

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、これが改められて、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、こ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。

4.2.7. 医薬品添加剤のマスタースファイルについて

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収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、添加剤のマスタース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）に記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、マスタース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収載された添加剤に関しては、当面はマスタース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ることがない添加剤（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、マスタース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とき、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。

4.2.8. 医療機器材料のマスタースファイルについて

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収載されていない。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ス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ス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スファイルについても当マスタース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。

4.2.9. 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、日本薬局方記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、日局等の公定書に記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の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るような“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、日局記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。

C. 結論

平成15年7月に行われた薬事法の改正では、我が国の医薬品の承認・許可制度が欧米と同様の販売承認をベースとしたものに抜本的に改められて、元売業者（ライセンスホルダー）が医薬品を市場に供給するに当たっての最終責任を負うこととされるとともに、全面的な委託製造の実現、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、GMPの承認要件化などが図られている。

このうち、マスターファイル制度の導入に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、マスターファイル検討会において、その具体的な内容の検討作業が進められてきており、これまで4回行われた検討会での議論を基に、別紙資料として添付した指針案〔原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）〕がとりまとめられている。

この指針案によって、わが国におけるマスターファイル制度の運用方針がほぼ定まったものと考えられる。今後は、マスターファイルの運用システムの電子化が図られ、若干の試行を経て、平成17年4月の実施を迎えることになる。

原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を、医薬品の承認申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを関係者がよく理解して、承認審査等の効率化に資するものとなることが期待される。

D. 参考資料

1) 平成11年度厚生科学研究「医薬品等国際ハート表1 日米欧の承認（許可）申請資料パッケージの比較

モニタリング促進研究」（主任研究者：上田慶二東京都多摩老人医療センター名誉病院長）研究報告書 P.18-25〔分担研究「日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討」報告書（分担研究者：小嶋茂雄国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）〕

2) 第2回（平成15年度第1回）マスターファイル検討会（平成15年5月30日）資料を一部修正したもの

E. 研究発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究：

薬局方製剤試験の判定基準の標準化に関する研究

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨 薬局方試験の国際調和は重要な課題である。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、含量均一性試験、溶出試験等の製剤試験である。本研究では、含量均一性試験、質量偏差試験に焦点を当て研究を実施した。両試験法の調和の課題は、含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準及び国際調和案の判定基準の実用性である。質量偏差試験の適用基準を統計的に検討すべく、平均含量、主薬濃度（主薬量／錠剤質量）のばらつきを代えてシミュレーション試験を行い、含量均一性および質量偏差試験のOC曲線を作成した。それを基に、質量偏差試験の適切な適用基準について検討した。その結果、主薬濃度の相対標準偏差が2%以内であれば、含量が5%程度変動しても、含量均一性、質量偏差の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。市販製剤について、主薬濃度のばらつきを測定した結果、表示含量が少ない製剤、そして主薬濃度が低い製剤程、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、主薬濃度の相対標準偏差2%以内の製剤に質量偏差試験を適用するべきであろう。しかし、既承認の全製剤についてその手法を適用することは難しく、閾値を設定し、適用基準を簡易化することも必要と思われる。主薬濃度の変動の実態を考えると、25 mg/25%の閾値は一つの候補である。

キーワード： 薬局方、含量均一性試験、質量偏差試験、OC曲線、適用基準

協力研究者
香取典子 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部主任研究官

A. 研究目的

医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）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は方法、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。それを解消するには、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無い場合、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。

B. 研究方法

1. 質量偏差試験の適用基準

含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準を統計的に明らかにすべく、平均含量、主薬濃度のばらつきを代えた場合の含量均一性および質量偏差試験のOC曲線をモンテカルロシミュレーションにより作成した。それを基に、質量偏差試験の適切な適用基準について検討した。

2. 市販製剤の主薬濃度の変動及び判定基準への適合性 市販の錠剤、カプセルについて含量均一性及び質量偏差試験を行い、主薬濃度のばらつきを検討した。

C. 研究結果

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2mg以上、USPは主薬含量50mg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には明確な適用基準を示してきていない。この適用基準に関して、USPは2項分布を用い、25mg/25%以上の主薬を含有する医薬品に対して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、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。

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

σ_D , σ_W , σ_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、 μ_C および μ_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。

$$RSD_D = \sigma_D / \mu_D \quad (2)$$

$$RSD_W = \sigma_W / \mu_W \quad (3)$$

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

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、 μ_D は主薬含量の母平均である。1式の両辺を

$\mu_C^2 \mu_W^2$ 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

$$RSD_D^2 = RSD_W^2 + RSD_C^2 \quad (9)$$

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. 1)。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。

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、カプセルでどの程度、質量偏差試験が適用可能か、主薬濃度 RSD をしらべた (Fig. 2)。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。

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. 3)、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。

D. 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 は規定してき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。そして、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。

E. 結論

1. 含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準を合理的に設定すべく、主薬濃度 (主薬量/錠剤質量) のばらつきを変え、シミュレーション試験を行い、含量均一

性と質量偏差試験の OC 曲線を作成し、比較した。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 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。

2. 市販の錠剤、カプセルの主薬濃度のばらつきを調べた結果、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。しかし、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。相当数の製剤は相対標準偏差が 2%以内で、質量偏差試験を適用できることが判明した。
3. 上記の結果から、基本的には主薬濃度の均一性のデータを基に、主薬濃度の相対標準偏差 2%以内の製剤に質量偏差試験を適用するべきであろう。しかし、既承認の全製剤についてその手法を適用することは難しく、閾値を設定し、適用基準を簡易化することも必要と思われる。主薬濃度の変動の実態を考えると、25 mg/25%の閾値は一つの候補になり得る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得情報

なし

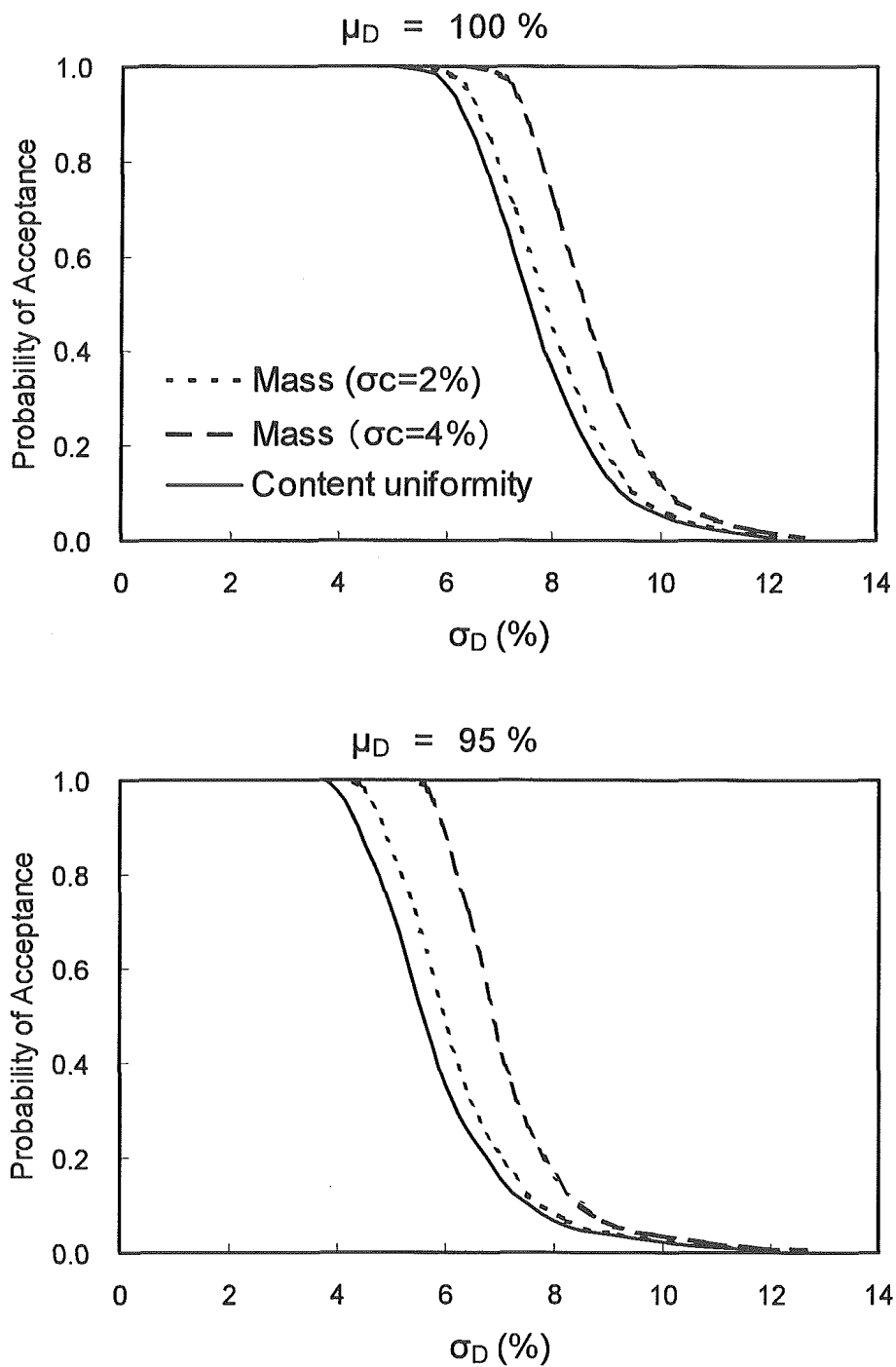


Fig. 1. OC curves of content uniformity and mass variation tests for products containing 100 % and 95 % of drug with 2 and 4 % SD's (σ_c) of drug concentration, respectively.
 σ_D shows SD of drug contents of individual units.

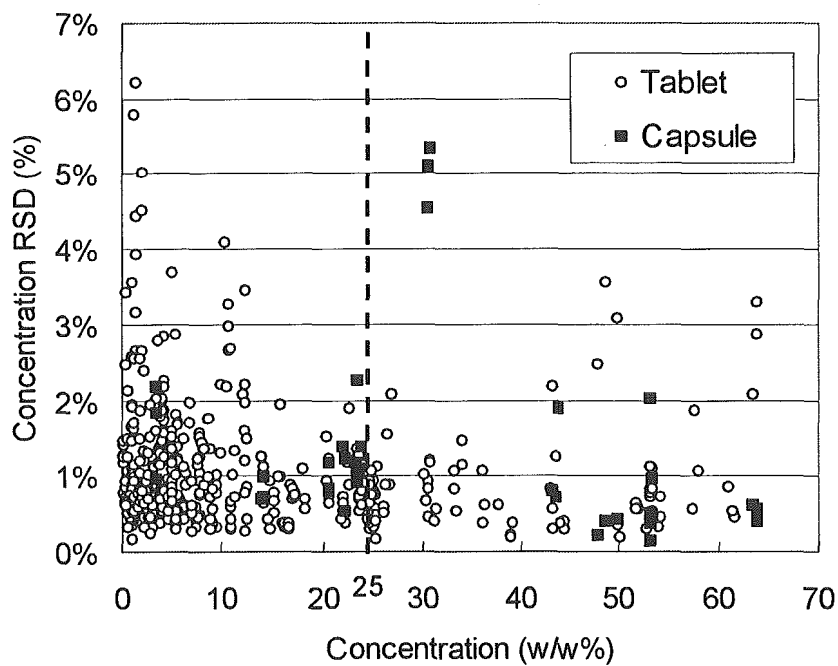
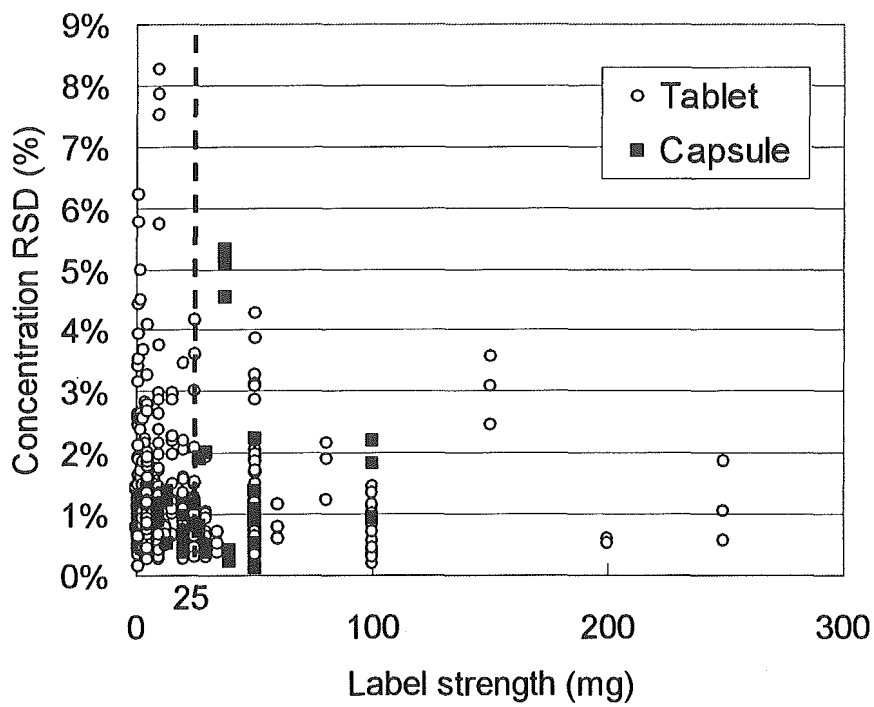


Fig. 2. Concentration RSD of commercial tablets and capsules with different strengths (upper) and concentration (lower)

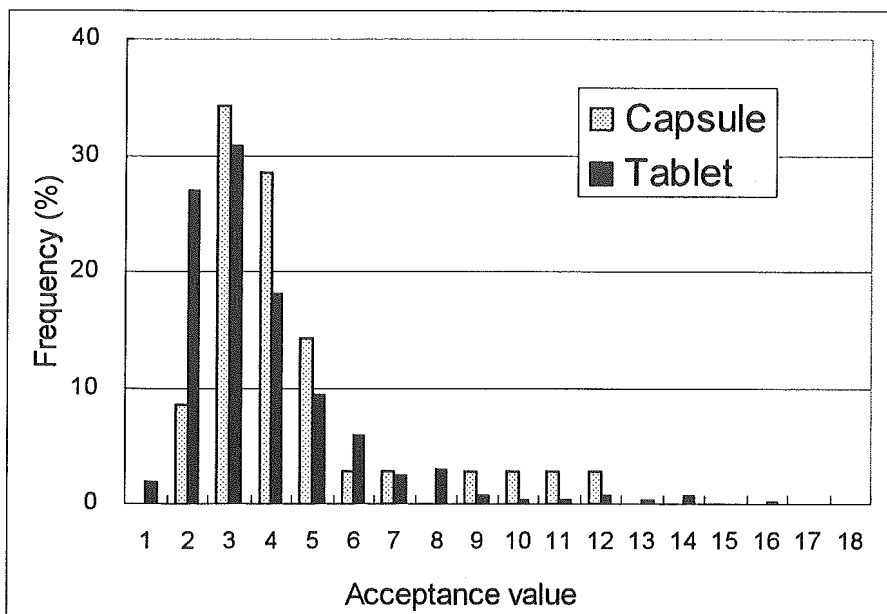


Fig. 3. Distribution of acceptance value for commercial capsules and tablets calculated according to proposed harmonization test of content uniformity

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医薬品規制国際調和会議（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（Q8）などの議論を通じ主流になりつつある。

2003年7月ベルギーでの、21世紀の医薬品品質保証の議論では、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、企業・行政とも資源の無駄使いをしているのではないかと、との共通認識がもたれた。続く、11月の大阪、2004年3月ロンドンでの国際調和専門家会議では、製剤開発（Q8）及び医薬品品質のリスクマネジメント（Q9）の新課題が採択され、議論が進行した。

製品開発（Q8）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、④品質へのリスクマネジメントの基礎とすることである。2005年11月に最終合意文書が発行された。

リスクマネジメントガイドライン（Q9）での課題としては“品質、リスク、リスクマネジメント”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マネジメントをどう応用するかの哲学を構築すること、その哲学をいかに運営していくか、法制度の関係の明確化、Q9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て、2005年11月に最終ガイドラインが完成した。

製品開発及び製造工程の近代化をめざす Process Analytical Technology（PAT）の最近の展開においては、FDAがPATを推奨するとともに、行政側からの対応案を2003年9月のPATガイド案として公表し2004年には最終ガイドラインをまとめた。国際製薬企業ではPATを実践するとともにさらに高度な解析技術の開発・導入を活発に行い、従来の固定された製造プロセス管理およびそれに基礎を置く現在の品質保証を大きく変えようとしている。

2005年6月には Quality System（Q10）ガイドラインの議論が再開された。

製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、現在のGMPを補完したシステムであること、ICHのQガイドラインの要点を適用したシステムであること、及び継続的改善を推進するシステムであることの3つがふくまれる。

医薬品の品質保証体制はPATに代表される技術革新を取り込みつつ Quality Systemなど国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行を好機と捉え、企業・行政とも競争力をつけることが必須である。

A はじめに

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 (参考文献 1)、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。

B 国際調和専門家会議及び関連会議における議論の経過

B1 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 (参考文献 2、3) 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ることを合意した。

B2 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、その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。

B3 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を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。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。

B4 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。

B5 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 の作成が行なわれた。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。

B6 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。

B7 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 STEP 2 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。

B8 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。

B9 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 (参考文献 4) 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 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 (参考文献 5) 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が得られる) 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(参考文献 6)。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と比べて、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。

C1 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。

C2 FDA の PAT 最終ガイダンス (参考文献 7) 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。要点は以下のようなものである。

- ・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

C3 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の主張を行なった。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 内で審査と監視合同の 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。

C4 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的変遷“品質保証のパラダイムシフト”と PAT を考察し、展望した。

C5 日本 PDA 製薬学会 PAT 検討発表会 (2005年2月参考文献8))

①製造プロセスへの PAT の応用、②研究開発段階にける 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的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。

D 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(参考文献9)。

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かかわらず、現状では science が軽く扱われている。これまでの ICH Q 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 ISO 9000 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。日本の製薬協会は追加的に 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い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。

E 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は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。

E1 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、開発段階で定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図1に示す。(参考文献7)

Pharmaceutical Development Approach

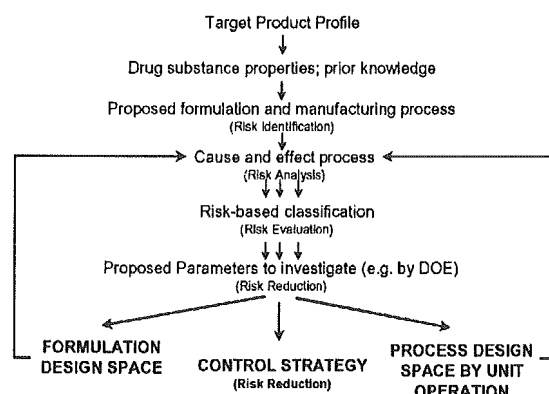


図1 Pharmaceutical Development Approach

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ー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性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（参考文献11）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。

E2 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ーの管理ではなく、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。

E3 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ー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。

結論

ICH 品質リスクマネジメントガイドラインの作成経過とガイドラインの骨子を説明した。製剤開発から製造管理における適用例、製剤均一性の保証を事例としてとりあげ、リスクマネジメントの技術開発への適用、一般的方針への適用が有益であることを解説した。ICHQ9 専門家会議有志により、多岐にわたる分野の品質リスクマネジメントの教育資料が作成される。それらも参考にしつつ、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が期待される。

ICH 品質システム（Q10）トピックの初期の議論経過を述べ、ガイドラインがどのような構図を持つかを考察した。医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示すことが期待される。一方Q10で合意される内容が日本の既存製品に対する規制に好影響を与えるが、Q10適用システムと従来のシステムの2重運営を強いるような状況を生じさせかねないとの懸念がある。Q10のスコープには異論はないがガイドラインの効果・影響を初期段階から覚悟して進める必要がある。

医薬品の品質保証体制はPATに代表される技術革新を取り込みつつQuality Systemなど国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行を好機と捉え、企業・行政とも競争力をつけることが必須である。