

201328033A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 26 (2014) 年 3 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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 26 (2014) 年 3 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 | 15 |
| 奥田晴宏 | |
| 1-1 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理 | |
| 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 | |
| 添付資料 1 治験原薬の変異原性不純物の要約（案） | |
| 添付資料 2 高リスク不純物の管理戦略事例（案） | |
| 添付資料 3 単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)を用い管理する製造方法に関する文書（案） | |
| 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 | 81 |
| 香取典子 | |
| 添付資料 GMP 施行通知におけるバリデーション基準と GMP 事例集のバリデーション 関連項目抜粋 | |

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

173

IV. 研究成果の刊行物・別刷

174

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 副所長

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の概念を導入し、最新の科学と品質リスクマネジメント(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必要となるとともに、QbD を踏まえた品質管理戦略が要求されている。

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。

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(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

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 (これ以降は変異原性不純物という) や金属残留物 (これ以降は金属不純物という) が ICH (M7 および Q3D) 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。本研究は、これら高リスク不純物に関する、開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーションに関して研究することを目的とした。

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、変異原

性不純物に関しては、治験段階からの管理を求めている。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変異原性不純物に関する管理を規制当局に届け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する検討も併せて行った。

本研究では、変異原性不純物に関しては、①昨年度に作成した第 1 相臨床試験における治験届のモック（案）に寄せられた意見を考慮して修正を行った。②臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。③さらに、金属不純物も含め高リスク不純物全般に関して承認申請時における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。

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、攪拌プロセスを題材として、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方策を検討することを目的とした。

本研究では、厳密な粒度制御を要求する晶析工程に対して、単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)で製造プロセスを管理するとともに、Pv 値と晶析温度でデザインスペースを設定する開発研究を実施したケースを想定した。この想定したケースに基づき製造販売承認申請を行い、製造する際に必要とされる文書（承認申請書、承認申請書添付資料、製品標準書）の記載案を作成した。相似形の攪拌装置の場合、攪拌効率は、Pv 値が一定であれば同一であるとみなすことができる。従って、攪拌効率を攪拌速度ではなく Pv 値を用いて管理することにより、装置の変更を伴うスケールアップが容易になり、変更の際の承認申請手続きも合理化することが可能であると考えられる。

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. 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

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。本研究では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を含む管理戦略の基礎的な概念の整理を行うと共に、具体例として、近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) を取り上げる。

本年度は昨年の研究に基づき、サクラ開花錠 Mock CTD の具体的な作成に取り組んだ。本サクラ開花錠モック (CTD Module 2 に相当) では、製剤の製法として内資系の企業が汎用する流動層造粒法を採用し、また昨年度検討した Large N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだ。最終年度はサクラ開花錠 Mock CTD ドラフト版のパブコメを募集し、その内容を適切に反映すること、また承認申請書の記載方針について議論を進める予定である

2. 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

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ている。昨年度は、欧米を中心に議論が進められている分析法の開発における QbD コンセプトの適用と分析法のライフサイクルにわたる継続的な性能の改善を促進することの可能性について検討した。今年度の研究では ATP について具体的な事例を検討するとともに、企業における QbD コンセプトを適用した分析法開発の事例を共有することにより、QbD コンセプトに基づく分析法の開発について議論した。

研究分担者

奥田晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所副所長)

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)の品質システムの概念を導入し、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、①昨年度に作成した第1相臨床試験における治験届のモック(案)を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。②臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。③臨床開発段階だけでなく、承認申請における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。この事例の中にはICH Q3Dガイドライン(Step 2文書)に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例も盛り込んだ。

2.に関しては、厳密な粒度精度を要求する晶析工程を単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv値)で製造プロセスを管理するとともに、Pv値と晶析温度でデザインスペース(DS)を設定する目的で開発研究を実施したケースを想定した。この想定したケースに基づき製造販売承認申請を行い、製造する際に必要とされる文書(承認申請書、承認申請書添付資料、製品標準書)の記載案を作成した。

製剤に関しては1.管理戦略によるNIRの製剤工程管理への適用事例研究および2.分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおけるQbDのコンセプトの適用、の2つの課題を研究した。1.については、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、管理戦略に基づく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)の記載内容について、2.については分析法開発過程およびライフサイクルマネジメントへのQbDコンセプトの適用について検討を行い、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んだ。

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

ICHM7 ステップ2文書 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK (「ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理」ガイドライン(案)」(http://www.pmda.go.jp/ich/m/step3_m7_13_3_6.pdf)を参照するとともに、ICHステップ4文書に向けての改訂作業を実施したICH EWG会合(2013年11月、大阪)後のICH日本シンポジウム2013(第29回ICH即時報告会)要旨集 pp 55-58を参照した

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

昨年度の検討結果を踏まえ、Pv値の適用可能性と可能なシナリオに関してさらに研究班会議で検討をした。

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 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

製剤の製法としては本邦にて一般的に用いられている流動層造粒法を採用し、内資系企業より提供されたモック CTD 案を元に CTD M2 の項目について Draft 1 のモックを作成した。

以前の「サクラ錠」では、その DS を構成する因子には、「物質特性」と「工程パラメータ」が含まれているが、DS や RTRT を構成する因子に工程パラメータを用いると、ICH Q8 で提唱された regulatory flexibility を損なう可能性があり、本分科会ではこれらから工程パラメータをできるだけ排除し、クリティカル物質特性(Critical Material Attribute:CMA)でデザインスペースを作る」という考えを採用した「サクラ開花錠」のモックアップ CTD を作成することとした。

また、含量及び製剤均一性については、昨年度同分科会にて判定基準の妥当性を議論した Large N 規格を元に RTRT を実施するための管理方法を本モックに盛り込むこととした。

B-II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

ATP の事例研究では、具体的な ATP 事例を検討するとともに、ATP から導かれる分析法の性能、分析能パラメータの評価基準についても検討した。また、分析法に要求される性能を規定するうえで、検査特性曲線(Operating Characteristic Curve: OC 曲線)を利用した ATP の事例についても検討した。

分析法の開発に関しては、実験計画法

(Design of Experiments : DoE) を用いた分析法の開発事例について検討した。さらに、蓄積された知識を活用して、分析法の性能に対し強く影響を及ぼす因子を効率的に特定することによる、リスクの低減を検討した。

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. 治験届のモック(案)に対する意見への対応

治験届のモック(案)に対する意見を公募した結果、一般的な意見として 49 件、特定の記載に対する意見として 78 件のコメントが得られた。一般的な意見を以下に要約したが、最も多かった意見としては治験届モックの位置付けに関するものであった。本治験届のモック(案)は、CTD の 3.2.S.3.2 章の不純物の記載内容を意図して作成したことから、米・EU の IND・IMPD のような資料の作成を意図しているのか、変異原性不純物以外の不純物の情報は不要では、等の意見があった。

次に多かった意見は、変異原性不純物に関して、行政当局に提出する情報量・記載様式等について、三極間における整合性・一貫性を確保して欲しいという要望であった。

米・EU では臨床試験は申請・許可要件となっており、それぞれ IND、IMPD 等の CTD に準じた申請資料の提出が必要となっている。それに対して、本邦では臨床試験は届

出の位置づけであることから、本治験届モック（案）については、ICH M7 ガイドラインの適用に留めることとし、タイトルも「治験原薬の変異原性不純物の要約（案）」と修正することとした。

2 開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーション

2-1 開発段階の製造方法変更時の事例

昨年作成された事例を整備するとともに、製造方法を変更した場合の事例を追加した。この事例は、サクラミル S2 モックに示されたルート B をもとに作成し、第 2 相臨床試験の後期から第 3 相臨床試験に使用されることを想定して 1 年を超える臨床試験に適用することを意図した。サクラミル原薬のルート A からルート B への変更は製造方法自体が変更されていることから、ハザード評価を行う有機化合物は原薬を除き変更されることになる。また、開発の進展に伴い、原料、中間体だけでなく、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物も構造が特定されていればハザード評価を行うことになる。その他の事項は「1 年以下の臨床試験（第 1 相及び第 2 相）を想定した事例」とほぼ同様の内容である。

2-2. 承認申請時における総合的な不純物の記載方法

承認申請時における総合的な不純物の管理戦略の構築事例を追加した。ICH Q3D ガイドライン案（Step 2b 文書）が 2013 年 7 月 26 日に公開されたので、この内容に従って原薬の金属不純物のリスクアセスメントの事例について検討を行い、ドラフト案を例示した。ただし、まだ初期ドラフトの段

階であり、今後、さらなる検討が必要である。

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

攪拌速度が重要品質特性へ影響を及ぼす場合には、攪拌速度は重要工程パラメータ（CPP）としての取り扱い、将来の製造スケール変更や製造サイト変更に伴う承認後変更手続きにおいて薬事規制上の制約を受けることになる（攪拌速度管理幅について一部変更承認申請手続きの必要性が生じる可能性がある）。攪拌効率が重要品質特性に影響を及ぼすケースサンプルを作成し、Pv 値による管理を実施する場合に薬事的に必要な関連文書を検討した。

1. ケースサンプルの設定

原薬製造の最終段階では通常、精製と粉碎の工程が実施され、原薬の最終的な品質（不純物や粒度など）が制御される。粉碎工程のみで所望の粒度制御ができない場合もあり、精製工程後の未粉碎原薬の段階で粒度制御が必要になる場合がある。今回のケースサンプルは以下の条件を想定して設定した。

Pv 値を用い管理される製造方法を申請するために想定した与条件：

- ・ 粉碎工程前での粒度制御が重要であり、未粉碎原薬粒径が CQA
- ・ CQA に影響する CPP は、最終精製晶析工程の晶析温度と攪拌効率
- ・ 将来の設備変更及び生産効率向上を考慮し、攪拌効率の制御パラメータとして攪拌速度（回転数）を用いず、Pv 値と晶析温度のデザインスペース（DS）を管理戦略として採用

- ・ 上記条件下における開発研究により、DS の設定が可能となったものとする。
- ・ 粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が 60~140 μm である時の CPP 許容領域において、Pv 値：350~550W/m³、晶析温度：12~30 $^{\circ}\text{C}$ の範囲内の DS で申請する。

Pv 値を用いて管理する製造プロセスを承認申請し、製造する場合に必要とされる文書（承認申請書、製造承認申請書添付資料、製造標準書）に記述すべき事項案を作成した。

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 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

「サクラ開花錠モック」では、流動層造粒法によるフィルムコーティング錠をモデル製剤とし、内資系製薬会社から提供されたモック CTD 案を元に以下の CTD M2 の項目について Draft 1 のモックを作成した。

2.1 製剤成分

2.2 製剤開発

1) Overview

2) QTPP

2.3 製造工程開発

1) Initial risk assessment と CQA

2) CQA → 潜在的 CMA (potential CMA : p-CMA)

3) CMA の特定

4) CMA → 潜在的 CPP (potential Critical Process Parameter : p-CPP)

5) CPP の特定

6) 管理戦略の構築

3.3 プロセスコントロール

3.4 重要工程、中間体の管理

3.5 プロセスバリデーション

5.1 規格および試験方法

5.2 試験方法

5.3 分析法バリデーション

「P.1 製剤及び処方」では一般的に錠剤に配合されることが多い乳糖及び結晶セルロースを賦形剤とするフィルムコーティング錠としてモックを作成した。また、主薬名は製品名が「サクラ開花錠」であることから、サクラ属に相当する英語「Prunus」をカタカナ読みで「プラナス」とした。

「P.2 製剤開発の経緯」においては、主たる記載方針は先行するサクラ錠モックと同様にした。QTPP（目標製品品質プロファイル）として「含量及び剤形」「規格」「安定性」それぞれに対して目標及び関連する評価項目を設けた。また、本品の QTPP を達成するために必要と考えられた品質特性を潜在的 CQA (potential CQA : p-CQA)、各 CQA に対し、影響しうる物質特性 (MA) を p-CMA として抽出した後、初期評価により CQA（性状、確認試験、純度、製剤均一性、溶出性、含量及び安定性）および CMA（打錠時の偏析、素錠質量、質量偏差、素錠質量、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度）を選択した。同様に CMA に対し影響しうる工程パラメータ (potential PP : p-CPP) を抽出し、FMEA を用いてリスクアセスメントを行った結果、重要工程パラメータ (CPP) として打錠回転数、給気風量、給気温度、スプレー速度、打錠圧として選択された。

また、製品ライフサイクルにおける日常的工程改善を意識し、CMA (e.g. 打錠時の偏析) に影響を与える CPP (e.g. 打錠回転数)

を NIR による PAT フィードバック制御することで、ライフサイクルを通じて CQA (e.g. 製剤均一性) を保証することとした。この PAT の場合、素錠の含量はロットあたり 200 錠測定することから、昨年度の研究班の成果を活用し、Large N の概念を用いて RTRT を実施する方針とした。判定法は昨年度の結果を踏まえ、EP の Alternative 2 を採用することとした。

「P.3 製造」では CQA を保証するためにコントロールすべき CMA 及び CPP を有する工程、つまり第一工程（造粒工程）、第三工程（打錠工程）をサクラ開花錠の重要工程とし、「プロセスバリデーション/プロセス評価」の項には、再キャリブレーション、商用生製品の 3 ロットのプロセスバリデーションについて記述し、サクラ開花錠製造における管理戦略では、日常的工程確認として採用するメンテナンスプログラムを運用する旨を記載した。

「P.5 製剤の管理」では RTRT 項目として性状、確認試験、製剤均一性、溶出性及び含量（定量法）を採用すること、また、安定性試験等において必要な、最終製剤を用いた通常試験の規格及び試験方法も概要を記載した。試験方法（分析方法）のバリデーションの項には、打錠工程における素錠主薬濃度のオンライン NIR 法、検査工程における確認試験のアットライン NIR 法につき、バリデーションを実施したことを記載し、規格及び試験方法の妥当性の項には、製剤均一性（RTRT）・含量（RTRT）・溶出（RTRT）の 3 項目に対して、それらの妥当性を記載した。

C-II-2 分析法の開発およびライフサイク

ルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

1) ATP と Performance Criteria

ATP 及び Performance Criteria の例として、定量法に関する素案を以下に示す。

Analytical Target Profile (ATP)

本分析法は、XYZ 製剤中の原薬 (XYZ) の含量を、規格値 95.0~105.0% の範囲で管理でき、2.0% の含量の変化を 95% の信頼確率で検出できなければならない。

Performance Criteria

上記 ATP を受けて、本分析法の分析法バリデーションを実施した際には、以下のクライテリアを満たすことが要求される。

特異性：製剤添加剤成分及び不純物の影響を受けず、XYZ 製剤中の原薬を特異的に測定することができる。

| | |
|-----------|---------------|
| 精 度：標準偏差 | 1.0% |
| 真 度：添加回収率 | 98.0 ~ 102.0% |

この例は、ATP を示した上でそれを保証するための Performance Criteria を併記する必要があるとの考えに基づき作成されている。定量法についての Performance Criteria の分析能パラメータとしては、特異性、精度及び真度を特定したが、必要とされる Performance Criteria は分析法によって異なる。

ATP の記載案として、消費者危険率を分析法の真度及び精度の関数にとらえ、消費者危険率を任意の水準以下にする真度・精度の組み合わせを ATP として定義した。すなわち、Performance Criteria の規定を OC

曲線で定義するという手法である。

また、ATP を用いて分析法を承認申請時の添付資料 (CTD Module 2) に記載する場合には何が必要なのかを議論した。これについては更なる検討を行い、今後より詳細な事例をモックとして示す予定である。

2) 分析法開発

QbD アプローチを用いた分析法開発では、製剤開発に関するガイドライン(ICH Q8R(2))の概念を適用することにより、従来の経験に基づいた手法によらず、体系的なアプローチをとることができる。すなわち、予め規定した ATP をもとに、リスクアセスメント並びに DoE の手法を用いることにより、分析法に内在するリスクを評価・軽減し、また、分析法の因子の ATP を満たす範囲で許容可能な Method Operable Design Region (MODR)を確認することが可能になる。このことにより、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、頑健な分析法の確立につながるものと考えられる。

QbD アプローチを用いた分析法開発の具体的な手順は以下のとおりである。

- i) ATP の設定
- ii) 分析法の設計
- iii) 分析法の開発 (リスクアセスメント、DoE)
- iv) 頑健性の検証 (DoE)
- v) 分析法バリデーション

i) において、ATP 並びに ATP から導かれる分析法の性能、分析能パラメータ及び判定基準を設定する。

ii) においては知識や経験などを考慮し、ATP を実現する適切な分析手法および基本的な条件を選択する。

iii) は、主に二つのフェーズ(初期検討、

最適化)に大別される。すなわち、初期検討においては、分析法の個々の因子(例:HPLC 法カラム、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。ここでは、リスクアセスメントや DoE を用いることができる。一方、最適化においては、初期検討の結果を用いて、分析法の性能に影響を与える因子についてより詳細な検討を実施し、最適な分析条件を得る。ここでは、適切な DoE を用いることにより、因子の最適かつ頑健な分析条件を効率的に設定することができ、また、因子間の交互作用を検証することにより得られた MODR を視覚的に表現することができる。

iv) においては分析条件の頑健な領域を検証、通常の試験にて操作を行う範囲である通常操作領域(Normal Operable Region)を確認する。

v) においては、iii)で得られた最終的な分析条件について、ICH Q2 (R1) に従った分析法バリデーションを実施し、分析法が ATP で設定した判定基準に適合するか検証する。

このように、リスクアセスメント及び DoE は、分析法開発の中で有効に活用できる。

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

ICH M7 ガイドラインの状況：米・EU の変異原性不純物ガイドラインをベースに、ICH (日米 EU) の専門家により議論され、

2013年11月にはパブリックコメントの結果を考慮した議論が行われ、2014年6月にStep 4 合意を目指して急速に作業が進められている。

EU はすでに変異原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、変異原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 では変異原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変異原性不純物を評価するシステムも既に整っている。

一方、本邦においては、変異原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 の規制当局による評価は基本的に実施されず、承認申請時に一括して上市予定の医薬品の CMC を審査している。ICH M7 ガイドラインは臨床開発段階の医薬品の変異原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。

本研究で作成した「治験原薬の変異原性不純物の要約（案）」（以下、モックドラフトという）は、日本における治験原薬の変異原性不純物の管理を実施するための方策を考えるうえで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、治験原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に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。モックドラフトは4章から構成され、第1章、第2章および第3章は初回の治験届を提出する際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変異原性不純物に関して記載した。また、第4章には開発の中期から後期における製造方法変更時のケースを考慮した。

さらに、承認申請段階における高リスク不純物の管理戦略事例を別途作成した。変異原性不純物に関しては、開発段階から申請時までの記載について、連続性があるように記載した。

承認申請時の事例として、変異原性不純物の管理戦略の妥当性を説明するには、変異原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、詳細な不純物の解析結果を記載している。加えて、ICH Q3D ガイドライン案（Step 2b 文書）が2013年7月26日に通知されたので、この内容に従って金属不純物のリスクアセスメントの事例について検討を行い、ドラフト案を例示した。ただし、金属不純物に関しては、まだ初期ドラフトの段階であり、今後、さらなる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、治験薬に混在する変異原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

Pv 値を用いる管理戦略で申請する場合のケースサンプルを用いて承認申請書・承認申請書添付資料・製品標準書への記載例を提案した。製造スケールを変更した設備において Pv 値を用いて工程管理を行う場合、変更前と完全な幾何学的相似性を持つ設備を用いることは理想であるが、相似性が異なる上での許容レベルを実験において確認できていれば、実質的には、必ずしも完全な相似形を設備に求める必要性は無いと考えられる。本ケースサンプルにおいては、変更前後の装置は相似形であるが、攪拌槽の容量に対する仕込み量の比率が両工場では異なるため、液深と槽径の比(H/D)は厳密には同じではない。この点に関して、300 mL 実験スケールにおいて、H/D が 0.4 ~ 0.6 の範囲で実験を行い、未粉碎粒径への影響を確認した。その結果、H/D が変わっても同じ Pv 値になるように攪拌速度を設定していれば、未粉碎粒径への影響は見られなかったため、同範囲内において H/D はクリティカルな因子ではないと判断したケースサンプルとして提案したものである。

今回の提案で、Pv 値を用いる DS 申請によりスケール設備変更における薬事規制上の弾力性確保はメリットとして考えられるものの、実際の設備変更においては、未粉碎粒径コントロールについての verification は必要であると考えられる。

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 管理戦略による NIR の製剤工程管

理への適用事例研究

CMA について

CMA(Critical Material Attribute)という概念は、Q8 では中間体(中間製品)の CQA と位置付けられている。研究班としてはスケール非依存の因子を用いて DS を構築する本概念が、本邦における QbD の促進につながるであろうと考え、サクラ開花錠は CMA アプローチに基づくモックアップとすることとした。

なお、CMA という用語は ICH 用語ではない。本モックアップのユーザーを考えると non-ICH 用語を使うことは適当ではないこと、また Q11 作成時の Q-IWG での議論内容等を鑑みると、この用語を使うべきではないという研究班の結論に至った。現在のところ代替する言葉として「Essential Route Index」「Pivotal Index」「Route index」「MA to be controlled」等の候補が出され、適切な用語を引き続き検討することとなった。

リスクアセスメント

ICH Q-IWG における議論にて、「リスク評価」という言葉は Q9 上限定された意味に使われており、本モックでは基本的にすべてリスクアセスメントという言葉を使用することとした。また、詳細なリスクアセスメントの結果は、多くの企業が M3 に記載すべきと判断しているが、行政、企業の相互理解のためには M2 (QoS) に記載することが望ましいという分科会の合意から M2 部分に比較的詳しく記載することとなった。

また、CMA 抽出過程において、FMEA の「重大性」は変化しうるかどうかについて議論した。開発初期の「潜在的」の段階では、それが CQA に影響するか否かわからないことなどから、FMEA 上の重大性は「変

化しうる」という共通認識となった。一方管理戦略分科会より「重大性 (Severity) はその事象の固有の性質に伴うので、その事象の性質が変わらないと変化しないものという概念」という説明があった。ICH Q9 を元に両分科会にて議論した結果、サクラ開花錠において重大性が「変わる、変わらない」ではなく、知識が増えることに伴って重大性のスコアが適切にアジャストされるという内容説明をする方針で両分科会は合意した。なお、スコアリングについては、その製品のリスクに応じて「スコアの定義を変えるべき」と行政側より推奨があり、不適切な流用を防ぐ意味で「これはサクラ開花錠に対して適用するスコア」であることを明記することに合意した。

Large N および P.3 製造について

本モックの目玉の一つとなる Large N による RTRT について、P.2 の管理戦略には「Large N を用いる」ところまで記述し、その妥当性を含む詳細については P.5.6 規格の妥当性に記載することとなった。

P3 に記載する製造フローについて、IPC だけではなく、そうでないもの（工程終点を確認する IPC など）についても記載すべきである、という議論結果にチームは合意した。また、CTD1.13 に記載すべき工程パラメータに関する情報を P.3 に記載する。

継続的改善

本モックに CMA アプローチと継続的改善の関係性をハイレベルで記載する予定である。各極のガイダンス等において、日本人にとって違いが認識しにくい用語が多々ある。今回のモック作成では、管理戦略分科会より推奨された、Q-IWG で用いられている「Ongoing Process Verification」を使用し、注釈として「FDA ガイダンスでは

Continued Process Verification と記載されている」こと等を説明することとした。

溶出 RTRT について

溶出予測式を用いる溶出 RTRT では、予測モデルを平均溶出率ベースで作成するため、個々の溶出率は算出されない。しかし、実際の溶出試験での Q 値を用いた判定では、個々の溶出率、すなわちバラツキも評価対象であるため、それに対し溶出 RTRT 規格をどうするか (Q と同じとするか、 $Q+\alpha$ にするか?) について、引き続き議論を継続することになった。

D-II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

リスクアセスメント及び DoE は、分析法開発の中で有効に活用できる。分析法開発の初期検討においては、分析法の個々の因子(例：HPLC 法カラム、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。ここでは、リスクアセスメントや DoE を用いることができる。リスクアセスメントの手法は、例えば特性要因図 (石川ダイアグラム)、欠陥モード影響解析 (FMEA)、CNX (Constant, Noise, Experimental) などが考えられる。

今後、QbD アプローチで分析法開発した、ATP に基づく分析法のモック (CTD Module 2 に相当) を作成する予定である。今回の議論の結果、Module 2 では、ATP とともに具体的な試験法の例示、及びその試験法開発の経緯 (QbD コンセプトに基づく記載) が必要であると考えている。今後はさらに、ライフサイクルにおける ATP に

基づいた分析法の変更管理についても検討する。

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

平成 21-23 年度厚生労働科学研究で作成したサクラミル原薬 S2 モックの変異原性不純物の管理戦略をベースに、本研究による変異原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、治験期間に応じたモックドラフトの作成を実施した。このモックは、想定される治験届において行政当局に提出すべき資料を可視化し、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。さらに高リスク不純物の承認申請段階における管理戦略についても検討した。

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 2014 年 6 月に 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

相似形の攪拌装置の場合、攪拌効率は、Pv 値が一定であれば同一であるとみなすことができる。厳密な粒度制御を要求する晶析工程に対して、Pv 値で製造プロセスを管理するとともに Pv 値と晶析温度でデザインスペースを設定する開発研究を実施したケースを想定した。この想定したケース

に基づき製造販売承認申請を行い、製造する際に必要とされる文書（承認申請書、承認申請書添付資料、製品標準書）の記載案を作成した。攪拌プロセスを攪拌速度ではなく Pv 値を用いて管理することにより、装置の変更を伴うスケールアップが容易になり、変更の際の承認申請手続きも合理化することが可能であると考え

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 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

内資系の企業に有用なモックとなるよう、本邦で汎用されている流動層造粒法を採用したサクラ開花錠の CTD M2 モックアップ作成に取り組んだ。中間体の品質特性をデザインスペースの構成因子とした戦略を採用し、更に昨年度本分科会で検討した Large N 規格を組み合わせることで高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとなりつつある。一般向けのモックアップという性質上、用語の選択については充分留意し、平成 26 年度にはドラフト版のパブコメを募集し、その内容を適切に反映すること、また承認申請書の記載方針について議論を進める予定である。

E-II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

分析法の開発に関しては、DoE を用いた分析法の開発事例について検討した。DoE を利用することにより、分析法の性能に影響を及ぼすパラメータを体系的に検証する

ことができるとともに、その交互作用についても理解することができる。得られる結果は、応答局面に代表されるように、各パラメータの相関性を視覚的に表現することができることから、最適かつ頑健な分析条件を設定するに有用なアプローチであると考えられた。さらには、DoE を通じて得られるパラメータをもとに MODR を提案することも可能と考えられた。MODR の設定と利用については、更なる検討を進める予定である。

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

1. 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

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を導入し、最新の科学と品質リスクマネジメント(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・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。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とともに、QbD を踏まえた品質管理戦略が要求されている

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（これ以降は変異原性不純物という）や金属残留物（これ以降は金属不純物という）が ICH (M7 および Q3D) 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。本研究は、これら高リスク不純物に関する、開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーションに関して研究することを目的とした。

変異原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、変異原性不純物に関しては、治験段階からの管理を求めている。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変異原性不純物に関する管理を規制当局に届け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する検討も併せて行った。

本研究では、変異原性不純物に関しては、①昨年度に作成した第 1 相臨床試験における

治験届のモック（案）を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。②臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。③さらに、高リスク不純物全般に関して承認申請時における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。この事例の中には ICH Q3D ガイドライン（Step 2 文書）に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例も盛り込んだ。

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、攪拌プロセスを題材として、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方策を検討することとした。

本研究では、厳密な粒度制御を要求する晶析工程に対して、単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)で製造プロセスを管理するとともに Pv 値と晶析温度でデザインスペースを設定する開発研究を実施したケースを想定した。この想定したケースに基づき製造販売承認申請を行い、製造する際に必要とされる文書（承認申請書、承認申請書添付資料、製品標準書）の記載案を作成した。相似形の攪拌装置の場合、攪拌効率は、Pv 値が一定であれば同一であるとみなすことができる。従って、攪拌プロセスを攪拌速度ではなく Pv 値を用いて管理することにより、装置の変更を伴うスケールアップが容易になり、変更の際の承認申請手続きも合理化することが可能であると考えられる。

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

- *長谷川 隆 大塚製薬(株)
- *中村 博英 合同酒精(株)
- *長山 敏 ファイザー(株)
- *板倉 正和 塩野フィネス(株)
- *鷺見 武志 住友化学(株)
- *小紫 唯史 塩野義製薬(株)
- *木田 仁史 旭化成ファーマ(株)
- *高木 和則 医薬品医療機器総合機構
- *鈴木 浩史 医薬品医療機器総合機構
- 山田 純 ファイザー(株)
- 黒田 賢史 武田薬品工業(株)
- 寶田 哲仁 持田製薬(株)
- 常松 隆男 (株)トクヤマ
- 井伊 斉昭 セントラル硝子(株)
- 岸本 康弘 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
- 筵井 武 日本新薬(株)
- 仲川 知則 大塚製薬(株)
- 林 明広 アステラス製薬(株)
- 米ノ井 孝輔 アステラス製薬(株)
- 井上圭嗣 グラクソ・スミスクライン(株)
- 井口 富夫 財)ヒューマンサイエンス振興財団
- 福地 準一 医薬品医療機器総合機構
- 森岡 建州 医薬品医療機器総合機構
- 安藤 剛 医薬品医療機器総合機構
- 森末 政利 医薬品医療機器総合機構
- 松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構
- 大野 勝人 医薬品医療機器総合機構

坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所
(敬称略、順不同)

*：高リスク不純物（変異原性不純物）分
科会参加者

A 研究目的

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。化学薬品では不純物として、有機不純物（変異原性を有する不純物を含む）、無機不純物（例えば、金属不純物）および残留溶媒を含む。これらの不純物のうち、有機不純物については、新有効成分含有医薬品のうち原薬または製剤の不純物に関するガイドライン（Q3A、Q3B）が制定されている。一方、テクノロジーの進歩に伴い、従来困難であった極微量成分の分析が可能となり、その強い毒性から新たに変異原性不純物や金属不純物についても ICH（M7 および Q3D）において、ガイドライン制定に向けた協議が行われ、現在ステップ 2 文書が完成し、最終合意文書に向けて検討の段階に入っている。また、残留溶媒については、既に ICH ガイドライン（Q3C）が制定されているものの、Class 1 溶媒は変異原性不純物や金属不純物と同等レベルの強い毒性があるため、同様な管理が必要である。本研究は、これら高リスク不純物に関する、開発から承認申請段階における管理戦略の