

「第16回医薬品品質フォーラムシンポジウム」を開催

2014年2月18日、全電通労働会館ホール(東京都千代田区)にて「第16回医薬品品質フォーラムシンポジウム」が開催されました。同シンポジウムには、産官学の各方面より約220名が参加し、「ICH M7: 医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の品質管理を考える」と題して、M7ガイドラインの目的、変異原性不純物の構造決定、分類、安全性確認および管理に関する講演と活発な討議が行われました。



会場全景

フォーラム開催の経緯と概要

医薬品品質フォーラム代表世話人である奥田晴宏氏(国立医薬品食品衛生研究所(以下、国立衛研))は開会の挨拶で、このM7ガイドラインは遺伝毒性不純物という、人の安全性に極めて重要な問題を扱っていること、また非常に微量な不純物を対象に、いわゆるQトリオのフィロソフィーであるQbD等の品質管理戦略が求められていること、さらに従来のガイドラインでは求められなかった臨床開発段階にも適用するというように、適用範囲も広く、かつ奥が深いガイドラインであると説明しました。そして、近々行われるであろうICHでの合意に向けて、本日はM7ガイドラインに関する理解を深めるとともに、今後の検討課題について産官学で議論を行うことを期待していると述べました。

● ICH M7の概要

本間正充氏(国立衛研)は、M7検討の背景として、ICH- Q3A[1]/ Q3B[2]では、合成過程および製剤で生じる不純物を規定しているものの、遺伝毒性には閾値がなく、それが微量であっても発がんのリスクはゼロにはならないこと、また、初期臨床段階での規定がなく治験薬の品質の懸念が残ることから、新たなガイドラインが必要となったことを説明しました。本ガイドラインの安全性の観点からのポイントは、対象を変異原性物質のみとすること、毒性学的懸念の閾値(TTC[3])を適用したこと、治験薬に関してもリスク評価と管理を義務づけること、構造活性相関によるin silico手法を用い評価することであると述べました。さらに、TTCアプローチが不適切な化合物(Cohort of Concern)、暴露期間および化合物の特徴により調整した新しいTTCの導入についても解説しました。

■ [1]

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」

■ [2]

「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」

■ [3]

Threshold of toxicological concern

●ICH M7品質について I

阿曾幸男氏(国立衛研)は、M7の記載項目のうち、①ガイドラインの適用範囲、②市販製品に関する検討事項、③製造工程と製剤中の不純物に対する評価について解説しました。①については、新原薬およびその新製剤であることに加えて、臨床開発段階の治験薬、承認後の一部の変更申請も対象になること、②については、原薬の合成法、製剤処方、組成または製造工程の変更の結果、新たな変異原性不純物の生成や既存不純物に対する従来よりも高い判定基準への変更、臨床用量の著しい増加、投与期間の延長、重篤度が低い疾患への適応症の変更等が対象になること、③については、原薬合成において生成する実際の不純物および潜在的な不純物、原薬/製剤の長期安定性試験で生じる実際の分解物および潜在的な分解物が対象になることを説明しました。

●ICH M7品質について II

福地準一氏(医薬品医療機器総合機構<以下PMDA>)は、M7の記載項目のうち、①管理、②ドキュメンテーションについて解説しました。①については、変異原性不純物の管理戦略は4つのオプション(1. 最終製品での分析試験、2. 上流での分析試験、3. 上流での分析試験と工程能力の組み合わせ、4. 分析試験なし)に分類されることを説明しました。さらに、パージファクター^[4]や各オプションについて想定される管理方法の事例についても解説しました。②では、臨床試験の期間と相によって整備すべき、あるいは承認申請時に整備すべきドキュメンテーションについて説明しました。

^[4]

不純物の量を工程が低減する能力を現す指標

●事例紹介 I

福津直人氏(第一三共)は、企業における変異原性不純物の管理方法の一端として、品質リスクアセスメントを中心に紹介しました。まず、品質リスクアセスメントのフローを紹介するとともに、分析試験を不要とする管理戦略であるオプション4に有用な理論的に求めるパージファクターによるアセスメントと、オプション3の管理戦略例として、スパイク試験による不純物除去能測定で実験的に求めるパージファクターについて具体的に解説しました。続いて、企業における管理オプションの決定プロセスと具体的な判断指標につき紹介しました。

●事例紹介 II

小松一聖氏(塩野義製薬)は、企業における開発品でのアセスメントと管理例、試験方法の設定例を紹介しました。手順としては、まず評価対象化合物の選定からin silico評価に進むこと、続いて変異原性アラートを有した化合物についてAmes試験陽性扱いとして管理するのかAmes試験を実施して評価を確定するのかの選択を行うことを紹介し、さらにその考え方や管理戦略の例について解説しました。試験法の設定については、2つの事例と設定のポイントについて解説しました。社内では、他社等の文献を参考にしつつ可視化を意識した評価と管理のまとめ方、手順化についても検討されていることを紹介しました。

●ICH Q11を踏まえて

高木和則氏(PMDA)は、Q11^[5]に基づくリスク管理の概要と原薬合成の上流工程における管理手法、不純物評価の対象についての考え方を紹介しました。続いて、サクラミル原薬を例にとり、出発物質と変異原性不純物の特定について解説するとともに、不純物のハザード評価からそれぞれの不純物の許容限度値の算出について具体的に解説しました。また、スパイク試験結果をもとにした管理戦略についても紹介しました。最後に、リスク評価に基づいた申請では、伝統的な申請と比較して管理戦略で取り得るオプションが広がると想定されることから、新しい品質保証への取り組みが期待されると述べました。

^[5]

「Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)」

パネルディスカッション



Q&Aセッション

奥田晴宏氏および紺世智徳氏(第一三共)の司会のもと、本間正充氏、柘寿珠氏(PMDA)、阿曾幸男氏、福地準一氏、福津直人氏、小松一聖氏、高木和則氏の登壇によるQ&Aが行われました。M7の適用範囲、安全性評価に関するQ3A/ Bガイドラインとの関係、パージファクターの算出、in silicoの評価判定の解釈、ドキュメンテーション等に関して、フロアを含めて広範囲でかつ活発な討議が交わされました。

閉会に当たって、阿曾幸男氏は、本日は限られたスケジュールの中で講演者の発表およびフロアからの発言により濃密な議論ができたこと、そして、このような会を通じた産官学の関係者間のディスカッションにより、より良い医薬品を開発・生産するためのガイドライン作りが達成されることを期待していると述べました。また、今後も他のガイドラインをシンポジウムで取り扱う予定があるので、機会があればディスカッションに参加してほしいと述べ、閉会しました。

(品質・環境安全推進部長 今野 勉)
