

の体系的な適用である、と記されている(図1a)⁵⁾。このプロセスを医薬品の品質システムに当てはめると、Q11は原薬の製造と開発におけるリスクアセスメント(リスクの特定、リスクの分析、リスクの評価)およびリスク対応の部分を解説したものと考えられる。本稿では、ISO31000の内容と対比させながら、バイオ医薬品の開発および製造におけるリスクアセスメントとリスク対応について考えてみたい(図1b)。

2. リスク

リスクとは、目的に対する不確かさの影響である⁵⁾。医薬品開発および製造における目的とは、目標製品品質プロファイル(QTPP)の確保と考えられる¹⁾。不確かさとは、事象、その結果またはその起こりやすさに関する情報、理解または知識が、たとえ部分的にでも欠落している状態をいう⁵⁾。バイオ医薬品開発および製造においては、有効性・安全性への影響に関する知識、文献情報、ならびに品質・非臨床・臨床データが十分ではない状態と置き換えて考えてみよう。

3. リスク特定

リスク特定とは、リスクを発見、認識および記述するプロセスである⁵⁾。では、バイオ医薬品開発および製造におけるリスクとは何であろうか? バイオ医薬品は、構造が複雑で不均一な分子の集合体からなる有効成分(目的物質および目的物質関連物質)、有効成分に由来する不純物(目的物質由来不純物)、製造工程に由来する不純物(製造工程由来不純物)、混入汚染物質、および添加物から構成される⁶⁻¹²⁾。いずれも有効性・安全性に影響を及ぼす可能性があり、知識やデータに不確かな部分が含まれることから、バイオ医薬品開発および製造においては、これらに関連する品質特性(QA)の確保がリスクと考えられるのではないかと。つまり、バイオ医薬品開発および製造におけるリスク特定とは、品質特性解析、過去のデータ、理論的分析、文献情報、および専門家の意見などに基づいて、QAを発見し、認識し、記述するプロセスと考えることができるのではないだろうか。記述(リスト化)すべきQAには、ICH-Q6B¹³⁾や本シリーズで取り上げたQAが含まれるだろう^{6-12, 14)}。有効成分に関連する代表的QAとして、凝集、高次構造形成、N末端・

表1 バイオ医薬品の代表的な品質特性

有効成分に関連するQA	製造工程由来不純物等に関連するQA
アミノ酸配列(N/C末端など)の保持	微生物混入
ジスルフィド結合形成	ウイルス混入
高次構造形成	DNA残存
糖化	HCP(宿主細胞由来タンパク質)残存
糖鎖付加	カラム樹脂(プロテインAなど)混入
脱アミド化・異性化	試薬残存
酸化	培養成分残存
凝集体	緩衝液成分残存
断片化	

C末端の変化、脱アミド化、ジスルフィド結合形成、断片化、糖化、糖鎖付加および酸化など、また、製造工程由来不純物および混入汚染物質に関連する代表的QAとして、微生物、ウイルス、DNA、宿主細胞由来タンパク質(HCP)、プロテインA、試薬、培養成分および緩衝液成分などの混入・残存があげられるだろう(表1)。

4. リスク分析

リスク分析とは、リスクの特質を理解し、リスクレベルを決定するプロセスである⁵⁾。リスク評価およびリスク対応に関する意思決定の基礎を提供する。このプロセスで中心となるのは、影響と不確かさを推定するリスク算定である⁵⁾。バイオ医薬品開発および製造においては、有効性・安全性に関与する事象とその起こりやすさ、あるいは、有効性・安全性に及ぼす影響と不確かさ(試験データ等の有無)などを推定するプロセスと考えられる。リスク算定に用いる方法に関してはQ9の付属書が参考になる。ここでは、リスク分析の具体例として、A-Mab Case Study¹⁵⁾を紹介する。

ケーススタディ 1 QAのリスク算定¹⁵⁾

A-Mab Case Studyでは、QAのリスク分析にリスクランキング法、および予備危険源分析法(PHA)が用いられている。リスクランキング法では、QAが、①生物活性または有効性、②PK/PD、③免疫原性、および④安全性に与える影響(Impact)、ならびに不確かさ(Uncertainty)からQAの重要度(リスクスコア)を算出している。影響の大きさを5段階で(表2)、また、不確かさをデータや文献値の有無により5段階で表し(表3)、以下の式により重要性(Criticality)のリスクスコアを求めている。

表2 A-Mab Case Studyのリスクスコアリング法における影響の定義と尺度¹⁵⁾

影響 (スコア)	生物活性または有効性	PK/PD	免疫原性	安全性
非常に高い (20)	非常に大きな変化	PKが大きく変化	抗薬物抗体が検出され、安全性に限界を与える	不可逆性の有害事象
高い (16)	大きな変化	PDへの影響を伴う中程度の変化	抗薬物抗体が検出され、有効性に限界を与える	可逆性の有害事象
中程度 (12)	中程度の変化	PDへの影響を伴わない中程度の変化	抗薬物抗体が検出されるが、 <i>in vivo</i> での影響は管理できる	管理できる有害事象
低い (4)	許容できる変化	PDへの影響を伴わない許容できる変化	抗薬物抗体が検出されるが、 <i>in vivo</i> での影響は最小限	軽度、一過性の有害事象
ない (2)	変化なし	PKやPDへの影響なし	抗薬物抗体が検出されない、または、検出されても <i>in vivo</i> での影響がない	有害事象なし

表3 A-Mab Case Studyのリスクスコアリング法における不確かさの定義と尺度¹⁵⁾

不確かさ (スコア)	定義
7 (非常に高い)	情報なし
5 (高い)	関連分子種に関する文献情報がある
3 (普通)	当該分子に関する非臨床あるいは <i>in vitro</i> のデータがある 同様の分子に関するデータ(非臨床, <i>in vitro</i> あるいは臨床)がある
2 (低い)	臨床試験で用いられたものに存在していたQAである
1 (非常に低い)	当該分子種の臨床試験で、評価対象となるQAの影響が確認されている

重要度 (Criticality; Risk Score) = 影響 (Impact) × 不確かさ (Uncertainty)

①凝集

凝集体が有効性・安全性に及ぼす影響として、主として考慮される点は、免疫原性との関係である¹⁶⁾。また、類似抗体に関する論文より、A-Mabの凝集体は、Lymph-1受容体(A-Mabの標的分子)、Fcγ受容体、およびFcRn受容体に結合することが示唆されている。*In vitro*試験より、凝集体は単量体と同様に生物活性があることが確認されている。凝集体含量は臨床試験ロットで1～3%であり、検出された抗薬物抗体については、有効性・安全性への影響が評価されている。A-Mab同様

にADCC活性があり、静脈注射投与する類似の抗体の臨床試験結果より、5%の凝集体は有効性に影響しないことが知られている。以上のことから、生物活性への影響は2、不確かさは3(*in vitro*データがあるので)、リスクスコアは6とされた。文献より、凝集体はPKにわずかに影響することが知られているので、PK/PDに対するリスクスコアは60(影響12、不確かさ5)とされた。臨床データより、抗薬物抗体の出現は限られていたので、免疫原性に対するリスクスコアは8(影響4、不確かさ2)とされた。臨床試験により重篤な有害反応がわずかにみられたが、凝集体との関連性はなく、また、凝集体が免疫原性以外の安全性に影響することは知られていないので、安全性に対するリスクスコアは4(影響2、不確か

さ2)とされた。以上のことから、A-Mabの凝集体のリスクスコアは60となった。

②糖鎖—ガラクトースの付加

抗体の糖鎖のガラクトースは、ADCC活性には影響しないが、CDC活性に関与することが知られている。In vitro試験により、A-Mabのガラクトース結合量を変化させると、CDC活性が変化することが確認された。そ

こでガラクトースの生物活性に対する影響は16、不確かさは3、リスクスコアは48とされた。ガラクトースはFcRnとの反応性には関与しないとする文献があることから、PK/PDへの影響を2、不確かさを5とし、リスクスコアは10とされた。A-Mabの細胞基材はCHO細胞であり、CHO細胞で産生したときの糖鎖構造はヒト体内の抗体にもみられるものであるため、免疫原性や安全性に影響することは考えられないとされ、免疫原性と

表4 A-Mab Case StudyのPHA法における重大性の定義と尺度¹⁵⁾

重大性スコア	重大性 (製品の有効性と患者の安全性への影響)
9	非常に高い—致死、微生物関連の感染、過敏な免疫反応
7	高い—有効性(生物活性, PK/PD)の低下によるがんの進行、あるいは重篤な免疫原性反応
5	中程度—中程度の免疫原性あるいは有効性(生物活性, PK/PD)の低下
3	低い—免疫原性をわずかに示す、あるいは有効性(生物活性, PK/PD)をわずかに減ずる
1	非常に低い—影響が認められない

表5 A-Mab Case StudyのPHA法における起こりやすさの定義と尺度¹⁵⁾

起こりやすさのスコア	重大性の起こりやすさ
9	非常に高い
7	高い
5	中程度
3	低い
1	非常に低いか観察されたことがない

表6 A-Mab のQAのリスクアセスメント結果¹⁵⁾

製品の品質特性	リスクスコアリング法			PHA法		
	影響	不確かさ	リスクスコア	重大性	起こりやすさ	RPN
凝集	12	5	60(H)	5	5	25(M)
C末端リン欠失	2	2	4(VL)	1	1	1(VL)
脱アミド化	2	2	4(VL)	3	3	9(L)
ガラクトース含量の変化	16	3	48(H)	7	5	35(H)
非アコシル化	20	3	60(H)	7	5	35(H)
シアル酸含量の変化	12	5	60(H)	7	3	21(M)
高マンノース型含量の変化	16	5	80(VH)	7	5	35(H)
H鎖への非グリコシル化	16	5	80(VH)	7	5	35(H)
酸化	4	3	12(L)	5	5	25(M)
DNA残存	2	3	6(VL)	1	1	1(VL)
メトトレキサート残存	16	1	16(L)	ND	ND	ND
HCP残存	12	3	36(M-H)	5	3	15(M)
プロテインA残存	16	1	16(L)	5	3	15(M)

RPN=リスク優先数；VH=非常に高い；H=高い；M=中程度；L=低い
VL=非常に低い

安全性に対する影響は2, 不確かさは5, リスクスコアは10とされた。以上より, ガラクトースのリスクスコアは, CDC活性から導かれた48となった。

PHA法を用いた場合は, 健康への被害の重大性(Severity)(表4)と, 発生の起こりやすさ(Likelihood)(表5)から, 以下の式で重要度(Criticality)を算出している。

重要度(Criticality; Risk Priority Number) = 重大性(Severity) × 起こりやすさ(Likelihood)

リスクスコアリング法およびPHA法により得られたリスクスコアを表6にまとめる。2つのリスクアセスメント法から得られたリスクスコアに多少の差はあるが, 同様な傾向が得られることがわかる。

5. リスク評価

リスク評価とは, リスクおよび/またはその大きさが, 受容可能かまたは許容可能かを決定するために, リスク分析の結果をリスク基準と比較するプロセスである。リスク評価は, リスク対応に関する意思決定を手助けする⁵⁾。バイオ医薬品の開発および製造においては, リスク評価は, リスクスコアに従って, QAのなかから対策最優先リスク, すなわち, 重要品質特性(CQA)を特定するプロセスと考えられよう。CQAとは, 要求される製品品質を保証するため, 適切な限度内, 範囲内, 分布内であるべき物理的, 化学的, 生物学的, 微生物学的特性または性質のことである。A-Mab Case Studyでは重要度(リスクスコア)を, 非常に低い(VL), 低い(L), 中程度(M), 高い(H), 非常に高い(VH)に分類し, リスクスコアがHあるいはVHとなったQAを重要品質特性(CQA)としている(表6)。

本筋から少し外れるが, Q11を確認してみたい。CQAの特定に関しては, 原薬に求める品質は, 製剤開発に影響する原薬の品質と, 製剤の用途を考慮して決められ, 製剤の目標製品品質プロファイル(QTPP), 製剤の見込まれるCQA, および関連製品から得られた経験は, 原薬の見込まれるCQAの特定に役立つ, と記されている¹⁾。製剤の見込まれるCQAから, 原薬のCQAを特定していく過程が存在することになる。しかし, バイオ医薬品に関しては, 製剤のCQAのほとんどは, 原薬に係る

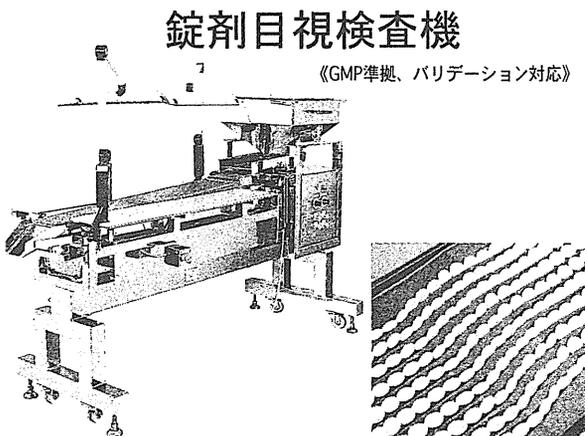
ものであり, 原薬の設計あるいはその製造プロセスの結果そのものである, と記載されている。どうやら, バイオ医薬品の製剤のCQAと原薬のCQAはほぼ同じであるので, 製剤に見込まれるCQAから原薬に見込まれるCQAを特定する過程はないようである。バイオ医薬品のリスク評価のプロセスは, 化学薬品ほど複雑ではないようであるが, 吸入型製剤などの開発にあたっては, 製剤に見込まれるCQAから原薬に見込まれるCQAを特定する過程が必要となるかもしれない。

6. リスク対応

リスク対応とは, リスクを修正するプロセスである。リスク対応には, リスク回避, リスク源の除去, リスクの起こりやすさを変えること, リスクの共有, リスクの保有などが含まれる⁵⁾。バイオ医薬品開発および製造においては, CQAのある範囲内, 限度内, 分布内に収めるための対策を決定する過程, 換言すると, 品質管理戦略を構築するプロセスと考えられる。すなわち, 原材料(物質特性)管理, プロセス評価, パラメータ管理, 工程内管理, 中間体管理, 最終製品の規格及び試験方法, モ

錠剤目視検査機

《GMP準拠、バリデーション対応》



仕様・特長 能力 50,000~150,000錠/H

- ・微振動移動で見やすく, 検査しやすい
- ・接品部部品は, ノーツールで分解, 洗浄可能
- ・錠剤の裏表反転は, 100%確実

振動技術で応えます!

株式会社 **日東電機エンジニアリング**
NITTO ELEC. ENGINEERING CO., LTD.

〒143-0016 東京都大田区大森北4-1-10
TEL:03-5753-5021 FAX:03-5753-5030
E-mail:webmaster@nde4pp.co.jp http://www.nde4pp.co.jp

DM資料請求カードNo71

モニタリングなどを統合して、品質の一定性が保証できる対応方策を構築する過程である。

原材料の管理には、細胞基材の管理、生物由来原材料の管理、およびその他原材料の管理が含まれる。細胞基材に関してはICH Q5A, Q5BおよびQ5Dを参考に¹⁷⁻¹⁹⁾、また、生物由来原材料に関しては生物由来原料基準を遵守して行う^{10, 20)}。その他の原材料に関しても、製造工程で異物混入が生じたヘパリン事件を教訓に、原材料の入手方法や規格を定めておくのが望ましい。プロセス評価として、ウイルスクリアランス試験¹⁷⁾や、不純物除去能の評価⁹⁾などがある。工程パラメータ管理としてQ11では、従来の手法で用いられてきた一変数管理の他、関連する多変数を同時に管理するデザインスペースが示されている。デザインスペース設定の1例として、筆者らのケーススタディを後述する(ケーススタディ2)。工程管理や規格及び試験方法として、従来の方法に加え^{12, 13)}、システム解析工学(PAT)やリアルタイムリリース試験(RTRT)が利用されるようになるかもしれない。ケーススタディ3として、抗体医薬品のPATとしての利用が期待されるカラムスイッチング質量分析法を紹介する。より進んだ手法が普及することにより、品質管理の重心が、規格及び試験方法から、工程パラメータや工程内管理試験に移っていくことが予想されている。バイオ医薬品ではすでに、工程内管理試験や工程の再現性の検証が最終製品の規格及び試験方法に置き換えられるケースがあるので¹²⁾、この傾向はますます進んでいくだろう。

重要なことは、リスク対応の方針を立てるにあたって、CQAの重要性(リスクスコア)、および試験方法の検出能力を考慮して、対策を必要とするCQAの順位を決定(リスク算定)することである。優先度の高いCQAほど、管理が徹底できるような方策を選択すること、場合によっては組み合わせを考えることが肝要であろう。CQAの重要性によっては、デザインスペースを設定しても、モニタリングや最終製品の規格及び試験方法に準ずるような補完的な管理方策が必要になるかもしれない。また、管理方法の妥当性の検証も重要である。例えば、小規模スケールでの実験計画法(DoE)を用いてデザインスペースを設定した場合は、ワーストケースを用いた検証や、実生産スケールへの外挿性の検証が求められるだろう。規格及び試験方法に代わって、工程内管理試験を行う場合でもバリデーションされた適切な試験法を用いること、システム適合性、試薬試液の規格、および標準

物質等を適切に設定しておくこと、ならびに臨床試験ロットの試験結果や安定性試験結果^{21, 22)}に基づき適否の判定基準を適切に設定しておくことはいままでのままではない。

ケーススタディ2 デザインスペースの設定

筆者らは、吸着モードでの陰イオン交換カラム操作において、重要工程パラメータ(CPP)の特定と、デザインスペースを設定する場面を想定して、ある架空の抗体を用いたケーススタディを実施した。ここでは、石川ダイアグラムによるリスク要因の特定、リスクスコアリング法によるCPP特定と、DoEによるデザインスペースの設定を紹介する²³⁾。

①陰イオン交換カラム操作に影響する要因の特定

この工程で影響を受けるCQAとして、プロテインA、ウイルス、DNA、およびHCPの残存が想定されるとする。これらCQAの範囲、限度、分布に影響する要因として、負荷液、緩衝液、カラム、送液、および回収方法が考えられる。負荷液においては、さらにCQAに影響する要因として、タンパク質濃度、タンパク質総量、液量、電気伝導度、pH、および負荷液に残存している物質があげられる。緩衝液には平衡化液、洗浄液、および溶出液があり、CQAの範囲、限度、分布に影響する因子として、それぞれに組成、電気伝導度、pHなどがあるだろう。石川ダイアグラムを使って、CQAに影響する要因、すなわち工程パラメータ(PP)の発見、認識および記述を行ったのが図2である。

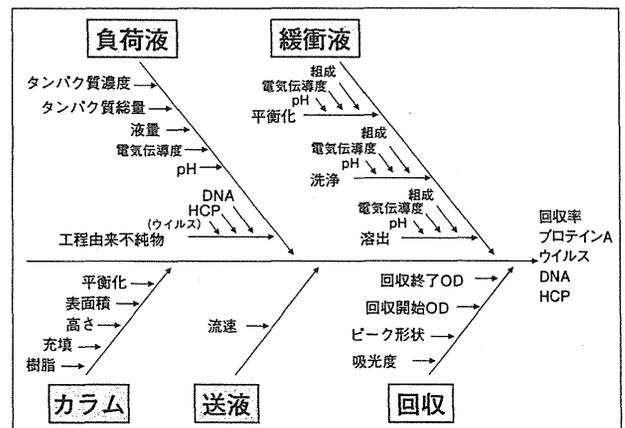


図2 陰イオン交換カラム操作において、CQAおよびPAに影響するPP特定のための石川ダイアグラム

②優先順位の算出

PPがCQAに及ぼす影響と、プロセス特性(PA)に及ぼ

表7 陰イオン交換カラム操作においてCQAに影響するPP特定のためのリスクスコアリング

QA/PA (severity)	Quality attribute					Process attribute					
	ProteinA (7)	ウイルス (10)	DNA (3)	HCP (7)	Score	平衡化 /洗淨 /溶出 pH(7)	平衡化 電気 伝導度 (7)	洗淨 電気 伝導度 (7)	溶出 電気 伝導度 (10)	収率 (10)	Score
溶出液電気伝導度	7	5	5	7	163	1	5	1	10	10	249
平衡化/洗淨/ 溶出液pH	5	5	5	5	135	10	1	1	1	5	144
負荷液pH	5	5	5	5	135	5	1	1	1	5	109
負荷液電導度	5	5	5	5	135	1	5	1	1	5	109
回収開始OD	7	1	1	7	111	1	1	1	1	7	101
回収終了OD	7	1	1	7	111	1	1	1	1	7	101
洗淨液電気伝導度	5	1	1	5	83	1	1	10	5	5	184
タンパク質濃度	5	1	1	5	83	1	5	1	1	5	109
タンパク質総量	5	1	1	5	83	1	1	1	1	7	101
平衡化液電気伝導度	1	1	1	1	27	1	10	5	1	5	172
樹脂	5	5	5	5	135	1	1	1	1	7	101
高さ	5	5	5	5	135	1	1	1	1	5	81
吸光度	5	1	5	5	95	1	1	1	1	5	81
ピーク形状	5	1	1	5	83	1	1	1	1	5	81
表面積	1	1	1	5	55	1	1	1	1	5	81
流速	1	1	1	1	27	1	5	1	1	5	109
充填	1	1	1	1	27	1	1	1	1	7	101
液量	1	1	1	1	27	5	5	1	1	1	97

プロセスパラメータスコア

10, 入手可能なデータおよび知識に基づく強い関連性がある；7, 強い関連性が予期される；

5, 強い関連性が予期されない, または知られていない；1, 関連性が知られていない

す影響を, それぞれCQAの重要性(Ai)と, 不確かさ(ai; 1, 5, 7および10点の4段階)を用いて, 以下の式により算出した。

$$PPの重要性 = \sum_{i=1}^n A_i a_i$$

CQAに対するリスクスコアの高い順から並べたものが表7であり, CQAもしくはPAのいずれかの重要性が高く算出されたパラメータを, 優先的管理が必要とされるCPPと考えた。そこで, CQAが適切な範囲内, 限度内, 分布内にあるために求められるCPPの範囲をDoEによって求めることとした。DoEにおいて変動できるCPP数に実質的にかぎりがることから, 負荷液と緩衝液に関するPPを変動させたとき(DoE1), およびカラムと送液に関するPPを変動させたとき(DoE2)の2回に分けて検討することとした。

③DoEとデザインスペースの設定と課題

小スケールモデルを使ってDoEを実施したとし, 溶出液の電気伝導度とpHを変動させたときに得られた回収

率, HCP, およびDNAの値をContour Plotsで表したものが図3上である。さらに, 図3下に回収率70%以上, HCP 20ng/mg以下, およびDNA 4pg/mg以下を満たす電気伝導度とpHの範囲を示す。これが仮のデザインスペースとなる。ここでは電気伝導度とpHの範囲のみを示すが, 表7のCPPすべてに関して実施したDoE結果を紙媒体に示すと, 膨大な量になるだろう。また, 実際に運用するためには, 許容範囲の妥当性の説明, 小スケールモデルの妥当性と実生産モデルへの外挿性の説明, ワーストケースを用いた検証, さらにプロセスバリデーションが必要となり, この資料も膨大である。製造販売承認申請にあたって, また, GMP査察にあたって, これらの結果を当局にどのように示すか, 今後の大きな課題と思われる。

ケーススタディ3 PAT

PATとは, 最終製品の品質保証を目的として, 原材料や中間製品/中間体の重要な品質や工程を適時(すなわち製造中)に計測することによって, 製品の設計, 解析, 管理を行う新たな医薬品の品質保証の考え方の1つ

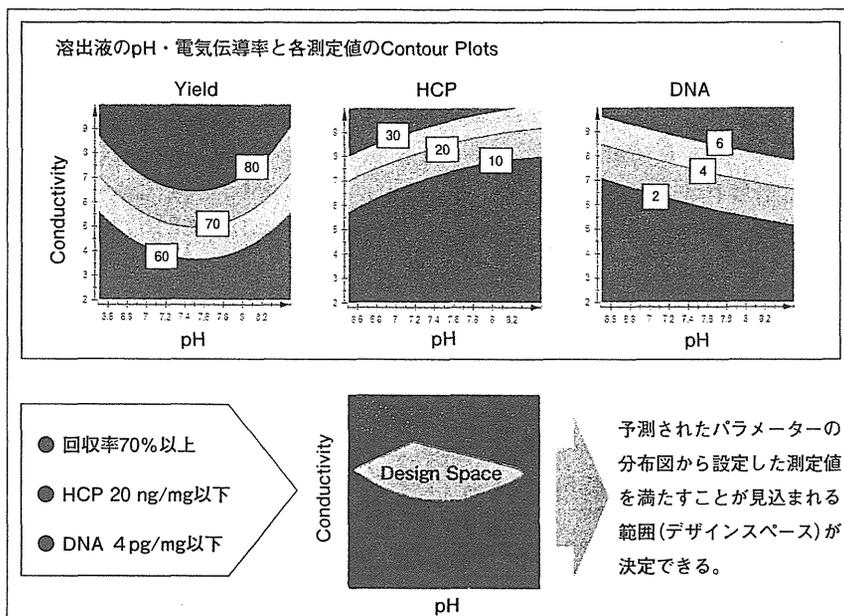


図3 モデル抗体の陰イオン交換カラム操作における溶出液のpHおよび電気伝導率と収率、HCP、DNA量の関係

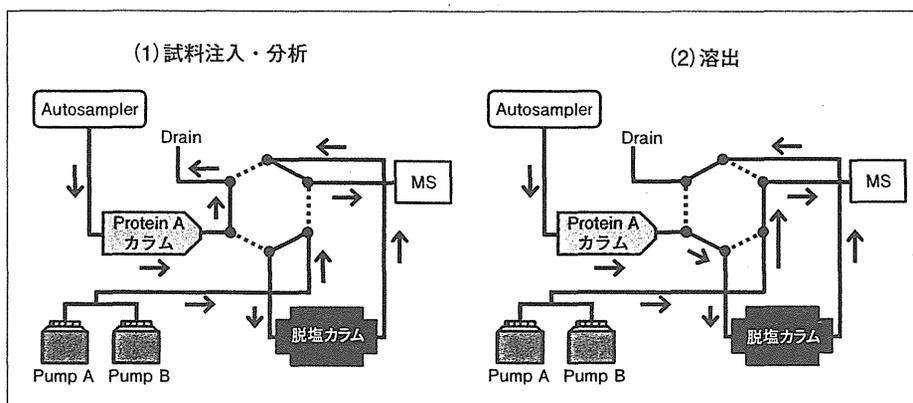


図4 カラムスイッチングと質量分析を用いた抗体医薬品の糖鎖不均一性解析のためのPATシステム²⁴⁾

である。PATを利用して、製造プロセスへの理解を深めることで、製造条件の最適化やデザインスペースの構築が可能となることから、PATはQbDアプローチを実現するための重要な分析技術とみなされている。化学薬品ではPATが普及しており、混合均一性、水分含量および成分含量等の評価に近赤外分光法等を用いたPATが活用されている。しかし、バイオ医薬品においてはCQAをモニタリングする手法は普及しておらず、バイオ医薬品のQbD開発を実現するためには、PATの開発が望まれている。

栗林らは、抗体医薬品の糖鎖不均一性を評価するため、カラムスイッチングシステムと質量分析により構成されているPATシステムを開発している²⁴⁾。まず、図4(1)

のカラムスイッチングシステムの状態、オートサンプラーにより試料を注入し、プロテインAカラムに抗体を吸着・精製させる。次いで、図4(2)の状態にシステムを切り替えて、プロテインAカラムから抗体を溶出させ、脱塩カラム(逆相カラム)に吸着させた後、脱塩を行う。最後に、再度図4(1)の状態に切り替えて、脱塩カラムから抗体を溶出させた後、質量測定とデコンボリューション処理を行うことにより、グリコフォームプロファイルを取得する。図5は、精製水および細胞培養上清に添加したリツキシマブの分析結果を示している。HCPや培地成分の影響を受けることなく、グリコフォームプロファイルが取得できる。また、表8に示すように、主要グリコフォームに関して、十分な再現性

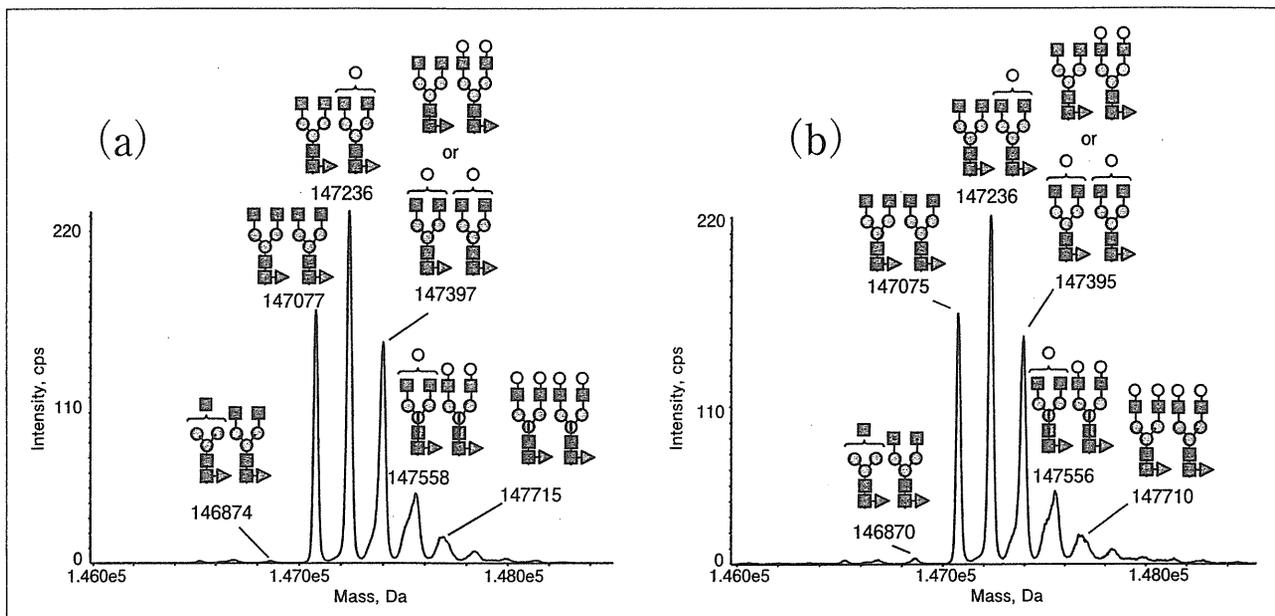


図5 精製水(a)およびCHO細胞の培養上清(b)に添加したリツキシマブをPATシステムで分析したときに取得されたデコンボリューションマススペクトル
参考文献24)より一部改変

表8 リツキシマブを培養上清に添加した試料をカラムスイッチング法で分析したときに検出された主要ピークの再現性 参考文献24)より一部改変

グリコフォーム ^{a)}	相対ピーク高さ (%)			
1日目 ^{b)}	28.7	40.9	23.1	7.3
(%) ^{c)}	(1.2)	(0.3)	(1.6)	(2.2)
2日目	27.4	40.7	24.4	7.5
(%)	(1.3)	(0.3)	(1.0)	(2.1)
3日目	29.0	41.5	22.7	6.7
(%)	(0.4)	(0.5)	(0.8)	(0.7)
平均値	28.4	41.1	23.4	7.1
(%)	2.7	1.0	3.2	5.3

^{a)} Fc領域に結合した糖鎖の推定構造の組み合わせ

^{b)} 6回繰り返しを行ったときの平均値, ^{c)} 相対標準偏差(%)

を有していることが確認された。

7. コミュニケーションおよび協議、 ならびにモニタリングおよび レビュー

コミュニケーションおよび協議とは、リスクの運用管理について、情報の提供、共有または取得、およびステークホルダ(意思決定もしくは活動に影響を与える人

または組織)との対話を行うために、組織が継続的に繰り返し行うプロセスである。モニタリングとは、要求または期待されたパフォーマンスレベルとの差異を特定するために、状態を継続的に点検し、監督し、要点を押さえて観察し、または決定することであり、レビューとは確定された目的を達成するため、対象となる事柄の適切性、妥当性および有効性を決定するために実行される活動である⁵⁾。これらはまさに、Q10に示されているとおりである⁴⁾。

承認申請あるいは技術移管はリスクコミュニケーションの最終プロセスである。この段階では、品質特性の重大性は危害の重大性で判断し、リスクマネジメントの結果で変更すべきではない(すなわち発生確率を考慮すべきではない)ことがICH品質リスク専門家から指摘されている²⁵⁾。医薬品のライフサイクルはしばしば長く、医薬品の有効性および安全性を保証するには、ライフサイクルを通じて、管理すべき重大な品質特性を見失わないことが極めて重要であるからである。

バイオ医薬品の開発および製造において考慮すべきことは、種特異性が高いため非臨床試験では見出せなかった安全性に係わる特性や、限られた例数により臨床試験では明らかではなかった免疫原性などが、市販後に明らかになる可能性があること、また、製法変更の有効性・安全性への影響²⁶⁾が、製法変更後の使用実績が増えるに伴って明らかになる可能性があることであろう。ロット分析結果や市販後調査結果、患者・医療関係者とのコミュニケーション結果に基づいて、リスクマネジメント計画を継続的に改善していくことが重要であろう。

おわりに

リスクマネジメントに関するISO31000とQ9, Q10を軸としてQ11を考えることによって、バイオ医薬品の開発と製造方法が、従来の手法からより進んだ手法に移行しても、本シリーズで解説してきた品質・安全性の評価のポイントは、リスク特定、分析、評価、対応の各プロセスにおいて、考え方の基本であることが整理された。バイオ医薬品の特性に関しては不明な点が多く、特性解析や品質管理戦略の構築において、どこまで明らかにすべきか、また、どこまで管理すべきか、これまでは判断が難しいケースがあったかもしれない。今回、特性解析や非臨床・臨床試験により安全性や有効性への影響に関する知見が蓄積するほど、不確かさが下がり、品質管理の優先順位は低くなることが確認できた。しかし、一方で、ADCC活性をもつ抗体医薬品の糖鎖のように、基礎研究が進み、有効性や安全性への影響が大きいことが明らかになることによって、品質管理の優先順位が上がるケースもあるだろう。バイオ医薬品の品質システムにおいては、モニタリング、レビュー、コミュニケーションに加えて、科学技術の進展を考慮した継続的改善が求められるだろう。

■謝辞

本稿をまとめるにあたり、ご意見ご協力を賜りました多くの先生方に心から感謝いたします。また、データを提供くださいました国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部橋井則貴室長、日向昌司主任研究官、および栗林亮佑研究員、並びに、原稿作成にご協力くださいました高久明美氏にお礼申し上げます。11か月間に渡りお付き合いいただきました読者の皆様、貴重なご意見をくださいました先生方、そして本誌編集者牛田充彦氏に感謝いたします。

■参考文献

- 1) ICH Q11ガイドライン Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/biological entities) http://www.pmda.go.jp/ich/q/step4_q11_e.pdf
- 2) ICH Q8ガイドライン 平成22年6月28日 薬食審査発第0628第1号「製剤開発に関するガイドラインの改定について」
http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2_10_6_28.pdf
- 3) ICH Q9ガイドライン 平成18年9月1日 薬食審査発第0901004号 薬食監麻発第0901005号「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」
http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1.pdf
- 4) ICH Q10ガイドライン 平成22年2月19日 薬食審査発0219第1号 薬食監麻発0219第1号「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」
http://www.pmda.go.jp/ich/q/step5_q10_10_02_19.pdf
- 5) ISO31000:2009 "Risk management-Principles and guidelines (リスクマネジメント-原則及び指針)" <http://www.jsa.or.jp/stdz/mngment/risk03.asp>
- 6) 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第1回)「バイオ医薬品の物理的・化学的性質解析の現状」, PHARM TECH JAPAN, Vol.27, No.13, 2633-2638(2012)
- 7) 鈴木琢雄, 多田 稔, 石井明子: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第2回)「バイオ医薬品の生物学的性質・免疫学的性質解析の現状」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.1, 57-64(2012)
- 8) 新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第3回)「バイオ医薬品の不純物の評価(1)」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.3, 523-528(2012)
- 9) 新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第4回)「バイオ医薬品の不純物の評価(2)」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.4, 757-763(2012)
- 10) 遊佐敬介, 新見伸吾, 橋井則貴: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第5回)「バイオ医薬品の外来性感染性物質について」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.5, 941-946(2012)
- 11) 石井明子, 多田 稔, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第7回)「バイオ医薬品の製造工程管理」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.8, 1463-1474(2012)
- 12) 原園 景, 橋井則貴, 多田 稔: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第8回)「バイオ医薬品の規格・試験方法」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.9, 1835-1844(2012)
- 13) ICH Q6Bガイドライン 平成13年5月1日 医薬審発第571号「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)の規格及び試験方法の設定について」
http://www.pmda.go.jp/ich/q/q6b_01_5_1.pdf
- 14) 石井明子, 多田 稔, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第6回)「バイオ医薬品の生産用基材」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.7, 1291-1300(2012)
- 15) A-Mab: a Case Study in Bioprocess Development米国大手製薬企業7社からなるCMC-Biotech Working Groupが、A-Mab

- という架空の抗体をモデルとして実施した、原薬及び製剤のQbDに関するケーススタディ、リスクアセスメントの手順や考え方が具体的に示されている。http://www.casss.org/associations/9165/files/A-Mab_Case_Study_Version_2-1.pdf
- 16) 新見伸吾, 日向昌司, 石井明子: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第9回)「バイオ医薬品の免疫原性について」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.10, 2065-2074(2012)
 - 17) ICH Q5Aガイドライン 平成12年2月22日医薬審第329号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」についてhttp://www.pmda.go.jp/ich/q/q5a_00_2_22.pdf
 - 18) ICH Q5B ガイドライン 平成10年1月6日 医薬審第3号「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」
 - 19) ICH Q5Dガイドライン 平成12年7月14日 医薬審第873号「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)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5d_00_7_14.pdf
 - 20) 平成15年厚生労働省告示第210号 生物由来原料基準<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/kouseiroudousyokokuji-210.pdf>
 - 21) ICH Q5C ガイドライン 平成10年1月6日医薬審第6号「生

- 物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」
- 22) 新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第10回)「バイオ医薬品の安定性の評価」, PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.11, 2297-2302(2012)
 - 23) 橋井則貴, 石井明子, 日向昌司, 川崎ナナ: 未発表データ
 - 24) Kuribayashi R, Hashii N, Harazono A, Kawasaki N.: Rapid evaluation for heterogeneities in monoclonal antibodies by liquid chromatography/mass spectrometry with a column-switching system., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 67-68, 1-9, 2012
 - 25) ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」について 平成24年6月15日 厚生労働省医薬食品局審査管理課 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡
 - 26) ICH Q5E ガイドライン 平成17年4月26日 薬食審査発第0426001号「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)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について」

Klercide 70/30[®]

Pharma Ethanol

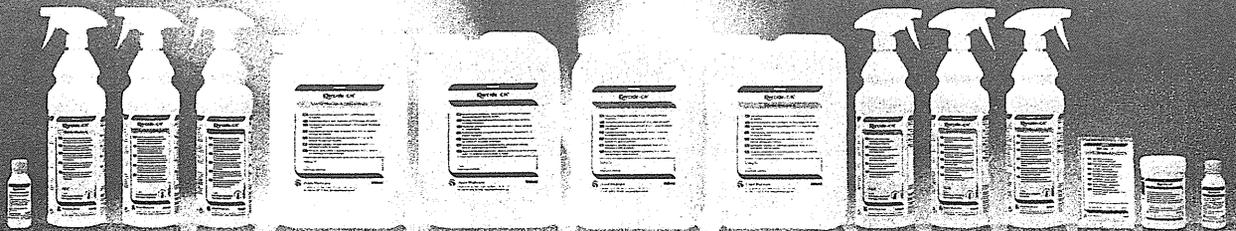
Shield Medicare
A Division of Eastco

芽胞菌フリー
無菌ろ過済みアルコール

- トリガーノズル部からの空気の逆流・吸入を防ぐ SDS システム[®]を採用。
- 従来のトリガータイプでは拭えなかった『内容液の無菌性』を最長 6 ヶ月間維持。

SDS システム[®] = SteriShield Delivery System

- クリティカルエリアにも導入可能なトリプルバッグ梱包
- 各種証明書添付
- 高水準のEPA基準WVWを使用
- 豊富なバリデーションデータ
- 0.25EU/ml以下のエンドトキシンレベルを実現
- 欧州製薬業界での圧倒的な実績
- 0.2µmフィルターで無菌確認 Grade A にて充填



カタログのご請求、お問い合わせは下記までお願い致します。

総輸入販売元:



原田産業株式会社
ラボ・ファーマチーム

大阪本社
〒542-0081 大阪市中央区南船場2-10-14
Tel: (06) 6244-0974 Fax: (06) 6244-0152

東京支店
〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-2-1 東京海上日動ビル新館5階
Tel: (03) 3213-8294 Fax: (03) 3213-8399
メールでのお問い合わせ: pharm@haradacorp.co.jp

DM資料請求カードNo.195

PHARM TECH JAPAN ● Vol.28 No.12(2012) | 117(2501)

特集 (医薬品開発の国際化と品質評価)

クオリティバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望

Perspectives on Quality by Design, a Trend in Quality Assurance of Drugs

奥田 晴宏

Haruhiro OKUDA

Abstract

Regulatory authorities and pharmaceutical industries have succeeded in creating many quality guidelines through ICH activity over last two decades. Recent guidelines (Q8-Q11 guidelines) are aiming to establish the system for assuring pharmaceutical quality applicable throughout its lifecycle. They intend to promote pharmaceutical development by quality by design (QbD: A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management (from ICH Q8R2)). Robust manufacturing process, continual improvement and flexible regulatory approaches are expected to realize by implementing these guidelines. It is recommended that Japan improve domestic change management and GMP inspection systems to encourage introduction of QbD approaches.

抄 録

医薬品産業界と規制当局はICHの活動を通じて20年間に多くの品質ガイドラインの作成に成功した。最近のガイドラインは医薬品のライフサイクルにわたって品質保証システムに焦点を当てており、QbD(最新の科学の導入と品質リスクマネジメントに基づく工程と品質の理解を重視する体系的な取り組み)アプローチを推奨するものである。その結果として、頑健な工程の確立、継続的工程の改善、規制の弾力的な運用(flexible regulatory approaches)が期待されている。これらの取り組みを確実なものとするために、我が国も変更管理システムの整備やGMPに関する国内体制の整備が望まれる。

Key words: quality by design, ICH, quality risk management, flexible regulatory approaches

はじめに

少し基礎的な部分から議論を開始したい。医薬品の品質は、有効性及び安全性の基礎であるとしばしば唱えられる。この意味を考えてみたい。

医薬品は工業製品としては特殊な性格を有する。ヒトの生命に直結すること、製品の特性を消費者が直感的に理解することが困難なこと、一方で、出荷時に有効性及び安全性の検査が実施されないことなどが、特徴といえよう。また、先端的工業製品としては特異的に長い製品寿命を有すること、公定価格であることも医薬品の特徴として

指摘できる。

有効性や安全性は、医薬品の物質特性（即ち品質）を評価して、保証するということが医薬品の管理の原則である。誤解されがちであるが、有効性そのものが品質ではない。両者の関係は、例えば時速300キロで走行可能な高性能のスポーツカーであったとしても、すぐに故障するような車では、高品質であるとはいわないことと似ている。ICH Q6A ガイドラインでは品質を「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある。」と定義している。意図した用途（即ち期待される有効性や安全性）を満足させる度合いが高いほど高い品質の医薬品となる。

医薬品の品質は chemistry, manufacturing, control の観点から評価される（製薬企業では医薬品の製造・開発を実施する部門はこの頭文字をとって CMC 部門と呼ばれる）。本総説では医薬品品質保証に関する状況を ICH の動向を中心に概括し、とくに最近注目をあつめているクオリティバイデザイン（QbD）による品質保証に関して解説し、今後の品質保証の問題点に関して考察を加えたい。

なお、ここで論じている新たな品質保証の考え方は基本的には化学合成医薬品にもバイオテクノロジー応用医薬品にも適用可能である（むしろ、バイオテクノロジー応用医薬品に関しては、その製品の複雑さのため、最終製品の規格のみでは品質は保証できないため、QbD の方法論が実質的に先行して採用されてきたとも言い得る。）原薬の開発と製造に関して、QbD を推奨している Q11 ガイドラインでは両医薬品を対象としている。

医薬品品質保証と ICH

各地域の規制当局による新薬承認審査の基準を国際的に調和することによって、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、よりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることを目的に、ICH

(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)) が設立されている。ICH は、日本・米国・EU それぞれの医薬品規制当局と産業界代表の 6 パーティから構成（他にオブザーバーを含む）され、1990年に第 1 回の会議を開催して以来、有効性、安全性、品質分野で大きな成功をおさめ、多数のガイドラインを作成した。

品質分野では、表 1 に示すようなガイドラインを作成している¹⁾。安定性ガイドラインを皮切りに、承認申請に用いる技術的なガイドラインを作成し、一段落したところで承認申請資料の共通化を目指した Common Technical Document (CTD) M4 に取り組み、2002年に CTD 品質 (CTD-Q) ガイドラインが完成した。CTD-Q ガイドラインは申請資料の項目と配列を規定したガイドラインであり、提出すべき情報の程度には言及していないとされるガイドラインであったが、それまでは日本で特に提出が必要とされていなかった製造方法に関する事項も含んでいたため、我が国の承認申請に大きなインパクトを与える結果となった。

CTD-Q ガイドラインの作成を終え、2003年にブラッセルで今後の ICH 品質ガイドライン作成の方向性が議論され、「科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）全般に適用可能な調和された品質システム」が決議され、この決議に沿って以降のガイドラインを作成することになった。この決議は、最新の製造工学や製剤科学と品質リスクマネジメントを統合的に組み合わせて、医薬品の開発段階から市販後に至る全期間に適用することのできる医薬品の品質保証システムの構築を目指すものである。

この決議の背景には、当時の FDA の製薬産業に関する危機感があった。当時 FDA は、製薬業界が先端的品質管理システムの採用に積極的でないことに懸念を示し、「Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A Risk-based approach」

表1 ICH Quality-related Guidelines

Stability:	Q1 A-Q1 F
Analytical Validation:	Q2
Impurities:	Q3 A-Q3 C
Pharmacopoeias:	Q4-Q4 B
Biotechnological Products:	Q5 A-Q5 E
Specifications:	Q6 A-Q6 B
Good Manufacturing Practice:	Q7
Pharmaceutical Development:	Q8
Quality Risk Management:	Q9
Pharmaceutical Quality System:	Q10
Development and Manufacture of Drug Substances:	Q11

を品質管理に関する新たなイニシアティブとして打ち出した。このイニシアティブでは、製薬産業が先端技術を導入することを促進すること、品質システム概念を導入し、現代的な医薬品品質保証システムを採用することを奨励しており、ICHも同様のポリシーを採用した。

Q8以降のガイドラインは技術的ガイドラインというより、開発あるいは管理システムそのものを対象としたガイドラインであり、それ以前のガイドラインとは性格を異にすることとなった。

最近の医薬品品質保証の方策

2004-2011年の間、Q8-Q11の4本のガイドラインが作成されるとともに、これらのガイドラインに採用された新たな概念を円滑に実施に移すことを目標にICH品質に関するガイドライン実施作業部会(Q-IWG)が組織され、Q&Aの作成、留意事項の作成、教育研修資料の作成と研修会の開催などの活動を実施した。最近のこれらの活動の主要な成果を概括する。

クオリティバイデザイン (QbD)

ICHが推奨する新しい医薬品の品質保証システムは、クオリティバイデザイン(QbD)という概念で要約される。

QbDとは、ICHQ8R2では「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」として開発手法の一つとして位置付けられている。その目的は、ライフサイクルにわたり実施可能な製造方法と品質管理戦略を確立し、適正な品質の医薬品を恒常的に医療現場に供給することである。QbDの方法論のみならず、経験的な方法論で医薬品開発を実施した場合においても、「適正な品質の医薬品を恒常的に医療現場に供給すること」が最終的な到達地点であることには変わりはない。ただ、QbDアプローチにおいては、開発時に品質リスクマネジメントを活用し、高リスクのプロセスを特定し、そのプロセスに研究資源を投入し、リスクを低下させるとともに、リスクに基づいた品質管理戦略を確立する点で従来の経験的な品質管理戦略とは異なる。

一方で、ICHガイドラインではQbDを唯一の方法として位置付けているのではなく、経験的な開発手法も認めている。また実際の開発手法は両者の中間にあることを指摘している。Q8では製剤開発時に実施すべき事項として全部で7項目が指摘されているが(下記)、そのうち5項目は両者に共通している。⑥および⑦がQbDアプローチの事項である。

- ①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)の定義
- ②当該製剤の見込まれる重要品質特性(CQA)の特定
- ③原薬、添加剤などの重要品質特性の決定と、添加剤の種類と量の選択
- ④適切な製造工程の選択
- ⑤管理戦略の決定
- ⑥製剤処方や製造工程の体系的な評価、理解、改良
 - ・既に得られた知識、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
 - ・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の明確化

⑦製品及び工程をより深く理解し、品質リスクマネジメントと組み合わせ、適切な管理戦略を構築（デザインスペース（品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用のこと。このデザインスペース内で運用することは変更とはみなさないことから、規制の弾力的な運用にとって有効な手段となる）及び／又はリアルタイムリリース試験（RTRT）等の提案を含む）

プロセス解析工学（PAT）、デザインスペースやRTRTはQbDの要素の一つであるが、必須のものではない。QbDとはQTPP（临床上の必要性を満たすように設定される、例えば含量や溶出性など）の定義から管理戦略に至る品質リスクマネジメントと科学的な研究開発を組み合わせた一連の体系的なプロセスそのものである。

承認審査のプロセスで用いる 共通の概念の提供

実際の承認審査で、各申請者が独自に用語を創出し、論理を構築すると、しばしば、規制当局は、その概念を理解するために時間を要し、あるいは異なる解釈をして、議論が誤った方向に導かれることがある。申請者及び規制当局が共通の概念で、統一された用語を用いて議論することが極めて重要である。Q8-Q11では多くの用語を定義した。重要品質特性（CQA）（Q8）、重要工程パラメータ（CPP）（Q8）、RTRT（Q8）、デザインスペース（Q8）、QTPP（Q8）、品質管理戦略（Q10）、品質リスクマネジメント（Q9）、医薬品品質システム（Q10）などである。

しばしばCQAやCPPにおける「critical」をいか定義するかが問題になる。クリティカリティーの概念に関しては、Q8あるいはQ11の作成時に議論されたが、エキスパート間で共通した概念を構築するには至らず、最終的にはCQAおよびCPPをQ8では下記のように定義した。

・重要品質特性（CQA）：要求される製品品質を

保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。

・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。

これらの用語を議論するとき問題となったことは、「開発が進行し、当該パラメータや特性をよく管理できるようになったならば、クリティカリティは減少した」と見做すことが出来るか否かであった。

Q-IWGは、クリティカリティをリスクとの関係から論じ、この問題に一応の回答を与えた。

“POINTS TO CONSIDER ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation”において、リスク分析は「危害が生じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセスである。一部のリスクマネジメント手法においては、危害を検出する能力（検出性）もリスク推定の因子に含まれる」という、Q9のリスク分析の原則を再確認し、リスクには「危害の重大性、発生の確率及び検出性が含まれ、したがってリスクマネジメントの結果としてリスクの程度が変わることがある」ことを認識した上で、品質特性と工程パラメータのクリティカリティは異なる性格を持つと結論した。即ち

- ・品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。
- ・工程パラメータのクリティカリティは重要品質特性に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率及び検出性に基づくものである。それゆえ、リスクマネジメントの結果によって変わる可能性がある。
- ・品質特性に関しては、適切に開発された管理戦略によりリスクは軽減されるが、特性のクリティカリティが変わることはない。

品質特性に関しては、その特性が保てなくなった場合の危害の重大性が問題になる。もし、適切な管理戦略を採用することによりその特性をよく管理でき、リスクが低減したとしても、ライフサイクルの間に変更管理が実施される、あるいは技術導出等があり、管理戦略が変更された場合に、リスクが増大する危険性がある。そのような場合にいったん開発データに基づいてその特性がCQAでないと判断すると、ライフサイクルマネジメントの間に、重大な危害を与えうる品質特性の変動を見逃す危険性があり、それゆえに品質特性のクリティカリティはリスクマネジメントの結果によらないとしたのである。

科学的な研究開発の推奨

単に試験をして、データを集積するだけでなく、そのデータの科学的な理解が重要であることが強調されている。科学的にデータを解析する方法論として、実験計画法を利用した解析や理論的な考察に基づき Model を構築する重要性が指摘された。このような方法論を採用することによりデザインスペースや RTRT の設定が可能になる。

デザインスペースを設定するときにはしばしば問題になることが実験スケールであるが、商業スケールでデザインスペースの設定のデータを収集することは現実的でない場合が多い。Q8やQ11ガイドラインではスケールファクターに関する説明が合理的になされれば、スモールスケールでのデータから商業スケールにおけるデザインスペースの設定が可能であることが指摘されている。

QbD の我が国における実施状況と課題

我が国における QbD アプローチに基づき開発された医薬品の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への申請状況に関しては、松田及び森末が、2012年4月に医薬品評価フォーラムで公開している²⁾。その報告によれば、2008年の QbD 品目の承認数は3件であったものが、2011年には11件に増加しており、現在審査中の QbD 品目数は国内企業3、

外資系企業5であり、外資系企業の取り組みが積極的である。承認された医薬品としてチャンピックス錠 (ファイザー)、タイケルブ錠 (グラクソスミスクライン)、リクシアナ錠 (第一三共)、フェブリク錠 (帝人ファーマ)、ネキシウムカプセル (アストラゼネカ) などが公表され、外資系だけでなく国内系の製薬会社においても QbD に取り組んでいることが報告されている。その報告の中で松田は、リスクアセスメントおよび実験計画法を用いてデザインスペースを開発しているにもかかわらず、承認申請書では工程パラメーターを幅記載するケースが増加しており、QbD 申請の場合の承認書記載方法にはさらに検討が必要であることを指摘している。

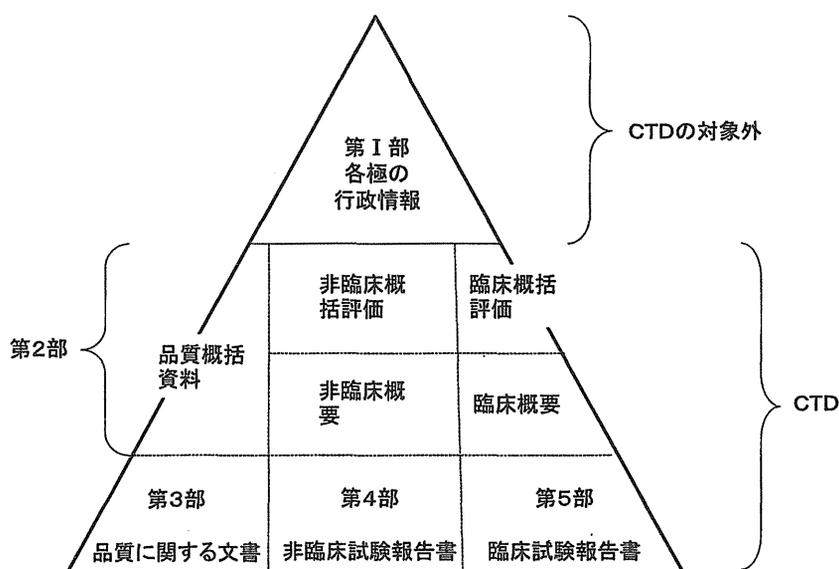
外資系企業が QbD に積極的であることは、開発段階から世界市場への医薬品の供給を前提にするケースが多いためかもしれない。QbD アプローチは資金、人員を要するので、ライフサイクルの間にメリットがあることが必要である。QbD アプローチにより原材料の特性変動に影響されない頑健な製造プロセスが確立すれば、原材料の安定確保や製品の恒常的な品質確保に資する。RTRT を採用した場合、出荷試験にかかるリソース及び製造期間の短縮といったメリットが生じる。またデザインスペースが確立すれば、技術移転も容易になるとともに、承認後の変更管理に弾力性が生まれる。こういったメリットは国際展開を前提としている医薬品により生じやすい。

Q8 ガイドラインは、製品と工程の理解の程度 (即ち QbD の取り組みの度合い) が規制の弾力性の程度に関連することを指摘している。一方で、医薬品ライフサイクルを通じて最新の科学技術を導入し、継続的改善を実施していくためには、各極の承認後変更管理の規制に大きな齟齬がないことが望ましい。齟齬が存在すると、すべての極で変更が認められるまで、従来のプロセスを維持する必要が生じ、新技術導入を躊躇させる原因になるからである。

表2に日本・米国・EUにおける変更管理の概

表2 日本・米国・EUにおける変更管理の概要

変更リスク	日本 ³⁾	米国 ⁴⁾	EU ⁵⁾
大	一部変更承認申請	Major Change (Prior approval supplement)	Type II variation Application for approval of variation
中	軽微変更届出 出荷後30日内の 軽微変更届	Moderate change (Supplement-changes being effected) 1) Supplement-changes being effected (CBE) in 30 days	Type IB variation waiting period of 30 days before implementing the change
		2) Supplement-changes being effected (CBE)	Type IAIN variation notified immediately
小～なし		Minor Changes (Annual report)	Type IA variation submitted by the marketing authorisation holder (MAH) within 12 months after implementation



要を示す。3極のシステムを比較するときには注意すべきことは、日本と欧米では変更管理の対象が異なることである。欧米ではCTD様式で申請された品質関連文書CTD第3部記載事項が規制要件になるのに対して、我が国では、第3部から抽出された承認申請書記載事項が規制対象となる(図1)。3極とも、予めデータを提出し、規制当局の承認を待って変更するプロセスと変更の前後(日本は出荷後30日、欧米は変更前30日、あるいは変更時)に届け出ることで変更を可とするプロ

セスが存在する。加えて欧米ではリスクの少ない変更をまとめて報告するプロセスが存在する(欧州では2010年に変更管理の規制が変更になり、従来のType 1Aの変更の一部は12か月以内に報告することとなった)。

そもそも初回申請における承認対象事項や変更管理事項のリスクの判断も各極の判断に最終的にはかかわってくるので、各極の変更を単純に論じることが難しい。また、米国ではcomparability protocolが存在し、承認時に変更時の評価プロト

コルに関して規制当局と申請者が合意した場合には変更管理の区分を通常1ランク下げる運用がなされていることも考慮する必要がある（EUにおいても同様のシステムの整備が図られつつある）。

変更内容をまとめて規制当局に報告する制度を望む声は我が国の産業界でも強い。医薬品分野での調和されたGMP基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発等を目指す、規制当局間の非公式な枠組みである医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム（PIC/S）に我が国も加入をめざし、そこでは年次照査の体制が整備されようとしている。こういった背景も含め、年次報告制度の導入を図る時期に来ていると思われる。

QbD開発品目に関するGMP調査に関しても新しい配慮が必要になると考える。筆者らは厚生労働科学研究班で原薬QbD開発に関して研究を実施し、GMP調査に関してより科学的なまた日本横断的な取組みが必要になるとの考察を行った⁷⁾。QbDの方法論により開発された医薬品の製造管理・品質管理の在り方は、従来とは異なり、より科学的かつリスクベースなGMP調査が求められることとなる。初回の定期調査を受けたのちは、調査権者はPMDAから都道府県となるが、指導内容がQbD開発による医薬品に適切に対応し、全国的にも齟齬が生じない体制を構築する必要がある。GMPに関して調整機関（GMP調査当局会議等）を設け、GMP上の疑義解釈も調整機関が受け付け、円滑にGMP調査を推進していく必要がある。

おわりに

産業界と規制当局が協力して、恒常的に適切な医薬品を供給する体制を構築することが必要である。各極で対応しなければならぬリスクや、規制の枠組みが異なり、また、規制のリソースも異なる。その中で、医薬品品質の規制を調和するた

めの方策を講じる必要がある。QbDは医薬品品質保証の目標の一つであると同時に、医薬品規制を調和させるための手段であるともいえる。少なくとも科学と品質リスクマネジメントという普遍性のある方法で医薬品を開発し、承認申請することにより、各極の判断の差あるいは規制当局と申請者の判断の差もより少なくなることを期待している。

文 献

- 1) ICH品質ガイドライン（翻訳および原文）はPMDAのHPで公開されている（http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html）。
- 2) 松田嘉弘，森末政利：QbDを用いた新薬申請の審査とGMP適合性調査－現状及び課題：第9回医薬品評価フォーラム（2012年 東京）（<http://www.nihs.go.jp/doc/rs/hyouka/2012/7.pdf>）。
- 3) 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について（平成17年2月10日薬食審査発第0210001号）。
- 4) Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA. April 2004. CEDER. FDA.
- 5) Communication from the Commission - Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. 2010/C 17/01. European Commission.
- 6) ICH M4 医薬品の承認申請のための国際共通化資料－コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成。
- 7) 奥田晴宏：平成23年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究・分担研究報告書・原薬の開発・製造情報に関する研究－Quality by Designの方法論による原薬研究開発－（2012年）。

PATによる医薬品品質管理の課題と展望

Perspective on PAT in Pharmaceutical Quality Control

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

小出達夫, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏

TATSUO KOIDE, NORIKO KATORI, YUKIO HIYAMA, HARUHIRO OKUDA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

PAT (Process Analytical Technology) は、「最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品・中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム」(ICH Q8 (R2) ガイドラインより)である。PATは2002年のFDAの「Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century: A Risk-Based Approach」に取り上げられたところから、日本でも注目されるようになった。現在ではQbD (Quality by Design) アプローチを行うための重要なツールの1つとして製剤開発、製造工程管理に活用されるようになったが、これまでに実際にPATを医薬品品質管理に採り入れていく過程においてさまざまな問題点が浮かび上がってきた。そこで本稿ではPATによる医薬品品質管理における課題および展望について記述する。

1. 医薬品品質保証の パラダイムシフトとPATの必要性

医薬品の品質保証は、遠い昔は出荷時の品質試験のみによるものであった。そのため製品の品質のばらつきが大きい場合には数少ないサンプル数、例えばN=3の品質試験では不良品が試験をすり抜け出荷されてしまう確率が非常に高くなってしまったため、品質保証のレベルが非常に低いと言わざるを得なかった。1970年代からは徐々にGMPやバリデーションの考え方が医薬品製造管

理に導入され、製造工程を管理することにより品質のばらつきが抑えられることとなり、出荷試験のみの場合と比べて品質保証のレベルは向上していくこととなった。そして21世紀に入ると、製剤開発にQbDアプローチを採用することで製剤設計の段階でばらつきの少ない一定の品質を持つ製品を作ることができるように設計することかICH Q8ガイドライン等において推奨されたため、今後、品質保証のレベルがさらに向上していくと考えられる。実際に最近では多くの企業が品質保証の向上を目指して製剤開発にQbDアプローチを採り入れるようになってきている。

このようにこれからの医薬品の品質保証は、品質試験、製造管理、そして製剤設計の3つの要素から構成されるようになると考えられ、そのため製剤開発におけるQbDアプローチの必要性およびその関連する研究はますます重要度が高まると考えられる。QbDはQSガイドラインにおいて「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」と定義されており、このような体系的な開発をするためには効率的なプロセス理解および工程管理が行えるPATのような技術が必要となる。さらにはPATにより工程内で品質管理が可能になれば最終の品質試験は不要になるのでは、という考えからRTTRT (Real Time Release Testing:リアルタイムリリース試験)という新たな品質管理の手法が出てきたことなど、医薬品の品質管理手法は大きな変革期を迎えており、現在、PATの重要性が非常に高まっている。

2. PATの医薬品品質管理への 応用と問題点

PATの医薬品品質管理への応用としては、PATを単なる工程のモニタリングや工程内試験のみに用いる場合（最終の品質試験を出荷試験とする）と、PATを出荷試験のデータとして用いるRTRTに用いる場合の2通りに分けられ、それぞれ品質管理における現状が異なっている。RTRTはICH Q8 (R2)において「工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終試験の品質を評価し、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最適な組み合わせが含まれる」と定義されており、最終の品質試験を行わないのはスキップテストと同じであるが、スキップテストのようにまったく試験を行わずに出荷するのではなく、工程内でCQA (Critical Quality Attribute: 重要品質特性) 等を測定、評価した結果をもって出荷試験としている。そのためPATを用いたRTRTを行う場合は、PATを単なる工程内試験のみに用いる場合とは異なり、工程内試験法およびその管理値を最終品質試験方法およびその規格値と同等に取り扱う必要性が生じた。また、RTRTを採用しても安定性試験や代替試験法として最終品質試験を設定しておく必要があると考えられるので、最終品質試験による管理とRTRTによる管理を共存させる必要性が出てきた。これらのことからPATをRTRTに用いる場合の、最終品質試験による管理とRTRTによる管理との整合性について新たな規制上のルールを作り上げることが現在、課題となっている。

その一例として、これまでにほとんど最終品質試験に用いられていなかったNIR（近赤外分光法）を用いたPATによるRTRTにおける試験法のルールづくりがあげられる。特にNIRを定量試験として採用する場合、多変量解析という特殊な手法を使うことが多くなるため、検量線を作成する（キャリブレーション）手法および検証する（バリデーション）手法、構築したシステムが試験前に正しく動いていることを確認する方法（システムの性能）について、これまでのHPLCなどの定量に用いられてきた設定方法とは異なる方法が要求される。さらにNIRは測定データが温度、湿度等の環境や粒子径や密度などの物性等多くの要因に左右され、その上開発時にこれらの要因がすべて検量線に反映されているとは限らな

いため、開発時に組み込まれなかった何らかの要因により検量線にずれが生じていないか継続的に確認するための定期的な点検（定期再バリデーション）を行う際のルールを必要とする（ただし試験方法により一部不要の場合もある）。しかしNIRという手法自体が複雑で多くの場合個々の状況に応じた柔軟な対応が必要となるため、その妥当性を一律に判断してルールを決めておくことは非常に難しい。

また、NIRのようなPATを用いたRTRTは含量均一試験などに適用が想定されるが、一般的に用いられるHPLCなどによる定量による局方試験とNIRによるRTRTでは分析法自体が異なるため、これまでの局方試験と同じ判定基準をRTRTにそのまま用いることができない。そのため、PATを用いたRTRTの規格値の妥当性および局方試験法との整合性を考慮する必要が生じている。例えば、局方の含量均一試験ではサンプルサイズが10～30錠で1回の試験が行われるが、NIRなどのPATを用いる場合では何百～何千錠で試験を行うことになり、サンプル数が異なるため局方と同じ基準を使うことは難しい。PATを用いたRTRTの場合にはサンプルサイズが限られている薬局方の試験規格をそのまま準用することを考えるよりも、母集団の特性に応じた試験規格を、薬局方の許容品質を保持しながら規定することが望ましいと考えられる。この含量均一試験の問題については欧米ではLarge N法およびその改法¹⁾が対応策として提案されている。

以上の課題を例にあげてきたが、これらの運用上の問題の解決については、ICHのIWG (Implementation Working Group: Q8, 9, 10) についての実施に関する作業部会)のQ&AやPoints to Consider、また日本においてはサクラ錠Mockおよびその報告書²⁾に方針が示されている。また厚生労働科学研究においてもさらなる議論が続いており、近くその内容が公開される予定である。これらの情報については国立医薬品食品衛生研究所薬品部のウェブサイト (<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>) や本誌等で順次、提供される予定である。

3. PATの発展についての展望

前項で示したようにPATは課題も多いが、品質管理に使う上では非常に有用な手法であるため、原薬合成、造粒、乾燥、打錠等、さまざまな工程において、NIRやラマンなど多くの分析法により行われており、その応用

はさらに発展すると考えられる。そこで、今取り組まれているPATの応用についての展望をこの項で記述したい。

(1) SustainabilityにおけるPATの活用

有機溶媒使用量の削減を念頭に置いたIn-line GC-MSによる原薬製造工程中の有機溶媒量のコントロールや、有機溶媒を用いるHPLCのような最終試験から溶媒を用いないNIRなどの分光光学系試験もしくはRTRTへの転換など、PATの活用およびRTRTの採用が検討されている⁷⁾。このような環境、エネルギー問題など、いわゆるグリーンイノベーションの観点からもPATは有望視されている。

(2) Continuous Manufacturing Processへの適用

欧米では近年Continuous Manufacturing Process(連続工程)の導入により、製造工程を一体化することが検討されている。そのメリットとして場所、時間、原料等の資源の節約ができ、また開発時のスケールアップ問題の解消にも繋がるため、製剤開発が明確かつ迅速に行われるようになるということがあげられる。しかし連続工程においては試験におけるサンプリングを製造ロット、バッチ単位から時間単位などに変えるなどの対応が必要となる。そのため連続測定が可能なPATやそれを用いたRTRTとContinuous Manufacturing Processとの組合せによる品質管理は非常に相性の良い手法である。米国FDAもこのような革新技術の導入への取り組みに対してシンポジウム等⁸⁾で支持を表明しており、そのため今後、PATが活躍する場はますます増えると考えられる。

(3) 新しいPAT技術としてのラマン分光法

NIRはPATとして最も実用化が進んでいる分析技術であるが、温度、湿度などの外部環境や粒子径など原料の物性に測定結果が影響される。NIRによる測定が不可能な化合物もあり、また多変量解析を用いることから解析を理解することが難しい。さらには検量線のメンテナンス等に手間がかかるため問題点が多い。そのため研究レベルではあるが前方散乱型(透過型)ラマン⁹⁾のような新しいPAT技術の開発、導入の検討が積極的に行われている。ラマン分光法はこれまで後方散乱型(反射型)が主であったが、前方散乱型ラマン分光法を導入することができれば錠剤等が精度良く解析、定量できるようになり、また検量線のメンテナンスが不要になる等、NIRよ

り解析が簡素化できるため次世代のPATの実用化技術として有望視されている。

(4) 製剤のイメージング技術の利用

NIRやラマン等を用いた製剤のイメージング技術は製剤中の物理的もしくは化学的情報を視覚化するため、製造中に何がどのように起きたのかを把握することができ、PATのみを用いた場合と比べて製剤および製造工程の理解が高まりやすい。その活用の一例を図1に示す。A、Bの2種類の製剤があり、NIRイメージングのデータから製剤Aは錠剤中の主薬が均一のため、NIRを用いたPAT、RTRTで定量を行う場合、透過でも反射でも測定できる。一方、製剤Bでは表面と内部の主薬量が異なり、不均一なために透過測定しかできない。また主薬分布が不均一なため測定の際ばらつきが大きくなる原因となることも考えられる。このようにイメージング技術を併用することにより製剤に対する理解が高まり、適切なPATの導入に繋がる。またイメージング技術は単独でも混合均一性評価などのPATとして活用できる¹⁰⁾ので、今後応用がさらに発展すると考えられる技術である。

筆者の研究グループは、高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法をテーマに、PATに用いられる先進分析技術および顕微分光イメージング技術の評価研究や、これらの技術の製剤開発およ

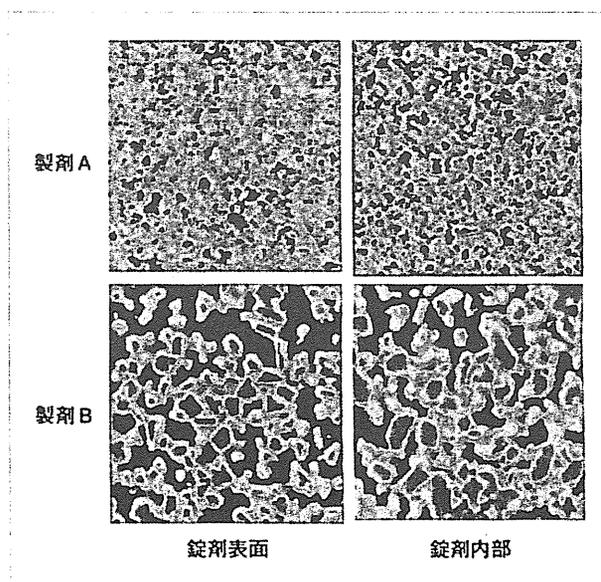


図1 NIRイメージング技術の応用例

製剤Aでは表面および内部の主薬量(イメージ中の赤い部分)はほぼ同一(50%)であるが、製剤Bでは主薬量は表面では約10%、内部では60%と大きな差があり、錠剤内部に主薬が偏在して不均一になっていると考えられる。