

201235052A

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

医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 25 (2013) 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

医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 25 (2013) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告書

- 医薬品のライフサイクルを通じた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. 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究……………17

奥田晴宏

1-1 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理

添付資料 1 毒性不純物の規格設定方針の調和

添付資料 2 Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products:
Recommended Approaches (DRAFT GUIDANCE, Dec. 2008)

添付資料 3 A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in
pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity (Regulatory
Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 198-211 Lutz Müller et al)

添付資料 4 ICH M7step2 研究班による和訳案

添付資料 5 治験届モック案

1-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述……………93

添付資料 1 原薬のスケールアップとパラメータ制御

2. 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究……………99

香取典子

添付資料 1. GMP 施行通知におけるバリデーション関係事例案

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………133

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………134

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

医薬品のライフサイクルを通じた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

日米欧医薬品規制調和会議(ICH)は、医薬品規制に品質システムを導入し、最新の科学と品質リスク管理(QRM)に基づく、開発から市販後まで一貫した品質管理システムを導入し、規制の弾力的な運用を可能とする政策を打ち出した。その主要な柱がクオリティーバイデザイン(QbD)と呼ばれる開発手法であり、開発段階における QRM の活用、プロセス解析工学(PAT)による製造過程の科学的な解析と制御及びデザインスペースの設定などが積極的に実施されつつある。

QbD の概念は製造プロセスの構築のみならず、試験法の開発や安定性評価にも拡張されつつあり、従来の画一的な規制は変更が求められるようとしている。一方で、新しい科学の進展に伴い、金属不純物や遺伝毒性不純物 (GTI) に関するガイドラインが新たに作成中であり、製造方法や品質はより厳密な管理が要求されることとなる。

新薬は世界同時開発を志向する時代となっている。我が国は、日本独自の承認制度を踏まえつつも、国際的な新方針に対応し、科学的な品質管理を可能にする製品研究開発とその評価手法の確立が求められている。

本研究では原薬および製剤の科学的あるいは QbD の方法論による開発や品質管理に関して、現在の医薬品開発が直面する課題を調査し、産官学の研究者、技術者及び審査担当者が協力して事例研究を実施することを目的とした。

I. 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究(研究分担者 奥田晴宏)

1. 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理

ICHM7 で遺伝毒性不純物に関してガイドライン制定に向けた協議が行われている。米・EU では遺伝毒性不純物ガイドラインが発行され (米国はドラフト段階)、管理が実施されつつある。従来の品質ガイドラインは市販後の医薬品の品質を対象としているのに対して、遺伝毒性不純物に関しては、治験段階からの管理を求めているところに特徴がある。

ICH M7 ガイドラインが発行された後は、このガイドラインに基づき治験薬の遺伝毒性不純物に関する管理を規制当局に届けることになることが想定されることから、ICH M7 に対応し、規制当局に提出する治験薬の品質情報の種類と程度およびその提出方法に関して検

討をする必要がある。

本研究では、①米・EUにおける遺伝毒性不純物ガイドラインの解析、②ICH M7 ガイドライン Step 2 文書の解析と翻訳および③ICH M7 ガイドラインに対応した治験薬の遺伝毒性不純物の管理戦略と規制当局への申請のあり方を実施あるいは検討した。③に関してはサクラミル原薬 S2 モックのシナリオを準用し、ICH M7 ガイドラインの治験の区分に応じて3種類の投与期間を想定し、それぞれの治験に必要な遺伝毒性不純物の管理戦略を構築し、さらに規制当局に提出する治験届のモック（案）を作成した。

2. スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

原薬の製造量はそのライフサイクルに応じて変動する（通常、販売開始直後は製造量が少なく、次第に増加し、終売に向けて減少する）ために、規制当局に製造量に応じた製造方法の変更を提出し、審査を経るなどの薬事プロセスが生じることがある。本研究は、製造承認書製造方法欄に製造プロセスをより科学的に合理的に記載をすることを目的とし、原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力（ P_v 値）で記述することの妥当性を検討した。さらにこのパラメータを用いて製造プロセスを記述した場合の規制上生じる事項を考察した。

P_v 値を使用した製造プロセスの記述はスケール非依存的であり、薬事プロセスを合理化し得る可能性があること、また本パラメータの使用は ICH の Q-IWG が指摘する「影響が中程度のモデル」と考えられることから、モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約等を申請時に規制当局に提出させるべきであること、GMP 査察が円滑に実施できる情報提供の手段を講じるべきであることが推察された。

II 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究(研究分担者 香取典子)

1. 管理戦略の概念整理と GMP 施行通知における「バリデーション基準」

管理戦略は、管理の一セットで、プロセスの稼働性能と製品品質を保証するためのものであり、製品とプロセスの理解により導かれる。その定義は簡潔であるが、様々な要素から成り立ち、製剤開発から商業生産への移行に重要な手段となる。本研究においては、関連する PV のライフサイクルアプローチを含む基礎的な概念の整理を各種資料から試みた。今回の調査で管理戦略に係る概念の基礎的な整理ができたと考える。

また、分析法の開発における QbD のコンセプトの適用は、リスクの低減された頑健な分析法の開発を促進する。具体的には、目標分析法プロファイル (Analytical Target Profile : ATP) の概念の下、分析法を開発し、継続的に分析法の改善を行うことが、製品の品質を保持する上で有用であると結論づけられた。

同時に、ICH 文書、欧米のガイド、現行のバリデーション基準を精査し、バリデーションへの国際的期待についての共通理解を基に GMP 施行通知におけるバリデーション基準改訂の論点をまとめ、改訂案作成に貢献した。

2. NIR の製剤工程管理への適用事例研究

管理戦略として NIR を利用する具体例として、混合工程ならびに滑沢剤混合工程に In-line NIR を利用し、混合均一性をリアルタイムに管理することにより、含量均一性を与えるリスクを低減した事例を示した。さらに、打錠工程に At-line NIR もしくは On-line NIR を利用し、素錠含量をリアルタイムに管理することにより、含量均一性ならびに含量を与えるリスクを低減した事例も示した。

また、RTRT における製剤均一性 (Uniformity of Dosage Units; UDU) 評価のためのサンプルサイズ (Large-N) と評価については、検査特性曲線 (OC 曲線) を用いて消費者危険および生産者危険の比較を行った結果、PhRMA の Modified Large-N 提案は含量が正規分布することが前提であること、FDA/USP の提案は結果として厳しすぎる結果になること、生産者危険において薬局方調和案と一致している EP の Alternative 2 の規格に優位性があることなどが確認された。

RTRT 適用時の承認申請書 (AF : Application Form) の記載内容、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、行政側及び企業側からのそれぞれの視点に基づき比較検討を行い、その内容を一覧表にまとめることができた。

今後、流動層造粒を用いたサクラ開花錠をモデル製剤とし、実際的な管理戦略のライフサイクル事例を考察し、申請書モックおよび AF 作成に連動して、恒常的に品質を保った医薬品を市場に供給するための品質システムのための議論をより深めていきたい。

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)

香取典子 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長)

A 研究目的

医薬品の品質確保は有効性・安全性の前提であり、世界各国の規制当局は製造方法や最終製品の規格を承認事項として厳密に管理している。例えば、製造方法を変更するには事前にデータとともに変更内容を規制当局に提出し、変更の妥当性を証明する必要がある。この厳密な管理は品質確保の点で成果をあげてきたが、産業界及び規制当局に多くのリソースを必要とし、新技術

の導入を妨げる要因とも指摘されてきた。

日米欧医薬品規制調和会議(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、最新の科学と品質リスク管理(QRM)に基づく、開発から市販後まで一貫した品質管理システムを導入し、規制の柔軟な運用を可能とする政策を打ち出した。その主要な柱がクオリティーバイデザイン(QbD)と呼ばれる開発手法であり、開発段階における QRM の活用、プロセス解析工学(PAT)による製造過程の科学的な解析と制御及びデザインスペースの設定などが積極的に実施されつつある。

QbD の概念は製造プロセスの構築のみならず、試験法の開発や安定性評価にも拡張されつつあり、従来の画一的な規制は変更

が求められようとしている。一方で、新しい科学の進展に伴い、金属不純物や遺伝毒性不純物 (GTI) に関するガイドラインが新たに作成中であり、製造方法や品質はより厳密な管理が要求されることとなる。

新薬は世界同時開発を志向する時代となっている。我が国は、日本独自の承認制度を踏まえつつも、国際的な新方針に対応し、科学的な品質管理を可能にする製品研究開発とその評価手法の確立が求められている。

本研究では原薬および製剤を対象とし、ライフサイクルを通じた医薬品の品質確保のために実施すべき課題を抽出し、産官学の研究者、技術者および審査担当者が協力して解決策を提案することを目的とした。

原薬に関しては、現在の原薬開発が直面する課題として、1. 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理および 2. スケール非依存的パラメータを用いた製造プロセスの記述に関して研究を実施した。1.に関しては、現在ステップ3の段階にある遺伝毒性不純物に関するガイドライン ICHM7 の円滑な実施を目的として、特に治験段階における遺伝毒性不純物の管理戦略と規制当局へ情報提供の在り方を検討し、治験届モック案を作成した。2.に関しては、スケール非依存パラメータを用いた攪拌プロセスの記述方法に関して検討した。

製剤に関しては ICHQ8-10 実施作業部会 (Q-IWG) の検討状況と歩調を合わせながら、管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、分析法開発過程への Quality by Design (QbD) コンセプトの適用について検討を行い、合わせて GMP 施行通知改訂作業における 100 項目に近い「バリデーション基準」

に対し、本研究班の議論を反映することを試みる。また具体例として、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 : Real Time Release Testing) における製剤均一性 (Uniformity of Dosage Units; UDU) 評価のための大サンプルサイズ (Large-N) に適応した判定基準、RTRT 適用時の承認申請書 (AF : Application Form) の記載内容といった QbD コンセプトの実践を容易にするためのテーマに取り組む。

B 研究方法

B-I 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

B-I-1 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理

遺伝毒性不純物の管理について、原薬開発の立場・視点から整理するために、今年度は以下のことを実施した。

1. 米・EU のガイドラインおよび参考文献の内容の確認
2. ICH M7 ガイドラインの Step 2 文書の翻訳
3. 治験届モックドラフトの作成

B-I-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

Pv 値に関してプレゼンテーションを協力研究者から受けたのちに、規制に与える影響を考察した。考察に際しては、Q8, Q11 ガイドラインおよび「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」(PtC) を参考とした

B-II 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

B-II-1 管理戦略の概念整理と GMP 施行通知における「バリデーション基準」

管理戦略及びプロセスバリデーション (PV) 並びにそれらのライフサイクルアプローチ概念の整理に際して、Q-IWG の Q&A 及び PtC 並びに FDA、EMA の PV に係るガイドライン、Q8~Q10、サクラ錠 P2 モックアップを精査することによって進めた。

さらに、これらガイドライン等における PV への国際的期待を確認し、同時にバリデーション基準案および事例集に収載すべき論点を整理するため、平成 17 年施行のバリデーション基準の問題点を抽出し、GMP 施行通知における「バリデーション基準」へ反映させた。

QbD アプローチの分析法への適用に関しては、欧米で先行している分析分野における QbD の状況の調査にあたっては、関連する論文、資料等の精査をすることによって進めた。

B-II-2 2. PAT の製剤工程管理への適用事例研究

製剤機械技術学会 PAT 委員会において構築された NIR 適用事例を用い、1. 検量モデルを用いた例として素錠中の主薬含量非破壊測定法、および 2. モデルフリーな適合性判定計算式を用いた例として混合均一性の非破壊モニタリング法を検討した。この事例の他、企業側から提案した簡潔記載モデルについて AF への適用を検討した。

RTRT における含量均一性評価のためのサンプルサイズ (Large-N) と評価について

は、現行の UDU 試験規格と、これまで PhRMA, EP, FDA から提案されてきた試験規格を検査特性曲線 (OC 曲線) を用いて比較した。

C 研究結果

C-I 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

C-I-1 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理

1. 米・EU のガイドラインおよび参考文献の内容の確認

① EU ガイドライン

欧州医薬品庁 (EMA) は遺伝毒性不純物に関するガイドラインを 2006 年に最終化し、2007 年から運用を開始している。

EMA のガイドラインでは、まず、遺伝毒性を示す不純物について「閾値に関連した遺伝毒性メカニズム」があるかどうかを判断する。この閾値に関連したメカニズムの証拠がある場合には、1 日許容曝露量 (PDE) を無影響量 (NOEL) と安全係数 (UF) から求め、安全性を評価する。メカニズムの証拠がない場合にはまず製剤学的に検討し、その不純物が除去できるかどうかを評価し、それ以上に下げられないレベルであれば、その値が 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ を超えるかどうかを評価する。この 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ を毒性学的懸念の閾値 (thresholds of toxicological concern, TTC) としている。1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ を超えなければ、その不純物は無視できる程度リスクとされ、超える場合は、それが当該医薬品の用法・用量や特性などから許容できるかどうか、リスク/ベネフィット解析を行い判断する。

また、EUガイドラインを実行していく上で、理解しにくい点や適用できる考え方について記載したQ&Aが2008年に発表され、その後、2009年、2010年に事例が追加されている。開発段階におけるStaged TTCの考え方はこのQ&Aに示されている。

②米国ガイドライン

米国 FDA は遺伝毒性不純物に関するドラフトガイダンスを2008年に発表し、現在に至っている。FDAのドラフトガイダンスは、以下の事項がEMAガイドラインと異なるが、その他の事項については、ほぼEMAのガイドラインおよびQ&Aの内容と同様である。

- ・ 既承認品目に対しても一部変更申請の際に適用
- ・ 警告構造が原薬と共通する場合に関する記載
- ・ 弾力的なアプローチ
- ・ 若年層に対してより厳しい閾値を考慮
(小児は、がん原性物質への感受性が強いことを考慮することが推奨されており、0～2歳には調整係数として10 (0.15 µg/day) を、2～16歳には調整係数として3 (0.5 µg/day) を用いる)
- ・ 既知のがん原性化合物との構造の類似性

③ 参考資料について

遺伝毒性不純物を考える場合、2006年に米国 PhRMA のグループが発表した” A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for

genotoxicity”の文献の内容は大いに参考になり、EMAのQ&AやFDAのドラフトガイダンスにも取り入れられ、ICH M7ガイドラインの作成の際にもこの文献の内容が議論されているものと考えられた。

2. ICH M7ガイドラインの Step 2 文書の翻訳

ICH M7ガイドラインの Step 2 文書について、本分科会においても独自に翻訳を行った。

EMAガイドラインおよびFDAドラフトガイダンスと異なる主な点は以下のとおりである。

- ・ 進行がんを適応症とする原薬および製剤は本ガイドラインの対象外
- ・ 既承認品目にも一部変更申請の際に適用 (FDAドラフトガイダンスに従属)
- ・ 個々の不純物に対する許容摂取量
- ・ 不純物総計の許容摂取量
- ・ 相補的な二つの (定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR、専門的な経験に基づくルールベースおよび統計ベース) による評価が必要
- ・ 臨床試験申請におけるステージに応じた不純物評価

3. 治験届モックのドラフトの作成

ICH M7ガイドラインは他のICHガイドラインと異なり、臨床開発段階から適用される。本邦では臨床試験を開始する際にCMCの内容については評価されていないが、ICH M7ガイドラインが公布された場合にはCMCの評価が必要になってくるものと考えられる。そこで、ICH M7ガイドラインの施行に対応する治験届モックの内容に

ついて検討を行った。

本モックの作成に際して、先行する厚生労働科学研究班の前年度成果である原薬開発のモック「サクラミル原薬 S2 モック」のシナリオを準用した。ICH M7 ガイドライン (Step 2) では、臨床開発における治験薬中に混在する遺伝毒性不純物の管理を治験薬の投与期間に応じて 3 段階 (1 ヶ月以下、1 ~12 ヶ月、1 年を超える場合) に区分している。また、14 日以内の第 I 相臨床試験については、代替アプローチも適用できるとしている。本モックは、その区分のうち、初回に提出する治験届に記載する内容を想定して 3 種類のケース (ケース I : 投与期間 14 日以下、ケース II : 投与期間 1 ヶ月以下、ケース III : 投与期間 1 年以下) に関して作成した。サクラミルのシナリオでは、原薬の製造プロセスは開発段階に応じて改良され、開発初期にはルート A が採用され、次いでルート B に変更され、市販薬はルート C が用いられている。今回作成した治験届モックのドラフトは初回の治験届を提出する際のことを想定したので、ケース I、II、III ともにルート A のシナリオを前提にして構築した。

なお、構造活性相関 (SAR) による変異原性の予測は実際に実施した結果でなく、想定結果を記載した。

C-I-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

1 スケール非依存的なパラメータによる攪拌操作の記述

① Pv 値を用いた攪拌操作の記述

化学工学的には、スケールアップを行う

際には、単位体積当たりの攪拌所要動力である Pv 値を一定と設定して攪拌回転数を算出することが一般的である。装置依存的である攪拌回転数の代わりに、Pv 値そのものを承認申請書に記載することが可能になれば、スケールアップを実施するごとに必要となる規制手続きを削減することができる。

攪拌所要動力とは攪拌翼が流体に対して消費した動力を意味し、幾何学的相似性がある装置間では、単位体積当たりの攪拌所要動力 (動力係数、Pv 値) は次式であらわされる。Pv 値が同一であれば、同一の攪拌効率を有することとされている、

$$Pv = N \rho N^3 d^5 / V$$

Np : 動力数 (攪拌機の持つ固有値(無次元数))

ρ : 液比重

N : 攪拌速度

d : 攪拌翼スパン

V : 液量

上記式を攪拌操作の設計に使用し、例えば実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように工場 A,B の攪拌速度を設定することにより、目的の効率を有する攪拌性能を設定することができる。

2 Pv 値を用いる製造方法の記述の利点

攪拌操作を記述する際に装置やスケールに依存する通常回転速度を用いる代わりに、スケールに依存しない Pv 値をもちいることにより、スケールアップを伴う製造工程の変更を実施する際に規制上および製造プロセスの開発上のメリットが生じる。メリットが生じる可能性のある対象としては、

例えば以下の様な事項が考えられる。

① デザインスペース(DS)の設定

ICH Q8R2は2.4.4「デザインスペースとスケール及び装置との関係」において、スケールに無関係なデザインスペースの記述を推奨している。

例えば Pv 値を用いるデザインスペースとして、最終工程における原薬再結晶工程における原薬の粒度に関して、Pv 値と結晶化温度から設定されるデザインスペースが想定される（添付資料2および4頁）。

② 特に同一施設における設備の更新

同一製造所内での設備変更が実施される場合であって、製造方法の変更内容が「一変」の内容に及ぶ場合は、事前の変更承認申請が必要となり、変更までに時間を要する。予め開発時に Pv 値を求めておき、製造方法を Pv 値を用いて記述することにより、スケールアップを実施した場合にも、変更の範囲が「届け出」の範囲にとどまるならば、薬事規制上の柔軟性が生じる。

③ プロセスバリデーション (PV) の合理化の可能性

スケールアップに関連するパラメータの影響を QbD の方法論で理解できていれば、設備変更にとまらぬ PV の在り方に自由度を持たせることができるようになる可能性がある。

3 Pv 値を用いる製造方法の記述した場合の規制上考慮すべき点

Pv 値で記述する攪拌モデルはプロセス設計を支援するモデルであるとともに、Pv 値を工程管理にも用いるので、影響が中程度のモデルととらえるべきである。したがって、Q-IWC PtC で述べられているように、

申請に際しては、「モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約、申請資料中又は参考文献のいずれかにおける（機構的モデルなどの）関連モデル式、必要に応じて統計学的解析、モデルの予測データと実測データとの比較、並びに、必要に応じて、いかに管理戦略のその他の要素がモデルの不確実性の低減に寄与しているのかに関する考察」を提出する必要がある。

C-II 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

C-II-1 管理戦略の概念整理と GMP 施行通知における「バリデーション基準」

1. 管理戦略の定義とライフサイクル

① 管理戦略の定義

管理戦略は、ICH Q10 に定義されるように「管理の一セット (a set of controls)」で、プロセスの稼働性能と製品品質を保証するためのものである。管理の一セットは製品とプロセスの理解により導かれ、製剤開発の段階で得られるパラメータや特性、IPC、最終製品の規格及び試験方法の他に、製品非依存の GMP の製造管理上の要素である施設や機器の運転状態が含まれている。

管理戦略のライフサイクルは ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項 (Points to Consider: PtC) に記述されるが、製品ライフサイクルを通じて品質を保証することから、PV のライフサイクルとの関連を考慮する必要がある。

② PV におけるライフサイクルと管理戦略

管理戦略は、製剤開発の手法と関わっており、製剤開発の手法は従来型の minimal approach と実験計画法 (DoE) を用いた QbD approach がある。実生産規模で 3 ロ

ット実際の製造工程を行う従来のバリデーション (Traditional validation) はいわばデモンストレーションランであり、これに対し米国 FDA は製品ライフサイクルを通じて Process Validation を行う概念を定義した。ICH Q-IWG は同様に「プロセスバリデーションにもライフサイクルがある」ことを確認した。EMA Guideline ドラフトでは、ライフサイクルの視点と、技術的アプローチの視点に切り分けて各章を読み分けることが重要であるが、PV のライフサイクルアプローチの視点から見た時には、基本的に FDA や ICH で述べる概念と同様である。また、Continuous process verification (CPV) は PAT 等を用いた連続モニタリングを指し PV の一手段であるが、CPV と「Continued Process Verification (商業生産時に継続的に製品品質を確認すること)」の定義が併記されており、混乱を生じるため、Continued Process Verification を ICH Q-IWG で使用された On-going process verification と変更するように検討が行われている。

2. GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業

① プロセスバリデーションに関する国際的期待

ICH 文書、欧米のガイド、現行のバリデーション基準を精査し、バリデーションへの国際的期待は、「徹底した製品理解に基づく製造工程設計および技術移転、工場の生産が『管理された状態』であることの確認、維持に基づく製品出荷」であることを確認した。

② バリデーション基準の改訂の方針

GMP 施行通知におけるバリデーション

基準改訂を以下の方針で行った。

- 国際的基準・期待を盛り込む (リスクマネジメント、ライフサイクルの概念・主要点)
- 通知の他の部分の重要改訂 (例、『製品品質の照査』の導入) への手当をする
- 定義の羅列を避け、流れを改善する
- 解説、How to、別表 (重要工程の例示) は事例集に記述

3. QbD アプローチの分析法への適用

一方、分析法の開発における QbD のコンセプトの適用は、リスクの低減された頑健な分析法の開発を促進する。具体的には、目標分析法プロファイル (Analytical Target Profile : ATP) の概念の下、分析法を開発し、継続的に分析法の改善を行うことが、製品の品質を保持する上で有用であると結論づけられた。さらに今年度の議論を通して課題と考えられた点について検討を継続することが必要と考えられた。

C-II-2 PAT の製剤工程管理への適用事例研究

1. NIR の製剤工程管理への適用事例研究

① NIR を管理戦略として利用する際のリスクアセスメント

NIR メソッドを工程内管理及び最終製品の出荷試験に適用する際のシナリオとして、最もシンプルな製造方法である直打法について議論を進めた。初期リスク評価 (Preliminary Hazard Analysis, PHA) においては重大性について 4 段階、発生確率を 5 段階で評価し、FMEA については重大性、発生確率、検出性に関し、いずれも 5 段階で評価を行った。

初期評価 (PHA) では、含量均一性ならびに含量について受け入れ工程、混合工程 (滑沢剤以外)、移送工程について、高リスクと判断された。さらに、製造工程開発後もリスクが高いと判断された項目に関し、管理戦略を考え、リスク優先数を低減することとした。製造工程開発前～管理戦略適応後にわたる管理戦略適応後、すべての項目におけるリスク優先数は 19 以下になり、含量均一性ならびに含量に関するリスクは High ならびに Middle から Low に減少した。

② NIR メソッドの構築および分析バリデーション

NIR を用いて素錠含量を非破壊でモニタリングする検量モデルに関し、下記のような注意点を踏まえて検量モデルを作成した。

- 検量モデルがカバーすべき含量の幅。
- 複数の原料の製剤の定量用検量モデルは PLS (部分最小二乗法) を用いる。
- 堅牢な検量モデルを作成するため、原薬量の変動の他、打圧 (錠剤硬度)、錠剤質量を変動させたサンプルを組み込む

また、NIR による混合均一性モニタリング法における適合性計算式の構築については、状態の変動に頑健なモデルフリー手法の MBSD (Moving Block Standard Deviation) を用いた。

構築した NIR 試験法の分析法バリデーションの実施項目ならびに基準は、試験の目的や製品品質に与えるインパクトを考慮して、個別に適切に設定されなければならない。

錠剤中の主薬含量測定法では、一般的に特異性、真度、併行精度、室内再現精度、直線性、範囲及び頑健性について検証する

が、混合均一性のモニタリング法では、特異性、併行精度及び頑健性について主に検証する。これらの検証は、NIR メソッドが構築あるいは更新される度に実施されることが望ましい。ただし、NIR メソッド更新時においては必ずしもフルバリデーションを実施する必要はなく、その更新の内容に応じてバリデーションを実施することが望ましい。

2 RTRTにおける UDU 評価のためのサンプルサイズと判定基準 (Large-N 判定基準)

① ICH で調和された UDU 規格の特徴

ICH で調和された UDU 規格は、現在第十六改正日本薬局方 (JP16) の一般試験法に収載されており、サンプルサイズは最大 30 投、判定基準は、合格判定値 (計量試験) と、outlier (偏差>25%) の数 (計数試験) の組合せとなっている。後者の、表示量から 25% を超える偏差の製剤がゼロ (ZTC: Zero Tolerance Criteria) という判定基準を、サンプルサイズが 100～1000 を超える場合もある PAT に適用すると、バッチが不合格になる確率は無視できない頻度となる。この問題に対し、米国 PhRMA および及び欧州 EP がそれぞれ解決策となる判定基準を提案した。

② 各局で提案された代替基準

PhRMA CMC SET は、表示量から 15% を超える偏差の製剤が規定の数 (c1) 以下なら適合するという、1 段階の計数試験を提案した。しかし、25% を超える outlier の規定がないため、ロットが正規分布することを前提にする必要があるという欠点がある。

EP は調和 UDU 試験法の製剤均一性試験法の RTRT のための代替法として、2012

年に Supplement 7.7 に「2.9.47.」として、従来の UDU とは異なる項目として記載された。判定基準は Alternate 1 または Alternate 2 のどちらかを選択する方法で、Alternate 1 は JP16 の UDU 試験と同じ計量試験（判定値）と計数試験（c2：表示量±25.0%の outlier の個数）の組合せであり、Alternate 2 は限度値の異なる 2 種 2 種の計数試験（c1 の規定、c2 の規定）の組合せである。

FDA/USP の提案は統計学的な理論に基づいているものの、結果として厳しすぎる基準になることがわかった。結論として、生産者危険において薬局方 UDU 調和案と一致している EP の Alternative 2 の規格に優位性があることが確認された。日本薬局方では、このように従来の試験規格では対応が難しいケースについて今後の方策を検討するため「製法問題検討小委員会」を 2013 年 2 月より立ち上げ、今後何らかの対応が取られると期待される。

③ NIR による RTRT の AF 記載内容の検討

打錠工程中の錠剤の製剤均一性を NIR により測定し、Large-N 判定基準を採用する場合の試験方法につき、AF への記載内容を具体的な事例を用いて考察した。行政及び企業側から様々な意見が出され、記載についての問題点が共有された。

D 考察

D-I 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

D-I-1 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理

EU はすでに遺伝毒性不純物に関するガイドラインを通知するとともに、Q&A も整

備している。また、米国もドラフト案の段階であるが、事実上、遺伝毒性不純物に関する規制の取り組みを進めている。このように米・EU では遺伝毒性不純物の理解やその管理戦略が既に浸透しており、また、臨床開発の段階から遺伝毒性不純物を評価するシステムも既に整っている。

本邦においては、遺伝毒性不純物そのものの検討が始まったばかりであり、産業界および行政当局ともに、ICH M7 ガイドラインを前提とした開発および評価体制をこれから構築しなければいけない段階である。特に我が国は米・EU と異なり、開発段階では CMC の評価は基本的に実施されず、承認申請時に上市予定の医薬品を審査している。ICH M7 ガイドラインは開発段階の医薬品の遺伝毒性不純物に関する品質規制も含んでおり、本ガイドラインを通知することによるインパクトは極めて大きいと考えられる。

治験届モックドラフトは日本における治験薬の遺伝毒性不純物の管理を実施するための方策を考えるうえの道具として作成したものである。行政当局に提出する文書を可視化することにより、治験薬の規制に関する議論が深まることを期待している。

我が国に取り入れるときにも、米・EU との整合性および承認申請へとつながる文書の一貫性が保たれることが望ましいと考えられる。今回作成したケース I、II および III は初回の治験届に含める内容について、弾力的な運用ができるように投与期間に応じて 3 種類のケースを想定し、米・EU における治験薬に関する文書を参考に CTD 形式で記載した。

遺伝毒性不純物の管理戦略の妥当性を説明するには、遺伝毒性不純物以外の不純物の記載があったほうが、合理的な説明や理解が容易になるとの判断から、かなり詳細に不純物の解析結果が記載されている。加えて、一部の残留溶媒や金属についても遺伝毒性不純物と同等レベルの強い毒性を示すことから、開発段階から考慮されつつあるグローバルの潮流を踏まえて本モックドラフトに含めたが、我が国における実現可能性も含めて、今後慎重な検討が必要と考える。

報告書をモックドラフトも含めて国衛研HPで公開し、広くコメントを求め、我が国に適した、治験薬に混在する遺伝毒性不純物等の規制システムに関する提案を次年度以降も継続する予定である。

D-I-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

スケールアップ時に一定にする要素の中には、 P_v 値等の化学工学的なパラメータが適切である場合があり、その場合は、そのパラメータを申請書に記載しても良いのではないかと考えられる。

スケールアップに関連するパラメータの影響を QbD で理解できていれば、設備変更にとまなう PV のアプローチに自由度を持たせることができるようになる。例えば、PQ2 回+PV1 回や継続的工工程確認 (CPV) を用いる方法も今後検討する必要がある。

D-II 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

D-II-1 管理戦略の概念整理と GMP 施行

通知における「バリデーション基準」

管理戦略は、その定義は簡潔であるが、様々な要素から成り立ち、製剤開発から商業生産への移行に重要な手段となる。本研究においては、関連する PV のライフサイクルアプローチを含む基礎的な概念の整理を各種資料から試みた。今後、サクラ開花錠のモックに連動して、より実地的な管理戦略のライフサイクル事例を考察していきたいが、これに際しては、CPV を割り当てない製造工程を含む Hybrid approach 事例にまでもっていきたいと考えている。CPV だけが管理戦略でないがゆえに、総合的な形を考察し提示していく必要がある。一方、検証時のスケール及び回数について事例を示しながらの考察、技術移転時の「さらなる管理戦略の開発」のケース、商業生産における管理戦略の変更マネジメント（レギュラトリープロセスの判断を含む）等が、今後の課題となる。

GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業においては、ICH 文書、欧米のガイド、現行のバリデーション基準を精査し、バリデーションへの国際的期待を確認した。国際的な期待は概念的には統一的には理解されているものと思われるが、より進んだ手法を取り込んだバリデーションアプローチおよび製品品質の照査とバリデーションアプローチへの取り込みなどの事例研究が必要であろう。

分析法の開発における QbD コンセプトの適用は、従来の経験に基づいた試行錯誤による開発手法と比較し、理解が進んだ頑健な分析法の開発を可能とする。開発段階におけるリスク評価、DoE を用いた分析因

子の検証を含む体系化したアプローチは、分析法の知識と理解を与える他、製造プロセスにおけるデザインスペースと同様に規制上の弾力性をもたらし、分析法を継続的に改善及び変更していくことによって最新の技術及び科学を取り入る機会を与え、患者、企業及び規制当局の利益を生み出すことに繋がる。しかしながら、分析法の開発及び QbD コンセプトの推進にあつては、規制上の弾力性を保証するデータの質、分析法の変更に伴う規制当局とのコミュニケーション方法及び提出されるべき資料に関して検討しなければならない。また、企業内における分析法の変更管理についての指針に関しても検討を要するものと考えられる。

D-II-2 PAT の製剤工程管理への適用事例研究

管理戦略として NIR を利用する具体例として、混合工程ならびに滑沢剤混合工程に In-line NIR を、さらに打錠工程に At-line NIR もしくは On-line NIR を利用し、工程をリアルタイムに管理することにより、含量均一性ならびに含量に与えるリスクを低減した事例も示した。常に最適なモデルを利用し、適正な測定条件を維持するためには、製薬会社がモデル変更を自主的に行える自由度を確保することもある程度必要になるが、今後も規制当局と企業の議論が必要である。今後のサクラ開花錠 Mock CTD 作成においては、本検討事例をもとに、研究班で議論してきた内容を踏まえながら、NIR に関するどの項目を申請資料のどのパートに記載すべきかという指針を盛り込

むことによって、行政側にも企業側にもより有用な資料になると考える。

また、RTRT における UDU 評価のためのサンプルサイズと評価 (Large-N) について、規格の設定に際しては、消費者危険、生産者危険の両者に注意を払う必要がある。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、出荷管理の面で不適のリスクが大きくなるという不都合が生じる。ここで検討した中では、正規分布しない場合のリスクに対応でき、企業側も運用し易い EP の Alternative 2 が推奨されると結論付けた。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。

NIR による RTRT の AF 記載内容の検討について、最終製剤 (錠剤) 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すでに得られている。しかし、ICH Q-IWG PtC [2] では、QbD approach に基づく RTRT 適用製剤は、' High-Impact Models' として分類され、AF には従来より詳細でかつ管理戦略が理解できるように記載することが望ましいとの見解を示しているが、企業側は AF は行政との“リスクコミュニケーション”の重要なツールであるとの理解は示しつつも、AF の記載内容が申請時の承認審査、GMP 適合性調査及び承認後の軽微 (届け出) / 一変といった薬事上の手続き及び薬剤供給に関わるビジネス

上の影響が極めて大きいこと等を避けるために、AF の記載内容は“エッセンス”であることが望ましいとの見解を示している。

このような状況の中、AF の位置づけに関しては、今後も継続して事例研究を行うこととし、本内容は今後サクラ開花錠モデルの AF Mock 中に組み込む内容として継続して検討することとした。

E 結論

E-I 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

E-I-1 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理

国立医薬品食品衛生研究所の薬品部に掲載しているサクラミル原薬 S2 モック^{*})において紹介している遺伝毒性不純物の管理戦略をベースに、本研究による遺伝毒性不純物の理解の一助となる資料の作成、管理戦略手引きの作成、治験期間に応じた治験届モックの作成を実施した。治験届モックは、想定される治験届を可視化し、規制当局および製薬企業の薬事システムの構築に資することを目的としている。今後、国立医薬品食品衛生研究所 HP 等で公開し、広く実現可能性について検討する必要がある。ICH M7 は比較的時期をおかずに Step 4 合意に達することが予想され、早急な対応が必要である。

E-I-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

製造方法のライフサイクルマネジメントの一つとして、原薬製造における攪拌操作

を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力 (Pv 値) を開発時に検討し、Pv 値で製造方法を記述することにより、合理的な薬事規制が可能になると考えられた。

E-II 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

E-II-1 管理戦略の概念整理と GMP 施行通知における「バリデーション基準」

ICH Q-IWG の議論と並行し、具体的な課題を実験データを含め、事例研究を進めてきた。今回の調査で、PV のライフサイクルアプローチの概念を含む管理戦略に係る概念の基礎的な整理ができたと考える。これらを参考にし、GMP 施行通知バリデーション基準改訂の論点をまとめ、改訂案作成に貢献した。

一方、分析法の開発における QbD のコンセプトの適用は、リスクの低減された頑健な分析法の開発を促進する。同時にライフサイクルで継続的に分析法の改善、変更をすることは、最新の科学による進んだ管理への移行を促し、医薬品の品質確保に貢献すると考えられる。今後は、本研究を通して課題と考えられた点について検討を継続することが必要と考えられた。

E-II-2 PAT の製剤工程管理への適用事例研究

ICH Q トリオのコンセプトについて Q-IWG の議論と並行し、具体的な課題を実験データを含め、NIR などの事例研究を具体的に進めてきた。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

けではなく、国内においてより進んだ品質マネジメント、品質管理への取り組みを促進する事に貢献すると考える。また、今後の国際調和、医薬品品質のより一層の向上に対しても、貢献する成果であると考え。今後、本年度の研究成果を踏まえながら、サクラ開花錠 Mock CTD 作成を実施する予定である。

F. 健康危険情報

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

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

原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

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

日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)は、医薬品規制に品質システム概念を導入し、最新の科学と品質リスク管理(QRM)に基づく、開発から市販後まで一貫した品質管理システムを導入し、規制の柔軟な運用を可能とする政策を打ち出した。その主要な柱がクオリティーバイデザイン(QbD)と呼ばれる開発手法であり、開発段階における QRM の活用、プロセス解析工学(PAT)による製造過程の科学的な解析と制御及びデザインスペースの設定などが積極的に実施されつつある。

QbD の概念は製造プロセスの構築のみならず、試験法の開発や安定性評価にも拡張されつつあり、従来の画一的な規制は変更が求められようとしている。一方で、新しい科学の進展に伴い、金属不純物や遺伝毒性不純物 (GTI) に関するガイドラインが新たに作成中であり、製造方法や品質はより厳密な管理が要求されることとなる。

新薬は世界同時開発を志向する時代となっている。我が国は、日本独自の承認制度を踏まえつつも、国際的な新方針に対応し、科学的な品質管理を可能にする製品研究開発とその評価手法の確立が求められている。

本研究では原薬を対象とし、現在の原薬開発が直面する課題として、1. 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理および、2. スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述に関して研究を実施した。

1. 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理

不純物は医薬品の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる重要品質特性 (potential CQA) の重要な項目である。現在、遺伝毒性不純物や金属残留物が ICH (M7 および Q4D) で議論され、ガイドライン制定に向けた協議が行われている。遺伝毒性不純物に関しては米・EU ではガイドラインが発行され (米国はドラフト段階)、管理が実施されつつある。従来の品質ガイドラインは市販後の医薬品の品質を対象としているのに対して、遺伝毒性不純物に関しては、治験段階からの管理を求めているところに特徴がある。

ICH M7 ガイドラインが発行された後は、このガイドラインに基づき治験薬の遺伝毒性不純物に関する管理を規制当局に報告することが想定されるため、ICH M7 に対応し、規制当局に提出する治験薬の品質情報の種類と程度およびその提出方法に関して検討する必要がある。

ある。

本研究では、①米・EUにおける遺伝毒性不純物ガイドラインの解析、②ICH M7 ガイドライン Step 2 文書の解析と翻訳および、③ICH M7 ガイドラインに対応した治験薬の遺伝毒性不純物の管理戦略と規制当局への申請のあり方について検討した。③に関してはサクラミル原薬 S2 モックのシナリオを準用し、ICH M7 ガイドラインの治験の区分に応じて3種類の投与期間を想定し、それぞれの治験に必要な遺伝毒性不純物の管理戦略を構築し、さらに規制当局に提出する治験届のモック（案）を作成した。

2. スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

原薬の製造量はそのライフサイクルに応じて変動する（通常、販売開始直後は製造量が少なく、次第に増加し、その後、終売に向けて減少する）ために、規制当局に製造量に応じた製造方法の変更を提出し、審査を経るなどの薬事プロセスが生じることがある。本研究は、製造販売承認申請書の製造方法欄に製造プロセスをより科学的かつ合理的に記載をすることを目的とし、原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力（Pv 値）で記述することの妥当性を検討した。さらにこのパラメータを用いて製造プロセスを記述した場合の規制上生じる事項を考察した。

Pv 値を使用した製造プロセスの記述はスケール非依存的であり、薬事プロセスを合理化し得る可能性があること、また本パラメータの使用は ICH の Q-IWG が指摘する「影響が中程度のモデル」と考えられることから、モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約等を申請時に規制当局に提出すべきであること、GMP 査察が円滑に実施できる情報提供の手段を講じるべきであることが推察された。

分担研究報告書 1

高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理

研究協力者	山田 純	ファイザー(株)	
*長谷川 隆	大塚製薬(株)	黒田 賢史	武田薬品工業(株)
*中村 博英	合同酒精(株)	寶田 哲仁	持田製薬(株)
*長山 敏	ファイザー(株)	常松 隆男	(株)トクヤマ
*板倉 正和	塩野フィネス(株)	井伊 斉昭	セントラル硝子(株)
*鷺見 武志	住友化学(株)	岸本 康弘	日本ベーリンガーインゲル ハイム(株)
*小紫 唯史	塩野義製薬(株)	薙井 武	日本新薬(株)
*木田 仁史	旭化成ファーマ(株)	仲川 知則	大塚製薬(株)
*高木 和則	医薬品医療機器総合機構	林 明広	アステラス製薬(株)
*鈴木 浩史	医薬品医療機器総合機構		