

**平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金**  
**(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)**  
**分担研究報告書**

**医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究**  
**－製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究－**

**研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 香取 典子**

**研究要旨**

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

昨年度までは、管理戦略の課題検討においては、製品ライフサイクルといった新しい概念から派生し、プロセスバリデーション (PV)、管理戦略においてライフサイクルの視点からの取り組みを行った。また、複雑にからむ用語や概念を整理し、管理戦略のライフサイクルの検討を行うと共に、これらを参考にし、バリデーション基準改訂の論点をまとめ、改訂案作成に貢献した。NIR を利用する際のリスクアセスメントの事例や、NIR のキャリブレーション及びバリデーションに関し、モデル製剤を用いて具体的な事例検討を行った。さらに、PAT において課題となっている多数のサンプル数 (Large N) による含量均一性試験に対し、統計学的手法を用いて欧米で採用されている試験法の妥当性について検討し、推奨されるべき判定基準を示した。さらに、QbD コンセプトの分析分野への応用は、分析法開発過程が製剤開発と共通しており、頑健な分析法の開発、分析法のライフサイクルにわたる継続的な改善を可能とすることが期待されることから、重要な課題として取り上げ、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報告した。

今年度は、管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、承認申請書中に組み込む内容として、流動層造粒を用いたモデル製剤 (サクラ開花錠) の事例を検討することとした。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。

さらに、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研究では、目標分析法プロファイル (Analytical Target Profile : 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。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。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。

研究協力者:

有安 葵 武田薬品工業(株)  
伊井 義則 小野薬品工業(株)  
渡部 知行 第一三共(株)  
今井 昭生 エーザイ(株)  
岡崎 公哉 グラクソ・スミスクライン(株)  
奥村 剛宏 武田薬品工業(株)  
尾崎 恭代 アストラゼネカ(株)  
香川 仁 医薬品医療機器総合機構  
香取 典子 国立医薬品食品衛生研究所  
隈井 和正 塩野義製薬(株)  
栗山 淳 大日本住友製薬株式会社  
小出 達夫 国立医薬品食品衛生研究所  
斉藤 幸夫 医薬品医療機器総合機構  
笹山 拓郎 中外製薬(株)、製機学会  
志枝 久美子 医薬品医療機器総合機構  
清水 慎也 静岡県  
新出 敏視 大阪府  
杉江 裕 ファイザー(株)  
鈴木 祥吾 医薬品医療機器総合機構  
関沢 太郎 中外製薬(株)、製機学会  
相馬 淳也 グラクソ・スミスクライン(株)  
高木 和則 医薬品医療機器総合機構  
土肥 優史 アステラス製薬(株)  
新妻 亮直 福島県  
原 賢太郎 医薬品医療機器総合機構  
檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所  
福津 直人 第一三共(株)

船木 健至 塩野義製薬(株)、(製機学会)  
松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構  
馬渡 俊輔 大日本住友製薬(株)  
三浦 剛 プルカ-オプティクス(株)、(製機学会)  
三ツ木 元章 医薬品医療機器総合機構  
百瀬 亘 アステラス製薬(株)、(製機学会)

#### A. 研究目的

日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れることにより規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した[1]。新しい品質保証の概念における製品開発研究(Enhanced Approach)の具体例を示し、規制当局と企業が共通の基盤に立って医薬品開発研究を評価することを可能とさせる。これら新技術の導入の際に考慮すべき要因が例示されれば、企業に対しては新技術の円滑な開発と高品質の医薬品製造が、規制当局に対してはそれらの一層の科学的な評価が可能になることが期待される。結果として、医薬品開発期間の短縮、審査期間の短縮が可能になる。

管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、企業が ICH Q8(R2) [1] に定義されている「より進んだ QbD 手法」を適用することのメリットの一つとして、深い工程理解や工程解析技術(Process Analytical Technology : PAT)を適用することによって、「リアルタイム

リリース試験(Real Time Release Testing : RTRT)」を採用できる可能性があることが挙げられる。RTRT を適用することができれば、通常行われる品質試験（出荷試験）を実施するコストの削減や、製薬工場の在庫削減につながるリードタイムの短縮を実現できる可能性がある。製薬企業にとっては大きなメリットにつながるこれら「RTRT の恩恵」があるにもかかわらず、より進んだ QbD 手法を実践することによる RTRT を適用した事例が決して多いとは言えないのが実情であり、特に内資系企業においてその傾向が顕著であることは否めない。その原因として、Q8 に定義されているデザインスペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、そしてモックやケーススタディに記載されている「デザインスペース構築」に高いハードルがあることが考えられた。

ICH Q8(R2) [1] においてデザインスペースは「入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用」と定義されている。多くの論文、学会発表や事例(各極のモックアップ等)から明らかのように、デザインスペースを構成する因子には、製剤にとって重要な因子になることが多い原薬粒子径等に代表される「物質特性(Material Attribute : MA)」だけでなく、製剤製造機器由来の「工程パラメータ(Process Parameter : PP)」も含まれているのが一般的である。工程パラメータは、例えば SUPAC [2] にて同じ Class/sub-class、つまり操作原理としては同じとみなすことができる装置間であっても、得られる中間製品等の品質には製造機器固有の装置定数が大きく影響するのが実際である。従って、工程パラメータを用い商用生産におけるデザインスペースを構築するには、実生産スケールでの検討が必要であると考えるのが普通である。

デザインスペースと RTRT の関係を考察する上でも、「物質特性」と「工程パラメータ」がキ

ーワードとなる。厚生労働科学研究 品質に関する概括資料 P2 モックアップ（記載例）の「サクラ錠」[3] のデザインスペースを構成する因子には、原薬粒子径等いわゆる「物質特性」と、滑沢剤混合時間や打錠圧といった「工程パラメータ」が含まれている。そして承認申請書 製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップ（記載例）[4] の RTRT の溶出率計算式では、物質特性である原薬粒子径、滑沢剤の比表面積に加え工程パラメータである滑沢剤混合時間や打錠圧が RTRT の計算式に含まれ、承認申請書の「規格及び試験方法欄」に記載されている。例えば実生産設備の「混合機」を変更した場合、適正な混合状態を得るために以前と違う混合時間を設定すると、いわゆる一変（一部変更申請）が発生する可能性が非常に高い。これはデザインスペースや RTRT を構成する因子に工程パラメータを用いると、レギュラトリフレキシビリティが向上するはずのより進んだ QbD 手法が逆に企業にとって足かせになるリスクさえはらんでいることを示している。

そこで本分科会では「デザインスペースや RTRT を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTRT の因子とデザインスペースの因子を直結させる」という命題を解決する手段として「RTRT に用いる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。その際、製剤の製法に内資系の企業が汎用する流動層造粒法を採用し、これに昨年度本分科会 [5] で検討した Large N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとすることを目標とした。

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研究では、欧米を中心に議論が進められている [6, 7] 分析法の開発における Quality by

design(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結果、分析法開発において QbD コンセプトを適用する上では、目標分析法プロファイル ( Analytical Target Profile: ATP )をもとに、分析法を設計、開発することが求められるとされた。本概念に従った分析法の開発及びライフサイクルマネジメントを検討するにあたっては、具体的な事例をもとに検証を進める必要があると考えられた。そこで、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。

## B. 研究方法

### 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

内資系企業より提供されたサクラ開花錠モック 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

候補化合物の特性は BCS Class 2 の原薬、剤形は錠剤、製剤化により分解物は増加しないこととした。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た。製剤の CQA は、含量、製剤均一性及び溶出性とし、CQA 溶出性を支配する CMA は「原薬粒子径」「造粒顆粒の粒子径」「打錠品の硬度」とした。この3つの CMA に対し、中心複合計画の実験計画法 (DoE) にて、ラボスケールで実験を実施しモデルを構築、そしてパイロットスケール及び実生産スケールで、モデルのいくつかの点について当てはまりを検証することとした。溶出性の管理戦略には因子として CMA を用いたデザインスペースを構築し、そのデザインスペース内で製造するための CPP 管理を設けることとした。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。

**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研究では、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。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。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 Method Operable Design Region (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。

また、分析法の開発段階におけるリスクアセスメントの活用に関する検討は、分析法の性能に影響を及ぼす要因を抽出、評価することによって分析法の頑健性を向上させるだけでなく、分析法開発の効率化にもつながると考えられた。リスクアセスメントの実施にあたっては、対象となる分析手法、化合物に関し、すでに蓄積されている知識を有効に活用することが可能である。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り、実験的な検証を必要とする因子を特定するとともに、リスクの高いパラメータのリスクの低減を図ることができると考えられた。

## C. 研究結果

### 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

#### P.1 製剤及び処方

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

### P.2.1 製剤成分

製剤成分として原薬であるプラナスは、金属付着性を有し、pH 上昇とともに溶解度が下がる BCS Class 2(低溶解度、高透過性)の化合物とした。添加剤は配合変化試験の結果、錠剤の溶出性及び硬度の観点から選択した。また原薬が光で着色する特性を有することからフィルムコーティング錠とする方針を記載した。

### P.2.2 製剤開発の経緯

主たる記載方針はサクラ錠と同様にした。但し、知識があまりない初期リスクアセスメントの段階において「低リスク」と判断したハザードが、開発後でも本当に「低リスクであったか」をリスクアセスメントの流れにて確認する目的で、P.2.3 の最後の段階にて「検証的リスクアセスメント」という項目を設けた。

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(Table 1)。またモックとして議論をシンプルにするために、製剤の純度試験に関しては検討結果より最終的に規格項目として採用しないストーリーとした。

次の製剤設計の項にて、DoE にて製剤処方、つまり添加剤配合量を検討した経緯を記載した。この後実施する溶出性に関するリスクアセスメントを実施する溶出試験液を予め CTD 上に記載するために「物理的・化学的及び生物学的性質」の項に、各 pH 溶出試験液での溶出プロファイルを記載し、それに基づき pH 4.0 の薄めた McIlvaine 緩衝液を製造工程開発におけるリスクアセスメントの指標として用いた旨を記載した。

### P.2.3 製造工程の開発経緯

本項の冒頭に CMA アプローチの概要を記載し、全体の製造工程の管理戦略について記述することとした。初期リスクアセスメントの記載場所について分科会で議論した結果、製剤設計が終了したのち製造工程開発における初期リスクアセスメントを実施するのが、多くの企業の一般的なアプローチであろうと結論付け、P.2.2ではなく、P.2.3の項に記載した。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に影響を与えるCPPを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を保証し続けることが可能となる、といった説明を加えた。

一般特性に示した物理的・化学的性質、及び臨床用製剤の製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識より、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)として、性状、確認試験、純度、製剤均一性、溶出性、含量及び安定性を設定した。これらp-CQAに対して本品の品質に影響する初期リスクアセスメントを予備危険源分析(PHA)した結果、サクラ開花錠が有すべきQTPP及び初期リスクアセスメント結果に基づき、製剤均一性は原薬粒子径、混合均一性、素錠質量/質量偏差及び含量偏析の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるためCQAとした。含量は素錠質量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるためCQAとした。溶出性は原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合時の滑沢剤展延、打錠圧・錠剤硬度、コーティング膜量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるためCQAとした。p-CQAのうち、性状については最後のコーティング工程のみが影響しうが、治験薬および開発段階の実績より問題ないことが確認されており、患者に対する有効性・安全性に影響しないためCQAとせず、規格試験、あるいはそれに準じる

試験を設定することとした。確認試験は、製造上変動因子の影響を受けないことが明らかとなっており、患者に対する有効性・安全性に影響しないためCQAとはせず、規格試験、あるいはそれに準じる試験を設定することとした。また、配合変化試験、治験薬および開発段階の各含量製剤の製造結果より、製造工程において製剤中の類縁物質の増加がないことから規格試験として設定しなかった純度試験についても、原薬の純度が規格内に制御されていれば、有効性・安全性に影響しないためCQAとはしなかった。さらに、配合変化が起きない添加剤を選択していること、臨床試験用の治験薬および開発段階の各含量製剤の安定性試験結果より、保存中に性状、含量、溶出性および純度等の品質に変化が認められなかったことから、安定性についても初期品質が確保されていれば、有効性・安全性に影響しないためCQAとはしなかった。性状、確認試験、純度試験および安定性(性状、含量、溶出性、純度)はCQAとはしなかったが、これら初期リスクアセスメントにて低リスクとした項目の妥当性検証については、P.5.4のロット分析結果、P.5.6.6規格に設定しない試験項目、およびP.8安定性の項に記載することとした。

サクラ開花錠の各CQAに対し、一般的に影響しうる物質特性(MA)を列挙し、その中から第III相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識も活用することで、p-CMAを抽出した。これらp-CMAに対し実験的にCQAに与える影響を検討した結果、p-CMAに対しFMEA(故障モードと影響解析)のリスク優先数の中リスクあるいは高リスクになった以下の物質特性をクリティカル物質特性(CMA)と定義することとした。要約した石川ダイアグラムを  Fig. 1 に示す。

製剤均一性： 打錠時の偏析、素錠質量、

質量偏差  
含量： 素錠質量  
溶出性： 原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、  
素錠硬度

抽出したサクラ開花錠の各 CMA に対し、一般的に影響する工程パラメータ(PP)を列挙し、それら工程パラメータの中から第 III 相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識を活用することで、p-CPP を抽出した。これら p-CPP に対して FMEA を用いてリスクアセスメントを行った。その結果、各 CMA に対して抽出された p-CPP はいずれも中リスク、あるいは高リスクであった。実生産スケールでの実験結果より、工程開発後のリスクアセスメントとして p-CPP に対する FMEA のリスク優先数から以下の工程パラメータを中リスクあるいは高リスクとし、重要工程パラメータ (CPP) と定義することとした。要約した石川ダイヤグラムを Fig. 2 に示す。

打錠時の偏析： 打錠回転数  
造粒顆粒粒子径： 給気風量、給気温度、  
スプレー速度  
素錠硬度： 打錠圧

CQA を保証する管理戦略を以下に記す。

#### CQA 製剤均一性

2 つの CMA のうち、素錠質量偏差は工程内試験にて、打錠時の偏析については NIR にて素錠の主薬濃度を打錠中モニタリングし、閾値を越える場合には CPP である回転数を制御する PAT フィードバック制御を行うこととした。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。Large N の概念を用いるにあたり、昨年度の本分科会における議論の結果から、RTRT におけ

る試験規格については生産者危険がより重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程度一致しないと出荷管理の面で不適のリスクが大きくなると言う不都合が生じると考えられた。このような背景から、Large-N の判定基準として望ましいのは PhRMA の「Modified Large-N」または EP の規格であるが、正規分布しない場合のリスクに対応できる EP の方法がより優れているという結論に至った。また、EP の Alternative 1 及び 2 を比較するとサンプルサイズが大きい場合は計数試験でも十分な精度が得られるため、企業側も運用し易い Alternative 2 が推奨されると結論付けた。よって、本製剤の製剤均一性の出荷判定には、Table 2 に示した EP の Alternative 2 を採用することとした。

#### CQA 含量

CMA 素錠質量は工程内試験にて管理することとした。サクラ開花錠特有の CPP は存在しないことから、一般的に実施されているように打錠工程を通して錠剤全数につき打錠圧をオンラインでモニタリングしながら管理することにした。打錠圧力制御装置により、打錠圧力の測定情報から混合末充填量（充填深さ）の補正と許容範囲外の錠剤の系外排除がなされる。更に、定期的に自動サンプリングで計測される平均重量情報が質量制御装置により打錠機にフィードバックされ、混合末充填量（充填深さ）と打錠圧力制御装置が補正されるシステムを採用した。製剤均一性と同様、素錠の含量はロットあたり 200 錠測定することから、このデータの平均値を用いて RTRT を実施する方針とした。

#### CQA 溶出性

CMA 原薬粒子径は原薬の規格として、CMA 素錠硬度は CPP 打錠圧をフィードバック制御することによって、また CMA 造粒顆粒粒子径は、収束ビーム反射測定法 (Focused Beam

Reflectance Measurement: FBRM)を用いて造粒中モニタリングし、造粒粒子径が一定範囲内になるよう最も影響の大きかった CPP スプレー速度をPAT フィードバック制御することで管理することとした。

溶出性に関しては、CMA を支配する因子が複数の単位工程をまたがることから、工程の上流から下流に向けてフィードフォワード制御ができると考えた。そこで3つのCMAの値を用いて溶出予測式を構築すること、及びフィードフォワード制御を容易にするため、それら3つのCMAで構成されるデザインスペースを設けて溶出性を管理することとした(Fig. 3 及び Fig. 4)。溶出性の応答局面を作成するにあたり、実験には中心複合計画を採用することとした。溶出率(予測値)80%以上を満たす領域内に直線で構成される直方体を、サクラ開花錠の溶出性を保証するデザインスペースとした。

得られた式の妥当性を検証するため、パイロットスケール(20 kg)及び生産スケール(200 kg)で製造した製剤の各CMA(原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度を式へ当てはめ、予測値と実測値との比較を行った。その結果、予測の誤差、つまりRMSEP(Root Mean Square Error of Prediction)から両者は良く一致することが確かめられ、ラボスケールのDoEで設定した溶出予測式はパイロットスケール、及び実生産スケールでも適用可能であることを確認した。

上記の管理戦略を適用することで、Fig. 5 及び Fig. 6 に示したように各CMA及びCPPのリスクは低下し、すべてのCMA/ CPPは低リスクとなった。

管理戦略適用後のリスク評価の一環として、初期リスク評価にて低リスクと判定し、その後検討を行わなかった項目に関し検証的リスク評価を行った。その結果はいずれも低リスクであったことが検証された。

### P.3 製造

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た。

CTD1.13に記載すべき情報として、パイロットスケールで実施した申請用製剤の製造スケール及び実生産スケールで実施した性能評価検討、稼働適格性評価時の製造実績をもとに設定した、実生産での各製造工程の目標値/設定値を本項に示すこととした。

プロセスバリデーション/プロセス評価の項には、採用しているRTRT項目は、許容できない生産規模の変動があった際には、RTRTモデルを再構築後、再キャリブレーションすること、申請段階ではパイロットプラントスケール及び実生産機で製造した合計21ロットを用いて評価したが、商用生産品の初回3ロットを用いたプロセスバリデーションは改めて実施することを記載した。またサクラ開花錠の重要品質特性(CQA)は、それを構成するCMAを日常生産によって維持することによって確保されること、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

本製剤の出荷試験項目の性状、確認試験、製剤均一性、溶出性及び含量(定量法)の項目に、RTRTを採用する。通常はこれら試験を出荷判定に用いることとし、その規格及び試験方法の概要を記載した。また、管理戦略上あるいは安定性試験において必要な、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。

P.5.3 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た。

P.5.6 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。

## 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研究

以下に、検討をした事項について詳細を報告する。

### 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。それぞれの分析能パラメータの評価基準は典型的な分析法

(類縁物質、溶出試験)についても議論した。

上記素案に加えて、Performance Characteristic という考え方も検討したが、性能クライテリアと重複する部分が多いことから省略した。

ATP の記載案として、消費者危険率を考慮した記載についても議論した。本案は、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 として定義するものである。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。

このように ATP を記載する上では分析法の特性にもよるが、いくつかの記載方法が取り得るものと考えられた。

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かを議論した。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。また、ATP の妥当性の記載が必要か否か、必要な場合どのように記載すべきか、また試験法の変更に際してのバリデーションの要否についても検討した。これら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 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、対象となる化合物の物理的・化学的性質並びに分析手法に関わる知識や経験などを考慮し、ATP を実現する適切な分析手法を選択する。また、その分析手法を用いた基本的な条件(例：HPLC 法の分離モード、溶出モードなど)を決定する。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、iii)で得られた最終的な分析条件の頑健な領域を検証する。最終的な分析条件に対して、各因子の最適条件を含む一定の範囲で分析法の性能が維持されていることを確認し、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。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。

## D. 考察

### II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研

#### 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。物質特性のみを用いてデザインスペースを構築することは、Q8 の定義をやや拡大解釈しているとも考えることもできるが、研究班としてはスケール非依存の因子を用いてデザインスペース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、本概念は Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Drug Product Technical Group (DPTG)より発表されている論文 [ 8 ] より、海外のメガファーマにおいても有用と認められている。

CMA という用語は FDA が発表した論文 ( 参考文献 7 ) で使われている言葉ではあるが、いわゆる 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、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

る代替する言葉として「Essential Route Index」「Pivotal Index」「Route index」「MA to be controlled」等の候補がでたが、外資系メーカーの研究班メンバーを中心に海外でも受け入れられそう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、「リスクアセスメント」という言葉が正しいと判断されていることから、モック上も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。

行政側としてはリスクアセスメントの流れが見たい、つまり「どのようにしてリスクが下がったか？」を審査時に知りたいとの意見が示された。具体的に FMEA（欠陥モード影響解析）であれば、重大性、発生確率及び検出性の何がどのように下がってトータルのリスクスコアが変化したかを明示すべきとのことである。このような詳細なリスクアセスメントの結果は、多くの企業が M3 に記載すべき内容と判断していると考えられるが、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の下、サクラ開花錠のモック (M2 部分) にはリスクアセスメントを比較的詳しく記載することとなった。

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、知識が積まれることで CQA に影響しないことがわかり「重大性」も下がりうると当初サクラ開花錠分科会メンバーは考えていた。また行政メンバーからも「影響しないと考えていたことが影響することがわかり、重大性が上がった」といったロジックを受け入れている、との説明があったこともあり、FMEA 上の重大性は「変化しうる」と

いう共通認識となった。(但し、開発後期以降において重大性が変化することはほとんどないであろう、というのも共通認識であった。) サクラ開花錠モックにおいても、FMEA のスコアリングにおいて初期リスク評価にて抽出された「p-CMA」が、CQA に影響しないことがわかった場合は「重大性」を低下させ、変動しても CQA に対して充分余裕がある場合には「発生確率」を下げ、そして管理を適用することで「検出性」を下げていた。

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わかった (つまり初期リスクアセスメントの段階では「仮」の評価) という内容説明をする方針で両分科会は合意した。

スコアリングについて議論があった。「サクラ錠」が公開されるに伴い、サクラ錠の FMEA スコアの定義をそのまま適用してくる申請者が多かった。しかし例えば経口速放錠と無菌製剤に対して同じメッシュで「患者の安全性」を議論して良いはずもなく、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った。サクラ開花錠においては、「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 P3 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、P2 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、CMA を

保証するために設定する 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。

CTD1.13 に記載すべき工程パラメータに関する情報を P3 に記載する。一般的には一変に相当する CPP のレンジ幅であっても、「CMA アプローチだから軽微にする」等を訴求する場合には、その説明において「CMA アプローチとして、工程パラメータを PAT でフィードバック制御することでリスクが下がった」といったポイントを「表中」に記載することとした。理由は、モックアップとして「CPP だけど軽微」という文言だけ 1 人歩きしてしまい、なぜこのようなロジックが受入れられるかを本モックのユーザーが理解できないことを避けるためである。

### 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。作成途中の段階では Continued Process Verification という言葉が使用されていた。各極のガイダンス等において Continued Process Verification (FDA ガイダンス)、Continuous Process Verification (Q8)、Ongoing Process Verification (EMA, Q-IWG) 等、日本人にとって違いが認識しにくい用語が多々ある。管理戦略分科会より「Continued process verification は FDA のガイドに関連した用語の説明以外では使わないよう」要望されたこともあり、今回のモック作成では 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+ 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。

## 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研究

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

ICH Q-IWG の議論と並行し、具体的な課題を実験データも含め、事例研究を進めてきた。

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。

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 Method Operable Design Region (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。

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られる。

## 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. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2), Step 4. 2009.
2. Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 1999.
3. 平成 20 年度厚生労働科学研究. 品質に関する概括資料 P2 モックアップ(記載例). 2009.
4. 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 第 1 分科会承認申請書. 製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップ(記載例). 2010.
5. 平成 24 年度厚生労働科学研究補助金分担研究報告書. 医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究-製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究-. 2013. James NM, Holly B, Buffy L, Hudson C, Steven L, Hung-Ren HL, et al. “Attribute Based Design Space: Materials-Science- Based Quality-By-Design for Operational Flexibility and Process Portability”, J Pharm Innov., vol.6, 2011, pp.193–201.
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. Robert A. Lionberger, Sau Lawrence Lee, LaiMing Lee, Andre Raw, and Lawrence X. Yu., "Quality by Design: Concepts for ANDAs", The AAPS Journal, Vol. 10, No. 2, June 2008, pp268-276.

#### 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、PAT による RTRT 採用時の試験規格の取り扱い方、「新 GMP 工場のレイアウト図と設備倍デーション」第一部第3章、(株)技術情報協会 (2013)

##### 口頭発表

- 1) T. Koide, N. Katori, T. Fukami Y. Yamamoto, H. Okuda, Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques, FIP World Congress 2013 (2013,9) Dublin, Ireland.
- 2) 香取 典子; PAT とは何か — 品質を廻るパラダイムの変遷, 日本薬剤学会主催 「PAT に関する実習講習会」、千葉(2013.09)
- 3) 香取 典子; QbD/リアルタイムリリースの現状と将来展望 — 公的試験規格を適用する場合の諸問題, インターフェックス ジャパン 2013, 東京(2013.07)
- 4) 小出達夫、香取典子、奥田晴宏、近赤外イメージングによる製剤の混合均一性評価における医薬品原料の粒子径の影響についての検討、日本薬剤学会第 28 年会、名古屋 (2013.5)