「医薬品製造を目的としたプロセス化学と薬事規制及び製薬企業の動向」　目 次

第1章 スケールアップの基礎
1.1 はじめに
1.2 スケールアップのメリット
1.3 プロセス化学とは
1.4 ラボからパイロットスケールへのスケールアップの検討
1.5 スケールアップの基礎
1.6 スケールアップのポイント
1.7 静電気発生の基礎

第2章 スケールアップの問題点
2.1 スケールアップの予備知識
2.2 プロセス開発の意義
2.2.1 製法確立の留意点
(1) 基本製法の確立
(2) 原料、試薬の入手性に問題はないか
(3) 危険な反応はないか
2.2.2 製造方法の確立
(1) 収率は安定しているか
(2) 品質は一定か
(3) 作業性はよいか
(4) 安全性は大丈夫か
(5) 大量合成可能か
(6) 原料・中間体の入手性
2.3 プロセス開発の問題点
2.3.1 出発原料の決定：ICH Q11の影響
2.3.2 反応条件の改良
(1) 反応温度の緩和
(2) 反応溶媒の選択
(3) 溶媒変更と効率化
① 溶媒回収の可能性
② 単一溶媒系での反応
③ 水と分離できる溶媒
④ 溶媒の使用目的
(4) 溶媒のICHによる分類
(5) 新しい溶媒CPMEについて
(6) 溶媒の回収、再利用
(7) 代表的な溶媒の種類と特徴
2.4 反応の簡略化：One Pot Reaction
2.5 添加順序の変更
2.6 抽出操作の省略
2.7 乾燥剤の省略
2.7.1 乾燥剤の省略
2.7.2 乾燥工程の改良と省略
2.8 濾過工程の省略
2.9 抽出溶媒と反応溶媒の関係
2.9.1 水溶性溶媒の場合
2.9.2 非水溶性溶媒の場合

第3章 改正薬事法とGMP
3.1 改正薬事法とは
3.1.1 製造販売業の創設
3.1.2 製造販売業と製造業
3.2 改正薬事法とアウトソーシング

第4章 効率化とGMP対策
4.1 はじめに
4.2 結晶化の改良
4.3 濾過乾燥機
4.4 Discrepancy
4.5 技術の伝承
4.5.1 技術伝承の意味
4.5.2 技術移管のポイント
4.5.3 技術移管項目
4.5.4 技術移管の実施法
4.5.5 まとめ
4.6 反応安全性について
4.7 GMPとは
4.7.1 医薬品製造の概念
4.7.2 GMPとは
4.7.3 GMPの歴史
4.7.4 GMPの主要な項目
4.7.5 CGMPの規制措置とFDA483で多い指摘とは
4.7.6 GMPの3原則
4.7.7 GXPとは
4.8 ICHとは
4.8.1 ICH Q7について
4.8.2 ICH Q9について
(1) 品質リスクマネジメントとは
(2) 品質リスクマネジメントプロセス
(3) リスクアセスメント
(4) リスクコントロール
(5) リスク低減
(6) リスクコミュニケーション
(7) リスクレビュー
(8) リスクマネジメントの方法論
(9) 開発の一環としての品質リスクマネジメント
(10) 開発段階における品質リスクマネジメント導入プロセスの考え方
(11) 統合された品質マネジメントの一環としての品質リスクマネジメント
(12) リスク評価
(13) まとめ
4.8.3 ICH Q10について
(1) はじめに
(2) 適用範囲
(3) ICH Q10の目的
(4) 達成のための手法:知識管理及び品質リスクマネジメント
(5) 品質マニュアル
(6) 経営陣の責任
(7) 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善
(8) 医薬品品質システムの継続的改善
4.8.4 ICH Q11について
(1) ICH Q11とは
(2) 遺伝毒性不純物（GTI：Genotoxic Impurities）
(3) アラート構造
4.8.5 ICH M7（変異原性不純物）の要点と求められる不純物管理
1. はじめに
2. M7ガイドラインの適用範囲
3. 一般原則
4. 市販製品に関する検討事項

5. 原薬及び製剤中の不純物に関する評価
6. ハザード評価の要件
4.8.6 ニトロソアミン類の問題と規制当局との対応（バルサルタン問題）
4.8.7 元素不純物の管理
(1) はじめに
(2) ガイドラインの適用範囲
(3) 元素不純物の安全性評価
(4) 元素の分類
(5) 元素不純物のリスクアセスメント及び管理
(6) 元素不純物の管理
(7) PDE 値と濃度限度値との間の換算
(8) 元素不純物の評価
(9) まとめ
(10) 第十八改正日本薬局方
4.8.8 ICH Q13（連続生産）
1. 目的
2. 適用範囲
3. ロットの定義
4. 科学的アプローチ
5. 規制上の考慮すべき点
4.9 PIC/S（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme）とは
4.9.1 PIC/S の歴史と日本の取組
4.9.2 PIC/S の今後の動向
4.9.3 サイトマスターファイル
4.10 GMP と設備：コスト削減
4.10.1 GMP と設備
4.10.2 設備・装置のバリデーション
4.10.3 キャリブレーション
4.10.4 コスト
4.10.5 まとめ
4.11 プロセスバリデーション
4.11.1 目的
4.11.2 予測的バリデーション（Prospective validation）
4.11.3 同時的（コンカレント）バリデーション（Concurrent validation）
4.11.4 回顧的バリデーション（Retrospective validation）
4.11.5 変更時の再バリデーション
4.11.6 定期的な再バリデーション
4.11.7 バリデーション（Validation）とベリフィ ケーション（Verification）
4.12 洗浄バリデーション
4.12.1 はじめに
4.12.2 残留許容基準の設定
4.12.3 許容限度の確立
4.12.4 残留許容量の設定手順
4.12.5 効果的なサンプリング法
4.12.6 まとめ
4.13 洗浄バリデーションに用いられる分析方法
4.13.1 はじめに
4.13.2 分析法
4.13.3 目視法
4.13.4 まとめ
章末付録 UHPLC の最前線
1. はじめに
2. 超高速液体クロマトグラフィー（UHPLC）
2.1 UHPLC の理論
2.2 USP <621>による分析時間と溶媒の削減
2.3 ステンレススチールとバイオコンパチブルマテリアル
2.4 溶媒効果を低減するオートサンプラ
3. 2 次元 LC（2D-LC）
3.1 2D-LC のハードウェア
3.2 MHC バルブによる複数画分の貯留と二次元分離
3.3 脱塩
3.4 2D-LC の多次元化
4. PAT のための HPLC オンライン LC
4.1 オンライン LC のハードウェア
4.2 オンライン LC によるダウンストリーム精製プロセスの監視
4.3 オンライン 2D-LC 応用事例

第 5 章 結晶多形
5.1 はじめに
5.2 結晶多形とは
5.2.1 結晶化の問題点
5.2.2 結晶多形 Polymorphism
5.2.3 結晶多形の要因
5.3 結晶多形の取扱い
5.3.1 米国における規制
5.3.2 EU における規制
5.4 結晶多形スクリーニング法
5.5 結晶多形の例
5.5.1 Indometacin の場合
5.5.2 Cimetidine の場合
5.5.3 種晶の影響を受けない例
5.5.4 Ritonavior の例
5.5.5 Maleic Acid の例
5.6 結晶の転移
5.7 結晶多形の制御
5.8 結晶多形の性質
5.9 まとめ

第 6 章 スケールアップにおけるトラブル対策
6.1 はじめに
6.2 スケールアップのメリット
6.3 スケールアップの留意点
6.4 操作性のよいフローシートとは
6.5 スケールアップのトラブル対策
6.5.1 新規脱炭酸反応の開発
6.5.2 ガス生成による昇圧トラブル
(1) はじめに
(2) 昇圧トラブルの原因
(3) トラブル対策
(4) 事故例
(5) まとめ
6.6 Grignard 反応
6.7 ヒューマンエラーに対するトラブル対策
6.7.1 製造現場でのヒューマンエラー
6.8 スケールアップと重要工程
6.9 プロセス化学と化学工学
6.9.1 はじめに
6.9.2 ラボスケールから実生産へ
6.9.3 攪拌停止による温度上昇
6.9.4 教育法
6.9.5 まとめ
6.10 発熱反応の例
6.10.1 酸化反応

6.10.2 還元反応
(1) ボラン・THF 錯体
(2) Lindlar 触媒
6.10.3 アルキル化反応
6.10.4 アシル化反応
(1) アルコールからエステルへの変換
(2) アミンからアミドへの変換
6.11 暴走反応危険性評価の概要と取り進め方
6.11.1 概要
6.11.2 危険性評価のステップ
6.11.3 暴走反応危険性評価方法
(1) 情報調査による化学物質の潜在エネルギー危険性評価
6.11.4 熱化学計算を用いた反応熱推算
(1) 2 次加成性則
(2) CHETAH
6.11.5 機器を用いた実験による危険性評価
(1) 熱分析装置の原理と測定方法
① DSC (Differential Scanning Calorimeter)
② TG (Thermo Gravimetry)
③ ARC (Accelerating rate calorimeter)
④ カルベ式熱量計
⑤ 恒温壁熱量計 (Isoperibolic Calorimeter)
(2) 反応熱量計の原理と測定方法
① 小型反応熱量計 (Super-CRC)
② RC1 (Reaction Calorimeter
6.11.6 暴走危険性評価方法
(1) 分解暴走危険性評価方法
(2) 「発熱開始温度」を用いた危険性評価
(3) 「発熱量」を用いた危険性評価
(4) DSC 測定結果からの一般的な危険性判断方法
6.11.7 反応暴走危険性評価方法
(1) 冷却機能喪失シナリオ
(2) 反応暴走危険性のランク
6.11.8 危険性回避のための対策
6.11.9 反応プロセスにおける事故事例
(1) 還流パイプの閉塞による o-ニトロクロロベンゼン溶解槽の爆発
(2) 反応缶ジャケットの冷媒抜きをスチーム加圧で行い爆発
(3) 反応槽への仕込量過剰による火災・爆発

第 7 章 治験薬 GMP と新薬開発状況
7.1 治験薬 GMP とは
7.1.1 治験薬 GMP の 3 原則：なぜ治験薬 GMP が必要なのか
7.1.2 Phase 1 の位置づけ
7.1.3 Phase II とは：POC の意味
7.1.4 Phase III とは
7.1.5 治験薬とは
7.1.6 治験薬 GMP 基準
7.2 ICHQ7 原薬 GMP ガイドラインにおける治験薬
7.3 治験薬 GMP に関するポイント
7.4 PIC/S GMP ガイドライン Annex13 とは
7.4.1 Annex13 について
(1) 用語解説
(2) 詳細記述
7.4.2 Annex13 のポイント
7.5 治験薬製造におけるガイドライン
7.5.1 日本
7.5.2 アメリカ
7.5.3 EU
7.6 治験薬 GMP における製造管理及び品質管理の留意点
7.6.1 目的と考え方 :治験薬の製造管理及び品質管理について
7.6.2 治験薬の一貫性と同等性について
7.6.3 治験薬製造部門と治験薬品質部門
7.6.4 Q7 における治験薬の製造管理
7.6.5 Q7 における治験薬の品質管理
(1) 変更管理 (Change Control)とは
(2) 変更管理におけるミス
(3) 逸脱管理
(4) 逸脱によるミス
7.7 治験薬委受託製造の留意点
7.7.1 治験薬 GMP における委受託製造
7.7.2 治験薬委受託製造のポイント
7.7.3 治験薬 GMP に関する Q&A
7.8 治験薬届出数の推移
7.9 新薬開発状況
7.10 新薬開発のスピードアップ
7.11 核酸医薬の現状と開発
7.12 COVID-19 パンデミック下における医薬品開発への影響
7.13 医薬品の研究開発における人工知能(AI)・機械学習(ML)導入の動向
7.14 医療 DX の推進と研究開発への影響

第 8 章 原薬を変更する際の留意点と同等性評価のポイント
8.1 原薬変更の理由
8.2 原薬変更の要因
8.3 スケールの変更と同等性評価
8.3.1 不純物の制御と管理
8.3.2 品質の保証と同等性
8.3.3 不純物とは
8.3.4 不純物プロファイル
8.3.5 晶析による精製
(1) 晶析
(2) 結晶多形
(3) 溶媒の選択
8.3.6 不純物の許容量
8.3.7 不純物の絞り込み
8.4 製造スケールの変更時の問題点とは
8.5 まとめ

第 9 章 生データ・実験ノートの取扱い
9.1 実験ノート作成のポイント :実験ノート記載の基本 ルールと生データの定義・取扱い
9.1.1 はじめに
9.1.2 実験ノートとは：なぜ必要なのか
9.1.3 実験ノートの意味するもの：どんな意味があるの?
9.2 実験ノート記載の基本ルール
9.2.1 目的の理解：何のために実験ノートを書くの？
9.2.2 記載方法とは：何を書けばいいのか
9.2.3 実験結果はどのように書けばいいのか
9.2.4 どのように利用すればいいのか
9.2.5 考察は書くのか：考察？？？
9.2.6 今後の方針は何を書くのか :今後の方針は自分で決めるのか?
9.2.7 基本ルールとは
9.3 生データの定義と取り扱い
9.3.1 生データとは

9.3.2 生データの取り扱い:どのように処理しておくのがベストか
9.3.3 生データの管理：管理する必要があるの?
9.3.4 生データの保管：保存って何年も？
9.4 まとめ

第 10 章 データインテグリティとは
10.1 データインテグリティとは
10.2 なぜデータインテグリティが注目を集めるようになったか
10.3 データインテグリティの概念
10.4 データライフサイクル
10.5 FDA Warning Letter にみる指摘事項
10.6 ALCOA+とは
10.6.1 データインテグリティガバナンス
10.6.2 データインテグリティのためのリスクベースアプローチ
10.6.3 リスクベースのデータインテグリティ管理
10.7 治験薬に関する文書・手順書作成のポイント
10.7.1 GMP で求められる手順とは
(1) SOP とは
(2) SOP に必要な項目
10.7.2 GMP に関する文書
(1) GMP における文書
(2) 規格書
① 原薬の製品規格
② 規格の妥当性の証明
③ 規格値設定の根拠
(3) 製造指図書
(4) 製造記録書
① 製造指図書と製造記録書
② 製造の流れ
③ ロット記録書の構成
10.7.3 治験薬における文書
(1) 治験薬に関する文書
(2) 文書及び記録の管理
10.7.4 治験薬の出荷承認手順
(1) 製品の入庫、保管、出荷
(2) 仮保管 (Quarantine)と保管
(3) ラベル表示
10.7.5 ロット管理
10.7.6 汚染防止
(1) 防虫対策 (Pest Control)
(2) 害虫の分類

第 11 章 変更管理と逸脱管理
11.1 逸脱と変更管理におけるミスと対処法
11.1.1 変更管理 (Change Control) とは
11.1.2 変更管理と対応策
11.1.3 変更管理の組立て方
11.1.4 変更内容と区分
11.1.5 変更管理におけるミス
11.2 逸脱とは
11.2.1 逸脱とは
11.2.2 逸脱によるミス
11.3 CAPA とは
11.3.1 CAPA のシステムとライフサイクルにわたる適用
11.3.2 CAPA の必要性と重要性

第 12 章 教育訓練
12.1 教育訓練の必要性
12.2 教育訓練の目的
12.3 GMP 調査員の要求事項
12.4 GMP 調査員に求められる能力

第 13 章 製薬企業の動向とジェネリック医薬品・バイオシミラーの動向
13.1 製薬企業の動向
13.1.1 はじめに
13.1.2 日本製薬企業と世界製薬企業の売上高
13.1.3 製薬企業の M&A
13.1.4 製品別売上高
13.2 ジェネリック医薬品企業の課題
13.2.1 ブロックバスター特許切れの波紋
(1) 2010 年問題
(2) 国内ジェネリック業界の動向
(3) 世界のジェネリック企業との比較
(4) 米国市場における大型医薬品特許切れとジェネリックおよびバイオシミラーの動向
13.2.2 ジェネリック医薬品促進策の影
13.3 AG (Authorized Generic)
13.4 ジェネリック企業の今後
13.5 バイオシミラー（バイオ後続品）
13.5.1 バイオ後継品を取り巻く環境
13.5.2 抗体医薬品の例
13.5.3 バイオシミラー（バイオ後続品）
13.5.4 日本国内のバイオシミラー（バイオ後続品）
13.5.5 韓国のバイオシミラー（バイオ後続品）
13.5.6 アンメット・メディカルニーズ
13.6 ジェネリック医薬品の品質問題と対策
13.6.1 品質問題の発端
13.6.2 ジェネリック業界の変動；供給不足
13.6.3 今後の対策

第 14 章 原薬輸入業務の流れ
14.1 薬機法(旧薬事法)
14.2 輸入届
14.2.1 医薬品等輸入届書取扱要領(薬食監麻第 0331004 号)
14.3 医薬品等輸入届書の添付資料
14.3.1 製造販売用医薬品等輸入届書を提出する場合
14.4 医薬品等輸入届書の提出方法
14.5 CMC：Chemistry, Manufacturing and Control ICH M4
14.5.1 CTD 作成のポイント
14.5.2 Module 3 の取扱い
14.6 DMF: Drug Master File、ドラッグマスターファイル
14.6.1 MF とは
14.6.2 DMF 制度の概要
14.6.3 原薬等国内管理人の業務
14.6.4 MF 登録事項の変更
14.6.5 米国 DMF の概要
14.6.6 EU-DMF の概要
14.7 化学物質に関する法規制
14.8 GMP 適合性調査

第 15 章 製薬企業と受託製造企業の動向
15.1 はじめに
15.2 製薬企業の M&A
15.3 医薬品開発の現状

15.4 新型コロナワクチンの開発
15.4.1 新型コロナの流行
15.4.2 コロナ治療薬開発
15.4.3 新型コロナウイルス感染予防・治療のための経口抗ウイルス薬候補（2022 年現在）
15.4.4 mRNA ワクチン開発にみる欧米のスピード感：BioNTech/Pfizer と Moderna のケース
15.5 受託製造企業の課題と展望
15.5.1 受託製造企業の課題
15.5.2 受託製造企業の展望
15.6 CMO の動向
15.6.1 CMO とは
15.6.2 CMO へ委託のメリット
15.6.3 今後の動向：CMO 会員リスト
15.6.4 CDMO：Contract Development and Manufacturing Organization 医薬品開発製造受託機関
15.6.5 研究開発投資の増加が市場を牽引
15.7 技術移管のポイント
15.7.1 技術移管
15.7.2 技術移管項目
15.7.3 技術移管の実施法
15.7.4 まとめ
15.8 製薬企業の今後の展開と受託製造企業の動き
15.9 委託先（原薬の製造所）管理の留意点
15.9.1 査察、監査の対応
15.9.2 サプライヤー監査における実際の事例
15.9.3 委託先（原薬製造所）管理の留意点
15.9.4 海外メーカー選定のポイント
15.10 委託先を選定する時のポイント・基準
15.11 国内受託製造企業リスト

第 16 章 GDP の動向と対応策
16.1 GDP とは：なぜ GDP が要求されるようになったか
16.2 GDP の概要
16.3 GDP の業務
16.3.1 GDP 管理基準書の作成
16.3.2 GDP 基準の運用体制
16.3.3 標準輸送業務手順書（案）
16.3.4 輸送プロセス・マッピング
16.3.5 GDP 基準とその運用
16.3.6 医薬品包装識別コードの国際標準化
16.4 輸送における配送リスクアセスメント
16.4.1 配送業者選定のポイント
16.4.2 輸送事故とは？
16.4.3 運送会社の選定・査察・研修
16.4.4 輸送において考慮すべき事項
16.4.5 医薬品保管中の温度管理：温度マッピング
16.4.6 コンピュータ化システムバリデーション
16.5 流通業者とのギャップ
16.6 偽造薬問題

あとがき