

201034019A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 23 (2011) 年 5 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

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 23 (2011) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告書

- 医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究 1
奥田晴宏

II. 分担研究報告書

1. 原薬の開発・製造情報に関する研究 13
— Quality by Design の方法論による原薬研究開発 —
奥田晴宏

2. 製剤の開発・製造情報に関する研究 93
檜山行雄

添付資料 1. 伊藤雅友 PAT 活用によるリアルタイムリリース実現への戦略、第
11 回製剤機械技術シンポジウム発表資料 (2010 年 11 月 26 日 東
京)

添付資料 2. “Large-N” 法: サンプル数が多い場合の含量均一性試験の許容基準

添付資料 3. 米国 PhRMA の「Large-N」法

添付資料 4. 米国 PhRMA の「Large-N」法の変法

添付資料 5. 欧州薬局方(EP)の製剤均一性追加案

添付資料 6. T. Koide AAPS 発表資料

添付資料 7. Y. Hiyama EDQM 発表資料

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 171

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 173

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

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究

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

品質確保は医薬品の有効性と安全性保証の基本であるため、極めて厳しい品質規制が実施されている。製薬企業は工程における各種パラメータを詳細に承認申請書に記載し、登録されたパラメータに従い製造しなければならない。市販後に新たな製造設備の導入などで、工程パラメータの変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局は多くの時間、労力、コストを要している。

この状況を打開するため、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、医薬品規制に国際標準化機構(ISO)の品質システム概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理概念を取り入れるべきであること、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和するという方針を打ち出した。その結果、より科学的な品質管理への移行が容易になり、コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の品質管理が可能となる道筋が開けた。

しかしながら、ICH ガイドラインは概念的な記載に留まっており、具体的な実行方法に関しては殆ど示されていない。新方針に従って、製品研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果の解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学技術を導入した製品研究開発の事例を調査・研究し、承認審査の際の判断基準を明確にすることが急務である。

上記を踏まえ、本研究においては、製品研究開発の実情を調査し、申請承認の事例研究を実施する。この作業を通じて、規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック)を作成し、新政策における製品研究開発に関するガイダンスを作成することを目的とする。本研究を通じて、医薬品の一層の品質確保につながる科学的な承認審査を促進することが最終目標である。

平成 22 年度は下記の研究を実施した。

1. 原薬の開発・製造情報に関する研究 (研究者分担 奥田晴宏)
 - 1-1 Quality by Design の方法論による原薬研究開発

本研究では、科学的な製品研究開発の例示を行い、研究開発と審査のプロセスを円滑化することを目的として、いわゆる Quality by Design の方法論による原薬研究開発の実情を調査した。その情報をもとにわが国の規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック)案 CTD 第2部原薬 2.3.S.2 サクラミル(案)を作成した。

作成に際しては、国立衛研、PMDA（審査担当者および査察担当者）、産業界（日本製薬工業協会、日本医薬品原薬工業会に所属する企業）からなる産官学の研究者から研究班を構成し、得られた情報を解析・討論した。

サクラミル研究開発の主な対象は、キラル医薬品の製造、遺伝毒性不純物の管理、原薬に近い製造プロセス下流における出発物質の選択、リスク評価に基づくデザインスペース及び管理戦略の構築等であり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものとなった。

2. 製剤の開発・製造情報に関する研究（分担研究者 檜山行雄）

本研究では製剤工程開発の実情を調査した上で、承認申請の事例研究を実施する。この作業を通じて、規制当局へ提出される研究開発レポートの実物モデルの作成を含め、研究開発レポート及びその評価に関するガイダンスを作成することを目的とする。

本22年度はICHの研修会からの議論を参考にしながら、(1) 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、(2) 近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究、及び(3)リアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価（Large N）という具体的なテーマに取り組んだ。さらに(4)国際会議・学会からの意見聴取を実施した。(3)に関しては、薬局方の製剤均一性試験の基準及び目的も再度精査し、リアルタイムリリースを設定できる工程理解が進んだ状況における管理戦略設定に、工程理解を前提としない薬局方の基準を一様に適用することは不適切であり、開発段階の工程理解と工程管理の能力を踏まえ製品ごとに管理戦略を決めるのが妥当と結論した。

又、ICH研修会、EDQMシンポジウム、FIP/AAPS会議に参加し、海外における製剤開発・工程管理手法の動向調査を引き続き行った。

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）
檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長）

各種工程パラメータを詳細に承認申請書に記載し、承認パラメータを用いて製造しなければならない。市販後に新機種の導入などで、パラメータの変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局にとって多くの時間、労力、コストを強いてきた。この状況を打開するため、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、いわゆるQトリオガイドライン(Q8,9,および10)を作成し、医薬品規

A. 研究目的

医薬品の品質は有効性と安全性保証の基本であるため、品質確保の取り組みが厳重な規制の下に実施されている。製薬企業は

制に品質システム概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と製造管理・品質管理に最新の科学と品質リスク管理概念を取り入れるべきであるという方針を打ち出した。さらに、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、その成果に基づき品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和しうることが提唱された。

その結果、合理的な製造管理・品質管理が実行でき、コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の製造管理・品質管理が可能となったが、方針を実行に移す具体的な方策に関してはICHガイドラインでは殆ど示されていない。新方針に従って、製品研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果の解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学を駆使した製品研究開発の事例を調査・研究し、承認審査の際の判断基準を明確にすることが急務である。

本研究は製品開発～製造プロセスを再検討し、原薬開発の促進と審査プロセスの効率化を図ることを目的にそれぞれ、① 原薬の開発・製造情報に関する研究－「Quality by Designの方法論による原薬研究開発」－に関して研究すること、さらに② 製剤の開発・製造情報に関する研究を遂行することとした。

B 研究方法

B-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

研究班は、日本製薬工業協会（国内、外資系企業）、日本医薬品原薬工業会に所属す

る研究者・技術者並びに PMDA の審査および査察担当者で組織した。

本モックはファイザー社からモックデータの提供の提案を受け、Quality by Designの方法論で開発が進行したTorcetrapibの開発データを基に作成された。Dr. Timothy Watsonが来日し、Torcetrapibの開発過程に関して説明を受けたのち、研究班によりデータおよび考察の妥当性が検討された。パートごとに研究協力者が内容を検討し、研究班会議で全体討論した。

作成に際しては、ICHQ8~10、Q-IWG Q&A、およびICHQ11ガイドラインステップ2（案）、遺伝毒性不純物に関するEUガイドライン等を参考にした。

B-2 製剤の開発・製造情報に関する研究：

B-2-(1) 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

過去の厚生労働科学研究班の活動において、最小限のアプローチの事例（コモン錠 Mock CTD）及びQbDアプローチの事例（サクラ錠 Mock CTD、）が作成されたこともあり、本研究については、これらの事例を用いて、製品ライフサイクルを製剤開発段階から商業生産段階に進め、管理戦略の具体的な考察を行なった。

B-2-(2) 近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究

NIR測定には実験計画の各実験あたり5錠について、オートサンプラーを装着したブルカー・オプティクス社製フーリエ変換型近赤外分光分析計MPA（以下、FT-NIR装置）を使用して拡散透過法により測定した。

処方としては、造粒乳糖：コーンスター

チ=7:3から成る標準処方を採用した。また、主薬としてはNIR領域に特徴的な吸収ピークを有するアセトアミノフェンを用い、その分量および比率は第15改正日本薬局方における含量均一性試験の適用範囲内で設定した。

製法として直打法を採用し、変動因子を精査した上で頑健な検量モデルを構築する方針とした。アセトアミノフェン、造粒乳糖、結晶セルロースおよびコーンスターチを混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを添加して混合することで打錠用混合末を得た。この打錠用混合末をロータリー打錠機に投入し、定量供給式攪拌フィーダーにより臼中に充填し、上下杵（φ8.0 mm、2段R）により圧縮成形することで錠剤を得た。

実験計画はリスクベースでNIRスペクトルの変動因子を精査しパラメータを設定した。またこれらの各パラメータについて発生しうる変動幅を考慮し、実験計画の幅を設定した。上述を考慮し、5因子3水準最少実験計画（23実験）を構築した。

B-2-(3)リアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価 (LargeN)

ICHで調和された日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方の製剤均一性（UDU: Uniformity of Dosage Units）の適否の判定は、含量の平均と標準偏差から判定値を計算し、判定値が限度を超えない場合を適合とする計量試験と、限度値を外れる投与単位の数で判定する計数試験の組合せとなっている。多数のサンプル数(Large N)を採用するPATにおいて、薬局方の計数試験を文字通りそのまま採用すると、表示量から

25%を超える偏差を示した投与単位が1個でもあると不適とされることになる。サンプルサイズの大きいPATでは1回の試験でこの外れ値を示す言わば不良品が出現する確率は、サンプルサイズが大きくなるほど無視できない頻度となっていく。この問題に対し、米国PhRMAおよび欧州EPがそれぞれ解決策となる判定基準を提案した。この提案法について比較を行い、それぞれの理論的背景、抜取試験としての性質、長所および短所について検討し、適用可能な判定基準について検討した。

B-2-(4)国際会議・学会からの意見聴取

FIP PSWC/AAPS 2010(ニューオーリンズ)、ICH主催の研修会(エストニアのタリン、ワシントン、東京)、EDQMのシンポジウム(プラハ)の学会、研修会で発表を行い、本研究班からのデータ・意見の発信を実施し、意見を聴取した。

(倫理面の配慮)

本研究は、医薬品の各極の品質ガイドラインおよび品質基準や製造プロセスに関する実態調査等の研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果

C-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

CTD 第2部原薬 2.3.S.2 (2.3.S.4を部分的に含む) サクラミル実物大模型(モック) 抜粋を本報告書の別添とした。

本モックは下記に関する情報を含む：
S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール、S.2.3 原材料の管理、S.2.4 重要工程および中間体の管理、S.2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価、S.2.6 製造工程

開発の経緯、S.4.1 規格及び試験方法、S.4.5 規格及び試験方法の妥当性。

モック作成作業全般にわたり配慮された事項事項

- 1) モック作成に際しては、広く利用がしやすいように、一部構造を改変、原薬名も架空の名称「サクラミル」とした。
- 2) わが国の薬事制度および現在進行している ICH Q11 ガイドラインに可能な限り矛盾がないように用語、概念を整理した。
- 3) 本モックの主たる狙いは S.2.6 製造工程の開発の経緯に記載する情報を判りやすく示すことであるが、それに加えて、一部構築中であるが、S.2.2~2.5 および S.4.1・4.5 の内容を含む。後者は、読者にサクラミルの品質およびその管理方針のより具体的な内容理解の促進目的として、S.2.6 のデータをもとに、及び/あるいは、既存の情報・知識をもとに作成することとした。

モックの主な論点

- 1) 原薬の管理戦略上重要な要素である出発物質の選定の妥当性
 - 出発物質の規格および製造工程の能力で説明
 - エナンチオマーを含め立体化学の管理
 - キラルプールの利用と立体選択的反応
- 2) 遺伝毒性不純物(GTI)の管理戦略
 - GTIのうち1分子種の規格設定、反応と工程の能力でTTCから設定した濃度限度値を超えないことを説明
- 3) 品質リスクマネジメント
- 4) 極めて除去が困難な不純物に関するデザインスペース
- 5) 環境に配慮し、ピリジンからリン酸三ナ

トリウム又は炭酸ナトリウムへの変更

6) ライフサイクルマネジメント

S.2.6 製造工程の開発の経緯

本項目は、Quality by Design 戦略で開発された原薬を意図して作成した。ただし、従来のアプローチで開発された原薬に関しても、内容を取捨選択することにより、適用可能と考える。さらに植物起源の物質を合成開始点に持つ原薬や酵素変換プロセスを有する原薬等についても、製造工程による独自の要件により情報を追加する、又は、削除することにより適用可能であると考えられる。

この S.2.6 のモックは、原薬の製造工程の開発の経緯に関連する文書を編集する際の例示、手引きとなることを意図している。文書作成の際に注意すべき一般的事項としては以下の事項を考えることができる

- 1) 原薬の重要品質特性 (CQA) を、製剤 CQA に対する原薬の品質特性の影響の理解に基づいて特定する。
- 2) 工程パラメータ及び物質特性を、開発の進行につれて行われる実験によって評価し、特定する。これらのパラメータや物質特性には原薬 CQA に影響する (又は、影響しない) 原材料、出発物質、装置とスケール及び中間体などが相当する。
- 3) デザインスペースは、工程パラメータを操作することができる範囲を特定し、原薬の品質を管理し、原薬 CQA に適合することを保証するものであるが、これらの実験から得られる製造工程の知識は、デザインスペースの基盤としてまとめることができる。
- 4) ビジネス特性 (例えば、最適化) を物質

特性と区別する。原薬 CQA に適合する製造工程を保証する管理戦略は、デザインスペースとともに決定し、この章で要約する。

C-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

C-2-(1) 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

コモン錠及びサクラ錠それぞれの商業生産における管理戦略を CQA の切り口から比較しながらまとめた。

コモン錠 Mock CTD では、製品の CQA（溶出性、製剤均一性、分解生成物、安定性）に対して、パラメータ・品質特性相関表等による工程理解に基づいて、中間体の CQA 及びそれらに影響する重要プロセスパラメータ（CPP）で管理する戦略を構築した。

商業生産における管理戦略として、バッチリリースにおいては、製品の規格試験（CQA）、また工程管理として中間体の CQA および CPP の管理を行い、さらに年次照査においてこれらのトレンド解析を行い、管理戦略の妥当性を検証し、次の製造に反映する（変更管理）のが一般的な戦略である。規格外や逸脱が発生した場合には、その都度すみやかに CAPA(是正予防措置)が実施され、管理戦略の見直しが行われることになる。一方、商業生産における製造バッチ数が増え、ある程度まとまった量のデータでトレンド解析を行うと、管理戦略を設定した当初は見えていなかった傾向や相関、特にリスクが低いと判断していた重要工程以外の工程管理値やパラメータ、あるいは原料特性との相関が見えてくる可能性がある。これがまさにライフサイクルに

おける工程理解の促進である。

想定される傾向から、品質リスクマネジメントの観点あるいは生産性向上の観点から改善が必要であると判断される場合は、あらためて QbD 的な実験検討が追加で発生する可能性もある。

1 年分の結果をまとめて評価するような年次照査システムではタイムリーな対応ができないかもしれない。本来、リアルタイムで情報が更新され、過去実績と比較し、トレンド変化の有無が常に「見える化」されているのが理想的な現場の状態であり、この判断は製品ごとにその特性に応じてリスクベースで判断されるべきである。

一方、サクラ錠 Mock CTD は、溶出性・製剤均一性（含量均一性）・定量の各 CQA に対して管理戦略を設定している点はコモン錠と変わらないが、コンセプトとして RTR をベースとしている点が特徴である。この場合のポイントは、ICH Q&A にあるように、工程上問題を生じた場合の対応等を想定して、最終製品試験の規格と試験方法を同時に開発していることで、どのような場合に RTRT が成立するか、また成立しなかった場合にどのように最終製品試験と連動させるかといった関連を、ディシジョンツリーを用いて明確にしていることである。

予測モデルの計算に用いたインプット変数や予測値のトレンド解析結果を検証し、その結果をふまえて RTRT を含めた管理戦略の妥当性を検証することが必要である。通常、ロットは予測モデル計算値でリリースされるため規格試験を実施しないが、経時試験では予測モデルが適用できないため、規格試験による測定が必要となる。ここで

得られるイニシャル実測値は予測モデル計算値 (RTRT) と比較できる機会が得られ、予測モデルの妥当性を検証することができる。

IT化されたモニタリングデータは、バッチリリースに必要な予測モデルの計算だけでなく、過去実績との比較による同時的なトレンド解析を可能にする機会を与える。そのようなトレンド解析からのフィードバックは、RTRT 実施のディジションツリーにおけるリスク評価として有用であり、製造異常の予兆を察知し、タイムリーなアクションを可能とするものである。

C-2-(2) 近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究

本処方では、添加剤処方量を±30%まで変動させると打錠性が著しく損なわれることが明らかとなった。一方では、単発打錠機からロータリー打錠に変更することにより、含量バラツキおよびスティッキング傾向が軽減することが確認された。以上の結果から、結晶セルロースおよびコーンスターチ処方量の変動幅を±10%に縮小し、またロータリー打錠機を使用して錠剤を作製することとした。

処方変動幅を変更した23実験の内、これまでの経験から含量バラツキが生じると想定された7実験について先行実施することとした。また、NIR測定の観点から妥当な解析方法であることを確認するために、HPLC測定を実施する前に、仕込量理論値を目的変数に置いて検量モデルの構築を試みた。その結果、RMSEEが2.2%、RMSECVが5.2%と改善した。

錠剤中の主薬濃度を目的変数に置き、同様の手法により検量モデルを構築した。そ

の結果、ターゲット主薬濃度(10.00 w/w %)に対してRMSEEは0.16%、RMSECVは0.31%となり、主薬含量を目的変数に置いた場合と比較して真度が改善された。なお、本検量モデルが算出するのは主薬濃度となり、品質特性として主薬含量を算出し、例えばRTRTに利用するためには、錠剤質量の測定が必要となる。

これらの結果、良好な検量モデル構築の見通しが得られた。検量モデル構築に際しては、含量バラツキすなわち偏析の少ない処方・製法により均一な錠剤を作製することが重要であること、および主薬濃度を目的変数に置くことにより真度の良好な検量モデルが構築できることを新たな知見として得た。

C-2-(3)リアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価 (LargeN)

米国PhRMAの提案法： PhRMA CMC SETは、PATの適用によりサンプル数が増加した場合の判定基準の設定に関してICH試験法（薬局方収載規格）の代替法、「Large-N」法を提案した。この方法は表示量の85～115%の範囲外の投与単位数を測定し、その数が規定の限度値から外れれば、ロットを不合格とするという、ノンパラメトリックな1段階試験法である。この方法ではICH調和案で規定している表示量から25%を超える偏差を示す製品の割合を規定できないが、PhRMA CMC SETは正規分布を仮定すれば1段階試験のみで管理可能であると述べている。その後、『PATを用いた場合は、UDUの基準より厳しい基準採用すべき』とする規制当局との議論を通じ、ICH試験法よりも厳しいOC曲線に相当す

る計数試験を取り入れた「Large-N」法の変法を提案した。

欧州EPの提案法： EPは正規分布を仮定することを問題視し、ICH調和案の製剤均一性試験法の代替法として、大きなサンプルサイズに見合った判定係数を用いた計量試験と、表示量±25.0%を超えるoutlierの個数を規定する計数試験を組み合わせた方法を提案した（Option I）。表示量±25.0%を超えるoutlierの個数を規定する計数試験に関しては、この試験の合格率50%に相当するロットの品質が、2.3%のoutlierを含むロットであることから、臨床における有効性、安全性を考えるとICH調和案の計数規格は緩すぎるとして、より厳しい規格を採用した。

PhRMA案とEP案で大きく異なる点は、EP案においては正規分布を仮定すべきでないという立場をとり、25%を超える偏差を示す製品の割合を2段階目として計数試験を設定している点である。ただ、正規分布する場合においては、PhRMAの「Large-N」法の変法の方がEP案よりも厳しい基準となる。

PATに薬局方の規格を適用する場合の留意点： PATで出荷試験を行う場合は、薬局方の試験と異なり、当該の母集団を推定することが容易である。例えば、正規分布するかどうかまた母集団の期待値はどこかなど、薬局方に比べ情報量が圧倒的に多い。PATの場合にはサンプルサイズが限られている薬局方の試験規格をそのまま準用するよりも、母集団の特性に応じた試験規格を、薬局方の許容品質を保持しながら規定することが望ましい。

C-2-(4) 国際会議・学会からの意見聴取

FIP PSWC/AAPS： NIRは現在、RTRTへの実用化が最も進んでいる技術であるが、NIRによる測定が不可能な化合物もあり、また多変量解析を用いることから解析が難しい等、問題点も多い。そのため欧米の製薬企業は、透過型ラマン、蛍光センサー等新たなPAT技術の開発を積極的に行っていた。また、環境保護の観点から有機溶媒使用量の削減を念頭に置いたIn-line GC-MSによる工程中の有機溶媒量のコントロール、有機溶媒を用いるHPLCによる最終試験から溶媒を用いないNIRなどの分光光学系試験若しくはRTRTへの転換など、PATの活用及びRTRTの採用の検討を提案していた。

ICH主催の研修会： 管理戦略に対して参加者から寄せられた意見や質問では、管理戦略とバッチリリースとの関連や製品ライフサイクルを通じての管理戦略の展開をはじめとして、管理戦略の具体的な運用方法が興味の対象であった。これを踏まえてICH Q-IWGでは、これらに焦点を当てたPoints to Considerを協議中である。

EDQMのシンポジウム： ICHQ8-10導入に際しての薬局方の役割について議論されたが、新規技術に基づく試験法の収載が議論の中心であり、例えば、工程理解の程度に応じた管理戦略をどのように薬局方に取り込むべきかという議論は見受けられなかった。

D. 考察

D-1 原薬の開発・製造情報に関する研究

サクラミル研究開発の主な対象は以下の様なものであり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものである。

- 1) サクラミルはキラル医薬品原薬である。その立体化学は実際の製造プロセスでは上流で決定されるが、出発物質は原薬の2工程前に設定される。出発物質の選択の妥当性が議論
- 2) 遺伝毒性不純物を含む。欧州の遺伝毒性不純物ガイドラインに従い TTC から設定した濃度限度値 25 ppm で管理する方策の妥当性（遺伝毒性不純物は現在 ICH M7 としてトピック化されている）
- 3) 2 個のキラル中心を有する化合物であり、立体化学とプロセスの関連が議論
- 4) 極めて分離が困難な不純物の生成をコントロールするためのデザインスペースの設定
- 5) 環境に配慮し、ピリジンからリン酸三ナトリウム又は炭酸ナトリウムにプロセス変更する際の妥当性

Q11 は、化成品に関しては、化成品特有の事項として、出発物質に大きなスペースを割いている。出発物質を選択する際に考慮すべき一般原則が記載されている(下記)

- 1) その基本的な考え方として、一般的に、製造プロセス上流の開始近くでは、物質特性あるいは操作条件の変更の原薬の品質に対する影響は潜在的に小さいことが指摘されている。

原薬の品質とプロセスの関係は、原薬の物理的性質と不純物の制御の2つの要因で規定される。前者は最終晶析工程とそれに続く工程（例、粉碎、微粒子化、移動）中に決定される。後者に関しては、製造プロセスの上流で持ち込まれたあるいは生じた不純物は、製造プロセスの下流で生じた不純物に

比べて、精製操作（例、洗浄、分離中間体の晶析）で除去されるより多くの機会が通常あるため、原薬の中に持ち込まれる可能性はより少ない。

- 2) プロセスにおける不純物の生成のメカニズムを明らかにし、このプロセスにおける変更が不純物の生成、挙動及び除去にどのように影響するか、そして提案された管理戦略が原薬の製造プロセスに対して何故適切であるかについて、規制当局が評価できるように、適切に記載されることが求められている。評価のためには、複数の化学変換工程の記載が必要とされている。
- 3) 原薬の不純物プロファイルに影響する製造工程は、通常3.2.S.2.2の項の中に記述される。
- 4) 収束型の原薬製造プロセスの各支流工程は、各支流工程において、出発物質が初めて使用された場所以降に対して、GMPの条項が適用される。
- 5) 出発物質は、化学的性質と構造が特定された物質である。

申請者は、一般原則に照らして、出発物質選択の妥当性を下記の観点から示すことが求められる：

- 1) 出発物質中の不純物を検出する分析方法の能力
- 2) 出発物質に含まれる不純物及びこれらが後に続く工程で変換されて生成する誘導体の変遷と除去
- 3) 各出発物質に対する提案規格が管理戦略のためにどのように役立つのか

本モックにおいても出発物質の管理基準と管理戦略との関係、工程における不純物の制御が示され、Q11の出発物質の記載に

沿った内容となっている。

遺伝毒性不純物(GTI)の検討が実施され、エームズ試験および構造活性相関データベース(SAR)から4分子種がGTIと特定されている。このうち最も量的に多いGTIは、出発物質CP-6であり、他の3分子種はCP-6を製造する際の合成中間体である。本モックでは、CP-6のみを管理(規格値10ppm)し、その他のGTIはCP-6の不純物の管理と工程の頑健性からCP-6が規格値以下であれば、基準を満たすこととして、最終原薬での規格試験は設定しないこととした。なお、これらのGTIは全てアニリン誘導体であることから、4種のGTIを合算してTTCから設定した濃度限度値以下である。

GTIに関してはすでに欧州ではガイドライン化され、管理が求められているところであり、ICHでもM7としてトピック化され議論が開始されている。わが国でも、今後は対応が必要になるところである。非常に低レベルの不純物の管理が必要となるため、最終原薬で試験を実施することは困難が伴い、工程の頑健性を立証して管理する方策が有効な方法になると思われる。

D-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

D-2-(1) 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

管理戦略が本来の目的を果たすのは商業生産以降であり、バリデーションライフサイクルの「日常的工程確認」の段階である。管理戦略は、このバリデーションライフサイクルと関連している。従って、本研究の次のステップとして、開発された管理戦略をいかに検証し、商業生産につなげていく

かといった視点から実施すべき点を明確にし、製品ライフサイクルと管理戦略の展開という観点から考察していくことが重要である。

D-2-(2) 近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究

今回の実験系では主薬濃度を目的変数に置くことで良好な検量モデルが構築できたが、主薬含量を目的変数に置いて検量モデルを構築できる場合もあると考えられる。この場合、品質特性に直結する主薬含量を直接的に測定できることから、RTRTの実施に際してシンプルな工程管理とすることができる。したがって、このような点を考慮に入れた検討および各目的にあった検量モデルの採用判断が必要である。

D-2-(3)リアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価(LargeN)

工程理解に基づき管理戦略を設定すべきであるという原則に沿って含量均一性評価の管理も設定されるべきである。例えば、開発段階において含量が正規分布しないことが明らかで改善が困難な製品、あるいは正規分布を外れる可能性がある製品については、PATを用いた場合においても、正規性に関する検出性(正規性の検定、計数試験など)を持った管理戦略を設定すべきである。又、開発段階で正規性が示された製品に対しては、正規性に関する検出性を持った管理戦略を立てる必要性は低いものの、サンプル数が多い場合には正規性の検定に必要なデータはいつも存在することを認識し、個別の製品・製造プロセスのリスクに基づいて管理戦略を設定すべきである。

PATを用いたリアルタイムリリースを設

定できる工程理解が進んだ状況においては、含量の正規分布をするか否かの解析は開発段階では十分可能であろうし、又、毎回の製造工程管理においてもサンプル数が60以上あれば実行可能であろうと考察した。

E. 結論

E-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

医薬品原薬「サクラミル」を想定し、主にCTD様式2.3.S.2.6「製造工程開発の経緯」に関する実物大模型（モック）案を作成した。

本モックは、欧米メガファーマがQuality by Designの概念で開発した医薬品原薬のデータに基づき、分担研究者と国内研究協力者（日本製薬工業協会（国内、外資系企業）、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びにPMDAの審査および査察担当者）で組織された研究班により、わが国の開発の現状、薬事規制を考慮して作成された。

サクラミル研究開発の主な対象は、キラル医薬品の製造、遺伝毒性不純物の管理、原薬製造プロセスの下流における出発物質の選択、リスク評価に基づくデザインスペース及び管理戦略の構築等であり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものとなった。

E-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

ライフサイクルにおけるプロセスバリデーションの概念には一部混乱が存在する。管理戦略とバリデーションの関連の検証が明確化の一助になることが期待される。

近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では錠剤中の主薬含量測定法

における検量モデルの構築を目的に研究を実施してきた。その結果、良好な検量モデル構築の見通しが得られ、検量モデル構築に際しては、含量バラツキすなわち偏析の少ない処方・製法により均一な錠剤を作製することが重要であること、および主薬濃度を目的変数に置くことにより真度の良好な検量モデルが構築できることを知見として得た。来年度は引き続き検量モデル構築の検討を進め、分析法バリデーション、モデルトランスファーおよびメンテナンスの実施方法、さらにはNIR法の申請書への記載方法ならびに変更管理についての指針検討を実施する予定である。

含量均一性評価のための試料数と評価（Large N）においては開発段階の工程理解と工程管理の能力を踏まえ製品ごとに管理戦略を決めるのが妥当と考察したが、この議論はICHのような国際的な場で議論をする必要がある。

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

J. 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)
分担研究報告書
原薬の開発・製造情報に関する研究
— Quality by Design の方法論による原薬研究開発 —

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

医薬品の製造方法は国に登録されて、厳重に管理されてきた。企業は市販後に工程パラメータを変更するにも規制当局に変更申請や届出が必要であり、企業・規制当局にとって多くの時間、労力、コストを強いてきた。そこで、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れること、さらにその方針で開発が実施された場合には、応分の規制を緩和するという方針を打ち出した。そのことにより、合理的な品質管理とコスト削減が可能となるが、具体的な研究開発方法については殆ど示されていないので、我が国の実情も踏まえ、科学的な製品研究開発と審査のあり方を具体的に示すことが急務となった。

本研究では、科学的な製品研究開発の例示を行い、研究開発と審査のプロセスを円滑化することを目的として、いわゆる Quality by Design の方法論による原薬研究開発の実情を調査した。その情報をもとにわが国の規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック)案 CTD 第2部原薬 2.3.S.2 サクラミル(案)を作成した。

作成に際しては、国立衛研、PMDA(審査担当者および査察担当者)、産業界(日本製薬工業協会、日本医薬品原薬工業会に所属企業)からなる産官学の研究者から研究班を構成し、得られた情報を解析・討論した。

サクラミル研究開発の主な対象は、キラル医薬品の製造、遺伝毒性不純物の管理、原薬製造プロセスの下流における出発物質の選択、リスク評価に基づくデザインスペース及び管理戦略の構築等であり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものとなった。

研究協力者
(順不同)

長山 敏 (ファイザー)
尾崎健二 (塩野義製薬)
井口富夫 (HS財団)

長谷川 隆 (大塚製薬)
仲川知則 (大塚製薬)
中村博英 (合同酒精)
井伊齊昭 (セントラル硝子)
常松隆男 (トクヤマ)
山田 純 (ファイザー)
木田仁史 (旭化成ファーマ)
薙井 武 (日本新薬)
寶田哲仁 (持田製薬)
黒田賢史 (武田薬品)
菅原貴博 (エーピーアイコーポレーション)
松村清利 (大塚化学)
高木公司 (中外製薬)
岸本康弘 (日本ベーリンガーインゲルハイム)
安藤 剛 (東京大学)
森末政利 (PMDA)
中西民二 (PMDA)
高木和則 (PMDA)
本田二葉 (PMDA)
松田嘉弘 (PMDA)

A. 研究目的

医薬品の品質は有効性と安全性保証の基本であるため、品質確保の取り組みが厳格な規制の下に実施されている。製薬企業は各種工程パラメータを詳細に承認申請書に記載し、承認されたパラメータの管理範囲内で製造しなければならない。市販後に新規製造装置の導入や工程改善などで、パラメータ及びその管理範囲の変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局にとって多くの時間、労力、コストを強いてきた。この状況を打開するため、日米欧医薬品規

制調和国際会議(ICH)は、いわゆるQトリオガイドライン(Q8,9,および10)を作成し、医薬品規制に品質システムの概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と製造管理・品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れるべきであるという方針を打ち出した。さらに、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、その成果に基づき品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和しうることが提唱された。

その結果、合理的な製造管理・品質管理の実行により、その下で変更管理のコストを含め、製造コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の製造管理・品質管理が可能となったが、方針を実行に移す具体的な方策に関してはICHガイドラインでは殆ど示されていない。新方針に従って、製品開発研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果の解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学を駆使した製品研究開発の事例を調査・研究し、承認審査の際の判断基準を明確にすることが急務である。

一方、ICHは原薬の開発と製造に関するガイドライン(Q11)のための専門家作業グループを立ち上げ、検討を開始しているところである。Q11は、Qトリオで示された概念を原薬に適用することを目標とするガイドラインであり、本ガイドラインが完成した暁には、速やかかつ円滑な我が国の薬事規制への取り込みが望まれるところである。

本研究班は、ICHガイドラインで端的に

示された新たな品質保証政策を速やかに国内で実施に移すために、有効な製品研究開発に関するガイダンスを作成することを目的とする。本研究を通じて、医薬品の一層の品質確保につながる科学的な承認審査を促進することが最終目標である

昨年度研究では、規制当局による薬事規制がかかるプロセスを決定する原薬製造の開始点(出発物質)に関して議論を実施し、出発物質が備えるべき要件等を明らかにした。

本年度研究においては、昨年度研究成果を踏まえつつ、製品研究開発の実情を調査し、規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック) (案) CTD 第2部原薬 2.3.S.2 サクラミル (抜粋) を作成した。

B. 研究方法

研究班は、日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びに PMDA の審査および査察担当者で組織した。

本モックはファイザー社からモックデータの提供の提案を受け、Quality by Design の方法論で開発が進行した Torcetrapib の開発データを基に作成された。Dr. Timothy Watson が来日し、Torcetrapib の開発過程に関して説明を受けたのち、研究班によりデータおよび考察の妥当性が検討された。パートごとに研究協力者が内容を検討し、研究班会議で全体討論した。研究班会議は、6回(2010年4月23日、7月2日、8月25日、9月30日、12月7日、2011年2月18日)開催した。

検討に際しては以下のICHガイドライン及び論文を参考にした。

- 1) Q8R2: 製剤開発に関するガイドラインの改定
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2_10_6_28.pdf) ,
- 2) Q9: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1.pdf) ,
- 3) Q10: 医薬品品質システムに関するガイドライン
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/step5_q10_10_02_19.pdf)
- 4) 「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/qiw_gq&a_10_9_17.pdf)
- 5) Dave am Ende & Karen S. Bronk & Jason Mustakis & Gary O'Connor & Charles L. Santa Maria & Roger Nosal & Timothy J. N. Watson: API Quality by Design Example from the Torcetrapib Manufacturing Process, *J. Pharm. Innov.*, 2 71–86 (2007)
- 6) CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES, (London, 28 June 2006)

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬品の各極の日米欧品質ガイドラインおよび品質基準や製造プロセスに関する実態調査等の研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果

CTD 第2部原薬 2.3.S.2 (2.3.S.4 を部分的に含む) サクラミル実物大模型 (モック) 抜粋を本報告書の別添とした。

本モックは下記に関する情報を含む：S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール、S.2.3 原材料の管理、S.2.4 重要工程および中間体の管理、S.2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価、S.2.6 製造工程開発の経緯、S.4.1 規格及び試験方法、S.4.5 規格及び試験方法の妥当性。

なお、CTD ガイドライン第2部では、細分化されたナンバリングは用いられていないが、モック作成に際しては、2.3.S.●●のようなナンバリングを便宜上用いた。

モック作成作業全般にわたる事項として、以下の事項に配慮した。

- 1) モック作成に際しては、広く利用がしやすいように、一部構造を改変、原薬名も架空の名称「サクラミル」とした。
- 2) わが国の薬事制度および現在進行している ICH Q11 ガイドラインに可能な限り矛盾がないように用語、概念を整理した。
- 3) 本モックの主たる狙いは S.2.6 製造工程の開発の経緯に記載する情報を判りやすく示すことであるが、それに加えて、一部構築中であるが、S.2.2~2.5 お

よび S.4.1・4.5 の内容を含む。後者は、読者にサクラミルの品質およびその管理方針のより具体的な内容理解の促進目的として、S.2.6 のデータをもとに、及び/あるいは、既存の情報・知識をもとに作成することとした。

モックの主な論点は以下のとおりである。

- 1) 原薬の管理戦略上重要な要素である出発物質の選定の妥当性
 - ① 出発物質の規格および出発物質以降製造工程の不純物除去 (反応による除去を含む) 能力により説明
 - ② エナンチオマーを含め立体化学の管理
 - ③ キラルプールの利用と立体選択的反応
- 2) 遺伝毒性不純物(GTI)の管理戦略
 - ① GTI のうち 1 分子種の規格設定、反応と工程における挙動調査により、プロセスの性能で毒物学的閾値 (TTC*) から設定した濃度限度値を超えないことを説明

* Threshold of Toxicological Concern: (TTC) is proposed. A TTC value of 1.5 µg/day intake of a genotoxic impurity is considered to be associated with an acceptable risk (excess cancer risk of <1 in 100,000 over a lifetime) for most pharmaceuticals. (from EMEA guideline).
- 3) 品質リスクマネジメント
- 4) 極めて除去が困難な不純物に関するデザインスペース
- 5) 環境に配慮し、ピリジンからリン酸三ナトリウム又は炭酸ナトリウムへの変更

6) ライフサイクルマネジメント

本モックはあくまで、Quality by Design の方法論で開発された原薬に関して CTD 様式 S.2.6「製造工程の開発の経緯」に記載する内容の例示を示すことを目的としている。規制上の新たな規制要件を提案することを意図するものではない。また、全ての項目を網羅しているものでもない。

以下、CTD の項目の順に従い、作成に際して考慮された事項を解説する。

S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール

本項では、合成ルートに従い、サクラミル製造方法のフローと反応を化学量論の観点から説明した後、製造方法及びプロセスコントロールの項目で実際の製造に用いるスケールでの投入物質の量を含め、製造プロセスを記載した。

合成化学的に製造方法の概略を示すことを目的としたものであり、デザインスペース及び／あるいはリアルタイムリリース試験を組み込んだ製造方法の記載とはなっていない。

S.2.3 原材料の管理

本項目では、出発物質の管理項目と原材料の管理項目の一覧を示した。

このリストの全てが規制当局に登録する出発物質の管理項目となるわけではなく、製造業者の品質システムにおいて管理される項目も含まれる。

本モックでは出発物質の供給業者のライフサイクルにわたる管理に関する製造業者の方針・ポリシーを記載した。ここで記載されたライフサイクルマネジメントに係わる事項は、製造業者の品質システムにおいて実行される事項であり、多くは GMP の対象となりえるかもしれないが、通常、承認申請時に規制当局に呈示すべき事項としては取り扱われない。しかしながら、本モックにおける出発物質 CP-6 はイロハ社が開発したオーダーメイド化合物であるため、出発物質供給業者から合成方法の情報を得ることが可能であると想定し、出発物質の妥当性を説明する観点からライフサイクルマネジメントに関する事項を記載した。

S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価

本項目に関しては、承認申請時の提出資料としては、化学薬品原薬では無菌原薬以外の提出が必須ではないことから（CTD M4Q 参照）、「該当なし」とした。

S.2.6 製造工程の開発の経緯

本項目は、Quality by Design 戦略で開発された原薬を意図して作成した。ただし、従来のアプローチで開発された原薬に関しても、内容を取捨選択することにより、適用可能と考える。さらに植物起源の物質を合成開始点に持つ原薬や酵素変換プロセスを有する原薬等についても、製造工程による独自の要件により情報を追加する、又は、削除することにより適用可能であると考えられる。

この S.2.6 のモックは、原薬の製造工程の開発の経緯に関連する文書を編集する際の例示、手引きとなることを意図している。文書作成の際に注意すべき一般的事項としては以下の事項を考えることができる

- 1) 原薬の重要品質特性 (CQA) を、製剤 CQA に対する原薬の品質特性の影響の理解に基づいて特定する。
- 2) 工程パラメータ及び物質特性を、開発の進行につれて行われる実験によって評価し、特定する。これらのパラメータや物質特性には原薬 CQA に影響する (又は、影響しない) 原材料、出発物質、装置とスケール及び中間体などが相当する。
- 3) デザインスペースは、工程パラメータを操作することができる範囲を特定し、原薬の品質を管理し、原薬 CQA に適合することを保証するものであるが、これらの実験から得られる製造工程の知識は、デザインスペースの基盤としてまとめることができる。
- 4) ビジネス特性 (例えば、最適化) を物質特性と区別する。原薬 CQA に適合する製造工程を保証する管理戦略は、デザインスペースとともに決定し、この章で要約する。

以下、サブ項目毎に本モック作成時の考察あるいは留意点について記載する。

1) サクラミルの目標プロファイル及び見込まれる重要品質特性 (CQA)

サクラミルの目標プロファイルは、サクラミル製剤の目標製品品質プロファイル

(QTPP、Quality Target Product Profile) を反映したものでなければならない。製剤 QTPP の理解に基づいて、製剤の開発に影響する物理的、化学的、生物学的及び微生物学的な性質又は特徴 (例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響) に関する知識及び理解とともに製剤での使用を考慮して、目的とする原薬に見込まれる重要品質特性を特定する。原薬に見込まれる CQA を特定するために、商業原薬がどのように開発され、選択されたかについて記述する。例えば下記のような考察が記載される。

- 1) 望まれる安全性及び有効性のある、安定した製剤の頑健な製造に関連する原薬の特性 (例えば、溶解度、粒度分布、物理的性質、結晶多形及び塩)。
- 2) 製剤の CQA (すなわち、安全性、品質及び有効性に関連) と直接関連する原薬の特性 (原薬の CQA と定義される)。
- 3) 粒子径又は結晶多形等の特定の品質特性が重要 (Critical) でない場合には、この章において重要でない理由。

2) 開発の経緯

ここでは以下に留意した。

- 1) 開発段階に使用した合成ルートを議論し、選択した商業用製造方法との違いを合理的に説明する。
- 2) 臨床用原薬の製造で使用された合成プロセスは全てこの項に含める。商業用製造方法の変更についても議論する。

3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法選択の根拠