

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 26 ( 2014 ) 年 3 月

# 目次

## ・総括研究報告書

- 医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究……………1  
奥田晴宏

## ・分担研究報告書

- 1．原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究……………15  
奥田晴宏
- 1-1 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理
- 1-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述
- 添付資料1 治験原薬の変異原性不純物の要約（案）
- 添付資料2 高リスク不純物の管理戦略事例（案）
- 添付資料3 単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)を用い管理する製造方法に関する文書（案）
- 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……………81  
香取典子
- 添付資料 GMP 施行通知におけるバリデーション基準と GMP 事例集のバリデーション  
関連項目抜粋

## ・研究成果の刊行に関する一覧表……………173

## ・研究成果の刊行物・別刷……………174

**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)**  
**総括研究報告書**

**医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究**

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。

・ 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)

1. 高リスク不純物(遺伝毒性不純物)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)の重要な項目である。現在、遺伝毒性不純物(これ以降は変異原性不純物という)や金属残留物(これ以降は金属不純物という)がICH(M7およびQ3D)で議論され、ガイドライン制定に向けた協議が行われている。本研究は、これら高リスク不純物に関する、開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーションに関して研究することを目的とした。

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。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届けることが想定されることから、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およびその提出方法に関する検討も併せて行った。

本研究では、変異原性不純物に関しては、昨年度に作成した第 1 相臨床試験における治験届のモック（案）に寄せられた意見を考慮して修正を行った。臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。さらに、金属不純物も含め高リスク不純物全般に関して承認申請時における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。

## 2. スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

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、規制当局に製造量に応じた製造方法の変更を提出し、審査を経るなどの薬事プロセスが生じることがある。本研究は、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。

本研究では、厳密な粒度制御を要求する晶析工程に対して、単位体積当たりの攪拌所要動力(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。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。従って、攪拌効率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られる。

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 香取典子)

### 1. 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

管理戦略は、管理の一セットで、プロセスの稼働性能と製品品質を保証するためのものであり、製品とプロセスの理解により導かれる。本研究ではプロセスバリデーション(PV)のライフサイクルアプローチを含む管理戦略の基礎的な概念の整理を行うと共に、具体例として、近赤外吸収スペクトル測定法(NIR)を取り上げる。

本年度は昨年の研究に基づき、サクラ開花錠 Mock CTD の具体的な作成に取り組んだ。本サクラ開花錠モック(CTD Module 2 に相当)では、製剤の製法として内資系の企業が汎用する流動層造粒法を採用し、また昨年度検討した Large N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだ。最終年度はサクラ開花錠 Mock CTD ドラフト版のパブコメを募集し、その内容を適切に反映すること、また承認申請書の記載方針について議論を進める予定である

### 2. 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

分析法の開発における QbD のコンセプトの適用は、リスクの低減された頑健な分析法の

開発を促進する。具体的には、目標分析法プロファイル (Analytical Target Profile : ATP) の概念の下、分析法を開発し、継続的に分析法の改善を行うことが、製品の品質を保持する上で有用であると結論づけられている。昨年度は、欧米を中心に議論が進められている分析法の開発における QbD コンセプトの適用と分析法のライフサイクルにわたる継続的な性能の改善を促進することの可能性について検討した。今年度の研究では 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。

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 )

## A 研究目的

医薬品の品質確保は有効性・安全性の前提であり、世界各国の規制当局は製造方法や最終製品の規格を承認事項として厳密に管理している。例えば、製造方法を変更するには事前にデータとともに変更内容を規制当局に提出し、変更の妥当性を証明する必要がある。この厳密な管理は品質確保の点で成果をあげてきたが、産業界及び規制当局に多くのリソースを必要とし、新技術の導入を妨げる要因とも指摘されてきた。

日米欧医薬品規制調和会議(ICH)は、医薬品規制に国際標準化機構(ISO)の品質システムの概念を導入し、最新の科学と品質リスク管理(QRM)に基づく、開発から市販後まで一貫した品質管理システムを導入し、規制の柔軟な運用を可能とする政策を打ち出した。その主要な柱がクオリティーバイデザイン(QbD)と呼ばれる開発手法であり、開発段階における QRM の活用、プロセス

解析工学(PAT)による製造過程の科学的な解析と制御及びデザインスペースの設定などが積極的に実施されつつある。

QbD の概念は製造プロセスの構築のみならず、試験法の開発や安定性評価にも拡張されつつあり、従来の画一的な規制は変更が求められようとしている。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。原薬に関しては、現在の原薬開発が直面する課題として、1. 高リスク不純物 ( 遺伝毒性不純物 ) の管理および 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に関して研究を実施した。1.に関して

は、昨年度に作成した第 1 相臨床試験における治験届のモック（案）を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。臨床開発段階だけでなく、承認申請における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。この事例の中には ICH Q3D ガイドライン（Step 2 文書）に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例も盛り込んだ。

2.に関しては、厳密な粒度精度を要求する晶析工程を単位体積当たりの攪拌所要動力（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（DS）を設定する目的で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。

製剤に関しては 1. 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究および 2. 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用、の 2 つの課題を研究した。1.については、ICHQ8-10 実施作業部会（Q-IWG）の検討状況と歩調を合わせながら、管理戦略に基づく近赤外吸収スペクトル測定法（NIR）の製剤工程管理への適用事例研究、リアルタイムリリース試験（RTRT：Real Time Release Testing）における製剤均一性（Uniformity of Dosage Units; UDU）評価のための大サンプルサイズ（Large-N）に適応した判定基準、

RTRT 適用時の承認申請書（AF：Application Form）の記載内容について、2. については分析法開発過程およびライフサイクルマネジメントへの QbD コンセプトの適用について検討を行い、QbD コンセプトの実践を容易にするためのテーマに取り組んだ。

## B 研究方法

### B-I 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-I-1 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理

ICHM7 ステップ 2 文書 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK（「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）」（[http://www.pmda.go.jp/ich/m/step3\\_m7\\_13\\_3\\_6.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/m/step3_m7_13_3_6.pdf)）を参照するとともに、ICH ステップ 4 文書に向けての改訂作業を実施した ICH EWG 会合（2013 年 11 月、大阪）後の ICH 日本シンポジウム 2013（第 29 回 ICH 即時報告会）要旨集 pp 55-58 を参照した

#### B-I-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

昨年度の検討結果を踏まえ、Pv 値の適用可能性と可能なシナリオに関してさらに研究班会議で検討をした。

### B-II 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-II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

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、内資系企業より提供されたモック CTD 案を元に CTD M2 の項目について Draft 1 のモックを作成した。

以前の「サクラ錠」では、その DS を構成する因子には、「物質特性」と「工程パラメータ」が含まれているが、DS や RTRT を構成する因子に工程パラメータを用いると、ICH Q8 で提唱された regulatory flexibility を損なう可能性があり、本分科会ではこれらから工程パラメータをできるだけ排除し、クリティカル物質特性(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、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。

## B-II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

ATP の事例研究では、具体的な ATP 事例を検討するとともに、ATP から導かれる分析法の性能、分析能パラメータの評価基準についても検討した。また、分析法に要求される性能を規定するうえで、検査特性曲線( Operating Characteristic Curve: OC 曲線)を利用した ATP の事例についても検討した。

分析法の開発に関しては、実験計画法

( Design of Experiments : DoE ) を用いた分析法の開発事例について検討した。さらに、蓄積された知識を活用して、分析法の性能に対し強く影響を及ぼす因子を効率的に特定することによる、リスクの低減を検討した。

## C 研究結果

### C-I 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-I-1 高リスク不純物(遺伝毒性不純物)の管理

##### 1. 治験届のモック(案)に対する意見への対応

治験届のモック(案)に対する意見を公募した結果、一般的な意見として 49 件、特定の記載に対する意見として 78 件のコメントが得られた。一般的な意見を以下に要約したが、最も多かった意見としては治験届モックの位置付けに関するものであった。本治験届のモック(案)は、CTD の 3.2.S.3.2 章の不純物の記載内容を意図して作成したことから、米・EU の IND・IMPD のような資料の作成を意図しているのか、変異原性不純物以外の不純物の情報は不要では、等の意見があった。

次に多かった意見は、変異原性不純物に関して、行政当局に提出する情報量・記載様式等について、三極間における整合性・一貫性を確保して欲しいという要望であった。

米・EU では臨床試験は申請・許可要件となっており、それぞれ IND、IMPD 等の CTD に準じた申請資料の提出が必要となっている。それに対して、本邦では臨床試験は届

出の位置づけであることから、本治験届モック(案)については、ICH M7ガイドラインの適用に留めることとし、タイトルも「治験原薬の変異原性不純物の要約(案)」と修正することとした。

2 開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーション

2-1 開発段階の製造方法変更時の事例

昨年作成された事例を整備するとともに、製造方法を変更した場合の事例を追加した。この事例は、サクラミル S2 モックに示されたルート B をもとに作成し、第 2 相臨床試験の後期から第 3 相臨床試験に使用されることを想定して 1 年を超える臨床試験に適用することを意図した。サクラミル原薬のルート A からルート B への変更は製造方法自体が変更されていることから、ハザード評価を行う有機化合物は原薬を除き変更されることになる。また、開発の進展に伴い、原料、中間体だけでなく、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も構造が特定されていればハザード評価を行うことになる。その他の事項は「1 年以下の臨床試験(第 1 相及び第 2 相)を想定した事例」とほぼ同様の内容である。

2-2. 承認申請時における総合的な不純物の記載方法

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追加した。ICH Q3D ガイドライン案(Step 2b 文書)が 2013 年 7 月 26 日に公開されたので、この内容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検討を行い、ドラフト案を例示した。ただし、まだ初期ドラフトの段

階であり、今後、さらなる検討が必要である。

## C-I-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

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。粉碎工程のみで所望の粒度制御ができない場合もあり、精製工程後の未粉碎原薬の段階で粒度制御が必要になる場合がある。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。

Pv 値を用い管理される製造方法を申請するために想定した与条件:

- ・ 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 $\mu$ m である時の CPP 許容領域において、P<sub>v</sub> 値：350 ~ 550W/m<sup>3</sup>、晶析温度：12 ~ 30 の範囲内の DS で申請する。

P<sub>v</sub> 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-II 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-II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

「サクラ開花錠モック」では、流動層造粒法によるフィルムコーティング錠をモデル製剤とし、内資系製薬会社から提供されたモック CTD 案を元に以下の CTD M2 の項目について Draft 1 のモックを作成した。

- 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 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

「P.1 製剤及び処方」では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。また、主薬名は製品名が「サクラ開花錠」であることから、サクラ属に相当する英語「Prunus」をカタカナ読みで「プラナス」とした。

「P.2 製剤開発の経緯」においては、主たる記載方針は先行するサクラ錠モックと同様にした。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。また、本品の QTPP を達成するために必要と考えられた品質特性を潜在的 CQA(potential CQA : p-CQA)、各 CQA に対し、影響しうる物質特性(MA)を p-CMA として抽出した後、初期評価により CQA（性状、確認試験、純度、製剤均一性、溶出性、含量及び安定性）および CMA（打錠時の偏析、素錠質量、質量偏差、素錠質量、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度）を選択した。同様に CMA に対し影響しうる工程パラメータ(potential PP : p-CPP)を抽出し、FMEA を用いてリスクアセスメントを行った結果、重要工程パラメータ（CPP）として打錠回転数、給気風量、給気温度、スプレー速度、打錠圧として選択された。

また、製品ライフサイクルにおける日常的工程改善を意識し、CMA（e.g. 打錠時の偏析）に影響を与える CPP（e.g. 打錠回転数）

を NIR による 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 (e.g. 製剤均一性) を保証することとした。この PAT の場合、素錠の含量はロットあたり 200 錠測定することから、昨年度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。判定法は昨年度の結果を踏まえ、EP の Alternative 2 を採用することとした。

「P.3 製造」では 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）、第三工程（打錠工程）をサクラ開花錠の重要工程とし、「プロセスバリデーション/プロセス評価」の項には、再キャリブレーション、商用生産品の 3 ロットのプロセスバリデーションについて記述し、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」では RTRT 項目として性状、確認試験、製剤均一性、溶出性及び含量（定量法）を採用すること、また、安定性試験等において必要な、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。試験方法（分析方法）のバリデーションの項には、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、規格及び試験方法の妥当性の項には、製剤均一性（RTRT）・含量（RTRT）・溶出（RTRT）の 3 項目に対して、それらの妥当性を記載した。

## C-II-2 分析法の開発およびライフサイク

## ルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

### 1) ATP と Performance Criteria

ATP 及び Performance Criteria の例として、定量法に関する素案を以下に示す。

#### Analytical Target Profile (ATP)

本分析法は、XYZ 製剤中の原薬 (XYZ) の含量を、規格値 95.0 ~ 105.0% の範囲で管理でき、2.0% の含量の変化を 95% の信頼確率で検出できなければならない。

#### Performance Criteria

上記 ATP を受けて、本分析法の分析法バリデーションを実施した際には、以下のクライテリアを満たすことが要求される。

特異性：製剤添加剤成分及び不純物の影響を受けず、XYZ 製剤中の原薬を特異的に測定することができる。

精 度：標準偏差 1.0%

真 度：添加回収率 98.0 ~ 102.0%

この例は、ATP を示した上でそれを保証するための Performance Criteria を併記する必要があるとの考えに基づき作成されている。定量法についての Performance Criteria の分析能パラメータとしては、特異性、精度及び真度を特定したが、必要とされる Performance Criteria は分析法によって異なる。

ATP の記載案として、消費者危険率を分析法の真度及び精度の関数にとらえ、消費者危険率を任意の水準以下にする真度・精度の組み合わせを ATP として定義した。すなわち、Performance Criteria の規定を OC

曲線で定義するという手法である。

また、ATP を用いて分析法を承認申請時の添付資料(CTD Module 2)に記載する場合には何が必要なのかを議論した。これについては更なる検討を行い、今後より詳細な事例をモックとして示す予定である。

## 2) 分析法開発

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 Method Operable Design Region (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。

QbD アプローチを用いた分析法開発の具体的な手順は以下のとおりである。

- i) ATP の設定
- ii) 分析法の設計
- iii) 分析法の開発 (リスクアセスメント、DoE)
- iv) 頑健性の検証 (DoE)
- v) 分析法バリデーション

i) において、ATP 並びに ATP から導かれる分析法の性能、分析能パラメータ及び判定基準を設定する。

ii) においては知識や経験などを考慮し、ATP を実現する適切な分析手法および基本的な条件を選択する。

iii) は、主に二つのフェーズ(初期検討、

最適化)に大別される。すなわち、初期検討においては、分析法の個々の因子(例:HPLC 法カラム、移動相 pH、移動相の有機溶媒濃度など)の影響を検証し、分析法の性能に影響を与える因子を特定する。ここでは、リスクアセスメントや DoE を用いることができる。一方、最適化においては、初期検討の結果を用いて、分析法の性能に影響を与える因子についてより詳細な検討を実施し、最適な分析条件を得る。ここでは、適切な DoE を用いることにより、因子の最適かつ頑健な分析条件を効率的に設定することができ、また、因子間の交互作用を検証することにより得られた MODR を視覚的に表現することができる。

iv) においては分析条件の頑健な領域を検証、通常の試験にて操作を行う範囲である通常操作領域(Normal Operable Region)を確認する。

v) においては、iii)で得られた最終的な分析条件について、ICH Q2 (R1) に従った分析法バリデーションを実施し、分析法が ATP で設定した判定基準に適合するか検証する。

このように、リスクアセスメント及び DoE は、分析法開発の中で有効に活用できる。

## D 考察

### D-I 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-I-1 高リスク不純物(遺伝毒性不純物)の管理

ICH M7 ガイドラインの状況：米・EU の変異原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11月にはパブリックコメントの結果を考慮した議論が行われ、2014年6月にStep 4 合意を目指して急速に作業が進められている。

EU はすでに変異原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、変異原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 では変異原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変異原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、産業界および行政当局ともに、ICH M7 ガイドラインを前提とした開発およ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 の規制当局による評価は基本的に実施されず、承認申請時に一括して上市予定の医薬品の CMC を審査している。ICH M7 ガイドラインは臨床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。

本研究で作成した「治験原薬の変異原性不純物の要約(案)」(以下、モックドラフトという)は、日本における治験原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で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、治験原薬の規制に関する議論が深まることを期待している。

我が国に取り入れるときにも、米・EU との整合性およ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。モックドラフトは4章から構成され、第1章、第2章および第3章は初回の治験届を提出する際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変異原性不純物に関して記載した。また、第4章には開発の中期から後期における製造方法変更時のケースを考慮した。

さらに、承認申請段階における高リスク不純物の管理戦略事例を別途作成した。変異原性不純物に関しては、開発段階から申請時までの記載について、連続性があるように記載した。

承認申請時の事例として、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、詳細な不純物の解析結果を記載している。加えて、ICH Q3D ガイドライン案 (Step 2b 文書) が2013年7月26日に通知されたので、この内容に従って金属不純物のリスクアセスメントの事例について検討を行い、ドラフト案を例示した。ただし、金属不純物に関しては、まだ初期ドラフトの段階であり、今後、さらなる検討が必要と考える。

報告書をモックドラフトも含めて国衛研HPで公開し、広くコメントを求め、我が国に適した、治験薬に混在する変異原性不純物等の規制システムに関する提案を次年度以降も継続する予定である。

## D-I-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

Pv 値を用い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られる。

## D-II 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-II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管

## 理への適用事例研究

### 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。研究班としてはスケール非依存の因子を用いて DS 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、CMA という用語は ICH 用語ではない。本モックアップのユーザーを考えると non-ICH 用語を使うことは適当ではないこと、また Q11 作成時の Q-IWG での議論内容等を鑑みると、この用語を使うべきではないという研究班の結論に至った。現在のところ代替する言葉として「Essential Route Index」「Pivotal Index」「Route index」「MA to be controlled」等の候補が出され、適切な用語を引き続き検討することとなった。

### リスクアセスメント

ICH Q-IWG における議論にて、「リスク評価」という言葉は Q9 上限定された意味に使われており、本モックでは基本的にすべてリスクアセスメントという言葉を使用することとした。また、詳細なリスクアセスメントの結果は、多くの企業が M3 に記載すべきと判断しているが、行政、企業の相互理解のためには M2(QoS)に記載することが望ましいという分科会の合意から M2 部分に比較的詳しく記載することとなった。

また、CMA 抽出過程において、FMEA の「重大性」は変化しうるかどうかについて議論した。開発初期の「潜在的」の段階では、それが CQA に影響するか否かわからないことなどから、FMEA 上の重大性は「変

化しうる」という共通認識となった。一方管理戦略分科会より「重大性 (Severity) はその事象の固有の性質に伴うので、その事象の性質が変わらないと変化しないものという概念」という説明があった。ICH Q9 を元に両分科会にて議論した結果、サクラ開花錠において重大性が「変わる、変わらない」ではなく、知識が増えることに伴って重大性のスコアが適切にアジャストされるという内容説明をする方針で両分科会は合意した。なお、スコアリングについては、その製品のリスクに応じて「スコアの定義を変えるべき」と行政側より推奨があり、不適切な流用を防ぐ意味で「これはサクラ開花錠に対して適用するスコア」であることを明記することに合意した。

Large N および P.3 製造について

本モックの目玉の一つとなる Large N による RTRT について、P.2 の管理戦略には「Large N を用いる」ところまで記述し、その妥当性を含む詳細については P.5.6 規格の妥当性に記載することとなった。

P3 に記載する製造フローについて、IPC だけではなく、そうでないもの (工程終点を確認する IPC など) についても記載すべきである、という議論結果にチームは合意した。また、CTD1.13 に記載すべき工程パラメータに関する情報を P.3 に記載する。

継続的改善

本モックに CMA アプローチと継続的改善の関係性をハイレベルで記載する予定である。各極のガイダンス等において、日本人にとって違いが認識しにくい用語が多々ある。今回のモック作成では、管理戦略分科会より推奨された、Q-IWG で用いられている「Ongoing Process Verification」を使用し、注釈として「FDA ガイダンスでは

Continued Process Verification と記載されている」こと等を説明することとした。

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 (Q と同じとするか、Q+ にするか?) について、引き続き議論を継続することになった。

## D-II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用

リスクアセスメント及び DoE は、分析法開発の中で有効に活用できる。分析法開発の初期検討においては、分析法の個々の因子 (例: HPLC 法カラム、移動相 pH、移動相の有機溶媒濃度など) の影響を検証し、分析法の性能に影響を与える因子を特定する。ここでは、リスクアセスメントや DoE を用いることができる。リスクアセスメントの手法は、例えば特性要因図 (石川ダイアグラム)、欠陥モード影響解析 (FMEA)、CNX (Constant, Noise, Experimental) などが考えられる。

今後、QbD アプローチで分析法開発した、ATP に基づく分析法のモック (CTD Module 2 に相当) を作成する予定である。今回の議論の結果、Module 2 では、ATP とともに具体的な試験法の例示、及びその試験法開発の経緯 (QbD コンセプトに基づく記載) が必要であると考えている。今後はさらに、ライフサイクルにおける ATP に

基づいた分析法の変更管理についても検討する。

## **E 結論**

### **E-I 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-I-1 高リスク不純物(遺伝毒性不純物)の管理**

平成 21 - 23 年度厚生労働科学研究で作成したサクラミル原薬 S2 モックの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、治験期間に応じたモックドラフトの作成を実施した。このモックは、想定される治験届において行政当局に提出すべき資料を可視化し、規制当局およ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。さらに高リスク不純物の承認申請段階における管理戦略についても検討した。

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 2014 年 6 月に Step 4 合意に達することが予想され、早急な対応が必要である。

#### **E-I-2 スケール非依存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

### **E-II 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-II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究**

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 M2 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なりつつある。一般向けのモックアップという性質上、用語の選択については充分留意し、平成 26 年度にはドラフト版のパブコメを募集し、その内容を適切に反映すること、また承認申請書の記載方針について議論を進める予定である。

#### **E-II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用**

分析法の開発に関しては、DoE を用いた分析法の開発事例について検討した。DoE を利用することにより、分析法の性能に影響を及ぼすパラメータを体系的に検証する

ことができるとともに、その交互作用についても理解することができる。得られる結果は、応答局面に代表されるように、各パラメータの相関性を視覚的に表現することができることから、最適かつ頑健な分析条件を設定するに有用なアプローチであると考えられた。さらには、DoE を通じて得られるパラメータをもとに MODR を提案することも可能と考えられた。MODR の設定と利用については、更なる検討を進める予定である。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

各分担研究報告書に記載した。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし



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)  
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

1．高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

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・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。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とともに、QbD を踏まえた品質管理戦略が要求されている

本研究では原薬を対象とし、現在の原薬開発が直面する課題として、1．高リスク不純物の管理および、2．スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述に関して研究を実施した。

1．高リスク不純物（遺伝毒性不純物）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) の重要な項目である。現在、遺伝毒性不純物（これ以降は変異原性不純物という）や金属残留物（これ以降は金属不純物という）が ICH (M7 および Q3D) で議論され、ガイドライン制定に向けた協議が行われている。本研究は、これら高リスク不純物に関する、開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーションに関して研究することを目的とした。

変異原性不純物に関しては米・EU ではガイドラインが発行され(米国はドラフト段階)、管理が実施されつつある。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。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届けることが想定されることから、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およびその提出方法に関する検討も併せて行った。

本研究では、変異原性不純物に関しては、 昨年度に作成した第 1 相臨床試験における

治験届のモック（案）を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。さらに、高リスク不純物全般に関して承認申請時における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。この事例の中には ICH Q3D ガイドライン（Step 2 文書）に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例も盛り込んだ。

## 2. スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

原薬の製造量はそのライフサイクルに応じて変動する（通常、販売開始直後は製造量が少なく、次第に増加し、その後、終売に向けて減少する）ために、規制当局に製造量に応じた製造方法の変更を提出し、審査を経るなどの薬事プロセスが生じることがある。本研究は、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とした。

本研究では、厳密な粒度制御を要求する晶析工程に対して、単位体積当たりの攪拌所要動力( $P_v$  値)で製造プロセスを管理するとともに  $P_v$  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。相似形の攪拌装置の場合、攪拌効率は、 $P_v$  値が一定であれば同一であるとみなすことができる。従って、攪拌プロセスを攪拌速度ではなく  $P_v$  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られる。

## 分担研究報告書 1

### 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）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)
- \*板倉 正和 塩野フィネス(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)
- 常松 隆男 (株)トクヤマ
- 井伊 斉昭 セントラル硝子(株)
- 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
- 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

坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所  
(敬称略、順不同)

\*：高リスク不純物（変異原性不純物）分  
科会参加者

#### 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（変異原性を有する不純物を含む）、無機不純物（例えば、金属不純物）および残留溶媒を含む。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、従来困難であった極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金属不純物についても ICH（M7 および Q3D）において、ガイドライン制定に向けた協議が行われ、現在ステップ 2 文書が完成し、最終合意文書に向けて検討の段階に入っている。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金属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。本研究は、これら高リスク不純物に関する、開発から承認申請段階における管理戦略の

開発および規制当局とのコミュニケーションに関して研究することを目的とした。

今年度は、昨年度に引き続き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の研究を主に行った。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、適用範囲が市販製剤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、特に規制当局に提出する治験薬の品質情報の種類と程度およびその提出方法に関して検討を行った

本研究では、昨年度に作成した第 1 相臨床試験における治験届のモック（案）を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。臨床開発段階だけでなく、承認申請における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。この事例の中には ICH Q3D ガイドライン（Step 2 文書）に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例も盛り込んだ。

## B 研究方法

変異原性不純物の管理について、原薬開発の立場・視点から整理するために、今年度は以下のことを実施した。

検討に際しては、ICHM7 ステップ 2 文書 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK (「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)」 ([http://www.pmda.go.jp/ich/m/step3\\_m7\\_13\\_3\\_6.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/m/step3_m7_13_3_6.pdf)) を参照するとともに、ICH ステップ 4 文書に向けての改訂作業を実施した ICH EWG 会合(2013 年 11 月、大阪)後の ICH 日本シンポジウム 2013(第 29 回 ICH 即時報告会)要旨集 pp 55-58 を参照した。

1. 昨年度に作成した第 1 相臨床試験における治験届のモック（案）を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。
2. 臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討した。
3. 臨床開発段階だけでなく、承認申請における総合的な不純物の記載方法について検討した。
4. ICH Q3D (Step 2 文書)に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例を検討した。

## C 研究結果

・ 治験届のモック（案）に対する意見への対応

-1 モック（案）に対する意見

治験届のモック（案）に対する意見を公募した結果、一般的な意見として 49 件、特定の記載に対する意見として 78 件のコメントが得られた。一般的な意見を以下に要約したが、最も多かった意見としては治験届モックの位置付けに関するものであった。本治験届のモック（案）は、CTD の 3.2.S.3.2 章の不純物の記載内容を意図して作成したことから、米・EU の IND・IMPD のような資料の作成を意図しているのか、変異原性不純物以外の不純物の情報は不要では、等の意見があった。

次に多かった意見は、変異原性不純物に関して、行政当局に提出する情報量・記載様式等について、三極間における整合性・一貫性を確保して欲しいという要望であった。

また、ICH M7 は新しいガイドラインであることから、事例の追加・充実を求める意見や、原薬から離れた上流工程で使用する反応性試薬が変異原性不純物の場合における原薬での試験の必要性に疑義を投じる意見もあった。

一般的な意見の要約

- ・ 治験届モックの位置付けが不明確（18 件）
- ・ 行政当局に提出する情報量・記載様式等について、三極間における整合性・一貫性を確保して欲しい（10 件）
- ・ 事例の追加（製造方法変更時の事例、オプション 3 又は 4 を適用した事例等）（6 件）

- ・ 本治験届モック（案）は QbD アプローチを前提としているのか（3 件）
- ・ 上流の反応性試薬の原薬への混入について、臨床初期段階から実測する必要があるのか等（3 件）
- ・ 構造活性相関に用いたシステムの仕様（2 件）
- ・ その他（6 件）

-2 意見に対する対応

米・EU では臨床試験は申請・許可要件となっており、それぞれ IND、IMPD 等の CTD に準じた申請資料の提出が必要となっている。それに対して、本邦では臨床試験は届出の位置づけであることから、本治験届モック（案）については、ICH M7 ガイドラインの適用に留めることとし、タイトルも「治験原薬の変異原性不純物の要約（案）」と修正することとした。

また、行政当局に提出する情報量・記載様式等について、開発段階に作成された文書が承認申請にも利用可能なことが望まれていることから、CTD 様式に準拠した文書することで大きな不整合はないものと予想している。三極間における整合性・一貫性については、「治験原薬の変異原性不純物の要約（案）」（添付資料 1 参照）を完成させた後に、可能であれば ICH M7 の EWG に提供することを考えている。

開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーション

-1 開発段階の製造方法変更時の事例

昨年作成した事例（添付資料 1）を整備するとともに、添付資料 1 の第 4 章に製造

方法を変更した場合の事例を追加した。この事例は、サクラミル S2 モックに示されたルート B をもとに作成し、第 2 相臨床試験の後期から第 3 相臨床試験に使用されることを想定して 1 年を超える臨床試験に適用することを意図した。サクラミル原薬のルート A からルート B への変更は製造方法自体が変更されていることから、ハザード評価を行う有機化合物は原薬を除き変更されることになる。また、開発の進展に伴い、原料、中間体だけでなく、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も構造が特定されていればハザード評価を行うことになる。その他の事項は第 3 章とほぼ同様の内容である。

#### -2. 承認申請時における総合的な不純物の記載方法

添付資料 2 に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追加した。

ICH Q3D ガイドライン案 (Step 2b 文書) が 2013 年 7 月 26 日に公開されたので、この内容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検討を行い、添付資料 2 の 1.7 項にドラフト案を例示した。ただし、まだ初期ドラフトの段階であり、今後、さらなる検討が必要である。

## D 考察

ICH M7 ガイドラインの状況：米・EU の変異原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 11 月にはパブリックコメントの結果を考慮した議論が行われ、2014 年 6 月に Step 4 合意を目指して急速に作業が進められている。

EU はすでに変異原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、変異原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 では変異原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変異原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、産業界および行政当局ともに、ICH M7 ガイドラインを前提とした開発およ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 の規制当局による評価は基本的に実施されず、承認申請時に一括して上市予定の医薬品の CMC を審査している。ICH M7 ガイドラインは臨床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 1 の「治験原薬の変異原性不純物の要約 (案)」(以下、モックドラフトという) は、日本における治験原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で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、治験原薬の規制に関する議論が深まることを期待している。

我が国に取り入れるときにも、米・EU との整合性およ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。今回作成したモックドラフトは 4

章から構成され、第 1 章、第 2 章および第 3 章は初回の治験届を提出する際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変異原性不純物に関して記載した。また、第 4 章には開発の中期から後期における製造方法変更時のケースを考慮した。

モックドラフトのベースとなったサクラミル原薬は自社開発医薬品を想定して作成されている。研究班会議では導入医薬品では、特に治験薬に関する臨床開発初期段階において、製造方法情報の把握が困難な状況があり得ることが指摘された。ガイドラインに沿って遺伝毒性不純物を評価した最終結果は導出会社から治験実施会社へ提供されるべきであるが、知的財産権の観点から製造方法の開示は困難な場合もあると想定される。治験薬を MF に登録し、規制当局のみ非開示部分を閲覧可能とする提案もなされたが、治験薬の MF 登録に関しては情報がなく今後の課題とされた。

さらに、承認申請段階における「高リスク不純物の管理戦略事例(案)」を別添 2 として作成した。変異原性不純物に関しては、開発段階から申請時までの記載について、連続性があるように記載した。

承認申請時の事例には、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、詳細な不純物の解析結果を記載している。加えて、ICH Q3D ガイドライン案 (Step 2b 文書) が 2013 年 7 月 26 日に通知されたので、この内容に従って原薬の

金属不純物のリスクアセスメントの事例について検討を行い、ドラフト案を例示した。ただし、金属不純物に関しては、まだ初期ドラフトの段階であり、今後、さらなる検討が必要と考える。

報告書をモックドラフトも含めて国衛研 HP で公開し、広くコメントを求め、我が国に適した、治験薬に混在する変異原性不純物等の規制システムに関する提案を次年度以降も継続する予定である。

Reference\*) [サクラミル原薬 S2 モック \(日本語版\)](#)

公表されている発がん性及び変異原性のデータベースを、参考のために以下に例示する。

- ・厚生労働省 安衛法名称公表化学物質等 ([http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/KAG\\_FND.aspx](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/KAG_FND.aspx))
- ・国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 既存化学物質毒性データベース、Japan Existing Chemical Data Base(JECDB) ([http://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/jsp/SearchPage.jsp](http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp))
- ・独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質総合情報提供システム Chemical Risk Information Platform (CHRIP) ([http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/SystemTop\\_jp.faces](http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/SystemTop_jp.faces))
- ・TOXNET database: (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>)
- ・NTP Database Search Home Page ([http://tools.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm?function=](http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?function=seaction=))

・ ESIS : European chemical Substances Information System  
(<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>)

## E 結論

平成 21 - 23 年度厚生労働科学研究で作成したサクラミル原薬 S2 モックの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、治験期間に応じたモックドラフトの作成を実施した。このモックドラフトは、想定される治験届において行政当局に提出すべき資料を可視化し、規制当局およ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た。さらに高リスク不純物の承認申請段階における管理戦略についても検討した。

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 2014 年 6 月に Step 4 合意に達することが予想され、早急な対応が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G 研究発表

論文発表

- ・ 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

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、PHARM TECH JAPAN, 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、PHARM 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 分担研究報告書 2

### スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

(承認申請書・承認申請書添付資料・製品標準書への記載例の検討)

#### 研究協力者

\*黒田 賢史 武田薬品工業(株)  
\*山田 純 ファイザー(株)  
\*長谷川 隆 大塚製薬(株)  
\*長山 敏 ファイザー(株)  
\*寶田 哲仁 持田製薬(株)  
\*常松 隆男 (株)トクヤマ  
\*小紫 唯史 塩野義製薬(株)  
\*木田 仁史 旭化成ファーマ(株)  
\*岸本 康弘 日本ベーリンガーインゲル  
ハイム(株)  
\*高木 和則 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  
中村 博英 合同酒精(株)  
板倉 正和 塩野フィネス(株)  
井伊 斉昭 セントラル硝子(株)  
鷲見 武志 住友化学(株)  
蕙井 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  
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  
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

坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所

(敬称略、順不同)

\*：ライフサイクルマネジメント分科会参  
加者

#### A 研究目的

昨年度はスケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述を研究課題とした。原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、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)を開発時に検討し、Pv値で製造方法を記述することにより、合理的な薬事規制が可能になる考察について報告した。

当該報告において、Pv値で管理していることを規制当局に伝達する方法及び査察時にPv値による製造プロセス管理に関するコミュニケーションの方法を整備しておく点(GMP適合性調査を実施する上で、Pv値と回転数およびそれらの関係に関して情報を提示する必要性)及びPv値を用いて承認申請する場合に、例えば、承認申請書添付資料あるいは製品標準書に攪拌速度への変換方法について記載するなどの工夫の必要性について、今後の検討課題とした。

当該課題について検討を行うことを今年度の研究目的とし、Pv値を用い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

準書への記載例の検討を行った。

## B. 研究方法

昨年度の検討結果を踏まえ、Pv 値の適用可能性と可能なシナリオに関してさらに研究班会議で検討をした。

## C. 研究結果

サクラミルモックでは、Step1 及び Step2 の各工程において攪拌速度を実験計画法のパラメータに取り入れ、重要品質特性 (CQA) への影響リスクが評価されており、結果として攪拌速度は重要品質特性へ影響を及ぼさないパラメータとして結論付けられている。しかしながら、仮に重要品質特性へ影響を及ぼす結果であった場合には、攪拌速度は重要プロセスパラメータ (CPP) として取り扱うことになり、特定の管理幅で攪拌速度を承認申請書に記載した場合には、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。特に粒度制御については、ジェットミルのような粉碎能力の高い粉碎機を使用する場合は、粉碎工程のみで所望の粒度制御ができるケースが多いが、中にはピンミルのような粉碎機を用いて比較的大きめの粒度制御を必要とする原薬もある。このようなケースでは、

粉碎工程のみで所望の粒度制御ができない場合も有り、精製工程後の未粉碎原薬の段階で粒度制御が必要になる場合がある。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。

Pv 値を用い管理される製造方法を申請するために想定した与条件は以下のとおりである。

- ・ 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、図 1 に示す 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 $\mu\text{m}$  である時の CPP 許容領域 (白色) において、Pv 値: 350 ~ 550 $\text{W}/\text{m}^3$ 、晶析温度: 12 ~ 30 の範囲内の DS (青色範囲) で申請する。

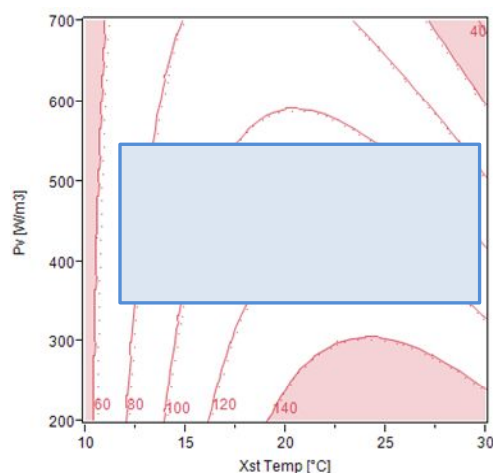


図 1 : ケースサンプルの DS

## 2. Pv 値により管理された製造方法に関する薬事上の文書

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薬事上の文書（承認申請書、製造承認申請書添付資料）に記述すべき事項案を添付資料 3 に記載した。GMP 適合性調査を実施する上で、Pv 値と攪拌回転数及びそれらの関係に関して情報を提示する必要性を考慮して、製品標準書における記載も作成した。

## D. 考察

Pv 値を用いる管理戦略で申請することを想定した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。Pv 値を用いて製造スケール変更設備での管理を行う場合、完全な幾何学的相似性を持つ設備（添付資料 3、表 1： $N_p$ 、 $d/D$ 、 $H/D$  が同一となる設備）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、表 1 に示した工場 A と B 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。また、Pv 値のような変換式を採用するケースによるリスクを考慮し、少なくとも初期には品質システムによる確認が必要であると思われる。スキップ試験あるいは工程内管理試験の実施を考慮することも有用と考える

## E. 結論

本研究では、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。

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。従って、攪拌効率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られる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文発表

分担研究報告書 1 に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 1 治験原薬の変異原性不純物の要約（案）

2

## 3 1 14 日以内の第 1 相臨床試験を想定した事例

本章では、14 日以内の第 1 相臨床試験の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

投与期間が 14 日以内の場合には代替アプローチが適用できる。代替アプローチは、既知の変異原性発がん物質（Class 1）、発がん性が不明の既知の変異原物質（Class 2）及び”cohort of concern”に分類される不純物だけを許容限度値で管理することでよい。

本章の概要は、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、データベース及び文献検索によりがん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒性情報から有機不純物のハザード評価を行い、Class 1、Class 2 又は Class 5 に分類する。エームズ試験で陰性の結果が得られている化合物は Class 5 に分類できる。本ケースの 14 日以内の第 1 相臨床試験では、適切な毒性情報がなかった不純物は非変異原性不純物として取り扱うことができる。

ハザード評価の対象は、原薬に報告の必要な閾値を越えたレベルで存在する実際の不純物（actual impurities）だけでなく、原薬の製造に使用する出発物質、原料、試薬及び中間体や、出発物質、中間体、原料中に含まれる不純物、生成する可能性のある副生成物及び分解物等の潜在的な不純物（potential impurities）のうち、構造が特定できているものが含まれる。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、分解物等の構造に関する情報はほとんど得られていない場合が多い。

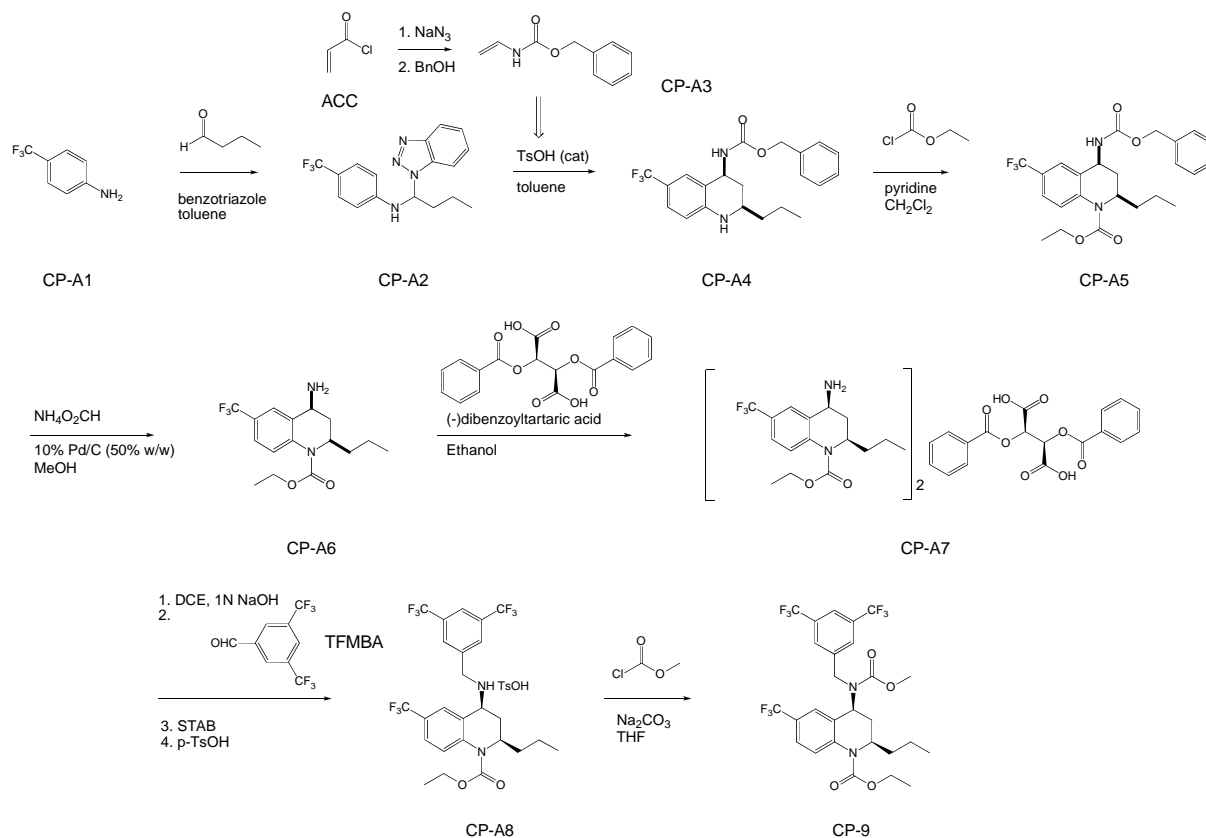
4

5

## 6 1.1 第 1 相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法 (ルート A)

7 第 1 相臨床試験に用いる治験薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

8

9  
10

## 11 1.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

12 CP-9 原薬に存在する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体  
 13 についてデータベース及び文献等を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づ  
 14 いてハザード評価を行った。

15 その結果、発がん性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 1<sup>1)</sup>) はなかったが、変  
 16 異原性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 2<sup>1)</sup>) としてベンゾトリアゾール (BTA)  
 17 を特定した。また、プチルアルデヒド (BALD) 及びベンジルアルコール (BALC) には変異原性  
 18 がない (エームズ試験が陰性) ことが確認できたことから、これらを非変異原性不純物 (Class 5<sup>1)</sup>)  
 19 に分類した。その他の化合物については利用できる毒性情報がなかったため、現時点では非変異  
 20 原性不純物として取り扱うこととした<sup>2)</sup>。

21 注 1) : ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置  
 22 の分類に従う

23 注 2) : ICH M7 ステップ 2 文書、7.3.1 臨床開発、14 日以内の第 1 相臨床試験における代替アプ  
 24 ローチの利用  
 25  
 26  
 27

### 28 1.3 変異原性不純物 ( Class 2 )

29 ハザード評価の結果、Class 2 不純物としてベンゾトリアゾール ( BTA ) を特定したことから、  
30 CP-9 原薬の BTA の残留量を調査した。

31



BTA

32

### 33 1.4 許容限度値 ( acceptable limit ) 及び判定基準 ( acceptance criteria )

34 第 1 相臨床試験における投与期間は 14 日以内であることから、生涯よりも短い期間の曝露 ( LTL  
35 曝露 ) による許容摂取量として 120  $\mu\text{g}/\text{day}$  を用いた。また、当該臨床試験において最大投与量は  
36 100  $\text{mg}/\text{day}$  ( 0.1  $\text{g}/\text{day}$  ) を計画しているので、許容限度値を以下のように計算した。

37

$$\begin{aligned} 38 \quad \text{許容限度値} &= \text{ADI ( } \mu\text{g/day )} \div \text{MDD ( g/day )} \\ 39 &= 120 ( \mu\text{g/day )} \div 0.1 ( \text{g/day )} = 1200 \text{ ppm} \\ 40 &= 0.12\% \end{aligned}$$

41 ここで、

42 ADI ( acceptable daily intake ) : 1 日許容摂取量

43 MDD ( maximum daily dose ) : 1 日最大投与量

44

45 上記の計算結果から、第 1 相臨床試験における CP-9 原薬中の BTA の判定基準を 0.12% と設定  
46 した。

47

### 48 1.5 BTA の試験結果

49 臨床試験に使用予定の治験用原薬 ( ロット番号 : C-1 ) に BTA は検出されず、判定基準を満た  
50 していることが確認できた ( 検出限界 0.03% ) 。

51

## 52 2 1 ヶ月以下の臨床試験（第 1 相及び第 2 相）を想定した事例

本章では、1 ヶ月以下の臨床試験（第 1 相及び第 2 相）の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

投与期間が 14 日を超える場合には第 1 章に記載した代替アプローチを適用することができず、適切な毒性情報がなかった不純物については、細菌を用いる変異原性試験の予測を目的とした構造活性相関（SAR: Structure-activity relationship）を評価する。得られた結果に基づいてハザード評価を行い、不純物を分類して管理することになる。（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）の評価には、互いに相補的な 2 種類の予測法（ルールベースの方法と統計ベースの方法）を使用する。

本章の概要は、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、データベース及び文献検索により、がん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒性情報から有機不純物のハザード評価を行い Class 1、Class 2 又は Class 5 に分類する。エームズ試験で陰性の結果が得られている化合物は Class 5 に分類できる。適切な毒性情報がなかった有機不純物については、構造活性相関（SAR）による評価を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 又は Class 5 に分類する。

ハザード評価の対象は、原薬に報告の必要な閾値を越えたレベルで存在する実際の不純物（actual impurities）だけでなく、原薬の製造に使用する出発物質、原料、試薬及び中間体や、出発物質、中間体、原料中に含まれる不純物、生成する可能性のある副生成物及び分解物等の潜在的な不純物（potential impurities）のうち、構造が特定できているものが含まれる。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、分解物等の構造に関する情報はほとんど得られていない場合が多い。

計画されている 1 日最大投与量が 100 mg、1 ヶ月以下の LTL 曝露による 1 日許容摂取量として 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と同等レベルの感度の試験方法で対応が可能であるが、1 日最大投与量が増加すれば、より検出感度の高い試験方法が必要となるだろう。

構造活性相関モデルのタイプ

ルールベースの代表的なモデル	統計ベースの代表的なモデル
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEREK</li> <li>• HazardExpert</li> <li>• ToxTree</li> <li>• OECD Toolbox</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MultiCASE</li> <li>• TOPKAT</li> <li>• Lazar</li> <li>• CAESAR</li> </ul>

53

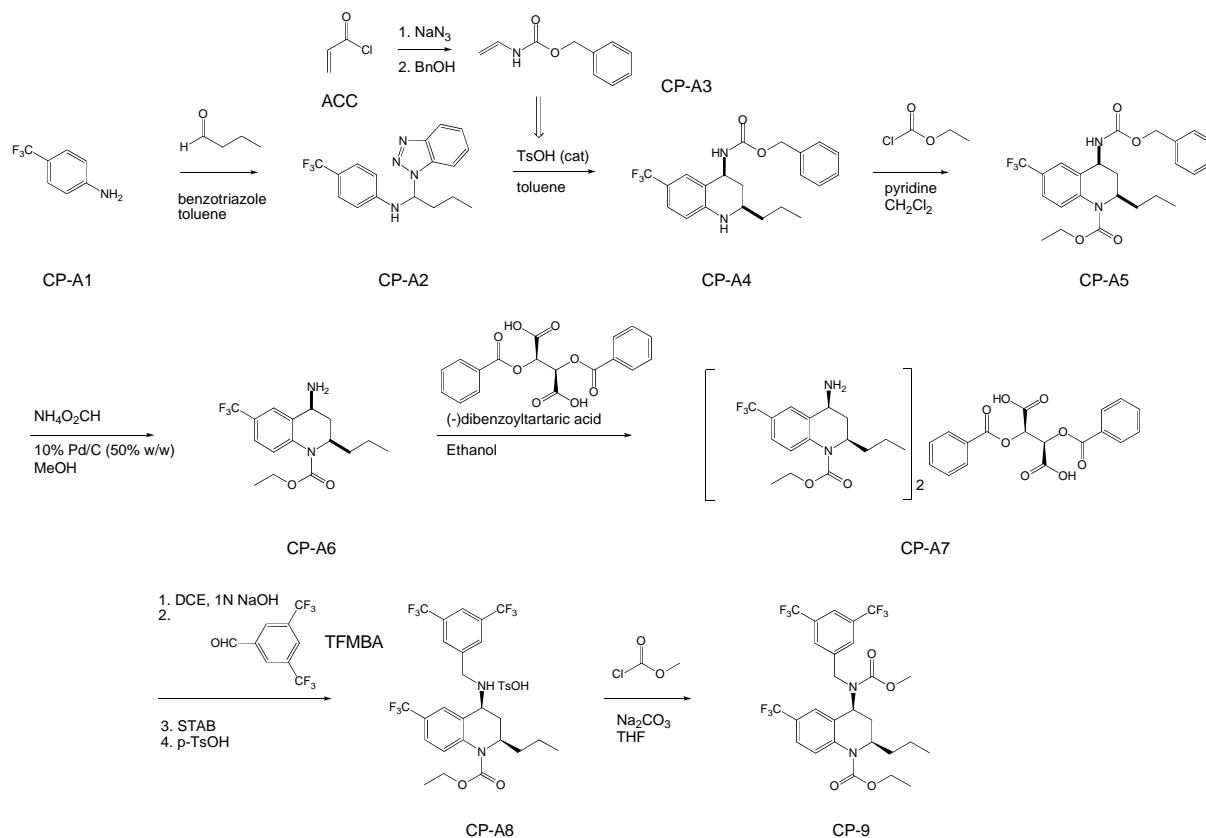
54



## 55 2.1 第 1 相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法 (ルート A)

56 第 1 相臨床試験に用いる治験薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

57



58

59

## 60 2.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

61 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体  
 62 についてデータベース及び文献を検索することにより、がん原性及び細菌を用いる変異原性試験  
 63 に関する毒性情報を調査した。また、毒性情報がない有機不純物については、構造活性相関(SAR)  
 64 による評価を行い、得られた結果に基づいてハザード評価を行い、表 2-1 に従い分類した。

65 その結果を表 2-2 及び表 2-3 に示したように、発がん性があることが明らかになっている有機  
 66 不純物 (Class 1) はなかったが、変異原性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 2)  
 67 としてベンゾトリアゾール (BTA) を特定した。また、ブチルアルデヒド (BALD) 及びベンジ  
 68 ルアルコール (BALC) には変異原性がない (エームズ試験が陰性) ことが確認できたことから、  
 69 これらを非変異原性不純物 (Class 5) とした。また、構造活性相関の評価により CP-A1、CP-A2、  
 70 ACC 及び CP-A4 を潜在的変異原性不純物 (Class 3) として特定した。

71

72

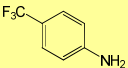


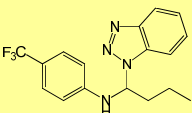


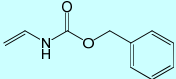
73 表 2-1 有機不純物の分類及びその管理

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値(包括的な TTC 又は補正した TTC)以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を持つ物質、変異原性試験のデータはない	許容限度値(包括的な TTC 又は補正した TTC)以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警告構造を持ち、原薬の試験により非変異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造を持つが、変異原性がないことが十分なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

74 注：ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の  
75 分類に従う

76

77 表 2-2 CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

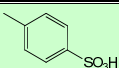
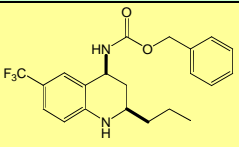
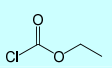
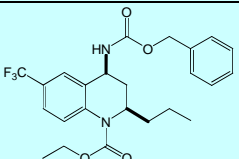
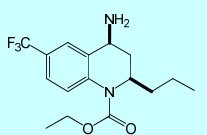
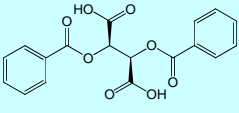
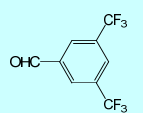
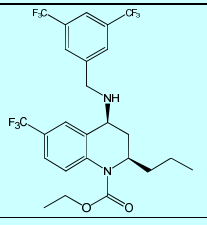
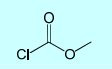
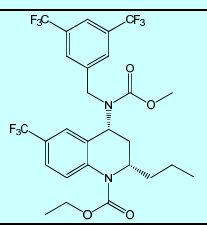
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-A1		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
BALD		原料	発がん性は不明、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
BTA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陽性の報告あり	Class 2
CP-A2		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
ACC		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、enone 官能基 (Michael-reactive acceptors) に由来する警告構造が特定された	Class 3
BALC		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
CP-A3		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

78

79

表 2-3

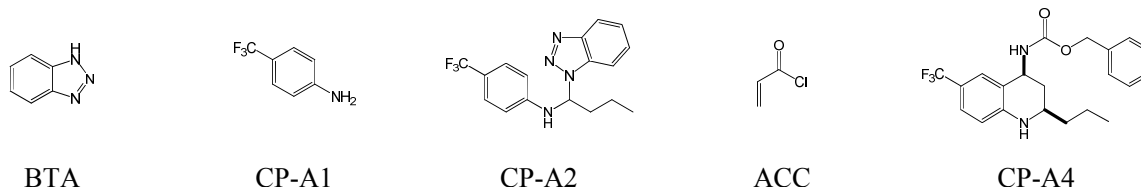
CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
TSA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
CP-A4		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A5		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A6		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
BBSA		試薬	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
TFMBA		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A8		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
MCF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9E		対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった。	Class 5

## 82 2.3 (潜在的)変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

83 ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が変異原性不純物 (Class 2) に、CP-A1、  
84 CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が潜在の変異原性不純物 (Class 3) として特  
85 定されたことから、CP-9 原薬について、これらの(潜在的)変異原性不純物の残留量を調査した。

86



87

## 88 2.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

89 第 1 相臨床試験における投与期間は 1 ヶ月以下の計画であることから、生涯よりも短い期間の  
90 曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量は、個々及び合計ともに 120 µg/day を用いた。また、当該臨  
91 床試験において最大投与量は 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているため、(潜在的)変異原性  
92 不純物の許容限度値を以下のように計算した。

93

$$94 \quad \text{許容限度値 (個々)} = \text{ADI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day})$$

$$95 \quad \quad \quad = 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm}$$

$$96 \quad \quad \quad = 0.12\%$$

$$97 \quad \text{許容限度値 (合計)} = \text{ADI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day})$$

$$98 \quad \quad \quad = 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm}$$

$$99 \quad \quad \quad = 0.12\%$$

100 ここで、

101 ADI (acceptable daily intake) : 1 日許容摂取量

102 MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

103

104 上記の計算結果から、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 についてはオプション 1 の管理戦略を適用し  
105 て CP-9 原薬で管理することとし、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 の判定基準を個々 0.12%、それらの  
106 合計の判定基準を 0.12% と設定した。また、BTA 及び ACC についてはオプション 2 の管理戦略を  
107 適用して中間体 CP-A5 で管理することとし、CP-A5 における BTA 及び ACC の判定基準を個々  
108 0.12% と設定した。

## 109 2.5 (潜在的)変異原性不純物の試験結果

110 表 2-4 に示したように、臨床試験に使用する予定の治験用原薬(ロット番号:C-1)の個々の潜  
111 在的変異原性不純物及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしていることが確認できた。ま  
112 た、表 2-5 に示したように、BTA 及び ACC については中間体 CP-A5 において判定基準を満たし  
113 ていることが確認できた。

114

115 表 2-4 CP-9 原薬の潜在的変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
CP-A1	< 0.03%
CP-A2	< 0.03%
CP-A4	< 0.03%
合計	< 0.03%

116

117 表 2-5 中間体 CP-A5 の(潜在的)変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
BTA	< 0.03%
ACC	< 0.03%

118

119

## 120 3 1年以下の臨床試験（第1相及び第2相）を想定した事例

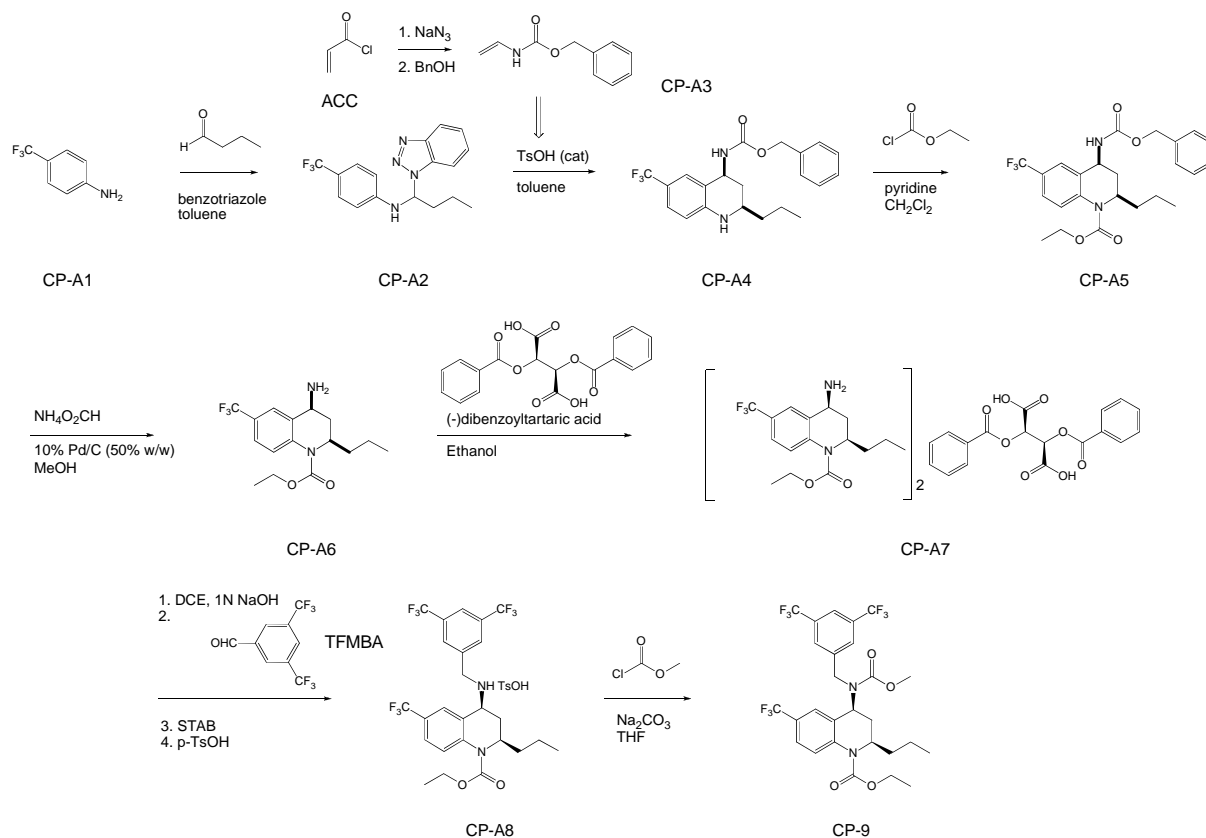
本章では、1年以下の臨床試験（第1相及び第2相）の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

第2章との違いは、投与期間の違いにより許容摂取量が異なり、それに伴い許容限度値も異なってくるという点である。投与期間が1ヶ月以下から1年以下のように長くなると、（潜在的）変異原性不純物の許容摂取量（AI）は1/6になり、許容限度値も1/6になる。このため、検出感度をの高い試験方法の検討が必要になるケースが増加すると考えられる。その他については第2章とほぼ同様の内容である。

## 121 3.1 ルート A：第1相臨床試験に用いる治験原薬の合成法

122 第1相臨床試験に用いる治験薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

123



124

125

## 126 3.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

127 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体  
 128 について、既存のデータベース及び文献等を利用してがん原性試験及び細菌を用いる変異原性試  
 129 験に関する毒性情報について検索を行い、毒性情報を調査した。また、毒性情報がない有機不純

130 物は、構造活性相関（SAR）による評価を行い、得られた結果に基づいて有機不純物のハザード  
 131 評価を行い、表 3-1 に従い分類した。

132 その結果は表 3-2 及び表 3-3 に示したように、発がん性があることが明らかになっている有機  
 133 不純物（Class 1）はなかったが、変異原性があることが明らかになっている有機不純物（Class 2）  
 134 としてベンゾトリアゾール（BTA）を特定した。また、ブチルアルデヒド（BALD）及びベンジ  
 135 ルアルコール（BALC）には変異原性がない（エームズ試験が陰性）ことが確認できたことから、  
 136 これらを非変異原性不純物（Class 5）とした。また、構造毒性検索により CP-A1、CP-A2、ACC  
 137 及び CP-A4 を潜在変異原性不純物（Class 3）として特定した。

138

139 表 3-1 有機不純物の分類及びその管理

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 （細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない）	許容限度値（包括的な TTC 又は補正した TTC） 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはな い	許容限度値（包括的な TTC 又は補正した TTC） 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警 告構造を持ち、原薬の試験により非変 異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造 を持つが、変異原性がないことが十分 なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

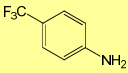


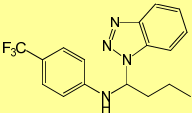


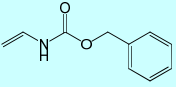
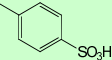
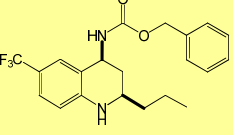

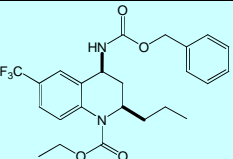
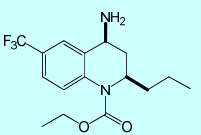
140 注：ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の  
 141 分類に従う

142

143

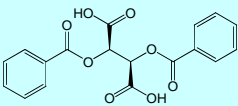
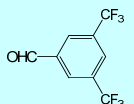
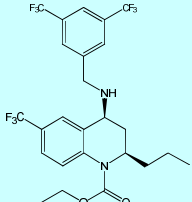

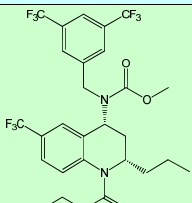
表 3-2

CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-A1		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
BALD		原料	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	Class 5
BTA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陽性	Class 2
CP-A2		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
ACC		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、enone 官能基 (Michael-reactive acceptors) に由来する警告構造が特定された	Class 3
BALC		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	Class 5
CP-A3		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
TSA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	Class 5
CP-A4		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A5		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A6		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5



146 表 3-3 CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

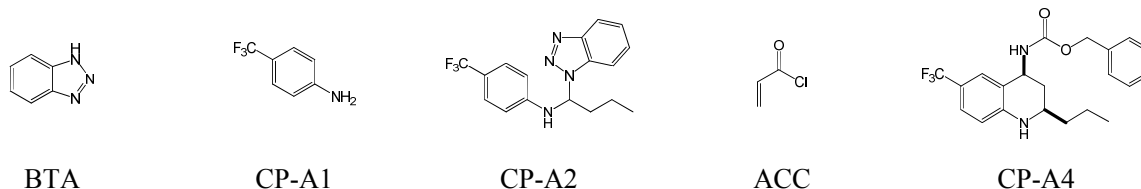
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
BBSA		試薬	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
TFMBA		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A8		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
MCF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9E		対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった。	Class 5

147

## 148 3.3 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

149 ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が変異原性不純物 (Class 2) に、CP-A1、  
150 CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が潜在の変異原性不純物 (Class 3) として特  
151 定されたことから、CP-9 原薬について、これらの不純物の残留量を調査した。

152



153

## 154 3.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

155 第一相及び第二相臨床試験における投与期間は 1 年以下であることから、生涯よりも短い期間  
156 の曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量は個々については 20 µg/day、合計は 60 µg/day を用いた。  
157 また、当該臨床試験において最大投与量は 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているので、(潜在

158 的) 変異原性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

159 許容限度値 (個々) = ADI (  $\mu\text{g/day}$  )  $\div$  MDD (  $\text{g/day}$  )

160 = 20 (  $\mu\text{g/day}$  )  $\div$  0.1 (  $\text{g/day}$  )

161 = 200 ppm

162 許容限度値 (合計) = ADI (  $\mu\text{g/day}$  )  $\div$  MDD (  $\text{g/day}$  )

163 = 60 (  $\mu\text{g/day}$  )  $\div$  0.1 (  $\text{g/day}$  )

164 = 600 ppm

165 ここで、

166 ADI ( acceptable daily intake ) : 1 日許容摂取量

167 MDD ( maximum daily dose ) : 1 日最大投与量

168

169 上記の計算結果から、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 についてはオプション 1 の管理戦略を適用し  
170 て CP-9 原薬で管理することとし、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 の判定基準を個々 200 ppm、それら  
171 の合計の判定基準を 600 ppm と設定した。また、BTA 及び ACC についてはオプション 2 の管理  
172 戦略を適用して中間体 CP-A5 で管理することとし、CP-A5 における BTA 及び ACC の判定基準を  
173 個々 200 ppm と設定した。

174

## 175 3.5 (潜在的)変異原性不純物の試験結果

176 表 3-4 に示したように、臨床試験に使用する予定の治験用 CP-9 原薬(ロット番号:C-1)の個々  
177 の潜在の変異原性不純物及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしていることが確認できた。  
178 また、表 3-5 に示したように、BTA 及び ACC については中間体 CP-A5 において判定基準を満た  
179 していることが確認できた。

180

181 表 3-4 CP-9 原薬の潜在の変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
CP-A1	< 20 ppm
CP-A2	180 ppm
CP-A4	150 ppm
合計	330 ppm

182

183 表 3-5 中間体 CP-A5 の(潜在的)変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
BTA	< 20 ppm
ACC	< 20 ppm

184

185

186 4 製造方法を変更した場合の事例（1年を超える臨床試験（第2相後期から第3  
187 相）を想定）

本章では、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例示する。この例示に際し、投与期間は1年を超えるケースを想定した。

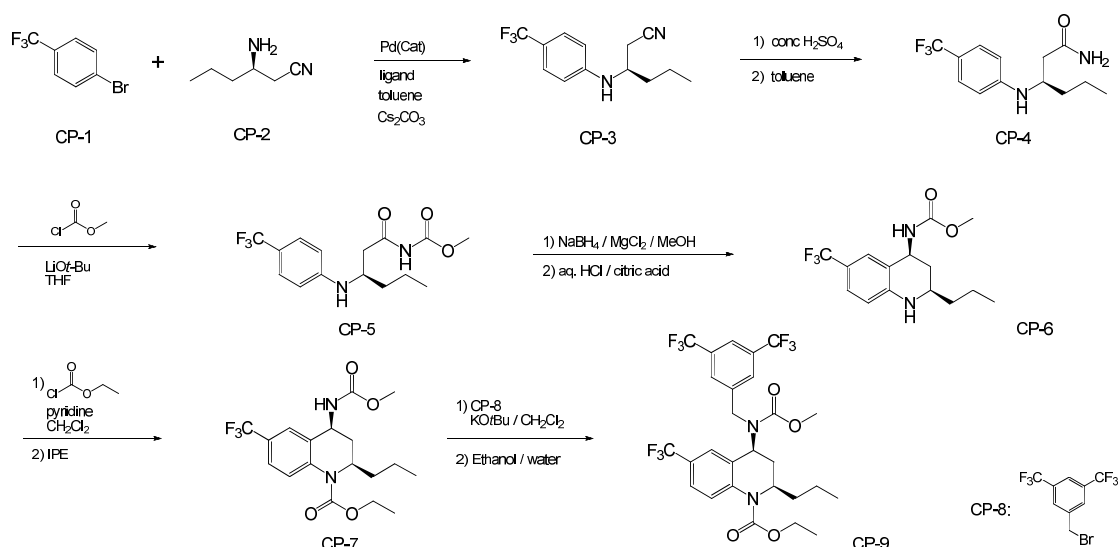
原薬の製造方法の変更に伴い、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要がある。本ケースでは製造ルートが変更されたため、ハザード評価を行う有機不純物は、最終の原薬以外は変更になっている。また、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物等の構造が特定できたものがあればハザード評価を実施する。その他については第3章とほぼ同様の内容である。

188

189 4.1 第2相及び第3相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法（ルートB）

190 第2相及び第3相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

191



192

193

194 4.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

195 CP-9 原薬の製造方法の変更に伴い、混入する可能性のある有機不純物に変更になるので、ハザ  
196 ード評価を行った。

197 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬、中間体及  
198 び構造が確認できている副生成物について、既存のデータベース及び文献等を利用してがん原性  
199 試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒性情報について検索を行い、毒性情報を調査した。  
200 また、毒性情報がない有機不純物は、構造活性相関（SAR）による評価を行い、その結果に基づ  
201 いてハザード評価を行い、表 4-1 に従い分類した。

202 その結果は表 4-2 及び表 4-3 に示したように、発がん性及び変異原性があることが明らかにな  
 203 っている有機不純物( Class 1 及び Class 2 )はなかったが、構造活性相関( SAR )の結果から CP-3、  
 204 CP-4、CP-5、CP-6 及び CP-8 を潜在の変異原性不純物 ( Class 3 ) として特定した。

205

206 表 4-1 有機不純物の分類及びその管理

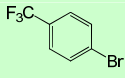
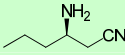
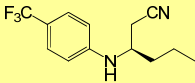
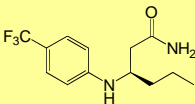

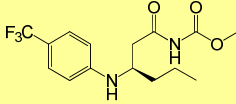
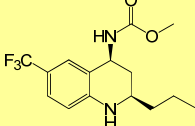
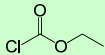
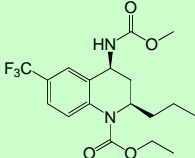
クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値(包括的な TTC 又は補正した TTC ) 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはな い	許容限度値(包括的な TTC 又は補正した TTC ) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警 告構造を持ち、原薬の試験により非変 異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造 を持つが、変異原性がないことが十分 なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

207 注：ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の  
 208 分類に従う

209

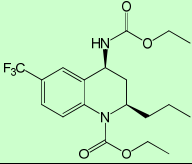

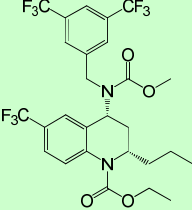
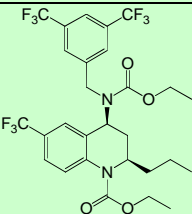
210

211 表 4-2 CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-1		CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2		CP-6 の製造原料 (キラルプール化合物)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-3		CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
CP-4		CP-6 を製造する際の中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
MCF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-5		CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
CP-6		出発物質	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

212

213 表 4-3 CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-7-1		CP-7 のエチル類縁体、Step 1 で生成する副生成物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-8		出発物質	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、ハロゲン化アルキル (ベンジルブロマイド) に基づく警告構造が特定された	Class 3
CP-9-E		CP-9 原薬の対掌体、CP-2 に含まれる対掌体 CP-2-E に由来する副生成物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-1		CP-9 原薬のエチル類縁体、Step 1 で副生する CP-7-1 から派生する誘導体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

214

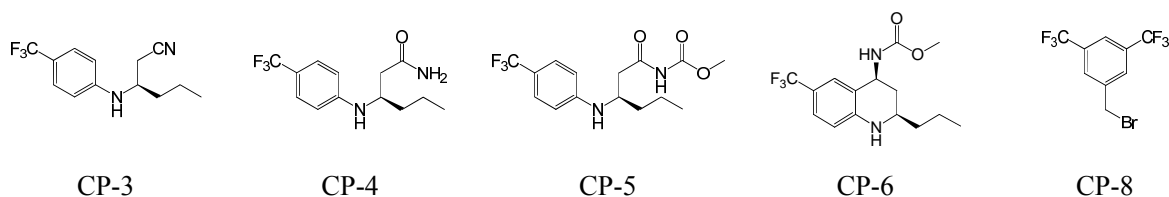
215

## 216 4.3 (潜在的)変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

217 ハザード評価の結果、CP-3、CP-4、CP-5、CP-6 及び CP-8 が潜在的変異原性不純物 (Class 3)  
 218 に特定されたことから、CP-9 原薬について、これらの不純物の残留量を調査した。

219 なお、製造方法を変更したため、第一世代の製造方法において (潜在的) 変異原性不純物とし  
 220 て特定されたベンゾトリアゾール (BTA)、CP-A1、CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び  
 221 CP-A4 は混入する可能性がなくなったので、評価対象から除外した。

222



223

## 224 4.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

225 第 3 相臨床試験における投与期間は 1 年を超えることが予想されることから、生涯よりも短い  
 226 期間の曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量として、個々については 10 µg/day、合計は 10 µg/day  
 227 を用いた。また、当該臨床試験において最大投与量は 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているの  
 228 で、変異原性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

$$229 \quad \text{許容限度値 (個々)} = \text{ADI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day})$$

$$230 \quad \quad \quad = 10 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day})$$

$$231 \quad \quad \quad = 100 \text{ ppm}$$

$$232 \quad \text{許容限度値 (合計)} = \text{ADI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day})$$

$$233 \quad \quad \quad = 10 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day})$$

$$234 \quad \quad \quad = 100 \text{ ppm}$$

235 ここで、

236 ADI (acceptable daily intake) : 1 日許容摂取量

237 MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

238

239

240 上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の潜在的変異原性不純物の判定基準を 100 ppm、それ  
 241 らの合計の判定基準を 100 ppm と設定した。

242



## 243 4.5 潜在的変異原性不純物の試験結果

244 表 4-4 に示したように、臨床試験に使用する予定の治験用原薬（ロット番号：C-2、C-3、C-4）  
245 の個々の潜在的変異原性不純物及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしていることが確認  
246 できた。

247

248 表 4-4 CP-9 原薬の（潜在的）変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-2	C-3	C-4
CP-3	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-4	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-5	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-6	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-8	92 ppm	80 ppm	86 ppm
合計	92 ppm	80 ppm	86 ppm

249

250

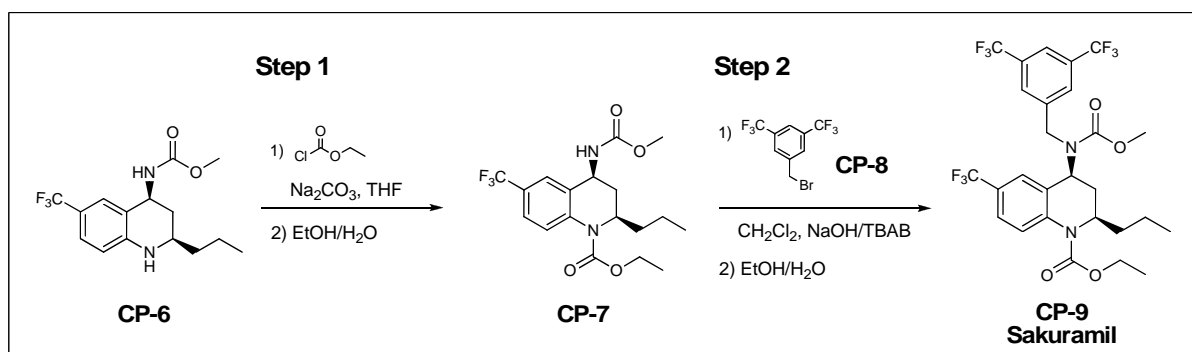
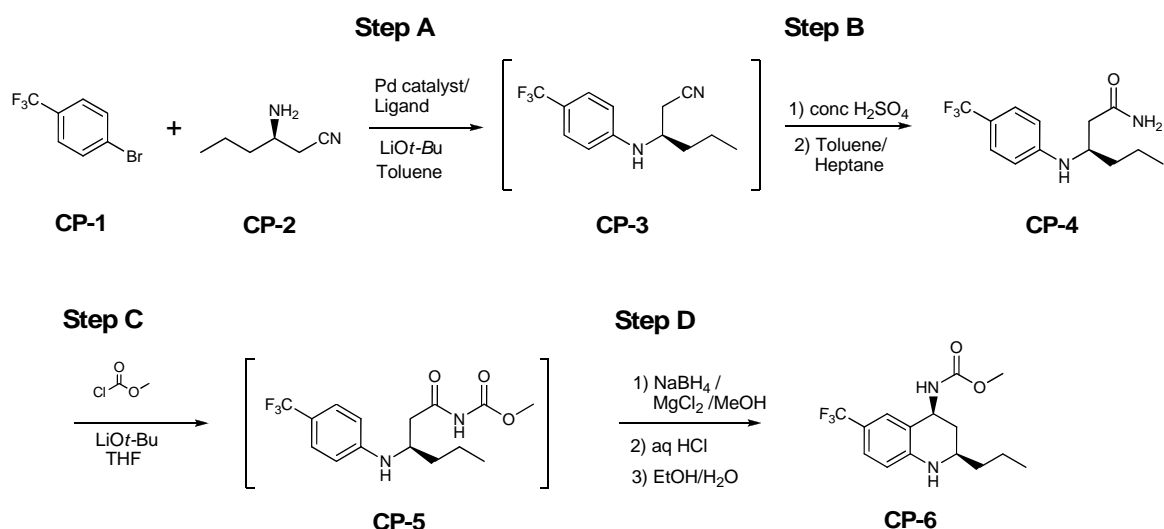
## 高リスク不純物の管理戦略事例（承認申請段階）案

添付資料 1 ICH M7 ガイドラインに基づき管理されるべき治験原薬の変異原性不純物について記載したが、添付資料 2 では承認申請における原薬の不純物全般の管理戦略について例示を試みた。

原薬の不純物としては、有機不純物、無機不純物及び残留溶媒の議論が必要である(ICH Q6A)。有機不純物には類縁物質(ICH Q3A)及び光学異性体に加えて、前章まで取り上げた変異原性不純物の管理(ICH M7)が新たに追加されることになる。また、無機不純物としては医薬品の金属不純物について、ICH Q3D ガイドラインの検討が行われているところであるので、Step 2 文書の記載を基にサクラミル原薬の事例を検討した。

## 1.1 サクラミル原薬の製造方法（ルート C）

サクラミル原薬の製造方法の流れ図を以下に示す。



## 9 1.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

10 サクラミル原薬に混入する可能性のある変異原性不純物を特定するため、実際の不純物 (actual  
11 impurities) 及び潜在的な不純物 (potential impurities) のうち、構造が確認できているすべての有機  
12 不純物を評価した。はじめに、開発段階に得られた安全性に係るデータを確認するとともに、既  
13 存のデータベース及び文献等を利用してがん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒  
14 性情報について調査した。また、該当する毒性情報がない有機不純物は、構造活性相関 (SAR)  
15 による評価を行った。得られたすべての結果に基づいてハザード評価を行い、有機不純物を表 1-1  
16 に従い分類した。

17

18 表 1-1 有機不純物の分類及びその管理

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはない	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警 告構造を持ち、原薬の試験により非変 異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造 を持つが、変異原性がないことが十分 なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

19 注: ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の  
20 分類に従う

21

22 その結果は表 1-2、表 1-3、表 1-4 及び表 1-5 に示したように、発がん性があることが明らか  
23 になっている有機不純物 (Class 1) はなかったが、変異原性不純物 (Class 2) として CP-4 及び CP-6  
24 を特定した。また、構造活性相関 (SAR) の結果から CP-3、CP-3-E、CP-4-E、CP-6、CP-6-E、CP-6-D1  
25 及び CP-6-D2 を潜在的変異原性不純物 (Class 3) として特定した。

26 なお、CP-8 には構造活性相関によりハロゲン化アルキル官能基に基づく警告構造が認められた  
27 が、Ames 試験が陰性だったことから Class 5 に分類し、同じ警告構造を有する CP-8 に含まれる不  
28 純物の CP-8-25I 及び CP-8-24I は Class 4 に分類した。

29

30

表 1-2

サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

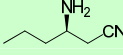
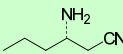
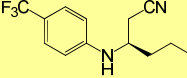
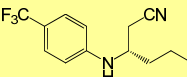
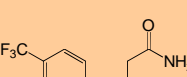


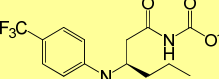
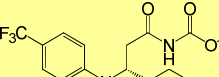
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-1		出発物質 CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2		出発物質 CP-6 の製造原料 (キラルプール化合物)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2-E		CP-2 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-3		出発物質 CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
CP-3-E		CP-3 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
CP-4		出発物質 CP-6 を製造する際の中間体	アニリン骨格に基づく警告構造があり、Ames 試験は陽性発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造があり、Ames 試験は陽性	Class 2
CP-4-E		CP-4 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
MCF		出発物質 CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-5		出発物質 CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
CP-5-E		CP-5 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3

表 1-3 サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

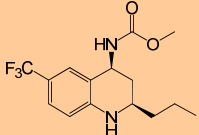
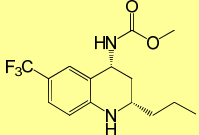
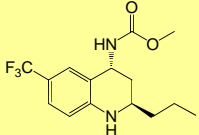
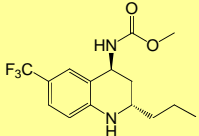
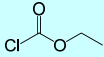
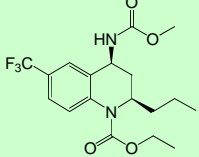
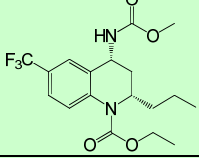
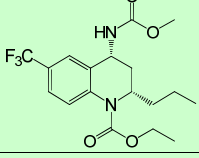
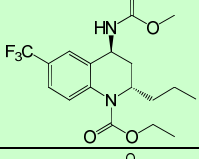
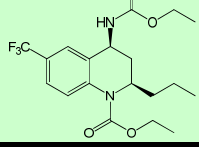

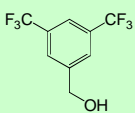
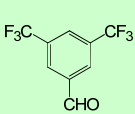
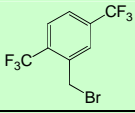

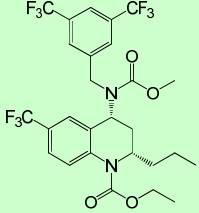
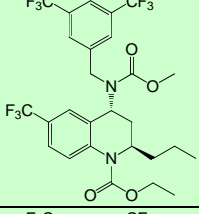
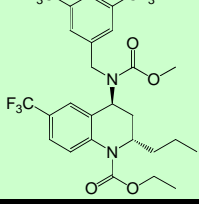
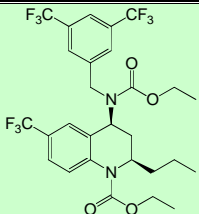
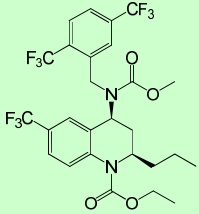
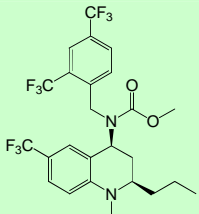
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-6		出発物質	アニリン骨格に基づく警告構造があり、Ames 試験は陽性	Class 2
CP-6-E		CP-6 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
CP-6-D1		CP-6 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
CP-6-D2		CP-6 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-E		中間体 CP-7 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-D1		中間体 CP-7 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-D2		中間体 CP-7 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-1		中間体 CP-7 のエチル類縁体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

表 1-4

## サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-8		出発物質	DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、ハロゲン化アルキル (ベンジルブロマイド) に基づく警告構造が特定されたが、Ames 試験は陰性	Class 5
CP-8-OH		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-8-CHO		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-8-25I		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし ハロゲン化アルキル官能基に基づく警告構造があるが、CP-8 と共通する構造	Class 4
CP-8-24I		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし ハロゲン化アルキル官能基に基づく警告構造があるが、CP-8 と共通する構造	Class 4
CP-9-E		サクラミル原薬の対掌体 (エナンチオマー)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-D1		サクラミル原薬のジアステレオマー1	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-D2		サクラミル原薬のジアステレオマー2	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

37 表 1-5 サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-9-1		サクラミル原薬のエチル類縁体、Step 1 で副生する CP-7-1 に由来	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-2		サクラミル原薬のトリフルオロメチル基の 2,5-位置異性体、出発物質 CP-8 の不純物 CP-8-25I に由来	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-3		サクラミル原薬のトリフルオロメチル基の 2,4-位置異性体、出発物質 CP-8 の不純物 CP-8-24I に由来	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

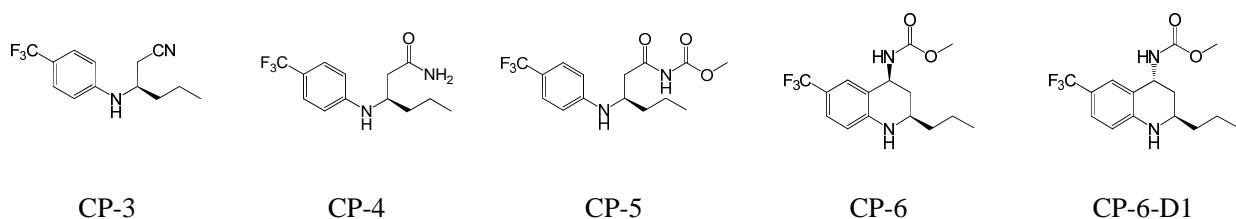
38

## 39 1.3 (潜在的) 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

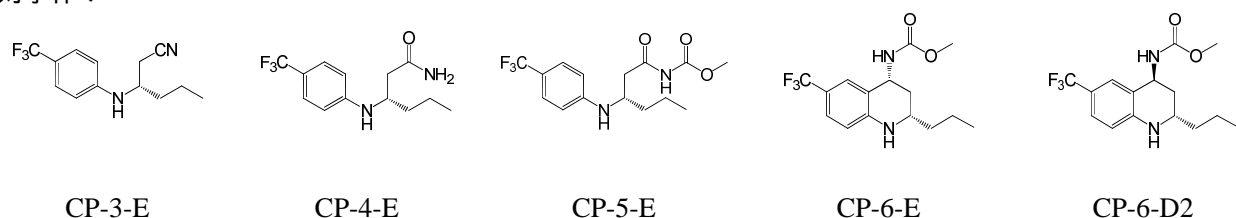
40 ハザード評価の結果、CP-4 及び CP-6 が変異原性不純物 (Class 2) に、CP-3 及び CP-5 が潜在的  
41 変異原性不純物 (Class 3) として特定されたことから、サクラミル原薬について、これらの変異  
42 原性不純物の残留量を調査した。なお、設定した試験方法はキラル特異的な分析方法でないこと  
43 から、CP-3、CP-4、CP-5 及び CP-6 の結果には、それぞれの対掌体 (CP-3-E、CP-4-E、CP-5-E 及  
44 び CP-6-E) の結果も含まれている。また、CP-6 にはジアステレオマー (CP-6-D1 及び CP-6-D2)  
45 も存在する可能性があるが、ジアステレオマーの生成量は対掌体の生成量よりもさらに少ないた  
46 め、CP-6 を判定基準 (許容限度値) 以下に管理することにより、これらのジアステレオマーも許  
47 容限度値よりも低いレベルで管理できると考えられることから、ジアステレオマーは分析の対象  
48 としなかった。

49

50



対掌体：



51

## 52 1.3.1 許容限度値 ( acceptable limit ) 及び判定基準 ( acceptance criteria )

53 (潜在的)変異原性不純物の許容限度値の計算には、一生涯にわたる 1 日許容摂取量を採用し、  
54 個々の不純物は 1.5  $\mu\text{g/day}$ 、不純物の合計は 5  $\mu\text{g/day}$  を用いた。また、サクラミル原薬の 1 日最大  
55 投与量は 60  $\text{mg/day}$  ( 0.06  $\text{g/day}$  ) であるので、(潜在的)変異原性不純物の許容限度値を以下の  
56 ように計算した。

$$57 \quad \text{許容限度値 ( 個々 )} = \text{ADI ( } \mu\text{g/day )} \div \text{MDD ( g/day )}$$

$$58 \quad \quad \quad = 1.5 ( \mu\text{g/day )} \div 0.06 ( \text{g/day )}$$

$$59 \quad \quad \quad = 25 \text{ ppm}$$

$$60 \quad \text{許容限度値 ( 合計 )} = \text{ADI ( } \mu\text{g/day )} \div \text{MDD ( g/day )}$$

$$61 \quad \quad \quad = 5 ( \mu\text{g/day )} \div 0.06 ( \text{g/day )}$$

$$62 \quad \quad \quad = 83 \text{ ppm}$$

63 ここで、

64 ADI ( acceptable daily intake ) : 1 日許容摂取量

65 MDD ( maximum daily dose ) : 1 日最大投与量

66

67 上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の (潜在的)変異原性不純物の判定基準を 25 ppm、そ  
68 れらの合計の判定基準を 80 ppm と設定した。

69

## 70 1.3.2 (潜在的)変異原性不純物の試験結果

71 申請する製造方法 ( 商業用製造方法 ) を反映したパイロットスケールで製造した 6 ロットの分  
72 析結果を表 1-6 に示した。CP-6 のみが 4 ~ 7 ppm 認められたが、判定基準の 30%未満であった。  
73 また、CP-3、CP-4 及び CP-5 は検出されず、(潜在的)変異原性不純物の個々も合計も判定基準  
74 を満たしていることが確認できた。



75

76

表 1-6 サクラミル原薬の（潜在的）変異原性不純物の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-3	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm
CP-4	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm
CP-5	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm
CP-6	6 ppm	4 ppm	7 ppm	6 ppm	7 ppm	5 ppm
合計	6 ppm	4 ppm	7 ppm	6 ppm	7 ppm	5 ppm

77 注1) キラル特異的な分析方法でないことから、試験結果にはその対掌体も含まれる。

78 注2) CP-6 のジアステレオマー（CP-6-D1 及び CP-6-D2）は対象としなかった。

79

## 80 1.3.3 （潜在的）変異原性不純物の管理戦略

## 81 1.3.3.1 （潜在的）変異原性不純物の管理戦略を支持するデータ

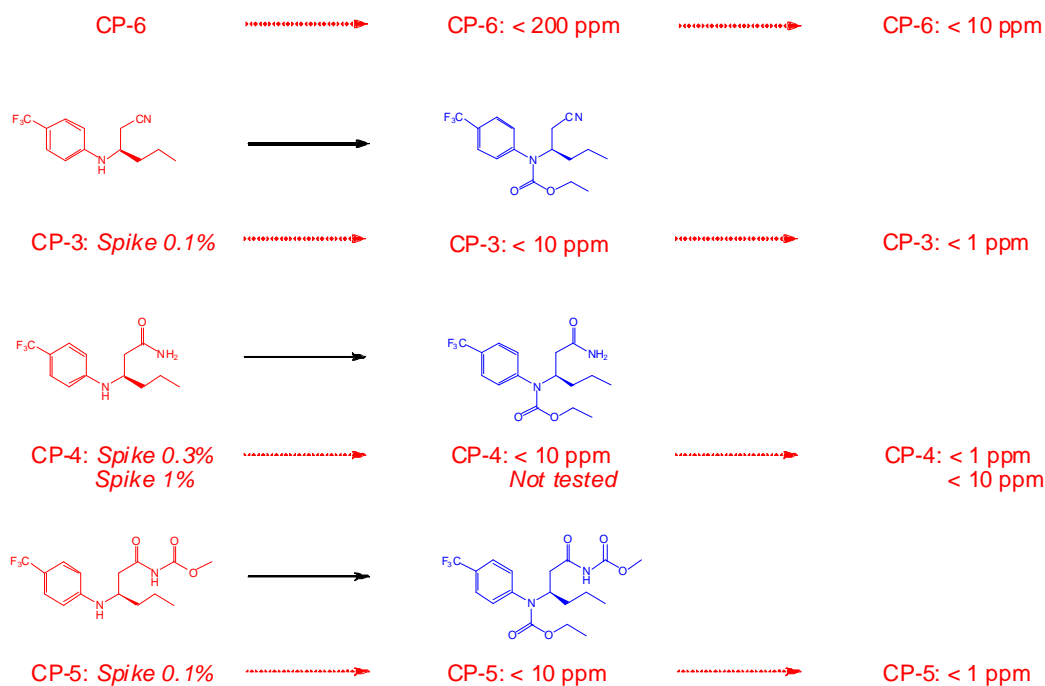
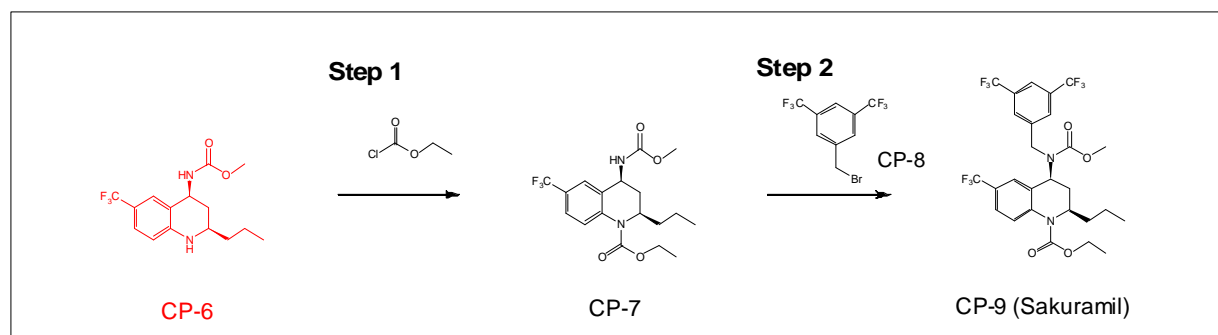
82 Step 1 及び Step 2 の多変量実験計画に基づいてデザインスペースを検討した際に得られた変  
 83 異原性不純物の最も高いレベルの挙動を図 1-1 に示した。デザインスペースの検討においてこ  
 84 れらの変異原性不純物の残留に影響を及ぼす工程パラメータは特定されなかった。

85 出発物質 CP-6 の残留は、中間体 CP-7 では 200 ppm 未満、サクラミル原薬では 10 ppm 未満で  
 86 あった。また、出発物質 CP-6 の管理値に対応する CP-3、CP-4 及び CP-5 を添加しても、Step 1  
 87 の中間体 CP-7 において CP-3、CP-4、CP-5 はいずれも 10 ppm 未満であり、サクラミル原薬では  
 88 1 ppm 未満であった。このように Step 1 及び Step 2 の製造工程を経るとき、出発物質 CP-6 の不  
 89 純物である CP-3、CP-4 及び CP-5 は、CP-6 よりも十分に低いレベルで推移することが確認でき  
 90 た。

91 以上の結果から、サクラミル原薬において CP-6 が判定基準に適合すれば、CP-3、CP-4 及び  
 92 CP-5 を原薬規格に設定しなくても、許容限度値よりも低いレベルであることを担保できる。

93 なお、これらの変異原性不純物は、生成した目的物（CP-7 及びサクラミル原薬）とは疎水性  
 94 が大きく異なり、CP-7 及びサクラミル原薬の結晶化工程により容易に除去できることから、こ  
 95 れらの変異原性不純物の除去は工程溶媒への溶解性に基づくものであり、スケールに依存しな  
 96 いと判断できた。

97



98

99

100 図 1-1 変異原性不純物の製造工程における挙動

101 注：構造が変化する場合は実線の矢印で、構造が変化しない場合は破線の矢印で示した。

102

## 103 1.3.3.2 CP-6 (出発物質、対掌体を含む)の管理戦略：

104 CP-6 はサクラミル原薬の規格に設定して管理する(CP-6 の判定基準は 25 ppm 以下)。(ICH M7  
105 (案) のオプション 1 の管理)106 出発物質として Step 1 に導入される CP-6 は、デザインスペースを設定した Step 1 及び Step 2  
107 の製造工程を経ることにより、サクラミル原薬において 10 ppm 未満となり、判定基準 (25 ppm  
108 以下) が担保できる。109 なお、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連続 6 バッチの試験結果は  
110 判定基準(許容限度値)の 30%未満であることが確認できたことから、スキップ試験を適用する。

111

112 1.3.3.3 CP-3、CP-4 及び CP-5 (各々の対掌体を含む) の管理戦略 :

113 出発物質 CP-6 において、CP-4 は 0.3%以下の個別規格を設定して管理し、CP-3 及び CP-5 はそ  
114 の他個々の不純物としてそれぞれ 0.1%以下の管理値で管理する。(ICH M7(案)のオプション 3  
115 の管理)

116 サクラミル原薬において CP-6 が判定基準に適合するとともに、CP-3、CP-4 及び CP-5 が出発物  
117 質 CP-6 に設定した管理値に適合し、デザインスペースを設定した Step 1 及び Step 2 の製造工程を  
118 経ることにより、サクラミル原薬においてそれぞれ 1 ppm 未満となり、判定基準 (25 ppm 以下)  
119 が担保できる。

120

121 1.3.3.4 ジアステレオマー (CP-6-D1 及び CP-6-D2) の管理戦略 :

122 環化反応のシス選択性が高く、また、ラセミ化しないため、CP-6 のジアステレオマー (CP-6-D1  
123 及び CP-6-D2) の生成量は少なく、ジアステレオマーは CP-6 と同様に反応することから常に CP-6  
124 よりも十分に少量となる。この結果から、ジアステレオマー (CP-6-D1 及び CP-6-D2) について  
125 は試験は不要であると判断した。(ICH M7(案)のオプション 4 の管理)

126

127 1.3.3.5 (潜在的) 変異原性不純物の合計の管理戦略 :

128 全体的な (潜在的) 変異原性不純物の管理戦略として、上記 1.3.3.2 項及び 1.3.3.3 項に示した管  
129 理戦略で管理することにより、サクラミル原薬において (潜在的) 変異原性不純物 (CP-6 及び  
130 CP-3、CP-4、CP-5) の合計が判定基準 (80 ppm 以下) に適合することを十分に担保できる。

131

132 1.4 類縁物質

133 ハザード評価により Class 4 及び Class 5 に分類された有機不純物の中で、サクラミル原薬に報  
134 告の必要な閾値を越えて残留していることが確認された類縁物質は、CP-8、CP-9-1、CP-9-2 及び  
135 CP-9-3 であった。これらの類縁物質の開発段階における実績を表 1-7 に、これらの類縁物質の製  
136 造工程における挙動を図 1-2 に示した。

137

138

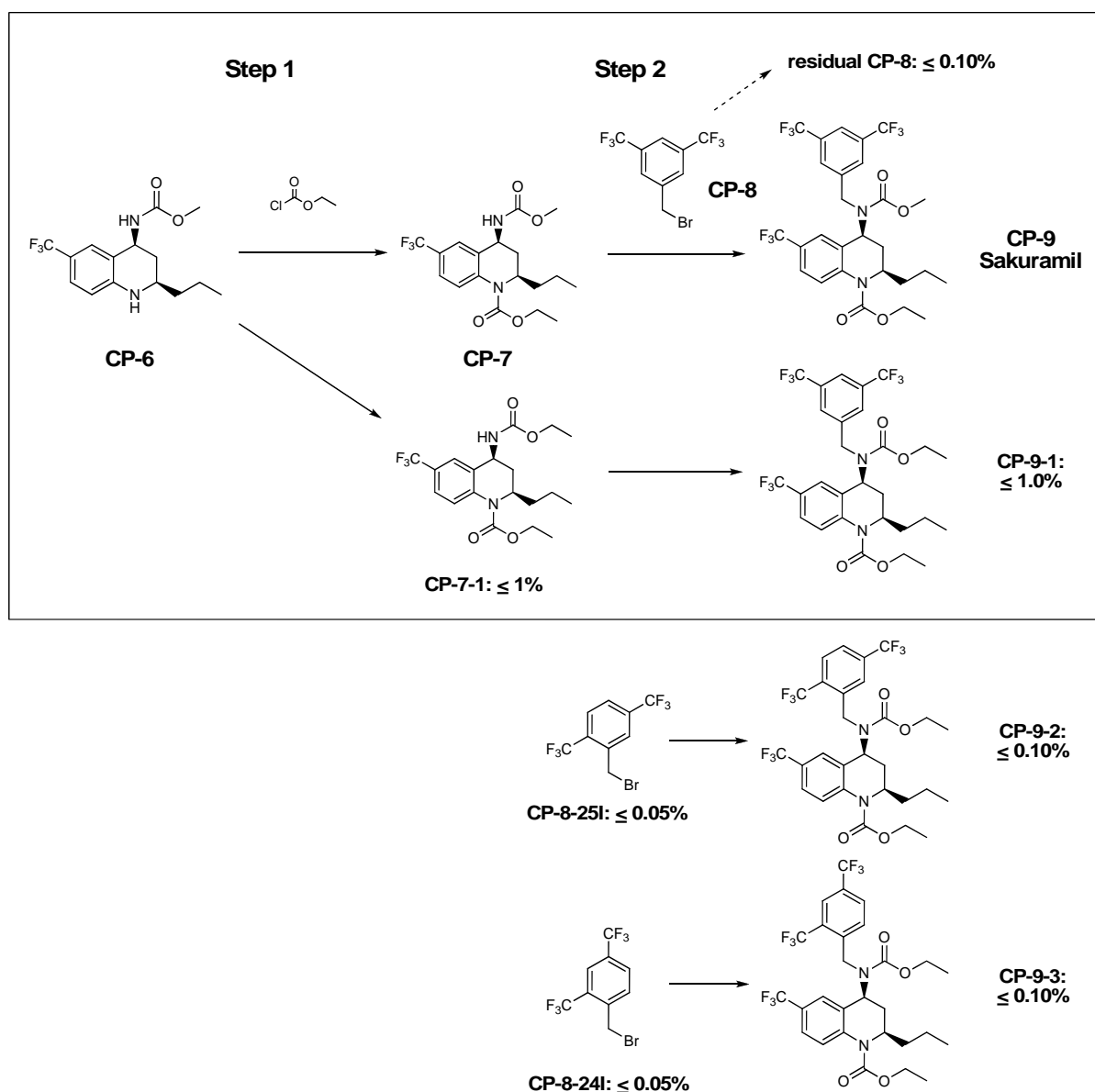
表 1-7

サクラムイル原薬の類縁物質の開発段階における実績

コード番号	開発段階の実績			原薬の規格
	非臨床試験	臨床試験	申請する製造方法	
CP-8	≤ 0.14%	< 0.05%	< 0.05%	≤ 0.10%
CP-9-1	≤ 1.4%	≤ 0.54%	≤ 0.21%	≤ 1.0%
CP-9-2	≤ 0.13%	≤ 0.12%	< 0.05%	≤ 0.10%
CP-9-3	≤ 0.12%	≤ 0.11%	< 0.05%	≤ 0.10%
合計	≤ 1.79%	≤ 0.77%	≤ 0.21%	---

139

140



141

142

143

図 1-2

類縁物質の製造工程における挙動

144

## 145 1.4.1 類縁物質の試験結果

146 申請する製造方法（商業用製造方法）を反映したパイロットスケールで製造した 6 ロットの分  
 147 析結果を表 1-6 に示した。個々の類縁物質及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしている  
 148 ことが確認できた。

149

150 表 1-8 サクラミル原薬の類縁物質の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-8	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-1	0.16%	0.18%	0.21%	0.14%	0.13%	0.09%
CP-9-2	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-3	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
合計	0.16%	0.18%	0.21%	0.14%	0.13%	0.18%

151

## 152 1.4.2 類縁物質の管理戦略

## 153 1.4.2.1 CP-8 の管理戦略

154 CP-8 は Step 2 で使用する出発物質である。

155 Step 2 の反応終了時の残留 CP-8 が 1.2%以下であれば、デザインスペースを設定した Step 2 の結  
 156 晶化工程を経ることにより、サクラミル原薬において CP-8 が 0.05%未満となり、判定基準( 0.10%  
 157 以下) が担保できる。

158 この結果から、サクラミル原薬に CP-8 の個別規格は設定せず、Step 2 の反応終了時におけるリ  
 159 アルタイムリリース試験及び Step 2 の結晶化工程のデザインスペースで管理する。

160

## 161 1.4.2.2 CP-9-1 ( エチル類縁体 ) の管理戦略

162 CP-9-1 ( エチル類縁体 ) は Step 1 の反応において副生する CP-7-1 ( エチル類縁体 ) に由来する  
 163 不純物である。エチル類縁体 ( CP-7-1 又は CP-9-1 ) は Step 1 及び Step 2 の結晶化ではほとんど除  
 164 去できない。

165 Step 1 の反応工程のデザインスペースには CP-7-1 の不適合境界はなく、もっとも高いレベルで  
 166 も 0.3%であり、また、CP-7-1 の生成に影響を与える重要工程パラメータは認められなかった。従  
 167 って、Step 1 に設定したデザインスペースは、サクラミル原薬において CP-9-1 を 1.0%以下となる  
 168 ように CP-7-1 の生成を管理できる。

169 この結果から、サクラミル原薬に CP-7-1 の個別規格は設定せず、Step 1 の反応工程におけるデ  
 170 ザインスペース及び中間体 CP-7 に設定した CP-7-1 の個別規格 ( 1%以下 ) により管理する。

171

## 172 1.4.2.3 CP-9-2 の管理戦略

173 CP-9-2 は、出発物質 CP-8 に含まれる CP-8-25I (トリフルオロメチル基の 2,5-位置異性体) に由  
 174 来する類縁物質であり、CP-8-25I はほぼ定量的に CP-9-2 に変換される。

175 CP-9-2 はサクラミル原薬の結晶化工程では除去できないため、出発物質 CP-8 に CP-8-25I (CP-9-2  
 176 の前駆体) の個別規格 0.05%以下を設定して管理する。

177

## 178 1.4.2.4 CP-9-3 の管理戦略

179 CP-9-3 は、出発物質 CP-8 に含まれる CP-8-24I (トリフルオロメチル基の 2,4-位置異性体) に由  
 180 来する類縁物質であり、CP-8-24I はほぼ定量的に CP-9-3 に変換される。

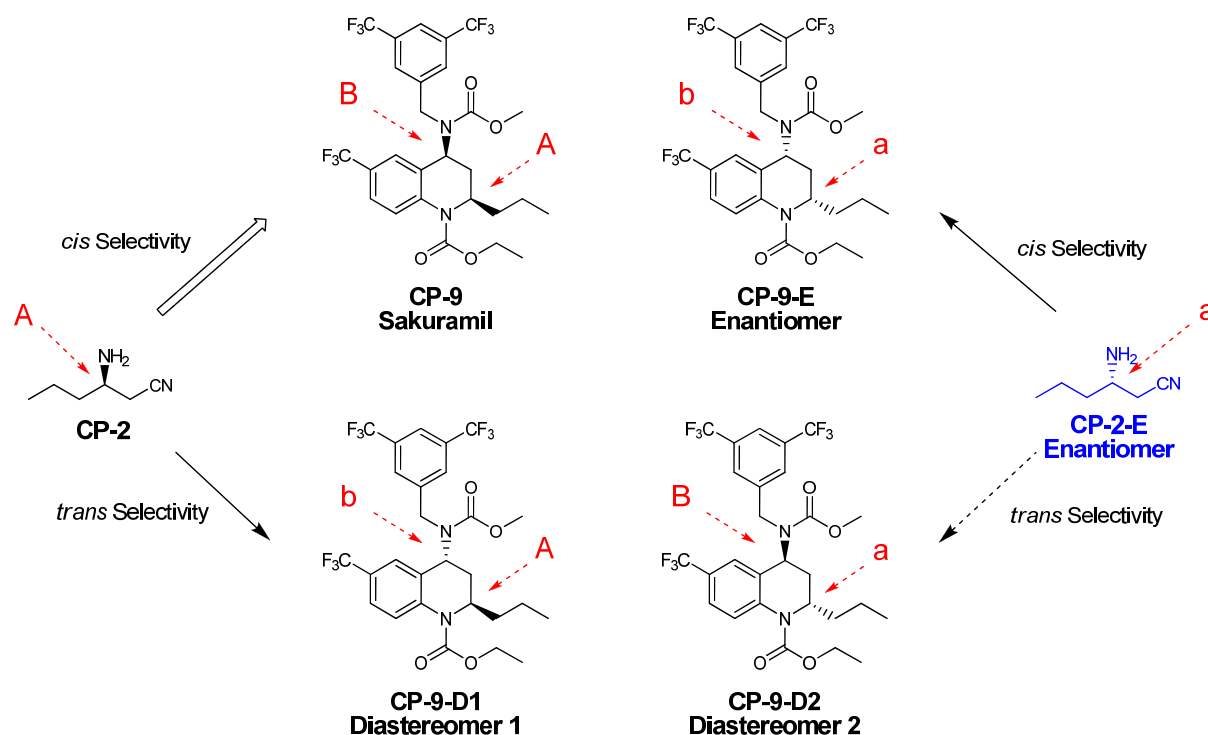
181 CP-9-3 はサクラミル原薬の結晶化工程では除去できないため、出発物質 CP-8 に CP-8-24I (CP-9-3  
 182 の前駆体) の個別規格 0.05%以下を設定して管理する。

183

## 184 1.5 光学異性体

185 サクラミル原薬には二つの不斉炭素があり、光学活性体 ( $2R,4S$ ) を開発している。光学異性体  
 186 としては、理論的に一種類の対掌体 ( $2S,4R$ ) と二種類のジアステレオマー ( $2S,4S$ ) 体及び ( $2R,4R$ )  
 187 体の存在が考えられる。

188



189

190

191 図 1-3

サクラミル原薬の対掌体及びジアステレオマーの生成経路

## 192 1.5.1 対掌体（エナンチオマー、CP-9-E）の管理戦略を支持するデータ

193 サクラミル原薬の対掌体（CP-9-E）は、CP-2 に含まれる対掌体（CP-2-E）に由来する。製造工  
194 程の Step A で混入する CP-2-E は、下流工程の CP-6、CP-7 及びサクラミル原薬の結晶化工程によ  
195 る精製プロセスを経ることにより、最終的にサクラミル原薬中の CP-9-E として 0.10%未満になる。

196 さらに、エナンチオマーは CP-2 の供給業者の規格（CP-2-E：1.5%以下）により管理されている。  
197 供給業者の CP-2-E の規格の妥当性を確認するために、開発段階のキャンペーンにおいて、Step A  
198 の合成工程で CP-2 に CP-2-E を 5%添加して 6 ステップの製造工程を行ったところ、得られたサク  
199 ラミル原薬に残留した CP-9-E は 0.1%以下のレベルであった。

200

## 201 1.5.2 ジアステレオマー（CP-9-D1）の管理戦略を支持するデータ

202 キノリン骨格の 2 位（不斉中心「A」）のプロピル基に対して 4 位（不斉中心「B」）のアミノ  
203 基がトランス型の立体配置をとったトランス異性体である CP-9-D1 が生成するには、理論的には  
204 2 つの可能性が考えられる。

205 一番目の可能性は、2 つの不斉中心がトランスの立体配置を与えるような環化反応をすること  
206 である。しかしながら、文献情報及び開発段階における検討結果では、この環化反応はシス選択  
207 性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

208 二番目の可能性としては、CP-6、CP-7 及び / 又はサクラミル原薬（CP-9）の不斉中心「B」が  
209 ラセミ化することである。しかしながら、開発段階の検討結果から、これらのいずれの化合物も  
210 ラセミ化しないことが確認できた。

211

## 212 1.5.3 ジアステレオマー（CP-9-D2）の管理戦略を支持するデータ

213 もう一つのトランス異性体の CP-9-D2 についても、理論的には 2 つの可能性が考えられる。

214 一番目の可能性は、CP-2 の対掌体（CP-2-E）に由来する CP-5 の対掌体（CP-5-E）が存在した  
215 上で、この対掌体が環化反応においてトランス選択的に環化することによる。しかしながら、前  
216 述したように、この環化反応はシス選択性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

217 二番目の可能性としては、CP-5-E がシス選択的に環化した後に不斉中心「A」がラセミ化する  
218 ことにより生成することが考えられる。しかしながら、開発段階の検討結果から、これらのいず  
219 れの化合物もラセミ化しないことが確認できた。

220 なお、ワーストケースを想定して、CP-2 に含まれる CP-2-E の全量（1.5%）が CP-5-E に変換さ  
221 れて残留し、なおかつ、シス選択性が悪かったケースとしてトランス異性体が 1%生成したとして  
222 も、ジアステレオマー 2（CP-6-D2）の生成量は 0.015%と計算でき、無視できるレベルであると考  
223 えられる。

224

## 225 1.5.4 キラル管理戦略の分析的証明

226 前述のキラル管理戦略を確認するために、サクラミル原薬及び中間体の 3 種類のすべての立体  
 227 異性体を合成し、中間体及びサクラミル原薬においてそれらの立体異性体が特異的に検出できる  
 228 分析方法を開発した。製造したサクラミル原薬のすべてのロットは、各々の立体異性体が 0.1%以  
 229 下であった。サクラミル原薬の合成開発の過程でラセミ化のような立体化学の変化は観察されな  
 230 かった。これはこれらの 2 つの不斉中心がラセミ化する傾向がなく、安定であるという化学的知  
 231 識及び文献情報と一致する。

232

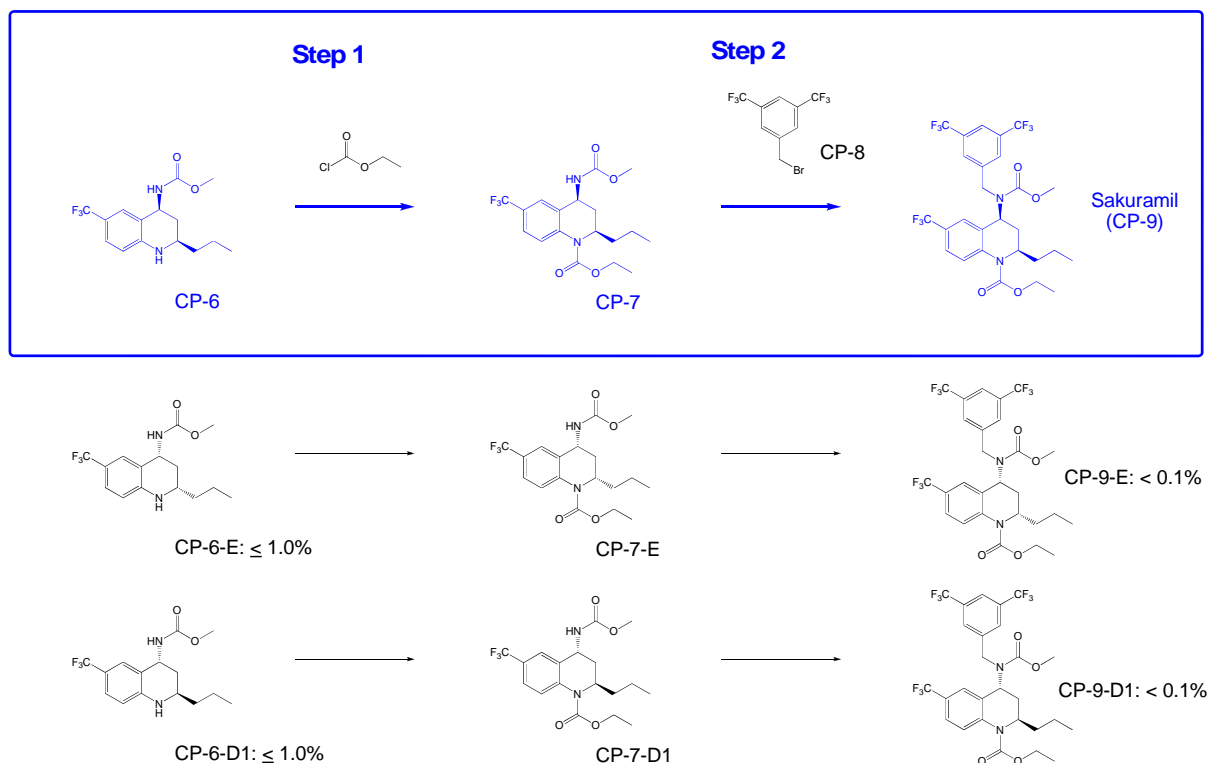
## 233 1.5.5 不純物の挙動実験

234 不純物の挙動実験において、図 3 に示すように CP-6 中に対掌体 (CP-6-E) 及びジアステレオマ  
 235 ー (CP-6-D1) をそれぞれ 1% 添加しても、サクラミル原薬において 0.1% 未満 (定量限界の 0.05%  
 236 よりも低いレベル) になることが確認できた。なお、1.5.3 項の考察に基づき、ジアステレオマ  
 237 ー 2 (CP-6-D2) は添加実験の対象から除外した。

238 また、Step 1 及び Step 2 において苛酷な条件を適用しても、キラリティーが低下する (ラセミ  
 239 化する) ことはなかった。

240

241



242

243

244 図 1-4 CP-6 に含まれるキラルな不純物の挙動

245



## 246 1.5.6 光学異性体の試験結果

247 申請する製造方法（商業用製造方法）を反映したパイロットスケールで製造した 6 ロットの分  
 248 析結果を表 1-6 に示した。光学異性体はいずれも判定基準を満たしていることが確認できた。

249

250 表 1-9 サクラミル原薬の光学異性体の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-9-E	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-D1	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-D2	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%

251

## 252 1.5.7 光学異性体の管理戦略

253 サクラミル原薬の製造工程における全体のキラル管理戦略を以下に示す。

254 ・ 出発物質CP-6の管理値による管理

255 対掌体 (CP-6-E): 1.0%以下

256 ジアステレオマー (CP-6-D1): 1.0%以下

257 ・ Step 2の結晶化工程のデザインスペース

258 ・ サクラミル原薬の規格（個別規格を設定しない不純物として個々0.10%以下に含まれる、原薬  
 259 に設定した試験方法はすべての立体異性体に対して特異的である）

260

## 261 1.6 残留溶媒

## 262 1.6.1 サクラミル原薬に混入する可能性のある溶媒の特定

263 サクラミル原薬の製造工程において Class 2 溶媒のジクロロメタン及びテトラヒドロフラン、  
 264 Class 3 溶媒のエタノールを使用する。また、出発物質 CP-6 の製造工程ではこれ以外の溶媒とし  
 265 て、Class 2 溶媒のトルエン、テトラヒドロフラン及びメタノール、Class 3 溶媒のヘプタンを使用  
 266 する。また、トルエンには不純物として Class 1 溶媒のベンゼンが含まれている。

267

## 268 1.6.2 残留溶媒の試験結果

269 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、  
 270 残留する可能性のある 7 種の溶媒の残留量を調査した。

271 その結果は

272 表 0-10 に示したように、最終工程の Step 2 で使用するエタノールが約 500 ppm、ジクロロメタン  
273 が約 40ppm 検出されたが、濃度限度値の 10%よりも低いレベルであった。また、それ以前の工程  
274 で使用する溶媒はいずれも検出されなかった。

275

276

277 表 0-10 サクラミル原薬の残留溶媒の試験結果

溶媒名	濃度限度値	ロット番号					
		C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
メタノール	3000 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm
エタノール	5000 ppm	380 ppm	450 ppm	490 ppm	550 ppm	490 ppm	520 ppm
DCM	600 ppm	45 ppm	38 ppm	35 ppm	29 ppm	38 ppm	42 ppm
ヘプタン	5000 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm
THF	720 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm
トルエン	800 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm
ベンゼン	2 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm

278 注) DCM : ジクロロメタン、THF : テトラヒドロフラン

279

## 280 1.6.3 残留溶媒の管理戦略

281 サクラミル原薬の規格にエタノール (Class 3 溶媒) を設定するが、Step 2 の結晶化工程後の工  
 282 程内試験に設定した乾燥減量試験結果 (0.4%以下) によるリアルタイムリリース試験 (RTRT) を  
 283 適用する。

284 また、最終の反応工程 (Step 2) で使用するジクロロメタン (Class 2 溶媒) をサクラミル原薬の  
 285 規格に設定するが、濃度限度値の 10% よりも低いレベルであることが確認できたことから、スキ  
 286 ップ試験を適用する。

287 さらに、ベンゼン (Class 1 溶媒) についてもサクラミル原薬の規格に設定するが、濃度限度値  
 288 の 30% よりも十分に低いレベルであることが確認できたことから、ベンゼンについてもスキップ  
 289 試験を適用する。

290 その他の溶媒についてはいずれも検出されなかったことから、サクラミル原薬の規格に設定す  
 291 る必要はないと判断した。

292

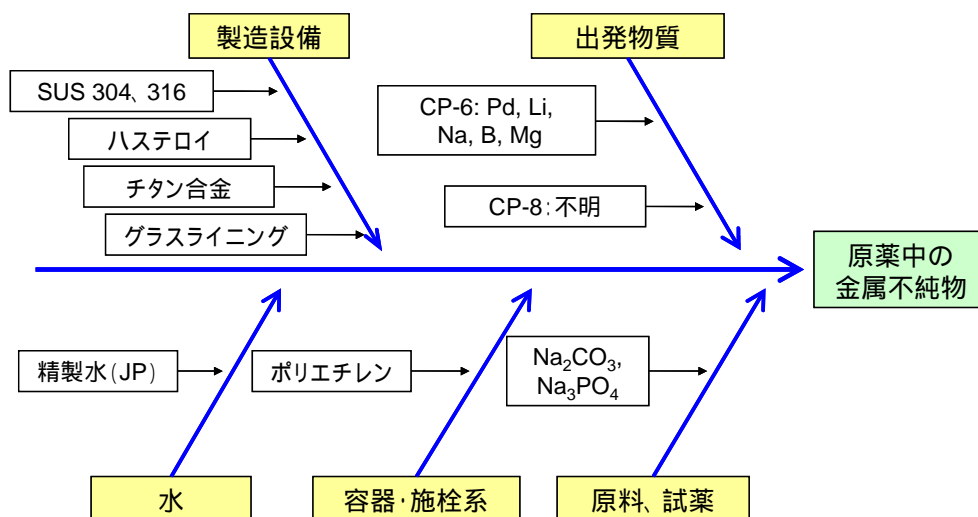
## 293 1.7 無機不純物

## 294 1.7.1 サクラミル原薬の潜在的金属不純物の評価及び管理

## 295 1.7.1.1 金属不純物の混入起源

296 サクラミル原薬に混入する可能性のある金属不純物を特定するために、サクラミル原薬の製造  
 297 工程における金属不純物の混入起源を図 1-5 及び表 1-11 にまとめた。

298



299  
300

301 図 1-5 サクラミル原薬の製造工程における潜在的金属不純物の混入起源

302 注) 製造設備は、反応釜、分離機、乾燥機、配管等において原薬・中間体等と直接接触する部分に  
303 使用されている材質を示した。

304

305 表 1-11 サクラミル原薬の製造工程における潜在的金属不純物の混入起源

潜在的因子	組成又は無機化合物
SUS 304	Fe, C, Si, Mn, P, S, Ni, Cr
SUS 316	Fe, C, Si, Mn, P, S, Ni, Cr, Mo
ハステロイ	Ni, Mo, Fe, Cr, Mn, Si, Co, W, C, V, P, S
チタン合金	N, C, Fe, O, Al, V, Ti, Nb, Si, Mo, Sn, Cu, Zr, Cr
グラスライニング	Si, B, Al, Na, K, Li, Ti, Ca, Ba, Zn, Co, Ni, Mn
原料、試薬等 <sup>a</sup>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
出発物質 CP-6	Pd, Li, Na, B, Mg
出発物質 CP-8	不明
ポリエチレン袋	なし (LDPE、添加物無添加)
精製水 (JP)	なし

306 <sup>a</sup> サクラミル原薬の申請する製造工程で使用する無機化合物 (意図的に添加)

307

### 308 1.7.1.2 潜在的な金属不純物の特定

309 サクラミル原薬の潜在的金属不純物を特定するために、前項でリストされた元素について

310 表 1-12 に従って分類し、表 1-13 のリスクアセスメントにおける推奨事項に基づいて評価した。  
311 なお、出発物質 CP-8 については限られた履歴データしかなかったため、クラス 1 金属もリスクア  
312 セスメントの対象に含めた。  
313 その結果を表 1-14 に示したように、潜在的金属不純物として As、Pb、Cd、Hg(クラス 1 金属)、  
314 V、Mo、Co(クラス 2A 金属)、Pd(クラス 2B 金属)及び Li、Cu(クラス 3 金属)を特定した。  
315  
316

317 表 1-12 金属不純物の分類

分類	潜在的金属不純物	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	V, Mo, Se, Co	必要
クラス 2B	Ag, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru	意図的に添加した場合にのみ必要
クラス 3	Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni	投与経路に依存する <sup>a</sup>
クラス 4	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要

318 <sup>a</sup> 意図的に添加した場合は必要

319

320 表 1-13 リスクアセスメントにおける推奨事項

金属	クラス	意図的に添加した場合 (すべての投与経路)	意図的に添加しない場合		
			経口	注射	吸入
As	1	要	要	要	要
Cd	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
Mo	2A	要	要	要	要
Se	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Ba	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Li	3	要	不要	要	要
Ni	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	要	要

321 注：ICH Q3D ステップ 2 文書の表 5-1 を引用

322

323 表 1-14 潜在的な金属不純物の評価結果

分類		潜在的金属不純物	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	V, Mo, Co	必要
クラス 2B	b	Pd	必要
クラス 3	a	Ba, Li, Cr, Ni, Sn	不要 (経口投与のため)
	b	Li, Cu	必要
クラス 4	a	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要
	b	B, Na, Mg	不要

324 a : 意図的に添加しなかった場合

325 b : 意図的に添加した場合

326

## 327 1.7.1.3 潜在的金属不純物の濃度限度値

328 リスクアセスメントが必要な潜在的金属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。それぞれの潜在的金属不純物の濃度限度値を表 1-15 に示した。

330

331 表 1-15 潜在的金属不純物の濃度限度値

分類	金属不純物	濃度限度値
クラス 1	As	1.5 µg/g
	Pb	0.50 µg/g
	Cd	4.0 µg/g
	Hg	0.50 µg/g
クラス 2A	V	12 µg/g
	Mo	18 µg/g
	Co	5.0 µg/g
クラス 2B	Pd	10 µg/g
クラス 3	Li	78 µg/g
	Cu	130 µg/g

332

## 333 1.7.1.4 潜在的金属不純物の試験結果

334 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、

335 潜在的金属不純物 5 種類の残留量を調査した。

336 その結果は

337 表 0-10 に示したように、いずれの潜在的金属不純物も検出されず、管理閾値(濃度限度値の 30%)  
338 よりも十分に低いレベルであることを確認した。  
339  
340



341 表 1-16 サクラミル原薬の潜在的金属不純物の試験結果

金属	濃度限度値	ロット番号					
		C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
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
Pb	0.50 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
Cd	4.0 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
Hg	0.50 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
V	12 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
Mo	18 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	5.0 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	78 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	130 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

342 注) ICP-MS による試験結果

343

## 344 1.7.1.5 金属不純物の管理戦略

345 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ユー  
 346 ティリティからの潜在的な金属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  
 347 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  
 348 り潜在的金属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  
 349 略の構築は不要であることが確認できた。

350

## 351 1.8 サクラミル原薬の規格及び試験方法

352 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。

353 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  
 354 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  
 355 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  
 356 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  
 357 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  
 358 ップ試験を適用する。

359

360

361

362

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	重金属	重金属試験法 第2法	20 ppm 以下
	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 <sup>a</sup> 0.10%以下 <sup>a</sup>
	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 <sup>a</sup> 600 ppm 以下 <sup>b</sup>
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)

363 <sup>a</sup>リアルタイムリリース試験 (RTRT) を適用する試験項目。364 <sup>b</sup>スキップ試験を適用する試験項目。年間製造ロット数が 25 ロット以上の場合には 25 ロットにつき 1  
365 ロットの頻度で、25 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。

366

367

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	-	-		
- ジクロロメタン: 600 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

368 RTRT: リアルタイムリリース試験

369

3 単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)を用い管理する製造方法に関する文書  
4 (案)  
4

Pv 値を用い管理される製造方法を申請するために想定した与条件

- ・ 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、図 1 に示す 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  $\mu\text{m}$  である時の CPP 許容領域(白色)において、Pv 値：350~550W/m<sup>3</sup>、晶析温度：12~30 の範囲内の DS（青色範囲）で申請する。

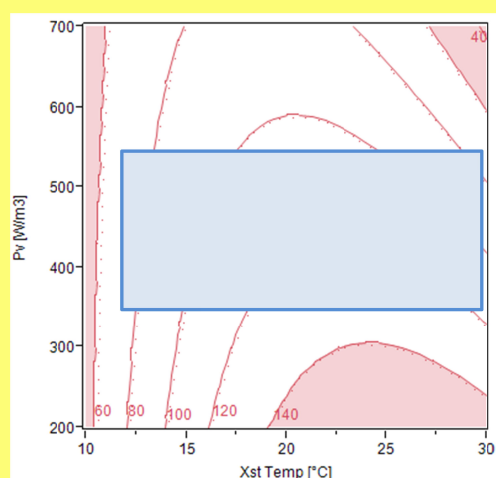


図 1：ケースサンプルの DS

## 1 . Pv 値を用いて管理する製造プロセスの承認申請書記載例

Step XX (重要工程) (晶析、分離、乾燥)

原薬粗体<sup>『</sup>(100 kg)<sup>』</sup><sup>注1)</sup>、エタノール<sup>『</sup>(500 L)<sup>』</sup><sup>注1)</sup>を仕込み、活性炭<sup>『</sup>(3 kg)<sup>』</sup><sup>注1)</sup>を加え還流下で撹拌する。懸濁液をろ過し、12~30<sup>注2)</sup>に冷却したのち、撹拌所要動力(Pv 値)350~550 W/m<sup>3</sup><sup>注2)</sup>の撹拌効率下で精製水<sup>『</sup>(500 L)<sup>』</sup><sup>注1)</sup>を滴下する。析出した結晶を分離し、精製水で洗浄する。結晶を乾燥して、原薬を得る。(収量 90kg, 収率 90%)

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) これらはデザインスペースを構成するパラメータであり、未粉碎粒径を制御する。

## 2 . Pv 値を用いて管理する製造プロセスの承認申請書添付資料記載例

\_\_本ステップにおいて、すでに述べたように、別途実施した品質リスクマネジメント研究の結果、CQA となる未粉碎原薬粒度に影響を及ぼす CPP は最終晶析工程における晶析温度と撹拌効率と特定されている。

撹拌状態を管理するためには、撹拌速度(撹拌回転数)を CPP として、設定することが一般的であるが、液量や撹拌翼径等が異なる場合は、同じ撹拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。特に実験室スケールでは撹拌翼が小さいため、実機スケールよりも速い撹拌速度が必要となることが多い。将来的なスケールアップを見込んで、本反応では、撹拌速度の代わりにスケールに非依存のとされる単位体積当たりの撹拌所要動力(動力係数、Pv 値)を用いて、撹拌状態を管理することとした。

化学工学の理論では、液量や撹拌翼径等の条件を加味した撹拌効率に相当する“Pv 値を用いることで、撹拌速度(撹拌回転数)を用いるよりも、正確に撹拌効率を評価することが可能である。撹拌所要動力とは撹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、単位体積当たりの撹拌所要動力(Pv 値)は次式であらわされる。Pv 値が同一であれば、同一の撹拌効率を有することとされている。従って、幾何学的な相似性のある設備変更に対して、Pv 値の使用は有効である。スケールアップ時に撹拌翼径や液量が変わる場合、Pv 値が一定となるように撹拌速度を設定することで、撹拌効率が同等となることが期待される。

撹拌速度と Pv 値の関係は式 1 で記述される。

$$Pv = N_p r N^3 d^5 / V \quad \text{式 1}$$

( $N_p$ : 動力数(撹拌機の持つ固有値(無次元数))、 $r$ : 液比重、 $N$ : 撹拌速度、 $d$ : 撹拌翼スパン、 $V$ : 液量)

実際に、実験室レベル(槽容量 300,mL)を用いて所定の粒径が得られた時の撹拌速度 546rpm

45 から求められた Pv 値 ( 450W/m<sup>3</sup> ) を満足させるように、工場 A において、同一晶析温度条件  
 46 下撈拌速度を 77rpm に設定し撈拌を実施したところ、所定の粒度の結晶が得られ、本モデルが  
 47 有効であった ( 表 1 ) 。

46

47 表 1 工場 A と実験室レベルにおける撈拌回転速度

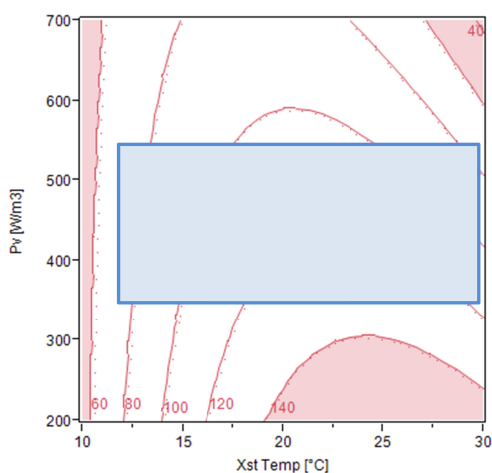
			実験室	工場A
槽容量			300ml	2m <sup>3</sup>
撈拌翼			3枚後退翼	3枚後退翼
撈拌翼スパン	d	[m]	0.049	0.91
槽径	D	[m]	0.075	1.4
撈拌翼/槽径比	d/D	[-]	0.65	0.65
晶出撈拌速度	N	[rpm]	546	77
		[s <sup>-1</sup> ]	9.10	1.29
	ω	[rad/s]	57.1	8.1
液比重	ρ	[kg/m <sup>3</sup> ]	845	845
液粘度	μ	[Pa·s]	5.0E-04	5.0E-04
撈拌レイノルズ数	Re ( = ρNd <sup>2</sup> /μ )	[-]	3.72E+04	1.81E+06
動力数	Np ( = P/ρN <sup>3</sup> d <sup>5</sup> )	[-]	0.40	0.40
撈拌所要動力	P ( = T · ω = T · 2πN )	[W]	0.072	449.9
トルク	T ( = 9.807×10 <sup>-5</sup> ×[g·cm] )	[J]	0.001	55.658
トルク測定値	t	[g·cm]	13	567528
液深/槽径比	H/D	[-]	0.483	0.464
液深	H	[m]	0.036	0.650
液容量	V	[L]	0.6	1000
Pv値	Pv ( = P / V = NppN <sup>3</sup> d <sup>5</sup> / V )	[W/m <sup>3</sup> ]	450	450
パッチサイズ			[kg]	0.016

	Pv値 [W/m <sup>3</sup> ]	実験室 回転数[rpm]	工場A 回転数[rpm]
入力	550	584	83
出力	450	546	77
	350	502	71

Pv値一定

48

52 CQA となる未粉碎原薬粒度に影響を及ぼす CPP は最終晶析工程における晶析温度と撈拌効  
 53 率である。撈拌効率の制御パラメータとして上記説明に基づく Pv 値を用い、CQA 目標管理幅  
 54 60-140 μm を確保できる CPP ( 晶析温度 · Pv 値 ) 管理範囲を、実験計画法により DS として導  
 55 き出した ( 図 1 ) 。



53

54

55 図 1 未粉碎原薬粒度と Pv 値及び晶析温度との関係

56 青の四角内が申請に用いるデザインスペース

56

57 工場 A や実験室の攪拌槽と幾何学的相似形が成立する場合にあっても、仕込み量によっては  
58 液深と槽径の比(H/D)は厳密には同じではない。300 mL 実験スケールにおいて、H/D が 0.4 ~  
59 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  
60 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  
61 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された。ただし、仕込み量の違いに  
62 よる影響を否定しきれないため、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  
63 の verification を実施するものとする。

64

### 65 3 . Pv 値を用いて管理する製造プロセスの製品標準書記載例

66 工場 A の記載例 :

67 stepXX

68 本ステップは、晶析温度と攪拌所要動力が CQA である未粉碎原薬粒径に対してデザインスペ  
69 ースを構成する。CQA となる未粉碎原薬粒度の目標管理幅 60-140  $\mu\text{m}$  であり、この粒径を確  
70 保する Pv 値の管理範囲は 350-550  $\text{W}/\text{m}^3$  である。

71 Pv 値は次式であらわされる。

$$72 \text{Pv} = N_p r N^3 d^5 / V \quad (\text{式 1})$$

73 ( $N_p$  : 動力数 (攪拌機を持つ固有値(無次元数))、 $r$  : 液比重、 $N$  : 攪拌速度、 $d$  : 攪拌翼スパン、  
74  $V$  : 液量)

75 本工場 A 攪拌槽、及びバッチサイズ (100kg) においては、表 1 工場 A 欄に記載の各パラメー  
76 タを式 1 に入力し、未粉碎原薬粒径の管理値を満たす攪拌速度を得ることができる。

77 本工場 A ステップ XX 攪拌槽における Pv 値 350-550  $\text{W}/\text{m}^3$  に対応する攪拌速度は 71-83 rpm で  
78 ある。

79

80 注)

81 液量や攪拌翼径等が異なる場合は、同じ攪拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。幾何学的な  
82 相似性が成立する場合、“単位体積あたりの攪拌所要動力 (Pv 値)” を用いることで、様々な攪  
83 拌槽、及び液量に対して同じ攪拌効率となるように攪拌速度を算出することが可能である。表 1  
84 における H/D=0,4~0.6 の範囲で実質的な幾何学的相似性が成立する。 .

85

86 表 1 : Pv 値計算のパラメータ

87 (実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように使用工場攪拌槽  
88 の攪拌速度を設定する。)

89

90

			実験室	工場A	
槽容量			300ml	2m <sup>3</sup>	
搅拌翼			3枚後退翼	3枚後退翼	
搅拌翼スパン	d	[m]	0.049	0.91	
槽径	D	[m]	0.075	1.4	
搅拌翼/槽径比	d/D	[-]	0.65	0.65	
晶出搅拌速度	N	[rpm]	546	77	
		[s <sup>-1</sup> ]	9.10	1.29	
		[rad/s]	57.1	8.1	
液比重		[kg/m <sup>3</sup> ]	845	845	
液粘度	μ	[Pa · s]	5.0E-04	5.0E-04	
搅拌レイノルズ数	Re ( = Nd <sup>2</sup> μ )	[-]	3.72E+04	1.81E+06	
動力数	Np ( = P / N <sup>3</sup> d <sup>5</sup> )	[-]	0.40	0.40	
搅拌所要動力	P ( = T · = T · 2 N )	[W]	0.072	449.9	
トルク	T ( = 9.807x10 <sup>-5</sup> x t [g · cm] )	[J]	0.001	55.658	
トルク測定値	t	[g · cm]	13	567528	
液深/槽径比	H/D	[-]	0.483	0.464	
液深	H	[m]	0.036	0.650	
液容量	V	[L]	0.16	1000	
Pv値	Pv ( = P / V = Np N <sup>3</sup> d <sup>5</sup> / V )	[W/m <sup>3</sup> ]	450	450	
バッチサイズ			[kg]	0.016	100

	Pv値	実験室	工場A
	[W/m <sup>3</sup> ]		回転数[rpm]
入力	550	→	584
出力	450	→	546
	350	→	502
			71

Pv値一定

91

92 工場 B の記載例 :

93 stepXX

94 本ステップは、晶析温度と搅拌所要動力が CQA である未粉碎原薬粒径に対してデザインス  
 95 ースを構成する。CQA となる未粉碎原薬粒度の目標管理幅 60-140 μ m であり、この粒径を確  
 96 保する Pv 値の管理範囲は 350-550 W/m<sup>3</sup> である。

97 Pv 値は次式であらわされる。

98  $Pv = Np r N^3 d^5 / V$  (式 1)

99 ( Np : 動力数 ( 搅拌機の持つ固有値(無次元数) ) , r : 液比重、N : 搅拌速度、d : 搅拌翼スパン、  
 100 V : 液量 )

101 本工場 B 搅拌槽、及びバッチサイズ ( 300kg ) においては、表 2 工場 B 欄に記載の各パラメー  
 102 タを式 1 に入力し、未粉碎原薬粒径の管理値を満たす搅拌速度を得ることができる。

103 本工場 B ステップ XX 搅拌槽における Pv 値 350-550 W/m<sup>3</sup> に対応する搅拌速度は 60-69rpm で  
 104 ある。

105

106 注 )

107 液量や搅拌翼径等が異なる場合は、同じ搅拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。幾何学的な  
 108 相似性が成立する場合、“ 単位体積あたりの搅拌所要動力 ( Pv 値 ) ” を用いることで、様々な搅  
 109 拌槽、及び液量に対して同じ搅拌効率となるように搅拌速度を算出することが可能である。表 2  
 110 における H/D=0.4~0.6 の範囲で実質的な幾何学的相似性が成立する。

111

112 表 2 : Pv 値計算のパラメータ



- 113 (実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように使用工場攪拌槽  
 114 の攪拌速度を設定する。)

			実験室	工場A	工場B	
槽容量			300ml	2m <sup>3</sup>	5m <sup>3</sup>	
攪拌翼			3枚後退翼	3枚後退翼	3枚後退翼	
攪拌翼スパン	d	[m]	0.049	0.91	1.26	
槽径	D	[m]	0.075	1.4	1.95	
攪拌翼/槽径比	d/D	[-]	0.65	0.65	0.65	
晶出攪拌速度	N	[rpm]	546	77	65	
		[s <sup>-1</sup> ]	9.10	1.29	1.08	
		[rad/s]	57.1	8.1	6.8	
液比重		[kg/m <sup>3</sup> ]	845	845	845	
液粘度	μ	[Pa · s]	5.0E-04	5.0E-04	5.0E-04	
攪拌レイノルズ数	Re (= Nd <sup>2</sup> /μ)	[-]	3.72E+04	1.81E+06	2.92E+06	
動力数	Np (= P / N <sup>3</sup> d <sup>5</sup> )	[-]	0.40	0.40	0.40	
攪拌所要動力	P (= T · = T · 2 N)	[W]	0.072	449.9	1349.6	
トルク	T (= 9.807×10 <sup>-5</sup> ×t[g·cm])	[J]	0.001	55.658	199.138	
トルク測定値	t	[g·cm]	13	567528	2030566	
液深/槽径比	H/D	[-]	0.483	0.464	0.515	
液深	H	[m]	0.036	0.650	1.005	
液容量	V	[L]	0.16	1000	3000	
Pv値	Pv (=P / V= Np N <sup>3</sup> d <sup>5</sup> / V)	[W/m <sup>3</sup> ]	450	450	450	
バッチサイズ			[kg]	0.016	100	300

Pv値	実験室	工場A	工場B
[W/m <sup>3</sup> ]	回転数[rpm]		
入力	550	584	69
出力	450	77	65
	350	502	60

Pv値一定

- 115  
 116

**平成 25 年度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)**  
**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 及び Q10(Q トリオ)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った。しかし、我が国においては、Q トリオ概念の導入が滞りがちであり、これを踏まえた科学的な製品研究開発と審査のあり方を具体的に示すことが急務となっている。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、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。

昨年度までは、管理戦略の課題検討においては、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、複雑にからむ用語や概念を整理し、管理戦略のライフサイクルの検討を行うと共に、これらを参考にし、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。NIR を利用する際のリスクアセスメントの事例や、NIR のキャリブレーション及びバリデーションに関し、モデル製剤を用いて具体的な事例検討を行った。さらに、PAT において課題となっている多数のサンプル数 (Large N) による含量均一性試験に対し、統計学的手法を用いて欧米で採用されている試験法の妥当性について検討し、推奨されるべき判定基準を示した。さらに、QbD コンセプトの分析分野への応用は、分析法開発過程が製剤開発と共通しており、頑健な分析法の開発、分析法のライフサイクルにわたる継続的な改善を可能とすることが期待されることから、重要な課題として取り上げ、欧米を中心に議論が進められている分析法の開発における QbD コンセプトの適用と分析法のライフサイクルにわたる継続的な性能の改善を促進することの可能性について報告した。

今年度は、管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、承認申請書中に組み込む内容として、流動層造粒を用いたモデル製剤 (サクラ開花錠) の事例を検討することとした。本サクラ開花錠モック (CTD Module 2 に相当) では、製剤の製法として内資系の企業が汎用する流動層造

粒法を採用し、また昨年度検討した Large N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだ。最終年度はサクラ開花錠 Mock CTD ドラフト版のパブコメを募集し、その内容を適切に反映すること、また承認申請書の記載方針について議論を進める予定である。

さらに、分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用研究では、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。今後、QbD アプローチで分析法開発した、ATP に基づく分析法のモック (CTD Module 2 に相当) を作成する予定である。さらに、ライフサイクルにおける ATP に基づいた分析法の変更管理についても検討する。

研究協力者:

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  
香取 典子 国立医薬品食品衛生研究所  
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  
志枝 久美子 医薬品医療機器総合機構  
清水 慎也 静岡県  
新出 敏視 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  
土肥 優史 アステラス製薬(株)  
新妻 亮直 福島県  
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)  
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 プルカ-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]。新しい品質保証の概念における製品開発研究(Enhanced Approach)の具体例を示し、規制当局と企業が共通の基盤に立って医薬品開発研究を評価することを可能とさせる。これら新技術の導入の際に考慮すべき要因が例示されれば、企業に対しては新技術の円滑な開発と高品質の医薬品製造が、規制当局に対してはそれらの一層の科学的な評価が可能になることが期待される。結果として、医薬品開発期間の短縮、審査期間の短縮が可能になる。

管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、企業が ICH Q8(R2) [1] に定義されている「より進んだ QbD 手法」を適用することのメリットの一つとして、深い工程理解や工程解析技術(Process Analytical Technology : PAT)を適用することによって、「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があることが挙げられる。RTRT を適用することができれば、通常行われる品質試験（出荷試験）を実施するコストの削減や、製薬工場の在庫削減につながるリードタイムの短縮を実現できる可能性がある。製薬企業にとっては大きなメリットにつながるこれら「RTRT の恩恵」があるにもかかわらず、より進んだ QbD 手法を実践することによる RTRT を適用した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、Q8 に定義されているデザインスペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、そしてモックやケーススタディに記載されている「デザインスペース構築」に高いハードルがあることが考えられた。

ICH Q8(R2) [1] においてデザインスペースは「入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用」と定義されている。多くの論文、学会発表や事例(各極のモックアップ等)から明らかのように、デザインスペースを構成する因子には、製剤にとって重要な因子になることが多い原薬粒子径等に代表される「物質特性(Material Attribute : MA)」だけでなく、製剤製造機器由来の「工程パラメータ(Process Parameter : PP)」も含まれているのが一般的である。工程パラメータは、例えば SUPAC [2] にて同じ Class/sub-class、つまり操作原理としては同じとみなすことができる装置間であっても、得られる中間製品等の品質には製造機器固有の装置定数が大きく影響するのが実際である。従って、工程パラメータを用い商用生産におけるデザインスペースを構築するには、実生産スケールでの検討が必要であると考えるのが普通である。

デザインスペースと RTRT の関係を考察する上でも、「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」[3] 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）[4] 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。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以前と違う混合時間を設定すると、いわゆる一変（一部変更申請）が発生する可能性が非常に高い。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、レギュラトリーフレキシビリティ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 に用いるクリティカル物質特性(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。その際、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、これに昨年度本分科会 [5] で検討した Large N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとすることを目標とした。

分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用研究では、欧米を中心に議論が進められている [6, 7] 分析法の開発における Quality by

design(QbD)コンセプトの適用と分析法のライフサイクルにわたる継続的な性能の改善を促進することの可能性について検討した結果、分析法開発において QbD コンセプトを適用する上では、目標分析法プロファイル ( Analytical Target Profile: ATP )をもとに、分析法を設計、開発することが求められるとされた。本概念に従った分析法の開発及びライフサイクルマネジメントを検討するにあたっては、具体的な事例をもとに検証を進める必要があると考えられた。そこで、今年度の研究では 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。

## B. 研究方法

### II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

内資系企業より提供されたサクラ開花錠モック CTD 案を元に以下の CTD M2 の項目について Draft 1 のモックを作成した。

#### 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 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。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。

**II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用研究では、ATP の事例研究では、具体的な ATP 事例を検討するとともに、ATP から導かれる分析法の性能、分析能パラメータの評価基準についても検討した。また、分析法に要求される性能を規定するうえで、検査特性曲線( Operating Characteristic Curve: OC 曲線 ) を利用した ATP の事例についても検討した。**

分析法の開発に関しては、実験計画法 ( Design of Experiments : DoE ) を用いた分

析法の開発事例について検討した。DoE を利用することにより、分析法の性能に影響を及ぼすパラメータを体系的に検証することができる。得られる結果は、応答局面に代表されるように、各パラメータの相関性を視覚的に表現することができることから、最適かつ頑健な分析条件を設定するに有用なアプローチであると考えられた。さらには、DoE を通じて得られるパラメータをもとに Method Operable Design Region (MODR) を提案することも可能と考えられた。MODR の設定と利用については、更なる検討を進める予定である。

また、分析法の開発段階におけるリスクアセスメントの活用に関する検討は、分析法の性能に影響を及ぼす要因を抽出、評価することによって分析法の頑健性を向上させるだけでなく、分析法開発の効率化にもつながると考えられた。リスクアセスメントの実施にあたっては、対象となる分析手法、化合物に関し、すでに蓄積されている知識を有効に活用することが可能である。蓄積された知識を活用して、分析法の性能に対し強く影響を及ぼす因子を効率的に特定することにより、実験的な検証を必要とする因子を特定するとともに、リスクの高いパラメータのリスクの低減を図ることができると考えられた。

## C. 研究結果

### II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研究

#### 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。また、主薬名は製品名が「サクラ開花錠」であることから、サクラ属に相当する英語「Prunus」をカタカナ

読みで「プラナス」とした。

#### 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。添加剤は配合変化試験の結果、錠剤の溶出性及び硬度の観点から選択した。また原薬が光で着色する特性を有することからフィルムコーティング錠とする方針を記載した。

##### P.2.2 製剤開発の経緯

主たる記載方針はサクラ錠と同様にした。但し、知識があまりない初期リスクアセスメントの段階において「低リスク」と判断したハザードが、開発後でも本当に「低リスクであったか」をリスクアセスメントの流れにて確認する目的で、P.2.3 の最後の段階にて「検証的リスクアセスメント」という項目を設けた。

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(Table 1)。またモックとして議論をシンプルにするために、製剤の純度試験に関しては検討結果より最終的に規格項目として採用しないストーリーとした。


次の製剤設計の項にて、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。この後実施する溶出性に関するリスクアセスメントを実施する溶出試験液を予め CTD 上に記載するために「物理的・化学的及び生物学的性質」の項に、各 pH 溶出試験液での溶出プロファイルを記載し、それに基づき pH 4.0 の薄めた McIlvaine 緩衝液を製造工程開発におけるリスクアセスメントの指標として用いた旨を記載した。

##### 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。初期リスクアセスメントの記載場所について分科会で議論した結果、製剤設計が終了したのち製造工程開発における初期リスクアセスメントを実施するのが、多くの企業の一般的なアプローチであろうと結論付け、P.2.2ではなく、P.2.3の項に記載した。また製品ライフサイクルにおける日常的工程改善を意識し、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。

一般特性に示した物理的・化学的性質、及び臨床用製剤の製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識より、本品のQTPPを達成するために必要と考えられた品質特性を潜在的CQA(potential CQA : p-CQA)として、性状、確認試験、純度、製剤均一性、溶出性、含量及び安定性を設定した。これらp-CQAに対して本品の品質に影響する初期リスクアセスメントを予備危険源分析(PHA)した結果、サクラ開花錠が有すべきQTPP及び初期リスクアセスメント結果に基づき、製剤均一性は原薬粒子径、混合均一性、素錠質量/質量偏差及び含量偏析の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるためCQAとした。含量は素錠質量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるためCQAとした。溶出性は原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合時の滑沢剤展延、打錠圧/錠剤硬度、コーティング膜量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるためCQAとした。p-CQAのうち、性状については最後のコーティング工程のみが影響しうが、治験薬および開発段階の実績より問題ないことが確認されており、患者に対する有効性・安全性に影響しないためCQAとせず、規格試験、あるいはそれに準じる

試験を設定することとした。確認試験は、製造上変動因子の影響を受けないことが明らかとなっており、患者に対する有効性・安全性に影響しないためCQAとはせず、規格試験、あるいはそれに準じる試験を設定することとした。また、配合変化試験、治験薬および開発段階の各含量製剤の製造結果より、製造工程において製剤中の類縁物質の増加がないことから規格試験として設定しなかった純度試験についても、原薬の純度が規格内に制御されていれば、有効性・安全性に影響しないためCQAとはしなかった。さらに、配合変化が起きない添加剤を選択していること、臨床試験用の治験薬および開発段階の各含量製剤の安定性試験結果より、保存中に性状、含量、溶出性および純度等の品質に変化が認められなかったことから、安定性についても初期品質が確保されていれば、有効性・安全性に影響しないためCQAとはしなかった。性状、確認試験、純度試験および安定性(性状、含量、溶出性、純度)はCQAとはしなかったが、これら初期リスクアセスメントにて低リスクとした項目の妥当性検証については、P.5.4のロット分析結果、P.5.6.6規格に設定しない試験項目、およびP.8安定性の項に記載することとした。

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FMEA(故障モードと影響解析)のリスク優先数の中リスクあるいは高リスクになった以下の物質特性をクリティカル物質特性(CMA)と定義することとした。要約した石川ダイアグラムを  Fig. 1 に示す。

製剤均一性： 打錠時の偏析、素錠質量、

質量偏差  
含量： 素錠質量  
溶出性： 原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、  
素錠硬度

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。要約した石川ダイヤグラムを Fig. 2 に示す。

打錠時の偏析： 打錠回転数  
造粒顆粒粒子径： 給気風量、給気温度、  
スプレー速度  
素錠硬度： 打錠圧

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。素錠の含量はロットあたり 200 錠測定することから、昨年度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、昨年度の本分科会における議論の結果から、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言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出荷判定には、Table 2 に示した EP の Alternative 2 を採用することとした。

#### 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。打錠圧力制御装置により、打錠圧力の測定情報から混合末充填量（充填深さ）の補正と許容範囲外の錠剤の系外排除がなされる。更に、定期的に自動サンプリングで計測される平均重量情報が質量制御装置により打錠機にフィードバックされ、混合末充填量（充填深さ）と打錠圧力制御装置が補正されるシステムを採用した。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、CMA を支配する因子が複数の単位工程をまたがることから、工程の上流から下流に向けてフィードフォワード制御ができると考えた。そこで3つのCMAの値を用いて溶出予測式を構築すること、及びフィードフォワード制御を容易にするため、それら3つのCMAで構成されるデザインスペースを設けて溶出性を管理することとした(Fig. 3 及び Fig. 4)。溶出性の応答局面を作成するにあたり、実験には中心複合計画を採用することとした。溶出率(予測値)80%以上を満たす領域内に直線で構成される直方体を、サクラ開花錠の溶出性を保証するデザインスペースとした。

得られた式の妥当性を検証するため、パイロットスケール(20 kg)及び生産スケール(200 kg)で製造した製剤の各CMA(原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度を式へ当てはめ、予測値と実測値との比較を行った。その結果、予測の誤差、つまりRMSEP(Root Mean Square Error of Prediction)から両者は良く一致することが確かめられ、ラボスケールのDoEで設定した溶出予測式はパイロットスケール、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、Fig. 5 及び Fig. 6 に示したように各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

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)第三工程(打錠工程)をサクラ開花錠の重要工程とした。

CTD1.13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、稼働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。

プロセスバリデーション/プロセス評価の項には、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

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.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーションの項には、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。

P.5.6 規格及び試験方法の妥当性の項には、製剤均一性(RTRT)・含量(RTRT)・溶出(RTRT)の3項目に対して、それらの妥当性を記載した。

## II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用研究

以下に、検討をした事項について詳細を報告する。

### 1) ATP と Performance Criteria

ATP 及び Performance Criteria の例として、定量法に関する素案を以下に示す。

#### **Analytical Target Profile (ATP)**

本分析法は、XYZ 製剤中の原薬 (XYZ) の含量を、規格値 95.0 ~ 105.0% の範囲で管理でき、2.0% の含量の変化を 95% の信頼確率で検出できなければならない。

#### **Performance Criteria**

上記 ATP を受けて、本分析法の分析法バリデーションを実施した際には、以下のクライテリアを満たすことが要求される。

特異性：製剤添加剤成分及び不純物の影響を受けず、XYZ 製剤中の原薬を特異的に測定することができる。

精 度：標準偏差	1.0%
真 度：添加回収率	98.0 ~ 102.0%

この例は、ATP を示した上でそれを保証するための Performance Criteria を併記する必要があるとの考えに基づき作成されている。定量法についての Performance Criteria の分析能パラメータとしては、特異性、精度及び真度を特定したが、必要とされる Performance Criteria は分析法によって異なる。それぞれの分析能パラメータの評価基準は典型的な分析法

(類縁物質、溶出試験)についても議論した。

上記素案に加えて、Performance Characteristic という考え方も検討したが、性能クライテリアと重複する部分が多いことから省略した。

ATP の記載案として、消費者危険率を考慮した記載についても議論した。本案は、消費者危険率を分析法の真度及び精度の関数にとらえ、消費者危険率を任意の水準以下にする真度・精度の組み合わせを ATP として定義するものである。すなわち、Performance Criteria の規定を OC 曲線で定義するという手法である。

このように ATP を記載する上では分析法の特性にもよるが、いくつかの記載方法が取り得るものと考えられた。

また、ATP を用いて分析法を承認申請時の添付資料 (CTD Module 2) に記載する場合には何が必要なのかを議論した。Module 2 では、ATP とともに具体的な試験法の例示、及びその試験法開発の経緯 (QbD コンセプトに基づく記載) が必要であると考えている。また、ATP の妥当性の記載が必要か否か、必要な場合どのように記載すべきか、また試験法の変更に際してのバリデーションの要否についても検討した。これらについては更なる検討を行い、今後より詳細な事例をモックとして示す予定である。

### 2) 分析法開発

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。

QbD アプローチを用いた分析法開発の具体的な手順は以下のとおりである。

- i) ATP の設定
- ii) 分析法の設計
- iii) 分析法の開発 ( リスクアセスメント、DoE )
- iv) 頑健性の検証 ( DoE )
- v) 分析法バリデーション

i)において、ATP 並びに ATP から導かれる分析法の性能、分析能パラメータ及び判定基準を設定する。ii)においては、対象となる化合物の物理的・化学的性質並びに分析手法に関わる知識や経験などを考慮し、ATP を実現する適切な分析手法を選択する。また、その分析手法を用いた基本的な条件(例：HPLC 法の分離モード、溶出モードなど)を決定する。iii)は、主に二つのフェーズ(初期検討、最適化)に大別される。すなわち、初期検討においては、分析法の個々の因子(例：HPLC 法カラム、移動相 pH、移動相の有機溶媒濃度など)の影響を検証し、分析法の性能に影響を与える因子を特定する。ここでは、リスクアセスメントや DoE を用いることができる。一方、最適化においては、初期検討の結果を用いて、分析法の性能に影響を与える因子についてより詳細な検討を実施し、最適な分析条件を得る。ここでは、適切な DoE を用いることにより、因子の最適かつ頑健な分析条件を効率的に設定することができ、また、因子間の交互作用を検証することにより得られた MODR を視覚的に表現することができる。iv)においては、iii)で得られた最終的な分析条件の頑健な領域を検証する。最終的な分析条件に対して、各因子の最適条件を含む一定の範囲で分析法の性能が維持されていることを確認し、通常の試験にて操作を行う範囲である通常操作領

域(Normal Operable Region)を確認する。v)においては、iii)で得られた最終的な分析条件について、ICH Q2 ( R1 ) に従った分析法バリデーションを実施し、分析法が ATP で設定した判定基準に適合するか検証する。

このように、リスクアセスメント及び DoE は、分析法開発の中で有効に活用できる。リスクアセスメントの手法は、例えば特性要因図(石川ダイアグラム)、欠陥モード影響解析 ( FMEA )、CNX ( Constant, Noise, Experimental ) などが考えられる。

## D. 考察

### II-1 管理戦略による NIR の製剤工程管理への適用事例研

#### 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 [ 8 ] 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。

CMA という用語は FDA が発表した論文 ( 参考文献 7 ) 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。本モックアップのユーザーを考えると non-ICH 用語を使うことは適当ではないこと、Q11 作成時の Q-IWG での議論内容等を鑑みると、この用語を使うべきではないという研究班の結論に至った。現在のところ

る代替する言葉として「Essential Route Index」「Pivotal Index」「Route index」「MA to be controlled」等の候補がでたが、外資系メーカーの研究班メンバーを中心に海外でも受け入れられそうな用語を引き続き検討することとなった。

## リスクアセスメント

ICH Q-IWG における議論にて、「リスク評価」という言葉は Q9 上限定された意味に使われており、「リスクアセスメント」という言葉が正しいと判断されていることから、モック上も基本的にすべてリスクアセスメントという言葉を使用することとした。

行政側としてはリスクアセスメントの流れが見たい、つまり「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の意見が示された。具体的に FMEA（欠陥モード影響解析）であれば、重大性、発生確率及び検出性の何がどのように下がってトータルのリスクスコアが変化したかを明示すべきとのことである。このような詳細なリスクアセスメントの結果は、多くの企業が M3 に記載すべき内容と判断していると考えられるが、行政、企業の相互理解のためには M2 (QoS) に記載することが望ましいという分科会の合意の下、サクラ開花錠のモック (M2 部分) には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。

CMA 抽出過程において、FMEA の「重大性」は変化しうるかどうかについて議論した。開発初期の「潜在的」の段階では、それが CQA に影響するか否かわからないこと、知識が積まれることで CQA に影響しないことがわかり「重大性」も下がりうると当初サクラ開花錠分科会メンバーは考えていた。また行政メンバーからも「影響しないと考えていたことが影響することがわかり、重大性が上がった」といったロジックを受け入れている、との説明があったこともあり、FMEA 上の重大性は「変化しうる」と

いう共通認識となった。(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、というのも共通認識であった。) サクラ開花錠モックにおいても、FMEA のスコアリングにおいて初期リスク評価にて抽出された「p-CMA」が、CQA に影響しないことがわかった場合は「重大性」を低下させ、変動しても CQA に対して充分余裕がある場合には「発生確率」を下げ、そして管理を適用することで「検出性」を下げていた。

一方管理戦略分科会より「重大性 (Severity) はその事象の固有の性質に伴うので、その事象の性質が変わらなると変化しないものという概念」という説明があった。ICH Q9 を元に両分科会にて議論した結果、サクラ開花錠において重大性が「変わる、変わらない」ではなく、知識が増えることに伴って重大性のスコアがわかった (つまり初期リスクアセスメントの段階では「仮」の評価) という内容説明をする方針で両分科会は合意した。

スコアリングについて議論があった。「サクラ錠」が公開されるに伴い、サクラ錠の FMEA スコアの定義をそのまま適用してくる申請者が多かった。しかし例えば経口速放錠と無菌製剤に対して同じメッシュで「患者の安全性」を議論して良いはずもなく、その製品のリスクに応じて「スコアの定義を変えるべき」と行政側より推奨があった。サクラ開花錠においては、「これはサクラ開花錠に対して適用するスコア」であることを明記することに合意した。

## Large N および P3 製造について

本モックの目玉の一つとなる Large N による RTRT について、P2 の管理戦略には「Large N を用いる」ところまで記述し、その妥当性を含む詳細については P.5.6 規格の妥当性に記載することとなった。

P3 に記載する製造フローについて、CMA を

保証するために設定する IPC だけではなく、そうでないもの（工程終点を確認する IPC など）についても記載すべきである、という議論結果にチームは合意した。

CTD1.13 に記載すべき工程パラメータに関する情報を P3 に記載する。一般的には一変に相当する CPP のレンジ幅であっても、「CMA アプローチだから軽微にする」等を訴求する場合には、その説明において「CMA アプローチとして、工程パラメータを PAT でフィードバック制御することでリスクが下がった」といったポイントを「表中」に記載することとした。理由は、モックアップとして「CPP だけど軽微」という文言だけ 1 人歩きしてしまい、なぜこのようなロジックが受入れられるかを本モックのユーザーが理解できないことを避けるためである。

### 継続的改善

本モックに CMA アプローチと継続的改善の関係性をハイレベルで記載する予定である。作成途中の段階では Continued Process Verification という言葉が使用されていた。各極のガイダンス等において Continued Process Verification (FDA ガイダンス)、Continuous Process Verification (Q8)、Ongoing Process Verification (EMA, Q-IWG) 等、日本人にとって違いが認識しにくい用語が多々ある。管理戦略分科会より「Continued process verification は FDA のガイドに関連した用語の説明以外では使わないよう」要望されたこともあり、今回のモック作成では Q-IWG で用いられている「Ongoing Process Verification」を使用し、注釈として「FDA ガイダンスでは Continued Process Verification と記載されている」こと等を説明することとした。

### 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 (Q と同じとするか、Q+ にするか?) について、引き続き議論を継続することになった。

## II-2 分析法の開発およびライフサイクルマネジメントにおける QbD のコンセプトの適用研究

リスクアセスメント及び DoE は、分析法開発の中で有効に活用できる。分析法開発の初期検討においては、分析法の個々の因子(例: HPLC 法カラム、移動相 pH、移動相の有機溶媒濃度など)の影響を検証し、分析法の性能に影響を与える因子を特定する。ここでは、リスクアセスメントや DoE を用いることができる。リスクアセスメントの手法は、例えば特性要因図(石川ダイアグラム)、欠陥モード影響解析(FMEA)、CNX(Constant, Noise, Experimental)などが考えられる。今後、QbD アプローチで分析法を開発した、ATP に基づく分析法のモック(CTD Module 2 に相当)を作成する予定である。今回の議論の結果、Module 2 では、ATP とともに具体的な試験法の例示、及びその試験法開発の経緯(QbD コンセプトに基づく記載)が必要であると考えている。今後はさらに、ライフサイクルにおける ATP に基づいた分析法の変更管理についても検討する。

### E. 結論

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 M2 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なりつつある。一般向けのモックアップという性質上、用語の選択については充分留意し、平成 26 年度にはドラフト版のパブコメを募集し、その内容を適切に反映すること、また承認申請書の記載方針について議論を進める予定である。

一方、分析法の開発における QbD のコンセプトの適用は、リスクの低減された頑健な分析法の開発を促進する。ATP の概念のもと、分析法を開発し、ライフサイクルで継続的に分析法の改善、変更をすることは、最新の科学による進んだ管理への移行を促し、医薬品の提供を受ける患者のみならず、企業及び規制当局にも利益をもたらすと考えられる。分析法の開発に関しては、DoE を用いた分析法の開発事例について検討した。DoE を利用することにより、分析法の性能に影響を及ぼすパラメータを体系的に検証することができるとともに、その交互作用についても理解することができる。得られる結果は、応答局面に代表されるように、各パラメータの相関性を視覚的に表現することができることから、最適かつ頑健な分析条件を設定するに有用なアプローチであると考えられた。さらには、DoE を通じて得られるパラメータをもとに Method Operable Design Region (MODR) を提案することも可能と考えられた。MODR の設定と利用については、更なる検討を進める予定である。

これらの成果は国際調和された考え方の国内への具体的な導入だけでなく、国内においてより進んだ品質マネジメント、品質管理への取り組みを促進する事に貢献すると考える。また、今後の国際調和、医薬品品質のより一層の向上に対しても、貢献する成果であると考えられる。

## 添付資料

「GMP 施行通知におけるバリデーション関係事例案」

## 参考文献

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2), Step 4. 2009.
2. Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 1999.
3. 平成 20 年度厚生労働科学研究. 品質に関する概括資料 P2 モックアップ(記載例). 2009.
4. 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 第 1 分科会承認申請書. 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). 2010.
5. 平成 24 年度厚生労働科学研究補助金分担研究報告書. 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-. 2013. James NM, Holly B, Buffy L, Hudson C, Steven L, Hung-Ren HL, et al. “Attribute Based Design Space: Materials-Science- Based Quality-By-Design for Operational Flexibility and Process Portability”, J Pharm Innov., vol.6, 2011, pp.193–201.
6. Implications and Opportunities for Applying QbD Principles to Analytical Measurements ; Position paper from EFPIA ADS and PhRMA

ATG, Pharm. Tech., 34 (2), 52, 2010

7. A Lifecycle Concept for Pharmaceutical analysis, European Pharm. Review, 16 (3), 32, 2011
8. Robert A. Lionberger, Sau Lawrence Lee, LaiMing Lee, Andre Raw, and Lawrence X. Yu., "Quality by Design: Concepts for ANDAs", The AAPS Journal, Vol. 10, No. 2, June 2008, pp268-276.

#### 研究成果発表

##### 誌上発表

- 1) 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)
- 2) 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倍ダクション」第一部第3章、(株)技術情報協会 (2013)

##### 口頭発表

- 1) 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 (2013,9) Dublin, Ireland.
- 2) 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(2013.09)
- 3) 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(2013.07)
- 4) 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)

Table 1 サクラ開花錠の目標製品品質プロファイル

製品特性	目標	関連する評価項目
含量及び剤形	プラナスを 20 mg 含有するフィルムコーティング錠	性状（外観）、確認試験、製剤均一性、含量
規格	各評価項目の基準を満足	性状（外観）、確認試験、純度試験 <sup>a)</sup> 、製剤均一性、溶出性、含量
安定性	室温で有効期間 3 年以上を確保	性状（外観）、確認試験、純度試験 <sup>a)</sup> 、溶出性、含量

a: 検討結果より最終的に規格項目として採用しないこととした。

Table 2 Acceptance numbers for Alternative 2 in UDU tests by EP

Sample size (n)	Draft		Final	
	C1 (±15.0%)	C2 (±25.0%)	C1 (±15.0%)	C2 (±25.0%)
50	1 - 2 (60%)	0	-	-
75	2 - 3 (80%)	0	-	-
100	4 - 5 (120%)	0	3	0
150	6	0	4	0
200	8	0	6	1
300	13	0	8	2
500	23	1	13	4
1000	47	2	25	8
2000	95	6	47	18
5000	239	16	112	47
10000	479	34	217	94



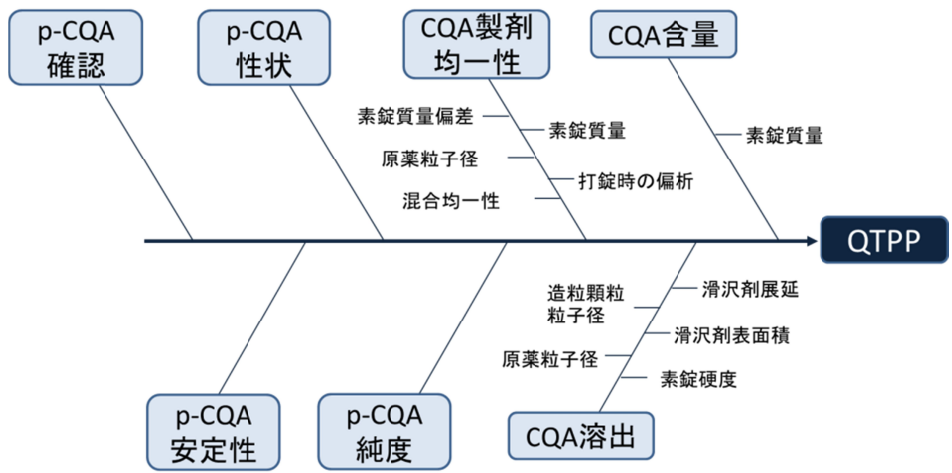


Fig. 1 QTPP、CQA/p-CQA、p-CMA の関係

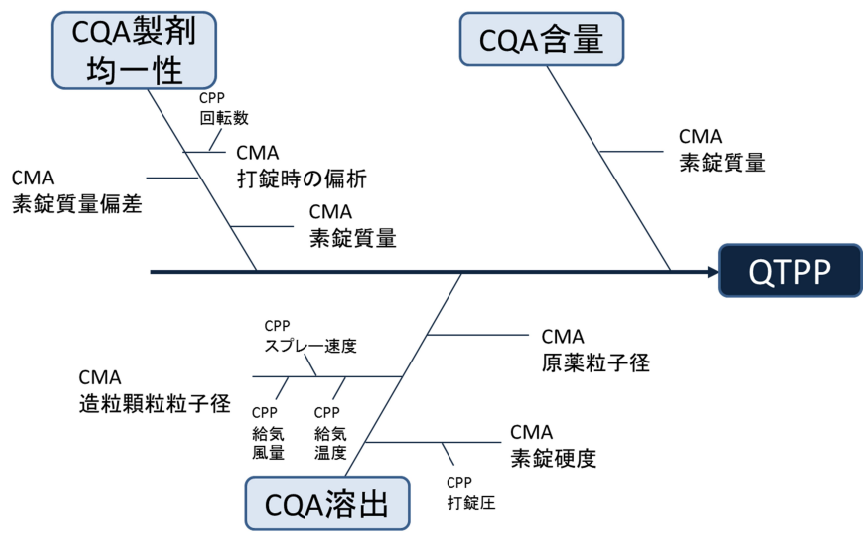


Fig. 2 QTPP、CQA、CMA、CPP の関係

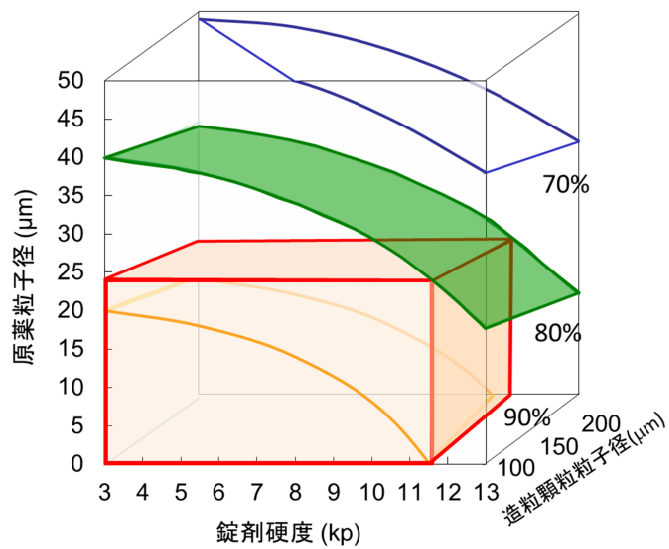


Fig. 3 溶出性 CQA を保証するデザインスペース(赤直方体)

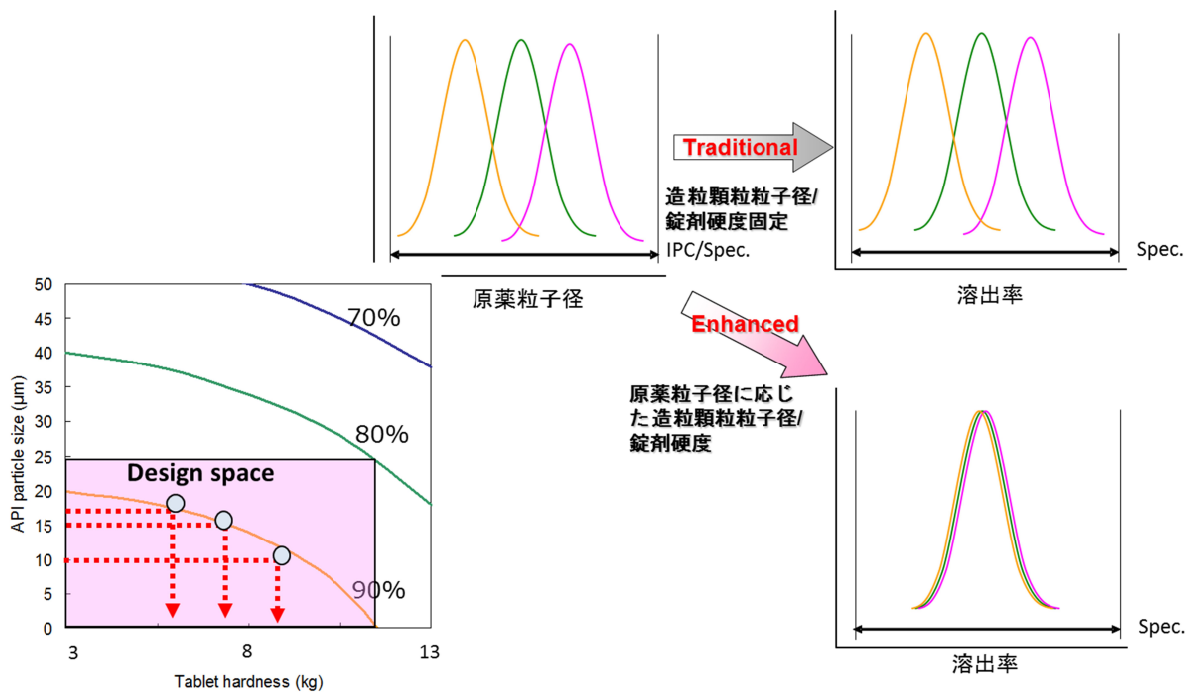


Fig. 4 溶出性のフィードフォワード制御概念図

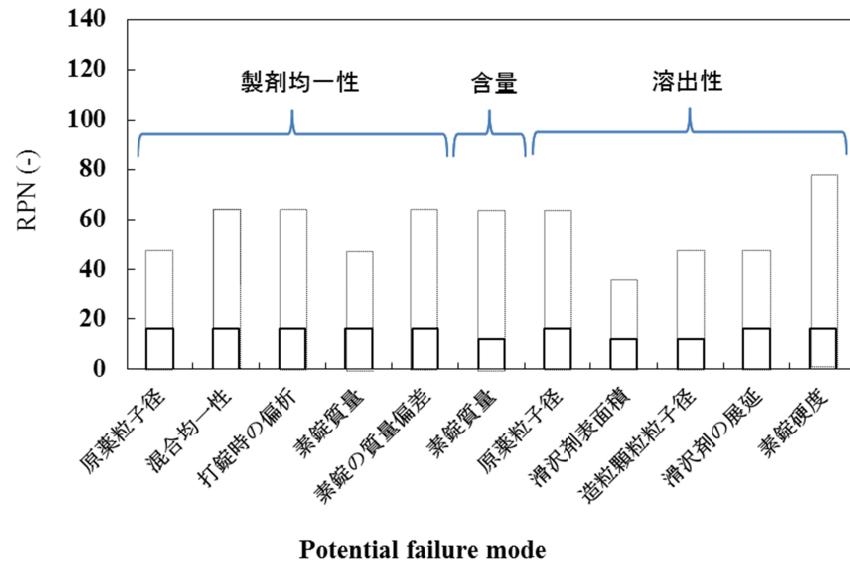


Fig. 5 サクラ開花錠のCMA 管理戦略適用後のFMEA リスク分析結果

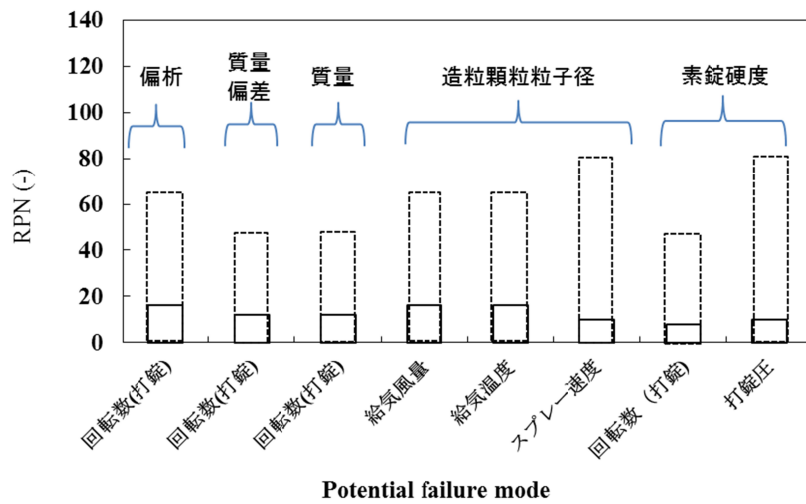


Fig. 6 サクラ開花錠のCPP 管理戦略適用後のFMEA リスク分析結果

## 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、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	2012
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	PHARM. 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	PHARM TECH JAPAN	29	7-10	2013