

Established Conditionと これからの承認申請書

医薬品医療機器総合機構（PMDA）

新薬審査第四部

八木 聡美

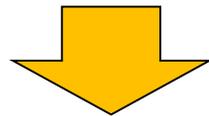
本発表は演者の個人的見解を示すものであり、PMDA及びICH Q12 EWGの公式な見解ではないことにご留意ください。

本日の内容

- 背景
- ECの定義
- ECが含まれるCTDセクション
- 製造方法におけるECの考え方
- 規格及び試験方法におけるECの考え方
- 今後の展望

Established Conditions

現在、承認申請時の添付資料は Common Technical Document (CTD) として ICH で調和されているが、資料中のどの情報を変更したときに承認後の薬事手続きが必要となるかについては調和されていない



Q12: 変更の際し承認後の薬事手続きが必要となる情報と、それ以外の情報を明確に区別



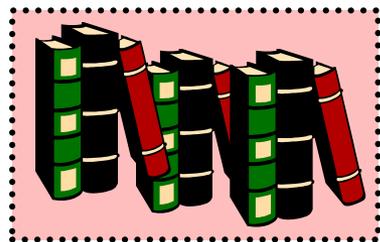
技術革新 & 継続的改善の促進、品質保証 & 安定供給の強化

患者さん、企業、規制当局 皆に利益が！！！！

製造販売承認書（承認書）とECs

日本

ICH



Module 3

要約



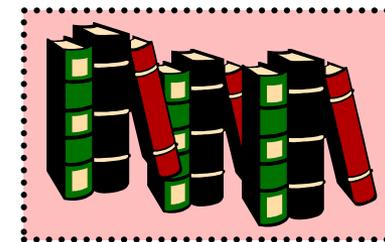
Module 2

(品質に関する概括資料)

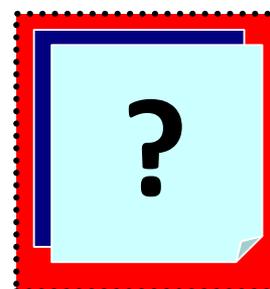
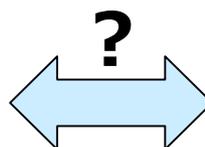
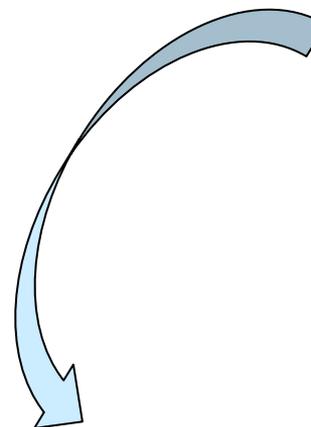
抽出



Module 1
(承認書)



Module 3



Established
Conditions

Established Conditionsの定義

- legally binding information (or approved matters) considered necessary to assure product quality.
法的拘束力のある情報（承認事項）であり、製品品質を担保するために必要と考えられる要素
- contained in a regulatory submission, proposed by the applicant, and approved by the regulatory authority.
承認申請時に申請者から提案され、規制当局により承認されるもの
- As a consequence, any change to Established Conditions necessitates a submission to the regulatory authority that is consistent with regional regulations or guidance; or as agreed upon during review and approval of the marketing application.
ECの変更には、各地域での規制又は製造販売承認時に規制当局と合意した方法に従った薬事手続きが必要となる

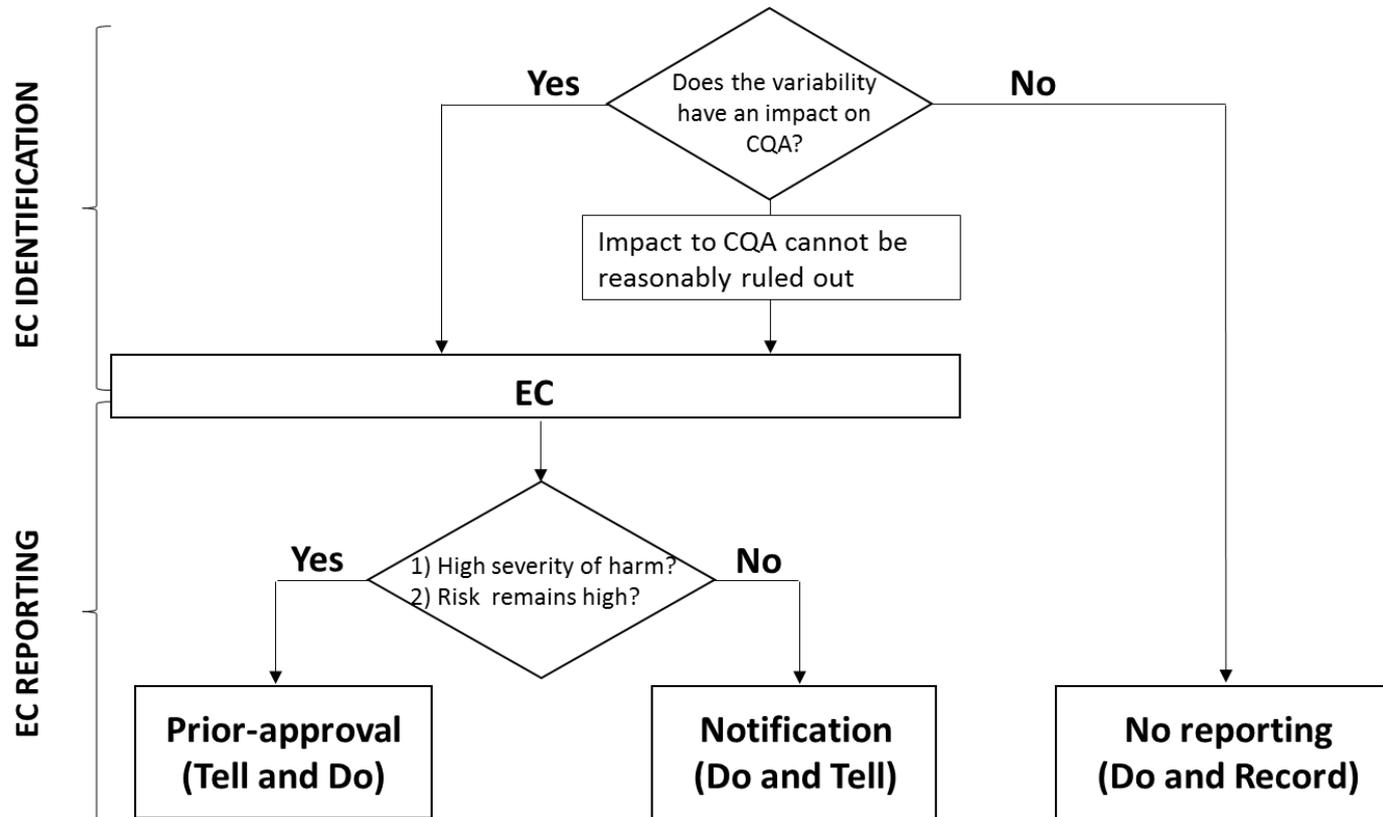
ECが含まれているCTDセクション

CTD SECTION	SECTION	CTD SECTION	SECTION TITLE	CTD SECTION	SECTION TITLE	ESTABLISHED CONDITIONS – General List with notes	
3.2.P.5.6	Justification specificatio	3.2.P.2.2	Drug product		3.2.S	DRUG SUBSTANCE	
3.2.P.6	Reference l	3.2.P.2.3	Manufacturing process development		3.2.S.1	General Information	
3.2.P.7	Container C	3.2.P.2.4	Container closure system	3.2.S.2.4	3.2.S.1.1	Drug Substance Name, Structure, properties as outlined in ICH M4	
		3.2.P.2.5	Microbiological attributes	3.2.S.2.5	3.2.S.1.2		
		3.3.P.2.6	Compatibility	3.2.S.2.6	3.2.S.1.3		
3.2.P.8	Stability	3.2.P.3	Manufacture	3.2.S.3	3.2.S.2	Manufacture	
3.2.P.8.1	Stability St Conclusion	3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	3.2.S.3.1	3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	
		3.2.P.3.2	Batch Formula	3.2.S.3.2		Drug Substance Manufacturing Site (including testing)	
3.2.P.8.1	Stability St Conclusion	3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls	3.2.S.4	3.2.S.2.2	Individual unit operations and their sequence in the manufacturing process For levels/details of Established Conditions for individual unit operations, input and output Reference is made to Section 3.2.3.2 – Identification of Established Conditions for Manufacturing Processes	
3.2.P.8.2	Post-appro protocol an commitme	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	3.2.S.4.1	3.2.S.2.3		Control of Materials
3.3.P.8.3	Stability da	3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation	3.2.S.4.2			Starting material specification acceptance criteria and test principle Raw material/reagent/solvent critical controls
3.2.A	APPENDI	3.2.P.4	Control of Excipients	3.2.S.4.3		Source of materials (e.g. cell and seed source, raw materials) and	
	Facilities a	3.2.P.4.1	Specifications	3.2.S.4.4			
	Adventio	3.2.P.4.2	Analytical Procedures	3.2.S.4.5			
	evaluation	3.3.P.4.3	Validation of analytical procedures	3.2.5	3.2.S.6	Container Closure	
	Novel excij	3.3.P.4.4	Justification of specifications		3.2.S.7	Stability	
3.2.R	REGIONA	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin		3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	
	Not Applic	3.2.P.4.6	Novel excipients		3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitments	
		3.2.P.5	Control of Drug Product		3.2.S.7.3	Stability data	
		3.2.P.5.1	Specification(s)		3.2.P	DRUG PRODUCT	
		3.2.P.5.2	Analytical Procedures		3.2.P.1	Description and Composition of Drug Product	
		3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures		3.2.P.2	Pharmaceutical development	
		3.3.P.5.4	Batch analyses		3.2.P.2.1	Components of the drug product	
		3.2.P.5.6	Characterisation of impurities				

製造方法のEstablished Conditions (1)

- The Established Conditions found in a manufacturing process description **should be those inputs, process parameters, and outputs** that are necessary to ensure product quality.

製造方法のECは、製品品質を確保するために必要なインプット、プロセスパラメータ、アウトプットである



製造方法のEstablished Conditions (2)

どこまで詳細にECを設定すべきか？

(日本の申請書の製造方法欄にはどこまで詳細に記載すべきか？)

■ 以下の程度によっても影響する

- 企業の開発戦略
- 製品品質リスクを管理するために、製品・製造工程をどの程度理解しているか、得られた知識をどの程度製造管理に適用できているか

■ 製品の品質を保証する上で必要なパラメータ等の情報は、ECとして設定されるべき

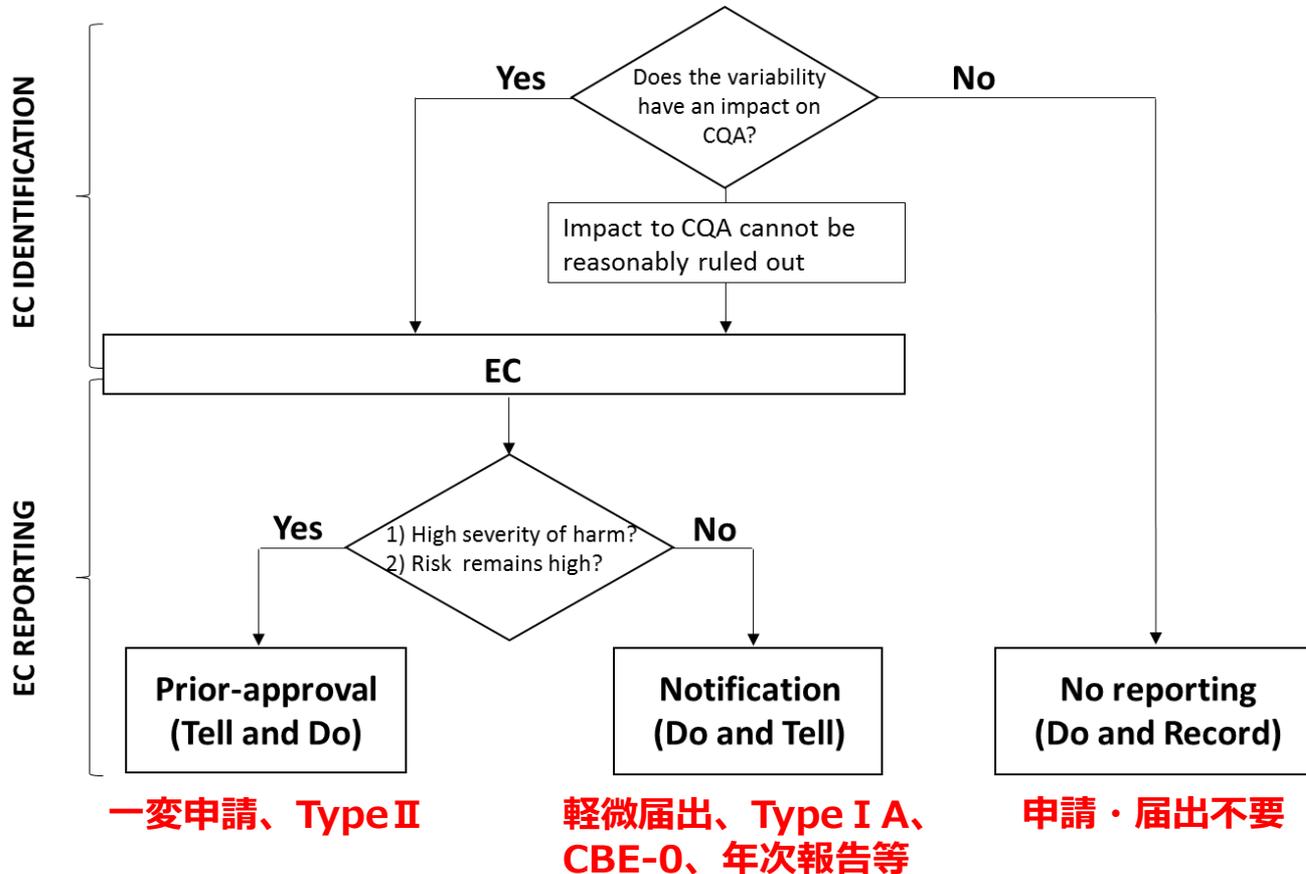
- これまでの経験のみに基づく開発戦略の場合（入力パラメータとその結果生じる品質特定との間の関連が調査・理解されていないもの）
→多くの工程パラメータや工程内管理等の情報がECに設定される可能性がある
- 入力パラメータと製品品質特性との関連性がより深く理解されている場合
→理解のレベルに応じて、関連性の高いいくつかのパラメータ等に焦点を絞ったEC設定ができる可能性がある
- 出力情報の管理に重点を置いたEC設定ができる場合もある（たとえばNIR法を用いたインライン連続モニタリングの場合など）

製造方法のEstablished Conditions (3)

- 各パラメータがCQAに及ぼす影響を踏まえ、各パラメータの重要度を評価する必要がある
 - CQAに影響するパラメータ（つまりCPP） = EC
 - CQAへの影響が否定できないパラメータ = EC
 - CQAに影響を及ぼさないパラメータ（支持情報） = ECに分類されない
- ECの重要度、製品品質に与えるリスクは製品ライフサイクルを通じて評価していく必要がある。新たに得られた知見があれば、それに応じてECも更新していくべき。

製造方法のEstablished Conditions (4)

ECの分類はどうやって考える？
 (一変？ 軽微？ それとも申請書に書かない？)



- 変更前の事前承認が必要な事項【Tell and Do】
 (例：一部変更承認申請等)
 - 管理値から外れた場合に重大な危害が生じる事項、重大なリスクにつながる事項
- 当局への届出や通知が必要な事項【Do and Tell】
 (例：軽微変更届出事項等)
 - 低～中等度のリスクに関連する事項
- 申請も届出もなく変更できる事項 (PQS下での変更管理)
 - 製品品質に影響を及ぼさない事項

規格及び試験方法のEstablished Conditions

- Established Conditions related to analytical methods should include **relevant elements which assure performance of an analytical method** and these Established Conditions could vary based on the method development and control approach used.

規格及び試験方法におけるECは、分析性能を保証する関連要素を含んでいるべきであり、ECは分析法の開発や使用する管理法によって異なる可能性がある

- As a firm demonstrates greater understanding and develops appropriate method specific performance criteria, details related to parameters in the method description become less important to assure method performance and then may be considered supportive information and not Established Conditions.

企業が理解をより深め、分析法特有の適切な性能クライテリアを開発する場合、分析法の記載におけるパラメータに関連する詳細情報は、分析法の性能保証としての重要性が減少し、ECではなく支持情報になるかもしれない



- 詳細な試験方法
- システム適合性
- 規格値

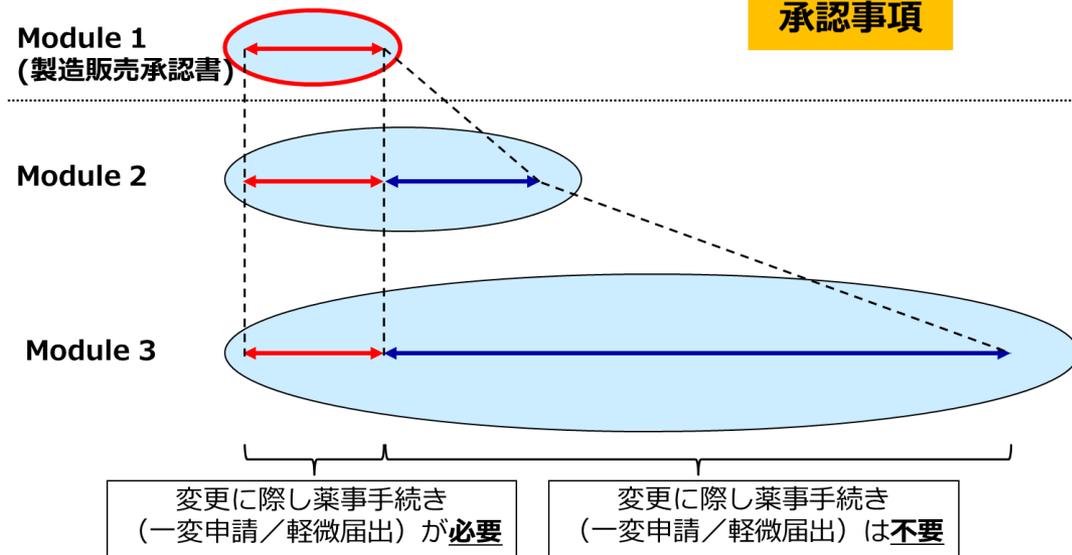
- 試験法の原理
- 試験性能を担保する基準
- 規格値
など

Working DRAFT ICH Q12
Technical Document
Version 7.0

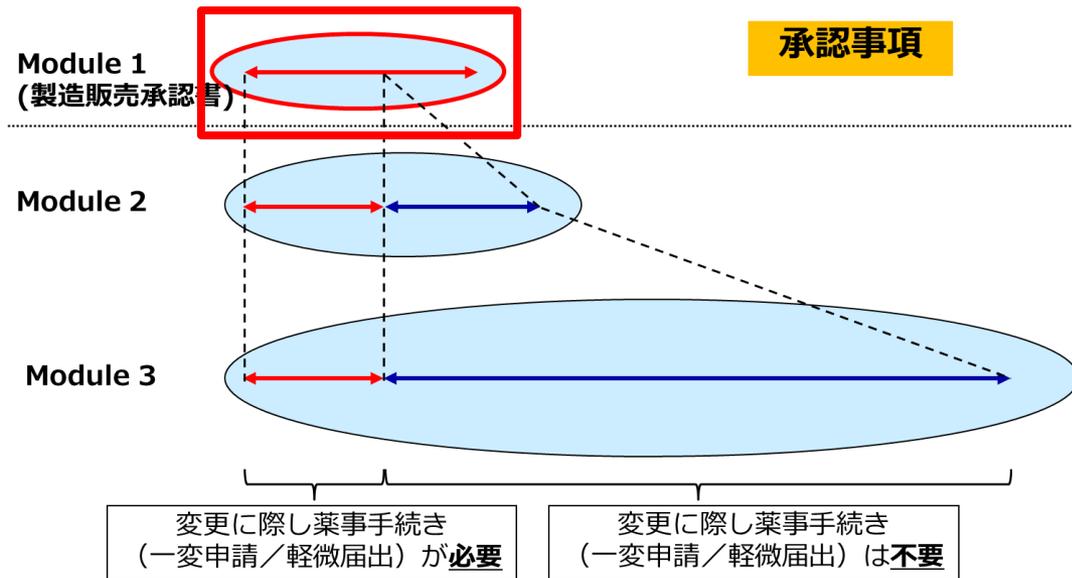
注) 本スライドでの表現は仮訳

製造販売承認書の理想と現実

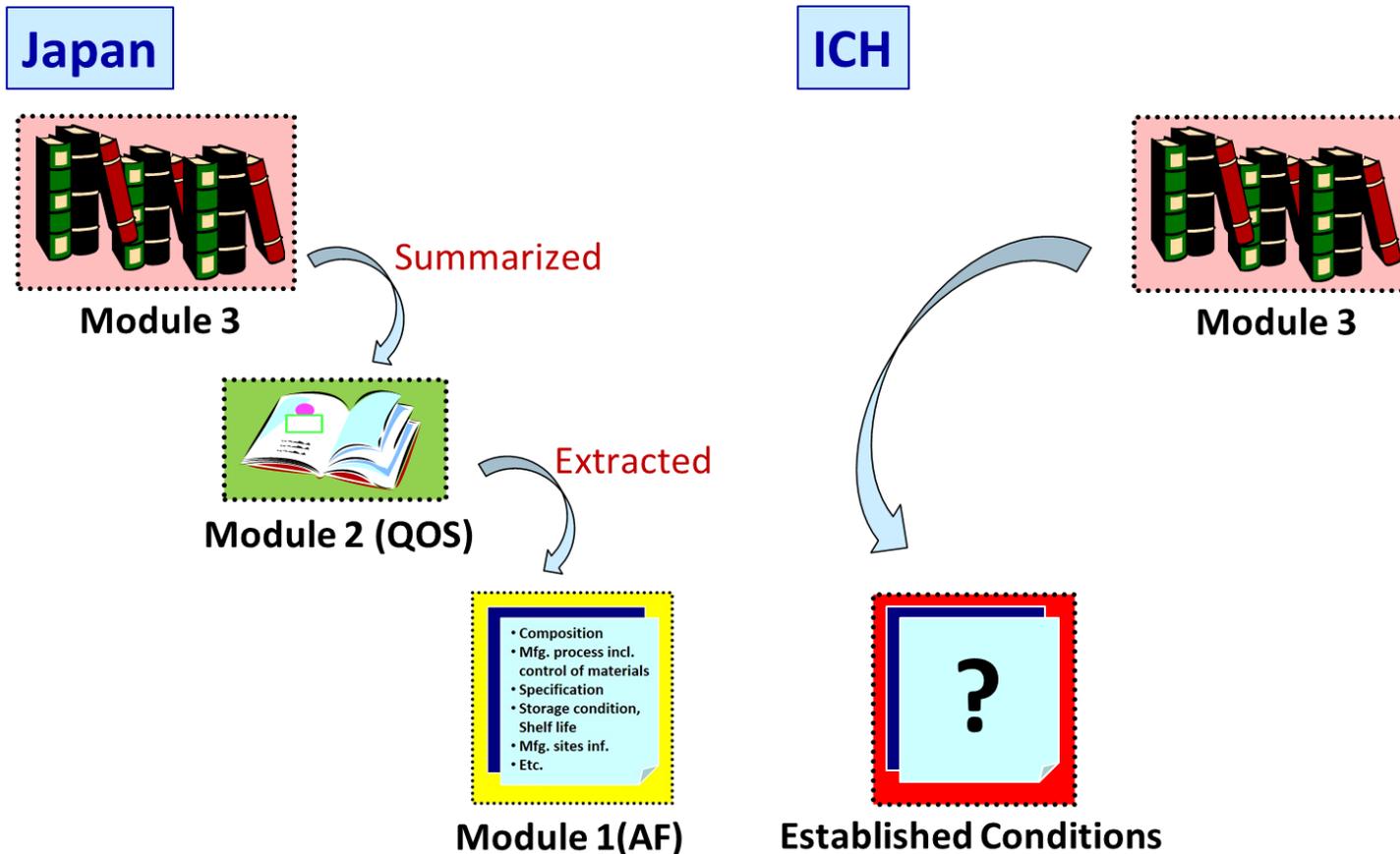
【理想】



【現実？】



ECsに関する国内での検討 (1)

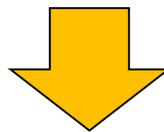


- 日本（承認書）のあるべき姿は？
- Q12でのECに関する議論へのインプット

ECsに関する国内での検討（2）

AMED研究班など

- ◆本邦における承認書の位置付けとは？
- ◆承認書に何を記載すべきか？



**承認書【製造方法】・【規格及び試験方法】欄の
記載内容の適正化へ**

謝辞

- ICH Q12 EWG
- JPMA, IGBA, MHLW/PMDA ICH Q12 EWG
- PMDA Q12対応WG
- AMED医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究」
(esp. 奥田晴宏先生, 石井明子先生, 香取典子先生)
- 日本製薬工業協会 薬事委員会 薬事制度部会
- 日本製薬工業協会 バイオ医薬品委員会 技術実務委員会