

(様式10)

【16mk0101025j0002】

平成 29 年 5 月 30 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名 : (日本語) 医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究  
(英語) Study on quality control techniques in a new development and manufacturing change of pharmaceuticals.

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官 香取 典子  
所属 役職 氏名 : (英語) Noriko Katori, Ph.D. Senior Researcher, National Institute of Health Sciences

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究  
開発課題名 : (英語) Study on quality assurance over the life cycle of final pharmaceutical products

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官 香取 典子  
所属 役職 氏名 : (英語) Noriko Katori, Ph.D. Senior Researcher, National Institute of Health Sciences

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究班では国内の医薬品産業のグローバルな展開に必須な ICH Q カルテット(ICH Q8、9、10、11)ガイドラインの実践のため医薬品品質システムの国内実践に貢献することを目的にしている。ICH の将来的課題として国際的に認識されている課題に関連して、国内外の企業で実施されている研究開発情報を入手し、研究代表・分担者と研究協力者が協力して、技術的あるいは審査上の課題を抽出し、解決策を検討する。さらに ICH の場へその成果をフィードバックし、製剤の開発・製造・市販後を通じての品質保証の課題と解決策に関する研究を実施する。以下、具体的な分担毎に内容を示す。

### ① 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究(分担研究者:香取典子)

今年度は産官学(業界団体の研究者、医薬品総合機構の審査官・査察官、都道府県の査察官、国立医薬品食品衛生研究所の研究者)約 30 名からなる研究班を組織し、テーマ別に 1. サクラ開花錠モック、2. アナリティカル QbD、3. 管理戦略の 3 つの分科会により研究事業を行った。

1. サクラ開花錠モック分科会では今年度は、サクラ開花錠モックの承認申請書(Module 1、Application Form)を完成させ、英語版と共に国立医薬品食品衛生研究所 薬品部の web ページ上で公開した。
2. アナリティカル QbD 分科会では QbD による分析法の開発およびライフサイクルマネジメントについて、申請 CTD を想定した文書を作成し、関係団体からのコメントについて議論を行った。また、ICH Q12 のテーマの一つである Established Conditions に関する議論を EWG メンバーと行い、国際調和に貢献した。
3. 管理戦略分科会では製剤の開発から承認後までの品質リスクマネジメントと管理戦略に議論が行われ、また、PIC/S ガイドラインにおけるプロセスバリデーションの記載の問題点について議論が行われた。

### ② 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究(分担研究者:奥田晴宏)

本分担研究班は、①化学合成医薬品分科会(分担研究者:奥田晴宏)およびバイオ医薬品分科会(石井国衛研生物薬品部長)から構成される。両分科会は昨年度に引き続き ICHQ12(医薬品のライフサイクル管理)の日本メンバーと意見交換を行い、国際動向を把握しつつ、ライフサイクルに亘って品質保証をする上で薬事上のキーポイントとなる承認申請書の記載内容と記載内容の変更時の薬事的な取り扱いに関して議論を行った。

化学薬品分科会は、局方モノグラフのある医薬品の規格及び試験法を例として、変更管理の手続きを軽減可能な、合理化された簡潔な規格および試験方法を検討した。試験方法は ICHQ2 に従い評価されていることから、適切な技術移管が実施されれば、試験方法の詳細は SOP に記載し、承認書申請書には簡潔な記載ができることを確認し、記載のモック案を作成することに成功した。

バイオ医薬品分科会では、ICH Q12 の重要テーマの一つである Established Conditions (ECs)を主な検討課題として取り上げ、バイオ医薬品に特徴的な部分、すなわち、製造方法における生産培養工程及びイオン交換クロマトグラフィー工程、ならびに規格及び試験方法における cell-based assay を用いた力価試験を事例として ECs 選択の考え方を議論し、Q12 ガイドライン案本文における ECs 関連の記載や運用上の課題を抽出し、国際調和に貢献した。これらの研究成果の一部は、CMC strategy forum Japan において研究協力者より発表され、広く関係者の間で議論された。

### ③ 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究(分担研究者:松田嘉弘)

今年度は、US FDA、EMA の各規制当局との意見交換、原薬及び製剤の連続生産工場見学、連続生産に用いる製造機械メーカーへの見学訪問、日本製薬工業協会の連続生産プロジェクトメンバーとの意見交換等を実施し、連続生産技術について、具体的に解決すべき事項を特定した。その結果、連続生産に関する管理戦略、連続生産時のロットの定義、連続生産を適用した際のプロセスバリデーション、連続生産時の安定性試験の 4 項目についての Points to Consider 文書を作成した。

The purpose of this study group is to contribute to practice of pharmaceutical quality system for the practice of ICH Q quartet guidelines (ICH Q 8, 9, 10, 11) which are essential for global development of pharmaceutical products especially for the development by domestic pharmaceutical industry. In connection with future topics of ICH, we have obtained R&D information that is being carried out at pharmaceutical companies, then, we extract the issues on problem in drug regulations and try to make solutions in cooperation with the research representative and collaborators (company persons, regulators and academic researchers). We will input the results to the discussions in ICH and conduct research on quality assurance issues and solutions through development, manufacturing and marketing of pharmaceuticals. The contents are shown as below for each specific study group.

1. Study on quality assurance over the life cycle of final pharmaceutical products (responsible researcher: Noriko Katori, Ph.D.)

In this fiscal year, we organized a research team consisting of about 30 people from industry, government and academia and organized three working groups: 1. Sakura Bloom Tablets Mock, 2. Analytical QbD, 3. Control Strategy.

- a. Sakura Bloom Tablet; The working group completed the application form (CTD Module 1) of the Sakura Bloom Tablet and cited it on the web of the Division of Drugs in the NIHS together with the English version.
- b. Analytical QbD working group; we made a document assuming application CTD on development of analytical methods by QbD and lifecycle management, and revised through discussion with gathering comments from concerned organizations. In addition, we have joined to discussions on Established Conditions, one of the themes of ICH Q12, with members of the EWG and contributed to international harmonization of drug regulation.
- c. Control Strategy working group; we discussed quality risk management and control strategy especially for post approval changes and also about problems of process validation in the PIC/S guidelines.

2. Study on quality assurance over the life cycle of drug substance (responsible researcher: Haruhiro Okuda, Ph.D.)

Study on quality control techniques in a new development and manufacturing change of pharmaceuticals consists of two subgroups, a chemical drug subgroup and a biotech. drug subgroup, which are led by Okuda and Ishii, respectively. From the regulatory point of view, both subgroups have discussed approved matters and their change management, exchanging ideas with ICH Q12 EWG members in order to obtain the latest information of international trends of quality assurance.

The chemical drug subgroup discussed a streamlined and concise description of specification which enable to mitigate procedures of regulatory action for change management referring a monograph of Japanese Pharmacopoeia. The subgroup concluded that a concise description of a test method on application forms is acceptable providing that the test method is validated according to Q2 guidelines and that technical transfer is appropriately carried out with a suitable SOP describing the details. The subgroup also prepared a mockup for the concise description of the test method.

The biopharmaceutical subgroup picked up Established Conditions (ECs), one of the important topics in ICH Q12, as a major discussion topic. The subgroup discussed biopharmaceuticals specific issues, i.e. production culture and ion-exchange chromatography steps in manufacturing process as well as cell-based potency assay in specifications. By suggesting the potential revision of guideline text and extracting the concerns in their implementation, the subgroup contributed to the international harmonization. A part of the results of this research was presented at the CMC strategy forum Japan by subgroup members, and discussed by participants outside the research group.

3. Study on Quality Assurance of Pharmaceutical Continuous Manufacturing (responsible researcher: Yoshihiro Matsuda, Ph.D.)

In this fiscal year, we had discussions with US FDA and EMA about continuous manufacturing (CM), visited CM sites of a drug substance and a drug product, visited manufacturing equipment developers and had a meeting with JPMA CM project members. Through these research activities, we identified specific issues to introduce CM into pharmaceutical area. As a result, we developed the points to consider document which includes 4 items such as control strategy for CM, Batch Definition in CM, Process Validation for CM and Stability Testing for CM.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 0 件)

1. 田原耕平、連続生産技術の進展と展望 (アカデミアの立場から)、PHARM TECH JAPAN、2017、33(2)、9-13

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 分析法 Quality by Design の実践と期待、口頭、阿形 泰義、笹山 拓郎、インターフェックス ジャパン 専門技術セミナー、2016/6/30、国内
2. Pharmaceutical quantification for content uniformity of solid dosage forms using Raman Spectroscopy、口頭、Tatsuo Koide、Hiroshi Hisada、Motoki Inoue、Toshiro Fukami、Noriko Katori、Yukihiro Goda、2016 AAPS Annual Meeting、2016/11/16、海外
3. ICH、各極におけるプロセスバリデーション関連ガイドの作成経緯と使用用語による混同・混乱、口頭、檜山行雄、日本 PDA 第 23 回年会、2016/11/29、国内
4. ICH Q12 Update; Established Conditions in the Manufacturing Process 座長、奥田晴宏、CMC Strategy forum Japan、2016/12/6、国内
5. ICH Q12 Update; Established Conditions for Specifications 座長、石井明子、CMC Strategy forum Japan、2016/12/6、国内
6. ライフサイクルマネジメントの中での管理戦略-アリセプト原薬(ドネペジル塩酸塩)の事例、口頭、全井 昭生、医薬品品質フォーラム第 19 回シンポジウム、2017/2/8、国内
7. Analytical QbD について、口頭、川北哲也、医薬品品質フォーラム第 19 回シンポジウム、2017/2/8、国内
8. 医薬品の連続生産の現状と課題(PMDA の視点から)、口頭、高山一成、(富山県薬業連合会 委受託講演会、2017/2/16、国内。
9. PMDA's Perspectives on Continuous Manufacturing、口頭、松田嘉弘、The 3<sup>rd</sup> FDA/PQRI Conference on Advancing Products Quality、2017/3/23、海外。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「バイオ医薬品」どんな薬? 何に効く? -インスリンから最新の抗体医薬品まで-、石井明子：国立医薬品食品衛生研究所 一般公開 衛研講座、2016/7/23、国内
2. ICH 品質ガイドライン概説、檜山行雄、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 エキスパート研修会 品質認定コース、2016/10/4、国内
3. 国内バイオ医薬品の品質に関する今後の展望 ~Q カルテット その次へ~、石井明子、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 エキスパート研修会 専門コース 医薬品の研究開発・製造・品質分野で働く人のためのエッセンシャル研修会、2016/12/12
4. 連続生産に関する世界の動向、田原耕平、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 エキスパート研修会 専門コース 連続生産と QbD 申請、2016/12/15、国内

(4) 特許出願

特記事項なし

(様式10)

【16mk0101025j0102】  
平成29年 5月 24日

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : 医薬品等規制調和・評価研究事業  
Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名 : 医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究  
Study on quality control techniques in a new development and manufacturing change of pharmaceutical products.

補助事業担当者 : 国立医薬品食品衛生研究所 副所長 奥田晴宏  
所属 役職 氏名 : Haruhiro Okuda, Deputy Director General, National Institute of Health Sciences

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 : 原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究  
開発課題名 : Study on quality assurance over the life cycle of drug substances.

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所・薬品部 主任研究官・香取 典子 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

特記事項なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ICH Q12 Update; Established Conditions in the Manufacturing Process 座長, 奥田晴宏, CMC Strategy forum Japan, 2016/12/6, 国内
2. ICH Q12 Update; Established Conditions for Specifications 座長, 石井明子, CMC Strategy forum Japan, 2016/12/6, 国内
3. バイオ医薬品の品質に関する今後の展望 ～Q カルテット その次へ～, 石井明子, レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会専門コース 医薬品の研究開発・製造・品質分野で働く人のためのエッセンシャル研修会, 2016/12/12

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

「バイオ医薬品」どんな薬？何に効く？ーインスリンから最新の抗体医薬品までー, 石井明子 : 国立医薬品食品衛生研究所 一般公開 衛研講座, 2016/7/23, 国内

(4) 特許出願

特記事項なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究  
(英語) Study on quality control techniques in a new development and manufacturing change of pharmaceutical products.

研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト (品質担当)  
松田 嘉弘

所属 役職 氏名： (英語) Yoshihiro Matsuda, Ph.D., Senior Scientist (for Quality),  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

実施期間： 平成 28 年 8 月 15 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究  
開発課題名： (英語) Research into Quality Assurance of Pharmaceutical Continuous  
Manufacturing

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト (品質担当)  
松田 嘉弘

所属 役職 氏名： (英語) Yoshihiro Matsuda, Ph.D., Senior Scientist (for Quality),  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官 香取 典子 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 0件）

1. 田原耕平, 連続生産技術の進展と展望(アカデミアの立場から), PHARM TECH JAPAN, 2017, 33(2), 9-13

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 医薬品の連続生産の現状と課題 (PMDA の視点から), 口頭, 高山一成, (一社) 富山県薬業連合会 委受託講演会, 2017/2/16, 国内.
2. PMDA's Perspectives on Continuous Manufacturing, 口頭, 松田嘉弘, The 3<sup>rd</sup> FDA/PQRI Conference on Advancing Products Quality, 2017/3/23, 海外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 連続生産に関する世界の動向, 口頭, 田原 耕平, (一社) レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース「連続生産と QbD 申請」, 2016/12/15, 国内.

(4) 特許出願

該当なし