

ことも十分にあり得ることである。

2 製剤の定義の変更

a 散剤と顆粒剤

日局15製剤総則までは、散剤、顆粒剤は粒度に基づいて分類されてきた。この分類は日本薬局方独自のものであり、欧米では製剤粒子の結合状態の強弱によって散剤、顆粒剤の分類が行われている。粒度による分類は3つの製剤を明瞭に区別できるという利点を有するものの、造粒された顆粒でも粒径が小さいものは散剤に分類されてきた。経口投与製剤では、吸収速度に直結する溶出性が品質管理上重要であるが、造粒された製剤では崩壊過程が溶出の律速段階となる場合もある。一方、造粒されていない散剤では粒径が溶出性と密接に関係する。このように①粒度は分類には都合がよいが、品質管理上では粒度で分類する合理性はない、②造粒の有無によって製剤の溶出の律速が異なる場合があり、品質管理上では造粒の有無で分類する方が合理的、③欧米との整合性を図ることは重要という理由から、日局16では製造工程における造粒の有無で、散剤と顆粒剤を分類することとした。

また細粒剤は日局15では比較的大きな粒径にそろった散剤という位置づけであり、欧米にはない剤形である。これら細粒剤は造粒工程を経て製造されており、日局16では、日局15細粒に規定されたのと同様の粒度規定を満たす(ただし、日局16細粒剤は日局15細粒に比較して粒度の下限は緩い)顆粒剤として分類することとした。

以上の定義の変更により、粒径が小さいため日局15では散剤に分類された造粒製剤は日局16では「細粒剤」あるいは「顆粒剤」に分類されることになり、販売名の変更が必要となる。しかし名称の変更は長年医療現場へ浸透してきた製品においては、販売面への影響や

安全性などのモニタリングに影響を及ぼすことから、顆粒剤の項(6)に「本剤のうち、微粒状に造粒したものを散剤と称することができる」を追記することとした。ただし、この項の追加は、既存の製品について当面名称変更の措置をとらなくてよいこととすることが意図であり、今後、新たに申請される造粒製剤の場合は、顆粒剤または細粒剤と称すべきと考える。

b 軟膏剤とクリーム剤

日局15までは軟膏剤は「通例、適切な稠度の全体を均質な半固形状に製した、皮膚に塗布する外用剤」と定義され、一方クリーム剤は「軟膏剤のうち、通例、乳化した基剤を用いたものをクリームと称することができる」とされ、軟膏剤の一部と定義されてきた。しかし臨床上では軟膏剤とクリーム剤とはしばしば使い分けられており、調剤指針⁴⁾にも「商品名から基剤を判断すると誤解を生じたり、あるいは基剤を想定できない場合があり注意が必要」とある。また「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」⁵⁾などにおいても異なる製剤として扱われ、規制上でも扱いは異なる。そこで日局16では水中油型または油中水型に乳化した半固形状の皮膚に塗布する製剤をクリーム剤とし、軟膏剤とは独立した製剤とした。すなわち、軟膏剤は「皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解又は分散させた半固形の製剤である」とし、クリーム剤は「皮膚に塗布する、水中油型又は油中水型に乳化した半固形の製剤である」とした。またクリーム剤のなかで水中油型または油中水型クリーム剤は、通常、水性または油性クリーム剤と呼ばれることが多いが、両者を名称で簡単に区別するため、油性クリーム剤にのみ「油性クリーム」を称することができることとした。

日局16における以上の定義の変更により、

従来散剤と称されてきた造粒散剤同様に、一部軟膏剤に名称変更の必要性が生じることとなった。そこで対策として、販売名については、乳化しているもので「〇〇軟膏」としているものは「〇〇軟膏」と称してよい旨を当局からの通知で示すこととなった。また、局方各条収載のうちで、乳化している軟膏剤である「親水軟膏」は「親水クリーム」、「吸水軟膏」は「吸水クリーム」と名称が変更されたが、「親水軟膏」および「吸水軟膏」の名称も別名として残すこととした。

3 その他

a 経口投与製剤と口腔内適用製剤

いずれも口から投与する製剤であるが、経口投与製剤は消化管内で薬物が吸収される製剤であるのに対し、口腔内適用製剤は口腔内で薬物が吸収される製剤である。したがって放出性(溶出性)の条件などに大きな違いがあり、品質管理に用いる試験あるいはその条件は異なる。したがって別製剤として分類することとした。

b 口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠の利点として「水なしでも服用できる」ということがあげられ、その利点を記載すべきという意見も寄せられた。しかし水なしの服用は窒息事故の危険性も伴うため、口腔内崩壊錠であっても水を用いて服用することが望ましい。したがって「水なしでも服用可」とは記載しなかった。

c 経口ゼリー剤とゲル状の経口液剤

ゼリーは弾性のある一様な分散体で、水分を非常に多く含むものであり、容器から取り出した時にその形が保たれているものである。そこで経口ゼリー剤は「流動性のない成形したゲル状の製剤」と規定した。一方、経口液剤にも高分子増粘剤が添加されるゲル状の製剤があるが、このような製剤を含むように経

口液剤は「液状又は流動性のある粘稠なゲル状の製剤である」と規定した。すなわち経口ゼリー剤とゲル状の経口液剤は流動性の有無で区別した。製剤試験としては、経口ゼリー剤の場合は溶出試験または崩壊試験の適用が求められる。

d 経皮吸収型製剤

経皮吸収型製剤は、日局15で1つの剤形として追加された。しかし、経皮吸収型製剤は、有効成分を全身循環血流に送達することを目的とした皮膚適用製剤の総称であり、1つの剤形として分類することは難しい。そこで日局16では、剤形として独立させず、11.皮膚などに適用する製剤の項の(1)に、その定義を記載するとともに、その放出速度について「経皮吸収型製剤からの有効成分の放出速度は、通例、適切に調節される」と言及した。

e 生薬関連製剤

丸剤、酒精剤、芳香水剤は既存製品のほとんどが生薬を有効成分として含有する製剤であるので生薬関連製剤に分類した。また、現在でも使用されているということを理由に茶剤を復活させた。

製剤総則改正後の課題

日本薬局方は医療用医薬品、一般用医薬品、生薬含有製剤、薬局製剤、院内製剤すべてを対象としている。したがって、このたびの製剤総則改正はきわめて大きな改訂であり、製薬企業、医療関係者、関連研究機関などへの周知を図ることが重要である。また各条収載製剤についても、総則改正にあわせて、記載の整備を徹底することが必要である。

また大きな課題としては、一般試験法に記載のない製剤特性の試験法の設定がある。現在「適切なこころ性を有する」としてある製剤特性(表2)について、可能なものから一般試験

表2 製剤各条において「本剤は、適切な〇〇特性を有する」とされた製剤特性のリスト

日局一般試験法に設定されていない試験法

- ・崩壊性、溶出性：口腔内崩壊錠、口腔用錠剤
- ・噴霧量の均一性*：口腔用スプレー剤、吸入粉末剤、吸入エアゾール剤、点鼻剤、スプレー剤
- ・放出性：(1)埋め込み注射剤、持続性注射剤(放出性)；(2)座剤、陰錠、陰用坐剤、貼付剤** (放出特性)；(3)経皮吸収製剤** (放出速度)
- ・粘性：口腔用半固形剤、眼軟膏剤、直腸用半固形剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤
- ・粘着性：貼付剤

*局方国際調和課題として取り上げられており、比較的早い段階で一般試験法の設定が可能と思われる製剤特性

**欧米の薬局方に収載されている一般試験法の導入が容易と考えられる製剤特性

法の整備が必要である。このなかには国際調和で取り上げられている試験法などがあり、近々に整備が可能と考えられる。

このたびの製剤総則改正の方針の1つは「国際的整合性」にあった。製剤の分類および定義、製剤試験内容については、欧米の動向をみながら改正を行った。しかし一方で欧米の薬局方も改正の議論を行っているところである。したがって、日本薬局方としても改正内容に関する情報発信を積極的に行い、欧米薬局方と齟齬ができないように注意を払う必要がある。

さらに、将来にわたっての課題としては、今後も医療現場において導入され標準的に用いられるようになった新規製剤については、速やかに製剤各条へ収載するよう、フォローアップが重要である。

おわりに

このたびの製剤総則改正は、半世紀ぶりともいえる大改正であった。

改正製剤総則では、臨床で標準的に使用されている製剤をほぼ網羅するとともに、投与部位および適用部位を大分類し、製剤の形状や特性などによりさらに細分類した。この改正により、医薬品製剤の全体像の把握が可能

になり、医療関係者の医薬品製剤の教育用テキストとして使用することもできよう。そのうえで、各製剤の品質管理に必要な基本的な要件(製剤試験、容器・包装、貯法など)を整備したことにより、医薬品品質管理のテキストとしても使用できると思われる。

大きな改正のため、残された課題も少なくないが、日局16製剤総則の何よりの成果は、今後臨床現場に導入される製剤についても、速やかに収載を可能とする柔軟性のあるフレームワークの完成にあると考えている。

謝辞

本稿は日本薬局方原案審議委員会製剤委員会の前座長青柳伸男博士をはじめとした委員の皆様、および事務局の皆様、さらにはコメントを寄せていただきました皆様との長年にわたる討論をもとに書かれたものであり、関係された数多くの皆様へ深く感謝の意を表します。

文献

- 1) 青柳伸男：日本薬局方製剤総則：全面改正の考え方。医薬品研究。39(11)：741-759, 2008.
- 2) 〈1151〉 Pharmaceutical Dosage Forms, *Pharmaceutical Forum*, 35(5) 1260-1310, 2009.
- 3) DOSAGE FORMS, *European Pharmacopoeia* 6.0, p. 715-753, 2008.
- 4) 日本薬剤師会：調剤指針、第12改訂、薬事日報社、東京、2006.
- 5) 平成18年11月24日薬食審発第1124004号

製剤試験法

Key Points

川西 徹

国立医薬品食品衛生研究所 副所長

- 日局16一般試験法製剤試験では国際調和試験法として日局15に取り込まれた試験法を中心に、部分的な改正が行われた。
- 多くは、日局15国際調和試験法についてその後の実態に即した修正、国際調和試験法の各局方への取り込みの際に生じた問題の修正である。
- その他、製剤総則大改正、水各条の改正に伴う記載整備がある。

はじめに

第十五改正日本薬局方(日局15)では製剤に関する一般試験法のなかで、製剤均一性試験法、注射剤の採取容量試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法、崩壊試験法、溶出試験法について、国際調和試験法の取り込みが行われた。日局16では新たな国際調和試験法の収載はなく、また新規試験法の収載もなかった。一方、国際調和案の各局方への取り込みの確認作業のなかで、問題点などが見つかり、部分的改正がなされたほか、製剤総則の大改正、および水各条の改正に伴う記載整備のための改正がなされた。以下、試験法別に解説する。

眼軟膏剤の金属異物試験法

眼軟膏剤の金属異物試験は製剤総則中の眼軟膏剤の金属性異物を試験する試験法である。日局15においては、判定基準は製剤総則の眼

軟膏剤各条中に記されていた。しかし、日局15第一追補以降、以下の判定基準は一般試験法の眼軟膏剤の金属異物試験法中の「3. 判定」の項に記すこととした。

「本剤10個の50 μ m以上の金属性異物の合計数は50個以下であり、かつ個々の平底ペトリ皿のうち金属性異物が8個を超えるものが1枚以下のときは適合とする。これに適合しないときは、更に20個について同様に試験し、本剤30個の金属性異物の合計が150個以下であり、かつ個々の平底ペトリ皿のうち金属性異物が8個を超えるものが3枚以下のときは適合とする。」

製剤の粒度の試験法

日局15製剤総則では、顆粒剤と散剤は粒子径の違いで分類されていた。しかし日局16製剤総則は大改正され、粒子径による分類ではなく、造粒工程の有無により顆粒剤と散剤と

を分類することとした。ただし、顆粒剤のなかで、細粒および散と称してよい製剤については、粒子径で区別することとした。したがって、この判定に用いる粒度試験を除いて、試験法の記述は削除された。

注射剤の不溶性微粒子試験法

注射剤の不溶性微粒子試験は、混入してはならない不溶性微粒子を試験する方法であり、日局15で国際調和試験法に大改正された。その後国際調和試験法の取り込みについての確認作業において、日局15について国際調和試験法を十分反映していないという指摘が欧州薬局方からなされ、以下の2点について、国際調和試験法をより直接的に反映させた記載に改正した。

- (1) 日局15の導入部分は、従来の日局一般試験法の記載にあわせて試験法の目的を述べる一文で始まっている。一方国際調和試験法では、不溶性微粒子の定義に始まっている。そこで、日局16では国際調和を尊重するために、国際調和試験法の記載にしたがって以下の通りの導入文に改正した：「注射剤(輸液剤を含む)の不溶性微粒子とは、これら製剤中に意図することなく混入した、気泡でない容易に動く外来性、不溶性の微粒子である。」
- (2) 国際調和試験法では、微粒子試験用水をフィルター水と表現している。一方日局15では「微粒子試験用水」を試薬で定義し、不溶性微粒子数を規定した精製水としていた。日局16では、国際調和を考慮して、微粒子試験用水を「孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターを通した水で、自動微粒子装置を用いて測定した不溶性微粒子数は、 10mL 当たり $10\mu\text{m}$ 以上のもの5個以下、 $25\mu\text{m}$ 以上のもの2個以下である」

とした。

以上のほか、第2法顕微鏡粒子計測法の一般注意事項における微粒子試験用精製水の確認の部分が、日局15では編集上のミスで誤記載されていることがわかり、日局16では国際調和試験法に沿った記載に改めた。

点眼剤の不溶性微粒子試験法

点眼剤の不溶性微粒子試験は、製剤総則中の点眼剤の不溶性微粒子の大きさおよび数を試験する試験法である。日局15においては、点眼剤の不溶性微粒子試験法の判定基準は製剤総則の点眼剤各条中に記されていた。しかし、日局16局では以下の判定基準は一般試験法の点眼剤の不溶性微粒子試験法中の「3. 判定」の項に記すこととした。

「本剤 1mL 中の個数に換算するとき、 $300\mu\text{m}$ 以上の不溶性微粒子が1個以下であるときは適合とする。」

崩壊試験法

崩壊試験は錠剤、カプセル剤、顆粒剤などにおいて試験液中に定められた条件で規定時間内に崩壊するかどうかを確認する試験である。この試験に用いる試験器の補助板のサイズの記述について、装置の実態にあわせて、「台形の平行線の下端部は長さ $1.6 \pm 0.1\text{mm}$ で円周部からの深さ $1.6 \pm 0.1\text{mm}$ の位置にあり」を「台形の平行線の下端部は長さ $1.6 \pm 0.1\text{mm}$ で円周部からの深さ $1.5 \sim 1.8\text{mm}$ の位置にあり」に改正した。この改正にあわせて、崩壊試験装置(図1)も改正した。

溶出試験法

溶出試験は経口製剤の吸収速度に密接に関

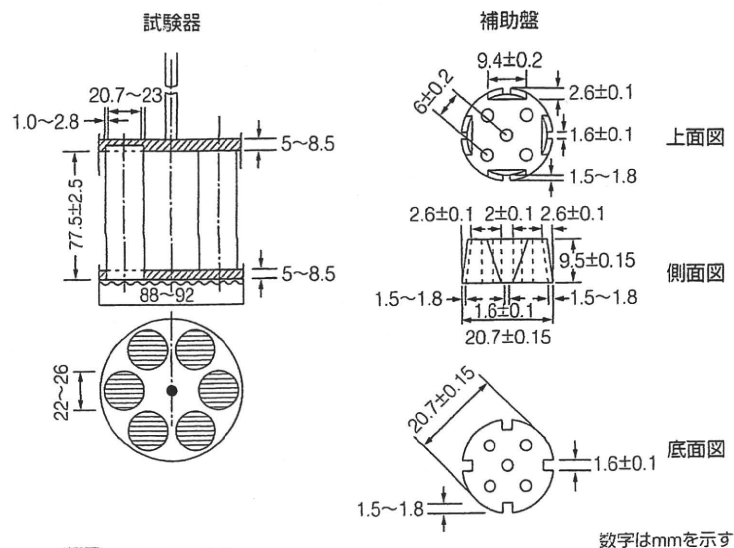


図1 崩壊試験装置

係する品質特性である溶出性を試験し、これら医薬品の製品の一定性確保のために行う試験法であるが、日本薬局方では併せて著しい生物学的非同等性を防ぐことも目的とした試験とされている。溶出試験法は日局15で国際調和され大きく改正されたが、日局16では以下の点について、部分的な改正が行われた。

1 パドル法で用いるシンカー

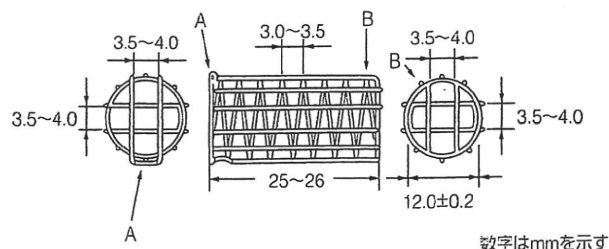
パドル法はわが国では溶出試験で標準的に使用されている方法であり、ベッセル中の溶出試験液に攪拌翼と回転軸からなるパドルを入れ、回転翼を回転し攪拌、試料から溶出試験液に溶出してくる有効成分を測定する方法である。その際、錠剤などの試料が浮く場合は、らせん状に数回巻いた針金のような科学的に不活性な材質でできた小型の締め付けないシンカーを試料に取り付けることができる。日局15ではわが国で使用されてきたシンカーのみでなく種々のシンカーが使用可能となった。しかし溶出試験結果はシンカーの形状により影響を受けるので、日局16では従来のシ

ンカーと異なるものを用いる場合は、その形状などを記載することとして、「また、それら以外のバリデートされたシンカーを用いることもできる。シンカーを使用することが規定されている場合、シンカーは別に規定する」という一文を挿入する改正を行った。ただしこの改正部分は日局16独自の記載であり不調和部分である。

なお日局15のシンカーの仕様例の図(図2)は、らせん状の針金は5巻きでありピッチが3.0~3.5mmであるにもかかわらず、全長が25~26mmとされ、製造が不可能な例であったため、日局16では7巻半の例に図が改められた。

2 フロースローセル法の脈流

フロースローセル法は、送液用ポンプで試験液をフロースルーセルに送液し、セル中の試料から溶出する有効成分を測定する方法である。用いるポンプについては、日局15では「定流量(表示流量の $\pm 5\%$)で送液でき、脈流の波形は 120 ± 10 パルスの正弦型でなけ



A: 耐酸性針金の留め金
B: 耐酸性針金の支柱

図2 シンカーの仕様例

ればならない。ただし、脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい」とのみ説明されていたが、日局16では、試験条件の一定性確保を明確にするため、さらに「フローセル法による溶出試験では、送液速度と、脈流の有無が規定されなければならない」と追加した。

3 試験液の計量

「操作 回転バスケット法及びパドル法 即放性製剤」の試験液について、「規定された容量は、20～25℃での計量値に相当する」を追加した。この追加部分は、国際調和試験法にはもともとあった記述であるが、試験液はしばしば加熱脱気され、試験液の体積を20℃で計量することは困難であり、多くの場合は、加熱した試験液をメスシリンダーで計量している状況に混乱を起こす可能性があったので、日局15取り込み時に削除した。しかし、その後ICH Q4Bで規制当局による受入の検討の過程で、追加することとした。ただし、この追加部分は、20～25℃で試験液の体積を測定することを意図しているのではなく、例えば、従来通りメスシリンダーで計量し温度換算などの換算を行うような操作でもよい。

点眼剤の不溶性異物検査法

日局15においては、点眼剤の不溶性異物検査法の判定基準は製剤総則の点眼剤各条中に記されていた。しかし、日局16局では以下の判定基準は一般試験法の点眼剤の不溶性異物検査法中の「3. 判定」の項に記すこととした。

「澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない。」

おわりに

既存の製剤試験法については、主立った試験については米国薬局方と欧州薬局方との国際調和はなされたが、各局とも長い歴史をもった試験法であるため、いまだ非調和部分を含むものも少なくない。したがって今後も部分的な改正がなされ、その改正を日局に取り込む改正が続くことが予想される。また、製剤吸入試験関係の新たな試験法の調和が続いており、近々にこれら調和試験法が収載されるものと思われる。さらに、日局16製剤総則には、一般試験法にはまだない、「適切な〇〇性」と表現された確認すべき製剤特性があげられている。これらの試験については、今後試験法の設定が望まれるところである。



医薬品規制国際調和会議 Q-IWG の活動

檜山行雄

国立医薬品食品衛生研究所

Activities of ICH Q8, Q9, Q10 Implementation Working Group

Yukio HIYAMA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

キーワード : ICHQ8, Q9, Q10

本稿では ICHQ8, Q9, Q10 のガイドライン実践導入の促進のため編成された Q8, Q9, Q10 Implementation Working Group (Q-IWG) の議論の経過を解説する。

ICHQ8, Q9, Q10 作成の経緯

医薬品規制調和国際会議 (ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use) は日本、米国、欧州の3つの地域 (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、新薬申請提出の国際調和を進めるため1990年に組織された。これまでに、有効性 (E : Efficacy)、安全性 (S : Safety)、品質 (Q : Quality) の3分野で約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 ICH 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像を考え、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“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”とのビジョンが採択された。これにより、品質システムの基礎となる製剤開発 (Q8 : Pharmaceutical Development) と品質リスクマネジメント (Q9 : Quality Risk Management) のガイドラインを作成の後、医薬品品質システム (Q10 : Pharmaceutical Quality System) 発行し今日に至った。

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、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。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

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、企業に対しては「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。

Q-IWG 発足の経緯

作成側の意図・期待にかかわらず、三つのガイドラインの理解がなかなか進まないとされる。その理由としては、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。

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 ICH ビジョンの実現は難しいという認識がされ、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が目指すビジョンに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。

2007年11月の横浜会合の機会に一日だけ、この件に関する非公式会議が開催された。この結果Q8, Q9及びQ10の一貫した導入と実践を世界的に行うこと、三つのガイドラインの相乗効果によって、より大きい成果を上げることを目指し Implementation Working Group (IWG) が編成された。

その後、2010年6月のタリン（エストニア）会議までに以下のように6回のQ-IWG作業部会会議が行われた。

以上をまとめると、

2007年11月 非公式会議（横浜）
2008年6月 ポートランド会議
2008年11月 ブラッセル会議
2009年6月 横浜会議
2009年10月 セントルイス会議
2010年3月 パリ中間会議
2010年6月 タリン研修会、タリン会議

Q-IWG の検討課題と運営方法

検討課題としては、研究開発から生産までのライフサイ

クルを対象に、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、また、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る。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く。さらに、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、Q & Aや教育資料の作成を通じて行う。外部団体と共同作業も行う。

Q-IWGの活動手法として、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どのような具体的な問題があるのかを洗い出す。IWGの成果物である、Q & A, White papers, Position papers や事例の作成をし、又、ワークショップの開催も行う。さらに、ICHのweb siteを通して提案を受け付ける。

ICHQ-IWG 会議の進捗概要

2007年10月28日横浜予備会合

ICH 専門家会議内外においてQ8からQ10の実践に関わる議論が活発になり、ICH自体が各ガイドラインの実践に関して、Q & Aを作成するなどして積極的な関与をすべきであるとの議論が1-2年されてきた。

これを踏まえ、この会合では各極から問題提起が行われ、ICHによる活動に関する提案が作成された。これにより、以下が基本合意された。①Q8-Q10は相互に関連するため、Q8, Q9, Q10に対応する個別の作業グループを結成するのではなく、一つの作業グループを結成する。②ガイドラインの導入・実践を推進するためには、ICH 外部からの事例研究を引用し、又、ICHの作業グループでQ & Aを作成する。③2008年6月の専門家会合で第一回目の正式 Implementation group 会合を開催する。

2008年6月ポートランド会議

電話会議などを通じ集められていたQ8, Q9, Q10に関連する課題をリスト化しおおよそ Knowledge management, Quality by Design, Quality system の3つの大きな領域にわけ作業をまず行った。さらに分科会に分かれ、議論を深めた。この過程において Criticality は単独の課題としては採用しないコンセンサスが形成された。

IWGとしての成果物として、簡単なQ & Aは出来るだけ早く公表（2008年秋か2009年春）することが合意された。引用する論文・事例などはグローバルに貢献できる

ものという条件も採択された。2008年秋のブリュッセル会議までに Knowledge management, Quality by Design, Quality system の3つの領域に関する Q & A 案を、日本、米国、欧州の地域を作成担当として叩き台を作成することとなった。この後、電話会議などを通じ、Q & A 案は集計、修正をされ、ブリュッセル専門家会議で調整されることとなった。

2008年11月ブリュッセル専門家会議

約40のQ & A案が集められ、議論され多くが仮採択された。例えばリアルタイムリリース(RTR)においては(RTRとは、端的に言えば、製品試験結果に代え、工程試験(リアルタイムリリース試験:RTRT)結果を基に出荷判断をすること)、RTRTを設定した上でも最終の製品の規格および試験法の設定は必須あるという原則を示し、RTRTが何らかの理由でRTRTが使えない場合(逸脱)の逸脱管理についてもQ & A案により注意喚起を盛り込んだ。

意見募集および2009年3月電話会議

仮採択したQ & A案は各極内で非公式の意見募集を行った。これらの意見には、製剤処方成分に対するデザインスペース、Process Validationに関するQ & Aの要望も含まれた。2009年3月には電話会議が開催され、寄せられた意見も考慮しながら、約20のQ & Aが最終合意され公表された。

2009年6月横浜会議

横浜ではQ & Aの作成、Case studyのレビュー、教育プログラムの構築の三つの領域で議論が行われた。Q & Aについては、10件のQ & Aが新たに採択された。Case Studiesを採択するため、外部論文をreviewして引用するには、多くの労力が必要となるためこれを断念した。それに代わり、IWG自身が外部団体と共同でPosition PapersやWhite Papersを書くことになり、Task forceを作り、今後取り組むこととなった。

トレーニングについては、Q8, Q9及びQ10のimplementationを世界的に一貫して行うためにQ-IWG自身が作成した資料をもとに実施することとなった。Q8, Q9及びQ10とQ & Aを取り込み、製品のライフサイクルに合わせ、全般にわたってトレーニング・プログラムを組む計画であり、対象は企業関係者だけでなく、行政の審査や監視の担当者を含めて行うこととなった。講義を半日、

分科会を1日、分科会報告・パネルディスカッションを半日程度それぞれに割り付ける正味2日の計画となった。開催時期は、欧州は2010年春のブラッセル(*エストニアのタリンに変更)会議前に、日本では2010年秋の横浜(*福岡に変更)会議前に、米国ではその中間あたりで開催を予定することとなった。

2009年10月セントルイス会議

横浜会議の後、セントルイス会議にむけ2回の電話会議が開催され、Q & A作成、Case studyレビュー、教育資料作成の進捗状況を確認し合った。

Q & A作成の内、プロセスバリデーションに関しては前々回から整理が困難であったため、調整を図った。この困難さの背景として；

1. Q8R(2)パートIの用語欄には『連続的工程モニター(continuous process verification)がプロセスバリデーションに代わる』という表現がある。これが『プロセスバリデーションに代わる新たな枠組みが今後できる』という誤解を引き起こす懸念があったこと
2. Q8にあるcontinuous process verificationはPATなどによるモニターのことを指すのに対し、FDAのプロセスバリデーションガイダンス案には製品のライフサイクルの段階を示すcontinued process verification stageという言葉が使われ、一部で混乱が見られたことがあった。これらの背景を共有し、以下のQAとして合意された。

What is an appropriate approach for process validation using ICH Q8, Q9 and Q10?

The objectives of process validation are unchanged when using ICH Q8, Q9 and Q10. The main objective of process validation remains that a process design yields a product meeting its pre-defined quality criteria. ICH Q8, Q9 and Q10 provide a structured way to define product critical quality attributes, design space, the manufacturing process and the control strategy. This information can be used to identify the type and focus of studies to be performed prior to and on initial commercial production batches. As an alternative to the traditional process validation, continuous process verification [see definition in ICH Q8 (R2) glossary] can be utilised in process validation protocols for the initial commercial production and for manufacturing process changes for the continual improvement throughout the remainder of the product lifecycle.

(以下参考翻訳：正式のものとは異なる可能性があるので

注意)

ICH Q8, Q9, Q10を用いたプロセスバリデーションの方法として、どのようなものが適切か?

プロセスバリデーションの目的は、ICH Q8, Q9 及び Q10を用いた場合でも変わらない。プロセスバリデーションの主な目的は、ある製造プロセスにおいて、予め設定された品質基準に適合する製品が得られることを確認することであることに変わりはない。ICH Q8, Q9 及び Q10は、製品の重要品質特性、デザインスペース、工程及び管理戦略を規定するための体系的方法を提示するものである。この体系的な方法から得られた情報は、初回商用生産バッチの製造前、あるいは製造時に実施する各種検討の種類及び対象を特定するために活用することができる。初回の商用生産時やその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とした製造工程の変更に、従来のプロセスバリデーションに代わる方法の一つとして、継続的工工程確認[ICH Q8 (R2) の用語集に記載された定義を参照]をプロセスバリデーション実施計画書に適用することができる。

トレーニングに用いる教育資料として厚生労働科学研究班の成果『サクラ錠』の事例が開発シナリオとして採用されることが決まり、これを基に生産シナリオ、審査シナリオ、査察シナリオが作成されることとなった。

2010年3月パリ中間会議

2010年6月2日から4日にエストニア、タリン市で開催されることとなった欧州におけるトレーニングの詳細が決められた。

厚生労働研究班が作成したサクラ錠の製剤に、対応する原薬プロセスを付加したCase Studyが作成された。研究班の成果の中でICHにより注目された点は、リスクアセスメントの段階的に適用した製剤開発プロセス、リアルタイムリリースを採用した管理戦略、並びにそれらを具体的に示した製造工程・品質管理手法であった。

このCase Studyを基に3日間の教育プログラムが作成され、欧州、米国、日本で繰り返し開催されることとなった。

このプログラムの特徴は具体事例(Case Study)をもとにした企業、行政両側からライフサイクルの活動(開発・申請、審査・GMP査察)を通じた講演に続き、デザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメントの4つのテーマについて企業・行政からの参加者が一つのテーブルを囲み少人数で議論をするところにあ

る。

2010年6月2-5日 エストニアタリンにおける教育研修会

予定通りのスケジュールで開催された。240名の参加者そのうち100名が行政関係者であった。3日間の研修会は盛況であった。

約70枚に渡る事例研究スライドが事前に配布され、予習をするように指示が出された。

参加者からの評価(アンケート回収率66%)は、企業・行政が一つのテーブルにつき議論することには90%近い支持があるなど非常に高いものであった。一方、主催側からは討論内容、参加者の予備知識レベルなど一部に期待外れのところがあった。

表 エストニア タリンにおけるプログラムの構成(カッコ内は予定時間および実時間)

6月2日午後1時から

Welcome 講演 (20, 17)

ICHQ8Q9Q10の相乗効果 (20, 17)

開発プロセス (50, 50)

審査における留意 (50, 51)

製造および品質システム (50, 48)

GMP 査察 (50, 32)

パネル議論 (30, 50)

ミキサー (60, 90)

6月3日午前8時半から

デザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメントの4つの分科会を並行して4回繰り返した1回の分科会に2時間かけた

2時間の内訳はリーダーからの講演(30)、分科会討論(60)および分科会まとめ(30)

午後6時に終了

開催側(Q-IWG)は深夜までまとめのスライドを作成した

6月4日午前8時半から

Q-IWG アップデート講演 (30, 15)

各分科会からの報告 (30, 17 ; 30, 23 ; 30, 18 ; 30, 32)

パネル討論 (55, 80)

結論・次のステップ (20, 20)

2010年6月タリン会議（研修会の翌週の6日から9日に開催）

ICH 会合の前に開催されたトレーニングは、運営に関する問題は特段なく、成功裏に実施された。一方、研修効果の観点から以下のような問題点が指摘された。

- 参加者のレベルの差が大きく、一部の参加者が議論についていけないことがある。
- 参加者の興味に偏りがあり、議論が一部の話題に集中してしまうことがある。

これらの改善のため、ワークショップでの説明をより基本的内容にした上で、説明時間より討議時間を増加し、Facilitator（議論の誘導役）の介入をより積極的に行うこととした。また、これにあわせて教材となるスライドも適宜修正を行った。

新たに1題のQ & Aについて合意した。また、Q & Aとして記載しなくても明確であるものなど、いくつかのQ & A案については作成しないことで合意した。又、Collaborationの状況について報告があり、ワークショップをPDA/ISPEと共同で行っていることから、今後の活動はワークショップをもって代えることとした。

Q-IWGのもともととる枠組みはQ8～Q10の進展を図るものであるため、現在行っている米国及び日本でのトレーニングが終了し、そのフォローアップを行えばQ-IWGの役割は終わると考えられることから、次回福岡会合でのQ-IWGの終了が適当であるとの意見があるものの、Q-IWG内での意見はまとまらなかった。

学会などにおける関連する議論の紹介

2007年9月 APEC ソウル開催されたICH教育プログラム APEC主催によるICHに関するワークショップが韓国ソウルで開催された。

テーマはICH Q8からQ10のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した。

2008年12月ICHワークショップ北京

APEC主催によるICHに関するワークショップが中国北京で開催された。

テーマはICH Q8からQ10のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築とICHガイドラインの関連を述べた。中国からの参加者は日本がICHガイドライン導入をしつつ製造販売制度に移

行した点に特に興味を示した。

2009年6月ICH東京シンポジウム

Q-IWG横浜会議直後に作業グループの概要、発行されたQ & Aを例示しながら説明を行った。日米欧それぞれにおけるQ8-Q10の導入状況、特にEnhanced approachを用いた申請・承認実績について質問が出され、アメリカのPilot program、欧州のPAT team及び日本の厚生労働科学研究班の活動が紹介された。各極ではすでにEnhanced approachに基づく品目の承認があることが認識された。

2009年12月日本PDA製薬学会 ICH Qトリオに関する研修会

Q8, Q9, Q10ガイドラインの概説およびQ-IWGの活動紹介を行った。医薬品品質システムにおける上級経営陣の責任の実際の会社組織への当てはめることに関する質問、又、原薬製造の開発・管理へのQ8の概念の取り込みについての質問が出された。

2010年1月第九回医薬品品質フォーラムシンポジウム『リアルタイムリリースの実現に向けて』

リアルタイムリリースに関するICHガイドライン及びQ-IWG Q & Aによる論点を、利点、展開、技術的条件、運営上の原則に切り分け解説した。

まとめ

Q8, Q9, Q10の実践に関して事例研究が世界的に活発に行われている。ICHの研修会資料にも採用された厚生労働科学研究班による製剤開発申請資料モック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。この事例においては、リアルタイムの品質管理が錠剤の溶出性、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。

リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に進行を評価し続けることの意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容

易にすることにあると考えられる。Q8本文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」とされ、用語欄には「継続（連続）的の工程モニター」は工程バリデーションの代替法」と記述されている。又、Q10の付属書には“Q8, Q9, Q10の実践を通じ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”との記載もある。リアルタイムの品質管理は今迄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考えられる。

ICHQ-IWGのQ & Aをいくつか紹介し、その役割を考察する。QA2.2.1には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というQがあり、その答えとして、『Batch releaseという市場へ出荷時の最終的な判断では、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、GMP下でBatch releaseは行われる。』という原則が記述されている。Real Time Release Testingは、ICHのQ8(R1)に定義されている一方、現実の手順は生産の現場はGMPに沿って作業が行われる。すなわち、一つのガイドラインで規定したことが、他の領域の作業に少なからず影響を及ぼす。Q10には、「製品、製造プロセス、およ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」と知識管理の定義が収載さ

れている。

QA5.1では、知識管理は新しい概念ではなく、Q8, Q9及びQ10の発に関わらず重要であるが、Enhanced approach, Quality by Design, あるいはprocess analytical technologyを採用した場合の知識管理は、より複雑な内容を扱うので、より知識管理の重要度が上がると注意喚起している。又、QA4.1では、GMP査察においてEnhanced approach, Quality by Design, あるいはprocess analytical technologyを採用した場合の製造プロセスと研究開発で得られた知識の関係に焦点が当てられると述べられている。このように、Q & Aは複数の領域に渡る課題について、方針を明確にしつつ、解説を行っている。

Q & Aは単独のガイドラインよりも明確に疑問に答えることができる。しかし、実際の状況はQ & Aの発行だけでは、説明しきれないため、教育プログラムに期待がかかる。2010年6月のタリンにおけるワークショップから、さらに教育への要望が明確になった。それに基づき、2010年秋に開催が予定されているワシントン、東京におけるワークショップにも期待がかかる。

本稿では、ICHの実施作業部会（Q-IWG）のQ & A作成および教育ワークショップの準備活動について解説した。Q-IWGにおける、Q & A及び教育資料作成を通じ、技術面のみならず行政面においても相乗的な国際調和の進展が期待される。

欧州（エストニア・タリン市）における ICH 教育研修会を終えて

檜山 行雄*

医薬品医療機器レギュトリーサイエンス
Vol. 41, No. 10 別刷（2010 年）
財団法人 日本公定書協会

欧州（エストニア・タリン市）における ICH 教育研修会を終えて

檜山 行雄*

ICH Q-IWG: Integrated Implementation Training Program
in Europe (Tallinn, Estonia)

Yukio HIYAMA*

はじめに：2010 年 6 月欧州における教育研修会

本稿では、ICH Q8, Q9, Q10 IWG (implementation working group : 実践運営部会, Q-IWG) によって開催された、2010 年 6 月のエストニアのタリン市における教育研修会の内容を報告する。また、このような教育研修会を ICH が開催するに至った経緯を Q-IWG の活動状況とともに概説する。

製剤開発 (Q8)、品質リスクマネジメント (Q9) 及び医薬品品質システム (Q10) の 3 つのガイドラインの導入・実践に関しては、注意深く、精密に作業を行っていかねば ICH ビジョンの実現は難しいという認識がされた。Q8, Q9 及び Q10 の一貫した導入と実践を世界的に行うため、Q-IWG により研修プログラムが作成され、2010 年中に欧州、米国、日本で同一プログラムを基に研修会が持たれることとなった。

初演となった欧州の研修会は、2010 年 3 月 Q-IWG パリ中間会議で最終決定されたプログラムを基に 6 月 2～4 日、タリン旧市街近くの Sokus ホテルで PDA, ISPE の共同で開催された (Fig. 1)。

240 名の参加者のうち、100 名が行政関係者であった。3 日間の研修会は、初日が全体講演、2 日目には 4 つのテーマに分かれた分科会、3 日目の分科会報告、パネル討論を通じ盛況であった。事前に約 70 枚の事例研究スライドが電子配布され、予習をするように指示が出された。また、全体講演のスライド及び分科会のプレゼンは

2 つの冊子として当日配布された。

Table 1 に、タリンで行われた研修会の構成を示す。講演題目の次に示したカッコ内の数字は、予定時間及び実所要時間 (分) である。

以下にワークショップの全体講演、分科会の内容を要

Table 1 研修会項目

◇6 月 2 日午後 1 時～

- ・ Welcome 講演 (20, 17)
- ・ ICH Q8・Q9・Q10 の相乗効果 (20, 17)
- ・ 開発事例 (50, 50)
- ・ 審査における留意点 (50, 51)
- ・ 製造及び品質システム (50, 48)
- ・ GMP 査察 (50, 32)
- ・ パネル質疑 (30, 50)
- ・ ミキサー (60, 90)

◇6 月 3 日午前 8 時半～

- ・ デザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメントの 4 つの分科会を並行して行い、4 回繰り返した。1 回の分科会には 2 時間かけた。
- ・ 分科会 2 時間の内訳はリーダーからの説明 (30)、分科会討論 (60) 及び分科会まとめ (30)
- ・ 午後 6 時に 2 日目の研修終了
- ・ 開催側 (Q-IWG) は深夜までまとめのスライドを作成した

◇6 月 4 日午前 8 時半～

- ・ Q-IWG アップデート講演 (30, 15)
- ・ 各分科会からの報告 (30, 17/30, 23/30, 18/30, 32)
- ・ パネル討論 (55, 80)
- ・ 結論・次のステップ (20, 20)
- ・ 午後 12 時半研修会終了

* 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)
National Institute of Health Sciences, Division of Drugs 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan



Fig.1 タリン旧市街の風景と ICH 研修会の開催されたホテル（矢印で示した高層ビル）

約する。

1. 6月2日の全体講演の要約

1.1 Welcome 講演

Q-IWG のラポーターである Jean-Louis Robert 氏 (EU) が、ICH の品質トピックの進展及び 2003 年からの ICH Q8, Q9, Q10 のガイドライン作成の経緯を説明し、その上で、3つのガイドラインの一貫した導入の重要性を強調した。コースの資料の概要及びコースの構成を説明し、とくに分科会議論への積極的な参加を求めた。

1.2 ICH Q8, Q9, Q10 の相乗効果

FDA のリーダーである Moheb Nasr 氏（審査担当）は、当研修会では、Q8, Q9 及び Q10 の統合的な実施に関するトレーニングを提供すること、参加者が実施戦略と経験を共有できるようにすること、参加者の意見を求めることにより実施に関わる問題点や懸念事項を明らかにすることであると、Q8, Q9, Q10 の骨子について簡単に触れた。

ライフサイクルの過程で、3つのガイドラインで記述されている活動がどのように関連するのかを図を使い説明した。製剤開発段階と商業生産段階の活動内容を Table 2, 3 に示す。Q8, Q9, Q10 の実施は、あらゆる

Table 2 製剤開発

	ICH Q8 (R2) －製剤開発 関連する活動	ICH Q9－QRM 関連する活動	ICH Q10－PQS 関連する統合的な活動
目標製品品質プロファイル (QTPP)	● 原薬の臨床試験及び非臨床試験：バイオアベイラビリティ、PK/PD 及び安全性	● 患者のニーズと薬剤の潜在的なリスクを評価するための非正式、又は正式なリスクアセスメント	● 知識管理／既に得られた知識（理解、リスクアセスメント及び DOE の範囲を裏付ける関連情報） - 実験ノート - 開発報告書 - その他 ...
製剤化前の検討	● 原薬の特性解析（物理的特性） ● 原薬の化学的安定性、分解及び潜在的な添加剤との適合性 ● 分析法の開発	● 原薬の物理的及び化学的安定性について、欠陥モードとリスク要因を決定	
処方のスクリーニング	● 添加剤の適合性 ● 溶出試験の開発 ● スクリーニング DOE	● 添加剤の相互作用に関する欠陥モードとリスク要因の決定	
処方の最適化と選択	● 添加剤と原薬の物質特性と特性解析 ● 添加剤の量に関する DOE ● 製剤の安定性と保管条件 ● IVIVC の開発	● 正式なリスクアセスメントの機会	

Table 3 商業生産

	ICH Q8 (R2) －製剤開発 関連する活動	ICH Q9－QRM 関連する活動	ICH Q10－PQS 関連する活動
実生産スケール での製剤の製造	● 実生産工程の設計を確定 ● 実生産スケールでの運転により工程設計を検証し、追加的なサンプル採取によって理解を検証 ● on-line での測定技術を実施	● 工程内管理、最終製品試験、原料管理及び変更管理を含む、商用生産に関する管理戦略の開発 ● 工程特異的な手順（例：サンプリング計画、デザインスペース及びモデルの検証、デザインスペース内における動きの管理の変更）に由来するリスクについて、PQS 内の手順を確認	● 工程特異的な操作手順（例：サンプリング計画、デザインスペースなど） ● on-line での試験方法を裏付ける文書記録 ● 工程と分析方法の再現性を立証するためのバリデーション ● 開発レポート、リスクアセスメントの保管
継続的工程確認 と継続的改善	● 工程データの継続的な分析と傾向解析（多変量 SPC など） ● 工程の変更と、関連する中間体および製品への影響の評価	● 工程のリスク、又は物質特性の変化に関するリスクのマネジメント（デザインスペース内／外の変化を含む） ● 監査／査察においてリスクを検討し、リスクに基づく CAPA を実施	● 工程モニタリングと処置限界値に関する手順 ● 変更に関するリスクアセスメント及び変更の評価をどのように・いつ行うかを含む、変更管理手順 ● 知識管理の維持と更新

製剤、製剤開発アプローチ及び規制上のシステムにとって有益であることを述べ、優れた科学に基づく開発(Q8)と、QRM (Q9) 及び PQS (Q10) との組み合わせにより、医薬品の品質と医薬品製造の効率性が向上することを強調した。

また、全体講演で使用される資料は教育目的のものであり、薬事要件を示す目的でつくられたものではないこ

とを注意した。

1.3 開発事例

サクラ錠とそれに適応する原薬の事例を組み合わせた原薬から、製剤の一貫した開発シナリオのまとめ役となった Jean Wyvratt 氏 (PhRMA) が事例の骨子を説明した。冒頭で、Fig. 2 に示す図を用い、Quality by Design

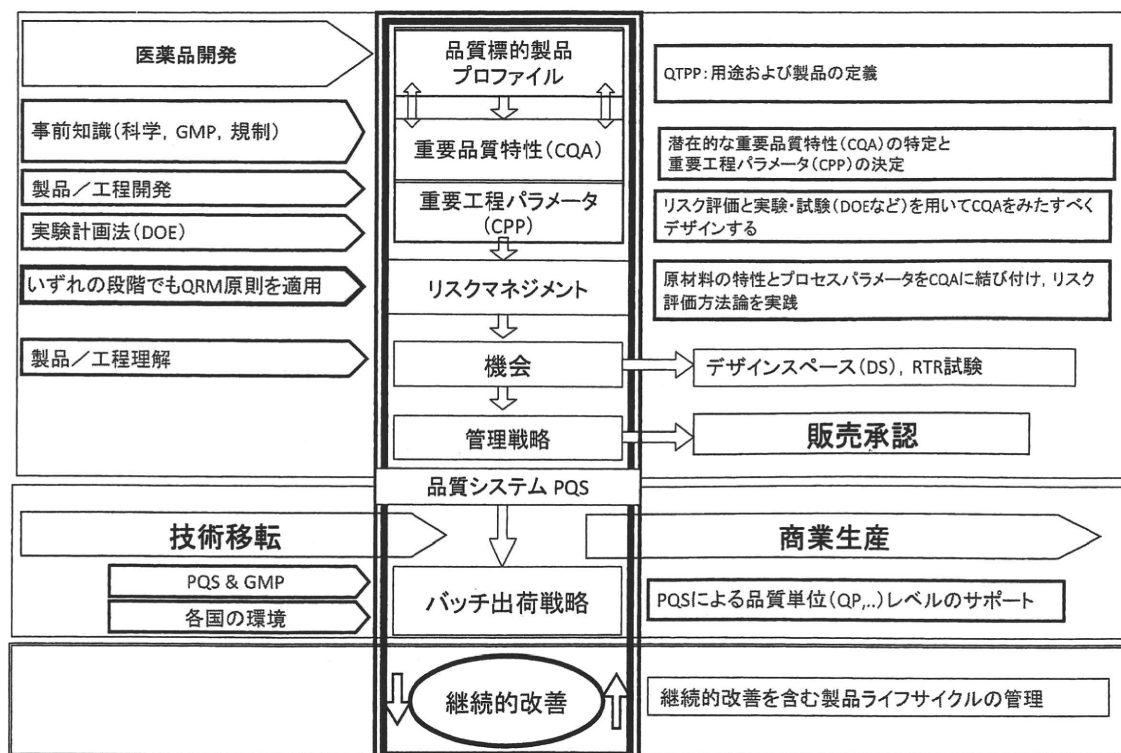


Fig. 2 Quality by Design による重要段階

における開発、技術移転、商業生産にわたる流れと、品質システムのかかわりを概観した。

原薬の特性、製剤処方の開発経緯、原薬及び製剤の製造工程の概略を説明した上で、分科会の議論材料になる原薬の晶析工程、製剤では混合工程・打錠工程を工程パラメータも含め説明した。この過程でリスクアセスメントの適用例、代替の管理戦略も紹介した。原薬の晶析工程におけるデザインスペースの異なる構築方法及び、含量均一性、溶出性に関してのリアルタイムリリース採用のステップを詳しく述べた。最後にリスクアセスメントの継続的使用の有用性を強調した。

1.4 審査における留意点

Elaine Morefield 氏（FDA 審査担当）は、承認審査側としての留意点を述べた。

審査の目的は、製品が要求される品質を一貫して満たすことができること、製造工程に良質な製品を生産する能力があること、また、製品の有効期間及びライフサイクルを通して、市販バッチが臨床バッチとすべての関連すべき点において結びつくことの3点を評価することとした。審査の原則は開発のアプローチの違いにかかわらず同じであって、審査対象領域としては原薬、処方、製造工程、管理戦略、分析法及び安定性であるとした。

QbD の原則は原薬にも適用でき、製造工程の設計及び管理戦略の策定において指針となり得るとした。製造工程については、審査が可能となるような詳細な記述が求められ、評価する内容としては、工程設計、リスクアセスメントを含めたリスクマネジメントの利用、デザインスペース、頑健性があげられた。リスクアセスメントについては、異常な結果については詳細な説明を求め、方法論および結果を評価するとした。

次に事例を引用し具体的な点を説明した。原薬の晶析工程におけるデザインスペースについては、晶析工程の目的及び開発からの知識をまとめた上で、モデル及び開発側のリスクアセスメントを批判的に評価した。リアルタイムリリースについても、同様に、事例をまとめた上で、RTRT に対する代替試験が設定されているか否かなどキーポイントを上げ、事例の詳細な評価を述べた。審査と査察の担当者の相互協力関係にも、事例を引用しながら触れ、相互のコミュニケーションの重要性を強調した。

1.5 製造及び品質システム

Nigel Hamilton 氏（EFPIA）は講演の初めに、製造はライフサイクルにわたる製品と工程に関する学習の継続であること、優れた開発が行われることにより製造部門

の仕事は楽になること、技術移転・開発へのフィードバックにおける製造は重要な位置を占めることを強調した。

講演を医薬品品質システム、スケールアップと技術移転、プロセスバリデーション、変更マネジメントと継続的改善、品質部門と出荷の5項目に分けた。

技術移転の項では、製剤の混合と打錠工程を取り上げ、臨床第Ⅲ相のスケール、申請上のスケール、実生産スケールへの移行に際する留意点を上げた。溶出性のリアルタイムリリースについて、実生産におけるモデル検証の重要性を強調した。プロセスバリデーションのライフサイクルについて触れ、リスクマネジメントの役割を示した上で、継続的な製造工程の検証の意義を述べた。変更マネジメントの項では、原薬の晶析工程における種品の特性変化を例とした。また、変更マネジメントと知識管理のリンクの重要性も述べた。製品の定期照査、プロセスバリデーションにより、変更の成功度が評価できるともした。品質部門の項では、リアルタイムリリースの採用によりその部門の役割は変わるものではないとしながらも、責任範囲の明確化、NIR などの適格性への役割を強調した。

1.6 GMP 査察

Jacques Morenas 氏（EU）は、査察の目的、査察の種類、Q8～Q10 の導入により変わる点、事例に沿った承認前査察の項目に分け講演を行った。

査察の目的は実生産能力、生産及び管理手順の適切性、機器及び施設の適合性、並びに全体的な管理が行われた状態を担保する品質システムの実効性を評価することであり、承認前調査では申請資料の信頼性、及び同一性を評価することであるとした。査察の種類には GMP システムを評価する定期的なもの、品目に関する査察に分けられ、後者は更に申請に基づくものと、品質問題など何か理由のあるものに分けられる。審査部門は工程の設計段階を評価するのに対し、査察部門は実施状況を評価する。査察の方法、種類、範囲などは Q8、Q9、Q10 導入前と変わらないものの、デザインスペース内における変更における変更管理、リアルタイムリリースの遂行能力には焦点が当てられる。リアルタイムリリースは選択肢の一つであるが、いったん採用された場合には、許容範囲での運営、逸脱管理の運営は適切になされねばならないことも説明した。一部変更申請に際しての査察では、『管理できた状態（Q10）』維持という観点から変更マネジメントシステムに焦点があてられる。

査察及び承認前査察に関する一般的評価点を説明した後、事例をとりあげた。事例に提示された工程開発のリスク評価資料は、査察の焦点を絞るのに有効なものであ

るとした。原薬のスケールアップに関して出される質問として、蒸留時間、減圧レベル、蒸留温度など蒸留溶媒の切り替えに関する点、晶析工程では供給溶液の調整管理、攪拌速度などの管理が評価対象となるとした。製剤の混合末の排出、搬送、充填の管理は均一性の要点として評価対象であるとした。

最後に Q8, Q9, Q10 の実践が、GMP 適合性を強化することと査察の頻度などに好影響を及ぼすことを述べた。

1.7 パネル質疑

初日の講演者が全員登壇し、講演内容への質問を受け付けた。多くの確認の質問を出された。事例研究の内容に関する意見もかなり出されたが、次の日の分科会において議論することとされた。

その後、立食形式で開催されたミキサーには、講演者を含め多くの人達が参加した。

2. 6月3日の分科会講演の要約

2 日目はデザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメントの 4 つのテーマについて、分科会が 1 サイクル 2 時間、合計 4 回繰り返し開催された。

分科会 2 時間の 1 サイクル 2 時間の構成は、30 分のテーマリーダーによるプレゼンに続き、60 分のグループ討論、最後に 3 つに分かれていた小グループが集まり 30 分のまとめ報告を行った。各テーマのプレゼンの骨子は以下のとおりである。

2.1 デザインスペース

デザインスペースを構築すること自体は薬事要件ではないこと、その構築に際してはリスクマネジメントを使う必要があること、実生産フルスケールによる確認が求められることなどの点が述べられた。それに続き、デザインスペース構築に際しての留意点、すでに得られている知識に関する点、リスクマネジメントプロセスに関する点、実験計画法に関する点、薬事的論点が簡単に述べられた。

分科会討論のトピックとして、すでに得られている知識とはどのようなものか、事例にあった実験計画法の結果は満足できるものか、どのような情報が製造担当へ知らされるのかなど 10 点が上げられた。

2.2 管理戦略

管理戦略、重要品質特性、工程管理、リアルタイムリリース試験などの定義を説明したあと、デザインスペースは任意であるが管理戦略は必須であること、管理戦略

は新しい概念ではないこと、管理戦略を構築するための手順、行政側はリスクが適切にコントロールされているかという観点で管理戦略を評価する、などの論点が述べられた。

開発事例から、リスクアセスメントの流れ、サクラ錠の混合工程及び打錠工程におけるオンラインモニター、含量均一性に対するリアルタイムリリース試験が詳細に説明された。トピックとしては、含量均一性の管理戦略構築のステップは何があったのか、事例に提供された管理戦略のほかどのような管理戦略があるのか、などが提示された。

2.3 品質システム

経営陣の参加、品質リスクマネジメント及び知識管理といった手法、ライフサイクルの取り組みといった、ICH Q10 ガイドラインに推奨されている品質向上のための主要論点が説明された。

経営陣の役割として、品質システムへの資源の配分、品質システムの重要性のコミュニケーション、開発・生産・品質保証など関連機能・組織の連携を上げた。開発事例からリスクマネジメントの適用、及び開発情報を生産組織へ提供する知識管理について、マネジメントレビューを行うことの重要性を強調した。品質システムは、組織の目的、大きさ、複雑度に見合ったものであるべきことと、日々の実務に密接につながったものでなくてはならないことに注意が喚起された。

トピックとしては、Q10 に示されているような品質システムを導入するメリットはどのようなものか、既存の品質システムにどのような修正が必要か、継続的改善にどのように役立つか、Q10 のようなシステムを導入する際の課題は何か、などが提示された。

2.4 品質リスクマネジメント

リスクマネジメントはより良い結論を導き出すこと、そのプロセスは一度だけの活動ではなく繰り返し行われること、リスクの認識の推進の役立つことなどが説明された。ライフサイクルを通じてのリスクマネジメントの使われ方について、説明がされた。ICH Q9 に記述されているリスクマネジメントのプロセスを簡単に復習した。

企業側へは、リスクマネジメントの結果を提示する場合には、国際的に認められた用語を使い、用いた手法・結論にいたる論理を明確にすること、また、GMP の逸脱を不当に正当化するためにリスクマネジメントを悪用してはならないことなどが述べられた。

行政側に対しては、品質リスクマネジメントを承認審査、査察先の優先決定などに使うことを求めた。分科会

のトピックとしては、全体講演で説明された事例を用い、リスクマネジメントのステップを当てはめるという作業が参加者に課された。議論のトピックとして、リスクマネジメントに関する教育がどの程度必要か、審査官・査察官はどのようにリスクマネジメントを使うべきか、などが提示された。

各分科会の 60 分のグループ討論は、Q-IWG メンバー以外から選ばれたファシリテーターによって進行された。ファシリテーターには事前に研修会資料と分科会進行の指示が送られていた。

2 日目の分科会終了後、各分科会からの意見を Q-IWG メンバーは、深夜までかけスライドにまとめた。

3. 6 月 4 日の全体講演の要約

3.1 Q-IWG の UPDATE

本稿後半の記述のような Q-IWG の経緯が簡単に説明された。

3.2 各テーマからの報告

主催側から提供された論点が理解されたかという点に関しては、品質リスクマネジメントにおいてはあまり明確に理解されておらず、管理戦略及び品質システムの分科会からは良く理解されているという報告がされた。また、デザインスペースの分科会においては、ほぼ理解されたと報告された。

導入に際する課題としては、デザインスペースからは、フルスケールにおける確認、プロセスバリデーションへの新たな取り組み、技術移転、既存知識の利用、ライフサイクルでの適用、教育など 12 項目が上がった。リアルタイムリリースは今までの手法に比べ科学的であり、かつ保証度は高いものの、試料採取、分析法バリデーション、輸入時の再試験などの課題があると、管理戦略の分科会では議論された。

リスクアセスメントの重要性、新規技術への国際的ガイドライン、ICH 域外における enhanced approach の受け入れなど、およそ 10 項目が課題とされた。経験不足や既存のシステムの変更が、品質システム分科会での課題の上位に顔を出した。更に、上級経営陣の役割、品質照査を意味のあるものにする、システム構築前の業務理解、審査官と査察官の連携なども課題とされた。品質リスクマネジメントの分科会からは、参加者から出た質問の概要が説明された。リスクマネジメント使用法の品質システム内における統一、上級経営陣からのサポート、non-critical とされた項目の管理などが課題として

上がった。

3.3 パネル討論

各極、6 人の ICH Q-IWG メンバーがパネリストとなり、Robert 氏を進行役として行われた。

今回のワークショップに関する印象・評価及び今後の ICH 活動が議論された。3 極の行政に対しては、enhanced approach の申請・承認状況の説明が求められた。経営陣の関与がテーマとして議論されたものの、より適切な関与をうながすための妙案は出なかった。個別の質問が多く出され、80 分にわたるマラソンパネルとなった。

3.4 閉会のあいさつ・結論・次のステップ

Robert 氏はワークショップの概要を述べた後、Q-IWG メンバー、主催者である欧州 PDA、欧州 ISPE、参加者へ対する謝辞に加え、欧州各国の薬事行政、企業団体への謝辞を述べ、今後の ICH の予定を説明した。また、Q-IWG へ意見を送るように再度依頼をし、研修会を閉会した。

3.5 研修会の評価と今後の対応

参加者からのアンケート回答（アンケート回収率 66%）は、企業・行政が同じテーブルにつき議論することに対して 90% 近い支持があり、また 85% の参加者からは、同様な研修会があれば再度参加したいと回答され、その評価は非常に高いものであった。一方、Q-IWG からの評価としては、①参加者のレベルの差が大きく、一部の参加者が議論についていけなくなることがある。②参加者の興味に偏りがあり、議論が一部の話題に集中してしまうことがある。

これらの課題を改善するため、ワークショップでの説明をより基本的内容にした上で、説明時間より討議時間を増し、ファシリテーターの介入をより積極的に行うこととした。また、これにあわせて教材となるスライドも適宜修正を行った。

会議の主催側、多くの参加者が初めてエストニアを訪れるため、開催前には漠然とした不安があったのは否めない。しかし、清潔な町、交通マナーの良さ、料理の繊細さ、そして何より明るくフレンドリーな人々のため、快適な滞在となった。

4. ICH Q8, Q9, Q10 作成の経緯

4.1 ICH Q の概略

医薬品規制調和国際会議（ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for