

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 21 (2009) 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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 21 (2009) 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	
• 添付資料1 品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD	
第二部 Mock コモン錠	
• 添付資料2 コモン錠製造方法欄モック	
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	69
四方田千佳子	
• 添付資料1 品質に関する概括資料 ヨコヅナ錠 (案)	
• 添付資料2 発表資料 Quality by Design in Japan・ABPI Japanese	
Forum 2008, London・(協力研究者代表)	
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	108
– 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	
• 添付資料1 改訂版品質に関する概括資料 サクラ錠	
• 添付資料2 添付資料2の英語参考訳	
• 添付資料3 承認申請書 Mock (ドラフト)	
• 添付資料4 添付資料3の英語参考訳	
• 添付資料5 研究成果発表資料	
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	306
山田 博章	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	318
---------------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	319
-----------------------	-----

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

研究代表者 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。

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。

平成 18 および 19 年度研究で、製剤開発を工程および処方両面から解析するとともに審査の抱える現状を分析した。平成 20 年度は、審査の問題点を引き続き検討すると共に、昨年度研究と Q8 ガイドライン付属書がステップ 4 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明らかにし、承認申請資料 Mock の作成を完了した。

原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究：

Minimal Approach」の観点から CTD 第二部の記載について検討した。主要なポイントである、「①目標製品品質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」について詳細に検討した。昨年度の Mock ドラフトを修正し、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠」を作成した。さらに本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法について主に協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成し、申請書の製剤製造方法欄の記載提案を行った。CPP は一変対象パラメータとして取り扱うこととした。

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

科学的に妥当な製剤開発を実施する場合、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・知識の提示が望ましいかを検討してきた。本年度は、モデル製剤であるヨコソナ錠 Mock QOS P2 の内容をさらに充実させるために、ICH Q8(R1)及び Q9 の両ガイドラインも参考に品質リスクマネジメントの原則を取り入れた記載を考慮し、従来の申請書作成事例を基に Mock 資料を作成した。

原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究：

本分担研究ではICHQ8, Q8R1のEnhanced Approach (Quality by Design)の代表的応用であるデザインスペース及びRTRを採用した事例を科学とリスクアセスメントに基づき構築し、記載例としてCTD 2部（製剤開発の経緯、製造方法、規格及び試験法）及び3部（製剤開発—リスクアセスメント）を編集した。さらにMock P2を基に承認申請書Mockを作成した。これらによりEnhanced Approach (Quality by Design)の導入・実践のための科学的基礎を提供することを目的とした。昨年度作成したMock P2案に寄せられたコメント及びRTRの導入・実践の係わる検討等に基づきMockP2を完成させた。同時に各種業界団体に対し講演会等により本Mock P2の説明を行った。また、Mock P2の内容を反映した承認申請書：製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップの作成に取り組んだ。特に、本Mock P2では、リアルタイムリリーステスト（RTRT：Real Time Release Testing）を導入することにより、最終製剤（錠剤）による溶出試験、含量均一性試験及び含量試験を出荷試験として実施しないこととしていることから、承認申請書への記載方法について、RTRTを適用する手順だけでなく、RTR行為全体の管理や、RTRTをフォローする代替試験法の存在等についても議論を行った。RTRを行う場合のディシジョンツリーを構築し、これを基に記載例として承認申請書Mock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：

本分担研究では、昨年度に引き続き、申請された新薬について、実際に実施された審査の過程で審査側が申請者側に提示した初回面談後照会事項の内容を調査することにより、審査側が求めている申請書の製造方法欄の記載事項及び審査で必要とされる資料内容について検討し、申請者側との認識の差をより具体化することを目指した。その結果、申請時においては審査側では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）に関する情報が不足しており、主に工程管理の管理項目及びプロセス・パラメータの記載の充実を求める事例が多いことが明らかになった。

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四部審査役)

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に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にかつ効率的な医薬品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。

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：

昨年度の研究結果及び考察を踏まえ、検討した。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、2008年11月に Step 4 に到達した Q8 補遺(Q8R(1))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）
- ・ Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（薬食審査発第 0901004 号/0901005 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 4）」（平成 20 年 11 月 13 日）
- ・ 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)
- ・ パ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：

モデル製剤は、ALZA 社が開発した OROS[®] (Osmotically Controlled Release Oral System) 製剤の概念を使用し、名称をヨコヅナ錠とした。本年度はヨコヅナ錠 Mock QOS P2 の内容をさらに充実させることを目的に、ICH Q8(R1)及び Q9 の両ガイドラインも参考に品質リスクマネジメントの原則を取り入れた記載を考慮して作成した。

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：

19 年度に作成した「CTD 第 2 部品質に関する概括資料 P2, P3, P5 及び第 3 部 P2 リスクアセスメント」(Mock P2) (案)に対する意見募集を通じ MockP2 を完成させることとそれに基づいた製造販売承認申請書 Mock (以下、承認書 Mock) の作成を活動の柱とした。又、Mock P2 を国内外に周知してもらうため、分担をして国内外で約 20 件の講演による広報活動を行なった。又、6 月の ICH Quality IWG (Quality Implementation Working Group) ポートランド会議において Mock P2 英訳版を 1 事例として提供した。

承認書 Mock は、Mock P2 の記載内容をいかに承認書に反映させるかについて議論し、特に RTRT (Real Time Release Testing) と代替試験法については、試験を選択する上でのディシジョンツリーを提示することとした。

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20年4月から平成21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

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 CTD 第二部 製剤開発 Mock コモン錠の作成

上述した共通の理解に立脚し、議論を深めるために、具体的な化合物・製剤を用いて、「Minimal Approach」の観点からCTD第二部の記載について検討した。主要なポイントである、「①目標製品品質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」について詳細に検討した。昨年度のMockドラフトを修正し、「品質リスクマネジメントを取り入れたMinimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠」を作成した。

C-1-2 「コモン錠承認申請書製造方法」欄の作成

本Mock(コモン錠)を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法について主に協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成し、申請書の製剤製造方法欄の記載提案を行った。

CPPは一変対象パラメータとして取り扱うこととした。

一方、CPPと(中間)製品のCQAとの関係が、例えば線形性があるなど明確であり当該パラメータを変更した場合に影響をうける品質特性が限定的であることが明確な場合、当該パラメータを軽微変更の対象とすることも可能かもしれないと考えた。

パラメータを変更した際に実施すべき品質特性の評価試験が予め予測でき、審査時に評価することが可能だからである。ただし、パラメータと品質特性の関係をメカニスティックに理解するためには、時として新たな試験研究が必要となり、結果として「Minimal Approach」の手法からは離れてしまうこともあり得ることから、本研究ではこれ以上の検討は実施していない。

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 重要品質特性の特定

最初の手順として、投与経路、剤形、生物学的利用能、含量、安定性などを考慮して、品質、安全性、有効性に関連する目標製品品質プロファイル(Quality Target Product Profile, QTPP)を定義し、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ように、製剤の重要品質特性(Critical Quality Attributes, CQA)を特定した。さらに、QTPPを再確認し、製剤のCQAになり得る品質特性(Potential CQA)を特定した。

C-2-2 品質リスクマネジメントの活用

ヨコヅナ錠の品質特性に及ぼす影響について以下に示すような過去の経験・知識に基づいて添加剤、製造工程のそれぞれについてリスク評価を行い、Potential CQA(溶出性、不純物、製剤均一性、含量、安定性)のそれぞれに対し、中リスク、高リスクに分類した。

さらに、欠陥モード影響解析(Failure Mode and Effect Analysis, FMEA)が本製剤の開発段階のリスクアセスメントに適用できるものと判断し、各製造工程において重要となり得るパラメータと影響を受けるPotential CQAを抽出した。

本研究では、リスク低減策の妥当性を申請資料中に示すことができるものとした。

C-2-3 管理戦略の提案

臨床上的有効性、安全性を担保するパラメータである溶出性、不純物、含量均一性、製剤含量、安定性、すなわちPotential CQAについて各パラメータとの関連性を考察し、リスクを低減するための適切な管理戦略について検討した。

C-2-4 処方量のデザインスペースの構築

モデル製剤における、膜を隔てた水分の透過性(透過速度)は膜の厚みに依存し、製剤中の浸透圧の時間的变化とそれに伴う薬物の放出速度は、酢酸セルロースのアセチル基置換度とコーティング量(膜の厚み)の組み合わせによって様々な挙動を示すことが推測される。昨年度までの研究により、アセチル基置換度/コーティング量/薬物放出速度(溶出率)の関係に基づくデザインスペースの構築が可能であると考えられた。

臨床上的有効性、安全性を担保するコーティング膜量を決定するために、アセチル基置換度が規格の中間付近(39.8%)の酢酸セルロース

を用いてコーティング量を変えた製剤の Comparative PK 試験が必要とされた。本研究ではこれらの製剤の溶出率（4時間）を検討したところ、4時間後の溶出率が40～60%の範囲内にある製剤で生物学的に同等な血漿中プロファイルが得られることとし、製剤の溶出率の規格値は40～60%（4時間）とした。

次に、置換度の異なる酢酸セルロースを用いて種々のコーティング量の製剤を作成し、その溶出率が規格に適合するとともに、速放性製剤との比較臨床試験により有効性、安全性の確立された放出制御製剤との間で溶出同等性が確認できればよいとした。

本製剤の安定性試験は、置換度／コーティング量がほぼ中心となる条件の処方で3ロットについて実施し、中心以外の条件については開発段階で実施される予備的な安定性試験で安定であることを確認すれば十分であるとした。

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 Mock P2 の作成

Mock P2 全般に関する意見総数は35件、個別の箇所に関するコメント総数は321件となった。全般に関する意見としては、ICH Q-IWG の議論や ICH Q8、Q9、Q10（ICH Q-trio）の実施に対する貢献は大きいと認識されている。一方、本 Mock P2 の性質としては、様式を厳格に適用することを示すべきではなく、ICH Q-trio の原則や重要な要素を示す一例であるということを経験すべきであるといったことや、本 Mock P2 を通じて、QbD アプローチを現行の日本の薬事法に調和させるかを議論していくべきといったものであった。個別の項に対するコメントでは、製剤開発に関する技術的な側面、QbD の概念に関する側面、表現の修正等、様々な側面からコメントが寄せられた。例えば RTR の理解を深めるために、より具体的に議論すべきといった点や、重要工程パラメータに対する評価条件検討の際の実験スケールに対する考え方及びデザインスペースの記述方法に対する修正意見等があり、これらに対応して考え方や表現の修正を検討した。一方、リスク評価に対しては、リスク評価の途中段階を詳細に記載しすぎるといった点やリスクスコアの定義とリスクコントロールの判断基準の明確化等のコメントがあり、表現の修正等を行った。

製剤開発 (Mock P2) で検討してきたリスク管理の結果から、取り上げるべき重要工程及び重要パラメータと出荷試験との関係について議

論し、関連する項目のいくつかを管理することで RTR を実施するための具体的な検討を行った。規格及び試験方法の内容について検討し、代替試験法の記載内容について整備し、どのような場合に代替試験法が利用できるか協議した。RTR を実践するために、RTRT を適用する手順だけでなく、RTR 行為全体の管理や、RTRT をフォローする代替試験法の存在等についても議論し、ディシジョンツリーとしてまとめた。

C-3-2 承認申請書モックの作成

本モデル製剤のデザインスペースの構成要素に相互作用がなく、平行座標軸法を用いて表現できることから、関連するインプット変数及び工程パラメータは承認申請書の製造方法欄に幅記載で表記し、すべて一部変更承認申請対象事項として取り扱うこととした。

RTRT は NIR、HPLC 法等を用いた工程管理の結果を以って溶出試験、含量均一性試験等の出荷試験に代えることから、これらの工程管理試験法及び管理値を承認申請書中で規格及び試験方法と同等に取り扱う必要があると考えた。製造方法欄の工程管理の項には RTRT に関連する試験方法の原理のみを示し、詳細な試験方法は規格及び試験方法欄に記載することとした。また、RTR を行う場合の基本的な判断基準は各試験方法中に表記すると共に、具体的なディシジョンツリーは添付資料中に示すこととした。

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

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」（40%）、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」（59%）及び単に記載の追加のみでは解決しない再検討事項である「要検討」の3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、昨年度と同様、記載方法の不備とされたものが一番多く、ついでプロセス・パラメータの記載に関するもの、工程管理の管理項目の記載に関するものが多かった。

記載方法の不備とされたものを製造販売業者による原薬とMFで分類してみると、昨年と異なり、製造販売業者による原薬の製造方法の記

載に対する指摘も多かった。ただし、製造販売業者による原薬の製造方法の記載に対する指摘は、新法下における製造方法の記載に慣れていないと思われる製造販売業者に集中していた。

プロセス・パラメータの記載に関するものは、審査側の判断として、申請書の記載のみでは情報が不十分であり、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。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。

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及びプロセス・パラメータの記載に関するものが多かった。また、審査側の判断で、新たに一部変更承認申請事項及び重要工程の設定を求めたケースも少なくなかった。

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に関する照会であった。

プロセス・パラメータ及び工程管理項目に関しても、原薬と同様の観点からの照会がなされた。

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もの（19%）、プロセス・パラメータの妥当性に関するもの（17%）、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、次いで工程管理の妥当性に関するもの、再加工工程の妥当性、重要工程設定根拠について説明を求められていた。

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、2～3種類の合成経路が併記されているものの工程管理方法について説明を求めようようなケースが複数認められた。プロセス・パラメータ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。

軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものについても、根拠となる具体的なデータの提示を求めており、回答次第では一部変更承認申請事項への変更が必要になる可能性がある。

工程管理の妥当性、再加工工程の妥当性及び重要工程の設定根拠に関するものも同様に根拠となる具体的なデータの提示を求めた事例であった。これらの事例はいずれもバリデーション資料の提出を必要とした事例としてまとめられる。

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も原薬と同様のもの（例えば、プロセス・パラメータの妥当性）が多く、原薬のケースと同様の観点からの指摘がなされた。

C-4-5 要検討とされた照会事項の内訳

要検討とされた事例は原薬で1件のみで、将来的にクラス2溶媒を使用しない製法への変更を求めたものであった。

D. 考察

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：

「Minimal Approach」において重要工程あるいは重要パラメータを決定するプロセスに関して議論を重ねた。その結果、重要工程・重要パラメータを選定するための手法として、どのように考え重要と判断したかを客観的に評価するために有効であることから、「Minimal Approach」においても、リスクマネジメントの活用を推奨することとした。

一方、従来行われていた過去の経験・知識を活用することも有益であり、製剤の種類によって、共通の工程を重要工程と分類することも可能であること（例：錠剤の含量均一性に対して、混合工程が重要工程）等も議論した。

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：

原材料特性及び製造工程パラメータについてリスクに基づいて詳細な検討を行い、製剤特性及び製造工程について高度な理解が得られ

れば、添加剤の処方量に関するデザインスペースを構築できる可能性があると考えられた。

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：

本Mock P2は、Quality by DesignのEnhanced Approach (デザインスペース及びリアルタイムリリース) を採用する上で、科学的に妥当と考えられる事例を示したものであり、要求事項ではないことをMock P2に明記することとした。

リスク評価の記載の程度については、本Mock P2が、ICH Q-trioの原則や思考過程を読み手に理解してもらうことを目的として途中過程も詳細に記載したものであり、リスク評価の詳細さの程度は評価者が個別に判断して記述する必要があり、また、リスク評価の項目、詳細さ、判断基準は評価者が個別に判断してCTDに記述する必要があると考える。

本分担研究活動期間を通じ、湿式造粒を用いた製造スケールに依存する事例、特にパイロットスケールに基づき予測的に実生産製造工程を構築する事例の作成が望まれたものの、実現に至らなかった。これを達成するためには、科学的データに基づく、より詳細な妥当性の説明が不可欠であり、今後、この分野の研究が進展することが望まれる。

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

実際の審査において提示された照会事項の内容は、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」事項、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」事項及び単に記載の追加のみでは解決しない再検討事項である「要検討」の3つに分類された。

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依然としてそのギャップの原因ではないかと思われる。この認識のギャップを埋めるためには、申請者側及び審査側両方で共通の背景情報を共有した上で議論し、コンセンサスを得る必要があり、その際必要とされるのは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)資料ではないかと考える。

E. 結論

E-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：

本研究では、昨年に引き続き、こうした内容をより具体的に提案するため、「Minimal Approach」の概念に、Q9の手法を取り入れた「品質リスクマネジメントを取り入れたMinimal Approach」による手法にて設計し開発された医薬品「コモン錠」のCTD第三部製剤開発のモック作成を実施した。

さらに、本Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

製剤開発における「品質リスクマネジメントを取り入れたMinimal Approach」としての取り組みを明らかにしたことにより、製剤開発研究の合理化、迅速化が期待できる。

E-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：

処方量のデザインスペースに関しては、コーティング工程におけるデザインスペースを構築するための方法を検討し、アセチル基置換度/コーティング量/薬物放出速度(溶出率)の関係に基づくデザインスペースを提案するとともに、コーティング工程の管理戦略と安定性試験及びプロセスバリデーション/プロセス評価の実施方法について提案した。

以上の研究結果から、モデル製剤を用いた上記の取り組みを記載したMock QOS P2(案)を提案することができた。

E-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：

本分担研究ではICHQ8, Q8R1のEnhanced Approach(Quality by Design)の代表的応用であるデザインスペース及びRTRを採用した事例を科学とリスクアセスメントに基づき構築し、記載例としてCTD2部(製剤開発の経緯、製造方法、規格及び試験法)及び3部(製剤開発-リスクアセスメント)を編集した。さらにMock P2を基に承認申請書Mockを作成した。

RTRについて議論を深めCTD2部のモックを充実させた。RTRに関する議論の主論点は、

TRTR を設定した場合にも承認書レベルにおいて、最終製品の規格及び試験法を設定すべきであることと最終製品の試験を実施するケースをあらかじめ明確にしておくことである。

リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に進行を評価し続けることの意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。Q8 用語欄には“「継続的工程モニター」は工程バリデーションの代替法”、Q10 の付属書には“Q8, Q9, Q10 の実践を通じプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする”との記載もあり、リアルタイムの品質管理はいままでのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメータを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを変えていく可能性を秘めているものと考えられる。

E-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の調査を実施した。申請書にどこまで情報を記載する必要があるのかについては、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。また、審査においては、申請書の記載のみならず製造方法に関する詳細な根拠情報（特にパイロットスケールでの科学的評価も含む工程バリデーション資料）を必要としていることについても昨年度と同様であった。

F. 健康危機管理情報

なし

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

H. 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—

研究分担者 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、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 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することを目的とする。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。本研究では国内の実態を踏まえ、特に後者の手法に焦点をあてることとした。

EFPIA Mock P2 は、欧州製薬団体連合会 (EFPIA ; European Federation of Pharmaceutical Industries and Association) が Q8 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 EFPIA Mock P2 申請資料では、エグザンプレイン錠と呼ばれる錠剤を想定し、Enhanced approach と称する手法にて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。

Q8 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。

本研究では「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。」ことから取り組みを開始した。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、Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」も参照し検討を行った。その結果、「Minimal Approach」においても、過去の経験・知識を活用に加え、重要工程・重要パラメータの選定手法として、それらを客観的に評価し得るリスクマネジメントの活用を推奨するとの結論に至った。

本研究では、こうした内容をより具体的に提案するため、昨年に引き続き、「Minimal Approach」の概念に Q9 の手法を取り入れて製剤開発を実施し承認申請したケースを想定し、CTD 第 2 部 2.3.P.2 「製剤開発の経緯」の Mock の作成を実施した。

さらに、本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

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	田辺三菱製薬(株)
渡辺淳一	協和発酵キリン(株)
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 の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。ICH Q8 専門家作業グループは、経口固形製剤に関して Q8 の付属書を作成中し、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) を解説した (Q8R(1))。

本研究では、現在の製薬産業で広く実施されている「Minimal approach」の概念について、昨年研究の成果を踏まえ、引き続き当局・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た。

昨年度研究成果を下記に列挙する。

- ① 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。

- ② 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。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着手した。

本年度は、昨年研究成果である Mock ドラフトを精査し、修正作業を実施した。本 Mock の作成にはエグザンプレイン錠に規定される成分であるエグザンプレイン塩酸塩の物性を用いたが、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」による手法にて設計し開発されたことから、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠」とした。製剤名はコモン錠と表記することで、EFPIA Mock P2 のエグザンプレイン錠とは異なる戦略で開発されたことを明確化した。

本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届

出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

B. 研究方法

昨年度の研究結果及び考察を踏まえ、検討した。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、2008 年 11 月に Step 4 に到達した Q8 補遺 (Q8R(1)) 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)
- ・ Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(薬食審査発第 0901004 号/0901005 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 4)」(平成 20 年 11 月 13 日)
- ・ 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

C-1 「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」の概念の提案

昨年度までの研究を踏まえ検討を開始した。Q8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。

また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より公表されたICH Q8 (R1)のPart IIには、「Annex to Pharmaceutical Development, 製剤開発 付属書」として、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、目標製品品質プロファイル(QTPP)の定義
- ・ 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

本研究では「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。」ことから取り組みを開始した。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、Q9も参照し検討を行った。

製剤開発に最低限必要な手法である「Minimal Approach」は、従来の開発手法と、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、申請者と審査側との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した。

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、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」と表記し明確化した。

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。

- ・ 基本的に品質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。
- ・ 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。

- ・ インラインによるプロセス解析工学 (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。

C-2 CTD 第二部 製剤開発 Mock コモン錠の作成

上述した共通の理解に立脚し、議論を深めるために、具体的な化合物・製剤を用いて、「Minimal Approach」の観点から CTD 第二部の記載について検討した。主要なポイントである、「①目標製品品質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」について詳細に検討した。昨年度の Mock ドラフトを修正し、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠」を作成した。

C-3 「コモン錠承認申請書製造方法」欄の作成

本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法について主に協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成し、申請書の製剤製造方法欄の記載提案を行った。

CPP は一変対象パラメータとして取り扱うこととした。

一方、CPP と (中間) 製品の CQA との関係が、例えば線形性があるなど明確であり当該パラメータを変更した場合に影響をうける品質特性が限定的であることが明確な場合、当該パラメータを軽微変更の対象と

することも可能かもしれないと考えた。

パラメータを変更した際に実施すべき品質特性の評価試験が予め予測でき、審査時に評価することが可能だからである (米国で実施されているコンパラビリティプロトコールに類似した考え)。

本製造方法欄の記載のケースでは、打錠時に装置に設定されるパラメータである錠剤の質量のケースでは、アウトプットである錠剤の質量との関係が明確であり、しかも中間製品の工程管理値として管理することであり、打錠パラメータは軽微変更の対象として取り扱うこととしている (なお、CPP ともしていない)。

ただし、パラメータと品質特性の関係をメカニスティックに理解するためには、時として新たな試験研究が必要となり、結果として「Minimal Approach」の手法からは離れてしまうこともあり得ることから、本研究ではこれ以上の検討は実施していない。

D. 考察

「Minimal Approach」において重要工程あるいは重要パラメータを決定するプロセスに関して議論を重ねた。その結果、重要工程・重要パラメータを選定するための手法として、どのように考え重要と判断したかを客観的に評価するために有効であることから、「Minimal Approach」においても、リスクマネジメントの活用を推奨することとした。

一方、従来行われていた過去の経験・知識を活用することも有益であり、製剤の種類によって、共通の工程を重要工程と分類することも可能であること (例：錠剤の含量均一性に対して、混合工程が重要工程)

等も議論した。

E. 結論

本研究では、昨年引き続き、こうした内容をより具体的に提案するため、「Minimal Approach」の概念に、Q9の手法を取り入れた「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」による手法にて設計し開発された医薬品「コモン錠」のCTD 第三部 製剤開発のモック作成を実施した。

さらに、本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

なお、本申請書製造方法欄の記載はいうまでもなく、Mock に記載したコモン錠を想定した案であり、異なる特性や製剤開発手法で製造される製剤には適用できないこと、また実際の承認書は審査のプロセスを経て決定されるものであることは言うまでもない。

製剤開発における「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」としての取り組みを明らかにしたことにより、製剤開発研究の合理化、迅速化が期待できる。

添付資料

- 添付資料 1 品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠
- 添付資料 2 コモン錠製造方法欄モック

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 奥田晴宏品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発 (補遺) 医薬品研究 39187-197 (2008)
- 橋井則貴, 奥田晴宏他、ヘパリン純度試験に関する研究 (第 1 報) 1H-NMR によるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究、医薬品研究、39, 651-659 (2008)
- 橋井則貴, 奥田晴宏他、ヘパリン純度試験に関する研究 (第 2 報) 1H-NMR によるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究 医薬品研究、39, 660-664 (2008)

学会発表

- 1) 奥田晴宏: 原薬品質保証に関する国際的視点から見た問題点の提起、医薬品品質フォーラム (2009.1)
- 2) 奥田晴宏: 品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発 (補遺)。第 19 回 ICH 即時報告会 (2009.1)
- 3) 奥田晴宏: Q 8 製剤開発、日本薬学会第 5 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2008.12)
- 4) 奥田晴宏: クオリティーバイデザインの円滑な実施に向けて: 我が国の状況、インターフェックスジャパン (2008.7)
- 5) 奥田晴宏: Quality by Design in Japan. An Agency perspective、ABPI JAPANESE FORUM 2008 (2008.11)
- 6) 奥田晴宏: Implementation of Quality by

Design: Japan Regulator Perspective
Drug Information Association 44th
Annual Meeting (2008.6)

品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach Mock* 第二部

品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach*
CTD 第二部 Mock コモン錠

2009 年 4 月

厚生労働科学研究班 第二分科会

(編者注) 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。

品質リスクマネジメントを取り入れた *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 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、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、Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(薬食審査発第 0901004 号/0901005 号、平成 18 年 9 月 1 日)の手法を取り入れて申請様式とした CTD 第 2 部 2.3.P.2「製剤開発の経緯」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にした。

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 EFPIA *Mock P2* 申請資料では、エグザンプレイン錠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。

本 *Mock* では、エグザンプレイン錠に規定される成分であるエグザンプレイン塩酸塩の物性をういたが、「品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach*」による手法にて設計し開発されたことから、製剤名はコモン錠と表記した。コモン錠と表記することで、EFPIA *Mock P2* のエグザンプレイン錠とは異なる戦略で開発されたことを明確化した。

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、目標製品品質プロファイル (QTPP) の定義
- ・ 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。