

## 厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス  
総合研究事業

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び  
医療機器の品質管理監督システムに関する研究  
(H17-医薬-040)

平成19年度総括・分担研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成20年(2008) 4月

## 目 次

I 総括研究報告書	
科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の 品質管理監督システムに関する研究	1
檜山 行雄	
II 分担研究報告書	
I 医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究	14
檜山 行雄	
II 経皮吸収製剤における品質確保に関する研究	21
坂本 知昭	
刊行物 一覧 及び 刊行物 写し	

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた

医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 檜山 行雄

医薬品の品質管理監督システムに関する研究は、変更管理の本質、薬事法体系および国際調和ガイドライン（ICH Q9：品質リスクマネジメント、ICH Q10：医薬品品質システム）を踏まえた変更管理システムガイドラインの作成を手がけた。又、米国食品医薬局（FDA）を訪問し、新薬および後発品審査手順の実態調査を行った。さらに国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い、平成 17 年度に作成した医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成し、研究成果の広報に努めた。変更管理システムのガイドライン案は、わが国における医薬品品質管理監督システムの向上に貢献するのみならず、国際的にも、今後導入が進む ICH 医薬品品質システム（Q10）に関わる中心的なガイドラインの一つになることが期待される。指針・ガイドラインの参考英語訳は研究成果の国際的な認知に貢献し、わが国における医薬品の品質保証制度への理解向上にも役立つものと考えられる。

経皮吸収製剤における品質確保に関する研究においては、経皮吸収製剤における放出性の制御機構について、特に基剤中で主薬を結晶状態とすることにより放出速度の制御を行う製剤設計（結晶レジボアシステム）をもつツロブテロール(TBR)テープに関して、主として近赤外分光分析／イメージング（NIRS/NIRI）及びテラヘルツパルス分光分析／イメージング(TPS/TPI)技術を用いて非破壊品質評価手法を開発した。NIRS では結晶化により検出される吸収を経時的に測定することにより基剤中の TBR 結晶化過程の終末点を推定可能であることが示唆された。また NIRI では主薬結晶の成長に伴う結晶の分布を経時的に得ることが可能であった。TPS/TPI 分析では、昨年度の研究実績に基づき、TDDS 製剤に対するテラヘルツ波の有用性について検討し、TDDS テープにおける機能性に関する品質特性を解析することができた。

分担研究者

坂本知昭 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

医薬品品質管理監督システムに関する研究では、平成 19 年 6 月に合意された ICH 医薬品品質システムのガイドライン案 (Q10) を踏まえ、『変更管理システムガイドライン』案を作成する。さらに、『変更管理システムガイドライン』案、平成 17 年度に作成した二つの指針の参考英文翻訳を行い、関連の広報活動を支援する。又、米国食品医薬品局(FDA)を訪問し情報収集を行い研究活動の一助とする。

経皮吸収製剤における品質確保に関する研究では、テラヘルツパルススペクトル法/イメージング技術 (TPS/TPI) による TDDS 製剤基剤中の主薬成分 (ツロプテロール : TBR) の結晶検出に関する適用性研究の他、基剤中で成長する TBR の結晶に特徴的な吸収を用いた NIR イメージング

(NIR) 測定により、基剤中の TBR 結晶の経時的な分布特性の解析を試みる。TPS/TPI 技術の適用性研究に関しては、引き続いて英国 TeraView 社との共同研究により実施する。これらの研究により、経皮吸収製剤がもつ品質特性について、製造品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに対する科学的根拠を与えるものであり、品質システムにおける基礎技術として、優れた品質管理監督システムを構築、また達成できるものとする。研究成果は国内外で発表し、特にテラヘルツパルス分光技術の研究成果については、赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議 2007 (英国、カーディフ市) で発表すると共に、各国の分光分析技術研究者、経皮吸収製剤研究者・技術者らと議論し、今後の研究の方向付けを行うことを目的とする。

## B. 研究方法

平成 18 年度厚生労働科学研究においてまとめられた変更管理ガイドラインの素案を出発点とし、ICHQ10 医薬品品質システムガイドライン案ならびに日本国内の GMP・GQP の規制を考慮

して変更管理システムガイドラインをまとめる。

米国 FDA の新薬審査、後発品審査、および米国薬局方の役割などを調査し、共通課題について意見交換を行う。

モデル TDDS 製剤を研究協力者である久光製薬株式会社 TDDS 研究所にて調製した。モデル製剤の種類及び方法は昨年度と同様である。これらのモデルテープについて、それぞれの分析装置による測定を行い、基剤中の TBR 結晶の分布について解析した。

昨年度の研究成果から、TBR の結晶化に伴い検出される特徴的な吸収 ( $6436\text{cm}^{-1}$  付近、二級アミンの第一倍音) を市販製剤において、ライナーを剥がすことなく検出することが可能であり、品質管理における結晶化の確認に適用する手法として期待された。そこで、本年度は当該波数付近に見られる結晶化に由来する吸収の詳細を調べ、結晶化の進行に伴う NIR 吸収強度の変化を経時的に測定するとともに、顕微イメージング技術を用いて基剤中の結晶の経時的な分布の状況を観察した。

一方、屈折率の変化を鋭敏に検出することにより基剤中の結晶の確認が可能な TPS/TPI の適用性を今年度も引き続いて検討するとともに、未知の部分が多いテラヘルツパルススペクトル及びイメージに観察される結果と TDDS 製剤の品質特性の関連について検討した。

## C. 研究結果

### C-1 変更管理システムガイドライン

本年度は、「品質」の定義を見直すとともに、STEP2 段階の ICH『医薬品品質システム』ガイドライン (Q10) に示された品質マネジメントの構成要素を参考に、「変更管理システムに関するガイドライン案」を策定した。又、広報活動のため英語参考訳の作成も合わせて行った。

本案をまとめる上での主な論点は以下のとおりであった。



1. 製品ライフサイクルにおいては、承認後の製造工程の最適化や、製造管理・品質管理の高度化を図る継続的改善が重要である。特に、逸脱の是正と予防、定期照査や傾向分析に基づいて、工程および品質の安定化を目的とする変更は、適正な品質の医薬品を安定して供給するために、必要に応じて、製薬企業が自主的かつ積極的に行うべきものであり、そのために適切な変更管理システムが必要である。

2. ICH Q6A（規格および試験方法）とQ9における規格の定義および品質の考え方を参考に、品質の概念（設計品質と製造品質）を考察し、GMPにおける変更が主として製造品質を扱うものであることを明確にした。変更後の品質は、規格適合のみならず、設計品質すなわち開発過程で安全性と有効性に関連する品質を確立させた経緯に基づいて、意図した用途に適した品質の維持についての評価の重要性を再認識すべきである。意図した用途が変わるような変更は、GMPにおける変更管理の範囲を超えるという理解も必要である。

3. 変更管理には、Q9に示されている品質リスクマネジメントを適用するべきである。リスクアセスメントは、製品毎に個々の変更の起案、方針決定等の計画段階で、設計品質に関する技術資料、工程の理解と製造品質の実績、最新の製造科学を考慮し品質への影響を評価するうえで有効な手段となる。また、計画の審査と実行管理はリスクコントロール、変更後の検証はリスクレビューとして捉えることができ、このサイクルが管理の一連の手順として行われることも必要となる。検証においては、主要な製品特性について、規格適合の再現性と設計品質について多面的かつ慎重に評価するとともに、必要に応じて、定期照査や追加試験計画の設定による恒常性の確認も考慮されるべきである。

4. 変更管理の前提として、変更の重要性のクラス分けが行われることが多い。ただし、製品

の特性が異なるのにもかかわらず、制度上の一部変更申請あるいは軽微変更の分類に基づき、一義的に、重要、中程度、軽微等のクラス分けを行い、変更可否の判断と実施することは本質的に問題がある。本案では、GMPにおける変更管理の意義に焦点を合わせ、変更のクラス分けについては、リスクアセスメントに基づき、品質への影響の顕在化という科学技術的な観点で行うことを推奨した。

5. GMPにおける変更管理の手順は、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針」に解説されており、GQPとGMPの関係において考慮すべきことが共通の理解となっていることが期待できるため、手順については、この内容を基本に考えた。

6. 変更内容の適格性の判断は、企業の品質システムの基で行われる必要があり、GMP/GQPで、情報（knowledge）の共有と連携が重要である。

## C-2 FDA 訪問（平成19年10月1日、2日）

CDERのOffice of Pharmaceutical Science(化成品新薬審査、後発品審査、バイオテク審査、試験研究の4つのOfficeを持つ品質関係担当のsuper office)及びOffice of Complianceを訪問し情報交換を行った。

Office of Complianceでは、承認前GMP査察(PAI)、ルーチンGMP査察、リスクマネジメントに基づく査察先の選択の3つについて説明を受けた。

OPS Office of Generic Drugs (OGD:後発品審査)では組織・機能、USPとの関係、Question based Review (QbR:既定重要質問へ対する回答に対する審査)の3つの解説を受けた。2000年ははじめには300前後の申請が今年900となる見込み。1000を超える滞貨品目があり議会からの圧力が高い。QbRはICHのCTDフォーマットを使い、モジュール2(QoS)に質問への回答を書くように推奨したスキームである。適用は任意であるものの、申請の90%以上がこ



のスキームを用い、審査を効率化させているとのことである。後発品への supplement (日本の一部変更申請に相当) は年間 6000 あり、Design Spaceなどを推奨して数を減らしていきたいとのことであった。

OPS Office of New Drug Quality Assessment には新薬審査部門 (Office of New Drug) の各治療領域部門に対応し、CMC 審査の部門を配置し、製造法専門部門、ならびに上市後変更担当部門 (FDA では新薬は継続して新薬審査部門が担当) がある。年間約 100 の新規申請、500 の商業 IND、1000 の研究 IND が提出される。Pilot program は 2005 年 7 月に開始され、新薬 9 品目、変更申請 2 品目の参加、7 品目が正式申請された。このうち 5 品目が承認された。Pilot program においては comprehensive QoS の提出を要求した。各品目終了時には Lessons Learned と称されるフォローメモを取り交わす。Design Space の審査においてはどの部分を supplement にするかどうかの判断に時間がかかるため、より良い手法を模索中。製造法の実験計画は pilot scale で行い full scale で確認する手法が多い。既承認新薬 (originator) に対する一部変更申請は年間 2000 に上る。リスクアセスメント手法を用い切り分けを試み、現在 44 項目まで一部変更申請対象をしぼった。既存品にも Quality by Design 及び Quality System の手法を推奨し一部変更申請を減らしたい。新薬開発時に存在した知識が Life cycle の進行とともに製造委託、企業買収などで失われていく傾向にあり審査は大変手間のかかるものとなっている。

### C-3 品質システムに関する研究成果の公表

改正薬事法施行下での品質課題をテーマに開催された 9 月の第 6 回医薬品品質フォーラムにおいて変更管理システムが持つべき要素などを強調し、本研究班活動を紹介した。9 月に米国ワシントンで開催された PDA Japanese workshop の審査関連のセッションにおいて日

本の審査プロセス、改正薬事法概略、GMP 査察、日薬局方の役割などを解説した。このワークショップではあらゆるレベルの質問が数多く出され、関心の高さを感じた。

10 月の FDA 訪問に際して、FDA の要望で厚生労働省の薬事規制関連の組織・役割、HS 研究、改正薬事法下の薬事規制 (承認書、海外 GMP 査察)、厚生労働科学研究班活動、日本薬局方、科学院の GMP 査察官教育のそれぞれの概略についてセミナーを行った。聴衆からは、厚生労働省本省、医薬品医療機器総合機構、国立医薬品食品衛生研究所、国立保健医療科学院と国の機関だけでも関係機関が多すぎるのではないかと、一方、日本薬局方が厚生労働省の直接の責任となっていることに対しては優れているとのコメントがあった。又、組織体系はアメリカとは異なるが、取り上げた課題はほとんど共通するので、情報交換・協同作業を今後進めたらどうかとの意見も示された。質問としては、ICHQ8 の取り込みに関する質問が多く出され、海外査察の結果に関する質問もされた。

11 月の ISPE 年会においては日本の薬事行政事情の概説と ICHQ8-Q10 の取り組みについて発表した。又、ISPE 年会と同様内容のポスターを用い AAPS 年会においても発表を行った。

### C-4 ガイドライン・指針の参考英語訳作成

平成 17 年度の本分担研究において作成を行った、医薬品・医薬部外品 (製剤) GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳を作成した。

### C-5 NIRSによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の経時変化

モデルTDDS製剤の調製後3日から63日までの期間にわたり経時的にNIRスペクトルを測定した。図1中の破線で示したスペクトルはTBRが非結晶状態のときに得られたスペクトルを表している。調製後10日目で当該波数における吸収強度が増大し、49日以降はその強度はほぼ一定となった。



以上の結果を基に、同一ロット（1シート）から得られた3枚のモデルテープにおけるTBR結晶化の経時変化を図2に示した。相対的な吸収強度にばらつきが観察されるものの、概ね30日～42日の間で結晶化がほぼ終了することが確認された。

#### C-6 NIRIによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の分布と経時変化

保存期間6ヶ月以上のモデルテープ（ゴム系基剤，10w/w% TBR, R-10）から得られた基剤中のTBR結晶のNIRケミカルイメージを図3に示した。1.2mm四方のイメージ中にTBR結晶の分布を明確に観察することができた（赤色の領域が結晶から由来する吸収の強度が高いことを示す）。右の顕微写真と比較してほぼ同等の分布を示すことが確認でき、結晶に由来するケミカルイメージを検出できていることがわかった。NIRIにより得られたイメージからは、数十 $\mu\text{m}$ ～数百 $\mu\text{m}$ の結晶塊が複数確認することができた。

以上の結果を基に、図4に調製後1日目(a)、17日目(b)、23日目(c)、37日目(d)のモデルテープにおける基剤中のTBR結晶のケミカルイメージを示した。1日目では、測定領域(3mm)中にTBR結晶に由来するドメインは認められなかったが、17日目において、ドメインが出現していることが確認できた。出現したドメインは37日目にかけて徐々に大きくなっていることが観察された。また、37日目のNIRイメージでは、3mm $\times$ 3mmの領域において複数のTBR結晶のケミカルイメージを得ることができた。

#### C-7 屈折率の変化によるテラヘルツパルス分光イメージング技術の適用性

TBRのテラヘルツパルススペクトルを得るために、10w/w%の濃度で均一に製したTBR-ポリエチレン錠を用いて電場記録を求めた（図5(A)）。波数範囲70～45 $\text{cm}^{-1}$ にかけてTBRに特徴的な波形が得られることがわかった（図5(B)）。TPS/TPIでは、試料中のパルス波の屈折率の変化及びその強度を捉えることにより、異物質の存在や粒度、密度等の変化（違い）を検出することができるが、

主薬成分に指紋的な波形を得ることにより検出した屈折率の変化の本質を推定することが可能である。図6にTPIにより得られたテラヘルツパルスイメージ及びスペクトルを示した。図6(A)左上に結晶様の塊のイメージが検出された。この塊上に位置する画素におけるスペクトル（青線）を図6(B)に示したが、プラセボテープから得られたスペクトル（赤線）と比較してTBR標準物質に認められた特徴的な波形が同様に認められた。

図7に同一製造ロットにおける異なるモデルテープから得られたテラヘルツイメージを示した。大小の異なる大きさの結晶塊が生成していることがイメージとして得ることができた。結晶のサイズは短い直径で0.1mm～0.2mm程度、長い直径で0.5mm～3mm程度であった。

図8にTBR結晶のテラヘルツイメージ(A)と対応する深さ方向のテラヘルツイメージ(B)を示した。基剤中に生成した結晶により生じた厚みの変化をイメージとして検出した。テラヘルツパルス分光は特に強い屈折率を生じるような化合物を含む試料の解析及びイメージの取得にその強みを発揮するが、本例のような結晶の検出においては、結晶辺縁部におけるパルスの非常に強い屈折率の変化を検出することにより明確なイメージが得られたと考えられる。

#### D. 考察

変更管理システムのガイドライン案はリスクアセスメントによる変更のクラス分けなど比較的新しい概念が含まれる。又、論点4番目に現れている「(現在の)承認書の書き方は制度上のものであってリスクによる分け方にはなっていない」という認識が現れている。これには異論があるかもしれない。又、当ガイドライン案の理解しやすさ、表面に出てきていない課題もあろうかと思われるので、国内外に意見を募集することにより、認識の調査、医薬品品質システムとして今後どのような点が足りないかを明確にすることが必要である。

現在、ICHにおいては『医薬品品質システム』



ガイドライン (Q10) がステップ4に向け最終調整をされているところである。案段階の『医薬品質システム』には①製造プロセスおよび製品品質の監視システム、②CAPA、③変更管理、および④経営者レビューが重要な構成要素され、各 Life cycle 段階において、それら構成要素どのようにあるべきかが整理される。今後 ICH Q10 ステップ4文書を精査し、国際調和による構成要素を考慮した上で変更管理システムガイドラインを完成させる必要がある。

FDA の後発品審査で用いられている QbR の質問リストはICHのQ8製剤開発ガイドラインの「逆引き辞書」のように質問で構成されている。これらの質問はQ8ガイドラインに対応した鍵になる質問集となり、開発企業側にも審査側にも有用なものと思われる。「より良き結果に導くためには適切な設問をすべき(Ask right questions)である」との格言どおり、教育資料としての有用性も認められる。

ICH Q8, Q9 導入に関わる国際的議論においては、新たな技術・手法およびリスクマネジメントの導入に関する製品開発および製造管理技術に係わることと、それらに対応すべき行政システムの議論の流れの二つがある。後者の議論については ICH 各極の行政システムも多かれ少なかれ、従来の枠の修正を迫られる影響があるように思われる。特にリスクマネジメントに基づくシステム構築と個別案件では、一般ルール、例えば一定のプロトコールに基づくガイドラインなどのような従来のやり方ではなく個別の製品なり、仕事のやり方に対し、リスクアセスメントに基づく判断を推進するようなガイドラインが求められる方向になると思われる。

海外における講演への反応から判断する限り、日本の薬事システムへの理解は、基本的なものの理解 (例えば、承認書の存在) の欠如を含めかなり低いものと感じた。欧米などの研究開発・生産関係の実践部隊の方たちの理解を進めていくことと、生産関係のさらなる発展が予想

される欧米外の海外への広報活動の必要性が痛感された。

基剤中でのTBRの結晶化過程は調製後30日~42日で終了(平衡化)することが明らかとなった。また、顕微NIRイメージング技術(NIRI)を導入し、基剤中のTBR結晶化過程における結晶の分布の追跡を試みたところ、調製後17日目からTBR結晶がケミカルイメージとして確認でき、調製後37日目までに3mm×3mmの領域において結晶の出現と成長の様子を観察することが可能であった。

TPS/TPI技術では、屈折率の変化の強度又は光学遅延の程度をコントラストの差として視覚化する。つまり、強く屈折率を変化させる物質や反射遅延を起こさせる物質において、より強いコントラストが得られ、明瞭なテラヘルツイメージを得ることができる。このことは、得られたイメージが試料中の物理的な変化である屈折率の変化又は反射遅延に起因して得られていることを意味する。したがって、試料中の分析種を定性的又は定量的に検出するためには、分析種の化学的情報を得る必要があり、本研究では、TBRが試料中に存在することにより生じる電場記録波形をフーリエ変換することにより指紋的なテラヘルツ波形を得ることで、TDDS製剤を測定することにより得られた結晶塊と思われるイメージについてTBRに由来するものであることを強く支持するデータを得ることに成功した。また、テラヘルツ波の特性上、顕微NIRイメージング及び顕微ラマンイメージング技術などの他のイメージング技術と比較して空間分解能が低いことが挙げられる。したがって、微細構造の解析やその分布に対する定量的評価においては、この“粗さ”を考慮しなければならないものとする。一方で、深さ方向のイメージにより、表面の状態のイメージを側面から捉えることも可能であり、本研究において結晶の生成による厚みの変化を捉えることに有用であった。深さ方向のイメージについては、例えば基剤表面の気泡の検出など、経皮吸収製剤



の品質欠陥に係る重要な情報を与えてくれるものと期待される。

## E. まとめ

変更管理の本質、薬事法体系および ICH Q9 および Q10 を踏まえた変更管理システムガイドライン作成を手がけた。又、米国 FDA を訪問し、新薬および後発品審査手順の実態調査を行った。さらに、平成 17 年度に作成した医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成した。国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い今後の研究への問題収集を行った。

結晶化による放出制御機能という TDDS テープのもつ機能性に関する分光学的な品質特性の解析手法を開発することができた。特に、結晶化に由来して特異的に検出される NIR 吸収を利用する分析手法は、試料テープ中の確実な結晶の生成を裏付ける科学的根拠を与えるものであり、経時的な当該吸収の検出は結晶化過程の追跡や結晶化の程度の推定などに有用な手法であることが明らかとなった。ライナーや支持板を通しての検出の達成は、製造後における TDDS テープの非破壊での結晶化の確認を可能とするものである。更に市販製剤に対しても当該吸収を検出することができ、今後の品質管理手法としての適用も大いに期待されるものであった。また当該吸収を用いた顕微 NIR イメージング技術の適用性研究においては、基剤中での主薬結晶の分布を経時的に観察できるばかりでなく、その成長過程も追跡することができた。これらの手法は開発段階や変更管理における結晶化速度の検討や基剤中の結晶の分布特性の解析手法として非常に有用であるものと考えられる。

一方で、テラヘルツパルス分光／イメージング技術については、テープ基剤中の主薬成分の特異的検出及び主薬結晶の THz イメージを検出することができ、具体的な適用に向けた測定や解析への

アプローチを示すことができた。テラヘルツ波は紙やある種のプラスチック素材等を透過して内部のイメージを得ることが可能であることから、将来的には一次包装を含めた包装外からのテープ中の結晶の検出など、TDDS 製剤を対象とした品質管理手法としての実用化などが大いに期待される。

これらの非破壊分析を可能とする品質評価手法の開発は、特殊な処方設計が施され、品質特性として機能性をもたせた TDDS テープなどの品質管理監督システムにおいて、システムの構築や変更管理の際の判断材料となる基礎科学情報を与えるものであり、品質システムの脆弱性を補完するための非常に強力な分析ツールとなり得るものと期待するものであった。これらの研究成果のうち、テラヘルツパルス分光／イメージングに関する成果は、赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議 2007（英国、カーディフ市）で発表し、テラヘルツ波分析の専門家及び経皮吸収製剤の専門家と技術的な意見交換を行うことができ、経皮吸収製剤の品質確保の国際的動向について把握することができた。

## F. 健康被害情報

なし。

## G. 研究発表

### 論文発表

- R-1 坂本知昭，藤巻康人，檜山行雄，分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 I. 顕微レーザーラマン分光分析・マッピングを用いたテープ剤と顆粒剤の品質評価技術としての適用性について，PHARMTECH JAPAN, 23(11), 27-36 (2007)
- R-2 坂本知昭，A. Portieri，笹倉大督，高田恭憲，松原智之，間 和之助，三浦 剛，P.F. Today, 寺原孝明，D.D. Arnone，檜山行雄，分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 II. テラヘ

- ルツ波技術の医薬品分析への適用性研究  
その1ー テラヘルツパルス分光分析・  
イメージング技術におけるTDDS製剤の  
品質評価技術としての適用性について、  
PHARMTECH JAPAN, 24(3), 7-13 (2008)
- R-3 笹倉大督, 松原智之, 坂本知昭, 藤巻康人,  
布村 渉, 顕微赤外・顕微ラマン分光法  
の基礎と応用, “第6章 顕微ラマン分光  
法の応用, 第4節 顕微ラマン・赤外分  
光イメージングのバイオ・製薬関連への  
応用事例” pp342, (株)技術情報協会,  
東京, 2008
- R-4 T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura,  
T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D.  
Arnone, Y. Hiyama, Detection of Tulobuterol  
Crystal in Transdermal Tapes using Terahertz  
Pulsed Spectroscopy and Imaging,  
*Proceeding of Joint 32<sup>nd</sup> International  
Conference on Infrared and Millimetre Waves,  
and 15<sup>th</sup> International Conference on  
Terahertz*, 569-570 (2007)
- R-5 T. Sakamoto, T. Matsubara, D. Sasakura, Y.  
Takada, Y. Fujimaki, K. Aida, T. Miura, T.  
Terahara, N. Higo, T. Kawanishi, Y. Hiyama,  
Chemical mapping of tulobuterol in  
transdermal tapes using Microscopic Laser  
Raman Spectroscopy, *Pharmazie*, in press.
- G-3 Yukio Hiyama: GMP Harmonization Issues  
Japanese Perspective: PDA FDA Joint Regulatory  
Conference, Washington DC (2007.9)
- G-4 Yukio HIYAMA, 「Current Japanese Regulations  
and Implementation of ICH Q8-Q10」  
2007 ISPE Annual Meeting (2007.11), Las Vegas
- G-5 Yukio Hiyama: Quality by Design Approaches and  
Japanese Regulatory Framework  
American Association of Pharmaceutical Scientists,  
Annual meeting, San Diego (2007.11)
- G-6 T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T.  
Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y. Hiyama,  
Detection of tulobuterol crystal in transdermal tapes using  
terahertz pulsed spectroscopy and imaging, Joint  
International Conference on Infrared and Millimetre  
Waves, and International Conference on Terahertz  
Electronics, 2007. 9 (Cardiff, UK)
- G-7 坂本知昭, 笹倉大督, 高田恭憲, 間 和之  
助, 藤巻康人, 三浦 剛, 寺原孝明, 檜山行雄,  
近赤外分光分析及びイメージング技術による経  
皮薬物伝送システム (TDDS) 製剤中の主薬結  
晶の特異的検出に関する研究, 第23回近赤外フ  
ォーラム年会, 2007年11月(つくば市)
- 講演
- K-1 檜山行雄, 「ICH Q10 医薬品品質システム  
(Pharmaceutical Quality System) ガイドライン  
案作成の経緯」, 医薬品品質フォーラム ICHQ10 説  
明会(2007. 8) 東京
- K-2 Yukio Hiyama, 「ICH Harmonisation and Japanese  
Pharmaceutical Regulations」, APEC LSIF ICH Quality  
Guidelines Q8 and Q9 Challenges of Implementations  
COEX (2007, 9) Seoul
- K-3 Yukio Hiyama: Japanese Pharmaceutical Affairs  
Law Regulations and International Collaboration: PDA  
Japanese Workshop, Washington DC(2007.9)
- K-4 Yukio Hiyama : Market Application in Japan  
PDA Japanese Workshop, Washington DC (2007.9)
- K-5 秋元雅裕, 「変更管理システムに関する提言」

#### 学会発表

- G-1 Yukio Hiyama: The Benefits of PAT in ICH and  
Japanese Regulation SIMPOSIUM: What benefits does  
Process Analytical Technology bring to the design and  
assurance of product quality?  
Pharmaceutical Sciences World Congress 2007,  
Amsterdam (2007.4)
- G-2 Yukio Hiyama: Change Management under revised  
Japanese Pharmaceutical Affairs Law with ICH Q  
Principles: PDA FDA Joint Regulatory Conference,  
Washington DC (2007.9)



第6回医薬品品質フォーラム、東京(2007.9)  
K-6 Yukio Hiyama, 「Science and Regulatory Studies at National Institute of Health Sciences」, Seminar at US FDA, Silver Spring(2007.10)  
K-7 檜山行雄, 「ICHガイドラインQ9の概略と展望 ICH 専門家会議から」, 第7回医薬品品質フォーラム シンポジウム、東京(2007.12)  
K-8 檜山行雄, 「ICH品質関連トピックの最近の動向」, 日本医薬品添加剤協会大阪、東京(2008.2)

H. 知的財産件の出願・登録状況  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた

医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

平成 19 年度 分担研究報告書

医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

19 年度の本分担研究は、変更管理の本質、薬事法体系および国際調和ガイドライン（ICH Q9：品質リスクマネジメント、Q10：医薬品品質システム）を踏まえた変更管理システムガイドラインの作成を手がけた。又、米国食品医薬品局（FDA）を訪問し、新薬および後発品審査手順の実態調査を行った。さらに国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い、平成 17 年度に作成した医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成し、研究成果の広報に努めた。

変更管理システムのガイドライン案は、わが国における医薬品品質管理監督システムの向上に貢献するのみならず、国際的にも、今後導入が進む ICH 医薬品品質システムの中心的なガイドラインの一つになることが期待される。指針・ガイドラインの参考英語訳は研究成果の国際的な認知に貢献し、わが国における医薬品の品質保証制度への理解向上にも役立つものと考えられる。

研究協力者

（米国調査）

Dr. Moheb Nasr（米国 FDA）

（変更管理ガイドライン）

秋元雅裕（東レ）、今村雅志（富山化学）、伊井義則（小野薬品）、石川茂行（田辺製薬）、小出達夫（国立衛研）、只木晋一（埼玉衛研）、生藤正敏（参天製薬）、井出貴人（持田製薬工場）、今井昭生（エーザイ）、小山靖人（塩野義製薬）、坂本知昭（国立衛研）、斉藤泉（塩野義製薬）、石井勇司（静岡県）、渡辺恵市郎（日揮）

（製剤 GMP 指針）

小山靖人（塩野義製薬）、伊井義則（小野薬品）、石井勇司（静岡県）、香川一浩（東京都）、河村浩史（静岡県）、紀井良明（メルシャン）、栗原陽子（大阪府）、原芳明（ザルトリウス）、柳原義彦（医薬品医療機器総合機構）

（GMP 試験検査室管理指針）

只木晋一（埼玉県衛生研究所）、生藤正敏（参天製薬株式会社）、井崎正夫（田辺三菱製薬）、香取典子（国立衛研）、坂本知昭（国立衛研）、佐川智子（帝人ファーマ）、出口収平（大日本住友製薬）、畑田幸栄（住化分析センター）、濱地洋三（住化分析センター）



## A. 研究目的

平成 19 年 6 月に合意された ICH 医薬品品質システムのガイドライン案 (Q10) (参考文献 1) を踏まえ、当該案の中心部分である『変更管理システム』に注目し、『変更管理システムガイドライン』案を作成する。さらに、『変更管理システムガイドライン』案、平成 17 年度に作成した二つの指針 (参考文献 2) の参考英文翻訳を行い、関連の広報活動を支援する。本分担研究の成果を米国における関連学協会をはじめ国内外で発表活動を行う。又、平成 19 年 10 月には米国食品医薬品局を訪問し情報収集を行い研究活動の一助とする。

## B. 研究方法

### B-1 変更管理システムガイドラインの作成

平成 18 年度厚生労働科学研究においてまとめた変更管理ガイドラインの素案 (参考文献 3) を出発点とし、リスクによる変更レベルの切り分けの概念を考慮し、さらに、ICHQ10 医薬品品質システムガイドライン案ならびに日本国内の GMP・GQP の規制を考慮して変更管理システムガイドラインをまとめる。

### B-2 米国 FDA 訪問による情報収集

米国 FDA の新薬品質審査担当の Moheb Nasr 博士を通じ、新薬審査、後発品審査、および品質関係審査における米国薬局方の役割などを調査し、共通課題について意見交換を行う。

### B-3 研究成果の発表およびその反応

改正薬事法下に構築された薬事規制体系の概説、これまでの研究班活動に基づく成果、又、国際調和の議論における日本の視点を内外の学会・講演会などで発表し、研究成果への評価とする。

### B-4 ガイドラインの参考英訳の作成

## C. 研究結果

### C-1 変更管理システムガイドライン

本年度は、「品質」の定義を見直すとともに、STEP2 段階の ICH『医薬品品質システム』ガイドライン (Q10) に示された品質マネジメントの構成要素を参考に、「変更管理システムに関するガイドライン案」を策定した。(添付資料 1)

又、広報活動のため英語参考訳の作成も合わせて行った。(添付資料 2)

本案をまとめる上での主な論点は以下のとおりであった。

1. 製品ライフサイクルにおいては、承認後の製造工程の最適化や、製造管理・品質管理の高度化を図る継続的改善が有用である。特に、逸脱の是正と予防、定期照査や傾向分析に基づいて、工程および品質の安定化を目的とする変更は、適正な品質の医薬品を安定して供給するために、必要に応じて、製薬企業が自主的かつ積極的に行うべきものであり、そのために適切な変更管理システムが必要である。

2. ICH Q6A (規格および試験方法) と Q9 における規格の定義および品質の考え方を参考に、品質の概念 (設計品質と製造品質) を考察し、GMP における変更が主として製造品質を扱うものであることを明確にした。変更後の品質は、規格適合のみならず、設計品質すなわち開発過程で安全性と有効性に関連する品質を確立させた経緯に基づいて、意図した用途に適した品質の維持についての評価の重要性を再認識すべきである。意図した用途が変わるような変更は、GMP における変更管理の範囲を超えらるという理解も必要である。

3. 変更管理には、Q9 に示されている品質リスクマネジメントを適用するべきである。リスクアセスメントは、製品毎に個々の変更の起案、方針決定等の計画段階で、設計品質に関する技術資料、工程の理解と製造品質の実績、最新の製造科学を考慮し品質への影響を評価するうえで有効な手段となる。また、計画の審査と実行

管理はリスクコントロール、変更後の検証はリスクレビューとして捉えることができ、このサイクルが管理の一連の手順として行われることも必要となる。検証においては、主要な製品特性について、規格適合の再現性と設計品質について多面的かつ慎重に評価するとともに、必要に応じて、定期照査や追加試験計画の設定による恒常性の確認も考慮されるべきである。

4. 変更管理の前提として、変更の重要性のクラス分けが行われることが多い。ただし、製品の特性が異なるのにもかかわらず、制度上の一部変更申請あるいは軽微変更の分類に基づき、一義的に、重要、中程度、軽微等のクラス分けを行い、変更可否の判断と実施することは本質的に問題がある。本案では、GMPにおける変更管理の意義に焦点を合わせ、変更のクラス分けについては、リスクアセスメントに基づき、品質への影響の顕在化という科学技術的な観点で行うことを推奨した。

5. GMPにおける変更管理の手順は、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針」に解説されており、GQPとGMPの関係において考慮すべきことが共通の理解となっていることが期待できるため、手順については、この内容を基本に考えた。

6. 変更内容の適格性の判断は、企業の品質システムの基で行われる必要があり、GMP/GQPで、情報（knowledge）の共有と連携が重要である。

#### C-2 FDA訪問（平成19年10月1日、2日）

CDERのOffice of Pharmaceutical Science(Director: Helen Winkle, 化成品新薬審査、後発品審査、バイオテク審査、試験研究の4つのOfficeを持つ品質関係担当のsuper office)及びOffice of Complianceを訪問し情報交換を行った。訪問日程を添付資料3に示す。

Office of Compliance (Director: Deborah

Autor, 人員約130名ロックビル地区)

承認前GMP査察(PAI)、ルーチンGMP査察、リスクマネジメントに基づく査察先の選択の3つについて説明を受けた。これに関する報告は参考文献4を参照されたい。

OPS Office of Generic Drugs（後発品審査担当Director: Gary Buehler 人員214名ロックビル地区）

OGDの組織・機能、USPとの関係、Question based Review (QbR:既定重要質問へ対する回答に対する審査)の3つの解説を受けた(添付資料4 a, b, c)。米国では大規模品目が特許切れとなったこともあり、後発品処方率は63%にのぼる。2000年はじめには300前後の申請が今年には900となる見込み。1000を超える滞貨品目があり議会からの圧力が高い。

QbRはICHのCTDフォーマットを使い、モジュール2(QoS)に質問(添付資料4-d)への回答を書くように推奨したスキームである。適用は任意であるものの、申請の90%以上がこのスキームを用い、審査を効率化させているとのことである。QbRに関する詳細は参考文献5を参照されたい。

後発品申請のための安定性試験は40℃の加速条件が正式要件であるが長期保存(25℃)データ取得を推奨している。

USPはFDAから独立した組織である(又、FDAの投票数は非常に少ない)ため、基準を決めるための調整に苦勞する。例えば90-110%という定量基準は広すぎ、又、定量法もstability indicatingでないものが多く残り問題である、とFDAは考えている。又、USPでは有効期間まで決めている結果、FDAには保存条件のみが裁量として残る。法的にnon-USP品を承認することは可能であるが、そのような状態にならないようにするのがFDAの方針である。又、後発品へのsupplement(日本の一部変更申請に相当)は年間6000あり、Design Spaceなどを推奨して数を減らしていきたいとのことであ



った。

### OPS Office of New Drug Quality

**Assessment** (新薬品質審査及び既承認新薬変更担当 Director: Moheb Nasr 人員約 130 名シルバースプリング地区旧海軍兵器センター) ONDQA には新薬審査部門 (Office of New Drug) の各治療領域部門に対応し、CMC 審査の部門を配置し、製造法専門部門 (約 10 名)、ならびに上市後変更担当部門 (FDA では新薬は継続して新薬審査部門が担当。約 30 名) がある。年間約 100 の新規申請、500 の商業 IND、1000 の研究 IND が提出される。CMC 審査部門、製造法専門、変更担当と個別に情報交換を行った。Pilot program (添付資料 4-e) は 2005 年 7 月に開始され、新薬 9 品目、変更申請 2 品目の参加、7 品目が正式申請された。このうち 5 品目が承認された。Pilot program においては comprehensive QoS (日本の QoS に似たもの) の提出を要求した。各品目終了時には Lessons Learned と称されるフォローメモを取り交わす。Design Space の審査においてはどの部分を supplement にするかどうかの判断に時間がかかるため、より良い手法を模索中。製造法の実験計画は pilot scale で行い full scale で確認する手法が多い。CMC 審査は通常品目で 5 ヶ月、優先品目では 3 ヶ月で審査を終わらせねばならない。

既承認新薬 (originator) に対する一部変更申請は年間 2000 に上る。リスクアセスメント手法を用い切り分けを試み、現在 44 項目まで一部変更申請対象をしばった。既存品にも Quality by Design 及び Quality System の手法を推奨し一部変更申請を減らしたい。新薬開発時に存在した知識が Life cycle の進行とともに製造委託、企業買収などで失われていく傾向にあり審査は大変手間のかかるものとなっている。

OPS Director の Winkle は、既存薬は新薬に比べ課題が多いことを強調していた。

### C-3 研究成果の発表など

改正薬事法施行下での品質課題をテーマに開催された 9 月の第 6 回医薬品品質フォーラムにおいて変更管理システムが持つべき要素などを強調し、本研究班活動を紹介した。(添付資料 5)

**PDA Japanese workshop** (9 月 26 日、27 日プログラムを添付資料 6 に示す)

審査関連のセッションでは筆者の講演 (審査プロセス、改正薬事法概略、GMP 査察、日薬局方の役割など。スライドは後述の FDA セミナー スライドと重複するため添付は省略) に続き、Pfizer の Garcia 氏が日米両方に申請した (Design Space を含む) 品目の特性、製造工程、製造工程のリスク評価を示した上で、FDA と PMDA の対応及び変更の切り分けの対比を行った。Wyeth の Fike 氏は日本の申請と欧米のそれと対比し、QOS および承認書記載の具体的な要点を詳細に述べた。

査察のセッションでは長谷川課長が PMDA の査察の全体、長嶋専門員が査察の具体的な進め方についての講演を行った。塩野義製薬の斉藤工場長が同一品目に対する FDA と PMDA の査察の対比を行なった。同等な査察であると結論したものの、FDA 査察では通訳のため時間がかかるとのこと。Merck 社の Smith は査察の準備、当日、事後のステップの経験を述べ、特に (FDA と比べ) Quality agreements, pest control への関心の高さ、通訳者の役割の重要度も強調した。又、書面調査についても具体的に解説した。

審査、査察セッションともに、あらゆるレベルの質問が数多く出され、関心の高さを感じた。

### FDA におけるセミナー

筆者は FDA の要望で厚生労働省の薬事規制関連の組織・役割、HS 研究、改正薬事法下の薬事規制 (承認書、海外 GMP 査察)、厚生労働科学研究班活動、日本薬局方、科学院の GMP 査察官教育のそれぞれの概略を 1 時間半かけ、セミナーを行った。セミナー使用したスライドを添付資料 7 に示す。組織上のことでは、厚生労



働省本省、医薬品医療機器総合機構、国立医薬品食品衛生研究所、国立保健医療科学院と国の機関だけでも関係機関が多すぎるのではないかと、一方、日本薬局方が厚生労働省の直接の責任となっていることに対しては優れているとのコメントがあった。組織体系はアメリカとは異なるが、取り上げた課題はほとんど共通するので、情報交換・協同作業を今後進めたらどうかとの意見も示された。質問としては、ICHQ8 の取り込みに関する質問が多く出され、海外査察の結果に関する質問もされた。

ISPE 年会においては日本の薬事行政事情の概説と ICHQ8-Q10 の取り組みについて発表した。(添付資料 8) 又、ISPE 年会と同様内容のポスターを用い AAPS 年会においても発表を行った。ISPE の参加者は薬事関係の知識が豊富な聴衆である一方、AAPS 参加者は企業・大学において開発研究に直接従事している研究者が多数である。したがって、AAPS 年会における質問には基本的なものが多かった。端的に言えば、日本の薬事制度に関しての知識はゼロに近いということである。

#### C-4 ガイドライン・指針の参考英語訳作成

平成 17 年度の本分担研究において作成を行った、医薬品・医薬部外品(製剤) GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳を作成した。(添付資料 9, 10)

#### D. 考察

変更管理システムのガイドライン案はリスクアセスメントによる変更のクラス分けなど比較的新しい概念が含まれる。又、論点 4 番目に現れている「(現在の) 承認書の書き方は制度上のものであってリスクによる分け方にはなっていない」という認識が現れている。これには異論があるかもしれない。又、当ガイドライン案の理解しやすさ、表面に出てきていない課題

もあろうかと思われるので、国内外に意見を募集することにより、認識の調査、医薬品品質システムとして今後どのような点が足りないかを明確にすることが必要である。

現在、ICH においては『医薬品品質システム』ガイドライン(Q10)がステップ4に向け最終調整をされているところである。関連の研究報告書(参考文献 6)によると案段階の『医薬品品質システム』には①製造プロセスおよび製品品質の監視システム、②CAPA、③変更管理、および④経営者レビューが重要な構成要素され、各 Life cycle 段階において、それら構成要素どのようにあるべきかが整理される。今後 ICH Q10 ステップ4文書を精査し、国際調和による構成要素を考慮した上で変更管理システムガイドラインを完成させる必要がある。

FDA の後発品審査で用いられている QbR の質問リストはICHのQ8製剤開発ガイドラインの「逆引き辞書」のように質問で構成されている。これらの質問はQ8ガイドラインに対応した鍵になる質問集となり、開発企業側にも審査側にも有用なものと思われる。「より良き結果に導くためには適切な設問をすべき(Ask right questions)である」との格言どおり、教育資料としての有用性も認められる。

ICH Q8, Q9 導入に関わる国際的議論においては、新たな技術・手法およびリスクマネジメントの導入に関する製品開発および製造管理技術に係わることと、それらに対応すべき行政システムの議論の流れの二つがある。後者の議論についてはICH各極の行政システムも多かれ少なかれ、従来の枠の修正を迫られる影響があるように思われる。特にリスクマネジメントに基づくシステム構築と個別案件では、一般ルール、例えば一定のプロトコールに基づくガイドラインなどのような従来のやり方ではなく個別の製品なり、仕事のやり方に対し、リスクアセスメントに基づく判断を推進するようなガイドラインが求められる方向になると思われる。



海外における講演への反応から判断する限り、日本の薬事システムへの理解は、基本的なものの理解（例えば、承認書の存在）の欠如を含めかなり低いものと感じた。欧米などの研究開発・生産関係の実践部隊の方たちの理解を進めていくことと、生産関係のさらなる発展が予想される欧米外の海外への広報活動の必要性が痛感された。

#### E. まとめ

19年度の本分担研究は、変更管理の本質、薬事法体系およびICH Q9 およびQ10 を踏まえた変更管理システムガイドライン作成を手がけた。又、米国FDAを訪問し、新薬および後発品審査手順の実態調査を行った。さらに、平成17年度に作成した医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針及び医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成した。国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い今後の研究への問題収集を行った。

#### F. 健康被害情報

なし。

#### G. 研究発表

学会発表

G-1 Yukio Hiyama: The Benefits of PAT in ICH and Japanese Regulation SIMPOSIUM: What benefits does Process Analytical Technology bring to the design and assurance of product quality?

Pharmaceutical Sciences World Congress 2007, Amsterdam (2007.4)

G-2 Yukio Hiyama: Change Management under revised Japanese Pharmaceutical Affairs Law with ICH Q Principles: PDA FDA Joint Regulatory Conference, Washington DC (2007.9)

G-3 Yukio Hiyama: GMP Harmonization Issues

Japanese Perspective: PDA FDA Joint Regulatory Conference, Washington DC (2007.9)

G-4 Yukio HIYAMA, 「Current Japanese Regulations and Implementation of ICH Q8-Q10」

2007 ISPE Annual Meeting (2007.11), Las Vegas

G-5 Yukio Hiyama: Quality by Design Approaches and Japanese Regulatory Framework

American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual meeting, San Diego (2007.11)

講演

K-1 檜山行雄, 「ICH Q10 医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System) ガイドライン案作成の経緯」, 医薬品品質フォーラム ICHQ10 説明会 (2007. 8) 東京

K-2 Yukio Hiyama, 「ICH Harmonisation and Japanese Pharmaceutical Regulations」, APEC LSIF ICH Quality Guidelines Q8 and Q9 Challenges of Implementations COEX (2007, 9) Seoul

K-3 Yukio Hiyama: Japanese Pharmaceutical Affairs Law Regulations and International Collaboration: PDA Japanese Workshop, Washington DC(2007.9)

K-4 Yukio Hiyama : Market Application in Japan PDA Japanese Workshop, Washington DC (2007.9)

K-5 秋元雅裕, 「変更管理システムに関する提言」第6回医薬品品質フォーラム、東京 (2007、9)

K-6 Yukio Hiyama, 「Science and Regulatory Studies at National Institute of Health Sciences」, Seminar at US FDA, Silver Spring(2007.10)

K-7 檜山行雄, 「ICHガイドラインQ9の概略と展望 ICH 専門家会議から」, 第7回医薬品品質フォーラムシンポジウム、東京 (2007. 12)

K-8 檜山行雄, 「ICH品質関連トピックの最近の動向」, 日本医薬品添加剤協会大阪、東京 (2008. 2)

#### H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

## 添付資料

- 添付資料 1 変更管理システムガイドライン案
- 添付資料 1-a 変更管理システムガイドライン案における主論点
- 添付資料 2 変更管理システムガイドライン案参考英語訳
- 添付資料 3 FDA 訪問の日程
- 添付資料 4-a FDA 後発医薬品審査部門の概要
- 添付資料 4-b FDA 後発医薬品審査と米国薬局方
- 添付資料 4c FDA 後発医薬品 QbR の概略
- 添付資料 4d List of Questions for QbR
- 添付資料 4-e FDA 新医薬品審査 Quality by Design 事例
- 添付資料 5 医薬品品質フォーラム発表(K-5)スライド
- 添付資料 6 PDA Japanese workshop agenda
- 添付資料 7 Seminar at FDA(k-6)
- 添付資料 8 ISPE 発表スライド(G-4)
- 添付資料 9 医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針の参考英語訳
- 添付資料 10 医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳

## 参考文献

1. 医薬品医療機器総合機構 ICH ホームページ  
[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)
2. 平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究(H-17-医薬-一般-040) 分担研究報告書
3. 平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究(H-17-医薬-一般-040) 分担研究報告書

4. 平成 19 年度 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) GMP 査察方針・手法の研究  
規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究: GMP 査察メモの最終案提案とシステム査察導入への課題と提案について (H-18-医薬-一般-013) 分担研究報告書
5. US FDA Office of Generic Drugs' Pharmaceutical Quality Initiative: Progress and Feedback on Question-based Review, Lawrence Yu et al., Pharmaceutical Engineering, p52-p60, November 2007
6. 平成 19 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 医薬品等の品質・安全性に係わる国際的動向を踏まえた評価に関する研究 (H-18-医薬-一般-002) 分担研究報告書 『包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究』



## 変更管理システムに関するガイドライン

## 1. 目的

適正な品質の医薬品を安定して供給することは医薬品製造業者および医薬品製造販売業者の使命である。承認された医薬品を適切に製造し品質を管理するための基本要件である製造販売承認事項は、製造方法や製造工程の管理方法・管理値等を含むもので、その内容は、承認申請時点までの開発過程で得られた限られた情報に基づくものである。製造と品質に関する知見は、承認取得後の製造期間を通じて、販売が終結するまで継続して蓄積されていくことから、こうした知見や、承認後の科学技術の進歩等をもとに製造工程の最適化や製造管理・品質管理の高度化を図ることは、製品品質に係る継続的改善にとって有用である。これらの行為は、GMP上は、“変更”として位置づけられており、医薬品の品質保証および安定供給の観点から、適切に管理しなければならず、GMP上では“変更管理”として定義されている。

このガイドラインは、医薬品の製造所における変更管理の基本的な考え方および考慮すべき事項を示すものである。

## 2. 適用

このガイドラインは、医薬品の承認取得後から製造を終結するまでの期間に行われるGMPに関わる事項についての変更を対象とするものである。

## 3. 変更管理とは

## 3. 1 GMP省令における規定

「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（GMP省令）では第14条に変更の管理について以下のように規定されている

## GMP 省令 （変更の管理） 第 14 条

製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。

### 3. 2 本ガイドラインにおける変更と変更管理

このガイドラインにおいて「変更」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法、すなわち GMP に基づき定める事項を変えることをいう。

変更管理とは、変更の実施にあたり、変更による品質への影響を評価し、変更の是非の判断および変更した手順の教育訓練の実施等を確保することで適正な品質の製品の供給を継続するための一連の措置である。通常、GMP に基づき策定された文書の変更を伴い、個々の製品特性に応じて、体系的にかつ継続的に実施されるべき、GMP システムにおけるマネジメントの要素である。すなわち、製造工程の最適化や製造管理方法の高度化・効率化等を意図して行われるほか、GMP システムを構築し、活動を維持するための基準、手順等の変更も管理の対象となる。

そのため、このガイドラインではすべての変更を取扱いの対象とするが、承認書あるいは承認申請資料における記載の有無に関連して派生する薬事法に係る承認事項の一部変更承認申請あるいは軽微変更届については、このガイドラインでは言及しない。

### 3. 3 開発段階における変更管理

「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（薬食審査発第 0901004 号 平成 18 年 9 月 1 日）において、製品ライフサイクルは、初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程と定義されている。開発段階においては、市販後製品の製造管理、品質管理の方法の最適化に向けて、種々の検討から得られた情報に基づいた変更が日常的に行われている。このような変更は、市販後製品と比べて柔軟に管理する必要があるが、製品の品質を確立していく重要な段階であり、市販製品の品質の設定根拠や開発の一貫性を論証するために、さらに、市販後の製品の変更管理を検討する際に有用な情報となることから、適切に管理することが必要となる。

本ガイドラインは、市販後の製品に関する変更管理を対象としており、開発段階での変更管理に直接適用することを意図していない。ただし、開発段階においても本ガイドラインを適宜利用することは差し支えない。

## 4. 変更の発生要因

プロセスバリデーションを行い、承認を得て市販製造を開始する段階から製造販売の終結に至る期間、いわゆる製品のライフサイクルにおいて、適正な品質の医薬品を安定して提供し続けるためには、以下のような状況と要因により、変更の必要性が生じ、適切な変更管理を行うことが求められる。

- (1) プロセスバリデーションから商用生産への移行にともない製造と品質の再現性データの蓄積を始める。場合によっては、初期逸脱管理と是正を行い、必要に応じ、承認範囲内での手順等の微調整等が行われることも想定される。
- (2) 工程管理の定期照査と管理要件の傾向分析および逸脱是正に基づく工程安定化による品質管理の向上と生産の合理化を図る。また、市場での需要変化に応じた生産規模の増減、設備機器の変更等への対応が図られる場合がある。