

# ICH-Q6Aにおける パラメトリックリリースを振り返る

第9回医薬品品質フォーラムシンポジウム  
2010年1月28日  
リアルタイムリリース(RTR)の実現に向けて

医薬品医療機器総合機構  
品質管理部 清原孝雄

# パラメトリックリリースの採用

ICH-Q6A (Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Products : Chemical Substances) ガイドライン

ICHでの合意 (Step4) 1999. 10. 6

## 国内通知発出

- ・新医薬品の規格及び試験方法の設定について  
(医薬審発第568号 平成13年5月1日)

製剤については、行政当局により承認された場合には、出荷試験を型にはまった形で行う代わりに、パラメトリックリリースを行ってよい。

## 最終段階で滅菌を行う製剤の無菌試験：

最終滅菌段階での特定のパラメータ(例えば、温度、圧力及び時間)が満足する値を示していることを確認

パラメトリックリリースによる出荷のプログラムには、適切な試験(例えば、化学的あるいは物理的指標を用いるもの)が含まれることもあろう。

## パラメトリックリリースの採用を申請するには、

- ・製品の滅菌工程が適切にバリデートされていることが前提
- ・定められた期間毎に再バリデーションを行って、バリデートされた状態が維持されていることを示すことが必要
- ・パラメトリックリリースが実施される場合にも、それによって間接的に管理されている属性(例えば、無菌性)について、その試験方法と規格が設定されている必要がある。

## 出荷試験との比較

	出荷(エンドポイント)試験	パラメトリックリリース
検査対象	サンプル抽出	全数
処置	破壊検査	非破壊(検査)
所要時間	試験期間(2週間)必要	不要(工程内での確認)
設備・人	必要	不要

製品の無菌性を保証する上では、  
限られた数の最終製品について無菌試験を行うよりも、  
パラメトリックリリースの方が信頼性が高い。(Q6A)

# パラメトリックリリースを採用できるようにするための措置

## 日本薬局方 通則の改定

### 12. 製造工程のバリデーション及び

適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。

## パラメトリックリリースの採用は、承認申請書の記載事項

パラメトリックリリースを採用することによるメリットはかなり大きく、採用できる措置も執られているのに、なぜ普及しないのか？！！

## パラメトリックリリースが普及しない理由

1. パラメトリックリリースを採用した場合には、出荷試験に戻ることはできない
2. 救済処置がない  
記録の不備等(記録計の不調)の場合の対応  
\* 無菌試験の場合は(規定に則り)再試験も可能
3. 承認、一変対応が必要  
手間、時間がかかり面倒
4. 一部の製品だけでは、あまりメリットがない  
設備、人は省略できない
5. 外国に輸出、外国から輸入する場合には、受入側で出荷試験を実施することが必要  
日本だけでなくEUでも同様に要求

## 輸入する場合に、受入側で出荷試験を実施することが必要な理由

輸送による影響

対応

輸送バリデーションによる安定性の確認  
バッチ受入時の外観等の確認

試験方法の違い  
(承認申請書はJP、  
輸入元はEP, USP等で実施)

試験方法の調和 PDG  
各規制当局の互換性承認  
(Interchangeability) Q4B

試験の信頼性

製造管理及び品質管理の基準の同等性  
受入側での各ロット毎の製造記録、品質記録の確認  
定期的な管理状況の確認

## 外国から輸入する場合に国内で出荷試験を実施する法的要件

### GMP省令 第11条

第1項第2号 採取した検体について、ロットごとまたは管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること

第2項 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続きが我が国のものと同様であると認められる場合には、前項第2号に規定する試験検査(外観検査を除く)は、輸入したものについて輸入先の外国製造業者が行った記録をもって代えることができる。(輸入した製品についての試験実施が原則)

この場合において、製造業者は、品質部門に、次に掲げる業務を適切に行わせなくてはならない。

1. 当該製品等が適切な製造手順により製造していることの定期的な確認
2. 当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることの定期的に確認
3. 前2号の確認の記録の作成、保管
4. 当該製品について当該外国製造業者が行った試験検査の記録の確認とその確認の記録の作成、保管



# GMP／薬局等構造設備規則等に関する課長通知

## 薬食監麻発第033001号 平成17年3月30日

- (10) 第2項は、相互承認協定を締結している国等からの輸入に関する特例を規定したもの
- (11) 「輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続きが我が国のものと同様であると認められる場合」とは、相互承認協定を締結している国等における、当該協定が適用される製造を指すものである。
- (12) 「輸入先の外国製造業者が行った記録をもって代えることができる。」の運用に当たっては、外観検査等によって、当該製品の品質に疑義が生じた場合においては、必要な試験検査を第1項第2号の規定に基づき実施する必要があることに留意すること。
- (13) 「定期的に確認」を行うに当たっては、輸入先政府が行う適合性調査の頻度を考慮して、最新の適合性の結果を踏まえた確認を行うようにすること。
- (14) 「試験検査の記録」 略
- (15) 「試験検査の記録を確認する」 略

## 相互承認協定の締結状況

EUとはMRAを締結

(スイス、スウェーデン、ドイツ、オーストラリアとはMOU締結)

MRAには

原薬は含まれない

**無菌医薬品**、バイオ関連医薬品は対象外



無菌試験に係るパラメトリックリリースは  
受入試験の要否の問題とは無関係

海外諸国との合理的、効果的な対応を進めていく上では  
MRAの対象範囲の拡大が必要



GMPの管理レベルの同等性が求められる。

少なくとも同等(Equivalent)と見なせるレベルであることが必要

**GMP省令／GQP省令及び関連通知等の要求事項に  
対象とする製品の特性、使用方法等を勘案し、  
的確、適切に対応することが重要**

- ・当該製品等が適切な製造手順により製造していることの定期的な確認
- ・当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることの定期的な確認



## 製造販売業者の責任

GQP省令(医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質の基準に関する省令) 平成16年9月22日

第7条 製造業者等との取り決め

第9条 市場への出荷の管理

第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保

等

## 第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保

### 医薬品の製造販売業者は

当該製造業者等における製造管理及び品質管理が、

**GMP省令に定める基準及び事項並びに**

**製造業者との取り決め**

に基づき適正かつ円滑に実施されていることを**定期的に確認し**、  
その結果を記録すること

改善が必要な場合には、

所定の措置を講ずるよう文書により指示すること

当該措置の実施結果の報告を求め、評価し、**必要に応じて実地に確認し**、  
その結果に関する記録を作成すること

品質に影響を与える恐れのある製造方法、試験検査方法等の変更について、製造業者等から連絡を受けたときは、

内容を評価し、当該変更が製品品質に重大な影響を与えないことを確認し、

**必要に応じて**、その製造所等における製造管理及び品質管理が

適正かつ円滑に実施されていることを**実地に確認し**、

その結果に関する記録を作成すること

# リアルタイムリリース(RTR)を実現するためには

## リアルタイムリリース

最終製品での出荷試験(エンドポイント)で製品の出荷判定を行う代わりに、工程管理試験あるいは工程パラメーターという工程データに基づいて出荷判定を行う方法であり、これにより出荷試験にかかる時間や手間を削減することができる。

リアルタイムリリースは、出荷試験全体に係るものであり、それを採用した場合、大きなメリットが期待される。  
(充填量、含量均一性、不純物、水分含量、他)

パラメトリックリリースも含まれる。

出荷試験の一部にリアルタイムリリースを適用することもできる。

# リアルタイムリリース(RTR)を実現するためには

## リアルタイムリリース試験(ICHの定義)

工程データに基づいた工程中及び／又は最終製品の品質の評価と確認の能力であり、それには測定された物質特性と工程管理の有効な組み合わせが特徴的に含まれている。

## リアルタイムリリースを採用するには

適用する工程管理試験あるいは工程パラメーターにより、出荷試験を行うのと同様以上の最終製品の品質評価及び確認ができること

- ・要求される製品の品質特性及び工程の理解に基づいた管理方法並びに管理範囲、受入基準の設定
- ・工程管理が恒常的に適切に実施されていることの保証
  - 適切、的確な品質照査
  - 逸脱管理
  - 変更管理

ICH Q8, Q9, Q10自体はMandatory(義務)ではないが、リアルタイムリリースを導入するにはICH Q8, Q9, Q10に基づいた適切な管理がなされていることが前提となる

# ICH Q8, Q9, Q10に基づいた適切な管理

**承認審査** : RTR採用の申請(根拠、方法等)

Quality Strategy  
Design Space  
Quality by Design



Pharmaceutical Quality System(PQS)  
Management Responsibility  
Quality Risk Management  
Knowledge Management

**GMP査察** 申請の根拠、対応するシステムの運用状況  
承認内容が的確に反映されているか  
工程管理が恒常的に適切に実施されていることの確認

## RTRの採用推進のためには

GMP省令／GQP省令を、適切、的確に遵守し、実行することが前提であるが、  
それだけでなく、RTRの実施に関わる  
ICH－Q8, Q9, Q10の要素を取入れた対応が必要となる。

RTRを採用し、維持管理するために必要な要素を  
適切に実施していると思わせるレベルであることが必要

欧米、海外諸国との相互承認・受入ができることも重要

相互承認を進めるためには



MRAの拡大・締結  
(PIC／Sへの加入？)

国内のGMP／GQPの管理レベルの向上、適切な運用が求められる。



製造者が自から科学的な知識基盤に基づいた  
厳正で適切な管理を行うことという裏付けがあることで  
規制の柔軟な対応が可能となる。

ご静聴ありがとうございました。