

Table 11 開発時、承認審査時、市販後の各段階における製造方法問題のとりえ方

- 開発段階：製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどのような考え方、アプローチで製造方法をデザインしていけばよいか(主に企業側の課題)：承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データ以外は GL 対象外
- 承認審査段階：有効性・安全性との関係において承認条件として確保すべき品質の範囲を①製品の品質特性面、②製造方法面、③製品面と製法面の相互補完関係から、いかに合理的、効果的に定めていくか（適切な資料提供と評価に関する企業側と審査側の共通認識と理解）：GLの対象
- 市販後：承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準（主に企業側の課題）GL 対象外
- 製法変更：コンパラビリティ問題又は GMP の変更管理問題

効果的に定めていくのか、それに関わる適切な資料提供と評価に関する企業側と審査側の共通認識と理解が非常に重要である、との観点でガイドラインを作成する必要があると思います。

市販後は、承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準が課題となりますが、主に GMP 問題であり、企業側の課題でもありますので、今回のガイドラインの対象外と考

えます。

製法変更については、既にコンパラビリティ問題又は GMP の変更管理問題として、Q5E あるいは Q7 の中で検討されているとして整理したいと思います。

ICH で原薬の製造方法問題を取り上げるとすれば、承認審査段階に絞り、かつ各極が承認事項として共通に考えられる品質とその恒常性確保に必要な要件とは何か、その中で製造方法の位置づけとその背景をなすコンセプトなどにおいて合意が得られるという前提条件が必要であると考えています。

そしてそれに関連して、整理しておくべきことを Fig.5 に示しています。

まず、承認事項としての品質と恒常性確保要件とは、あくまで評価された製品の安全性・有効性を品質レベルで継続的に保証することを目的とした品質特性と製造方法のエッセンスで構成されるべきという視点、あるいはコンセプトを持つことが極めて重要であると思っています。

この要件の中には、製品の品質特性のエッセンスの反映という面では規格及び試験方法があります。製造方法面では、ケースにもよりますが、含まれるべき要素としてプロセス評価/検証、重要工程の一定性、プロセス・コントロール、工程内管理試験、更には原材料や添加剤の品質・安全性の確保問題があります。

また、この品質確保のコア要素やその組み合わせを、どのような考え方で承認要件として定めるべきなのか、必要な背景情報としての製造方法に関する

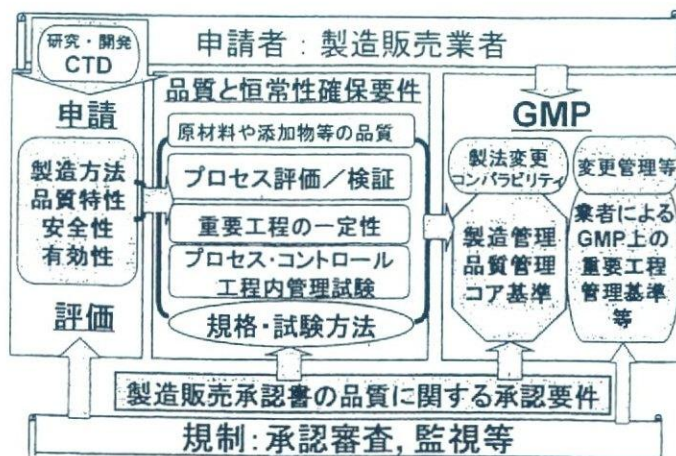


Fig. 5 承認事項としての品質とその確保要件

資料をいかに申請時に過不足なく提出すべきなのかに関するガイドライン作りが果たしてできるかどうか、我が国の承認制度に抵触しないかどうか、などについて注目して対応していく必要があります。

繰り返しになりますが、品質確保のコア基準とは、あくまで安全性、有効性を保証するための品質確保との視点から見て最小限必要な要素のエッセンスであり、これらをいかにきちんと承認申請書に盛り込み、その妥当性を説明するかが申請者の腕の見せ所であり、いかに適正に評価して合理的な承認要件とするのかがレビューアの腕の見せ所でもあります。

この承認要件は当然のことながら GMP にも直結し、必然的に GMP 上で絶対守るべき製造管理、品質管理のコア基準となります。これは必ずクリアする必要があります。そうしなければ承認事項の逸脱になります。業者としてはこのコア基準、すなわち承認事項からの逸脱がないように、更に独自に GMP 上の重要工程や管理基準等を設け、いかに合理的に変更管理を行っていくかを考えなければなりません。

なお最近の記載要領を見ると「重要工程」という言葉が記載されています。その定義は、「規格に適合することを保証するための工程」とされていますので、主に業者により重要であるとして独自に設定された GMP 上の工程を指すと考えられます。その点についても留意しながら議論を進めていく必要があると思っています。

5. 品質確保と製造方法問題の視点

ガイドラインを作るとした場合の品質確保と製造方法問題の視点を改めてまとめておきたいと思います。

まず、最上位概念は「有効性・安全性確保のための品質確保」であります。「品質の品質による品質のための」との思考に陥らないようにしなければいけません。

2点目は、医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけに関する考え方の確認です。

3点目は、開発時、承認時、市販後（GMPを含む）の各段階のうち、主に承認審査段階における製造方法問題に焦点を当てるということです。

4点目は、CTD 第3部、QOS、承認書のうち、承

認書の中で承認要件として定める製造方法関連事項に焦点を当てることです。

CTDの第3部をベースとして審査を行い、承認事項としてきた欧米では、産官とも合理化、効率化を目指した域内でのパラダイムシフトとともに、その政策の ICH レベルでの浸透を試みようとしているように思われます。

一方、我々は、品質、特に製法の取扱い問題は、各極の承認事項や承認制度の根幹にふれる側面を持つことを明確に認識、整理しておく必要があります。我が国が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるのか、合わせないのかについて、国益、国際益のバランスシートにかけられるビジネスプランにより事前評価しておく必要があります。

CTD 第3部のエッセンスを QOS に、QOS のエッセンスを承認事項としてきた我が国の承認制度や承認書は、リソースに乏しい我が国で工夫された合理性の極致といえます。QOS の合理性、効率性が最近見直されていることは、その現れであると思います。我が国のそうした優れた方策に更に磨きをかけることができるのであれば、ICH を行ってもよいとの視点で問題をとらえるべきではないかと思っています。

6. まとめ

共通の目標、その背景となる基本概念、目標達成に必要な科学的原則や要素、普遍的な方策・手段に関して国際調和をすることは必要不可欠であります。

しかしながら一方で、目標達成に向かうために各極、各パーティ、各者がとる方策、手段はそれぞれの実情、合理性、効率性に合ったフレキシブルなものであるべきだと思います。制度やシステムの変更に及ぶような合意への要請は国際調和活動とはいえません。

最後に最近改めて感じることですが、日本人が日本人に分かる日本語で明瞭に語り、説明でき、理解され、受け入れられるような概念や考え方、一般原則、言葉でない我が国が行う国際調和とはいえないと思います。

もしこれから何かをやるとしても、自らの目標、概念あるいは考え方、原則、言葉を持つことが国際調和活動の前提ではないかと考えております。