

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。さらに検討の過程で、一部にある誤解、及び解釈の明確化への努力も整理した。また、製剤開発に込めた思い・コンセプトを実現化するための手段として管理戦略は重要な役割をもつ。サクラ開花錠に対する管理戦略を完成させることによって、この役割を明確に示して行きたい。

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。ATP の概念のもと、分析法を開発し、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、医薬品の提供を受ける患者のみならず、企業及び規制当局にも利益をもたらすと考えられる。分析分野における QbD を推進するにあたり、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。

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、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える。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。

添付資料

「GMP 施行通知におけるバリデーション関係事例案」

参考文献

1. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

2. 平成 25 年 2 月 1 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡、ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」の改定について
3. Guidance for Industry, Process Validation : General Principles and Practices, US FDA, January 2011
4. Guideline on Process Validation (Draft), EMA/CHMP/CVMP/QWP/ 70278/2012-Rev1, 29 March 2012
5. 平成 22 年 9 月 17 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡、「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
6. Implications and Opportunities for Applying QbD Principles to Analytical Measurements ; Position paper from EFPIA ADS and PhRMA ATG, Pharm. Tech., 34 (2), 52, 2010
7. A Lifecycle Concept for Pharmaceutical analysis, European Pharm. Review, 16 (3), 32, 2011
8. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金、医薬品製造開発・承認の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究 重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究、品質に関する概括資料 P2 モックアップ(記載例)、2009 年 3 月
9. 薬食審査発第 0628 第 1 号、厚生労働省医薬

- 食品局審査管理課長通知、製剤開発に関するガイドラインの改定について、平成 22 年 6 月 28 日
10. 薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻発第 0901005 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知、品質リスクマネジメントに関するガイドライン、平成 18 年 9 月 1 日
 11. 薬食審査発 0219 第 1 号、薬食監麻発 0219 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知、医薬品品質システムに関するガイドラインについて
 12. A Lifecycle Concept for Pharmaceutical analysis, European Pharm. Review, 16 (3), 32, 2011
 13. Quality by Design for Analytical Methods. Pharm. Tech., 36 (10), 74, 2012
 14. The application of Quality by Design to Analytical Methods. Pharm. Tech., 31 (10), 142, 2007
 15. Design Spaces for Analytical Methods. Trends. Analyt. Chem. 42 (1), 157, 2013
 16. Development of Quality-By-Design Analytical Methods. J.Pharm. Sci, 100 (3) 797, 2011
 17. 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.
 18. USP 34 –NF 29 1st Supplement, “Near-infrared Spectroscopy”, 2011.
 19. Phr. Eur. 7.0 、 “Near- infrared Spectrophotometry”, 2011.
 20. 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.
 21. The Pharmaceutical Analytical Science Group, “Guidelines for the Development and Validation of Near Infrared (NIR) Spectroscopic Methods”, 2011.
 22. 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
 23. PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. 2009.
 24. Holte, O.; Horvat, M; the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes. Pharmaeuropal 2011, 23, 286-293.
 25. Shen M, Tsong Y. Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity. Pharmacopeial Forum. 2011; 37(1).
 26. Hauck W. W., DeStefano A. J., Tyle p., Williams R. L. Methods for Measuring Uniformity in USP. Pharmacopeial Forum. 2012; 38 (6).
 27. 「バリデーションの概念」ファルマシア、Vol.40、No.1、27-31、2004 年
- 研究成果発表
- 誌上発表
- 1) 香取典子、薬局方の試験規格を PAT、RTRT へ適用する場合の諸問題-PAT における製剤均一性試験法の判定基準について、Pharm Tech Japan 29 (1) 7-10 (2013)
 - 2) 小出 達夫、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏、PAT による医薬品品質管理の課題と展望、Pharm Tech Japan 28 (4) 7-10 (2012)
- 口頭発表
- 1) N. Katori, T. Koide, Y. Hiyama, T. Kawanishi, H. Okuda : Large sample size test for uniformity of dosage units – applicability of

- pharmacopeial test criteria for real time release testing, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)
- 2) 香取典子、小出達夫、檜山行雄、奥田晴宏; PAT における製剤均一性試験法の判定基準について - Large N の妥当性、日本薬剤学会第 27 年会、神戸(2012.05)
 - 3) 香取典子; PAT を用いた RTRt 実施における課題、QbD/PAT Seminar 2013、東京(2013.02)
 - 4) 岡崎 公哉、QbD - RTRT における含量均一性評価の具体例及び課題、ISPE 2012 年冬季大会、東京、2012 年 12 月 5 日

表1 検量モデル構築に利用した処方

配合目的	成分名	分量
有効成分	アセトアミノフェン	20.0 mg*
賦形剤	造粒乳糖	適量(97.4 mg)
賦形剤	結晶セルロース	39.8 mg
崩壊剤	コーンスターチ	41.8 mg
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
合計		200.0 mg

*有効成分の分量及び比率は、「含量均一性試験」の適用範囲内で設定

A) 有効成分含量:25 mg 未満 且つ B) 有効成分の割合:25%未満

表2 初期リスク評価(PHA)

品質特性		原薬	添加剤	混合	滑沢剤混合	移送	打錠
含量均一性	重大性	3	3	4	2	3	3
	発生確率	4	4	4	3	4	3
	リスクスコア	H	H	H	M	H	M
含量	重大性	2	2	2	1	2	3
	発生確率	1	2	2	2	2	2
	リスクスコア	L	L	L	L	L	M

重大性	スコア	発生確率	スコア
マイナー	1	ほとんど発生しない	1
メジャー	2	稀に発生する	2
クリティカル	3	時々発生する	3
カタストロフィック	4	一定の頻度で発生しうる	4
		頻発する	5

重大性	発生確率				
	1	2	3	4	5
4	M	H	H	H	H
3	L	M	M	H	H
2	L	L	M	M	H
1	L	L	L	M	M

H:高リスク

M:中リスク

L:低リスク

表3 製造工程開発前のリスク評価(FMEA)

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
含量均一性	原薬粒子径	不均一	4	3	4	48
	賦形剤粒子径	不均一	4	3	4	48
	混合バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
	混合時間	不均一	4	4	3	48
	滑沢剤混合時間	不均一	3	4	3	36
	移送方法	不均一	4	4	2	32
	フィーダー方式	不均一	4	4	2	32
	フィーダー回転数 (DPの場合)	不均一	3	4	3	36
	打錠速度	不均一	3	4	3	36
	打錠圧 (質量制御)	不均一	4	5	2	40
含量	打錠圧 (質量制御)	含量変動	4	5	2	40

重大性	スコア	発生確率	スコア	検出性	スコア
逸脱	1	≤1/10000	1	単位操作前	1
再試験をして合格	2	1/1000	2	単位操作中	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3	1/100	3	連続する単位操作中	3
製造フローの停止	4	1/10	4	最終品質試験	4
製品回収	5	>1/10	5	顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
40以上	H
20~39	M
19以下	L

表4 製造工程開発段階のリスク評価(FMEA)

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
含量均一性	原薬粒子径	不均一	4	3	4	48
	賦形剤粒子径	不均一	1	1	4	4
	混合バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
	混合時間	不均一	4	4	3	48
	滑沢剤混合時間	不均一	3	4	3	36
	移送方法	不均一	4	4	2	32
	フィーダー方式	不均一	4	4	2	32
	フィーダー回転数 (DPの場合)	不均一	3	4	3	36
	打錠速度	不均一	3	4	3	36
	打錠圧 (質量制御)	不均一	4	5	2	40
含量	打錠圧 (質量制御)	含量変動	4	5	2	40

表5 製造工程開発後のリスク評価(FMEA)

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
含量均一性	原薬粒子径	不均一	4	3	4	48
	賦形剤粒子径	不均一	1	1	4	4
	混合バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
	混合時間	不均一	4	3	3	36
	滑沢剤混合時間	不均一	3	3	3	27
	移送方法	不均一	4	2	2	16
	フィーダー方式	不均一	4	2	2	16
	フィーダー回転数 (DPの場合)	不均一	3	3	3	27
	打錠速度	不均一	3	3	3	27
	打錠圧 (質量制御)	不均一	4	5	2	40
含量	打錠圧 (質量制御)	含量変動	4	5	2	40

表6 管理戦略適応後のリスク評価(FMEA)

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
含量均一性	原薬粒子径	不均一	4	1	1	4
	賦形剤粒子径	不均一	1	1	4	4
	混合バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
	混合時間	不均一	4	2	2	16
	滑沢剤混合時間	不均一	3	2	2	12
	移送方法	不均一	4	2	2	16
	フィーダー方式	不均一	4	2	2	16
	フィーダー回転数 (Pの場合)	不均一	3	2	2	12
	打錠速度	不均一	3	2	2	12
	打錠圧 (質量制御)	不均一	4	2	2	16
含量	打錠圧 (質量制御)	含量変動	4	2	2	16

表7 リスク低減まとめ

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	リスク優先数			
			製剤開発前	製剤処方決定後	製造工程開発後	管理戦略適用後
含量均一性	原薬粒子径	不均一	48	48	48	4
	賦形剤粒子径	不均一	48	4	4	4
	混合バッチサイズ	不均一	18	18	18	18
	混合時間	不均一	48	48	36	16
	滑沢剤混合時間	不均一	36	36	27	12
	移送方法	不均一	32	32	16	16
	フィーダー方式	不均一	32	32	16	16
	フィーダー回転数 (Pの場合)	不均一	36	36	27	12
	打錠速度	不均一	36	36	27	12
	打錠圧 (質量制御)	不均一	40	40	40	16
含量	打錠圧 (質量制御)	含量変動	40	40	40	16

表8 検量モデル構築に利用した変動要因

変動因子	変動幅	設定根拠
化学的変動因子		
アセトアミノフェン処方量	±30%	ICH Q2B に従い範囲を設定 直打法であることから、偏析が起こりうる幅より設定
結晶セルロース処方量	±10%	
コーンスターチ処方量	±10%	
物理的変動因子		
打錠圧力(錠厚/錠剤密度)	±20%	打錠工程にて一般的に発生しうる幅より設定
錠剤質量	±5%	打錠工程における一般的な管理幅より設定

*本実験では、造粒乳糖処方量を調整項として変動させた。

表9 米国 PhRMA が提案した Large-N および Modified Large-N の判定基準

Sample Size	Large-N Acceptance Value	Modified Large-N Acceptance Value
100	4	3
250	11	7
500	23	15

Acceptance Values (c1) of the Large-N and Modified Large-N for outliers ($\pm 15\%$) by PhRMA

表10 EP が提案した合格係数 k と outlier の許容個数 c1 および c2

A. Alternative1 in UDU tests by EP

Sample size (n)	Draft		Final	
	Acceptance constant (k)	C2 ($\pm 25.0\%$)	Acceptance constant (k)	C2 ($\pm 25.0\%$)
≥ 50	1.91	0	-	-
≥ 75	1.87	0	-	-
≥ 100	1.84	0	2.15	0
≥ 150	1.81	0	2.19	0
≥ 200	1.79	0	2.21	1
≥ 300	1.77	0	2.23	2
≥ 500	1.75	1	2.25	4
≥ 1000	1.73	2	2.27	8
≥ 2000	1.72	6	2.29	18
≥ 5000	1.71	16	2.3	47
≥ 10000	1.7	34	2.31	94

B. Alternative2 in UDU tests by EP

Sample size (n)	Draft		Final	
	C1 ($\pm 15.0\%$)	C2 ($\pm 25.0\%$)	C1 ($\pm 15.0\%$)	C2 ($\pm 25.0\%$)
≥ 50	1 - 2 (≥ 60)	0	-	-
≥ 75	2 - 3 (≥ 80)	0	-	-
≥ 100	4 - 5 (≥ 120)	0	3	0
≥ 150	6	0	4	0
≥ 200	8	0	6	1
≥ 300	13	0	8	2
≥ 500	23	1	13	4
≥ 1000	47	2	25	8
≥ 2000	95	6	47	18
≥ 5000	239	16	112	47
≥ 10000	479	34	217	94

表11 AF 記載における各モデルの相違マトリックス

相違点	1	2	3	4
項目	・試験条件	・システム適合性 ・システム性能	・キャリブレーション ・バリデーション	・再バリデーション
A. サクラ錠	・測定方法 ・光源 ・検出器 ・スキャン範囲 ・スキャン回数 ・分解能 ・前処理 ・解析法	・主薬配合量が約100%であることが確認されたサンプルを利用して実施	キャリブレーション ・70~130% ・少なくとも5含量 ・前処理 ・解析法 バリデーション ・実生産を反映した製造ロットの使用	・適切に決められた期間ごと ・実製造ロットの使用 ・対照評価法 HPLC 法の記載
B. 学会モデル (JSPME)	・測定方法 ・スキャン範囲	・装置のパフォーマンステスト	キャリブレーション ・70~130% ・少なくとも5含量 バリデーション ・キャリブレーションとは異なるロットの検体の使用	・予め定められた期間ごと ・実製造ロットもしくは小スケール製造品の使用 ・対照評価法 HPLC 法の記載
C. 簡潔記載 (企業提案)	・測定方法 ・スキャン範囲	・日局適合	キャリブレーション ・75~125% ・少なくとも5含量 バリデーション ・キャリブレーションとは異なるロットの検体の使用	・実製造ロットもしくは小スケール製造品の使用 ・対照評価法 HPLC 法の記載

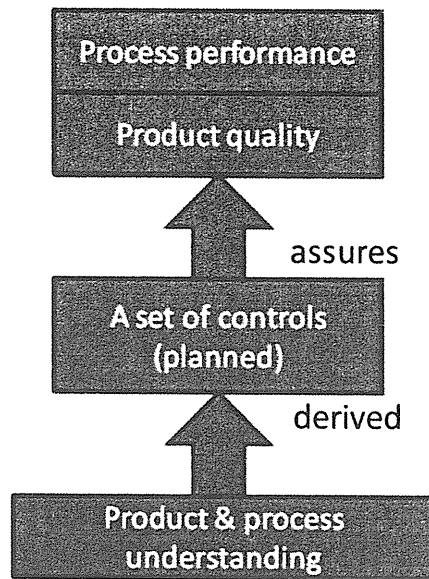


図1 管理戦略の定義

Q10の定義から、管理戦略は即ち図のようである。管理戦略は、予め策定された管理の一セットであり、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、製品とプロセスの理解により導かれる。

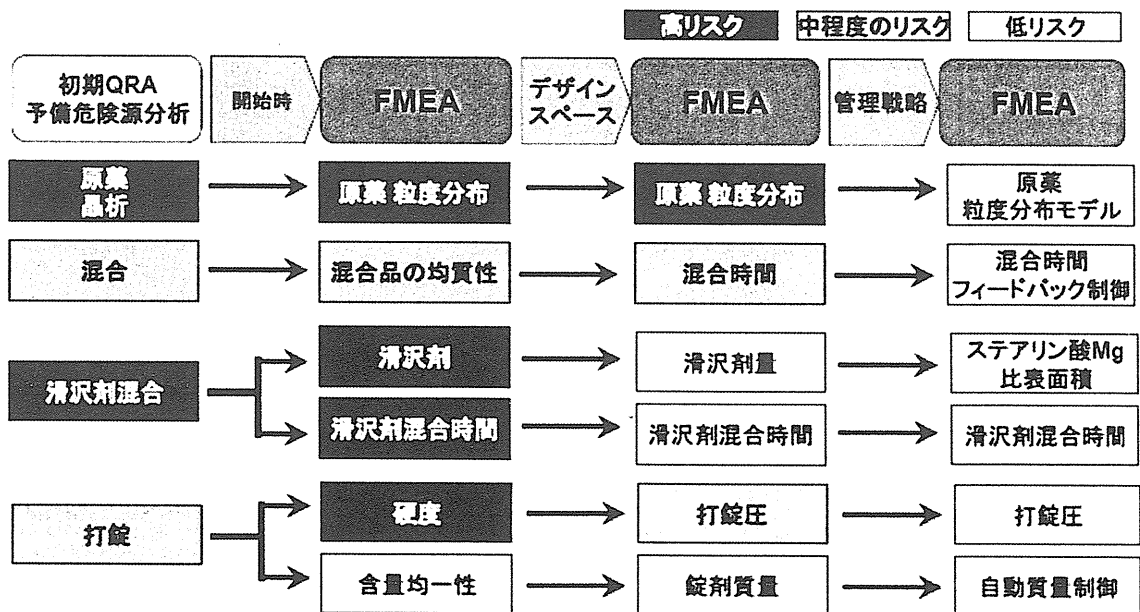


図2 サクラ錠Mock CTDにおける製剤開発事例

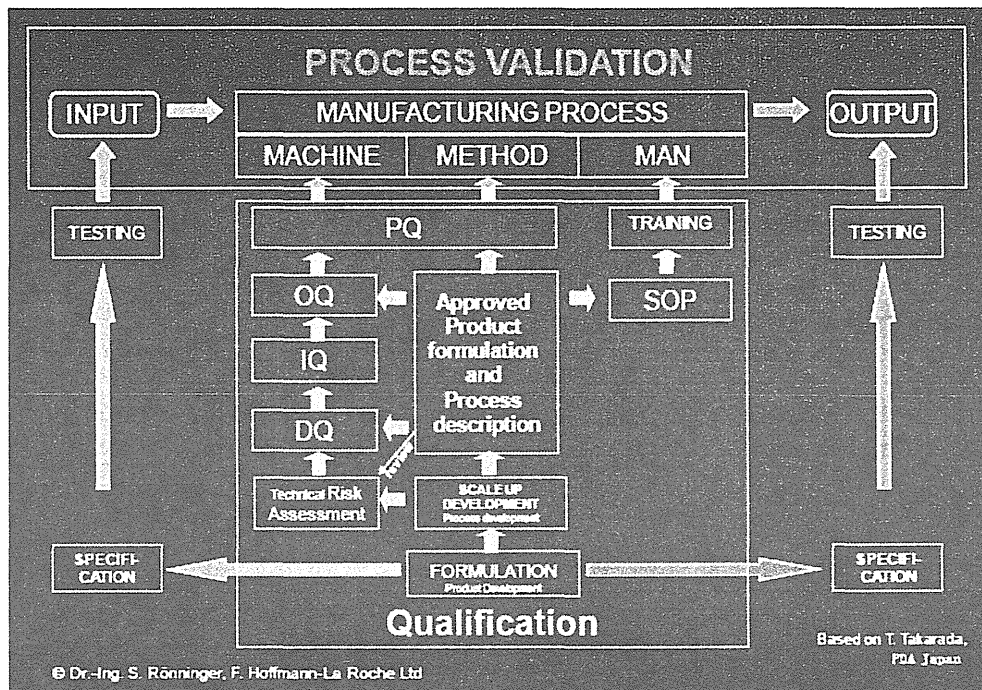


図3 プロセスバリデーションの概念図

PDA内服固形製剤バリデーション分科会において作成したフロー図[27]をもとにQ9 EWG EFPIA 専門家委員Dr. Roenningerと協議してQ9の概念を反映させて作成したものである

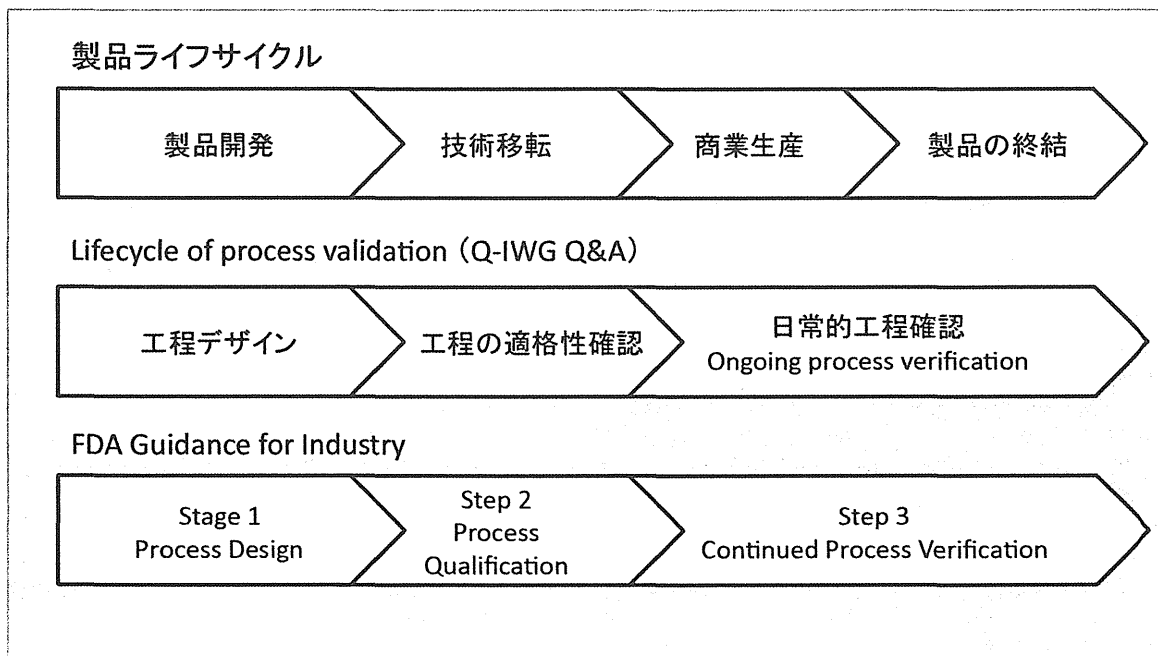


図4 製品ライフサイクルに関連したプロセスバリデーションのライフサイクルアプローチ (Q-IWG Q&A・FDA)

EU: Guideline on PV

- Hybrid approach
 - 製造工程中の個別のステップにtraditional process validationとCPVはありうる(必要となる)
 - バリデーションの実施スケール・回数はCPVが用いられる程度による

側面	最小限の手法	より進んだQbD手法
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> 固定的 上に初回の実生産スケールに基づいたバリデーション 最適化及び再現性に焦点 	<ul style="list-style-type: none"> デザインスペース内で調整可能 バリデーション及び理想的には継続的工程確認に向けてのライフサイクルを通じた取り組み 管理戦略及び信頼性に焦点 統計的な工程管理方法の利用
管理戦略	<ul style="list-style-type: none"> 上に中間体(中間製品)試験及び最終製品試験で製剤の品質を管理 	<ul style="list-style-type: none"> 製品及び工程の十分な理解を目指すリスクに基づいた管理戦略によって保証される製剤の品質 リアルタイムリリース試験又は最終製品試験の減少の可能性を伴う品質管理の上流への移行

図5 EMA Guidelineドラフトに記述されるHybrid approachとQ8(R2)に示される「異なる製剤開発手法」(付録1)

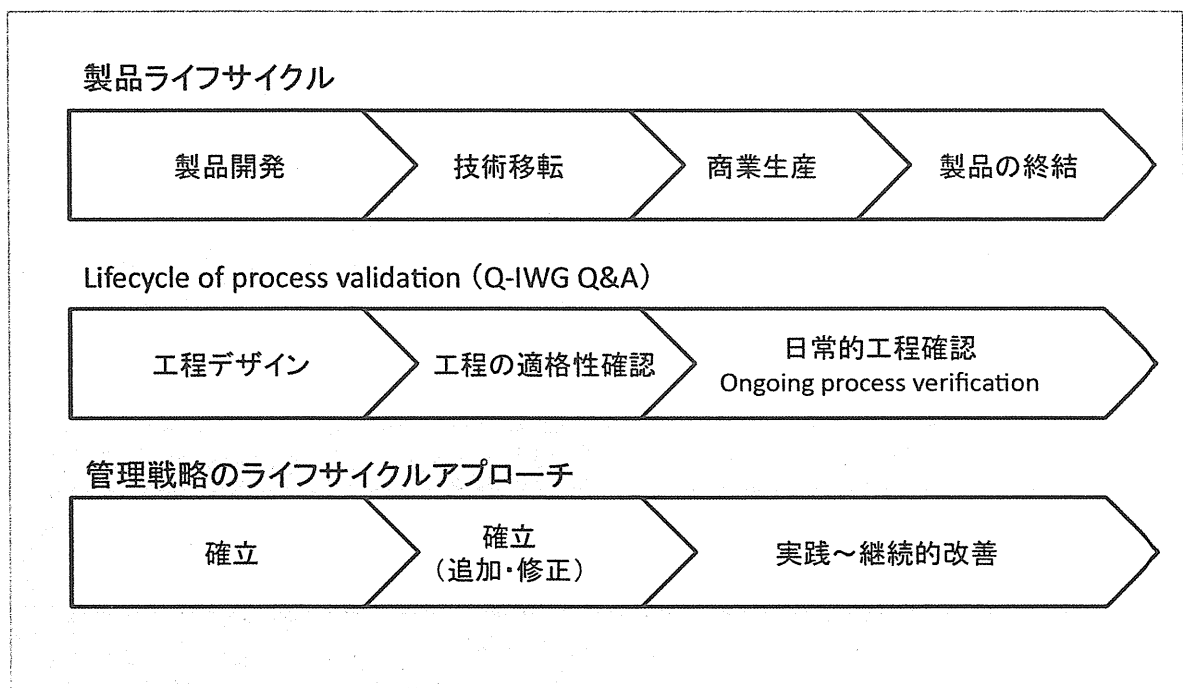


図6 製品ライフサイクルに関連したプロセスバリデーション及び管理戦略のライフサイクルアプローチ

添付資料

GMP 施行通知におけるバリデーション関係事例案

番号	【問】	【答】
GMP13-X (バリデーションの目的)	施行通知第3章第4(以下「バリデーション基準」という。)の2(1)(バリデーションの目的)において「この目的を達成するために、医薬品開発およ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。また、医薬品開発或いは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には必要な技術移転を実施すること」とあるが、ここで求められる製品ライフサイクルと技術移転とはどのようなものを指すのか確認したい。	「製品ライフサイクル」とは、医薬品の初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程であり、「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日薬食審査発0219第1号・薬食監麻発0219第1号)では、医薬品開発、技術移転、商業生産、製品の終結の各段階が定義されている。また、同通知の中で技術移転の段階の目標は、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又はサイト間で製品及び製造プロセスの知識を移転することとされている。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。一般的に移管される知識には製造技術に関する知識と分析技術に関する知識がある。製品ライフサイクルの各段階で得られた最大の知識を移管することが望ましい。 製造技術に含まれる知識の移管には以下が含まれる。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標製品品質プロファイル ・ 製品及び使用原料に関する安全性の情報 ・ 製造プロセスと開発経緯 ・ 不純物、物性などの製品ライフサイクルの段階での重要パラメータと規格 ・ 洗浄方法 ・ 製造実績、安定性試験などの製造及び保管条件に関する情報
GMP13-21 (プロセスバリデーション)	プロセスバリデーションにおいて、 <u>実生産規模での確認として「3ロットの繰り返し」による検証の方法を採用した場合、3ロット連続で適合しなければならぬ</u> という点か。	1. 原則として、3ロット連続して適合していること。期待される結果が得られなかった場合においては、その原因究明を行い、原因を取り除いた条件により、再度連続3ロットのプロセスバリデーションを実施し、評価を行う必要がある。 2. ただし、所定の手順に従って規格外試験検査結果の調査を行ったところ明らかな操作ミスがあったことが確認されたとき、停電、設備故障等明らかに製造工程の管理とは関連しない特殊な事項が原因であるとき等においては、そのロットは除き、あらためて実生産規模で製造したロットと合わせて3ロットとしたものを「連続した3ロット」とみなすこととしても差し支えない。 なお、平成22年6月28日薬食審査発第0628第1号「製剤開発に関するガイドラインの改定について」に準じて開発された医薬品であって、継続的工程確認が規定された製造工程に対しては、GMP13-21●●を参照すること。
GMP13-X (バリデーション手順書)	施行通知で規定されるバリデーションに関する手順書とは、PIC/SのGMPガイドラインで求められているバリデーションマスタープランと同じ定義の文書と考えてよいか。	PIC/SのGMPガイドラインで求められるバリデーションマスタープランと同義と考えてよい。

H24 奥田班・製剤分担 GMP 施行通知におけるバリデーション関係事例案

番号	[問]	[答]
<p>GMP13-X (分析バリデーション)</p>	<p>製造工程管理等(規格試験を除く)に使用する分析法の適格性はどのように確保すべきか?</p>	<p>採用する試験法のバリデーションを実施するか、バリデーションデータを入手しておくこと。バリデーションを実施しない場合は試験法の適合性を実際の使用条件で証明し、記録すること。バリデーションの程度は、対象とする分析法の目的及び当該分析法を適用する製造工程の段階を反映したものとすること。なお、規格試験に採用する試験法は、ICH Q2ガイドラインに従った分析バリデーションが行われる。</p> <p>バリデーションを開始する前に、分析装置の適切な適格性評価を検討すること。分析法に変更を加える場合においては、変更の程度に応じたバリデーションを実施すること。又、日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に記載されている分析法は一般的な方法であり、必ずしもすべての分析対象に支障なく適用できるとは限らないことから分析法バリデーションその他適切な方法によりその適格性を検証しておく必要がある。</p>
<p>GMP13-X (バリデーション(その他)) PQで製造した製品の取り扱い</p>	<p>科学的な根拠を用いてスケールダウンされた性能適格性評価(PQ)時に製造した製造ロット、実生産規模での製造法の変更を確認したロット以外に、それと同等の製造条件で製造した製品を製造販売承認後にこれらの製品が承認書記載の製造方法どおりに製造されていることの確認、規格に適合していることの確認を行う等、市場への出荷の可否判定を適切に実施した上で、市場へ出荷することは認められるか。</p>	<p>実生産規模の確認ロットと同様に、確定された製造条件、すなわち承認書に記載された製造方法により製造されたロットについては、承認取得後、市場への出荷の可否判定を適切に実施した上で出荷することは認められる。</p>
<p>GMP13-x1 (プロセスバリデーション)</p>	<p>バリデーション基準の2.(5)イの段落中の③に記載される検証の方法における「同等以上の手法」の意味は何か。</p>	<p>例えば、製剤開発ガイドラインの「より進んだ QbD 手法」に基づいて製剤開発した品目に対し、継続的 engineering 確認の手法を取り入れて製造工程を検証した場合や開発段階で製造した治験薬等の実生産を反映する製造ロットの検証データがライフサイクルを通じたプロセスバリデーションの手法に基づいて利用可能な場合等をいう。いずれの場合も、商業的出荷開始までに、実生産規模で要求される品質の製品が継続的に生産できることを示す必要がある。</p>
<p>GMP13-x2 (プロセスバリデーション)</p>	<p>継続的 engineering 確認は、どのような手順を経て導入することが可能か。</p>	<p>製剤開発ガイドラインの「より進んだ QbD 手法」に基づいて製剤開発し、CPVを管理戦略として構築した場合に導入が可能である。継続的 engineering 確認を設定していない既存品に対して導入する場合も製剤開発ガイドラインに基づいて製造工程及び管理戦略を開発すること。</p>
<p>GMP13-x4 (プロセスバリデーション)</p>	<p>継続的 engineering 確認を導入した品目のプロセスバリデーションは、どのように運用するか。</p>	<p>プロセスバリデーションのライフサイクルに従って工程デザイン、工程の適格性確認、日常的 engineering 確認の段階を踏んで運用していく必要がある(「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)についての1.1のQ3参照)。</p> <p>継続的 engineering 確認をプロセスバリデーション実施計画に適用し、継続的にモニタリングすることにより得られたデータは、ライフサイクルを通じたプロセスバリデーションとして工程の一貫性の検証に活用することができる。</p>
<p>GMP13-x5 (プロセスバリデーション)</p>	<p>継続的 engineering 確認を導入した製造工程は実生産規模で3ロットの検証を必須とするか。</p>	<p>継続的 engineering 確認を導入した製造工程に対して、必ずしも実生産規模で3ロットを検証することを規定していない。品質リスクの評価結果によって、商業出荷開始まで及びその後予定された期間のそれぞれについて実施規模及び実施回数を決定し、バリデーション計画書に予め定めておく他、商業的出荷開始までの管理として[問]GMP13-x1によること。</p>

H24 奥田班・製剤分担 GMP 施行通知におけるバリデーション関係事例案

番号	[問]	[答]
GMP13-x6 (プロセスバリデーション)	一連の製造工程の中で、継続的工程確認を導入した製造工程と導入していない製造工程から構成されている品目に対する検証方法はどのようにすればよいか。	継続的工程確認は製造工程ごとに開発される。製剤開発ガイドラインにあるようにより進んだ QbD 手法と最小限の手法の両方が含まれていたり、より進んだ QbD 手法であっても継続的工程確認によらない場合等、一連の製造工程の中に継続的工程確認のあるものとないものが混在する場合がある。従って、プロセスバリデーションは、継続的工程確認によらない工程に対しては、従来のバリデーションの考え方に準じて、実生産規模で 3 ロット実施すること。なお、製造工程に適用するバリデーション手法はバリデーション計画書に予め定めておく他、商業的出荷開始までの管理として [問] GMP13-x1 によること。
GMP13-x7 (製造所からの出荷の管理)	継続的工程確認を導入した製造工程においてリアルタイムリリースを行うことは可能か。	可能である。ただし、製造販売承認書の規格及び試験項目欄にリアルタイムリリースを行うための試験法 (リアルタイムリリース試験) の記載を必要とする。
GMP13-x8 (品質管理)	GMP 省令第 11 条には、「品質部門に、製品の品質管理に係る業務を行わせなければならない」とあるが、承認書にリアルタイムリリース試験を規定し、かつそのリアルタイムリリース試験が人を介さず自動的に行われる場合は、GMP 省令第 11 条の規定を満たすと考えるか？	そのリアルタイムリリース試験が人を介さず自動的に行われる場合、以下の一定の条件下で GMP 省令 11 条を満たしていると考え。 <ul style="list-style-type: none"> • 代替試験を含めて製造販売承認されており、<u>(最終製品規格とリアルタイムリリース試験の関係についてのデータが申請資料において提出され、審査において確認されている)</u>、その知識が製造所に移転されている。 • 工程の適格性確認 (バリデーションライフサイクル) で検証され、結果及び知識が品質部門に報告されている。 • 出荷判定で品質部門によりリアルタイムリリース試験の結果が評価されている。 • 日常的工程確認 (バリデーションライフサイクル) で、リアルタイムリリース試験の結果の定期的な照査が品質部門により行われているか、照査結果が品質部門に報告されている。 • なお、リアルタイムリリース試験を設定している試験項目であっても、年 1 ロットの安定性モニタリングでは、製造販売承認書に規定する代替試験法による試験の実施が求められることに留意すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	医薬品の国際化に対応したCMCの課題－QbD (quality by Design)の課題と実践を中心に第2回 QbD (quality by Design)オーバービュー、	PHRAM. TECH. JAPAN	28 (12)	2469-2472	2012
川崎ナナ, 石井明子, 奥田晴宏	バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第11回) バイオ医薬品のクオリティバイデザイン	PHRAM. TECH. JAPAN	28 (12)	2491-2501	2012
奥田晴宏	クオリティバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望	レギュラトリーサイエンス学会誌	3 (1)	1-7	2013
小出達夫, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏	PATによる医薬品品質管理の課題と展望	PHRAM. TECH. JAPAN	28 (4)	651-654	2012
香取典子	薬局方の試験規格をPAT、RTRTへ適用する場合の諸問題－PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について	PHRAM. TECH. JAPAN	29 (1)	7-10	2013



医薬品開発の国際化に対応したCMCの課題 — QbD (Quality by Design) の課題と実践を中心に —

CMC challenges for global simultaneous development
- with a focus on QbD challenges and practices -

第2回

QbD (Quality by Design) オーバービュー

QbD (Quality by Design) Overview

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

奥田晴宏

HARUHIRO OKUDA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

そもそも、医薬品の品質とは何だろうと疑問に持たれる方がいらっしゃるかもしれない。工業製品としてみた場合に、医薬品というのは生命に直結するという点を別にしても非常に特殊な商品であり、出荷時にはその製品の性能の試験は極めて限定的にしか実施されない。すなわち、実際に市販されるときにはヒトでの臨床試験や動物での安全性試験を行うことはない。では何が医薬品の市販後の有効性と安全性を保証しているのかというと、医薬品の物としての品質、医薬品の物性でしかない

(図1)。

そういうものでありながら、その医薬品の物性というのは患者のみならず、薬剤師や医師にとってもそう簡単にはわからないのである。例えば、車であれば走らなければすぐに品質に問題があるとわかるのであるが、極端なことをいえば、医薬品はなかに有効成分が入っていないかたとしても、そう簡単にはわからないという不思議な商品である。そのため、品質を常にモニターして一定に保ち続けることが非常に重要である。

しかし、最近の状況を考えると、「品質を一定に保つ」ことが難しいという状況が生まれつつある。その原因の1つは、グローバル化に伴う原材料の供給元、製剤の生産工場の複数化である。これはサプライチェーンを確保し、安定供給を図るという点では非常に大きなメリットではある。しかしながら、異なる供給元の原料で、複数の製剤工場で生産したものをすべて同じ品質であると保証し続けることは、しばしば容易なことではない。品質確保を難しくするもう1つの要素は、医療経済の環境の悪化である。経済環境の悪化に伴い、薬価は製薬会社の期待するような状況になっていない。そのため、常にコストカットが迫られるという難しい状況にある。

- 市販後の医薬品の有効性と安全性を保証しているものは「品質」
- 患者には品質は見えない
- 市場・サプライチェーンのグローバル化
 - ✓ 複数の原料供給元
 - ✓ 複数の工場による生産
- 医療経済環境の悪化

Copyright © 2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図1 有効性・安全性の基礎としての品質保証

Quality by Design (QbD) Approach

1. Quality by Designの GoalとObjective

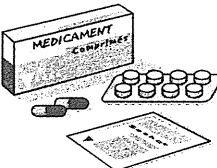
Quality by Designは医薬品の品質管理、開発研究のポリシーであるが、さまざまなとらえられ方をされているように思う。このQbDの概念を理解するために、そのGoalとObjectiveについて考えたい。

Quality by DesignのGoalについて図2に示す。Quality by DesignのGoalは適切な品質の医薬品を、患者に常に供給し得るシステムをつくることである。そのために医薬品開発から市販後のさまざまな段階で適用可能な基盤となる情報や知識を開発時に獲得することである。

そのためのObjectiveとして、例えばDesign Spaceの設定、PAT (Process Analytical Technology) の利用、さらにはRTRT (Real Time Release Testing) の促進というようなものが要素としてあげられている(図3)。Quality by Designは、医薬品の品質確保のための要素であって、これ自身がGoalになるわけではない。

もう1つGoalに近づくための重要な要素は、規制はできるだけ弾力的に運用し、規制の合理的な簡略化をしていくことである。これもやはりObjectiveの1つである。

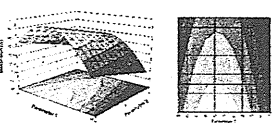
- 適正な品質の医薬品を恒常的に医療現場に供給できる製造方法と品質管理戦略を確立し、ライフサイクルにわたり、実施すること
- そのために多様なケースに適用しうる医薬品開発の基盤を提供すること



Copyright©2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図2 QbDアプローチのGoal

- DSの設定
- PATの利用
- RTRTの促進
- 弾力的な規制の運用
 - ✓ 承認後変更管理の手続きの簡略化
 - ✓ リスクベースなGMPの取り組み



Copyright©2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図3 QbDアプローチのObjectives

2. Q8~Q11, Q-IWGの成果

現在、Q11はStep 4の段階にある。本項では、Q8から始まりQ-IWGまでの成果を簡単に紹介したい。これらの活動は、2003年に品質分野における医薬品の開発研究の意義をもう一度再確認することから始まった。

すなわち、医薬品開発研究の意義は承認申請までのワントタイムのものではなく、承認後のライフサイクルマネジメントも見据えて実施するところにある。プロセス開発では、その製剤のQuality Target Product Profile (QTPP) から順々に製剤および原薬のCritical Quality Attribute (CQA) を明らかにし、その上で頑健な管理戦略を構築していくことが重要であり、そこには先述したDesign Spaceや、RTRTなどのアプローチが含まれる。このような大きな戦略を出したことが1つの成果といえる(図4)。QbDでは、今までのような単にデータを集めるということではなく、工程を科学的に理解することが重要になる。実験計画法やさまざまな科学理論に基づくModelを構築し、そのうえで開発研究を進めていく。これは、もしかしたら、医薬品の製造現場ではないほかの業界の人から見れば当たり前のことかもしれないが、その当たり前のことがガイドラインに記載されるように

- 「医薬品開発」研究の意義
 - ✓ ライフサイクルマネジメントとのリンク
 - ✓ 開発プロセスの提案

QTPP

⇓

潜在的なCQA

⇓

科学的体系的な開発(QRMの活用)

⇓

CQAとCPPの特定

⇓

管理戦略の構築(DS, RTRT)

Copyright©2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図4 Q8~Q11, Q-IWGの成果(1)

- 科学・体系的な取り組みの推奨
 - ✓ Dataの量⇒科学的な理解
 - ✓ DOE・科学理論に基づくModelの構築
 - ✓ デザインスペース
 - スモールスケールでの設定と商業スケールでの確認
 - PATの促進

Copyright©2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図5 Q8~Q11, Q-IWGの成果(2)

なったのである(図5)。

もう1つは細かなことであるが、Design SpaceについてQ8のときからさまざまな議論が行われてきたが、スモールスケールでの情報に基づきDesign Spaceを設定し、商業スケールではその妥当性を確認するという方法が可能であり、そのために何が必要な手続きになるかについて、徐々に共通認識になってきている。

3つ目としては、Critical Quality AttributeやCritical Process Parameterというものの概念が明確にされたことである(図6)。Critical Quality Attributeとは品質がブレイクしたときの危害の重大性のことであり、英語ではSeverityと書かれており、深刻性といったほうがよいかもしれない。Critical Process Parameterのほうは危害を受ける頻度と検出可能性に依存するという点で、同じ“Critical”といっても、その意味が違うということが合意された。

4つ目のポイントとしては、図7に示したように包括的な品質管理戦略が重要であるとされたことである。品質管理戦略では、最終製品のスペックだけがすべてではないということがもう一回確認された。また、Q10(医薬品品質システム)では、経営陣の責任等を含め製薬会社全体の管理体制というものが問われるようになった。

□CQA, CPPの概念の明確化

- ✓CQA:要求される製品質を保證するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性または性質
 - 危害の重大性とリンク
- ✓Critical Process Parameter (CPP):工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保證するためにモニタリングや管理を要するもの
 - 頻度と検出可能性の程度に依存

Copyright © 2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図6 Q8~Q11, Q-IWGの成果(3)

□包括的な品質管理戦略

- ✓CQAと最終製品試験との関係
- ✓より上流での管理とRTRT
- ✓出発物質の概念の明確化

□医薬品品質システム

- ✓医薬品品質システムの要素
- ✓経営陣の責務
- ✓医薬品品質および医薬品品質システムの継続的改善

Copyright © 2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図7 Q8~Q11, Q-IWGの成果(4)

3. 今後の課題

QbDに関連した今後の課題を概観していく(図8)。1つは薬局方との関わりである。薬局方はどうしても最終製品の品質をもとに作られるため、製造プロセスを重要視するQbDとどうマッチさせるかが大きな問題である。また、個別の問題であるが、RTRTの1つとして、ラージサイズサンプリング試験を用いた場合、そのなかでの含量均一性の評価が薬局方の視点と合っていないことが指摘されており、現在厚生労働科学研究において議論が行われている。さらに、新薬だけの議論では医薬品全体の品質が向上しないため、今後、ジェネリック医薬品に対してQbDの概念をいかに適用していくのかについても考えていく必要がある。

今後、実際にQbDによる申請品目の承認を考えるとときには、すでに取り組みされていることではあるが、やはりReviewとInspectionの体制の整備が必要である(図9)。また、QbDによる申請において、いったいどの程度のデータを申請者と規制側が共有し合えばよいのか、あまり理解が進んでいないことも課題である。すべてのデータを把握しようとする、ダンボール箱で何箱ものデータが必要になってしまうと指摘されたこともあり、いかに

□薬局方との関わり

- ✓各条で設定される最終製品試験とQbDでの管理戦略との関係(局方も通則で上流の管理を認めてはいるもの…)
- ✓含量均一性試験とラージサイズサンプリング試験における判定基準の同等性

□Analytical Target Profile(ATP)

□Genericsに対する啓蒙

Copyright © 2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図8 今後の課題(1)

□ReviewおよびInspectionの体制整備

- ✓今までの経験知があまり役に立たない
- ✓Dataの裏付けを基にした申請者による製品品質、製造プロセスの論理的説明(理解)が必要
- ✓申請者の解釈の妥当性を評価するために読み解くべきDataの量に関する規制当局と申請者との共通認識

□審査経験の共有

□海外との連携

Copyright © 2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図9 今後の課題(2)

QbD (Quality by Design) の一歩一歩

に規制当局が必要とする情報を効率的に提供するか(していただくか)は、難しい問題である。

そのため、QbDの承認審査経験を共有することが重要になってくる。承認審査経験の共有というのは非常に難しく、製薬会社は1品目、2品目のQbD申請を行うだけであるが、規制当局は10、20品目と審査をしており、審査経験を積み上げつつある。規制当局が持っている審査経験を製薬会社の知的な所有権を侵さずに、共有することが必要である。もちろんそのためには海外との連携も重要になる。

おわりに

ガイドラインはQ11までそろった。これから、それらを使ってQbD申請し、最終的には高品質の医薬品を安定供給して、患者さんへのメリットにつなげていきたい(図10)。

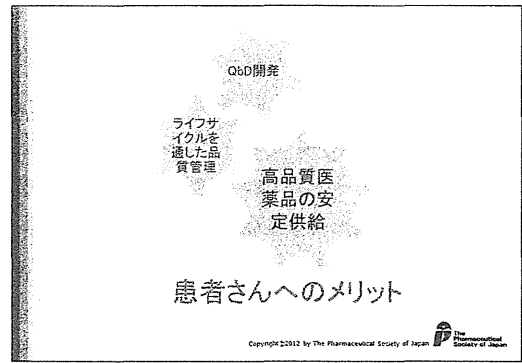



図10 ガイドラインはそろいました。これからが本番です

■本稿は、第9回医薬品評価フォーラムの講演をもとに書き下ろしたものである。図表の著作権は日本薬学会レギュラトリーサイエンス部に帰属する。




Stability Testing Center

Dual Storage 安定性試験検体二重保存


それは、貴社のビジネスリスク、検体保存リスクを確実に低減します。

サービスご提供前(貴社のみでの保存の時)


貴社



安定性試験保存開始



災害発生!




試験中断

計画通りの申請・承認販売開始

弊社

一部検体お預かり



検体ご返送(一部)

一部は引き続きお預かりし保存を継続

- ・オーディット受け入れ実績多数
- ・リスクベースに基づく保存プロセス
- ・メーカーならではの安心のバリデート空間

NAGANO SCIENCE

ナガノサイエンス株式会社
医薬品安定性試験プロセス開発センター (STC)

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル17F
TEL: 06-6836-2650 FAX: 06-6836-2654
URL: <http://www.naganoscience.co.jp> Mail: info@naganoscience.co.jp



バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第11回)

バイオ医薬品原薬のクオリティバイデザイン

Quality-by-Design for Biotechnology Drug Substances

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部¹⁾, 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部²⁾

川崎ナナ¹⁾, 石井明子¹⁾, 奥田晴宏²⁾

NANA KAWASAKI¹⁾, AKIKO ISHII-WATABE¹⁾, HARUHIRO OKUDA²⁾

Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences¹⁾,

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences²⁾

はじめに

本年5月にICH Q11ガイドライン「原薬の開発と製造 (化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)」が三極合意に達し¹⁾, 科学的手法とリスクマネジメントプロセスを取り入れた品質保証における, 原薬の開発および製造のあり方が示された²⁻⁴⁾. 本シリーズでは, これまで10回に渡って, バイオ医薬品の品質・安全性評価のポイントと評価手法について概説して

きた。これらは, バイオ医薬品の開発と製造の方法が「従来の (traditional) 手法」からクオリティバイデザイン (QbD) を取り入れた「より進んだ (enhanced) 手法」に置き換わっていく中で, どのような位置づけに変わっていくのだろうか。最終回である今回は, バイオ医薬品開発および製造におけるリスクマネジメントプロセスの流れを再確認し, バイオ医薬品のQbDを考えながら, これからのバイオ医薬品の品質・安全性評価のポイントと品質管理のあり方を考えてみたい。

1. リスクマネジメントプロセス

ICH Q9およびQ10ガイドラインの基本はISOであるが, Q9発出前後の2009年に, リスクマネジメントに関する国際規格であるISO31000が発行されている⁵⁾. ISO31000には, リスクマネジメントプロセスとは, コミュニケーション, 協議および組織の状況の確定の活動, ならびにリスクの特定, 分析, 評価, 対応, モニタリングおよびレビューの活動に対する運用管理方針, 手順および実務

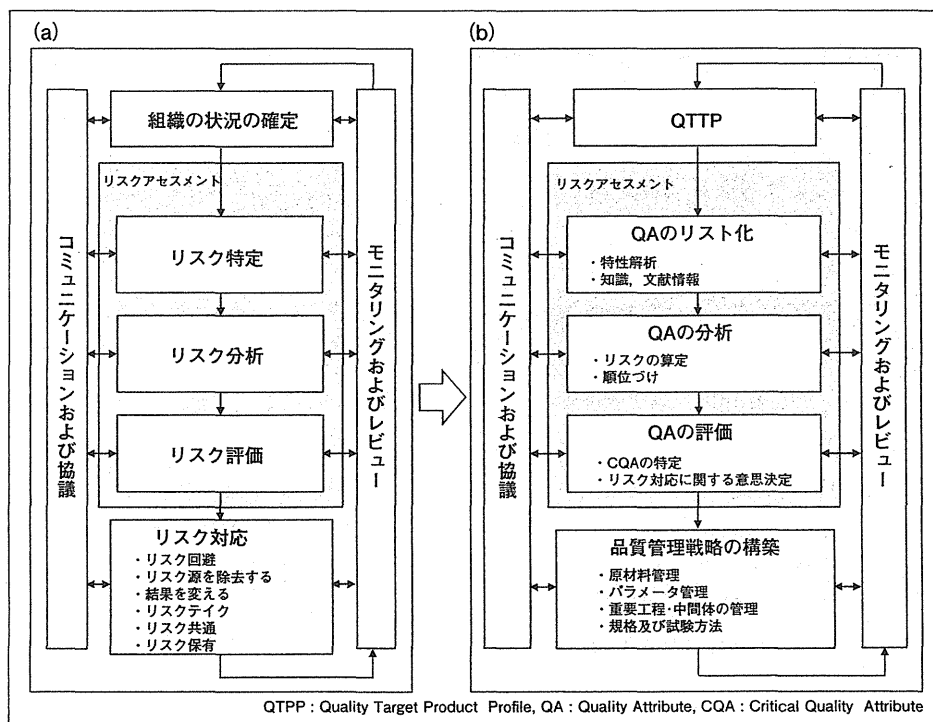


図1 ISO31000に示されているリスクマネジメントプロセス(a)⁵⁾およびバイオ医薬品品質保証におけるリスクマネジメントプロセスの例(b)