

第14期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2018/4～2020/3)

共通特別プロジェクト 1 (K-T-1)

テーマ

医薬品ライフサイクルにおける開発 QA の役割

医薬品の開発段階の品質保証に関わる品質保証部門 (QA) の人的リソースは限られている場合が多い。そのような状況下で、より効果的・効率的に品質保証活動を行うことを目的として、医薬品ライフサイクルにおける開発 QA の役割を整理した。GMP の世界標準である PIC/S GMP ガイドを基に、QA が GMP 上行うべき業務を優先度別に分類すると同時に、開発段階における治験薬の品質保証を担う「開発 QA」が GMP 上、留意すべき点及び特筆すべき点について検討した。

<本活動における開発 QA の定義>

- ・ 医薬品の開発段階における品質システム構築・維持を行う QA
- ・ 治験薬 GMP の QA
- ・ 商業生産に向けた技術移転段階の品質保証に関与する QA
- ・ CMC を対象とした申請資料の信頼性の基準に関与する QA

<検討方法と考察>

PIC/S GMP ガイド「GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS」Version PE 009-14, July 2018 のパート I 第 1 章～第 9 章 (医薬品製造の基本要件) 及びアネックス 13 (治験薬の製造) を読み解き、記載された要求事項について、QA の関与の度合いから以下の I、II 及び III に分類した。その上で、II と III を中心に QA の役割を考察した。

- QA を含めた全職員に関わる業務であり、QA として把握しておくもの
- QA が実施している場合がある、或いは関与しても問題ない業務
- 明らかに QA が実施している、或いは承認等で関与すべき業務

PIC/S GMP ガイドから見た開発 QA の役割とは、治験薬の品質保証のみに留まらず、医薬品のライフサイクルにおいて品質を作り込むという重要な役割を担っている。更に、治験薬の製造においては、アネックス 13 より考察されるように、治験薬特有の状況判断が求められる。治験薬製造に特有のリスクや複雑さ、柔軟さを理解した上で、品質システムを構築・維持し、実際に機能していることを保証する責任がある。そのため、医薬品開発や治験についての幅広い知識も要求されることがわかった。

<まとめ>

- ・ 世界標準である PIC/S GMP ガイドから、品質保証部門の役割を重要度別にまとめることができた。
- ・ 開発 QA には、医薬品のライフサイクル全体を網羅する広範囲な知識が求められることがわかった。
- ・ 開発段階に求められる「スピード」という時間軸も意識するならば、GMP に携わる全ての人員が品質に対する意識と知識を持つことが不可欠であるということが理解できた。

第14期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2018/4～2020/3)	
	共通特別プロジェクト1 (K-T-1)
テーマ	開発段階のデータインテグリティ ～クロマトグラムの再解析に着目して～
データインテグリティに関するガイドラインは、ドラフトを含め数多く発出されている。今回、開発段階のトピックス検討班として活動するにあたり、「開発段階特有のデータインテグリティはないのだろうか？」ということで検討を開始した。 データインテグリティについて理解を深める目的として、書籍「実践！データインテグリティ対応」の読み解きを行い、データインテグリティは医薬品のライフサイクルを通して必要なことであり、要求事項については、商業生産段階、開発段階の区別がないことを認識した。 次に、FDA の Warning Letter を用いて、製造現場でのデータインテグリティの実態を検討した。Warning Letter では、電子データの取扱いの指摘が数多く認められ、更に、電子データの指摘事項の多くは、ダイナミックデータの恣意的と思える取扱いに関する指摘であった。 そこで、ダイナミックデータである HPLC データを対象として、試験者の意図を反映させやすいクロマトグラムの再解析に着目した。開発段階の特徴としては、品質、工程が検討段階であるため最適化されておらず、HPLC データについては「手動解析/再解析」が商業生産段階よりも頻繁に発生する可能性が高い。このことから、再解析の手順を確立することで、ヒューマンエラーやデータインテグリティの理解不足に起因するシステムを誤操作することや誤ったデータの取扱いについて対応の検討を行った。 再解析は本来の波形解析での定量値を得るために必要な操作であるが、ad hoc な再解析を防ぐために基本操作である自動解析から再解析に切り替える際の手順が重要である。また、再解析は、一步踏み込んで本質を正確に把握することが重要であり、適正なデータインテグリティの下で実施されるためにも、改ざんやデータ消失に対する防止対策とデータインテグリティを満たす一貫性などの ALCOA+ の原則を確認することも重要である。 開発段階では、高頻度に発生する再解析の実施時には、データ生成のプロセスと解析の妥当性を適切に判断し、解析方法を変更、是正していくことが、商業生産段階に向けての解析方法を確立するための有用な対策となる。	

第14期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2018/4～2020/3)	
	共通特別プロジェクト1 (K-T-1)
テーマ	Quality by Design 及び CMC・申請資料に関する検討
ICH（医薬品規制調和国際会議）は1990年に開始されたが、当初の目的は日米欧の医薬品承認に必要な資料を統一することであった。その後、2003年7月のICHブリュッセル会議におけるGMP Workshopにおいて、「品質リスクマネジメントと科学との統合したアプローチを重視した、製品のライフサイクルを通して適用可能な、一つの調和した医薬品品質システムを開発する」とする新ビジョンが発表され、Quality by Design (QbD) の概念がICHの新しい品質保証概念として登場した。 QbD手法による医薬品開発は、高品質な医薬品の製造を行う上で必要であり、QAとしてもその内容を把握する必要がある。そのため「Quality by Design 及び CMC・申請資料に関する検討」チームは、QbDに関する以下のICHガイドライン及び講演資料等の関連資料を読み解き、各ガイドラインについての概要、動向、重要なポイントなどをまとめた。 ● ICH Q8（製剤開発） ● ICH Q9（品質リスクマネジメント） ● ICH Q10（医薬品品質システム） ● ICH Q11（原薬の開発と製造） ● ICH Q12（医薬品ライフサイクルマネジメント） ● ICH Q13（連続生産） ● ICH Q14（分析法の開発） なお、2019年10月時点でICH Q12はステップ3であったため、ステップ2のガイドライン案より抜粋し、記述した。また、2019年10月時点でICH Q13及びQ14はステップ1であったため、ICHのガイドライン案は無かった。したがって、これらについては作成時点までに公的機関等から発行された文書や資料を読み解き、定型成果物を作成した。 QbDの理解は各社のQAにとって今後益々必要となる状況にある。本定型成果物が、今後CMC開発の主流となるであろうQbD手法による開発において、各社QA関係者の考え方の理解と実施の一助になれば幸いである。	

第14期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2018/4～2020/3)	
	共通特別プロジェクト1 (K-T-1)
テーマ	GMP 及び品質マネジメントの基礎知識の習得
当チームは、GMP と品質マネジメントを勉強した。 ・ ICH Q10 の背景にもなっている TQM (Total Quality Management) の勉強 ・ GMP の改正省令案の勉強 ・ KPI マネジメントの勉強 ・ 特性要因図、管理図、工程能力指数、パレート図の勉強 まず初めに、日本における統計的品質管理の先駆的指導者である西堀栄三郎博士、石川馨博士、吉田耕作博士（デミング博士の日本人唯一のスタッフ）の著作を読みこむことで、品質保証部門の役割や品質マネジメントについて理解を深めた。 次に、今後予定されている GMP 省令の改正案について、公表されている資料を用いて検討した。挙げられた疑問点については、GMP 省令改正案に関するパブリックコメントに意見応募することを想定して準備を進めた。 さらに、業績評価指標について勉強し、KPI マネジメントについて教育資料としてまとめた。 ICH Q9 にも紹介されている特性要因図、管理図、工程能力指数、パレート図、については KT1 内資料にしてあるので、興味のある方は KT1 に参加して一緒に学びましょう。	

第14期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2018/4～2020/3)	
	共通特別プロジェクト2
グループ	K-T-2
テーマ	臨床試験の検査機関における監査技法
臨床検査機関、特定検査測定機関等の受託機関の信頼性保証の基準となる Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) は欧米において注目されている分野であり、日本 QA 研究会でも共通特別プロジェクトの活動テーマとして 2008 年より検討を行っている。また、昨今の規制の要求 (GCP 省令・ガイダンス等) では、臨床試験から得られた検体の分析について信頼性保証やデータ保存が明確化され、関係する医療機関、企業等で対応が進められている。また、がん遺伝子パネル検査が保険適応され、バイオマーカー探索が盛んになっている。 今期の共通特別プロジェクト2 (K-T-2) では、GCLP に関する各種課題を検討するとともに、昨今の環境変化も踏まえ、以下の活動テーマで検討を行った。我々はアンケートを活用するなど具体的な事例を示すことを心がけ、監査担当者のみならず、臨床試験に関わる各プレーヤーの業務の一助となるよう検討を行ってきた。我々の検討成果が、会員各位の日々の監査業務の参考になれば幸いである。 1 班：検査機関等における精度管理の理解と実態把握 CRC と臨床試験のあり方を考える会議で毎年ポスター発表を行っている。第 18 回 (2018 年) では治験協力者等を対象に実施医療機関における臨床検体及び治験薬の温度管理について実施したアンケート結果で問題を明らかにし改善点を議論した。第 19 回 (2019 年) では、K-T-2 メンバーが監査で遭遇した検体検査に関する事例についてその根本原因と CAPA を共有した。 2 班：バイオアナリシスにおける監査技法 K-T-2 メンバーを対象に PK 及びバイオマーカー測定試験の監査について実施したアンケート結果について「第 10 回 JBF シンポジウム」にて示説発表した。また、遺伝子検査を含む各種バイオマーカー測定を対象とした監査について留意点を纏めた。 3 班：分析担当者のための GCP 教育資料 臨床検体分析担当初級者を対象とした GCP 教育資料について定型成果物に纏めた。	

第14期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2018/4～2020/3)

共通特別プロジェクト3

グループ

K-T-3

テーマ

再生医療等製品に関する課題検討

再生医療は、これまで有効な治療法がなかった疾患の治療が可能になるなど、大きなメリットがある反面、全く新しい医療であることから、安全性面については不明な点が多く、従来の医薬品・医療機器にも増してより高度なリスクマネジメントが求められる。

第14期においては、臨床評価面と品質確保面から再生医療等製品の開発にあたって直面する課題の掘り下げを行った。また、非定型成果物として、「研究開発タイムラインと関連する規制（第12期より、非定型成果物としてJSQA ホームページに掲載）」のアップデートバージョンを作成した。

[臨床班]

再生医療等製品の早期実現に向けて、臨床研究から承認申請へつなげるため、関連する規制要件の比較として、今期は「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（安確法）」と「臨床研究法施行規則」及び「医薬品 GCP ガイダンス（J-GCP）」の相違点の抽出、効果的な対応方策を検討した。本検討は引き続き15期も実施する予定である。

[品質班]

13期に引き続き、再生医療等製品の品質についてサイエンスベース、リスクベースの観点より考察した。検討材料としては、2017年以降のPMDAによる審査報告書及び、過去2年間の再生医療等製品に関連する通知を使用した。

分析の結果、2017年以降の再生医療等製品の開発には、以下のような傾向が認められる。

1.近年は、よりハイリスクな領域へ踏み込んでいる

- 自家製品から他家製品への流れ
- 効能・副作用のメカニズムがより複雑で不確定な領域に参入する傾向
- 戦略として緊急性が求められる疾患への適用が多くなる傾向

2.「在庫ができない」というジレンマ

1. 項のような傾向があってもなお、日本で承認されている再生医療等製品の大半は自家製品であるが、

- 自家製品では、治療の時間的なリミットに対応できない場合がある（重度熱傷など）
- 対して、在庫が可能な他家製品の開発には、ドナー適格性、工程の適格性検証、再現性、マスターセルバンクの安定性、製造工程の拡大などの様々なハードルがある

以上から、細胞以外の原料や工程操作の手順を変更するだけで製品の同等性の証明が困難になるまさに「The Process Is the Product.」というフレーズが、開発・製造・品質保証の難しさを如実に表している。

3.申請時には、少ない例数で効能の推定をせざるを得ないため、市販後の全例調査が非常に重要である。

なお、品質班の検討成果は、2020年2月の6thGQACで、ポスター発表を行った。品質班の検討は14期をもって終了とする。