

博士学位論文

クオリティ・バイ・デザインアプローチにより開発した
医薬品の承認審査及び承認後のライフサイクル
—規制上の課題に対する提言—

2017年3月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

久納 聖史

要旨

【背景及び目的】

医薬品開発のグローバル化に伴う医薬品業界の競争激化や薬価引下げという厳しい状況にあるが、製薬企業は製造及び品質管理コストの削減を図りつつ、高品質の医薬品を市場に継続的に供給していく必要があるため、クオリティ・バイ・デザイン（以下、QbD）アプローチを利用した開発（以下、QbD 開発）が注目されている。

QbD とは、「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点を置き、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」であり、この開発手法により、製薬企業は従前よりもばらつきの少ない製造工程を開発することが期待できる。さらに、QbD 開発により製品ライフサイクルを通じた継続的な品質の改善が促進できるとされている。

本研究では、QbD アプローチを利用して開発された医薬品（以下、QbD 開発医薬品）の承認審査及び承認後のライフサイクルに焦点を当て、以下（1）及び（2）の研究を行った。

（1）QbD 開発医薬品の承認審査に関する研究

本研究の目的は、QbD 開発医薬品の承認審査の効率化のために申請者（製薬企業）が考慮すべき事項を検討することである。QbD 開発では、プロセス分析技術を用いた工程モニタリング、実験計画法を用いた検討及び統計解析等により、膨大なデータが得られる。申請者は QbD 開発で得られた膨大なデータから、審査担当の医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が重要と考えるデータを承認申請資料に適切に要約し、審査における照会事項の数をできる限り少なくする必要がある。本研究では、QbD 開発医薬品の承認申請資料作成時の留意点を明らかにすることにより、より効率的な審査のために申請者が承認申請資料作成にあたり考慮すべき事項を検討した。

（2）QbD 開発医薬品の承認後のライフサイクルに関する研究

本研究の目的は、QbD 開発医薬品の承認後の継続的な品質の確保のための薬事規制に関して、製造販売承認取得者（製薬企業）から提言することである。一定品質の医薬品を製造販売開始後に継続的に供給するためには、原材料の品質及び工程パラメータ等の変動が製品の品質に与える影響を考慮し、継続的に工程を改善（以下、継続的改善）していく必要がある。継続的改善のために工程パラメータ等の変更が必要となった場合には、製造販売承認取得者は国ごとに異なる薬事規制に従って、適切な変更手続き（一部変更申請、変更届出又は変更報告等）を、迅速かつ的確に行わなければならない。QbD 開発医薬品の品質の継続的な改善を迅速に行うためには、QbD 開発で得られた情報・経験の活用に加え、より効率的で適切な薬事規制が必要である。本研究では、日本、米国及び EU の薬事規制等を比較し、本邦における QbD 開発医薬品の迅速な継続的改善のために薬事規制に取り入れるべき事項を考察した。

【方法】

QbD 開発医薬品の承認審査に関する研究では、2008年から2015年の8年間に承認された新有効成分含有医薬品のうち QbD 開発医薬品の審査報告書に記載されていた品質に関する PMDA の照会事項又は意見を収集し、QbD 開発医薬品の承認申請資料作成時における留意点を検討した。

QbD 開発医薬品の承認後のライフサイクルに関する研究では、承認後の製品ライフサイクルにおいて、継続的改善が必要な場合に迅速に対応できるようにするために必要な事項を、日本、米国及び EU の薬事制度を比較し検討した。

【結果及び考察】

(1) QbD 開発医薬品の承認審査に関する研究

2008年から2015年に承認された新有効成分含有医薬品306品目のうち、QbD 開発医薬品は46品目であった。QbD 開発医薬品以外の医薬品では、審査報告書の品質部分に記載されていた PMDA の照会事項又は意見のうち、「規格及び試験方法等」、「安定性等」及び「製造工程及び工程管理等」に関するものは、それぞれ約27%、約22%及び約14%であった。一方、QbD 開発医薬品では、「規格及び試験方法等」に関するものは約22%であり同程度であったが、「安定性等」については約9%に減少し、「製造工程及び工程管理等」については約54%に増加していた。「製造工程及び工程管理等」に関する PMDA の照会事項又は意見を詳しく調査した結果、品質管理戦略の構築の経緯及びその適切性（重要工程パラメータの設定根拠を含む）、デザインスペースの構築の経緯（実験計画法に基づいた検討結果等を含む）及び検証方法、並びにリアルタイムリリース戦略を適用する適切性に関するものがみられた。申請者（製薬企業）は、これらの点について、承認申請資料に論理的かつ第三者が容易に理解できるように記載することによって、PMDA からの照会事項がより少なくなり、効率的な審査に貢献できると考えられる。また、QbD 開発医薬品では、審査報告書に記載された製造販売承認申請書（品質部分）の記載方法に関する PMDA の意見について、厚生労働科学班研究による提案（サクラミル製造販売承認申請書モック）と一致していないものもみられた。今後、規制当局により「QbD 開発医薬品の製造販売承認申請書の記載方法」がより具体的に示されれば、QbD 開発医薬品の承認申請資料の質が向上し、審査のさらなる効率化に繋がると考えられる。

(2) QbD 開発医薬品の承認後のライフサイクルに関する研究

日本、米国及び EU においては承認された医薬品について、市販後の品質の継続的な担保のために、承認事項の一部を変更する場合にはそれぞれの薬事規制に準じた変更手続きが必要とされている。日本において承認事項の一部を変更する場合には事前承認申請又は変更届出が、米国及び EU においては事前承認申請、30日審査申請、変更届出又は年次報告のいずれかが必要であり、米国及び EU では日本と比べ細分化された変更手続き体制となっている。

日本においてQbD開発の際にデザインスペースを構築した場合には、デザインスペース内での工程パラメータ等の変更であれば、規制当局への変更手続きの必要はなく、迅速に継続的改善を行うことが可能である。また、化学合成により製造された医薬品（以下、化学合成製品）の場合は、承認後に品質に影響を与えない工程パラメータの軽微な変更を行う際には、デザインスペースを構築していなくても、軽微変更届出は必要であるが規制当局による事前承認は不要のため、申請者の供給計画に従って継続的改善を行うことが可能である。しかし、生物由来製品^{*}の場合は、QbD開発したとしてもデザインスペースを構築しない限り、承認後の工程パラメータの軽微な変更の際に、規制当局からの事前承認が必要である。米国及びEUにおいては、承認事項の変更手続き体制は日本と異なるが、デザインスペースを構築した場合や化学合成製品の場合で品質に影響を与えない工程パラメータの軽微な変更の際には、日本と同様に規制当局の事前承認の必要はない。また、生物由来製品の工程パラメータの軽微な変更の際には、日本と同様に一部の場合を除き規制当局の事前承認が必要となる。ただし、米国及びEUにおいては、それぞれ「承認事項一部変更に関する事前審査制度」が導入されており、デザインスペース構築の有無によらずQbD開発等により製造工程等に関する十分な検討が行われている場合には、製造工程等の変更計画（検証方法及び評価基準等を含む）について事前審査を受け、変更計画に準じた結果が得られれば、実際の変更を行う際には規制当局の事前承認は必要なく、生物由来製品であっても30日審査等により、申請者の供給計画に従って迅速かつ計画的に継続的改善を行うことが可能である。

日本の現状の薬事制度では、生物由来製品を QbD 開発したとしても、デザインスペースを構築しない限り、継続的な工程の改善のためには原則として事前承認申請を行う必要があるため、その承認が得られるまで変更を行うことができず、供給計画に影響を与える可能性がある。したがって、QbD 開発された生物由来製品の迅速な継続的改善を促進できるよう、米国及び EU で導入されている「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を日本に導入する必要があると考える。なお、「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を導入する必要があるのは、主として生物由来製品の継続的な工程の改善についてであるが、試験方法等の変更についても、①日本では米国及び EU より一部変更承認審査に時間を要すること、②QbD アプローチを活用した試験方法の開発が行われていることから、事前審査制度の導入により迅速かつ計画的に試験方法等の変更を行うことが可能となるため、安定供給の観点から有用な薬事制度となりうると考える。

* 本研究では、医薬品医療機器等法 第2条 第10項「生物由来製品：人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造をされる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するもの」のうち、医薬品のみを対象とする。

【結論】

本研究では、QbD 開発医薬品の審査の効率化のためには、申請者（製薬企業）は、①デザインスペース及びリアルタイムリリース戦略を含む品質管理戦略の詳細を、承認申請資料に論理的かつ第三者が容易に理解可能なように記載すべきであること、②規制当局は「QbD 開発医薬品の製造販売承認申請書の記載方法」をより具体的に示すべきであることを提言した。①及び②が適切に実施されれば、申請者はより質の高い QbD 開発医薬品の承認申請資料の作成が可能となり、QbD 開発医薬品の審査の更なる効率化に繋がると考える。また、承認後の QbD 開発医薬品の品質担保においては、生物由来製品の場合は QbD 開発したとしても、デザインスペースを構築しない限り、継続的な工程の改善のためには原則として事前承認申請を行う必要がある。そのため、デザインスペースを構築していなくとも QbD 開発された生物由来製品の迅速な継続的改善を促進できるよう、米国及び EU で導入されている「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を日本の薬事制度に導入することが必要であることを提言した。

目次

	頁
1 序論.....	1
2 クオリティ・バイ・デザインアプローチを利用して開発された医薬品の 承認審査に関する研究.....	6
2.1 緒言.....	6
2.2 方法.....	7
2.3 結果.....	8
2.4 考察.....	18
2.5 結論.....	22
3 クオリティ・バイ・デザインアプローチを利用して開発された医薬品の 承認後のライフサイクルに関する研究.....	23
3.1 緒言.....	23
3.2 方法.....	23
3.3 結果.....	23
3.4 考察.....	32
3.5 結論.....	34
4 総括.....	35
5 引用文献.....	36
6 謝辞.....	40
7 付録.....	41

表一覧

	頁
表 1 QbD アプローチを利用して開発された新有効成分含有医薬品（2008～2015年）	9
表 2 従来型開発医薬品及び QbD 開発医薬品の品質に関する審査内容	11
表 3 品質管理戦略に関する PMDA の主な照会事項又は意見	12
表 4 デザインスペースに関する PMDA の主な照会事項又は意見	15
表 5 リアルタイムリリースに関する PMDA の主な照会事項又は意見	17
表 6 QbD 開発医薬品の QOS に記載すべき重要な事項	21
表 7 日本、米国及び EU における品質に係る承認事項の比較	25
表 8 日本、米国及び EU における承認事項の一部変更手続きに関する薬事規制の比較	29
表 9 日本、米国及び EU における原薬製造方法の変更に際し必要な変更手続きの比較	30
表 10 日本、米国及び EU における製剤製造方法の変更に際し必要な変更手続きの比較	31
表 11 日本、米国及び EU における規格・試験方法の変更に際し必要な変更手続きの比較	32

図一覧

	頁
図 1 従来型の製造工程開発と QbD に基づいた製造工程開発の比較	2
図 2 コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成	6
図 3 2008～2015年に承認された新有効成分含有医薬品のうち QbD 開発医薬品の割合	8
図 4 QbD 開発医薬品の現行の審査とさらなる審査効率化	22
図 5 日本、米国及び EU における品質に係る承認事項の概念図	24
図 6 承認後変更の事前審査制度を活用した継続的改善	33
図 7 現行の薬事制度に基づく継続的改善と事前審査制度及び30日審査制度導入による迅速 な継続的改善の比較	34

略語表

ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTPP	Quality Target Product Profile	目標品質プロファイル
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
DS	Design Space	デザインスペース
PAT	Process Analytical Technology	プロセス分析技術
RTR	Real-Time Release	リアルタイムリリース
RA	Risk Assessment	リスクアセスメント
RM	Risk Management	リスクマネジメント
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
QOS	Quality Overall Summary	品質に関する概括資料
AF	Application Form	製造販売承認申請書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
AAF	Approved Application Form	製造販売承認書
PCA	Partial Change Application	一部変更承認申請
MCN	Minor Change Notification	軽微変更届出
PAS	Prior Approval Supplement	---
CBE-30	Change Being Effected in 30days	---
CBE-0	Change Being Effected	---
AR	Annual Report	年次報告
EC	Established Conditions	---
II	Type II Variation	---
IB	Type IB Variation	---
IA _{IN}	Type IA _{IN} Variation	---
IA	Type IA Variation	---

1 序論

医薬品開発のグローバル化に伴う医薬品業界の競争激化や薬価引き下げという厳しい状況にあるが、製薬企業は製造及び品質管理コストの削減を図りつつ、高品質の医薬品を世界市場に供給していく必要がある。このような環境の中で、ICH Q カルテット（ICH Q8「製剤開発」¹⁾、Q9「品質リスクマネジメント」²⁾、Q10「品質システム」³⁾、Q11「原薬の開発と製造」⁴⁾）及びその留意事項⁵⁾が発出され、クオリティ・バイ・デザイン（以下、QbD：Quality by Design）アプローチを利用した開発（以下、QbD 開発）が注目されている。

QbD とは、「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点を置き、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」¹⁾であり、品質は最終製品の試験のみで保証するのではなく、開発段階で得られた知識と経験から製造工程を理解し、さらにリスクマネジメントに基づき製造段階から品質を管理し、製品の品質を保証していくという概念であるとされている⁶⁾。図 1にこれまで一般的に行われてきた製造工程開発（従来型開発）及び QbD に基づいた製造工程開発（QbD 開発）の比較を示す。いずれ開発手法においても、製造工程の開発に先立ち、製品の投与経路、剤形、生物学的利用能、製剤含量、安定性等を考慮し、品質、安全性及び有効性に関連する目標品質プロファイル（以下、QTPP：Quality Target Product Profile）を定義する。従来型開発では、QTPP を満たすために必要な重要品質特性（以下、CQA：Critical Quality Attribute）を特定し、製造工程に関する検討を行い、過去の経験を踏まえて品質管理戦略を構築する。一方、QbD 開発の場合は、CQA を特定した後、プロセス分析技術（以下、PAT：Process Analytical Technology）を用いた工程モニタリング、実験計画法を用いた検討及び統計解析等を用いて、製造工程が品質に与える影響を詳細に検討し、さらにリスクアセスメントの結果から、製品の CQA に影響を与えうる重要工程パラメータ（以下、CPP：Critical Process Parameter）を特定する。これらの検討により得られた製造工程に関する豊富な知識及びリスクマネジメントを組み合わせ、製品品質を保証するために必要な品質管理戦略を構築する。このような体系的な開発手法により、製薬企業は従前よりもばらつきの少ない製造工程を開発することが期待でき、不適合ロット数が減少し、製造コストの更なる削減及び市場への安定供給に繋がると考えられる。また、製造工程の十分な理解により製品ライフサイクルを通じた継続的な工程の改善の促進も期待できる。

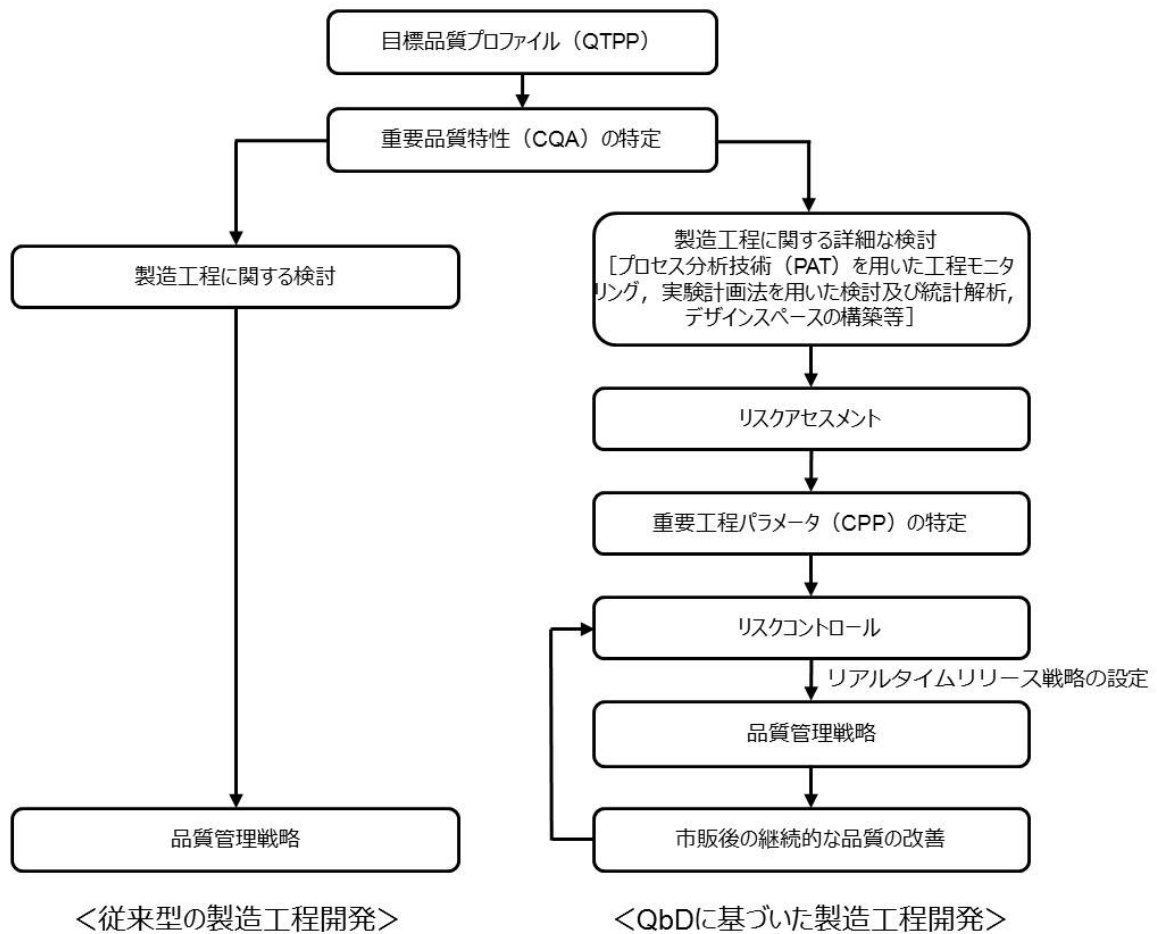


図 1 従来型の製造工程開発と QbD に基づいた製造工程開発の比較

さらに、QbD 開発の一環で、実験計画法による検討結果を統計解析し、製品品質を保証できる入力変数と工程パラメータの変動領域、すなわちデザインスペース¹⁾を構築することができれば、デザインスペース内の工程パラメータの変更であれば医薬品医療機器等法に従った変更手続きは必要ない。また、近赤外線分光法などを用いた PAT により、最終製品について実施する規格試験に替えて、製造工程中に品質を評価するリアルタイムリリース戦略を適用すれば、出荷試験のコストを削減することが可能となる⁷⁾。このように、QbD 開発は、製薬企業にとって、品質、薬事規制、生産コストなどの観点から大きなメリットがあり⁸⁾、製薬企業が注目している開発手法である。

ICH ガイドラインに用いられる用語の定義を以下に示した。

【用語の定義】

クオリティ・バイ・デザイン (Quality by Design)

事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。

目標品質プロファイル (Quality Target Product Profile)

製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約。

重要品質特性 (Critical Quality Attribute)

要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。

重要工程パラメータ (Critical Process Parameter)

工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの。したがって、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。

デザインスペース (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様な組み合わせと相互作用。このデザインスペース内で運用することは、薬事手続き上の変更とは見なされない。デザインスペース外への移動は変更と見なされ、通常は承認事項一部変更のための薬事規制手続きが必要となる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。

<デザインスペースの提示例>

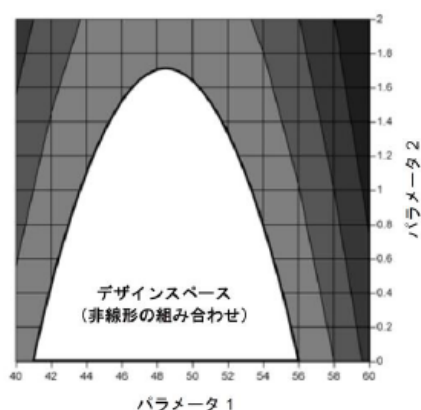


図1c: 造粒パラメータの非線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率 (80%超) をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

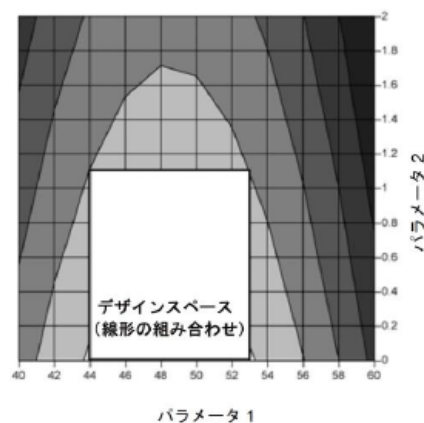


図1d: 造粒パラメータの線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率 (80%超) をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

(ICH Q8より抜粋「デザインスペースの提示例」)

プロセス分析技術 (Process Analytical Technology)

最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品・中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時（すなわち製造中に）計測することによって、製造の設計，解析，管理を行うシステム。

リアルタイムリリース (Real-Time Release)

工程内データに基づいて、工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること、すなわち、リアルタイムリリースでは、最終製品に対する試験を実施せず、工程内のリアルタイムでの重要品質特性の保証により製品の出荷を判定する。

2 クオリティ・バイ・デザインアプローチを利用して開発された医薬品の承認審査に関する研究

2.1 緒言

品質の分野では、QbDアプローチを利用した製品開発が主流になってきており、PATを用いた工程モニタリング、実験計画法を用いた検討及び統計解析等により、開発段階で得られるデータは膨大となっている。一方で、申請者（製薬企業）は、承認申請に際しICHガイドラインに従ってコモン・テクニカル・ドキュメント（以下、CTD：Common Technical Document）に定められた様式で、承認申請資料を作成する必要がある⁹⁾。図2に示すように、CTD第3部（品質に関する文書）には品質に関する個別の試験の結果を記載し、CTD第2部2.3 [品質に関する概括資料（以下、QOS：Quality Overall Summary）]には、その構成に従いCTD第3部に記載した情報を要約して記載することとされている¹⁰⁾。さらに、日本でのみ、CTD第1部（各極の行政情報）に、①一般的名称、②販売名、③成分・分量、④原薬・製剤の製造方法、⑤原薬・製剤の規格及び試験方法、⑥原薬・製剤の貯法・有効期間、⑦用法・用量、⑧効能・効果等に関する情報を含む製造販売承認申請書（以下、AF：Application Form）の提出が求められている¹¹⁾。

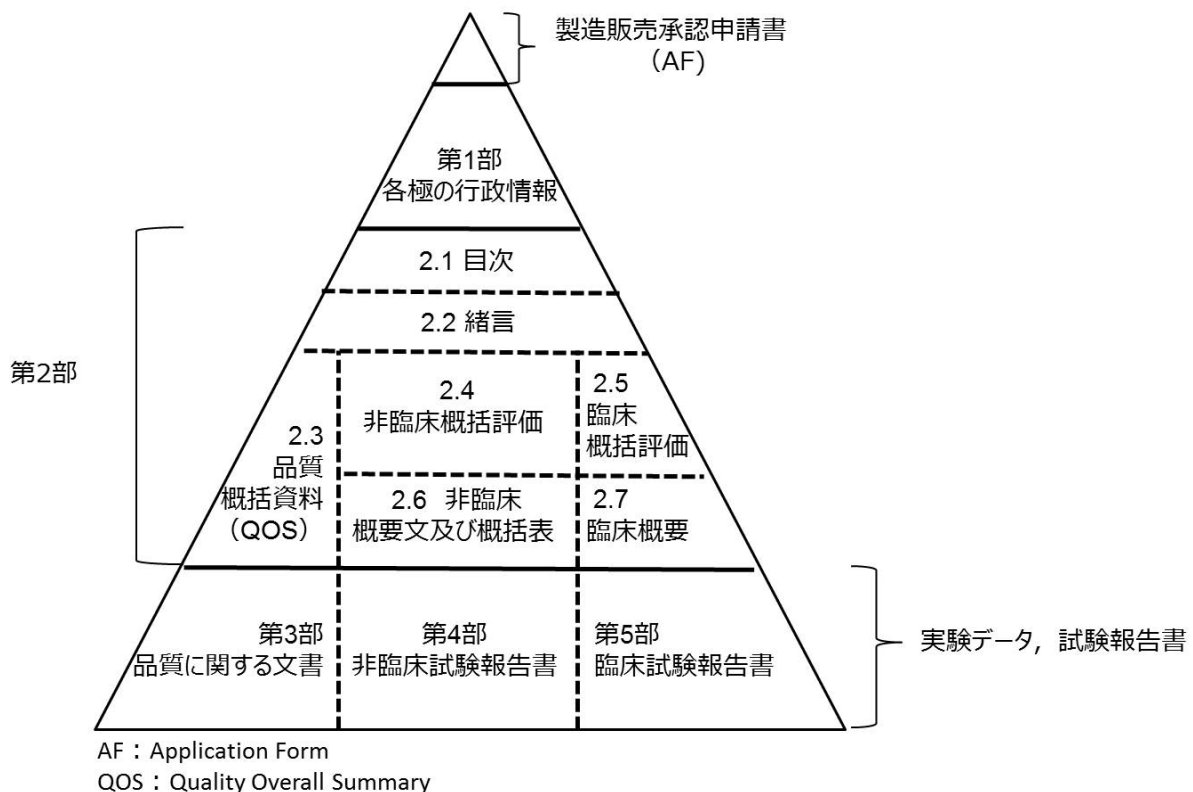


図2 コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の構成

CTD の導入により提出資料の形式は統一されたものの、品質に関する承認審査において、米国及び EU では CTD 第3部が主な審査対象であるのに対し、日本では QOS を主な審査対象とし、適宜 CTD 第3部の内容を審査している。また、承認審査において QbD 開発に関して必要な情報は、規制当局間において必ずしも同じレベルではなく、場合によっては、審査担当間でも必要とする情報のレベルが異なる場合もある。欧州医薬品庁（以下、EMA : European Medicines Agency）及び米国食品医薬品局（以下、FDA : U.S. Food and Drug Administration）では、ICH Q8, Q9, Q10 ガイドラインなど、新しい規制の考え方の適用情報を共有することなどを目的とし、QbD に関連した品質部分の評価を同時並行で行うパイロットプログラム（EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications）を実施し¹²⁾、Q&A 等により QbD 開発に関するコンセンサスの得られた規制当局の見解を公表している^{13),14)}。医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）も、パイロットプログラムにオブザーバーとして参加し、規制当局間での考え方の調和を推進している¹⁵⁾。しかし、日本では QOS を主な審査対象とし、適宜 CTD 第3部を審査することとしているから、申請者が QbD 開発で得られた膨大なデータから、審査担当である PMDA が重要と考えるデータを QOS に適切に要約することにより、PMDA からの照会事項の数をできる限り少なくすることができ、審査の効率化に繋がると考えられた。

本研究では、QbD アプローチを利用して開発された医薬品（以下、QbD 開発医薬品）の承認申請資料作成時の留意点を明らかにすることにより、より効率的な審査のために申請者が承認申請資料作成にあたり考慮すべき事項を検討した。

2.2 方法

2012年以降、PMDA が QbD アプローチにより製造方法の開発を行ったと判断した場合には、審査報告書の品質に関する資料<提出された資料の概要>にその事実が記載されており、<審査の概略>には、PMDA が重要であると判断した照会事項、それに対する申請者の回答、又は PMDA の最終的な意見が記載されている。本研究では、2008年から2015年の8年間に承認された新有効成分含有医薬品（以下、新医薬品）の審査報告書の品質に関する資料うち「審査の概略」を調査の対象とし、審査報告書に記載されていた品質に関する PMDA の意見等を収集した。記載されていた意見等を、その内容に基づきいくつかのカテゴリーに分類し、従来型開発医薬品と QbD 開発医薬品の承認審査における審査内容を比較した。さらに、QbD 開発医薬品の審査報告書に記載されていた PMDA の照会事項又は意見から、QbD 開発医薬品の QOS 作成時における留意点を検討した。

2.3 結果

2.3.1 QbD 開発医薬品に関する PMDA の審査内容

日本において、2008～2015年に新医薬品として承認された計306品目のうち、QbD 開発医薬品は46品目であった。QbD 開発医薬品の一覧を表 1に、新医薬品に対する QbD 開発医薬品の割合の推移を図 3に示す。QbD 開発医薬品の割合は、2012年以降、年々増加しており、QbD 開発が注目されていることが分かる。なお、本研究では、審査報告書や講演会等の公開資料において、QbD アプローチを利用して開発されたとされている新医薬品、リスクマネジメントを用い品質管理戦略が構築されたとされている新医薬品、又はデザインスペースやリアルタイムリリースが設定されたとされている新医薬品を「QbD 開発医薬品」とし、それ以外の新医薬品を「従来型開発医薬品（従来の手法により開発された医薬品）」とした。

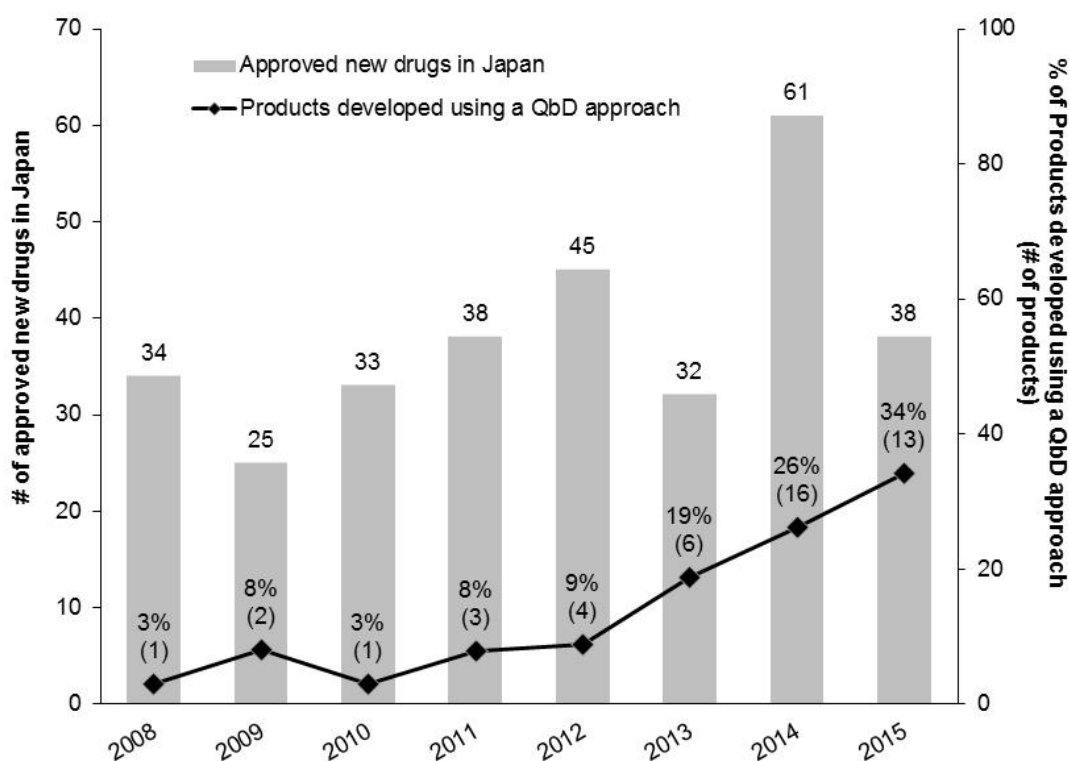


図 3 2008～2015年に承認された新有効成分含有医薬品のうち QbD 開発医薬品の割合

表 1 QbD アプローチを利用して開発された新有効成分含有医薬品（2008～2015年）

#	承認年月	製品名	一般名	申請者
1	2008.1	チャンピックス錠 ^{†‡}	バレニクリン酒石酸塩	ファイザー
2	2009.4	タイケルブ錠 ^{†‡}	ラパチニブトシル酸塩水和物	グラクソ・スミスクライン
3	2009.10	ジャヌビア錠/ グラクティブ錠 [†]	シタグリプチンリン酸塩水和物	MSD/ 小野薬品工業
4	2010.10	レボレード錠 [†]	エルトロンボパグ オラミン	グラクソ・スミスクライン
5	2011.1	フェブリク錠 ^{†‡}	フェブキソスタット	帝人ファーマ
6	2011.4	リクシアナ錠 ^{†‡}	エドキサバントシル酸塩水和物	第一三共
7	2011.7	ネキシウムカプセル ^{†‡}	エソメプラゾールマグネシウム 水和物	アストラゼネカ
8	2012.3	ザーコリカプセル	クリゾチニブ	ファイザー
9	2012.6	インライタ錠	アキシチニブ	ファイザー
10	2012.9	ヴォトリエント錠	パゾパニブ塩酸塩	グラクソ・スミスクライン
11	2012.12	エリキューズ錠	アピキサバン	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
12	2013.3	オングリザ錠	サキサグリプチン水和物	大塚製薬
13	2013.3	ゼルヤンツ錠	トファシチニブクエン酸塩	ファイザー
14	2013.6	パージェタ点滴静注	ペルツズマブ（遺伝子組換え）	中外製薬
15	2013.6	リクスマア皮下注	リキシセナチド	サノフィ
16	2013.9	カドサイラ点滴静注用	トラスツズマブ エムタンシン （遺伝子組換え）	中外製薬
17	2013.9	レルベアエリプタ 吸入用	ビランテロールトリフェニル酢酸 塩/フルチカゾンフランカルボン 酸エステル	グラクソ・スミスクライン
18	2014.1	アドセトリス点滴 静注用	ブレンツキシマブ ベドチン （遺伝子組換え）	武田薬品工業
19	2014.1	スーグラ錠	イブラグリフロジン L-プロリン	アステラス製薬
20	2014.3	イクスタンジカプセル	エンザルタミド	アステラス製薬
21	2014.3	エフィエント錠	プラスグレル塩酸塩	第一三共
22	2014.3	フォシーガ錠	ダパグリフロジンプロピレン グリコール水和物	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
23	2014.3	ルセフィ錠	ルセオグリフロジン水和物	大正製薬

[†] 審査報告書には QbD アプローチを利用して開発されたと記載はないが、講演会等で QbD アプローチを利用して開発されたと報告されている医薬品。

[‡] 審査報告書には QbD アプローチを利用して開発されたと記載はないが、デザインスペースやリアルタイムリリースが適用されている医薬品。

表 1 QbD アプローチを利用して開発された新有効成分含有医薬品（2008～2015年）－続き－

#	承認月	製品名	一般名	申請者
24	2014.7	アノーロエリプタ吸入用	ウメクリジニウム臭化物/ ビランテロールトリフェニル酢酸塩	グラクソ・スミスクライン
25	2014.7	アレセンサカプセル	アレクチニブ塩酸塩	中外製薬
26	2014.7	オブジーボ点滴静注	ニボルマブ（遺伝子組換え）	小野薬品工業
27	2014.7	ザイティガ錠	アビラテロン酢酸エステル	ヤンセンファーマ
28	2014.7	スンベプラカプセル	アスナプレビル	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
29	2014.7	ダクルインザ錠	ダクラタスビル塩酸塩	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
30	2014.7	デルティバ錠	デラマニド	大塚製薬
31	2014.9	ボシュリフ錠	ボスチニブ水和物	ファイザー
32	2014.9	ベルソムラ錠	スポレキサント	MSD
33	2014.9	ジャディアンス錠	エンパグリフロジン	日本ベーリンガー インゲルハイム
34	2015.3	ソバルディ錠	ソホスブビル	ギリアド・サイエンシズ
35	2015.3	ザファテック錠	トレラグリプチンコハク酸塩	武田薬品工業
36	2015.3	サデルガカプセル	エリグルスタット酒石酸塩	ジェンザイム・ジャパン
37	2015.3	レンビマカプセル	レンパチニブメシル酸塩	エーザイ
38	2015.3	ポマリストカプセル	ポマリドミド	セルジーン
39	2015.3	サイラムザ点滴静注液	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	日本イーライリリー
40	2015.7	ヤーボイ点滴静注液	イピリムマブ（遺伝子組換え）	ブリistol・マイヤーズ スクイブ
41	2015.7	ランタス XR 注ソロスター	インスリン グラルギン （遺伝子組換え）	サノフィ
42	2015.7	トルリシティ皮下注	デュラグルチド（遺伝子組換え）	日本イーライリリー
43	2015.9	カブレレルサ錠	バンデタニブ	アストラゼネカ
44	2015.9	ムルプレタ錠	ルストロンボパグ	塩野義製薬
45	2015.9	ピートルチュアブル錠	スクロオキシ水酸化鉄	キッセイ薬品工業
46	2015.9	ヴィキラックス配合錠	オムビタスビル水和物/パリタプレビ ル水和物/リトナビル	アッヴィ合同会社

新医薬品の審査報告書の「審査の概略」に記載されていた PMDA の照会事項又は意見を、その文脈に基づき、①「製造工程及び工程管理等」、②「規格及び試験方法等」、③「安定性等」、④「新規添加剤」、⑤「その他」、⑥「特段の指摘なし」の6つに分類した。従来型開発医薬品及び QbD 開発医薬品における PMDA の品質に関する審査内容を表 2 に示す。従来型開発医薬品では、審査報告書（品質部分）に記載されていた PMDA の照会事項又は意見のうち、「規格及び試験方法等」、「安定性等」及び「製造工程及び工程管理等」に関する内容は、それぞれ約27%、約22%及び約14%であった。一方、QbD 開発医薬品の審査報告書（品質部分）に記載されていた PMDA の照会事項又は意見のうち、「規格及び試験方法等」に関する内容は約22%であり同程度であった。しかし、「安定性等」に関する内容は約9%に減少し、「製造工程及び工程管理等」については約54%（品質管理戦略、デザインスペース及びリアルタイムリリース戦略に関する照会事項又は意見を含む）に増加していた。以降のセクションでは、QbD 開発医薬品の審査報告書（品質部分）に記載されていた製造工程及び工程管理等に関する PMDA の照会事項又は意見のうち、品質管理戦略、デザインスペース及びリアルタイムリリース戦略について、それぞれ詳述する。

表 2 従来型開発医薬品及び QbD 開発医薬品の品質に関する審査内容

審査報告書に記載されていた内容	審査報告書に記載されていた PMDA の照会事項又は意見に占める各項目の割合（各項目の意見数／総意見数）			
	従来型開発医薬品		QbD 開発医薬品	
	割合	意見数	割合	意見数
製造工程及び工程管理等	13.9%	(63/453)	53.5%	(46/86)
品質管理戦略	13.9%	(63/453)	29.1%	(25/86)
デザインスペース	0%	(0/453)	12.8%	(11/86)
リアルタイムリリース	0%	(0/453)	11.6%	(10/86)
規格及び試験方法等	27.4%	(124/453)	22.1%	(19/86)
安定性等	22.1%	(100/453)	9.3%	(8/86)
新規添加剤	15.9%	(72/453)	4.7%	(4/86)
その他	15.0%	(68/453)	7.0%	(6/86)
特段の指摘なし	5.7%	(26/453)	3.5%	(4/86)

2.3.1.1 品質管理戦略

QbD開発医薬品の審査報告書に記載されていた製造工程及び工程管理等に関するPMDAの照会事項又は意見のうち、品質管理戦略に関するものの割合が最も多かった。品質管理戦略に関するPMDAの主な照会事項又は意見を表3に示す。CQA、CPP及び重要工程の妥当性、並びに特定したCPPの管理方法について照会されており、品質管理戦略構築までの経緯及びその適切性が承認審査における主要な論点となっていた。また、QbD開発医薬品では、PMDA及び申請者間でAFの記載内容について、多くの議論がされていたことが特徴的であり、①QbD開発された場合のAFにおける製造方法の記載の程度について、②リスクマネジメントに基づく一部変更承認申請対象事項又は軽微変更届出対象事項の妥当性が、主な議論として挙げられた*。さらに、パージェタ点滴静注用、カドサイラ点滴静注用及びルセフィ錠の審査報告書では、品質管理戦略に関連する用語がICHの定義に基づき使用されていない点が指摘されており、特にCQAについては、「品質特性のクリティカリティは管理要素により変わるものではなく、本来その品質特性そのものが有効性及び安全性に与える潜在的な影響の大きさに基づいて評価されるべきである」と言及されていた。

表3 品質管理戦略に関するPMDAの主な照会事項又は意見

項目	照会事項又は意見
品質管理戦略の適切性	<ul style="list-style-type: none"> ICH Q8(R2)に基づき、原薬又は製剤の品質管理戦略を説明するように求めた。(オングリザ錠, サデルガカプセル, ソバルディ錠, ヴィキラックス配合錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 重要工程パラメータを特定する検討の中で、規格値の上限を超える実験結果が得られていることから、適切な品質を得るための方策として重要工程パラメータをどのように管理しているのか説明を求めた。(レルベアエリプタ吸入用)
	<ul style="list-style-type: none"> 原薬の重要品質特性及び重要工程パラメータと判断されなかった項目の妥当性を説明するよう求めた。(スーグラ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 製剤の重要品質特性の品質管理戦略について、特定した工程パラメータにより管理することの妥当性について説明を求めた。(スーグラ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 出発物質の妥当性及び出発物質における管理の妥当性について説明を求めた。(スーグラ錠, ルセフィ錠, ザファテック錠)
品質マネジメントシステム	<ul style="list-style-type: none"> 重要工程パラメータが存在しない場合においても、工程の操作自体が品質に重要であることから工程Aを重要工程と設定するように求めた。(ゼルヤンツ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 原薬の目標品質プロファイルを得るためには、工程Aにおける操作は重要であると考えことから、工程Aを重要工程として管理するように求めた。(レルベアエリプタ吸入用)
品質マネジメントシステム	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後の変更マネジメントシステム、及び製品ライフサイクルにおける継続的なモニタリングについて説明を求めた。(アノーロエリプタ吸入用)

* 本邦では、製造販売承認申請書に記載された事項について、PMDAの審査結果を踏まえ厚生労働大臣が薬事食品衛生審議会の意見を聴いて承認する。承認された時点で、製造販売承認申請書の内容を含む製造販売承認書が発行される。製造販売承認書に記載された承認事項を変更する場合には、一部変更承認申請（変更前に事前承認が必要）又は軽微変更届出（変更後、30日以内に届出が必要）のいずれかを行う必要がある。

表 3 品質管理戦略に関する PMDA の主な照会事項又は意見—続き—

項目	照会事項又は意見
製造販売承認申請書 (AF) における記載	<ul style="list-style-type: none"> 検討した範囲内で重要品質特性に影響がなかったことが示されたとしても、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がある工程パラメータについては、AF に記載しておく必要がある。(インライタ錠) QbD アプローチを用いて開発された製造方法の場合、どの程度の工程パラメータまで AF に記載して管理するかは品質リスクマネジメントに基づく品質管理戦略に応じて判断することは可能である。しかしながら、少なくとも製造プロセスの把握に必要な項目は AF に記載して管理する必要があると考える。(ゼルヤンツ錠) 非重要工程パラメータと分類したパラメータであっても、ウィルス安全性等に関連するパラメータ等については、AF に記載することを求めた。(パージェタ点滴静注用) デザインスペースの境界で製造した場合、類縁物質 A の量は工程内限度付近になることから、デザインスペースの範囲内で工程パラメータを制御するだけでなく、申請者が実施した欠陥モード影響解析の結果を踏まえると、Key Process Parameter (KPP)^{注1)}と定義したパラメータを制御することも重要である。また、工程パラメータを制御したとしても、品質に影響を及ぼすパラメータが変動すれば原薬の重要品質特性に影響を受けることには変わりはない。したがって、重要工程パラメータのうち、制御することが可能と申請者が判断したパラメータを KPP と定義し、KPP を一律に軽微変更届出対象事項とするは適切ではない。原薬の品質に影響を及ぼすパラメータを一部変更承認申請対象事項とするように求めた。(エリキュース錠) 工程出力変数及び入力変数の管理や逸脱の検出が容易であるということはリスクを低減させる要因にはなりうると考えるものの、重要性能特性及び重要工程パラメータへの該当性は当該工程出力変数及び入力変数がそれぞれ重要品質特性及び Critical Process Attribute^{注2)}に及ぼす影響の大きさに基づいて判断されるべきであり、リスクコントロールを考慮して判断すべきではない。(オブジーボ点滴静注用)
品質管理戦略に関連する用語の定義	<ul style="list-style-type: none"> 品質特性のクリティカリティは管理要素により変わるものではなく、本来その品質特性そのものが有する危害の重大性に基づいて評価されるべきと考えられることから、申請者が実施した重要品質特性の特定については問題 (2点) があると考えた。(パージェタ点滴静注用) 重要品質特性に特定される不純物はないと説明されているが、品質特性のクリティカリティは管理要素により変わるものではなく、本来その品質特性そのものが有効性及び安全性に与える潜在的な影響の大きさに基づいて評価されるべきと考えた。(カドサイラ点滴静注用) 審査の過程において、申請者が設定した重要品質特性の定義が ICH Q8(R2)等における定義と異なっていることが判明したことから、重要品質特性の妥当性について説明するよう求めた。(ルセフィ錠)

注1) Key Process Parameter の定義：品質に影響を及ぼすパラメータのうちリスクを軽減できるパラメータ。

注2) Critical Process Attribute の定義：工程出力変数のうち、原薬の重要品質特性に及ぼす影響が大きい変数。

2.3.1.2 デザインスペース

デザインスペースに関する PMDA の主な照会事項又は意見を表 4 に示す。デザインスペースが構築された医薬品では、デザインスペースを構築するに至った経緯が主要な論点となっていた。タイケルブ錠やインライタ錠の審査報告書には、デザインスペース構築のために実施した実験計画法による検討の詳細が記載されていた。また、品質管理戦略と同様に、AF に関する照会事項又は意見が多く、①AF において、どのパラメータによりデザインスペースが構成されており、いずれのパラメータでどのような相互作用があるのかを明確にする必要があること、②各工程パラメータを目標値付近で厳密に管理している場合でも、重要品質特性を管理するためのデザインスペースであれば、軽微変更届出対象とすることは適切ではないと指摘されており、デザインスペースをどのように AF に規定するのか、また、デザインスペースを軽微変更届出事項又は一部変更承認申請対象事項とするのかなど、AF については QbD 開発医薬品に特有の要求事項があることが明らかとなった。なお、2013年には、薬事・食品衛生審議会においても、パージェタ点滴静注の AF の記載が議論に挙がっており、PMDA のみならず薬事・食品衛生審議会の部会委員においても AF におけるデザインスペースの記載方法は注目のポイントであることが分かった。以下に、薬事・食品衛生審議会におけるパージェタ点滴静注の AF に関する部会委員の意見を抜粋した¹⁶⁾。

- 現在の AF では CQA とデザインスペースの CPP の関係が不明瞭である。したがって、製法などを変更した際に、パラメータの変更がどの CQA に影響を及ぼすかが分かりにくい。AF に、CQA とデザインスペースを含む品質管理戦略の関係が分かるように工夫する必要がある。
- デザインスペースでは CPP は独立せず、相互に関連性があるはずである。この AF では、その関連性が明確になっていないように思える。例えばコンタープロットのような工夫をしていただき、パラメータ間の相互作用が分かるような記載を考える必要がある。
- AF を見ても、デザインスペースが幾つあるのか、工程のどこがデザインスペースなのかが分かりにくい。また、デザインスペース単独で品質を管理しているのか、モニタリング等と組み合わせて管理しているのかもよく分からないので、今後はフローチャート等工夫することにより、管理方法が明確になるようにする必要がある。

表 4 デザインスペースに関する PMDA の主な照会事項又は意見

項目	照会事項又は意見
デザイン スペースの 構築	<ul style="list-style-type: none"> 製剤の溶出性に影響を及ぼす造粒工程においてデザインスペースが設定されていることを踏まえ、デザインスペースを設定するに至った経緯について説明を求めた。(タイケルブ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> デザインスペース構築のために実施された実験計画法の目的・評価結果について説明を求めた。(インライタ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 溶出性を確保するためにデザインスペース構築の経緯について記載されている(実生産スケールでの製造結果、溶出性に関するリスク評価、実験計画法に基づいた体系的な検討の結果等)。(リクシアナ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 含量を担保するためのデザインスペースについて、リアルタイムリリース試験に基づく値が含量を確保するデザインスペースの上限の境界付近であるロットでは、含量の実測値が規格上限値を超える危険性を考慮し、含量を確保するためのデザインスペースの境界の範囲をより狭くするように求めた。(リクシアナ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> デザインスペースを構築して品質を担保する場合には、重要工程パラメータだけではなく、申請者が非重要工程パラメータと分類した工程パラメータも含めてデザインスペースを構築すべきである。(パージェタ点滴静注用) 工程 A においてデザインスペースが設定されているが、当該デザインスペースを設定するに至った経緯及び当該デザインスペースにより工程 A を管理することの適切性について説明するよう申請者に求めた。(ベルソムラ錠)
デザイン スペースの 検証	<ul style="list-style-type: none"> デザインスペースを構築して製品品質を担保するにあたり、デザインスペース内のすべての条件における実生産スケールでの製造実績がないこと等を考慮するとリスクの残存は否定しきれないものの、一定の頑健性が確認されており、設定された品質管理試験戦略を組み合わせることにより当該リスクは管理可能である。(パージェタ点滴静注)

表 4 デザインスペースに関する PMDA の主な照会事項又は意見－続き－

項目	照会事項又は意見
製造販売承認申請書 (AF) における記載	<ul style="list-style-type: none"> 設定されたデザインスペースは原薬の重要品質特性に影響を及ぼす不純物を管理するためのものであることから、これらデザインスペースを構成するパラメータを明確にした上で、各デザインスペースを一部変更承認申請対象事項とするように求めた。(エリキユース錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 各パラメータを目標値付近で厳密に管理している場合でも、当該デザインスペース自体を軽微変更届出対象事項とすることは適切ではないと考えることから、造粒工程の工程パラメータについては、一部変更承認申請対象事項とする必要がある。(タイケルブ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> 以下の考えに基づき、工程 A 及び B についてデザインスペースの工程パラメータの立証許容範囲を一部変更承認申請対象事項とするよう求めた。(レボレード錠) [理由 (工程 A) : 1) パイロットスケールにおいて、重要品質特性への影響を検討した結果、デザインスペースが構築されたが、実生産スケールでの検討結果から、本工程におけるデザインスペースはスケールの影響を受けることから、パイロットスケールでの検討結果のみから実生産スケールにおける不適合領域を推定することは困難であること。2) 重要工程であること.]
	<ul style="list-style-type: none"> [理由 (工程 B) : 1) 工程パラメータが重要品質特性に与える影響について実生産スケールで検討した結果、デザインスペースが構築されているが、当該検討では不適合領域が明確にされていないこと。2) 一般的に工程 B は錠剤の品質特性に影響を与える工程であると考えられること.]
	<ul style="list-style-type: none"> 承認事項である製造方法に記載されている工程パラメータのうち、デザインスペースが開発され、デザインスペースに基づき管理幅が設定されているものについては、いずれのパラメータ間で相互作用が検討され、デザインスペースが構成されているのかを明記するよう求めた。(ゼルヤンツ錠)
	<ul style="list-style-type: none"> パラメータ間の相互作用を示すデザインスペースを構成する2つの工程パラメータのうち、比較的影響の大きい工程パラメータのみを承認申請書に記載し、もう一つの工程パラメータを記載しないことは適切ではないと判断し、両工程パラメータを AF に記載するように指示した。(ザーコリカプセル)
	<ul style="list-style-type: none"> 造粒工程のデザインスペースは、5つの工程パラメータを固定した条件で実施した実験計画法に基づき設定されていることから、これらの工程パラメータを固定した条件下で、構築した造粒工程のデザインスペースが成立する旨を AF に明確に記載する必要がある。また、造粒工程は重要工程であり、品質特性に影響を与えるパラメータを含む工程であることから、各パラメータを目標値付近で厳密に管理している場合でも、当該デザインスペース自体を軽微変更届出対象事項とすることは適切ではないと考えることから、造粒工程の工程パラメータについては、一部変更承認申請対象事項とする必要がある。(タイケルブ錠)

2.3.1.3 リアルタイムリリース

リアルタイムリリースに関する PMDA の主な照会事項又は意見を表 5 に示す。代替試験によるリアルタイムリリース戦略を適用している医薬品では、原薬又は製剤の規格及び試験方法を中間体の管理値や工程管理試験等の結果で代替する適切性について説明が求められていた。また、モデル式を利用した予測値によりリアルタイムリリースを実施している医薬品は限られているものの、PMDA は予測モデル式をどのように構築したのか、当該モデル式の妥当性（例：実生産ロットでのモデル式の性能、規格不適品の検出能等）を詳しく説明するよう求めている。

表 5 リアルタイムリリースに関する PMDA の主な照会事項又は意見

項目	照会事項又は意見
リアルタイムリリースを適用する適切性	<ul style="list-style-type: none"> 製剤の規格及び試験方法（類縁物質、製剤均一性、溶出性、定量法）を代替する妥当性について申請者に説明を求めた。（チャンピックス錠、ジャヌビア錠／グラクティブ錠、ネキシウムカプセル、ヴォトリエント錠、スーグラ錠）
	<ul style="list-style-type: none"> 中間製品試験により規格及び試験方法が代替されていることについて、中間製品の安定性を説明するよう求めた。（フェブリク錠）
	<ul style="list-style-type: none"> 工程 B は最終製品の分解物生成に寄与しないことから、出荷試験としては、原薬の純度試験（類縁物質）を工程 A で得られた純度試験（類縁物質）の結果で代替することは可能であると説明している。（ネキシウムカプセル）
	<ul style="list-style-type: none"> 原薬の出荷規格を中間体の管理値で代替することの適切性について説明を求めた。（ベルソムラ錠）
モデル式の性能	<ul style="list-style-type: none"> 溶出性を確保するためのデザインスペースは、数学的モデルに基づき設定されていることを踏まえると、適切な溶出率を示す製剤が期待通りに製造されていることを確認することによりモデルの性能を保証することは有効である。したがって、市販後開始直後から規格及び試験方法で設定されている溶出試験を出荷時に実施する必要があると考え、承認後の市販用生産ロットについて、溶出試験を同時実施することにより、市販後も溶出率計算式の性能を確認することを検討するよう求めた。（リクシアナ錠）
	<ul style="list-style-type: none"> 以下に示す理由により、モデル式を再構築する際に、溶出性に影響を及ぼす因子が十分に検討できているとは言いがたく、規格限度値付近で規格不適合と判断できる根拠はないことから、再構築された溶出率のモデル式に基づき、本剤の溶出率の出荷判定を実施することが妥当と判断できない。（エリキユース錠） <ul style="list-style-type: none"> ✓ 溶出率のモデル式を構築するにあたり、規格限度値付近のロットや規格不適合となるロットを用いた検討が実施されていない。 ✓ 再構築された溶出率のモデル式から算出される予測値と溶出率の実測値を見る限り、再構築された溶出率のモデル式の精度が高いとは言えない。 ✓ 交互作用を含め溶出性に及ぼす影響が十分に検討できていない。

2.4 考察

2.4.1 QbD 開発医薬品の QOS に記載すべき重要な事項

QbD 開発では、製造条件が品質に与える影響を理解するために、膨大な実験データ及びそれに関連する統計解析結果が得られる。承認審査を円滑に進めるためには、申請者（製薬企業）は、QbD 開発で得られた製造工程に関する十分な理解を審査担当者に提供できるように、得られた情報を論理的かつ第三者が容易に理解できるよう QOS に記載する必要がある。しかしながら、QbD 開発医薬品では、製造方法及び工程管理等に関する照会事項又は意見が審査報告書に多く記載されていたことから、提出された QOS には製造方法及び工程管理等については審査担当者が必要とするレベルの内容が記載されていなかった、若しくは提出された QOS からは十分な理解が得られなかったことが推察される。

まず、QOS 作成時に注意すべき基本的な留意点としてまず挙げられるのは、ICH Q8(R2)に定義されている用語の定義を正確に把握することである。PMDA 及び申請者間で承認申請資料に使用されている用語の定義が異なる場合には、製品品質を議論する上で大きな障害となる可能性がある。パージェタ点滴静注用、カドサイラ点滴静注用及びルセフィ錠の審査報告書では、品質管理戦略に関連する用語が ICH の定義に基づき使用されていない点が指摘されており、特に CQA（品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない）及び CPP（工程パラメータのクリティカリティは、CQA に対するパラメータの影響度と関連しており、リスクマネジメントの結果によって変わりうる）⁵⁾については、その定義を十分に理解し、QOS 作成時に適切に使用する必要がある。また、ICH に定義されていない用語を使用する場合には、あらかじめ QOS に使用する用語の定義を明確にする必要がある。

2.4.1.1 品質管理戦略

QbD 開発医薬品の承認審査においては、製造方法及び工程管理等に関する照会事項又は意見のなかでも、特に品質管理戦略の適切性が審査の焦点となっていた。PMDA が品質管理戦略構築の経緯を容易に理解できるようにするためには、厚生労働科学研究班により作成された QbD 開発医薬品の CTD モック（サクラ開花錠 P2モック）¹⁷⁾に示されているように、CTD 2.3.P.2.3項（製造工程の開発の経緯）の冒頭に、QbD 開発の全体像を提示し関連するデータを記載したセクションを明示することが有用であると考えられる。その上で、①QTPP、CQA 及び CPP を明示すること、②CQA 及び CPP の特定の根拠となった知識・経験、実験計画法等による検討結果及びリスクアセスメントの結果を説明すること、③構築した品質管理戦略（例えば、原材料の品質管理、CPP の管理、工程管理試験、デザインスペース等）を②に基づき説明することが必要である。

2.4.1.2 デザインスペース

CQA を管理するためにデザインスペースを構築した場合には、デザインスペース構築のために実施した実験計画法による検討の詳細が審査報告書に記載されていた（タイケルブ錠，インライタ錠）。したがって、デザインスペース構築のために実施した実験計画及び具体的な検討結果は、QOS に説明すべき事項であり、デザインスペースの根拠となった統計解析の結果についても、QOS に提示する必要があると考えられる。また、構築したデザインスペースの実生産スケールでの適用可能性が議論になっていたことから（パージェタ点滴静注用，レボレード錠），デザインスペースがラボスケール又はパイロットスケールによるデータで構築された場合には、実生産スケールへのスケールアップ時の潜在的リスクを考察することも留意すべき点として挙げられる。なお、FDA 及び EMA のパイロットプログラムの Q&A¹⁴⁾にも、「デザインスペースはラボスケール又はパイロットスケールで構築された場合、必ずしも実生産スケールにてデザインスペース全体を確認する必要はないものの、スケールアップにおけるリスクを理解し、適切な品質管理戦略を構築することが必要である」とされており、デザインスペースの製造スケールに関する考え方は FDA 及び EMA と PMDA で一致するものであった。

2.4.1.3 リアルタイムリリース

リアルタイムリリース戦略を適用した場合には、その妥当性を QOS に説明する必要があり、特に、出荷試験自体を実施せずモデル式から算出した予測値により出荷判定する品質管理戦略の場合には、その科学的根拠を詳細に説明する必要がある。具体的には、モデル式の構築に用いたロット情報（例：規格限度値付近や規格不適合となるロットを用いたか否か）、及びモデル式から算出される予測値と溶出率の実測値の精度については、あらかじめ QOS に記載すべき点として挙げられる。また、市販開始直後の実生産で、モデル式による予測値と実際の溶出試験結果からモデル式の性能を確認すべきとされていた品目（リクシアナ錠）もあったことから、実生産におけるモデル式の性能及びモデル式の維持管理の方策については、QOS にあらかじめ記載する、又は速やかに照会事項に対応できるよう準備しておくことが必要であると考えられる。

2.4.1.4 製造販売承認申請書（Application Form）の記載

QbD 開発医薬品の AF の記載については、厚生労働科学研究班による「サクラ錠 承認申請書 Mock」¹⁸⁾及び「サクラミル原薬 承認申請書 Mock」¹⁹⁾に、製造方法の記載例が示されている。しかしながら、QbD 開発医薬品の場合、審査報告書において AF の品質部分の記載に関する照会事項又は意見が、従来型開発医薬品と比べ多かった。

厚生労働科学研究班が作成したサクラミル原薬 承認申請書 Mock では、「品質に影響しないことが明確になるので、これらのパラメータについては目標値／設定値を記載しないことを提案する。」

とされているが、実際に QbD 開発医薬品の審査報告書には PMDA の意見として、「検討した範囲内で重要品質特性に影響がなかったことが示されたとしても、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があるパラメータについては、AF 上に記載しておく必要がある（インライタ錠）」、「どの程度の工程パラメータまで AF に記載して管理するかは品質リスクマネジメントに基づく品質管理戦略に応じて判断することは可能である。しかしながら、少なくとも製造プロセスの把握に必要な項目は AF に記載して管理する必要があると考える。（ゼルヤンツ錠）」とされていた。また、「パラメータ間の相互作用を示すデザインスペースを構成する2つの工程パラメータのうち、比較的影響の大きい工程パラメータのみを AF に記載することは適切ではない。（ザーコリカプセル）」と記載されている。個々の品目の開発で得られた製造工程に関する知識レベルに依存するところが多いものの、QbD 開発医薬品の AF の記載方法については、PMDA と申請者間の考え方が必ずしも一致していないものもみられた。今後、規制当局により「QbD 開発医薬品の製造販売承認申請書の記載方法」がより具体的に明示されれば、QbD 開発医薬品の承認申請資料の質が向上し、審査のさらなる効率化に繋がると考えられる。

2.4.2 QbD 開発医薬品の審査効率化のために考慮すべき事項

本邦における GMP 適合性調査では、製造所の GMP への適切性、プロセス・バリデーションの結果を確認すると共に、AF の記載内容と製造所における実際の製造管理が一致していることを確認することも一つの目的であることから²⁰⁾、GMP 調査は承認審査期間の終盤で実施される。そのため、品質に関する承認審査が承認のタイミングに律速となることも少なくない。一方で、承認審査期間は年々短縮されているため²¹⁾、申請者は照会事項が少なくなるように承認審査における重要事項を盛り込んだ QOS を作成すべきである。そこで、[2.4.1 項]に記載した考察に基づき、QbD 開発医薬品の QOS に記載すべき重要な事項を表 6 に要約した。これらの重要事項について、論理的かつ第三者に分かり易く説明するようにすることで、PMDA が必要とする承認申請資料を作成することが可能となり、QbD 開発医薬品の効率的な審査に貢献できると考えられる。

表 6 QbD 開発医薬品の QOS に記載すべき重要な事項

1. QbD 開発の全体像を提示すること。
2. 製品品質プロファイルを示すこと。
3. 重要品質特性を示し、重要品質特性と特定した根拠を説明すること。
4. 重要品質特性に影響を与える重要工程パラメータを示し、その根拠（例えば、既に得られている知識、科学的な第一原理、実験計画法による検討結果及びリスクアセスメント等）を説明すること。
5. QbD 開発により構築した品質管理戦略を明示し、その適切性を検討結果及びリスクマネジメントの結果に基づき説明すること。
6. 重要工程の設定根拠を説明すること。
7. 軽微変更届出事項及び/又は承認申請書に記載しなかったパラメータについて、リスクマネジメントに基づく品質管理戦略に準じて、その理由を説明すること。
8. 承認申請資料に使用する用語は、ICH ガイドラインの定義に準じて記載してあるか確認する。また、ICH ガイドラインに定義されていない用語が使用されている場合には、その用語の定義を明確すること。
9. デザインスペース構築のために実施した実験計画、実験結果及び統計解析結果について説明すること。
10. デザインスペースを構築するために実施した検討のスケールを示し、実生産スケールの検討結果に基づきデザインスペースを構築していない場合には、実生産スケールへのスケールアップ時の潜在的リスクについて考察すること。
11. 承認申請書において、いずれのパラメータ間でデザインスペースが構築されているのか明確になるように示すこと。また、相互作用がある場合に、承認申請書にてそのパラメータ間の関連性が明確になるように示すこと。
12. 最終原薬又は最終製剤に設定した規格及び試験方法のうち、どの試験項目にリアルタイムリリース試験を採用しているか明示すること。
13. リアルタイムリリース試験を適用している試験項目について、最終原薬又は最終製剤に規格及び試験方法を設定すること。
14. リアルタイムリリース試験を採用している試験項目については、その妥当性（リアルタイムリリース試験と通常試験の比較等）を説明すること。
15. リアルタイムリリースに予測モデル式を採用している場合、その予測モデル式をどのように構築したのか説明すること（モデル構築に使用したロット情報など）。また、その予測モデル式の精度（実生産スケール品での精度）や不適合品の識別能についても説明すること。

また、QbD 開発の背景情報として、申請者が表 6に関する情報を記載した CTD セクションを明示し、その内容の要約を参考資料として申請時に提出すれば、PMDA の審査担当者は申請品目の QbD 開発の概要を速やかに理解することが可能となり、QbD 開発医薬品の審査のさらなる効率的に貢献できるのではないかと考えられる（図 4）。

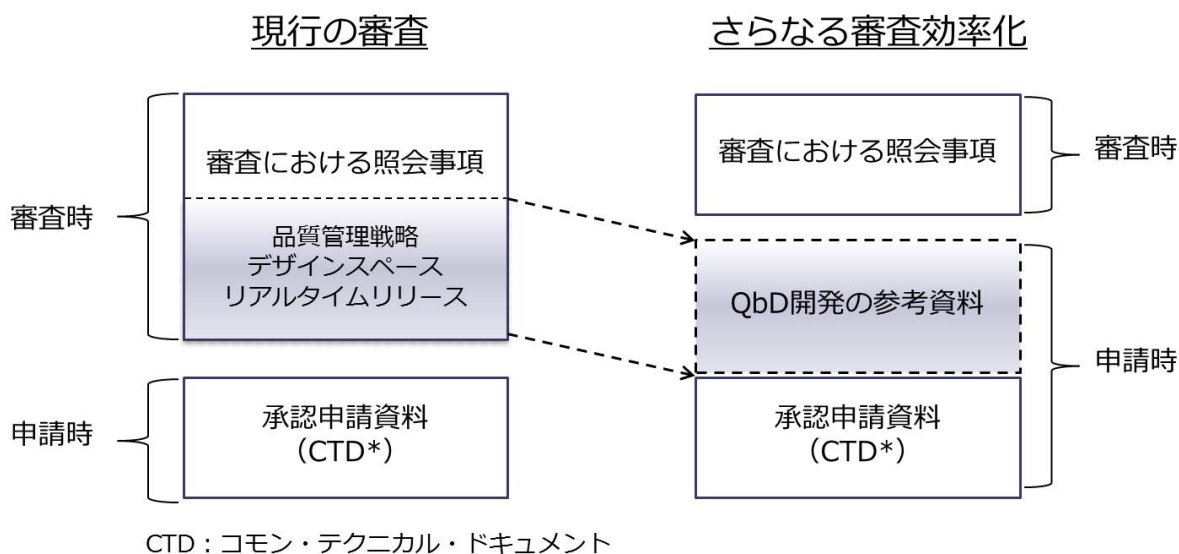


図 4 QbD 開発医薬品の現行の審査とさらなる審査効率化

2.5 結論

以上、本研究の調査結果から、QbD 開発医薬品の QOS に記載すべき重要事項が明らかとなり、申請者はこれらの重要事項について、QOS において論理的かつ第三者に分かり易く説明するに留意することで、PMDA が必要とする承認申請資料を作成することが可能となり、QbD 開発医薬品の効率的な審査に貢献できる。ただ、未だ「QbD 開発医薬品の製造販売承認申請書の記載方法」に関する明確な指針がなく、この点に関する規制当局の考え方がより具体的に示されれば、QbD 開発医薬品の承認申請資料の質が上がり、審査のさらなる効率化に繋がると考えられる。

3 クオリティ・バイ・デザインアプローチを利用して開発された医薬品の承認後のライフサイクルに関する研究

3.1 緒言

ICH Q8, Q9, Q10及びQ11ガイドラインにおいて、QbD開発は開発段階だけでなく、製品ライフサイクルの全期間を通じた継続的改善を促進するものであるとされている。開発段階で得られたデータの多くはラボスケールやパイロットスケールであり、承認時までには得られている実生産スケールのデータは限られている。このため、一定品質の医薬品を製造販売開始後に継続的に供給するためには、製造販売開始後においてもPATを用いた工程モニタリング、蓄積されたデータのトレンド分析及びリスクマネジメント等を活用し、継続的に工程を改善（以下、継続的改善）していく必要がある。このような継続的改善が規格不適合ロット数の減少に寄与し、製造コスト削減及び安定供給に繋がると考えられる。

一方、近年、承認事項の変更手続きに関するコンプライアンス遵守がよりいっそう求められており²⁴⁾、継続的改善のために製造工程や品質管理戦略等に変更が必要となった場合には、製造販売承認取得者（製薬企業）は、国ごとに異なる薬事規制に従って、適切な変更手続き（一部変更申請、変更届出又は変更報告等）を迅速かつ確に行わなければならない。QbD開発医薬品の品質の継続的な改善を迅速に行うためには、QbD開発で得られた情報・経験の活用に加え、より効率的で適切な薬事規制が必要である。本研究では、日本、米国及びEUの薬事規制等を比較し、本邦におけるQbD開発医薬品の迅速な継続的改善のために薬事規制に取り入れるべき事項を考察した。

3.2 方法

承認後の製品ライフサイクルにおいて、医薬品の有効性、安全性及び品質を担保するために、日本、米国及びEUにおいて、それぞれ承認事項の変更手続きに関する薬事規制がある^{22),23),24),25)}。本研究では、承認後の製品ライフサイクルにおいて、継続的改善が必要な場合に迅速に対応できるようにするために必要な事項を、日本、米国及びEUの薬事制度を比較し検討した。

3.3 結果

3.3.1 日本、米国及びEUにおける品質に係る承認事項

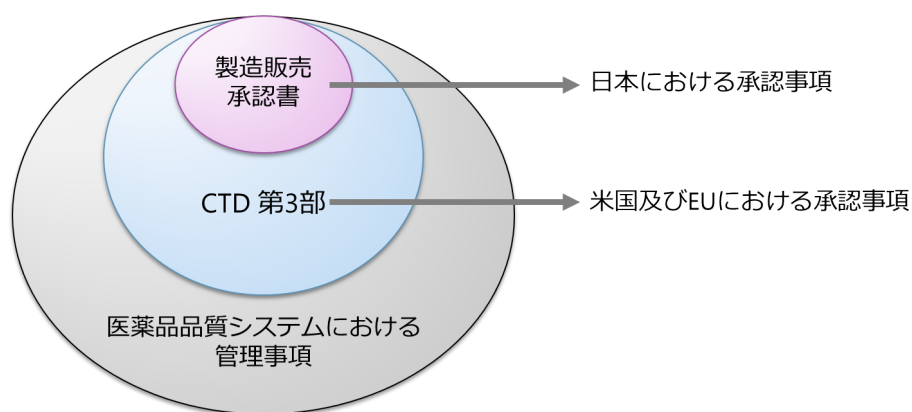
日本、米国及びEUにおける品質に係る承認事項の概念図を図5に示した。

日本において、品質に関しては製造販売承認書（以下、AAF：Approved Application Form）に記

載された事項が承認事項である。承認審査の過程において、製造販売承認申請時の添付資料である CTD の内容に基づき、申請者が作成した製造販売承認申請書（以下、AF：Application Form）の記載内容を規制当局が審査する。最終的に厚生労働大臣が AF に記載された内容を承認し、AF の内容を含む AAF が発行される。AAF には品質に係る事項として、①一般的名称、②販売名、③成分及び分量又は本質、④原薬/製剤の製造方法（製造所を含む）、⑤原薬/製剤の規格・試験方法、⑥原薬/製剤の貯法・有効期間が含まれており、これらの承認事項を変更する場合は、原則、一部変更承認申請（以下、PCA：Partial Change Application）が必要である。ただし、原薬/製剤の製造方法のうち、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工程パラメータ等については、軽微変更届出（以下、MCN：Minor Change Notification）での対応が可能である。なお、AAF には、品質以外の事項として、用法・用量と効能・効果も含まれる。

米国においては、CTD 第3部に記載された内容が承認事項となる。これらの承認事項を変更する場合には、Prior Approval Supplement（以下、PAS）、Change Being Effected in 30days（以下、CBE-30）、Change Being Effected（以下、CBE-0）又は Annual Report（以下、AR）の薬事手続きが必要とされている²⁶⁾。ただし、2015年5月には承認事項に関連するドラフトガイダンスが発出されており²⁷⁾、リスクに基づいた管理を導入できるよう、製品の工程性能及び品質を保証するために必要な製品、製造方法、製造設備/装置、品質管理戦略の要素に関する情報を「Established Conditions（以下、EC）」を定義し、EC の内容を変更する場合にのみ、変更手続きが必要である。

EU においては、米国と同様に、CTD 第3部に記載された内容が承認事項である。これらの承認事項を変更する場合には、Type II、Type IB、Type IA_{IN} 又は Type IA Variation の変更手続きが必要である²³⁾。



CTD：コモン・テクニカル・ドキュメント

図 5 日本、米国及び EU における品質に係る承認事項の概念図

表 7に、日本、米国及び EU における品質に係る承認事項を比較した。日本における承認事項は CTD 第3部に要求される内容の一部であり、米国及び EU に比べ承認事項が限定される。なお、参考情報として、米国におけるドラフトガイダンスで要求されている EC の内容も記載した。EC に記載すべき事項は、日本における承認事項と類似していた。

表 7 日本、米国及び EU における品質に係る承認事項の比較

CTD セクション	記載内容	日本 [†]	米国		EU
			CFR	Draft Guidance [‡]	
原薬					
3.2.S.1.1	名称	○	○	○	○
3.2.S.1.2	構造	○	○	○	○
3.2.S.1.3	一般特性	---	○	---	○
3.2.S.2.1	製造業者	○	○	○	○
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	○	○	○	○
3.2.S.2.3	原材料の管理	○	○	○	○
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	○	○	○	○
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	---	○	---	○
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	---	○	---	○
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	---	○	---	○
3.2.S.3.2	不純物	---	○	---	○
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（原薬）	○	○	○	○
3.2.S.4.2	試験方法（原薬）	○	○	○	○
3.2.S.4.3	試験方法のバリデーション（原薬）	---	○	---	○
3.2.S.4.4	ロット分析（原薬）	---	○	---	○
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（原薬）	---	○	---	○
3.2.S.5	標準品又は標準物質	○	○	○	○
3.2.S.6	容器及び施栓系	○	○	○	○
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	○ [‡]	○	---	○
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	---	○	○	○
3.2.S.7.3	安定性データ	---	○	---	○

○：承認事項， ---：非承認事項

[†] CTD 自体が承認事項でなく、「製造販売承認書に記載されている事項」又は「Establish Conditions とされた事項」が承認事項。

[‡] 保存条件及び有効期間又はリテスト期日のみが承認事項。

表 7 日本、米国及び EU における品質に係る承認事項の比較—続き—

CTD セクション	記載内容	日本 [†]	米国		EU
			CFR	Draft Guidance [†]	
製剤					
3.2.P.1	製剤及び処方	○	○	○	○
3.2.P.2.1	製剤成分	---	○	---	○
3.2.P.2.2	製剤	---	○	---	○
3.2.P.2.3	製造工程開発の経緯	---	○	---	○
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	---	○	---	○
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	---	○	---	○
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	---	○	---	○
3.2.P.3.1	製造業者	○	○	○	○
3.2.P.3.2	製造処方	○	○	○	○
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	○	○	○	○
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	○	○	○	○
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	---	○	---	○
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（添加剤）	○	○	○	○
3.2.P.4.2	試験方法（添加剤）	○	○	○	○
3.2.P.4.3	試験方法のバリデーション（添加剤）	---	○	---	○
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（添加剤）	---	○	---	○
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	---	○	○	○
3.2.P.4.6	新規添加剤	---	○	○	○
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（製剤）	○	○	○	○
3.2.P.5.2	試験方法（製剤）	○	○	○	○
3.2.P.5.3	試験方法のバリデーション（製剤）	---	○	---	○
3.2.P.5.4	ロット分析（製剤）	---	○	---	○
3.2.P.5.5	不純物の特性	---	○	---	○
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（製剤）	---	○	---	○
3.2.P.6	標準品又は標準物質	○	○	○	○
3.2.P.7	容器及び施栓系	○	○	○	○
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	○ [‡]	○	---	○
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	---	○	○	○
3.2.P.8.3	安定性データ	---	○	---	○
3.2.A	その他	---	○	---	○
3.2.R	各極の要求資料	---	○	---	○

○：承認事項， ---：非承認事項

[†] CTD 自体が承認事項でなく、「製造販売承認書に記載されている事項」又は「Establish Conditions とされた事項」が承認事項。

[‡] 保存条件及び有効期間又はリテスト期日のみが承認事項。

3.3.2 承認事項変更の一部変更手続き

日本、米国及びEUの承認事項の一部変更手続きに関する薬事規制の比較を表8に示した。

日本においては、承認事項に変更がある場合は、一部変更承認を取得又は軽微変更届出を提出しなければならない（医薬品医療機器等法 第14条）。また、品質に影響を与える可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更について、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、必要に応じてその製造所等における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを確認し、その結果に関する記録を作成する必要がある²⁸⁾。したがって、計画している変更が承認事項に関わるか否かを評価し、その上で品質に重大な影響を与えるかどうかを評価し、適切な薬事手続き（一部変更承認申請又は軽微変更届出）をとり、いずれの変更も医薬品品質システムにおいて変更管理記録を残す必要がある。承認事項に係る変更については、基本的に一部変更承認が必要となるが、軽微変更届出の対象となる事項については、あらかじめ製造方法の変更時に軽微変更届出項目として承認されている必要がある¹¹⁾。なお、一部変更承認申請において、製造所のみの変更である迅速審査の場合は3ヵ月（一般薬審査部）又は5ヵ月（新薬審査部）、製造方法欄の変更の場合は5ヵ月（ただし、記載整備による製造方法欄の審査を終えたもの）、製造方法欄の変更を伴わない場合は5ヵ月を、それぞれ行政側の標準事務処理期間*として要する（ただし、バイオ医薬品は除く）^{29),30)}。軽微変更届出は、当該変更により製造された製品の出荷後30日以内に提出する必要がある。なお、軽微変更届出事項として承認を受けている事項以外の変更で、軽微な変更となる例もわずかではあるが存在する^{31),32)}。

米国では、承認事項の変更を、「Major Change」、「Moderate Change」及び「Minor Change」に分類し、それぞれの変更についてFDAへの報告手順が規定されている。製品の有効性や安全性に影響を与える可能性が非常に大きい変更を「Major Change」と位置づけており、この場合、PASを提出し、変更を導入した製品を出荷する前にFDAからの承認が必要となる。なお、FDAにおいて、PASの審査期間（90パーセントイル）は4ヵ月とされている³³⁾。「Moderate Change」は製品の有効性や安全性に影響を与える可能性が中程度の変更とされており、この場合、CBE-30又はCBE-0による薬事手続きが必要となる。CBE-30に該当する変更の場合、FDAによる30日審査において、変更内容について特段の指摘がなかった場合に、当該変更済みの製品を市場に出荷できる。CBE-0では、FDAからのCBE-0の受領通知により、当該変更済みの製品を市場に出荷できる。「Minor Change」に該当する変更は、製品の安全性や有効性に影響を与える可能性が非常に低いと考えられる変更とされており、ARにて該当する変更を報告する。また、計画している承認事項の変更、その変更の評価方法（試験手順を含む）及び判定基準、並びに提案する報告区分等を

* PMDA等の照会事項に対する申請者の回答作成及び指摘事項に対する申請者の改善等に要する時間は含まない。

規定したコンパラビリティープロトコールを提出し、審査の過程で事前承認を受けることで、実際の承認後の変更には、提案する報告区分（本来必要とされる報告区分より緩和した報告区分）で変更を導入することが可能となる薬事規制がある³⁴⁾。

EU では、製造販売承認取得後、製品の有効性、安全性及び品質に影響を与える場合には、そのリスクの度合いに応じて報告区分が決められている³⁵⁾。米国と同様に、製品の有効性、安全性及び品質に著しい影響を与える変更を「Major Variation」とし、変更の際し Type II Variation を提出し、変更を導入した製品を出荷する前に、承認が必要となる。なお、Type II Variation の審査期間は通常2ヵ月間³⁶⁾とされている。一方、「Minor Variation」には、2種類（Type IA Variation と Type IB Variation）の報告区分が存在する。Type IA Variation は、製品の有効性、安全性及び品質にほとんど影響を与えない又は与えない変更とされており、変更から12ヵ月以内の事後報告でよいとされている。ただし、Type IA variation のうち、製品を継続的に監視するために緊急な届出が必要となるような軽微変更については、Type IA_{IN} Variation とされており、変更後、速やかに届出を提出しなければならない。Type IB Variation は、Type II 及び Type IA variation のどちらにも該当しない変更とされており、変更の導入までに規制当局への通知が必要であり、規制当局から30日以内に指摘事項がなかった場合に、変更後の製品の市場への供給が可能となる。これは米国における CBE-30と類似した報告区分である。また、米国と同様に、Post-approval Change Management Protocol に関する薬事規制がある³⁷⁾。これは、製品のライフサイクルにおいて計画している変更の具体的な内容、品質に与える影響の検証方法及びその許容基準を記載したプロトコールであり、承認審査の段階でプロトコールの内容が承認されれば、承認事項の変更を迅速に導入することが可能となる。

表 8 日本、米国及び EU における承認事項の一部変更手続きに関する薬事規制の比較

薬事手続き	日本	米国	EU
事前承認	<p><u>一部変更承認申請</u></p> <p>製造販売承認書に記載されている項目の変更。ただし、製造販売承認書に軽微変更届出対象事項として承認された項目は除く。審査期間は約3～6ヵ月（ただしバイオ医薬品は除く）。</p>	<p><u>Prior Approval Supplement</u></p> <p>製品の品質等に重大な影響を与える可能性のある変更。審査期間は約4ヵ月。</p>	<p><u>Type II variation</u></p> <p>製品の品質、安全性又は有効性に有意な影響があるかもしれない一部変更。審査期間は通常2ヵ月。</p>
30日審査	該当なし	<p><u>Change Being Effected in 30days</u></p> <p>製品の品質等に中程度の影響を与える可能性のある変更。30日審査後に変更可。</p>	<p><u>Type IB variation</u></p> <p>Type II の重大な変更、Type IA の軽微な変更及びエクステンションのいずれにも該当しない一部変更。30日審査後に変更可。</p>
届出	<p><u>軽微変更届出</u></p> <p>最終製品の品質に影響を与えない変更であり、製造販売承認書に軽微変更届出対象事項として承認された項目の変更。当該変更により製造された製品の出荷後30日以内に届出。</p>	<p><u>Changes Being Effected</u></p> <p>製品の品質等に中程度の影響を与える可能性のある変更。変更申請が受領されたと同時に変更可。</p>	<p><u>Type IA_{IN} variation</u></p> <p>製品の品質、安全性、又は有効性に最小限の影響しかないか、全く影響がないような一部変更。変更後、速やかに報告。</p>
年次報告	該当なし	<p><u>Annual Report</u></p> <p>製品の品質等にほとんど影響を与えないと考えられる変更。</p>	<p><u>Type IA variation</u></p> <p>製品の品質、安全性、又は有効性に最小限の影響しかないか、全く影響がないような一部変更。</p>
必要なし	<p>医薬品品質システムで変更管理を記録 (製造販売承認書又は CTD 第3部に記載されていない事項)</p>		

3.3.3 製造方法及び規格・試験方法の変更に際し必要な変更手続き

品質に関する承認事項の一部変更のうち、QbD 開発と密接に関連する①製造方法及び②規格・試験方法における代表的な変更について、日本、米国及び EU において必要な変更手続きを比較した（表 9、表 10及び表 11）。なお、日本においては AAF に記載されている内容を変更するかどうかは変更手続きの要否の判断基準であるの対し、米国及び EU においてはそれぞれの変更に必要とされる変更手続きがガイダンス等に細かく規定されている等、日本と米国及び EU で

は薬事規制が異なっている。

3.3.3.1 製造方法

日本、米国及びEUにおいて、原薬及び製剤の製造方法の変更に際し必要な変更手続きの比較をそれぞれ表 9及び表 10示す。いずれの地域においても、化学合成された有効成分を含む医薬品(化学合成製品)の原薬及び製剤については、軽微な変更やスケールアップであれば、30日審査申請、変更届出又は年次報告のいずれかで対応可能であるが、生物由来製品*の原薬及び製剤については、原則として軽微な変更であっても規制当局からの事前承認が必要である。ただし、QbD開発の結果、規制当局より申請者が提案するデザインスペースについて承認が得られた場合、デザインスペース内での工程パラメータの変更であれば、薬事規制上の変更手続きは必要ない。

表 9 日本、米国及びEUにおける原薬製造方法の変更に際し必要な変更手続きの比較

変更内容	日本	米国	EU
製造工程における軽微な変更（生物由来製品の原薬は除く）	MCN [†]	CBE30 [‡]	IA [§]
生物由来製品の原薬の製造工程における軽微な変更	PCA	PAS	II
製造工程における重大な変更で、品質、有効性及び安全性に有意な影響を及ぼす可能性のある変更	PCA	PAS	II
製造スケールの変更（生物由来製品の原薬は除く）	MCN	AR	IA [¶] (≤10倍) IB (>10倍)
生物由来製品の原薬製造スケールの変更	PCA	PAS [#]	II [*]
工程管理値の厳格化	MCN	AR	IA
工程管理値の緩和	PCA	PAS	II
工程管理試験の削除（重要品質特性に関連する工程管理試験）	PCA	PAS	II
デザインスペース内での工程パラメータの変更	---	---	---
デザインスペースの導入及び変更	PCA	PAS	II

---：医薬品品質システムで変更管理を記録。

[†] 軽微変更届出対象事項として承認された工程パラメータのみ。

[‡] 工程パラメータの変更等を含む。ただし、無菌性保証に関わる変更はPAS。

[§] 不純物プロファイルや物理化学的性質に変化がない、合成経路が同じかつ試薬、触媒又は溶媒には新規なものがない、中間体及び最終製品の規格が変わらない等。

^{||} 製法、収率、保存条件等に影響を与えないハーベスト・プーリング工程の変更はAR。

[¶] 無菌原薬は除く。

[#] 装置の変更を伴わない培養工程の軽微な製造スケールの変更はCBE30。

^{*} 製造方法の変更を伴わない製造スケールの変更はIB。

* 本研究では、医薬品医療機器等法 第2条 第10項「生物由来製品：人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造をされる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するもの」のうち、医薬品のみを対象とする。

表 10 日本、米国及び EU における製剤製造方法の変更に際し必要な変更手続きの比較

変更内容	日本	米国	EU
製造工程における軽微な変更（生物由来製品の製剤は除く）	MCN [†]	CBE30 [‡]	IA [§]
製造工程における重大な変更で、品質、有効性及び安全性に有意な影響を及ぼす可能性のある変更	PCA	PAS	II
即放性経口固形製剤又は経口液剤の製造スケールの変更	MCN	AR	IA (≤10倍) IB (>10倍)
無菌製剤の製造スケールの変更（生物由来製品の製剤は除く）	MCN	AR	IB
生物由来製品の製剤製造スケールの変更	PCA	PAS [¶]	II [#]
工程管理値の厳格化	MCN	AR	IA
工程管理値の緩和	PCA	PAS	II
工程管理試験の削除（重要品質特性に関連する工程管理試験）	PCA	PAS	II
デザインスペース内での工程パラメータの変更	---	---	---
デザインスペースの変更	PCA	PAS	II

---：医薬品品質システムで変更管理を記録。

† 軽微変更届出対象事項として承認された工程パラメータのみ。

‡ 工程パラメータや装置の変更を含む。ただし、無菌性保証に関わる変更は PAS。

§ 不純物プロファイルや物理化学的性質に変化がない、製造原理が同じかつ製造用溶剤が同じ、工程管理値が緩和されていない、中間体及び最終製品の規格が変わらない等。

|| バリデートされた製造スケールの50%を超える場合は PAS。

¶ 装置の変更を伴わない充填時間の増加は AR。

製造方法の変更を伴わない場合は IB。

3.3.3.2 規格・試験方法

日本、米国及び EU において、規格・試験方法の変更に際し必要な薬事手続きの比較を表 11 に示す。いずれの地域においても、原薬/製剤又は出発物質/中間体/試薬の規格/管理値の緩和又は削除、抗体や細胞等を用いた免疫学的試験方法に関する変更（使用する試薬の変更等を含む）の際には、規制当局からの事前承認が必要である。原薬/製剤又は出発物質/中間体/試薬の試験手順に関する一般的な変更の場合、米国及び EU では30日審査で対応可能であるが、日本においては事前承認が必要とされており、日本では米国及び EU に比べ、継続的な改善の一環として試験方法を迅速に変更することが困難である。

表 11 日本、米国及び EU における規格・試験方法の変更に際し必要な変更手続きの比較

変更内容	日本	米国	EU
原薬/製剤又は出発物質/中間体/試薬の規格/管理値の厳格化	MCN	AR	IA
原薬/製剤又は出発物質/中間体/試薬の規格/管理値の緩和	PCA	PAS [†]	II
原薬/製剤又は出発物質/中間体/試薬の規格/管理値の削除	PCA	PAS [†]	II
原薬/製剤又は出発物質/中間体/試薬の試験手順に関する軽微な変更	PCA	CBE30	IA [‡]
同等又はより優れた手法ではない試験方法への変更	PCA	PAS	II
抗体や細胞等を用いた免疫学的試験方法に関する変更	PCA	PAS	II
原薬/製剤及び出発物質/中間体/試薬の試験手順に関するその他の変更	PCA [§]	CBE30	IB

[†] 原薬製造に用いる原材料，中間体より前の工程内試料，最終中間体より前に導入される出発物質又は原薬中間体に適用される試験の場合は CBE30.

[‡] 抗体や細胞等を用いた免疫学的試験方法は除く.

[§] AAF に記載されている場合.

3.4 考察

日本、米国及び EU においては承認された医薬品について、市販後の品質の継続的な担保のために、承認事項の一部を変更する場合にはそれぞれの薬事規制に準じた変更手続きが必要とされている。日本においては AAF に記載された事項を変更する場合には、事前承認申請又は変更届出が必要である。一方、米国及び EU においては CTD 第3部に記載された事項を変更する場合には、事前承認申請、30日審査申請、変更届出又は年次報告のいずれかが必要である。これは、米国及び EU では日本に比べ品質に係る承認事項の範囲が広いため、より細分化されかつ変更の程度に応じた変更手続き体制となっていると考えられる。

日本において QbD 開発の際にデザインスペースを構築した場合には、デザインスペース内での工程パラメータ等の変更であれば、事前承認申請又は変更届出の必要はなく、迅速に継続的改善を行うことが可能である。また、化学合成製品（原薬及び製剤）の場合は、承認後、品質に影響を与えない工程パラメータの軽微な変更を行う際には、デザインスペースを構築していなくても、軽微変更届出は必要であるが規制当局による事前承認は不要のため、申請者の供給計画に従って継続的改善を行うことが可能である。しかし、生物由来製品（原薬及び製剤）の場合は、QbD 開発したとしてもデザインスペースを構築しない限り、承認後の工程パラメータの軽微な変更の際に、規制当局からの事前承認が必要である。米国及び EU においては承認事項に係る変更手続き体制は日本と異なるが、デザインスペースを構築した場合や化学合成製品（原薬及び製剤）の場

合で品質に影響を与えない工程パラメータの軽微な変更の際には、日本と同様に規制当局の事前承認の必要はない。また、生物由来製品（原薬及び製剤）の工程パラメータの軽微な変更を行う場を行う場合には、日本と同様に一部の場合を除き規制当局の事前承認が必要となる。ただし、米国及び EU においては、それぞれ「承認事項一部変更に関する事前審査制度」が導入されており、デザインスペース構築の有無によらず QbD 開発等により製造工程等に関する十分な検討が行われている場合には、製造工程等の変更計画（検証方法及び評価基準等を含む）について事前審査を受け、変更計画に準じた結果が得られれば、実際の変更を行う際に規制当局の事前承認は必要ない。そのため生物由来製品であっても30日審査等により、申請者の供給計画に従って迅速かつ計画的に継続的改善を行うことが可能である。特に、QbD 開発医薬品では、製造販売開始後のトレンド分析により得られた情報に加え、開発段階で得られた製造工程に関する十分な知識を活用することで、規制当局も予定している変更が品質に与える影響及びリスクを事前に評価することが可能となり、迅速な継続的改善に大きく寄与すると考えられる（図 6）。

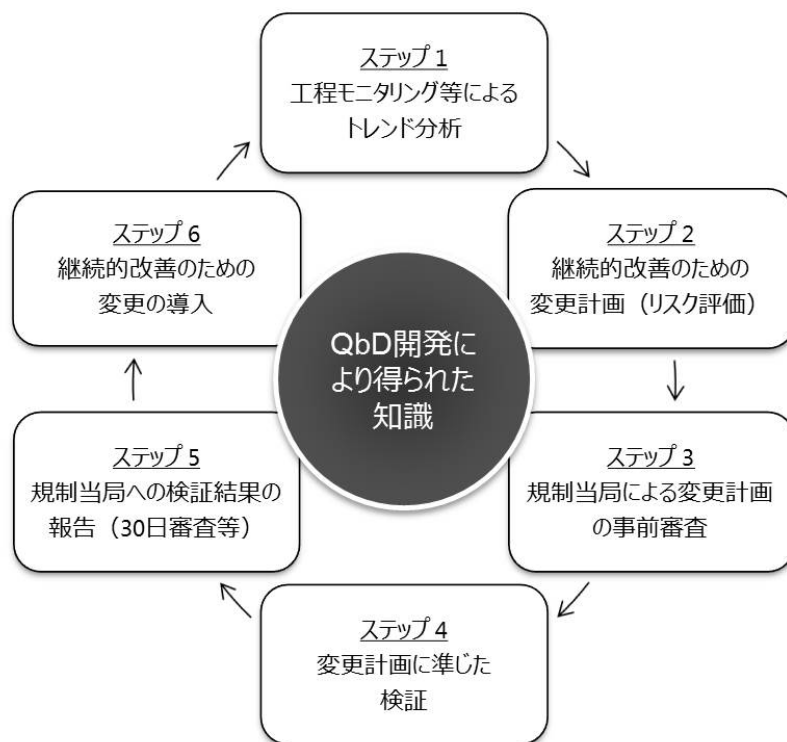


図 6 承認後変更の事前審査制度を活用した継続的改善

図 7に示したように、日本の現状の薬事制度では、生物由来製品を QbD 開発したとしても、デザインスペースを構築しない限り、継続的な工程の改善のためには原則として事前承認申請を行う必要があるため、その承認が得られるまで変更を行うことができず、供給計画に影響を与える可能性がある。したがって、QbD 開発された生物由来製品の迅速な継続的改善を促進できるよう、

米国及び EU で導入されている「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を日本に導入する必要があると考える。なお、「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を導入する必要があるのは、主として生物由来製品の継続的な工程の改善についてであるが、試験方法等の変更についても、①日本では米国及び EU より一部変更承認審査に時間を要すること、②QbD アプローチを活用した試験方法の開発が行われていること^{38),39)}から、事前審査制度の導入により、迅速かつ計画的に試験方法等の変更を行うことが可能となるため、安定供給の観点から有用な薬事制度となりうると考える。

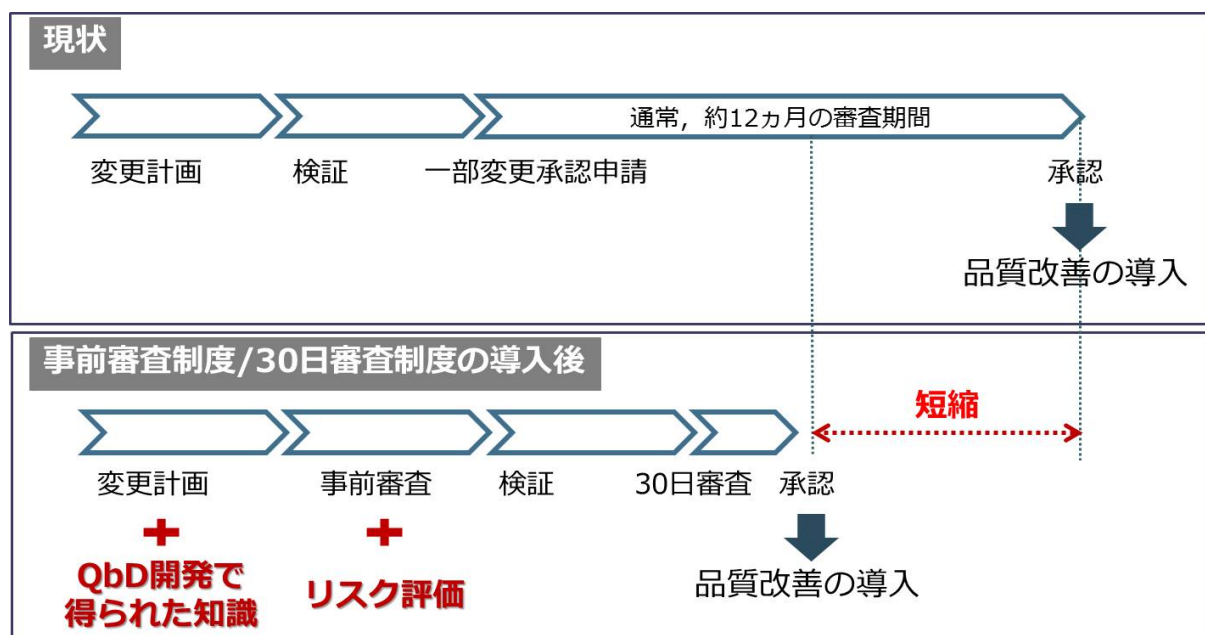


図 7 現行の薬事制度に基づく継続的改善と事前審査制度及び 30 日審査制度導入による迅速な継続的改善の比較

3.5 結論

以上のように、日本の現状の薬事制度では、生物由来製品においては QbD 開発されたとしても、デザインスペースを構築しない限り継続的な工程の改善のためには、必ず事前承認申請を行う必要があり、その承認が得られるまで変更を行うことができず、供給計画に影響を与える可能性がある。したがって、デザインスペースを構築していなくとも QbD 開発された生物由来製品の迅速な継続的改善を促進できるよう、米国及び EU で導入されている「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を日本に導入する必要があると考える。

4 総括

本研究では、QbD 開発医薬品の審査効率化のためには、申請者（製薬企業）は、①デザインスペース及びリアルタイムリリース戦略を含む品質管理戦略の詳細を、承認申請資料に論理的かつ第三者が容易に理解できるように記載することが必要であること、②規制当局は「QbD 開発医薬品の製造販売承認申請書の記載方法」をより具体的に示すべきであることを提言した。①及び②が適切に実施されれば、申請者はより質の高い QbD 開発医薬品の承認申請資料の作成が可能となり、QbD 開発医薬品の審査の更なる効率化に繋がると考える。また、承認後の QbD 開発医薬品の品質担保においては、生物由来製品の場合は QbD 開発したとしても、デザインスペースを構築しない限り、継続的な工程の改善のためには原則として事前承認申請を行う必要がある。そのため、デザインスペースを構築していなくとも QbD 開発された生物由来製品の迅速な継続的改善を促進できるよう、米国及び EU で導入されている「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を日本の薬事制度に導入することが必要であることを提言した。

5 引用文献

- 1) 平成22年6月28日 薬食審査発第0628第1号, 医薬食品局審査管理課長通知. 製剤開発に関するガイドラインの改定について (ICH Q8(R2)). <http://www.pmda.go.jp/files/000156605.pdf>.
- 2) 平成18年9月1日 薬食審査発第0901004号及び薬食監麻発第0901005号, 医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知. 品質リスクマネジメントに関するガイドライン (ICH Q9). <http://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf>.
- 3) 平成22年2月19日 薬食審査発0219第1号及び薬食監麻発第0219号第1号, 医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知. 医薬品品質システムに関するガイドラインについて (ICH Q10). <http://www.pmda.go.jp/files/000156141.pdf>.
- 4) 平成26年7月10日 薬食審査発0710第9号, 医薬食品局審査管理課長通知. 原薬の開発と製造 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) ガイドラインについて (ICH Q11). <http://www.pmda.go.jp/files/000156136.pdf>.
- 5) 平成25年2月1日 厚生労働省医薬食品局審査管理課及び厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課連名事務連絡. 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. <http://www.pmda.go.jp/files/000156496.pdf>.
- 6) Lawrence X Y. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res.* 2008;25:781-791.
- 7) 真野栄一. Quality by Design (QbD) アプローチリアルタイムリリース試験 (RTRT) の事例一. *PHARM TECH JAPAN.* 2013;29:35-40.
- 8) Kourti T, Davis B. The business benefits of quality by design (QbD). *Pharm Eng.* 2012;32:1-10.
- 9) 平成21年7月7日 薬食審査発0707第3号, 医薬食品局審査管理課通知. 新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について (別紙1). <https://www.pmda.go.jp/files/000156304.pdf>.
- 10) 平成21年7月7日 薬食審査発0707第3号, 医薬食品局審査管理課通知. 新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について (別紙3). <https://www.pmda.go.jp/files/000156785.pdf>.
- 11) 平成17年2月10日 薬食審査発第0210001号, 医薬食品局審査管理課通知. 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. <https://www.pmda.go.jp/files/000160084.pdf>.
- 12) European Medicines Agency and U.S. Food and Drug Administration announce pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications, Issued on March 2011.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001222.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- 13) EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality-by-Design applications: lessons learnt and Q&A resulting from the first parallel assessment, Issued on 20 August 2013.
- 14) Questions and Answers on Design Space Verification, Issued on 24 October 2013. .
- 15) PMDA の EMA-FDA が実施する QbD 同時並行評価に関するパイロットプログラムへのオブザーバー参加について.
- 16) 2013年4月25日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会 議事録. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000031787.html>.
- 17) 平成25年度厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書. 医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究－製剤のライフサイクルに渡る品質保証に関する研究 研究分担者 香取典子. http://www.nihs.go.jp/drug/section3/H25_OkudaSeizai_houkoku.pdf.
- 18) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書. 医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究－重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究 研究分担者 檜山行雄. <http://www.nihs.go.jp/drug/section3/H20Okuda1GRep.pdf>.
- 19) 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書. 原薬の開発・製造情報に関する研究－Quality by Design の方法論による原薬研究開発－ 研究分担者 奥田晴宏. <http://www.nihs.go.jp/drug/section3/H23OkudaRRep.pdf>.
- 20) ISPE 日本本部 2014年年次大会 QbD ワークショップ QbD 申請と通常申請された品目の GMP 適合性調査の違いについて. 医薬品医療機器総合機構 品質管理部.
- 21) 医薬品医療機器総合機構 平成27年度業務報告. <https://www.pmda.go.jp/files/000213641.pdf>.
- 22) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Changes to an Approved NDA or ANDA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research (CDER), Issued in April 2004, CMC Revision 1. <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm077097.pdf>.
- 23) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-up and Post approval Change: Chemistry, Manufacturing, and Controls, *In Vitro* Dissolution Testing, and *In Vivo* Bioequivalence Documentation. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070636.pdf>.
- 24) 平成28年6月1日 薬生審査発0601第3号, 薬生監麻発0601第2号. 医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について. <https://www.pmda.go.jp/files/000213485.pdf>
- 25) Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorizations

- for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf.
- 26) Code of Federal Regulations Title 21, Volume 5, Part 314, Subpart B Sec. 314.70 Supplements and other changes to an approval application. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=314.70>.
- 27) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Establish Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products. Draft Guidance. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm448638.pdf>.
- 28) 平成16年9月22日 厚生労働省令第136号(最終改正:平成26年7月30日 厚生労働省令第87号). 医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令.
- 29) 平成19年8月14日 薬食審査発第0814001号及び薬食監麻発第0814001号 医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知. 「医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る手続きの迅速化について」の一部改正について.
- 30) 平成21年5月22日 薬食審査発第0522001号, 医薬食品局審査管理課長通知. 医療用医薬品の承認事項一部変更承認申請に係る標準的事務処理期間の取扱いについて.
- 31) 平成22年6月28日 医薬食品局審査管理課事務連絡. 軽微変更の範囲の明確化に関する検討事項について.
- 32) 平成22年7月26日 医薬食品局審査管理課事務連絡. 医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)について.
- 33) U.S. Food and Drug Administration. Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2013 through 2017. <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM270412.pdf>.
- 34) U.S. Food and Drug Administration. Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Draft Guidance. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM496611.pdf>.
- 35) COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal product for human use and veterinary medicinal product. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
- 36) European Medicines Agency post-authorization procedural advice for users of the centralized procedure. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural

[guideline/2009/10/WC500003981.pdf](#).

- 37) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP). Question and Answers on post approval change management protocols. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/04/WC500125400.pdf.
- 38) Implications and Opportunities for Applying QbD Principles to Analytical Measurements ; Position paper from EFPIA ADS and PhRMA ATG. Pharm. Tech., 34 (2), 52, 2010.
- 39) Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification, Pharmacopeial Forum, Vol 39 (5).
https://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/lifecycle_pdf.pdf.

6 謝辞

本研究を進めるにあたり，多大なるご指導，ご鞭撻をいただいた豊島聰教授に心より感謝申し上げます。また，大塚誠教授には主査，大室弘美教授には副査として，本論文の審査において多くのご助言を賜り深く感謝いたします。投稿論文の執筆に際し，貴重なご意見をいただきました Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. の Jennifer A. Jakubowski 氏にも感謝いたします。

7 付録

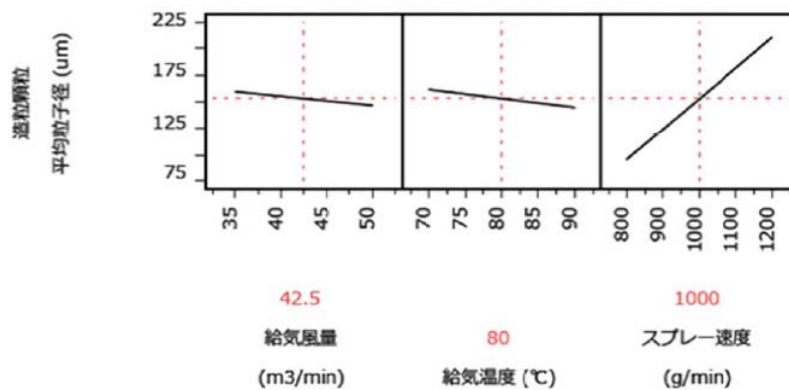
承認申請時に参考資料として提出する「QbD 開発の参考資料」の一例

重要品質特性に影響を与える重要工程パラメータを示し、その根拠（例えば、既に得られている知識、科学的な第一原理、実験計画法による検討結果及びリスクアセスメント等）を説明すること。

【要約】

CTD 2.3.P.2.3.4に示したとおり、L4(23) 直交系の実験計画法により、実生産スケールにて流動層造粒を実施した。得られた顆粒粒子径について重回帰分析を行い、各パラメータが造粒粒子径に与える影響を確認したところ、CTD 2.3.P.2.3.4 図1に示したように、3因子とも顆粒粒子径に影響を与え、その中でも最も影響が大きいのはスプレー速度であった。したがって、スプレー速度を重要工程パラメータとし、承認申請書において一部変更承認申請事項として規定することとした。一方、給気風量及び給気温度は、顆粒粒子径に影響を与えるため、承認申請書に規定するものの、そのリスクは小さいと判断し、軽微変更届出事項として承認申請書に規定することとした。

CTD 2.3.P.2.3.4 図1 造粒顆粒粒子径に対する各工程パラメータの影響



(サクラ開花錠 P2モックより一部抜粋)