

## 第2節 製剤開発と品質リスクマネジメント

大日本住友製薬(株) 石川 英司

### はじめに

科学技術の発展に伴って我々人類は、生活の中にコンピューターや家電製品、自動車、衣服、食料品、建造物等、数え上げればキリがないが、これらの製品を支えている技術によって、限りなく、また何気なく多くの利便や幸福を享受している。これら製品の品質もほとんどの場合、日進月歩で改善され、ユーザーである我々の満足度も時代と共に向上してきた。その一方で、我々が信頼を置いている製品、例えば、「高級品やブランド品、日本製品の品質は高い」という「思い込み」が裏切られるような事故や事件も決してなかったわけではない。偽造品や産地偽装、賞味・消費期限偽装、出荷判定における薬事法違反等の重大なコンプライアンス違反は別の観点からのリスクマネジメントの欠如であるが、品質面でのリスク重視を怠った結果の集団食中毒事件等、日本においても製品の品質低下に関する不祥事は記憶に新しい。医薬品を例にとれば、製剤開発中の過失に起因したものではないものの、2007年にはパナマにおいてジェエチレングリコールが混入した風邪シロップの服用による多くの死亡例が、2008年には毒性の高い過硫酸化コンドロイチン硫酸が含まれるヘパリン製剤の投与によって多くのアレルギー様副作用の発現やこれによる死亡例がそれぞれ報告され、世界的に大規模な回収がなされた。

では何故、品質の低下(悪化)が起こるのであろうか。1つにはリスクに対する予測可能性が十分でないことが挙げられる。一般に、リスクとは開発段階等で得られた過去の情報や知識から予測できるものを指し、品質への影響の程度はこれまでにどの程度のリスク関連情報が蓄積され、活用されてきたかに依存する。さらに、予測できない事象、いわゆる不確実性に対して何を想定し、どの程度のシミュレーションがなされているかということも重要である。このように想定内、想定外のものに対してあらかじめ準備や検討がなされていないほど発生する危害の程度は大きくなる。

品質低下を来たすもう1つの因子は、リスクマネジメントの責任が誰にあり、リスクに基づく意思決定がどのようになされるかが定められていないか、定められていても適切に運用されていないことにある。研究開発や製造の現場でいくら品質リスクマネジメントを実務に取り込もうとしても、企業経営層が無関心であれば必要な人員や設備投資ができないため、品質リスクマネジメント活動そのものがうまく回らず、品質リスクマネジメントや継続的改善に対するモチベーションも低下し、最終的には品質の低下、患者の健康被害の発生の可能性もないとは

いえず、品質リスクマネジメントに対する無関心、無理解は企業経営に大きく影響するかもしれない。前節でも述べたように、製薬企業は顧客満足を目指した高品質な医薬品の設計、製造及び供給と継続的な品質改善のために、企業の社会的責任(Corporate Social Responsibility)の一環としてガバナンス(統括管理)とアカウンタビリティ(説明責任)を強化し、品質リスクマネジメントを全社的に取り組んでいく必要がある。

ICH Q10医薬品品質システムガイドライン<sup>1)</sup>で述べられているように、品質リスクマネジメントは実効性のある医薬品品質システムを構築し、実施するための達成の要素として不可欠であり、これによって、品質に対する潜在リスクの特定、科学的なリスク評価とリスクコントロールに対する主体的な取り組みが可能になる。その結果として、医薬品の製品ライフサイクル全期間にわたって製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善が促進される。ICH Q9品質リスクマネジメントガイドライン<sup>2)</sup>には、医薬品品質のさまざまな側面に適用できる品質リスクマネジメントのための原則及び手法の例が示されている。

では、これまで神話のごとく信じられてきたように日本の医薬品は本当に高品質なのであるか。ほとんどの場合、それは正しいと思われるが、ただ見かけの美しさで判断すべきではない。品質とはCosmetic issue(外観)を直接に対象にしているわけではない。製品の品質が患者に対する有効性・安全性と関連づけられて設計され、評価されているか、また、原材料特性や工程パラメータの変動にも適応できるような頑健な処方とプロセスによって品質が設計され、製品が製造されているか、という観点で認識することが重要である。本節では、製剤開発研究における品質リスクマネジメントの活用の留意点についてリスクマネジメントのプロセスに沿って解説し、品質リスクマネジメント手法の主要な支援統計手法である実験計画法を例に、さらに、承認申請資料に提示すべき品質リスクマネジメント情報についても述べる。

## 1. Risk-based Approach

ICH Q8製剤開発ガイドライン<sup>3)</sup>では、製剤開発研究において品質リスクマネジメントの原則を適切に適用することを推奨している。表1に品質リスクマネジメントの目的を示す。前節で述べた通り、Q8では開発手法として「最低限必要とされる手法」を許容しているとは言うものの、これは単に過去に確立した処方・製法を経験のみに基づいて一律に別の製品に適用できることを保証しているわけではない。場面に応じて品質リスクマネジメントの原則を適用しながら、類似した処方をベースに意図する製品特性に応じて最適化し、スケールアップ検討を通して適宜調整を行っていく手法は今後も採用されるであろうし、許容されるであろうとの意味である。厚生労働科学研究で検討された「Minimal ApproachによるCTD製剤開発モック(コモ

## 第2節 QbD Enhanced Approachの実践

第一三共(株) 渡部 知行

### はじめに

2005年に3極で合意されたICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」を初めて目にしたとき、多くの製剤研究者は「これから我々は何をしなければならないのであろうか」と感じたのではなかろうか？ 実際、本節の筆者も「イメージはできるが、具体的に何をすればよいかわからない。しかし、これは大変なことになる」と感じたことを覚えている。その後、各極の当局、産官学の協同研究、あるいは先進的な企業の甚大なる努力により、欧州、米国、そして本邦よりケーススタディ、あるいはモックが一般に公開され、我々末端の製剤研究者にもQ8はやや身近なものとなっていった。それらのケーススタディ、モックを活用し、競うように学会/セミナー等でQ8が取り上げられ、多くの製剤研究者はそこへ足を運んだであろう。ちなみに本節の筆者は「Enhanced Quality by Design(QbD)は、欧米メガファーマならできるかもしれないが、とても自社ではたどり着くことはできないであろう」と感じたのが実際であった。

数年が経過した今、ガイドラインを補足する文書や各社の検討事例、産官学の協同研究の報告や勉強会を参考にしつつ、内資系各社においてもQbDに関する検討/解釈が進み、弊社についてもQbDを製剤開発に盛り込んでいく試みが続けられた。そこで考え出された概念を中心に、本節ではICH Q8をどのように解釈すれば現実の製剤開発に落とし込むことができるか、申請関連資料作成を含めそれを実践するにはどのようなアプローチが最適か、そして考え出した概念をどのように運用すれば実生産に適用することができるか等の課題を、想定される例を用いて本節では考えてみたい。

### 1. デザインスペースとRTRT

2008年にその全貌を見せた、いわゆるICH Qトリオ<sup>1-3)</sup>によって従来型の製剤開発から、QbDに基づく製剤開発へ劇的な変化が起きている。企業がQ8に定義されている「Enhanced QbDアプローチ」を適用することのメリットの一つとして、深い工程理解や工程解析技術(Process Analytical Technology: PAT)を適用することによって、「リアルタイムリリース試験(RTRT)」を採用できる可能性があることが挙げられている。RTRTはICH Q8(R2)<sup>1)</sup>において「工程内データに基づいて、工程内製品及び/また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」と定義されている。RTRTを適用することができれば、通常行われる品質試験(出荷試験)を実施するコストの削減や、製薬工場の在庫削減につながるリードタイムの短縮を実現できる可能性がある。製薬企業にとっては大きなメリットにつながるこれら「RTRTの恩恵」があるにもかかわらず、本書が発刊される時点においては、Enhanced QbDアプローチを実践することによるRTRTを適用した事例が決して多いとは言えないのが実情であり、特に内資系企業においてその傾向が顕著であることは否めない。本節の筆者らはその原因として、Q8に定義されているデザインスペースとRTRTの関係が捕らえにくいこと、そしてモックやケーススタディに記載されている「デザインスペース構築」に高いハードルがあること等を考えた。

ICH Q8(R2)<sup>1)</sup>においてデザインスペースは「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と相互作用」と定義されている。ここでまずこのデザインスペースの定義について考えることにする。多くの論文、学会発表や事例(各極のモックアップ等)から明らかかなように、デザインスペースを構成する因子には、製剤にとって重要な因子になることが多い原薬粒子径等に代表される「物質特性(Material Attribute: MA)」だけでなく、製剤製造機器由来の「工程パラメータ(Process Parameter: PP)」も含まれているのが一般的である。工程パラメータは、例えばSUPAC<sup>4)</sup>にて同じClass/sub-class、つまり操作原理としては同じとみなすことができる装置間であっても、得られる中間製品等の品質には製造機器固有の装置定数が大きく影響するのが実際であろう。したがって、Q8の定義通り工程パラメータを用い商用生産におけるデザインスペースを構築するには、実生産スケールでの検討が必須であると考えるのが普通である。Q8が導入される以前でも、実生産機でのスケールアップ検討において、品質に影響を与える重要な工程パラメータを主に単位操作について評価することはさほど珍しいことではなかった。しかしQ8に記載されている「正式な実験計画」を実生産機で実践することは容易ではない。実生産スケールでの実験を削減する手法として、例えば工程パラメータの無次元化や、統計的推定式によるパラメータの予測等の手法を適用することで、小スケールでデザインスペースを構築し、少数の生産スケールデータでそれを検証する、といった手法が紹介されている。科学的に妥当と考えられるこれらの手法を用いた場合であっても、ICH Quality Implementation Working Group, Points to Consider(R2)<sup>5)</sup>に記載されているような「デザインスペースエッジ近傍の保証戦略」を構築するためには、リスクベースで考えると決して少なくない実生産スケールでの実験が必要であると考えるのが妥当であろう。その他、比較的少ない実生産スケールでのデータを用いてデザインスペースを構築した例として、工程パラメータで構成されるデザインスペースのエッジを、信頼区間の概念を用いて実験計画法(Design of

## 第4章 変更マネジメントシステム対応例

武田薬品工業(株) 松永 浩和

### はじめに

変更マネジメントシステムについては、ICH Q10にも医薬品品質システムの4つの要素の1つに挙げられているが、製造プロセスの稼働性能や製品品質モニタリングシステムあるいは是正措置や予防措置といった他の医薬品品質システム要件で得られた知見に基づき製造法や品質試験法が変更されることが多いことや、変更管理は定期的開催されるマネジメントレビューや当局監査においても非常に重要な確認事項であることから、変更マネジメントシステムは医薬品品質システムの要件の中でも極めて重要な項目である。更に医薬品企業の合併や統合により医薬品品質システム自体の変更の発生機会も増加し、また製造や品質試験受託会社の増加に伴い、医薬品の製造所の変更や追加も従来よりも頻繁に発生している状況下において、変更マネジメントシステムの重要性は更に増してくると思われる。

以下に、ICH Q10の付属書2「ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解」に基づき、医薬品品質システム要素との関係、達成のための手法との関係を述べ、変更マネジメントシステムの具体的な運用イメージについて記載を試みた。

### 1. ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解について

図1は、ICH Q10の医薬品品質システムの付属書2に記載されている図解である。品質システムは、図解の上段では、医薬品開発、技術移転、商業生産及び製品の終結の全ての製品ライフサイクルをカバーしていることを示している。この品質システムは図1に示すように各極のGMPを補強し、またこのシステムは、各極のGMPが治験薬の製造にも適用されることを示している。また経営陣の責任については、研究開発段階や商業生産段階の各々において責任者は異なる場合が多いと思うが、研究や商業製造所の資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮管理する上級経営陣が製品ライフサイクルの全ての段階において重要であることも図示している。

医薬品品質システムにおいて主要な4つのシステム要素を中段に挙げている。これらの各要素は、製品ライフサイクル全般にわたり医薬品品質システムを適正に運用しながら、改善すべき部分を特定する機会として利用するという認識も持ちながら、ライフサイクルの各段階に適

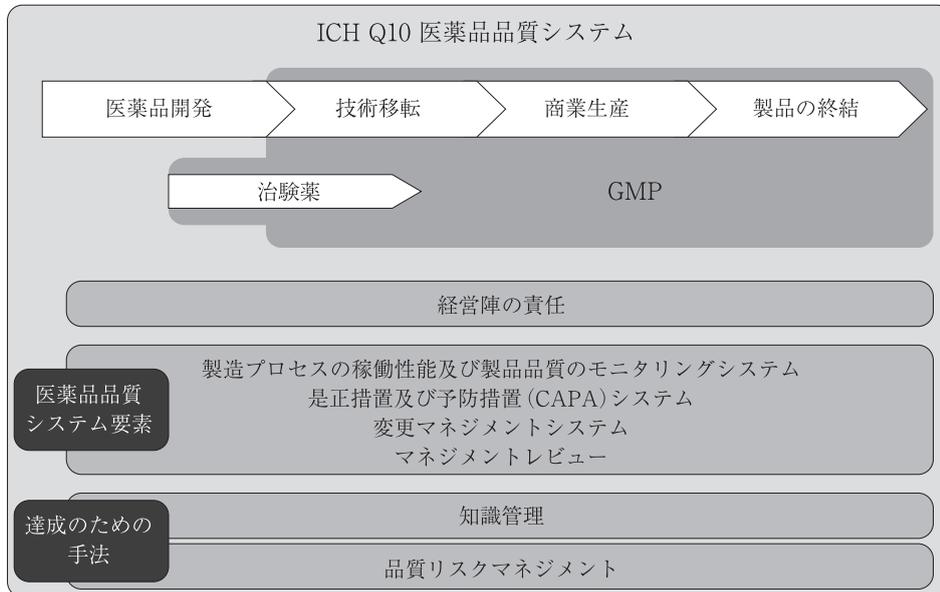


図1 ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解

切かつバランスよく各要素を実施していく必要がある。下段にライフサイクルの各段階にわたり適用すべき手法として、知識管理と品質リスクマネジメントが示されている。知識管理と品質リスクマネジメント手法は、製品実現の達成、管理できた状態の確立及び維持並びに継続的改善の促進という品質システムを高度に維持するために極めて重要である。

## 2. 医薬品品質システムの要素と変更マネジメントシステム

先述したように、ICH Q10では以下の4つの要素を要件として掲げているが、これらの意図するところは、これらの医薬品品質システム要素を個々の製薬会社内で強力に推進させることにより、製品品質に対するライフサイクルアプローチを品質向上的に促進させることである。変更マネジメントシステムはこれらの要件の1つに位置する。

- ① 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム
- ② 是正措置及び予防措置(CAPA) システム
- ③ 変更マネジメントシステム
- ④ 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

製薬企業は、管理できた状態が確実に維持できていることを示すために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムを構築し実行する必要がある。モニタリング

## 第1章 ICH Q11の概要

大塚製薬(株) 仲川 知則

### はじめに

ICH Q11はICHが掲げる「科学とリスクマネジメントに基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適応可能な調和された品質保証体系(品質システム)の構築が必要である」というパラダイムシフトに基づき作成された、製剤開発のICH Q8, 医薬品品質システムのICH Q10とこれに伴うツールとして作成されたりスクマネジメントのICH Q9に続く原薬の開発を纏めたガイドラインである。

ICH Q11は医薬品の設計, 開発及び生産を確保すべくICH Q8, Q9, Q10のQトリオと同様に高い品質と恒常的な医薬品の供給を行うことを前提としたハイコンセプトな機能を有したガイドラインである。さらにこのガイドラインでは化学薬品, バイオテクノロジー応用原薬/生物起源由来の2つの異なる物質で, 規制当局と申請者側が共通した認識において開発経緯と知識について合意するための申請承認書の手法等についても触れている。これだけ多くの情報が3極で共通事項として認識されるまでには非常に多くの時間と議論が重ねられた。

さまざまな議論の結果から生み出されたガイドラインの内容には, 多少現状からかけ離れた箇所も見受けられるかもしれない。しかし, ガイドラインを作成した側の意図としては, 本ガイドラインが今後発展すると思われる原薬開発のさまざまな手法に対応し, さらには化学薬品, バイオテクノロジー応用原薬においても共通する部分と分けて考えるべき部分を明確にするため指標として長く活用されることを希望して, 作成されていることを付け加えておく。

## 第1節 ICH Q11の目的

### 1. ICH Q11の目的

ICH Q11は医薬品の原薬開発と承認申請の手続きに求められるコモン・テクニカル・ドキュメント(Common Technical Document, CTD)の3.2.S2.2～2.6の開発経緯と製造方法を記したものである。ICH Q11は化学薬品及びバイオテクノロジー応用原薬/生物起源由来原薬製品の双方の原薬を対象としている。さらに、ICH Q11ではICHが掲げる「化学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適応可能な調和された品質保証体系(品質システム)の構築が必要である」というパラダイムシフトに基づき発表された、ICH Q8「製剤開発に関するガイドラインの改訂について」<sup>1)</sup>、ICH Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」<sup>2)</sup>、ICH Q10「医薬品品質システムに関するガイドライン」<sup>3)</sup>の原則とコンセプトを鑑み、記載内容を考慮し、さらにこれに基づいた例示をすることとした。ただし、このガイドラインの記載内容は各極における地域要件は取り扱っていない。

### 2. ICH Q11ガイドラインの適応範囲

ICH Q11ガイドラインは原薬の開発と製造方法の科学的な記述と根拠を示すことを目的に作成されている。この原薬の定義はICH Q7<sup>4)</sup>が主に対象としている化学薬品のみではなく、ICH Q6A, Q6B<sup>5)</sup>にあるバイオテクノロジー応用原薬/生物起源由来原薬製品の開発と製造方法までその範囲を広げている。現状では、「原薬」の定義が時代とともに広がっていることから、今後の原薬の選択肢に対応できるようにICH Q11のガイドラインは化学医薬品、バイオテクノロジー応用原薬/生物起源由来原薬製品等も含め、その適用を広げている。

さらに、ICH Q8にあるような「Enhanced Approach(より進んだ手法)」と「Traditional Method(従来手法)」を申請者が選択、または両者を組み合わせて利用できるガイドラインとしている(図1)<sup>6)</sup>。