

6.1 医薬品の品質と ICH

6.1.1 ICH の歩み

「優れた新薬は患者の手にすみやかにわたるべきである。しかし、医薬品開発の中心となっている日本、米国、欧州の三つの地域（3極）間での新規医薬品の審査の基準の違いが、この目的の障害になっている」という認識から、3極の行政（日本：厚生労働省、米国：食品医薬品庁（FDA）、EU：欧州委員会（EC））、企業（日本：日本製薬工業協会（JPMA）、米国：米国研究製薬工業協会（PhRMA）、EU：欧州製薬団体連合会（EFPIA））の6者が集まり、審査資料の国際調和を進めるため ICH が1990年に組織された¹¹⁾。これまでに、有効性（E：Efficacy）、安全性（S：Safety）、品質（Q：Quality）の3分野で、50を超える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。当初、品質（Q）分野においては、安定性（ICH コード：Q1）など、試験のプロトコルの調和が1995年までに行なわれ、その後、規格および試験法設定（Q6）、原薬 GMP（Q7）のような包括的な議題が採用された。

Q6A（新医薬品の規格および試験方法の設定）には、

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。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。「規格に適合する」とは、規定された方法に従って試験するとき、原薬や製剤がリストにあるすべての判定基準に適合することを意味する。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。（中略）規格の各項目は、原薬および製剤の特性をあまねく示すことよりも、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、原薬およ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。

とある。また、

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（たとえば、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。

と、医薬品の品質確保の方策（Total control strategy）として規格、徹底的な製品特性の解析、そしてGMPの遵守があるという認識を示し、国際調和の方向性を決定づけた。

ここで、規格以外にあげられた、製品特性の解析とGMPを概観する。医薬品の研究開発段階から生産への流れの中で、製品特性の解析から生産への過程は、以下に示す五つの段階に大別される¹⁹⁾。

① 品質設計

商品としての医薬品の特性および機能を設定する段階である。前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する。いわゆる製剤設計である。前臨床後期から臨床第2相にかけて実施される

② 生産スケールアップ、品質変動要因の検出

設計された品質通りの医薬品を実際に製造するために行なう、いわゆる工業化研究である。小スケールの実験をもとに設計された品質の医薬品を、工業的に生産可能とするためのスケールアップ検討と、安定した品質を確保するための変動要因の検出、制御方法を確定し製造処方を決定する。

③ 技術移転

上記で設定された製造処方を、実際の生産施設で実現するために必要な技術情報の受け渡しである。従来は、同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し、技術指導といった側面が強かったが、今後の委受託製造の増加を踏まえた上で、医薬品の品質を確保するためにどのような情報をどの程度技術移転すべきかが問われる。

④ バリデーションと生産

技術移転された製造処方にもとづく安定した生産が可能であることを、各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される。バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であることはいうまでもないことであるが、対象医薬品に特有のものについては、原則として移転側である技術部門（委託元）が責任を持つべきである。

⑤ 市販後の変更管理

医薬品の生産が開始されて市場に流通されだした以降にもたらされるさまざまな情報、たとえば、生産時の工程管理データの解析から得られる得率向上や品質改善提案、異常・事故の分析による工程改善提案、また、流通段階から得られた苦情、改善要望などにもとづき、さまざまな種類の変更管理が行なわれる。

歴史的に、医薬品品質を確保する目的で、上記の規格にもとづく品質試験を行なうことに、特に注意がはらわれてきた。しかし、品質試験のみに頼る品質保証は十分ではなく、原料の受け入れから、製造、包装、品質試験、最終製品の出荷にいたる全工程にわたる組織的な管理を行なわなければならないとの認識の高まりから、製造・品質管理の体系としてGMPが1963年に米国

で初めて法体系化され、日本を含めた多くの国々で、それぞれの事情に応じた GMP が適用されている。

GMP の体系は、

- ① 管理面では、部門ごとに責任体制を明確にする、
- ② 標準的な作業手順に沿って作業をする、
- ③ 各作業工程で作業内容を表示する、
- ④ 作業を複数作業員で確認する、
- ⑤ 機器の洗浄を行なう、
- ⑥ 適切な品質試験を行なう、
- ⑦ 作業手順の適格性の確認

などとなる。また、構造設備面では作業に適切な設備を持つことなどし、それらをもとに、人為的な誤りを最小限にし、医薬品に対する汚染を防止した上で、高い品質を保証する体系を設計することを要求している。また、基本的に GMP は製造工場単位に適用されるものである。工場単位のシステムだけでは不十分であり、原料、原薬、製剤、包装を一貫して管理するシステムの必要性が認識されてきた。

Q6A に続き、ICH では、申請資料の項目の調和（M4:CTD-Q：コモンテクニカルドキュメント）が行われ、2001年に発効し、我が国では2003年で完全実施された。CTD-Q の項目には、それまで日本の申請資料にはなかった製造、製剤開発の経緯、容器および施栓系という項目が含まれた。このため、ICH レベルにおいては製造、製剤開発のガイドラインの必要性が認識された。また、日本国内では「CTD—品質に関する概括資料の原薬・製剤のモックアップ（記載例）」が2002年に事務連絡として発行された。

2003年7月に、GMPワークショップが開催され、医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、具体的に国際調和ガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。開催を提案した FDA の問題意識には、

- ① GMP は過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないかと
- ② 新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないかと

の2点が含まれた。これらの認識は、ほぼ6者共通のものであった。厚生労働省は、(2005年施行の)改正薬事法下における品質関連規制の概説をするとともに、経営者責任、技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の構築を提案した(図6.1、図6.2)。会議は“科学とリスクマネジメントにもと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

Expected Outcome

For Industry

- Establishment of quality management system from development to post-marketing

For regulatory authority

- Improvement of the approval review system by integration of the review and the GMP inspection
- To concentrate on higher risk products
- The establishment of effective, efficient, and streamlined quality regulation

図6.1 2003年GMPワークショップにおける厚労省スライド

MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- ☉ Throughout the product life cycle
 - From development to post-marketing
- ☉ Includes;
 - Risk management
 - Technology transfer
 - Change control, etc.

図6.2 2003年GMPワークショップにおける厚労省スライド

lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンを採択した。これにもとづき、製剤開発（Q8：Pharmaceutical Development）と品質リスクマネジメント（Q9：Quality Risk Management）を新たなトピックにとりあげることを合意し、段階的に上記ビジョンの達成をめざすこととなった。

ほぼ2年をかけ、Q8、Q9の二つのガイドラインが作成され、我が国では2006年（平成18年）

9月に厚生労働省より通知された。この間、さまざまな国際会議が開催され、活発な議論が行なわれた。主な意見・課題はおよそ以下のとおりである。

- * 医薬品品質保証システムは企業の自主性が最重要であり、たとえば、変更管理などの企業行動へ対する行政の関与は必要最小にすべきだ。
- * 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないか。これを解決するために、ICHなどの場で積極的なコミュニケーションをはかるべきだ。この議論のベースは、リスクマネジメントと科学である。
- * 医薬品の製造プロセスは、他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由には、規制の妨げ、開発スピードの要求により本質的な“品質”がおろそかになったことが考えられる。
- * 製造工程管理の重要点は、変動を管理することが本質である。今まで、GMPでは逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対する special cause だけが追跡される傾向があったが、実際には、special cause による逸脱はほとんどなく、ただ、通常の変動要因 (normal cause) に対する解析がおろそか過ぎたのではないか。
- * さまざまな新分析法を応用したデータとりが、ここ1~2年で行なわれた。その結果、想定していた以上に、今までの製造工程におけるブラックボックスが理解され、次々に、きめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。このような動きを規制側は支援すべきである。
- * 承認規格 (および試験法) をもって製造工程を管理する (管理できているとする) ような不条理が、製薬業では多く行なわれてきた。承認規格の意義・目的を国際的に議論し直す必要がある。
- * ICHで製剤開発、リスクマネジメントがとりあげられている。現在のCTD申請資料にはこれらの結果を記載する適切な場所がない。モジュール2を、現在日本だけが要求しているやり方に国際的にまとめるのがよいのではないか。

6.1.2 品質にかかわる最近のガイドライン Q8, Q9, Q10

(a) ICH Q8製剤開発ガイドラインの概略

ガイドラインの構成は目的、適用範囲、製剤成分 (原薬、添加剤)、製剤 (製剤設計、過量仕込み、物理的・化学的性質および生物学的性質)、製造工程の開発経緯、容器および施栓系、微生物学的観点から見た特徴、溶解液や使用時の容器/用具との適合性、用語で合計8ページと簡潔にまとめられている。また、医薬品開発の分野では使われていなかった“QbD (Quality by Design)”、“デザインスペース”という新しい概念が導入されている。

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

Q8ガイドラインでは、科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨している。

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

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

とある。

製剤研究のあり方として、最低限記載が必要な事項と追加的（任意）事項と分け、示されている。前者として

原薬、添加剤、容器および施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示す。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。

ことが期待されている。一方、後者は

原料特性、代替の操作、製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めるための研究。実験計画法; Process analytical Technology; 品質リスクマネジメントの適用; デザインスペースの拡大など、高度な科学的理解の提示。

である。追加的事項も示した場合には「弾力的な規制」が可能となるとしている。これには、リスクにもとづいた規制当局の判断（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（実施）の減少につながる「リアルタイム」の品質管理をあげている。

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

製剤研究のあり方として、最低限記載が必要な事項と追加的（任意）事項と分けて示し、規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まるという原則を明確に示したことは大きな意義がある。しかし、最低限記載が必要な事項に関する「具体的な製剤開発のとり組み方、評価法」の記載を望む声は、トピックが採用された時点から根強くあった。また、QbD、その他の用語が実際の製剤開発の活動とどのように関連するのか理解がむずかしいとい

う意見が多く寄せられた。このような状況下で、Q8が2005（平成17）年11月にステップ4に到達するころには補遺の作成が望まれていた。

Q8の補遺は、2007年11月にステップ2に到達し、意見募集を経て、翌年11月にはステップ4の合意に至った。補遺部分2009年11月現在 Q8は、Q8R[®]となり、補遺部分は Part II に収録されている。以下に概説する。

QbD は「事前の目標設定に始まり、製品および工程の理解ならびに工程管理に重点をおいた、立証された科学および品質リスクマネジメントにもとづく体系的な開発手法」と定義され、最低限必要な事項と、追加的事項（より進んだ開発アプローチ）の対比を示した表が、付録1として盛り込まれた。ただ、現実の製剤開発は、企業や製品により異なり、また、最低限必要な事項と追加的事項の組み合わせになるという認識が示されている。

「製剤開発の要素」として、目標製品品質プロファイル、重要品質特性（CQA）、リスクアセスメント、デザインスペース、管理戦略、ライフサイクルマネジメントと継続的改善を取り上げ、それぞれの要素に対する理解を助けるために、簡潔な例をあげて説明がされている。たとえば、重要品質特性の項では、

経口固形製剤の一般的な CQA としては、製剤の純度、製剤含量、薬物放出性および安定性に影響を及ぼす特性があげられる。（中略）吸入剤であれば空気力学的特性、注射剤であれば無菌性、経皮用貼付剤であれば接着性などがさらに加わることが考えられる。また、原薬、原材料および中間体の CQA としては、製剤の CQA に影響を及ぼすような特性（粒度分布、かさ密度など）が加わり得る。

とある。また、管理戦略の項には、

製品性能を深く理解することにより、対象となる物質がその品質特性に適合することを確認する際に代替手法を利用する妥当性を示すことが可能となる。こうした代替手法の利用は、リアルタイムリリース試験の裏づけとなりうる。たとえば、溶解度の高い原薬を含む速崩性固形製剤の場合、溶出試験を崩壊試験に代えることができる。個々の製剤について、均一性試験（近赤外吸収スペクトル（NIR）測定法と組み合わせた質量偏差試験など）を工程内で行なえば、リアルタイムリリース試験が可能となり、公定書に定められた含量均一性試験法による従来の最終製品試験に比べて、品質保証レベルが向上する可能性も考えられる。リアルタイムリリース試験は最終製品試験の替わりとなり得るが、GMP 下でバッチ出荷に要求される照査および品質管理の手続の替わりとなるものではない。

とし、リアルタイムリリースを採用する上での技術的条件および GMP との関係も示している。このような、用語理解の明確化をはかった一方、最低限記載が必要な事項に関する「剤形ごとの具体的な製剤開発のとり組み方、評価法」の記載はガイドラインにはマッチしないという判断がなされ、学会などで公表される事例をもとにしたトレーニングに期待がかかることになった。

(b) ICHQ9品質リスクマネジメントガイドラインの概略

ガイドラインの構成は、序文、適用範囲、原則、一般的なプロセス、リスクマネジメントの手法、医薬品業界および規制当局における活動への統合、定義、参照文献である。リスクの定義として (ISO/IEC Guide 51) の「危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ」を採用し、危害の定義を「健康への被害。製品品質の不良または安定供給の欠如による被害を含む」とし製品の供給欠如も含めている。

序文において、

リスクマネジメントとは「リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること」であり、多くの産業活動や行政活動、および、これらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている。製薬企業においても品質システムの重要性は認識されてきており、リスクマネジメントは、効果的な品質システムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある。しかし、医薬品の品質分野ではリスクマネジメントが十分に適用されていない。このため、医薬品品質のためのリスクマネジメントの定義、典型的なプロセスを示し、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである。

と、現状認識およびガイドラインの目的を述べている。また、現行の規制要件を超えた、新たな要件の創出は意図されないこと、遵守すべき規制要件、企業と規制当局間のコミュニケーションはこのガイドラインの発行により何ら変わらないことが明記されている。

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

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

その上で、品質リスクマネジメントのモデル (図6.3) を示し、プロセス全般を説明している。プロセスの各要素のうち、強調すべきものは事例によって異なるが、頑健なプロセスでは、これらすべての要素が、妥当なレベルの詳細さで検討されるべきとしている。以下、段階を追って解説する。

品質リスクマネジメントプロセスの開始にあたっては、

何がリスクかを定義する

背景情報・データを収集する

リーダー、投入資源を明確にする

実施計画・成果物、および意思決定の適切なレベルを明確にすることが必要である。

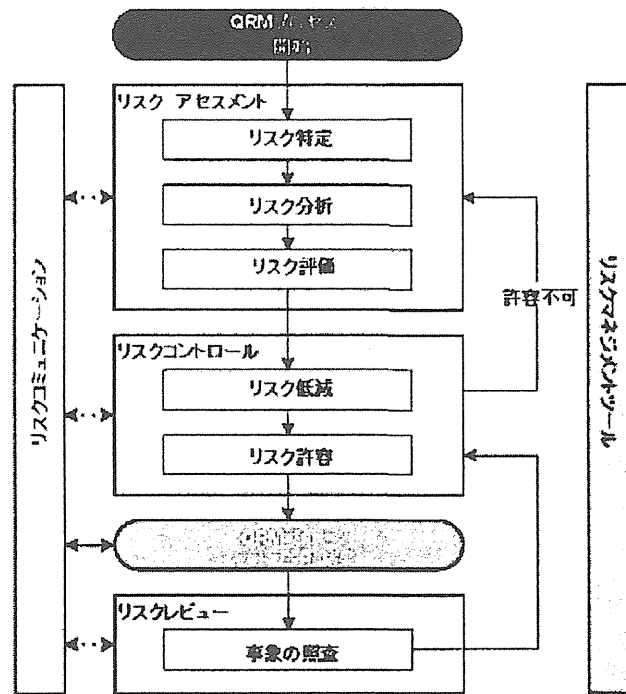


図6.3 品質リスクマネジメントのモデル

リスクアセスメントは、「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」から構成され、リスクマネジメントプロセスの中での意思決定を支持する情報を整理して組み立てる系統だったプロセスである。

以下の三つの質問が多数の場合助けとなる。

「何がうまくいかないかもしれないのか」

「うまくいかない可能性はどれくらいか」

「うまくいかなかった場合、どんな結果（重大性）となるのか」

効果的なリスクアセスメントのためは、考慮されるデータセットの頑健性・質が重要となる。また、推定や不確実性の根源を明らかにしておくことは、結果の信頼性を高めること、およびその限界を明確にすることに役立つ。不確実性は、対象としているプロセスに対する理解が不完全であることと、プロセスの変動の組み合わせから生じる。不確実性をもたらす典型的な原因には、製剤科学と製造工程理解間の知識ギャップ（製造法の操作と製品特性の関係、製品特性と製品性能の関係の理解の不十分さ）、危害要因および問題の検出確率の低さがあげられる。

リスクコントロールの段階においては、「リスク低減」、「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動（ISO Guide73）である。この段階では以下の質問に焦点をあてる。

「リスクは受容レベルを超えているか？」

「リスクの低減、除去に何ができるか？」

「利益、リスク、資源のバランスの程度は？」

「リスクコントロールの結果、新たなリスクは発生しないか？」

また、リスクコミュニケーションは、リスクおよびリスクマネジメントの情報を、意思決定者

および他の利害関係者の間で共有することである。ここでの情報にはリスクの存在の有無、本質、形態、発生の可能性、重篤性、受容可能性、対応、検出可能性、その他の側面がふくまれる。

リスクレビューは、新しい知見や経験を考慮に入れ、リスクマネジメントプロセスの結果を照査・監視する過程である。これには、計画されたもの（製品品質照査、査察、監査、変更管理など）、偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）がある。

リスクマネジメントの手法の付属書には、欠陥モード影響解析（FMEA）など代表的なリスクアセスメントの方法の適用領域、および、各方法の特徴が記述されている。リスクマネジメントの潜在用途の付属書には品質マネジメント、規制当局の業務活動、開発、施設、資材管理、生産、試験検査室管理、包装および表示の適用領域の項目が記述され、適用を推奨している。

Q9の作成過程では、本文によるプロセスなどの説明と付属書の説明だけでは、具体的にどのように使ってよいかわからないとの意見が多く寄せられた。これに応えるため、Q9のメンバー有志は400枚を超える教育スライドを作成し、ICHのホームページに掲載した。日本語訳も総合機構のHPに掲載されている。それらも参考にしつつ、医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われ、他の品質関連のガイドラインあるいは行政方針の基礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される。

(c) ICH Q10 医薬品品質システムガイドラインの概略

医薬品品質システムとは、「品質に係わる事項について製薬企業を指揮管理するマネジメントシステム」であり、Q10ガイドラインは、医薬品品質システムの一つのモデルを示している。端的に言えば、医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進するためのガイドラインである。また、GMPには包含されていない経営者の責任、製品開発（原薬、製剤はそれぞれQ8、Q11でカバーされる）と生産工場間の知識の共有などが内容となっている。

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

医薬品品質システムモデルの理解を助けるために図が示されている（図6.4）。

図の上段に示すとおり、医薬品開発、技術移転、商業的製造および製品の終結のすべての製品ライフサイクル段階を適用範囲としている。医薬品品質システムは、ICH各極のGMPを補強する。また、各極のGMPが治験薬にも適用されることを示している。

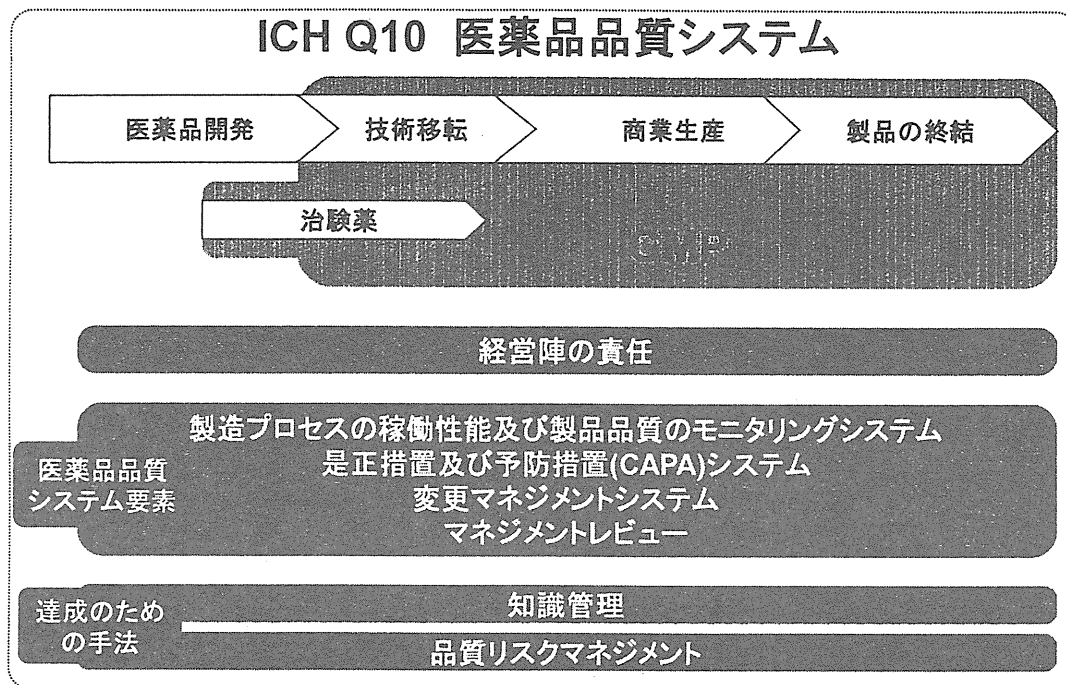


図6.4 医薬品品質システムモデル

次の横枠は、経営陣の責任が、製品ライフサイクルのすべての段階に対して重要であることを示している。その下の横枠は、医薬品品質システムにおいて中核をなす要素を列挙している。

一番下の横枠は、ライフサイクルの各段階を通じて適用される、達成のための手法、すなわち知識管理と品質リスクマネジメントを図示している。これらの達成のための手法は、製品実現の達成、管理できた状態の確立ならびに維持、および継続的改善の促進という、医薬品品質システムの目的を支援するものである。

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

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

(d) 三つのガイドラインの役割

Q8には、製剤開発が科学とリスクマネジメントにもとづき行なわれるべきことと製剤開発によって得られた知識が、その他の領域のリスクマネジメントの基礎となることが強調されている。一方、Q9には製剤開発はリスクマネジメントの適用領域とされ、付属文書Ⅱ3「開発におけるリスクマネジメント」には、適用機会として以下の例示がされている。

- ① 安定生産のための製剤設計および製造工程設計過程全体
- ② 幅広い物質物性（粒度分布、水分含量、流動特性など）について化合物特性
- ③ 製造法の選択や、製造工程のパラメーターに関する深い知識取得
- ④ 原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、賦形剤、包装材料の重要特性の評価
- ⑤ 適切な規格や製造管理法を確立（製剤開発で得られた、品質特性が持つ臨床使用における重要さに関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技量）
- ⑥ 品質特性の変動（製品・材料の不良、製造不良）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（生物学的同等性、安定性など）の評価
- ⑦ デザインスペース（Q8）の有効活用

このように、製剤開発の過程はリスクマネジメントの適用が強く推奨される領域である。製剤・工程開発から製造・品質管理にいたる過程をリスクマネジメントの言葉で説明すると「研究開発において行なわれる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計を理化学試験、臨床試験、科学的判断にもとづき行なわれる開発は、リスクアセスメント段階と捉えられ、開発段階できめられた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階ととらえることができる」となる。

一方、Q8ガイドラインの目的には

（申請書の）製剤開発の経緯の項において、製品およびその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。また、審査官および査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行なうための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。

とある。これにより、製品設計・製造プロセス設計におけるリスクアセスメントおよび製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること（官民間のリスクコミュニケーション）を求めている。さらに、規制適用の程度がリスクの程度によることを述べている。

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および安定

供給を強化する実効的な医薬品品質システムに対する、企業およ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、これらのガイドラインは、企業へ対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざした努力を促し、それに呼応し、行政のかかわりを弾力的に行なえる体制を構築していくことを推奨している。これらのことは、国際会議を通じ、よく観察できる。FDA の講演内容からは、規制の柔軟性を通じ、企業活動を活性化するとともに、医薬品を審査・監視の効率性を同時に上げようとする意図が見える。一方、EU の講演からは、国際基準を新薬だけでなく医療用医薬品すべてに適用すべく、欧州薬局方、審査手順を ICH 基準に合わせ、さらに、拡大 EU に浸透させる努力がうかがわれる。我が国においては、2005年（平成17年）から施行された改正薬事法下の品質関連の制度（たとえば、製造法の詳細な約束をする制度）の実践に大きく貢献することが期待される。

6.1.3 ICH Q IWG の活動および日本国内における活動

三つのガイドラインが、ICH 専門家の意図に反し、理解が進まないと言われる。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 相互に関連する三つのガイドラインの作成が五月雨的であった

などが考えられる。

Q10のパブリックコメントを募集している2007年半ばには、個別のガイドラインを発行するだけでは、ICH が目指すビジョンへ対する理解は得られないという認識が大勢をしめるようになった。この結果、ICH では Q8、Q9、Q10の導入・実践を進めるために、Implementation Working Group (IWG) が編成された。グループの活動目的は、Q8、Q9および Q10の一貫した導入と実践を世界的に行なうこと、および、この三つのガイドラインを相乗効果で、より大きな成果を上げることとされた。Quality by Design(Enhanced approach), Quality System/Inspection, Knowledge Management をテーマ領域に選び、それぞれにアメリカ、欧州、日本を担当として決め、論点整理、および Q&A 素案作成を行なった。合意され、公表された Q&A の数は、2009年11月現在45となっている。以下に、リアルタイムリリース試験、知識管理・技術移転、プロセスバリデーションに関する Q&A を概説する。

Real Time Release Testing(2.2)

Q1: How is batch release affected by employing real time release testing? (April 2009)

A1: Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves

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

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の質問。市場へのお荷時の最終的な判断において、Real Time Release Testing を行なうか、規格試験をするかにかかわらず、Batch release は行なわれる。GMP 下で行なわれる出荷の判断にかかわる基本的な事項が再確認されている。Q8において、Real Time Release Testing の定義がされ、技術要件が議論されている。ところが、実際のリアルタイムリリースの運営はGMP に沿って行なわれる。すなわち、一つのガイドラインで規定したことが、他の practice に少なからず影響を及ぼすことがあるため、このような Q&A により明確化をはかっている。

Pharmaceutical Quality System(3)

Q7: What information and documentation of the development studies should be available at a manufacturing site? (June 2009)

A7: Pharmaceutical development information (e.g., supporting information on design space, chemometric model, risk management,...) is available at the development site. Pharmaceutical development information which is useful to ensure the understanding of the basis for the manufacturing process and control strategy, including the rationale for selection of critical process parameters and critical quality attributes should be available at the manufacturing site.

Scientific collaboration and knowledge sharing between pharmaceutical development and manufacturing is essential to ensure the successful transfer to production.

これは製造所では、どんな製剤開発の情報や文書が必要かという、品質システムの7番目の質問。医薬品開発情報は、通常、開発部門で利用できる状態あるべきで、製剤開発から入る情報は、製造あるいは製造管理に必要な重要な情報なため、製造部門で活用できる状態になければならないと回答され、そのことが技術移転を成功させる鍵になると述べている。医薬品品質システムにおける、知識管理による一つの重要な成果を示すもの。

For General Clarification(1.1)

Q2: What is an appropriate approach for process validation using ICH Q8, Q9 and Q10? (October 2009)

A2: 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 Q8R(2) 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.

Q8、Q9、Q10の下における適切なプロセスバリデーションのアプローチとはどのようなものかという質問に対し、「製造工程開発があらかじめ決められた品質基準を満たす製品を生産できること」という主目的は変わらないことを確認。Q8、Q9、Q10は、CQA、デザインスペース、製造工程および管理戦略を系統的に決めるアプローチを示すことを説明。Q8の用語欄に記載されている連続的工程モニターは、上市時から製造工程変更時のバリデーションまでライフサイクル全般に適用可能と答えている。このQ&Aは「連続的工程モニターがプロセスバリデーションに替わる」という誤解を解く目的と「プロセスバリデーションは、上市直前に行なわれるだけでなく、ライフサイクルを通じ行なわれるべきものである」というメッセージを出す目的が含まれている。

Q8、Q9、Q10の実践に関しては、事例研究が世界的に活発に行なわれている。

ここで、厚生労働科学研究班により作成された製剤開発申請資料モック[®]のサクラ錠の事例を参照し、製剤開発におけるリスクアセスメント、およびリアルタイムの品質管理リリースの意義について考察してみる。

サクラ錠は生物薬剤学的製剤分類（BCS）はクラス2の主薬を含み、30mgの即放フィルムコート錠である。初期製剤開発においてIVIVCが確認されている。最終の製造工程の流れを図6.5に示す。直打法を採用している。これは初期リスクアセスメントにより決められた結論の一つである。処方設計、製剤設計、製造方法の開発、管理手法の決定のまでの経過に用いられたリスクアセスメントを順次、概観してみる（図6.6～図6.8）。原薬の物理化学的性質などをもとに初期リスク評価を行ない、原薬粒子径、添加剤、水分が高リスク要因と結論し、直打法の採用と添加剤の種類と配合量を決定している。製造工程の開発段階では欠陥モード影響解析（FMEA）を用い、原薬粒子径、滑沢剤添加量、滑沢剤混合時間および打錠圧が、製剤の品質に影響を及ぼす可能性が高いと結論した。初期リスク評価において、重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットであると特定した添加剤および水分管理は、直打法の採用によりリスクが軽減されたことから、FMEAの評価項目から削除した一方で、新たに打錠圧は高リスクで重要工程パラメータとして

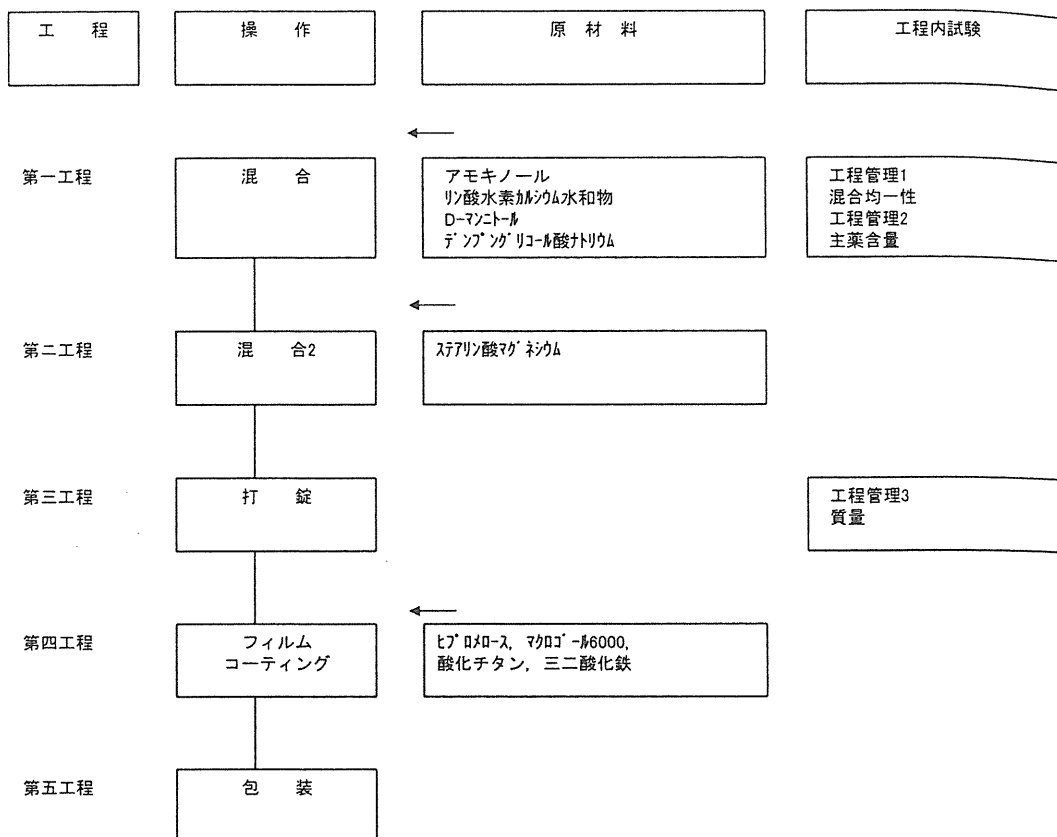


図6.5 サクラ錠製造工程

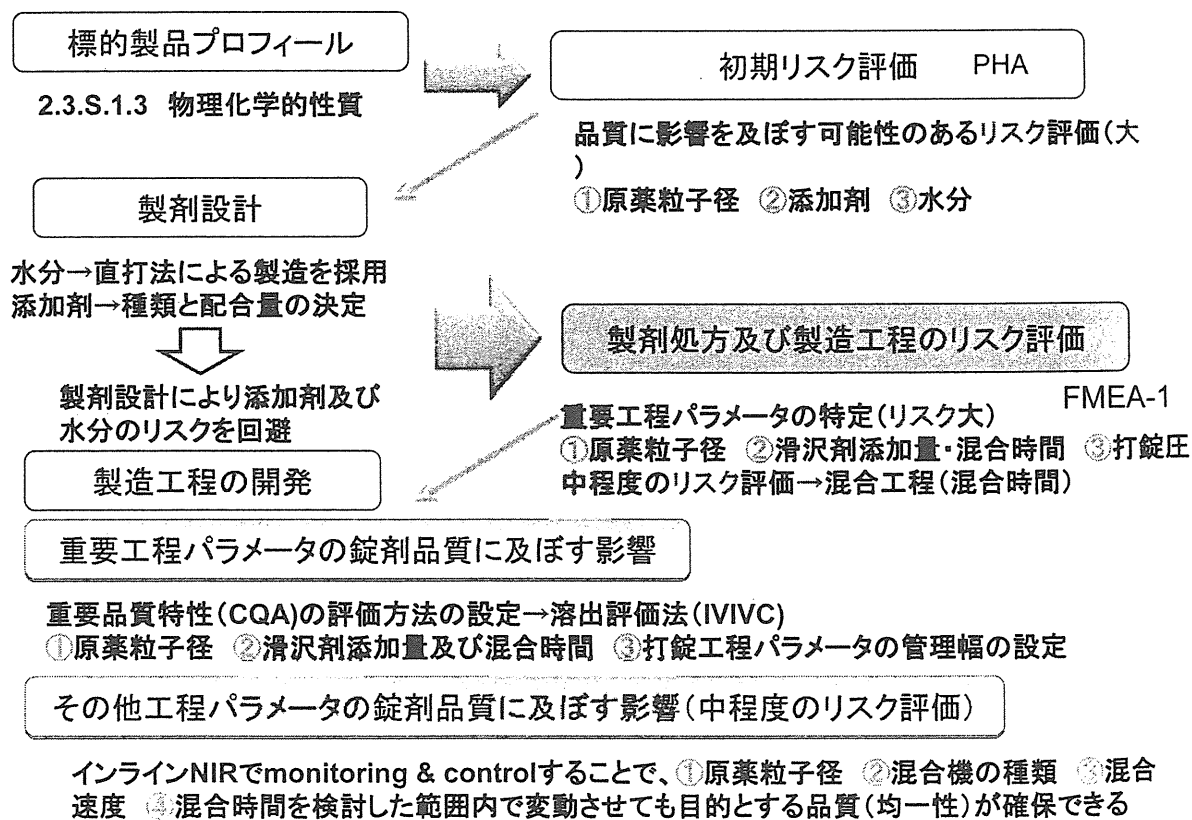


図6.6 サクラ錠製剤開発前半

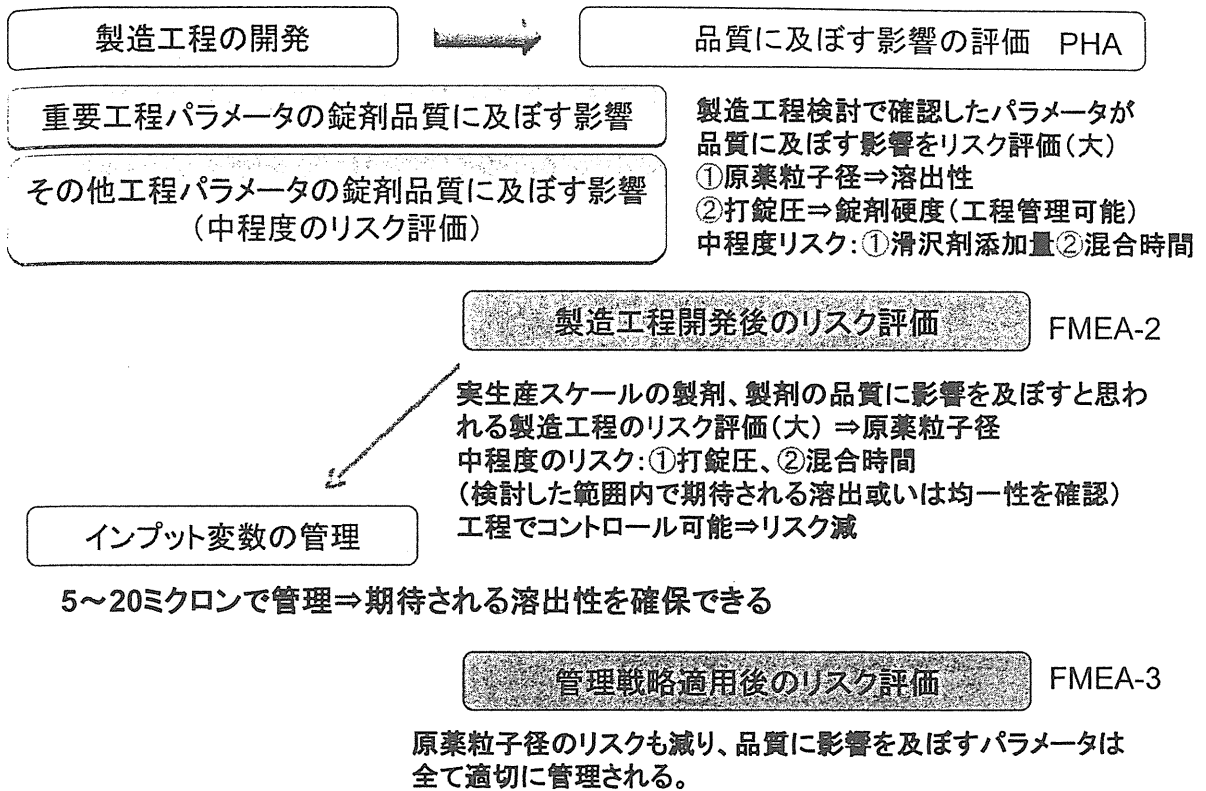


図6.7 サクラ錠製剤開発後半

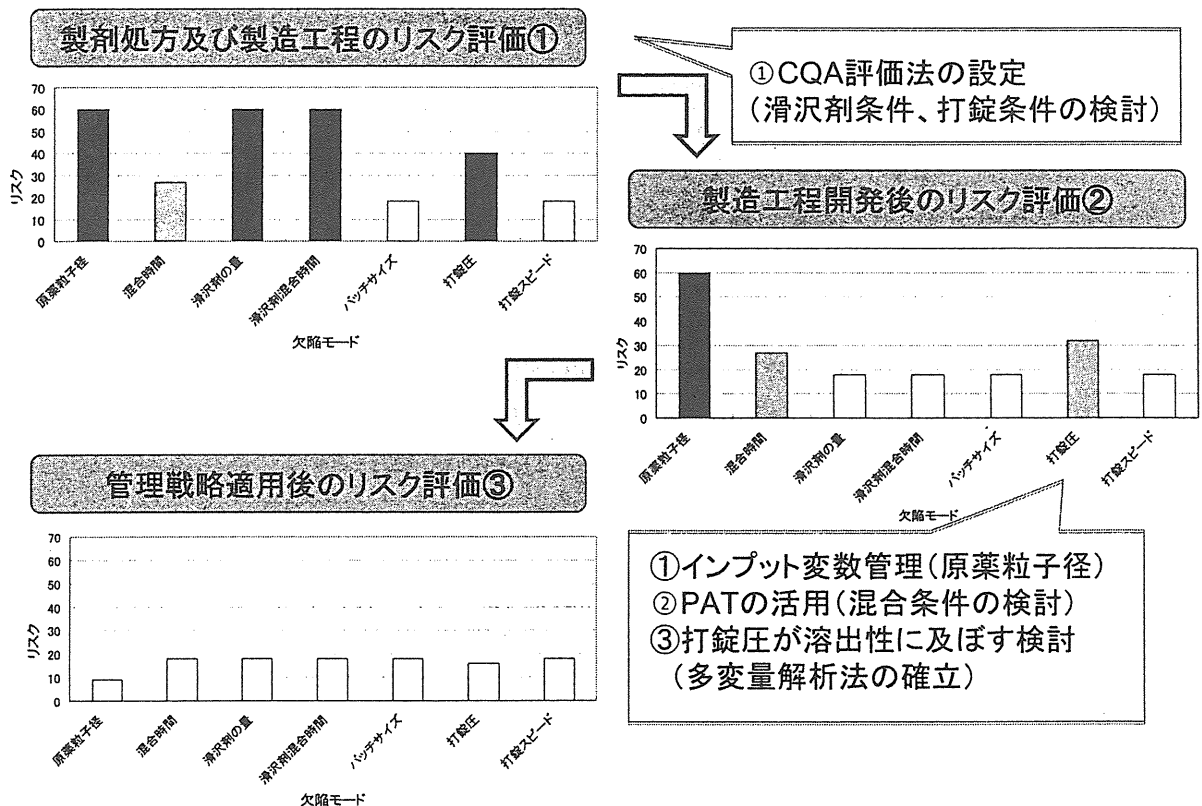


図6.8 サクラ錠製造工程におけるリスク評価

特定することとした。続いて、各重要工程パラメータが製剤の品質に及ぼす影響を評価するにあたり、まず、品質に影響を及ぼす可能性のあるパラメータとして、原薬粒子径、滑沢剤混合条件および打錠圧を変動させた錠剤間で識別能を有し、かつ、ヒト血中濃度プロファイルの変動と相関性を有する溶出性評価法を開発した。さらに、滑沢剤混合工程の影響、打錠工程の影響などを検討した。

製造工程開発後において、ふたたびFMEAを用いてリスク評価を行ない、原薬粒子径が最も最終製品の品質に影響を及ぼすという結果を得た。これらの検討の後、

- ① 溶出性については、影響が認められた、原薬粒子径、滑沢剤比表面積、滑沢剤混合時間および平均打錠圧と溶出性の関係について多変量算法を確立することにより担保し、
- ② 含量均一性については、混合工程において、インラインNIRモニタリングシステムを設定し、一定の時間で終点管理するのではなく、フィードバック・ループにより管理し、
- ③ 含量については、混合工程での混合末含量および打錠後の錠剤の平均質量で有効成分含量を担保すること決め、それぞれにリアルタイムリリース試験を設定する

という管理戦略を採用した。

リスクアセスメントを組み込んだ製剤開発は、開発の信頼度を向上させるだけでなく、企業内のおよび行政へのコミュニケーションの透明性・客観性の向上に寄与するものと考えられる。サクラ錠モックは申請資料の記載例であるため、製剤開発、製造工程開発におけるリスクアセスメントだけを記述しているが、開発段階で行なわれたアセスメント、コントロールの開発に続き、生産開始後においてはリスクのレビューを行ない、リスクマネジメントのプロセスを完結させることが、Q8、Q9により薦められている。それを実行可能にする品質システム（Q10参照）の構築もまた強く望まれる。

リアルタイムの品質管理の意義を考察してみる。このモックでは、リアルタイムの品質管理が溶出性、含量均一性、含量に対して適用され、最終の品質試験を実行することなく、製造工程内で得られるリアルタイムの品質管理のデータにもとづき、出荷の判断が行な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なうためには、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（図6.9）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。たとえば、モックの溶出性については、原薬の粒子径、滑沢剤の比表面積および量、滑沢剤混合時間、打錠圧により溶出率が決まることが製剤・プロセス開発により把握できている。それぞれのデータにもとづき溶出率を算出し、溶出試験は通常実施しない管理戦略、すなわち、リアルタイムリリースを選択している。

リアルタイムの品質管理、つまり、工程運転中に連続的に工程の進行を評価し続けることの重要な意義は、品質管理のレベル向上と製造の実績データを積み上げによる、将来の工程の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。Q8にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験の（実施）の減少につながる」という記述がある一方で、用語欄には「連続的工程モニター」はプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にするとの記述もある。また、Q10の付属書に

初期リスク評価(予備危険源分析:PHA)の場合:

- ①製品の標的製品プロファイルから考えられる品質特性をリストアップ
- ②ハザードには品質に影響を与える原料特性及び工程を選択しリストアップ
ハザードが品質特性に及ぼす影響を調べる。
- ③適切に管理できる工程 ○ を網羅することで最終製品の品質特性に代わる
管理が可能となる。

	Drug substance particle size	Filler selection	Moisture control in manufacturing	Blending	Lubrication	Tableting	Coating	Packaging
In vivo performance	○	○			○	○		
Dissolution								
Assay								
Degradation								
Content Uniformity								
Appearance								
Friability								
Stability-Chemical								
Stability-Physical								

	- Low risk
	- Medium risk
	- High risk

**製剤設計でリスク減
水分→直打法による製造を採用
添加剤→種類と配合量の決定**

図6.9 サクラ錠製剤開発における規格項目に対する品質特性、工程の寄与

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いままでのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データにもとづき、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。

当研究班では、リアルタイムリリースの実施手順についても検討し、RTR を実践するために、RTRT を適用する手順だけでなく、RTR 行為全体の管理や、RTRT をフォローする代替試験法の必要性についても議論した。RTR の運営時に用いるディシジョンツリーを作成した(図6.10)。この内容は GMP の逸脱管理に該当するものであるから申請資料にはマッチしないという意見もあった。しかし、リアルタイムリリースの手順を開発段階において整理しておくことが重要であるという結論に達した。また、当研究班では RTRT を導入し、通常、最終試験を実施しない場合の承認申請書への記載方法についても検討した。RTRT は、NIR、HPLC 法などを用いた工程管理の結果をもって出荷試験に代えることから、これらの工程管理試験法および管理値を、承認申請書中で規格および試験方法と同等に取り扱う必要があると考えた。具体的には、関連する試験法の原理のみを製造法欄に示し、詳細な試験方法は規格および試験方法欄に記載するのが良いと考えた。

ICH-Q-IWG では、Q&A の発行だけではなく、自ら教育資料を作成し、それをもとに欧州、米国、日本の順で研修コースを計画している。プログラム資料は公開される予定である。

IWG による実践導入および各極における実践導入の活動により、ガイドラインレベルの合意

溶出試験(デシジョンツリー)

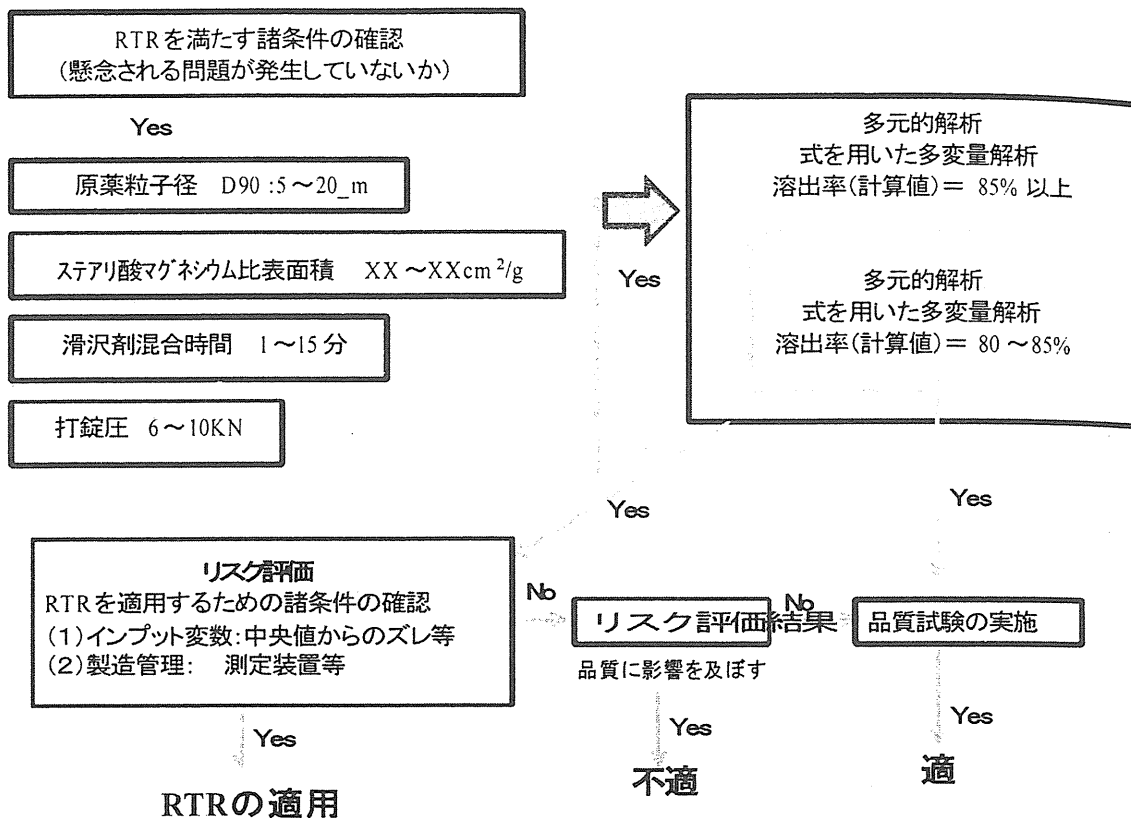


図6.10 リアルタイムリリース運営時のデシジョンツリー

では認識されない課題が浮き彫りにされ、さらなる国際調和に進むことも期待される。本稿では ICH Q8、Q9、Q10の概略および導入に際する課題を事例紹介を交えながら紹介した。理解がむずかしいといわれるガイドラインではあるが、全体を読み通した後に、担当されている仕事・専門を通じ多少距離を置いて読み込んでいただくと、より良く理解していただけるものと思われる。

(国立医薬品食品衛生研究所 檜山行雄)

引用文献

- (1) ICHの歴史、ガイドラインはICHのホームページ (<http://www.ich.org/>)、または、医薬品医療機器総合機構のICHページ (http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)
- (2) 平成15年度厚生労働科学研究、医薬品の最近の品質管理システムのあり方・手法に関する研究、技術移転分科会報告 (斉藤泉座長)
- (3) 平成18-20年度厚生労働科学研究 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 (主任研究者：奥田晴宏)