

る。2002年のICH 遺伝子治療公開ワークショップでは、アデノウイルスベクターを投与した患者からのベクターの排出について、測定法を含め、安全性の観点から議論された。現在までのところ、ウイルスベクターの体外への排出に伴う安全性上の問題は確認されていないが、データの収集を引き続き継続した上で、後日改めて議論することとされた。

アデノウイルスベクター以外にも体外排出のリスクが想定されるベクターや腫瘍溶解性ウイルスが次々と開発されており、患者家族や医療従事者等への伝播のリスクや公衆衛生の観点からの安全性確保は大きな課題である。今年10月には、ICH 遺伝子治療専門家会議とヨーロッパ遺伝子治療学会との共催で、排出リスクの高いベクターやウイルスの患者体内からの排出に関するICHワークショップが開催された。今後、このワークショップでの議論を踏まえ、遺伝子治療用ベクターやウイルスの排出に関するICH見解の作成や、ガイドライン化が検討される予定である。

#### 参考文献

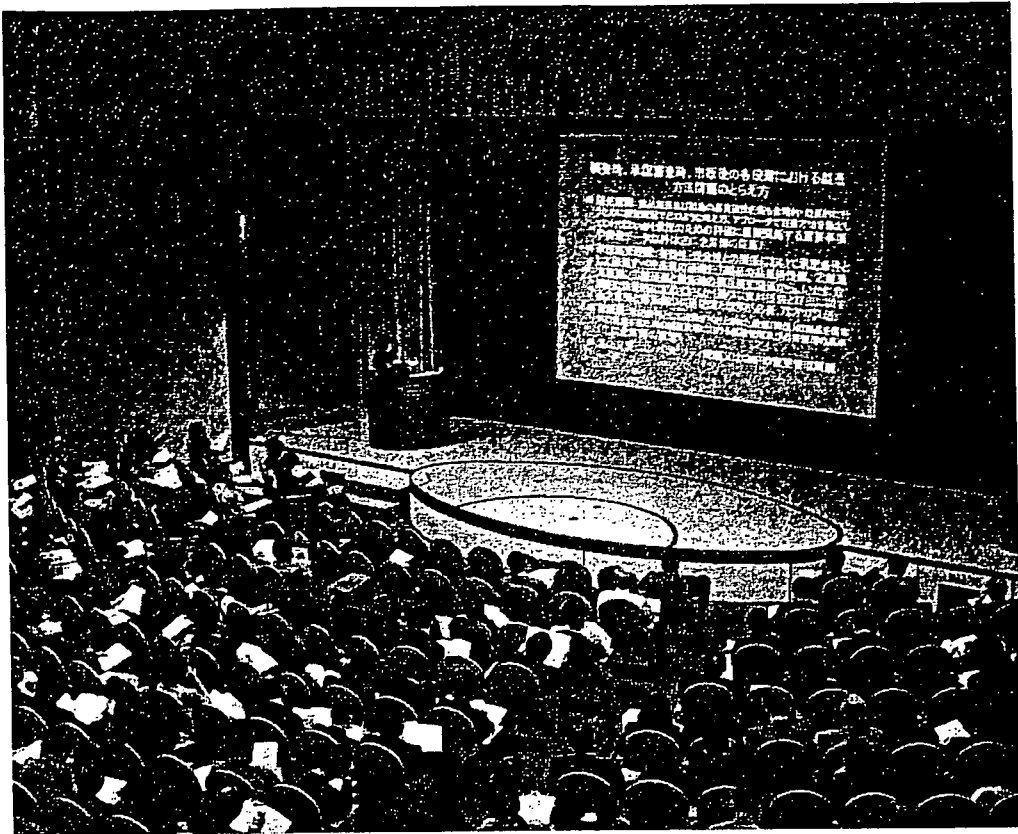
- 1) FDA/CBER: Guidance for industry : Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy, 1998. 3
- 2) EMEA/CPMP : Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products. CPMP/BWP/3088/99, 2001. 4
- 3) FDA/CBER : Guidance for Industry : Supplemental guidance on testing for replication competent retrovirus in retroviral vector based gene therapy products and during follow-up of patients in clinical trials using retroviral vectors, 2006. 11
- 4) FDA/CBER : Guidance for industry : Gene therapy clinical trials-Observing subjects for delayed adverse events, 2006. 11
- 5) EMEA/CHMP : Guideline on development and manufacture of lentiviral vectors. CHMP/BWP/2458/03, 2005. 5
- 6) ICH Considerations : General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors, 2006. 10

---

## 5. おわりに

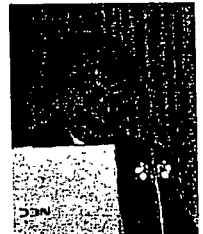
今後の遺伝子治療薬の実用化には、より安全性、有効性の高いベクターの開発などの基礎研究の推進とともに臨床開発での安全性の確保が重要である。ICH見解や各国のガイドラインは、遺伝子治療の実施を規制するためのものでなく、遺伝子治療の安全性、有効性、倫理性の確保及び使用する遺伝子治療薬の品質、安全性等の確保により、遺伝子治療薬の適正で円滑な開発を促進するためのものである。ICH 遺伝子治療専門家会議の活動やガイドラインの策定が遺伝子治療薬開発の促進につながることを期待したい。

# 「医薬品の品質確保」



(独法) 医薬品医療機器総合機構

顧問 草川 堯夫 先生



## 医薬品の品質確保

平成19年3月13日

医薬品医療機器総合機構

草川 堯夫

本日は、「医薬品の品質確保」というタイトルでお話をさせていただきたいと思います。

注：講演の中でしばしば出てくる品質関連のICHのトピックスのコードなどについては、本講演末尾59ページに一覧表をあげました。

## 1. はじめに

本日の話題としては、スライド1に示したとおり、

- 医薬品の品質確保とは何か
- 品質確保の海外の動向と国際調和が国内への承認申請、市販後の品質保証体制へ及ぼす影響？
- わが国の進むべき方向？

というのが与えられた課題ですが、全体としては非常に大きな話題ですので、国内的には最近の薬事法改正、国際的にはICHに関連した私見を述べることで、責を果たしたいと思っています。あくまで私見と言うことで、議論の

種にしていなければ幸いです。

## 本日の話題

- 医薬品の品質確保とは何か
  - 品質確保の海外の動向と国際調和が国内への承認申請、市販後の品質保証体制へ及ぼす影響？
  - わが国の進むべき方向？
- (薬事法改正及びICHに関連した私見)

〔スライド1〕

## 医薬品の品質に関する国内及び国際レベル

これから3枚のスライドは医薬品の品質に関して、私が従来関わってきた国内及び国際レベルでの役割、機能を示しています。

アンダーラインのところ、現在関係していることです。本日述べますことは、この体験に限定されたところから見た、見方、考え方です。偏っていたり、限界も多くあると思います。また、正しいとも限りません。しかし、議論の種にはなるかとは思いますが。

このところ、わが国の医薬品をめぐる状況は少し元気がないように思います。その責任の一端は、もちろん私にもあると思っておりますし、なんとか活発な展開をみせて欲しいとも思っています。

### 医薬品品質関係(1)

- ◆ 薬局方第一化学薬品委員会('81~'96)
- ◆ 生物薬品委員会委員長('95~)
- ◆ 総合委員会委員('95~'03);委員長('03~)
- ◆ 国際化検討委員会委員長('05~)
- ◆ 薬局方部会員('02~)、部会長('03~)
- ◆ 新医薬品第一調査会委員('84~'93、'98~'00)
- ◆ 新医薬品第二調査会委員('83~'85、'98~'00)
- ◆ 抗悪性腫瘍剤調査会委員('84~'94、'98~'00)
- ◆ エイズ医薬品調査会委員('96~'01)
- ◆ 新医薬品第三調査会委員('98~'00)
- ◆ 新医薬品第四調査会委員('98~'00)
- ◆ 新医薬品第五調査会委員('98~'00)
- ◆ 医薬品第二部会員('99~)

〔スライド2〕

### 医薬品品質関係(2)

- ◆ 生物学的製剤調査会('87~'91);日型肝炎ワクチン分科会;ワクチン一般分科会;インテロフェロン分科会;抗体分科会
- ◆ 血液製剤調査会;血液事業部会員('95~'03)
- ◆ 体外診断用医薬品特別部会員('91~'98)
- ◆ 生物学的製剤特別部会員('91~'99)
- ◆ バイオテクノロジー特別部会員('87~'02)、部会長('03)、生物由来技術部会長('03~)
- ◆ 伝達性海綿状脳症対策特別部会員('96~'03);特別調査会委員('01~'03)
- ◆ 生物由来製品臨時部会長('02~'03)
- ◆ 組換えDNA応用技術医薬品調査会('87~'89);カルタヘナ関係委員会('03~)
- ◆ 遺伝子治療用医薬品調査会委員('95~'03)
- ◆ 細胞・組織利用医薬品等検討小委員会委員長('99~'04)
- ◆ 医薬食品衛生審議会薬事分科会員('03~)、薬議委員会委員('03~)
- ◆ がん遺伝子治療臨床研究作業委員('03~)
- ◆ 小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員('03~)
- ◆ 冠動脈疾患遺伝子治療臨床研究作業委員('03~)
- ◆ 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員('03~)
- ◆ パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員('06~)
- ◆ 遺伝子治療研究に係わる生物多様性影響評価に関する作業委員会('03~)

〔スライド3〕

## 国際ガイドライン関係

- Q5A「ウイルス安全性」ラポータ
- Q5B「遺伝子の安定性」
- Q5C「製品の安定性」
- Q5D「細胞基材」
- Q5E「バイオ医薬品の同等性・同質性」ラポータ
- Q6B「製品の特性解析・規格」
- CTDQ「世界共通文書:コモンテクニカルドキュメント」
- Q4B「局方調和の規制当局による受入」
- ICHバイオテクノロジートピック検討グループ:ラポータ
- ICHQストラテジー検討グループ
- WHOモノクローナル抗体ガイドライン作成委員
- WHO細胞基材ガイドライン作成委員

〔スライド4〕

## 規制は最大多数の最大幸福のため

まず、最初に日頃感じている一般論を申し上げておきたいと思えます。

その1つは、規制(社会的ルール)の本質は、最大多数の最大幸福のため、ということでありませぬ。

薬事規制は、安全性及び有効性の観点から医療目的に叶う有用な医薬品等の開発、評価、保証・管理、適正使用などを効率的、合理的、効果的に進め、より望ましい医療の実現、ひいては保健衛生の向上に資するための手段であり、無用の制約を加えるためものではありませぬ。

産・学・官・医は役割・機能こそ違え、共通のゴールを目指し、同じアリーナに立つプレーヤーであると思えます〔スライド5〕。

- 規制(社会的ルール)の本質は、最大多数の最大幸福のため
- 薬事規制は、安全性及び有効性の観点から医療目的に叶う有用な医薬品等の開発、評価、保証・管理、適正使用などを効率的、合理的、効果的に進め、より望ましい医療の実現、ひいては保健衛生の向上に資するための手段であり、無用の制約を加えるためものではあってはならない。
- 産・学・官・医は役割・機能こそ違え、共通のゴールを目指し、同じアリーナに立つプレーヤーである。

〔スライド 5〕

## 2. 品質確保に関連する国内の動き

### 薬事法改正と承認書記載事項

国内問題から始めたいと思います。

品質確保に関連して、最も大きな出来事は、平成 17 年 4 月施行の薬事法改正でした。従来の製造承認等から、製造販売承認になったのが、最大の変化でしたが、品質面では、承認書記載事項があり、

- 規格中心から、製造方法もより詳細に記載
- 変更の際には一変承認申請に加えて、審査不要の軽微届出制度の導入
- 逸脱すると回収等の対象となりえた操作条件・製造パラメータに目標値・設定値の概念導入

というのが、大きな変化でした〔スライド 6〕。

薬事法改正(平成17年4月施行)  
承認書記載事項(法的な規制の対象)

- 規格中心から、製造方法もより詳細に記載
- 変更の際には一変承認申請に加えて、審査不要の軽微届出制度の導入
- 逸脱すると回収等の対象となりえた操作条件・製造パラメータに目標値・設定値の概念導入(承認書に目標値/設定値を記載し、SOPに許容幅を記載)

〔スライド 6〕

すなわち、承認書記載を「品質評価・確保、維持管理」という目的はもとより、「GMPに

よる適切な製造管理の根拠にする。」「あらかじめ製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項と承認事項の軽微変更に係わる届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておく。」

つまり、「品質に影響を及ぼす製造工程の記載をする。」ということでした。この「品質に影響を及ぼす」という言葉をどうとらえるべきかについては、後ほどさらにふれることにします。

- 品質評価・確保、維持管理
- GMPによる適切な製造管理の根拠にする。
- 製造変更に対する対応(あらかじめの設定):  
あらかじめ製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項と承認事項の軽微変更に係わる届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておく
- 品質に影響を及ぼす製造工程の記載

〔スライド 7〕

### 本件をめぐる要素

この件については、施行がされ始めた頃から知るところとなり、私なりにいろいろと考えるところがありました。そして本件をめぐる要素として

- わが国としてのリソース、コストパフォーマンス
- 規制側 vs 企業の役割 (対応と課題)
- 品質評価 vs GMP
- 科学 vs 規制
- 現状 vs 将来

などをきちんと考えておくべき、考えていくべきではないかと思ってきました〔スライド 8〕。

## 本件をめぐる要素

- わが国としてのリソース、コストパフォーマンス
- 規制側vs企業の役割(対応と課題)
- 品質評価vsGMP
- 科学vs規制
- 現状vs将来

(スライド 8)

## 本件についての関心事

本件についての関心事の1つは、

- 将来の科学技術の進歩にフレキシブルに対応することや、国全体におけるコストパフォーマンスのバランス(限られた審査側や企業側のリソースを含めて)、そしてなによりも国際化時代におけるわが国の効率的、効果的な医薬品関連活動の発展や振興を考えると、ここでエネルギーが分散、浪費、消耗しないこと
- 審査側(審査・評価、承認、GMP規制等)と申請者側が共通の科学的認識に立ち、審査官間、審査 vs 申請者間に一貫した対応がとられること
- 製薬企業の自立性、自主的判断の涵養など将来につながること

でした [スライド 9]。

### 本件についての関心事(1)

- 将来の科学技術の進歩にフレキシブルに対応することや、国全体におけるコストパフォーマンスのバランス(限られた審査側や企業側のリソースを含めて)、そしてなによりも国際化時代におけるわが国の効率的、効果的な医薬品関連活動の発展や振興を考えると、ここでエネルギーが分散、浪費、消耗しないこと
- 審査側(審査・評価、承認、GMP規制等)と申請者側が共通の科学的認識に立ち、審査官間、審査vs申請者間に一貫した対応がとられること
- 製薬企業の自立性、自主的判断の涵養など将来につながること

(スライド 9)

もう一つの関心事は、品質評価、GMP、製品開発戦略の位置づけと役割の再確認及び実情を踏まえた合理的取組みと充実化をどう図るかということでした。すなわち、

- GRP (Good Review Practice) : 医薬品として有効性・安全性との関係において承認に値する品質(特性)であるか否かに関する評価、確保すべき品質(特性)の評価、品質確保策の決定を行い、法的に守るべき承認事項とするという視点(規制側の課題: 企業の認識と理解)
- GMP (Good Manufacturing Practice) : 定められた品質(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(主に企業の課題)
- GDP (Good Development Practice) : 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の設定や管理を行っていけばよいか(企業の開発課題)

などです [スライド 10]。

### 本件についての関心事(2)

- 品質評価、GMP、製品開発戦略の位置づけと役割の再確認及び実情を踏まえた合理的取組みと充実化
- GRP: 医薬品として有効性・安全性との関係において承認に値する品質(特性)であるか否かに関する評価、確保すべき品質(特性)の評価、品質確保策の決定を行い、法的に守るべき承認事項とするという視点(規制側の課題: 企業の認識と理解)
- GMP: 定められた品質(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(企業>)
- GDP: 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の設定や管理を行っていけばよいか(企業の開発課題)

(スライド 10)

## 一部変更箇所の詳細な記載がもたらすもの

一方、現行の製品の一部変更箇所の広範、詳細な記載がもたらすものに対する懸念として、

- GMP matter の審査の限界とリソースの分

## 散、審査の質の問題化

- 一部変更箇所が広範、かつ詳細な記載になればなるほど、審査側にもより多大なリソースが必要となる
- 当該箇所について実際に一変をすれば、その都度バリデーション等が必要になり、その審査も担うことになる
- 製造販売業者は、事務手続きの複雑さにより製法改良改善への意欲を持ちにくくなる可能性がある
- 承認書に意義を吟味せず、広範、詳細に記載することだけをして、品質の確保・向上に必ずしもつながるものではない
- チェックリスト化は科学的創造性、合理性の涵養、企業の自立性、自主的判断にブレーキとなる

ということがありました。そして、この懸念を払拭するための方策として、産・官とも、

- 本質的に必要な部分にとくに焦点をあてた対応をすることを基準ラインにすればどうか

ということを考え、折にふれ関係者にも提言してきました〔スライド11〕。

現行の製品の一部変更箇所の広範、詳細な記載がもたらすもの

- GMPmatterの審査の限界とリソースの分散、QOR問題化
- 一部変更箇所が広範、かつ詳細な記載になればなるほど、審査側にもより多大なリソースが必要となる
- 当該箇所について実際に一変をすれば、その都度バリデーション等が必要になり、その審査も担うことになる
- 製造販売業者は、事務手続きの複雑さにより製法改良改善への意欲を持ちにくくなる可能性がある
- 承認書に意義を吟味せず、広範、詳細に記載することだけをして、品質の確保・向上に必ずしもつながるものではない
- チェックリスト化は科学的創造性、合理性の涵養、企業の自立性、自主的判断にブレーキとなる
- 本質的に必要な部分にとくに焦点をあてた対応をすることを基準ラインにすればどうか

〔スライド11〕

## 品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきこと

ところで、品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきこととして

- 医薬品の品質確保の目的と手段の識別（バイオでは識別できている：Q5E）
- 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の再確認（バイオでは確認済み：Q5シリーズ）、同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
- CTD M3, QOS, 承認書における製造方法の取扱いの整理
- 開発時、承認時、市販後の各段階における製造方法問題のとらえ方、

などが挙げられます〔スライド12〕。

品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきこと

- 医薬品の品質確保の目的と手段の識別（バイオでは識別できている：Q5E）
- 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の再確認（バイオでは確認済み：Q5シリーズ）
- 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
- CTD M3, QOS, 承認書における製造方法の取扱いの整理
- 開発時、承認時、市販後の各段階における製造方法問題のとらえ方

〔スライド12〕

## 医薬品の品質確保の目的と手段の識別

まず、医薬品の品質確保の目的と手段の識別ということですが、目的と手段には様々な階層があり、ある段階での目的は、より上位の目的に対しては手段であるということです。その意味では医薬品という目的（医薬品も医療という上位目的には手段）に対しては品質確保は手段ということであり、品質の、品質による、品質のための医薬品というのはあり得ない。品質確保自体は医薬品を医薬品たらしめる手段であるが終局の目的ではない、ということです。

確認しますと、医薬品の

- 品質確保・保証・管理のより上位の目的は、「最終製品の有効性・安全性確保にある」（G5E）

- 「品質に影響を及ぼす」とは、有効性・安全性に影響を及ぼすか否かを基準に考えるべきである

ということを明確に認識しておく必要があると思います〔スライド 13〕。

**医薬品の品質確保の目的と手段の識別**

- 品質確保・保証・管理の目的は、「最終製品の有効性・安全性確保にある」(G5E)
- 「品質に影響を及ぼす」とは、有効性・安全性に影響を及ぼすか否かを基準に考えるべきである。
- 「確保すべき品質の範囲」は、有効性/安全性が認められた製品の品質特性に基づき、定められる
- 効果的に品質確保(安全性・有効性の継続的保証)を図るためには、製品レベルや製造工程レベルでの相互補完的な恒常性維持・管理方策がポイント(Q6B)
- 有効性/安全性確保に必要な製造工程部分・工程管理法、規格及び試験方法等を合理的、効率的にバランスよく設定し、GMPで管理、変更があれば必要な検証を実施する

〔スライド 13〕

つまり、品質確保や品質保証・管理のより上位の目的は、最終製品の有効性・安全性確保にありますので、「確保すべき品質の範囲は、有効性/安全性が認められた製品の品質特性に基づき、定められる。」ということです。

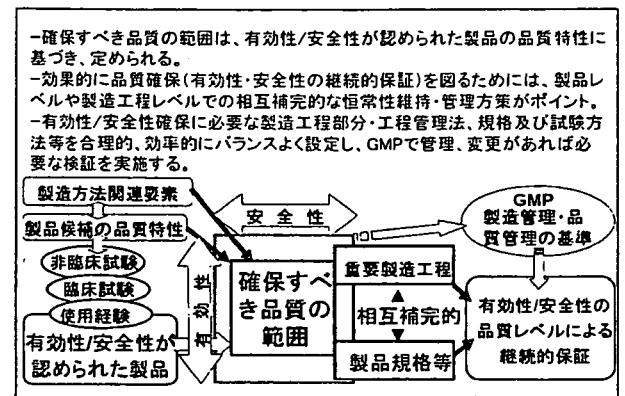
この品質特性が種々の製法関連要素により規定されることはいままでのことです。

その確保すべき品質の範囲というのは、野球で例えれば、安全性という横の幅と、有効性という高さの幅を充たしたストライクゾーンをさらに狭めたようなもので、その中に品質が入っているようなものと言えます。

どう恒常的に確保すべき品質を維持するかということですが、「効果的に品質確保(安全性・有効性の継続的保証)を図るため」には、つまり、コンスタントに 100 発 100 中ストライクを投げられるようにする、あるいはホームベース上でストライクと確認できる必要があるわけですが、製品レベル(いわばホームベース上での判定)のみや製造工程レベル(投げ方や球筋のコントロール)のみでも極端には良いのですが、最も合理的には、「製品レベルと製造工程レベルでの相互補完的な恒常性維持・管理方策がポイントとなる」と

思います。

つまり、「有効性/安全性確保に必要な製造工程部分・工程管理法、規格及び試験方法等を合理的、効率的にバランスよく設定し、目的を達成する、それを GMP で管理し、変更があれば必要な検証を実施する。」というのが品質確保全体を通したコンセプトであります〔スライド 14〕。



〔スライド 14〕

## 医薬品の品質確保全体を構成する要素

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の再確認をしたいと思います。

スライド 15 には、医薬品の品質確保方策全体を構成する要素を示しています。

製品レベル(つまりホームベース上での判定ですが)では、特性・品質解析、規格及び試験方法、安定性試験、ロットの恒常性についての試験、などの要素があります。

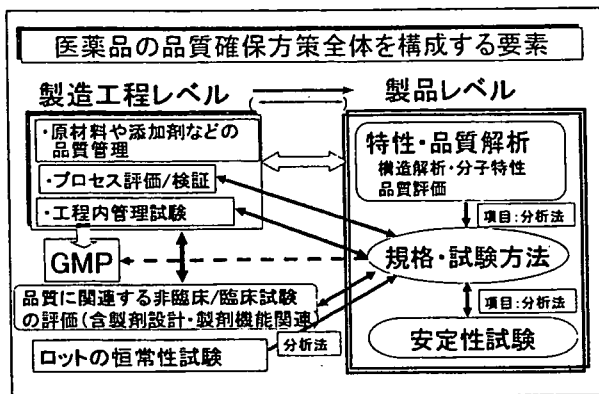
製造工程レベル(投球のコントロール)では、原材料及び添加剤の品質管理、プロセス評価/検証、工程内管理試験、などがあります。

この中の規格及び試験方法 1 つとっても、製品レベルでの他の要素、製造工程レベルでの様々な要素、さらには非臨床・臨床試験の評価など様々な要素との関連付けの中で定められます。

品質確保に製造方法が果たす役割も、こう

した様々な要素との相互補完関係の中で考えるべきものであることは、いうまでもありません。他の要素との相互補完関係を考えることなく、ただ、製造方法を詳しく書いてみても、合理的な品質確保ができるという訳ではありません。

GMP は、規格を中心とする製品レベル及び製造工程での必要な要素を組み合わせ、遵守することで確保すべき品質の範囲内にあることが保証された製品を恒常的に保証するための手段です。



〔スライド 15〕

## 規格及び試験方法設定に際しての考慮事項

参考までにこのスライドには、規格及び試験方法設定に際しての考慮事項を挙げておきました〔スライド 16〕。

- 分子特性
- 非臨床試験及び臨床試験のデータ
- ロット分析結果
- 安定性（分解生成物）
- 製造工程（原料、試薬、中間体、副生成物、無機不純物、残留溶媒、細胞・培地・カラム由来不純物、汚染物質等）
- プロセス評価・検証
- プロセスコントロール・工程内管理試験
- 製剤設計・製剤機能
- 分析法

## 規格及び試験方法設定に際しての考慮事項

- 分子特性
- 非臨床試験及び臨床試験のデータ
- ロット分析結果
- 安定性（分解生成物）
- 製造工程（原料、試薬、中間体、副生成物、無機不純物、残留溶媒、細胞・培地・カラム由来不純物、汚染物質等）
- プロセス評価・検証
- プロセスコントロール・工程内管理試験
- 製剤設計・製剤機能
- 分析法

〔スライド 16〕

## 品質確保が製造工程に依存する例

ところで、品質確保が製造工程に依存する例としては、次のようなものが挙げられます。

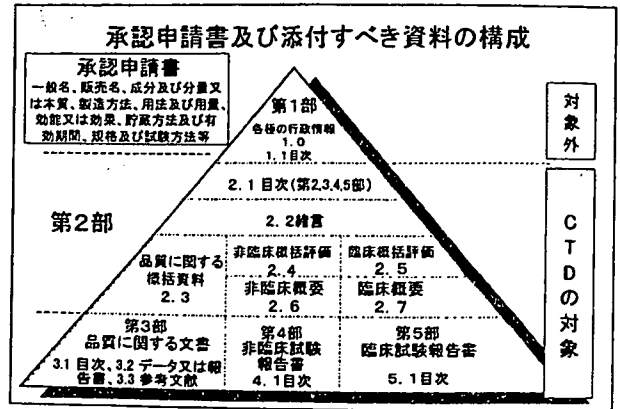
- 製品レベルでは、必要十分な品質評価・保証が困難な場合（ウイルス等微生物否定、特殊な製剤機能等）
- 製品の安定性保証が、製造工程の中で保証されているような場合（製品レベルでの日常の品質特性評価試験では直ちに品質の経時的変化が検出できない）
- 製造工程レベルで評価・保証する方がより合理的な場合（工程由来不純物、製品で分析困難、試験に時間がかかる等）
- 上記以外のケースでの製造工程への依存度は、製品での品質保証・管理、並びに製造工程パラメータ等での品質保証・管理それぞれへのウエイトの置き方、組み合わせ方を製造者が選択し、その妥当性をいかに立証するかにより定められます〔スライド 17〕。



### 品質確保が製造工程に依存する例:

- 製品レベルでは、必要十分な品質評価・保証が困難な場合(ウイルス等微生物否定、特殊な製剤機能等)
- 製品の安定性保証が、製造工程の中で保証されているような場合(製品レベルでの日常の品質特性評価試験では直ちに品質の経時的変化が検出できない)
- 製造工程レベルで評価・保証の方がより合理的な場合(工程由来不純物、製品で分析困難、試験に時間がかかる等)
- 一般のケース:製造工程への依存度は、製品での品質保証・管理と製造工程パラメータ等での品質保証・管理それぞれへのウエイトの置き方、組み合わせ方を製造者が選択し、その妥当性をいかに立証するかにより定められる。

[スライド 17]



[スライド 19]

### 3. 日本と異なる各極の制度や方針、CTD M3、QOSなどの認識

次に、

- 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識する必要性
- CTD M3, QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理

について述べて参ります [スライド 18]。

➤ 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識

➤ CTDM3, QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理

[スライド 18]

### 承認申請書に添付すべき資料の構成

スライド 19 には、皆様ご承知の CTD<sup>1)</sup> を議論した際の承認申請書及び添付すべき資料の構成を示しています。

### 製造方法及びプロセスコントロール

スライド 20 は、CTD の説明会の時に解説した内容です。

3.2.S.2.2 項の製造方法の記載内容と承認申請書の記載内容の詳細さの違いに関してですが、CTD モジュール 3 の本項には一連の製造方法を記載しますが、承認申請書には、製品の品質を確保する上で重要な工程、プロセスコントロール等を適宜記載することと、(規格の設定など全体からみて品質確保策が十分講じられている場合には、)仕込み量や詳細な操作条件などについては、必ずしも承認申請書に記載する必要はないということです。

私は、今でもこれは当てはまる話だと思っています。

#### 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセスコントロール

本項の製造方法の記載内容と承認申請書の記載内容の詳細さの違いに関して、

本項には一連の製造方法を記載する。承認申請書は、従来と同様、製品の品質を確保する上で重要な工程、プロセスコントロール等を適宜記載する。

従って、本項の内容の中で、例えば、出発物質及び中間体の仕込み量、収率、試薬の仕込み量、原材料・溶媒・触媒・試薬の量、詳細な操作条件などについては、必ずしも承認申請書に記載する必要はない(規格の設定など全体からみて品質確保策が十分講じられている場合)。

[スライド 20]

<sup>1</sup> CTD: 医薬品の承認申請のための国際共通化資料、コモン・テクニカル・ドキュメント

## 重要工程及び重要中間体の管理

重要工程又は重要中間体の管理ですが、重要工程、重要中間体が管理されていることを保証する管理方法・基準のうち、特に必要なものについて規格／判定基準及び試験方法を設定し、承認申請書に記載することになります。

承認申請書に記載した場合、最終製品の規格／判定基準及び試験方法に代わりうるものになります。

社内で用いられる処置基準値は承認申請書に記載する必要は必ずしもありません〔スライド 21〕。

### 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

- ・重要工程、重要中間体が管理されていることを保証する管理方法・基準のうち、特に必要なものについては規格／判定基準及び試験方法を設定し、承認申請書に記載する。
- ・承認申請書に記載した場合、最終製品の規格及び試験方法に代わりうる。
- ・処置基準値等は社内管理の対象であり承認申請書に記載する必要はない。

〔スライド 21〕

ところで、承認書に必ず記載するゆがせにできない重要工程には、スライド 22 に示しました、①無菌工程・滅菌工程、②再加工程、③ 適切な管理を保証するため申請者が定めた工程、④試験方法及び規格を設定した工程、⑤ウイルス不活化・除去工程、などが挙げられるかと思えます〔スライド 22〕。

## プロセス・バリデーション ／プロセス評価

スライド 23 は、プロセス・バリデーション／プロセス評価に関する記載事項を示しています。

ウイルス汚染を除去又は不活化する製造

工程については、詳細な資料を 3.2.A.2 に示すことになっていますが、それ以外の記載すべきことの要点は、このスライドに示しました。

## 重要工程とは

- ・無菌工程・滅菌工程
- ・再加工程
- ・適切な管理を保証するため申請者が定めた工程
- ・試験方法及び規格を設定した工程
- ・ウイルス不活化・除去工程

〔スライド 22〕

すなわち、無菌工程及び滅菌工程についての記載がまず挙げられます。

それから生物薬品については、①製造工程が目的に適しているか証明する、②重要なプロセスコントロール法を選択する、③重要な製造工程における判定基準の妥当性を示す必要があります。これらが、確保すべき品質の範囲を規定するもの、つまり最終製品をストライクゾーンに入れるべき要素であるならば、承認書に記載する必要があるということになります。

### 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

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。

生物薬品：製造工程（再加工程を含む）が目的に適しているかどうかを証明し、重要なプロセスコントロール法（操作管理項目及び工程内管理試験）を選択し、重要な製造工程（細胞培養、ハーベスト、精製、修飾等）における判定基準の妥当性を検証するためのバリデーション及び評価試験に関する十分な資料を示す。

試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述する。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにするか、又は重要なプロセスコントロール法の選択及び規格／判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述する。

ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程について、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を 3.2.A.2 にて示すこと。

〔スライド 23〕

## 一変承認対象事項の考え方

話を今回の記載整備問題に返します。

スライド 24 には、一変承認対象事項には

どういふものを設定すべきかの考え方を述べています。

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

などがそれにあたります。

#### 一変承認対象事項の考え方

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

25

[スライド 24]

### 原薬の重要工程

スライド 25 は、記載整備要項において、示されている原薬の重要工程に関する定義です。CTDにおける重要工程とは異なるニュアンスで書かれており、この点は重要なポイントです。すなわちこの定義による、「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」、という文言は、規格があり、それへの適合性が最も重要であると読めます。

そうすると、この重要工程というのは、こうした工程の記載が承認書に必須であるのか、そうでないのかをまず考えてみる対象となる工程の例であると考えられます。その結果、規格があるのだけれど、「品質確保を工程管理

に専ら依存しようとするのか、double checkの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、企業の考え方を発揮するところ」である、というように考えられます。

#### 原薬の重要工程

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をいう (品質確保を工程管理に専ら依存するのか、double checkの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、企業の考え方を発揮するところ)

27

[スライド 25]

### 原薬の一変承認申請対象

そういう観点でみますと、ここに記載された、原薬の一変承認申請対象例のうち、アンダーラインで示した、

- 反応工程(出発物質、中間体)の変更
- 原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更

以外は、一変承認申請対象とするかどうかは、規格等をどう扱うかという申請者の考え方次第であるということになるのではないかと思います [スライド 26]。

#### 一変承認申請対象(原薬-1)

- 反応工程(出発物質、中間体)の変更
- 最終中間体以降における工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- 重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- 原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更

28

[スライド 26]

この例についても、原薬の一変承認申請対象としてどうしても必要だと思われるのは、

- 出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更（例：無菌原薬の製造に関わる事項の変更）
- 最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更（例：無菌原薬の製造に関わる事項の変更）

であり、その他は、申請者の考え次第であるということになります〔スライド 27〕。

#### 一変承認申請対象(原薬-2)

- 出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更(例:無菌原薬の製造に関わる事項の変更)
- 最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更(例:無菌原薬の製造に関わる事項の変更)
- 機器の内特別な管理が必要なものの変更
- 最終精製工程で使用される溶媒で、特に原薬に影響を与える可能性が大きい場合にあっては管理基準の変更<sup>29</sup>

〔スライド 27〕

### 製剤の重要工程

製剤の重要工程についても、定義は、「製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程をいう」とのことで、品質確保を工程管理に専ら依存するのか、double check の対象か、規格のみ設定して工程管理は GMP 上、社内の重要工程とするのか、企業の考え方を発揮するところ、であり、原薬の場合と話は同じです〔スライド 28〕。

#### 製剤の重要工程

製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程をいう（品質確保を工程管理に専ら依存するのか、double checkの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、企業の考え方を発揮するところ）<sup>30</sup>

〔スライド 28〕

すなわち、製剤の重要工程に関するスライド 29 の例の中でも

- 固形製剤の溶出特性を決める工程
- 最終滅菌工程
- 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理

は承認書に書くべき必須工程ですが、これ以外は、バリデーションや規格で対応可能かも知れず、申請者の考え次第であるということになると思います。

そもそも、これらは例示なので、必須事項として読むのではなく、よくよく全体をみわたして、例という字を前提に、自らの製品にあてはめ、合理的な判断、自主的な判断をしていただきたいと思います。

#### 製剤の重要工程の例1

- 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程(バリデーション・規格で対応可能?)
- 固形製剤の溶出特性を決める工程
- 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。  
混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など(バリデーション・規格で対応可能?)
- 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など<sup>31</sup>

〔スライド 29〕

スライド 30 に例示した工程はすべて自らの製品にあてはめ、合理的な判断、自主的な判断を要する例です。

- 分解物が生じる可能性がある工程  
固形製剤における造粒工程、乾燥工程、注射剤における薬液調製工程、最終滅菌工程など（バリデーション・規格で対応可能？）
- 製品の安定性に影響を与える工程  
乾燥工程などの製造工程、一次包装工程（バリデーション・安定性試験、規格で対応可能？）

### 製剤の重要工程の例2

- 分解物が生じる可能性がある工程。  
固形製剤における造粒工程、乾燥工程、注射剤における薬液調製工程、最終滅菌工程など（バリデーション・規格で対応可能？）
- 製品の安定性に影響を与える工程。  
乾燥工程などの製造工程、一次包装工程（バリデーション・安定性試験、規格で対応可能？）

〔スライド 30〕

スライド 31 の例の場合は、アンダーラインのところは必須事項、その他はケース・バイ・ケースで考えるところではないかと思えます。

- 重要工程の操作原理及びその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- 一次包装材料の材料名（ただし内服固形製剤一次包装の変更の一部は届け）
- 製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更

スライド 32 の例の場合は、ただし書き以外、全てが、一変承認申請対象となると思えます。

- 重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など

- 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更

### 一変承認申請対象(製剤-1)

- 重要工程の操作原理及びその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- 一次包装材料の材料名(ただし内服固形製剤一次包装の変更の一部は届け)
- 製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更

〔スライド 31〕

### 一変承認申請対象(製剤-2)

- 重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更(ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届けによる変更も可とする)

〔スライド 32〕

## 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らえ方

これまでは、主に製品レベルにおける品質確保と製造方法における品質確保という観点で、問題を論じてきましたが、別の切り口として、「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らえ方」について、誰が主役を演ずるべきかも含めて、考えてみたいと思います〔スライド 33〕。

- 開発段階では、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設定していけばよいかは課題ですが、承認のための評価に直接関係する重要事項や背景

データ以外は主に企業側の課題であると思えます。

- 承認審査段階では、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が課題です。この段階では、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必要であり、これは双方の課題です。
- 市販後では、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中心課題です。これは主に企業側の課題であると思えます。
- この場合の製法変更は、コンパラビリティ問題又は GMP の変更管理問題です。

**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らえ方**

- 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設定していけばよいか（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主に企業側の課題）
- 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が必要：双方の課題）
- 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）
- 製法変更：コンパラビリティ問題又はGMPの変更管理問題。

〔スライド 33〕

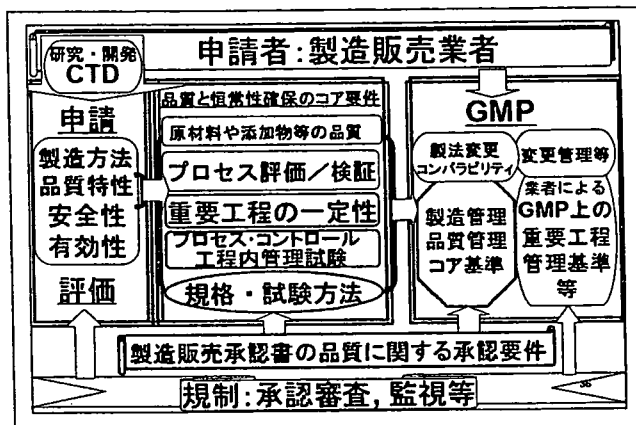
**品質確保のコア基準は、最小限必要な要素のエッセンスであるべき**

以上を、図にまとめたのが、スライド 34 です。

開発段階でのデータが、CTD フォーマットにそって申請されてきますが、いままで述べてきましたように、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、含まれる可能性のある要素として、原材料や添加剤の品質・安全性の確保問題、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、工程内管理試験などがあります。



〔スライド 34〕

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（ストライクゾーン）とするのがレビューアの腕の見せ所でもあります。

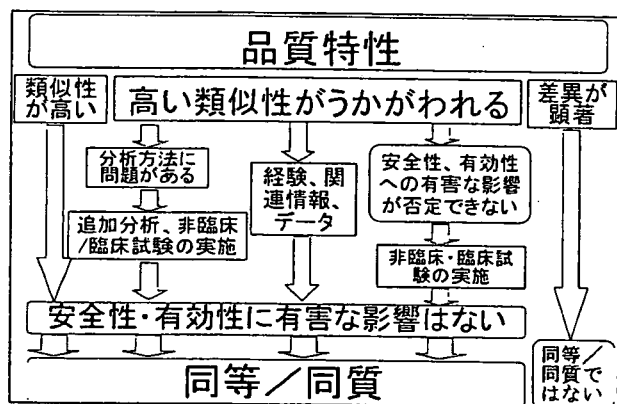
この承認要件は当然のことながら GMP にも直結し、必然的に GMP 上で絶対守るべき製造管理、品質管理のコア基準となります。これは必ずクリアする必要があります。つまり必ずストライクが必要です。そうしなければ承認事項の逸脱、ボールになります。

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。

## 同等／同質とみなせる製法変更の範囲

スライド 35 は、開発時、承認後などにおいて、どのような条件が満たされれば、製造変更前後の製品が同等・同質と見なされるか、すなわち、製法変更が可とされるかという Q5E<sup>2)</sup>の考え方を示したものです。



【スライド 35】

注目していただきたいことは、「製法変更した場合、その妥当性は新旧の製法を比較することでは判断できない」ということです。

製法を変えるわけですから、製法は互いに異なる。異なる製法を比較してそれらの同等・同質性に関する判定などはできない訳です。これは、製法をいくら詳しく書いていても、そしてその一部変更した製法のみを記載して申請してきたときに、それだけでは、是非の判断はできないことを意味しています。

つまり、「私達が対象としているのは、医薬品という有効性／安全性を有する物質であるので、製法変更の是非は、その特別な物質特性、すなわち、有効性／安全性とリンクした特性で判断する」、その際まずは品質特性に

関する類似性評価からスタートして判定し、必要ならさらに検討を深めて新旧製品レベルで同等・同質性を判断する以外ないということです。

## Q5E における同等性の考え方

Q5E では、

- (1) 製造工程変更前後の製品の品質特性を比較してそれらの類似性が高く、安全性・有効性に有害な影響はない場合、同等／同質とみなします。
- (2) しかし、品質特性において高い類似性がうかがわれるが、分析方法に問題があるような場合には、追加分析あるいは非臨床試験や臨床試験の実施を考慮する必要がある。
- (3) 一方、差異はあるものの、品質特性において高い類似性がうかがわれる。そして蓄積された経験、関連情報、データから安全性、有効性に有害な影響はないと判断できる場合は、同等／同質とすることができる。
- (4) 品質特性において高い類似性がうかがわれるが、差異もあり、安全性、有効性への有害な影響が否定できない場合は、非臨床試験や臨床試験の実施が必要であるとされている。
- (5) もちろん、品質特性に関する差異が顕著である場合は、同等／同質とはいえない。

ということであります。

ここでの重要なコンセプトは、安全性・有効性に有害な影響はない品質特性を有する製品は同等・同質とされるということです。つまり、安全性と有効性のわく、つまりストライクゾーンに入るものは、少々ゆらぎがあってもストライクということです。

品質に影響を及ぼすということは、ストラ

<sup>2</sup> Q5E: ICH トピックス、バイオ医薬品の品質: 同等性比較

イクゾーンに入らない影響や要素であるということが、ご理解いただければ、と思います。

#### 4. 品質確保に関する国際的動向

それでは、国際的動向に話を移していきたいと思えます〔スライド36〕。

現在、盛んに、統合的品質戦略という言葉やコンセプトが語られています。なぜ今、統合的品質戦略に関する議論か？ということですが、要因、背景を挙げるとすれば、

- とくに欧米の ICH/NCE<sup>3)</sup>・Q グループによる統合的品質戦略の構築願望
- Q8, Q9, Q10 の進捗
- FDA の品質戦略
- 多国籍企業の世界戦略

などがあげられます。

そのために、現在、ICHQ における経緯としては、

- バイオ原薬の製造方法に関して 06 年 6 月横浜 EWG で合意に達していたコンセプトペーパー (CP) を棚上げ、凍結
- 欧米 NCE-Q 主導で作成された討議資料を基に 06 年 10 月シカゴで品質戦略会議開催

という展開をたどってきました。以降これらについて、順次話を進めて参りたいと思えます。

なぜ今、統合的品質戦略に関する議論か？

- とくに欧米の ICH/NCE・Q グループによる統合的品質戦略の構築願望
  - Q8, Q9, Q10 の進捗
  - FDA の品質戦略
  - 多国籍企業の世界戦略
- 経緯
- バイオ原薬の製造方法に関して 06 年 6 月横浜 EWG で合意に達していた CP を棚上げ、凍結
  - 欧米 NCE-Q 主導で作成された討議資料を基に 06 年 10 月シカゴで品質戦略会議開催<sup>3)</sup>

〔スライド 36〕

<sup>3)</sup> NCE : New Chemical Entity、新規化学物質

#### 資料見解：ICH-Q 品質戦略会議の目的

まず、昨年 10 月のシカゴ会議に向け、EU/PhRMA の NCE グループにより作成された討議資料の概略の紹介から始めます。

討議資料では、まず、目的として

- 製造販売承認の世界同一申請に向けて品質分野で ICH がなすべきことを明らかにする
- 取り上げるべき新たなトピックと関連する活動計画を明らかにする
- 技術の進歩を踏まえ見直しが必要な既存のガイドラインを明らかにする

ことを挙げていました〔スライド 37〕。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [1] 品質戦略会議(Q-Strategy Meeting)の目的

- 製造販売承認の世界同一申請に向けて品質分野で ICH がなすべきことを明らかにする
- 取り上げるべき新たなトピックと関連する活動計画を明らかにする
- 技術の進歩をふまえ見直しが必要な既存のガイドラインを明らかにする

〔スライド 37〕

#### 資料見解：ICH-Q 進行中の活動／提案されている新課題

それから、現在進行中の活動として、

- Q8 (R1) :
- Q10 (PQS) :
  - 1) 一定品質の製剤を保証する管理体制の確立や維持及び製剤のライフサイクルにわたる継続的改善の促進に必要な新規品質システムの構成要素について記述すること
  - 2) 全ライフサイクルにわたる包括的な“医薬品品質システム”アプローチへのパラダイムシフトを促進すること
- Q4B : について解説し〔スライド 38〕、



討議資料: ICH-Q Topics Future Development [2]  
進行中の活動

- Q8 (R1): 数種の剤形を例にとり、それら個々の製剤開発に係わる要素と相違を詳細に記述; Q8で創出された概念の理解を促進させるはず
- Q10 (PGS): 既存GMPの補完を意図。目的は、1) 一定品質の製剤を保障する管理体制の確立や維持及び製剤のライフサイクルにわたる継続的改善の促進に必要な新規品質システムの構成要素について記述すること、2) 製品のライフサイクルの各段階での個別GMP対応型から全ライフサイクルにわたる包括的な“QS”アプローチへのパラダイムシフトを促進すること
- Q4B: 局方試験法の相互受入: 継続の必要性等要議論

[スライド 38]

さらに、提案されている新課題として、QOSを挙げ、背景説明をしています [スライド 39]。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [3]  
提案されている新課題

- CTD-Quality Overall Summary (QOS)
  - > 現在、QOSにKeyとなる情報を記載することにより主要な評価手段として用いる目的で、QOSを修正しようという提案がある。
  - > 修正により、承認申請資料中で承認の可否に重要な情報を浮き彫りにすることが眼目だが、内容については引き続き議論が必要。
  - > 議論の時期は戦略会議の結果次第である。

[スライド 39]

資料見解: 医薬品の品質の新たな  
ビジョン

そして、新たなビジョンにふれていくという展開になっていきます [スライド 40]。ここからは、彼らなりの考えを主張していく訳ですが、まず、

- 2003年7月 Quality Plenary Session で新たなビジョンに関して、「品質リスクマネジメントと科学に向けた統合的アプローチを機軸に製品のライフサイクルをとおして適用可能な医薬品品質システムの国際調和を図っていくこと」との合意があった。

“Develop a *harmonized pharmaceutical*

*quality system applicable across the life cycle of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and science”*

- これが Q8, Q9, Q10 の作成につながった。
- 従来の ICH-QGL が新規承認申請のための開発試験に焦点をあててきたのに対して、新たな GL は、開発から製造にわたる製品のライフサイクル全体をとおして適用されることを強く意識している、という点で大きな違いがある。

と主張します。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [4]  
医薬品の品質 – 新たなビジョン (1)

- 2003年7月 Quality Plenary Session で新たなビジョンに関する以下のような合意があった。  
*“Develop a harmonized pharmaceutical quality system applicable across the life cycle of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and science.”*
- これが Q8, Q9, Q10 の作成につながった。
- 従来の ICH-QGL が新規承認申請のための開発試験に焦点をあててきたのに対して、新たな GL は、開発から製造にわたる製品のライフサイクル全体をとおして適用されることを強く意識している、という点で大きな違いがある。

[スライド 40]

資料見解: 開発時に何を考えるべきか

- さらに新たな GL は、「いかに」開発試験を実施すべきかに特化することよりむしろ、開発時に「なにを」考えるべきかに焦点をあてていると。ここは論旨がよくわからないところですが。

*“ Additionally, these guidelines focus more on ‘what’ the applicant should consider as they develop a new product rather than the specifics as to ‘how’ the development studies should be carried out.”*

- そして、こうした変化は、QbD の概念を取り入れながら、企業が製品を開発し、改善する上で、また、適正な科学や品質リスク管理の適切な活用体制を構築し、充実させ

ていく上での大きな一歩としてある、という彼らの見解を強調します〔スライド 41〕。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [5]  
医薬品の品質 – 新たなビジョン (2)

- さらに新たなGLは、「いかに」開発試験を実施すべきかに特化することよりむしろ、開発時に「なにを」考えるべきかに焦点をあてている。“Additionally, these guidelines focus more on ‘what’ the applicant should consider as they develop a new product rather than the specifics as to ‘how’ the development studies should be carried out.”
- こうした変化は、QbDの概念を取り入れながら、企業が製品を開発し、改善する上で、また、適正な科学や品質リスク管理の適切な活用体制を構築し、充実させていく上での大きな一歩としてある。

〔スライド 41〕

- 新たな GL の作成や施行の間に、開発や承認過程に関する従来の考え方を科学技術の進歩を考慮して見直しする必要があることが明らかになった〔スライド 42〕。
- 従って、今や、既存の GL 及び今後の GL に「新たな概念」を取り込むということの中で将来の ICH-Q 戦略を考え直す時である、と主張。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [6]  
医薬品の品質 – 新たなビジョン (3)

- 新たなGLの作成や施行の間に、開発や承認過程に関する従来の考え方を科学技術の進歩を考慮して見直しする必要があることが明らかになった。
- 従って、今や、既存のGL及び今後のGLに「新たな概念」を取り込むということの中で将来のICH-Q戦略を考え直す時である。

〔スライド 42〕

資料見解: Design Space の確立に基づいた方策にいかに変えていくか

そして

- 医薬品の品質に関する技術の進歩が続いていることも品質戦略を検討する理由である。
- ここ数年間、医薬品の品質に関して最適な承認資料を作成する方策、つまり適正に設

計した製造過程で品質をコントロールする方策が議論されてきた。規格（出荷）試験中心型から製品や製造工程に関する高度な理解と、‘Design Space’ の確立に基づいた方策にいかに変えていくか、ということである。

との見解を述べました〔スライド 43〕。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [7]  
医薬品の品質 – 新たなビジョン (4)

- 医薬品の品質に関する技術の進歩が続いていることも品質戦略を検討する理由である。
- ここ数年間、医薬品の品質に関して最適な承認資料を作成する方策、つまり適正に設計した製造過程で品質をコントロールする方策が議論されてきた。規格（出荷）試験中心型から製品や製造工程に関する高度な理解と、‘Design Space’ の確立に基づいた方策にいかに変えていくか、ということである。

〔スライド 43〕

資料見解: Q8 と新規概念の効用

- Q8 は、製剤の重要かつ核心的な面を明らかにするという視点のもとで作成されている。
- ここでは重層的アプローチをとることが合意されている。
  - a) 製剤開発の基本をなす（従来型）アプローチ
  - b) 高度な知識が得られた時点でのアプローチ
  - c) 上記アプローチの中間のものすべて、

と、Q8 について解説し、Q8 の効用を説いていきます〔スライド 44〕。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [8]  
医薬品の品質 - 新たなビジョン (5)

- Q8は、製剤の重要かつ核心的な面を明らかにするという視点のもとで作成されている。
- ここでは重層的アプローチをとることが合意されている。
  - a)製剤開発の基本をなす(従来型)アプローチ
  - b)高度な知識が得られた時点でのアプローチ
  - c)上記アプローチの中間のものすべて

〔スライド 44〕

さらに

- 製剤やその製造工程に関する科学的・機能的理解を深めることにより高度な知識が得られる。
- 理解度が高くなれば、品質リスク管理ツール及び効率的な医薬品品質システムの活用と併せてリスクの軽減、新たな技術及び継続的改良の実施や定着の促進につながり、ひいては変更管理プロセスが最適化される結果になる〔スライド 45〕。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [9]  
医薬品の品質 - 新たなビジョン (6)

- 製剤やその製造工程に関する科学的・機能的理解を深めることにより高度な知識が得られる。
- 理解度が高くなれば、品質リスク管理ツール及び効率的な医薬品品質システムの活用と併せてリスクの軽減、新たな技術及び継続的改良の実施や定着の促進につながり、ひいては変更管理プロセスが最適化される結果になる。

〔スライド 45〕

- 上記の概念をいかに原薬のケースにも取り入れるか。NCE 及びバイオ原薬、双方の品質問題を考えるにあたって適用すべき共通の了解事項を作り出す必要がある。
- まず、NCE 及びバイオ原薬の類似点と相違点を知る必要がある。さらに、将来の GL の構成上重要な要素となる基本的用語と原則 (例、Quality by Design) を定める必

要がある。

- “Quality by Design” や “Design Space” などの概念が NCE 及びバイオ原薬双方に適用されるとすれば、これを統一文書に記載し、NCE やバイオに固有の問題は別個の annexe に記述するということが考えられる〔スライド 46〕。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [10]  
医薬品の品質 - 新たなビジョン (7)

- 上記の概念をいかに原薬のケースにも取り入れるか。NCE 及びバイオ原薬双方の品質問題を考えるにあたって適用すべき共通の了解事項を作り出す必要がある。
- まず、NCE 及びバイオ原薬の類似点と相違点を知る必要がある。さらに、将来の GL の構成上重要な要素となる基本的用語と原則 (例、Quality by Design) を定める必要がある。
- “Quality by Design” や “Design Space” などの概念が NCE 及びバイオ原薬双方に適用されるとすれば、これを統一文書に記載し、NCE やバイオに固有の問題は別個の annexe に記述するということが考えられる。

〔スライド 46〕

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [11]  
医薬品の品質 - 新たなビジョン (8)

- “Quality by Design” という新たな考え方からみると、規格に関する Q6A や Q6B GL を Q8 で定められた新たなコンセプトを取り入れるべく改訂する必要があるのではないかと問いも生じてくる。
- 新たなビジョンが知識・情報の集約、重要事項の明確化を強調していることからすれば、QOS の価値や 3 極をとおして活用することができるようにするための見直しも考えられる。Module 2 を第一義的かつ主な審査資料とするための QOS ガイドの改訂が必要との意見も増えてきている。

〔スライド 47〕

- “Quality by Design” という新たな考え方からみると、規格に関する Q6B や Q6B GL を Q8 で定められた新たなコンセプトを取り入れるべく改訂する必要があるのではないかと問題意識も生じてくる、

などと Q8 至上主義的な発想を示し、さらに、

- 新たなビジョンが知識・情報の集約、重要事項の明確化を強調していることからすれば、QOS の価値や 3 極をとおして活用することができるようにするための見直しも考えられる。Module 2 を第一義的かつ主な審査資料と

するための QOS ガイドンスの改訂が必要との  
意見も増えてきている、と[スライド 47]。

主張：新たな医薬品品質ビジョンとその  
実現のための戦略に合意する必要あり

そして極めつけは、

- 新たな医薬品品質ビジョンとその実現  
のための戦略に合意する必要がある、と主  
張。
- SC への報告には次の事項が含まれるべき  
であるとして、
  - ▶ 本目標を実現するための全体戦略に関する  
合意
  - ▶ 本ビジョンを達成するために必要な新 GL  
の認定
  - ▶ 改訂を必要とする既存 GL の認定
  - ▶ 活動計画に関する提案(優先順位とタイミン  
グ)

を挙げるという、きわめてラジカルな提案を  
してきたわけです [スライド 48]。

討議資料: ICH-Q Topics Future Development [12]  
シカゴ ICH-Q Strategy Meeting への提案

- 新たな医薬品品質ビジョンとその実現の  
ための戦略に合意する必要がある。
- SC への報告には次の事項が含まれるべき  
である。
  - ▶ 本目標を実現するための全体戦略に関する合意
  - ▶ 本ビジョンを達成するために必要な新 GL の認定
  - ▶ 改訂を必要とする既存 GL の認定
  - ▶ 活動計画に関する提案(優先順位とタイミン  
グ)。

[スライド 48]

## EFPIA/PhRMA の見解

それに対する各極関係機関の討議資料に  
対する主な見解ですが、まず、EFPIA (欧州  
製薬連合会) /PhRMA (米国研究製薬工業協  
会) は、

- 殆どの点で大いに賛同
- 技術の進歩に合わせ ICH 内での前進が重  
要

と述べ、新規課題として考えられるものを挙げて

います [スライド 49]。

各極関係機関の討議資料に対する主な見解  
EFPIA/PhRMA

- 殆どの点で大いに賛同
- 技術の進歩に合わせ ICH 内での前進が重要
- 新規課題として考えられるもの
  - ▶ QOS の改訂
  - ▶ APIs に対する QbD
  - ▶ 市販後変更管理 (Post-marketing change  
management)
  - ▶ Q6A 及び Q6B
  - ▶ Genotoxic impurities, catalysts 等に関する GL<sup>51</sup>  
(EFPIA)

[スライド 49]

さらに EFPIA が強調していることは、  
ICH 品質戦略として次第に収斂していく  
べきゴールとして、スライドに掲げたいくつ  
かの点を挙げ、理想的には承認後の品質確保  
方策を国際的に同一のものとするということ  
であります [スライド 50]。

A convergent process leading to  
realisation of the original ICH goals  
Same development studies  
Same submission format  
Same technical standards  
Same submission content  
Same registered details and  
compliance commitments leading to,  
Same post-approval maintenance  
framework – ideally globally

## EFPIA - ICH Quality strategic goals

- A convergent process leading to  
realisation of the original ICH goals
  - Same development studies
  - Same submission format
  - Same technical standards
  - Same submission content
  - Same registered details and compliance  
commitments leading to,
    - Same post-approval maintenance framework  
- ideally globally

Generating a common science- and risk-based approach to review and approval and  
potential for Mutual Recognition of Decisions & Inspections

[スライド 50]

## FDA の見解

FDA は、集約すると、まず次のような意見