

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究
平成 19 年度 分担研究報告書
重要工程におけるデザインスペースの設定及び
Control Strategy としての Real Time Release 等の研究
分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

平成 18 年度の本分担研究では、効率的に ICH Q8 を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること、申請書の記載方法や QOS (Quality Overall Summary) の考え方を示すことを目的として、デザインスペース (Design Space) の構築及びリアルタイムリリース (Real Time Release) のアプローチを検討した。

その結果、実験スケールでの検討結果に基づく実生産スケールのデザインスペースの設定、並びに実生産で得られる経験の反映及び多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、具体化した検討の必要性が確認された。品質管理リアルタイムリリースでは、時系列的な検査方法の導入やデータを蓄積した傾向や予測を通じ、より均質な製剤の製造が可能となり、異常傾向をすばやく察知して問題解析を行うことが継続的な品質やデザインスペースの改善に繋がることが期待される。又、これまで工程単位の終点管理に留まっていた品質管理手法も、工程毎に製品品質を調整しながら製造する仕組みにより、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略が考えられる。

平成 19 年度では、モデル製剤を設定し、その製剤を用いてデザインスペース及びリアルタイムリリースの取り組みを検討した。モデル製剤の原薬は BCS クラス 2 とし、製剤はその製造スケールに影響を受けにくい直打法によるフィルムコート錠 (原薬 30 mg を含む 100 mg 質量の錠剤) とした。このモデル製剤を用いた最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略の構築は、以下のようなアプローチで取り組んだ。

- 1.Target Product Profile (標的製品プロファイル) の設定及び初期リスク評価
- 2.製剤処方及び製造工程のリスク評価
- 3.重要工程 (Critical Step) の特定及び重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討
- 4.管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築
- 5.重要工程におけるリアルタイムリリースの検討及び構築
- 6.管理戦略適用後のリスク評価

本検討の結果、モデル製剤を用いた上述のような取り組みを記載した Mock P2 (CTD 第 2 部品質に関する概括資料 2.3.P.2 製剤設計の経緯) を作成することができた。

研究協力者：

浅田 隆太	医薬品医療機器総合機構
大河内 一宏	武田薬品工業(株)
岡崎 公哉	ファイザー(株)
木越 誠	協和発酵工業(株)
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
下野 法人	大日本住友製薬(株)
寶田 哲仁	持田製薬工場(株)
田中 伸行	アステラス製薬(株)
谷口 陽一	塩野義製薬(株)
中西 民二	医薬品医療機器総合機構
中野 善夫	日本イーライリリー(株)
日比 加寿重	アストラゼネカ(株)
松永 浩和	武田薬品工業(株)
山田 哲	大塚製薬(株)

A. 研究目的

平成18年度より開始した本研究では、

① 患者の利益を最優先し、効率的に ICH Q8 を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること

② 申請書の記載方法やQOSの考え方を示すこと

を目的として、デザインスペースの構築及びリアルタイムリリースの取り組み、アプローチを検討した。

その結果、デザインスペースの構築、特に実験スケールでの検討結果に基づく実生産スケールのデザインスペースの設定、並びに実生産で得られる経験の反映及び多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、更に具体化した検討が必要であることが確認された。従って、モデル製剤を設定した上で、デザインスペースの構築から申請、承認、更には変更管理への過程について検証を行うこととした。又、品質管理リアルタイムリリースでは、CTD-Qの

“3.2.P.2製剤開発の経緯”のパートに製品開発研究で知り得た知識や情報をガイドラインに準じて記載することが、製品の特性に関する深い理解が得られていることを企業側が当局側に示すことができる良い機会となり、かつ明示した知識や情報の程度に基づき、従来よりも効果的な品質管理の手法を提案できると判断した。更に、時系列的な検査方法の導入やデータを蓄積して傾向や予測を解析することにより、より均質な製剤の製造を支援するだけでなく、品質の異常傾向をすばやく察知し、問題となる成分の解析を可能にすることによって継続的な品質やデザインスペースの改善に繋がることが期待され、同時に、これまで工程区切りで終点管理に留まっていた品質管理手法も工程毎に製品品質を微調整していきながら製品を完成させる仕組みを構築することで、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略を可能にできると考えられた。

平成19年度では、モデル製剤を設定し、その製剤を用いてデザインスペース及びリアルタイムリリースの取り組みを検討し、Mock P2を作成することとした。モデル製剤の原薬はBCSクラス2（溶解性が低く、透過性が高い）とし、製剤はその製造スケールに影響を受けにくい直打法によるフィルムコート錠（原薬30 mgを含む100 mg質量の錠剤）とした。このモデル製剤を用いた最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略の構築は、以下のようなアプローチとした。

1.Target Product Profile（標的製品プロファイル）の設定及び初期リスク評価

2.製剤処方及び製造工程のリスク評価

3.重要工程（Critical Step）の特定及び重要工程が錠剤の品質特性（Quality Attribute）に及ぼす影響の検討

- in vivo 試験による原薬の粒子径の製剤の溶出性に及ぼす検討

- 打錠用顆粒（粉末）の混合工程及び均一性の検

討

- 滑沢剤混合工程の検討
- 打錠工程の検討

4.管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築

5.重要工程におけるリアルタイムリリースの検討及び構築

6.管理戦略適用後のリスク評価

以下にその検討結果を示す。

B. 研究方法

B1 経緯

平成 18 年 12 月の研究班発足時に、本分担研究（第一分科会）では以下の 2 つのサブグループを設定して進めることとした。

- ・デザインスペースサブグループ
- ・品質管理リアルタイムサブグループ

デザインスペースサブグループは、モデル製剤を設定して製剤開発ガイドラインに準じた CTD Module 2 (Mock P2) の作成、品質管理リアルタイムサブグループは、Module 3 に記載する管理戦略としてのリアルタイムリリースの基本思想を考察し、モデル製剤で展開することをテーマとした。

平成 19 年度第 1 回分科会で、アストラゼネカ社が Mock P2 の試案を提供することとなり、第 2 回分科会で、Chris Potter らによる Mock P2 試案が提示され、直打の錠剤をモデル製剤とすることを決定した。

第 3 回分科会では、提示された試案に対し、デザインスペースサブグループでは、打錠工程の開発過程を追加し、品質管理リアルタイムサブグループでは、モデル製剤を事例としてのリアルタイムリリースを追加して Mock P2 案を作成した。

第 4 回分科会では、追加修正した Mock P2 案の内容を更に議論して、初期リスク評価に重要品質特性 (CQA) を想定 (pre-define) する

ことやリスク評価の基礎情報を追加するといった方針を決めた。

その後、第 5 回、第 6 回分科会を経て、標的製品プロファイルの項の表現の修正、溶出試験法開発の記載の修正、リスク評価の基礎情報の内容の検討、リスク評価結果と重要工程の設定や製剤開発展開のストーリー展開の調整が行われた。

第 7 回分科会では追加・修正箇所の確認を行い、第 8 回分科会で 3 月完成を目標としてストーリー展開を含めた最終調整を行った。

表. 平成 19 年度第 1 分科会活動記録

回数・開催日	内容
第 1 回 平成 19 年 4 月 18 日	・ Mock P2 の試案の提案 (アストラゼネカ社) ・ 各社で Mock P2 の参考となる事例調査
第 2 回 平成 19 年 7 月 27 日	・ アストラゼネカ社から Mock P2 試案の提示 ・ モデル製剤の決定 ・ Mock P2 作成の日程決定
全体班会議 平成 19 年 8 月 6 日	・ 活動報告及び今後の方針確認
第 3 回 平成 19 年 9 月 10 日	・ Mock P2 試案の改訂の分担決定
第 4 回 平成 19 年 10 月 25 日	・ 試案をもとにして作成した Mock P2 案の修正・追加箇所の確認
第 5 回 平成 19 年 11 月 20 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加箇所の確認
第 6 回 平成 19 年 12 月 17 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加箇所の確認
全体班会議	・ 活動報告及び今後の方針確認

平成 19 年 12 月 17 日	認
第 7 回 平成 20 年 1 月 25 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加 箇所の確認
第 8 回 平成 20 年 2 月 20 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加 箇所の最終確認 ・ 完成までの日程確認
全体班会議 平成 20 年 2 月 29 日	・ 活動報告及び平成 20 年度活 動の方針確認
第 9 回 平成 20 年 3 月 19 日	・ 次年度活動方針

B2 デザインスペースサブグループ

管理戦略に基づくデザインスペースの構築のための展開を、①リスク評価、②製造工程の開発及び重要工程の特定、③更なるリスク評価を軸として検討した。

リスク評価においては、初期リスク評価を行いながら製剤設計を確定後、リスク評価する項目を絞り、欠陥モード影響解析 (FMEA) を用いて製剤工程開発、管理戦略適用といった段階を踏んでデザインスペースを確定した。製剤開発の段階毎に FMEA で繰り返し評価しながら、最終的にリスク受容できるレベルになることを確認した。

重要工程の特定においては、実験計画法や各パラメータが製剤品質に対して識別性のある試験法の開発、更には PAT の手法をどのように取り入れれば、効率良く目的とするデザインスペースを構築することができるかについて議論を重ねた。

B3 品質管理リアルタイムサブグループ

事例研究については、①厚生労働省科学研究費補助金・分担研究「含量均一性試験及び製剤

の確認試験のスキップ試験」、②ISPE カンファレンスでの FDA パイロットプログラムの報告、③欧州製薬団体連合会 (EFPIA) による申請資料モック (Draft No.5.0) を取り上げ、有効性及び安全性確保に必要な品質保証の考え方を整理し、一定の品質が得られる製剤製造を保証するためには、どのレベルでどのような品質確認を実施することが効果的かについて、事例毎に提案している管理手法や管理戦略に関する情報を整理した。又、事例毎に提案されている管理戦略が製品品質の継続的改善に繋がる可能性について考察した。事例研究で得た情報を参考に Mock CTD の検討を行った。同時に製剤開発のパートで議論しきれない部分については、P3 製造から P5 製剤の管理にまで拡張して議論した。

C. 研究結果/考察

C1 Target Product Profile (標的製品プロファイル) の設定及び初期リスク評価

本製剤における最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略の構築は、以下のアプローチで取り組んだ。

1. 標的製品プロファイルの設定及び初期リスク評価
2. 製剤処方及び製造工程のリスク評価
3. 重要工程の特定及び重要工程が錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討
 - 原薬の粒子径の製剤の溶出性並びに in vivo 吸収性に及ぼす影響の検討
 - 滑沢剤混合工程の検討
 - 打錠工程の検討
 - 主要因子・相互作用の確認
4. その他工程の錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討
 - 混合工程の均一性に及ぼす影響の検討
5. 管理戦略としてのデザインスペース (Design Space) の検討及び構築
6. 重要工程におけるリアルタイムリリース

(Real Time Release) の検討及び構築

7. 管理戦略適用後のリスク評価

上記のアプローチに従い、初期リスク評価として予備危険源分析 (PHA) を用いた。

ICH Q8 付属書 (Annex to Q8: Step 2) に記述される標的製品プロファイルとは、製剤の望ましい品質、ひいては安全性及び有効性が確実に実現されることを見越してまとめた製剤の品質特性の Dynamic Summary である。ICH Q8 付属書に記述される標的製品プロファイルで考慮すべき事項から、モデル製剤の標的製品プロファイルを以下のとおりとした。

力価及び剤型	有効成分 30mg を含有する即放性錠剤
有効期限を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目設定	定量、製剤均一性 (含量均一性) 及び溶出性
性状及び硬度	輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤
外観	患者が服用遵守できる大きさのフィルムコート錠 総重量約 100mg 直径約 6mm

初期リスク評価は、製剤設計に対するリスクアセスメント (Design Risk Assessment) となり、標的製品プロファイルで定義した品質特性や事前の情報から CQA をリストアップして評価の対象としたという設定である。

本 Mock P2 では ICH Q9 (品質リスクマネジメント: QRM) に記載される「形式に従ったリスクマネジメントプロセス」(Formal Risk Management Process) を選択し、リスクマネジメント手法としては、製剤開発の初期段階では情報量が少ないことやリスク評価項目を絞り込む前の段階であることから評価項目数が多くなるであろうということを考慮して、PHA を用いた。

PHA によるリスク評価は、CQA に影響を与える工程インプットをハザードとしてリストアップして、ハザードごとに予め定義したリスクの重大性及び発生確率をスコアリングし、重大性及び発生確率のスコアに基づいて、高リスク、中リスク、低リスクにリスクランキングした。

リスク評価をする場合、複数の分野の専門家によりチームを構成する可能性があることから、チームを構成してリスク評価した事例として示した。複数のメンバーがそれぞれリスク評価した場合のスコアの処理方法の一つには、重大性、発生確率それぞれについて各メンバーのスコアを平均する方法があるが、平均化することによって、リスクを見落とすことが危惧されたことから、本 Mock P2 では、開発に關与するメンバーが十分な議論を経て一つのスコアを定めることとし、議論を経て合意が得られない場合は、スコアの高い方を採用するという手続きを前提とした。

C2 製剤処方及び製造工程のリスク評価

製剤処方及び製造工程のリスク評価は、製造工程を開発する前の段階でのリスク評価を示している。後述するように、初期リスク評価を経て絞り込んだ評価項目に対して、精度を上げたリスクの詳細評価を開始する段階である。

初期リスク評価からこのリスク評価の間に、既に製剤処方は確立しているが、滑沢剤量に対してリスク評価を行っているのは、初期リスク評価で滑沢剤による溶出性への影響が高リスクであり、製造工程を開発する上では、滑沢剤量や滑沢剤混合時間を実験的に振って条件検討する意図からである。

なお、初期リスク評価で高リスクと評価された添加剤の選択及び製造時の水分管理は、製剤処方の検討で直打法を選択し、リスク評価の対象とする必要がなくなったと判断したことから、この段階のリスク評価項目から除外した。一方、コーティング工程及び包装工程は、初期リスク評価で中

リスクの項目があったが、総合的にはリスク受容できると判断したことから製剤開発を進めるに際して評価対象から除外した。

初期リスク評価でリストアップしたハザードである工程パラメータは、「混合工程」「打錠工程」といった工程の括りとして扱ったが、初期リスク評価を経て「打錠圧」「打錠スピード」「混合時間」といったように、評価項目をブレイクダウンしながら絞り込んだ。

製剤開発を進行する上では、開発初期のリスクアセスメント結果に対してリスクコントロールを行った際に繰り返しリスクアセスメントをすることが重要であることから、リスクコントロールの有効性を監視し、リスク発生の確率、重大性及び検出性を評価するのに適したリスクマネジメント手法の一つであるFMEAを選択した。

C3 重要工程 (Critical Step) の特定及び重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討

デザインスペースの構築には、その対象とする因子を選定する必要がある。本分科会では、最終品質規格に影響する因子をデザインスペースの対象因子とし、最終品質規格への影響度の低い因子及び、錠剤硬度や厚み、あるいは製剤の外観等、物理的特性にのみ影響する因子は、製造所の GMP 下の管理システムを用いて管理されることから、非対象とした。

重要工程及びそのパラメータの抽出においては、実験計画法等を適用して各パラメータを変動させ、製造及び評価を行う手法が知られているが、非常に多くの実験が必要となること、又、得られる結果によっては特定因子に対する許容幅の確認が困難なケースがある。そこで、本事例においては、前述した FMEA にて抽出された高リスク因子を重要工程パラメータとして扱い、それぞれのパラメータに対する品質規格項目への影響度を小スケールにて検証することとした。この際、可能であれば、Edge of Failure

の検証を行っておくべきである。

まず、モデル薬物が BCS クラス 2 (溶解性が低く、透過性が高い) であることから、各パラメータの品質、あるいは消化管からの吸収性に及ぼす影響を検出することが可能となる溶出試験法を設定し、ヒトでの吸収性の面から主要因子 (本 Mock P2 では原薬粒子径) の管理幅を特定した。その他の高リスクパラメータに対しても同様に検証し、それぞれの検討結果から許容幅として考えられる範囲において実験計画法を取り入れ、各パラメータの相互作用を検証することとした。なお、本事例においては、各パラメータ間の相互作用は認められないこととした。

更に、高リスク以外の因子で、最終品質規格に影響を及ぼす可能性のある因子について検討を加えた。本事例では、直打法という製造作業を考えたとき、各種混合条件や原薬粒子径等が混合末の均一性に影響することが考えられることから、この工程についての検討を行うこととした。

以上の検討を行うことにより、重要工程及びそのパラメータの特定が可能であると共に、それぞれのパラメータが品質特性に及ぼす影響を明確にし、パラメータ間の相互作用を効率良く見極めることができるものと考えた。

C4 管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築

本モデル製剤のデザインスペースは、インプット変数、工程パラメータ及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした。

まず、臨床上の品質を評価する上で指標となる溶出性、含量均一性及び定量といった品質特性と各パラメータとの関係を考察し、管理戦略及びデザインスペース構築の検討を行った。

溶出性： 製造工程の開発を通して、混合工程、滑沢剤混合工程及び打錠工程が溶出性に与える影響は低いことと、原薬粒子径が溶出性に

最も影響を及ぼすことが分かった。よって、原薬の粒子径をデザインスペースのインプット変数とすることとした。

含量均一性： 混合工程の工程パラメータ（混合時間、回転速度及び混合機）を検討し、含量均一性に対する影響を明らかにした。これらの検討から、インライン近赤外分光計（NIR）を用いた混合均一性モニタリングによる混合終点管理により、最終製剤において適切な含量均一性が得られることを確認し、NIR による混合均一性の管理幅をデザインスペースの構成要素とすることとした。

定量： 多次元解析を用いてインプット変数（原薬粒子径等）及び工程パラメータ（混合、滑沢剤混合工程及び打錠圧等）を検討し、定量値に対する影響を明らかにした。その結果、インプット変数及び工程パラメータは定量値に影響を与えないことがわかり、製造スケールの変更が定量値に与える影響も小さいと評価した。従って、出力品質変数として定量値の規格範囲を設定し、管理戦略として錠剤の平均質量を管理することとした。

上記の品質特性に影響を及ぼす混合工程の他に、最終的にリスクが軽減された工程パラメータである滑沢剤混合時間及び打錠圧についてもデザインスペースの構成要素とすることとした。

標的製品プロファイルにおいて、有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための最終製品規格項目として上げていた定量、含量均一性及び溶出性、並びに原薬の加水分解による不純物生成を管理するため水分をデザインスペースの構成要素とすることとした。

最終的に、上記のデザインスペースの構成要素に相互作用がないことから、平行座標軸法を用いてデザインスペースを記述することとした。

C5 重要工程におけるリアルタイムリリースの検討及び構築

(事例 1) 平成 16 年度厚生労働省科学研究費

補助金・分担研究、「リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究」の含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験（国立医薬品食品衛生研究所 青柳伸男 先生）

これまで規格試験に頼ってきた品質保証では不十分であり、製剤設計段階から品質に影響を及ぼし得る重要要因を特定し、製造段階でそれら要因を適切に制御して、一定の品質を製造・供給する必要があるという考えは、ICH Q8 にも見られる考えに近いと思われる。スキップ試験を採用するための条件について整理し、試験システムとしての品質確保のあり方について議論した。

(事例 2) ISPE カンファレンスでの FDA パイロットプログラムの報告

ISPE Conference (2006 November, Orland) においてアストラゼネカ社から報告された FDA パイロットプログラムの中から、リアルタイムリリースに関する部分について検討した。報告では、初期のリスク評価として、製品や製造の変動が治験製剤の溶出機能に及ぼす影響について取り上げ、設定した溶出試験と製剤の有効性及び安全性との関連性を説明できれば、溶出試験を薬物の生体内への吸収機能を正しく反映できる代替法として使用することができ、薬物溶出に関連する製造工程のデザインスペースの幅を有効性及び安全性の観点から議論することが可能となるとしている。薬物血中濃度プロファイルと相関性のある溶出試験と、製剤の溶出性に影響を及ぼすと特定した工程パラメータにつき NIR により直接モニタリングする工程管理試験とを利用し、リアルタイムリリース実施のための管理戦略の提案内容について整理した。

(事例 3) 欧州製薬団体連合会(EFPIA)による Q8 申請資料モック(Draft No.5.0)

資料は、水分の影響により分解する化合物を

モデルとして取り上げ、QRMにより、重要な品質特性として造粒末の水分管理を選定している。造粒後の乾燥工程での直接的(タイムリーな)水分モニタリングにより水分管理をすることにより分解が抑えられるので、出荷試験の類縁物質試験を省略できると提案している。他の出荷試験項目についてもリアルタイムリリースに繋がるモニタリング試験を提案している。これらモニタリング工程管理試験と出荷試験との関係について整理し、ICH Q8に記載される「工程の調整を通して重要な要因のすべてを確実に管理できる工程管理戦略」について考察した。

これらの事例研究からの情報とデザインスペースサブグループとの製剤開発パートの検討結果に基づき、本研究で作成した Mock P2 事例の中では、溶出試験、含量均一性及び含量は、リアルタイムリリース可能な規格試験項目であると判断した。溶出試験は、ステアリン酸マグネシウム比表面積、原薬粒子径、滑沢剤混合時間及び打錠圧を管理することでリアルタイムリリース可能と判断した。含量均一性は、混合工程での主薬混合均一性と打錠工程の打錠圧を管理することで、含量は混合工程の混合末含量と錠剤質量を管理することで、各々リアルタイムリリース可能と判断した。

又、混合工程及び打錠工程でのモニタリング方法及び管理方法に関する CTD への記載内容についても検討した。検討の結果、今回の事例研究における議論の結果、リアルタイムリリースを実現させるために、複数の工程にまたがって管理する提案内容となった。

工程管理試験を用いたリアルタイムリリースを実践した場合の、通常の出荷試験の設定の必要性について議論した。リアルタイムリリースをすることで出荷試験は省略されるが、新たな設備で製造する場合等の変更の評価のため、年次安定性試験を実施することを想定すると、通常の出荷試験相当の試験法を設定しておく必要

がある。何処かにこれらの試験法及び試験を実施する場合を明記しておく必要がある。検討の結果、リアルタイムリリース以外の想定される試験とその理由を管理戦略の項に記載し、該当する試験法を「P5 製剤の管理」の規格及び試験方法の一覧(表)にまとめておくことにした。

C6 管理戦略適用後のリスク評価

製造工程開発後に評価された高リスクは原薬粒子径で、中リスクは重要工程のパラメータである混合時間と打錠圧である。原薬粒子径は、設定したデザインスペース内で受け入れ管理することによって、混合時間及び打錠圧は、管理戦略としてモニタリングしながらシステムチックに管理することによって低リスクにリスク低減できたと判断した。

FMEA によるリスク評価を 3 回繰り返しながら製剤開発を進めたが、製剤開発のステップが進むにつれ、最初にリストアップした各評価項目がどのようにリスク低減していくかを視認化するのに役立つ。

CQA は、初期リスク評価の段階から特定し始め、ICH Q8 付属書 (ステップ 2) に記述されているように初期リスク評価から FMEA の評価に進むに際して、製品知識や工程理解に応じて修正を行った。本 Mock P2 のように初期リスク評価を終了した段階で、一部の工程パラメータでクリティカルなもの (CPP) を特定する場合もあるが、最終的には製造工程開発後のリスク評価 (FMEA) で CPP を特定した。

管理戦略を適用後に行うリスク評価は製剤開発の最終の評価であるが、この段階では全てのリスクに対してリスク受容したことを表明することが重要となる。なお、評価の初期においてクリティカルと判断した工程パラメータは、最終的にリスク受容できるレベルにリスクを低減したとしてもクリティカルと定義した。

D. 結論/まとめ

D1 デザインスペース

リスク評価並びに、製造パラメータの変動に対して識別能を有する試験法の設定と、それによる影響度評価、更には実験計画法を取り入れることにより、効率良く重要パラメータの抽出が可能であると考えた。PAT を適用したデザインスペースの因子は、一般的に製造スケールの影響を受け難い、あるいは軽減することが可能と思われる、スケールファクターが存在しない工程に対しては有効なツールとなり得るのではないかとと思われる。一方、スケールファクターが存在する工程に対しては、デザインスペース構築のためには生産スケールでの検証・確認が必須であり、その場合は CTD 記載上、「実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後に確立する」等の注釈をつけておくことも可能と考える。

QRM は、ICH Q8 に記述されるように製剤開発を進める上で検討項目を優先付けるために有用であるが、一方、要所で繰り返し行うリスク評価を CTD の中でデモンストレーションすることによって、審査者にとっては CTD を理解する上で有効なチャートとなりうる (図)。

D2 品質管理リアルタイム

①製品を開発し改善していく上で得られた適正な科学的知識や、QRM の適切な活用を促し充実させ、出荷試験中心の品質管理や断片的な原料や工程管理の考えではなく、出発原料から最終製品の間で効率的網羅的な品質管理体系を考えることにより、製品出荷試験と製造工程管理試験の相互補完的な品質管理体系の構築や重要な品質特性に関する十分な管理手法の確立が可能になると期待される。

②製剤を開発する際に、評価法として最新の分析技術手法を取り入れ、それらの分析手法が製造工程に関する科学的機能的理解を深めるための品質管理ツールとして利用される機会は、

より信頼性の高い品質管理手法に繋がる期待もあると考えられる。

今回の研究において上述の①と②を採り入れた新たな品質管理戦略の枠組みが明らかになってきたと考えられる。

捉えなければならぬ品質特性は、ひとつの工程だけで作り上げられるものではなく、複数の工程を経て造り込まれていく。製造工程から製品ライフサイクルまでを包含したリスク評価をしながら、リアルタイムリリースを実現させるための管理戦略を立てることが重要であると考ええる。

E 添付資料

添付資料 1 品質に関する概括資料 サクラ錠
添付資料 2 添付資料 1 の英語参考訳

F 健康危険情報

該当する情報なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
なし
2. 実用新案登録
なし

