

## 「第19回 医薬品品質フォーラムシンポジウム」を開催

2017年2月8日、きゅりあん(品川区総合区民会館)大ホールにて「第19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230名が参加し、「医薬品ライフサイクルと変更マネジメント」と題して、講演と活発な討議が行われました。



総合討論の様子

### 趣旨説明

当シンポジウムの世話人代表である奥田晴宏氏(国立医薬品食品衛生研究所、国立衛研)は、今回のシンポジウムを企画した背景として、医薬品品質保証の中の重要なファクターである申請書の承認内容について、今、検討すべき時期であると思ったと述べました。すなわち、今から10年前に薬事法改正により軽微変更制度が導入された後、特に規格試験法についてはリスクベースという観点からの見直しがなされていないこと、一方で承認書と製造実態との間に多くの齟齬があることから結果的に承認書記載の意義が問われることになったこと、さらに、国際的にはICHにおいて、製品のライフサイクルを通じて変更管理が合理的に進み継続的な製品品質の改善が行われるようなシステムを作ろうという議論が進んでいることが背景にあると解説しました。そして、本日は参加者の方々からの率直なご意見と活発な議論を期待すると述べました。

### 第一部 ライフサイクルマネジメント

#### ICH Q12 [1]の概要

岸岡康博氏(医薬品医療機器総合機構、PMDA)は、ICH Q12の目的は、製品ライフサイクルを通じて、より予測可能かつ効率的な方法でCMCに関する変更を行うことが可能となる枠組みの構築であること、そしてこれがリソースの最適化という点で企業側のみでなく規制当局側のメリットとなり、ひいては患者さんにとってメリットとなるようなガイドランの作成を目指していると述べました。この目的を達成するために協議されている5つの手法(変更の分類化、Established Conditions(後掲)、

[1] Q12：現在ICHで検討中のライフサイクル管理に関するガイドライン(Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle)

承認後変更管理実施計画書、個別製品のライフサイクルマネジメント戦略、市販製品の変更を合理化するための方法)についてその概要を解説しました。

## Q12の運用に期待されるPQS [2]

森末政利氏(PMDA)は、製造販売業者による製造所の管理(GQP [3])、GMP [4] 調査時に見られた製造販売承認書との齟齬の事例、厚生労働科学研究を通じた取り組みについて解説しました。製造販売業者は、原薬等登録原簿(MF)の開示パートの記載内容については把握すべきであるものの、製造所を含めた部門間の連携がうまくいかず、結果として製造所において承認書遵守がされていない事例がしばしば生じていると述べました。企業全体のコンプライアンス意識、経営層の関与と従業員への啓蒙活動が重要であり、そのために強固な品質マネジメントシステムが必要となります。そして、これらをGMP省令の中に取り込みたいと述べました。

## ライフサイクルマネジメントの中での管理戦略 —アリセプト原薬(ドネペジル塩酸塩)の事例—

今井昭生氏(エーザイ)は、ICH Q12で使用している医薬品(製品)ライフサイクルマネジメントという用語は、企業が一般的に用いている医薬品の総売り上げを最大化するための戦略という意味とは異なることから、経営層への理解を得るうえで注意すべきであると述べました。そして、アリセプト原薬(ドネペジル塩酸塩)のライフサイクルを通じて実施した変更として、販売増大に伴う生産性の向上、品質の安定化のための変更、局方収載という要請に基づく変更、これら3つの事例を紹介するとともに、これらのうちどれがICHで述べられている継続的な改善に該当するかについて考察しました。さらに、いずれの変更もマネジメントを行ううえで“工程の理解”が重要となると述べました。

## 第二部 Established Conditions 関連

### Established Conditions とこれからの承認書

八木聡美氏(PMDA)は、承認申請時の添付資料はCTD [5]として調和しているが、承認後に資料中のどの情報を変更したときに薬事手続きが必要となるかについては調和していないことから、Established Conditions (以下、EC)と称する法的拘束力のある承認事項と、それ以外の情報を区別するための議論を行っているとして述べました。製造方法におけるECは、製品品質を確保するために必要な入力/出力情報、工程パラメータであるが、ECに設定すべき情報量や、ECを承認後に変更する場合の薬事手続き上の分類(一変、軽微変更)は、一律に規定されるものではなく、企業の開発戦略、工程の理解や知識管理の程度に影響されると述べました。規格および試験方法においても、分析に関する理解が深まり分析方法に特有の適切な性能基準が開発される場合、分析方法に関する詳細な情報はECではなく支持情報になる可能性があるとして解説しました。

### 規格および試験法の合理化(1)

坂本知昭氏(国立衛研)は、規格および試験法では、原薬・製剤の特性と試験(分析)法の特性から試験結果に影響を与えるリスク因子はなにかを特定することが重要であり、これが医薬品個別のECに結び付くと述べました。そして、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)から高圧送液が可能な超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)への変更を例として、分析法の変更管理における考え方について解説しました。規格および試験方法の記載においては、目標とする規格・基準およびその判定に影響を与えない項目は合理化できるという考え方がある一方、合理化の判断基準は従来通りの日本薬局方の記載要領と同等の内容であるという2つの考え方があり、ECは作成するが、ECの妥当性に関する判断材料とするため、従来の記載に近い内容を併せて提出してもらうのがよいのではないかと述べました。

[2] PQS：医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System)

[3] GQP：製造販売承認保有者の遵守すべき事項として、医薬品、医薬部外品、化粧品および医療機器の品質管理の基準を定めたもの(Good Quality Practice)

[4] GMP：製造業者が遵守すべき事項として、医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準を定めたもの(Good Manufacturing Practice)

[5] CTD：2001年にICHで合意された医薬品承認申請様式(Common Technical Document)

## 規格および試験法の合理化(2)

永井祐子氏(日本化薬)は、「本邦承認書の規格および試験方法」は「日本薬局方」とはその目的や位置付けが異なることから、同様な記載(形式)は必須ではなく、合理化可能な箇所が存在すると述べました。「日局 オフロキサシン」を例にとり、承認書記載の合理化案を記載要素ごとに考察するとともに、承認後の変更の際にリスクベースでの考え方に基づく薬事手続きの合理化案、他極の薬局方の引用や試験ロット/繰返し数等の合理化案にも言及しました。さらに、ICH Q12の実装化に向けて、ナレッジの蓄積によるさらなる合理化実現のために「試験性能を担保する基準」とは何か?どのように設定するか?に関する検討が必要と考えることから、産学官による、さらなる議論を提言しました。

## Analytical QbD(以下、AQbD)について

川北哲也氏(第一三共)は、AQbDとは科学とリスクに基づき分析法を開発し分析法のライフサイクルを通じて性能を維持・管理するための方法論であると述べました。分析法が達成すべき目標(Analytical Target Profile、ATP)を事前に定義することで、これが分析法開発の体系的なアプローチにおける「道しるべ」となり、AQbDアプローチにより分析法の理解とナレッジの蓄積量が従来のアプローチと比較して非常に大きくなります。これにより、将来リスクベースでの変更管理を可能にするるとともに承認事項としての記載内容の簡略化につながると解説しました。そして、AQbDコンセプトを適用することは、企業のみならず規制当局・患者さんにとってもメリットになると述べました。

## 第三部 変更マネジメントに関連した製剤ガイドライン

### 製剤処方等の変更と生物学的同等性試験の動き

伊豆津健一氏(国立衛研)は、医薬品ライフサイクルの中での製剤変更の視点から生物学的同等性評価法の最近の動きについて、昨年(2016年)発出された通知内容も交えて解説しました。製剤間の同等性評価法としてヒト血中濃度推移が広く活用されているものの、ヒト試験免除が可能な場合(例:水性点眼剤)や、血中濃度推移に加えて治療学的(臨床試験)、薬効学的(薬理試験)、製剤学的評価等との組み合わせも必要な場合(例:吸入粉末剤)等、製剤の多様性に応じた合理的な同等性確保が必要となると述べました。また、原薬の特性、製剤の溶出性、添加剤等が一定の基準を満たす場合にヒト試験を免除するというBCS[6]バイオウエバーは、ICHにおいても議論されており、既承認製剤の処方変更時等への活用が想定されると述べました。

### リポソーム製剤等の変更管理: Comparability評価の考え方

加藤くみ子氏(国立衛研)は、先端技術を用いた製剤の代表としてリポソーム製剤を例にとり、製剤の概要、昨年(2016年)発出された当該製剤の開発に関するガイドラインの概要、そして製法変更におけるComparability評価の考え方について具体的に紹介しました。人工脂質二分子膜小胞からなるリポソーム製剤は、有効成分の生体内での安定性、組織移行性プロファイル等の薬物動態あるいは細胞内分布等に影響するように設計された製剤であることから、製法変更(処方変更を含む)した際の品質特性、*in vivo*製剤特性、臨床有効性・安全性への影響は、変更の内容やその程度によって異なるため、ICH Q5Eガイドライン[7]に示された同等性/同質性評価の考え方を参考にすべきであると述べました。

## 総合討論

奥田晴宏氏(国立衛研)および大河内一宏氏(武田薬品工業)の司会のもと、講演者の登壇によるQ&Aが行われ、以下の課題をはじめとしてフロアを含めて広範囲でかつ活発な議論が交わされました。

- ・承認後の変更管理実施計画書の採用による薬事手続きへの影響について
- ・日局における規格および試験の合理化の考え方について
- ・ECへの記載内容の合理化に向けた共通の理解の必要性について

[6] BCS: 医薬品原薬の溶解性と膜透過性によって定義される生物薬剤学分類システム (Biopharmaceutics Classification System)

[7] Q5Eガイドライン: 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価についてのガイドライン

- AQbDにおけるデザインスペースの考え方について
- ECにおける変更区分を決定するタイミングについて
- 製剤処方(成分および分量)の変更における調和について
- 本邦にてバイオウエーバーとBCSを検討することになった背景について
- リポソーム製剤の製法変更の考え方の後発品への適用について

閉会にあたり、国立衛研所長の川西徹氏は、医薬品品質フォーラムは決定した内容を紹介する場ではなく、これから規制に取り入れられるべき課題について議論する場にしたいとの思いで創設されたことを述べ、今後も次々に課題が浮かび上がると想定されるので、このような企画を継続したいと提言しました。そして、今回採り上げた「医薬品ライフサイクルと変更マネジメント」は議論すべき内容が多く、かかわる方の総合力が問われる良い課題であり、また、若い世代の方がICHの場で生き生きと議論している姿を、このような場で拝見できるのも頼もしいと述べ、閉会しました。

(品質・環境安全推進部長 今野 勉)