

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)  
分担研究報告書  
原薬の開発・製造情報に関する研究  
— Quality by Design の方法論による原薬研究開発 —

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

## 研究要旨

医薬品の製造方法は国に登録されて、厳重に管理されてきた。企業は市販後に工程パラメータを変更するにも規制当局に変更申請や届出が必要であり、企業・規制当局にとって多くの時間、労力、コストを強いてきた。そこで、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、さらにその方針に基づく医薬品開発は、規制の弾力的な運用を可能にする基盤となるという方針を打ち出した。そのことにより、合理的な品質管理とコスト削減が可能となるが、具体的な研究開発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。

昨年度は、科学的な製品研究開発の例示を行い、研究開発と審査のプロセスを円滑化することを目的として、いわゆる Quality by Design の方法論による原薬研究開発の実情を調査した。その情報をもとにわが国の規制当局に提出する研究開発レポート（承認申請時に規制当局に提出される品質特性や工程に関する研究レポート）の実物大模型(モック)案 CTD 第 2 部原薬 2.3.S.2 サクラミル(案)を作成した。本年度は、さらに ICH Q11 ガイドラインに合わせて本モックを精密化するとともに、本モックの内容を踏まえ、リスクに基づく承認申請書の記載を検討し、承認申請書の製造方法の記載例及びその英文版を作成した。

作成に際しては、国立衛研、PMDA（審査担当者および調査担当者）、産業界（日本製薬工業協会、日本医薬品原薬工業会に所属企業）からなる産官学の研究者から研究班を構成し、得られた情報を解析・討論した。

研究協力者

(順不同)

長山敏（ファイザー株）

尾崎健二（塩野義製薬株）

井口富夫（(財)HS 振興財団）

長谷川隆（大塚製薬株）

仲川知則（大塚製薬株）

中村博英（合同酒精株）

井伊斉昭（セントラル硝子株）

常松隆男（株トクヤマ）

山田純（ファイザー株）

木田仁史（旭化成ファーマ株）

薮井武（日本新薬株）

寶田哲仁（持田製薬株）

黒田賢史（武田薬品工業㈱）  
菅原貴博（㈱エーピーアイコーポレーション）  
松村清利（大塚化学㈱）  
高木公司（中外製薬㈱）  
岸本康弘（日本ベーリンガーインゲルハイム㈱）  
安藤剛（東京大学）  
森末政利（PMDA）  
中西民二（PMDA）  
高木和則（PMDA）  
本田二葉（PMDA）  
松田嘉弘（PMDA）  
鈴木浩史（PMDA）  
大野勝人（PMDA）

## A. 研究目的

医薬品の品質は有効性と安全性保証が基本であるため、品質確保の取り組みが厳重な規制の下に実施されている。製薬企業は詳細に各種工程パラメータを承認申請書に記載し、承認された工程パラメータの管理範囲内で製造しなければならない。市販後に新規製造装置の導入や工程改善などで、工程パラメータ及びその管理範囲の変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局にとって多くの時間、労力、コストを強いてきた。この状況を打開するため、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)は、いわゆる Q トリオガイドライン(Q8、Q9およびQ10)を作成し、医薬品規制に品質システムの概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組み

を重視するとともに、製品研究開発と製造管理・品質管理に最新の科学と品質リスクマネジメントの概念を取り入れるべきであるという方針を打ち出した。さらに、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、その成果に基づき品質管理を実行することにより、工程変更の規制の弾力的運用の基盤が構築されることが提唱された。

その結果、合理的な製造管理・品質管理の実行により、変更管理のコストを含め、製造コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の製造管理・品質管理が可能となったが、方針を実行に移す具体的な方策に関しては ICH ガイドラインでは殆ど示されていない。新方針に従って、製品開発研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果に基づく申請内容の妥当性について、その解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学を駆使した製品研究開発の事例を調査・研究し、申請書添付資料でいかに管理戦略の妥当性を説明していくかを明確にしていくことが急務である。

一方、ICH は原薬の開発と製造に関するガイドライン（Q11）の検討を 2008 年 6 月から開始し、2012 年 4 月にステップ 4 最終合意に達することとなった（本稿執筆時点において調印のための手続き中）。Q11 は、Q トリオで示された概念を原薬に適用することを目標とするガイドラインであり、本ガイドラインの速やかかつ円滑な我が

国の薬事規制への取り込みが望まれるところである。

本研究班は、ICH ガイドラインで端的に示された新たな品質保証方針を速やかに国内で実施に移すために、有効な製品研究開発に関するガイダンスを作成することを目的とする。本研究を通じて、医薬品の一層の品質確保につながる科学的な根拠に基づく承認を促進することが最終目標である

平成 21 年度研究では、規制当局による薬事規制の対象となる原薬製造の開始点（出発物質）に関して議論を実施し、出発物質が備えるべき要件等を明らかにした。

平成 22 年度研究においては、平成 21 年度研究成果を踏まえつつ、製品研究開発の実情を調査し、規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型（モック）（案）CTD 第 2 部原薬 2.3.S.2 サクラミル（抜粋）を作成した。

最終年度においては、ICH Q11 ステップ 4 文書案をもとに、Q11 のガイドラインにより即したモックとするために、改稿作業を実施した。改稿に際しては、平成 22 年度研究成果を国衛研ホームページで公開し、広くコメントをもとめ、寄せられたコメントを組み入れた。さらに、クオリティ・バイ・デザイン(QbD)\*の方法論で開発された医薬品の製造工程を承認申請書に記載する際の考慮すべき点を考察し、承認申請書の製造方法の記載例及びその英文版を作成した。

用語

- クオリティ・バイ・デザイン (QbD) : 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法 (ICH Q8(R2))

## B. 研究方法

研究班は、日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びに PMDA の審査および調査担当者と組織した。本モックはファイザー社からモックデータの提供の提案を受け、QbD の方法論で開発が進行した Torcetrapib の開発データを基に作成された。昨年度成果を国衛研薬品部の HP 上にて公開し、6～9 月の間コメントを収集した。研究班会議 5 回 (2011 年 : 6 月 29 日、9 月 27 日、12 月 6 日、2012 年 : 1 月 19 日、3 月 27 日) 及び分科会 2 回 (2012 年 1 月 13 日、3 月 15 日) を開催し、寄せられたコメントも参考にモックの改稿作業を行った。

検討に際しては以下の ICH ガイドライン及び論文を参考にした。

1) Q8(R2): 製剤開発に関するガイドラインの改定

([http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2\\_10\\_6\\_28.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2_10_6_28.pdf)) ,

2) Q9: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

([http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9\\_06](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06))

\_9\_1.pdf) ,

3) Q10 : 医薬品品質システムに関するガイドライン

( [http://www.pmda.go.jp/ich/q/step5\\_q10\\_10\\_02\\_19.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/step5_q10_10_02_19.pdf))

4) 「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(Q&A) について

([http://www.pmda.go.jp/ich/q/qiwgg&a\\_10\\_9\\_17.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/qiwgg&a_10_9_17.pdf))

5) ICH QUALITY

IMPLEMENTATION WORKING

GROUP POINTS TO CONSIDER

(R2) ICH-Endorsed Guide for ICH

Q8/Q9/Q10 Implementation

(<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>)

6) 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について (平成 17 年 2 月 10 日、薬食審査発第 0210001 号)

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬品の各極の日米 EU 品質ガイドラインおよび品質基準や製造プロセスに関する実態調査等の研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

## C. 研究結果

### I サクラミルモック最終版の作成

1) 製剤の目標製品品質プロファイルと原薬 CQA との関連

Q11 ガイドラインでは、原薬の重要品質特性 (CQA) \*を製剤の目標製品品質プロファイル\* (QTPP) および製剤 CQA と結び付けて特定することを推奨している。即ち、「原薬に求める品質は、製剤の開発に影響する物理学的、化学的、生物学的及び微生物学的な性質又は特徴に関する知識及び理解とともに製剤での使用を考慮して決定されなければならない (例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響)。製剤の QTPP 及び見込まれる CQA (ICH Q8 で定義された) は、原薬の見込まれる CQA を特定するのに役立つ。CQA に関する知識や理解は、開発の過程において深めることができる。」ことが記載されている。本モックにおいてもサクラミルの製剤の QTPP や CQA の記載を整備し、Q11 の推奨に沿ったものとした。

2) Q11 の出発物質の選定原則に従った出発物質の妥当性の記述

Q11 ガイドラインは、申請者は規制当局に出発物質選定の妥当性を説明することを求めており、そのためには下記の情報を示して、出発物質選定の妥当性を示す必要があるとしている。

- 出発物質中の不純物を検出する分析法の能力
- 出発物質以降の工程における出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動
- 原薬の品質管理戦略に対する出発物質規格の寄与の程度

本モックにおいても、出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動の図を追記することにより、出発物質選定の妥当性を論じた。

### 3) 適格な用語の使用

モックを精査し、用語の統一および整合性を図った。

### 4) 解説の追加

平成 22 年度作成のモックに関してコメントを求めたところ、記載理由の説明を求めるコメントがあったことから、解説が必要な場合は、モック中に記載し、モック単独でも記載の背景や理由が最低限わかる配慮を行った。

## II 承認申請書製造方法欄の記載

### 1) はじめに

わが国の品質規制制度では、あらかじめ承認申請書の製造方法に記載する工程パラメータを、その工程パラメータが変更された場合の最終製品に与える影響を評価して 2 つのカテゴリーに分けて記載することが求められている。QbD による研究開発が実施された場合の承認申請書記載の考え方を議論し、その検討に基づき承認申請書の製造方法欄の記載例を作成した。以下に作成の背景及び目的を述べる。

### 2) 現行の承認申請書

承認申請書は我が国独自の制度であり、CTD フォーマットでは第一部（地域要件）に組み入れられている。医薬品の品質や製造方法・工程管理の適切性は CTD の第二部や第三部に記載された情報に基づき審査されるが、承認申請書記載事項が最終的に薬事法によ

る遵守事項となる。一方、欧米では第三部の記載事項そのものが薬事規制の対象となる。Q11 ガイドラインにおいても「第 4 章 製造方法及びプロセス・コントロールの記述」の冒頭で「原薬の製造方法の記述は、原薬を製造するための申請者のコミットメント（宣誓）を意味する。情報は製造方法とプロセス・コントロールを適切に記述するために提供する必要がある（ICH M4Q（3.2.S.2.2）参照）。（The description of the drug substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance. Information should be provided to adequately describe the manufacturing process and process controls (see ICH M4Q (3.2.S.2.2).）」と記述され、国際的には CTD 3.2.S.2.2 「製造方法とプロセス・コントロール」の記載内容は薬事規制対象となる。

### 図 1

わが国の承認制度では、製造方法欄に製造方法およびプロセス・コントロールを記載する際にあらかじめ、承認事項一部変更承認申請対象事項（以下、一変事項）\*かあるいは軽微変更届出対象事項（以下、軽微事項）\*かを分類することが求められている。化学薬品原薬では一変事項の例として、反応工程の変更、最終中間体以降における工程操作の概略と用いる原材料等の変

更、重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更、原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更、出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更、最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、などが示されている。

承認申請書に記載された操作条件を弾力的に運用するために、目標値／設定値\*の制度が我が国では設定されている。目標値（一点）として設定された工程パラメータは標準操作手順書（SOP）に目標値／設定値の許容幅を設定する。製造時には予め規定された工程パラメータと一致するように製造機器が管理され、設定されなければならないことはいうまでもない。しかし、実際の製造に際しては、値はある幅で変動し、規定された工程パラメータとは一致しないケースも想定される。工程パラメータが設定値から逸脱した場合に一律に承認事項違反とし、出荷を認めないことは適当ではない。そこで、定められた変動幅の範囲内ならば変動したとしても品質に影響を与えない工程パラメータに対しては、その工程パラメータを目標値／設定値と定義して、変動幅に関しては承認申請書上で規定せずに、製品標準書や SOP で規定することは合理的であると考えられた。規定された幅（範囲）の変動は許容す

ることとし、さらに実製造において変動幅から実測値がはずれた場合には、GMP の逸脱管理の規定に従い、逸脱した条件で製造された製品の妥当性を評価することが、目標値／設定値を導入することにより可能となっている。

3) サクラミルの製造方法のリスクに基づく記載

一変事項・軽微事項を申請時に分類し、さらに目標値／設定値として工程パラメータを記載することを可能にした制度は、弾力的な規制の運用を可能にする制度である。しかし、品質リスクマネジメントを行い、管理戦略を構築した場合に、どのような手続きで承認申請書に製造方法の記載を落とし込むかという点で、産業界も規制当局も経験に乏しく、QbD の成果が申請者と規制担当者で共有することが困難であった。そこで、サクラミル製造工程の開発をリスクマネジメントプロセスと合わせて整理し、研究開発から承認申請書記載事項にいたるフローを作成した（モック付録－4の図）。

このフローの作成に関しては ICH Q-IWG（実施作業グループ）が作成した **Points to Consider: Relationship between risk and criticality** の **criticality** に関する意見が反映されている。すなわち、「リスクは危害の重大性（**severity**）、発生の確率（**probability**）および検出性（**detectability**）を含む概念であり、リスクの程度はリスクマネジメントによって変化しうる。品質特性（QA）のクリティカリティ（**criticality**）は主に

危害の重大性に基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。工程パラメータ (PP) のクリティカリティ (criticality) は、CQA に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率および検出性に基づくものである。それゆえ、リスクマネジメントの結果によって変わることがある。」この見解に従い、本フローでは CQA は危害の重大性によってのみ判定されている。

QbD による原薬研究開発の典型的なスキーム (サクラミルの開発も典型例である) では、リスクアセスメントにより、No impact と判定される以外の工程パラメータを同定する。その工程パラメータを実験計画法に組み込み、各工程パラメータの変動が CQA に与える影響の程度を評価する。実験計画法による解析の結果、工程パラメータの変動が、CQA に統計的機能的に有意に影響を及ぼす (Q8 の定義では重要工程パラメータ (CPP) \*) 場合であっても、管理戦略においてその工程パラメータの変動が現実的にはあり得ないほど変動しないと品質に悪影響を及ぼさない場合には、CPP とする必要はなく、「その他の工程パラメータ」とするのが適当と結論した。なお、「その他の工程パラメータ」には、実験計画法の結果では、CQA に統計的に有意な変動を与えず、ほとんど CQA に影響しないと考えられる工程パラメータも含まれる。一方、想定可能な範囲で工程パラメータが変動した際に CQA に悪影響を及ぼす場合には CPP とした。

したがって、リスクアセスメントで No impact と評価された工程パラメータを加え、工程パラメータを 3 段階に分類した。

このリスクアセスメントに基づく管理戦略から導かれる事項の承認申請書への記載の要否および記載した場合の一変事項/軽微事項の分類に関して、規制当局の合意を得るプロセスは、リスクコミュニケーションのプロセスである。したがって、使用したモデルの確実性、申請企業の品質システムやサプライチェーンの頑健性などの要素が加味されるので、記載はケースバイケースの判断となる。

本モックではリスクアセスメントの結果 CPP と判定された時に、管理戦略を通じたリスクコントロールによりリスクが低減できた場合には中程度リスク、できない場合には高リスクと分類可能であるとした。その結果、工程パラメータは、①CPP であって、高リスク、②CPP であって、中程度リスク、③その他の工程パラメータで中程度リスク、④リスクアセスメントで No impact と評価される場合に分類される。

工程パラメータを承認申請書に記載する際には、その他の工程パラメータ、あるいは CPP であるがリスクコントロールで適切な管理戦略を設定し、中程度リスクになった工程パラメータに対して、軽微変更届出対象事項とすることが出来ると考察した。さらに申請者の判断に応じて、工程パラメータを適切な幅で設定する方策を提案した。

このことにより、製造企業の品質システムに従い、予め設定した幅の中で工程パラメータの変更が可能になるとともに、幅そのものも軽微変更届出で変更可能とすることが出来る。

デザインスペース\*が設定されている場合とそうでない場合で、工程パラメータの変動による品質リスクが異なる。どの要素からデザインスペースが構成されているかを把握することは、審査・調査及び製品ライフサイクルを通じた変更管理においても必要な情報でもあることから、承認申請書にデザインスペースの構成要素を記載することとした。

#### 用語

- 重要品質特性 (CQA) : 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質 (ICH Q8(R2))
- 目標製品品質プロファイル (QTPP) : 製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約 (ICH Q8(R2))
- 承認事項一部変更承認申請対象事項: 製造方法を変更する時には変更内容をその変更の妥当性を裏付ける資料とともにあらかじめ規制当局に申請し、審査・承認ののちに変更が可能となる。
- 軽微変更届出対象事項: 製造方法を変更した時には変更内容を、出荷後

30日以内に規制当局に届ける。その変更の妥当性を裏付ける資料は自社内に保管する。

- 目標値/設定値: 目標値とは、測定値の様な、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値/設定値について、どちら又は両方を設定すべきか、また、それらの値が一変事項か軽微事項か、ということは個々の製造工程によるものである (平成17年2月10日、薬食審査発第0210001号)。
- 重要工程パラメータ (CPP) : 工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの (ICH Q8(R2))。
- デザインスペース: 品質を確保することが立証されている入力変数 (原料の性質など) と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する (ICH Q8(R2))。

#### D. 考察

表 1

我が国の承認申請書記載は工程パラメータに関して軽微事項と一変事項、目標値／設定値とそれ以外を分けて記載するために、いくつかの記号が用いられてきた(表 1)。工程パラメータを幅記載してかつ軽微事項とすることに関して、規定がなく、運用されてこなかった。幅をもつ工程パラメータの変更が軽微変更届出で可能になることにリスクがあると考えられていたためであろう。今回のサクラミルの事例は、QbD による原薬開発が実施され、実験計画法研究によりデザインスペースが設定され、パラメータが中程度のリスクで管理可能な場合に、軽微事項で幅記載の表記を選択し得るとしたものである。

一変量実験から得られる立証された許容範囲 (PAR : proven acceptable range) \*とは異なり、モックのケースは実験計画法研究により、工程パラメータが変動した場合の影響が検討され、不適合境界 (EOF : Edge of Failure) \*と工程パラメータとの関係に関する知見が深まっており、リスクが十分に低減していると考えることが出来るからである。

ただし、設定した幅から逸脱した場合、実験計画法で求めたデザインスペースの内側であったとしても、GMP の規定に従い品質の照査をおこなう必要があり、その結果不相当と判断された場合には出荷できないことはいまでもない。

承認申請書記載例では工程パラメータのデザインスペースと不適合境界との関連で、3通りに分類している(図 2)。すなわち、A) デザインスペースを検討した範囲に不適合境界が存在し、工程パラメータの範囲の末端が不適合境界に近い場合(重要工程パラメータ (CPP)、かつ高リスク)、B) 不適合境界が存在するが、工程パラメータの範囲をデザインスペースよりも狭く設定することにより不適合境界と離れている場合(重要工程パラメータ (CPP)、かつ中程度リスク)、C) 不適合境界が検討した範囲では存在しない場合(その他の工程パラメータ、中程度リスク)である。

図 2

工程パラメータのリスクを判断する際の主要な要素として、実験計画法により設定されたデザインスペースの限界(工程パラメータの範囲の末端)と不適合境界の「距離」が存在する。どのくらいの距離が存在したときに十分にリスクが低減したと考えるかについては、今後の議論が必要とされる場所である。工程能力指数 (Cpk) の概念を工程パラメータのリスク評価に取り入れることも有効ではないかとの提案もなされた(図 2)。Cpk が 1.5 以上あれば、不良品発生率は 10 ppm 以下になり、十分にリスクは低減されていると見做すことができるのかもしれない。

ない。工程パラメータに関するリスクの程度は発生の確率、危害の重大性及び検出性の他、リスクコミュニケーションも考慮しなければならず、今後の検討課題である。

### 図 3

デザインスペースが設定されている場合とそうでない場合で、工程パラメータの変動による品質リスク及び評価が異なる。どの要素からデザインスペースが構成されているかを把握することが審査・調査及び製品ライフサイクルを通じた変更管理にとって重要であることから、承認申請書にデザインスペースの構成要素を記載し、デザインスペースの構成要素が容易に把握できることが必要であると考えられた。

なお、実験計画法で用いたすべての工程パラメータを承認申請書に記載せず、実験計画の検討結果およびリスク評価により、品質に影響しない、あるいは影響する可能性の低いことが確認できた工程パラメータ（Other PP、No impact）に関しては必ずしも記載を必要とせず、社内管理値としてもよいのではないかとの見解も産業界から提出された。年次報告で変更を報告する制度を有する米国とは異なり、製造プロセスが承認申請書の記載から把握できる必要があるため、品質に影響する可能性の低いパラメータであっても規制側は記載を必要と判断する場合もある。承認申請書の記載の程度は、年次報告制度等の整備と併せて今後の検

討とすべき課題である。

QbD の方法論により開発された医薬品の製造管理・品質管理の在り方は、従来とは異なり、より科学的かつリスクベースな GMP 調査が求められることとなる。初回の定期調査を受けたのちは、調査権者は PMDA から都道府県となるが、指導内容が QbD 開発による医薬品に適切に対応し、全国的にも齟齬が生じない体制を構築する必要がある。GMP に関して調整機関（GMP 調査当局会議等）を設け、GMP 上の疑義解釈も調整機関が受け付け、円滑に GMP 調査を推進していく必要がある。

#### 用語

- 立証された許容範囲（PAR : proven acceptable range）：ある一つの工程パラメータについて、他のパラメータを一定とするとき、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られるとして特定された範囲（ICH Q8(R2)）
- 不適合境界（EOF : Edge of Failure）：あるパラメータで操作したときに、関連する品質特性（QA）が適合しなくなる境界

#### E. 結論

デザインスペースが設定された場合の承認申請書の製造方法の記載方法は各社のポリシーと工程パラメータのリ

スクの程度により各種の方法が存在しうる。本研究では工程パラメータと不適合境界との関係に着目してリスクを考察し、軽微変更届出事項としての幅記載も選択肢としてありうることを結論した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

- Sakai-Kato K., Nanjo K., Kawanishi T., and Okuda H., "Rapid and sensitive method for measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites" Chem. Pharm. Bull. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2012;60(3):391-6.
- K. Sakai-Kato, K. Ishikura, Y. Oshima, M. Tada, T., Suzuki, A. Ishii- Watabe, T. Yamaguchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Kawanishi, H. Okuda, "Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound

block copolymers." Int J Pharm. 2012 Feb 28;423(2):401-9.

- Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K.、A New Approach to Characterization of Insulin Derived from Different Species Using (1)H-NMR Coupled with Multivariate Analysis. ChemPharm Bull (Tokyo). 2012;60(3):320-4.
- 奥田晴宏、医薬品各条の改正点②新規収載及び既収載医薬品、薬局 62(6) 2667-2674 (2011)
- 奥田晴宏 第16改正日本薬局方の主な改正点について 東京都病院薬学会雑誌 61, 8-14 (2012)
- 奥田晴宏 承認申請書記載事項について—厚生労働科学研究を実施した立場から、薬事法における一変と軽微変更に関する課題、pp39-52、じほう、(2012)

学会発表

- 奥田晴宏、ICH Q11ガイドラインの目的及び平成22年度厚生労働科学研究班会議の成果—Q11の円滑な施行を目指して—2011年8月5日(東京)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

## 日本の承認システム

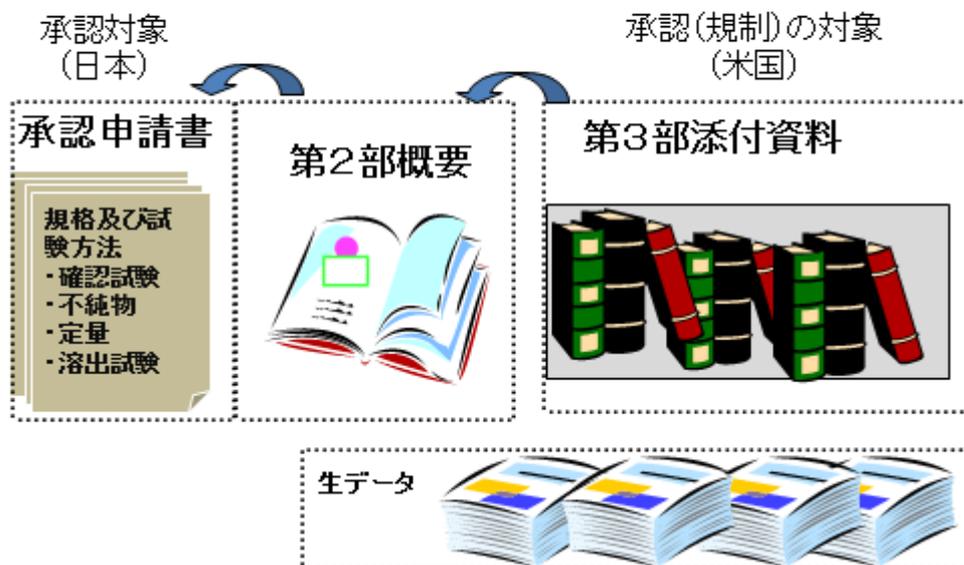
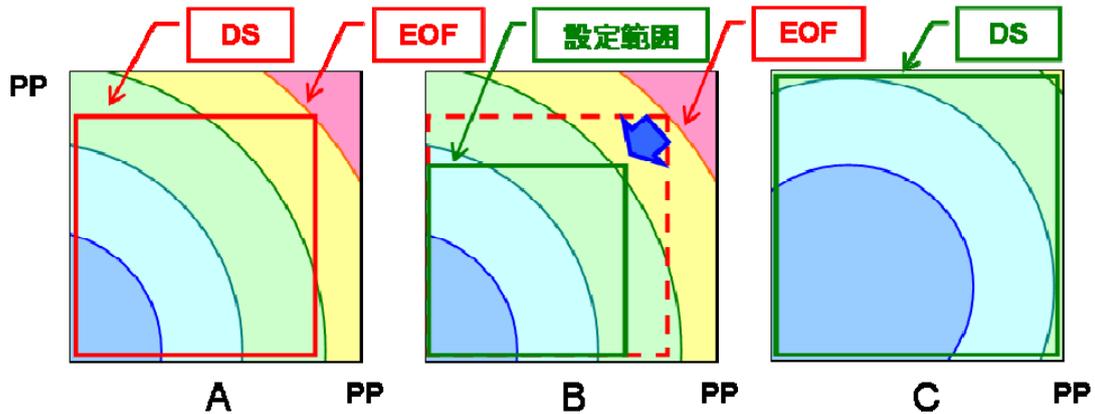


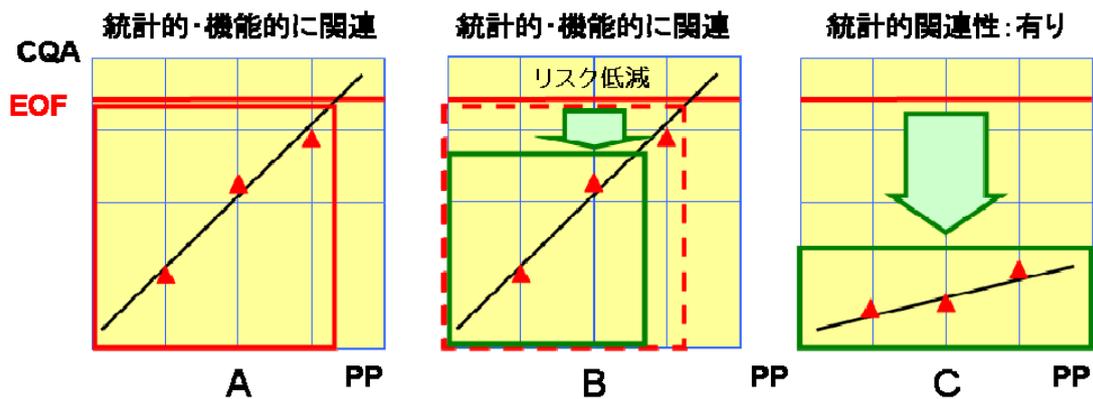
表 1

	目標値以外		目標値
	1点記載	幅記載	
一変	●	●—●	《●》
軽微	“●”		『●』

図2  
DOEの結果からDSを設定する場合の  
工程パラメータのリスクの考え方



上図のCQAとPPの関係のイメージを下図に示す：



- A. デザインスペース (DS) を検討した範囲に不適合境界 (EOF) が存在し、工程パラメータ (PP) の範囲の末端が不適合境界に近い場合
- B. デザインスペースを検討した範囲に不適合境界が存在するが、工程パラメータの範囲をデザインスペースよりも狭く設定することにより不適合境界から離れている場合
- C. デザインスペースを検討した範囲に不適合境界が認められず、現実的に想定される工程パラメータの範囲では不適合境界よりも十分に離れている場合

図 3

現実的に想定可能な PP の範囲の考え方

