

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等規制調和・評価研究事業

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 27 ( 2015 ) 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……………   | 19  |
| 奥田晴宏  |     |
| 添付資料 - 1 ICH Q11 及び Q10 からのライフサイクルマネジメント                                    |     |
| 添付資料 - 2 GSK's QbD Implementation Approach - Process Validation             |     |
| 添付資料 - 3 Case Report GSK's Experience of 3 stage lifecycle approach on JNDA |     |
| 添付資料 - 4 プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例  |     |
| 添付資料 - 5 工程デザインで得られた知識の展開   |     |
| 添付資料 - 6 治験原薬の変異原性不純物の要約  |     |
| 添付資料 - 7 高リスク不純物の管理戦略事例   |     |
| 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……………   | 143 |
| 香取典子  |     |
| 添付資料 - 1 Ad-hoc Meeting of the MHLW-sponsored QbD Study Group               |     |
| 添付資料 - 2 QOS P2 Mock: "SAKURA-KAIKA Tablet                                  |     |
| 添付資料 - 3 QbD Expectations in Japan - Personal Observations                  |     |
| 添付資料 - 4 GSK's QbD Approach   |     |
| 添付資料 - 5 パブコメ募集における代表的なご指摘とその対応   |     |
| 添付資料 - 6 サクラ開花錠 P2 モック  |     |
| 添付資料 - 7 Sakura Bloom Tablets P2 Mock                                       |     |
| 添付資料 - 8 Analytical QbD を適用した分析法開発研究報告書の事例 (案)                              |     |
| 添付資料 - 9 ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説                                       |     |

|                      |     |
|----------------------|-----|
| ・研究成果の刊行に関する一覧表…………… | 356 |
|----------------------|-----|

|                   |     |
|-------------------|-----|
| ・研究成果の刊行物・別刷…………… | 357 |
|-------------------|-----|

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)  
総括研究報告書

医薬品のライフサイクルに通じた品質保証に関する研究

研究代表者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨

日米欧医薬品規制調和会議(ICH)は、医薬品規制に品質システムを導入し、最新の科学と品質リスクマネジメント(QRM)に基づく、開発から市販後まで一貫した品質管理システムを導入し、規制の弾力的な運用を可能とする政策を打ち出した。その主要な柱がクオリティバイデザイン(QbD)と呼ばれる開発手法であり、開発段階における QRM の活用、プロセス解析工学(PAT)による製造過程の科学的な解析と制御及びデザインスペースの設定などが積極的に実施されつつある。

QbD の概念は製造プロセスの構築のみならず、試験法の開発や安定性評価にも拡張されつつあり、従来の画一的な規制は変更が求められようとしている。一方で、新しい科学の進展に伴い、金属不純物や遺伝毒性不純物 (GTI) に関するガイドラインが新たに作成中であり、製造方法や品質はより厳密な管理が必要となるとともに、QbD を踏まえた品質管理戦略が要求されている。

新薬は世界同時開発を志向する時代となっている。我が国は、日本独自の承認制度を踏まえつつも、国際的な新方針に対応し、科学的な品質管理を可能にする製品研究開発とその評価手法の確立が求められている。

本研究では原薬および製剤の科学的あるいは QbD の方法論による開発や品質管理に関して、現在の医薬品開発が直面する課題を調査し、産官学の研究者、技術者及び審査担当者が協力して事例研究を実施することを目的とした。

1. 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

本研究では原薬を対象とし、原薬のプロセス開発及び引き続く原薬の商業生産における製造・品質管理が直面する課題として、2つの課題に取り組んだ。原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察及び、高リスク不純物(変異原性不純物及び元素不純物)の管理に関して研究を実施した。 に関しては、プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適格性確認で評価する項目を具体的に考察するとともに、この知識を日常的工程確認(以下、Ongoing PV)に関連する方策に関して明らかにした。 に関しては、ICH M7 及び Q3D ガイドライン

の Step 2 文書から Step 4 文書への変更点を確認するとともに、昨年度 Step 2 文書に基づいて作成した治験届のモック（案）に開発の中期における製造方法の変更事例及び承認申請時の事例を追加するとともに、Step 2 文書から Step 4 文書への変更内容を反映して修正し、最終化した。

## 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

本研究では製剤を対象とし、QbD の方法論によるプロセス開発及びそれに引き続く承認申請、市販後の製造・品質管理を通じた製品ライフサイクルにおいて直面する 3 つの課題に取り組んだ。

サクラ開花錠モック作成では、QbD 申請に対応し、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究として、サクラ開花錠モック（CTD Module 2.3 他に相当）の作成を検討した。今年度はモック素案及び同英文版へのパブリックコメントを募集し、得られたコメントに基づいて一部内容を修正した最終版のモックを完成した。

Analytical QbD に関する研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、分析法のライフサイクルにおける継続的改善や変更管理についても検討を行った。これを元に QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を、実際の新薬承認申請への適用を念頭に置いた文書として纏めた。管理戦略に関する研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を行ってきた。本年度はこれらの議論について、ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説として、文書に取り纏めた。

### 研究分担者

奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所副所長）

香取典子（国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長）

### 研究協力者

各分担報告書に記載した。

## A 目的

医薬品の品質確保は有効性・安全性の前提であり、世界各国の規制当局は製造方法や最終製品の規格を承認事項として厳密に管理している。例えば、製造方法を変更す

るには事前にデータとともに変更内容を規制当局に提出し、変更の妥当性を証明する必要がある。この厳密な管理は品質確保の点で成果をあげてきたが、産業界及び規制当局に多くのリソースを必要とし、新技術の導入を妨げる要因とも指摘されてきた。

日米欧医薬品規制調和会議（ICH）は、医薬品規制に国際標準化機構（ISO）の品質システムの概念を導入し、最新の科学と品質リスク管理（QRM）に基づく、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るようとしている。一方で、新しい科学の進展に伴い、金属不純物や遺伝毒性不純物(GTI)に関するガイドラインが新たに作成中であり、製造方法や品質はより厳密な管理が要求されることとなる。

新薬は世界同時開発を志向する時代となっている。我が国は、日本独自の承認制度を踏まえつつも、国際的な新方針に対応し、科学的な品質管理を可能にする製品研究開発とその評価手法の確立が求められている。

本研究では原薬および製剤を対象とし、ライフサイクルを通じた医薬品の品質確保のために実施すべき課題を抽出し、産官学の研究者、技術者および審査担当者が協力して解決策を提案することを目的とした。

#### **A-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究**

原薬に関しては、原薬のプロセス開発及び引き続く原薬の商業生産における製造・品質管理が直面する課題として、2つの課題に取り組んだ。原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察及び、高リスク不純物(変異原性不純物及び元素不純物)の管理に関して研究を実施した。 に関しては、プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適

格性確認で評価する項目を具体的に考察するとともに、この知識を日常的工程確認(以下、Ongoing PV)に関連付ける方策に関して明らかにした。 に関しては、ICH M7 及び Q3D ガイドラインの Step 2 文書から Step 4 文書への変更点を確認するとともに、昨年度 Step 2 文書に基づいて作成した治験届のモック(案)に開発の中期における製造方法の変更事例及び承認申請時の事例を追加するとともに、Step 2 文書から Step 4 文書への変更内容を反映して修正し、最終化した。

#### **A-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究**

製剤に関してはQbDの方法論によるプロセス開発及びそれに引き続く承認申請、市販後の製造・品質管理を通じた製品ライフサイクルにおいて直面する3つの課題、すなわち サクラ開花錠モック作成、Analytical QbD に関する研究、管理戦略に関する研究に取り組んだ。

サクラ開花錠モック作成では、QbD 申請に対応し、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究として、サクラ開花錠モック(CTD Module 2.3 他に相当)の作成を目的とした。ICH Q8(R2)に定義される「より進んだ QbD 手法」を適用することのメリットは、深い工程理解及び工程解析技術(Process Analytical Technology: PAT)を伴った「リアルタイムリリース試験(Real Time Release Testing: RTRT)」を採用できる可能性である。しかし、特に内資系企業において適用例が少ない原因として、デザイン

スペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、また「工程パラメータ」を用いた「デザインスペースの構築」に高いハードルがあることが考えられた。そこで「RTRT に用いる重要物質特性 (Critical Material Attribute : CMA) でデザインスペースを作る」という考えを採用したサクラ開花錠の承認申請書 CTD モックアップを作成することを目標とした。 Analytical QbD に関する研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、分析法のライフサイクルにおける継続的改善や変更管理について QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を文書として纏めることを目的とした。分析法の開発における QbD コンセプトの適用及び分析法の継続的な改善を促進することを目的に、欧州製薬団体連合会 (EFPIA) と米国研究製薬工業協会 (PhRMA) が 2010 年にポジションペーパーを示し、さらに USP が同様の分析法のライフサイクルに関する文書を出して以来、分析分野における QbD に対する議論が活発に行われている。本研究では、海外での動向を踏まえ、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を深く理解し、日本での適用を検討することを目標とする。 管理戦略に関する研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を行ってきた。本年度はこれらの議論をさらに深め、混乱の元となっている ICH ガイドライ

ンにおける管理戦略および関連用語の関連性について明らかにすることを目的とする。特に、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサイクルにおける管理戦略の役割について検討し、文書として発出することを目標とする。

## B 研究方法

### B-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

#### B-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

- ・ ICH Q11 及び Q10 ガイドライン並びに質疑応答集の内容を精査、検討して、製品ライフサイクルにおける商業生産以降におけるプロセスバリデーションについて整理した。
- ・ 外資系企業におけるプロセスバリデーションの QbD Implementation Approach の内容の内容を確認し、合わせて 3-Stage Lifecycle Approach を適用した日本申請事例の内容について確認した。
- ・ プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例として日本 PDA 製薬学会原薬 GMP 委員会、駒形氏が化学工学会関西支部の GMP セミナーで発表された資料の内容について確認した。
- ・ 工程デザインで得られた知識の展開に関しては、FDA のプロセスバリデーションガイダンス、EMA のプロセスバリ

デーションガイドライン及び EU GMP の Annex 15 の記載内容を精査し、検討を行った。

## B-1-2 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

- ・ 第30および31回 ICH 即時報告会の M7 および Q3D に関する発表内容について確認を行った。
- ・ CH M7 ガイドライン及び ICH Q3D ガイドラインの Step 2 文書からの Step 4 文書への変更内容を確認した。
- ・ 開発中期における製造方法変更時の事例及び新薬の承認申請時における事例を追加した。昨年度に作成した治験届モック（案）に開発中期における製造方法変更時の事例及び新薬の承認申請時における事例を追加するとともに、上記の変更点を反映させて最終化した。

## B-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### B-2-1. サクラ開花錠モック作成

昨年度までに、内資系企業より提供されたサクラ開花錠モック CTD 案を基に議論を重ね、後述する CTD Module 2.3 の項目についてドラフトのモックを作成した。今年度はこのドラフトについて、更に詳細な議論を重ねた。特に、昨年度まで議論が不十分であったモック後半の P.3 及び P.5 について詳細に議論を行うと共に、RTRT に関するデシジョンツリーを作成した。その後、開発戦略の流れ、用語の使用方法及び統一性、並びに文書内の整合性といった観点からモック全体を再検討し、記載の修正を行った。

その過程において、元米国 FDA の Moheb Nasr 博士らとの意見交換、パブリックコメントに対して研究班で対応を協議し、一部内容を修正した最終版のモックを作成した。候補化合物の特性は BCS Class 2 の原薬、剤形は錠剤、製剤化により分解物は増加しないこととした。製剤の製法としては本邦にて一般的に用いられている流動層造粒法を採用した。高リスクと考えられた製剤の CQA は、含量、製剤均一性及び溶出性とし、CQA 溶出性を支配する CMA は「原薬粒子径」「造粒顆粒の粒子径」「打錠品の硬度」とした。この3つの CMA に対し、中心複合計画の実験計画法（Design of Experience, DoE）にて、ラボスケールで実験を実施しモデルを構築、そしてパイロットスケール及び実生産スケールで、モデルのいくつかの点について当てはまりを検証することとした。

溶出性の管理戦略には因子として CMA を用いたデザインスペースを構築し、そのデザインスペース内で製造するための CPP 管理を設けることとした。含量及び製剤均一性については、これまでに議論した Large-N 規格を元に RTRT を実施するための管理方法を本モックに盛り込むこととし、その規格の妥当性はモックへの添付文書として掲載した。

### B-2-2. Analytical QbD に関する研究

昨年度までの研究では、分析法の開発において QbD アプローチを適用するにあたり、事前の分析法の性能設定やリスクマネジメントの活用が重要であることを報告している。分析法の開発にあたっては、事前に目

標分析法プロファイル (Analytical Target Profile, ATP) を設定し、蓄積されている知識や経験を有効に活用したリスク評価を開発中に適切に行うことによって、目的に合う性能を作りこんだ分析法を開発することが可能となる。また、開発にあたって、理論的及び経験的な分析法の理解に基づく in silico 手法や、DoE の活用が有用であることも理解されている。DoE を活用して分析法を開発することにより、分析パラメータへの理解が深まり、分析法の性能がその変更によって影響を受けない、検証された頑健な範囲である Method Operable Design Region (MODR) を設定することが可能である。本年度の研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、QbD アプローチによって可能となる、ライフサイクルにおける分析法の継続的改善や変更管理についても検討を行った。

### B-2-3 管理戦略に関する研究

一般的に使用されている辞書的な意味の「戦略」、すなわち「ある目標を達成するために練られる長期的な視点から立案される計画」と ICHQ10 の定義「最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。」の比較を行い、ICHQ10 の定義の解説を行った。

## C-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### C-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する検討結果を以下に示した。

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

Q10 の目的には、製品実現の達成・管理できた状態の確立及び維持・継続的改善の促進があり、これらは相互に関連する。製品ライフサイクルの商業生産段階に着目した時に、Q10 の 3.2 項「医薬品品質システム (PQS) の要素」に掲げる表 ~ のキーワードから、本研究の目的となるプロセスバリデーションのライフサイクルの内、商業生産段階への関わりを考察するために、管理できた状態の維持 (Maintain a state of control: Q10, 1.5.2) に焦点を当て、これがいかに継続的改善に繋がるかをガイドラインや質疑応答集等のコンセプトから整理した。

Q10 では、PQS の要素の一つとして、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」(以下、モニタリングシステム)として提示されており、その位置づけは、医薬品開発で確立した管理戦略及び製品品質の照査の項目となりうる内外情報に対し、それを分析・評価し、知識を提供する機能を備えたものであるといえる。

モニタリングシステムから得た知識は、継続的改善に繋がるものとなり、PQS の要素の一つである変更マネジメントシステムと連動する。変更には、法的手続きの判断



を含めて、その変更を適切に評価・承認・実施する機能が求められる(Q10, 3,2,3)が、商業生産段階の変更マネジメントシステムに係る革新的な概念は、今後の国際的な規制調和の課題(ICH Q12)となることを議論した。

## 2. 外資系企業の事例紹介

外資系企業の担当者からの報告に基づき、所属会社におけるプロセスバリデーションの取組みについて、PMDA との相談結果を含め、以下記述する。

### 2.1) プロセスバリデーションの QbD Implementation Approach

当該外資系企業では、FDA ガイダンスに定義されているプロセスバリデーションのライフサイクルの各段階を取り入れ、3-stage Lifecycle Approach と称する次の3つのステージから成るアプローチを採用している。

- 第1ステージ：Process Design (工程デザイン)
- 第2ステージ：Process Qualification(工程の適格性確認)
- 第3ステージ：Continued Process Verification (日常的工程確認)

第1ステージでは、QbD 手法により、開発期間中に得られた検討結果、製品及び製造工程に関する知見及びリスクアセスメントを用いて、商業生産に向けた最終的な処方及び製造工程を選択し、第2ステージへの移行を支持する管理戦略を決定している。

第2ステージでは、管理戦略により商業生産に向けて意図した製品品質を有する製剤が製造可能であることを示すことで、選

択した製造工程を評価している。

第3ステージでは、管理戦略により意図した製品品質を確実に維持するために、製造工程の稼働性能に対する日常的モニタリング、傾向解析及び照査を実施している。

### 2.2) 3-Stage Lifecycle Approach を適用して開発した製剤の本邦における製造販売承認申請事例

この企業は、3-Stage Lifecycle Approach を適用した開発品目の製造販売承認申請を日本において行うにあたり、第2ステージの工程の適格性確認の手法が、これまでの経験に基づく手法を適用した場合とは異なることから、医薬品医療機器総合機構、品質管理部に相談を行っている。

対象となる品目は、第1ステージとして、QbD 手法により、開発期間中に得られた検討結果、製品及び製造工程に関する知見及びリスクアセスメントを用いて、商業生産に向けた最終的な処方及び製造工程を選択している。原薬の第2ステージでは、商業生産に向けた工程の適格性確認として、2回の製造キャンペーン(初回：3ロット、2回目：2ロット)を行った。この際、初回キャンペーンにより得られた工程理解及び知識に基づき、第2ステージ開始時に設定した管理戦略の更新を行っている。この更新内容については、すべてリスクアセスメントを実施されている。

日本における製造販売承認申請において、3-Stage Lifecycle Approach の概念による開発品目の受け入れの可否、並びに原薬の第2ステージの状況が工程の適格性確認として妥当であるかを当局相談により確認している。その結果、国内では、基本的に3ロットによるプロセスバリデーションが求められており、その結果と同等、またはそれ

以上の結果であることが保証できるという前提において、3-Stage Lifecycle Approach は受け入れ可能とのことであった。また、第 2 ステージの活動内容は、仮に第 2 ステージ中に管理戦略に変更が生じて、申請者が当該変更を正当化できる適切なサポート知識を有し、その変更が意図した製品品質に影響を及ぼさないことを説明する限りにおいては、変更前後の一貫性を以て工程の適格性評価として受け入れ可能と判断されていた。

### 3. プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例

日本 PDA 製薬学会原薬 GMP 委員会、駒形氏が化学工学会関西支部の GMP セミナーで発表された資料に基づいて「プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例」および FDA、EMA のガイダンスの記載内容を精査し、考察した。

### 4. 工程デザインで得られた知識の展開

ガイドライン等の検討を基に、サクラミル S2 モックの内容から、最終製品の規格、重要工程パラメータ、クリティカルでない品質特性として規格に設定しなかった品質特性、クリティカルでない工程パラメータとして多変量解析を行った工程パラメータのうちクリティカルとならなかった工程パラメータを選択した。他に実施すべき追加試験として工程内管理、出発物質及び中間体の試験が PV 及び Ongoing PV で検証 / モニタリングすべき要素とした。

## C-1-2 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

ICH M7 ガイドラインは他の ICH ガイド

ラインと異なり、臨床開発段階から適用される。本邦では臨床試験を開始する際に CMC の内容については評価されていないが、ICH M7 ガイドラインが公布された場合には CMC の評価が必要になってくものと考えられる。そこで、ICH M7 ガイドラインの施行に対応する治験届モックの内容について検討を行った。

本モックは、M7 ガイドラインに示される区分のうち、初回に提出する治験届に記載する内容を想定して 3 種類のケース（ケース：投与期間 14 日以下、ケース：投与期間 1 ヶ月以下、ケース：投与期間 1 年以下）およびケースとして臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、N 回届の添付資料として報告する内容について検討・作成した。

とくにケース ~ のような開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんど得られていないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）及び製造工程の中間体を、ハザード評価の主な対象とした。

ケース（14 日以下の第一相臨床試験）では適切な毒性情報がなかった不純物は、「Class 1、2 に該当しない」とし、このケースでは、通常の不純物として取り扱うことができることとした。

ケース、では構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。十分な

毒性情報がない有機不純物については (Q)SAR 法により変異原性について予測を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 または Class 5 に分類した。

ケース では臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要があることから、N 回届の添付資料として報告する内容について検討した (1 年を超える臨床試験 (第 2 相後期から第 3 相) を想定)。

## C-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### C-2-1 サクラ開花錠モック

昨年度までに、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究において、規制当局に提出する資料 (CTD Module 2.3 に相当) としてモデル製剤 (サクラ開花錠) を用いたサクラ開花錠モックドラフトを作成した。このドラフトのモックに対して、今年度、研究班で詳細に議論した内容及びパブコメを受けて、50 ページ以上に渡る改訂したサクラ開花錠モックおよび英訳版を作成した。以下に本モックの構成について概略を示す。

#### 第 2 部

##### 2.1 製剤成分

##### 2.2 製剤開発

###### 1) Overview

###### 2) QTPP

##### 2.3 製造工程開発

###### 1) Initial risk assessment と重要品質特性 (Critical Quality Attribute : CQA)

###### 2) CQA 潜在的 CMA (potential CMA :

p-CMA)

###### 3) CMA の特定

###### 4) CMA 潜在的 CPP (potential Critical Process Parameter : p-CPP)

###### 5) CPP の特定

###### 6) 管理戦略の構築

#### 第 3 部

##### 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

#### 第 5 部

##### 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

また、添付文書として「製剤均一性に RTRT を採用するときの規格の妥当性について」を作成し、これまでの研究班の成果を活用し、Large-N の概念を用いて RTRT を実施する方針とした。Large-N の概念を用いるにあたり、RTRT における試験規格については正規分布しない場合のリスクに対応でき企業側も運用し易い計数試験の EP の Alternative 2 を採用することとした。

また、本モック作成に際しては、以下の方針により行った。

- ICH Q8、Q9、Q10 及び Q11 で示されている Quality by Design の方法論 (以下、QbD アプローチと記す) で開発された製剤に関して CTD 様式 2.3.P.2「製剤開発の経緯」に記載する内容を例示したものである。CTD 第 2 部 (品質に関する概括資料 ; Module 2.3 または Quality Overall Summary (QOS)) への記載を念頭に置いた。また、読者の理解を助けるために、2.3.P.3「製造」及び

2.3.P.5「製剤の管理」の内容も一部含めた。

- 本モックでは化学合成原薬を主薬（新薬）とするフィルムコーティング錠について、Enhanced Approach の方法論（より進んだ手法、QbD アプローチと同義）で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな要件を提案あるいは既存の規制要件の削除を意図するものではない。また、すべての項目を網羅しているものでもない。
- QOS は通常図表を除き 40 頁以内とされているが、本モックの品目は QbD アプローチで開発された品目であり、データだけでなくデータをもとにその製品や工程に関する理解の程度を規制当局に示す必要があるので、あえて規定枚数にこだわることなく本モックを作成した。
- また、本モックはあくまで JNDA（国内新薬承認申請）を意図したものであり、本 P2 モックをそのまま US NDA（米国における新薬承認申請）あるいは EU MAA（EU 諸国における新薬承認申請）に使用することは企図していない。さらに、本 P2 モックを含む QOS の内容は他の US NDA あるいは EU MAA と審査上での取り扱いが異なり、CMC に関する内容については JNDA においては承認申請書（Module 1）のみが承認内容であることを追記する。
- CMA については ICH 用語ではない旨を明記した。

本モックを活用する際にはこれらの点に

留意する必要がある。

## C-2-2 Analytical QbD に関する研究

本年度は、これまでの研究で理解された内容を基に、QbD コンセプトを取り入れて分析法が開発された場合を想定し、その分析法開発に関する報告書、「Analytical QbD を適用した分析法開発研究報告書の事例（案）」を作成した。

以下に本文書の構成について示す。

1. 分析法目標プロファイル（ATP）
  2. 分析法の開発
    - 2.1 分析手法の選定
      - 2.1.1 原薬の物理化学的性質
      - 2.1.2 製剤の処方
      - 2.1.3 不純物の特性（対象不純物）
      - 2.1.4 分析手法の評価及び決定
    - 2.2 分析法の設計
      - 2.2.1 分析法の初期スクリーニング
      - 2.2.2 一次リスクアセスメント
      - 2.2.3 実験的評価
        - 2.2.3.1 HPLC 操作条件
        - 2.2.3.2 試料調製
      - 2.2.4 二次リスクアセスメント
  3. 分析法の性能の検証
    - 3.1 特異性
    - 3.2 真度及び精度
    - 3.3 直線性
    - 3.4 感度
    - 3.5 範囲
    - 3.6 頑健性
    - 3.7 溶液安定性
  4. 管理戦略
  - 5 結論
- 解説 1

## 解説 2

文書は、分析法の性能を ATP として設定することから始まり、分析法の性能に影響を及ぼす重要パラメータに関する知見やリスクアセスメント、分析法の性能の検証及び管理戦略の開発に至るまでの内容を含めている。具体的には、製剤中の類縁物質試験を想定し、ICH Q3B の報告の必要な閾値から規格値を含む範囲において定量できる ATP を、95%の信頼性をもって、測定値が80%の確率で真値の  $\pm 0.02\%$  に含まれる真度及び精度を有していると設定した。また、この ATP を満たすための分析性能（真度、特異性、定量限界、範囲）を明らかにし、HPLC 法への適用事例を作成した。

現時点では ATP について、ガイドラインや規制当局から明確なコンセプトが示されていないものの、作成にあたっては本研究で定義した ATP のコンセプトに基づいて分析法を開発することにより、将来的には規制上の柔軟性が付与される可能性があることを想定した。

### C-2-3 管理戦略に関する研究

ICH Q10 の定義における管理戦略とは、その時点における「計画された管理の一式（A planned set of controls）」であり、「その時点」とは、プロセスバリデーション実施以降の商業生産開始の時点と継続的改善を実施した時点を指している。辞書的な意味の戦略とは、大きな目標を定めそれを達成するために計画を立て、目標達成のために利用可能なリソース（人、物、金、情報）を有効的に活用して行くということである

が、ICH Q10 の管理戦略の定義には、目標達成に向けて作戦を実行していくという将来に向けた時間軸の概念は入っていない。

サクラ開花錠モデルモックは、ICH Q8 の QbD の概念に基づき、工業化研究のプロセスを経て構築された商業生産開始時段階の管理戦略を承認申請書 CTD（モジュール 2）に記載しているが、管理戦略という用語は ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」で頻繁に登場するにもかかわらず ICH Q8 の中では定義化されておらず、軸足を商業生産に置いた ICH Q10「医薬品品質システム」の中で定義化されている点に注意すべきである。開発段階では ICH Q10 で定義される管理戦略は確立されておらず、開発段階の管理戦略はあくまでも構築過程のものであると言える。管理戦略は、「最新の製品及び製造工程の理解」から導かれるが、理解度を定量的に測ることはできない。すなわち知識は製品ライフサイクルを通して常に更新されるものとの認識が必要である。さらに、管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification（日常的工程確認）」と「重大性（severity）」について本研究で解説を行った。本研究ではこれらの議論について「ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説」として取り纏めた。

以下に本文書の構成について示す。

- 1．はじめに
- 2．管理戦略の定義について
- 3．最新の製品及び製造工程の理解について
- 4．管理戦略とプロセスバリデーションの

関連について

5. 市販後の管理戦略について

6. 用語の解説

1. 7 定義

参考文献

## D 考察

### D-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

#### D-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

1. ICH Q11 及び Q10 からのライフサイクルマネジメント

##### モニタリングシステムと管理戦略

日常的工程確認 (Ongoing PV) の機能的側面を考えた時に、PQS の要素であるモニタリングシステムと管理戦略との関連を認識することが重要となる。即ち、管理戦略の機能に市販後に得られるデータや情報の分析・評価の作業を加えた総合的な体制が、Q10 に定義するモニタリングシステムとなる。

##### 製品品質の照査との関連

モニタリングシステムの重要な要素の一つとして、内外情報のフィードバックがあるが、この内外情報は苦情・製品不合格・非適合・回収・逸脱・監査並びに当局の査察及び指摘事項等と Q10 に記載される。これらは製品品質の照査の対象になり得るものであることから、GMP 省令に追加された製品品質の照査(「定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析すること」、通知記の第 2) は、商業生産段階での PQS 運用に重要となる。

##### 知識管理

知識や知識管理の概念が重要となっている中で、まだ、共通の概念として十分に認識されているとは言い難く、知識とは何か、知識を管理するとはどのようなことかについて議論を深めることが今後の課題であると考ええる。

##### 承認後変更マネジメント

知識からの変更マネジメントシステムへの連動や変更マネジメントシステムの運用と規制面での弾力的な運用については、Q12 の議論と連動して進めていく必要があると考ええる。

2. 外資系企業の事例紹介

国内においては、基本的に 3 ロットによるプロセスバリデーションが求められているが、その結果と同等、またはそれ以上の結果であることが保証できるという前提において、3-Stage Lifecycle Approach は受け入れ可能であると思われる。

3. プロセスバリデーションの解釈と取り組み事例

Ongoing PV は医薬品品質システム(PQS)と関連していると考えられる。PQS で求めている管理できた状態 (state of control) を測るためのモニタリングの方法の一つとして Ongoing PV を捉えることで、継続的改善 (continual improvement) にもつながっていくと考えられる。

管理できた状態 (State of control) が維持されていることは、どのような品目でも確認が必要である。開発～商業生産初期の段階では Input のバラツキが少ない。商業生産を重ねていくことにより input のバラツキが大きくなり、Output への影響もわかっていく。少なくとも、デザインスペース、RTRt

等を用いて品質を管理した時には、Ongoing PV は必要になると考えられる。

市販後の Ongoing PV をコミットメントすることで、出発物質を原薬に近づけるとか、CPP の変更を軽微届事項に軽減する等の Regulatory Flexibility の可能性が考えられるが、Ongoing PV 実施のコミットメントを承認事項として記述する必要がある。M1.13 や薬食審査発第 0210001 号通知の「参考」によれば、承認事項にはならないため、これらに記載することでは不十分である。規格については、CQA である規格項目(GTI、残留溶媒など)を Skip 試験に設定するとか、規格項目に設定しない方策が可能かもしれない。

#### 4. 工程デザインで得られた知識の展開

プロセスバリデーションで検証/モニタリングが必要な要素を以下に示した。

- A) 原薬の重要品質特性 (原薬 CQA)
- B) 重要工程パラメータ (CPP)
- C) クリティカルでない品質特性 (non-critical QA)
- D) クリティカルでない工程パラメータ (non-critical PP)
- E) 工程内管理 (IPC)
- F) 実施すべき追加試験

上記の項目のうち、改定予定の EU-GMP Annex 15 に新たに追加されたクリティカルでない品質特性/工程パラメータについては、モニタリングすることを考慮する必要があるが、すべての品質特性/工程パラメータをモニタリングする必要はないと考えられた。

本邦における承認申請書は、リビングドキュメント(その時点において最新の文書)

としての側面を併せ持つことより必要最低限の項目の記載は必要とされ、例えば承認申請書には記載されない社内管理事項 (SOP) の判断は、議論に時間を要するとされている。一方、昨今の潮流として、PIC/S 加盟や ICH においても製品ライフサイクルをテーマとした Q12 がスタートするなど、承認後を含む知識管理や変更マネジメントが議論される状況になってきた。本来の製品ライフサイクルを通じた一貫した「知識管理」や「管理の戦略」を活かし、再度、事例等を通じて議論することが可能となってきたと思われる、社内管理事項を含めた承認申請書における記載内容を今後の検討課題である。

#### D-1-2 高リスク不純物 (変異原性不純物) の管理

本邦においては、既に独自のガイドラインを有していた米国や欧州と異なり、変異原性不純物そのものの検討が始まったばかりであり、産業界及び行政当局ともに、ICH M7 ガイドラインを前提とした開発及び評価体制をこれから構築しなければいけない段階である。特に我が国は米・EU と異なり、開発段階では CMC の評価は基本的に実施されず、承認申請時に上市予定の医薬品を審査している。ICH M7 ガイドラインは開発段階の医薬品の変異原性不純物に関する品質規制も含んでおり、本ガイドラインを通知することによるインパクトは極めて大きいと考えられる。

治験届モックは日本における治験薬の変異原性不純物の管理を実施するための方策を考えるうえの道具として作成したもので

ある。行政当局に提出する文書を可視化することにより、治験薬の規制に関する議論が深まることを期待している。なお、ICH M7 の施行後には治験届の毒性のセッションにも変異原性不純物に関する情報が記載されることが予想されるが、今後毒性のセッションとの関連に関しても検討する必要がある。

我が国に取り入れるときにも、米・EU との整合性及び承認申請へとつながる文書の一貫性が保たれることが望ましいと考えられる。

## **D-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究**

### **D-2-1 サクラ開花錠モック作成**

#### **本モック使用に際しての留意点**

本研究班では、本モックが日本申請に特化したものであることを明記する必要があると考えた。日本における申請では承認申請書 (Module 1、Application Form) が承認要件であり、Module 2.3 の内容は欧米における申請と審査上での取り扱いが異なる旨も明記する必要があると考えた。今後、承認申請書のモックも合わせて作成する予定ではあるが、現時点では海外の研究者に誤解を与えかねないため、本記事を追記した。

#### **CQA について**

製剤開発における CQA (Critical Quality Attribute) とは、製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤の重要特性である。昨年度までに議論したドラフトのモックでは、p-CQA (潜在的 CQA) を挙げた後、初期リスクアセスメントにおいて CQA を特定する方針としていた。その結

果、「性状」や「確認試験」の項目は CQA から除いて議論を構成していた。しかしこれらのリスクが小さいと考える項目についても、CQA というフラグを立てておくことで、例えば工場を変更した場合でも当局が審査する際に理解しやすいというメリットが挙げられる。一方、CQA と定義することで、それに関連する CMA 及び CPP をモックにおいて論じる必要があるかという議論が追従した。結論として、冒頭のリスクアセスメントの項において、性状や確認試験を CQA として定義しても工程管理を必要としないリスクの低いものであることを説明する方針とした。

#### **CMA について**

CMA (Critical Material Attribute) という概念は、Q8 では中間体 (中間製品) の CQA と位置付けられている。物質特性のみを用いてデザインスペースを構築することは、Q8 の定義をやや拡大解釈しているともできるが、研究班としてはスケール非依存の因子を用いてデザインスペースを構築する本概念が、本邦における QbD の促進につながるであろうと考え、サクラ開花錠は CMA アプローチに基づくモックアップとすることとした。なお、本概念は論文等で海外のメガファーマにおいても有用と認められている。また、Moheb 博士らとの意見交換会において、CMA は ICH では認められていないものの、本モックでは初期の ICH-WG で議論した QbD とは異なる定義のデザインスペースに使用されていることから、その使用を再検討すべきであるといった意見が得られた。

以上のような議論を踏まえて、本用語が ICH 用語でないことを前文に記載することに加えて、本文中にその定義を詳しく説明



することとした。

### **リスクアセスメント**

昨年度の議論において、行政側から「リスクアセスメントの流れが見たい」、「どのようにしてリスクが下がったかを審査時に知りたい」という意見が示された。そこで、行政及び企業の相互理解のため、サクラ開花錠のモック (Module 2.3 部分) にリスクアセスメントを比較的詳しく記載することとなった。本モックでは陥モード影響解析 (Failure Mode and Effect Analysis, FMEA) を採用し、重大性、発生確率及び検出性を定義している。昨年度の議論において FMEA 上の重大性は「変化しうる」という共通認識があった。本年度は「重大性のスコアは製造工程開発前後で変化するか?」という内容が議論された。結論として本モックには「開発の流れの中で、当初「高い」と仮定したリスクの重大性が、実は「低い」ものだったと判断されることもある。十分な知識に基づき判断された重大性の大きさは、さらに新たな知識が蓄積されるまでは不変である。」と記載することとなった。

### **CPP の承認申請書の記載について**

CPP と定義されたパラメータの承認申請書への記載について議論した。造粒工程において造粒顆粒粒子径は溶出性に対する CMA であるが、この CMA に対する CPP として給気風量、給気温度及びスプレー速度が挙げられる。影響度が大きく、フィードバックするパラメータの対象であるスプレー速度は承認申請書に軽微変更届出事項として記載すべきであるが、影響が小さく、広い範囲で PAR (Proven Acceptable Range) が確保されている給気風量と給気温度については、CMA の管理をリアルタイムで行うことから、承認申請書には記載しなくても良

いと考えられた。言い換えると、CMA をリアルタイムで管理することで、CPP を管理する必要性が低下すると考えられる。この場合 CPP であったとしても一変事項とせず、CMA に対する影響度の大きい CPP についてのみ、軽微変更届出事項として承認申請書に記載することで良いのではないかと考察した。

### **溶出 RTRT について**

溶出予測式を用いる溶出 RTRT では、予測モデルを平均溶出率ベースで作成するため、個々の溶出率は算出されない。しかし、実際の溶出試験での Q 値を用いた判定では、個々の溶出率、すなわちバラツキも評価対象であるため、それに対し溶出 RTRT 規格をどうするかについて、議論を行った。その結果、モデルにより予測溶出率を算出する場合、基本的には平均溶出率の評価となるため、通常試験を用いた場合の規格「30 分間の Q 値は 80%」と同等の規格として、「30 分時点の溶出率が 80%以上」を設定することが可能であると判断した。一方で溶出率の個々のばらつきについても記載を補う必要があると判断した。

### **D-2-2 Analytical QbD に関する研究**

初めに ATP を規定することにより、求められる分析法の目的及び性能が明確となり、その結果、分析法の性能を検証する際のクライテリアが、分析法の開発者及び審査する側の間で明確となった。申請後に分析法の変更や改良を行う際にも、変更の適切性を評価する基準ともなり、申請者及び審査側との変更に関するコミュニケーションも促進できると考えられる。

さらには、開発の過程で行ったリスクアセスメントの結果を示すことにより、開発期

間を通じて申請者がどの様に分析法の理解を深め、分析法の頑健性を高めるために取られたアプローチについて審査側が理解することが容易になった。これは、申請者側が開発された分析法が、ライフサイクルにわたってその性能を維持していくためにも重要な知見であり、分析技術とともに移管される有用な知識となりうる。

分析法の性能の検証に関しては、従来の分析法バリデーションの目的と変わりはないものの、QbD コンセプトを取り入れ、体系的に分析法の性能が作りこまれて開発されていることを示すことによって、分析法が意図された性能を有していることを明確に示すことができるようになった。バリデーションのクライテリアについても、分析法に要求されている性能が直接的に関連していることから、審査時にも分析法の適格性を容易に判断することが可能となるものと考えられる。

### D-2-3 管理戦略に関する研究

ICH Q10の管理戦略の定義にある「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証することは、プロセスバリデーションの目的と一致している。これは、商業生産開始時点での時間軸の無い「管理の一式」であり、スナップショットのイメージである。この時間軸の無い管理戦略とプロセスバリデーションは、管理戦略の変遷、すなわち管理戦略のライフサイクルを通して関わり合いを持ち、ICH Q7に示されるプロセスバリデーションは、「管理戦略のライフサイクルマネジメントの前提、または管理戦略のライフサイクルマネジメントの一部」であると表現できる。

しかし、PIC/S GMPガイドライン、GMP事例集(2013年版)には「管理戦略」の十分な説明

は無く、技術移転を受けた生産部門が管理戦略を実行し、効果的に継続的な改善を進めるためには、管理戦略の要素を網羅的にリスト化する等の方策が求められる。今後、時間軸の無いICH Q10の管理戦略の定義だけではなく、「2. 管理戦略の定義について」で述べた辞書的な意味、すなわち、ICH Q10の「管理戦略」の定義とは異なる、将来に向けた時間軸の概念の入った「管理の戦略」が必要になるものと考えられる。

## E 結論

### E-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

#### E-1-1 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

原薬のプロセスバリデーションのライフサイクルについて、ICH Q8-11 ガイドライン及び質疑応答集の内容を精査、検証するとともに外資系企業の具体的事例等を研究して、工程デザインで得られた知識を、工程適格性確認及び日常的工程確認(Ongoing PV)にどのようにリンクさせていくかについて、サクラミル S2 モックの内容を用いて整理した。一方、製品ライフサイクルを通して知識をどのように管理(知識管理)するのか、また、継続的改善に関する承認後の変更マネジメントシステムの運用や、規制面での弾力的運用について、今後議論を深めていく必要があると考えられた。

#### E-1-2 高リスク不純物(変異原性不純物)の管理

国立医薬品食品衛生研究所の薬品部に掲載しているサクラミル原薬 S2 モックにお

いて紹介している変異原性不純物の管理戦略をベースに、本研究による変異原性不純物の理解の一助となる資料の作成、管理戦略手引きの作成、治験期間に応じた治験届モックの作成を実施した。治験届モックは、想定される治験届を可視化し、規制当局及び製薬企業の薬事システムの構築に資することを目的としている。今後、国立医薬品食品衛生研究所 HP 等で公開し、広く実現可能性について検討する必要がある。ICH M7 は Step 4 文書が 2014 年 6 月に合意され、ICH のホームページに 2014 年 7 月から公開されている。有効性と安全性のデータを伴う新規の承認申請に対しては 2016 年 1 月から、有効性と安全性のデータを伴わない承認申請に対しては 2016 年 7 月から ICH M7 を実装する必要があるため、早急な対応が必要である。

## **E-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究**

### **E-2-1 サクラ開花錠モック作成**

ICH Q-IWG の議論と並行し、具体的な課題を実験データも含め、事例研究を進めてきた。内資系の企業に有用なモックとなるよう、本邦で汎用されている流動層造粒法を採用したサクラ開花錠の CTD Module 2.3 モックアップ作成に取り組んだ。中間体の品質特性をデザインスペースの構成因子とした戦略を採用し、更に昨年度本分科会で検討した Large-N 規格を組み合わせることで高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとした。パブコメを募集した結果、細かい指摘はあったものの、大きな戦略方針に対しての異論は少なかった。また、海外

からは、本モックの重要性を称賛する声も聞こえてきたことから、サクラ錠の発展版としてサクラ開花錠モックを完成させたことは有意義であったと考えられた。今後も同様の研究体制で承認申請書の記載方針について議論を進めることが望ましい。

### **E-2-2 Analytical QbD に関する研究**

本研究の研究成果として、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の報告書を、実際の新薬承認申請への適用も考慮し事例として纏めた。この過程で、開発中に得られる知見を基に行われるリスクマネジメントの要素を報告書に記載することにより、分析法に関する知識を第三者と共に有効に活用することが可能になると期待される。また、システム適合性試験を管理戦略として位置づけ、分析法の性能を日常の運用の中で検証することより、分析法が意図した目的に合う性能を維持しているかを、より確実に検証することが可能となった。今後は、QbD コンセプトに基づき設定された分析法が運用されるなかで蓄積される知識や経験を活用しつつ、分析技術の進歩に応じた分析法の円滑な変更及び改良を検討することが望まれる。

### **E-2-3 管理戦略に関する研究**

本厚労科学研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサイクルにおける管理戦略

の役割について検討を行ってきた。その結果、管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification ( 日常的工程確認 )」と「重大性 ( severity )」について本研究で解説を行った。本研究ではこれらの議論について、ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説として取り纏めた。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 論文発表**

各分担研究報告書に記載

#### **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)  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)  
分担研究報告書

原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨

日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) は、医薬品規制に品質システム (PQS) の概念を導入し、最新の科学と品質リスクマネジメント (QRM) に基づく、開発から市販後まで一貫した品質保証システムを導入し、規制の柔軟な運用を可能とする政策を打ち出した。その主要な柱がクオリティーバイデザイン (QbD) と呼ばれる開発手法であり、開発段階における QRM の活用、プロセス解析工学 (PAT) による製造プロセスの科学的な解析と制御及びデザインスペースの設定などが積極的に実施されつつある。

QbD の概念は製造プロセスの構築のみならず、試験法の開発や安定性評価にも拡張されつつあり、従来の画一的な規制は変更が求められようとしている。一方で、新しい科学の進展に伴い、変異原性不純物 (ICH M7) や元素不純物 (ICH Q3D) に関するガイドラインが新たに作成、合意 (Step 4) され、製造方法や品質はより厳密な管理が要求されることとなる。

新薬は世界同時開発を志向する時代となっている。我が国は、日本独自の承認制度を踏まえつつも、国際的な新方針に対応し、科学的な品質保証を可能にする製品研究開発とその評価手法の確立が求められている。

本研究では原薬を対象とし、原薬のプロセス開発及び引き続き原薬の商業生産における製造・品質管理が直面する課題として、1. 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察及び、2. 高リスク不純物 (変異原性不純物及び元素不純物) の管理に関して研究を実施した。

1. 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

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

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

本研究では、プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適格性確認で具体的に何を評価するのかを検討するとともに、日常的工程確認（Ongoing PV）にどのようにリンクさせていくかについて明らかにすることを目的とした。

## 2. 高リスク不純物（変異原性不純物及び元素不純物）の管理

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

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

本研究では、ICH M7 及び Q3D ガイドラインの Step 2 文書から Step 4 文書への変更点を確認するとともに、昨年度 Step 2 文書に基づいて作成した治験届のモック（案）に開発の中期における製造方法の変更事例及び承認申請時の事例を追加するとともに、Step 2 文書から Step 4 文書への変更内容を反映して修正し、最終化した。

### 分担研究報告書 1

#### 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

##### 研究協力者

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

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

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

## A 研究目的

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

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

本研究では、原薬のプロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適格性確認で具体的に何を評価するのかを検討するとともに、日常的工程確認 (Ongoing PV) にどのようにリンクさせていくかについて明らかにすることを目的とした。

## B 研究方法

原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察を行うために、今年度は以下のことを実施した。

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

Q11 及び Q10 ガイドライン並びに質疑応答集の内容を精査、検討して、製品ライフサイクルにおける商業生産以降におけるプロセスバリデーションについて整理した (添付資料 - 1)。

### 2. 外資系企業の事例紹介

グラクソ・スミスクライン株式会社の Lindsay Wylie 博士より外資系企業におけるプロセスバリデーションの QbD Implementation Approach の内容 (添付資料 - 2) の紹介があり、質疑応答を行うとともに、3-Stage Lifecycle Approach を適用した日本申請事例の内容 (添付資料 - 3) について確認した。

### 3. プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例

日本 PDA 製薬学会原薬 GMP 委員会、駒形氏が化学工学会関西支部の GMP セミナ

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

#### 工程デザインで得られた知識の展開

プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適格性確認で具体的に何を評価するのか、そして日常的工程確認(Ongoing PV)にどのようにリンクさせていくのかについて検討するために、FDAのプロセスバリデーションガイダンス、EMAのプロセスバリデーションガイドライン及びEU GMPのAnnex 15の記載内容を精査し、検討を行った(添付資料 - 5)。

### C 研究結果

原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する検討結果を以下に示した。

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

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

商業生産段階に着目した時に、Q10 の 3.2 項「医薬品品質システム(PQS)の要素」に掲げる表 ~ のキーワードから、本研究の目的となるプロセスバリデーションのライフサイクルの内、商業生産段階への関わりを考察するために、管理できた状態の維持(Maintain a state of control: Q10, 1.5.2)に焦点を当て、これがいかに継続的改善に繋がるかをガイドラインや質疑応答集等のコンセプトから整理した。

商業生産段階以降に関連するプロセスバリデーションのライフサイクルの段階として、日常的工程確認(Ongoing PV)が質疑応答集に解説されているが、ここでは、「継続的モニタリングにより、さらに、工程の一貫性の実際の保証水準を示し、製品の継続的改善の根拠を提示する可能性」が示される。このモニタリングの概念は、Q10 では、PQS の要素の一つとして、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」(以下、モニタリングシステム)として提示される。管理できた状態の維持の確立には、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に対する実効的なモニタリング及び管理システムを開発、運用することがQ10 には求められており、Q10 の 3.2.1 項にこのモニタリングシステムと管理戦略との関連性が示されている。医薬品開発段階でのモニタリングシステムは管理戦略の確立に用いられるが、確立した管理戦略に対し、そこから得られたデータや情報といわれるレベルのものを分析・評価する知識管理(Q10, 1.6.1)の概念が継続的改善のために必要とされる。一方、苦情・回収・逸脱等の内外情報からのフィードバックも求めら



れる。このように医薬品開発で確立した管理戦略及び製品品質の照査の項目となりうる内外情報に対し、それを分析・評価し、知識を提供する機能を備えたものが PQS の要素の一つであるモニタリングシステムの位置付けと言える。

以上のようにモニタリングシステムから得た知識は、継続的改善に繋がるものとなり、PQS の要素の一つである変更マネジメントシステムと連動する。変更には、法的手続きの判断を含めて、その変更を適切に評価・承認・実施する機能が求められる(Q10, 3,2,3) が、商業生産段階の変更マネジメントシステムに係る革新的な概念は、今後の国際的な規制調和の課題 (ICH Q12 “Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management”) となる。

## 2. 外資系企業の事例紹介

外資系企業の担当者からの報告に基づき、所属会社におけるプロセスバリデーションの取組みについて、PMDA との相談結果を含め、以下記述する。

### 2.1) プロセスバリデーションの QbD Implementation Approach

この企業では、FDA プロセスバリデーションガイダンスに定義されているプロセスバリデーションのライフサイクルの各段階を取り入れ、次の 3 つのステージから成るアプローチを採用しており、これを 3-stage Lifecycle Approach と称している。

- 第 1 ステージ：Process Design ( 工程デザイン )

- 第 2 ステージ：Process Qualification( 工程の適格性確認 )

- 第 3 ステージ：Continued Process Verification ( 日常的工程確認 )

第 1 ステージでは、QbD 手法により、開発期間中に得られた検討結果、製品及び製造工程に関する知見及びリスクアセスメントを用いて、商業生産に向けた最終的な処方及び製造工程を選択し、第 2 ステージへの移行を支持する管理戦略を決定している。リスクアセスメントでは、欠陥モード影響解析 (FMEA) を用いて CQA に影響を及ぼす工程リスクを特定し、管理戦略では、重要工程パラメータ (CPP) 及び各種 CQA の目標値 / 許容幅を規定し、モニタリング及び傾向分析の要件を設定している。

第 2 ステージでは、管理戦略により商業生産に向けて意図した製品品質を有する製剤が製造可能であることを示すことで、選択した製造工程を評価している。

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

第 2 ステージとして、製造キャンペーン毎

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

第 3 ステージでは、管理戦略により意図した製品品質を確実に維持するために、製造工程の稼働性能に対する日常的モニタリング、傾向解析及び照査を実施している。商業生産開始初期は、可能であれば統計的な工程管理水準を設定するなどし、第 2 ステージでは評価対象としなかったリスクの低い項目も監視するため、より詳細なモニタリングを実施している。計画された変更は、リスクに基づくアプローチにより、製品品質への影響の大きさ、リスクを評価し、管理戦略への影響に応じて、バリデーションの要否を含めた変更に必要な活動方針が決定され、変更管理システムを通じて実行されている。

## 2.2) 3-Stage Lifecycle Approach を適用して 開発した製剤の本邦における製造販売承認申請事例

この企業では、3-Stage Lifecycle Approach を適用した開発品目の製造販売承認申請を日本において行うにあたり、第 2 ステージの工程の適格性確認の手法が、これまでの経験に基づく手法を適用した場合とは異なることから、第 2 ステージの活動内容が承認前 GMP 査察において受け入れ可能であ

るか、また、可能である場合、こういった情報を提出することが求められるかを、医薬品医療機器総合機構、品質管理部に相談を行っている。

対象となる品目は、第 1 ステージとして、QbD 手法により、開発期間中に得られた検討結果、製品及び製造工程に関する知見及びリスクアセスメントを用いて、商業生産に向けた最終的な処方及び製造工程を選択している。原薬については、製剤の目標製品品質プロファイル (QTPP) を達成するために必要となる原薬 CQA を特定し、当該原薬 CQA を実現するための製造工程を設計し、管理戦略を構築している。これら第 1 ステージの詳細は、コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の S.2.6 項に詳述し、決定した管理戦略の構成要素は、それぞれ S.2.2 項、製造方法及びプロセス・コントロール、S.2.3 項、原材料の管理、S.2.4 項、重要工程及び重要中間体の管理、並びに S.4 項、規格及び試験方法に記載している。

原薬の第 2 ステージでは、商業生産に向けた工程の適格性確認として、2 回の製造キャンペーン (初回 : 3 ロット、2 回目 : 2 ロット) を行った。この際、初回キャンペーンにより得られた工程理解及び知識に基づき、第 2 ステージ開始時に設定した管理戦略の更新を行っている。この更新内容については、すべてリスクアセスメントが実施され、更新によって起こりうる潜在的影響が特定され、更新後の管理戦略においても、意図した製品品質に影響を及ぼさないことが確認されている。また、工程の逸脱に関しても、管理戦略及び製品品質への影響を評価し、必要なすべての是正措置を完了させている。更新された管理戦略に基づく 2 回目の製造キャンペーンの結果、工程

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

日本における製造販売承認申請において、3-Stage Lifecycle Approach の概念による開発品目の受け入れの可否、並びに原薬の第 2 ステージの状況が工程の適格性確認として妥当であるかを当局相談により確認している。その結果、国内では、基本的に 3 ロットによるプロセスバリデーションが求められており、その結果と同等、またはそれ以上の結果であることが保証できるという前提において、3-Stage Lifecycle Approach は受け入れ可能とのことであった。また、第 2 ステージの活動内容は、必要なロット数、製造スケール及び製造キャンペーン中に得られる工程知識などが製造キャンペーン毎に異なるが、仮に第 2 ステージ中に管理戦略に変更が生じて、申請者が当該変更を正当化できる適切なサポート知識を有し、その変更が意図した製品品質に影響を及ぼさないことを説明する限りにおいては、変更前後の一貫性を以て工程の適格性評価として受け入れ可能と判断されていた。

### 3. プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例

日本 PDA 製薬学会原薬 GMP 委員会、駒形氏が化学工学会関西支部の GMP セミナーで発表された資料に基づいて「プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例」の紹介があった。スライド前半はプロセスバリデーション概説として Ongoing PV を紹介しており、後半ではサクラミル原薬 S2 モックを題材として架空の Process Performance Qualification(PPQ)及び Ongoing

PV を実施するシナリオを提供している。

### 4. 工程デザインで得られた知識の展開

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

バリデーションで検証/モニタリングが必要な要素を以下に示す。

- A) 原薬の重要品質特性(原薬 CQA)
- B) 重要工程パラメータ(CPP)
- C) クリティカルでない品質特性(non-critical QA)
- D) クリティカルでない工程パラメータ(non-critical PP)
- E) 工程内管理(IPC)
- F) 実施すべき追加試験

上記の項目をもとに、サクラミル原薬 S2 モックの内容から、最終製品の規格、重要工程パラメータ、クリティカルでない品質特性として規格に設定しなかった品質特性、クリティカルでない工程パラメータとして多変量解析を行った工程パラメータのうちクリティカルとならなかった工程パラメータを選択した。他に実施すべき追加試験として工程内管理、出発物質及び中間体の試験が PV 及び Ongoing PV で検証/モニタリングすべき要素とした。

## D 考察

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

#### モニタリングシステムと管理戦略

日常的工程確認 (Ongoing PV) の機能的側面を考えた時に、PQS の要素であるモニタリングシステムと管理戦略との関連を認識することが重要となる。管理戦略は医薬品開発において開発・確立するものであるが、これは製造プロセスの稼働性能及び製品品質を維持管理するための機能としての位置付けにあり、継続的改善に繋げるためには、この機能に対して、得たデータや情報を分析・評価する作業が必要となる。管理戦略の機能にこの分析・評価の作業を加えた総合的な体制が、Q10 に定義するモニタリングシステムとなることを認識しなければならない。

#### 製品品質の照査との関連

モニタリングシステムの重要な要素の一つとして、内外情報のフィードバックがあるが、この内外情報は苦情・製品不合格・非適合・回収・逸脱・監査並びに当局の査察及び指摘事項等と Q10 に記載される。これらは製品品質の照査の対象になり得るものであることから、GMP 省令に追加された製品品質の照査(「定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析すること」、通知記の第 2) は、商業生産段階での PQS 運用に重要となる。

#### 知識管理

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

テムを達成するための因子となる。知識は、製品ライフサイクルを通じたあらゆる活動から得られることから、知識管理の体制を整備することは、PQS や GQP、GMP に関わる体制を総合的に整備することを意味する。知識や知識管理の概念が重要となっている中で、まだ、共通の概念として十分に認識されているとは言い難く、知識とは何か、知識を管理するとはどのようなことかについて議論を深めることが今後の課題であると考ええる。

#### 承認後変更マネジメント

商業生産段階での継続的改善をみた時に、知識からの変更マネジメントシステムへの連動や変更マネジメントシステムの運用と規制面での弾力的な運用については、関連する ICH ガイドラインの性質(製品ライフサイクルの医薬品開発に関わるもの)から、この点の議論を深める必要があり、Q12 の議論と連動して進めていく必要があると考える。

### 2. 外資系企業の事例紹介

国内においては、基本的に 3 ロットによるプロセスバリデーションが求められているが、その結果と同等、またはそれ以上の結果であることが保証できるという前提において、3-Stage Lifecycle Approach は受け入れ可能であると思われる。

### 3. プロセスバリデーションの解釈と取り組み事例

Ongoing PV は医薬品品質システム(PQS)と関連していると考えられる。PQS で求めている管理できた状態(state of control)を測るためのモニタリングの方法の一つとして Ongoing PV を捉えることで、継続的改善

( continual improvement ) にもつながっていくと考えられる。日本のバリデーション基準では、Ongoing PV については「日常的な工程確認」という用語だけが示されているが、その具体的な内容については示されていない。日本のバリデーション基準の「日常的な工程確認」が求めていることや Q11 のライフサイクルマネジメントが求めていることを整理する必要がある。PPQ( Stage 2 ) と Ongoing PV ( Stage 3 ) で、ルーチンの確認項目 ( モニタリング ) に加えて何をモニタリング / サンプルングして検証するのかが重要だと考えられる。例えば、CQA に設定しなかった不純物であれば、開発段階と同様に無視できるリスク ( negligible risk ) であることが確認できれば、モニタリングをやめることができそうである。

管理できた状態 ( State of control ) が維持されていることは、どのような品目でも確認が必要である。開発 ~ 商業生産初期の段階では Input のバラツキが少なく、商業生産を重ねていくことにより input のバラツキが大きくなり、Output への影響もわかってくる。少なくとも、デザインスペース、RTRt 等を用いて品質を管理した時には、Ongoing PV は必要になると考えられる。

市販後の Ongoing PV をコミットメントすることで、出発物質を原薬に近づけるとか、CPP の変更を軽微届事項に軽減する等の規制の弾力性の可能性が考えられるが、Ongoing PV 実施のコミットメントを承認事項として記述する必要がある。M1.13 や薬食審査発第 0210001 号通知の「参考」だと、承認事項にはならないため、これらに記載することでは不十分である。規格について

は、CQA である規格項目 ( 変異原性不純物、元素不純物、残留溶媒等 ) を Skip 試験に設定するとか、規格項目に設定しない方策が可能かもしれない。

#### 4. 工程デザインで得られた知識の展開

プロセスバリデーションで検証 / モニタリングが必要な要素を以下に示した。

- A) 原薬の重要品質特性 ( 原薬 CQA )
- B) 重要工程パラメータ ( CPP )
- C) クリティカルでない品質特性 ( non-critical QA )
- D) クリティカルでない工程パラメータ ( non-critical PP )
- E) 工程内管理 ( IPC )
- F) 実施すべき追加試験

上記の項目のうち、改定予定の EU-GMP Annex 15 に新たに追加されたクリティカルでない品質特性 / 工程パラメータについては、モニタリングすることを考慮する必要があるが、すべての品質特性 / 工程パラメータをモニタリングする必要はないと考えられた。少なくとも原薬の品質に影響を与える可能性がある品質特性 / 工程パラメータで良いと考えられる。

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

グドキュメント（その時点において最新の文書）としての側面を併せ持つことより必要最低限の項目の記載は必要とされ、例えば承認申請書には記載されない社内管理事項（SOP）の判断は、議論に時間を要するとされた。一方、昨今の潮流として、PIC/S加盟やICHにおいても製品ライフサイクルをテーマとしたQ12がスタートするなど、承認後を含む知識管理や変更マネジメントが議論される状況になってきた。本来の製品ライフサイクルを通じた一貫した「知識管理」や「管理の戦略」を活かし、再度、事例等を通じて議論することが可能となってきたと思われる、社内管理事項を含めた承認申請書における記載内容を今後の検討課題としたい。

## E 結論

原薬のプロセスバリデーションのライフサイクルについて、ICH Q8、Q9、Q10、Q11ガイドライン及び質疑応答集の内容を精査、検証するとともに外資系企業の具体的事例等を研究して、工程デザインで得られた知

識を、工程適格性確認及び日常的工程確認（Ongoing PV）にどのようにリンクさせていくかについて、サクラミル原薬 S2 モックの内容を用いて整理した（添付資料 - 5）。

一方、製品ライフサイクルを通して知識をどのように管理（知識管理）するのか、また、継続的改善に係る承認後の変更マネジメントシステムの運用や、規制面での弾力的運用について、今後議論を深めていく必要があると考えられた。

## 参考文献

- ・ 分担研究報告書 2 に記載

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

- ・ 分担研究報告書 2 に記載

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 分担研究報告書 2

### 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

#### 研究協力者

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

#### A 研究目的

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

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

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

本研究では、ICH M7 ガイドライン及び ICH Q3D ガイドラインの Step 2 文書からの Step 4 文書への変更内容を確認し、昨年度に作成した治験届モック（案）に変更内容を反映させて最終化した。あわせて、ICH Q3D ガイドライン Step 4 文書を解析し、Q3D ガイドラインに対応した新薬の承認申請資料における元素不純物を含めた不純物の管理戦略の事例を作成し、本邦における ICH M7 及び ICH Q3D ガイドラインに対応した治験薬及び新薬の高リスク不純物の管理戦略と行政当局への申請のあり方を取り扱うことを目的とした。

## B 研究方法

治験届モック（案）を最終化させるために、今年度は以下のことを実施した。

### 1. 事例の追加

開発中期における製造方法変更時の事例及び新薬の承認申請時における事例を追加した。

### 2. ICH 即時報告会

ICH 即時報告会の発表内容について確認を行った。

- ・第 30 回 ICH 即時報告会
  - ・ M7：DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理
  - ・ Q3D：金属（元素）不純物

- ・第 31 回 ICH 即時報告会

- ・ Q3D：元素不純物

### 3. Step 4 文書の内容の確認

ICH M7 ガイドライン及び ICH Q3D ガイドラインの Step 2 文書からの Step 4 文書への変更内容を確認した。

### 4. 治験届モック（案）の最終化

昨年度に作成した治験届モック（案）に開発中期における製造方法変更時の事例及び新薬の承認申請時における事例を追加するとともに、上記の変更点を反映させて最終化した。

## C 研究結果

ICH M7 ガイドラインは他の ICH ガイドラインと異なり、臨床開発段階から適用される。本邦では臨床試験を開始する際に CMC の内容については評価されていないが、ICH M7 ガイドラインが公布された場合には CMC の評価が必要になってくものと考えられる。そこで、ICH M7 ガイドラインの施行に対応する治験届モックの内容について検討を行った。

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

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



原性不純物の管理を治験薬の投与期間に応じて4段階(1ヵ月以下、1~12ヵ月、1~10年、10年を超える場合)に区分している。また、14日以内の第I相臨床試験については、代替アプローチも適用できるとしている。本モックは、その区分のうち、初回に提出する治験届に記載する内容を想定して3種類のケース(ケース：投与期間14日以下、ケース：投与期間1ヵ月以下、ケース：投与期間1年以下)を作成した。サクラミル原薬 S2 モックのシナリオでは、原薬の製造プロセスは開発段階に応じて改良され、開発初期にはルート A が採用され、次いでルート B に変更され、市販薬はルート C が用いられている。治験届モックのケース、は、初回の治験届を提出する際のことを想定しており、ルート A のシナリオを前提にして構築した。また、開発中期における製造方法変更時の事例(ケース)はルート B のシナリオを、新薬の承認申請時における事例についてはルート C のシナリオを前提にして構築した。

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

ケース：

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い、ICH M7 ガイドラインの定義に従い、Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成

物、分解生成物の構造に関する情報はほとんど得られていないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒(ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合)及び製造工程の中間体を、ハザード評価の主な対象とした。適切な毒性情報がなかった不純物は、「Class 1、2 に該当しない」とし、本ケース(14日以下の第一相臨床試験)では、通常の不純物として取り扱うことができることとした。

ケース

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。

十分な毒性情報がない有機不純物については(Q)SAR法により変異原性について予測を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 または Class 5 に分類した。開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんどないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒(ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合)及び製造工程の中間体が、ハザード評価の主な対象となった。計画されている一日最大投与量(MDD)が100 mg、許容摂取量(AI)として120 µg/day を使用すれば、許容限度は0.12%であり、通常の種類物質の試験方法で対応が可能であるが、一日最大投与量が増加すれば、検出感度を上げた試験方法が必要となるだろう。

ケース

構造が明らかになっているすべての有機

不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。

十分な毒性情報がない有機不純物については(Q)SAR 法により変異原性について予測を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 または Class 5 に分類した。開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんどないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）及び製造工程の中間体が、ハザード評価の主な対象となった。計画されている一日最大投与量(MDD)が 100 mg、許容摂取量(AI)として 20 µg/day を使用すれば、許容限度は 0.02%であり、通常の類縁物質の試験方法では対応が困難であると考えられるため、検出感度を上げた試験方法が必要となるだろう。

#### ケース

本ケースでは臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、N 回届の添付資料として報告する内容について検討した。この例示に際し、1年を超える臨床試験（第2相後期から第3相）を想定した。原薬の製造方法の変更に伴い、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要がある。本ケースでは製造ルートが変更されたため、ハザード評価を行う有機不純物は、最終の原薬以外は変更になっている。また、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物等の構造が特定できたも

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

#### D 考察

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

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

一方、本邦においては、変異原性不純物そのものの検討が始まったばかりであり、産業界及び行政当局ともに、ICH M7 ガイドラインを前提とした開発及び評価体制をこれから構築しなければいけない段階である。特に我が国は米・EU と異なり、開発段階では CMC の評価は基本的に実施されず、承認申請時に上市予定の医薬品を審査している。ICH M7 ガイドラインは開発段階の医薬品の変異原性不純物に関する品質規制も含んでおり、本ガイドラインを通知することに

よるインパクトは極めて大きいと考えられる。

添付資料 - 6 の治験届モックは日本における治験薬の変異原性不純物の管理を実施するための方策を考えるうえの道具として作成したものである。行政当局に提出する文書を可視化することにより、治験薬の規制に関する議論が深まることを期待している。なお、ICH M7 の施行後には治験届の毒性のセッションにも変異原性不純物に関する情報が記載されることが予想されるが、今後毒性のセッションとの関連に関しても検討する必要がある。

我が国に取り入れるときにも、米・EU との整合性及び承認申請へとつながる文書の一貫性が保たれることが望ましいと考えられる。今回作成したケース、及び は初回の治験届に含める内容について、弾力的な運用ができるように投与期間に応じて3種類のケースを想定し、米・EU における治験薬に関する文書を参考に CTD 形式で記載した。

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

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

つあるグローバルの潮流を踏まえて本モック(案)に含めた。

報告書を治験届モックも含めて国衛研 HP で公開する予定である。

## E 結論

国立医薬品食品衛生研究所の薬品部に掲載しているサクラミル原薬 S2 モック<sup>\*)</sup>において紹介している変異原性不純物の管理戦略をベースに、本研究による変異原性不純物の理解の一助となる資料の作成、管理戦略手引きの作成、治験期間に応じた治験届モックの作成を実施した。治験届モックは、想定される治験届を可視化し、規制当局及び製薬企業の薬事システムの構築に資することを目的としている。今後、国立医薬品食品衛生研究所 HP 等で公開し、広く実現可能性について検討する必要がある。ICH M7 は Step 4 文書が 2014 年 6 月に合意され、ICH のホームページに 2014 年 7 月から公開されている。有効性と安全性のデータを伴う新規の承認申請に対しては 2016 年 1 月から、有効性と安全性のデータを伴わない承認申請に対しては 2016 年 7 月から ICH M7 を実装する必要があるため、早急な対応が必要である。

## 参考文献

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

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

医療機器等レギュラトリーサイエンス  
総合研究事業：医薬品の製造開発から  
市販後に及ぶ品質確保と改善に関する  
研究 平成 23 年度総括・分担研究報告  
書

(<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>)

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

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

- ・ 奥田晴宏，檜山行雄：化学薬品の局方  
収載の現状と課題，レギュラトリーサ  
イエンス学会誌 4(2) 139-147 (2014)

学会発表等

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)  
分担研究報告書

医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究  
-製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究-

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 香取 典子

研究要旨

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) は、最新の科学と品質リスク管理の概念を医薬品の製造及び承認申請に取り入れることを目的に、Q8、Q9、Q10 及び Q11 (Q カルテット) ガイドラインを作成した。これにより、医薬品製造に他業種と同等の合理的な品質管理とコスト削減の道を開くと共に、規制の弾力的な運用が可能になるという方針を打ち出した。しかし、現実的には、Q カルテットの概念と規制の弾力的な運用の間には乖離があると感じる企業もあり、その導入を滞らせる原因となっている。そのため、この乖離を埋めるべく、Q カルテットの概念を踏まえた科学的な製品研究開発と審査のあり方を本邦で主に用いられる製造方法を用いて具体的に示すことが重要であると考えられた。本分担では品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究を実施し、規制当局へ提出される申請書及び研究開発レポートの実物モデルの作成を行うと共に、より進んだ医薬品申請、製造管理のための指針を作成することを目的とする。具体的には Q8 ガイドラインに基づく Process analytical technology (PAT) の適用例として、近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) による連続的工程管理を検討し、さらに PAT の出荷試験への適用 (RTRT: Real Time Release Testing) として、含量均一性試験の適正なサンプルサイズと判定基準を評価した。また、Q9、Q10 ガイドラインに基づく管理戦略の事例について、ライフサイクルの視点からの取り組みを行うと共に、分析法開発過程への Quality by Design (QbD) コンセプトの適用について研究した。

1. サクラ開花錠モック作成

昨年度までに、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究において、規制当局に提出する資料としてモデル製剤 (サクラ開花錠) を用いたサクラ開花錠モック (CTD Module 2.3 に相当) の作成を検討した。本モックでは、NIR の製剤工程管理への適用事例に加え、製剤の製法として内資系企業が汎用する流動層造粒法を事例として組み入れつつ、それまでに検討した Large-N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだ。最終年度である今年度は、昨年度までに作成したモックについて更に詳細な議論を重ね、研究班の最終ドラフトおよび英語翻訳版を作成し 2014 年 11 月から約 1 ヶ月間パブリックコメントを募集し、一部内容を修正した最終版のモックを作成した。

2. Analytical QbD に関する研究

本研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、QbD アプローチによって可能となる、ライフサイクルにおける分析法の継続的改善や変更管理についても検討を行った。本研究の研究成果として、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を報告書として纏めた。なお、本報告書を纏めるにあたっては、実際の新薬承認申請への適用も考慮した。

3. 管理戦略に関する研究

本厚労科学研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を行ってきた。本年度は、管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification (日常的工程確認)」と「重大性 (severity)」について解説を行った。本研究ではこれらの議論について、ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説として、文書に取り纏めた。

研究協力者:

**阿形 泰義 アステラス製薬(株)**  
**有安 葵 武田薬品工業(株)**  
**伊井 義則 小野薬品工業(株)**  
**渡部 知行 第一三共(株)**  
**今井 昭生 エーザイ(株)**  
**岡崎 公哉 グラクソ・スミスクライン(株)**  
**奥村 剛宏 武田薬品工業(株)**  
**尾崎 恭代 アストラゼネカ(株)**  
**香川 仁 医薬品医療機器総合機構**  
**隈井 和正 塩野義製薬(株)**  
**栗山 淳 大日本住友製薬株式会社**  
**小出 達夫 国立医薬品食品衛生研究所**  
**斉藤 幸夫 医薬品医療機器総合機構**  
**笹山 拓郎 中外製薬(株)、製機学会**  
**志岐 久美子 医薬品医療機器総合機構**  
**清水 慎也 静岡県**  
**嶋田 慎一 大阪府**  
**杉江 裕 ファイザー(株)**  
**鈴木 祥吾 医薬品医療機器総合機構**  
**関沢 太郎 中外製薬(株)、製機学会**  
**相馬 淳也 グラクソ・スミスクライン(株)**  
**高木 和則 医薬品医療機器総合機構**  
**賣田 哲仁 持田製薬(株)**  
**土肥 優史 アステラス製薬(株)(製機学会)**  
**新妻 亮直 福島県**  
**長谷川 高之 武田薬品工業(株)**  
**原 賢太郎 医薬品医療機器総合機構**  
**檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所**  
**福津 直人 第一三共(株)**  
**船木 健至 塩野義製薬(株)**  
**前田 ありさ 武田薬品工業(株)**  
**松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構**  
**馬渡 俊輔 大日本住友製薬(株)**  
**三浦 剛 ブルカー・オブティクス(株)、(製機学会)**  
**三ツ木 元章 医薬品医療機器総合機構**  
**百瀬 亘 アステラス製薬(株)、(製機学会)**

## A. 研究目的

日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に、最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れた「より進んだクオリティバイデザイン(Quality by Design: QbD)手法」を適用することにより、規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した[1]。しかし、現実的には規制の弾力的な運用との間に乖離があると感じる企業もあり、その導入を滞らせる原因となっている。そこで、本研究ではこの乖離を埋めるべく、規制当局と企業が共通の基盤に立って、この QbD 手法を適用した製品開発研究の具体例を示すことを主たる目的とした。以下、各分科会における具体的な目標について述べる。

### A-1. サクラ開花錠モック作成

企業側が ICH Q8(R2)[1]に定義される「より進んだ QbD 手法」を適用することのメリットの一つは、深い工程理解及び工程解析技術(Process Analytical Technology: PAT)を伴った「リアルタイムリリース試験(Real Time Release Testing: RTRT)」を採用できる可能性である。RTRTを採用できれば、製薬企業にとって大きなメリットにつながるにもかかわらず、その事例が決して多いとは言えないのが実情であり、特に内資系企業においてその傾向が顕著であることは否めない。その原因として、ICH Q8(R2)[1]に定義されるデザインスペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、またモックやケーススタディに記載される「工程パラメータ」を用いた「デザインスペースの構築」に高いハードルがあることが考えられた。

デザインスペースと RTRT の関係を考察する上で、「物質特性」と「工程パラメータ」がキーワードとなる。厚生労働科学研究 品質に関する概括資料 P2 モックアップ(記載例)の「サクラ錠」[2]のデザインスペースを構成する因子には、原薬粒子径等いわゆる「物質特性」と、滑沢剤混合時間や打錠圧といった「工程パラメータ」が含まれている。そして承認申請書 製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップ(記載例)[3]の RTRT の溶出率計算式では、物質特性である原薬粒子径、滑沢剤の比表面積に加え、工程パラメータである滑沢剤混合時間や打錠圧が RTRT の計算式に含まれ、承認申請書の「規格及び試験方法欄」に記載

されている。しかしながら工程パラメータについて考えると、例えば実生産設備の混合機を変更した場合、適正な混合状態を得るために既存機とは異なる混合時間を設定する可能性がある。この場合、「サクラ錠」の戦略では混合時間について一部変更申請が発生する可能性が高い。これはデザインスペースや RTRT を構成する因子に工程パラメータを用いると、スケールアップや装置の変更時にデザインスペースの再構築が必要になると言うことである。規制の弾力的な運用が向上するはずの「より進んだ QbD 手法」が、逆に企業にとって足かせになるリスクさえはらんでいることを示している。

そこで本分科会では「デザインスペースや RTRT を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTRT の因子とデザインスペースの因子を直結させる」という命題を解決する手段として「RTRT に用いる重要物質特性(Critical Material Attribute: CMA)でデザインスペースを作る」という考えを採用したサクラ開花錠のモックアップ CTD を作成することとした[4][5]。本アプローチでは、RTRT に用いるデザインスペースの構成因子が、機器や工程パラメータ、更には製造サイトや装置等に依存しない。本モックでは、PAT 技術を用いて CMA を適切な範囲に管理するように工程パラメータを制御する戦略としている。また、製剤の製法に内資系の企業が汎用する流動層造粒法を採用し、これに製剤均一性試験について RTRT を行う際の Large-N 規格や、高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとすることを目標とした。

### A-2. Analytical QbD に関する研究

分析法の開発における QbD コンセプトの適用及び分析法の継続的な改善を促進することを目的に、欧州製薬団体連合会(EFPIA)と米国研究製薬工業協会(PhRMA)が2010年にポジションペーパー[6]を示して以来、分析分野における QbD に対する議論が活発に行われている。USP の Validation and Verification Expert Panel は、ICH の Q8, Q9 及び Q10 のライフサイクルの概念を分析法のライフサイクルに適用すべく、FDA から示さ

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

本研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を報告書として纏めることを目的とする。

### A-3. 管理戦略に関する研究

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

本厚労科学研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサイクルにおける管理戦略の役割について検討し、文書として発出することを目的とする。

## B. 研究方法



## B-1. サクラ開花錠モック作成

内資系企業より提供されたサクラ開花錠モック CTD 案を基に、昨年度までに議論を重ね、後述する CTD Module 2.3 の項目についてドラフトのモックを作成した。今年度はこのドラフトについて、更に詳細な議論を重ねた。特に、昨年度まで議論が不十分であったモック後半の P.3 及び P.5 について詳細に議論を行うと共に、RTRT に関するデザインツリーを作成した。その後、開発戦略の流れ、用語の使用方法及び統一性、並びに文書内の整合性といった観点からモック全体を再検討し、記載の修正を行った。その過程において、2014 年 4 月に来日した GSK 社(元米国 FDA の新薬品質審査担当官)の Moheb Nasr 博士らと会議を行い、本モックの概要について意見交換する機会も得た(添付資料 1~4)。その後、研究班において最終ドラフト版及び英語翻訳版を作成し、2014 年 11 月から約 1 ヶ月間、国立医薬品食品衛生研究所のホームページを介してパブリックコメントを募集した。また、PhRMA、EFPIA、製薬協、製剤機械技術学会等の各種団体に協力を要請し、パブリックコメントの募集を積極的に行った。入手したパブリックコメント(添付資料 5)に対して研究班で対応を協議し、一部内容を修正した最終版のモックを作成した。

以下に本モックの構成について概略を示す。

### 2.1 製剤成分

### 2.2 製剤開発

1) Overview

2) QTPP

### 2.3 製造工程開発

1) Initial risk assessment と重要品質特性(Critical Quality Attribute: CQA)

2) CQA 潜在的 CMA (potential CMA : p-CMA)

3) CMA の特定

4) CMA 潜在的 CPP(potential Critical Process

Parameter: p-CPP)

5) CPP の特定

6) 管理戦略の構築

3.3 プロセスコントロール

3.4 重要工程、中間体の管理

3.5 プロセスバリデーション

5.1 規格および試験方法

5.2 試験方法

5.3 分析法バリデーション

候補化合物の特性は BCS Class 2 の原薬、剤形は錠剤、製剤化により分解物は増加しないこととした。製剤の製法としては本邦にて一般的に用いられている流動層造粒法を採用した。高リスクと考えられた製剤の CQA は、含量、製剤均一性及び溶出性とし、CQA 溶出性を支配する CMA は「原薬粒子径」「造粒顆粒の粒子径」「打錠品の硬度」とした。この 3 つの CMA に対し、中心複合計画の実験計画法(Design of Experience, DoE)にて、ラボスケールで実験を実施しモデルを構築、そしてパイロットスケール及び実生産スケールで、モデルのいくつかの点について当てはまりを検証することとした。

溶出性の管理戦略には因子として CMA を用いたデザインスペースを構築し、そのデザインスペース内で製造するための CPP 管理を設けることとした。含量及び製剤均一性については、これまでに議論した Large-N 規格を元に RTRT を実施するための管理方法を本モックに盛り込むこととし、その規格の妥当性はモックへの添付文書として掲載した。

## B-2. Analytical QbD に関する研究

昨年度までの研究では、分析法の開発において QbD アプローチを適用するにあたり、事前の分析法の性能設定やリスクマネジメントの活用が重

要であることを報告している。分析法の開発にあたっては、事前に目標分析法プロファイル (Analytical Target Profile, ATP) を設定し、蓄積されている知識や経験を有効に活用したりリスク評価を開発中に適切に行うことによって、目的に合う性能を作りこんだ分析法を開発することが可能となる。また、開発にあたって、理論的及び経験的な分析法の理解に基づく in silico 手法や、DoE の活用が有用であることも理解されている。DoE を活用して分析法を開発することにより、分析パラメータへの理解が深まり、分析法の性能がその変更によって影響を受けない、検証された頑健な範囲である Method Operable Design Region (MODR) を設定することが可能である。

本年度の研究では、QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、QbD アプローチによって可能となる、ライフサイクルにおける分析法の継続的改善や変更管理についても検討を行った。

### B-3. 管理戦略に関する研究

一般的に使用されている辞書的な意味の「戦略」、すなわち「ある目標を達成するために練られる長期的な視点から立案される計画」と ICHQ10 の定義「最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。」の比較を行い、ICHQ10 の定義の解説を行った。

## C. 研究結果

### C-1. サクラ開花錠モック作成

昨年度までに、品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究において、規制当局に提出する資料(CTD Module 2.3

に相当)としてモデル製剤(サクラ開花錠)を用いたサクラ開花錠モックドラフトを作成した。このドラフトのモックに対して、今年度、研究班で詳細に議論した内容及びパブコメを受けて改訂したサクラ開花錠モック(添付資料 6)および英訳版(添付資料 7)を作成した。主な修正点、議論のポイントを以下に記載する。

#### **本モック使用に際しての留意点**

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

- ICH Q8, Q9, Q10 及び Q11 で示されている Quality by Design の方法論(以下、QbD アプローチと記す)で開発された製剤に関して CTD 様式 2.3.P.2「製剤開発の経緯」に記載する内容を例示したものである。CTD 第 2 部(品質に関する概括資料; Module 2.3 または Quality Overall Summary (QOS))への記載を念頭に置いた。また、読者の理解を助けるために、2.3.P.3「製造」及び 2.3.P.5「製剤の管理」の内容も一部含めた。
- 本モックでは化学合成原薬を主薬(新薬)とするフィルムコーティング錠について、Enhanced Approach の方法論(より進んだ手法、QbD アプローチと同義)で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな要件を提案あるいは既存の規制要件の削除を意図するものではない。また、すべての項目を網羅しているものでもない。
- QOS は通常図表を除き 40 頁以内とされているが、本モックの品目は QbD アプローチで開発された品目であり、データだけでなくデータをもとにその製品や工程に関する理解の程度を規制当局に示す必要があるため、あえて規定枚数にこだわることなく本モックを作成した。
- また、本モックはあくまで JNDA (国内新薬承認申請)を意図したものであり、本 P2 モック

をそのまま US NDA(米国における新薬承認申請)あるいは EU MAA(EU 諸国における新薬承認申請)に使用することは企図していない。さらに、本 P2 モックを含む QOS の内容は他の US NDA あるいは EU MAA と審査上での取り扱いが異なり、CMC に関する内容については JNDA においては承認申請書 (Module 1) のみが承認内容であることを追記する。

- CMA については ICH 用語ではない旨を明記した。

## 前文

前文として、上述した研究目的を記載した。

### P.1 製剤及び処方

一般的に錠剤に配合されることが多い乳糖及び結晶セルロースを賦形剤とするフィルムコーティング錠としてモックを作成した。

### P.2 製剤開発の経緯

#### P.2.1 製剤成分

製剤成分として原薬であるプラナスは、金属付着性を有し、pH 上昇とともに溶解度が下がる BCS Class 2(低溶解度、高透過性)の化合物とした。BCS Class の記載について、国内申請においても必須かどうか議論があったが、国内においても今後 BCS について議論される予定であることから、情報として記載することは問題ないと判断した。

#### P.2.2 製剤開発の経緯

以下のような製剤開発戦略を示した。

1. 目標製品品質プロファイル QTPP の設定及び初期リスクアセスメント
2. 製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤の CQA の特定
3. p-CMA が CQA に及ぼす影響の評価、及び CMA の特定

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

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

「注:重要物質特性(Critical Material Attribute: CMA)はいわゆる「ICH 用語」ではない。本モックでは前文に記載したように「デザインスペースや RTRT を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTRT の因子とデザインスペースの因子を直結させる」という命題を解決する手段として「RTRT に用いる重要物質特性(Critical Material Attribute: CMA)でデザインスペースを作る」というコンセプトから CMA という用語を定義した。ICH で定義されていない用語を用いる場合には、その定義を CTD 中に明記する必要がある。」

QTPP(目標製品品質プロファイル)として「含量及び剤形」「規格」「安定性」それぞれに対して目標及び関連する評価項目を設けた。なお、安定性試験では確認試験を実施しないため、記載から削除した。

製剤設計の項にて、DoE にて製剤処方、つまり添加剤配合量を検討した経緯を記載した。本モックでは処方最適化検討の結果は M3 にて記載する方針としている。

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

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

### P.2.3 製造工程の開発経緯

本項の冒頭にCMAアプローチの概要を記載し、全体の製造工程の管理戦略について記述することとした。また製品ライフサイクルにおける日常的工程確認を意識し、CMAに影響を与えるCPPをPATフィードバック制御することで、ライフサイクルを通じてCQAを保証し続けることが可能となる、といった説明を加えた。

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

サクラ開花錠の各CQAに対し、一般的に影響しうる物質特性(MA)を列挙し、その中から第III相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識も活用することで、p-CMAを抽出した。これらp-CMAに対し実験的にCQAに与える影響を検討した結果、p-CMAに対し欠陥モード影響解析(Failure Mode and Effect Analysis, FMEA)のRPN(リスク優先数)が中リスクあるいは高リスクになった以下の物質特性を重要物質特性(CMA)と定義することとした。

抽出したサクラ開花錠の各CMAに対し、一般的に影響しうる工程パラメータ(PP)を列挙し、それら工程パラメータの中から第III相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識を活用することで、p-CPPを抽出した。これらp-CPPに対してFMEAを用いてリスクアセスメントを行った。その結果、各CMAに対して抽出されたp-CPPはい

ずれも中リスク、あるいは高リスクであった。実生産スケールでの実験結果より、工程開発後のリスクアセスメントとしてp-CPPに対するFMEAのリスク優先数から以下の工程パラメータを中リスクあるいは高リスクとし、重要工程パラメータ(CPP)と定義することとした。

CQAを保証する管理戦略を以下に記す。

#### CQA 製剤均一性

2つのCMAのうち、素錠質量偏差は工程内試験にて、打錠時の偏析についてはNIRにて素錠の主薬濃度を打錠中モニタリングし、閾値を越える場合にはCPPである回転数を制御するPATフィードバック制御を行うこととした。

#### CQA 含量

CMA素錠質量は工程内試験にて管理することとした。サクラ開花錠特有のCPPは存在しないことから、一般的に実施されているように打錠工程を通して錠剤全数につき打錠圧をオンラインでモニタリングしながら管理することにした。製剤均一性と同様、素錠の含量はロットあたり200錠測定することから、このデータの平均値を用いてRTRTを実施する方針とした。

#### CQA 溶出性

CMA原薬粒子径は原薬の規格として、CMA素錠硬度はCPP打錠圧をフィードバック制御することによって、またCMA造粒顆粒粒子径は、収束ビーム反射測定法(Focused Beam Reflectance Measurement: FBRM)を用いて造粒中モニタリングし、造粒粒子径が一定範囲内になるよう最も影響の大きかったCPPスプレー速度をPATフィードバック制御することで管理をすることとした。

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

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、各 CMA 及び CPP のリスクは低下し、すべての CMA/ CPP は低リスクとなった。

管理戦略適用後のリスク評価の一環として、初期リスク評価にて低リスクと判定し、その後検討を行わなかった項目に関し検証的リスク評価を行った。その結果はいずれも低リスクであったことが検証された。

## **P.3 製造**

### **P.3.3 製造工程及びプロセスコントロール**

CQA を保証するためにコントロールすべき CMA 及び CPP を有する工程、つまり第一工程(造粒工程)及び第三工程(打錠工程)をサクラ開花錠の重要工程とした。

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

2.3.P.3.3.1 に製造パラメータと設定値の関係を示した。CTD 1.13 に記載すべき情報として、パイロットスケールで実施した申請用製剤の製造スケール及び実生産スケールで実施した性能評価検討、稼動適格性評価時の製造実績をもとに設定した、実生産での各製造工程の目標値 / 設定値を本項に示すこととした。

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

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

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

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

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

2.3.P.3.5 にプロセスバリデーション / プロセス評価について示した。採用している RTRT 項目は、許容できない生産規模の変動があった際には、RTRT モデルを再構築後、再キャリブレーションすること、申請段階ではパイロットプラントスケール及び実生産機で製造した合計 21 ロットを用いて評価したが、商用生産品の初回 3 ロットを用いたプロセスバリデーションは改めて実施することを記載した。またサクラ開花錠の重要品質特性(CQA)は、それを構成する CMA を日常生産によって維持することによって確保されること、サクラ開花錠製造における管理戦略では、日常的工程確認として採用

するメンテナンスプログラムを運用する旨を記載した。

## **P.5 製剤の管理**

### **P.5.1 規格及び試験方法**

本製剤の出荷試験項目の性状、確認試験、製剤均一性、溶出性及び含量(定量法)の項目に、RTRT を採用する。通常はこれら試験を出荷判定に用いることとし、その規格及び試験方法の概要を記載した。また、管理戦略上あるいは安定性試験において必要な、最終製剤を用いた通常試験の規格及び試験方法も概要を記載した。

### **P.5.2 試験方法(分析方法)**

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

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

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

### **P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション**

この項には、打錠工程における素錠主薬濃度のオンライン NIR 法、検査工程における確認試験のアットライン NIR 法につき、バリデーションを実

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

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

### **P.5.6 規格及び試験方法の妥当性**

この項には、製剤均一性(RTRT)、含量(RTRT)、溶出性(RTRT)の3項目に対して、それらの妥当性を記載した。溶出性(RTRT)において、モデルにより予測溶出率を算出する場合、基本的には平均溶出率の評価となるため、規格の設定方法について議論を重ねた。その結果、通常試験を用いた場合の規格「30分間のQ値は80%」と同等の規格として、「30分時点の溶出率が80%以上」を設定することとした。一方で溶出率の個々のばらつきについても考察する必要があると考えられたため、「溶出予測式算出のため、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子として中心複合計画に従った実験を行った結果が、いずれの実験点においてもばらつきがXX%以内であったことから、通常試験におけるS2の基準にも十分に適合するものと考えられた」という記載を追加した。

### **添付文書「製剤均一性にRTRTを採用するときの規格の妥当性について」**

素錠の含量はロットあたり200錠測定することから、これまでの研究班の成果を活用し、Large-Nの概念を用いてRTRTを実施する方針とした。

Large-Nの概念を用いるにあたり、RTRTにおける試験規格については生産者危険がより重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程

度一致しないと出荷管理の面で不適のリスクが大きくなると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お荷判定には、EP の Alternative 2 を採用することとした。

## C-2. Analytical QbD に関する研究

QbD コンセプトに基づいて分析法を開発した場合を想定し、その分析法開発に関する報告書、「Analytical QbD を適用した分析法開発研究報告書の事例(案)」(添付資料 8)を作成した。報告書は、分析法の性能を ATP として設定することから始まり、分析法の性能に影響を及ぼす重要パラメータに関する知見やリスクアセスメント、分析法の性能の検証及び管理戦略の開発に至るまでの内容を含んでいる。具体的には、製剤中の類縁物質試験を想定し、ICH Q3B の報告の必要な閾値から規格値を含む範囲において定量できる ATP を、95%の信頼性をもって、測定値が 80%の確率で真値の  $\pm 0.02\%$  に含まれる真度及び精度を有していると設定した。また、この ATP を満たすための分析性能(特異性、定量限界、範囲)を明らかにし、HPLC 法への適用事例を作成した。

以下に本文書の構成について概略を示す。

1. 分析法目標プロファイル(ATP)
2. 分析法の開発
  - 2.1 分析手法の選定
    - 2.1.1 原薬の物理化学的性質
    - 2.1.2 製剤の処方

- 2.1.3 不純物の特性(対象不純物)
  - 2.1.4 分析手法の評価及び決定
  - 2.2 分析法の設計
    - 2.2.1 分析法の初期スクリーニング
    - 2.2.2 一次リスクアセスメント
    - 2.2.3 実験的評価
      - 2.2.3.1 HPLC 操作条件
      - 2.2.3.2 試料調製
    - 2.2.4 二次リスクアセスメント
  3. 分析法の性能の検証
    - 3.1 特異性
    - 3.2 真度及び精度
    - 3.3 直線性
    - 3.4 感度
    - 3.5 範囲
    - 3.6 頑健性
    - 3.7 溶液安定性
  4. 管理戦略
  5. 結論
- 解説 1  
解説 2

本年度の研究では、これまでの研究で理解された内容を基に、QbD コンセプトを取り入れて分析法が開発された場合を想定し、作成される研究報告書について、申請資料への適用も考慮しながら、一つの事例として纏めた。作成にあたっては、現時点では ATP について、ガイドラインや規制当局から明確なコンセプトが示されていないものの、本研究で定義した ATP のコンセプトに基づいて分析法を開発することにより、将来的には規制上の柔軟性が付与されることを想定した。

## C-3. 管理戦略に関する研究

辞書的な意味から考えると、戦略とは、大きな目標を定めそれを達成するために計画を立て実行していく。目標達成過程での状況変化(環境変

化)に応じて作戦の変更を逐次行っていく。目標達成のために利用可能なリソース(人、物、金、情報)を有効的に活用していく。これらが辞書的な意味から思い描かれる戦略のイメージである。

一方、ICH Q10 の管理戦略の定義には、目標達成に向けて作戦を実行していくという将来に向けた時間軸の概念は入っていない。

管理戦略とは、その時点における「計画された管理の一式(A planned set of controls)」であり、ICH Q10 の定義における「その時点」とは、プロセスバリデーション実施以降の商業生産開始の時点と継続的改善を実施した時点を指している。戦略を「大きな目標を達成するためにスケールの大きな視点で立案される、広範囲な作戦計画、全局的に運用する方法」と捉えた場合、管理戦略の「目標」とはICH Q10の定義に示されている「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」ことであると理解できる。ICH Q8 2.5 管理戦略の項では、「管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される」とも表現している。

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

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

管理戦略という用語は ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」で頻繁に登場するにもかかわらず

ず ICH Q8 の中では定義化されておらず、軸足を商業生産に置いた ICH Q10「医薬品品質システム」の中で定義化されている点に注意すべきである。ICH Q10の定義における管理戦略は、定義にあるように「製造プロセスの稼働性能を保証する」ことから、プロセスバリデーション実施以降の商業生産開始時点以降のものを指す。開発段階では ICH Q10 で定義される管理戦略は確立されておらず、開発段階の管理戦略はあくまでも構築過程のものであると言える。

また、「製品及び製造工程の理解」に「最新の(current)」が加えられていることにも注目すべきである。「最新の(current)」とは、常に更新される(update)ことを意味している。管理戦略は、「最新の製品及び製造工程の理解」から導かれるが、理解度を定量的に測ることはできない。すなわち理解度が 100%に到達することはなく、知識は製品ライフサイクルを通して常に更新されるものとの認識が必要である。さらに、管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification(日常的工程確認)」と「重大性(severity)」について本研究で解説を行った。

本研究ではこれらの議論について、ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説(添付資料9)として取り纏めた。

## D. 考察

### D-1. サクラ開花錠モック作成 本モック使用に際しての留意点

本研究班では、本モックが日本申請に特化したものであることを明記する必要があると考えた。英語翻訳版も作成したが、これは広く海外からもパブリックコメントを募集するためであり、欧米における申請に用いることを目的とはしていない。また、日本における申請では承認申請書(Module 1、Application Form)が承認要件であり、Module 2.3の内容は欧米における申請と審査上での取り扱い



いが異なる旨も明記する必要があると考えた。例えば、NIR に関して、本モック中に機種や機器メーカー名も記載しているが、あくまでも初期モデル作成時の機種、機器メーカーを記載しているにすぎず、モデルメンテナンスの中で機種やメーカーを変更する可能性もある。今後、承認申請書のモックも合わせて作成する予定ではあるが、現時点では海外の研究者に誤解を与えかねないため、本記事を追記した。

### CQA について

製剤開発における CQA (Critical Quality Attribute)とは、製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤の重要特性である。昨年度までに議論したドラフトのモックでは、p-CQA(潜在的 CQA)を挙げた後、初期リスクアセスメントにおいて CQA を特定する方針としていた。その結果、「性状」や「確認試験」の項目はCQA から除いて議論を構成していた。しかしながら、「性状」や「確認試験」も製剤の CQA ではないかという意見が出たことから、再検討を実施した。例えば「確認試験」については、大きな GMP 上の逸脱がない限り、通常は達成されるものであるため、リスクが小さいという見方ができる一方で、製品という大きな意味では CQA であると考えられた。結論として「性状」や「確認試験」といったリスクが小さいと考える項目についても、全て CQA と定義づけるべきであると考えた。その理由として、例えば工場を変更した場合でも CQA というフラグを立てておくことで、当局が審査する際に理解しやすいというメリットが挙げられる。一方、CQA と定義することで、それに関連する CMA 及び CPP をモックにおいて論じる必要があるかという議論が追従した。結論として、冒頭のリスクアセスメントの項において、性状や確認試験を CQA として定義しても工程管理を必要としないリスクの低いものであることを説明する方針とした。言い換えると、同じ CQA と定義した品質特性でも、その Criticality の程度には差があることから、その旨を説明する必要があるという

結論に至った。

### CMA について

CMA(Critical Material Attribute)という概念は、Q8 では中間体(中間製品)の CQA と位置付けられている。物質特性のみを用いてデザインスペースを構築することは、Q8 の定義をやや拡大解釈していると考えられるが、研究班としてはスケール非依存の因子を用いてデザインスペースを構築する本概念が、本邦における QbD の促進につながるであろうと考え、サクラ開花錠は CMA アプローチに基づくモックアップとすることとした。なお、本概念は Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Drug Product Technical Group (DPTG)より発表されている論文[10]より、海外のメガファーマにおいても有用と認められている。また、Moheb 博士らとの意見交換会(添付資料 1)において、CMA は初期の ICH-WG で新規用語の導入反対により中間体(中間製品)の CQA という用語に置き換えられたが、本モックでは初期の ICH-WG で議論した QbD とは異なる定義のデザインスペースに使用されていることから、その使用を再検討すべきであるといった意見が得られた。

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

を加えることで使用することは可能であると考察した。

その後、入手したパブリックコメントにおいて、CMAというICH用語では無い用語を使用することへの違和感を訴えるコメントがあった。研究班で検討した結果、CMAという用語は変更しないこととし、本用語がICH用語でないことを前文に記載することに加えて、本文中にその定義を詳しく説明することとした。

### **リスクアセスメント**

昨年度の議論において、行政側から「リスクアセスメントの流れが見たい」、「どのようにしてリスクが下がったかを審査時に知りたい」という意見が示された。そこで、行政及び企業の相互理解のため、サクラ開花錠のモック (Module 2.3 部分) にリスクアセスメントを比較的詳しく記載することとなった。本モックでは FMEA を採用し、重大性、発生確率及び検出性を定義している。RPN (リスク優先数) は重大性、発生確率及び検出性の積であることを明記した。また、それぞれの項目の定義については M3 にて明記する方針とした。昨年度の議論において FMEA 上の重大性は「変化しうる」という共通認識があった (但し、「開発後期以降において、重大性が変化することはほとんどないであろう」という共通認識もあった)。本年度は「重大性のスコアは製造工程開発前後で変化するか?」という内容が議論された。詳細は管理戦略グループからの報告に記載されるが、結論として本モックには「開発初期段階の知識の蓄積が乏しい段階では、リスクの重大性を想定しかねる項目について重大性のスコアは「高い」と仮定する。開発が進むにつれ新たな知識が蓄積されることにより、リスクの重大性を正確に把握することができる。こうした開発の流れの中で、当初「高い」と仮定したリスクの重大性が、実は「低い」ものだったと判断されることもある。十分な知識に基づき判断された重大性の大きさは、さらに新たな知識が蓄積されるまでは不変である。」と記載することとなった。

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

### **CPP の承認申請書の記載について**

CPP と定義されたパラメータの承認申請書への記載について議論した。造粒工程において造粒顆粒粒子径は溶出性に対する CMA であるが、この CMA に対する CPP として給気風量、給気温度及びスプレー速度が挙げられる。本モックでは造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP であるスプレー速度へフィードバックすることで、適切に CMA を制御する戦略を採用している。スプレー速度に関しては、造粒粒子径に与える影響度が大きく、フィードバックするパラメータの対象であることから、承認申請書に軽微変更届出事項として記載すべきであると考えられた。一方、給気風量と給気温度については CMA 造粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR (Proven Acceptable Range) が確保されていること、上述した CMA の管理をリアルタイムで行うことから、承認申請書には記載しなくても良い CPP ではないかと考えられた。言い換えると、CMA をリアルタイムで管理することで、CPP を管理する必要性が低下すると考えられることから、CPP であったとしても一変事項とせず、CMA に対する影響度の大きい CPP についてのみ、軽微変更届出事項として承認申請書に記載することで良いのではないかと考察した。

### **溶出 RTRT について**

溶出予測式を用いる溶出 RTRT では、予測モデルを平均溶出率ベースで作成するため、個々の溶出率は算出されない。しかし、実際の溶出試験での Q 値を用いた判定では、個々の溶出率、すなわちバラツキも評価対象であるため、それに対し溶出 RTRT 規格をどうするかについて、議論を行った。その結果、モデルにより予測溶出率を算出する場合、基本的には平均溶出率の評価となるため、通常試験を用いた場合の規格「30 分間

のQ値は80%」と同等の規格として、「30分時点の溶出率が80%以上」を設定することが可能であると判断した[13]。一方で溶出率の個々のばらつきについても考察する必要があると考えられたため、「溶出予測式算出のため、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子として中心複合計画に従った実験を行った結果が、いずれの実験点においてもばらつきがXX%以内であったことから、通常試験におけるS2の基準にも十分に適合するものと考えられた」という記載を補う必要があると判断した。

## D-2. Analytical QbD に関する研究

初めにATPを規定することにより、求められる分析法の目的及び性能が明確となり、その結果、分析法の性能を検証する際のクライテリアが、分析法の開発者及び審査する側の間で明確となった。申請後に分析法の変更や改良を行う際にも、変更の適切性を評価する基準ともなり、申請者及び審査側との変更に関するコミュニケーションも促進できると考えられる。

さらには、開発の過程で行ったリスクアセスメントの結果を示すことにより、開発中に得られた分析法の性能に影響を及ぼすパラメータに関する知見を共有することが可能となった。その結果、開発期間を通じて申請者がどの様に分析法の理解を深め、分析法の頑健性を高めると共に、その性能を維持するための重要な特性やパラメータに対して取られたアプローチ、及びそれらの管理について理解することができるようになった。これは、開発された分析法が、ライフサイクルにわたってその性能を維持していくためにも重要な知見であり、分析技術とともに移管される有用な知識となりうる。審査側にとっても、分析法の重要特性や重要パラメータを容易に理解することが可能となり、申請者によるそれら重要特性や重要パラメータの管理方法を効率的に評価することが可能となるものと期待される。

分析法の性能の検証に関しては、開発された分析法が意図した目的に適用のものを検証する点において、従来の分析法バリデーションの目的と変わりはないものの、QbDコンセプトを取り入れ、体系的に分析法の性能が作りこまれて開発されていることを示すことによって、分析法が意図された性能を有していることを明確に示すことができるようになった。分析法の性能の検証に際しては、規定されたATPに基づいてICH Q2(R1)で示されている分析能パラメータが適宜選択されている。バリデーションのクライテリアについても、分析法に要求されている性能が直接的に関連していることから、審査時にも分析法の適格性を容易に判断することが可能となるものと考えられる。

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

## D-3. 管理戦略に関する研究

ICH Q10の管理戦略の定義にある「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」ことは、プロセスバリデーションの目的と一致している。ICH Q10の定義で「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」と表現され、かつICH Q8 2.5管理戦略の項で「要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される」とされている

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

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

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

ついて」には、管理戦略という用語は出現していない。GMP事例集(2013年版)には回答に「管理戦略」の用語が使用されているが、詳細な説明は無い。技術移転を受けた生産部門が管理戦略を実行し、効果的に継続的な改善を進めるためにも、例えば、管理戦略の要素を網羅的にリスト化する等の方策が求められる。

今後、時間軸の無いICH Q10の管理戦略の定義だけではなく、「2. 管理戦略の定義について」で述べた辞書的な意味、すなわち、ICH Q10の「管理戦略」の定義とは異なる、将来に向けた時間軸の概念の入った「管理の戦略」が必要になるものと考えられる。

## E. 結論

### E-1. サクラ開花錠モック作成

ICH Q-IWG の議論と並行し、具体的な課題を実験データも含め、事例研究を進めてきた。

内資系の企業に有用なモックとなるよう、本邦で汎用されている流動層造粒法を採用したサクラ開花錠のCTD Module 2.3 モックアップ作成に取り組んだ。中間体の品質特性をデザインスペースの構成因子とした戦略を採用し、更に昨年度本分科会で検討した Large-N 規格を組み合わせることで高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとした。パブコメを募集した結果、細かい指摘はあったものの、大きな戦略方針に対しての異論は少なかった。また、海外からは、本モックの重要性を称賛する声も聞こえてきたことから、サクラ錠の発展版としてサクラ開花錠モックを完成させたことは有意義であったと考えられた。今後も同様の研究体制で承認申請書の記載方針について議論を進めることが望ましい。

### E-2. Analytical QbD に関する研究

本研究の研究成果として、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の報告書を、実際の新薬承認申請への適用も考慮し事例とし

て纏めた。この過程で、QbD のコンセプトを取り入れて分析法が開発された場合における、分析法開発に関する報告書の内容について議論した。分析法の開発に際して事前に設定される性能、分析法プロファイルや、開発中に得られる知見を基に行われるリスクマネジメントの要素を報告書に記載することにより、分析法に関する知識を第三者と共有することが容易になり、有効に活用することが可能になると期待される。また、分析法の性能を日常の運用の中で検証することを目的に、システム適合性試験を管理戦略として位置づけることにより、分析法が意図した目的に合う性能を維持しているかを、より確実に検証することが可能となった。

ICH Q8, Q9, Q10 及び Q11 で示されている、QbD のコンセプトを分析法の開発に取り入れるることにより、より頑健な分析法を体系的に開発することが促進され、それを文章化することによって、分析法に関する知識及び重要な特性やパラメータに関する知識の移転が可能となることが示唆されたものとする。本研究では、主として分析法の開発時における QbD コンセプトの適用について検討してきた。今後は、QbD コンセプトに基づき設定された分析法が運用されるなかで蓄積される知識や経験を活用しつつ、分析技術の進歩に応じた分析法の円滑な変更及び改良を検討することが望まれる。

### E-3. 管理戦略に関する研究

本厚生科学研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサイクルにおける管理戦略の役割について検討を行ってきた。その結果、管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification(日常的工程確認)」と「重大性

(severity)」について本研究で解説を行った。本研究ではこれらの議論について、ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説として取り纏めた。

### 添付資料

1. Ad-hoc Meeting of the MHLW-sponsored QbD Study Group 要旨
2. “Sakuramil” S2 Mock 発表資料
3. Expectation for QbD and PAL (Pharmaceutical Affairs Law) in Japan based on experiences in regulator and industry 発表資料
4. GSK’s QbD approach
5. サクラ開花錠 P2 モック パブコメ募集における代表的なご指摘とその対応
6. サクラ開花錠 P2 モック
7. サクラ開花錠 P2 モック英語版
8. Analytical QbD を適用した分析法開発研究報告書の事例(案)
9. ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説

### 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 平成 25 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-. 2014.
  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. FDA Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, January 2011
  8. Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification, Pharmacopeial Forum, vol 39 (5)
  9. 松田嘉弘; Informal Quality Discussion Group, 第 30 回 ICH 即時報告会, 東京(2014.7)
  10. 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.
  11. 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.
  12. Lawrence X. Yu, Gregory Amidon, Mansoor A. Khan, Stephen W. Hoag, James Polli, G. K. Raju, and Janet Woodcock, Understanding Pharmaceutical Quality by Design, The AAPS Journal, July 2014, Volume 16, Issue 4, pp 771-783.
  13. Monica L.Dumont, Mark R.Berry, Beverly Nickerson, “Probability of passing dissolution acceptance criteria for immediate release tablet”, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 44 (2007) 79-84
  14. 戦略の本質, 野中郁次郎, 他 (日経ビジネス人文庫) 日本経済新聞出版社
- F. 健康危険情報**  
なし
- G. 研究発表**  
誌上発表
- 香取典子、坂本知昭、小出達夫、「日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学(PAT)と新たな品質パラダイム」、レギュラトリーサイエンス学会誌、4(2)、177-187(2014)
- 口頭発表
- 香取典子、日本の PIC/S 加盟によるインパクト - 公的試験機関に求められる変化 - 、ファームテックジャパンセミナー、東京、2014 年 11 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

| 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           | 国内で流通している医薬品におけるサプライチェーンの国際化と品質保証             | 薬剤学             | 74(5) | 341-344 | 2014 |
| 奥田晴宏、檜山行雄      | 化学薬品の局方収載の現状と課題                               | レギュラトリーサイエンス学会誌 | 4(2)  | 139-147 | 2014 |
| 香取典子、坂本知昭、小出達夫 | 日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学（PAT）と新たな品質パラダイム | レギュラトリーサイエンス学会誌 | 4(2)、 | 177-187 | 2014 |