

## 第一部：

### 1. 序論

#### (1) 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、科学的手法と品質リスクマネジメントを製品開発とその製造工程に適用することによって得られた知識を提示する機会を提供する「製剤開発」の項において推奨される内容を説明するものである。本ガイドラインは、製造販売承認申請のためにまず作成され、製品ライフサイクルの開始から終了までに得られた新たな知識を裏付けるために更新される。「製剤開発」の項は、審査官及び査察官に製品及びその製造工程を総合的に理解してもらうことを目的としている。また、本ガイドラインは、製薬科学及び製造科学の観点から理解が深まったと証明された場合に、規制の弾力的な取り組みを行うための基盤となる領域を示す。規制がどれだけ弾力的であるかは、提示した関連する科学的知識のレベルによって決定される。

#### (2) 適用範囲

本ガイドラインは、動物用製剤の開発に関する指針を示すことを目的とするものである。本ガイドラインは、製剤開発の臨床研究段階における製剤の申請内容には適用されない。しかし、臨床研究段階においても、本ガイドラインの原則を考慮することは重要である。本ガイドラインは上記以外の製剤にも適用できる可能性がある。申請者は、ある特定の種類の製剤に対する本ガイドラインの適用の可否について、適切な規制当局に相談することができる。

### 2. 製剤開発

製剤開発の目的は、高い品質を有する製品を設計すること、及び意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程を設計することである。製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報及び知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース、規格、及び製造管理の確立に役立つ。製剤開発研究から得られた情報を品質リスクマネジメントの基盤とすることが可能である。品質は、製品になってから検証するものではなく、製品設計によって製品に組み込まれているべきであるという認識が重要である。開発やライフサイクルマネジメントにおいて、製剤処方や製造工程を変更することは、知識を深め、デザインスペースの確立をさらに促進する契機になると見なすべきである。同様に、予測外の結果をもたらした実験から得られた関連する知識を示すことも有用となる。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。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、通常は承認後変更のための規制手続きが開始される。

「製剤開発」の項には、選択した剤形の種類及び提示した製剤処方が目的の用途に適していることを立証するような知識を示すべきである。本項には、製剤の開発及びその製造工程を理解するために、十分な情報を各パートに記載する。要約表やグラフは、明瞭さを増し、審査を円滑化するものである場合、これらの使用を推奨するものである。

少なくとも、原薬、添加剤、容器及び施栓系及び製造工程のうち、製品の品質にとって重要なものを特定し、管理戦略を正当化する必要がある。一般に、重要な製剤処方の特性及び工程パラメータは、その変動が製剤の品質にどれぐらい影響を及ぼしうのかを評価することにより特定される。

加えて、申請者は、より広範な原料性質、代替操作及び製造工程パラメータにわたる製品性能に関する知識の強化につながる製剤開発研究を実施することも選択できる。本項にこれらの追加情報を含めることで、原料の特性、製造工程、及びその管理について、より高度な理解を得ていることを示すことができる。こうした科学的理解は、拡大されたデザインスペースの確立を促進する。このような状況では、規制当局の取り組みがよ

り弾力的になる。それは例えば、次のような点が考えられる。

- リスクに基づいた規制当局の判断（審査及び査察）
- 承認書（又は申請書）に記載された承認済デザインスペースの範囲内で、規制当局の追加審査を受けることなく製造工程を改善する
- 承認後申請の低減
- 最終製品出荷試験の減少につながるリアルタイム品質管理

このような規制の取り組みの弾力性を実現するために、申請者は、様々な原料性質、製造処理法及び製造工程パラメータにおける製品性能に関する深い知識を提示する必要がある。このような理解は、例えば、正式な実験計画、プロセス解析工学（PAT）、及び/又はこれまでに得られた知識の適用により得ることができる。品質リスクマネジメントの原則を適切に活用すれば、こうした知識を収集するために追加実施される製剤開発研究を優先順位付けするのに役立つ。製剤開発研究の計画と実施は、それが意図する科学的目的に沿ったものでなければならない。データの量ではなく、得られた知識のレベルが科学的根拠に基づく申請とその規制当局による評価の基盤となることを認識すべきである。

## （1）製剤成分

### ア 原薬

製剤の性能及びその製造性に影響を与える可能性がある原薬の物理化学的特性及び生物学的特性、又は当該原薬に対して特に設計（固体状態での物性等）された物理化学的及び生物学的特性を特定及び検討する。検討すべき物理化学的及び生物学的特性の例としては、溶解度、含水率、粒子径、結晶特性、生物活性、膜透過性等が挙げられる。これらの特性は相互に関連していることがあるので、組み合わせで検討する必要があるかもしれない。原薬の物理化学的特性が製剤の性能に及ぼす潜在的な影響を評価するためには、製剤に関する試験が必要になるかもしれない。例えば、「3-1 新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び検査方法の設定：化学物質に関するガイドライン（VICH GL39）」には、製剤試験が推奨される状況が複数提示されている（フローチャート #3 及び #4等）。この手法は、「3-2 新動物用生物製品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定（VICH GL40）」にも同様に適用される。原薬の特性が製剤性能に及ぼす潜在的な影響を調査する研究から得られた知識は、原薬規格の要素を正当化するために適宜利用することができる。原薬と添加剤との配合適正を評価する必要がある。複数の原薬を含む製品については、原薬相互間の配合適正も評価すべきである。

### イ 添加剤

選択された添加剤、それらの濃度、及び製剤の性能（安定性、生物学的利用能等）又は製造性に影響を及ぼしうる特性について、各添加剤の各機能に関連付けて考察する。これには、最終製品に含まれるか否かを問わず、製剤の製造に使用されるすべての物質（加工助剤等）を含めなければならない。該当する場合には、添加剤の相互適合性（例えば、2剤保存システムで2種類の保存剤を組み合わせる等）も記述する。添加剤（酸化防止剤、膜透過性促進剤、崩壊剤、放出制御剤等）が想定される機能を発揮する能力、及び想定される製剤の有効期間を通じて機能する能力も実証する。添加剤の性能に関する情報は適宜、添加剤の選択及び品質特性を正当化し、製剤規格の妥当性を裏付けるために用いることができる。添加剤の安全性を裏付ける情報を適宜、相互参照する。

## （2）製剤

### ア 製剤開発

製剤開発については、使用目的及び投与経路を考慮し、製剤の品質に重要な性質を特定することを含め、その概要を説明する。正式な実験計画から得られた情報は、製剤の品質を確保するのに重要であると思われる意味のある変数や相互作用する変数を特定する上で有用であ

る。

この要約では、初期構想から最終設計までの製剤設計の進展に焦点を当てる。この要約では、製剤の構成要素（例えば、原薬、添加剤、容器及び施栓系、関連する投与デバイスの特性）の選択、製造工程を考慮し、適切であれば類似製剤の開発から得られた知識も考慮する。

ロット処方に含まれる添加剤の範囲は、申請書のこの項で妥当性を提示する必要がある。この妥当性の根拠として、開発中または製造中に得られた経験を使用できることが多い。

臨床での安全性及び有効性、及び関連する生物学的利用能又は生物学的同等性試験で使用する製剤の要約を提示しなければならない。申請した市販用製剤及び主要臨床ロット、及び一次安定性ロットで使用された製剤との間に変更がある場合は、明確に説明し、変更の根拠を示す。

臨床試験用製剤と提示された市販予定製剤を関連付ける *in vitro* 比較試験（溶出試験等）又は *in vivo* 比較試験（生物学的同等性試験等）から得られた情報を要約し、当該試験（試験番号を付したもの）との相互参照を記載する。*in vitro/in vivo* 関連の確立を試みた場合、それらの試験結果及び試験の相互参照（試験番号を付したもの）を本項に記載する。相関性が確認されれば、適切な溶出許容基準の選択に役立てることができ、また、製剤や製造工程の変更に伴う生物学的同等性試験の必要性を低減できる可能性がある。

製剤の特殊な製剤設計の特徴（錠剤の割線、過量充填、製剤に影響する偽造防止策等）を明示し、その使用の妥当性を提示する。

## イ 過量仕込み

一般に、製造中の製品の保存期間における劣化を補償するため、又は保存期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは推奨されない。

製剤製造における過量仕込みは、それが最終処方製品に残留するか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮した上で、正当な理由を示さなければならない。

1) 過量仕込み量、2) 過量仕込みの理由（予測及び確認された製造ロスを補填する目的等）、3) 過量分の妥当性に関する情報を提示しなければならない。ロット処方に記載する原薬量には、過量仕込み量を含める必要がある。

## ウ 物理的・化学的及び生物学的特性

製剤の安全性、性能又は製造可能性に関連する物理化学的及び生物学的特性を特定し、考察しなければならない。これには、原薬及び製剤特性の生理学的影響も該当する。例えば、溶出試験と崩壊試験いずれかの選択、又は薬物放出を保証する他の手段の選択を裏付ける情報、及び選択された試験の開発及び適合性を本項で提示していきたい。「3-1 新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び検査方法の設定：化学物質に関するガイドライン（VICH GL39）」、フローチャート #4及び#7、又は「3-2 新動物用生物製品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定（VICH GL40）」も参照のこと。考察では、申請書に記載された関連する安定性データを相互参照しなければならない。

### （3）製造工程の開発経緯

商業生産ロットを意図した製造工程の選択、管理及び改善について説明する。製造工程の選択についての説明、成分の妥当性を確認するために、利用可能な代替製造工程とともに、重要な製剤特性を検討することが重要である。目的とする製品に使用される設備の妥当性を検討する。工程開発研究は、工程改善、工程バリデーション、継続的工程検証（該当する場合）、及び工程管理要件の根拠とならなければならない。こうした試験では、物理的及び化学的性質だけでなく、微生物学的性質も適宜、取り扱う必要がある。工程開発研究から得られた知識は、必要に応じて、製剤規格の妥当性を示すために使用することができる。

望ましい製品の品質を確保するために、製造工程開発プログラム又は工程改善プログラムに

より、モニタリング又は管理すべき重要工程パラメータ（造粒終点等）を明らかにする必要がある。

無菌性を必要とする製品については、製剤及び一次包装材に適した滅菌方法を選択し、その選択の妥当性を示すべきである。

主要臨床試験（安全性、有効性、生物学的利用能、生物学的同等性）用ロット、又は一次安定性試験用ロットを製造するために使用した製造工程と商用製造工程との間に大きな相違があれば、それを検討する。こうした検討では、その相違が製品の性能、製造性、品質に及ぼす影響について要約する。情報は、各工程及び対応するロット分析情報の比較を容易にする方法で提示されるべきである。この情報として、例えば、(1) 生産したロットの識別情報（ロット番号等）及び用途（生物学的同等性試験用ロット番号等）、(2) 製造場所、(3) ロットサイズ、(4) 有意な装置の相違（設計、動作原理、サイズの相違等）、(5) ロット間の品質の相違を挙げる。

将来の工程改善に柔軟性を持たせるため、製造工程の開発経緯について説明する際には、重要な性質又は工程のエンドポイントのモニタリングを可能にする測定システムについて説明することが有用である。製造工程の開発中に工程モニタリングデータを収集しておけば、工程の理解を深める上で有用な情報が得られる。すべての重要な性質を確実に管理するための工程調整能力をもたらす工程管理戦略を記載する必要がある。

意図した品質の製品を確実に製造する工程の能力（異なる操作条件、異なるスケール、又は異なる装置における製造工程の性能等）の評価を提示することができる。工程の頑健性についての理解は、リスクアセスメント及びリスク低減にとっても有効であり、特にリスクマネジメントツール（ICH Q9 品質リスクマネジメントを参照）の利用と併せ、将来の製造及び工程の改善を後押しする。

#### （４）容器及び施栓系

市販製品の容器及び施栓系の選択とその根拠を考察する。製剤の使用目的、及び保管及び輸送（出荷）のための容器及び施栓系の適合性を、適宜、及びバルク製剤の保管及び出荷用容器を含めて、考察する。

一次包装材料の選択の妥当性を述べる。検討において、容器及び施栓の完全性を実証するために行った試験について説明する。製品と容器又はラベル間の相互作用の可能性を検討する。

一次包装材料の選択の際には、素材の選択、湿気や光からの保護、構成材料と投与剤形との適合性（容器への吸着や溶出を含む）、構成材料の安全性等を考慮すべきである。二次包装材料の妥当性を適宜、記載しなければならない。

投与デバイス（定量ポンプ装置、投与シリンジ等）を使用する場合は、製品の使用を可能な限りシミュレートした試験条件下で、再現性のある正確な投与量で製剤が投与されることを実証することが重要である。

#### （５）微生物学的性質

必要に応じて、製剤の微生物学的性質を考察する。この考察では、下記項目等を扱うものとする。

- 非無菌製剤に微生物限度試験を実施するか否かの根拠（「3-1 新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び検査方法の設定：化学物質に関するガイドライン（VICH GL39）」のフローチャート #8、及び「3-2 新動物用生物製品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定（VICH GL40）」等）

- 抗菌性保存剤を含有する製品における保存剤系の選択及び有効性、又は本来抗菌性である製品については、その抗菌有効性。
- 無菌製剤については、微生物汚染防止に関わる容器及び施栓系の完全性。

保存剤の含有量に関わる化学試験は、通常、製剤規格に含まれる評価項目であるが、抗菌性保存剤の有効性は開発過程で実証すべきである。抗菌性保存剤の規格下限濃度は、保存効力試験法によって、微生物の繁殖抑制に効果的であることを実証しなければならない。使用濃度は、製品の意図された保存可能期間を通じて必要なレベルの有効性が得られる最小濃度の保存剤が使用されるよう有効性及び安全性の面から妥当であることを示す必要がある。必要に応じて、製品の実用的な使用方法を可能な限りシミュレートした試験条件下で、微生物負荷試験を開発中に実施し、本項に記載しなければならない。

### (6) 適合性

医薬品の再調製希釈剤との適合性（沈殿、安定性等）については、ラベルに適切かつ有益な情報を表示できるよう配慮する必要がある。この情報には、推奨される保存温度及び発生しうる極端な濃度での推奨使用時保存可能期間が網羅されているべきである。同様に、投与前に製品を混合又は希釈する場合（可溶性粉末や経口濃縮製剤等）には、その点について言及する必要がある。

## 3. 用語

### 継続的工程検証：

製造工程の性能を継続的にモニタリング、及び評価する工程バリデーションの代替法。

### デザインスペース：

品質を確保できることが証明されている入力変数（原料の性質等）と工程パラメータの多面的な組み合わせ及び相互作用。デザインスペース内での運用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、通常は承認後変更のための規制手続きが開始される。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局の評価と承認を受ける。

### 正式な実験計画：

工程に影響を与える諸要因と当該工程のアウトプットとの間の関係を判断するための構造化・組織化された方法。「実験計画法」とも呼ばれる。

### 知識管理：

製品、製造工程、コンポーネントに関連する情報を取得、分析、保存、配布するための体系的な方法。

### ライフサイクル：

初期開発から市販を経て製品の製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程。

### プロセス解析工学 (PAT)：

最終製品の品質確保を目的として、原材料や中間製品の重要な品質・性能特性を適時に（すなわち製造中に）計測することによって、製造の設計・分析・制御を行うシステム。

### 工程の頑健性：

品質に悪影響を及ぼすことなく、原料のばらつきや工程・設備の変更を許容できる工程の能力。

### 品質：

原薬又は製剤の使用目的に対する適合性。この用語には、同一性、製剤含量、純度等の属性が含まれる（「3-1 新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び検査方法の設定：化学物質に関するガイドライン（VICH GL39）」より）。

**品質リスクマネジメント：**

製剤（医薬品）のライフサイクルの開始から終了までの品質リスクの評価、管理、伝達、審査のための体系的プロセス。

**リスクアセスメント：**

リスクマネジメントプロセスの中で行われるリスク判断を支援するために情報を整理する体系的なプロセス。ハザードの特定、ハザードへの曝露に関連するリスクの分析と評価からなる。

**リスクマネジメント：**

リスクの評価、管理、伝達、審査活動に、品質管理方針、手順、実践を体系的に適用すること。

**リスク低減：**

危害の発生確率とその重大度を軽減するために取られる行動。

#### 4. 参考文献

(1) ICH Q9: Quality Risk Management.

「品質リスクマネジメントに関するガイドラインについて」（平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号・薬食監麻発第0901005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）

(2) ICH Q10: Pharmaceutical Quality System.

「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号・薬食監麻発第0901005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）

(3) VICH GL39 *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Veterinary Drug Substances and New Veterinary Medicinal Products: Chemical Substances.*

新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び検査方法の設定：化学物質に関するガイドライン（VICH GL39）（3-1）

(4) VICH GL40 *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnology/Biological Veterinary Medicinal Products.*

新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定（VICH GL40）（3-2）

## 第二部：

### 1. 序論

本ガイドラインは、VICHガイドライン「製剤開発報告書」の補遺であり、本ガイドラインで概説されている主要な概念をさらに明確化したものである。さらに、本補遺では、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の原則についても説明している。本補遺は、新たな基準の設定又は新たな規制要件の導入を意図したものではなく、全ての剤形について、申請者が「製剤開発報告書」の親ガイドラインに概説されている概念やツール（デザインスペース等）を実践する方法を示すものである。適切な製剤品質システムとリンクして、企業がクオリティ・バイ・デザイン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」）の適用を選択した場合、科学及びリスクに基づく薬事上の手法を改善させる契機となる（ICH Q10「医薬品品質システム」参照）。

#### 製剤開発の手法

いかなる場合でも、製品は使用者及び対象動物のニーズ、及び意図された製品性能を満たすように設計される必要がある。製品開発戦略は企業や製品によって異なる。開発への手法及び範囲も様々であり、申請書に概説する必要がある。申請者は、経験的手法か、より体系的な製品開発手法のどちらか、又は両方の組み合わせを選択することができる。これらの手法で想定される相違点を付録1に示す。開発に対する高度に体系的な手法（クオリティ・バイ・デザインとも定義される）には、例えば、製品ライフサイクルの開始から終了に至る予備知識の取り込み、実験計画法を用いた試験結果、品質リスクマネジメントの活用、知識管理（ICH Q10参照）の活用が含まれる。このような体系的な手法は、製品の望ましい品質の達成を促進し、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の開始から終了までに得られる知識により更新することができる。

製品及びその製造工程の理解がさらに深まれば、より弾力的な規制方法の基盤を構築することができる。規制がどれだけ柔軟であるかは、登録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。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盤となるのは、獲得後、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。とはいえ、この知識が健全な科学的原則に基づいていることを示す適切なデータは、各申請書とともに提示されるべきである。

製剤開発には、最低限、以下の要素を含める必要がある：

- 投与経路、剤形、生物学的利用能、製剤含量、安定性等を考慮し、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を試験及び管理できるように、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を提供するために、原薬、添加剤等の重要な品質特性を決定し、添加剤の種類と量を選択する。
- 適切な製造工程を選択する
- 管理戦略を決定する。

製品開発における高度な QbD手法には、さらに以下の要素を含めることができる。

- 製剤処方及び製造工程の体系的な評価、理解、改良。これには以下の内容が含まれる。
  - 既知の知識、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の提案を含む適切な管理戦略を構築するため、製品及び工程のより深い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、こうした高度に体系的な手法により、製品ライフサイクルの開始から終了まで連続的な改善とイノベーションが促進されるであろう（ICH Q10 参照）。

## 2. 製剤開発の要素

以下の項では、開発中の製品及び工程をより体系的に、より深く理解するために取り得る手法について詳しく説明する。以下に示す例は単なる例示であり、新たな規制要件の創出を意図したものではない。

### （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、製品開発設計の基盤となる。目標製品品質プロファイルに関する検討事項には、以下の項目が含まれる。

- 臨床上的使用目的、投与経路、剤形、送達システム
- 製剤含量
- 容器および施栓系
- 開発される製剤の剤形に適した、薬効成分の放出又は送達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、薬物放出性等）

### （2）重要品質特性

重要品質特性（CQA）とは、目的とする製品の品質を確保するうえで適切な限度、範囲又は分布内に留まるべき物理的、化学的、生物学的又は微生物学的特性又は性質である。通常、CQA は原薬、添加剤、中間体（中間製品）及び製剤に関わるものである。

経口固形製剤の一般的な CQA は、製品の純度、製剤含量、薬物放出性及び安定性に影響を及ぼす特性である。その他の送達システムの CQA としては、ペーストのレオロジー特性、非経口剤の無菌性、懸濁液の再懸濁性等、製品特異性の高い特性が挙げられる。原薬、原材料、中間体については、製剤の CQA に影響を及ぼす特性（粒度分布、かさ密度等）を CQA に追加することができる。

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/又は予備知識から導出され、製品及び工程開発の指針として利用される。CQA となりうる特性のリストは、製剤処方及び製造工程が選択された際、及び製品に関する知識及び工程の理解が深まるにつれて変更することができる。品質リスクマネジメントは、以後の評価のため、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。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う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。

### （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 との関連付け

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）において使用される有効な科学的根拠に基づくプロセスであり、製品のCQAに影響を及ぼしうる物質特性及び工程パ

ラメータの特定に役立つ。通常、リスクアセスメントは、製剤開発工程の初期に実施され、追加情報が利用できるようになったり、より重要な知識が得られたりした際に反復実施される。

リスクアセスメントツールは、予備知識及び初期実験データに基づいて、製品品質に影響を与える可能性のあるパラメータ（工程、装置、投入原料）の明確化と順位付けに利用できる。事例については、付録 2 を参照されたい。予想されるパラメータの初期リストは、かなり広範囲に亘るが、更なる試験（実験計画法、機構モデルの組み合わせ等による）によって修正及び優先順位を付すことができる。このリストは、個々の変数と潜在的な相互作用の重要性を決定するための実験を通じて、さらに改良することができる。重要なパラメータが特定されたら、（実験計画法、数学モデル、又は機構的理解に役立つ試験の組み合わせ等により）それらをさらに検討することによって、さらに高いレベルの工程理解が得られる。

#### （４）デザインスペース

工程入力（物質特性及び工程パラメータ）と CQA との関係は、デザインスペースにおいて説明することができる（付録2 の例を参照）。

##### ア 変数の選択

（３）で説明したリスクアセスメント及び工程開発実験により、製品 CQA に対する工程パラメータ及び物質特性の関連及び影響を理解することができ、また、一貫した品質を達成できる変数及びその範囲を明確にすることができる。従って、デザインスペースに含める工程パラメータ及び物質特性を選択することができる。

デザインスペースに含まれ、考慮された工程パラメータ及び物質特性、それらが製品品質に及ぼす影響を申請書で説明しなければならない。デザインスペースに含めたその根拠を説明しなければならない。場合によっては、あるパラメータを除外した理由についても理由を示すことが有用である。試験から得られた知識は、提出書類に記載しなければならない。開発期間において終始変更のなかった工程パラメータ及び物質特性を明示しなければならない。

##### イ 申請書におけるデザインスペースの説明

デザインスペースは、物質特性及び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。デザインスペースを時間依存関数（凍結乾燥サイクルの温度及び圧力サイクル等）として、又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記述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またがるような場合には、スケール係数も含めることができる。過去のデータの分析がデザインスペースの設定に寄与することがある。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期待できる。

デザインスペースの提示に関する様々な手法の例を付録2 に示す。

##### ウ 単位操作デザインスペース

申請者は、1つ又は複数の単位操作について個別のデザインスペースを設定することもできるし、複数の操作において共通した1つのデザインスペースを構築することもできる。単位操作毎に別個のデザインスペースを設定する方が、開発が簡単になることが多いが、全工程で共通のデザインスペースを設定することで、操作の柔軟性が高まる。例えば、凍結乾燥前に溶液中で分解される製剤の場合、分解の程度（濃度、時間、温度等）を制御するためのデザインスペースを単位操作毎に表現す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。

##### エ 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運用上の柔軟性を望むかについて考慮する必要がある。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なリスクについて述べなければならない。

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しなければならない。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。

#### オ 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。

#### カ デザインスペースと不適合境界

工程パラメータや物質特性の不適合境界（これを越えると、関連する品質特性が適合しなくなる）を確定することが有用となる場合がある。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。

### (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。承認申請添付資料の該当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なければならない、少なくとも重要工程パラメータ及び物質特性の管理も含むことになる。

包括的な製剤開発手法により、工程と製品に関する理解を深め、ばらつきの原因を特定する。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、管理しなければならない。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を得ることができる。品質リスクマネジメント（ICH Q9参照）と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。

こうした工程の理解によって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。しかも、一貫した製品品質を確保するための適切な工程管理を行うことで、適応ステップ（投入材料に対応したステップ）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代用となり得るが、GMP下でロット出荷に要求される審

査及び品質管理ステップの代用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、これらに限るものではない。

- 使用原材料の特性（原薬、添加剤、一次包装材料等）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
- 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。こうした代替手法を利用する論理的根拠は、申請書に記載されなければならない。

本ガイドラインに原則を導入することにより、VICH GL39 及び VICH GL40 に記述された規格特性及び許容基準の設定についての代替手法の妥当性を説明できる。

### （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開始から終了まで、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）。

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、製造工程の稼働性能がモニタリングされる場合もある。このモニタリングには、定常的な製造の間でも経験がさらに積み重ねられることを踏まえて、製造工程のトレンド解析が含まれることもある。数学モデルを用いたデザインスペースの場合、モデルの性能を確保するには、定期的な維持管理が有効となろう。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。

さらに工程に関する知識が得られると、デザインスペースの拡大、縮小、再定義が要求されることがある。地域ごとの規制要件によりデザインスペースの変更が行われる。

#### 3. 動物用製剤の申請における製剤開発情報及び関連情報の提出：

製剤開発情報は、地域ごとの申請書の適切な項に記載する。製剤開発試験で得られたその他の情報も、種々の方法で提供することが可能であり、ここでいくつかの具体案を挙げる。ただし、申請者は、種々の情報がどこに記載されているかを明記する必要がある。申請書の内容に加え、本ガイドラインの要素のうち、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）。

#### （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アセスメントについては、申請書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、又は製造工程設計を製品の品質に関連づけるリスク分析及び機能的関係は、各地域の申請の適切な項に記載することができる。

#### （2）デザインスペース

申請書の製造工程及びプロセス・コントロールを含む適切な項の中に、提案する製造工程の要素として、デザインスペースを記述することができる。申請書中の重要な工程及び中間体の管理を扱う項において、追加情報を適宜、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及び工程開発試験を要約、説明する項としては、申請書中の製剤及び製造工程の開発に

関する項が適当である。デザインスペースと全体的管理戦略との関係は、申請書中の製剤仕様の妥当性を含む項で説明することができる。

### (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、申請書中、製剤規格の妥当性を含む項が適当である。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については、適切な項（原薬の項、添加剤の管理、製造工程及びプロセス・コントロールの説明、重要な工程及び中間体の管理等）に記述すべきである。

### (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場合、原薬のCQAについて、申請書の製剤開発の項で、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：

現行製品及び工程の理解から導かれ、工程性能及び製品品質を保証するよう計画された一連の管理。管理は、原薬及び製剤の原材料及び成分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、関連するモニタリング及び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、範囲、分布の領域内に留まるべき物理的、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：

品質を確保できることが証明されている入力変数(原料の性質等)と工程パラメータの多角的な組み合わせ及び相互作用。デザインスペース内で運用しても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、通常は承認後変更のための規制手続きが開始される。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局による評価及び承認(VICH GL61、第1部)を受ける。

### ライフサイクル：

製品の初期開発から市販を経て、製造中止に至るまでの製品寿命の全段階(VICH GL61、第1部)。

### 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き、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：

原薬又は製剤の使用目的に対する適合性。同一性、製剤含量、純度のような特性を指すこともある(VICH GL39)。

### 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)：

製剤の安全性と有効性を考慮した上で、要求品質を確保するために達成すべき理想的な製剤

品質特性を予測した要約。

**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する能力。通常は、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を含む。

**付録1. 異なる製剤開発手法**

下表は、製剤開発及びライフサイクルマネジメントの様々な局面に関して、最小限の手法とより高度な QbD とで異なる可能性のある点を示すために作成されたものである。この比較表は、製剤開発において取り得る様々な手法の理解を助けることのみを目的として示したものであり、全てを網羅するものではない。この比較表は、企業が選択及び遵守すべき唯一の手法を具体的に定義することを意図したものではない。より高度な手法においても、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。

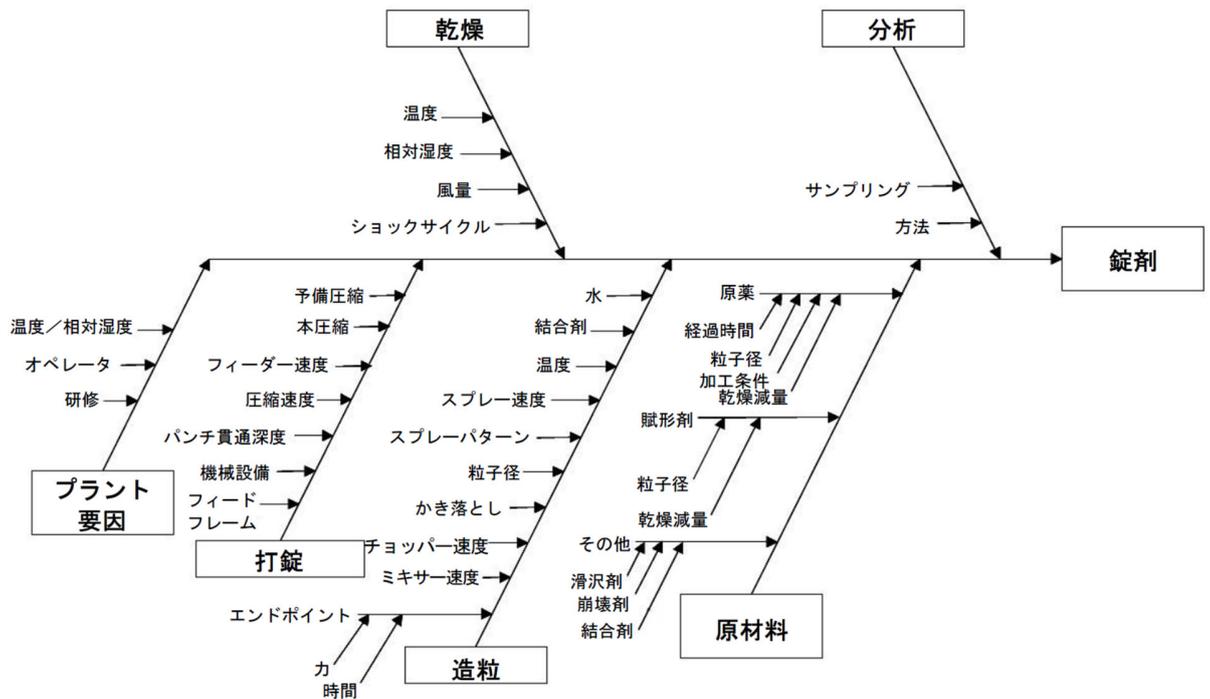
側面	最小限の手法	より高度な QbD手法
総合的な製剤開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に経験的</li> <li>変量を一つずつ検討する開発研究が多い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体系的で、物質特性及び工程パラメータの機構的理解を製剤の CQA に関連づける</li> <li>製品と工程を理解するための多変量実験</li> <li>デザインスペースの確立</li> <li>PATツールの活用</li> </ul>
製造工程	<ul style="list-style-type: 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>最適化及び再現性を重視</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 engineering 確認に向けてのライフサイクルの開始から終了までの取り組み</li> <li>管理戦略及び頑健性を重視</li> <li>統計学的な工程管理方法の活用</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>主な管理手段</li> <li>申請時に利用でき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>関連する裏付けデータを伴う望ましい製品性能に基づく</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>
ライフサイクルマネジメント	<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

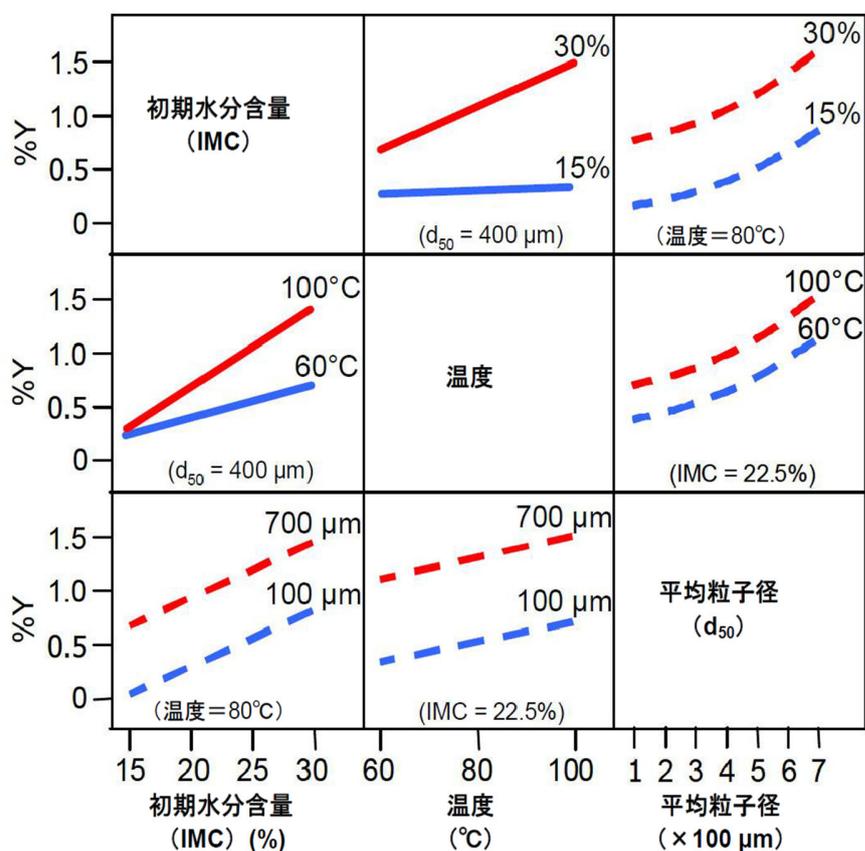
例えば、横断的専門家チームが協力し、目的とする品質特性に影響を及ぼし得る潜在的要因を特定して石川ダイアグラム（魚の骨図）を作成する。次に、チームは既に得られている知識及び初期の実験データから、欠陥モード影響解析（FMEA）又は同様の手法を用いて、これら要因を発生確率、重大性、検出性に基づきランク付けることもできる。さらに、より上位にランク付けられる要因の影響を評価し、工程の理解をさらに深め、適切な管理戦略を立てるために、実験計画法や他の実験的手法が用いられることもある。

石川ダイアグラム



## B. 相互作用の記載例

下図は、分解産物Y量に及ぼす3種類の工程パラメータ間の相互作用の有無を示したものである。顆粒（製剤の中間製品）乾燥操作における3種類の工程パラメータ（初期水分含量、温度、平均粒子径）間の相互作用が分解産物Yに及ぼす影響を、一連の二次元グラフで示している。相互作用がある場合、グラフの直線又は曲線の傾きは相対的である。この例では、初期水分含量と温度は相互に作用するが、初期水分含量と平均粒子径、及び温度と平均粒子径は相互に作用しない。



### C. デザインスペースの提示例

例 1：溶出率の応答グラフを曲面図（図1a）及び等高線図（図1b）として示す。パラメータ 1 及び 2 は、錠剤の溶出率に影響を及ぼす造粒操作の要因である（添加物特性、水分量、顆粒径等）。

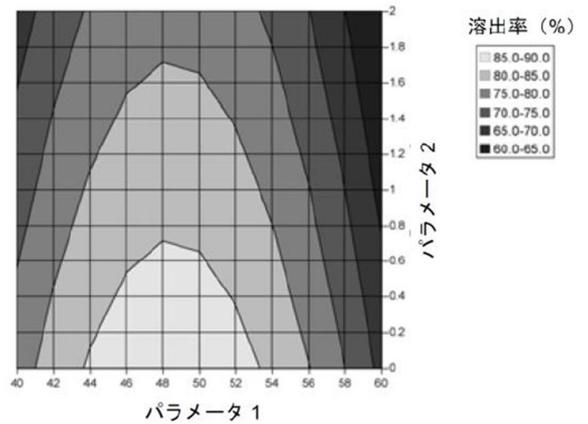
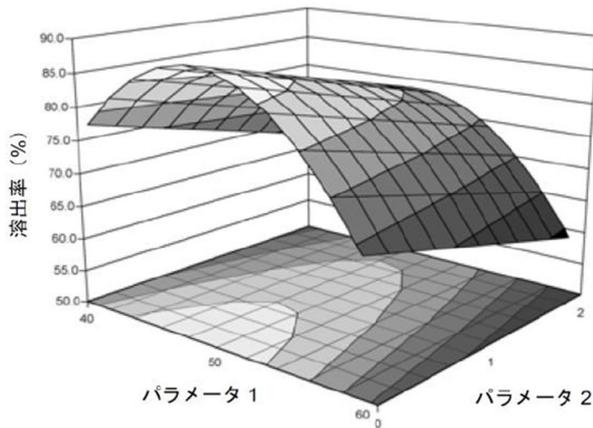


図1a：溶出率を造粒操作の2種類のパラメータの関数としてプロットした応答曲面図。溶出率80%超が望ましい。

図1b：図1aに基づく溶出率の等高線図。

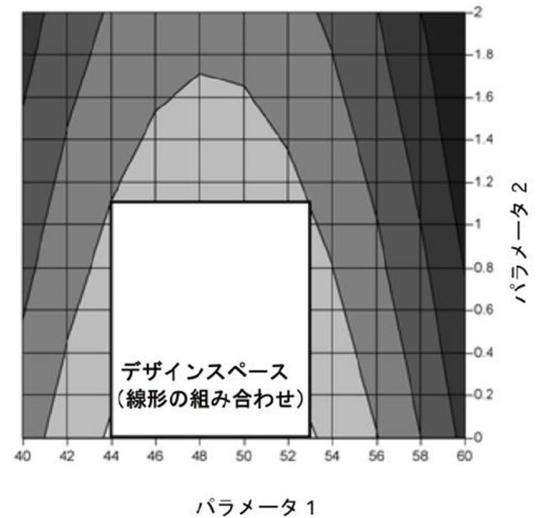
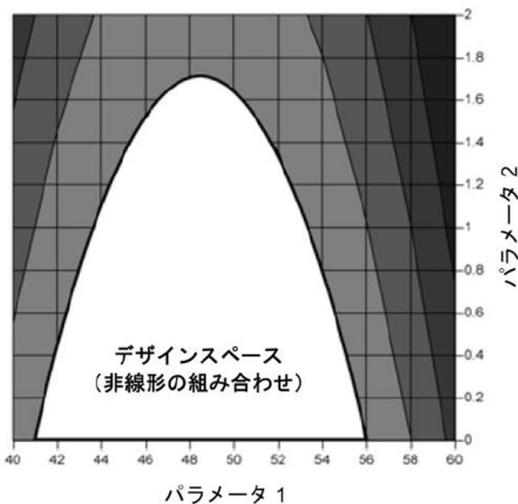


図1c：造粒パラメータの非線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率（80%超）をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

図1d：造粒パラメータの線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率（80%超）をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

考えられるデザインスペースの例を二つ示した。図1cでは、重要品質特性である溶出率を満たすパラメータの非線形的な組み合わせによりデザインスペースを規定している。この例では、十分な応答の限界（溶出率80%）を示す応答曲面方程式でデザインスペースを示している。

一方のパラメータの許容範囲は、もう一方のパラメータの値に依存する。例えば

- パラメータ 1 の値が 46 であれば、パラメータ 2 の範囲は 0~1.5
- パラメータ 2 の値が 0.8 であれば、パラメータ 1 の範囲は 43~54

図1c の手法からは、目的とする溶出率を得るための最大限の操作範囲が得られる。図1d では、パラメータの線形的な組み合わせに基づき、より狭い範囲でデザインスペースが規定される。

- パラメーター 1 の範囲は 44~53
- パラメーター 2 の範囲は 0~1.1

図1d の手法では、範囲がより制限されるが、操作が単純になることから、申請者はこちらを選んで差し支えない。

この例では二つのパラメータのみを取りあげたため、容易に図示することができる。多数のパラメータが関与する場合でも、デザインスペースは、第3、第4...のパラメータを範囲内で異なる値（高、中、低等）に設定し、上述した例と同様に、2種類のパラメータで示すことができる。又は、適合する操作に対応するパラメータ間の関係を方程式により記述し、数学的にデザインスペースを示すことも可能である。

例2：多数の CQA に対して、適合操作範囲の共通領域により規定したデザインスペース。二つの CQA（例として、錠剤の摩損度及び溶出率）と2種類の造粒工程パラメータとの関係を図2a 及び 2b に示す。パラメータ 1 及び 2 は、錠剤の溶出率に影響を及ぼす造粒操作の2種類の要因である（添加物特性、水分量、顆粒径等）。図2c は、これらが重なる領域を示し、デザインスペースの最大領域を提示している。申請者は、領域全体をデザインスペースとすることもできるし、その一部をデザインスペースとすることもできる。

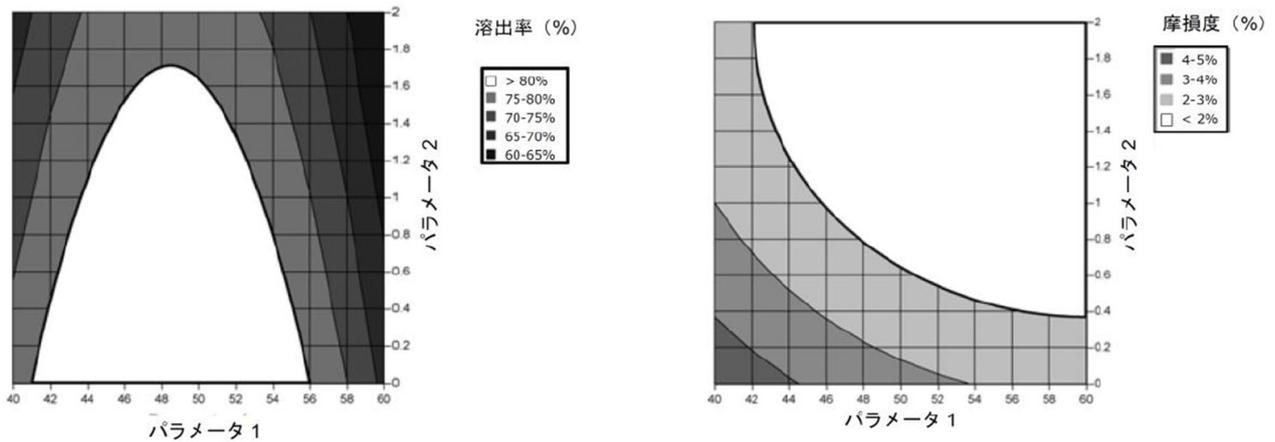


図2a：パラメータ1及び2の関数として示した溶出率の等高線図

図2b：パラメータ1及び2の関数として示した摩損度の等高線図

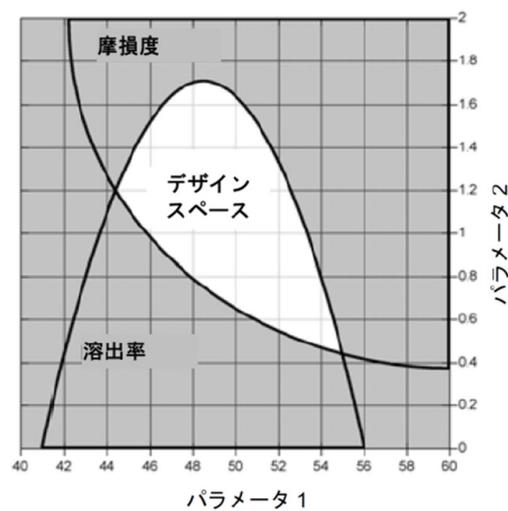


図2c：摩損度と溶出率に共通する領域からなる提案されたデザインスペース

例3：温度及び／又は圧力の経時変化に影響される乾燥操作のデザインスペース。水分含量のエンドポイントは1~2%である。デザインスペースの上限を上回る操作は過剰な不純物の生成を引き起こすおそれがあり、下限を下回る操作は過剰な粒子摩耗を引き起こすおそれがある。

