

326 表 1-14 潜在的な元素不純物の評価結果

分類		潜在的な元素不純物	リスクアセスメントの要否
クラス 1	—	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	a	Co, V, Ni	必要
クラス 2B	b	Pd	必要
クラス 3	a	Li, Ba, Mo, Sn, Cr	不要 (経口投与のため)
	b	Li, Cu	必要
その他	—	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要

327 a : 意図的に添加しなかった場合

328 b : 意図的に添加した場合

329

330 1.7.1.3 潜在的な元素不純物の濃度限度値

331 リスクアセスメントが必要な潜在的な元素不純物の濃度限度値は、経口製剤の PDE 値にオプション 1 を適用した。それぞれの潜在的な元素不純物の濃度限度値を表 1-15 に示した。

332

333 表 1-15 潜在的な元素不純物の濃度限度値

分類	元素不純物	濃度限度値
クラス 1	Cd	0.5 µg/g
	Pb	0.5 µg/g
	As	1.5 µg/g
	Hg	3 µg/g
クラス 2A	Co	5 µg/g
	V	10 µg/g
	Ni	20 µg/g
クラス 2B	Pd	10 µg/g
クラス 3	Li	55 µg/g
	Cu	300 µg/g

335

336 1.7.1.4 潜在的な元素不純物の試験結果

337 申請する製造方法を反映したパイロットスケールで製造したサクラミル原薬 6 ロットについて、

338 潜在的な元素不純物 5 種類の残留量を調査した。

339 その結果は

340 表 1-10 に示したように、いずれの潜在的元素不純物も検出されず、管理閾値（濃度限度値の 30%）
341 よりも十分に低いレベルであることを確認した。
342
343

344 表 1-16 サクラミル原薬の潜在的元素不純物の試験結果

金属	濃度限度値	ロット番号					
		C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
Cd	0.5 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g
Pb	0.5 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g
As	1.5 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g
Hg	3 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Co	5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
V	10 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Ni	20 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Pd	10 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Li	55 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Cu	300 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g

345 注) ICP-MS による試験結果

346

347 1.7.1.5 元素不純物の管理戦略

348 サクラミル原薬の製造工程において意図的に添加する金属触媒・無機試薬も製造設備及びブユー
 349 ティリティからの潜在的な元素不純物のいずれもサクラミル原薬への残留は認められず、管理閾
 350 値よりも十分に低いことが確認できた。この結果から、サクラミル原薬の申請する製造方法によ
 351 り潜在的元素不純物は濃度限度値よりも十分に低いレベルであることが確認でき、新たな管理戦
 352 略の構築は不要であることが確認できた。

353

354 1.8 サクラミル原薬の規格及び試験方法

355 表 1-17 にサクラミル原薬の規格を、表 1-18 にサクラミル原薬の管理戦略の要約を示した。

356 原薬 CQA である類縁物質 (1) の CP-9-1 及び CP-8 は、原薬規格に設定するが、原薬では試験
 357 しないリアルタイムリリース試験 (RTRT) を提案している。また、変異原性不純物は CP-6 のみ
 358 を原薬規格に設定し、CP-3、CP-4、CP-5 は原薬規格に設定せずに出発物質 CP-6 に管理値を設定
 359 する上流管理を提案している。なお、原薬規格に設定した CP-6 は、パイロットスケール連続 6 バ
 360 ッチのデータにおいて、判定基準 (許容限度値) の 30%未満であることが確認できたため、スキ
 361 ップ試験を適用する。

362

363

364

365

表 1-17

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	本品及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	本品及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	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 ^a 0.10%以下 ^a
	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
	変異原性不純物 CP-6	液体クロマトグラフィー	25 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	5000 ppm 以下 ^a 600 ppm 以下 ^b
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)

366 ^aリアルタイムリリース試験 (RTRT) を適用する試験項目。367 ^bスキップ試験を適用する試験項目。年間製造ロット数が 10 ロット以上の場合は 10 ロットにつき 1
368 ロットの頻度で、10 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。

369

370

表 1-18

サクラミル原薬の管理戦略の要約

管理形式 原薬 CQA: 限度値↓	工程内管理（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
類縁物質 (1)				
- CP-9-1: 1.0%以下	Step 1 のデザイン スペース	中間体 CP-7 において不純 物 CP-7-1 が 1%以下	—	No/Yes
- CP-8: 0.10%以下	Step 2 の反応に対 する RTRT : 1.2% 以下、Step 2 の結 晶化工程のデザイ ンスペース	—	—	No/Yes
類縁物質 (2)				
- 立体異性体: 0.10%以下	Step 2 の結晶化工 程のデザインスペ ース	出発物質 CP-6 において鏡 像異性体、ジアステレオ マーが各 1%以下	環化反応のシス選択 性が高く、又、ラセ ミ化しない	Yes/Yes（その 他の不純物と 同時に管理）
- その他の不純物: 0.10%以下	—	—	—	Yes/Yes
- 不純物の合計: 0.50%以下	—	中間体 CP-7 における不純 物合計が 5%以下	—	Yes/Yes
変異原性不純物				
- CP-6: 25 ppm 以下	Step 1 及び Step 2 の再結晶工程のデ ザインスペース	—	これらの不純物は反 応性が高い。また、 原薬と疎水性が異な り再結晶工程で容易 に除去	Yes/Yes
- CP-3,4,5,6 の合計: 80 ppm 以下		- 原薬中の CP-6 が 25 ppm 以下 - 出発物質 CP-6 におい て、CP-4 が 0.3%以下 （個別規格設定）、 CP-3 及び CP-5 が各 0.1%以下（その他個々 に含まれる）		No/No
残留溶媒				
- エタノール: 5000 ppm 以下	Step 2 の結晶化工 程の工程内試験； 乾燥減量が 0.40% 以下	—	—	No/Yes
- THF: 720 ppm 以下	—	—	Step 1 後の製造工程 において ICH Q3C の 濃度限度値よりも有 意に除去（10%以下）	No/No
- n-ヘキサン: 290 ppm 以下	—	—	Step 2 後の溶媒置換 及び再結晶により ICH Q3C の濃度限度 値よりも有意に除去 （10%以下）	Yes/Yes
- ジクロロメタン: 600 ppm 以下	—	—		

371 RTRT: リアルタイムリリース試験

372

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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、Q10 及び Q11 (Q カルテット) 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るという方針を打ち出した。しかし、現実的には、Q カルテットの概念と規制の弾力的な運用の間には乖離があると感じる企業もあり、その導入を滞らせる原因となっている。そのため、この乖離を埋めるべく、Q カルテットの概念を踏まえた科学的な製品研究開発と審査のあり方を本邦で主要に用いられる製造方法を用いて具体的に示すことが重要であると考えられた。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及び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。

1. サクラ開花錠モック作成

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 (CTD Module 2.3 に相当) の作成を検討した。本モックでは、NIR の製剤工程管理への適用事例に加え、製剤の製法として内資系企業が汎用する流動層造粒法を事例として組み入れつつ、それまでに検討した Large-N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだ。最終年度である今年度は、昨年度までに作成したモックについて更に詳細な議論を重ね、研究班の最終ドラフトおよび英語翻訳版を作成し 2014 年 11 月から約 1 ヶ月間パブリックコメントを募集し、一部内容を修正した最終版のモックを作成した。

2. Analytical QbD に関する研究

本研究では、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。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事例を報告書として纏めた。なお、本報告書を纏めるにあたっては、実際の新薬承認申請への適用も考慮した。

3. 管理戦略に関する研究

本厚生労働科学研究では、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行ってきた。本年度は、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、文書に取り纏めた。

研究協力者:

阿形 泰義 アステラス製薬(株)
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
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
志岐 久美子 医薬品医療機器総合機構
清水 慎也 静岡県
嶋田 慎一 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
寶田 哲仁 持田製薬(株)
土肥 優史 アステラス製薬(株)(製機学会)
新妻 亮直 福島県
長谷川 高之 武田薬品工業(株)
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)
前田 ありさ 武田薬品工業(株)
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 ブルカーオプティクス(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た「より進んだクオリティバイデザイン(Quality by Design: QbD)手法」を適用することにより、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]。しかし、現実的には規制の弾力的な運用との間に乖離があると感じる企業もあり、その導入を滞らせる原因となっている。そこで、本研究ではこの乖離を埋めるべく、規制当局と企業が共通の基盤に立って、この QbD 手法を適用した製品開発研究の具体例を示すことを主たる目的とした。以下、各分科会における具体的な目標について述べる。

A-1. サクラ開花錠モック作成

企業側が ICH Q8(R2)[1]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の一つは、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。RTRTを採用できれば、製薬企業にとって大きなメリットにつながるにもかかわらず、その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、ICH Q8(R2)[1]に定義されるデザインスペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、またモックやケーススタディに記載される「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。

デザインスペースと RTRT の関係を考察する上で、「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」[2]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)[3]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。しかしながら工程パラメータについて考えると、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既存機とは異なる混合時間を設定する可能性がある。この場合、「サクラ錠」の戦略では混合時間について一部変更申請が発生する可能性が高い。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、スケールアップや装置の変更時にデザインスペースの再構築が必要になると言うことである。規制の弾力的な運用が向上するはずの「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モックアップ CTD を作成することとした[4][5]。本アプローチでは、RTRT に用いるデザインスペースの構成因子が、機器や工程パラメータ、更には製造サイトや装置等に依存しない。本モックでは、PAT 技術を用いて CMA を適切な範囲に管理するように工程パラメータを制御する戦略としている。また、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、これに製剤均一性試験について RTRT を行う際の 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。

A-2. Analytical QbD に関する研究

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[6]を示して以来、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。USP の Validation and Verification Expert Panel は、ICH の Q8, Q9 及び Q10 のライフサイクルの概念を分析法のライフサイクルに適用すべく、FDA から示さ

れたプロセスバリデーションのガイダンス[7]に基づいて、分析法のバリデーション、ベリフィケーション及び技術移転のあり方を示している[8]。ICH においても、分析法の開発とライフサイクルマネジメントのより進んだアプローチに関する議論を実施することが計画されている[9]。

本研究では、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、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報告書として纏めることを目的とする。

A-3. 管理戦略に関する研究

ICH の品質に関するガイドラインでは、ICH Q8 「製剤開発に関するガイドライン」以降、管理戦略という用語が出現するようになり、製品品質を保証するためには製造行為に対して戦略的な思考が必要と認識されるようになった。ところが、戦略そのものは science や technology ではなく思考方法(方法論)であるがために、定義を普遍的な公式/数式に導くことができない結果、文で「管理戦略」を定義化しても、読み手にとって定義の解釈に差異が生じてしまう可能性がでてきた。ICH Q8 では「製品開発戦略は企業や製品によって異なる。開発の手法及び範囲も一様ではなく、承認申請添付資料でそれらを概説する必要がある」と述べているが、これは管理戦略の内容は各社によって異なることを示しているのであって、管理戦略の定義の解釈に自由度を与えているわけではない。

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し、文書として発出することを目的とする。

B. 研究方法

B-1. サクラ開花錠モック作成

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、昨年度までに議論を重ね、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 に関するデザイ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、2014 年 4 月に来日した GSK 社(元米国 FDA の新薬品質審査担当官)の Moheb Nasr 博士らと会議を行い、本モックの概要について意見交換する機会も得た(添付資料 1~4)。その後、研究班において最終ドラフト版及び英語翻訳版を作成し、2014 年 11 月から約 1 ヶ月間、国立医薬品食品衛生研究所のホームページを介してパブリックコメントを募集した。また、PhRMA、EFPIA、製薬協、製剤機械技術学会等の各種団体に協力を要請し、パブリックコメントの募集を積極的に行った。入手したパブリックコメント(添付資料 5)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。

以下に本モックの構成について概略を示す。

- 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
-
- 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。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. 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、目的に適合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-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. 研究結果

C-1. サクラ開花錠モック作成

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改訂したサクラ開花錠モック(添付資料 6)および英訳版(添付資料 7)を作成した。主な修正点、議論のポイントを以下に記載する。

本モック使用に際しての留意点

本モック作成に際しては、以下の方針により行った。従って、本モック使用に際してはこれらの点に留意する必要がある。

- 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.P2「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.P3「製造」及び 2.3.P5「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。

前文

前文として、上述した研究目的を記載した。

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。

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。BCS Class の記載について、国内申請においても必須かどうか議論があったが、国内においても今後 BCS について議論される予定であることから、情報として記載することは問題ないと判断した。

P.2.2 製剤開発の経緯

以下のような製剤開発戦略を示した。

1. 目標製品品質プロファイル QTPP の設定及び初期リスクアセスメント
2. 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 CQA の特定
3. p-CMA が CQA に及ぼす影響の評価、及び CMA の特定

4. p-CPP が CMA に及ぼす影響の評価、及び CPP の特定
5. 管理戦略の構築
6. 管理戦略適用後のリスクアセスメント
7. 検証的リスクアセスメント

CMA については ICH 用語ではないため、下記のような注釈をつけることとした。

「注:重要物質特性 (Critical Material Attribute: CMA) はいわゆる「ICH 用語」ではない。本モックでは前文に記載したように「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」というコンセプトから CMA という用語を定義した。ICH で定義されていない用語を用いる場合には、その定義を CTD 中に明記する必要がある。」

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。なお、安定性試験では確認試験を実施しないため、記載から削除した。

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。本モックでは処方最適化検討の結果は M3 にて記載する方針としている。

P.2.2.1 製剤設計の項に、市販製剤 (20 mg 錠、淡赤色)と第 III 相臨床試験用製剤 (20 mg 錠、白色)の生物学的同等性について、「『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について』別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に則った溶出試験結果を記載していた。しかしながら、当該ガイドライン

は開発段階での処方変更を対象としたものではないことから、モックに記載することによる誤解を生じかねないこと、本モックの本質部分ではないことから、この同等性に関する記載は削除した。

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。また製品ライフサイクルにおける日常的工程確認を意識し、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。

サクラ開花錠のCQAについて、「性状」や「確認試験」についても製剤品質を確保するためのCQAではないかという視点で再度議論を行った。結論として、「性状」や「確認試験」もCQAとして定義するが、これらは患者に対する有効性・安全性に影響するリスクが低いCQAであることを、冒頭の初期リスクアセスメントの項において説明する方針とした。

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に対し欠陥モード影響解析(Failure Mode and Effect Analysis, FMEA)のRPN(リスク優先数)が中リスクあるいは高リスクになった以下の物質特性を重要物質特性(CMA)と定義することとした。

抽出したサクラ開花錠の各CMAに対し、一般的に影響しうる工程パラメータ(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。

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。

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。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、3つのCMAで構成されるデザインスペースを設けて管理することとした。得られたデザインスペースの妥当性を確認した結果、ラボスケールのDoEで設定した溶出予測式はパ

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、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

P.3.3 製造工程及びプロセスコントロール

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)及び第三工程(打錠工程)をサクラ開花錠の重要工程とした。

工程管理として、CMA 及び RTRT に用いる因子に加え、社内規格についても明記した。具体的には乾燥工程における乾燥後水分及びコーティング工程におけるコーティング後水分である。社内規格については承認要件ではないが、規制当局側からプロセスを理解するために記載して欲しい旨の要望もあり、記載する方針とした。なお、本モックでは詳細な製剤製造工程の記述を省略した。

2.3.P.3.3.1 に製造パラメータと設定値の関係を示した。CTD 1.13 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、稼動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。

CPP と定義されているパラメータを承認申請書に記載すべきか否かについて詳細に議論した。結論として、本モックでは CMA をリアルタイムで管理することから、CPP を一変事項とせず、CMA に対して影響度の大きい CPP に関しては軽微変

更届出事項として記載し、CMA に対して影響度の小さい CPP に関しては承認申請書に記載しない方針とすることで合意した。

2.3.P.3.3.2 管理方法の項において、CQA 及びモニタリングする工程、並びに物質特性との関係を表にまとめ、具体的な管理幅を示した。溶出性については、P.2.3 で説明したデザインスペースの応答曲面図を用い、管理幅の妥当性を示した。実生産錠のオペレーションとして、溶出率が約 90% になるようにフィードフォワード制御を実施する記載とした。つまり、原薬粒子径に応じてこのデザインスペース内で造粒顆粒粒子径と錠剤硬度の目標値を適切に設定することで、溶出性予測値が常に一定となるような制御を実施することとした。

2.3.P.3.3.3 に品質特性のモニター方法を示した。2.3.P.3.3.2 の管理方法に基づき、含量及び製剤均一性の RTRT として打錠時の錠剤含量を NIR で測定する Large-N 法でモニタリングすることとした。溶出性は、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度で構成される溶出予測式に基づく RTRT を実施することとした。

2.3.P.3.4 に重要工程及び重要中間体の管理について示した。規格試験項目のうち、性状(外観)、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験及び含量につき RTRT を実施することから、各規格試験法に代わる工程管理方法を記載した。

2.3.P.3.5 にプロセスバリデーション/プロセス評価について示した。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

P.5.1 規格及び試験方法

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.5.2 試験方法(分析方法)

この項には、主に RTRT を行う場合の試験方法について明記した。製剤均一性試験において、素錠主薬含量の測定には NIR により求めた素錠の主薬濃度と素錠の重量を用い、下記の式に従って個々の製剤の含量を算出することを明記した。

個々の製剤の含量(%) = 素錠の主薬濃度(%) × 素錠の質量(mg) / 194(素錠の理論質量, mg)

また、製剤均一性、含量(定量法)及び溶出性については RTRT を行う際のデシジョンツリーを作成した。製剤均一性と含量のデシジョンツリーは兼用とした。デシジョンツリーを作成することによって、「機器に異常があった場合」、「前工程までに RTRT 測定に影響を与える可能性のある逸脱が発生した場合」、「RTRT 測定において規格に不適合となった場合」、「RTRT 予測のための入力パラメータがデザインスペースを満たさなかった場合」等の対応を明確化した。また、RTRT 測定(予測)の結果、規格外または何らかの逸脱が発生した場合、通常試験を行うことができるか否か「リスク評価」を行う必要があり、その点もデシジョンツリーに明記した。

P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

この項には、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。素錠主薬濃度の検量モデルの作成(キャリブレーション)において、初期モデルとしての情報(解析波数領域、スペクトル前処理法、PLS 成分数、重相関係数、予測誤差等)を明記した。国内申請における Module 2 は承認要件ではなく、これらの記載は情報として提示したにすぎない。承認申請書にどのように記載するかについては、今後議論すべき事項としている。

また、検量モデルの検定(バリデーション)においては直線性、真度、精度、範囲及び頑健性について、「方法及び基準」と「結果」を記載した。

P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

この項には、製剤均一性(RTRT)、含量(RTRT)、溶出性(RTRT)の3項目に対して、それらの妥当性を記載した。溶出性(RTRT)において、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、規格の設定方法について議論を重ねた。その結果、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」を設定することとした。一方で溶出率の個々のばらつきについても考察する必要があると考えられたため、「溶出予測式算出のため、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子として中心複合計画に従った実験を行った結果が、いずれの実験点においてもばらつきがXX%以内であったことから、通常試験におけるS2の基準にも十分に適合するものと考えられた」という記載を追加した。

添付文書「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」

素錠の含量はロットあたり200錠測定することから、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い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お荷判定には、EP の Alternative 2 を採用することとした。

C-2. Analytical QbD に関する研究

QbD コンセプトに基づいて分析法を開発した場合を想定し、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)」(添付資料 8)を作成した。報告書は、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(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。

以下に本文書の構成について概略を示す。

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

本年度の研究では、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、作成される研究報告書について、申請資料への適用も考慮しながら、一つの事例として纏めた。作成にあたっては、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、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ことを想定した。

C-3. 管理戦略に関する研究

辞書的な意味から考えると、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実行していく。目標達成過程での状況変化(環境変

化)に応じて作戦の変更を逐次行っていく。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いく。これらが辞書的な意味から思い描かれる戦略のイメージである。

一方、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。

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、ICH Q10 の定義における「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。戦略を「大きな目標を達成するためにスケールの大きな視点で立案される、広範囲な作戦計画、全局的に運用する方法」と捉えた場合、管理戦略の「目標」とはICH Q10 の定義に示されている「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」ことであると理解できる。ICH Q8 2.5 管理戦略の項では、「管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される」とも表現している。

管理戦略が設定された時点、すなわち「計画された管理の一式」が構築されているときには、管理戦略の目標である「製造プロセスの稼働性能及び製品品質の保証」は既に達成されていることが前提となっている。管理戦略を立ててから目標達成(製造プロセスの稼働性能及び製品品質の保証)に向けて実行していくという未来志向型アプローチではなく、製品発売時には製品開発段階及び適格性評価等で構築された管理戦略によって、目標(製造プロセスの稼働性能及び製品品質の保証)は達成されていなければならない。

サクラ開花錠モデルモックでは、工業化研究のプロセスを経て構築された商業生産開始時段階の管理戦略を承認申請書(モジュール2)に記載している。

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

ず ICH Q8 の中に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。ICH Q10 の定義における管理戦略は、定義にあるように「製造プロセスの稼働性能を保証する」ことから、プロセスバリデーション実施以降の商業生産開始時点以降のものを指す。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。

また、「製品及び製造工程の理解」に「最新の(current)」が加えられていることにも注目すべきである。「最新の(current)」とは、常に更新される(update)ことを意味している。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。すなわち理解度が 100%に到達することではなく、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(添付資料9)として取り纏めた。

D. 考察

D-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。英語翻訳版も作成したが、これは広く海外からもパブリックコメントを募集するためであり、欧米における申請に用いることを目的とはしていない。また、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

いが異なる旨も明記する必要があると考えた。例えば、NIR に関して、本モック中に機種や機器メーカー名も記載しているが、あくまでも初期モデル作成時の機種、機器メーカーを記載しているにすぎず、モデルメンテナンスの中で機種やメーカーを変更する可能性もある。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。しかしながら、「性状」や「確認試験」も製剤の CQA ではないかという意見が出たことから、再検討を実施した。例えば「確認試験」については、大きな GMP 上の逸脱がない限り、通常は達成されるものであるため、リスクが小さいという見方ができる一方で、製品という大きな意味では CQA であると考えられた。結論として「性状」や「確認試験」といったリスクが小さいと考える項目についても、全て CQA と定義づけるべきであると考えた。その理由として、例えば工場を変更した場合でも CQA というフラグを立てておくことで、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。言い換えると、同じ CQA と定義した品質特性でも、その Criticality の程度には差があることから、その旨を説明する必要があるという

結論に至った。

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 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Drug Product Technical Group (DPTG) より発表されている論文[10]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。また、Moheb 博士らとの意見交換会(添付資料 1)において、CMA は初期の ICH-WG で新規用語の導入反対により中間体(中間製品)の CQA という用語に置き換えられたが、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。

CMA という用語は FDA が発表した論文[11]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。また、Q11 作成時の Q-IWG で本用語の使用に対して反対があったことも鑑みて、昨年度においては本用語の代替となる用語を模索していた。今年度も、引き続き代替となる用語について検討を重ねていたが、2014 年に CDER から投稿された Review article[12]の中で CMA という用語が広義の意味で使用されており、本モックでの中間品の重要特性という意味も含まれていた。また、Q11 作成時の議論では、あまり定義をはっきりさせない状態で、CMA という新しい用語を使用しようとしたため、Q-IWG において反対されたことが判明した。本モックでは CMA という用語をしっかりと定義した上で使用していることから、明確な説明

を加えることで使用することは可能であると考察した。

その後、入手したパブリックコメントにおいて、CMAというICH用語では無い用語を使用することへの違和感を訴えるコメントがあった。研究班で検討した結果、CMAという用語は変更しないこととし、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 FMEA を採用し、重大性、発生確率及び検出性を定義している。RPN (リスク優先数) は重大性、発生確率及び検出性の積であることを明記した。また、それぞれの項目の定義については M3 にて明記する方針とした。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 (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」という共通認識もあった)。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。詳細は管理戦略グループからの報告に記載されるが、結論として本モックには「開発初期段階の知識の蓄積が乏しい段階では、リスクの重大性を想定しかねる項目について重大性のスコアは「高い」と仮定する。開発が進むにつれ新たな知識が蓄積されることにより、リスクの重大性を正確に把握することができる。こうした開発の流れの中で、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。

Module 2.3 モック上では RPN40 以上を高リスク、20 以上 40 未満を中リスク、20 未満を低リスクとして、リスクアセスメントに基づいた戦略を構築した。

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。本モックでは造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP であるスプレー速度へフィードバックすることで、適切に CMA を制御する戦略を採用している。スプレー速度に関しては、造粒粒子径に与える影響度が大きく、フィードバックするパラメータの対象であることから、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と考えられた。一方、給気風量と給気温度については CMA 造粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR (Proven Acceptable Range) が確保されていること、上述した 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 CPP ではないかと考えられた。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とから、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[13]。一方で溶出率の個々のばらつきについても考察する必要があると考えられたため、「溶出予測式算出のため、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子として中心複合計画に従った実験を行った結果が、いずれの実験点においてもばらつきがXX%以内であったことから、通常試験におけるS2の基準にも十分に適合するものと考えられた」という記載を補う必要があると判断した。

D-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、開発中に得られた分析法の性能に影響を及ぼすパラメータに関する知見を共有することが可能となった。その結果、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と共に、その性能を維持するための重要な特性やパラメータに対して取られたアプローチ、及びそれらの管理について理解することができるようになった。これは、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。審査側にとっても、分析法の重要特性や重要パラメータを容易に理解することが可能となり、申請者によるそれら重要特性や重要パラメータの管理方法を効率的に評価することが可能となるものと期待される。

分析法の性能の検証に関しては、開発された分析法が意図した目的に合うものかを検証する点において、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作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。分析法の性能の検証に際しては、規定されたATPに基づいてICH Q2(R1)で示されている分析能パラメータが適宜選択されている。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。

その他、分析法が意図した性能を維持していることを日常的に保証、検証するための手段として、システム適合性試験を管理戦略として位置づけて記載をしている。これには、開発中に得られた知識に基づくリスクアセスメントの結果及び分析法バリデーションの結果が反映されている。分析法の性能を日常の運用のなかで検証し、分析法が意図した目的に合うことを、より確実に保証することを目的に、標準サンプルを用いた分析法の性能の検証を提案しており、従来型のシステム適合性試験よりも補強された内容をとなっている。開発された管理戦略は、分析法が運用される中で蓄積される経験と知識に基づき、継続的に見直され、必要に応じて分析法自体の改良及び変更にも繋がるものと期待される。

D-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。ICH Q10の定義で「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」と表現され、かつICH Q8 2.5管理戦略の項で「要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される」とされている

管理戦略は、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。また、ICH Q7で示されるプロセスバリデーションは、対象となる工程(その時点でベストと判断した製造条件等)に再現性があるかどうかを検証する行為であるため、同様に時間軸のないスナップショットであると言える。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つ。管理の一式(管理戦略)は、研究部門から生産部門への技術移転後、プロセスバリデーションで検証されることになる。その後、バリデートされた工程が維持されているか生産部門によって確認されて行く。生産部門による維持の確認過程及び継続的改善の結果、管理の頻度や製造条件の一部を変更する可能性が出てくる。その際には、変更マネジメントの一環としてプロセスバリデーションが実施される。管理戦略の手順はバリデートされていることが前提であることを考えると、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」と表現できる。

なお、FDAのガイドライン(Guidance for Industry, Process validation: general principles and practices, January 2011)では、プロセスバリデーションは限定されたロット数で完遂できるプログラムではなく、製品開発から製品の終結にわたるライフサイクルを通じた品質制御のプログラムとして述べられている。FDAのガイドラインで示されるプロセスバリデーションの場合は、「管理戦略のライフサイクルマネジメントのモデルの一例」と捉えるのが妥当と考える。

研究部門は管理戦略を構築後、承認申請書に文書として落とし込むことができるが、技術移転を受けた生産部門は、その管理戦略をどの文書に落とし込めば良いのか明確になっていない。現状、PIC/S GMPガイドライン、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いに

ついて」には、管理戦略という用語は出現していない。GMP事例集(2013年版)には回答に「管理戦略」の用語が使用されているが、詳細な説明は無い。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も、例えば、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られる。

E. 結論

E-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. 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