

**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)**

**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－**

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

**研究要旨**

本研究は、ICH ガイドラインの Q8「製剤開発に関するガイドライン」(薬食審査発第 0901001 号、平成 18 年 9 月 1 日)の施行に伴い、Q8 に対応した医薬品の承認申請のあり方について検討することを目的とする。Q8 ガイドラインは、製剤設計の取り組み方を 2 種類に大別する。一つは「品質は、規格試験では得られない。品質は造り込むべき、すなわち、設計すべきものである。」という考え方にに基づき製剤設計を行うアプローチであり、「Enhanced Approach」と称する。もう一つは、「最低要求事項・期待される記載事項」に基づき、製剤設計を行うアプローチであり、「Minimal Approach」と称する。本研究では国内の実態を踏まえ、特に後者の手法に焦点をあてることとした。

EFPIA Mock P2 は、欧州製薬団体連合会 (EFPIA ; European Federation of Pharmaceutical Industries and Association) が Q8 の実践を目的に作成した仮想的な製剤開発に関する CTD 様式の申請資料である。この EFPIA Mock P2 申請資料では、エグザンプレイン錠と呼ばれる錠剤を想定し、Enhanced approach と称する手法にて製剤開発を実施した場合の品質リスクマネジメント、開発データセット、それらデータに基づくデザインスペースや PAT の利用等を含めた管理戦略が記載されている。

Q8 では最低限記載が必要な事項として、「原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示すことが挙げられる。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製品の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」と記載されている。

本研究では「重要工程・重要パラメータの特定とその(リスク低減のための)管理戦略を明確にする。」ことから取り組みを開始した。日本のガイドライン(改正薬事法、バリデーション基準など)や、参加企業での重要工程・重要パラメータの選定基準に関する活用例を持ち寄り、Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」も参照し検討を行った。その結果、「Minimal Approach」においても、過去の経験・知識を活用に加え、重要工程・重要パラメータの選定手法として、それらを客観的に評価し得るリスクマネジメントの活用を推奨するとの結論に至った。

本研究では、こうした内容をより具体的に提案するため、昨年に引き続き、「Minimal Approach」の概念に Q9 の手法を取り入れて製剤開発を実施し承認申請したケースを想定し、CTD 第 2 部 2.3.P.2 「製剤開発の経緯」の Mock の作成を実施した。

さらに、本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

研究協力者

大河内一宏	武田薬品工業(株)
鈴木博文	バイエル薬品(株)
谷口泰正	シェリング・プラウ(株)
望月勢司	帝人ファーマ(株)
増田邦好	持田製薬(株)
森田孝広	田辺三菱製薬(株)
渡辺淳一	協和発酵キリン(株)
山田博章	(独) 医薬品医療機器総合機構

## A. 研究目的

医薬品品質保証システムのパラダイムが国内外で大きく変貌しつつある。国内的には改正薬事法の施行に伴う製造方法・工程管理の通知に基づく記載の要件化と軽微変更制度の導入であり、国際的な動向としては ICHQ8~Q10 の新たなガイドライン(GL) である。これら GL は quality by design (「品質は、規格試験では得られない。品質は造り込むべき、すなわち、設計すべきものである。」という考え方に基づき、製剤設計を行うアプローチ)、 design space などの概念を提案し、最新の科学と医薬品のリスクに応じた管理などを推奨している。そして、この GL の適用により、製薬会社が獲得している当該医薬品の製造・品質特性に関する知識に応じた円滑な製造方法の変更管

理・規制の弾力的な運用が可能になることを意図している。

一方で、ICHQ8 ガイドラインは一律に最新の科学を製剤開発に取り込むことを要求しているのではなく、現在実施されている新薬承認申請に当たって実施されている製剤開発研究も有効であるとしている。ICH Q8 専門家作業グループは、経口固形製剤に関して Q8 の付属書を作成中し、その中では Minimal approach と Enhanced approach という用語を用いて、製剤の品質保証にとって必須な製剤開発研究 (Minimal approach) と今後期待される進んだ製剤開発研究 (Enhanced approach あるいは quality-by-design approach) を解説した (Q8R(1))。

本研究では、現在の製薬産業で広く実施されている「Minimal approach」の概念について、昨年研究の成果を踏まえ、引き続き当局・企業側からの意見交換を行い、共通認識を構築していくことを目的とした。

昨年度研究成果を下記に列挙する。

- ① Q8 ガイドライン、欧州企業製薬団体が作成したモック案、Q8 補足文書を精査することで、「Minimal approach」での主要なポイントとして、①標的製品プロファイルの設定、②提案処方と製造プロセスの品質リスクマネ

ジメント、③重要品質特性、重要工程・重要パラメータの特定、④管理戦略の提案、が挙げられた。

- ② 欧州製薬団体連合会が作成したモックは ICH Q8GL の理解促進を目的に作成された仮想の製剤開発に関する CTD 様式の申請資料であり、Enhanced approach の観点から製剤開発を実施した場合の品質リスクマネジメント、開発データパッケージ、及びそれらデータに基づくデザインスペースや PAT の利用等を含めた管理戦略が記載されている。Enhanced approach との対比が可能であることより、当該モック案の製剤特性及び製造工程をベースに Minimal approach での製剤開発プロセスを検討し、記載のポイントを含めたドラフトの作成に着手した。

本年度は、昨年の研究成果である Mock ドラフトを精査し、修正作業を実施した。本 Mock の作成にはエグザンプレイン錠に規定される成分であるエグザンプレイン塩酸塩の物性を用いたが、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」による手法にて設計し開発されたことから、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠」とした。製剤名はコモン錠と表記することで、EFPIA Mock P2 のエグザンプレイン錠とは異なる戦略で開発されたことを明確化した。

本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届

出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

## B. 研究方法

昨年度の研究結果及び考察を踏まえ、検討した。本研究における「At minimal」のプロセス構築に際し、下記に示した Q8 ガイドライン、欧州製薬団体連合会が作成したモック案などを参照し、Q8 のコンセプトの理解に努め、2008 年 11 月に Step 4 に到達した Q8 補遺 (Q8R(1)) を精査すると共に、参加企業での重要工程の選定基準に関する活用事例を持ち寄り検討した。

- ・ ICH ガイドライン Q8「製剤開発」(薬食審査発第 0901001 号、平成 18 年 9 月 1 日)
- ・ Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(薬食審査発第 0901004 号/0901005 号、平成 18 年 9 月 1 日)
- ・ ICH ガイドライン Q8 Annex「製剤開発 付属書 (Step 4)」(平成 20 年 11 月 13 日)
- ・ A guide to EFPIA's Mock P.2 document (Pharmaceutical Technology Europe, December 2006)
- ・ 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 薬食審査発 0210001 号(平成 17 年 2 月 10 日)
- ・ バリデーション基準について 薬発 158 号 (平成 7 年 3 月 1 日)

## C. 研究結果

C-1 「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」の概念の提案

昨年度までの研究を踏まえ検討を開始した。Q8では最低限記載が必要な事項として、「原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示すことが挙げられる。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製品の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」と記載されている。

また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より公表されたICH Q8 (R1)のPart IIには、「Annex to Pharmaceutical Development, 製剤開発 付属書」として、最小限含めるべき要素として、下記の5点が挙げられている。

- ・ 投与経路、剤形、生物学的利用能、用量、安定性などを考慮した、品質、安全性、有効性に関連する、目標製品品質プロファイル (QTPP) の定義
- ・ 当該製剤の重要品質特性 (CQA) の特定。この特定により製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる
- ・ 原薬、添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択
- ・ 適切な製造工程の選択
- ・ 管理戦略の決定

本研究では「重要工程・重要パラメータの特定とその（リスク低減のための）管理戦略を明確にする。」ことから取り組みを開始した。日本のガイドライン（改正薬事法、バリデーション基準など）や、参加企業での重要工程・重要パラメータの選定基準に

関する活用例を持ち寄り、Q9も参照し検討を行った。

製剤開発に最低限必要な手法である「Minimal Approach」は、従来の開発手法と、基本的に同じと考える。但し、「Minimal Approach」では、申請者が開発段階で得られた知見及び知識を、より理解しやすく申請資料に記載することにより、申請者と審査側との間の情報共有を容易にし、両者の議論や審査側のアドバイスがより本質的なものとなることを期待した。

その理解しやすい申請資料の記載において、重要工程・重要パラメータを特定し、その制御手法を明確にすることは「Minimal Approach」としては極めて重要なポイントである。本分科会では、この重要工程・重要パラメータの選定として、事例説明（テキスト）でその重要性を表すことも可能であるが、客観的な評価が可能となる品質リスクマネジメント（Quality Risk Management ; QRM）の手法の活用が効果的と考えられたことから、品質リスクマネジメントの活用を推奨することとし、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」と表記し明確化した。

また、「Enhanced Approach」との違いについては、下記のポイントを念頭においた。

- ・ 基本的に品質リスクマネジメントの考え方は変えないが、重要工程及び重要パラメータの抽出の考え方により検討事項を絞り、メリハリのついた検討と申請資料への記載を行う。
- ・ 主に一変量解析による検討を中心とする。
- ・ デザインスペースの明確化までは要件とせず、重要品質パラメータと工程管理試験による管理戦略を提示する。

- ・ インラインによるプロセス解析工学 (PAT) 技術の利用は要件としない。
- ・ リアルタイムリリースによる管理戦略は提案しない。

## C-2 CTD 第二部 製剤開発 Mock コモン錠の作成

上述した共通の理解に立脚し、議論を深めるために、具体的な化合物・製剤を用いて、「Minimal Approach」の観点から CTD 第二部の記載について検討した。主要なポイントである、「①目標製品品質プロファイルの設定、②提案処方と製造プロセスの品質リスクマネジメント、③重要品質特性、重要工程・重要パラメータの特定、④管理戦略の提案」について詳細に検討した。昨年度の Mock ドラフトを修正し、「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠」を作成した。

## C-3 「コモン錠承認申請書製造方法」欄の作成

本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法について主に協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成し、申請書の製剤製造方法欄の記載提案を行った。

CPP は一変対象パラメータとして取り扱うこととした。

一方、CPP と (中間) 製品の CQA との関係が、例えば線形性があるなど明確であり当該パラメータを変更した場合に影響をうける品質特性が限定的であることが明確な場合、当該パラメータを軽微変更の対象と

することも可能かもしれないと考えた。

パラメータを変更した際に実施すべき品質特性の評価試験が予め予測でき、審査時に評価することが可能だからである (米国で実施されているコンパラビリティプロトコールに類似した考え)。

本製造方法欄の記載のケースでは、打錠時に装置に設定されるパラメータである錠剤の質量のケースでは、アウトプットである錠剤の質量との関係が明確であり、しかも中間製品の工程管理値として管理することであり、打錠パラメータは軽微変更の対象として取り扱うこととしている (なお、CPP ともしていない)。

ただし、パラメータと品質特性の関係をメカニスティックに理解するためには、時として新たな試験研究が必要となり、結果として「Minimal Approach」の手法からは離れてしまうこともあり得ることから、本研究ではこれ以上の検討は実施していない。

## D. 考察

「Minimal Approach」において重要工程あるいは重要パラメータを決定するプロセスに関して議論を重ねた。その結果、重要工程・重要パラメータを選定するための手法として、どのように考え重要と判断したかを客観的に評価するために有効であることから、「Minimal Approach」においても、リスクマネジメントの活用を推奨することとした。

一方、従来行われていた過去の経験・知識を活用することも有益であり、製剤の種類によって、共通の工程を重要工程と分類することも可能であること (例：錠剤の含量均一性に対して、混合工程が重要工程)

等も議論した。

## E. 結論

本研究では、昨年に引き続き、こうした内容をより具体的に提案するため、「Minimal Approach」の概念に、Q9の手法を取り入れた「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」による手法にて設計し開発された医薬品「コモン錠」のCTD 第三部 製剤開発のモック作成を実施した。

さらに、本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

なお、本申請書製造方法欄の記載はいうまでもなく、Mock に記載したコモン錠を想定した案であり、異なる特性や製剤開発手法で製造される製剤には適用できないこと、また実際の承認書は審査のプロセスを経て決定されるものであることは言うまでもない。

製剤開発における「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach」としての取り組みを明らかにしたことにより、製剤開発研究の合理化、迅速化が期待できる。

添付資料

- 添付資料 1 品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠
- 添付資料 2 コモン錠製造方法欄モック

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文発表

- 奥田晴宏品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発 (補遺) 医薬品研究 39187-197 (2008)
- 橋井則貴, 奥田晴宏他、ヘパリン純度試験に関する研究 (第 1 報) 1H-NMR によるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究、医薬品研究、39, 651-659 (2008)
- 橋井則貴, 奥田晴宏他、ヘパリン純度試験に関する研究 (第 2 報) 1H-NMR によるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究 医薬品研究、39, 660-664 (2008)

学会発表

- 1) 奥田晴宏: 原薬品質保証に関する国際的視点から見た問題点の提起、医薬品品質フォーラム (2009.1)
- 2) 奥田晴宏: 品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発 (補遺)。第 19 回 ICH 即時報告会 (2009.1)
- 3) 奥田晴宏: Q 8 製剤開発、日本薬学会第 5 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2008.12)
- 4) 奥田晴宏: クオリティーバイデザイン の円滑な実施に向けて: 我が国の状況、インターフェックスジャパン (2008.7)
- 5) 奥田晴宏: Quality by Design in Japan. An Agency perspective、ABPI JAPANESE FORUM 2008 (2008.11)
- 6) 奥田晴宏: Implementation of Quality by

Design: Japan Regulator Perspective  
Drug Information Association 44th  
Annual Meeting (2008.6)