

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業/医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の
新たな手法の評価法に関する研究
(英語) Regulatory science on novel technics for manufacturing and controlling qualified
pharmaceuticals and their lifecycle management

研究開発実施期間: 平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 柴田 寛子
(英語) Hiroko Shibata

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・第二室長
(英語) Section Chief, Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health
Sciences

II 研究開発の概要

本研究では、医薬品の効率的な品質確保の実現にむけて取り組むべき以下の優先課題(1)～(3)について、ICHQ
ガイドラインの国内実装に向けた課題の抽出、及び、我が国の実情に即しつつ国際的に整合性のある評価・管理
手法の提案等を目的に研究を実施した。本研究の成果は、評価ガイドラインやリフレクションペーパーの作成の
ための基盤的資料となるほか、薬事申請に用いる文書等のモックアップ(実物大模型)は、ICHで検討された事
項を可視化することにより、産業界および規制側における問題点の共有化に有効であり、活用されることが期待
される。

(1) 医薬品ライフサイクルマネジメントの合理化

化成品分科会とバイオ医薬品分科会を構成し、主にICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメントの円
滑な国内実装に向けた課題を検討した。各分科会における研究開発の概要を以下に記載する。

化成品分科会

化学合成医薬品のライフサイクルマネジメントの効率化への貢献を目的として、(1)原薬及び製剤の主要
な規格及び試験方法項目について、残留溶媒、製剤試験(製剤均一性、溶出性、定量法)、ICP 発光分光分

析法、ICP 質量分析法、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法、紫外可視吸光度測定法、定性試験）を例とした承認申請書における規格及び試験方法欄の合理化記載案を作成した。(2) 承認申請書における製造方法の記載について、Minimum Approach と Enhanced Approach のハイブリッドでの開発においても幅記載ができることを示す方向とし、デザインスペースとの違いも明確にしつつ幅記載に着目した記載例を提案することとした。また、承認後変更管理実施計画書 (PACMP) についてニーズを踏まえた事例について検討を行い、この結果を用いてのモックアップを作成することとした。(3) 改正薬機法施行に伴う施行規則の改訂に対応するため、化学薬品の規格及び試験方法への軽微変更届出のための考え方を整理し、エストリオール錠の定量法を例として、日本薬局方記載要領に準じた記載スタイル、合理化記載スタイルにおける軽微変更届出事項とすることが可能な項目の抽出と記載例の作成を行った。

バイオ分科会

バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントの効率化への貢献を目的として、(1) 承認申請書における規格及び試験方法欄の記載合理化、(2) Q12 のキーコンセプトである Established Conditions (ECs) の実装に向けた課題抽出、(3)承認後変更管理実施計画書 (PACMP) の事例作成、(4) 規格及び試験方法への軽微変更届出事項の導入、に関する検討を行った。

(1) 医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取り扱い等について（平成 30 年 3 月 9 日 審査管理課、監視指導麻薬対策課通知）で示された製造販売承認申請書における規格及び試験方法欄の記載の合理化について、バイオ医薬品での利用可能性を検討するため、オリゴ糖プロファイルと細胞応答性試験を例に事例を作成した。（バイオ医薬品の規格及び試験方法欄の記載の合理化について 令和元年 9 月 12 日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡）

(2) ICH Q12 専門家作業部会でのガイドライン作成と並行して、バイオ医薬品の製造方法等における ECs に関する具体例を検討し、実装における課題を抽出した。また、Q12 実装の基盤となる、より進んだアプローチを用いて開発・製造される抗体医薬品に関する製造販売承認申請書の記載例の作成を行った。

(3) 既に PACMP が運用されている欧米において規制当局に提出された計画書の具体例を収集し、これを参考に、スケールアップを伴うバイオ医薬品の製造所追加を事例として、日本での運用の参考となる記載例を作成した。

(4) 改正薬機法施行に伴う施行規則の改訂に対応するため、バイオ医薬品の規格及び試験方法における軽微変更届出対象事項に関して検討し、オリゴ糖プロファイルを例に軽微変更届出対象となり得る事項の抽出と記載例の作成を行った。

(2) 医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法

連続生産における管理できた状態 (State of Control) を保証するツールの検討を行った結果、Residence Time Distribution (RTD) モデルおよび多変量統計的プロセス管理 (MSPC) が有益であることを特定した。これらツールの具体的な活用方法について検討を進めていく中で、連続生産における管理戦略の構築には、ICH Q8 で示されている Quality by Design (QbD) の概念に基づく考え方が有益であること、連続生産では連続的に物質が製造機器内及び製造機器間を移動していくことから、その動的特性を把握するためのモデルの活用が重要になることを、経口固形製剤での連続生産の例を基に、そのスキームを整理し示した。RTD モデルの活用については、連続直打プロセスをモデルケースとし、RTD モデルの説明と作成方法、RTD モデルを利用したプロセス管理の具体例を提示した。MSPC の活用については、MSPC の説明とモデル構築方法、また構築したモデルを実際に用いた検証実験もを行い、錠剤の連続湿式造粒工程における MSPC 適用の具体例を提示した。その結果、QbD アプローチで構築される管理戦略に MSPC を付加することで、

プロセスパラメータや物質特性を網羅的に管理し、生産におけるより堅牢な製造/品質管理が実現できる可能性も示すことができた。これら連続生産における管理できた状態 (State of Control) を保証するツールの具体的な適用例を提示できたことにより、連続生産普及の一助になることを期待する。

(3) AQbD による分析法のライフサイクルマネジメント

Analytical QbD(AQbD)を活用した分析法の開発と製品ライフサイクルを通じた運用を促進するため、指針となる文書やモックアップを提案することを目的として、主に考え方・手順などのまとめと CTD モックアップの作成について検討を行った。

AQbD の要素のうち、特に重要な要素である Analytical Target Profile, Critical Method Attributes, Method Performance Criteria, Method Operable Design Region (MODR) , および Analytical Control Strategy について研究班内での共通認識を文書としてまとめた。分析法のデザインスペースである MODR については、構築方法や分析法バリデーションなど規制上の要件、スペース内で操作パラメータを変更する場合の適格性評価など運用方法について具体例を使って議論し、考え方を整理した (シンポジウム等で発表)。整理した AQbD の考え方等と、ICH Q2(R2)/Q14 で議論されている内容を踏まえて、AQbD を使って分析法を開発した、分析法のデザインスペースである MODR を構築した場合の CTD へ記載すべき要素について議論した。HPLC を使った製剤の定量試験について CTD モック案を作成し、この CTD モック案に基づいて、HPLC から UHPLC へ変更する場合の PACMP の記載例を作成した。

The results of this research will serve as basic materials for creating guidelines and reflection papers, and the mockups (full-scale models) for regulatory submission will be useful to visualize and share the items to be submitted between reviewers and applicants. These outcomes are expected to be leveraged for real process or analytical procedure development and regulatory process in the future.

(1) Rationalization of pharmaceutical product lifecycle management

Sub-team for chemical pharmaceuticals

For the purpose of contributing to the efficient life cycle management of synthetic chemical pharmaceuticals, following issues were examined through the discussion. (1) Regarding the rational description of specifications in a drug approval application, the mock-up documents using the specifications of Residual Solvent, Content Uniformity, Dissolution, Assay, Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy (ICP-AES), Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) and Identification Tests (Infrared Spectrophotometry, Ultraviolet-Visible Spectrophotometry, Qualitative tests) were prepared. (2) Regarding the description of the manufacturing method in the approval application, it was decided "range description of values of the manufacturing conditions can be allowed even in the development of the hybrid of Minimum Approach and Enhanced Approach should be proposed". Moreover, it was decided that examples which are focusing on the range description of the manufacturing values and are clarifying the difference from the design space is proposed. It was decided to prepare that the Post Approval Change Management Protocol (PACMP) mock-up based on its necessity. (3) As exemplification of minor change notifications in specifications, items those can be minor change notifications in the specifications were selected using the assay of Estriol Tablets.

Sub-team for biopharmaceuticals

For the purpose of contributing to the efficient life cycle management of biopharmaceuticals, following issues were examined through the discussion. (1) Rational description of specifications in approval dossier: Mock-up document was prepared by using oligosaccharide profile test and cell-based assay as examples. (2) Implementation of ECs: Items those can be considered as ECs in biopharmaceutical manufacturing process were examined and issues in implementation of ECs were extracted. (3) Preparation of mock-up document of PACMP: PACMP documents submitted to regulatory authorities FDA and EMA were collected, and with reference to this, PACMP mock-up document was prepared. (4) Exemplification of minor change notifications in specifications: Items those can be minor change notifications in specifications were selected in the oligosaccharide profile test as an example.

(2) Product quality and process control on continuous manufacturing

As the result of examining tools that guarantee the State of Control in continuous manufacturing (CM), we have identified the benefits of the Residence Time Distribution (RTD) model and multivariate statistical process control (MSPC). While studying specific utilization methods of these tools, the idea based on Quality by Design (QbD) shown in ICH Q8 helps construct control strategies in CM. In CM, materials move continuously within and between manufacturing equipment, so it is essential to utilize a model to understand process dynamics. The scheme is organized and shown based on the example of CM with oral solid dosage forms. Regarding the utilization of the RTD model, the continuous direct

compression process is used as a model case, and the explanation and development method of the RTD model and the concrete example of process control using the RTD model are presented. Regarding the utilization of MSPC, the explanation of MSPC, the model development method, and the verification experiment using the MSPC model are also conducted. A concrete example of MSPC application in the continuous wet granulation process of tablets is presented. As a result, by adding MSPC to the control strategy constructed by the QbD approach, it is possible to comprehensively manage process parameters and material attributes and show the possibility of realizing more robust manufacturing/quality control in production. It is hoped that specific application examples of tools that guarantee the state of control in CM will help spread CM.

(3) Lifecycle management of analytical procedure by using Analytical QbD

To promote the utilization of Analytical QbD (AQbD) on lifecycle management of analytical procedure, we have tried to summarize basic concept and procedure of AQbD, and to prepare the CTD mock up, which will show how analytical development data are listed in the dossier for the submission.

Common understandings of important elements of AQbD, such as Analytical Target Profile, Critical Method Attributes, Method Performance Criteria, Method Operable Design Region (MODR), and Analytical Control Strategy, were organized and documented. Regarding the MODR, which is a design space of analytical procedure, we coordinated the thoughts on how MODR can be developed and maintained through its lifecycle including activity with changes within the range/space, and what's the regulatory requirement for validation. Based on the concept of AQbD that we had discussed and argument in ICH Q2(R2)/Q14, we prepared the CTD mock up for the case where the assay of a chemical pharmaceutical by using HPLC is developed by AQbD and the MODR is proposed. We also prepared the PACMP mock up for change from HPLC to UHPLC.