

4) 薬効用量域での最長14日間の反復投与探索型臨床試験。最大耐量は求めない。

5) 薬効用量域での反復投与探索型臨床試験。期間は非げっ歯類の毒性試験期間まで(最長14日間)。最大耐量は求めない。

第3日目(8日)

最初に2日目までの探索的臨床試験の非臨床試験パッケージの確認を行い、非げっ歯類の慢性毒性試験の投与期間別による毒性所見についての調査結果について検討した。

第4日目(9日)

反復投与毒性試験の投与期間について確認を行った。また、慢性毒性試験の投与期間について、9か月でほぼ合意に達した。ただし、FDA内の了承を得る必要があるため、アンケートで集めたデータについて解析を行うことになった。また、局所刺激性試験の必要性については、マイクロドーズ試験を例外とすること、遺伝毒性試験については、S2のEWGとの調整が必要であること、が合意された。

第5日目(10日)

S2 EWGと合同の議論を行った。しかし、探索的臨床試験に必要とされる安全性試験としての染色体異常試験については、*in vivo*試験を毒性試験に組み込む場合における用量について合意が得られなかった。また、JPMAが収集し調査・解析を行った胎児発生試験のnon-GLP用量設定試験の検出力についての紹介があり、議論がなされた。

以下に、ブリュッセル会合で合意されたM3ガイドラインの主な内容をまとめる(ただし、細部については各局で主張が分かれる箇所も残された)：

A. 探索的臨床試験に必要とされる非臨床安全性試験

0) 従来のM3ガイドラインで必要とされる単回、反復投与試験

・臨床の投与期間と同期間(最短2週間)の反復投与毒性試験

・2週間以上の反復投与毒性試験
(げっ歯類および非げっ歯類、局所刺激性の評価を含む)

・遺伝毒性試験(Ames試験、染色体異常試験)

・日本においては、妊娠可能な女性を対象とする場合、雌の妊孕性試験もしくはげっ歯類の1か月反復投与毒性試験が必要

・安全性薬理試験(コアバッテリー)

1) 最大5回の投与で、各用量は毒性試験のNOAELあるいは予測薬効量の1/100でかつ5回の総投与量が100 μ g/人までのマイクロドーズ試験

・げっ歯類1種の拡張型単回投与毒性試験(静注、または臨床投与経路；トキシコキネティクス)

・ヒトの投与用量の算出根拠となる薬効の感受性を有する動物種における薬理学的特性の把握

・遺伝毒性試験は不要(ただし、すでに実施された試験があれば提出)

・受容体スクリーニングアッセイのプロフィール

・イメージングを行う場合には、適切な線量ベースの投与量が必要

2) 最大5回の投与で、各投与の洗浄期間が半減期の6倍以上。各投与が毒性試験のNOAELあるいは予測薬効量の1/100でかつ投与量が100 μ g/人までのマイクロドーズ試験。

・げっ歯類1種の7日間反復投与試験(静注、または臨床投与経路；トキシコキネティクス；病理組織検査)

・非PET化合物を使用する場合、Ames試験(または必要であれば適切な代替試験)が必要

・適切な受容体スクリーニングアッセイのプロフィールデータ

・適切な放射線量の投与

3) 薬効用量以下の単回投与探索型臨床試験

・拡張型単回投与毒性試験(哺乳類2種、臨床投与経路、局所刺激性の評価を含む)

・曝露データ(AUC)および*in vitro*代謝データ

・遺伝毒性試験(Ames試験)

・安全性薬理(*in vitro*スクリーニングと毒性試験における症状観察あるいはコアバッテリー試験)

4) 薬効用量域での最長14日間の反復投与探索型臨床試験。最大耐量は求めない。

・標準的な2週間反復投与毒性試験(げっ歯類と非げっ歯類)

・投与可能最大量で毒性が認められない場合、臨床用量を曝露量の1/2まで上げることが可能。

・投与可能最大量までに至らずに毒性が認められなかった場合には、臨床用量を1/10まで上げることが可能

- ・遺伝毒性試験（Ames試験と染色体異常試験）
- ・安全性薬理試験（毒性試験と同じ最高用量のコアバッテリー試験）

5) 薬効用量域での反復投与探索型臨床試験。期間は非げっ歯類の毒性試験期間まで（最長14日間）。最大耐量は求めない。

・げっ歯類における2週間の反復投与毒性試験（適切な動物種の選定が前提）

・非げっ歯類の反復投与毒性試験（臨床試験期間と同じ投与期間でげっ歯類のNOAELと同じ投与量。使用動物数は3～6）

・遺伝毒性試験（Ames試験と染色体異常試験）

・安全性薬理試験（コアバッテリー）

・臨床試験における曝露量の制限（例：非げっ歯類試験のAUCおよびげっ歯類試験のNOAELのAUCの1/2）。投与量の増量は毒性試験における毒性所見、曝露量、毒性の重篤度による。これらの毒性試験はモニターすることが可能で、可逆性であり重篤度が低くなければならない。

B. 各臨床試験フェーズにおける必要とされる反復投与毒性試験期間

1) 探索臨床試験

<14日まで>

- ・げっ歯類：2週
- ・非げっ歯類：臨床試験と同期間

2) 第I～III相試験

<2週まで>

- ・げっ歯類：2週
- ・非げっ歯類：2週

<1か月まで>

- ・げっ歯類：1か月
- ・非げっ歯類：1か月

<1～6か月>

- ・げっ歯類：臨床試験と同期間
- ・非げっ歯類：臨床試験と同期間

<6か月以上>

- ・げっ歯類：6か月

- ・非げっ歯類：9か月

3) 申請

<2週まで>

- ・げっ歯類：1か月
- ・非げっ歯類：1か月

<2週を超え1か月まで>

- ・げっ歯類：3か月
- ・非げっ歯類：3か月

<1か月を超え3か月まで>

- ・げっ歯類：6か月
- ・非げっ歯類：6か月

<6か月以上>

- ・げっ歯類：6か月
- ・非げっ歯類：9か月

C. 申請に必要とされる反復投与毒性試験期間

<臨床使用期間2週まで>

- ・げっ歯類：1か月
- ・非げっ歯類：1か月

<同2週を超え1か月まで>

- ・げっ歯類：3か月
- ・非げっ歯類：3か月

<同1か月を超え3か月まで>

- ・げっ歯類：6か月
- ・非げっ歯類：6か月

<同3か月以上>

- ・げっ歯類：6か月
- ・非げっ歯類：9か月

ブリュッセル会合後の予定としては：

1) “胎児発生試験のnon-GLP用量設定試験とGLPの検出力”と“非げっ歯類を用いた慢性毒性試験期間と毒性所見データの比較”について、データの見直しと相互確認を行う（6月中）。

2) 10月の横浜会合でのStep 2を目指すため、9月に追加EWG会議を開催（9月25-27日ワシントンを予定）。の2点が確認された。

9月の臨時EWG会議は予定通り9月25-27日の3日間、ワシントンで行われた。話し合われた内容は以下の通りである：

第1日目 (25日)

生殖毒性のデータベースについて検討した。妊娠可能な女性 (WOCBP) を臨床試験に含めることについて、2種類の動物による予備的な催奇形性試験に基づいて短期間 (2週間など) および中程度の試験 (3か月以下、150人までのWOCBP) を行うことで暫定的な合意が得られたが、これについての条文化を行った。また、行政側がデータに自由にアクセスできるよう、PhRMA側が準備することとなった。

第2日目 (26日)

非げっ歯類による慢性毒性データベースの評価を行った。全ての地域でほとんど全ての場合に9か月間の試験を行うよう、条文化がなされた。12か月間の試験は、小児が主たる患者集団となる場合における非げっ歯類幼若動物毒性試験の代用のみとした。また、臨床試験のサポートおよびマーケティングに関する表について、全地域で調和の取れたアプローチができるように文面の手直しを行った。FADは、臨床適用において長期間の使用が予想される場合には、短期間の処置で非げっ歯類の試験期間の見直しを行う。

第3日目 (27日)

6局のうちの1つの代表がスケジュールの関係で会合から退席しなければならなかったため、今回の会議で話し合いを行わなければならない領域、および、これまでは問題とならなかったが、地域差を調和しなければならないものとしてM3文書に付け加えるべき新たなトピックについて洗い出しを行った。また、次の横浜会合に向けて、ドラフトの案を以下のように分担することとなった：小児毒性 (EFPIA)、多剤混合薬の非臨床試験 (FDA)、乱用についての信頼性 (EC)、光毒性 (JPMA)、免疫毒性 (MHLW)。

横浜会合を前にICH-M3研究班の班会議が、10月26日、午後2時より6時まで、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター会議室で開催された。参加者は中澤、大野の他、研究協力者である、大橋、佐神、篠田、中村、小野寺、馬屋原、吉田、高橋の各氏であった。座長である中澤の挨拶の後、5月に行われたブリュッセル会議、および9月に臨時で行われたワシントン会議の報告、および10月29日より開かれる横浜会合に向けての対応について、大野および佐神氏

より説明がなされた。報告については、ガイドライン・ステップ2案の変更点を説明する形で行われ、また、横浜会議への対応については各局から提出された案に基づいて行われた。以下に概要を示す：

- ・急性毒性試験 (acute toxicity study)：単回投与試験 (single dose study) より名称変更
- ・反復投与毒性試験：1) NOAELという用語の使い方
の問題があるため、急性毒性等の結果から設定する場合には、dose without apparent effect 等に言い換えることが望ましい。2) 非げっ歯類慢性毒性試験において9か月を6か月に短縮することの根拠について。
- ・小児に対する安全性評価の取り扱いについて
- ・閉経の定義等について
- ・光毒性について
- ・薬物乱用について：情報は必要だが、臨床前の非臨床試験は不要ではないか？
- ・免疫毒性に関しての大野による文案：医薬品候補物質の遺伝毒性に関する重要な情報は反復投与毒性試験より得ることが可能である。しかし、反復毒性試験の通常のパラメータでははっきりと現われない毒性が生じる場合もある (例えば、白血球数、免疫に関連する器官の組織病理学的変化、血漿グロブリンの変化、感染症および腫瘍発生の増加)。よって、薬理効果、化学構造、薬物動態プロフィール、臨床的徴候のような他の情報により免疫毒性の可能性が示唆される場合、多数の患者集団への投与 (通常は第III相試験) の前に特別な免疫毒性試験の実施を考えることが必要である (ICH-S8)。通常の毒性試験で陽性の知見が認められた場合、その作用と患者集団の性質に応じた適切なタイミングで補足的な試験を行うべきである。患者の免疫能を注意深くモニターする必要がある特別な疾患においては、臨床試験開始前に免疫毒性能を検討すべきである。

続いて、雌繁殖能への影響評価について吉田氏から報告がなされ、企業の有志を集っての研究の立ち上げについて、進行状況が説明された。また、横浜会議ではステップ2への到達を目標とすることを確認した。

ICH横浜会合は10月29日から11月1日にかけて開催された。概要は以下の通りである。

第1日目 (29日)

現在修正中のM3ガイドライン案の見直しを開始し、案の文章を大幅に手直した。全ての地域でほとんどの場合において9か月の非げっ歯類試験を行う、ということで合意が得られた。12か月の試験は、主たる患者集団が小児である場合に非げっ歯類幼若動物の慢性毒性試験の代用に用いられるのみである。

第2日目 (30日)

M3ガイドライン案の見直し/修正の続きを行った。販売認可に必要となる非臨床試験の期間について合意が得られた。また、案の探索型臨床試験に関するセクションについての協議を開始した。2種類のマイクロドーズ試験および治療用量以下で行う試験について合意が得られた。

第3日目 (31日)

急性毒性試験の記述について合意が得られた。以下のタイミングに関するセクションをICHおよび各地域のガイダンスに新たに加えることで一致をみた：免疫毒性試験、光毒性試験、乱用について信頼性を得るための非臨床試験。多剤混合薬の毒性試験をM3の一部とすることについては一致をみなかった。また、探索型臨床試験のセクションについて見直し/修正を行った。探索型臨床試験における初回用量の原則について有意義な討議がなされた。ヒトに対して最初に投与する用量の推定を、新たなセクションとしてM3に加えることで一致をみた。

第4日目 (1日)

ICH運営委員会への報告を行った。横浜会合で得られた成果を説明するとともに、以下のような今後の方針を述べた：

- ・ガイドライン案の残りの部分の見直し/修正を完了させる（局所耐性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性、その他の補助試験、小児集団における臨床試験）。
- ・新しいセクションについて正式な協議を始める（免疫毒性、光毒性、乱用の可能性；原稿はすでにICH各局により準備されている）。
- ・ステップ2署名に至るまでの遅れを取り戻すために各局のメンバーに課題を割り当てる。
- ・9月の会議で要求のあった追跡情報について協議する。

D. 考察

M3のガイドライン案は昨年度に比べ大幅な改善が加えられ、急性毒性試験あるいは探索型試験等については一般からの意見を問うステップ2の段階に達していると言える。しかし、特に今回の修正の目玉とも言える探索型試験についての協議に時間を取られたため、追加の臨時会議をもってしても、遺伝毒性試験、生殖毒性試験等の見直しは積み残される形となってしまった。さらに、光毒性、免疫毒性、小児への対応等、新たにガイドラインに加えなければならない項目も残されている。しかし、これらについては、3極で考え方に大きな隔たりが生じる可能性は現時点では低いと考えられ、事前の電子メールによる意見交換、電話会議等を経て、2008年6月に開催されるICHポートランド会合でステップ2に達する見込みである。

E. 結論

本年度は非臨床試験のタイミング (M3) に関するガイドライン案の作成において、探索型試験を含む項目で大きな進展があった。残されている項目の修正および新たに加わる項目については、今後協議を進め、2008年6月のポートランド会合でステップ2に達する見込みである。

F. 健康危機情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Sato K, Akaishi T, Matsuki N, Ohno Y, Nakazawa K, beta-Estradiol induces synaptogenesis in the hippocampus by enhancing brain-derived neurotrophic factor release from dentate gyrus granule cells. *Brain Res.*, 1150 108-120 (2007)

Nakajima, M., Takahashi, H., Nakazawa, K., and Usami, M. Fetal cartilage malformation by intravenous administration of indium trichloride to pregnant rats. *Reproduct. Toxicol.* 24, 409-413 (2007)

Usami, M., Mitsunaga, K., and Nakazawa, K. Comparative proteome analysis of the embryo proper and yolk sac membrane of day 11.5 cultured embryos. *Birth*

Defects Res. B 80, 383-395 (2007)

Usami, M., Mitsunaga, K. and Nakazawa, K.

Two-dimensional electrophoresis of protein from cultured postimplantation rat embryos for developmental toxicity

studies. *Toxicol. In Vitro* 21, 521-526 (2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）
平成19年度分担研究報告書

動物実験の3Rsに関する研究

分担研究者：小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
薬理部新規試験法評価室長）

研究要旨

医薬品開発においても動物実験代替法の利用が注目されつつある中、ICHにおいても、これらの問題を議論する会議が、2007年5月6日、ブリュッセル（ベルギー）にて開催された。本会議にはM3（R1）およびS2（R1）のメンバーとCVAM（Centers for the Validation of Alternative Methods）の代表が参加した。

その結果、*in vitro*試験で動物実験を完全代替できないことから、さらなる試験法の確立が必要であることが確認された。また、CVAMや規制官、業界による定期的な会議の必要性はないと結論された。

キーワード：動物実験、動物実験代替法、バリデーション

A. 研究目的

昨今、動物福祉を巡る動向が欧米を中心に活発である。安全性評価の分野においても、化粧品成分の開発や動物実験を用いて開発した化粧品の販売禁止などが2009年を目標に進んでいる。また、化学物質の安全性再評価であるREACH（REACH：Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals）が施行される一方、この安全性試験は*in vitro*試験中心と謳われている。以上の状況下、医薬品開発においても動物実験代替法の利用が注目されつつある。

B. 研究方法

ICHにおいても、これらの問題を議論する会議が2007年5月6日、ブリュッセル（ベルギー）にて開催された。ICHの安全性専門家からM3（R1）およびS2（R1）のメンバーとCVAM（Centers for the Validation of Alternative Methods）の代表が集い、半日にわたる会議となった。

まず、各CVAMの代表者が各センターの取り組みについて説明した。米国からは、動物実験代替法バリデ

ーションの省庁間調整委員会ICCVAM（Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods）およびFDA（米国医薬食品局）のAbby Jacob氏が、欧州からは欧州動物実験代替法バリデーションセンターECVAM（European Center for the Validation of Alternative Methods）のThomas Hartung氏が講演した。日本からは日本動物実験代替法バリデーションセンターJaCVAM（Japanese Center for the Validation of Alternative Methods）の代表として大野泰雄氏とその組織と活動について説明した後、意見交換を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験の福祉という点における倫理的な問題に対処するものである。

C. 研究結果

意見交換で合意を得た内容としては、*in vitro*試験で動物実験を完全代替できないことから、さらなる試験法の確立が必要である。いくつかの*in vitro*試験は動物実験の3Rs（Reduction：削減、Refinement：苦痛の軽減、

Replacement : 置き換え)の内、苦痛の軽減には有用であるが、感度が高すぎ(疑陽性が多すぎる)、*in vivo*試験による確認が必要であるとされた。

さらに、CVAMや規制官、業界による定期的な会議の必要性はなく、CVAMの専門家は安全性ワーキンググループの調整役として招待するとされた。

D. 考察

さらなる議論の中で、規制官によりCVAMは政府機関に密接であるか、その一部であり、代表団の一部であるとされた。医薬品規制における3Rsを適正化する目的において、本会の参加者は、ICHのEWG(専門家ワーキンググループ)に提案できるとされた。

製薬工業会の懸念は、PETA (PEOPLE FOR THE ETHICAL TREATMENT OF ANIMALS)のような当事者グループが本会への参加を要求していることである。

FDAは半年毎のICH会議に先立ち、FDAのパブリックコメント聴取組織を通して当事者グループから意見を求めることを提案した。

E. 結論

*in vitro*試験で動物実験を完全代替できないことから、さらなる試験法の確立が必要である。CVAMや規制官、業界による定期的な会議の必要性はないと結論された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小島肇夫 (2007) 日本における動物実験代替法の

開発動向、Fragrance Journal 10, 29-34

- 2) 小島肇夫 (2007) 動物実験代替法のバリデーション、COSMETIC STAGE, 8, 54-56.
 - 3) 小島肇夫 (2007) 代替法国際動向から見た新技術導入の可能性、動物実験代替法のためのバイオマテリアル・デバイス、シーエムシー出版pp.1-5
 - 4) 小島肇夫 (2007) 動物実験代替法の現状と展望、日本薬理学会会誌、130、505-509.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Kojima, H., JaCVAM Update, Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, Bethesda, (June, 2007)
 - 2) 小島 肇、代替法を取り巻く内外の動きと今後の方向性、皮膚基礎研究クラスターフォーラム、東京(7月、2007)
 - 3) Kojima, H. JaCVAM Update, 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (August, 2007)
 - 4) Kojima, H. JaCVAM Process to Validate and Peer Review of New Alternative Methods, 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Tokyo (August, 2007)
 - 5) 小島 肇、動物実験と代替法の現状、城西大学生命科学研究センター講演会、城西大学(10月、2007)
 - 6) 小島 肇、EUにおける動物実験代替法の現状とREACH対策、京都(11月、2007)
 - 7) Kojima, H., JaCVAM Update, ECVAM Scientific Advisory Committee, Ispra (November, 2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IV. 分担研究報告（非臨床有効性部門）

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
平成19年度小括研究報告書

－非臨床有効性評価一般に関する研究－

分担研究者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事・審査センター長）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）
研究協力者：嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

本研究では、国際的動向を踏まえた医薬品の新たな品質・有効性評価に関する非臨床研究として1. Q8製剤開発に関するガイドライン補遺の動向についての研究（製剤開発非臨床研究）と2. 基質および阻害剤構造からの新規リード骨格の設計と評価に関する研究（有機化学的非臨床研究）を遂行した。

1. 「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺は、Q8コアガイドラインで論じられた「より進んだ製剤開発」の要素に関して解説したガイドラインである。本研究は、コアガイドラインで示されていない具体的な取り組みの方策を示し、各製薬会社がより進んだ製剤開発に取り組みやすくするためのものである。
2. 分子標的薬創製の基盤となるリード化合物の設計・評価方法の確立を目的とし、標的分子としてCdc25Aを選択、それに作用する化合物を設計・合成・評価した。

キーワード：製剤開発、デザインスペース、管理戦略、製造プロセス、標的分子、医薬品設計

A. 研究目的

1. 2005年10月ワシントンで開催されたICH 専門家作業グループ会合で「Q8製剤開発」に関するガイドラインが合意され、我が国においては平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」として通知され12月1日より施行された。本ガイドラインのコアで取り扱われている主要な概念とquality by designの原則の解説である補遺は、平成19年10月横浜会合で本補遺がステップ2に達した。本報告書では補遺の概要を取り扱う。
2. 医薬品開発において、その標的に作用する化合物を効率的に設計・評価することは非常に重要な課題である。本研究の目的は、標的分子に対して作用する化合物を設計・合成・評価することにより、分子標的薬創製の基盤となるリード化合物の設計・評価

方法を確立することである。

B. 研究方法

1. 下記のガイドラインを対象とした。
 - ・ DRAFT CONSENSUS GUIDELINE
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT ANNEX TO
Q8 Current Step 2 version
(<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4349.pdf>)
 - ・ 製剤に関するガイドライン
日本語：http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1.pdf
英語：http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1e.pdf
2. 標的分子の選択：プロテインチロシンホスファターゼ（以下PTP）の1種であるCdc25Aを標的分子とした。Cdc25Aの構造に基づく理論的な阻害剤設計は行われていないので、Cdc25Aに対して作用する化合

物につき、基質あるいは阻害剤の情報を元に設計、評価を行う方法を検討した。

阻害剤の設計：阻害剤の構造設計の基盤として Cdc25A阻害剤dysidiolideを選択した。Dysidiolideの分子的性質等の情報をもとに、「Cdc25A阻害剤は親水性骨格と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる」との作業仮説を立て、これまで合成された立体異性体を含むdysidiolide類縁体あるいはビタミンD₃のperhydroindan骨格をもつCdc25阻害剤などから、疎水性骨格および親水性骨格は必須であるが、その相対的な位置はかなり自由度が高いと予想した。この予想に基づきこれまでほとんど報告のない複素環を含む阻害剤を設計することとし、複素環は疎水性骨格と親水性骨格のリンカー部分に組み入れた。

Cdc25A阻害活性の測定：Cdc25A活性測定は、論文等で報告されている方法に準じ、ヒトCdc25A（触媒活性部位リコンビナント）を用い、O-methylfluorescein monophosphateを基質として行った。

阻害剤の基準物質として、dysidiolideより強い阻害活性を有するビタミンD₃のperhydroindan骨格をもつカルボン酸誘導体を用いた。

C. 研究結果

1. 本補遺は「製剤開発の実施方法」に関して取り扱った後、「製剤開発の要素」を解説し、最後に「CTD様式における記載位置」について説明している。「CTD様式における記載位置」はテクニカルな問題であるので、本報告書では取り扱わない。

製剤開発の実施方法：

- ① 「Quality by approach (QbD)」の定義：「事前の目標設定に始まる、製品および工程の理解ならびに工程管理に重点をおいた、確実な科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発アプローチ」と定義された。
- ② QbDの要件：QbDの原則に従った製剤開発は、現在実施されている製剤開発と完全に異なる方法として理解されるべきではないことが専門家会合で話し合われた。製剤開発のあり方は、対象とする製剤や実施する企業によってケースバイケースで選

択され実施されるべきものであり、QbDの原則に基づく製剤開発の要素とされているものの中には既に実施されている事項もある。

伝統的な（最低限実施すべき）製剤開発としては、次の要素がある。即ち、製品の目標とすべきプロファイルの明確化・重要品質特性の特定・原薬、添加剤の品質特性の特定、品質に及ぼす影響・製造工程の設定・管理戦略の確立である。さらに、QbDの原則にしたがった製剤開発ではこれらに加えて、当該製剤処方および製造工程の体系的な評価等・製剤のCQAに影響を及ぼす可能性のある原料特性および工程パラメータの特定・原料特性および工程パラメータを製剤のCQAに関連づける機能的関係の特定・品質リスクマネジメントと組み合わせた深い工程理解の活用・デザインスペース、リアルタイムリリースについての提案がある。併せてQbDの取り組みと最小限必要な製剤開発の対比がなされている。QbDの原則に従った製剤開発研究は、実験計画法を用い、多変量解析を実施するなどより組織的な研究が実施されること、そこで確立した製造工程は、従来型の開発では再現性を重視されるのに対して、頑健性により着目されることなどの特徴をもつことなどが示されている。

製剤開発の要素：製品の標的プロファイル、重要品質特性、デザインスペース、管理戦略、製品のライフサイクル管理に関して解説を加えている。

- ① 製品の標的プロファイル：製品の期待される品質、有効性、安全性が具現化されるための製剤の品質特性に関する見通しのよい要約のことで、このプロファイルの要約が以後の製剤設計の基礎となる。
- ② 重要品質特性（CQA）：CQAは「品質を保証するために、適切な限度値、範囲あるいは分布の内に存在すべき物理的、化学的、生物学的あるいは微生物学的特性」と定義された。CQAは製剤設計及び工程設計の際の指針となるもので、当該製剤の目標プロファイルや既知の知識から特定することが可能とされた。製剤開発研究では、まず当該製品の目標プロファイルを明確にし、それに基づいてCQAを設定することになる。さらにリスクマネジメントツールを用いて、CQAに影響を与える原材料の特性や工程

パラメータを特定する作業が実施される。このようなプロセスを経ることにより、研究すべき原材料の特性や工程パラメータの項目のランク付けが可能となるとされた。

③ デザインスペース：Q8本体で初めて定義された概念であり、その設定方法に関して明確化する必要が最も大きかった箇所である。次の点から論じられている。

i 変数の選択：リスクアセスメントツールの使用が変数の選択に有用であることが解説されると共に、承認申請に際しては、考慮対象とした変数、それらのプロセスと製品に対する影響、デザインスペース設定に組込んだ（あるいは使用しなかった）変数に関して情報提供すべきであることが指摘されている。即ち、単にデザインスペースを記載すれば良いということではなく、設定の妥当性を記載する必要があることに注意を要する。

ii 提出文書におけるデザインスペースの定義および説明：変数やパラメータを組み合わせるデザインスペースを設定する事例が説明されている。デザインスペースは、投入物の変数やパラメータの使用あるいは複雑な数学的関係を通じて定義することができるとしている。さらに、時間依存的関数（凍結乾燥サイクルの温度および加圧サイクルなど）としての定義や多変量モデルの主成分といった変数の組み合わせとしての定義も可能であるとして、いろいろなアプローチが出来ることを示している。

iii 単位操作におけるデザインスペース：デザインスペースを設定する際に対象とする工程は製剤開発者に委ねられている。即ち、単位操作毎に別々に複数のデザインスペースを設定すること、あるいは複数の操作に対して1つのデザインスペースを設定することの両者が可能である。前者は設定が比較的容易であるが、後者の方がより操作の柔軟性が高い。

iv デザインスペースとスケールおよび装置との関係：デザインスペースの設定のための試験のスケールは製剤開発研究にとって大きな問題である。実生産スケールの研究はコスト等の制約から困難なケースが多いからである。本補遺では、デザインスペースは小規模またはパイロット規模で開発するこ

とができるとされた。ただし、その場合には設定されたデザインスペースが、提案されている生産規模での製造工程にも有効である根拠を説明し、スケールアップ操作における潜在的リスクを考察すべきであることが併せて指摘された。

注目すべきことは、デザインスペースの設定は、技術移転や製造場所変更の際にも有用であるとされたことである。本来極めて製造場所と強くリンクするとデザインスペースは考えられているが、製造場所が変更になってもデザインスペースは維持される可能性がある。その後の規制プロセスは地域によって異なるとされている。

v デザインスペースと立証された許容範囲：単に、立証された許容範囲を組み合わせてもデザインスペースとはならないことが明記された。

vi デザインスペースと不適境界：不適となる境界を知ることはデザインスペースの設定には有効と思われるが、必須ではないとされた。

④ 管理戦略：管理戦略として、投入する原材料、容器および施栓系、中間および最終製品の（工程内）管理が最終製品の品質にどのように寄与するか説明し、それを正当化すべきである。これらの管理は、製剤、処方、工程の理解に基づき、最低でも重要なパラメータおよび特性の管理を含むとされた。さらに包括的な製剤開発により、変動の原因ならびに下流の工程や加工、中間製品、最終製品の品質にそれらが及ぼす影響を理解することで、よりプロセスの上流で管理を行う戦略の採用が可能になる。その結果、最終製品試験の必要性を最小限に抑えることができるとして、推奨している。

⑤ 製品のライフサイクル管理：製品のライフサイクルを通じて、革新的な取り組みを評価し、製品の品質を改善する機会を製薬会社は有しているとされた。

さらに、デザインスペースは、工程の最適化をもたらすものであるが、デザインスペースそのものも必ずしも固定的なものではなく、再評価や保守、更新が必要な場合があることが指摘されている。

2. イサチン骨格カルボン酸誘導体のカルボン酸部分を変更した化合物のCdc25A阻害活性を検討した結果、親水性骨格としてはカルボン酸が適していると

判断された。イサチン骨格カルボン酸誘導体の二重結合還元体とインドール誘導体の阻害活性を検討した結果、リンカー構造のわずかな違いでもかなり阻害活性が異なり、イサチン骨格カルボン酸誘導体が最も強い阻害活性を示すことが判明した。

したがって、疎水性骨格の検討はイサチン骨格カルボン酸誘導体を基盤として行った。疎水性骨格の探索として、直鎖アルキル基の炭素数を6~16の範囲で2つつつ変化させた誘導体を合成した。イサチン骨格カルボン酸誘導体の α 、 β -不飽和カルボン酸構造は、加熱により、E体からZ体への変換が可能で、E体とZ体の単離、精製もシリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により可能なため、E、Z体それぞれを合成し、Cdc25A阻害活性を測定した。直鎖アルキル基誘導体（炭素数6~12）の誘導体は、炭素鎖が長くなるにしたがい、より強いCdc25A阻害活性を示した。炭素数12~16の誘導体でも、炭素鎖が長くなるにしたがい、より強力なCdc25A阻害活性を示す傾向が認められたが、その変化量は小さかった。E体、Z体の阻害活性に及ぼす影響は、Z体により強いCdc25A阻害活性を示す傾向が認められた。疎水性骨格として芳香環導入の効果は、認められず、また、エーテル誘導体にも阻害活性は認められなかった。

以上の結果からは、親水性骨格（カルボン酸）と疎水性骨格（アルキル基）の位置関係は当初の予想に反し、かなり厳密であると考えられる結果であった。親水性骨格と疎水性骨格の位置関係については、さらに別の親水性および疎水性骨格を導入した誘導体を用いて確認して行く必要があると考えられた。疎水性骨格の探索では、イサチン誘導体のアルキル疎水性基としては炭素数12~16が適していた。アルキル疎水性基の炭素鎖が短いほど阻害活性が弱くなり、また疎水性骨格を持たないエーテル誘導体に阻害活性が認められなかったことから、疎水性骨格が必須であることも改めて確認された。

D・E 考察および結論

1. 本補遺はQ8コアガイドラインで論じられた「より進んだ製剤開発」の要素に関して解説したガイドラインである。コアガイドラインでは新しい製剤開発

のあり方を示唆し、より科学とリスクマネジメントの立脚した製剤開発を実施した場合に、製薬会社の継続的な改善のための自主的な取り組みが可能になる道を検討したものであるが、具体的な取り組みの方策は示されておらず、運用が困難であった。

今回ステップ2に達した補遺は、各種製剤に関して網羅的な事例を示したものではないものの、今後のQbDに基づく製剤開発のグランドデザインを明らかにしている。このように補遺ではデザインスペースの設定のための典型的な行程を示し、さらに品質リスクマネジメントツールの使用例についても解説していることから、今後各製薬会社がより進んだ製剤開発に取り組みやすくなることが期待される。

2. 既知阻害剤の情報から「Cdc25A阻害剤は親水性骨格と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる」との作業仮説をたて、複素環を有する新規Cdc25A阻害剤を設計、合成、評価した。作業仮説に基づき設計したイサチン骨格カルボン酸誘導体は、基盤となった阻害剤dysidiolideより強い阻害活性を示した。すなわち今回の作業仮説は、Cdc25A阻害剤設計の方針として適切であると考えられた。さらに、基質または阻害剤の構造から新たな阻害剤を設計する方針が、Cdc25A阻害剤の設計に使用できることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Present State of New Chiral Drug Development and Review in Japan, Rumiko Shimazawa, Naomi Nagai, Satoshi Toyoshima, and Haruhiro Okuda, Journal of Health Science, 54(1) 23-29 (2008)

2. 学会発表

嶋澤るみ子 他 「親水性基と疎水性基の組合せによる新規Cdc25A阻害剤」日本薬学会第128年会

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）
平成19年度分担研究報告書

－「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について－

分担研究者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）
研究協力者：嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺は、Q8コアガイドラインで論じられた「より進んだ製剤開発」の要素に関して解説したガイドラインである。Quality by Design（QbD）に基づく製剤開発を実施するために取り組むべき基本的事項を明らかにするとともに、デザインスペースの設定・記述のための典型的なアプローチおよび品質リスクマネジメントツールの使用例等を解説している。Q8コアガイドラインは、新しい製剤開発のあり方を示唆し、より科学とリスクマネジメントに立脚した製剤開発を実施した場合における、製薬会社の継続的な改善のための自主的な取り組みが可能になる方策を検討したものであった。しかし、コアガイドラインでは、具体的な取り組みの方策は示されておらず、「より進んだ製剤開発」の運用が困難であった。今後この補遺が最終合意されることにより、各製薬会社がより進んだ製剤開発に取り組みやすくなることが期待される。

キーワード：製剤開発、デザインスペース、管理戦略、製造プロセス

A. 研究目的

CTD-Qガイドライン施行に向けての対応がほぼ終了した2003夏、ICHブラッセル専門家会合でGMPワークショップが開催され、今後の品質保証システムのあり方が検討された。その結果「科学」と「リスクマネジメント」に基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な国際調和医薬品品質システムをめざす」というビジョンが採択され、Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）、Q10（医薬品品質システム）のガイドラインはこのビジョンの基に作成されることとなった。

これらのガイドラインは、他の先端産業で採用している最新の科学とリスクマネジメントの手法を取り入れ、継続的な品質の改善を可能にする品質保証システムを構築することが狙いである。

2005年10月ワシントンで開催されたICH 専門家作

業グループ会合で「製剤開発」に関するガイドラインが合意され、我が国においては平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」として通知され12月1日より施行された。

本ガイドラインはCTDの3.2.P2.項「製剤開発」に記載する内容を定めたものである。製剤開発の原則のみを取り扱ったコア部分を取り扱った文書であったことから、個別剤形での取り扱いの事例やリスクマネジメントの適用例に関する解説を目的として補遺の作成が検討された。

当初、製剤開発に関して網羅的に、即ち「最低限必要とされる製剤開発」と「より進んだ製剤開発」の双方を検討した。しかし、「最低限必要とされる製剤開発」に関する詳細な記述は、規制強化ととらえられる危険があること、およびすぐに陳腐化してしまうことから、最終的には見送られ、コアガイドラインで取り

扱われている主要な概念とquality by designの原則の解説をおこなうこととした。

平成19年10月横浜会合で本補遺がステップ2に達したので、本報告書では補遺の概要を取り扱う。

B. 研究方法

下記のガイドラインを対象とした。

- DRAFT CONSENSUS GUIDELINE
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT ANNEX TO
Q8 Current Step 2 version
(<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4349.pdf>)
- 製剤に関するガイドライン
日本語：http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1.pdf
英語：http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1e.pdf

C. 研究結果

本補遺は「1. 製剤開発の実施方法」に関して取り扱った後、「2. 製剤開発の要素」を解説し、最後に「3. CTD様式における記載位置」について説明している。3. はテクニカルな問題であるので割愛し、本報告書では1. および2. を取り扱う。

1. 製剤開発の実施方法

① 「Quality by approach (QbD)」の定義：「事前の目標設定に始まる、製品および工程の理解ならびに工程管理に重点をおいた、確実な科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発アプローチ」と定義された。

② QbDの要件：QbDの原則に従った製剤開発は、現在実施されている製剤開発と完全に異なる方法として理解されるべきではないことが専門家会合で話し合われた。製剤開発のあり方は、対象とする製剤や実施する企業によってケースバイケースで選択され実施されるべきものであり、QbDの原則に基づく製剤開発の要素とされているものの中には既に実施されている事項もある。

伝統的な(最低限実施すべき)製剤開発としては、下記の要素がある。即ち、

- 製品の目標とすべきプロファイルの明確化
- 重要品質特性 (CQA) の特定
- 原薬、添加剤の品質特性の特定、品質に及ぼす影

響

- 製造工程の設定
- 管理戦略の確立

さらに、QbDの原則にしたがった製剤開発では上記に加えて、

- 当該製剤処方および製造工程の体系的な評価、理解、精密化
- 製剤のCQAに影響を及ぼす可能性のある原料特性および工程パラメータの特定
- 原料特性および工程パラメータを製剤のCQAに関連づける機能的関係の特定
- 品質リスクマネジメントと組み合わせた深い工程理解の活用
- デザインスペース、リアルタイムリリースについての提案

併せてQbDの取り組みと最小限必要な製剤開発の対比がなされている(表1)。QbDの原則に従った製剤開発研究は、実験計画法を用い、多変量解析を実施するなどより組織的な研究が実施されること、そこで確立した製造工程は、従来型の開発では再現性を重視されるのに対して、頑健性により着目されることなどの特徴をもつことなどが示されている。

表1 製剤開発の異なる取り組み

視点	最小限のアプローチ	より向上したQbDアプローチ
総合的な製剤開発	<ul style="list-style-type: none"> • 主に経験的 • 1度には産数を検討する開発研究が多い 	<ul style="list-style-type: none"> • 体系的で、インプット原料特性および工程パラメータの機能的理解を製剤のCQAに関連づけるアプローチ • 製品および工程を理解するための多変量実験 • デザインスペースの設定 • PATフェールの利用
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> • 固定的 • 主に初期の実験の生産規模バッチに基づくバリデーション • 最適化および再現性を重視 	<ul style="list-style-type: none"> • デザインスペース内で調整可能 • バリデーションおよび理想的には継続的な工程確認に向けたライフサイクルアプローチ • 管理戦略および頑健性を重視 • 統計的な工程管理方法の利用
工程管理	<ul style="list-style-type: none"> • 主に最終の中止かを判断するための工程内試験 • オフライン分析 	<ul style="list-style-type: none"> • 適切なフィードフォワードおよびフィードバック管理を行うPATフェールの利用 • 承認前の継続的な改善努力を裏付けるための工程操作の記録および傾向づけ
製品規格	<ul style="list-style-type: none"> • 主な管理手段 • 最終時に利用可能なバッチデータに基づく 	<ul style="list-style-type: none"> • 総合的な品質管理戦略の一部 • 関連支持データを伴った望ましい製品性能に基づく
管理戦略	<ul style="list-style-type: none"> • 主に中間体試験および最終製品試験で製剤の品質を管理 	<ul style="list-style-type: none"> • 製品および工程の十分な理解を目的としたリスクに基づいた管理戦略によって保証される製剤の品質 • リアルタイムリリースまたは最終製品試験縮小の可能性を伴う品質管理の向上へのシフト
ライフサイクル管理	<ul style="list-style-type: none"> • 特定の(すなわち問題解決と足止処置) 	<ul style="list-style-type: none"> • 予防処置 • 継続的改善の促進

2. 製剤開発の要素

製品の標的プロファイル、重要品質特性(原材料特性等との関連、リスク評価を含む)、デザインスペース、管理戦略、製品のライフサイクル管理に関して解説を加えている。

① 製品の標的プロファイル:製品の期待される品質、

有効性、安全性が具現化されるための製剤の品質特性に関する見通しのよい要約のこと。このプロファイルの要約が以後の製剤設計の基礎となる。

- ② 重要品質特性 (CQA) : CQAは「品質を保証するために、適切な限度値、範囲あるいは分布の内に存在すべき物理的、化学的、生物学的あるいは微生物学的特性」と定義された。

CQAは製剤設計及び工程設計の際の指針となるもので、当該製剤の目標プロファイルや既知の知識から特定することが可能とされた。

製剤開発研究では、まず当該製品の目標プロファイルを明確にし、それに基づいてCQAを設定することになる。さらにリスクマネジメントツールを用いて、CQAに影響を与える原材料の特性や工程パラメータを特定する作業が実施される。

このようなプロセスを経ることにより、研究すべき原材料の特性や工程パラメータの項目のランク付けが可能となるとされた。

- ③ デザインスペース : Q8本体で初めて定義された概念であり、その設定方法に関して明確化する必要が最も大きかった箇所である。下記の点から論じられている。

- i 変数の選択 : リスクアセスメントツールの使用が変数の選択に有用であることが解説されると共に、承認申請に際しては、考慮対象とした変数、それらのプロセスと製品に対する影響、デザインスペース設定に組込んだ (あるいは使用しなかった) 変数に関して情報提供すべきであることが指摘されている。

即ち、単にデザインスペースを記載すれば良いということではなく、設定の妥当性を記載する必要があることに注意を要する。

- ii 提出文書におけるデザインスペースの定義および説明 : 変数やパラメータを組み合わせるデザインスペースを設定する事例が説明されている。

デザインスペースは、投入物の変数やパラメータの使用あるいは複雑な数学的関係を通じて定義することができるとしている。さらに、時間依存的関数 (凍結乾燥サイクルの温度および加圧サイクルなど) としての定義や多変量モデルの主成分といった変数の組み合わせとしての定義も可能であるとして、

いろいろなアプローチが出来ることを示している。

- iii 単位操作におけるデザインスペース : デザインスペースを設定する際に対象とする工程は製剤開発者に委ねられている。

即ち、単位操作毎に別々に複数のデザインスペースを設定すること、あるいは複数の操作に対して1つのデザインスペースを設定することの両者が可能である。前者は設定が比較的容易であるが、後者の方がより操作の柔軟性が高い。

- iv デザインスペースとスケールおよび装置との関係 : デザインスペースの設定のための試験のスケールは製剤開発研究にとって大きな問題である。実生産スケールの研究はコスト等の制約から困難なケースが多いからである。

本補遺では、デザインスペースは小規模またはパイロット規模で開発することができるとされた。ただし、その場合には設定されたデザインスペースが、提案されている生産規模での製造工程にも有効である根拠を説明し、スケールアップ操作における潜在的リスクを考察すべきであることが併せて指摘された。

注目すべきことは、デザインスペースの設定は、技術移転や製造場所変更の際にも有用であるとされたことである。本来極めて製造場所と強くリンクするとデザインスペースは考えられているが、製造場所が変更になってもデザインスペースは維持される可能性がある。その後の規制プロセスは地域によって異なるとされている。

- v デザインスペースと立証された許容範囲 : 単に、立証された許容範囲を組み合わせてもデザインスペースとはならないことが明記された。

- vi デザインスペースと不適境界 : 不適となる境界を知ることはデザインスペースの設定には有効と思われるが、必須ではないとされた。

- ④ 管理戦略 : 管理戦略として、投入する原材料、容器および施栓系、中間および最終製品の (工程内) 管理が最終製品の品質にどのように寄与するか説明し、それを正当化すべきである。これらの管理は、製剤、処方、工程の理解に基づき、最低でも重要なパラメータおよび特性の管理を含むとされた。

さらにより包括的な製剤開発により、変動の原因ならびに下流の工程や加工、中間製品、最終製品の品質にそれらが及ぼす影響を理解することで、よりプロセスの上流で管理を行う戦略の採用が可能になる。その結果、最終製品試験の必要性を最小限に抑えることができるとして、推奨している。

- ⑤ 製品のライフサイクル管理：製品のライフサイクルを通じて、革新的な取り組みを評価し、製品の品質を改善する機会を製薬会社は有しているとされた。

さらに、デザインスペースは、工程の最適化をもたらすものであるが、デザインスペースそのものも必ずしも固定的なものではなく、再評価や保守、更新が必要な場合があることが指摘されている。

D・E 考察および結論

本補遺はQ8コアガイドラインで論じられた「より進んだ製剤開発」の要素に関して解説したガイドラインである。コアガイドラインでは新しい製剤開発のあり方を示唆し、より科学とリスクマネジメントに立脚した製剤開発を実施した場合に、製薬会社の継続的な改善のための自主的な取り組みが可能になる道を検討したものであるが、具体的な取り組みの方策は示されておらず、運用が困難であった。

今回ステップ2に達した補遺は、各種製剤に関して網羅的な事例を示したものではないものの、今後のQbDに基づく製剤開発のグランドデザインを明らかにしている。デザインスペースの設定のための典型的な行程を示し、さらに品質リスクマネジメントツールの使用例についても解説していることから、今後各製薬会社がより進んだ製剤開発に取り組みやすくなることが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Present State of New Chiral Drug Development and Review in Japan, Rumiko Shimazawa, Naomi Nagai, Satoshi Toyoshimab, and Haruhiro Okuda, Journal of Health Science, in press.

2. 学会発表

なし


H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

非臨床有効性部会報告

—「Q8製剤開発に関するガイドライン」補遺の動向について—


分担研究者： 豊島 聡
 (医薬品医療機器総合機構)
 研究協力者： 奥田晴宏
 (国立医薬品食品衛生研究所)
 研究協力者： 嶋澤るみ子
 (同志社女子大学薬学部)



ブリッセル会議(2003.7) GMP ワークショップで採択されたビジョン

A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science

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



新しいビジョンに基づく最近の成果


- Q8: 製剤開発
 - Step 4: 2005.11
 - Step 5: 2006. 9 (薬食審査発 0901001)
- Q9: 品質リスクマネジメント
 - Step 4: 2005.11
 - Step 5: 2006. 9
(薬食審査発0901004/薬食監麻発0901005)
- Q10: 医薬品品質システム
 - Step 2: 2007.5



Q8の構成

Q8は2パートからなるガイドライン(コンセプトペーパーにおける合意)

<p>パート1</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中核的文書 ● 基本的要求事項 ● 任意事項に関する情報 ● 弾力的な規制の運用 <p style="text-align: center;">ステップ4: シカゴ 2005年11月</p>	<p>パート2 (補遺)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 特定の剤型に関連する補遺 ● リスク管理に関する適切な例示 <p style="text-align: center;">ステップ2: 横浜 2007年10月</p>
---	--




補遺Ver.5

経口固形製剤に焦点あて、網羅的に分析ベースラインの取組みについても記載

補遺Ver.5に対する評価

- ・ 極めて規範的であり、今となっては陳腐なガイドラインである
- ・ Quality by Designについて、更なる説明が必要
- ・ 個別の剤形に関する「ベースラインの取組み」と、より「改良された製剤開発の取組み」を明確にするべき



Ver.5からの方向転換:

合意した論点に集中したガイドラインの作成

- 第一章: Quality by Design(QbD)とハイレベルな原則
- 第二章: 概念、用語、定義
 - * 簡単な実例を含む
- 第三章: 用語集
- 図表



Q8(R): Reached Step 2 at YOKOHAMA ICH Meeting



7

Q8補遺目次

1. 緒言	2.4.6 デザインスペースと不合格境界線
2. 製剤開発の要素	2.5 管理戦略
2.1 標的製品プロフィール	2.6 製品ライフサイクル管理と継続的改善
2.2 重要な品質特性 (CQA)	3. コモンテクニカルドキュメント (CTD) フォーマットでの製剤開発情報および関連情報の提出
2.3 原料特性および工程パラメータとCQAとの関連づけ—リスクアセスメント	3.1 品質リスクマネジメントと製品・工程開発
2.4 デザインスペース	3.2 デザインスペース
2.4.1 変数の選択	3.3 管理戦略
2.4.2 提出文書におけるデザインスペースの定義および説明	3.4 原薬関連情報
2.4.3 単位操作デザインスペース	4. 用語
2.4.4 デザインスペースと規模および装置との関係	添付1. 異なる製剤開発アプローチ
2.4.5 デザインスペースと立証された許容範囲	添付2. 実例

8

用語-1

- Quality by Design:
事前の目標設定に始まり、製品および工程の理解ならびに工程管理に重点をおいた、確立された科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発アプローチ。
- 管理戦略:
製品および工程に関する最新の理解から導かれる、工程の性能および製品の品質を保証する計画された一連の管理システム
原料等のパラメータと特性、設備等の運転条件、工程内管理、最終製品規格等 関連するモニタリングおよび管理の方法と頻度を含む
- 重要な品質特性 (CQA):
望ましい製品の品質を保証するために適切な限界、範囲、分布内にあるべき物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性または性質

9

用語-2

- 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
このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。
デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。

10

補遺の目的

- Quality by design (QbD: 設計による品質の作り込み) の原則を説明する。
- 親文書Q8で述べられている概念およびツール(デザインスペースなど)をあらゆる剤型について応用する方策を示す。
- 新たな基準の確立を意図しない
- 企業が適切な医薬品品質システムの基にQbDおよび品質リスクマネジメント(ICH Q9「品質リスクマネジメント」)を適用することに決めた場合、科学およびリスクに基づく規制上の取り扱いを強化する機会が生まれる。

11

最低限取り組むべき製剤開発

- 製品の目標とすべきプロファイル
品質、安全性、有効性に関連すること
投与経路、剤型、生物学的利用能、用量、安定性などの考慮
- 重要な品質特性の特定
- 原薬、添加剤の品質特性の特定、品質に及ぼす影響
- 製造工程の設定
- 管理戦略の確立

12

Quality by designの概念に基づく取組み

- 当該製剤処方および製造工程の体系的な評価、理解、精密化
製剤のCQAIに影響を及ぼす可能性のある原料特性および工程パラメータの特定
原料特性および工程パラメータを製剤のCQAIに関連づける機能的関係の特定
- 品質リスクマネジメントと組み合わせた深い工程理解の活用
デザインスペース、リアルタイムリリースについての提案

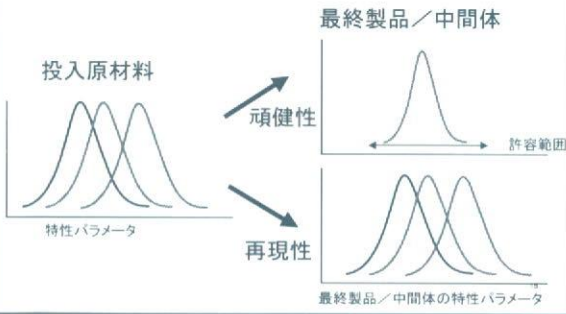
12

体系的な品質保証システムとしての製剤設計



14

工程の頑健性と再現性



15

製剤開発の異なる取り組み

視点	最小限のアプローチ	より向上したQbDアプローチ
総合的な製剤開発	<ul style="list-style-type: none"> 工に経験的 1薬に1変数を検討する開発研究が多い 	<ul style="list-style-type: none"> 体系的で、インプット原料特性および工程パラメータの機能的関係を初期のCQAIに即連づけるアプローチ 製品および工程を評価するための多変数実験 デザインスペースの探索 PATツール利用
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> 固定的 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 最適化および再現性を重視 	<ul style="list-style-type: none"> デザインスペース内で運動可能 プロセスランタイムおよび理想的には継続的な生産稼働に向けたリアルタイム調整の活用 管理戦略および調整性を重視 統計的な工程管理方法の利用
工程管理	<ul style="list-style-type: none"> 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 	<ul style="list-style-type: none"> 適切なフェーズ/フォワードおよびリアルタイムプロセス管理を伴ったPATツール利用 本設後の継続的な改善を要するものの工程稼働の非連続化/稼働率低下
製品規格	<ul style="list-style-type: none"> 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 中継時に中間体/最終製品/最終製品 	<ul style="list-style-type: none"> 総合的な品質管理戦略の活用 関連業務/プロセス/工程/工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ
管理戦略	<ul style="list-style-type: none"> 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 	<ul style="list-style-type: none"> 製品および工程の十分な理解を前提としたリスクに基づく管理戦略「工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ」 リアルタイムリリースまたは最終製品試験終了の可能性を伴った品質管理の活用/プロセス
リアルタイムの管理	<ul style="list-style-type: none"> 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 工に経験的/実務的/現場レベルに集約的なアプローチ 	<ul style="list-style-type: none"> リアルタイム 継続的な改善の促進

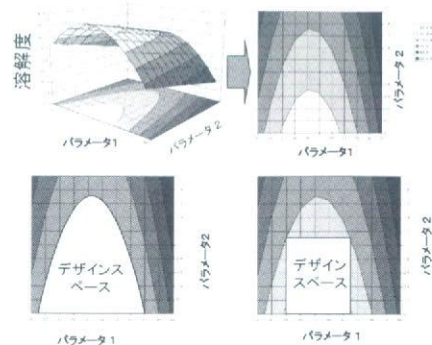
16

デザインスペースの特定

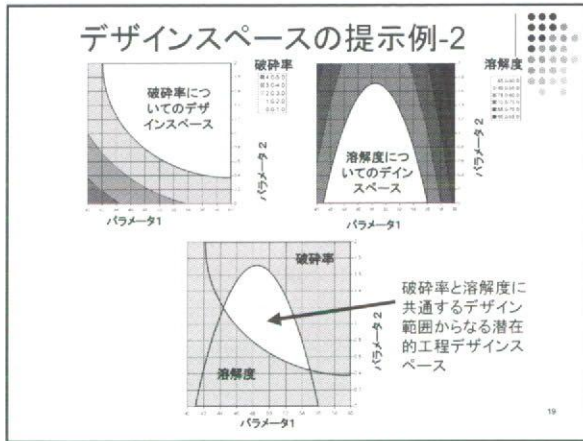
- デザインスペースは、インプット変数やパラメータの範囲の観点あるいはより複雑な数学的關係による定義することができる。
- 時間依存的関数（凍結乾燥サイクルの温度および加圧サイクルなど）としての定義や多変数モデルの主成分といった変数の組み合わせ
- 複数の操作規模に及ぶデザインスペースを意図している場合には、規模の要素を組み入れてもよい

17

デザインスペースの提示例-1



18



ご静聴有り難うございました

現在翻訳作業中です。
パブリックコメントにご協力をお願いいたします。

20