

GMPラウンドテーブル会議(第1回)

審査の観点から見た承認申請書

2022年11月2日10:45-11:30

医薬品医療機器総合機構

ジェネリック医薬品等審査部

佐野幸恵

はじめに

- 本発表は演者の個人的見解であり、所属する組織等の公式見解ではありません。

本日の内容

- 承認書の記載内容に関する指針
- 医薬品の品質審査
- 品質審査の変遷
- 審査の結果としての承認書
- 事例検討
- まとめ

承認書の記載内容に関する指針

- 「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 薬食審査発第0210001号)
 - 製造販売承認申請書における製造方法等に係る記載方法
 - 成分、分量、本質、貯蔵方法及び有効期間、規格及び試験方法等の原薬に関する事項に加えて原薬及び製剤の製造場所に関する事項並びに製造方法を記載
 - 承認審査上の手続き等に関する取扱い
 - 軽微変更届出/一部変更承認申請/新規製品としての承認申請
- 厚生労働科学研究班による承認書記載解説

承認書の記載内容に関する指針

□ 各種QA

- 医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集
- 原薬等登録原簿に関する質疑応答集
- 医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集

□ 簡略記載・合理化記載

- 医療用医薬品の製造販売承認申請書等における特定の原薬に係る製造方法の記載簡略化について(平成21年3月4日付 薬食審査発第0304018号)
- 3種類以上の有効成分を含む医薬品及び医薬部外品の製造販売承認申請書における製造方法欄の記載について(平成26年5月30日 薬食審査発0530第8号)
- 医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について(平成30年3月9日付 薬生薬審発第0309第1号)
- 医療用医薬品の承認申請書の規格及び試験方法欄にかかる記載の合理化について(令和4年1月28日付 事務連絡)

承認書の記載内容に関する指針

- 「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」(平成28年1月19日付 薬生審査発0119第1号)
 - 医薬品製造販売業者は、製造記録や製造現場の職員のヒアリング等により、製造実態が承認書に則したものとなっているか、当該業者が国の承認を受けて、現在製造販売を行っているすべての医薬品について速やかに点検を行うこと。
- 「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて」(平成28年2月12日付 薬生審査発0212第4号) 及び関連するQA

一斉点検のQAにおいても承認書に記載すべき内容の指針あり

承認書の記載内容に関する指針

□ 承認書の記載の合理化・適正化

(規格及び試験方法)

- 医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について(平成30年3月9日付 薬生薬審発第0309第1号)
- 医療用医薬品の承認申請書の規格及び試験方法欄にかかる記載の合理化について(令和4年1月28日付 事務連絡)

→次は製造方法欄・・・

合理化・適正化≠簡略化

品質の恒常性確保に必要な事項は
適切に記述すべき

医薬品の品質審査

□ 医薬品の承認審査における検討事項

- 申請された薬効を有し、安全性の点で問題がないこと
- 製造方法が恒常性を有していること
- 品質規格が適切に設定されていること

製品の恒常性の確保
を可能とするために
遵守すべき品質・基
準の資料

品質の恒常性の担保により
有効性及び安全性を保証

申請された効能・効果
、用法・用量の根拠と
なる有効性、安全性、
薬物動態等の資料

医薬品の品質審査



一貫した品質の原材料から



一貫した方法で作ることで

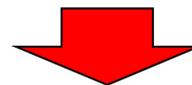


一貫した品質の医薬品ができるはず

これらを担保することで品質を保証



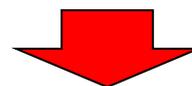
ここでの「一貫した」とは？



これを「審査」する



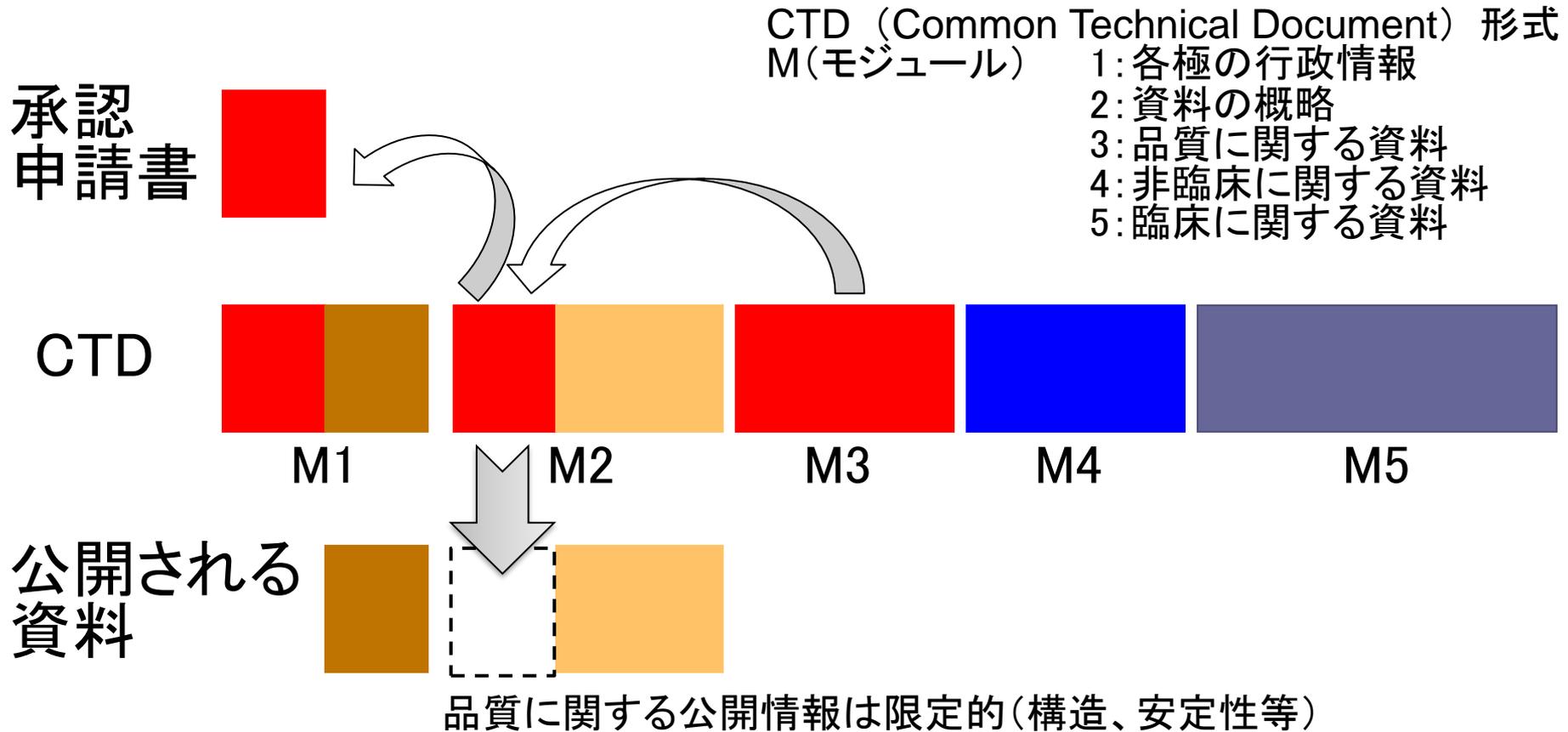
一貫した医薬品である理由？



臨床試験の結果を再現できる
医薬品が使用されるべき

医薬品の品質審査

1) 提出資料



申請添付資料(CTDのModule 2~5)は「承認事項」ではない(欧米はModule 3が承認事項)

医薬品の品質審査

2) 品質に係る資料の構成

□ 原薬

- 一般情報(構造・一般特性)
- 製造
- 特性: 化学薬品の構造、不純物など
- 原薬の管理(規格・試験方法)
- 標準品又は標準物質
- 容器・施栓系
- 安定性

医薬品の品質審査

2) 品質に係る資料の構成

□ 製剤

- 製剤及び処方
- 製剤開発の経緯
- 製造
- 添加剤
- 製剤の管理(規格・試験方法)
- 標準品又は標準物質
- 容器・施栓系
- 安定性

医薬品の品質審査

2) 品質に係る資料の構成

□ その他

- 製造施設及び設備
- 外来性感染性物質の安全性評価
- 新規添加物

□ これらに加えて

- 承認申請書上の製造方法欄における目標値/設定値等に関する一覧表

医薬品の品質審査

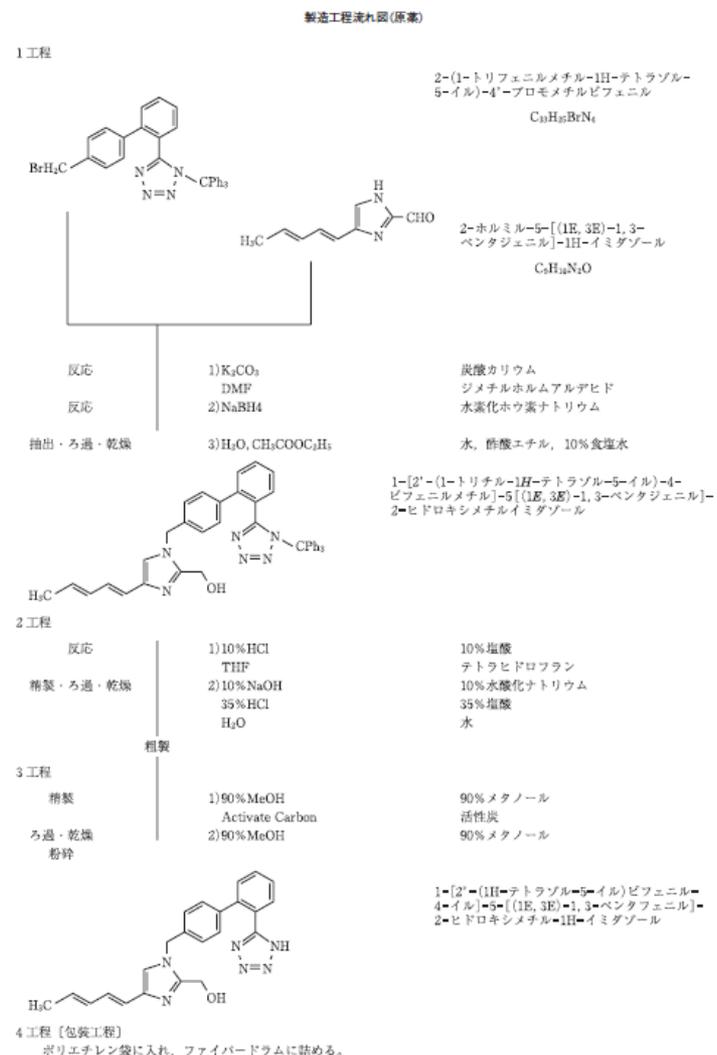
3) 製造方法欄

- 原薬及び製剤の製造方法の概略及び規格・試験方法は、医薬品の製造販売承認を行う際の申請書に記載される。
 - 出発物質から一次(場合によっては二次)包装までの全工程について記載
 - 出発物質・中間体、試薬、溶媒等の名称
 - 生物由来原材料
 - 生物学的製剤では、細胞基材の調製方法、管理方法、細胞培養、原薬の精製、保存までの工程
 - 重要工程については工程操作の概略、操作条件、工程管理試験
 - 品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述

医薬品の品質審査

4) 製造工程の概要(原薬)

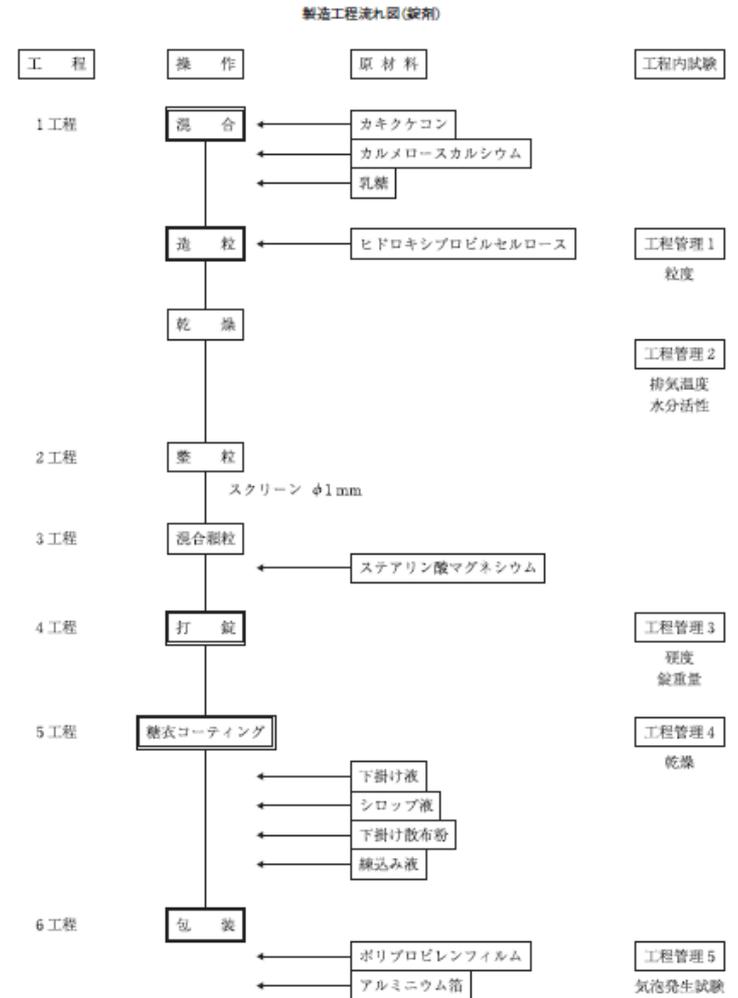
- 出発物質・中間体の名称及び分子式
- 反応及び生成に用いる試薬の名称及び分子式、溶媒の名称
- 原薬の名称
- 重要工程あるいは最終中間体以降の工程については、その旨を明記し、その工程操作の概略について説明



医薬品の品質審査

5) 製造工程の概要(製剤)

- 原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程
- 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



医薬品の品質審査

6) 製造方法記載の根拠となる情報

- 反応条件の適切性、堅牢性
 - どの工程でどのような不純物が生成するか
 - 不純物除去に有効な工程はどれか
 - 不純物生成比率のコントロールに重要な反応条件はどれか
- 重要工程
 - 原薬、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
 - 温度及びpHの制御が重要である工程
 - 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程
 - 低含量固形製剤の混合、造粒、整粒、輸送及び打錠工程
 - 固形製剤の溶出特性を決める工程
 - 細菌、ウイルス等の病原体の不活化・除去工程 等...

医薬品の品質審査

7) 製造方法に関する資料

□ 申請時に提出される資料

- 実生産を反映した規模（パイロットプラントスケール）の製造設備で収集されたものでかまわない。

□ 実生産に関する資料

- 審査中に実施されるGMP適合性調査前には実生産の製造方法を確立し、製造に係るデータとともに審査当局に提出

→実生産バリデーションは申請後に実施されるケースが多いと思われるが、逸脱傾向が出たのであれば製造方法は当然見直すべき（万が一にも承認を優先するようなことがあってはならない）

→承認後すぐに一部変更承認申請がなされれば当然経緯は確認され、問題があれば変更を認めることができないケースや生物学的同等性試験のやり直しもありうる

医薬品の品質審査

8) 原薬/製剤の管理(品質規格)

□ 規格及び試験方法

- 医薬品の品質を公に登録するとともに、その品質が確保されていることを実証する手段を示すもの
- 承認された後にはその医薬品の有効性や安全性を保証する主要な手段となるもの

□ 添付資料

- 規格及び試験方法が合理的に設定されたことを示すためのもの
- 単に製品が規格に適合することを示すためのものではない。

医薬品の品質審査

9) 規格の妥当性 (ICHQ6A)

□ 規格の定義

- 試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびに規定した方法で試験したときの適否の判定基準(限度値、許容範囲あるいはその他の基準)からなるリスト

□ 規格の妥当性の立証

- 規格に設定する試験方法と判定基準については、その妥当性を示す必要がある。
 - 開発段階における関連するデータ
 - 薬局方記載の基準
 - 毒性試験や臨床試験に用いられた原薬及び製剤のロットの試験データ
 - 加速試験及び長期安定性試験の結果
 - 分析ならびに製造の際に起こり得るばらつき。

医薬品の品質審査

10) 規格に設定が必要な項目の例

項	目
1	名称
2	構造式又は示性式
3	分子式及び分子量
4	基原
5	含量規格
6	性状
7	確認試験
8	示性値(物理的・化学的性質)
9	純度試験
10	水分含量(水分又は乾燥減量)
11	強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分
12	製剤試験
13	特殊試験
14	その他の試験項目(微生物限度試験、 原薬の粒子径を含む)
15	定量法
16	標準物質
17	試薬・試液

注1) 特殊試験には、異常毒性否定試験、抗原性試験、制酸力試験、消化力試験などがある。

注2) 結晶多形、光学活性等については、本ガイドラインに基づき、内容に応じて、確認試験、示性値(旋光度)、純度試験、その他の試験項目(異性体比、結晶形の存在比)、定量法などの項目に適切な規格を設定する。

医薬品の品質審査

10) 規格に設定が必要な項目の例

項目	原薬	製剤
1 名称	○	○
2 構造式又は示性式	△	×
3 分子式及び分子量	○	×
4 基原	△	△
5 含量規格	○	○
6 性状	○	○
7 確認試験	○	○
8 示性値(物理的・化学的性質)	△	△
9 純度試験	○	△
10 水分含量(水分又は乾燥減量)	△	△
11 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分	△	×
12 製剤試験	×	○
13 特殊試験	△	△
14 その他の試験項目(微生物限度試験、原薬の粒子径を含む)	△	△
15 定量法	○	○
16 標準物質	△	△
17 試薬・試液	△	△

医薬品の品質審査

11) 規格に設定が必要な項目の例(日本薬局方)

剤形	試験内容
エアゾール剤(定量性が要求されるもの)	噴射時間と噴射量との関係、粒子径試験(懸濁性製剤の場合)
貼付剤等の経皮吸収剤	粘着力試験、放出試験
坐剤	製剤均一性試験、溶融温度試験、放出試験、軟化点
散在、顆粒剤	製剤均一性試験、粒度試験、溶出試験又は崩壊試験
錠剤、カプセル剤	製剤均一性試験、溶出試験又は崩壊試験
注射剤	不溶性異物検査、採取容量試験、製剤均一性試験、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドキシン試験又は発熱性物質試験、放出試験、粒子径試験
点眼剤	不溶性異物検査、無菌試験、不溶性微粒子試験、放出試験、粒子径試験

後発医薬品の場合、これらの原則に加えて先発医薬品と同等というプラスアルファの要件が必要

医薬品の品質審査

12) 含量規格の設定

□ 考え方 (ICH-Q6Aの記載)

- 「含量規格としては、製造過程、定量誤差及び安定性等に基づき、有効性と安全性に関して同等とみなせる一定の品質を保証するのに必要な規格値を設定する。」
- 「規格の幅は、単に実測値のばらつきのみから決められるものではなく、有効性、安全性に関する情報を加味して決められるものである。不安定な薬物の場合は、その分解物の安全性に関する情報によって、規格値の幅が設定される。」

医薬品の品質審査

12) 含量規格の設定

□ shelf-life specification

- 本邦での規格は、設定された有効期間の終りまでその規格に適合することが求められる。
- 安定性試験（特に長期保存試験）の結果を規格に反映することも必要

後発医薬品は多くの製剤で加速試験のみで申請が可能のため、承認時点で長期保存試験結果を有していることが少なく、上市後に長期保存試験の結果が逸脱し、回収につながるケースが見受けられる。
→本当にこのままでよいのでしょうか・・・

医薬品の品質審査

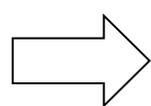
13) 不純物

□ 不純物として

- 原材料
- 副生成物、中間体、分解物
- 試薬、配位子及び触媒 等

□ 審査では、不純物の毒性試験結果や臨床試験での使用経験等を踏まえて、限度値を設定する必要がある。

- 毒性、臨床試験成績を参照する。



毒性試験の実施、もしくは工程の改良が必要となる場合もある。

医薬品の品質審査

14) 不純物に関する基本的な考え方

- 動物を用いた安全性試験やヒトでの臨床試験において有効性と安全性を確かめるのに用いられたロットと同等以上の品質をもつものが市場に供給されるべきである。

①安全性試験や臨床試験に用いられた開発段階のロット中の不純物の種類及び含量を把握しておき、その存在レベルまでは安全性が確認されたものとする。

②開発が進み、工程がバリデートされた段階での実生産工程を反映したロットの分析結果に基づいて、繰り返し出現する不純物について限度値を設定する。

上記の②で設定された不純物の限度値の妥当性を①との関連で考察し、限度値が①におけるその不純物の存在レベルを超えている場合には、限度値のレベルでの安全性を確認する試験を行う。

医薬品の品質審査

15) 不純物に関するガイドライン

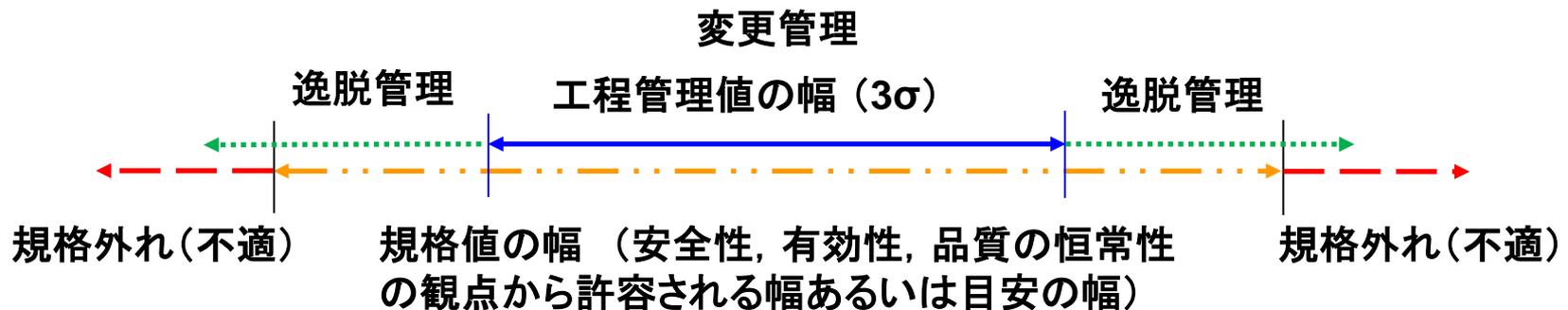
- 原薬及び製剤中に含まれる不純物について、含有量や特性に応じて検討すべき事項や残留許容量の原則を定めたガイドライン
 - Q3A (R2) : 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン
 - Q3B (R2) : 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン
 - Q3C (R6) : 医薬品の残留溶媒ガイドライン
 - Q3D : 医薬品の元素不純物ガイドライン
 - M7 (R1) : 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理

加えて「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」(令和3年10月8日付け薬生薬審発1008 第1号、薬生安発1008 第1号、薬生監麻発1008 第1号)も留意が必要

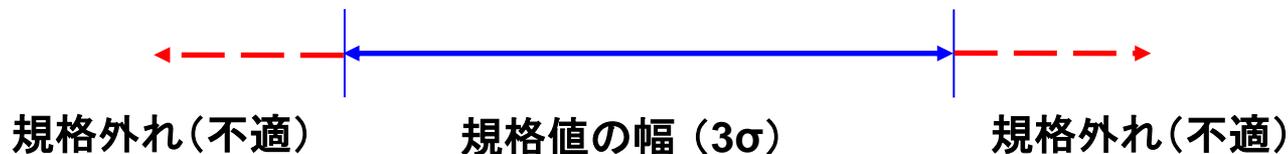
医薬品の品質審査

16) 品質保証のイメージと規格

- 製造工程の管理が十分なされている場合における品質保証のイメージ



- 製造工程が十分に管理されていない場合 (結果オーライの場合) の品質保証のイメージ



医薬品の品質審査

17) 安定性試験の意義

□ 安定性試験の目的

- 医薬品の製造後、患者の手に渡るまでの品質を確保する。
 - 適切な包装形態
 - 保存条件
 - 有効期間
- 必要に応じて、保存条件を逸脱した条件下及び使用実態下での安定性に関する情報も得る。

□ 実施するべき安定性試験(Q1A(R2))

- 長期保存試験及び加速試験(新有効成分含有医薬品)
- 苛酷試験により、分解物に対する情報を得る。

→後発医薬品に関しては「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて(通知)」(平成3年2月15日付 薬審第43号)に基づく申請も選択可能

医薬品の品質審査

18) 安定性試験の評価

- 苛酷試験の本質（高温、高湿度、光照射 等）
 - 長期保存試験／加速試験の条件設定の参考データ
 - 光に対する特性評価は必要
- 加速試験の位置付け（40°C、相対湿度75%、6カ月 等）
 - 長期保存試験の条件を逸脱した場合の影響を評価
 - 有効期間の推定（長期保存試験成績の外挿）する際の正当化の根拠となり得る。
- 長期保存試験の目的（25°C、相対湿度60%、3年 等）
 - 苛酷試験、加速試験等に基づいて設定した保存条件における安定性をリアルタイムで検討する。
 - 保存条件の妥当性について検証
 - 有効期間の設定

医薬品の品質審査

19) 安定性に問題がある場合

□ 保存条件の改善

- 遮光保存
- 2～8℃(冷蔵庫)保存
- 乾燥剤
- 包装材質
- 二次包装

赤字の部分については、先発医薬品と置き換えが可能な製剤であることが求められる後発医薬品では制限される

□ 有効期間の限定

□ 製剤設計の見直し

- 添加剤の変更
- 製剤工夫

品質審査の変遷

- これまでの品質保証(化成品)は「出荷時に試験を行い、承認された品質規格に適合しているかどうかを確認すること」を中心として組み立てられていた。

平成17年度施行薬事法 

- 改正薬事法下では、製造方法の充実が求められた。
 - 製造完全委託が可能となった一方で、出荷規格への適合のみならず、製造方法も含めた全体的な品質管理戦略が品質保証には必要
 - 頑健な製造方法、製造工程の管理が行われれば、規格に対する柔軟な対応も可能となることが期待できる

品質審査の変遷

□ さらに

- どの製造工程がどのような品質の特性に影響を与えるのかの理解が不足

→管理している製造パラメータが適切なのかが明確ではない

- 品質に影響を与えるような変動があったかどうかは規格及び試験方法で試験するまでわからない

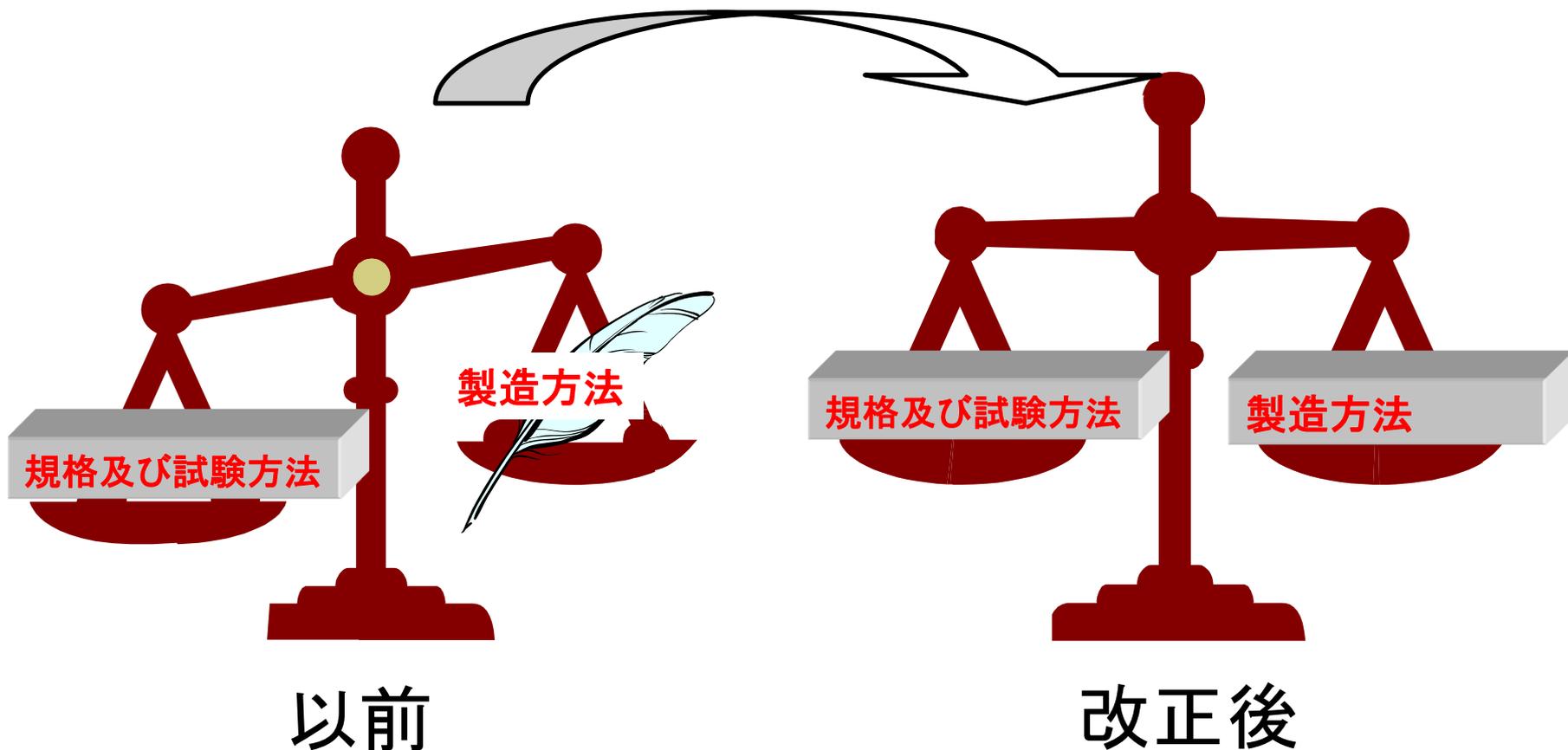
→原材料や製造工程を管理するだけでは不足

・これらの懸念に対応するには、開発の段階からリスク評価を行い製造工程や製剤に対する理解を深める必要がある

→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保証体系(品質システム)の構築が必要

→ICHQ8,9,10ガイドラインの整備

品質審査の変遷



と思われたものの、昨今の回収案件、承認書からの逸脱案件を見ると最終的には規格及び試験方法への適合に帰着しており、規格及び試験方法の重要性は厳然として高いのが現実

品質審査の変遷

品質に関する主なICHガイドライン

- Q1A(R2) : 安定性試験ガイドライン
- Q1B : 新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン
- Q1E : 安定性データの評価に関するガイドライン
- Q2A : 分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)
- Q2B : 分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)
- Q3A(R2) : 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン
- Q3B(R2) : 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン
- Q3C(R6) : 医薬品の残留溶媒ガイドライン
- Q3D : 医薬品の元素不純物ガイドライン
- M7(R1) : 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理

品質審査の変遷

品質に関する主なICHガイドライン(続き)

- Q6A : 新医薬品の規格及び試験方法の設定
- Q7 : 原薬GMPのガイドライン
- Q8(R2) : 製剤開発に関するガイドライン
- Q9 : 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
- Q10 : 医薬品品質システムに関するガイドライン
- Q11 : 原薬の開発と製造ガイドライン
- Q12 : 医薬品のライフサイクルマネジメント

etc.

主な作成中のトピック

- Q13: 原薬及び製剤の連続生産
- Q2(R2)、Q14: 分析法の開発とQ2(R1)分析法バリデーションの改訂
- Q3E: 医薬品及び生物製剤の溶出物及び滲出と評価の管理

品質審査の変遷

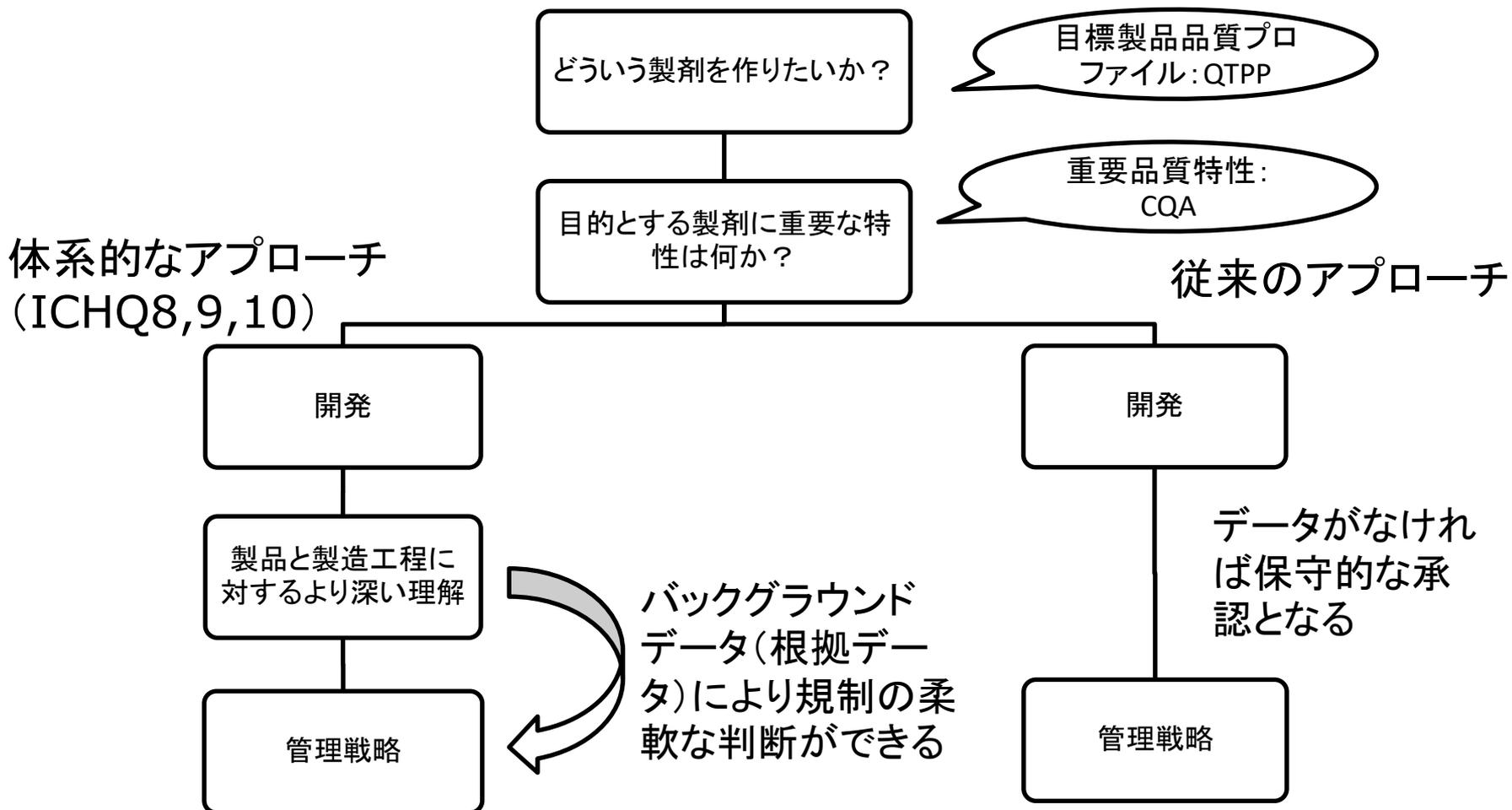
□ さらに

- 法令、通知、ガイドラインに関わらず懸案事項があればリアルタイムで審査における論点となりうる
 - ニトロソアミンの混入(原材料、回収溶媒管理など)
 - 安定性試験結果逸脱による回収(製造方法変更時の安定性の確認方法)
 - 承認書外の添加操作による睡眠薬の混入(意図的添加成分の承認書への明記)
 - 機能性フィルムコーティング量の成分欄からの乖離(フィルムコーティング工程における管理の厳格化)
 - 再加工と称して品質に影響を及ぼす工程の繰り返しを実施(造粒、乾燥等)

審査の結果としての承認書

- 品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述
 - その操作なしに求められる品質の製剤が製造できないなら、それは承認書に記載すべき操作
 - 含量均一性を担保するための予混合
 - 意図的に添加される成分（錠剤成型後の光沢、滑沢、前処理の目的を含む）
 - バックグラウンドデータによって同じ成分、同じ剤形であっても承認書の記載は異なるべき
 - 審査するとどのような差が生まれるのか？

審査の結果としての承認書



審査の結果としての承認書

□ 体系的なアプローチによるサクラ開花錠

■ QTPP

	目標	関連する評価項目
含量及び剤形	プラナスを 20 mg 含有するフィルムコーティング錠	性状（外観）、確認試験、製剤均一性、含量
規格	各評価項目の基準に適合	性状（外観）、確認試験、純度試験 ^{a)} 、製剤均一性、溶出性、含量
安定性	室温で有効期間 3 年以上を確保	性状（外観）、純度試験 ^{a)} 、溶出性、含量

a: 検討結果より最終的に規格項目として採用しないこととした。

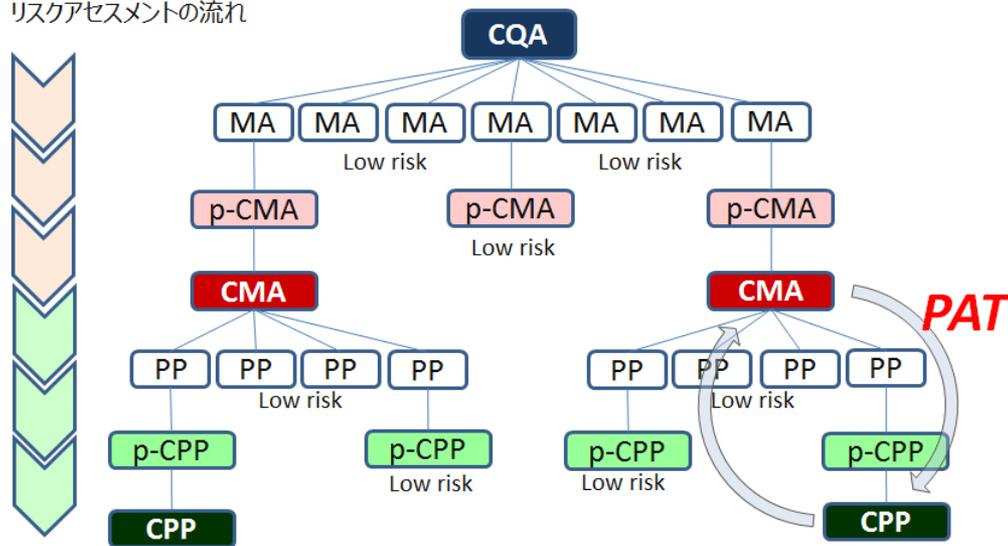
■ CQA

□ 性状、確認試験、製剤均一性、含量、溶出性、純度

審査の結果としての承認書

□ サクラ開花錠のQbD戦略の全体像

リスクアセスメントの流れ



CQA: Critical Quality Attribute
 MA: Material Attribute
 CMA: Critical Material Attribute
 p-CMA: Potential Critical Material Attribute

PP: Process Parameter
 CPP: Critical Process Parameter
 p-CPP: Potential Critical Process Parameter

打錠時の含量偏析：

(素錠質量偏差)

(素錠質量)

造粒顆粒粒子径：

素錠硬度：

打錠回転数

給気風量、給気温度、スプレー速度

打錠圧

審査の結果としての承認書

□ サクラ開花錠の承認書モック(抜粋)

【製造方法】

重要工程

- ＜第一工程＞造粒工程
- ＜第三工程＞打錠工程

＜第一工程＞造粒工程 プラナス『20 kg』, 乳糖水和物『136 kg』, 結晶セルロース『20 kg』, 及びクロスカルメロー スナトリウム『10 kg』を流動層造粒乾燥機に投入し, 混合する. 混合終了後, 結合液を“900 ~ 1100 g/min”で噴霧添加し造粒する. 造粒中にリアルタイムで造粒顆粒の粒子径をモニタリングし, 造粒終点における粒子径を求める【工程管理 1】. 噴霧終了後, 乾燥し, 造粒顆粒とする. 乾燥した顆粒を整粒機で整粒する.

＜第二工程＞混合工程 第一工程で得られた整粒顆粒にステアリン酸マグネシウムを『2 kg』添加し, 容器回転型混合機で混合する.

＜第三工程＞打錠工程 第二工程で得られた混合物をロータリー打錠機を用いて“6~14 kN”で打錠する【工程管理2】.

＜第四工程＞コーティング工程 第三工程で製造した素錠をコーティング機に入れ, コーティング液をスプレーする.

＜第五工程＞検査工程 第四工程で製造した錠剤につき, 外観検査を行う. 検査工程終了後にサンプリングする【工程管理 3】.

＜第六工程＞包装・表示・保管工程 PTP 包装機を用い, “ポリプロピレンフィルム”に錠剤を充てんし, “アルミニウム箔”をセットし, 加熱シールする. シール品を裁断し, PTP シートとした後“紙箱”に入れて表示し 保管する.

【工程管理1】造粒顆粒の粒子径 90~210 μm (FBRM法)

【工程管理2】素錠質量 (平均値) “188.2~199.8 mg”

【工程管理3】性状 淡赤色のフィルムコーティング錠

審査の結果としての承認書

□ 従来のアプローチだった場合

【製造方法】

重要工程

- <第一工程>造粒工程
- <第三工程>打錠工程

有効成分との混合均一性を担保するパラメータもしくは工程管理の記載がない

従来アプローチの場合リアルタイムの管理が行われる可能性は低く、目的通りの顆粒の粒子径を製造するためのパラメータの記載が必要であり、軽微でよいとは言えない

<第一工程>造粒工程 プラナス『20 kg』、乳糖水和物『136 kg』、結晶セルロース『20 kg』及びクロスカルメロースナトリウム『10 kg』を流動層造粒乾燥機に投入し、混合する。混合終了後、結合液を“900 ~ 1100 g/min”で噴霧添加し造粒する。造粒中にリアルタイムで造粒顆粒の粒子径をモニタリングし、造粒終点における粒子径を求める【工程管理1】。噴霧終了後、乾燥し、造粒顆粒とする。乾燥した顆粒を整粒機で整粒する。

<第二工程>混合工程 第一工程で得られた整粒顆粒にステアリン酸マグネシウムを『2 kg』添加し、容器回転型混合機で混合する。

<第三工程>打錠工程 第二工程で得られた混合物をロータリー打錠機を用いて“6~14 kN”で打錠する【工程管理2】。

<第四工程>コーティング工程 第三工程で製造した素錠をコーティング機に入れ、コーティング液をスプレーする。

<第五工程>検査工程 第四工程で製造した錠剤につき、外観検査を行う。検査工程で製造した錠剤をPTP包装機を用い、“ポリプロピレンフィルム”に包装し、アルミニウム箔を切断し、PTPシートとした後“紙箱”に入れて表示する。

管理すべき粒子径が造粒時なのか乾燥後なのかは論点となる(場合によっては両方管理) 整粒の方法も明記の必要性

有効成分との混合均一性を担保するパラメータもしくは工程管理の記載がない

硬度が溶出性に及ぼす影響が否定できず、軽微でよいとは言えない

【工程管理1】造粒顆粒の粒子径 90~210 μm(FBRM法)

【工程管理2】素錠質量(平均値) “188.2~199.8 mg”

【工程管理3】性状 淡赤色のフィルムコーティング錠

事例検討

1) 予混合

- 混合工程前に有効成分と賦形剤の予混合を予定している。
 - Gさん：予混合は単なる操作性向上の目的だから承認書に記載する必要はない
 - Pさん：有効成分の混合均一性の確保に影響を及ぼしているはずだから承認書に記載する必要がある



承認書への記載要否を検討するのにどのような情報が必要？

事例検討

1) 予混合

□ 処方における有効成分比率

- 有効成分比率が低い場合、予混合というよりは倍散であり、製剤中の含量均一性を担保する上で重要度の高い工程となりうる

□ 続く工程における混合均一性の管理

- 予混合後の混合工程において、工程管理としての混合均一性の設定、PATツールを用いたリアルタイムでの混合状態の確認があれば製剤中の含量均一性を担保する上でリスクは低減できる

□ 開発時におけるデータ

- パイロットスケールの結果ではスケールの影響が評価できていない



混合、予混合、倍散等の言葉の正しい使い分け

事例検討

2) 機能性フィルムコーティング

- 徐放性を付与したフィルムコーティング錠における工程管理を検討している
 - Gさん：目的は徐放性なのだから工程管理で溶出性を確認して管理値に適合するところで、終了すればよい。成分分量欄はあくまで理論値でそれを確認する必要はなく、毎ロット異なる量になっても問題ない
 - Pさん：成分分量欄における処方目標値の製剤を製造するためにコーティングの均一性と量に関わるパラメータを特定して管理すべきだ



承認書における成分分量欄とは？機能性コーティングの管理はどうあるべき？

事例検討

2) 機能的フィルムコーティング

- 一定の品質を有する製剤を一貫して恒常的に製造できるように製造方法が作りこまれているか
 - 成分分量欄に記載されている処方製剤を作るための承認書
 - 特に機能的コーティング量が毎ロット異なるのは認められない（ライフサイクルにおいて基準処方が存在せず処方変更もできなくなる）
 - 機能的がある場合、単に量だけでなく、均質にコーティングできているかも重要（質量増加の管理だけでは不十分）

事例検討

3) 再加工

□ 以下の操作を想定している

① 顆粒剤における微粉の再造粒

② 乾燥工程における追加乾燥

③ 過剰乾燥してしまった場合の加湿

- Gさん：①～③はいずれも再加工なのだから承認書には記載する必要はなく、品質評価は最終的な製剤が規格に適合することを確認すればよい
- Pさん：①は再造粒品の特性・組成に問題がないか確認する必要があり、②は不純物や結晶形への影響を確認する必要があり、③はもはや再加工とは言えない



再加工って何？再処理との違いは？

事例検討

3) 再加工

- 再加工: 基準又は規格に適合しないものを含め中間体・原薬を工程に戻し、設定された製造工程の一部である結晶化段階又はその他の適切な化学的又は物理的操作(例えば、蒸留、濾過、クロマトグラフィー、粉碎等)を繰り返すこと
- 再処理: 基準又は規格に適合しない中間体・原薬について、許容できる品質を得るために、設定された生産工程とは異なる処理段階(例えば、異なる溶媒による再結晶)を行うこと。
 - どちらであっても品質に及ぼす影響の評価は必要
 - 再加工と位置付けていても大部分のロットで行うならそれは標準的な工程の一部
 - 影響がないはずと思っている工程も影響が判明するケースがある (再造粒による含量均一性への影響等)

事例検討

4) 製剤均一性

- 申請予定の錠剤で日本薬局方において質量偏差試験を採用する規定を満たしたので、製剤均一性は質量偏差試験で管理する
 - Gさん：日局の規定を満たしたのだから、質量偏差試験を選択するのに追加の対応はいらない
 - Pさん：質量で管理できるのは、混合均一性が担保されるべきであり、製造方法の管理を見直さないと



質量偏差試験を採用するための考え方は？

事例検討

4) 製剤均一性

□ 日本薬局方における規定

- 有効成分が25mg以上かつ有効成分の割合が質量比25%以上
- 25 mg／25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差が2%以下であることが示され、試験法の変更が認められた場合

□ 製造方法における混合均一性の管理

- 混合均一性の管理戦略は必要であり、含量均一性試験を採用する場合よりもいっそう厳密な管理が求められる。

事例検討

5) 試験方法の変更

- 承認書に記載されている試験(公定書外)とは異なる試験を実施している
 - Gさん：日本薬局方に通則14もあるし、公定書外であっても承認書はそのままで実態だけ変えればよい
 - Pさん：実態が変わるなら承認書の変更は必要



承認書と異なる試験方法の実施は認められる？

事例検討

5) 試験方法の変更

- そもそも継続して実施する試験方法は承認書に記載する必要がある
- 変更にあたっては以下の確認が少なくとも必要
 - 変更前の試験方法と同等以上の分析性能があるか
 - 承認規格への適合・不適合が適切に確認できるか
 - 試験方法のバリデーション、変更前の試験方法とのクロスバリデーションにより適切に試験方法を検証できているか

まとめ

- 承認書には品質の恒常性確保に必要な事項は適切に記述すべき
- 単なる簡略化は合理化ではない
- 法令、通知、ガイドライン以外にも常にアンテナを張り潮流を読むことも必要
- 従来のアプローチだけでは保守的な薬事対応となり、ライフサイクル全体から見ると負担が増大する可能性大
- 少なくともリスク評価した上での管理戦略の検討が必要な時期には来ているのでは

まとめ

- CTDに基づいたコミュニケーションは重要性を増している
- 開発の経緯等を理解することで承認書に記載すべき内容の的確な判断をできる(申請者、審査双方とも)
- CTDの更新を行うことは、開発時の知識をライフサイクルを通じて利用、共有、強化することにつながる

