

1 表1 製剤総則改正原案（第2版 委員会後修正確定版 100312）中の製剤特性試験
2 の必要性の記述

3 1. 経口投与する製剤 Preparations for Oral Application

4 1-1-1. 口腔内崩壊錠 Orally Disintegrating Tablets/Orodispersible Tablets

5 (2) 本剤は、適切な崩壊性を有する。

6 2. 口腔内に適用する製剤 Preparations for Oro-mucosal Application

7 2-1. 口腔用錠剤 Tablets for Oro-mucosal Application

8 (4) 本剤は、適切な溶出性又は崩壊性を有する。

9 2-2. 口腔用スプレー剤 Sprays for Oro-mucosal Application

10 (3) 本剤のうちの定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほか、適切な噴霧量の均一性を有する。

11 2-3. 口腔用半固形剤 Semi-solid Preparations for Oro-mucosal Application

12 (4) 本剤は、口腔粘膜に適用する上で適切な粘性を有する。

13 3. 注射により投与する製剤 Preparations for Injection

14 3-1. 注射剤 Injections

15 (1 2) 本剤のうち 100 mL 以上の注射剤用ガラス容器に用いるゴム栓は、別に規定するもののほか、輸液用ゴム栓試
16 験法〈7.03〉に適合する。

17 3-1-2. 埋め込み注射剤 Implants/Pellets

18 (4) 本剤は、適切な放出特性を有する。

19 3-1-3. 持続性注射剤 Prolonged Release Injections

20 (3) 本剤は、適切な放出特性を有する。

21 4. 透析に用いる製剤 Preparations for Dialysis

22 4-1. 透析用剤 Dialysis Agents

23 (3) 本剤のうち用時溶解して用いるものは、適切な製剤の均一性を有する。

24 5. 気管支・肺に適用する製剤 Preparations for Oral Inhalation

25 5-1. 吸入剤 Inhalations

26 5-1-1. 吸入粉末剤 Dry Powder Inhalers

27 (3) 本剤のうち定量吸入式の製剤は、適切な有効成分の送達量の均一性を有する。

28 (4) 本剤の有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を有する。

29 5-1-3. 吸入エアゾール剤 Metered-Dose Inhalers

30 (3) 本剤は、適切な有効成分の送達量の均一性を有する。

31 (4) 本剤の有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を有する。

32 6. 目に投与する製剤 Preparations for Ophthalmic Application

33 6-2. 眼軟膏剤 Ophthalmic Ointments

34 (7) 本剤は、眼組織に適用する上で適切な粘性を有する。

35 8. 鼻に適用する製剤 Preparations for Nasal Application

36 8-1. 点鼻剤 Nasal Preparations

37 (3) 本剤のうち、定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほか、適切な噴霧量の均一性を有する。

38

39 **9. 直腸に適用する製剤 Preparations for Rectal Application**

40 9-1. 坐剤 Suppositories for Rectal Application

41 (5) 本剤は、適切な放出性を有する。

42 9-2. 直腸用半固形剤 Semi-solid Preparations for Rectal Application

43 (4) 本剤は、直腸に適用する上で適切な粘性を有する。

44 **10. 陰に適用する製剤 Preparations for Vaginal Application**

45 10-1. 錠剤 Tablets for Vaginal Use

46 (4) 本剤は、適切な放出性を有する。

47 10-2. 陰用坐剤 Suppositories for Vaginal Use

48 (5) 本剤は、適切な放出性を有する。

49 **11. 皮膚などに適用する製剤 Preparations for Cutaneous Application**50 (1) 皮膚に適用する製剤には、皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達させることを目的とした経皮吸収型製
51 剤も含まれる。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。

52 11-3. スプレー剤 Sprays for Cutaneous Application

53 (3) 本剤のうち、定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほか、適切な噴霧量の均一性を有する。

54 11-4. 軟膏剤 Ointments

55 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する。

56 11-5. クリーム剤 Creams

57 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する。

58 11-6. ゲル剤 Gels

59 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する。

60 11-7. 貼付剤 Patches

61 (3) 本剤のうち経皮吸収型製剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法〈6.02〉に適合する。

62 (4) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘着性を有する。

63 (5) 本剤のうち、放出速度を調節した製剤は、適切な放出特性を有する。

表2. 第16改正日本薬局方製剤総則各条収載製剤で試験すべきとされている製剤特性のうち、一般試験法に収載されていない試験

試験する製剤特性	適用対象となる製剤	USP あるいはEPに収載されている関連一般試験法
溶出性	口腔用錠剤	
崩壊性	口腔内崩壊錠	
放出性	埋め込み注射剤、持続性注射剤、座剤、膣錠、膣用座剤	EP: DISINTEGRATION OF SUPPOSITORIES AND PESSARIES (2.9.2) (資料2)
放出特性	貼付剤(放出速度調節型)	
放出速度	経皮吸収型製剤(皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達するもの)	USP: DRUG RELEASE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS-GENERAL DRUG RELEASE STANDARDS<724> (資料3) EP: DISSOLUTION TEST FOR TRANSDERMAL PATCHES (2.9.4) (資料4)
製剤の均一性	透析用剤(用事溶解)、貼付剤(経皮吸収型)	
噴霧量の均一性	口腔用スプレー剤(定量噴霧式)、点鼻剤(定量噴霧式)、スプレー剤(定量噴霧式)	USP: AEROSOLS, NASAL SPRAYS, METERED-DOSE INHALERS, AND DRY POWDER INHALERS <601> (資料5) EP: PREPARATIONS FOR INHALATION: AERODYNAMIC ASSESSMENT OF FINE PARTICLES (2.9.18) (資料6)
送達量	吸入粉末剤(定量吸入式)、吸入エアゾール剤	
粒子径	吸入粉末剤、吸入エアゾール剤	
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	USP: VISCOSITY <911> (資料7)
粘着性	貼付剤	
輸液用ゴム栓試験法	注射剤	

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、注意深く、精密に作業を行っていかねばならないという認識のもと、2007 年に、非公式会議が開催され、2011 年 11 月のセビア会議まで 9 回の Q-IWG 作業部会会議が行われた。

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、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行う。

具体的な活動として、2010 年 10 月までに 46 の Q&A を発行した。『Batch release という市場への出荷時の最終的な判断は、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 ルールの下で Batch release は行われる。』という原則を確認した。又、Q10 に定義されている知識管理は新しい概念ではなく、Q8、Q9 及び Q10 の発行に関わらず重要である。しかし Enhanced approach、Quality by Design、あるいは process analytical technology を採用した場合は、より複雑な内容を扱うため、より知識管理の重要度が上がると注意喚起している。さらに GMP 査察においては、製造プロセスと研究開発で得られた知識の関心に焦点が当てられる。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、Q-IWG が自ら作成した資料にもとづき、2010 年には欧米日で教育研修会を開催した。

研修会の結果をもとに、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 年に作成した。

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

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、また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、申請資料の中にどの様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、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 Q-IWG会議の進展

2008年のポートランド会議では、三領域に分けBrain Stormingを行い、認識された課題について、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、Q&A案の作成を行なった。2008年秋のブラッセルでは、分担作成した各領域のQ&Aを持ち寄り、40以上を仮採択した。続く、2009年3月の電話会議において、30件のQ&Aを採択した。

2009年6月横浜会議では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はなく、行政の審査や監視の担当者を含めて行う予定である。講義を半日、分科会を 1 日、パネルディスカッションを半日とし、正味 2 日の計画で、開催時期は、欧州は 2010 年春のブラッセル会議前に、日本では 2010 年秋の横浜会議前に、アメリカ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あった。

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、意見を提出し調整を図った。

この背景として

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 P A T 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、Q&A 1.1.2 として合意された。

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(参考 3)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 月パリ中間会議では、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。

2010 年 6 月タリン(エストニア)会議

研修会について：ICH 会合の前に開催されたトレーニング(詳細は本報告書の C 項を参照)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くなることがある。
- ・ 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、ファシリテーター(議論の進行役)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。

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を合意した。

これまでの 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 の将来構想について：

Q-IWG のもともとの枠組みは 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

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、次回福岡会議での Q-IWG の終了が適当であると厚生労働省は主張した。しかし、Q-IWG 内での意見はまとまらなかったため、運営委員会への報告として、短期的（福岡会合終了までに実施すべき内容）、長期的（Q8～Q10 に関係する今後の課題）な将来構想を提示した上で、長期的な将来構想を ICH の枠組みで行うかについて運営委員会の判断を仰ぐこととした。結果として、福岡会議後の Q-IWG の存続又は終了については、次回福岡会合で結論をもらうこととなった。

運営委員会では、短期的な部分について福岡会合できちんと終わらせること、Q-IWG の存続又は終了についての議論のため、長期的な部分について行うべきことを福岡会合では明確にすること等の指摘があった。

2010 年 11 月福岡会議

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、懸案の 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。研修資料については、修正の必要は無いと結論し、10 月の米国、および日本（日本語）開催の版で固定をして公表することとなった。又、受けた質問を QIWG が関与して答えなければならないものと QIWG が関与しなくともよい基本的な教育項目とに振り分けた。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 を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 / プロセスベリフ

イケーション

緊急度の高い前 3 者を次の QIWG シンシナチ会議をめぐりに作成し、残りの 3 つについては秋の QIWG 欧州会議において完成させることとなった。

Q-IWG の終結については、前出の points to consider 作成のため 2011 年度中の延長を提案することとなり、運営委員会から了承された。

2011 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 QIWG 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がある』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。

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実さの評価、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。

連続的プロセスベリフィケーション(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)ベ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、バリデーションとベ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、それぞれの項はおおよそ正しいものと思われる。

本セブリア会議では、QIWIWG 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。

C QIWG による教育研修会 (6 月タリン、10 月ワシントン、10 月東京)

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 日から 4 日にタリン旧市街近くの Sokus ホテルで開催された。タリンの研修を経て資料・研修会の進行は改良され 10 月 6 日から 8 日ワシントン DC、10 月 25 日から 27 日東京においてそれぞれ米国、日本の研修が行われた。欧州、アメリカ、日本の研修における参加者はそれぞれ 240 名、460 名、260 名であった。そのうち、行政関係者はそれぞれ 50%、50%、30%であった。なお、日本においては、品質分野で企業と行政がこれだけの規模で議論をしたのは初めてであった。

3 日間の研修会は初日の全体講演、2 日目の 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。以下に研修会の構成を示す。

初日午後から

Welcome 講演

ICHQ8Q9Q10 の相乗効果

開発事例

審査における留意点

製造および品質システム

GMP 査察

パネル質疑

2 日目午前から

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行った。

Q-IWG は当日夜に分科会のまとめのスライドを作成した

3 日目午前から

Q-IWG アップデート講演

各分科会からの報告

パネル討論

研修会終了

以下にワークショップの全体講演、分科会の内容を要約する。

Welcome 講演 ; ICH の品質トピックの進展および 2003 年からの ICHQ8, 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およ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。

ICHQ8Q9Q10 の相乗効果:当研修会では、Q8, Q9 および 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であるとし、Q8, Q9, Q10 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いかに関連するのかを説明した。Q8, Q9, Q10 の実施は、あらゆる製剤、製剤開発アプローチおよ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) および 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。

開発事例:冒頭で Quality by Design 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、原薬およ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・打剤工程を工程パラメーターも含め説明した。開発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および含量均一性、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。

審査における留意点: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、又、製品の有効期間およ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、分析法および安定性であるとした。QbDの原則は原薬にも適用でき、製造工程の設計およ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および開発からの知識をまとめた上で、モデルおよ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。

製造および品質システム: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、優れた開発により製造部門の仕事は単純化されること、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三相のスケール、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原薬の晶析工程における種晶の特性変化を例とした。又、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。

GMP 査察: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、生産および管理手順の適切性、機器および施設の適合性、ならびに全体的な管理でき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もの、品目に関する査察に分けられ、後者はさら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当てられる。査察およ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こと、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査察の頻度などに好影響を及ぼすことを述べた。

パネル質疑：講演者が登壇し、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。

二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分のプレゼンに続き60分のグループ討論、最後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(ワシントンではグループの数が多いためまとめ報告は実施されず)。各

テーマのプレゼンの骨子は以下のとおりである。

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。

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およ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。品質システム；経営陣の参加、品質リスクマネジメントおよ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 ICHQ10 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、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、およ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を注意した。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。

品質リスクマネジメント；リスクマネジメントはより良き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の説明もされた。

ICHQ9 に記述されているリスクマネジメントのプロセスが簡単に復習された。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、又、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ふ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 は深夜までかけスライドにまとめた。

3 日目

Q-IWG の UPDATE : Q-IWG の経緯が簡単に説明された。

各分科会テーマからの報告：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、管理戦略およ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。又、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、教育などの項目が上がった。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 の受け入れなどが課題とされた。経験不足、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。さらに、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、参加者から出され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。

D 学会などにおける関連する議論

ICH 東京シンポジウム(2009年6月12日)

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。(誌上発表1, 2、口頭発表1) 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。

日本PDA製薬学会 ICH Qトリオに関する研修会(2009年12月)

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。(口頭発表2)

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』(2010年1月)

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。(口頭発表3)

米国の雑誌 Pharmaceutical Technology からはICHの議論及び各極における導入の進捗の報告を依頼され、誌上発表3にあるように、日本における課題も含め報告をした。世界的に調和された導入に関心が高いことが分かる。大阪医薬品協会技術(研究)委員会(2011年1月11日)

Q-IWG 研修会資料の概説を、リアルタイムリリース試験を切り口として1時間の講演を行った。ここでは、「リアルタイムリリース試験を採用した場合は安定性の試験・モニターは必要無くなるのではないか」、「現在、工程管理

を採用している製品において、登録している規格試験は実施しなくとも良くなるのか」といった、全くの誤解に基づく質問・意見が出された。

(口頭発表 4)

DIA・APEC会議(2011年4月26日ソウル)

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。(口頭発表 6)

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月のセビリア QIWG のハイライトを講演した。(口頭発表 7)

E 考察

Q&A2.2.1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 という市場への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記載されている。Q&A5.1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、Q&A4.1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心に焦点があ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。

教育資料の特徴としては、開発から生産のライフサイクル全般を見渡した事例を用いた、製薬企業側および行政側の双方の側面を包含した総合的な、3極同一の研修資料としたことが挙げられる。

研修会の特徴としては、講演と分科会により構成され、企業、行政から広い参加（欧州、アメリカ、日本の参加者はそれぞれ240名、460名、260名、行政関係者はそれぞれ50%、50%、30%）があったことが挙げられ、また、企業・行政両サイドから議論進行役を採用（欧州24名、米国32名、日本18名）したことが挙げられる。

研修会を通じ、ガイドラインの作成に直接関与した者（ICHの専門家）とそれ以外の専門家の間では、多くの点で、基本的な理解の差があること、又、ICHの専門家内でも認識が統一されていない点が明らかになったことは意

義のあることであった。

参加者からの質問・意見の中にはICHからのガイドライン・Q&Aから自明なものが非常に多く、基本的教育の必要性が痛感される。又ICH外の集まりで出された質問からも同様に、基本的教育の必要性が認識できる。

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）。この報告の手順は新規開発の医薬品にも同様に有用である。

F まとめ

本報告では、2009年4月から2012年3月までのICHの実施作業部会（Q-IWG）の活動及び関連の議論を報告した。Q&A、教育資料、Points to Consider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。

研究発表

誌上発表

1. Yukio Hiyama, Quality Topics Q-IWG* Quality Implementation Working Group, Proceeding of ICH Public Meeting: ICH Japan Symposium 2009, 114-122 (2009)
2. 檜山行雄、品質に関するトピックに動向、Q-IWG:品質実施作業部会、医薬品研究、40, 848-852 (2009)
3. Tsuyoshi Ando, Yukio Hiyama, Yoshihiro Matsuda, Tamiji Nakanishi, and Haruhiro Okuda, Pharmaceutical Technology, 33, 72 (2009)
4. 檜山行雄、医薬品規制国際調和会議 Q-IWG の活動、PDA Journal of GMP and Validation in Japan, 11(2), 56-61(2010)
5. 檜山行雄、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、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41, 756-768(2010)
6. 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. Yukio Hiyama, Quality Topics Q-IWG: Quality Implementation Working Group, ICH Tokyo Symposium 2009
2. 檜山行雄、“ICH 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」の背景など”、日本PDA製薬学会教育コース「ICH Q トリオの内容解説」平成21年12月8日 KFC ホール 東京都墨田区
3. 奥田晴宏、檜山行雄 ICHQ8, Q9, Q10 における RTR、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』2010年1月8日、ヤクルトホール、東京
4. 檜山行雄、“ICH Q8、Q9、Q10 の実践導

入について”平成23年1月11日大阪医薬品協会技術委員会講演 大阪薬業年金会館ホール

5. 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)
6. Yukio Hiyama, Process Validation and Continuous Process Verification, APEC DIA シンポジウム April 2011(ソウル)
7. 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. 平成19年、平成20年厚生労働科学研究分担研究報告書“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の設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究” 檜山行雄

4. 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

臨床試験における海外の規制状況の調査研究

分担研究者 成川 衛 (北里大学薬学部医薬開発学准教授)

研究要旨

欧米における販売承認の更新、条件付き販売承認、添付文書類と承認の関係、市販後臨床試験等の監視のための方策等に関する規制及びその運用状況を調査研究し、将来の我が国での制度のあり方について検討した。医療に関連する技術や情報の進歩に応じて、既承認医薬品の承認内容の見直しをより積極的、機動的に行っていくことは、医薬品の適正使用の推進及び安全対策の強化の一環としても重要な作業となる。今後、欧米の制度及び運用を参考にしつつ、我が国の医療実態を加味した上で、その評価判断の材料となる市販後の各種試験の適切な実施と管理、臨床試験結果を含めた医薬品市販後の情報の一層の透明化のための検討を行っていく必要がある。

A. 研究目的

承認審査、市販後調査を含め医薬品規制の国際調和を推進することにより、医薬品のグローバルな開発環境の整備及び安全確保体制を確立するための調査研究の一環として、欧米における販売承認の更新、条件付き販売承認、市販後臨床試験等の監視のための方策等に関する規制及びその運用状況を調査し、将来の我が国での制度のあり方について検討することを目的とする。

B. 研究方法

初年度は2005年から開始された欧州における医薬品販売承認の更新制度、欧州及び米国における添付文書の承認上の位置づけを中心に文献調査及び関連機関への訪問調査を行った。2年度は欧州の承認更新制度の運用状況に係る調査を継続するとともに、米国における医薬品の市販後臨床試験の実施及び管理に係る規制制度について調査研究した。3年度は欧州の承認更新制度の運用状況、米国の医薬品市販後の有効性、安全性確保のための制度のうち、特に市販後試験の実施及び管理の実態、既承認医薬品の承認取消し及び取下げの手続き、欧州

及び米国における条件付き承認制度に関して文献調査及び訪問調査を行った。これらを踏まえて、我が国における関連規制及びその運用のあり方について検討した。

(倫理面への配慮) 外国の公的機関・組織及び公開された情報を対象とした調査であり、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

1. 欧州における医薬品販売承認の更新制度 (1) 制度の概要

欧州における医薬品販売承認の更新制度は、日本の再審査制度に類似した制度である。本制度の下では、原則として全ての医薬品の販売承認は初回承認から5年間有効となり、承認から5年後に、承認保持者(企業)からの申請に基づき、EMA(European Medicines Agency: 欧州医薬品庁)によるリスク・ベネフィットの再評価を経て、販売承認が更新される。(EC規則No.726/2004 第14条1-3項)

*「条件付き販売承認」に該当する品目については、1年ごとの更新が必要となる。