

となり、内容に変更があれば承認事項の変更の手続きが必要となる。

### C.7.2.1 米国のDMF制度 (Fig. 24参照)

#### (1) 登録の時期および対象

治験の申請時あるいは新薬の承認申請時に、原薬、中間体、製剤、医薬品添加剤、包装材料等の製造業者から、FDAのDMF担当部局に提出され、登録される。

#### (2) 登録は任意

DMFへの登録は、製造業者の自主判断でよく、法的要件ではない(任意登録制)。提出されたDMFは、形式に問題がなければ、登録が受け付けられ、2~3週後にFDAからDMF番号が文書で通知される。

#### (3) 登録内容

- A) 医薬品製造工場登録番号
- B) 住所
- C) 会社の方針
- D) 組織及び人員
- E) 建物及び設備
- F) 製造設備
- G) 製品 — その成分及び組成
- H) 製品及びプロセスコントロール
- I) 品質管理
- J) 環境に対する影響分析

#### (4) 承認申請書に DMF 番号を記載するとともに、DMF 保有者から参照許可状を提出

製剤の承認申請者は、製造に使用した原薬等のDMF 番号を申請書に記載することにより、申請資料の一部に代えることができる。DMF 保有者は、申請者からの要請を受けて、FDA 宛に DMF 参照許可状を提出する。

DMF の登録内容を FDA が検討するのは、実際に製剤の治験申請あるいは承認申請が行われ、登録内容の審査が必要になったときだけである。

#### (5) 登録内容の変更手続き

DMF の登録内容の変更で、品質に影響がある場合には、その都度、変更申請資料を FDA に提出するとともに、製剤の承認取得者に DMF の内容を変更したことを通知する必要がある。また、年1回、登録事項の現在の内容について FDA に報告することとされている。

### C.6.2.2 EU の DMF 制度

#### (1) 登録の対象

EU では、DMF に登録できるのは原薬のみとされており、

①欧州薬局方(EP)または EU 加盟国の薬局方に未記載の原薬

②EP または加盟国の薬局方に記載されている原薬ではあるが、薬局方に記載されていない不純物が生じる

可能性のある方法で製造され、かつ、記載された各条ではその不純物について十分な品質管理ができない原薬

が対象とされている。

#### (2) 申請者パートと原薬製造者限定パート

EU の DMF (EDMF) は、申請者パート (Applicant part) と原薬製造者限定パート (Active Substance Manufacturer Restricted Part) から構成される。

申請者パートは、原薬製造業者から製剤の承認申請者に提供され、承認申請資料に含まれる部分である。申請者パートには、通常、製造方法の簡単な概要、製造方法に由来する不純物、単離操作に由来する不純物(天然物)、分解に由来する可能性のある不純物に関する情報、および該当する場合には、規格設定不純物の毒性に関する情報が記載される。

原薬製造者限定パートは、規制当局に対してのみ提供される部分である。原薬製造者限定パートには、反応条件、温度、バリデーション、および製造工程の重要なステップの評価データなどの製造方法の個別ステップに関する詳細な情報、ならびに製造中の品質管理に関する詳細情報が記載されるが、これらの情報にはノウハウが含まれることがあるので、規制当局に対してのみ提供される。

原薬製造業者は、承認申請がなされた後、直ちに両パートを DMF としてまとめて審査当局に提出する。原薬製造者限定パートに変更が生じた場合には、規制当局のみに通知する。一方、申請者パートが変更された場合は、当該 DMF に関連するすべての販売承認申請者および承認取得者に通知しなければならない。

#### (3) 内容の変更手続き

EDMF の内容の変更手続きは、Type I (申請後 30 日で審査) と Type II (申請後 90 日で審査) に分かれている。品質に関する変更手続きは、Type I とされるものが多く、手続き開始後 30 日以内に規制当局より異議がなければ、承認されたものと見なされる。

### C.7.3 改正薬事法における原薬等登録原簿に関する規定(抜粋)

平成15年7月に改正された薬事法には、原薬等登録原簿に関して下記のような規定がある。

#### 第14条 (原薬等登録原簿登録内容の承認審査への活用)

4 第1項の申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が、第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に収められている原薬等(原薬たる医薬品その他厚生労働省令で定める物をいう。以下同じ。)を原料又は材料として製造されるものであるときは、第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該原薬等が原薬等登録原簿に収められていることを証する書面をもって前項の規定により添付するものとされた資料の一部に代

えることができる。

#### 第14条の11（原薬等登録原簿への登録）

原薬等を製造する者（外国において製造する者も含む。）は、その原薬等の名称、成分（成分が不明のものにあつては、その本質）、製法、性状、品質、貯法その他厚生労働省令で定める事項について、原薬等登録原簿に登録を受けることができる。

2 厚生労働大臣は、前項の登録の申請があつたときは、次条第1項の規定により申請を却下する場合を除き、前項の厚生労働省令で定める事項を原薬等登録原簿に登録するものとする。

3 厚生労働大臣は、前項の規定による登録をしたときは、厚生労働省令で定める事項を公示するものとする。

第14条の11第1項に「原薬等を製造する者（外国において製造する者も含む。）は、……原薬等登録原簿に登録を受けることができる。」と規定されていることから分かるように、マスターファイルに登録するかどうかは、欧米と同様に法的義務とはされておらず、原薬等の製造業者の自主判断に任せられている（任意登録制である）。

#### 第14条の12（登録申請の却下） 略

#### 第15条（登録事項の変更）

第14条の11第1項の登録を受けた者は、同項に規定する厚生労働省令で定める事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について、原薬等登録原簿に登録を受けなければならない。この場合においては、同条第2項及び第3項並びに前条の規定を準用する。

2 第14条の11第1項の登録を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない。

#### 第16条（登録の抹消） 略

第15条では、登録事項の変更に関して、軽微でない変更の場合には「原薬等登録原簿に登録を受けなければならない」（第1項）とし、軽微な変更の場合には「厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない」（第2項）としており、変更が軽微かどうかで扱いが異なってくる。このため、第15条第1項で「軽微な変更」について「厚生労働省令で定める」ととされている。

この「軽微な変更」とはどのような変更を指すのかに関しては、平成15年度の厚生労働科学研究「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」（主任研究者：奥田晴宏国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長）において検討が進められている。奥田班は、薬事法の改正で医薬品承認書に製造方法の詳細な記載を求める（製造方法の詳

細が承認事項となる）に当たって、その変更に関しても、軽微なものは届け出で済むが、軽微でないものについては一部変更申請を行う必要があるとされているため、厚生労働省審査管理課の要請で「軽微な変更」の定義を定めることを目的として研究を行っているもので、マスターファイル制度における「軽微な変更」についても、奥田班の検討結果に基づいて定められる指針によって判断することとされている。

上記の薬事法条文に見られるように、マスターファイル制度の詳細については「厚生労働省令で定める」ととされている。このため、マスターファイル検討会が組織され、具体的な内容についての検討作業が進められている。

### C.7.4 マスターファイル検討会における論点

#### C.7.4.1 これまでの検討経過

##### 第1回検討会（平成15年3月14日）

- ・マスターファイル制度に関する自由討論

##### 第2回検討会（平成15年5月30日）

- ・マスターファイルの登録項目

- ・マスターファイルの登録・変更手続きなど

##### 第3回検討会（平成15年9月4日）

- ・パブリックコメントについての検討

- ・医療機器材料その他のマスターファイル登録事項

- など

##### 第4回検討会（平成16年3月12日）

- ・マスターファイルの利用に関する指針

- ・マスターファイルの電子化

- など

#### C.7.4.2 マスターファイル検討会での論点ならびにマスターファイルの利用に関する指針案について

##### (1) マスターファイルの登録対象

上述のように、米国のDMFにおいては登録の対象が原薬、中間体、製剤、医薬品添加剤、包装材料等と広いのに対して、EUのDMFでは登録の対象が原薬に限定されている。

この点に関しては、日薬連などの業界側から、その製造等に企業ノウハウが存在し、申請医薬品の品質の審査に必要な物は登録対象とすべきであるとの意見が出され、これに基づいて、

- ・専ら医薬品の製造に用いる医薬品及びその原料

- ・医薬品の製造に用いる医薬品以外の成分

- ・医療機器の製造に用いられる材料

- ・医薬品の包装材料

などを対象とするとの案が提出された。

検討会における論点は、医薬品中間体や製剤バルクを対象に含めるかどうかという点であったが、結局、原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）（指針案：小嶋資料2）の2(2)①項にあるように、「すべての医薬品・医療機器の製造の用に供される原料又は材料について対象とすることができる。」とさ

れた。具体例として、次のようなものが挙げられている：

- ・ 医薬品原薬及び中間体
- ・ 製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
- ・ 添加剤
- ・ 医療機器材料
- ・ 容器・包装材（承認審査において必要性を認められたものに限る。）

残された問題点は、対象範囲を広くした場合、マスターファイル制度の運用を担当する独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）にそれだけ多くのキャパシティが必要となることであるが、この点については、制度の運用の中で必要な体制を整備していくべきものと考えられる。

## (2) マスターファイルの登録事項

業界側から、マスターファイルの登録事項は、登録対象の原薬等の審査に必要な内容を登録できる事項と位置づけるべきであり、登録すべき事項（必須登録項目）として規定するのは好ましくないとの意見が出された。

指針案においてもこの意見が採用され、2(2)③項に「登録することができる事項は、製造所の名称等の登録証記載情報の他、成分及び分量又は本質（主として医薬品原料）、製造方法、規格及び試験方法、安定性に関する情報、貯蔵方法及び有効期間等、安全性等に関する情報（主として新添加剤）の範囲である。」のように、登録することができる事項であることが明記された。

なお、登録証記載情報は下記の通りである：

- ・ 登録番号
- ・ 登録年月日
- ・ 録品品目名
- ・ 登録区分
- ・ 製造者（医薬品、医療機器の製造業の許可業者又は認定業者にあつては、許可又は認定の区分並びに許可・認定番号）
- ・ 製造所の名称、所在地
- ・ 外国製造業者の場合、国内においてその登録事務を代行する者の名前・住所

## (3) マスターファイル利用／非利用での整合性の担保

指針案の3(1)項に「マスターファイルに登録される情報は、医薬品等の承認申請書に一部代わるもの（登録申請書をいう。）及び添付資料（・・・）に一部代わるものとして取り扱うものである。」とされているように、マスターファイルに登録された情報をもって、承認申請書あるいは添付資料の一部に代えることができるかとされている。

検討会での論点は、このマスターファイル制度が任意登録制度であり、原薬等製造業者の中にマスターファイルを利用する者と利用しない者が出てくる可能性があることから、このマスターファイル利用／非利用で、承認審査の内容に差が生じないようにすることであった。

この点については次のような議論が行われた：薬事法の改正で医薬品承認書に製造方法の詳細な記載が求められるようになる（製造方法の詳細が承認事項となる）ことから、マスターファイルを利用しようとしまいと、これらの情報については審査側に提供することが義務づけられる。

マスターファイルを利用すれば、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）にノウハウ部分を開示しないで済むことになる。

一方、マスターファイルを利用しないときには、当該業者はその原薬等の製造方法等には秘匿すべき情報はないとの選択をしたと見なされる。したがって、当該業者は、その原薬等の製造方法などに関する詳細な情報を（ノウハウ部分を含めて）、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）に開示して、承認申請資料に記載してもらうことが必要になる。

## (4) 制限パートと申請者（開示）パートについて

製剤の開発には、原薬の化学構造、物理的・化学的特性、不純物含量、安定性などの情報が不可欠であり、原薬等製造業者は、製造方法の詳細などノウハウに関わる情報を除いて、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）に開示すべきものと考えられる。

EUのDMFにおいては、この点が明確にされており、申請者パート（原薬製造業者から製剤の承認申請者に提供され、承認申請資料に含められる部分）と原薬製造者限定パート（規制当局に対してのみ提供されるノウハウを含む部分）に分けられている。米国のDMFでは、この点が明確にされていない。

わが国にマスターファイル制度を導入するに当たっては、このEUのDMFの長所を取り入れることとされ、指針案においてもTable 19のように、医薬品、医療機器の承認申請者に開示すべき情報（申請者（開示）パート）が例示された。

Table 19では、制限パート（EUのDMFにおける原薬製造者限定パートに相当）の例として、原薬等の製造に関する項目である製造方法及びプロセスコントロール、原材料の管理、重要工程及び重要中間体の管理、プロセスバリデーション／プロセス評価、製造工程の開発の経緯が、また、添加剤の管理に関する項目である新添加剤の製造方法及びプロセスコントロールが挙げられている。

なお、原薬等の製造方法及びプロセスコントロールについては、製剤の承認申請者もその概略については知っている必要があることから、その意味で申請者（開示）パートにも○が付けられている。

## (5) マスターファイル利用時の承認審査の流れ

Fig. 25を基にマスターファイル利用時の承認審査の流れについて説明する：

- ①MF登録：原薬等製造業者が、総合機構のMF担当部門に必要な資料を提出し、MF登録を行う。登録が受け付けられれば、総合機構から当該原薬等製造業者（MF登録者）に対して登録番号が

通知される。

MF登録は随時行うことができるが、登録内容の妥当性に関しては、それを用いて製造された製剤の販売承認申請が行われて初めて、製剤の用途や機能性などとの関連で審査が行われる。

- ②契約： MF登録者（原薬等製造業者）と製剤の製造販売業者との間で、原薬等の供給等に関する契約が結ばれる。これに伴って、製剤の開発や品質確保に必要な原薬の化学構造、物理的・化学的特性、不純物含量、安定性などの情報が、原薬等製造業者から製剤の製造販売業者に提供される。
- ③承認申請（登録番号の引用）： 製剤の製造販売業者から、総合機構の審査担当部門に販売承認申請が提出されて、製剤の審査が開始される。承認申請書においてMF登録番号が引用されている場合には、該当原薬に関するMFの登録内容も併せて審査され、当該製剤を医薬品として承認して差し支えないかが検討される。
- ④申請の連絡： 製剤の承認申請者から、MF登録者に対し、承認申請を行った旨の連絡が行われる。
- ⑤照会事項： MFの登録内容に関する疑問や質問は、総合機構の審査担当部門からMF登録者に直接照会が行われる。  
製剤の承認申請者に対しては、製剤に関する照会が行われるとともに、原薬に関する照会をMF登録者に対して行っている事実が通知される。
- ⑥原薬照会事項と回答の概要の報告： MF登録者から、製剤の承認申請者に対し、原薬に関して総合機構の審査担当部門からどのような照会事項があり、どのような回答を行うかに関して、概要が報告され、協議が行われる。
- ⑦回答： 製剤の承認申請者とMF登録者から、総合機構の審査担当部門に対して、照会事項に関する回答が提出される。  
この⑤～⑦のプロセスが、当該製剤を医薬品として承認して差し支えないとの結論が出るまで繰り返される。
- ⑧GMP適合性調査： 総合機構のGMP適合性調査部門により、原薬、製剤の製造所に対して承認前査察が行われ、製造設備等の妥当性が審査される。
- ⑨承認連絡： 以上の審査ならびに査察に基づいて、薬事・食品衛生審議会において申請を承認してもよいとの結論が出されると、厚生労働省から製剤の承認申請者に対して、承認する旨の連絡が行われる。
- ⑩承認連絡： ⑨を承けて、製剤の承認申請者からMF登録者に対して、厚生労働省から承認された旨の連絡が行われる。

## (6) マスターファイルの登録内容の変更

### ①軽微な変更か、重大な変更か？

MFの登録内容の変更は、それを用いて製造された製剤の品質に大きな影響を及ぼす可能性があるため、指針案の4(3)項に示されているように、「変更により製品の品質等に影響を与えるものか否かは、別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針を参考に、登録者と登録情報を利用する医薬品、医療機器等の承認申請者と（変更前に）十分に協議」して、軽微な変更（製剤の品質にあまり影響のない変更）か、重大な変更（影響を与える変更）かを科学的に判断した上で、それぞれに応じた形で変更登録を行う必要がある（Fig. 26）。なお、「別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針」というのは、3項で触れた厚生労働科学研究「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」（奥田班）による研究成果に基づいて定められる予定の指針のことである。

MFの登録内容の変更が製剤の品質に大きな影響を与えるかどうかは、MF登録者（原薬等製造業者）の側で十分評価することは困難であり、製剤の承認取得者の側での検討結果に依らざるを得ないと考えられる。指針案が両者間の「十分に協議」を求めているのは、こうした理由からである。

### ②重大な変更は、許容できる変更か？

検討の結果、重大な変更と判断される場合、製剤の承認取得者はさらに、その影響が製剤の承認内容から見て許容できる範囲にあるかどうか（許容できる変更かどうか）を判断する必要がある。許容できる範囲にあると考えられる場合、製剤の承認取得者は、審査当局に対して一部変更申請を行って承認を得る必要がある。

一方、登録内容の変更が製剤の品質に許容できない影響を与えると判断される場合には、製剤の承認取得者にとって登録内容の変更は受け入れられないものとなり、変更の拒否、原薬の入手先の変更等、難しい対応を迫られることになる。

指針案の5(2)②項に規定されているように、「登録の変更に関し、登録情報を使用している医薬品、医療機器等の一部変更承認申請に基づく審査が終了するまでの間、登録の変更は保留され、変更された登録証は、当該承認申請の承認時点で交付される。」ことになる。すなわち、重大な変更の場合は、一部変更申請が認められて初めて変更登録が受理されることになる。

### ③変更登録のタイミング

米国では、DMFの変更登録についても、他の変更手続きと同様に、変更が品質に及ぼす影響の程度に応じて、年次報告（品質にほとんど影響を与えない変更）、変更後30日以内の報告（品質に影響を与える変更）、事前の変更申請（品質に重大な影響を与える変更）の3つのレベルが設けられている。

わが国の現行制度では、承認事項を変更する場合は、すべて一部変更申請を行うことが求められているが、改正薬事法の下ではこれが改められ、軽微な変更については届け出で対応できるようになる。

この一部変更届出については、改正薬事法の施

行規則において、変更後30日以内に届け出ることとされる見込みであるが、検討会ではもう一つ米国のように年次報告の形も設けた方がよいのではないかとの意見も出された。この点については、変更届出を行う企業側とそれを受け付ける行政側の双方にとって、どういった形をとるのがお互いに負担がかからず、スムーズな運用ができるかがポイントであり、制度の運用の中で改善を図っていくべきものと考えられる。

#### (7) 医薬品添加剤のマスターファイルについて

医薬品添加剤については、日本薬局方(日局)や医薬品添加物規格(薬添規)などの公定書に品質規格が記載されているものも多く、公定書との関連を考慮に入れて、添加剤のマスターファイルをどのような形のものにすべきか検討が進められた。

米国のDMF制度でも、米国薬局方(USP)に収載されている添加剤に関しては、DMFはあまり活用されていないとのことであり、わが国においても、指針案の2(2)②項に「添加剤(新添加剤及びこれまでの成分の配合割合と異なるプレミックス添加剤を除く。)については、品質及び安全性が従来の規格及び試験方法においても確立されているものと考えられており、当面、マスターファイルを利用する範囲の情報が審査において求められることは想定されていない。」と記載されているように、日局等の公定書に品質規格が記載された添加剤に関しては、当面はマスターファイルへの登録を求めなくてもよいように思われる。

一方、これまで医薬品の製造に使用されたことがない添加剤(新添加剤)およびこれまでの成分の配合割合とは異なるプレミックス添加剤については、総合機構に登録申請書、添付資料を提出して、マスターファイル登録を行うことが勧められる。新添加剤の登録には、指針案の3(1)項に示されているように、製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料の他に、安全性の評価に必要な非臨床試験に関する資料の提出が求められる。

なお、公定書に規定されていない添加剤の物性等に関する規格については、当該添加剤が製剤の機能性等に果たす役割を考慮して、別途、添加剤の供給業者と製剤の承認申請者との間の契約で取り決められるべきものと考えられる。また、BSE問題で、経口固形製剤の滑沢剤として使われるステアリン酸マグネシウムが牛由来のものから植物由来のものに切り替えられた際、製剤からの有効成分の溶出性が大きな影響を受けて、各企業が対策に迫られたことなどから、添加剤の変更が製剤の機能性に大きな影響を及ぼすことが分かってきており、契約の中で添加剤の製造元を明確にして、問題が生じたときには製造元と協議できるようにしておく(トレーサビリティを担保しておく)ことも必要であろう。

#### (8) 医療機器材料のマスターファイルについて

医療機器材料に関しては、医薬品添加剤とは違

って、日局などの公定書にはほとんど記載されていない。このため、医薬品添加剤の場合のように、公的な品質規格に依拠した形での対応を図ることが難しい。

このため、指針案の2(2)⑥項に「医療機器原材料のマスターファイルへの登録事項は、原材料の特定に関する情報とする。」とあるように、登録事項を原薬や添加剤の場合よりも限定したものとして、医療機器の審査に必要な原材料のマスターファイルへの登録が容易になるような配慮がなされている。

なお、2(2)⑤項には「従前の財団法人医療機器センターが行う医療機器マスターファイルについても当マスターファイル制度に含まれるものとなる。」とあり、必ずしも有効に利用されてきたとはいえない従前のシステムを取り込んで、活用を図っていくこととされている。

#### (9) マスターファイルと日本薬局方との関連について

従来、医薬品の承認申請においては、日局などの公定書に既記載の原薬や医薬品添加剤は、個別の承認は不要とされ、例えば、日本薬局方収載品である旨を記載するのみでよいとされてきた。このため、公定書記載の原薬については、その規格さえ満たしていれば品質としては十分(すなわち、公定書の規格は“十分”規格)と考える人もかなり多いのが現状である。こうした観点から、添加剤と同様に、日局等の公定書に収載された原薬に関しては、マスターファイルへの登録を求めなくてもよいのではないかと意見も出されている。

しかしながら、指針案の2(2)②項において一般用医薬品(新規の一般用医薬品を除く)に用いられる原薬については、添加剤と同様に、「当面、マスターファイルを利用する範囲の情報が審査において求められることは想定されていない。」と記載されているように、必ずしもマスターファイルへの登録を求めなくてもよいと考えられるが、医療用医薬品に用いられる原薬については、公定書記載の原薬といえども、製造方法の詳細を公的に登録する(承認申請書に記載する、あるいはマスターファイルに登録することによって、品質の恒常性を担保し、有効性や安全性の確保を図ることが必要と考えられる。

例えば、原薬の安全性に関する重要な項目である類縁物質については、平成9年4月1日施行の原薬の不純物ガイドライン(ICH-Q3A)で、新規原薬に関して、不純物プロファイルを確立すること、ならびに不純物のうちで0.1%以上含まれるものについては、構造決定を行うとともに、個別に規格を設け、その存在量を的確に測定することのできる特異性の高い試験法を設定し、これに基づいて品質管理を行うことが求められている。また、平成13年11月2日施行の原薬GMPガイドライン(ICH-Q7A)で、既存原薬に関しても、不純物プロファイルに基づいて品質管理を行うことが求められている。

この不純物プロファイルは、その製造方法に依存するため、上記ガイドラインの要求を満たすためには、

従来日局に記載されてきたような類縁物質規格(どの業者が製造した原薬も基本的に適合しうような“十分”規格的なもの)による品質管理では決して十分とは言えず、その業者ごとに不純物プロファイルを確立し、これに基づいて品質管理を行う必要がある。

このように、日局などの公定書の規格は“十分”規格とは言えず、Minimum Requirements (ミニマム規格)と考えるべきであり、承認申請時には、当該原薬が用いられる製剤の用途や剤形等を考慮し、その品質、有効性、安全性を確保する上で必要な項目について、別途規格を設定して承認を得る必要がある。第14改正日本薬局方で通則30項に「別に規定する」の規定(医薬品各条の試験において「別に規定する」とあり、日本薬局方にその規定が定められていない場合は、薬事法に基づく承認の際に規定するものとする。)が設けられたのは、こうした考えに基づくものである。

このように、日局収載の原薬といえども、品質、有効性、安全性を担保する上では、規定された品質規格を満たすだけでは“十分”とは言えない。繰り返しになるが、医療用医薬品に用いられる原薬については、公定書収載の原薬といえども、製造方法の詳細を公的に登録する(承認申請書に記載する、あるいはマスターファイルに登録することによって、品質の恒常性を担保し、有効性や安全性の確保を図ることが必要と考えられる。

### C. 8 薬局方製剤試験の判定基準の標準化に関する研究

医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(IC H)で作成されたQ6A新原薬及び新製剤の規格及び試験方法と判定基準に関するガイドラインでは、薬局方の試験を活用するよう記されている。しかし、薬局方試験は欧米と日本との間で方法、判定基準が異なる点も少なくなく、試験法を互換使用できないのが現状である。このため、製薬企業は医薬品の試験を行う際、それぞれの国、地域で定められた薬局方試験を使用せざるを得ず、国際化の時代において非常な不都合を来している。これを解消するには、薬局方試験の国際調和が不可欠であり、PDG (Pharmacopoeial Discussion Group = 薬局方検討会議)で、その国際調和が進められてきている。調和が特に難しいとされているのは、試験法の判定基準が統一されていない、1)含量均一性試験、2)質量偏差試験、3)溶出試験、4)崩壊試験、の製剤試験法である。これまで、ICH 専門家とPDG の合同会議で、1)含量均一性試験、2)質量偏差試験は、日局の試験法及び判定基準を調和試験法に採用することで合意された。溶出試験、崩壊試験はUSP の判定基準を採用することで基本合意している。しかしながら、試験法、判定基準の細部においては3局(EP、USP、JP)の間で一致していない。

本研究では、試験法、判定基準の国際的標準化を図るべく、1)含量均一性試験、2)質量偏差試験に焦点を当て、調和の支障となっている問題点について検討を行った。含量均一性試験は一個一個の製剤中に含

まれる主薬含量を測定する試験で、その目的は、表示量からの含量のばらつきを少なくすることによって、治療効果のばらつきを少なくしようとする試験である。質量偏差試験は個々の製剤の質量を測定する試験で、主薬と添加剤が十分に混合し、基本的に主薬濃度に偏りがない場合、含量均一性試験の代わりに使用できる試験である。国際調和の論点は、1)質量偏差試験が含量均一性試験の代替として適用できる基準、2)国際調和試験法(案)の判定基準の実用性であり、本研究では両者について統計的観点等から検討を行った。

#### C.8.1 質量偏差試験の適用基準

EP は質量偏差試験を工程管理試験として位置づけてきた面はあるが、基本的には、質量偏差試験は含量均一性試験の代替試験として位置づけられる。そして、一般に含量の少ない製剤程、均一に混合されにくいいため、質量偏差試験の適用は限定され、EP は主薬含量2 mg 以上、USP は主薬含量50 mg 以上で且つ主薬濃度50 %以上の製剤を適用基準としてきた。JP は明確な適用基準を示していない。この適用基準に関して、USP は2項分布を用い、25 mg/25 %以上の主薬を含有する医薬品に対して質量偏差試験を適用できるという新たな基準を示してきた。しかし、実測データによる裏付けは無く、その基準は十分な根拠を有している訳ではない。本研究では、先ず適用基準に関して検討を行った。

含量均一性試験の国際調和案の判定法は下記の通りで、判定値は、別に規定しない限り15.0%を超えてはならない。

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks$$

$\bar{X}$ は主薬含量の平均値、 $s$ は標準偏差、 $k$ は合格判定係数で試料数が10のときは $k=2.4$ 、試料数が30のときは $k=2.0$ 。

$M: \bar{X}$ が100.0%以下のときは、 $M$ は98.5%または $\bar{X}$ のいずれか大きい値。 $\bar{X}$ が100.0%を超えるときは、 $\bar{X}$ 又は $U$ のいずれか小さい値。なお、 $U$ は101.5%又は主薬含量の目標仕込量のいずれか大きい値で、特に規定がない限り100.0%。

製剤質量のバラツキ、主薬含量のバラツキおよび主薬の混合性のバラツキの関係は、次のような式で近似される。

$$\sigma_D^2 = \sigma_W^2 \mu_C^2 + \sigma_C^2 \mu_W^2 \quad (1)$$

$\sigma_D$ 、 $\sigma_W$ 、 $\sigma_C$ は、主薬含量、製剤質量および主薬濃度(主薬量/錠剤質量)の母標準偏差であり、 $\mu_C$ および $\mu_W$ は主薬濃度および1製剤の質量の母平均である。ここで、母集団の主薬含量、製剤質量および主薬濃度の相対標準偏差は次の式で求められる。

$$\text{RSD}_D = \sigma_D / \mu_D \quad (2)$$

$$\text{RSD}_W = \sigma_W / \mu_W \quad (3)$$

$$RSD_C = \sigma_C / \mu_C \quad (4)$$

$RSD_D$ 、 $RSD_W$ 、 $RSD_C$ はそれぞれ主薬含量、製剤質量および主薬濃度の母相対標準偏差であり、 $\mu_D$ は主薬含量の母平均である。

$$(1) \text{式の両辺を } \mu_C^2 \mu_W^2 \text{ で割ると}$$

$$\sigma_D^2 / \mu_C^2 \mu_W^2 =$$

$$\sigma_W^2 / \mu_W^2 + \sigma_C^2 / \mu_C^2 \quad (5)$$

$\mu_C \mu_W = \mu_D$ であるので(5)式は

$$\sigma_D^2 / \mu_D^2 =$$

$$\sigma_W^2 / \mu_W^2 + \sigma_C^2 / \mu_C^2 \quad (6)$$

これに(2)～(4)式を代入すると

$$RSD_D^2 = RSD_W^2 + RSD_C^2 \quad (7)$$

となる。

この式から、主薬濃度のばらつきが小さいとき、含量のばらつきは製剤質量のばらつきに近似し、含量均一性試験の代わりに質量偏差試験を適用できることが理解される。

主薬濃度のばらつきがどの程度まで小さければ質量偏差試験を適用できるか、主薬濃度の相対標準偏差を変え、シミュレーション試験により含量均一性と質量偏差試験のOC曲線を作成し、比較した(Fig.27)。その結果、主薬濃度の相対標準偏差が2%以内と小さければ、含量が100%を中心に±5%程度変動しても、両試験の消費者危険はほぼ等しく、質量偏差試験を適用できることが分かった。

### C.8.2 市販製剤の主薬濃度の変動

主薬濃度の相対標準偏差が2%以内であれば含量均一性試験の代わりに質量偏差試験を適用できることが分かったが、実際、市販されている錠剤、カプセルなどの程度、質量偏差試験が適用可能か、主薬濃度RSDを調べた(Fig.28)。その結果、表示含量が少ない製剤程、また主薬濃度の低い製剤程、主薬濃度のばらつきが大きくなる傾向がみられたが、USPが提案した25 mg/25%の閾値を超える製剤でも主薬濃度のばらつきが大きい製剤がみられ、25 mg/25%の基準は絶対的な閾値になり得ないことが判明した。したがって、基本的には、主薬濃度の均一性のデータを基に、個別に質量偏差試験の適用の可否を決めるのが望ましいと思われる。

### C.8.3 市販製剤の判定基準への適合性

市販の錠剤、カプセルがどの程度、含量均一性の国際調和(案)の判定基準に適合するかどうか検討を行った。その結果、基準値15.0を超えた製剤は531製剤中1製剤にすぎず(Fig.29)、ほとんどの製剤は調和案の試験に適合することが判明した。

### C.8.4 考察

JP14では、含量均一性試験は、錠剤、カプセル等の1個1個の中の主薬含量が表示量を中心とした望まし

い範囲内にあることを確認する試験として位置づけられている。また、質量偏差試験は含量均一性試験の代替として考えられており、主薬と添加剤が均一に混合し、錠剤質量と主薬含量が相関しているとき、含量均一性試験の代わりに用いることができる。USPも基本コンセプトはJPと同じである。しかし、EPは含量均一性試験に対するコンセプトを明確にしておらず、質量偏差試験も工程管理的要素の強い試験として取り扱っている。これら概念の違いは試験法の違いに反映されており、含量均一性試験は、JPは表示量を中心とした計量試験であるのに対し、USPは平均含量を中心とした計量試験、EPは計数試験と異なっている。また、含量均一性試験の代わりに質量偏差試験が適用できる条件も、USPは1錠中の主薬含量が50 mgで主薬濃度(製剤質量に対する主薬量の割合)50%以上の製剤と定めてきたが、EPは2 mg以上、そしてJPは規定していないとバラバラである。全ての項目において3局間でこれ程大きく異なると、試験法の調和は容易でない。当初、EPの試験法が調和案として提出されたが、これはJP、USPには受け入れられなかった。PDGでオープン会議等を開催して討議した結果、ISO3951("s" method)に従って作成された日局13の試験法が最も適切な試験法であると理解され、これを基に調和のための試験法を作成することとなった。次に議論となったのが、含量均一性試験に代えて質量偏差試験を適用できる条件であり、USPは、2項分布を用いて、主薬を25 mg/25%以上含有する医薬品に対して質量偏差試験を適用できるという基準を示してきた。しかし、実測データによる裏付けは無い。

合理的な適用基準を設定すべく、本研究でシミュレーション試験を行い統計的に検討を行った結果、主薬濃度(主薬量/錠剤質量)の相対標準偏差が2%以内であれば、含量が95-105%の間で変動しても、両試験の消費者危険はほぼ等しく、質量偏差試験を適用できることが分かった。また、実際の製剤に対し、どの程度、質量偏差試験を適用できるかどうか、市販の錠剤、カプセルについて、主薬濃度のばらつきを調査した結果、表示含量が少ない製剤程、また主薬濃度の小さい製剤程、主薬濃度の変動が大きくなる傾向があるが、主薬濃度の相対標準偏差が2%以内の製剤数は多く、相当数の製剤に質量偏差試験を適用できることが判明した。これらのことから、基本的には主薬濃度の均一性のデータを基に、個別に質量偏差試験の適用の可否を決めるべきであろう。

しかしながら、既承認の全製剤に対し、そのような手法を適用することは決して容易でない。主薬濃度のばらつきの実態を明らかにすることが容易でないだけでなく、質量偏差試験の適用を主薬濃度の相対標準偏差が2%を超える製剤に限定すると、5%程度の製剤は主薬濃度のばらつきが小さくなるよう、製法または処方を変更しなければならない。その場合、欧米ではバリデーションを再度実施しなければならない。このような状況を考えるとき、既承認製剤の品質規格を取り扱う局方では、閾値を設定し、質量偏差試験を適用できるようにする方が簡易である。その場合、25 mg/25%以下の製剤は主薬濃度のばらつきが2%以上となることが

多いので、25 mg/25 %は閾値の一つの候補となり得る。

### C. 9 製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向

医薬品製品開発過程において製造工程及び品質規格に品質を織り込むべきであるとの考えが ICH の“新医薬品の規格及び試験方法の設定”Q6A ガイドライン、製剤開発(トピックコード Q8)などの議論を通じ主流になった。

2003年7月のICH 専門家会議以来、品質保証体制全体を見直そうとの国際的な動きとなり、製剤開発(Q8)、リスク管理(Q9)の2課題が採択された。ICH Q9 ガイドラインが2005年3月に専門家会議において合意(STEP2)が達成され、2005年11月では最終文書合意に至った過程を報告する。製品開発及び製造工程の近代化をめざす Process Analytical Technology (PAT)の最近の展開を報告する。又、新たにトピックにとりあげられた Quality System (Q10)の議論の進捗を報告する。

#### C.9.1 国際調和専門家会議及び関連会議における議論の経過

##### C.9.1.1 ベルギー品質関連国際専門家会議(2003年7月)

米国 FDA の呼びかけで、現在の医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、具体的に国際調和としてのガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。

米国 FDA はこれに先立つ2002年8月に21世紀GMP (Good Manufacturing Practices) 運動を開始している。FDA の問題意識は、①医薬品 GMP は過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法を導入しにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないかなどが含まれる。

本会議では、企業団体、FDA、EU および厚生労働省代表が現状認識・提案を行った。厚生労働省は、改正薬事法施行時の医薬品の品質関連規制の概説と14年度の研究班報告を紹介するとともに、経営者責任、技術移転などの新しい項目を含んだ品質保証の再構築を提案した。

会議は“科学とリスク管理の基づいた医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質保証:A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンを採択した。さらに製剤開発 (Pharmaceutical Development)とリスクマネジメント(Risk Management)を新たな議題ととりあげて合意した。

##### C.9.1.2 大阪品質関連国際専門家会議(2003年11月)

当会議に先立ち、2003年10月に製品開発(PD:

Pharmaceutical Development)コンセプトペーパーがまとめられた。製品開発の目的は①製品設計において何が重要項目であるかを審査官に説明すること、②製造プロセスにおいて何が重要項目であるかを査察官へ情報を与えること、③企業側においては研究開発から工場への技術移転の要点をまとめておくこと、及び④品質へのリスク管理の基礎とすることである。大阪の会議においてはガイドラインの第一次案が作成された。

リスク管理のコンセプトペーパーがまとめられた。リスク管理の手法は完成度の高い手法で、医薬品品質以外の分野においてはよく使われている。医薬品の品質分野においては一貫したリスク管理は行われていないため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制当局内での資源不足が深刻な問題となっている。医薬品品質に関するリスク管理ガイドラインでの課題は“品質、リスク、リスク管理”などの用語の共通理解をすること、品質・患者への影響にリスク管理をどう応用するかを哲学を構築すること、その哲学をいかに運営していくか、リスク管理と法制度の関係の明確化、リスク管理の専門家グループと製剤開発の専門家グループとの連携体制などが上げられた。

##### C.9.1.3 オランダ品質関連国際シンポジウム(2003年11月)

大阪の専門家会議の翌週、国際薬剤師連合(FIP: International Federation of Pharmacist)、の主催によりオランダで開催された。品質関連の国際的新トピックを、専門家会議の関係者以外にも広く議論してもらうことが目的である。際立った意見・課題は以下のとおりである。

- ① 医薬品品質保証システムは企業の自主性が最重要であり、例えば変更管理などの企業行動へ対する行政の関与は必要最小にすべきだ。
- ② 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないかと。これを解決するために ICH を始めとする場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ。この議論のベースはリスク管理と科学である。

この会議の講演で、筆者はベルギーでの講演内容に加え日本の新薬申請書におけるモジュール2(概要)の重要性を訴えた。又日本が要求しているモジュール2のような文書は企業内、行政内のコミュニケーションの道具としての意義をも強調した。

##### C.9.1.4 ロンドン品質関連国際専門家会議(2003年3月)

本会議で Q9 ガイドラインの構成および用語定義案がまとめられた。この段階で、これらの案を専門家会議メンバー以外に公表し、意見募集を行うことが決定された。

##### C.9.1.5 ワシントン品質関連国際専門家会議(2004年6月)

①各項目間の調整、②全体の構成、③重要課題の議論が行われ、Q9 Version 2 の作成が行われた。手法の説明をどの程度行なうか、事例をどこにどの程



度入れるか、および項目間の調整および全体の構成の中心議論であった。“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。Q9 は医薬品品質分野においてリスク管理の導入の土台作りである。”との明確な了解が出来上がった。本会議においては企業から再び Quality System (QS) トピックの提案があったものの、QS の議論は、Q9 の STEP2 到達後始めるとの合意が運営会議でなされた。

製剤開発(Q8)ガイドラインとの連携をどうとるかが二つのトピック間で行われた結果、リスク管理の適用の具体例は両方のガイドラインからひとまず除くこととし、それに代わり、企業活動への組み込みが可能な領域を Q9 に箇条書きとして述べることとなった。

ワシントン会議後 Version 2 に対するコメントが集められた。主なコメントは①元々の concept paper で約束された設問のほとんどが曖昧にされている。②Q8 との連携が Q8 ドラフトからも Q9 ドラフトからも読み取れない。リスク管理と製造科学との繋がりがわからない。③Q9 をもし core document にとどめるのであれば、教育トレーニング資料が無ければガイドラインとして機能しない。④このガイドラインは新しい規制を導入するのではとの懸念がある一方、恩恵が全く見通せない、などであった。

#### C.9.1.6 Q9 専門家電話会議(2004年9月)

Version 2 への重要コメントを踏まえ次回の横浜会議までに Version 3 作成することが決定された。

#### C.9.1.7 横浜品質関連国際専門家会議(2004年11月)

この会議では、①Q9 concept paper の設問に対応するガイド内容を各章間で調整を図った。②Q8 専門家会議へは、リスク管理の概念に基づく記述の提案を行い、その一部が Q8 ガイドラインに採択され、当該ガイドラインは STEP2 へ到達した。③教育トレーニング資料は STEP2 後に作成することを確認した。④“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないこと”をガイドラインに明記した。⑤多数提案されていた Q9 の原則を以下の二つに絞り込んだ。

The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient.

The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

これらの議論を受け Version 4 が 12 月初めに纏められた。

#### C.9.1.8 品質リスク管理専門家電話会議(2005年2月22日)

各極からの多数の意見が整理され、ドラフト version 6 が作成され STEP2 に至った。

#### C.9.1.9 シカゴ品質関連国際専門家会議(2005年11月)

本専門家会議において、各極へ寄せられた Q9 ステ

ップ 2 文書への主な意見を整理、検討し、最終文書を完成させた。主な意見と専門家会議の対応を以下に示す。

「正式なリスクマネジメント」と「略式のリスクマネジメント」という表記が使用されているが、両者はどのように異なるのか明記する必要がある。特に両者を使い分けする必要はないのではないか。→コメントを受け入れ、本文を修正した。

「継続的改善の図」について、その内容の解説と矢印の意味を解説の中で説明すべきである。→当該図は議論の過程で有用ではあったが、Q10 がトピックとして採用された事情を考慮し削除することとする。

「(ハザードとリスクの)検出の可能性」は定義しておくべきである。→コメントを受け入れ定義した。

リスクマネジメントの原則に記述されている科学的知見は主にリスク評価がそれに基づかれるべきで、労力、形式、文書化が科学的知見に基づくべきとの記述は誤りではないか。→コメントに従い、本文を修正した。

「意思決定者」、「リーダー」の定義を明確にするか、本文をより明確にすべきである。→コメントを受け入れ、本文を修正、「意思決定者」の定義を行った。

新しいツールが開発され現リストが時代遅れになるので、ツールのリストは付属書へ移すべきである。→コメントを受け入れた。

#### C.9.2 Process Analytical Technology (PAT) の展開リスクマネジメント

14 年度に聴き取り調査を行った二つの海外企業が所属する欧州製薬企業団体 (EFPIA) からの招待を受け、ドイツ国内のアストラゼネカ社及びファイザー社の各工場における PAT 実施状況を 7 月に視察した。

アストラゼネカ社から説明の概略は以下のとおりである。

- ① 製品は作業者に対する安全性に問題あるため、作業者が製造プロセスに立ち入らないシステムである。
- ② PAT の概念としては、より良きプロセスの理解、より良きプロセス管理、より高い最終製品の保証度をベースにした、Real Time Release (RTR) が包含される。(※RTR には出荷判断の品質試験を行わず(待たず)出荷するとの意味)
- ③ PAT の内容は原材料の同定・モニター、流動層乾燥機の終点管理、混合操作の連続モニター・終点管理、錠剤の承認規格項目のオンラインモニター、およびバリデートされたデータ管理システムが含まれる。
- ④ この製品は、PAT 採用以前の既存の製造プロセスにおいても非常に安定した製造品質が維持できていたものである。
- ⑤ 近赤外分光を用いた、錠剤の含量を測定した例を示す。

ファイザー社からの説明の要約を以下に示す。PAT は Right First Time (製品に開発段階から品質を織り込み、製造当初から所定のもので得られる) とのゴールの方法論のひとつである。これには品質に関わる

人員のすべてが納得していることが必須である。

- ① 研究開発においては、PAT はプロセスを理解し、高品質を製造プロセスに折込むための Process Assessment Technology である。
- ② PAT の役割は多数のパラメータをモニターすることによる製造プロセスの理解、重要プロセスパラメータの決定、原材料の重要品質パラメータの決定、不測の事態の原因究明、重要プロセスパラメータの変動を抑えるためのフィードバック制御 および非重要パラメータのモニターをやめることが上げられる。
- ③ PAT の効用としては逸脱の軽減、製品を切らさないこと、運営の効率化、在庫の低減化、コストの低減化、運転の効率化、及び高度な品質保証である。
- ④ PAT を導入後の出荷判定などの品質保証体制に変更はなく、規格試験に変更は無い。
- ⑤ 輸送・搬入後の原薬の同定を密閉容器の外側から確認できる。
- ⑥ 混合工程では回転中の混合器に検出器を取り付けモニターが可能である。
- ⑦ 攪拌造粒、整粒、滑たく剤混合、打錠の各工程でのモニターが可能である。
- ⑧ 混合工程での基礎データは、通常製造工程の約 10 バッチから基準になり得るの製造パラメータの変動に対し、Sticking, chipping などの製造性データ、溶出などの品質データとの相関として取得する。通常からずれた製造パラメータによるものは研究開発の段階で取得しておく。
- ⑨ 全般的に現在のところ PAT のデータは行政に登録するバリデーションとしてではなく、情報取得、あるいは内部的な工程管理が目的である。

米国 FDA の PAT ガイダンスドラフトが 2003 年 9 月に発行された。このガイダンス案には具体的な適応事例が説明用に含まれている。方針に関することでは以下の骨子が含まれている。

- ① PAT は製造プロセスを原理から理解し行うため、品質の向上が期待でき、又プロセスを理解するための有用な道具でもある。したがって、PAT を要件化はしないが、製薬産業では PAT の積極的な取り組みが望まれる。
- ② PAT に基づく新薬申請審査および査察対応のため、行政側における教育プログラムをすでにスタートさせた。PAT の審査には特別チームを編成して対応する。またこのチームは申請以前に、企業からの相談にも応じる。

この FDA ガイドラインドラフトの発行を受け、米国経済日刊新聞、ウォールストリートジャーナルは医薬品製造を概観する記事を掲載した。この記事では①医薬品産業は探索研究においては先端科学を用い時代の先端を走っているが、製造技術においては他の産業のものに比べて、何十年単位で遅れている。②FDA が上の状況を考慮して規制の改善に動きだしたことを報告している。

### C.9.2.1 第 9 回欧州アーデンハウスシンポジウム (2004 年 3 月 23 日-24 日ロンドン)

会議の主題は Process Understanding ((製造)プロセスの理解)で、FDA の PAT ガイドライン案を含めた現状説明、PAT の研究開発からの貢献、PAT の実践、規格設定などの講演が行われ、講演後、時間を取って議論が行われた。この中で際立った観察・論点は

- ① 医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由は、規制の妨げ、開発スピードが要求され本質的な“品質”が忘れられ建前が横行したことがあげられた。
- ② プロセス管理の重要点は変動を管理することが本質である。今まで GMP では逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対する special cause が追跡されたが、special cause はほとんどなく通常の変動要因(normal cause)に対する解析がおろそかすぎたのではないか。
- ③ 企業からさまざまな新分析法を応用したデータとりがここ 1 年で行われた。その結果想定していた以上に、今までのブラックボックスが理解され、次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。
- ④ 承認規格をもってプロセスを管理するような不条理が製薬業では多く行われた。承認規格の目的を国際的に議論し直す必要がある。
- ⑤ 調和会議で製剤開発、リスク管理がとりあげられているが、これらの結果を新薬申請書のモジュール 2、特に日本が要求しているやり方にまとめるのが良いのではないか。

### C.9.2.2 FDA の PAT 最終ガイダンスの発行

2003 年発行のドラフトでは製造工程の管理にのみ焦点があてられていたが、品質保証システムとして捉えられていることに注目したい。要点は以下のようである。

- ・PAT は原料・中間製品の最重要物性、工程を(製造途中などに)遅滞なく測定することにより、製造を設計、分析、管理するためのシステム
- ・PAT のゴールは、製造工程を理解し管理することで最終製品の品質を保証すること
- ・品質は造りこむべきもの、設計すべきもの
- ・PAT における“analytical”という用語は、「統合された方法で化学的、物理的、微生物学的、数学的及びリスクベース的分析を行うこと」と広義に解釈される

本ガイダンス注意を促しているのは、PAT は単なる分析手法ではないということである。すなわち、工程を理解することの必要性、革新ならびに業界と当局の科学に係る高度の情報交換により製造効率を向上させることに着目し、品質を製品に作りこむ・設計することを強調している(Quality by Design)。

また、PAT によって達成しようとしていることは、次のとおりである。

- ・原料、製造工程、環境のそれぞれが持つ変動要因

とこれらが品質に与える影響との間にある多変量関係(multi-factorial)に焦点を当てること。

- ・製剤と工程にある多くの重要要因間の関係を解明、理解でき、効果的なリスク軽減戦略(製品規格、工程管理、教育訓練など)を発展させること。
- ・この関係の理解に役立つデータ、情報は、製品のライフサイクルの中で集めた製造データの解析や、プレフォーミュレーションプログラム中あるいは開発・スケールアップ研究中の情報により補強すること。

### C.9.2.3 医薬品品質フォーラム国際シンポジウム(2004年11月)におけるPAT関連の議論

FDAのAjaz Hussain氏はQ8の講演の中でPATは工程管理の手法ではなく品質システムとして捉えるべきだと主張を行なった。EUのEmer Cooke氏はリスクマネジメントの講演のなかで①PATは製造工程において品質リスクの同定とコントロールを行う有用な手法であること。②EU内で審査と監視共同のPATチームを結成した。③企業からの説明を受ける場を設けるとともに、模擬的なPATベースの申請を受け付けると述べた。

### C.9.2.4 米国FDA主催PATワークショップ(2004年12月東京)における議論

FDAのWatts氏、Afnan氏は前出のガイダンスを説明した上で以下のことを強調した。FDAは局内に審査および監視共同でPATのチームを2003年より結成した。

- ・ PATベースの新規申請はこの特別チームが審査にあたる。
- ・ 査察官対象のPAT専門教育プログラムを完成させた。この教育コースにはEU、日本など海外の査察当局へも参加を呼びかける。
- ・ PATの基準設定の必要性をFDAは訴えASTMと共同作業を行なっている。

筆者はPATが改正薬事法下でどのように位置付けられるのかを議論した。品質保証の概念の歴史の変遷“品質保証のパラダイムシフト”とPATを考察し、展望した。

### C.9.2.5 日本PDA製薬学会PAT検討発表会(2005年2月)

①製造プロセスへのPATの応用、②研究開発段階におけるPATの適用、③PATにおける分析・解析技術の展開、④PATにおける品質保証のあり方の報告があった。品質保証の演題では

“米国の規制のハードルの高さが米国医薬品産業における新技術の積極的な導入あるいは技術革新の阻害となったとの認識がある。一方で日本国内では、承認申請手続き等米国で課題になっている、医薬品製造への新技術の導入に対する障害があったとは必ずしもいえない。”と状況の違いを指摘し、“品質保証の概念の歴史の変遷をその背景とともに理解し、規制環境の変化(改正薬事法やFDAのcGMPイニシアチブ、ICHなど)と照らし合わせることで、PATの本質の理解に有用であると思われる。”との講演が行なわれた。

### C.9.3 医薬品規制国際調和会議 品質システム(Quality System Q10)の議論の経過

2005年5月ベルギーの専門家会議において品質システムの非公式会議が開催された。2004年6月のワシントンでの非公式な議論以来の開催であった。

Quality Systemに関する、2003年7月のブリュッセル会議以来の議論の経過の報告を受けた後、各代表が提案を行った。FDAではGMPのためのドラフトQuality Systemガイダンスを発行しているが、ICHで作業・採択されたものを取り込みたい。FDA審査からはQuality Systemにはscienceの要素は必須であるにもかかわらず、現状ではscienceが軽く扱われている。これまでのICHQの成果(Q6A、Q8、Q9)を実行に移せる体系をQ10で作るべきであるとの主張がされた。厚生労働省は薬事法の改正要点を説明し、その上でQ10の議論に期待する旨を述べた。薬事法を改正し、新しいシステムを導入したところである。薬事法改正にともなう新しいシステムの導入に役立つ国際調和の議論は領域を限らず、歓迎すると述べた。EUはQSを議論するのであればISO9000を基礎にすべきであると主張した。業界は“一つの基準”で世界的に運営できるQuality System構築を主張した。日本の製薬協は追加的にcompatibility protocolなどの具体的なものをトピックにとりあげるように提案した。

これらの提案発表に続き、ICH Quality Systemがどのようなものになるのか、どのような点を考慮に入れるべきかのブレインストームを行いSCOPEを作成した。Q10ガイドラインにより解決したい課題、Q10ガイドラインの効用(又ガイドラインがない場合の逸失機会)が協議され、Q10のEWGが取り組むべき要素のまとめがなされた。EU代表からRegulationを変えるものは議論できないとの発言があったが、結局EUは“Regulationを変えることの約束はできないが、Q10の議論次第でRegulationを変える考慮をする約束はできる”とした。Q10を進めることの再確認をした上でQ10の進め方・EWGへの主要指示事項をとりきめ、PhRMAがラポーターとなり、Concept Paperをまとめることとなった。Concept paperが電話会議などを通じまとめられ9月の電話運営会議で承認された。

2005年11月のシカゴ専門家会議においてはガイドラインの目的、適用が議論され仮構成が決められ、各章ごとに草稿作成が開始された。

### C.9.4 考察

品質関連の規制は米国FDAのGMP規制見直しをきっかけにGMPのみならず、品質保証体制全体を見直そうとの国際的な動きとなってきた。この流れにのり、国際調和会議で製剤開発、リスク管理の2課題が新しい体制の基礎となるとの期待で採択された。

本報告で述べた議論の経過を踏まえ、品質保証体制の未来像を考えると、以下の課題が思い浮かぶ。

- ① 品質を製品に織り込むための科学的な製剤開発および製造プロセス管理法
- ② ①のゴールになる有効性・安全性をベースにした公的品質規格の考え方とそれをもとにした品質管

理の考え方

- ③ ①のゴールを達成するための技術的な道具の開発。

この3つのそれぞれが医薬品の製造にとっては不足している。しかし、基本となる手法は他の分野でほとんど適用されている。したがって、これらを解決するには意欲さえあれば時間の問題と考えられる。

#### C.9.4.1 製剤・工程開発から製造・品質管理にいたるリスクマネジメント

研究開発において行われる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計を理化学試験、臨床試験、科学的判断に基づき行われる開発はリスクアセスメント段階と捉えられ、開発段階できめられた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階ととらえることができる。製剤開発のガイドライン(Q8)ではこれらの過程で何をなすべきかの基本的事項が示されている。欧州製薬協の ICH Q8、Q9 メンバーらが作成したフローを Fig.30 に示す。

Q9 付属文書 II 3 開発におけるリスクマネジメントには、この段階においてリスクマネジメントの機会として以下の例示がされている。

- ①安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体
  - ②幅広い物質物性(粒度分布、水分含量、流動特性など)について化合物特性や、③製造法の選択や、製造工程のパラメータに関する深い知識取得
  - ④原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、賦形剤、包装材料の重要特性の評価
  - ⑤適切な規格や製造管理法を確立(製剤開発で得られた、品質特性が持つ臨床使用における重要さに関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技量)
  - ⑥品質特性の変動(製品・材料の不良、製造不良)の抑制
- スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目(生物学的同等性、安定性など)の評価
- ⑦デザインスペース(Q8)の有効活用

このように Q9 の付属文書では主に技術的な領域での適用を推奨している。

一方、Q8 ガイドラインの目的には“(申請書の)製剤開発の経緯の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。製剤開発の経緯の項は、審査官及び査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科

学的知識のレベルによって決まる。”とある。

この部分では企業の行った製品設計・製造プロセスリスクアセスメント及び製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること(民から官へのリスクコミュニケーション)を求めている。さらに、規制の適用の程度がリスクの程度、特に知見に対する曖昧さに起因することをリスクマネジメントの原理に基づき踏み込んで述べている。

Q9 ガイドライン自身から要件は創出されないが、他の品質関連ガイドラインの実行あるいは行政方針の策定の基礎となるような重要ガイドラインとなることが予想される。医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることを希望する。

#### C.9.4.2 Process Analytical Technology に関する考察

欧米企業では PAT の技術導入を積極的に捉えている一方、日本企業からは“品質はもう十分担保されており、PAT を導入するにはコストがかかるのみでメリットがない”、“開発のスピードを要求されるため、より良き製剤。製造プロセスのための時間はない”などの発言が多く、PAT 導入へのためらいが感じられる。これは“品質を工程で作りこむ”ことより、“規格に合えば十分である”との意識が強く残っているためと思われる。

規制側に目をむけると、FDA、EU とも行政内に審査・監視合同の PAT チームを結成しているが日本にはそれらに相当するチームは存在しない。しかし日本へもそう遠くない将来 PAT をベースにした医薬品承認申請が行なわれるのは間違いないだろう。PAT ベースの申請においては①“製造工程パラメータの管理ではなく、工程管理が品質に直接関係する測定値が採用”、②“3ロットの実製造の確認が行なわれない:必要とされない”、③ “品質規格・試験は設定されているが、試験の実行はほとんどスキップする”などの提案が想定される。こういった申請を、過去の PRACTICE にとらわれず、申請内容を科学的にかつリスクベースで審査・調査にあたり、妥当な判断を行なうことが求められる。

FDA においては過去、製造工程を技術的に深く監視をするよりもむしろ Compliance 中心に監視をしてきているため査察官および審査官への技術教育の必要性を表明し、教育プログラムを構築し海外の行政にも参加をよびかけている。行政官の技術教育が欧州・米国に比較し立ち遅れが否めない我が国においては、いっそうの技術教育を行なう必要がある。一方、行政がどの程度、企業活動の詳細に立ち入るべきかの基本的方針を設定すべきである。

#### C.9.4.3 Q10 に関する考察

合意されたスコープ:製品ライフサイクルを通じた包括的品質システム

(Comprehensive quality system for product life cycle that)

の具体的な上位概念には

1. 現在のGMPを補完する。  
(complements existing cGMPs or GMPs)
2. ICHのQガイドラインの要点を適用したシステム。

(focuses on those elements that facilitate application of ICH Quality Guidelines (e.g. ICH(Q8))

### 3. 継続的改善を推進するシステム。

(facilitates continuous improvement in pharmaceutical manufacturing)

の3つがふくまれる。このガイドラインを作成するための手法としては、

①現在のGMPを補完するために、ISO9000の基準を出発点にする。

②医薬品の品質システムとして説明・解析する。

③製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびに機会を強調するために、科学を基礎とした要素を特定し充実させる。

：となっている。

合意されたスコープ、作成の上位概念などを総合すると「合意する“品質システム”の下に、官側は企業に明確な経営者責任(ISO要素)のもとに、製品ライフサイクルを通じた科学(ICHQガイドラインQ1-Q8)とリスクマネジメント(Q9)をもって適切な品質保証を求める。一方企業側は当該“品質システム”を適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる」との構図が浮かびあがる。もちろん、この構図から医薬品品質保証のあるべき未来図になるようなガイドラインになることが期待される。

一方、どのような“品質システム”になるかに拘わらず、おそらく、それは業務の流れを示すシステムであり、品質基準そのものあるいは基準評価のためのプロトコル集にはならないと予想される。しかし、システムを運営するためには、基準(例えばICHのQガイドライン)が必要にあり、一つの基準で運営するのなら短期間のうちに基準を揃える必要が出てくる。それが出来なければ、二つのシステムを国としても、企業としても運営せざるを得ない好ましくない状況に遭遇する。

## C. 10 医薬品等の品質・安全性評価

### C.10.1 CTDの運用に関する取り組み

日米EU医薬品規制調和会議(ICH)において新医薬品の承認申請資料の調和をはかるための活動が実施されている。平成12年11月に医薬品承認申請資料の様式の共通化を目的として、コモンテクニカルドキュメント(CTD)が合意され、我が国においても平成13年6月21日医薬審発第899号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」(CTD通知)が発出された。品質分野において、本ガイドラインは原薬及び製剤に関して申請書の様式(項目と配列順序)に関する指針とされ、各項目の内容はICHガイドラインに添った記述ではあるものの、全ての内容を網羅しているものではないとの位置づけである。

我が国では円滑なCTDの施行のために、国内向けQ&A(平成13年10月)、CTD-品質に関する概括資料のモックアップ(平成14年7月)が事務連絡された。一方、EUおよび米国においても品質分野CTDに即してガイダンス等が発出されている。

我が国では平成15年7月からCTD様式による申請

が義務化されたが、品質分野では製造方法や製造管理に関する項目が追加されるなど、申請書に添付する資料に大きな変化が生じた。これらの資料について国際的に整合性のある、科学的にも妥当な内容なものにする必要がある。

本研究では我が国におけるCTD申請内容の明確化に寄与することを目的に、EU地域におけるCTDに対する取り組みに焦点を当て、化学薬品原薬に関するEUガイドラインを分析した。

EU諸国においてもCTD様式による申請が2003年3月から適用となっているが、2003年12月に“GUIDELINE ON THE CHEMISTRY OF NEW ACTIVE SUBSTANCE”がEMAより発出された。

本ガイドラインは化学薬品原薬に関する承認申請に必要な情報について記載したものである。このガイドラインはその「序」に記載されているように、品質分野のICH-CTD様式に対応して作成されており、基本的な項目の配列及び順序は全くCTD合意文書と同一である(ただし、出発物質に関する記載のみ移動)。

本研究においては、本ガイドラインの要点(抄訳)を紹介し、次いで、本ガイドラインに特徴的な記載として、3.2S2.3 原材料の管理、3.2S2.4 重要工程、重要中間体の管理、3.2S3 構造その他の特性の解析をとりあげ、我が国の現状との違い等を考察した。

なお、抄訳には平成13年6月21日医薬審発第899号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」を参考にした。

#### C.10.1.1 本ガイドラインの要点 新原薬の化学に関するガイドライン 序

本ガイドラインはICH-CTD様式文書の品質部分の合意に基づく新しい文書の構成に対応して作成されている。小見出しは分かりやすくするために付されている。

#### 本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの目的は医薬品として初めて使用される新規活性物質(新原薬)を管理するために必要な情報を説明することである。本ガイドラインは半合成原薬にも適用可能であるが、バイオロジクス、バイオテクノロジー応用医薬品、放射性医薬品、放射能標識医薬品には適用されない。

#### EDMF

販売承認申請の際に提出する詳細な原薬情報の代わりに、欧州ドラッグマスターファイル(EDMF)手続きを行うことが許可される。

#### 本文

##### 3.2.S1 一般情報

本項は販売承認申請される原薬の同定、名称、化学構造について記載する。物理的特性に関する簡単な情報を一覧にして示す。構造に関して完全な詳細情報及び証明は別の項に記載する。(3.2.S3.1 参照)

重要工程及び中間体は 3.2.S2.4 に記載する。

### 3.2.S1.1 名称

必要に応じて原薬の名称に関する情報を記載する。

- ・ 国際一般名 (rINN)、
- ・ 公定書 (欧州薬局方) 収載名
- ・ 各国における承認名 (BAN, DCF, DCIT, JAN, USAN), 企業コードまたは研究所コード
- ・ 体系的化学名 (IUPAC による名称)
- ・ その他の名称 (商品名)
- ・ 他の一般名
- ・ CAS 登録番号

### 3.2.S1.2 構造

構造式 (相対的及び絶対的立体化学を含む)、分子式、分子量を示す。化学量論的な分子式及び分子量に加えて、原薬の構造式は立体化学 (通常示されるもの) を表示する。もし、本情報を示せない時には、その物質の性状に関する詳細な情報が記載されるべきである。もし必要ならば、臨床的に意味のある活性部分の分子量も記載する。

### 3.2.S1.3 一般特性

物質の性状を簡単に記載する。原薬の物理化学的特性その他適切な特性の一覧を示す。特に溶解性、pKa、結晶多形、異性化、logP、浸透性など、有効性・安全性に影響を与える物理的・化学的特性を記載する。

## 3.2.S2 製造

### 3.2.S2.1 製造業者

受託者を含む全ての製造業者の名称、住所、責任の範囲、並びに製造及び試験に係わる事業所及び施設について記載する。

### 3.2.S2.2 製造方法及びプロセスコントロール

申請者は原薬の製造に関して責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある。情報を示し、特殊な単位工程や工程管理を含め、製造方法を適切に記載する。原薬や中間体の品質に大きく影響する工程でかつ重要工程に分類されたステップについては、そのステップを同定し、詳細に記述する必要がある (3.2.S2.4 参照)。

### 製造工程の流れ図

製造工程の流れ図に関して、出発物質、中間体、試薬の分子式、分子量、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を記載する。また、操作条件、単位操作、触媒及び溶媒を特定する。

### 一連の操作手順に関する記載

製造工程中の一連の操作手順を記載する。記載する事項は実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、出発物質、中間体、溶媒、触媒、及び試薬の量等を含む。製造工程の個々のステップを記載するとともに重要工程、求められる工程管理、装置の操作条件 (温度、圧力、pH、時間、流速等) を記載する。

### 製造スケール、範囲、収率

工程の記載に際しては、製造スケール、検討された工程に使用されている範囲を示す。個々のステップの収率又は収率幅を示すことも有用である。

### 代替工程

代替工程がある場合には、その記載も本工程と同様の詳細さとする。工程を記載する際には製造方法が十分に明確化されるべきである。もし代替工程あるいは代替の溶媒を使用する場合には、得られた物質 (原薬あるいは単離される中間体) の最終的な品質が不変であることの十分な証拠を示し、その工程の妥当性を示すべきである。もし、不純物プロファイルに違いが生じた場合には、バリデートされた方法で分析し、毒性学的に許容可能であることを示すべきである。

### 再加工

再加工を行う場合にはその工程を明らかにし、妥当性を示すべきである。妥当性の根拠となるデータは 3.2.S.2.5 に文献により引用して示すか、添付資料として示す。再加工方法は明確に記載されるべきである。

### 3.2.S2.3 原材料の管理

原薬の製造に使用される原材料 (原料、出発物質、単離された中間体、溶媒、試薬、触媒、工程補助剤等) について当該原材料が使用される工程を明らかにした上で一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理に関して記述する。原材料がその使用目的に応じた規格に適合していることを示す資料を示す。特別に投入された原材料が原薬の品質に重要であり、その原材料の管理に公定書非収載の試験方法が用いられている場合には、実施される管理試験に適切なバリデート結果が提出されるべきである。

### 生物起原原材料

生物起原の原材料については全て起原、処理方法、特性及び管理方法に関する資料をウイルス安全性、TSE 安全性データを含め、示さなければならない。

### 原薬出発物質

通常、製造工程および合成スキームには、出発物質から単離中間体を経て最終の原薬までの全工程が含まれるべきである。出発物質が使用される時点から工程の詳細な記述が開始される。

申請者はどの物質が原薬出発物質、即ち原薬に重要な構成要素として取り込まれる物質として見なされるかを提案し、妥当性を示すべきである。出発物質供給業者の名前、住所が示されるべきである。出発物質が導入される以前の製造工程の流れ図で示すことは、出発物質の規格及び試験方法の適格性を評価するのに有効であろう。

記載される製造工程が 1 工程だけであり、出発物質が局方収載品の場合には CEP を示すか、局方に適合して根拠を示す必要がある。あるいはその代わりに、そ

の種の出発物質が原薬として販売承認が許可されている事でも良い。

出発物質は十分に特性解析され、使用目的に適合することが保証され、不純物プロファイルを明らかにし、十分な規格が設定されているべきである。出発物質中に存在する不純物が合成・処理工程を通じて化学変化を受けることなしに、あるいは誘導化されて持ち込まれる可能性を考察し、もし必要があれば、適切にバリデートされた方法と適切な判定基準を設定して、出発物質中の不純物を管理すべきである。申請者は通常通りの合成・処理を実施した時に出発物質中の不純物が最終的にどのようになったかを評価し、判定基準を設定すべきである。原薬の製造に動物由来原材料(発酵由来製品、酵素類、アミノ酸等)を使用する時には、適切なウイルス安全性データ、TSEデータを示すこと。植物起原の出発物質は十分に特性解析を実施し、適格性を保証するとともに、汚染物質プロファイルを明らかにし、提出すべきである。

### 最終工程で使用される溶媒及び工程補助剤

溶媒の規格、工程補助剤(不純物吸着用活性炭、濾過補助剤として用いられる珪藻土等)の規格を提出すべきである。合成の最終段階で用いられる溶媒は初期で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される。

### 判定基準

上述した物質の受け入れまたは拒否の基準を提示すべきである。出発物質の管理は、異性体あるいは他の不純物であり反応性に富み合成最終産物にまで持ち込まれる物質を検出できるように設定すべきである。

### 3.2.S2.4 重要工程・中間体の管理

**重要工程：**製造工程の内 3.2.S2.2 で示された重要工程に関して実施される試験方法及び規格値/判定基準(その設定根拠となる試験データを含む)を示すこと。重要工程とは原薬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、その他関連するパラメータを含む工程と定義される。

重要工程の例：

- ・ 多成分の混合
- ・ 相の変換や分離工程(濃縮、ろ過)
- ・ 温度及び pH の制御が重要である工程
- ・ 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程および主要な化学変換を生じる中間工程
- ・ 重要な不純物が生じるあるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・ 最終精製工程

特に原薬が固形製剤として用いられる場合には、固相の特性や原薬の均一性に影響を与える工程は重要工程と見なされる。なぜならばそのような場合には、その工程は製剤からの原薬の溶出に不都合な影響を与え、その結果として生物学的利用率に影響する可能性

があるからである。

**中間体：**製造工程から単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。原薬の最終的な品質に影響を与える重要中間体に関して、管理に用いる試験方法が公定書記載でない場合には適切にバリデートされるべきである。

ある種の不純物は工程途中で生成あるいは、除去されるが、そのような工程に対しては妥当性が示された範囲の判定基準を用いて、工程内管理を実施し、かつ文書化すべきである。

### 3.2.S2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価

3.2.S2.4 において原薬の品質にとって重要であることが示された工程に関してバリデートすべきである。

無菌工程及び滅菌工程のプロセスバリデーションやプロセス評価について記述する。

### 3.2.S2.6 製造工程の開発の経緯

非臨床試験や臨床試験用のロット、スケールアップ検討時のロット、実生産規模(もしあれば)のロットにおいて原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があった時は変更内容の説明及び考察を記述する。

3.2.S4.4 に記述された原薬のロット分析データを参照すること。

### 3.2.S3 特性

#### 3.2.S3.1 構造その他の特性の解明

合成経路、スペクトル分析結果に基づいた構造決定の結果、異性体存在の可能性、立体構造の決定、得られた結晶多形等についても記述する。

本項には原薬の構造、物理的・化学的特性を証明するために遂行された研究及び開発計画を記載する。本項に記載された結果はロット毎の同一性を検査するための原薬に関する管理試験に反映されるべきである。原薬の化学に関する科学的考察を、構造、立体配座、立体配置、異性体生成の可能性に関する確かな証拠を含め、記述すべきである。本欄において当該分子の立体化学、幾何異性体(cis/trans, E/Z)、キラル中心の数、各不斉中心の立体配座を示すべきである(文献 105 参照)。構造に関する証拠は、特に極めて複雑な分子構造を有する場合には、市販製品として実際に用いられる化合物と関連づけられていることが重要である。

もし、本項に含まれるデータが本申請で取り扱われている合成以外の合成経路(即ち別の経路)に由来している場合には、別の合成起原の物質との構造的な同定を確認する事が要求される。このことは毒性学的研究が異なる起原の化合物で実施されている場合には特に重要である。

合成経路及び中間体の構造が構造証明として引用されている場合には、公表論文の引用が含まれても良い。

通常下記の情報が証拠として含まれる。

- ・ 理論値を付した元素分析
- ・ 赤外吸収スペクトルと解釈
- ・ 核磁気共鳴スペクトルと解釈
- ・ UV 特性(pH 依存的なシフトを含む)
- ・ 質量分析と解釈及び結果の考察
- ・ 構造証明のための合成経路に関する考察
- ・ 合成の重要中間体の構造証明(IR,NMR の使用)
- ・ 分子構造を究明する上での特徴的な化学反応
- ・ X 線結晶解析と解釈及び結果の考察(S.2.3 を引用)
- ・ 旋光度(旋光度が観測されない場合でも、観測されないことが不斉化合物のラセミ体としての性質を示しているならば報告すべきである)。
- ・ 提示された分子量の証拠

生物学的/薬理学的活性に関連して、偶発に、または存在する可能性の高い異性体について考察すること。

### 物理的・化学的特性

公定書に記載されているかに否かにかかわらず、当該原薬に関して調査した物理的・化学的特性に関する情報を下記の見出しに従って適切に示すこと。

### 結晶多形

結晶多形性とは異なる結晶構造を有する化学物質が示す特性である。ある種の原薬は異なる固体状態に(多形または溶媒和)で存在し、異なる物理的・化学的特性を有する。これらの形態は製剤プロセス能力、安定性、溶解性、生物学的利用率に影響を与える。

多形の存在を決定するために通常用いられる手法を以下に示す。

- ・ 融点(hot-stage microscopy を含む)
- ・ 固体 IR または NIRS
- ・ 粉末 X 線回折
- ・ 熱分析(DSC,TGA,DTA 等)
- ・ ラマン分光
- ・ 走査型電子顕微鏡
- ・ 固体 NMR

多形や溶媒和の存在、検出方法、多形等の管理方法について考察すべきである。

### 溶解性

各種温度における原薬の水に対する溶解性(mg/mL)を提示するとともに、平衡時における溶解性試験に使用した対応する溶液の pH を提示する。その他の溶媒に対する溶解性の情報も提示しても良い。溶解性試験に使用した試験方法を記載する。

### 物理的特性

ここには物理的性質について記述する。もし、重要であれば粒子径(完全な粒子径プロファイル)、溶媒和、融点、沸点に関する情報を追加する。

### pKa 及び pH

原薬の pKa および特定濃度の溶液の pH について記述する。塩の場合には、対応する塩基、あるいは酸の値を記述する。

### その他の特性

下記に関して情報を提示すること。

- ・ 物理的・化学的特性(油/水分配係数、オクタノール/水分配係数、logP 等)
- ・ 重要な物理的特性について記述する。

### 3.2.S3.2 不純物

不純物に関する情報を記述する。不純物として潜在的に合成中に生成しうると考えられる関連物質について考察し、併せて簡単にそれらの起原についても記載する。それぞれについて、不純物標品が実際に試験のために合成されたか否か及び構造分析データについて記述する。また、記載されたどの分析方法が当該不純物の検出に用いられたかを記述する。可能な分解経路を考察する。(3.2.S.7.1 参照)。分解して生成した不純物およびそれ以外の関連する不純物に関して、両者を正確に同定することは出来ないこともあるが、これらの個々の不純物を検出するために分析方法(検出限界(LOD)および定量限界(LOQ)を含む)について記載する。適切なクロマトグラムの写しを示す。当該物質のロットサンプル中に検出された実際の不純物とそのレベルに関する要約を提出する。安全性および毒性データおよび不純物の管理方法に基づいて、不純物限度値を選択した妥当性について記述する。

### 3.2.S4 原薬の管理

#### 3.2.S4.1 規格および試験方法

原薬の規格及び試験方法を示す。

下記の試験は最小必須条件として実施すべき試験である。

- ・ 性状
- ・ 確認試験
- ・ 不純物
- ・ 定量・力価

原体の特質に応じて付加的な試験が要求される。

#### 3.2.S4.2 試験方法(分析方法)

原薬の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。"Official Medicines Control Laboratory"で再試験可能なように記述すべきである。

### 分析開発

原体の規格及び試験については、分析の開発に関する重要な事項を記載する。考察は、原薬の規格及び試験方法で取り扱う試験方法について、異常な全ての事項について焦点を当てる。純度試験及び不純物レベルに関しては不純物の項で考察すべきである。生物学的に管理されている試験手順が必要な場合には、特に試験の精度および真度について十分な考察をする必要がある。



### 3.2.S4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

分析方法のバリデーションは、原薬の管理に用いられる試験方法に関する実験結果も含めて示す。原薬の分析に関するバリデーションは、最近のガイダンスによる要求事項に対応して実施すること。

### 3.2.S4.4 ロット分析

ロット及びロット分析結果について記述する。

- ・ 効能適用を支持する前臨床及び臨床試験で使用された原薬のロットの記述
- ・ 原薬の日常的な実際の品質管理により得られる結果を説明するデータ。最近の連続したロット(少なくとも3ロット)で、販売承認の用途にあって供給された代表的な原薬(承認時点の市販バッチサイズの10%以上)であり、示された試験方法が、規格及び試験方法で定められた範囲に入る通常原薬であることを示すもの。必要ならば承認後に製造しながら製造サイズのロットに関する情報を示すべきである。

結果には以下を含むこと。

- ・ 製造データ
- ・ ロットサイズと番号
- ・ 製造場所(全ての製造場所に関するデータを示す)
- ・ 分析結果
- ・ ロットの使用用途

試験結果は不純物レベルのように数値で示すべきである。特に規格及び試験方法において比較的広い限度値が許容されている場合には、「原薬は試験に適合した」と単に記述するだけでは結果の記載としては不十分である。ロット分析には規格及び試験方法の全結果を含むこと。過去のロットが異なる規格および試験方法で試験されているような場合にあっては、簡単な説明のためのノートを含めるべきである。ロット分析中に認められた明らかな不一致や異常な結果はいかなるものも説明するべきである。

### 3.2.S4.5 規格及び試験方法の妥当性

原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述する。規格及び試験方法は前臨床試験結果、臨床試験結果、もし適切ならば実生産スケールロットデータおよび不純物の安全性確認の結果を考慮し、決定すべきである。

### 3.2.S5 標準品および標準物質

原薬の試験に用いられる標準品又は標準物質について記述する。規格及び試験方法、完全な分析学的、物理的・化学的特性、不純物プロファイルなど。日常的に実施される分析に使用する標準物質(一次および二次)設定のための基準を完全な分析プロファイルとともに記載する。

### 3.2.S6 容器及び施栓系

バルク貯蔵の容器及び施栓系について、規格及び

構成する素材の詳細を含め記載する。バルク貯蔵の容器及び施栓系が原薬の品質の保護と品質保証に重要である時には、一次(ポリエチレンバッグ等)および二次(合成繊維容器あるいは金属ドラム等)包装の素材の選択に関して妥当性を示すべきである。

### 3.2.S7 安定性

#### 3.2.S7.1 安定性のまとめ及び結論

実施された試験の種類、試験計画及び試験計画の要約を示す。苛酷試験、加速試験等(光苛酷試験、高温条件)の結果を含める。保存条件に関する結論及び必要に応じてリテスト期間又は有効期間に関する結論をまとめる。

#### 3.2.S7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

#### 3.2.S7.3 安定性データ

安定性試験結果の詳細を、苛酷試験及び加速試験の結果を含めて、表、グラフ、文章等の適切な方法で示すこと。分析方法及びそのバリデーションについても記述する。原薬の主分解経路、保存条件、リテスト期間を明らかにする。もし、規格を逸脱した原薬を再加工することが不可能な場合には、有効期間を設定すべきである。

### C.10.1.2 本ガイドラインに特徴的な記載

#### (1) 3.2.S3 原材料の管理に関する取扱い

製造方法をどこから記載するかに関してはCTD専門家会議でも議論されたが、明確な結論に達することは出来なかったところである。本ガイドラインでは出発物質は原薬の重要な構成要素として取り込まれる物質であるとしており、原薬GMPの原薬出発物質の定義とほぼ一致している。そして、どの化合物が原薬出発物質として適当であるかは申請者がその妥当性を示すべきであると指摘している。

我が国では平成13年10月22日厚生労働省審査管理課事務連絡「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領に関するQ&Aについて」において、「出発物質」について解説している。即ち、「(製造方法は)適切な原料又は中間体を出発物質として、原薬の品質に影響を与える工程からの範囲を記載すべきである。本ガイドラインでの「出発物質」の定義は、ICHガイドラインQ7Aでの出発物質の定義と同じでない場合もあり得る。」としており、出発物質の取扱いが日本とEUとの間で異なる可能性がある。

しかし、EUガイドラインにおいても、出発物質よりも前の工程について記載することも有用であるとしており、両ガイドラインの実質的な違いは大きくないものと思われる。

#### (2) 3.2.S2.4 重要工程、重要中間体の管理の取扱い

本ガイドラインでは重要工程を「原薬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」と明確に定め、例示を付している。また、重要工程を設定するには当該原薬の用途を考慮することが重要であることに本ガイドラインは言及している。即ち、経口製剤の場合は固相状態に影響を与える原薬の特性に影響する工程が重要工程となりうることを指摘している。

### (3) 3.2.S3.1 構造その他の特性の解明の取扱い

本項は CTD 合意文書では簡単な記載にとどまっている箇所であるが、本ガイドラインでは詳細な記載がなされ、構造決定のための情報として元素分析等 10 項目を取り上げている。我が国のモックアップに記載されている本項目の事項と比較すると、両者はかなり一致している。特に原薬で実施している機器分析については不一致は認められない。

一方、EU ガイドラインでは合成中間体の構造証明 (IR および NMR の使用) も構造解析に含まれている。特に立体が複雑な化合物など合成中間体の構造解析が最終原薬の構造決定に重要な役割を果たすことがあるので重要である。また、このような合成中間体の構造に関する知見を工程管理に取り入れることにより、合理的な管理が可能になることが想定される。

#### C.10.1.3 CTD の運用に関する取り組みについての考察

本 EU ガイドラインは ICH-CTD 合意に従って、EU の規制の実態に応じて、その内容を説明したものである。地域特異的な規制要件に関わる箇所以外では、科学的な内容においては我が国のモックアップあるいは国内向け Q&A と記載事項と大きな差はないものと思われる。

しかし、EU のガイドラインには単に記載すべき事項の説明にとどまらない箇所がある。例えば、原材料の管理の説明として「合成の最終段階で用いられる溶媒は初期で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される」と記載する等、かなり積極的に実施すべき事項に関して指示を行っている。

また、重要工程の取扱いについても記載のレベルが異なっている。即ち、日本のモックアップでは、重要な基本骨格が形成される場合及び重要な不純物が生成する場合に言及しているが、本ガイドラインでは最終精製工程等も重要工程としており、踏み込んだ記載となっている。

#### C.10.2 米国における医薬品品質に関わる規制・制度の改革

米国は、医薬製造および品質に関する規制・制度を現在の状況に即したものとするため、2002年にGMPに関する新しい行動指針案を発表した。その後、各種作業グループを編成し、矢継ぎ早にガイドラインあるいはガイドライン(案)を公表している。これらの活動はGMPのみに限定されるものではなく、医薬品品質に係わる規制当局の制度も含めて広範な分野にわたっている。その活動の大きな特徴は、品質管理制度を従来のやり方からリスクベースな管理へと改め、製造方法の継続

的改善を促進することを意図するとともに、一層の国際調和に向けて努力することを謳っているところにあると思われる。

いまでもなく、米国は世界でもっとも大きな医薬品市場であり、2003年には売上高で全世界の46%を占め、米国の規制制度は世界の医薬品産業に大きな影響を与える。さらに多国籍メガ企業はICH加盟国及びその他の国を対象として一層グローバルな活動を続けており、例えば、2003年では世界売上げ上位10社で、世界総売上の実に49.6%を占める(Chemical and Engineering News, 2004, December 6, pp 18-29)。このような事情を背景に、医薬品品質規制の国際調和が産業界からも強く求められている。

今後の医薬品規制制度の国際調和の動向を考察する上で、米国の新しい品質規制に関する活動を把握することは極めて重要である。上述したように、米国の医薬品品質規制制度の改革に係わる活動は極めて多岐にわたっているが、FDAの公衆衛生に係わる戦略的行動計画に関する指針と、改革案が発表された2002年以降の活動に関する総括報告はFDAの動向を把握する上で極めて興味深い。本項では今後の医薬品品質管理の国際調和の動向調査に資するため、FDAが公表した2通の報告を対象に、医薬品品質規制に関する米国規制当局の方針を考察した。

#### C.10.2.1 The Food and Drug Administration's Strategic Action Plan: Protecting and Advancing America's Health: Responding to New Challenges and Opportunities, August 2003 (FDAの戦略的実行計画: 米国の健康の防衛と増進: 新しい局面と課題への対応, 2003年8月) に関して

本報告書は、序文を含め6章より構成されており、米国が直面している新たな公衆衛生上の課題にいかに対応するかロードマップとして、および国民が医薬品と食品に関して21世紀に相応しい知識を享受することをFDAがいかに対応するかロードマップとして作成されている(序文より)。各章はそれぞれ米国が現在抱えている課題を取り扱い、極めて興味深い。本報告書では医薬品品質規制にもっとも関連の深い章「効率的なリスク管理: 規制のコストに見合った最大限の公衆衛生上の利益」に焦点を当てる。

本章において、FDAは医薬品産業の現状を下記のように分析している。

- ・ 知的犯罪者の存在: 医薬品、特殊調製粉ミルク等FDAが監視している製品を対象とした犯罪が増加しつつある。また、インターネットによる匿名性を利用し合法的なインターネットサイトを通じた非合法薬の販売、偽薬の製造が行われている。
- ・ 医薬品や関連する商品に関わる不正やキックバックの存在
- ・ 貿易やひとの移動の活発化に伴う新興感染症(SARS)の危険性の増大
- ・ 食料供給に関わるテロの潜在的危険性
- ・ 複雑で急速に変化する製造プロセス

さらに、医薬品開発費の増大と新規承認医薬品数の減少を指摘し、審査・承認過程の効率、透明性、わ

かりやすさを保証することにより、新薬開発の育成促進をはかることが必要であると述べている。また、生物医学の知識に基づいて確実かつ速やかにそしてより費用をかけずに、安全で有効な医薬品が開発されることを補助する必要があることを指摘している。

当局の人的資源を最も効果的に運用し、これらの難問に取り組むための主たる方策として、FDA は、効率的なリスク管理が必要であると強調している。そして、効率的なリスク管理のためには、最高の科学的なデータ、品質基準の開発、および社会と医薬品業界に対して明確で一貫した判断と意志の疎通を提供する効率的な組織と経験が必要であると述べている。

規制当局が取り組むべき課題と課題解決のための戦略計画について、本ガイダンスの見出しに従って、各項目の概要を記載する。

### (1) 実行計画： 最も効果的な公衆衛生の保持のために限りある人的資源が対象となること。

本項では課題解決のための行動基準について指摘している。即ち、

FDA の管理対象は医薬品医療機器 15 万、開発中の医薬品 3000、栄養補助食品、600 万を超える食品（急激な輸入増加）などである。この様に多くの医薬品・食品が利用可能であるということは、国民の健康と生活がより向上する機会が存在するということであるが、一方、国民生活に新たな脆弱性とリスクをもたらしている。

この状況に対応するために FDA は 2002 年に食品分野を中心に 800 名の増員を行ったが、増大する課題に取り組むためには、最良の科学と新規のアイデアが重要である。

法令を遵守させるために、FDA はもっとも効果的な方策に資源を集中する。実施のための戦略は科学に裏打ちされる必要があり、その戦略の中には以下の主要原則が存在する。即ち、

- ・ 明快性： 規制に関する理解が深まることが法令遵守に必須。
- ・ 科学性： FDA の活動は常に最新の技術革新を反映したものであることを保証する必要がある。FDA の規制は必要以上の負荷を与えるものではなく、技術革新を推進するべきものである。
- ・ 連携： 他の連邦及び州の機関、民間監査機関と連携する。そのことにより多くの人材を活用し、強力かつ協調的活動とする。
- ・ 抑止： 犯罪行為に従事するもの、あるいは故意に FDA の重要な規則を無視するものに対する有効な行動をとる。罰則の適用も含む。

### (2) 新薬開発： 生産性の向上の必要性。

本項では医薬品開発の問題点を分析している。即ち、

- ・ 新薬開発には 10 年 8 億ドルを要し、しかもその費用は過去 10 年間で倍増した。しかし、生物医学の進歩が治験の成功率の向上に反映しておらず、FDA による承認率は臨床試験を実施した医薬品候補化合物のわずかに 21.5%に留まっている。また IND の段階の医薬品は多いものの、新規医薬

品の数は減少（1996 年に 53 品目承認されたが、2002 年には承認数 17 品目）し、かつ申請数も減少している。

- ・ 生物医薬品開発研究においてゲノミクス、プロテオミクス、イメージング、情報処理技術の点で大きな進展があったものの、生物医薬品開発における巨大投資が安全で有効な医薬品の増加に寄与するには時間がおそらく掛かる。成功までには更に費用を要するおそれがある。
- ・ 製品開発のコスト増大は医療費増大の原因となり、また最も有効な最新の治療へのタイムリーなアクセスを困難にしている重要な要因になっている。もし臨床試験の期間を 41%減少することが出来るか、あるいは成功率を 21.5%から 31%に引き上げることが出来れば、開発費を 2 億ドル減少することが出来る。

### (3) 製造： 安全で有効な医薬品製造における効率向上の必要性

本項では医薬品製造と製造に関する規制の問題点を下記のように分析している。即ち、

- ・ 医薬品製造に関するガイダンス(cGMP ガイダンス)に効率的なリスク管理の原則を特に注意深く適用する。
- ・ cGMP ガイダンスは 25 年間更新されておらず、その間に生産技術及び製造方法は顕著な進歩した。他のハイテク産業では進歩した製造技術が用いられ、その結果、例えば半導体産業では極めて低い不純物の許容範囲を実現し、継続的な改善を通じて、生産コストと品質の大きな改善を実施してきた。一方、医薬品産業では継続的改善は関心の対象とならず、医薬品製造の専門家は純度と正確性に関して高い基準を維持し続けることこそが、製造コストを節約する道であると信じてきた。
- ・ FDA は製造方法の進歩を促す規制・制度を確立することを望んでおり、リスク管理と品質保証に関する最も新しい科学に基づいて新しいガイダンスを作成するための作業をしている。新しいガイダンスはコスト削減と製造と技術において改革を促進することを意図している。

### (4) 輸入： 通関量の飛躍的増大に追いつく安全査察が必要

FDA は、輸入品の増大に関して懸念を抱き、新しい対応策を指摘している。即ち、FDA が管轄している製品の輸入通関量は過去 5 年間で約 2 倍に増大しているが、検査態勢は輸入量の増大に追いついていない。例えば、2002 年では当局が検査した数は、通関申請の 1.3%に過ぎない。輸入の増大に対応するためには、輸出国の規制当局との協力と新規人的資源の投入が必要である。

### (5) 主要な公衆衛生上の脅威となっている食物起源疾患：

食中毒のための米国の費用は年間 77 億ドル～230 億ドルに達し、次の 10 年間で 10-15%増加すると予想さ

れる。製造のための教育訓練、集約的流通、環境条件、食品消費パターン等における変化が新興病原体の脅威を生んでいる。FDAはHACCPなどの効果的なリスク管理手法をより活用して食中毒発生を減少させる。

#### (6) 効果的なリスク管理： FDAの目的

本項ではリスク管理の概念を適用する上での原則を指摘している。即ち、

- ・ 効率的なリスク管理にFDAが取組むためには、ガイドランスを改め、業界との緊密なコミュニケーションを図ると共に、最も現代的な生物医学に関する科学、経営学、経済学を利用することが必要である。その取り組みの結果、不必要な規制上の負荷の減少、査察及びコンプライアンスを改善し、より安全で有効な医薬品・食品を通じて公衆衛生の一層の向上の達成が速やかに可能となると結論している。
  - ・ 各種医薬品、医療機器、食品に関する審査過程を効率化し、基も効果的に人的資源を配置し、食品の安全性に係わるハザードの特定、疾病や健康被害の軽減を図る。
  - ・ FDAのリスク管理の目標は具体的には以下4つを含む。
- ① タイムリーな、質の高い費用効果に優れた、新技術および市販前の申請の審査プロセスの提供：重複した審査の原因を分析し、可能ならば追加的な審査を防ぐ方法を確立する。
  - ② リスクを軽減するための質の高い、費用効果に優れた、製造・加工・流通に関する査察：
    - ・ リスク管理に関する現在の科学的知識をcGMP査察、コンプライアンス等に適用する。
    - ・ 新しい人材によるより高率な査察方法を開発する。
  - ③ 最小限の費用による食品、化粧品の安全性の確保と消費者保護
  - ④ 方法論に関する戦略の開発とオプションの評価分析手法の開発：最も効果的かつ有効なリスク管理戦略を明らかにし、規制当局の意志決定を最適化する。そのために、新製品上市前後の段階において規制当局が最適な判断を行うための、科学データに基づく戦略の開発と評価を実施する。さらに政策立案者のための効果的なリスク管理の方策を示すために、適宜総括的なリスク評価と経済分析を実施する。

#### C.10.2.2 Pharmaceutical cGMPs for the 21<sup>st</sup> Century—A Risk-Based Approach (21世紀の医薬品cGMP—リスクに基づく方策)に関して：

2002年8月にFDAはPharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk-Based Approach: A science and risk-based approach to product quality regulation incorporating an integrated quality systems approachを公表し、cGMPに代表される現在実施されている医薬品品質管理を再評価することを明らかにした。この再評価はcGMPガイドラインの見直しにとどまらず、様々な活動が実施され、規制当局の審査査察システムのあり

方も含めて広範な範囲に及び、2004年9月に最終報告書にまとめられ公表された。

本報告書ではこの中から、エクゼクティブサマリーと「医薬品製造に関する規制の将来像とその実現」の項を中心に考察する。

#### C.10.2.2.1 エクゼクティブサマリー—主要な業績

本サマリーではFDAの2002年8月以降の活動3点について特に論じるとともに、主要な業績を紹介している。即ち、

(1) 製剤及びCMCに関する規制を下記方針に沿って再評価した。

- ・ 製薬業界が進歩した新技術を採用することを促進すること。
- ・ 現代的な品質管理技術の適用を促進すること(医薬品製造と品質保証にあらゆる局面において品質システムに基づく方法を実行することを含む。)
- ・ 産業界および当局の注意を重要な領域に集中する、リスクに基づく方法を促進すること。
- ・ 最新の医薬品科学に基づく審査、コンプライアンス、査察方針を保証すること。
- ・ 一貫性のある協調的なFDAの医薬品品質の規制の促進すること(品質システムに基づく方法を当局の新事業並びに審査や査察活動に関する規制方針に取り込むことによる)。

(2) cGMPプログラムの評価を終了した。

この評価は品質システムとリスク管理に基礎をおく製造の質に関する規制監督の新しい枠組みを創造するために有効であり、これに基づき当局は査察のやり方を再構築中である。将来の医薬品品質規制システムは検討中であるが、構築する際の原則は、

- ・ リスクに基づいた位置付け
  - ・ 科学に基づいた方針と基準
  - ・ 統合された品質システムの方向性
  - ・ 公衆衛生の堅持
- である。

(3) 医薬品品質システムのビジョンの実施には高度に教育訓練された統合的専門家チームが必要である。専門家はリスクベース、科学ベースの方法を用いて、医薬品のライフサイクルに亘って規制上の意志決定を行う。新しいフレームワークを構築し、貴重な人材をより効果的に活用して、多数の医薬品の品質審査を能率的に実施する。

(4) 主要な業績

21世紀のcGMPのための各種活動は多くの業績をあげたが、特記すべき事項として4点を挙げ、説明している。即ち、

- ① 当局の活動のための品質システムモデルの採用：  
当局の全活動および計画に品質システムモデルを採用することが目標である。個別の目標としてはより組織的な取り組みを実施して、医薬品の品質を規制する