

ことが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査などにおいて、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。

製剤総則

1. 製剤通則

- (6) 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理とその記録の照査により、高度な水準での無菌性が恒常的に保証される場合には、出荷時の試験において、無菌試験を省略することができる（パラメトリックリリース）。

なお、通則11の記載の趣旨は、製造方法が異なる製品では工程由来不純物は質的に異なるので、一律の規格基準の設定は不合理であるので、個々の製品については承認申請書の規格によることを記したものである。通則12は製造工程において工程パラメータ管理によって品質の一定性の確保が可能であることが製法開発の過程で示されていれば、最終規格試験で品質試験の設定は必ずしも要求されないことを示したものである。

日局15の製剤総則の製剤通則6の上記記述は、ICH-Q6Aで記された（無菌試験にかわる）パラメトリックリリースに触れたものであるが、通則12の繰り返しであることから、日局16改正において製剤総則を大改正した際に、削除された。

日本薬局方の一般試験法収載の基本方針は、局方各条に汎用される試験法である。しかし製造工程管理による医薬品品質管理の考えは、薬局方の一般試験法にも部分的に影響が及んでおり、特に国際調和局方一般試験法にその影響が垣間見える。下記国際調和一般試験法である製剤試験の製剤均一性試験においても、工程管

理による判定が混在している。

6. 製剤試験

6.02 製剤均一性試験

(iv) 硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠で、有効成分含量が25mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で25%以上のもの。◆ただし、有効成分を含まない部分（コーティング部、カプセル殻など）を除いて計算する。◆25%より低い成分がある場合、その成分は含量均一性で試験する。上記の条件を満たさない製剤は、含量均一性で試験する。ただし、(iv)に示された製剤で、25mg/25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下であることが示され、試験法の変更が認められた場合には、質量偏差試験を適用できる。有効成分濃度RSDは、個々の製剤に対する有効成分濃度(w/w, w/v)のRSDで、個々の製剤中の有効成分含量を製剤質量で除することにより求められる。

C-2-2. 参考情報における製造工程管理に関連する記載

日局では、一般試験法としては最終製品の規格試験に用いられる試験法のみを収載し、また、各条規格においては製造工程中の品質管理は触れないことを原則としている。しかし、主に微生物管理試験関係については、GMP関連事項が日局15の参考情報へも記載されてきた。またバイオテクノロジー応用医薬品の感染性物質への配慮および「動物由来原料を得る動物に求められる要件」についても参考情報へ記載されている。さらには日局16には医薬品各条の一般試験法に設定されておらず、製造工程管

理に用いられる近赤外スペクトル測定法が参考情報へ収載された。

以下、日局参考情報に収載されている、製造工程関連の記載事項を列記する。

(1) 近赤外スペクトル測定法

1. 医薬品分野における近赤外分光法の応用としては、原薬及び製剤中の有効成分、添加剤又は水分について、定性的又は定量的評価を行うことができる。また、結晶形、結晶化度、粒子径などの物理的状態の評価に用いることもできる。更に光ファイバーを用いることにより、装置本体から離れた場所にある試料について、サンプリングを行うことなくスペクトル測定が可能であることから、医薬品の製造工程管理をオンラインで行うための有力な手段としても活用することができる。

2. 近赤外吸収スペクトル全体を一つのパターンとみなし、多変量解析法の適用により得られるパラメーター又は対象物質に特徴的な波長(波数)でのピーク高さをモニタリングの指標とすることにより、原薬又は製剤の製造工程管理に利用することもできる。

(2) 固体又は粉体の密度

ピクノメーター法による密度は、気体置換型ピクノメーターを用いて、質量既知の粉体の体積を置換された気体の体積に等しいものと評価することにより求める。ピクノメーター法による密度の測定においては、気体の浸入が可能な開孔部のある空隙は粉体の体積とみなされないが、気体が浸入できない密閉状態にある空隙は粉体の体積の一部とみなされる。ヘリウムは拡散性が高く、開孔部のあるほとんどの空隙に浸入できるため、粒子密度測定用気体として推奨される。したがって、細かく粉碎された粉体のピクノメーター法による粒子密度は、一般には結晶密度とあまり変わらない。このため、こ

の方法による粒子密度は、非晶質又は部分的に結晶性である試料の真密度の最良の推定値とみなされ、製造工程中にある医薬品粉末の製造管理に広く役立てることができる。

(3) 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件

日局に収載された医薬品の品質規格は、当該医薬品の品質管理や品質の恒常性確保はもとより、有効性、安全性を確保する上にも基本的な役割を果たすべきものと考えられている。一方、近年、医薬品の品質や安全性等の確保に関する時代の要請は極めて厳しいものとなってきている。生物起源由来の医薬品やバイオテクノロジー技術応用医薬品などの生物薬品に関しては、特に安全性確保の面での懸念が強くなってきていることに留意した対応が望まれている。生物薬品の場合、最終製品の品質規格のほかに、その起源の選択と適格性評価、製造工程の妥当性評価とその恒常性維持及び特異的な物性をいかにコントロールするかが品質、安全性確保上のキーポイントとなる。これらの点をふまえ、局方の枠組みの中でいかにその品質、安全性などを確保するかが改めて問われてきていると考えられる。

(4) 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に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験本マイコプラズマ否定試験

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に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験本マイコプラズマ否定試験の対象は、マスター・セル・バンク(MCB)、ワーキング・セル・バンク(WCB)及び医薬品製造工程中の培養細胞である。これらに対して、A法とB法による試験を実施する。ただし、B法はマイコプラズマ由来以外のDNAも検出す

るので、B法のみ陽性を示した場合はC法によりマイコプラズマの存在を否定することも考えられる。この場合、C法に用いるプライマーそのほかの試薬や反応条件を含めた試験方法の選択、方法の感度と特異性及び検体調製の妥当性を含め、マイコプラズマの存在を否定できると判定した合理的な理由を示す必要がある。

(5) ペプチドマップ法

ペプチドマップ法はたん白質医薬品、特にバイオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法である。本法はたん白質を化学的又は酵素的に処理してペプチド断片とし、その断片を再現性よく分離確認するもので、相補的DNA配列の読み違い若しくは点変異などによって生じる1個のアミノ酸の変化をも確認できる試験法である。標準品／標準物質について同様に処理したものと比較することで、たん白質の一次構造の確認、構造上の変化の有無の検出、製造工程の恒常性及び遺伝子安定性の評価を行うことが可能である。たん白質はそれぞれ固有の特性を有しており、化学的、分析学的アプローチによって十分に特異性のあるペプチドマップが可能になるように、当該たん白質の特性についてよく理解しておかなければならない。

(6) 遺伝子解析による微生物の迅速同定法

本法は、医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物(細菌及び真菌)を遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法を示す。無菌試験や無菌製造工程で検出された汚染微生物の同定は、汚染原因の究明に役立つ。また、医薬品製造区域や医薬品原料等から検出される微生物の種類についての知見は、微生物学的に安全な医薬品を製造する上で重要である。微生物の同定法は、微生物固有の形態や生理・生化学性状、菌体成

分の解析等を組み合わせて、分類階級の上位から下位に進めていく表現形質解析法が広く用いられてきた。表現形質による微生物同定用システムも数多く市販されているが、医薬品製造原料や環境から検出される微生物の中には、同定できないものも多い。また、表現形質による同定法は、一般に専門知識が必要な上、結果の判定が客観性に欠けるおそれがある。微生物の進化の歴史はリボソームRNA(rRNA)に記録されており、近年の微生物分類学ではこの記録をもとに、系統発生的に区分する手法が採用されている。本法は、細菌については16S rRNAの高度可変領域の一部、真菌については18S rRNAと5.8S rRNA間のスペーサー領域(ITS1)の遺伝子配列を自動解析し、データベースと照合することによって微生物を迅速に同定又は推定する手法を示す。なお、本法は他の同定法に取って代わるものではない。また、本法に示した方法は、用いる装置や材料、実施者の経験などによって変更可能である。

(7) 培地充てん試験(プロセスシミュレーション)

本法は、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を充てん医薬品の代わりに無菌培地などを用いて検証するプロセスバリデーションの一方法である。したがって、充てん・閉塞工程、作業環境、作業操作、作業従事者などについては、実製品の製造工程を用い、かつ最悪ケースを想定したものでなければならない。また本法は、充てん・閉塞工程以外の無菌操作工程の無菌性検証にも適用可能である。

(8) 微生物殺滅法

微生物殺滅法は、医薬品の製造機器及び製造環境並びに医薬品各条に規定された、微生物関連試験法等を実施する際に必要な微生物の殺

滅方法について示すものであって、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に示す「最終滅菌法」及び「ろ過法」とは異なる。したがって、本法を適用する目的によって、推測される微生物殺滅効果又は無菌性保証水準は大きく異なり、消毒法及び滅菌法における処理条件も一義的に規定することはできない。一般に、本法を適用するものの性質及び汚染状態(汚染微生物の種類及び汚染程度)に応じて、その適切な選択と操作及び条件の適正化を検討してから、通例、次に示す方法を単独で又は併用して行う。ただし、本法を医薬品の製造工程に適用するにあたっては、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に準じる滅菌バリデーションが必要である。

(9) 非無菌医薬品の微生物学的品質特性

非無菌医薬品の微生物学的品質特性の日局EP USP 国際調和基準をまとめたものである。

(10) 製薬用水の品質管理

医薬品の製造に用いる水の品質基準について、日局16で大改正が行われたが、製造先から供給される製薬用水以外に、製造所等の製薬用水製造装置によるインラインでの製造をも考慮して改正した。したがって以下のような記述がされている。

4.2. サンプルング

製薬用水システムが良好な管理下にあり、要求される品質の製薬用水が連続的に製造できていることを保証するためには、適切な頻度でモニタリングを行う必要がある。試験用サンプルは、製造工程及び供給システム内の適切な場所より採取するが、製薬用水システムの稼働状況が反映されるようなサンプルングポイントを選択する必要がある。なお、サンプルングポイント付近における微生物学的管理の方策は、それぞれの周辺状況に応じて適切に定める。

C-3. 米国薬局方USPにおける製造工程管理に関連する記載

USP においても医薬品各条については、日局同様にあくまで最終製品の規格基準で品質確保を行う記載になっている。しかしバイオテクノロジー応用医薬品を含めた生物薬品を中心に、製品群別に製造工程に由来する品質管理上の課題について、一般試験法の項や参考情報の項に解説がなされている。以下にその例を抽出した。下線およびイタリックの項目は、相当する内容の参考情報が日局にも収載されている項目を示す。

(1) 一般試験法 (General tests and assays)

<92>細胞治療用製品の製造に用いられる成長因子およびサイトカインについて：
GROWTH FACTORS AND CYTOKINES USED IN CELL THERAPY MANUFACTURING

<130> Protein A の品質特性：Protein A Quality attribute
抗体医薬の精製工程等に使われる Protein A の品質特性についての注意点をまとめている。

(2) 参考情報 (General information)

<795>非無菌製剤の製造に用いられる製剤原料
Pharmaceutical Compounding - Nonsterile Preparations

非無菌製剤の製造に用いられる製剤原料の調達にあたっての要件をまとめている。

<797>無菌製剤の製造に用いられる製剤原料
Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations

無菌製剤の製造に用いられる製剤原料の調達

にあたっての要件をまとめている。

<1045>バイオテクノロジー応用製品について：
Biotechnology-derived articles

内容はバイオテクノロジー応用医薬品に関する品質管理の要件であり、ICH-Q6Bに相当する内容がまとめられている。

<1046>細胞組織加工医薬品および遺伝子治療用医薬品：
Cell and Gene Therapy Products

細胞組織加工医薬品および遺伝子治療用医薬品の定義と概論

<1048>バイオテクノロジー応用医薬品の品質
遺伝子組換え製品の製造に用いられる細胞
中での遺伝子発現構成体の分析：
QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL

PRODUCTS: ANALYSIS OF THE
EXPRESSION CONSTRUCT IN CELLS
USED FOR PRODUCTION OF r-DNA
DERIVED PROTEIN PRODUCTS

ICH-Q5B の内容に相当する、遺伝子発現構成体の分析にあたっての要件がまとめられている。

<1049>バイオテクノロジー応用医薬品の品質
製品の安定性試験：
QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS:
STABILITY TESTING OF
BIOTECHNOLOGICAL/ BIOLOGICAL
PRODUCTS¹

ICH-Q5C の内容に相当する、安定性試験にあたっての要件がまとめられている。

<1050>ヒトあるいは動物由来細胞系を用いて
製造したバイオテクノロジー応用製品のウ
ィルス安全性について：
VIRAL SAFETY

*EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY
PRODUCTS DERIVED FROM CELL
LINES OF HUMAN OR ANIMAL
ORIGIN*

ICH-Q5A の内容に相当する、バイオテクノロジー応用製品のウィルス安全性評価にあたって配慮すべき要件をまとめられている。

<1055>バイオテクノロジー応用製品 ペプチドマッピング：
*BIOTECHNOLOGY-DERIVED
ARTICLES—PEPTIDE MAPPING*

バイオテクノロジー応用タンパク質性医薬品の品質特性試験法としてのペプチドマッピングの試験法の概説であるが、製品開発あるいは製造工程評価への応用を含めて解説されている。

<1078>医薬品添加物バルクの GMP: GOOD
MANUFACTURING PRACTICES FOR
BULK PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS

医薬品添加物バルクの GMP に関する基本的な要件をまとめられている。

<1086>原薬および製剤中の不純物：
IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES
AND DRUG PRODUCTS

不純物に関連する用語の定義、および不純物評価に関する概論。

<1088>剤形のインビボ-インビトロ評価：
IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION
OF DOSAGE FORMS

<1090>製剤性能の評価-バイオアベイラビリティ、
生物学的同等性および溶出：
ASSESSMENT OF DRUG PRODUCT

- PERFORMANCE—BIOAVAILABILITY,
BIOEQUIVALENCE, AND
DISSOLUTION
- <1092> 溶出過程 開発と検証 : THE
DISSOLUTION PROCEDURE:
DEVELOPMENT AND VALIDATION
- <1116> クリーンルームと清浄環境の微生物評
価 : MICROBIOLOGICAL
EVALUATION OF CLEAN ROOMS AND
OTHER CONTROLLED
ENVIRONMENTS
- <1117> 最善の微生物管理基準 :
MICROBIOLOGICAL BEST
LABORATORY PRACTICES
- <1118> 環境モニタリング装置— 時間, 温度,
湿度 : MONITORING
DEVICES—TIME, TEMPERATURE,
AND HUMIDITY
- <1119> 近赤外スペクトル試験 :
NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY
- <1150> 製剤安定性評価 :
PHARMACEUTICAL STABILITY
- <1163> 製剤の品質保証 : QUALITY
ASSURANCE IN PHARMACEUTICAL
COMPOUNDING
- <1177> 医薬品包装基準 : GOOD
PACKAGING PRACTICES
- <1178> 医薬品再包装基準 : GOOD
REPACKAGING PRACTICES
- <1191> 医薬品調剤における安定性への配慮 :
STABILITY CONSIDERATIONS IN
DISPENSING PRACTICE
- <1195> 医薬品添加物バルクの変更の重要性に
ついて : SIGNIFICANT CHANGE
GUIDE FOR BULK
PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS
- <1211> 薬局方各条における滅菌および無菌保
証 : STERILIZATION AND
STERILITY ASSURANCE OF
COMPENDIAL ARTICLES
- <1222> パラメトリックリリース概論 :
TERMINALLY STERILIZED
PHARMACEUTICAL
PRODUCTS—PARAMETRIC RELEASE
- <1223> 代替微生物試験法の検証について :
VALIDATION OF ALTERNATIVE
MICROBIOLOGICAL METHODS
- <1225> 薬局方の微生物試験法の検証につい
て: VALIDATION OF COMPENDIAL
PROCEDURES
- <1226> 薬局方の微生物試験法のベリファイケー
ションについて : VERIFICATION OF
COMPENDIAL PROCEDURES
- <1227> 薬局方各条の抗菌活性試験法の検証に
関して: VALIDATION OF MICROBIAL
RECOVERY FROM PHARMACOPEIAL
ARTICLES
- <1231> 製薬用水に関して考慮すべきポイント

ト： WATER FOR PHARMACEUTICAL
PURPOSES

<1235>ヒト適用ワクチンの品質等に関して考
慮すべきポイント： VACCINES FOR
HUMAN USE—GENERAL
CONSIDERATIONS

C-4. 欧州薬局方EPにおける製造工程管理に
関連する記載

EPにおける製造工程管理の導入の特徴とし
ては、特筆すべき点が2点ある。第一は各条に
Production の項を設けており、製造原料にお
いて管理すべき項目、あるいは製造工程中で管
理してもよい品質特性（およびその試験法）の
記載を行っている点である。

この項については、1.4. Monographs の中
で以下のような説明がなされている。

PRODUCTION

Statements under the heading Production draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive. They constitute mandatory requirements for manufacturers, unless otherwise stated. They may relate, for example, to source materials; to the manufacturing process itself and its validation and control; to in-process testing; or to testing that is to be carried out by the manufacturer on the final article, either on selected batches or on each batch prior to release. These statements cannot necessarily be verified on a sample of the final article by an independent analyst. The competent authority may establish that the instructions have been followed, for example,

by examination of data received from the manufacturer, by inspection of manufacture or by testing appropriate samples.

The absence of a Production section does not imply that attention to features such as those referred to above is not required.

Choice of vaccine strain, Choice of vaccine composition. The Production section of a monograph may define the characteristics of a vaccine strain or vaccine composition. Unless otherwise stated, test methods given for verification of these characteristics are provided for information as examples of suitable methods. Subject to approval by the competent authority, other test methods may be used without validation against the method shown in the monograph.

このようにして、規格基準書である局方の基準に、柔軟性をもたらす効果を与える一方、確認すべき品質要件を明かとしている。

第二の特徴は原薬の不純物規格にある。EPの原薬各条不純物規格は異なる製造業者の製品すべての不純物を網羅するように設定されている。この方策は合理性をもっているものの、新規の製造方法の製品に含まれる不純物を順次追加しなければならず、不純物標準品の準備を含めて、その対応をシステム化しなければならず、日局での導入は困難かもしれない。

以下その他、EPの一般試験法あるいは参考情報への製造工程関連の記載事項をまとめる。

(1) 一般試験法 General Tests

5.1.7. ウィルス安全性：VIRAL SAFETY

ICH-Q5Aを参照しつつ、バイオテクノロジーを適用対象とするウィルス安全性評価に関する一般原則を簡潔にまとめたものである。

5.2.1. 生物薬品各条で用いられる用語：
TERMINOLOGY USED IN MONOGRAPHS
ON BIOLOGICAL PRODUCTS

5.2.3. ヒト臨床使用されるワクチンの製造に
用いられる細胞基材について： CELL
SUBSTRATES FOR THE PRODUCTION
OF VACCINES FOR HUMAN USE

ICH-Q5D に類似した内容の、細胞基材の
品質特性とその試験の要点をまとめたもので
ある。

5.9. 結晶多形について： POLYMORPHISM
医薬品品質管理において、結晶多形をどのよ
うに扱うかについての総論を示したものであ
る。

5.10. 製剤製造に用いられる物質の不純物管
理： CONTROL OF IMPURITIES IN
SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL
USE

EP での不純物の取り扱いについての説明文
書である。

5.14. ヒト臨床使用される遺伝子治療用医薬
品について： GENE TRANSFER
MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN
USE

(2) 参考情報 General Monographs

バイオテクノロジー応用製品を中心として、
以下のような製品群特異的な内容の参考情報
が掲載されている。

ヒト臨床使用されるモノクローナル抗体の品
質について： MONOCLONAL
ANTIBODIES FOR HUMAN USE

培養製品について： PRODUCTS OF
FERMENTATION

動物海綿状脳症感染物質のリスクがある製品
について： PRODUCTS WITH RISK OF
TRANSMITTING AGENTS OF ANIMAL
SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

医薬品製剤として用いられる組換え DNA 技術
応用製品について： RECOMBINANT DNA
TECHNOLOGY, PRODUCTS OF

医薬品製剤として使用される物質について：
SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL
USE

D. 考察

薬局方は伝統的には最終製品の規格および
試験法からなる医薬品の規格基準書である。し
かし大量生産される他の工業製品と同様に、製
造方法を科学的に検討し、確立した上で、製造
工程中での工程パラメータ管理による品質管
理、および品質試験を実施するにしても、製造
工程の妥当なステップでの工程管理試験とし
て実施するような新しい品質管理の方法がと
られるようになっていく。

このような医薬品品質管理の方策の変化に
対して、薬局方が今後も医薬品の規格基準書で
あり続けるためには、対応が必要となっている。
世界の主要な薬局方である USP と EP は、対
応に違いはあるものの、積極的な対応策をとっ
ていることがわかる。

USP においては、医薬品各条は最終製品の
規格試験のみにとどめ、一般試験法も基本的
には規格試験に使用される試験に限定して収
載している。しかし一方で参考情報には製造工

管理に関する情報を柔軟に取り入れている。特にバイオテクノロジー応用製品の品質管理について、ICH 品質ガイダンス以上にも幅広い総説的解説を収載しており、一般試験法や各条規格に表現することができない情報を、局方ユーザーに提供している。

一方 EP においては、医薬品各条に PRODUCTION の項を設けて、各製造企業が医薬品品質管理において柔軟な方法がとれるような工夫がなされている。また製造方法の違いによって異なる不純物の管理については、網羅的な適用が可能なような方策を採用している。前者の方法は日局についても採用が可能な方策であり、今後日局でも品質規格に柔軟性をもたらす意味からも、同様な方法の採用を検討すべきと考える。一方後者については、新たな製法による製品に応じて不純物標準品を準備するというシステム構築が必要であり、日局独自でこの方策をとるには限界があろう。

日局については、薬事法に直結して我が国で市販が許される医薬品基準として、より厳格な適用がされていることもあり、製造方法関連の情報の導入の点では欧米薬局方に比べて限定である。今後我が国における日本薬局方の活用の方針に依存するところが大きいものの、製造現場、あるいは品質管理の現場で局方が利用されるためには、欧米局方を参考にしながら、対応してゆくことが必要と考えられる。

E. 結論

ICH 品質関連の議論に象徴されるように医薬品品質管理の方策が変化しつつある中、医薬品の規格基準書であり、医薬品品質一般試験法の国際調和の場ともなっている薬局方について、製造工程管理に関連する記載を整理し、比較した。USP は一般試験法や各条規格については特段の対応はとっていないものの、参考情

報に製造工程での品質管理に関する解説を積極的に取り込んでいる。一方 EP は、一般試験法や各条規格に製造工程管理に配慮した設定の導入を図っている。日局においては、現状では USP と同様な対応となっているが、扱っている範囲は限定的であり、日局の普及、品質管理現場での活用をはかる上で、新たな対応が望まれるところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai-Kato K, Ota S, Hyodo K, Ishihara H, Kikuchi H, Kawanishi T. Size separation and size determination of liposomes. *J.Sep.Sci.*20, 2861-2865, (2011).
- 2) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Stabilization of liposomes in frozen solutions through control of osmotic flow and internal solution freezing by trehalose, *J Pharm Sci.*, 100, 2935-44 (2011)
- 3) Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Feasibility of Atomic Force Microscopy for Determining Crystal Growth Rates of Nifedipine at the Surface of Amorphous Solids with and Without Polymers. *J.Pharm.Sci.*, 100, 4413-4420 (2011).
- 4) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Impact of heat treatment on the physical properties of noncrystalline multisolute systems concentrated in frozen aqueous solutions, *J. Pharmaceut.Sci.*, 100, 5244-53, (2011)
- 5) Sakai-Kato, K., Ota, S., Takeuchi, T., Kawanishi, T.: Size separation of colloidal dispersed nanoparticles using a monolithic capillary column., *J*

- Chromatogr A.*, **1218**, 5520-6, (2011)
- 6) Miyazaki, T., Aso, Y., Yoshioka, S.,
Kawanishi, T.: Differences in
crystallization rate of nitrendipine
enantiomers in amorphous solid
dispersions with HPMC and HPMCP, *Int
J Pharm*, **407**, 111-8 (2011)
- 7)川西徹 製剤総則の改正概要とその影響
ファームテックジャパン**27**, 15-22 (2011)
- 8)川西徹 第16改正日本薬局方の主な改正点
日本薬剤師会雑誌**62**, 87-91 (2011)
- 9)Sakai-Kato,K., Ishikura, K., Oshima, Y.,
Tada, M., Suzuki, T., Ishii-Watabe, A.,
Yamaguchi, T., Nishiyama, N., Kataoka,
K., Kawanishi, T., Okuda H.: Evaluation
of intracellular trafficking and clearance
from HeLa cells of doxorubicin-bound
block copolymers, *Int J Pharm*, **423**, 401-
409 (2012)
- 10)川西徹 日本薬局方の今とこれから ファ
ルマシア**48**, 119-123 (2012)
- 11)川西徹 医薬品の品質を巡る話題 -化学
合成医薬品に関わるレギュラトリーサイエ
ンス- レギュラトリーサイエンス誌**2**,
67-73 (2012)

2. 学会発表

なし

23年度 厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書
国際調和された医薬品品質システムの導入・実践の国際調和に関する研究
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所薬品部客員研究員 檜山 行雄

本分担研究 22 年度に引き続きでは ICH（医薬品規制国際調和会議）による Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）及び Q10（医薬品品質システム）の 3 つのガイドラインの実施作業部会（Implementation Working Group：Q-IWG）の活動について報告する。

Q-IWG 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、三つのガイドラインの相乗効果により大きな成果を上げることにある。導入・実践に関しては今後注意深く、精密に作業を行っていかなければならないという認識のもと、2007 年に、非公式 Q-IWG が開催され、2011 年 11 月のセビリア会議までに 9 回の Q-IWG 作業部会会議が行われ完結した。

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、三つのガイドラインの相互関係の理解を進めること、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。又、Q8、Q9 及び Q10 の導入・実践による、既存の ICH の Quality ガイドラインへの影響の評価を行う。さらに、トレーニングを、Q&A や教育資料の作成を通じ行う。

23 年度の具体的な活動として、2011 年の研修会の結果、管理戦略（control strategy）、Critical / Non-critical、申請資料の程度（内容と量）、QbD 下におけるモデル化の役割、デザインスペース、プロセスバリデーション / プロセスベリフィケーションの 6 つのテーマに関してそれぞれ 2・3 ページの Points to Consider (PtC:考慮すべき点)を 2011 年 6 月のシンシナチ会議及び 2011 年 11 月のセビリア会議において作成した。

作成された PtC には重要点が記述され、企業、行政にかかわらず、全体を見渡す立場にいる者にとっては有益な文書であろうと思われる。一方、分業が行われる企業の専門家の立場に立って考えると、新たなタスク（例えば、RTRT の開発、新製品のプロセスバリデーションの手法開発・実行）を行うためには、ガイドライン、Q&A、研修資料、PtC すべてを読み込み、課題（タスク）を中心にした個別の組み立てが必要となる。今後も事例研究を通じ、新薬だけでなく、既存の医薬品にも Quality by Design の考え方が適用され、高度な品質管理が進展することが望まれる。

A はじめに

22 年度に引き続き、ICH（医薬品規制国際調和会議：参考 1）による Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）及び Q10（医薬品品質システム）の 3 つのガイドラインの実施作業部会（Implementation Working Group：Q-IWG）の活動について報告する。

Q-IWG 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 3 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にある。2003 年の ICHGMP ワークショップにおいて合意されたビジョン（参考 2）に基づき、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)が作成された。これらのガイドラインは、概念的であり、今後の方針に関わることが多く、又、なじみのない概念も含まれている。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、2007 年になり、非公式の Q-IWG が開催された。

その後、2011 年 11 月のセビア会議までに以下のように 9 回の Q-IWG 作業部会会議が行われ、完結した。

- 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 中間会議（パリ）
- 2010 年 6 月 タリン会議（エストニア）
- 2010 年 11 月 福岡会議
- 2011 年 6 月 シンシナチ会議
- 2011 年 11 月 セビア会議(スペイン)

Q-IWG の検討課題と運営

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、申請資料の中どもの様に書き込む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おこなう。外部団体と共同作業も行う。

Q-IWG の活動として、Quality by Design、知識管理、医薬品品質システム・査察の 3 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、ワークショップの開催をする。さらに、ICH の web site を通して提案を受け付ける。

B 昨 22 年度の成果

QIWG による教育研修会（6 月タリン、10 月ワシントン、東京）

2010 年 3 月 Q-IWG パリ中間会議で最終決定された研修プログラムを基に 6 月に欧州の研修がエストニア、タリン市で開催された。タリンの研修を経て資料・研修会の進行は改良され、10 月にワシントン DC、東京においてそれぞれ米国、日本の研修が行われた。

2010 年 11 月の福岡会議では、研修会からの報告と今後の教育研修について、Q&A についての議論、既存のガイドラインへの影響、および Q-IWG の終結へ向けての議論が議題となった。

欧州、米国、日本における 3 つ研修会からは合計約 160 の質問・要望を受け、これら意見を精査した。QIWG が関与して答えなければならないものを以下の 6 つのサブテーマにわけ Points to Consider(留意すべき点)を 2011 年度中に作成することとなった。

- 管理戦略 (control strategy)
- Critical / Non-critical
- 申請資料の程度 (内容と量)
- QbD 下におけるモデル化の役割
- デザインスペース
- プロセスバリデーション / プロセスペリフ
イケーション

C 今 23 年度の ICH Q-IWG 活動の成果

2001 年 6 月シンシナチ(米国オハイオ州) 会議

福岡会議の後、テーマごとに QIWIWG 内にドラフト作成のための小グループが結成され、PtC 案の作成が開始された。2 カ月に一度開催される電話会議ごとにメンバーに案は配布され、検討を継続した。案文は、1 テーマに対し、2 ページ程度を目指すこととなった。

シンシナチ会議においてはまず PtC の目的・性格について再度確認をとり、その内容を導入部分に明記することとした。又、『新たな用語は使わない』という作成上の合意が確認された。予定通り 3 つのテーマに関する PtC が合意され、導入も含め、一つの文書として発行された (添付資料 1 の 4 章まで)。

導入部分 (1) には、1. PtC は Q&A、研修資料を補完するものであり、これを合わせ考慮すべきであること。2. PtC は ICH 研修会において受けた質問に基づくものであり、行政側・企業側双方に申請および査察の準備を推進する目的に作成されたものであって、新たなガイドラインではないこと。3. 開発のアプローチは製品・製造プロセスの複雑度に基づくべきであることから、申請にどのような情報を盛り込むべきかといった個別の質問については、各極の行政との相談を推奨すること、4. QbD アプローチを用いること自体が各極の規制要件を変えることはないが、より柔軟なアプローチが可能になること。いずれの場合も GMP 要件は満たされねばならないこと、が記載された。

Critical/Non Critical (2) の議論については、製剤開発 (Q8) ガイドラインの専門家会議が critical を用語として 2 度にわたり定義を試みたものの合意に至らなかった歴史がある。これは、criticality の対象が多岐に及んだこと、又、リスクマネジメントの適用によるリスク低減と criticality の関係の整理が困難であったことが原因と考える。特に後者は、『リスク低減が実現した製造工程については、企業の自主性に任せ、承認内容として登録すべきでない』という企業からの意見と、『リスク低減を実現するための手順は確実に管理されねばならないし、それらの手順は GMP 査察における注目点となる。従って、承認内容として登録しておくべきだ』とする行政側の立場との対立が背景にあったように思われる。これは、『承認後の手続きの効率化』と『より良き管理手法の推進』という、それぞれ意味のある課題を具現化する際に生じたせめぎ合いかもしれない。

合意された PtC の表題は『品質特性と工程パラメータの criticality』とされ、科学とリスクマネジメントにより重要品質特性 (CQA) と重要工程パラメータ (CPP) を品目ごとに決定すべきとした。又、『品質特性の criticality は危害の重篤度により決まり、リスクマネジメントの結果によって変わるものでないこと』とし、一方『工程パラメータの criticality は CQA への影響に相応するものであること。又、確率と検出性に依存することからリスクマネジメントの結果によって変わることもある』という明確化を行った。さらに、CQA および CPP の決定と文書化についての考慮点を列挙している。CQA と CPP は、合成経路の変更などの製造プロセス変更、原材料の品質変動などに対する理解の向上により、製品のライフサイクルを通じ変わり得るものであることも示した。又、管理戦略を設定する際には CQA と CPP との相互関係を考慮する必要があること、優れた管理戦略はリスクを軽減するものの、品質特性の

criticality を変えるものでないことを強調している。

管理戦略の PtC (3) は、管理戦略のライフサイクル、異なる製造スケールにおける管理戦略の適格性、リアルタイムリリース試験を採用する場合の規格と分析証明書、出荷判断のプロセスの4項目から構成されている。

管理戦略のライフサイクルの項では、『管理戦略は開発段階でまず設定されるものであるが、商用生産に入りさらに改善されるものであること』、『製品の品質特性の解析が十分に出来ない場合には、プロセス管理が相対的に重要になること』が、管理戦略の開発の小項目で記載されている。後者の例として無菌性が上げられているものの、一般的に品質特性の同定が困難なバイオ製品も想定されている。さらに、トレンド解析および Continuous process verification を管理戦略の継続的改善に使うべきであること、同一製品に対して異なる管理戦略が適用可能であること、知識管理は管理戦略の日常のパフォーマンスに重要であることが記載されている。

異なる製造スケールにおける管理戦略の適格性の項では、スケールアップに関するリスクマネジメントが議論され、スケールアップに際し注意せねばならない管理戦略の要素が列挙されている。

リアルタイムリリース試験 (RTRT) を採用する場合の規格と分析証明書の項においては、RTRT 採用時においても規格と分析証明書の目的は変わらないことが確認された。さらに、RTRT は規格試験であることが明確に記載された。このことは、ICH 専門家間では必然のように認識されていたが、研修会などから上がる質問から推測すると、必ずしも自明なことではなかったかもしれない。RTRT を採用する場合の規格設定および分析証明書に関する考慮点が列記されている。(ICHQ6A にもあるように) すべての品質特性を規格に盛り込む必要は

無いこと、測定法はバリデーションが必要であること、分析証明書には測定・評価結果、基準値、使用した分析法の引用を記載することなどが記載されている。

出荷判断のプロセスの項では、開発アプローチにより異なる管理戦略が設定されるが、管理戦略によらず、出荷判断のプロセスは守られねばならないことが記載されている。出荷判断をする責任者については、ICH 三極内では異なる規制下にあるものの、出荷判断の基礎となる要素は、生産における環境、設備、機器などの一般管理、製品特有の製造記録、製品特有の品質管理記録の3つであることが、図を含めて再確認されている。

QbD アプローチによる開発における申請資料の内容・程度に関する PtC (4) には、当該 PtC は推奨事項を書きとめたものであって、新たな規制要件を示すものでないとの注意喚起がされている。この PtC の目的は、膨大な量の QbD アプローチによる開発データを十分かつ簡潔に明確に資料にまとめるための考慮点が記載されている。このため、申請資料の品質保証のため、企業内におけるピアレビューを推奨している。リアルタイムリリース試験、デザインスペースなどを含んだ申請においては企業側の意図を説明した文書が役立つとしている。すべての検討項目・データの提出が必要ではないものの、提案されている管理戦略の科学的根拠、検討項目の科学的根拠、検討内容の解析手法の簡潔な記述、検討事項からの結果・結論の要約を示すために、十分な情報・データを示すべきであるとしている。リスクマネジメントの手法について、実験計画法について、製造工程の記述についてと3つの小項目に分けて記載されている。製造工程の記述の項には、承認後の変更手続きの一つとして、(長く米国で採用され、最近欧州でも運用を開始した、日本では制度が存在しない) Compatibility

Protocol の概念が記載されている。

この会議では ICH のホームページの改善の要望も行われた。議論経過の概要は運営委員会への報告（添付資料 2）を参照されたい。

2011 年 11 月セビリア（スペイン）会議

この会議では『Quality by Design におけるモデルの役割』、『デザインスペース』、『プロセスバリデーションと連続的プロセスベリフィケーション(CPV)』の 3 つの PtC が作成された。以下に各 PtC の主要論点を解説する。

Quality by Design におけるモデルの役割
(5) の構成は (5.1) モデルのカテゴリー分類、(5.2)モデルの開発および導入、(5.3)製品ライフサイクルにわたるモデルバリデーションおよびモデルベリフィケーション、(5.4)モデルに関する新薬申請書における記載程度の 4 項目となっている。

作成の過程で、欧米企業から記載が詳細すぎて、企業活動をかえって束縛するのではないかという懸念が示された。一方、他のメンバーからは、モデルの適用は経験の少ない領域であるので、専門用語の簡潔な説明・例も含め、ある程度の紙面を割くべきであるという意見のせめぎあいとなり、最終的に 3 ページ強の長さとなった。企業および行政によるモデル管理の程度を製品品質への影響の程度に相応させる（リスクに応じ）という原則が貫かれている。

(5.1) モデルのカテゴリー分類の項では、製品品質への直接影響の程度に応じ、低インパクト、中インパクト、高インパクトモデルの 3 段階に分類している。例えば、処方設計に使用するものは低インパクト、デザインスペースなど、重要ではあるが唯一の評価指標ではないものは中インパクト、リアルタイムリリース試験に用いる溶出試験モデルは高インパクトモデルとしている。

(5.2)モデルの開発および導入の項では開発から導入に至るステップを以下の 9 つわけ説

明している。

1. モデルの目的の定義づけ、2. モデル開発のアプローチおよび実験的手法の決定、3. リスクアセスメントに基づいたモデルの変数設定、4. モデルの仮定の限界の理解、5. モデル開発のためのデータ取得、6.モデルの理論式の開発とパラメーターの概算、7.モデルのバリデーション、8. 中インパクト、高インパクトモデルにおいてはモデルの不確かさの評価、9.モデルの文書化。

(5.3)製品ライフサイクルにわたるモデルバリデーションおよびモデルベリフィケーションの項では、モデルバリデーションは初回のモデル開発の重要な一部であり、一旦モデルが導入されれば、ライフサイクルを通じてモデル（の機能）をベリファイし続けることの重要性を強調している。第一の考慮点として、目的に応じてモデルの受容基準を決めておくことを上げ、出荷試験に代わるような試験はその対照試験と比較し、正確度を評価することを例として上げている。第二の考慮点として、キャリブレーションの正確性と予測の正確性の比較を上げ、それは、内部クロスバリデーションで実現できるとしている。（*内部クロスバリデーションとは当初のキャリブレーションで用いた試料の一部を用いた評価のことである。）

第三点として、当初のモデル開発に用いなかった外部のデータセットを用いバリデーションを完成させることとしている。第四点として、モデルの導入（使用）に際し、対照試験との並行試験期間あるいは連続ベリフィケーションの段階を含めることが有用であるとしている。この点において、デザインスペースのモデルを商用生産スケールでのベリフィケーションを例示としている。又、詳細なベリフィケーションの手順（例えばリスクに基づいたベリフィケーションの実行間隔）は企業内の品質システムで管理すべきものとしている。

(5.4)モデルに関する新薬申請書における記載

程度の項においては、申請添付資料への記載の詳細さは製品品質へのインパクトの度合いに相応すべきであるとし、低インパクトモデルでは製造法開発にどのようにモデルが使われたかを示すことができ、中インパクトモデルではモデルの仮定、モデルの入出力の表などによるまとめが必要であるとした。高インパクトモデルではモデルの受容基準、メンテナンス計画の概要などの記述が求められるとしている。

デザインスペース (6) はデザインスペースの開発(6.1)、デザインスペースのベリフィケーションとスケールアップ(6.2)、デザインスペースの申請添付資料への記載(6.3)、デザインスペースのライフサイクルマネジメント(6.4)の4つの項にわけられている。

デザインスペースの開発(6.1)では、開発に際しリスクアセスメントを有効に使用することを薦めている。又、小スケールで開発されることを認知した上で、CQA との関連を評価することを強く薦めている。既存の製品に開発する折には既存の生産実績データを多変量解析を通じ用いることが出来るとしている。デザインスペースの使用には異なるアプローチが可能であるが、アプローチに応じ適切な管理戦略設定が必要であるとしている。

デザインスペースのベリフィケーションとスケールアップ(6.2)の項では、商用スケールでデザインスペース全体を再構築する必要はないが、使用に際しては(それぞれの運営点について)ベリファイせねばならない。このベリフィケーションには、スケール依存の工程パラメーターについてCQAの監視・試験が含まれるべきであるとしている。又、異なるスケールへの適用性についてリスクベースの取り組みが推奨されるとしている。

デザインスペースの申請添付資料への記載(6.3)の項では、申請資料への記載はさまざまな様式が可能であり、Q8R(2)には様式と記載場所が例示されている。申請書類に含まれるべき

要点として、critical パラメーター、その他関連のパラメーターを伴うデザインスペースの記載、原材料特性などの入力変数とCQAとの関係、さらにサポートデータが上げられている。デザインスペースのライフサイクルマネジメント(6.4)の項では、デザインスペースの運営に関する管理戦略は生産サイトの能力に依存する。技術移転時、残りのライフサイクルを通じ知識の共有が求められる。具体的な知識が説明されている。

プロセスバリデーションと連続的プロセスベリフィケーション(CPV) (7) で示す考慮点は、ICHQ8, Q9, Q10の原則に基づく(伝統的なプロセスバリデーションに代わる)アプローチをサポートするためのものであり、連続的プロセスベリフィケーションを含めた、製品ライフサイクルを通じた全体的なプロセスバリデーションを記述する。プロセスバリデーションの目的は製造工程が既定の品質基準を満たす製品を一貫して生産できることを再確認することであり、具体的な手法として伝統的なもの、連続的プロセスベリフィケーション、およびこの二つの組み合わせなどがある。この章は一般的考慮点(7.1)、連続的プロセスベリフィケーション(CPV)(7.2)、医薬品品質システム(7.3)の3つの項から成り立っている。

一般的考慮点(7.1)では、伝統的なプロセスバリデーションは、生産開始あるいは変更時に、(通常の)管理戦略により多くのサンプリングなどを加えた、一定の限定的な数のバッチ生産に注力していた。この(伝統的な)手法は、より進んだ製剤開発を行った場合においても採用は許容されるとしている。多くの場合、商用生産開始後新たな知識が得られ、それに基づき管理戦略の修正、製造プロセスの改良が行われ、その結果、プロセスバリデーションにインパクトを与える。このことからライフサイクルを通じたプロセスバリデーションの重要性が認識できる。プロセスバリデーションの計画はリス

クに基づいたアプローチを使用すべきである。

連続的プロセスバリフィケーション(CPV)(7.2)の項では、CPVは製造工程の連続的モニター・評価を包含するプロセスバリデーションへのアプローチであるとICHQ8ガイドラインに記載がある。CPVは商用生産開始時、日常の商用生産に使用可能であり、製造工程の変更評価を推進する。CPVの利点として、1. 商用生産開始時の限定的なバッチ生産によるアプローチから、より多くのバッチ数(あるいはすべてのバッチ)より進んだ品質保証へのシフト、2. 堅牢な製造工程と製品品質モニターの基礎になることにより、製品・工程理解および継続的改善の機会の推進をする。3. 製造工程のトラブル・傾向の早期発見。4. 変更のリアルタイムの評価、その結果変更マネジメントの推進。5. より多いデータ数による統計的パワーの増加。6. 連続製造プロセスの評価。7. デザインスペースが設定されている場合の(商用スケールの)バリフィケーションへの貢献があげられている。

医薬品品質システム(7.3)は製品ライフサイクルの段階間をつなぎ、その結果プロセスバリデーションのライフサイクルアプローチを推進する。リスクアセスメントは、プロセスバリデーション計画の開発および変更の評価にも役立つ。

以上のように、PtCの作成は完結した。会議半ばにおいては、バリデーションとバリフィケーションの概念に関してメンバー間で認識の違いが見えたため、対比の説明資料(添付資料3)を示し認識の相互理解を試みた。この対比資料は、プロセスバリデーション、分析バリデーション、洗浄バリデーション、無菌操作のバリデーション、治験薬GMPなどの領域で用いられている用語・概念を筆者が集約したものである。必ずしも全体が一貫していないものの、それぞれの項はおよそ正しいものと思われる。

本セベリア会議では、QIWG 完結後に、ICH において取り込むべき課題として規格試験設定ガイドライン(Q6)の改訂などをあげた。運営委員会への報告(添付資料4)を参照されたい。

D 学会などにおける関連発表

DIA・APEC 会議(2011年4月26日ソウル)
(プログラムは添付資料5-a参照)

ICH QIWGのPtCのテーマの一つである『プロセスバリデーションと連続的プロセスバリフィケーション(CPV)』をとりあげ、2011年4月当時存在するQ7,Q8,Q10などのICH文書からプロセスバリデーションに関する記述を集め解説講演を行った(スライドは添付資料5-bを参照)。スライド7から15までに示されているように、ICH文書における記述は異なる切り口で各所に散っているため、つなぎ合わせてシナリオをまとめる必要がある。プロセスバリデーションについてQIWGのPtCが簡潔であるが、まとまった記述になることが期待された。

インターフェックス(2011年7月東京)

QIWGの活動の概略と6月シンシナチ会議で発行された3つのPtCの概略を報告した。

医薬品医療機器RS財団Quality by Design 研修会(2011年11月16日)

ICHにおけるQuality by Designの議論の経過、及び11月のセベリアQIWGのハイライトを講演した。

E 考察

Quality by Designの導入に関して6つのPtCがまとめられた。それぞれのテーマに関しての重要点が記述されていることは間違いないと考える。企業、行政にかかわらず、全体を見渡す立場にいる者にとっては有益な文書であろうと思われる。一方、分業が行われる企業の専門家の立場に立って考えると、新たなタ

スク（例えば、RTRTの開発、新製品のプロセスバリデーションの手法開発・実行）を行うためには、ガイドライン、Q&A、研修資料、PtCすべてを読み込み、課題（タスク）を中心にした個別の組み立てが必要となる。現在、Quality by Designを適用した企業数は世界的に見ておよそ10程度ではないだろうか。事例研究を通じ、より高度な品質管理が進展することが望まれる。又、デザインスペースの開発(6.1)では、既存の製品に開発する折には既存の生産実績データを多変量解析を通じ用いることが出来るとしている。日本PDA製薬学会の技術教育委員会からは、既存の製品に多変量解析を用いた事例が報告されている（参考4）。この報告の手順は添付資料5-bのスライド20に引用され、又、この手順は新規開発の医薬品にも同様に有用であるとしている。

F まとめ

本報告では、2010年4月から2011年1月までの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実施について報告した。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。

添付資料

- 1 ICH Q-IWGによる Points to Consider (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)
- 2 シンシナチ会議の運営委員会への報告
- 3 ベリフィケーションとバリデーションの概念整理資料
- 4 セビリア会議の運営委員会への報告
- 5 DIA・APEC会議（2011年4月26日ソウル）のプログラム(a)および講演スライド(b)

研究発表

誌上発表

1. 檜山行雄、ICHQ8,Q9,Q10 ガイドラインの実践・導入活動のその後、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、42, 796-801(2011)

口頭発表

1. 檜山行雄、Q8,Q9,Q10の接続、ICH研修会 日本製薬工業協会、日本公定書協会共催、平成23年4月25日(東京)
2. Yukio Hiyama, Process Validation and Continuous Process Verification, APEC DIA シンポジウム April 2011(ソウル)
3. 檜山行雄、“イントロダクション Quality by Design について” 平成23年11月16日第108回薬事エキスパート研修会『Quality by Design の実際とその審査・調査について』、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団(東京)

参考文献

1. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
日米欧医薬品規制調和国際会議
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
2. 2003年ICHビジョン：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
3. 日本PDA製薬学会技術教育委員会報告、既存薬へのICHQ8の適用、平成23年10月

ICH QUALITY IMPLEMENTATION WORKING GROUP POINTS TO CONSIDER (R2)

ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation

Document date: 6 December 2011

Document History

Name	History	Date
Quality PtC	Approval by the Steering Committee for Points to Consider on : <ul style="list-style-type: none"> - Criticality of Quality Attributes and Process Parameters - Control Strategy - Level of Documentation in Enhanced (Qbd) Regulatory Submissions 	16 June 2011
Quality PtC (R1)	Approval by the Steering Committee for Points to Consider on : <ul style="list-style-type: none"> - Role of Models in Quality by Design (QbD) - Design Space - Process Validation / Continuous Process Verification 	10 November 2011
Quality PtC (R2)	Insertion of missing words “objective of the study” at the end of the fourth sentence in the first paragraph of the introduction of Section 5 on Role of Models in QbD.	6 December 2011