

## 1 医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方

### 3 はじめに

4 医薬品原薬及び製剤の品質は、一般的にその設計・開発段階、  
5 製造段階から得られた知見を、適切に原料・資材管理、製造工  
6 程管理及び規格等に反映し、GMP管理下で製造及び試験され  
7 ることにより保証される。通則に示されるように、日局の医薬  
8 品の適否は、医薬品各条の規定、通則、生薬総則、製剤総則及  
9 び一般試験法の規定によって判定するものの、それに加えて  
10 GMPの遵守、原料・資材の管理及び製造工程管理は、日局の  
11 医薬品の品質を実際の製造において保証する上で必要な要素で  
12 ある。

13 本参考情報は、化学合成及び半合成の抗生物質等を含む化学  
14 物質、合成ペプチド、オリゴヌクレオチド並びに生物薬品(バ  
15 イオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)を主な対  
16 象とした医薬品原薬及び製剤の品質確保の方策に関する一般的  
17 考え方をまとめ、局方各条にこれら医薬品を収載する際の原則  
18 的な考え方を示したものである。放射性医薬品、生薬、植物製  
19 剤及び動植物由来の原料を含む生薬製剤を対象としないものの、  
20 本考え方はいずれの医薬品にとっても有益である。

### 21 基本的考え方

22 近年、原料・資材の管理を含む製造工程における管理及び最  
23 終製品(原薬又は製剤)の品質試験を相互補完的に行うことで医  
24 薬品の品質を確保するという管理戦略に従って医薬品の品質管  
25 理が実施されることが主流となりつつある。この管理戦略は品  
26 質リスクマネジメント(QRM: Quality Risk Management)に従  
27 って立てられるが、まず重要品質特性(CQA: Critical Quality  
28 Attribute)、すなわち要求される製品品質を保証するために必  
29 要な特性又は性質であって、適切な限度内、範囲内、分布内  
30 あるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性  
31 質を特定することが必要である。次いでそのCQAが定められ  
32 た範囲や限度、分布内に入ることを規格試験、工程内試験や  
33 様々な方策を用いて保証することにより、最終的に医薬品品質  
34 が確保されることになる。

35 規格及び試験方法は、管理戦略の中の要素の一つであり、必  
36 ずしも全てのCQAを規格に含める必要はない。CQAは、(1)規  
37 格及び試験方法に含まれ、最終製品を試験し保証する(定期的  
38 試験/スキップ試験(後述)の設定を含む)、又は(2)規格及び試  
39 験方法に含まれるが、製造工程における管理(例えば、リアル  
40 タイムリリース試験(後述)として)を通して保証する、あるいは  
41 (3)規格及び試験方法には含まれないが、出発物質・原材料、  
42 製造工程等における管理を通して保証することができる。(3)  
43 の例としては、頑健な製造工程に対する効果的な管理により、  
44 特定の不純物が許容できるレベル内で管理されていること又は  
45 容認できるレベル以下まで効率的に除去されることを保証可能  
46 であり、最終製品を対象とした純度試験の実施を必要とせず、  
47 最終製品の規格及び試験方法にそれを含めなくてもよい場合等  
48 がある。ただし、局方収載品目では、CQAに関連する製造工  
49 程管理について、必要であれば各条における製造要件にその管  
50 理方法及び管理値を示す。

51 あるCQAにどのような管理戦略を適用すべきかは、製造プ  
52 ロセスの理解とリスクに応じて、QRMにより個別に決定され

53 る。

### 54 1. 製造工程管理

#### 55 1.1. 製造工程に対する留意点

56 製造方法の適切な設計並びに製造工程が有する能力の確認及  
57 び把握は、規格に適合し、CQAを満足する原薬又は製剤の製  
58 造が可能な製造工程の確立、一貫性のある製造・品質管理等を  
59 適切に行う上で重要である。

60 このような観点から、製造工程の各種の管理基準値は、開発  
61 初期から実生産規模の製造に至る間の全ての過程で得られた情  
62 報に基づいたものとすると共に、QRMによる製造工程の評価、  
63 検証、照査等によってその妥当性が確認される必要がある。

64 工程内試験は、最終製品を対象とした規格試験ではなく、原  
65 薬や製剤の製造工程中で実施される試験のことである。工程内  
66 試験は、原薬又は製剤の品質に影響を及ぼす可能性の大きい製  
67 造ステップでの品質確認のため、又は製造工程が適切に作動し  
68 ていることの確認のために実施するものである。また、工程内  
69 試験はCQAの評価に用いられる場合もある。

70 工程内試験は、通常、当該工程の品質に対するリスクに応じ、  
71 適切に設定されるものであるが、重要度が相対的に低い製造ス  
72 テップでも、製造業者が社内での処置基準値を用いて、製造工  
73 程が一定に保持されていることを評価することは重要である。

74 医薬品開発段階及び製造工程の評価/検証の段階で得たデー  
75 タを根拠にして、製造工程に対して設定すべき暫定的処置基準  
76 が設定され、この基準値は、医薬品製造販売承認後の製造経験  
77 及び蓄積されたデータに基づき、更に適切に見直していくべき  
78 ものである。

#### 79 1.2. 原料・資材(出発物質、添加剤、包装材料等)に対する留 80 意点

81 原薬(又は製剤)の製造に使用する原料・資材は、その使用目  
82 的にかかった品質基準を満たす必要があり、CQAの保証に必  
83 要な規格及び試験方法の設定が適宜必要となる。特に生物由来  
84 原料/原材料に関しては、慎重な評価を行い、有害な内感性感  
85 染性物質又は外来性感染性物質の有無を確認しなければならない  
86 場合がある。工程中でアフィニティクロマトグラフィー(例  
87 えばモノクローナル抗体を用いたクロマトグラフィー)を使用  
88 する場合には、抗体を作製する過程及びそれをクロマトグラフ  
89 ィー用担体とする際に生成する可能性がある製造工程由来不純  
90 物や、混入する可能性がある汚染物質が当該原薬や製剤の品質  
91 及び安全性を損なわないことを担保できるよう、適切なリスク  
92 対策を講じておく必要がある。

93 製剤化の際に(場合によっては原薬の製造の際に)使用する添  
94 加剤及び一次包装材料の品質は、当該医薬品の特性に応じ、必  
95 要な規格を設定し、管理することが必要である。これらに日局  
96 で規格及び試験方法が設定されている場合には、日局の基準を  
97 最低限満たす必要がある。日局に収載されていない添加剤等  
98 に関しては、適切な規格及び試験方法を別途設定する必要がある。

#### 99 2. 製品の品質試験(規格及び試験方法)

100 「規格及び試験方法」とは、試験項目、用いる分析方法及び  
101 その方法で試験したときの規格値/適否の判定基準(数値で表  
102 した限度値又は範囲若しくはその他の基準)を示したものと  
103 して定義される。日局各条の規格及び試験方法は、日局原薬及び  
104 製剤がその使用目的にかかっていると判定するために必要な品  
105 質特性をセットにして定めたものである。「日局各条規格に適  
106 合する」とは、日局原薬及び製剤について、一般試験法又は医

107 薬品各条に示された各試験方法に従って試験するときに、日局  
108 の規定中、性状の項及び製剤に関する貯法の項を除いた、全て  
109 の規格値／適否の判定基準に適合するというのである。

110 ただし、基本的考え方項で記載したように、原薬及び製剤  
111 の各条規格及び試験方法は、その品質及びその恒常性を確保す  
112 るための方策の一要素である。他の要素としては、開発段階で  
113 の医薬品の十分な特性解析(規格及び試験方法の多くは、これ  
114 を基盤とするものである)や製造工程の評価、更にその検証、  
115 照査、原料・資材及び製造工程の管理等といった製造・品質管  
116 理(すなわちGMPの遵守)が挙げられる。

### 117 3. 定期的試験／スキップ試験

118 定期的試験やスキップ試験は、試験されなかったロットであ  
119 っても、その製品について設定された全ての判定基準に適合し  
120 ていなければならないことをよく理解した上で、出荷時の特定  
121 の試験を、ロットごとではなく、あらかじめ定められたロット  
122 数ごと又はあらかじめ定められた期間ごとに行うことである。  
123 この概念を適用する場合には、事前に行政当局にその妥当性を  
124 示し承認を受ける必要がある。この概念は、例えば、経口固形  
125 製剤における残留溶媒の試験及び微生物学的試験に適用でき  
126 るものであろう。製造販売承認申請時には限られたデータだけし  
127 か得られていないこともあるので、この試験の実施は、通常、  
128 承認後に検討されるものである。試験を行った場合に、定期的  
129 試験を行うに当たって設定された判定基準に適合しないような  
130 ことがあれば、どのような不適合であっても、それを適切な形  
131 で行政当局に報告する必要がある。これらのデータから、全て  
132 のロットに対する試験が必要と判断される場合には、ロットご  
133 との出荷試験を再開すべきである。

### 134 4. リアルタイムリリース試験及びパラメトリックリリース

135 リアルタイムリリース試験とは、工程内データ(工程内試験  
136 の結果のほか、工程パラメーターに係るデータを含む)に基づ  
137 いて、工程内製品や最終製品の品質を評価し、その品質が許容  
138 されることを保証する試験である。リアルタイムリリース試験  
139 は規格及び試験方法の一種であり、通常あらかじめ評価されて  
140 いる物質(中間製品)特性と工程管理との妥当な組み合わせから  
141 構成される。リアルタイムリリース試験を当局に申請し、承認  
142 された場合には、出荷可否決定を最終製品試験の結果に基づき  
143 行う代わりに、リアルタイムリリース試験の結果に基づき行う。  
144 リアルタイムリリース試験の設定により、必ずしも最終製品  
145 に対する試験の設定自体が不要になるとは限らない。測定機器  
146 の故障により工程内データが取得できなかった場合や安定性を  
147 評価する場合など、何らかの理由で最終製品試験の実施が求め  
148 られることもあることから、出荷可否決定をリアルタイムリリ  
149 ース試験で行う場合であっても、最終製品試験を規格として設  
150 定しておく必要がある。また、当該試験を実施した場合にはこ  
151 れに適合する必要がある。

152 同様に、リアルタイムリリース試験により製造販売承認され  
153 た医薬品が局方各条に収載された場合には、リアルタイムリリ  
154 ース試験をその医薬品の出荷可否決定に引き続き用いることが  
155 できるが、リアルタイムリリース試験が保証する最終製品の品  
156 質特性に関して、最終製品に対して設定された規格及び試験方  
157 法が局方試験として設定される必要がある。また、各条に規格  
158 及び試験方法が収載された医薬品であっても、リアルタイムリ  
159 リース試験を当局に新たに製造販売承認申請(あるいは製造販  
160 売承認事項一部変更承認申請)し、承認された場合には、局方

161 試験の代わりにリアルタイムリリース試験の結果に基づき出荷  
162 可否決定を行うことができる。なお、局方試験を実施した場合  
163 にはこれに適合する必要がある。また、いずれの場合において  
164 も、局方試験が設定された場合のリアルタイムリリース試験に  
165 ついては、既に対象となるCQAに対する管理基準が示されて  
166 いることから、改めて各条における製造要件に試験方法及び判  
167 定基準を示す必要はない。

168 リアルタイムリリース試験を出荷可否決定のための試験とし  
169 て採用した場合には、その結果が規格外になる、又は規格外に  
170 向かう傾向が認められたからといって、最終製品試験によって  
171 安易に代替すべきではない。いかなる場合であれ、リアルタイム  
172 リリース試験の結果が規格外又は規格外に向かう傾向が認め  
173 られた場合には、その原因について適切に究明調査を行い、是  
174 正措置を講じる必要がある。また、リアルタイムリリース試験  
175 が規格外となった場合は、機器の故障等の分析上の不具合が原  
176 因であることが明白となった場合を除き、原則製品出荷はでき  
177 ない。規格外に向かう傾向が認められた場合は、調査結果に基  
178 づき、出荷可否を慎重に行うことが必要となる。

179 パラメトリックリリースはリアルタイムリリースの一つと考  
180 えることができ、最終段階で滅菌を行う製剤の出荷可否決定を  
181 無菌試験結果に代えて滅菌工程に係る工程内データをもって行  
182 うことがその一つの例である。この場合、各ロットの出荷は、  
183 製剤製造の最終滅菌段階での特定のパラメーター、例えば、温  
184 度、圧力及び時間が満足する値を示していることを確認した  
185 上で行う。限られた数の最終製品についての無菌試験の結果に  
186 基づく出荷可否決定よりも、上述のパラメーターを用いたパラ  
187 メトリックリリースの方が、製品の無菌性保証の観点から信頼  
188 性は高い。なお、パラメトリックリリースの場合も、安定性試  
189 験時や収去試験時に必要となるため、最終製品試験の設定が必  
190 要となる。パラメトリックリリースに用いる工程内データが許  
191 容範囲外となった場合、製品の出荷はできない。リアルタイム  
192 リリース試験と異なる点は、例えば最終滅菌工程パラメーター  
193 のデータ取得が機器の故障等の分析上の不具合など何らかの理  
194 由によりできなかった場合の対応である。すなわち、データ取  
195 得の不備はその滅菌工程自体の保証ができていないことを意味  
196 することから、最終製品に対する無菌試験による代替は原則適  
197 用できないこととなる。

198

199