

承認書記載と品質対策について

平成19年9月11日

厚生労働省医薬食品局審査管理課

安川 孝志

平成14年薬事法改正について

平成15年度の施行

生物由来製品、治験等

平成16年度の施行

(独)医薬品医療機器
総合機構の設立に伴う
審査等の委任事項

平成17年度の施行

- ・製造販売業、製造業
- ・製造販売承認
- ・外国製造業者
- ・原薬等登録原簿登録制度
- ・医薬品分類
- ・表示等
- ・その他

平成14年薬事法改正－“品質”の観点から

■全般

1. 販売(Marketing)と製造(Manufacturing)。製造完全委託の実現
2. 品質管理に関する基準(GQP)に基づく品質マネジメントシステム

■GMPと承認

1. GMPの承認要件化。審査時のGMP調査
2. 一部変更承認におけるGMP要件化。審査時のGMP調査
3. 海外製造所の認定制度とGMP適用
4. GMP基準の改正。変更管理や逸脱管理の導入
5. 製造関連の承認書記載の充実
6. マスターファイル制度の導入
7. 承認事項の軽微変更システム導入

■規制実施体制の整備

1. 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の設立
2. 審査と市販後安全対策、審査とGMPの連携強化

改正薬事法に基づく承認申請書への記載

- 平成17年2月10日薬食審査発第0210001号厚生労働省
医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品
等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」

(新たに求められていること)

- 製造場所の記載
- 原薬の品質に関する情報の記載
- 製造方法欄の充実 など

→ 製造方法の記載要領を記載例とともに示している

平成14年薬事法改正施行後の課題

- 原薬の製造方法や製造場所に関する情報が十分入手できない。
- 原薬製造業者のマスターファイル登録が思うように進まない。
- 外国製造業者認定の取得が思うように進まない。
- 製造方法についてどの程度記載すればいいのかわからない。
- 製造場所が速やかに変更することができない。
- 新規又は一変申請時の添付資料がわからない。
- 承認後の変更手続(軽微or一変)がわからない。

など

平成14年薬事法改正に伴う 承認・許可事務の整理について①

(昨年秋以降の対応)

■承認・許可全般

- 平成18年11月16日 事務連絡(Q&A)
- 平成18年12月14日 事務連絡(Q&A)
- 平成19年1月12日 課長通知(関連通知の改正)
- 平成19年1月12日 事務連絡(Q&A)
- 平成19年6月19日 事務連絡(Q&A)

■外国製造業者認定

- 平成19年3月30日 省令改正
(申請書の様式、医師の診断書の取扱い等)
- 平成19年6月19日 局長通知
(申請時に添付する構造設備の概要一覧表の様式)
- 平成19年6月19日 課長通知
(企業の吸収合併等の際の迅速認定手続等)

平成14年薬事法改正に伴う 承認・許可事務の整理について②

(昨年秋以降の対応)

■製造所の追加・変更に係る迅速審査

- 平成18年12月25日 課長通知(後発医薬品の迅速審査の取扱い)
- 平成19年1月16日 事務連絡(申請時に必要な添付資料)
- 平成19年2月7日 事務連絡(Q&A)
- 平成19年6月20日 課長通知(一般用医薬品の迅速審査の取扱い)
- 平成19年8月14日 課長通知(新医薬品の迅速審査の取扱い)

今後の検討事項の例

- 承認申請の際の添付資料(安定性試験、実測値)
- 製造方法の記載(17年2月10日通知関連)
 - － 記載例の追加
 - － 操作条件等のパラメータ記載の取扱い
 - － 軽微変更届で可能な範囲
など
- 一変/軽微の区分けの整理(製造方法、規格及び試験方法)

企業において求められること

- 製造販売業者としての責務
 - － 製品の特性やリスクを把握して品質保証対策を講じること
 - － 製造業者、特に原薬製造業者(マスターファイル登録業者)や外国製造業者との連携
 - ※ 承認書に記載されないからといって情報を把握しなくてよいということではない。
- 審査当局(総合機構)への相談
 - － 製品の品質に関する科学的知見や理解に基づき、判断に資する十分な情報を説明していくことが求められる。(説明が不十分だと一般論の回答になってしまう)

承認申請書記載に関する 業界からの一提案

製造方法欄の記載の簡略化
規格及び試験方法：一変と軽微の区分

第一三共（株）品質保証部 柘植英哉

東薬工・局方委員会
（製薬協・品質委員会・GMP部会）

承認申請書記載整備に係る東薬工・大薬協 の取り組み（2004年～2006年）

- ①平成14年度厚生労働科学研究：谷本剛ら「医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について(その1) ー軽微な変更の範囲ー」
医薬品研究,35(1),1-21(2004).
- ②改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針について(平成17年2月10日:課長通知)
- ③改正薬事法に基づく承認申請書記載に関する説明会
(平成17年6月1日、6月7日) 東薬工、大薬協の共催
- ④承認申請書記載要領・軽微変更等に関する説明会(第1回)
(平成17年12月5日、12月8日) 総合機構、東薬工、大薬協の共催
- ⑤承認申請書記載要領・軽微変更等に関する説明会(第2回)
(平成18年8月4日、8月9日) 総合機構、東薬工、大薬協の共催

承認申請書記載整備に係る東薬工・大薬協の取り組み（2006年以降）

⑥積み残しQ&Aについての行政当局との打ち合わせ

平成18年10月16日：総合機構において

行政側：厚労省、総合機構、東京都、大阪府

業界側：東薬工、大薬協、原薬工

- ・製造場所の変更 → 課長通知として発出（迅速一変）
- ・製造方法の変更
- ・規格及び試験方法の変更



提案

⑦日薬連 品質保証PJを窓口 to 厚労省側と折衝

企業（薬事担当者）⇒総合機構

- ・審査が遅い
- ・担当者の質が悪い
- ・審査官が専門的なことを理解していない
- ・対応が悪い
- ・指示が明確でない

総合機構⇒企業（薬事担当者）

- ・申請書の質が非常に悪い
- ・企業の担当者の質が悪い
- ・よく理解していない

コミュニケーションがうまくいかない

⇒企業側からまともな反論がされない

⇒双方で十分な詰めがされない

⇒行政側の考えだけで一方的に結論される



1. 承認申請書： 製造方法欄の記載の簡略化

東薬工・局方委員会
大薬協・技術研究委員会
製薬協・品質委員会（製剤研究部会）

⇒ 日薬連・品質保証PJを通じ、
厚労省へ提案（5月28日）

改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請 書記載事項に関する指針について (平成17年2月10日付薬審査発第0210001号)

本承認申請書記載例はあくまで例示であり、
実際の承認申請においては、承認申請書記
載内容は 2 1項に従い、また、一変事項及
び届出事項の区分の判断は2 2項及び2
3項に従うこととし、個々の医薬品の特性に
よってケースバイケースの判断によって記載
すべきものである。

しかるに、承認申請書記載の実態は・・・

テンプレート(あるいはチェックリスト)として使用してしまいがちなため、

企業側： 承認申請書記載例を忠実に受け入れてしまう傾向はなかっただろうか？

- 申請書類(M2, M3)、製品標準書等で規定すれば良い情報まで記載し、それが新たな照会を生んだり、行政向け提出文書が膨れ上がり、自ら変更管理を行い難しくしていないだろうか？

行政側： 承認申請書に多くの情報や記載を求めすぎていないでしょうか？

- 「重要工程」は全ての製造工程に必ず含まれるものではありません。
- 「細かなパラメータ」は、その文書体系のどこかの階層で(製品標準書やSOP等)、必要な工程管理をしている場合も多く見受けられます。

→ 結果的に記載量が多く、
申請者・承認者とも対応に苦慮している！？

いま、なぜ、 承認申請書記載の簡略化が必要か (1)

平成17年2月10日付薬審査発第0210001号の記載例は所期の目的を果たしたのではないのでしょうか？

- 企業側：
 - 新規承認申請のみならず、既承認の記載整備には大きな役割を果たした。
- 行政側：
 - 記載内容の充実に対し、一定の方向付けが出来た。
- 双方にとり、過渡期の羅針盤として重要な役割を果たした。
 - 短期間での膨大な数の事務処理には不可欠であった。

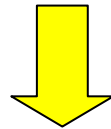
いま、なぜ、 承認申請書記載の簡略化が必要か (2)

- これからは、メリハリのついた承認申請書の記載が双方にとって有益ではないでしょうか。
 - 製剤開発の知識・経験から「重要工程」とそうでないものを区別する。
 - 製品標準書やSOPに記載することで足りるパラメータを記載しない。
 - ICHQ8、Q9、Q10の考え方の導入。

→承認申請書には本当に必要な情報を記載する。

(すでに、記載整備を終了した承認申請書の扱いをどうするのか?)

記載を削減するために



- 記載事例はテンプレートではない。
- 重要工程は数を絞り、処方設計におけるクリティカルな工程あるいはクリティカルなパラメータの記載を提案



重要工程とは

製品（あるいは原薬）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。

「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日：課長通知）より

重要工程の例（注射剤）

- 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、薬液調整工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程。
- 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整工程、最終滅菌工程等。
- 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。
- 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等

「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針について」(平成17年2月10日:課長通知)より

凍結乾燥注の簡略記載例 (平成17年2月10日:課長通知から)

重要工程 <第一工程>薬液調製工程 <第三工程>凍結乾燥工程
~~<第二工程>無菌ろ過・充てん工程~~

<第一工程>薬液調製工程

(1) 溶解

窒素気流下, 溶解タンクに注射用水を入れ, これに有効成分A, 添加剤B, 添加剤Cを投入して溶解する.

(2) ろ過

調製液を親水性メンブランフィルターを用いてろ過する.

(3) pH 調整

水酸化ナトリウム溶液(注射用水を用いて調製したもの)を用いてpHを調整する.

(4) 液量調整

注射用水を加え, 薬液の全量を調整する.

薬液は窒素を充満した密閉タンクで5°C以下に保管し, ~~8時間以内に~~次工程を行う.

<第二工程>無菌ろ過・充てん工程

(1) 無菌ろ過

第一工程で調製した薬液をカートリッジフィルターを用いて無菌ろ過を行う.

(2) 充てん

クリーンブース内にて窒素気流下, 洗浄・乾燥滅菌済み無色ガラスバイアルに薬液を充てんする.

凍結乾燥注の簡略記載例(続き)

(3) 半打栓

ゴム栓半打栓機を用い、薬液充てんバイアルを洗浄・蒸気滅菌済みゴム栓で半打栓する。

<第三工程> 凍結乾燥工程

(1) 仕込み・凍結

凍結乾燥機の棚温を設定した後、集積した半打栓バイアルを入庫し、凍結する

(2) 一次乾燥

-40℃から -25℃まで ~~×分~~かけて昇温した後、真空度 × Pa、-25℃で真空制御が出来なくなるまで一次乾燥する。

(3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、棚温 40℃、~~5時間~~二次乾燥する。【工程管理1】

(4) 取出し

窒素を用い、復圧し、全打栓を行う。全打栓後、大気圧まで復圧する。

<第四工程> 巻き締め工程

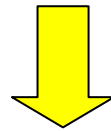
凍結乾燥バイアルをプレス方式のキャップ巻き締め機で巻き締めする。

<第五工程> 包装工程

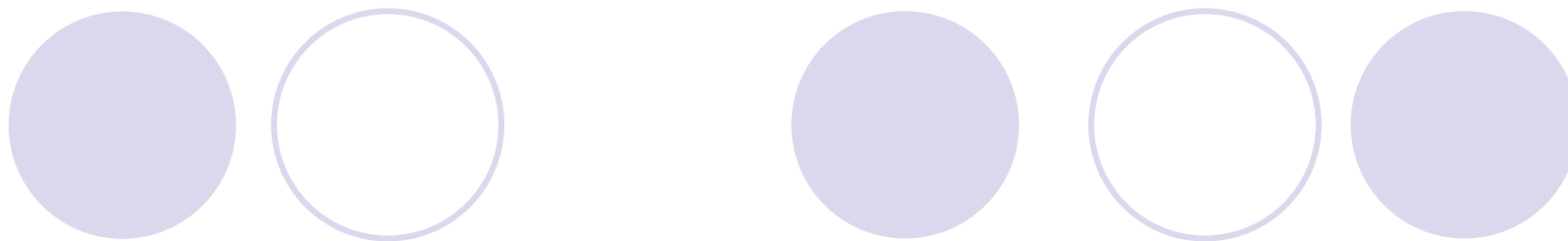
ラベルを貼付し、包装する。

【工程管理1】乾燥終了後、主弁を閉め圧力上昇がないことを確認する。

重要工程以外の プロセスパラメータ

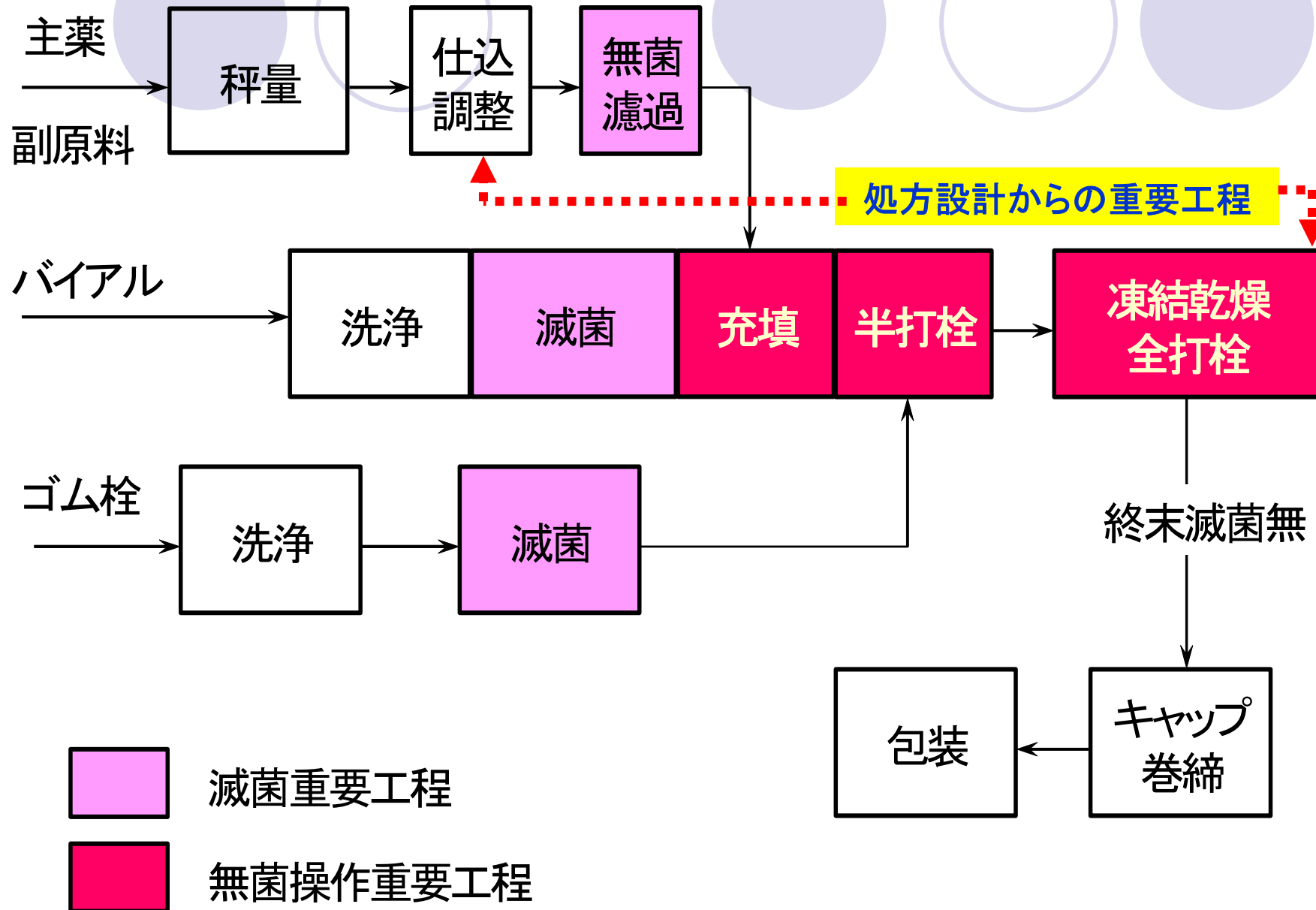


重要工程は数を絞り、重要工程以外のプロセスパラメータは記載を省略することを提案。



処方設計と GMP 管理における 重要工程は異なる

凍結乾燥製剤の製造プロセス



凍結乾燥製剤の処方設計からの重要工程の特定

糖⇒ガラス転移温度が低い⇒一次乾燥温度を低くコントロール

	pH	XXX (mg)	YYY (mg)	含量 (%)	濁度 (ppm)	溶血率 (%)	溶解後の安定性 (%)	透過率 (T%)
試験条件	—	—	—	60°C、5days	60°C、5days 25°C、2days	10%溶液	25°C、1day	25°C、2day
設計目標	—	—	—	90%以上	0.5ppm以下	5%以内	90%以上	変化率 20% 以下
予測処方 ^{*)} と 実測値	5	3	75	90.5	0.2-0.5	—	88.3-90.4	17.9
RMS-S法による 予測	5	5.9	69	90.5	0.52	9.16	90.2	13.7
NN法による予 測値	5.2	6.6	75	90.2	0.81	3.18	89.4	12.9

pH調整も含め処方量の
厳格な管理⇒仕込調整工程

- ・処方量は主薬100mgに対しての量
- *) 実験計画法 + 段階式重回帰分析
- ・多次元重調和スプライン補間(RMS-S)法
- ・ニューラルネットワーク(NN)法

重要工程の例（経口固形剤）

- **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、（薬液調整工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程）
- **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整工程、最終滅菌工程等）。
- **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。
- （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等）

「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日：課長通知）より

下記の場合に重要工程の記載は必要か

経口固形製剤：即放性製剤

- ◆ 処方：有効成分量及び割合が高い(200mg/70%)
- ◆ 溶出性：15分,85%以上(水あるいはpH6.8)
- ◆ 使い慣れた一般的な製造ラインで製造
- ◆ 類縁物質(分解物)が特定されており、質的・量的に安全性が担保されている
- ◆ 安定性：25℃,3年以上安定である

→ **重要工程を設定しなくてよい
場合があるのでは！**





2. 規格及び試験方法： 一変と軽微の区分

東薬工・局方委員会
大薬協・技術研究委員会

⇒ 日薬連・品質保証PJを通じ、
厚労省へ提案(5月28日)

「一変/軽微の区分」の背景

- Q27 旧承認内容を現在の科学水準に合致させる試験方法の変更は一部変更承認申請対象と理解しているが、**クリーンアナリシス対応**や**規格及び試験方法の追加**は軽微変更届出で良いか。
- Q28 **承認書の規格及び試験方法**に代えて、「**同等以上の真度・精度を有する試験方法**」を十分な相関データのもとで設定し、それを**製品標準書**に記載している場合は、一部変更承認申請ではなく、記載整備届出にあわせた変更は可能であるか。

A27. A28 検討中

追記:規格及び試験方法に関する変更につきましては、今後、試験項目の追加又は削除と規格の変更、規格幅の変更、試験方法の変更（規格値の変更なし）などについて事例を挙げて区分し、軽微変更できる範囲を明確にするための検討が開始されます。[平成18年11月末現在]

東薬工、大薬協:承認申請書記載要領・軽微変更等に関する説明会記録(第2回)平成18年12月

区分にあたっての前提条件

- 変更時の法的手続きが「一変」又は「軽微」であろうと、適切な変更管理がなされる事が前提である。
- 変更後の「規格及び試験方法」が妥当であるという分析法バリデーションや既存の試験法との同等性を示すことが必要であり、「軽微」届出ということで変更管理の内容が軽減されることはない。

区分にあたっての基本方針

- 谷本研究班：平成14年度厚生労働科学研究
「医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について(その1)－軽微な変更の範囲－ 医薬品研究,35(1),1-21(2004).
⇒他極を参考に変更区分を3区分(一変,届出,報告)
- 現行薬事法の区分に沿って, 「一変」と「届出」の2区分で提案する。
- 報告(年次報告)のレベルとされたものについては, 「届出」の区分とする。

日米欧における変更事項の重度区分

区分		日本		米国		EU	
A	一変申請	重大な変更	事前審査	Major change	事前審査	Type II (Major Variations)	事前審査 (承認後に出荷可能)
B	届出	軽微な変更 (重大でない変更)	事後審査	Moderate change	30日間の事前審査	Type IB (Minor Variations)	事前審査 (届出後30日経過すると出荷可能)
					事後審査		
C	報告	軽微な変更 (品質等にほとんど影響を及ぼさない変更)	事後審査	Minor change	年次報告	Type IA (Minor Variations)	事前審査 (届出後14日経過すると出荷可能)

「医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について(その1)
 ー軽微な変更の範囲ー 医薬品研究,35(1),1-21(2004).

提案した分類案

● 軽微変更の事例

△動物試験の代替法の採用

△試験方法のより精度の高いあるいは特異性の高い試験方法への変更

○ 規格値(規格幅)を厳格にする変更

○ 規格項目・試験方法の追加

○ 試験方法の軽微な変更

○ 公的な規格・試験方法への変更

○ 試験方法の整理(製品の品質, 有効性及び安全性に影響を与えるおそれのない場合)

○ 既存の試験方法に比して, 同等以上の特異性や真度があるなど試験結果の評価に悪影響を及ぼさないような試験方法への変更

○ クリーンアナリシスの採用

変更事例 (1)

<p>試験方法の軽微な変更（特異性に悪影響がなく、試験結果の同等性に影響しない範囲の変更）</p>	<p>規格値の変更がなく、測定対象物質が明確に特定された試験法の変更</p> <ul style="list-style-type: none">● 残留溶媒試験の変更 （検出原理の変更，ヘッドスペース法への変更，キャピラリーカラムへの変更など試験方法に関わるすべての変更）● 特定の類縁物質を規制の対象にした純度試験の変更● 定量法の試験方法の変更 （溶出試験のうち，定量部分の試験方法の変更を含む）	<p>真度，精度が劣らないことが前提</p>
---	---	------------------------

変更事例 (2)

公的な規格・試験方法への変更

最新の日局試験方法の取込み
(日局品及び日局品以外の既承認品目も含む)

- 標準品の変更(定量法における標準品(定量用〇〇⇒日局標準品)を変更する場合)
- 承認書の表記の整備(古い承認品目の規格及び試験方法の表記を整備する場合で、実質的な内容の変更にならない整備)
- 注)で規格を設定していた試薬が公定書に載った場合の削除.

用途に適している事が前提。
実質的な内容変更はなし。

変更事例 (3)

公的な規格・試験方法への変更

- 海外の公定書の一般試験法の改定に伴う変更
(海外公定書 (EP, USP等) を準用している承認品目)

- 海外公定書収載成分を別紙規格として、全文翻訳記載して承認を得ている場合で、承認後海外公定書が改訂された場合
(海外公定書の一部採用や試験方法の準用は除く)

対象は欧米諸国の薬局方であり、かつ全文翻訳という前提に限る。



まとめ

◆ 製造方法欄の記載の簡略化

- ・記載事例はテンプレートではない。
- ・重要工程は数を絞り、処方設計におけるクリティカルな工程あるいはクリティカルなパラメータの記載を提案。

◆ 規格及び試験方法：一変と軽微の区分

- ・東西局方・技術(研究)委員会から区分案を提案。
- ・今後、機構・専門家と意見交換、具体的な事例を詰める。



変更管理システム に関する提言

東レ(株)

医薬技術部

秋元 雅裕

2007年9月11日



目次

1. はじめに
P.1~5 変更管理システムのあり方に関する検討の経緯
2. 変更管理の背景
P.6~10
3. 品質に関する考察
P.11~15 品質の定義、品質の同等性、品質評価と追加試験
4. 変更管理の基本 P.16
5. 変更管理とリスクアセスメント
p.17~22 変更管理サイクルにおけるリスクアセスメント
変更のクラス分けの議論
6. 最新の品質システムについて P.23



変更管理システムのあり方の考察

- 厚生労働科学研究

医薬品品質管理監督システムに関する研究

分科会テーマ: ICH Q9およびQ10を踏まえた

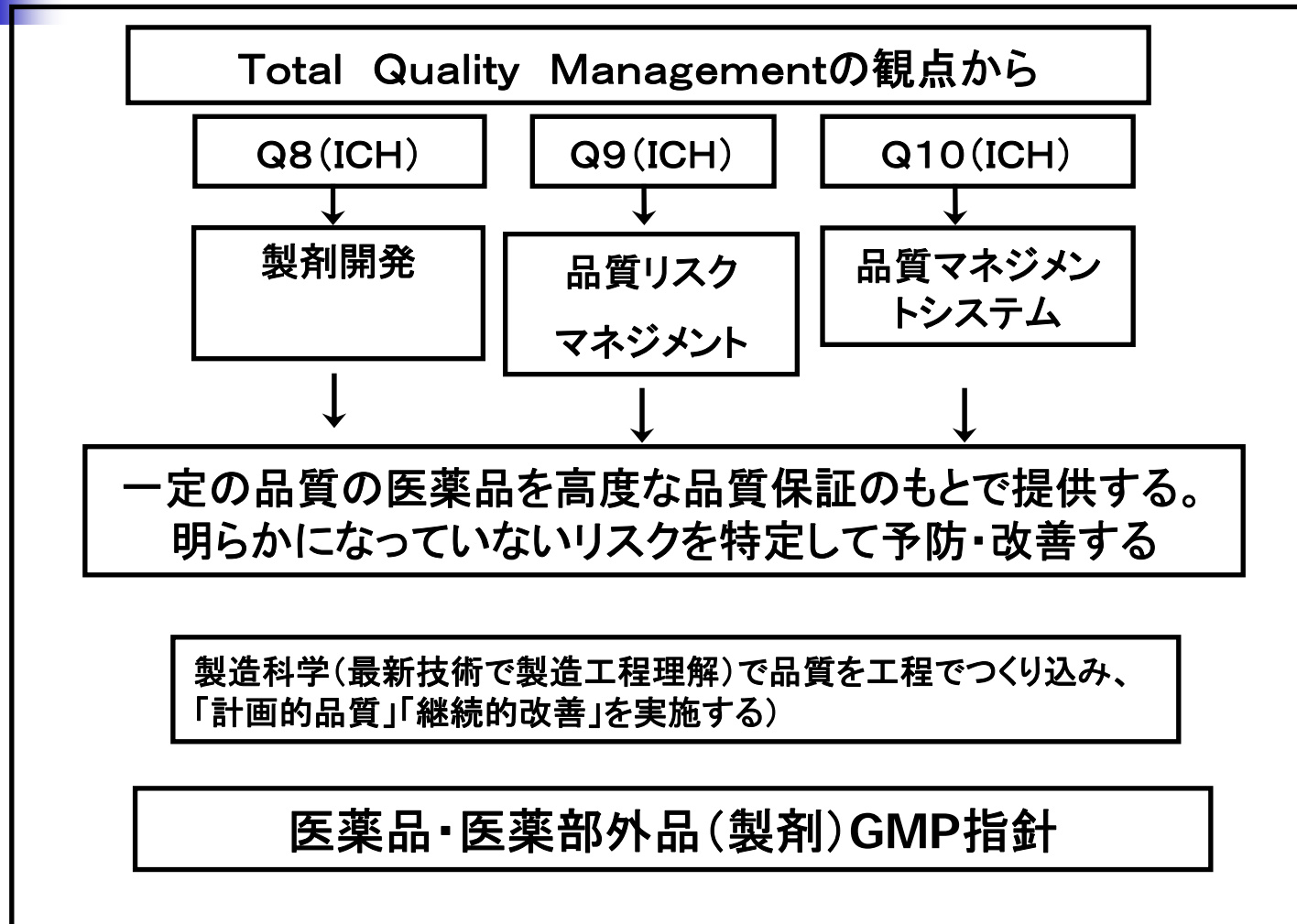
変更管理システムのあり方

1. 平成16年度の成果: 変更管理の基本要件に関する考察
2. Q8: 製剤開発ガイドラインを考慮
3. Q9: 品質リスクマネジメントガイドラインに含まれる概念考慮
4. Q10: 品質マネジメントシステムの要素につながる内容を考慮
5. 主として承認取得後の製品に関わる変更管理を扱う

- メンバー

秋元雅裕(東レ)、今村雅志(富山化学)、伊井義則(小野薬品)
石川 茂(田辺製薬)、小出達夫(国立衛研)、只木晋一(埼玉衛研)
生藤正敏(参天製薬)、井手貴人(持田製薬工場)、今井昭生(イーザイ)
斉藤 泉(塩野義製薬)、小山靖人(塩野義製薬)、石井勇司(静岡県)
渡辺恵市郎(日揮)

最新の品質保証の動向





議論のポイント

1. 承認取得後の製造の実態として日常の改善等が製品ライフサイクル上で重要。GMPにおける変更管理を実効的にすることが必要。
2. 変更の妥当性は、開発過程の品質解析データや製造経験に基づいて評価・実施可能。
3. 前提として、変更による品質へのリスクアセスメントが必要。その重み付けとして、変更の重要性のクラス分けがあるべき。
4. 変更内容の適格性の判断は、企業の品質システムの基で行われることが必要。



製薬企業の役割

- 患者さんに適正な品質の医薬品を提供し続ける
- 承認書記載事項は社会に対する契約
- 維持すべき医薬品の品質
 - 承認申請書に規定した規格
 - 有効性と安全性が確認されている品質・機能は、原則的には、ピボタル臨床試験で使用された治験薬と同等
- 適正なコスト
- 適正な利益循環により必要とされる医薬品の開発

GMP及びGQPから 見た変更管理

製造業者

GMP関係;第14条(変更管理)

- 予め指定したものによる管理業務
- 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係る製品の品質に影響を及ぼす恐れのある全ての変更が対象
- 変更後の最初の複数ロットについては、変更に係る実生産規模での確認を含めて、影響の程度を評価
- 変更の実施にあたり、影響を受ける全ての文書が確実に改訂され、関連する職員への教育訓練の徹底

製造販売業者

GQP関係;第7条(取り決め)

- 製造業者における製造管理及び品質管理の適正円滑な実施の確保を目的とした、製品の製造業者との取り決め、品質管理業務手順書等への記載
- 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の事前連絡の方法および責任者に係る事項の取り決め、品質管理業務手順書等への記載

GQP関係;第10条(適正な製造管理及び品質管理の確保)

- 品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、当該内容の評価実施。

製造業者GMPと製造販売業者GQPとの
品質および品質管理に関する適切な取り決め(契約)

製剤GMPガイドライン

「13 変更管理」

1. 変更管理体制の確立 (13.10)
2. 変更管理体制が取り扱つた変更の種類
3. 変更管理手順書 (13.12)
システム、原料・資材、規格、製造工程、試験方法、評価方法
4. 変更管理手順書に含まれるべき事項
①変更計画書の作成、
②再バリデーション、追加試験検査、一部変更承認後の評価
③変更後の製品品質の評価方法と基準(事前設定)
④文書の改訂及び職員の教育訓練の方法と実施
⑤「その他所要の措置」の決定
5. 計画と結果の起案・報告・照査、品質部門の承認 (13.14)
6. 変更実施後の最初の複数のロットの評価 (13.15)

本ガイドラインと解説により、GQPとGMPの関係において考慮すべきことが共通の理解となっていくことが期待できる

変更の理由

1. 逸脱や不適合の本質的な是正と予防
2. プロセス・試験法の改善や更新
3. コスト削減
4. 技術革新
5. 設備更新
6. 付加価値の向上
7. 管理要件の増減
8. その他

改善と技術革新

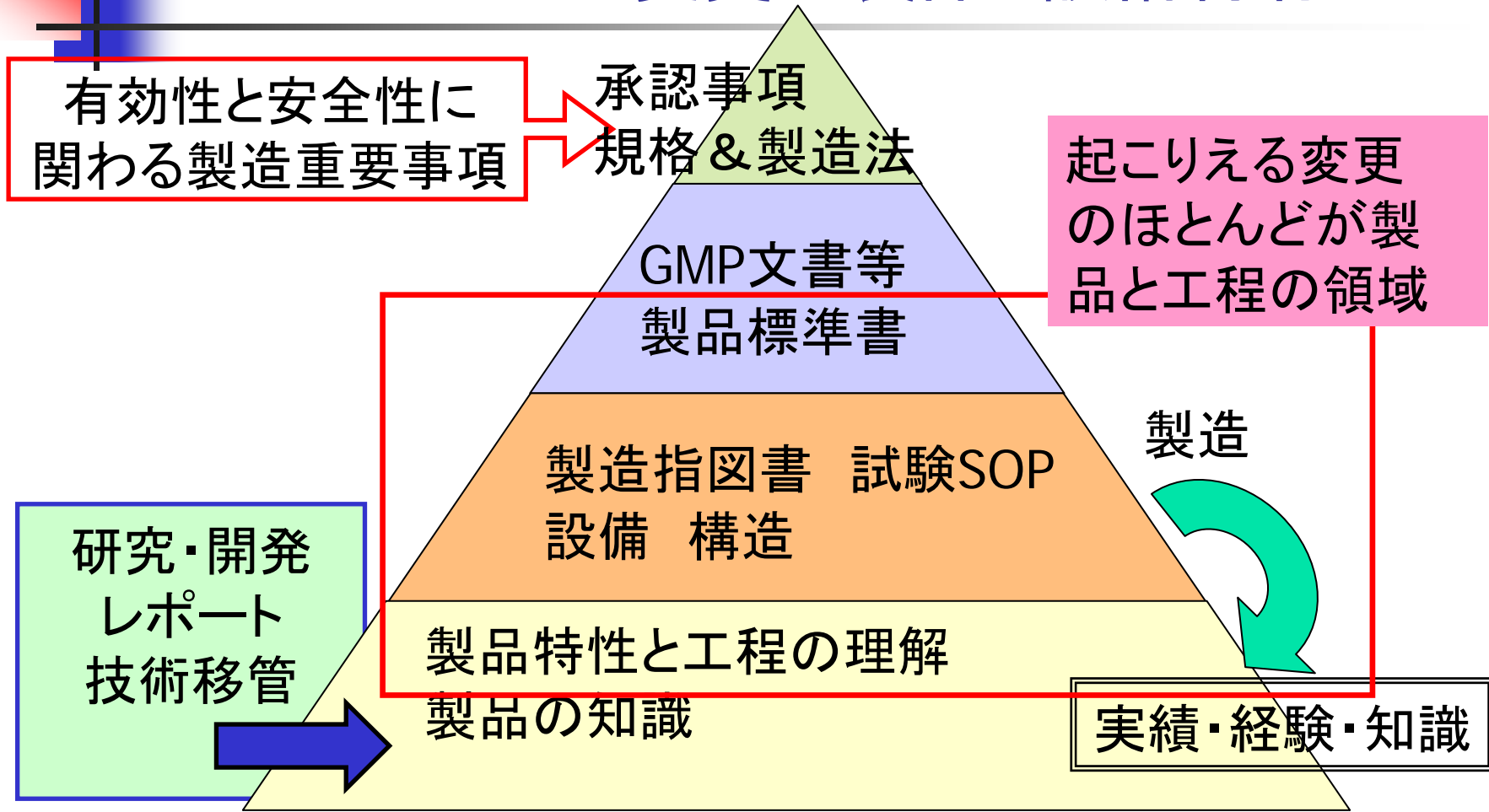
→製品ライフサイクルに
関わる要因

①恒常的な生産と供給

②製品寿命とコスト

GMPにおける変更発生領域


ほとんどの変更は製品&設備特有





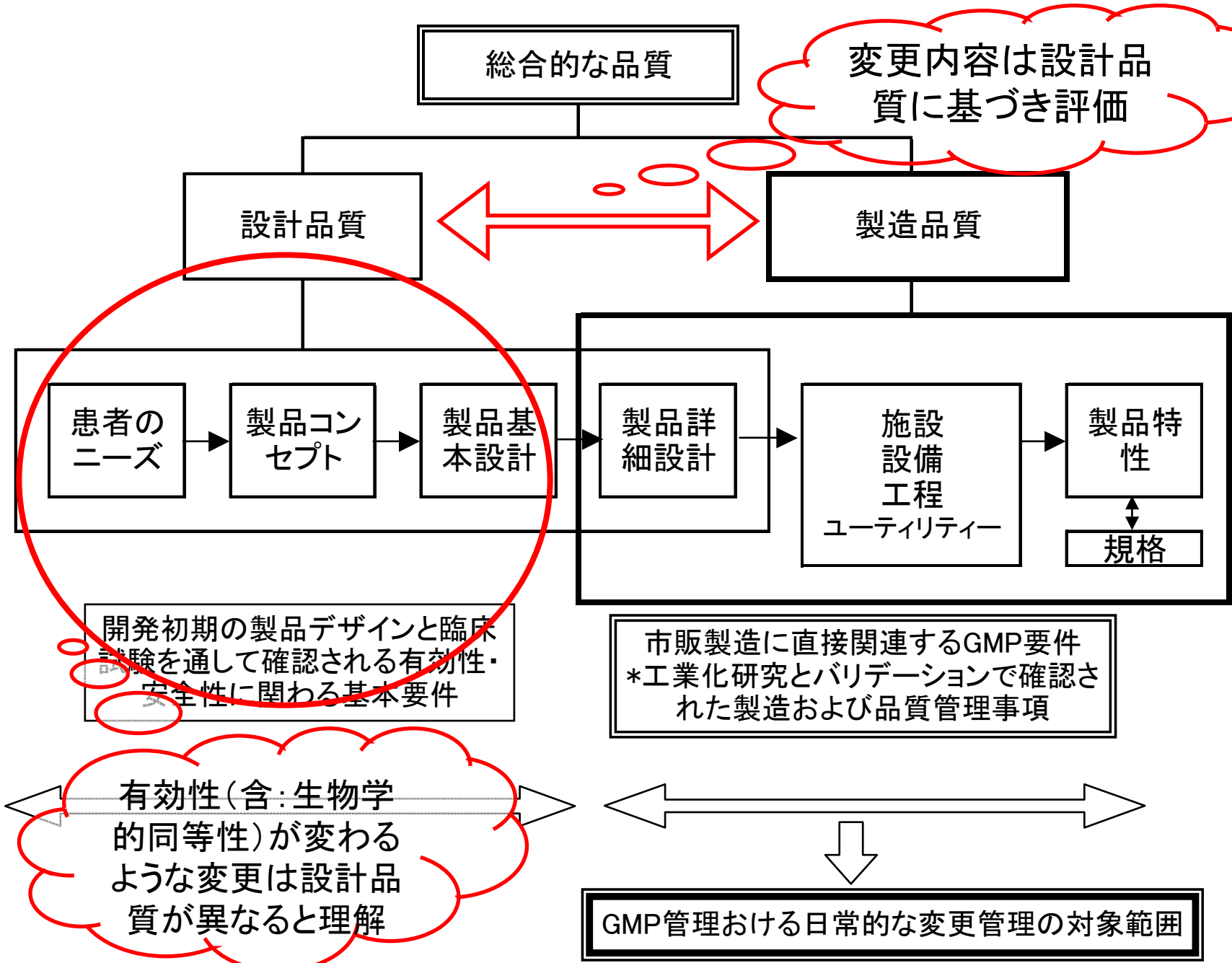
品質の定義

- Q6a 「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)
 - **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。」
 - **規格および試験方法**:「試験方法、その試験に用いる分析法の記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準からなるリスト。**原薬または製剤が意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組の基準**」
 - 「規格に適合する」:規定の方法で試験するとき、原薬や製剤がリストにあるべき判定基準に適合することを意味する。」

- 
- Q9「品質リスクにマネジメントに関するガイドライン」(薬食審査発第0901004号 平成18年9月1日)
 - 「品質:製品、システム、または工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度」

⇒品質は開発過程の実績から成るとの視点から・・・

- 総合品質:「ユーザーの満足度をどの程度満たすことができるか」をもって評価する製品の価値。
- 設計品質:製造の目標としてねらう特性であるが、「患者や治療のニーズをどの程度取り込めているか」との視点の基で、臨床試験を通して確認された有効性と安全性および安定性を発揮した製品特性の実績範囲
- 製造品質:「目標とした設計品質をどの程度正確に実現・再現できているか」で判断される



変更内容は設計品質に基づき評価

有効性(含:生物学的同等性)が変わるような変更は設計品質が異なると理解

GMP管理における日常的な変更管理の対象範囲



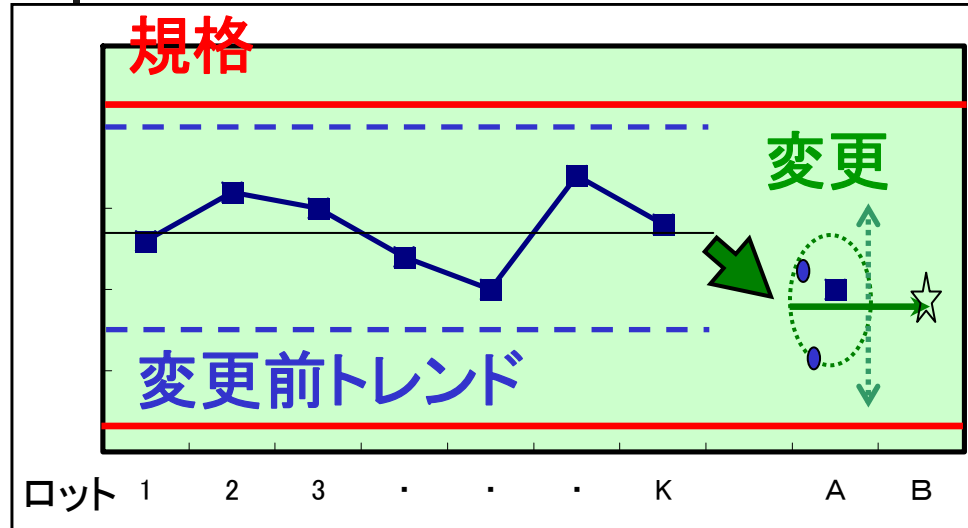
変更後の品質の同等性とは？

1. 有効性・安全性は維持
2. 理化学的特性は何かしら変化を受ける
 - 「データのアウトプットが一致している」？
 - 「規格内であれば良い」？

⇒ 規格適合性の評価は必須。ただし必要なら設計品質を維持できる「より適正な規格」への変更も可能である。

⇒ 変更後の製品特性を必要に応じ多面評価
3. 変更前後で、「承認書・申請資料記載事項の記述・文言が同等」は本質ではない

品質評価と追加試験



目標値の変化は
意図した通り？

予測変動幅は
変更前と同じ？

工程内での特性変化
ex. 固形剤の顆粒など

製品知識・
工程理解

追加試験(必要に応じた設計品質に関連する特性評価)の例示

- 安定性(加速・苛酷・長期)→経時変化挙動・不純物プロファイル
- 不純物プロファイルの変化→毒性試験
- 溶出特性のpH依存性など詳細プロファイル評価 など

品質の多面評価による規格適合性と同等性の判定



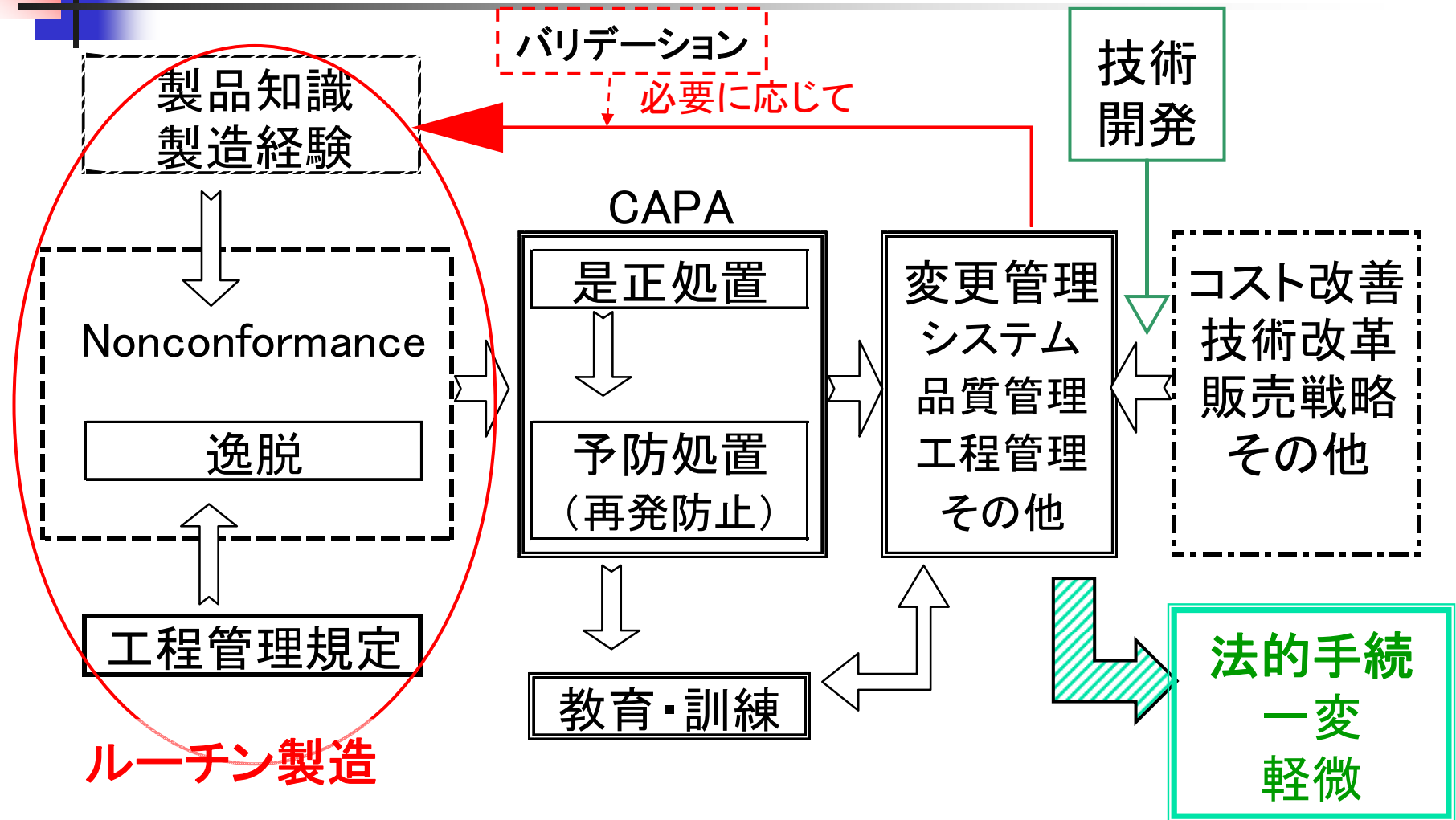
変更管理の基本

1. GMPとしてすべて記録されること。
2. 製品の品質保証に効果があること。
3. 基本的な設計品質は、変わらないこと。意図している用途、使用方法に合致していること
4. 達成すべき製造品質は、変更前後で同等。
5. 変更後の製品の規格適合性は、設計品質を基に慎重に評価。
6. 総合品質は、変更後でも市場(患者)に受け入れられること(患者へのリスクが増大しないこと)。



品質への影響として確認・考慮すべき事項

変更管理のサイクル





リスクマネジメント

■ リスクは個々の医薬品特異的

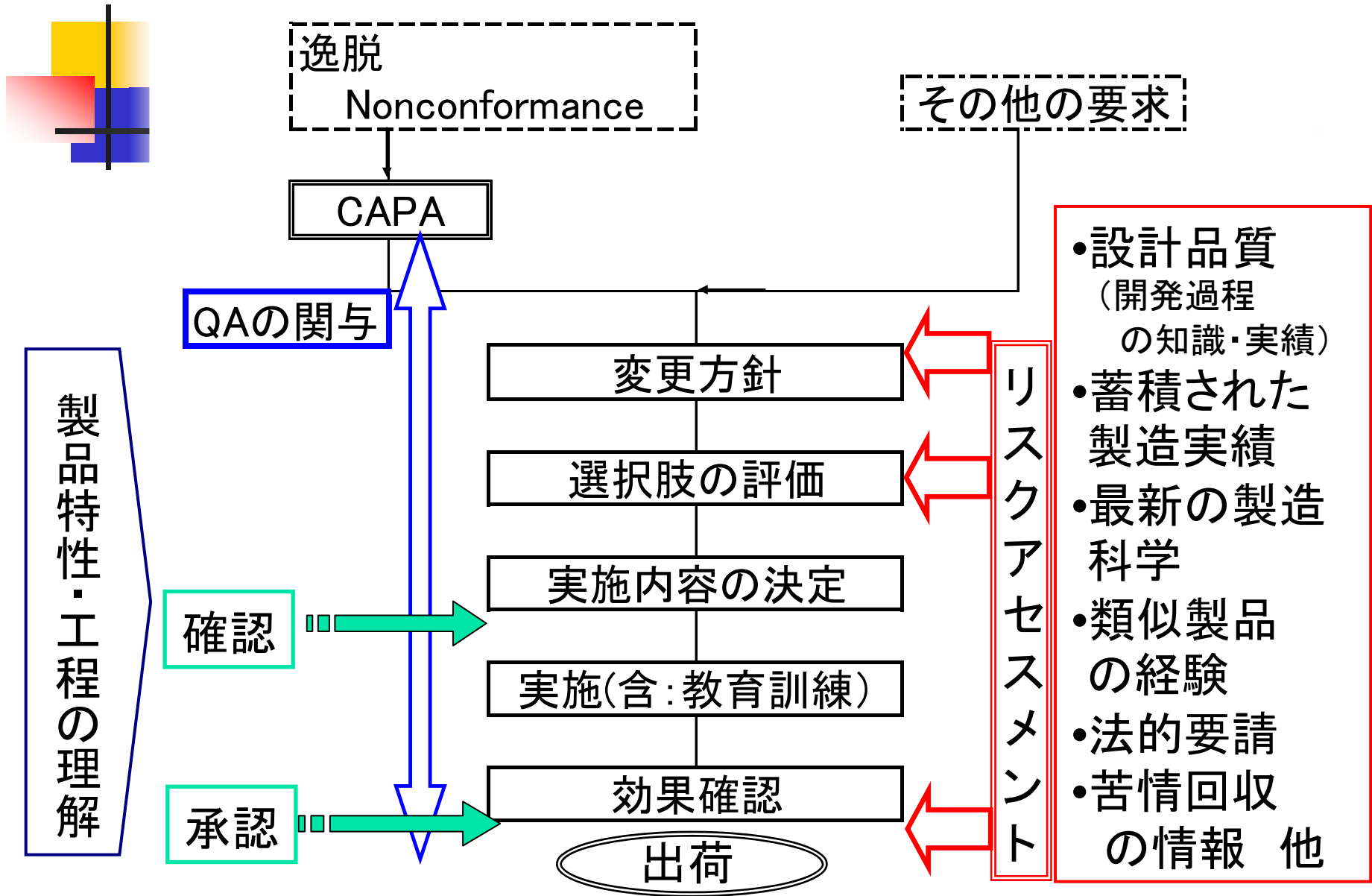
■ リスクは医薬品ライフサイクルを通して変化

1. リスクアセスメントに基づく品質保証 (ICH Q9)
2. リスクマネジメントによる製品開発 (ICH Q8)
3. リスクアセスメント(マネジメント)手法
 - HACCP
 - ISO13485 「リスクマネジメントの医療機器への適用」規格
 - ISO14971 例: FMEA(故障モード影響解析)
 - その他

ICH Q9品質リスクマネジメントブリーフィングパック(教育資料)参照

■ チームによるアセスメント/コミュニケーション

変更管理におけるリスクアセスメント



変更のクラス分け

変更の品質への影響

1. リスクは個々の製品特有
2. ライフサイクルを通じて変化
3. 個々のリスクを複眼・多面的にアセスメントする事が必要

1. GMP下の変更は、日常的
2. 変更項目に対する一義的なリスク分類は適切か？
3. 一変、軽微は承認書記載事項の法的手続きの分類
4. 本質への影響は承認書見直し

GMP
品質への
影響度の
クラス分け
リスク
アセスメント

法的な
変更手続き
一変
軽微

GQP/薬事

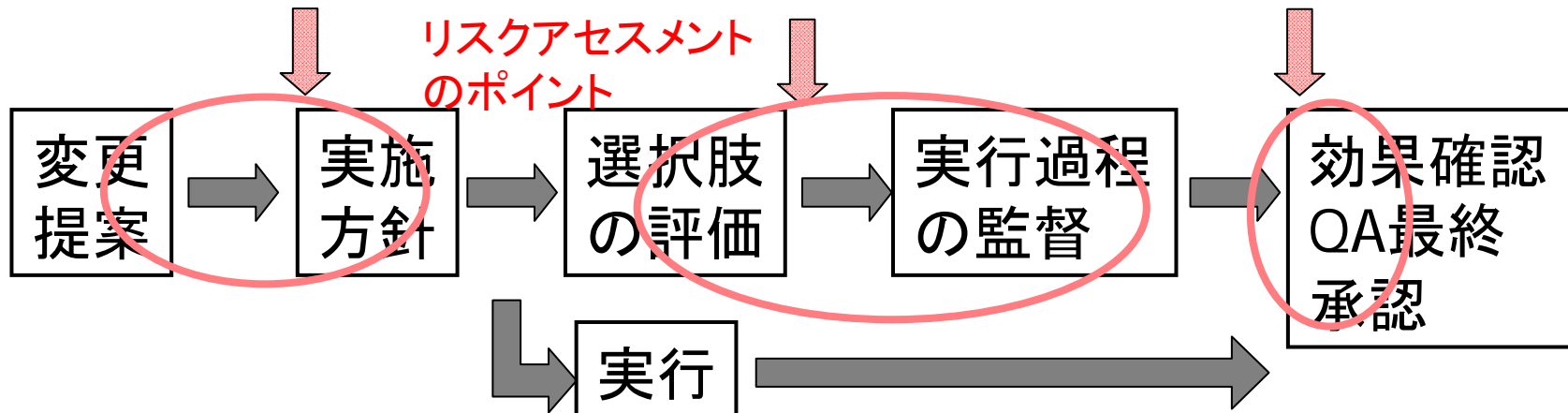
* 品質への影響と承認書記載事項へのインパクトの評価の二本立て

クラス分けとリスクアセスメント

クラス	品質特性の変化
1 品質に影響する	明らかに顕在化
2 品質に影響する可能性	顕在化する可能性
3 品質に影響しない	微々たる変化として顕在化
	特性変化に寄与しない

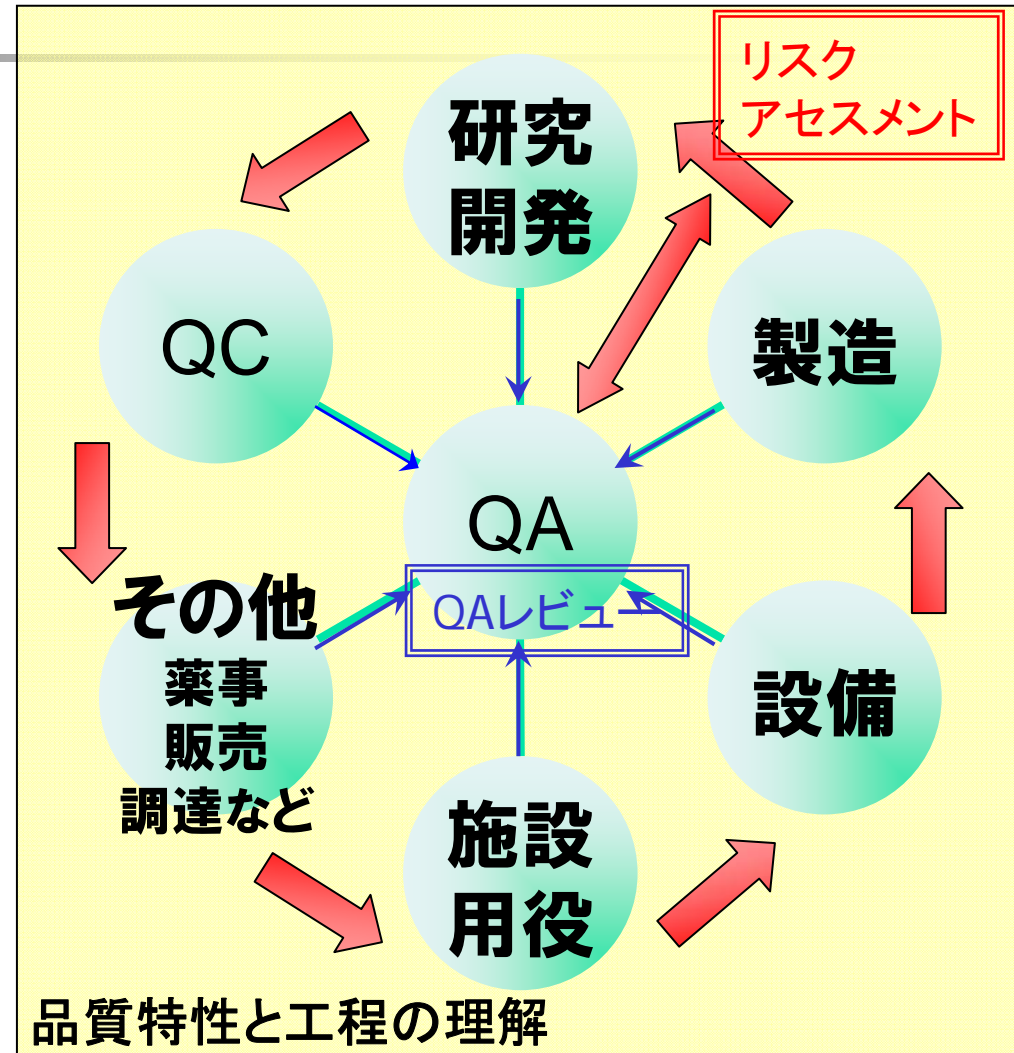
品質評価と
効果確認
の厳密さと
詳細さ

詳細な確認
ex. Validation



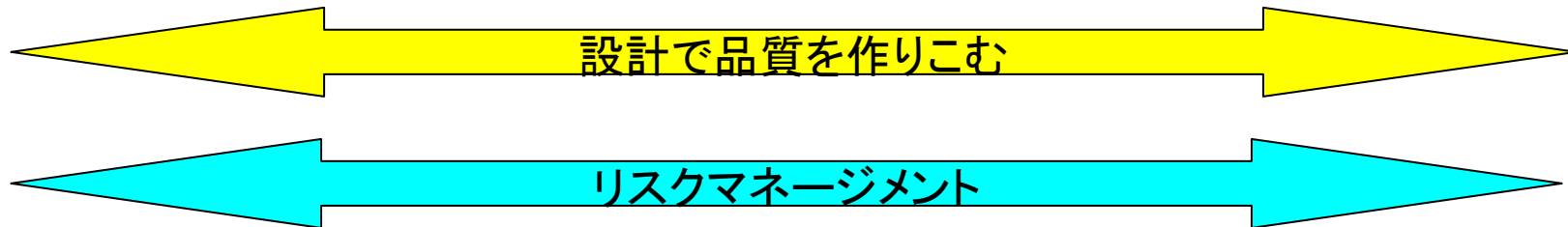
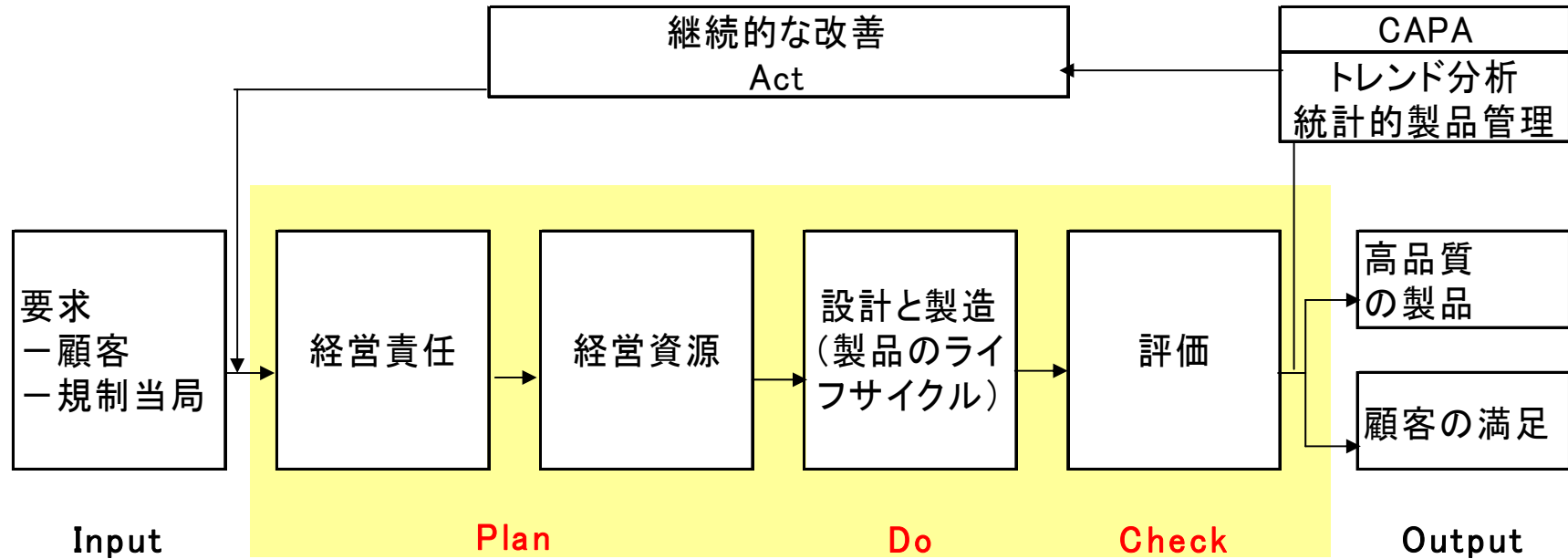
変更のリスクアセスメントとQALレビュー

1. リスクは多面的に製品特有の品質特性と工程の理解に基づきアセスメント。
2. 適切な文書システム
3. 必要な各セクション毎にレビュー(必要な確認あるいは承認)
4. QALレビューは各セクションのレビュー集約と最終判断
5. 単一組織だけの単眼的なレビューにならないシステム



最新の品質システム

Chris Joneckis, Ph.D. Senior Advisor CMC Issues, CBER, FDA 発表資料より



変更管理システムの現状

大阪医薬品協会 品質委員会
大槻宣道
(マルホ株式会社)

本題の前に



問題を変更管理の側面から

- 問題の本質は**変更管理**というよりは、**経営トップ**を含む**モラルハザード**にあいますが
- **変更管理の側面から**見てみましょう

賞味期限は自主基準
おそらく6ヶ月でも大丈夫

決めたことを守る

変更管理

本題の前に



- **賞味期限を延長するために**
 - **安定性試験の実施**
 - **たぶん25℃ 60%RH7ヵ月後に変敗、味覚変化等がなければ6ヶ月に変更可能(食品のことは分かりませんが…)**
 - **得られる利益を考えればたいした手間ではないはず**
- **ちなみにソフトクリーム大腸菌汚染は逸脱管理**

本題の前に

- **変更管理はマネジメントシステムの基本**
 - **平成14年改正薬事法まで要求事項になっていなかったこと自体が不思議なくらいですが**
 - **システムづくりには継続的改善が重要**
-

本日のTOPCKS

- 省令上の変更管理の位置づけ(おさらい)
 - 変更管理の運用上状況
 - クラス分類のあり方
 - 変更管理の問題点
-

省令上の変更管理の位置づけ

- GMP省令第14条(変更管理)
 - 製品の品質に影響を及ぼす恐れのある変更
 - 品質への影響を評価
 - 品質部門の承認
 - 文書の改定と職員の教育訓練
-

省令上の変更管理の位置づけ

- GQP省令第7条(取り決め)
 - 製品の品質に影響を及ぼすと思われる変更
 - 製造業者が製造販売業者に事前連絡
 - GQP省令第10条
 - 製品の品質に重大な影響を与えないことを確認
-

本日のTOPCKS

- 省令上の変更管理の位置づけ(おさらい)
 - 変更管理の運用上状況
 - クラス分類のあり方
 - 変更管理の問題点
-

変更管理の運用状況

大薬協・GMPソフト事例研究会アンケート結果から

- 変更管理の責任者
 - 変更管理責任者 5社
 - 品質保証責任者またはあらかじめ指定した者 6社

- 製造販売業者への連絡担当者
 - 製造管理者 3社
 - 変更管理責任者 3社
 - 連絡責任者 1社
 - 品質保証責任者または品質保証部門 3社
 - 不明 1社

変更管理の運用状況

大薬協・GMPソフト事例研究会アンケート結果から

- 変更情報を製販に連絡するレベル(取決め事項)
 - 承認書の一変・軽微変更に係る変更 5社
 - 品質に影響を及ぼす変更 9社
 - すべての変更 7社
 - 一変・軽微変更等と品質に影響を及ぼす変更 1社
 - レベルについて記載なし 1社
-

変更管理の運用状況

大薬協・GMPソフト事例研究会アンケート結果から

- 変更管理情報の連絡実施時期（製造業）
 - 変更提案時 11社
 - 軽微なものは事後 3社

 - 変更管理情報をすべて受けているか（製販業）
 - 全て受けている 3社
 - 全ては受けていない 3社
 - 状況に応じて 4社
-

変更管理の運用状況

大薬協・GMPソフト事例研究会アンケート結果から

■ 変更管理のクラス分類の階級数

- クラス分類なし 3社
- 2クラス 3社
- 3クラス 7社
- 4クラス 8社

■ クラス分類の決定者

- 変更管理責任者
- 製造管理者
- 品質保証責任者
- GMP委員会、変更管理委員会、製品品質保証部、他

クラス分類のあり方について

大薬協・品質システム研究部会の提案

■ クラス1

- 承認事項の一変申請が必要な項目
一変と軽微変更の分類が不明瞭

■ クラス2 **品質への影響の程度により区分けできる仕組みが望まれる**

- 軽微変更に該当する項目
- 軽微変更には該当しないが品質に影響する恐れが大きい項目

支援システム等の変更

一変・軽微には該当しないが慎重な対応が必要な変更

本日のTOPCKS

- 省令上の変更管理の位置づけ(おさらい)
 - 変更管理の運用上状況
 - クラス分類のあり方
 - 変更管理の問題点
-

クラス分類のあり方について

大薬協・品質システム研究部会の提案

■ クラス3

- 品質に影響する恐れは否定できないが軽微な項目

品質への影響の恐れが軽微かどうかの判断は微妙

■ クラス4

- 品質に影響する恐れがない項目

GMP・GQP省令上は管理を求められていない項目

回顧的に検索する場合のために記録

簡易な運用にすることが重要

製造販売業者とのコミュニケーション

大薬協・品質システム研究部会の提案

クラス	コミュニケーション開始時期
クラス1	変更提案時
クラス2	変更提案時又は変更計画時
クラス3	変更計画時又は変更実施時
クラス4	年次照査時又は定期査察時

本日のTOPCKS

- 省令上の変更管理の位置づけ(おさらい)
 - 変更管理の運用上状況
 - クラス分類のあり方
 - 変更管理の問題点
-

変更管理の問題点

- 一変申請と軽微変更届の区分が不明瞭

第四十七条 法第十四条第九項に規定する厚生労働省令で定める軽微な変更は、次の各号に掲げる変更以外のものとする。

- 一 当該品目の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- 二 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- 三 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- 四 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- 五 前各号に掲げる変更のほか、**製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの**

変更管理の問題点

- 一変申請と軽微変更届の区分が不明瞭

「製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの」とは製造販売承認申請書記載事項に関する指針について(第0210001号)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や無菌製造に関わる事項等の変更

重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更は一部変更承認申請対象事項である。

重要工程が多すぎないか

品質終点基準とは

単位操作の原理という点の着眼すべきでは

だしてしまった「記載整備」の取扱い


変更管理の問題点

■ クラス分類の基準

- どこまでを変更管理の範囲とするか
 - 品質に影響を及ぼすおそれのある変更とは
 - 「及ぼさない」ことを「おそれ」も含めて証明できるか
 - 逸脱と同じで全てを記録する時
 - 管理可能とする方法を構築
-

変更管理の問題点

- **製造販売業者とのコミュニケーション**
 - **どこまでを連絡の範囲(重大な変更)にするか**
 - **いつ連絡を受けようにするか**
 - **変更の許可をいつ与えるか**
 - **許可までの期間が長いとシステムが重くなる**
-



ご清聴ありがとうございました

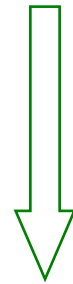
第6回医薬品品質フォーラム 平成19年9月11日
改正薬事法施行下での品質課題

変更管理における評価：溶出性

医薬品医療機器総合機構
青柳伸男

変更管理の目的

(有効性, 安全性上の)品質の恒常性の維持



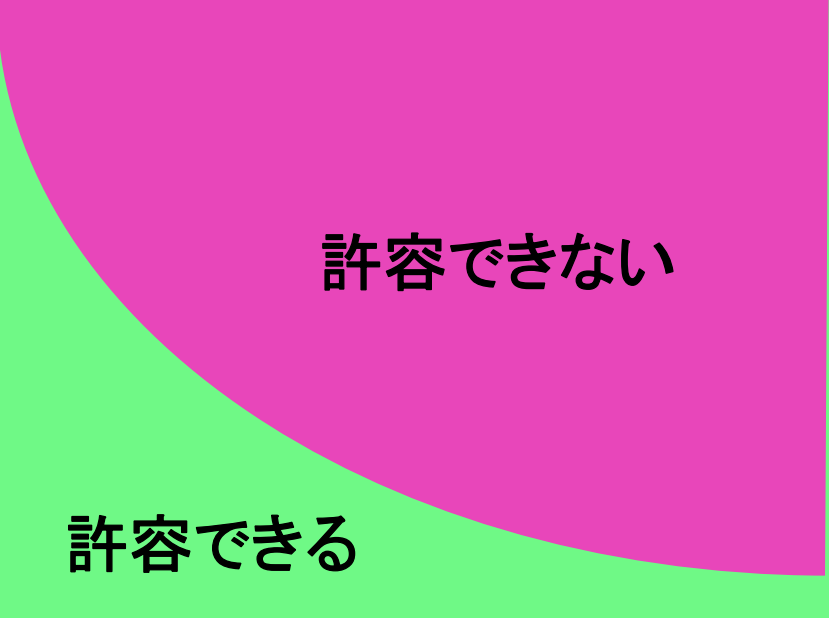
品質に与える影響の評価が重要

リスクの管理レベル、技術に依存



リスク発生頻度

0.1
 10^{-3}
 10^{-5}



リスクの重篤性 → 大

- 浸透圧
- 不純物
- 溶出
- 無菌



厳密な変更管理が必要

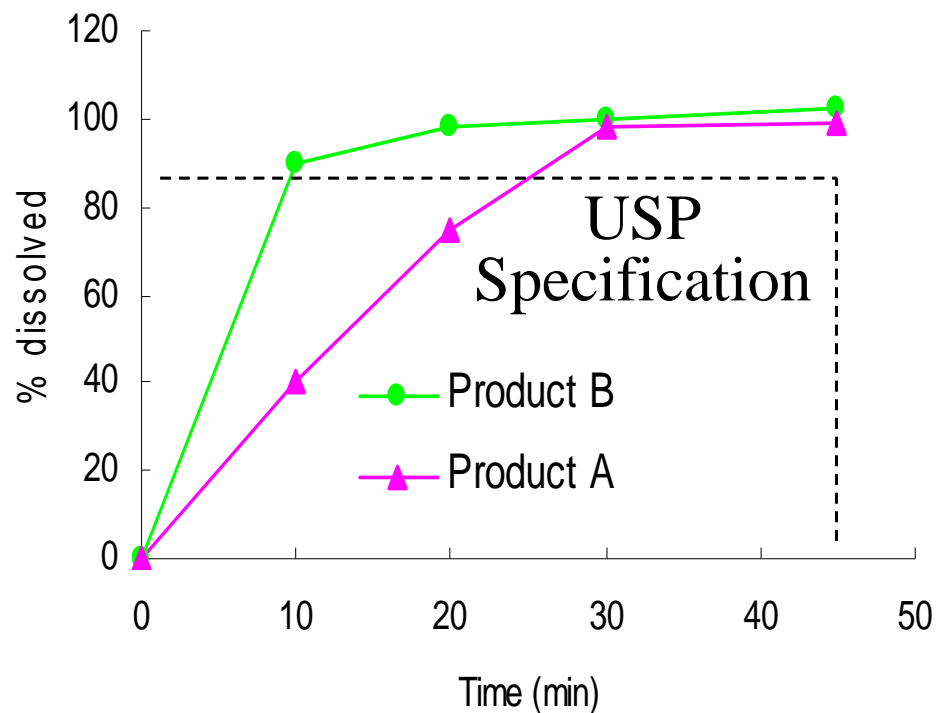
品質への影響の評価

評価が万全であればあらゆる変更は自由にできるが、万全でなければ変更要因、変更幅は制限される。

規格試験または(及び)工程内試験の適否だけで評価ができれば問題はないが...

- 規格試験は品質を保証するに必要十分な試験？
- 多くの規格試験は抜き取り試験 ⇒
ロット全体の品質を保証できるか？

Failure to Discriminate Between Bio-inequivalent Products: Inappropriate Acceptance Criteria



Product B was "not" bioequivalent to Product A

	Confidence interval
Log (AUC)	89.1 – 130.0
Log (Cmax)	105.3 – 164.2

溶出性と他の品質との相違

	試験項目	目標とする品質の水準
非機能性 試験	含量	100 %
	類縁物質	0 %
	残留溶媒	0 %
	製剤均一性	0(判定値)
	無菌	0 (菌数)
	エンドトキシン	0 EU
	不溶性異物	0
機能性試験 →	溶出	第Ⅲ相試験またはBE試験に 用いられたロットと同じ有効性, 安全性を示す溶出性

相対的基準で、評価が簡単でない

容易

- 評価が簡単
- 変動要因が少ない

変更管理

- 含量
- 残留溶媒
- 類縁物質
- 含量均一性
- 溶出

困難

- 評価が困難
- 変動要因が多い

溶出性に関する変更管理の難しさ

変動要因の特定が簡単でない

- 薬物, 製剤によって変動要因が異なる
- 変動要因が多く, 要因間で相互作用をしやすい
- 未知の要因が存在する
- 変動要因が生産スケールに依存する
- 安定性に影響する要因を特定しにくい

溶出性の評価が簡単でない

- 規格試験だけでは評価が不十分
- BA, BEと関連する溶出試験法は医薬品毎に異なる.
- BEを正しく評価できる決定的溶出試験法がない.
- 最終判断はヒトBE試験に委ねられる.

溶出性の評価で重要なこと

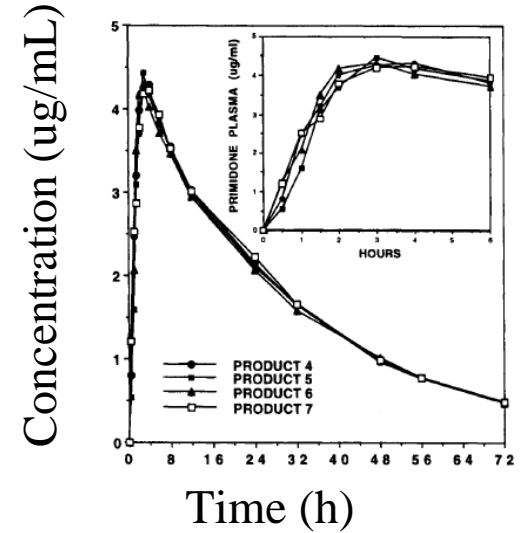
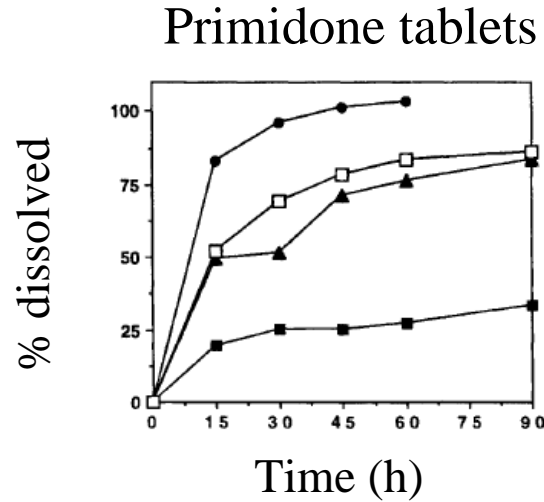
		溶出試験	
		同等	非同等
BE試験	同等	○	○ ← 許される (差の過大評価)
	非同等	× ↑ 許されない (差の過小評価)	○

許されない
(差の過小評価)

溶出試験によるBE評価

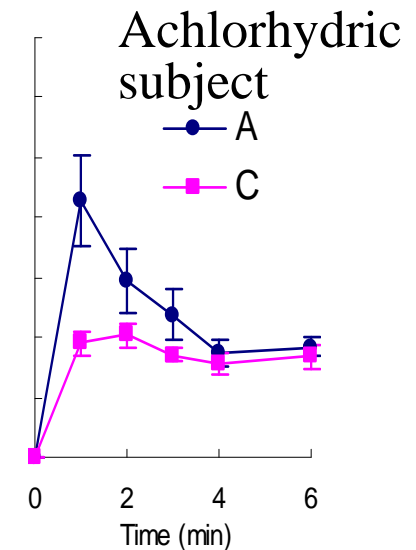
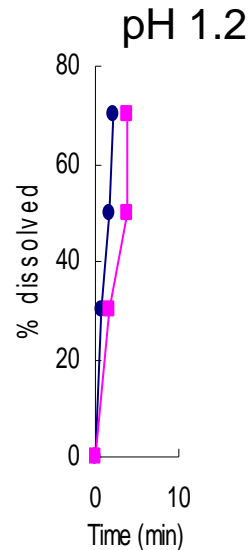
溶出非同等
⇒ BE

*Meyer, Pharm.Res.,
15, 1085, 1998*



~~溶出同等~~
⇒ Not BE

*Ogata. Int.J.Pharm.Ther.Tox.,
23, 277, 1985*



処方変更の溶出試験(通常製剤)

パドル法	酸性薬物	塩基性薬物 中性薬物 コーティング製剤	難溶性薬物
50 rpm	pH 1.2	pH 1.2	pH 1.2
	pH 5.5-6.5	pH 3.0-5.0	pH 4.0
	pH 6.8-7.5	pH 6.8	pH 6.8
	Water	Water	Water
			pH 1.2 } 0.1%以下の pH 4.0 } polysorbate 80 pH 6.8 } を添加
100 rpm	pH 1.2 – 7.5 の間の識別性の高い pH		

False-negativeの判定を避けるためのMultimedia dissolution test

Multimedia dissolution testの妥当性

溶出が類似 ⇒ BEが成立しなかった製剤は 2 %以下

(後発14社へのアンケート調査, 2005)

溶出が類似していてもBEが成立しにくい製剤

- 徐放性製剤
- 腸溶性製剤
- 難溶性医薬品
- 一つの液性 (e.g. pH 1.2)でしか溶出しない医薬品
- その他？

通常製剤の製法変更(JPAC-IR)のガイドライン案

- レベル2の変更 -

成分の物性	成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更	<ol style="list-style-type: none"> 1. 溶出試験規格の妥当性が確認されている場合: 規格試験条件で溶出プロファイルの同等性 2. その他: 後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性
製造規模	品質に影響を与える可能性のある製造規模の変更 a) 製造機械の様式、作動原理は同じ b) 類似のSOP、処方と同じ	
場所	作業員に対する教育、訓練システムが異なる製造場所への移動(同じ型式の装置で、SOP、環境、管理は同じ)	
装置	様式、作動原理が異なる装置への変更	
製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更	

JPAC-IRに対する企業からのコメント

変更に関して

- 添加剤の物性の影響は薬物、製剤によって異なる。物性は項目から除外すべき。
- 単純な混合、篩過工程等での変更は、変更に相当しない。
- 科学的に説明できない日本独自の基準を作るのは好ましくない。

溶出試験に関して

- 場所の変更は、装置の変更より品質に与える影響は少ない。溶出挙動の比較は不要でないか？
- pH1.2 – 6.8の溶出試験は厳しすぎる。SUPAC-IRとの整合性を考慮すべき。



変更レベル，評価法を一律に決めるのは不合理！

何がマイナーで何かメジャーな変更か？

There are very few “absolute” rules in the area of pharmaceutical processing. Certain parameters are critical for a given formulation or manufacturing condition, but not necessarily for others.

G. Lukas, Drug Information J, 30, 1091 (1996)

処方、製法変更の溶出への影響

小



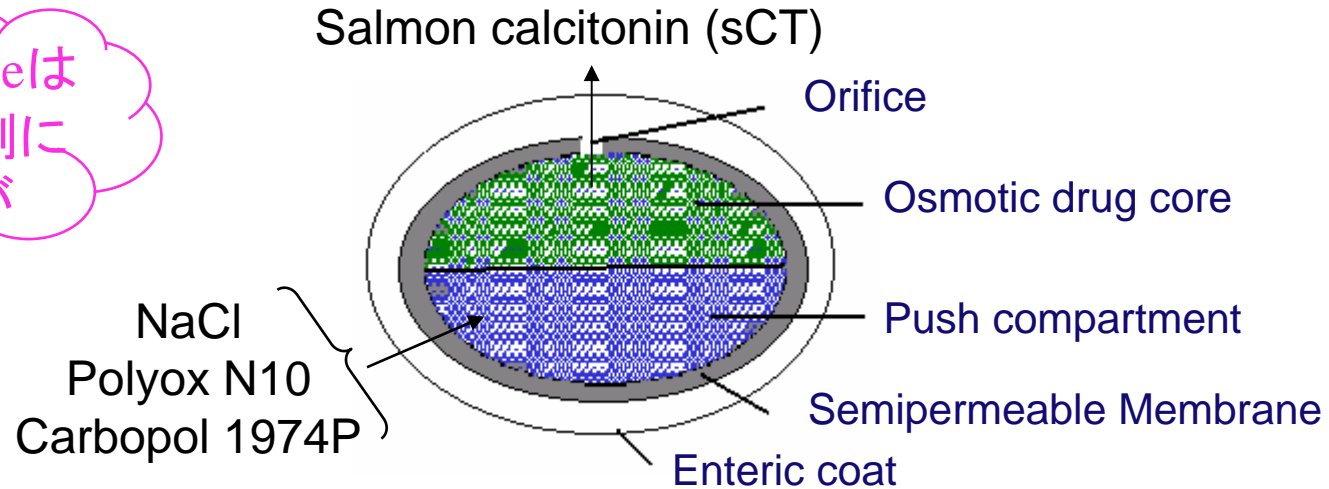
大

薬物	易溶性 結晶多形なし 非吸湿性	難溶性 結晶多形あり 吸湿性
添加剤	水溶性 非機能性 均質 配合量少	難溶性 機能性 非均質 配合量多
製剤	溶出が速い 単純な製剤 即放性	溶出が遅い 複雑な製剤 徐放性

⇒ 薬物, 製剤の特性に応じた変更管理が合理的

Box-Behnken Optimization Design

Design spaceは
徐放性製剤に
有効だが

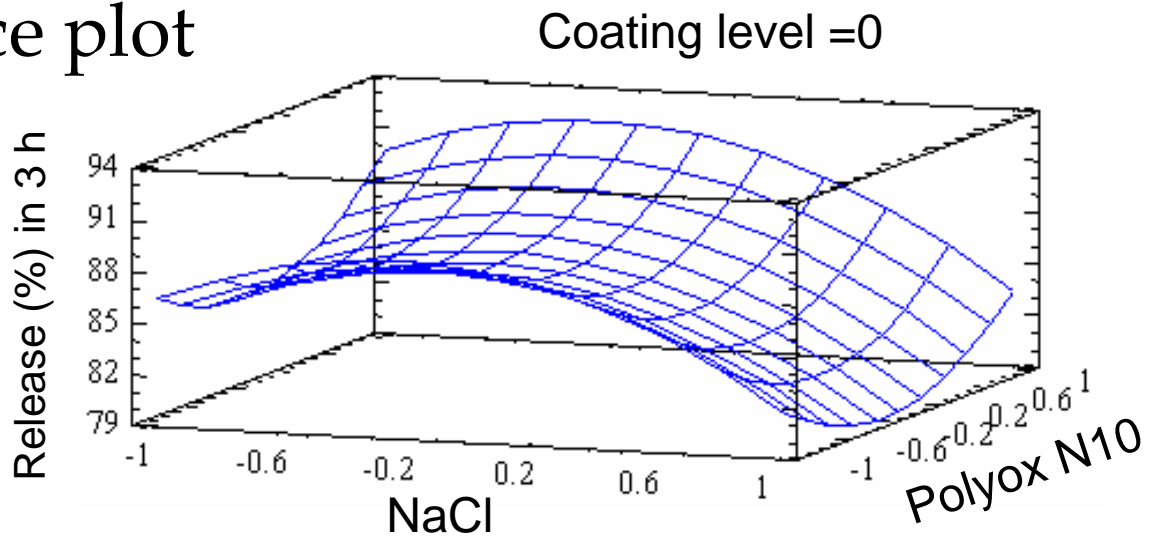


Response-surface plot

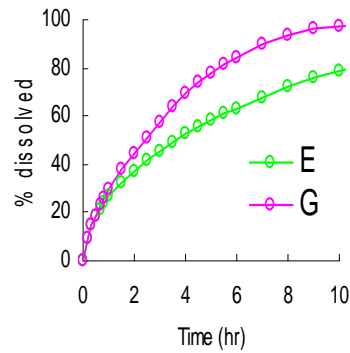
Dissolution test
pH 1.2 (2 h) ⇒
pH 7.4 (4 h)

↑

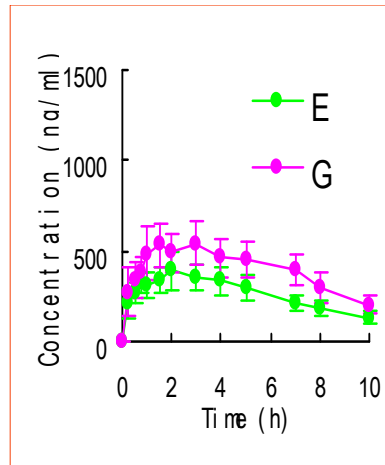
単一の溶出試験で
一時点での溶出率



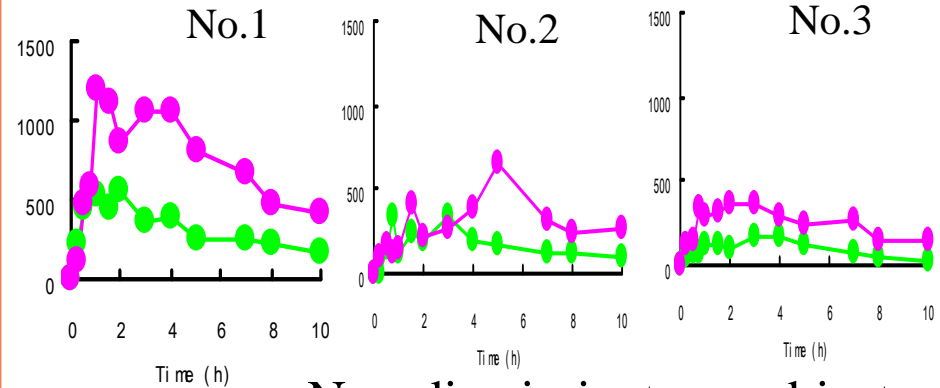
150 rpm



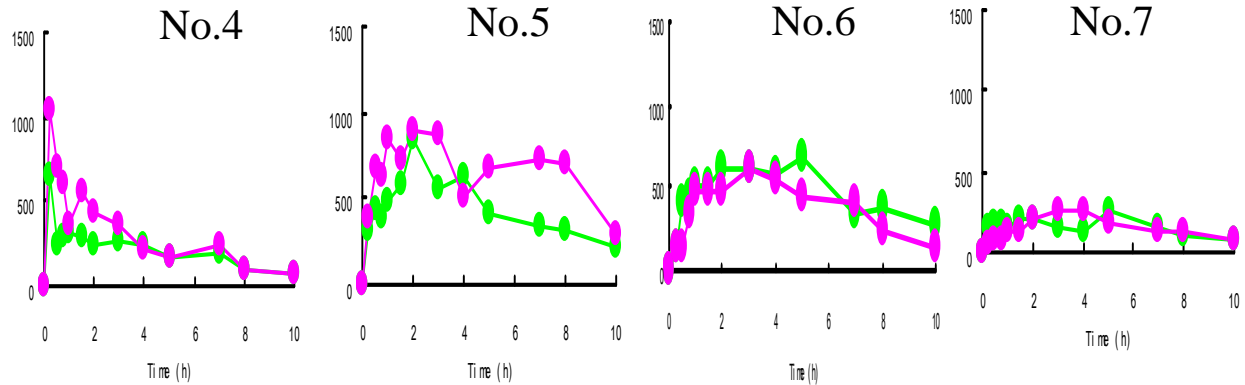
Mean



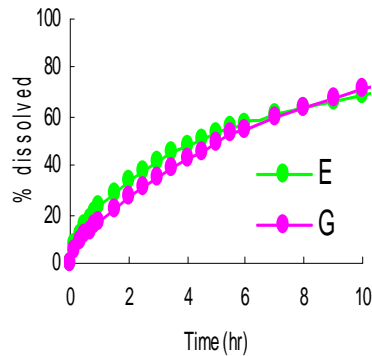
Discriminatory subject



Non-discriminatory subject



50 rpm



Dissolution of acetaminophen by paddle at pH 6.8

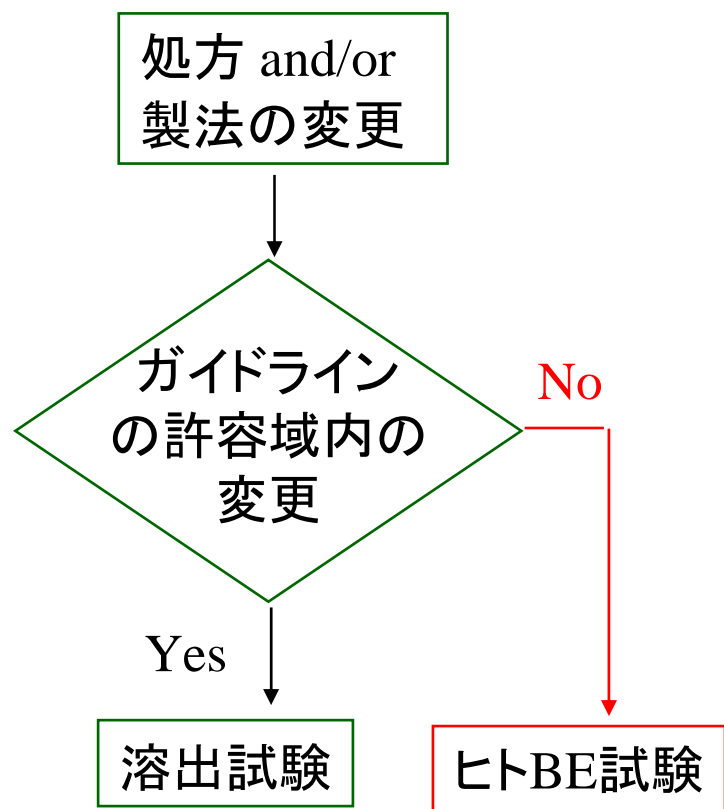
Mean and individual concentrations for ER tablets in a fasting state

Shameem, Pharm.Res., 12, 1049 (1995)

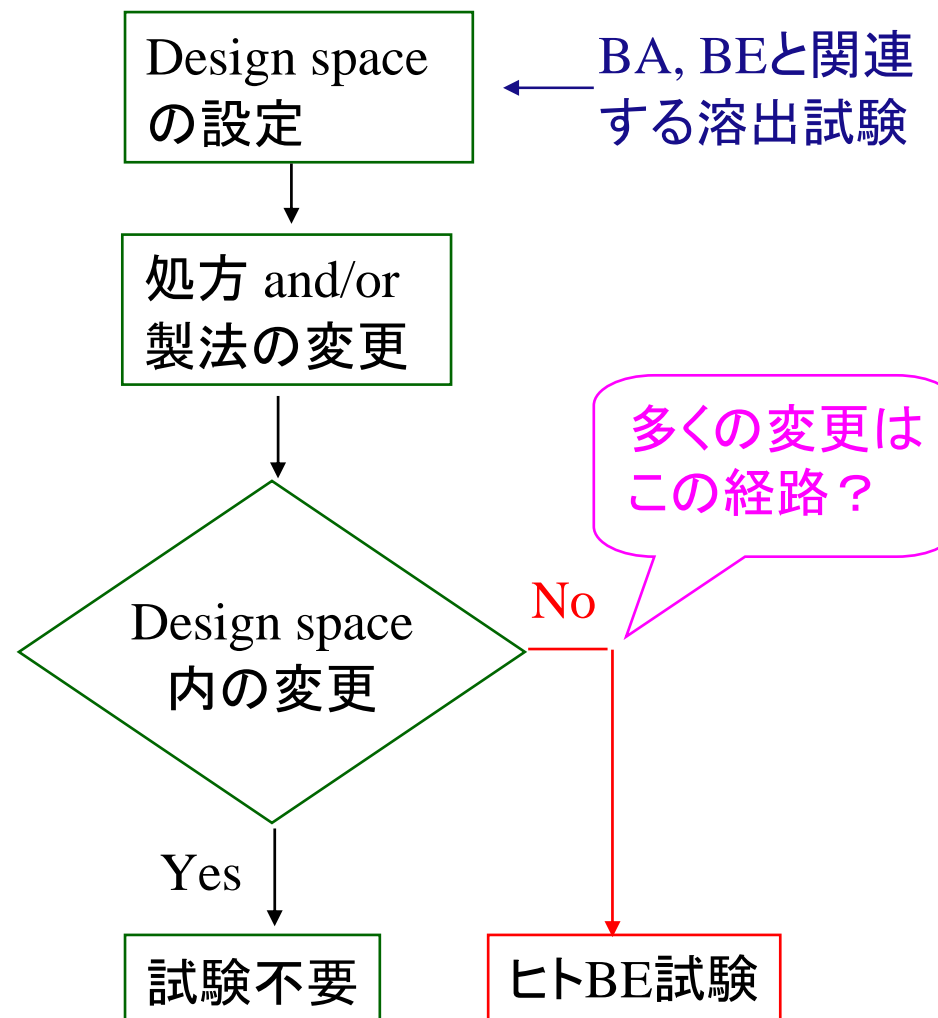
溶出試験による評価で大切なこと

- BAの差を区別できる試験条件を選択しないと、溶出試験による評価は意味をなさない。
- 消化管内pH等の変動, BAの個人差を考えると、単一の溶出試験での評価は危険。

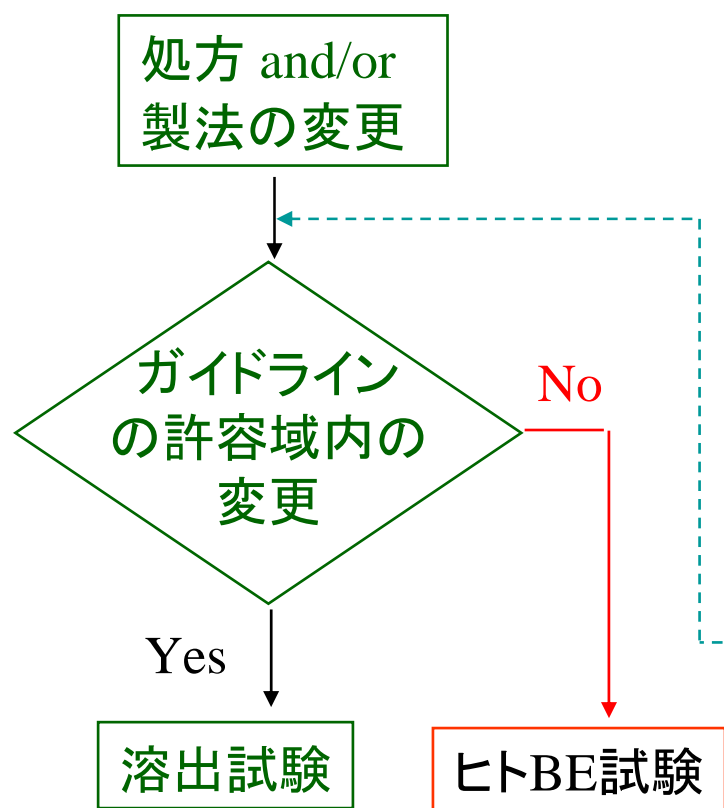
従来の変更管理



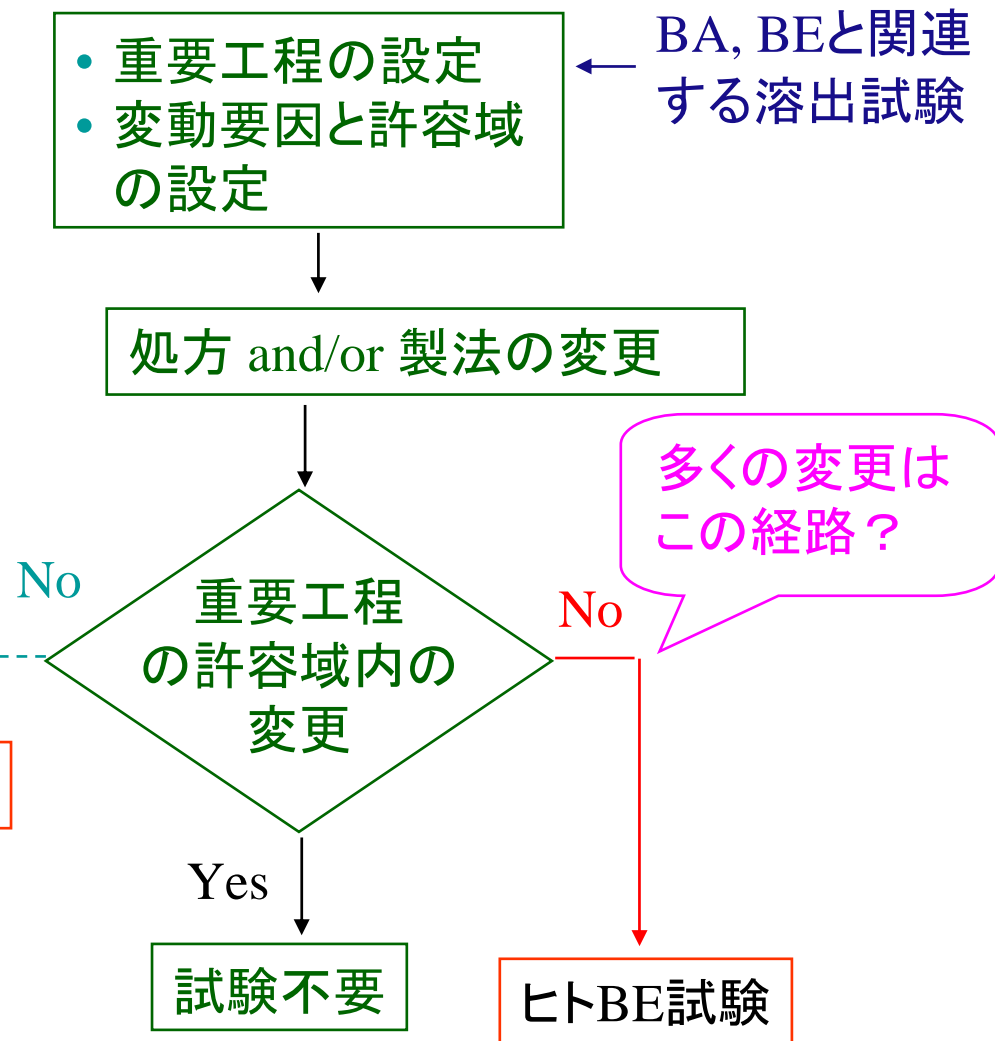
Design spaceによる変更管理



従来の変更管理



重要工程と変更管理



ガイドライン とDesign spaceによる変更管理の得失

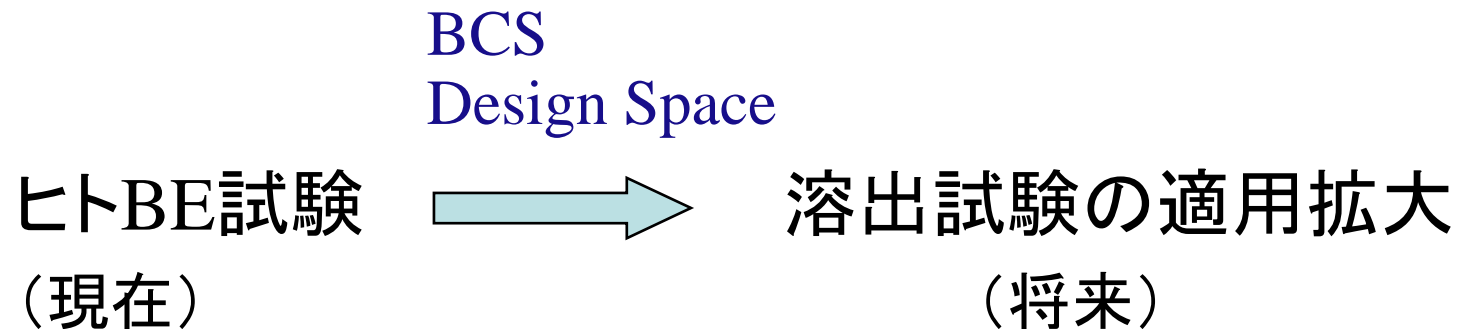
ガイドライン

- 溶出試験法はガイドラインで規定 ⇔
- 処方, 製法の変更許容域はガイドラインで規定 ⇔
- 一律的な変更許容域と評価基準 ⇔

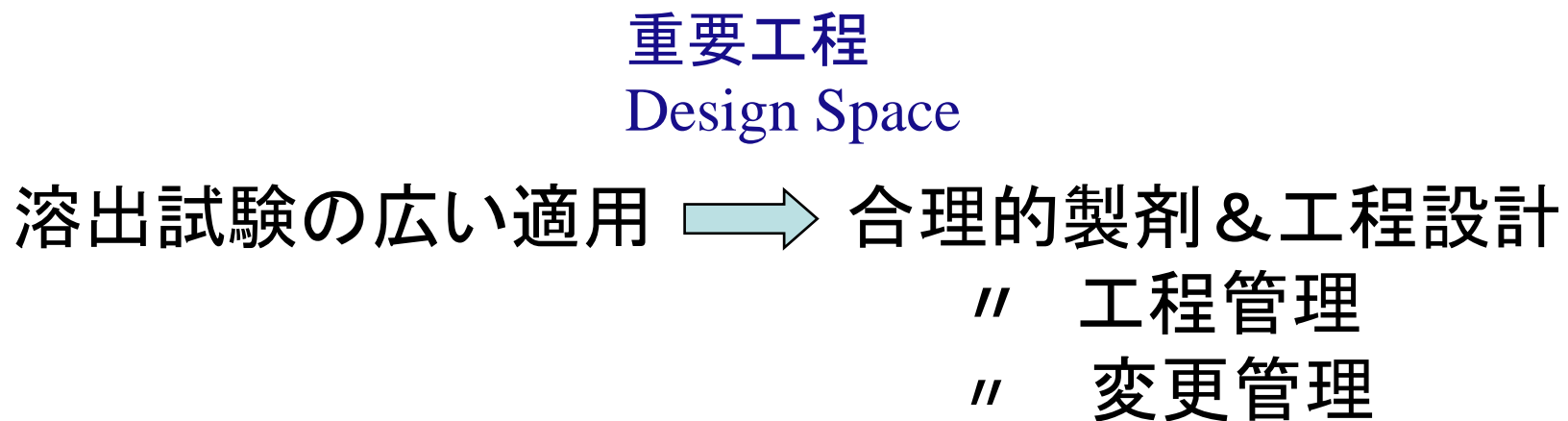
Design space

- BEを保証し得る溶出試験法の確立が必要
- 処方, 製法の変動要因の解析し, Design spaceを設定する必要あり
- 合理的な変更域と評価基準
- Design Space以外の変更は全てヒトBE試験？

欧米の変更管理が目指す方向

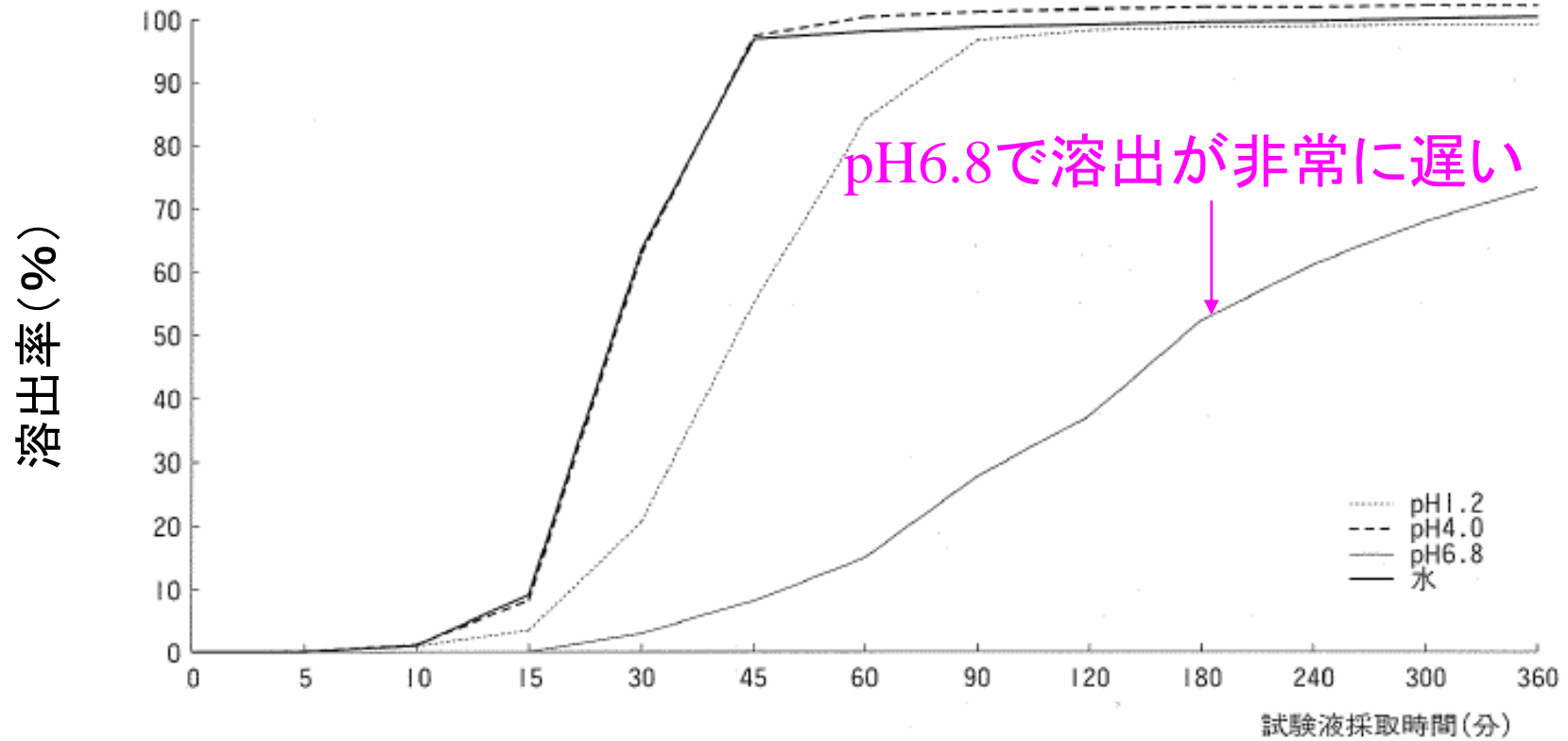


日本の変更管理が目指す方向



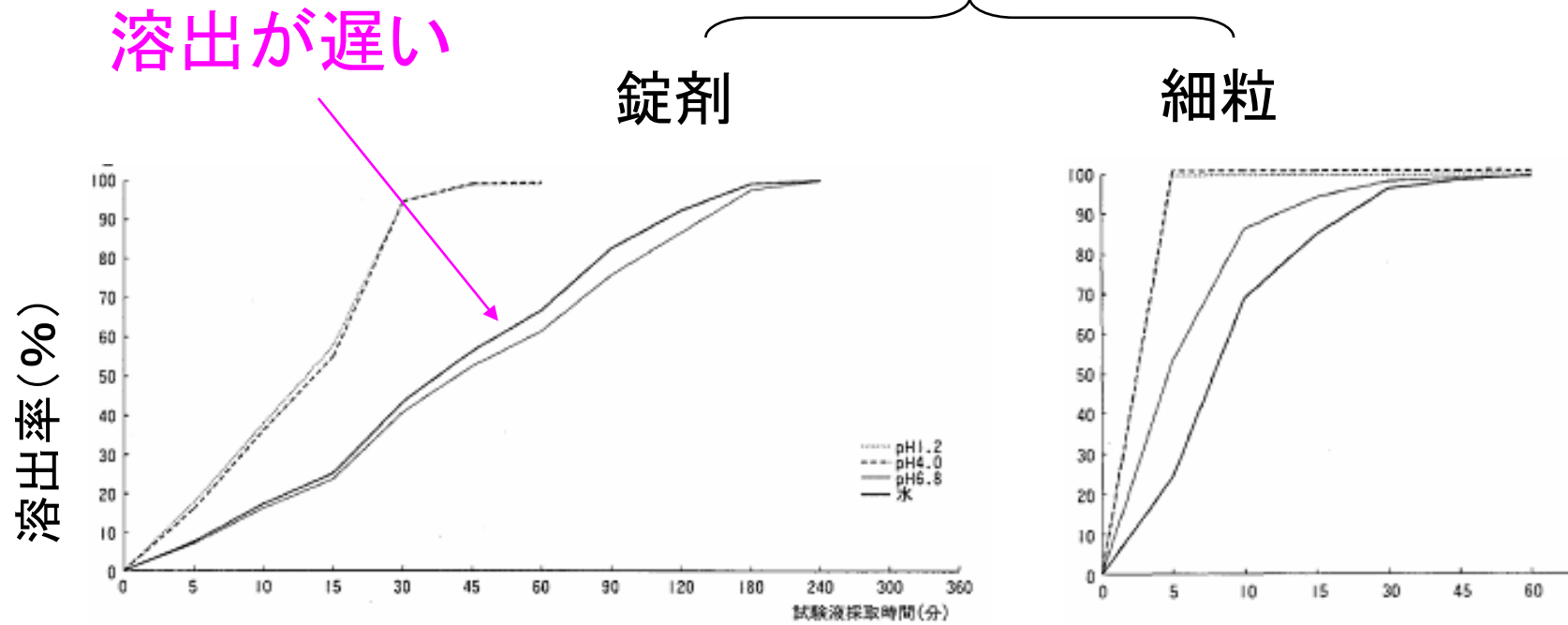
品質再評価に学ぶ変更管理

pH 1.2 – 6.8における薬物の溶解度は非常に高い(>1g/mL)



糖衣錠の溶出挙動

生物学的に同等？



錠剤と細粒の溶出挙動

先発品の溶出に欠陥がみられる理由

- 不適切な製剤設計 ← BA、溶出性の概念が乏しかった頃、開発された
- スケールアップの失敗 ← スケールアップの際のBE試験は不要であった
- 溶出規格が未設定 ← 1995年まで未設定品が多く、溶出性のチェック無
- 製造工程管理の不備 ← 2004年までは詳細な製法の記載が無かった
- 経時変化 ← 溶出規格がないため、経時変化はチェック無

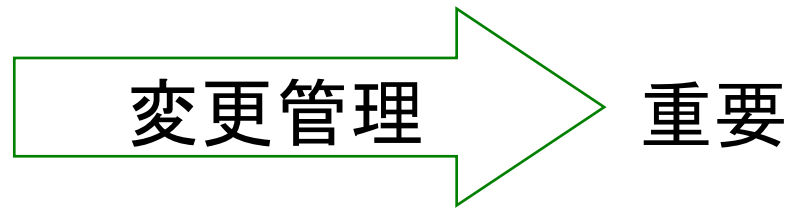
溶出等のデータがないため、欠陥の原因は不明

変更管理のあり方について

変更管理は、適切な製剤設計、工程管理下で製造される（高品質の）製剤に適用されて意味をなす。

既承認製剤の中には製剤設計等が不十分なため、溶出性に問題のある製剤が少なくなく、溶出に関する履歴が不明確なものも多い。現在、製法の記載整備が進展中であるが、上記の状況、溶出に関する変動要因を特定することの難しさを考えると、既承認製剤について労を費やして重要工程を特定し、以後の変更管理をいかに厳密に行っても得られるメリットは少ない。

重要工程の特定、それに基づく変更管理は、変動要因を特定しやすい新規の医薬品で効果を発揮する。既承認医薬品の場合、まずは製法の記載を単純に整備し、品質を一定のものとし、溶出に関する履歴を正しく把握できるようにすることが大切と思われる。



BCS	Class 1	↔	Class 4
剤形	素錠	↔	被覆錠
放出機能	即放性	↔	徐放性
治療濃度域	広い	↔	狭い
対象疾患	軽度	↔	重篤
副作用の程度	軽度	↔	重篤
副作用の頻度	少ない	↔	多い
新旧医薬品	既承認	↔	新規

変更管理では、重要な変更かどうかの見極めが重要

重要な変更

- 有効性, 安全性上の品質に影響を及ぼす可能性が高い変更
- 規格試験以外の評価が必要で, 評価の妥当性に十分な検証が必要な場合



重要工程に属さない要因でも, 変更幅が大きい場合
重要な変更になり得る

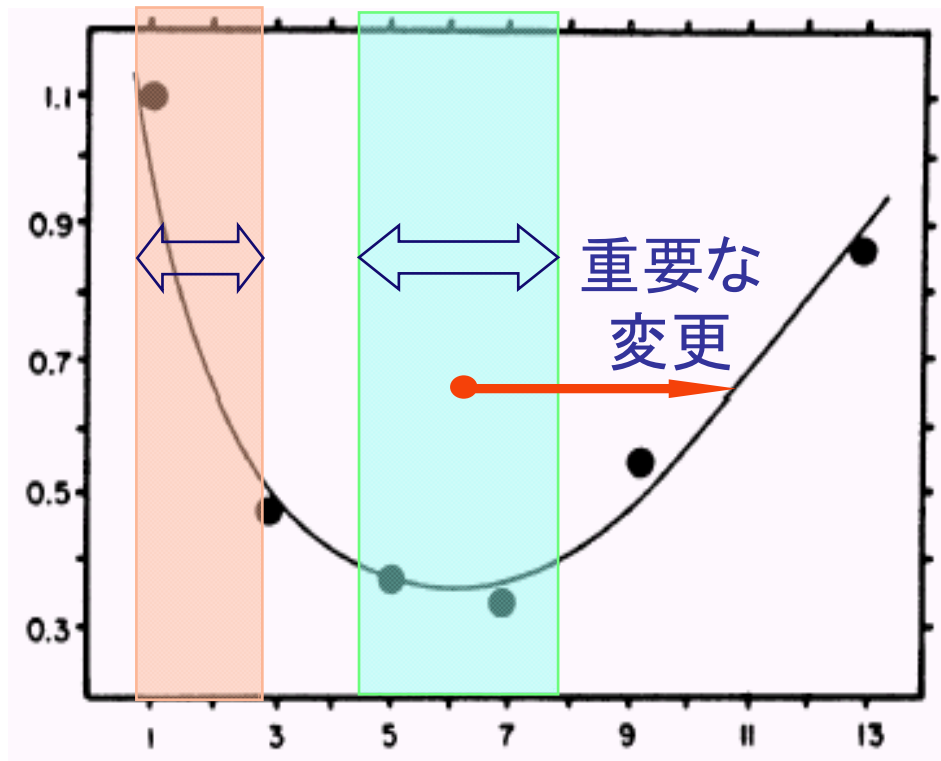
重要工程

非重要工程

影響大

影響小

Dyphylline錠の
溶出速度 (min^{-1})



練合時間 (min)

Ertel, Drug Dev Ind Pharm. 16, 963 (1990)

変更管理で考慮すべき事項

- リスクを踏まえた変更管理
- 意義のある変更管理 (e.g. 既承認 vs. 新薬)
- 企業, 行政のリソースの節約
- 品質の改善, 優れた技術の導入を妨げない
- 国際調和

まとめ

- 有効性, 安全性上の品質に影響を及ぼすかどうかの評価が重要. 溶出性に関しては, BAの差を検出できる, あるいはBEを保証し得る試験法による評価が必要.
- Design space は合理的な変更管理の手法であるが, BEを保証できる許容域をいかに設定するかが課題.
- 溶出性に関しては非重要工程であっても, 変更幅が大きい場合, 有意な溶出の変化が起こりうる.
- 変更管理は, 適切な製剤設計, 工程管理下で製造される高品質の医薬品に適用されて意味をなす. 製剤設計等が十分でない既承認製剤の場合, 製法を整備し, 溶出に関する履歴を把握できるようにすることが先ず重要.
- 企業及び行政のリソース, 技術の進展等に配慮した変更管理のレギュレーションが求められる.

変更管理における評価について

- ICH Q8を見据えて -

田村 繁樹

JPMA Q8 EWGメンバー

アステラス製薬株式会社



本日の内容

1. 変更管理における評価

- ・変更レベルに基づく評価内容
- ・評価における問題点

2. ICH Q8と変更管理

- ・ICH Q8の概要
- ・Design Spaceと変更管理

変更管理（GMP省令第14条）

当該変更による**製品の品質への影響を評価し**、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

評価内容は、変更の重大性「製品の品質への影響」の程度により異なる。



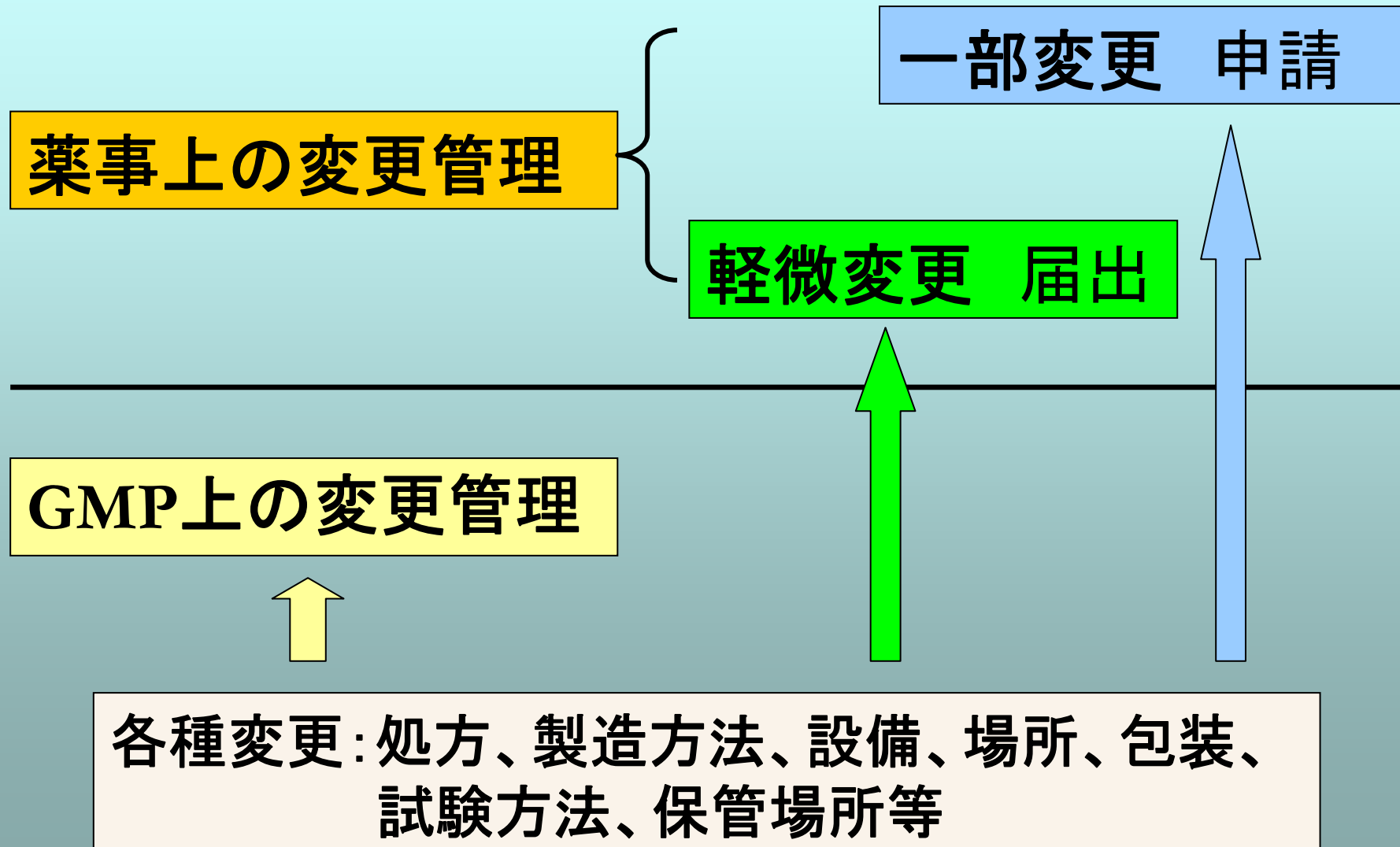
◆ 重大な変更の場合：

予備検討結果に基づいて変更管理を行うか否かの企業としての判断を行い、バリデーション等の評価に基づいて品質部門による変更の可否決定がなされる。

◆ 軽微な変更の場合：

予備検討あるいは過去の知見・経験に基づく机上の判断で評価が行われるケースもある。

変更のレベル



変更レベルの基準 (1)

◆ 軽微変更届出の範囲 (薬食発第0709004)

次に掲げる変更以外のもの

- (1) 製品の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- (2) 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- (3) 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- (4) 用法、用量、効能又は効果に関する追加、変更又は削除
- (5) その他製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

一部変更承認申請または軽微変更届出のいずれの変更であっても、適切なバリデーション、変更管理等を行い、品質に明らかな影響がないと判断する根拠に基づき変更することが品質保証上大切である。

変更レベルの基準 (2)

- ◆新規承認申請：
販売名、有効成分もしくはその分量又は剤型の変更
- ◆一部変更承認申請：
有効成分以外の成分もしくは分量、用法・用量、効能・効果、製造方法
又は規格及び試験方法の変更
原則、安定性と生物学的同等性の資料が必要
- ◆軽微変更届出：
適切なバリデーション、変更管理を実施した旨の宣誓書が必要
- ◆その他：
既存GLの利用、適量・微量の利用

変更が一部変更承認申請に該当するか軽微変更届出に該当するかは、変更による製品の品質に対する影響の大きさにより申請者自らが区別し決めるべきこと。

変更管理のレベル分類事例

分類	クラス1	クラス2	クラス3
原材料	製造方法の変更(承認書に記載がある場合) 分量・組成変更	製造方法の変更(承認書に記載がある場合) グレードの変更	製造方法の変更(承認書に記載がない場合) 製造業者、グレードの変更
成分・分量	承認書記載内容の変更	適量・微量記載成分の分量変更(品質への影響が懸念される場合)	適量・微量記載成分の分量変更(品質への影響が小さい場合)
製造方法	承認書記載内容の変更	承認書記載内容の変更	承認書に記載のないパラメータの変更 秤量器の変更
試験方法	承認書記載の規格の変更	承認書記載の試験方法の変更(バリデーションが必要となる変更)	承認書記載の試験方法の変更(バリデーションが必要でない変更)

クラス1: 一変申請が必要になると判断されるレベル

クラス2: 軽微変更届出が必要になると判断されるレベル

クラス3: 製品の品質への影響が小さい或いはないと判断されるレベル

変更管理における評価

- ▶ 過去の知見・経験
- ▶ 開発段階での各種データ
- ▶ 各種バリデーション結果



変更による品質への影響を検討

品質に影響を与える重要因子を抽出・特定後、
変更の重大性を判断し、評価内容を決定



開発段階の科学的な情報と製剤設計根拠
が有用な評価手段となる。
(ICH Q8のQuality by Designの概念の重要性)

変更管理の評価事例(1)

◆ 製造方法変更に関する事例

- (1) 一部変更承認申請の場合、パイロットスケールで確認した後申請し、承認までに実生産スケールでバリデーションを実施する。
- (2) 軽微変更届出の場合、パイロットスケールで確認した後届出し、実生産の中で確認を実施する。
- (3) いずれの場合であっても、実生産スケールでバリデーションを実施してから、申請あるいは届出を行う。



- 承認時期を見据えた実生産スケールでのバリデーション実施が困難。
- 実生産スケールでなくても品質確保が可能なケースとは？
- バリデーションが不要のケースとは？

変更管理の評価事例(2)

◆ 安定性試験に関する事例

(1) 実生産スケールで確認する。

(2) パイロットスケールで予備的に安定性を確認し、問題がないと思われる場合は実生産の中で確認を行う。(パイロットスケール品で加速試験で確認後、実生産の中で3ヶ月または6ヶ月の安定性を確認)

(3) ケースバイケースで確認する。

SUPAC等によるレベル分けで安定性評価の必要性を判断する。
軽微な場合は、安定性試験を実施しない。



- 早くデータ取りをすると実生産規模で製造を行った場合、使用期限が短くなる。
- 安定性試験は、要員面と作業量の負荷が大きい。
- パイロットスケールで安定性が確認できるケースはないのか？

本日の内容

1. 変更管理における評価方法

- ・変更内容に基づく評価レベル
- ・評価における問題点

2. ICH Q8と変更管理

- ・ICH Q8の概要
- ・Design Spaceと変更管理

ICH Q8の概要

ICH Q8 製剤開発: 薬食審査発第 0901001号

《 2006年12月1日以降の承認申請に適用 》

最低要求事項

… 申請可能(従来法も許容)

最低要求事項

任意事項 (In addition)

- Science- & risk-based approach
- Enhanced product & process understanding



Regulatory flexibility
Continual improvement

ICH Q8の目的・コンセプト

◆ 処方や製造方法の開発について従来よりもさらに科学的なアプローチを行い、それらに伴うリスクを系統立てて検証し、必要な対策を施すことによって適切な品質を達成する

→ *Quality by Design* (Q8のメインコンセプト)

◆ 原薬、添加剤、中間体等の物質の特性や製造工程において製品の品質を保証できるような多次元的な相互関係を示す

→ *Design Space* (QbDのアプローチ法のひとつ)

ICH Q8の目的・コンセプト

- ◆ 製品の品質は製品のライフサイクルを通じて継続的に改善されていくべきであるという概念

→ *Continual Improvement*

- ◆ 提供された情報のレベルに応じて変更管理等を簡略化する機会が得られる等, 柔軟な規制を創出するという概念

→ *Regulatory Flexibility*

- ◆ 開発段階で得られる情報をより多く規制当局に提供するように企業に努力を促す

ICH Q8 の基本コンセプト

Quality by Design による開発・申請

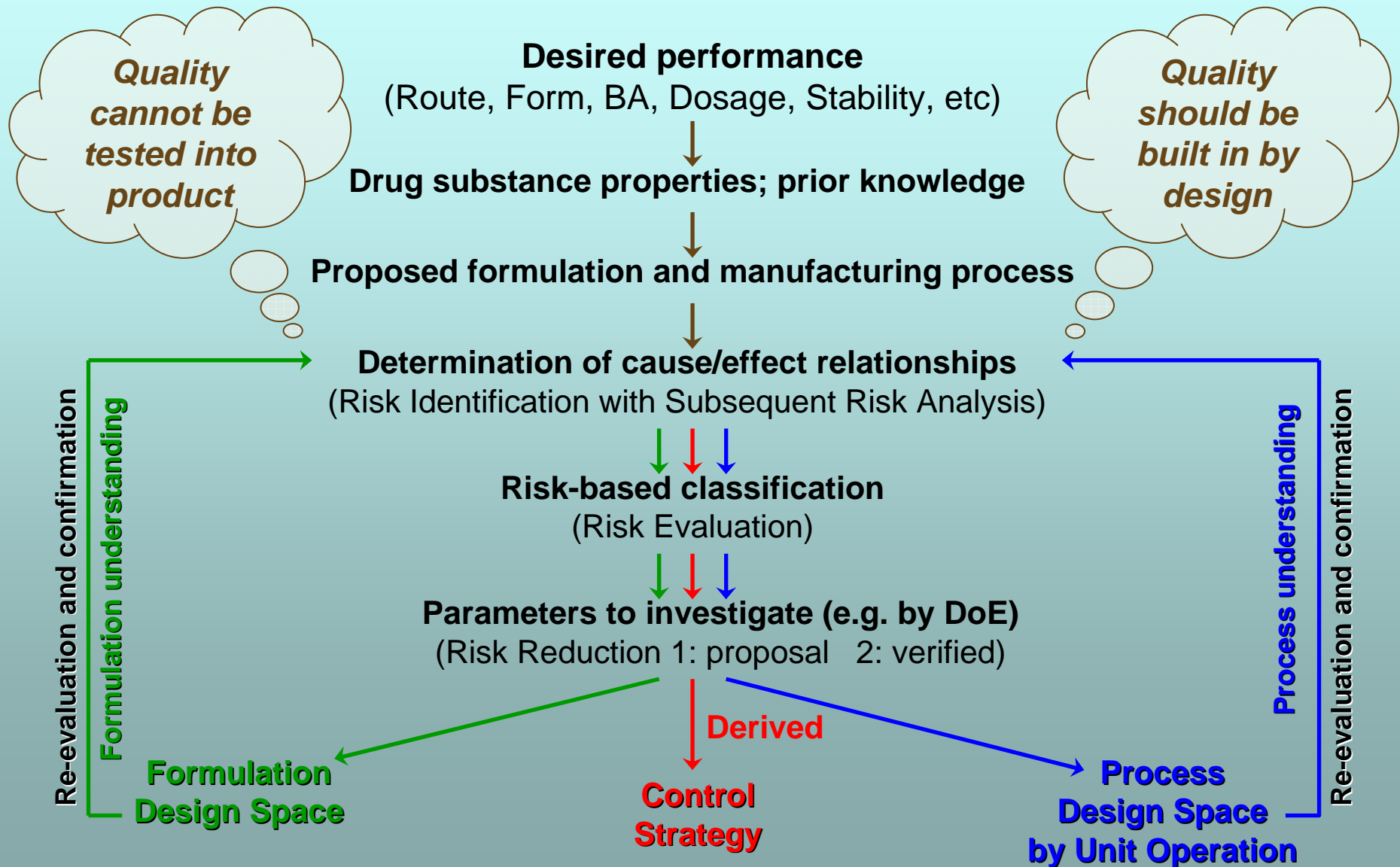


製品品質への信頼

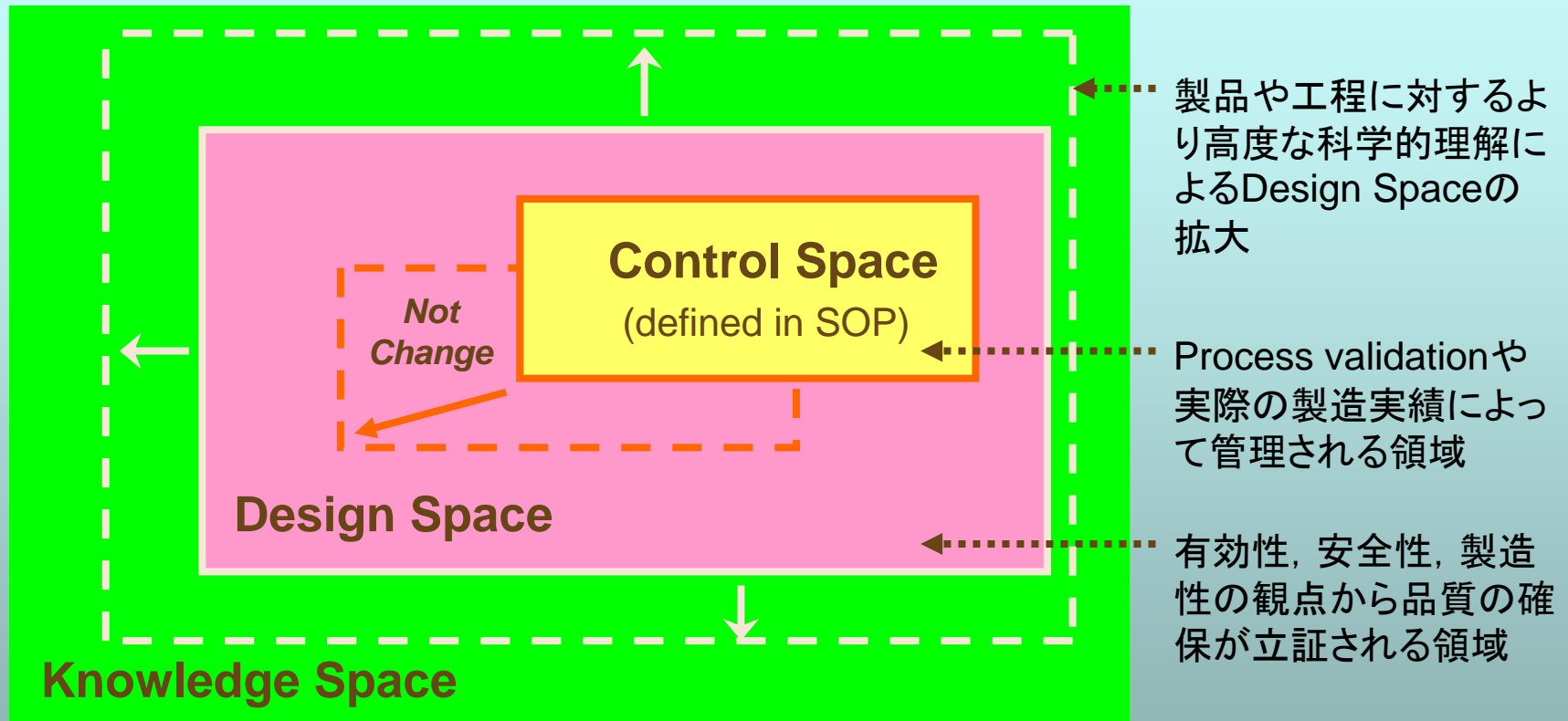
- 経験・結果重視から、科学・リスクベースへの転換を推奨
- 品質確保、保証の方法論は企業の任意
- 規制緩和はあくまで結果として得られる

Quality by Design

— Science- & Risk-based Approach —



Design Space と Control Space

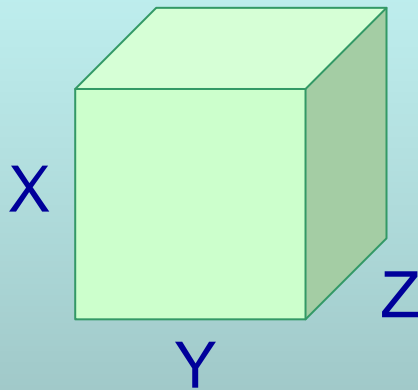


Design Space: 品質を確保することが立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用

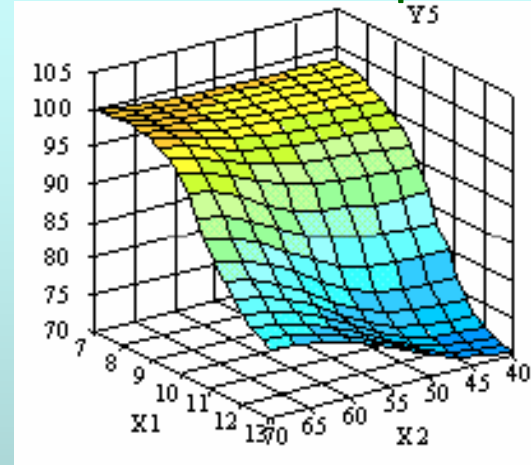
Design Spaceの事例案

B. Non-linear combinations of process parameters

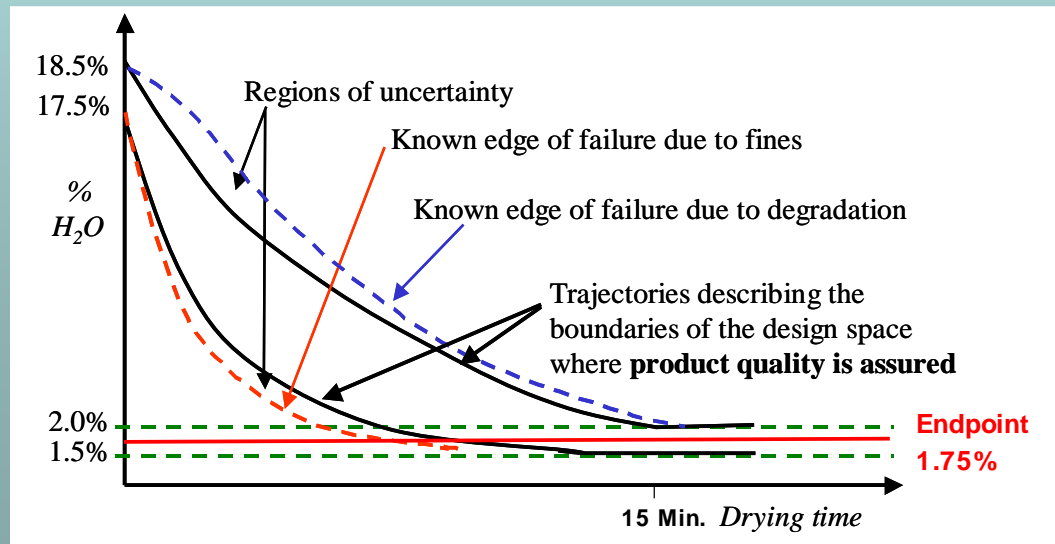
A. Linear combination of non-interacting variables



- (X) Drying time: 4–6 hours
- (Y) Drying temperature: 50–60°C
- (Z) Inlet air flow: 800–1000 cfm



C. Measured response with controlled inputs



Design Space構築の手順案

手順1: 品質に影響を与える可能性のある各種パラメータの洗い出し



手順2: 品質に影響を与える重要パラメータの特定



手順3: 特定された重要パラメータ間の関係を導く



手順4: 品質が保証される範囲を定めてDesign Spaceを設定する



手順5: 将来の変更管理に係わるStrategyを考慮しながら、承認申請書への記載方法等を検討する

Design Spaceを変更管理に 活用するための課題

(1) Design Space の申請

- ◆ 承認申請書への記載方法
- ◆ 経済的・時間的な問題

(2) Design Spaceによる変更管理のための 規制面の整備

- ◆ 記載整備(目標値/設定値)との整合性

(3) Design Space更新時の行政上の取り扱い

- ◆ 届出事項 or 一変事項

ICH Q8を見据えた変更管理

国内規制の現状



- 軽微な変更については、GMPに基づく変更管理を可能にしており、すでにContinual ImprovementやRegulatory Flexibilityの考え方を取り入れている。



Q8を見据えた今後



- Design Spaceで設定した各工程パラメータを目標値/設定値あるいは幅記載を用い、将来の変更管理を考慮しながら製造方法欄に記載可能か。

- 開発段階の情報をしっかりと当局と共有し、製品の理解を深めることにより、重要工程は届出、非重要工程は記載の簡略化ができないか。

変更管理の評価に関する課題

◆ 変更管理レベルの明確な分類基準

⇒ レベルによる評価内容の決定・実施

◆ 製造法記載の簡略化による変更管理の促進

⇒ 開発段階のデータに基づき、非重要工程、パラメータを特定できた場合

◆ 積極的な変更管理 (Continual Improvement) を行うためのIncentive

⇒ 日本では、上市後製造条件を変更する或いはDesign Spaceを確立することは困難。積極的な変更管理を促進するためには、申請者側のメリットを考慮した制度 (Regulatory Flexibilityの推進) が必要？

◆ Design Spaceの行政上の取り扱い

⇒ 承認書への記載方法、更新時の扱い

サイエンス、リスクベースでDesign Spaceを理解してもらう必要がある。