

201427026B

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 24-26 年度 総合研究報告書

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 24-26年度 総合研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 27 (2015) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

3 1

III. 研究成果の刊行物・別刷

3 3

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)
総合研究報告書

医薬品のライフサイクルを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

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を解決することを目的とする。具体的には、I. 高リスク不純物 (変異原性不純物及び元素不純物) の管理、II. スケール非依存的パラメータを用いた製造プロセスの記述、およびIII. 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の3つの課題に取り組んだ。

I に関しては、ICH で実施されている遺伝毒性不純物に関するガイドライン (M7) の議論の進展に合わせて、①米・EU における遺伝毒性不純物ガイドラインの解析、②ICH M7

ガイドライン Step 2 文書の解析と翻訳および③ICH M7 ガイドラインに対応した治験薬の遺伝毒性不純物の管理戦略と規制当局への申請のあり方を実施あるいは検討した。③に関してはサクラミル原薬 S2 モックのシナリオを準用し、ICH M7 ガイドラインの治験の区分に応じて 3 種類の投与期間を想定し、それぞれの治験に必要な遺伝毒性不純物の管理戦略並びに製法変更を実施した場合の管理戦略を構築し、規制当局に提出する治験届のモック（案）を作成した。

II に関しては、攪拌プロセスを題材として、製造プロセスをより科学的かつ合理的に製造販売承認申請書の製造方法欄に記載をする方策を検討することを目的とした。原薬の製造量はそのライフサイクルに応じて変動するために、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力（Pv 値）で攪拌プロセスを記述することの妥当性を検討するとともに、Pv 値を用いて、製造する際に必要とされる規制文書（承認申請書、承認申請書添付資料、製品標準書）の記載案を作成した。

III 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）に関連付ける方策に関して明らかにした。

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

製剤に関して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、I サクラ開花錠モック作成、II Analytical QbD に関する研究、III 管理戦略に関する研究の 3 つの課題に取り組んだ。

I に関しては 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。これらの結果を元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。モック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行った後、最終版のモックを完成させた。

II に関しては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。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。また、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。

Ⅲに関し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、バリデーション基準改訂の論点をまとめ、GMP 事例集改訂案作成に貢献した。複雑にからむ用語や概念を整理し、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、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。また、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

板倉 正和 塩野フィネス(株)
中村 博英 合同酒精(株)
木田 仁史 旭化成ファーマ(株)
鷺見 武志 住友化学(株)
岸本 康弘 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

研究協力者 (順不同)

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
長谷川 隆 大塚製薬(株)
黒田 賢史 武田薬品工業(株)
寶田 哲仁 持田製薬(株)
長山 敏 ファイザー(株)
山田 純 ファイザー(株)
常松 隆男 (株)トクヤマ
小林 健介 (株)トクヤマ
井伊 斉昭 セントラル硝子(株)

小紫 唯史 塩野義製薬(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)
井上 圭嗣 グラクソ・スミスクライン(株)
井口 富夫 (財)ヒューマンサイエンス振興財団
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
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

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)
 仲川 知則 大塚製薬
 長嶋 孝司 医薬品医療機器総合機構
 新妻 亮直 福島県
 長谷川高之 武田薬品工業(株)

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

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)
 伊藤 雅友 第一三共(株)、製機学会
 今井 昭生 エーザイ(株)
 上田 博文 医薬品医療機器総合機構
 大久保恒夫 大阪医薬品協会
 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)
 尾山 和信 医薬品医療機器総合機構
 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
 佐野 明子 大阪府
 志岐久美子 医薬品医療機器総合機構
 嶋田 慎一 大阪府
 清水 慎也 静岡県
 新出 敏視 大阪府
 菅谷 貴紀 大阪医薬品協会
 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

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
 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
 丸山 俊夫 グラクソ・スミスクライン(株)
 馬渡 俊輔 大日本住友製薬(株)
 三浦 剛 ブルコーオプティクス(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
 森末 政利 医薬品医療機器総合機構
 山下 恭示 日本製薬工業協会
 渡部 知行 第一三共(株)

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)に基づき、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、3つの課題、I. 高リスク不純物（変異原性不純物及び元素不純

物）の管理、II. スケール非依存的パラメータを用いた製造プロセスの記述、および III. 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に関して取り組んだ。

I に関しては、ICH で実施されている遺伝毒性不純物に関するガイドライン (M7) の議論の進捗に合わせて、①米・EUにおける遺伝毒性不純物ガイドラインの解析、②ICH M7 ガイドライン Step 2 文書の解析と翻訳および③ICH M7 ガイドラインに対応した治験薬の遺伝毒性不純物の管理戦略と規制当局への申請のあり方を実施あるいは検討した。③に関してはサクラミル原薬 S2 モックのシナリオを準用し、ICH M7 ガイドラインの治験の区分に応じて3種類の投与期間を想定し、それぞれの治験に必要な遺伝毒性不純物の管理戦略並びに製法変更を実施した場合の管理戦略を構築し、規制当局に提出する治験届のモック（案）を作成した。

II に関しては、攪拌プロセスを題材として、製造販売承認申請書の製造方法欄に製造プロセスをより科学的かつ合理的に記載をする方策を検討することを目的とした。

原薬の製造量はそのライフサイクルに応じて変動するために、スケール依存的なパラメータで製造方法を承認申請書に記述すると変更の際に薬事規制の対象となり、作業が発生する。そこで、攪拌操作を対象に、回転数の代わりにスケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力 (Pv 値) を用いて拡散プロセスを管理することの可能性を検討した。さらに、Pv 値を用いて、攪拌プロセスを管理した際の製造する際に必要とされる規制文書（承認申請書、承認申請

書添付資料、製品標準書)の記載案を作成した。

Ⅲ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)に関連付ける方策に関して明らかにした。

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

製剤に関しては製剤に関して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、Ⅰ. サクラ開花錠モック作成、Ⅱ. Analytical QbDに関する研究、Ⅲ. 管理戦略に関する研究の3つの課題に取り組んだ。

Ⅰに関しては、QbD手法による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原因として、ICH Q8 (R2)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。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モックアップCTDを作成することとした。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。

Ⅱに関しては、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、すでに欧米では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が進んでおり、本研究では、我が国において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。

Ⅲに関しては、QbDアプローチにより開発した製品に対して、製品ライフサイクルを通じた管理戦略はいかにあるべきかを考察することにある。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。本研究では、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する。また同時に、本検討内容を GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業へ反映することを重要な目的とする。

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 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

ICHM7 ステップ 4 文書（ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK ; http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf）並びに Q3D ステップ 4 文書（GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES;http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf）を参照するとともに、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。

B-1-2 スケール非依存的パラメータを用いた製造プロセスの記述

Pv 値に関してプレゼンテーションを協力研究者から受けたのちに、規制に与える影響を考察した。考察に際しては、Q8, Q11 ガイドラインおよび「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針（PtC）を参考とした

B-1-3 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

外資系企業におけるプロセスバリデーションの QbD Implementation Approach の内容と 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検討し、工程デザインで得られた知識の展開に関しては、FDA の PV ガイダンス、EMA の PV 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-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

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、CTD Module 2.3 の項目についてドラフト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。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。議論の過程において、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を行った。

B-2-2. Analytical QbD に関する研究

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を行うと共に、具体的な事例を検討し、最終的には QbD コンセプトを取り入れて開発された分析法の開発に関する報告書の作成を検討した。

分析法への QbD コンセプト適用に関して、以下の点について議論を行った。

- ① 目標分析法プロファイル（Analytical Target Profile, ATP）コンセプトの適用
- ② リスクアセスメント手法の活用
- ③ 分析法因子の検証と Method Operable Design Region（MODR）
- ④ 管理戦略
- ⑤ 製品ライフサイクルマネジメントと分析法の継続的改善

これらの議論の結果を元に、以下の手順で報告書に相当する文書を作成した。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。

B-2-3. 管理戦略に関する研究

管理戦略の概念整理と課題においては、管理戦略及び process verification（PV）並びにそれらと製品ライフサイクル概念の整理に際して、Q-IWG の Q&A 及び PtC 並びに FDA、EMA の PV に係るガイドライン、Q8～Q10、サクラ錠 P2 モックアップを精査することによって進めた。また、GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業においては、上記ガイドライン等における PV への国際的期待を確認し、同時にバリデーション基準案及び事例集に収載すべき論点を整理するため、平成 17 年施行のバリデーション基準の問題点を抽出した。管理戦略の概念整理において、一般的に使用されている辞書的な意味の「戦略」と ICHQ10 の定義の比較を行い、ICHQ10 の定義の解説を行った。

C 研究結果

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 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には CMC (chemistry, manufacturing, and control) 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るものと考えられる。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。

すでに米・EU では遺伝毒性不純物ガイドラインが公表・運用されており、それらガイドラインの解析の解析を行った。そのうえで、研究開始当時公表されていた ICH M7 ガイドライン Step 2 文書の解析を行い、その結果を翻訳案として報告書に纏めた。それらの成果をもとに、治験届モック案を作成した。

本モックでは、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 ヶ月以下、ケースⅢ：投与期間 1 年以下）、およびケース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、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）。

承認申請時における総合的な不純物の管理戦略の構築事例を作成した。ICH Q3D ガイドライン案に従って原薬の金属不純物のリスクアセスメントの事例についても検討を行い、ドラフト案を例示した。

C-1-2 スケール非依存のパラメータを用いた製造プロセスの記述

1. スケール非依存のパラメータによる攪拌操作の記述

Pv 値を用いた攪拌操作の記述

化学工学的には、スケールアップを行う際には、単位体積当たりの攪拌所要動力である Pv 値を一定と設定して攪拌回転数を算出することが一般的である。装置依存性である攪拌回転数の代わりに、Pv 値そのものを承認申請書に記載することが可能になれば、スケールアップを実施するごとに必要となる規制手続きを削減することができる。

攪拌所要動力とは攪拌翼が流体に対して消費した動力を意味し、幾何学的相似性がある装置間では、単位体積当たりの攪拌所要動力（動力係数、Pv 値）は次式であらわされる。Pv 値が同一であれば、同一の攪拌効率を有することとされている、

$$Pv = Np \rho N^3 d^5 / V$$

Np:動力数(攪拌機の持つ固有値(無次元数))； ρ :液比重；N:攪拌速度；d:攪拌翼スパン；V:液量

上記式を攪拌操作の設計に使用し、例えば実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように工場 A,B の攪拌速度を設定することにより、目的の効率を有する攪拌性能を設定することができる。

2. Pv 値による管理を実施する場合の薬事関連文書

攪拌速度が重要品質特性へ影響を及ぼす場合には、攪拌速度は重要工程パラメータ(CPP)としての取り扱い、将来の製造スケール変更や製造サイト変更に伴う承認後変更手続きにおいて薬事規制上の制約を受けることになる(攪拌速度管理幅について一部変更承認申請手続きの必要性が生じる

可能性がある)。攪拌効率が重要品質特性に影響を及ぼすケースサンプルを作成し、Pv 値による管理を実施する場合に薬事的に必要な関連文書を検討した。

1. ケースサンプルの設定

原薬製造の最終段階では通常、精製と粉碎の工程が実施され、原薬の最終的な品質(不純物や粒度など)が制御される。今回のケースサンプルは以下の条件を想定して設定した。

- ・ 粉碎工程前での粒度制御が重要であり、未粉碎原薬粒径が CQA
- ・ CQA に影響する CPP は、最終精製晶析工程の晶析温度と攪拌効率
- ・ 将来の設備変更及び生産効率向上を考慮し、攪拌効率の制御パラメータとして攪拌速度(回転数)を用いず、Pv 値と晶析温度のデザインスペース(DS)を管理戦略として採用
- ・ 上記条件下における開発研究により、DS の設定が可能となったものとする。
- ・ 粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が 60~140 μ m である時の CPP 許容領域において、Pv 値：350~550W/m³、晶析温度：12~30 $^{\circ}$ C の範囲内の DS で申請する。

Pv 値を用いて管理する製造プロセスを承認申請し、製造する場合に必要とされる文書(承認申請書、製造承認申請書添付資料、製造標準書)に記述すべき事項案を作成した。

C-1-3 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 Verificayion (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する。

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する。

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、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、サクラミル 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-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

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、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。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。

以下に本モックの構成について概略を示す。

CTD 第 2 部 2.3

2.3.P.2 製剤開発の経緯

2.3.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。

2.3.P.2.2 製剤開発

1) Overview

CMA については ICH 用語ではないため、注釈をつけることとした。

2) QTPP(目標製品品質プロファイル)

QTPP 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。

2.3.P.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

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。

P.3 製造

2.3.P.3.3 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、承認要件ではない社内規格についても明記した。これは、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があったためである。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.3.4 重要工程、中間体の管理

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 プロセスバリデーション

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。

P.5 製剤の管理

2.3.P.5.1 規格および試験方法

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。

2.3.P.5.2 試験方法

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 (%) =

$$\frac{\text{素錠の主薬濃度 (\%)} \times \text{素錠の質量 (mg)}}{194 \text{ (素錠の理論質量, mg)}}$$

また、製剤均一性、含量 (定量法) 及び溶出性については RTRT を行う際のデジジョンツリーを作成した。

2.3.P.5.3 分析法バリデーション

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。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。

2.3.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。

添付資料「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」

添付資料として「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。

C-2-2. Analytical QbD に関する研究

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を積み重ねた結果、以下の様な結論が得られた。

① ATP コンセプトの適用

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 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。ICH Q2A 分析法バリデーションのガイダンスでは、試験法のタイプによって評価すべき分析能パラメータ及び実施方法についての指針は示されて

いるものの、判定基準及びその設定方法については示されていない。ATP コンセプトのもとでは、開発される分析法が適切であるか否かは、規定された ATP を満たす分析法であれば分析法の種類に関わらず、意図した目的を満たすことができる。そのため、申請時における審査の対象は、従来の個々の分析法から、ATP とその妥当性についての評価に重点がおかれることになると考えられる。

②リスクアセスメント手法の活用

ICH Q9 で示されているリスクマネジメントの原則は、分析法開発においても製剤開発に関するガイドライン (ICH Q8) と同様に適用することができる。リスクアセスメントの手法には種々の方法が活用できるが、その実施にあたっては、開発された個々の分析法に関する知識のみならず、すでに蓄積されている分析手法に対する知識や経験を使用することが適切である。

③分析法因子の検証と MODR

MODR とは、分析の性能に対する影響が ATP を満たす範囲で許容可能な分析法の因子の変動領域を示すものであり、製剤開発におけるデザインスペースに相当する。分析法の個々の因子 (例: HPLC 法の移動相 pH、移動相の有機溶媒濃度など) の影響を検証するにあたっては、複数の因子を同時に検証することが可能な DoE を用いて各分析法因子間の交相互作用についても検証できる。MODR で示された領域内における分析法因子の変動及び変更は、分析法の性能に影響を及ぼすことはなく、常に ATP を満たすことになる。したがって、適切に確

立された MODR の提案は、試験法の変更審査に対して柔軟性をもたらすと期待される。

④管理戦略

恒常的に品質を保った医薬品を市場に供給するためには、品質管理 (QC) のために開発された分析法が、目的に応じて設計された意図した性能を保ち、管理された状態にあることが求められる。日常の使用において、分析法が ATP を満たすことを検証するため、システム適合性試験の一部として、例えば、標準サンプル等の測定を組み入れて分析法の性能を確認すること等も有用と考えられる。蓄積されるデータを定期的に評価することも重要であり、分析法の性能を回顧的に評価することにより、適切な対応の立案と実施を促し、リスクの低減を図る機会を与えることに繋がる。

⑤製品ライフサイクルマネジメントと分析法の継続的改善

分析法を運用する中で蓄積される知識や経験に基づいて、分析法の修正、変更が望ましい、もしくは必要とされることがある。新たなコンセプトである ATP の枠組みにおいては、分析法の変更は ATP を満たせるか否かに沿って評価される。分析技術や科学は常に進歩しており、ATP を満たすと言う条件下で最新の科学を取り込む機会を柔軟に与えることにより、高い技術、科学水準での管理の下で医薬品の品質改善を促進し、結果として分析法のライフサイクルマネジメントは医薬品の提供を受ける患者の利益に繋がることを期待される。

最終年度には、上記の議論の内容を基に、QbD コンセプトを取り入れて開発された分

析法の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。

目次

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

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

①管理戦略の定義

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