

した。

注⑬ 通常イムノアフィニティカラムの溶出条件は、イムノアフィニティゲルのロット毎によって異なることもあることから、軽微変更が可能となる場合がある。この例示においては、ロットの変更によって、溶出緩衝液の NaCl 濃度の変更が生じる。軽微変更として申請する場合は、新たなロットを使用する場合に行う不純物除去能を含めたバリデーションを計画し、これを承認書に添付する必要がある。また、その計画の適格性が審査段階で評価される。

これを『4L』<sup>注⑭</sup>のブチル系疎水クロマトカラム“基材：アガロース系樹脂”に展開し、非吸着たん白質を洗浄除去後、 $\ll 0.4\text{mol/L} \gg$ <sup>注⑮</sup>の塩化ナトリウムを含む $\ll 0.01\text{mol/L} \gg$ <sup>注⑯</sup>リン酸緩衝液 ( $\ll \text{pH } 7.0 \gg$ <sup>注⑰</sup>) で溶出する。<sup>注⑱</sup>

本溶出液について別紙（2） 規格及び試験方法 工程内規格試験 純度試験 (3)分解物を行う。

注⑭ 通常スケールの情報として記載することから、軽微として記載した。

注⑮ 吸着・溶出操作によるこのようなカラム工程では、通常溶出条件は重要なパラメータであることから一変記載となる。しかしながら、影響が少ないことがバリデーション等から明らかの場合、軽微変更可能とすることができる場合もある。

注⑯ 上記のカラム操作パラメータの例示以外の重要なものがあれば、記載する必要がある。

これを“限外ろ過膜（『分画分子量 10,000 以下』）”を用いて、『50L』<sup>注⑲</sup>まで濃縮する。これを“カラム径 30φ\*カラム長 100cm”<sup>注⑳</sup>のサイズ排除クロマトカラム（“分画分子量域 10,000~100,000”<sup>注㉑</sup>），“基材：アガロース系樹脂”に 0.01mol/L<sup>注㉒</sup>リン酸緩衝液 (pH 7.0<sup>注㉓</sup>) で展開し、バイオグラチムを有する画分を集める。

本溶出液について別紙（2） 規格及び試験方法 工程内規格試験 純度試験 (2)重合体を行う。

注⑰ 通常スケールの情報として記載することから、軽微変更として記載した。

注⑱ 分離能（例えば理論段数や分画分子量域）が同じ条件下における

カラムの記載なので、軽微変更とした。

注⑲ この記載はサイズ排除クロマトの分離能を規定することが目的であるが、同じ分離能を有する基材においても、基材メーカーによってはその表示が異なる場合がある。そのため軽微変更記載とした。

注⑳ この例示においては、展開液（緩衝液）の組成が製剤の組成に影響することから、一変記載となる。一方、サイズ排除クロマトカラムにおいては通常、目的物質の品質（安定性等）への影響がない展開液（緩衝液）の場合が多く、その組成は軽微変更記載が可能な場合もある。

この溶出液についてウイルス除去膜ろ過（孔径 15nm，“再生セルロース”）を行う。ろ液は、使用時まで、 $\ll 5^{\circ}\text{C} \gg$ で保存する。保存期間 4 ヶ月。

ろ液『450 L』を集め，“限外ろ過膜（『分画分子量 10,000 以下』）”を用いて、『100 L』まで濃縮する。

濃縮液にブドウ糖及びポリソルベート 80 をそれぞれ終濃度 0.5w/v%及び 0.005vol% になるように加え、ろ過“（『ポアサイズ：0.2 $\mu\text{m}$ 』）”<sup>注21</sup>する。テフロン製充てん容器（『容量：10 L』）に『5～10 L』充てんし、密栓する。これをバイオグラチム原薬とする。原薬は、使用時まで $\ll 5^{\circ}\text{C} \gg$ にて保存する。有効期間 24 ヶ月。

原薬について別紙（2） 規格及び試験方法 及び“工程内管理（生菌数試験）”を実施する。

工程内管理：生菌数試験：混入レベル（処置基準 特定菌の有無，菌数）

注 21 パイロットスケールにおいて原薬の微生物管理（工程内管理：生菌数試験）をろ過工程で実施していたが、実生産施設では十分な環境管理が行なわれろ過工程なしでも原薬の微生物管理を達成することが出来た場合、軽微変更または未記載とすることが可能である。

### 3) 再加工

2) 精製 の工程において、別紙（2） 規格及び試験方法 工程内規格試験

純度試験 の実施の際に規格値を逸脱した場合、ウイルス除去膜ろ液について、別紙（２） 規格及び試験方法 工程内規格試験 純度試験を定めた工程の再加工を行う。

イムノアフィニティクロマトカラムの再加工液は 別紙（２） 規格及び試験方法 工程内規格試験 純度試験 （１）宿主細胞由来たん白質，（２）重合体及び（３）分解物 を行う。

疎水クロマトカラムの再加工液は 別紙（２） 規格及び試験方法 工程内規格試験 純度試験（２）重合体及び（３）分解物 を行う。

サイズ排除クロマトカラムの再加工液は 別紙（２） 規格及び試験方法 工程内規格試験 純度試験 （２）重合体及び（３）分解物）を行う。

再加工液が 別紙（２） 規格及び試験方法 工程内規格試験 純度試験 に適合した場合は、1mg/mL 以上に濃縮し、ブドウ糖及びポリソルベート 80 をそれぞれ終濃度 0.5w/v%及び 0.005vol%になるように加え、テフロン製充てん容器に充てんする。これをバイオグラチム原薬とする。使用時まで  $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$  にて保存する。

## 4) 原材料

### (1) 細胞培養に使用される原材料

使用するヒト又は動物に由来する原料は、ヒト動物由来原料に関する通知（平成13年10月2日付け医薬発1069号医薬局長通知（「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品，医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」）及び平成12年12月26日付け医薬発第1314号医薬局長通知（「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」）に従って原産国，部位等の確認を行い，安全性が確保されているものを使用する。

名 称	添加成分	濃度
培地 1	ウシ胎児血清 <sup>1)</sup>	〇〇%
	RPMI1640 <sup>2)</sup>	××g/L
	ビタミン類 <sup>3)</sup>	△△g/L
	塩類 <sup>4)</sup>	□□g/L
培地 2	RPMI1640 <sup>2)</sup>	××g/L
	ビタミン類 <sup>3)</sup>	△△g/L
	塩類 <sup>4)</sup>	□□g/L
	ブタインスリン <sup>5)</sup>	◎◎mg/L
	ウシトランスフェリン <sup>6)</sup>	▽▽mg/L
培地 3	RPMI1640 <sup>2)</sup>	××g/L
	ビタミン類 <sup>3)</sup>	△△g/L
	塩類 <sup>4)</sup>	□□g/L
	ブタインスリン <sup>5)</sup>	◎◎mg/L

1) : ウシ胎児血清は，ウシ（オーストラリア又はニュージーランド産）の胎児血液に由来するもので，生物由来原料基準，および関連通知<sup>注22</sup>に該当する。

2) : RPMI1640

成 分	最終濃度
日局グルコース	〇〇g/L
....	....

3) : ビタミン類

成 分	最終濃度
リボフラビン	△△mg/L

....	....
------	------

4) : 塩類

成分	最終濃度
塩化ナトリウム	□□mg/L
....	....

5) : ブタインスリンは、ブタ（米国产）の膵臓に由来するもの。

6) : ウシトランスフェリンは、ウシ（オーストラリア又はニュージーランド産）の血液に由来するもの。

## (2) 精製に使用される原材料

### ① AB プロテアーゼ

修飾反応工程に用いる AB プロテアーゼ（“\*\*単位/mg 以上”<sup>注22</sup>）は、ウシ（オーストラリア又はニュージーランド産）の膵臓に由来するもの。

### ② イムノアフィニティークロマトグラフィー担体

イムノアフィニティークロマトグラフィー担体は、抗ヒト\*\*\*\*マウスモノクローナル抗体を、樹脂担体にカップリングしたものである。

なお、抗ヒト\*\*\*\*マウスモノクローナル抗体に関しては、特異性の評価、ウィルス試験（*In vitro* 試験：ヒト正常 2 倍体細胞使用）を実施する。またハイブリドーマの培養に使用された培地には、オーストラリア又はニュージーランド産のウシ胎児血清を除いて動物由来の原料は含まれていない。

### ③ 原薬調製に使用される原材料

原材料	管理方法
ブドウ糖	日本薬局方
ポリソルベート 80	日本薬局方

注 22 申請時に該当する通知名を記すこと

## 製造方法流れ図

ワーキング・セル・バンク (WCB)

↓ ワーキング・セル・バンク (WCB) : 1~2 本

細胞培養工程 種培養  
生産培養

↓ 工程内管理試験：別紙（2） 規格及び試験方法 工程内規格試験  
マイコプラズマ否定試験  
“工程内管理：生菌数試験，生存率試験”

修飾反応工程 分離・濃縮

↓ AB プロテアーゼ終濃度：《0.1mg/mL》  
《pH9.0~10.0》，反応温度《37°C》で《24 時間》反応

ウイルス不活性化工程

↓ 温度：《50°C》 時間：《6 時間》

イムノアフィニティークロマト工程

↓ 工程内管理試験：別紙（2） 規格及び試験方法 工程内規格試験  
純度試験 (1)宿主細胞由来たん白質

疎水クロマト工程

↓ 工程内管理試験：別紙（2） 規格及び試験方法 工程内規格試験  
純度試験 (3)分解物

サイズ排除クロマト工程

↓ 工程内管理試験：別紙（2） 規格及び試験方法 工程内規格試験  
純度試験 (2)重合体

ウイルス除去工程

↓ 孔径:15nm

原 薬

保存条件：5±3°C，保存期間 24 カ月


## 別紙(2)

### 規格及び試験方法

#### 工程内の規格試験

マイコプラズマ否定試験 細胞培養工程の最終ハーベスト生産培養液は日本薬局方参考情報の「バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験法」を準用して試験するとき、これに適合する。

#### 純度試験

- (1) 宿主細胞由来たん白質 イムノアフィニティクロマト工程の溶出液を、試料溶液とする。別に、 (物質名)の適量を取り、pH7.0のゼラチン・リン酸塩緩衝液に溶かし、その1 mL中に正確に10 µgを含むように調製し、標準溶液とする。96 ウェルマイクロプレートの抗ウサギ抗体結合ウェルに抗 CHO 抗体試液 0.1 mL を加え、振り混ぜた後、25°C付近の一定温度で1時間放置する。抗 CHO 抗体試液をマイクロプレート洗浄用リン酸塩緩衝液 0.3 mL を加えて除く。これを3回繰り返す、液をよく除いた後、ブロッキング試液 0.1 mL を加え、振り混ぜた後、25°C付近の一定温度で1時間放置する。ブロッキング試液をマイクロプレート洗浄用リン酸塩緩衝液 0.3 mL を加えて除く。これを3回繰り返す、液をよく除いた後、試料溶液 100 µL と pH7.0のゼラチン・リン酸塩緩衝液 50 µL を加え、振り混ぜた後、25°C付近の一定温度で1時間放置する。次にビオチン標識抗 CHO 抗体試液 50 µL を加え、振り混ぜた後、25°C付近の一定温度で1時間以上放置する。反応液をマイクロプレート洗浄用リン酸塩緩衝液 0.3 mL を加えて除く。これを4回繰り返す、液をよく除いた後、アビジン結合アルカリホスファターゼ試液 50 µL を加え、振り混ぜた後、25°C付近の一定温度で1時間放置する。反応液をマイクロプレート洗浄用リン酸塩緩衝液 0.3 mL を加えて除く。これを4回繰り返す、液をよく除いた後、アルカリホスファターゼ測定用基質液を加え 25°C付近の一定温度で遮光して1時間放置する。薄めた硫酸 (1→4) 100 µL を加え、振り混ぜた後、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 410 nm における吸光度 AT を測定する。別に、ウェルに標準溶液 50 µL とトリクロロ酢酸・ゼラチン・トリス緩衝液 100 µL を加え、以下試料溶液と同様に操作し、吸光度 AS を測定する。次式により試料溶液中の宿主細胞由来たん白質含量を算出する。

$$\text{宿主細胞由来たん白質含量}(\mu\text{g/L}) = \frac{A_T}{A_S} \times 10$$

試料溶液中の宿主細胞由来たん白質含量を求めるとき、10 µg/mL 以下である。

- (2) 重合物 サイズ排除クロマト工程の溶出液 500 µL を移動相に溶かし 1 mL とし、試料



溶液とする。試料溶液 20 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。この液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、重合物のピーク面積 A<sub>I</sub> 及び溶媒由来のピーク以外のピークの合計面積 A<sub>T</sub> を求めるとき、重合物の量は 0.2%以下である。

$$\text{重合物の量 (\%)} = \frac{A_I}{A_T} \times 100$$

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 280 nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム : 内径 7.5 mm, 長さ 30 cm のステンレス管に粒径 10 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用親水性シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.55 g を水 1000mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 $\rightarrow$ 10) を用いて pH を 3.5 にする。

流量 : 毎分 1.0 mL

面積測定範囲 : 溶媒ピークの後から主ピークの保持時間の○倍の範囲

#### システム適合性

検出の確認 : ○○○○20 $\mu$ L から得た重合物のピークの高さがフルスケールの○○~○○%になることを確認する。

システムの性能 : 検出の確認で調製したシステム適合性溶液 20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、重合物、バイオグラチム、分解物の順に溶出し、その分離度は○○以上で、バイオグラチムのピークのシンメトリー係数は□□以下である。

- (3) 分解物 疎水クロマト工程の溶出液 500 $\mu$ L を移動相に溶かし 1 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 20 $\mu$ Lにつき、前記 (2) 重合物の項に示した試験条件を準用して試験を行い、分解物のピーク面積 A<sub>II</sub> 及び溶媒由来のピーク以外のピークの合計面積 A<sub>T</sub> を求めるとき、分解物の量は 0.1%以下である。

$$\text{分解物の量 (\%)} = \frac{A_{II}}{A_T} \times 100$$

## 試薬・試液

アビジン結合アルカリホスファターゼ アルカリホスファターゼを結合したアビジンを pH7.0 のゼラチン・リン酸塩緩衝液に溶かした，無色～淡褐色澄明の液である。

アビジン結合アルカリホスファターゼ試液 アビジン結合アルカリホスファターゼ 0.10 mL，四ホウ酸ナトリウム十水和物 2.97 mg 及び pH7.0 のゼラチン・リン酸塩緩衝液 1.0mL に水を加えて 8mL とした溶液の凍結乾燥品に，水 15 mL を加えて溶かす。用時製する。

アルカリフォスファターゼ ○○○○から得たもので，淡黄色の粉末である。本品は水に溶けやすい。本品 1 mg は約 500 単位を含む。ただし，本品の 1 単位は，△△△を基質にして，pH7.0，37°Cにおいて 1 分間に 1 mg の□□□□を生成する酵素量とする。

アルカリホスファターゼ測定用基質液 過酸化水素 (30) 0.20 mL，リン酸水素二ナトリウム十二水和物 4.00 g 及びクエン酸一水和物 2.00 g を水に溶かし，200mL とする。用時，この液 10 mL に o-フェニレンジアミン二塩酸塩 13 mg を溶かす。

## 抗ウサギ抗体結合ウェル

ヤギ由来抗ウサギ IgG 抗体をポリスチレン製マイクロプレートのウェルに結合させたもの。

抗 CHO 抗体 本品は CHO でウサギを免疫して得た抗血清より調製した抗体を 1 mg/mL ウシ血清アルブミンを含む pH7.0 の 0.04 mol/L リン酸塩緩衝液に溶かした無色～淡褐色澄明の液である。

性能試験 本品の適量を取り，1 mg/mL ウシ血清アルブミンを含む pH7.0 の 0.04 mol/L リン酸塩緩衝液に加えて 1 vol% 溶液を調製する。この液 0.1 mL につき「バイオグラチム」の純度試験を準用し，標準溶液及び pH7.0 のゼラチン・リン酸塩緩衝液の波長 425nm における吸光度  $A_1$  及び  $A_2$  を測定するとき， $A_1 - A_2$  は 1 以上である。

抗 CHO 抗体試液 抗 CHO 抗体 0.10 mL，リン酸二水素ナトリウム二水和物 2.97 mg，リン酸水素二ナトリウム十二水和物 13.5 mg 及び塩化ナトリウム 13.5 mg に水を加えて 15 mL とした溶液の凍結乾燥品に，水 15 mL を加えて溶かす。用時製する。

ビオチン標識抗 CHO 抗体 ビオチンを結合した抗 CHO 抗体を pH7.0 のゼラチン・リン酸塩緩衝液に溶かした，無色～淡褐色澄明の液である。

ビオチン標識抗 CHO 抗体試液 ビオチン標識抗 CHO 抗体 0.10 mL，リン酸二水素ナトリウム二水和物 2.97 mg，リン酸水素二ナトリウム十二水和物 13.5 mg 及び塩化ナトリウム 13.5 mg に水を加えて 15 mL とした溶液の凍結乾燥品に，水 15 mL を加えて溶かす。用時製する。

ブロッキング試液 □□□0.10 g，△△0.20 g に水を加えて 15 mL とする。

■●●●●(物質名) ○○  
○○○  
○○○  
○○○○○○○。(本文省略)

[本規格及び試験方法は，別に規定するもののほか，日本薬局方の通則及び一般試験法を準用する。]

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究

平成 17 年度 分担研究報告書

新技術を用いた製造法の承認書記述及び GMP 管理に関する考察  
分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

Process Analytical Technology (PAT) に代表される新しい技術及び保証体系に対する製造法の承認書記述及び GMP 管理に関する考察を、欧州製薬協 (EFPIA) からの「製剤開発」のモックと「提案」に基づきすすめた。継続的改善、リアルタイムリリース、バリデーション、スケール・場所の変更手続きの軽減及び安定性監視の軽減を提案している。デザインスペース内における変更は行政に対する変更手続きを必要としないとするは ICH Q8 の基本的方針であり、デザインスペースの確保を推奨するための重要項目と考えられる。「リアルタイムリリース」の提案に対しては、規格及び試験法を適切に設定・登録しておき、定期的に試験を実施することも考慮すべきである。「安定性監視の軽減」はデザインスペースの確保により、ある程度可能であるが、そもそも「安定性監視」は想定しえない変化の監視であるので、100%無くすことは理に合わない。その他の提案は、ほぼ妥当なものと結論した。新技術・保証体系の導入にあたり、デザインスペースの構築・確保という開発行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が企業側には必須である。一方、行政側においては、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制の GMP 調査段階での評価が課題となる。

研究協力者：国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部 坂本知昭

### A. 研究目的

平成 16 年度の本研究班中間報告書において製剤製造法の承認書への記載に関する原則及び具体的な記載例を提案した（参考文献 1）。「規格及び試験法」に代替し得る工程管理試験の定義づけ、「品質終点基準」の概念の導入など、新しい技術及び保証体系をも記述できる柔軟な“製造法の承認書記載”体系をめざした。一方、国際調和を基にしたバリデーションの考え方をとり入れ、「バリデーション基準」が改訂された（参考文献 2、添付資料 1）。又、「製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決

まる。」とし、「デザインスペース内で調整することは変更とはみなされない。」とした ICH 製剤開発 (Q8) ガイドラインが合意された（参考文献 3）。このような状況のもとで、Process Analytical Technology (PAT) に代表される新しい技術をともなう品質保証に対する製造法の承認書記述及び GMP 管理に関する課題を考察する。

### B. 研究方法

欧州製薬協 (EFPIA) からは Process Analytical Technology (PAT) の実践に関して過去数年にわたり情報の提供を受け、関連する課題を検討した（参考文献 4）。本年度は EFPIA からの PAT を基にした申請資料モックに記載された製剤開発及び製造管理の事例を ICH Q8 の基本概念（例えばデザインスペース）と照らし合わせ精査する。その上で、申請資料モック

をもとにした提案（添付資料2）を検討、考察する。

ICH 製剤開発（Q8）ガイドラインから新技術及び保証体系についての概念・方策を抽出する。又改訂「バリデーション基準」にある予測的バリデーションに関する記述を検討する。

以上の精査・検討をもとに、PAT に代表されるような、新技術及び新たな保証手法について、承認書への製造法記載及び GMP 管理についての課題を考察する。

## C. 研究結果

### C1 欧州製薬協（EFPIA）の PAT チームからの説明及び提案

ICH の製剤開発（Q8）及び品質リスクマネジメント（Q9）を取り入れた製剤・製造法開発に基づく CTD 申請資料モジュール3モックに関する説明を受けた（添付資料2）。

およその構成は、①薬剤そのものの特性：嵩高い原薬、加水分解のおそれ、Primary amine、BCSクラスは1。（スライド17）、②目標とする製品のプロファイルの決定：20mgの即放錠剤（スライド20）、③ ①および②の知識に基づく、製剤及び製造プロセスへのリスク特定：原薬の嵩高さから湿式造粒選択、Primary amine であることからマンニトールを選択など（スライド21、22）、④リスク特定に基づくデータ取得、⑤製剤の決定及び製造プロセス工業化研究：ステアリン酸マグネシウム量、湿式造粒工程（高速攪拌造粒）、および流動層乾燥工程のデザインスペース、⑥ ④⑤に基づく製造管理の方策と続く。具体的には、以下のステアリン酸マグネシウム量、流動層による乾燥工程のデザインスペースが説明されている。

(1) ステアリン酸マグネシウム量変化（1-3%）において、打錠圧と錠剤硬度の関係、溶出プロファイルを示した。検討範囲においては、ステアリン酸マグネシウム量変化は critical ではないこと結論した。（スライド27-29）

(2) 湿式造粒工程（高速攪拌造粒）に実験計画を用い混合スピード、水分、混合時間、原薬およびマンニトールの粒子径が、性状、含量、崩壊・溶出性および含量均一性に与える影響を検討した。このうち崩壊には水分、混合スピード、マンニトールの粒子径が影響することが判明した。実際の湿式造粒工程管理において電力消費量を連続モニターすることにより、造粒条件の範囲を崩壊性、分解物、および顆粒の流動性を基準として求めた。製造スケールを1kgから25kgに変えても電力消費量をモニターすることにより同様な管理ができることを示し、スケール変更の影響が理解できた。又、この工程の終点は造粒時間ではなく、原材料の特性などで決まることが示せた。なお、この検討結果により、原材料の供給先の変更の適格性評価も可能としている。（スライド34-40）

### (3) 流動層による乾燥工程

分解物、崩壊性、均一性に対し入り口温度、送風量、乾燥時間が利くことを示した。この工程においては、不具合が生じる領域が特定され、水分量の乾燥工程における軌跡（トラジェクトリー）が critical であるとの結論を得ている。又、この工程においては、近赤外による水分、FBRMによる連続モニターが行われている。（スライド41-48）

ICHQ8において定義され、説明されている「デザインスペース」について何を思い浮かべるかは議論の余地はあるが、上記3つ工程の中には異なった特性をもったデザインスペースが記述されていることに注目されたい。各工程において、それぞれの Quality Attribute（品質特質）に対しデザインスペースがどのような要因（運転パラメーター、入力条件など）のもとに形成されているかを抜きだしてみる。ほとんどの例は、製造装置など一定に構成された製造手順の範囲内（この後：同一製造構成内 intra-configuration）の各工程内におけるデザインスペースに関してである。例えば、混合・

打錠工程では、品質特質の崩壊性・溶解性に対しステアリン酸マグネシウムの量がパラメーターとなった。造粒工程では、品質特性としての分解（水分量）に対し造粒時間、消費電力がパラメーターとして挙げられた。乾燥工程においては、分解、崩壊、含量均一性（細粒発生による不均一）の品質特質に対し入り口温度、送風量、乾燥時間が運転パラメーターとなり顆粒の水分量軌跡が重要であるとされた。重要度（criticality: edge of failure の有無など）の差こそあれ、これらは同一製造構成のデザインスペースである。一方、造粒工程においては1 kgと25 kgの異なるスケールにおけるデザインスペースが論じられている。このようにスケールが異なる場合は、現実には同一の製造装置で行われことはなく、異なる構成の製造装置の組み合わせとなるであろう。そのような場合においても崩壊性、分解物を品質特質に置き、造粒時間、電力消費量をパラメーターとして管理できることを示している。このデザインスペースは2つの製造構成間のもので inter-configurational design space とでも呼ぶべきものである。これは、同一原理の機器の変更、製造場所変更の適格性の評価に応用可能なものである。又、造粒工程におけるマンニトールの粒子径の影響に関する知識は当該工程の管理に生かせるだけでなく、添加剤の新たな購入先の適格性評価など GMP の原材料変更管理に活用できるデザインスペースである。このモックでは一貫して、重要度に応じて、製造管理に強弱をつけるように記述がなされている。この点は、リスクマネジメントの観点から評価できる。

EFPIA は以上のようなデータに基づく製造管理を説明した上で以下の5点の一般的な提案をしている。

「

- ①（継続的改善）デザインスペース内における変更は行政に対する変更手続きを必要と

しないと、継続的改善を推進する。

- ②（リアルタイムリリース）プロセス理解があり、かつリスクマネジメントに基づく連続的 engineering confirmation がなされる条件下では品質管理試験の恒常的な実施は不必要であること。
- ③（バリデーション）連続的 engineering confirmation が行われる製造工程では3バッチの実製造の確認は不必要と考えられる。
- ④（スケール・場所の変更）デザインスペース内であれば、製造スケール、製造場所の変更は行政手続きを要しない。
- ⑤（安定性監視）市販後の安定性監視はデザインスペース内の変更及び GMP ルール目的のものは軽減すべきである。」

## C2 ICH 製剤開発 (Q8) ガイドライン

ICH Q8 ガイドラインから、新技術およびそれにもなう品質保証に関する記述を抽出する。「目的」において、「製剤開発の経緯の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。」、「製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。」とし、「デザインスペース（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）内で調整することは変更とはみなされない。」と合意された。申請資料には「最低限の記載が必要な事項としては、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こと」(以下、“At minimum”)とし、「以上のような (“At minimum”) 情報に加えて申請者は、原料特性、製造処理における代替法、製造工程パラメータ等について、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

ることができるような製剤開発研究を別途実施することも可能である。この項にこれらの追加情報を含めることで、原料の特性、製造工程や工程管理に対しさらに高度の理解を得ていることを示すことができる。このような科学的理解は、デザインスペースを拡大することを推し進める。こうした状況では、規制当局の取組みをより柔軟なものとする機会が存在し、例えば次のような点が促進される。

- ・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の減少につながる「リアルタイム」の品質管理（以下、“In addition”）とし、

“製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。”ことに踏み込んで記述している。一方、製造工程開発経緯では「製造工程の選択、製造工程管理、および製造工程の最適化（商業生産を想定したロットなど）を説明する。製造工程の選択についての説明、あるいは構成成分の妥当性を確認するために、利用可能な代替製造方法とともに、重要な製剤特性を考慮することは重要である。当該製品の製造に用いた装置の妥当性もここで考察する。製造工程開発の検討は製造工程の改善、工程バリデーション、連続的工程確認（適用される場合）及び必要な工程管理の論拠となるべきものである。—中略—製造工程開発プログラムまたは工程改善プログラムでは、製品の望ましい品質を確保するためにモニタリングまたは管理が必要となる重要な工程パラメータ（造粒終点など）を特定する必要がある。」としている。

### C3 改訂バリデーション基準

平成17年3月30日薬食監麻発第03300001号通知において（製造法の）バリデーション基準が改訂された。この基準の中で、新規の製剤・製法開発を行う場合に行われる「予測的バリデーション」は“工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定された製品の品質に影響を及ぼす変動要因に関して、その変動要因に対する許容条件が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証すること”と定義され、研究開発段階の工業化研究とGMPルール（品質管理・製造管理）が適用されるバリデーションとを明確にした。これによって、現時点で典型的に行われている新規開発製品の開発からGMPへの流れが国際調和に沿い、良く整理された。しかし、ICH Q8において認識されている、バリデーションの代わりになるとされる連続的工程確認は取り込まれてはいない。

## D. 考察

### D1 EFPIA モック・提案に対して

EFPIAのモック中に提示されている事例はQ8の“*At minimum*”はすべて網羅しようとする努力はされ、“*In addition*”に相当する部分はリスクに相応し対応しているように思われる。デザインスペース内における変更は行政に対する変更手続きを必要としないことはICH Q8の基本的方針であり、デザインスペースの確保・拡大を推奨するための重要項目と考えられる。「リアルタイムリリース」の提案そのものは原則的にみて、妥当と考えられる。ただし、規格及び試験法を適切に設定しておくことは必須であり、連続的工程確認の“質”及び対象にしているリスクに応じ、定期的に試験を実施することも考慮すべきである。我が国の承認書記載のルールにおいては試験法に代わる工程の試験を認めている。当モックにおいては試験法への代替という切り口からの説明は見当たらない。「バリデーション」及び「スケール・場所」の提

案は妥当と考える。「安定性監視の軽減」はデザインスペースの確保により、ある程度可能とは思えるが、そもそもGMPにおける「安定性監視」は想定しえない変化の監視であるので、100%なくすことは理に合わないのではないか。

モックにおいてはデザインスペースがQuality Attributeに対し記述されている。このことは我が国の承認書記載ルールにおいて、品質終点基準を決定し、記載することを奨励していることと通じる。上記妥当と考えられる提案すべてに対し、企業、行政とも今後の努力が必要である。企業側においては、デザインスペースの構築・確保という開発行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が必須である。行政側においては、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制のGMP調査段階での評価が課題となる。これには「リアルタイムリリース」提案における“代替試験”の評価、連続的工程確認とバリデーションの整理が含まれる。

## D2 事例研究の蓄積の必要性

“製剤の理解:product understanding”および“工程の理解:process understanding”を深める目的で、シンポジウム、研究発表会が行われ、さまざまな事例が公表されている（例えば参考文献5）。その中で、注目される論点に“製造工程の変動が頻繁に問題にされているが、工程に性能のそれほど変動があるわけではなく、入力変動（原材料、前工程からの中間製品の質の変動）が見かけの変動の主な理由ではないか”というものがある。原材料の品質変動が逸脱の原因であった例は数多く聞くため、上記の指摘には説得力がある。100バッチを越えるすべての製造実績データ（原材料の品質試験結果、工程試験結果、運転条件などすべて）を考慮した多変量解析をもとにした、「プロセスオミクス」とも呼ばれるような、工程理解・工程管理アプローチが実用化されている（参考文献6）。このアプローチでは、今まで想定していなかった（し

たがって、整理・解析されてこなかった）重要要因を抽出できる可能性を秘めているため大変興味深い。又、この報告においては、添加剤の規格内の品質変動など“避けられない”入力変動に対して、積極的に工程を調整しようというアプローチも記載されている。このような、事例の蓄積・共有およびその解析研究がICHQ8に示されている概念の具現化には必要である。

## D3 承認書記載方法についての課題

ICH Q8の基本概念に基づいた、製剤開発および製造法開発に関する申請資料が、製造法の承認書への記載事項の妥当性判断のベースになると考える。製造法のどの部分が承認事項であって、どの部分は変更に関し事前承認が要らないのかについての提案作成には、少なくとも“*At minimum*”の知識が必要である。さらに、柔軟性を求めるためには、“*In addition*”の知識を獲得し、デザインスペースの拡大が必要となる。“製剤の理解:product understanding”および“工程の理解:process understanding”を深め、かつそれらの知識の重要度を共通認識として持ち、申請添付資料、申請書を用い行政側に提案を的確に説明することが必須である。新技術を用いた製造工程の記述には次元のパラメーターによっては記載が困難なものもある。これらのデザインスペースの記述にはパラメーターの範囲のみではなく、多変量あるいは軌跡の記述の必要となろうが、これは記述の工夫で解決できる問題と考える。記述の困難さによって、新技術を排除するようなことがあってはならない。

EFPIAモックにおいて、ステアリン酸マグネシウムの量の変更は低リスクであると評価された。添加剤の量は、成分・分量欄の記載となり、変更には事前の承認が必要とされる制度となっている。この事例に限って言えば、厳密な行政手続きを要求するのではなく、柔軟な制度の運用が期待される。

EFPIAのP2モジュール3モックは議論のベ



ースになるため、大変評価すべきものと（繰り返し）考える。しかし、そこに書かれている内容、すなわちデータそのものではなく知識は、モジュール3ではなくモジュール2（QoS）に書かれるべきものと考える。

#### D4 行政の対応

PAT は企業においては研究開発部門と製造部門の協力関係を要求する。行政においても審査と監視の協同作業を要求し、陥りがちな縦割りの仕事の流れを改善するには良い機会ともとらえられる。

モックに基づく議論が一般的ルール構築には有益であるが、事例に対しては日本においては個別に判断していくしかない状況にある。米国では PAT のガイダンスを発行し、PAT 専門の審査チームを編成している。このことは、新技術に基づく申請・提案に対しては審査部門と調査（査察）部門の協同作業が強く求められるところである。

#### E. 結論

EFPIA のモックにおいては、科学・リスクマネジメントに基づいた製剤開発・製造工程開発および製造管理の戦略が記載されている。又、特性の異なるデザインスペース例が提示されている。このような具体例は ICHQ8 において上位概念として示されているデザインスペースがどのようなデータに基づき構成されるのか、又、得られた知識を製造工程管理にどのように生かすべきかを具体的に議論するうえで大変有用である。ICHQ8 ではこのモックで提示されている特性の異なったデザインスペースの整理までは行われていない。今後さらなる事例が公表され、それに基づきデザインスペースについて議論が深まることを期待する。5つの一般的な提案のなかには ICHQ8 の基本概念・合意を確認しているもので当然と考えられるものもあるが、リアルタイムリリースのように全体的な品質保証を考慮して導入の是非を議論すべきものもある。

る。

デザインスペースの構築・確保という開発行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が必須である。行政側においては、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制の GMP 調査段階での評価が課題となる。

謝辞：モック P2 の情報を提供、説明をしていただいた欧州製薬協（EFPIA）の Chris Potter 氏をはじめとする PAT チームに御礼申し上げます。

#### F. 健康被害情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

檜山行雄 坂本知昭：GMP をめぐる動向について、医薬品研究 37(1) 42-56 (2006)

##### 2. 学会発表

檜山行雄 “医薬品の品質保証における承認書の役割” 製剤機械技術研究会大会講演 2005 年 4 月 東京

檜山行雄 ‘Process Analytical Technology と医薬品品質保証の展望’ インターフェクス ジャパンセミナー 2005 年 5 月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証と Process Analytical Technology’ 化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演会 セミナー、秋田大学、2005 年 7 月

檜山行雄 “製剤開発とリスクマネジメント” 製剤機械技術研究会 第 15 回大会 講演 2005 年 10 月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証に係わる最近の動向について’ 製薬協 GMP 事例研究会 2005 年 11 月 大阪、東京

Yukio Hiyama, ‘Global GMP Harmonization- Japanese Perspective’ ISPE European GMP Conference, 2005 年 9 月 チェコ プラハ

Yukio Hiyama, 'Japanese CMC Review System with Quality overall Summary' AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC Assessment, 2005年10月 米国 ワシントン

## H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

## 添付資料

添付資料1 バリデーション基準

添付資料2 欧州製薬協スライド

添付資料3 ICHQ8 製剤開発ガイドライン抜粋  
参考訳

## 参考文献

(1) 平成16年度 厚生労働科学研究「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」中間報告書 主任研究者 奥田晴宏

(2) バリデーション基準

(3) ICH Q8 製剤開発ガイドライン

(4) 平成15年度 厚生労働科学研究 分担研究報告書「製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向調査研究」 分担研究者 檜山 行雄

(5) 第9回欧州アーデンハウスシンポジウム—Process Understanding ((製造)プロセスの理解— (2004年3月23日—24日ロンドン) 以下に会議の主要論点を記す。

① 医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由は、規制の妨げ、開発スピードが要求され本質的な“品質”が忘れられ建前が横行したことがあげられた。

② プロセス管理の重要点は変動を管理することが本質である。今までGMPでは逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対する special cause が追跡されたが、special cause はほとんどなく通常の変動要因 (normal cause) に対する解析がおろそかす

ぎたのではないか。

③ 企業からさまざまな新分析法を応用したデータとりがここ1年で行われた。その結果想定していた以上に、今までのブラックボックスが理解され、次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。

④ 承認規格をもってプロセスを管理するような不条理が製薬業では多く行われた。承認規格の目的を国際的に議論し直す必要がある。

⑤ 調和会議で製剤開発、リスク管理がとりあげられているが、これらの結果を新薬申請書のモジュール2、特に日本が要求しているやり方にまとめるのが良いのではないか。

(6) PAT - Multivariate Data Analysis (MVDA) James Cheney、日本製薬工業会 GMP 事例研究会発表、平成17年11月

#### 第4 バリデーション基準

1. 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定するバリデーションについては、以下の「バリデーション基準」及び「バリデーション基準の運用について」に基づいて実施すること。

##### 2. バリデーション基準

(1) バリデーションの目的バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下この基準において「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。

##### (2) 定義

ア. この基準で「期待される結果」とは、目的とする品質の製品を製造するため、個々の設備、工程及び製品が満たすべき具体的かつ検証可能な規格又は基準をいう。

イ. この基準で「製造を支援するシステム」とは、製造用水供給システム及び空調処理システム等をいう。

ウ. この基準で「設備の適格性の確認」とは、製造設備、計測器、製造環境制御設備等の設備が適切に選定され、正しく据え付けられ、設定された仕様に適合して稼働することを設備の据付時及び保守点検時に確認することをいう。

エ. この基準で「校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて製造行為中に使用される計測器の表示値と真の値との関係を求めることをいう。

オ. この基準で「稼働性能適格性の確認」とは、チャレンジテスト等の手法により、製造手順等が、予想される操作条件の範囲全体にわたり、意図したとおり稼働すること（期待される結果を達成していること。）を確認することをいう。

カ. この基準で「チャレンジテスト」とは、ワーストケースにおいても期待される結果を達成していることを確認することをいう。

キ. この基準で「ワーストケース」とは、標準操作手順の範囲内での工程許容条件の上限又は下限をいう。

ク. この基準で「実生産規模での確認」とは、当該製造所の構造設備等を用いて、個々の設備、工程及び製品の品質等が期待される結果を達成していることを、実生産規模で製品を製造（原則3ロット）することによって確認することをいう。

ケ. この基準で「予測的バリデーション」とは、この基準（3）に示す実施対象の各々について、工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定された製品の品質に影響を及ぼす変動要因（原料及び資材の物性、操作条件等。以下この基準において単に「変動要因」という。）に関して、その変動要因に対する許容条件が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。

コ. この基準で「工程管理の定期照査」とは、製造販売承認取得後等、日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認することをいう。

サ. この基準で「変更時の再バリデーション」とは、製品の品質に大きな影響を及ぼす原料、資材、製造工程、構造設備等の変更をした場合に実施するバリデーションで、予測的バリデーションの場合と同様に、あらかじめ特定された変動要因に対する許容条件が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。

シ. この基準で「定期的な再バリデーション」とは、工程の性質や製品の品質への経時的な影響を定期的に再確認するために実施するバリデーションで、製造頻度及び工程管理の定期照査の結果等を考慮して実施時期及び実施項目を定め、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。

ス. この基準で「回顧的バリデーション」とは、十分確立されている製造工程に対して集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析することをいい、実生産規模での確認を行うかわりに例外的に実施するものをいう。

セ. この基準で「コンカレントバリデーション」とは、製造運転のデータが、限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の理由により、予測的バリデーションや変更時の再バリデーションとして利用できない場合に、実生産に合わせて行うバリデーションをいう。

(3) 実施対象製造業者等は、原則として次に掲げる項目を対象として該当する製品の製造手順等のバリデーションを実施しなければならない。イ. 及びウ. については、設備又は機器単位ごとに実施しても差し支えなく、また、ウ. については、合理的な根拠に基づき、指標となる成分のみをもって評価しても差し支えない。

ア. 製造工程

イ. 製造を支援するシステム

ウ. 洗浄等の作業

(4) バリデーション手順書

ア. 医薬品・医薬部外品GMP第8条第4項第2号(第32条において準用する場合を含む。)のバリデーションに関する手順書には次に掲げる事項が定められなければならない。

(ア) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項に規定する製造業者等があらかじめ指定した者(以下「バリデーション責任者」という。)の責務等に関する事項

(イ) この基準(5)イ. に掲げる各バリデーションの実施時期(タイミング)に関する事項

(ウ) この基準(5)ア. の計画書の作成、変更及び承認等に関する事項

(エ) バリデーションの実施結果の報告、評価及び承認(記録方法も含む。)に関する事項

(オ) バリデーションに関する文書の保管に関する事項

(カ) その他必要な事項

イ. バリデーション手順書は、この基準(3)に示す実施対象に対して、この基準(5)の規定に適合するように作成されていなければならない。

ウ. バリデーション手順書には、作成者及び作成年月日並びに改訂した場合においては改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由を記載しなければならない。

エ. 製造業者等は、バリデーション手順書の内容についての改廃に係る手続きを明確にしたうえで、バリデーション手順書を適切に管理しなければならない。

(5) バリデーション責任者の責務バリデーション責任者は、バリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。

ア. バリデーション手順書に基づき製造しようとする製品について、製造手順等に関してバリデーションの実施計画書(以下「計画書」という。)を作成すること。計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。

(ア) 項目

(イ) 当該項目のバリデーションの目的(バリデーション全体の目的を含む。)

(ウ) 当該製造手順等の期待される結果

(エ) 検証の方法(検証結果の評価方法を含む。)

(オ) 検証の実施時期

(カ) バリデーションを行う者(担当者)の氏名

(キ) 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由

(ク) その他必要な事項

イ. この基準(5)ア. の計画書に従い、次のバリデーションを実施すること。

(ア) 製造販売承認を受けるとき及び法第80条第1項に規定する輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品を製造しようとするときに受けなければならない適合性調査に当たっては、予測的バリデーション(予測的バリデーションの実施項目は別紙3-4-1を参照。)

(イ) 製造販売承認取得後及び法第80条第1項に規定する輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品の製造開始後5年ごとに受けなければならない適合性調査に当たっては、別紙3-4-2に規定する各バリデーション。

(ウ) 一変承認を受けようとする際に受けなければならない適合性調査に当たっては、別紙3-4-2に規定する変更時の再バリデーション。

ウ. バリデーションの結果を判定し、期待される結果を達成していることを確認すること。

エ. その他医薬品・医薬部外品GMP省令第13条に規定する業務

(6) 適用の特例次に掲げる製品については、この基準の適用を除外し、別途バリデーション基準を定めるものとする。

ア. あへん系麻薬を原料とする製品