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) 先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究

(英語) Regulatory science research on lifecycle management of the pharmaceuticals manufactured, controlled and evaluated by advanced approaches.

研究開発実施期間：令和3年7月1日～令和6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) National Institute of Health Sciences (NIHS), Division of Biological Chemistry and Biologicals, Section Chief

II 研究開発の概要

連続生産や Analytical Quality by Design (AqBd)などの先進的手法は、その効率的な実用化に向けて、国内での議論だけでなく、それぞれ ICH Q13 (2023年5月国内通知発出)及び Q2(R2)/Q14 (2023年11月 Step4 到達)として国際的なガイドラインの整備が進められた。また、ICH Q12「医薬品のライフサイクルマネジメント」(2021年10月国内通知発出)では効率的な変更管理を可能にする規制ツールが提供され、その速やかな国内実装が大きく期待されてきた。規制ツールの一つである承認後変更管理実施計画書 (Post Approval Change Management Protocol : PACMP) は、既に2019年11月の薬機法改正において法制化され、2021年の施行に向けて運用体制の整備が急がれるところである。しかし、これら先進的手法及び規制ツールについて、産業界・規制当局ともに実経験が十分でないことから、評価・管理の手法や薬事申請に用いる文書へ反映する上での留意事項などについて、共通認識が得られていない。そこで本研究では、上述した先進的な製造・品質管理及び評価手法や、ICH Q12で示された医薬品ライフサイクルマネジメントの考え方の円滑な導入を目指し、ガイドラインやリフレクションペーパー等の作成のための基盤的資料や、薬事申請時に提出するコモンテクニカルドキュメント (CTD)などのモックアップ (実物大模型)の作成を目的に研究を実施した。本研究班での作業は、アカデミアの専門家、ICHメンバーを含む各ガイドラインに精通した研究者、PMDA 審査員、企業の CMC 薬事等の担当者の協力を得

て進めた。

(1) AQBdによる分析法のライフサイクルマネジメントに関する研究

分析法の開発、バリデーション、技術移転と継続的改善の活動に対し、Q8-11で提案されているリスクマネジメントに基づくAQBdを使ったより進んだ手法について、コンセプトの共通理解を深めるため、以下の文書を作成した。

① 分析法開発CTDモックアップの作成について

分析法のAQBdである「より進んだ手法」について、ICH Q2(R2)/Q14での議論が進められていたものの、実際のAQBdの運用やCTDへの記載内容や詳細さについては、申請側と審査側の共通理解が得られていない。そこで、化成品の製剤の定量試験(HPLC)をモデルに、CTDに記載すべき内容を議論し、より進んだ手法を活用して開発した分析法のCTDモックアップを作成した。主な論点としては、目標分析プロファイルの設定とその妥当性の統計的な説明が挙げられた。作成したCTDモックアップでは化成品の定量試験をモデルにしたが、記載内容の程度やリスクアセスメントの方法は、他のモダリティの試験法への活用が期待される。

② PACMPモックアップの作成

日本においては承認後の薬事手続きにおいて、中リスクの変更カテゴリーが無いことから、変更に伴うリスクが比較的高い分析技術の変更にPACMPを活用できるものと考えられた。そこで、HPLCからUHPLCへの変更を対象としたPACMPモックアップを作成した。分析法に対してPACMPを活用する場合に役立つものと期待される。

③ 「より進んだ手法」を活用して深い理解が得られている場合の承認申請書の記載事項と変更カテゴリーの考え方

ICHQ12及びICHQ14において、「より進んだ手法」を活用して分析法を開発し、体系的な知識が得られ分析法の理解が深まっている場合、より柔軟な変更管理が可能になるという考え方を示されている。しかし、実際にどのようにECの範囲や変更カテゴリーを決定するか、申請側と審査側の共通理解は得られていない。そこで、分析法CTDモックアップの事例を基に、承認申請書への記載の範囲や一部変更承認申請対象事項/軽微変更届出対象事項の区別の考え方と、承認申請書記載例を作成した。

(2) 医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究

これまでの研究では、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い、その結果、Residence Time Distribution (RTD)モデルおよび多変量統計的プロセス管理(MSPC)の活用が有益であることを特定し、「医薬品固形製剤の連続生産におけるMSPCの活用可能性に関する研究」報告書をまとめた。今回はこれまでの研究成果を更に発展させ、実際の医薬品承認申請時に提出される資料のモックアップを作成した。具体的には、連続生産において近赤外分光等を用いたプロセス解析工学(PAT)により、連続的に品質をモニタリングすることが困難なケースを想定し、PATに代わる方策として、MSPCを用いた場合の管理戦略構築方法について研究した。その結果を、医薬品の承認申請時に提出するCTDモックアップの形でまとめることができた。本モックアップにより、MSPCを活用した管理戦略構築の推進に繋がることが期待される。

次に、これまで報告されてきた連続生産事例の多くが経口固形製剤であったことから、錠剤以外での連続生産事例の検討として、注射剤の連続生産についての研究を実施した。具体的には、注射剤で連続生産を実施していく上で留意すべき管理戦略や考慮すべき事項を整理し、その結果を、モデルケ

ースの提示と共に **Points to Consider** 文書としてまとめることができた。本研究成果物により、注射剤での連続生産事例が増えていくことが期待される。

最後に、プロセスバリデーションの代替法としての継続的工程確認の適用に関する研究を行った。一般的に連続生産では、PAT によるモニタリングが実施されるケースが多いため、製造工程の性能を継続的にモニタリングして評価する、継続的工程確認の特徴を十分に活かせると考えた。具体的には連続生産のモデルケースと共に、継続的工程確認の考え方とその活用例を文書にまとめることができた。本研究成果物により、これまでバッチ生産でも実施事例がほとんどない継続的工程確認の具体的な考え方が示され、今後実施事例が増えていくことが期待される。

(3) 医薬品ライフサイクルマネジメントの合理化に関する研究

3-1) 化成品グループ

研究班で作成した、化学医薬品の規格及び試験方法に関する合理化記載例の案（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）について、パブリックコメントにおけるコメントなどを踏まえた修正案を作成し、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出した。この合理化記載例は、“医療用医薬品の承認申請書の規格及び試験方法欄にかかる記載の合理化について”として、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、事務連絡（令和4年1月28日付）として発出された。

前身の研究班において作成したサクラミルモックを用いて、承認書の製造方法記載ならびに PACMP モックの作成作業を行った。製造方法記載については、既発出の“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（厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0210001 号 平成 17 年 2 月 10 日）の表現を基本とし、必要なパラメータの要否などについて検討を行った。PACMP のモックアップについて、サクラミル原薬モックのバーチャル事例を基に、製造方法の変更、スケールアップ及び製造所追加の複数の変更要素を組み込んだ案を作成した。また、承認申請書における製造方法の記載内容と製造所での指図書等の齟齬に関して参加企業を通じて事例を収集した。今後の承認申請書記載に関する議論に対応するため、製造の各工程についてサクラミル原薬モックの記載よりも、より詳細に、かつ、適切と判断される記載項目を抽出し、記載案として取り纏めた。バイオ医薬品を担当するグループと連携し、研究班に参加する製薬団体が行った承認書の記載内容に関するアンケート結果から、当局側と企業側とで解釈に違いを生じる可能性がある例として、「再加工・再処理」を対象にサクラミル原薬の製造方法を用いて想定される 10 の事例を作成し、再加工あるいは再処理にどちらに該当するか、また再加工を設定する場合の留意点について議論を行い、意見を取り纏めた。

3-1) バイオ医薬品グループ

バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントにおいて最新の規制ツールの活用を推進するため、(1)バイオ医薬品の製法変更に関する PACMP のモックアップ作成、(2)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の事例作成、(3)「より進んだ手法」を用いたバイオ医薬品の CTD モックアップ作成を行った。

(1) PACMP は ICH Q12 ガイドラインに記載され、国内では改正薬機法に取り入れられ、試行を経て正式に新しい仕組みとして導入されたが、日本にとっては新しいシステムであるため先例がなく、普及のハードルとなっていた。本課題では、欧米規制当局への提出事例を参照し、スケールアッ

プを伴うバイオ医薬品の製造所変更を例にモックアップを作成し、生物薬品部 HP で公表した。

(2) 薬機法改正に伴って、承認申請書の規格及び試験方法欄においても軽微変更届出対象事項の設定が可能となったが、どのような事項が対象となるかの考え方が示されていない。本課題では、バイオ医薬品の規格及び試験方法に用いられるオリゴ糖プロフィールを事例として選択し、明らかに軽微変更届出対象事項と考えられる分析法操作パラメータを抽出し、例示した。また、規格及び試験方法における軽微変更届出対象事項選択の一般的な考え方をまとめ、軽微変更届出対象事項の導入に関する通知・事務連絡のもとになる資料として、医薬品審査管理課に提出した。

(3) 抗体医薬品を例に、製造方法と規格及び試験方法について、リスクベースアプローチである「より進んだ手法」を用いた承認申請書および添付資料 (CTD) のモックアップを作成し、生物薬品部 HP で公表した。また、承認申請書記載事項とその変更管理に関して、現行の 2 月 10 日付け通知に示される事項の運用と今後の課題に関する検討を行い、議論の内容を厚生労働省医薬品審査管理課に提出した。検討内容は医薬品審査管理課が主催した「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」の議論において参照され、今後の方向性として厚労省の方針としても示された。

We conducted regulatory science research on lifecycle management of the pharmaceuticals manufactured, controlled and evaluated by advanced approaches.

1. Lifecycle management of analytical procedures by using Analytical QbD

A scientific research group consisting of members from industry and regulatory sides were organized and summarized the Common Technical Document (CTD) mock-up of the analytical procedure developed by using Analytical QbD (AQbD). An assay (content) of small molecule in tablets was used as a model. The Post Approval Change Management Protocol (PACMP) mock-up on the change from HPLC to UHPLC was also prepared to address lack of reporting category corresponding notification moderate in Japan. In addition, the basic concept for identifying ECs and reporting categories, and the examples of description of approval matters were documented for the cases where an analytical procedure has been developed using AQbD and deeper understanding on the analytical procedure has been obtained. These documents could contribute to promote a mutual understanding on utilization of AQbD concept.

2. Quality and manufacturing control methods and strategy for pharmaceutical continuous manufacturing

We have summarized the method of constructing a control strategy for continuous manufacturing (CM) using MSPC in the form of a CTD mock-up. This document, to be submitted at the time of application for approval of a pharmaceutical product, is a valuable resource. Additionally, a Points to Consider document provides a comprehensive overview of control strategies and items to be considered when implementing CM of injectable drugs. The concept of continuous process verification and its application examples, presented as research deliverables, further enrich our understanding of this field.

3. Streamlining pharmaceutical lifecycle management

3-1 Chemicals

A draft of rationalized description examples for standards and test methods for chemical drugs created by the research group (residual solvents, content uniformity, dissolution, quantitative method), ICP emission spectrometry, ICP mass spectrometry, identification testing (Infrared absorption spectroscopy, Ultraviolet-visible Spectrophotometry, qualitative testing) was issued by MHLW (dated January 28, 2020). Using the Sakuramil mock created by the predecessor research team, we described the manufacturing method for the approval letter and created the PACMP mock. In addition, we created 10 hypothetical cases using the manufacturing method of Sakuramil drug substance targeting the "reprocessing/reprocessing" and discussed whether they correspond to reprocessing or reprocessing.

3-2 Biopharmaceuticals

In order to promote the use of the latest regulatory tools in the lifecycle management of biopharmaceuticals, following three documents were prepared; (1) A mock-up of the PACMP for changes in the manufacturing process of biopharmaceuticals, (2) Examples of items subject to minor change notification in the specifications of biopharmaceuticals, and (3) A mock-up of a marketing application dossier and Common Technical Document for biopharmaceuticals based on the enhanced approach. These documents were disclosed on the NIHS website or submitted to the MHLW, and used for the bases of further discussion in MHLW.