付属書 IA
製造工程のECの特定
化学薬品

日本製薬工業協会
和田 雅昭

付属書Ⅰ(具体例)の説明

- 付属書IA～IF に示す例は、説明を目的とした具体例である。
- これらの例は、3 章、4 章及び5 章に示したツールをどのように適用できるかを提案しているに過ぎず、**薬事手続きを行う際のテンプレートや唯一の根拠として用いるべきではない**。
- また、2 章で述べた通り、変更カテゴリーは、各地域の法令、製品の性質、並びにMAH が実証した製品、製造工程及び分析法の理解によって、地域ごとに変わってくる可能性がある。

変更カテゴリーの分類

<table>
<tr><th>変更カテゴリー</th><th>日本</th><th>米国</th><th>EU</th></tr>
<tr><td>事前承認
PA
Prior Approval</td><td>承認事項一部
変更承認申請</td><td>PAS
(Prior approval supplement)</td><td>Type II</td></tr>
<tr><td>届出
(中リスク)
NM
Notification Moderate</td><td rowspan="2">承認事項軽微
変更届出</td><td>CBE 30
(Changes being effected in 30 days)</td><td>Type IB</td></tr>
<tr><td>届出
(低リスク)
NL
Notification Low</td><td>CBE 0
(Changes being effected)
AR
(Annual report)</td><td>Type IA</td></tr>
<tr><td>報告不要
NR
Not Reported</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

製造工程のECの特定

- IA 及びIB に示す例は、ICH Q12 ガイドラインの3 章3.2.3.1 項に示した開発手法をどのように適用できるかを表したものである。
- これらの例は、**さまざまな開発手法**とその結果である**管理戦略**について取り上げ、それらが**EC** 及び**変更カテゴリーの特定**にどのような影響を及ぼすかを示す。
- これらの手法を組み合わせてMAA を構成することもできる。
- これらの例は、**さらに進んだ開発手法によって、得られる知識や理解が増していき、それが不確実性を低下させリスクの管理を向上させることにつながることを示している**。
- その結果、EC をより限定的にし、**変更カテゴリーをより柔軟なものにすることができる**。
- 1 つの単位操作のアウトプットは後続の操作のインプットとなるため、**EC を検討する際には製造工程と管理戦略全体の包括的な理解が必要**である。

変更カテゴリーの柔軟性

- **知識の増加**が**不確実性の低下**につながり、それによって当初は最低限の手法でクリティカルである可能性があるとみなされた物質特性や工程パラメータが実際には**クリティカルではないこと**（つまり、製品品質に影響を及ぼさないこと）が示され、**ECではないこと**が実証される場合がある。
- **リスクマネジメントの活動**が、異なる変更カテゴリーへの変更につながることがある（CPP の変更の変更カテゴリーを「事前承認」から「届出」に変更する等）。
  - 性能に基づく手法を利用する場合、一部の工程パラメータは、品質保証がオンラインモニタリングによって行われるため、EC と分類されないことがある。この場合、工程パラメータの典型的な操作条件は参考情報として提出する。そうした工程パラメータは、期待される結果を得るため、製造中に調整することがある。
  - インラインPAT（プロセス解析工学）試験（NIR 等）に関連するリスクは、ライフサイクルを通じて適切に管理するべきである。品質管理に用いられるインラインPAT 試験はEC とみなされる。

粉末混合の単位操作の例

3つの開発手法

	パラメータ	許容範囲及び報告カテゴリー（白色の欄は EC、灰色の欄は EC ではない）		
		パラメータに基づく最低限の手法	パラメータに基づくより進んだ手法	性能に基づく手法
インプット原料	API の PSD	20-50 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（PA）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）
	API の水分	<1.0% （NM）	（NR）	（NR）
	添加剤1～3の規格	薬局方	薬局方	薬局方
装置及びパラメータ	動作原理	拡散混合 （PA）	拡散混合 （PA）	拡散混合 （PA）
	装置のタイプ	V 型混合機 （NM）	V 型混合機 （NL）	（NR）
	スケール	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ （NM）	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ （NL）	200-600 kg 10 倍を超えるスケールアップ （NL）
	混合速度	20 rpm CPP （NM）	以下によって構成される デザインスペース 混合速度：10～20 rpm 混合時間：15～25 分 CPP （NM）	15 rpm CPP （NR）
	混合時間	20 分 CPP （NM）		20 分 CPP （NR）
アウトプット性能測定	均一性の測定原理	HPLC （NM）	試験せず	オンライン NIR 分析計 （PA）
	均一性の判定基準	<5% RSD 工程内管理 （NM）	試験せず	<5% RSD 工程内管理 （NM）

パラメータのタイプ

具体的なパラメータの例

ECとなるパラメータ

ECとならないパラメータ

いずれの手法でも「添加剤の規格」「(装置の) 動作原理」「スケール」はEC

パラメータに基づく手法 (1/4)

	パラメータ	許容範囲及び報告カテゴリー （白色の欄はEC、灰色の欄はECではない）		
		パラメータに基づく最低限の手法	パラメータに基づくより進んだ手法	性能に基づく手法
インプット原料	APIのPSD	20-50 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（PA）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）
	APIの水分	<1.0% （NM）	（NR）	（NR）
	添加剤1～3の規格	薬局方	薬局方	薬局方

	パラメータに基づく最低限の手法		パラメータに基づくより進んだ手法	
	ECの特定	変更カテゴリーの評価	ECの特定	変更カテゴリーの評価
API のPSD	API の粒度分布（PSD）が混合均一性及び溶出性に及ぼす影響を排除できず ▼ 検討範囲の20～50 µmがEC	範囲外への変更が混合均一性及び溶出性に及ぼす影響は不明。製品品質に対するリスクが高い可能性があるため、範囲外への変更を行う場合の変更カテゴリーは**PA**となり、適切な試験及びデータによる裏付けを行う。 商業生産段階において得られた知識（範囲を狭めた方が工程を良好に管理できることが明らかになった等）に基づいて範囲を狭める変更は低リスクとみなされ、変更カテゴリーは**NL**となる。	API のPSD が混合均一性及び溶出性に及ぼす影響が十分に理解され、DoE試験では5～200 µm の範囲で溶出性に影響しないこと及び十分な均一性を確認 ▼ 最低限の手法より広い範囲の5～200 µmがEC	より広い範囲の検討により知識が深まったことで、EC の変更による影響に関する不確実性が減り、溶出性及び均一性に対するリスクの理解が深まった。検討範囲を超えた変更は中リスクとみなされ、変更カテゴリーは**NM**となる。 商業生産段階において得られた知識（範囲を狭めた方が工程を良好に管理できることが明らかになった等）に基づいてECの範囲を狭める変更は低リスクとみなされ、変更カテゴリーは**NL**となる。

パラメータに基づく手法 (2/4)

	パラメータ	許容範囲及び報告カテゴリー （白色の欄はEC、灰色の欄はECではない）		
		パラメータに基づく最低限の手法	パラメータに基づくより進んだ手法	性能に基づく手法
インプット原料	APIのPSD	20-50 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（PA）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）
	APIの水分	<1.0% （NM）	（NR）	（NR）
	添加剤1～3の規格	薬局方	薬局方	薬局方

	パラメータに基づく最低限の手法		パラメータに基づくより進んだ手法	
	ECの特定	変更カテゴリーの評価	ECの特定	変更カテゴリーの評価
API の水分	含量均一性に影響を及ぼす混合物の流動性に対するAPI の水分量の影響を合理的に排除することができず、それ以上詳しい検討は行われず ▼ 設定値は限定的な開発及び製造データに基づいているため、API の水分量はEC	下流の加工工程にパワーアシスト付きフィーダーによる打錠機への充填があり、それによって含量均一性不良のリスクが軽減されるため、この変更は中リスクとみなされ、変更カテゴリーは**NM**となる。	API の水分について詳しく検討され、探索範囲内では流動性及び含量均一性に影響しないことが実証された ▼ API の水分量はEC ではない	この変更の変更カテゴリーは**NR**となる。

パラメータに基づく手法 (3/4)

	パラメータ	許容範囲及び報告カテゴリー （白色の欄は EC、灰色の欄は EC ではない）		
		パラメータに基づく最低限の手法	パラメータに基づくより進んだ手法	性能に基づく手法
装置及びパラメータ	動作原理	拡散混合 (PA)	拡散混合 (PA)	拡散混合 (PA)
	装置のタイプ	V 型混合機 (NM)	V 型混合機 (NL)	(NR)
	スケール	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ (NM)	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ (NL)	200-600 kg 10 倍を超えるスケールアップ (NL)
	混合速度	20 rpm CPP (NM)	以下によって構成される デザインスペース 混合速度：10～20 rpm 混合時間：15～25 分 CPP (NM)	15 rpm CPP (NR)
	混合時間	20 分 CPP (NM)		20 分 CPP (NR)

	パラメータに基づく最低限の手法		パラメータに基づくより進んだ手法	
	ECの特定	変更カテゴリーの評価	ECの特定	変更カテゴリーの評価
混合装置	1種類の混合装置（V型混合機）しか検討されず ▼ 知識が限られているため、混合機のタイプはEC	このEC の変更は中リスクとみなされるため、変更カテゴリーは**NM**となる。	動作原理が同じでタイプの異なる装置が混合の質に及ぼす影響を検討した結果、重大な影響は認められず ▼ 知識の向上により、特定のタイプの装置ではなく混合原理に重点が置かれたものがEC	異なる混合装置の影響に関する理解が深まったことにより、混合機の変更が混合均一性に及ぼす影響に関する不確実性が低下したため、この変更は低リスクとみなされ、変更カテゴリーは**NL**となる。

パラメータに基づく手法 (4/4)

	パラメータ	許容範囲及び報告カテゴリー （白色の欄は EC、灰色の欄は EC ではない）		
		パラメータに基づく最低限の手法	パラメータに基づくより進んだ手法	性能に基づく手法
装置及びパラメータ	動作原理	拡散混合 (PA)	拡散混合 (PA)	拡散混合 (PA)
	装置のタイプ	V 型混合機 (NM)	V 型混合機 (NL)	(NR)
	スケール	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ (NM)	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ (NL)	200-600 kg 10 倍を超えるスケールアップ (NL)
	混合速度	20 rpm CPP (NM)	以下によって構成される デザインスペース 混合速度：10～20 rpm 混合時間：15～25 分 CPP (NM)	15 rpm CPP (NR)
	混合時間	20 分 CPP (NM)		20 分 CPP (NR)

	パラメータに基づく最低限の手法		パラメータに基づくより進んだ手法	
	ECの特定	変更カテゴリーの評価	ECの特定	変更カテゴリーの評価
混合速度及び混合時間	混合速度と混合時間は、記載されている設定値の範囲外では詳しく検討されておらず、設定値は限定的な開発及び製造データに基づく ▼ これらの設定値と均一性の規格はEC	これらのパラメータの設定値を変更することによるリスクを評価した結果、検出機構によって十分に均一性の乱れを検出できることが実証された。したがって、これらの工程パラメータと規格の変更カテゴリーは**NM**となる。	混合パラメータの変動性に関する理解が深まったことにより、十分な製品品質を維持できる混合速度と混合時間の範囲に幅を持たせることができ、特定の値に設定するより操作上の柔軟性を高めることができる ▼ 両パラメータについて検討された範囲がEC（開発中の均一性評価及び層別化したサンプリングを通じて混合物の分離リスクに関する知識が深まった結果、最低限の手法で見られた混合均一性試験のECは、この手法ではECではなくなっている）	混合速度と混合時間について確立されたデザインスペース外への変更は中リスクとみなされ、変更カテゴリーは**NM**となる。

性能に基づく手法

	パラメータ	許容範囲及び報告カテゴリー （白色の欄はEC、灰色の欄はECではない）		
		パラメータに基づく最低限の手法	パラメータに基づくより進んだ手法	性能に基づく手法
インプット原料	API の PSD	20-50 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（PA）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）	5-200 µm 狭める場合（NL） 広げる場合（NM）
	API の水分	<1.0% （NM）	（NR）	（NR）
	添加剤1～3の規格	薬局方	薬局方	薬局方
装置及びパラメータ	動作原理	拡散混合 （PA）	拡散混合 （PA）	拡散混合 （PA）
	装置のタイプ	V 型混合機 （NM）	V 型混合機 （NL）	（NR）
	スケール	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ （NM）	200 kg 10 倍を超えるスケールアップ （NL）	200-600 kg 10 倍を超えるスケールアップ （NL）
	混合速度	20 rpm CPP （NM）	以下によって構成される デザインスペース 混合速度：10～20 rpm 混合時間：15～25 分 CPP （NM）	15 rpm CPP （NR）
	混合時間	20 分 CPP （NM）		20 分 CPP （NR）
アウトプット性能測定	均一性の測定原理	HPLC （NM）	試験せず	オンライン NIR 分析計 （PA）
	均一性の判定基準	<5% RSD 工程内管理 （NM）	試験せず	<5% RSD 工程内管理 （NM）

- 性能に基づく手法は、より進んだ手法に基づいて開発されるものと想定されている。⇒　物質特性、装置、工程パラメータと製品品質間の関係は、パラメータに基づくより進んだ手法と同じとなる。ただし、性能に基づく管理戦略により、一部のECは異なる。
- 管理戦略で性能に基づく手法（オンラインNIR 分析計）を用いることにより、リアルタイムで均一性の確認を行うことが可能となる。NIR 分析計を利用して混合操作パラメータに対するフィードバックを行うことで、混合速度と混合時間によって混合均一性を保証する必要性が最小限に抑えられる。▶**これらのCPPはECではなく、NIR法及び混合均一性の規格がECとなる。**混合及びアウトプットの測定に関する理解がさらに深まれば、製造スケールの範囲を広げることが可能となる。CTD モジュール3.2に記載される混合速度及び混合時間の典型的な操作条件は参考情報となり、性能を保証するためにモニタリングされる。