

3章

エスタブリッシュトコンディション

別添1

ECが含まれるCTDの項

医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部
奥平 真一

3章の構成

3.1. 序論

3.2. 薬事手続きにおけるEC

3.2.1. ECの定義

3.2.2. 規制当局への提出資料におけるEC

3.2.3. ECの特定

3.2.3.1 製造工程のECの特定

3.2.3.2 分析法のECの特定

3.2.4. ECの変更

3.3. 役割と責任

エスタブリッシュトコンディション

ICHでは、承認申請に際してのCTD様式は決められている。
一方、承認申請において製品品質を保証するために必要と考えられ、承認後の変更の際して薬事手続きが必要な要素を規定する調和したアプローチはこれまでない

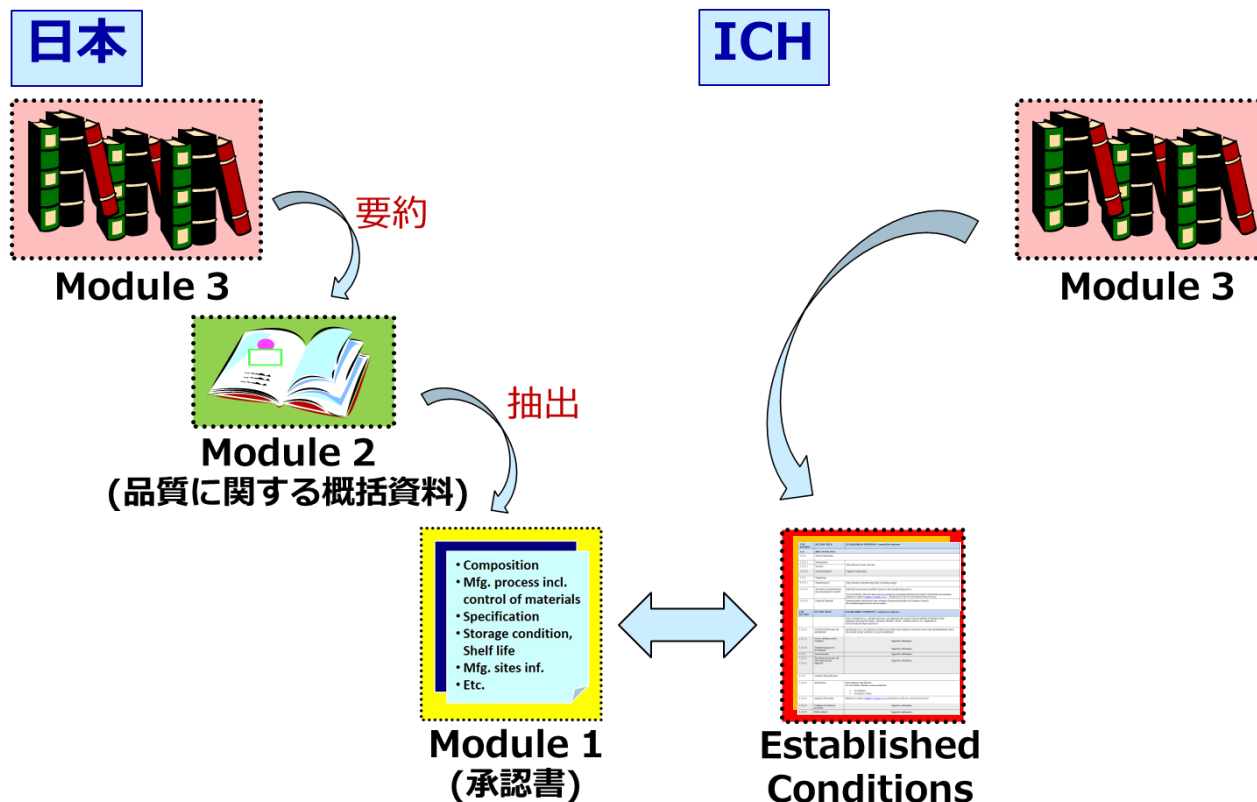


そこで・・・

ICH Q12では、製品品質を保証するために必要と考えられ、したがって承認後の変更される場合には薬事手続きが必要となる要素を**製造及び管理に関するエスタブリッシュトコンディション（EC）**と定義

ECの定義

- ECは、製品品質を保証するために必要と考えられる法的拘束力のある情報（本邦における**承認事項**）である。
- したがって、ECのいかなる変更も薬事手続きを必要とする。



ECと参考情報

あらゆる規制当局への提出資料には、**ECと参考情報**の両方が含まれる

- 参考情報はECとはみなされないが、規制当局に対して開発及び製造に関する適度に詳細な情報を伝えるために提供される。
- ECと考える要素と参考情報と考える要素を明確に特定するべきである。
- ECの根拠、ECの変更に関連する変更カテゴリの根拠について、CTDの適切なモジュールに記載するべきである。
- CMCに関する**薬事上のコミットメント（安定性、CMCに関する承認後のコミットメント及びその他のコミットメント等）とECを混同すべきではない**。本ガイドラインでは、そのような情報は、参考情報とみなす。

ECが含まれるCTDの項

- ECを構成する製造及び管理の要素並びにそれらのCTDでの記載箇所について一般的な指針を提供。
- 白色の行は、通常、ECが含まれるCTDの項を示す。灰色の行は、通常、参考情報が含まれるCTDの項を示す。
- ECが含まれるCTDの項には参考情報の要素も含まれる。
- コンビネーション製品の医療機器の情報については、製品の設計及び地域によってCTDでの記載箇所又は内容が変わることがある。

CTD の項	項目名	エスタブリッシュトコンディション—一般的リストと注釈
3.2.S	原薬	
3.2.S.1	一般情報	
3.2.S.1.1	名称	原薬の名称、構造
3.2.S.1.2	構造	
3.2.S.1.3	一般特性	参考情報
3.2.S.2	製造	
3.2.S.2.1	製造業者	原薬の製造施設（試験を含む）

ECの特定

- 製造工程及び分析法のECを特定するためのアプローチについて概説。
- その他のEC（容器及び施栓系の性能、コンビネーション製品の医療機器部分の要素等）にも同様のアプローチを使用することができるが、申請者はその根拠を示して、規制当局に承認される必要がある。
- ECの範囲は、企業による開発手法、製品及び製造工程の理解並びに製品品質に対する潜在的リスクによって異なる。
- ECの特定、提案するECの変更カテゴリー及びECとしなかった事項について、支持する適切な根拠が示されるべきである。

製造工程のECの特定（1/8）

- 製造工程のECは、製品及び製造工程の理解に基づき、管理戦略の関連する要素をすべて考慮して特定すべきである。
- **単位操作及びステップの順序**に加え、全体の管理戦略を考慮し、妥当性を示して提案すべき製造工程のECは、製品品質を保証するために必要な**インプット（工程パラメータ、物質特性等）**及び**アウトプット（工程内管理が含まれることもある）**である。

製造工程のECの特定（2/8）

- 要求される品質の製品が製造されることを保証するために管理を要する工程パラメータはECとみなすべきである。
- これらのECは、初期のリスクアセスメントや、実施された試験から得られた知識、既存の知識及び工程パラメータが製品品質に及ぼし得る影響の程度を特定するクリティカリティの評価を利用することによって特定される。
- **重要工程パラメータ（CPP）や、製品品質に影響を及ぼす可能性が合理的に否定できないその他の工程パラメータは、ECとする必要がある。**

製造工程のECの特定（3/8）

- ECが特定できたら、**全体の管理戦略を考慮した、ECの変更に伴う製品品質に対する潜在的风险の更なる評価に基づいてECの変更カテゴリーを判断**する。
 - 潜在的风险の評価は、ICH Q9に示されているリスクマネジメント活動から導き出される。
 - リスクアセスメントのアウトプットには、製品品質に対するリスクが高リスクから低リスクにわたる製造工程のECの変更が含まれる可能性がある。
 - 変更カテゴリーは、リスクのレベルに基づいて特定すべきである。
 - ECの変更による潜在的风险及び対応する変更カテゴリーについて、根拠を示すべきである。

製造工程のECの特定（4/8）

EC及び関連する変更カテゴリを特定するための ディシジョンツリー

ECであるパラメータと
ECではないパラメータ
について、適切な根拠
を示すことが求められる

そのパラメータは製品品質を保証するために管理する必要があるか（即ち、**CPP**又は製品品質に影響を及ぼす可能性が合理的に否定できない**PP**か）？

ECである¹

ECではない¹

管理戦略及びクリティカリティの評価のアウトプットを考慮し、そのパラメータが変更された場合の製品品質に対する潜在的リスク²はどの程度か？

ICH Q9に示されているツール及び概念を用いた、品質に対するリスクアセスメント

高

中／低³

ECの変更カテゴリ

事前承認⁴

届出⁴

企業が提案した中リスクの変更について、事前承認が必要と規制当局が判断する場合もある

報告不要⁴

製造工程のECの特定（5/8）

- ECの詳細及び関連する変更カテゴリは、企業が製品及び製造工程の理解からの知識（製品ライフサイクルを通じて蓄積された開発及び経験）を製品品質に対するリスクの管理にどの程度応用できるかによって決まってくる。

- パラメータに基づく手法

- 最小限の手法（minimal approach）

承認申請前に、インプットと結果として得られる品質特性の関係について、限られた理解しか得られていない製品開発の場合

- ➔ 多くのインプット（工程パラメータ、物質特性等）及びアウトプット（工程内管理を含む）がECとなる。

- より進んだ手法（Enhanced approach）

インプットと製品品質特性間の相互作用とそれに応じた管理戦略に関する理解が深まっている場合

- ➔ 最も重要なインプット及びそれに伴うアウトプットに重点を置いた適切なECの特定が可能である。

製造工程のECの特定（6/8）

- **性能に基づく手法**（Performance based approach）

より進んだ手法から得られた知識、豊富なデータが得られる環境及びより進んだ管理戦略（モデル、プロセス解析工学（PAT）等）によって可能となる。

➔ 工程のインプット（工程パラメータ、物質特性等）よりも、主に工程のアウトプット（特性、測定値、反応等）の管理に重点を置いてECを特定することができる。

例）インラインの継続的なモニタリングを行う製造工程ステップ

＜留意事項＞

- 製品品質に影響を及ぼす可能性のあるすべての関連するパラメータ及び物質特性がモニタリングされること、また、安定した工程を保証するために使用する装置の適格性が保持されるようにすることが重要である。
- より進んだ管理戦略が使用されるようになると、特定の工程パラメータをECとする必要がなくなる場合があるため、ディシジョンツリーの要素がすべて適用されとは限らない。

製造工程のECの特定（7/8）

- 本ガイドラインの利用が、製造販売承認申請（MAA）における製造工程に関する記載が減ることにつながるべきではない。
- CTDのモジュール3には、製造工程パラメータのECの特定に使用する手法に関わらず、製造工程を明確に理解できるよう適切に詳細が記載された製造工程に関する説明を記載することが求められる。
 - ・ 製造工程の記載には、特定されたECだけでなく参考情報も含める。
 - ・ EC及び関連する変更カテゴリーの決定の一助として、製品固有の承認後変更活動（変更後モニタリング等）に関する情報を参考情報として提供してもよい。
- クリティカリティ及びリスクは、製品のライフサイクルを通じて定期的に再検討し（ICH Q10の要件に従う）、得られた知識に基づいてEC及び変更カテゴリーを更新すべきである。

製造工程のECの特定（8/8）

- 変更を実施する際には、製造販売業者（MAH）は別添2に従って、計画した変更の影響、同時に他の変更が計画されているか否か、及び当初提案した変更カテゴリーを変更する必要性について、検討するべきである。
- 本ガイドラインは、通常作業中の不適合に基づいて、製造工程のECに関する規制当局への申請要件を追加するものではない。製造工程に関連するECへの不適合については、GMP規制（すなわち、逸脱／不適合の取扱い手順）に従って対処すべきである。

製造工程のECが含まれるCTDの項(1/2)

CTD の項	項目名	エスタブリッシュトコンディション—一般的リストと注釈
3.2.S	原薬	
3.2.S.2	製造	
3.2.S.2.1	製造業者	原薬の製造施設（試験を含む）
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	製造工程における個々の単位操作及びその順序 個々の単位操作におけるインプット（工程パラメータ及び物質特性）及びアウトプットに関する EC の詳細さについては、3章 3.2.3.1 項「 <i>製造工程のEC の特定</i> 」を参照
3.2.S.2.3	原材料の管理	出発物質の規格（試験項目、分析法の要素及び判定基準） 原材料／試薬／溶媒の重要な管理 原料の起源（細胞やシードの起源、原材料等）及び生物由来の重要な原料の管理 マスター／ワーキング・セルバンク、マスター／ワーキング・シードロット等の作製及び管理（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に適用される）

製造工程のECが含まれるCTDの項(2/2)

CTD の項	項目名	エスタブリッシュトコンディションー一般的リストと注釈
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	重要工程及び重要中間体の規格及び試験方法（試験項目、分析法の要素、判定基準等）、重要中間体の保存条件を含む場合がある
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／ プロセス評価	参考情報
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	参考情報
3.2.S.3	特性	参考情報
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	参考情報
3.2.S.3.2	不純物	

分析法のECの特定（1/2）

- 分析法に関するECには、**分析法の性能を保証する要素**を含めるべきである。
- ECの範囲及びそれらの変更カテゴリは、分析法のパラメータと性能の関係に関する理解度、分析法の複雑さ及び管理戦略により異なる可能性がある。

開発段階で実施された検討が限定的である場合

- ➔ 分析法の性能を確保するための管理幅が狭くなる可能性がある。ECの範囲が広くなり、固定及び／又は厳格な条件が設定されることになる。

理解が深まっている場合

- ➔ 分析法の性能を確保するための管理幅が広がり、それによってECを減らして、分析法の性能に重点を置いたものにする（分析法パラメータの設定値ではなく許容範囲や性能基準をECとする等）ができる。

分析法のECの特定（2/2）

- 本ガイドラインの利用が、MAAにおける分析法に関する記載が減ることにつながるべきではない。
- CTDのモジュール3には、分析法のECの特定に使用する手法に関わらず、分析法を明確に理解できるよう、適切に詳細が記載された分析法に関する説明を記載することが求められる。分析法の記載には、特定されたECだけでなく参考情報も含める。

分析法のECが含まれるCTDの項

CTD の項	項目名	エスタブリッシュトコンディションー一般的リストと注釈
3.2.S	原薬	
3.2.S.4	原薬の管理	
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	原薬の規格及び試験方法 規格及び試験方法における各品質特性に関する - 試験法 - 判定基準
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	3 章 3.2.3.2 項「分析法のEC の特定」を参照
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	参考情報
3.2.S.4.4	ロット分析	参考情報
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	参考情報

ECの変更

- 製品ライフサイクルを通じて得られた知識の結果（製造経験、新たな技術の導入、管理戦略の変更等）により、承認されたECを変更することが必要な場合がある。
- MAHが承認されたECや関連する変更カテゴリを変更する方法：
 - 承認されたECの変更案とその妥当性を説明した、承認後の規制当局への適切な薬事手続き。
 - PACMP（4章参照）
 - 適切な場合は、認められた承認後の薬事上のコミットメント

役割と責任（1/2）

企業側

- 承認された製造販売承認申請に関するすべての変更のマネジメント及び維持管理は、**MAHの責任**である。
- **MAHと製造に関与する組織の間には**、製造販売承認が維持され、現在の製造実態が反映され、また、変更が関連する施設全体で適切に実施されることを確実にするために、情報を共有及び利用する**共同の責任**がある。
- 製造販売承認の維持管理は、各地域の要件に従うべきである。
- MAHと製造に関与する組織の相互連携については、6章を参照のこと。

役割と責任（2/2）

企業側（続き）

- 製造販売承認申請で引用された資料（Type IIのドラッグマスターファイル、原薬マスターファイル等）に関して、**引用された資料の所有者**は、自身の資料を引用しているMAHにECの変更を知らせる**責任**がある。
- それにより、MAHはその変更の影響を評価し、必要に応じて、また、各地域の要件に従って、承認されたMAAのECに関連する変更を報告することができる。

規制当局側

- EC及びその後のEC変更の承認は、**規制当局の責任**である。