

## 医薬品の品質保証と分析技術の新展開 - 何故いま PAT が注目されているのか？ わが国での活用は？ -

徳島文理大学香川薬学部教授（前国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）

小嶋 茂雄

### 1. 何故いま PAT が注目されているのか？

#### 1-1. Total Quality System の確立が ICH における調和の視野に

ICH における医薬品規制の国際調和の進展により、新薬の開発と承認審査が世界的に共通のベースに基づいて行われるようになってきている。これを踏まえて、製剤開発や製造段階での管理（GMP）など調和が未達成の側面について調和が進められており、開発段階から実生産に至るまでを見通した品質保証システム（Total Quality System）の確立が調和の視野に入ってきている。

こうした国際化の中で、医薬品の品質保証を科学的根拠に基づいて柔軟に展開していくことが求められている。Process Analytical Technology（PAT）は、製造プロセスを設計し解析し管理するための有力な方法論であり、Total Quality System を実践していく上で重要な道具となる。

#### 1-2. FDA の cGMP 改革

FDA は、米国の cGMP の改革案である “ Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-based Approach ” において、Risk-based Approach を支えるテクノロジーとして PAT を推進している。

#### 1-3. PAT の導入が種々のメリットを与えてくれるのではないかと期待感

- プロセスへの深い理解をベースに据えて、品質の良いものを生産開始の当初から製造することができること（Right first time）
- 製造プロセス間の流れが良くなり、製造にかかる時間が短縮できる可能性があること
- バリデーションがより一層充実したものとなること
- 技術移管や変更管理が効率的に行える可能性があること
- 品質が逸脱した場合の原因究明に役立つ可能性があること

#### 1-4. PAT への漠然とした期待感

PAT によって何か棚ぼた的に美味しいものが降ってくる（あまり労力をかけなくても試験が省略できるようになる）のではないかと期待感をもつ方もかなりいるように思われる。

### 2. ICH における国際調和の進展

#### 2-1. ICH の目的： 各国間における医薬品規制の違いの解消

新しく開発された優れた医薬品が世界の医療現場で速やかに利用されるようにするためには、その障壁となっている各国間における医薬品規制の違いをできる限り解消する必要

がある。こうした考えから、医薬品規制の国際調和を図る目的で、日米欧三極の規制当局と製薬団体により、ICH が組織されており、品質、安全性、有効性の各分野の種々の課題ならびにこれらの分野にまたがるいくつかの課題について、調和を達成するための努力が続けられている。

## 2-2. ICH による国際調和の到達点

1990 年に ICH が組織されてからこれまでの 14 年間に品質、有効性、安全性の分野において 50 にも上る 3 極共通のガイドラインが作成され、それらが実施に移されることによって、各極間に存在した医薬品規制の違いが次第に解消されて、新薬の開発と承認審査が世界的に共通のベース (ICH ガイドライン = 国際基準) に基づいて行われるようになってきている。

現在は、製剤開発や製造段階での管理 (GMP) など調和が未達成の側面についての調和が図られており、リスク評価を踏まえた開発段階から実生産に至るまでの一貫した品質保証システム (Total Quality System) の確立が調和の視野に入ってきている。

ICH 会議 (大阪、2003.11) での製剤の開発および製造管理 (GMP) 関連のトピックスは次の通りである：

- ・ 製剤開発 (Q8)
- ・ リスク管理 (Q9)
- ・ [Quality System (QS)]

## 3. 私が PAT に注目した背景

### 3-1. 化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (ICH-Q6A) との関連で

#### 3-1-1. ICH-Q6A の基本的考え方

ICH-Q6A は、原薬や製剤の品質の恒常的な確保のためには、開発段階での十分な特性解析、適切な規格の設定とそれに基づく品質保証、GMP に基づく安定した製品の生産がうまくリンクしつつ行われることが重要であるとの基本的な考え方に立って作られている。これは、開発段階から実生産に至るまでを見通した品質保証システム (Total Quality System) の確立を指向したものと言うことができる。

ICH-Q6A では、こうした形で品質確保に努めることにより、医薬品の品質保証をフレキシブルに展開することができるとしている。

#### 3-1-2. 定期的試験 / スキップ試験、工程内試験およびパラメトリックリリース

これらは ICH-Q6A に盛り込まれた医薬品の品質保証の新しい考え方であり、科学的な根拠があれば出荷時の試験を一部省略してもよいとするものである。

平成 10-12 年度に行われた厚生科学研究 (青柳班) では、これらの考え方の適用の可否は、実生産において適用の妥当性を示すデータが得られているかどうかを見て、GMP の運用の中で判断すべきこととされた。このように、科学的根拠に基づいてその適用の可否を

柔軟に判断することが求められる点で、これらの考え方は、これまでのわが国における GMP の考え方（決められた手順をその通りに実施する）と異なっている。

ところが、わが国では定期的試験 / スキップ試験やパラメトリックリリースを適用した例はまだない。下記のような理由によるものと考えられる：

スキップ試験などの実施のための運用通知の発出が、GMP 査察を担当する地方薬務課からの適用範囲を限定してほしいとの要望などから延び延びとなっている。

また、これまでに企業側からスキップ試験の適用を申請した例もない。これは、スキップ試験を適用した場合、万スキップしたロットに問題が生じるようなことがあれば、品質保証部門が非難されることになるので、そうしたリスクは取りたくないとの心理が働くためと思われる。

PAT を活用して品質管理を行う場合には同じ問題に直面することになる。医薬品の品質保証を科学的根拠に基づいて柔軟に展開していく考え方を行政側、企業側とも身につける必要がある。

### 3-2. コモンテクニカルドキュメント（CTD）の実施と改正薬事法の施行

ICH で合意された CTD に基づく承認申請が平成 15 年 7 月 1 日に施行され、製造方法の詳細な記載が要求されるようになった。

平成 16 年 4 月 1 日に施行される改正薬事法の下では製造方法の詳細も承認事項となる。

- 製造工程は、監視行政の先端にいる査察官の監査業務の起点となりうる適切な詳細さで記述されるべきである。〔平成 15 年度厚生労働科学研究（奥田班）報告書〕

製造プロセスのどの工程が製品の品質を確保する上で重要な工程か、何が変動要因か、そのコントロールどのようにすればよいかを把握する必要があり、PAT の活用などにより、製造プロセスで何が起きているかを深く解析することが望まれる。

## 4 . PAT を巡る動き

### 4-1. 欧米製薬企業の PAT 活用に向けての動き

欧米企業の中には PAT を活用した医薬品の品質管理の方法を積極的に検討しているところがある（ファイザー社、アストラゼネカ社など）。そうした企業は、わが国においても PAT に関する説明会やセミナー等を行い、PAT の考え方の普及を図っている。

### 4-2. FDA による PAT 推進の動き

- FDA の PAT Subcommittee での検討
- PAT ガイド案の発表（2003.8.25）  
“ Guidance for Industry PAT ? A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance ”
- 製剤機械技術研究会第 13 回大会（京都、2003.10.6-7）で FDA フセイン氏が PAT ガイド案について講演
- FDA によるわが国での PAT セミナー（2004.12.8 予定）

わが国においても、できるだけ早く PAT への理解を深めて、対応する必要がある。

#### 4-3. わが国での動き

《 PAT に関する種々のシンポジウム 》

- PAT セミナー（2003.7.4）など

《 PAT に関する記事 》（ファームテクジャパンなど）

- 水田ら：プロセス・アナリティカル・テクノロジーの解説
- 小嶋ら：医薬品の品質管理における Process Analytical Technology (PAT) の活用 - 欧米の活発な動きにわが国はどう対応するのか？ -
- 座談会：PAT (Process Analytical Technology) の課題・将来展望
- 水田：プロセス・アナリティカル・テクノロジーの現状と課題

### 5 . PAT とは？ / PAT の意義

#### 5-1. PAT とは？ 【FDA による PAT の定義】

最終製品の品質を保証することを目的として、原料や中間体の重要な品質パラメータや品質に影響する機能特性をタイムリーに（製造プロセスの進行中などに）計測することによって、製造プロセスを設計し解析し管理するシステムのことである。

すなわち、医薬品の製造プロセスにおいて何が起きているか、医薬品の品質を担保する上で種々の変動要因のうちのどれがキーとなる要因であるか、その要因をどのようにコントロールすればよいかを明らかにするとともに、こうした解析結果を製造工程にフィードバックしてその改善に役立てることやその要因をリアルタイムでモニターして品質担保の指標とするものである。

#### 5-2. PAT の意義： *Quality by design* (造り込まれた品質の保証へ)

医薬品の製造プロセスにおいて品質担保のキーとなる要因をコントロールすることで品質の確かな医薬品（“造り込まれた”品質をもつ医薬品）が製造されるようになって、品質規格には必ず適合するようになると、品質保証のスタイルが変わってくることになる。

すなわち、PAT は、品質保証のスタイルを、現在の品質試験への適否を中心に据えた「品質試験を行って文書化して残す」スタイルから、「“造り込まれた”品質を保証する」スタイルに移行する機会を与えるものといえることができる。

### 6 . FDA による PAT 推進の背景

#### 6-1. 医薬品の製造に由来する問題が増加傾向にあり、FDA に大きな負荷がかかっているとの認識

その原因に関する考察：

- 1) 規制のハードルが高いため、製薬企業が規制に係わるようなリスクを敢えてとろうとしないこと
- 2) 製造システムが旧来からの考えに基づくもので、技術革新、新技術の導入に遅れをと

っていること

3) 製造プロセスの質が経験的なもので科学的な基準に立脚したものとなっていないこと

## 6-2. 問題解決の方向：“ *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-based Approach* ”

製薬企業が、自社製品の製造プロセスにおける critical points に関する解析を深め、その結果に基づいて製造プロセスを重点的にコントロールすることにより、品質保証のレベルを高めるとともに、効率化や負担の軽減を図ることを推奨する。製薬企業におけるそうした方向での努力を妨げない。

Risk-based Approach を支えるテクノロジーとして Process Analytical Technology (PAT) を推進する。

## 7. 何を PAT 活用の対象とするか？

《 固形製剤において適用対象となる品質特性 》

- 混合均一性： 適用が実現する可能性が高い。
- 含量均一性： ”
- 粒度分布： ”
- 溶出性： 溶出性を支配する要因が多様であり、適用できるようになるには困難を伴うものと思われる。
- 安定性： 水分が対象であれば可能性があるが、微量の水分が問題の場合にはまだ技術的に難しい。

溶出性など、キーとなる要因が未解明の品質特性にチャレンジして、何をどうコントロールすればよいかを明らかにすることが望まれる。

## 8. PAT で用いられる分析技術 【分析技術の新展開】

PAT においては、原料や中間体の品質パラメータや製品の機能特性を製造プロセスの進行中にタイムリーに計測するため、これまで汎用されてきた手法とは違った分析技術が活用される。

### 8-1. 主な分析技術

- 近赤外分光法 (NIR)、音響分析法、イメージング分光法、電気化学的分析法、各種センサーなど
- ケモメトリクスなどの解析手法

### 8-2. 赤外 (IR) と近赤外 (NIR)

原理的に見て、近赤外吸収スペクトル (NIR) から得られる情報と赤外吸収スペクトル (IR) から得られる情報との間には大きな差がある。

- IR の吸収は測定した化合物の構造と対応があり、このため IR スペクトルは化合物の同定、構造決定の有力な手段となっている。

- これに対して、NIR スペクトルには、IR 領域の吸収の倍音や結合音の吸収が測定した物質の状態を反映するパターンを伴って現れるなど、化合物の構造とは一義的には対応しない。

このため、最近になるまで NIR はあまり活用されてこなかったが、コンピュータの飛躍的な発展（大量のデータの処理）やケモメトリクスなどのデータ解析手法の発達で、大量の情報の処理が可能となり、NIR が物の状態を反映する特徴を利用して製造プロセスでの製品の状態の解析やモニターに使われるようになってきた。

しかしながら、製品の状態によってスペクトルが異なってくるという特徴は、IR スペクトルの場合のような標準スペクトル的活用を困難なものとしており、NIR を利用しようとする場合には、自社製品のデータベースや解析方法を独自に開発して適用する必要がある。

## 9 . 欧米における PAT 活用の事例

2002.2 に開催された FDA の PAT Subcommittee meeting では次のような事例が挙げられている：

ビン型混合機（Bin blender）における NIR を用いたインライン測定に基づく混合均一性の評価

乾燥機における NIR を用いたインライン測定に基づく水分含量の評価

NIR を用いた錠剤の成分含量の評価

晶析機における反射型ビーム測定による結晶の粒子径・粒度の評価

粉末混合におけるイメージング分光を用いた混合均一性の評価

攪拌造粒における音響分析法を用いた造粒プロセスの解析

## 10 . PAT 活用の2つの方向性

**10-1. その**： 種々の分析手段を活用して製造プロセスを解析することによって、製造プロセスに対する理解を深め、品質担保のキーとなる要因を把握して、製造工程にフィードバックして、その要因を適切なレベルにコントロールできるように改善することによって、医薬品の品質保証のレベルを高めようとする方向

製造プロセスの解析が進み、品質保証のレベルアップが達成できた結果として出荷段階での「品質試験の省力化」ができることはあるかも知れないが、それを PAT 活用の第1の目的とはしていない。

**10-2. その**： 製造過程で何が起きているかを必ずしも明らかにしなくても、NIR などリアルタイムでモニターできる機器を活用して、1) その機器から得られる情報と品質規格の項目の試験結果との間に相関関係が認められ、2) 機器からの情報がある範囲に達すれば、品質規格の限度値をクリアーできることが示されれば、機器からの情報を指標として出荷を行っても良いのではないかとする考え方を推し進めようとする方向

その機器からの情報が一体何を意味するのかという点については必ずしも明らかでなく

てもよい、また、得られた情報を製造工程にフィードバックして工程の改善を目指すことは必ずしも求めないという点で、明らかに前者とは異なる立場であり、出荷段階での「品質試験の省力化」を優先した考え方である。

### 10-3. 規制側の立場からこの2つの方向性を眺めて見ると、前者の考え方が妥当と思われる

前者のように、PAT によって医薬品の製造工程で何が起きているかが明らかにされているのであれば、“キーとなる要因（パラメータ）をきちんとモニターすることによって、品質は担保できる”といった説明を受けたとき、そんなに抵抗感は覚えない。

しかしながら、後者のように、機器の情報が一体何を意味するのかが明らかにされない（ブラックボックスのまま）では、いろいろな要因が変動したときに品質規格との相関関係が成り立たなくなるのではないかと不安は拭えず、かなりの抵抗感を覚える。

### 10-4. パラメトリックリリースの適用要件

平成 12 年度厚生科学研究（青柳班）報告書には、次のような要件が記載されている：

- ・ 滅菌機構が十分に解明されていること
- ・ 重要管理項目が明らかで、それらの値を設定できること
- ・ 滅菌工程を微生物学的にバリデートできること
- ・ 滅菌操作が効果的かつ再現性よく実施可能であること

## 11. 製剤設計，変更管理と PAT

FDA は、“Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-based Approach”において、製薬企業が自社製品の製造工程における critical points（有効性、安全性、品質を確保する上でリスクの高い製造工程）に関する解析を深め、その結果に基づいて製造工程を重点的にコントロールすることにより、品質保証のレベルを高めることを推奨しており、PAT がそのための有力な手段を与えるものと考えている。

製剤設計の段階や製法の変更を行う段階は、いずれも医薬品の有効性、安全性、品質を確保する上でリスクの高い段階と考えられ、設計した製剤がどのような特性をもつものか、また、製法の変更によって特性がどのように変化するかを、PAT を適用することなどにより十分に解析する必要がある。

### 11-1. 製法変更による品質への影響の評価の重要性を示す例

#### 11-1-1. 滑沢剤のステアリン酸マグネシウムが、狂牛病の影響で牛由来のものから植物性に切り替えられたときに溶出性に大きな影響を与えたこと

牛由来のものから植物性のものへの切り替えにより、溶出性が悪くなってしまい、製薬各社が対応に追われた。原因は、この滑沢剤の粒子が細かくなって、表面分布状態が変化したためである。

これが賦形剤の均一性が製剤の functionality に与える影響に注意を払う必要があることが認識される契機となった。これまでは、主薬の分布が均一であれば OK だとされてきたが、それだけではだめなことが分かったわけである。

### 11-1-2. 品質再評価から浮かび上がった問題点

先発品の溶出プロファイルに後発品のプロファイルを合わせるというプロトコルで始まったが、先発品のプロファイルが良くない例がいくつも出てきた。先発品のプロファイルが製剤設計が悪くなくて元から悪かったのか、それとも変更管理が行われていなかったためにいつの間にか悪くなってしまったのか、生物学的同等性や溶出性に関するデータがないためにどちらか分わらない状態にある。

有効性、安全性が担保されたバイオバッチのプロファイルを実生産の段階まで変更管理でしっかりつないでいくことの重要性を認識する必要がある。

### **12. PAT 活用の主体は企業側である**

各製薬企業が自社製品の品質向上に取り組むための手法として自主的に PAT を導入し、製品の製造工程を解析して、品質担保のキーとなる要因を把握して、製造工程を改善することによって、自社製品の品質保証のレベルを高めることについては大いに推奨されることである。品質の恒常性を担保する上で問題となる工程を解析し、それに基づいて工程の改善を図ろうとする企業側の意欲が PAT 活用のキーポイントである。

### **13. 規制側の立場から**

#### **13-1. 足下を見つめてみる必要がある**

我が国における GMP の実状を見ると、PAT を導入して自社製品の品質保証のレベルアップを図った場合に、それに基づいて柔軟に製造管理・品質管理を行うことを企業側が申請したとしても、それを規制側が必ずしも認めてくれる状況にあるとは思われない。

欧米に製品を出荷している企業は、欧米からの査察を受けるため欧米並みの GMP レベルにあると思われるが、国内にのみ製品を出荷している企業は、その多くが都道府県の査察を受けるのみで、海外からの査察を受けることがないため、その GMP レベルは必ずしも高いとは言えない。

わが国の GMP 関係者には、出荷の際には規格に設定された試験を全て必ず行って、その結果に基づいて適否の判定を判定する必要があるとして、Q6A を踏まえたフレキシブルな品質保証の考え方を必ずしも受け入れていない人がまだまだ多いように思われる。

スキップ試験などの実施のための運用通知の発出が、GMP 査察を担当する地方薬務課からの適用範囲を限定してほしいとの要望から延び延びとなっているが、これはそうしたこだわりの表れであるし、また、GMP の中で科学的根拠に基づいて柔軟に判断することがこれまであまり行われてこなかったことの表れであると思われる。

#### **13-2. 当面の重点は GMP のレベルアップ**

したがって、わが国全体を俯瞰したときの当面の重点は、平成 17 年 4 月の改正薬事法施行に向けて、GMP のあり方を見直して考え方を明確にする、GMP 査察のためのガイドラインやマニュアルを整備する、それに基づいて都道府県の GMP 査察官や製薬企

業の GMP 関係者の教育・研修を行うことなどによって、GMP のレベルアップを図り、欧米と同じレベルの製造管理・品質管理のシステムを構築することであろう。

#### 14 . PAT は Total Quality System を実践するための道具である

ICH では、GMP の調和の一環として Total Quality System の確立が検討の課題として取り上げられようとしており、開発段階から製造の段階までの全体を見通して、データを共有することなどによって、リスクの高いところに焦点を当てつつ、フレキシブルな形で医薬品の品質を保証していこうとする方向が国際的な流れとなりつつある。PAT は、製造プロセスを設計し解析し管理するための有力な方法論であり、Total Quality System を実践していく上で重要な道具と位置づけられる。

もう漠然とした期待感で話しを聞いている時期は過ぎて、次のステップへ踏み出す( Total Quality System の確立を目指して PAT を実践的に活用する )時期に来ているのではないだろうか？ そうしないと、ICH-Q6A ガイドラインがわが国で施行された時期に、スキップ試験に寄せられた期待が見事に尻すぼみになっているのと同様な状況に陥るのが目に見えるようである。

#### 15 . 医薬品品質フォーラム

医薬品の製造や品質確保に関心のある方が産官学を問わず広く参加して、わが国における医薬品の品質保証のあり方についてフランクなディスカッションを行える場となることを目指している。

代表世話人： 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

事務局： 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

ホームページ： <http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/>

- 第1回シンポジウム 平成16年1月22日  
テーマ： 「日本における品質保証の課題 製剤設計と変更管理  
- CTD 申請と新しい GMP 管理への対応 - 」
- 第2回シンポジウム 平成16年9月7日  
テーマ： 「承認書と品質保証」
- 第3回シンポジウム 平成16年11月22日 (予定)  
討論主題： 「製剤設計・製造科学とリスク管理に基づく品質保証システム」  
会場： 薬学会館 長井記念ホール(東京 渋谷)