

にというより同じ場所で必ず局方のハーモナイゼーションの議論が先週もありました。そこで進んでおります。

もっと進めてほしいとか、やり方を変えてほしいという話は、課長の方に言って頂ければと思います。

（本稿は、当協会が平成20年6月13日（金）にホテル阪急インターナショナルにおいて開催した「東西合同薬事法規（研究）委員会」における特別講演講師の講演要旨である。）

**PHARM TECH**  
**ファームテックジャパン JAPAN**

**(別刷)**

平成 年 月 Vol. No.

---

じほう

# 開発段階の品質管理と治験薬GMP

Pharmaceutical Development and Investigational Product GMP

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

檜山行雄

YUKIO HIYAMA

National Institute of Health Sciences

## はじめに

マイクロドーズ臨床試験を含む前期探索的臨床試験を推進していくことが、わが国における医薬品開発をより効率よく進められるという認識から「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」をテーマとする厚生労働科学研究班(主任研究者大野泰雄)<sup>1)</sup>が2006年12月28日に立ち上げられた。この研究班の1年半の検討を基礎としてマイクロドーズ臨床試験指針<sup>2)</sup>が発行され、また治験薬GMPが改訂<sup>3)</sup>された。本稿では、研究開発段階(化学薬品)における品質管理の課題および治験薬の役割を概観し、治験薬GMPの改訂の主な論点を解説する。

なお、研究班における詳細な検討経緯は分担研究報告書<sup>4)</sup>、また古田士真一氏の解説記事<sup>5)</sup>を参照されたい。

## 1 開発過程における品質管理の要点

新医薬品の開発過程を図1(化学薬品と限定)に示す。ここで各段階における被験物質とそれらに求められるもの(品質管理の要点)に注目する(図2)。言うまでもなく、すべての段階においてそれぞれの試験の成立・保証が品質管理の目的の一つである。前臨床段階においては動物による安全性試験を実施し、開発候補品が臨床試験に進めるかどうかの決定がゴールとなる。被験物質に求められることとしては、安全性試験の保証とトキシコキネテ

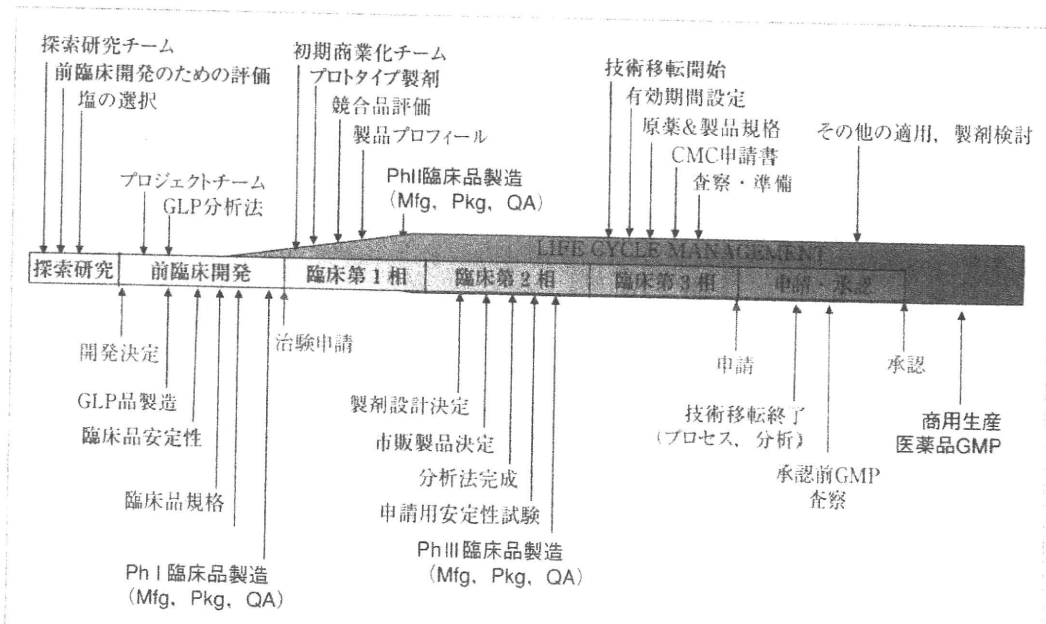


図1 医薬品の開発における製品開発過程(化学薬品)

\*本稿は、2008年11月26日開催のAPDDシンポジウムおよび同年12月12日開催の日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催シンポジウムにおける筆者の講演をもとにまとめ直したものである。

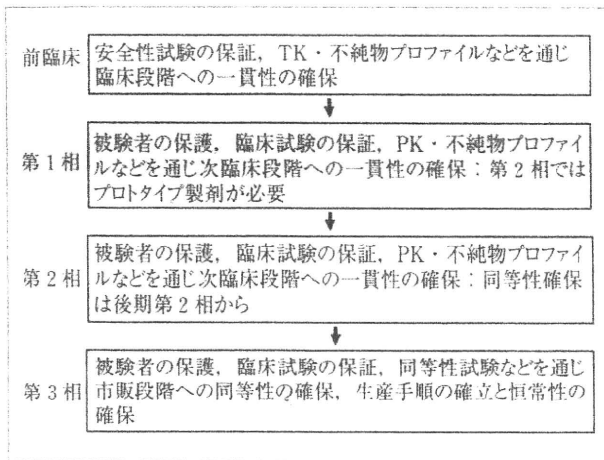


図2 開発段階における品質管理の課題の流れ

イクス, 不純物プロファイルなどを通じた臨床段階への一貫性がある。臨床第1相に用いる被験物質(これ以後治験薬)に対してはGMPのルールが適用され始め, 被験者の保護が品質管理の重要な目的として加わる。この段階ではカプセル入りの原薬など簡単な剤形が用いられることが多いものの, ファーマコキネティクス, 不純物プロファイルデータをもとにした吸収性・安全性に関して, 第2相試験に用いられる想定製剤への一貫性が求められる。第2相試験においては市販製剤を目指して, 有効性および用量を決めるため, 製剤処方はもとより製造法の骨格や分析法がほぼ確定される。したがって, この段階以後に用いられる治験薬から市販製剤には一貫性以上の同等性が求められる。臨床第3相試験においては市販製剤への同等性を求められるのは当然である以上に, 製造法も市販製造を反映したものとなることが求められる。余談かもしれないが, 欧米の製薬企業は第3相用の治験薬を工場の生産ラインで製造を行うことが多いのに対し, 日本の企業はそのようなケースは少ないように思われる。これには, 第3相の臨床試験の規模, 市販への自信・コミットメント, 審査における同等性説明の難易度などが関係しているものと思われる。

ICHガイドラインは申請資料作成のためのものであり, 開発段階のどこで何をしなければならないということを指示するものではない。したがって, 例えば, 治験薬の不純物プロファイルはICHのQ3A, Q3Bに示された安全性の確認(Qualification)の考え方に沿い, 各開発者の責任下により管理されているのが現実である。また, 開発過程における基準を規定することは, 柔軟性を失わせることが懸念され, 望まれてはいないようだ。

## 2 治験薬GMP改訂の経緯および要点

研究班の組織としては, 日薬連のGMP委員会(現品質委員会)において治験薬GMPの業界案をまとめられていた古田土真一氏, マイクロドーズ臨床試験の専門家である武田薬品工業の残華淳彦氏, 理化学研究所の矢野恒夫氏, 製薬協のICH担当である松木滋氏, またGMPの専門家である医薬品医療機器総合機構の清原孝雄氏に協力者として研究班に入っていた。

研究班の初期の議論(2007年1月:図3)において, 治験段階の品質管理は治験段階の必要に応じて行うべきであると結論した。したがって, 旧治験薬GMPの通知は治験の前半に関しては過剰な要求をする一方, 後期に対しては不十分などところがあるという認識であった。治験段階に応じた要件を整理したうえで何らかの治験薬GMPに関する指針を作り, その後にマイクロドーズ臨床試験など前期探索的臨床試験における指針を同時に作るという計画であった。しかし, 研究班全体として, 「前期探索的臨床試験も治験として行うべきである」という方針が示され, GMPに関する指針は一本で書くことになった。また, 指針を作成するうえでは, 国際調和も重要な要素としてとらえた。

図4にWHOのヒト用治験薬ガイドラインおよび旧治験薬GMP通知にある原則を転記した。WHOガイドラインには4点あり, 1点目が治験の信頼性を保証すること, 2点目が開発段階の製品と将来の市販品との一貫性を保証すること, 3点目が被験者を守ること, 4点目に文書化があげられている。一方, 平成9年5月に監視指導課長通知の中には3点あげられている。1点目は臨床試験の信頼性の確保, 2点目は治験薬と市販後の製品の同一

**要旨**  
 (あるべき姿)  
 治験段階の品質管理(治験薬GMP)は治験段階の必要に応じて行うべきである  
 (現状)  
 治験薬GMP通知は前期治験に対し過剰な要求をする一方, 後期治験に対しては不十分などところがある  
 (課題)  
 治験段階に応じた要件の整理をした上で指針を作成する  
 MD/eINDのための指針は治験薬GMPのAnnexとする(?)  
 国際調和を考慮すべき  
 治験薬GMPの改訂は早急に実施すべきである(別の作業班?)

図3 治験薬GMPについて—あるべき姿, 現状と課題—  
2007年1月22日, 大野班班会議資料



WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドライン(2.General Considerations)

- ・開発段階の製品のバッチ内およびバッチ間の一貫性を保証し、治験の信頼性を保証すること
- ・開発段階の製品と将来の市販製品との一貫性を保証することにより、市販製品の有効性と安全性に対する治験の適切性を保証すること
- ・製造上の過誤(滅菌などの重要工程の省略、汚染及び交叉汚染、混同、誤表示等)、あるいは不十分な品質の原料や成分に起因する品質劣化製品から被験者を守ること
- ・製造工程におけるすべての変更を文書化すること

平成9年5月20日付薬監第70号より

- ア治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること
- イ治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保すること
- ウ治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護すること

図4 治験薬GMPの一般原則

性を保証すること、3点目に被験者を保護すること、である。2点目の同一性を保証するというは開発の最終段階では実現可能であろうが、開発初期には無理な要求であり、誤解を招く記述ではなかったらうか。

いずれにせよ大きく分け、被験者の保護、治験そのものの保証、将来の製品に対するつながり一貫性(後期は同等性)の3点が原則になると考察した。WHOガイドラインにある文書化はこの3つの原則目的を保証するための手段であろうと考えた。

3点の原則、被験者の保護、治験の保証、市販製剤への一貫性を開発段階ごとにどれくらい必要かを図5に示す。3点ともそれぞれの段階において必須であり、その強弱はないと考えた。ただ、市販製剤への一貫性というものを考えると、開発後半では同等性なり、場合により同一性が必要ではあるが、第1相で同一性が必要かという、同じ処方を使うことはほとんどなく、しかし、つながりが必要であると結論した。これは本稿前半で記述したような開発段階を精査したうえでの結論であった。さらに第1相試験の前に行うマイクロドーズ臨床試験などの前期探索的試験に関しては、一貫性も必要なのかという疑問も出てくる。前期探索的臨床試験の目的は開発候補品を選ぶことであるからである。そこで使われる治験薬で得られたデータをもとにして、製剤に関して、その上に積み上げということはなされないからである。

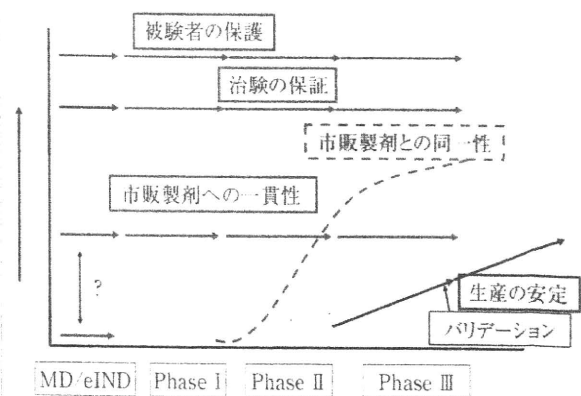


図5 開発段階に応じた各原則の適用レベル

### 3 3極の現状

2007年1月現在の治験薬GMPについてのICHの3極の現状を図6に示す。日本においては10年ほど前に出された480号の局長通知が有効となっている。EUでは、EU GMPのAnnex 13として治験薬GMPが明記されている。米国の状況というのは2年ほど前に第1相試験のみの治験薬製造であれば、米国のGMPのCFR(省令レベル)適用免除とする案が出された。いずれにせよ治験薬に関するGMPは市販後のもののGMPとは同一には扱えないという認識が世界的にある。

**【日本】**

治験薬が薬事法上の医薬品に該当しないこと、新GCP基準に謳われたことより、平成9年(1997年)の厚生省業務局長通知「薬発第480号(治験薬GMP)」として発出、要件化  
 ⇒治験段階すべて同じルール(eg バリデーションを要求)、改正医薬品GMP省令との不整合、国際調和の観点から陳腐化。初期治験には過剰である一方、後期には不十分  
 ⇒改正治験薬GMP(業界案)が提出されている

**【EU】**

EU-GMPのAnnex 13として治験薬GMPとしての要件を明記(EU-GMP本文に代替するものではなく、治験薬製造に関する特別な事項を上乗せ補充)  
 ⇒Directive 2001/20/EC(GCP規則)の2004年施行に伴い、治験薬製造であっても製造許可と管理を義務付け  
 ⇒第三国(日本を含む)からの輸入治験薬についてはQualified Personの保証が必要

**【米国】**

治験薬であっても、原則的に医薬品のcGMPをそのまま適用  
 ⇒2006年1月に、Phase I のみの治験薬製造であれば21 CFR 210 & 211(cGMPを記した法律)を適用免除としたFederal Registerを発出したが、反対意見も出たため検討中  
 ⇒Phase I 治験薬製造に対する21 CFR 210 & 211の適用免除の穴埋めとして、「Phase I 用cGMPガイダンス(案)」を発表したが、まだファイナル版に至っていない

図6 “治験薬GMP”の3極現状(2007.1現在)

- ◆ 現行の治験薬GMPの運用において現実に企業が直面している課題として
  - ✓ 日欧米それぞれの治験に対応させた治験薬GMP対応への無駄な労力の回避
    - ⇒ 現在はダブルスタンダード、トリプルスタンダードによる運用
  - ✓ 日本固有の治験薬GMPの特異性の回避
    - ・ 治験薬GMP三役と出荷承認システム
    - ・ 治験薬製品標準書
    - ・ 治験薬製造管理基準書などの特定名称の基準書
  - ✓ 輸入対照薬およびそのプラセボの調達の高難性と曖昧な規定の明確化
    - ⇒ 日本国内企業間では紳士協定に基づく暗黙の了解による対応
  - ✓ 不明瞭なバリデーションの要件に対する明確化
    - ⇒ ベリフィケーションの概念がない
  - ✓ 開発段階による差や医薬品GMPとの差に対する明確化
    - ⇒ 現在は形式的な組織運営またはオーバーコントロールの両極端として実行



ICH Q7Aの第19章のような医薬品のGMPの準用規定として、開発初期～中期にかけてはガイドライン対応とするのも一考

図7 (旧) 治験薬GMPに対する企業の実務的な課題

図7は、2007年1月当時における、治験薬GMPに係わる企業の実務的な課題を示す。①国際調和の欠如により、二重三重の運用を強いられていること、②日本固有の治験薬GMPの特異的なところは、治験薬GMPの三役は役割が決まっていること、③バリデーションの要件があるものの、ベリフィケーションの概念がないこと、が運営の障害になっていると企業側の協力者からあげられた。また形式的な運営が行われたり、開発段階にメリハリをつけず画一的な運営が行われたり、企業により、いろいろ極端な運営がなされているという指摘もあった。

#### 4 改訂治験薬GMPの要点

治験薬は薬事法上の医薬品には該当しないという原則論がある。したがって医薬品のGMPは自動的に適用外になる。そのために治験薬GMPはGCP省令の傘のもとに規定されているという状況にある。このことに関して議論もされた。欧米のように医薬品GMPに入れるほうがいいのではないかという意見が国内からはあった。しかし、先に述べた治験薬GMPの3つの原則目的を達成するうえで障害になるという説得力のある論はなかった。一方、治験薬GMP関連の改訂作業を行っている米国の担当者からは、「治験薬GMPが医薬品GMPの一部であるという法的な位置づけは、治験薬GMPの柔軟な運用を

治験薬は薬事法上、第80条の2第2項に示されるとおり医薬品ではなく「薬物」  
その製造管理及び品質管理については、医薬品のGMP省令ではなく、GCP省令第17条(企業主導の治験)及び第26条の3(医師主導の治験)の規定に基づくもの  
マイクロドーズ臨床試験など早期探索の段階を含む臨床試験に使用する治験薬を想定し、「治験の特性を考慮し、治験の段階に応じた品質保証が可能」となるよう改正を行うもの

図8 治験薬GMPの改訂の基本点

- (主な課題1)  
開発の進展状況に関わらない一律的な要件
  - 開発初期においては過重
  - 開発後期においては医薬品GMPに比して不十分(改正のポイント)
  - 要件を一律的に規定することは困難であるため、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して適切だと思われる要件については柔軟に運用することとしたこと
  - 製造施設の構造設備については、開発の進展状況を考慮しない一律な基準に代えて、構造設備として留意すべき点等について列記したこと
- (主な課題2)  
現行の医薬品GMP省令等との差違
  - 治験薬に係る各種管理者の設置規定がある
  - 治験薬品質管理者による出荷判定が規定されている
  - 変更および逸脱に係る規定がない
  - 文書および記録の保管期間がまちまち(3年保存、5年保存)(改正のポイント)
  - 各種管理者の設置規定に代えて、品質部門を主にした責任体制の構築を求めたこと
  - 品質部門の主たる責任業務として治験薬の出荷の管理を明確化したこと
  - 変更および逸脱に関する項目を追加したこと
  - 文書および記録の管理の期間について、GCP省令の規定(3年保存)と整合させたこと
  - これらの改訂の趣旨が明確になるよう、Q&A(未発出)を作成したこと

図9 平成9年治験薬GMPの主な課題と改訂のポイントについて

推進するためには障害となることもある。第1相臨床試験の治験薬には医薬品GMPのルールを適用しないという案を提示したところ、法律違反であるとの指摘もされた」という米国の課題を聞いた。法的位置づけまで変え、メリットの多くない調和はするべきでないとの結論を得、結論としては今の体制を存続させることとなった(図8)。

研究班に対し指摘された課題に対し、今回の改訂によってほとんどの点に関して対応が果たしたものとする(図9)。また治験薬GMPの「3. 基本的な考え方 3.1」には「本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適用されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい」とあるように「医薬品品質システム(ICH Q10ガイドライン)」も意識した改訂となっている。

話を戻すが、GMPの規則そのものでは品質管理の具体的手法を規定してはいない。例えば、原薬の不純物の上限はGMP規則に由来するものではなく、安全性の基準からくるものであり、品質管理の基準に取り入れたものである。今回の改訂作業に際し、治験薬GMP規則と具体的な品質管理の基準・手法を混同したうえでの意見を多く耳にした。治験薬GMPが厳しいと指摘された背景にはこのような混同が多くあったのではないかと推察する。

3つの原則を理解し、治験段階に応じた科学的な品質管理の手法を採用・対応できるような品質システムを組まれるように期待する。

#### ■参考文献

- 1) 大野泰雄：「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」厚生労働科学研究成果データベース (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>)
- 2) マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス(平成20年6月3日、薬食審査発第0603001号)
- 3) 治験薬の製造管理、品質管理に関する基準(治験薬GMP)(平成20年7月9日、薬食発第0709002号)
- 4) 檜山行雄：「探索的臨床試験における被験物質の品質確保について—探索的臨床試験における品質保証の方針—」18年度報告「探索的臨床試験における被験物質の品質確保について—探索的臨床試験における品質管理手法及び治験薬GMPの改定への提案—」19年度報告 (<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>)
- 5) 古田土真一：「治験薬GMPの改正ポイントについて」, PHARM TECH JAPAN, 24(5), 835-839(2008)

## CSV、ER/ES 対応のパートナー

イーコンプライアンス

検索

### 無料進呈中!

システム信頼性保証の考え方冊子  
 CSV 実践講座冊子  
 グローバル規制要件の動向 DVD  
 当社ホームページからご請求下さい!!

### セミナー開催

FDA 査察対応セミナー  
 CSV 実践セミナー (GAMP 5, ANNEX 11, FDA)  
 21 CFR Part 11 対応セミナー  
 【超入門】コンピュータバリデーション

### コンサルテーション

ご相談ください!

Part 11 に対応したい  
 GAMP 5 に対応した CSV SOP を作成したい  
 FDA の査察に対応したい  
 CSV を実施したい  
 ベンダーオーディットを実施したい

### 書籍出版 好評発売中!

GAMP 5, FDA, Annex 11 に対応した  
**コンピュータバリデーション実施の手引き**  
 B5版 94頁 10,000円(税込) ISBN: 978-4-904512-00-5  
 グローバル標準、業界標準、最新の規制要件に適合したCSVの  
 手順書を作成する際にはお勧めの1冊!!

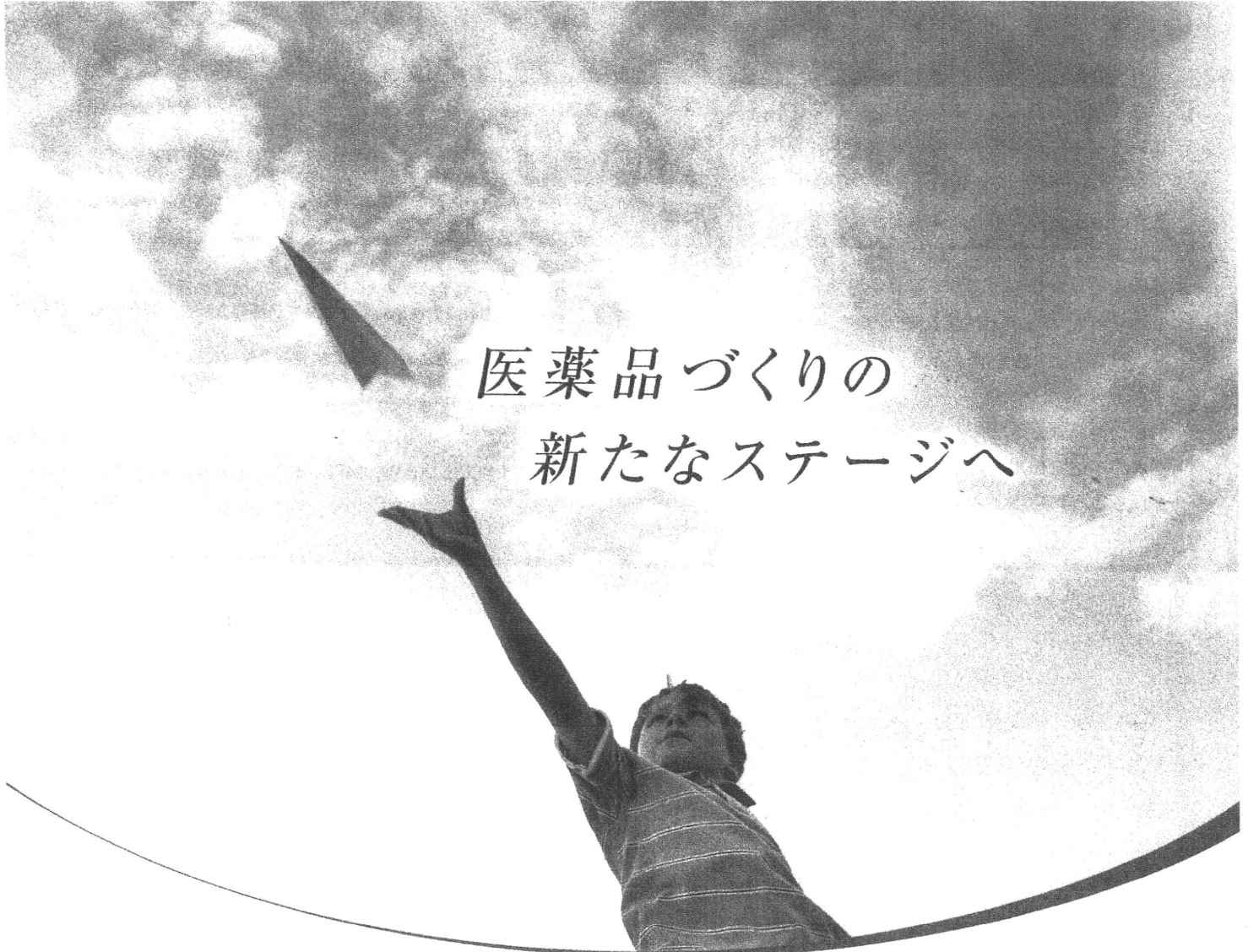


株式会社イーコンプライアンス

<http://eCompliance.co.jp>

〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1-14-10 三原堂本店ビル7階  
 TEL: 03 (5647) 8917 FAX: 03 (5647) 8918

DM資料請求カードNo.68



## 医薬品づくりの 新たなステージへ

### cGMPに準拠した治験薬製造

新薬の開発に欠かせない治験薬。田辺三菱製薬工場は、医薬品の製造受託だけでなく、国際標準に準拠した固形剤や半固形剤の治験薬を製造しています。特に固形剤は、国内・海外からの豊富な査察実績をもち最先端の機器と技術を駆使し、PIからPⅢまでの幅広いニーズに対応しています。創薬企業で培ったノウハウをフルに活用して、これからも新薬の開発を積極的に支援します。



治験薬製造棟(吉富)



田辺三菱製薬工場株式会社

委託についてのお問い合わせは【本社技術統括部】TEL.06-6201-2028【ホームページ】<http://www.mtpharma-f.co.jp>

本社: 〒541-0046 大阪市中央区平野町2-6-9 TEL.06-6227-5152 定利工場: 〒326-0324 栃木県足利市久保田町588-3 TEL.0284-71-7111

小野田工場: 〒756-0054 山口県山陽小野田市大字小野田7473-2 TEL.0836-83-8900 吉富工場: 〒871-8550 福岡県東上郡吉富町大字小祝955 TEL.0979-23-8980

《イントロダクション》

ICH ガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について†

檜 山 行 雄 \* Yukio Hiyama  
国立医薬品食品衛生研究所

## 《イントロダクション》

## ICH ガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について†

檜 山 行 雄\* Yukio Hiyama

国立医薬品食品衛生研究所

医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) により最近発効された製剤開発 (Q8), 品質リスクマネジメント (Q9), 医薬品品質システム (Q10) の各ガイドラインの主論点を概説する。又, 3つのガイドラインの実践を推進する ICH IWG (Implementation Working Group) の活動を紹介する。IWG の課題の中からリアルタイムの品質管理の意義を考えてみる。

## 1. ICH の経緯

『優れた新薬は患者の手にすみやかにわたるべきである。しかし, 医薬品開発の中心となっている日本, 米国, 欧州の3つの地域 (3極) 間での新規医薬品の審査の基準の違いがこの目的の障害になっている。』との認識から3極の行政 (日本: 厚生労働省, 米国: 食品医薬品庁 (FDA), EU: 欧州委員会 (EC)), 企業 (日本: 日本製薬工業協会 (JPMA), 米国: 米国研究製薬工業協会 (PhRMA), EU: 欧州製薬団体連合会 (EFPIA)) の6者が集まり, 提出データの国際調和を進めるため ICH が1990年に組織された<sup>1)</sup>。これまでに, 有効性 (E: Efficacy), 安全性 (S: Safety), 品質 (Q: Quality) の3分野

\* 昭和54年東京大学大学院工業化学博士課程修了。米国イリノイ大学, NIH 研究員を経て米国アップジョンに勤務。平成14年4月より国立衛研薬品部室長。ICH Q9, Q10 厚生労働省トピックリーダー。

連絡先: 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1  
E-mail: hiyama@nihs.go.jp

† 本稿は「医薬品の品質のためのガイドライン ICH Q8 及び Q9 について」, ファルマシア, Vol. 43, 337-342 (2007) に加筆修正したものである。

で約60のガイドラインが作成され規制の国際調和に大きな貢献をしてきた。

2003年7月にGMP (Good Manufacturing Practices) ワークショップが開催され, 医薬品品質保証の将来のあるべき姿を考え, 今後, 国際調和ガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。厚生労働省は, 改正薬事法下における品質関連規制の概説をするとともに, 経営者責任, 技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証体制の構築 (図1) を提案した。会議は“科学とリスクマネジメントに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体系: 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。これにより, 品質システムの基礎となる製剤開発 (Q8: Pharmaceu-

2003年7月ブラッセル厚生労働省スライド15/15

## MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- ※ Throughout the product life cycle

- From development to post-marketing

- ※ Includes;

- Risk management

- Technology transfer

- Change control, etc.

図1 2003年 ICH GMP ワークショップにおける厚生労働省代表の講演スライドの一部



tical Development)と品質リスクマネジメント(Q9: Quality Risk Management)を新たなトピックにとりあげてを合意し、段階的にビジョン達成をめざすこととなった。

2年をかけたQ8、Q9の二つのガイドラインが作成され、我が国では平成18年9月に厚生労働省より通知された。この間、以下のような意見が出され活発な議論が行われた。

1) 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と。これを解決するためにICHなどの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マネジメントと科学である。

2) 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。この理由には、規制による妨げ、開発スピードの要求により本質的な“品質”がおろそかになったことが考えられる。

3) 製造工程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 だけが追跡される傾向があったが、実際には special cause による逸脱はほとんどなく、開発研究が不十分なため通常の変動要因 (normal cause) に対する解析がおろそか過ぎたのではないかと。

4) さまざまな新分析法を応用したデータとりがここ1~2年で行われた。その結果、想定していた以上に、今までの製造工程における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。このような動きを規制側は支援すべきである。

この後、ISOの品質マネジメントの概念を基に医薬品品質システム(Q10)ガイドラインが2008年6月に、Q8の補遺Q8R1が2008年11月に最終合意され、現在、各極内における通知の準備が行われている。さらに、これらの三つのガイドラインに基づく品質システムの運営を推進するためIWGが2008年6月に編成され、Q&A、教育資料作成を開始した。

## 2. ICH Q8 製剤開発ガイドラインの主論点

ガイドラインの構成は目的、適用範囲、製剤成分(原薬、添加剤)、製剤(製剤設計、過量仕込み、物理的・化学的性質及び生物学的性質)、製造工程の開

発経緯、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴、溶解液や使用時の容器/用具との適合性、用語で合計8ページと簡潔にまとめられている。又、『QbD (Quality by Design)』、『デザインスペース』という新しい概念が導入されている。

製剤開発研究とは『適正な品質を有する製品を設計すること』および『意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程を設計すること』と規定している。ガイドラインの意図は、新薬申請資料の『製剤開発の経緯』の項にどのような記載をするかを示すことであつたが、審査に用いるだけでなく、GMP査察官へ対する情報提供も目的とする事となった。

このガイドラインでは科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨し、

『製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース、規格、及び製造管理の確立に役立つ』

『意図した品質の製品を確実に生産する工程の能力(異なる操作条件、異なる製造スケールまたは異なる装置を用いた場合の製造工程の性能など)に関する評価結果をこの項に示すことができる。工程の頑健性に対する理解があれば、リスク評価とリスク低減に有用であり、将来の製造と工程の改善、特にリスクマネジメント手法を用いた改善に役立てることができる。』という記載がある。

製剤研究のあり方として最低限記載が必要な事項と追加的(任意)事項と分け、示されている。前者として『原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示す。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。』ことが期待されている。一方、後者は『原料特性、代替の操作、製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めるための研究。実験計画法; Process Analytical Technology; 品質リスクマネジメントの適用; デザインスペースの拡大など、高度な科学的理解の提示。』である。追加的事項も示した場合には『弾力的な規制』が可能となっている。これには、リスクに基づいた規制当局の判断(審査及び査察)、追加の審査を受けることな



く、承認書に記載されたデザインスペース内で製造工程を改善すること、承認後申請の低減、最終の製品出荷試験（実施）の減少につながる「リアルタイム」の品質管理を挙げている。

新しい概念として導入された『QbD (Quality by Design)』は、『製品の品質は、製造工程で造り込まれるものであって、試験 (Quality by Testing) によって造られるものではない。』という考え方である。一方『デザインスペース』は品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用と定義され、このデザインスペース内で変更することは、行政手続き上では、変更とはみなされない。

規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まるという原則を明確に示したことは大きな意義がある。この原則に沿い、承認後の変更手続きにリスクの程度によりメリハリがつくように ICH の各極において制度改革が行われている。

Q8 本文に示された理念の明確な説明の記載を望む声が強くと補遺としての Q8R1 が作成され、2008 年 11 月には最終合意された。その中では製剤の品質に大きく影響を与える「重要品質特性 (CQA: critical quality attribute)」の特定が要求され、特に CQA と製造工程との関係の理解を進めることが強く推奨されている。また、製剤開発の知識をもとに、リスクマネジメントを有効に使いながら、製造管理及び品質管理の組み合わせである「管理戦略」を設定することが期待されている。

### 3. ICH Q9 品質リスクマネジメントガイドライン

ガイドラインの構成は序文、適用範囲、原則、一般的なプロセス、リスクマネジメントの手法、医薬品業界及び規制当局における活動への統合、定義、参照文献である。リスクの定義として『危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ』を採用し、危害の定義を『健康への被害、製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む。』とし製品の供給欠如も含めている。

序文において、“リスクマネジメントとは『リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること』であ

り、多くの産業活動や行政活動、及びこれらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている。製薬企業においても品質システムの重要性は認識されてきており、リスクマネジメントは、効果的な品質システムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある。しかし、医薬品の品質分野ではリスクマネジメントが十分に適用されていない。このため、医薬品品質のためのリスクマネジメントの定義、典型的なプロセスを示し、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである。”と現状認識およびガイドラインの目的を述べている。

具体的な適用範囲としては原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、及びバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請/審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

品質リスクマネジメントの原則としては、品質に対するリスクの評価は科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結すること及びリスクマネジメントの過程における資源配分はリスクの程度に相応するべきであることの二つが挙げられている。

Q9 の作成過程において、本文によるプロセスなどの説明と付属書の説明だけでは、具体的にどのように使って良いかわからないとの意見が多く寄せられた。これに 대응するため Q9 のメンバー有志は 400 枚を超える教育スライドを作成し、日本語訳も含め ICH のホームページに掲載した<sup>2)</sup>。又、ガイドラインの作成の過程については文献<sup>3)</sup>を参照されたい。

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、他の品質関連のガイドラインあるいは行政方針の基礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される。

### 4. ICH Q10 医薬品品質システムガイドラインの概略

医薬品品質システムとは「品質に係わる事項について製薬企業を指揮管理するマネジメントシステム」であり、Q10 ガイドラインは医薬品品質システムの一つのモデルを示している。端的に言えば、医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進するためのガイドライン

である。又、GMPには包含されていない経営者の責任、製品開発（製剤：ICHQ8, 原薬：ICHQ11）と生産工場間の知識の共有などが内容となっている。

ガイドラインの第一章は適用範囲を規定し、手法として知識管理並びに品質リスクマネジメントを示し、システム設計上の考慮点を列挙し、品質システムモデルの全体像を示している。これに続き、経営陣の責任、プロセス稼働性能及び製品品質の継続的改善、医薬品品質システムの継続的改善と流れる章立てをしている。又、「科学及びリスクに基づく薬事上のアプローチを向上させる今後見込まれる機会」が付属書1に示され、ICH Q8, Q9, 並びに Q10 を実践した場合、例えば「プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする」ことなどが列挙されている。

医薬品品質システムモデルの理解を助けるために図（図2）が示されている。図の上段に示すとおり、医薬品開発、技術移転、商業的製造及び製品の終結の全ての製品ライフサイクル段階を適用範囲としている。医薬品品質システムは、図に示すようにICH各極のGMPを補強する。また、各極のGMPが治験薬にも適用されることを示している。次の横枠は、経営陣の責任が製品ライフサイクルの全ての段階に対して重要であることを示している。その下の横枠は、医薬品品質システムにおいて中核をなす要素を列挙している。一番下の横枠は、ライフサイクルの各段階を通じて適用される、達成のための手法、すなわち知識管理と品質リスクマネジメントを図示している。これらの達成のための手法は、製品実現の達成、管理できた状態の確立並びに維持、及び継続的改善の促進という、医薬品品質システムの目的を

支援するものである。

「ICHQ10は現行の規制要件を超えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である。」との原則がある。現行の規制に加えた規制を創出する意図は無いことは確かであるものの、我が国においては製薬企業、つまり製造販売業者へ対する品質管理基準（GQP）が法的な要件となっているためQ10の内容の多くが日本においては、すでに法的な期待となっていることを認識しておく必要がある。

医薬品品質システムガイドラインは、2003年のGMPワークショップ以来、「製造科学について深い理解が示された場合の柔軟な規制」の受け皿として期待されてきた。それに加え、昨今のグリセリン、ヘパリン問題から、サプライチェーンの強化へと関心がシフトした。その結果、ガイドライン作成の最終段階において、経営陣の責任に「医薬品品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、いかなる外部委託作業及び購入資材の質の監督及びレビューにまで及ぶ。製薬企業は、外部委託作業及び購入資材の質の監督を保証するためのプロセスが実施されていることを確実にし、最終的な責任を負う。」という記載が追加・拡充された。

## 5. 三つのガイドラインの役割とICH Q IWGの活動

Q8には製剤開発が科学とリスクマネジメントに基づき行われるべきことと製剤開発によって得られた知識がその他の領域のリスクマネジメントの基礎となることが強調されている。一方、Q9には製剤開発はリスクマネジメントの適用領域とされ、付属文書II 3『開発におけるリスクマネジメント』には、適用機会として、安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体、幅広い物質物性（粒度分布、水分含量、流動特性など）に関する化合物特性解析、適切な規格や製造管理法の確立、品質特性の変動の抑制/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の評価などが例示されている。

このように製剤・製造プロセス開発はリスクマネジメントの適用が強く推奨される領域である。製剤・工程開発から製造・品質管理にいたる過程をリスクマネジメントの用語で説明すると、『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、評価法設計など開発はリスクアセスメン

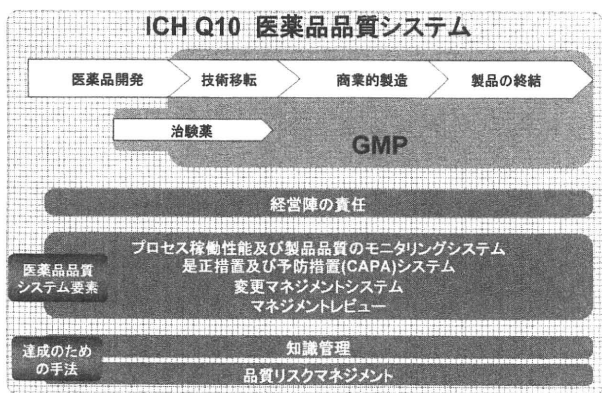


図2 ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解

トと捉えられ、開発段階でき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。』となる。

一方、Q8ガイドラインの目的には“(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。又、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。これにより、製品設計・製造プロセス設計における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(官民間のリスクコミュニケーション)を求めている。さらに、規制適用の程度がリスクの程度によることを述べている。

又、Q10の序文には「ICH Q10は、公衆衛生の利益のために、世界中で医薬品の品質及び安定供給を強化する実効的な医薬品品質システムに対する、企業及び規制当局の支持を具体的に示している。製品ライフサイクルの全期間にわたりICH Q10を実施することは、イノベーションと継続的改善を促進し、医薬品開発と製造活動の連携を強化するものでなければならない。」とあるように、企業のみならず行政への高い期待を示している。

このように3つのガイドラインは、企業へ対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざした努力を促し、それに呼応し、行政の係わりを弾力的に行える体制を構築していくことを推奨している。

さて、2005年にQ8、Q9ガイドラインが仮合意されて以来、各ガイドラインに関する議論には以下のような印象がある。

1) Q8ガイドラインに関連しては、デザインスペースをどのように構築していくのかという技術論、デザインスペースをどのように承認書の製造法

欄に書き込むのかといった薬事上の議論が活発に行われた。その一方、Q8が強く求める基本的な製剤開発に係わる議論は影に隠れた印象がある。

2) Q9については、リスクアセスメントの手法の使用方法についての質問が多くICHメンバーに多く寄せられる一方、リスクマネジメントのプロセスをどのように導入すべきかといった本質的な議論はあまり広がっていない。

3) Q10に関しては、「GMPとの違いが良くわからない」、「新薬メーカー以外は考慮しなくて良いガイドラインではないか」などガイドラインの内容・意義の理解が進んでいない印象がある。

三つのガイドラインが作成者の意図に反し、理解が進まない理由としては1)それぞれのガイドラインには概念的記述が多く、具体的な指示がない。2)対象にしている業務が広範囲に渡っている。3)相互に関連する3つのガイドラインの作成が五月雨的であった。などが考えられる。

Q10のパブリックコメントを募集している2007年半ばには個別のガイドラインを発行するだけでは、ICHが目指すビジョン(本稿 ICHの経緯の項を参照)へ対する理解は得られないという認識が大勢をしめるようになった。この結果ICHではQ8、Q9、Q10導入・実践を進めるためにImplementation Working Group(IWG)が編成された。Quality by Design(Enhanced approach)、Quality System、Inspection、Knowledge Managementをテーマに選び、それぞれアメリカ、欧州、日本が素案作成を担当した。合計40を超えるQ&Aが2008年11月に持ち寄られ約30がたたき台として合意された。表1に仮合意されたQ&Aの例を示す。これらのQ&Aは多少の修正はあると思われるが、示されている基本方針はコンセンサスがとれているものと考えられる。

Q:「Quality by Designにはデザインスペース、リアルタイムリリース、管理戦略の設定は必要か?」  
A:「製剤開発を広く深く行った場合でも必ずしもデザインスペースの設定、リアルタイムリリースは必ずしも必要としない。しかし、管理戦略の設定は必須である。」といったQ&Aにより、誤解を解くと同時に基本的要件を確認するように設定されている。

2009年中には数十のQ&Aが発行される予定である。

Q8、Q9、Q10の実践に関して事例研究が世界的

表1 ICH IWGによるQ&A 事例

- **Q01: Is it always necessary to have a Design Space, RTR testing and CS to implement QbD?**
- Under Quality by Design, establishing a design space or using real time release testing is not necessarily expected [ICH Q8R, step 4]. However, a control strategy is always expected regardless of the development approach, minimal or enhanced. A control strategy needs to be based on product and process understanding together with risk assessment.
- **Q06: Is there a regulatory expectation to develop a design space for an existing product?**
- No, development of design space for existing products is not necessary unless the applicant desires to achieve a higher degree of manufacturing flexibility.
- **Q07: Is it possible to develop a design space for existing products?**
- Yes, it is possible. Manufacturing data and process knowledge can be used to support a design space for existing products. Relevant information should be utilised from e.g. commercial scale manufacturing, process improvement, CAPA and existing development data.
- Typically, manufacturing operations run under narrow operational ranges in fixed equipment. Consequently, an expanded region of operation and an understanding of multi-parameter interactions may not be achievable from existing manufacturing data alone.
- **Q11: What is the difference in a control strategy for products developed using the minimal approach vs. 'quality-by-design' approach?**
- Control strategies are expected irrespective of the development approach. Control strategy includes different types of control proposed by the applicant to assure compliance with specifications, such as in-process testing and end product testing. For products developed following the minimal approach, the control strategy is derived empirically and typically relies more on discrete sampling and end product testing. Under QbD, the control strategy is derived using a systematic science and risk-based approach. Testing, monitoring or controlling is often shifted earlier into the process and conducted on- or at-line. Some traditional tests may not be necessary based on demonstrated process knowledge, process control and robustness.
- **Q21: What is the difference between "real time release" and real time release testing?**
- The definition of real time release testing in Q8R, step 4 is 'the ability to evaluate and ensure the acceptable quality of in-process and/or final product based on process data, which typically includes a valid combination of measured material attributes and process controls.'
- "Real time release" encompasses real time release testing as described above plus the quality release decision, including GMP requirements
- **Q22: How is batch release affected by employing real time release testing?**
- Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves performance of specific analytical procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Batch release involves an independent review of batch conformance to predefined criteria through review of testing results and manufacturing records.
- **Q24: Is a product specification still necessary in the case of RTR testing?**
- Yes, product specifications [see ICH Q6a and Q6b] still need to be established and met, if tested.

に活発に行われている。ここで厚生労働科学研究により作成された製剤開発申請資料モック<sup>4)</sup>を参照しながらリアルタイムの品質管理の意義を考察してみる。このモックでは、リアルタイムの品質管理が溶出性、含量均一性、含量に対して適用され、最終の品質試験を実行することなく、製造工程内で得られるリアルタイムの品質管理のデータに基づき、出荷の判断が行われるリアルタイムリリースが採用されている。

リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品

質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。例えば、溶出性については、原薬の粒子径、滑沢剤の比表面積及び量、滑沢剤混合時間、打錠圧により溶出率が決まることが製剤・プロセス開発により把握できている。それぞれのデータに基づき溶出率を算出し、溶出試験は通常実施しない管理戦略、すなわちリアルタイムリリースを選択している。このように製剤・プロセスの理解が進んだ場合でも、IWGのQ&A例にもあるように、リア

リアルタイムリリースを採用しない伝統的な管理戦略でも勿論かまわない。

リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に工程の進行を評価し続けることの重要な意義は、品質管理のレベル向上と製造の実績データを積み上げによる、将来の工程の変更・改善を容易にすることにあって考えられる。Q8にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験の（実施）の減少につながる」という記述がある一方で、用語欄には「連続的  
工程モニター」はプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にするとの記述もある。リアルタイムの品質管理は今までのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメーターを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものとする。

本稿ではICH Q8, Q9, Q10の主論点及び導入に際する課題を事例紹介を交えながら紹介した。理解

が難しいと言われるガイドラインではあるが、全体を読み通した後に、担当されている仕事・専門を通じて多少距離を置いて読み込んでいただくと、より良く理解していただけるものと思われる。

#### 参 考 文 献

- 1) ICH のホームページは <http://www.ich.org/>, 日本における ICH のホームページは [http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html) で英文ガイドラインとともに日本語訳が掲載されている。
- 2) 参考文献 1 の Q9 の項目参照。
- 3) 檜山行雄, ICH Q9 品質リスクマネジメント—議論経過の解説—, *PDA Journal of GMP and Validation in Japan*, **8**, 39–46 (2006).
- 4) 平成 19 年度厚生労働科学研究, 「医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 (H18—医薬—一般—003)」の分担研究報告書「原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究—重要工程におけるデザインスペース及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究—」, <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html> にて報告書を公開。

品質に関するトピックの動向  
Q-IWG：品質実施作業部会\*\*

檜山行雄\*

## 品質に関するトピックの動向

## Q-IWG：品質実施作業部会\*\*

檜山行雄\*

## 1. はじめに

本稿では Q8, Q9 及び Q10 の Implementation Working Group について報告します。

グループの活動目的は、Q8, Q9 及び Q10 の一貫した導入と実践を世界的に行うこと及び、この三つのガイドラインを相乗効果でより大きい成果を上げることです (Table 1)。グループが組織された背景として、2003 年のブラッセル会議が起点となります。その後、製剤開発 (Q8)、品質リスクマネジメント (Q9)、医薬品品質システム (Q10) が作成されました。これらガイドラインは、概念的であり、今後の方針に関わるが多く、またなじみのない概念も含まれていました。これらの内容を明確にして、曖昧さや不確定さを取り除くことが背景になっています (Table 2)。

2006 年の Quality Strategy Meeting では、Q8, Q9 及び Q10 の導入・実践に関しては今後注意深く、ある程度精密に作業を行っていかねばその実現は難しいという認識がされました。2007 年になり、非公式の Q-IWG が開催され、その後、3 回の face-to-face Meeting が IWG として行われ、2009 年 6 月に横浜で 3 回目の Q-IWG が開催されました (Table 3)。

## 2. Q-IWG の検討課題と運営

検討課題は、審査と査察の領域を対象に、用語の共通理解、Q8, Q9 及び Q10 のガイドラインの相互関係の理解を進めることです。また導入後、申請資料の中にどの様に見えるのかといった調和の程度も課題として取り上げます。Q8, Q9 及び Q10 の導

入・実践を行った場合に、今まで作成された ICH の Quality ガイドラインに何らかの影響が及ぶことが考えられるので、それらの課題を洗い出して対応していきます。

また、Q8, Q9 及び Q10 ガイドラインに関するコミュニケーションとトレーニングを行います。具体的には、Q & A や教育資料を作成する、外部団体と共同作業を行う、ワークショップを開くことなどです。

具体的な Q-IWG の運営は、当初、Quality by Design, 知識管理, 医薬品品質システム・査察の三つの領域について、IWG の成果物である、Q & A, White papers, Position papers や事例の作成、ワークショップ開催などを実行することです。

また IWG では、ICH の web site を通して IWG に対する提案を受け付けます。Q & A の Questions と Answers をセットでも、Questions だけでも、提案を受け付けます。また、外部の非営利団体との共同作業を行う予定です (Table 4)。

2008 年のポートランド会議で、先の三つの領域で分科会を設け、Brain Storming を行いました。その結果得られた課題について、知識管理は日本、Quality by Design はアメリカ、Pharmaceutical Quality System/Inspection は欧州がそれぞれ担当して、具体的な Q & A の作成を行いました。また、外部団体との共同作用についても議論をしました。

2008 年秋のブラッセルでは、分担して作成した各領域の Q & A を持ち寄り、face-to-face の会議で 40 以上を採択しました。その後、会議で合意した Q & A は各極で review し、2009 年 3 月の電話会議

\* 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

\*\* 当協会主催の第 20 回 ICH 即時報告会 (平成 21 年 6 月 12 日: 東京) における講演による。



Table 1 Objectives

- Globally consistent implementation of Q8, Q9 and Q10
- Maximum benefit from the interaction between the guidelines

Final Concept Paper , ICH IWG on Q8, Q9 and Q10, November1, 2007  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4457.pdf>

Table 2 Background

- In Brussels 2003 a new quality vision was agreed on, emphasising a risk and science-based approaches to pharmaceuticals in an adequately implemented quality system.
- As a consequence, Pharmaceutical Development (Q8), Quality Risk Management(Q9) and Pharmaceutical Quality System(Q10) were drafted.
- Because concepts and principles are rather new, it is important to provide clarity/further explanation and to remove ambiguities and uncertainties.

Table 3 History

- Quality Strategy Meeting, Fall 2006 Chicago
- Quality Strategy Meeting, Spring 2007 Brussels
- Quality Satellite Roundtable, Fall 2007 Rockville
- Informal Q-IWG, October 2007 Yokohama
  - Final Concept Paper endorsed by Steering Committee
- First Q-IWG Meeting, June 2008 Portland
  - Three breakout sessions on Knowledge Management, Quality by Design, Pharmaceutical Quality System/Inspection.
- Second Q-IWG Meeting, November 2008 Brussels
  - More than 40 Q&A's agreed by IWG. Feedback collected.
- Teleconference on March 11, 2009
  - 30 Q&A's adopted
- Third Q-IWG Meeting, June 2009 Yokohama

で最終的に 30 件の Q & A を採択しました。この Q & A は ICH の web site に掲載されています (Table 5)。

3. ガイドライン理解のための Q & A

Q & A を紹介します。Quality by Design のセクションの Real Time Release Testing の採用により、バッチの出荷判断にどのような影響があるかの質

Table 4 Q IWG operation

- Areas of Topics
  - Quality by Design, Knowledge Management, Pharmaceutical Quality System/Inspection
- Outcome/Product from IWG
  - Q&As
  - White papers
  - Examples and Case studies
  - Training, Workshops
- Work processes/Collaborations
  - Within IWG
  - Proposals to IWG at the following ICH Q-IWG web site (<http://www.ich.org/cache/html/5050-272-1.html>)
  - Collaborations with non-profit organizations

Table 5 Progress in and after Brussels meeting

- More than 40 draft QA's were agreed
- Regional review of draft QA's
- 30 QA's were adopted at telecon on March 11, 2009 (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5290.pdf>)

問です (Table 6)。

Batch release というの市場への出荷時の最終的な判断で、Real Time Release Testing を行うか、品質の試験、つまり規格の試験をするかに関わらず、Batch release は行われます。回答には、GMP 下で行われる通常の出荷の判断の基本的なことが書いてありますが、Real Time Release Testing の議論は、ICH の Q8(R1) に定義されています。ところが、実際の生産現場は GMP に沿って作業は行われます。すなわち、一つのガイドラインで規定したことが、他の practice に少なからず影響を及ぼします。この例は GMP 下での出荷に影響する部分ですから、このような Q & A を出して明確化を図るということです。

Table 6 2. Quality by Design: 2.2 Real Time Release Testing

Q 01: How is batch release affected by employing real time release testing?

A: Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves performance of specific analytical procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Results of real time release testing are handled in the same manner as end product testing results in the batch release decision. Batch release involves an independent review of batch conformance to predefined criteria through review of testing results and manufacturing records together with appropriate GMP compliance and quality system, regardless of which approach is used.

Table 7 は医薬品品質システムの導入 に関する Q&A を、Table 8 には、GMP 査察へのインパクトに関するの Q&A の一例を示します。

Table 9 は、ICH Q8、Q9 及び Q10 の発効により、知識管理の重要度と使い方はどのように変わるのか、あるいはどのように変わったのか、という質問です。

Q10 には、知識管理の定義が記載され、「製品、製造プロセス、及び構成資材の情報を獲得、分析、保管、伝播するための体系的な取り組み」とされています。知識管理は新しい概念ではなく、Q8、Q9 及び Q10 の発効に関わらず重要です。ただ、Q10 では、最近のいわゆる enhanced approach, Quality

Table 7 3. Pharmaceutical Quality System

Q 01: What are the benefits of implementing a Pharmaceutical Quality System (in accordance with ICH Q10)?

A: The benefits are:

- Facilitated robustness of the manufacturing process, through facilitation of continual improvement through science and risk-based post approval change processes.
- Consistency in the global pharmaceutical environment across regions
- Enable transparency of systems, processes, organisational and management responsibility.
- Clearer understanding of the application of a Quality System throughout product life-cycle.
- Further reducing risk of product failure and incidence of complaints and recalls thereby providing greater assurance of pharmaceutical product consistency and availability (supply) to the patient.
- Better process performance.
- Opportunity to increase understanding between industry and regulators and more optimal use of industry and regulatory resources. Enhance manufacturer's and regulators' confidence in product quality.
- Increased compliance with GMPs, which builds confidence in the regulators and may result in shorter inspections.

Table 8 4. ICH new quality guidelines' impact on GMP inspection practices

Q01: How will product-related inspections differ in an ICH Q8, Q9 and Q10 environment?

A: In the case of product-related inspection (in particular pre-authorisation) depending on the complexity of the product and/or process, there could be a need for greater collaboration between inspectors and assessors for example for the assessment of development data. The inspection would normally occur at the proposed commercial manufacturing site and there is likely to be greater focus on enhanced process understanding and understanding relationships e.g. Critical Quality Attribute (CQAs), Critical Process Parameters (CPPs). It will also extend into the application and implementation of quality risk management principles, as supported by the Pharmaceutical Quality System (PQS).