

品質フォーラム 第一回シンポジウム
日本における品質保証の課題
変更管理と製剤設計 CTD 申請と新しい GMP 管理を目指して

品質フォーラム開催にあたって
国立衛研 小嶋茂雄

医薬品再評価で浮かび上がった課題
国立衛研 青柳伸男

品質再評価 = 先発品に対する後発品の生物学的同等性の保証を目的とした溶出性評価

1. ロット間に大きなバラつきがある
 2. 溶解度は高いのに溶出が遅い
 3. 先発品の方が後発品よりも溶出性が悪い
 4. pH の変化(1.2~6.8)で溶出性が異なる
 5. 剤形によって溶出が異なる
- など、**重大な溶出の欠陥**が存在しているケースが比較的多く見られる。

高齢者では「無胃酸」の人の割合が増加しているので、投与に注意を要する
生物学的同等性の確保は困難

錠剤をコーティングする理由・・・

1. 主薬の分解を防止する
2. 腸溶性製剤なので、腸溶剤皮で被覆
3. 苦味をマスクするための酸可溶性膜、
溶出性が大きく変化し、生物学的同等性が保証できない。

溶出に欠陥を生じる理由・・・溶出規格が未設定の医薬品が多い / 製法は承認事項でなく GMP 事項
溶出に関する品質がコントロールされていない

合理的な品質保証のために・・・

1. 合理的な製剤設計
2. 製剤の品質特性の徹底的な解析と製法上の主要変動要因の把握
3. 要因を適切に制御した医薬品製造
4. 妥当な品質規格の設定による品質確認

“unknown factor”による溶出の変化・・・

1. 処方・製法が同一な共同開発品なのに、溶出が異なる
2. 処方・製法は同一であるが、製造場所を変更したら糖衣錠の溶出が遅延した
3. 処方・製法は同一であるが、ロットによって素錠の溶出安定性が異なる

重要工程 : 厳密な制御が必要で、品質に及ぼす影響の評価が必要 (生物学的同等性の確認)
非重要工程 : unknown factor があるので、非重要工程でもパラメータの変更には注意
製法の影響のリスクには大小がある

適切な施設で、「臨床試験ロットと同じ品質」の医薬品を製造する
規格に適合する製剤の製造は GMP の最小限の要求

国内製薬企業事情
製薬協 住友製薬 清原孝雄

「有効性・安全性が保証された高品質な医薬品を安定的に提供する」ために・・・

- ・品質確保とは規格だけでなく、製造方法・工程管理も必要なことだという認識（「CMC」の重要性）
- ・詳細な製造方法も記載する（ICHでの国際的な考え・製造承認から販売承認への移行）
- ・「原薬：不純物プロファイル／経口固形製剤：溶出試験」の導入

～～～溶出試験～～～

- ・製造変更前後の同等性・後発品の同等性を目的として、生物学的同等性を担保する

～～～問題点として～～～

- ・先発企業が複数ある場合、各社各様に製剤化検討を行っているために溶出規格の統一が困難で、複数の溶出規格を設定することになる
- ・溶出試験が不要と考えられるシロップ用細粒・軟カプセル剤などにも、一律の試験を課す
- ・品質再評価の一環として統一した試験の実施を要求された結果、再度検討を行うなど製剤設計に基づいた考えが採用されていない

当局の指定する試験条件

- ・溶解液（基準液）が指定の水系溶液に限定されている
 - ・界面活性剤の増加でバイオアベイラビリティを反映できるのか
 - ・血中濃度プロファイルなどの相関から設定した溶出試験条件を考慮しない
 - ・液量が900mlに固定されている
 - ・科学的根拠に基づいた試験液よりも、水に関する試験データを要求される
 - ・企業として安定な試験液を指定しても、当局から不安定な試験液を指定される
 - ・緩衝液の組成が国内の生物学的同等性ガイドラインの溶出試験で使用するものと異なる
 - ・経時変化による溶出遅延などでは消化酵素の添加を認めるべきでは
- 攪拌条件
- ・公的溶出試験の設定は50回転のみ
 - ・溶出率にばらつきが出る製剤には回転数を上げる必要がある
 - ・100回転では同等であるが50回転では異なる場合
 - ・適切とはいえない試験方法が設定されている

標準品

- ・抗生物質など標準品が提供できない場合がある

測定法

- ・複合剤など、溶出の異なる成分があり、迅速な試験法の設定が困難
 - ・複合剤の全成分を測定するためには複数の試験法を設定する必要がある
 - ・有効成分が微量な場合、高度な分析法設定の必要性・再評価の停滞などが起こる
 - ・企業によって使用できる分析機器に違いがあり、試験法の調整が困難
 - ・複数社で詳細な分析方法の調整や分析バリデーションまで行うのに、3ヶ月は短すぎる
- 規格値・判定基準
- ・最新の3ロットという指定では、工程の変動を十分に考慮した規格設定ができない
 - ・提示した規格値に対し、様々な試験結果によって変更が二転三転することがある
 - ・バリデートされた規格値の設定理由を無視した規格値を当局から設定される場合がある
 - ・地衛研でのデータに基づき規格値を変更するときには、妥当性を示す必要があるのでは
- 合理的対応
- ・日局との関連 日局の記載方式に合わせる
 - ・USPとの整合 USPに収載された製剤のUSP法の採用・脂溶性と水溶性ビタミンの複合剤
 - ・多成分の複合剤の全成分について測定することが必要か（時間と労力の削減）

当局との対応

- ・ 回答期間としては最低 1 週間は必要で、現状では短すぎる
- ・ 試験法の設定が困難な場合、検討に時間を要し 3 ヶ月以内の回答は困難
- ・ 外資の場合、本国との調整に時間がかかる
- ・ 他社との擦り合わせが必要な場合、調整に時間がかかる
- ・ 再評価結果通知の見通しがつかず、企業側の対応に支障を来している

当局側の対応

- ・ 担当者が交代した場合、引継ぎが充分になされていない
 - ・ 品質再評価の担当者と同方担当者間で連絡・調整をとってもらいたい
 - ・ 回答や訂正依頼に対して応答・連絡がない
 - ・ 突然の追加照会がある
 - ・ 審査が遅延し、申請した 3 ロットの有効期限が切れる状況になり、企業の負担が大きい
 - ・ 処方変更した品目では結果通知や承認時期が不明で、新処方製剤の生産計画への影響がある
- #### 溶出試験の今後の対応
- ・ 開発、治験段階の成績を踏まえた製剤設計に基づき、Q6A に従いバイオアベイラビリティを反映した適切な溶出試験の設定（試験方法・判定基準）

- ・ **製造管理や製造変更において品質の同等性・同質性を担保する手段**
- ・ **後発品も先発品の溶出試験によって保証**

国際企業の製剤開発アプローチ ファイザー 高橋宏次 / 橋本直文

製剤開発において考慮すべき事項

- ・薬物の物理化学的性質
- ・製造性
- ・生物学的特性
- ・投与量、投与方法など
- ・安全性（医薬品添加剤など）
- ・品質保証
- ・コスト
- ・市場ニーズ
- ・競合他社品
- ・特許権侵害に該当しないこと...など

A. プロトタイプ製剤の開発

- ・ 臨床第一相、第二相試験に使用される製造可能な製剤
- ・ プロトタイプ製剤の開発
- ・ 臨床第一相反復投与試験、第二相試験の治験薬製造

B. 製剤処方最適化 / 製造工程の開発

- ・ 最終製剤への製剤処方最適化、製造工程の開発
- ・ 製剤処方の最適化
- ・ 製造工程の開発
- ・ 粉碎のキャラクタリゼーション
- ・ デモバッチの製造・製剤の安定性試験

C. 工程のキャラクタリゼーション（最適化）

- ・ 製造工程のキャラクタライズおよび最適化、スケールアップのデモンストレーション
- ・ 製造工程のキャラクタリゼーション
- ・ 粉碎のキャラクタリゼーション
- ・ スケールアップのデモンストレーション・製剤の安定性試験
- ・ コーティングの開発およびキャラクタリゼーション
- ・ 製造ツールの評価

D. スケールアップ / 技術移管

- ・ スケールアップ試験、生産拠点への技術移管
- ・ スケールアップ試験
- ・ フルスケールでの製造

E. プロセスバリデーション

- ・ 生産拠点での連続的な生産スケールの製造（3ロット）を確認

製剤開発過程における変更および変更管理

- ・ 製剤の変更
- ・ 薬物量の変更
- ・ 製剤処方の変更
- ・ 製造スケールの変更
- ・ 製造工程の変更
- ・ 薬物物性、製剤処方、製造工程が品質、生物学特性に与える影響を把握する

事例 1. 薬物物性（結晶多形）の製造工程に対する影響

- ・ 熱力学的に安定な結晶形での製剤化を予定するが、針状結晶のため乾式条件下での製剤化が困難
- ・ 湿顆粒、乾式顆粒、錠剤それぞれの安定性試験で結晶転移が起こらないことを確認
- ・ 湿式造粒から乾燥工程が重要工程

事例 2. 剤形、製造工程の溶出性、生物学的特性に対する影響

- ・ 変更前と変更後の製剤において、溶出率・AUC・Cmax に相関性なし
- ・ 原薬の粉碎および製剤の造粒工程は in vitro において溶出性に影響あり
- ・ 製剤の溶出性が in vivo での吸収性に影響を与えないことを確認
- ・ 溶出試験は in vivo を予測するものではなく、工程中の変動を管理するための品質試験である
- ・ 剤形の変更、造粒の度合い、原薬の粒子径は生物学的特性に影響なし

事例 3. 薬物物性（粒子径）の溶出性、生物学的特性に対する影響

- ・ 難水溶性薬物は粒子径や粒度分布が薬物溶出や生物学的特性に影響を及ぼす恐れがある
- ・ 原薬粒子の規格設定：薬物溶出、生物学的同等性、GMP 用ロットの製造経験などを総合的に考慮

事例 4. 打錠工程の機器（スケール）変更および添加剤変更の錠剤特性（硬度）

- ・ 工程管理パラメータ：

機器依存的	プロセスキャラクタリゼーション試験
機器非依存的	工程中間品の評価・工程予測（重要パラメータ予測）
- ・ 打錠工程において、機器の違いと錠剤特性との関係を把握
- ・ 処方変更を行う場合、使用する添加剤の特性を把握

薬物物性などを十分に把握し、重要パラメータが品質に与える影響を明確にして、製造プロセスを最適にコントロールしていく

必要に応じて製剤処方、製造工程の変更が生物学的特性に与える影響を検討することが重要

米国同等性担保規制 (SUPAC BCS) 臨床開発過程の同等性担保の提案
製剤研究委員会 武田薬品 大河内一宏

製剤変更時の生物学的同等性担保の概念：

- ・変更前と変更後の製剤において生物学的同等性(BE)を担保する際、**軽微な**変更の場合や溶出試験で BE を担保できる場合、ヒト BE 試験は免除する **溶出試験を活用する**

SUPAC ガイダンス：

SUPAC-IR：速放性経口固形製剤

- ・レベル 2 の組成、成分変更での溶出試験では BCS に基づく溶出試験条件の設定を行っている

SUPAC-MR：放出制御性経口固形製剤

- ・SUPAC-MR では SUPAC-IR で用いられている BCS に基づく溶出試験条件の設定は行わない

IVIVC：In-Vitro In-Vivo 相関

- ・徐放性経口製剤の変更時には IVIVC が確立していれば、溶出試験で BE を担保できる
 - ・相関レベル A：in vitro と in vivo の特性値から得られるグラフ間の相関をとらえているのに対し、相関レベル B は、in vitro と in vivo のデータを統計手法であるモーメント解析を行ったパラメータ間での相関を求める。ヒト試験平均滞留時間など in vitro 平均溶出時間など。
 - 相関レベル C では、in vitro と in vivo を代表する特性値から得られる相関を現す。ヒト試験 AUC, C_{max} in vitro $T_{50\%}$ など
- レベル A は相関が高く、当局にとって最も採用されやすいであろう。

Biopharmaceutics Classification System (BCS)

- ・Class1：高溶解性・高膜透過性
- ・Class2：低溶解性・高膜透過性
- ・Class3：高溶解性・低膜透過性
- ・Class4：低溶解性・低膜透過性

米国 Biowaiver (BE 試験免除)

- ・治療濃度域の広く、Class 1 の化合物として分類される主薬成分を含有し、速溶出性 (30 分で 85% 以上溶出) 製剤であることが Biowaiver を適用できる条件となる。界面活性剤のような薬物の吸収性に影響を与える可能性のある賦形剤を多く含む医薬品は注意が必要であろうとの記述がある。
- 最近の動向として、Class 2、Class 3 の化合物に Biowaiver を適応できる可能性について議論がある。Class 2 の化合物を含有する製剤であっても、pH 6.8 の溶出試験結果で速溶出性の条件を満たせば、Biowaiver を適応できる可能性が示唆されている。このように Biowaiver を適応できる対象となる化合物が広がれば、将来的には医薬品のうち 50%以上の品目が Biowaiver の対象となる可能性がある

臨床開発過程の同等性担保の提案

開発段階における製剤には各社でかなり認識の違いがある

- ・初期臨床製剤からより良い製剤への変更
 - ・製剤間の関連性は各臨床成績の解釈上重要
 - ・BA/BE を評価する具体的な指針なし
- 製剤変更に伴う評価法の要約
- ・検証的試験開始前：被験者の安全を重視し、溶出と臨床試験の中での BA 確認
 - ・検証的試験段階の用量設定試験終了後での変更 BA の確保を重視
 - ・用量設定試験より後の臨床試験での変更：BE 確認し、承認後の変更に関する GL に準拠
- BA は活性成分が体循環血に入る速度と量であり、この提案では BA の量を吸収率ではなく吸収された絶対量としている。したがってここでの BA は Exposure に近い意味で使用している。

ICHの動き GMP新構想 製薬協 大塚製薬 山田 哲

GMPグループ ICH Brusseis 会議の結論

リスク管理と化学に重点を置き、製品のライフサイクル全体に適用可能なハーモナイズされた統合的な品質保証システムへの取り組み

- ・"Pharmaceutical Development"はリスク管理と"Quality by Design"を取り入れ、製品ライフサイクルを反映するメンバーが EWG に入ることを確認
- ・リスク管理 EWG は、製薬業界と規制当局の品質に関する決定時に取り入れる「リスク管理原理」を定義
- ・「リスク管理原理」は製品ライフサイクルの全期間に適用され、規制上の管理レベルとその程度はリスクレベルに応じて調整される
- ・品質システムについては製薬団体が GMP をサブセットとして含む"Scoping Document" (3 極で相違が認識される分野と将来への提案を記述) を作成

3 極で認識される相違

- ・製造、品質管理、コンピュータシステム
 - ・無菌工程の管理
 - ・原材料管理、確認試験
 - ・回収通知、市場でのアクション
 - ・文書化、記録の保存
 - ・輸入における再試験
 - ・局方間の相違
- ・期待と成文化された GMP (GMP 上の期待が書かれていないことが解釈の相違を生む)
 - ・変更管理システム
 - ・技術移管
 - ・継続的な改善
 - ・経営者の責任、経営者による照査
 - ・改善、予防的措置につながる調査
- ・グローバル製品の変更管理
 - ・規制当局は科学ではなく、経験則的に規格を設定している
 - ・同一安定性データに対し異なる使用期限を設定するので同一製品でも表示が異なる
 - ・工程、分析法、製品の変更承認に要する時間が規制当局により異なり、変更が困難

3 極間で存在する問題点

- ・ICH や WHO で書かれた GMP は相当以前のもので、最新の GMP に対する解釈の相違が生ずる
- ・基本的な原理 (変更管理、逸脱など) について現行の GMP には記載がないか不十分である

ICH 大阪会議の結論

- ・製品ライフサイクル全期間にわたる継続的な品質の改善
 - ・"Quality by Design"を取り入れた GL の作成 (Q8 EWG)
- ・リスクの発現頻度、検出難易度、結果の重篤性に応じたマネジメント手法の確立
 - ・科学に基づく GL の作成 (Q9 EWG)
- ・リスク管理、科学に基づく GL・ガイダンスの作成
 - ・国際調和の優先度に応じ、絞り込んだトピックについての取り組み

高品質の製品を患者に供給することを保証するために、設計された品質やライフサイクル全期間にわたるリスク管理が、品質システムの範疇に拡大される必要がある

製剤 GMP の特定要件については、科学およびリスク管理原理に基づく方法によりベースラインを再設定し、「何」が達成されるべきかについて記載する GL ガイダンスの作成を目指す

ICHの動き 製剤開発 国立衛研 奥田晴宏

CTD-Q IWG で検討された新しいトピック

- ・医薬品の合成
- ・医薬製品の製造
- ・容器の施栓
- ・用語解説
- ・医薬品開発
- ・比較可能性の検討

製剤開発に関するコンセプトペーパーの内容

ハーモニゼーションのための提言

- ・製剤開発レポートの目的に相応しいレベルの記載
(レポートの情報がリスク評価に活用できる)
- ・ハイレベルである
(Quality by Design によってリスク管理の概念を取り込む)
- 理解された問題の明言
- ・製剤開発情報を作成し、評価する 3 極共通の GL がない
(ICH 地域共通の科学的な製剤開発研究・重要な品質要素への人的資源の集中)
- ・剤形、処方、製造工程、容器・施栓系、微生物学的特性などの適切さを立証するための研究指針
- ・製剤開発時に行われる「One time」の研究
解決するための問題
- ・適用範囲：Q6A および Q6B
- ・製剤開発の文書が果たすべき機能
(開発時のデータが製造に関して適切に使用されているか・「技術移転を容易に」)
提案への背景
- ・CTD-Q ガイドラインを作成時に、記載すべき情報を統合すべきとの共通理解が既にあった
- ・承認申請と審査過程で取り扱うことに主眼が置かれる (リスク管理・査察過程も考慮)
専門家会議とその手段
- ・CTD-Q IWG を基盤として構成
- ・業界、規制当局ともに GMP に関わる専門家が含まれることが必要

取り扱われる事項

- ・原薬 (物理化学的特性)
- ・添加物
- ・機能と重要な物理化学的特性
- ・製剤 (処方開発、過量仕込み、性能試験)
- ・製造開発の経緯
- ・容器施栓系
- ・微生物学的特性
- ・適合性

記載例

- ・過量仕込みは避けるべき
- ・「製造有効期間切れ」：製造時の損失を補償する
- ・「安定性有効期間切れ」：有効期間の損失を補償する
- ・原薬の「有効期間切れ」は安全性と有効性の観点から正当化されるべきである
- ・有効期間中の分解を補填するための「有効期間切れ」は不適當 有効期間の短縮

まとめ

Q8 の目的：

- ・製剤開発に記載すべき事項を「ハイレベル」で定める

Q8 から得られる成果：

- ・審査官：重要な品質要素に審査の集中が可能
- ・査察官：重要工程、重要中間体に集中した査察
- ・企業：開発担当者、製造担当者の円滑な技術移転と製品のライフサイクルを通しての変更管理