

平成 22 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 22 年度 分担研究報告書 製剤の開発・製造情報に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れることにより規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出し、合理的な品質管理とコスト削減の道が開かれた。しかし、運用方法については殆ど示されていないので、我が国の実情も踏まえ、科学的な製品研究開発と審査のあり方を具体的に示すことが急務となった。本分担では製剤工程開発の実情を調査した上で、承認申請の事例研究を実施する。この作業を通じて、規制当局へ提出される研究開発レポートの実物モデルの作成を含め、研究開発レポート及びその評価に関するガイダンスを作成することを目的とする。

本 22 年度は ICH の研修会からの議論を参考にしながら、管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究、及びリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N) という具体的なテーマに取り組んだ。又、ICH 研修会、EDQM シンポジウム、FIP/AAPS 会議に参加し、海外における製剤開発・工程管理手法の動向調査を引き続き行った。

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成において最小限のアプローチの事例 (コモン錠 Mock CTD) 及び QbD アプローチの事例 (サクラ錠 Mock CTD) を用いて、製品ライフサイクルを製剤開発段階から商業生産段階に進め、管理戦略の具体的な考察を行なった。いずれの場合も、管理戦略は製剤開発の段階で開発され、技術移転において製剤開発部門から製造部門に引き継がれるのは「工程の適格性確認」である。管理戦略が本来の目的を果たすのは商業生産以降であり、バリデーションライフサイクルの用語を使えば「日常的工程確認」の段階である。管理戦略は、バリデーションライフサイクルと密接に関連していることから、管理戦略をいかに検証し、商業生産につなげていくかといった視点から実施すべき点を明確にし、製品ライフサイクルと管理戦略の展開という観点からの考察が必要と結論した。

近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では、分析法バリデーション、モデルトランスファーおよびメンテナンスの実施方法について研究することを目的とし、そのモデルとして NIR 法による錠剤中の主薬含量測定法を採用した。良好な検量モデル構築の見通しが得られ、検量モデル構築に際しては、含量バラツキすなわち偏析の少ない処方・製法により均一な錠剤を作製することが重要であること、および主薬濃度を目的変数に置くことにより真度の良好な検量モデルが構築できることを知見として得た。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N) に関しては、米国 PhRMA、EP からの提案を精査した。これらの提案のベースとなっている薬局方の製剤均一性試験の基準及び目的も再度精査した。リアルタイムリリースを設定できる工程理解が進んだ状況における管理戦略設定に、工程理解を前提としない薬局方の基準を一様に適用することは不適切であり、開発段階の工程理解と工程管理の能力を踏まえ製品ごとに管理戦略を決めるのが妥当と結論した。しかし、この議論は ICH のような国際的な場で議論をしていく必要がある。

研究協力者：

伊藤 雅友	第一三共（製機研）
大橋 佳奈	静岡県
岡崎 公哉	ファイザー(株)
奥村 剛弘	武田薬品工業(株)
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
齊藤 幸夫	医薬品医療機器総合機構
貞徳 奈美子	大阪府
鈴木 祥吾	医薬品医療機器総合機構
寶田 哲仁	持田製薬(株)
谷口 陽一	塩野義製薬(株)
中川原 慎也	神奈川県
新妻 亮直	福島県
松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
三ツ木 元章	医薬品医療機器総合機構
三浦 剛	ブルカーオプティクス（製機研）
百瀬 亘	アステラス（製機研）

A. 研究目的

日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れることにより規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した(参考文献1)。新しい品質保証の概念における製品開発研究(Enhanced Approach)の具体例を示し、規制当局と企業が共通の基盤に立って医薬品開発研究を評価することを可能とさせる。これら新技術の導入の際に考慮すべき要因が例示されれば、企業に対しては新技術の円滑な開発と高品質の医薬品製造が、規制当局に対してはそれらの一層の科学的な評価が可能になることが期待される。結果として、医薬品開発期間の短縮、審査期間の短縮が可能になる。

今年度は昨年度の本分担の成果及び ICH Q-IWGによる教育コースからの意見をもとに、

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究、リアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価 (LargeN) という具体的なテーマに取り組むとともに、EDQM シンポジウム、AAPS などの学会からの意見聴取を継続することとした。なお、近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究は製剤機械技術研究会の PAT 委員会の協力のもとに行った。又、EDQM からは、公表に先立ち、欧州薬局方(EP)の『含量均一性評価のための試料数と評価 (LargeN)』に関する論文の提供を受けた。

ICH-Q10 の 3 つの主要目的である「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」を行なうに当たり、製品ライフサイクルを通じた管理戦略を立案することが非常に重要である。2010 年に 3 極で実施された ICH Q-trio のワークショップにおいて、管理戦略に対して参加者から寄せられた意見や質問では、管理戦略とバッチリリースとの関連や製品ライフサイクルを通じての管理戦略の展開をはじめとして、管理戦略の具体的な運用方法が興味の対象となり、これを踏まえて ICH Q-IWG では、これらに焦点を当てた Points to Consider を協議中である。これらの状況から、本研究においては、管理戦略の具体的な方法論を、事例を用いて考察することが重要な意義となるため検討を行なった。

B. 研究方法

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成においては過去の厚生労働科学研究班の活動において、最小限のアプローチの事例(コモン錠Mock CTD、参考文献2)及びQbDアプローチの事例(サクラ錠Mock CTD、参考文献3)が作成されたこともあり、本研究については、これらの事例を用いて、

製品ライフサイクルを製剤開発段階から商業生産段階に進め、管理戦略の具体的な考察を行なった。

近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では、分析法バリデーション、モデルトランスファーおよびメンテナンスの実施方法について研究することを目的とし、そのモデルとして NIR 法による錠剤中の主薬含量測定法を採用した。

処方としては、造粒乳糖：コーンスターチ＝7：3 から成る標準処方を採用した。また、主薬としては NIR 領域に特徴的な吸収ピークを有するアセトアミノフェンを用い、その分量および比率は第 15 改正日本薬局方における含量均一性試験の適用範囲内で設定した。

製法として直打法を採用し、変動因子を精査した上で頑健な検量モデルを構築する方針とした。アセトアミノフェン、造粒乳糖、結晶セルロースおよびコーンスターチを混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを添加して混合することで打錠用混合末を得た。この打錠用混合末をロータリー打錠機に投入し、定量供給式攪拌フィーダーにより臼中に充填し、上下杵（φ8.0 mm、2 段 R）により圧縮成形することで錠剤を得た。

実験計画はリスクベースで NIR スペクトルの変動因子を精査しパラメータを設定した。またこれらの各パラメータについて発生しうる変動幅を考慮し、実験計画の幅を設定した。上述を考慮し、5 因子 3 水準最少実験計画（23 実験）を構築した。

NIR 測定には実験計画の各実験あたり 5 錠について、オートサンプラーを装着したブルカー・オプティクス社製フーリエ変換型近赤外分光分析計 MPA（以下、FT-NIR 装置）を使用して拡散透過法により測定した。なお、分解能は 8 cm^{-1} 、積算回数は 64 回とした。

HPLC 測定には NIR 測定した各錠剤につき、

高速液体クロマトグラフ法（以下、HPLC 法）により主薬含量を測定した。なお、本試験法は分析法バリデーションを実施済みである。

検量モデル構築には、説明変数として NIR スペクトル、目的変数として主薬含量を使用し、解析法として部分最小二乗回帰分析（以下、PLS）によりキャリブレーションを実施した。なお、クロスバリデーションにより検定を実施した。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N)

Process Analytical Technology(PAT)を用いたリアルタイムリリース試験では、多量のサンプルにより大量のデータをリアルタイムで生成することができ、その結果、工程管理および工程能力を向上させることが可能になる。一方、このようなシステムでは、ロットからランダムにサンプリングを行う従来のロット出荷試験の方法及び許容基準が妥当であるのかと言う疑問がある。

ICH で調和された日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方の製剤均一性（UDU: Uniformity of Dosage Units）の薬局方収載規格は、サンプルサイズとして 1 段階目 10、2 段階目 30 投与単位を基本とした 2 段階試験である。適否の判定は、含量の平均と標準偏差から判定値を計算し、判定値が限度を超えない場合を適合とする計量試験と、限度値を外れる投与単位の数で判定する計数試験の組合せとなっている。多数のサンプル数 (Large N) を採用する PAT において、薬局方の計数試験を文字通りそのまま採用すると、表示量から 25% を超える偏差を示した投与単位が 1 個でもあると不適とされることになる。サンプルサイズの大きい PAT では 1 回の試験でこの外れ値を示す言わば不良品が出現する確率は、サンプルサイズが大きくなるほど無視できない頻度となっていく。この問題に対し、米国 PhRMA および欧州 EP がそれぞれ解決策となる判定基準を提案した。

この提案法について比較を行い、それぞれの理論的背景、抜取試験としての性質、長所および短所について検討し、適用可能な判定基準について検討した。

国際会議・学会からの意見聴取の際には、何らかの発表を行い本研究班からのデータ・意見の発信に務めた。

C. 研究結果

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

1. 管理戦略

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、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」と、医薬品品質システムガイドラインにより定義される。また、製剤開発ガイドライン補遺(Q8R(2) part II)の記載から、P.2に管理戦略を記述する際には、工程内管理や原材料、中間体/中間製品、容器・施栓系、製剤の管理が最終製品の品質にどのように寄与するかその妥当性を述べるのがポイントとなる。

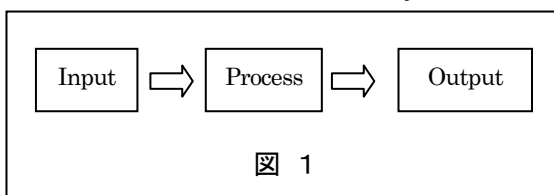


図 1

製造プロセス（製造工程と関連する品質管理を総称する）は図1のように表現される。Inputには、投入される原材料の物質特性が関わり、製造工程ではパラメータが関わる。製剤開発ガイドラインでは、この物質特性と工程パラメータを総称して工程の入力変数と定義するが、図で表すInputとProcessをコントロールすることによって、Outputで定義する品質を恒常的

に保つということが管理の目的となる。管理戦略は、複雑に関わるこれらの要因を包括的に特定する重要な位置づけにある。

また、平成22年9月7日に発出された”「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集について”（以下、Q&A）に明記されているように、管理戦略は最小限/QbDそれぞれのアプローチに関わらず必要であるとされている。

図2（本文後に図示）に、QbDアプローチに基づいて製造工程を設計する際の一つの手順を示す。この手順は、「工程の理解」、「管理戦略の構築」、「継続的改善」という3段階に、大きく分けられる。「工程の理解」は、適切な品質・機能を有する製品を製造できるデザインスペースを構築する段階である。また、「管理戦略の構築」は、構築されたデザインスペースに基づいた工程管理の手法や管理変更の方針を設定し、CTDへの記載内容を決定する段階である。さらに、製品の承認・上市後も、「継続的改善」において、工程モニタリングを通して、実生産工程の継続的改善を行い、再び、「工程の理解」にフィードバックし、製品のライフサイクルを通して、デザインスペースをメンテナンス（検証、拡大等）することとなる。

2. コモン錠及びサクラ錠の管理戦略

表1(本文後に記載)に、コモン錠及びサクラ錠それぞれの商業生産における管理戦略をCQAの切り口から比較しながらまとめた。

コモン錠 Mock CTDでは、製品のCQA（溶出性、製剤均一性、分解生成物、安定性）に対して、パラメータ・品質特性相関表等による工程理解に基づいて、中間体のCQA及びそれらに影響する重要プロセスパラメータ（CPP）で管理する戦略を構築した。製品のCQA、中間体CQA及びCPPの関係を図3（本文後に図示）

に示す。

商業生産における管理戦略として、バッチリリースにおいては、製品の規格試験 (CQA)、また工程管理として中間体のCQAおよびCPPの管理を行い、さらに年次証査においてこれらのトレンド解析を行い、管理戦略の妥当性を検証し、次の製造に反映する (変更管理) のが一般的な戦略である。規格外や逸脱が発生した場合には、その都度すみやかに CAPA(是正予防措置)が実施され、管理戦略の見直しがかげられることになる。一方、商業生産における製造バッチ数が増え、ある程度まとまった量のデータでトレンド解析を行うと、管理戦略を設定した当初は見えていなかった傾向や相関、特にリスクが低いと判断していた重要工程以外の工程管理値やパラメータ、あるいは原料特性との相関が見えてくる可能性がある。これがまさにライフサイクルにおける工程理解の促進である。

想定される傾向から、品質リスクマネジメントの観点あるいは生産性向上の観点から改善が必要であると判断される場合は、あらためて QbD 的な実験検討が追加で発生する可能性もある。1 年分の結果をまとめて評価するような年次証査システムではタイムリーな対応ができないかもしれない。本来、リアルタイムで情報が更新され、過去実績と比較し、トレンド変化の有無が常に「見える化」されているのが理想的な現場の状態であり、この判断は製品ごとにその特性に応じてリスクベースで判断されるべきである。

一方、サクラ錠 Mock CTD は、溶出性・製剤均一性 (含量均一性)・定量の各 CQA に対して管理戦略を設定している点はコモン錠と変わらないが、コンセプトとして RTR をベースとしている点が特徴である。この場合のポイントは、ICH Q&A にあるように、工程上問題を生じた場合の対応等を想定して、最終製品試験の規格と試験方法を同時に開発していることで、どの

ような場合に RTRT が成立するか、また成立しなかった場合にどのように最終製品試験と連動させるかといった関連を、ディシジョンツリーを用いて明確にしていることである。ディシジョンツリーの一例 (溶出性のケース) を引用して、図 4 (本文後に図示) に示す。

予測モデルの計算に用いたインプット変数や予測値のトレンド解析結果を検証し、その結果をふまえて RTRT を含めた管理戦略の妥当性を検証することが必要である。

通常、ロットは予測モデル計算値でリリースされるため規格試験を実施しないが、経時試験では予測モデルが適用できないため、規格試験による測定が必要となる。ここで得られるイニシャル実測値は予測モデル計算値 (RTRT) と比較できる機会が得られ、予測モデルの妥当性を検証することができる。

IT 化されたモニタリングデータは、バッチリリースに必要な予測モデルの計算だけではなく、過去実績との比較による同時的なトレンド解析を可能にする機会を与える。そのようなトレンド解析からのフィードバックは、RTRT 実施のディシジョンツリーにおけるリスク評価として有用であり、製造異常の予兆を察知し、タイムリーなアクションを可能とするものである。

近赤外吸収スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では、研究初期の段階で良好な検量モデルを引く事が出来ない結果が生じた。この結果を解析することにより、以下に述べる知見が得られた。

研究を開始した時点では、結晶セルロースおよびコーンスターチ処方量の変動幅を $\pm 30\%$ と設定し、単発打錠機を使用した少量実験であった。しかし、この実験系では打錠用混合末の流動不良や杵へのスティッキング等が発生し、含量バラツキや錠剤表面荒れが確認された。また、得られた錠剤を使用して検量モデルを構築したところ、ターゲット主薬含量 (100.0% label

claim) に対してキャリブレーション時の推定標準誤差 (以下、RMSEE) は 4.8%、クロスバリデーション標準誤差 (以下、RMSECV) は 5.4% であり、十分な真度が得られなかった。

この結果を受けて種々の調査・検討を実施したところ、コーンスターチ処方量の変動が含量バラツキに影響していることが判明し、本処方では、添加剤処方量を±30%まで変動させると打錠性が著しく損なわれることが明らかとなった。一方では、単発打錠機からロータリー打錠に変更することにより、含量バラツキおよびスティッキング傾向が軽減することが確認された。以上の結果から、結晶セルロースおよびコーンスターチ処方量の変動幅を±10%に縮小し、またロータリー打錠機を使用して錠剤を作製することとした。検量モデルの堅牢性を考えれば、処方量を変動させる事は重要であるが、極端に変動させ過ぎることで、望んでいるキャリブレーション用サンプルが得られない場合もある。

処方変動幅を変更した 23 実験の内、これまでの経験から含量バラツキが生じると想定された 7 実験について先行実施することとした。また、NIR 測定の観点から妥当な解析方法であることを確認するために、HPLC 測定を実施する前に、仕込量理論値を目的変数に置いて検量モデルの構築を試みた。その結果、RMSEE が 2.2%、RMSECV が 5.2% と改善したことより、検討の方向性が正しいことが確認された。

一方で、NIR 法の原理を考慮した時、錠剤は密なる光散乱吸収体とみなされ、入射光はほぼ散乱光となって錠剤中を侵入する。また、錠剤内部での散乱光の減衰は Kubelka-Munk の関係式で表される。この関係式では吸光係数と散乱係数が考慮されるが、吸光係数の変動範囲が比較的狭くかつ散乱係数を一定とみなせる場合、吸光係数と吸光度との間に直線関係が成り立つ。また、NIR 法は吸光度法的一种であることから、Lambert-Beer 則により吸光係数が一定の場合

に吸光度は光路長と試料濃度に比例するといえる。入射光は錠剤中で散乱するため光路長について厳密に議論することはできないが、原理上、吸光度から測定対象物の濃度を推定することが可能と考えられ、すなわち主薬濃度 (w/w %) を目的変数に置くことでより良好な真度が得られると想定された。これらのことより、錠剤中の主薬濃度を目的変数に置き、同様の手法により検量モデルを構築した。その結果、ターゲット主薬濃度 (10.00 w/w %) に対して RMSEE は 0.16%、RMSECV は 0.31% となり、主薬含量を目的変数に置いた場合と比較して真度が改善された。なお、本検量モデルが算出するのは主薬濃度となり、品質特性として主薬含量を算出し、例えば RTRT に利用するためには、錠剤質量の測定が必要となる。

これらの結果、良好な検量モデル構築の見通しが得られた。検量モデル構築に際しては、含量バラツキすなわち偏析の少ない処方・製法により均一な錠剤を作製することが重要であること、および主薬濃度を目的変数に置くことにより真度の良好な検量モデルが構築できることを新たな知見として得た。(添付資料 1)。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N)

米国 PhRMA の提案法

PhRMA CMC SET は、PAT の適用によりサンプル数が増加した場合の判定基準の設定に関して ICH 試験法 (薬局方収載規格) の代替法、「Large-N」法 (参考文献 4) を提案した。この方法は表示量の 85~115% の範囲外の投与単位数を測定し、その数が規定の限度値から外れれば、ロットを不合格とするという、ノンパラメトリックな 1 段階試験法である。この方法では ICH 調和案で規定している表示量から 25% を超える偏差を示す製品の割合を規定できないが、PhRMA CMC SET は正規分布を仮定すれば 1 段階試験のみで管理可能であると述べてい

る。その後、『PAT を用いた場合は、UDU の基準より厳しい基準採用すべき』とする規制当局との議論を通じ、ICH 試験法よりも厳しい OC 曲線に相当する計数試験を取り入れた「Large-N」法の変法（ノンパラメトリックな 1 段階試験、参考文献 4）を提案した。（添付資料 2、3、4）

欧州 EP の提案法

EP は正規分布を仮定することを問題視し、ICH 調和案の製剤均一性試験法の代替法として、大きなサンプルサイズに見合った判定係数を用いた計量試験と、表示量±25.0%を超える outlier の個数を規定する計数試験を組み合わせた方法（参考文献 6、添付資料 5）を提案した（Option I）。表示量±25.0%を超える outlier の個数を規定する計数試験に関しては、この試験の合格率 50%に相当するロットの品質が、2.3%の outlier を含むロットであることから（図 5）、臨床における有効性、安全性を考えると ICH 調和案の計数規格は緩すぎるとして、より

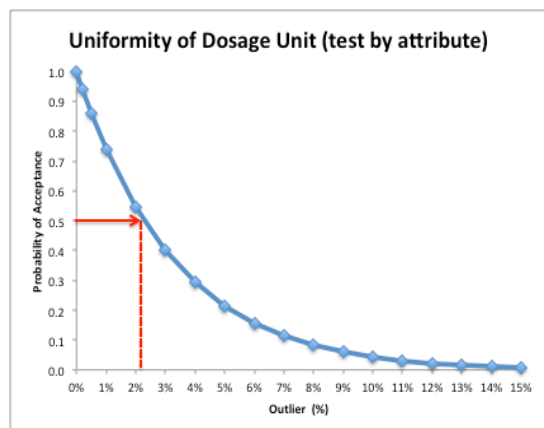


図 5 OC curve of test by attribute for Uniformity of Dosage Units.

厳しい規格を採用した。又、PhRMA CMC SET の「Large-N」法と Option I の計数試験を組み合わせた Option II も示している。

PhRMA 案と EP 案で大きく異なる点は、EP 案においては正規分布を仮定すべきでないという立場をとり、25%を超える偏差を示す製品の割合を 2 段階目として計数試験を設定している点

である。ただ、正規分布する場合においては、PhRMA の「Large-N」法の変法の方が EP 案よりも厳しい基準となる。

公定法における試験規格の特性

薬局方の製剤均一性試験法の場合、試験は計量試験と計数試験の両方で行われる。計量試験はパラメトリックな方法で、正規分布を仮定している。しかし、薬局方の製剤均一性試験法の 1 回目、2 回目のサンプルサイズはそれぞれ 10 個と 30 個であり、その母集団が正規分布するか否かをサンプルだけから判定することは困難である。従って、万が一正規分布しない場合を想定して、サンプル中に含量が極端に外れた不良な製剤が混入した場合にその製品を棄却できるよう、計数規格を設定している。

規格値の設定に際しては、担保可能な品質の限度（許容限度）と、現実的に対応可能な試験の厳しさとの兼ね合いで決められる。試験は厳しいほど担保できる品質はよくなるが、厳しすぎると実際の製品が適合しなかったり、コストが異常に高くなったりする。サンプルサイズについても同様であり、精度良い試験を行うのに十分な個数を用いると、出荷試験としては負担が大きすぎるため、実現可能な個数にサンプルサイズを減らし、その代わりに規格を厳しく設定したり、2 段階試験を採用したりして、消費者危険が大きくなりすぎないように工夫が行われる。

PAT に薬局方の規格を適用する場合の留意点

JIS や ISO などに規定されている抜取試験の判定基準は、試験対象の母集団のパラメータが既知の場合と未知の場合に大きく分けられている。薬局方は未知、PAT は既知の試験と言える。この他両者には下記の表にまとめられるような違いがある。

項目	薬局方	PAT
サンプルサイズ	小さい	大きい
母集団の分布	未知	既知または推定可
医薬品の特徴 (治療域、製剤特性)	反映されない	反映される

PAT で出荷試験を行う場合は、薬局方の試験と異

なり、当該の母集団を推定することが容易である。例えば、正規分布するかどうかもまた母集団の期待値はどこかなど、薬局方に比べ情報量が圧倒的に多い。PAT の場合にはサンプルサイズが限られている薬局方の試験規格をそのまま準用するよりも、母集団の特性に応じた試験規格を、薬局方の許容品質を保持しながら規定することが望ましい。

薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である。試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは消費者危険に相当する品質レベルである。すなわちこのレベルより悪い製品は、まず出荷されないと考えられる。これに対し、PAT の場合は生産者危険がより重要になる。すなわち市場に出回った製品が、収去試験等で不適となり、回収されるような危険を低くする必要があるのである。もし、回収のリスクを1%以下にしようとする場合は、±25.0%を超える不良品率を0.03%以下にする必要がある。この不良品率は含量平均100.0%、標準偏差6.9%のロットに相当する。

海外における製剤開発・工程管理手法の動向調査：

11月にニューオーリンズで開催されたFIP PSWC/AAPS 2010等の国際学会に参加し、近赤外分光法(NIR)等のProcess Analytical Technology(PAT)を用いた製剤開発や工程管理、特に最終試験に代替される品質管理手法であるRTRTへのPATの適用について情報収集を行った。

NIRは現在、RTRTへの実用化が最も進んでいる技術であるが、NIRによる測定が不可能な化合物もあり、また多変量解析を用いることから解析が難しい等、問題点も多い。そのため欧米の製薬企業は、透過型ラマン、蛍光センサー等新たなPAT技術の開発を積極的に行っていた。また、環境保護の観点から有機溶媒使用量の削減を念頭に置いたIn-line GC-MSによる工程中

の有機溶媒量のコントロール、有機溶媒を用いるHPLCによる最終試験から溶媒を用いないNIRなどの分光光学系試験若しくはRTRTへの転換など、PATの活用及びRTRの採用の検討を提案していた。将来的にはContinuous Manufacturing ProcessとRTRの導入により、場所、時間、原料等の資源の節約を図ることが主流になるのではとの議論が行われた。これらの技術の組合せは製剤開発が明確かつ迅速に行われるようになるという利点もあり、また開発時のスケールアップ問題の解消にも繋がるため、米国FDAもこのような革新技術の導入への取り組みに対して支持を表明していた。

ICHの教育コース

(欧州) エストニアのタリン、(米国) ワシントン(日本) 東京の順でICH主催の研修会がそれぞれ3日行われた。ICHメンバーが観察した質問・議論の程度はあまり高く無いものの、参加者からのコースに対する評価は非常に高いものであった。これは参加者の理解度は高くないものの、ICHからのメッセージには対しては高い興味が寄せられているものと考えられ、引き続きの実践導入の努力が必要と思われる。管理戦略に対して参加者から寄せられた意見や質問では、管理戦略とバッチリリースとの関連や製品ライフサイクルを通じての管理戦略の展開をはじめとして、管理戦略の具体的な運用方法が興味の対象となり、これを踏まえてICH Q-IWGでは、これらに焦点を当てたPoints to Considerを協議中である。

EDQMのシンポジウム(プラハ、10月)において、欧州の審査官がICHQ8、Q9、Q10教育資料を概観する講演を行った。又、ICHQ8、Q9、Q10導入に際しての薬局方の役割について議論されたが、新規技術に基づく試験法の収載が議論の中心であり、例えば、工程理解の程度に応じた管理戦略をどのように薬局方に取り込むべきかという議論は見受けられなか

った。

D. 考察

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

最小限/QbD いずれのアプローチにおいても、個々の品目ごとに管理戦略が開発されるのは製品ライフサイクルの製剤開発の段階（バリデーションライフサイクルの「工程デザイン」）である。そして、技術移転において製剤開発部門から製造部門に引き継がれるのは「工程の適格性確認」で、そこで開発された管理戦略が意図したとおりに稼働することを検証することとなる。

管理戦略が本来の目的を果たすのは商業生産以降であり、バリデーションライフサイクルの「日常的工程確認」の段階である。

管理戦略は、このバリデーションライフサイクルと関連している。従って、本研究の次のステップとして、開発された管理戦略をいかに検証し、商業生産につなげていくかといった視点から実施すべき点を明確にし、製品ライフサイクルと管理戦略の展開という観点から考察していくことが重要である。

近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では、今回得られた知見結果より、検討の方向性ならびに解析方法の妥当性が確認されたことから、今後、残りの実験を実施しHPLC測定結果も併せることにより、最終的な検量モデルを構築する予定である。

今回の実験系では主薬濃度を目的変数に置くことで良好な検量モデルが構築できたが、主薬含量を目的変数に置いて検量モデルを構築できる場合もあると考えられる。この場合、品質特性に直結する主薬含量を直接的に測定できることから、RTRTの実施に際してシンプルな工程管理とすることができる。したがって、このような点を考慮に入れた検討および各目的にあった検量モデルの採用判断が必要である。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N)

PAT を用いたリアルタイムリリースを設定できる工程理解が進んだ状況においては、含量の正規分布をするか否かの解析は開発段階では十分可能であろうし、又、毎回の製造工程管理においてもサンプル数が60以上あれば実行可能であろう。

工程理解に基づき管理戦略を設定すべきであるという原則に沿って含量均一性評価の管理も設定されるべきである。例えば、開発段階において含量が正規分布しないことが明らかで改善が困難な製品、あるいは正規分布を外れる可能性がある製品については、PAT を用いた場合においても、正規性に関する検出性（正規性の検定、計数試験など）を持った管理戦略を設定すべきである。又、開発段階で正規性が示された製品に対しては、正規性に関する検出性を持った管理戦略を立てる必要性は低いものの、サンプル数が多い場合には正規性の検定に必要なデータはいつも存在することを認識し、個別の製品・製造プロセスのリスクに基づいて管理戦略を設定すべきである。

又、PhRMAのmodified提案に言及されている基準の厳しさをどこまで求めるかは、よりどころとなる基準が無い故に、大変議論の分かれるところであり、コンセンサスによって結論を出さざるを得ないように思われる。

本課題はサンプル数が多い場合に基準をどうするかという設問から出発したものの、工程理解の内容・程度を考慮し、製品および工程に応じた管理戦略の一部として設定すべきものと思われる。工程理解を想定しないで設定された薬局方の基準、あるいはその延長の基準をそのまま様に適用することは不適切であるように考える。

E. 結論

プロセスバリデーションに関しては米国 FDA が新しいガイドを発行し、State of Control をライフサイクルに渡り保つことの重要性を強調している。ICHQ-IWGにおいても、ライフサイクルにおけるプロセスバリデーションの重要性は合意が出来てはいるものの、各文書の記述が断片的であるため、一部に混乱が生じている印象がある。これに対しては、管理戦略とバリデーションの関連を検証が明確化の一助になることが期待される。

近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では錠剤中の主薬含量測定法における検量モデルの構築を目的に研究を実施してきた。その結果、良好な検量モデル構築の見通しが得られ、検量モデル構築に際しては、含量バラツキすなわち偏析の少ない処方・製法により均一な錠剤を作製することが重要であること、および主薬濃度を目的変数に置くことにより真度の良好な検量モデルが構築できることを知見として得た。来年度は引き続き検量モデル構築の検討を進め、分析法バリデーション、モデルトランスファーおよびメンテナンスの実施方法、さらには NIR 法の申請書への記載方法ならびに変更管理についての指針検討を実施する予定である。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N) においては開発段階の工程理解と工程管理の能力を踏まえ製品ごとに管理戦略を決めるのが妥当と考察したが、この議論は ICH のような国際的な場で議論をする必要がある。

添付資料

1. 伊藤雅友 PAT 活用によるリアルタイムリリース実現への戦略、第 11 回製剤機械技術シンポジウム発表資料 (2010 年 11 月 26 日 東京)

2. “Large-N”法: サンプル数が多い場合の含量均一性試験の許容基準
3. 米国 PhRMA の「Large-N」法
4. 米国 PhRMA の「Large-N」法の変法
5. 欧州薬局方(EP)の製剤均一性追加案
6. T. Koide AAPS 発表資料
7. Y. Hiyama EDQM 発表資料

参考文献

1. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 日米欧医薬品規制調和国際会議
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
2. 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金「原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究 —Minimal approach としての原薬・製剤開発研究のあり方に関して—」
3. 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金「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 —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—」
4. Sandell, D.; Vukovinsky, K; Diener, M.; Hofer, J.; Pazdan, J.; Timmermans, J. Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes. *Drug Information Journal* 2006, 40, 337-344
5. PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. 2009.
6. Holte, O.; Horvat, M; the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes.

Pharmaeuropa 2011, 23, 286-293.

研究成果発表

誌上発表

1. 檜山行雄、医薬品の品質と ICH、製剤機械
技術ハンドブック第2版、869-888(2010)
2. Yukio Hiyama, International
Harmonization and Scientific Development of
Quality Practices, Proceedings of EDQM
International Conference on Quality of
Medicines in a Globalized World(Prague,
Czech Republic, October 2010), 15-17

口頭発表

1. Tatsuo Koide, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama,
Study on influence of particle sizes of
ingredients on pharmaceutical manufacturing
process control using NIR(Near Infrared) and
its chemical imaging techniques, FIP/AAPS
Congress, New Orleans, November 2010
2. 檜山 行雄, ICH Q8、Q9、Q10 の実
践導入について, 大阪医薬品協会技術研究会
講演、大阪、平成23年1月