

平成 24 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

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
-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 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 香取 典子

研究要旨

日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)は、最新の科学と品質リスク管理の概念を医薬品の製造及び承認申請に取り入れることを目的に、Q8、Q9 及び Q10(Q トリオ)ガイドラインを作成した。これにより、医薬品製造に他業種と同等の合理的な品質管理とコスト削減の道を開くと共に、規制の弾力的な運用が可能になった。しかし、我が国においては、Q トリオ概念の導入が滞りがちであり、これを踏まえた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ている。本分担では品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理、承認申請の事例研究を実施し、規制当局へ提出される申請書及び研究開発レポートの実物モデルの作成を行うと共に、より進んだ医薬品申請、製造管理のための指針を作成することを目的とする。具体的には Q8 ガイドラインに基づく Process analytical technology (PAT) の適用例として、近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) による連続的工程管理を検討し、さらに PAT の出荷試験への適用 (RTRT: Real Time Release Testing) として、含量均一性試験の適正なサンプルサイズと判定基準を評価した。また、Q9、Q10 ガイドラインに基づく管理戦略の事例について、ライフサイクルの視点からの取り組みを行うと共に、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研究した。

昨年度は、管理戦略の課題検討においては、製品ライフサイクルといった新しい概念から派生し、プロセスバリデーション (PV)、管理戦略においてライフサイクルの視点からの取り組みを行った。また、複雑にからむ用語や概念を整理し、正しく活用していくことの必要性も生じてきている。今回は管理戦略のライフサイクルの検討を行うと共に、これらを参考にし、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。さらに、QbD コンセプトの分析分野への応用は、分析法開発過程が製剤開発と共通しており、頑健な分析法の開発、分析法のライフサイクルにわたる継続的な改善を可能とすることが期待されることから、重要な課題として取り上げた。

また、NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、NIR を利用する際のリスクアセスメントの事例や、NIR のキャリブレーションやバリデーションに関し、モデル製剤を用いて事例検討を行った。さらに、PAT において課題となっている多数のサンプル数 (Large-N) による含量均一性試験に対し、統計学的手法を用いて欧米で採用されている試験法の妥当性について検討し、推奨されるべき判定基準を示した。今後承認申請書中に組み込む内容として、次年度の研究班においては、流動層造粒を用いたモデル製剤の事例を検討することとした。

研究協力者:

有安 葵	武田薬品工業(株)
伊藤 雅友	第一三共(株)、製機学会
今井 昭生	エーザイ(株)
上田博文	医薬品医療機器総合機構
大久保恒夫	大阪医薬品協会
岡崎 公哉	グラクソ・スミスクライン(株)
奥村 剛宏	武田薬品工業(株)
尾崎 恭代	アストラゼネカ(株)
尾山和信	医薬品医療機器総合機構
香川 仁	医薬品医療機器総合機構
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
斉藤 幸夫	医薬品医療機器総合機構
佐野 明子	大阪府
志岐 久美子	医薬品医療機器総合機構
菅谷貴紀	大阪医薬品協会
杉江 裕	ファイザー(株)
鈴木 祥吾	医薬品医療機器総合機構
高木 和則	医薬品医療機器総合機構
寶田 哲仁	持田製薬(株)
仲川知則	大塚製薬
長嶋孝司	医薬品医療機器総合機構
新妻 亮直	福島県
原 賢太郎	医薬品医療機器総合機構
檜山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所
福津 直人	第一三共(株)
船木 健至	塩野義製薬(株)
松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
丸山俊夫	グラクソ・スミスクライン(株)
三浦 剛	ブルカーオプティクス(株)
三ツ木 元章	医薬品医療機器総合機構
百瀬 亘	アステラス製薬(株)、製機学会
森末 政利	医薬品医療機器総合機構
山下恭示	日本製薬工業協会

A. 研究目的

日米 EU 医薬品規制調和国际会議(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[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 Q8-10 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施行通知における「バリデーション基準」への反映を試みる。また具体例として、近赤外吸収スペクトル法(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。

管理戦略研究の目的は、QbDアプローチにより開発した製品に対して、製品ライフサイクルを通じた管理戦略はいかにあるべきかを考察することにある。ICH Q-IWGの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)「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」[2]においては、管理戦略のライフサイクルの解説があり、管理戦略においてもその開発、検証、実践、継続的改善といった管理が必要となる。また、管理戦略は、製品ライフサイク

ルと密接に関連することから、単に管理戦略のみならず、PV と連動させて、製品ライフサイクルを通じてどのような管理が必要かを有機的に考えることが現実に即したものとなる。すなわち、Q-IWG の Q&A に記載されている“Lifecycle of process validation”とは、製品ライフサイクルに対応して行われるプロセスバリデーション(PV)のライフサイクルアプローチと考えられる。

PV のライフサイクルアプローチについては、FDA Guidance for Industry[3]や、EMA Guideline on Process Validation ドラフト[4]などにその流れが定義され、QbD の革新的な概念に伴って、この概念が重要となってくる。以上の状況を鑑み、初年度は品質実施作業部会(Q-IWG)Q&A[5]、PtC 等を通じて管理戦略の概念を整理するとともに、PV の各種ガイドラインを調査して、ライフサイクルの概念を整理することを試みた。これは、次年度以降、「サクラ開花錠」の QbD アプローチモデルに連動させて、製品ライフサイクルを通じた管理戦略事例を考察していく上で重要な位置付けにあると考える。

また、本検討内容を GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業へ反映することが重要な目的として位置づけられる。

QbDアプローチの分析法への適用の目的は次のとおりである。意図した目的に合う分析法を体系的に設計・開発するプロセスは、製剤開発と共通しており、ICH Q8 ガイドラインで示されている QbD コンセプトを適用することができると考えられる。分析法の開発段階から QbD コンセプトを用いることは、分析法の性能に影響を及ぼす因子の特定と理解に関する研究を促し、頑健な分析法の開発につながる。また、分析法の開発及び運用を通じて蓄積される知識に基づいた分析法の継続的な改善の促進が期待される。従来行われてきた経験に基づいた試行錯誤によらない体系的なアプローチによって開発される分析法は、より信頼性の高い結果を与えることから、高い水準で管理さ

れた医薬品の継続的な提供を可能とする。欧州製薬団体連合会(EFPIA)と米国研究製薬工業協会(PhRMA)は、分析法への QbD コンセプト適用に関するポジションペーパー[6]により、企業側からみた分析分野における QbD に対する考えとそのメリットを提示している。ポジションペーパーの中では、新たな概念として、製品の目標製品品質プロファイル(Quality Target Product Profile: QTPP)に対応する、分析法の目標プロファイルとして、目標分析法プロファイル(Analytical Target Profile: ATP)の設定が提案されている。さらに、この ATP の枠組みのもと、分析法の開発段階及び運用において蓄積される知識、並びに製造プロセスの向上や変化にもとづいて、分析法の継続的な改善、変更を促進することを提案している。[6, 7]

今年度の研究では、欧米で先行している分析分野における QbD の状況を調査するとともに、適用するにあたっての課題について調査した。

NIR の製剤工程管理への適用事例研究の目的は、サクラ錠 Mock CTD[8]の中で詳細には検討されなかった NIR の分析法バリデーション結果やスペクトル取得条件等の申請資料中への細かい記載方法について検討を行うことである。そのために、NIR を利用する際のリスクアセスメントの事例や、NIR のキャリブレーションやバリデーションのためにモデル製剤を用いて具体的に実施された製剤機械技術学会 PAT 委員会の事例研究を元に検討を行った。本事例では原薬としてアセトアミノフェンを選択し、直打標準処方を用いた NIR 適応のリスクアセスメントからメソッドバリデーションまでを検討対象とした。

RTRT における UDU 適用可能な Large-N 規格の目的は、以下のとおりである。NIR のような非破壊的測定法により、リアルタイムで Large-N 試料を測定することができ、その結果、従来の小さいサンプルサイズのロット出荷試験に比べ、推定精度が高い試験によって確実に品質の悪いロットを排除することが可能となる。しかし、今までの薬局方

に準じた出荷試験の判定基準をそのまま Large-N 試験に用いると、通常に比べ基準が厳しくなりすぎる等の問題が生じることが指摘されてきた。UDU 試験につき、既に欧米で公表されている Large-N 判定基準案を調査すると共に、推奨されるべき判定基準について検討することを目的とした。

RTRT 適用時の AF の記載事項の検討は、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 AF の記載事項は極めて重要と判断されることから、昨年度に引き続き RTRT 適用時の AF の記載内容を、特に打錠工程中の錠剤の製剤均一性を NIR により測定し、Large-N による判定基準を採用した場合の試験方法につき、最終的に Mock 中に盛り込むことを目的として事例研究を行った。

B. 研究方法

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」

管理戦略の概念整理と課題においては、管理戦略及び PV 並びにそれらと製品ライフサイクル概念の整理に際して、Q-IWG の Q&A 及び PIC 並びに FDA、EMA の PV に係るガイドライン、Q8～Q10[9～11]、サクラ錠 P2 モックアップ[8]精査することによって進めた。

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、上記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及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[6, 12～16]、資料の精査をすることによって進めた。

II-2 PAT の製剤工程管理への適用事例研究

NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、

製剤機械技術学会 PAT 委員会において構築された事例を用い、検量モデルを用いた事例として素錠中の主薬含量非破壊測定法及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非破壊モニタリング法を検討した。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[17～19]並びにガイドライン[20, 21]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の実施方法を検討した。また、分析法構築前に、実際の製剤製造フローを基に、最終的に NIR を用いて製剤製造のリスクが低減するような事例の検討を行った。

RTRT における含量均一性評価のための試料数と評価(Large-N)では、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、これまで PhRMA[22, 23]、EP[24]、FDA[25]から提案されてきた RTRT 用の判定基準を比較し、それぞれの試験規格の品質保証性能について OC 曲線を用いて比較検討した。

NIR による RTRT の AF 記載内容の検討では、打錠工程中の個々の錠剤の薬物含量を NIR により測定し、Large-N 判定基準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いて検討した。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。なお、具体的な事例としてはサクラ錠 AF Mock[8]、製剤機械技術学会 PAT 委員会の作成した記載例及び企業側から提案した簡潔記載モデルを用いた。

C. 研究結果

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」

管理戦略の概念整理と課題

1. 管理戦略の定義

管理戦略は、Q10 に次のように定義される。

「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環。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」

即ち、管理戦略は、管理の一環で、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(図 1)。

この定義自体は簡潔であり、実際に運用するために留意すべき点は、管理の一環とは何かをよく考慮することである。定義では、管理の一環(a set of controls)は、製剤開発の段階を経て導かれるパラメータや特性、インプロセスコントロール(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。

製剤開発では、開発段階の最初のリスク評価で高リスクと判断されたものについて、製造プロセスの開発(デザインスペースの設定等)を経てリスクを下げ、許容できないリスクが残存するものについては、更に管理戦略(単に製造工程やデザインスペースの開発だけでなく、IPC や Continuous Process Verification(継続的工程確認:CPV)を含めたモニタリング及びモニタリングからの制御への連動としての総合的な管理)の開発を経てよりリスクを下げ、商業生産に繋げるという動きをする(サクラ錠の事例:図 2)。ただし、デザインスペース設定も管理戦略の一環であることを Q8 EWG 専門家は指摘しており、製造工程開発から管理戦略の開発は始まっていることに留意しなければならない。

2. 製品ライフサイクルにおけるプロセスバリデーションと管理戦略

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、minimal approach と QbD

approach がとりうる。製剤開発ガイドラインに従って開発した場合、製品ライフサイクルを通じて品質を保証する必要があることから、PV の製品ライフサイクルとの関連を考慮する必要がある。

従来のバリデーション(Traditional validation)は、各 Qualification のステップを経て、最終段階で多くの事例では実生産規模で 3 ロット実際の製造工程を行う、いわばデモンストレーションランであり、最終的に連続 3 ロットの評価に適合すれば、その製品の技術移転または工程の適格性確認における評価は終了したことになる(図 3)。

しかし、製品ライフサイクルを通じて品質を担保するという新たな概念によれば、単に連続 3 ロットの適合だけで、製品品質が保証できるのかという問題に当る。米国 FDA は、これに対して、Guidance for Industry で、製品ライフサイクルを通じて Process Verification を行う概念を定義した。即ち、Stage 1 (Process Design)、Stage 2 (Process Qualification)、Stage 3 (Continued Process Verification)である。ICH Q-IWG は同様に、製品ライフサイクルに対する PV の取り組みを Q&A で定義した。該当する PV との製品ライフサイクルは、工程デザイン、工程の適格性確認、日常的工程確認により関連付けられていることを図 4 に示す。

各ステージ(本書では ICH で定義した製品ライフサイクルと連動した PV のライフサイクルアプローチの各段階を FDA Guidance for Industry にならってステージと称する)で実施することは主に以下である。

工程デザイン:製剤開発の段階(製造プロセスの開発から管理戦略の開発を経て、開発対象とする製品の品質リスクを低減する)

工程の適格性確認:開発された製造プロセスや管理戦略の「稼働」性能を検証する。製品ライフサイクルからこのステージがかかる場合も考え得る。

日常的工程確認(Stage 3:Continued Process Verification に相当):商業生産となった段階で、Q10 に基づくモニタリング、年次照査等を実施し、

継続的に製品品質を確認するとともに、品質リスクに応じて必要な改善を継続的に行う。製品の終結においては、製造プロセスが稼働していないことが推定されるが、市場に製品がある限り品質保証業務は引き続き残るので、Q10 としての活動は商業生産の段階と変わらないと考え、本研究では、この製品ライフサイクルも含めると考えた。

一方、EMA から公開されている Guideline on Process Validation ドラフト[4]でも、製品ライフサイクルに則した PV のライフサイクルアプローチについては、5.4. の Continued process verification during the lifecycle として、FDA ガイドライン[3]が定義する Stage 3 と同じ概念が記述されている。しかし、このドラフトは、その Scope が Dossier submission であることから、PV のライフサイクルアプローチを通じた記述ではなく、バリデーションの技術論的なアプローチの視点となっている。従って、現在の EMA Guideline ドラフトをみる場合、製品ライフサイクルの視点(5.4. Continued process verification during the lifecycle: Q10)と、技術的アプローチの視点(5.1. Traditional process validation, 5.2. Continuous process verification (CPV)、5.3. Hybrid approach: Q8)に切り分けて各章を読み分けることが重要である

PV のライフサイクルアプローチの視点から見た時には、5.4.章の Continued Process Verification の項に実施すべき事項が規定されており(以下)、これは、FDA や ICH で述べる概念と同様である。

- PV 後の商業生産時の段階: 商業生産時に管理された状態(state of control)であることをモニターする ⇒ “process trends”を収集・評価し、初期の PV の妥当性を確認するとともに管理戦略の変更の必要性を明確化する
- 定期的に ongoing process validation の更なる実施の必要性、頻度を評価し、プロセスの理解の程度やプロセスの稼働性能を考慮して妥当であれば、(管理方法を)変更する
- プロセスの理解を深めるために継続的改善

の一環として、サンプリングやモニタリングの間隔をより増すという手段もとりうる

- CPV の一部として品質に大きな影響を及ぼすモデルを用いている場合、そのモデルのライフサイクルにおける(稼働性能を)確認する(方法論(総論)を dossier に記載しておく)

3. EMA Guideline ドラフトに記述される PV の技術的アプローチと CPV

前項に触れたように EMA Guideline ドラフトに記述される PV の技術的なアプローチとして、5 章には、Traditional PV、CPV、Hybrid approach がある。Q8(R2)から、CPV を開発した製造工程以外は、traditional な PV のアプローチをとる(即ち、最終的に実生産規模で連続 3 ロットの適合が一般的に指導される)ことになる。CPV は PV のもう一つの手段[Q8(R2)では、PV の alternative approach と定義]であり、前項で述べたように単に連続 3 ロットの適合だけではなく、いわゆる Stage 3 において、商業生産を行う間モニタリングする手段となる。従って、Traditional PV の 3 ロットの概念とは異なる新たな概念であり、かつ、Q8(R2)の開発手法が、スケールが変わっても低リスクとなるように管理戦略を立てるものであることから、この PV の alternative approach としての CPV は、検証段階(承認要件としての)においてその回数とスケールはリスクに依るといことになる(後述 Hybrid approach)。

Hybrid approach は、Q8(R2)の補遺付録 1 に開発のアプローチがあるように、一般的にはある製品の製造プロセスを通して、Minimal approach と QbD approach (CPV をとる等)の複合の形をとるため、バリデーションにおいても Traditional PV と CPV の複合となりうる(図 5)。その場合のバリデーションのバッチサイズやバッチ数に対する要件は、上記に触れたように CPV の用いられ方によって異なる(原文: The validation requirements in terms of batch size and number of batches would depend on the extent to which continuous process verification

has been used.)。

しかし、バッチスケールについては、当該ドラフトの CPV の項に“The process should be verified on commercial scale batches prior to marketing.”とあり、その必要性について今後突っ込んだ議論を要する。

4. 製品ライフサイクルに則した管理戦略のライフサイクルアプローチ

EMA Guideline ドラフトでは別に述べたように Continuous Process Verification と Continued Process Verification の定義が併記されている。これらの定義には間違いがないものの、非常に似た用語であり、混乱を生じるため、Continued Process Verification を ICH Q-IWG で使用された ongoing process verification と変更するように検討が行われている。また、ガイドラインの表題に、承認申請用のガイドラインであることがあらわにわかるような文言を追加することも検討されている。管理戦略のライフサイクルアプローチは PtC に記述されるが、その前に Q10 の記述から整理したい。

Q10 には、PQS (Pharmaceutical Quality System) の4要素の内、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステムの項に管理戦略が触れられている。製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステムは、製造プロセスや製品品質が管理できた状態であることを確認するのが目的であるので、管理戦略はその目的を達成するツールとしてこの項に触れられている。Q10が説明する製品ライフサイクルにおける管理戦略の意義は、同ガイドラインの表 I のとおりである(以下表 I 抜粋)。

医薬品開発段階

- 開発の全期間を通じて生成される製造プロセス及び製品の知識並びにそれらの期間を通じて実施される製造プロセス及び製品のモニタリングは、製造における管理戦略の確立に用いられる。

技術移転段階

- 移転及びスケールアップ活動の間に得られる知識は、管理戦略をさらに開発する上で役立ち得る。

商業生産段階

- 管理できた状態での稼働性能を保証し、及び改善すべき分野を特定するために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングに対する十分に規定されたシステムが適用されなければならない。

PtC に解説される管理戦略のライフサイクルアプローチの概要を以下に掲載する。

管理戦略の開発

- 治験薬の製造時に開発～実施
- 新たな知見とともに商業生産用に改訂

管理戦略の継続的改善

- 経時的なデータ傾向の評価やその他の新たな知見に応じた改善
- モデルの継続的適切性を保証するための維持、更新システム

管理戦略の変更マネジメント

- 規制上の手続き
- 外部委託作業への注意

これらの情報から、製品ライフサイクルに管理戦略及び PV のライフサイクルアプローチを関連付けて考察すると図 6 のようになると考えられる。

Q10 では、技術移転段階でさらに管理戦略の開発の可能性を述べているが、実際の事例に落とした時の実現性については、今後、議論する必要があると考える。

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 Q7 (原薬 GMP) には「プロセスバリデーション」

ン(PV)とは、設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。」と定義されている。また「予測的及びコンカレントバリデーションに関しては、3回の連続して成功した製造ロットを一つの指標として使用すべきである。」との記載もある。この記載によって、3回の生産がPVのゴールのように読めそうではあるが、「システム及び工程は、それらがなお妥当な状態で作動していることを確認するために定期的に評価すること。」と管理された状態を保つことを求めている。Q7は原薬を対象にしているものの、プロセスバリデーションの基本的要件を簡潔に述べている。

ICH Q8(R2) (Manufacturing Process Development 2.3)には、「製造工程開発の検討は製造工程の改善、工程バリデーション、継続的工程確認*(適用される場合)、及び必要な工程管理の論拠となるべきものである。」という記載があり、「製造工程開発の検討」がバリデーションの論拠になることを挙げている。また、ICH Q8(R2)には、「継続的工程確認(Continuous process verification)：製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する、工程バリデーションの代替法。」という用語(Glossary 3)が掲載されている。この記載が後に述べるように、誤解を生んだように思われる。

ICH Q10(3.1.2 Tech Transfer)には、技術移転活動の目標は、製品実現を達成するために、開発部門と生産部門の間及び製造サイト内またはサイト間で製品及び製造プロセスの知識を移管することである。この知識は、製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーションの取り組み及び続行していく継続的改善の基礎を形成する。」とあり、「技術移転」の重要性を強調している。

また、ICH Q10(1.6.1 Knowledge management)には、「知識の入手源は、既存の知識(公有財産または内部文書)、医薬品開発研究、技術移転活

動、製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデーションの検討、製造経験、イノベーション、継続的改善及び変更マネジメント活動を含むが、これらに限定されない。」とあり、「製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデーションの検討」が知識源となることを強調している。

ICH Q-IWGのQ&Aには、「ICH Q8、Q9及びQ10を用いたプロセスバリデーションの方法として、どのようなものが適切か。」との問いに対し、「プロセスバリデーションの目的は、ICH Q8、Q9及びQ10を用いた場合でも変わらない。プロセスバリデーションの主な目的は、ある製造プロセスにおいて、予め設定された品質基準に適合する製品が得られることを検証することであることに変わりはない。ICH Q8、Q9及びQ10は、製品の重要品質特性、デザインスペース、製造プロセス及び管理戦略を規定するための体系的方法を提示するものである。この体系的方法から得られた情報は、初回商用生産バッチの製造前、あるいは製造時に実施する各種検討の種類及び対象を特定するために活用することができる。初回商用生産時やその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とした製造プロセスの変更に、従来のプロセスバリデーションに代わる方法の一つとして、継続的工程確認[ICH Q8(R2)の用語集に記載された定義を参照]をプロセスバリデーション実施計画に適用することができる。」とし、ICH Q8、Q9、Q10のもとでもプロセスバリデーションの基本要件は不変であることを強調している。

また、「リスクマネジメントと継続的工程確認により得られた情報により、ICH Q8、Q9及びQ10の下での頑健な継続的改善の取り組みがどのようになされるか。」という質問に対しては、「製品自体と同様、プロセスバリデーションにもライフサイクル“Lifecycle of process validation”がある(工程デザイン、工程の適格性確認、日常的工程確認)。初回商用生産バリデーションバッチの製造前にリスクアセスメントを実施することにより、目標とする高

い水準で商用生産工程の頑健性が保証されていることを示す際に、特定の対象及びデータが必要となる領域を明確にすることができる。継続的モニタリング(例えば、CPVを通して)により、さらに、工程の一貫性の実際の保証水準を示し、製品の継続的改善の根拠を提示することが可能となる。工程管理された状態を維持するために、製品ライフサイクルの全期間を通じて ICH Q9 の品質リスクマネジメントの手法を適用することができる。」とし、「プロセスバリデーションも、製品ライフサイクルの一要素である」ことを確認し、品質リスクマネジメントの適用を求めている。

プロセスバリデーション/CPV の PtC には、「これらの留意事項は、ICH Q8(R2)、Q9 及び Q10 の原則を使用し、他に取得可能なプロセスバリデーション手法をいかに後押しできるかを示すことを目的としており、原薬及び製剤に適用できる。これらは CPV などの、製品のライフサイクルを通したより総合的なプロセスバリデーション手法を意識している。」とあり、「プロセスバリデーションの主要な目的は、あらかじめ規定した品質基準に適合する製品をある工程によって恒常的に得られることを確認することである。これは従来の手法、CPV、あるいはこれらの組合せなどの様々な方法で実現できる。プロセスバリデーションについては、地域ごとに薬事規制上の扱いが異なる。しかしながら、本文書の考え方は、これに係る品質リスクマネジメントの原則を適切に使用する場合と同様に、広く受け入れられる。」という記載がある。

これらの ICH 文書からは、「徹底した製品理解をもとに設計された製造工程が設定され、その知識・技術が工場に移転されること。工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。」という国際調和された期待がうかがえる。

2. 国際的議論の経過、誤解及び統一見解

ICH Q8、FDA のプロセスバリデーションガイド、

ICH Q10、ICH Q-IWG の QA/PtC、EMA のプロセスバリデーションガイドドラフトはおおよそ、この順に発行された。それぞれが、国際的な議論の進展に貢献した。しかし、記載内容により誤解が生じたことは否めない。以下に誤解発生及び統一見解への努力についての経緯説明を試みる。

ICH Q8(R2) には、「CPV:製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する、工程バリデーションの代替法。」という用語(Glossary 3)が掲載されている。「工程バリデーションの代替法」という記述に関し、ICH Q-IWG に参加した日米欧の GMP 行政当局代表からは、「CPV」をプロセスバリデーションに取り替わるものでもないし、国際的に合意された PV の定義(例えば ICH Q7 のもの)にも一致しない。」という確認がされた。Q8 の専門家へ確認をしたところ、「CPV が PV の手法として用いられることを願った」というコメントが得られている。また、PV に責任のある GMP 当局者は Q8 には参加していなかったため、各極の GMP の要件を精査した上での記載ではなかったことがうかがえる。CPV の定義として読み取れるのは「製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する」の部分だけであり、また、継続的の英語原語は continuous であり、continual ではないことに注視すべきである。ICH Q-IWG では、Q&A 及び PtC を通じ、「製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する」部分について説明を追加した。

FDA のプロセスバリデーションガイドは、国際的期待を3つのステージに分けた解説し総合的な指針として非常に有用なガイドではあるものの Stage 3 に当てはめられた continued process verification phase という用語が ICH Q8 で定義された continuous process verification (CPV)と混同されることがあった。非英語圏に配慮して、continued process verification phase ではなく、例えば、ICH Q-IWG が用いた ongoing process verification phase を使用すべきであったように思われる。

また、FDA は、従来の3ロットの要件から3ロッ

トを明示しないという決定をしたため、3 ロット未満あるいは 3 ロット以上を要件にしたという誤解も生じているようである。FDA 担当者によれば、『管理された状態』を保つ活動が希薄であることを懸念した結果、3 ロットを明示しないこと決めたとのことである。

開発ステージ(GMP は適用しないと明示してあるものの)も GMP 査察対象になるという誤解が生じ、CPVを要件化したという誤解も複数回耳にしている。

EMA のプロセスバリデーションガイドラインは Pharmaceutical Development Q8 の詳細なガイドラインと捉えるべきであるのかかわらず、欧州 GMP 当局発行のガイドラインとの誤解がある。これが名前に起因する誤解であるが、欧州当局者は歴史的にこの名前を使用しているため名前の変更はしないとのこと。ただし、誤解の存在を指摘され、文書の目的を名前から明らかにわかるような工夫をすとのことである。

EU 当局者は FDA のガイドを研究し、また ICH Q-IWG の QA 及び PtC を導入
現在案には

Continued Process Verification:

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

Continuous Process Verification:

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated.

(ICH Q8)

との定義を掲載しているものの、Continued Process Verification に対しては前述したとおり ongoing process verification など混同が無い用語の採用を検討している。

上記の誤解はあったものの、「徹底した製品理解をもとに設計された製造工程が設定され、その知識・技術が工場に移転されること。工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された

上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。」という国際的な期待は再度確認されている。

3. バリデーション基準の問題点、改訂の方針

前回(平成 17 年)の改訂では以下の点が思い起こされる。

- 適格性確認の一部を採用
- 工業化研究は GMP 適用ではないことを書き込む
- ライフサイクル:『品質の照査』を GMP 全体に要件化できないため、『工程の定期照査』を導入
- 重要工程の表の改訂せず
- Continuous Process Verification (継続的工程確認 Q8) の記載は見送った

プロセスバリデーションの国際的期待、現行の基準を比較精査し、以下の方針に到達した。

改訂の方針:

- 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

4. 改訂案に盛り込んだ主要論点

基準の冒頭部分に、『品質リスクを考慮し、実施すること』を追加した。

(バリデーションの目的)の項には従来からの『期待される結果を与えることを検証し、文書化することにより、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造する』という定義を変更せずに記載し、『目的を達成するために、医薬品開発及び日常的な工程確認、定期的な製品品質照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活

用すること。必要な技術移転を実施。』という記載を追加することにより、ライフサイクル、技術移転をGMPの通知として初めて導入した。

(実施対象)の項では、対象を『設備、システムまたは装置、製造工程、洗浄作業』と示し、システム要素を明確に記載した。

(手順書)の項においては、『バリデーションが必要な設備等、製造工程及び洗浄工程は製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮した、製造業者等が自ら特定する』とし、リスクマネジメントを適用した自主的・主体的な手順の構築を求めた。また、『製造業者等の全体的なバリデーションの方針』などの項目を追加した。

(バリデーション責任者の責務)の項では、『大規模プロジェクトにおいてはマスタープランが有用』とし、現在日本国内で多用されている「マスタープラン」を言及することとした。さらに、『発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること』という記載をし、主体的な運営を求めた。

(バリデーションの実施)の項では、『適格性評価(DQ、IQ、OQ、PQ)』をICH Q7に記載されているとおり新たに追加した。

『プロセスバリデーション(PV)』という表現を国内通知としては初めて用いた。(表記変更)

『検証の方法は原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し、またはそれと同等以上の手法とする』とし従来の手法に加え、「継続的工程確認」などの新しいバリデーションの方法を用いた手法を取り入れられるように記載した。予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの記載は残したものの、回顧的バリデーションは削除した。

『洗浄バリデーション』の項目は実質従来どおりの記載とした。

『再バリデーション』の項には、“バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認す

るため。その必要性、時期・項目は製品品質の照査または製造の結果などを考慮し決定。無菌性保証に関わるバリデーションは製品品質の照査の結果にかかわらず実施”とし、今回要件化された『製品品質の照査』を『再バリデーション』に利用できることを導入した。

5. GMP 事例集への提案

基準には書きこむべきではとした how to あるいは、基準に新規に記載した概念に対する説明を事例集に盛り込むこととした。本検討分科会が作成した事例案を添付資料に示す。

QbD アプローチの分析法への適用

1. Analytical Target Profile コンセプトの適用

ATP は、分析の目的に応じて事前に規定される分析法の性能に対する要求仕様であり、適切な分析能パラメータと判定基準からなる。分析法の設計、開発は、この規定された ATP を基に行われる。ICH Q2A 分析法バリデーションのガイダンスでは、試験法のタイプによって評価すべき分析能パラメータ及び実施方法についての指針は示されているものの、判定基準及びその設定方法については示されていない。ATP コンセプトのもとでは、目的に応じ、妥当性について十分に検討された分析能パラメータと判定基準が事前に規定されることから、開発される分析法が適切であるか否かは、この ATP の設定によることになる。規定された ATP を満たす分析法であれば、分析法の種類に関わらず、意図した目的を満たすことができる。そのため、申請時における審査の対象は、従来の個々の分析法から、ATP とその妥当性についての評価に重点がおかれることになると考えられる。

2. リスクアセスメント手法の活用

ICH Q9 で示されているリスクマネジメントの原則は、分析法開発においても製剤開発に関するガイドライン(ICH Q8)と同様に適用することができ

る。リスクアセスメントは、分析法の設計、開発及び運用の全ての段階において適用することができ、分析法の設計段階においては ATP を満たす適切な分析手法の選択、分析法の開発においては各因子の評価とそのリスクの軽減、マネジメントに活用できると考えられる。リスクアセスメントの手法には種々の方法が活用できるが、その実施にあたっては、開発された個々の分析法に関する知識のみならず、すでに蓄積されている分析手法に対する知識や経験を使用することが適切である。

3. 分析法因子の検証と Method Operable Design Region (MODR)

分析法の個々の因子(例:HPLC 法の移動相 pH、移動相の有機溶媒濃度など)の影響を検証し、分析法の性能に影響を与える因子を特定することにより、分析法の理解を深めることができる。検証にあたっては、従来の手法による一変量毎の検証(one factor at a time:OFAT)の他、複数の因子を同時に検証することが可能な実験計画法(DoE)を用いることができる。適切な DoE を用いることにより、各分析法因子間の交互相互作用についても検証できることから、QbD コンセプトのもとでは Method Operable Design Region (MODR)を提案することも可能と考えられる。MODR とは、分析の性能に対する影響が ATP を満たす範囲で許容可能な分析法の因子の変動領域を示すものであり、製剤開発におけるデザインスペースに相当する。そのため、MODR で示された領域内における分析法因子の変動及び変更は、分析法の性能に影響を及ぼすことはなく、常に ATP を満たすことになる。したがって、適切に確立された MODR の提案は、試験法の変更審査に対して柔軟性をもたらすと期待される。

4. 管理戦略

恒常的に品質を保った医薬品を市場に供給するためには、開発された分析法が、目的に応じて

設計された意図した性能を保ち、管理された状態にあることが求められる。日常の使用において、分析法が ATP を満たすことを検証するため、その性能を検証できる管理法を設定することが重要である。これは、試験方法のシステム適合性と同時に実施することができ、適切な評価法と妥当な判定基準を組み込むことにより実施することができる。システム適合性試験の一部として、例えば、標準サンプル等の測定を組み入れて分析法の性能を確認すること等も有用と考えられる。蓄積されるデータを定期的に評価することも重要であり、分析法の性能を回顧的に評価することにより、適切な対応の立案と実施を促し、リスクの低減を図る機会を与えることに繋がる。

5. 製品ライフサイクルマネジメントと継続的改善

分析法を運用する中で蓄積される知識や経験に基づいて、分析法の修正、変更が望ましい、もしくは必要とされることがある。すなわち、分析法が使用される環境の変化や、プロセスが最適化されるもしくは変更されることによって分析法の修正や変更が適切と考えられることがある。新たなコンセプトである ATP の枠組みにおいては、分析法の変更は ATP を満たせるか否かに沿って評価される。必要な変更が加えられてもなおその分析法が ATP を満たすと判断された場合は、分析法が意図した目的に適合していることから、その変更は許容されることになる。一方で、変更により分析法が ATP を満たさなくなった場合、その分析法を用いて管理を行うことは適切ではなく、ATP を満たす新たな分析法の開発が必要となる。

分析技術や科学は常に進歩している。ATP の枠組みにおける分析法のライフサイクルマネジメントは、最新の科学を取り込む機会を与え、高い技術、科学水準での管理への改善を促進するものと期待される。分析法の変更、例えば HPLC 法から UHPLC 法への変更等は、より高い水準での管理する機会を生むことが可能となり、医薬品の

提供を受ける患者の利益に繋がる。

II-2 PAT の製剤工程管理への適用事例研究

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。また、処方に関しては表 1 に示すようにアセトアミノフェンを 10%含んだ乳糖水和物ベースの標準処方として検討を進めた。リスクアセスメントの実施方法として、a) - e)の 5 段階の Stage においてリスクアセスメントを行った。

a) 初期リスク評価 (Preliminary Hazard Analysis: PHA^{*1})

b) 製造工程開発前のリスク評価 (Failure Mode and Effect Analysis: FMEA^{*2})

c) 製造工程開発段階のリスク評価 (FMEA^{*2})

d) 製造工程開発後のリスク評価 (FMEA^{*2})

e) 管理戦略適応後のリスク評価 (FMEA^{*2})

^{*1} 予備危険源分析

^{*2} 欠陥モード影響解析

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。

また、直打法の製造フローを考える際の製造の流れを下記に示した。混合工程並びに打錠工程の管理として NIR を用いるため、フィルムコーティング工程についてはリスクアセスメントから外し、フィルムコーティング工程までに発生するリスクについてリスクアセスメント結果として纏めることとした。表 2～表 6 に各段階におけるリスクアセスメント結果を纏めた。初期評価 (PHA) において、原薬並びに添加剤の受け入れ工程、混合工程 (滑沢剤

以外)、移送工程について、含量均一性並びに含量について高リスクと判断された。直打法を採用しているため、工程中の顆粒の偏析が原因で生じる含量均一性並びに含量の異常についてリスクが高いと判断した。

- 原薬及び賦形剤の受け入れ工程
- 混合工程 (滑沢剤以外)
- 混合工程 (滑沢剤)
- 移送工程
- 打錠工程
- (• フィルムコーティング工程)

製造工程開発段階のリスク評価の中で、取得されたデータに基づき、予想されるリスクについて詳しい解析を行った (表 4 参照)。

- 原薬粒子径
ある粒子径以上では、含量均一性に影響を及ぼすことが確認された。
- 賦形剤粒子径
造粒乳糖の粒子径は含量均一性に影響を及ぼさないことが確認されたため、重大性及び発生確立が低下した。
- 混合時間
混合時間が混合均一性に影響を及ぼし、ひいては含量均一性に影響を及ぼすことが確認された。
- 滑沢剤混合時間
滑沢剤混合時間が混合均一性に影響を及ぼし、ひいては含量均一性に影響を及ぼすことが確認された。
- 移送方法
移送方法の違いが含量均一性に影響を及ぼすことが確認された。
- フィーダー方式
フィーダー方式の違いが含量均一性に影響を及ぼすことが確認された。

- ・ フィーダー回転数
フィーダー回転数が含量均一性に影響を及ぼすことが確認された。
- ・ 打錠速度
打錠速度が含量均一性に影響を及ぼすことが確認された。
- ・ 打錠圧
打錠圧が含量均一性及び含量に影響を及ぼすことが確認された。

リスク優先数が 40 以上と判断された項目をリスクが高いとして判定し、製造工程開発段階では、製剤均一性に対し、原薬粒子径(48)、混合時間(48)、打錠圧(40)並びに含量に対し、打錠圧(40)がリストアップされた。

次に、製造工程が開発された後、再度リスクアセスメントを行い、詳しく解析を行った(表 5 参照)。

- ・ 混合時間
混合均一性を確保出来る混合時間が判明したため、発生確率が低下したが、同じ混合時間で継続的に管理しようとする混合均一性を確保出来ないリスクが存在する。
- ・ 滑沢剤混合時間
混合均一性を確保出来る混合時間が判明したため、発生確率が低下したが、同じ混合時間で継続的に管理しようとする混合均一性を確保出来ないリスクが存在する。
- ・ 移送方法
空気輸送をやめ、重力落下式を採用することで発生確率が低下した。
- ・ フィーダー方式
ダイフィーダーを選択することで、発生確率が低下した。
- ・ フィーダー回転数
含量均一性判定値が最低となる回転数を設定することで発生確率が低下したが、同じフィーダー回転数で継続的に管理しようとする含量

均一性の規格を満足しないリスクが存在する。

- ・ 打錠速度
含量均一性判定値が最低となる打錠速度を設定することで発生確率が低下したが、同じ打錠速度で継続的に管理しようとする含量均一性の規格を満足しないリスクが存在する。

製造工程開発段階に、リスク優先数が 40 以上と判断された項目に関し、製造工程開発後、製剤均一性に対し、最適な混合時間を設定することにより、発生確率が 4→3 に減少したため、混合時間のリスク優先数が 40 を下回り、High から Middle にリスクが下がったが、いまだに 36 と高い値のままであった。また、打錠圧の変動を目安に製造し続ける場合、顆粒の偏析並びに原薬粒子径の違いにより、含量均一性並びに含量がばらつくリスクが存在するため、製造工程開発後も打錠圧のリスク優先数は下がらなかった。

製造工程開発後も含量均一性並びに含量に対して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(表 6 参照)。

- ・ 原薬粒子径
原薬粒子径を受け入れ規格として設けることで、発生確率及び検出性が低下した。
- ・ 混合時間(PAT 適応)
In-line NIR による原薬混合均一性管理を行うことで、混合終点を科学的に決定出来るため、発生確率及び検出性が低下した。
- ・ 滑沢剤混合時間(PAT 適応)
In-line NIR による原薬混合均一性管理を行うことで、混合終点を科学的に決定出来るため、発生確率及び検出性が低下した。
- ・ フィーダー回転数(PAT 適応)
At-line NIR もしくは On-line NIR を用いることで、製剤均一性並びに含量管理を行うことで、逸脱発生前に工程を停止することが出来るため、発

生確率及び検出性が低下した。

- ・ 打錠速度 (PAT 適応)

At-line NIR もしくは On-line NIR を用いることで、製剤均一性並びに含量管理を行うことで、逸脱発生前に工程を停止することが出来るため、発生確率及び検出性が低下した。

- ・ 打錠圧

P 制御及び P-W 制御を実施することで、質量制御が正確に出来るため、発生確率が低下した。

表 7 に製造工程開発前～管理戦略適応後にわたる、リスク優先数の変化を示した。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、含量均一性並びに含量に関するリスクは High 並びに Middle から Low に減少した。

2. NIR メソッドの構築

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に関し、例えば、Large-N サンプルを取り扱う際の規格に C2:75%～125%を逸脱するサンプルの数を定義する場合、75%～125%の含量予測が可能な検量モデルを構築することが望まれる。
- ・ 複数の原料が混合されて製造されている製剤の NIR 吸収ピークは、種々の官能基由来のピークが複雑に重なりあったブロードなピークとなるため、目的とする成分に特異的なバンドを抽出する過程で、多変量解析手法を利用する。中でも、錠剤中の主薬含量測定法のように定量を目的とする検量モデルを構築する場合は、PLS (部分最小二乗法) を用いる。
- ・ 原薬量のみを変動させたサンプルを用いて検量モデルを作成するのではなく、打圧(錠

剤硬度) や錠剤質量を変動させたサンプルを組み込み、堅牢な検量モデルを作成する。パラメーターを変動させる際、検量モデル作成に必要な錠剤数が多くなり過ぎないように、DoE を用いて、効率良く検量モデル作成用の錠剤を準備することが必要になる。今回は、表 8 に示す 5 因子を抽出し、5 因子 3 水準最少実験計画 (23 実験) を用いて検量モデル作成用の錠剤を準備した。

また、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、混合過程におけるスペクトルの変動の収束をリアルタイムにモニター可能な、検量モデルを構築しなくてもよい(モデルフリーな)手法の採用が通例である。これは混合中に取得された NIR スペクトルと破壊試験結果から検量モデルを作成するためには、NIR スペクトルと同じタイミングで抜き取られた混合粒の破壊試験結果が必要になるが、混合機が動いている途中混合粒を抜き取ることが出来ないからである。今回は、モデルフリー手法の一例として MBSD (Moving Block Standard Deviation) を用いた。

堅牢な NIR メソッドを効果的に構築するためには、開発段階にて取得される種々のデータを効率良く用いることが望ましい。QbD 申請を行う場合、リスク抽出並びに DoE 検討を体系立てて幅広い条件で実施するが、その過程で様々な製造条件により得られたサンプルのデータを取得出来るため、製剤開発と連動した NIR メソッド構築が可能というメリットがある。

3. 分析法バリデーション

構築した NIR メソッドを含めた試験法の性能を検証するために、分析法バリデーションが重要な役割を担う。分析法バリデーションの実施項目並びに基準は、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。検証方法の一例を、以下に示す。

- 特異性: 検量モデルの潜在変数が適切に測定対象を捕らえていることを評価する
- 真度: 予測標準誤差を評価する
- 併行精度: 3 濃度における繰返し 3 回測定時のバラツキを評価する
- 室内再現精度: 測定者間差及び日間差を評価する
- 直線性: 相関係数、y 切片、傾きを評価する
- 範囲: 真度、精度、直線性が確認された範囲を評価する
- 頑健性: 環境温湿度、試料温度、試料の設置方法、ランプ交換、暖気時間、試料厚みの影響を評価する

混合均一性のモニタリング法では、一般的に特異性、併行精度及び頑健性について検証する。検証方法の一例を、以下に示す。

- 特異性: 測定対象に特徴的な吸収バンド使用していることを評価する
- 併行精度: 複数バッチ繰返して混合した際の、数水準の混合時間における判定が参照法による判定と同等であることを評価する
- 頑健性: 環境温湿度、試料温度、試料測定位置、装置取り付け方法、ランプ交換、暖機時間の影響を評価する

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実施する検証項目を適切に設定することが有用である。

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「6.02 製剤均一性試験法」として記載されており、サンプルサイズは 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。判定基準は、含量の平均と標準偏差から合格判定値 ($AV = |M - \bar{X}| + ks$) を計算し、判定値が規格値 (通常 15.0%) を超えない場合を適合とする計量試験と、表示量から 25% を超える偏差を持つ製剤 (outlier) の数がゼロでなければならないという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 を用いた RTRT にそのまま適用すると、不具合が生じる。つまり、outlier の出現によってバッチが不合格になる確率は、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ためである。この問題に対し、米国 PhRMA 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。

JP16 6.02 製剤均一性試験法

判定基準

計量試験 (parametric) :

$$\begin{aligned} \text{判定値} &= |M - \bar{X}| + ks \\ \text{判定係数: } k &= 2.4 \text{ (n=10)} \\ &= 2.0 \text{ (n=30)} \end{aligned}$$

計数試験 (nonparametric) :

$$c2 \text{ (許容個数)} = 0 \text{ (}\pm 25\%, \text{ n=30)}$$

2. 米国 PhRMA の提案した Large-N 判定法

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調和 UDU 試験法 (日本薬局方収載規格) の代替法、「Large-N」法 [22] を 2006 年に、「Modified Large-N」法 [23] を 2009 年に提案した (表 9 参照)。

これらの方法は表示量から 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 段階の計数試験である。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。

3. 欧州 EP の採用した Large N 判定法

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、2011 年に Draft、2012 年に正式版をリリースした[24]。正式版は EP の Supplement 7.7 に「2.9.47.」として、従来の「2.9.40. Uniformity of Dosage Units」とは異なる項目として記載された。2.9.47 ではサンプルサイズが 100 以上の場合を対象とし、Alternate 1 または Alternate 2 のどちらかを選択する方法を示した。EP の 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 \pm 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 種の計数試験(c1 の規定、c2 の規定)の組合せである。最初に出した Draft に対し正式版では大きな判定基準の見直しが行われた(表 10)。正式版は Draft に比べ計量試験は厳しく、計数試験は緩くなっている。なぜこの様な変更が正式版で行われたかについては、含量の分布が正規分布しない時により厳しくなるように、また市販後に通常のサンプルサイズで試験を行った時に不適になるリスクを小さくするように判定基準を定めたと説明されている。

4. 米国 FDA の提案する Large N 判定法

米国食品医薬品局(FDA)は 2011 年の PQRI ワークショップ及び 2012 年の米国薬学会(AAPS)年会において、許容限界(tolerance limit)を理論的背景とした the parametric two-sided tolerance interval (PTSTI) と parametric two one-sided tolerance intervals (PTOSTI) を製剤均一性試験法の判定基準として提案した[25]。PTSTI と PTOSTI は調和 UDU 試験法の計量試験と概念的には同じ

理論を背景にしているが、許容できる coverage の設定を高くしているため、判定に用いる係数 K が調和 UDU 試験法より厳しくなっている。すなわち、調和 UDU 試験法の 1 回目 10 個における $k=2.4$ 、2 回目 30 個における $k=2.0$ が、FDA の PTOSTI では 1 回目 $k=3.12$ 、2 回目 $k=2.16$ と相当厳しくなっており、このコンセプトをそのまま PAT 適応時に応用することは、その根拠の妥当性も含めて、生産者に受け入れられるかどうか危ぶまれる。

5. 米国 USP の UDU への問題提起

米国薬局方(USP)は 2012 年に開催された Pharmacopeial Forum において UDU 規格について幾つかの問題提起を行っている[26]。現在 USP には様々な剤形について異なった試験法、判定基準が適用されているが、これらの判定基準を統一的なコンセプトの元に見直したいというのがこの問題提起の目的であると思われる。この中で PAT 適応への対応についての考察を行っているが、現行の UDU 規格とは異なる“large sample sizes”に対応した general chapter を新たに設定するつもりであると述べている。

6. 日本薬局方の対応

日本薬局方では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 月より立ち上げた。この委員会では製法の異なる製品を収載する場合のルールを定めると共に、日本薬局方の試験規格(出荷試験)と工程管理について概念・役割の整理を行い、医薬品申請と GMP 査察との関係性をも踏まえ、医薬品規制における日本薬局方の位置づけを明確にすることが目的とされている。PAT や RTRT 等における試験規格についても何らかの対応が取られることが期待される。

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。行政側及び企業側からの議論のポイントとしては、次のことが挙げられた。

1. 全般

<行政側>

- 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企業側のコミットメントとして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と考える。
- AF 中の【規格及び試験方法】欄における試験名は、各試験項目に一つとし(例:製剤均一性)、その中に RTRT を適用する場合としない場合を分けて記載すべきである(例:(1)インライン NIR、(2)HPLC)。

<企業側>

- 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。
- 申請時に AF 中に企業がコミットすべき内容は、例えば NIR 検量モデル*の継続的な性能確認及び改善の方針と基準の簡潔な記載(サマリー)である。
- AF 及び CTD に記載される初期モデルの知識が、行政とのコミュニケーションの基点となる。

2. システム適合性

<行政側>

- 「システム適合性」とは実際に品質試験を行う際に適切な状態を維持していることを確認す

るための試験方法と適合要件について規定したものであり、通常、一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われるべきであり、それが分かる様な記載とすべきである。

<企業側>

- 「システム適合性」に対する企業側の意見としては、システムの一部としての NIR 検量モデルは継続的な性能確認により適合性が示され、また測定時の異常はアウトライヤーとして検出されることから、例えば“機器メーカーの推奨する方法に従い、NIR 装置の自己診断を試験前に行う時、適合する”程度の記載が望まれる。

3. 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

<行政側>

- NIR 検量モデルを RTRT として用いる場合、AF 中には NIR 検量モデルの構築及びライフサイクルにわたるメンテナンスも含めた、実際に実施される内容が分かる記載が必要。

<企業側>

- NIR 検量モデルの構築及びライフサイクルにわたるメンテナンスに関する内容であることから、AF 中への記載には馴染まず、CTD 及び SOP 中のみに記載すべき内容ではないか。

* NIR 検量モデル:適切なキャリブレーション、バリデーションを通じて作成された、新たなサンプルスペクトルから予測値を得るために用いる定量モデル。

4. AF への記載内容の具体的事例

三種類の AF 記載モデルを一覧表としてまとめた(表 11)。表 11 に示す三種類の AF 記載モデルを基に議論を進めた。

D. 考察

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」

管理戦略の概念整理と課題

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、製品ライフサイクルに関連する 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、製品ライフサイクルに関連付けたより実際的な管理戦略の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 だけが管理戦略の対象でないがゆえに、より広い手法を対象とする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

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、「徹底した製品理解をもと設計された製造工程が設定され、その知識・技術が工場に移転されること。工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。」ことであることを確認した。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及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。

QbD アプローチの分析法への適用

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 MODR を構築する機会を与え、規制上の弾力性をもたらすものと期待される。

また、新たな概念である ATP によっても、規制上の弾力性が創出される可能性がある。ATP は、目的に応じた意図する分析の性能を事前に規定するものであり、審査の重点を How(method)から What(ATP)へ移行させることを志向している。これにより、分析法の変更、改善に伴う変更申請が簡略化される可能性があり、分析法のライフサイクル的アプローチにおける変更を促進するものと期待される。分析法を継続的に改善及び変更していくことは、最新の技術及び科学を取り入れる機会を与え、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たては、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。

II-2 PAT の製剤工程管理への適用事例研究

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、混合工程並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、含量均一性に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、含量均一性並びに含量に与えるリスクを低減した事例も示した。NIR のモデル構築における注意点も羅列したが、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与える自由度を確保することも必要になる。

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。

RTRT における含量均一性評価のための試料数と評価(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。このような背景から、Large-N の判定基準として望ましいのは PhRMA の「Modified Large-N」または EP の規格であるが、正規分布しない場合のリスクに対応できる EP の方法がより優れていると考えられる。また、EP の Alternative 1 及び 2 を比較すると、サンプルサイズが大きい場合は計数試験でも十分な精度が得られるため、企業側も運用し易い 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

RTRT 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、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。

昨年度に引き続き、特に「システム適合性」、「キヤリブレーション」、「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。

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、その場合、行政側は RTRT の適用により、工程内試験のみで出荷判定が実施されることから、従来の工程内管理及び最終製剤による出荷試験により品質が担保される状況とはリスクが異なり、より高度な製造工程の頑健性を担保することが必要であり、従って、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。

一方、企業側は AF が行政との“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、さらには新しい品質保証形態への移行の妨げになることを避けるために、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

ICH Q-IWG の議論と並行し、具体的な課題を実験データも含め、事例研究を進めてきた。今回の調査で、製品ライフサイクルと関連付けられた PV の概念、並びに管理戦略に係る概念の基