

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書

事業名	医薬品等規制調和・評価研究事業
研究開発課題名	医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究
研究開発担当者 所属 氏名	国立医薬品食品衛生研究所 香取 典子
実施期間	平成 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日

別添資料1. H27年度 AMED 香取班 製剤分担メンバー (所属機関五十音順)

No.	氏名	所属	分科会
1	阿形 泰義	アステラス製薬(株)	A-QbD
2	土肥 優史	アステラス製薬(株)	サクラ開花■
3	尾崎 恭代	アストラゼネカ	サクラ開花
4	高木 和則	医薬品医療機器総合機構 ジェネリック医薬品等審査部	サクラ開花
5	原 賢太郎	医薬品医療機器総合機構 品質管理部	管理戦略
6	間瀬 明子	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部	A-QbD
7	松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構 規格基準部	A-QbD (G)
8	三ツ木 元章	医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部	管理戦略
9	森末 政利	医薬品医療機器総合機構 品質管理部	管理戦略
10	今井 昭生	エーザイ(株)	管理戦略 ◎
11	久納 聖史	MSD(株)	サクラ開花
12	真野 栄一	MSD(株)	サクラ開花
13	嶋田 慎一	大阪府	サクラ開花
14	伊井 義則	小野薬品工業(株)	管理戦略
15	杉下 憲一	小野薬品工業(株)	サクラ開花
16	浅原 初木	グラクソ・スミスクライン(株)	A-QbD
17	岡崎 公哉	グラクソ・スミスクライン(株)	サクラ開花
18	相馬 淳也	グラクソ・スミスクライン(株)	A-QbD
19	香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	サクラ開花
20	小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	A-QbD
21	檜山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	A-QbD/管理戦略■
22	隈井 和正	塩野義製薬(株)	管理戦略
23	船木 健至	塩野義製薬(株)	サクラ開花
24	川北 哲也	第一三共(株)	A-QbD
25	福津 直人	第一三共(株)	A-QbD ◎
26	渡部 知行	第一三共(株)	サクラ開花 ◎
27	栗山 淳	大日本住友製薬(株)	A-QbD
28	馬渡 俊輔	大日本住友製薬(株)	サクラ開花
29	有安 葵	武田薬品工業(株)	A-QbD
30	長谷川 高之	武田薬品工業(株)	サクラ開花
31	笹山 拓郎	中外製薬(株)	A-QbD■
32	杉江 裕	ファイザー(株)	サクラ開花
33	新妻 亮直	福島県	A-QbD
34	寶田 哲仁	持田製薬(株)	管理戦略 (G)
35	矢野 理史	山口県	管理戦略

◎ : 分科会座長、G : 原薬分科会、■ : 製機学会

## 分担研究開発課題名(実施内容): 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### I. 研究開発目的及び内容

#### (1) 研究開発の目標・ねらい

ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) は、最新の科学と品質リスク管理に基づく、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(ICH GL Q8-11)。この Q カルテットと呼ばれる新しい品質保証パラダイムの概念と具体的な医薬品製造管理・品質管理との有機的なリンクを達成するための主要な柱がクオリティーバイデザイン(QbD)と呼ばれる体系的な開発手法である。QbD で示されるような品質頑健性の範囲を決定するための評価技術、また製造工程管理・品質管理における適切な評価技術及び的確なデータ解析評価手法を導入するための新たな分析手法や製造方法を研究開発し、高品質の医薬品を製造する技術が生み出されてきつつあるが、最新手法を適切に評価し、規制に反映させる環境整備が必要である。さらに承認後の変更管理の規制は各国で異なり、ライフサイクルマネジメント(LCM)にも多くのリソースを要する状況が続いている。

本研究は、上記の課題に対応し、我が国に適した対応策を策定するため、開発から生産終了までの製品ライフサイクルを通じた医薬品(原薬および製剤)の品質確保のために実施すべき課題を抽出し、解決策を提案することを目標とする。

例えば、品質リスクの概念の共通化と我が国の承認制度への適用、PAT を適用した工程の管理、QbD の概念を取り入れた拡張された分析法の取り扱い等が対象となりうる。

初年度には産業界の技術者とのブレインストーミング等により優先度の高い課題を抽出し、逐次解決策を提案することを目標とした。

#### (2) 研究開発の背景

ICH は、医薬品規制に品質システム(PQS)の概念を導入し、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保証システムを導入し、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 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)による製造プロセス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、変異原性不純物(ICH M7)や元素不純物(ICH Q3D)に関するガイドラインが新たに作成、合意(Step 4)され、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。

一方、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、科学的な品質保証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。また、我が国の PIC/S(国際的 GMP 査察団体)加盟に伴う GMP の国際調和の進展に伴い、医薬品製造所においてはグローバルな基準に基づいた品質システムの導入とリスク管理が今後ますます要求されてくる。

上記の課題に対応するため、最新の科学技術を取り入れた国際的整合性のある、しかも我が国の規制環境に適した医薬品品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな方法論が確立が緊急の課題となっている。本

研究はこの課題に対し、産官学が議論を行い、その成果を承認申請資料のモックアップなどで可視化し、製品開発や承認申請資料の評価に活用することをすることを目的としており、医薬品品質評価科学の社会への還元という観点からも重要な研究である。

### (3) 研究開発の将来展望

本研究は、①評価ガイドラインやリフレクションペーパーの作成のための基盤的資料となるほか、②薬事申請に用いる文書等のモックアップ(実物大模型)の作成などが成果物となる。モックアップは、ICH で検討された事項を可視化することにより、産業界および規制側における問題点の共有化に有効であり、活用されることが期待される(先行研究の成果物サクラ錠モックはICH の教育資料に採択された)。

本研究を通じて、新技術の評価方法や新規承認あるいは変更承認にかかわる薬事手続きに際し必要な事項が明らかになれば、製薬企業は効率的な医薬品開発を実施することができる。また規制当局も、リスクの高い事項に焦点を当てた審査が可能となるため、リソースの効率的な活用が可能となる。現在の医薬品開発は世界的な規模で実施されるので、品質に関する規制状況も可能な限り諸外国と合致させていくことが重要である。本研究成果により、ガイドラインを諸外国と共通に運用をすることが可能となり、我が国における医薬品の開発を促進し、ドラッグラグの一層の解消に資することにつながるさらに、承認後の製品の効率的な品質確保は世界的な課題であり、国際的な整合性のある管理方法に関する議論がICH でも続いているところである。

これらの課題に関連して、将来作成されるICH ガイドラインの調和案に我が国からの提言を盛り込むためには、基礎的な情報収集や課題の分析作業が必須なものとなる。当研究事業では国内外の企業で実施されている研究開発情報を入手し、企業及び規制当局サイドの研究者が協力して技術的あるいは審査上の課題を抽出し、解決策を検討すると共にICH の議論の場へその成果をフィードバックすることにより、日本の提言を調和案に反させることが可能になる。日本の品質保証のありかたを広く公開することにより、我が国の実情にも適した国際的な品質管理の合意形成が促進されることが期待される。

## II. 実施内容

### 1. 研究開発の概要

本研究班ではこれまで国内の医薬品産業のグローバルな展開に必須なICH Q カルテット(ICH Q8、9、10、11)ガイドラインの実践のため医薬品品質システムの国内実践に貢献することを目的にしている。本研究事業の特色は、国内外での情報収集を通じて得た知見を、具体的な指針、推奨事項などにまとめて文書を作成するドライ型の研究と、最先端の分析装置等を使用して実際の測定技術の開発を行うウェットな研究の両者を結びつけることにより、医薬品規制と工程管理技術の有機的なリンクを達成し、具体的で真に有効性のあるアウトプットを目指していることである。以下、具体的項目毎に内容を示す。

ICH の将来的課題として国際的に認識されている課題には下記A-Dが存在し、あるもの(AおよびB)はすでにこれまでの厚労科研究において取り組みが開始されつつある。これらの問題に関連して、国内外の企業で実施されている研究開発情報を入手し、研究代表・分担者と研究協力者が協力して、技術的あるいは審査上の課題を抽出し、解決策を検討する。さらにICH の場へその成果をフィードバックし、製剤の開発・製造・市販後を通じての品質保証の課題と解決策に関する研究を実施する。

- A) 我が国の医薬品申請にマッチしたQbDの運用方法検討
- B) 我が国の医薬品申請にマッチした品質リスクマネジメントの取り扱い
- C) ICH Q12、アナリティカルQbDをはじめとする新トピックに対する、我が国および海外の規制当局との企業の意見集約

D) 連続生産技術のようなイノベーションへの対応(変更管理、技術移転、等)

特に課題 A に関してはこれまでの厚労科研究においてもすでに実施している内容であるが、さらに検討を行い、申請時の障壁を解消するような対応策をモックアップとして文書化する。また B および C に関連し、分析法の開発から承認後までの QbD によるライフサイクルマネジメント、製剤の開発から承認後までの品質リスクマネジメントと管理戦略についても議論を進め、指針となる文書の作成に取り組む。

## 2. 成果(研究開発計画書の II.2. 担当別 研究開発概要に対応)

(1) 研究開発代表者 所属 : 国立医薬品食品衛生研究所

研究開発代表者 役職 氏名 : 主任研究官 香取典子

分担研究開発課題名(実施内容) : 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

### ①研究開発成果の内容

今年度は産官学(業界団体の研究者、医薬品総合機構の審査官・査察官、国立医薬品食品衛生研究所の研究者)約 30 名からなる研究班を組織し(別添資料1)、テーマ別に下記の 3 つの分科会を立ち上げた。

1. サクラ開花錠モック
2. アナリティカル QbD
3. 管理戦略

各分科会における成果の内容は以下の通りである。

## 1. サクラ開花錠モック分科会

### 研究目的

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た「より進んだクオリティバイデザイン(Quality by Design: QbD)手法」を適用することにより、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[1]。しかし、現実的には規制の弾力的な運用との間に乖離があると感じる企業もあり、その導入を滞らせる原因となっている。そこで、この乖離を埋めるべく、規制当局と企業が共通の基盤に立って、この QbD 手法を適用した製品開発研究の具体例を示すことは意義深いことであると考えられた。

企業側が ICH Q8(R2)[1]に定義される「より進んだ QbD 手法」を適用することのメリットの一つは、深い工程理解及び工程解析技術(Process Analytical Technology: PAT)を伴った「リアルタイムリリース試験(Real Time Release Testing: RTR 試験)」を採用できる可能性である。RTR 試験を採用できれば、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のが実情であり、特に内資系企業においてその傾向が顕著であることは否めない。その原因として、ICH Q8(R2)[1]に定義されるデザインスペースと RTR 試験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、QbD 手法を用いた製剤開発と管理戦略を例示した新モックとしてサクラ開花錠 P2 モック[2]を作成した。本モックでは、「デザインスペースや RTR 試験を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTR 試験の因子とデザインスペースの因子を直結させる」ために、「RTR 試験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。本アプローチでは、CQA と CMA、CMA と CPP の関係を見出し、RTR 試験にも用いるデザインスペースの構成因子を MA とすると、機器や工程パラメータ、更には製造サイトや装置等に依存せずデザインスペースが構築可能となる。また、本モックは、PAT 技術を用いて CMA を適切な範囲に管理するように工程パラメータを制御する戦略としている。しかしながら、QbD アプローチを用いた承認申請書の記載例はサクラ錠の承認申請書モック[3]のみで、デザインスペースや RTR 試験の管理方法、品質の継続的

改善方法をどのように承認申請書に記載するか具体的に解説した資料はないため、記載内容、記載レベル、どのように規制の弾力的な運用が行えるかがわからず、QbD 手法を活用した申請をためらう企業もあると考えられる。

そこで、本分科会ではサクラ開花錠モックをより有効に活用できるように、承認申請書に記載すべき内容を明確にすることは意義があり、QbD 手法の活用を促進すると考え、承認申請書に記載すべき内容に、ポイントを解説文で説明する形式の資料作成に着手した。承認申請書に記載すべき内容や記載レベルは企業や規制当局によって違いがあると考えられるが、分科会での議論を解説文として付けることにより、よりフレキシブルに承認申請書モックが活用されることを期待する。

## 研究方法

今年度は、昨年度までに作成し、公表されたサクラ開花錠 P2 モックを基に、承認申請書モック案についてドラフトのモックを作成し、内容について議論した。この承認申請書モック案を作成するにあたり、以下の事項について研究班内で協議し、議論を進めることとした。

- 申請書モック案は製剤のみを対象とする。
- M1.13 に該当する表についてもモック案を作成する。
- 申請書モック案に記載する内容は、製造方法並びに規格及び試験方法とし、その他の項目は割愛する。
- 申請書モック案に記載する製造方法並びに規格及び試験方法の記載レベルについては今後の議論の中で決定する。
- 製造工程流れ図等の添付資料案についても作成する。

以下に本モック案の構成について概略を示す。

### 【製造方法】

サクラ開花錠 P2 モックに記載された製造方法につき、承認申請書に記載すべき事項を取り上げて記載する。

### 【別紙】

製造方法欄、特に工程管理試験について、並びに規格及び試験方法欄の本文に記載が難しい事項を中心に記載する。

### 【規格及び試験方法】

通常試験として設定する規格及び試験方法、並びに RTR 試験として設定する工程内管理試験を記載する。

### 【添付資料】

製造工程流れ図及び RTR 試験に適用するデシジョンツリーを記載する。

採用する RTR 試験としては、サクラ開花錠 P2 モックに記載の試験項目と同じく、確認試験、製剤均一性、溶出性及び定量とする。

## 結果と考察

サクラ開花錠 P2 モックを基に作成した承認申請書モックのドラフトに対して、今年度、研究班で詳細に議論した内容を中心に記載する。なお、今回作成する承認申請書モックでは、記載事例の一つとしてのモックを提供するのみでは、研究班としての議論あるいは意見を正確に表現できないと考え、承認申請書を作成する際に考慮すべき事項を中心に研究班として記載すべきと考える事項を「解説文」として併記することとした。

以下に議論の内容を記載する。

研究班メンバーから提案された承認申請書モックのドラフト初版における RTR 試験の記載方法を議論した。その初版では、例えば NIR の測定条件などライフサイクルで継続的に改善すべきパラメータについては、軽微変更可能な「規格及び試験方法」とするために、「製造方法」の別紙に工程試験として記載することで、相互に参照できる形となっていた。そこで、以下の事項につき、各社での意見聴取を踏まえ、研究班内で議論を進めた。

- NIR を用いた RTR 試験の記載方法についての各社の意見
- 軽微変更可能な「規格及び試験方法」とするために、「製造方法」の別紙に工程試験として記載し参照することの是非
- 規格及び試験方法に、軽微変更を示す符号を記載することの是非

研究班内で、上記の点について議論となった理由の一つとして、NIR の検量モデルの継続的な改良のための一変申請を不要な形式にしたいという考えがある。しかしながら、現状、Quality by Test のコンセプトが未だ強く（つまり、規格及び試験方法は一変申請のみ）、第 17 改正日本薬局方で製法要件を医薬品各条に盛り込めるようになることが、この継続的な改良の記載の一助となるかもしれないとの考えもある。また、研究班内では、Analytical Quality by Design（以下、AQbD）の概念についても別途協議を進めており、申請後の試験法変更管理という観点から、この AQbD のコンセプトを採用できるのではないかとの意見もある。

以上の議論を踏まえ、研究班内での意見としては、RTR 試験の試験方法は、規格及び試験方法に記載した方が理解しやすいと考えるが、規格及び試験方法の項では軽微変更を示す符号を記載できないと考え、現時点では、製造方法欄に工程内管理試験として記載することとした。

規格及び試験方法に軽微変更を示す符号を記載することの是非においては、以下のような議論があった。

- 省令では、「規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更」は軽微な変更の範囲外とあることから、規格については軽微とできないが、試験法については言及されていないと考えることもできる。また、規格を厳しくする場合は軽微届にて実施できる旨の通知もある。
- 軽微変更事前確認相談を始めるに当たり、当局において、これらの施行規則に抵触していないか議論があったが、リスクベース・サイエンスベースの議論を踏まえた審査を経れば、軽微変更届とできる場合があるという概念で運用している。
- 一方、GMP 調査権者（都道府県及び PMDA）にとっては、軽微届出事項となった場合、5 年毎の定期適合性調査まで変更内容について製造実態と承認書との整合性を確認することができないことになり、定期適合性調査でカバーしきれないという問題も孕む。

これらの議論を踏まえ、研究班としては、規格及び試験方法に軽微変更を示す符号を記載できないという根拠通知が存在するか、今後も引き続き調査することとした。

NIR の記載方法について議論した際、サクラ錠で記載した「定期再バリデーション」について、「定期ベリフィケーション」という用語の方が適切と考えるが、承認申請書に使用する用語として適切であるか議論となった。治験薬 GMP 及び Q&A には、本用語が採用されており、再生医療の分野でも本用語を使用している。議論の結果、用語が承認申請書において定義されていれば、使用することは問題ないと考え、「定期ベリフィケーション」という用語を採用することとした。

更に工程管理として設定する、素錠での製剤均一性を RTR 試験に採用する場合の規格及び試験方法への記載方法について議論した。採取する錠剤数はロットの大きさによって変更する可能性があり、採取する錠剤数の変更によりその基準も変動することから、錠剤数及びそれに付随する基準は軽微変更対象とすべきと考え、規格及び試験方法の記載には製造工程（別紙も含む）を参照する記載方法を採用することとした。

また、今回の承認申請書モックに記載すべき点として、サクラ開花錠 P2 モックに記載されているデンジジョンツリー (RTR 試験が適切ではない場合、参照法に移行する手順) についての扱いについても議論した。研究班としては、デンジジョンツリーを承認要件として扱わず、既存のサクラ錠の承認申請書モックと同様、承認申請書の添付資料として扱うこととした。ただし、ICH ガイドラインに関する Q-IWG の Q&A には参照法への移行は「測定機器の故障」に限定されていることと、参照法への移行は GMP 上の運用で対応する企業もあるため、記載内容は引き続き議論し、解説文で丁寧に説明することとした。

## 結論

昨年度までに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 P2 モックを作成した。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 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。

しかしながら、このサクラ開花錠 P2 モックを本邦で更に活用してもらうためには、このモックに沿った承認申請書の記載方法の例示も提示すべきとの考えで、今回、承認申請書モック案を作成することとした。

今年度に議論した内容を踏まえ、更によりわかりやすい承認申請書モックを作成するために、来年度以降も引き続き議論を進めることとした。

## 参考文献

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2), Step 4. 2009.
2. 平成 24~26 年度厚生労働科学研究 製剤のライフサイクルにわたる品質保証 サクラ開花錠 P2 モック. 2015 年 2 月
3. 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 第 1 分科会承認申請書. 製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップ (記載例). 2010.

## 2. アナリティカル QbD 分科会

### 研究目的

分析法の開発における Quality by design (QbD) コンセプトの適用及び分析法の継続的な改善の促進を目的とした議論が高まりをみせている。欧州製薬団体連合会 (EFPIA) と米国研究製薬工業協会 (PhRMA) は、分析法目標プロファイル (Analytical Target Profile: ATP) という概念のもと、分析法の設計、開発及び運用について新たな考えを提案している 1)。また、USP Validation and Verification Expert Panel は、FDA のプロセスバリデーションのガイダンス 2) のコンセプトに基づいた、分析法のライフサイクルの考えを示している 3)。ICH においても、分析法の開発と運用に関して議論をすることが計画されている 4)。

新たに提唱されている ATP のもと、Quality by design のコンセプトを適用することにより、より理解の進んだ頑健性の高い分析法を開発することが可能となる。さらには、一定の規制上の柔軟性が付与されることが期待されている。しかしながら、現時点においてはそれらを取り扱う指針等は存在せず、分析法のバリデーションに関する指針があるのみである。

これらの背景を踏まえ、当分科会においては、新たなコンセプトを取り込んだ分析法の開発とその運用方法及び申請書の記載について議論を行い、分析法の開発に関する経緯や開発を通じて得られる知識に関し、どのような形で規制側と共有することができるのか検討し、モック文章としてまとめることを目的とする。

## 研究方法

分析法の開発から承認後までの QbD によるライフサイクルマネジメントについて議論を行い、申請書を想定した文書およびその英訳を作成し、国内外の関係団体(PMDA、FDA、EDQM、製薬協、PhRMA、EFPIA)に意見を求めた。

## 結果と考察

### 1. ATP に関する結果と考察

ICH Q8ガイドラインは、より進んだ製剤開発の手法に関する指針として、事前に目標とする製品品質プロファイル(QTPP)を設定し、それに適うプロセスを設計・開発する Quality by Design(QbD)コンセプトを示している。同様に、分析法の開発においても、分析法により得られる測定結果が満たすべき条件を、事前に目標として設定することにより、分析法に求められる性能が明らかとなり、適切な分析法を開発することに繋がると考えられる。

測定結果が満たすべき条件とは、分析結果として得られる測定値の不確かさの許容範囲と言い換えることができ、重要品質特性(CQA)等を管理する際、どの程度の測定値の不確かさを許容できるかによって本条件は定まる。その測定値の不確かさに対する要件を、分析法目標プロファイル(A analytical Target Profile: ATP)として定義することにより、必要とされる分析法の性能を導き出し、その性能クライテリア(Performance criteria)を事前に規定することが可能となる。また、ATP を定義することによって、開発された分析法が、そのライフサイクルにわたり、事前に規定した性能を保持していることを継続的に検証する基準として利用することも可能となり、恒常的に製品品質を適切に評価することが出来るようになると考えられる。

以上の通り、ATP のコンセプトを導入することにより、分析法を開発する際の目標が明確になるとともに、ライフサイクルにわたる分析法の性能の検証、及び改善の促進に繋がることが期待される。

従来、分析法の妥当性は、分析法バリデーションの結果をレビューすることによる分析法の性能の確認に重点が置かれており、使用する目的に適っている(Fit for purpose)か否かといった、意図した分析性能を有していることへの検証には重点が置かれていなかった。また、分析法バリデーションの結果に基づいて、定量法における標準溶液の設定(検量線)や測定の繰り返し回数等の妥当性については、開発した研究者の判断に委ねられていることが多い。しかしながら、ATP のコンセプトを導入することによって、どの程度の測定値の不確かさ(これは分析法の性能による)で、CQA 等を管理するのかが明確になるため、分析法の性能を検討・評価する第三者にとって、妥当性を判断するポイントが明確になるものと考えられる。また、分析法を開発する研究者にとっては、ATP という明確な目標が与えられることになるため、必要以上の性能を有する分析法の開発を行うことがなく、効率的に分析法の開発が行える。さらには、ATP によって一貫して期待したとおりの分析結果を与えるための分析法の性能の要件が定まることから、ライフサイクルの中で、新たな分析法の開発や分析法の継続的な改善を促進することにも繋がると期待される。すなわち、この ATP を満たすように新たに開発、あるいは改善された分析法は、本質的な変更ではないと判断できる可能性も考えられる。

#### 1.1. ATP の設定法の例(消費者危険に基づく設定の例)

導入することにより、多くのメリットが期待される ATP であるが、具体的な設定に際しては、限度品質、消費者危険、規格値、及び分析法の性能の関係を考慮することも想定される。

ここでいう限度品質とは、許容される品質の限界であり、消費者危険とは、許容されない品質の製品を誤って適合と判断する確率である。

以下の説明では、限度品質と規格値を先に定め、消費者危険がある水準以下に保たれるよう、測定値の不確

かさに対する要件を定めた ATP を規定する場合を示す。

図 1 は、ある製品の含量の限度品質、規格値、及び分析法の性能の関係を示している。この例では、含量の限度品質の下限を 90.0%、上限を 110.0%としている。さらに、規格値を 92.0%～108.0%とし、1回の分析の結果が規格値の範囲から逸脱するとき、その製品を規格不適合と判定することとする。このとき、真度として偏りが -1.0% (添加回収実験における回収率 99.0%)、精度として標準偏差が 1.0%である分析法を用いて、含量の真値が限度品質の上限である 110.0%の製品を分析すると、結果の分布 (正規分布を仮定) は図 1 の赤実線のようになる。

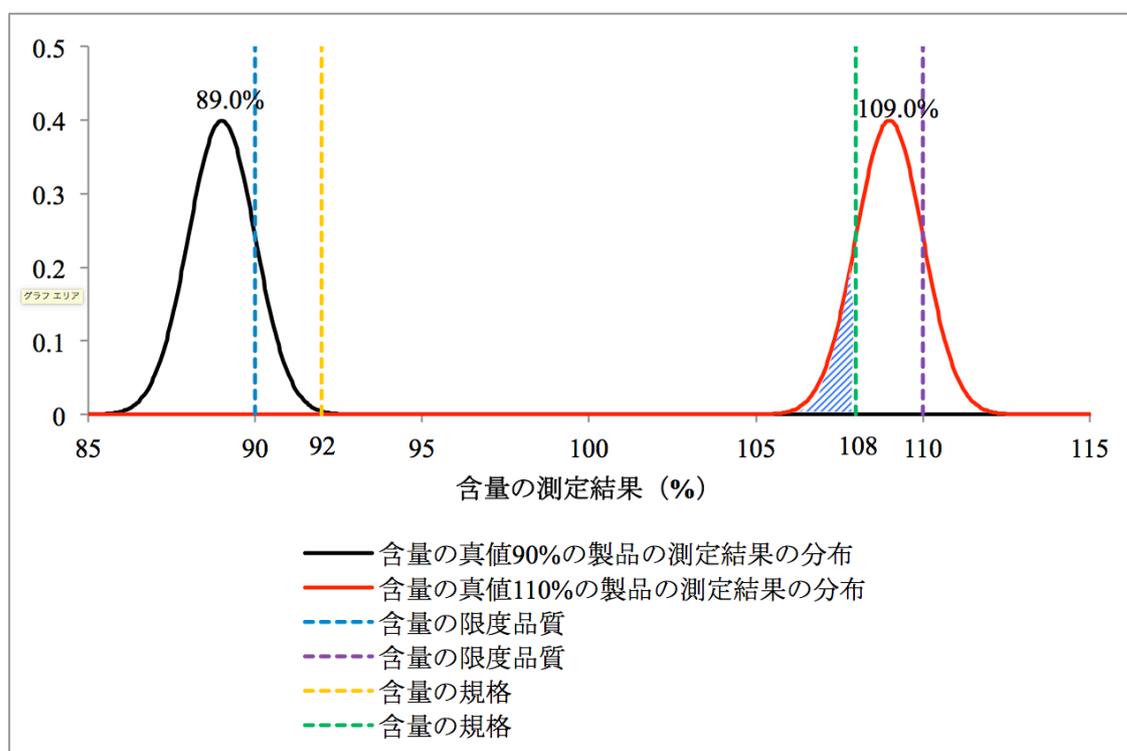


図 1 限度品質、規格値、分析法の性能の関係

図 1 において、赤実線、緑破線、及び x 軸で囲まれる面積 (青斜線部) は、含量の真値が 110.0%で許容されない品質であるにも関わらず、誤って規格適合と判定される確率に等しく、この例では以下の計算から求められる。

$$100 \times \int_{-\infty}^{108} N(109,1) dx = 15.87\%$$

ここで、 $N(109,1)$  は平均 109%、標準偏差 1% の正規分布である。ここで求めた確率は、上側消費者危険の最大値であるといえる。同様に、以下の計算から下側消費者危険の最大値を求めることができる。

$$100 \times \int_{92}^{\infty} N(89,1) dx = 0.13\%$$

上記の計算から、真度として偏りが -1.0%、精度として標準偏差が 1.0% である分析法では、最大で 15.87% の

確率で許容されない品質の製品が供給されることがわかる。こうした計算を、様々な真度、精度の組み合わせに対して行うことで図 2 が得られる。図 2 は、各々の真度、精度の組み合わせから得られる、下側消費者危険と上側消費者危険の和を等高線図としてプロットしており、青色の領域にある真度及び精度の分析法を用いれば、下側及び上側の消費者危険のいずれもが 5%以下になることを示している。この青色の領域を真度及び精度に対する要件として ATP に基づいて規定すれば、消費者危険を 5%以下に管理できることを意味する。

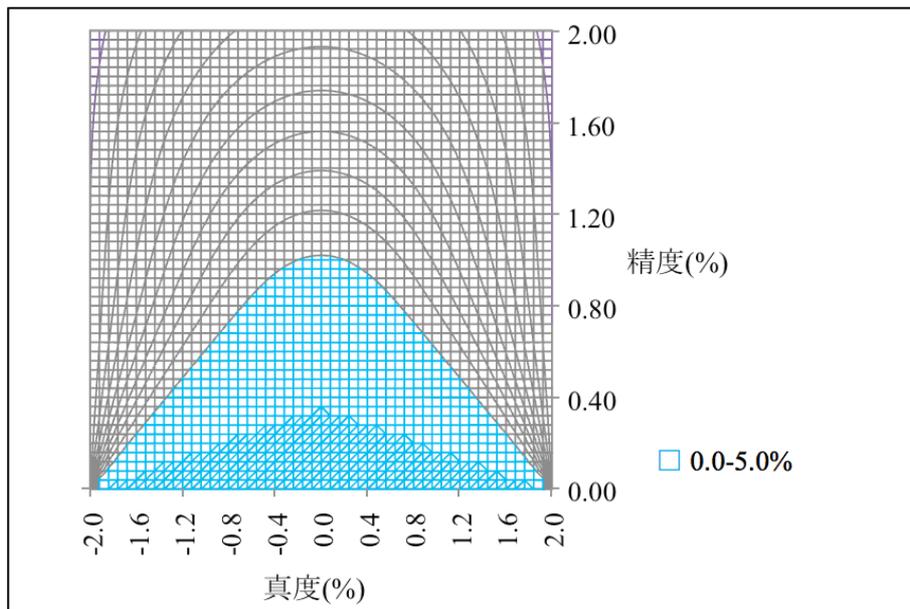


図 2 分析法の性能と消費者危険の最大値の関係

このとき、求められる分析法に含めるべき真度及び精度の要件の記載としては、95%の確率で真値の±2%に含まれるということを含め、加えてその信頼度を含めることにより、統計的に信頼性のある測定値を期待することもできる。

以上、これまでの研究においても、ATP のコンセプトを導入するメリットについて検討・議論されてきたが、上記考察にも示されているように、

ATP を用いることにより、より科学的な知見に基づいた分析法の開発とライフサイクルにおける運用を促進するものと期待される。

## 2. ATP を取り込んだ承認申請と承認後の変更申請に関する結果と考察

### 2.1. 現行の承認申請の形式について

本邦における医薬品の承認申請においては、処方や製造方法等の他、規格値と試験方法が承認事項として承認申請書に記載される。こうした承認申請の形式は、製品の有効性と安全性を確保するために、重要となる品質特性とその管理について、申請者（製造販売業者）と規制当局との間で合意するものである。管理すべきレベルは、品質特性の規格値と使用する試験方法により定まっており、CTD に含まれる分析法バリデーション結果に性能が示されている。

この承認申請の形式では、前セクションで議論したような、限度品質や消費者危険は明確にはされていない。しかしながら、限度品質や消費者危険の関係は、どのような場合においても考察することができる。例えば、毒性試験の結果から、ある類縁物質の限度品質が 0.20% であると考えられるときに、規格値を 0.10% 以下、真度が偏りとして -0.01%、精度が標準偏差として 0.05% の分析法により、繰り返し一回の測定結果でこの類縁物質を管理する場合、消費者危険は 3.59% となることを意味する。つまり、現行の承認申請の形式においても、限度品質や消費者危険の関係を加味し、承認されているとも捉えることができる。

今回、ATP を取り込んだ承認申請と承認後の変更申請に関して、表 1 に示す通り、4 つの Case について考察した。それぞれの Case について以下に詳述する。



表1 各 Case における承認事項

	Case 1	Case 2	Case 2'	Case 3
消費者危険の最大値	AF	-	-	-
規格値	CTD	AF	AF	AF
ATP	CTD	AF	AF	AF
試験方法	CTD	CTD	AF(軽微変更届出事項として)	AF(従来通り一変事項として)

AF: Application Form (承認申請書)

CTD: Common technical document

## 2.2. 限度品質と消費者危険に基づく規制のアイデア (Case 1)

セクション 1.1. で述べた通り、消費者危険は、医薬品の限度品質、規格値、及び分析法の性能の組み合わせにより定まる。限度品質は、製品の有効性及び安全性の特性から定まるものであり、任意に設定することはできない。許容される消費者危険についても、一般的に妥当とされる水準が設定できるものと考えられる。これら 2 つの重要な値が固定されることにより、申請者は規格値と必要とされる分析法の性能の組み合わせを、任意に定めることができるようになる。例えば、ある製品の含量について、その限度品質の下限が 90.0%、上限が 110.0%であり、消費者危険の最大値が 5%以下になるように管理したいとする。このとき、規格値と必要とされる分析法の性能の関係は図 3 のようになる。

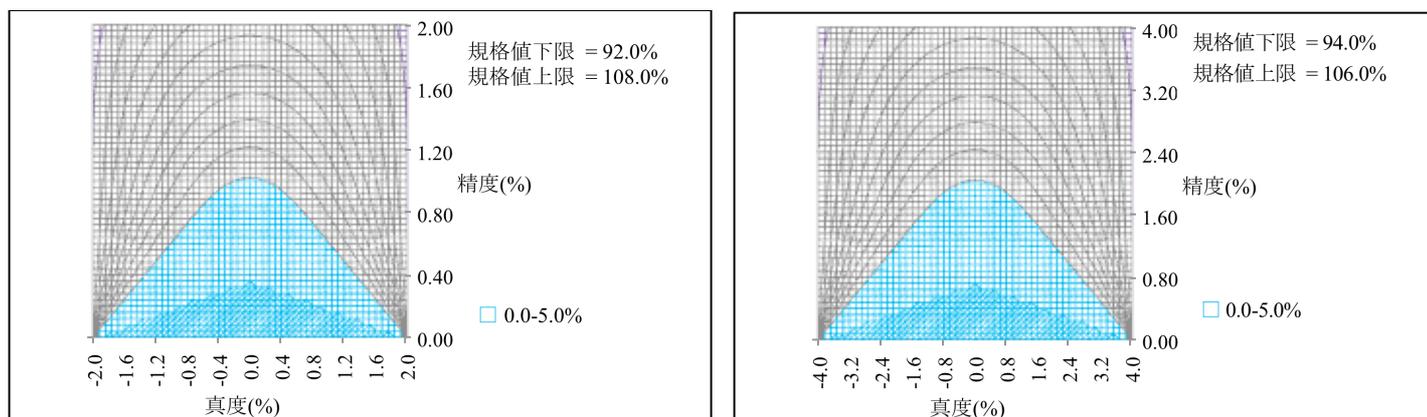


図 3 規格値と必要とされる分析法の性能の関係の任意性

図 3 の青色の領域では、消費者危険の最大値が 5%以下になる。ここで注意すべきは、図 3 のいずれにおいても消費者危険の最大値が 5%になっており、規格値や分析法の性能を導く ATP がある一つの組み合わせに決めなくても消費者危険を管理できる点である。

Case 1 は限度品質と消費者危険を基に管理することで、規格値や ATP が変動しうることを示した最も弾力性を生み出すことができる規制へのアプローチではあるが、現行の規制の枠組みの基では実現することが難しいと考えられる。

## 2.3. ATP による規制の弾力的な取り組みの可能性 (Case 2)

許容される消費者危険が固定される条件において、規格値及び ATP を承認事項とする Case 2 について考察する。先に議論したように、規格値と ATP の組み合わせによって、消費者危険が定まる。また、許容される消費者危険が設定されている条件のもとでは、規格値を決めることにより、ATP が自動的に定まることを意味し

ている。ここで導かれる ATP を満たす試験方法(分析法)を使う限りにおいて、常に消費者危険は許容されるレベルに保たれることとなる。通常、ATP を満たす試験方法は複数存在することになるが、ATP を満たす限り、いずれの試験方法を使用しても一定の消費者危険を保つことが可能であることを意味している。

製品のライフサイクルの中では、分析技術の発展などにより、より優れた分析法への変更が望まれることもある。試験方法を固定して厳密に管理する代わりに、ATP に基づいて試験方法を管理することにより、試験方法の変更手続きに弾力性が生まれ、最新の科学技術を積極的に取り込み、より進んだ品質管理を行う機会をもたらすことに繋がるのが期待される。

#### 2.4. ATP による規制の弾力的な取り組みの可能性 (Case 2')

規格値及び ATP を承認事項とする Case 2 に加え、試験方法を軽微届出事項として承認申請書に記載するという Case 2' について考察する。Case 2' では、より良い試験方法への変更を時宜行うことが可能になるが、同時に、変更から 30 日以内に軽微変更届出の提出も義務付けられ、承認書には常に最新の試験方法が記載される状態を維持することができる。試験方法の変更には、通常、一変申請を要するため、本 Case でも相当に柔軟なアプローチといえる。

#### 2.5. ATP を承認事項に追加した場合 (Case 3)

現行の承認事項である規格及び試験方法に加え、ATP を承認事項として追加する Case 3 について考察する。本 Case においては、ATP が承認事項として既に審査され、行政側と必要とされる分析法の性能についても合意されていることになることから、試験方法の変更や、新たに試験方法を追加する場合における承認後の一部変更承認申請の審査の迅速化、負担の軽減に繋がるものと期待される。

#### 2.6. Case 間の比較

規格値及び ATP が定められた場合には、常に消費者危険がある水準以下に保証されることは既に議論した通りである。規格値及び ATP が定められた場合、科学的な考察からは、試験方法は必ずしも厳密に管理される必要性がないことから、試験方法を①承認事項としない、②軽微変更届出事項として“試験方法”を記載する、③試験条件について幅記載する、④複数の試験条件を記載する等の可能性が考えられる。承認申請時の審査の重点は、規格値と ATP の関係に置かれることになり、申請者はその妥当性について説明することが求められる。このようなアプローチにおいては、試験方法の継続的な改善や新たな試験方法を導入する際に、従来のように承認後の一部変更承認申請を行う必要性が無くなる可能性があることから、企業の中における試験方法の改善や新たな分析技術・手法の導入が容易になる。また、審査プロセスも大幅に軽減させることが可能になると期待される。しかしながら、変更手続きが容易になった場合であっても、企業の中の医薬品品質システムのもと、適切に試験方法の変更管理が行われていること、使用されている試験方法が ATP を満たす分析法の性能を有していることを、第三者に分かるよう適切に文書化されている必要があり、GMP 等の査察時には、査察官が容易に把握できるようにしておく必要も生じる。

以上、消費者危険や ATP が承認事項となるケースについて考察した。現行の承認申請に近い Case 3 と比較して、Case 1 や Case 2、Case 2' は、行政及び申請者の双方において、ATP のコンセプトのメリットを活用できる考え方である一方、現行の規制の枠組みの変更が必要であり、導入には様々な課題が想定される。CTD Module 3 を用いて市販後の変更管理を行う欧米においても、試験方法を CTD に全く記載しないという選択肢は、現状考えられない。これらの考察から、現行の規制の枠組みを利用した Case 3 の方法、すなわち ATP を承認事項に追加することによって一部変更承認申請の審査の迅速化や ATP コンセプトの導入の推進が、現時

点では、最も有効と考えられる。

## 結論

これまでの研究においても、ATP のコンセプトを導入するメリットについて検討・議論されてきたが、上記にも示されているように、ATP を用いることにより、より科学的な知見に基づいた分析法の開発とライフサイクルにおける運用を促進するものと期待される。

また、承認申請と承認後の変更申請に関し ATP のコンセプトを導入する案では、限度品質と消費者危険を規定する Case 1 や規格値及び ATP を承認事項とする Case 2 及びそれに加えて試験方法を記載する Case 2' は、行政及び申請者の双方において、ATP のコンセプトのメリットを活用できる考え方である一方、現行の規制の枠組みの変更が必要であり、導入には様々な課題が想定される。CTD Module 3 を用いて市販後の変更管理を行う欧米においても、試験方法を CTD に全く記載しないという選択肢は、現状考えられない。これらの考察から、現行の規制の枠組みを利用した Case 3 の方法、すなわち ATP を承認事項に追加することによって、規制当局において一部変更承認申請の審査の迅速化に寄与し、さらに品質試験規格への ATP コンセプトの導入を推進することが、現時点では、最も有効と考えられる。

本分科会では、引き続き、AQbD に係る検討や AQbD の手法を取り入れることによって、試験方法の信頼性を損なうことなく、規制の柔軟性を高めるアプローチについて検討して行く。

## 参考文献

- 1) Implications and Opportunities for Applying QbD Principles to Analytical Measurements ; Position paper from EFPIA ADS and PhRMA ATG. Pharm. Tech., 34 (2), 52, 2010
- 2) FDA Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, January 2011
- 3) Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification, Pharmacopeial Forum, vol 39 (5)
- 4) 松田嘉弘; Informal Quality Discussion Group、第 30 回 ICH 即時報告会、東京(2014.7)

## 3. 管理戦略分科会

### 研究目的

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。ところが、戦略そのものは science や technology ではなく思考方法(方法論)であるがために、定義を普遍的な公式/数式に導くことができない結果、文言で「管理戦略」を定義化しても、読み手にとって定義の解釈に差異が生じてしまう可能性がでてきた。ICH Q8 では「製品開発戦略は企業や製品によって異なる。開発の手法及び範囲も一様ではなく、承認申請添付資料でそれらを概説する必要がある」と述べているが、これは管理戦略の内容は各社によって異なることを示しているのであって、管理戦略の定義の解釈に自由度を与えているわけではない。

本厚生労働科学研究では、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。本年度はプロセスバリデーシヨ

ンの国際ガイドであるべき PIC/S ガイドラインのうち、日本において特に理解が困難であるとされる Annex 15 についてレビューを行った。

## 研究方法

研究開発段階を経て構築される管理戦略(管理の一式)は手順の集合体となっており、市販後の商業生産の段階では、その手順はバリデートされている必要がある。「管理の一式」を図4に示す。

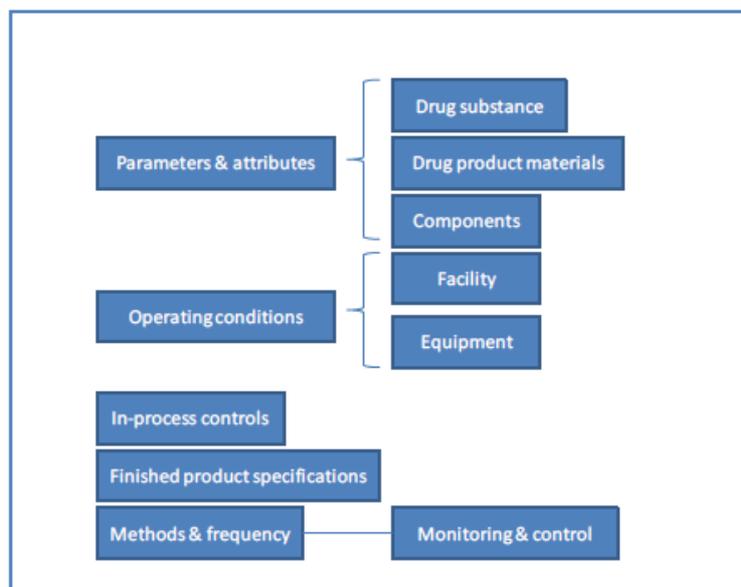


図 4: 管理の一式

この図で示される「管理戦略(管理の一式)」は、研究部門から生産部門への技術移転後、プロセスバリデーションで検証されることになる。その後、バリデートされた工程が維持されているか生産部門によって確認されるが、生産部門による維持の確認過程及び継続的改善の結果、管理の頻度や製造条件の一部を変更するが発生する。その際には、変更マネジメントの一環としてプロセスバリデーションが実施されることになる。

このように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同期(シンクロ)するとの考えから、2014年度の当研究班の報告では、ICH

Q7に示されるプロセスバリデーション及びFDAのガイドライン(Guidance for Industry, Process validation: general principles and practices. January 2011)と管理戦略との関連について考察を行った。

同様に、今年度は、プロセスバリデーションの国際ガイドであるべき PIC/S ガイドライン Annex 15 について同様の考察を行うために本ガイドのレビューを行った。

## 結果と考察

### PIC/S ガイドライン Annex 15 への批判的レビューの結果

#### 1. プロセスバリデーションの一般論について

本ガイドラインのプロセスバリデーションの一般論の記述において、「以下(5.2)のように欧州の審査用プロセスバリデーションガイドラインと合わせて読むべき」とある。非 EU メンバー国(例えば日本,米国)は当該ガイドラインを採用していないため、その内容に拘わらず PIC/S のガイドラインとしては、記述が不適切ではないかと考えられる。また、5.2.1 項の『プロセスバリデーションのガイドラインというものは審査目的だけである』との記述があるが、この記述内容は少なくとも日本(また米国)にはあてはまらない。

*5.2 Section 5 should be used in conjunction with relevant guidelines on Process Validation(1).*

*5.2.1 A guideline on Process Validation is intended to provide guidance on the information and data to be provided in the regulatory submission only. However GMP requirements for process validation continue*

*throughout the lifecycle of the process*

*5.2.2 This approach should be applied to link product and process development. It will ensure validation of the commercial manufacturing process and*

*(1) In the EU/EEA, see EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012*

## 2. プロセスバリデーションのアプローチについて

上記の一般論につづき、5.18 から Traditional、Continuous Process Verification(以後 CPV、『継続的工程確認』と日本では翻訳している)、Hybrid の3種がプロセスバリデーションのアプローチとして並列し記述されている。Traditional approach の記載にはかなり紙面を割きバリデーションプロトコルの項目を列挙した比較的詳細な記載になっている。一方、複雑であるはずの 5.23 以降の CPV、Hybrid に関する記載は極端に短く、バリデーションプロトコル項目も無いかなり簡略な記載となっている。5.24 の記載の2、3番目の文は CPV に特異ではなく他のプロトコルにも通じる共通論と思える。Hybrid(定義は見当たらない)の項の記載では適用が限定されているようにも読め、従って ICH QIWIWG の PtC(Point to Consider)にある『Traditional と CPV の組み合わせ』とは異なることを差している可能性もある。また、一般論の 5.3 および用語では Traditional approach は開発のアプローチと記述され一貫しない。

このため理解が非常に困難であり、特に CPV、Hybrid の記述の意義が理解できない。

## 3. 開発に関する記述

開発に関する記述が多出するが、GMP のガイダンスに開発の問題を記述する意図が理解できない。例えば、上記 5.23、5.24 の CPV の記述においては CPV を開発するための条件が記載され、GMP 上何をすべきかの記述が、プロトコルの欠落もふくめほとんどない。

## 4. その他

Ongoing Process Verification during Lifecycle の記述は妥当であるとの印象を受ける。また、全体として構成および個別の詳細記述がわかりにくく、項目が羅列されている箇所が多いためメッセージ性に乏しい文書となっている。

## ICH など国際的議論と、欧州における状況把握

近年の ICH など国際的な議論を通じコンセンサスが得られている品質管理領域における期待を簡潔にまとめると、「徹底的な製品理解をもと設計された製造工程が設定され、その知識・技術が工場に移転されること。工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。」(参考文献3)となる。プロセスバリデーションは、『あらかじめ規定した品質基準に適合する製品をある工程によって恒常的に得られることを確認すること』というその目的を踏まえるとこの期待の中で重要な役割を担うものである。この認識は ICH 参加地域で共有されそれぞれ規制文書が発行された(参考文献4、5)

上記で指摘された PIC/S Annex 15 のわかりにくさは EU GMP Annex 15 のわかりにくさでもあるため、欧州の事情を振り返り、また欧州の審査用ガイドラインとの関連を検討した。また、分科会メンバー(檜山)が ICH QIWIWG への参加、欧州医薬品庁へ過去数回調査に出向いたところ(檜山 RS 財団記事、ほかの研究班報告参考文献4、5)、欧州においては、プロセスバリデーションの技術的内容の評価は審査当局の役割であることが判明している。

以下、最近(2014年2月)改定されたEUの申請・審査用のプロセスバリデーションガイドラインの構成と内容のレビューを行った。

- 申請資料にはバリデーションスキームと呼ばれるバリデーションプロトコルの概略の記述と non-standard process に関するバリデーションデータの提出を求めている。このことは日本(米国)の要求とは異なり ICH CTD プロセスバリデーションの項目を議論した時代からの違いでもある。
- 今回のバージョンには、『プロセスバリデーションは one time event ではなく、製剤開発・プロセス開発、商用生産プロセスのバリデーション、商用生産を管理された状態に保つメンテナンスをつなぐライフサイクルアプローチである』と記載(introduction)があり、国際的議論の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意識している。
- 申請ガイドラインの前半においては、Traditional Approachとは開発のアプローチであって、enhanced (development)approach と対比されている(p3, 1 Introduction)。さらに、TraditionalとCPVが対比され、申請資料に入れる内容が技術的に差別化され記載されている。ここでは、PV approach (developmentではなく)と記述され表現が変化している。CPVの項目、hybridの項目を別に設けた理由は審査上の必要性からと思われる。

PIC/S Annex 15がわかりにくい原因は用語の定義などをこの審査用ガイドラインに依存しているためと思われる。審査用ガイドに記述されているTraditional, CPV, Hybridの項目を理解した上で読めばある程度の理解はできそうである。

記述内容はそれで読めるとしても、欧州においてはプロセスバリデーションのスキーム(またnon standard ではデータも)は審査側で評価をされるという事情が反映されているはずであり、GMPのガイドラインには情報提供程度の記述でGMPの要件としての記述の必要性は無いのではとも思える。

上記の状況が Annex 15 文書を独立した文書としての弱さにつながっているのではないだろうか。なお、ガイドラインの発行順は以下のとおりである。

FDA Guidance for Industry, Process Validation, January 2011 (参考文献 6)

ICH Q1WG PtC, November 2011

日本のバリデーション基準、August 2013 (参考文献 7)

日本の GMP 事例集 December 2013 (参考文献 8)

EU の申請用 Process Validation Guideline, February 2014 (参考文献 2)

PIC/S Annex 15, October 2015 (参考文献 1)

PIC/S Annex 15 は前項で説明したように、日本では適用されない欧州の事情を反映しているため、単独ではわかりにくくなっている。該当の部分は国際ガイドラインとしての整理が必要である。

## 結論

国際的な議論(参考文献4)をもとに作成された我が国のバリデーション基準(参考文献7)および GMP 事例集(参考文献8)を第一に読むことを推奨する。PIC/S ガイドライン Annex 15 を正しく理解するためには、EU の申請用 Process Validation Guideline, を合わせて読む必要がある。

## 参考文献

1. PIC/S Guide to GMP for Medicinal Products Annex15
2. Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, February 2014
3. 平成 24 年度および 25 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—製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究(研究分担者 香取 典子)
4. 檜山行雄、プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準(その 1)—ICH ガイドライン及び質疑応答・留意事項における国際的期待—、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45(4), 282 ~ 287(2014)
5. 檜山行雄、プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準(その 2)—欧米のガイドライン発行状況, 我が国のバリデーション基準の改定方針と概説—、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45(5), 380 ~ 386(2014)
6. FDA Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, January 2011
7. 改定 GMP 施行通知, 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて, 薬食監麻発 0830 第 1 号. 平成 25 年 8 月 30 日.
8. 2013 年版 GMP 事例集, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課. 平成 25 年 12 月 19 日.

## 添付資料

1. PIC/S Guide to GMP for Medicinal Products Annex15
2. Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions

### ②研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

#### 1. サクラ開花錠モック

これまで、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.P.2 他に相当)を完成させ、パブリックコメントを参考に一部内容を修正した最終版を作成した。

今年度は、サクラ開花錠モックの承認申請書(Module 1, Application Form)の記載方針について議論を進めており、分科会として承認申請書に記載すべきと考える内容に、ポイントを解説文で説明する形式の資料を作成している。成果物である申請書モックの幾つかの学会での発表が行われた。また、PDA や ISPE など関連する学会、ICH、局方委員会について情報共有がなされた。さらに第 18 回医薬品品質フォーラムには講演を行うなど全面的に協力した。

#### 2. アナリティカル QbD

分析法の開発から承認後までの QbD によるライフサイクルマネジメントについて議論が行われ、申請書を想定した文書およびその英訳を作成し、国内外の関係団体(PMDA、FDA、EDQM、製薬協、PhRMA、EFPIA)に意見を求めた。また、日本薬局方に導入が検討されているリアルタイムリリース試験に対応した含量均一性試験の参考情報案作成に協力した。

### 3. 管理戦略

製剤の開発から承認後までの品質リスクマネジメントと管理戦略に議論が行われ、論文として発出された。また、PDA 年会において講演を行った。

### 3. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 3 件)

1. 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、今井昭生、伊井義則、隈井和正、檜山行雄、香取典子、Pharm Tech Japan 31(9), 1567-74 (2015).
2. 品質マネジメントシステムの構築、ICHQ9 品質リスクマネジメント、檜山行雄、*GMPeople*, 5月号、2015.
3. これからの日本薬局方(第7回)第十七改正日本薬局方における製剤委員会の取り組み、檜山行雄、柘植英哉、寺田勝英、*PHARM TECH JAPAN*, 31(14), 2015.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. サクラ開花錠 P2 モック、口頭、岡崎公哉、ISPE 2015 年年次大会(2015.4).
2. New QbD Mock 厚生労働科学研究班の取り組み サクラ開花錠 P2 モック、口頭、渡部知行、第 28 回インターフェックスジャパン(2015.7).
3. ICH ガイドラインにおける管理戦略の概説、口頭、今井昭生、日本 PDA 製薬学会第 22 回年会(2015.12)
4. 厚生労働科学研究班作成 新 QbD モック サクラ開花錠 P2 モックの解説、口頭、馬渡俊輔、第 18 回医薬品品質フォーラム(2016.2).
5. Analytical Quality by Design への期待、口頭、阿形 泰義、第 18 回医薬品品質フォーラム(2016.2)
6. New QbD Mock 厚生労働科学研究班の取り組み サクラ開花錠 P2 モック、口頭、渡部知行、第 2 回インターフェックス大阪(2016.2).

#### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. QbD の事例について、2 サクラ開花錠 P2 解説、岡崎 公哉、レギュラトリーエキスパート研修会・認定コース 2015 年度 製造・品質管理/品質保証・薬事(品質)エキスパート研修講座・製品ライフサイクルをみわたして-第 22 講、東京、平成 27 年 11 月 10 日.
2. 製品設計・規格設定・GMP -三位一体原則のメリット-、檜山行雄、第 180 回レギュラトリーエキスパート研修会、日本薬局方の今後とクオリティバイデザインなどの国際基準の取り込みの方向について-医薬品品質保証の「三位一体原則」のさらなる推進-、東京、平成 27 年 11 月 13 日.

#### (4) 特許出願一覧(発明の名称)

【 該当: 有 ・  無 】

※ 「有」の場合、報告様式4別紙1の通り

### Ⅲ. 活動(運営委員会等の活動等)

研究班会議：全体会および各分科会（PMDA 会議室）

- H27 年度第一回 2015 年 7 月 10 日
- H27 年度第二回 2015 年 10 月 9 日
- H27 年度第三回 2015 年 12 月 11 日
- H27 年度第四回 2016 年 2 月 22 日

この他、下記の特別班会議が行われた。

- 連続生産に関するテーマについて、国内外から 3 名のゲストを招いて講演および議論を行った。(2015/6/5)
  - 「Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing」Moheb Nasr (GSK)
  - 「GSK's Continuous Manufacturing Technology」Mark Buswell (GSK)
  - 「Implementation of Continuous Manufacturing at Sumitomo Dainippon Pharma」松井康博(大日本住友)
- アナリティカル QbD 分科会では、欧州製薬団体連合会 (EFPIA) からゲストを招いて本分科会テーマの講演および議論を行った。(2015/7/3)
  - 「Analytical QbD and Pharmacopoeial Monographs – a vision」Dr. Oliver Grosche (Novartis)
- アカデミア、米国 FDA そしてサンドにおいて Quality by Design の推進と実践をされた Ajaz Hussain 博士講演会が行われた。(2015/12/10)
  - Part 1: Preparing for rapidly increasing complexity
  - Part 2: Reducing and leveraging uncertainty
  - Part 3: Life cycle and Human Factors in Pharmaceutical Quality Assurance: Review and Inspection
  - Key learning from conducting training on Culture of Quality in India

#### IV. 実施体制

研究開発参加者リストの通り

#### ガイドライン・指針等への貢献

第 17 改正日本薬局方への収載がなされた品質リスクマネジメント、包装・容器(通則、参考情報等)の最終文案作成に協力した。