

第17回 製剤機械技術シンポジウム 参加報告

Report on 17th JSPME Symposium



満員の会場風景

林 祥弘

Yoshihiro HAYASHI

富山大学
大学院医学
薬学研究部（薬学）
製剤設計学講座

Department of
Pharmaceutical Technology,
Graduate School of Medicine
and Pharmaceutical Science
for Research,
University of Toyama

1 はじめに

2016年11月11日に、富山国際会議場において、第17回製剤機械技術シンポジウムが開催された。

メインテーマは「製剤開発における品質リスクマネジメント-QbDおよびCTD申請の理解-」とした。本テーマは、新薬メーカーにおけるQuality by Design (QbD) 申請への対応や、後発医薬品申請のCommon Technical Document (CTD) 申請の義務化を踏まえて決定した。シンポジウムの演者としてアカデミア、新薬メーカー、ジェネリック医薬品メーカー、PMDA

の方々を招いた。参加者は153名となり、各講演およびパネルディスカッションともに、活発な議論が交わされ、大変盛況な会となった。

草井会長の開会の辞の後、講演が行われた。以下に各講演およびパネルディスカッションの内容を報告する。

2 基調講演

QbDを指向した製剤処方・製造プロセスの最適化研究
星薬科大学

高山 幸三 先生



草井会長 開会の挨拶

製剤の設計は複数の要因と複数の特性からなる複雑系であるため、それらの関係を頭でイメージすることは難しい。「科学的な理解に基づいて製剤設計をしよう」、「サイエンスベースで製剤設計を行おう」と言うのは簡単だが、実践するのは極めて困難である。科学的に製剤設計を行うにあたって、現状では統計手法などを用いて因子-特性間の相関モデルを構築することが最も現実的である。相関モデルを構築するためにはデータの適切な収集が必要である。実験計画は少ない実験数で効率よくプロセス変数や処方因子を



高山 幸三 先生

質を担保するためには、リスクベースで設計を行う必要性があることを述べられた。

第一三共における Enhanced QbD を適用したリクシアナ[®]錠の開発経験についてご紹介を頂いた。その中で、Critical Material Attribute (CMA) を基にデザインスペースを構築し、Real-Time Release Testing (RTRT) を実現したこと、CMA に着目する利点として、CPP のデザインスペースはスケールに依存するが、CMA のデザインスペースであればスケールに依存しないことについて、実例を交えながら概説された。

取り扱うために効果的な方法である。

このような背景を解説された後、実験計画法の種類やモデルの構築方法、最適解やデザインスペースの信頼性に関する研究を紹介された。次に錠剤の大規模なデータ収集と、球形の自己組織化マップによるデータの可視化に関する研究例を紹介された。最後に、Computer Aided Engineering (CAE) シミュレーションを用いた最新の製剤設計手法についてご紹介され、CAE シミュレーションが科学的理解の一助となる可能性を述べられた。

従来の品質保証システム (Quality by Testing, QbT) では「規格を満たすこと」が重要であるのに対して、QbD は「変化を正しく説明できること」が重要である。また、実際にモデルを構築して RTRT による品質管理を開始した後は「いつ、誰が、どのようにチェックするのか」や、「誰が、どのようにモデルのメンテナンスを行うか」を明確化する必要があることを説明された。

最後に今後の課題として QbD/PAT の普及において高価な設備導入、生産適用後の維持管理、専門技術者の育成の必要性が述べられて講演を終えられた。

3 一般講演 1

QbD に基づく新薬開発への取り組み
第一三共株式会社

荒井 宏明 先生

まず、Q カルテットについてカレーの作り方に例えて分かりやすく説明され、QbD に基いて毎日、同じ品

4 一般講演 2

ジェネリックメーカーの CTD 申請への取り組みについて

日医工株式会社

小杉 敦 先生

まず、後発医薬品の特徴を5つ述べられた。①通常、



荒井 宏明 先生



小杉 敦 先生

製剤中の含量が先発製剤と同じである。②有効成分の有効性と安全性が既知であり、臨床試験は不要である。③ガイドラインに従い、生物学的同等性を検証しなければならない。④先発医薬品の再審査期間（通用8年間）が終了していなければ、申請することができない。⑤先発医薬品の物質特許および用途特許が満了していない場合、承認を取得することができない。

日医工ではこれまで、4回にわたりCTDトライアルを行っており、CTD対応への取り組みに関する実例を紹介された。1-2回目はCTDの第2部の申請資料のみを提出し、3-4回目は第2-5部までの提出を行った。また、4回目は承認申請資料をCTD形式で作製し、正本として提出したことを紹介された。

講演のまとめとして、ジーイー錠モックやコモン錠モックが後発医薬品におけるCTD作成に対して有効であること、CTDの作成は従来の申請資料作成に比べて多くのリソースを必要とするが、より品質の優れた製剤を患者に適用できると述べられた。

5 一般講演 3

QbDアプローチによる製剤開発とCTD作成

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

西岡 孝章 先生

フィルムコート錠のQbD申請の事例を紹介された。また、CTDにおける製剤パートの構成を説明された後、各項に記載する内容を説明された。例えば、CTD 2.3. P2.2.1における、製剤コンセプトから最終製剤までの製剤設計の変遷の要約について説明された。

リスクレベルの評価を行う際には、クロス表（縦方向にMA・PP、横方向にCQAを並べた表）を用いてカラーコード（緑・黄色）により、リスクレベルを可視化する手法が有用であることを紹介された。

QbD申請などに関する現状と今後の展望を述べられた。日本ベーリンガーインゲルハイムではデザインスペース申請は、現状では行っていないが、将来的にはデザインスペースで申請する可能性があること。また、RTRTについても現状では申請する予定はないが、連続生産プロセスを採用した場合にはRTRTはロット管理と共に重要な検討課題となる可能性を示された。

最後にバイオ医薬品においては、製剤パートよりも原薬パートでのQbDアプローチが一層注目される可能性を述べられた。

6 特別講演

PMDAの見解

—CTD申請によってジェネリック医薬品の承認申請がどのように変わるか？—

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

小川 卓巳 先生

はじめに、従来手法とQbDアプローチの違いについて言及された。従来手法は抜き取りの規格試験に頼っており、製造工程中で逸脱が起きた場合、原因解明の手段も少ない。それに対して、QbDアプローチでは、科学とリスク管理レベルの程度が高く、何か問題が起きた時にいち早く解決する手段が手に入るといった利点を挙げられた。



西岡 孝章 先生



小川 卓巳 先生

次に、QbDアプローチに基づいた審査を通じて得られたことについて説明された。①PMDAは個別品目の特性に応じた企業戦略を理解できた。②ポイントを明確に絞った照会ができた。③コミュニケーションに基づく適切な変更管理の設定などにより、承認時および承認後のリスクを低減できた。

また、後発医薬品のCTD化の背景として、現状の資料概要（イロハ）申請では、先発医薬品の製剤設計の複雑化への対応が難しい点を挙げられた。CTD化によるメリットは、審査の効率化、国際調和、審査情報の蓄積、個別の品目に応じた開発の経緯などの理解である。また、CTDへの期待として、CTD申請により申請後の申請の効率化や、照会回数・照会事項の低下に繋がることが考えられる。

最後に、よくある質問事項について概説された後、「モックアップ記載にとらわれず、自由に記載してみてください」と言うコメントを述べ講演を終えられた。

7 パネルディスカッション

パネルディスカッションは、講演された先生方に加えて、PMDAの高木和則先生が壇上に上がり、大貫実行委員長と北野先生が司会進行を務めた。



高木 和則 先生

パネルディスカッションでは主に下記のような項目について意見交換を行った。

- ① 承認申請における一変時のCTDの取扱について。
- ② PATに有用なツールは何か。
- ③ シミュレーションをどのように承認申請に活か



パネルディスカッション

すか。

- ④ デザインスペースやリスク分析を行う時のスケール。

- ⑤ デザインスペースを採用する利点。

例えば、③に関しては、以下のようなご意見を頂いた。
高山先生「シミュレーションを用いることで、より深くメカニズムを理解できる。QbDは実験計画法で対応できるが、実際に起きている現象までは把握できない。」

高木先生「承認申請において初期検討でシミュレーションを使用できる可能性はあるが、最終的には必ず実験結果を示すことが必要になる。」

④に関しては、以下のようなご意見を頂いた。

小杉先生「必ずしもパイロットスケールの検討が必要ではなく、5kgくらいのスケールがボーダーになるのではないかと考えている。」

荒井先生「pCMAを洗い出す段階ではラボスケールが現実的であるが、デザインスペースを構築する際にはパイロットスケールで実施している。」

西岡先生「ステアリン酸マグネシウムの過混合のように、ラボスケールの知識が役に立つ場合もある。初期リスク分析については5kg以下のスケールが役に立つ。」

小川先生「初期検討ではパラメーターが多いため、ラボスケールが現実的であることは理解している。その一方で、後半ではパイロットスケールや生産スケールでの検証が必

要であるが、承認申請時に全て揃えて下さいとは言いがたい。」

高木先生「先発メーカーとジェネリックメーカーでも状況が異なる。先発は臨床試験をパイロットスケールで行うことが多い。ジェネリックメーカーはショートタームで開発を行う必要があるため、パイロットスケールでの検討が少ないことが多い。過去に承認申請した経験のある類似品の情報を役立てることが重要となる。」

以上のように、パネルディスカッションでは沢山の貴重なご意見を頂いた。

最後に、大貫委員長が閉会の辞を述べ、第17回製剤機械技術シンポジウムを閉会した。



大貫委員長 閉会の挨拶