

Fig. 2 総合的な医薬品品質保証 (製品の Life Cycle を通しての品質確保)

Table 6 医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究

— 「医薬品製剤GMPガイドライン」分科会—

<研究の目的>
ICH Q7A のような医薬品 GMP ガイドライン案の作成
⇒改正 GMP 省令を補完するガイドライン

<研究の方針>

- ・包括的な GL 案として GMP のあるべき姿の提案
- ・国内 GMP 省令だけでなく、欧米の GMP との整合性に配慮
- ・製造所の自立した GMP システムの構築を目指す

Table 7 医薬品製剤GMPガイドラインの特徴

- 直接の対象は「医療用新薬」、その他にも適用を推奨
- GMP に係る全ての要件を包括
⇒GQP 省令に関連する事項も含む
- 医薬品受託製造専門業者を考察の前提とする
⇒製造所における GMP の適切な実施方法の具体化
行政査察等における評価事項を示すことを意図していない

て何をすべきかという観点から作成しています。

前項で述べたように、GMP ガイドラインのベースとしたのは ICH Q7A です。Table 8 に ICH Q7A を製剤 GMP の立場から見直したガイドラインの特徴を示します。まず一つ目は合意された内容をそのまま製剤に適用することが可能です。二つ目は原薬特有の項目は外し、製剤に必要なものを入れることです。ここでは、必ずしもその GMP 省令にある項目に限定しているわけではなく、GMP のあるべき姿をガイドラインに盛り込もうということです。

6.2.2 医薬品製剤 GMP ガイドラインの構成

GMP ガイドラインの項目を Table 9 に示します。

Table 8 ICH Q7Aを製剤GMPの立場から見直した医薬品製剤GMPガイドラインの特徴

- ① Q7A の記述内容をそのまま採用できる項目
- ② 原薬特有の項目で、製剤に直接適用できない項目
- ③ Q7A に記述がなく、記述すべき製剤特有の項目又は一般的な GMP の現状から規定すべき項目
- ④ 上記①～③を通じてわが国の GMP 省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる項目

6.3 医薬品の最新の品質管理のあり方・手法に関する研究

—技術移転ガイドライン分科会—

技術移転ガイドラインの分科会の目的及び基本方針を Table 10 に示します。委託製造が自由化される改正薬事法下では研究開発から工場への連携がますます重要になってきます。もともと技術を保有しているところから新たに始めようというところへの技術移転が重要となるからです。

ガイドラインの基本方針は、一つ目は、品質の一貫性の確保です。二つ目は品質と規格の整合性ですが、これは非常に難しいことでありますが、意図した品質設計にマッチした規格を設定すべきだとガイドライン中に述べられています。3番目は文書管理、技術情報の更新です。

研究班において考慮した技術移転のポイントを Table 11 に示します。1番目は技術移転とは、製造に必要な技術情報を引き渡すことです。2番目は、その情報である知識、経験、ノウハウなどには形がないことです。3番目は、いつ、どこで、誰に、何のために、何を、どのようにということが非常に重要です。4番目は、技術移転は形がないものなので

Table 9 医薬品製剤GMPガイドラインの構成

#1 序文	#11 試験検査室管理
#2 品質マネジメント	#12 バリデーション
#3 従業員	#13 変更管理
#4 構造及び設備	#14 不合格及び再使用
#5 工程設備	#15 苦情等品質情報
#6 文書化及び記録	#16 回収
#7 原材料等の管理	#17 受託製造業者
#8 製造及び工程内管理	(試験検査機関を含む)
#9 包装及び表示	#18 代理店、仲介業者
#10 保管及び出荷	等

Table 10 医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究

—「技術移転ガイドライン」分科会—

<ガイドライン作成の背景・目的>

開発から製造への品質の一貫性の確保

⇒設計品質の製造品質としての確実な再現性

<ガイドラインの基本方針>

- ・一貫性(consistency)の確保
- ・品質と規格の整合性
- ・文書管理と技術情報の更新

Table 11 技術移転とは？

- ・製造に必要な技術情報の移転側(研究開発部門、委託者)から被移転側(製造部門、受託者)への引渡し
- ・技術情報(知識、経験、ノウハウ)は無形である
- ・5W1Hの重要性(いつ、どこで、誰から誰に、何のため、何を、どのように)
- ・文書化の重要性(無形のもの移転)
- ・移転側と被移転側間の技術交流による相互確認の重要性
- ・文書、技術交流が技術移転の両輪
- ・移転の経過の保証と第三者による検証・追跡

文書化が重要です。しかし、文書があればよいかというだけでなく、5番目の移転側と非移転側の技術交流による相互確認も重要です。どちらか片方だけでなく、6番目のように文書と技術交流の二本立てが重要です。7番目は、技術移転の経過保証と第三者から見て検証あるいは追跡可能になることが望まれることです。技術移転ガイドラインの構成を Table 12 に示します。

6.4 医薬品の最新の品質管理のあり方・手法に関する研究

—試験検査室ガイドライン分科会—

三つ目のGMPガイドラインは、試験検査室のガイドラインに関することです (Table 13)。このガイドラインの目的は、GQP若しくはGMPの管理下にある医薬品の試験検査業務を行う試験検査室で、推奨される管理の指針を示します。このガイドライン中に書かれているのは、試験検査業務や管理だけではなく、項目によって品質保証や製造に関連する業務の推奨事項も含まれます。ただし、各々の試験項目や個別のいわゆる技術的な項目は含んでいません。また、試験検査室が自社あるいは委託かは問わず、包括的に扱っています。

試験検査室管理ガイドラインの概要を Table 14

Table 12 技術移転ガイドラインの構成

- ・技術移転プロセスの概説
- ・技術移転の手順と形式
研究開発報告書
製品仕様書
- ・技術移転情報の例示
- ・技術移転文書作成の留意点

Table 13 医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究
—「試験検査室ガイドライン」分科会—

<作成の目的>
GQP, GMP の管理下で医薬品の試験検査業務を行う試験検査室で推奨される管理の指針を示す

<適用範囲>

- ・試験検査業務の管理に推奨される項目を中心
⇒項目によっては品質保証、製造に関連する業務の推奨事項も含む
- ・理化学、微生物試験など、個別分野での項目は含まない
- ・自社・委受託の別も含め、試験検査室の規模や形態は問わない
- ・各試験検査室の実情に合わせてガイドの関連部分を業務の参考として活用してもらう

に示します。一部は作成に先立って平成14年にご協力いただいたアンケートの調査結果を参考とした実態を考慮して Good Practice を盛り込んでいます。また、当然ながら先ほど紹介した医薬品製剤 GMP ガイドラインの下に位置づけられることを念頭に置いて作成しました。ベースとなる基準は、ISO の基準に準じた管理上の推奨事項と技術的な推奨事項の二つに整理して議論を進め、更に項目は試験検査業務の流れに沿って構成しています。

試験検査室管理ガイドラインの具体的な項目を Table 15 に示します。

以上これら三つのガイドラインは、研究班の成果物として4月の初めまでには完成します。研究班の願望としては、事務連絡など何らかの形で公表して欲しいと考えております。取りあえずは、GMP の事例集の付録に記載される予定です。なお、ガイドライン案については、平成16年度までのものは国立衛研薬品部のホームページに掲載しています。

Table 14 試験検査室管理ガイドラインの概要

- ・試験検査室の現状（実態アンケート、H14年度）を参考とした Good Practice の盛り込み
- ・「自社試験検査室」と「受託試験検査機関」双方の包括的な扱い
- ・「医薬品製剤 GMP ガイドライン」の下位の位置付けを念頭においた記載内容
- ・「ISO/IEC17025」に準じた、「管理上の推奨事項」と「技術的推奨事項」の二つに大別
- ・項目は概ね試験検査業務の流れに沿って構成
- ・記載内容の重複を容認（重要事項の欠落を防止）

Table 15 「試験検査室管理ガイドライン(試案)」の項目

- #1 序文
はじめに/目的/適用範囲
- #2 管理上の推奨事項
組織/品質システム/文書管理/記録の管理/逸脱管理/自己点検及び内部監査/委受託における確認事項
- #3 技術的推奨事項
従業員・教育訓練/施設及び環境/規格・基準の把握/試験の方法の適格性評価/設備・装置及び校正/試薬・試液/標準物質/試験検査の計画/検体採取/検体の管理/試験検査の実施/試験検査結果の保証/試験検査の判定及び報告/参考品管理/安定性モニタリングシステム

7. 承認書の機能

承認書の記載に関して説明します。Table 16 の左側は現行の承認書、右側が改正薬事法の品質関係の部分です。従来は規格及び試験法だけで、製造法の記載は、かたちはあっても実質はないという状態でしたが、今後は、品質保証の両輪である製造法及びプロセスの管理と規格への適合のため、そのあるべき姿に従って承認書の機能が充実されました。したがって、従来の規格及び試験法だけではなく、製

Table 16 承認書（法的部分、日本独自）の機能

従来の承認書	改正薬事法における承認書
<ul style="list-style-type: none"> ・規制当局との合意事項の記載 ・製品の適格性（出荷の適否）判定の基準 <ul style="list-style-type: none"> - 規格 	<ul style="list-style-type: none"> ・規制当局との合意事項の記載 ・製品の適格性（出荷の適否）判定の基準 <ul style="list-style-type: none"> - 規格 - 製造方法 - 供給恒常性 ・製造工程管理の基準 <ul style="list-style-type: none"> - 製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準 ・重要な変更管理の記録

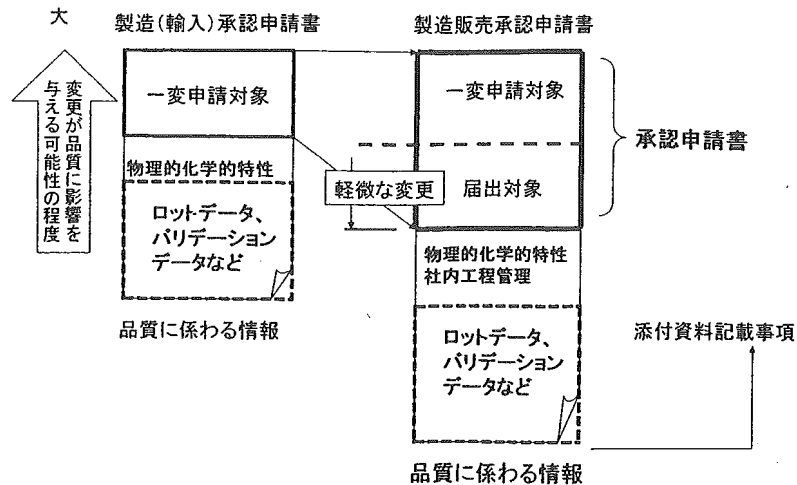


Fig. 3 CTD 申請・改正薬事法下における承認申請書のイメージ

造方法及び製造方法の中にある管理手法も含めて承認書に記載することになります。

新薬の承認申請書類のイメージを Fig. 3 に示します。左側が現在の承認書に書かれているもので、すべて一部変更申請が必要でしたが、新しい制度では官民とも効率化を考え、一部変更承認部分とそれ以外の届出で承認内容が変更できる部分とに分けました。この変更部分の切り分けが一変対象であるか届出対象であるかは、企業側があらかじめ申請書の中で説明、提案します。

7.1 化学薬品原薬に関する製造方法の記載内容

Table 17 に記載されている文言自体は通知¹⁾とは多少違うかもしれませんが概念的には同じことが記載されています。原薬に関する製造方法の記載内容は、製剤でもほぼ同じですが、出発原料から以下全部の工程に従って記載します。出発原料の定義は、先ほどから説明している ICH Q7A に相当する原薬 GMP のガイドラインの定義に従って決定します。

ここで、反応工程が一工程のみの記載は、その出発物質の品質が直接最終製品に影響を与えますので、このような管理方法は避けるべきです。これは、先ほどから説明しているように、出発物質の多くは、品質の試験だけで規定されていることがほとんどですが、品質の試験とは製造方法を限定した上で初めて成り立つものですから、品質試験だけで適格性を見ることに関しては、リスクが高いといえます。

Table 17 化学薬品原薬に関する製造方法の記載内容

- 出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。ただし、二次包装が安定性確保などの機能を持つ場合は含める
- 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬 GMP ガイドラインについて」(平成 13 年 11 月 2 日医薬発第 1200 号)²⁾において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が 1 工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

7.2 化学薬品製剤の製造法記載

製剤については、Table 18 に示すように、原材料から包装・表示工程まで全工程に従い記述します。品質の恒常性確保に必要なものを選択して記載し、操作条件には目標値/設定値を記載しても構わないことになっています。この目標値/設定値の概念と、具体的な運用に関しては後ほど説明します。

7.3 製剤の重要工程

製剤の重要工程を Table 19 に示します。特に管理が必要な工程は、定義にあるとおり、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です。重要工程の例としては、含量の低い固形医薬品を製造する場

Table 18 化学薬品製剤の製造法記載

- ① 原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程に従い記載する。
 - 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。
 - 操作条件等は目標値/設定値を記載しても良い。
 - 原材料の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件（速度、温度、圧力、pH、時間等）等を適切に記載する。
- ② 製造工程のうち①で示された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（プロセス管理値、判定基準、概略の試験方法など）
- ④ 品質に重大な影響を与える原材料の規格及び試験法を記載する。（成分及び分量欄に記載されているものは除く）
- ⑥ 中間製品の規格及び概略の試験法。ただし、中間製品の規格が製品の出荷試験の一部として実施される場合は詳細な試験法
- ⑦ 製品の品質に影響を与える包装材料の材料名
- ⑧ 包装材料の製造元及び型番または規格

Table 19 製剤の重要工程

- 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
- 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程
 - 固形製剤の溶出特性を決める工程
 - 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など
 - 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など

合の混合や造粒工程、固形製剤の溶出特性影響を与える工程などがあります。その他無菌工程においてはバイオバーデンを決定するような原材料の管理など諸々のプラクティカルになるポイントがあります。

7.4 一変承認対象事項の考え方（製剤）

一部変更申請が必要な部分の考え方は、Table 20 に示すように、一つは行政によるダブルチェックが必要な事項、すなわち行政側がデータの審査をする必要があると判断される部分です。もう一つは、製造工程等が個別に異なり、企業側の説明、提案と審

Table 20 一変承認対象事項の考え方（製剤）

- 行政による Double check が必要な事項
- 承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合。
 - ・ 例えば、同じ湿式造粒であっても、高速攪拌造粒と流動層造粒ではメカニズムが異なり、均一性、溶出性、安定性に影響が出る可能性が高い
 - ・ 一次容器の材料変更は製品の保護機能(安定性)あるいは包装材料からの相互作用(溶出など)で安全性、安定性に影響を与える可能性が高い

査側の審査が必要であると考えられる部分です。中でも造粒工程の変更や一時包装材料の変更などは非常に重要な変更と考えています。

8. 新医薬品等における審査・査察の枠組み

改正薬事法における審査、査察の流れを Fig. 4 に示します。まず承認申請書には一変対象となる項目と軽微変更となる項目をあらかじめ提案します。規制当局である審査側はこの切り分けを含めて審査をします。ほとんどの場合はパイロットスケールのデータによって申請をすると思われませんが、その後、GMP 調査の申請時期に当たる頃に実生産ロットによるデータ収集を行い、追加の添付資料、あるいは概要を提出すると共に、同時に承認申請書の差し替えを行うことになると思います。まだ詳しく決められてはいないと思いますが、それに対して審査が終了して実生産に基づく承認書が提案された時点で、承認前の GMP 調査が行われることとなります。

9. 幅記載と目標値/設定値

7.2 で説明した目標値/設定値は、承認書へ直ちに記載したものには法的な縛りが出てくることに対して柔軟な運営ができるように考えたものです。Fig. 5 に示すとおり、目標値はそれぞれ達成が期待される目標の数値で、設定値は何かのプロセスの設定をしたときの数値です。承認書の記載の様式としては、一つ目は承認書に最初に幅記載しているものは、目標値/設定値という考え方をしないときです。また、この幅自体が非常にクリティカルなケースの場合は上下あるいは左右の幅を記載します。この場合のこの部分は法的に超えられないということとなります。

二つ目が目標値/設定値の概念です。承認書には

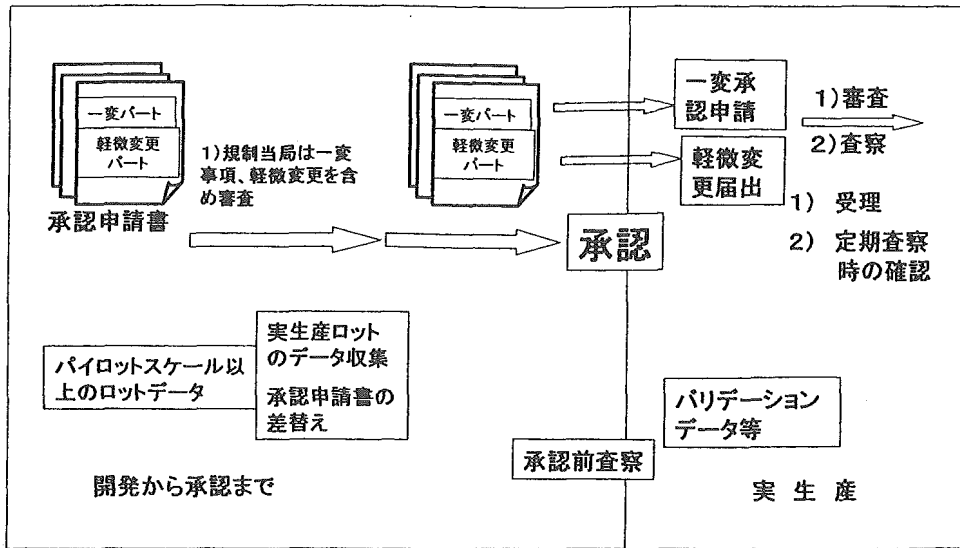


Fig. 4 新医薬品等における審査・査察の枠組み

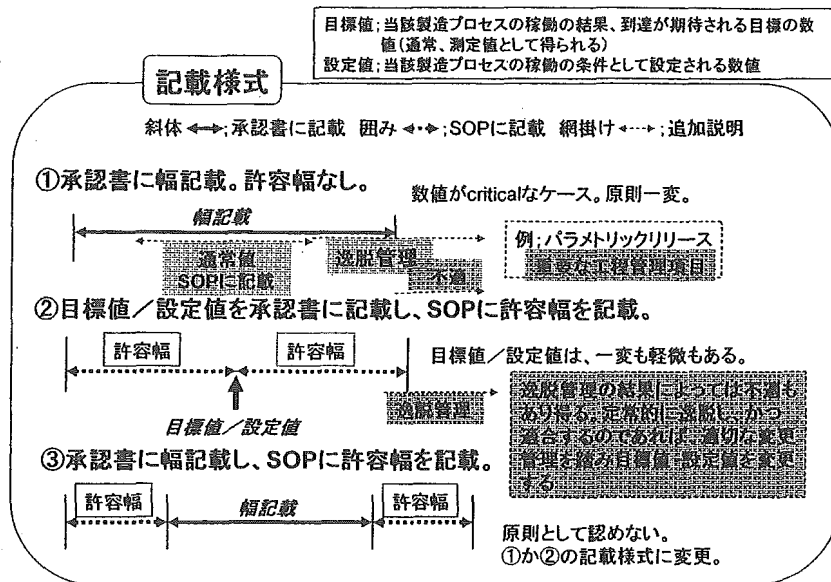


Fig. 5 幅記載と目標値/設定値

目標値/設定値を記載し、その許容幅を SOP に記載します。SOP に記載された許容幅は GMP 上で管理します。GMP 上の管理とは、自社で管理することです。規格が管理幅ぎりぎりになると、逸脱管理のフローに従って処理することになります。もし毎回逸脱管理をしなければならない場合は、承認書の目標値設定の変更をしなければ

りません。この場合は、軽微変更の場合も一変の場合もあり得るという制度です。

三つ目は承認書に幅記載し、更に SOP に許容幅を記載するケースですが、現時点では原則として認められませんので、前述した一つ目、又は二つ目の様式に変更していただくことになります。

10. GMP 査察方針・手法の研究

GMP 査察のガイドライン作りをしている研究班について説明します。この研究班は行政向けのニーズに基づいて組織したもので、Table 21 に示すようにガイドライン案の作成、GMP 査察のシステム制度の導入の提案、書面査察の基準の作成、査察のチェックリストの提案等を行っています。

10.1 GMP 査察方針の設定の意義 (Fig. 6)

GMP 査察の方針を決めるために、査察をする側、される側どちらも達成すべき最終目標をはっきりと認識しておくことが必要です。更にその目標を公表すべきということです。そして最終的なゴールは、薬を受け取る患者側の利益を改めて認識し、有効性、安全性を保証するにはどうしたらいいのかを考えることです。査察自体がゴールではなく、査察を受けて通ることがゴールでもありません。

GMP 査察の基本方針を Fig. 7 に示します。査察する側にとって薬の品質確保が最終的なゴールですが、具体的な査察内容は GMP、あるいは GQP 省令に含まれている品質システムの遵守状況をチェッ

クすることです。一方、査察を受ける側は、自らがやっていることに関してチェックを受けますが、受ける側のゴールは、他者によるチェックを受けることにより、更に自らのシステムを改善し、より適切に品質が確保された医薬品を世の中へ出していくことです。

11. 研究班からの報告

11.1 GMP 査察のシステム化

研究班からの報告を紹介します。Table 22 に示すように、研究班では GMP 査察のシステム化を提案しています。現在は品目別で査察をしていますので、特定の品目の場合、指摘事項は当該工場に留まる可能性があります。システム化することにより、その査察結果が全体のシステムの評価として出てきます。これは、特定の品目、当該工場だけではなく、他に工場がある場合には、すべてのその他の自社工場にも影響を与えることを期待し、製造販売業にフィードバックされることを考えています。更にシステム化することにより、査察の効率化、査察の効果の拡大が期待されます。

11.2 システム査察の分類

具体的に提案されているシステムは Fig. 8 に示すとおりです。これは、海外のものをそのまま採用したのではなく、米国の FDA が採用しているシステム査察の方法を精査し、日本流に焼き直したものです。

Table 21 GMP 査察方針・手法の研究

1. GMP 査察ガイドライン案の作成
2. GMP 査察のシステム制度の導入提案
3. GMP 査察分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”
4. GMP 査察評価基準について
5. 査察チェックリストの提案

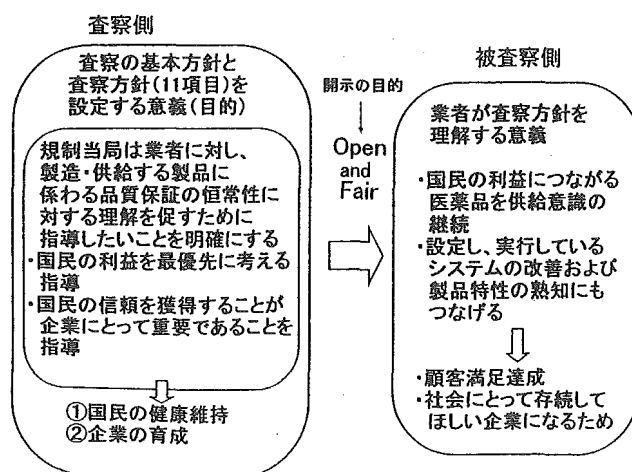


Fig. 6 GMP 査察の方針の設定の意義

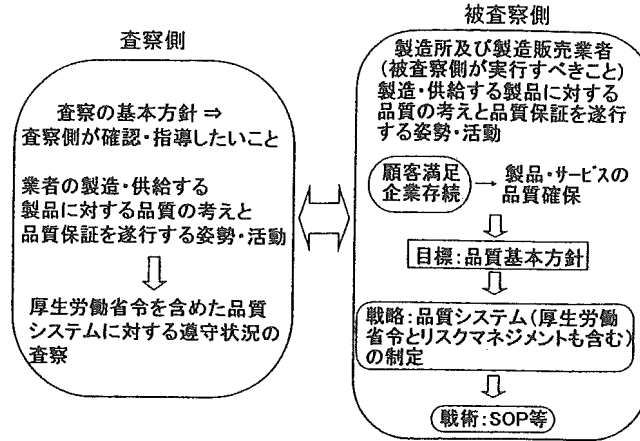


Fig. 7 基本方針

Table 22 GMP査察のシステム化

<p>現行：品目別，全般的なアプローチ</p> <p>指摘事項の波及効果は特定の品目，当該工場に留まる場合が多い</p> <p>提案：GMP要件をいくつかのシステムに分類し，システムとして評価</p> <p>1) 査察の効率化</p> <p>特定の品目ではなく，システム自体の構築度，機能性を評価</p> <p>2) 査察効果の拡大</p> <p>指摘事項の波及効果は当該システム全体に及ぶ他の自社工場がある場合は全ての他の自社工場にも及ぶ</p>
--

が重要ですが，現在の問題点を具体的に述べますと，活動の多い企業ほど査察を多く受けることとなりますので，リスクマネジメントの管理の考えから査察資源の投入される量的な配合が正しいかどうか一部に疑問が残ります。この研究班ではリスクベースで査察のメリハリをつけることを提案しています。GMP査察はあくまでも手段であって，目的ではありません。GMP査察により適切な品質保証のシステムが構築されており，国民（患者）の利益となるような有効性と安全性の確保された医薬品の恒常的な供給が達成可能であることを確認する手段であることを明確に示すことが重要です。

11.3 リスク評価に基づく査察方法・頻度

(Table 23)

査察の方法はシステム化によって効率化すること

12. ICH ガイドライン (Table 24)

GMPをめぐる国際動向について説明します。平成16年11月に横浜でICHの専門家会議が開催さ

共通システム	品質保証システム	
	構造設備システム	
	原材料システム	
	包装・表示システム	
	試験室管理システム	
特有システム (製造業区分)	製造システム	無菌
		一般
		生物由来
		放射性
		表示・包装・保管

Fig. 8 システム査察の分類

Table 23 リスク評価に基づく査察方法・頻度

- 1) 現状の GMP 査察
 - 企業活動が活発な企業ほど、GMP 査察を受ける機会が多い
 - 従来の製品のみを製造している企業は GMP 査察の機会が少ない
 - 医療現場に大量の医薬品を供給している企業に査察資源を入力しており、量的な観点からはリスク的な査察資源の配分と言える
- 2) リスク評価の変更
 - 患者さん等のリスクに基づいて査察資源を効果的に投入
 - リスクの大きさ
 - = 危害の重大性×発生頻度×出荷数量
 - = 企業の GMP レベル×出荷数量
 - リスクの高い (GMP レベルの低い) 企業に査察資源を入力
 - 企業内でのリスクの高い (GMP レベルの低い) システムに査察資源を入力

GMP 査察は手段であって、目的ではない。

Table 24 ICH ガイドライン Q8 「製剤開発」

本ガイドラインは製剤開発研究が適切に行われ、文書化され、規制当局に提出されることにより、重要工程に焦点を絞った審査や効率的な査察が可能になることを意図している。またさらに開発時により高度な研究が行われることにより、製造変更の自由度が増大することも目的とする。
昨年 11 月の横浜会議でステップ 2 合意

れましたが、この中で Q8 (製剤開発のガイドライン) が合意され、ステップ 2 になりました。その後日本語でコメントを求めるステップ 3 になります (平成 17 年 5 月 2 日付事務連絡にて意見募集された)。

このガイドラインの目的は、製剤開発研究の内容が文書化され規制当局に提出されることにより、重要工程に焦点を絞った審査や効率的な GMP 査察が可能になることです。また、更に開発時から高度な製造科学に関する研究が行われることによって、製造変更の自由度が増すことも目的としています。この自由度が増すということは企業側だけではなく、官側にもメリットがあります。

12.1 Q8 EWG での認識

Table 25 に専門家会議での認識を示します。1 番

Pharmaceutical Regulatory Science Vol. 37 No. 1 (2006)

Table 25 Q8 EWGでの認識

1. 製品の品質及びパフォーマンスは効果的なデザイン (製品設計) と効率的な製造プロセスにより達成・保証される
2. 工程パラメータがどのように製品品質へ影響を与えるのかを系統的に理解することによる製品規格の達成
3. 効果的な継続的改善と継続的でありリアルタイムな品質保証の実施能力

目は、製品設計によって品質を作り込み、更に効率的な製造プロセスを設計することによって品質保証が達成されることです。2 番目は、工程のパラメータがどのように製品品質へ影響を与えるのかを系統的に理解することによる製品規格、品質保証が達成することです。3 番目は、効果的な継続的改善と継続的でありリアルタイムな品質保証の実施能力が、新しいパラダイムで可能になるということです。

12.2 デザインスペース (Fig. 9)

デザインスペースという概念は全く新しい概念ではなく、品質を保証可能とするプロセスパラメータの許容範囲のことで、主に製造のパラメータの幅等を示したものです。この概念には、処方の方に非常に小さな動きもデザインスペースの中に含まれております。

12.3 プロセス=品質と評価能力

Fig. 10 は開発のプロセスの中で品質が創り込まれていることを示しています。開発段階でいろいろな製造プロセスを検討した結果、実際に許容される範囲が決まります。試験の評価については、全部を評価することはできないのは自明ですが、Fig のような平面自体が前項のデザインスペース中に含まれますので、実際には製造のプロセスの内側に管理されるということです。Fig の中央にある丸は、実製

品質を保証可能とするプロセスパラメーターの許容範囲のこと。
時にこの概念は処方の特性を維持するための許容範囲としても適用可能である。

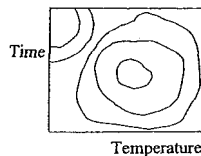


Fig. 9 デザインスペース

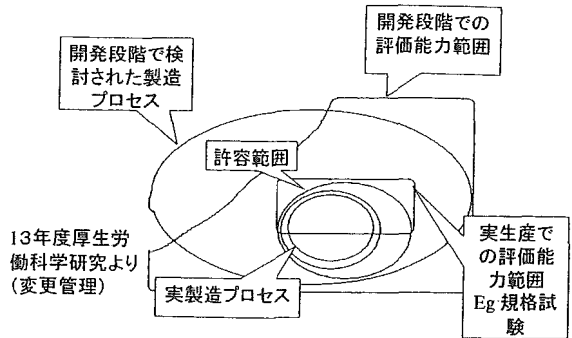


Fig. 10 プロセス=品質と評価能力

造プロセスで管理する範囲を示しますが、改正法下ではこの部分が承認書に記載されます。従来の日本の承認書では詳細な記載はされませんでした。

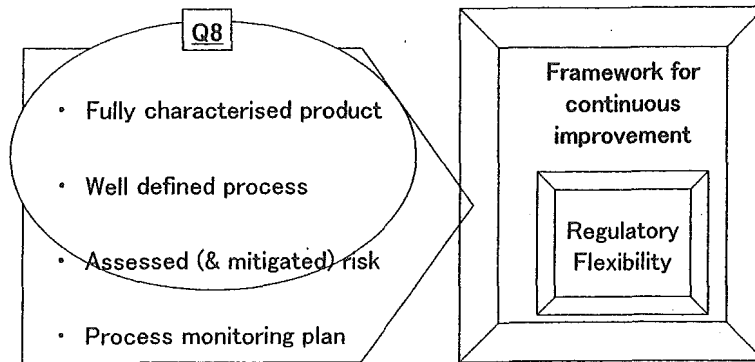
Fig. 11は、Q8のラポーターがまとめたものです。Q8における概念と“創り込まれる品質”の概念がどのようにリンクされているか示したものです。製品及び工程の十分な理解とリスクマネジメントの融合が“製造科学”であり、これらの適切な実施がレギュラトリーフレキシビリティにやがてつながるということを示しています。

12.4 我が国でのQ8の使用法

日本ではどのようにQ8を使うかについてICH専門家会議において話をした際の英文を日本語に訳したものをTable 26に示します。この中のP2とは製剤開発のCTDにおける項目であり、Q8の議論と日本国内での議論を合わせながら進んでいます。

13. 品質リスクマネジメント (Q9)

もう一つの国際動向としてQ9（品質リスクマネジメント）というトピックがあります。このリスクとは、実際に何か危害を与える可能性のあるもの、危害が実際に起きたときの危害の程度と、その危害の起こる可能性の組み合わせのことです。つまり、実際に起きたあとの話ではなく、あくまでも想定上のものでありますから可能性の話になります。そういったリスクを何とか手のひらの中に入れてというのがリスクマネジメントの考え方で、他の分野では非常に成功しています。これを医薬品の品質分野にどのように取り込めばいいか考えるのがこのトピックです。具体的にはTable 27に示すとおり、一つ目は、医薬品の製品ライフサイクルを通した、リスクに関する効果的で一貫した意思決定のためのリスクマネジメントの原則と道具立てのガイダンスを提供する



Product & Process Knowledge + Risk Management

= Manufacturing Sciences

Fig. 11 Q8 & Pharmaceutical QbD

Table 26 我が国でQ8をどう使うか？

2005年4月以降の承認後の変更管理に関する薬事規制とP2の取扱いは？

- 特に品質に影響を与える可能性の大きい変更を行うときは、変更を実施する前に規制当局に資料と承認事項一部変更申請を提出し、承認をうける。その際には必要に応じて資料として改訂されたP2文書が提出される。規制当局はP2文書およびその他の資料を査読し、承認の適否を審査する。
- 一方、品質に影響を与える危険性の少ない軽微な変更に関しては、製造業者は品質に影響のないことを確認後、変更した内容を変更後30日以内に規制当局に届ける。その際にはCTD第3部に相当する文書の提出は必要ないが、各製造業者は当該文書を保管する義務を有する。GMP 査察官は査察時に変更が適切に行われたことを、保管された資料から確認することとなる。従って、その時にP2文書も査察の対象となると考えられる。
- 我が国におけるP2文書のライフサイクルにおける管理は、承認後における変更の適否を審査するために、あるいは査察において変更の妥当性を確認するために必要とされる。

Table 27 品質リスクマネジメント (Q9)
(法的要件ではない)

- (他分野で成功しているリスク管理を医薬品品質分野にどう取り込むべきかを議論し) 業界・行政にガイダンスを提供する
 - ・医薬品の製品ライフサイクルをとおした
 - ・リスクに関する効果的で一貫した意思決定の
 - ・RMの原則とツールに関して
- 既存の品質に関する手法、要求、基準、ガイドラインについても支持し、認める
- Q8との連携をとる
- 方針設定のベースとする

13.1 QRMの一般的なプロセス

リスクマネジメントの一般的なプロセスをFig. 12に示します。リスクマネジメントのプロセスは、まずリスクアセスメントの段階から始まります。そこでどんなリスクがあり得るかという分析から始まり、それにより実際にどのようなダメージが起こるのかというリスク評価の段階になります。その後、リスクコントロールの段階になりますが、ここではそのリスクを抑える、回避する、起きたときのダメージを緩和する等いろいろな対応が考えられ、トータルとしてリスクの軽減を図ります。

しかし、最終的にリスクはゼロになるわけではなく、ある程度は許容せざるを得ません。このリスクのコントロールの仕方がGMPの管理上重要です。実際にリスクコントロールを決めた後でそのリスクに関するコミュニケーションを取ります。更に自ら

ものです。二つ目は既存の品質に関する手法、要求事項、基準、ガイドラインについても当然ながら支持し、認めることです。三つ目は前述の製剤開発のQ8との連携を取ることです。そして四つ目は官民共にいろいろな品質関係の方針の設定のベースになるようなガイドライン作成を目指すことです。

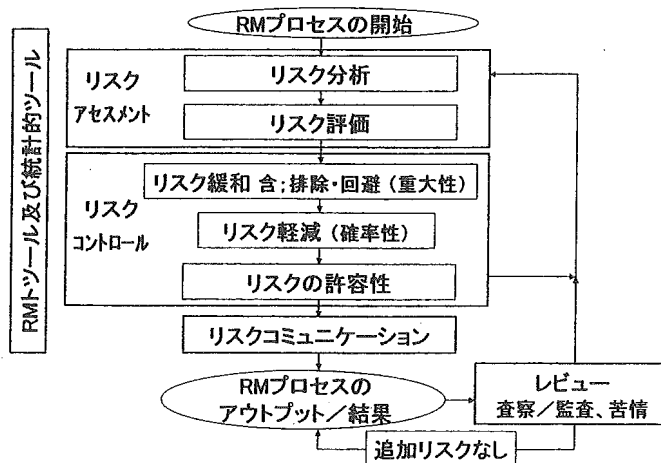


Fig. 12 QRMの一般的なプロセス

Table 28 品質リスクマネジメント (Q9) の原則

1. リスク評価は最終的には患者に対する危害にリンクさせる
2. リスクマネジメントの労力、形式、および文書の程度はリスクの程度に合わせる

が行っている業務に対して定期的にレビューをかけることが必要となります。

以上のことを、例えば製品開発・生産にあてはめると、リスクアセスメントの段階は、製品の開発段階で行うべき、どの部分が危ないかの評価です。製造段階においては、管理すべき要点が、リスクのコントロール部分となります。リスクマネジメントは必ずしも法的要件ではありませんが、企業だけではなく、査察官の査察のやり方に関してもこのリスクマネジメントの考え方を取ろうということが推奨されています。

13.2 品質リスクマネジメント (Q9) の原則

品質リスクマネジメントの原則を Table 28 に示します。まずは、誰に対するリスクなのかということが非常に重要です。ここでのリスク評価は、査察官に対するリスクや民間企業の財務的なものに対するリスクではありません。最終的に患者に対する危害にリンクさせることで、薬を受け取る方のリスクを中心にして活動が決められていくべきと思います。もう一つの重要なことは、リスクマネジメントに費やす労力、形式などはリスクの程度に合わせるべきで、それ相応にエネルギーを使うべきであることです。

14. 品質保証の体制構築

Table 29 は、品質保証に対する課題に関して、

Table 29 品質保証の体制構築

- 規格判定中心の保証体制
GMP ガイドライン、承認書の機能、ICH Q8
- GMP が品質システムとしての連携体制となっているか？
GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン、試験検査室ガイドライン、承認書の機能
- 法制が Good Practice を勧めているか？
GMP ガイドライン、承認書の機能、査察ガイドライン作成・公表、ICH Q9
- 研究開発と工場との連携が十分か？
技術移転ガイドライン、承認書の機能、ICH Q8
- 製造法変更管理の不徹底。開発時との同等性？
GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン、承認書の機能、ICH Q8

こういった活動が当てはまるかを示したものです。例えば規格判定中心の保証体制には、ICH Q8、承認書の機能、GMP のガイドライン作成など、ここ数年間でそれぞれの課題に対して国際的な議論を重ね、ガイドライン若しくは通知を作成してきました。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：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、薬食審査発第 0210001 号、平成 17 年 2 月 10 日（医薬品研究、37(1)、98 (2006) に掲載）。
- 2) 平成 14 年度、15 年度及び 16 年度厚生労働科学研究、「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」（主任研究者：檜山行雄）研究報告書。
- 3) 厚生労働省医薬局長：原薬 GMP のガイドラインについて、医薬発第 1200 号、平成 13 年 11 月 2 日。

わが国のワクチンの承認申請審査について

鹿野 真弓

医薬品医療機器総合機構生物系審査部

Review Process of License Application of Vaccine in Japan

Mayumi Shikano

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

はじめに

平成8年に沈降B型肝炎ワクチンが承認されて以来、わが国の新規ワクチンは承認されていない（平成16年9月30日時点）。平成11年以降、ワクチンについては5つ（平成16年9月30日時点）の承認申請がなされているが、これらが早期承認に至らない理由には共通する部分が多い（図1）。本稿においては、日本のワクチンの審査を取り巻く状況を解説するとともに、開発側および規制側双方の問題点と対応策

について考察を試みる。なお、本稿の内容は筆者の個人的見解であり、医薬品医療機器総合機構の公式見解ではないことを御了知いただきたい。

1. ワクチンの承認審査を取り巻く状況の変化

ここ10年ほどの間の医薬品規制の変化を以下に概説する（図2）。ワクチンについても他の医薬品同様、これらの規制変化への対応が求められてきた。

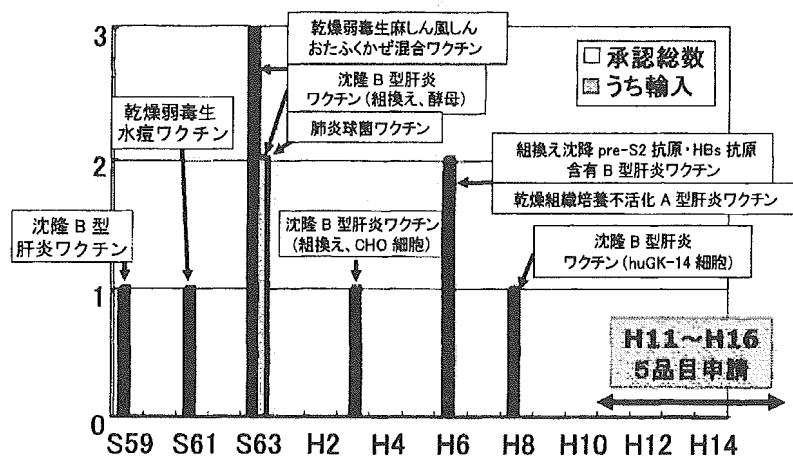


図1 新規ワクチンの承認状況

- ICH ; 日米 EU 医薬品規制調和会議 (H3 ~)
 - ・ 日米 EU の規制当局、製薬業界団体によるプロジェクト
 - ・ 医薬品開発に関する共通ガイドライン作成 (品質分野 22、安全性分野 15、臨床分野 14、複合分野 4)
- 薬事法改正 (H15 ~ 17)
 - 生物由来製品の安全性規制強化
 - ・ 生物由来原料基準
 - ・ 製造記録の保管
 - ・ 感染症定期報告
- 審査体制の変化
 - ・ 承認申請審査専門機関の発足 (H9 ~)

図2 医薬品規制・承認審査状況の変化

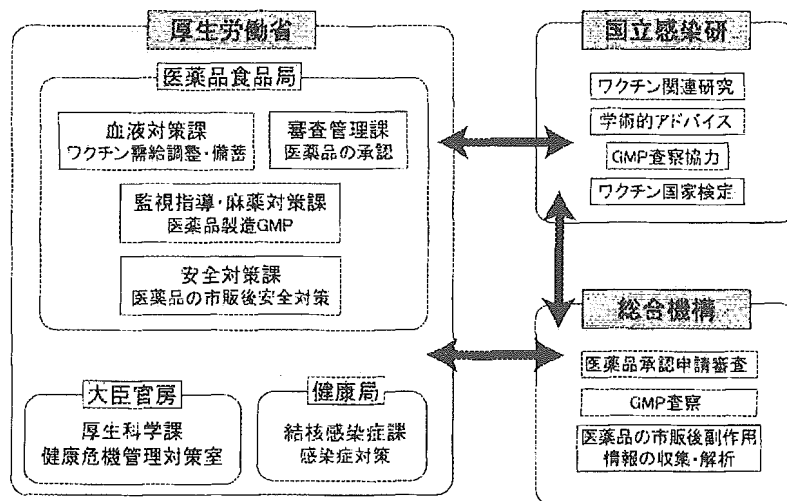


図3 日本のワクチン行政関係部署

1) ICHの発足

平成3年に、日本、米国、EUの規制当局及び製薬業界団体によるプロジェクトであるICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ; 日米EU医薬品規制調和会議)¹⁾が発足した。ICHは、これら3地域での医薬品開発の共通ガイドラインを作成することで、良質な医薬品を迅速に開発し、迅速に医療現場に提供することを目的としており、これまで(平成16年9月30日時点)に、品質分野22、安全性(非臨床)分野15、臨床分野14、複合分野4の多くのガイドラインが作成されている²⁾。これらのガイドラインの中にはワクチンを対象外としているものもいくつかあるが、それ以外については、日本においてもワクチン開発時に対応することが求められるものである。

2) 薬事法改正

平成17年度から改正薬事法³⁾が施行されることとなったが、改正薬事法の中で生物由来製品の安全性に関する規制強化は特に重要とされ、国会での付帯決議により平成15年7月から前倒し施行されることとなった。具体的には、生物由来原料基準⁴⁾及び生物由来製品の指定⁵⁾等である。生物由来原料基準は、医薬品・医療機器等の製造に使用するヒトや動物に由来する原材料について、感染性因子混入防止の観点を中心に品質管理の基準を定めたものである。ワクチンの場合、ウイルス培養に使用する卵や細胞、培地に添加する動物血清や組織抽出物等にこの基準が適用される。また、生物由来原材料を使用して製造される医薬品・医療機器は、その生物由来原材料に由来する感染のリスクの程度に応じて生物由来製品あるいは特定生物由来製品に指定され、通常の医薬品・医療機器よりさらに上乘の規制が適用されることとなった⁶⁻⁸⁾。ワクチンは生物由来製品に指定されているものが多く、原材料管理・製造に関する記録の保管、製品ラベルや添付文書上の表示、原材料に由来する感染リスクに

関する情報提供、その製品を使用した人に何らかの感染症が発症したかを確認する感染症定期報告などの規制が課せられている。

また平成17年度からは、従来よりも詳細な製造方法を承認書に記載するとともに、品質への影響が軽微な製造工程の変更に関しては、自社でバリデーションデータを確認して変更し、その変更から30日以内に変更を届け出れば良い軽微変更届制度⁹⁻¹¹⁾が導入されることとなった。バリデーションデータは、GMP調査の際に事後的に確認される。これは、医薬品の品質・有効性・安全性を、従来の規格及び試験方法、生物製剤基準のみでなく、製造工程の恒常性の面からも担保しようとするものである。10年以上前に承認されたワクチンには、承認書に具体的な製造方法を記載していないものが多いが、この機会に製造方法についても承認事項として詳細に規定されることとなる。

3) 審査体制の変化

平成9年に、承認審査専門の部署として、国立医薬品食品衛生研究所に医薬品医療機器審査センターが設置され、医学、歯学、獣医学、薬学、理学、農学、工学等の学位取得者を中心とした約80名の審査官が医薬品・医療機器の審査を担当することとなった。平成16年4月には、この審査センターと医薬品被害救済・研究振興調査機構、医療機器センターの3つの組織が統合されて、新たに医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)が独立行政法人として発足した。医薬品・医療機器の審査担当部では、承認審査の他に開発に関する相談業務(対面助言)も行っている。生物由来製品を専門に審査する生物系審査部も新たに設置され、ワクチンの審査チームには、小児科医、免疫学やウイルス学等の専門家を配し、さらに充実した体制への強化を図っているところである。審査チームは審査の判断を含めた審査状況について記載した審査報告書を作成し、この審査報告書及び申請資料に基づいて薬事食品衛生審議会で審議され、承認

に至る。承認された医薬品の審査報告書は、申請企業の知的所有権に関わる部分はマスキングされた上で、総合機構のホームページで公開¹²⁾されているので、是非、参考とされた

い。医薬品の承認審査や相談に当たっては、関係各規制部局との連携は重要である(図3)。総合機構内でGMP査察、GCP適合性等の信頼性調査、市販後安全対策を担当する各部の他、厚生労働省の関係各部署との連携を取って業務を進めている。ワクチンの場合にはさらに、ワクチン需給調整を担う医薬食品局血液対策課、感染症対策・予防接種行政を担当する健康局結核感染症課などとの密な連携も必要となる。また、ワクチンの承認前検査、国家検定の業務を行う国立感染症研究所の研究者にも、審査へのアドバイスを求めている。

2. ワクチンの承認審査に関する問題点と今後の展望

1) 規制側の問題点

総合機構内部については、人員不足という要因が大きい。生物系審査部の定員19名のうち設立時の欠員は4名と、日本の審査担当者数が十分とは言えない。業務の範囲が異なるので直接的な比較はできないが、生物系審査部と同様、ワクチンや血液製剤、細胞組織製品等の審査を担当している米国医薬品食品庁(FDA)のCBER(Center for Biologics Evaluation and Research)は約800名の審査担当者を擁している。大幅な定員増はすぐには難しいことから、まずは適格な人員を早急に確保して定員を充足し、審査・相談業務に必要な知識・経験を身に付けることが必要となる。今後、海外規制当局との連携、国際会議・学会への参加等を通じて、各国のワクチン規制、国際的な研究開発状況に関する情報を適切に収集し、対面助言を通じて開発促進に十分協力できるような人員増強が望まれる。

また前述のように、ワクチンに関する規制には複数の機関の多くの部署が関係しており、密な情報交換・連携が必要であるが、必ずしも十分な連携が取れていないとの指摘を受けることもあった。総合機構が設立されたことで、審査と治験相談、GMP・GCP査察、安全対策との連携は強化されたが、総合機構と厚生労働省の各部署、国立感染症研究所等との連携をさらに強化していく必要がある。

2) 開発者側の問題点

医薬品を製造・販売する企業は、自社製品に対する責任があり、科学技術の進展には積極的に対応して行くべきであろう。2.において述べたように、医薬品を取り巻く規制・審査の状況はこの10年余りの間に大きく変化したが、これは単なる規制上の要求事項の増加・詳細化ではなく、科学技術の進展やこれまでに蓄積された情報に基づいた品質・有効性・安全性の担保を行うべきという考えによるものである。国産ワクチンについては、近年の規制の変化に十分対応して来なかったために、生物由来原材料の品質管理や適切な工程内管理等、品質恒常性担保のための対応が著しく遅れて

いることが、承認に至らない要因の一つとなっている場合がある。また、臨床試験(治験)についても、有効性・安全性の考え方やデータの収集・評価の手法にICHガイドラインがほとんど反映されておらず、10年以上前の治験とほとんど変わらないレベルのものも少なくない。用量検討の試験や他のワクチンとの比較試験において、使用するワクチンのロットの価格や抗原量の差が大きいために臨床試験成績の評価が困難となる等、試験の目的を十分考慮した試験計画とは言い難いケースも散見される。いかに必要性の高いワクチンであっても、品質・有効性・安全性の確認ができない申請資料では承認は困難である。

一方では、最近、海外の製薬企業が開発したワクチンの承認申請、対面助言も増えてきている。欧米で既に承認されているものは、ICHガイドライン、WHOガイドラインに対応しており、海外での多くの使用実績がある。しかしながら、日本には、日本でのワクチンを取り巻く種々の状況・歴史に基づいて、生物学的製剤基準、生物由来原料基準、国家検定などの品質管理体制が構築されている。輸入ワクチンについても、日本で販売される以上は日本の規制・品質管理体制への対応が求められる。また、国内に既に類似ワクチンが使用されている場合には、既存ワクチンと比較して同等以上の有効性・安全性を有することが必要となる。複数回接種されるワクチンであれば、既存ワクチンと輸入ワクチンが区別なく接種されることを考慮し、互換性を担保する必要もある。国産ワクチンでも複数の製造業者が同じワクチンを製造しているものがあるが、これらの互換性は生物学的製剤基準によって担保されている。従って、輸入ワクチンについても同様に、原則として生物学的製剤基準への対応が求められることになるであろう。

3) 今後の展望

国産ワクチンと競合する輸入ワクチンが日本で承認された例は未だ無いが、日本国内の規制や品質管理体制に適切に対応しており、品質・有効性・安全性にすぐれた海外産ワクチンが承認申請されれば、日本国民の利益となるものとして承認され、導入されるであろう。その場合、十分な競争力を身につけていない国内のワクチン産業は、大打撃をこうむる可能性がある。国産ワクチンよりも海外のワクチンを積極的に導入すれば良いという意見もあるが、世界的な感染症流行時には、その感染症に対するワクチンを生産している国は自国民用のワクチン確保のために輸出を制限する可能性があり、日本の海外産ワクチンへの依存度が高くなると必要なワクチンを確保することが困難になるケースも考えられる。やはり国内で、科学技術レベルの進展や、ICH、WHO等の国際的な規制動向に対応した良質な新規ワクチンの開発促進が望まれる。一方、日本国民の利益に資する海外産ワクチンの導入も進めて行く必要があろう。

参考文献

- 1) <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 2) <http://www.nihs.go/dig/ich/ichindex.html>
- 3) 薬事法 (S.35.8.10 法律第145号, 最終改正:H.17.7.26).
- 4) 厚生労働省告示 210号 (H.15.5.20).
- 5) 厚生労働省告示 209号 (H.15.5.20).
- 6) 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則の一部を改正する省令等の施行について (生物由来製品に関する取扱いについて)」 医薬発 0520004号医薬局長通知 (H.15.5.20)
- 7) 「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」 医薬審発 0520001号、医薬案発 0520001号、医薬監麻発 0520001号、医薬血発 0520001号、医薬局審査管理課長、安全対策課長通知 (H.15.5.20)
- 8) 「生物由来製品の添付文書の記載要領について」 医薬案発 052004号安全対策課長通知 (H.15.5.20)
- 9) 「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」 薬食発 0709004号医薬食品局長通知 (H.16.7.9)
- 10) 「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要領に関する指針について」 薬食審発 0210001号審査管理課長通知 (H.17.2.10)
- 11) 「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について」 薬食監麻発 033001号監視指導・麻薬対策課長通知 (H.17.3.30)
- 12) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html