

ICH Q トリオの実践・運用に際し留意すべき点

国立医薬品食品衛生研究所 檜山 行雄

本稿では、医薬品規制調和国際会議 (ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use) により近年発効された製剤開発 (Q8), 品質リスクマネジメント (Q9), 医薬品品質システム (Q10) の各ガイドラインの作成の背景, 主論点の概説, 及び3つのガイドライン (通称Q トリオ) の実践するための留意点を述べる。示された意見は筆者所属団体のものではなく、個人のものであることをご了承いただきたい。

Q トリオが描く、科学とリスクマネジメントの基づく医薬品の品質 (マネジメント) システムは医薬品 (原薬, 製剤) の開発, 生産, 流通全体に適用すべきものとして ICH の専門家は願いながら作成したものである。端的に言えば、新薬だけに適用を限るのではなく、後発 (ジェネリック) 医薬品はもとより、既存製品すべてへの適用を薦めている。欧州においては、医薬品すべてに適用する方向で規則が構築されつつある。このような方向で進めるためには行政、企業ともに相当な努力が必要である。

1. ICH Q トリオ作成の背景

『医薬品開発の中心となっている日本, 米国, 欧州の3つの地域 (3極) 間での新規医薬品の審査の基準の違いが障害になっている。』との認識から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、提出データの国際調和を進めるため ICH が1990年に組織された¹⁾。これまでに、有効性 (E : Efficacy), 安全性 (S : Safety), 品質 (Q : Quality) の3分野を中心に60以上のガイドラインが作成され国際調和に大きな貢献をしてきた。

2003年7月にGMP (Good Manufacturing Practices) ワークショップが開催され、今後、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。“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” とのビジョンを採択した。これにより、品質システムの基礎となる製剤開発 (Q8 : Pharmaceutical

Development) と品質リスクマネジメント (Q9: Quality Risk Management) をとりあげること
を合意し、段階的にビジョン達成をめざした。2年をかけQ8, Q9ガイドラインが作成され、
我が国では2006年9月に厚生労働省より通知された。この後、医薬品品質システム (Q10) ガ
イドラインが2008年6月に、Q8の補遺Q8R1が2008年11月に最終合意され、現在、各極内
における通知の準備が行われている。

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、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。Quality by Design (Enhanced
approach), Quality System/Inspection, Knowledge Management をテーマに選び、それぞれ
アメリカ、欧州、日本がQ&A素案作成を担当した。合計40を超えるQ&Aが2009年7月には
発行された。Qトリオ及びQ&Aに基づく、ICH主催の教育ワークショップが2010年には欧、
米、日の順で開催される予定である。

2. Qトリオガイドラインの概略

ICH Q8 (製剤開発) ガイドラインの構成は目的、適用範囲、製剤成分、製剤、製造工程の開
発経緯、容器及び施栓系、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、及び用語となっている。

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。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るが、GMP査察官へ対する情報
提供も目的とした。

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、『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、及び製
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。』という記載がある。

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、容器及び施栓系、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、リスクに基づいた規制当局の判断（審査及び査察）、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」の品質管理を挙げている。

『製品の品質は、製造工程で造り込まれるものであって、試験（Quality by Testing）によって造られるものではない。』という考え方を強く推進している。又、『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元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変更することは、行政手続き上では、変更とはみなされない。

ICH Q9品質リスクマネジメント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、医薬品業界及び規制当局における活動への統合、定義、参考文献である。リスクの定義として『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。製品品質の不良又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。

適用範囲としては開発、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。

品質リスクマネジメントの原則としては、品質に対するリスクの評価は科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結すること及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挙げられている。

Q9の作成過程において、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良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、日本語訳も含めICHのホームページに掲載した²⁾。又、ガイドラインの作成の過程については文献³⁾を参照されたい。

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。

ICH Q10医薬品品質システムガイドラインは、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、医薬品品質システムの一つ