

## 「第18回 医薬品品質フォーラムシンポジウム」を開催

2016年2月3日、きゅりあん(品川区総合区民会館)大ホールにて「第18回 医薬品品質フォーラムシンポジウム」が開催されました。同シンポジウムには、産学官の各方面より約250名が参加し、「日本におけるQbD申請と連続生産ー現在までの取り組みと将来の展望ー」と題して、講演と活発な討議が行われました。



会場風景



総合討議

### 趣旨説明

当シンポジウムの世話人代表である国立医薬品食品衛生研究所(以下、国立衛研)の奥田晴宏氏は、「ICH Qトリオ [1]」の完成から5年が経過した今、医薬品の品質に関する今までの取り組みを振り返りつつ、新たなテーマをみなさんと考えていきたい」と述べました。第一部ではQuality by Design (QbD) への取り組みの現状についての議論、第二部では新技術である連続生産の紹介と、その中でどのような規制のフレームワークを作り上げていくべきかについての議論、第三部では現在ICHで議論されている Q12 [2] の進展と今後国際的な議論が期待されているAnalytical QbDに関して情報共有を行います。「本シンポジウムは、産学官での意見交換を行うプラットフォームとなることを期待しており、この成果を日本の医薬品品質の向上に役立てていただきたい」と、奥田氏はシンポジウムの趣旨を説明しました。

### 第一部 QbDの取り組みの現状

#### QbD申請の推移、現状

医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceutical and Medical Devices Agency、PMDA) の松田嘉弘氏は、ICH Q8ガイドラインに記載されているQbDによる開発手法について概説するとともに、QbD申請・相談の推移、今後の展望について紹介しました。ICH Qトリオについての日本・アメリカ・ヨーロッパ3極でのトレーニングワークショップなどの開催により規制側と企業側双方の理解促進を図った結果、QbD申請・承認数が急増したことを示しました。QbDに対する規制側の評価については、日本・アメリカ・ヨーロッパで大きな違いがないものの、承認後変更に関する行政上の手続きは各規制当局で枠組みが異なっており、ICH Q12にて新たな検討が行われています。「QbDの発展形として連続生産に関する動きが活発となっていますが、解決すべき課題も存在するため、早い段階でPMDAに相談していただきたい」と、松田氏は述べました。

[1] ICH Qトリオ：ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)で作成された品質に関する次の3つのガイドライン。Q8 製剤開発、Q9 品質リスクマネジメント、Q10 医薬品品質システム

[2] Q12：現在ICHで検討中のライフサイクル管理に関するガイドライン (Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle)

### 内資系企業のQbD取り組みの経験から

品質委員会の渡部知行委員は、QbD手法を採用した製品開発の実例を紹介しました。この製品では、まずRTRT [3] を適用した手法で承認を得た後、新含量製剤の承認取得の際に溶出試験液の変更および溶出を確保するためのデザインスペースの変更の承認を取得しました。デザインスペース内の変更であっても、スケールアップによる未知のリスクを考慮した検証が必要ことから、重要品質特性を保証するためのCMA [4] アプローチのようなスケール非依存のデザインスペースの設定にメリットがある」と、渡部委員は述べました。また、ライフサイクルを通じた継続的改善のためのモデルのメンテナンスプログラムと業務プロセスのつながり、およびフローを可視化する手法も披露しました。

### QbDに取り組むためのPQS [5]、GMP

国立衛研の檜山行雄氏は、QbDによる開発手法と管理戦略のメリット/留意点、サクラ錠によるQbDの事例研究、開発から生産に至るGMP/システム上の留意点、連続生産に関する課題、QbD手法が採用されなかった製品への対応について紹介しました。QbD手法の開発により製品および製造工程に関する知識レベルが向上し、より高度な管理戦略が選択可能となること、また新技術の開発にもQbD手法は有益であること、高度な管理戦略の採用には相応したシステムが必要となります。「新技術の開発にはICHビジョンを基にした建設的な議論が必要であること、承認後変更制度の効率化には知識レベルの一律的向上が必要ではないか」と、檜山氏は解説しました。

### 厚生労働科学研究班作成 新QbDモック サクラ開錠P2モックの紹介

大日本住友製薬の馬渡俊輔氏は、サクラ錠の後継版として企画した新QbDモックの目標と特色、成果物である「サクラ開錠」P2モックの構成および作成時の議論内容を紹介しました。このモックは、重要物質特性(CMA)を用いたデザインスペース、含量均一性試験へのPAT [6] (工程中に品質を管理することで最終製品の品質をコントロールする技術)導入によるサンプル数増加の判定基準設定にLarge-Nを採用し、それに基づくRTRTを取り入れたより進んだQbD手法です。「『重要』、『重大性』といった言葉の考え方を分科会で整理したこと、Large-Nにおける判定基準として研究班ではヨーロッパ薬局方が提案したAlternative 2法(限度値の異なる2種の計数試験)を現時点で推奨する」と、馬渡氏は述べました。

## 第二部 連続生産への実現に向けて

### 製薬協製剤研究部会の連続生産への取り組み

品質委員会の太田智明委員は、品質委員会 製剤研究部会で立ち上げた連続生産プロジェクトの活動の概要を紹介しました。プロジェクトでは、連続生産の理解からはじめ、連続生産を実施していくうえで予想される課題を抽出し、製剤研究部会内の見解統一と規制当局・アカデミアへの提案を構築していきます。また、「今後活動していくにあたり、早い段階で規制当局とも話し合いの場をもちたい」と、太田氏は提案しました。

### 内資系メーカーの取り組み

品質委員会の松井康博委員は、品質保証システムのパラダイムシフト、QbD適用時の留意点、連続生産技術の特徴について解説しました。続いて、連続生産技術の実用化に向けた内資系メーカーとしての取り組み事例として、実用化の留意事項と連続生産プロセス設計についてデータを基に紹介しました。「連続生産においては、生産プロセスが運転中に適切に制御されている状況にあること(State of control)が最も重要である。課題としては、バッチ/ロットの定義とプロセスバリデーションの考え方、サンプリングの手法、変動要因がシステムに与える影響の評価と管理方法、異常発生時の対処方法、設備導入などが存在する」と、松井氏は述べました。

### 連続生産における規制および品質上の考慮点-事例を交えた外資系企業の視点-

品質委員会の岡崎公哉委員は、2014年に開催されたMIT連続生産シンポジウムで提示されたホワイトペーパー「連続生

[3] RTRT：リアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing)

[4] CMA：重要物質特性 (Critical Material Attribute)

[5] PQS：医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System)

[6] PAT：プロセス解析工学 (工程解析システム、Process Analytical Technology)

産における規制及び品質上の考慮点」の内容を外資系企業の視点から解説するとともに、社内で取り組んでいる連続生産の事例を紹介しました。リスクベースアプローチやPATを含むQbD手法は連続生産を促進するために重要です。連続生産の導入を成功させるためにはPQSを適切に評価し、現行のGMPをしっかりと遵守する必要があります。「『連続生産』はQbDに引き続き医薬品産業に技術革新を促すまたとない機会であり、産学官によるいっそうの協業が期待される」と、岡崎委員は述べました。

### Industry Perspective on Continuous Manufacturing

ファイザーのJohn Groskoph氏は、医薬品生産における変化の推進要因とその背景、連続生産のビジョン、ビジネス上の利点および規制上の考慮点について、製薬企業の観点から解説しました。「スケールアップが不要で同一装置を開発段階から実生産まで使用することを可能にした連続生産は、最終的にはバイオ品、化成品、原薬、そして製剤など一連の製品に応用可能」とし、「申請の際のバッチの規定、プロセスバリデーションの方法、一部変更承認申請の際に必要なデータなど規制上考慮すべき点があるため、アメリカ食品医薬品局 (FDA) には実際に施設を訪問してもらうとともに協議の場を設けることができた。他国の規制当局とも同様な対話の機会をもちたい」と述べました。

### 装置メーカーの取り組み

パウレックの長門琢也氏は、装置メーカーの立場から、微粒子や錠剤のコーティングプロセスあるいは連続造粒プロセスにおける近赤外線 (NIR) を用いたPATについて紹介しました。「従来バッチプロセスに適用してきたPATツールによるモニタリングは、連続生産プロセスの工程管理にも有効な手法であること、工程に切れ目がない連続生産プロセスにはPATデータは不可欠な情報であること、また製造と測定の一技術のシステム構築は非常に重要であること」などを挙げました。「今後は、低含量製剤や高活性製剤の連続生産技術の研究開発が急務である」と、長門氏は述べました。

## 第三部 今後の取り組み

### ICH Q12の進展

PMDAの八木聡美氏は、現在ICHで検討されているQ12について、課題の背景、2015年12月に開催されたジャクソンビル対面会議での議論および作業の内容、今後の予定について紹介しました。Q12は製品ライフサイクルを通じて、より予測可能かつ効率的な方法でCMCに関する変更を行うことを可能にする枠組みの構築を目的としており、これにより、規制当局および企業のリソースの最適化、イノベーションや継続的改善のサポート、安定供給への寄与が期待されます。「会議では、Established Condition、Lifecycle Management Plan、有効なPQSの評価方法、既承認、既存品への適用方法といった内容が優先して議論された」と、八木氏は述べました。

### Analytical Quality by Designへの期待

アステラス製薬の阿形泰義氏は、Analytical Quality by Design (AQbD) の技術的な側面と薬事的な側面について、社内での取り組みの実例を基に紹介しました。QbDの分析版に相当するAQbDの特徴は、Analytical Target Profile (ATP) を定めてリスクベースアプローチにより試験法を開発し、試験法の性能がそのライフサイクルを通じてATPに適合するよう管理戦略を設定するものです。「AQbDのアプローチにより、試験方法をより良く理解でき、低リスクな試験法を開発することができるとともに、知識管理によって、試験方法の安定運用や継続的な改善の機会が得られることが期待される」と、阿形氏は述べました。

## 総合討論

奥田晴宏氏および品質委員会の竹内俊雅委員の司会のもと、全講演者の登壇によるQ&A(質疑応答)が行われ、さまざまな課題についてフロアを含めて活発な議論が交わされました。以下に、その課題を紹介します。

- QbD手法におけるスケールアップ時の実務的な対応について
- CMAで評価することのメリットについて
- 連続生産におけるバッチ/ロットの考え方とプロセスバリデーションの実施方法およびバッチ数について
- 連続生産における申請資料、安定性試験ガイドラインへの影響について

- ・ ICH Q12における承認後変更の管理計画とプロトコルへの対応方針について
- ・ AQbD採用時の変更に関する薬事手続き、企業での知識管理システムの浸透方法について

## おわりに

閉会にあたって、国立衛研所長の川西徹氏は、「品質フォーラムは決定した内容を紹介する場ではなく、これから規制に取り入れられるべき新たな課題について議論する場を理想の姿として創設した」と述べました。今後、品質フォーラムでは今回取り上げた連続生産のような新たなテーマを継続的に取り上げていくこと、積極的な意見交換が行われることが期待されます。また、「品質フォーラムの基本姿勢として、新たな技術を現行の規制に当てはめる方法を議論するばかりでなく、必要とされる技術を受け入れるための新しい枠組みについても議論をしていきたい」というあいさつで閉会しました。

(品質・環境安全推進部 今野 勉)