

201132005A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 24 (2012) 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 24 (2012) 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	1 3
— Quality by Design の方法論による原薬研究開発 —	
奥田晴宏	
添付資料 1. 分担研究報告書「原薬の開発・製造情報に関する研究」英語版	
添付資料 2. サクラミル原薬 S2 モック英語版	

2. 製剤の開発・製造情報に関する研究	2 1 5
檜山行雄	

添付資料 1. 米国製品品質研究所 (PQRI) 主催、米国食品医薬品局 (FDA)、米国薬学会 (AAPS) 共催の「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」プログラム

添付資料 2. 1. の日本語訳

添付資料 3. 米国製品品質研究所 (PQRI) 主催「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」の分科会まとめ

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	2 5 3
---------------------------	-------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	2 5 5
-----------------------	-------

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 薬品部長

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弾力的に運用する道が開け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基盤が構築された。

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、研究開発レポート(承認申請時に規制当局に提出される品質特性や工程に関する研究レポート)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23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(研究分担者 奥田晴宏)

本研究では、Quality by Design (QbD)*の手法による原薬開発研究の実情を調査し、規制当局へ提出される研究開発レポートのモックとリスクベースな承認申請書のモックを目的

とした。H22年度研究において作成した医薬品原薬「サクラミル」のCTD様式2.3.S.2.6「製造工程開発の経緯」等に関するモック案を国衛研薬品部HPで公開し、寄せられたコメント等をもとに修正、精密化した。さらにこのモックで示されたQbD開発に基づくデータや品質リスクマネジメントの結果を基に、承認申請書の記載すべき事項の選定プロセスやその妥当性を検討し、承認申請書のモックを作成した。

承認申請書モックは、以下の内容を含むものとなった。即ち、① 製造工程パラメータ (PP)として、重要工程パラメータ (CPP)とNo impactなPP以外にも、その他のPPを定義② CPPであっても管理戦略によってリスクを減じ、弾力的な規制可能とする事例を例示③ 軽微変更でかつ幅記載のPPの事例を例示、など、QbDによる研究開発が実施された際の規制の弾力的な運用の例が検討された。

*QbD: 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法

2. 製剤の開発・製造情報に関する研究 (研究分担者 檜山行雄)

本年度は多数のサンプル数 (Large N) による含量均一性試験につき、推奨されるべき判定基準について既に国外で公表されている案、米国製品品質研究所 (PQRI) 主催のワークショップにおける議論の要点を調査・精査すると共に、統計学的手法により、試験法の妥当性について検討した。リアルタイムリリース試験 (RTRT) における試験規格については生産者危険がより重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程度一致させる必要があると結論した。

NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、実際の実験により得られた知見を基に、各極薬局方およびICH ガイドラインなどを参考に、NIR メソッドの構築、分析法バリデーション、メソッドトランスファーおよびメソッドメンテナンスの実施方法を具体的に検討した。

RTRT を採用する場合の試験方法について、承認申請書 (AF : Application Form) への記載方法について事例研究を行った。AF への記載内容をCTD (M2/QOS 及び M3) あるいは製品作業手順書 (SOP) の記載内容と比較しながら検討した。

管理戦略のライフサイクルにおける検討では、上市後に想定される変更について、具体的なケースを想定して対処法 (管理戦略) を知識として工場へ移転することが有効であることを事例をあげて示した。技術移転及び承認後の変更管理において、中間品のCQAにフォーカスした管理戦略の必要性が提案され、継続的改善を促進するための薬事規制のあり方について議論された。

これらの検討内容は、Q-IWGのPoints to Consider作成の議論に反映されると同時に、国際調和された考え方の国内への具体的な導入に貢献できたと考える。

研究分担者

奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）

檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部客員研究員）

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(Quality by Design (QbD))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弾力的に運用する道が開けるという方針を打ち出した。

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、医薬品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として、Quality by Designの方法論による原薬研究開発と製造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。

①に関しては、H22年度研究成果である医薬品原薬「サクラミル」のCTD様式2.3.S.2.6「製造工程開発の経緯」に関するモック案を修正、精密化すること、さらにこのモックで示されたQbD開発に基づくデータや品質リスクマネジメントの結果を基に、承認申請書の記載すべき事項の選定プロセスやその妥当性を検討し、承認申請書のモックを作成することを目的とした。

②に関しては、ICHQ8-10実践導入作業部会(Q-IWG)の検討状況を参考にしながら、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、リアルタイムリリース試験(RTRT)における含量均一性評価のための試料数と評価(LargeN)、RTRT適用時の承認申請書の記載内容、という具体的なテーマに取り組むことを目的とした。

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。

H22年度研究においてQbDの方法論による開発を想定して作成された研究開発レポート（承認申請時に規制当局に提出される品質特性や工程に関する研究レポート）の実物大モデル（モック）を作成した。H23年度においては、本モックを国衛研薬品部HPで公開し、寄せられたコメントやQ11ガイドライン案等をもとに修正、精密化を図った。

さらに、このモックで示されたQbD開発に基づくデータや品質リスクマネジメントの結果を基に、承認申請書の記載すべき事項の選定プロセスやその妥当性を検討し、承認申請書のモックを作成した。

研究開発レポート及び承認申請モック作成に際しては、ICHQ8~10、Q-IWG Q&AおよびPoint to Consider、ICHQ11ガイドラプ（案）並びに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、薬食審査発第0210001号）等を参考にした。

B-2 製剤の開発・製造情報に関する研究：

I 含量均一性評価のための試料数と評価（Large N）

通常のサンプルサイズの含量均一性試験の判定基準と、PhRMA(参考文献 1,2)や EP (参考文献 3) から提案されてきた RTRT用の判定基準を比較するため、検査特性(OC) 曲線を作成し、それぞれの試験規格

の品質保証性能について比較検討した。また、国内外での Large-N 規格についての動向を調査するため、関連する会議、ワークショップに参加し知見を得ることに努めた。

II 近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究

検量モデルを用いた事例として錠剤中の主薬含量測定法、およびモデルフリーな適合性判定計算式を用いた事例として混合均一性のモニタリング法を採用した。これらの NIR メソッドを実際の実験を通じて構築し、各極薬局方（参考文献 4,5,6）ならびにガイドライン（参考文献 7,8）を参考にすることで、NIR メソッドの構築、分析法バリデーション、NIR メソッドトランスファーおよびNIRメソッドメンテナンスの実施方法を検討した。

III 承認申請書(AF: Application Form)の記載内容の検討

Large N による判定基準を採用する場合の試験方法につき検討した。特に「システム適合性」、「キャリブレーション」、「バリデーション」及び「再バリデーション」の AF への記載内容について、種々の具体的な事例を用いて行政側及び企業側からの視点に基づき考察を行った。具体的な事例として、サクラ錠承認申請書 Mock 及び製剤機械技術学会 PAT 委員会の作成した記載例を用い、行政側と企業側の議論の中から作成された簡潔記載モデルについても議論した。

IV 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

管理戦略の構築、検証と製品ライフサイクルとの関係について明らかにした。更に

製品ライフサイクルを通じた管理戦略の課題を抽出し、具体的な考察を行なった。

V 海外における製剤開発・工程管理手法の動向調査

何らかの発表を行い本研究班からのデータ・意見の発信、およびフィードバックの収集に務めた。

(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：

I サクラミルモック最終版の作成

1) 製剤の目標製品品質プロファイルと原薬 CQA との関連

Q11 ガイドラインでは、原薬の重要品質特性 (CQA) を製剤の目標製品品質プロファイル (QTPP) および製剤 CQA と結び付けて特定することを推奨しており、本モックにおいてもサクラミルの製剤の QTPP や CQA の記載を整備し、Q11 の推奨に沿ったものとした。

2) Q11 の出発物質の選定原則に従った出発物質の妥当性の記述

本モックの出発物質選択の経緯を記述した項に、出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動の図を追記することにより、Q11 の推奨に沿った形で出発物質選定の妥当性を論じた。

3) 適格な用語の使用

モックを精査し、用語の統一および整合性を図った。

4) 解説の追加

平成 22 年度作成のモックに対して寄せられたコメントに記載理由の説明を求める指摘が複数あったことから、解説が必要な場合は、報告書本文だけでなく、モック中に記載し、モック単独でも記載の背景や理由がわかる配慮を行った。

II 承認申請書製造方法欄の記載

1) 研究開発から承認申請書記載事項にいたる意思決定のフロー図の作成

一変事項・軽微事項を申請時に予め分類し、さらに目標値/設定値として工程パラメータを記載することを可能にした我が国の品質に関する審査・承認制度は、規制の弾力的な運用を可能にする制度であるといえる。本研究では、品質リスクマネジメントを行い、QbD による研究開発で取得したデータに基づき管理戦略を構築した場合に、どのような手続きで承認申請書に製造方法の記載を落とし込むかという点に関して検討し、承認申請書モックを作成した (モック付録-4)。さらに、検討結果を、CQA や重要工程パラメータ (CPP) の特定に至るプロセスを含め、研究開発から承認申請書記載内容の決定にいたる作業のフローとしてまとめた (モック付録-4 の図)。

このフローの作成に関しては ICH Q-IWG (実施作業グループ) が作成した Points to Consider: Relationship between risk and criticality の criticality に関する見解に従い、CQA は危害の重大性によってのみ判定された。

2) 工程パラメータのリスクによる分類

QbDによる研究開発では、通常、リスクアセスメントで No impact と評価された以外の工程パラメータを実験計画法に組み込み、各工程パラメータの変動が CQA に与える影響の程度を評価する。実験計画法による解析の結果、工程パラメータの変動が、CQA に統計的機能的に有意に影響を及ぼす（Q8 の定義では CPP）場合であっても、管理戦略においてその工程パラメータの変動が現実的にはあり得ないほど変動しないと品質に悪影響を及ぼさない場合には、CPP とする必要はなく、「その他の工程パラメータ」とするのが適当と結論した。一方、想定可能な範囲で工程パラメータが変動した際に CQA に悪影響を及ぼす場合には CPP とした。したがって、リスクアセスメントで No impact と評価された工程パラメータを加え、工程パラメータを3段階に分類した。

さらに、リスクアセスメントの結果 CPP と判定された時に、管理戦略を通じたリスクコントロールによりリスクが低減できた場合には中程度リスク、できない場合には高リスクと分類可能であるとした。その結果、工程パラメータは、①CPP であって、高リスク、②CPP であって、中程度リスク、③その他の工程パラメータで中程度リスク、④リスクアセスメントで No impact と評価される場合に分類された。

4) 軽微変更パラメータの幅記載

工程パラメータを承認申請書に記載する際には、その他の工程パラメータ、あるいは CPP であるがリスクコントロールで適切な管理戦略を設定し、中程度リスクになった工程パラメータに対して、軽微変更届出対象事項とすることが出来ると考察した。さらに申請者の判断に応じて、工程パラメ

ータを適切な幅で設定する方策を提案した。このことにより、製造企業の品質システムに従い、予め設定した幅の中で工程パラメータの変更が可能になるとともに、幅そのものも軽微変更届出で変更可能とすることが出来ると考察した。

デザインスペースが設定されている場合とそうでない場合で、工程パラメータの変動による品質リスクが異なる。どの要素からデザインスペースが構成されているかを把握することは、審査・調査及び製品ライフサイクルを通じた変更管理においても必要な情報でもあることから、承認申請書にデザインスペースの構成要素を記載することとした。

C-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

I 含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N)

米国製品品質研究所 (PQRI) 主催の「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」においては、PAT および RTRT における含量均一性試験のありかたについて集中的に議論された。主要論点としては、現行基準における Zero Tolerance Criteria、正規性の検定への偏重、出荷時一出荷後の判断の差、後発品についての試験規格設定などがあった。

PhRMA が提案した計数試験である Large-N とその改正案である Modified Large-N の OC 曲線を JP16 の OC 曲線と比較してみると、Large-N では消費者危険レベルで JP16 試験と一致するようになっているが、Modified Large-N では生産者危険レベルで、より JP16 と一致度が高いよ

うに見受けられる。生産者危険レベルを一致させることは市販後の不適合リスクを低くすることにつながるため重要であると言える。EP が提案した PAT に適した UDU 判定基準の Option1、2 はいずれも生産者危険で従来法の JP16 より高いリスクが予想されるため、出荷後の管理の面からは問題があると考えられる。

II 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

NIR メソッドのライフサイクルは大きく分けて、以下の 6 つのステージにより構成されると考えた。

- a) 研究用 NIR 装置を用い、NIR メソッドを構築する。
- b) 研究用 NIR 装置を用いて構築した NIR メソッドを生産用 NIR 装置に移設し、NIR メソッドの構築に用いていないサンプルを用いて分析法バリデーションを行う。
- c) 構築された NIR メソッドを生産用 NIR 装置に登録し、NIR システムを商用生産に適応出来るように、システムの GMP 化対応を行う。
- d) 製剤 PQ (Process Qualification) ならびに製剤 PV (Process Validation) ステージにおいて、NIR メソッドの妥当性を最終確認するため、参照法と NIR の両者の測定を実施。
- e) 商用生産ステージにおいて、参照法の測定を外し、NIR による工程確認ならびに製品出荷を行う。
- f) 定期的に NIR メソッドの妥当性確認を行うため、定められた期間ごとに参照法と NIR の両者の測定を行い、NIR メソッドの更新を行う。

III 承認申請書 (AF: Application Form) の記載内容の検討

記載内容におけるポイントの議論においては次のことなどが挙げられた。

- RTRT を適用して出荷する場合は、最終製剤による出荷試験を実施しないことから、AF の記載事項は承認後の製剤の品質を恒常的に保証するための極めて重要と判断される。
- RTRT は NIR 等を用いた工程管理の結果を以って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 AF 中で規格及び試験方法と同等に取り扱う必要がある。
- RTRT において例えば NIR を採用した場合、継続的な性能確認及び改善が促進される記載方法が重要である。

IV 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

製品ライフサイクルにおける管理戦略の課題として、次のことが挙げられる。

- 開発段階で明らかにされていない潜在的な変動因子が存在する。
- 商業生産段階で、繰り返し見直すことにより、継続的改善を行うことが重要であるが、現実はそのような体制になっていない。
- サイト変更、スケールアップ等に伴って、十分な知識が蓄積・管理されていなかったために問題が発生する。
- 製品開発部門は、3 ロットの Process Validation (PV) で技術移転が終了したと考えている (製品開発部門と製造部門 (工場) の役割分担の境目が不明確)。
- 商業生産段階で、工場に蓄積された

工程理解やノウハウが、新製品の処方開発、製法開発に生かされる仕組みがない。

技術移転に係る問題とその対応については、既に「医薬品製造技術移転指針」により、開発から製造における一貫性（consistency）の確保の重要性と、開発部門から製造所への技術情報の適切な受渡しを行うために、技術情報を研究開発報告書としてまとめることを推奨している（参考文献9）。これは、医薬品品質システムガイドラインで述べられている製品ライフサイクルの技術移転段階の目標を具現化する重要な示唆となっている。

継続的改善において、将来起こり得る法的プロセスを経るような変更管理については、製品開発部門に十分な知識がフィードバックされている必要があり、商業生産段階において製品開発部門と製造所が医薬品品質システムのもと、相互に連携することが重要となる。

研究段階から将来起こりうるイベントを見据えた管理戦略の議論を開始し、初期リスク評価からの経過を含め、管理戦略に係わる知識が工場へ移転されることが望まれる。上市後に想定されるサイト変更やスケールアップなどのイベントについて、具体的なケースを想定して、中間品 CQA にフォーカスした知見を整理した形で工場へ移転することが有用である。

製品のライフサイクルを通して生じる変更の頻度や大きさを考慮すると、工程パラメータによる管理はあまり得策ではなく、中間品 CQA を定義し管理することに焦点を当てた管理戦略の採用により、より迅速な変更マネジメントが可能となり、ライフ

サイクルを通じた製品実現の達成（管理できた状態の維持）が期待できる。

V 海外における製剤開発・工程管理手法の動向調査

平成23年4月のDIA・APEC会議（ソウル）では『プロセスバリデーションと継続的工程確認連続的プロセスベリフィケーション(Continuous Process Verification : CPV)』をとりあげ、本研究班の管理戦略のライフサイクルについての成果を合わせ講演した。

平成24年3月の第8回 World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology に出席し、顕微分光イメージング技術を用いた混合均一性評価や Large-N 法による含量均一性評価に関する研究について発表した。また近赤外吸収スペクトル測定法等を用いた PAT による医薬品評価技術の製剤開発や工程管理への応用、特に最終試験に代替される品質管理手法である RTRT への適用について情報収集を行った。

D. 考察

D-1 原薬の開発・製造情報に関する研究

サクラミルの承認申請書モックの事例では、QbD による原薬開発が実施され、実験計画法研究によりデザインスペースが設定され、パラメータが中程度のリスクで管理可能な場合に、軽微事項で幅記載の表記を選択できるとした。

一変量実験から得られる立証された許容範囲（PAR : proven acceptable range）とは異なり、QbD 開発が実施されたモックの

ケースでは、工程パラメータが変動した場合の影響が実験計画法研究により検討され、不適合境界（EOF：Edge of Failure）と工程パラメータとの関係に関する知見が深まっており、リスクが十分に低減していると考えることが出来るからである。

モック付録－４では工程パラメータのデザインスペースと不適合境界との関連で、3通りに分類している。すなわち、A) デザインスペースを検討した範囲に不適合境界が存在し、工程パラメータの範囲の末端が不適合境界に近い場合（重要工程パラメータ（CPP）、かつ高リスク）、B) 不適合境界が存在するが、工程パラメータの範囲をデザインスペースよりも狭く設定することにより不適合境界と離れている場合（重要工程パラメータ（CPP）、かつ中程度リスク）、C) 不適合境界が検討した範囲では存在しない場合（その他の工程パラメータ、中程度リスク）である。

工程パラメータのリスクを判断する際の主要な要素として、実験計画法により設定されたデザインスペースの限界（工程パラメータの範囲の末端）と不適合境界の「距離」が存在する。どのくらいの距離が存在したときに十分にリスクが低減したと考えるかについては、今後の議論が必要とされる場所である。工程能力指数（Cpk）の概念を工程パラメータのリスク評価に取り入れることも有効ではないかとの提案もなされた。Cpk が 1.5 以上あれば、不良品発生率は 10 ppm 以下になり、十分にリスクは低減されていると見做すことができるのかもしれないと考察した。工程パラメータに関するリスクの程度は発生の確率、危害の重大性及び検出性の他、リスクコミュニ

ケーションも考慮しなければならず、今後の検討課題である。

実験計画法で用いたすべての工程パラメータを承認申請書に記載せず、実験計画の検討結果およびリスク評価により、品質に影響しない、あるいは影響する可能性の低いことが確認できた工程パラメータ（その他の PP、No impact）に関しては必ずしも記載を必要とせず、社内管理値としてもよいのではないかとの見解も産業界から提出された。年次報告で変更を報告する制度を有する米国とは異なり、製造プロセスが承認申請書の記載から把握できる必要があるため、品質に影響する可能性の低いパラメータであっても規制側は記載を必要と判断する場合もある。承認申請書の記載の程度は、年次報告制度等の整備と併せて今後の検討とすべき課題である。

D-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

I 含量均一性評価のための試料数と評価（Large N）の検討

規格の設定に際しては、担保可能な品質の限度と、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。試験規格を比較検討する際には単に試験の厳しさだけではなく、消費者危険、生産者危険の両者に注意を払うことが必要である。特に RTRT における試験規格については生産者危険がより重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程度一致しないと、出荷後の管理の面で不都合が生じる可能性がある。また、現在まで欧米で提案されている UDU の RTRT に対する判定基準は、それぞれに正規分布の仮定、生産者危険の乖離などの欠点があり、さらなる改訂が望

まれることが示された。今後、RTRT に関する議論が高まるにつれ、日本においても適切な判定基準の設定が望まれる。

II 近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究

ICH Q-IWG PtC (参考文献 10) において示された、モデルのインパクト (工程モニタリングか、RTRT か等) に応じた保証のレベルを使い分けることが有用である。ライフサイクルにおいて生じる新たな知識に応じて、柔軟に NIR メソッドの運用が可能なことが望ましく、各社の GMP 変更管理に基づき、分析法バリデーションの適合を以って適切に NIR メソッド更新を実施していくことが重要である。

III 承認申請書 (AF: Application Form) の記載内容の検討

NIR によるリアルタイムリリース試験の承認書記載について検討し、リアルタイムリリース試験を適用して出荷する場合は、最終製剤 (錠剤) による出荷試験を実施しないことから、承認申請書の記載事項は承認後の製剤の品質を恒常的に保証するための企業側のコミットメントとして極めて重要であるとの共通の認識が行政側と企業側で得られた。

行政及び企業側で一定の共通の認識は有するものの未だある程度のギャップがあることがわかった。極めて有意義な議論が行われたが、研究班内での承認申請書の記載内容の合意及び mock 作成には至らなかった。従って、本承認申請書の記載内容及び mock 作成については次年度の研究班においても継続して検討することとなった。

IV 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

1) 製品ライフサイクルにおける管理戦略

承認後の継続的改善を促進していくには、工程パラメータの変更を柔軟に実施できる方策が必要であり、その方法の 1 つとして、製品及び中間品 CQA による管理戦略が有効と考えられる。本邦における一変/軽微の承認申請書システムへは、中間品 CQA にフォーカスした管理戦略が取りやすいかもしれない。このような仕組みを実現するには、申請・審査だけでなく GMP 調査を通じた企業と当局とのリスクコミュニケーションも欠かせない。企業側においては、医薬品品質システムやリスクマネジメントの導入、年次照査の導入により GMP のレベルアップをはかること、当局側においては、それらの情報からリスクを察知し評価できる調査員を育成することが課題である。企業と当局の双方の努力と協力が求められる。

2) ライフサイクルにおけるプロセスバリデーションについて

ICH 文書ではプロセスバリデーションについての記述が断片的であり、系統的な理解が困難であった。本研究の成果も踏まえ、平成 24 年 11 月の ICHQ-IWG によりプロセスバリデーションと継続的 engineering 確認に関する考慮点が示された(参考文献 10)。

この中で、プロセスバリデーションはライフサイクルを通じ行なわねばならないことを強調している。米国 FDA ガイダンス(参考文献 11)、EU のガイドライン案(参考文献 12)ともにライフサイクルにおけるプロセスバリデーションが強調されている。我が国の現行バリデーション基準からも工程の

定期照査などライフサイクルの概念も読み取れるものの記載の明確化が望まれる。

E. 結論

E-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

QbDにより研究開発が実施された場合の研究開発レポートのモック（サクラミルモック）がQ11ガイドラインに沿う論旨で完成するとともに、サクラミル承認申請書のモックを作成した。

デザインスペースが設定された場合の承認申請書の製造方法の記載方法は各社のポリシーと工程パラメータのリスクの程度により各種の方法が存在しうる。本研究では工程パラメータと不適合境界との関係に着目してリスクを考察し、軽微変更届出事項としての幅記載も選択肢としてありうることを結論した。

E-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

ICH QIWGの議論と並行し、具体的な課題を、実験データ取得を含め、事例研究を進めてきた。これらの成果は国際調和された考え方の国内への具体的な導入だけでなく、Q-IWGのPoints to Consider作成の議論に反映され、国際調和に直接貢献できたと考えられる。

参考文献

1. Sandell, D.; Vukovinsky, K; Diener, M.;Hofer, J.; Pazdan, J.; Timmermans, J. Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes. *Drug Information Journal* 2006, 40,

337-344

2. PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. *Pharmaceutical Technology* 2010, Nov 2, 72-79
3. Holte, O.; Horvat, M; the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes. *Pharmaeuropa* 2011, 23, 286-293.
4. 第十六改正日本薬局方 参考情報「近赤外吸収スペクトル測定法」, 2011.
5. USP 34 –NF 29 1st Supplement, “Near-infrared Spectroscopy”, 2011.
6. Phr.Eur. 7.0, “Near-infrared Spectrophotometry”, 2011.
7. European Medicines Agency, “Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations (Draft)”, 2012.
8. The Pharmaceutical Analytical Science Group, “Guidelines for the Development and Validation of Near Infrared (NIR) Spectroscopic Methods”, 2001.
9. 平成 17 年度厚生労働科学研究, 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究、「医薬品製造技術移転指針」(齊藤泉座長)
10. ICH Quality Implementation

Working Group, “Points to Consider (R2)”, 2011.

11. Guidance for Industry, Process

Validation: General Principles and Practices, US DHHS, FDA, CDER/CBER/CVM January 2011
CGMP Rev1

12. Guideline on Process

Validation(Draft), EMA,29 March 2012,EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278 /2012-Rev1

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

平成23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)
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 薬品部長

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 EU 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、さらにその方針に基づく医薬品開発は、規制の弾力的な運用を可能にする基盤とな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。

昨年度は、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（承認申請時に規制当局に提出される品質特性や工程に関する研究レポート）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。本年度は、さらに ICH Q11 ガイドラインに合わせて本モックを精密化するとともに、本モックの内容を踏まえ、リスクに基づく承認申請書の記載を検討し、承認申請書の製造方法の記載例及びその英文版を作成した。

作成に際しては、国立衛研、PMDA（審査担当者および調査担当者）、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。

研究協力者

(順不同)

長山敏（ファイザー(株)）

尾崎健二（塩野義製薬(株)）

井口富夫（(財)HS 振興財団）

長谷川隆（大塚製薬(株)）

仲川知則（大塚製薬(株)）

中村博英（合同酒精(株)）

井伊斉昭（セントラル硝子(株)）

常松隆男（(株)トクヤマ）

山田純（ファイザー(株)）

木田仁史（旭化成ファーマ(株)）

蒔井武（日本新薬(株)）

寶田哲仁（持田製薬(株)）

黒田賢史（武田薬品工業株）
菅原貴博（株エーピーアイコーポレーション）
松村清利（大塚化学株）
高木公司（中外製薬株）
岸本康弘（日本ベーリンガーインゲルハイム株）
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）
鈴木浩史（PMDA）
大野勝人（PMDA）

A. 研究目的

医薬品の品質は有効性と安全性保証が基本であるため、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。製薬企業は詳細に各種工程パラメータを承認申請書に記載し、承認された工程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、工程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 EU 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、Q9 および Q10)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マネジメント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ことにより、工程変更の規制の弾力的運用の基盤が構築され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、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に基づく申請内容の妥当性について、そ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、申請書添付資料でいかに管理戦略の妥当性を説明していくかを明確にしていくことが急務である。

一方、ICH は原薬の開発と製造に関するガイドライン (Q11) の検討を 2008 年 6 月から開始し、2012 年 4 月にステップ 4 最終合意に達することとなった (本稿執筆時点において調印のための手続き中)。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、本ガイドラインの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方針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根拠に基づく承認を促進することが最終目標である

平成 21 年度研究では、規制当局による薬事規制の対象とな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。

平成 22 年度研究においては、平成 21 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。

最終年度においては、ICH Q11 ステップ 4 文書案をもとに、Q11 のガイドラインにより即したモックとするために、改稿作業を実施した。改稿に際しては、平成 22 年度研究成果を国衛研ホームページで公開し、広くコメントをもとめ、寄せられたコメントを組み入れた。さらに、クオリティ・バイ・デザイン(QbD)*の方法論で開発された医薬品の製造工程を承認申請書に記載する際の考慮すべき点を考察し、承認申請書の製造方法の記載例及びその英文版を作成した。

用語

- クオリティ・バイ・デザイン (QbD) : 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法 (ICH Q8(R2))

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 の審査および調査担当者で組織した。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、QbD 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。昨年度成果を国衛研薬品部の HP 上にて公開し、6～9 月の間コメントを収集した。研究班会議 5 回 (2011 年 : 6 月 29 日、9 月 27 日、12 月 6 日、2012 年 : 1 月 19 日、3 月 27 日) 及び分科会 2 回 (2012 年 1 月 13 日、3 月 15 日) を開催し、寄せられたコメントも参考にモックの改稿作業を行った。

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) Q8(R2): 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/qiwgq&a_10_9_17.pdf)

5) ICH QUALITY

IMPLEMENTATION WORKING
GROUP POINTS TO CONSIDER

(R2) ICH-Endorsed Guide for ICH
Q8/Q9/Q10 Implementation

(<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>)

6) 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、薬食審査発第 0210001 号)

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬品の各極の日米 EU 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

I サクラミルモック最終版の作成

1) 製剤の目標製品品質プロファイルと原薬 CQA との関連

Q11 ガイドラインでは、原薬の重要品質特性 (CQA) *を製剤の目標製品品質プロファイル* (QTPP) および製剤 CQA と結び付けて特定することを推奨している。即ち、「原薬に求める品質は、製剤の開発に影響する物理学的、化学的、生物学的及び微生物学的な性質又は特徴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決定されなければならない (例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響)。製剤の QTPP 及び見込まれる CQA (ICH Q8 で定義された) は、原薬の見込まれる CQA を特定するのに役立つ。CQA に関する知識や理解は、開発の過程において深めることができる。」ことが記載されている。本モックにおいてもサクラミルの製剤の QTPP や CQA の記載を整備し、Q11 の推奨に沿ったものとした。

2) Q11 の出発物質の選定原則に従った出発物質の妥当性の記述

Q11 ガイドラインは、申請者は規制当局に出発物質選定の妥当性を説明することを求めており、そのためには下記の情報を示して、出発物質選定の妥当性を示す必要があるとしている。

- 出発物質中の不純物を検出する分析法の能力
- 出発物質以降の工程における出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動
- 原薬の品質管理戦略に対する出発物質規格の寄与の程度

本モックにおいても、出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動の図を追記することにより、出発物質選定の妥当性を論じた。

3) 適格な用語の使用

モックを精査し、用語の統一および整合性を図った。

4) 解説の追加

平成 22 年度作成のモックに関してコメントを求めたところ、記載理由の説明を求めるコメントがあったことから、解説が必要な場合は、モック中に記載し、モック単独でも記載の背景や理由が最低限わかる配慮を行った。

II 承認申請書製造方法欄の記載

1) はじめに

わが国の品質規制制度では、あらかじめ承認申請書の製造方法に記載する工程パラメータを、その工程パラメータが変更された場合の最終製品に与える影響を評価して 2 つのカテゴリーに分けて記載することが求められている。QbD による研究開発が実施された場合の承認申請書記載の考え方を議論し、その検討に基づき承認申請書の製造方法欄の記載例を作成した。以下に作成の背景及び目的を述べる。

2) 現行の承認申請書

承認申請書は我が国独自の制度であり、CTD フォーマットでは第一部（地域要件）に組み入れられている。医薬品の品質や製造方法・工程管理の適切性は CTD の第二部や第三部に記載された情報に基づき審査されるが、承認申請書記載事項が最終的に薬事法によ

る遵守事項となる。一方、欧米では第三部の記載事項そのものが薬事規制の対象となる。Q11 ガイドラインにおいても「第 4 章 製造方法及びプロセス・コントロールの記述」の冒頭で「原薬の製造方法の記述は、原薬を製造するための申請者のコミットメント（宣誓）を意味する。情報は製造方法とプロセス・コントロールを適切に記述するために提供する必要がある（ICH M4Q（3.2.S.2.2）参照）。（The description of the drug substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance. Information should be provided to adequately describe the manufacturing process and process controls (see ICH M4Q (3.2.S.2.2).）」と記述され、国際的には CTD 3.2.S.2.2 「製造方法とプロセス・コントロール」の記載内容は薬事規制対象となる。

図 1

わが国の承認制度では、製造方法欄に製造方法およびプロセス・コントロールを記載する際にあらかじめ、承認事項一部変更承認申請対象事項（以下、一変事項）*かあるいは軽微変更届出対象事項（以下、軽微事項）*かを分類することが求められている。化学薬品原薬では一変事項の例として、反応工程の変更、最終中間体以降における工程操作の概略と用いる原材料等の変