平成 23 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 23 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　客員研究員　檜山　行雄

日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れることにより規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出し、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。

ICHQ8-10 実施作業部会（Q-IWG）では本研究班の実物モデルを基にした研修資料に採用されることとなり、21 年度はその作成に参画した。継続して Q-IWG 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、近赤外吸収スペクトル測定法(NIR)の製剤工程管理への適用事例研究、及びリアルタイムリリース試験（Real Time Release Testing: RTRT）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。

本年度は多数のサンプル数による含量均一性試験につき，推奨されるべき判定基準について既に国外で公表されている案、米国製品品質研究所（PQRI）主催のワークショップにおける議論の要点を調査・精査すると共に、統計学的な手法により、試験法の妥当性について検討した。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あるものの、従来法の試験規格との間に、生産者危険の観点で、ある程度の整合性が必要であると結論した。

NIR の製剤工程管理への適用事例研究では、実際の実験により得られた知見を基に、各極薬局方およびガイドラインなどを参考に、NIR メソッドの構築、分析法バリデーション、メソッドトランスファーおよびメソッドメンテナンスの実施方法を具体的に検討した。

RTRT を採用する場合の試験方法について，承認申請書（AF : Application Form）への記載方法について事例研究を行った。AF への記載内容を CTD（M2/QOS 及び M3）あるいは製品作業手順書（SOP）の記載内容と比較しながら検討し，特に「システム適合性」,「キャリブレーション」,「バリデーション」及び「再バリデーション」の AF への記載内容について種々の議論を行い、次年度の研究班においても継続して検討することとした。

管理戦略のライフサイクルにおける課題検討においては、商業生産段階における品質面およびビジネス面での継続的改善を促すためには、上市後に想定される変更（サイト、スケール、設備など）について、具体的なケースを想定して対処法（管理戦略）を考案し、一連の知識を含めて工場へ移転することが有効であることを事例をあげて示した。技術移転及び承認後の変更管理において、中間品の CQA にフォーカスした管理戦略の必要性を提案し、継続的改善を促進するための薬事規制のあり方について議論した。

これらの研究班による検討内容は、国際調和された考え方の国内への具体的な導入だけでなく、Q-IWG の Points to Consider（PtC）作成の議論に反映され、国際調和に直接貢献できたと考えられる。

研究協力者：

伊藤　雅友	第一三共（製機学会）
上田　博文	医薬品医療機器総合機構
大橋　佳奈	静岡県
岡崎　公哉	ファイザー
奥村　剛宏	武田薬品工業
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
貞德　奈美子	大阪府
鈴木　祥吾	医薬品医療機器総合機構
高木　和則	医薬品医療機器総合機構
寶田　哲仁	持田製薬
谷口　陽一	塩野義製薬
新妻　亮直	福島県
原　賢太郎	医薬品医療機器総合機構
日比　加寿重	アストラゼネカ
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	ﾌﾞﾙｶｰｵﾌﾟﾃｨｸｽ（製機学会）
百瀬　亘	ｱｽﾃﾗｽ製薬（製機学会）

A．研究目的

日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れることにより規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した（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 ICHQ8-10 実施作業部会（Q-IWG）の検討状況を参考にしながら、管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、近赤外吸収スペクトル測定法（NIR）の製剤工程管理への適用事例研究、リアルタイムリリース試験（RTRT）における含量均一性評価のための試料数と評価（Large-N）、RTRT 適用時の承認申請書（AF ：Application Form）の記載内容，という具体的なテーマに取り組む。

リアルタイムリリース試験（RTRT：Real Time Release Testing）を採用し、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れば，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含量均一性試験を行う際には，限られたサンプルをロットからランダムにサンプリングすることを前提とする、薬局方に規定されるような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。RTRT において適用される Large-N における UDU（Uniformity of Dosage Unit、製剤均一性）試験につき，既に国外で公表されている判定基準案を調査すると共に、推奨されるべき判定基準について検討することを目的とした。

近赤外吸収スペクトル測定法（以下 NIR）の製剤工程管理への適用事例研究では、多変量検量モデル/モデルフリー計算式（以下 NIR メソッド）の開発・検証から実適用に至るまでの、ライフサイクルに亘る課題の認識や効果的な運用方法について研究することを目的とした。事例として検量モデルおよびモデルフリーな適合性判定計算式を用い、製剤開発と連動した NIR メソッドの構築と分析法バリデーション、生産工場への技術移転における NIR メソッドのト

ランスファー、ならびに継続的なNIRメソッドのメンテナンスの実施方法を提案し、NIRメソッドのライフサイクルに亘る性能保証の手法を検討した。

AFの記載事項は承認後の製剤の品質を恒常的に保証するための企業側のコミットメントとして極めて重要と判断される。RTRT適用時のAFの記載内容をCTD（M2/QOS及びM3）あるいは製品作業手順書（SOP）の記載内容と比較しながら検討し，特に製造時の打錠工程中の錠剤の製剤均一性をNIRにより測定し，多数のサンプル数による判定基準を採用した場合の試験方法につき，最終的にMock作成を目的として事例研究を行った。

管理戦略は製品実現を達成するために重要な要素であり、ICH Q-IWGでも活発に議論されている。製品ライフサイクルにおいて管理戦略の展開をどのように取り扱うべきか、特に、承認後の継続的改善を促すための管理戦略に関わる課題を検討することを目的とした。

B．研究方法

RTRT における含量均一性評価のための試料数と評価（Large-N）では、現行のUDU試験規格、すなわち通常のサンプルサイズの含量均一性試験の判定基準と、これまでPhRMA（参考文献２、３）やEP（参考文献４）から提案されてきたRTRT用の判定基準を比較するため、検査特性（OC）曲線を作成し、それぞれの試験規格の品質保証性能について比較検討した。また、国内外でのLarge-N規格についての動向を調査するため、関連する会議、ワークショップに参加し知見を得ることに努めた。

近赤外吸収スペクトル測定法の製剤工程管理への適用事例研究では、検量モデルを用いた事例として錠剤中の主薬含量測定法、およびモデルフリーな適合性判定計算式を用いた事例として混合均一性のモニタリング法を採用した。これらのNIRメソッドを実際の実験を通じて構築し、実験により得られた知見を基に、各極薬局方（参考文献5，6，7）ならびにガイドライン（参考文献8，9）を参考にすることで、NIRメソッドの構築、分析法バリデーション、NIRメソッドトランスファーおよびNIRメソッドメンテナンスの実施方法を検討した。

NIRによるRTRTのAF記載内容の検討では、打錠工程中の個々錠剤の薬物含量をNIRにより測定し，Large-Nによる製剤均一性判定基準を採用する場合の試験方法につき，AFへの記載内容をCTDあるいはSOPの記載内容と比較しながら検討した。特に「システム適合性」，「キャリブレーション」，「バリデーション」及び「再バリデーション」のAFへの記載内容について，種々の具体的な事例を用いて行政側及び企業側からの視点に基づき考察を行った。なお，具体的な事例としてはサクラ錠AF Mock及び製剤機械技術学会PAT委員会の作成した記載例を用いた。また，行政側と企業側の議論の中から作成された簡潔記載モデルについても議論された。

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成では、管理戦略の構築、検証と製品ライフサイクルとの関係について明らかにした（図1）。更に製品ライフサイクルを通じた管理戦略の課題を抽出し、具体的な考察を行なった。

国際会議・学会の際には、何らかの発表を行い本研究班からのデータ・意見の発信、およびフィードバックの収集に務めた。

C．研究結果

RTRT における含量均一性評価のための試料数と評価（Large-N）

1. PQRI ワークショップにおける議論

昨年 9 月 12 日から 13 日にかけて行われた、米国製品品質研究所（PQRI）主催、米国食品医薬品局（FDA）、米国薬学会（AAPS）共催の「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」において、PAT および RTRT における含量均一性試験のありかたについて集中的に議論された。（添付資料 1、2）議論の要点は以下のようなものであった。

- 現行の UDU 試験の国際調和規格において、RTRT への適用の際もっとも問題になるのは ZTC（Zero Tolerance Criteria）すなわち、表示量から 25%を超える偏差を持つ製剤（outlier）はゼロでなければならないという基準である。含量の分布が正規性を示す場合、サンプルサイズが大きくなれば、試験サンプル中にある一定の割合で outlier が出現することは避けられないため、ゼロではない判定基準（outlier の許容個数：c2）が必要である。ただし、現時点ではこの判定基準については議論が継続している段階である。
- 正規性の検定について、製造ロットは、基本的には正規分布していることが求められるが、「正規分布」はあくまでも統計手法のためのツールであり、本来の目的、すなわちロットの品質を正しく見積もることが最終目的であることを忘れてはいけない。（含量のばらつきが小さい場合には、検定を行うと正規性から外れやすくなるが、真の目的は outlier の存在比率を見積もることであり、含量のばらつきが小さいことは、望ましいロットの特質であり、このロットに対し正規性の検定を行うことは意味がない。）
- 出荷後の管理に関し、出荷時には Large-N の判定基準で試験を行っても、市販後の収去試験等では通常のサンプルサイズを用いた試験が適用される。ある品質のロットの合格率を見積もる際には、Large-N に加え通常のサンプルサイズを用いた試験についての合格率を加味しないと、市販後に不適となるリスクを見誤ることになる。
- 後発品について、RTRT で承認された先発品に対し、後発品がどのように試験規格を設定するかは今後の課題である。

これ以外にも活発に多くの議論がなされた。これらの議論の要約は添付資料 L3 を参照。

2. OC 曲線による判定基準の比較検討

ICH で調和された日本薬局方，米国薬局方，欧州薬局方の UDU 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 段階試験であり、現在 JP16 の一般試験法に「6.02 製剤均一性試験法」として収載されている。適否の判定は、含量の平均と標準偏差から判定値（$AV = |M - \bar{X}| + ks$）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。

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。OC 曲線におけるこれらの関係を、図２に模式図として示した。

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、合格率が 10ー5%以下の品質レベルである。すなわちこのレベルより悪い製品が出荷される可能性は低いと考えられる。これに対し、PAT の場合は生産者危険がより重要になる。この生産者危険レベル、すなわち合格率が 99ー95%以上の品質レベルより良い製品を生産していれば、出荷時に不適になる可能性は低くなる。

PhRMA が最初に提案した計数試験である Large-N 法とその改正案である Modified Large-N 法の判定基準を表１に、OC 曲線を図３に示した。現行の JP16 （点線）の OC 曲線と比較してみると、Large-N 法では消費者危険レベルで JP16 試験と一致するようになっているが、Modified Large-N 法では生産者危険レベルで、より JP16 と一致度が高いように見受けられる。単純に試験をより厳しくしたとも受け取れるが、出荷後の管理を考えると、生産者危険レベルを一致させることは市販後の不適合リスクを低くすることにつながるため重要であると言える。

また、EP が提案した PAT に適した UDU 判定基準を表 2 に示した。EP の Option1 は JP16 の UDU 試験と同じ計量試験（判定計数 k を用いる）と計数試験（c1 基準）の組合せであり、Option2 は限度値の異なる２種の計数試験（c1 基準および c2 基準）の組合せである。これら２つのオプションの OC 曲線（図４）を比較すると Option1 は消費者危険レベルで JP16 試験と一致するが、Option2 では合格率 50%の品質レベルで、より JP16 と一致度が高いように見受けられる。この合格率 50%の品質レベルは試験の厳しさを代表する「Specification Dependent Area」と考えられるが、EP の Option1、2 はいずれも生産者危険で従来法の JP16 より高いリスクが予想されるため、出荷後の管理の面からは問題があると考えられる。

近赤外吸収スペクトル測定法の製剤工程管理への適用事例研究

1. NIR メソッドのライフサイクル

NIR メソッドを製剤工程管理（工程確認あるいは製品出荷）に適応するには、検量モデルの構築を製剤開発のどのステージで行うのか、また構築後の NIR メソッドのライフサイクルを社内でどのように手順化して運用していくのかが課題となる。NIR メソッドのライフサイクルは大きく分けて、以下の 6 つのステージ（a: Method Calibration, b: Method Validation, c: Method Transfer, d: Method Qualification, e: Method Confirmation, f: Method Maintenance） より構成されると考えた。

a) 研究用 NIR 装置を用い、ラボスケール検討、パイロットスケール検討、DoE（Design of Experiment）検討を利用して NIR メソッドを構築する。

b) 研究用 NIR 装置を用いて構築した NIR メソッドを生産用 NIR 装置に移設し、ラボスケールやパイロットスケールにて製造されたサンプルならびに商用生産ラインにて製造されたサンプルのうち、NIR メソッドの構築に用いていないサンプルを用いて分析法バリデーションを行う（場合によっては、妥当性が示されれば研究用 NIR 装置にて分析法バリデーションを実施することもある）。

c) 分析法バリデーションの基準を満足しない場合、生産用 NIR 装置にて NIR メソッドを再構築し、再度、分析法バリデーションを行う。構築された NIR メソッドを生産用 NIR 装置に登録し、NIR システムを商用生産に適応出来るように、システムの GMP 適合化対応を行う。

d) 製剤 PQ（Process Qualification）ならびに製剤プロセスバリデーション（Process Validation : PV）ステージにおいて、NIR メソッドの妥当性を最終確認するため、参照法と NIR の両者の測定を実施する（場合によっては商用生産後、一定期間は両者の測定を継続することもある）。

e) 商用生産ステージにおいて、両者の測定により NIR メソッドの妥当性が確認された場合、参照法の測定を外し、社内で制定した Decision Tree を用いて、NIR による工程確認ならびに製品出荷を行う。

f) 定期的に NIR メソッドの妥当性確認を行う

ため、適切に定められた期間ごとに参照法とNIR の両者の測定を行い、必要に応じて NIR メソッドの更新を行う。

2. NIR メソッドの構築

複数の原料が混合されて製造されている製剤の NIR 吸収ピークは､種々の官能基由来のピークが複雑に重なりあったブロードなピークとなるため、目的とする成分に特異的なバンドを抽出する過程で、多変量解析手法が必要になる。中でも、錠剤中の主薬含量測定法のように定量を目的とする検量モデルを構築する場合は、PLS（部分最小二乗法）を用いる場合が多い。本手法においては、目的とする成分を適切に捉えられるスペクトル解析条件を設定する必要がある。

また、混合均一性モニタリング法における適合性計算式の構築については、混合過程におけるスペクトルの変動の時系列な収束をモニター可能な、検量モデルを構築しなくてもよい（モデルフリーな） MBSD （Moving Block Standard Deviation）を用いる場合が多い。本手法においては、目的とする成分（多くの場合主薬)の吸収を有する波長領域を使用すること、適切なスペクトルが得られ、かつ試験法の目的に適うサンプリング量を観察するための装置セッティングならびに測定条件を設定する必要がある。

堅牢な NIR メソッドを効果的に構築するためには、開発段階にて取得される種々のデータを効率良く用いる事が望ましい。QbD (Quality by Design）申請を行う場合、リスク抽出ならびに DoE 検討を体系立てて幅広い条件で実施するが、その過程で様々な製造条件により得られたサンプルのデータを取得出来るため、製剤開発と連動した NIR メソッド構築が可能というメリットがある。

また、検量モデルを構築する上で、検量モデルがカバーすべき含量の幅についても十分に考慮する必要がある。例えば、Large-N サンプルを取り扱う際の規格に 75%～125%を逸脱するサンプルの数を定義する場合、75%～125%の含量予測が可能な検量モデルを構築する事が望まれる。

3. 分析法バリデーション

構築した NIR メソッドを含めた試験法の性能を検証するために、分析法バリデーションが重要な役割を担う。分析法バリデーションの実施項目ならびに基準は、試験の目的や製品品質に与えるインパクトを考慮して、個別に適切に設定されなければならない。

錠剤中の主薬含量測定法では、一般的に特異性、真度、併行精度、室内再現精度、直線性、範囲および頑健性について検証する。検証方法の一例を、以下に示す。

- 特異性： 検量モデルの潜在変数が適切に測定対象を捕らえていることを評価する
- 真度： 予測標準誤差を評価する
- 併行精度： 3 濃度における繰返し 3 回測定時のバラツキを評価する
- 室内再現精度： 測定者間差および日間差を評価する
- 直線性： 相関係数、y 切片、傾きを評価する
- 範囲： 真度、精度、直線性が確認された範囲を評価する
- 頑健性： 環境温湿度、試料温度、試料の設置方法、ランプ交換、暖気時間、試料厚みの影響を評価する

混合均一性のモニタリング法では、一般的に特異性、併行精度および頑健性について検証する。検証方法の一例を、以下に示す。

- 特異性： 測定対象に特徴的な吸収バンド使用していることを評価する
- 併行精度： 複数バッチ繰り返して混合し

た際の、数水準の混合時間における判定が参照法による判定と同等であることを評価する

- 頑健性：　環境温湿度、試料温度、試料測定位置、装置取り付け方法、ランプ交換、暖機時間の影響を評価する

これらの検証は、NIR メソッドが構築あるいは更新される度に実施されることが望ましい。ただし、NIR メソッド更新時においては必ずしもフルバリデーションを実施する必要はなく、その更新の内容に応じて実施する検証項目を適切に設定することが有用である。

4. NIR メソッドトランスファー

研究用 NIR 装置により構築された NIR メソッドは、技術移転により生産用 NIR 装置に移設される。また、生産サイトの追加等の場合にも NIR メソッドの移設が発生する。この際に、移設元と移設先との機器間差および環境差による試験性能への影響を検証する必要がある。

錠剤中の主薬含量測定法では、移設元および移設先の装置にて同じ試料（通常管理する範囲をカバーする数水準）を試験し、分析法バリデーションの真度の基準を満たすことを確認する。必要に応じて傾きおよびバイアスを補正し、この場合、真度および直線性の基準を満たすことを確認する。判定基準を満たさない場合、既存の検量モデルの解析条件を参考にして移設先の装置にて検量モデルを再構築し、分析法バリデーションを実施する。

混合均一性のモニタリング法では、移設先の装置にて、分析法バリデーションの併行精度および頑健性（試料測定位置および装置取り付け方法）の基準を満たすことを確認する。なお、混合機の変更の際にも併行精度および頑健性の確認が必要である。判定基準を満たさない場合、既存の適合性判定計算式構築の条件を参考にして移設先の装置および混合機にて適合性判定計算式を再構築し、分析法バリデーションを実施する。

5. NIR メソッドメンテナンス

NIR メソッドは、開発段階および技術移転におけるデータならびに知識をベースに構築される（これが申請用 NIR メソッドとなる）。商用生産が開始されると、新たな知識が継続的に蓄積され、NIR メソッドに含まれる知識では対応しきれないケースが出てくる恐れがある。そのため、新たな知識に対応しうる NIR メソッドか否かを継続的に検証し、必要に応じて NIR メソッドを更新することが求められる。

錠剤中の主薬含量測定法での検証の実施タイミングの一例を、以下に示す。

- 日常：　システム適合性が不適であったとき、異常値が検出されたとき
- 定期　：年 1 回以上、ただし実施時期は生産計画により決定
- イベント時　：原薬変更・添加剤変更・製造条件変更によるプロセスバリデーション実施時、参照法が変更されたとき、必要に応じて NIR 装置の部品交換や点検により装置バリデーション（IQ/OQ）を実施したとき

これらのタイミングにて、同じ試料を NIR および参照法にて試験し、分析法バリデーションの真度基準を満たすことを確認する。判定基準を満たさない場合、商用生産にて得たデータを用いて当該 NIR 装置にて検量モデルを更新し、分析法バリデーションの判定基準を満たすことを確認する。

混合均一性のモニタリング法での検証の実施タイミングの一例を、以下に示す。

- イベント時　：原薬変更・添加剤変更・製造条件変更によるプロセスバリデーション実施時、必要に応じて NIR 装置の部品交換や点検により装置バリデーション

（IQ/OQ）を実施したとき

これらのタイミングにて、混合終了時点の NIR 判定結果と参照法による判定結果を比較評価し、それらが同等であることを確認する。同等でない場合、商用生産にて得たデータを用いて当該 NIR 装置および混合機にて適合性判定計算式を更新し、分析法バリデーションの判定基準を満たすことを確認する。

NIR メソッドの性能は上述のように連続的に検証されるが、更新後の NIR メソッドの妥当性を、回顧的にロットを翻って確認することが有用である。

なお、日常チェック時に以下の状況が発生した場合には NIR による適切な試験が実施できないため、NIR に替えて代替法による試験を実施することができる。

- NIR 装置異常
- NIR メソッドがメンテナンス中
- システム適合性が不適
- 中間品の品質に影響しない範囲でのアウトライヤー*発生

*アウトライヤー： NIR メソッドに含まれない知識、すなわち経験のないサンプルであることを示し、適正な測定が実施できなかったことを意味する。

NIR による RTRT の AF 記載内容の検討

1. AF の記載内容におけるポイントの議論

打錠工程中の錠剤の製剤均一性を NIR により測定し，Large-N による判定基準を採用する場合の試験方法につき，AF への記載内容を具体的な事例を用いて考察した。行政側及び企業側からの議論のポイントとしては，次のことが挙げられた。

- RTRT を適用して出荷する場合は，最終製剤による出荷試験を実施しないことから，AF の記載事項は承認後の製剤の品質を恒常的に保証するための企業側のコミットメントとして極めて重要と判断される。
- RTRT は NIR 等を用いた工程管理の結果を以って出荷試験に代えることから，これらの工程管理試験法及び管理値を AF 中で規格及び試験方法と同等に取り扱う必要があると考える。
- AF 中の【規格及び試験方法】欄における試験名は，各試験項目に一つとし（例：製剤均一性），その中に RTRT を適用する場合としない場合を分けて記載するべきである（例：(1)インライン NIR, (2)HPLC）。
- RTRT において例えば NIR を採用した場合，継続的な性能確認及び改善が促進される記載方法が重要である。
- 申請時に AF 中に企業がコミットすべき内容は，例えば NIR 検量モデル*の継続的な性能確認及び改善の方針と基準の簡潔な記載（サマリー）である。
- AF 及び CTD に記載される初期モデルの知識が，行政とのコミュニケーションの基点となる。

特に「システム適合性」，「キャリブレーション」，「バリデーション」及び「再バリデーション」の AF への記載内容について，行政側及び企業側からの視点に基づき活発な議論が行われ，次の点が挙げられた。

- 「システム適合性」とは実際に品質試験を行う際に適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したものであり，通常，一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われるべきであり，それが分かる様な記載とすべきである。
- 「システム適合性」に対する企業側の意見としては，システムの一部としての NIR 検量モデルは継続的な性能確認により適合性が示され，また測定時の異常はアウト

ライヤーとして検出されることから，例えば“機器メーカーの推奨する方法に従い，NIR 装置の自己診断を試験前に行うとき，適合する”程度の記載が望まれる。

- 「キャリブレーション」，「バリデーション」及び「再バリデーション」の AF への記載については，企業側の意見としては，NIR 検量モデルの構築及びライフサイクルに亘るメンテナンスに関する内容であることから，AF 中への記載には馴染まず，CTD 及び SOP 中のみに記載すべき内容ではないかとの見解であった。
- 一方行政としては，NIR 検量モデルを RTRT として用いる場合，AF 中には NIR 検量モデルの構築及びライフサイクルに亘るメンテナンスも含めた，実際に実施される内容が分かる記載が必要ではないかとの意見が出された。
- 「バリデーション」については，“キャリブレーションで用いた検体とは異なる検体を用いてバリデートする”ことで意見は一致した。
- 「再バリデーション」については，行政側から“実施間隔”を AF 中に記載することが望ましいとの見解が示されたが，企業側からは，生産ロット数の変動も予想されることから，“更新が必要な場合には”程度の記載が適当であるとの考えが示された。
- NIR 検量モデルの更新は，GMP 変更管理により適切に実施され，当局に定期的に報告することでコミュニケーションを図ることが望ましい，との意見が出された。ただし，今のところ日本では定期的に報告するシステムは存在しない。
- AF の記載内容は GMP 調査の際の基準となるので，“実際に何を行っているのか”が記載されることが望ましい。

* NIR 検量モデル：適切なキャリブレーション、バリデーションを通じて作成された，新たなサンプルスペクトルから予測値を得るために用いる定量モデル。

2. AF への記載内容の具体的事例

＜サクラ錠 AF Mock より＞

【規格及び試験方法】

【試験名】：製剤均一性（RTRT）

【規格及び試験方法】

本試験は RTRT として実施し，出荷規格とする．

＜第一工程＞混合工程における混合均一性及び＜第三工程＞打錠工程での錠剤質量が工程管理値に適合する．

なお，＜第一工程＞混合工程における混合均一性は以下の試験法による．

稼動している混合機の外側より，ホウ珪酸ガラス製板ガラスを通して拡散反射型プローブを用いた近赤外吸収スペクトル測定法により試験を行い，連続した 6 時点の定量値の相対標準偏差により測定する．

（式 2）

試験条件

測定方法：拡散反射法

光源：High energy air cooled NIR source

検出器：高感度 InGaAs 検出器

スキャン範囲：7500～4000cm^{-1}

スキャン回数：16 回

分解能：8cm^{-1}

スペクトル前処理条件：MSC

(Multiplicative Scatter Correction)

解析法：PLS (Partial Least Squares)

システム適合性

システムの性能

対照評価法により主薬配合量が約 100%であることが確認された混合末を用い含量を測定するとき，表示量に対し 98.0～102.0%である．

本試験では以下のキャリブレーション及びバリデーションを実施し，必要に応じ定期再バリデーションを実施した検量線を用いる．

キャリブレーション

主薬の配合量を表示量に対して 70～130%の範囲内で調製した同一添加剤配合比の混合末を少なくとも 5 含量用いる．スペクトル前処理には MSC，解析法は PLS を用いて検量線を作成する．

バリデーション

得られた検量線は実生産を反映した製造ロットを用いバリデートする．

定期再バリデーション

適切に決められた期間ごとに実製造ロットを用い検量線のバリデーションを行う．

システム適合性, キャリブレーション及びバリデーションに用いる対照評価法は【規格及び試験方法】の定量法（RTRT）の HPLC 法を準用する．

＜製剤機械技術学会 PAT 委員会モデル＞

【規格及び試験方法】

【試験名】: 製剤均一性

【規格及び試験方法】

本試験は, RTRT として実施し, 出荷規格とする．

混合均一性のモニタリング法は，(1)インライン NIR に従う．(1)による適正なモニタリングが実施できなかった場合には，・・

主薬含量 (計数) の測定方法は, (2)オンライン NIR に従う．(2)による適正なモニタリングが実施できなかった場合には，・・

RTRT を適用できない場合には，(3)製剤均一性試験を行うとき，適合する．

(1) インライン NIR（RTRT）

稼動している混合機の外側よりインライン NIR によりモニタリングを行い，得られた NIR スペクトルを用いて連続した 5 時点の Moving Block Standard Deviation を算出する．

試験条件

測定方法：拡散反射法

スキャン範囲：1100～2300 nm

システム適合性

システムの性能

NIR 装置が機能として有するシステムの性能テストを実施し，判定基準に適合する．

本試験では以下のバリデーションを実施し，必要に応じ再バリデーションを実施した計算式を用いる．

バリデーション

得られた計算式は、実生産を反映した製造ロットを用いバリデートする。

再バリデーション

予め定められた期間ごとに試験性能を確認した上で計算式の更新が必要な場合, 実製造ロットもしくは小スケール製造品を用いて計算式を更新し，計算式のバリデーションを行う．

バリデーションに用いる対照評価法は(4)HPLC 法による．

(2) オンライン NIR（リアルタイムリリース試験）

打錠中に自動サンプリングした錠剤につきオンライン NIR により試験し，得られた NIR スペクトルを検量モデルにより解析し，主薬含量を算出する．

試験条件

測定方法：拡散透過法

スキャン範囲：12500～4000 cm^{-1}

システム適合性

システムの性能

NIR 装置が機能として有するシステムの性能テストを実施し，判定基準に適合する．本試験では以下のキャリブレーション及びバリデーションを実施し，必要に応じ再バリデーションを実施した検量モデルを用いる．

キャリブレーション

主薬の配合量を表示量に対して 70～130%の範囲内で調整した少なくとも 5 水準の異なる

主薬含量の錠剤を用いて検量モデルを作成する.

バリデーション

得られた検量モデルは, キャリブレーションで用いた検体とは異なる検体を用いてバリデートする.

再バリデーション

適切に定められた期間ごとに試験性能を確認した上で検量モデルの更新が必要な場合, 実製造ロットもしくは小スケール製造品を用いてライブラリーを更新し, 検量モデルのバリデーションを行う.

システム適合性、キャリブレーション及びバリデーションに用いる対照評価法は⑶製剤均一性試験を準用する.

⑶ 製剤均一性試験

⑷ HPLC 法

＜簡潔記載モデル＞

【規格及び試験方法】

【試験名】: 製剤均一性（RTRT）

【規格及び試験方法】

本試験はリアルタイムリリース試験として実施し, 出荷規格とする.

中略

システム適合性

システムの性能

機器メーカーの推奨する方法に従い NIR 装置の自己診断を RTRT の実施前に行うとき，適合する．装置は日本薬局方参考情報　近赤外吸収スペクトル測定法　「装置性能の管理」に適合する.

キャリブレーション

NIR キャリブレーションモデルは，表示量に対し 75～125%の範囲内の少なくとも 5 つの異なる主薬含量の錠剤を含むサンプルセットを用いて作成する.

バリデーション

NIR キャリブレーションモデルは、キャリブレーションで用いた検体とは異なるロットの検体を用いてバリデートする.

再バリデーション

NIR 検量モデルの更新が必要な場合には、実製造ロットもしくは小スケール製造品を用い NIR キャリブレーションモデルの再作成及び適切なレベルのバリデーションを行う.

キャリブレーション, バリデーション及び再バリデーションに用いる対照評価法は定量法の HPLC 法を準用する.

なお，CTD 及び SOP の記載事例として，製剤機械技術学会 PAT 委員会より事例として示されたが，本年度は AF に記載する内容についての議論を中心に行ったため，詳細な議論は行わなかった。

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

1. 製品ライフサイクルにおける管理戦略の課題

製品ライフサイクルにおける管理戦略の課題として、次のことが挙げられる。

- 管理戦略を構築してから NDA までの期間では、商業生産における知識を蓄積する期間が短く、限定されたバッチスケール、生産回数であり、開発段階で明らかにされていない潜在的な変動因子が存在する可能性は否定できない。
- 商業生産段階で、管理戦略を繰り返し見直すことにより、製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善につなげることが重要であるが、現実はそのような体制になっていない。
- サイト変更、スケールアップ等のイベント

に伴って、問題が発生する可能性がある（十分な知識が蓄積・管理されていなかったために、製品開発部門の担当者異動によって問題が発生する場合がある）。

- 製品開発部門は、3 ロットのプロセスバリデーションで技術移転が終了したと考えている（製品開発部門と製造部門（工場）の役割分担の境目が不明確）。
- 商業生産段階で、工場で蓄積された工程理解やノウハウが、新製品の処方開発、製法開発に生かされるようなスパイラルアップの仕組みが必ずしも構築されていない。

技術移転に係る問題とその対応については、既に平成 17 年度厚生労働科学研究の成果である「医薬品製造技術移転指針」（参考文献１０）により、開発から製造における一貫性（consistency）の確保の重要性と、開発部門から製造所への技術情報の適切な受渡しを行うために、技術情報を研究開発報告書（以下に記載事項例示を抜粋）としてまとめることを推奨している。

- 原薬及び製剤の開発初期から製造販売承認申請までの開発経緯
- 原料及び資材の選択並びに当該原料からの合成ルート等の選択の根拠
- 剤形の選択並びに処方設計及び製法設計の根拠
- 重要工程及びその管理パラメータの設定根拠及び変更の履歴

これは、医薬品品質システムガイドラインで述べられている製品ライフサイクルの技術移転段階の目標を具現化する重要な示唆となっている。すなわち、製造所のみならず製品開発部門においても医薬品品質システムを整備し、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング、CAPA システム、変更マネジメントシステム、マネジメントレビューの要素を強化することで、各部門の役割の明確化や知識の移転・蓄積、継続的改善を確実に実行していくことが必要である。

加えて、医薬品製造技術移転指針では、商業生産段階において発生する情報のフィードバックの重要性についても言及している。継続的改善において、将来起こり得る法的プロセスを経るような変更管理については、製品開発部門に十分な知識がフィードバックされている必要があり、商業生産段階において製品開発部門と製造所が医薬品品質システムのもと、相互に連携することが重要となる。

2. 工場への管理戦略の移転

商業生産に入ってから発生するイベントとして、収率アップ、スケールアップ、サイト変更、原薬のソース変更、不良品発生防止、原料仕込み量削減などが挙げられる。しかしながら、製品開発部門ではプロセスバリデーション完了時を１つの業務区切りと考えている場合もあり、プロセスバリデーション後のイベントで問題が発生しても、製品開発担当者が存在しないなどの理由で、十分な対応が取れない事例が発生している。このようなことが起きないよう、研究段階から将来起こりうるイベントを見据えた管理戦略の議論を開始し、初期リスク評価からの経過を含め、管理戦略に係わる知識が工場へ移転されることが望まれる。

工場での変更を想定した管理戦略に関する知識の移転事例

商業生産段階における変更管理の仕方について、開発段階で蓄積した知見やノウハウを知識として工場へ移転することが必要である。

上市後に想定されるサイト変更やスケールアップなどのイベントについて、具体的なケースを想定して、表３のように知見を整理した形で

工場へ移転することが有用である。これにより、工場側では継続的改善の機会と留意点を明確に認識することができ、主体性をもって事前に危険予知しながら（リスクマネジメント）、必要な変更が推進できる。ここでのポイントは、製剤の中間品 CQA にフォーカスした変更管理を実施することである。CQA の管理範囲を超えないようにCPPやPPを調整するためのノウハウを工場へ移転する必要がある。

また、原薬製造については、サイト変更やスケールアップ以外に、収率アップ、原料仕込み量削減、タイムサイクル削減など、品質維持・改善だけでなく、製造コストに関わる改善の機会がある。開発段階での品質に関わるデータだけでなく、これらの製造コストに関わるデータについても取得し、CQA、CPP との相関（影響）を予め検討しておき、その知識を移転することで、商業生産段階における製造コスト面の継続的改善を実現できる。原薬の事例を表４に示す。原薬 CQA の管理戦略において、原薬の規格と試験法は、管理戦略の一部にすぎない。原薬 CQA と相関のある物質特性（原料、出発物質、試薬、中間体等）や工程パラメータについて相互作用を含めた深い理解と、その知識に基づく管理戦略を移転する必要がある。例えば、不純物は、上流工程の物質あるいは工程で管理／保証することにより、下流工程における管理の弾力性が増す（遺伝毒性不純物に関する規格及び試験方法の設定等）。

3. 商用段階におけるデザインスペース（DS）の確認

ライフサイクルを通して DS を運用していくには、管理戦略が重要となる。ICH Q-IWG により発出されている ”POINTS TO CONSIDER (R2)” (Document date: 6 December 2011　参考文献１１)から関連する記述を要約して以下に示す。

- DS 内での運転は管理戦略の一部分であり、商業生産段階で蓄積される付加的な知識に基づき、ライフサイクルを通じて DS 及びその管理戦略を見直すことができる。
- DS の技術移転の一環として、DS の開発段階及び運用時に得られた知識を共有することは重要である。
- 管理戦略により残存リスクを管理できる（DS のエッジ部分での運転は DS を逸脱するリスクが高いので DS のより内側で運転するなど）。
- 商用スケールでの DS の再構築（実験計画法の実施など）は行う必要がないとしても、商業生産前に DS の適切性は確認（verification）されているべきである。
- サイト変更、スケールアップ、設備変更などの際には、DS の追加の確認（verification）が必要となることがある。

4. 承認後の継続的な管理戦略の見直し

1) CQA にフォーカスした管理戦略

企業側メンバーから以下の意見が出された。既述の知識の技術移転の事例のように、商業生産段階における種々のイベントや継続的改善を施行する中で CPP の管理範囲は初回申請時と変わる可能性がある。

国内企業では、上市後にグローバル化等に伴うスケールアップ、サイト追加が発生することが多い。したがって、初回申請時の限られた設備、条件下で得られたデータから CPP を特定し、DS を構築しても、製品のライフサイクルを通して生じる変更の頻度や大きさを考慮すると、工程パラメータによる管理はあまり得策ではないかもしれない。

むしろ、製品のリスクアセスメント結果に基づき、中間品 CQA を定義し管理する、あるいは原薬の場合は CQA に影響する特定の上流物

質の品質特性を管理することにフォーカスを当てた管理戦略が取れれば、製品のライフサイクルを通じた変更管理がより行いやすいものになるかもしれない。つまり、より上流の中間品／中間体における品質特定の管理にフォーカスして、工程パラメータを柔軟に調整できるようにすれば、より迅速な変更マネジメントが可能となり、ライフサイクルを通じた製品実現の達成（管理できた状態の維持）が期待できる。

2) 承認後の継続的改善を促す薬事規制

承認後の継続的改善を促進するには、企業と当局間のリスクコミュニケーションが欠かせない。国内には、一部変更承認申請・軽微変更届出のシステムがあるが、米国にはその他に、Comparability protocol、Annual update のシステムがある。リスクコミュニケーションをベースに、初回申請時に承認後の変更手続きの事前評価及び実施状況を報告することにより、企業の変更管理を支援するものである。

一方、ICH Q11 (step3)でもまた、リスクコミュニケーションの重要性が議論されている。複雑な因子を含む原薬では（例えば、生物起源由来原薬）、初回申請時までに DS に関わる全ての因子の特定が困難な場合がある。したがって、これら承認後に残るリスクの度合いによっては、承認後の DS 内の管理戦略を初回申請書にて提案、あるいは、特定の将来の変更を製品ライフサイクルでどのように管理するのかの提案を初回申請資料に含めることができるとされている。これは、初回申請時におけるリスクコミュニケーションを促すものである（注；当該リスクコミュニケーションは、Comparability protocol を意図した物ではなく、承認時において適切な評価を行うための一つの方策である。したがって、承認後の変更手続きに関して何ら新たな規制要件を規定していない）。

承認後の継続的改善を企業に促すには、リスクの低い変更に対する薬事的規制の手続きの緩和がインセンティブの一つになる。開発段階から商業生産段階にわたるリスク評価結果と工程理解、それに基づく管理戦略を当局と共有することにより、例えば、リスクの軽微なものは当局の事前承認なしに適時に PP を変更できる、というような仕組みが理想的である。このような仕組みを実現するためには、企業側は、PQS や QRM の導入、年次照査の導入等による変更管理により GMP のレベルアップを図る必要がある。また、それらの情報を元にリスクを察知し評価することのできる調査員を育成することは当局側の課題である。

海外における製剤開発・工程管理手法の動向調査：

平成 23 年 4 月 26 日ソウルで開催された DIA・APEC 会議に参加し、ICH　Q-IWG の活動を紹介するセッションで、PtC のテーマの一つである『プロセスバリデーションと継続的工程確認連続的プロセスベリフィケーション(Continuous Process Verification : CPV)』をとりあげ、本研究班の管理戦略のライフサイクルについての成果を合わせ講演した。その骨子は“Q7,Q8,Q10 などの ICH 文書からプロセスバリデーションに関する記述を収集してみた。Q7 には定義、タイプ、定期的な見直し（ライフサイクルの概念）など、原薬を対象にしているものの、現在でも有効なプロセスバリデーションに関する最低限の記述がひととおりある。Q8 には、工程開発がプロセスバリデーション、継続的工程確認の基礎となることが本文で示されている一方、継続的工程確認の定義は、極めて簡単なものが用語覧に示されているだけである。Q10 には、付属書に『プロセスバリデーションへの革新的な取り組み』という項目が記載され、知識管理の項に『知識の入手源は、―中略―、製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデー

ションの検討、―中略―を含むが、これらに限定されない』との記述があるものの断片的な記述にとどまっている。又、Q-IWG の QA にも記述があるが、つなぎ合わせてシナリオをまとめる必要がある。管理戦略のライフサイクルとプロセスバリデーションのライフサイクルは密接に関係している。”というものとした。

ここで、平成 23 年 11 月に作成されたプロセスバリデーションと継続的工程確認についての ICH Q-IWG による考慮点（参考文献１１）の骨子を挙げておく。

“ICHQ8,Q9, Q10 の原則に基づく(伝統的なプロセスバリデーションに代わる)アプローチをサポートするためのものであり、継続的工程確認を含めた、製品ライフサイクルを通した全体的なプロセスバリデーションを記述する。プロセスバリデーションの目的は製造工程が既定の品質基準を満たす製品を一貫して生産できることを再確認することである。一般的考慮点では、伝統的なプロセスバリデーションは、生産開始あるいは変更時に、(通常の) 管理戦略により多くのサンプリングなどを加えた、一定の限定的な数のバッチ生産に注力していた。この(伝統的な) 手法は、より進んだ製剤開発を行った場合においても採用は許容されるとしている。多くの場合、商用生産開始後新たな知識が得られ、それに基づき管理戦略の修正、製造プロセスの改良が行われ、その結果、プロセスバリデーションにインパクトを与える。このことからライフサイクルを通じたプロセスバリデーションの重要性が認識できる。プロセスバリデーションの計画はリスクに基づいたアプローチを使用すべきである。

継続的工程確認は製造工程の連続的モニター・評価を包含するプロセスバリデーションへのアプローチであると ICHQ8 ガイドラインに記載がある。継続的工程確認は商用生産開始時、日常の商用生産に使用可能であり、製造工程の変更評価を推進する。継続的工程確認の利点として 7 点上げている。

医薬品品質システムは製品ライフサイクルの段階間をつなぎ、その結果プロセスバリデーションのライフサイクルアプローチを推進する。リスクアセスメントは、プロセスバリデーション計画の開発および変更の評価にも役立つ。“

第 8 回 World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology

平成 24 年 3 月 19 日より 22 日まで、トルコ国、イスタンブール市で開催された医薬品製剤の研究開発及び製造、分析、品質管理などに関する国際会議である第 8 回 World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology に出席し、顕微分光イメージング技術を用いた混合均一性評価や Large-N 法による含量均一性評価に関する研究について発表した。また近赤外吸収スペクトル測定法等を用いた PAT による医薬品評価技術の製剤開発や工程管理への応用、特に最終試験に代替される品質管理手法である RTRT への適用について情報収集を行った。本学会では、欧米製薬企業において特に Continuous Manufacturing Process（連続工程）への関心が非常に高いことが目立った。Continuous Manufacturing は導入することにより、場所、時間、原料等の資源の節約及び開発時のスケールアップ問題の解消による製剤開発の迅速化という利点が挙げられる。連続工程においては試験におけるサンプリングをこれまでの製造ロット、バッチ単位から時間単位などに変えるなどの対応が必要となるため、連続測定が可能な PAT やそれを用いた RTRT との組合せによる実践的な研究についての報告が多く見られた。将来、国内でも普及する可能性があるため、本研究の成果が活用されると考えられる。

D．考察

RTRT における含量均一性評価のための試料数と評価（Large-N）について

規格の設定に際しては、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。試験規格を比較検討する際には単に試験の厳しさだけではなく、消費者危険、生産者危険の両者に注意を払うことが必要である。特に 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、出荷後の管理の面で不都合が生じる可能性がある。また、現在まで欧米で提案されている UDU の RTRT に対する判定基準は、それぞれに正規分布の仮定、生産者危険の乖離などの欠点があり、さらなる改訂が望まれることが示された。

今後、RTRT に関する議論が高まるにつれ、日本においても適切な判定基準の設定が望まれる。

近赤外吸収スペクトル測定法の製剤工程管理への適用事例研究について

NIR メソッドのライフサイクルにおいて、適切な NIR メソッド構築をベースとした、各ステージにおける継続した試験性能の検証が重要であることを示した。また、試験性能の検証には、試験目的に応じて適切に設定された分析法バリデーション基準が重要な役割を担うことを明らかとした。NIR メソッドは、工程モニタリングに用いられるのか、あるいは RTRT として工程管理に用いられるのか等、その使途に応じて保証のレベルを使い分けることが有用である。これには、ICH Q-IWG PtC (R2)（参考文献１１）において示された、モデルのインパクトに応じたライフサイクル運用が参考になる。ライフサイクルにおいて生じる新たな知識に応じて、柔軟に NIR メソッドの運用が可能なことが望ましく、各社の GMP 変更管理に基づき、分析法バリデーションの適合を以って適切に NIR メソッド更新を実施していくことが重要である。当研究では、RTRT として工程管理に用いられる多変量検量モデルとモデルフリー計算式を意図して研究してきたが、他の使途における NIR メソッドに対しても本研究成果が有効に参照されうると考える。

NIR による RTRT の AF 記載内容の検討について

RTRT を適用して出荷する場合は，最終製剤（錠剤）による出荷試験を実施しないことから，AF の記載事項は承認後の製剤の品質を恒常的に保証するための企業側のコミットメントとして極めて重要であるとの共通の認識が行政側と企業側で得られた。

AF の位置づけ，特に製造方法欄に対する行政の見解としては，製造工程中の一連の操作手順のうち，品質の恒常性確保に必要な事項が適切に選択され記述されている必要があること，承認審査において記載内容の適切性を審査側が効率的に理解し，審査の迅速化及び GMP 調査との円滑な連携として位置付けている。

また，ICH Q-IWG PtC (R2)（参考文献１１）では，QbD approach に基づく RTRT 適用製剤は，'High-Impact Models'として分類され，その場合，行政側は RTRT の適用により，工程内試験のみで出荷判定が実施されることから，従来の工程内管理及び最終製剤による出荷試験により品質が担保される状況とはリスクが異なり，より高度な製造工程の頑健性を担保することが必要であり，従って，AF には従来より詳細でかつ管理戦略が理解できるように記載すること

が望ましいとの見解を示している。

一方，企業側はAFは行政との“リスクコミュニケーション”の重要なツールであるとの理解は示しつつも，AF の記載内容が申請時の承認審査，GMP 適合性調査及び承認後の軽微（届け出）／一変といった薬事上の手続き及び薬剤供給に関わるビジネス上の影響が極めて大きいこと，さらには新しい品質保証形態への移行の妨げになることを避けるために，AF の記載内容は“エッセンス”であることが望ましいとの見解を示している。

このような状況の中，AF の位置づけに関しては，行政及び企業側で一定の共通の認識は有するものの未だある程度のギャップがあることがわかった。　以上、極めて有意義な議論が行われたが，研究班内でのAFの記載内容の合意及びMock作成には至らなかった。従って，本AF の記載内容及び Mock 作成については次年度の研究班においても継続して検討することとなった。

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成について

製品ライフサイクルにおける管理戦略の展開（構築、検証、見直し）をふまえ、管理戦略の課題を議論した。商業生産段階における品質面およびビジネス面での継続的改善を促すためには、上市後に想定される変更（サイト、スケール、設備など）について、具体的なケースを想定して対処法（管理戦略）を知識として工場へ移転することが有効である。製剤の場合なら、管理戦略の１つの方法として、中間品 CQA にフォーカスした変更のノウハウ（中間品 CQA の管理幅を超えないようにCPPやPPを調整する技術）を移転することが考えられる。

また、ライフサイクルにおけるDSの運用は、管理戦略の一部であり、商業生産を通じて知識を蓄積し、リスクに応じてDS及びその管理戦略を見直す必要がある。

また、企業側の意見として、以下の提案がなされた。DS の有無によらず、承認後の継続的改善を促進していくには、工程パラメータの変更を柔軟に実施できる方策が必要であり、その方法の１つとして、製品及び中間品 CQA による管理戦略が有効と考えられる。例えば、NDA 時に、中間品 CQA、あるいは原薬の場合は CQA に影響する特定の上流工程の物質の品質特性を管理することにより、関連するパラメータの管理範囲を軽微変更届出対象事項として管理することができれば、企業にとって継続的改善のインセンティブとなるであろう。加えて、本邦における一変／軽微の AF システムは、中間品 CQA にフォーカスした管理戦略が取りやすいものといえるかもしれない。

このような仕組みを実現するには、申請書だけでなく GMP 調査を通じた企業と当局とのリスクコミュニケーションも欠かせない。企業側においては、PQS や QRM の導入、年次照査の導入により GMP のレベルアップをはかること、当局側においては、それらの情報からリスクを察知し評価できる調査員を育成することが課題である。企業と当局の双方の努力と協力が求められる。

ライフサイクルにおけるプロセスバリデーションについて

平成 23 年 4 月の APEC・DIA 会議の講演で紹介したように、最近の ICH 文書ではプロセスバリデーションについての記述が断片的であり、系統的な理解が困難であった。本研究の成果も踏まえ、平成 24 年 11 月の ICHQ-IWG によりプロセスバリデーションと継続的工程確認に関する考慮点が示された（参考文献１１）。

この中で『プロセスバリデーションの目的は製造工程が既定の品質基準を満たす製品を一貫して生産できることを再確認すること』と Q7

の定義を再確認した。『伝統的なプロセスバリデーションは、生産開始あるいは変更時に、(通常の) 管理戦略により多くのサンプリングなどを加えた、一定の限定的な数のバッチ生産に注力していた。』と示し、3 バッチの当初のプロセスバリデーションへの偏重を認識している。この『偏重』は本分担報告書の一部の記載にも表れている。『多くの場合、商用生産開始後新たな知識が得られ、それに基づき管理戦略の修正、製造プロセスの改良が行われ、その結果、プロセスバリデーションにインパクトを与える。このことからライフサイクルを通じたプロセスバリデーションの重要性が認識できる。』とし、プロセスバリデーションはライフサイクルを通じ行なわねばならないことを強調している。米国 FDA のプロセスバリデーションガイド(参考文献１２) EU のプロセスバリデーションガイド案（参考文献１３）にもライフサイクルにおけるプロセスバリデーションが強調されている。我が国の現行のバリデーション基準からも工程の定期照査などライフサイクルの概念も読み取れるものの記載の明確化が望まれる。

E.結論

ICH Q-IWG の議論と並行し、具体的な課題を実験データを含め、事例研究を進めてきた。これらの成果は国際調和された考え方の国内への具体的な導入だけなく、Q-IWG の PtC 作成の議論に反映され、今後の国際調和により一層貢献できると期待される。

添付資料

１．　米国製品品質研究所（PQRI）主催、米国食品医薬品局（FDA）、米国薬学会（AAPS）共催の「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」プログラム

２．１．の日本語訳

３．米国製品品質研究所（PQRI）主催「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」の分科会まとめ

参考文献

1. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 日米 EU 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. 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
3. PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. *Pharmaceutical Technology* **2010**, Nov 2, 72-79
4. 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.
5. 第十六改正日本薬局方 参考情報「近赤外吸収スペクトル測定法」, 2011.
6. USP 34 –NF 29 1st Supplement, “Near-infrared Spectroscopy” , 2011.
7. Phr.Eur. 7.0, “Near-infrared Spectrophotometry” , 2011.
8. European Medicines Agency, “Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions

and Variations (Draft)", 2012.
9. The Pharmaceutical Analytical Science Group, "Guidelines for the Development and Validation of Near Infrared (NIR) Spectroscopic Methods", 2001.
10. 平成17年度厚生労働科学研究, 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究、「医薬品製造技術移転指針」（齊藤泉座長）
11. ICH Quality Implementation Working Group, "Points to Consider (R2)", 2011.
12. Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, US DHHS, FDA, CDER/CBER/CVM January 2011 CGMP Rev1
13. Guideline on Process Validation(Draft), EMA,29 March 2012,EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012-Rev1

研究成果発表

誌上発表

１．　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, vol 28, 651-654(2012)

口頭発表

1. Yukio Hiyama, Process Validation and Continuous Process Verification, APEC DIA シンポジウム　April 2011(ソウル)
2. Tatsuo Koide, Noriko Katori, Haruhiro Okuda, Yukio Hiyama, Evaluation of Homogeneity and Content Uniformity on Low-Content API Tablets Using NIR and ATR-IR Chemical Imaging Techniques, World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul, March 2012
3. 檜山　行雄, Quality by Design のイントロダクション,　医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研修会講演、東京、平成 23 年 11 月

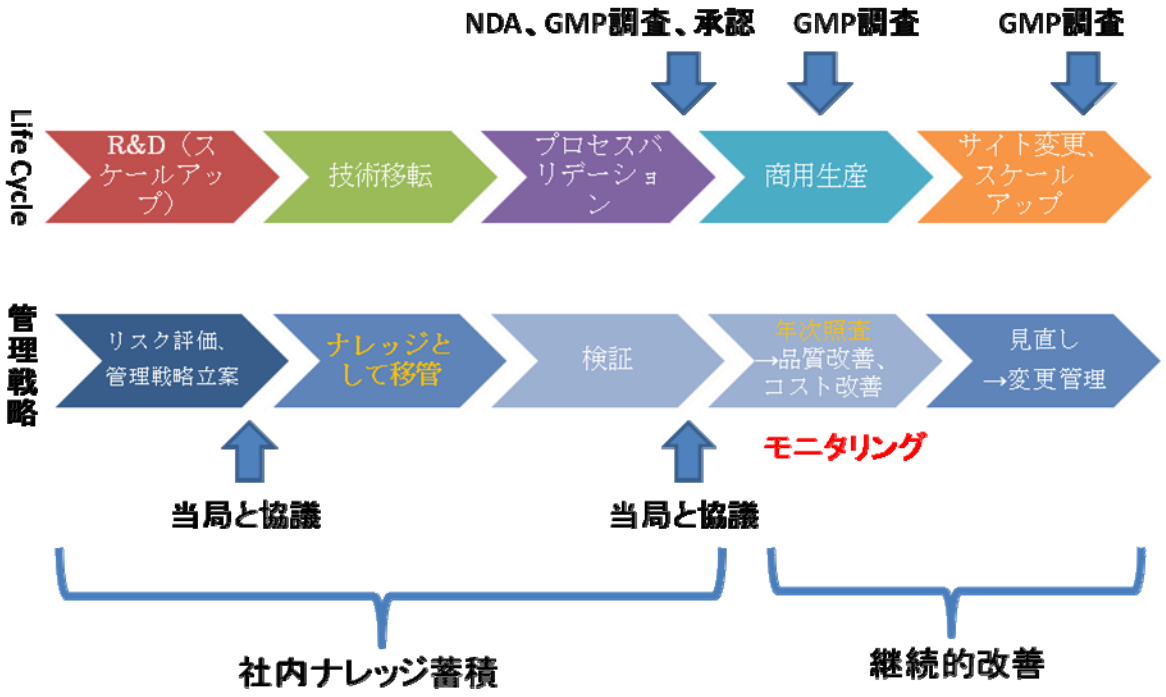


図１　管理戦略のライフサイクル



図２． A typical OC curve showing test characteristics

Large-N 法　　Modified Large-N 法

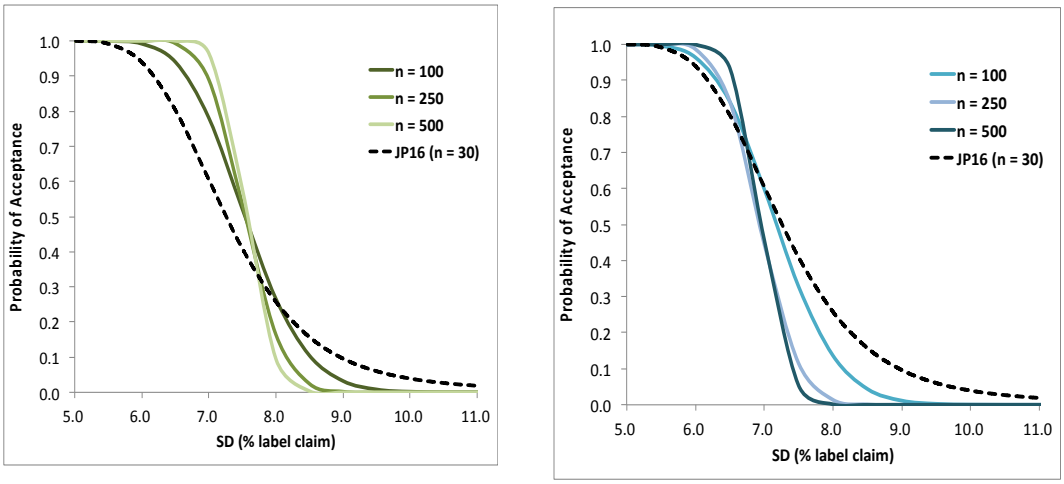


図３　OC curves of UDU tests recommended by PhRMA

Option1 Option2

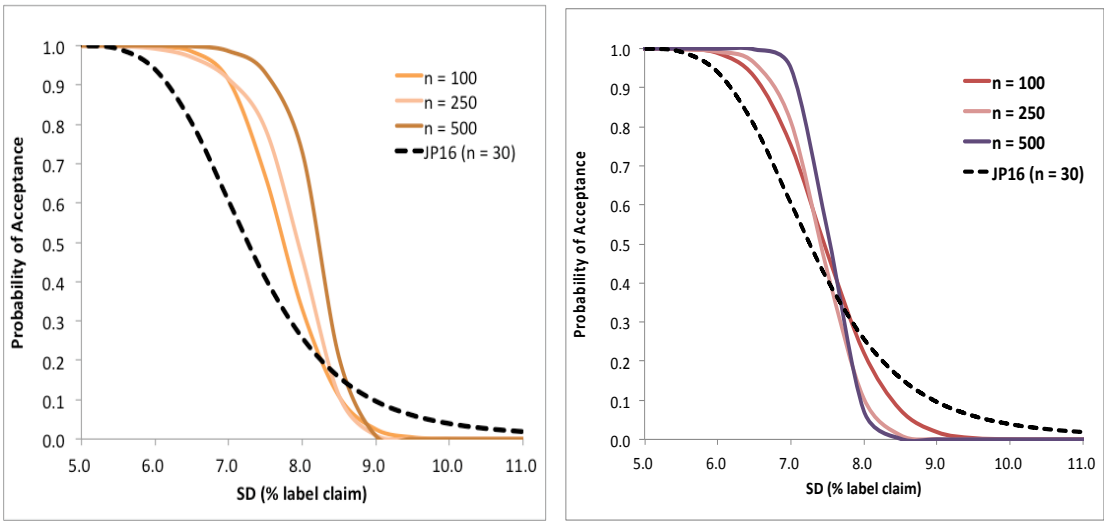


図 4　OC curves of UDU tests recommended by EP (draft)

表 1. Acceptance Values For the Large-N and Modified Large-N Tests (± 15%) by PhRMA

Sample Size	Large-N Acceptance Value	Modified Large-N Acceptance Value
100	4	3
250	11	7
500	23	15

表 2. Acceptance constants and numbers for large samples in UDU tests by EP (draft)

Sample size (n)	Acceptance constant (k)	C1 (±15.0%)	C2 (±25.0%)
50	1.91	1	0
75	1.87	2	0
100	1.84	4	0
150	1.81	6	0
200	1.79	8	0
300	1.77	13	0
500	1.75	23	1
1000	1.73	47	2
2000	1.72	95	6
5000	1.71	239	16
10000	1.70	479	34

表３．製剤のイベントに応じた変更管理における留意点

イベント 変更・改善	プラスαでやること	変更管理の留意点 （評価法、評価基準 etc.）	R&D で理解したナレッジ
サイト 変更	サイトＡとサイトＢの測定機器の一貫性 DS が設定されている場合は，許容される中間品 CQA 範囲内で変動させ確認.	スケール等の変更を伴わないサイト変更であっても，設備メーカーの変更が行なわれる場合がある．変更時には以下の点に留意する. 例１：温度 送風温度：温度計の位置などが異なる場合があり，そのままの条件が適用できない場合がある．この場合，中間製品 CQA(例えば造粒水分)を合致させるため，CPP の管理幅の変更を行う. 例２：水分 乾燥時の終点の判断は中間品 CQA である水分測定結果で判断している．工程管理で使用している水分計は，熱減量方式であり，測定機種間差が認められる．サイト変更の際には，KF 水分結果を基準にするなど，適正な変更を行う.	CTD document *** Report No.****
スケール変更	製剤： 開発時に製剤評価していた項目から影響の大きいものを抜粋し実施.（リスク評価に基づく） DS が設定されている場合は，許容される中間品 CQA 範囲内で変動させ確認.	開発時のスケールアップ則と同様の考えでスケール変更を実施する．中間品 CQA に影響を及ぼす可能性があるため，CPP の管理幅を変更し，中間品 CQA を合致させる. 例 1) ・流動層造粒法の造粒水分 →造粒中水分を目標値にするため，スプレーミスト径，送風量，送風温度及び液速度を調整する. 例 2) ・攪拌造粒法の造粒度(積算トルク値など) →所定の積算トルクに到達させるため，液量や造粒時間を調整する.	開発時のスケールアップ検討のレポート

表3（続き）

イベント 変更・改善	プラスαでやること	変更管理の留意点 （評価法、評価基準 etc.）	R&Dで理解したナレッジ
原薬ソース変更	原薬： 粒度分布 比表面積 SEM 観察 (その他開発時の原薬評価項目を追加) 製剤： 開発時に製剤評価していた項目から影響の大きいものを抜粋し実施.（リスク評価に基づく） DS が設定されている場合は，許容される中間品 CQA 範囲内で変動させ確認.	原薬粒度と製品の溶出性の関係が明らかな場合でも中間品 CQA に影響を及ぼす可能性がある．CPP を変更し，中間品 CQA を合致させる. 例 1) ・流動層造粒法の造粒水分 →造粒中水分を目標値にするため，スプレーミスト径，送風量，送風温度及び液速度を調整する. 例 2) ・攪拌造粒法の造粒度(積算トルク値など) →所定のトルクに到達させるため，液量や造粒時間を調整する.	開発時の原薬製造所変更における原薬評価レポート
添加剤メーカー	添加剤： 公定書以外に設定している自主管理項目の確認 製剤： 添加剤の製剤に与える影響を考慮し設定	添加剤の影響を確認した範囲を明確にし，実施する変更レベルに合わせ，評価項目を決定. 例) ステアリン酸マグネシウム サクラ錠のように，ステアリン酸マグネシウムの比表面積が DS に入っている場合，検討実績範囲内であれば新たな確認を必要としない. ただし，ステアリン酸マグネシウムが影響する項目（例えば錠剤硬度，崩壊時間）については従来の製造トレンドとの比較し検証することが望ましい. 検討範囲外であれば DS の再構築が必要.	データなし

表４．原薬のイベントに応じた変更管理における留意点

イベント **変更・改善**	**プラスαでやること**	**変更管理の留意点** **（評価法、評価基準 etc.）**	**R&D で理解したナレッジ**
収率アップ	品質（不純物生成量），収率と反応条件（反応温度，時間など）の相関データ取得による反応終点の最適化. DS が設定されている場合は、物質特性及び PP を許容範囲内で変動させ，最適条件を確認.	例） スケールによって、反応時間，温度の収率に与える影響が異なるため、品質を維持できる範囲内で反応温度・時間を最適化することにより、収率を改善することができる. 収率、不純物生成量，反応温度，反応時間の相関関係をパイロットスケールで理解している. 商用生産スケールで，品質を維持しながら（原薬 CQA にリンクする中間体の不純物量を管理），収率が最大化するよう反応時間を変更する．NIR プローブにより反応終点をモニターし，採取した反応マスの品質を UPLC でチェックしながら，最適な反応時間を決定する.	Development report No.****
原料仕込み量削減	品質（不純物生成量）と反応条件（反応温度，時間，反応モル比など）の相関データ取得による反応条件の最適化. DS が設定されている場合は、物質特性及び PP を許容範囲内で変動させ，最適条件を確認.	例） 設備の制約で，反応制御温度が５℃以上に限定されているが，技術革新により－10℃まで制御できる大型製造設備が導入できた場合は，零度以下に反応を制御できるので，モル比が変わり，原料仕込み量を削減（コスト削減）することができる. 不純物生成量，反応温度，原料仕込み量の相関関係をラボスケールで理解している．それをもとに，商用生産スケールで，品質を維持しながら（原薬 CQA にリンクする中間体の不純物量を管理），反応温度（低温側）と原料仕込み量（モル比削減）を調整する.	Development report No.****