

201132005B

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 21～23 年度 総合研究報告書

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 21～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 24 (2012) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告書	1
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 奥田晴宏 添付資料1. 抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス (案)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	4 3
III. 研究成果の刊行物・別刷	4 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)
総合研究報告書

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)を作成することや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(化学合成医薬品およびバイオ医薬品)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。以下、各分担研究テーマごとに研究を要約する。

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)

本分担研究は、化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)原薬の品質情報を対象とした。

1.-1 Quality by Designの方法論による原薬研究開発

化学薬品に関しては、Quality by Design (QbD)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。H21年度において、原薬製造の規制上の開始点となる出発物質選択の基準並びにその妥当性を討議した。H22年度において、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作成し、H23年度、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(other)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。

1.-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素に関する研究

一方、バイオ医薬品に関しては、H21年度において、急速に開発が進んでいる特にモノクローナル抗体医薬品(抗体医薬品)を対象とした。国内で承認される多くのバイオ医薬品が抗体医薬品であり、海外先進国でも同様の状況であるからである。これには、ハイブリドーマ作製技術やファージディスプレイシステムなどのモノクローナル抗体作製技術と、組換え DNA 技術等を利用したヒト化/ヒト抗体作製技術の進展が大きく寄与していると考えられる。抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保の観点から、抗体医薬品特有の製法確立の要件、プラットフォーム技術、品質評価にあり方について調査研究を行った。また、将来の指針作成に有用な要素を調査した。

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)

製剤の実物モデル(サクラ錠)は、H18~20年度厚生労働科学研究で検討し、意見公募を通じ申請資料モックの作成および承認書記載案を提案した。H21年度は、製剤の実物モデルを国内外において発表し、意見を収集し見直しの参考とし、さらにICHQ8-10実施作業部会(Q-IWG)にサクラ錠申請書資料モックを提供した。本研究班が提案していた、①リアルタイムリリース試験(RTRT)を採用する規格項目には対応する規格試験を設定すること、②RTRTと規格試験の使い分けの設定、③多変量解析を採用した試験法(例、近赤外)ではモデルの構築・メンテナンス手順の設定について、Q-IWGにおいても同等なQ&Aが合意された。ICHQ-IWGでは、サクラ錠を基にした研修資料に採用され、その作成に参画した。

H22年度からは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 RTRT における含量均一性評価のための試料数と評価 (Large-N) およびその承認書への記載という具体的なテーマに取り組んだ。

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、考察した。いずれの場合も、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う視点から実施すべき点を明確にした。商業生産段階における継続的改善を促すためには、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を考案し、一連の知識を含め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。変更管理において、中間品の CQA に注視した管理戦略の必要性を指摘し、継続的改善を促進する薬事規制のあり方を提案した。

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、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。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。これを基に、各極薬局方および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。

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、並びにこれらの提案の基礎となっている薬局方の製剤均一性試験の基準及び目的を精査した。RTRT 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、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。さらに、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、試験規格の妥当性について検討した。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あるものの、従来法の試験規格との間に、生産者危険の観点で、ある程度の整合性が必要であると結論した。

RTRT を採用する場合の試験法について、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、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議論を行い、次年度の研究班においても継続して検討することとした。

これらの研究班による検討内容は、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 (PtC) 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。

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)

研究協力者

1.-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(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)

薙井武(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)

1.-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性

確保のための指針に盛り込むべき要素

ヒューマンサイエンス振興財団・規制基準委員

会・バイオ検討グループ

横手 公幸、石原大二郎

古賀 淳一、大島 武博

久保寺美典、田中 俊充

高橋 智裕、二名 俊彦

山岸 裕司、中澤 秀夫

斉藤 洋之、神谷 潔

三上 忠、高橋 栄二

岡本 智之、井口 富夫

PMDA

荒戸 照世、安藤 剛、

福永 悟史、榎田 綾子

高山 昌也、鹿野 真弓

国立医薬品食品衛生研究所

奥田 晴宏、山口 照英、

川崎 ナナ、新見 伸吾、

石井 明子、村岡ひとみ、

遊佐 敬介

2. 製剤の開発・製造情報に関する研究

浅田 隆太(東北大学未来工学)

伊藤 雅友(第一三共株(製機学会))

上田 博文(PMDA)

大河内 一宏(武田薬品工業株)

大橋 佳奈(静岡県)

岡崎 公哉(ファイザー株)

奥村 剛宏(武田薬品工業株)

香取 典子(国立医薬品食品衛生研究所)

木越 誠(協和発酵キリン株)

小出 達夫(国立医薬品食品衛生研究所)

齊藤 幸夫(PMDA)

貞徳 奈美子(大阪府)

下野 法人(大日本住友製薬株)

鈴木 祥吾(PMDA)

高木 和則(PMDA)

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)

中川原 慎也(神奈川県)
中西 民二 (PMDA)
中野 善夫(金星薬品工業(株))
新妻 亮直(福島県)
原 賢太郎 (PMDA)
日比 加寿重(アストラゼネカ(株))
松田 嘉弘 (PMDA)
松永 浩和(武田薬品工業(株))
三ツ木 元章 (PMDA)
三浦 剛 (ブルーオプティクス(株) (製機学会))
百瀬 亘 (アステラス製薬(株) (製機学会))
山田 哲 (持田製薬(株))

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) (参考文献1) 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① 原薬の開発・製造情報に関する研究、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。

A-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」として、化学薬品原薬に関する研究とバイオ医薬品として抗体医薬品を対象とした。

前者に関して、H21年度において、原薬製造の規制上の開始点となる出発物質選択の基準並びにその妥当性を討議した。H22年度において、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作成し、H23年度、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。

後者に関しては、対象としては急速に開発が進んでいる特にモノクローナル抗体医薬品(抗体医薬品)を選択し、抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保の観点から、抗体医薬品特有の製法確立の要件、プラットフォーム技術、品質評価にあり方について調査研究を行った。また、将来の指針作成に有用な要素を調査した。

A-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

H21年度はH18-20年度の研究成果の成果(参考文献2)である『サクラ錠モック』を広く公開し、又 ICH へ提供することにより、Enhanced Approach の導入及び維持・管理に関する課題を収集し今後の研究方針決定の一助とした。

H22年度は ICH 実施作業部会 (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 (Large-N) というテーマに取り組むとともに、学会からの意見聴取を継続した。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。

H23年度は Q-IWG の検討状況を参考にしながら、管理戦略のライフサイクルにおける課題検討、近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) 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 (Large-N)、RTRT 適用時の承認申請書 (AF : Application Form) の記載内容、という具体的なテーマに継続的に取り組んだ。

B 研究方法

B-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

B-1-1 Quality by Design の方法論による原薬研究開発

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。

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ガイドラインステップ4 (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。

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、規制当局に承認申請資料として提出) のモックは、ファイザー社からデータの提供の提案を受け、Quality by Design (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。ファイザー社から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。

H22年度研究において作成されたモックを国衛研薬品部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。

B-1-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素に関する研究

山口照英 (国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長 (H21年度当時)) 研究協力者を中心にヒューマンサイエンス振興財団・規制基準委員会・バイオ検討グループ、PMDA 審査官、国立医薬品食品衛生研究所研究者からなる研究班を組織した。

抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素を検討するため、各国のガイドラインやICHガイドライン、さらには抗体医薬品の品質・プラットフォーム技術に関する文献等を調査の対象とした。

B-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

H21年度には、『サクラ錠モック』の内容と主

要論点を広く発表し、Enhanced Approach の導入及び維持・管理に関する課題を収集し今後の研究方針決定の一助とした。又、ICH の要請により、『サクラ錠モック』をベースにした教育資料作成に参画した。

H22 年度以降は各テーマについて以下の研究方法を適用した。

1. RTRT における含量均一性評価のための試験数と評価 (Large-N)

現行の UDU 試験規格、すなわち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3、4) や EP (参考文献5) 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。

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

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。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。

次に、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、これらの NIR メソッドを実際の実験を通じて構築し、実験により得られた知見を基に、各極薬局方 (参考文献6、7、8) ならびにガイドライン (参考文献9、10) 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。

3. NIR による RTRT の AF 記載内容の検討

打錠工程中の個々錠剤の薬物含量を NIR により測定し、Large-N による製剤均一性判定基準を採用する場合の試験方法につき、AF への記載内容を CTD あるいは SOP の記載内容と比較しながら検討した。

4. 管理戦略の事例に基づくシナリオ作成およびライフサイクルにおける課題

21年度には最小限のアプローチの事例 (コモン錠Mock CTD、参考文献11) 及び QbD アプローチの事例 (サクラ錠Mock CTD、参考文献12) を用いて、シナリオを作成し、22年度には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、管理戦略の課題を抽出し、具体的な留

意点・推奨事項をまとめた。

5. 海外からの意見聴取と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

C-1-1 Quality by Designの方法論による原薬研究開発

1. 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則

欧米でのガイドラインも参考にし、研究協力者と検討を重ね、下記を考察した。

1) 中間化合物を「出発物質」として設定する際に考慮・評価すべき事項

原薬製造プロセスの中で、どのプロセスまでが原薬製造業者の品質システムの範囲内で可能な行為であり、どこからが規制当局の管理下におかれるべき行為かは原薬製造の管理戦略と開発段階で得られた科学的な知見に依存する。「出発物質」選択の妥当性は、原薬製造全体の管理戦略の一環として合理的に説明するべきである。

「出発物質」から原薬までの製造工程数が長いほど、「出発物質」の品質変動が原薬品質に悪影響を与えるリスクが低いとみなされる（わが国では「出発物質」の品質の変動が直ちに原薬の品質へ影響を与える危険性を避けるため、2工程以上あることが好ましいとされている）。「出発物質」の提案に際しては、「出発物質」の品質変動が原

薬の品質に影響を及ぼさない原薬の製造工程が開発され、規制当局に登録される必要がある。特に「出発物質」から原薬までの製造工程数が少ない場合には、提案する「出発物質」以前の製造工程の変更が原薬の品質に悪影響をもたらすリスクが少ないことを示す十分な情報を収集することが必要である。原薬の品質の一貫性は、(1) 「出発物質」の品質、(2) 提案する「出発物質」に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。

2)-1 「出発物質」に求められる一般的事項

- a) 特性（構造その他の特性の解明及び不純物）が十分に解明されていること。
- b) 原薬の品質を保証するための適切な規格が設定できること。
 - － 不純物を識別できる適切な試験方法があること。
 - － 実績値又は不純物の運命の検討結果に基づいた不純物の管理値が設定されていること。
- c) 安定性に関する情報が得られていること。

2)-2 「出発物質」とすることの妥当性

- a) 提案する「出発物質」の規格（管理項目、管理値及び試験方法）の妥当性は以下の要素に基づく。
 - － 開発段階の実績に基づくことができる。
 - － 製造工程を通した不純物の由来、生成及び運命（原薬製造工程における挙動及び除去）に関する体系的な理解に基づくことができる。
 - － 「出発物質」に認められた不純物及び混入する可能性のある不純物の原薬の製造工程における挙動（運命）及び最終原薬に認められたそれらの誘導

体に関する知見を含めるべきである。
b) 提案する「出発物質」以降の製造工程とその管理戦略

- 提案する「出発物質」以降の製造工程とその管理戦略において、提案する「出発物質」に由来する不純物をその後の製造工程において十分に管理できることを示す。
- 「出発物質」に含まれる可能性のある不純物、及び、その後の製造工程における不純物の運命及びそれらの除去について検出が可能な試験方法の情報を含める。
- より進んだQbDアプローチとして、提案する「出発物質」の品質特性と製造工程における工程パラメータ間の相互作用のような深い理解を得ることができる方法（例えば、実験計画法等）を使用すれば、そのような製造工程は「出発物質」の品質の変動に順応できる。そのようにしてデザインスペースを検討した場合は申請書に記載する。

c) 汎用市販品から原薬までの製造方法の概略を示した流れ図（フローダイアグラム）を妥当性の資料として示す。この流れ図に「出発物質」として提案する中間体を明確に示す。

2)-3 「出発物質」の規格（管理項目、管理値及び試験方法）の設定

原薬のCQAへの影響を十分に考慮した上で、以下の管理項目の中から適切に選択して規格（管理項目、管理値及び試験方法）を設定する。

- 性状
- 確認試験
- 類縁物質

「出発物質」に認められた不純物及び混入する可能性のある不純物につき、特定する不純物、特定しない不純物及び不純物合計を管理値として設定する。

- 不純物（類縁物質以外）
- 含量
- その他

2)-4 「出発物質」を設定する際に考慮すべき事項

- 「出発物質」の製造工程で使用する原材料（試薬、溶媒、金属触媒・金属試薬、酵素等）や反応による副生成物や分解物も含め、「出発物質」に混入する可能性のある不純物、例えば、動物に由来する物質（酵素等）を使用する場合のTSE agent、及び、毒性不純物（例えば、Class 1溶媒、金属残留物、潜在的な遺伝毒性不純物）を考慮すべきである。
- 一般に原薬のような厳格な不純物の規格（管理値及び試験方法）は要求されないが、原薬までの工程数が短く、「出発物質」の品質が原薬品質に大きな影響を与えるような場合は、例えば、Q3A(2)に準じた厳格な類縁物質の規格を設定することが有効な場合がある。

2)-5 「出発物質」の規制上の取扱い

- 提案した中間体が「出発物質」と認められた場合、「出発物質」の規格（管理項目及び管理値）は承認事項であり、その変更は一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う必要があるが、「出発物質」までの製造工程は承認事項に含まない。
- 「出発物質」の製造においてGMPは適用されない。しかしながら、原薬製造業者は「出発物質」の供給業者の適格性を評価し、モニターする適切な品質システムを構築すべきである。また、「出発物

質」の製造方法が変更される場合は、その変更の妥当性を評価すべきである。

- 「出発物質」の製造方法の変更、又は、新規供給業者の追加に伴い、「出発物質」の規格（管理項目及び管理値）の変更が必要となった場合は、原薬製造業者は製造販売業者が速やかに一部変更承認申請又は軽微変更届出の手続きを行える様対処すべきである。

2)-6 「出発物質」を議論する際の工程の数え方

- 「出発物質」を議論する上で、反応後に中間体等を単離するまでの工程を原則として1工程とする。但し、下記のような理由で、工程内で1反応後の中間体が単離されることなく次反応を行う場合には複数工程とみなすことがある。
- 即ち、中間体の類縁物質や不純物がモニタリングされ管理されている場合、当該中間体が単離できたとしても毒性等の理由で作業員に対する安全性が危惧される場合、あるいは当該中間体が不安定なため単離できない場合は、中間体等が単離されていない工程であっても1工程とみなされる場合がある。
- 晶析や蒸留などの精製工程や塩交換など、分子内共有結合の形成や切断を伴わない場合は1工程とはみなさない。

汎用市販品に関しては、通常、下記の理由で特別に妥当性を示すことなく、「出発物質」とすることが可能と考えられている：

- ① 汎用市販品から原薬までは一般には多段階の反応を要し、以降の工程で十分に品質管理が可能と考えられる。
- ② 十分に特性解析され多くの企業で使用されている。
- ③ 医薬品製造専用でないので公的にGMPの

対象とすることは困難である。

2. サクラミルモックの作成

CTD 第2部原薬 2.3.S.2.6等に関してサクラミル研究開発レポートのモックを作成した。

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。

- 1) モック作成作業全般にわたり配慮された事項
 - 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。
 - ④ 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。

2) 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

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。

- 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。
- 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。
- Q11 の出発物質の選定原則に従った出発物質の妥当性の示すためには、出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動の図を示すことが有効

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慮することができる

- 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 (QTTP) および製剤 CQA と結び付けて特定する。
- 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

3. 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。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た。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、①**CPP** であって、高リスク、②**CPP** 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。

3) 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-1-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素

海外のガイドラインや文献等の情報より、抗体医薬品の開発において求められるべき要素を明らかにした。以下にその要件を記す。

なお、本研究報告を基に作成され、パブリックコメントに付されたガイドラインを添付する。

1) はじめに

抗体医薬品の開発では、遺伝子組換えによるキメラ抗体やヒト化抗体作製技術、ヒト抗体遺伝子導入動物やファージディスプレイ法等を利用したヒト型抗体作製技術、さらには、組換えタンパク質の大量生産/精製技術といった最新の技術が利用されている。このような抗体医薬品製造技術の進展を踏まえ、抗体医薬品の製法開発や品質特性解析等について、製品間で共通する事項に関する考え方を示すことは、抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保に有用と考えられる。

本指針は、抗体医薬品の製造、特性解析、規格および試験方法の設定において、共通する留意事項を明らかにし、抗体医薬品の製造販売承認申請に必要とされる事項の例を挙げることにより、抗体医薬品の合理的な開発の推進と審査の効率化を図ることを目的としている。

2) 適用範囲 (対象)

本指針は、治療および体内診断に用いられる遺伝子組換え技術を用いて製造されるモノクローナル抗体医薬品を適用対象とする。本指針では、抗体医薬品とは、基本構造としてイムノグロブリンの骨格を持つモノクローナル抗体 (IgG、IgM 等) を指し、これらに薬理活性を持つ低分子化合物、放射性同位元素配位性キレート、ポリエチレングリコール等による化学的修飾を施した抗体も適用対象とする。

また、適用対象とする抗体医薬品は、遺伝子組換え技術を用いて構築された動物細胞あるいはヒト細胞を生産用細胞基材として製造されるものとする。

3) 開発の経緯

抗体医薬品では目的とするターゲット分子は明確であるが、開発段階では親和性やエpitepが異なる様々なモノクローナル抗体が作製されることが多い。候補となるモノクローナル抗体からの開発製品の選択に当たっては、品質特性解析や非臨床試験のみならず臨床試験を実施して判断される場合もある。このような開発の経緯について、選択したモノクローナル抗体の選択理由を含めて説明することが求められる。

4) 原薬の製造方法の確立

バイオ医薬品の品質・安全性確保には、製造工程の管理と製品の品質試験の双方が不可欠であるが、バイオ医薬品の中でも分子量が大きく複雑な構造を持つ抗体医薬品では、翻訳後修飾や高次構造を含めて目的物質の構造特性を確定することが容易ではないため、製造方法の理解と管理の重要性が高い。以下の各項目の記述が求められる。

- モノクローナル抗体生産のための遺伝子発現構成体の構築

- 細胞基材の樹立
- 培養および精製
- 培養工程
- 精製工程
- ウイルス安全性
- 細胞株のウイルス安全性評価
- ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析
- 工程管理

製造のプロセス・コントロールとしては、操作パラメータの管理と工程内管理試験 (適否の判定基準または社内の処置基準で管理する試験) などが含まれる。また、プロセスパラメータのモニタリングを行うことで、製造実績を積む中で、製造工程の恒常性・堅牢性について有用な情報が得られる場合がある。これらに加えて、汚染物質の混入に対する防止策を講じるとともに、必要に応じて、適切な段階での汚染物質に対する工程内管理試験またはモニタリングを設定する。

- 製法変更

抗体医薬品の場合には、開発過程でヒト抗体産生ハイブリドーマから組換え細胞に細胞基材が変更されるケースもあることや、大量生産が必要であること等の理由により、製法変更が繰り返される場合が多い。製法が変更された場合、旧製法で製造された治験薬を用いて得られた非臨床・臨床試験データを、新製法製品でのデータとして用いるため、製法変更前後での品質の同等性/同質性評価が必要である。抗体医薬品の品質特性の同等性/同質性評価で大きな課題となるのは、目的物質の不均一性や不純物の除去状況である。品質特性の差異が認められた場合、その差異が有効性や安全性にどのようなインパクトを持つのかについて、非臨床試験や臨床試験での確認が必要な場合もある。

5) 特性解析

原薬および製剤について、ICH Q6B ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」を参考に特性解析を実施し、構造、物理的・化学的性質、免疫化学的性質、生物学的性質、純度および不純物を明らかにする。以下の各項目の記述が適宜求められる。

- 構造
- 物理的・化学的性質
 - 質量スペクトル
 - 電気泳動パターン
 - 液体クロマトグラフィーパターン
 - ◇ サイズ排除クロマトグラフィー
 - ◇ イオン交換クロマトグラフィー
 - ◇ 疎水性クロマトグラフィー
- 生物学的性質
 - 結合特性
 - 機能的特性
- 不純物

6) 規格及び試験方法

臨床試験に用いられたロットと同等のものが恒常的に供給されるよう、規格および試験方法を設定する。規格及び試験方法は、試験項目、用いる分析法、及びその方法で試験したときの規格値／適否の判定基準を示したものであり、ICH Q6B ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」にしたがって、外觀・性状、確認試験、純度と不純物、力価、物質質量等に関して設定する。以下の項目に記述が適宜求められる。

- 確認試験
- 純度試験
- 力価

7) 標準物質

新たに開発される抗体医薬品では公的な標準

品が存在しないため、代表的な製造ロットでかつ臨床試験に用いた検体を代表するロットから調製し、適切に特性解析した自家一次標準物質を確立する。生産ロットの試験には、一次標準物質をもとに検定した自家常用標準物質を用いる。標準物質については、調製法、規格、保存条件、更新方法を定めておく必要がある。

8) 製剤

前項 4～7 に述べた考え方は、抗体医薬品製剤の製法確立、特性解析、規格及び試験方法の設定、標準物質についても適用可能である。

抗体医薬品製剤では、その他のバイオ医薬品製剤と比較してタンパク質が高濃度になることが多いため、凝集体形成への配慮が必要であり、適切な試験方法を設定して凝集体の量を管理する。また、必要に応じて投与時のインラインフィルターの使用を考慮すべきである。

C-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

1. 21 年度に行った主な発表および意見収集

ISPE ブリュッセル会議（2009 年 3 月 31 日—4 月 1 日）の薬事委員会 (Regulatory Affairs Committee) において本研究班の成果であるリアルタイムリリースの運営原則、すなわち①RTRT を採用する規格項目には対応する規格試験を設定すること、②RTRT と規格試験の使い分けの設定、③多変量解析を採用した試験法（例、近赤外）ではモデルの構築・メンテナンス手順の設定を示した。『②RTRT と規格試験の使い分けの設定』について米国 FDA の GMP 査察担当から、『Decision tree の判断は GMP 下の逸脱管理で行われるべきもので審査過程の資料に入れること、承認書に入れることには違和感がある』とのコメントが出された。一方で、欧州医薬品庁の審査担当からは『良く整理をされており、今後広く公表して欲しい』との意見も示された。

ISPE 日本本部年次大会 PQLI ワークショップ

2009年4月17日(東京)および日本薬剤学会
2009年5月21日(静岡)において本研究班の成
果、リアルタイムリリースの運営原則を含めた
全体像を概説した。リアルタイムの品質管理の
利点を RTRT のみならず、プロセスバリデーシ
ョンへの適用も強調した。

研究協力者の小出と岡崎がそれぞれ、イン
ターフェックス ジャパン 7月2日(東京)に
おいて『QbDによる医薬品開発と承認申請～
Enhanced approachを採用するためには何が必
要か～』、第13回東日本製剤懇談会(星薬科大
学2009年8月7日)において『P2 Mock - Q8
Enhanced Approach - 「2.3 品質に関する概括資
料 サクラ錠」』と題して、講演を行った。7
月の講演会では、リアルタイムリリース(RTR)
に関して、多くの質問及び意見が得られ、その
導入への関心がうかがえた。RTRTに汎用され
ると考えられる近赤外分光法(NIR)の申請資料へ
の記載についても意見が寄せられた。

2009年9月29日—10月1日のISPEストラ
ブル会議では、QIWG)の活動報告が、Quality
by Design, Knowledge management, Quality
systemのテーマごとに行われた(参考文献1
3)。QbDについては技術的問題に対し多くの
Q&Aにより明確化が図られた。一方、承認前GMP
査察においてはDesign Spaceの背景データなど
が生産現場に伝わっていない場合が見られると
いう指摘がされた。又、研究開発と工場の知識
共有という課題に関連する Knowledge
managementのテーマに関する事例、Q&A提案は
現在に限定的であるとの報告もされた。本研究
班による成果発表に対しては、日本における
Enhanced Approach についての申請経験及び総
合機構との相談機会についての質問を受けた。
欧州医薬品庁主催のPAT teamのワークショップ
の概要が説明された。Merck, Pfizer, Lilly,
AstraZeneca, Wyeth, Amgenの各社からそれぞ
れ、Risk Assessment, Continuous Verification

Approach/RTR, Data and number of sampling
of NIR, Bioequivalence, Novel Therapeutic
Protein by QbD, Design Space in r-Mabの事
例紹介があった(参考文献14)。

2010年1月28日開催の医薬品品質フォー
ラムでは、研究協力者の松永がリアルタイムリ
リースに焦点をあてて本研究班の成果を発表した。
この中でRTRTが採用可否について、重要品質特
性と規格項目との関連理解が鍵となることが示
された。筆者らはICHQIWGにおけるリアルタイ
ムリリースを含む『リアルタイムの品質管理』
の論点を整理し講演を行った。Q-IWGのQ&Aは
断片的なものが多く、全体像を把握するには複
数のQ&Aをつなぎ解釈をする必要がある。総合
機構の審査担当講演ではリアルタイムリリース
試験利用の検討点として、規格及び試験方法の
一部としてリアルタイムリリース試験が利用で
きることで、規格及び試験方法の設定は必須で
あること、リアルタイムリリース試験が代替とな
る根拠の説明が重要であること、安定性試験は
従来どおり必須であること、GMPの遵守は必須
であることを挙げた。又、今後の課題として、
NIRの利用方法、リアルタイム試験の不具合へ
の対応、デザインスペースの検討との関連、申
請書への記載を言及した。

2010年3月4日—6日に開催されたICHQ-IWG
パリ中間会議においては、本研究班が作成した
サクラ錠に、原薬プロセスを付加した Case
Studyが作成された。研究班の成果の中でICH
によって注目された点は、リスクアセスメント
の段階的に適用した製剤開発プロセス、リアル
タイムリリースを採用した管理戦略、並びにそ
れらを具体的に示した製造工程・品質管理手法
であった。このCase Studyを基に3日間の教育
プログラムが作成され、欧州、米国、日本で繰
り返し開催されることとなった。

2. 22年度以降の海外における製剤開発・工

程管理手法の動向調査

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。

DIA・APEC 会議 (ソウル) : 『プロセスバリデーションと継続的工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。

第8回 World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology :

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。

3. RTRT における含量均一性評価のための試験料数と評価 (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」法を提案した。(参考文献3) 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(参考文献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 $\pm 25.0\%$ 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5)提案した。(Option I) 表示量 $\pm 25.0\%$ 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

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(Modified Large-N)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。

23年度には、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—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つた。

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。

4. 近赤外吸収スペクトル測定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。

23年度は前年度得られた実験データを踏まえ、NIRメソッドのライフサイクルを検討し、具体的な推奨事項をまとめた。NIRメソッドの