

表 2・1 (つづき)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.S.7 安定性 (品名, 製造業者)	
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・実施された試験の種類, 試験計画及び試験結果の要約を示す. 苛酷試験, 加速試験等の結果を含める. ・保存条件に関する結論及び必要に応じてリテスト期間又は有効期間に関する結論をまとめる.
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにする.
3.2.S.7.3 安定性データ (品名, 製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・表, グラフ, 文章等適切な方法で安定性試験 (苛酷試験, 加速試験等) の結果を示すこと. 分析方法及びそのバリデーションについても記述する.

表 2・2 CTD-Q 様式表記載事項の配列と内容 (化学薬品製剤)

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

表 2・2 (つづき)

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

表 2・2 (つづき)

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

表 2・2 (つづき)

CTD 目次	各項目の内容 (例示)
3.2.P.4.6 新規添加剤 (品名, 剤型)	製剤に初めて使用される添加剤又は新投与経路で使用される添加剤について, 安全性データ (非臨床/臨床) を参照しつつ, 製造方法, 特性及び品質管理法を原薬と同様, 記述する (詳細は 3.2.A.3 に記述).
3.2.P5 製剤の管理 (品名, 剤型) 3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (品名, 剤型) 3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法) (品名, 剤型) 3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名, 剤型) 3.2.P.5.4 ロット分析 (品名, 剤型) 3.2.P.5.5 不純物の特性 (品名, 剤型) 3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性 (品名, 剤型)	製剤の規格及び試験方法を示す. 製剤の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す. 製剤の試験方法の分析法バリデーションについて, 試験成績を示し, 記述する. ロット及びロット分析結果について記述する. 3.2.S.3.2 (不純物) の項に記載していない不純物については, その特性に関する情報を記述する. 製剤の規格及び試験方法の妥当性について記載する.
3.2.P.6 標準品又は標準物質 (品名, 剤型)	3.2.S.5 の項に記載していない標準品又は標準物質を製剤の試験に用いる場合には, それらに関する情報を記載する.
3.2.P7 容器及び施栓系 (品名, 剤型)	<ul style="list-style-type: none"> ・容器及び施栓系について, 一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め, 記述する. また, 容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する. 規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験 (その他, 重要と思われるものについては, 適宜, 寸法を図示すること) が含まれる. 試験方法については, 必要に応じて, 公定書にない試験方法を含め, そのバリデーションとともに示すこと. ・機能を有しない二次包装材 (例えば, 追加保護機能のないもの, 製剤の輸送に関与しないもの等) については, 外観・形状に関する簡潔な記述のみでよい. 機能を有する二次包装材については, 追加される機能に関して記述する. ・容器及び施栓系の適格性については 3.2.P.2 に記述する.
3.2.P8 安定性 (品名, 剤型) 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (品名, 剤型) 3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (品名, 剤型) 3.2.P.8.3 安定性データ (品名, 剤型)	<p>実施された試験の種類, 試験計画及び試験結果の要約を示す. 要約には, 例えば, 保存条件及び有効期間を含める. また, 適宜, 使用時の保存条件及び有効期間に関する結論をまとめる.</p> <p>承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・表, グラフ, 文章等適切な方法で安定性試験結果を示すこと. 試験方法及びそのバリデーションについても記述する. ・不純物の特性は, 3.2.P.5.5 に記載する.

の融点、安定性および溶解性に重大な影響を与えることがあるからである。示差走査熱量測定 (DSC)、粉末 X 線回折測定、熱重量測定 (TGA)、IR の解析、あるいは結晶の顕微鏡観察により判断される。結晶多形によって、融点、安定性、溶解性が異なる場合には、結晶形の違いが製剤の品質や有効性に影響を与えるかどうかを慎重に判断する必要がある。

一方、構造に関する情報の評価は例外的な事例を除き、化学合成した原薬の場合、現在の機器分析レベルでは問題になることは少ないであろう（むしろ十分なレベルの情報が得られていないとしたら、そのこと自体が問題）。NMR (^1H , ^{13}C)、IR、X 線結晶回折、UV などの情報に基づき構造が決定される。適切な帰属がなされているかどうかを審査では確認する必要がある。

合成ルートの把握は構造を確認するためにきわめて有効である（有機合成を経験した方々にはこのことを直ちに理解していただけることと思う）。特に立体の複雑な化合物の場合や多置換の芳香族化合物の場合には、審査当局にとって詳細な合成ルートの提示がその構造を理解するためにはきわめて役に立つ。そのために、CTD-Q では 3.2.S.2 製造の項目に加えて 3.2.S.3 特性の項で合成ルートの記載と説明を求めている。化学構造を理解するためであるので、主要な骨格や立体が決まるステップが含まれるような段階から記載することがこの項では必要である。一方、後述するように、3.2.S.2 製造に記載される合成ステップは、市場に出る医薬品が適切に合成されていることが示されている必要がある（通常は GMP 管理を必要とする工程から記載）。

光学活性医薬品の場合には、不斉に関連する構造情報の提供が必要である。多くの場合は X 線結晶回折データが立体配置の決定的な情報として提出される。特に、不斉合成や光学分割で光学活性体が得られている場合は立体配置を決定する手続きに関する情報は必須である。一方、糖誘導体のように出発原料にその立体化学を依存している場合は、その重要性は前者よりも低い。不斉中心が 1 箇所しかない場合は出発物質の不斉中心のラセミ化あるいは不斉の反転が起こっていないかを確認する必要があることはいうまでもない。

2.2.2 不純物の評価

医薬品中に含まれる不純物も原薬の特性に位置づけられ、この情報は医薬品の安全確保上きわめて重大である。ICH では原薬不純物に関するガイドライン Q3A が合意され、このガイドラインに従い、不純物の特性が解析される。

医薬品原薬の場合、不純物について化学的観点とともに安全性の観点から評価が

必要である。Q3A ガイドラインは化学的観点から、不純物の分類と構造決定、申請資料の作成の基準、規格の設定および分析法の検討に関して解説するとともに、安全性の観点として、安全性試験および臨床試験に用いられた新原薬のロット中にまったく存在しなかったか、あるいははかかなり低いレベルでしか存在しなかった不純物の安全性を確認するための指針を与えている。

不純物としては、有機不純物（製造工程に由来する不純物および原薬の保存中に生成する分解生成物）、無機不純物、残留溶媒が対象となる。有機不純物は、新原薬の製造工程中や保存中に生じるものであり、出発原料、副生成物、中間体、分解生成物、試薬、配位子および触媒が相当する。無機不純物は、製造工程に起因するものであり、試薬、配位子および触媒、重金属または他の残留金属、無機塩類、その他の物質（たとえば、汙過助剤、活性炭）が相当する。残留溶媒は、新原薬の合成の際に溶液あるいは懸濁液を調製するための媒体として使用される有機あるいは無機の液体である（ICH Q3C として異なるガイドラインで取扱われている）。

i) 有機不純物

有機不純物に関しては新原薬の合成、精製および保存中に実際に生成するか生成する可能性が高い不純物について評価が求められる。評価は下記の3ステップにわたって実施される。すなわち、① まず不純物プロフィールを明らかにすること、② 含まれていることが明らかになった不純物のうち、一定レベル以上の不純物に関して構造決定を実施すること、および③ 安全性の確認を実施することである。そのうえで、不純物を管理するための規格および試験方法を設定することになる（不純物の規格および試験方法に関しては§2・2・4で解説する）。

不純物プロフィールを確立するために、開発段階で製造されたロットおよび実生産を反映した工程で製造されたロットの試験結果、ならびに保存中に生じる可能性のある不純物を明らかにするために行われた苛酷試験（ICH Q1A(R)参照）の結果が評価される。

臨床試験、安全性試験および安定性試験に使用された新原薬のすべてのロットおよび実生産を反映した工程で製造された代表的なロット中の不純物の分析結果を審査当局に提示する。どのような不純物プロフィールをもつ医薬品原薬を用いて臨床試験および安全性試験が実施されたかを明らかにすることが求められるのである。また、不純物プロフィールは、しばしば、生産スケールによっても異なるので、たとえば実験室スケールで合成された原薬は除外し、実生産を反映した大規模スケールで製造された原薬が対象となる。

一定量以上存在する不純物はすべて不純物プロフィールに含めて報告すべき対象

となるが、その閾値は患者の1日最大投与量によって異なり、たとえば、2 gを超える場合には0.5 %以上存在する不純物が報告対象となる。さらに1日最大投与量を考慮して一定以上存在する不純物に関しては構造決定が必要となる（たとえば1日最大投与量が1 g以下の医薬品に関しては0.10 %を超える不純物に関して構造決定が必要）。同じく一定の値を超える不純物に関しては安全性の確認が求められる（表2・3を参照）。

表2・3 不純物に関する報告などが必要な閾値

1日最大投与量 ^{†1}	報告の必要な閾値 ^{†2,3}	構造決定の必要な閾値 ^{†3}	安全性確認の必要な閾値 ^{†3}
≤ 2 g/日	0.05 %	0.10 %または 1日摂取量 1.0 mg (どちらか低い方)	0.15 %または 1日摂取量 1.0 mg (どちらか低い方)
> 2 g/日	0.03 %	0.05 %	0.05 %

†1 1日当たりの原薬の摂取量。

†2 これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。

†3 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

審査過程でポイントとなるのは“安全性の確認”であろう。“安全性の確認”は不純物の安全性の厳密な評価とは異なる概念である。たとえばQ3Aでは、“既に安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在しているすべての不純物については、試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと考えることができる。不純物が、動物やヒトでの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合についても、一般に安全性が確認されたものと考えることができる。安全性試験や臨床試験に用いられた新原薬のロット中に存在するよりも高いレベルの不純物を含む場合についても、既に行った適切な安全性試験において実際に投与された不純物の量を求め、それに基づいて考察することにより安全性の確認を行うことができる。”とされており、当該不純物を用いた実証的な安全性試験を必ずしも求めているものではない。

ii) 光学活性医薬品中の不純物

本ガイドラインでは光学活性医薬品（単一エナンチオマー）原薬中に存在する対掌体の問題は取扱われていないが、新薬の規格および試験方法に関するガイドラインICH Q6Aは、その対掌体を測定できる場合にはICH Q3A（あるいは製剤の場合はICH Q3B）の原則に従い不純物として扱うことを推奨している。ラセミ体の分離に用いられるいわゆるキラルカラムの進歩は著しく、さまざまなカラムが開発

されており、エナンチオ選択的な分析が可能になっている。また、米国、EU、カナダの光学活性医薬品に関するガイドラインでは、対掌体を不純物として管理するように推奨されている。わが国においても基本的にはもはや光学活性な原薬の対掌体は不純物とみなして管理すべきであり、現実的にもそのような管理が多く行われている。

2・2・3 原薬製造

第1章でも記載したように、わが国では薬事法改正以降、製造方法・工程管理が承認書に相当程度記載することを求められたことから、原薬製造に関する情報提供も以前より格段に増加した。一方、原薬の製造あるいは開発に関するICHガイドラインは存在せず、2008年6月ICH会合から検討が開始されたところである。したがって、今後具体的に提供される情報の種類と程度は変更される可能性がある。

CTD-Qガイドラインでは“申請者は、原薬の製造に対して、責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある”ことを指摘している。どのような工程管理を実施するかは、当該医薬品の特性や製造会社のポリシーによって異なりうるので、ケースバイケースで判断される事項である。

申請者が審査当局に伝えるべき情報としてCTD-Qでは、下記のような例をあげている。

- ・ 製造工程（合成工程）の流れ図、操作条件および溶媒を明記すること
- ・ 製造工程中の一連の操作手順を記述すること。記述する事項は、実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、溶媒、触媒および試薬の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件など

i) 出発物質

審査過程では、合成法のどのステップから記述を開始するかが論点になることがある。承認申請では、申請者が有効性・安全性を保証しうる品質の医薬品を恒常的に製造しうることを審査当局に示すことが目的であるので、記述の開始点（すなわち出発物質）がGMP上の出発物質（ICH Q7Aで言及しているAPI出発物質）とは異なる場合が理論的にはありうる。EUガイドライン（Guideline on the Chemistry of New Active Substances, EMEAのホームページで見ることができる）では原薬出発物質について下記のように解説している。すなわち、“通常、製造工程および合成スキームには、出発物質から単離中間体を経て最終の原薬までの全行程が含まれるべきである。出発物質が使用される時点から工程の詳細な記述が開始される。申請者はどの物質が原薬出発物質、すなわち原薬に重要な構成要素として取込まれ

る物質としてみなされるかを提案し、妥当性を示すべきである。出発物質供給業者の名前、住所が示されるべきである。出発物質が導入される以前の製造工程を流れ図で示すことは、出発物質の規格および試験方法の適格性を評価するのに有効であろう。”

原薬にとって重要な工程が取込まれる工程に関する情報は審査当局に提出すべきである。通常そのような工程は GMP 管理の下で製造がなされるので、その場合には API 出発物質からの記載となる。

一方、米国では、新しい 21 世紀の cGMP initiative の活動のため案のままに終わったが、Guidance for Industry, Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (Draft Guidance) (CDER, CBER, CVM Jan. 2004) においても、承認申請の記載と GMP の記載とは異なりうることを指摘している。

わが国では第 3 部記載事項がそのまま承認事項になるのではなく、あくまでも承認対象事項は承認申請書に記載された事項であるので、第 3 部には審査当局がその製造工程と原薬が十分に理解できる物質から記載を始めるべきである。

ii) 再加工・再処理

原薬製造に際しては通常実施される工程以外に、代替工程が用意されることがある。代替工程も、本工程と同程度の詳細さで記載する必要がある。再加工を行う場合には、その工程を明らかにし、その妥当性を示すことが求められている。

再加工と再処理は異なる概念である。再加工とは、“基準又は規格に適合しないものを含め中間体・原薬を工程に戻し、設定された製造工程の一部である結晶化段階又はその他の適切な化学的又は物理的操作（例えば、蒸留、濾過、クロマトグラフィー、粉碎等）を繰返すこと。”(ICH Q7A) である。一般的には、一度評価された工程の繰返しであるので、承認の範囲と考えられている。

たとえば、未反応物を工程に戻し、化学反応を繰返すことは、それが設定した工程の一部でなければ、再加工と考える。再加工を実施した場合、中間体・原薬の品質が生成する恐れのある副生成物および過剰反応物質により悪影響を受けないことを保証するために GMP の手続きに従って品質の評価が必要となる。

再加工を大部分のロットで行う場合は、そのような再加工は標準的な製造工程の一部として含めるべきである。

一方、再処理とは“基準又は規格に適合しない中間体・原薬について、許容できる品質を得るために、設定された生産工程とは異なる処理段階（例えば、異なる溶媒による再結晶）を行うこと。”(ICH Q7A) である。再処理は通常の工程とは明らかに異なっており、あらかじめ製造方法欄に記載しておかなければならない事項で

ある。

2・2・4 原薬の管理方法

原薬の品質を保証するための規格として何を設定すべきかは、ICH Q6A で取扱われている。本ガイドラインは序文で、規格の定義、品質保証における法規制上の位置づけに言及している。すなわち、“規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストと定義される。”として、判定基準は試験方法とセットであること、また“原薬または製剤が意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組みの基準である。”として、あくまでも意図した用途にふさわしいものであるために設定されるべきものであることを述べている。そして、“規格は、医薬品の製造業者がその妥当性を示す資料を添付して申請し、行政当局によりその医薬品を製造するための条件として承認された遵守すべき（critical）品質の基準である。”として規格を法規制上位置づけており、社内規格とは完全に異なるものとしている。

一方で、品質は、規格と規格以外の他の要素が協働し、総合的に保証されるべきものであることが Q6A では指摘されている。すなわち、“規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMP の遵守（例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）がある。”ことを強調している。

規格と原薬の品質特性は必ずしも同一ではない。Q6A では“規格の各項目は、原薬及び製剤の特性を遍く示すことよりも、それらの品質が適切なことを確認するために選ばれるものであり、原薬及び製剤の安全性や有効性を確保する上で有用な特性に焦点を絞るべきである。”として、あくまでも原薬および製剤の安全性や有効性を確保するうえで有用な特性と関係づけることの重要性を指摘している。

規格には、通常すべてのケースで規格に含まれる試験（性状、確認試験、定量、純度試験）と原薬特性に応じて設定される試験がある。

i) すべてのケースで設定される試験

a) 性状：新原薬の形状（たとえば、固体、液体）および色についての定性的な記述が必要である。保存中にこれらの特性が変化する場合には、その変化について検討を行い、適切な規格を設定すべきである。

b) 確認試験：原薬の確認試験としては赤外吸収スペクトル (IR) 法のように、類似物質を識別可能な特異性の高い試験が要求されている。HPLC による同定は、保持時間のみでは十分とみなされないが、他の方法との組み合わせ (HPLC/photodiode array あるいは HPLC/MS) は特異性が高いと考えられている。なお、確認すべき新原薬が塩である場合には、個々のイオンに特異的な確認試験を設定する必要があることに注意する。塩そのものに特異的な確認試験でもよい。

光学活性な新原薬についても、光学特異的な確認試験を設定するか、あるいは光学特異的な定量法を用いる必要がある。対掌体同士あるいはラセミ体と区別可能な試験法が必要とされている。

c) 定量法：原薬の定量として標準品を用いた HPLC による定量と滴定法のいずれかが採用されることがほとんどである。いずれにせよ十分な特異性と精度、真度をもつ必要がある。“新原薬の定量法には、保存中に出現する分解生成物によって妨害されることのない特異的な分析法 (specific, stability-indicating assay) を設定する必要がある。多くの場合、原薬の定量と不純物の含量測定に同じ方法 (例えば、HPLC 法) を採用することができる。”と HPLC 法が特異性の高い方法であることを評価する一方、“他の試験により補完されて、規格全体としてその原薬に特異的なものとなっている場合には、非特異的な定量法を用いてもよい。例えば、滴定法を定量法に採用するには、適切な不純物の試験を併せて設定する必要がある。”と、滴定法 (通常精度が高い) も他の特異性の高い方法との組み合わせで有効であるとしている。

d) 純度試験：有機・無機不純物および残留溶媒がこの範疇に含まれる。詳しくは、ICH ガイドライン Q3A “新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン” ならびに Q3C “医薬品の残留溶媒ガイドライン” を参照のこと。

有機不純物としては通常下記の項目に関して規格が設定される。すなわち、1) 各個別規格設定不純物 (構造既知および未知)、2) 個別規格を設定しない他のあらゆる不純物 [それぞれの不純物の判定基準は構造決定の必要な閾値以下 (\leq) とする]、3) 不純物の総量。個別規格の設定には、関連ロットの原薬中の不純物量 (平均値 + 信頼区間) と安全性の確認レベルを考慮して決定する。なお、不純物が分解物の場合、安定性データから推定される不純物量の推定最大増加量も考慮して決定される。Q6A ではフローチャート #1 で、開発段階で得られたデータに基づいて、不純物について適切な限度値を設定するための指針を示している (図 2・1)。

ii) 原薬特性に応じて設定される試験

たとえば下記の項目が設定される。

a) 物理的・化学的特性：水溶液の pH、融点など、新原薬の物理的性質とそれをどのような用途に使用しているかを考慮して、決める必要がある。

b) 粒子径：粒子径が溶出率、バイオアベイラビリティおよび安定性に著しい影響を及ぼす場合には、適切な粒子径分布の試験方法と判定基準を規格に設定する必要がある。

c) 結晶多形：結晶多形には、溶媒和物あるいは水和物（擬多形ともよばれる）や無晶形も含まれる。こうした固体状態の違いが、製剤機能、バイオアベイラビリティあるいは安定性に影響を及ぼすような場合には、原薬の規格に適切な存在形が規定されるべきである。

d) 水分含量

e) 微生物限度試験

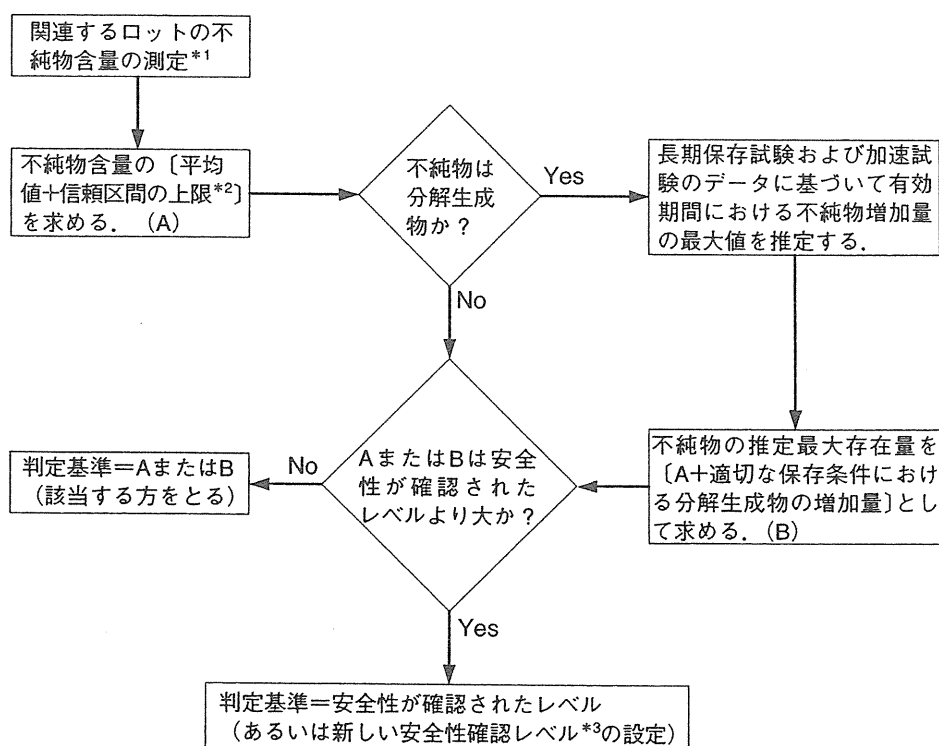


図 2・1 新原薬中の不純物の判定基準の設定 *1 関連するロットとは、開発段階、パイロットスケールの段階、ならびにスケールアップの段階のロットのことである。
*2 定義：信頼区間の上限＝ロット分析データの標準偏差の 3 倍。*3 ICH ガイドライン Q3A を参照のこと。“新医薬品の規格及び試験方法の設定”（2001 年 5 月 1 日付医薬審発第 568 号通知）より改変。

2・2・5 容器・保存条件

原薬に関しても容器施栓系および保存条件に関して一次包装，二次包装別に容器の素材と原薬との適格性に関して記述する必要がある。機能をもたない二次包装に関しては外観形状に関する簡単な記述でよい。

2・2・6 安定性評価とリテスト期間

安定性を評価する試験として，苛酷試験，加速試験，長期保存試験が定められている。このうち，苛酷試験は他の二つの試験（“正式な安定性試験”と位置づけられる）の予備試験としての性格である。潜在的に生成しうる分解物の情報を得ることにより，安定性試験に用いる分析法の適格性の評価に役立つ。通常，温度，湿度，酸化，光の影響を評価する。1ロットでよい。

一方，正式な安定性試験は，保存期間（リテスト期間）を設定するためのもので，3ロット以上の基準ロットについて実施する。検体は，パイロットスケール以上で製造されたロットとし，生産ロットで適用される最終的な方法を反映する製造方法および製造工程で製造されたものを使用する。安定性試験に使用するロットの品質は，実生産スケールで製造されるものの品質を反映するものであり，また，検体の容器施栓系は，申請するものと同一のものまたはそれに準ずるものである必要がある。

通常，保存期間は長期保存試験の結果によって決定される。一方，加速試験は輸送中に起こりうる短期間の逸脱を評価するために用いる。

安定性試験の際に実施する規格試験としては保存条件下で影響を受けやすい項目を規格から選んで測定する。

原薬は，製剤とは異なりリテスト期間を設定できる。リテスト期間とは定められた条件の下で保存された場合に，その品質が規格内にとどまると想定される期間であり，当該原薬が製剤の製造に使用できる期間のことである。この期間を超えて保存された原薬のロットを製剤の製造に使用する場合は，規格への適合性を再試験し，速やかに使用する。原薬のロットは複数回再試験することができる。使用された残りの原薬は，規格に適合し続ける限り，再試験後に使用できる。

なお，ロットの選定基準，保存条件の設定，試験実施のタイミングと申請時期に関しては Q1A(R2) に詳細に解説されている。通常 12 カ月以上の長期保存試験成績が申請に際して必要である。

2・3 化学薬品製剤

製剤に関する申請に際しては以下の資料が提出される。1) 製剤および処方，

2) 製剤開発の経緯, 3) 製造, 4) 添加剤の管理, 5) 製剤の管理, 6) 容器および施栓系, 7) 安定性評価と有効期間.

2・3・1 製剤および処方

最終製剤（市販製剤）処方リストである。添加物の品質基準（局方品か否かなど）に関しても記載される。

2・3・2 製剤開発の経緯

開発段階では、剤形、製剤設計・処方、製造工程、容器および施栓系、微生物学的観点からみた特徴および使用方法などが、使用目的にかなうことを裏付けるための各種試験が実施され、試験結果が審査当局に提出される。審査当局はそのデータから申請製剤や製造工程が品質確保の点で十分か否かを判断することになる。ここで検討すべき事項はきわめて広い範囲に及ぶが、すべてのデータがCTD様式3.2.P.2に記載されるのではない。たとえば、結晶多形の場合、本項で結晶多形が原薬および剤形に及ぼす影響を特定されるが、関連の事項、たとえば、どの結晶形が合成されるかは3.2.S.2.2“製造方法及びプロセス・コントロール”で示されている。

以下CTD-Qに記載された項目ごとに解説する。

i) 原薬

製剤の性能と製造性に影響しうるような、あるいは、（固体状態での物性のよう）に特別に設計されたような原薬の物理的・化学的および生物学的性質を特定し考察する必要がある。検討されるべき物理的・化学的および生物学的性質の例としては、溶解度、水分含量、粒子径、結晶特性、生物活性、膜透過性などがあげられる。これらの性質は相互に関連している可能性があり、組合わせて考えなければならない場合もある。

ii) 添加剤

選択された添加剤、それらの濃度、および製剤の性能（たとえば、安定性、バイオアベイラビリティなど）や製造性に影響する可能性のある添加剤の性質について、最終製品に含まれるか否かにかかわらず、それぞれの添加剤の各機能に関連づけて考察することが必要である。添加剤と他の添加剤の配合適性についても検討する。添加剤（酸化防止剤、膜透過性促進剤、崩壊剤、放出制御剤など）に関して、それらが目的とする機能性を発揮し、かつ製剤の有効期間を通じて役割を果たしうる能

力を申請者は審査当局に示す必要がある。

iii) 製剤設計

申請する用法や投与経路を考慮し、製剤の品質にとって重要な性質を特定することを含め、製剤開発の要約を審査当局に示す必要がある。製剤の品質を確保するうえで重要となりうる特に意味のある変数や相互に作用する変数を特定するために、ICH Q8 では正式な実験計画の実施を推奨している。

iv) 過量仕込み (overage)

CTD-Q ガイドラインでは過量仕込みを設定したときには、その妥当性を示すこととされている。過量仕込みとは、仕込み目標値を表示分量よりも増量して設定することである〔過量充填 (overfill: 表示量より若干多く容器に充填された容量あるいは質量のこと) との違いに注意〕。

製造中の、あるいは製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは一般に勧められない。分解生成物の安全性を保証することが困難であるからである。そのような場合には、保存条件の変更または保存期間の短縮がまず考慮されるべきである。

製剤製造中の過量仕込みは、最終製品中に過量として残るか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮したうえで正当な理由が示されるべきである。提供される情報としては、1) 過量仕込み量、2) 過量仕込みの理由 (想定されており、かつ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど)、3) 過量分についての妥当性、があげられる。

v) 製造工程開発の経緯

実生産に用いられる製造工程の選択、製造工程管理、および製造工程の最適化 (商業生産を想定したロットなど) を明らかにする必要がある。その際に、製造工程の選択についての説明、あるいは構成成分の妥当性を確認するために、利用可能な代替製造方法とともに、重要な製剤特性、製造に用いる装置の妥当性を考察するべきである。

このような検討を行うことにより、製造工程の改善、工程バリデーション、継続的工程確認 (適用される場合)、および必要な工程管理の妥当性を示すことが可能となる。また、製品の望ましい品質を確保するためにモニタリングまたは管理が必要となる重要な工程パラメーター (造粒終点など) を開発段階で特定する必要がある。

無菌であることが必要となる製品については、製剤と一次包装材料の適切な滅菌方法が選択され、その選択の妥当性が示される必要がある。

vi) 製剤開発研究の新たな取組みとデザインスペースとリアルタイムリリース

ICH Q8 ガイドラインは“製剤開発の経緯”の項において推奨される記載内容を述べたものであるが、一方で製剤開発に関連づけた新たな品質保証システムのフレームワークを提示した。そこでは新たな製剤開発研究として、“事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、確立された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発アプローチ (quality by design: QbD)” が強調されている。従前の製剤開発も QbD の要素を含んでいたが、このガイドラインでは、この取組みを徹底するとともに、薬事規制と関連づけている。

ICH Q8 補遺 (ステップ 4) では製剤開発に最小限含まれる要素として、

- ・投与経路, 剤形, バイオアベイラビリティ, 製剤含量, 安定性などを考慮し, 品質, 安全性, 有効性に関連する, 目標製品品質プロファイル (QTTP) の定義
- ・当該製剤の想定される重要品質特性 (CQA) を特定し, 製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理を可能にすること
- ・目的とする品質の製剤とするための, 原薬, 添加剤などの重要品質特性の決定および添加剤の種類と量の選択
- ・適切な製造工程の選択
- ・管理戦略の決定

を指摘するとともに, QbD アプローチとして以下の要素を取上げている。

- ・製剤処方や製造工程を体系的に評価, 理解し改良すること。これには以下の内容が含まれる。
 - すでに得られた知識, 実験, リスクアセスメントなどから, 製品の CQA に影響を及ぼしうる原料特性および工程パラメーターを特定すること
 - 原料特性および工程パラメーターと製品の CQA を関連づける機能的関係を明らかにすること
- ・デザインスペースおよび/またはリアルタイムリリース試験などの提案を含む適切な管理戦略を構築するため, より深められた製品および工程の理解を品質リスクマネジメントと組合わせて活用すること

そしてこのような取組みにより, 製品ライフサイクルの全期間を通じた継続的な改善およびイノベーションが推進されることや, 以下のような点で弾力的な薬事規制の取組みが可能となることを期待している。

- ・リスクに基づいた審査当局の判断 (審査および査察)
- ・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の減少につながる“リアルタイム”の品質管理

この新しいフレームワークでは、デザインスペースの設定、プロセス解析工学〔PAT: 最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性および工程を適時に（すなわち製造中に）計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム〕の利用、パラメトリックリリースの活用が可能となることが想定されている。

デザインスペースとは、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）と工程パラメーターの多元的な組み合わせと相互作用と定義されている。“このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。”と位置づけられており、承認後の変更管理の規制の弾力的な運用に有効と考えられている。

2・3・3 製 造

承認申請に際しては実生産に用いる工程およびその工程の管理方法を示す必要がある。ただし、日本の承認申請制度は、パイロットプラントレベルのデータに基づく承認申請を認めており、パイロットプラントレベルのデータで申請した場合には、承認時まで実生産レベルでのデータを取得し、必要があれば承認申請書を差替える必要がある。

審査当局に製造方法の妥当性を説明する際には、品質確保に必須な工程（重要工程）を中心に説明することが求められている。

i) 重要工程

CTD-Qでは3.2.P.3.3でプロセス・コントロール、中間体試験または最終的な製品管理が実施される重要工程および重要点を明示することを求めている。そして、製造工程の各工程について適切な工程パラメーターを示すとともに、3.2.P.3.4で重要工程に関しては工程パラメーターの設定の妥当性を示し、工程が適切に管理されていることを示す管理基準を記載するとされている。わが国の承認書記載例の通知においても重要工程の管理内容を承認申請事項とすることが述べられている。

何を“重要（critical）”と判断するかに関しては、申請者と審査当局が審査の過程を通じて決定されるべきことである。ICHにおいても“重要”の概念に関して議論を重ねたが、一般的な概念としての“重要”の定義に関して合意するに至って

いない。

Q8 補遺（ステップ4）では重要工程パラメーターについては“工程パラメーターのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすことから、当該工程が望ましい品質を生み出すことを保証するために監視や管理をする必要があるもの”と定義され、また重要品質特性に関しては“望ましい製品の品質を保証するために適切な境界、範囲、分布内にあるべき物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質”とされた。したがって、当該製品に期待される品質を確保するために監視・管理する必要のある工程が“重要工程”であると考えられる。

これに対して、品質を確保するために監視・管理する必要のある工程であっても、十分に研究開発が行われ、あるいは経験が積まれて品質が保証できる工程パラメーターの範囲に関して十分小さい範囲で工程を制御できる場合、あるいは工程パラメーターの変動の影響を受けない工程である場合に、“重要工程”として取扱う必要はないとの指摘も存在する。このようなケース、すなわち工程パラメーターの範囲に対して実際に運用するパラメーター幅が十分小さいことが可能な場合は、その工程は頑健な工程であると位置づけることができる。

しかし、製剤の品質が、対象とする工程が理論的に取りうるパラメーターの全域にわたって影響がない場合を除き、工程パラメーターに限度値が設定され、その限度値を超えた場合重要品質特性に直接的に影響を与える以上は重要工程パラメーターとみなすべきであると考えられる。

重要工程パラメーターを含む工程であるが頑健な工程に関する薬事規制上の取扱いと“重要工程”か否かの判断は区別して考えるべきである。

2・3・4 添加剤の管理

添加剤とは、日本薬局方製剤総則ではつぎのように定義されている。すなわち“製剤に含まれる有効成分以外の物質で、医薬品の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は外観をよくするためなどの目的で用いられるものである。必要に応じて賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、着香剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤などの適切な添加剤を加えることができる。ただし、使用される添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げ、又は試験に支障をきたすものであってはならない。”

添加剤は、薬理作用がないこと、治療効果を妨げないことが前提で、そのうえで各種の機能を期待して添加される。どのような品質の添加剤を使用したかを申請者

は審査当局にその管理方法とともに示す必要がある。公定書に記載の添加剤を使用する場合においても、たとえば粒子径などに上乘せの管理を実施している場合には、その管理方法を明らかにするべきである。

2・3・5 製剤の管理

製剤に関しても、性状、確認試験、定量法、純度試験は、通常すべての剤形に関して設定される。性状、確認試験、定量法の設定に関する基本的な考え方は原薬の場合と同様である。ただし、製剤の場合は定量値が医薬品添加剤による妨害を受けられる場合があり、特に非特異的な定量法を採用している場合には注意を要する。

一方、純度試験に関しては、原薬の合成工程に由来する不純物については、通常、原薬を試験することにより管理されているので、新製剤の規格には不純物総量の限度値を設定する必要はない。製剤では、原薬が分解して生成する有機不純物や製剤の製造過程において生成する不純物について、管理すればよい。個別規格を設定する分解生成物（構造が既知のものも未知のものもある）の量ならびに分解生成物総量について、判定基準を設定する。ただし、合成工程由来の不純物であっても、それが分解生成物でもある場合には、その存在レベルを把握し、分解生成物総量に加える必要がある。

製剤には、一般に、その剤形の特性に応じて、いくつかの項目について試験方法と判定基準を追加設定する必要がある。

Q6A では経口固形製剤、経口液状製剤ならびに注射剤（小容量および大容量）の三つの剤形を例にして解説が加えられている。

i) 経口固形製剤

a) 溶出性：経口固形製剤の規格には、通常、製剤からの薬物の放出性を測定する試験が含まれる。即放性製剤には、通常、一時点での溶出率の測定が適切と考えられる。放出調節製剤（modified-release dosage forms）には、適切な試験条件およびサンプリング法を設定する必要がある。たとえば、徐放性製剤（extended-release dosage forms）については、複数時点でサンプリングする必要があるし、放出遅延製剤（delayed-release dosage forms）では、2段階試験（一つの試料について2種の試験液で続けて試験する、または、二つの試料について別々の試験液で試験する、のいずれか適切な方法による）が適当であろう。

徐放性製剤については、異なった溶出速度を示す製剤のヒトでのバイオアベイラビリティのデータがあれば、*in vitro/in vivo* 相関に基づいて判定基準を設定することが可能である。そうしたデータがなく、かつ、薬物の放出が *in vitro* の試験条件

に依存しないとは言い切れないときには、得られている実測データに基づいて判定基準を設定する必要がある。

b) 崩壊性：生理学的範囲の全 pH 領域で高い溶解度を示す (pH 1.2~6.8 の範囲で、1 回投与量/薬物の溶解度の比が 250 mL 以下) 薬物を含み、速やかな溶出を示す (pH 1.2, 4.0, および 6.8 における 15 分後の溶出率が 80 % を超える) 製剤では、溶出試験の代わりに崩壊試験を用いることが可能である。このことは、製剤の開発過程で得られた情報に基づいて決めることができる。

c) 硬度/摩損度：硬度や摩損度の試験については、通常、工程内試験として実施されることが多い。

d) 投与単位の均一性：本項目には、製剤の質量および製剤中の有効成分の含量の両者が含まれる。製剤の含量が質量偏差試験により均一性を試験することが許容される薬局方などで定めた閾値を超えており、質量偏差試験をその製剤に適用しようとする場合においても、申請者は、その医薬品の開発段階において、その製剤が十分均質であることを確かめておく必要がある。

e) 水分含量

f) 微生物限度：微生物限度試験は、品質保証にかかわる属性であると同時に、GMP にかかわる属性でもある。科学的に妥当と考えられる理由があれば、経口固形製剤の微生物限度試験は設定しない場合もある。

ii) 経口液状製剤

経口液状製剤および経口液状製剤調製用の粉末製剤に、その特性に応じて下記の試験が適用される。設定するかどうかは、その製剤の特性や開発段階で得られたデータを評価して決定する。データによっては、最終製品で試験せず、工程内試験とする場合やスキップ試験として実行する、あるいはまったく設定しない場合などがありうる。

a) 投与単位の均一性

b) pH

c) 微生物限度

d) 抗菌性保存剤含量

e) 抗酸化保存剤含量

f) 溶出物

g) アルコール含量

h) 溶出性

i) 粒子径分布 (粒度)：経口の懸濁剤に関して設定を考慮する。