

第 1 部

//////
同等性評価に関連するガイドラインと3極との相違

第1章 後発医薬品に関するガイドライン

沢井製薬(株) 杉原 正久

1. 現在の後発医薬品市場

2010年度の国民医療費の総額は37兆4000億円であり、前年比3.9%、1兆4000億円の増加と報告されている¹⁾。ここ数年では毎年1兆円ずつの伸びを示しており、少子高齢化に伴い今後ますます増加し、国家財政を圧迫することが懸念されている。その中でも薬剤費は8兆8000億円と23.6%を占めており²⁾、社会保障費削減のターゲットとして注目されている。

これらの状況を踏まえ、政府は医療費の節減を図るため、2007年に策定した「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」に基づき、2013年度に後発医薬品の数量シェアを30%以上にするという目標を定め、後発医薬品の使用を促進するさまざまな施策を実施してきた。残念ながら、2013年度末の目標達成については執筆時点(2013年7月)では未確定であるが、未達であったものと推定されている。

一方、北米や一部の欧州の国等では後発医薬品のシェアは数量ベースで70%を超えており、先発医薬品の特許が切れると同時に速やかに後発医薬品に切り替わる。例えば米国では後発医薬品が発売後わずか2～3ヶ月で50～85%のシェアを獲得していることが報告されている³⁾。

日本での後発医薬品の数量シェアが低い原因の一つに、漢方薬等の後発医薬品の存在しない医薬品も分母に含まれていることが指摘されており、2013年4月厚生労働省より新たに発表された「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」⁴⁾では、分母を後発医薬品のある先発医薬品のみにした新計算式に改められ、この計算式で2018年3月までに後発医薬品の数量シェアを60%(旧計算式では34.3%に相当)にまで上昇させる目標が掲げられた。

2011年度の後発医薬品市場は薬価ベースでおよそ7300億円とされている⁵⁾が、長期収載品の市場は2兆円を超えており、まだまだ後発医薬品の市場は拡大する余地があり、今後も成長が見込まれる。この市場を狙って海外のグローバル後発医薬品メーカー、国内の新薬メーカー、異業種からの参入等が相次ぎ競争は激化している。

現在、後発医薬品の薬価収載は6月、12月の年2回行われており、初収載医薬品については先発医薬品薬価の70%で収載されているが、内服剤の場合、収載希望品目数が10品目を超えた場合は先発医薬品薬価の60%となる。後発医薬品が既に収載されている場合にはその最低薬価での収載となり、収載品目が20品目を超えた場合は、最低薬価の90%での収載となる。薬価改定は2年ごとに行われており、上市が遅れると薬価改定の影響を受けて採算が取れなく

第3章 変更管理に関するGMP上の要件

宮木 晃

はじめに

変更管理及び逸脱管理は、製造管理と品質管理上の処理を、完全遂行することが求められている。変更管理及び逸脱管理は両輪である。変更管理は品質性を担保するためにも、GMP上で重要な項目の一つであることから、ここでは両輪の一つである変更管理にフォーカスを当てて、変更管理と変更管理を行う製造業者と製造販売者との取決めの重要性及び変更管理の処理を遂行するにあたって、教育をどのように実施するかを課題を関連付けて説明する。

変更管理に関する日米欧の各レギュレーションの内容も挙げておく。

1. 変更管理における日米欧の規制とガイドライン

1.1 日本

日本では薬事法、GMP省令、薬局等構造設備規則等に変更管理に関する事項が次のように定められている。矢印(→)で説明を加えている。

薬事法

第14条(医薬品等の製造販売の承認)

第9項

承認された事項の一部を変更しようとするとき(当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。)は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

第10項

変更が厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない。

GMP省令(厚生労働省令第136号、平成16年9月22日)

(適正な製造管理及び品質管理の確保)

第十条

3 製造販売業者は、品質保証業務手順書等に基づき、品質に影響を与えるおそれのある製

第 2 部

開発段階における同等性評価と製剤設計戦略

第2章 溶出試験における試験方法・評価と判定基準

グローファーマフィジクス 上杉 恵三

はじめに

医薬品の製造販売承認審査において、CMC研究に係る審査では、臨床試験成績からの有効性・安全性を担保しうる品質の医薬品が恒常的に製造できることを保証するために、妥当な製造方法が採用されているか、適切な品質規格が設定されているか、また、臨床試験データを提供する治験薬の品質と市販後医薬品の品質について変更管理上、一貫性・同等性が立証されているかどうか等が審査される。

近年、新薬のポテンシャルを早期に見極める目的で、Simple formulationによる早期臨床導入の事例が多くなってきている。このケースでは、臨床開発中に製剤変更が必ず行われる。また、患者様リスクや生産者リスクからも開発段階での製剤変更が行われる。そのため開発段階での製剤変更に関わる合理的なバイオアベイラビリティ(BA)関連性・生物学的同等性(BE)の確保は重要となる。

本稿では、まず臨床試験で遵守すべき原則を確認し、経口固形製剤の規格には、通常、製剤からの薬物の放出性を測定する試験が含まれることから三極薬局方収載の溶出試験法、溶出試験の規格設定の考え方を紹介して、最後に開発段階での製剤変更時のバイオアベイラビリティ関連性の溶出試験による評価法を考察する。

1. 臨床試験

新薬の開発段階では、臨床試験の動向がポイントであり、臨床試験の国際的受入れがICH上で治験薬の品質も含めてどのように整理されているかを知る必要がある。医薬品開発戦略と薬効評価方法の発展に伴い、日・米・EUにおいて三極共通の「臨床試験の一般指針」¹⁾が他のICHガイドラインと同様に制定されており、ここでは、その指針から臨床試験に関する一般原則及び治験薬の品質に関して記す。

・被験者の保護

ヒトを対象とする全ての臨床試験を実施するにあたって治験における被験者の安全確保に関する原則は、遵守されなければならない。いかなる臨床試験も、その開始にあたって

第3章 Biowaiverを見据えた効率的な製剤設計戦略と 変更時のリスクマネジメント

大日本住友製薬(株) 鈴木 慎也

はじめに

新薬の開発には長期間を要し、その開発過程において製剤の剤形、処方製法、含量、製造スケール等は変化していくのが必然である。治験薬には臨床試験を適正に実施できる(有効性・安全性を適正に評価できる)品質を有していること、及び最終製品(市販品)との一貫性を説明できることが要求されるが、それを満足するためには服用後に薬物が十分に体内曝露されること、さらには製剤変更の前後で曝露量/用量のバランスが大きく乖離しないことが求められる。したがって、製剤開発において生物学的利用能(Bioavailability, *BA*)と生物学的同等性(Bioequivalence, *BE*)の評価は極めて重要な意味を持っている。

*BE*試験の実施に関するガイドラインは3極ともに存在するが、いずれも市販後の変更を対象にしたものであり、医薬品開発段階における*BA/BE*評価は企業の責任に委ねられているのが現状である。そのため治験薬～最終製品の一貫性は、臨床開発の進捗に応じて科学的に妥当と思われる方法でブリッジングして示すことになるが、その際、*BE*ガイドラインに記載されているヒト試験免除(Biowaiver)の考え方を上手く活用することが重要である。開発化合物の特性を十分に理解し、3極のBiowaiverの要件を見据えて製剤開発戦略を策定することが開発遅延のリスク回避、効率化という観点から有効と思われる。

本章では医薬品開発段階における経口固形製剤の*BA/BE*評価、及び各極の規制要件をふまえたBiowaiverの活用について述べる。

1. 業界環境の変化と製剤開発戦略への影響

近年、医薬品業界は大きな転換期に晒されており、製薬企業は激化する開発競争の中で淘汰されぬよう種々の経営変革を迫られている。高齢化の進展、新興国・開発途上国への進出等により医薬品市場は依然拡大傾向にあるが、その一方で、アプローチし易い創薬ターゲットは枯渇し、競合他剤との明確な差別化やデュアルな作用の付与等、より厳しいTPP(Target Product Profile)が求められ、さらにはグローバル化や規制要件の厳格化(安全性、薬理メカニズム等)による開発コストの高騰、ジェネリックの台頭による収益性低下等、継続的に新薬を



第 3 部

原薬製造工程の変更における
三極に対応した同等性評価

第1章 原材料の変更を含む製造方法の変更と同等性

エーザイ(株) 田上 健一

はじめに

本章では、開発段階に合成原薬の製造工程を変更する際にどのように「同等性」を評価していくのか、についてグローバルな規制情報を踏まえて解説していく。

製造法の変更といっても、試薬・溶媒の変更から製造スケールや設備・場所の変更、合成経路の変更までさまざまであるが、上市に至る原薬開発の歴史を振り返ると、往々にしてこれら多くの製造法変更を経て商業生産に至るケースがほとんどであろう。その際、我々開発研究者が常に念頭に置いているのは、開発ステージから商業生産に至る過程での原薬の一貫した「同等性」の確保といえる。

「同等性」とは、変更前後の原薬の品質が全く同じであることを意味するものではなく、変更前後の品質に何らかの違いがあったとしても、その違いが有効性や安全性に影響を及ぼさないことを意味する。前者の有効性への影響を原薬単独で評価するためには、製剤の製造性や溶出性等の製剤パフォーマンスに影響する原薬の重要な品質特性(以下、原薬CQA)を特定する必要があるが、開発段階においてはその関係性が十分解明されていないことが多く、通常は製剤化した上で有効性に与える影響評価(例えば溶出試験)を行い、「同等性」を確保していくことになる。新薬申請までには、有効性に影響のある(つまり製剤パフォーマンスに影響のある)原薬CQAを特定し、必要に応じて規格値を設けて管理していく必要があるため、開発期間のしかるべき適切な時期に、異なる品質特性をもつ原薬(例えば、粒度の大きさが異なる複数の原薬ロット)を調製して各種検討を行うべきであろう。原薬の製造工程を変更する際にも、製剤化して溶出性等の製剤パフォーマンスを試験するか、もしくは原薬CQAが特定されている場合は、その品質特性を評価し、製法変更後であっても許容基準内であることを確認することをもって有効性の観点での「同等性」を確保する(生物学的同等性評価については詳細に解説されている第1部や第2部を参照していただきたい)。原薬の最終工程のうち結晶の取り出し以降のプロセスに変更を加える場合は、原薬の粉体物性が意図せず変わってしまうリスクもあるため、有効性に与える影響評価は慎重かつ綿密に行われるべきであろう。

本章では、原薬単独での理化学試験データ、さらには必要に応じて安全性データを利用することで評価する、後者の安全性への影響評価に焦点をあてて、なるべく具体的なガイドラインを引用しながら、製法変更時の「同等性」評価について解説していきたい。

第2章 工程試験を含む分析法変更に伴う同等性評価

田辺三菱製薬(株) 長田 裕臣

1. 概要

原薬とは、目的とする薬理活性を有する医薬品(または治験薬)の有効成分のことである。そのため、原薬の製造管理及び品質管理は、医薬品の品質を管理するうえで極めて重要な事項である。本章では、開発段階において原薬に関連する試験方法を変更する際の方針について、治験薬GMPや原薬製造等の背景と共に述べる。

2. 背景

2.1 治験薬GMP

治験薬GMP(Good Manufacturing Practice)は、開発段階で使用される治験薬の品質を担保するための運用・手段を定めた基準として運用される。WHO(世界保健機関)のGMPに関するガイドラインにおいて、治験薬GMPに関する基本理念が述べられており、以下の3つの要件が示されている¹⁾。

- ・ 治験薬の品質の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること
- ・ 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性及び安全性を確保すること
- ・ 治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護すること

日本では、平成9年に治験薬の製造管理・品質管理等に関する基準である治験薬GMPが施行され²⁾、その後、早期探索的臨床試験を含めた治験の特性を考慮して、治験ステージに応じた治験薬の品質管理が可能となるよう平成20年に改正されている³⁾。また、米国の治験薬は市販医薬品と同じc-GMPが適用され、EUではEU-GMPの付属書(Annex 13)として治験薬GMPが定められている。

2.2 ICH Qガイドライン

ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)は、各国での薬事規制が異なっていたため、日、米、EUで規制内容を共通化あるいは調和することで申請の簡略化・スピード向上を図り、各国での新薬承認をより早期に取得できることを目的として創設されたものである。ICHで合意された各種ガイドラインのうち、製造管理及び品質管理の方針についてはICH Q(Quality)で述べ

第 4 部

3極に対応した製剤製造工程時での同等性評価

第2章 工程試験を含む分析法変更に伴う同等性評価

東レ(株) 新井 悟

はじめに

医薬品の品質は、その設計段階から作られるものであり、「医薬品の開発～技術移転～商業生産～医薬品の終結」を通じた製品ライフサイクルの全期間に渡り知識や情報を蓄積し、科学とリスクマネジメントに基づく品質システムを通じて、継続的改善を行い、よりよい品質を作り上げていくことが、ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議)ガイドラインのQ8, Q9, Q10¹⁻³⁾で述べられている。また、製品ライフサイクルの期間においては、新しい技術が開発され、その技術を活用し、よりよい品質の医薬品を作り上げていくことが重要となってくる。しかし、新しい技術の活用やさまざまな改善を行うには、現在用いられている方法を変更することが必要となる。この変更は、品質システムの中で変更管理として扱われ、科学とリスクマネジメントに基づき、それが実行されていく。

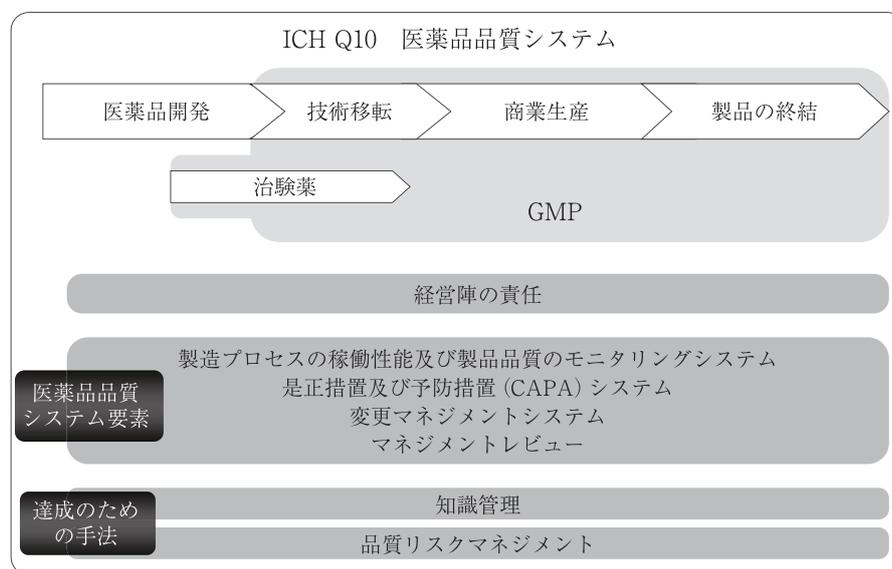


図1 ICH Q10医薬品品質システムモデルの図解³⁾

第4部

GMP(Good Manufacturing Practice) 省令(平成16年12月24日, 厚生労働省令第179号)⁴⁾では, 一定の品質の製品を市場へ供給する中で, 製造管理及び品質管理の基準を遵守することが義務づけられている。これは, 医薬品の安全性, 有効性を担保する上で, 品質の一貫性が重要となるためであり, 製品の開発段階から商業生産にかけた一貫性を担保するためである。一定の品質の製品を市場へ供給する上で, 試験検査は, 客観的な評価を行うために, 重要な役割を果たしている。すなわち, 製造方法が変更される場合には, 変更に伴い, 医薬品の品質が同等であることを保証するために試験検査が必要となり, さらに技術の革新や改善に伴い, 分析法が変更となる場合も, 医薬品の品質が同等に評価できることを保証する必要がある。

このように分析法は, 医薬品の品質を客観的に評価するために重要であり, その変更は, 医薬品の品質に影響するため, 変更前後で分析法の能力が同等であることを評価する必要がある。この章では, 商業生産において, 製造方法の変更に伴う分析法の変更やその他の理由により分析法の変更が必要となる場合に, どのような観点で同等性を評価するかについて, 述べていく。

1. 分析法の設定と評価

1.1 製剤の剤型別分析法

日本薬局方⁵⁾の製剤総則の製剤各条において, 製剤は, 表1のように分類される。また, 日本薬局方において, 各製剤に対して, 適用する試験項目が規定されている。例えば, 錠剤においては, 製剤均一性試験法<6.02>や溶出試験法<6.10>または崩壊試験法<6.09>に適合することが規定されている。

表1-1 製剤の分類⁵⁾

大分類	中分類	小分類
経口投与する製剤	錠剤	口腔内崩壊錠
		チュアブル錠
		発泡錠
		分散錠
		溶解錠
	カプセル剤	—
	顆粒剤	発泡顆粒剤
	散剤	—

第3章 製造スケールの変更と品質同等性

中山 昭一 植木 章二

はじめに

医薬品の製造には製造スケールの変更が一般的に行われる。特に固形製剤ではスケールアップで失敗し、開発をやり直すこともしばしばみられる。なぜ、固形製剤のスケールアップが難しいかについて色々と挙げられるが、固形製剤は多成分系であり、固体であり、主薬を含む原料の粒度や比重がそれぞれに異なること等が考えられる。難しいとされるスケールアップを実施する背景としては以下が考えられる。

- a 開発の段階では原薬の製造は少スケールで行われることが通常であり、少量の原薬を非臨床部門(毒性、薬理等)、製剤、分析等で分配しなければならず、最も大量に使用する製剤への分配は限られた量となる(非臨床部門からは製剤開発室が原薬を大量に使うので試験に余裕が無いと嫌味をいわれたこともある)。
- b 開発の段階では原薬は高価であり、試作段階で大量に原薬を用いて検討することは経済的にも効率の上からも問題がある。
- c 開発の初期では原薬の製造工程も変更が行われ、不純物のパターンも製法変更により異なる場合がしばしば見られるので、製造方法が最終となるまでは大量の試製が行えないことがある。

この章ではスケールアップの目的、進め方、攪拌造粒のスケールアップ、流動層造粒のスケールアップ、混合のスケールアップ、打錠のスケールアップ及び品質同等性について述べる。

1. スケールアップの目的

通常は、開発の前臨床試験の段階で製剤の骨格となる処方及び製法等が決められ、臨床試験の目的に応じて多少形状を変更する場合もあるが、第1相臨床試験、第2相臨床試験、第3相臨床試験と開発のステージが進行するにつれて、製造スケールは順次スケールアップされ、最終的には商業生産スケールまで拡大する。医薬品に関して厚生省からはスケールアップに関連したバリデーション基準及び安定性試験ガイドラインの2つが通知されて、最新のバリデーション基準では開発段階からバリデーションが開始されることと開発と製造の間の連携の重要性が述べられている。スケールアップについては最も印象に残った経験として、筆者が製剤開

第4章 製造場所変更における同等性評価

元 ファイザー(株) 神谷 明良

1. 評価される製品品質と変更を見据えた PAT 技術の応用

治験薬(bio-batch)のロット、A製造所の実生産ロット、B製造所の実生産ロットの製品品質は何をもって比較されるべきであろうか。製造場所の変更に伴う医薬品品質の同等性を考えるに当たり、ICHが求めている昨今の品質について考察をする。

1.1 ICHの潮流

3極の行政(日本：厚生労働省、米国：食品医薬品庁(FDA)、欧州：欧州委員会(EC))とそれぞれの業界の団体(日本製薬工業会(JPMA)、米国研究製薬工業協会(PhRMA)、欧州製薬団体連合会(EFPIA))によりICHの呼びかけが行われたのは1990年だった¹⁾。

ICHに準拠した品質を考えると、グローバルに展開されてきたこれまでの経緯を考察する必要がある。

1.1.1 Process Analytical Technology

2000年代に入りFDA CDER Pharmaceutical SciencesがイニシアチブをとったProcess Analytical Technology (PAT)は、工程管理技術とかプロセス解析工学と訳されてきたが、医薬品の製造科学に何を持ち込もうと意図されたものであったろうか。

グローバルレベルにおいて、とりわけ日本において、PATは医薬品の品質をゼロベースで考える好機となった。

日本では1993年(平成5年)の薬事法改正により、バリデーションが導入され、PATの論議が巻き上がった2000年代初期は、すでに10年経過していた。バリデーションのコンセプトは定着し、プロセスにとどまらず、洗浄、製造支援関連等製造工程の隅々まで標準化されてきた段階にあった。

予測的、コンカレント、再バリデーション等適用するバリデーションのタイプは種々あるが、バリデーションを実施するうえで基本的なコンセプトは、以下の4項目だと捉えられてきた。

- ① Predetermination(計画書の段階で、事前に実施内容、管理項目と基準(または規格)を明記すること)
- ② Consistency(製造管理、品質管理に関わる縦横の項目において一貫性をもつこと)