

ICH Quality – Implementation Working Group
Integrated Implementation Training Workshop

ICH Q8, Q9 & Q10

Tallinn, Estonia | Sokus Hotel Viru | 2-4 June 2010

This is the latest agenda for the training workshop showing structure and content. The final agenda is under development by members the Q-IWG and planning committee. Please watch the PDA and ISPE Websites for more information as the final agenda is actualized by the Q-IWG.
All times are approximate.

Wednesday, 02 June 2010

Moderator: Jean-Louis Robert, Q-IWG

Session A Welcome and Introduction

13:00 **Welcome Remarks & Introductions**

Jean-Louis Robert, *Rapporteur of ICH Q-IWG*

13:20 **How Q8, Q9 & Q10 guidelines work together through the product life cycle**

Moheb Nasr, *Q-IWG*

Session B How Q8, Q9 & Q10 work in a life cycle approach

13:40 **Case Study - Product Development**

Jean Wyratt, *Q-IWG*

14:30 **Case Study - Regulatory Assessment**

Elaine Morefield, *Q-IWG*

15:20 Refreshment Break

15:50 **Case Study - Implementation and PQS considerations**

Nigel Hamilton, *Q-IWG*

16:40 **Case Study - Inspections at a manufacturing site**

Jacques Morenas, *Q-IWG*

17:30 **Panel discussion and planning for next day breakouts**

18:00 End of Day 1

18:30 Networking Event / Reception

ICH Quality – Implementation Working Group
Integrated Implementation Training Workshop
ICH Q8, Q9 & Q10
 Tallinn, Estonia | Sokus Hotel Viru | 2-4 June 2010

Thursday, 03 June 2010

Session C Breakouts and Team Discussions

The workshop attendees will be divided into 4 different groups or teams:

Team 1, Team 2, Team 3 and Team 4

There will be four parallel tracks addressing four key Topics on Thursday:

Track A - Design Space	Leaders: Moheb Nasr, Georges France (Japan tba)
Track B - Control Strategy	Leaders: Bob Baum, Jean-Louis Robert (Japan tba)
Track C – Pharm Quality System	Leaders: David Cockburn, Swroop Sahota (Japan tba)
Track D – Quality Risk Mgmt	Leaders: Stephan Rönninger, Diana Amador-Toro (Japan tba)

8:30 The four teams will rotate thru all four Topics on Thursday

	Design Space	Control Strategy	Pharmaceutical Quality System	Quality Risk Management
8:30 – 10:30	Team 1	Team 2	Team 3	Team 4
10:50 – 12:50	Team 2	Team 3	Team 4	Team 1
13:50 – 15:50	Team 3	Team 4	Team 1	Team 2
16:10 – 18:10	Team 4	Team 1	Team 2	Team 3

18:15 End of Day 2

ICH Quality – Implementation Working Group
Integrated Implementation Training Workshop
ICH Q8, Q9 & Q10

Tallinn, Estonia | Sokus Hotel Viru | 2-4 June 2010

Friday, 04 June 2010

Moderator: Stephan Rönninger, Q-IWG

Session D Report on Q-IWG Activities

08:30 **Presentation on Q-IWG Status and Update**
Georges France, Q-IWG

Session E Reports from each Track/Topic including Q&A

09:00 **Track - Design Space**
Moheb Nasr, Georges France

09:30 **Track - Control Strategy**
Bob Baum, Jean-Louis Robert

10:00 **Track – Pharmaceutical Quality Systems**
David Cockburn, Swroop Sahota

10.30 Coffee Break

11:00 **Track - Quality Risk Management**
Stephan Rönninger, Diana Amador-Toro

Panel & Open Discussion

11:30 **Open Q&A and discussion from floor**
Moderator: Jean-Louis Robert

Discussion Panel: *Jacques Morenas, Moheb Nasr, Yukio Hiyama,
Georges France, Fusashi Ishikawa, Bob Baum*

12:15 **Workshop conclusions and Next steps**
Jean-Louis Robert

13:00 End of Workshop

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥田晴宏	第一部 品質・規格等のデータ評価、第1章 総論	内山 充等	医薬品評価概説	東京化学同人	東京	2009	9-18
奥田晴宏	第一部 品質・規格等のデータ評価、第2章 化学薬品の品質評価	内山 充等	医薬品評価概説	東京化学同人	東京	2009	19-48
檜山行雄	ICHQトリオの実践・運用に際し留意すべき点	石川英司	承認申請をふまえたICH Q8・9・10の実例と留意点	サイエンス&テクノロジー	東京	2010	1-7

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	品質に関するトピックの動向 Q8 (R1): 製剤開発 (補遺)	医薬品研究	40	660-666	2009
Ando, T., Hiyama, Y., Matsuda, Y., Nakanishi, T., Okuda, H.	Inside ICH-MHLW, working groups ramp up quality-based implementation	Pharmaceutical Technology,	33	72	2009
Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T.	Time-dependent changes of oxytocin using 1H-NMR coupled with multivariate analysis: A new approach for quality evaluation of protein/peptide biologic drugs	Chem. Pharm. Bull.	57	1396-1399	2009
Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T.	Complete NMR analysis of oxytocin in phosphate buffer	Magn. Reson. Chem.	48	168-172	2010
檜山行雄	ICHガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について	薬剤学	69	210-216	2009

1. 総論

1.1 はじめに

新薬承認申請時の品質関連事項のデータセットは欧米では CMC (chemistry, manufacturing and control) とよばれ、品質関連の薬事申請手続きを担当する部署は CMC 部門と称せられる。医薬品品質を保証する要素はこの名前にまさに示されている。

新医薬品は承認申請時に、製品の化学的、生物学的および物理化学的特性、製造方法およびその管理方法、規格および試験方法、容器・施栓系ならびに安定性などに関する情報を審査当局に提出する。提出を受けた品質担当部門は、申請された医薬品が適切な品質か否か、恒常的に生産可能かを判断し、わが国では品質確保に必須と判断された事項は承認事項となる。

最近までわが国の品質保証制度は、特に化学合成医薬品（以下、化学薬品）に関しては、最終製品の規格および試験方法に強く依存した制度となっていた。製造方法に関して承認を要する要素はきわめて限定的であり、原薬に関しては骨子のみ、製剤に関しては特殊な製剤を除き、日本薬局方の記載内容程度で許容されていた。2003 年の改正薬事法により、わが国の品質保証システムは規格試験を重視した保証システムから、欧米型の品質保証システムへと改められ、化学薬品においても製造方法を承認申請時に評価し、承認事項とすることとなった。

承認申請時に提出されるデータの多くは、ICH*ガイドラインに即して試験され、解析される。ICH は、後述するように医薬品規制調和を図るための官民からなる国際的な組織であり、品質関連事項に関しても多数の国際調和ガイドラインを作成している。一方、審査当局は、ICH ガイドラインに即して、データ評価を行い、その妥当性を判断することとなる。

最近の ICH は、製薬企業が製品のライフサイクルを通じて製品の継続的改善を可能にする品質保証システムを目指しており、そのために製品の開発段階から実製

* International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議

造を見据えた研究を実施することを推奨している。

本論では、新医薬品の品質評価の背景にある基本的な考えを最新の ICH の動も含めて解説する。

1・2 ICH ガイドライン

ICH は、“よりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けること”を理念として日本・米国・EU それぞれの医薬品審査当局と産業界代表で構成されている組織がある。ICH は、上記理念のもと、地域ごとの各種試験の不必要な繰返しを防ぎ人的・物的資源を節約することによって、医薬品開発や承認申請を効率化するため新薬承認審査の基準を国際的に統一し、品質試験・非臨床試験・臨床試験の実施法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化するための作業を実施して

る。ICH の活動対象は、品質 (Q)、安全性 (S)、有効性 (E) および複合領域 (M) に分類される。

ICH は、化学薬品に関しては、2004 年までに安定性 (Q1A(R2), B, C, D, E)、分析法バリデーション (Q2A, B)、不純物 (Q3A(R2), B(R2))、規格および試験方法 (Q6A) に関するガイドラインを作成するとともに、生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) に関しては、ウイルス安全性 (Q5A(R1))、遺伝子発現構成体 (Q5B)、安定性 (Q5C)、製造用細胞基剤 (Q5D)、製造工程更に伴う同等性・同質性評価 (Q5E)、規格および試験方法 (Q6B) に関するガイドラインを作成した。これらのガイドラインによって、新薬の承認申請に用いるためのデータの取得方法に関する調和ガイドラインがほぼ完了した (表 1・1)。そして、化学合成医薬品および生物薬品の両方をカバーする原薬 GMP (good manufacturing practice) に関してもガイドラインが作成された。

医薬品企業は、これらガイドラインに原則として準拠し、新薬承認申請に用いるデータを収集し、評価する。また審査当局は、そのデータや評価の科学的妥当性をこれらガイドラインに従って判断することになる。評価に際して大事なことは、試験対象となる製品の特性や科学的背景を慎重に考慮し、柔軟に対応する必要があることである。科学的に妥当な理由がある場合には、ICH ガイドライン以外の適切な実施方法を用いてもよいのである。

Q1~Q6 までのガイドラインが完成した時期と相前後して、M4Q “品質に関する申請文書の作成要領に関するガイドライン [CTD (common technical document) Q ガイドライン]” が作成された。このガイドラインは、新医薬品の製造販売許

表1・1 ICH品質ガイドライン

通 知 文 書	通知日	通知番号
化学薬品		
・ Q1A(R2)：安定性試験ガイドラインの改定について	2003. 6. 3	医薬審発第 0603001 号
・ Q1B：新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて	1997. 5. 28	薬審第 422 号
・ Q1C：新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて	1997. 5. 28	薬審第 425 号
・ Q1D：原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について	2002. 7. 31	医薬審発第 0731004 号
・ Q1E：安定性データの評価に関するガイドラインについて	2003. 6. 3	医薬審発第 0603004 号
・ Q2A：分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について	1995. 7. 20	薬審第 755 号
・ Q2B：分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について	1997. 10. 28	医薬審第 338 号
・ Q3A(R)：新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について	2006. 12. 4	薬食審査発第 1204001 号
・ Q3B(R)：新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について	2006. 7. 3	薬食審査発第 0703004 号
・ Q3C：医薬品の残留溶媒ガイドラインについて	1998. 3. 30	医薬審第 307 号
・ Q3C(M)：医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について	2002. 12. 25	医薬審発第 1225006 号
・ Q3C(M)：医薬品残留溶媒の限度値について	2002. 12. 3	厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡
・ Q6A：新医薬品の規格及び試験方法の設定について	2001. 5. 1	医薬審発第 568 号
・ Q7A：原薬 GMP のガイドラインについて	2001. 11. 2	医薬発第 1200 号
・ Q8：製剤開発に関するガイドライン	2006. 9. 1	薬食審査発第 0901001 号
・ Q9：品質リスクマネジメントに関するガイドライン	2006. 9. 1	薬食審査発第 0901004 号 薬食監麻発第 0901005 号
生物薬品の品質		
・ Q5A(R1)：「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について	2000. 2. 22	医薬審第 329 号
・ Q5B：組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について	1998. 1. 6	医薬審第 3 号
・ Q5C：生物薬品（バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品）の安定性試験について	1998. 1. 6	医薬審第 6 号
・ Q5D：「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について	2000. 7. 14	医薬審第 873 号
・ Q5E：生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について	2005. 4. 26	薬食審査発第 0426001 号
・ Q6B：生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について	2001. 5. 1	医薬審発第 571 号

申請に際して提出する資料に記載すべき品質関連の項目をリストアップしたものである。新医薬品を承認申請する際に審査当局に提出する各種資料の配列順序を共通化することにより、審査当局と申請者間、あるいは審査当局間の円滑な情報交換が意図されている。

一方、近年“科学とリスクマネジメントに基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な国際調和医薬品品質システムをめざす”というビジョンが、ICHで採択され、Q8からQ10に至るガイドラインはこのビジョンのもとに作成されることとなった。これらのガイドラインは以前のガイドラインと異なり、システム全体を取扱うガイドラインであり、Q8を除きテクニカルなガイドラインの要素が少ない。

1.3 品質評価の目的

品質保証の目的は、当該医薬品の有効性及び安全性を確保することである。

新医薬品の規格および試験方法を定めたICHガイドラインQ6Aでは品質を“原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のよ様な特性を指すこともある。”と定義している。有効性・安全性が確保されている品質か否か、すなわち意図への適切さは、最終的には臨床試験（特に検証的臨床試験）によって判断される。

したがって承認審査では市販される製品の品質が、臨床試験で使用された主要な治験薬のロットと同一あるいは同等の特性をもち得ると判断されれば、適切な品質の医薬品として認められることとなる。なお、この段階では市販製剤は必ずしも製造されていないことに注意。あくまでも今後実生産される製品を見越して判断しているのである。

承認審査段階における医薬品の品質評価では、まず、製品品質が十分に科学的に解明されている必要がある。そして、主要臨床試験ロットに用いられた治験薬の特性解析が十分に行われていることを確認することが重要である。これらの作業を通じて、有効性・安全性を確保するに足る化学的、物理的、生物学的、および微生物学的特性が特定されていなければならない。そのうえで、その特性の中から規格試験が適切に選択されている必要がある。

一方、後述するように、規格試験のみで最終製品の適格性を判定することは困難である。併せてその製造プロセスが、恒常的に同一・同等の特性をもつ医薬品を生産可能か否か、適切な工程管理がなされているかを評価することが必要とな

る。

評価された製造方法に従って、製造されていることを構造設備、バッチレコードを含めて確認することが、新薬承認時における GMP 査察である。

1・4 化学薬品と生物薬品

基本的な品質保証の考えは、化学薬品においても遺伝子組換え医薬品においても同一であるが、その製品の複雑性の程度の違いから評価の尺度が異なる。

遺伝子組換え医薬品の場合、最終製品は化学薬品と異なり均一な製品ではなく、翻訳後修飾の違いに基づく多数の構造の異なる分子の複合体であるケースが多い。さらにタンパク質の高次構造の変化はその活性に大きな影響を与える。そのため、市販製剤と主要臨床試験に用いられたロットの特性を比較する際、化学薬品では“同一性”の有無が問題となるのに対して、生物薬品では“同等・同質性”の観点からの評価が必要となる。

加えて、生物薬品に特有の問題として、製造プロセスに生物由来の原料を用いることによるウイルスなどの汚染のリスクの評価が重要な問題となる。

このような生物薬品の特性から、生物薬品の品質保証には、化学薬品の場合よりもさらに製造方法の理解と管理の比重が大きいことが従来から認識されており、わが国においても従前から製造方法が承認事項となっている。

1・5 規格試験法と工程管理

ICH Q6A では、“規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである”として、このほかにも規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMP の遵守（たとえば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）などの重要性を指摘している。

最終製品は規格試験を経て出荷されるが、規格試験による品質保証は、製造プロセスが適切に設定され、実施されているときに初めて有効である。

規格および試験方法と工程管理の関係に関して考えてみたい。

規格および試験方法に用いられる試験は抜き取り試験である。1ロットあたり 10 万個を超えるような場合でも、通常は数十サンプルを抽出して分析するにすぎない

ので、検出率を考慮する必要がある。たとえば含量均一性試験を例にして説明したい。

個々の錠剤の中に一定量の（表示量の）薬効成分が正しく含有されていることを保証するために含量均一試験が実施される。本試験は、表示量より 25 % 以上あるいは以下の錠剤を不良品とみなし、1 個でもある場合は不適としている。しかしサンプル数はたかだか 10 個あるいは 30 個であり、含量均一性試験の不良品検出率は高くないことに注意すべきである。たとえばサンプル数 10 個のとき、不良品率 5 % の場合 60 % のロットが合格してしまうのである。試験個数を 30 個に増やすと不良品率 5 % の場合合格率 20 % とかなり改善されるが、それでも消費者危険率（医薬品の場合 5 % に設定）よりもかなり高い¹⁾。

しかし、製品が適切に製造されている場合には製品の含量分布は正規分布する。その場合には平均と標準偏差で含量の分布がある程度推定できるため、含量均一性の判定基準を満たしていれば、実際には不良品率がこれほど高くなることはない。

一方、工程が適切に管理されず、含量が正規分布をはずれるようなケースでは、不良品が頻度高く発生しても、検出されないケースが生じうる。たとえば造粒工程で粒子の凝集が生じ、想定外に大きい顆粒が生成した場合には、錠剤中の含量分布が正規分布から + 方向にはずれた分布を示し、結果として不良品を多く含むロットが製造され、しかも含量均一性試験をすり抜けてしまうケースもありうるのである。

言い換えると、含量均一性試験は、製造条件が確立され、その条件が確実に保たれ、製造されていることが前提になっていることになる。そのためには開発段階における医薬品の十分な特性解析と製造プロセスの設計が必要であり、また製造段階では定められた製造プロセスを確実に実施することが必須となる。

もう一つの例を示す。

ICH Q3A(R) は原薬中の不純物に関するガイドラインであり、設定すべき基準値などを定めている。不純物を評価するうえで注意すべきことは、試験条件はあくまでも想定される特定の不純物を対象としたものであり、意図しない不純物に対しては、検出が保証されていないことである。たとえば、通常 HPLC（高速液体クロマトグラフィー）が不純物の検出に用いられるケースが多いが、想定外の不純物は、あらかじめ設定された溶出時間内に溶出していないかもしれないし、検出波長が適当ではないかもしれない。反応工程が安定しており、不純物が特定されている場合に、不純物の分析は可能となるのである。反応工程の管理が不十分である場合など、

不純物を見逃すケースもありうることに留意すべきである。

1・6 品質評価と承認事項

適切な品質の医薬品が恒常的に生産され、医療現場で使用されることが保証されていることを評価することが品質審査の目的である。審査過程を通じて、品質を保証するために必要な要素（最終製品の品質だけでなく、工程管理にかかわる事項を含む）が特定されていることを確認することとなるが、この作業を通じて特定された要素が適切に承認申請書に反映されていることが重要である。

新医薬品は、CTD 様式に基づいたデータセットによって承認申請される。CTD 様式は、階層構造をもっており、第3部に医薬品品質（CMC すべて）に関する個別の試験、工程プロセスのデータなどが記載され、第2部にそのサマリーが、そして第1部に承認申請書（日本の場合）をはじめ地域ごとの提出文書が記載されている（図1・1）。

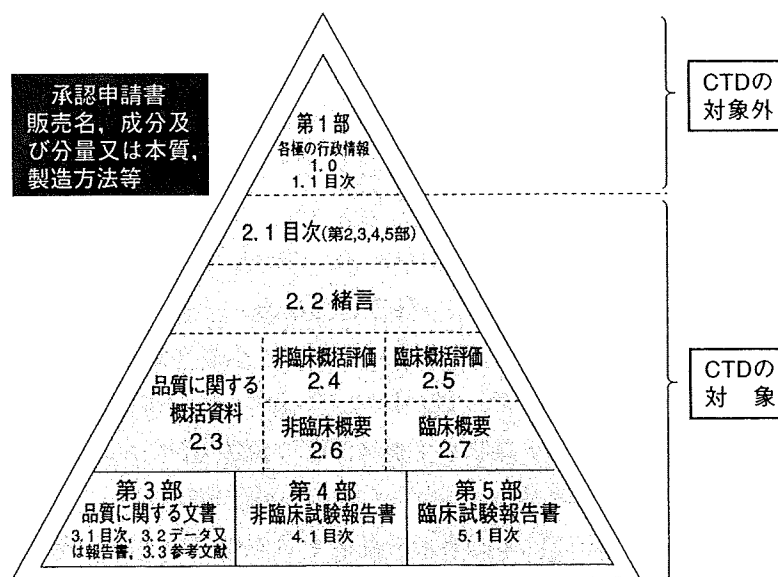


図1・1 ICH CTD 構成の概念図

わが国の医薬品品質保証システムは、欧米の方法とは異なる。欧米では第3部が直接審査の対象となり、当該医薬品が承認されたあかつきには、第3部記載事項が程度の差こそあれすべて承認事項となり、なんらかの薬事規制上の対象となる。

一方、わが国では直接評価の対象となる文書は第2部であり、審査官は必要に応じて適宜第3部を参照する審査方式を採用している（審査のリソースを節約し、効率化を図るためである）。したがって、第2部のサマリーは欧米とは異なりかなりの詳細さが要求されている。そして、品質保証に特に重要な事項は、第2部記載事項の中から承認申請書の記載事項となり、薬事法上の規制対象、すなわち承認事項となるのである。第2部および第3部はあくまで承認申請書記載事項を説明するための説明資料の位置づけである。

1.7 薬事法改正と承認事項

わが国の品質保証制度は、2003年度の薬事法改正で大きく変更され、製造承認制度から製造販売承認制度へと移行した。この制度改正により、製造業者が最終責任を負う制度から、医療現場に医薬品を供給する業者が当該医薬品に責任を負う欧米型の制度となった。その結果、医薬品の安全対策が強化されるとともに、製造販売業者は必ずしも製造工場を所有する必要がなくなり、全面委受託などの多様なビジネスモデルの展開が可能となった。この変更に伴い、製造承認と許可のシステムは、個別医薬品に関する製造販売承認ならびに医薬品製造あるいは販売業者を規制する製造業許可と製造販売業許可の制度へと移行した。

販売業については、その製造販売業としてその責務が明確化され、GQP省令（医薬品・医薬部外品・化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令）とGVP省令（医薬品・医薬部外品・化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令）に基づいて、品質管理および市販後安全対策を実施することとなった。

医薬品の品質に関する承認要件として規格および試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された（施行は2005年4月1日）。また、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することはできなかったが、軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。また、具体的な軽微変更の運用のためのガイドラインが作成され（2005年2月10日薬食審査発0210001号）、目標値・設定値の導入などが行われた。

このような改革により承認書の位置づけが変更されたと考えることができる。従来の承認書は、審査当局と申請者が合意した適格性の判定基準（規格試験方法）を記載することにより当該医薬品が保健衛生上適切な医薬品であることを保証しよう

とするものであった。一方、改正薬事法下においては、製品の適格性（出荷の適否の）判定の基準が規格のみならず製造方法にも及ぶようになった。主要な製造工程管理がパラメーターを含めて記載されることにより、製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準としての性格をもったことになる。

1・8 医薬品の新しい品質保証システム

現在の ICH 品質専門家グループでは、総合的な品質保証システムの構築に向けた活動をしている。CTD-Q ガイドライン施行に向けての対応がほぼ終了した 2003 年 ICH ブラッセル専門家会合で GMP ワークショップが開催され、今後の品質保証システムのあり方が検討された。その結果、§1・2 にも記載したように「[科学]と「リスクマネジメント」に基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な国際調和医薬品品質システムをめざす」というビジョンが採択され、Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）、Q10（医薬品品質システム）のガイドラインはこのビジョンのもとに作成されることとなった。

これらのガイドラインは、他の先端産業で採用している最新の科学とリスクマネジメントの手法を取入れ、製薬企業の自主的な取組みによる製品の継続的な品質の改善を可能にする品質保証システムを構築することが狙いである。

Q8 およびその付属書（現在ステップ 4）では、製剤開発の新しいあり方として、処方設計や工程設計にプロセス解析工学（PAT）などの最新の科学と品質リスクマネジメントを導入することを推奨している。医薬品企業は、品質にとって重要となるリスクを特定し（リスクアセスメント）、対策を施すことによって受容できる程度にリスクを低減し（リスクコントロール）、これらのプロセスと結果を文書化して審査当局に提示する（リスクコミュニケーション）ことが期待されている。このような新しい取組みは規制要件ではないが、このような取組みを実施した場合には、従来の規制要件の弾力的な運用が可能となる基盤づくりを Q8 ガイドラインは目標としている。

一方、Q9 品質リスクマネジメントは、リスクマネジメントの原則を解説し、リスクマネジメントツールの例を紹介している。

Q10 は、新薬承認時の医薬品の品質に直接かかわるガイドラインではないが、製薬企業の取組むべきマネジメントシステムを論じたものである。

この Q8 および Q9 は近い将来多くの承認申請において参照されることとなる。その結果、従来実施されてきた最終製品の規格および試験方法を軸においた品質保証から、リアルタイムリリースに代表されるより上流で品質管理を行う品質保

証に今後移行するケースも少なからず生じる可能性がある。今後は品質リスクマネジメントに基づく医薬品の評価も必要となってくるものと思われる。

参考文献

- 1) 香取典子, 青柳伸男, 小嶋茂雄, 薬剤学, 55, 139~147 (1995).

2. 化学薬品の品質評価

2・1 はじめに

本章では、化学薬品原薬および製剤に関して承認申請から審査のプロセスにおける品質評価のポイントを解説する。承認審査プロセスでは最終製品の品質が適正に評価されているか、その品質の恒常性を維持できる生産工程が確立しているか、さらには承認申請書に品質規格および製造工程が適切に提示されているかがポイントとなる。

新医薬品の承認申請はCTD様式で編纂された資料に基づいて実施されるので、CTD-Qガイドライン(ICH M4Q)で規定された項目に準じて解説することとした。表2・1に原薬に関する、表2・2に製剤に関する、CTD様式で審査当局に提出される事項の配列と内容を示す。この中から特に申請・審査に当たって審査上のポイントになると思われる箇所を中心に、筆者の経験も踏まえて取上げた。

なお、化学薬品としては、ICH Q6Aで有機化学合成的手法を用いて製造された原薬およびその製剤を想定した。

2・2 化学薬品原薬

提出される資料は大きく以下の6種の資料に分けることができる。1) 原薬特性の評価に関する情報、2) 不純物の評価に関する情報、3) 原薬製造に関する情報に加えて、4) 原薬を管理する方法と、5) 原薬を保管する容器や保存条件に関する情報、6) 安定性評価とリテスト期間の設定に関する情報である。

2・2・1 原薬特性の評価

原薬特性に関する情報には、物理的特性、物理化学的特性、化学的特性、微生物学的特性および不純物(不純物に関する情報は事項に記載)が含まれる。微生物学的特性に関する評価を除けば、通常の化学物質の特性の把握と基本的には異なることはない。ただし、一定の薬理作用を期待してヒトに投与される物質であるために、結晶多形、結晶水、粒子径に関する詳細な評価が実施される。これらの要素は原薬

表 2・1 CTD-Q 様式による記載事項の配列と内容（化学薬品原薬） 承認審査事項の対象を太字で示す。

CTD 目次	各項目の内容（例示）
3.2.S 原薬(品名, 製造業者)	
3.2.S.1 一般情報 (品名, 製造業者)	
3.2.S.1.1 名称 (品名, 製造業者)	INN, JAN, IUPAC, 企業コード
3.2.S.1.2 構造 (品名, 製造業者)	分子量・分子式
3.2.S.1.3 一般特性 (品名, 製造業者)	物理的・化学的性質の一覧表
3.2.S.2 製造 (品名, 製造業者)	
3.2.S.2.1 製造業者 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 受託者を含むすべての製造業者の名称, 住所及び分担の範囲, 並びに承認を得ようとする医薬品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設について記載する。
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 製造工程 (合成工程) の流れ図 (出発物質・中間体の分子式, 仕込量, 収率, 化学構造, 試薬の分子式, 仕込量, 化学構造, 及び原薬の分子式, 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含む。) を示すとともに操作条件及び溶媒を明記する。 製造工程中の一連の操作手順を記述する。記述する事項は, 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, 溶媒, 触媒及び試薬の量, 重要工程, プロセス・コントロール, 装置, 操作条件 (温度, 圧力, pH, 時間等) 等である。 代替工程がある場合は, その記載も, 本工程と同程度の詳細さとする。再加工を行う場合には, その工程を明らかにし, その妥当性を示す。妥当性の根拠となるデータを文献等により引用して示すか, 3.2.S.2.5 において添付資料として示す。
3.2.S.2.3 原材料の管理 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 原薬の製造に使用される原材料 (原料, 出発物質, 溶媒, 試薬, 触媒等) について, 当該原材料の使用される工程を明らかにしたうえで一覧表を作成する。 これらの原材料の品質及び管理について記述する。原材料 (培地成分, モノクローナル抗体, 酵素等の生物起源の原材料を含む。) がその使用目的に応じた規格に適合していることを裏付ける資料 (外来性因子のクリアランス又は管理を含む。) を必要に応じて示す。 生物起源の原材料については, その起源, 製造及び特性に関する資料を含める (詳細は 3.2.A.2 に記述)。
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> 重要工程: 製造工程のうち 3.2.S.2.2 で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために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。) を記述する。 重要中間体: 製造工程中で単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。

表2・1 (つづき)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・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.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・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, パイロット・スケール及び実生産規模 (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ときは, 変更内容の説明及び考察を記述する。
3.2.S.3 特性 (品名, 製造業者) 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (品名, 製造業者) 3.2.S.3.2 不純物 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・合成経路, スペクトル分析結果等に基づいた構造決定の結果を示す。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。 ・不純物について記述する。
3.2.S.4 原薬の管理 (品名, 製造業者) 3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (品名, 製造業者) 3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (品名, 製造業者) 3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名, 製造業者) 3.2.S.4.4 ロット分析 (品名, 製造業者) 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・原薬の規格及び試験方法を示す。 ・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。 ・原薬の試験方法の分析法バリデーションについて, 試験成績を示し, 記述する。 ・ロット及びロット分析結果について記述する。 ・原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述する。
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・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。
3.2.S.6 容器及び施栓系 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め, 記述する。また, 容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験 (その他, 重要と思われるものについては, 適宜, 寸法を図示すること) が含まれる。必要に応じて, 公定書にない試験方法を含め, そのバリデーションとともに示すこと。 ・機能を有しない二次包装材 (例えば, 追加保護機能のないもの等) については, 外観・形状に関する簡潔な記述のみでよい。機能を有する二次包装材については, 追加される機能に関して記述する。 ・容器及び施栓系の適格性について, 素材の選択, 防湿性, 遮光性, 素材と原薬との適合性等の観点から, 容器への吸着, 溶出や素材の安全性を示すことを含めて記述する。

表 2・1 (つづき)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.S.7 安定性 (品名, 製造業者)	
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・実施された試験の種類, 試験計画及び試験結果の要約を示す. 苛酷試験, 加速試験等の結果を含める. ・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.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・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する.
3.2.S.7.3 安定性データ (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・表, グラフ, 文章等適切な方法で安定性試験 (苛酷試験, 加速試験等) の結果を示すこと. 分析方法及びそのバリデーションについても記述する.

表 2・2 CTD-Q 様式表記載事項の配列と内容 (化学薬品製剤)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.P 製剤 (品名, 剤型)	
3.2.P.1 製剤及び処方 (品名, 剤型)	製剤及びその処方について記述: ① 剤型 ② 成分分量, すなわち, 剤型中の全成分の一覧, 単位当たりの分量 (過量仕込みがあれば, それを含む.), 配合目的及び準拠すべき品質規格/基準 (公定書各条によるのか自社規格及び試験方法等によるのか) ③ 添付溶解液 ④ 製剤及び添付溶解液に使用する容器及び施栓系の種類
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (品名, 剤型)	製剤開発の経緯の項には, 剤型, 製剤設計・処方, 製造工程, 容器及び施栓系, 微生物学的観点から見た特徴及び使用方法等が, 使用目的に叶うことを裏付けるために実施された開発段階での検討について記述する. 本項に記述する試験は, 規格及び試験方法に基づいて実施する品質管理のためのルーチン試験とは区別すべきものである. 更に, 再現性のあるロット生産, 製剤機能, 製剤の品質に影響すると考えられる製剤設計, 処方, 製剤化工程の特徴的指標 (重要なパラメータ) について明らかにし, 説明すること. 個別に実施した試験又は文献から得られた裏付けデータや結果は本項に含めるか, 別添とする. (製剤機能に関する) 追加データについては, 申請資料の非臨床又は臨床の項を参照してもよい.
3.2.P.2.1 製剤成分 (品名, 剤型)	
3.2.P.2.1.1 原薬 (品名, 剤型)	原薬と 3.2.P.1 に記載の添加剤との配合適性を考察する.
3.2.P.2.1.2 添加剤 (品名, 剤型)	3.2.P.1 に記載の添加剤について, その選択理由, 添加量及び製剤機能に影響する可能性がある特性を各添加剤の機能と関連づけて考察する.

表2・2 (つづき)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.P.2.2 製剤 (品名, 剤型)	
3.2.P.2.2.1 製剤設計 (品名, 剤型)	<ul style="list-style-type: none"> 申請する投与経路及び用法を考慮して, 製剤設計の簡潔な要約を示す. 臨床試験に用いられた製剤処方と 3.2.P.1 に記述した製剤処方とが異なるときは, その違いについて考察する. 必要に応じ, 製剤の同等・同質性に係わる <i>in vitro</i> 試験 (溶出試験等) 又は <i>in vivo</i> 試験 (生物学的同等性試験等) の試験結果について考察する.
3.2.P.2.2.2 過量仕込み (品名, 剤型)	3.2.P.1 に製剤処方の過量仕込みが記載されているときは, その妥当性を示す.
3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質 (品名, 剤型)	製剤特性に関係した事項 (例: pH, イオン強度, 溶出特性, 分散性, 再調製の際の溶解性, 粒度分布, 凝集性, 結晶多形, レオロジー特性, 生物活性/力価, 免疫学的性質等) について記述する.
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (品名, 剤型)	<ul style="list-style-type: none"> 3.2.P.3.3 記載の製造工程の選択及び最適化について, 特に重要な点を説明する. 適宜, 滅菌方法について説明し, その妥当性を示す. 主要な臨床試験に用いたロットの製造工程と 3.2.P.3.3 記載の製造工程との違いが製剤特性に影響を与えうるときは, それについて考察する.
3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (品名, 剤型)	製剤の保存, 移送 (出荷) 及び使用時に用いられる容器及び施栓系の適格性 (3.2.P.7 参照) について考察する. これには, 素材の選択, 防湿性・遮光性, 構成する素材と製剤との適合性 (容器への吸着・溶出を含む), 構成する素材の安全性, 性能 (製剤の一部として申請されている場合は容器/用具からの注出量の再現性等) 等がある.
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (品名, 剤型)	必要に応じて, 製剤の微生物学的観点からみた特徴 (例えば非無菌製剤の微生物限度試験を行わないことの根拠, 抗菌効果のある保存剤を含有する製剤にあつては, その選択理由及び効力を含む.) について考察する. 無菌製剤の場合, 微生物汚染を防ぐための容器及び施栓系の完全性を示す.
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (品名, 剤型)	製剤と溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (溶液中の原薬の沈殿, 注射用容器への吸着, 安定性等) について記述し, 適切かつ必要な情報が添付文書等に記載できるようにする.
3.2.P.3 製造 (品名, 剤型)	
3.2.P.3.1 製造者 (品名, 剤型)	受託者を含むすべての製造業者の名称, 住所及び分担の範囲, 並びに承認を得ようとする医薬品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設について記載する.
3.2.P.3.2 製造処方 (品名, 剤型)	製剤の製造工程に使用するすべての成分の一覧, ロット当たりの分量 (過量仕込みがあれば, それを含む.) 及び準拠すべき品質規格/基準を記載する.

表 2・2 (つづき)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (品名, 剤型) 3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (品名, 剤型) 3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (品名, 剤型)	<ul style="list-style-type: none"> ・製造工程の各工程及び各材料がどの工程で入ってくるかを示した流れ図を記載する。プロセス・コントロール, 中間体試験又は最終的な製品管理が実施される重要工程及び重要点を明示する。 ・包装工程を含む製造工程について, 各工程の順序及び製造規模を記述する。製剤の品質に直接影響する新規の工程または技術及び包装作業について特に詳細に記述する。製造設備について, 少なくとも, 関連する機器の種類 (タンブル・ブレンダー, インライン・ホモゲナイザー等) 及び製造能力を示す。 ・製造工程の各工程について, 時間, 温度, pH 等適切なプロセス・パラメータを示す。パラメータの数値は, 目標としたい範囲で示すことができる。重要工程に関するパラメータの目標としたい数値範囲については, 3.2.P.3.4 でその妥当性を説明すること。環境条件 (発泡製剤のための低湿度条件等) についての記載が必要な場合もある。 ・製品の再加工を提案する場合は, その妥当性を説明しなければならない。妥当性の根拠資料は, 本項に資料又は参考資料として示す。 ・重要工程: 製造工程のうち 3.2.P.3.3 で示された重要工程において工程が適切に管理されていることを保証するために実施される試験方法/判定基準 (その設定根拠となる試験データを含む。) を記述する。 ・重要中間体: 製造工程中で単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。 ・製造工程における重要工程や重要試験に関するプロセス・バリデーション/プロセス評価 (滅菌工程, 無菌工程又は充てん工程のバリデーション等) の記述, 文書化及び結果について記載する。 ・必要に応じ, ウイルス安全性評価について, 3.2.A.2 に記載する。
3.2.P.4 添加剤の管理 (品名, 剤型) 3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (品名, 剤型) 3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (品名, 剤型) 3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名, 剤型) 3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (品名, 剤型) 3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (品名, 剤型)	<p>添加剤の規格及び試験方法を示す。</p> <p>適宜, 添加剤の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。</p> <p>添加剤の試験方法の分析法バリデーションについて, 試験成績を示し, 記述する。</p> <p>適宜, 添加剤の規格設定の妥当性について記述する。</p> <p>ヒト又は動物起源の添加剤について, 外来性因子に関する情報 (起原, 規格及び試験方法, 実施された試験に関する記述, ウイルス安全性データ等) を示す (詳細は 3.2.A.2 に記述)。</p>