

事 務 連 絡

平成24年6月15日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項

「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」について

医薬品の品質については、科学及びリスクに基づくアプローチによる進展を促進するため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成22年6月28日付け薬食審査発0628第1号、医薬食品局審査管理課長通知）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号及び薬食監麻発第0901005号、医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）及び「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第1号及び薬食監麻発0219第1号、医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）により各都道府県衛生主管部（局）長宛てに通知しています。

それらのガイドラインの共通の解釈を明瞭にするため、ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項として、「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」が今般ICHシンシナティ会議において別添のとおり合意されましたので、ご了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に対し周知願います。

(別添)

ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項

ICHによって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針

(2011年6月16日付け初版)

目次

第1章	はじめに	1
第2章	品質特性及び工程パラメータのクリティカリティ	1
	2.1. 重要品質特性 (CQA) 及び重要工程パラメータ (CPP) の設定に関する留意事項	1
	2.2. クリティカリティと管理戦略の関係	2
第3章	管理戦略	2
	3.1. 管理戦略のライフサイクル	2
	3.2. 異なる製造スケールでの管理戦略の適切性	3
	3.3. リアルタイムリリース試験 (RTRT) における規格及び試験成績書 (CoA)	4
	3.4. バッチ出荷判定手順	5
第4章	より進んだ手法 (QbD) での製造販売承認申請における資料の程度	5
	4.1. リスクマネジメントの方法論	6
	4.2. 実験計画法 (DoE)	6
	4.3. 製造工程の記述	7

第1章 はじめに

ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会 (Q-IWG) は ICH Q8(R2)、Q9、Q10 の実施に関連したトピックについての「留意事項」を作成した。これは、当部会が以前に作成した既存の質疑応答集 (Q&A) 及び ICH Q8、Q9、Q10 ガイドライン運用実務研修会¹ (以下、「研修会」という。) 資料を補足するものであり、これらすべてを考慮する必要がある。

本「留意事項」は日米欧 3 極で実施された研修会のセッションで提起された質問に基づいている。本「留意事項」は新たなガイドラインとして作成されたものではない。製薬企業と規制当局の双方に対して、疑問点を明確にし、製造販売承認申請に関連した資料作成、審査、調査を円滑に進めるためのものである。

開発アプローチは製品及び工程の複雑さや特異性に応じて対応させるべきである。したがって、申請者は申請資料に含めるべき具体的な情報に関連した疑問については、規制当局に問い合わせることが推奨される。

クオリティ・バイ・デザイン (QbD) アプローチの使用は各極の規制要件を変更するものではなく、規制要件を満たすより柔軟なアプローチの機会をもたらすものである。いかなる場合も、GMP への適合が求められる。

第2章 品質特性及び工程パラメータのクリティカリティ

ある製品及び工程の重要品質特性 (CQA) 及び重要工程パラメータ (CPP) が何であるかについて結論を下すために、科学的根拠及び品質リスクマネジメント (QRM) プロセスが用いられる。

目標製品品質プロファイル (QTPP) は当該製品の設計基準を記述したものである。それゆえ QTPP は当然 CQA、CPP、及び管理戦略を開発するための基礎となる。

CQA 及び CPP を決定するために得た情報は以下のことに役立つ。

- 管理戦略の開発
- 製品のライフサイクルを通じた製品の品質の確保
- 製品及び工程に関する知識の増加
- 規制当局と企業に対する透明性と理解の向上
- 変更の評価

2.1. 重要品質特性 (CQA) 及び重要工程パラメータ (CPP) の設定に関する留意事項

ICH Q9 の序文には、「品質に対するリスクマネジメントを適用することにより患者を保護するということが最優先されるべきである」と述べられている。QTPP により、患者にとって特定の製品の品質、安全性及び有効性を保証するものは何かについての理解が得られ、このことが CQA を特定するための出発点となる。

リスクアセスメントの一部としてのリスク分析は、ICH Q9 に次のように定義されている。「危害が生じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセスである。一部のリスクマネジメント手法においては、危害を検出する能力 (検出性) もリスク推定の因子に含まれる」

リスクとクリティカリティの関係：

¹ <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/training-programme-for-q8q9q10.html>

- リスクには危害の重大性、発生の確率及び検出性が含まれ、したがってリスクマネジメントの結果としてリスクの程度が変わることがある。
- 品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。
- 工程パラメータのクリティカリティは重要品質特性に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率及び検出性に基づくものである。それゆえ、リスクマネジメントの結果によって変わることがある。

CQA の特定及び記述に関する留意事項としては以下のようなものがある。

- リスクコントロールを考慮する前の危害の重大性（安全性及び有効性）及び CQA と他の品質特性を区別する根拠。
- QTPP で述べたように、患者に対する有効性・安全性との関連。
- CQA 開発の基礎となったもの（既に得られている知識、科学的な第一原理、実験データなど）。
- 異なる CQA 間の相互依存性。

CPP の特定及び記述に関する留意事項としては以下のようなものがある。

- 見込まれる CPP と CQA との関連を確立するためのリスクアセスメント及び実験データ。
- CPP 特定の基礎となったもの（既に得られている知識、科学的な第一原理、QRM、実験計画法（DoE）、及びその他の適切な実験データなど）。
- 異なる CPP 間の相互依存性。
- 選択された管理戦略及び残されたリスク。

CQA 及び CPP は、製品のライフサイクルを通じて進展することがある。例えば、

- 製造工程の変更（合成経路の変更など）。
- ライフサイクルを通じて得られるその後の知識（原材料の変動性、医薬品安全性監視、臨床試験の経験、製品に関する苦情など）。

2.2. クリティカリティと管理戦略の関係

管理戦略を設計する際には、CQA と CPP の特定及びつながりを考慮すべきである。適切に開発された管理戦略によりリスクは軽減されるが、特性のクリティカリティが変わることはない。

管理戦略は CQA が満たされ、その結果 QTPP が実現されることを確実にする上で、重要な役割を果たす。

第3章 管理戦略

3.1. 管理戦略のライフサイクル

管理戦略のライフサイクルは、ICH ガイドライン Q8(R2)、Q9、Q10 に記載された製剤開発、QRM、及び医薬品品質システム（PQS）が土台となる。

以下の点を考慮することができる。

- 管理戦略の開発：
 - 管理戦略は一般に、治験薬の製造時に開発され、最初に実施される。新たな知見が得られるのに伴い、商用生産での使用のために改訂されることがある。変更に含まれるものとしては判定基準、分析方法論、管理項目（リアルタイムリリース試験の導入など）が考えられる。