

## 第2部 製剤開発に関するガイドライン 補遺

### 1. はじめに

第2部は、第1部 製剤開発に関するガイドラインの補遺であり、第1部で述べられている主要な概念を詳しく解説するものである。さらに本補遺では、クオリティ・バイ・デザイン\* (QbD：設計による品質の作り込み) の原則を説明する。本補遺は新たな基準を確立することや新たな規制要件を導入することを意図するものではなく、第1部 製剤開発に関するガイドライン本文に概説されている概念及びツール (デザインスペース\*など) を、申請者がどのようにすればあらゆる剤形に対して実際に応用できるかを提示するものである。企業が適切な医薬品品質システムと組み合わせるQbD及び品質リスクマネジメント (ICH Q9「品質リスクマネジメント」) を適用することを選択した場合には、科学及びリスクに基づく薬事上のアプローチ (ICH Q10「医薬品品質システム」参照) を向上させる機会が生まれる。

#### 製剤開発の手法

いかなる場合でも、製品は患者のニーズ及び意図された製品の機能を満たすように設計されるべきである。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。申請者は製品開発時に選択する手法として、経験に基づく手法とより体系的な手法のいずれか、あるいは両者の組み合わせのいずれを選択してもよい。付録1でこれらの手法の想定される相違点を比較する。製品開発に対するより体系的な手法 (QbDとも定義される) には、例えば既に得られている知識の取り込み、実験計画法を利用した試験の結果、品質リスクマネジメントの利用、製品ライフサイクル\*の全期間を通じた知識管理 (ICH Q10参照) の利用が含まれる。こうした体系的な手法は、要求される製品品質の実現を促進し、規制当局が企業戦略をよりよく理解する一助となる。製品及び工程の理解は、製品ライフサイクルを通じて得られる知識により更新される。

製品及びその製造工程の理解が進めば、規制のより弾力的な取り組みを行うための基盤が築かれる。規制の弾力性の程度は、申請の際に提示される関連する科学的知識のレベルによって決まる。各々の申請において、提示された知識が理にかなった科学的原理に基づいていることを示す適切なデータを提示するべきであるが、科学及びリスクに基づく申請及び規制当局による評価の基礎となるのは、獲得され当局に提出された知識であり、収集されたデータの量ではない。

製剤開発には、最低限、以下の要素を含めるべきである：

- 投与経路、剤形、生物学的利用能、製剤含量、安定性などを考慮して、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) を定義する。
- 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ように、当該製剤の見込まれる重要品質特性\* (CQA) を特定する。
- 目的とする品質\*の製剤とするための、原薬、添加剤などの重要品質特性を決定し、添加剤の種類と量を選択する。

\*定義については用語集を参照のこと。

- 適切な製造工程を選択する。
- 管理戦略\*を決定する。

製品開発におけるより進んだQbD手法には、さらに以下の要素を含めることができる：

- 製剤処方や製造工程を体系的に評価、理解し改良する。これには以下の内容が含まれる。
  - 既に得られた知識、実験、リスクアセスメント等から、製品のCQAに影響を及ぼし得る物質特性及び工程パラメータを特定する。
  - 物質特性及び工程パラメータと製品のCQAを関連づける機能的関係を明らかにする。
- デザインスペース及び／又はリアルタイムリリース試験\*等の提案を含む適切な管理戦略を構築するため、より深められた製品及び工程の理解を品質リスクマネジメントと組み合わせて活用する。

結果として、このより体系的な手法により、製品ライフサイクルの全期間を通じた継続的改善とイノベーションが促進されるであろう。（ICH Q10「医薬品品質システム」参照）。

## 2. 製剤開発の要素

本項では、開発段階で製品及び工程をより体系的に深く理解するためにとり得る手法を解説する。提示の例は単なる事例であり、新たな規制要件の創出を意図したものではない。

### 2.1 目標製品品質プロファイル

目標製品品質プロファイルは製品開発の設計の基盤となる。目標製品品質プロファイルとして考慮すべき事項には以下の項目が含まれるであろう。

- 臨床上的の使用目的、投与経路、剤形及び送達システム
- 製剤含量
- 容器及び施栓系
- 開発中の製剤の剤形に適した、薬効成分の放出／送達特性及び薬物動態特性に影響を及ぼす種々の特性（溶出性、空気力学的性能等）
- 目的とする市販製剤にふさわしい品質基準（無菌性、純度、安定性及び薬物放出性等）

### 2.2 重要品質特性

重要品質特性（CQA）とは、物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質である。CQAは通常、原薬、添加剤、中間体（中間製品）及び製剤と関連している。

経口固形製剤の一般的なCQAとしては、製剤の純度、製剤含量、薬物放出性及び安定性に影響を及ぼす特性が挙げられる。その他の送達システムに関連するCQAとしては、より製品特異的な特

\*定義については用語集を参照のこと。

性、例えば、吸入剤であれば空気力学的特性、注射剤であれば無菌性、経皮用貼付剤であれば接着性などがさらに加わることが考えられる。また、原薬、原材料及び中間体のCQAとしては、製剤のCQAに影響を及ぼすような特性（粒度分布、かさ密度など）が加わり得る。

製剤のCQAとなり得る特性は、目標製品品質プロファイル及び／又はこれまでに得られた知識に基づいて得られ、製品及び工程開発の指針として利用される。製剤のCQAとなり得る特性のリストは、製剤処方及び製造工程が選択された際、又は製品知識及び工程理解が深まった際に修正することができる。品質リスクマネジメントは、以降の評価のため、製剤のCQAとなり得る特性のリストに優先順位をつける際に利用することができる。実際に製剤の品質に関連するCQAは、その変動が製剤の品質にどの程度影響を及ぼし得るかを評価するための品質リスクマネジメントと実験を繰り返すことによって特定することができる。

### 2.3 リスクアセスメント：物質特性及び工程パラメータと製剤CQAとの関連づけ

リスクアセスメントは、品質リスクマネジメント（ICH Q9参照）において用いられる科学に基づく有用なプロセスであり、製品のCQAに影響を及ぼし得る物質特性及び工程パラメータを特定するのに役立つ。リスクアセスメントは、通常、製剤開発の初期に実施され、更なる情報が得られた際、また、より深い知識が獲得された際に、繰り返し実施される。

リスクアセスメントの手段は、製品の品質への影響が懸念されるパラメータ（工程、装置、原材料等）を、既に得られた知識や初期の実験データに基づいて特定したり、ランク付けしたりする際に利用できる。事例については付録2を参照されたい。見込まれるパラメータのリストは、当初はかなり広範囲に亘るかもしれないが、さらなる試験（実験計画法、機構モデルを組み合わせた検討等）の実施により、修正されたり、優先順位をつけられたりする。リストは、個々の変数及び潜在的相互作用の重要性を検討する実験を行うことで、さらに改良される。重要なパラメータが特定されれば、それらをさらに検討する（実験計画法、数学的モデル、機構理解に役立つ試験を組み合わせた検討等）ことで、工程理解はさらに深まる。

### 2.4 デザインスペース

工程の入力変数（物質特性及び工程パラメータ）とCQAとの関係は、デザインスペースを用いて説明することができる（事例については付録2参照）。

#### 2.4.1 変数の選択

2.3項で述べたリスクアセスメント及び工程開発に係る実験を行うことで、工程パラメータと物質特性の関連及びこれらが製品のCQAに及ぼす影響について理解がもたらされ、また、一貫した品質が達成されるための変数及びその範囲を特定する一助となる。上記のようにして選択されたこれら工程パラメータ及び物質特性は、デザインスペースに含めることができる。

申請においては、デザインスペースに含まれ、その設定のために検討された工程パラメータ及び物質特性、並びにこれらが製品の品質に及ぼす影響について説明するべきである。デザインスペースに含めた根拠も示すべきである。場合によっては、含められなかったパラメータについて、その理由を示すことも有用である。研究により得られた知識は承認申請添付資料に記載すべきである。開発期間を通じて変更のなかった工程パラメータ及び物質特性については、明らかにして

おく必要がある。

#### 2.4.2 承認申請添付資料におけるデザインスペースの説明

デザインスペースは、物質特性や工程パラメータの範囲、又はより複雑な数学的関係を用いて記述することができる。また、デザインスペースを、時間依存的関数（凍結乾燥サイクルの温度及び圧力サイクル等）として、あるいは多変量モデルの構成要素のような変数の組み合わせとして定義することも可能である。デザインスペースが複数の操作スケールに及ぶような場合には、スケールの要素を含めることも可能である。過去のデータの解析がデザインスペース設定に寄与することもある。デザインスペースがどのように開発されたかにかかわらず、デザインスペース内で操作を行えば、規定の品質を満たす製品が得られることが求められる。

デザインスペースを提示する際に考えられる開発手法の例を付録2に示す。

#### 2.4.3 単位操作デザインスペース

申請者は、一つあるいは複数の単位操作についてそれぞれ個別にデザインスペースを構築することもできるし、複数の操作にわたる一つのデザインスペースを構築することもできる。多くの場合、単位操作ごとに別個のデザインスペースを開発する方が容易であるが、全工程に及ぶ一つのデザインスペースを開発すれば、より柔軟な操作の運用が可能となる。例えば、凍結乾燥前に溶液中で分解が生じてしまうような製剤の場合、分解の程度を管理するためのデザインスペース（濃度、時間、温度等）を単位操作ごとに設けることも可能であるし、すべての単位操作にわたる総和的なデザインスペースとして設定することも可能である。

#### 2.4.4 デザインスペースとスケール及び装置との関係

申請者は、デザインスペースを記述する際、どのようなタイプの操作運用上の柔軟性を望むかについて留意すべきである。デザインスペースはいかなるスケールでも開発可能である。申請者は、小スケール又はパイロットスケールで開発されたデザインスペースと、提案する生産スケールでの製造工程との関連の妥当性を説明するとともに、スケールアップ操作における潜在的リスクを考察すべきである。

複数の操作スケールに適用可能なデザインスペースを提案する場合、申請者は、スケールと無関係なパラメータで当該デザインスペースを記述すべきである。例えば、ある製剤について、混合操作で剪断の影響を受けやすいことが判明していた場合、デザインスペースには、攪拌速度ではなく剪断速度が組み入れられることもある。また、スケールに関する無次元数及び／又は無次元モデルがデザインスペースの記述の一部に組み入れられる場合もある。

#### 2.4.5 デザインスペースと立証された許容範囲

立証された許容範囲<sup>\*</sup>を組み合わせるだけではデザインスペースは構築されない。しかし、一変量実験に基づいて立証された許容範囲からは、当該工程について有用な知識が得られる。

#### 2.4.6 デザインスペースと不適合境界

---

<sup>\*</sup>定義については用語集を参照のこと。

工程パラメータや物質特性の不適合境界（関連する品質特性が適合しなくなる境界）を明確にすることは、有用な場合がある。しかしながら、不適合境界を確定することや欠陥モードを明示することは、デザインスペースを設定する上で不可欠な要素ではない。

## 2.5 管理戦略

管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される。承認申請添付資料P.2項で論じられる管理戦略では、工程内管理及び原材料（原薬及び添加剤）、中間体（中間製品）、容器・施栓系及び製剤の管理が最終製品の品質にどのように寄与するかを記述するとともに、その妥当性を説明すべきである。これらの管理は、製品、処方、工程の理解に基づいて行われるべきであり、少なくとも重要工程パラメータ<sup>\*</sup>及び物質特性の管理が含まれるべきである。

包括的な製剤開発手法により、工程及び製品の理解がもたらされ、その理解により変動の原因が特定される。製品の品質に影響し得る変動の原因を特定し、適切に理解した上で、管理すべきである。変動の原因や、それらが下流の工程又は加工、中間製品、製剤品質に及ぼす影響を理解することで、管理を上流の工程に移行し、最終製品試験の必要性をできるだけ少なくする機会が得られる。品質リスクマネジメント（ICH Q9参照）と組み合わせて最終製品と工程を理解することにより、工程管理が裏付けられ、その結果、変動（例えば原材料における変動）があっても柔軟に補完され、一貫した製品の品質を得ることも可能となる。

工程を理解することで代替的な製造パラダイムも可能となる。そのパラダイムのもとでは、原材料の変動の制約をより緩めることができるかもしれない。それどころか、一貫した製品品質を保証するための適切な工程管理を行うことで、適応性に富む製造工程（使用原材料に対応した製造工程）を設計することも可能となる。

製品性能を深く理解することにより、対象となる物質がその品質特性に適合することを確認する際に代替手法を利用する妥当性を示すことが可能となる。こうした代替手法の利用は、リアルタイムリリース試験の裏付けとなり得る。例えば、溶解度の高い原薬を含む速崩性固形製剤の場合、溶出試験を崩壊試験に代えることができる。個々の製剤について含量均一性試験（近赤外吸収スペクトル（NIR）測定法と組み合わせた質量偏差試験等）を工程内で行えば、リアルタイムリリース試験が可能となり、公定書に定められた含量均一性試験法による従来の最終製品試験に比べて品質保証レベルが向上する可能性も考えられる。リアルタイムリリース試験は最終製品試験の替わりとなり得るが、GMP下でバッチ出荷に要求される照査及び品質管理の手続の替わりとなるものではない。

管理戦略には以下の内容を含めることができるが、これに限るものではない：

- 使用原材料（原薬、添加剤、一次包装材料等）の特性が加工可能性や製品の品質に及ぼす影響を理解した上での、これら特性の管理
- 製品規格

<sup>\*</sup>定義については用語集を参照のこと。

- 下流での加工や最終製品の品質に影響を及ぼす単位操作の管理（分解に及ぼす乾燥の影響、溶出性に及ぼす顆粒の粒度分布の影響等）
- 最終製品試験に代わる工程内試験又はリアルタイムリリース試験（加工中におけるCQAの測定及び管理等）
- 多変量予測モデルを検証するためのモニタリングプログラム（全項目による製品試験の定期的な実施等）

管理戦略にはさまざまな要素を組み入れることができる。例えば、管理戦略のある要素は最終製品試験により管理され、別の要素はリアルタイムリリース試験により管理されることもある。これら代替手法を利用する論理的根拠は、承認申請添付資料中に記載されるべきである。

本補遺中の原則の導入により、ICH Q6A及びICH Q6Bに記述された手法とは異なる手法により規格特性及び許容基準を設定する妥当性を説明できる場合もあるだろう。

## 2.6 製品ライフサイクルマネジメントと継続的改善

企業は、製品ライフサイクルの全期間を通じて、製品の品質向上のための革新的な手法を評価することができる（ICH Q10参照）。

製造工程の稼働性能が、デザインスペースから予測される品質特性の製品となるよう期待通りに機能しているかを確認するために、モニターされる場合もある。このモニタリングには、通常の製造における追加の経験を踏まえて実施される、製造工程のトレンド解析が含まれることもあるだろう。数学的モデルを用いたデザインスペースの場合、モデルの性能を保証するためには、定期的な維持管理が有用であろう。モデルの維持管理は、デザインスペースが不変の場合、企業自らの内部品質システムの範囲内で管理可能な活動の一例である。

工程に関しさらに知識が得られると、デザインスペースの拡大、縮小、再定義が望まれる場合がある。デザインスペースの変更は、地域ごとの規制要件となる。

3. コモンテクニカルドキュメント（CTD）様式での製剤開発情報及び関連情報の提出  
製剤開発情報はCTD P.2項に記載する。製剤開発研究で得られたその他の情報も、種々の方法でCTD様式により提供することが可能であり、以下にいくつかの具体案を挙げる。ただし、申請者は、種々の情報が承認申請添付資料のどこに記載されているかを明記する必要がある。承認申請添付資料の内容に加え、本補遺の要素のうち、申請者の医薬品品質システム（ICH Q10参照）下で取り扱われるものもある（製品ライフサイクルマネジメント、継続的改善等）。

### 3.1 品質リスクマネジメントと製品・工程開発

品質リスクマネジメントは、製品・工程開発及び製造実施のさまざまな段階で利用することができる。開発上の判断の指針として、またその判断の妥当性の説明に用いられたリスクアセスメントについては、P.2の関連各項に記載することができる。例えば、物質特性及び工程パラメータを製品のCQAに関連づけるリスク分析及び機能的関係は、P.2.1、P.2.2及びP.2.3に記載することができる。また、製造工程設計を製品の品質に関連づけるリスク分析は、P.2.3に記載することができ

る。

### 3.2 デザインスペース

提案する製造工程の一つの要素として、承認申請添付資料中の“製造工程及びプロセス・コントロールに係る項 (P.3.3)” にデザインスペースを記載することができる。適切であれば、承認申請添付資料中の“重要工程及び重要中間体の管理に係る項 (P.3.4)” で、追加情報を提供してもよい。デザインスペース構築の基盤となった製品・工程開発研究を要約、説明する項としては、承認申請添付資料中の“製剤及び製造工程の開発に係る項 (P.2.1、P.2.2及びP.2.3)” が適当である。デザインスペースと管理戦略全般との関係は、承認申請添付資料中の“規格及び試験方法の妥当性の項 (P.5.6)” で説明することができる。

### 3.3 管理戦略

製剤全般の管理戦略の要約を記載する項としては、承認申請添付資料中、“製剤規格の妥当性に係る項 (P.5.6)” が適当である。ただし、使用原材料の管理及び工程管理に関する詳細な情報は、CTD様式のうち適切な項 (原薬 (S)、添加剤の管理 (P.4)、製造工程及びプロセス・コントロールの説明 (P.3.3)、重要工程及び重要中間体の管理 (P.3.4) 等) に記述すべきである。

### 3.4 原薬関連情報

原薬のCQAが製剤のCQA又は製造工程に影響を及ぼすおそれがあるときは、原薬のCQAについて、承認申請添付資料の“製剤開発の経緯に係る項 (P.2.1等)” で、ある程度言及しておくことが適当であろう。

#### 4. 用語

管理戦略：最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。（ICH Q10）

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。

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。

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面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）。

ライフサイクル：初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程（ICH Q8）。

立証された許容範囲：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、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。

品質：原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある（ICH Q6A）。

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。

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

リアルタイムリリース試験：工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質（中間製品）特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる。



付録1. 異なる製剤開発手法

製剤開発及びライフサイクルマネジメントのさまざまな局面で、最小限の手法とより進んだQbD手法とで異なる可能性のある点を示す。この比較は、製剤開発において取り得る各種の手法の理解を助けるためにのみ示したものであり、すべてを包括するものではない。この表は、企業が従うために選択し得る唯一の手法を具体的に規定することを意図したものではない。より進んだ手法においても、必ずしもデザインスペースを設定したりリアルタイムリリース試験を採用したりしなくともよい。製薬業界における現在の実施状況は一様ではなく、概ね表に示される二つの手法の間に位置している。

側面	最小限の手法	より進んだQbD手法
総合的な製剤開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に経験的</li> <li>変量を一つずつ検討する開発研究が多い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体系的で、物質特性及び工程パラメータの機構的理解を製剤のCQAに関連づける</li> <li>製品及び工程を理解するための多変量実験</li> <li>デザインスペースの設定</li> <li>PATツールの利用</li> </ul>
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> <li>固定的</li> <li>主に初回の実生産スケールバッチに基づくバリデーション</li> <li>最適化及び再現性に焦点</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>デザインスペース内で調整可能</li> <li>バリデーション及び理想的には継続的工程確認に向けてのライフサイクルを通じた取り組み</li> <li>管理戦略及び頑健性に焦点</li> <li>統計学的な工程管理方法の利用</li> </ul>
工程管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に継続か中止かを判断するための工程内試験</li> <li>オフライン分析</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>適切なフィードフォワード及びフィードバック管理を伴うPATツールの利用</li> <li>承認後の継続的改善努力を裏付けるための工程操作の解析及び傾向づけ</li> </ul>
製品規格	<ul style="list-style-type: none"> <li>管理するための基本手法</li> <li>申請時に得られているバッチデータに基づく</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>総合的な品質管理戦略の一部</li> <li>関連する支持データに基づいた目的とする製品性能に基づく</li> </ul>
管理戦略	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に中間体（中間製品）試験及び最終製品試験で製剤の品質を管理</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製品及び工程の十分な理解を目指すリスクに基づいた管理戦略によって保証される製剤の品質</li> <li>リアルタイムリリース試験又は最終製品試験の減少の可能性を伴う品質管理の上流への移行</li> </ul>
ライフサイクル管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>対症的（すなわち問題解決と是正措置）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>予防措置</li> <li>継続的改善の促進</li> </ul>

付録2. 実例

A. リスクアセスメント手法の利用例

例えば、横断的専門家チームが協力し、目的とする品質特性に影響を及ぼし得る潜在的因子を特定して石川（魚の骨）ダイアグラムを作成する。チームは既に得られている知識及び初期の実験データから、欠陥モード影響解析（FMEA）又は同様の手法を用いて、これら変数（因子）を発生確率、重大性、検出性に基づきランク付けることもできる。さらに、より上位にランク付けられる変数（因子）の影響を評価し、工程の理解をさらに深め、適切な管理戦略を立てるために、実験計画法や他の実験的手法が用いられることもある。

石川ダイアグラム

