

201427026A

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

医薬品等規制調和・評価研究事業

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 27 (2015) 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

医薬品等規制調和・評価研究事業

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 27 (2015) 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 | 1 9 |
| 奥田晴宏 | |
| 添付資料-1 ICH Q11 及び Q10 からのライフサイクルマネジメント | |
| 添付資料-2 GSK's QbD Implementation Approach - Process Validation | |
| 添付資料-3 Case Report GSK's Experience of 3 stage lifecycle approach on JNDA | |
| 添付資料-4 プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例 | |
| 添付資料-5 工程デザインで得られた知識の展開 | |
| 添付資料-6 治験原薬の変異原性不純物の要約 | |
| 添付資料-7 高リスク不純物の管理戦略事例 | |
| 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 | 1 4 3 |
| 香取典子 | |
| 添付資料-1 Ad-hoc Meeting of the MHLW-sponsored QbD Study Group | |
| 添付資料-2 QOS P2 Mock: "SAKURA-KAIKA Tablet | |
| 添付資料-3 QbD Expectations in Japan - Personal Observations | |
| 添付資料-4 GSK's QbD Approach | |
| 添付資料-5 パブコメ募集における代表的なご指摘とその対応 | |
| 添付資料-6 サクラ開花錠 P2 モック | |
| 添付資料-7 Sakura Bloom Tablets P2 Mock | |
| 添付資料-8 Analytical QbD を適用した分析法開発研究報告書の事例 (案) | |
| 添付資料-9 ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説 | |

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

3 5 6

IV. 研究成果の刊行物・別刷

3 5 7

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)
(医薬品等規制調和・評価研究事業)
総括研究報告書

医薬品のライフサイクルに通じた品質保証に関する研究

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

本研究では原薬を対象とし、原薬のプロセス開発及び引き続く原薬の商業生産における製造・品質管理が直面する課題として、2つの課題に取り組んだ。①原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察及び、②高リスク不純物(変異原性不純物及び元素不純物)の管理に関して研究を実施した。①に関しては、プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適格性確認で評価する項目を具体的に考察するとともに、この知識を日常的工程確認(以下、Ongoing PV)に関連する方策に関して明らかにした。②に関しては、ICH M7 及び Q3D ガイドライン

の Step 2 文書から Step 4 文書への変更点を確認するとともに、昨年度 Step 2 文書に基づいて作成した治験届のモック（案）に開発の中期における製造方法の変更事例及び承認申請時の事例を追加するとともに、Step 2 文書から Step 4 文書への変更内容を反映して修正し、最終化した。

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

本研究では製剤を対象とし、QbD の方法論によるプロセス開発及びそれに引き続く承認申請、市販後の製造・品質管理を通じた製品ライフサイクルにおいて直面する 3 つの課題に取り組んだ。

① サクラ開花錠モック作成では、QbD 申請に対応し、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究として、サクラ開花錠モック（CTD Module 2.3 他に相当）の作成を検討した。今年度はモック素案及び同英文版へのパブリックコメントを募集し、得られたコメントに基づいて一部内容を修正した最終版のモックを完成した。② Analytical QbD に関する研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、分析法のライフサイクルにおける継続的改善や変更管理についても検討を行った。これを元に QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を、実際の新薬承認申請への適用を念頭に置いた文書として纏めた。③ 管理戦略に関する研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を行ってきた。本年度はこれらの議論について、ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説として、文書に取り纏めた。

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）

研究協力者

各分担報告書に記載した。

A 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るようとしている。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。

A-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

原薬に関しては、原薬のプロセス開発及び引き続く原薬の商業生産における製造・品質管理が直面する課題として、2つの課題に取り組んだ。①原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察及び、②高リスク不純物 (変異原性不純物及び元素不純物) の管理に関して研究を実施した。①に関しては、プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適

格性確認で評価する項目を具体的に考察するとともに、この知識を日常的工程確認 (以下、Ongoing PV) に関連つける方策に関して明らかにした。②に関しては、ICH M7 及び Q3D ガイドラインの Step 2 文書から Step 4 文書への変更点を確認するとともに、昨年度 Step 2 文書に基づいて作成した治験届のモック (案) に開発の中期における製造方法の変更事例及び承認申請時の事例を追加するとともに、Step 2 文書から Step 4 文書への変更内容を反映して修正し、最終化した。

A-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

製剤に関しては QbD の方法論によるプロセス開発及びそれに引き続く承認申請、市販後の製造・品質管理を通じた製品ライフサイクルにおいて直面する3つの課題、すなわち①サクラ開花錠モック作成、② Analytical QbD に関する研究、③管理戦略に関する研究に取り組んだ。

①サクラ開花錠モック作成では、QbD 申請に対応し、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究として、サクラ開花錠モック (CTD Module 2.3 他に相当) の作成を目的とした。ICH Q8 (R2) に定義される「より進んだ QbD 手法」を適用することのメリットは、深い工程理解及び工程解析技術 (Process Analytical Technology : PAT) を伴った「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である。しかし、特に内資系企業において適用例が少ない原因として、デザイン

スペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、また「工程パラメータ」を用いた「デザインスペースの構築」に高いハードルがあることが考えられた。そこで「RTRT に用いる重要物質特性 (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承認申請書 CTD モックアップを作成することを目標とした。②Analytical QbD に関する研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、分析法のライフサイクルにおける継続的改善や変更管理について QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を文書として纏めることを目的とした。分析法の開発における QbD コンセプトの適用及び分析法の継続的な改善を促進することを目的に、欧州製薬団体連合会 (EFPIA) と米国研究製薬工業協会 (PhRMA) が 2010 年にポジションペーパーを示し、さらに USP が同様の分析法のライフサイクルに関する文書を出して以来、分析分野における QbD に対する議論が活発に行われている。本研究では、海外での動向を踏まえ、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を深く理解し、日本での適用を検討することを目標とする。③管理戦略に関する研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を行ってきた。本年度はこれらの議論をさらに深め、混乱の元となっている ICH ガイドライ

ンにおける管理戦略および関連用語の関連性について明らかにすることを目的とする。特に、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサイクルにおける管理戦略の役割について検討し、文書として発出することを目標とする。

B 研究方法

B-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

B-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

- ・ ICH Q11 及び Q10 ガイドライン並びに質疑応答集の内容を精査、検討して、製品ライフサイクルにおける商業生産以降におけるプロセスバリデーションについて整理した。
- ・ 外資系企業におけるプロセスバリデーションの QbD Implementation Approach の内容の内容を確認し、合わせて 3-Stage Lifecycle Approach を適用した日本申請事例の内容について確認した。
- ・ プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例として日本 PDA 製薬学会原薬 GMP 委員会、駒形氏が化学工学会関西支部の GMP セミナーで発表された資料の内容について確認した。
- ・ 工程デザインで得られた知識の展開に関しては、FDA のプロセスバリデーションガイダンス、EMA のプロセスバリ

デーションガイドライン及び EU GMP の Annex 15 の記載内容を精査し、検討を行った。

B-1-2 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

- ・ 第30および31回 ICH 即時報告会の M7 および Q3D に関する発表内容について確認を行った。
- ・ CH M7 ガイドライン及び ICH Q3D ガイドラインの Step 2 文書からの Step 4 文書への変更内容を確認した。
- ・ 開発中期における製造方法変更時の事例及び新薬の承認申請時における事例を追加した。昨年度に作成した治験届モック（案）に開発中期における製造方法変更時の事例及び新薬の承認申請時における事例を追加するとともに、上記の変更点を反映させて最終化した。

B-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

B-2-1. サクラ開花錠モック作成

昨年度までに、内資系企業より提供されたサクラ開花錠モック CTD 案を基に議論を重ね、後述する CTD Module 2.3 の項目についてドラフトのモックを作成した。今年度はこのドラフトについて、更に詳細な議論を重ねた。特に、昨年度まで議論が不十分であったモック後半の P.3 及び P.5 について詳細に議論を行うと共に、RTRT に関するデシジョンツリーを作成した。その後、開発戦略の流れ、用語の使用方法及び統一性、並びに文書内の整合性といった観点からモック全体を再検討し、記載の修正を行った。

その過程において、元米国 FDA の Moheb Nasr 博士らとの意見交換、パブリックコメントに対して研究班で対応を協議し、一部内容を修正した最終版のモックを作成した。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。高リスクと考えられた製剤の 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（Design of Experience, 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、これまでに議論した 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、その規格の妥当性はモックへの添付文書として掲載した。

B-2-2. Analytical QbD に関する研究

昨年度までの研究では、分析法の開発において QbD アプローチを適用するにあたり、事前の分析法の性能設定やリスクマネジメントの活用が重要であることを報告している。分析法の開発にあたっては、事前に目

標分析法プロファイル（Analytical Target Profile, ATP）を設定し、蓄積されている知識や経験を有効に活用したリスク評価を開発中に適切に行うことによって、目的に合う性能を作りこんだ分析法を開発することが可能となる。また、開発にあたって、理論的及び経験的な分析法の理解に基づく in silico 手法や、DoE の活用が有用であることも理解されている。DoE を活用して分析法を開発することにより、分析パラメータへの理解が深まり、分析法の性能がその変更によって影響を受けない、検証された頑健な範囲である Method Operable Design Region（MODR）を設定することが可能である。本年度の研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、QbD アプローチによって可能となる、ライフサイクルにおける分析法の継続的改善や変更管理についても検討を行った。

B-2-3 管理戦略に関する研究

一般的に使用されている辞書的な意味の「戦略」、すなわち「ある目標を達成するために練られる長期的な視点から立案される計画」と ICHQ10 の定義「最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。」の比較を行い、ICHQ10 の定義の解説を行った。

C-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

C-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する検討結果を以下に示した。

1. ICH Q11 及び Q10 からのライフサイクルマネジメント

Q10 の目的には、製品実現の達成・管理できた状態の確立及び維持・継続的改善の促進があり、これらは相互に関連する。製品ライフサイクルの商業生産段階に着目した時に、Q10 の 3.2 項「医薬品品質システム（PQS）の要素」に掲げる表 I～IV のキーワードから、本研究の目的となるプロセスバリデーションのライフサイクルの内、商業生産段階への関わりを考察するために、管理できた状態の維持（Maintain a state of control: Q10, 1.5.2）に焦点を当て、これがいかに継続的改善に繋がるかをガイドラインや質疑応答集等のコンセプトから整理した。

Q10 では、PQS の要素の一つとして、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」（以下、モニタリングシステム）として提示されており、その位置づけは、医薬品開発で確立した管理戦略及び製品品質の照査の項目となりうる内外情報に対し、それを分析・評価し、知識を提供する機能を備えたものであるといえる。

モニタリングシステムから得た知識は、継続的改善に繋がるものとなり、PQS の要素の一つである変更マネジメントシステムと連動する。変更には、法的手続きの判断を含めて、その変更を適切に評価・承認・

実施する機能が求められる(Q10, 3,2,3)が、商業生産段階の変更マネジメントシステムに係る革新的な概念は、今後の国際的な規制調和の課題(ICH Q12)となることを議論した。

2. 外資系企業の事例紹介

外資系企業の担当者からの報告に基づき、所属会社におけるプロセスバリデーションの取組みについて、PMDA との相談結果を含め、以下記述する。

2.1) プロセスバリデーションの QbD Implementation Approach

当該外資系企業では、FDA ガイダンスに定義されているプロセスバリデーションのライフサイクルの各段階を取り入れ、3-stage Lifecycle Approach と称する次の3つのステージから成るアプローチを採用している。

- 第1ステージ：Process Design (工程デザイン)
- 第2ステージ：Process Qualification (工程の適格性確認)
- 第3ステージ：Continued Process

Verification (日常的工程確認)

第1ステージでは、QbD 手法により、開発期間中に得られた検討結果、製品及び製造工程に関する知見及びリスクアセスメントを用いて、商業生産に向けた最終的な処方及び製造工程を選択し、第2ステージへの移行を支持する管理戦略を決定している。

第2ステージでは、管理戦略により商業生産に向けて意図した製品品質を有する製剤が製造可能であることを示すことで、選択した製造工程を評価している。

第3ステージでは、管理戦略により意図した製品品質を確実に維持するために、製造工程の稼働性能に対する日常的モニタリング、傾向解析及び照査を実施している。

2.2) 3-Stage Lifecycle Approach を適用して開発した製剤の本邦における製造販売承認申請事例

この企業は、3-Stage Lifecycle Approach を適用した開発品目の製造販売承認申請を日本において行うにあたり、第2ステージの工程の適格性確認の手法が、これまでの経験に基づく手法を適用した場合とは異なることから、医薬品医療機器総合機構、品質管理部に相談を行っている。

対象となる品目は、第1ステージとして、QbD 手法により、開発期間中に得られた検討結果、製品及び製造工程に関する知見及びリスクアセスメントを用いて、商業生産に向けた最終的な処方及び製造工程を選択している。原薬の第2ステージでは、商業生産に向けた工程の適格性確認として、2回の製造キャンペーン(初回：3ロット、2回目：2ロット)を行った。この際、初回キャンペーンにより得られた工程理解及び知識に基づき、第2ステージ開始時に設定した管理戦略の更新を行っている。この更新内容については、すべてリスクアセスメントを実施されている。

日本における製造販売承認申請において、3-Stage Lifecycle Approach の概念による開発品目の受け入れの可否、並びに原薬の第2ステージの状況が工程の適格性確認として妥当であるかを当局相談により確認している。その結果、国内では、基本的に3ロットによるプロセスバリデーションが求められており、その結果と同等、またはそれ以上の結果であることが保証できるという

前提において、3-Stage Lifecycle Approach は受け入れ可能とのことであった。また、第2ステージの活動内容は、仮に第2ステージ中に管理戦略に変更が生じても、申請者が当該変更を正当化できる適切なサポート知識を有し、その変更が意図した製品品質に影響を及ぼさないことを説明しうる限りにおいては、変更前後の一貫性を以て工程の適格性評価として受け入れ可能と判断されていた。

3. プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例

日本 PDA 製薬学会原薬 GMP 委員会、駒形氏が化学工学会関西支部の GMP セミナーで発表された資料に基づいて「プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例」および FDA、EMA のガイダンスの記載内容を精査し、考察した。

4. 工程デザインで得られた知識の展開

ガイドライン等の検討を基に、サクラム S2 モックの内容から、最終製品の規格、重要工程パラメータ、クリティカルでない品質特性として規格に設定しなかった品質特性、クリティカルでない工程パラメータとして多変量解析を行った工程パラメータのうちクリティカルとならなかった工程パラメータを選択した。他に実施すべき追加試験として工程内管理、出発物質及び中間体の試験が PV 及び Ongoing PV で検証／モニタリングすべき要素とした。

C-1-2 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

ICH M7 ガイドラインは他の ICH ガイドラインと異なり、臨床開発段階から適用さ

れる。本邦では臨床試験を開始する際に CMC の内容については評価されていないが、ICH M7 ガイドラインが公布された場合には CMC の評価が必要になってくものと考えられる。そこで、ICH M7 ガイドラインの施行に対応する治験届モックの内容について検討を行った。

本モックは、M7 ガイドラインに示される区分のうち、初回に提出する治験届に記載する内容を想定して3種類のケース（ケースⅠ：投与期間14日以下、ケースⅡ：投与期間1ヵ月以下、ケースⅢ：投与期間1年以下）、およびをケースⅣとして臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、N 回届の添付資料として報告する内容について検討・作成した。

とくにケースⅠ～Ⅲのような開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんど得られていないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）及び製造工程の中間体を、ハザード評価の主な対象とした。

ケースⅠ（14日以下の第一相臨床試験）では適切な毒性情報がなかった不純物は、「Class 1、2 に該当しない」とし、このケースでは、通常の不純物として取り扱うことができることとした。

ケースⅡ、Ⅲでは構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。十分な毒性情報がない有機不純物については

(Q)SAR 法により変異原性について予測を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 または Class 5 に分類した。

ケースIVでは臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要があることから、N 回届の添付資料として報告する内容について検討した（1年を超える臨床試験（第2相後期から第3相）を想定）。

C-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

C-2-1 サクラ開花錠モック

昨年度までに、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究において、規制当局に提出する資料（CTD Module 2.3 に相当）としてモデル製剤（サクラ開花錠）を用いたサクラ開花錠モックドラフトを作成した。このドラフトのモックに対して、今年度、研究班で詳細に議論した内容及びパブコメを受けて、50 ページ以上に渡る改訂したサクラ開花錠モックおよび英訳版を作成した。以下に本モックの構成について概略を示す。

第2部

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 と重要品質特性（Critical Quality Attribute : 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

第3部

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

第5部

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

また、添付文書として「製剤均一性に RTRT を採用するときの規格の妥当性について」を作成し、これまで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、RTRT における試験規格については正規分布しない場合のリスクに対応でき企業側も運用し易い計数試験の EP の Alternative 2 を採用することとした。

また、本モック作成に際しては、以下の方針により行った。

- ICH Q8、Q9、Q10 及び Q11 で示されている Quality by Design の方法論（以下、QbD アプローチと記す）で開発された製剤に関して CTD 様式 2.3.P.2「製剤開発の経緯」に記載する内容を例示したものである。CTD 第2部（品質に関する概括資料；Module 2.3 または Quality Overall Summary (QOS)）への記載を念頭に置いた。また、読者の理解を助けるために、2.3.P.3「製造」及び 2.3.P.5「製剤の管理」の内容も一部含

めた。

- 本モックでは化学合成原薬を主薬（新薬）とするフィルムコーティング錠について、Enhanced Approach の方法論（より進んだ手法、QbD アプローチと同義）で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな要件を提案あるいは既存の規制要件の削除を意図するものではない。また、すべての項目を網羅しているものでもない。
- QOS は通常図表を除き 40 頁以内とされているが、本モックの品目は QbD アプローチで開発された品目であり、データだけでなくデータをもとにその製品や工程に関する理解の程度を規制当局に示す必要があるので、あえて規定枚数にこだわることなく本モックを作成した。
- また、本モックはあくまで JNDA（国内新薬承認申請）を意図したものであり、本 P2 モックをそのまま US NDA（米国における新薬承認申請）あるいは EU MAA（EU 諸国における新薬承認申請）に使用することは企図していない。さらに、本 P2 モックを含む QOS の内容は他の US NDA あるいは EU MAA と審査上での取り扱いが異なり、CMC に関する内容については JNDA においては承認申請書（Module 1）のみが承認内容であることを追記する。
- CMA については ICH 用語ではない旨を明記した。

本モックを活用する際にはこれらの点に留意する必要がある。

C-2-2 Analytical QbD に関する研究

本年度は、これまでの研究で理解された内容を基に、QbD コンセプトを取り入れて分析法が開発された場合を想定し、その分析法開発に関する報告書、「Analytical QbD を適用した分析法開発研究報告書の事例（案）」を作成した。

以下に本文書の構成について示す。

1. 分析法目標プロファイル（ATP）
2. 分析法の開発
 - 2.1 分析手法の選定
 - 2.1.1 原薬の物理化学的性質
 - 2.1.2 製剤の処方
 - 2.1.3 不純物の特性（対象不純物）
 - 2.1.4 分析手法の評価及び決定
 - 2.2 分析法の設計
 - 2.2.1 分析法の初期スクリーニング
 - 2.2.2 一次リスクアセスメント
 - 2.2.3 実験的評価
 - 2.2.3.1 HPLC 操作条件
 - 2.2.3.2 試料調製
 - 2.2.4 二次リスクアセスメント
3. 分析法の性能の検証
 - 3.1 特異性
 - 3.2 真度及び精度
 - 3.3 直線性
 - 3.4 感度
 - 3.5 範囲
 - 3.6 頑健性
 - 3.7 溶液安定性
4. 管理戦略
- 5 結論
 - 解説 1
 - 解説 2

文書は、分析法の性能を ATP として設定することから始まり、分析法の性能に影響を及ぼす重要パラメータに関する知見やリスクアセスメント、分析法の性能の検証及び管理戦略の開発に至るまでの内容を含めている。具体的には、製剤中の類縁物質試験を想定し、ICH Q3B の報告の必要な閾値から規格値を含む範囲において定量できる ATP を、95%の信頼性をもって、測定値が80%の確率で真値の± 0.02%に含まれる真度及び精度を有していると設定した。また、この ATP を満たすための分析性能（真度、特異性、定量限界、範囲）を明らかにし、HPLC 法への適用事例を作成した。

現時点では ATP について、ガイドラインや規制当局から明確なコンセプトが示されていないものの、作成にあたっては本研究で定義した ATP のコンセプトに基づいて分析法を開発することにより、将来的には規制上の柔軟性が付与される可能性があることを想定した。

C-2-3 管理戦略に関する研究

ICH Q10 の定義における管理戦略とは、その時点における「計画された管理の一式 (A planned set of controls)」であり、「その時点」とは、プロセスバリデーション実施以降の商業生産開始の時点と継続的改善を実施した時点を指している。辞書的な意味の戦略とは、大きな目標を定めそれを達成するために計画を立て、目標達成のために利用可能なリソース（人、物、金、情報）を有効的に活用して行くということであるが、ICH Q10 の管理戦略の定義には、目標達成に向けて作戦を実行していくという将

来に向けた時間軸の概念は入っていない。

サクラ開花錠モデルモックは、ICH Q8 の QbD の概念に基づき、工業化研究のプロセスを経て構築された商業生産開始段階の管理戦略を承認申請書 CTD（モジュール 2）に記載しているが、管理戦略という用語は ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」で頻繁に登場するにもかかわらず ICH Q8 の中では定義化されておらず、軸足を商業生産に置いた ICH Q10「医薬品品質システム」の中で定義化されている点に注意すべきである。開発段階では ICH Q10 で定義される管理戦略は確立されておらず、開発段階の管理戦略はあくまでも構築過程のものであると言える。管理戦略は、「最新の製品及び製造工程の理解」から導かれるが、理解度を定量的に測ることはできない。すなわち知識は製品ライフサイクルを通して常に更新されるものとの認識が必要である。さらに、管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification（日常的工程確認）」と「重大性 (severity)」について本研究で解説を行った。本研究ではこれらの議論について「ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説」として取り纏めた。

以下に本文書の構成について示す。

1. はじめに
2. 管理戦略の定義について
3. 最新の製品及び製造工程の理解について
4. 管理戦略とプロセスバリデーションの関連について
5. 市販後の管理戦略について

6. 用語の解説

7. 定義

参考文献

D 考察

D-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

D-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

1. ICH Q11 及び Q10 からのライフサイクルマネジメント

モニタリングシステムと管理戦略

日常的工程確認 (Ongoing PV) の機能的側面を考えた時に、PQS の要素であるモニタリングシステムと管理戦略との関連を認識することが重要となる。即ち、管理戦略の機能に市販後に得られるデータや情報の分析・評価の作業を加えた総合的な体制が、Q10 に定義するモニタリングシステムとなる。

製品品質の照査との関連

モニタリングシステムの重要な要素の一つとして、内外情報のフィードバックがあるが、この内外情報は苦情・製品不合格・非適合・回収・逸脱・監査並びに当局の査察及び指摘事項等と Q10 に記載される。これらは製品品質の照査の対象になり得るものであることから、GMP 省令に追加された製品品質の照査(「定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析すること」、通知記の第2)は、商業生産段階での PQS 運用に重要となる。

知識管理

知識や知識管理の概念が重要となっている中で、まだ、共通の概念として十分に認

識されているとは言い難く、知識とは何か、知識を管理するとはどのようなことかについて議論を深めることが今後の課題であると考え。

承認後変更マネジメント

知識からの変更マネジメントシステムへの連動や変更マネジメントシステムの運用と規制面での弾力的な運用については、Q12 の議論と連動して進めていく必要があると考える。

2. 外資系企業の事例紹介

国内においては、基本的に3ロットによるプロセスバリデーションが求められているが、その結果と同等、またはそれ以上の結果であることが保証できるという前提において、3-Stage Lifecycle Approach は受け入れ可能であると思われる。

3. プロセスバリデーションの解釈と取り組み事例

Ongoing PV は医薬品品質システム (PQS) と関連していると考えられる。PQS で求めている管理できた状態 (state of control) を測るためのモニタリングの方法の一つとして Ongoing PV を捉えることで、継続的改善 (continual improvement) にもつながっていくと考えられる。

管理できた状態 (State of control) が維持されていることは、どのような品目でも確認が必要である。開発～商業生産初期の段階では Input のバラツキが少ない。商業生産を重ねていくことにより input のバラツキが大きくなり、Output への影響もわかってくる。少なくとも、デザインスペース、RTRt 等を用いて品質を管理した時には、Ongoing PV は必要になると考えられる。

市販後の Ongoing PV をコミットメントすることで、出発物質を原薬に近づけるとか、CPP の変更を軽微届事項に軽減する等の Regulatory Flexibility の可能性が考えられるが、Ongoing PV 実施のコミットメントを承認事項として記述する必要がある。M1.13 や薬食審査発第 0210001 号通知の「参考」によれば、承認事項にはならないため、これらに記載することでは不十分である。規格については、CQA である規格項目 (GTI、残留溶媒など) を Skip 試験に設定するとか、規格項目に設定しない方策が可能かもしれない。

4. 工程デザインで得られた知識の展開

プロセスバリデーションで検証/モニタリングが必要な要素を以下に示した。

- A) 原薬の重要品質特性 (原薬 CQA)
- B) 重要工程パラメータ (CPP)
- C) クリティカルでない品質特性 (non-critical QA)
- D) クリティカルでない工程パラメータ (non-critical PP)
- E) 工程内管理 (IPC)
- F) 実施すべき追加試験

上記の項目のうち、改定予定の EU-GMP Annex 15 に新たに追加されたクリティカルでない品質特性/工程パラメータについては、モニタリングすることを考慮する必要があるが、すべての品質特性/工程パラメータをモニタリングする必要はないと考えられた。

本邦における承認申請書は、リビングドキュメント (その時点において最新の文書) としての側面を併せ持つことより必要最低限の項目の記載は必要とされ、例えば承認

申請書には記載されない社内管理事項 (SOP) の判断は、議論に時間を要するとされている。一方、昨今の潮流として、PIC/S 加盟や ICH においても製品ライフサイクルをテーマとした Q12 がスタートするなど、承認後を含む知識管理や変更マネジメントが議論される状況になってきた。本来の製品ライフサイクルを通じた一貫した「知識管理」や「管理の戦略」を活かし、再度、事例等を通じて議論することが可能となってきたと思われる、社内管理事項を含めた承認申請書における記載内容を今後の検討課題である。

D-1-2 高リスク不純物 (変異原性不純物) の管理

本邦においては、既に独自のガイドラインを有していた米国や欧州と異なり、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、産業界及び行政当局ともに、ICH M7 ガイドラインを前提とした開発及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 の評価は基本的に実施されず、承認申請時に上市予定の医薬品を審査している。ICH M7 ガイドラインは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。

治験届モックは日本における治験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、治験薬の規制に関する議論

が深まることを期待している。なお、ICH M7 の施行後には治験届の毒性のセッションにも変異原性不純物に関する情報が記載されることが予想されるが、今後毒性のセッションとの関連に関しても検討する必要がある。

我が国に取り入れるときにも、米・EU との整合性及び承認申請へと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。

D-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

D-2-1 サクラ開花錠モック作成

本モック使用に際しての留意点

本研究班では、本モックが日本申請に特化したものであることを明記する必要があると考えた。日本における申請では承認申請書 (Module 1、Application Form) が承認要件であり、Module 2.3 の内容は欧米における申請と審査上での取り扱いが異なる旨も明記する必要があると考えた。今後、承認申請書のモックも合わせて作成する予定ではあるが、現時点では海外の研究者に誤解を与えかねないため、本記載を追記した。

CQA について

製剤開発における CQA (Critical Quality Attribute) とは、製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤の重要特性である。昨年度までに議論したドラフトのモックでは、p-CQA (潜在的 CQA) を挙げた後、初期リスクアセスメントにおいて CQA を特定する方針としていた。その結果、「性状」や「確認試験」の項目は CQA から除いて議論を構成していた。しかしこ

れらのリスクが小さいと考える項目についても、CQA というフラグを立てておくことで、例えば工場を変更した場合でも当局が審査する際に理解しやすいというメリットが挙げられる。一方、CQA と定義することで、それに関連する CMA 及び CPP をモックにおいて論じる必要性があるかという議論が追従した。結論として、冒頭のリスクアセスメントの項において、性状や確認試験を CQA として定義しても工程管理を必要としないリスクの低いものであることを説明する方針とした。

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、本概念は論文等で海外のメガファーマにおいても有用と認められている。また、Moheb 博士らとの意見交換会において、CMA は ICH では認められていないものの、本モックでは初期の ICH-WG で議論した QbD とは異なる定義のデザインスペースに使用されていることから、その使用を再検討すべきであるといった意見が得られた。

以上のような議論を踏まえて、本用語が ICH 用語でないことを前文に記載することに加えて、本文中にその定義を詳しく説明することとした。

リスクアセスメント

昨年度の議論において、行政側から「リスクアセスメントの流れが見たい」、「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」という意見が示された。そこで、行政及び企業の相互理解のため、サクラ開花錠のモック (Module 2.3 部分) に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。本モックでは陥モード影響解析 (Failure Mode and Effect Analysis, FMEA) を採用し、重大性、発生確率及び検出性を定義している。昨年度の議論において FMEA 上の重大性は「変化しうる」という共通認識があった。本年度は「重大性のスコアは製造工程開発前後で変化するか?」という内容が議論された。結論として本モックには「開発の流れの中で、当初「高い」と仮定したリスクの重大性が、実は「低い」ものだったと判断されることもある。十分な知識に基づき判断された重大性の大きさは、さらに新たな知識が蓄積されるまでは不変である。」と記載することとなった。

CPP の承認申請書の記載について

CPP と定義されたパラメータの承認申請書への記載について議論した。造粒工程において造粒顆粒粒子径は溶出性に対する CMA であるが、この CMA に対する CPP として給気風量、給気温度及びスプレー速度が挙げられる。影響度が大きく、フィードバックするパラメータの対象であるスプレー速度は承認申請書に軽微変更届出事項として記載すべきであるが、影響が小さく、広い範囲で PAR (Proven Acceptable Range) が確保されている給気風量と給気温度については、CMA の管理をリアルタイムで行うことから、承認申請書には記載しなくても良いと考えられた。言い換えると、CMA をリ

アルタイムで管理することで、CPP を管理する必要性が低下すると考えられる。この場合 CPP であったとしても一変事項とせず、CMA に対する影響度の大きい CPP についてのみ、軽微変更届出事項として承認申請書に記載することで良いのではないかと考察した。

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 規格をどうするかについて、議論を行った。その結果、モデルにより予測溶出率を算出する場合、基本的には平均溶出率の評価となるため、通常試験を用いた場合の規格「30 分間の Q 値は 80%」と同等の規格として、「30 分時点の溶出率が 80%以上」を設定することが可能であると判断した。一方で溶出率の個々のばらつきについても記載を補う必要があると判断した。

D-2-2 Analytical QbD に関する研究

初めに ATP を規定することにより、求められる分析法の目的及び性能が明確となり、その結果、分析法の性能を検証する際のクライテリアが、分析法の開発者及び審査する側の間で明確となった。申請後に分析法の変更や改良を行う際にも、変更の適切性を評価する基準ともなり、申請者及び審査側との変更に関するコミュニケーションも促進できると考えられる。

さらには、開発の過程で行ったリスクアセスメントの結果を示すことにより、開発期間を通じて申請者がどの様に分析法の理解

を深め、分析法の頑健性を高めるために取られたアプローチについて審査側が理解することが容易になった。これは、申請者側が開発された分析法が、ライフサイクルにわたってその性能を維持していくためにも重要な知見であり、分析技術とともに移管される有用な知識となりうる。

分析法の性能の検証に関しては、従来の分析法バリデーションの目的と変わりはないものの、QbD コンセプトを取り入れ、体系的に分析法の性能がつくりこまれて開発されていることを示すことによって、分析法が意図された性能を有していることを明確に示すことができるようになった。バリデーションのクライテリアについても、分析法に要求されている性能が直接的に関連していることから、審査時にも分析法の適格性を容易に判断することが可能となるものと考えられる。

D-2-3 管理戦略に関する研究

ICH Q10の管理戦略の定義にある「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」ことは、プロセスバリデーションの目的と一致している。これは、商業生産開始時点での時間軸の無い「管理の一式」であり、スナップショットのイメージである。この時間軸の無い管理戦略とプロセスバリデーションは、管理戦略の変遷、すなわち管理戦略のライフサイクルを通して関わり合いを持ち、ICH Q7に示されるプロセスバリデーションは、「管理戦略のライフサイクルマネジメントの前提、または管理戦略のライフサイクルマネジメントの一部」であると表現できる。

しかし、PIC/S GMPガイドライン、GMP事例集(2013年版)には「管理戦略」の十分な説明は無く、技術移転を受けた生産部門が管理戦

略を実行し、効果的に継続的な改善を進めるためには、管理戦略の要素を網羅的にリスト化する等の方策が求められる。今後、時間軸の無いICH Q10の管理戦略の定義だけではなく、「2. 管理戦略の定義について」で述べた辞書的な意味、すなわち、ICH Q10の「管理戦略」の定義とは異なる、将来に向けた時間軸の概念の入った「管理の戦略」が必要になるものと考ええる。

E 結論

E-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

E-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

原薬のプロセスバリデーションのライフサイクルについて、ICH Q8-11 ガイドライン及び質疑応答集の内容を精査、検証するとともに外資系企業の具体的事例等を研究して、工程デザインで得られた知識を、工程適格性確認及び日常的工程確認(Ongoing PV)にどのようにリンクさせていくかについて、サクラミル S2 モックの内容を用いて整理した。一方、製品ライフサイクルを通して知識をどのように管理(知識管理)するのか、また、継続的改善に関係する承認後の変更マネジメントシステムの運用や、規制面での弾力的運用について、今後議論を深めていく必要があると考えられた。

E-1-2 高リスク不純物(変異原性不純物)の管理

国立医薬品食品衛生研究所の薬品部に掲載しているサクラミル原薬 S2 モックにおいて紹介している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、治験期間に応じた治験届モックの作成を実施した。治験届モックは、想定される治験届を可視化し、規制当局及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。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 Step 4 文書が 2014 年 6 月に合意され、ICH のホームページに 2014 年 7 月から公開されている。有効性と安全性のデータを伴う新規の承認申請に対しては 2016 年 1 月から、有効性と安全性のデータを伴わない承認申請に対しては 2016 年 7 月から ICH M7 を実装する必要があるため、早急な対応が必要である。

E-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

E-2-1 サクラ開花錠モック作成

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 Module 2.3 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した。パブコメを募集した結果、細かい指摘はあったものの、大きな戦略方針に対しての異論は少なかった。また、海外からは、本モックの重要性を称賛する声

も聞こえてきたことから、サクラ錠の発展版としてサクラ開花錠モックを完成させたことは有意義であったと考えられた。今後も同様の研究体制で承認申請書の記載方針について議論を進めることが望ましい。

E-2-2 Analytical QbD に関する研究

本研究の研究成果として、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の報告書を、実際の新薬承認申請への適用も考慮し事例として纏めた。この過程で、開発中に得られる知見を基に行われるリスクマネジメントの要素を報告書に記載することにより、分析法に関する知識を第三者と共に有効に活用することが可能になると期待される。また、システム適合性試験を管理戦略として位置づけ、分析法の性能を日常の運用の中で検証することより、分析法が意図した目的に適う性能を維持しているかを、より確実に検証することが可能となった。今後は、QbD コンセプトに基づき設定された分析法が運用されるなかで蓄積される知識や経験を活用しつつ、分析技術の進歩に応じた分析法の円滑な変更及び改良を検討することが望まれる。

E-2-3 管理戦略に関する研究

本厚労科学研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサイクルにおける管理戦略の役割について検討を行ってきた。その結