

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

②製品ライフサイクルにおけるプロセスバリデーション（PV）と管理戦略

管理戦略は、製剤開発の手法と関わっており、製剤開発の手法は、minimal approach と QbD approach がとりうる。製剤開発ガイドラインに従って開発した場合、製品ライフサイクルを通じて品質を保証する必要があることから、PV の製品ライフサイクルとの関連を考慮する必要がある。

従来のバリデーションは実生産規模で連続 3 ロットの評価に適合すれば、その製品の技術移転または工程の適格性確認における評価は終了したことになる。しかし、製品ライフサイクルを通じて品質を担保するという新たな概念によれば、製品ライフサイクルを通じて Process Verification を行うことになる。米国 FDA は製品ライフサイクルに対する PV の取り組みを Stage 1 工程デザイン（Process Design）、Stage 2 工程の適格性確認（Process Qualification）、Stage 3 日常的工程確認（Continued Process Verification）で表した。この概念は ICH Q-IWG の Q&A でも同様に定義されている。日常的工程確認（Stage 3）に関しては欧州 EMA においても「Continued Process Verification」として実施すべき事項が規定されている。ただし、この用語は PAT 等を用いた連続モニタリングを指す Continuous process verification（CPV）と混同されやすいため、Continued Process Verification を ICH Q-IWG で使用された On-going process verification と変更するように検討が行われている。

③GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業

1. プロセスバリデーションに関する国際的期待

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、ICH 文書、欧米のガイド、現行のバリデーション基準を精査し、バリデーションへの国際的期待を確認した。その結果、バリデーションへの国際的期待は、「徹底した製品理解に基づ

く製造工程設計および技術移転、工場の生産が『管理された状態』であることの確認、維持に基づく製品出荷」であることを確認した。国際的な期待は概念的には統一的には理解されているものと思われるが、より進んだ手法を取り込んだバリデーションアプローチおよび製品品質の照査とバリデーションアプローチへの取り込みなどの事例研究が必要であった。

2.バリデーション基準の改訂の方針

GMP 施行通知におけるバリデーション基準改訂を以下の方針で行った。

- 国際的基準・期待を盛り込む（リスクマネジメント、ライフサイクルの概念・主要点）
- 通知の他の部分の重要改訂（例、『製品品質の照査』の導入）への手当をする
- 定義の羅列を避け、流れを改善する
- 解説、How to、別表（重要工程の例示）は事例集に記述

基準の冒頭部分に、『品質リスクを考慮し、実施すること』を追加した。また、ライフサイクル、技術移転についての項目をGMPの通知として初めて導入した他、『プロセスバリデーション（PV）』という表現を国内通知としては初めて用いた。『検証の方法は原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し、またはそれと同等以上の手法とする』とし従来の手法に加え、「継続的工程確認」などの新しいバリデーションの方法を用いた手法を取り入れられるように記載した。予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの記載は残した

ものの、回顧的バリデーションは削除した。『再バリデーション』の項には、“バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するため、その必要性、時期・項目は製品品質の照査または製造の結果などを考慮し決定。無菌性保証に関わるバリデーションは製品品質の照査の結果にかかわらず実施”とし、今回要件化された『製品品質の照査』を『再バリデーション』に利用できることを導入した。

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 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

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-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 値を使用する管理戦略で申請する場合のケースサンプルを用いて、承認申請書・承認申請書添付資料・製品標準書への記載例を提案した。製造スケールを変更した設備において Pv 値を用いて工程管理を行う場合、変更前と完全な幾何学的相似性を持つ設備を用いることは理想であるが、相似性が異なる上での許容レベルを実験において確認できていれば、実質的には、必ずしも完全な相似形を設備に求める必要性は無いと考えられる。本ケースサンプルにおいては、変更前後の装置は相似形であるが、攪拌槽の容量に対する仕込み量の比率が両工場では異なるため、液深と槽径の比(H/D)は厳密には同じではない。この点に関して、300 mL 実験スケールにおいて、H/D が 0.4 ~0.6 の範囲で実験を行い、未粉碎粒径への影響を確認した。その結果、H/D が変わっても同じ Pv 値になるように攪拌速度を設定していれば、未粉碎粒径への影響は見ら

れなかったため、同範囲内において H/D はクリティカルな因子ではないと判断したケースサンプルとして提案したものである。

今回の提案で、Pv 値を用いる DS 申請によりスケール設備変更における薬事規制上の弾力性確保はメリットとして考えられるものの、実際の設備変更においては、未粉碎粒径コントロールについての verification は必要であると考ええる。

D-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

1. ICH Q11 及び Q10 からのライフサイクル

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える。

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ろう。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-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、本記事を追記した。

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考えられることもできるが、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。本モックでは欠陥モード影響解析 (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 (CQA) 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。CQA に直結する CMA の管理をリアルタイムで行うことから、間接的な因子となる CPP を管理する必要性が低下し、承認申請書には CPP を記載しなくても良いと考えられた。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。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。

D-2-3. 管理戦略に関する研究

管理戦略の概念整理

管理戦略は、その定義は簡潔であるが、様々な要素から成り立ち、製剤開発から商業生産への移行に重要な手段となる。本研究においては、関連するPVのライフサイクルアプローチを含む基礎的な概念の整理を各種資料から試みた。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」とであると表現できる。

GMP施行通知「バリデーション基準」の改訂作業

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、ICH文書、欧米のガイド、現行のバリデーション基準を精査し、バリデーションへの国際的期待を確認した。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てる。

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 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-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

相似形の攪拌装置の場合、攪拌効率は、Pv 値が一定であれば同一であるとみなすことができる。厳密な粒度制御を要求する晶

析工程に対して、Pv 値で製造プロセスを管理するとともに Pv 値と晶析温度でデザインスペースを設定する開発研究を実施したケースを想定した。この想定したケースに基づき製造販売承認申請を行い、製造する際に必要とされる文書（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。攪拌プロセスを攪拌速度ではなく Pv 値を用いて管理することにより、装置の変更を伴うスケールアップが容易になり、変更の際の承認申請手続きも合理化することが可能であると考えてる。

E-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-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

QbD アプローチを用いた分析法開発では、製剤開発に関するガイドライン (ICH Q8R(2)) の概念を適用することにより、従来の経験に基づいた手法によらず、体系的なアプローチをとることができる。すなわち、予め規定した ATP をもとに、リスクアセスメント並びに DoE の手法を用いることにより、分析法に内在するリスクを評価・軽減し、また、分析法の因子の ATP を満たす範囲で許容可能な MODR を確認することが可能になる。このことにより、分析法の性能に影響を及ぼす因子の特定と理解に関する研究を促し、頑健な分析法の確立につながるものと考えられる。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。

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。その結果、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。

また、PV のライフサイクルアプローチの概念を含む管理戦略に係る概念の基礎的な整理を行い、これらを参考に GMP 施行通知バリデーション基準改訂の論点をまとめ、改訂案作成に貢献した。

F. 健康危険情報

なし

G 論文発表

論文発表

- 1) 奥田晴宏、医薬品の国際化に対応した CMC の課題—QbD (quality by Design) の課題と実践を中心に 第 2 回 QbD (quality by Design) オーバービュー、PHARM. TECH. JAPAN, 28 (12) 2469-2472, 2012
- 2) 川崎ナナ、石井明子、奥田晴宏、バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第 11 回) バイオ医薬品のクオリティバイデザイン、PHARM. TECH. JAPAN, 28(12), 2491-2501, 2012
- 3) 奥田晴宏、高木和則、長山敏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 1 回 医薬品品質保証に関する国内外の最近の状況、PHARM TECH JAPAN, 29, 611-617, 2013
- 4) 松村清利、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 2 回 原薬の開発と製造における出発物質の選定とその妥当性、PHARM TECH JAPAN, 29, 1037-1043, 2013
- 5) 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 3 回 サクラミル原薬のキラル管理戦略、PHARM TECH JAPAN, 29, 1375-1380, 2013
- 6) 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 4 回 遺伝毒性不純物の管理戦略、PHARM TECH JAPAN, 29, 1763-1769, 2013
- 7) 長山敏、山田純、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 5 回 デザインスペースの設定 (その 1)、PHARM TECH JAPAN, 29, 1981-1985, 2013
- 8) 長山敏、山田純、高木和則、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 6 回 デザインスペースの設定 (その 2)、PHARM TECH JAPAN, 29, 2219-2222, 2013
- 9) 奥田晴宏、クオリティバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望、レギュラトリーサイエンス学会誌、3, 1-7, 2013
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 小出 達夫、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏、PAT による医薬品品質管理の課題と展望、Pharm Tech Japan 28 (4) 7-10, 2012
- 13) 香取典子、薬局方の試験規格を PAT、RTRT へ適用する場合の諸問題—PAT における製剤均一性試験法の判定基準について、Pharm Tech Japan 29 (1) 7-10, 2013
- 14) 小出 達夫、PAT による RTRT 採用時の試験規格の取り扱い方、「新 GMP 工

場のレイアウト図と設備バリデーション」第一部第3章、(株)技術情報協会、2013

- 15) 香取典子、薬局方の試験規格を PAT、RTRT へ適用する場合の諸問題-PAT における製剤均一性試験法の判定基準について、Pharm Tech Japan 29 (1) 7-10, 2013
- 16) 香取典子、坂本知昭、小出達夫、「日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学 (PAT) と新たな品質パラダイム」、レギュラトリーサイエンス学会誌、4(2), 177-187, 2014

学会発表等

1. 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 (2014.7)
2. 奥田晴宏、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 (2014.9)
3. 奥田晴宏 QbD (Quality by Design) オーバービュー 日本薬学会主催 第 9 回医薬品評価フォーラム、東京都(2012.4)
4. 奥田晴宏 サクラミルモック：Q11 の円滑な運用のための厚生労働科学研究の成果 ISPE 日本本部第 10 回記念大会、広島市 (2012.4)
5. 香取典子、日本の PIC/S 加盟によるインパクト-公的試験機関に求められる変化-、ファームテックジャパンセミナー、東京 (2014.11)
6. T. Koide, N. Katori, T. Fukami Y. Yamamoto, H. Okuda, Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques, FIP World Congress 2013, Dublin, Ireland (2013.9)
7. 香取典子; PAT とは何か? 品質を廻るパラダイムの変遷, 日本薬剤学会主催 「PAT に関する実習講習会」、千葉 (2013.9)
8. 香取典子; QbD/リアルタイムリリースの現状と将来展望? 公的試験規格を適用する場合の諸問題, インターフェックス ジャパン 2013、東京 (2013.7)
9. 小出達夫、香取典子、奥田晴宏、近赤外イメージングによる製剤の混合均一性評価における医薬品原料の粒子径の影響についての検討、日本薬剤学会第 28 年会、名古屋 (2013.5)
10. N. Katori, T. Koide, Y. Hiyama, T. Kawanishi, H. Okuda: Large sample size test for uniformity of dosage units - applicability of pharmacopeial test criteria for real time release testing, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)
11. 香取典子、小出達夫、檜山行雄、奥田晴宏; PAT における製剤均一性試験法の判定基準について - Large N の妥当性、日本薬剤学会第 27 年会、神戸 (2012.5)

12. 香取典子; PAT を用いた RTRt 実施における課題、QbD/PAT Seminar 2013、東京 (2013.2) インパクター公的試験機関に求められる変化ー、ファームテックジャパンセミナー、東京 (2014.11)
13. 岡崎 公哉、QbD - RTRT における含量均一性評価の具体例及び課題、ISPE 2012 年冬季大会、東京 (2012.12)
14. 香取典子、日本の PIC/S 加盟によるイ なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-----|------|-------|
| 小出達夫 | PATによるRTRT採用時の試験規格の取扱い | | 新GMP工場のレイアウト図と設備バリデーション | (株)技術情報協会 | 東京 | 2013 | 17-20 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---------------------|---|--------------------|---------|-----------|------|
| 奥田晴宏 | 医薬品の国際化に対応したCMCの課題-QbD (quality by Design)の課題と実践を中心に 第2回 QbD (quality by Design)オーバービュー | PHRAM. TECH. JAPAN | 28 (12) | 2469-2472 | 2012 |
| 川崎ナナ、石井明子、奥田晴宏 | バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第11回) バイオ医薬品のクオリティバイデザイン | PHRAM. TECH. JAPAN | 28 (12) | 2491-2501 | 2012 |
| 小出達夫、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏 | PATによる医薬品品質管理の課題と展望 | PHRAM. TECH. JAPAN | 28 (4) | 651-654 | 2012 |
| 奥田晴宏 | クオリティバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望 | レギュラトリーサイエンス学会誌 | 3 (1) | 1-7 | 2013 |
| 奥田晴宏、高木和則、長山 敏 | サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第1回 医薬品品質保証に関する国内外の最近の状況 | PHARM TECH JAPAN | 29 | 611-617 | 2013 |
| 松村清利、奥田晴宏 | サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第2回 原薬の開発と製造における出発物質の選定とその妥当性 | PHARM TECH JAPAN | 29 | 1037-1043 | 2013 |
| 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏 | サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第3回 サクラミル原薬のキラル管理戦略 | レギュラトリーサイエンス学会誌 | 29 | 1375-1380 | 2013 |

| | | | | | |
|--------------------|---|--------------------|--------|-----------|------|
| 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏 | サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第4回 遺伝毒性不純物の管理戦略 | PHRAM. TECH. JAPAN | 29 | 1763-1769 | 2013 |
| 長山 敏、山田純、奥田晴宏 | サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第5回 デザインスペースの設定 (その1) | PHARM TECH JAPAN | 29 | 1981-1985 | 2013 |
| 長山 敏、山田純、高木和則、奥田晴宏 | サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第6回 デザインスペースの設定 (その2) | PHARM TECH JAPAN | 29 | 2219-2222 | 2013 |
| 香取典子 | 薬局方の試験規格をPAT、RTRTへ適用する場合の諸問題-PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について | PHRAM. TECH. JAPAN | 29 (1) | 7-10 | 2013 |
| 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 |
| 香取典子、坂本知昭、小出達夫 | 日本薬局方における品質試験と製造工程管理: プロセス解析工学 (PAT) と新たな品質パラダイム | レギュラトリーサイエンス学会誌 | 4(2) | 177-187 | 2014 |

第1部 今後のGMP工場構築時に取り入れるべき国内外の方向性

第3章 PATによるRTRT採用時の試験規格の取扱い方

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官 薬学博士 小出達夫氏

(株)技術情報協会

2013年12月発刊「新GMP工場のレイアウト図と設備バリデーション」抜刷

17-20頁

第3章 PATによるRTRT採用時の試験規格の取扱い

はじめに

PAT (Process Analytical Technology) は、現在では QbD (Quality by Design) アプローチを行うための重要なツールの一つとして製剤開発、製造工程管理に導入されており、さらに品質試験の一環として RTRT (Real Time Release Testing: リアルタイムリリース試験) のために活用され始めた。しかし、実際に PAT を RTRT として採り入れていく過程において様々な問題点が浮かび上がってきた。そこで本稿では PAT による RTRT 採用時の医薬品品質試験及びその規格の取扱い、及びその課題、展望について記述する。

1. 医薬品品質保証のパラダイムシフト

医薬品の品質保証は、遠い昔は出荷時の品質試験のみによるものであった。そのため数少ないサンプル数、例えば $N = 3$ の品質試験では不良品を検出できる確率が非常に低く、製品の品質のばらつきが大きい場合には品質試験が製品の品質を必ずしも反映しないために、好ましくない品質の製品が出荷される危険性が高く、品質保証のレベルが非常に低いと言わざるを得なかった。

1970年代からは徐々に GMP (Good Manufacturing Practice) やバリデーションの考え方が医薬品製造管理に導入され、製造工程を管理することにより品質のばらつきを抑え、一定の品質を持つ製品が造られるようになったため、出荷試験のみの場合と比べて品質保証のレベルは向上した。そして 21 世紀の初頭に FDA (米国食品医薬品局) より「Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century: A Risk-Based Approach」が出されたことをきっかけに医薬品品質保証は新たなパラダイムシフトを迎えることとなった。そして現在、その中核を担うのが Q-トリオ、その中でも特に ICHQ8 ガイドラインである。ICHQ8 ガイドラインでは、製剤開発に QbD アプローチを採用することで、製剤設計の段階でばらつきの少ない一定の品質を持つ製品を作ることができるように設計することが推奨されている。そして、実際に最近では多くの企業が品質保証の向上を目指して製剤開発に QbD アプローチを採り入れるようになってきている。

QbD は Q8 ガイドラインにおいて「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」と定義されており、このような体系的な開発をするためには効率的なプロセス理解及び工程管理が行える技術が必要となった。PAT は Q8 ガイドラインにおいて「最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に (すなわち製造中に) 計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム」と定義されており、QbD アプローチを担うための非常に有効なツールとして認識されるようになった。さらには、PAT により工程内で十分な品質管理が可能になれば最終の品質試験は不要になる、という考えから RTRT (Real Time Release Testing: リアルタイムリリース試験) という新たな品質管理の手法が出てきた。RTRT は Q8 ガイドラインにおいて「工程内データに基づいて、工程内製品及び/又は最終試験の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質 (中間製品) 特性と工程管理との適切な組み合わせが含まれる」と定義されており、製剤設計の段階において製造管理と品質試験が連動するように製剤開発を行うこととなる。RTRT は初期投資こそ大きくなるものの、最終の品質試験を行わないため、出荷のスピードが速くなる、コストの削減にも繋がるなどの利点もある。このように QbD が導入されることにより、これからの医薬品の品質保証は、「製剤設計」、「製造管理」、「品質試験」の 3 つの要素が一体となって運用されるようになり、医薬品の品質保証のあり方は大きな変革期を迎えることから、PAT の重要性が非常に高まっているといえる。

2. PAT の RTRT への応用と問題点

PAT を単なる工程のモニタリングや工程内試験のみに用い、最終の品質試験をこれまで通り出荷試験とする場合は、特に試験規格に影響は及ばずこれまでと何ら変わりはないが、PAT を用いた RTRT を行う場合は、PAT を単なる工程内試験のみに用いる場合とは異なり、工程内試験法及びその管理値を最終品質試験方法及びその規格値と同等に取り扱う必要があるため、これまでの品質試験規格とは異なる RTRT のための品質規格が必要となる。また、RTRT を採用しても安定性試験や代替試験法として最終品質試験を設定しておく必要があると考えられるので、最終品質試験による管理と RTRT による管理を共存させる必要がある。これらのことから PAT を RTRT に用いる場合の最終品質試験による管理と RTRT による管理との整合性について新たな規制上のルールを作り上げることが現在、課題となっている。これらの運用上の問題の解決については、ICH の IWG (Implementation Working Group : Q8, 9, 10 についての実施に関する作業部会) の Q & A や Point to Consider, また日本においてはサクラ錠 Mock 及びその報告書^{1,3)} に方針が示されているがまだ不十分な状態である。ここでは現在、課題となっている例を挙げる。

2.1 NIR (Near-Infrared Spectroscopy : 近赤外分光法) 試験

NIR は PAT として用いられる代表的な分析法であるが、これまでに RTRT が行われるようになるまでは最終品質試験には用いられていなかった。そのため NIR を用いた PAT による RTRT における試験法のルールづくりが必要となっている。NIR を定量試験として採用する場合、多変量解析という特殊な手法を使うことが多くなるため、検量線を作成する (キャリブレーション) 手法及び検証する (バリデーション) 手法、構築したシステムが試験前に正しく動いていることを確認する方法 (システム適合性) について、これまでの HPLC などの定量に用いられてきた設定方法とは異なる方法が要求される。さらに NIR は測定データが温度、湿度等の環境や粒子径、密度などの物性等多くの要因に左右され、その上開発時にこれらの要因がすべて検量線に反映されているとは限らないため、開発時に組み込まれなかった何らかの要因により検量線にずれが生じていないか継続的に確認するための定期的な点検 (定期再バリデーション) を行う際のルールを必要とする。ただし、NIR という手法自体が複雑で多くの場合、個々の状況に応じた柔軟な対応が必要となるため、その妥当性を一律に判断してルールを決めておくことは非常に難しいのが現状である。これらのルールは承認申請書に記載されることとなるが、その記載レベルに規制側と企業側で大きな意見の相違が出ている。特に「キャリブレーション」「システム適合性」及び「定期再バリデーション」においてその相違は顕著である。承認申請書の記載事項は承認後の製剤の品質を恒常的に保証するための企業側の約束事として極めて重要であり、承認後の軽微、一部変更は届出若しくは審査が必要となるが、その煩雑さ、期間の長さ等の薬事上の手続きにおける障害が NIR には必要不可欠な継続的な性能確認及び改善を阻害しないように簡潔な記載にとどめるよう企業側が望んでいるのに対し、規制側においては企業側が望むような簡潔な記載では品質保証が十分とはならないケースが出てくると考えているため、この落としどころについては議論が続いている³⁾。

2.2 PAT を用いた製剤均一性試験

NIR のような PAT を用いた RTRT は含量均一試験などに適用が想定されるが、一般的に用いられる HPLC 等の定量による局方試験と PAT による RTRT では分析法自体が異なるため、これまでの局方試験と同じ判定基準を RTRT にそのまま用いることができない。国際的に調和された製剤均一性試験及びその規格は日本薬局方にも収載されているが、試験サンプルは基本的に 10 個、それで判定基準を超えるときはさらに 20 個について試験を行うこととなり、多くて 30 個である。判定基準は含量の平均と標準偏差から判定値を計算し、判定値が規格値 (通常 15.0%) を超えない場合を適合とする計量試験と、表示量から 25% を超える偏差を持つ製剤の数がゼロでなければならないという計数試験の組合せとなっている。表示量から 25% を超える偏差の製剤がゼロという判定基準を試験サンプル数が 100 以上もある PAT を用いた RTRT にそのまま適用すると、サンプル数が多いために試験が不合格になる確率が大きくなる。そのため、PAT を用いた RTRT の場合にはサンプル数が少ない薬局方の試験規格をそのまま用いることを考えるよりも、母集団の特性に応じた試験規格を、薬局方の許容品質を保持しながら規定することが望ましいと考えられる。この製剤均

一試験の問題について PhRMA は PAT による RTRT の適用によりサンプル数が増加した場合の判定基準の設定に関して、薬局方の代替法、Large-N 法及び Modified Large-N 法を提案している^{4,5)}。これらの方法は表示量から 15% を超える偏差の製剤が規定の数以下なら適合とする計数試験であるが、ロットが正規分布することを前提にする必要があるという欠点がある。EP も代替法を提案し⁶⁾、2012 年に EP の Supplement 7.7 に「2.9.47.」として、従来の製剤均一性試験とは異なる項目として収載された。これはサンプル数が 100 以上の場合を対象とし、Alternate 1 または Alternate 2 のどちらかを選択する方法となっている。EP の Alternate 1 は従来の試験と同じ計量試験と計数試験の組合せであり、Alternate 2 は限度値の異なる 2 種の計数試験の組合せである。一方、FDA は許容限界を理論的背景とした PTSTI (the parametric two-sided tolerance interval) と PTOSTI (parametric two one-sided tolerance intervals) を製剤均一性試験法の判定基準として提案している⁷⁾。PTSTI と PTOSTI は従来の試験法の計量試験と概念的には同じ理論を背景にしているが、従来試験法より規格が厳しくなっているため、RTRT 試験を導入すると局方試験より不利になることが懸念されている。USP (米国薬局方) でも従来規格とは異なる” large sample sizes” に対応した general chapter を新たに設定する動きがある⁸⁾。日本では厚生労働科学研究における議論において、現状では EP の Alternative 2 が判定基準として好ましいとしている^{3,9)}。また、日本薬局方では従来の試験規格では対応が難しいケースについて今後の方策を検討するため「製法問題検討小委員会」が立ち上げられており、今後、ここで PAT や RTRT 等における試験規格について何らかの対応が取られると思われる。

3. A QbD (Analytical QbD) と PBM (Performance Based Monograph)

QbD は製剤開発に使われるアプローチであるが、近年、この QbD の考え方を分析手法の開発アプローチに応用する取組みがある^{10,11)}。通常、QbD アプローチの手順は、目標製品品質プロファイルの設定に始まり、経験、知識やこれらを生かしたリスクマネジメント、開発研究における実験結果を組み合わせた検討より CQA (Critical Quality Attribute: 重要品質特性) を特定して、CQA と物質特性及び工程パラメータとの関連づけから製造工程の理解を深め、製造工程管理及び品質保証のための最終的な管理戦略を構築する。分析手法の開発は通常管理戦略中に行われるが、A QbD によるアプローチの場合、同じように最初に目標製品品質プロファイルにあたる ATP (Analytical Target Profile: 標的分析プロファイル) を決める。ATP は分析の目的に応じて事前に規定される分析法の性能に対する要求仕様で、適切な分析能パラメータと判定基準からなり、分析法の設計、開発は ATP を基に行われる。続いて測定方法の選択、測定法に影響する因子—例えば温度、湿度等のリスク評価、リスクを及ぼす因子を把握することにより分析法の理解が進み、MODR (Method Operable Design Region) を設定する等、管理戦略が構築されることとなる。これは製剤開発の場合とほぼ同じような手順である¹¹⁾。MODR は製剤開発におけるデザインスペースに相当し、分析法の性能が ATP を満たす場合における分析法のリスク因子の変動許容領域である。そのため、MODR で示された領域内における分析法のリスク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がないため、MODR は製造におけるデザインスペースのように試験法の変更における承認審査に対してフレキシビリティをもたらすと期待されている。また、A QbD アプローチは分析法のライフサイクルにおいて蓄積される知識に基づく継続的な改善、又は製造プロセスの向上、変更に伴う分析法の変更、例えば HPLC 法から UHPLC 法への変更等を促進すると考えられる。そして、このような A QbD アプローチを試験法開発に導入することにより頑健な分析法が開発され、その割合が増加したという報告¹²⁾もある。また PAT は今後新しい分析技術が開発されると考えられるため、新しい分析手法の開発の際に A QbD が開発アプローチの一つとなり得ると思われる。勿論、A QbD は通常の HPLC などの分析法開発にも応用が可能である。

また、米国では USP および国民医薬品集 (NF) に収載された品目の規格及び試験方法を試験法の性能ベースで規定しようとする試み、PBM (Performance based monograph) が提案されている^{13,14)}。従来の各条規格には試験操作法の詳細が記載されているのに対し、PBM では試験項目および判定基準は規定するが、操作法に相当する部分では試験法の妥当性を示すのに必要なクリティカルな事項のみを規定することとなる。現行の USP に示されている試験法はいわば開発に成功した一例であり、他の優れた方法が出てきた場合、例えば RTRT を取り入れる場合、各条が現実の品質保証に対応できなくなる。しかし、一般的な試験法であれば判定基準には大きな違いはほとんどないため、PBM のよ

うに簡略化した形の規格及び試験法を規定することにより、柔軟な対応が可能となると考えられる。さらに A QbD アプローチを用い、測定法内の条件のみならず異なる試験法間でのデザインスペース (MODR) を構築することにより測定法間での互換性を出し、試験法及び規格は PBM を導入するという形をとれば、前述した RTRT と局方試験の並立において有望な手段となる可能性があると考えられる。しかしながらこの考えにはまだ多くの問題を抱えており、時期尚早と思われる。

おわりに

PAT による RTRT は、まだ多くの課題が残っているが、これから益々医薬品品質保証において重要な役割を果たしていくと考えられる。そして品質の良い医薬品の安定な供給に役立つと考えられる。日本では、PAT による RTRT の取り扱いについて厚生労働科学研究において規制側と企業側とのさらなる議論が続いており、ここでの議論が今後のスタンダードになっていくと考えられる。そして、その議論の内容が近いうちにサクラ開花錠 Mock として公開される予定もある。これらの情報については国立医薬品食品衛生研究所薬品部のウェブサイト (<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>) 等で順次、提供される予定である。

文 献

- 1) 檜山行雄「原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究－重要工程におけるデザインスペース及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究－」平成 20 年度厚生労働科学研究, 分担研究報告書 (2008)
- 2) 檜山行雄「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－製剤の開発・製造情報に関する研究」平成 22 年度厚生労働科学研究, 分担研究報告書 (2010)
- 3) 香取典子「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」平成 24 年度厚生労働科学研究, 分担研究報告書 (2012)
- 4) D. Sandell, K. Vukovinsky, M. Diener, J. Hofer, J. Pazdan, J. Timmermans, Drug Information Journal, 40, 337-344 (2006)
- 5) J. Bergum, K. E. Vukovinsky, Pharmaceutical Technology Nov 2, 72-79 (2010)
- 6) Demonstration of Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes, Proposal for a new general chapter in the European Pharmacopoeia, Pharmeuropa, 23(2), 285-293 (2011)
- 7) Y. Tsong, M. Shen, Journal of biopharmaceutical statistics, 17(1), 143-57 (2007)
- 8) W. W. Hauck, A. J. DeStefano, P. Tyle, R. L. Williams, Pharmacopeial Forum, 38(6) (2012)
- 9) 香取典子, 薬局方の試験規格を PAT, RTRT へ適用する場合の諸問題－PAT における製剤均一性試験法の判定基準について, Pharm Tech Japan, 29 (1), 7-10 (2013)
- 10) M. Schweitzer, M. Pohl, M. Hanna-Brown, P. Nethercote, P. Borman, G. Hansen, K. Smith, J. Larew, Pharm. Tech., 34 (2), 52-59 (2010)
- 11) 小出達夫, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏, PAT による医薬品品質管理の課題と展望, Pharm Tech Japan, 28 (4), 7-10 (2012)
- 12) J. F. McCafferty, P. Nethercote, Applying QbD Approaches to Analytical Methods, AAPS Annual Meeting Symposium (2011)
- 13) R. L. Williams, D. R. Abernethy, W. F. Koch, W. W. Hauck, T. L. Cecil, Pharmacopeial Forum, 35(3), 765-771 (2009)
- 14) 試験性能に基づく医薬品各条規格 (パフォーマンスベイストモノグラフ), JP Forum, 20 (1), 54-60 (2011)



医薬品開発の国際化に対応したCMCの課題 — QbD (Quality by Design) の課題と実践を中心に —

CMC challenges for global simultaneous development
- with a focus on QbD challenges and practices -

第2回

QbD (Quality by Design) オーバービュー

QbD (Quality by Design) Overview

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

奥田晴宏

HARUHIRO OKUDA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

そもそも、医薬品の品質とは何だろうと疑問に持たれる方がいらっしゃるかもしれない。工業製品としてみた場合に、医薬品というのは生命に直結するという点を別にしても非常に特殊な商品であり、出荷時にはその製品の性能の試験は極めて限定的にしか実施されない。すなわち、実際に市販されるときにはヒトでの臨床試験や動物での安全性試験を行うことはない。では何が医薬品の市販後の有効性と安全性を保証しているのかというと、医薬品の物としての品質、医薬品の物性でしかない

(図1)。

そういうものでありながら、その医薬品の物性というのは患者のみならず、薬剤師や医師にとってもそう簡単にはわからないのである。例えば、車であれば走らなければすぐに品質に問題があるとわかるのであるが、極端なことをいえば、医薬品はなかに有効成分が入っていないかたとしても、そう簡単にはわからないという不思議な商品である。そのため、品質を常にモニターして一定に保ち続けることが非常に重要である。

しかし、最近の状況を考えると、「品質を一定に保つ」ことが難しいという状況が生まれつつある。その原因の1つは、グローバル化に伴う原材料の供給元、製剤の生産工場の複数化である。これはサプライチェーンを確保し、安定供給を図るという点では非常に大きなメリットではある。しかしながら、異なる供給元の原料で、複数の製剤工場で生産したものをすべて同じ品質であると保証し続けることは、しばしば容易なことではない。品質確保を難しくするもう1つの要素は、医療経済の環境の悪化である。経済環境の悪化に伴い、薬価は製薬会社の期待するような状況になっていない。そのため、常にコストカットが迫られるという難しい状況にある。

- 市販後の医薬品の有効性と安全性を保証しているものは「品質」
- 患者には品質は見えない
- 市場・サプライチェーンのグローバル化
 - ✓ 複数の原料供給元
 - ✓ 複数の工場による生産
- 医療経済環境の悪化

Copyright © 2012 by The Pharmaceutical Society of Japan

図1 有効性・安全性の基礎としての品質保証