

「第20回 医薬品品質フォーラムシンポジウム」を開催

2018年9月11日、全電通労働会館（東京都千代田区）にて「第20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、産学官の各方面より約230名が参加し、「ICH Q12の国内実装に向けて」と題して、講演と活発な討議が行われました。



会場の様子

趣旨説明

当シンポジウムの世話人代表である国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）の奥田晴宏氏は、今回のテーマにICH Q12「医薬品のライフサイクルマネジメント」を採り上げたのには、2つの背景があると述べました。すなわち、最新の科学とリスクベースな取り組みに基づく製品開発と品質保証を推進してきたICH Qカルテット^[1]は、承認後変更に関する柔軟な規制を可能にすることも目的としていたが、規制上あるいは技術的なギャップから、その実現には至っていないとは言えず、ICH Q12はそのギャップを解消し、予測可能で効率的な承認後変更の枠組みを構築することを目的とする、大変意味の大きいガイドラインであること、さらに、ICH Q12がステップ3にあり日本でのパブリックコメント募集が終了し、国内実装に向けた議論を開始するのにふさわしい時期であるためと解説しました。そして、今回のシンポジウムの内容は、承認後変更管理実施計画書（PACMP）および我が国の承認書のあり方に焦点を当てて、PACMPに関しては企業の取り組みとPACMPの基盤となる医薬品品質システム（Pharmaceutical Quality System、PQS）ならびに承認書記載事項の合理化に関して話題を提供することであると述べました。本シンポジウムの趣旨は、医薬品の品質保証に関して産学官の関係者が集まって討論を行うことにより、解決する課題を明らかにする、あるいは解決の方策を検討することを目的としたプラットフォームの構築であり、参加者のみなさんの率直なご意見と活発な議論を期待すると述べました。

^[1]ICH Qカルテット…医薬品規制調和国際会議（ICH）で作成された品質に関する次の4つのガイドライン。Q8 製剤開発、Q9 品質リスクアセスメント、Q10 医薬品品質システム、Q11 原薬の開発と製造

第一部 PACMP通知の説明とその実施・現状

承認後変更管理実施計画書(PACMP)の試行について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の岸岡康博氏は、ICH Q12の進捗状況と、医薬品の原薬・製剤の化学・製造およびその品質管理(CMC)に関する承認後変更の国内動向を概説し、ICH Q12で提供されているPACMPは、変更に必要な要件と検討に関する予測性および透明性の確保を可能にする規制ツールであり、そのメリットとしては実施計画書を利用しなかった場合に比べて低い変更カテゴリーの利用や短い審査期間での変更が可能になると述べました。そして、現在試行している医薬品におけるPACMPを用いた承認事項の変更制度にかかわる相談の流れを概説し、新設されたPACMP品質相談とPACMP GMP相談に関し、既承認品目に限られる等の制約事項や相談資料について解説しました。今後の課題として、試行を踏まえた制度の改善を行い、国内運用制度の検討を進めていきたいと述べました。

PACMP実施の実例1

ファイザーのロジャー・ノーザル氏は、承認後変更に関する業界の現状を多方面から紹介しました。また、承認後変更管理は、製品に対する包括的な管理戦略に大きく依存するとして、管理戦略の要素について紹介しました。承認後変更に関係が深い事項として、製造場所や製造スケールの変更、変更をサポートする安定性に関する検討、分析法の変更、包装材料の変更について概説し、自社におけるPACMPの事例として、新規化学合成医薬品原薬について解説しました。変更内容ごとに評価内容、判定基準を設定し、安定性データの取得を条件とすることにより、欧米の規制当局に申請したところ、その一部は変更カテゴリーのダウングレードが受け入れられたが、一部は受け入れられなかったと述べました。さらに、高分子医薬品の製造スケールの拡大についてのPACMPの事例を解説しました。

PACMP実施の実例2

グラクソ・スミスクラインの浅原初木氏は、欧州におけるPACMP/米国におけるCP(Comparability Protocol)の原則、日米欧の変更カテゴリーの比較、日米欧のPACMP/CP制度の比較について述べました。PACMP/CPの活用を選択する理由として、変更カテゴリーのダウングレードによるスピードアップ、変更の戦略およびデータの要件について規制当局との合意を事前に得るためであると述べました。そして、変更カテゴリーのダウングレードの事例として、新規製造所追加、医療機器の設計変更、バイオ医薬品原薬のスケールアップを、また、規制当局との事前合意の事例として、原薬出発物質の変更マネジメント、最終製剤での試験からRTRT(Real Time Release Testing)への変更、ワクチンの標準物質の更新、ワクチンのWCB(Working Cell Bank)の更新について紹介しました。

第二部 PACMPを実現するために

医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System、PQS)の背景

PMDAの寶田哲仁氏は、ICH Q10ガイドライン作成過程における議論の経緯を紹介し、この議論が現在のICH Q12につながっていると述べました。ICH Q12におけるPACMPの基盤となるPQSについて、その全体像ならびに変更マネジメント、マネジメントレビューを解説しました。

Q12におけるPQSの位置づけ

PMDAの原賢太郎氏は、冒頭、PACMPにおいては、そのプロトコルに従った適切な運用を実行していくことが大事ではあるものの、実施部門である製造所において、たとえば逸脱処理が不適切な事例が散見されている等の現状を目の当たりにしていて、不安を抱いていると述べました。そのためにも、ICH Q12を適切に運用するためには、製造業者、製造販売業者等が、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GMP省令)および医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(GQP省令)の要求事項を満たすとともに、ICH Q10に記載されているPQSを実装し、適切に運用していることが大前提となり、複数の施設にわたり頑健な変更マネジメントが求められ、また製造販売業者と規制当局間および製造販売業者と製造にかかわる一連の組織間で、適時、情報共有できる仕組みを構築しておく必要があると述べました。

医薬品品質システムの構築とマネジメントレビュー

日本新薬の田中義清氏は、自社における医薬品品質システムの構築の経緯、マネジメントレビューの対象や手順、年次報告書の概要について紹介しました。品質保証のフィールドは広く、リスクに対する距離感を把握して、適切かつ柔軟な品質システムを運用することが重要であると述べました。

医薬品品質システムの実装とマネジメントレビュー

武田薬品工業の大河内一宏氏は、まずICH Q10に準拠した医薬品品質システムを実施していることを、企業はどのように立証しているか、という問いに対しての回答を示し、医薬品品質システムの要素である製造プロセスの稼働性能および製品品質のモニタリング、是正措置・予防措置システム、変更マネジメントシステムの自社における事例について紹介しました。そして、継続的な改善の促進のために、マネジメントレビューを重視していると述べ、その運用例を紹介しました。ICH Q12のPACMPの礎となるものもあるため、医薬品品質システムの運用には重点的に取り組んでいると述べました。

第三部 Established Condition (EC) の今後

化成品と合理化案

日本化薬の永井祐子氏は、本邦承認書の「規格及び試験方法」は、「日本薬局方」(日局)とはその目的と位置づけは異なるものの、日局に準拠した記載を行ってきたために諸外国とのギャップが生じ、国内における過度な薬事手続きや、海外製造所から国内製造販売業者への情報伝達遅延の原因となっていると述べました。このため、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業にて検討を進め、「製造販売承認申請書における規格及び試験方法欄の記載の合理化に関する報告書」が作成されたと述べました。そして、この報告書にある「日局 オフロキサシン」、「アムホテリシンB」、「エストリオール錠」の合理化記載例について解説しました。一方、我が国の軽微変更届の要件と変更カテゴリー別に具体的に記載されている欧米における要件の比較を示し、規格および試験方法の軽微変更範囲の適正化・明確化は早急に検討する必要があると提言しました。

規格試験法、AQbD

国立衛研の柴田寛子氏は、AQbDとは科学とリスクに基づいて体系的に分析法を開発し、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、プロセス開発におけるQbDとの違いに焦点を置き、その実施フローを解説しました。ICH Q12における分析方法のECに関する記載には、いくつかの解釈があり、これについて活動中のAMED AQbD研究班の検討状況について紹介しました。分析法の開発はICHの新規トピックに採用され、分析法の開発や分析法バリデーションのアプローチの多様化により、分析法の変更に関する規制の多様化・合理化が図られ、軽微変更やPQSのもとでの社内変更で済ませられる事例が増えることを期待していると述べました。

総合討論

国立衛研の奥田晴宏氏および日本化薬の永井祐子氏の司会のもと、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かつ活発な討議が交わされました。

- 日本においてPACMPを活用するためになにが必要か
- PACMP導入のメリット・デメリットについて
- ECと現行の製造販売承認書の関係について



総合討論

閉会にあたって、国立衛研副所長の合田幸広氏は、当シンポジウムの世話人代表が、奥田晴宏氏から合田幸広氏に交代になること、次回のシンポジウムは「GDP」をテーマとして準備を進めていることを述べました。今後も、その時期に応じたタイムリーなテーマを採り上げ、活発な討論を行っていきたく、関係者の引き続きの支援をお願いしたいと述べ、閉会しました。

(品質・環境安全推進部長 池田 正弘)