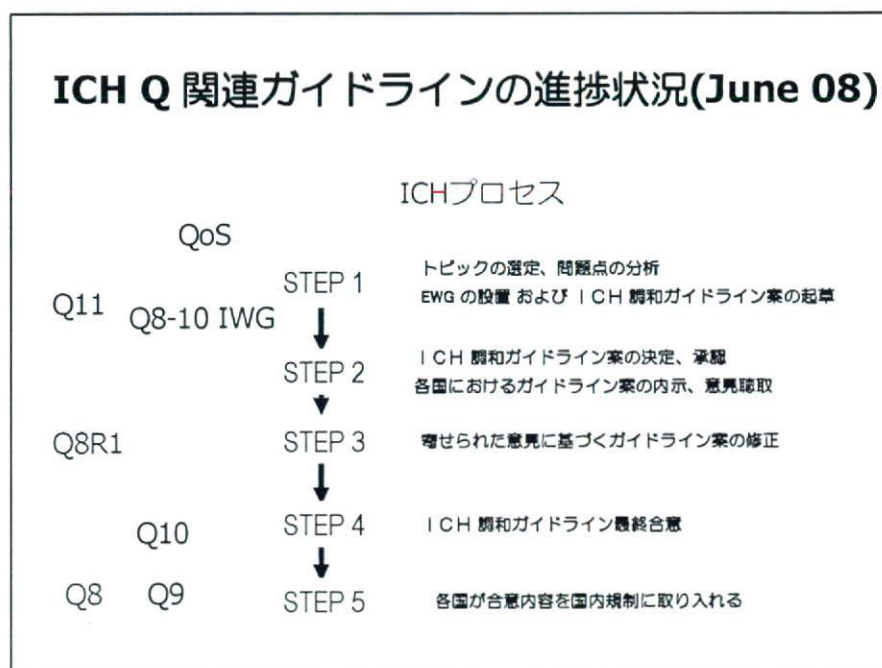
すし、中間製品の特性を表わすこともあります。更に原薬の重要な特性を表わすこともあります。当然、原薬の規格というのは、どれも大事なCQAになるわけですが、規格に入っていないものでも、例えば、粒子径が固形製剤であれば、使う原薬では大事になることもあろうかと思えます。もう一つ下の行に示しましたように、重要品質特性というものと、実際に行われる製造工程の運転条件、製造工程のパラメータとの関係を、リスクをベースにして評価しておくことが重要であります。このようなことが重要なポイントとしてQ8Rで整理をされようとしています。この辺の考え方は、日本の製造法欄の記載の通知の中に、既に3年前に考え方としては示されております。管理戦略、これは先程言いましたように、製造法と規格及び試験法のセットのことなのですが、いろんなバラエティーがあるかと思えます。そういったことが、現在、Q8Rにおいて議論されているとことです。

全体的に申し上げて、ICH-Qのガイドラインの進捗状況でありますけれども、先週、Q10がステップ4に到達いたしました。Q8、Q9はステップ5に達してから2年近くたっております。それから、今、申し上げたQ8のR1補遺は現在進行中であります。

スライド37をご覧ください。

Q11、これは原薬の開発のガイドラインの議論が先週から開始されました。それから、もうひとつ、ICH-Q8、Q9、Q10の導入に関する、導入、インプリメンテーションに対するワークグループが、やはり先週からスタートいたしました。これが現在の状況であります。

スライド37



スライド38

承認書(法的部分、日本独自)の機能	
従来の承認書	改正薬事法における承認書
<ul style="list-style-type: none"> ・ 規制当局との合意事項の記載 ・ 製品の適格性(出荷の適否)判定の基準 <ul style="list-style-type: none"> - 規格 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 規制当局との合意事項の記載 ・ 製品の適格性(出荷の適否)判定の基準 <ul style="list-style-type: none"> - 規格 供給恒常性 - 製造方法 ・ 製造工程管理の基準 <ul style="list-style-type: none"> - 製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準 ・ 重要な変更管理の記録

Q 8、Q 9、Q10を一緒に考えていかないと、個別で考えていると、理解しにくいということもありますし、導入も難しいという認識からであります。

日本の方に戻ります。承認書というのは、これはICHの中では日本独自の制度であります。提出された書類の中で、この部分だけが法的拘束を受けて行政手続きが必要だという、こういった枠組みを持っているのはICHの中で日本だけあります。製造法に関しての記述の詳細度が日本は多いというふうに関くのですが、そんなことは絶対にはないです。

書いていることの量が圧倒的に少ないです。欧米では、第3まですべて含めて何らかの手続きが必要になりますので、量的に言う和一桁は違う、二桁ぐらいは違うかもしれないということ。その話はちょっとおいて、改正薬事法における承認書の役割というのは、繰り返しですけれども、規格だけでなく製造法も約束して供給の恒常性を指すということ。であります。

スライド38をご覧ください。

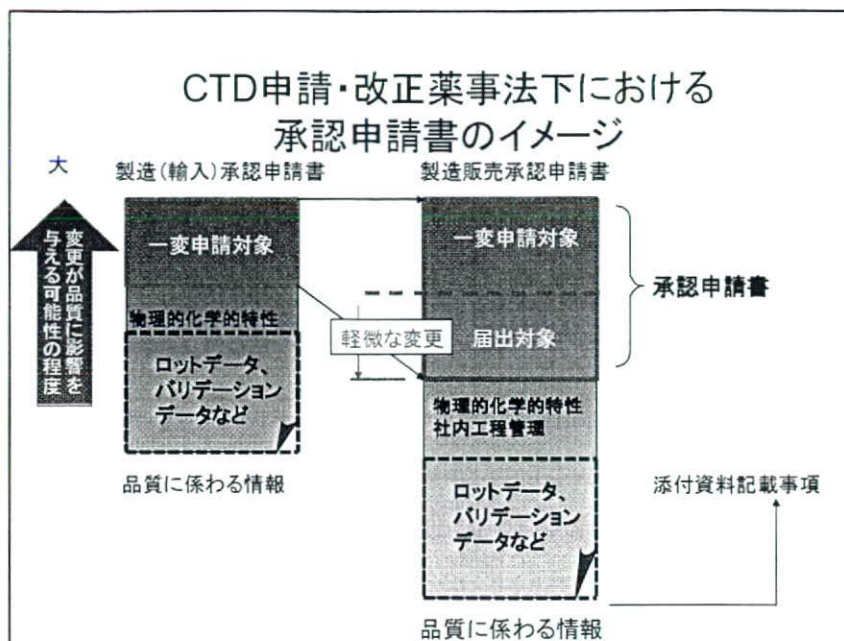
それと、いちばん最高位のレベルでの重要な変更管理の記録でもあると言えるかと思ます。それから製造工程管理の基準と言いますか、承認書に書く程度のことというのは非常に少ないと思ますが、製造工程管理の基準になるということ。であります。

スライド39をご覧ください。

このスライドは先程お示ししたとおりでありまして、繰り返しになりますので飛ばします。

ここから何枚かのスライドが、通知を出した時、或いは厚生労働科学研究で検討した時に決めていった内容が書かれています。記載内容に関しては、すでにご存じのことだと思ますので、要点だけをピックアップしながらこうと思ます。

スライド39



スライド40

化学薬品原薬に関する製造方法の 記載内容

- 出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。ただし、二次包装が安定性確保などの機能を持つ場合は含める
- 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬GMPガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

スライド40をご覧ください。

原薬であれば、反応工程、非常に少ない反応工程だけで登録するのは危ないですよ、ということが、原則が書かれています。

スライド41、42をご覧ください。

製剤に関しても、これも全部、原材料から最後のところまで全工程に関して記載をします。それから、重要行程、特別な管理が必要なものという定義になっています。これは必ずしも評判のいい定義ではありませんけれども、重要工程においては、管理手法を書き込んでいくということが決められています。

⑥に書きました中間製品の規格或いは評価が最終の出荷試験の一部として実施される場

スライド41

化学薬品製剤の製造法記載

- ①原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程に従い記載する。
- ・ 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。
 - ・ 操作条件等は目標値／設定値を記載しても良い。
 - ・ 原材料の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件（速度、温度、圧力、pH、時間等）等を適切に記載する。

スライド42

記載内容（製剤続き）

- ② 製造工程のうち①で示された重要工程において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管理手法（プロセス管理値、判定基準、概略の試験方法など）
- ④ 品質に重大な影響を与える原材料の規格及び試験法を記載する。（成分及び分量欄に記載されているものは除く）
- ⑥ 中間製品の規格及び概略の試験法。ただし、中間製品の規格が製品の出荷試験の一部として実施される場合は詳細な試験法
- ⑦ 製品の品質に影響を与える包装材料の材料名
- ⑧ 包装材料の製造元及び型番または規格

スライド43

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

- ・ 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
- ・ *品質終点基準を示すべきである（一重要品質特性＋許容範囲）

合には、詳細な試験法を記載して、なおかつ、これが一変対象になるということが言われております。これはICHで言われているリアルタイムリリースを想定した記載であります。

スライド43をご覧ください。

製剤の重要行程に関しては、こういった文言が通知の中で書かれていると思います。例として、一般的に低含量の固形製剤の混合工程、造粒工程、このあたりがICHの言い方で言うところクリティカルになると、ある一定の管理が一般的に必要なようになってくる。もちろん品目ごとに異なります。ですから、一般的にはこういったところが例として挙げてありますけれども、この内容を提案してくるのは企業の方たちであって、官側が一つの線を引っ張って、これだから重要工程だと自動的に決めていくわけではないのだと思います。ここに挙げているのは、一般的にこういったものが重要工程になり得るのだということが例に挙げてあるだけであります。

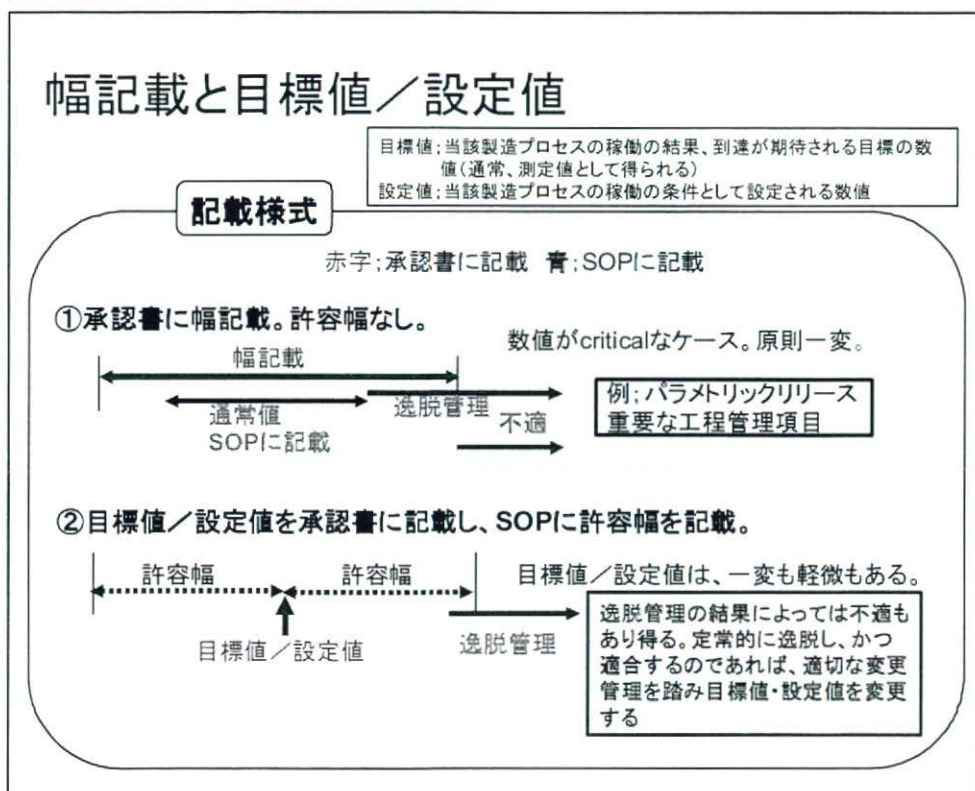
お配りした資料に入れるのを忘れてしまいましたけれども、通知を見て頂くと、品質終点基準を示すべきであるという記載があります。これは、今のICHの言葉で言いますとCQA、

スライド44

軽微変更と目標値・設定値の概要

- 承認申請書記載事項の変更
 - 一変申請: データとともに事前に変更申請
 - 軽微変更届出制度: 品質に悪影響を与える危険性の小さい変更は届出
 - データは自社担保、出荷後30日以内
- 承認書記載事項からの逸脱
 - 承認事項違反
 - 目標値・設定値としたものについては幅をSOPに記載、逸脱した場合はGMPの逸脱処理
 - 重大なパラメータは幅も承認書に記載、逸脱を認めない。

スライド45



クリティカルクオリティーアトリブ्यूト、重要品質特性に許容範囲を加えたものだというふうに説明することができますと思います。ここの部分が分かると非常に官民ともに楽になります。これが分からないと非常に苦勞が多いかと思ひます。

スライド44を閲覧下さい。

この製造法記載のポリシーを決める時に考えたことで、今までずいぶん申し上げましたけれども、研究開発或いは工程の理解の程度によって決まるというところで、その理解によって、よりその重要なところ、クリティカルなところというのが一変対象になっていくということ、そういった議論の面と、もうひとつの面は、日本のこの承認書というのは法的拘束がかかるということで、記載するものの、何らかの自由度を製造の現場の方に与えると、そういった工夫をしなければならないと、それを考えました。結果として、目標値/設定値というのがその考えかであるのですけれども、それを説明いたします。

承認書に書けば、それから逸脱することができないという状況になります。一方では情報を書いてほしいということと、書く自由度がなくなるということのせめぎ合いになりますので、そういった不毛な議論にならないように、目標値/設定値という考え方を導入いたしました。主に目標値/設定値は軽微変更とともに使われるものだと思います。

スライド45を閲覧下さい。

この図を使って説明いたします。幅記載があつて許容範囲がないというものと、目標値/設定値を承認書に記載してGMPの中で運営していくというところの差を説明申し上げます。

上のもの、幅を記載する、この部分は絶対外してはいけない、明らかに分かっているようなもの、重要なもの、何かの運転のパラメータなりを幅記載すると。それで実際に工場でどういうふうに運営されるかということ、おそらくこの承認書に書かれたことの内側に製造指図書が出されるものだと思います。通常、ぎりぎりまで出さないと思ひます。そういったSOPに記入しておいて、実際に運営した時、ここを外れた場合には、当然、逸脱管理というGMPでの手順がキックされるわけですが、この幅記載の中に入っておればGMP内での評価に基づいてOKとなる場合もあるでしょうし、幅の中に入っている、何か別のことでダメになることもあるかと思ひます。大事なものは、この幅記載を外れた場合、これはコミットメント外でありますので、不適となるということです。それから、下に示しました目標値/設定値のことなのですが、承認書には、こういったものができるものは、ある程度、この辺のところのパラメータで言いますとこういったところになります、というものを記載して頂いた上で、許容範囲はあることを想定しているわけです。これは自社内で、逸脱管理の中で管理をして頂くということであり、逸脱管理の結果によっては不適だつてあり得ます。定常的にこの目標値、設定値がいつも変わるようであれば、適切な評価をした上で、目標値/設定値の変更を何らかの手続きでして頂くということになろうかと思ひます。この辺のところ、幅記載の場合のものと目標値/設定値の考え方であり、これは先程申し上げたように、承認書に書くことによって、ガチガチになってしまうことを避けるために導入したものです。

スライド46

一変承認対象事項の考え方（製剤）

- 行政による Double checkが必要な事項
- 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。
 - 例えば、同じ湿式造粒であっても、高速攪拌造粒と流動層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

スライド46をご覧ください。

一変事項のところの対象の考え方ですけれども、先程申し上げたように、初期の申請時、承認の時に評価されていないもの、或いは評価法が変わったものというところであろうかと思えます。ここに述べましたように、製造法の原理が大きく変わる場合はこれに相当します。一次容器の材料の大きなものがある場合、評価されていない場合、評価法がはっきりしていればいいのですけれども、届出というのもありうると思えますけれども、その評価法まで変えとなると、一変であるという判断になっております。このあたりまで含めて届出となると、初めから審査などいらぬということになるわけです。すべて、企業にお任せするとなると、審査そのものの存在意義を否定することになります。

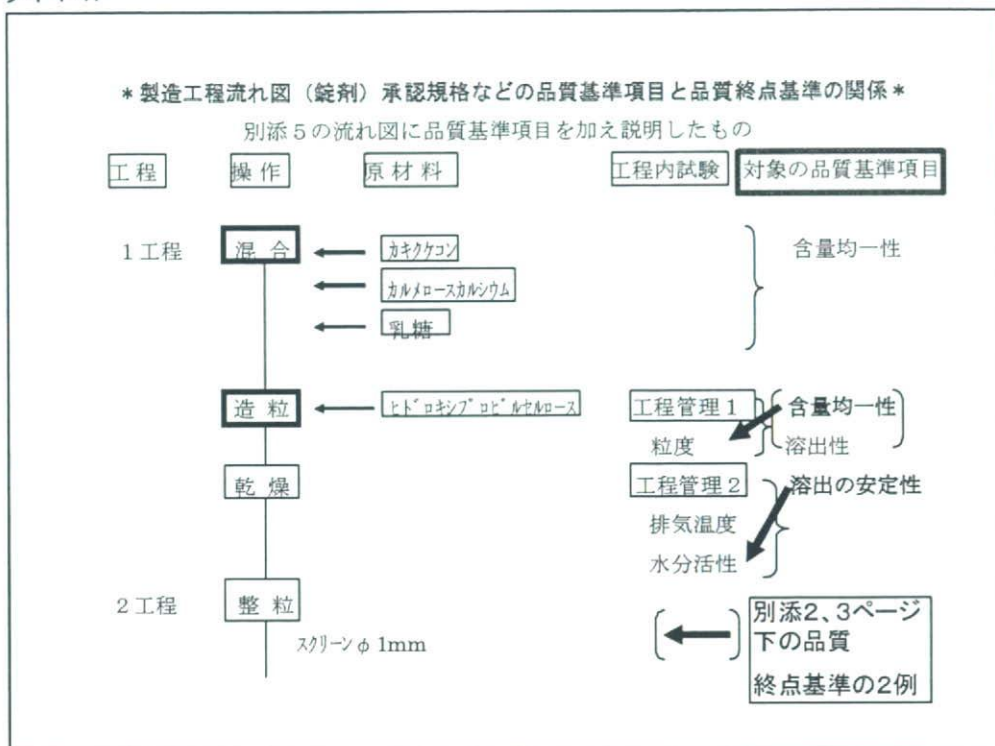
スライド47をご覧ください。

もうひとつ、品質終点基準の関係、これスライドに入れませんでしたけれども、数年前にこのスライドを使っていくつか説明をしてきたのですが、今、お配りしたのものの中には入っておりません。

通知の中のものを別添の5という流れ図に品質終点基準との関係を示したものであります。一つだけ取り出していきますと、含量の均一性が、ある造粒工程の工程管理される粒度からほとんど決まってくるという理解がある場合、こういった場合は、この部分の粒度というのがICHでいえばCQA、重要品質特性でもあるし、この粒度に幅を付ければ、この工程での品質終点基準となるわけです。この品質終点基準がわかっているならば、それをゴールにして変更することは可能であります。評価の仕方は分かっているということで、先程申し上げているように、工程が理解できて何が効くのかということが分かっていると変更もしやすいし、それを、説明を受ける官側も非常にハッピーであるということでもあります。

スライド48をご覧ください。

スライド47



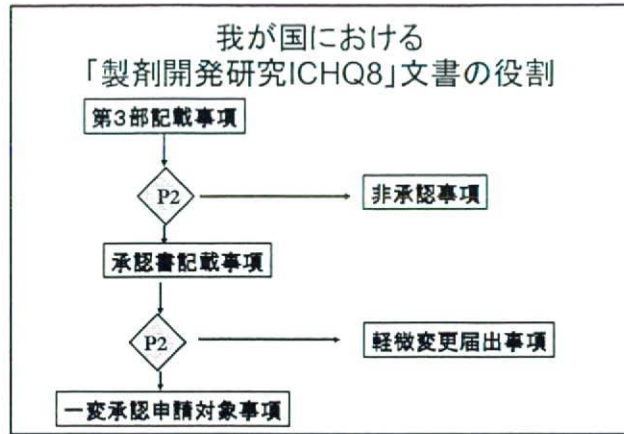
スライド48

品質保証の技術的三本柱 (ICH ガイドラインQ6Aより)

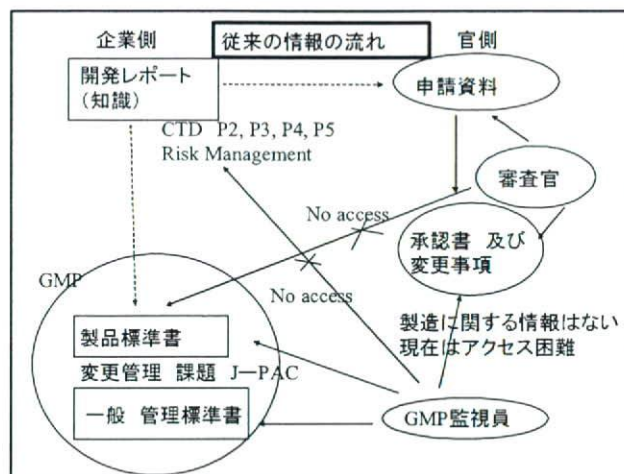
- ①規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき。
- ②開発段階における徹底的な製品特性の解析。
- ③GMPの遵守(例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など)がある。

ICH: International Conference on Harmonisation
GMP: Good Manufacturing Practices :製造管理規則

スライド49



スライド50



スライド51

