

図1 サクラミル原薬の製造方法の流れ図

また、ICH Q11の合成原薬の出発物質の選定の妥当性においても、「申請者は、提案する出発物質を明確に示した現行の原薬の合成経路を概要する流れ図を妥当性の一部として、提示すべきである。」との記載があるので、出発物質の製造方法の内容についても把握しておくことが必要と思われる。

なお、欧米の承認申請においては、出発物質の選定の妥当性の議論に出発物質の製造工程も含めたフロー図が求められる。

(1) サクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物の特定

サクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物を特定するため、構造が確認できているすべての有機不純物を評価した。

はじめに、サクラミル原薬の製造に使用する出発物質、原材料、試薬および中間体、出発物質および中間体中の構造が決定された不純物、生成する可能性のある副生成物および分解生成物等の構造が特定できている化合物について、開発段階で得られた安全性に関わるデータを確認するとともに、文献情報およびデータベースの検索を行い、変異原性および発がん性に関する毒性情報につい

て調査した。

その結果、CP-4およびCP-6はAmes試験が陽性であり、また、CP-8はAmes試験が陰性であった。

次に、変異原性および発がん性に関する明確な毒性情報がなかった化合物について、その化学構造から構造活性相関 (Structure-Activity Relationships : SAR) により変異原性について予測した。その結果、CP-3およびCP-5 (いずれも単離しない中間体) はアニリン骨格に基づく警告構造を示した。

表1にサクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物をまとめた。

注)本項に示した内容は、ICH M7 (Step 3) の「6 ハザード評価の要件」に記載された事項に該当する。

安全性に係わるデータとして、本邦では労働安全衛生法において新規化学物質の有害性調査の実施 (第57条の3項) が必要なため、出発物質や単離される中間体等についてはAmes試験が行われている場合が多いと考えられ、その結果が利用できる。

毒性情報およびSARの予測結果から、ICH M7 (Step 3) の表1に示された定義に従ってすべての不純物をClass 1 ~ Class 5の5段階に分類し、提案される管理措置に従って管理していくことになる。

表1 サクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物

コード番号	構造式	起源	遺伝毒性の評価
CP-3		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	警告構造：アニリン骨格
CP-4		CP-6を製造する際の 中間体	Ames試験が陽性 (警告構造：アニリン骨格)
CP-5		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	警告構造：アニリン骨格
CP-6		出発物質	Ames試験が陽性 (警告構造：アニリン骨格)

本項に記載した不純物をM7の定義に従って分類すると、Ames試験が陽性のCP-4およびCP-6はClass 2に、SARにより警告構造が認められたCP-3およびCP-5はClass 3に、CP-8はハロゲン化アルキルの警告構造を有するもののAmes試験が陰性であったことからClass 5に分類される。

2. 遺伝毒性不純物の管理戦略

(1) 遺伝毒性不純物の濃度限度値

サクラミル原薬の1日最大投与量は60mgであることから、サクラミル原薬における遺伝毒性不純物の濃度限

(2) サクラミル原薬の製造工程の評価

出発物質のCP-6およびCP-6に含まれる可能性のあるCP-3、CP-4およびCP-5は遺伝毒性不純物であるため、Step 1でCP-6およびこれらの不純物のアニリンのアミノ基とクロロギ酸エチルを効率的に反応させるように商業用製造方法を設計した。CP-6と同様に、これらの遺伝毒性不純物の反応性も高く、遺伝毒性がないカルバメート体に変換される(図2)。さらに、生成したCP-7(中間体)およびCP-9(サクラミル原薬)は疎水性が高いため、Step 1およびStep 2の結晶化工程により、未反応のCP-3、CP-4、CP-5および反応して生成した副生成物(CP-3、CP-4、CP-5の各カルバメート体)は十分に除去される。

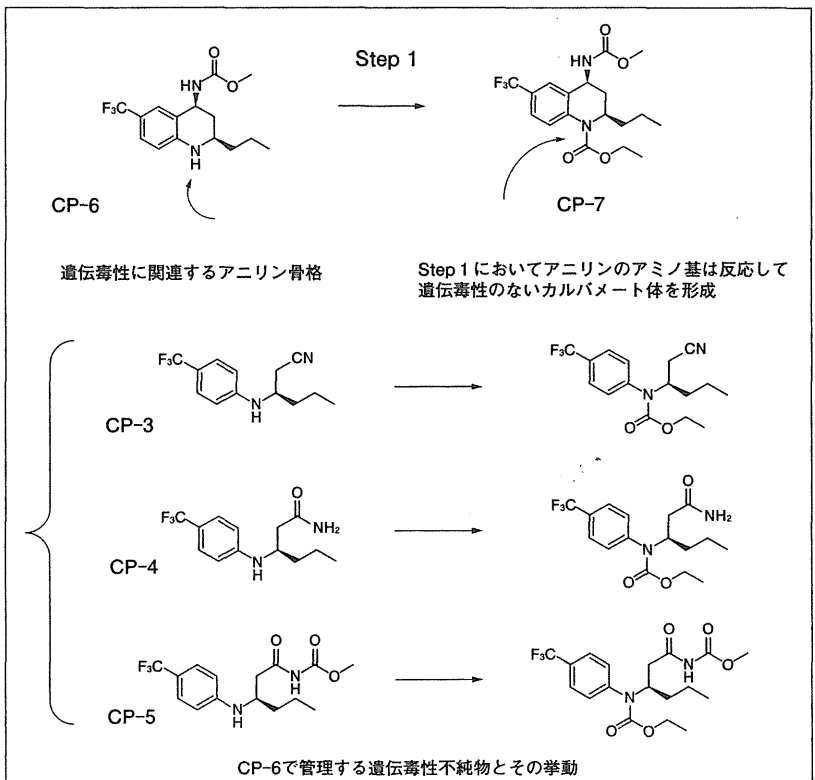


図2 遺伝毒性の可能性のある不純物とその反応性

度値(M7では許容限度値)は以下のように計算した。

サクラミル原薬の1日最大投与量：60mg(=0.06g)

TTC値：1.5 μ g/day

遺伝毒性不純物の濃度限度値 = TTC \div 1日最大投与量
= 1.5 μ g/day \div 0.06g/day
= 25ppm

(2) 遺伝毒性不純物の判定基準

CP-3, CP-4, CP-5およびCP-6の警告構造はいずれもアニリン骨格であることから、サクラミル原薬における判定基準として、上記の計算で得られた濃度限度値25ppmをこれら4化合物の合計の判定基準に適用した。また、不純物挙動実験の結果および最終の遺伝毒性不純物であるCP-6の管理戦略も考慮して、サクラミル原薬中に残留するCP-6(出発物質)の判定基準を10ppm以下、CP-3, CP-4, CP-5の合計の判定基準を10ppm以下と設定した。

注)本項に示した内容は、ICH M7(Step 3)の「7 リスクの特性解析」に記載された事項に該当する。

EMAの遺伝毒性不純物ガイドラインのQ&Aの7項において、複数の遺伝毒性不純物が存在する場合、構造の類似性がない場合には、個別にTTC値1.5 μ g/dayを適用可能であるが、構造が類似している遺伝毒性不純物は同じ遺伝毒性機構で同一の分子標的に作用することが予測されるため、構造が類似した遺伝毒性不純物の合計の限度値を1.5 μ g/dayとすることが推奨されている。サクラミルS2モックではこの規定に従って、CP-3~CP-6の4種類の遺伝毒性不純物の合計をTTC以下(25ppm以下)となるように設定している。

なお、ICH M7(Step 3)では「7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量」の項において、原薬の規格について規定された複数の変異原性不純物がある場合には、「表3：全不純物に対する許容摂取量」に従った限度とすることが規定されている。この場合、構造の類似性については規定されておらず、EMAの遺伝毒性不純物ガイドラインのQ&Aにおける規定と異なるので注意が必要である。

(3) 遺伝毒性不純物の製造工程における挙動からの考察

CP-3, CP-4およびCP-5において、遺伝毒性の原因であるアニリンのアミノ基の反応性とパージファクター(不

純物の除去率)は直接関係する。CP-4のアミノ基と比較して、CP-3およびCP-5のアミノ基のクロロギ酸エチルとの反応性は100倍以上大きいことから、反応が一番遅いCP-4が最も多く残留することが予測される。したがって、サクラミル原薬を製造する際に、CP-6中に残留するCP-4に個別規格を設定して管理することは合理的である。そこでCP-6にCP-4を添加した不純物挙動実験を行った結果、CP-4を1%添加してもサクラミル原薬において10ppm未満となることが確認できた。

この結果および開発段階の実績(0.01%以下~0.04%)を考慮し、不純物挙動実験でサクラミル原薬において10ppm未満となることが確認できた1%の約1/3に相当する0.3%をCP-6におけるCP-4の管理値として設定した。また、開発段階においてCP-6中にCP-3およびCP-5は検出されなかったため、CP-6においてCP-3およびCP-5の個別規格を設定する必要はないと判断し、その他個々の不純物として0.1%以下で管理することとした。これらの管理により、サクラミル原薬中のこれら3つの遺伝毒性不純物の合計を10ppm以下にすることを担保する。

上流工程(出発物質CP-6)におけるCP-4の重要管理点は、(5)項にまとめたすべての遺伝毒性不純物の管理戦略の一部である。

(4) 遺伝毒性不純物の管理戦略を支持するデータ

Step 1およびStep 2の多変量実験計画に基づいてデザインスペースを検討した際に得られた遺伝毒性不純物の最も高いレベルの挙動を図3に示した。デザインスペースの検討において、これらの遺伝毒性不純物の残存に影響を及ぼす工程パラメータは特定されなかった。また、出発物質CP-6に管理値に対応するCP-3, CP-4およびCP-5を添加しても、Step 1の中間体CP-7において、CP-3, CP-4, CP-5はいずれも10ppm未満であり、サクラミル原薬では1ppm未満であった。

なお、これらの遺伝毒性不純物は生成した目的物(CP-7およびサクラミル原薬)とは疎水性が大きく異なり、よく除去できることから、これらの遺伝毒性不純物の除去は工程溶媒への溶解性に基づくものと考えられ、スケール非依存性であると判断できた。

(5) 遺伝毒性不純物の管理戦略

遺伝毒性不純物の管理戦略を以下にまとめた。

①CP-6(出発物質)の管理戦略

CP-6は原薬の規格に設定して管理する(CP-6の判定

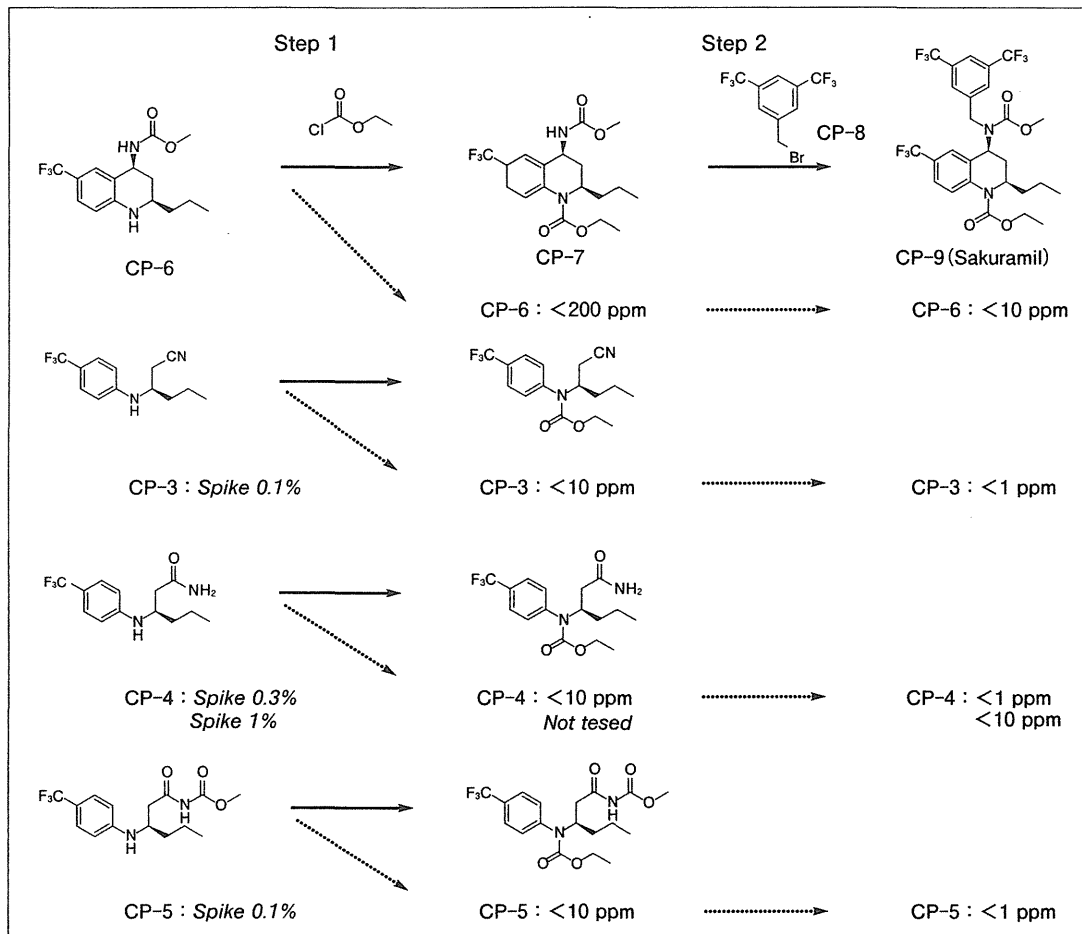


図3 遺伝毒性不純物の製造工程における挙動
構造が変化する場合の実線の矢印で、構造が変化しない場合は破線の矢印で示した。

基準は10ppm以下)。

出発物質としてStep 1に導入されるCP-6は、デザインスペースを構築したStep 1およびStep 2の製造工程を経るとき、サクラミル原薬において10ppm未満である。

②CP-3、CP-4およびCP-5の管理戦略

出発物質CP-6において、CP-4は個別規格を設定する不純物として0.3%以下の管理値で管理する。なお、CP-3およびCP-5の個別規格は設定しないが、その他個々の不純物に含まれ、それぞれ0.1%以下の管理値で管理されている。

CP-3、CP-4およびCP-5が出発物質CP-6に設定した管理値に適合し、デザインスペースを構築したStep 1およびStep 2の製造工程を経るとき、サクラミル原薬に残留するこれら3つの遺伝毒性不純物の合計は10ppm以下が担保できる。

③CP-3、CP-4、CP-5およびCP-6の合計の管理戦略

全体的な遺伝毒性不純物の管理戦略として、上記①お

および②で管理することにより、サクラミル原薬においてCP-6およびCP-3、CP-4、CP-5の合計が25ppm未満となることを十分に担保できる。

注)本項に示した内容は、ICH M7(Step 3)の「8 管理」に記載された事項に該当する。

「8.1 製造工程由来不純物の管理」に原薬の管理戦略を構築するための4つの方法(オプション)が示されている。

オプション1：適切な分析法を用いて許容限度値またはそれよりも低い値を判定基準とする試験を原薬の規格に含める。

オプション2：適切な分析法を用いて許容限度値またはそれよりも低い値を判定基準とする試験を、原料、出発物質もしくは中間体の規格に含めるか、または工程内試験として実施する。

オプション3：適切な分析法を用いて許容限度値よ

りも高い値を判定基準とする試験を、原料、出発物質もしくは中間体の規格に含めるか、または工程内試験として実施する。これには実証された不純物の挙動と除去に関する理解、追加試験の必要がないほど原薬中の不純物の量が許容限度値より低くなることを保証する関連した工程の管理を伴う。

オプション4：工程パラメータと残留不純物のレベルに対するその影響(不純物の挙動と除去に関する知識を含む)の理解と、その不純物に対し試験を行う必要がないほど原薬中の不純物のレベルが許容限度値よりも低いという十分な確信があること。

CP-6は、許容限度値(25ppm)よりも低い判定基準(10ppm以下)を原薬の規格に設定していることから、オプション1の管理に相当する。

CP-3、CP-4およびCP-5は、許容限度値(25ppm)よりも高い判定基準(管理値0.1%以下または0.3%以下)を出発物質に設定していることから、オプション3の管理に相当する。

(6) サクラミル原薬の規格及び試験方法

表2にサクラミル原薬の規格を、表3にサクラミル原薬の管理戦略のまとめ(遺伝毒性不純物のみ抜粋)を示した。

表2 サクラミル原薬の規格

試験項目	試験方法		判定基準
性状	外観	肉眼観察	本品は白色の固体である。
確認試験	赤外吸収スペクトル	赤外吸収スペクトル測定法	本品およびサクラミル標準物質のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
	キラル液体クロマトグラフィー	液体クロマトグラフィー	本品およびサクラミル標準物質につき液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液から得た主ピークの保持時間は、標準溶液から得た主ピークの保持時間に一致する。
純度試験	重金属	重金属試験法 第2法	20 ppm以下
	類縁物質(1) CP-9-1 CP-8	液体クロマトグラフィー	1.0%以下* 0.10%以下*
	類縁物質(2) その他(個々) 合計	液体クロマトグラフィー	0.10%以下 0.5%以下
	遺伝毒性不純物 CP-6	液体クロマトグラフィー	10 ppm以下
	残留溶媒 エタノール ジクロロメタン	ガスクロマトグラフィー	5,000 ppm以下* 600 ppm以下**
	乾燥減量	乾燥減量試験法	0.5%以下
強熱残分	強熱残分試験法	0.2%以下	
含量	液体クロマトグラフィー	98.0~102.0% (脱水物, 脱溶媒物換算)	

*リアルタイムリリース試験(RTRT)を適用する試験項目
**スキップ試験を適用する試験項目。年間製造ロット数が25ロット以上の場合には25ロットにつき1ロットの頻度で、25ロット未満の場合は1年間に1ロットにつき試験を行う

表3 サクラミル原薬の管理戦略のまとめ(遺伝毒性不純物のみ抜粋)

管理形式 原薬CQA(2.3.S.2.6) / 限度値↓	工程管理(工程内試験と 工程パラメータを含む)	物質特性管理 (原材料/出発物質/中間体)	製造プロセス設計への 影響	CQAは原薬で試験される か/原薬の規格に含まれる か(2.3.S.4.1)
遺伝毒性不純物 • CP-6 10 ppm以下 • CP-3, 4, 5, 6の合計 25 ppm以下	Step 1 および Step 2 の 再結晶工程のDS	- • 原薬中のCP-6が10 ppm 以下 • CP-6中のCP-4が0.3%以下 (個別規格設定), CP-3およびCP-5が各 0.1%以下(その他個々に 含まれる)	これらの不純物は反応性 が高く、疎水性が異なり 再結晶工程で除去	Yes/Yes No/No

■ おわりに

本稿では、遺伝毒性不純物の管理戦略についてサクラミルS2モックの事例を紹介した。サクラミル原薬の遺伝毒性不純物の管理戦略は、①頑健な製造プロセス(アニリンのアミノ基をStep 1で反応させて消失)に加え、②製造プロセスの遺伝毒性不純物の除去能力(不純物挙動実験による工程能力の確認、結晶化工程のデザインスペース等)、③出発物質の遺伝毒性不純物の管理(3つの遺伝毒性不純物の代表としてCP-4に個別規格を設定)、④サクラミル原薬の遺伝毒性不純物の規格(CP-6が10ppm以下)によって総合的に保証している。この結果として、4種類の遺伝毒性不純物のうち、サクラミル原薬の規格にはCP-6のみを設定し、CP-3、CP-4およびCP-5については、出発物質CP-6の管理値に設定して上流管理を行うという管理戦略を構築している。

高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)などの分析技術(テクノロジー)の進歩に伴い、従来困難であった微量成分の分析が可能となり、その強い毒性から遺伝毒性不純物についてもICH M7で議論され、管理することが求められている。しかし、微量成分の分析が可能と

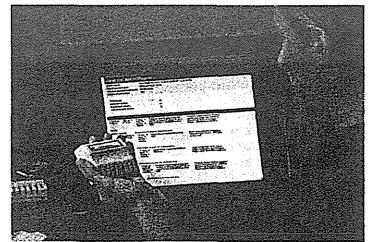
なっても、原薬の出荷試験においてルーチン管理するには課題が多いものと思われる。原薬の品質を損なうことなく出荷試験における遺伝毒性不純物の微量分析の数を少なくするためには、プロセスの十分な理解と上流管理を可能とする工程能力を基に管理戦略を構築する必要がある。本稿で紹介した遺伝毒性不純物の管理戦略の設定事例が参考になれば幸いである。

■参考文献

- 1) GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES, EMA/CHMP/QWP/251344/2006, London, 28 June 2006
- 2) Guidance for Industry, Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches, Draft Guidance, December 2008
- 3) 「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)」に関する御意見・情報の募集について、平成25年3月26日、厚生労働省医薬食品局審査管理課
- 4) Questions and answers on the "Guideline on the limits of genotoxic impurities", EMA/CHMP/SWP/431994/207 Rev. 3, 23 September 2010

温湿度のモニタリングに 大きな労力を費やしていませんか？

現場ではシンプルな作業に対して複雑で時間のかかる
モニタリング方法が使用されがちです。



著者：ジョン・オールダス（ヴァイサラ ライフサイエンス 製品マネージャー）

ヴァイサラのライフサイエンス部門プロダクトマネージャー。電子工学と電気科学を学び、工学士を取得。西イングランド大学で講師を務め、デジタル/機械工学の教鞭を執り、熱電対列で使用する多結晶シリコンのマイクロ構造およびインテリジェントデータ取得センサの開発に従事。米国移住後、Kaye Instrumentsで製品責任者として12年間勤務し、同社の温度バリデーションシステムを開発。その後、Veriteq Instrumentsに入社。2010年にヴァイサラが同社を買収。それを機に、ライフサイエンス分野のソフトウェアおよびハードウェア両方の製品責任者として、活躍の場を広げている。

チャンバー、室内、倉庫などの温湿度モニタリングにおける要求事項は、一見ごくシンプルな内容に思われます。要求項目をリストアップすることは比較的容易にできます。

まず、製品が置かれている条件を正確に記録するシステムがあること。次に、その環境が規定値を超えたときにアラーム通知できるシステムであること。そして、この保管環境の環境および発生したすべてのアラームに関するレポートを作成できるシステムであること。インターネットで簡単に検索しただけで、これらの項目を満たすモニタリングシステムが数多く存在することがわかるでしょう。

しかし、シンプルであるべきタスクを達成するのに、複雑で時間のかかるツールを導入している設備が見受けられます。

チャートレコーダー： 小型の簡素なシステム

最も簡素なシステムはチャートレコーダーです。設置作業がごく簡単で、測定箇所につき1台取り付けただけで完了します。一定のスピードに設定されたチャートにペンで記録され、モニタリングしている環境条件の履歴が記録されます。また、チャートレコーダーに局所アラーム機能を設定することもできるため、チャートレコーダーで十分だという方もいるでしょう。簡単に取り付けられ、バリデーションは不要かほとんどいらないうえ、もし壊れたとしても別の安価なレコーダーと交換すればよいので、単純で、安価で、メンテナンスも容易であり、簡単に3~4台のチャンバーをモニタリングするケースであれば、お勧めといえます。

しかし、モニタリングの規模がさらに大きくなると、話はもう少し複雑になります。50カ所をモニタリングしなければならない場合には、チャートレコーダーにこだわると、逆に費用がかさむ結果となります。1週

間ごとにチャートを交換するとなると、担当者は記録の収集と保管に毎週丸1日を要することになるからです。規定値を超えた値を探すには、それぞれのチャートを調べ、規定値外温度を見つけ、逸脱レポートを作成するのにさらに1日を要するでしょう。このような段階では、コンピュータ化を考慮するべきでしょう。

カスタマイズされたビル空調管理 システムと監視制御システム

大規模なシステムV.S. シンプルな要求

しかし、以前は選択肢が限られ、簡単だったモニタリングシステムは、だんだん複雑になってきています。モニタリングシステムには、ユーザーの要求に応じてデザインされる、カスタムソフトウェアパッケージを使用するべきでしょうか？ それとも、既存のビル空調管理システム（BMS）をモニタリングのために使用するべきですか？（本来はモニタリング目的のために設計されたシステムでしょうか？）、あるいは標準品のパッケージ製品を使用するべきでしょうか？（これはシンプルなシステムですが、機能に制限があるかもしれません）

また、モニタリング以外の課題にも考慮が必要となります。コンピュータ化されたシステムを使用する場合、バリデーションの担当者とも協働し、国が定める21 CFR Part 11（連邦規則第21条第11章）などのガイドラインも順守することが義務付けされており、コンピュータ化システムを使用する場合には、電子記録と電子署名も考慮する必要があります。そのうえ、外部監査やGAMPの分類も検討しなくてははいけません。

ソフトウェア設計会社はコーディング規則に従い、顧客によるプロセスの監査（実地および書面）を受ける必要があります。ソフトウェアは、GAMPではカテゴリ1から5までに分類されます。カテゴリ1はMicrosoftのWindowsなどの広く普及されたインフラ的なソフトウェア、カテゴリ5はユーザーの要求に

基づいて、特注のカスタムデザインで設計されたソフトウェアに該当します。このGAMPのカテゴリ分類のレベルが上がるほど、監査やバリデーションのデザインはより複雑になってきます。

チャートレコーダーで数カ所をモニタリングするだけなら、ソフトウェアも電子記録も電子署名もいらず、それ故、21CFR Part 11 要求への対応も必要とせず選択は比較的簡単でした。しかし、モニタリングの規模が大きくなると、何が最良の選択といえるでしょうか。新しいモニタリングシステム導入や検証のバリデーションに、どの程度の労力を費やすべきか、総合的なメリットを考慮して選択する必要があります。

施設にすでに備わっているBMSを利用するのも1つの方法です。ただ、このシステムには、モニタリング対象を追加できるという柔軟性がありますが、不都合な点もいくつか存在します。

まず、そうした大規模な特注システムで変更が発生した場合、すべての変更のバリデーションを簡単に行えるだろうか。その変更管理は単純なのか、複雑なのか。日々のアラーム通知、レポート作成、制御をどう管理するのか。個別のエリア担当者がそれらを管理する（もしくは管理を任せる）必要がある場合はどうか。本来、BMSは工場で運用されるものであり、技術者が効率的に製品やプロセスに特有の環境条件を実現できるように、制御用に設計されたものなのです。

このため、BMSは規模や条件によっては、環境条件のモニタリングには大掛かり過ぎるケースもあるため、シンプルではなく、あまりお勧めできません。

BMSと少し異なるものに監視制御システム(SCADA)がありますが、こちらも同じような問題があります。VBAコードを使用して表計算シートでマクロを組むように、SCADAベースのソフトウェアを使用して、シンプルなモニタリングシステムを設計することは可能です。プラットフォームは標準品ですが、必要な機能を達成するために、非常に多くのカスタムプログラミングを実行することになります。

このため、査察官から、コーディングの基準をチェックされることになるでしょう。このチェックには、GAMPカテゴリ5のソフトウェアで求められているバリデーション文書類についても提示を求められ

ることになります。

このように、シンプルなモニタリングシステムの構築に対して、非常に多くの労力が必要となってきます。

汎用のモニタリングシステム

規制に準拠した簡単でサポートされたシステム

市販されている汎用のモニタリングソフトウェアでできることには限界がありますが、そのように設計されていることを常に理解していることが重要となります。

モニタリングソフトウェアには、記録、アラーム通知、レポート作成の3つの必須となる機能があります。それぞれの構成の複雑さは個々の要件に照らして評価する必要がありますが、通常はGAMPカテゴリ3か4とみなされることがほとんどです。このタイプのシステムの有利点は、まず、変更管理プロセスでもバリデーションされた状態を容易に維持できる点です。

また、ユーザーやモニタリング箇所の追加が比較的容易な点も挙げられます。ユーザーは常に、標準以外の幾つかの項目が汎用品では、達成できないといった経験をすることがあります。しかし、これを踏まえても、汎用品の最大の利点は、究極のところ、導入が比較的簡単で、法令順守の状態を保持しやすいということになります。

さらに、汎用のソフトウェアでは、たいいてい特注のシステムよりも迅速にテクニカルサポートを受けられるという点も挙げられます。まず、特定の拠点に関するプロジェクトファイルの保管が不要で、また、インストールで難しい問題が起こることがなく、ソフトウェアの制作会社が据付時適格性評価(IQ)／運転時適格性評価(OQ)プロトコルのようなバリデーションプロセスを簡略化するソリューションや、バリデーションサービスを提供してくれます。そしてなによりも、モニタリングシステムの導入はユーザー自身のプロジェクトであるということです。

検討すべき最も重要な点は、ソフトウェアのデバッグに無駄な時間を費やすのか、ソフトウェアを賢く利用するのかという点です。

大規模なシステムは有用なツールとなり得ますが、小規模の施設には不向きなケースもあるため、運用面を含めて検討されることが必要でしょう。

VAISALA

ヴァイサラ株式会社 製品に関するお問い合わせはライフサイエンス担当まで

TEL : 03-3266-9611 FAX : 03-3266-9610

お問い合わせフォーム : www.vaisala.co.jp/contact url : www.vaisala.co.jp

セミナー情報はこちら ▶

www.vaisala.co.jp/seminar

第5回世界薬学会議(PSWC)の 2014年4月開催に向けて

国際薬学連合(FIP)・Oliver van der Spek氏に聞く

国際薬学連合(FIP: International Pharmaceutical Federation)が主催する第5回世界薬学会議(2014 PSWC)が2014年4月13~16日の4日間、オーストラリア・メルボルンで開催される。

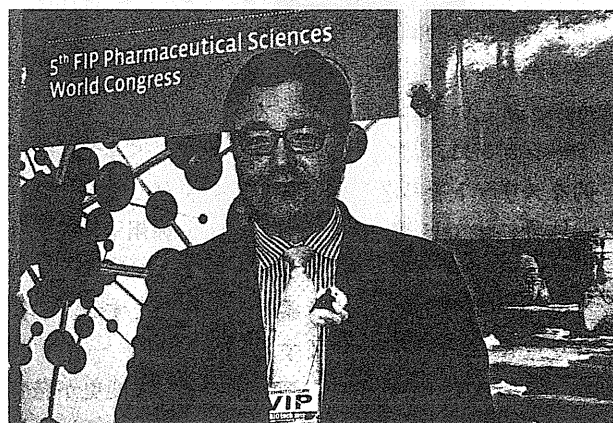
メインテーマ「2020年の彼方に見える薬科学—ヘルスケア新時代の台頭」のもと、世界から集まる薬科学者が最先端の研究成果を報告するとともに、薬科学の未来への展望が語られるという。FIPのManager Marketing & Public RelationsのOliver van der Spek氏は「第5回薬科学世界大会に日本からも多数参加いただき、日本の最新のトレンドを報告してほしい。ぜひ、薬科学の新しい発展に寄与していただきたい」と呼びかけている。

●多彩なプログラムを企画

2014 PSWCの開催地であるメルボルン。オーストラリアの南東部に位置し、その斬新なデザインと文化が溢れる活気に満ちた都市であり、観光客も多数訪れる人気スポットでもある。

PSWCはFIPの学術部門(BPS)が中心となって、3~4年ごとに世界各国で開催されており、2004年には京都を会場として薬科学関連で世界最大級の会合が行われた。PSWCの企画・運営には日本薬学会も関与しており、これまでFIPの学術部門では日本からは永井恒司氏、橋田充氏、杉山雄一氏らが大きな貢献を果たしてきたが、現在は分科会委員長などの形で佐々木均氏、鈴木洋史氏、尾関哲也氏らも参画している。

今回の主なプログラムは、①新興市場、レギュレーション体制、国際協調、天然医薬品などの「東洋と西洋の出会い」、②バイオインフォマティクス、バイオマーカーと個別化医療などの「最も必要な場に届ける医薬品」、③ナノ医療、材料科学、添加剤などの「将来の新しい医薬品開発のための技術」、④バイオシミラー、健康技術評価、21世紀における治験などの「社会のニーズに応える」、⑤アカデミアと製薬企業のコラボレーションモデ



▲Oliver van der Spek氏。5月に東京で開催されたBIO tech 2013にFIPもブースを出展した。

ルや分子ライブラリーなどの「情報共有が生み出す新しい力」、⑥細胞治療、イメージングなどの「細胞の秘密を解き明かす」など。Spek氏は「スピーカーは全世界から集まり、さまざまなバックグラウンドをもつ専門家ばかり。プログラムはメインテーマを具現化するものとなり、世界の医薬品を取り巻く科学の最近の取組みと未来の展望を見渡すことができる。また、2014 PSWCでは学生向け特別プログラムも用意されており、広い視野から新たな領域を開拓する新世代の薬科学者の育成も支援する」とシンポジウムの内容に自信を示す。

現在、ポスター、ショートオーラル発表の受付を行っており、アブストラクトの締切は今年12月1日であるという。詳細はホームページ(<http://www.fip.org/congresses>)を参照。





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)

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug Substance Using QbD Approaches PART 5 Establishment of Design Space(Chapter 1)

ファイザー株式会社¹⁾, 国立医薬品食品衛生研究所²⁾

長山 敏¹⁾, 山田 純¹⁾, 奥田晴宏²⁾

SATOSHI NAGAYAMA¹⁾, JUN YAMADA¹⁾, HARUHIRO OKUDA²⁾

Global CMC, Pfizer Japan Inc.¹⁾, National Institute of Health Sciences²⁾

はじめに

前回までは、出発物質と管理戦略に関わるポイントについて解説してきた。今回から2回にわたってデザインスペースについてサクラミルモックの事例を用いて考察する。

ICH Q8/Q11ガイドラインでは、デザインスペースは品質を確保することが立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメータとの多角的な組み合わせと相互作用と定義している。また、このデザインスペース内で運用することは規制手続きを必要とする変更とはみなされないとしている。

市販後の商業生産にあつては、使用する原料といった入力変数や温度、時間といった工程パラメータを、それぞれ、あるいは関連付けて最適化することで、より経済的な生産コストや恒常的でより安定した品質の確保を追求していく。すなわち、継続的な工程改善が行われる。企業においても重要なことは、医薬品の品質に関するリスクを許容レベル以下に下げることである。そのために、あらかじめ設計段階から品質を作り込むことは決して新しいチャレンジではなく、多くの企業において従来から取り組まれてきたことである。また、新医薬品の製造販売承認取得がゴールではなく、製品のライフサイクルを

通じて、その終焉まで品質およびリスクをマネジメントしていく必要があることはいうまでもない。

ICHガイドラインでは、このような品質を作り込むため原薬開発の手法として、工程開発の検討から得られる知識、すでに得られている知識、基本原理、経験に基づく理解の組み合わせを利用することができることを指摘している。特に、より進んだ手法では、リスクアセスメントや実験計画法などを活用するなど、体系的なアプローチにより入力変数と工程パラメータの機構的理解を原薬の重要品質特性に関連付けていく。より進んだ手法によるか、従来の手法によるかにかかわらず、原薬の製法開発の段階で、各種の変動要因を最小にし、かつ原料の性質などの入力変数と工程パラメータの可変領域を知ることが非常に重要なアクティビティである。このように工程に対する理解が深まったとき、デザインスペースを提案することができるだろう。

デザインスペースは、あらかじめ市販後の商業生産における品質リスクを管理可能な領域を特定することであるともいえよう。言い換えるなら、承認審査という行政とのコミュニケーションを通じて、承認後の製造所における変更管理の許容域をあらかじめ合意するプロセスでもある。結果として、デザインスペースは不適合境界外にプロセスパラメータを変更してしまうリスクを軽減することにより、適切に品質が維持された原薬を継続的に

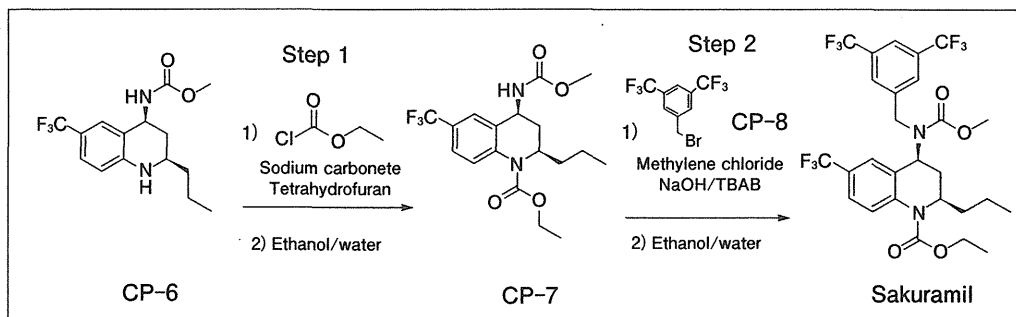


図1 サクラミル原薬の製造工程

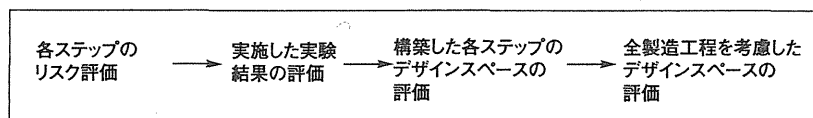


図2 デザインスペース構築の流れ

供給する枠組みを提供するといってもよいだろう。

1. サクラミル原薬のデザインスペースの設定

サクラミル原薬の製造はステップ1およびステップ2からなる(図1)。デザインスペースの設定にあたっては、原薬の重要品質特性に及ぼす製造工程の影響を、品質リスクマネジメントのプロセスおよびツールを組み合わせで研究した。おおまかなデザインスペース構築の流れを図2に示す。まず各ステップのリスク評価を行うが、これは一度だけでなく複数回行うことがある。次に、リスク評価の結果を利用して、優先度の高い工程パラメータについて実験を実施し、その結果に基づいて各ステップのデザインスペースを構築する。その後、各ステップのデザインスペースの検証を行い、検証結果をもとに全製造工程を考慮したデザインスペースの再構築を行い評価することによって、重要品質特性を満たす頑健な製造工程を構築する。

2. 各ステップのリスク評価プロセス

すべての製造工程パラメータ(物質特性、工程内管理

等を含む)を特定し、原薬の品質に及ぼす影響を評価するために、まず製造工程の各ステップを焦点領域(ひとまとめとしてリスク評価が実施可能な工程(通常、単位工程あるいはその組み合わせ))に分割することから始める。サクラミル原薬製造の製造においては、ステップ1を焦点領域#1(FA1)から#6(FA6)に分割し、ステップ2を焦点領域#1(FA1)から#6(FA6)にそれぞれ分割した。評価した焦点領域を表1に示す。

このリスク評価は、因果関係マトリクス(Cause and Effect Matrix, C&E Matrix)の手法により実施した。その際に評価した製造工程パラメータの例を表2に示す。リスク評価を行ったパラメータは入力変数である原料の品質、反応時間、反応温度、pHといった製造工程の不純物や残留物のプロファイルに直接影響を及ぼすもののみならず、文書化された手順、作業員および試験者の教育訓練といったGMPの要素も含むべきである。

表1 サクラミル原薬製造工程のリスク評価における焦点領域

焦点領域	ステップ1	ステップ2
FA1	反応	反応
FA2	反応ろ過	反応停止、分液、洗浄
FA3	反応停止、分液	蒸留
FA4	結晶化	ろ過
FA5	結晶ろ過	結晶化
FA6	乾燥	乾燥

表2 リスク評価した製造工程パラメータの例

設備の組み立て	反応液のサンプリング	ろ過
原料の品質	水層のpH	洗浄液の量
投入/作業順序	分液操作	乾燥温度
原料投入時間/添加速度	溶媒置換	真空度
攪拌速度	結晶化時の濃度	文書化された手順
反応時間	結晶化の温度	作業員および試験者の教育訓練
反応温度		

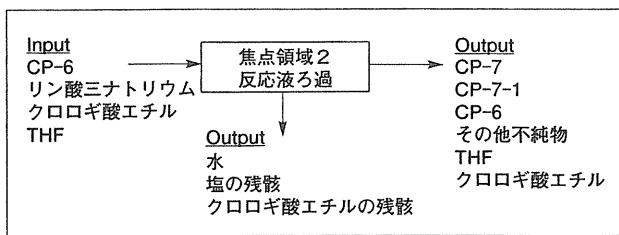


図3 因果関係マトリクスの例(ステップ1 焦点領域2)

次に、因果関係マトリクスの1例を図3に示す。入力変数(Input)においては、未反応出発物質や出発物質に含まれる不純物、試薬、触媒等、あらゆるパラメータを洗い出し記載するとよい。出力変数(Output)には、有機層または水層ごとに含まれる未反応出発物質不純物、過剰試薬、試薬分解物、副生成物、残留溶媒等、複数の専門家によって議論し、もれなく網羅されることが重要である。さらに入力変数や出力変数と反応混合物の濃度、

溶媒量、投入速度といった製造工程パラメータと関連付けていく。

続いて前述した多岐にわたる製造工程パラメータのリスク評価においては、FMEAのリスクアセスメント手法を用いてスコア化し、順位付けを行った。スコア化には製品の化学的および物理化学的特性、製品もしくは類似製品で得た製造工程の開発研究やスケールアップの蓄積された知識、反応条件および後処理の検討で得られた知識、反応速度および反応機構が確立された知識を活用した。サクラミル原薬においては、スコア結果および製造工程の開発研究も考慮に入れ、高リスク、中程度のリスク、低リスクの3段階に分類した(表3)。参考までに、焦点領域2反応液ろ過工程を想定したスコア結果の例を表4に示す。

さらに、工程パラメータと物質特性の関連を評価する

表3 リスク評価によるサクラミル原薬の重要品質特性に影響を与える可能性

サクラミル原薬 重要品質特性	ステップ1						ステップ2					
	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6
	反応	反応液ろ過	反応停止、分液	結晶化	結晶ろ過	乾燥	反応	反応停止、分液、洗浄	蒸留	ろ過	結晶化	乾燥
設定する不純物を	CP-6						M					M
	CP-8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A						M
	CP-3											
	CP-4											
	CP-5											
	CP-7-1				M							
不純物の合計				M								M

High risk(H)：製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ
 Medium risk(M)：潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ
 Low risk(L)：製品の品質に影響を与えない品質特性およびパラメータ

表4 リスク評価のスコア表

ランク	5	10	10	10	合計
パラメータ	CP-7	CP-6	CP-7-1	その他の不純物	
洗浄液量	5	5	5	10	225
操作時間	5	5	5	10	225
反応混合物の濃度	5	5	5	10	225
最終溶媒量	5	5	5	10	225
溶媒量(水およびTHF)	5	5	5	10	225
添加の速度	10	10	5	5	250
CP-6の品質	1	1	5	10	165
塩基粒子径	5	1	5	5	135
残留リン酸三ナトリウム	5	5	1	5	135
投入速度	1	1	1	5	75

High risk(10)：製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ
 Medium risk(5)：潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ
 Low risk(1)：製品の品質に影響を与えない品質特性およびパラメータ

表5 サクラミル原薬の製造工程で特定した焦点領域

- 1) ステップ1の反応
- 2) ステップ2の反応
- 3) ステップ1の結晶化
- 4) ステップ2の結晶化

ために、リスク分析の結果、重要品質特性に関係する可能性が高いとされた焦点領域と重要品質特性との交点について実験を行った。まず、不純物を管理する焦点領域ごとに実験計画を作成し、(a) 特定されたパラメータが品質特性に影響を及ぼすか否か、(b) この影響の程度を評価し、規格に適合するサクラミル原薬を製造できる立証された許容範囲(PAR)を特定するための実験を行った。サクラミル原薬の製造において特定された焦点領域を表5に示す。

3. ステップ1の反応の多変量デザイン

リスク評価の結果、ステップ1では反応工程と結晶化工程の2つの焦点領域が、サクラミル原薬の重要品質特性に影響を与える可能性が高い、あるいは中程度存在する領域として同定された。ここでは結晶化工程について紹介する。ステップ1では、目的とする中間体でないCP-7-1が不純物として生成し、CP-7-1はステップ1およびサクラミル原薬を得るステップ2の結晶化(工程)でほとんど除去され

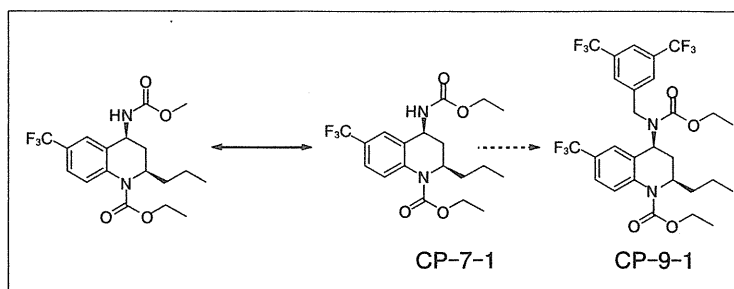


図4 CP-7-1(エチル類縁体)

ず、CP-7-1およびCP-9-1として混在し、サクラミル原薬の重要品質特性に影響を及ぼす可能性がある(図4)。

(1) ステップ1の結晶化(工程)の多変量デザイン

検討した実験デザインのパラメータおよび範囲を表6に示す。範囲については、開発の過程得られた知識や経験、生産工場での現実的な製造の実施可能性およびデザインスペースの柔軟性や頑健性を考慮して選択した。

表6 ステップ1の結晶化の実験計画(DoE)

パラメータ	低	標準	高
冷却速度(°C/min)	0.15	0.36	0.5
最終温度(°C)	14	20	26
最終濃度(L/kg of CP-6)	4	7.22	10
添加(滴下)時間(min)	15	30	60
脱イオン水の濃度(%w/w)	25	30	35
攪拌速度(rpm)	150	250	350
水添加後の保持時間(hr)	2	3	4
THFの濃度(%v/v)	1	3.5	6

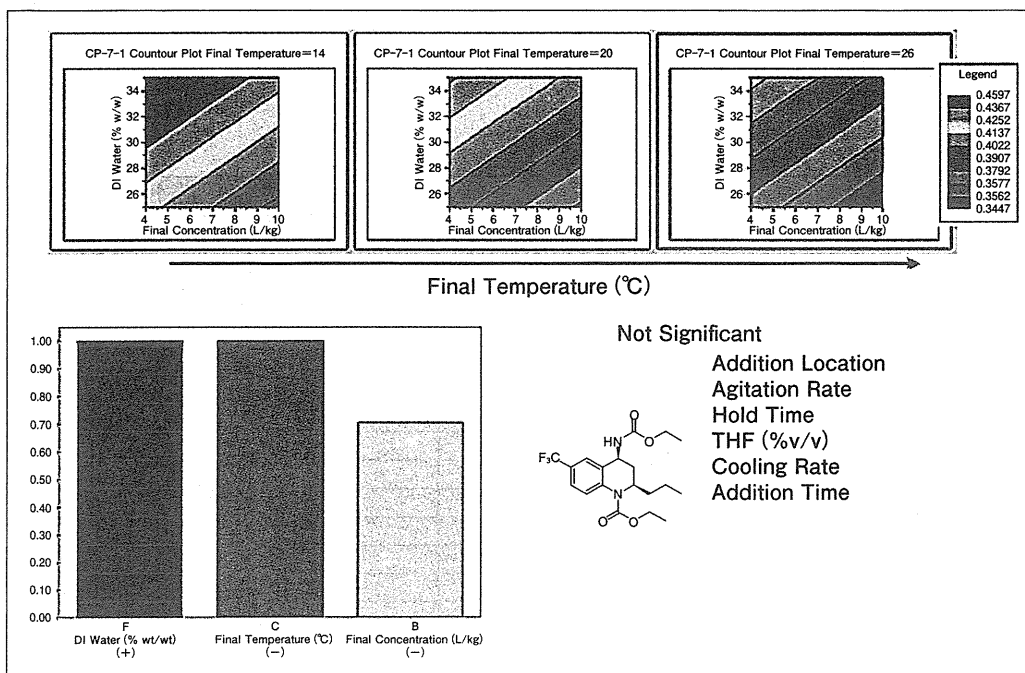


図5 ステップ1の結晶化工程におけるエチル類縁体のレベル

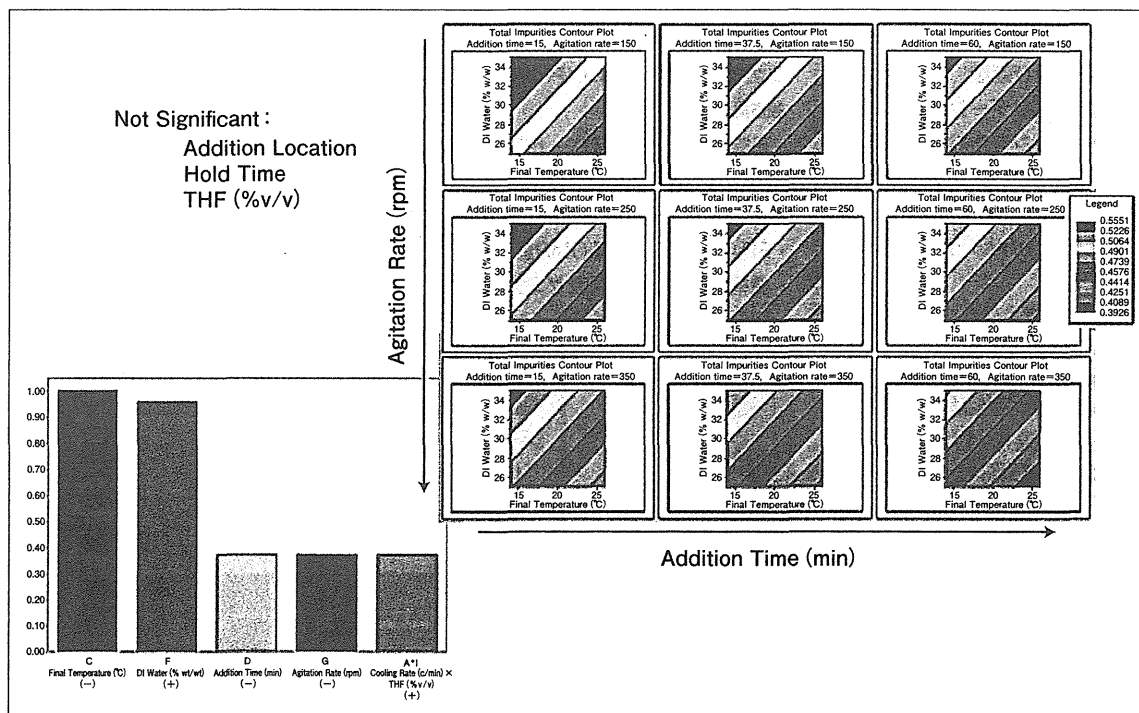


図6 不純物の合計(%)

取得した結晶化工程の実験データから構築したデザインスペースの境界を図5および図6に示す。

結晶化(工程)における実験計画法(DoE)の結論をまとめた。

- すべての実験において、単離した生成物の不純物の合計はHPLCの面積百分率として0.3~0.5%の範囲であった。スケールアップおよび検討結果より、これらの不純物はステップ1の結晶化工程において、CP-7およびサクラミル原薬の品質規格よりも低いレベルに除去できることを示した。
- 結晶化工程を通して提案するデザインスペースにおいて、CP-7-1はほとんど除去されない。
- 提案するデザインスペースのなかで新規不純物が観察されなかったこと、また、既存のピークは標準状態よりも低いレベルであったことが示された。

(2) ステップ1の結晶化工程(出発物質の特性を含む)の初期重要度リスク評価: 重要な特性またはパラメータの特定

表7にステップ1の結晶化工程の多変量解析の結果をまとめた。

本稿では、デザインスペースを構築する際の流れとサクラミルS2モックステップ1の反応液ろ過工程、結晶化工程の焦点領域の事例について解説した。次号ではデザインスペースの検証、全製造工程を考慮したデザインスペースの構築等について解説する予定である。

参考文献

- 1) ICH Q11「原薬の開発と製造ガイドライン」Step 4 (2012.5.1)
- 2) ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」
- 3) 厚生労働研究班「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」, “サクラミル原薬S2モック” 研究代表者 奥田晴宏(2012.5)

表7 ステップ1の結晶化工程の多変量解析の結果のまとめ

パラメータ	デザインスペース	標準操作範囲	特性またはパラメータの重要度とその妥当性
結晶化工程におけるエタノールの容量	CP-6に対して4~10L/kg	5.9	原薬のCQAと統計的、機能的に関連する。ステップ2の重要度のリスク評価が必要: 全体的なデザインスペースとして評価
結晶化工程における水の容量	エタノールに対する水の容量(濃度)10~50wt/wt	28~32%	原薬のCQAと統計的、機能的に関連する。ステップ2の重要度のリスク評価が必要: 全体的なデザインスペースとして評価
(結晶化工程の)最終温度	14~26°C	20	原薬のCQAに軽微な影響を及ぼす。ステップ2の重要度のリスク評価が必要: 全体的なデザインスペースとして評価



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)

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug
Substance Using QbD Approaches
PART 6
Establishment of Design Space (Chapter 2)

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

山田 純¹⁾, 長山 敏¹⁾, 高木和則²⁾, 奥田晴宏³⁾

JUN YAMADA¹⁾, SATOSHI NAGAYAMA¹⁾, KAZUNORI TAKAGI²⁾, HARUHIRO OKUDA³⁾

Global CMC, Pfizer Japan Inc.¹⁾, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency²⁾, National Institute of Health Sciences³⁾

4. デザインスペースの検証

デザインスペースの開発において、実験計画法によって行われた実験結果を用いてメカニズムモデル(数式等のモデルにより、工程パラメータと品質特性の関連予測)の構築を行い、デザインスペースの設定を行うケースがある。サクラミルS2モックではメカニズムモデルを構築した手法は用いていないが、デザインスペースを開発する手法の1つとして、その際の検討の流れを以下に簡単に示す。

「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針(PtC)」に記載されているようにメカニズムモデルの分類を行い、製品品質への影響度を確認し、メカニズムモデルの評価を行うことから始まる。通例、モデルの構築に用いたものは別の検証データを取得し、モデル構築データおよび検証データの各セットのモデル予測と実験データを比較して、モデルの“予測力”を評価する。検証データの取得については、例えばスケールの影響が懸念される場合には検証データセットにスケールの異なる実験ロットを用いる評価は有用である。また、デザインスペース内にある実運用で予定しているパラメータの付近について詳しく予測力を評価したい場合には、複合の実験計画を用いて実験する等、構築したモデルの

目的やその特徴に応じて工夫する。その後、提案したデザインスペースについて、デザインスペースのいくつかの境界に沿って実験の検証の実施や継続的工程の確認により、ライフサイクルにおけるモデルの適切性やモデル構築の際の未知なる要因(実験の変動性)についても検討する。

5. 全製造工程を考慮したデザインスペースの構築

前稿で解説したように、サクラミルの2ステップからなる製造方法はそれぞれ6つ、合わせて12の焦点領域(FA)に分割し、それぞれを単独に検討している。しかしながら、製造工程においてリスク管理されるべきサクラミル原薬の重要品質特性は、個々の焦点領域で単独ではなく、製造工程全体を通じた管理戦略の下で管理されるべきである。そのため、最終的にはすべての焦点領域を通じて統合された管理戦略の下にデザインスペースを設定することとなる。

(1) ステップ2を考慮したステップ1のデザインスペースの構築

それでは前回も取り上げたCP-7-1について具体的にみていく。CP-7-1はステップ1で生成する類縁物質で

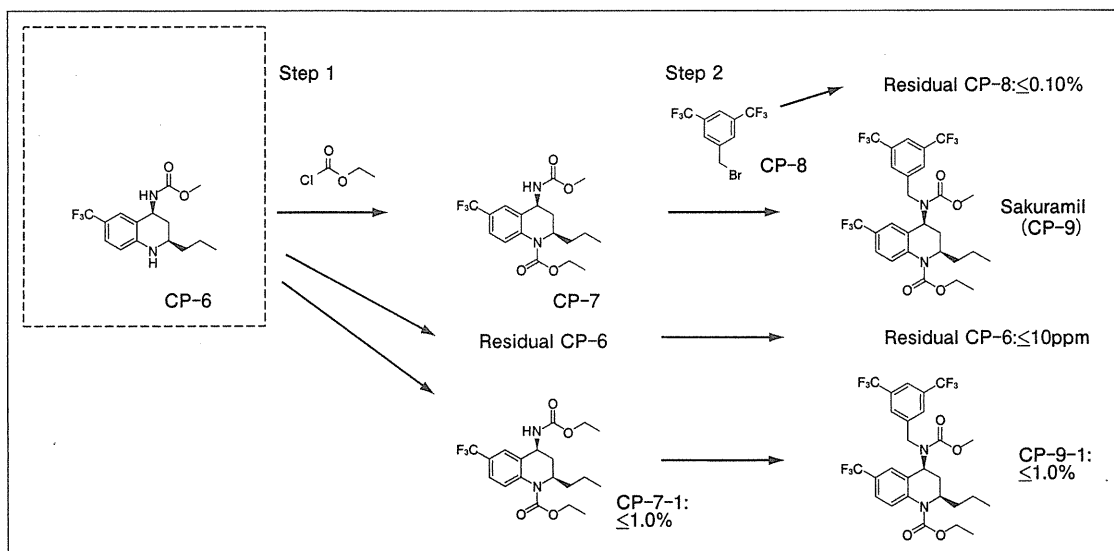


図1 サクラミル原薬の不純物カスケード

あり、ステップ2でCP-9-1に変換されるため、原薬中にはCP-9-1として、あるいはステップ2で変換されない一部がCP-7-1として混入する可能性がある(図1)。本モックでは原薬中のCP-9-1を1.0%以下とすることを管理目標としている。ステップ1での管理戦略はステップ2の影響を受けるが、この展開について解説したい。話を単純化するため、ステップ2の結晶化工程でCP-9-1が100%除去される場合とまったく除去できない場合とを考えてみる。ステップ2で100%除去が可能であれば、ステップ1でのCP-7-1の混入量を管理しなくても原薬中には混入しない。一方で、ステップ2で除去できない場合はステップ1でのCP-7-1の混在量の管理目標が重要となってくる。サクラミルS2モックではステップ2においてCP-9-1が除去できないシナリオのため、中間体CP-7中のCP-7-1を1.0%以下とする管理値を設定している。これにより、サクラミル原薬中のCP-9-1を1.0%以下とする管理戦略となる。

改めて、ステップ1の検討をみてみたい。原薬の品質CP-7-1に影響を与える可能性がある焦点領域として、

リスク評価による順位付けでステップ1の反応(FA1)と結晶化(FA4)がそれぞれ高リスク、中程度のリスクと分類された。FA1ではCP-7-1が生成するため、その生成量と関連する工程パラメータを関連付けることにより工程の理解を深める。FA4では生成したCP-7-1の除去と関連する工程パラメータとの関連を検討することで、工程を深く理解する。それぞれの焦点領域に対しては独立した検討が行われるが、それは反応を制御することによりCP-7-1の生成を管理することと、精製方法を制御することによりCP-7-1の除去を管理することの両者を検討することで、より効果的な統合された管理戦略構築の際の知見を増やすことに寄与している。

サクラミルS2モックのシナリオでは、一般的な製造環境/装置において本反応を行う条件範囲で実験計画に従って検討したところ、CP-7-1が1.0%を超えることはなかった(図2、図3)。炭酸ナトリウムを塩基に用いた場合、クロロギ酸エチルと塩基の相互作用とともに、クロロギ酸エチルの当量、炭酸ナトリウムの当量および反応液の濃度の3つの要因がすべてCP-7-1の生成に関連

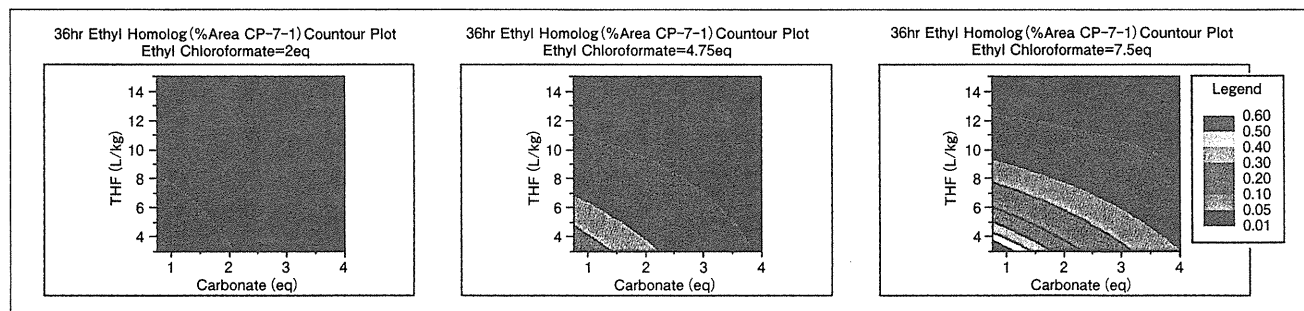


図2 炭酸ナトリウム 36時間におけるエチル類縁体の等高線図

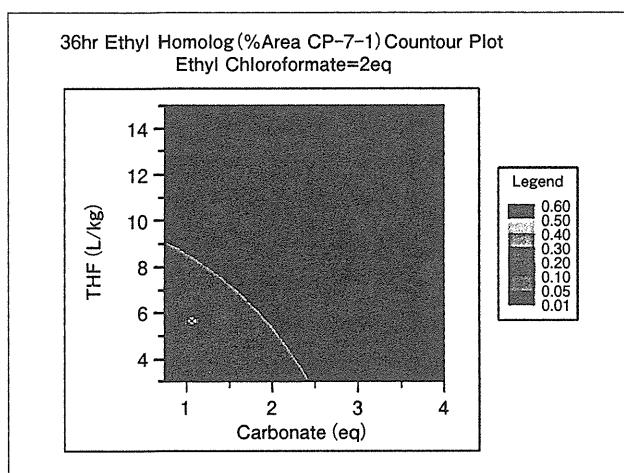


図3 炭酸ナトリウム 標準的な条件での36時間における等高線図

していることがわかった。炭酸ナトリウムの量が少なく高濃度で、クロロギ酸エチルの高いレベルはエチル類縁体の量を増加させる。炭酸ナトリウムは極端な状況下でエチル類縁体をより多く生成する傾向があった。しかしながら、クロロギ酸エチルが2.5当量の標準的な条件では、反応はデザインスペースを通して極めてきれいに進行する。結果的にCP-7-1との関連が示されるパラメータは存在するものの、有意に1.0%を超えないことが確認された。

(2) ステップ2を考慮したステップ1のデザインスペースの結論

ステップ1 中間体CP-7中のCP-7-1を管理するために、ここから考えられたデザインスペースは次のようなものである。なおサクラミルS2モックでは、実験計画法による解析の結果、これらの工程パラメータの変動が一般的な製造環境／装置条件下においてCQAに悪影響を及ぼさないことから、重要工程パラメータ(CPP)とはせず、「その他のパラメータ」とするのが適当と結論した。そのため、各パラメータを軽微変更が可能な工程パラメータとしてデザインスペースを提案している。工程パラメータとCQAとの間に機能的関連が認められても、その工程パラメータの変動が商業生産で用いるようなパラメータ内ではCQAを十分満たすことがわかっている場合、現実的にはあり得ないほど変動しないと品質に悪影響を及ぼさない場合などでは、パラメータをCPPとしないことを可能としている点に留意いただきたい。

QbD開発を実施したサクラミル合成ステップ1のFA1およびFA4に関する製造方法欄の記載を以下に示す。なお、クロロギ酸エチルはモック案として意見を募集した

際には1点記載の目標値で示していた。その後、研究班において、工程パラメータのリスクアセスメントとリスクコミュニケーションに関して薬事プロセスと関連付けて考察し、報告書では幅記載の軽微届出事項として取り扱った。このような考え方については、次回以降の連載で論じるので合わせて参照いただきたい。

メチル(2R, 4S)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イルカルバメート(CP-6) [1] 『(230kg)』, テトラヒドロフラン 『(1300L)』, 炭酸ナトリウム 『(42.4kg)』, を仕込み, クロロギ酸エチル 『(158~592) 206kg)』を加え, 還流下で攪拌する。

クロロギ酸エチルの量, テトラヒドロフランの量及び炭酸ナトリウムの量はデザインスペースを構成するパラメータであり, CP-7-1の量を制御する。(注釈: DSを構成するパラメータは明確に記載する)

ステップ1の結晶化工程は多変量デザインによる実験計画に基づいた検討を行っており, その結果, 結晶化工程におけるエタノールの容量および水の容量, 結晶化工程の最終温度の3つのパラメータが不純物の合計に関連することが示唆された。一方で, CP-7-1はほとんど除

去されないことが示された。これらの考察により、以下のように不純物の合計量を管理するためのデザインスペースを設定している。詳細は前稿をご参照いただきたい。

エタノールの質量に対して“25～35%”の質量に相当する水を加えて冷却し、『20℃』で攪拌する。
エタノールの質量に対する水の質量、エタノールの溶媒量及び結晶化の温度はデザインスペースを構成するパラメータであり、不純物の合計量を制御する。

サクラミルS2モックでは、結晶化工程ではCP-7-1の除去ができなかったため、CP-9-1の管理戦略は中間体であるCP-7-1の合成反応にのみ依存させているが、ステップ1の結晶化工程での除去やステップ2の合成あるいは結晶化工程での除去が可能である場合には、組み合わせた管理戦略によるデザインスペースを提案することにより、より弾力的な運用が可能となるであろう。

おわりに

2回にわたって原薬の製造工程開発とデザインスペースについて、サクラミルS2モックを具体例として解説した。サクラミル原薬では頑健な製造プロセスを背景に、

初期リスク評価で原薬の品質に影響を及ぼす可能性がある潜在的な重要工程パラメータを実験計画により得て、検討、評価し、最終的に重要品質特性と重要工程パラメータの機能的関連を明らかにして得た不純物の生成と除去に関する知識を、デザインスペースの設定に活用している。このとき、細かく分割した焦点領域や各ステップだけでなく、目標とする品質を管理戦略全体のなかでとらえることが重要である。

工程の理解は、必ずしも実験計画によってのみ収集されるものには限られない。既存の手法も含めたあらゆる手段により得られる知識を活用し、より頑健でリスク管理された製造方法によって、適切に品質が維持された原薬を継続的に供給することが可能になるものと考えられる。

参考文献

- 1) ICH Q11「原薬の開発と製造ガイドライン」Step 4 (2012.5.1)
- 2) ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」
- 3) 厚生労働研究班：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」，“サクラミル原薬S2モック”研究代表者 奥田晴宏(2012.5)



製剤方の試験規格を

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

Applicability of Pharmacopeial Test Criteria for Process Analytical Technology and Real Time Release Testing - Criteria for Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第3室長

香取典子

NORIKO KATORI

Chief of Third Section Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

Process analytical technology (PAT) の工程内管理および最終製品の出荷試験への適用 (real time release testing : RTRT) は規制当局および製薬業界の両者の関心を広く集めている。NIRのような非破壊的測定法は多量のサンプルをリアルタイムで測定することができ、その結果、小さいサンプルサイズで試験を行う従来のロット出荷試験に比べ、推定精度が高いサンプルサイズの多い試験によって、PATでは確実に品質の悪いロットを排除することが可能となる。その半面、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用いると、通常に比べ試験が厳しくなりすぎるなどの問題が生じることが指摘されてきた。

ICHで調和された日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方の製剤均一性 (Uniformity of Dosage Units : UDU) 規格は、現在JP16の一般試験法に「6.02 製剤均一性試験法」として収載されており、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%を超える偏差をもつ製剤 (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 (Zero Tolerance Criteria : ZTC) という判定基準を、サンプルサイズが100~1,000を超える場合もあるPATにそのまま適用すると、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。この問題に対し、米国PhRMAおよび欧州EPがそれぞれ解決策となる判定基準を提案した。

1. 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) の代替法である「Large-N」法¹⁾を2006年に提案した。この方法は、サンプルのうち表示量から15%を超える偏差の製剤が規定の数 (c_1) 以下なら適合するという、1段階の計数試験である (表1)。

この方法では、調和UDU試験法の計数試験で規定している。表示量から25%を超える偏差の製剤を規定していないが、PhRMA CMC SETは正規分布を仮定することによって15%を超える偏差の規定のみで、25%を超える製剤も管

JP16 6.02 製剤均一性試験法

判定基準

計量試験 (parametric) :

判定値 = $|M - \bar{x}| + ks$

判定係数 : $k = 2.4 (n = 10)$

$k = 2.0 (n = 30)$

計数試験 (nonparametric) :

c_2 (許容個数) = $0 (\pm 25\%, n = 30)$

表1 Acceptance values (c1) of the Large-N and modified Large-N for outliers (±15%) by PhRMA

Sample size	Large-N acceptance value	Modified Large-N acceptance value
100	4	3
250	11	7
500	23	15

理可能であると述べている。その後、「PATを用いた場合はUDUの基準より厳しい基準を採用すべき」とする規制当局との議論を通じ、調和UDU試験法よりも15%偏差の許容個数c1を小さくした、より厳しい「Modified Large-N」法²⁾を提案した(表1)。Large-NもModified Large-Nもいわゆるノンパラメトリックな判定基準であるが、25%を超えるoutlierを管理するためには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。これに対し、後で述べるEPの試験規格は25%を超えるoutlierを直接規定する方法である。

2. OC曲線による判定基準の比較

薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である。OC曲線におけるこれらの関係を、図1に模式図として示した。

試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは、消費者危険に相当する合格率が5~10%以下の品質レベルである。すなわち、このレベルより悪い製品が出荷される可能性は低いと考えられる。これに対し、PATの場合は生産者危険がより重要になる。この生産者危険レベル、すなわち合格率が95~99%以上の品質レベルより、よい製品を生産していれば、出荷時に不適になる可能性は低くなる。

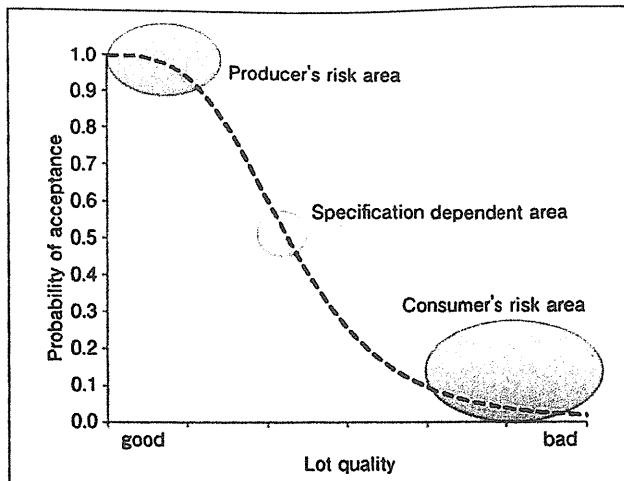


図1 A typical OC curve showing test characteristics
Consumer's risk is a risk to pass a product of bad quality. Producer's risk is a risk to reject a product of good quality. Specification dependent area is related to a specification limit. Pa of lot showing the same quality as specification limit is almost 0.5.

PhRMAが最初に提案した計数試験であるLarge-Nとその改正案であるModified Large-Nの判定基準のOC曲線を図2に示した。現行のJP16(点線)のOC曲線と比較してみると、Large-Nでは消費者危険レベルでJP16試験と一致するようになっているが、Modified Large-Nでは生産者危険レベルで、よりJP16と一致度が高いように見受けられる。これは合格するための許容個数c1を小さくし、試験を厳しくしたことによる影響と考えられる。出荷時のPATによる試験はもちろん市販後は実行できない。もし、出荷時の試験で生産者危険が出荷後に行われる可能性のある試験に比べて高すぎる場合は、何らかの理由で出荷後に通常のUDU試験が行われると、高い確率でその製品が不合格になるリスクが生じる。出荷後の管理を考えると、生産者危険レベルを一致させる

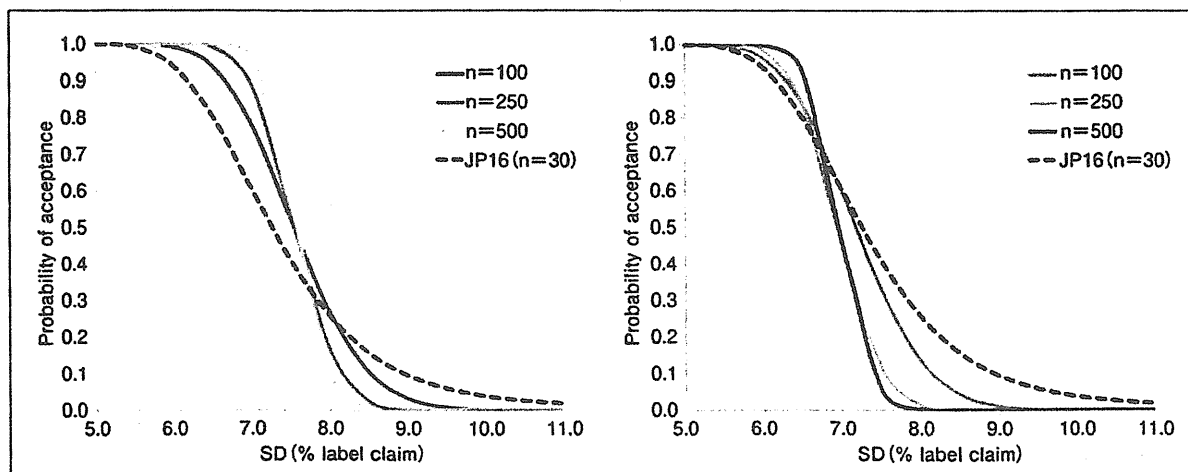


図2 OC curves of UDU tests recommended by PhRMA