

1年間の状況を解析した。さらに、米国医薬品食品庁 (FDA) の業務品質管理システムを調査し、これを参考に、総合機構が新しい制度の円滑な運用に対応するための方策を考察・提案することを目的として実施した。

B. 研究方法

承認書の製造方法欄の記載整備及び軽微変更制度を適切に運用するための実務的要素としては、下記の事項が考えられる。

- ① 医薬品の品質審査担当者は、医薬品承認申請品質資料に基づき、品質に影響を及ぼすと考えられる製造方法関連の情報を適確に把握し、承認書の製造方法欄の記載が適切であることを確認する。
- ② GMP 査察担当者は、承認書の製造方法欄の記載内容が製造の実態を反映し、品質確保が適切になされていることを確認する。
- ③ 品質審査担当者と GMP 査察担当者とは制度の背景にある科学的考え方及び手続に関する理解を統一する。
- ④ 品質審査担当者及び GMP 査察担当者は、審査及び GMP 査察で得られた情報を共有し、連携を図る。

本研究においては、まず、①の審査での対応を予測する手段として、筆者が所属する生物系審査部での平成 16 年度の品質関連の承認事項一部変更承認申請の審査状況を調査した。さらに、③及び④に関連して、審査担当部署と GMP 査察担当部署との連携体制について状況を調査した。

一方、FDA において、業務・サービスの品質管理、効率改善を目的として作成され、2004 年 10 月 1 日に公表された FDA STAFF MANUAL GUIDE を調査し、これを参考に、総合機構の現状及び前年度研究結果等を踏まえて、日本での新たな制度運用を目的とした体制整備の素案を作成した。

C. 研究結果および考察

1. 総合機構内関連部署の状況

1. 1 品質関連の承認事項一部変更承認申請

総合機構において、生物系審査部は、血液製剤、ワクチン、細胞治療用医薬品・医療用具の審査の他、他の新薬審査部、一般薬等審査部、医療機器審査部担当の新医療用医薬品、後発医療用医薬品、医療用具のうち、生物由来製品の品質・安全性の審査を担当している。すなわち、生物由来製品の品質審査はすべて生物系審査部が実施している。

総合機構設立以前から、生物由来製品の品質関連承認事項一部変更承認申請（一変申請）審査が遅いという指摘を外部から受けており、審査の滞りも生じていた。総合機構設立時に審査員の増員が図られ、新人審査員が審査に慣れる年度後半に一変審査の迅速化が期待されていたが、月毎で集計した結果、申請数が承認数を上回る月も少なく、明確な迅速化・大幅な滞り削減を達成することはできなかった。

元来、生物由来製品の承認書の製造方法欄は、化成品に比べて詳細に記載されているものが多いため、化成品に比べれば新制度導入に伴う変化の程度は少ないと予測される。しかしながら、全く新しい概念である軽微変更、目標値／設定値等の考え方が新たに導入されるため、今後はこれらに関する相談が多数寄せられることが予測される。今後、生物系審査部では数名の審査員増員が予定されているが、一変審査をより効率よく処理し、さらに新制度に関する相談等の新たな業務に対応するためには、将来的に大幅な増員も視野に入れた抜本的な対策が必要と考えられる。

1. 2. 科学的考え方及び手続に関する理解

薬事法施行規則、及び関連する各種通知が作成される過程で、本研究主任研究者、分担研究者、研究協力者、厚生労働省医薬食品局審査管理課担当者との間で協議が進められた。この協議の場に、総合機構内の新薬・後発医薬品品質審査担当者の一部が同席して議論に参加し、新たな制度が作られた背景の理解が深まった。しかしながら、協議に参加しなかった多くの審査担当者及び査察担

当者は、施行規則案、通知案は、電子メールで総合機構内の各審査担当者に配信され、意見を求められたが、意見を寄せたのも上記協議に参加した者のみであった。

大きな原因として、各部署での業務が極めて多忙で、多数の担当者が通常業務以外の作業に対応することが困難という状況がある。しかしながら、担当者間の理解に大きなばらつきがあると、機構内部のみならず業界への対応にも混乱を生じ、混乱への対処という余分な作業が発生するばかりでなく、目的である医薬品の品質保証に影響が及ぶ恐れがある。したがって、全ての品質担当者及び GMP 査察担当者を対象とした新制度に関する講習・研修を行うと共に、制度運用に当たって見られた問題事例などの情報を一元管理して対処方法を協議する機会を設け、全ての関係者が情報を共有する体制を構築する等により、理解の統一を図る必要がある。

1. 3 審査担当と GMP 査察担当との連携

生物由来製品は、化成品に比較して製造方法の変動が品質に及ぼす影響を予測しにくい。そこで、生物由来製品の審査を担当している生物系審査部においては、品質管理部による GMP 査察に同行することとした。査察への同行は組織立ち上げが一段落した年度後半から開始し、年度内に4事業所への査察に同行した。製造の実態を知ること、書面審査のみでは把握できない情報が多数得られた。以下に、おもな事例を示す。

- ・ 品質担保に重要な影響を及ぼす可能性のある製造工程の情報が、承認申請資料に記載されていなかった。
- ・ 査察で確認した製造の具体的条件から考えて、申請資料に記載された品質情報のまとめ方が科学的に適切でないことが明らかとなった。
- ・ 申請資料に記載された製造方法と実際の製造方法との間に、品質への重大な影響を否定できない差異が見られた。

全ての審査品目を対象とした査察に同行することは困難であるが、査察に同行しなかった審査品目についても、審査担当と GMP 査察担当との密な情報交換により、重要な問題が明らかとなった事例が複数あった。

申請資料として提出される品質情報は、製造実態を含めた品質情報全体の中から、申請者の判断により一部を抽出したものである。従って、申請資料に掲載された情報が製造実態を適確に反映したものでない場合には、品質審査を適切に行うことは困難となる。製造実態の確認は申請資料に記載された情報の妥当性の担保につながるばかりでなく、資料からは汲み取れない背景情報の理解の促進による審査の質の向上につながるものである。実際、審査の際には、査察で得られた情報は品質担保の全体の把握、承認書の製造方法欄の記載指導に非常に役に立った。

今後も審査と GMP 査察の連携を継続し、さらに強化することが望ましいと考える。

2. FDA の業務・サービス品質管理

2. 1 「FDA 業務のための品質システム体制」作成経緯

FDA は 2003 年 9 月に、最新の医薬品科学に基づいた審査・査察の実施、及び最新の医薬品製造技術の迅速な応用を目的とし、1975 年に作成された cGMP 規制を補完する位置付けの医薬品製造に関する規制の新たなプログラム「Pharmaceuticals for the 21st Century」を公表した。ここに示された考え方は「品質システム (Quality System)」と呼ばれ、医薬品の開発時から実生産 (製造方法の改良も含め)、製造中止までのライフサイクルを通して、科学的考え方、リスク評価に基づいて医薬品の品質を確保することを目的としている。その後 FDA は、品質システム運用に備えて医薬品製造に関連する各種ガイドラインの整備を行ってきた。さらに品質システムの円滑な運用を目的とし、2004 年 10 月に FDA 職員向けのマニュアル FDA STAFF

MANUAL GUIDES の一つとして、「FDA 業務のための品質システム体制 (Quality System Framework for Internal Activities)」(以下、FDA マニュアル) が作成された。これは、品質システムに関連する業務・サービスを管理・運用するための FDA 内部体制に関するマニュアルである。日本の規制当局と FDA では組織体制に大きな違いはあるものの、日本での新たな制度の円滑な運用のための体制を整備する際に参考になると考え、内容を調査した。

2. 2 FDA マニュアルの構成

1. 目的 (Purpose)

FDA の体制、組織、設備等の中で品質システムの運用に関連する要件を規定すると共に、これらの要件の現状を把握して新たに必要要件を同定することを目的としている。

2. 方針 (Policy)

- a) FDA の各部署・職員は、このマニュアルに示された品質システム体制の要件を用いて、FDA の業務や業務管理等のプロセスを設計し、業務品質の改善・強化に利用する。
- b) 各 Office か Center 単位、あるいは FDA 全体的に、当該マニュアルの利用対象を定める。
- c) 当該マニュアルの対象は FDA の業務品質であって FDA による規制が対象ではない。

3. 責任 (Responsibility)

- a) FDA 管理評議会 (FDA Management Council) は、研修及び品質システムの組織横断的な運用のために必要な人員の配置、品質システムに関する組織全体のコミュニケーション体制の整備、各部署の品質システム運用状況報告の評価、2年ごとの当該マニュアルの改訂の責務がある。
- b) Office 及び Center Director は、FDA 管理評議会のメンバーであり、各部局に課せられたプロジェクトに必要な人員の配置、品質システムの考え方と運用計画の部局内周知、FDA 管理評議会への実施状況の報告の責務があ

る。

- c) FDA 管理評議会作業委員会 (Management Council Subcommittee) は FDA 管理評議会により設置される Quality Resource Guidance Team (QRGT) であり、関連する全ての部局から品質専門家が参加する。この作業委員会は、品質システムの運用・改善に必要な機器設備やガイダンスの職員への提供、FDA 管理評議会への当該マニュアルの改訂の勧告、並びに FDA 全体の実施計画及びコミュニケーションに関する FDA 管理評議会への助言を行う。

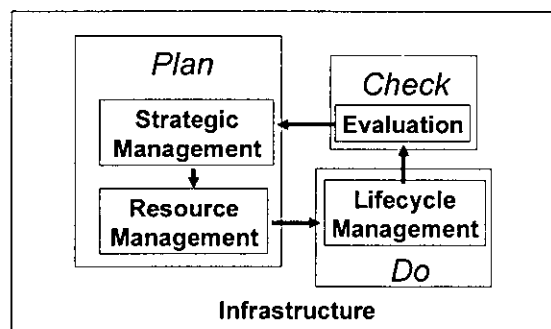
4. 背景 (Background)

2. 1 『FDA 業務のための品質システム体制作成経緯』の項参照。

5. 品質システム体制

- a) 品質システム体制は以下の要件からなる。すなわち、計画的マネジメント (Strategic Management)、リソースマネジメント (Resource Management)、ライフサイクルマネジメント (Lifecycle Management)、品質システム評価 (Quality System Evaluation) の4要件から成り、それらの要件全てに品質システム基盤 (Quality System Infrastructure) 要件が適用される (図1)。

図1. 品質システム体制の要件



これらの要件が FDA マニュアルの本質であることから、『2. 3 品質システム体制の要件』の項において別途具体的に記載する。

b)品質システムの運用に当たって考慮すべき事項として、以下が挙げられている。

① 業務品質 (Work Quality) : 品質システムは従来の品質関連業務のさらなる効率化を促すものであることを職員に周知する。

② 適応性 (Adaptability) : 本 FDA マニュアルは最小限の要件を記載したものであり、状況に応じて補足的要素が必要となる場合がある。必要な要素を全て利用することは重要だが、どの要素をどのタイミングで利用するかは対象業務により異なる。また、部局単位での運用は組織全体の目標に沿っている必要がある。

③ リーダーシップ : マネージメントの最高レベルからの強力かつ明確な命令は、品質システムの成功に不可欠である。

④ 役割 (Role) : 全ての職員は、業務上の役割に応じた品質システムでの役割を担う。上級管理職 (Senior Management) は計画を立案し、品質システムマネージメントの立ち上げから評価の完了までに渡って責任を負う。中級管理職 (Middle Management) は、品質システムを実際に運用し、各分野に見合った品質業務の対処方針及び業務改善について責任を負う。品質分野の補助的管理職 (Quality Management Supporting Staff) は、マネージメント、業務遂行、検証及び確認など、品質システムの効率的運用を確保する。第一線での管理者は、日常業務において、研修、SOP、チェックリストなどの品質システムツールを用いる。その他の実務職員は、自分の業務が全ての要件を満たすことを、品質システムツールを用いて確認しながら業務を遂行する。

⑤ チームワーク : チームワークあるいは全員の関与は重要であり、管理職はそのた

まの環境を整備しなければならない。

⑥ コミュニケーション : 各人が、自分に期待される業務や、全体業務の中での自分の仕事の位置付けを理解する必要があり、そのためにはタイムリーかつ明確なコミュニケーションは必須である。その際、お互いの意見を尊重し、多方向のコミュニケーションを図ることが大切である。

⑦ 評価基準 (Metrics) : 適切な定量的評価基準の設定は、品質システムを成功に導くための最大の課題のひとつである。適切な定量的評価基準は、改善すべき点を明らかにしてやる気を起こさせるためのものであり、非難や批評が目的ではない。どのような目的で何を評価するのかを明確にする必要がある。

⑧ 文書化 : 文書化・記録は重要であるが、必要ものに限る。

⑨ コスト : 通常、コスト節約は品質システムが確立してから可能となる。立ち上げ時期、試行錯誤の時期には特にコストがかかる。

⑩ ツール : 既存の多くのツールを利用することが可能であるが、重要なのは FDA 内で共通して使用する関連ソフトウェアであろう。

6) 用語の定義

省略。以下、用語掲載時に必要に応じて説明する。

7) 参考文献

省略。これまでに発表された品質システムに関する文献、FDA の文書等が掲載されている。

8) 付録

省略。その他の用語の定義が記載されている。

2. 3 FDA マニュアルの品質システム体制の要件

『2. 2 FDA マニュアルの構成、5. 品質システム体制』の内容を以下に示す。相互の要件の関係については図 1 を参照されたい。

0. 品質システム基盤 (Quality System

Infrastructure)

インフラ整備は品質システム体制の基礎であり、他の要件すべてに関連することから、項目番号は「0」とされている。

0.1 適用範囲の決定

品質システムの対象となる業務（例えば審査プロセスや審査結果、警告（warning letter）発出、IT ヘルプデスクサービス、研修企画等）を決定し文書化する。外注業務が内部業務に影響を及ぼす場合は、品質システムの対象に含める。

0.2 要件に対応する品質システムの構築

対象に応じて適切な品質システムをデザインし、文書化する。

0.3 品質システムの文書化

上記の適用範囲、対象要件に適した方策、品質システム運用のためのプロセスや手法などを文書化することで、何をするかを明確にする。

1. 戦略的 マネージメント (Strategic Management)

上位レベルのマネージメントがリーダーシップを取ることが重要であるが、すべてのレベルで、それぞれに応じたマネージメントが必要である。

1.1 リーダーシップ配分

FDA 全体の品質システム計画に合うように各部署・各職位の計画を作成する。リソースが不足している場合は優先順位を決定する。また、すべての部署・職位の内部コミュニケーションを保証する。

1.2 効率の評価

上位レベルの管理者は、あらかじめ定められた手順により定期的に品質システムの運用効率を評価し、必要に応じて改善する。運用初期ほど頻回に評価すべきである。

1.3 各業務・サービスの顧客 (Customers) の明確化

各業務について、顧客が誰であるのかを見定め、十分なコミュニケーションにより顧客の

ニーズを把握し、対応する業務・サービスを明確化して職員に周知する。

1.4 方針、目標、計画の作成

FDA 全体の方針に沿った各部署の方針を定め、それを実行するための作業目標を決定する。さらに、必要な職員の資質・資格、技術、業務プロセスなどを規定した作業計画を作成する。これらの内容については、職員に十分周知する。

1.5 組織の構築

顧客ニーズに対応した組織を構築し、各職務についての責任者・意志決定者を明確化し、すべての職員に、各人の役割についての相互理解を促す。

2. リソースマネージメント

2.1 職員教育 (Develop Personnel)

各職務の遂行に必要な職員の資質・資格を定義し、責任者を含めた各職員の職務について議論し、その理解度を把握する。また、各部署の任務、倫理、conflict of interest、情報公開、業務方針、業務プロセス、手順、チーム構成などについて研修を実施し、研修の成果が日々の業務に反映されていることを確認する。さらに、組織横断的なコミュニケーションを奨励して業務対応の共通化を図る。

2.2 資材、サービスの購入

業務品質に影響を及ぼす物品、サービスを明確化し、適切な物品、サービスを購入あるいは契約して必要に応じて管理する。

2.3 外注業務

サービスを外注する場合には、外注先の職員は FDA の業務品質に適したトレーニングを受ける必要がある。

2.4 機器設備

コピー機、コンピューターなどの業務プロセスに必要な機器と、実験・研究機器などの測定・試験機器の供給・メンテナンスを行う。

2.5 補助業務の保証

事務的業務、研修等の補助、IT リソースな

どの労働補助環境が十分であることを保証する。

3. ライフサイクルマネジメント

業務・サービスのライフサイクルとは、FDA 業務の集積であり、品質システムに従うものである。

3.1 作業計画

作業計画作成の責任者を決定し、他の業務の作業計画との整合のとれた計画を作成して文書化する。新規業務や業務変更に先立って、業務目的、必要なリソース、手順書の必要性、手順改訂の手続、品質管理の手法、データの収集（4.1 参照）、機器管理、品質規格への影響評価、関連するほかの業務への影響、業務品質を適切に評価するための記録作成などについて計画する。

3.2 新規業務、サービス、プロセスの構築

業務、サービス、プロセスの新規設定や再構築に当たっては、権限・責務、デザイン、開発段階、評価・検証・確認方法を含めた計画を作成する。複数の部署が関与する場合にはそれぞれの責任を文書化し、重複や漏れがないことを確認し、常に更新する。新規業務及びプロセスの構築は顧客ニーズに応じて実施し、その影響を受ける部署の職員が評価・検証を行い、記録する

3.3 作業の受け入れ

作業を開始する前に、組織に対応能力があるか確認し、対応する資質・資格を有する職員に作業を割り当てる。リソースがなくて対応が難しい場合には、作業の優先順位を決めることが重要である。

3.4 コントロールされた条件下での作業実施

作業や指示を明記した文書や作業の経緯記録を確認可能な体制が必要である。また、購入品や外注作業の品質を適切に確認する体制も必要である。さらに、顧客から提供された資料の保全、取り違え防止を含め、顧客に不利益が生じないようなチェック体制を取るべきである。

3.5 業務・サービス結果公表前の問題の把握

3.1 で定めた計画に従って作業プロセスのモニター及び評価を行い、業務結果が要件に適していることを確認する。職員が作業中に、あるいは管理者によるチェックにより問題点を把握する。手順書からの逸脱すべてが業務・サービスの欠陥に至るものではないが、逸脱はすべて記録し、4.2 に示す解決プロセスを適用する。業務・サービス結果の公表を完了し、記録する。

4. 品質システムの評価

4.1 設定された評価基準の評価管理

業務・サービスが要件に対応して計画通りに実施され、必要に応じて改善されていることを評価・解析する手順を構築する。また、顧客の満足度をモニターする手段、解析法、苦情等への対応の記録について定める。上位管理者は、これらの手順を文書化し、手順に準じて業務の状況を解析して改善するよう配慮する。

4.2 問題への対処

個々の業務・サービスが要件に対応できていない場合は問題点を明確にし、そのままの状態が進まないよう処置してから、次の対処から適切なものを選択する。

①訂正

②上位者の判断により、顧客に知らせた上で問題のある状態で業務を進行

③他の方法で対処

④放棄

その際、対応の責任の所在を明らかにし、状況、想定される原因、対応、対応後の状況の確認、顧客への情報提供、問題点の重要度を記録する。当該問題点について、最終的な結果への影響、頻度、コスト、効率、安全性の観点から評価し、再発防止措置が必要か否かを判断する。

4.3 傾向の分析 (Analyze Data for Trends)

上記のモニタリング、評価によって必要な情

報を集積し、必要に応じてチャートやヒストグラム、各種統計手法などを利用しながら、品質システム運用に関係する原因の解析を行う。結果として起こる可能性のある事態（4.4 参照）に応じて、問題解決あるいは問題発生阻止の手段（4.7、4.6 参照）を利用し、顧客等の関係者の満足度、業務要件、業務トレンド、効率などの改善を目指す。

4.4 結果の見積もり（Assess Consequences）

管理者はリスク評価を行い、結果として生じる可能性のある事態に応じて対応の優先順位をつける。必要に応じて、リスク評価に顧客、職員などの関係者も参加する。

4.5 監査の実施

FDA では内部監査（業務単位自身での監査と組織的監査の2段階）、外部監査（例えば財政当局や外国政府が実施）がある。内部監査においては、対象業務の重要度、前回監査結果などに応じて手順を作成し、頻度を決定する。監査では、業務体制が品質システム体制に準じているか、定められた要件を満たすかの視点で評価を行い、それを記録する。監査担当者の教育研修も必要である。外部監査に関しても手順などを作成し、外部監査に対応できる職員を設置する。内部・外部の両方の監査には監査対象業務の責任者が対応して指摘・質問に対応し、不要・不適切な指摘を訂正する。

4.6 再発問題点への対応

業務の修正対応アクションを定めて文書化し、それに基づいてその後の状況への対応の必要性の評価、原因の探索、迅速かつ適切な対応、対応アクションの効果を評価する。さらに、それまでに得られた各種の記録（問題の状況記録、顧客の苦情、監査結果等）を参考に、問題再発の防止に必要な対応を決定し、記録する。

4.7 問題の予測

予測対応は業務品質管理に必須である。問題

となる可能性のある事項の把握、原因探索、対応の必要性の評価、対応アクション選択肢等、問題の発生を阻止する手順を決定し、文書化する。さらに、それまでの問題に関する記録を参考に、問題予測・発生防止作業を定め、記録する。

4.6 改善の促進

各品質業務の相互関連や、職員、顧客とのコミュニケーション、品質業務の目的の改訂、データ分析（1.4 参照）、監査（4.5 参照）、問題への対処（4.6 参照）、問題発生防止（4.7 参照）、マネージメントの評価（1.2 参照）などの品質システム体制の活動を通して、業務の効率を改善する。改善手順としては、訓練、増員、褒章・表彰による奨励、改善担当のプロジェクトマネージメント設置などの手法がある。なお、マネージメント評価の際には、上位管理者（1.2 参照）の関与が必要である。

3. 日本での新制度への対応体制案

FDA マニュアルを参考に、現実的に不可能な作業等は省き、現状の体制で対処可能な範囲で国内の新制度に対応するための体制案の概略を以下に作成した。

1. 組織横断的な対応体制の構築

新制度の運用に関係する、審査管理部、医薬品審査担当部、GMP 査察担当部を含む横断的な体制を構築し、新制度に対応する。より上位の管理責任者及び各部署の責任者から成る対応委員会を設置する。さらにその下部組織として、各部署で実際の業務を担当する課長・主任から成る作業委員会を設置する。

1.1 上部対応委員会

上位マネージメントを含めた関連部署の幹部により構成。総合機構全体としての新制度への対応の方針、業務目的、関連する個別業務とそれに対応する顧客、各部署の担当範囲を明確化し、さらに組織横断的なコミュニケ

ーション体制を整備する。また、作業委員会の助言を参考に、必要な研修、組織全体レベルでの新制度運用状況の評価方法を定める。

1.2 作業委員会

上部対応委員会メンバーのうち作業委員会との連絡担当者（関連部署の部長等）、実際の業務を担当する課長・審査役・主任・顧問・嘱託の品質専門家から構成される。関連各部署から少なくとも1人は課長、審査役あるいは主任が参加する。必要に応じて、科学的見地からのアドバイザーとして、国立医薬品食品衛生研究所から品質専門家の出席を求める。作業委員会は、上部対応委員会の決定事項を受け、各部署の担当業務について相互調整する。さらに作業委員会メンバーは、所属各部署で発生した問題点とその対処を作業委員会に報告し、必要であれば連携を取って対応する。また、実務状況に応じて、研修の必要性、全体レベルでの業務方針の改訂等、上位レベルでの対応が必要な事項について上位作業委員会に報告する。

1.3 各部署

上部対応委員会、作業委員会のメンバーは、それぞれの会での決定事項及び各部署での対応が求められる事項について、所属する部署の実務担当者全員に情報を提供し、周知徹底及び理解・認識の統一化を図る。必要に応じて、各職員個別に必要な対応を指示する。

2. 記録の作成と情報の共有化

上部対応委員会、作業委員会レベルでの決定事項に関する文書、議事録、各職員の業務記録を作成する。運用状況評価や回顧的評価等、記録の利用目的を考慮して記録すべき必要十分な事項および記録様式を、各レベルで協議して決定する。記録は、関連業務を担当する職員全員が、常にアクセス可能な状態に保管・管理する。

3. 運用状況の評価

新制度の運用状況について、各レベルからの報告、記録等に基づき評価する。適切な評価指標

の設定が困難な場合は、当面、暫定的な指標で運用し、業務状況、問題点の把握等を通じて、より適した指標を常に探索し、それぞれ対応するレベルで適宜改訂する。新制度適用の経過措置期間が設定されているため、関連業務の発生頻度・状況を予測しにくいことから、評価頻度については、状況に応じて、適宜、上位対応委員会、作業委員会で決定する。

4. 問題点の解析と改善

各部署で把握された問題点は、その内容、波及範囲、最終的に起こる可能性のあるリスクに応じて、対応するレベルで評価・対処する。その場合、問題が発生した原因を解析し、リスクの程度、頻度に応じて再発防止措置を講じる。

5. 業務の優先順位の決定

他の多くの業務もあり、早急な増員も困難である総合機構業務の現状からは新制度導入に伴って新たに発生する業務に迅速に対応できない場面が多く発生すると予測される。作業委員会のメンバーは、所属部署での全体的な業務の状況を踏まえ、同部署の上位管理者、さらには、業務内容の影響の及ぶ範囲に応じて、作業委員会、上位対応委員会に業務の優先順位について相談する必要がある。その場合、当該業務を遂行するのに必要な作業量、当該業務を遅らせることで発生するリスクの程度、影響が及ぶ範囲、顧客にもたらす不利益の程度等を勘案し、対応の優先順位を決定する必要がある。実際には、この優先順位の決定が最も重要な作業のひとつとなる可能性が考えられる。

D. まとめ

総合機構の現状を踏まえ、FDA マニュアルを参考に、軽微変更制度導入への対応に必要な体制整備の概略案をまとめた。

E. 研究発表

1. 著書

- (1) 鹿野 真弓：細胞治療と行政 細胞医療
pp342-347、高上洋一編 医薬ジャーナル出
版社(2005)

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鹿野 真弓	細胞治療と行政	高上 洋一	細胞治療	株式会社 医薬ジャーナル社	大阪、 東京	2005	342-347

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
奥田晴宏	品質に関するトピックの動向 -Q8: 製剤開発-	医薬品研究	35	586- 592	2004
T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa	Improved sensitivity of insulin in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry by premixing α -cyano-4-hydroxy- cinnamic acid with transferrin	<i>Rapid Commun. Mass Spectrom</i>	18	1156- 1160	2004
N. Kawasaki, N. Hashii, S. Itoh, M. Hhyuga, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Glycome analysis by oligosaccharide profiling using liquid chromatography/mass spectrometry, (Japanese)	<i>J. Electrophoresis,</i>	48	5-10	2004
S. Itoh, A. Harazono, N. Kawasaki, N. Hashii, Y. Matsuishi, T. Kawanishi, and T. Hayakawa	Glycosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: analysis of glycosylation sites and of site-specific heterogeneity (Japanese)	<i>J. Electrophoresis</i>	48	163- 168	2004
K. Takagi, R. Teshima, H. Okunuki, S. Itoh, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Hayakawa Y. Kohnno, A. Urisu, and J. Sawada	Kinetic Analysis of Pepsin Digestion of Chicken Egg White Ovomucoid and Allergic Potential of Pepsin Fragments	<i>Int. Arch. Allergy Immunol</i>	136	23-32	2005
J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, and T. Hayakawa	Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry.	<i>J. Chromatogr.A,</i>	in press		
A. Harazono, N. Kawasaki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa	Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry.	<i>Glycobiology.</i>	in press		
Yukio Hiyama	Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations	Industrial Pharmacy, Issue	2	19-20	2004

第Ⅶ章 細胞治療の臨床試験と判定基準

2. 細胞治療と行政

はじめに

近年の細胞工学・組織工学などの発展に伴い、ヒト・動物の細胞や組織を培養、加工して治療に用いる細胞治療分野の臨床研究が盛んに行われるようになってきている。この動向を鑑み、細胞・組織の採取から取り扱いに関する科学的妥当性・倫理的妥当性の確保、さらには細胞・組織を利用した医療用具・医薬品の開発を目指す場合の品質および安全性の確保を目的として、規制環境の整備が進められているところである。本項においては、医療用具・医薬品としての開発を目指す場合に重点を置いて規制整備状況を紹介する。

さらに承認申請審査の際のポイントについても概説を試みるが、これは現時点での筆者の個人的見解であり、今後の関連技術の進歩や社会的要請などによって観点が変化する可能性があること、また、医薬品・医療用具の承認申請審査を担当している筆者の所属機関である独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではないことをご理解いただきたい。

① 細胞治療に関連する規制概略

一般に、医療機関などで新たな技術を臨床に応用する場合には、各施設で実施の適否が判断されるが、医薬品・医療用具の開発を目的とし、その承認申請に用いるデータを取得するために実施する臨床試験には、薬事法が適用される。以下、本稿においては、医薬品・医療用具としての承認申請のための臨床応用を「治験」、それ以外の臨床応用を「臨床研究」として区別し、それぞれについて適用される規制を概説する。

なお、医療機関で製造した細胞治療用の細胞製品を、治験以外でほかの医療施設に無償で譲渡するケースであっても、薬事法が適用される場合がある。薬事法の適用対象となるか不明な場合は、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に相談されたい。

1. 臨床研究に関する規制

通常の臨床研究に適用される主な規制としては、臨床研究倫理指針¹⁾があるが、細胞治験については、上乘せで適用される基準も整備されつつある。文部科学省科学技術会議生命倫理委員会において、ヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) をはじめとするヒト胚を対象とした研究について生命倫理の側面から議論され、「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方」

(2000年3月6日)および「ヒトES細胞の樹立および使用に関する指針」(2001年8月30日、文部科学省告示第155号)が発出された。これらにより、生命倫理の観点から遵守すべき基本的な事項が具体的に定められたが、ヒトES細胞の樹立および使用については当分の間基礎的研究によるものに限定され、人体に適用する臨床研究や細胞治療への応用については、将来の規制環境の整備を待つこととされた。

一方、厚生労働省の厚生科学審議会科学技術部会において、2002年1月にヒト幹細胞の医療への応用を視野に入れた「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を策定するため、「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する委員会」²⁾が設置された。当初は、胚性幹細胞以外のヒト幹細胞が対象とされていたが、審議の過程において人工妊娠中絶などで死亡した胎児の幹細胞の利用についても触れるべきであろうという議論になった。厳しい条件に合致した場合のみ、これを認める方向ではあるが、その条件については慎重な議論が重ねられており、本項執筆時の2004年8月末時点では指針の確定には至っていない。

2. 薬事法による規制

① 改正薬事法について

薬事法は、医薬品・医療機器などの品質・有効性・安全性の確保のために、その製造・販売などの規制を行う法律であり、1960年に制定されてから数度の改正が行われている。2003年から2005年にかけても大きな改正が施行されつつあるが、特に細胞治療に関連の深い改正は、2003年7月から施行された、生物由来製品の安全確保と医薬品・医療用具開発に直結する臨床研究体制の整備であろう。

一般に生物由来原材料を用いる医薬品・医療用具は、原材料からの感染性因子混入のリスクを否定できず、その製造工程において、加熱や溶媒・界面活性剤処理、ウイルス除去膜処理、溶媒分画やカラムなどによって、感染性因子が不活化・除去される。しかしながら、細胞・組織利用医薬品・医療用具は生きた細胞・組織そのものである場合が多く、これらのウイルス除去・不活化処理を行うことが困難であるのみならず、培養過程で感染性因子の増幅が起こる可能性もあり、通常の規制にさらに上乘せした品質・安全性確保対策が必要となる。すなわち、表1に示すように感染リスクなどに応じて原材料管理、製造管理、市販後の対応などが定められている。細胞・組織利用医薬品・医療用具については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」³⁾(後述)において、より具体的な対応が定められている。

細胞・組織利用医薬品・医療用具の開発に関係が深いもう1つの改正は、医師・医療機関が主導して行う臨床研究成果を承認申請に活用できるような体制の整備である。従来は、製薬企業などが医療機関に依頼して治験実施基準(GCP: Good Clinical Practice)に準拠した治験を

表1 生物由来製品の感染リスク等に応じた考え方

安全対策の概要 分類		製品の例	原料段階	製造段階	市販後段階		
			原料基準	記録の保管	表示・添付 文書の上乗 せ	溯及調査の ための記録 作成・保存	感染症定期報告
・ 生物由来製品	特定生物由来製品* 当該製品の使用によ る保健衛生上の危害の 発生または拡大の防止 のために必要な措置を 講ずる必要があるもの	細胞・組織医薬品/ 機器	個体毎要	○	○	○	○
		血液製剤	個体毎要	○	○	○	○
		その他ヒト生体由来 成分(尿を除く)	個体毎要	○	○	○	○
	ヒトまたは生物(植物 を除く)に由来する原 材料を用いて製造され るもののうち、保健衛 生上特別の注意を要す る医薬品・医療用具	自己由来細胞組織医 薬品/機器		○	△		○
		動物組織医療用具 (生細胞組織を除く)	飼育管理	○	△		○
		病原細菌・ウイルス (ワクチン、抗毒素、 アレルギーなど)		○	△		○
		ヒト尿抽出物	個体又は 原料ウイル ス検査	○	△		○
		遺伝子組換え製剤、 遺伝子治療用ベク ター		○	△		○
		細胞培養医薬品		○	△		○
		細胞培養医薬品		○	△		○
動物由来成分抽出医 薬品など(注射剤、植 込みなど)		○	△		○		

* 該当する製品は、新たに導入される法的分類に基づき、個別に厚生労働大臣が指定する。

○：化学薬品の要件に上乗せ規制するもの。△：各製品の特性に応じ、上乗せする義務に変更のあり得るもの。

細胞・組織由来製品は、特定生物由来製品に指定され、ドナーなど個体ごとの管理、各種製造記録の保存、添付文書やラベルへの感染性リスクなどに関する記載、投与された患者の溯及調査が可能となるような記録の保存、感染症定期報告が義務づけられている。自己の細胞・組織に由来する場合は原則として生物由来製品に指定される。

行う場合のみ、未承認の薬物・機械器具を医師・医療機関に提供することが認められていたが、改正薬事法においては医師・医療機関主導で行う治験についてもこれが認められ、その臨床応用成果を承認申請時の評価資料として利用できるようになった(図1)。それに伴い、従来企業主導の治験に適用されていたGCP基準、治験相談、治験計画の届け出、確認申請(後述)などの諸制度・手続きも、医師主導治験に拡大されることとなった。最先端の技術・研究成果が、いち早く医薬品・医療用具の開発に応用される細胞治療分野においては、この医師主導治験の制度が利用される機会が多いと考えられる。

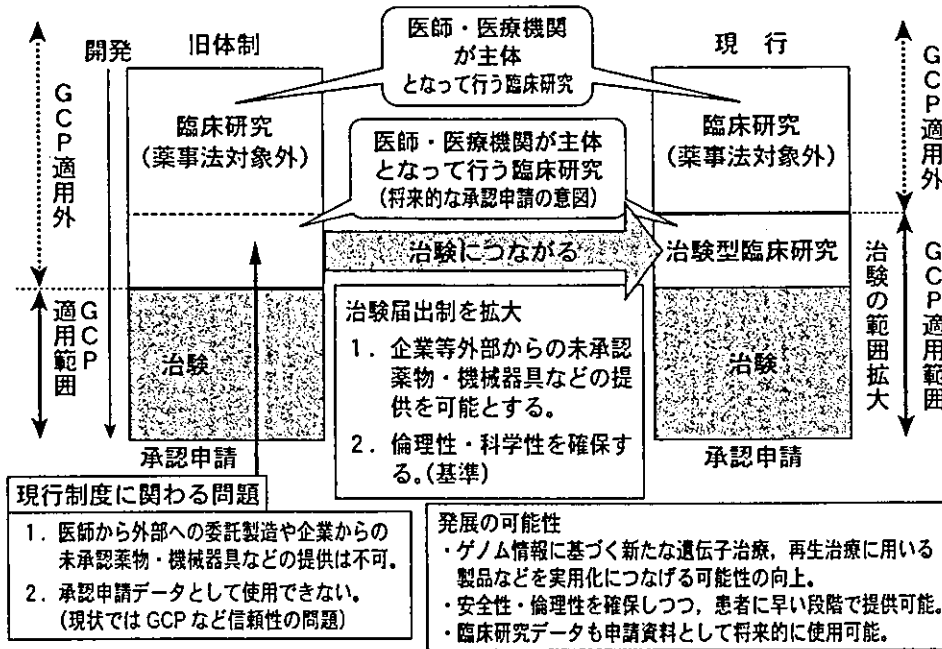


図1 臨床研究成果の医薬品・医療用具承認申請への活用

改正薬事法においては、GCP基準に則って行われた医師・医療機関主導の臨床研究成果を医薬品・医療用具承認申請に活用できる。

② 医薬品・医療用具開発を目的とした細胞・組織の利用

一般に、製薬企業が医薬品・医療用具の承認申請を目的として治験を行う際には、厚生労働大臣に治験計画の届け出を行うことが義務づけられている。細胞・組織利用医療用具・医薬品の場合は、臨床使用経験や知見の集積が多くないため、治験計画の届け出を行う前に、厚生労働省が品質・安全性が治験を開始するに十分であるかをあらかじめ確認することになっている⁴⁾。すなわち、細胞・組織を利用した医薬品・医療用具の治験を行おうとする企業は、製造方法、品質管理法、製品の安定性、前臨床試験成績、製造施設・設備などの資料を提出してその確認の申請を行い、厚生労働大臣の諮問機関である薬事食品衛生審議会の生物由来技術部会において、その製品の安全性および品質が一定のレベルをクリアしていることが確認されなければ、事実上治験を開始できない。

確認申請で評価される事項は、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の通知³⁾に具体的に記載されている。本通知は、現時点で最も基本的な細胞・組織利用製品に関する通知であり、適用対象は、ヒト・動物の細胞・組織から構成される医薬品・医療用具である。例えば、皮膚細胞や軟骨細胞を培養して製造した人工培養皮膚、人工培養軟骨、末梢血白血球を抗原などで処理したもの、細胞に遺伝子操作などを施したもののほか、ヒト・動物の細胞・組織からの抽出物や分泌物、尿抽出物、ヒト・動物細胞を利

用して製造する遺伝子組換え品などを有効成分あるいは添加剤として含有する医薬品・医療用具なども本通知の適用対象となっている。なお、血液製剤、骨髄移植、臍帯血移植、移植医療としてヒト皮膚や臓器・骨などを直接利用する医療行為は本通知の適用対象外であり、これらについては血液製剤に関する規制や移植を対象にした規制など、それぞれに応じたほかの規制が適用される。

本通知には「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」(以下「基本的考え方」)および「ヒト由来細胞・組織加工医薬品の品質及び安全性確保に関する指針」(以下「指針」)が別添として示されている。

「基本的考え方」には、細胞・組織に由来する感染伝播の防止の観点から、細胞・組織の採取から製造、使用までにわたって満たすべき要件が示されており、これは製品の承認後のみならず、治験実施時にも適用される。具体的には、細胞・組織の採取を行う医療機関およびヒト細胞・組織を利用する製造業者・輸入業者が満たすべき要件、ドナーへの説明・同意取得、ドナーおよびドナー動物の選択基準・適格性、採取記録の作成、製造時の品質管理システム、出荷・配送、製造工程の記録作成、製造に携わる職員・組織の教育・管理体制、製品使用時の医療機関への情報提供・患者の同意取得、適用された試料および患者血清の保存、適用後の患者の健康状態の把握、個人情報保護などについての考え方が示されている。

「指針」は、先に述べた確認申請の際に提出すべき資料の内容について、上記「考え方」に則って詳細かつ具体的に示したものである。詳細については他の文献など^{5),6)}で詳しく解説されているので参照されたい。確認申請資料作成の際には、要求された事項を単に羅列するのではなく、製品の特性、他の治療法と比較した位置づけ、臨床現場での使われ方などについて、根拠に基づいて説明し、必要な情報を整理して提示し、内容を説明することが重要となる。

② 承認申請審査のポイント

細胞・組織利用製品の品質・安全性の確認を受けて治験を開始し、有効性・安全性を示すデータが得られれば、医薬品・医療用具としての承認申請がなされることになる。通常の医薬品・医療用具と同様、その審査の際にはリスク・ベネフィットに基づいて承認の可否が判断される。

細胞・組織利用医薬品・医療用具の一般的なリスクは、感染性因子の除去・不活化が困難であること、新しい概念に基づいて開発されるため類似製品の臨床使用経験が乏しく副作用などの問題点を予測しにくいこと、新しい技術を応用して生産されるため、一定の品質・有効性・安全性を有する製品の恒常的な生産に不安があることなどがあげられる。細胞・組織利用製品の承認申請審査の際には、このような問題や製品固有の副作用などのリスクについてどのような対応が取られているのかが重要な評価のポイントの1つとなる。一方、ベネフィットを明ら

かにするためには、有効性のみならず既存の治療法にはない有用性を明らかにし、その治療法が臨床現場でどのような位置づけを占めると期待されるかを説明することが重要である。審査の際には、リスクを上回るベネフィットが認められなくては、その製品の存在意義を認めるのは困難であろう。

本分野は研究開発の進展が早く、それに応じた規制も随時整備・更新される可能性がある。新たな治療法の選択肢を臨床現場へ迅速に提供し、適正な使用を推進するためにも、規制の動向に十分留意し、適切な品質試験・前臨床試験・臨床試験を実施して製品の評価を十分に行う必要がある。

(鹿野真弓)

文 献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針(2003年7月16日, 厚生労働省告示第255号)
- 2) 厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会. ヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方に関する専門委員会議事録. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#kagaku-hito>
- 3) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(2000年12月26日, 医薬発1314号)
- 4) 細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について(1999年7月30日, 医薬審906号)
- 5) 再生医療分野における指針・ガイドライン: 再生医療の適正かつ効果的な推進を目指して, 再生医療8:11-19, 2004
- 6) 細胞・組織を利用した医療用具は又は医薬品の確認申請について. <http://www.pmda.go.jp/shonin/saibousosikisinsei.html>

品質に関するトピックの動向**

—Q8：製剤開発—

奥田 晴宏*

1. Q8（製剤開発）の経緯

Q8 ガイドラインの経緯を時系列的に Table 1 に示します。この Table 1 の記載より前の 1998 年に申請資料の国際的な共通化を目指して CTD (Common Technical Document) の活動が開始され、2000 年には Step 4 になりました。しかし、非常に大きなガイドラインであることから、その後も CTD EWG は Implementation Working Group (IWG) となり、施行にあたっての様々な問題点を議論する活動が続き、その活動は 2 年ほど続き、2002 年のブリュッセル会議で特に化学薬品を中心にした品質に関して、ICH の今後の活動が議論されました。CTD ガイドラインは関連のガイドラインが未整備であったため、内容までの完全な調和に至りませんでした。このような状況を踏まえて優先して作成が期待されるガイドラインについて議論いたしました。

2003 年 2 月の舞浜会議において、CTD 様式の申請資料の中にある項目の Pharmaceutical Development (PD) を new topic として議論することとなり、PD 中の各項目に記載すべき内容をガイドラインとしてまとめることから作業が始まりました。

その後、2003 年 7 月のブリュッセル会議で GMP のワークショップが同時に開催され、PD はリスクマネジメントの概念を含むとの観点からも議論が必要とされました。したがって、このときに PD の位置づけは変更され、承認申請のときに要求されることも含めて、その後の実製造での製法変更とそれに伴うリスク管理まで包括するという広い概念になりました。

Concept Paper が作られ 2003 年 10 月に正式なト

ピックとなり、大阪会議で Q8 と位置づけられ議論が開始されました。その後ロンドンで中間会合を開催し、2004 年 6 月のワシントン会議で議論を進めております。大阪会議において Step 2 文書の draft 1 が作成されてから現在は draft 3.0 に達しています。

2. Q8 の意義（ロンドン会議）(Table 2)

2004 年 3 月のロンドン会議で Q8 の目的が改めて確認され、第 3 部に記載する「製剤開発」に記載する事項を「high level」で定めることが認識されました。大阪会議で作成した draft 1 は 16 ページにわたる draft で、そこには製剤として、例えば錠剤、吸入剤、注射剤、貼付剤などに関してどのような開発研究が必要かについて記載されていました。しかし、その多くは how に属する部分であることから、整理して high level な文書とすることとしました。更に PD は個々のデータを記述する場ではなく、得られた系統だった知識を記述する場とすることとなりました。Pharmaceutical Development に関する文書を作成することによって、審査官にとっては重要な品質要素に審査を集中することができるかと、査察官が減り張りの効いた査察が可能になるとか、企業にとっては、GMP の概念を取り入れることで実生産まで本文書がカバーすることから、ライフサイクルを通しての変更管理に有用であるという成果を期待しています。

3. Quality by Design (QbD) (Table 3)

Q8 のコンセプトで重要な概念として Quality by Design (QbD) があります。QbD にはなかなか適当な訳がありませんが、例えば「設計品質」と訳しま

* 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

** 当協会主催の第 10 回 ICH 即時報告会 (平成 16 年 7 月 8 日：東京) における講演による。

Table 1 Q8 (製剤開発) の経緯

2002年2月ブリュッセル：CTD-IWG New topics 候補の検討
2003年2月 舞浜：CTD-IWG Pharmaceutical development(PD)の new topic 化への基本合意
2003年7月ブリュッセル：CTD-IWG PDは Risk management 等の概念を含むことを確認
2003年10月： PDが new topic となることが SC で決定
2003年11月 大阪： PDは Q8 として位置付けられ、議論開始
2004年3月 ロンドン： Step 2 文書 Draft 2.0
2004年6月 ワシントン： Step 2 文書 Draft 3.1

Table 2 Q8の意義 (ロンドン会議)

<ul style="list-style-type: none"> Q8 (Pharmaceutical Development)の目的 <ul style="list-style-type: none"> CTD 第3部に記載する「製剤開発」に記載すべき事項を「high level」で定める (What を対象) 製剤開発の科学的研究から得た知識を示す。 Q8 (Pharmaceutical Development)から得られる成果 <ul style="list-style-type: none"> 審査官：重要な品質要素に審査の集中が可能 査察官：重要工程・重要中間体に集中した査察 企業：製品の life cycle を通しての変更管理に有用
--

すと、製造品質に対する概念のようなイメージが出ますので、違うと思います。ニュアンスとしては詳細に計画されて入念に設計されている方法で製造されることによって保証されている高度な品質という

Table 3 Quality by Design

Quality by Design (QbD) は製剤開発に対するより組織的なアプローチであり、リスク軽減にはより適切な方法	
従来型の製剤開発	QbD の理念に基づく開発
多くのデータ	知識が重要
変更時に多くのデータが要求される	変更時には少ないデータでよい

ことでしょうか。

QbD の概念での開発が各所で唱えられています。従来は個々の多くのデータが必要でしたが、QbD ではデータよりも、むしろそれから得られる系統だった知識が重要です。このような知識があれば、変更時には大きなデータは必要ないと考えられます。それに対して従来型は、変更時にも多くのデータが必要になると考えられています。

Q8 は QbD を促進するようなガイドラインを目指していると思います。しかし、一方では Q8 は従来型の製剤開発を否定するものではないという議論をしています。従来型の開発と QbD の取扱い方ですが、expectation と optional として取扱うこととしています。すなわち、Fig.1 を御覧下さい。この Baseline expectations と書かれた線より下側が従来型の製剤開発になります。更に、QbD には optional な部分も含まれます。この optional な部分のデータが積み重ねられて規制当局に示されることにより、規制の軽減が可能になります。

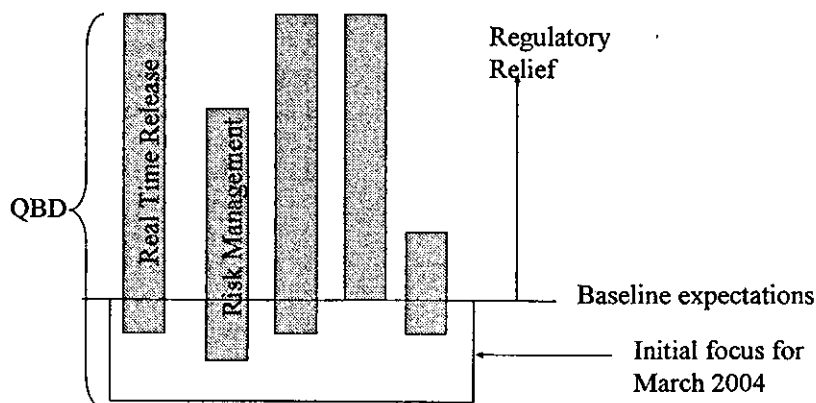


Fig. 1 Separating Optional from Expected (ロンドン会議での議論)

4. Q8の Desired State (Table 4)

Q8が望ましいとする状態について、ワシントン会議で確認されました。一つは製剤の品質機能が、有効で効果的な製造プロセスの設計によって達成され、保証されるべきであること、製剤の規格がメカニスティックな理解、すなわち処方やプロセスの各種要素がいかに製剤の機能に影響を与えるかに対するメカニスティックな理解に基づいて設定されるべきであること、及び不断の改善とリアルタイムな品質保証が可能となること、この三つが到達目標として考えられています。

5. Washington Achievements

ワシントン大会の成果を Table 5 に示しました。Step 2 文書の draft 3.0 ができたこと、今まで述べたような理念に関する部分が確認されたこと、今後の議論をする上で必要な用語がある程度まとまったこと、及び 'baseline' と 'optional' な部分の切り分けを明確にしたことです。また、'optional' な情報を提示することによってフレキシビリティを持たせることができる範囲をアウトラインしたことが成果としてあります。

Table 4 Q8 Desired State

- 有効で効果的な製造プロセスの設計によって達成され保証される製剤の品質及び機能
- 「処方やプロセスの各種要素がいかに製剤の機能に影響を与えるか」ということに関するメカニスティックな理解に基づき設定された製剤の規格
- 不断の改善とリアルタイムな品質保証を可能にする

Table 5 Washington Achievements

- Q8 Draft 3.0 配信
- 理念に関する同意事項を確認
- 必要な用語解説の進展
- 'baseline' として期待される事項及び 'optional' として期待される事項を明確化
 - 'optional' な情報を提示することによって、柔軟な規制にとどめることの出来る範囲をアウトライン
 - "What" に関するより鮮明な表現、Q9 とのリンク

6. Q8の内容

6.1 Q8 (draft 3.0) 目次 (Table 6)

Draft 3.0 の目次は、Pharmaceutical Development の Components of the Drug Products から Compatibility までが、CTD の目次と一致しています。これは元々CTDの中に記載すべき事項に対するガイドラインという性格があるためです。以下に 2. と 2.3. について、簡単に内容を紹介します。

6.2 製剤開発 (2. Pharmaceutical Development) (Table 7)

まず、製剤開発の目的は、製品を再現性のある方法で供給するために、高品質の製品及び製造プロセスを設計することです。製剤開発研究から修得した情報や系統だった知識は、規格や製造管理法を確立するために必要な科学的な理解を提供するもので、重要なことは製剤開発研究から得られた情報はリスク管理の基礎であるということです。これは Q6A の概念でもあり、品質は製品試験のみでは確保することはできないもので、計画されて作り込まれる製法が極めて重要であるということです。

製剤開発には二つの方法があり、baseline expectation 及び option について記載があります。baseline expectation には次の 2 点が少なくとも特定されて詳細に論じられるべきであることが記載されています。一つは製品の品質と恒常性の確保にとって

Table 6 Q8 (draft 3.0) 目次

- 1 Introduction
 - 1.1 Objective
 - 1.2 Background
 - 1.3 Scope
- 2 Pharmaceutical Development
 - 2.1 Components of the Drug Products
 - 2.1.1 Drug Substance
 - 2.1.2 Excipients
 - 2.2 Drug Product
 - 2.2.1 Formulation Development
 - 2.2.2 Overages
 - 2.2.3 Physicochemical and Biological Properties
 - 2.3. Manufacturing Process Development
 - 2.4. Container Closure System
 - 2.5. Microbiological Attributes
 - 2.6. Compatibility
- 3 Glossary
- 4 References
- 5 Attachments (for Dosage Forms)

Table 7 2. 製剤開発

-
- 製剤開発の目的
 - ・ 高品質の製品及び製造プロセスを設計
 - ・ 製品の再現性のある方法で供給するため
 - 製剤開発研究から修得した情報・知識
 - ・ 規格及び製造管理を確立するために必要な科学的な理解を提供する。
 - 製剤開発研究の情報
 - ・ リスク管理の基礎
 - ・ 品質は製品試験では知ることが出来ない。計画されて作り込まれるべきもの。
 - 少なくとも
 - ・ 下記の事項が特定され詳細に論じられるべきである。
 - ・ 製品の品質と恒常性にとって重要な原薬、添加剤、製造工程の特徴
 - ・ モニターあるいは管理する必要性
 - 加えて
 - ・ 申請者はそれ以外の製剤開発研究を選択しても良い。
 - ・ そのような研究は物質特性が多岐に変化した場合の製品の機能、選択可能なプロセスやプロセスパラメータに関する知識の拡張に結びつく。
 - ・ この項に更なる情報が含まれることによって、より高度な製造プロセスとプロセスコントロールに関する理解を記述する機会が与えられる。
 - ・ より柔軟的な規制のオプション
-

重要な原薬、添加剤、及び製造工程の特徴を特定すること、その上でそのものをモニター又は管理する必要があるかどうかを論じることです。

これに加えて optional な、別の方法についても記載されています。このような研究を実施することによって物質特性が多岐に変化した場合の製品の機能、選択可能なプロセスやプロセスバリデーションに関する知識が広がります。

この項には申請書類に更にこのような情報が含まれることによって、より高度な製造プロセスとプロセスコントロールに関する申請者の理解を記述する機会ができ、これを記述することにより、規制当局が柔軟な規制を受け入れることが可能になるということが記載されています。

6.3 製造工程の開発 (2.3. Manufacturing Process Development)

製造工程の開発の項に記載している内容を Table 8 に示します。まず重要なことは CTD の中のある文書項目 3.2.P.3.3 (実際に行われている製造方法を記載する部分) に記載した製造工程に関し、選択理由とそれが最適化されていること、及び管理方法について説明することです。

特に製造プロセスの選択に対応して、添加剤等の構成成分の適格性を確認するために、重大な品質特

性と、選択可能な製造方法について考慮すること、例えば錠剤の製造であれば、乾燥造粒か湿式造粒かについて考慮することが重要であるとの記載があります。

また、当然なことですが、製造プロセスは製剤の品質を保証するような適切な規格を定めることができるものでなければなりません。ただし、Q6A の議論にあるように、実際の承認申請のときには限られたデータしかないこと、その事が、規格の設定のプロセスに影響を与えていることを指摘しています。この部分は実際には知識が積み重なった際に見直すこととしていますが、具体的なプロセスについてはまだ論じられていません。

無菌製剤の具体的な例が記載されています。無菌製剤に関しては、無菌方法等を正当化しなければならないこと、最終滅菌を用いない場合にはそれなりの説明が必要であることが記載されています。また、臨床試験や安定性試験で使ったロットの製造方法と実際のマーケットに出ている製品の製造方法が異なる場合は、その違いを記載することが指摘されています。記載方法は、ロット分析の情報が容易に比較可能な方法で示されるような形式で記載すべきであるということが記載されています。

Optional な部分については、将来の工程を更に