

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」とみなしても差し支えない。なお、「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日薬食審査発0628第1号)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、GMP13-50～GMP13-54を参照すること。

[問] GMP13-38 (プロセスバリデーション) 複数の製品の製造で設備を共用するとき、同一の製品を3ロット連続して製造することが困難な場合がある。このような場合でも、プロセスバリデーションは、当該製品の実生産規模での3ロット連続製造により実施しなければならないのか。

[答]

1. 必ずしも同一製品3ロットの実生産規模での製造が他製品の製造もなく連続していることを要しない、すなわち他の製品の生産の合間に行うことで差し支えない。ただし、3回連続して適合しなければならない。
2. 前提として、設備の清浄化の確認、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていなければならない。

[問] GMP13-39 (プロセスバリデーション) 製造販売承認申請データを作成したときの製造設備と製造販売承認後に実生産を行う設備とが同一である場合には、その設備による申請用工業化研究品の製造時のデータをプロセスバリデーションとして扱うことは可能か。

[答] 製造設備の適格性が維持されており、かつ、設問の「申請用工業化研究品製造時のデータ」を得たときの製造条件等(製造スケールが実生産規模であること等)が、行おうとするプロセスバリデーションと同一である場合に、それらのことが行おうとするプロセスバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていればよい場合がある。

[問] GMP13-40 (プロセスバリデーション) 同一法人の他の製造所に同一の仕様の製造設備を設置して同一の製品の製造を行うときも、プロセスバリデーションは、両製造所とも必要か。同一の仕様の製造設備であれば、どちらかの製造所のみにおいて3ロットのプロセスバリデーションを行うことでよいか。

[答] 同一の仕様の製造設備であるとしても稼働性能の違いから別の製造設備となる。また、製造環境、GMP組織体制等も異なるため、双方の製造設備についてプロセスバリデーションを行う必要がある。

[問] GMP13-41 (プロセスバリデーション) 同一の製造所内において同一の製品の重要工程に係る既存製造設備を移設する又は当該製造設備と同一の仕様の製造設備を別に新設する場合には、プロセスバリデーションは、3ロットより少ないロット数の製造により評価してもよいか。

[答] GMP13-40と同様に、同一の仕様の製造設備であるとしても、稼働性能の違いから別の製造設備となるため、原則3ロットのプロセスバリデーションが必要である。ただし、移設の場合は、以下の要件をすべて満たし、その旨がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合には、差し支えない。

1. 「移設された製造設備」について、あらかじめ設計時適格性評価(DQ)が行われ、また移設後に設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)及び性能適格性評価(PQ)

が行われ、かつそれらにより移設前後で当該設備の同等性が確保されていること。

2. 「移設前の製造設備」に係る製造工程についての製品品質の照査結果の集積から、あらかじめ特定された変動要因に変動がなく、当該工程が安定したものであることが確認されていること。

3. 移設前後の当該製造設備に係る工程のロットサイズ、製造手順等に変更がないこと。

[問] GMP 13-42 (プロセスバリデーション) 製剤のプロセスバリデーションに使用する原薬については、3ロット別々のロットを使用した上で当該製剤工程に係るバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 当該製造所の「製剤工程」についてプロセスバリデーションを行うに当たって、製剤開発時から取得した知識や情報、製品の品質特性などを考慮してバリデーションに使用する原薬のロット数を決定することが望ましい。

[問] GMP 13-43 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションは、実薬を使用せずに行ってもよいか。

[答] プロセスバリデーションは、あらかじめ特定された製品の品質に影響を及ぼす変動要因に関して、その変動要因に対する許容条件が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証するものである。したがって、実薬を使って確認を行うものである。

[問] GMP 13-44 (プロセスバリデーション) 実施対象となる製造工程については、どの程度のバリデーションを実施すればよいか。また、選択するとすればどのような基準により選択すればよいか。

[答] 必ずしもすべての製造工程を対象にプロセスバリデーションを実施する必要はないが、製剤開発時に取得した知識や情報などをもとに製品の品質特性に応じて、品質に影響を及ぼす可能性のある重要工程を製造業者等が選択して実施すること。下表に重要工程の例を示すが、表に示されていない工程であっても、品質リスクに応じてバリデーションを実施すること(例：溶出性の評価におけるコーティング工程)。

重要工程の例

剤型\品質特性		無菌性	含量均一性	溶出性	純度及び結晶形
無菌製剤	最終滅菌製剤	滅菌工程	溶解工程 混合・溶解工程 充てん工程		
	無菌操作製剤	無菌操作工程 ろ過滅菌工程 無菌充てん工程 凍結乾燥工程	溶解工程 混合・溶解工程 充てん工程		
固形製剤			混合工程 造粒工程 打錠工程 充てん工程	打錠工程 造粒工程	

液剤		溶解工程 混合・溶解工程 充てん工程		
軟膏剤、坐剤、パップ剤		練合工程 充てん工程 展延工程		
原薬				最終精製工程
無菌原薬	滅菌工程 無菌操作工程			最終精製工程

[問] GMP 13-45 (プロセスバリデーション) 新規製造販売承認申請時に、既存設備を使用して製造を行う場合には、当該既存設備についてあらためて適格性評価を実施する必要はなく、プロセスバリデーションのみを実施することでよい。

[答] 製造する製品によっては使用条件を変更する必要がある製造設備もあり、例えば、設備の適格性評価をあらためて実施する必要がある場合もあり得る。したがって、既に実施済みの適格性評価結果が利用できるかどうかを評価することが必要である。

[問] GMP 13-46 (プロセスバリデーション) プロセスバリデーションの開始前に実施する性能適格性評価 (PQ) は、処方設計時又は製造方法検討時の小スケールのデータをもって充当することができるか。それとも、実生産スケールにおける製造方法を確立しなければ、性能適格性評価 (PQ) が完了したものとみなされないのか。また、この性能適格性評価 (PQ) において必要な製造ロット数の規定は、特になしと解してもよい。

[答]

1. 性能適格性評価 (PQ) については、最終的には実生産スケールにおいて行うことを原則とし、工業化研究の結果等を踏まえ確立した製造手順等が想定される操作条件の範囲全体にわたり、意図したとおり稼働することを確認するものである。
2. ただし、工業化研究等により当該製造工程に係る知識が十分に蓄積されており、重要なパラメータなどの変動要因が把握されている場合には、性能適格性評価 (PQ) を実生産スケールで実施しなくてもよい場合がある。
3. 性能適格性評価 (PQ) において必要なロット数は、蓄積した知識や重要なパラメータなどの変動要因に応じて適切に定めること。変動要因の解析に当たっては、必要に応じて統計的手法を活用すること。

[問] GMP 13-47 (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「目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認する」とは、何をもって確認されたと判断するのか。例えば、製造所の最終製品の規格に合格することをもって「確認」としてもよい。

[答] プロセスバリデーションの目的は、単に最終製品の規格への合否のみで製造プロセスの妥当性を評価するものではなく、あらかじめ特定した製品品質に影響を及ぼす変動要因 (原料及び資材の物性、操作条件等) を考慮し設定した許容条件のもと稼働する工程が、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、文書化することである。

したがって、プロセスバリデーションでは、製造された最終製品がその規格に合格することを確認するだけでは必ずしも十分ではなく、モニタリング等を含め工程の稼働性能を評価できるように工程内管理に係る試験検査の実施内容（検体採取の箇所又は回数）を適切に定め、様々な評価を行うことにより、構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証する必要がある。

[問] GMP 13-48（プロセスバリデーション） GMP 13-44の表（重要工程の例）の固形製剤の品質特性としての溶出性に影響を及ぼす工程として打錠工程及び造粒工程が掲げられているが、製造販売承認（届出）書の規格において溶出試験が設定されていない場合にも、当該工程のバリデーションにおいて溶出性を対象とすることが必要か。

[答] 製造販売承認（届出）書の規格に定められていなければ、必ずしも要件とはならないが、品質保証の観点から工程を理解し変動要因の動向を把握するために実施することが望ましい。なお、品質再評価の対象品に係る製品については、GMP 13-65を参照すること。

[問] GMP 13-49（プロセスバリデーション）成分が分散している液剤に係る製品の含量の均一性に影響を及ぼす製造工程のプロセスバリデーションは、どのように行えばよいか。

[答] 設問のような製品に係る一般的な製造工程を想定した場合には、混合工程、分散工程、充てん工程等を重要工程として評価を行う必要がある。評価すべき工程は、品質リスクの評価に基づき選択され、あらかじめ特定された製品品質に影響を及ぼす変動要因に関して許容条件の妥当性が検証されていること。例えば、充てん工程において含量均一性を評価する場合には、科学的根拠に基づき、当該工程の初期、中期及び後期において採取方法（場所、頻度、量等）を適切に設定した上で、採取した試料をもって行うこと。

継続的工程確認

[問] GMP 13-50（継続的工程確認）バリデーション基準2（5）イ③において、検証の方法における「同等以上の手法」とは、どのような手法をいうのか。

[答] 例えば、「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日薬食審査発0628第1号）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、継続的工程確認の手法を取り入れて製造工程を検証した場合をいう。ただし、商業生産品の出荷までに、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。

[問] GMP 13-51（継続的工程確認）継続的工程確認は、どのような手順を経て導入することが可能か。

[答] 「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日薬食審査発0628第1号）の「より進んだQbD手法」に基づいて製剤開発し、継続的工程確認について管理戦略を構築した場合に導入することが可能である。継続的工程確認を設定していない既存品に対して導入する場合も「製剤開発に関するガイドライン」に基づいて製造工程及び管理戦略を開発すること。

[問] GMP 13-52（継続的工程確認）継続的工程確認を導入した製品のプロセスバリデーションは、どのように運用するか。

[答] 「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」（平成22年9月17日審査管理課／監視指導・麻薬対策課事務連絡）の1. 1Q3に示されているとおり、プロセスバリデーションの工程デザイン、工程の適格性確認、日常的工程確認の段階を製品のライフサイクルにわたって運用する必要がある。実施に当たっては、継続的工程確認を適用する旨をプロセスバリデーションの実施計画書に記載すること。また、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、製品ライフサイクルを通じた製品品質の照査として工程の一貫性の検証に活用できる。

[問] GMP 13-53（継続的工程確認） 継続的工程確認を導入した製造工程においては、実生産規模での3ロットのプロセスバリデーションは必要か。

[答] 継続的工程確認を導入した製造工程に対しては、必ずしも実生産規模での3ロットのプロセスバリデーションを求めている。

[問] GMP 13-54（継続的工程確認） 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製品に対するプロセスバリデーションは、どのように実施すればよいか。

[答] 継続的工程確認は、製剤開発の管理戦略に基づき製造工程ごとに適用されるため、「製剤開発に関するガイドライン」に規定されているように「より進んだQbD手法」と「最小限の手法」の両方が含まれたり、「より進んだQbD手法」であっても継続的工程確認を適用しない工程が含まれたりするなど、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。このような製造工程のプロセスバリデーションは、継続的工程確認を適用しない工程に対しては、従来のバリデーションの評価手法に準じて、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の評価手法はバリデーション実施計画書にあらかじめ定めておくこと。

洗淨バリデーション

[問] GMP 13-55（洗淨バリデーション） バリデーション基準でいう洗淨バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答] 洗淨バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. 少なくとも複数の製品の製造において共用される、製品の品質に影響を及ぼす設備器具について実施すること（ある製品の製造に専用の設備器具であっても、劣化した残留物等を考慮して必要に応じ行うこと）。
2. バリデーションの対象となる洗淨方法について、残留物の量が以降に製造する製品ロットのサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、バリデートされた洗淨方法については、手順書等に反映すること。
3. 洗淨バリデーションに係るバリデーション実施計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。
4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとする。

5. 採取方法については、原則として設備表面から直接採取する方法（スワブ法）によること。ただし、設備の設計又は工程上の制約のために製品等が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合（例：配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な設備等）には、洗浄残があった場合のリスクを評価し、リスクが低い場合にはリンス法でもやむを得ない。しかし、リスクがある場合には「内視鏡等による確認」、「分解確認」、「設備の専用化」などを含めて検討すること。
6. 残留物又は汚染物（洗浄剤を含む）の限度値は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること。
7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業（サニタイゼーション）の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、洗浄バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うこと。設備の洗浄に係るモニタリングは、分析によるほか、実施可能な場合には目視により行ってもよい。GMP 13-59を参照すること。

[問] GMP 13-56（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションは、3回の繰返しが必要か。

[答]

1. 洗浄バリデーションは、原則として3回の繰返しデータが必要である。
2. 新製品でも、洗浄バリデーションに関して製造設備を共用する既存製品に係る残留物の量等の特性が類似していることを示す合理的な根拠がある場合には、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていれば、当該既存製品に係る洗浄バリデーション結果を利用しても差し支えない。ただし、当該新製品について、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認すること。
3. 新設備でも、構造的に既存設備に類似しており、同等の洗浄効果があると考えられる場合には、その合理的な根拠がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていれば、当該設備に係る洗浄バリデーション結果を利用しても差し支えない。ただし、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認すること。

[問] GMP 13-57（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションでは、合理的な根拠に基づき、指標となる成分のみをもって評価してもよいか。

[答] 洗浄バリデーションは、当該作業を実施することにより製品への汚染及び交叉汚染を十分防止することができることを保証することを目的としている。したがって、指標となる成分を選定する場合には、各成分の溶解性、当該洗浄方法による除去の困難さ、残留物の限度値、生理活性、投与量、含量等を考慮し、その目的を達成することができることを検証しておく必要がある。指標成分の選定根拠、指標成分としての残留限度値の設定根拠等を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-58（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションを実施し、洗浄方法等を定めた自動洗浄システムを備えた共用の製造設備については、日常的な管理をどのように行

えばよいか。

[答]

1. 洗浄バリデーションにおいて得られた知見を反映した衛生管理基準書（GMP 8-2を参照）に従って日常の管理を行うとともに、洗浄バリデーションを行った洗浄手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、洗浄バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うこと。設備の洗浄に関わるモニタリングは、分析による他、実施可能な場合には目視により行ってもよい。GMP 13-59を参照すること。また、洗浄作業に使用する計器については定期的に校正を実施すること。
2. なお、洗浄方法等の作業を変更しようとする場合には「変更時のバリデーション」を実施すること。

[問] GMP 13-59（洗浄バリデーション） 洗浄バリデーションに使用する試験方法は、目視による確認でもよいか。

[答]

1. 洗浄バリデーションに使用する試験方法は、その目的を達成するに足る方法であり、試験する残留物又は汚染物が限度値以下となるような場合にも適切な検出感度を持つことを検証しておく必要がある。目視確認についても、これらの点が満たされるものについては、定量的な試験に代えても差し支えない。
2. なお、目視確認による場合には、観察者による評価のばらつきが生じないように、教育訓練の計画的実施等適切な措置をあらかじめ講じる必要がある。

[問] GMP 13-60（洗浄バリデーション） 製造設備の洗浄に洗剤（界面活性剤）を用いる場合、洗剤成分の残留の有無を確認する必要があるか。

[答] 洗剤を用いて洗浄を行う場合には、洗浄バリデーションにおいて、定められた洗浄方法（すすぎ等）により洗剤成分の残留がないことを定量的な試験により確認しておく必要がある。除去しやすい洗剤を用いる場合には、GMP 13-59の条件を満たし、目視確認により残留限度値を十分検出できることを検証していれば、乾燥後の目視確認によることとしても差し支えない。

[問] GMP 13-61（洗浄バリデーション） 内用液剤に係る製品の製造工程のうち、調製から充填に係る工程の複数の製造設備の洗浄バリデーションについては、リンス法により最終洗浄液中の残留物又は汚染物の濃度が限度値以下であることを確認することをもって足りると考えてよいか。

[答] 洗浄バリデーションに係る採取の方法については、設備表面から直接採取する方法（スワブ法）によることが望ましい。ただし、あらかじめ分解洗浄するなどし、リンス法の妥当性がスワブ法等により検証されていれば、リンス法によることとしても差し支えない。GMP 13-55を参照すること。

[問] GMP 13-62（洗浄バリデーション） 同一の製品を製造する、同一の仕様の製造設備が複数ある。一の製造設備の洗浄バリデーションの結果を、他の製造設備の洗浄バリデーションに利用してもよいか。

[答] 同一の仕様の製造設備の洗浄バリデーションの実施に当たっては、一の製造設備の洗浄バリデーションデータを他の製造設備に係る洗浄バリデーションに利用しても差し支えない。ただし、合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

再バリデーション

[問] GMP 13-63 (再バリデーション) バリデーション基準 2 (5) エに「実施の必要性、実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査の結果等を考慮して決定する」とあるが、再バリデーションを不要と判断してもよい事例を示してほしい。

[答] 非無菌医薬品の製造プロセスに関しては、製品品質の照査の結果に問題がなく、工程の再現性に影響を及ぼす事象が認められないと判断できる場合には、再バリデーションを実施しなくても差し支えない。しかし、工程変更により設備の要求事項が変わる場合には、適格性評価を実施する必要がある。一方、無菌医薬品の無菌性保証に係わる工程に関しては、製造プロセスの稼動性能が製品品質に直接影響を与えるおそれがあることから、製品品質の照査の結果にかかわらず定期的に再バリデーションを実施すること。

[問] GMP 13-64 (再バリデーション) 最終滅菌法 (例えば高圧蒸気滅菌を含む湿熱滅菌) に基づく滅菌工程を実施する場合、設備の性能として滅菌装置の温度分布を無負荷の状態において既に確認していても、当該滅菌工程の再バリデーションは必要か。

[答] 必要である。湿熱滅菌工程においては、滅菌装置内に置かれたすべての被滅菌物の品温及び時間が日本薬局方に規定の滅菌条件を満足していることを、負荷時における熱分布試験及び熱浸透性試験によって検証する必要がある。なお、その他の最終滅菌法については、「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」や、関連指針の最新版等を参考にすること。

変更時のバリデーション

[問] GMP 13-65 (変更時のバリデーション) 品質再評価の対象となる品目に係る製品については、どのようにバリデーションを行えばよいか。

[答]

1. 品質再評価の対象となる品目に係る製品については、溶出性の見直しに対応した品質の確認が必要である。したがって、溶出性に関してプロセスバリデーションが行われていないものについては公的溶出試験法が確立した時点において、製品ごとにプロセスバリデーションを行うこと。
2. なお、処方変更又は製造方法の変更により溶出性を変更する場合には、検討段階において溶出性に影響を及ぼす工程 (コーティング工程等) を把握した上で、実生産のための製造方法を確立し、溶出性に関してプロセスバリデーションを行うこと。
3. 品質再評価については、「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」(平成10年7月15日医薬発第634号) を参照すること。

[問] GMP 13-66 (変更時のバリデーション) 技術上やむを得ない原料の含量バラツキによる力価補正を行うために仕込量の増減を行う場合には、変更時のバリデーションの実施は必要ないと考えてよいか。

[答] 設問のような力価の補正による仕込量の変動が一定とみなして差し支えない程度のもので

ある場合には、変更時のバリデーションの対象とはならない。当該増減の実施については製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製造指図書が増減を特定して指図を行うことができるようにするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。

[問] GMP 13-67 (変更時のバリデーション) 変更時のバリデーションとして実施するプロセスバリデーションについて、ロット数に規定はあるか。類似製品等の製造条件をもとに1ロットの製造をもって検証することができるのであれば1ロットのみの製造でもよいか。

[答] 再現性の観点から原則3ロットのプロセスバリデーションが必要である。ただし、類似製品等に係る知見により、変更内容が製品の品質に影響を及ぼさないことを予測することが合理的に説明できる場合には、その根拠をバリデーションの実施計画書にあらかじめ明記することで、コンカレントバリデーション(原則3ロット)として認められる場合がある。

[問] GMP 13-68 (変更時のバリデーション) 原料、資材、手順、製造設備等が同じであって、ロットサイズのみを変更するとき、変更時のバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 当該製造設備の設計能力の範囲内にあり、かつ既にバリデートされているロットサイズの1~2割の増減の範囲内であれば(何度も1~2割の増減を繰り返し、結果トータルとしてそれを超える増減となる場合を除く)、変更時のバリデーションを行わなくてもよい場合もある。原料その他の条件が同じであっても、ロットサイズの変更が品質に影響を及ぼすおそれのある場合は、変更時のバリデーションを実施すること。

製造支援システムのバリデーション

[問] GMP 13-69 (製造支援システムのバリデーション) 「製造を支援するシステム」のバリデーションのうち、製造用水供給システムのバリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答] 製造用水供給システムのバリデーションは、当該システムで製造された製造用水が、すべてのユースポイントで目的とする品質基準を恒常的に満足することを保証できるように実施すること。なお、原水については、定期的にその品質を確認すること。

[問] GMP 13-70 (製造支援システムのバリデーション) 製造を支援するシステムなど複数の製品に共用される製造設備の適格性評価及び洗浄バリデーションは、製品ごとに実施しなければならないのか。

[答] 複数の製品の製造において共用する製造設備については、必ずしも製品ごとに適格性評価及び洗浄バリデーションを行う必要はなく、製造設備ごとにそれらを行うことで差し支えない。なお、実施に当たってはグループ化等の合理的な根拠を、バリデーションの実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

[問] GMP 13-71 (製造支援システムのバリデーション) 製造用水供給システム及び空調処理システムについて、モニタリングを行う項目、場所、時期等を定めて日常の工程管理を実施している場合、定期的な適格性評価は必要か。

[答] 日常のモニタリングとは別に、定期的に設備又はシステムの適格性及び計測器の校正に問題がないことを確認すること。なお、無菌性及び非発熱性に関わる製造支援システム等においては、定期的に再バリデーションを実施すること。ただし、設問の場合における「モニタリング」において設備又はシステムの適格性評価の項目をすべて確認し、文書化している場合には、あらためて実施する必要はない。

[問] GMP 13-72 (製造支援システムのバリデーション) 空調処理システムのバリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答] 目的としている「空調処理システム」の特性を考慮し、当該「空調処理システム」により供給される空気が期待される品質を恒常的に保証することができる程度まで実施すること。

バリデーション基準適用特例

[問] GMP 13-73 (バリデーション基準適用特例) 国家検定対象医薬品に係る製品の承認前GMP適合性調査を受けるに当たって、その他の医薬品に係る製品と同様にバリデーションを行う必要があるか。

[答] 必要である。ただし、バリデーション基準2(6)ウにあるとおり、「薬事法第43条第1項等の規定による検定を受けるべき医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量を定める件(昭和38年厚生省告示第279号)」において、中間段階における検定基準が定められている医薬品に係る製品については、別途バリデーション基準を定めるとされている。

[問] GMP 13-74 (バリデーション基準適用特例) あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については、バリデーション基準の適用を除外しているが、実施する必要はないのか。

[答]

1. あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については、麻薬及び向精神薬取締法等におけるあへん系麻薬原料の需給の適正管理等の観点から、承認前GMP適合性調査を受けるに当たって実施する製造工程に係るプロセスバリデーションを実施することを求めない。ただし、「適格性評価」については実施すること(「適格性評価」については、類似製品に係る確認結果を参考に操作条件等を設定する方法、物理化学的性質の類似したダミーを用いて操作条件の妥当性を確認する方法等がある)。
2. ただし、製造を支援するシステム、洗浄等の作業といった、あへん系麻薬原料の需給に支障のない製造手順等に係る確認は行うこと。また、製造販売承認後においては、製品品質の照査により工程の安定性及び妥当性を検証すること、コンカレントバリデーションを実施すること等、品質確保上必要と思われる措置を採ること。

[問] GMP 13-75 (バリデーション基準適用特例) 苦味チンキ等、生薬のエタノール抽出剤の日本薬局方に規定する試験検査の項目としては、確認試験及びアルコール数が主なものである。生薬エキス分についての明確な規格値が示されていない医薬品に係る製品の製造工程において、含量の均一性は、どのように評価し判断すればよいか。

[答] 設問の場合、「アルコール数」とともに、可能な限りエキス含量その他の規格を製造業者等として設定した上で評価を行うこと。なお、得られた製品は局方規格のすべての項目を満たしていること。また、現在の技術水準に照らして生薬エキス分の均一性に係る定量法がない場合には、製品のいずれの箇所を採取して確認試験を実施しても陽性となることを確認する

ことにより検証しても差し支えない。

バリデーション（その他）

[問] GMP 13-76（バリデーション（その他）） 十分確立されている製造工程に対して集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する回顧的バリデーションの考え方は、今後、認められないのか。

[答] 回顧的バリデーションは、バリデーション基準を導入した際に暫定的に認められたものであり、現在、回顧的バリデーションを行う機会は原則ない。ただし、例えば、化学品を医薬品として取り扱う場合など例外的に認められる場合もあるため、実施に当たってはGMP調査権者に相談すること。

[問] GMP 13-77（バリデーション（その他）） 回顧的バリデーションを行うに当たっての一般的な注意事項を示してほしい。

[答]

1. GMP 13-76により回顧的バリデーションを実施することとした場合には、例えば以下の条件が整っていることを事前に十分確認の上、その結果をバリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。
 - (1) 重要な品質特性及び重要な工程パラメータが明らかにされていること。
 - (2) 適切な工程内管理に係る試験検査の判定基準及び管理が設定されていること。
 - (3) 職員の作業ミス以外の原因に起因する重要工程の不具合、製品の不良及び設備の適合性と関係なく起きる設備の不具合がないこと。
2. 回顧的バリデーションのために選択されたロットは、規格に適合しなかったすべてのロットを含めて、調査期間中に製造されたすべてのロットを代表するロットであり、工程の恒常性を実証する上で十分なロット数とすること。

[問] GMP 13-78（バリデーション（その他）） GMP 13-76の「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する」評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」としなければならないか。

[答] 測定値の平均値±3σ値は評価方法の一つであり、その他、例えば、CV値、工程能力指数（Cpk）、管理図等を用いることとしても差し支えないが、その工程に係る変動要因が許容条件内であるか否かを検証することができるものとしなければならない。

[問] GMP 13-79（バリデーション（その他）） 注文生産等製造の都合上、ロットサイズを常に一定とすることが困難である場合、プロセスバリデーションはどのように行えばよいか。

[答] 通例、ロットサイズの変更は、工程の変動要因、ひいては製品の品質に影響を及ぼしうると考えられることから、変更時のバリデーションを実施する必要がある。まずは、当該製造工程がロットサイズに依存する程度を評価し、ロットサイズに依存しないものの、日常的にロットサイズの変動が見込まれる場合には、予想される最大と最小のロットサイズについてプロセスバリデーション（原則それぞれ3ロット）を実施し、その範囲内においての同等性を確認しておくことにより対応しても差し支えない。なお、ロットサイズに依存する工程においては、ロットサイズの変動幅を限定するか、ロットサイズの範囲をいくつかに分け、それぞれについて運転パラメータを調整するなどした上で、別途プロセスバリデーションを行

う必要がある。

[問] GMP 13-80 (バリデーション (その他)) 製造業者Aにおいて製剤バルクの製造を行い、製造業者Bにおいて充てん、包装及び表示の工程を行っている場合、①製造業者Bにおいて行う工程のみを他の製造業者に移転する場合、②両製造業者において行う工程を変更することなく製造販売承認の承継を行う場合、のいずれにおいても変更時のバリデーションを行う必要があるか。

[答] 設問の①の場合には、「他の製造業者」の製造所において、移転された工程に関してプロセスバリデーションを行うこと。設問の②の場合には、原則として変更時のバリデーションを行う必要はないが、GMP組織体制等も考慮すること。

[問] GMP 13-81 (バリデーション (その他)) 無菌製剤に係る製品に関するバリデーションは、具体的にはどのような内容について実施すればよいか。

[答] 注射剤、点眼剤、眼軟膏剤、注射用水(製剤に限る)の無菌製剤に係る製品の製造工程については無菌性及び非発熱性の確保が重要であり、日本薬局方の参考情報及びPIC/SのGMPガイドライン等、各種指針を参照し、適切に実施すること。

[問] GMP 13-82 (バリデーション (その他)) 包装表示工程についてもプロセスバリデーションを行うべきか。

[答] 一般的には、包装工程(一次包装を除く。)及び表示工程については、有効期限やロット番号の印字、添付文書の封入等に関して適格性が別途確認されれば、必ずしもプロセスバリデーションを行う必要はない。

[問] GMP 13-83 (バリデーション (その他)) SP包装又はPTP包装などの充てんから包装までを一貫して行う工程についてもプロセスバリデーションを行うべきか。

[答] 包装形態を含む製品の特性に応じ、製造業者等がプロセスバリデーションの実施の必要性を判断すること。なお、SP包装又はPTP包装など充てんから包装までを一貫して行う生産ラインにおいては、GMP適合性調査前に表示工程を含むプロセスバリデーションを行うことが困難な場合があることから、製品の品質に及ぼす影響の大きい気密性の検証等に係る適格性評価のみを行い、GMP適合性調査時にはプロセスバリデーションに係るバリデーション実施計画書を用意し、包装資材が整い次第、速やかに実施することで差し支えない場合がある。

[問] GMP 13-84 (バリデーション (その他)) 企業の合併等により製造販売承認書の製造方法欄に記載された製造業者等の名称のみ変更があった場合、変更後の製造業者等の製造所の重要工程についてあらためてプロセスバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 設問のようにGMP体制の変更がなく文書及び記録が承継された場合には、名称変更前の製造業者等によりプロセスバリデーションが実施され、恒常性が担保されていれば、構造設備並びに手順、工程その他製造管理及び品質管理の方法に変更がない限り、あらためてプロセスバリデーションを行う必要はない。

[問] GMP 13-85 (バリデーション (その他)) 既に製造販売承認を受けて製造販売している医薬品に、新たに現状と異なる名称をつけて製造販売しようとする場合、新たな名称の

医薬品に係る製品の重要工程についてプロセスバリデーションを実施する必要があるか。

[答] 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に変更がない限り、「既に製造販売承認を受けて製造販売している医薬品」に係る製品についてプロセスバリデーションが既に実施されていれば、「新たな名称の医薬品」に係る製品についてあらためてプロセスバリデーションを行う必要はない。ただし、錠剤への刻印や形状等の変更が生じる場合は、当該工程以降についてあらためてプロセスバリデーションを行う必要がある。

[問] GMP 13-86 (バリデーション (その他)) バリデーションの実施を他社に依頼することは可能か。

[答] 製造業者等及びそのバリデーション責任者の責任のもとに、「他社」に依頼する業務の範囲を明確にし、バリデーションに関する手順書に一般的事項を、かつ個別のバリデーションごとに作成するバリデーション実施計画書において具体的事項を規定した上で、分析、統計処理等バリデーションの実務を一部「他社」に委託しても差し支えない。

[問] GMP 13-87 (バリデーション (その他)) プロセスバリデーションを実施したロット以外に、バリデーションの目的で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。

[答] 性能適格性評価 (PQ) で製造したロットがこれに当たる。この場合には、設問の条件以外に、プロセスバリデーションを実施したロットと同様に製造条件が確定されたものであり、あらかじめバリデーション実施計画書に出荷のための基準が設定され、検証結果としてそれを満たすことが確認されれば出荷は認められる。

[問] GMP 13-88 (バリデーション (その他)) プロセスバリデーションについて、バリデーション基準 2 (5) イ④に「通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する」とあるが、GQP 省令の規定に基づく市場への出荷の可否の決定に供される製品、又は海外への出荷の決定に供される輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品 (いわゆる最終製品) を製造する製造所以外の製造所における製品の出荷については、製造販売承認前又は GMP 適合性調査を受け適合と判断される前に実施してよいか。

[答] 差し支えない。

第 14 条 (変更管理) 関係

変更管理

[問] GMP 14-1 (変更管理) 製造所において製造場所、製造方法等の変更があった場合、製造業者等として製造販売業者への連絡は必要か。

[答] 製造販売業者との取決め等に基づき、製造販売業者への事前連絡が必要な場合がある。GQP 省令及び関係通知等の規定を参照すること。

[問] GMP 14-2 (変更管理) 変更管理に関し留意すべき事項について示してほしい。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版 年	ページ
小出達夫	PATによるRTRT採用 時の試験規格の取 扱い		新GMP工 場のレイア ウト図と設 備バリデー ション	(株)技 術情報協 会	東京	2013	17-20

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、高木和 則、長山敏	サクラミルS2モック：QbDの方 法論による化学合成原薬開発モ デル第1回 医薬品品質保証に 関する国内外の最近の状況	PHARM TECH JAPAN	29	611-617	2013
松村清利、奥田晴 宏	サクラミルS2モック：QbDの方 法論による化学合成原薬開発モ デル第2回 原薬の開発と製造 における出発物質の選定とその 妥当性	PHARM TECH JAPAN	29	1037- 1043	2012
長谷川隆、中村博 英、奥田晴宏	サクラミルS2モック：QbDの方 法論による化学合成原薬開発モ デル第3回 サクラミル原薬の キラル管理戦略	レギュラト リーサイエ ンス学会誌	29	1375-1380	2013
長谷川隆、中村博 英、奥田晴宏	サクラミルS2モック：QbDの方 法論による化学合成原薬開発モ デル第4回 遺伝毒性不純物の管 理戦略	PHARM. TECH. JAPAN	29	1763-1769	2013
長山敏、山田純、奥 田晴宏	サクラミルS2モック：QbDの方 法論による化学合成原薬開発モ デル第5回 デザインスペースの 設定（その1）	PHARM TECH JAPAN	29	1981-1985	2013
長山敏、山田純、高 木和則、奥田晴宏	サクラミルS2モック：QbDの方 法論による化学合成原薬開発モ デル第6回 デザインスペースの 設定（その2）	PHARM TECH JAPAN	29	2219-2222	2013
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	7-10	2013

第1部 今後のGMP工場構築時に取り入れるべき国内外の方向性

第3章 PATによるRTRT採用時の試験規格の取扱い方

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官 薬学博士 小出達夫氏

(株)技術情報協会

2013年12月発刊 「新GMP工場のレイアウト図と設備バリデーション」抜刷

17-20頁

第3章 PATによるRTRT採用時の試験規格の取扱い

はじめに

PAT (Process Analytical Technology) は、現在では QbD (Quality by Design) アプローチを行うための重要なツールの一つとして製剤開発、製造工程管理に導入されており、さらに品質試験の一環として RTRT (Real Time Release Testing: リアルタイムリリース試験) のために活用され始めた。しかし、実際に PAT を RTRT として採り入れていく過程において様々な問題点が浮かび上がってきた。そこで本稿では PAT による RTRT 採用時の医薬品品質試験及びその規格の取扱い、及びその課題、展望について記述する。

1. 医薬品品質保証のパラダイムシフト

医薬品の品質保証は、遠い昔は出荷時の品質試験のみによるものであった。そのため数少ないサンプル数、例えば $N = 3$ の品質試験では不良品を検出できる確率が非常に低く、製品の品質のばらつきが大きい場合には品質試験が製品の品質を必ずしも反映しないために、好ましくない品質の製品が出荷される危険性が高く、品質保証のレベルが非常に低いと言わざるを得なかった。

1970年代からは徐々に GMP (Good Manufacturing Practice) やバリデーションの考え方が医薬品製造管理に導入され、製造工程を管理することにより品質のばらつきを抑え、一定の品質を持つ製品が造られるようになったため、出荷試験のみの場合と比べて品質保証のレベルは向上した。そして 21 世紀の初頭に FDA (米国食品医薬品局) より「Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century: A Risk-Based Approach」が発表されたことをきっかけに医薬品品質保証は新たなパラダイムシフトを迎えることとなった。そして現在、その中核を担うのが Q-トリオ、その中でも特に ICHQ8 ガイドラインである。ICHQ8 ガイドラインでは、製剤開発に QbD アプローチを採用することで、製剤設計の段階でばらつきの少ない一定の品質を持つ製品を作ることができるよう設計することが推奨されている。そして、実際に最近では多くの企業が品質保証の向上を目指して製剤開発に QbD アプローチを採り入れるようになってきている。

QbD は Q8 ガイドラインにおいて「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」と定義されており、このような体系的な開発をするためには効率的なプロセス理解及び工程管理が行える技術が必要となった。PAT は Q8 ガイドラインにおいて「最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に (すなわち製造中に) 計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム」と定義されており、QbD アプローチを担うための非常に有効なツールとして認識されるようになった。さらには、PAT により工程内で十分な品質管理が可能になれば最終の品質試験は不要になる、という考えから RTRT (Real Time Release Testing: リアルタイムリリース試験) という新たな品質管理の手法が出てきた。RTRT は Q8 ガイドラインにおいて「工程内データに基づいて、工程内製品及び/又は最終試験の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質 (中間製品) 特性と工程管理との適切な組み合わせが含まれる」と定義されており、製剤設計の段階において製造管理と品質試験が連動するように製剤開発を行うこととなる。RTRT は初期投資こそ大きくなるものの、最終の品質試験を行わないため、出荷のスピードが速くなる、コストの削減にも繋がるなどの利点もある。このように QbD が導入されることにより、これからの医薬品の品質保証は、「製剤設計」、「製造管理」、「品質試験」の 3 つの要素が一体となって運用されるようになり、医薬品の品質保証のあり方は大きな変革期を迎えることから、PAT の重要性が非常に高まっているといえる。

2. PAT の RTRT への応用と問題点

PAT を単なる工程のモニタリングや工程内試験のみに用い、最終の品質試験をこれまで通り出荷試験とする場合は、特に試験規格に影響は及ばずこれまでと何ら変わりはないが、PAT を用いた RTRT を行う場合は、PAT を単なる工程内試験のみに用いる場合とは異なり、工程内試験法及びその管理値を最終品質試験方法及びその規格値と同等に取り扱う必要があるため、これまでの品質試験規格とは異なる RTRT のための品質規格が必要となる。また、RTRT を採用しても安定性試験や代替試験法として最終品質試験を設定しておく必要があると考えられるので、最終品質試験による管理と RTRT による管理を共存させる必要がある。これらのことから PAT を RTRT に用いる場合の最終品質試験による管理と RTRT による管理との整合性について新たな規制上のルールを作り上げることが現在、課題となっている。これらの運用上の問題の解決については、ICH の IWG (Implementation Working Group : Q8, 9, 10 についての実施に関する作業部会) の Q & A や Point to Consider, また日本においてはサクラ錠 Mock 及びその報告書¹⁻³⁾ に方針が示されているがまだ不十分な状態である。ここでは現在、課題となっている例を挙げる。

2.1 NIR (Near-Infrared Spectroscopy : 近赤外分光法) 試験

NIR は PAT として用いられる代表的な分析法であるが、これまでに RTRT が行われるようになるまでは最終品質試験には用いられていなかった。そのため NIR を用いた PAT による RTRT における試験法のルールづくりが必要となっている。NIR を定量試験として採用する場合、多変量解析という特殊な手法を使うことが多くなるため、検量線を作成する(キャリブレーション)手法及び検証する(バリデーション)手法、構築したシステムが試験前に正しく動いていることを確認する方法(システム適合性)について、これまでの HPLC などの定量に用いられてきた設定方法とは異なる方法が要求される。さらに NIR は測定データが温度、湿度等の環境や粒子径、密度などの物性等多くの要因に左右され、その上開発時にこれらの要因がすべて検量線に反映されているとは限らないため、開発時に組み込まれなかった何らかの要因により検量線にずれが生じていないか継続的に確認するための定期的な点検(定期再バリデーション)を行う際のルールを必要とする。ただし、NIR という手法自体が複雑で多くの場合、個々の状況に応じた柔軟な対応が必要となるため、その妥当性を一律に判断してルールを決めておくことは非常に難しいのが現状である。これらのルールは承認申請書に記載されることとなるが、その記載レベルに規制側と企業側で大きな意見の相違が出ている。特に「キャリブレーション」「システム適合性」及び「定期再バリデーション」においてその相違は顕著である。承認申請書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約束事として極めて重要であり、承認後の軽微、一部変更は届出若しくは審査が必要となるが、その煩雑さ、期間の長さ等の薬事上の手続きにおける障害が NIR には必要不可欠な継続的な性能確認及び改善を阻害しないように簡潔な記載にとどめるよう企業側が望んでいるのに対し、規制側においては企業側が望むような簡潔な記載では品質保証が十分とはならないケースが出てくると考えているため、この落としどころについては議論が続いている³⁾。

2.2 PAT を用いた製剤均一性試験

NIR のような PAT を用いた RTRT は含量均一試験などに適用が想定されるが、一般的に用いられる HPLC 等の定量による局方試験と PAT による RTRT では分析法自体が異なるため、これまでの局方試験と同じ判定基準を RTRT にそのまま用いることができない。国際的に調和された製剤均一性試験及びその規格は日本薬局方にも収載されているが、試験サンプルは基本的に 10 個、それで判定基準を超えるときはさらに 20 個について試験を行うこととなり、多くて 30 個である。判定基準は含量の平均と標準偏差から判定値を計算し、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。表示量から 25%を超える偏差の製剤がゼロという判定基準を試験サンプル数が 100 以上もある PAT を用いた RTRT にそのまま適用すると、サンプル数が多いために試験が不合格になる確率が大きくなる。そのため、PAT を用いた RTRT の場合にはサンプル数が少ない薬局方の試験規格をそのまま用いることを考えるよりも、母集団の特性に応じた試験規格を、薬局方の許容品質を保持しながら規定することが望ましいと考えられる。この製剤均

一試験の問題について PhRMA は PAT による RTRT 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、薬局方の代替法、Large-N 法及び Modified Large-N 法を提案している^{4,5)}。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以下なら適合とする計数試験であるが、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 も代替法を提案し⁶⁾、2012 年に EP の Supplement 7.7 に「2.9.47.」として、従来の製剤均一性試験とは異なる項目として収載された。これはサンプル数が 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となっている。EP の Alternate 1 は従来の試験と同じ計量試験と計数試験の組合せであり、Alternate 2 は限度値の異なる 2 種の計数試験の組合せである。一方、FDA は許容限界を理論的背景とした PTSTI (the parametric two-sided tolerance interval) と PTOSTI (parametric two one-sided tolerance intervals) を製剤均一性試験法の判定基準として提案している⁷⁾。PTSTI と PTOSTI は従来の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、従来試験法より規格が厳しくなっているため、RTRT 試験を導入すると局方試験より不利になることが懸念されている。USP (米国薬局方) でも従来規格とは異なる” large sample sizes” に対応した general chapter を新たに設定する動きがある⁸⁾。日本では厚生労働科学研究における議論において、現状では EP の Alternative 2 が判定基準として好ましいとしている^{3,9)}。また、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」が立ち上げられており、今後、ここで PAT や RTRT 等における試験規格について何らかの対応が取られると思われる。

3. A QbD (Analytical QbD) と PBM (Performance Based Monograph)

QbD は製剤開発に使われるアプローチであるが、近年、この QbD の考え方を分析手法の開発アプローチに応用する取り組みがある^{10,11)}。通常、QbD アプローチの手順は、目標製品品質プロファイルの設定に始まり、経験、知識やこれらを生かしたリスクマネジメント、開発研究における実験結果を組み合わせた検討より CQA (Critical Quality Attribute : 重要品質特性) を特定して、CQA と物質特性及び工程パラメータとの関連づけから製造工程の理解を深め、製造工程管理及び品質保証のための最終的な管理戦略を構築する。分析手法の開発は通常管理戦略中に行われるが、A QbD によるアプローチの場合、同じように最初に目標製品品質プロファイルにあたる ATP (Analytical Target Profile : 標的分析プロファイル) を決める。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、適切な分析能パラメータと判定基準からなり、分析法の設計、開発は ATP を基に行われる。続いて測定方法の選択、測定法に影響する因子—例えば温度、湿度等のリスク評価、リスクを及ぼす因子を把握することにより分析法の理解が進み、MODR (Method Operable Design Region) を設定する等、管理戦略が構築されることとなる。これは製剤開発の場合とほぼ同じような手順である¹¹⁾。MODR は製剤開発におけるデザインスペースに相当し、分析法の性能が ATP を満たす場合における分析法のリスク因子の変動許容領域である。そのため、MODR で示された領域内における分析法のリスク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がないため、MODR は製造におけるデザインスペースのように試験法の変更における承認審査に対してフレキシビリティをもたらすと期待されている。また、A QbD アプローチは分析法のライフサイクルにおいて蓄積される知識に基づく継続的な改善、又は製造プロセスの向上、変更に伴う分析法の変更、例えば HPLC 法から UHPLC 法への変更等を促進すると考えられる。そして、このような A QbD アプローチを試験法開発に導入することにより頑健な分析法が開発され、その割合が増加したという報告¹²⁾もある。また PAT は今後新しい分析技術が開発されると考えられるため、新しい分析手法の開発の際に A QbD が開発アプローチの一つとなり得ると思われる。勿論、A QbD は通常の HPLC などの分析法開発にも応用が可能である。

また、米国では USP および国民医薬品集 (NF) に収載された品目の規格及び試験方法を試験法の性能ベースで規定しようとする試み、PBM (Performance based monograph) が提案されている^{13,14)}。従来の各条規格には試験操作法の詳細が記載されているのに対し、PBM では試験項目および判定基準は規定するが、操作法に相当する部分では試験法の妥当性を示すのに必要なクリティカルな事項のみを規定することとなる。現行の USP に示されている試験法はいわば開発に成功した一例であり、他の優れた方法が出てきた場合、例えば RTRT を取り入れる場合、各条が現実の品質保証に対応できなくなる。しかし、一般的な試験法であれば判定基準には大きな違いはほとんどないため、PBM のよ

うに簡略化した形の規格及び試験法を規定することにより、柔軟な対応が可能となると考えられる。さらに A QbD アプローチを用い、測定法内の条件のみならず異なる試験法間でのデザインスペース (MODR) を構築することにより測定法間での互換性を出し、試験法及び規格は PBM を導入するという形をとれば、前述した RTRT と局方試験の並立において有望な手段となる可能性があると考えられる。しかしながらこの考えにはまだ多くの問題を抱えており、時期尚早と思われる。

おわりに

PAT による RTRT は、まだ多くの課題が残っているが、これから益々医薬品品質保証において重要な役割を果たしていくと考えられる。そして品質の良い医薬品の安定な供給に役立つと考えられる。日本では、PAT による RTRT の取り扱いについて厚生労働科学研究において規制側と企業側とのさらなる議論が続いており、ここでの議論が今後のスタンダードになっていくと考えられる。そして、その議論の内容が近いうちにサクラ開花錠 Mock として公開される予定もある。これらの情報については国立医薬品食品衛生研究所薬品部のウェブサイト (<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>) 等で順次、提供される予定である。

文 献

- 1) 楡山行雄「原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究－重要工程におけるデザインスペース及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究－」平成 20 年度厚生労働科学研究, 分担研究報告書 (2008)
- 2) 楡山行雄「医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究－製剤の開発・製造情報に関する研究」平成 22 年度厚生労働科学研究, 分担研究報告書 (2010)
- 3) 香取典子「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」平成 24 年度厚生労働科学研究, 分担研究報告書 (2012)
- 4) D. Sandell, K. Vukovinsky, M. Diener, J. Hofer, J. Pazdan, J. Timmermans, Drug Information Journal, 40, 337-344 (2006)
- 5) J. Bergum, K. E. Vukovinsky, Pharmaceutical Technology Nov 2, 72-79 (2010)
- 6) Demonstration of Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes, Proposal for a new general chapter in the European Pharmacopoeia, Pharmeuropa, 23(2), 285-293 (2011)
- 7) Y. Tsong, M. Shen, Journal of biopharmaceutical statistics, 17(1), 143-57 (2007)
- 8) W. W. Hauck, A. J. DeStefano, P. Tyle, R. L. Williams, Pharmacopeial Forum, 38(6) (2012)
- 9) 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)
- 10) M. Schweitzer, M. Pohl, M. Hanna-Brown, P. Nethercote, P. Borman, G. Hansen, K. Smith, J. Larew, Pharm. Tech., 34 (2), 52-59 (2010)
- 11) 小出達夫, 香取典子, 楡山行雄, 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)
- 12) J. F. McCafferty, P. Nethercote, Applying QbD Approaches to Analytical Methods, AAPS Annual Meeting Symposium (2011)
- 13) R. L. Williams, D. R. Abernethy, W. F. Koch, W. W. Hauck, T. L. Cecil, Pharmacopeial Forum, 35(3), 765-771 (2009)
- 14) 試験性能に基づく医薬品各条規格 (パフォーマンスベイトモノグラフ), JP Forum, 20 (1), 54-60 (2011)

特集

原薬・添加剤をめぐる最新動向①

サクラミルS2モック：QbDの方法論による 化学合成原薬開発モデル

第1回 医薬品品質保証に関する 国内外の最近の状況

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug
Substance Using QbD Approaches

PART 1

Recent Domestic and International Circumstances of Pharmaceutical Quality Assurance

国立医薬品食品衛生研究所¹⁾，独立行政法人医薬品医療機器総合機構²⁾，ファイザー株式会社³⁾

奥田晴宏¹⁾，高木和則²⁾，長山 敏³⁾

HARUHIRO OKUDA¹⁾，KAZUNORI TAKAGI²⁾，SATOSHI NAGAYAMA³⁾

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences¹⁾,

Office of New Drug III, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency²⁾,

Global CMC Japan, Pfizer Japan Inc.³⁾

はじめに サクラミルS2モック連載にあたって

サクラミルS2モックは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」の一環として、平成20～22年にかけて、産官からなる研究班により作成された。いわゆるQuality by Design (QbD)¹⁾の方法論で原薬の開発研究を行ったケースを想定し、どのような開発戦略を立て、試験研究を実施し、どのような結果を開発レポートとして、承認申請の資料とするかを議論し、具体的に目に見える形でまとめ上げた成果が、本モックである。

本モックはファイザー社がQbDの方法論で開発を実施したTorcetrapibの開発データを基に作成した。したがって、モックといってもまったく架空のシナリオというわけではない。ただし、適宜シナリオを追加し、研究班が議論したいポイントが明らかになるような配慮を行った。研究班は、日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者ならびに医薬品医療機器総合機構の審査および調査担当者で組織した。

また、モック作成作業全般にわたる事項として、以下の事項に配慮した。

- 広く利用しやすいように、化学構造を一部改変，原薬名も架空の名称「サクラミル」とした。なお，先行して作成された製剤開発レポートのモック「サクラ錠」（同じく厚生労働科学研究の成果であり，ICH Q-IWGの教育資料として使用）を連想させる名称としたが，サクラ錠の原薬を想定したのではない。
- わが国の薬事制度および当時作成中であったICH Q11ガイドラインに可能な限り矛盾がないように用語，概念を整理した。
- 本モックの主たる狙いは「S.2.6 製造工程の開発の経緯」に記載する情報をわかりやすく示すことであるが，それに加えて，「S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール」，「S.2.3 原材料の管理」，「S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理」および「S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価」ならびに「S.4.1 規格及び試験方法」と「S.4.5 規格及び試験方法の妥当性」の内容を含めることにした。
- QbDの方法論による研究開発データに基づきわが国に製造販売承認申請した場合を想定し，申請書における製造方法欄の記載事項を付録として記載した。軽微