

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品等規制調和・評価研究事業

## **医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究**

平成 24-26 年度 総合研究報告書

研究代表者 奥田 晴宏

平成 27 ( 2015 ) 年 3 月

## 目 次

### ・ 総合研究報告書

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

### ・ 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 31

### ・ 研究成果の刊行物・別刷…………… 33

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)  
総合研究報告書

医薬品のライフサイクル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

原薬を対象とし、原薬のプロセス開発及び引き続き原薬の商業生産における製造・品質管理が直面する課題を解決することを目的とする。具体的には、  
・高リスク不純物(変異原性不純物及び元素不純物)の管理、  
・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、および  
・原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察の3つの課題に取り組んだ。

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

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

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

に関しては、プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適格性確認で評価する項目を具体的に考察するとともに、この知識を日常的工程確認 (以下、Ongoing PV) に関連付ける方策に関して明らかにした。

## 2. 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

製剤に関しては品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理、承認申請の事例研究を実施し、規制当局へ提出される申請書及び研究開発レポートの実物モデルの作成を行うと共に、より進んだ医薬品申請、製造管理のための指針を作成することを目的とする。具体的には、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の 3 つの課題に取り組んだ。

に関しては Q8 ガイドラインに基づく Process analytical technology (PAT) の適用例として、近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) による連続的工程管理を検討し、さらに PAT の出荷試験への適用 (RTRT: Real Time Release Testing) として、含量均一性試験の適正なサンプルサイズと判定基準を評価した。これらの結果を元に品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理及び承認申請の事例研究において、規制当局に提出する資料としてモデル製剤 (サクラ開花錠) を用いたサクラ開花錠モック (CTD Module 2.3 に相当) の作成を検討した。本モックでは、NIR の製剤工程管理への適用事例に加え、製剤の製法として内資系企業が汎用する流動層造粒法を事例として組み入れつつ、それまでに検討した Large-N 規格や高度な管理戦略事例を盛り込んだ。モックの最終ドラフトおよび英語翻訳版を作成し 2014 年 11 月から約 1 ヶ月間パブリックコメントを行った後、最終版のモックを完成させた。

に関しては分析法開発過程への Quality by Design (QbD) コンセプトの適用について研究した。目標分析法プロファイル (Analytical Target Profile: ATP) について具体的な事例を検討するとともに、企業における QbD コンセプトを適用した分析法開発の事例を共有する

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

に関しては製品ライフサイクルといった新しい概念から派生し、プロセスバリデーション (PV)、管理戦略においてライフサイクルの視点からの取り組みを行った。また、バリデーション基準改訂の論点をまとめ、GMP 事例集改訂案作成に貢献した。複雑にからむ用語や概念を整理し、Q9、Q10 ガイドラインに基づく管理戦略の事例について、ライフサイクルの視点からの取り組みを行うと共に、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を行ってきた。また、管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification (日常的工程確認)」と「重大性 (severity)」について解説を行った。本研究ではこれらの議論について、ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説として、文書に取り纏めた。

#### 研究分担者

奥田 晴宏 国立医薬品食品衛生研究所  
副所長  
香取 典子 国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部第三室長

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

#### 研究協力者 (順不同)

##### 1. 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

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

小紫 唯史 塩野義製薬(株)  
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  
高木 和則 医薬品医療機器総合機構  
鈴木 浩史 医薬品医療機器総合機構  
福地 準一 医薬品医療機器総合機構

森岡 建州 医薬品医療機器総合機構  
 安藤 剛 医薬品医療機器総合機構  
 森末 政利 医薬品医療機器総合機構  
 松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構  
 大野 勝人 医薬品医療機器総合機構  
 岸岡 康博 医薬品医療機器総合機構  
 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所

相馬 淳也 グラクソ・スミスクライン(株)  
 高木 和則 医薬品医療機器総合機構  
 寶田 哲仁 持田製薬(株)  
 土肥 優史 アステラス製薬(株)  
 仲川 知則 大塚製薬  
 長嶋 孝司 医薬品医療機器総合機構  
 新妻 亮直 福島県  
 長谷川高之 武田薬品工業(株)

## 2. 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

阿形 泰義 アステラス製薬(株)  
 有安 葵 武田薬品工業(株)  
 伊井 義則 小野薬品工業(株)  
 伊藤 雅友 第一三共(株)、製機学会  
 今井 昭生 エーザイ(株)  
 上田 博文 医薬品医療機器総合機構  
 大久保恒夫 大阪医薬品協会  
 岡崎 公哉 グラクソ・スミスクライン(株)  
 奥村 剛宏 武田薬品工業(株)  
 尾崎 恭代 アストラゼネカ(株)  
 尾山 和信 医薬品医療機器総合機構  
 香川 仁 医薬品医療機器総合機構  
 隈井 和正 塩野義製薬(株)  
 栗山 淳 大日本住友製薬株式会社  
 小出 達夫 国立医薬品食品衛生研究所  
 斉藤 幸夫 医薬品医療機器総合機構  
 笹山 拓郎 中外製薬(株)、製機学会  
 佐野 明子 大阪府  
 志岐久美子 医薬品医療機器総合機構  
 嶋田 慎一 大阪府  
 清水 慎也 静岡県  
 新出 敏視 大阪府  
 菅谷 貴紀 大阪医薬品協会  
 杉江 裕 ファイザー(株)  
 鈴木 祥吾 医薬品医療機器総合機構  
 関沢 太郎 中外製薬(株)、製機学会

原 賢太郎 医薬品医療機器総合機構  
 檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所  
 福津 直人 第一三共(株)  
 船木 健至 塩野義製薬(株)、製機学会  
 前田ありさ 武田薬品工業(株)  
 松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構  
 丸山 俊夫 グラクソ・スミスクライン(株)  
 馬渡 俊輔 大日本住友製薬(株)  
 三浦 剛 ブルカ-オ<sup>®</sup>ティクス(株)、製機学会  
 三ツ木元章 医薬品医療機器総合機構  
 百瀬 亘 アステラス製薬(株)、製機学会  
 森末 政利 医薬品医療機器総合機構  
 山下 恭示 日本製薬工業協会  
 渡部 知行 第一三共(株)

## A 目的

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

日米欧医薬品規制調和会議(ICH)は、医薬

品規制に国際標準化機構(ISO)の品質システムの概念を導入し、最新の科学と品質リスク管理(QRM)に基づく、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。

#### **A-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究**

原薬に関しては、3つの課題、  
・高リスク不純物(変異原性不純物及び元素不純

物)の管理、  
・スケール非依存的パラメータを用いた製造プロセスの記述、および  
・原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察に関して取り組んだ。

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

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

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

書添付資料、製品標準書)の記載案を作成した。

に関しては、プロセスバリデーションのライフサイクルにおいて、工程デザインで得られた知識から、工程の適格性確認で評価する項目を具体的に考察するとともに、この知識を日常的工程確認(以下、Ongoing PV)に関連付ける方策に関して明らかにした。

## A-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

製剤に関しては製剤に関しては品質リスク管理の概念を踏まえた製剤の製造管理、承認申請の事例研究を実施し、規制当局へ提出される申請書及び研究開発レポートの実物モデルの作成を行うと共に、より進んだ医薬品申請、製造管理のための指針を作成することを目的とする。具体的には、. 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の3つの課題に取り組んだ。

に関しては、QbD手法によるPATを伴ったリアルタイムリリース試験(Real Time Release Testing: RTRT)を採用できれば、製薬企業にとって大きなメリットにつながるにもかかわらず、その事例が決して多いとは言えない原因として、ICH Q8(R2)に定義されるデザインスペースとRTRTの関係が捕らえにくいこと、またモックやケーススタディに記載される「工程パラメータ」を用いた「デザインスペースの構築」に高いハードルがあることが考えられた。そこで「RTRTに用いる重要物質特性(Critical Material Attribute: CMA)でデザインスペー

スを作る」という考えを採用したサクラ開花錠のモックアップCTDを作成することとした。また、製剤の製法に内資系の企業が汎用する流動層造粒法を採用し、これに製剤均一性試験についてRTRTを行う際のLarge-N規格や、高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとすることを目標とした。

に関しては、分析法の開発におけるQbDコンセプトの適用及び分析法の継続的な改善を促進することを目的に、すでに欧米では分析法の開発とライフサイクルマネジメントのより進んだアプローチに関する議論が進んでおり、本研究では、我が国においてQbDコンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論すると共に、種々の議論を通じて理解された内容につき、QbDコンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の事例を報告書として纏めることを目的とする。

に関しては、QbDアプローチにより開発した製品に対して、製品ライフサイクルを通じた管理戦略はいかにあるべきかを考察することにある。ICHの品質に関するガイドラインでは、ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」以降、管理戦略という用語が出現するようになり、製品品質を保証するためには製造行為に対して戦略的な思考が必要と認識されるようになった。本研究では、ICH Q8以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要なkeywordと考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサ



イクルにおける管理戦略の役割について検討する。また同時に、本検討内容を GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業へ反映することを重要な目的とする。

## B 研究方法

### B-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

#### B-1-1 高リスク不純物(変異原性不純物)の管理

ICHM7 ステップ 4 文書 (ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK ; [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf)) 並びに Q3D ステップ 4 文書 (GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES;[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf)) を参照するとともに、第 30 および 31 回 ICH 即時報告会の M7 および Q3D に関する発表内容について確認を行った。

#### B-1-2 スケール非依存的パラメータを用いた製造プロセスの記述

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

### B-1-3 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

外資系企業におけるプロセスバリデーションの QbD Implementation Approach の内容と 3-Stage Lifecycle Approach を適用した日本申請事例の内容について確認した。プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例として日本 PDA 製薬学会原薬 GMP 委員会、駒形氏が化学工学会関西支部の GMP セミナーで発表された資料の内容について検討し、工程デザインで得られた知識の展開に関しては、FDA の PV ガイダンス、EMA の PV ガイドライン及び EU GMP の Annex 15 の記載内容を精査し、検討を行った。

### B-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

#### B-2-1. サクラ開花錠モック作成

内資系企業より提供されたサクラ開花錠モック CTD 案を基に、議論を重ね、CTD Module 2.3 の項目についてドラフトのモックを作成した。候補化合物の特性は BCS Class 2 の原薬、剤形は錠剤、製剤化により分解物は増加しないこととした。製剤の製法としては本邦にて一般的に用いられている流動層造粒法を採用した。製剤の CQA は、含量、製剤均一性及び溶出性とし、CQA 溶出性を支配する CMA は「原薬粒子径」「造粒顆粒の粒子径」「打錠品の硬度」とした。この 3 つの CMA に対し、中心複合計画の実験計画法 (DoE) にて、ラボスケールで実験を実施しモデルを構築、そしてパイロットスケール及び実生産スケールで、モデルのいくつかの点について当てはまりを検

証することとした。溶出性の管理戦略には因子として CMA を用いたデザインスペースを構築し、そのデザインスペース内で製造するための CPP 管理を設けることとした。含量及び製剤均一性については、昨年度同分科会にて判定基準の妥当性を議論した Large N 規格を元に RTRT を実施するための管理方法を本モックに盛り込むこととした。議論の過程において、2014 年 4 月に来日した GSK 社（元米国 FDA の新薬品質審査担当官）の Moheb Nasr 博士らと会議を行い、本モックの概要について意見交換を行った。

#### B-2-2. Analytical QbD に関する研究

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

分析法への QbD コンセプト適用に関して、以下の点について議論を行った。

目標分析法プロファイル（Analytical Target Profile, ATP）コンセプトの適用  
リスクアセスメント手法の活用

分析法因子の検証と Method Operable Design Region（MODR）

管理戦略

製品ライフサイクルマネジメントと  
分析法の継続的改善

これらの議論の結果を元に、以下の手順で報告書に相当する文書を作成した。文書は、分析法の性能を ATP として設定することから始まり、分析法の性能に影響を及ぼす重要パラメータに関する知見やリスクア

セスメント、分析法の性能の検証及び管理戦略の開発に至るまでの内容を含めている。具体的には、製剤中の類縁物質試験を想定し、ICH Q3B の報告の必要な閾値から規格値を含む範囲において定量できる ATP を、95%の信頼性をもって、測定値が 80%の確率で真値の  $\pm 0.02\%$  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。

#### B-2-3. 管理戦略に関する研究

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

### C 研究結果

#### C-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### C-1-1 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

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

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

本モックでは、M7 ガイドラインに示される区分のうち、初回に提出する治験届に記載する内容を想定して 3 種類のケース（ケース 1：投与期間 14 日以下、ケース 2：投与期間 1 ヶ月以下、ケース 3：投与期間 1 年以下）、およびケース 4 として臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、N 回届の添付資料として報告する内容について検討した。

とくにケース 1 ～ 3 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 1 では適切な毒性情報がなかった不純物は、「Class 1、2 に該当しない」とし、本ケース（14 日以下の第一相臨床試験）では、通常の不純物として取り扱うことができることとした。

ケース 2、3 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 4 では臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要があることから、N 回届の添付資料として報告する内容について検討した（1 年を超える臨床試験（第 2 相後期から第 3 相）を想定）。

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

### C-1-2 スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

1. スケール非依存パラメータによる攪拌操作の記述

### Pv 値を用いた攪拌操作の記述

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

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

$$Pv = N_p \rho N^3 d^5 / V$$
  
Np:動力数(攪拌機の持つ固有値(無次元数)); ρ:液比重; N:攪拌速度; d:攪拌翼スパン; V:液量

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

### 2. Pv 値による管理を実施する場合の薬事関連文書

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

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

#### 1. ケースサンプルの設定

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

- ・ 粉碎工程前での粒度制御が重要であり、未粉碎原薬粒径が CQA
- ・ CQA に影響する CPP は、最終精製晶析工程の晶析温度と攪拌効率
- ・ 将来の設備変更及び生産効率向上を考慮し、攪拌効率の制御パラメータとして攪拌速度（回転数）を用いず、Pv 値と晶析温度のデザインスペース（DS）を管理戦略として採用
- ・ 上記条件下における開発研究により、DS の設定が可能となったものとする。
- ・ 粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が 60~140μm である時の CPP 許容領域において、Pv 値：350~550W/m<sup>3</sup>、晶析温度：12~30 の範囲内の DS で申請する。

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

### **C-1-3 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察**

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

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

Q10 の目的には、製品実現の達成・管理できた状態の確立及び維持・継続的改善の促進があり、これらは相互に関連する。製品ライフサイクルの商業生産段階に着目した時に、Q10 の 3.2 項「医薬品品質システム (PQS) の要素」に掲げる表 ~ 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する。

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

第3ステージでは、管理戦略により意図した製品品質を確実に維持するために、製造工程の稼働性能に対する日常的モニタリ

ング、傾向解析及び照査を実施する。

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

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

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

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

2 ステージの活動内容は、仮に第 2 ステージ中に管理戦略に変更が生じても、申請者が当該変更を正当化できる適切なサポート知識を有し、その変更が意図した製品品質に影響を及ぼさないことを説明しうる限りにおいては、変更前後の一貫性を以て工程の適格性評価として受け入れ可能と判断されていた。

3. プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例

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

4. 工程デザインで得られた知識の展開

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

## C-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### C-2-1. サクラ開花錠モック

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

に相当)としてモデル製剤( サクラ開花錠 )を用いたサクラ開花錠モックドラフトを作成し、研究班で詳細に議論した内容及びパブコメを受けて、50 ページ以上に渡る改訂したサクラ開花錠モックおよび英訳版を作成した。本モック作成に際しては、以下の方針により行った。

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

規制当局に示す必要があるので、あえて規定枚数にこだわることなく本モックを作成した。

- また、本モックはあくまで JNDA (国内新薬承認申請) を意図したものであり、本 P2 モックをそのまま US NDA (米国における新薬承認申請) あるいは EU MAA (EU 諸国における新薬承認申請) に使用することは企図していない。さらに、本 P2 モックを含む QOS の内容は他の US NDA あるいは EU MAA と審査上での取り扱いが異なり、CMC に関する内容については JNDA においては承認申請書 (Module 1) のみが承認内容であることを追記する。
- CMA については ICH 用語ではない旨を明記した。

本モックを活用する際にはこれらの点に留意する必要がある。

以下に本モックの構成について概略を示す。

## CTD 第 2 部 2.3

### P.2 製剤開発の経緯

#### 2.3.P.2.1 製剤成分

製剤成分として原薬であるプラナスは、金属付着性を有し、pH 上昇とともに溶解度が下がる BCS Class 2 (低溶解度、高透過性) の化合物とした。

#### 2.3.P.2.2 製剤開発

##### 1) Overview

CMA については ICH 用語ではないため、注釈をつけることとした。

##### 2) QTPP (目標製品品質プロファイル)

QTPP として「含量及び剤形」「規格」「安

定性」それぞれに対して目標及び関連する評価項目を設けた。なお、安定性試験では確認試験を実施しないため、記載から削除した。製剤設計の項にて、DoEにて製剤処方、つまり添加剤配合量を検討した経緯を記載した。本モックでは処方最適化検討の結果は M3 にて記載する方針としている。

#### 2.3.P.2.3 製造工程開発

- 1) Initial risk assessment と重要品質特性 (Critical Quality Attribute : CQA)
- 2) CQA 潜在的 CMA (potential CMA : p-CMA)
- 3) CMA の特定
- 4) CMA 潜在的 CPP (potential Critical Process Parameter : p-CPP)
- 5) CPP の特定
- 6) 管理戦略の構築

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

### P.3 製造

#### 2.3.P.3.3 プロセスコントロール

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

用いる因子に加え、承認要件ではない社内規格についても明記した。これは、規制当局側からプロセスを理解するために記載して欲しい旨の要望があったためである。なお、本モックでは詳細な製剤製造工程の記述を省略した。

#### 2.3.P.3.4 重要工程、中間体の管理

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

#### 2.3.P.3.5 プロセスバリデーション

採用している RTRT 項目は、許容できない生産規模の変動があった際には、RTRT モデルを再構築後、再キャリブレーションすること、申請段階ではパイロットプラントスケール及び実生産機で製造した合計 21 ロットを用いて評価したが、商用生産品の初回 3 ロットを用いたプロセスバリデーションは改めて実施することを記載した。

### P.5 製剤の管理

#### 2.3.P.5.1 規格および試験方法

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

#### 2.3.P.5.2 試験方法



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

個々の製剤の含量 (%) =

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

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

#### 2.3.P.5.3 分析法バリデーション

この項には、打錠工程における素錠主薬濃度のオンライン NIR 法、検査工程における確認試験のアットライン NIR 法につき、バリデーションを実施したことを記載した。また、検量モデルの検定(バリデーション)においては直線性、真度、精度、範囲及び頑健性について、「方法及び基準」と「結果」を記載した。

#### 2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

この項には、製剤均一性(RTRT)、含量(RTRT)、溶出性(RTRT)の3項目に対して、それらの妥当性を記載した。溶出性(RTRT)において、モデルにより予測溶出率を算出する場合、基本的には平均溶出率の評価となるため、規格の設定方法について議論を重ねた。その結果、通常試験を用いた場合の規格「30分間のQ値は80%」と同等の規格として、「30分時点の溶出率が80%以上」を設定することとした。一方で溶出率の個々のばらつきについても考察する必要があると考え

られたため、「溶出予測式算出のため、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子として中心複合計画に従った実験を行った結果が、いずれの実験点においてもばらつきがXX%以内であったことから、通常試験におけるS2の基準にも十分に適合するものと考えられた」という記載を追加した。

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

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

#### C-2-2. Analytical QbD に関する研究

QbD コンセプトを適用した場合の分析法の開発に関して議論を積み重ねた結果、以下の様な結論が得られた。

##### ATP コンセプトの適用

分析法の開発にあたっては、事前に目標分析法プロファイル ATP を設定し、蓄積されている知識や経験を有効に活用した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。ICH Q2A 分析法バリデーションのガイダンスでは、試験法のタイプによって評価すべき分析能パラメータ及び実施方法についての指針は示されて

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

#### リスクアセスメント手法の活用

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

#### 分析法因子の検証と MODR

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

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

#### 管理戦略

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

#### 製品ライフサイクルマネジメントと分析法の継続的改善

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

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

析法の開発に関する報告書、「Analytical QbD を適用した分析法開発研究報告書の事例（案）」を作成した。

以下に本文書の構成について示す。

目次

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

現時点では ATP について、ガイドラインや規制当局から明確なコンセプトが示され

ていないものの、作成にあたっては本研究で定義した ATP のコンセプトに基づいて分析法を開発することにより、将来的には規制上の柔軟性が付与される可能性があることを想定した。

### C-2-3. 管理戦略に関する研究

#### 管理戦略の定義

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

サクラ開花錠モデルモックは、ICH Q8 の QbD の概念に基づき、工業化研究のプロセスを経て構築された商業生産開始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
- 7 . 定義

参考文献

製品ライフサイクルにおけるプロセスバリデーション ( PV ) と管理戦略

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

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

GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業

1. プロセスバリデーションに関する国際的期待

GMP 施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業においては、ICH 文書、欧米のガイド、現行のバリデーション基準を精査し、バリデーションへの国際的期待を確認した。その結果、バリデーションへの国際的期待は、「徹底した製品理解に基づ

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

## 2.バリデーション基準の改訂の方針

GMP 施行通知におけるバリデーション基準改訂を以下の方針で行った。

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

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

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

## D 考察

### D-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

#### D-1-1 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理

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

治験届モックは日本における治験薬の変異原性不純物の管理を実施するための方策を考えるうえの道具として作成したものである。行政当局に提出する文書を可視化す

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

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

#### D-1-2 スケール非依存的パラメータを用いた製造プロセスの記述

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

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

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

#### D-1-3 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察

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

##### モニタリングシステムと管理戦略

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

##### 製品品質の照査との関連

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

用に重要となる。

### 知識管理

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

### 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。

#### 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バリデーションが求められているが、その結果と同等、またはそれ以上の結果であることが保証できるという前提において、3-Stage Lifecycle Approachは受け入れ可能であると思われる。

#### 3. プロセスバリデーションの解釈と取り組み事例

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

管理できた状態(state of control)が維持されていることは、どのような品目でも確認が必要である。開発～商業生産初期の段階ではInputのバラツキが少ない。商業生産

を重ねていくことによりinputのバラツキが大きくなり、Outputへの影響もわかってくる。少なくとも、デザインスペース、RTRt等を用いて品質を管理した時には、Ongoing PVは必要になると考えられる。

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

#### 4. 工程デザインで得られた知識の展開

プロセスバリデーションで検証/モニタリングが必要な要素を以下に示した。

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

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

ータをモニタリングする必要はないと考えられた。

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

## D-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### D-2-1. サクラ開花錠モック作成

#### 本モック使用に際しての留意点

本研究班では、本モックが日本申請に特化したものであることを明記する必要性があると考えた。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性があるかという議論が追従した。結論として、冒頭のリスクアセスメントの項において、性状や確認試験をCQAとして定義しても工程管理を必要としないリスクの低いものであることを説明する方針とした。

## CMAについて

CMA(Critical Material Attribute)という概念は、Q8では中間体(中間製品)のCQAと位置付けられている。物質特性のみを用いてデザインスペースを構築することは、Q8の定義をやや拡大解釈していると考えられることもできるが、研究班としてはスケール非依存の因子を用いてデザインスペースを構築する本概念が、本邦におけるQbDの促進につながるであろうと考え、サクラ開花錠はCMAアプローチに基づくモックアップとすることとした。なお、本概念は論文等で海外のメガファーマにおいても有用と認められている。また、Moheb博士らと



の意見交換会において、CMA は ICH では認められていないものの、本モックでは初期の ICH-WG で議論した QbD とは異なる定義のデザインスペースに使用されていることから、その使用を再検討すべきであるといった意見が得られた。

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

### **リスクアセスメント**

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

### **CPP の承認申請書の記載について**

CPP と定義されたパラメータの承認申請書への記載について議論した。造粒工程において造粒顆粒粒子径は溶出性 (CQA) に

対する CMA であるが、この CMA に対する CPP として給気風量、給気温度及びスプレー速度が挙げられる。CQA に直結する CMA の管理をリアルタイムで行うことから、間接的な因子となる CPP を管理する必要性が低下し、承認申請書には CPP を記載しなくても良いと考えられた。この場合 CPP であったとしても一変事項とせず、CMA に対する影響度の大きい CPP についてのみ、軽微変更届出事項として承認申請書に記載することで良いのではないかと考察した。

### **溶出 RTRT について**

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

### **D-2-2. Analytical QbD に関する研究**

初めに ATP を規定することにより、求められる分析法の目的及び性能が明確となり、その結果、分析法の性能を検証する際のクライテリアが、分析法の開発者及び審査する側の間で明確となった。申請後に分析法の変更や改良を行う際にも、変更の適切性を評価する基準ともなり、申請者及び審査

側との変更に関するコミュニケーションも促進できると考えられる。

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

分析法の性能の検証に関しては、従来の分析法バリデーションの目的と変わりはないものの、QbD コンセプトを取り入れ、体系的に分析法の性能が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。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。

### D-2-3. 管理戦略に関する研究

#### 管理戦略の概念整理

管理戦略は、その定義は簡潔であるが、様々な要素から成り立ち、製剤開発から商業生産への移行に重要な手段となる。本研究においては、関連するPVのライフサイクルアプローチを含む基礎的な概念の整理を各種資料から試みた。ICH Q10の管理戦略の定義にある「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」ことは、プロセスバリデーションの目的と一致している。これは、商業生産開始時点での時間軸の無い「管理の一式」であり、スナップショットのイメージである。この時間軸の無い管理戦略とプロセスバリデーションは、管理戦略の変遷、すなわち管理戦略のライフサイクルを通して関わり合いを持ち、ICH Q7に示されるプロセスバリデーションは、「管理戦略のライフサイクルマネジメントの前提、または管理戦略のライフサイクルマネジメントの一部」であると表現できる。

#### GMP施行通知「バリデーション基準」の改訂作業

GMP施行通知における「バリデーション基準」の改訂作業においては、ICH文書、欧米のガイド、現行のバリデーション基準を精査し、バリデーションへの国際的期待を確認した。しかし、PIC/S GMPガイドライン、GMP事例集(2013年版)には「管理戦略」の十分な説明は無く、技術移転を受けた生産部門が管理戦略を実行し、効果的に継続的な改善を進めるためには、管理戦略の要素を網羅的にリスト化する等の方策が求められる。今後、時間軸の無いICH Q10の管理戦略の定義だけではなく、「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

考える。

## **E 結論**

### **E-1 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究**

#### **E-1-1 高リスク不純物（変異原性不純物）の管理**

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

#### **E-1-2 スケール非依存の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られる。

#### **E-1-3 原薬におけるプロセスバリデーションのライフサイクルに関する考察**

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

### **E-2 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究**

#### **E-2-1. サクラ開花錠モック作成**

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

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

#### E-2-2. Analytical QbD に関する研究

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

容につき、QbD コンセプトを適用した分析法開発に関する開発研究の報告書を、実際の新薬承認申請への適用も考慮し事例として纏めた。この過程で、開発中に得られる知見を基に行われるリスクマネジメントの要素を報告書に記載することにより、分析法に関する知識を第三者と共に有効に活用することが可能になると期待される。

#### E-2-3. 管理戦略に関する研究

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

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

#### F. 健康危険情報

なし

## G 論文発表

### 論文発表

- 1) 奥田晴宏、医薬品の国際化に対応した CMC の課題 - QbD (quality by Design) の課題と実践を中心に 第 2 回 QbD (quality by Design) オープンレビュー、PHARM. TECH. JAPAN, 28 ( 12 ) 2469-2472, 2012
- 2) 川崎ナナ、石井明子、奥田晴宏、バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第 11 回) バイオ医薬品のクオリティバイデザイン、PHARM. TECH. JAPAN, 28(12), 2491 - 2501, 2012
- 3) 奥田晴宏、高木和則、長山敏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 1 回 医薬品品質保証に関する国内外の最近の状況、PHARM TECH JAPAN, 29, 611-617, 2013
- 4) 松村清利、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 2 回 原薬の開発と製造における出発物質の選定とその妥当性、PHARM TECH JAPAN, 29, 1037-1043, 2013
- 5) 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 3 回 サクラミル原薬のキラル管理戦略、PHARM TECH JAPAN, 29, 1375-1380, 2013
- 6) 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 4 回 遺伝毒性不純物の管理戦略、PHARM TECH JAPAN, 29, 1763-1769, 2013
- 7) 長山敏、山田純、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 5 回 デザインスペースの設定 (その 1)、PHARM TECH JAPAN, 29, 1981-1985, 2013
- 8) 長山敏、山田純、高木和則、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 6 回 デザインスペースの設定 (その 2)、PHARM TECH JAPAN, 29, 2219-2222, 2013
- 9) 奥田晴宏、クオリティバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望、レギュラトリーサイエンス学会誌、3, 1-7, 2013
- 10) 奥田晴宏、国内で流通している医薬品におけるサプライチェーンの国際化と品質保証、薬剤学 74(5) 341-344, 2014
- 11) 奥田晴宏、檜山行雄、化学薬品の局方収載の現状と課題、レギュラトリーサイエンス学会誌 4(2) 139-147, 2014
- 12) 小出 達夫、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏、PAT による医薬品品質管理の課題と展望、Pharm Tech Japan 28 (4) 7-10, 2012
- 13) 香取典子、薬局方の試験規格を PAT、RTRT へ適用する場合の諸問題-PAT における製剤均一性試験法の判定基準について、Pharm Tech Japan 29 (1) 7-10, 2013
- 14) 小出 達夫、PAT による RTRT 採用時の試験規格の取り扱い方、「新 GMP 工

- 場のレイアウト図と設備バリデーション」第一部第3章、(株)技術情報協会、2013
- 15) 香取典子、薬局方の試験規格を PAT、RTTRT へ適用する場合の諸問題-PAT における製剤均一性試験法の判定基準について、Pharm Tech Japan 29 (1) 7-10, 2013
- 16) 香取典子、坂本知昭、小出達夫、「日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学 (PAT) と新たな品質パラダイム」、レギュラトリーサイエンス学会誌、4(2), 177-187, 2014
- 学会発表等
1. 奥田晴宏、品質管理戦略の国際動向に対応した日局の取り組み、日本薬剤学会 第 39 回製剤・創剤セミナー (2014.7)
  2. 奥田晴宏、化学医薬品の品質に関する今後の展望、医薬品次世代リーダーのための品質分野特別講座、レギュラトリーサイエンス財団エキスパート研修会 特別コース (2014. 9)
  3. 奥田晴宏 QbD (Quality by Design) オーバービュー 日本薬学会主催 第 9 回医薬品評価フォーラム、東京都(2012. 4)
  4. 奥田晴宏 サクラミルモック：Q11 の円滑な運用のための厚生労働科学研究の成果 ISPE 日本本部第 10 回記念大会、広島市 (2012. 4)
  5. 香取典子、日本の PIC/S 加盟によるインパクト - 公的試験機関に求められる変化 -、ファームテックジャパンセミナー、東京 (2014.11)
  6. T. Koide, N. Katori, T. Fukami Y. Yamamoto, H. Okuda, Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques, FIP World Congress 2013, Dublin, Ireland (2013.9)
  7. 香取 典子; PAT とは何か? 品質を廻るパラダイムの変遷, 日本薬剤学会主催 「PAT に関する実習講習会」、千葉 (2013.9)
  8. 香取 典子; QbD/リアルタイムリリースの現状と将来展望? 公的試験規格を適用する場合の諸問題, インターフェックス ジャパン 2013、東京 (2013.7)
  9. 小出達夫、香取典子、奥田晴宏、近赤外イメージングによる製剤の混合均一性評価における医薬品原料の粒子径の影響についての検討、日本薬剤学会第 28 年会、名古屋 (2013.5)
  10. N. Katori, T. Koide, Y. Hiyama, T. Kawanishi, H. Okuda: Large sample size test for uniformity of dosage units - applicability of pharmacopeial test criteria for real time release testing, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)
  11. 香取典子、小出達夫、檜山行雄、奥田晴宏; PAT における製剤均一性試験法の判定基準について - Large N の妥当性、日本薬剤学会第 27 年会、神戸

- (2012.5)
12. 香取典子; PAT を用いた RTRt 実施における課題、QbD/PAT Seminar 2013、東京 (2013.2)
  13. 岡崎 公哉、QbD - RTRT における含量均一性評価の具体例及び課題、ISPE 2012 年冬季大会、東京 (2012.12)
  14. 香取典子、日本の PIC/S 加盟によるイ

ンパクト - 公的試験機関に求められる変化 -、ファームテックジャパンセミナー、東京 (2014.11)

#### **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

## 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 G M P 工 場のレイア ウト図と設 備バリデー ション	(株)技術 情報協会	東京	2013	17-20

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	医薬品の国際化に対応 したCMCの課題 - QbD (quality by Design)の課 題と実践を中心に 第 2回 QbD (qualty by Design)オーバービュー	PHRAM. TECH. JAPAN	28 (12)	2469-2472	2012
川崎ナナ、石井明 子、奥田晴宏	バイオ医薬品の品質・ 安全性評価シリーズ( 第11回)バイオ医薬品 のクオリティバイデザ イン	PHRAM. TECH. JAPAN	28 (12)	2491-2501	2012
小出達夫、香取典 子、檜山行雄、奥田 晴宏	PATによる医薬品品質 管理の課題と展望	PHRAM. TECH. JAPAN	28 (4)	651-654	2012
奥田晴宏	クオリティバイデザ インによる医薬品品質保 証の動向と展望	レギュラトリーサ イエンス学会誌	3 (1)	1-7	2013
奥田晴宏、高木和 則、長山 敏	サクラミルS2モック:Q bD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 J APAN	29	611-617	2013
松村清利、奥田晴宏	サクラミルS2モック:Q bD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 J APAN	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:Q bDの方法論による化学 合成原薬開発モデル第 3回 サクラミル原薬 のキラル管理戦略	レギュラトリーサ イエンス学会誌	29	1375-1380	2013



長谷川隆、中村博英、奥田晴宏	サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第4回 遺伝毒性不純物の管理戦略	PHRAM. TECH. JAPAN	29	1763-1769	2013
長山 敏、山田純、奥田晴宏	サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第5回 デザインスペースの設定(その1)	PHARM TECH JAPAN	29	1981-1985	2013
長山 敏、山田純、高木和則、奥田晴宏	サクラミルS2モック:QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第6回 デザインスペースの設定(その2)	PHARM TECH JAPAN	29	2219-2222	2013
香取典子	薬局方の試験規格をPAT、RTRTへ適用する場合の諸問題-PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について	PHRAM. TECH. JAPAN	29 (1)	7-10	2013
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
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