

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 18 年度～20 年度 総合研究報告書

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 18 年度～20 年度 総合研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 21 (2009) 年 4 月

目次

I. 総合研究報告書

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

- 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
- 添付資料3 品質に関する概括資料 ヨコツナ錠 (案)
- 添付資料4 品質に関する概括資料 P2 モックアップ (記載例)
- 添付資料5 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
(記載例)

II 研究成果の刊行に関する一覧表 165

III 研究成果の刊行物・印刷物 167

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)
総合研究報告書

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して実施した。以下、各分担研究テーマごとに研究を要約する。

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。

初年度は、「Minimal Approach」の概念の共通化をはかった。次年度は、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。このモックで取り扱われている製剤を「Minimal Approach」の観点から解析から開始し、わが国の承認申請時に提出され CTD 第 2 部 P 2 のモックを作成した。最終年度はこのモックを更に精密化するとともに、この製剤の承認申請書製造方法欄の作成を試みた。

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

我が国の医薬品製造開発・承認審査において、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について検討した。

初年度は、我が国における製剤処方の記載を巡る実情を明らかにすることとし、実際の事例を基に検討を進めた。その結果、製造販売承認申請書の成分及び分量又は本質欄には添加剤の分量を範囲で記載することは認められていなものの、処方記載の運用として、医薬審第 39 号に規定されているように滑沢剤を含む多くの添加剤で適量記載が認められていること、GMP 上の運用では処方量の増減に関わる特例が存在し、原料物性や製剤設備の差から目的とする製品特性が得られ

ない場合には、必要最小分量に限り仕込量の変更が認められていることが明らかとなった。

二年目から最終年度にかけて、製剤開発において、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取り上げることが可能か、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（オオゼキ錠）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、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、品質に係わる承認申請資料概要の例（Mock QOS P2）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（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）：

平成 17 年 4 月 1 日から施行された改正薬事法においては、新たに承認申請書に製造所の情報、詳細な製造方法、製造方法の変更時における変更事項の一部変更承認申請対象と変更届出対象との区別が求められることになった。一方、ICH Q8（製剤開発に関するガイドライン）は、CTD-Q の“3. 2. P. 2 製剤開発の経緯”において推奨される記載内容が定められ、Quality by Design (QbD)、すなわち“製品の品質は、製品になってから検証するのではなく、設計段階から備わっているべきである”という概念が強調された。

本分担研究では、効率的に ICH Q8 を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること、申請書の記載方法や QOS (Quality Overall Summary) の考え方を示すことを目的として、平成 18 年度には、デザインスペース (Design Space) の構築及びリアルタイムリリース (RTR : Real Time Release) のアプローチを検討した。その結果、実験スケールでの検討結果に基づく実生産スケールのデザインスペースの設定、実生産で得られる経験の反映等多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、具体化した検討の必要性が確認された。品質管理 RTR のテーマでは、時系列的な検査方法の導入や蓄積されたデータの傾向分析や予測を通じ、より均質な製剤の製造が可能となり、また、工程毎に製品品質を調整しながら製造する仕組みにより、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略を構築できると判断した。

ついで平成 19 年度では、モデル製剤を設定し、その製剤を用いてデザインスペース及び RTR の取り組みを検討した。モデル製剤の原薬は BCS クラス 2 とし、製剤はその製造スケールに影響を受けにくい直打法によるフィルムコート錠とした。このモデル製剤では、最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略を構築し、その内容を記載した Mock P2 (CTD 第 2 部品質に関する概括資料 2. 3. P. 2 製剤開発の経緯)、2. 3. P. 3 製造及び 2. 3. P. 5 製剤の管理、さらに、Module 3 P. 2 中の「リスク評価」についても作成を行った。

さらに、平成 20 年度では本分担研究において作成した Mock P2 につき、国内外より広く意見を求めるために、パブリックコメントを募った。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。最終的に得られたコメント等に基づき改訂版を作成し、本分担研究による Mock P2 とした。また、本分担研究ではさらに 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（記載例）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ング (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、その場合の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。その結果、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

改正薬事法全面施行に伴い、平成 17 年 4 月 1 日以降に申請する医療用医薬品については、製造販売承認申請書の製造方法欄の記載の充実が求められることとなったが、その記載内容については申請者側と審査側で認識のギャップが存在する。本研究では、平成 17 年 4 月 1 日以降に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。

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)
四方田千佳子(国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長)
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)

中西民二 医薬品医療機器総合機構
中野善夫 日本イーライリリー(株)
日比加寿重 アストラゼネカ(株)
松永浩和 武田薬品工業(株)
山田 哲 持田製薬(株)

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
医薬品医療機器総合機構 品質担当グループ

研究協力者

原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究

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)
船橋 弘 エーザイ(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

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

石川英司 大日本住友製薬(株)
江森健二 ヤンセンファーマ(株)
加藤晃良 エーザイ(株)
下川誠太郎 大鵬薬品工業(株)
田口雅弘 日本オルガノン(株)
高橋信樹 ワイス(株)
田村繁樹 アステラス製薬(株)
松本正三 ワイス(株)CMC
丸山俊夫 グラクソ・スミスクライン(株)

原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究

浅田隆太 医薬品医療機器総合機構
大河内一宏 武田薬品工業(株)
岡崎公哉 ファイザー(株)
木越 誠 協和発酵工業(株)
小出達夫 国立医薬品食品衛生研究所
下野法人 大日本住友製薬(株)
寶田哲仁 持田製薬(株)
田中伸行 アステラス製薬(株)
谷口陽一 塩野義製薬(株)

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生み出したが、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

A-I 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究

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」の明確化を目的とした。

A-II 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

我が国では、改正薬事法の施行に伴い、製造方法・工程管理の承認申請書への記載が必要となり、併せて軽微変更制度が導入されるなどの大きな変革があった。そこで、初年度は、我が国における製剤の処方変更の現状、処方に記載幅、適量、微量の取り扱い、GMPにおける処方の取り扱いの現状等、研究班員の医薬品メーカーでの経験に基づいて製剤設計の記載に関わる情報を収集した。

医薬品添加剤の品質を長期にわたって一定に保つことは、その供給源が複数に渡ることもあるために困難であることが多く、添加剤の特性の変動に応じて製造工程をコントロールし、製剤特性のロバストネスを達成することが望まれる。そこで、二年目は、製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)の2つの新たな品質保証のためのガイドラインに基づいて、科学的な製剤開発を行った場合に、添加剤の処方量の幅に対する柔軟性を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は、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、品質に係わる承認申請資料概要の例(Mock QOS P2)の作成を試みた。最終年度は、さらに、ガイドラインに基づく品質リスクマネジメントの原則を取り入れた記載とし、Mock QOS P2を完成させた。

A-III 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究：

- 1) Quality by Design (製品の品質は、製品

になってから検証するのではなく設計段階から備わっているべきである)の原則の徹底、2) DSの設定とスペース内での自由自主的な製法変更制度の構築、及び3) 科学的な裏づけのある軽微変更届で制度の確立、そしてそれに伴う重点的な審査と効率的な行政システム・国際的整合性のある品質保証システムが構築されることを期待し

- ① ①患者の利益を最優先すべき状況下で、効率的にQ8を取り込めるかどうか、機能させられるかどうかを考えるための枠組み・方向付けを明示すること

② 申請書の記載方法やQOS(Quality Overall Summary)の考え方を示すことを目的としてデザインスペースの構築及びリアルタイムリリース(RTR:Real Time Release)の取り組み、アプローチを検討した。

期待される効果としては、1) Quality by Design(製品の品質は、製品になってから検証するのではなく設計段階から備わっているべきである)の原則の徹底、2) DSの設定とスペース内での自由自主的な製法変更制度の構築、及び3) 科学的な裏づけのある軽微変更届で制度の確立、そしてそれに伴う重点的な審査と効率的な行政システム・国際的整合性のある品質保証システムが構築される。

A-IV 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

新法下における製造販売承認申請書の製造方法欄の具体的記載方法については、「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」(平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号医薬食品局審査管理課長通知)(以下、0210001号通知)において記載要領及び詳しい記載例が示されているが、実際に申請された品目における承認申請書の記載は、個々の医薬品の特性や申請者の保有しているデータにより多種多様であり、承認審査においても個別に柔軟な判断が必要とされている。しかし、申請書の製造方法欄に必要とされる記載事項及び申請書添付資料のCTD M2.3に必要とされる記載内容については、依然、申請者側と審査側で認識の差が存在しており、承認申請資料作成及び審査の作業効率を高めるためにも両者のコンセンサスが得られる更なる標準化が必要とされているのが実状である。

本研究においては、新法下において申請された新薬の申請品目について、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照会事項の内容を調査、集計、検討することにより、審査側が求めている承認書の製造方法欄の記載事項及びCTD M2.3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的とした。

B. 研究方法

B-I 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)

B-II 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

初年度は、国内、あるいは国外の事例を持ち寄り、我が国の現状を、医薬品製造販売指針、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン、GMP/QMS事例集等を精査しつつ解析し、現状把握に努めた。二年目は、モデル製剤として、ALZA社が開発したOROS® (Osmotically Controlled Release Oral System)製剤の概念を使用したヨコヅナ錠を設計した。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、Mock QOS P2草案の作成を開始した。最終年度は、ヨコヅナ錠Mock QOS P2

案に、ICH Q8 (R1) 及びQ9の両ガイドラインを参考に品質リスクマネジメントの導入を検討した。

B-III 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、デザインスペースサブグループ(DSG)と品質管理リアルタイムサブグループ(RTRG)2つに分かれより詳細な検討を行った。

DSGでは、ICH Q8により強調された「製品の品質は、製品になってから検証するのではなく、設計段階から備わっているべきである」という”Quality by Design (QbD)”の概念を本邦における新医薬品の許認可に定着させるために、開発～承認申請～変更管理の過程における課題点を抽出し、実情に適した確実かつ効率的なものとするための検討を行なった。

RTRGでは、1) 設定した規格や製造管理を理解するために役立つ、製剤開発や製造経験を通して得た情報や知識の記載内容について整理 2) 主薬や添加剤の特性、製剤設計、製造経験から理解した情報や知識から、意味のある品質管理の在り方の考察、及び3) 確立したDS内での製造管理のための評価方法(Monitoring & Control)につき、製造管理を実践するための運用管理方法を検討すると共に、DSの継続的改善に繋がる評価方法の利用検討を行った。

18年度にはDSGではQ8をはじめとするガイドラインを基に、用語の洗い出しと理解、各企業における実例、実態を踏まえ、特に申請方法及び、新たに実生産での製造から得られる結果ならびに実績の反映方法に関する課題点や論点の整理を行った。また、日本における製剤開発に“QbD”、“DS”の考えを定着させるためには、DS構築により得られるRegulatory Flexibilityならびに利点を明確にすることも非常に重要なポイントであり、その必要性和可能性についても検証を行った。又RTRGでは、Q8ガイドラインの記載から、品質管理及び製造管理を考える上で必要と思われる情報を抽出し、CTD項目毎に整理した。又、「含量均一性及び製剤の確認試験のスキップ試験(リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究)」及び「Science and Risk Based Product Development: an example from the FDA Pilot Program (アストラゼネカ社)」、及び、欧州製薬団体連合会(EFPIA)のモックを取り上げた。

19年度には、デザインスペースサブグループは、モデル製剤を設定して製剤開発ガイドラインに準じたCTD Module 2 (Mock P2) の作成、品質管理リアルタイムサブグループは、Module 3 に記載する管理戦略としてのリアルタイムリリースの基本思想を考察し、モデル製剤で展開することをテーマとした。平成19年度第1回分科会で、アストラゼネカ社がMock P2の試案を提供することとなり、第2回分科会で、Chris PotterらによるMock P2試案が提示され、直打の錠剤をモデル製剤とすることを決定した。第3回分科会では、提示された試案に対し、デザインスペースサブグループでは、打錠工程の開発過程を追加し、品質管理リアルタイムサブグループでは、モデル製剤を事例としてのリアルタイムリリースを追加してMock P2案を作成した。第4回分科会では、追加修正したMock P2案の内容を更に議論して、初期リスク評価に重要品質特性(CQA)を想定(pre-define)することやリスク評価の基礎情報を追加するといった方針を決めた。その後、第5回、第6回分科会を経て、標的製品プロファイルの項の表現の修正、溶出試験法開発の記載の修正、リスク評価の基礎情報の内容の検討、リスク評価結果と重要工程の設定や製剤開発展開のストーリー展開の調整が行われた。

第7回分科会では追加・修正箇所の確認を行い、第8回分科会で3月完成を目標としてストーリー展開を含めた最終調整を行った。

デザインスペースのテーマについては、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。

品質管理リアルタイムのテーマについては、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Mock 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。

20年度は、前年度に作成した「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)に対する意見募集のための一般公開に向けての準備及びサクラ錠の製造販売承認申請書Mock(以下、承認書Mock)及び募集した意見を踏まえたMock P2のフォローアップを活動の2つの大きな柱とした(第一回会合)。パブリックコメントは、6月、国立医薬品食品衛生研究所薬品部ウェブサイトにもMock P2(日本語版及び英訳版)及び第1分科会分担研究報告書を掲載した(募集締め切り:9月3日)。

また、Mock P2を国内外の製薬企業関係者に周知してもらうために、製薬協品質委員会総会(4月)、ISPE(4月)、DIA(Drug Information Association:6月)、東薬工・大薬協合同常任委員会(8月)、PhRMA(8月)、日本PDA年会(11月)、AAPS(11月)、ABPI Japanese Forum 2008(11月)、レギュラトリーサイエンスフォーラム(12月)、医薬品添加剤セミナー(平成21年2月)等で分科会委員が分担して行った。一方、6月のICH Quality IWGポートランド会議において英訳版を提供し、日本のMock P2に対する考えの事例を示した。

承認書Mockは、たたき台をもとに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た。特にRTRTと代替試験法については議論した結果を踏まえてこれら試験を選択する上でのディシジョンツリーをRTRサブグループから提示することとした。

B-IV 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17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。

C・D 研究結果及び考察

C・D-I 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・D-1-1 Baseline approachと従来法の比較

Baseline 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)に関して分析した。Q8専門家会議の初期の段階においても同様な検討が実施され、その検討結果と基本的に一致した。即ち最も大きな問題点は、開発段階での検討結果が十分に整理されず、申請書類に反映されていないことであった。そのため、申請者の有する知識が審査する側に十分に伝達されないまま審査が進行している危険性が指摘された。

C・D-1-2 Baseline approachの期待するもの

Baseline approachとして期待するもの事項としては、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Baseline approachとしての方策については取り上げられていない

C・D-1-3 リスクマネジメントの活用

「Baseline 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、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(Q9)を活用することが望ましいとの結論に達した。

C・D-1-4 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。重要工程を特定する方策として、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有力であることが指摘された。

一方で、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。

各社の事例に基づく、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。

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性が生じる。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。

Baseline 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申請書記載方法と関連に関して検討する必要がある。

C・D-1-5 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・D-1-6 「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-1-7 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、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。

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。

C・D-II 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・D-II-1. 我が国の法制度における処方記載についての現状

C・D-II-1.1 適量、微量の取り扱いについて

現在、我が国では、平成 12 年 2 月 8 日医薬審第 39 号により賦形剤や滑沢剤を含め多くの添加剤について承認申請書の成分及び分量又は本質欄の分量に「適量」の記載が認められている。それらの成分の配合量を承認申請書の記載範囲内で変更する際には、申請者の責任において変更内容の妥当性を裏付ける資料を作成、保存することとされており、添加剤の処方に幅を持たせた申請が可能であること、実際に、滑沢剤について微量又は適量と記載して申請承認された事例のあることが明らかとなった。

C・D-II-1.2 添加剤の処方幅記載に関する GMP 上の運用

GMP/QMS 事例集 2006 年版での関連事例から、標準的仕込量設定に関する特例があり、流通過程における経時変化、季節変化等での成分の分量の増減を見込んで対処する場合には、標準的仕込量設定を変更することが許されており、さらに、やむを得ないと判断されれば、製剤化工程の原料の物性、製剤設備

の差により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、添加剤等の増減が、必要最小分量に限り認められることが記載されている。ただし、恒常的に添加剤等の増量あるいは減量が必要な場合には、承認申請書の一部変更承認申請（該当する場合は軽微な変更の届出）を検討することが必要である。

C・D-Ⅱ-1.3 その他の事例

放出制御剤のフィルムコーティングについては、溶出のコントロールのために処方量の微調整が必要な場合もあり、現行のGMP下においても、コーティング量を工程管理として実施し、溶出率の結果に基づいて、ロットごとに生じるフィルムコーティング量の変動を許容することも可能であると考えられるが、承認処方量との不一致となる可能性は避けられない。

成分分量欄に記載される添加剤の処方量については、可能であればデザインスペースとして設定された許容幅とすることが考えられる。一方、処方量よりも添加剤の機能として評価するほうが合理的な品質保証ができる場合もある。処方量は目標値として取り扱い、製造方法欄の工程管理のなかで添加剤の機能を保証する処方量を設定できるような記載方法を取り入れることも考えられる。

他方、諸外国においては、幅記載は認められていないとの情報もあるが、実際には事例が散見されることから、現時点では欧米では場合によっては幅記載が容認されているという判断が正しいと思われる。

C・D-Ⅱ-2. モデル製剤を用いた添加剤の処方量に関するデザインスペースの構築とそのMock QOS P2の作成

C・D-Ⅱ-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-Ⅱ-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、添加剤及び製造工程のリスク評価を行い、Potential CQA（溶出性、不純物、製剤均一性、

含量、安定性）を、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。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・D-Ⅱ-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を示した。

C・D-Ⅱ-2.4 処方量のデザインスペースの構築

モデル製剤において、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・D-Ⅲ 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・D-Ⅲ-1 DS の構築、及び実生産から得られる情報の反映について

構築する DS は、実生産スケールで運用可能なものである必要がある。現在の新医薬品の製造承認販売申請においては、パイロットスケールでの実績をもとに、実生産の製造方法を定め、CTD P.3 に記載するとともに、承認前査察時に Process Validation (PV) 結果について確認を受けるケースが多く、実生産スケールでの製造条件の確立は申請後に実施されているのが実情である。DS の構築においても多くの場合において、要する実験期間、検討ロット数等を勘案すると、パイロットスケール、あるいはそれ以下の実験スケールで構築し、ここから生産スケールでの DS を設定することになると予想される。しかしながら、申請段階では生産スケールでの DS を正確に設定することは困難であり、結果として生産スケールでの経験を積み、これを見直し、あるいは次元追加する必要が生じるものと思われる。従って、DS の構築においては、次の4つのケースに分けた整理が必要である。

- ① スケール差により品質に影響を及ぼさないケース
- ② スケールアップ則等が確立されており、製造条件の外挿が可能なケース
- ③ スケールアップ則等による外挿が困難であり、実生産における製造条件の予測が難しいケース
- ④ 実験スケールにおいて把握できていなかった因子が、実生産を行う中で、品質に影響することが判明し、DS における次元の追加、あるいはスペースの変更が必要となるケース

①の場合、実験スケールで構築した DS は、そのまま生産スケールの DS として適用できる（事例：乾式造粒工程、打錠工程等）。また②の場合、実験スケールで構築した結果をもとに、実生産での DS を予測・説明することが可能であり、これに基づき申請の上、実生産において検証することになる（事例：混合工程等）。一方、③の場合は、実生産にて DS を検証あるいは構築することが必要であることから、実験スケール、あるいはパイロットスケールで構築した DS に関する情報のみで申請し、申請後に実生産スケールでの構築、ならびに差し替えが必要となる（事例：高速攪拌造粒工程等）。更に、④の場合については、実生産での実績をベースに DS を見直す必要がある（事例：添加剤特性

のロット間差等）。

特に③及び④のケースにおいて、申請書への記載方法が明確でなく、それぞれのケース分けした申請、変更時に要求される事項、並びに要件とされる変更申請レベル等の整理が必要である。

C・D-Ⅲ-2 製造方法欄への記載について

薬食審査発第 0901001 号「製剤設計に関するガイドライン」（ICH Q8 通知）では、「デザインスペースを適用し承認申請を行う場合には、当該デザインスペースを製造販売承認申請書の対応する箇所に記載」とするが、「記載に際しては薬食審査発第 0210001 号に準拠」とあり、具体的な記載の方法については記されていない。

薬食審査発第 0901001 号では、製造方法欄に「目標値」「設定値」として記載し、その管理幅は GMP としての運用が認められている。一方、DS は、入力変数と工程パラメータの多次元的な組み合わせから成り立つものであり、DS が許認可事項として扱うことができる記載方法については検討が必要である。

次に、DS を構築することは即ち、製品の品質、特に Critical Quality Attribute に影響する工程、あるいはパラメータを対象とするものであるが、本来、軽微変更対象事項及び目標値・設定値として扱うことが可能なパラメータもこれに含まれるケースが想定される。この場合の、一変対象事項と軽微変更対象事項との切り分けについても整理が必要である。

さらに、「目標値」「設定値」として許容される範囲が「デザインスペース」か、あるいは「コントロールスペース」かについても明確にしておく必要がある。

C・D-Ⅲ-3 品質管理面で重要な Q8 記載事項の整理

CTD の項に従い、品質や製造管理を検討するに役立つ情報を以下に整理した。

表 1 Q8 に関連する CTD 項目と管理戦略面で役立つと思われる記載内容

CTD 項目	記載内容
2.1.1. 原薬特性	・溶解度、水分含量、粒子径、結晶特性、生物活性、膜透過性等、 ・添加剤との配合性 （製剤機能と製造性に影響し得るような物理的・化学的及び生物学的性質）
2.1.2. 添加剤	添加剤の目的とする機能・性能に関する情報
2.2.1.	・製剤の品質を確保する上で重要

製剤設計	となり得る変数や相互に作用する変数 ・生物学的同等性試験に関する情報
2. 2. 3. 物理的・化学的及び生物学的性質	・製剤の安全性や性能、製造性に関わる物理的・化学的及び生物学的性質 ・選択した試験に関する開発やその妥当性 (3. 2. P. 8. 3. 安定性データも相互参照)
2. 3. 製造工程の開発経緯	・製造工程の選択・最適化、製造工程管理、継続的工程管理 ・工程開発の検討から得られる知識 ・製造工程開発プログラム・工程改善プログラム ・重要特性または工程のエンドポイントをモニタリングする計測システムの記述 ・工程の調整を通して重要な要因の全てを確実に管理できる工程管理戦略

CTD-品質に関する概括資料「第2部(モジュール2)原薬/製剤のモックアップ(記載例)2002年7月、(社)東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、(財)ヒューマンサイエンス振興財団」の製剤開発の項の記載内容と比較すると、Q8ガイドラインでは「2. 2. 3 物理化学的及び生物学的性質」の箇所において、選択した試験に関する開発やその妥当性について示すことができる。また「2. 3 製造工程の開発経緯」の箇所では「製剤の規格及び試験方法の妥当性(3. 2. P. 5. 6)」を説明する目的のための工程開発の検討から得られる知識や、工程の最適化を柔軟に行うために、重要特性または工程のエンドポイントをモニタリングできる計測システムを記述しておくことも有効と記載されている。

製造工程の開発経緯の箇所は、工程の理解や工程管理戦略を示す部分として重要な記載箇所であり、製造工程の開発中に製造工程のモニタリングデータを収集することの重要性についてもコメントされている。

C・D-III-4 品質管理の在り方に関する事例研究

C・D-III-4-1 厚生労働省科学研究費補助金・分担研究「リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開

発・検証に関する研究：含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験」を事例として取り上げ、製剤に関する情報と品質評価の関係について検討した。この研究報告のコンセプトは、「従来、我が国では品質保証を規格試験に頼ってきたが、それだけでは不十分で、製剤設計段階から品質に影響を及ぼし得る重要要因を特定し、製造段階でそれら要因を適切に制御して、一定の品質を製造・供給する必要がある。」というもので、製剤開発研究や製造経験で得られる重要要因を理解し制御することが重要であるという思想はQ8ガイドラインに共通するものである。さらに、「品質に影響を及ぼす成分、製法の重要要因が特定され、製造段階でそれら要因が適切に制御されているならば、それだけで品質保証は可能で、敢えて規格試験を実施する必要はない」という考えは、原料特性、製造工程や工程管理に対する高度な理解を示すことによりRegulatory Flexibilityの機会が促進されるとするQ8ガイダンスの効果的な品質管理戦略と同じ考えであると言える。

含量均一性試験のスキップ試験は、以下の4つの条件を全て満たすか、あるいは製造工程の監視等で含量均一性を保証できる場合、製造販売業者の判断の下で実施できることが示されている。

- (1) 含量均一性に影響を及ぼす成分、製造工程の変動要因が明確にされていること。
- (2) 製造工程の変動要因が適切に制御されていること。
- (3) 有効成分の分布が均一であること。
- (4) 製造工程が安定していること。

同時に、例えば造粒により製造される製剤の場合は、①粒度分布・粒度別含量、製造工程の時系列的含量均一性のチェックが必要であること、②規格より厳しいアクションレベルを設定し、含量を制御する必要があること、③スキップ試験の開始に先立ち、スキップの間隔、逸脱が生じた場合の対処法等を定めておく必要があることを示している。品質のリスクマネジメントも考慮した効率的な試験運用の提案方法について検討されている。

C・D-III-4-2 ISPE Conference (2006 November, Orland) でアストラゼネカ社 (Dr. Paul W Stott) より紹介のあったFDAパイロットプログラムの事例について検討した。

中性領域で溶解性が悪く製錠し難い性質を持つ製剤を取り上げ検討されている。初期の品質リスク評価では、製品や製造の変動が治験製剤機能に及ぼす影響について取り上げ、設定し

た溶出試験と製剤の有効性及び安全性との関連性を説明する必要があると判断している。有効性及び安全性が判断できる溶出試験を設定することができれば、溶出試験により薬物の生体内への吸収機能を正しく反映できる代替法として使用することができ、関連するDSの幅を有効性及び安全性の観点から議論することが可能となる。

報告では臨床の品質に対し最も直接的な変動因子として、(1)原薬DSとして粒子径、(2)工程DSとして造粒の範囲、(3)処方DSとして結合剤と崩壊剤のレベル、の3つの因子を想定し、これらの因子を変動させた製剤を用いて薬物血中濃度プロファイル試験を実施し、溶出挙動との関連性について検討した。その結果、プロセスパラメータについては、今回検討した範囲内での変動は、薬物血中濃度プロファイルにはほとんど影響しないことが検証できた。一方処方に関する変動については、薬物血中濃度プロファイルへの影響度が他の変動因子よりも強く、今回治験を実施した試料の処方変動レベルがDSの構築に重要な因子であり、溶出試験と薬物血中濃度プロファイルの結果を関連付けて議論することの重要性を示している。今回の検討結果から、①設定した溶出試験はin vivoを反映していること、②今回変動させたプロセスパラメータの範囲では、薬物血中濃度プロファイルに対する影響度は低いこと、③処方を変動させた試料で得られた薬物血中濃度プロファイルと溶出試験の結果から、臨床面で許容されうる下限の品質(境界線)が明示できたことを示している。

報告では結論として、以下の3項目を管理戦略として提案している。

- (1) DSの構築に用いた識別能のある溶出試験をDSの評価法として用いる。
- (2) 設定されたDS内であり、薬物血中濃度プロファイルに影響しないことが証明されている範囲内で製造された製剤は、最終製品としての溶出試験による評価はしない(Real Time Release)。
- (3) 設定されたDS内であるが、薬物血中濃度プロファイルに影響しないことが証明されている領域を超えた範囲で製造された製剤については、設定した識別能のある溶出試験により検証する。

C・D-Ⅲ-5 効率的且つ網羅的な品質管理手法とリアルタイムリリース

欧州製薬団体連合会(EFPIA)による申請資料モック(Draft No. 5.0)の記載内容の、主に管理戦略に関する箇所につき検討した(表2)。

モックでは、品質に影響する製造の各単一操作に対し、品質のリスク評価の結果、①リスクの低い工程、②製剤開発段階での検討によりリスク回避され得る工程、③管理戦略の対象になる工程の3つに分類している。各工程での上記の3つの分類と品質特性との関係は下図のように示されている。各工程で管理戦略の対象となる品質特性を中心に評価を考慮することで効率かつ網羅的な品質管理をすることが可能となる。

表2 各工程における品質特性に関するリスク評価

品質特性	原料特性	造粒	乾燥	混合	打錠	包装
溶出	③	③	①	②	②	①
崩壊	③	③	①	②	②	①
硬度	①	①	①	②	②	①
含量	①	①	①	①	③	①
含量均一性	①	③	②	②	③	①
分解	①	②	②	①	①	①
安定性	①	①	③	①	①	①
外観	①	①	②	①	②	①
確認(同定)	③	①	①	①	①	①
水分	①	①	③	①	①	①
微生物	②	②	①	①	①	①

このうち③管理戦略の対象工程につき、報告では最終製品の品質試験に代わり、以下のような製造品質管理手法が提案されている。

表3 各工程で適用を提案する評価方法(Monitoring & Control)と品質特性

工程	評価方法の適用内容と関係する品質特性
原料	業者からの受け入れ時或いは調剤時毎の近赤外分光法(NIR)を用いた原料確認 (溶出, 崩壊, 確認同定)
造粒	消費電力のモニタリングによる, 造粒終点の把握 (溶出, 崩壊, 含量均一性)
乾燥	オンラインNIRによる乾燥工程のモニタリング (水分, 安定性の把握)
混合	オンラインNIRによる混合性の確認
打錠	打錠圧の調節と打錠後の製剤のアウトラインNIRモニタリング (含量, 含量均一性)
全体	品質パラメータを予測するために上記工程の情報を蓄積集約する多元的モデル

工程全体から得られる情報を考察する多元的モデルについては、製造の各工程の経験が実績データとして蓄積されると、各工程での到達すべき品質の予測が可能になると考える。これらの予測に対して、ずれが発生した場合に、その原因を特定するための調査を実施し、特定した主なパラメータに対しどうすれば予測からずれないかを検討し改善していく。

このような作業を継続することが、Q8ガイドラインに記載されている「構築したDSに対する継続的改善」に繋がると思われる。また、予測からの許容できるずれに対し、次工程で微調整する製造工程全体を見据えた総合的工程管理も期待でき、これらの考えは「工程の調整を通して重要な要因の全てを確実に管理できる工程管理戦略」と言える。

C・D-III-6 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

MockP2 モデル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
 - 原薬の粒子径の製剤の溶出性並びに in vivo 吸収性に及ぼす影響の検討
 - 滑沢剤混合工程の検討
 - 打錠工程の検討
 - 主要因子・相互作用の確認
4. その他工程の錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討
 - 混合工程の均一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

上記のアプローチに従い、初期リスク評価として予備危険源分析 (PHA) を用いた。

ICH Q8 付属書 (Annex to Q8: Step 2) に記述される標的製品プロファイルとは、製剤の望ましい品質、ひいては安全性及び有効性が確実に実現されることを見越してまとめた製剤の品質特性の Dynamic Summary である。ICH Q8 付属書に記述される標的製品プロファイルで考慮すべき事項から、モデル製剤の標的製品プロファイルを以下のとおりとした。

力価及び剤型	有効成分 30mg を含有す
--------	----------------

	る即放性錠剤
有効期限を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目設定	定量、製剤均一性 (含量均一性) 及び溶出性
性状及び硬度	輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤
外観	患者が服用遵守できる大きさのフィルムコート錠 総重量約 100mg 直径約 6mm

初期リスク評価は、製剤設計に対するリスクアセスメント (Design Risk Assessment) となり、標的製品プロファイルで定義した品質特性や事前の情報から CQA をリストアップして評価の対象としたという設定である。

本 Mock P2 では ICH Q9 (品質リスクマネジメント: QRM) に記載される「形式に従ったリスクマネジメントプロセス」 (Formal Risk Management Process) を選択し、リスクマネジメント手法としては、製剤開発の初期段階では情報量が少ないことやリスク評価項目を絞り込む前の段階であることから評価項目数が多くなるであろうということを考慮して、PHA を用いた。

PHA によるリスク評価は、CQA に影響を与える工程インプットをハザードとしてリストアップして、ハザードごとに予め定義したリスクの重大性及び発生確率をスコアリングし、重大性及び発生確率のスコアに基づいて、高リスク、中リスク、低リスクにリスクランキングした。

リスク評価をする場合、複数の分野の専門家によりチームを構成する場合があることから、チームを構成してリスク評価した事例として示した。複数のメンバーがそれぞれリスク評価した場合のスコアの処理方法の一つには、重大性、発生確率それぞれについて各メンバーのスコアを平均する方法があるが、平均化することによって、リスクを見落とすことが危惧されたことから、本 Mock P2 では、開発に関与するメンバーが十分な議論を経て一つのスコアを定めることとし、議論を経て合意が得られない場合は、スコアの高い方を採用するという手続きを前提とした。

C・D-III-7 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。後述するように、初期リスク評価を経て絞り込んだ評価項目に対して、精度を上げたリスクの詳細評価を開始する段階である。

初期リスク評価からこのリスク評価の間に、既に製剤処方確立しているが、滑沢剤量に対してリスク評価を行っているのは、初期リスク評価で滑沢剤による溶出性への影響が高リスクであり、製造工程を開発する上では、滑沢剤量や滑沢剤混合時間を実験的に振って条件検討する意図からである。

なお、初期リスク評価で高リスクと評価された添加剤の選択及び製造時の水分管理は、製剤処方の検討で直打法を選択し、リスク評価の対象とする必要がなくなったと判断したことから、この段階のリスク評価項目から除外した。一方、コーティング工程及び包装工程は、初期リスク評価で中リスクの項目があったが、総合的にはリスク受容できると判断したことから製剤開発を進めるに際して評価対象から除外した。

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、評価項目をブレー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・D-III-8 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

デザインスペースの構築には、その対象とする因子を選定する必要がある。本分科会では、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、最終品質規格への影響度の低い因子及び、錠剤硬度や厚み、あるいは製剤の外観等、物理的特性にのみ影響する因子は、製造所の GMP 下の管理システムを用いて管理されることから、非対象とした。

重要工程及びそのパラメータの抽出においては、実験計画法等を適用して各パラメータを変動させ、製造及び評価を行う手法が知られているが、非常に多くの実験が必要となること、又、得られる結果によっては特定因子に対する

許容幅の確認が困難なケースがある。そこで、本事例においては、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。この際、可能であれば、Edge of Failure の検証を行っておくべきである。

まず、モデル薬物が BCS クラス 2 (溶解性が低く、透過性が高い) 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 Mock 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。

以上の検討を行うことにより、重要工程及びそのパラメータの特定が可能であると共に、それぞれのパラメータが品質特性に及ぼす影響を明確にし、パラメータ間の相互作用を効率良く見極めることができるものと考えた。

C・D-III-9 Mock P2 における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： 製造工程の開発を通して、混合工程、滑沢剤混合工程及び打錠工程が溶出性に与える影響は低いことと、原薬粒子径が溶出性に最も影響を及ぼすことが分かった。よって、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： 混合工程の工程パラメータ (混合時間、回転速度及び混合機) を検討し、含量均一性に対する影響を明らかにした。これ

らの検討から、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： 多次元解析を用いてインプット変数（原薬粒子径等）及び工程パラメータ（混合、滑沢剤混合工程及び打錠圧等）を検討し、定量値に対する影響を明らかにした。その結果、インプット変数及び工程パラメータは定量値に影響を与えないことがわかり、製造スケールの変更が定量値に与える影響も小さいと評価した。従って、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。

上記の品質特性に影響を及ぼす混合工程の他に、最終的にリスクが軽減された工程パラメータである滑沢剤混合時間及び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・D-Ⅲ-10 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

（事例 1）平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金・分担研究、「リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究」の含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験（国立医薬品食品衛生研究所 青柳伸男 先生）

これまで規格試験に頼ってきた品質保証では不十分であり、製剤設計段階から品質に影響を及ぼし得る重要要因を特定し、製造段階でそれら要因を適切に制御して、一定の品質を製造・供給する必要があるという考えは、ICH Q8 にも見られる考えに近いと思われる。スキップ試験を採用するための条件について整理し、試験システムとしての品質確保のあり方について議論した。

（事例 2）ISPE カンファレンスでの FDA パイロットプログラムの報告

ISPE Conference (2006 November, Orland) においてアストラゼネカ社から報告された FDA パイロットプログラムの中から、リアルタイムリリースに関する部分について検討した。報告では、初期のリスク評価として、製品や製造の変動が治験製剤の溶出機能に及ぼす影響について取り上げ、設定した溶出試験と製剤の有効性及び安全性との関連性を説明できれば、溶出試験を薬物の生体内への吸収機能を正しく反映できる代替法として使用することができる、薬物溶出に関連する製造工程のデザインスペースの幅を有効性及び安全性の観点から議論することが可能となるとしている。薬物血中濃度プロファイルと相関性のある溶出試験と、製剤の溶出性に影響を及ぼすと特定した工程パラメータにつき NIR により直接モニタリングする工程管理試験とを利用し、リアルタイムリリース実施のための管理戦略の提案内容について整理した。

（事例 3）欧州製薬団体連合会 (EFPIA) による Q8 申請資料モック (Draft No. 5.0)

資料は、水分の影響により分解する化合物をモデルとして取り上げ、QRM により、重要な品質特性として造粒末の水分管理を選定している。造粒後の乾燥工程での直接的 (タイムリーな) 水分モニタリングにより水分管理をすることにより分解が抑えられるので、出荷試験の類縁物質試験を省略できると提案している。他の出荷試験項目についてもリアルタイムリリースに繋がるモニタリング試験を提案している。これらモニタリング工程管理試験と出荷試験との関係について整理し、ICH Q8 に記載される「工程の調整を通して重要な要因のすべてを確実に管理できる工程管理戦略」について考察した。

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 Mock 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をすることで出荷試験は省略されるが、新たな設備で製造する場合等の変更の評価のため、年次安定性試験を実施することを想定すると、通常の出荷試験相当の試験法を設定しておく必要がある。何処かにこれらの試験法及び試験を実施する場合を明記しておく必要がある。検討の結果、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・D-III-11 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。

FMEAによるリスク評価を3回繰り返しながら製剤開発を進めたが、製剤開発のステップが進むにつれ、最初にリストアップした各評価項目がどのようにリスク低減していくかを視認化するのに役立つ。

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)に記載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Mock 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・D-III-12 Mock P2 へのコメント

Mock P2に対する一般からのコメントを募集

するために、平成20年6月に国立医薬品食品衛生研究所 薬品部のホームページに分担研究報告書、Mock P2(日本語版及び英語版)を掲載した。コメントは9月初旬に締め切り、その後コメントの集計・分析を行った。集計した結果、Mock P2の全般に関するコメント総数は35件、個別の箇所に関するコメント総数は321件となった。

全般に関するコメントをまとめると、本Mock P2は、現在進行しているICH Q-IWG(Quality Implementation Working Group)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、ここで示す様式を厳格に適用することを示す(いわゆるテンプレートとして用いる)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強調すべきであるといったことや、本Mock P2を通して、いかにして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RTRが可能となる理由をより具体的に議論すべきといった点や製造スケールに依存しないパラメータのQbDアプローチの際のスケールアップ検討に対する考え方の明確化、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。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いただく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。

C・D-III-13 Mock P2 のコメントに対する議論

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。

Mock P2中の製剤開発の経緯全般を通して、明らかな誤記及び改訂することにより理解を容易にするもの、Mock P2のストーリー展開に変更を生じないコメントに対して改訂を行った。一方で、コメントに準じて改訂することにより、ストーリーに影響を及ぼすもの、各開発者(社)による判断の範囲であるとして、記載内容の濃淡に関するものに対しては改訂を行わなかった。

2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯：

- 検討に用いる製造スケールについて
評価条件の検討、in vivo試験に用いる製剤の製造スケールについて、それぞれの検討に用いる妥当性があれば製造スケールは必ずしもパイロットスケールである必要はないと考えることから、スケールに関する記載を削除した。

- データ等の扱いについて

示したデータは全てMock P2の論述をサポートする目的で例として挿入しているものである。D50でなくD90を採用している理由、IVIVCのlevel、AUCや C_{max} の値、実験計画ならびに分散分析の結果などの明示を求める意見を頂いているが、各開発毎に適宜、構成ならびに情報量を工夫・検討頂きたい。

ただし、図2.3.P.2.3-4に対するコメントが多数寄せられ、作成者の意図^{*)}と異なる解釈がなされていると思われたため、当該の図のみ差し替えた。

*) 混合時間の延長ならびに添加量の増加に伴い、溶出性がわずかに遅延する傾向を示すが、何れの条件においても十分な硬度を示すことを意図した。

RTR：

- 寄せられたコメントを基に、規格値、工程管理値、プロセスバリデーションの実験値を見直した。
- ステアリン酸マグネシウムの比表面積の記述を見直した。

C・D-III-14 リアルタイムリリースの構築及びその導入の検討

- 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を実施するためのアプローチについて具体的な検討を開始し

た。

- 検討の結果、RTRとして溶出試験、含量均一性試験、含量を取り上げた。各出荷試験項目と管理すべき工程との関係を表2.3.P.3.3.2に示した。
- 含量均一性のRTRとして使用するNIRにつき、具体的なモニタリング試験法の記載内容を検討した。Mock P2では、NIRを試験に使用する際に重要である検量線のキャリブレーション、バリデーション及びシステム適合性の項目については詳細を記載した。
- 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。RTRアプローチとして共通する考え方が判る基準(標準的)なディシジョンツリーの作成を行った。

C・D-III-15 承認申請書モック(ドラフト)の作成

デザインスペース：

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。

デザインスペースの図は承認申請書の添付資料に提示することとした。添付資料は従来製造方法のフロー図等を提示する箇所であり、ここに提示したデザインスペース図は承認事項ではなく、参考という取扱いとなる。一方で、インプット変数及び工程パラメータに相互作用があり、多次元のデザインスペースを構築した場合、製造方法欄に多次元のスペースを表現することが困難であることが予想される。その場合は別添に図として提示することで、承認事項として取り扱うことが可能であるとする。

リアルタイムリリース：

本Mock P2では、RTRTを導入し、最終製剤の溶出試験、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、これら必要事項の承認申請書への記載方法について議論を行った。

RTRTはNIR、HPLC法等を用いた工程管理の