

平成 20 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
平成 20 年度 分担研究報告書
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
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

平成 18 年度より開始した本分担研究では、効率的に ICH Q8 を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること、申請書の記載方法や QOS (Quality Overall Summary) の考え方を示すことを目的として、まず平成 18 年度には、デザインスペース (Design Space) の構築及びリアルタイムリリース (RTR : Real Time Release) のアプローチを検討した。その結果、実験スケールでの検討結果に基づく実生産スケールのデザインスペースの設定、実生産で得られる経験の反映等多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、具体化した検討の必要性が確認された。品質管理 RTR のテーマでは、時系列的な検査方法の導入や蓄積されたデータの傾向分析や予測を通じ、より均質な製剤の製造が可能となり、また、工程毎に製品品質を調整しながら製造する仕組みにより、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略を構築できると判断した。

ついで平成 19 年度では、モデル製剤を設定し、その製剤を用いてデザインスペース及び RTR の取り組みを検討した。モデル製剤の原薬は BCS クラス 2 とし、製剤はその製造スケールに影響を受けにくい直打法によるフィルムコート錠 (原薬 30 mg を含む 100 mg 質量の錠剤) とした。このモデル製剤では以下に示すアプローチにより、最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略を構築し、その内容を記載した Mock P2 (CTD 第 2 部品質に関する概括資料 2.3.P.2 製剤開発の経緯)、2.3.P.3 製造及び 2.3.P.5 製剤の管理、さらに、Module 3 P.2 中の「リスク評価」についても作成を行った。

1. Target Product Profile (標的製品プロファイル) の設定及び初期リスク評価
2. 製剤処方及び製造工程のリスク評価
3. 重要工程 (Critical Step) の特定及び重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討
4. デザインスペースの検討及び構築
5. 重要工程における RTR の検討及び構築
6. 管理戦略適用後のリスク評価

さらに、平成 20 年度では本分担研究において作成した Mock P2 につき、国内外より広く意見を求めるために、パブリックコメントを募った。同時に各種業界団体に対し講演会等により本 Mock P2 の説明を行った。最終的に得られたコメント等に基づき改訂版を作成し、本分担研究による Mock P2 とした。また、本分担研究ではさらに Mock P2 の内容を反映した承認申請書：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) の作成に取り組んだ。特に、本 Mock

P2では、リアルタイムリリーステスト（RTRT：Real Time Release Testing）を導入することにより、最終製剤（錠剤）による溶出試験、含量均一性試験及び含量試験を出荷試験として実施しないこととしていることから、その場合の承認申請書への記載方法について、RTRTを適用する手順だけでなく、RTR行為全体の管理や、RTRTをフォローする代替試験法の存在等についても議論を行った。その結果、RTRを行う場合のディシジョンツリーを構築し、これを基に記載例として承認申請書 Mock を作成した。

研究協力者：

浅田 隆太	医薬品医療機器総合機構
大河内 一宏	武田薬品工業(株)
岡崎 公哉	ファイザー(株)
木越 誠	協和発酵工業(株)
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
下野 法人	大日本住友製薬(株)
寶田 哲仁	持田製薬(株)
田中 伸行	アステラス製薬(株)
谷口 陽一	塩野義製薬(株)
中西 民二	医薬品医療機器総合機構
中野 善夫	日本イーライリリー(株)
日比 加寿重	アストラゼネカ(株)
松永 浩和	武田薬品工業(株)
山田 哲	持田製薬(株)

平成20年6月に公表しましたモックに対し多くの意見をいただき誠にありがとうございました。

A. 研究目的

平成18年度より開始した本研究では、

① 患者の利益を最優先し、効率的に ICH Q8 を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること

② 申請書の記載方法やQOSの考え方を示すこと

を目的として、デザインスペースの構築及びリアルタイムリリース（RTR：Real Time Release）の取り組み、アプローチを検討した。

その結果、実験スケールでの検討結果に基づく

実生産スケールのデザインスペースの設定、実生産で得られる経験の反映等多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、具体化した検討の必要性が確認された。品質管理RTRでは、時系列的な検査方法の導入や蓄積されたデータの傾向分析や予測を通じ、より均質な製剤の製造が可能となり、また、工程毎に製品品質を調整しながら製造する仕組みにより、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略を構築できると判断した。

ついで平成19年度では、モデル製剤を設定し、その製剤を用いてデザインスペース及びRTRの取り組みを検討した。モデル製剤の原薬はBCSクラス2とし、製剤はその製造スケールに影響を受けにくい直打法によるフィルムコート錠（原薬30mgを含む100mg質量の錠剤）とした。このモデル製剤では以下に示すアプローチにより、最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略を構築し、その内容を記載したMock P2（CTD第2部品質に関する概括資料2.3.P2 製剤開発の経緯）、2.3.P3 製造及び2.3.P5 製剤の管理、さらに、Module 3 P.2 中の「リスク評価」についても作成を行った。

1. Target Product Profile（標的製品プロファイル）の設定及び初期リスク評価

2. 製剤処方及び製造工程のリスク評価

3. 重要工程（Critical Step）の特定及び重要工程が錠剤の品質特性（Quality Attribute）に及ぼす影響の検討

4. デザインスペースの検討及び構築

5. 重要工程における RTR の検討及び構築

6. 管理戦略適用後のリスク評価

さらに、平成20年度では本分担研究において作成したMock P2につき、国内外より広く意見を求めるために、パブリックコメントを募った。同時に各種業界団体に対し講演会等により本Mock P2の説明を行った。最終的に得られたコメント等に基づき改訂版を作成し、本分担研究によるMock P2とした。また、本分担研究ではさらにMock P2の内容を反映した承認申請書：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）の作成に取り組んだ。特に、本Mock P2では、リアルタイムリリーステスト（RTRT: Real Time Release Testing）を導入することにより、最終製剤（錠剤）による溶出試験、含量均一性試験及び含量試験を出荷試験として実施しないこととしていることから、その場合の承認申請書の記載方法について熱心な議論を行った。その結果、RTRを行う場合のディシジョンツリーを構築し、RTRTを用いる場合の記載例として承認申請書Mockを作成することができた。

B. 研究方法

B1 経緯

平成18年12月の研究班発足から平成20年3月までの間の活動で、「CTD第2部品質に関する概括資料P2, P3, P5及び第3部P2リスクアセスメント」(Mock P2) (案)を作成した。平成20年の第1回の活動では、本案に対する意見募集のための一般公開に向けての準備及び平成20年度活動の方針を議論した。活動方針は、サクラ錠の製造販売承認申請書Mock（以下、承認書Mock）及び募集した意見を踏まえたMock P2のフォローアップを活動の2つの大きな柱とし、それ以外のテーマがあれば第2回会合で議論することとした。第1回会合においてアストラゼネカ社より承認書Mockの最初のたたき台が提示された。

パブリックコメントは、第1回の会合の内容を踏まえて、同月、国立医薬品食品衛生研究所薬品部ウェブサイトにてMock P2（日本語版及び英訳版）及び第1分科会分担研究報告書を掲載した（募集締め切り：9月3日）。

また、第1回会合では、Mock P2を国内外の製薬企業関係に周知し、意見を提出していただくために各種講演の方法について確認した。講演は、製薬協品質委員会総会（4月）、ISPE（4月）、DIA（Drug Information Association：6月）、東薬工・大薬協合同常任委員会（8月）、PhRMA（8月）、日本PDA年会（11月）、AAPS（11月）、ABPI Japanese Forum 2008（11月）、レギュラトリーサイエンスフォーラム（12月）、医薬品添加剤セミナー（平成21年2月）等で分科会委員が分担して行った。一方、6月のICH Quality IWG ポートランド会議において英訳版を提供し、日本のMock P2に対する考えの事例を示した。

表. 平成20年度第1分科会活動記録

回数 開催日	内容
第1回 平成20年 6月9日	・ Mock P2 一般公開に向けた スケジュール確認 ・ 平成20年度活動方針
第2回 平成20年 7月28日	・ Mock P2 意見公募のフォロー ・ 承認書Mock 案検討 ・ 平成20年度活動方針
第3回 平成20年 9月24日	・ Mock P2 意見公募のフォロー ・ 承認書Mock 案検討
第4回 平成20年 11月4日	・ Mock P2 意見公募のフォロー ・ 分担報告書作成スケジュール
第5回 平成21年 1月14日	・ Mock P2 意見公募のフォロー ・ 承認申請書Mock 案について ・ 分担報告書作成スケジュール

	及び内容
第6回 平成21年 2月19日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Mock P2 意見公募のフォロー ・ 承認申請書 Mock 案について ・ 分担報告書作成スケジュール及び内容
第7回 平成21年 3月6日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 承認書 Mock 案検討 ・ 分担報告書作成

第2回会合で、第1回に引き続き平成20年度活動方針(2テーマ以外の追加テーマ)について議論した結果、追加テーマは設定せず、第1回会合で決めた2テーマに集中して進めることで確定した。

承認書 Mock は、第1回会合のたたき台をもとに Mock P2 の記載内容をいかに承認書に反映させるかについて議論した。特に RTRT と代替試験法については議論した結果を踏まえてこれら試験を選択する上でのディシジョンツリーを RTR サブグループから提示することとした。

Mock P2 の意見公募については、意見締め切り後の集計の手順について確認した。

第3回会合は、意見締め切り後に行われた会合である。会合に先立ち、第2回会合で確認した意見集計方法に従い集計を行って事前にメンバーに配布した。意見を集計した結果、Mock P2 全体に関わる意見が35件、個別の箇所に関わる意見が321件となった。会合では、メンバーが分担して、次回会合までにこれらの意見に対して今後の対応等考察を加えることにした。

一方、承認書 Mock は引き続き RTRT の記述、RTR のディシジョンツリーについて議論した。

第4回会合では、各分担者から提案された意見に対する対応等考察の確認及び前回に引き続いて承認書 Mock の記載内容に関する議論を継続した。

第5回会合では、各分担者から提案された意見に対する考察に基づく Mock P2 の一部修正

と承認書 Mock の修正を行うとともに、平成20年度分担研究報告書作成に向けてのスケジュール及び分担報告書内容に関する議論を行った。

第6回会合では、前回に引き続き、Mock P2 のフォローアップ(修正)及び承認書 Mock の修正を行った。承認書 Mock に関しては、RTRT の承認書中への記述箇所について確定させるとともに次回会合で完成させることとした。一方、分担研究報告書については、具体的に作成者の分担とより詳細なスケジュールを確定した。

第7回会合において、Mock P2 (フォローアップの修正版)及び承認書 Mock の内容を確定した。一方、分担研究報告書に関しては、完成に向けての手順及びスケジュール、具体的な記述ポイント(活動と議論の流れの記述、RTRT に関するディシジョンツリー作成までの議論の流れ、Mock P2 及び承認書 Mock の位置付け等)の確認を行った。また、分担研究報告書を含む成果物は、論文投稿を視野に入れて、今後一式を英訳することとした。

第1分科会は、今年度の第7回会合をもって平成18年12月からの一連の活動を終了した。

C. 研究結果/考察

C1 Mock P2 のコメント

Mock P2 に対する一般からのコメントを募集するために、平成20年6月に国立医薬品食品衛生研究所 薬品部のホームページに分担研究報告書、Mock P2 (日本語版及び英語版)を掲載した(「Mock P2 (CTD 第2部品質に関する概括資料 P2,P3,P5 および第三部 P2 リスクアセスメント) (案)」に関するご意見・情報の募集について)。コメントの募集は9月初旬に締め切り、その後コメントの集計・分析を行った。集計した結果、Mock P2 の全般に関するコメント総数は35件、個別の箇所に関するコメント総数は321件となった。

全般に関するコメントをまとめると、本

Mock P2 は、現在進行している ICH Q-IWG (Quality Implementation Working Group) の議論や ICH Q8、Q9、Q10 (ICH Q-trio) の実施に対する貢献は大きいと認識されている。一方、本 Mock P2 の性質としては、ここで示す様式を厳格に適用することを示す (いわゆるテンプレートとして用いる) べきではなく、ICH Q-trio の原則や重要な要素を示す一例であるということを強調すべきであるといったことや、本 Mock P2 を通して、いかにして QbD アプローチを現行の日本の薬事法に調和させるかを議論していくべきといったものであった。

個別の項に対するコメントでは、製剤開発に関する技術的な側面、QbD の概念に関する側面、表現の修正等、様々な側面からコメントが寄せられた。例えば RTR の理解を深めるために RTR が可能となる理由をより具体的に議論すべきといった点や製造スケールに依存しないパラメータの QbD アプローチの際のスケールアップ検討に対する考え方の明確化、重要工程パラメータに対する評価条件検討の際の実験スケールに対する考え方及びデザインスペースの記述方法に対する修正意見等があり、これらに対応して考え方や表現の修正を検討した。一方、リスク評価に対しては、リスク評価の途中段階を詳細に記載しすぎるといった点やリスクスコアの定義とリスクコントロールの判断基準の明確化等のコメントがあり、表現の修正等を行った。リスク評価の記載の程度については、本 Mock P2 が、ICH Q-trio の原則や思考過程を読み手に理解いただくことを目的として途中過程も詳細に記載したものであり、リスク評価の詳細さの程度は評価者が個別に判断して記述する必要があり、また、リスク評価の項目、詳細さ、判断基準は評価者が個別に判断して CTD に記述する必要がある。

C2 Mock P2 のコメントに対する議論

本 Mock P2 は、ICH Q-trio の原則を用いた QbD アプローチの一例を示すことを当初目的としていた。読み手に原則をいかに具現化するかを理解してもらうために途中の思考過程も含めて詳細に記述したものであることから、Quality by Design の Enhanced Approach (デザインスペース及びリアルタイムリリース) を採用する上で、科学的に妥当と考えられる事例を示したものであり、要求事項ではないことを Mock P2 に明記することとした。

Mock P2 中の製剤開発の経緯全般を通して、明らかな誤記及び改訂することにより理解を容易にするもの、Mock P2 のストーリー展開に変更を生じないコメントに対して改訂を行った。一方で、コメントに準じて改訂することにより、ストーリーに影響を及ぼすもの、各開発者 (社) による判断の範囲であるとして、記載内容の濃淡に関するものに対しては改訂を行わなかった。

2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯：

- 検討に用いる製造スケールについて
評価条件の検討、in vivo 試験に用いる製剤の製造スケールについて、それぞれの検討に用いる妥当性があれば製造スケールは必ずしもパイロットスケールである必要はないと考えることから、スケールに関する記載を削除した。
- データ等の扱いについて
示したデータは全て Mock P2 の論述をサポートする目的で例として挿入しているものである。D50 でなく D90 を採用している理由、IVIVC の level、AUC や C_{max} の値、実験計画ならびに分散分析の結果などの明示を求める意見を頂いているが、各開発毎に適宜、構成ならびに情報量を工夫・検討頂きたい。

ただし、図 2.3.P.2.3-4 に対するコメントが多数寄せられ、作成者の意図^{*)}と異なる解釈がなされていると思われたため、当該の図のみ差し替えた。

*) 混合時間の延長ならびに添加量の増加に伴い、溶出性がわずかに遅延する傾向を示すが、何れの条件においても十分な硬度を示すことを意図した。

RTR :

- 寄せられたコメントを基に、規格値、工程管理値、プロセスバリデーションの実験値を見直した。
- ステアリン酸マグネシウムの比表面積の記述を見直した。

C3 リアルタイムリリースの構築及びその導入の検討

- 製剤開発(Mock P2)で検討してきたリスク管理の結果から、取り上げるべき重要工程及び重要パラメータと出荷試験との関係について議論し、関連する項目のいくつかを管理することで RTR を実施するためのアプローチについて具体的な検討を開始した。
- 検討の結果、RTR として溶出試験、含量均一性試験、含量を取り上げた。各出荷試験項目と管理すべき工程との関係を表 2.3.P.3.3.2 に示した。
- 含量均一性の RTR として使用する NIR につき、具体的なモニタリング試験法の記載内容を検討した。Mock P2 では、NIR を試験に使用する際に重要である検量線のキャリブレーション、バリデーション及びシステム適合性の項目については詳細を記載した。
- 規格及び試験方法の内容について検討し、代替試験法の記載内容について整備し、どのような場合に代替試験法が利用できるか協議した。
- RTR を実践するために、RTRT を適用する手順だけでなく、RTR 行為全体の管理や、RTRT をフォローする代替試験法の存在等についても議論し、ディシジョンツリーと

してまとめた。RTR アプローチとして共通する考え方が判る基準（標準的）なディシジョンツリーの作成を行った。

C4 承認申請書モック（ドラフト）の作成 デザインスペース :

本モデル製剤のデザインスペースの構成要素に相互作用がなく、平行座標軸法を用いて表現できることから、関連するインプット変数及び工程パラメータは承認申請書の製造方法欄に幅記載で表記し、すべて一部変更承認申請対象事項として取り扱うこととした。

デザインスペースの図は承認申請書の添付資料に提示することとした。添付資料は従来製造方法のフロー図等を提示する箇所であり、ここに提示したデザインスペース図は承認事項ではなく、参考という取扱いとなる。一方で、インプット変数及び工程パラメータに相互作用があり、多次元のデザインスペースを構築した場合、製造方法欄に多次元のスペースを表現することが困難であることが予想される。その場合は別添に図として提示することで、承認事項として取り扱うことが可能であると考えられる。

リアルタイムリリース :

本 Mock P2 では、RTRT を導入し、最終製剤の溶出試験、含量均一性試験及び含量試験を出荷試験として実施しないこととしていることから、これら必要事項の承認申請書への記載方法について議論を行った。

RTRT は NIR、HPLC 法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承認申請書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た。

今回の承認申請書 Mock 中では、製造方法欄の工程管理の項には RTRT に関連する試験方法の原理のみを示し、詳細な試験方法は規格及

び試験方法欄に表記することとした。

また、RTR を行う場合の基本的な判断基準は各試験方法中に表記すると共に、具体的なディシジョンツリーは添付資料中に示すこととした。

D. 結論／まとめ

本分担研究では ICHQ8, Q8R1 の Enhanced Approach(Quality by Design)の代表的応用であるデザインスペース及び RTR を採用した事例を科学とリスクアセスメントに基づき構築し、記載例として CTD 2 部（製剤開発の経緯、製造方法、規格及び試験法）及び 3 部（製剤開発—リスクアセスメント）を編集した。さらに Mock P2 を基に承認申請書 Mock を作成した。

平成 19 年度に作成した Mock P2 に対するパブリックコメントは、Mock P2 の性格に関する懸念（要件なのか記載例なのか）及び不明確な表現への指摘を主に受けた。Mock P2 の性格はモック自体にその位置付け（科学とリスクマネジメントに基づいた製剤開発の経緯関連の CTD 資料の記載例であること）を明記した。

本分担研究活動期間を通じ、湿式造粒を用いた製造スケールに依存する事例、特にパイロットスケールに基づき予測的に実生産製造工程を構築する事例の作成が望まれた。しかし、具体的事例案は出来ず、結局実現に至らなかった。これを達成するためには、科学的データに基づく、より詳細な妥当性の説明が不可欠であり、今後、この分野の研究が進展することが望まれる。

さらに、RTR について議論を深め CTD2 部のモックを充実させた。RTR に関する議論の主論点は、RTRT を設定した場合にも承認書レベルにおいて、最終製品の規格及び試験法を設定すべきであることと最終製品の試験を実施するケースをあらかじめ明確にしておくことである。この論点は ICH の IWG の QA 案と一致している。

リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。例えば、溶出性については、原薬の粒子径、滑沢剤の比表面積及び量、滑沢剤混合時間、打錠圧により溶出率が決まるのが製剤・プロセス開発により把握できている。それぞれのデータに基づき溶出率を算出し、溶出試験は通常実施しないという管理戦略、すなわち RTR を選択している。このように製剤・プロセスの理解が進んだ場合でも、RTR を採用しない伝統的な管理戦略を選択しても勿論かまわない。

リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に進行を評価し続けることの意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。Q8 本文にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験（の実施*）の減少につながる」（*筆者注）とされ、用語欄には“「継続（連続*）的工程モニター」（*筆者注）は工程バリデーションの代替法”と記述されている。又、Q10 の付属書には“Q8, Q9, Q10 の実践を通じプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする”との記載もある。リアルタイムの品質管理はいままでのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメータを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものと考えられる。

添付資料

添付資料 1 改訂版品質に関する概括資料
サクラ錠

添付資料 2 添付資料 2 の英語参考訳

添付資料3 承認申請書 Mock (ドラフト)

添付資料4 添付資料3の英語参考訳

添付資料 5 研究成果発表資料

研究成果発表

1. 寶田哲仁：「厚生労働科学研究進捗報告／Q8 関連」、日本製薬工業協会品質委員会総会、平成20年4月、東京
2. Yukio Hiyama: Recent changes in Japanese Quality Regulations, ISPE European, Conference, April 2008, Copenhagen
3. Kimiya Okazaki: Implementation of Quality by Design/Establishing Design Space and Control Strategy, 44th DIA Annual Meeting, June 22-28, 2008, USA
4. 檜山行雄：「ICH-Q8と承認申請の関係」、東西薬事法規（研究）委員会、平成20年6月、大阪
5. 岡崎公哉、松永浩和、寶田哲仁：東薬工・大薬協東西合同常任委員会、平成20年8月、東京
6. 中野善夫：PhRMA Japan Technical Committee Meeting、平成20年8月、東京
7. 檜山行雄：「ICH品質ガイドラインの最近の動向と展望」、医薬品関連産業技術者を支援する商品開発、製剤開発、生産技術、生産管理に関する講習会、大阪府家庭薬工業会、平成20年9月、大阪
8. Hidemoto Kazama, Yukio Hiyama: Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan, ISPE annual meeting, October 2008, Boca Raton, USA
9. 檜山行雄：「ICH品質関連トピックの動向」、成形技術研究会、平成20年11月、大阪
10. Tatsuo Koide: Topics of Real Time Release in Japanese Regulation, 2008 AAPS Annual meeting and Exposition, (Symposium), November 16-20, 2008, USA
11. Tatsuo Koide: Design Space Description and Submission in the Pharmaceutical Development Section of a Regulatory Filing-a MHLW Perspective, 2008 AAPS Annual meeting and Exposition, (Open Forum), November 16-20, 2008, USA
12. 松永浩和、日比加寿重：日本PDA製薬学会年会、平成20年11月、東京
13. Yukio Hiyama: Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8, Q9, Q10 in Japan, ICH GCG Workshop, December 2008, Beijing, China
14. 檜山行雄 「ICH品質ガイドライン Q8,Q9,Q10の実践に関する課題」第8回医薬品添加剤セミナー、平成21年2月、東京、大阪