

序 文

医薬品開発は、高度な技術と経験が求められるリスクの高いビジネスといわれている。その理由の1つを陸上のリレー競技に例えることで理解することができる。リレー競技では、第一走者から次走者にいかにうまくバトンを渡して、そして最終ゴールのテープを切るかが勝利の鍵となる。もちろん個々の走者の能力も求められる。医薬品開発も、活性物質の探索・合成から始まり、非臨床試験、治験、そして製造販売承認申請へと順次バトンをつないで、そして承認というゴールテープを切ることになる。医薬品開発がリレーと異なる点をCMCの視点から見ると、こうした走者が変わる中で、製剤処方・品質(規格項目や規格幅、規制要件等)が変わっていくことにある。そして、いかにしてこうした変更を適切に実施するかが、最終的にゴールテープを切るための極めて重要なポイントとなる。もちろん開発初期から最終段階までを変更なしで対応することが理想であるが、本書で述べるように成功リスクが低い中で、各企業はその段階に応じた取り組みを行うことが、最適な手順ということができる。言い換えれば、開発段階に応じた対応・変更管理が、医薬品開発のリスク低減につながるとともに成否の鍵を握っているといっても過言ではない。例えば、開発初期段階の取り組みは、遵守すべき規制文書も限られており、どのような対応をとるべきかは各社の判断によるところとなる。その結果、もし判断を誤ると開発の遅延や失敗につながることになる。一方、開発が進むにつれて変更管理は、各種規制に準拠したより厳密な対応が求められることになり、そうした最新の規制に対する理解も必要となっている。本書は、医薬品開発における変更そして変更管理に視点を置きながら、特に新薬開発のプロセス全般について紹介することを意図している。そこには候補薬物の選択(Pre-Formulation)や添加剤の選択、Scale-up、同等性や一貫性、治験薬への対応、承認申請書における記載、そして上市後の変更管理など一連の活動が含まれている。こうしたテーマについて、開発担当者の視点に立って筆者の経験を中心に解説するが、読者がオリジナル資料にアクセスできるように配慮している。なお、本書では活性成分の探索・合成の段階については対象としていない。本書が、少しでも研究開発・製造現場に研究者・技術者の皆さんの医薬品開発・製剤開発プロセスの理解につながり、有用な医薬品を一刻も早く患者さんの手元に届けるための手助けとなることを願っている。

なお、本書の作成に当たり(株)リボミック 高橋徹氏、原川太郎氏に第2章の執筆に協力をいただくとともに、元同僚である吉田清氏には原薬に関するパートについて執筆いただいた。また、サイエンス&テクノロジー(株)元木浩氏、編集制作部の方々に有益な示唆とご協力をいただいた。ここに深く感謝したい。

宮嶋 勝春

2023年11月吉日

第2章

医薬品の品質・製造プロセスにおける
リスクマネジメントを基礎とした
Quality by Design手法と具体的な取り組み
～リスク評価結果に基づいた
品質の作り込みとライフサイクルを通じた継続的改善～



遵守する必要がありますが、他の業界はそうではありません。彼らのセクターではQbDの実装から期待される品質をすでに達成しているため、現在QbDの使用をやめる寸前です。

1.3 Quality by Designに基づく開発とは

前項で紹介したように、2000年代に入り、医薬品開発は、製剤開発に関するガイドライン²⁹⁾で示されるQbDに基づいて行われることとなったが、このQbDの基本的な手順を図15³³⁾にフロー図として、また従来との違いを表4³⁴⁾に示す。

さらに、以下に6つのStepとしてまとめた。

【QbDに基づく製剤開発の手順】

- Step 1: 期待・要求されている製品の品質の明確化
⇒ QTPP(Quality Target Product Profile)の設定
- Step 2: QTPPを達成するために製剤が有すべき特性の明確化
⇒ CQA(Critical Quality Attributes)(重要な規格項目に相当), QA(Quality Attributes)の確認
- Step 3: CQAに影響を及ぼす可能性のある要因の明確化と影響度の具体的な評価
⇒ DoE(Design of Experiments), RSM(Response Surface Methodology)等の手法を利用しながら、製剤処方や工程パラメーターが品質に影響を与える大きさの評価を通じた工程の科学的な理解)
- Step 4: Step 3の結果に基づいた品質保証のための対策(Risk Control)
⇒ 品質に大きな影響を与える因子にどう対応するか対策を立案し、その効果を検証する。
- Step 5: 製剤の品質確保のため手順のまとめ
⇒ 管理戦略の構築
- Step 6: 管理戦略(製剤設計)の妥当性を上市後も継続して検証
⇒ ライフサイクルを通じたプロセスの妥当性検証(Continued Process Verification)

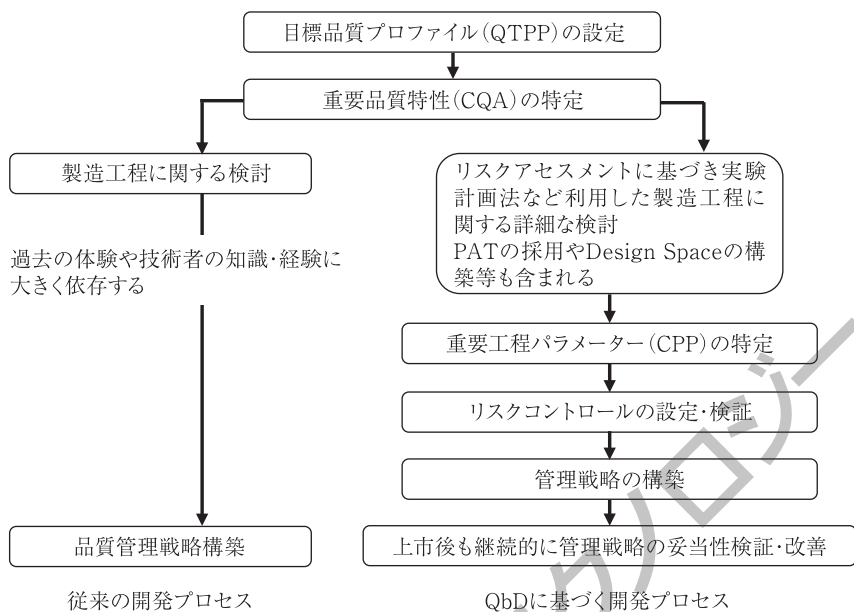


図15 QbDに基づく開発プロセス³³⁾

表4 QbDに基づく取り組みと従来の手法の比較³⁴⁾

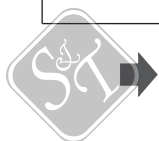
対象	従来の方法	QbDに基づく方法
開発全般	経験に基づく	QTPPを決めて体系的な取り組みにより管理戦略を構築する。
リスクマネジメント	経験に基づく	ICH Q9ガイドラインに基づき、リスクを明確にした上でリスク低減を図る
製造工程		
スケール設定	固定的	調整可能
開発時パラメータ	1変量による立証された許容範囲	多変量実験計画法を採用することによりデザインスペースの設定が可能。結果としてフレキシビリティのあるパラメータ設定が可能。
製造時パラメータ	製品標準書に記載された範囲内の固定した値	デザインスペース内で変更可能
工程管理	主にオフライン試験	PATツールの応用可能
プロセスバリデーション	実生産スケール連続3ロット	継続的検証(Continued Process Verification)により任意のスケール・ロット数が可能
出荷判定試験	製造後の品質管理試験(Quality by Testing)	PATツールの応用可能によるRTRTでの出荷が可能

このStep 1からStep 6までの取り組みのポイントは、品質リスクマネジメントの考え方に基づくものとするのであり、このQbDの取り組みと品質リスクマネジメントとのかかわりは、次のように理解することができる。

通常医薬品の品質・製造プロセスに影響を与える因子は数多くあり(内服固形製剤の品質に影響する因子を表5に示した)、この数多い影響因子を網羅的に検討することは、時間的にも、コスト的にも、人材面からも企業にとり大きな負担となる。このプロセスを客観的・効率的に実施するための指針となるものが、品質リスクマネジメントということであり、そこに含まれる各種手法を理解し活用することが重要となる。

表5 内服固形製剤の品質に影響する可能性の高い代表的なCPP

製造工程	変動要因
混合工程	混合時間, 仕込み量, 投入順序, 回転数(速度)(装置に依存), 他
造粒工程	混合時間, 仕込み量, 回転数(速度)(装置に依存), 造粒液量, 添加速度, 結合剤濃度, スプレー速度(装置依存), 吸気風量・温度, 他
乾燥工程	乾燥時間, 吸・排気温度, 送風量, 仕込み量, 層の厚み, 他
整粒工程	スクリーンサイズ, 投入速度, 回転数(速度)(装置依存), 他
滑沢・混合工程	混合時間, 仕込み量, 投入順序, 回転数(速度)(装置に依存), 他
打錠工程	打錠圧(予圧・本圧), 打錠速度(回転数), 供給方法, フィーダー回転数, 吸込み深さ, 他
充填工程	回転数(速度)(装置依存), フィーダー振動数, 吸込み深さ, 他
コーティング工程	吸排気温度, パン回転数(装置依存), 吸気風量, スプレー速度, スプレー圧, 投入量, スプレーガン距離, コーティング液温度, 粘度



この中からリスク評価と実験計画法を活用してCPP:重要工程パラメータを選択して管理戦略につなげていくことになる。

これをまとめると、これまで技術者個人の経験と勘によって製剤(要求事項は、必ずしも明確ではない)を設計し、とりあえず設計したものを生産しながら改善していく、すなわち品質は現場で作り込んでいくという方法であり、科学的な設計ではなく単に個人で品質を作り込んでいるにすぎなかった。これがQbDによる開発では、組織としての経験と知識・情報や、リスクマネジメントの手法と(後述する)実験計画法等の統計的な手法や分散分析等を基に、科学的な根拠と妥当性を以て、製剤の品質を製剤開発段階で作り込んでいくということである。

第3章

3極での規制文書から見る開発段階における
変更・変更管理

～ICHガイドライン/治験薬/GMP/GQP～



前章で製剤開発の基本的な考え方・プロセスを紹介したが、医薬品開発はリレー競技のようなもので、創薬研究から始まり、前臨床試験(非臨床試験)、臨床試験(治験)、そして製造販売承認申請へとバトンを渡していく。この間、製剤処方、剤形、品質規格とその管理幅、品質試験法、製造プロセス、場合によっては、原薬自体(結晶形や粒度等の物理的・化学的特性)の変更が発生する。開発をスムーズに進め、製造承認を得るためには、この変更をいかに適切に進めるかが、大きなカギとなる。本章では、開発段階における変更・変更管理に係る各種規制文書の内容について紹介する。なお、第8章でも変更管理について紹介しているのであわせて参照していただきたい。

1. 開発段階における変更管理

医薬品の開発段階に係る規制文書は限られており、CMCに関するものは、ICH Q8「製剤開発に関するガイドラインの改定について」¹⁾(ICH Q8ガイドライン)、ICH Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」²⁾(ICH Q9ガイドライン)、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)について」³⁾、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」⁴⁾(GCP省令)、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」⁵⁾(GLP省令・GLP基準)等があげられる。しかし、開発のやり方は目的とする製剤毎に、また各社が所有している知識・技術・経験等により変わるものであることから、詳細そして具体的な手順までを規制する文書になっているわけではない。本項では、開発段階に係る代表的な規制文書の中から変更・変更管理に係る内容を紹介する。

1.1 ICH Q8ガイドラインに見る変更管理

2006年、ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」⁶⁾が発行され、製剤開発における基本的な考え方が提示され、今日の枠組みが確立された。Quality by Design(QbD)と呼ばれているこの取り組みの詳細は第2章で紹介したが、ここでは変更管理に係る内容について紹介する。

ICH Q8ガイドラインでは変更管理という言葉は使われていないが、変更に関するいくつかの記載がある。例えば、“2.2 製剤”、“2.2.1 製剤設計”の中に以下の記載がある。

申請した市販用製剤と主要臨床試験用のロット、申請用安定性試験で用いた製剤との相違を明示し、その変更の妥当性を示す。

つまり、開発段階の重要な試験で使用された製剤が異なる場合、その妥当性を示すことが求

められる。では、この“妥当性を示す”とは、どういうことか。通常、これは *in vitro* 比較試験(溶出試験、安定性試験等)又は *in vivo* 比較試験(生物学的同等性試験等)により示すことになる。また、次のような記載もある。

In vitro/in vivo 相関 (IVIVC) が確立された場合、それは適切な溶出試験の規格値を選択するのに役立つであろうし、製剤や製造工程の変更後に必要となる生物学的同等性試験を減らすことを可能にするかもしれない。

ちなみに IVIVC であるが、米国食品医薬品局 (FDA) は、“剤形のインビトロ特性とインビボ応答との間の関係を記述する予測数学モデル”として定義している。また、米国薬局方 (USP) はまた、IVIVC を“生物学的特性、又は剤形から生成された生物学的特性に由来するパラメータと、同じ剤形の物理化学的特性との間の関係の確立”(例を図 1⁷⁾ に示す)と定義している。通常、生物学的特性に由来するパラメータは AUC 又は C_{max} 等であり、物理化学的特性は *in vitro* 溶出プロファイルとなる。これまで、IVIVC については、数多くの報告⁸⁻¹²⁾ が行われているが、IVIVC の主な役割は次のとおりである。

- ① ヒト研究の代わりとして溶出試験を使用する。
- ② 溶解方法及び仕様を使用をサポート及び/又は検証するため。
- ③ 製造中の品質管理と適切な処方を選択を支援するため。

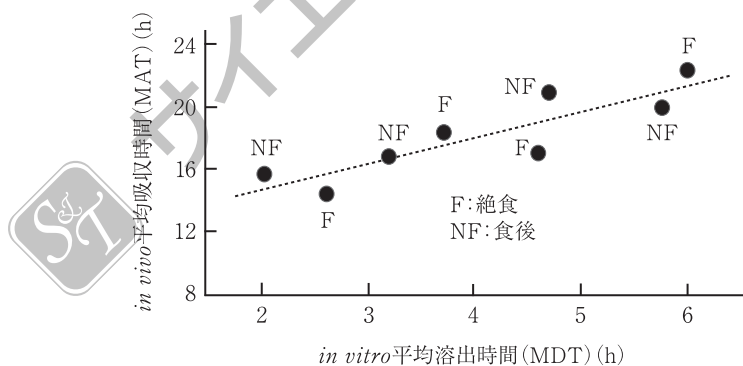


図1 4種類のテオフィリン徐放性製剤の *in vitro-in vivo* 相関性に関する結果⁷⁾

なお、ICH Q8ガイドラインでは、製剤開発段階でデザインスペースが設定された場合、そのスペース内での変更に関する記載が多い。例えば、用語の定義において、以下のような記載がある。

デザインスペース (Design Space) :

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元的な組み合わせと相互作用。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。(下線著者)

この記載から判断すると、デザインスペースは、最終的に規制当局が承認するものであるが、この設定根拠となるデータが、開発の早期の段階で取得されているのであれば、開発段階における変更の妥当性を示す根拠になると筆者は考えている。このデザインスペースの設定方法については、第2章で解説したとおりである。以上のように、ICH Q8ガイドラインでは、基本的な変更管理の考え方が記載されているのみである。

1.2 ICH Q9ガイドラインに見る変更管理

ICH Q9ガイドラインには、ICH Q8ガイドラインとは異なり、変更管理についての記載が“II. 1 統合された品質マネジメントの一環としての品質リスクマネジメント”の中にある。その記載を以下に示す。

変更マネジメント/変更管理

製剤開発研究と製造の過程で蓄積された知識や情報に基づいた変更を運用管理する。その変更が最終製品の安定供給に及ぼす影響を評価する。施設、装置、材料、製造工程の変更や、技術移転が製品品質に及ぼす影響を評価する。変更の実施に先立って行われるべき適切な対応策(追加試験、(再)適格性評価、(再)バリデーション、規制当局とのコミュニケーション等)を決める。

この中には開発段階で実施された変更を実際に製造現場で実装するための条件が示されているが、必ずしも開発段階で発生する変更を対象にしたものではなく、どちらかという最終的な製剤が確定した段階以降の変更が対象になると考えるべきであろう。

1.3 ICH Q10ガイドラインに見る変更管理

ICH Q10「医薬品品質システムに関するガイドライン」¹³⁾(ICH Q10ガイドライン)の中にも変更管理に関する記載がある。近年、図2¹⁴⁾に示すように、開発段階においてもこの品質シス

第4章

原薬(高活性原薬)の製造プロセス・工程管理・
品質評価項目・規格における開発段階に応じた
変更の取り組み



にも対応するものである。ただし、このCPVと製品品質の照査には、プロセスに対するOngoingの評価か、回顧的な評価かの違いがある点に留意が必要である。

なお、原薬といっても化成品の製造になるので表1の項目7の規制を受けることはいうまでもない。こうした新医薬品の原薬は構造が新規であるが、研究段階では評価用検体の確保が優先されるため、製造方法が必ずしも最適化されているとは限らない。後発医薬品ではすでに先発メーカーの特許の有効期限が切れているので、先発の製造方法をそのまま使用することが可能ではあるが、先発薬が最初に検討・開発されていた頃から承認申請に至るまでには10～15年経過することが一般的であり、この間にもっと安全で安価な製造方法を開発できる可能性がある。つまり、開発の段階が進むにつれて、製造プロセス・工程管理・品質評価項目・規格等の変更が行われることになる。こうした変更については、製剤を中心にどのような対応が必要となるかについて、第6章、第7章で紹介するが、本章では原薬としての商業生産に向けて特に注意すべき点について詳述する。

2. 医薬品原薬のための検討課題

新たに見出された化合物を医薬品の原薬として使用するためには、前項で記載したように3つの視点からの検討が求められる。本項では、そうした3つの検討内容について筆者の経験を基に詳細に解説する。

2.1 製造方法の確立

先に述べたように研究段階では評価用のサンプルを早く合成することが主眼なので、製造方法は十分に行われているわけではない。そのため、商業生産を目指した製造方法を確立するためには新規性、反応工程の長さ、高い工程収率、管理しやすい反応条件、精製の容易さ、原薬としての扱いやすさ等の要素が重要である。基本的な製造方法が決まったら、ICH Q11「原薬の開発と製造(化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)ガイドラインについて」⁸⁾を参考にして原料、中間体、最終物の品質管理戦略を構築してCTDを作成しなければならない。当然のことながら、その際にはリスクに基づいたものであることが明確にわかるように記載することがポイントとなる。そのためにも原薬の重要品質特性(CQA)を十分に満たすためには、原料から各工程をどのように管理し、科学的にどのように構築されているかが承認審査の焦点となる。これこそがまさにQbDに基づいた取り組みということになる(図1)⁹⁾。なお、表2に原薬開発に関するICHのガイドラインをまとめた。

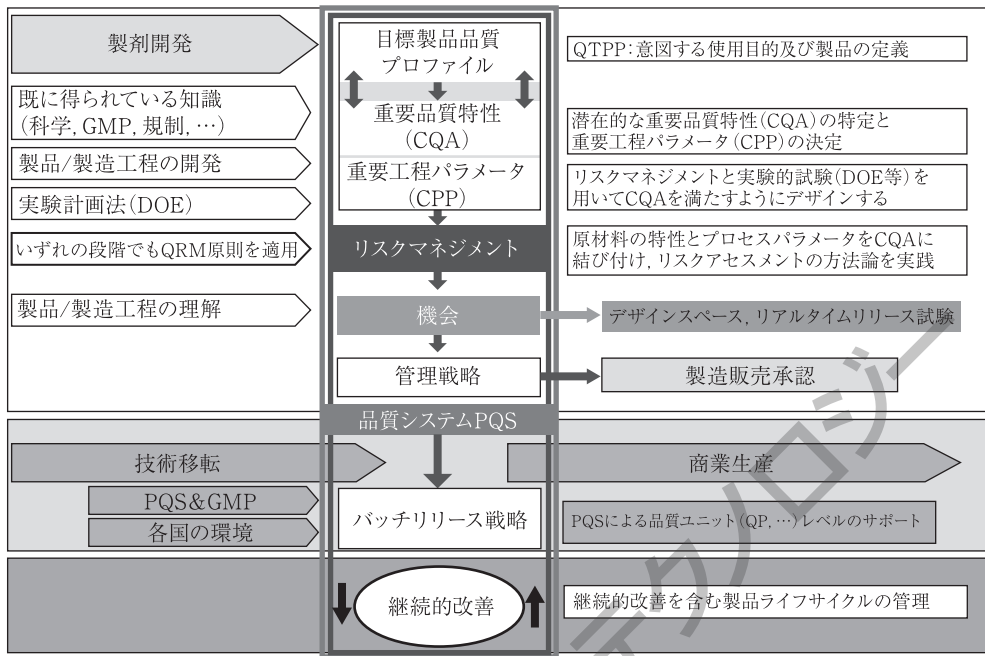


図1 QbD下における製剤開発プロセス(特に重要工程の考え方)⁹⁾

表2 品質に係るICHガイドライン

ICH番号	ガイドライン名
ICH Q1	安定性試験ガイドライン
ICH Q2	分析法バリデーション
ICH 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
ICH Q3C	医薬品の残留溶媒ガイドライン
ICH Q3D	医薬品の元素不純物ガイドライン
ICH Q7A	原薬GMPのガイドライン
ICH Q9	品質リスクマネジメントに関するガイドライン
ICH Q11	原薬の開発と製造ガイドライン
ICH Q13	原薬及び製剤の連続生産
ICH M4	新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料 (CTD, Common Technical Document) の作成要領について
ICH M7	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物質の評価及び管理ガイドライン
3課長通知	医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について

しかし、現実には開発の途中で多くの担当者や部門に係るので、これらの要素をすべて満足するように体系づけることはなかなか難しい面がある。筆者の経験で困ったのは、管理戦略がしっかりできておらずに、研究所で最初に原薬候補物質の規格を決める際に、精製した高純度のサンプルを用いてしまったことである。研究所は開発部門(生産部門)に技術移転するとき高品質(高純度)の原薬として渡したいという心理はよくわかるが、高品質=高純度ではない、ということを理解することが重要である。最初に原薬の純度を高く設定したところ原料、中間体の純度管理が厳しくなり、後で苦労することになった。幸い、中間体での精製効率を上げることができたため、問題を解決することができた。なお、この問題は別途(本書第6章、第7章)紹介する開発段階に応じた品質管理と密接に関係するものであり、第6章の非臨床試験用製剤・治験用製剤に関する項目の中でも紹介する。

原薬の商業生産は医薬品として求められる品質の原薬をできるだけ安く、安全な作業で、安定して製造することが重要である。最近では特に原薬に混入する可能性のある有機(例えばニトロソアミン類など)及び元素不純物、原料や反応工程由来の不純物の構造決定と毒性(特に遺伝子毒性)について管理しなければならない。有機不純物については従来管理を求められているが、有機合成化学者は金属不純物の混入リスクや除去方法等については経験が少ないのではないかと思われるので、反応工程での除去についての基礎データを取得することが重要である。特に、試薬や触媒として使用する可能性のある金属としては「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の改定について」¹⁰⁾(ICH Q3ガイドライン)でクラス2Bに分類されるPd, Pt, Rh, Ru等やクラス3のBa, Cu, Sn, Ni等の金属を使用する場合は十分なりスクアセスメントが必要である。例えば、有機金属錯体(例えばPd錯体)を使用した場合は反応工程を進めても除去されにくい場合があることが知られている。残留金属不純物の測定には誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を使用することになる。ICP-MSは測定環境や使用する水等からのコンタミを排除する必要があるため、専用の設置場所の確保が必要となるので、分析装置を準備するか測定を外部に依頼するかという方針を早い段階で決める必要がある。

このように、製造工程を十分に検討した上で、原料、中間体、不純物及び原薬の規格は可能な限り余裕を持って設定することが望ましい。特に光学異性体、立体異性体、位置異性体、生成物がさらに変化した物質については原薬に混入するリスクを評価して、規格設定の根拠を準備しておくことが重要である。こうした品質規格に対する開発段階に応じた取り組みについては、第6章の中で解説する。なお、こうした原薬の製造・工程管理で問題となるのが、どの合成段階からGMPに基づく管理が必要になるかである。「原薬GMPのガイドラインについて」¹¹⁾(ICH Q7ガイドライン)にはこの点について、以下のように記載されている。

第5章

品質リスクを考慮した
プレフォーミュレーション段階での検討
～製剤の品質リスクを考慮した塩，結晶多形，
添加剤，*in vitro-in vivo* 相関性 (IVIVC) ～



表9 水和・溶媒和物の選択比率¹³⁾

単位：%

形態	フリー体原薬	塩原薬	全原薬
無溶媒和物	84.0	83.0	83.7
水和物	14.9	17.0	15.6
溶媒和物	1.1	—	0.7

1.2 原薬の結晶多形をどう評価するか

原薬の特性評価で次に重要となるのが、結晶多形の存在である。この結晶多形については、過去に「セフジニル特許裁判」も起こっている。この詳細は、第4章“4. 医薬品の特許”で紹介した。Stahly²³⁾は、230の化合物について多形を調査した結果、90%の化合物において結晶多形と疑似結晶多形が存在し、48%の化合物で多形が、38%の化合物で水和物が、そして30%の化合物で溶媒和物が存在したと報告している。結晶形は、その形状や物理的な特性により製剤化に大きな影響を及ぼすケースがある。例えば、針状結晶の場合、造粒や打錠性等に影響を与えるとともに、粉碎(湿式粉碎を採用することが多いといわれる)が難しい。通常、原薬の純度の向上や安定性の観点から、合成の段階で結晶化が行われるが、結晶化の条件や使用する溶媒等で異なる結晶形が生成することがよく知られている。製造販売承認申請書にもその存在について記載が必要であるが、どのような条件で、どのような結晶形ができるのかは、プレフォーミュレーションにおける重要な検討課題の1つである。そのため、これまでに数えきれないほどの論文²⁴⁻²⁶⁾や書籍^{1,2,27,28)}が出版されている。ここでは、Hilfikerらの書籍²⁹⁾から、多形のスクリーニングと選択例について、紹介する。

結晶多形のスクリーニング

より多くの固体形態が発見される可能性が高いほど、より多くの労力が探索に費やされ、関連するすべての形態が実験的に発見されたとは決して確信できないという事実を考えると、2つの疑問がすぐに生じます。これらの疑問に対する答えは、経済的基準と安全基準の両方を考慮に入れる必要があります。規制当局は、医薬品の安全性と有効性を確保するためにいくつかの基準を設定しています。したがって、ICH(国際調和国際会議)のガイドラインでは、規制当局の承認を得るために多形スクリーニングを実施することを求めています。ただし、そのようなスクリーニングを実行する方法についてのガイドラインはありません。経済的基準は、臨床開発中の薬物のドロップ率が大きいため、薬物の開発プロセスの後期に多形スクリーニングを実施することを示唆しています。臨床Phase Iに入る薬

剤のわずか10～20%が医薬品として最終承認が得られます。一方、特定の温度及び湿度条件下でどの多形が熱力学的に安定であるかを知らずに剤形を開発することは、容認できないリスクです。したがって、経済的考慮事項とリスクのバランスをとる優れた戦略としては、対応するフェーズに適した開発プロセス中にいくつかの多形スクリーニングを実行することです。臨床段階で使用される製剤が最終的な市場での製品に近づくまでに、最適な固体形態がかなり高い確率で特定されているはずですが、前臨床段階又はPhase Iで行われる限定的な多形スクリーニングは、一般に熱力学的に安定な多形及び水和物を十分な信頼レベルをもって特定することを目的としています。医薬品のPhase II 治験がうまくいった場合、信頼レベルをさらに上げて、検索をそのまま準安定型に拡張する必要があります。固形状態スクリーニングへの取り組みは、望ましい安定な結晶を得るための結晶化プロセスの開発にとって重要であり、薬物の特許保護をより強固なものとする可能性もあります。結晶化プロセスの開発に対する準安定形態の関連性は、準安定形態の存在とその特性が知られていない場合、準安定形が不注意に生成される可能性があり、それらが形成されないようにするための適切な措置が講じられていないという事実由来します。多形スクリーニングは、調査中の物質に関して手順を調整する必要があることを認識しながら、十分に計画された標準化された方法を進める必要があります。目的とする物質に適合しない取り組みは、非効率になりやすく、関連する多形を見落としがちです。採用される手順は、前述のように、さまざまなレベルに合ったものとするために調整可能である必要があります。

基本的に、多形のスクリーニングには少なくとも次の要素が含まれている必要があります。

- 粉末又は単結晶 X線回折(XRD), DSC, TG-FTIR 又は熱重量分析質量分析(TG-MS), DVS, ラマン又はIR, マジック角回転(MAS) NMR, 溶解度測定, 顕微鏡検査, 及び HPLC(純度)等の方法による出発物質の特徴付け。
- 物質が融点で分解しない場合, ホットステージ顕微鏡法又はホットステージラマン顕微鏡法は, 他の多形体を作成するための非常に効率的な方法です。
- さまざまな溶媒及び溶媒混合物を使用したいいくつかの手法を使用した溶液からの結晶化実験。水和物が開発において関係していることから, 水及び水/溶媒混合物は常に含めるべきです。懸濁液の平衡化と徐冷実験は, 多形スクリーニングの最も重要な目的である熱力学的に安定な形態を見つける上で特に重要です。

すべての新しい多形は, 出発物質の特徴化に使用される方法によって評価する必要があります, それらの熱力学的関係が解明されなければなりません。

- 処理及び製造工程に必要な情報を得るには, 溶媒和物の脱溶媒及び機械的ストレス

(圧力、粉碎)等の他の方法が必要です。

また、Dalton Pharma Services³⁰⁾は、こうした結晶多形スクリーニングの重要性を、次のように指摘している。

- i) 多形は、溶解度、溶解速度、融点等の異なる物理化学的特性を有し、生物学的活性、薬力学的特性及び安定性に影響を与える。したがって、薬物規制当局は、APIの多形は、異なる化学物質であると考えている。
- ii) 対象製品は、現在の多形形態では熱力学的に安定していない可能性があり、医薬品の製剤中又は保管中に別の多形に変化し、API又は剤形製品の拒絶につながる可能性がある。
- iii) 結晶多形は、知的財産(IP)として保護の対象となる。イノベーター企業は、医薬品有効成分(API)の多形を特定して、新しいAPIに関連する関連IPを保護し、ジェネリック企業の早期市場参入を回避している。
- iv) ジェネリック企業は、イノベーター企業の特許によって制限されていない使用可能な多形の医薬品を特定して、特許侵害のない後発医薬品を発売できるようにしている。

こうしたスクリーニング手順のポイント(いかにしていろいろな条件で調査を行うことができるか)について、Florenceの資料³¹⁾を基にフロー図(図12)で示した。また、小島ら¹⁰⁾は、探索的スクリーニングと網羅的スクリーニングに分けて、その手法を表10のように説明している。いろいろな条件という点について、次のようにHTSの利用も可能である。

結晶多形(及び塩及び共結晶)のスクリーニングのための非常に便利なツールは、HTSシステムであり、結晶化実験は、96ウェルプレート等を使用してアレイ形式で実行され、研究財団、大手製薬会社、及び固体研究開発を専門とする会社によって開発されている。一般に、そこでは冷却、蒸発、沈殿、及びスラリー変換による結晶化を可能にしており、固体の一次特性評価は、通常、ラマン顕微鏡及び/又はXRPDによって実行されている。

第6章

治験段階に応じた品質管理

－規格設定・類縁物質管理・安定性－

～規格は何を根拠に設定するか，
安定性はどこまで保証すべきか～



表3 医薬品原薬の規格項目の例¹⁰⁾

試験	試験の概要
外観試験	外観とその状態に関する定性的な記述
確認試験	化合物が意図されたものであることの確認
定量	原薬の純度と力価の決定
類縁物質	既知・未知の個々の不純物の定量
揮発性有機不純物	もし存在するのであれば、プロセスで使用された残留溶媒の定量的な測定
物理化学的特性	原薬の物理的な特性の測定
結晶形 ^{*1}	結晶形の評価
粒子径 ^{*2}	粒度分布の定量的な測定
光学純度 ^{*2}	光学異性体の定量的な測定
水分含量 ^{*1}	原薬に含まれる水分の測定：プロセスからの残留、水和物として、あるいは環境から取り込んだもの
元素不純物 ^{*3}	無機不純物（例えば、触媒）あるいは他の原料あるいは工程で使用される装置から混入する可能性のある他の元素の定量的な測定
微生物限度 ^{*2}	微生物の定量的な測定

- *1: 製品の使用目的に基づいたリスク評価が必要
 *2: ICH Q6Aデシジョンツリーに基づく必要がある
 *3: ICH Q3Dに対するリスク評価が必要

3. 規格(規格値)をどのように設定するか

規格として何を設定すべきかが明確になったら、次はそれに適合するかどうかの判断基準となる規格値をどう設定するか、という問題になる。

この方法としては、

- (1) 製剤を製造するプロセスの能力や試験法に含まれるバラツキ等を考慮して設定する方法
- (2) 医薬品の有効性や安全性に係る科学的なデータに基づく方法

の2つが考えられる。本項では、こうした規格に適合するかどうかの判断基準の設定について、紹介する。

工程の能力に基づく設定として、一般的に規格値(幅)を決める際には次の式(1)が使用される¹¹⁾。この式からわかるように、開発が進むにつれてロット間バラツキのデータが増えてくることから、通常規格幅は狭くなっていく。

規格幅 = $\bar{x} \pm 3SD$

\bar{x} : ロット分析の平均値

$$SD = \sqrt{\sigma_p^2 + \sigma_{IM}^2} \quad (1)$$

σ_p : ロット分析におけるバラツキ (標準偏差)

σ_{IM} : 室内再現精度で得られた標準偏差

Bercu¹²⁾ は、現状の製造プロセスに基づく規格設定に対して、次のように述べている。

現状の規格設定：

規格を設定するための現在の慣行は、患者における製品の安全性と有効性に関する深い知識ではなく、非常に限られた数の臨床バッチからのプロセス経験に大きく依存しています。通常、スポンサーは、非常に限られた初期製造ロットからの製品特性の履歴に基づいて規格値を提案します。「プロセス経験に基づく」規格は、さまざまな方法で導き出すことができますが、基本的な原則は、いくつかの統計分析を使用するという点で類似しています。

- ・ 予想される将来の結果のほとんどをカバーすると推定される統計的限界

(例えば、許容範囲による限度)

- ・ 平均値 $\pm k$ 標準偏差 (上の例では、 $k=3$)

- ・ 開発中に得られた最大・最小値からの範囲を使用

「プロセス経験に基づく」取り組みは、予測された変動性が製品の安全性/有効性に影響を与えるかどうかという質問には答えていません(つまり、それは単に無関係です)。これらすべての「プロセス経験に基づく」取り組みが製品規格の設定に適用されると、重大で有害な結果をもたらす可能性があります。

この指摘は、“(2) 医薬品の有効性や安全性に係る科学的なデータに基づく方法”に関係するものであり、特に後述する不純物等の規格値設定において重要な考え方となる。例えば、Bercuの $k=3$ の場合の規格値から外れる可能性(確率)は約 $1/370$ となり、 $k=5$ の場合には $1/1,744,278$ となる。したがって、規格から外れないようにするためには k 値が大きいほどよいが、その場合規格値の妥当性が問われることになる。特に、上限値・下限値にある製品が、安全性・有効性・安定性に問題がないことの検証が必要になる。こうした議論を筆者は製造プロセスにおける収率設定において査察官から指摘を受けた。また、ICH Q6Aガイドライン³⁾には、前章で述べた規格に対する管理戦略の考え方について、次のよ

うに記載されている。

2.4. 設計時及び開発段階のデータの考慮(抜粋)

新原薬あるいは新製剤の開発段階で蓄積された経験とデータは、規格を設定するための基礎とすべきものである。これらに基づいて、ある種の試験を削除したり、別の試験に代えたりすることが可能である。次のような例が挙げられている：

- ・ 開発段階において微生物の増殖や成長がないことが示された原薬や固形製剤の微生物学的試験
- ・ 粒子径の試験もこの範疇に入ると考えられるが、製品の機能との関連により、工程内試験として行われることもあるし、出荷試験として行われることもある。
- ・ 非常に水に溶け易い原薬から成る即放性の経口固形製剤の場合、常に速やかな溶出を示すことが開発段階において確かめられていれば、溶出試験を崩壊試験に代えてもよい

こうした規格であるが、当然のことながら開発段階の最初からすべてが決まっているわけではない。製品を出荷判定するための規格や単に製品の特徴を表すための規格等があり、どれに該当するかは開発段階により変化する。例えば、開発初期段階では、単に特徴化(For Information Only)のためであった規格項目が、申請段階では、その重要度が明らかとなり出荷の可否を判定する規格となることもある。また、逆のケースもあり得る。こうした状況に関して、海外からの分析試験成績書(Certificate of Analysis)を見ると、しばしば4つの用語が使われていることに気づく。

① Release Specification (数値による許容基準：出荷規格)

原薬・製剤にとり重要な特性であり、使用目的に適合していることを確認し、出荷判定を行うために利用される。結果が、この範囲を超えた場合、原則として出荷ができなくなる。

② Report(or Reported) Results(結果報告)

原薬・製剤にとり重要な特性であり、使用目的に適合していることを確認し、出荷判定を行うために利用されるものであるが、開発初期段階ではデータが十分ではなく、出荷判定における参考値として使用することが多い。申請時には、許容基準が設定される。

③ For Information Only (R & D用データ)

原薬・製剤にとり重要な特性ではあるが、出荷判定の基準としてではなく、単に製剤の特性を評価・理解のためにのみ利用される。なお、将来的には、出荷判定として使用される

第7章

開発段階(治験薬 GMP/医薬品 GMP)に応じた
プロセス及び分析法バリデーション実施と
変更管理・文書管理

～開発の各段階の目的, 求められている規制要件,
そして製品の特徴を理解した対応～



PIC/S GMPではこの文章自体がない。

4. 1.4項の(xiv)において、PIC/S GMPではpreventiveとしているところをEU GMPではpreventativeと表記している。
5. 1.9項の(vii)において、その末尾でEU GMPではin accordance with annex 16とあるが、PIC/S GMPではこの文節自体がない。
6. 1.11項において、その末尾でPIC/S GMPではThe Authorised Person … is accurateとあるが、EU GMPではこの文章自体がない。
7. 1.13項の(ii)において、その末尾でPIC/S GMPではin Annex 20 or ICHQ9としているが、EU GMPではin ICH Q9 which is reproduced in Part III of the Guide.と記載されている。

3. プロセスバリデーションへの対応

この項では、治験薬製造において最も議論となる製造方法について、どのようにバリデートすべきかについて紹介する。一般に、治験薬は図4³⁸⁾に示すように、製剤化検討が完了する前に製造が開始される。そのため治験薬の品質やプロセスについては、開発での検討内容に応じた取り組みが必要になってくる。例えば、Ingallinera³⁹⁾は、こうした開発段階におけるバリデーションについて、次のように指摘するとともに、図5²⁶⁾のように紹介している。こうした段階的な取り組みを踏まえた上で、各開発段階で治験薬に求められる品質保証の観点からバリデーション・ベリフィケーションを考えることが必要となる。

Phaseに適した医薬品開発プロセスとは？(Ingallineraの資料³⁹⁾から)

ヒト試験用のすべての臨床試験医薬品に共通する要件は、分析方法、機器、そして無菌充填に使用される無菌処理エリアの環境モニタリングのような固有の医薬品固有の要因を検証する必要があることです。

医薬品プロセス開発のPhaseに適した方法は、全体的なバリデーションマスタープランを適切にサポートするために医薬品開発プロセスの各Phaseで「何が」必要で、「いつ」必要なのか理解できるようにします。費用対効果が高く、成功するような結果を達成するための鍵は、論理的な一連のイベントを中心に計画を構築し、規制プロセスにしたがって医薬品を服用するようにそれに従うことです。

例えばPhase 1では、臨床バッチがUSPの最小要件と、この初期段階で確立された限定さ

れた規格を満たしていることを示すために必要なテストの内容に関して、しばしば議論が巻き起こります。どちらかというとPhaseに適した方法は、最小要件に傾いています。ただし、プロセス開発の専門家の中には、後の段階で必要な分析を行う人もいます。混合均一性をテストしたり、錠剤やカプセルの溶解と投与単位の均一性に関する USP 要件を超えたりします。はっきりさせておきますが、FDA がPhaseごとに要求する以上のことを行っても、バリデーションの実績を確立することに違反することはありませんが、時間と費用がかかります。Phase 1でPhase 2以降と連携する活動を実施すると、Phase 1が成功しなかった場合に必要とされない可能性があるリソースが消費されます。Phase 2又は3に割り当てられたリソースの使用は、前のPhaseの結果を達成したときに必要とされ、成功に基づいた費用対効果とする必要があります。

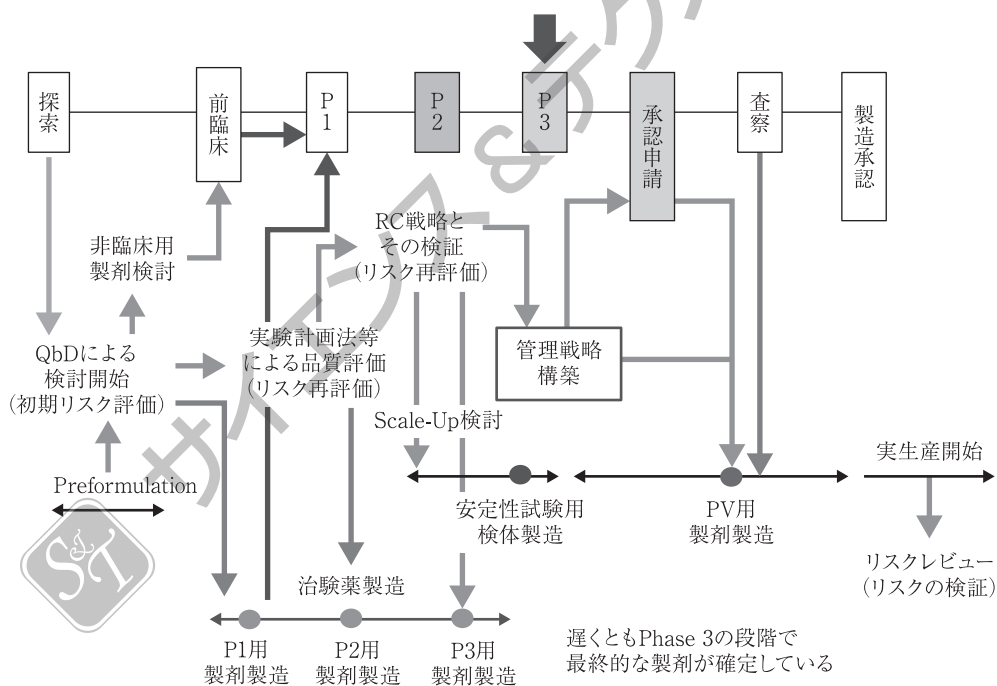


図4 製剤開発と治験薬製造のプロセス³⁸⁾

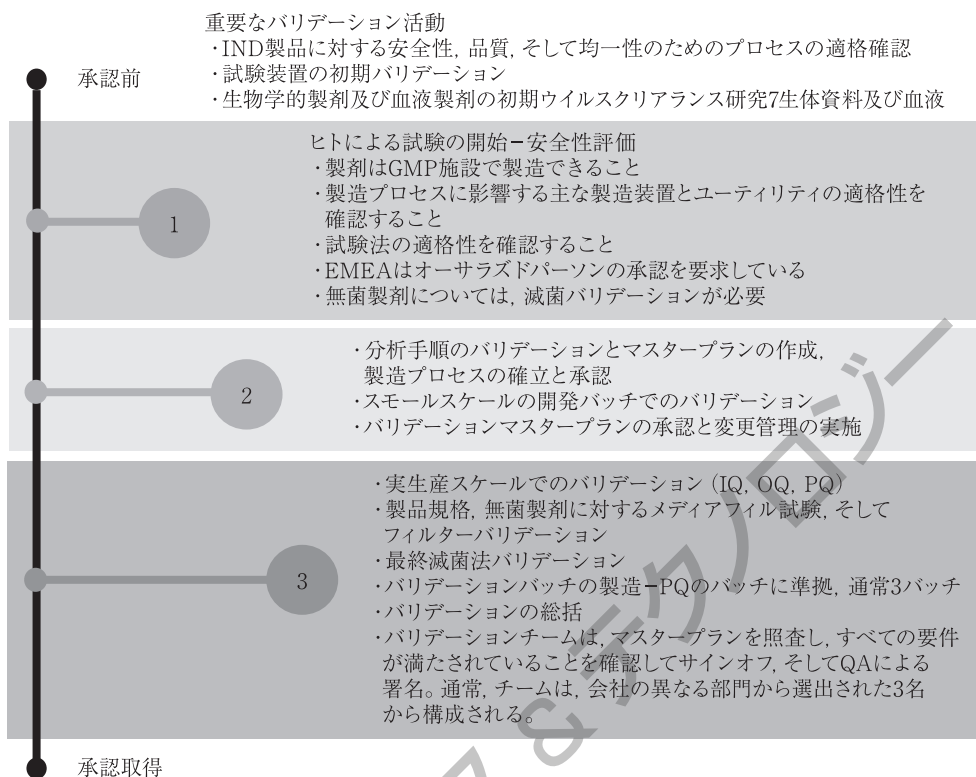


図5 開発段階に応じたバリデーション²⁶⁾

バリデーション本来の目的は、FDAの定義にもあるように、対象となる製品が繰り返して製造される場合、将来にわたりいつも同じ品質ものが製造されることを保証するために実施が求められるものといえることができる。

21 CFR 820.3 (aa) & 21 CFR 820.3 (z) Definitions :

- (z) Validation means confirmation by examination and provision of objective evidence that the particular requirements for a specific intended use can be consistently fulfilled.
- (1) Process validation means establishing by objective evidence that a process consistently produces a result or product meeting its predetermined specifications.
- (2) Design validation means establishing by objective evidence that device specifications conform with user needs and intended use(s) .
- (aa) Verification means confirmation by examination and provision of objective evidence

第8章

3極規制要件をふまえた治験届・製造販売承認
申請書の作成と上市後の変更管理
(ICH Q12, 承認後変更管理実施計画書)

～開発段階でどのようなデータを取得し、
リスクを基にした工程の科学的な理解ができているか～



CTDモジュール1における承認申請書への記載については、次項以降で紹介するが、モジュール2については、記載例がモック⁵¹⁾として発表されているので作成する場合の参考にしていただきたい。モジュール3は、個々の報告書となることから特にそうしたものは発表されていない。なお、後発医薬品については、これまでCTD申請が適用されていなかったが、2017年よりCTDによる申請が義務づけられた⁵²⁾。こうしたことから日本ジェネリック製薬協会は、後発医薬品のためのモジュール1作成の手引き⁵³⁾、モジュール2に係るモックアップ⁵⁴⁾及びモジュール1、モジュール2に関する質疑応答集⁵⁵⁾を発行している。

筆者は、CTDに記載するデータ(基本的に本書第9章で紹介する信頼性の基準にしたがって実施された試験によるデータ)に関して、次のような質問を受けたことがある。

(問) CTDに記載するデータについて、「信頼性の基準」に基づいたの記録がなかった場合、同じ試験を新たに計画/実施してその結果をCTDに載せる、ということは許容されますか。

(回答) 多くの場合、薬理薬効試験等とは異なり、CMC関係データについては試料さえ適切に保管されていれば、取り直しをすることも可能だと思います。しかし、それをCTD資料に使用できるかどうかは、どんな試験の記録か、また完全に失われたのか一部なのか、信頼性基準に適合していないというだけのことなのか等、状況により変わると思います。特に、取り直した結果でそれまで実施してきたこととつじつまがあわなくなるような結果が出る可能性もありますので注意が必要だと思います。具体的にどんな記録かわかりませんので判断は難しいのですが、個人的には信頼性基準に適合していないデータ(あるいは失われた根拠データ)を取り直した上でCTDに載せることは十分可能かと思えます。不安であれば、PMDAに確認する方がよいと思います。

2.2 承認申請書の製造方法への記載

QbDに基づいて開発された製剤に対して構築された管理戦略に基づく製造プロセスが、この承認申請書の製造方法欄に記載されることになる。この記載方法については、具体的な例が国立医薬品食品衛生研究所より「承認申請書記載例解説」⁵⁶⁾、山原の資料⁵⁷⁾、その他の資料²⁸⁾が公開されているので、基本的にはこの手順にしたがって記載することになる。当然のことながら記載の内容は、QbDに基づく検討内容・管理戦略の考え方により変わることになる。具体的な記載例を図22、またそこで使用されている“[、]”等の記号に意味について図に示した。

＜第一工程＞混合・造粒・乾燥工程^{*1}

カキケコン^{『×kg』^{注1)}}、カルメロースカルシウム^{『×kg』^{注1)}}及び乳糖^{『×kg』^{*2,注1)}}を流動層造粒機^{注2)}“(250 L)”^{注1)}に入れてよく混合する。その後、ヒドロキシプロピルセルロース溶液をスプレーし造粒する。造粒終点は【工程管理1】により決定する。続いて乾燥を行う。乾燥終点は排気温度^{『50℃』^{注1)}}とする(標準乾燥時間^{『90分』^{注1)}})。自然冷却したのち、乾燥品の水分活性を測定する【工程管理2】。測定値が管理値を超えた場合、乾燥操作を^{『60分』^{注1)}}を限度として追加する。

注1: 原薬や添加剤等の仕込量は原則として標準的仕込量を記載する。仕込量については、状況に応じて変動させる可能性があることを考慮し、記載例では軽微変更対象であるとし届出事項としている。この場合、許容される管理範囲を製品標準書等に記載する。また、使用する製造機器を変えることに伴い仕込量が異なる場合、それぞれの仕込量について記載するが、この場合、混合する成分(この記載例では、カキケコン、カルメロースカルシウム及び乳糖)の仕込比率は、原則変わらない筈であり、もし変える必要があればその根拠について記載する必要がある。

▶ 製剤設計の段階で得られているデータがベースとなる。

図22 製造承認申請書の製法欄記載例

この記載において留意すべき点は、

全体の操作の流れを把握できるように、製造工程の流れにしたがって記載する。ただし、軽微変更に係わる届出により変更できる記載事項が判別できるように、目標値/設定値とする製造パラメータ又は標準的仕込量のうち、軽微届対象事項は『 』内に、一変事項は《 》内に記載する。また、目標値/設定値以外の軽微変更届出対象事項は” ”内に記載する。

とされている。

この記載の中で特に重要となるのが、「一変事項」と「軽微変更事項」の区分であるが、それは本章4項「ICH Q12 ガイドラインと上市後の変更管理」で紹介し、ここでは図22の例にも出てくる「目標値」と「設定値」について紹介する。

2.2.1 目標値・設定値

定められた変動幅の範囲内ならば、変動したとしても品質に影響しない工程パラメータを指し、承認申請書に1点記載をする。工程パラメータの変動幅については、承認申請書上で規定せずに、GMP上の製品標準書やSOPで規定する。

また、目標値とは、測定値のような、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値/設定値について、どちら又は両方の値を設定すべきか、また、それらの値が一部変更承認申請事項か軽微変更届出か、ということは個々の製造工程によるものである⁵⁹⁾。

2.2.2 目標値・設定値導入の背景

承認書の記載事項と異なる場合は薬事法違反となるため、承認申請書に管理値やパラメータを記載する場合、薬事法違反とならないよう実際の管理範囲よりかなり広い範囲を記載するか、あるいは必要な項目であっても記載しない(あるいはしたくない)という事態が生じる。これでは、品質の恒常性を担保するために、承認申請書の製造方法欄に必要な管理項目を適切に記載し、GMPによる適切な製造管理の実施の根拠とするという本来の目的と乖離してしまうことになる。このため、改正薬事法の承認申請書において、品質に重大な影響を与える可能性が小さいプロセス・パラメータや標準的仕込量については、承認申請書には目標値あるいは設定値を記載し、その管理範囲については、製品標準書あるいは作業手順書に記載しGMPの管理対象とするという方策が取り入れられた。この結果、もしも管理範囲を外れた場合であっても、直ちに薬事法違反には問われず、GMPの逸脱として対処することができる。

目標値/設定値とした場合の管理範囲の設定においては、開発段階の検討や経験、バリデーションの結果を参考に、製造実績に基づき、その管理範囲を申請者は許容範囲として製品標準書等に設定する必要がある。目標値は、品質管理基準を確保するため、あるいはスケール等により、調整あるいは変動が生じる可能性のある、仕込量や運転パラメータが対象となる、設定値は製造機器の操作盤等よりあらかじめ入力する値として用いられるパラメータ等を想定している。ただし、当該パラメータがパラメトリックリリースとして利用するために設定される場合や品質に重大な影響を与えるパラメータの場合には、許容範囲を承認申請書に明示し、目標値/設定値として設定することはできないと規定されている。

目標値・設定値は、QbDに基づく開発検討の中から自然に導入出来るようになる。つまり、QbDに基づく取り組みの中から、品質を保証できるCPPが点や線ではなく、面あるいは立体的な領域(例、Design Space)としてとらえることができるようになる。しかし、これまで申請書の記載は、点・線での記載が求められ、それから外れることは規制違反となっていた。この問題に対する回答が、目標値/設定値の採用であり、日本独特のシステムである。目標値/設定値の採用で検討すべきことは、次の点である⁵⁷⁾。

(1) 対象となるPP等の影響がどこまでデータとして得られているか：

面もしくは立体として得られている場合：

目標値/設定値での対応点もしくは線の場合：一変での対応

(2) 対象となるPP等の品質に及ぼす影響度：

大：一変、 小：軽微変更、 極めて小：社内管理

第9章

開発段階におけるデータの信頼性確保
(信頼性基準, Data Integrityへの対応)



料として使用できると考えられる。(問題は、単に記載だけではなく、手順が基準に適合しているかどうかである。)

また、昨今データの記録等が、紙媒体から電磁的記録に代わりつつある。特に、測定データの記録等に使用される表計算ソフトやワープロソフト等は、記録作成日、承認日、逸脱が発生した場合の発生報告日、処理指示日、是正指示日等、複数の日付が記入されることが多い。こうしたソフトの多くは、ユーザーIDや監査証跡機能(データの変更や削除)がなく、そのためデータの修正や上書きを行うと、その記録が残らない。これは、Data Integrity上大きな問題であり、最悪の場合にはデータ改ざんとみなされ、そのための対策が必要となっている。1つの方法として、紙による管理を合わせて行うことがあげられる。なお、一般に電子で記録を作成し、紙媒体に印刷した上で手書き署名を付した場合(ハイブリッド運用)、データの信頼性に欠くことになる。ハイブリッド運用では、後になってから電子記録を改ざんし、再印刷した上でバックデートし署名ができるため、との指摘もある(イーコンプライアンス社資料¹⁹⁾)。こうした電子媒体による記録の主たる検討課題は、次のような事項であるが、タイムスタンプと監査証跡の問題と筆者は理解している。

- ① システムの範囲(どこまでを電子データで対応か)
- ② ユーザーセキュリティレベルの設定(誰がどこまでデータを見たり変更等ができるか)
- ③ 監査証跡(変更の履歴の確認)
- ④ データ保護(データの改ざんができない)
- ⑤ データ及びシステムのバックアップ(不良の場合にもデータが消失しない)
- ⑥ データアーカイブの構築(知識管理へ)
- ⑦ システムのバリデーション(システムは、バリデーションの対象である)

例えば、データ整理等でしばしば利用するMicrosoft Excel[®](以下、Excel)に関するData Integrity上の問題点についてイーコンプライアンス社¹⁹⁾は以下のように指摘するとともに(最新のExcelでは、この問題点が改善されているかもしれない)、Excel使用上の留意点として、

- ① Excelのファイル日付と紙媒体上の署名日付が一致していること(例えば、もし計算が行われているとしたら使用されている計算式を有効数字とともに印刷する必要がある)、
 - ② Excelの内容と紙媒体の内容が一致していること、
- をあげている。

Data Integrity から見た Excel の問題点

- ① 監査証跡がとれない
- ② セキュリティの問題(パスワードが入力できない)
- ③ 入力データの自動チェックができない
- ④ 印刷時に、欠け、はみ出しが起きる
- ⑤ 有効桁数の問題
- ⑥ バージョン間の互換性の問題(Excel97以前のデータの非互換性)
- ⑦ マクロウイルス感染の危険性
- ⑧ 電子署名が使用できない
- ⑨ 作成や修正の都度、必ず手作業を伴う
- ⑩ 目次、インデックス等の自動生成ができない

この紙か電子データかについて、望月²⁰⁾は次のようなQ&Aを報告している。また、FDAも電子データの取り扱いに関してQ&A²¹⁾を通知しているので合わせて参照していただきたい。

質問：当社ではコンピュータシステムを使って電子記録を作成していますが、これを紙に印字して紙記録として保存管理しています(紙を正としています)。データインテグリティガイダンスでは電子形式で保存しないといけないようですが、当局から指摘されることになるのでしょうか？

回答：印字出力した紙記録が電子記録の真のコピーである場合には、紙出力にて保存管理することは問題ありません。しかし、紙記録が元の電子記録の一部の情報(例えば計算式等)が含まれていなければ真のコピーではなくなります。多くのデータインテグリティガイダンスでは、ダイナミック形式の電子記録は紙印字出力では真のコピーの要件を満たさないため、紙記録で置き換えることはできないと記述しています。しかし、現在、日本の多くの企業では電子記録を紙に印字しこれを正として保存する運用を行っています。このため、一斉にダイナミック形式の電子記録に変えることは難しい。

質問：紙記録をスキャンして、電子記録として管理することは可能ですか？

回答：基本的には可能です。PIC/Sガイダンスでも「トウラーコピーの原則に対処されるという条件で、紙の記録はスキャンしたものと取り替えられてよい」とされています。また、MHRAガイダンスでも「オリジナルレコードとトウラーコピーは、記録の完全性(正確さ、完全性、内容、意味)を保持しなければならない。オリジナルレコードの正確な(トゥ

ルー)コピーを、オリジナルレコードの代わりとして保管しても構わない(紙の記録のスキャンなど)。ただし、文書化されたシステムによってそのコピーの完全性が証明され記録されていることが条件である」としています。ただし、PDFについては比較的容易に改ざんすることも可能ですので、改ざんから保護するための管理方法や保管環境が必要となります。

ダイナミック形式：

- データ処理、データ解析、データを拡大表示できるような形式。例えば、電子的に維持されているクロマトグラフィのオリジナルデータ(スタック形式：紙やPDFのように再処理などが出来ない形式)

メタデータ：データの意味を理解するのに必要な情報

- データの数値だけでは何を意味するのかわからないたとえば「23」という数値は、「mg」といった単位表示のようなメタデータがなければ何の意味もない
- データを収集した日時のタイムスタンプ、データを生成したテストや分析を実施した人のユーザーID、データ収集に使用した機器のID、監査証跡などもメタデータ (GMP Platform, 望月清, ラボにおける ERES と CSV【第34回】より)²⁰⁾

この他にも、製薬企業にアンケート調査を行った結果が、(公社)東京医薬品工業協会²²⁾から報告されており、日々関係している Data Integrity に関する結果を図4と図5を紹介する。

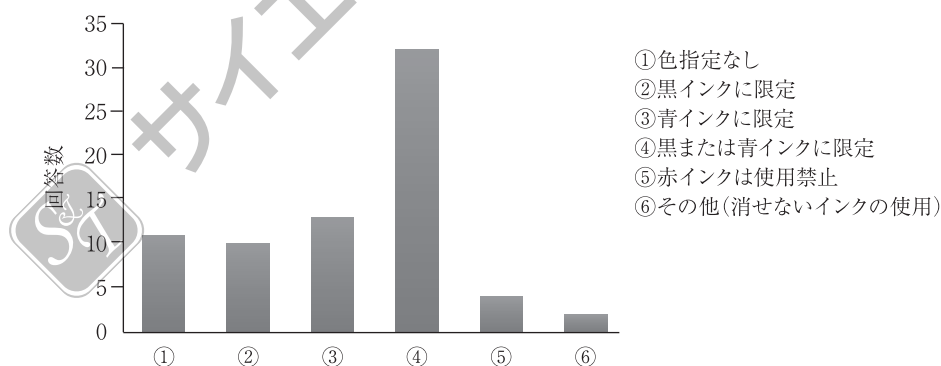


図4 記録のペンの色は？黒？青？

第10章

バイオ医薬品開発に求められる各種規制と
開発段階における変更管理及び「同等性/同質性」



に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的とする。

なお、日本の場合、2次原料までの確認が求められるので注意が必要。そのため、以下のよ
うな照会事項を受けることがある(著者経験)。

【(独) 医薬品医療機器総合機構(PMDA)からの照会事項の例】

本品の製造工程で使用する全ての原料または材料の一覧を作成し、それらのうち、ヒト・動物由来原料または材料に該当するもの、及び原料または材料の製造工程でヒト・動物由来成分を使用しているものを明示すること。なお、ヒト・動物由来原料に該当するもの、それらの原材料自身は違っても、それを作る時の二次原料にヒト・動物由来成分を使用しているものを一覧表でわかるように提示すること。(下線著者)

この他にも、動物由来原料を使用する場合についても、同様の基準¹⁴⁾がある。

(生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の3)¹⁴⁾(抜粋)

- (1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの(動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとしてされるものを除く。以下「動物由来原料等」という。)については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
- (2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。
- (4) 動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載

されているものについては、この限りでない。

こうした通知やガイドラインをふまえ、改めてバイオ医薬品に係る国内の主な規制をまとめると、次のようになる。

(1) 遺伝子組換え医薬品(単純又は複合タンパク質性医薬品)に係る規制

遺伝子組換え医薬品の製造には、CHO細胞、BHK細胞等に目的の遺伝子配列が導入された細胞基材が用いられている。この細胞基材の作製の際に考慮すべき点(ICH Q5B, Q5Dガイドライン)、原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定の際に考慮すべき点(ICH Q6Bガイドライン)や、安定性試験の考え方(ICH Q5Cガイドライン)についてはICHガイドライン(本章3.7項「バイオ医薬品の安定性」で紹介する)がある。また、製造工程のウイルス安全性評価の考え方も示されている(ICH Q5Aガイドライン)。さらに、遺伝子組換え製造工程を変更する際の同等性/同質性評価についても示されている(ICH Q5Eガイドライン)。

(2) 細胞・組織加工医薬品等に係る規制(表3¹³⁾)

再生医療・細胞治療分野の製品は、ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品、医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」)として、通常の医薬品・医療機器に上乘せの規制がかかっており、治験を開始する前(初回治験届の前)に確認申請を行うこととされている。確認申請制度は、細胞・組織加工医薬品等は新規性が高いため、過去の使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しいこと、また、ヒトや動物由来の細胞・組織を用いることから感染性物質混入のリスクが高いこと等の特徴があるため、治験においてヒトに投与される前に品質及び安全性に問題ないことを確認する必要があることから導入された。ヒト又は動物の細胞・組織から構成された製品については、その取扱い及び使用に関する基本的な考え方が表3¹³⁾に示した“ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について”(医薬発第1314号、平成12年12月26日)の別添1に示され、またヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関しては、自己由来、同種由来製品に対してそれぞれ指針が発出されており、またこれらの指針に係るQ&A(表3¹³⁾の⑦、⑧)において、指針の内容がよりわかりやすく説明されている。また、細胞・組織加工医薬品等は通常の医薬品・医療機器と同様にGMP省令¹⁶⁾、「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」いわゆるQMS省令¹⁷⁾が適用されるが、ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等に関しては、その特性を踏まえた製造管理及び品質管理の考え方や留意点等がまとめられている。

(3) 遺伝子治療用医薬品に係る規制(表4¹³⁾)

遺伝子治療用医薬品についても、前述の細胞・組織加工医薬品と同様に、品質及び安全性に関する指針がまとめられており、品質や非臨床の検討を行った上で、厚生労働省に確認申請し、総合機構の審査を受けた後、治験開始前までに厚生労働大臣の確認を受けることが必要とされている。また、ICHにおいてガイドラインではないが、最近、3種類の見解(ICH見解)が事務連絡(表4¹³)の②、③、④)として出されている。

(4) カルタヘナ法に関連する規制¹⁸⁾

遺伝子組換え生物の使用に関わる規制として、カルタヘナ法がある。遺伝子組換え医薬品の製造、輸送、保管等に係る閉鎖系での使用(第二種使用等)と、遺伝子組換え生物そのものを治験に用いたり、遺伝子組換え植物を医薬品製造等の目的で栽培する場合等に係る開放系での使用(第一種使用等)に分類される。すでに当該遺伝子組換え生物について、封じ込め措置や規程等が定められており、それに従う場合を除き、いずれの場合も封じ込め措置や使用の規程等に関して、総合機構と申請資料の整備について相談した後、厚生労働省に申請し、総合機構の審査を経て、製造開始前又は治験開始前までに厚生労働大臣(及び環境大臣(第一種使用等のみ))の確認又は承認を受けることが必要である。

この中で、(4)のカルタヘナ法であるが、これまで治験を開始する前にカルタヘナ法に関する承認を得ることが必要であったが(図3)、2021年「治験を開始する日まで(具体的には、「当該医薬品等の治験に係る最初の国内被験者組入れ(治験参加登録)まで)に承認を受ければよいことになった(厚生労働省通知、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく手続きの見直しについて」の一部改正について、9月30日薬生発0930第5号)。この変化をわかりやすく図4に示す。なお、カルタヘナ法は主に3つの通知からなる。ここでは、その概要について紹介する。

