

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)  
分担研究報告書

原薬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 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 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) は、医薬品規制に品質システム (PQS) の概念を導入し、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保証システムを導入し、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) による製造プロセス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、変異原性不純物 (ICH M7) や元素不純物 (ICH Q3D) に関するガイドラインが新たに作成、合意 (Step 4) され、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、科学的な品質保証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。

本研究では原薬を対象とし、原薬のプロセス開発及び引き続き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、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. 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

医薬品のライフサイクルの概念は、製品と製造プロセスの開発、商業生産工程の適格性確認及び商業生産の間における製造工程の管理できた状態 (State of control) を維持することをリンクさせ、有効なプロセスバリデーションは、医薬品の品質を保証することに大いに貢献する。品質保証の基本原則は、意図する目的を満足する医薬品を製造することであり、製品を販売している限り、プロセスの管理できた状態を維持する必要があることから、

製品ライフサイクルを通じたバリデーションが求められている。品質実施作業部会（ICH Q-IWG）が作成した質疑応答集（以下、質疑応答集）では、プロセスバリデーションのライフサイクルを、工程デザイン（Process Design）、工程の適格性確認（Process Qualification）、日常的工程確認（Ongoing Process Verification、以下 Ongoing PV）と定義している。

本研究では、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具体的に何を評価するのかを検討するとともに、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明らかにすることを目的とした。

## 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

不純物は医薬品の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる重要品質特性（potential CQA）の主要な項目である。変異原性不純物ガイドライン（ICH M7）は2014年6月23日に、また、元素不純物のガイドライン（ICH Q3D）は2014年12月16日に Step 4 文書が合意され、現在、各極規制への取り込みが行われている。従来の品質ガイドラインは市販後の医薬品の品質を対象としているのに対して、変異原性不純物に関しては、治験段階からの管理を求めているところに特徴がある。

ICH M7 ガイドラインが発行された後は、このガイドラインに基づき治験薬の変異原性不純物に関する管理を規制当局に報告することが想定されるため、ICH M7 に対応し、規制当局に提出する治験薬の品質情報の種類と程度及びその提出方法に関して検討する必要がある。

本研究では、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。

### 分担研究報告書 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

##### 研究協力者

長谷川 隆 大塚製薬(株)  
中村 博英 合同酒精(株)  
長山 敏 ファイザー(株)  
鷲見 武志 住友化学(株)  
小紫 唯史 塩野義製薬(株)

木田 仁史 旭化成ファーマ(株)  
高木 和則 医薬品医療機器総合機構  
鈴木 浩史 医薬品医療機器総合機構  
山田 純 ファイザー(株)  
黒田 賢史 武田薬品工業(株)  
寶田 哲仁 持田製薬(株)

井上 圭嗣 グラクソ・スミスクライン  
(株)  
 小林 健介 (株)トクヤマ  
 岸本 康弘 日本ベーリンガーインゲル  
 ハイム(株)  
 蒔井 武 日本新薬(株)  
 仲川 知則 大塚製薬(株)  
 林 明広 アステラス製薬(株)  
 米ノ井 孝輔 アステラス製薬(株)  
 井口 富夫 財)ヒューマンサイエンス振  
 興財団  
 福地 準一 医薬品医療機器総合機構  
 森岡 建州 医薬品医療機器総合機構  
 安藤 剛 医薬品医療機器総合機構  
 森末 政利 医薬品医療機器総合機構  
 松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構  
 大野 勝人 医薬品医療機器総合機構  
 岸岡 康博 医薬品医療機器総合機構  
 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所  
 (敬称略、順不同)

## A 研究目的

医薬品のライフサイクルの概念は、製品と製造プロセスの開発、商業生産工程の適格性確認及び商業生産の間における製造工程の管理できた状態 (State of control) を維持することをリンクさせ、有効なプロセスバリデーションは、医薬品の品質を保証することに大いに貢献する。品質保証の基本原則は、意図する目的を満足する医薬品を製造することであり、製品を販売している限り、プロセスの管理できた状態を維持する必要があることから、製品ライフサイクルを通じたバリデーションが求められている。品質実施作業部会 (ICH Q-IWG) が作成した質疑応答集では、プロセスバリデー

ションのライフサイクルを、工程デザイン、工程の適格性確認、日常的工程確認 (Ongoing PV) と定義している。

本研究では、原薬の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具体的に何を評価するのかを検討するとともに、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明らかにすることを目的とした。

## B 研究方法

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を行うために、今年度は以下のことを実施した。

### 1. ICH Q11 及び Q10 からのライフサイクルマネジメント

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 (添付資料 - 1)。

### 2. 外資系企業の事例紹介

グラクソ・スミスクライン株式会社の Lindsay Wylie 博士より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 (添付資料 - 2) の紹介があり、質疑応答を行うとともに、3-Stage Lifecycle Approach を適用した日本申請事例の内容 (添付資料 - 3) について確認した。

### 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の内容について確認した(添付資料 - 4)。なお、本添付資料に関しては、駒形氏から掲載許可を頂いた。駒形氏並びに関係者に深謝するものである。

#### 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具体的に何を評価するのか、そして日常的工程確認(Ongoing PV)にどのようにリンクさせていくのかについて検討するために、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(添付資料 - 5)。

### C 研究結果

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

Q11 には、「Q10 で記述された品質システムの要素及び経営陣の責任は、製品ライフサイクルの各段階における科学及びリスクに基づく取り組みを推奨するものであり、それによりライフサイクルの全期間にわたり継続的改善を促進する」と述べられており、原薬の製造工程の開発と改善が初回申請までの活動ではなく、製品ライフサイクルの商業生産段階においても継続する活動であることを示している。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 ~ 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。

商業生産段階以降に関連するプロセスバリデーションのライフサイクルの段階として、日常的工程確認(Ongoing PV)が質疑応答集に解説されているが、ここでは、「継続的モニタリングにより、さらに、工程の一貫性の実際の保証水準を示し、製品の継続的改善の根拠を提示する可能性」が示される。このモニタリングの概念は、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)として提示される。管理できた状態の維持の確立には、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に対する実効的なモニタリング及び管理システムを開発、運用することがQ10 には求められており、Q10 の 3.2.1 項にこのモニタリングシステムと管理戦略との関連性が示されている。医薬品開発段階でのモニタリングシステムは管理戦略の確立に用いられるが、確立した管理戦略に対し、そこから得られたデータや情報といわれるレベルのものを分析・評価する知識管理(Q10, 1.6.1)の概念が継続的改善のために必要とされる。一方、苦情・回収・逸脱等の内外情報からのフィードバックも求めら

れる。このように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が PQS の要素の一つであるモニタリングシステムの位置付けと言える。

以上のように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 “Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management”) となる。

## 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

この企業では、FDA プロセスバリデーション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、次の 3 つのステージから成るアプローチを採用しており、これを 3-stage Lifecycle Approach と称している。

- 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。リスクアセスメントでは、欠陥モード影響解析 (FMEA) を用いて CQA に影響を及ぼす工程リスクを特定し、管理戦略では、重要工程パラメータ (CPP) 及び各種 CQA の目標値 / 許容幅を規定し、モニタリング及び傾向分析の要件を設定している。

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 2 ステージ開始前に、製造工程及びその管理戦略を定義し、使用予定の設備、システム又は装置の適格性評価を完了させている。また、製造工程の稼働性能の判定基準として、管理戦略に定めた限度範囲内で工程操作が行われていること及び工程が CQA を満たす物質を一貫して製造することをあらかじめ定めている。決定した管理戦略の頑健性を示すために必要最小限のロット数を設定し、必要に応じて製造する臨床試験製剤、安定性試験用製剤、または市販予定製剤用ロットも工程の適格性確認の評価対象としている。これらは、バリデーションマスタープラン (以下、VMP) として文書化されている。

第 2 ステージとして、製造キャンペーン毎

にバリデーション実施計画書及び報告書が作成されており、製造キャンペーンは、開発状況に応じて、単一または複数となっている。第 2 ステージの間は、キャンペーン毎に変更管理、逸脱管理が行われ、必要に応じて、VMP の更新も行われている。商業生産用の管理戦略に対し、対象となるロットすべてが評価され、最終的な管理戦略が決定されている。これらはバリデーションサマリーレポートとして文書化され、第 2 ステージを完了する

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。商業生産開始初期は、可能であれば統計的な工程管理水準を設定するなどし、第 2 ステージでは評価対象としなかったリスクの低い項目も監視するため、より詳細なモニタリングを実施している。計画された変更は、リスクに基づくアプローチにより、製品品質への影響の大きさ、リスクを評価し、管理戦略への影響に応じて、バリデーションの要否を含めた変更に必要な活動方針が決定され、変更管理システムを通じて実行されている。

## 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

この企業では、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、第 2 ステージの活動内容が承認前 GMP 査察において受け入れ可能であ

るか、また、可能である場合、こういった情報を提出することが求められるかを、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。原薬については、製剤の目標製品品質プロファイル (QTPP) を達成するために必要となる原薬 CQA を特定し、当該原薬 CQA を実現するための製造工程を設計し、管理戦略を構築している。これら第 1 ステージの詳細は、コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の S.2.6 項に詳述し、決定した管理戦略の構成要素は、それぞれ S.2.2 項、製造方法及びプロセス・コントロール、S.2.3 項、原材料の管理、S.2.4 項、重要工程及び重要中間体の管理、並びに S.4 項、規格及び試験方法に記載している。

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が実施され、更新によって起こりうる潜在的影響が特定され、更新後の管理戦略においても、意図した製品品質に影響を及ぼさないことが確認されている。また、工程の逸脱に関しても、管理戦略及び製品品質への影響を評価し、必要なすべての是正措置を完了させている。更新された管理戦略に基づく 2 回目の製造キャンペーンの結果、工程

が適切に設計され、管理戦略が意図した製品品質の達成に有効であることを確認したことから、当該管理戦略により工程の適格性確認が完了したとしている。

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、必要なロット数、製造スケール及び製造キャンペーン中に得られる工程知識などが製造キャンペーン毎に異なるが、仮に第 2 ステージ中に管理戦略に変更が生じて、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」の紹介があった。スライド前半はプロセスバリデーション概説として Ongoing PV を紹介しており、後半ではサクラミル原薬 S2 モックを題材として架空の Process Performance Qualification(PPQ)及び Ongoing

PV を実施するシナリオを提供している。

### 4. 工程デザインで得られた知識の展開

Q11 にはプロセス・バリデーション/プロセス評価の一般原則が示されているが、具体的に何をモニタリングすべきかについては記載されていない。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 には、バリデーションで検証/モニタリングが必要な具体的な要素が示されている。また、改定予定の EU-GMP Annex 15 には、上記の要素の他にクリティカルでない品質特性/工程パラメータ(non-critical QA/ non-critical PP)が追加されている。

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す。

- 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

上記の項目をもとに、サクラミル原薬 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。

## D 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。管理戦略は医薬品開発において開発・確立するものであるが、これは製造プロセスの稼働性能及び製品品質を維持管理するための機能としての位置付けにあり、継続的改善に繋げるためには、この機能に対して、得たデータや情報を分析・評価する作業が必要となる。管理戦略の機能にこの分析・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ことを認識しなければならない。

#### 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

Q10 に記載する知識管理のもととなる知識は、Q8 や Q11 で述べる知識から由来しており、科学に基づく品質マネジメントシス

テムを達成するための因子となる。知識は、製品ライフサイクルを通じたあらゆる活動から得られることから、知識管理の体制を整備することは、PQS や GQP、GMP に関わる体制を総合的に整備することを意味する。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える。

#### 承認後変更マネジメント

商業生産段階での継続的改善をみた時に、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、関連する ICH ガイドラインの性質(製品ライフサイクルの医薬品開発に関わるもの)から、この点の議論を深める必要があり、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。日本のバリデーション基準では、Ongoing PV については「日常的な工程確認」という用語だけが示されているが、その具体的な内容については示されていない。日本のバリデーション基準の「日常的な工程確認」が求めていることや Q11 のライフサイクルマネジメントが求めていることを整理する必要がある。PPQ( Stage 2 ) と Ongoing PV ( Stage 3 ) で、ルーチンの確認項目 ( モニタリング ) に加えて何をモニタリング / サンプルングして検証するのかが重要だと考えられる。例えば、CQA に設定しなかった不純物であれば、開発段階と同様に無視できるリスク ( negligible risk ) であることが確認できれば、モニタリングをやめることができそうである。

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 のバラツキが少なく、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規制の弾力性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」だと、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 ( 変異原性不純物、元素不純物、残留溶媒等 ) 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。少なくとも原薬の品質に影響を与える可能性がある品質特性 / 工程パラメータで良いと考えられる。

平成 23 年度の本研究班の報告 ( サクラミル原薬 S2 モック ) においても、ICH Q11 ( 原薬の開発と製造 ) に基づく規制の弾力性を期待する提案を盛り込んできた。具体的には、品質リスクマネジメントに基づく管理戦略を受け入れ、プロセスパラメータ ( PP ) における変更管理水準の弾力性を議論してきた ( 例えば、重要工程パラメータの取り扱いに関して、一部変更承認申請事項ではなく軽微変更届出事項も許容される事例 ) 。ただし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た。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としたい。

## E 結論

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、Q9、Q10、Q11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、サクラミル原薬 S2 モックの内容を用いて整理した（添付資料 - 5）。

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。

## 参考文献

- ・ 分担研究報告書 2 に記載

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

- ・ 分担研究報告書 2 に記載

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 分担研究報告書 2

### 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

#### 研究協力者

長谷川 隆	大塚製薬(株)
中村 博英	合同酒精(株)
長山 敏	ファイザー(株)
鷲見 武志	住友化学(株)
小紫 唯史	塩野義製薬(株)
木田 仁史	旭化成ファーマ(株)
高木 和則	医薬品医療機器総合機構
鈴木 浩史	医薬品医療機器総合機構
山田 純	ファイザー(株)
黒田 賢史	武田薬品工業(株)
寶田 哲仁	持田製薬(株)
井上 圭嗣	グラクソ・スミスクライン (株)
小林 健介	(株)トクヤマ
岸本 康弘	日本ベーリンガーインゲル ハイム(株)
薙井 武	日本新薬(株)
仲川 知則	大塚製薬(株)
林 明広	アステラス製薬(株)
米ノ井 孝輔	アステラス製薬(株)
井口 富夫	財)ヒューマンサイエンス振 興財団
福地 準一	医薬品医療機器総合機構
森岡 建州	医薬品医療機器総合機構
安藤 剛	医薬品医療機器総合機構
森末 政利	医薬品医療機器総合機構
松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
大野 勝人	医薬品医療機器総合機構
岸岡 康博	医薬品医療機器総合機構
坂本 知昭	国立医薬品食品衛生研究所 (敬称略、順不同)

#### A 研究目的

不純物は医薬品の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる重要品質特性 (potential CQA) の重要な項目である。化学薬品では不純物として、有機不純物 (遺伝毒性 (変異原性) を有する不純物を含む) 、無機不純物 (例えば、元素残留物) 及び残留溶媒を含む。これらの不純物のうち、有機不純物については、新有効成分含有医薬品のうち原薬または製剤の不純物に関するガイドライン (Q3A、Q3B) が制定されている。一方、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、その強い毒性から新たに変異原性不純物や元素不純物についても ICH (M7 及び Q3D) で議論され、Step 4 文書として合意されて各極規制への取り込みが行われている。また、残留溶媒については、既に ICH ガイドライン (Q3C) が制定されているものの、Class 1 溶媒は変異原性不純物や元素不純物と同等レベルの強い毒性があるため、同様な管理が必要である。

上記の新たな不純物の中から、特に緊急性の高い変異原性不純物及び元素不純物の研究を行った。EU では、既に変異原性不純物のガイドラインが制定され、米国でもドラフトガイダンスが発行されている。また、ICH においても変異原性を有する不純物ガイドラインの策定に向けた議論が行われている。これらの規制の特徴は、適用範囲が市販製品のみならず臨床開発で用いる治験

薬にも適用されることである。本邦においては、変異原性不純物に関するガイダンスはなく、ICH M7 ガイドラインが公布された場合に備え、変異原性不純物そのものの理解を広める活動や治験薬に混在する変異原性不純物に関する評価システムの検討/構築が必要であると考えられる。

本研究では、ICH 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、昨年度に作成した治験届モック（案）に変更内容を反映させて最終化した。あわせて、ICH Q3D ガイドライン Step 4 文書を解析し、Q3D ガイドラインに対応した新薬の承認申請資料における元素不純物を含めた不純物の管理戦略の事例を作成し、本邦における ICH M7 及び ICH Q3D ガイドラインに対応した治験薬及び新薬の高リスク不純物の管理戦略と行政当局への申請のあり方を取り扱うことを目的とした。

## B 研究方法

治験届モック（案）を最終化させるために、今年度は以下のことを実施した。

### 1. 事例の追加

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。

### 2. ICH 即時報告会

ICH 即時報告会の発表内容について確認を行った。

#### ・第 30 回 ICH 即時報告会

- ・ M7：DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理
- ・ Q3D：金属（元素）不純物

#### ・第 31 回 ICH 即時報告会

- ・ Q3D：元素不純物

### 3. Step 4 文書の内容の確認

ICH 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。

### 4. 治験届モック（案）の最終化

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。

## C 研究結果

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。

本研究で作成した治験届モック（ICH M7 Step 4 対応版）を添付資料 - 6 及び添付資料 - 7 に示した。本治験届モック作成の留意点を下記に記載する。ケース 1 から 3 までは平成 24 年度報告書に記載した事項であるが、ケース 4 の追記に合わせて再掲するものである。

本モックは、先行する厚生労働科学研究班の前年度までの成果である原薬開発のモック「サクラミル原薬 S2 モック」のシナリオを準用した。ICH M7 ガイドラインでは、臨床開発における治験薬中に混在する変異

原性不純物の管理を治験薬の投与期間に応じて4段階(1ヵ月以下、1~12ヵ月、1~10年、10年を超える場合)に区分している。また、14日以内の第I相臨床試験については、代替アプローチも適用できるとしている。本モックは、その区分のうち、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：投与期間14日以下、ケース：投与期間1ヵ月以下、ケース：投与期間1年以下)を作成した。サクラミル原薬 S2 モックのシナリオでは、原薬の製造プロセスは開発段階に応じて改良され、開発初期にはルート A が採用され、次いでルート B に変更され、市販薬はルート C が用いられている。治験届モックのケース、は、初回の治験届を提出する際のことを想定しており、ルート A のシナリオを前提にして構築した。また、開発中期における製造方法変更時の事例(ケース)はルート B のシナリオを、新薬の承認申請時における事例についてはルート C のシナリオを前提にして構築した。

それぞれのケースに関して、留意点を記載する。なお、(定量的)構造活性相関法((Q)SAR法)による変異原性の予測は実際に実施した結果でなく、想定結果を記載した。

ケース：

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、ICH M7 ガイドラインの定義に従い、Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。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。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、本ケース(14日以下の第一相臨床試験)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

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。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が、ハザード評価の主な対象となった。計画されている一日最大投与量(MDD)が100 mg、許容摂取量(AI)として120 µg/day を使用すれば、許容限度は0.12%であり、通常の種類物質の試験方法で対応が可能であるが、一日最大投与量が増加すれば、検出感度を上げた試験方法が必要となるだろう。

ケース

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。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が、ハザード評価の主な対象となった。計画されている一日最大投与量(MDD)が 100 mg、許容摂取量(AI)として 20 µg/day を使用すれば、許容限度は 0.02%であり、通常の類縁物質の試験方法では対応が困難であると考えられるため、検出感度を上げた試験方法が必要となるだろう。

#### ケース

本ケース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、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。この例示に際し、1年を超える臨床試験（第2相後期から第3相）を想定した。原薬の製造方法の変更に伴い、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。本ケースでは製造ルートが変更されたため、ハザード評価を行う有機不純物は、最終の原薬以外は変更になっている。また、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物等の構造が特定できたも

のがあれば、(Q)SAR 法を用いたハザード評価を実施する。その他についてはケース 3 とほぼ同様の内容である。

#### D 考察

ICH M7 ガイドラインの状況：米・EU の遺伝毒性不純物ガイドラインをベースに、ICH（日米 EU）の専門家により議論され、2013年1月には ICH M7 ガイドラインの Step 2 文書を公表し、2014年6月には Step 4 文書が合意され、7月に ICH のホームページに公表された。2010年に開催された ICH M7 の kick off から、わずか4年半という短期間で成果であり、本ガイドラインの公布に向けた動きは速い。

EU はすでに遺伝毒性不純物に関するガイドラインを通知するとともに、Q & A も整備している。また、米国もドラフト案の段階であるが、事実上、遺伝毒性不純物に関する規制の取り組みを進めている。このように米・EU では遺伝毒性不純物の理解やその管理戦略が既に浸透しており、また、臨床開発の段階から遺伝毒性不純物を評価するシステムも既に整っている。

一方、本邦においては、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。

添付資料 - 6 の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。今回作成したケース、及びは初回の治験届に含める内容について、弾力的な運用ができるように投与期間に応じて3種類のケースを想定し、米・EU における治験薬に関する文書を参考に CTD 形式で記載した。

ケースは開発の中期において治験原薬の製造方法を変更した際のN回届の添付資料として報告する内容について、初回からの連続性があるように記載した。

また、承認申請時におけるケースでは、変異原性不純物の管理戦略の妥当性を説明するには、変異原性不純物以外の不純物の記載があったほうが、合理的な説明や理解が容易になるとの判断から、かなり詳細に不純物の解析結果が記載されている。加えて、一部の残留溶媒や元素不純物についても変異原性不純物と同等レベルの強い毒性を示すことから、開発段階から考慮され

つあるグローバルの潮流を踏まえて本モック(案)に含めた。

報告書を治験届モックも含めて国衛研HPで公開する予定である。

## E 結論

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<sup>\*)</sup>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。

## 参考文献

- ICH Q3A :「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改訂(薬食審査発第 1204001 号、平成 18 年 12 月 4 日付、ICH Q3A(R2))
- ICH Q3B :「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン

- の改定について」の改訂（薬食審査発第 0703004 号、平成 18 年 7 月 3 日付、ICH Q3B(R2)）
- ICH Q3C：医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について（薬食審査発 0221 第 1 号、平成 23 年 2 月 21 日付、ICH Q3C(R5)）
  - ICH Q3D ステップ 2 文書：「医薬品の金属不純物ガイドライン（案）」に関するご意見・情報の募集について、平成 25 年 10 月 4 日付
  - ICH Q3D ステップ 4 文書：GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D, Current Step 4 Version dated 16 December 2014
  - ICH Q8 (R2)：製剤開発に関するガイドラインの改定(薬食審査発 0628 第 1 号、平成 22 年 6 月 28 日付)
  - ICH Q9：品質リスクマネジメントに関するガイドライン（薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻発第 0901005 号、平成 18 年 9 月 1 日付）
  - ICH Q10:医薬品品質システムに関するガイドライン(薬食審査発 0219 第 1 号、薬食監麻発 0219 第 1 号、平成 22 年 2 月 19 日付)
  - ICH Q11：原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドライン(薬食審査発 0710 第 9 号、平成 26 年 7 月 10 日付)
  - ICH M7 ステップ 2 文書：「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 6 日付
  - ICH M7 ステップ 4 文書：ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK M7, Current Step 4 Version dated 23 June 2014
  - FDA のプロセスバリデーションガイダンス：Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, January 2011, Current Good Manufacturing Practices (CGMP), Revision 1
  - EMA のプロセスバリデーションガイドライン：Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1
  - EU-GMP Annex 15：Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, Qualification and Validation, Brussels, July 2001
  - EU-GMP Annex 15（案）：Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation, Brussels, 6 February 2014, Final Draft for public consultation
  - サクラミル原薬 S2 モック（日本語版）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 平成 23 年度総括・分担研究報告  
書  
(<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>)

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

- ・ 奥田晴宏：国内で流通している医薬品  
におけるサプライチェーンの国際化と  
品質保証，薬剤学 74(5) 341-344 (2014)

- ・ 奥田晴宏，檜山行雄：化学薬品の局方  
収載の現状と課題，レギュラトリーサ  
イエンス学会誌 4(2) 139-147 (2014)
- 学会発表等
- ・ 奥田晴宏，品質管理戦略の国際動向に  
対応した日局の取り組み，日本薬剤学  
会 第 39 回製剤・創剤セミナー（2014  
年 7 月）
  - ・ 化学医薬品の品質に関する今後の展望  
医薬品次世代リーダーのための品質分  
野特別講座，レギュラトリーサイエン  
ス財団エキスパート研修会 特別コー  
ス（2014 年 9 月）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし