

●レポート〔6〕●

「第8回製剤機械技術・第7回医薬品品質 フォーラム合同シンポジウム」参加報告

Report on the 8th JSPME/7th Pharmaceutical Quality Forum Joint Symposium

大日本住友製薬(株) 技術研究センター
Technology Research and Development Center, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

石川 英 司
Fusashi ISHIKAWA



グランシップ静岡



会場内風景



寺田会長あいさつ

第8回製剤機械技術・第7回医薬品品質フォーラム合同シンポジウム（共催製剤機械技術研究会、医薬品品質フォーラム;協賛日本製薬工業協会）が2007年12月7日、グランシップ静岡（静岡市）にて開催された。

今回のシンポジウムのメインテーマは「ICH製剤開発（Q8）及び品質リスクマネジメント（Q9）の具

体的課題事例とガイドラインの適用について」であり、ICH専門家会議メンバーからのQ8およびQ9に関する概略報告（各1題）や厚生労働科学研究班から

の事例研究発表3題を含む10題の発表が13名の講師によって行われた。本テーマは、製剤開発、医薬品製造、品質保証の分野において現在最もホットなトピックであり、参加者は約280名と準備された座席はほぼ満席であった。各演題も非常に興味深い内容であったため、会場では参加者が熱心に聴講していた。また、



梶山委員長あいさつ

演題発表に引き続いて行われたQ8関連分科会とQ9関連分科会においてもQ8、Q9の実践のための具体的な運用方法に関して細部にまで踏み込んだ質疑応答が行われた。最後の総合討論まで参加者の熱心な意気込みが感じられ、2日間に分けて開催してもいいと感じられるほどの内容の濃い有意義な1日であった。

合同シンポジウム前日の12月6日には同会場において、ICH Q9 専門家会議の欧州製薬団体側トピックリーダーであるStephan Rönninger博士（F. Hoffman-La Roche社）をお招きし、「ICH Q9 リスクマネジメント手法と適用：リスクマネジメント手法の使い方について」と題して座談会が開催された。参加者は約40名であり、リスクマネジメントの概念とツールの使い方について講演され、2時間あまりにわたっての参加者の熱心な聴講と討論が行われ、この分野の注目度の高さが垣間見えた。

以下に講演の内容を紹介する

1. ICHガイドラインQ8の概略と展望 ICH専門家会議から（MHLW、JPMA）

国立医薬品食品衛生研究所
奥田 晴宏 先生
大日本住友製薬(株)
石川 英司（筆者）



奥田先生



石川先生

ICHでは2003年に「科学とリスクマネジメントに基づく統合されたアプローチを重視した医薬品ライフサイクル全般に適用可能な品質保証体系」を構築するためのビジョンが示され、Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）、Q10（医薬品品質システム）の新しい品質ガイドラインの策定が行われてきている。本講演では、Q8の作成されることとなった背景、Q8ガイドラインが発する重要なメッセージについて説明され、現在検討中のQ8付属書（補遺）についても紹介された。

Q8はCTD中の「製剤開発の経緯」の記載内容をガイドするものであるが、その位置づけは製品および製造工程の開発に対して科学とリスクマネジメントを適用して得られた知識を提示する機会を与える場と認識されており、規制当局が期待するものはデータの量ではなく、製品と製造工程に関するハイレベルな知識、情報であることが強調されていた。また、検討中のQ8付属書は現在のQ8ガイドラインのコンセプトが適切に理解されることを目的としており、quality by design (QbD) やデザインスペースの具体例も含んでいるなど、製剤研究者にとってより身近なガイドラインになることが期待されていることが説明された。

2. ICHガイドラインQ9の概略と展望 ICH専門家会議から (MHLW、JPMA)

国立医薬品食品衛生研究所

檜山 行雄 先生

エーザイ(株)

松村 行栄 先生



檜山先生



松村先生

Q9ガイドラインは、「品質リスクマネジメントは効果的な品質システムにおいて重要な構成要素となりつつある」という背景により制定されたものであり、2006年に厚生労働省より国内通知された。

本講演では、まず、リスクとは何か、品質リスクマネジメントのプロセスとはどのようなものか、品質リスクマネジメントで何を先ず実施すべきか、などについて詳細に解説された。企業側からの意見としては、各企業でガイドラインを認識し、既存の品質システムに品質リスクマネジメントを統合するよう推進し、適切な資源配分をした上で先ずはリスクマネジメントの方法論/手法を使ってみることが第一であることが説明された。また、規制当局側からは、申請資料には品質リスクマネジメントの過程が明確に記述され、照会事項などを通したコミュニケーションでは品質リスクマネジメントの原則を認識しながら行われることが重要であると説明された。今後の承認審査のあり方を示す上で大変参考になるものであった。

3. ICH Q8/Q9ガイドラインおよびPATに関する意識調査

田辺三菱製薬(株)

長友 章文 先生

製剤機械技術研究会PAT委員会では、会員会社の開発、生産、申請業務に携わる各部門を対象として、Q8、Q9およびPATに対する現状認識と取り組み状況に関してアンケート調査が実施され(2007年6月~7月)、その結果について報告された。



長友先生

アンケート回答者の半数以上は研究開発部門、生産部門は約3割であった。Q8については、デザインスペースへの関心が高く、理解はしているものの具体的な着手には至っていないとのことであった。課題としてスケールアップへの対応や原薬、要員などの経済的な問題が挙げられていた。Q9については、ほぼ2/3の会社がリスクマネジメントを理解しているが、製剤設計に取り入れている会社はまだ少ないとのことであった。品質リスクマネジメントの具体的な手法やGMPとの関係に関心がある会社が多く、事例集などの教育用ツールを望む声が高いようである。PATについては、研究開発部門を中心に肯定的な見方が多く、ほぼ半数の会社が取り組みを開始しているが、設備投資のコストメリットが得られるのかとの疑問が払拭しきれていないようである。使用している分析系としてNIR、画像解析、消費電力が上げられていたが、PATの普及には新たな分析機器・製造装置の開発が必要との意見が見られた。アンケート結果の詳細は製剤機械技術研究会誌に掲載予定である。

4. 原薬のプロセス設計

大日本住友製薬(株)

中村 明彦 先生



中村先生

演者は、原薬のプロセス設計を「高品質の原薬を、大量に、安全に、安価に、かつ極めて高い再現性で製造できる方法を確立すること」と位置づけ、QbDの概念を取り入れた原薬の製法設計に関する事例紹介を行った。

本講演では、設計事例として、1. 反応による不純物制御、2. scale-upの影響予測、3. 粉碎による粒子径制御、4. PATの活用、について具体的に紹介された。原薬の製造プロセスは主に化学反応から成り、副生成物や分解物などの不純物を除去する工程があることが製剤プロセスと大きく異なるものの、副生成物の生成量を最小にするための最適化検討と許容できるパ

ラメータ範囲の設定、目的とする溶出性を得るための粒子径制御、結晶形変換プロセスの理解のためのPATツール（FBRM）の活用など、「製品品質を製造工程で造りこむ」という考え方やリスクをベースとした実験計画やPATを利用する手法は製剤開発におけるものと同様であり、製剤研究者にとっても大いに参考になるものであった。

5. 厚生労働科学研究班からの事例課題発表—QbDアプローチⅠ：重要工程におけるデザインスペースの設定

ファイザー(株)

岡崎 公哉 先生

Control StrategyとしてのReal Time Release

武田薬品工業(株)

松永 浩和 先生



岡崎先生



松永先生

現在、「医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究」が産官一体となった厚生労働科学研究として実施されている。その研究の一つとして、製剤開発研究に効率的にQ8を取り込んで機能させるための枠組み、方向付けを明示し、具体的な申請書の記載方法を提案することを目的に、デザインスペースの構築およびリアルタイムリリースの取り組みとアプローチについて検討されている。

岡崎先生からは中間報告として、デザインスペースの構築では、スケールアップの取り扱いと申請書への具体的な記載方法が重要な課題であることが説明され、今後、種々のケースでのデザインスペースの構築、申請～承認～変更管理への過程についてモデル製剤を設定し検証して行く予定であることが報告された。

松永先生からは、国内外で行われている研究を基に有効性・安全性確保のための品質保証の考え方が整理され、どのレベルでどのような品質確認を実施

することが効果的であるかについての研究報告がなされた。

いずれの研究も端緒についたばかりであるが海外の動きに後れを取らぬよう今後の進展が大いに期待される。

6. 厚生労働科学研究班からの事例課題発表—QbDアプローチⅡ：添加剤処方量の幅に関するフレキシビリティ

グラクソ・スミスクライン(株)

丸山 俊夫 先生



丸山先生

厚生労働科学研究では、製造工程のQbDアプローチ、ベースラインアプローチの他に、添加剤量の幅記載に関するQbDアプローチが並行して検討されており、その研究内容と可能性について紹介された。

現在、添加剤の量については、申請書の成分・分量欄における微量、適量といった記載方法や仕込量の増減に係るGMP上の緊急的な特例運用といった形でフレキシビリティが制度上存在することが紹介され、研究班では科学的な理解が得られその合理性が証明されれば添加剤量の幅もデザインスペースに組み入れ可能であるとの考えが提案された。添加剤グレードだけでなく配合量の幅にまで踏み込んだ考え方はこれまでの規制の枠組みを大きく変えるもので、企業にとっても価値あるものであり、非常に興味深い発表であった。

7. 無菌医薬品製造と無菌操作法におけるリスクマネジメント

アステラス製薬(株)

片山 博仁 先生



片山先生

注射剤製造に関する無菌操作法の品質リスクマネジメントについて、アステラス製薬での具体的な事例が紹介された。

事例紹介では、無菌操作法の品質リスクマネジメントにフォーカスし、リスクマネジメントのプロセスを開始するための

質問を、1. 各論技術的な側面、2. 設備設計のコンセプトの決定、3. 経営的側面、4. 当局との議論に関する政策的側面、5. 製造管理的側面、の5つに分類し、それぞれについて解説された。アステラス製薬の3工場でのリスクアセスメント結果の紹介や、バイアルとアンプルの形状と汚染率に基づいたリスクコントロールの事例は非常に興味深いものであり、日頃馴染みのない品質リスクマネジメントを理解する上で大いに刺激を受ける内容であった。

8. Q9教育資料からの事例

持田製薬工場(株)
寶田 哲仁 先生



寶田先生

Q9ガイドラインの規制当局および製薬企業に対する理解促進を目的に、Q9専門家会議メンバーを中心とした非公式グループにより400余ページからなる研修用スライド(ICH Q9 Briefing Pack)が作成された。本シンポジウムでは、本教育資料

の作成者であり、翻訳版作成グループリーダーである寶田先生より、品質リスクマネジメントの概念と教育資料からの適用事例の解説が行われた。

本講演では、開発段階における品質リスクマネジメントが紹介され、CTD中の「製剤開発の経緯」におけるリスクマネジメントの各プロセスの位置付けやQbDアプローチにおけるリスクマネジメントの適用方法についてわかりやすく説明されていた。本教育資料は膨大なスライドから構成され、開発だけでなく、設備・施設、原材料管理、生産、包装・表示、品質管理などにおける品質全般にわたってのリスクマネジメントの適用事例が掲載されており、大いに活用することが推奨されている。

9. Risk based audit planning (リスクベースの監査計画)

F. Hoffmann-La Roche
Stephan Rönninger 先生

各局における薬事法が変わりつつあり、出発物質や製剤原料、包装材料に対する監査や査察が規制の要件となってきている。そのため、製薬企業による監査が頻繁に行われるようになってきており、企業、規制当局はリソースの面で大きな問題に直面している。



Stephan Rönninger先生

演者からは、供給物に存在するリスクとは無関係に監査が実施されている現状からの脱却を目的として、査察や監査の際にはどのような計画を立てれば不必要な負担を軽減できるかについて提案された。さらに、監査・査察のためのリソースは最もリスクの高いところに集中させるべきであり、監査・査察はあくまでも患者保護のみが目的であることが述べられた。監査者や査察当局によるGMPの解釈のバラツキは監査・査察の非効率化をもたらすものであり、国際調和されたGMPや品質システムの整備、施行、推進が規制当局に対して益々期待されるとのことであった。国際化の流れの中、日本のPIC/Sへの早期加盟が強く望まれると感じられた。

10. 厚生労働科学研究班からの事例課題発表—ベースラインアプローチに関する事例紹介

武田薬品工業(株)
大河内 一宏 先生



大河内先生

Q8ガイドラインはQbDの概念を提案し、最新の科学を製剤開発の中に取り組むことを推奨している一方で、現在多くの企業で実施されているような過去の経験に基づいた製剤開発研究も有効であるとしている。本研究は、申請資料中に書くべき「最低要求事項・期待される記載事項」について規制当局と企業が意見交換し、共通認識を構築していくことを目的としたものである。

本講演では、ベースラインアプローチといえども、単に経験論的、結果論的に処方・製法が提示されるわけではなく、提示される製造工程の中で重要工程、重要パラメータが特定され、これらを制御する方法が明確に説明されることが重要であるとされた。QbDアプローチ、ベースラインアプローチのいずれであろうとも、品質リスクマネジメントの原則の適用が重要であることが意識付けられる講演内容で

あった。

分科会および総合討論

講演終了後に、分科会としてQ8およびQ9の両テーマについて2つのグループが2つの会場に分かれ、それぞれ講演者がパネリストとなって討論する場が設けられた。その後の総合討論では、各分科会の座長より分科会での総括が報告された。



宮嶋先生

Q8分科会（座長：奥羽大学・宮嶋勝春先生）では、デザインスペースの構築方法や申請書への記載方法に関心が集まり、議論が行われた。また、リスクに基づいたアプローチは決して新薬の開発に限定されるものではなく、ジェネリック医薬品の開発にも適用されるべきであるとの提案は印象的であった。今後の課題として、企業と規制当局とのコミュニケーションの場を構築し、効率的な承認審査プロセスの新たな枠組み作りが重要であるこ

とが確認され、座長より「Go ahead」との結語が提示された。

とが確認され、座長より「Go ahead」との結語が提示された。



加藤先生

Q9分科会（座長：エーザイ(株)・加藤晃良先生）では、主に、品質リスクマネジメントとGMPとの関連性や、企業が品質リスクマネジメントを導入する上での課題について議論された。GMPはルールであり、Q9はツールであるため、GMPを補完するためにQ9をGMPに組み込んでいくことが重要との意見があった。また、Q9の導入については、元々日本には安全衛生や環境活動、QCサークルといった風土があり、小さなところから開始し、事例を積み重ねていくことができるとの意見もあった。



分科会 A



質疑応答

座談会「ICH Q9リスクマネジメント手法と適用：リスクマネジメント手法の使い方について」

シンポジウムに先立ち、Stephan Rönninger博士を囲んでの座談会が開催された。博士は欧州製薬団体を代表するQ9トピックリーダーであり、数多くの経験を持ちQ9 Briefing Pack作成のリーダーを務められたこともあって、製薬業界の中で品質リスクマネジメントを語ることのできる最も相応しい人物と評されており、参加者にとっても大変貴重な機会を得ることができたのではないと思われる。

座談会前半の講演では、リスクマネジメント手法の具体的な使い方について解説され、特にFMEAおよびHACCPの適用方法について具体例を示しな



分科会 B



座談会講演



座談会討論

がら詳細に説明された。さらに、査察官が注目する

品質リスクマネジメントのポイントについて説明され、興味深い内容であった。

講演の後、Rönninger博士と日本のQ9専門家会議メンバー（檜山先生、松村先生、寶田先生）をパネリストとして座談会が行われた。フロアーからは、リスクマネジメントを開始するタイミングはいつか、用いるツールは何か、について質問があった。方法は違って同じ結果が得られなければならないこと、最終的な判断は数値ではなくsociety valueに基づくべきであることが説明された。

一日半にわたって行われた座談会とシンポジウムの内容は、製剤開発、生産、品質保証に携わる我々参加者にとってタイムリーでとても有意義なものであった。演者やフロアーから出された多くの提案や意見についてさらに議論が重ねられ、患者、製薬企業、規制当局のすべてが利益を享受できるようになることを願うものである。

最後に、本シンポジウムの開催と円滑な運営にご尽力いただき、実り多いものとしていただいた実行委員長ならびに関係各位に、そして貴重なお話を提供された演者の方々に、熱心な聴講と活発な議論を行っていただいた参加者の皆様に厚くお礼を申し上げます。



Stephan Rönninger先生を囲んで（前列右より、檜山先生、Stephan Rönninger先生、奥田先生、筆者、後列右より、寶田先生、加藤先生、松村先生、宮嶋先生）