

「革新的化学薬品の第Ⅲ相臨床試験事前会議における薬  
学的共通課題および関連技術要件（試行）」

2023年3月

## 目次

一、はじめに.....	1
二、全体的な考慮事項.....	1
三、共通課題.....	2
(一) 原薬.....	2
1、出発物質の選択.....	2
2、工程不純物と分解生成物.....	3
3、変異原性不純物.....	4
4、結晶形態の制御.....	5
5、原薬の品質管理.....	5
(二) 製剤.....	6
1、処方工程.....	6
2、分解生成物.....	7
3、溶出試験および放出試験.....	8
4、製剤の品質管理.....	8
参考文献.....	9

## 一、はじめに

イノベーションを促進し、新薬の研究開発を加速するために、「医薬品登録管理弁法」は、医薬品登録申請者（以下「申請者」という）が医薬品の臨床試験の主要な段階における重大な問題について、医薬品審査センターなどの専門技術機関と意思疎通・交流を行うことができると規定している。

革新的医薬品の第II相臨床試験終了（EOPII）/第III相臨床試験事前薬学連絡会（以下、Pre-III相薬学連絡会という）は、臨床試験期間中の重要な連絡会である。Pre-III相薬学会議に申請書を提出する場合、申請者は、会議の目的を明確にし、特定の意思疎通・交流の問題を提起し、詳細な資料と研究データを準備して、フォローアップ研究のための重要な薬学問題をできるだけ早く特定して解決することが必要である。この技術要件は、主に革新的化学薬品のPre-III相薬学会議の共通課題と一般的な要件を説明し、申請者と医薬品審査機関との意思疎通・交流の質と効率を向上させる。

この技術要件の適用範囲には、革新的化学薬品と改良型新薬が含まれる。この技術要件を適用する際には、申請者は関連するガイドラインを同時に参照し、革新的医薬品の研究開発の一般的な規則に従って業務を行うことを推奨する。

この技術要件は、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識を示しているに過ぎない、強制的な法的拘束力はない。科学的研究の進歩に伴い、この技術要件の関連する内容は継続的に改善及び更新されていく。

## 二、全体的な考慮事項

申請者は、革新的医薬品の研究開発および登録申請における責任主体である。

申請者は、第I/II相臨床試験の開発に伴い、医薬品自体の特性と第I/II相臨床試験の研究段階で蓄積された知識と製造経験を組み合わせ、臨床試験通知書に残留されている薬学関連の問題に対して早急に対応し、「革新的医薬品（化学薬品）第III相臨床試験薬学研究情報ガイドライン」等の技術要件に則り、関連する研究を改善する。申請者は、既存の薬学研究内容を整理し、意思疎通・交流すべき課題を明確にし、詳細な資料や研究データを準備する必要がある。

複雑な工程と困難な品質管理を伴う原薬（ポリペプチド、低分子核酸、ポリマー製品、複数のキラル中心を含む薬物、発酵工程または天然由来等を含む薬物）、複雑な製剤（ミクロスフェア/マイクロエマルジョン/リポソーム、ミセル、経皮吸収型製剤、吸入剤、懸濁注射剤など）および複雑な薬物・機械器具コンビネーション製品など、Pre-III相薬学会議は特に重要であり、申請者は第III相臨床試験の前に薬学研究における重要な技術的問題について、医薬品審査機関と十分に話し合うことが求められる。

医薬品の上市を加速する登録手続（条件付き承認手続等）を採用する予定の革新的医薬品については、この技術要件を参照することにより、重要な臨床試験の前（第II相臨床試験の前等）に意思疎通・交流を行うことができ、医薬品研究計画は、臨床試験研究計画と一致している必要があり、申請者は適時に医薬品審査機関と意思疎通することを推奨する。このような医薬品の販売承認を申請する場合は、販売承認の技術的要件を満たすことが必要である。

### 三、共通課題

#### （一）原薬

##### 1、出発物質の選択

**共通課題：** 出発物質の不適切な選定。選定の根拠が不十分である。

**一般的な要件：**申請者は、ICH Q11及びその質問と回答（Q&A）を参照して、出発物質を適切に選定し、出発物質の選定及び妥当性について医薬品審査機関と話し合い、出発物質の選定に関連する裏付け研究資料を提供し、医薬品審査機関との間でコンセンサスに達する。

同じ出発物質の製造業者が複数ある場合、対応する品質管理要件は、製造業者が採用した調製工程と組み合わせて策定する必要がある。

微生物発酵を伴う出発物質の提案された製造について、申請者はICH Q11ガイドラインを参照して、出発物質の選定及び妥当性を評価し、必要に応じて工程経路を拡張して微生物発酵手順を医薬品製造品質管理規範の管理に含める必要がある。

## 2、工程不純物と分解生成物

**共通課題：**原薬中の潜在的な不純物の分析が不十分で、不純物検査方法の検出能力が不十分である。

**一般的な要件：**革新的医薬品の臨床研究期間中、申請者は原薬の不純物プロファイル分析と不純物管理戦略を継続的に改善する必要がある。

申請者は、関連物質方法論の研究の段階的な要約情報を提供し、研究の必要に応じて、異なる分析方法（分離の原理、固定相の選択、ウォッシュアウト手順、検出器、検出波長など）を用いた比較研究の結果に焦点を当てる必要がある。サンプルは、不純物指向性調製、粗生成物及び母液、妥当的に設計された分解試験サンプル、影響因子試験サンプル、加速サンプルと長期保存最終サンプル及びその他のサンプルから必要に応じて選定できる。研究結果に応じて、潜在的な不純物に対して、良好な分離と正確な検出を行う関連物質の分析方法が優先的に選択される。

臨床試験期間中、申請者はICH Q3A及びその他のガイドラインを参照して、同定限界を超える工程不純物および加速試験、長期試験での分解生成物を特定し、理論的分析を組み合わせ、原薬の不純物プロファイルに関する知識を蓄積することを推奨する。

研究の進捗状況に応じて、原薬工程における不純物の転化と除去に関する研究を適時に実施し、出発物質、中間体、原薬の不純物管理戦略を策定することを推奨する。原薬の製造工程を変更した場合、可能性のある新しい不純物を分析し、必要に応じて関連物質の検査方法を最適化する必要がある。

第III相臨床試験で使用される原薬の不純物（新たな不純物を含む）のレベルが、既存の動物安全性試験でサポートされているレベルを超える場合、臨床サンプルの不純物レベルを減らすために工程を改善するか、または対応する不純物レベルを裏付ける安全性証拠の提供を推奨する。

### 3、変異原性不純物

**共通課題：**変異原性不純物の研究と管理が不十分である。

**一般的な要件：**申請者は、ICH M7及びS9に従って、工程不純物（出発物質とその導入された不純物、中間体、反応副生成物、溶剤や試薬など）及び分解生成物に関する評価研究の網羅性などを含み、変異原性不純物に関する研究を評価し、補完する。

ICH M7の第1類、第2類及び強い変異原性発がん物質のグループ不純物については、通常、専用の感度の高い検出方法を確立する必要があり、ICH M7および質問応答記録書の当該不純物の臨床試験における関連要件を参照して調査を実施し、適切な管理戦略を策定すべきである。

原薬の製造工程の変更については、ICH M7および質問応答記録書等<sup>[6,7]</sup>を参照して、新たな不純物の変異原性試験を実施する必要がある。申請者は、変異原性不純物に関する既存の研究成果に基づいて、フォローアップ研究計画と管理戦略を策定し、医薬品審査機関と協議することが推奨される。

ニトロソアミン不純物は、ニトロソアミン不純物の関連する技術要件<sup>[11-13,21]</sup>を参照して、適切な管理戦略を構築するため、リスク評価と必要な研究を行うことが必要である。

#### 4、結晶形態の制御

**共通課題：**原薬の結晶形態の研究と制御が不十分である。

**一般的な要件：**

申請者は、結晶形スクリーニング、結晶形の溶解度と溶解速度、結晶工程の開発、結晶形の安定性など、原薬の結晶形に関する研究資料を提出することを推奨する。一般に、熱力学的に安定した結晶形が医薬品開発に使用され、混晶は避けられる。準安定形結晶を開発結晶形として選定する場合、医薬品結晶形の安定性に特別な注意を払う必要があり、保管中に結晶形変換を避けるために適切な措置を講じる必要がある。

申請者は、研究の進捗状況に基づいて、ICH Q11およびその他のガイドラインを参照して、原薬製造の結晶化工程の研究と工程管理を強化し、結晶化工程に対するバッチプロセスのスケールアップの影響に注意を払い、バッチ間で原薬の結晶形の一貫性を維持することを推奨する。

#### 5、原薬の品質管理

**共通課題：**原薬の品質基準と品質管理項目が包括的ではない、変更に関する調査が不十分である。

**一般的な要件：**研究の必要性に応じて、第III相臨床試験の原薬の品質基準で焦点を当てるべき品質管理項目には、関連物質、異性体不純物、残留溶媒、結晶形、粒度および粒度分布、含有量測定（又は力価）等が含まれる。注射などに使用される原薬は、微生物制限と細菌エンドトキシンにも注意を払う必要がある。申請者は、第I・II相臨床試験における原薬の品質基準の変化点（項目、方法、制限を含む）をまとめ、第III相臨床試験と第I/II相臨床試験原薬の品質基準との連携に注意し、品質基準が変更された場合、「革新的医薬品（化学薬品）の臨床試験における薬学的変更に関する技術ガイドライン（試行）」に従って、変更研究を実施する必要がある。第III相臨床試験では、継続して研究データを蓄積し、品質基準を改善させる必要がある。

申請者は、研究ニーズに応じて原薬の粒度および粒度分布を管理し、信頼できる検査方法を使用して、臨床試験サンプル中の原薬の粒度および粒度分布を測定し、データを蓄積することを推奨する。

## (二) 製剤

### 1、処方工程

**共通課題：**処方工程の変化に関する調査が不十分である。処方工程の変化が臨床試験サンプルの品質に与える影響の評価が不十分である。

**一般的な要件：**申請者は、第I・II相臨床試験期間中の処方工程の変化点及び関連する裏付けとなる研究を要約し、第III相臨床試験サンプルの処方工程とバッチサイズについて医薬品審査機関と相談することが必要である。

複雑な製剤、皮膚外用剤などについては、第III相臨床試験で使用されるサンプルの原産地、処方工程、および製造バッチが製造販売承認申請と一致することが推奨される。吸入剤及び薬物・機械器具コンビネーション製品については、製造販売承認申請時に第III相臨床試験で使用したものと同一のドラッグデリバリーデバイスを使用することが推奨される。

第III相臨床試験で使用するサンプルの処方工程を変更する場合、医薬品の変更に関する研究を行うには、「革新的医薬品（化学薬品）の臨床試験における医薬品の変更に関する技術ガイドライン（試行）」の関連要件およびその他の関連要件を参照し、処方工程の変更が製剤の品質、安全性、結合性に与える影響を十分に評価し、必要に応じてin vivoブリッジング試験の実施を検討する。

## 2、分解生成物

**共通課題：**製剤の分解生成物の分析は包括的ではなく、分解生成物の分析方法の検出能力は不十分である。

**一般的な要件：**原薬の分解生成物に関する研究と製剤処方工程に関する研究を組み合わせ、製剤の製造および安定性調査期間中に、臨床サンプルの調製および使用中に考えられる分解生成物を分析する。申請者は、分解生成物に関する方法論的研究の段階的な要約情報を提供し、研究の必要に応じて、異なる分析方法（分離の原理、固定相の選択、ウォッシュアウト手順、検出器、検出波長など）を用いた比較研究の結果に焦点を当てる必要がある。サンプルは、分解生成物指向性調製、妥当的に設計された分解試験サンプル、影響因子試験サンプル、加速サンプルと長期保存最終サンプル及びその他のサンプルから必要に応じて選定できる。分離・分離が良好な関連物質分析法を選択することができます。研究結果に応じて、潜在的な分解生成物に対して、良好な分離と正確な検出を行う関連物質の分析方法が優先的に選択される。同時に、分解生成物の測定におけるブランク賦形剤の干渉に注意を払い、必要に応じてブランク賦形剤ピークの減算方法を妥当的に決定する。

臨床試験期間中、申請者はICH Q3Bおよびその他のガイドラインを参照して、加速試験、長期試験、ならびに臨床サンプルの調製および使用において同定限界を超える分解生成物の帰属を特定し、分解経路分析を組み合わせ、製剤の分解経路と分解生成物に関する知識を蓄積する。製剤の処方及び/又は製造工程が変更された場合、新たな分解生成物の可能性を分析し、必要に応じて関連物質の検査方法を最適化する必要がある。

第Ⅲ相臨床試験の製剤に使用される分解生成物のレベルが、既存の動物安全性試験でサポートされているレベルを超える場合は、処方最適化、工程管理の強化、および適切な包装と保管条件の採用により、対応する分解生成物の形成を回避または低減するか、対応する分解生成物のレベルを裏付ける安全性の証拠を提供する。

ニトロソアミン不純物は、ニトロソアミン不純物の関連する技術要件<sup>[11-13,21]</sup>を参照して、適切な管理戦略を構築するため、リスク評価と必要な研究を行うことが必要である。

### 3、溶出試験および放出試験

**共通課題：**溶出試験および放出試験が不十分で、識別試験が欠けている。

**一般的な要件：**申請者は、薬物のpH-溶解度曲線および製剤の品質管理の必要性に従って、溶出または放出方法の試験を継続的に改善し、溶出または放出の試験を要約および評価し、方法の選定の適切な根拠を提供し、溶出または放出方法の識別試験プロトコルを作成する。

製剤用賦形剤の種類、用量、製造工程等に重大な変更がある場合は、溶出性や放出性の確認方法の実現可能性を再評価する必要がある。

### 4、製剤の品質管理

**共通課題：**製剤の品質基準、品質管理項目が包括的でなく、変更研究が不十分である。

**一般的な要件：**研究の必要性に応じて、第Ⅲ相臨床試験製剤の品質基準で重視すべき品質管理項目には、分解生成物、溶出性または放出性、含有量測定（または力価）、pH値、無菌性、原薬の結晶形、粒度、および粒度分布等が含まれている。申請者は、第Ⅰ・Ⅱ相臨床試験における品質基準の変化点（項目、方法、制限を含む）をまとめ、第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験製剤の品質基準との連携に注意し、品質基準が変更された場合、「革新的医薬品（化学薬品）の臨床試験における薬学的変更に関する技術ガイドライン（試行）」に従って、変更研究を実施する必要がある。第Ⅲ相臨床試験期間中に研究データを蓄積し、品質基準を改善させる。

ICH Q3Dを参照して、製剤中の元素不純物の評価と管理に関する研究計画を作成することを推奨する。

吸入、経口投与、粘膜、皮膚および経鼻投与の非無菌水性製剤の場合、一般に、バークホルデリア・セパシアに関する研究は、関連する技術的要件<sup>[14]</sup>に従って実施し、対応する制御戦略を策定すべきである。

## 参考文献

1. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances. 2006.
2. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3B(R2): Impurities in New Drug Products. 2006.
3. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q3D(R2): Guideline for Elemental Impurities. 2022.
4. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q11: Development Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). 2012.

5. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline Q11 Q&As: Questions & Answers – Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of Drug Substances. 2017.
6. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline M7(R1): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. 2017.
7. ICH Steering Committee. Harmonised Tripartite Guideline S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009.
8. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. 2001.
9. European Medicines Agency. Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials, EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2. 2022.
10. European Medicines Agency. Guidance for Applicants Seeking Scientific Advice and Protocol Assistance, EMA/4260/2001 Rev. 13. 2022.
11. European Medicines Agency. Nitrosamines EMEA-H- A5(3)-1490 - Assessment report, EMA/369136/2020. 2020.

12. European Medicines Agency. Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products, EMA/409815/2020 Rev.12. 2022.
13. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Control of nitrosamine impurities in human drugs. 2021.
14. USP NF. General Chapters<60> Microbiological Examination of Nonsterile Products—Tests For Burkholderia Cepacia Complex.2022.
15. 国家医薬品監督管理局.「新薬第I相臨床試験の申請に関する技術ガイドライン」.2018年1月.
16. 国家医薬品監督管理局.「化学薬品革新的医薬品第I相臨床試験の申請薬学的共通課題に関する技術要件」.2020年11月.
17. 国家医薬品監督管理局.「革新的医薬品（化学薬品）第III相臨床試験薬学研究情報ガイド」.2018年3月.
18. 国家医薬品監督管理局.「革新的医薬品（化学薬品）臨床試験期間における薬学変更に関する技術ガイドライン（試行）」.2021年3月.
19. 国家医薬品監督管理局.「化学薬品革新的医薬品上市申請の事前会議における薬学共通課題および関連技術要件」.2021年11月.
20. 国家医薬品監督管理局.「革新的医薬品の人体バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験に関する技術ガイドライン」.2022年1月

21. 国家医薬品監督管理局.「化学薬品中のニトロソアミン不純物の研究に関する技術ガイドライン（試行）」.2020年5月.

22. 国家医薬品監督管理局.「化学ジェネリック医薬品の結晶形の研究に関する技術ガイドライン（試行）」.2022年1月.

23. 国家医薬品監督管理局.「化学薬品の吸入液剤の薬学研究に関する技術要件」.2021年11月.

24. 国家医薬品監督管理局.「医薬品の条件付き上市承認に関する技術ガイドライン（試行）」.2020年11月.