

事 務 連 絡

令和 8 年 3 月 12 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター

医薬品（化成品）のエスタブリッシュトコンディションとされた製造工程パラメータの  
変更区分を事前に設定する場合の基本的な考え方について（Early Consideration）

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）の審査等業務  
に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

本邦においては、「医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方  
に関するガイドライン」について」（令和 3 年 10 月 29 日付け薬生薬審発 1029 第 1 号、薬生監麻  
発 1029 第 1 号。以下、「ICH Q12 ガイドライン」という。）に基づき、エスタブリッシュトコンデ  
ィションと判断された製造工程パラメータは医薬品の製造販売承認申請書の製造方法に記載する  
ことが求められています。

今般、ICH Q12 ガイドラインに示された考え方により製造工程のエスタブリッシュトコンデ  
ィションが特定されていることを前提として、製造販売承認申請書に記載する製造工程パラメータ  
の変更区分（一部変更承認申請対象事項又は軽微変更届出対象事項）を事前に設定する場合の基  
本的考え方を、総合機構審査センター品質領域化成品部門で別添のとおり取りまとめましたので、  
業務の参考として関係者への周知方ご協力をお願いいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階  
ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進する  
ための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知  
見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

(別添)

医薬品（化成品）のエスタブリッシュトコンディションとされた  
製造工程パラメータの変更区分を事前に設定する場合の基本的な考え方  
(Early Consideration)

令和 8 年 3 月 12 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター

## 1. はじめに

「医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン」について（令和 3 年 10 月 29 日付け薬生薬審発 1029 第 1 号、薬生監麻発 1029 第 1 号、以下、「ICH Q12 ガイドライン」）において、「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」（Established Condition、以下、「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」と定義され、承認後の EC のいかなる変更も薬事手続きが必要とされている。

ICH Q12 ガイドラインの「製造工程パラメータの EC 及び関連する変更カテゴリーを特定するためのディシジョンツリー」では、製造工程パラメータのうち、重要工程パラメータ（Critical Process Parameter、以下、「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製造工程パラメータは EC と判断され、本邦においては EC と判断された製造工程パラメータは医薬品の製造販売承認申請書（以下、「承認申請書」）の製造方法に記載する必要がある。

承認申請書の記載事項については、現在、中等度変更事項や年次報告の導入等を含め、国際整合性も踏まえた検討がなされているところである。本文書は、これら制度全体の議論とは切り離し、ICH Q12 ガイドラインに示された考え方により製造工程の EC が特定されていることを前提として、医薬品（化成品に限る。）を対象に、「製造工程パラメータの変更区分（一部変更承認申請対象事項又は軽微変更届出対象事項）を事前に設定する場合の基本的考え方」に焦点を絞り、主に立証された許容範囲（Proven Acceptable Range、以下、「PAR」）、製品標準書等に規定される通常の作業／操作の範囲（Normal Operating Range、以下、「NOR」）の關係に着目した場合の考え方を提示するものである。ICH Q12 ガイドラインに示された考え方に基づく検討がなされていない場合であっても、PAR、NOR の關係に着目した場合の考え方については、本文書を適宜参考にすることができる。

なお、承認申請書において製造工程パラメータを目標値／設定値として記載するべきか否か等に関する議論は本文書の対象外とする。また、PAR に関する検討が十分ではない場合（例えば、PAR について範囲としての検討ではなく、特定の条件下での単一プロットのみが示されている場合等）は、本文書の対象には含まれないことに留意すること。

本文書に示す考え方は一例であり、科学及びリスクに基づいた他の考え方を否定するものではない。また、本文書は令和 8 年 3 月時点での科学的知見等を踏まえ検討・作成したものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により変わり得るものであること、製造販売承認申請において提示される承認申請書の記載事項等の受入れ可能性を必ずしも保証するものではないこと

に留意すること。

## 2. EC とされた製造工程パラメータの変更区分を事前に設定する場合の基本的考え方について

EC とされた製造工程パラメータの変更区分を事前に設定する場合、当該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なリスクを考慮した上で、承認申請書の製造方法に記載する製造工程パラメータの範囲又は値、並びに変更区分を検討する必要がある。上記のリスク評価においては、製造工程自体のリスク（製造工程の理解度と頑健性、製造設備の特性、制御の難易度等を総合的に評価）、PAR、NOR、不適合境界（関連する品質特性が許容される基準に適合しなくなる境界）等が考慮できる。

製造工程パラメータが CPP であるか否か、及び不適合境界との関係性は、一般に以下のように整理できる。

- CPP である場合：当該製造工程パラメータの変動が重要品質特性（Critical Quality Attribute、以下、「CQA」）に影響するため、PAR の限度値、あるいはその比較的近傍に不適合境界が存在すると考えることが妥当である（2（1）及び（2））。
- CPP ではない場合：当該製造工程パラメータの変動が製品品質に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、その影響は限定的であり、不適合境界は PAR から十分に離れているか、あるいは実質的に存在しないと考えられる（2（3））。

ICH Q12 ガイドラインにおける変更区分の判断は、ICH Q9 ガイドライン<sup>1)</sup>に基づく潜在的リスク評価（危害の重大性×危害の発生確率）を基本とする。そのため、たとえ PAR に対して NOR が十分に内側に設定されていたとしても、当該工程の不備が招く危害の重大性が極めて大きい場合（例えば、無菌、ウイルス不活化等の CQA に影響を及ぼす製造工程パラメータ等）は、保守的に一部変更承認申請対象事項として設定することが適切である。

### (1) 製造工程パラメータの不適合境界が PAR の限度値である場合

PAR は、通常、ある一つの製造工程パラメータについて、他のパラメータを一定とし、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られる範囲として特定されたもの<sup>2)</sup>であり、不適合境界が PAR の限度値とされることがある。当該ケースにおいては、PAR を逸脱することは許容できないため、製造工程パラメータの承認申請書の製造方法欄への記載については、PAR との関係に応じて、以下 1)～3) のように記載することが考えられる。PAR、又は PAR より内側の範囲若しくは値（以下、「範囲（値）」）のいずれを記載すべきかについては、実際の製造管理も踏まえて個別に検討する必要がある。

なお、複数の製造工程パラメータ間に有意な相互作用が存在する場合、個別のパラメータごとに PAR を決定することは品質保証の観点から必ずしも適切ではない場合がある。このような場合、以下の対応を検討する必要がある。

- 実験計画法（DoE）等の多変量解析に基づき、他製造工程パラメータの変動の許容範囲内においても、当該 PAR の設定が妥当であることを説明すること。
- 相互作用の影響が大きく、単独のパラメータの範囲で PAR を決定することが困難な場合は、多変量による管理（モデル又はデザインスペース）としての記載を検討すること。

なお、モデル又はデザインスペースとして製造工程パラメータが承認申請書に記載される場合、その変更区分の適切性については、本文書の基本的な考え方を準用しつつ、モデルの変更に伴うリスクの程度に応じて個別に判断される。モデルの変更に伴うリスクの程度の検討においては、「ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICHによって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」の改定について」（平成 25 年 2 月 1 日付け事務連絡）5.1 項も参考にすることが可能である。

### 1) PAR を一部変更承認申請対象事項として記載

- PAR を承認申請書に記載する場合、一部変更承認申請対象事項とする必要がある（図 1）。承認申請時には、NOR、以下の点等を踏まえて、通常の作業／操作で PAR を逸脱しないことが保証されることを、CTD モジュール 2.3 及び 3 で説明する必要がある。
  - 使用する機器の性能及び操作等を踏まえた製造工程パラメータの変動がどの程度か。
  - 原薬及び製剤の CQA に影響を及ぼす可能性のある他の製造工程パラメータの変動の影響がどの程度か。

### 2) PAR に近接した内側の範囲（値）を一部変更承認申請対象事項として記載

- PAR より内側の範囲（値）を承認申請書に記載する場合であっても、上記の点等に基づき、PAR の限度値に対する十分なマージンを確保できない（PAR の限度値と近接している）場合には、一部変更承認申請対象事項とする必要がある（図 1）。

### 3) PAR より十分内側に設定された範囲（値）を軽微変更届出対象事項として記載

- PAR より内側の範囲（値）を承認申請書に記載する場合、かつ上記 1) に示された点等に基づき使用する機器の性能及び操作の変動等を考慮しても PAR の限度値に対する十分なマージンを確保できる場合、当該範囲（値）を軽微変更届出対象事項とすることができる（図 1）。ただし、承認申請時には、PAR に係る検討結果、承認申請書に記載する製造工程パラメータの範囲（値）、使用する機器の性能及び操作の変動等を踏まえて、軽微変更届出対象事項とすることの妥当性について、CTD モジュール 2.3 及び 3、又は CTD モジュール 1.13 で説明する必要がある。
- 軽微変更届出対象事項とすることの妥当性を説明する際には、単に「使用する機器により十分管理可能である」等の定性的な記述にとどめるのではなく、科学的妥当性を示す客観的な根拠を提示することが望ましい。客観的な根拠として、プロセスバリデーションの結果、実際の装置での製造実績に基づくプロセス能力指数（Cp/Cpk）、機器の校正・バリデーション結果等から得られた変動の幅を用い、実際の製造工程パラメータの変動が PAR の限度値に対し十分に内側に収まること等を説明することも可能である。

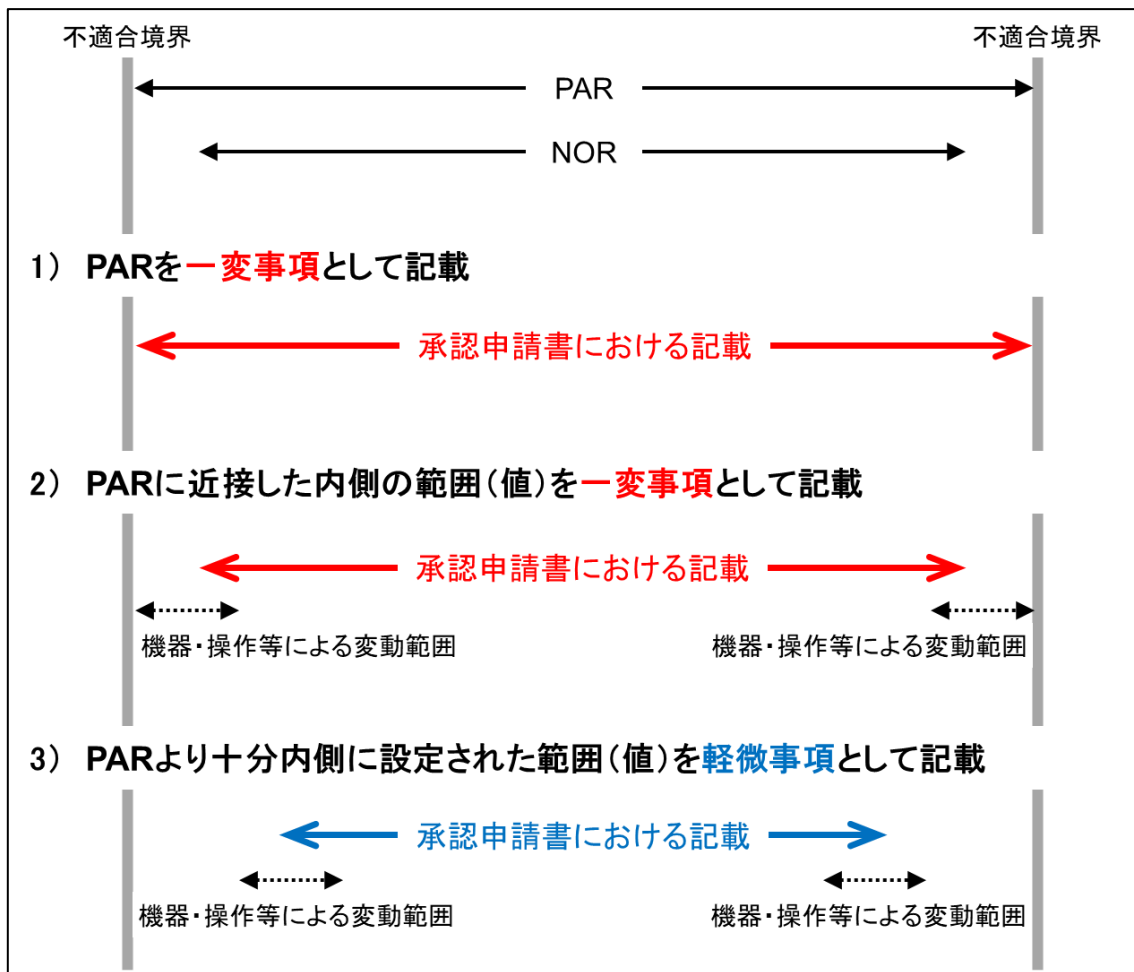


図1 製造工程パラメータの不適合境界が PAR の限度値である場合  
 一変事項：一部変更承認申請事項、軽微事項：軽微変更届出対象事項

(2) 製造工程パラメータの不適合境界が特定されていない、かつ CPP である場合

CPP は、製造工程パラメータのうち、その変動が CQA に影響を及ぼすものであり、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するものとされている<sup>2)</sup>。CPP について、製造工程パラメータの変動が CQA に及ぼす影響を検討した範囲で不適合境界が特定されていない場合でも、PAR の外側の比較的近傍に不適合境界が存在すると考えることが妥当である。そのため、PAR の外側に製造工程パラメータを変動させた際の CQA に影響を及ぼす可能性が否定できず、当該ケースにおいても PAR を逸脱することは許容できないため、上記(1)と同様の考え方にに基づき、製造工程パラメータを承認申請書の製造方法欄に記載する必要がある(図2)。

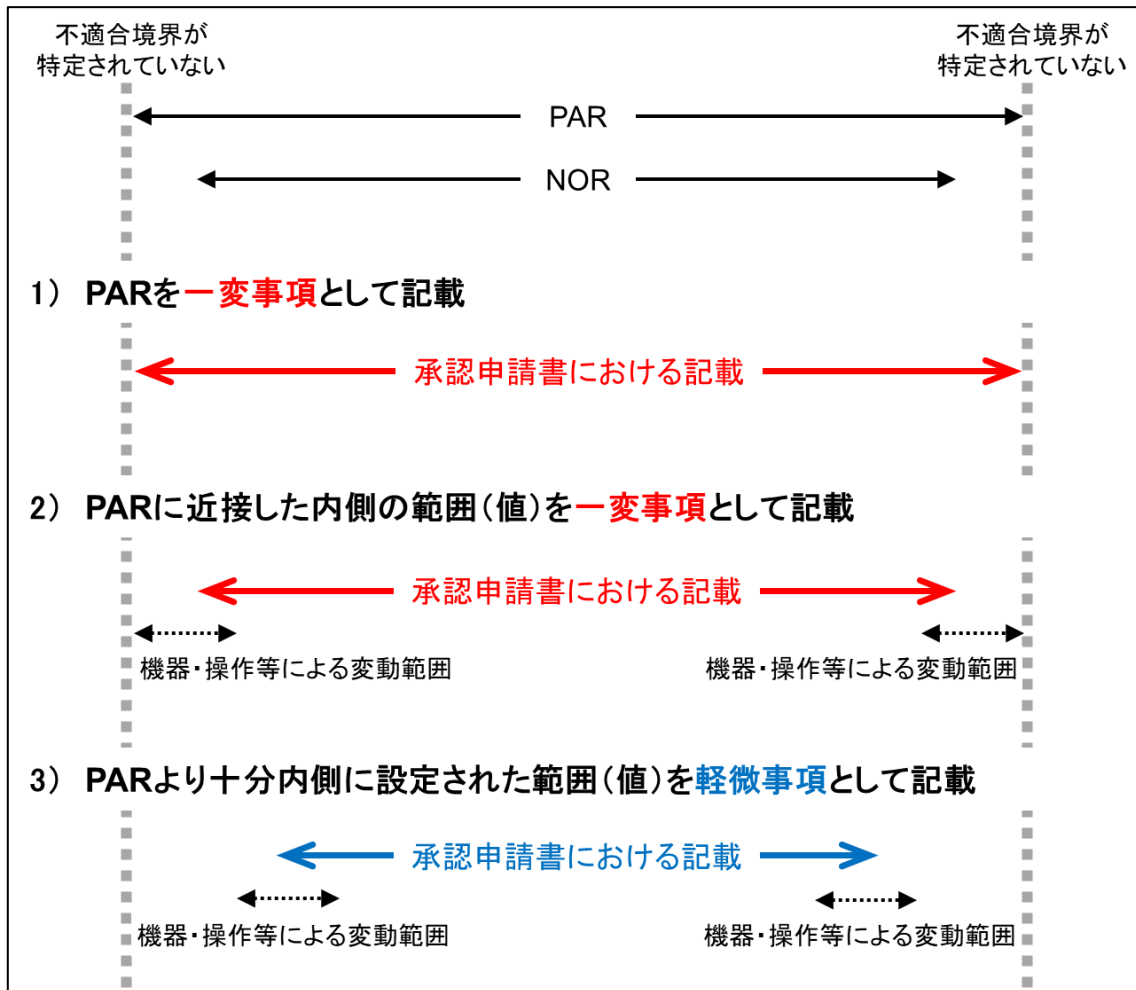


図2 製造工程パラメータの不適合境界が特定されていない、かつCPPである場合  
一変事項：一部変更承認申請事項、軽微事項：軽微変更届出対象事項

(3) 製造工程パラメータの不適合境界が特定されていない、かつCPPではないものの、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製造工程パラメータである場合

CPP以外のECとされた製造工程パラメータであり、不適合境界が特定されていない場合、PAR、又はPARより内側の範囲(値)を軽微変更届出対象事項として承認申請書の製造方法欄に記載することができる。

製造工程パラメータがCPPでないと判断し、軽微変更届出対象事項として記載する妥当性については、当該製造工程パラメータがCQAに及ぼす影響、PARに係る検討結果等を踏まえ、CTDモジュール2.3及び3、又はCTDモジュール1.13で説明する必要がある。

3. ライフサイクルマネジメントにおける変更区分の再評価

承認取得後に設定された製造工程パラメータの変更区分は固定的なものではなく、製品のライフサイクルマネジメントにおいて継続的に再評価されるべきものである。例えば、製造所の追加や製造設備の変更、あるいは長期にわたる製造実績の蓄積により、当初想定されていたPARの限度値に対するマージンや製造工程のリスクプロファイルが変化する場合がある。初回承認時に、軽微変更届出対象事項と設定されたパラメータであっても、新たな製造環境下でPARの限度値に

対するマージンが十分に確保できなくなった場合（図 1 及び図 2 の 2）に該当する場合）等には、変更管理手続きを通じて、当該製造工程パラメータの変更区分やパラメータの範囲（値）を適切に見直す必要があることに留意すること。

#### 4. 参考文献

- 1) 「品質リスクマネジメントに関するガイドラインの改正について」（令和 5 年 8 月 31 日付け薬生薬審発 0831 第 1 号、薬生監麻発 0831 第 2 号）
- 2) 「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付け薬食審査発第 0628 第 1 号）

以上