

200735015A

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

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的な

プロセス構築に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 奥田 晴宏

平成20(2008)年4月

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

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的な

プロセス構築に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 奥田 晴宏

平成 20 (2008) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 1
奥田晴宏

II. 分担研究報告書

1. 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究 9
－Minimal approach としての原薬・製剤開発研究のあり方に関して－
奥田晴宏
2. 製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究 59
四方田千佳子
3. 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究 73
－重要工程におけるデザインスペースの設定及び
Control Strategy としての Real Time Release 等の研究－
檜山 行雄
4. CTD 様式の製造方法申請資料に対する審査の実態に関する研究 181
山田 博章

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 193

IV. 研究成果の刊行物・別刷 194

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)
総括研究報告書

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究

主任研究者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長

研究要旨

医薬品品質保証システムのパラダイムが国内外で大きく変貌しつつある。国内的には改正薬事法の施行に伴う製造方法・工程管理の承認要件化と軽微変更制度の導入であり、国際的な動向としては ICHQ8~Q10 で検討されている新たなガイドライン (GL) である。これら GL は科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル (開発から市販後) 全般に適用可能な調和された品質システムを開発することを目標とし、Q8GL 「製剤開発」では最新の科学と品質リスク管理に基づいた製剤開発を Enhanced Approach として推奨している。一方で現在実施されている製剤開発の手法 (Baseline Approach) に関しても否定するものではない。ただし、製薬会社が獲得している当該医薬品の製造・品質特性に関する知識に応じ規制の弾力的な運用が可能になることを本 GL は期待している。quality by design、design space、などの概念が enhanced approach の中で取り扱われている。本研究はこの様な国内における制度改革及び医薬品産業のグローバル化を踏まえ、日本の実情に適した確実かつ効率的な医薬品品質保証システムを構築するために、開発～承認申請の過程を再検討することを目的とする。

昨年度、製造と審査の抱える現状を分析した。製造に関しては工程および処方の両面から解析した。平成 19 年度は、昨年度研究と Q8 ガイドライン付属書がステップ 2 合意に達したことを踏まえ、新しいパラダイムに適応した新薬承認申請に必要な添付資料が備えるべき事項とその取扱いを検討した。検討対象は化学薬品原薬及び製剤に関する CTD 様式添付資料「製造方法」および「製剤開発の経緯」とし、品質特性の一貫性を確保するための製造方法および工程管理の要件を明らかにするための研究を実施した。研究組織は国立衛研、総合機構、産業界 (研究協力者) の産官学の研究者から構成した。

原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究： 製造許容パラメータの範囲 (Proven Acceptable Range) と操作範囲 (又は検討範囲や想定範囲) との関連付けを考察することも重要か否かを特定するための有力な手法となりうるが、そのために必要なデータの取得が at minimum な開発では困難であることが併せて指摘された。その後、議論を深めるために、欧州製薬団体連合会が作成したモック案を参照し、具体的な化合物・製剤例を用いて、「Minimal Approach」の観点からの CTD 第二部の記載方法について検討を開始し、記載のポイントを含めたドラフトの作成に至った。

製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究： 製剤の処方量に関して幅記載を想定したモデルケースを取り上げ、その承認申請書のモジュール 2 及び製造方法への記載方法及び妥当性を化学的に示すために必要とされるデータの例を検討した。妥当性を示すデータとしては、添加剤の品質特性と製剤の品質特性との関連性等が想定された。モデルとして、浸透圧が放出を制御する特殊なカプセル剤において、カプセル表面のコート剤のアセチル基置換度とその皮膜量が水分透過性、すなわち薬物放出性に影響を及ぼす例を取り上げた。また、同時に同製剤の処方幅を幅記載としない場合の取扱いについても記載した。

原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究： 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究では Design Space (DS) 構築及び“Real Time”の品質保証に基づいた品質管理 (“Real Time Release ; RTR”) のアプローチを、モデル製剤を設定の上、検証を行った。さらに、モデル製剤を用いた上述のような取り組みを記載した モック P2 (CTD 第 2 部品質に関する概括資料 2.3.P.2 製剤設計の経緯) を作成した。

CTD 申請の製造方法添付資料に対する審査の実態に関する研究： 改正薬事法施行後に申請され

た品目について、申請書の記載及び製造方法に関する申請資料（CTD M2.3）について申請者側に提示した照会事項を集約しその内容について検討し、申請時に必要とされる情報について具体化した。照会事項を集約しその内容について検討し、審査過程で必要とされた情報を抽出できた。

分担研究者

奥田晴宏(国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長)

四方田千佳子(国立医薬品食品衛生研究所薬品部第二室長)

檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長)

山田博章(医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部審査役)

A 研究目的

医薬品産業のグローバル化と医薬品質保証パラダイムシフトの中で如何にわが国の医薬品品質保証を確実かつ効率的に実施するかは大きな厚生行政課題となりつつある。

薬事法の改正により、製造と販売が分離し、最終的に市場に医薬品を提供する業者が医薬品品質の責任を負うとする製造販売業制度に移行したことにより、委受託の完全自由化が可能になった。この事は海外生産を含め大きなビジネスチャンスを創出したが、反面医薬品製造を適切に管理するための新たな制度を確立する必要性を生じさせた。製造方法・工程管理の承認要件化や軽微変更制度はその現れである。制定されたばかりのこれら制度を適切に運用するための方策を講ずる必要がある。

一方国際的には、規格中心の品質保証から製造方法・工程管理を含めた総合的品質保証制度に向けて努力が傾注されている。最近ではリスクに応じた製造管理と継続的な改善を可能にするシステム構築とその反映である規制緩和が議論されている。わが国もこの議論の流れの中にあり、対応が求められている。

このような国内外の状況で、わが国の医薬品の品質を将来にわたって確保可能な規制あるいは開発システムの実現のために、新薬開発～承認申請・審査の過程を見直すことは緊急の行政課題の一つである。

本研究は、国際動向を十分に反映しつつ日本の実情に適した開発～承認申請・審査段階における確実かつ効率的な医薬品質保証システムを確立することを目的とし、化学薬品原薬及び製剤の品質（規格及び特性）の一貫性を確保するための製造方法および工程管理の要件を明らかにするため、以下の4分担課題研究を実施する。

施する。

1. 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究
2. 製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究
3. 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究
4. CTD申請の製造方法添付資料に対する審査の実態に関する研究

なお、分担研究者奥田は、製造工程管理の変更や原材料の変動等が原薬（低分子化合物）特性の変動に及ぼす影響を考察し、医薬品の品質保証の要件を主に原薬のサイドから考察することを目的として研究に着手した。しかしながら、以下の理由1)～3)により、予定を変更し、原薬に関する研究は平成20年度以降に実施することとし、平成18年度は製剤に関する研究を優先して実施することとした。

- 1) ICHで予定していた原薬の製造方法開発に関するガイドライン作成の作業が大幅に遅れ、ドラフトも発表されていないこと。国際的動向を確認してから作業を実施することが望ましいこと。
- 2) Baseline approachの概念は原薬及び製剤に共通する部分も多いと想定され、Baseline approachに関して取り扱うことは原薬研究にとっても有意義と思われること。
- 3) Baseline approachは多くの企業が今後も採用する製剤研究のあり方であると考えられ、重要度が高いこと。

B 研究方法

B-1 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究：

Q8 ガイドライン、欧州製薬団体連合会が作成したモック案などを参照し、Q8 のコンセプトの理解に努め、2007年11月に Step 2 に到達した Q8 付属書を精査すると共に、参加企業での重要工程の選定基準に関する活用事例を持ち寄り検討した。

- ・ ICH ガイドライン Q8「製剤開発」（薬食審査発第 0901001 号、平成 18 年 9 月 1 日）

- ICH ガイドライン Q8 Annex 「製剤開発付属書 (Step 2)」
- A guide to EFPIA's Mock P.2 document (Pharmaceutical Technology Europe, December 2006)
- 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について 薬食審査発 0210001 号(平成 17 年 2 月 10 日)
- バリデーション基準について 薬発 158 号 (平成 7 年 3 月 1 日)

B-2 製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究：

研究班の中で、情報提供可能な事例を抽出し、本研究テーマのモデル製剤として適しているか否かについて個々の事例で検討した。次に、選択したモデル製剤に関する処方、製法に関する情報を文献、特許に基づいて調査し、処方成分と製品特性のプロフィールを決定した後、モック QOS P2 草案の作成を開始した。

B-3 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究：

B-3-1 デザインスペースサブグループ

管理戦略に基づくデザインスペースの構築のための展開を、①リスク評価、②製造工程の開発及び重要工程の特定、③更なるリスク評価を軸として検討した。

リスク評価においては、初期リスク評価を行いながら製剤設計を確定後、リスク評価する項目を絞り、欠陥モード影響解析 (FMEA) を用いて製剤工程開発、管理戦略適用といった段階を踏んでデザインスペースを確定した。製剤開発の段階毎に FMEA で繰り返し評価しながら、最終的にリスク受容できるレベルになることを確認した。

重要工程の特定においては、実験計画法や各パラメータが製剤品質に対して識別性のある試験法の開発、更には PAT の手法をどのように取り入れれば、効率良く目的とするデザインスペースを構築することができるかについて議論を重ねた

B-3-2 品質管理リアルタイムサブグループ

事例研究については、①厚生労働省科学研究費補助金・分担研究「含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験」、②ISPE カンファレンスでのFDAパイロットプログラムの報告、③欧州製薬団体連合会 (EFPIA) による申請資料モック (Draft No. 5. 0) を取り上げ、有効性及び

安全性確保に必要な品質保証の考え方を整理し、一定の品質が得られる製剤製造を保証するためには、どのレベルでどのような品質確認を実施することが効果的かについて、事例毎に提案している管理手法や管理戦略に関する情報を整理した。又、事例毎に提案されている管理戦略が製品品質の継続的改善に繋がる可能性について考察した。事例研究で得た情報を参考にモック CTD の検討を行った。同時に製剤開発のパートで議論しきれない部分については、P3 製造から P5 製剤の管理にまで拡張して議論した。

B-4 CTD 申請の製造方法添付資料に対する審査の実態に関する研究：

新製剤の申請内容を含む化成品を有効成分とする新医療用医薬品 (ただし剤型追加のみの申請及び後発医療用医薬品の申請は含まない) のうち、平成 19 年 4 月から平成 20 年 3 月までに初回面談を実施した品目について、審査側から申請者側に提示した製造方法に関する初回面談後照会事項を調査した。収集された照会事項は内容について一般化して分類、集計し、申請時の申請書及び申請資料内容について審査側が不足していると認識した情報を抽出し、考察した。

(倫理面の配慮)

本研究は医薬品の品質ガイドライン、一変申請の実態調査等に関する研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果及び考察

C-1 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究：

C-1-1 「Minimal approach」と従来法の比較

「Minimal approach」に対する理解を深めるため、我が国の製薬会社が開発段階で実施していた (または今もしている) 製剤開発研究 (以下従来法と呼ぶ) と比較し、製剤開発研究の「Minimal」の取り組みにおいては、製剤開発の検討手法としては基本的に従来法の踏襲でもよいが、その検討結果を十分に整理し、得られた知見を判りやすく申請資料に記載し、審査する側との知識の共有化を達成することが極めて重要であるとの認識で一致した。

C-1-2 「Minimal approach」の期待するもの

その期待される内容は、主に、Q8 本文に記載される「最低限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が挙げられる。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」である。ただし、Q8ガイドライン本体では「重要」の定義、重要な程度を特定するための Minimal approach としての方策については取り上げられていない(この問題に関しては次節C-3およびC-4で取り扱う)。

C-1-3 リスクマネジメントの活用

「Minimal approach」では、重要工程・重要パラメータを特定し、その制御手法を明確にすることが必要であり、リスクマネジメントを活用することが望ましいとの結論に達した。

具体的には、重要工程・重要パラメータ抽出の方法として、製剤開発検討初期は簡便なリスクマネジメントツール(特性要因図など)を利用し、開発に応じて、予備危険源分析(PHA)あるいは欠陥モード影響解析(FMEA)など高度な解析ツールを用いるものとした。

C-1-4 重要工程に関する研究

我が国のガイドラインを調査するとともにさらに研究協力者の所属する製薬会社の重要工程の事例や重要工程か否かの判断基準に関して検討を重ねた。その結果、我が国では、重要工程の判断基準について、薬事法改正に伴う承認申請書の製造方法欄記載整備における考え方が、多くの企業で共通の基準となっていることが判明した。すなわち、薬食審査発第0210001号に明記されている、「製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連のあるパラメータを含む工程」、を重要工程とするものである。

また、「バリデーション基準について」(平成7年3月1日、薬発158)では「製品の品質に及ぼす影響の大きい製造工程」を重要工程とし、固形製剤の含量均一性については、混合、造粒、打錠、充填工程を、溶出性については、打錠、造粒工程を重要工程として例示している。これらの通知で示された考え方を参考にしつつ、企業が保有する知識を活用し、重要工程と判断することが多くの企業で実施されており、有力な方法となっている。

C-2 製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究

C-2-1. モデル製剤の選択

一般的に医薬品の有効性、安全性に影響する品質特性のうち、添加剤特性との間での相関関係から評価しやすいものとして溶出性をとりあげることとした。配合量が溶出性に直接影響を与えるものとしてはコーティング剤、特に放出制御製剤のコーティング剤については、その配合量と製剤からの薬物放出性を論ずる上で理解が容易であり、本研究の目的に最も適したものと判断され、これを選択した。

次に、研究班メンバーの中から放出制御製剤の開発経験のある企業の事例を基に調査を行い、添加剤特性と溶出性に関してモデル製剤として採用可能か否かについて精査した。その結果、放出制御膜成分である酢酸セルロースの品質特性が水分透過性に影響する事例が見出され、酢酸セルロースを配合した浸透圧ポンプ型薬物放出システムからなる放出制御製剤をモデル製剤として採択した。本放出制御システムは、ALZA社が開発したOROS®(Osmotically Controlled Release Oral System)として知られているものである。

C-2-2. 資料概要例の作成の基本コンセプト

資料概要例(モック QOS P2)の作成に際しては、ストーリーの骨格を明確化し、研究班メンバーの認識を一致させるために、以下のそれら6つの基本的なコンセプトについて検討した。

1. 浸透圧ポンプ型薬物放出システム
2. 高溶解性、高吸収性の有効成分を含む製剤
3. 酢酸セルロースを主たる膜構成成分とする放出制御製剤
4. 酢酸セルロースのアセチル基置換度に依存した水分透過性
5. アセチル基置換度/水分透過性/コーティング量/薬物放出速度の関係に基づくデザインスペースの構築
6. 製造工程中における製剤機能(品質)を保証するための管理戦略の提案

本製剤の薬物放出システムを以下のように想定した。本製剤は有効成分を含む錠剤を核として、これを取り巻くように半透過性の皮膜がコーティングされたフィルムコーティング剤であり、皮膜には製剤中の薬物が放出されるための細孔(オリフィス)が施されている。投与された後に、消化管内で水が皮膜を透過し、内核中に含まれる膨張性の高分子及び水溶性の塩が水分を含むことによって製剤中の浸透圧

が上昇し、一定の速度で細孔を通して薬物が溶液あるいは懸濁状態で放出される。

C-2-3. 製造販売承認申請書添付資料概要例の作成

「ヨコヅナ錠」製造販売承認申請書添付資料概要例の構成は、CTD第2部（2.3.P.2）の記載項目に従った。作成にあたっては、平成19年11月にICH運営委員会にて承認されたQ8R1ガイドライン案（製剤開発付属書、ステップ2）も参考とし、標的製品プロファイル（Target Product Profile）の提示とリスクマネジメントの原則に基づく記載を考慮した。本年度は、2.3.P.1から2.3.P.2.2までの基本部分について記載内容を検討した。

C-3 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究

C-3-1 Target Product Profile（標的製品プロファイル）の設定及び初期リスク評価

本製剤における最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略の構築は、以下のアプローチで取り組んだ。

1. 標的製品プロファイルの設定及び初期リスク評価
2. 製剤処方及び製造工程のリスク評価
3. 重要工程の特定及び重要工程が錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討
4. その他工程の錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討
5. 管理戦略としてのデザインスペース（Design Space）の検討及び構築
6. 重要工程におけるリアルタイムリリース（Real Time Release）の検討及び構築
7. 管理戦略適用後のリスク評価

C-3-2 製剤処方及び製造工程のリスク評価

製剤処方及び製造工程のリスク評価は、製造工程を開発する前の段階でのリスク評価を示している。

初期リスク評価でリストアップしたハザードである工程パラメータは、「混合工程」「打錠工程」といった工程の括りとして扱ったが、初期リスク評価を経て「打錠圧」「打錠スピード」「混合時間」といったように、評価項目をブレイクダウンしながら絞り込んだ。

製剤開発を進行する上では、開発初期のリスクアセスメント結果に対してリスクコントロールを行った際に繰り返しリスクアセスメントをすることが重要であることから、リスクコ

ントロールの有効性を監視し、リスク発生の確率、重大性及び検出性を評価するのに適したリスクマネジメント手法の一つである FMEA を選択した。

C-3-3 重要工程（Critical Step）の特定及び重要工程が錠剤の品質特性（Quality Attribute）に及ぼす影響の検討

最終品質規格に影響する因子をデザインスペースの対象因子とした。

前述した FMEA にて抽出された高リスク因子を重要工程パラメータとして扱い、それぞれのパラメータに対する品質規格項目への影響度を小スケールにて検証することとした。

まず、モデル薬物が BCS クラス 2 であることから、各パラメータの品質、あるいは消化管からの吸収性に及ぼす影響を検出することが可能となる溶出試験法を設定し、ヒトでの吸収性の面から主要因子（本モック P2 では原薬粒子径）の管理幅を特定した。その他の高リスクパラメータに対しても同様に検証し、それぞれの検討結果から許容幅として考えられる範囲において実験計画法を取り入れ、各パラメータの相互作用を検証することとした。なお、本事例においては、各パラメータ間の相互作用は認められないこととした。

更に、高リスク以外の因子で、最終品質規格に影響を及ぼす可能性のある因子について検討を加えた。本事例では、直打法という製造作業を考えたとき、各種混合条件や原薬粒子径等が混合末の均一性に影響することが考えられることから、この工程についての検討を行うこととした。

C-3-4 管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築

本モデル製剤のデザインスペースは、インプット変数、工程パラメータ及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした。

まず、臨床上の品質を評価する上で指標となる溶出性、含量均一性及び定量といった品質特性と各パラメータとの関係を考察し、管理戦略及びデザインスペース構築の検討を行った。

溶出性：原薬の粒子径をデザインスペースのインプット変数とすることとした。

含量均一性：インライン近赤外分光計（NIR）を用いた混合均一性モニタリングによる混合終点管理により、最終製剤において適切な含量均一性が得られることを確認し、NIR による混合均一性の管理幅をデザインスペースの構成

要素とすることとした。

定量:出力品質変数として定量値の規格範囲を設定し、管理戦略として錠剤の平均質量を管理することとした。

滑沢剤混合時間、打錠圧についてもデザインスペースの構成要素とすることとした。

標的製品プロファイルにおいて、有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための最終製品規格項目として上げていた定量、含量均一性及び溶出性、並びに原薬の加水分解による不純物生成を管理するため水分をデザインスペースの構成要素とすることとした。

最終的に、上記のデザインスペースの構成要素に相互作用がないことから、平行座標軸法を用いてデザインスペースを記述することとした。

C-3-5 重要工程におけるリアルタイムリリースの検討及び構築

これらの事例研究からの情報とデザインスペースサブグループとの製剤開発パートの検討結果に基づき、本研究で作成したモック P2 事例の中では、溶出試験、含量均一性及び含量は、リアルタイムリリース可能な規格試験項目であると判断した。溶出試験は、ステアリン酸マグネシウム比表面積、原薬粒子径、滑沢剤混合時間及び打錠圧を管理することでリアルタイムリリース可能と判断した。含量均一性は、混合工程での主薬混合均一性と打錠工程の打錠圧を管理することで、含量は混合工程の混合末含量と錠剤質量を管理することで、各々リアルタイムリリース可能と判断した。

又、混合工程及び打錠工程でのモニタリング方法及び管理方法に関する CTD への記載内容についても検討した。検討の結果、今回の事例研究における議論の結果、リアルタイムリリースを実現させるために、複数の工程にまたがって管理する提案内容となった。

工程管理試験を用いたリアルタイムリリースを実践した場合の、通常の出荷試験の設定の必要性について議論した。リアルタイムリリース以外の想定される試験とその理由を管理戦略の項に記載し、該当する試験法を「P5 製剤の管理」の規格及び試験方法の一覧(表)にまとめておくことにした。

C-3-6 管理戦略適用後のリスク評価

製造工程開発後に評価された高リスクは原薬粒子径で、中リスクは重要工程のパラメータである混合時間と打錠圧である。原薬粒子径は、設定したデザインスペース内で受け入れ管理

することによって、混合時間及び打錠圧は、管理戦略としてモニタリングしながらシステムチックに管理することによって低リスクにリスク低減できたと判断した。

CQA は、初期リスク評価の段階から特定し始め、ICH Q8 付属書(ステップ2)に記述されているように初期リスク評価から FMEA の評価に進むに際して、製品知識や工程理解に応じて修正を行った。本モック P2 のように初期リスク評価を終了した段階で、一部の工程パラメータでクリティカルなもの(CPP)を特定する場合もあるが、最終的には製造工程開発後のリスク評価(FMEA)で CPP を特定した。

管理戦略を適用後に行うリスク評価は製剤開発の最終の評価であるが、この段階では全てのリスクに対してリスク受容したことを表明することが重要となる。なお、評価の初期においてクリティカルと判断した工程パラメータは、最終的にリスク受容できるレベルにリスクを低減したとしてもクリティカルと定義した。

C-4 CTD申請の製造方法添付資料に対する審査の実態に関する研究

調査対象26品目に関して審査側から申請者側に提示された製造方法に関する初回面談後照会事項の数は計198件であった。調査対象26品目中8品目がマスターファイル(MF)を利用した申請形態であった。

照会事項の内容を分類すると、申請書における記載が不十分であり記載する情報を追加する必要があると判断された「記載不十分」、審査側が妥当性を判断するうえで説明が不十分であり主にCTD M2.3において追加情報が必要と判断された「説明不足」の大きく2つに分類される。

C-4-1 申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳(原薬)

原薬に関して申請書の記載が不十分と判断された内容を分類すると、記載方法の不備とされたものが一番多く、ついで工程管理の管理項目の記載に関するもの、プロセス・パラメータの記載に関するものが多かった。

工程管理の管理項目に関する記載では、重要工程及び重要中間体も含め、品質を確保する上で管理項目の設定が不十分とされたケースがほとんどであった。プロセス・パラメータの記載に関するものは、通常必要と思われる目標値/設定値等の記載を求めたものであった。その他の内訳としては、原材料の管理値の記載を求

めたものが複数件含まれる。

C-4-2 申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳（製剤）

製剤に関して申請書の記載が不十分と判断された内容を分類すると、工程管理の管理項目の記載に関するもの、記載方法の不備とされたものが多く、審査側の判断で重要工程の設定が必要とされたケースも少なくなかった。一方、審査側の判断で、新たに一部変更承認申請事項の設定を求めたケースは1件のみであった。

工程管理の管理項目に関する記載では、個々の具体的な事例は様々であるが、重要工程も含め、品質を確保する上で管理項目の設定が不十分とされたケースである。

C-4-3 CTD M2. 3等において説明不足とされた照会事項の内訳（原薬）

原薬に関して提出されたCTD M2. 3等で説明不足とされ追加説明を求めた事例の内容を分類すると、工程管理方法について説明を求めるもの、工程管理の妥当性に関するものが多く、次いで軽微変更届出事項と設定した妥当性、再加工工程の妥当性、プロセス・パラメータの妥当性及び重要工程設定根拠について説明を求められていた。

なお、本集計にはMFの利用による申請も含まれており、MFの利用による申請割合を考慮すると、MFの利用による申請では、製造販売業者による申請と比較し照会事項の数は多い傾向にあったが、内容的には大きな相違は認められなかった。

工程管理方法に関する照会事項は、様々なケースがあるが、2つの合成経路が併記されているもの、「必要に応じて」、「及び／または」等の工程管理方法について説明を求めるようなケースが複数認められた。工程管理の妥当性に関する照会事項は、審査側が申請書の記載の妥当性を判断する上で工程バリデーション（パイロットスケールでの科学的評価も含む、以下同様）に関するデータを求めるものが主であった。

C-4-4 CTD M2. 3等において説明不足とされた照会事項の内訳（製剤）

製剤に関して提出されたCTD M2. 3等で説明不足とされ追加説明を求めた事例の内容を分類すると、工程管理の妥当性に関するもの、軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものが多く、次いでプロセス・パラメータの妥当性に関するもの、工程管理方法に関するもの、

再加工工程の妥当性に関するものが続いた。

工程管理の妥当性に関する照会事項は、原薬と同様、審査側が申請書の記載の妥当性を判断する上で工程バリデーションに関するデータを求めるものが主であり、工程管理を不要とする妥当性に関する内容も含まれていた。

どこまで申請書に詳細な情報を記載するかで申請者側と審査側に認識のギャップが存在する。申請者側はGMP対応事項も含め完全な背景情報を熟知したなかで品質確保の上で必要な事項のみを申請書に記載しているのに対し、背景情報を持たない審査側は品質確保の上で申請書に記載された情報のみではその可否を判断できないというのがそのギャップの原因ではないかと思われる。

D. 結論

D-1 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究：

Q8 ガイドライン、欧州企業製薬団体が作成したモック案、Q8 補足文書を精査することで、「Minimal approach」での主要なポイントとして、①標的製品プロファイルの設定、②提案処方と製造プロセスの品質リスクマネジメント、③重要品質特性、重要工程・重要パラメータの特定、④管理戦略の提案、が挙げられた。

欧州製薬団体連合会が作成したモックはICH Q8GL の理解促進を目的に作成された仮想の製剤開発に関するCTD様式の申請資料であり、Enhanced approach の観点から製剤開発を実施した場合の品質リスクマネジメント、開発データパッケージ、及びそれらデータに基づくデザインスペースやPATの利用等を含めた管理戦略が記載されている。本研究では、Enhanced approach との対比が可能であることより、当該モック案の製剤特性及び製造工程をベースに Minimal approach での製剤開発プロセスを検討し、記載のポイントを含めたドラフトの作成に至った。

D-2 製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究：

科学的に妥当な製剤開発を行った場合において、添加剤の処方量の幅に対する柔軟性を日本の制度の中でどのように取り上げることが可能であり、製造販売承認の審査の過程で申請者側からどのような情報の提示方法が望ましいかを検討するために、モデル製剤を設定し、製剤の重要品質特性に及ぼす添加剤特性の影響及び製造工程の影響を考察しながら、品質に

係わる承認申請資料概要の例（モック QOS P2）を作成するための作業を行った。

その結果、添加剤の機能が製品の品質特性に直接反映される例として放出制御製剤がモデル製剤として適していると考えられ、浸透圧ポンプ型薬物放出システムを有する経口徐放性製剤「ヨコヅナ錠」に関する資料概要の検討を開始した。概要の作成にあたっては、Q8R1 ガイドライン案も参考とし、標的製品プロファイル（Target Product Profile）の提示、リスクマネジメントの原則に基づく記載を考慮した。

D-3 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究：

D-3-1 デザインスペース

リスク評価並びに、製造パラメータの変動に対して識別能を有する試験法の設定と、それによる影響度評価、更には実験計画法を取り入れることにより、効率良く重要パラメータの抽出が可能であると考えた。PAT を適用したデザインスペースの因子は、一般的に製造スケールの影響を受け難い、あるいは軽減することが可能と思われ、スケールファクターが存在しない工程に対しては有効なツールとなり得るのではないかと思われる。一方、スケールファクターが存在する工程に対しては、デザインスペース構築のためには生産スケールでの検証・確認が必須であり、その場合はCTD記載上、「実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後に確立する」等の注釈をつけておくことも可能と考える。

QRM は要所で繰り返し行うリスク評価をCTDの中でデモンストレーションすることによって、審査者にとってはCTDを理解する上で有効なチャートとなりうる。

D-3-2 品質管理リアルタイム

①製品を開発し改善していく上で得られた適正な科学的知識や、QRMの適切な活用を促し充実させ、出荷試験中心の品質管理や断片的な原料や工程管理の考えではなく、出発原料から最終製品の間で効率的網羅的な品質管理体系を考えることにより、製品出荷試験と製造工程

管理試験の相互補完的な品質管理体系の構築や重要な品質特性に関する十分な管理手法の確立が可能になると期待される。

②製剤を開発する際に、評価法として最新の分析技術手法を採り入れ、それらの分析手法が製造工程に関する科学的機能的理解を深めるための品質管理ツールとして利用される機会は、より信頼性の高い品質管理手法に繋がる期待もあると考えられる。

今回の研究において上述の①と②を採り入れた新たな品質管理戦略の枠組みが明らかになってきたと考えられる。

捉えなければならない品質特性は、ひとつの工程だけで作り上げられるものではなく、複数の工程を経て造り込まれていく。製造工程から製品ライフサイクルまでを包含したリスク評価をしながら、リアルタイムリリースを実現させるための管理戦略を立てることが重要であると考えられる。

D-4 CTD申請の製造方法添付資料に対する審査の実態に関する研究

新法下で申請された品目の製造方法欄に関して、昨年度に引き続き、審査側から提示された照会事項を調査することにより、記載方法について申請者側と審査側で依然認識のギャップが存在することが明らかになった。承認申請書の製造方法欄の記載方法については、品質保証の意義を踏まえ申請者側と審査側で今後もさらに議論を継続していく必要性がある。

E. 健康危機管理情報

なし

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考情報

なし

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)

原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究
－Minimal approach としての原薬・製剤開発研究のあり方に関して－

分担研究者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

研究要旨

本研究は昨年度より開始し、ICH Q8 ガイドライン (Step 5、2006 年 9 月)、ICH Q8 付属書 (Step 2、2007 年 11 月) に記載される製剤開発に最低限必要な手法「Minimal approach」の明確化を目的とする。

ICH Q8 ガイドラインでは最低限記載が必要な事項として、「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が挙げられる。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製品の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」と記載されている。

本研究班では、欧州製薬団体連合会 (EFPIA) が作成したモック案なども参照し、ICH Q8 のコンセプトの理解に努め、少なくとも申請時までには実施すべき「重要工程・重要パラメータの特定とその (リスク低減のための) 管理戦略を明確にする。」ための取り組みから議論を開始した。また、日本のガイドライン (改正薬事法、バリデーション基準など) や、参加企業での重要工程・重要パラメータの選定基準に関する活用例を持ち寄り、重要工程や重要パラメータの選定方法に関して協議した。

その結果、重要工程・重要パラメータを特定し規制当局に伝達する方法として、個別事例について説明 (記載) し工程等の重要性を表すことも可能であるが、部分的であってもリスクマネジメント手法の導入により客観的な評価が可能となることから、簡易なリスクマネジメントの活用も有効であると結論された。

一方、従来行われていた経験・知識を活用することも有益であり、剤型によっては一般論として共通の工程を重要工程と分類することが可能であること (例：錠剤の含量均一性について、混合工程が重要工程) 等も議論した。

製造許容パラメータの範囲 (Proven Acceptable Range) と操作範囲 (又は検討範囲や想定範囲) との関連付けを考察することも、重要か否かを特定するための有力な手法となりうるが、そのために必要なデータの取得が At minimal な開発では困難であることが併せて指摘された。

その後、議論を深めるために、欧州製薬団体連合会が作成したモック案を参照し、具体

的な化合物・製剤例を用いて、「Minimal approach」の観点からのCTD 第二部の記載方法について検討を開始し、記載のポイントを含めたドラフトの作成に至った。

こうした議論を重ね、「Minimal approach」の目指すもの、およびその取り掛かり方法について、具体化し成果物（CTD 第二部 Mock）としてまとめることができた。今後、さらに協議を続けると共に、改正薬事法との関連性についても研究を行う。

研究協力者

大河内一宏	武田薬品工業(株)
鈴木博文	バイエル薬品(株)
谷口泰正	シェリング・プラウ(株)
望月勢司	帝人ファーマ(株)
増田邦好	持田製薬(株)
森田孝広	田辺製薬(株)
渡辺淳一	協和発酵工業
山田博章	(独) 医薬品医療機器総合機構

A. 研究目的

医薬品品質保証システムのパラダイムが国内外で大きく変貌しつつある。国内的には改正薬事法の施行に伴う製造方法・工程管理の通知に基づく記載の要件化と軽微変更制度の導入であり、国際的な動向としてはICHQ8~Q10で検討されている新たなガイドライン(GL)である。これらGLはquality by design（「品質は、規格試験では得られない。品質は造り込むべき、すなわち、設計すべきものである。」という考え方に基づき、製剤設計を行うアプローチ）、design spaceなどの概念を提案し、最新の科学と医薬品のリスクに応じた管理などを推奨している。そして、このGLの適用により、製薬会社が獲得している当該医薬品の製造・品質特性に関する知識に応じた円滑な製造方法の変更管理・規制の弾力的な運用が可能にな

ることを意図している。

一方で、ICHQ8 ガイドラインは一律に最新の科学を製剤開発に取り込むことを要求しているのではなく、現在実施されている新薬承認申請に当たって実施されている製剤開発研究も有効であるとしている。現在ICH Q8 専門家作業グループ(EWG)は経口固形製剤に関して Q8 の付属書を作成中であるが、その中では Minimal approach と Enhanced approach という用語を用いて、製剤の品質保証にとって必須な製剤開発研究 (Minimal approach) と今後期待される進んだ製剤開発研究 (Enhanced approach あるいは quality-by-design approach) に関してより詳細な説明を試みている。

CTD が施行される際に我が国では導入活動の一貫としてCTD 第2部 (QOS: quality overall summary) のモックアップが作成された。現在ではCTD 通知の記載やモックアップ等を参考にしてQOS が作成され、承認申請審査に供されている。しかし、CTD3.2.P.2 の記載やモックアップからではICH Q8GL が求める製剤開発研究の要素が明らかではない。

更に、薬事法の改正により製剤の製造方法や工程管理方法の通知に基づく承認申請書への記載が承認事項となった。その結果、QOS や添付資料において承認申請書記載の製造方法や工程管理方法の妥当性を示すこ

とが新たに必要となり、製剤開発研究結果を適切に規制当局に伝達することが一層重要となった。

そこで、本研究では製剤開発研究の内 Minimal approach に焦点を当て、その概念及び盛り込まれるべき要素を明らかにすることにより、ICH Q8GL に則った CTD 第二部 製剤設計 (2.3.P.2) および製造 (2.3.P.3) のモックアップ案を作成し、より適切な承認書記載事項作成ための基礎資料となることを目的としている。

B.研究方法

昨年度の研究結果及び考察を踏まえ検討を開始した。本研究における At minimal のプロセス構築に際し、下記に示した Q8 ガイドライン、欧州製薬団体連合会が作成したモック案などを参照し、Q8 のコンセプトの理解に努め、2007 年 11 月に Step 2 に到達した Q8 付属書を精査すると共に、参加企業での重要工程の選定基準に関する活用事例を持ち寄り検討した。

- ・ ICH ガイドライン Q8 「製剤開発」(薬食審査発第 0901001 号、平成 18 年 9 月 1 日)
- ・ ICH ガイドライン Q8 Annex 「製剤開発 付属書 (Step 2)」
- ・ A guide to EFPIA's Mock P.2 document (Pharmaceutical Technology Europe, December 2006)
- ・ 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について 薬食審査発 0210001 号(平成 17 年 2 月 10 日)
- ・ バリデーション基準について 薬発

158 号 (平成 7 年 3 月 1 日)

C.研究結果

製剤開発に最低限必要な手法は、ICH Q8 専門家作業グループにて協議されており、「Baseline approach」と表現されていたことから、昨年度は「Baseline approach」との表現を使用していた。その後、ICH Q8 付属書 (Step 2) では「Minimal approach」と表記が修正された事から、本研究においても「Minimal approach」に表現を変更した。

「Minimal approach」での主要なポイントとして、①標的製品プロファイルの設定、②提案処方と製造プロセスの品質リスクマネジメント、③重要品質特性、重要工程・重要パラメータの特定、④管理戦略の提案、の観点から議論を開始した。

さらに、議論を深めるために、欧州製薬団体連合会が作成したモック案を検討した。当該モック案は Q8 ガイドラインの理解促進を目的に作成された仮想の製剤開発に関する CTD 様式の申請資料であり、Enhanced approach の観点から製剤開発を実施した場合の品質リスクマネジメント、開発データパッケージ、及びそれらデータに基づくデザインスペースや PAT の利用等を含めた管理戦略が記載されている。本研究では、Enhanced approach との対比が可能であることより、当該モック案の製剤特性及び製造工程をベースに minimal approach での製剤開発プロセスを検討し、記載のポイントを含めたドラフトの作成に至った。

C-1 「Minimal approach」と従来法の比較

「Minimal approach」に対する理解を深めるため、我が国の製薬会社が開発段階で実施していた（または今もしている）製剤開発研究（以下従来法と呼ぶ）と比較し、製剤開発研究の「Minimal」の取り組みにおいては、製剤開発の検討手法としては基本的に従来法の踏襲でもよいが、その検討結果を十分に整理し、得られた知見を判りやすく申請資料に記載し、審査する側との知識の共有化を達成することが極めて重要であるとの認識で一致した。

C-2 「Minimal approach」の期待するもの

Q8 ガイドラインは、規制当局に「選択した剤形の種類や提示した製剤処方が用途に適していることを立証するような知識を示す」べきであるとしている。その際に、単に実験結果を記載するのではなく、「要約表や図式によって、情報を明確化することができ審査を円滑化できる場合には、それらを用いることが望ましい。」としている。その上で規制当局に伝達するため申請資料に記載する内容として、「最低限記載が必要な事項」とそれに加えて「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」から得られた事項に分けて ICH Q8 ガイドラインは取り扱っている。最低要求事項・期待される記載事項に基づき、製剤設計を行うアプローチが「Minimal approach」であると考える。

その期待される内容は、主に、Q8 本文に記載される「最低限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が挙げられる。

一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」である。ただし、Q8 ガイドライン本体では「重要」の定義、重要な程度を特定するための Minimal approach としての方策については取り上げられていない（この問題に関しては次節 C-3 および C-4 で取り扱う）。

C-3 リスクマネジメントの活用

「Minimal approach」では、重要工程・重要パラメータを特定し、その制御手法を明確にすることが必要である。リスクマネジメントは、欧米ではなじみが深い方法であるが、我が国では、これまでそれ程、普及していない。リスクマネジメントを活用することは、ICH Q8・Q9 ガイドラインからは必須のものとはされていないが、リスクを客観的に評価できる手法であることから、重要工程・重要パラメータを特定するための方策に関し検討し、リスクマネジメントを活用することが望ましいとの結論に達した。

具体的には、重要工程・重要パラメータ抽出の方法として、製剤開発検討初期は簡便なリスクマネジメントツール（特性要因図など）を利用し、開発に応じて、予備危険源分析（PHA）あるいは欠陥モード影響解析（FMEA）など高度な解析ツールを用いるものとした。

C-4 重要工程に関する研究

リスクマネジメントを活用する目的の一つとして、「重要工程であるかないか」の判断を行うことが挙げられる。

そのためには、リスクが意味することを十分に考慮する必要がある。その考察にあたり、Q8 専門家間で議論中の「Critical」という用語を引用し考察を行っている。重要工程については、製剤の目標品質を満足するために、品質を担保できる製造パラメータの領域（design space）と実際の製造にあたり管理されるパラメータ（control space）と関連付け考察することが一つの方法である。

一方、我が国のガイドラインを調査するとともにさらに研究協力者の所属する製薬会社の重要工程の事例や重要工程か否かの判断基準に関して検討を重ねた。その結果、我が国では、重要工程の判断基準について、薬事法改正に伴う承認申請書の製造方法欄記載整備における考え方が、多くの企業で共通の基準となっていることが判明した。すなわち、薬食審査発第 0210001 号に明記されている、「製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連のあるパラメータを含む工程」、を重要工程とするものである。

また、「バリデーション基準について」（平成 7 年 3 月 1 日、薬発 158）では「製品の品質に及ぼす影響の大きい製造工程」を重要工程とし、固形製剤の含量均一性については、混合、造粒、打錠、充填工程を、溶出性については、打錠、造粒工程を重要工程として例示している。これらの通知で示された考え方を参考にしつつ、企業が保有する知識を活用し、重要工程と判断することが多くの企業で実施されており、有力な方法となっている。

D.考察

「Minimal approach」については、最低要求事項とされることから、新規医薬品の申請時に、申請書添付資料に記載することが望まれる。従って、実効性のある適切な取り組みであることに特に留意し検討を行った。

改正薬事法下での国際的に整合性のある新薬承認申請に必要な添付資料が備えるべき事項を検討した。少なくとも製剤開発・製造方法に関して規制当局と知識共有すべき事項は、「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が挙げられる。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」である。

各社の事例に基づくと、conventional な製剤であれば、どの工程が重要かは、経験に基づいておおよそ決まっている（決められている）と考えられる。一般的には前項で記載した工程が重要工程として認識されていた。しかし、検討を進めるにつれて重要工程でなかったというケースもあり、どの項目を重要品質と捉えるかに重要工程は依存する。

しかし、ある工程が重要工程であると特定したとしても、その中には複数の管理すべきパラメータが存在するケースが多い。その際に個々のパラメータの重要度を評価する必要が生じる。その様な評価にはリスクマネジメントツールの使用が有効であろうと考察された。

Minimal approach においては、過去に実施

された（他品目に関する）研究や製造経験を整理し活用することが重要である。今後、本 approach と製造条件の幅に関するデザインスペースとの関連性、改正薬事法との関係を考慮した承認申請書記載方法と関連に関して検討する必要がある。

E. 結論

ICH ガイドラインの Q8「製剤開発」（薬食審査発第 0901001 号、平成 18 年 9 月 1 日）の施行に伴い、Q8 に対応した医薬品の承認申請のあり方について検討した。

Q8 ガイドラインは、製剤設計の取り組み方を 2 種類に大別する。一つは、今後期待される進んだ製剤開発研究（Enhanced approach）であり、もう一つは、「最低要求事項・期待される記載事項」に基づき、製剤設計を行うアプローチであり、「Minimal approach」と称する。本研究では、「Minimal approach」の概念について、当局・企業側からの意見交換を行い、共通認識を構築していくことを目的とし検討した。

Q8 ガイドライン、欧州企業製薬団体が作成したモック案、Q8 補足文書を精査することで、「Minimal approach」での主要なポイントとして、①標的製品プロファイルの設定、②提案処方と製造プロセスの品質リスクマネジメント、③重要品質特性、重要工程・重要パラメータの特定、④管理戦略の提案、が挙げられた。

欧州製薬団体連合会が作成したモックは ICH Q8GL の理解促進を目的に作成された仮想の製剤開発に関する CTD 様式の申請資料であり、Enhanced approach の観点から製剤開発を実施した場合の品質リスクマネ

ジメント、開発データパッケージ、及びそれらデータに基づくデザインスペースや PAT の利用等を含めた管理戦略が記載されている。本研究では、Enhanced approach との対比が可能であることより、当該モック案の製剤特性及び製造工程をベースに Minimal approach での製剤開発プロセスを検討し、記載のポイントを含めたドラフトの作成に至った。

以上、研究結果の項に示した議論を重ね、「Minimal approach」の目指すもの、および、その取り掛かり方法について、明確化することができた。今後、さらに詳細に協議を続けると共に、改正薬事法との関連性についても研究を行うこととした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) R. Shimazawa, N. Nagai, S. Toyoshima, H. Okuda, Present state of new chiral drug development and review in Japan, J. Health Sciences, 54, 23-29 (2008).

H. 知的財産権の出願・登録状況

登録および登録予定共になし

Minimal Approach CTD 第二部 Mock エグザンプレイン錠
ドラフト (Ver.2.3)

2008年3月

厚生労働科学研究班 第二分科会

奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所
山田 博章	医薬品医療機器総合機構
大河内 一宏	武田薬品工業
鈴木 博文	バイエル薬品
谷口 泰正	シェリング・プラウ
増田 邦好	持田製薬
望月 勢司	帝人ファーマ
森田 孝広	田辺三菱製薬
渡辺 淳一	協和発酵

(编者注) 本 Mock は、ICH Q8 および Q8R (Annex) に記載されている最低限要求事項のコンセプトを反映させた CTD の記載の一例を示す。本 Mock は、重要品質特性、重要パラメータの特定とその管理戦略を、申請者側より審査側に理解しやすく示すことをポイントにし、品質リスクマネジメントを CTD に取り入れる方法を採用した。当然ながら、ICH Q8 の最低限要求事項を満足できれば、本方法以外での CTD も審査側に受け入れられることはいうまでもない。

Minimal Approach CTD 第二部 Mock の目的

ICH ガイドラインの Q8「製剤開発に関するガイドライン」（薬食審査発第 091001 号、平成 18 年 9 月 1 日）の施行に伴い、Q8 に対応した医薬品の承認申請のあり方について検討し、以下の結論を得た。Q8 ガイドラインは、製剤設計の取り組み方を、2 種類に大別する。一つは「品質は、規格試験では得られない。品質は造り込むべき、すなわち、設計すべきものである。」という考え方にに基づき、製剤設計を行うアプローチであり、「Enhanced Approach」と称する。もう一つは、「最低要求事項・期待される記載事項」に基づき、製剤設計を行うアプローチであり、「Minimal Approach」と称する。

本分科会では、「Minimal Approach」の概念について、この概念を申請様式（CTD）とした場合の Mock を作成することで、より具体的なアプローチの仕方を提案することとした。

この題材として、ICH Q8 の「Enhanced Approach」に対する具体的事例として提案された EFPIA Mock P2 のエグザンプレイン錠を取り上げることとし、「Minimal Approach」の特徴を示した CTD 第 2 部 2.3.P.2「製剤開発の経緯」を作成することとした。

EFPIA Mock P2 は、欧州製薬団体連合会（EFPIA；European Federation of Pharmaceutical Industries and Association）が Q8 ガイドラインの実践を目的に作成した仮想的な製剤開発に関する CTD 様式の申請資料である。この申請資料では、エグザンプレインと呼ばれる錠剤を想定し、Enhanced approach な製剤開発を実施した場合の品質リスクマネジメント、開発データセット、それらデータに基づくデザインスペースや PAT の利用等を含めた管理戦略が記載されている。

Minimal Approach の要件

Q8 ガイドラインには、最低限記載が必要な事項として、「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が挙げられる。一般に、その製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」と記載されている。

また、平成 20 年 3 月 17 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課より公表された「ICH Q8 Annex：製剤開発 付属書（案）」の中では、最小限含めるべき要素として、下記の 5 点が挙げられている。

- ・ 投与経路、剤形、生物学的利用能、用量、安定性などを考慮した、品質、安全性、有効性に関連する、標的製品プロファイル
- ・ 当該製剤の重要品質特性（CQA）の特定。この特定により製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる。
- ・ 原薬、添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択
- ・ 適切な製造工程の選択
- ・ 管理戦略の決定

Q8 ガイドラインを踏まえた製剤開発の実践および CTD を作成するためには、上記のポイントを十分考慮して検討を進める必要がある。

Minimal Approach CTD 第二部 Mock の基本的考え方

「Minimal Approach」は従来の開発手法に替わるものではなく、基本的に同じと考える。但し、「Minimal Approach」では、申請者が開発段階で得られた知見及び知識を、より理解しやすく申請資料に記載することにより、申請者と審査側間の情報共有を容易にし、両者の議論や審査側のアドバイスがより本質的なものとなることを期待する。

その理解しやすい申請資料の記載において、重要工程・重要パラメータを特定し、その

制御手法を明確にすることは「Minimal Approach」としては極めて重要なポイントである。本分科会では、この重要工程・重要パラメータの選定として、事例説明（テキスト）でその重要性を表すことも可能であるが、客観的な評価が可能となる品質リスクマネジメント（Quality Risk Management ; QRM）の手法の活用が効果的と考えられたことから、品質リスクマネジメントの活用を推奨することとした。

本分科会では、ICH Q8R（Annex）を参考にし、Minimal Approachでの検討を下図のようなリスクマネジメントを基本においたフローで行うこととし、その検討の経緯とポイントを申請資料（CTD）に記載することとした。

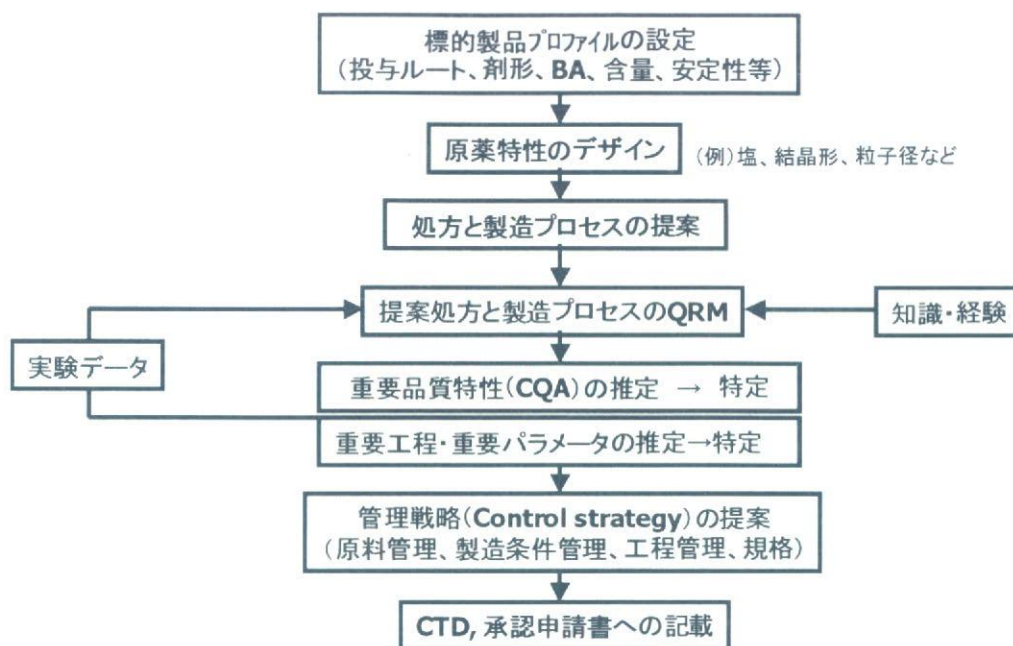


図. Minimal Approach の検討フロー（例）

また、「Enhanced Approach」との違いについては、下記のポイントを念頭においた。

- ・ 基本的にリスクマネジメントの考え方は変えないが、重要工程及び重要パラメータの抽出の考え方により検討事項を絞り、メリハリのついた検討と申請資料への記載を行う。
- ・ 主に一変量解析による検討を中心とする。但し、実験計画法やタグチメソッドの使用も可能である。
- ・ デザインスペースの明確化までは要件とせず、重要品質パラメータと工程管理試験による管理戦略を提示する。
- ・ インラインによる PAT 技術の利用は要件としない。
- ・ リアルタイムリリースによる管理戦略は提案しない。

Minimal Approach CTD 第二部 Mock の特徴

本 Mock の特徴として下記の点が挙げられる。

- ① 重要工程・重要パラメータ抽出の方法として、リスクマネジメントツールを活用した。但し、初期は簡便なもの（特性要因図など）を利用し、開発に応じて高度な解析ツール（FMEA など）を用いるものとした。
- ② その製品に特異的でない課題に対しては、過去の経験や知識を利用した製剤開発（処