

1000 **結晶化工程の実験計画の結論**

- 1001 • 脱イオン水 (DI) の量が多く、冷却速度が速いレベルの組み合わせが、重要工程パ
1002 ラメータ (CPP) であった。以下の式にまとめる：
- 1003 ○ 35% DI water + 0.5 °C/min cooling rate = risk to be > 0.10% of CP-8.
- 1004 • すべての実験において、CP-8、反応及び CP-7 に由来する不純物として 0.10% を超え
1005 るものは観察されなかった。
- 1006 • 提案するデザインスペースにおいて、新規不純物が観察されなかった点に注意する
1007 ことは重要であり、そして、既存ピークのレベルは標準状態よりも低かった。

1008 **スケール及び装置：**

- 1009 • 単離する前の暴露を長引かせるように冷却速度を変動させた苛酷実験は、CP-8が
1010 (規格から) 逸脱する可能性を示した。したがって、デザインスペースはすべて
1011 の新しい装置の温度制御装置の評価を含み、CP-8の規格が維持できるように、冷
1012 却速度を制御することができるという実証も含む。

1014 **CP-6 遺伝毒性不純物 (GTI) のデータ：ステップ1及びステップ2の多変量計画で**
1015 **検出された最も高いレベル**

1016

1017 **提案する管理戦略を支持するデータ**

	In CP-6	In CP-7 (Step1)	In drug substance (Step 2)
CP-6	N/A (98%)	< 200 ppm	<10 ppm
CP-3	0.1%	<10ppm	<1 ppm
CP-4	0.3%	<10ppm	< 1ppm
CP-5	0.1%	<10 ppm	<1 ppm

1018 *CP-4, CP-5, CP-3 の管理戦略*

1019 CP-6 において：重要品質特性 CP-4 (0.3%) + CP-5 及び CP-3 (各 0.1%) = サクラミル中に
1020 これら 3 化合物の合計として 10 ppm 未満

1021 CP-6 (出発物質) の管理戦略 = ステップ 1 及びステップ 2 のデザインスペースを通したサ
1022 クラミル中の量として 10 ppm 未満 (原薬の重要品質特性を 10ppm とする CP-6 の規格)

1023 *それゆえ: すべての遺伝毒性不純物の管理戦略* = これら 2 つの管理点の合計は 4 つの不純物
1024 (CP-6, CP-3, CP-4, CP-6) の合計として 25 ppm 未満を確実にする。

1025

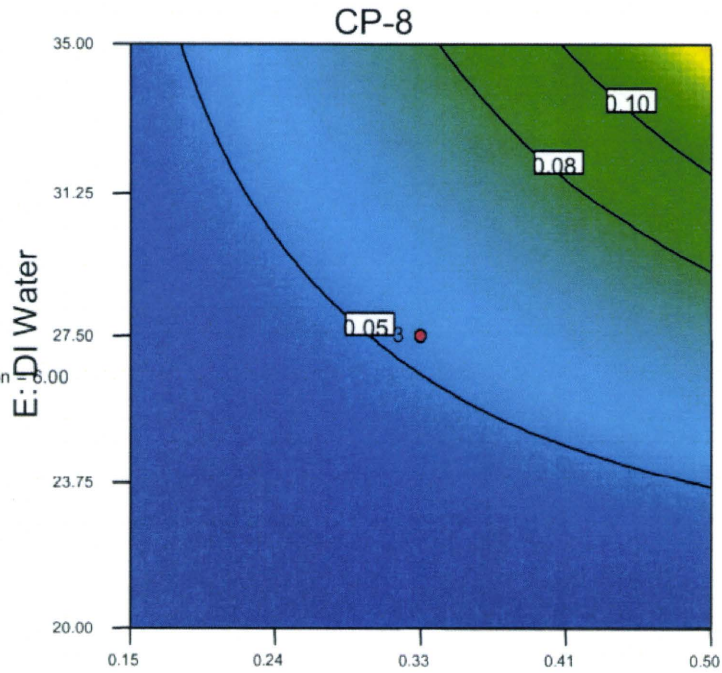
1026 **Figure 3.2.S.2.6-16 CP-8 残存量と結晶化工程パラメータの関係**

Design-Expert® Software
Original Scale
CP-8

● Design Points
0.16
0.03

X1 = A: Cooling Rate
X2 = E: DI Water

Actual Factors
B: Final Temperature = 19.00
C: Final Concentration = 5.50
D: Addition Time = 37.50
F: Agitation Rate = 250.00
G: Hold Time prior to Water Addition = 6.00



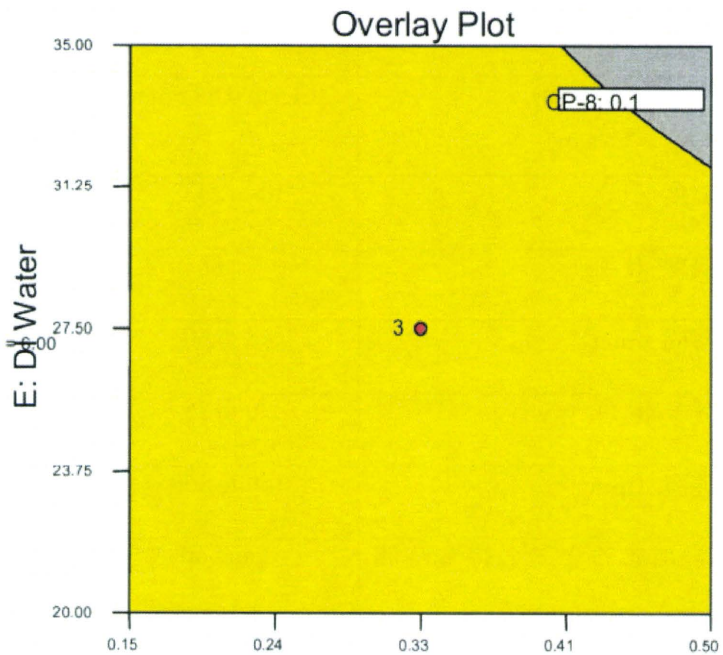
A: Cooling Rate

Design-Expert® Software
Original Scale
Overlay Plot

CP8
● Design Points

X1 = A: Cooling Rate
X2 = E: DI Water

Actual Factors
B: Final Temperature = 19.00
C: Final Concentration = 5.50
D: Addition Time = 37.50
F: Agitation Rate = 250.00
G: Hold Time prior to Water Addition = 6.00



A: Cooling Rate

1028 **ステップ2の反応及び結晶化工程（出発物質特性を含む）からの初期重要度のリス**
 1029 **ク評価：重要な特性又はパラメータを特定**

1030 表に多変量解析の結果をまとめる。重要でないパラメータは、Q10に記述されている製造サ
 1031 イトの品質システム及びQ9で概説される品質リスクマネジメントの原則を活用して維持
 1032 し、管理する。

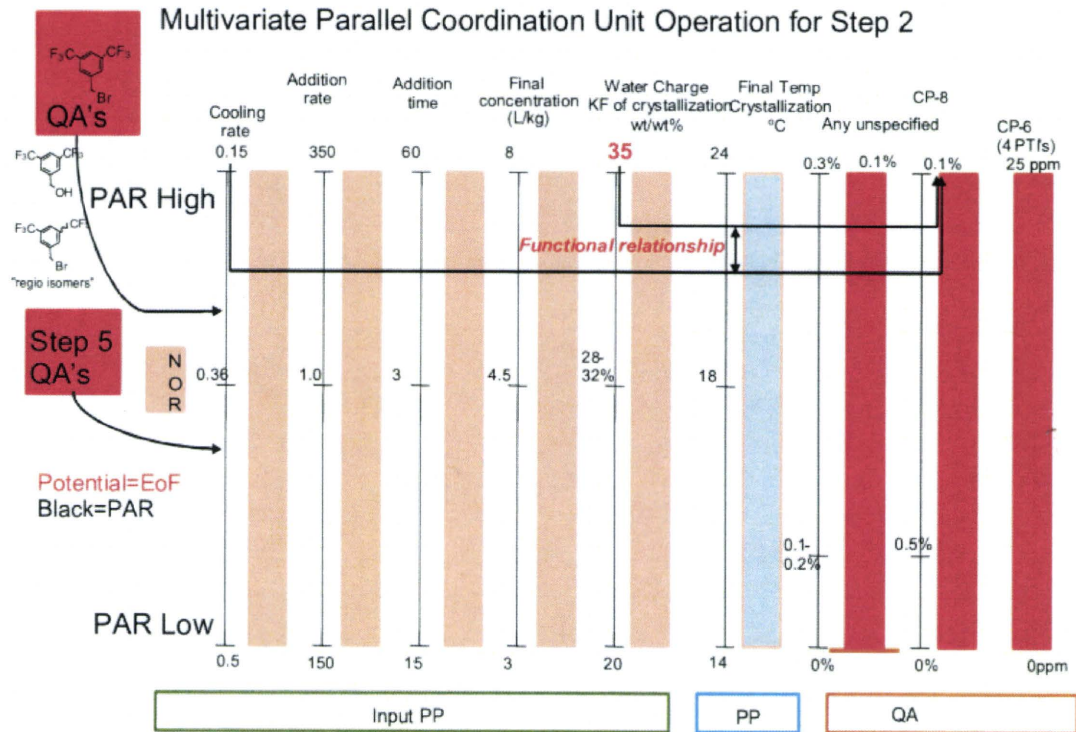
1033

パラメータ	デザインスペース	標準 操作範囲	特性又はパラメータの重要 度とその妥当性
CP-8	規格参照	該当せず	重要な物質特性は特定され なかった（上記SM（出発 物質）章S.2.3参照）
3,5-Bis(trifluoromethyl)- benzylbromide (CP-8)の当量	0.9 to 2 eq	1.05	重要でない*
水相と有機相の比	0.25 to 1.25	1	重要でない*
反応の濃度（CP-7に対するジク ロロメタンの容量）	0.25 to 5 volumes of DCM relative to CP- 7	3	重要でない* * 3つのパラメータの高い部 分の多変量解析の検討にお いて、CP-8のレベルは1%で あった。CP-8の許容基準は 1.2%である。これら3つの パラメータの高いレベルの 組み合わせは製造において 起こりえない；それゆえ、 重要でないとするは妥当 である。
Cooling Rate (C/min) 冷却速度（℃/min）	0.15 to 0.5℃/min	0.36	重要：脱イオン水の上限と ともに冷却速度の上限
最終温度（℃）	14 to 24℃	18	重要でない：不純物CQAに 影響しない
最終濃度（L/kg）	3 to 8	4.5	重要でない：不純物CQAに 影響しない
添加時間（min）	15 to 60	30	重要でない：不純物CQAに 影響しない
脱イオン水（% w/w）	20 to 35	28-32	重要：冷却速度の上限とと もに脱イオン水の上限
攪拌速度（rpm）	150 to 350	test	重要でない：不純物CQAに 影響しない
水を追加するまでの待ち時間 （hr）	2 and up	test	重要でない:脱イオン水の量 を増加して、ろ過するまで の待ち時間を延長した実験 において、不純物は認めら れなかった

1034

1035 5)-1-2-3 ステップ 2 の多変量実験の要約

1036 Figure 3.2.S.2.6-17 ステップ 2 工程における単位操作の変数の組合せ



1037

1038

1039 6) 製造工程の重要度の評価：最終のデザインスペース及び管理戦略の要約

1040 以下は、特定された各重要工程パラメータ及び各重要品質特性のための全体的なデザイン
1041 スペース及び管理戦略から得られる最終リスク評価である。

- 1042 ● 高（及び中程度）のリスクを有する工程パラメータの範囲は、S.2.2 の製造方法に記載する。
- 1044 ● 原薬の重要な品質特性に機能的に関連する出発物質（SM）又は原材料の品質特性
1045 （QA）は、S.2.3 で許容基準として定義する。
- 1046 ● 工程内製造工程管理（PAT）のための重要物質特性（Critical Material Attributes）又
1047 は単離する中間体は、S.2.4 の中間体の規格の許容基準とともに定義する。

1048

原薬のCQA	管理戦略	デザインスペース
エチル類縁体原薬において1.0%以下	<ul style="list-style-type: none"> ステップ1のデザインスペース（パラメータ管理） 適切な場合、CP-7の規格において1%以下を適用 	ステップ1のデザインスペースはエチル類縁体の最も高いレベル（苛酷条件）が0.3%である。これは原薬の規格/検証したレ

	<ul style="list-style-type: none"> CP-7におけるエチル類縁体の試験を上市後のコマーシャル製造の25バッチについて試験を行う。もし、デザインスペースを介して管理できていれば、この試験は行わず、パラメータ管理によるリアルタイムリリース試験 (RTRt) を使用する。 	<p>ベルの1%よりも十分に低い。ステップ1のデザインスペースにおいて不適合境界 (EoF) はなく、非常に頑健な製造工程である。</p> <p>ステップ1の反応において重要工程パラメータ (CPP) はない</p>
<p>不純物の合計5%以下 (ステップ1) 及び、個別規格を設定しない不純物0.10%以下 (ステップ2) これら2つのCQAは機能的に関係</p>	<ul style="list-style-type: none"> ステップ1における不純物合計の規格5%以下 原薬において、個別規格を設定しない不純物の規格0.10%以下 	<p>水 (“貧” 溶媒) は不純物のレベルを増加させることが十分に認識されている。ステップ1及びステップ2の標準操作範囲 (NOR) は28~32%である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ステップ1及びステップ2の結晶化 (工程) の水の量 (%) の上限は重要工程パラメータ (CPP) である <ul style="list-style-type: none"> ステップ1のCPPは脱イオン水35% ステップ2のCPPは脱イオン水35%
<p>原薬中のCP-8は0.10%以下</p>	<ul style="list-style-type: none"> リアルタイムリリース試験 (RTRt) : 最初の管理: PAT: 反応終了時の残存CP-8は1.2%以下 <ul style="list-style-type: none"> PATが逸脱した時 工程内分析としてHPLC法がCP-8の1.2%のレベルを決定するために使用できる 原薬中に0.10%以下 (HPLC) ステップ1の結晶化工程 (パラメータ管理によるRTRt) : 反応完了時にCP-8が1.2%以下であれば、結晶化工程のデザインスペースは原薬で0.1%未満となることを示す。 	<p>CP-8: ステップ2の結晶化工程のデザインスペースと工程内のPAT法を組み合わせることにより、この不純物を0.1%未満に管理するためのリアルタイムリリース試験 (RTRt) が許容できることが示された。</p> <p>ステップ2は重要工程と決定した。2つの重要工程パラメータ (CPP) を特定した。 冷却速度と脱イオン水の%</p>
<p>遺伝毒性不純物 (GTI) : 原薬において4つの遺伝毒性不純物の合計25ppm以下</p>	<ul style="list-style-type: none"> 原薬中のCP-6の規格: 10ppm未満 CP-6だけの規格 (原薬ではこれらの3つのGTIは試験しない) <ul style="list-style-type: none"> CP-4 (0.3%) CP-5及びCP-3 (個々0.1%) 	<p>CP-6が10ppm未満で、これらの3つのGTIがCP-6の規格に適合すれば、これらの4つのGTIは (原薬において) 25ppmを超えないことが示されている。</p> <p>論理的根拠: これらの不純物は脂溶性が高く、非常によく除去できる。不純物の挙動 (運命と除去) の検討において、CP-6において1%のレベルであっても、(原薬中には) これらの不純物合計でTICより十分に低いことが示された。</p>

キラリティー (鏡像異性体 及びジアステ レオマー) 原薬において いずれも0.10% 以下	<ul style="list-style-type: none"> CP-6の規格 <ul style="list-style-type: none"> 鏡像異性体1%以下 ジアステレオマー1%以下 ステップ2の結晶化工程のデザインスペース 原薬の試験方法は立体異性体に対して特異的であり、必然的に「個別規格設定しない不純物」として管理する 	デザインスペースの不純物の挙動プログラムにおいて、鏡像異性体及びジアステレオマーのすべては0.10%よりも十分に低いレベルであることが示されている
--	---	---

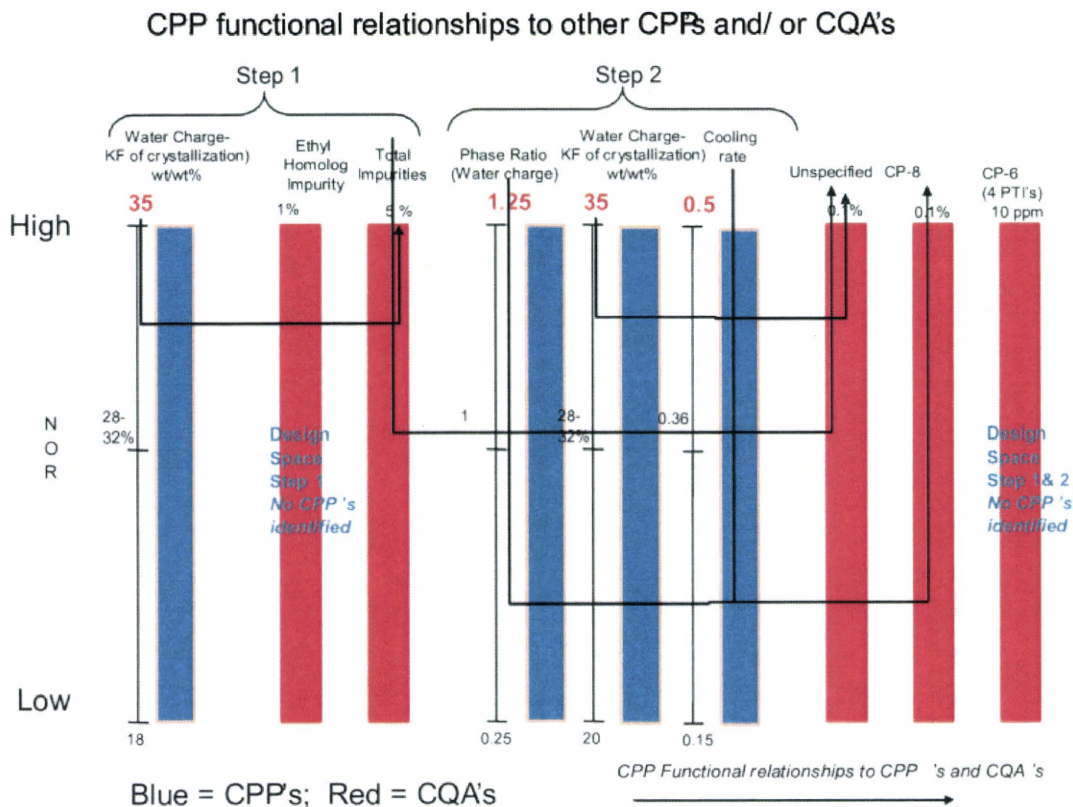
1049 **スケール及び装置**

- 1050 1. ステップ1は、スケール及び/又は設備に依存しない。スケール及び設備の変更は品質システムで管理する。
- 1051
- 1052 2. ステップ2は、冷却速度の管理においてスケール及び装置に依存する。スケール及び設備の変更は、冷却速度 (CPP) が許容できる品質で原薬を出荷することができることを確実にする適切なリスク評価、確認及びバリデーションが必要である。
- 1053
- 1054

1055 **全体的なデザインスペースで特定された重要工程パラメータ (CPP)**

1056 **Figure 3.2.S.2.6-18 ステップ1および2で特定されたCPPとCQA (IMA)**

1057

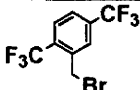
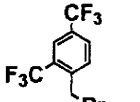


1058

1059 **出発物質：CP-6及びCP-8。**これらの試験は維持し、必要に応じて使用する。CP-6の新しい
 1060 供給業者を確認するときに使用する。

1061 **重要な物質特性 (Important Material Attributes) :** 前述の出発物質の章の中程度リスク
 1062 および低リスクを有する事項に関する試験の妥当性を参照。

1063

重要な物質特性 (IMA)	規格	妥当性
CP-6		
CP-4	0.3%以下 不純物挙動実験 ⁴ : 1%まで許容	ここに示した試験は以下を確実にする CP-6のCQA CP-4 (0.3%) + CP-5及びCP-3 (個々0.1%)=サクラミルにおいて合計10ppm未満
CP-5	0.1%以下	上記参照
CP-3	0.1%以下	上記参照
CP-8		
	0.05%以下	原薬中で0.1%を担保
	0.05%以下	原薬中で0.1%を担保

1064

1065

- 1066 2.3.S.4 原薬の管理
 1067
 1068 2.3.S.4.1 規格及び試験方法
 1069
 1070 サクラミルの規格

試験項目		試験方法	判定基準
性状	外観	肉眼観察	本品は白色の固体である。
確認試験	赤外吸収スペクトル	赤外吸収スペクトル測定法	本品及びサクラミル標準物質のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
	液体クロマトグラフィー	キラル液体クロマトグラフィー	本品及びサクラミル標準物質につき液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液から得た主ピークの保持時間は、標準溶液から得た主ピークの保持時間に一致する。
純度試験	1) 重金属	重金属試験法 第2法	20 ppm以下
	2) 類縁物質 CP-9-E CP-8 CP-6 CP-9-1 その他 総類縁物質	液体クロマトグラフィー	0.10%以下 0.10%以下 ^a 10ppm以下 1.0%以下 ^a 0.10%以下 (個別) 1.0%以下
	3) 残留溶媒 ジクロロメタン	ガスクロマトグラフィー	600 ppm以下 ^a
水分		水分測定法 (カールフィッシャー法, 電量滴定法)	0.5%以下
強熱残分		強熱残分試験法	0.2%以下
含量		液体クロマトグラフィー	98.0~102.0% (脱水物, 脱溶媒物換算)

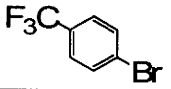
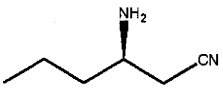
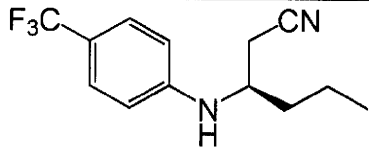
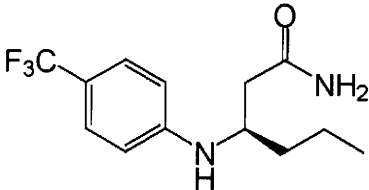
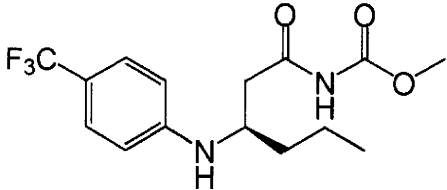
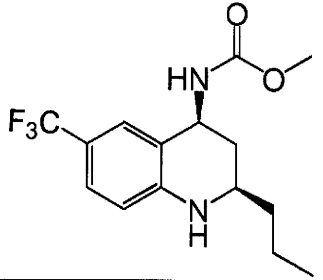
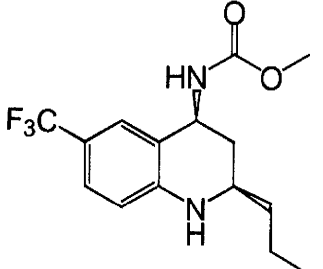
^aリアルタイムリリース試験 (RTRt) を適用する試験項目。もし、試験すれば規格に適合する。

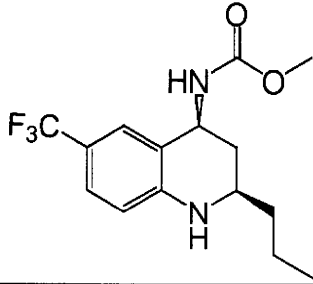
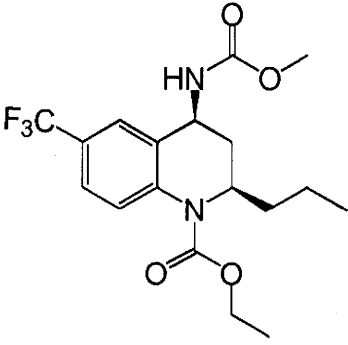
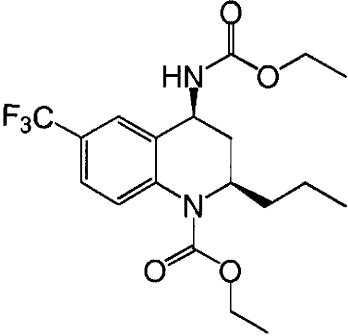
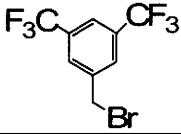
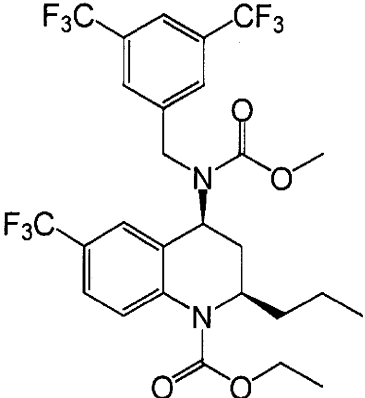
- 1071
 1072
 1073
 1074
 1075
 1076
 1077
 1078
 1079
 1080

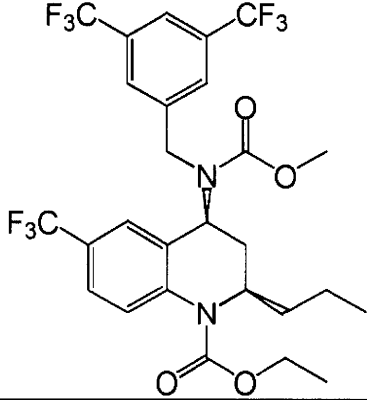
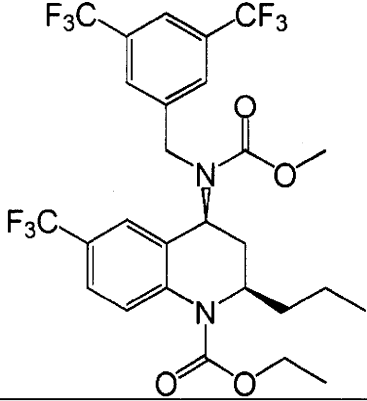
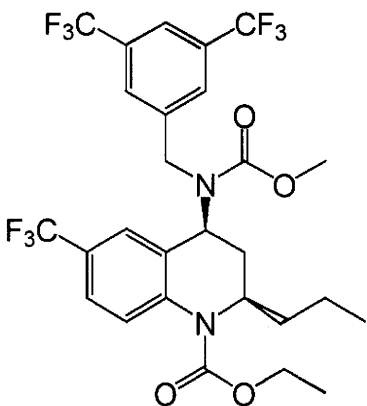
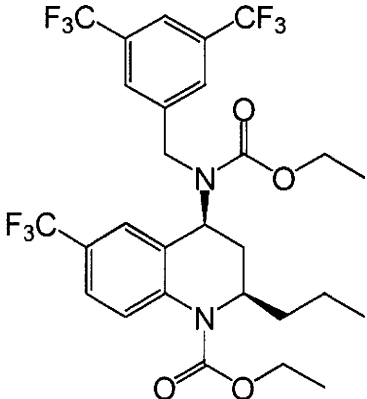
1081 2,3,S,4,5 規格設定の妥当性の説明
 1082
 1083 サクラミルの管理戦略のまとめ。(抜粋)
 1084

管理形式 原薬 CQA (3.2.S.2.6)/ 限度値□	工程管理(工程内試験とプロセスパラメータを含む)	物質特性管理 (原材料/出発物質/中間体)	製造プロセス設計への影響	CQA は原薬で試験されるか/原薬の規格に含まれるか (3.2.S.4.1)
類縁物質				
- CP-9-1 1.0%以下	ステップ1のDS	中間体 CP-7 における不純物 CP-7-1 が 1%以下		No/Yes
- CP-8 0.10%以下	ステップ2の結晶化工程のDS	ステップ2の反応に対する RTRT: 1.2%		No/Yes (その他の不純物と同時に管理)
- 立体異性体 0.10%以下	ステップ2の結晶化工程のDS	出発物質のエナンチオマーが 1%以下 (鏡像異性体、ジアステレオマー)	ラセミ化反応および異常環化反応は生じない	No/Yes (その他の不純物と同時に管理)
- その他の特定されない不純物 0.10%以下				Yes/Yes
不純物総量 1.5%以下		CP-7 の不純物総量 5%以下		Yes/Yes
遺伝毒性不純物				
CP-6 10ppm 以下		CP-7 中の CP-6 が ●●以下		Yes/Yes
CP-3,4,5,6 の合計 25ppm 以下	ステップ2の再結晶工程のDS	- 原薬中の CP-6 が 10 ppm 以下 - CP-6 中の CP-4 が 0.3%以下、CP-3 および 5 が 0.1%以下	これらの不純物は反応性が高い脂溶性が高く再結晶工程で除去	No/No
残留溶媒				
- エタノール 5000 ppm 以下	ステップ2の再結晶工程後の工程管理試験 LOD ≤0.40%			No/No
- テトラヒドロフラン 720 ppm 以下	ステップ1の溶媒置換をモニター			No/No
ジクロロメタン 600ppm 以下	ステップ2の溶媒置換を RTRT			No/Yes
含量				
サクラミル 98-102%				Yes/Yes

1085

	構造式	備考
CP-1		合成原料
CP-2		キラルプール化合物
CP-3		未単離中間体
CP-4		単離中間体
CP-5		未単離中間体
CP-6		出発物質
CP-6-E		出発物質のエナンチオマー

CP-6-D1		出発物質のジアステレオマー 1
CP-7		中間体
CP-7-1		7のエチル類縁体
CP-8		出発物質
CP-9		原薬 (サクラミル)

CP-9-E		原薬のエナンチオマー
CP-9-D1		原薬のジアステレオマー 1
CP-9-D2		原薬のジアステレオマー 2
CP-9-1		原薬のエチル類縁体

平成 22 年度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 分担研究報告書 製剤の開発・製造情報に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

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により規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出し、合理的な品質管理とコスト削減の道が開かれた。しかし、運用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。本分担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、管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、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) という具体的なテーマに取り組んだ。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。

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成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) 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。いずれの場合も、管理戦略は製剤開発の段階で開発され、技術移転において製剤開発部門から製造部門に引き継がれるのは「工程の適格性確認」である。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用語を使えば「日常的工程確認」の段階である。管理戦略は、バリデーションライフサイクルと密接に関連していることから、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の考察が必要と結論した。

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、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について研究することを目的とし、そのモデルとして NIR 法による錠剤中の主薬含量測定法を採用した。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。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N) に関しては、米国 PhRMA、EP からの提案を精査した。これらの提案のベースとなっている薬局方の製剤均一性試験の基準及び目的も再度精査した。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。しかし、この議論は ICH のような国際的な場で議論をしていく必要がある。

研究協力者：

伊藤 雅友	第一三共（製機研）
大橋 佳奈	静岡県
岡崎 公哉	ファイザー(株)
奥村 剛弘	武田薬品工業(株)
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
齊藤 幸夫	医薬品医療機器総合機構
貞徳 奈美子	大阪府
鈴木 祥吾	医薬品医療機器総合機構
寶田 哲仁	持田製薬(株)
谷口 陽一	塩野義製薬(株)
中川原 慎也	神奈川県
新妻 亮直	福島県
松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
三ツ木 元章	医薬品医療機器総合機構
三浦 剛	ブルカーオプティクス(製機研)
百瀬 亘	アステラス(製機研)

A. 研究目的

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により規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した(参考文献1)。新しい品質保証の概念における製品開発研究(Enhanced Approach)の具体例を示し、規制当局と企業が共通の基盤に立って医薬品開発研究を評価することを可能とさせる。これら新技術の導入の際に考慮すべき要因が例示されれば、企業に対しては新技術の円滑な開発と高品質の医薬品製造が、規制当局に対してはそれらの一層の科学的な評価が可能になることが期待される。結果として、医薬品開発期間の短縮、審査期間の短縮が可能になる。

今年度は昨年度の本分担の成果及び ICH Q-IWGによる教育コースからの意見をもとに、

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究、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) という具体的なテーマに取り組むとともに、EDQM シンポジウム、AAPS などの学会からの意見聴取を継続することとした。なお、近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究は製剤機械技術研究会の PAT 委員会の協力のもとに行った。又、EDQM からは、公表に先立ち、欧州薬局方(EP)の『含量均一性評価のための試料数と評価 (LargeN)』に関する論文の提供を受けた。

ICH-Q10 の 3 つの主要目的である「製品実現の達成」、「管理できた状態の確立及び維持」、「継続的改善の促進」を行なうに当たり、製品ライフサイクルを通じた管理戦略を立案することが非常に重要である。2010 年に 3 極で実施された ICH Q-trio のワークショップにおいて、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となり、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。これらの状況から、本研究においては、管理戦略の具体的方法論を、事例を用いて考察することが重要な意義となるため検討を行なった。

B. 研究方法

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成においては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、参考文献2)及びQbDアプローチの事例(サクラ錠Mock CTD、参考文献3)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。

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、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について研究することを目的とし、そのモデルとして NIR 法による錠剤中の主薬含量測定法を採用した。

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。

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。なお、分解能は 8 cm⁻¹、積算回数は 64 回とした。

HPLC 測定には NIR 測定した各錠剤につき、

高速液体クロマトグラフ法（以下、HPLC 法）により主薬含量を測定した。なお、本試験法は分析法バリデーションを実施済みである。

検量モデル構築には、説明変数として NIR スペクトル、目的変数として主薬含量を使用し、解析法として部分最小二乗回帰分析（以下、PLS）によりキャリブレーションを実施した。なお、クロスバリデーションにより検定を実施した。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N)

Process Analytical Technology(PAT)を用いたリアルタイムリリース試験では、多量のサンプルにより大量のデータをリアルタイムで生成することができ、その結果、工程管理および工程能力を向上させることが可能になる。一方、このようなシステムでは、ロットからランダムにサンプリングを行う従来のロット出荷試験の方法及び許容基準が妥当であるのかと言う疑問がある。

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）の薬局方収載規格は、サンプルサイズとして 1 段階目 10、2 段階目 30 投与単位を基本とした 2 段階試験である。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。

国際会議・学会からの意見聴取の際には、何らかの発表を行い本研究班からのデータ・意見の発信に務めた。

C. 研究結果

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

1. 管理戦略

管理戦略は「最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る」と、医薬品品質システムガイドラインにより定義される。また、製剤開発ガイドライン補遺(Q8R(2) part II)の記載から、P.2に管理戦略を記述する際には、工程内管理や原材料、中間体/中間製品、容器・施栓系、製剤の管理が最終製品の品質にどのように寄与するかその妥当性を述べるのがポイントとなる。

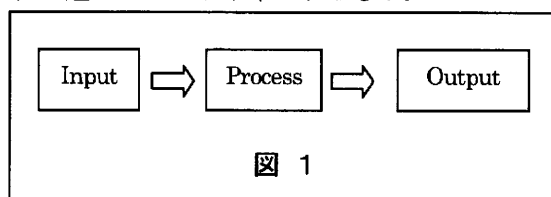


図 1

製造プロセス（製造工程と関連する品質管理を総称する）は図1のように表現される。Inputには、投入される原材料の物質特性が関わり、製造工程ではパラメータが関わる。製剤開発ガイドラインでは、この物質特性と工程パラメータを総称して工程の入力変数と定義するが、図で表すInputとProcessをコントロールすることによって、Outputで定義する品質を恒常的

に保つということが管理の目的となる。管理戦略は、複雑に関わるこれらの要因を包括的に特定する重要な位置づけにある。

また、平成22年9月7日に発出された「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について”（以下、Q&A）に明記されているように、管理戦略は最小限/QbDそれぞれのアプローチに関わらず必要であるとされている。

図2（本文後に図示）に、QbDアプローチに基づいて製造工程を設計する際の一つの手順を示す。この手順は、「工程の理解」、「管理戦略の構築」、「継続的改善」という3段階に、大きく分けられる。「工程の理解」は、適切な品質・機能を有する製品を製造できるデザインスペースを構築する段階である。また、「管理戦略の構築」は、構築されたデザインスペースに基づいた工程管理の手法や管理変更の方針を設定し、CTDへの記載内容を決定する段階である。さらに、製品の承認・上市後も、「継続的改善」において、工程モニタリングを通して、実生産工程の継続的改善を行い、再び、「工程の理解」にフィードバックし、製品のライフサイクルを通して、デザインスペースをメンテナンス（検証、拡大等）することとなる。

2. コモン錠及びサクラ錠の管理戦略

表1（本文後に記載）に、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。製品のCQA、中間体CQA及びCPPの関係を図3（本文後に図示）

に示す。

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、あらかじめ 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)・定量的各 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の特徴である。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。ディシジョンツリーの一例 (溶出性のケース) を引用して、図 4 (本文後に図示) に示す。

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。ここで得られるインシヤ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はなく、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 実施のディシジ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。

近赤外吸収スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では、研究初期の段階で良好な検量モデルを引く事が出来ない結果が生じた。この結果を解析することにより、以下に述べる知見が得られた。

研究を開始した時点では、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 $\pm 30\%$ と設定し、単発打錠機を使用した少量実験であった。しかし、この実験系では打錠用混合末の流動不良や杵へのスティッキング等が発生し、含量バラツキや錠剤表面荒れが確認された。また、得られた錠剤を使用して検量モデルを構築したところ、ターゲット主薬含量 (100.0% label

claim) に対してキャリブレーション時の推定標準誤差 (以下、RMSEE) は 4.8%、クロスバリデーション標準誤差 (以下、RMSECV) は 5.4%であり、十分な真度が得られなかった。

この結果を受けて種々の調査・検討を実施したところ、コーンスターチ処方量の変動が含量バラツキに影響していることが判明し、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。検量モデルの堅牢性を考えれば、処方量を変動させる事は重要であるが、極端に変動させ過ぎることで、望んでいるキャリブレーション用サンプルが得られない場合もある。

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%と改善したことより、検討の方向性が正しいことが確認された。

一方で、NIR 法の原理を考慮した時、錠剤は密なる光散乱吸収体とみなされ、入射光はほぼ散乱光となって錠剤中を侵入する。また、錠剤内部での散乱光の減衰は Kubelka-Munk の関係式で表される。この関係式では吸光係数と散乱係数が考慮されるが、吸光係数の変動範囲が比較的狭くかつ散乱係数を一定とみなせる場合、吸光係数と吸光度との間に直線関係が成り立つ。また、NIR 法は吸光度法の一つであることから、Lambert-Beer 則により吸光係数が一定の場合

に吸光度は光路長と試料濃度に比例するといえる。入射光は錠剤中で散乱するため光路長について厳密に議論することはできないが、原理上、吸光度から測定対象物の濃度を推定することが可能と考えられ、すなわち主薬濃度 (w/w %) を目的変数に置くことでより良好な真度が得られると想定された。これらのことより、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。(添付資料 1)。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N)

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 (参考文献 4) 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（ノンパラメトリックな 1 段階試験、参考文献 4）を提案した。（添付資料 2、3、4）

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（参考文献 6、添付資料 5）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（図 5）、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

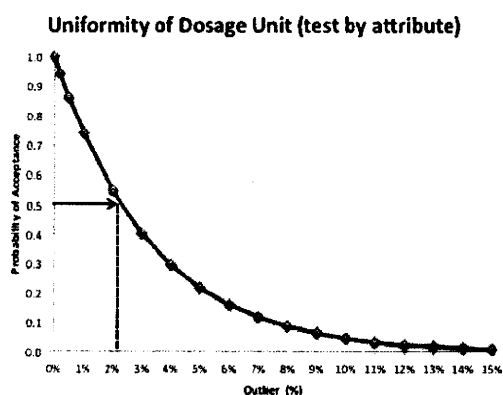


図 5 OC curve of test by attribute for Uniformity of Dosage Units.

厳しい規格を採用した。又、PhRMA CMC SET の「Large-N」法と Option I の計数試験を組み合わせた Option II も示している。

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。

公定法における試験規格の特性

薬局方の製剤均一性試験法の場合、試験は計量試験と計数試験の両方で行われる。計量試験はパラメトリックな方法で、正規分布を仮定している。しかし、薬局方の製剤均一性試験法の 1 回目、2 回目のサンプルサイズはそれぞれ 10 個と 30 個であり、その母集団が正規分布するか否かをサンプルだけから判定することは困難である。従って、万が一正規分布しない場合を想定して、サンプル中に含量が極端に外れた不良な製剤が混入した場合にその製品を棄却できるように、計数規格を設定している。

規格値の設定に際しては、担保可能な品質の限度（許容限度）と、現実的に対応可能な試験の厳しさとの兼ね合いで決められる。試験は厳しいほど担保できる品質はよくなるが、厳しすぎると実際の製品が適合しなかったり、コストが異常に高くなったりする。サンプルサイズについても同様であり、精度良い試験を行うのに十分な個数を用いると、出荷試験としては負担が大きすぎるため、実現可能な個数にサンプルサイズを減らし、その代わりに規格を厳しく設定したり、2 段階試験を採用したりして、消費者危険が大きくなりすぎないように工夫が行われる。

PAT に薬局方の規格を適用する場合の留意点

JIS や ISO などに規定されている抜取試験の判定基準は、試験対象の母集団のパラメータが既知の場合と未知の場合に大きく分けられている。薬局方は未知、PAT は既知の試験と言える。この他両者には下記の表にまとめられるような違いがある。

項目	薬局方	PAT
サンプルサイズ	小さい	大きい
母集団の分布	未知	既知または推定可
医薬品の特徴 (治療域、製剤特性)	反映されない	反映される

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。

薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である。試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは消費者危険に相当する品質レベルである。すなわちこのレベルより悪い製品は、まず出荷されないと考えられる。これに対し、PAT の場合は生産者危険がより重要になる。すなわち市場に出回った製品が、収去試験等で不適となり、回収されるような危険を低くする必要があるからである。もし、回収のリスクを1%以下にしようとする場合は、±25.0%を超える不良品率を0.03%以下にする必要がある。この不良品率は含量平均100.0%、標準偏差6.9%のロットに相当する。

海外における製剤開発・工程管理手法の動向調査：

11月にニューオーリンズで開催されたFIP PSWC/AAPS 2010等の国際学会に参加し、近赤外分光法(NIR)等のProcess Analytical Technology (PAT)を用いた製剤開発や工程管理、特に最終試験に代替される品質管理手法であるRTRTへのPATの適用について情報収集を行った。

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などの分光学系試験若しくはRTRTへの転換など、PATの活用及びRTRの採用の検討を提案していた。将来的にはContinuous Manufacturing ProcessとRTRの導入により、場所、時間、原料等の資源の節約を図ることが主流になるのではとの議論が行われた。これらの技術の組合せは製剤開発が明確かつ迅速に行われるようになるという利点もあり、また開発時のスケールアップ問題の解消にも繋がるため、米国FDAもこのような革新技術の導入への取り組みに対して支持を表明していた。

ICHの教育コース

(欧州) エストニアのタリン、(米国) ワシントン(日本) 東京の順でICH主催の研修会がそれぞれ3日行われた。ICHメンバーが観察した質問・議論の程度はあまり高く無いものの、参加者からのコースに対する評価は非常に高いものであった。これは参加者の理解度は高くないものの、ICHからのメッセージには対しては高い興味を寄せられているものと考えられ、引き続きの実践導入の努力が必要と思われる。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となり、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(プラハ、10月)において、欧州の審査官がICHQ8、Q9、Q10教育資料を概観する講演を行った。又、ICHQ8、Q9、Q10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