

PQLI ロードマップ：

製品デザイン、開発と製品化：科学的かつリスクに基づいた推進のありかた
—ISPE 初の PQLI 指針の概要—

著者 Christopher J.Potter, JohnC.Berridge, and Contributing Team

イントロダクション

2010年のPQLIの主な成果の1つは、ISPE PQLI 指針のシリーズ第1号の発刊である。最初の指針は「PQLI ロードマップ：製品デザイン、開発と製品化：科学的かつリスクに基づいた推進のありかた」というタイトルで、その後の様々な話題を取り扱う PQLI Good Practice Guide の概要と高水準のロードマップを示すものである。

この指針は、ICH ガイドライン Q8 (R2)・Q9・Q10 の科学的かつリスクに基づく方法を製品開発と製造工程（製品化実現）に対して「どのように」導入するかを産業界に示すことになる。

PQLI ロードマップは、製品化実現のためにデザイン品質（QbD：Quality by Design）を適応させるための概要を示すものである。後続の PQLI Good Practice Guides は、CQA (Critical Quality Attributes：重要品質特性)と CPP (Critical Process Parameters：重要工程パラメーター)との関係可能性、デザインスペースを使用する選択肢と条件、コントロール戦略の開発について述べたものである。PQLI チームによる開発事例研究が、この幾つかの選択肢を実証しており、これは別途指針として発刊される。更に、既存製品に対して科学的なリスクに基づく方法を適応する際の指針も作成される。既に開発され出版されている「A-Mab：バイオプロセスの開発における事例研究」というタイトルの事例研究を使用し、モノクローナル抗体の製品を製造するための代替手段や開発と導入時の検討事項について、バイオテクノロジー専門の別冊で発表されることになっている。これに次いで、最新の方法で開発された製品とその製造工程を支援する医薬品品質システムの導入と運用に関連した重要な話題を題材として、指針が作成される予定である。

PQLI の概要

ISPE は 2007 年 6 月に製品品質ライフサイクル推進(PQLI)の新たな取り組みを立ち上げた。これは近年の ICH ガイドラインの世界的な推進に対して、実践的で科学的なリスクに基づく方法を産業界が模索できるようにする為のものである。PQLI を通して、ISPE は ICH ガイドライン、特に Q8(R2) (医薬品開発)、Q9 (品質リスク管理)、Q10 (医薬品品質システム)、Q11 (医薬品開発と製造) を推進する最優先の選択肢を提供している。ISPE は、しっかりとした科学性、工学、さらにビジネス原理に基づいて、実際的かつ実用的なガイドラインを作成・運用していくために、世界中の産業界および規制関連の指導者達と連携している。

PQRI の主な目標の一つは、一連の PQLI 指針に端を発する技術的な枠組みを提供するこ

とである。この PQLI 指針は、説明の為の実例と社会全体での事例研究によって補強され、製品化の実現と継続的な改善の為に科学的でリスクに基づいた方法を実行する選択肢を説明するための解説資料も含むものとなる。PQLI では、ICH ガイドラインを推進する方法は一つではなく、描いているコンセプトに取り組むための、より満足度の高い方法は多岐にわたると認識している。指針はこのような重要な考え方を反映することになる。

PQLI では、多くのフォーラムやミーティング、プレゼンテーションでの話し合いや交流、例えば規制当局のプレゼンテーションや ISPE や類似組織のミーティングやワークショップ、EFPIA、PhRMA、日本の PMDA の研究などからの成果を、必要に応じて利用することになっている。

ICH Q8(R2)、Q9、Q10 での原則は、新規産業から出現した新たな製品や工程に適応することができる。さらに既存品やジェネリックやブランドジェネリック製品にも適応することができると考えられる。

新たな取り組みの現状

PQLI は、図 1 で示した 3 つの戦略テーマを網羅している。これまで QbD (Quality by Design) の原則に関連した話題が展開されてきた。PQLI の新たな取り組みの方向性に関する概要は、「PQLI ロードマップ：製品デザイン、開発と製品化：科学的かつリスクに基づいた推進のありかた」というタイトルの最初の指針に示される事になっている。主要なコンセプト、構想が製品化にどのように適応されるかを示す事例研究は、別冊指針として発刊される。この別冊指針のシリーズには、科学的でリスクに基づいた方法が既存製品にどのように適応されるかについて説明した指針も含める予定である。PQLI の指針シリーズ全般を通じては、社会全体に関する他の事例研究や関連資料への参照についても掲載することになっている。シリーズにおいて、これらの記事は 2010 年に発刊される予定である。

現在、PQLI では Q10 にて概要が記載されているコンセプトを使用して、最新の医薬品品質システムの推進と運営を支援するための取組が展開されているところである。最初の 2 つの事例は、「製造過程の性能と製品品質の監視システム」と「変更管理」についてである。PQLI の進展に沿った形で、これらの事例は、6 月ワシントンにおける FDA 共催による ISPE 会議において議論され修正されていく予定である。この会議後、追加して発行される指針には、より詳細な内容が含まれる予定である。PQLI プログラムの更新情報は時期が来れば公表され、進捗状況は ISPE のウェブサイトの PQLI セクションで知ることが出来る。

PQLI Good Practice Guides

ICH ガイドラインで使用される幾つかのフレーズや概念、例えば、Critical Quality Attributes (重要品質特性) や Critical Process Parameters (重要工程パラメーター) に適応される “critical”、Q8 に定義された Design Space (デザインスペース)、Q10 に定義された Control Strategy (コントロール戦略) は、日常的に適応し使用していくために更なる

考察や説明が必要であると判断された。その結果、当初 **Critical Quality Attributes** や **Critical Process Parameters** に適応させた “criticality” と呼ばれたトピックや、他のトピックであるデザインスペースやコントロール戦略は、PQLI プログラムにおいて、最初に更なる関心をもって説明追加をしていくための例として選択されている。これらのコンセプトに関連した当初の見解は、パブリックコメントを求めるべく発表されている。

最初の 3 つの論文において、産業と規制側双方からのパブリックコメントが寄せられた。その結果、重要性、デザインスペース、コントロール戦略について ICH Q8、Q9、Q10 に記載されている QbD 原則の適合を十分に行うために、どのようにこれらのコンセプトの整合性を取るかを明確に示すために集約して記載が必要であるとの推奨がなされた。また、他の技術的コメントもあり、その結果、最初の指針における記載事項の改訂がなされた。

このように、PQLI Guide Series は、改良された方法を用いた製品開発やそのプロセス、そしてそれに続くコントロール戦略の確立を伴っての商業的製造（製品化実現）の導入に関する、総括的なロードマップあるいは「ブリッジング」指針ともなる。このシリーズには、全体像を見据えての事例研究、CQA/ CPP、デザインスペース、コントロール戦略の更なる説明の指針も含まれる。他の指針においては、3 つの事例研究を含む論文に基づいた、科学的かつリスクに基づいたアプローチを既存品へ適応することを目的とした **Continual Improvement of Process and Product Quality**（継続的な工程・製品の品質の向上）も例示されることになろう。

PQLI Guide Series の内容

PQLI Guide Series は、製品や製造過程の向上に対する理解の土台となるコンセプト、そして向上した理解を、製品ライフサイクルを通じた企業利益の為にどのように活かすべきかについて、包括的に議論したものである。このシリーズは、医薬品の生産における全体像を考慮したものとなっている。つまり API（医薬品有効成分）の開発、医薬品賦形剤の選択、製造過程の選択、CQAs（重要品質特性）や CPPs（重要工程パラメーター）の確認、商業用の製造への技術移転とその実行など、その他多くを包含している。実際の事例、広範囲の集中的な議論、包括的な事例研究を通して、ICH ガイドラインに記された重要な原則は、実用的機会や適応へと解釈される。

下記は、PQLI ロードマップ或いはそれに続く PQLI Guide で示される、より詳細な内容である。医薬品ライフサイクルは、Q8 (R2) においては次のように定義されている。:

開発初期段階からマーケティングを通じ、製造中止に至るまで、製品が存在する全段階

QbD の原則に則りどのように医薬品のライフサイクルを達成するか概略図を図 2 に示す。PQLI Guide Series は、これを高水準の指針として扱っており、科学的かつリスクに基づいた段階例を詳細に説明している。この図は、EFPIA によって、医薬品へ適応するため

に開発されたが、同じ原則が薬効成分の開発に対しても同様に当てはまる。

Q8 (R2) は、Quality Target Product Profile (標的製品品質プロフィール)を開発し定義する段階から、Continual Improvement (持続的な改善)までの流れに関するガイダンスである。図 2 ではこれらの製品開発過程と持続的な改良が直線的プロセスである印象を受ける。しかしながら、実際には製品開発過程と持続的な改善は、幾つかの並行した取り組みから構成されていることもあり、通常は直線的ではなくサイクルとなるので、医薬品生産の状態は図 3 のような形で示される。加えて図 3 には、剤型と医薬品製造過程の関係、そして ICHQ9 において述べられている質の高い品質リスクマネジメントの適応が示されている。製剤の剤型と製造過程のサイクルについてのより詳細な説明は、PQLI Guide Series で議論されている。

図 2 での要約では、Quality Target Product Profile (QTTP: 標的製品品質プロフィール)が提案されている。これは、「医薬品の安全性と効能を考慮し、望まれる品質を確保するために用いられる、医薬品特性のプロスペクティブな要約」と定義される。新製品開発の間にこの QTTP は進化し、開発プロジェクト過程の進展に応じて改訂される。例えば、単純な錠剤を開発する場合には、QTTP で認められている効力は、Phase3 の臨床試験を終了した後にはじめて決定できることであろう。QTTP は設計目標を量的かつ質的に描写できるものと考えられる。Guide Series は、QTTP によって想定された製品や製造過程の提案を、どのように実現させるかを示すものである。これにはおそらく幾つかの選択肢があるが、その選択肢の間での決定を可能にするためには、実験的データが必要である場合もある。企業の戦略、事前の知識、あるいはプロセスや装置や施設についての活用度経験も、製造過程の選択に影響を与えるものである。事例研究では、経口剤の製造過程の選択において、これらの要因が互いにどのように運用されているかを例示している。

PQLI Guide Series は、製品やプロセスのデザインに対して、質的リスクマネジメントの段階を適応することについての例示や説明を与える。事例研究では、図 2 でのアウトラインに示されたように、製剤製造の規制やプロセス開発に適応されるリスクマネジメントの段階を説明しており、またリスク評価(同定、分析、改良)からリスクコントロール(軽減、許容)へと続く事例を示している。これらは、本来、リスクの軽減を意図として相互作用を理解するために、デザインされたものである。

CQA (重要品質特性) / CPP (重要工程パラメーター) に関する概略や事例研究は、例えば連続する品質特性にリスク評価として優先順位をつけるための、原因と結果の分析時(リスク特定や分析)において、事前の知識がどのように活用されうるかを示す。この連続する品質特性は、どれが潜在的に figure4 での CQAs (重要品質特性) であるかを決定するための、「患者に対する害」あるいは「有害度」から判断されるリスク評価に基づいている。これら 3 つのリスクの段階によってリスク評価は構成される。

潜在的な製品 CQAs (重要品質特性) は、開発が進むにつれて変更されることもある。例えば、徐放剤開発の開始において、生体内において許容されうる徐放量の範囲、溶解の為

の適切な溶媒が未知のことがある。これらの開発は剤型の開発と平行して行われる。PQLI Guide Series は、開発の進展に合わせて CQA（重要品質特性）に対する質的あるいは定量的な許容範囲がどのように変化しうるかを例示するものである。

例えば、従前からの知識も、CPP（重要工程パラメーター）、MA（原材料特性）順位付けの為に「有害度」「確率」「検出感度」の組み合わせを測定するために用いる FMECA（故障モード影響と重要度分析）の使用に際しては、活用し得るものである。この FMECA のばらつきが、製剤の CQA（リスク特定）に影響を与える可能性があるのである。PQLI Guide Series は、CPPs（重要工程パラメーター）、MAs（原材料特性）がどのように得られるかに関する事例を示し、さらに、こういった事例の連続的なリスク段階も示す。それに加えて、この事例集からどのように因子を選択し、統計学的デザインのなされた事例からどのような範囲で因子を選択するか、といったことも示すこととしている。リスクマネジメント期間においては、試験の実施自体がリスクの軽減と考えられている。これら実験の結果を参照し、リスク評価を繰り返し行うことにより、利用方法が明らかとなり、リスクの受け入れや再利用に繋がる。通常は統計学的にデザインされて実施される実験において、体系的な検討のために繰り返し選択し優先付けをする因子のリスク利用の例示もされている。

これらの事例から、コントロール戦略の選択肢の説明や例示がなされてきたことがわかる。これらは CPP（重要工程パラメーター）、MA（原材料特性）間の連携を示し、業務における少なくとも 1 つの単位は表 A に示すような CQA（重要品質特性）に繋がっている。多くの異なる試験デザインの例が示されており、これは様々な観点で解決策を得るために役立っている。アルゴリズムの中で、どのようにこの解決策の方法が示され、それによってフレキシブルな製造を行うことができるかという考察がなされる。加えてこの解決策は、工程を分析する為の技術ツールの適応過程を試行する際には、支援方法として提案されるものである。

コントロール戦略を実際に製造過程に用いるにあたっての選択肢についても考察される。

あるいは、よりよい解決策はデザインスペースにおいても示されている。デザインスペースにおける事例として、デザインスペースをいかに設定するか、デザインスペースを選択する際の選択肢、製品ライフサイクルを通じての役割、デザインスペースに影響を与える基準について、より広い視野からの検討がなされる。

工業用製品の概略、製造遂行や製品品質に関する正しい改良は、開発事例、プロセス遂行や製品品質のモニタリングシステム、Corrective Action and Preventative Action(CAPA)システム、変更管理システムといった要件によって規定される。そして持続的な製造過程の改良は、製品ライフサイクルを通じて連続的に行われるものである。PQLI Guide Series においては、特に科学的でリスクに基づく方法が開発あるいは製造に用いられる際の、製品の品質システムへの導入や企業の品質システムについて考察されている。それはまた、各プロセスの遂行や製品品質の持続的な改良を導入することやその検討の機会を与えるものである。

プロセス遂行や製品品質に関する持続的な改良については ICHQ10 の section3 に詳しく述べられている。Section3 は、1.製品ライフサイクルステージの概要 (Lifecycle Stage Goals) と、2.Pharmaceutical Quality System Elements(PQSE)について述べたものの二件に分けられる。PQSE は製造工程を支援する医薬品品質システムに関する詳しい内容であり、以下の4つのパートに分けられる。

- 1 プロセス遂行と製品品質監視システム
- 2 CAPA システム
- 3 変更管理システム
- 4 プロセス遂行と製品品質監視システムに関するマネジメント・レビュー

コントロール戦略はプロセス遂行と製品品質監視システムのパートから記載されている。企業がプロセス遂行と製品品質監視システムについての持続的な改良を検討できるような、技術的なビジネスシステムは、それが科学的適応、或いは科学的でリスクに基づくアプローチによる開発何れの場合においても、*Journal of Pharmaceutical Innovation* 誌に「既存製品に対する科学的でリスクに基づくアプローチ (ICHQ8、Q9、Q10)」として記述がある。それは PQLI Guide Series 別冊として提供される予定である。

PQLI による活動は、企業の医薬品品質システムの重要な要素の実施や機能に関する習得、及び理解を深めるように企画されている。例えば、次回の ISPE 会議は FDA 共催にて 6 月 9 日、10 日にワシントンで開催される。これら活動による PQLI からのアウトプットは、より PQLI Good Practice Guides を改訂することにも役立つであろう。

PQLI Guide Series は、製品化達成の為の医薬品品質システムの下において「どのように」Q8 (R2) や Q9 を実行するかに関しての、示唆や考察を与えるものである。これらの提案は科学的でリスクに基づくアプローチへの、唯一の方法という訳ではない。また、規制ガイダンスと考えられるべきでもない。例えば企業は、製品開発やプロセス理解において、Q8 (R2) 付録 1 に記載されているようにデザインスペースについての勘案をしないコントロール戦略の提案を理解することで、様々な選択肢を得ることになるのである。

Quality by Design(QbD)アプローチを使用するメリット

よりよい QbD アプローチを取ることに伴う企業への恩恵について、PQRI ロードマップに記され例示されている。既存製品に対し、科学的でリスクに基づくアプローチを適応させることでの、企業による幾つかの成功事例が参考文献 7 に記してある。

開催予定の PQLI イベントへの参加について

下記 ISPE ミーティング、セミナー、ワークショップへの参加により学び、また企業関係者や規制当局の担当者とのネットワークを持つ事ができる。

- 2010年3月20～22日
Milan 公式会議：科学とリスク評価
- 2010年4月22～23日
日本支部年次集会 2010：PQLI と A-Mab
- 2010年6月7～10日
ワシントン会議：科学的でリスクに基づくアプローチの適応、2日間のFDA共催による医薬品品質システムについてのプログラム、また2日間の、QbDの製品実化現への適応についてのプログラム
A-Mab事例研究がQbDのバイオテクノロジーへの適応に関する最近の知見をうながし、PQLI チームによる低分子化合物の事例研究が、近々発行される PQLI Good Practice Guides の製品化への QbD の適応について解説する。
- 2010年9月20～23日
ブリュッセル会議：A-Mabに関する検討、ISPEによる低分子化合物の事例研究説明

PQLIに関するお問い合わせ、直近・今後のPQLI活動等に関するお問い合わせに関しては、メールにて pqli@ispe.org まで。