

## 医薬品・治験薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する研究 - 米国におけるリスクベースな変更管理制度への移行 -

研究分担者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）

研究協力者：安藤 剛（(独)医薬品医療機器総合機構）

研究協力者：阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第二室長）

### 研究要旨

米国は、CMC（化学、製造、品質管理）に関する承認事項の変更をmajor change（事前審査）、moderate change（届け出）、minor change（年次報告）の3区分で管理している。FDAはこの制度をリスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告にすることが適当であるものをリストにして公表した。その対象は、2004年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱った全領域（成分・分量、製造場所、製造工程、規格及び試験方法、容器及び施栓系）に及び、例えば成分・分量欄の記載においてもリスクベースな取り扱いが認められている。本研究では年次報告対象の変更の内容を検討し、わが国における影響を考察した。

キーワード：変更管理、医薬品品質

### A．研究目的

原薬の開発と製造に関するICH Q11ガイドラインは、2012年5月1日にステップ4に達した。このガイドラインの完成で2003年から続けられた新たな概念に基づく品質ガイドライン（Q8-11）の作成はいったん終了した。原薬及び製剤に関してリスクベースな開発及び製造に関するガイドラインが作成されたことから、今後はこの方針に伴って医薬品開発が実施されることになる。

このような国際的な流れの中、FDAはCMC（化学、製造、及び品質管理）の事項に関する変更管理をリスクベースな観点から見直した。

米国はCMCの事項に関する変更管理として下記の3つの区分を用意している：Major change（事前申請）、Moderate change（補遺の届出、届け出30日後に変更が可能になるCBE30と届け出後ただちに変更が可能になるCBEの2区分が存在）、およびMinor

change（年次報告）である。

各区分に対応する変更内容に関するガイダンスがChanges to an Approved NDA or ANDA（2004）として発出されており、その中で年次報告に収載することが可能とされているminor changeとは以下のように説明されている：A minor change is a change that has minimal potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the drug product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the drug product. The applicant must describe minor changes in its next Annual Report（§ 314.70(d)）。さらに、製造所、製造プロセス、規格及び試験法、容器施栓系、表示他のそれぞれに関して年次報告対象となる変更が例示されている。

2010年にFDAは、従来は届出の対象としていた変更事項を、リスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告

にすることが適当であるものをリストにして公表した。その対象は、2004年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱ったCMCの変更の全領域（成分・分量、製造場所、製造工程、規格及び試験方法、容器及び施栓系）に及んでいる。本研究では年次報告対象の変更の内容を明らかにし、わが国における影響を考察することを目的とした。

また、「原薬の開発及び製造」を円滑に実施するための研究の一つとして、化学合成医薬品の品質評価手法に関する研究を合わせて実施した。

## B．研究方法

下記ガイドラインを検討した。

- ・ Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA ( April 2004 )
- ・ CMC Postapproval Manufacturing Changes Reportable in Annual Reports ( June 2010 )

## C．研究結果

2010年に米国は新薬申請（new drug applications, NAD）及び後発品申請（abbreviated new drug applications, ANDA）のCMCに関する変更手続きに関するガイドラインを発出し、承認後変更を実施しようとする企業は、Changes to an Approved NDA or ANDAとともにこのガイダンスを参照することとなった。

本ガイドラインは、「イントロダクション」、「背景」、「考察および年次報告通知の内容」に引き続き、付属文書Aが添付されている。はじめにイントロダクション、背景、考察の内容の概略を紹介したのち、付属文書Aの内容を論述する。

イントロダクションの項で、製品品質に関して悪影響を与えないであろうと想定される承認後変更について、「これら変更は「年次報告」で報告されることで良いであろう」と位置付け、本ガイドラインは新薬および後発品の申請者に年次報告に関する指針を与えるものであることを述べている。具体的な変更内容は、付属文書Aに示され、従来はModerate changeとして、届出の対象としていた変更のうち、一般的には低リスクと考えられる事項のリストが添付されている。

このガイドラインは、発出する目的として2004年にFDAが打ち出した新たな施策“cGMP for the 21th Century- A risk based approach”に言及し、「2004年にFDAはcGMP for the 21th Century- A risk based approachの最終報告を公表し、FDAは品質管理の進歩に合わせ、また、限られた資源をより効果的に使用するために、医薬品製造管理に関してもリスクベースな取り組みを行うことを公表している。この一連の取り組みの一つとして、このガイドラインは、より効果的に公衆衛生に取り組むために、CMCの審査を製品品質の理解とリスクを管理する最も効率的な方法に基礎を置くこととしたものである」ことを述べている。

「考察」項では、NDAおよびANDAに関して moderate changeの申請数が近年増大し続けたことから、FDAはCMCの補遺として提出されていた変更管理の内容を「Pharmaceutical Product Quality Initiative」と審査のリスクベースな取り組みに関連づけて見直したことを述べている。その結果、その補遺の対象の多くは製品品質に関するリスクが極めて低く、補遺として提出する必要がないことを結論している。

一方、本考察は以下の事項を強調している。即ち、変更の区分によらずにcGMPの規則に適合することが要求されていること、Q7Aガイダンスに記載されている原薬製造に関する指針にも留意すべきこと、cGMPの要求事項には、製造装置が目的にかなっている品質であること、試験法のバリデーション、製造工程の管理が保証されていること、品質部門が監査承認したという適切な文書化された手順を有することが含まれていることなどが指摘されている。

## 付属文書A 年次報告で報告することが可能なCMC承認後変更管理（抄訳）

### 成分・分量

- ・ 製造中のロスを補償するために行われる過量仕込みの中止および減少。注：保存中の力価のロスに対しては過量仕込みを適用しないこと。
- ・ 他の錠剤で承認実績のあるコーティング材料である場合、即放錠におけるコーティング組成の変

更。ただし、その変更が放出性に影響を与えないこと。

- ・製剤機能に最小限の影響しか及ぼさない添加物に関する新たな供給業者の追加であって、受け入れ基準に変更がない場合。

#### 製造場所

- ・製品製造区域あるいは無菌保証に影響を与えずかつ製品の品質および規格を変更しない既承認製造施設の修正。
- ・確立した手順によって適格であると認められバリデートされている充填・混合区域において工程への人間の干渉を防止するためのバリアーの追加。
- ・複数製品製造施設として認可されており、別の製品を製造中の施設における製剤（治験薬を含む）の追加製造であって、以下の条件を満たす場合。
- ・当該施設における全製品を識別可能な特異的な確認試験法が存在し、かつ
  - 製造工程の切り替え手順が確立しており、製品を追加することによるリスクレベルの増加がない。リスクレベルの増加とは以下が含まれる（ただしこれだけに限定されない）：高毒性あるいは高活性を有する製品、免疫原性、アレルギー性の製品（ペニシリン等）、別の製品の分解を促進する製品（酵素等）、外来性因子（adventitious agent）のリスクの導入あるいは増加をもたらす製品、小児用製品の製造ラインへの成人用製品の追加。

#### 製造工程

- ・以下に記載するあらゆる製造工程
  - 非無菌工程における凝集物除去のため篩工程
  - 即放錠および液剤に対する混合時間の変更
  - 即放系固形製剤の乾燥時間の変更
- ・全バッチが既承認の工程管理値に適合し、次工程の重要操作パラメータに影響を与えない場合の、バッチのプールまたは分割スケールの変更。
- ・無菌工程以外であって、同一の意図と操作原理を有し、工程の方法論と工程管理値に影響を与えない

い装置への交換（新充填ライン、新凍結乾燥機）。

- ・原薬および製剤の製造工程の複数化（連鎖工程および単位工程）であって、工程管理値および規格に影響を与えないもの。
- ・完全性試験の不成功によるバイオバーデンを管理するための再濾過に対する再加工プロトコールの追加、除去および変更。
- ・工程に影響を与えない改良である場合の開放系の操作工程の減少。
- ・ろ過工程のパラメータの変更（流量、圧力、時間、量、ただしフィルターの材質及び細孔のサイズは含まない）であって、現在のバリデートされているパラメータの範囲内であり、新パラメータに対する新たなバリデーション研究を実施することが適当ではないかもしれないもの。
- ・無菌製剤に関して、容器施栓系の調製について、適格であると認められた滅菌チャンバー（エチレンオキシド、オートクレーブ）から他の同じ設計及び操作原理の他のチャンバーへの変更であって、新たなチャンバーと載荷形態（load configuration）がバリデートされており、以前にバリデートされたパラメータの範囲内で操作できるもの。バリデーションパラメータが変更になる場合は含まない。

#### 規格及び試験方法

- ・既存添加物に対する規格の追加。
- ・公定書に従うための原薬および製剤に対する規格の変更は、下記の場合に年次報告に記載可能。
  - 既存の許容基準をきつくる場合、あるいは承認されているNDAあるいはANDAにおいて定量、純度試験、目的物質関連物質、生物活性の変更以外の変更
- ・既承認の試験方法の変更であって、変更後の方法が基本的な試験方法論に変更がなく、当該原薬あるいは製剤が有するとされている確認試験、力価、純度、有効性に関して同等以上の保証を与える場合（HPLC法における流量やサンプル調製の変更など）。
- ・非特異的な確認試験から許容基準の変更を伴う

識別できる確認試験法への置き換え（SDS-PAGEからペプチドマップへの置き換え）

- ・ 工程内試験の追加
- ・ 混合均一性あるいは工程均質性試験から混合の適切性を保証する他の適切な方法への置き換え。
- ・ 錠剤の硬度試験の修正であって、溶出プロファイルに有意な差を認めないもの。
- ・ 出荷時に溶出試験が設定されている場合の工程内試験としての崩壊試験の消去。
- ・ 日常試験としての均質性試験削除、ただし製品の均質性を証明するために製造工程管理が適切である場合。
- ・ 品質保障を強化するための包装資材の試験の追加。
- ・ 既存の許容基準をきつくする場合。

#### 容器施栓系

- ・ 非無菌製品の貯蔵に用いる容器施栓系の変更であって、新たに提案される容器施栓系が抽出プロファイルの点で溶出物質（液剤）のリスクを増大させず、また同等の保護特性を有している場合。
- ・ 製品のストッパーの洗浄のための委託製造企業（CMO）の利用であって、申請者が委託製造業者の洗浄プロセスのバリデーションを承認し、かつ委託製造業者の施設が申請者（申請者がスポンサーとなっている他の組織）によって監査されcGMPを遵守していることが明らかとされている場合。
- ・ 経口固形製剤
  - 瓶の下敷きの除去
  - すでに承認されている製品で使用実績のある同等の乾燥剤への変更。
  - クリンプキャップ（フレールおよびキャップ/オーバーシール）の変更であって、表示および色に変更がなく、バリデートされている試験法によって容器施栓系の完全性が証明されている場合。
- ・ 無菌製剤の場合のガラス供給業者の変更であって、ガラスの種類、コーティングおよび容器施栓系の大きさ形状に変更がない場合。

その他

- ・ 承認された安定性試験プロトコルに従い、パイロットバッチスケールのデータからリアルタイムの安定性データに基づく有効期間の延長。
- ・ 安定性の不成功以外の理由による製剤の有効期日の短縮。
- ・ 溶出試験が実施された場合、承認された安定性プロトコル試験からのnonstability indicating testである確認試験や硬度試験の除去。
- ・ 以前に変更が承認された内容と完全に一致する変更であって、同様の製剤に追加する場合。

#### D. 考 察

米国は承認後の変更管理に関してmajor change(事前申請)、moderate change(届け出)、minor change(年次報告)の3段階に区分している。本ガイダンスは、従来補遺・届出の対象としていた変更事項を、リスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告にすることが適当であるものをリストにして公表したものである。その対象は、2004年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱ったCMCの変更の全領域に及んでいる。今回の変更の特徴に関して以下に考察する。

成分・分量:「Changes to an Approved NDA or ANDA」では成分分量の変更は原則としてmajor changeの対象であり、色に関する変更がminor changeとされており、それ以外はSUPACガイダンスによって取り扱われていた。本ガイダンスでは他の錠剤で承認実績のあるコーティング材料である場合、即放錠におけるコーティング組成の変更がminor changeの対象とされた(放出性に影響がない場合)。わが国では成分分量欄の変更は、微量の範囲でかつ新たな成分の追加を伴わない場合を除き、原則として一変対象(major change)であり、両国の規制区分が異なることに留意すべきである。

製造方法:従来は原薬の製造装置の変更はminor changeの対象では原則としてなっていなかったが、無菌工程以外であり、同一の意図と操作原理を有し、工程の方法論と工程管理値に影響を与えない場合は

minor changeの対象とされた。

規格及び試験方法：従来は、分析手順の変更は、原則としてmajor changeあるいはmoderate changeの対象であった。既承認の分析手順と同等以上の保証がある場合においても、製剤の構成成分、最終中間体以降の中間製品、最終中間体以降で導入される出発物質に対して用いられる試験の分析手順は、moderate change (CBE) の対象であり、原薬製造で用いられる原材料や最終中間体以前に導入される出発物質に用いられる試験の手順の変更などのみがminor changeの対象とされていた。一方、本ガイダンスでは、変更後の方法が既承認の方法と基本的な試験方法論に変更がないことを条件に、既承認の分析手順と同等以上であることが保証されていれば、分析方法の手順の変更は年次報告で良いこととされた。試験法の原理に変更がなければ、変更に必要なバリデーションの要件は承認時と同等であり、変更時のリスクは低いと判断したと思われる。

容器及び施栓系：従来は非無菌製剤であっても、液剤（半固形製剤を含む）の用いられる容器材料は同様の剤形・投与ルートで承認前例のある場合を除き、major changeの対象であり、既承認のプロトコルあるいは公定書に示されたプロトコルによって同等であることが示された場合のみがminor changeの対象であったが、本ガイダンスによって、新たに提案される容器施栓系が抽出プロファイルの点で溶出物質（液剤）のリスクを増大させず、また同等の保護特性を有している場合はminor changeの対象となった。

わが国では承認申請書記載事項が承認事項となるため、CTD第三部に記載される事項の全てが承認事項の対象となるわけではないので、米国では新たにminor changeの対象となるとされた事項は実質的にはCTD第二部あるいは三部の記載事項であって、承認事項ではない可能性があることに留意すべきである。

PICS加盟申請に伴い、グローバルな整合性の観点から品質保証を充実することを目標にGMP施行通知の見直しが求められ、下記6項目が検討課題となった。

1. バリデーション基準の全面改訂
2. 年次レビュー（製品品質の照査）の導入
3. 経時安定性（オンゴーイングでの安定性モニタリング）
4. 参考品（製品だけでなく原材料も保管）
5. 原材料メーカー（サプライヤー）の管理
6. リスクマネジメントの概念の取り込み

このことを受けて、改定された薬食監麻発0830第1号（平成25年8月30日）「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の取扱いについて」では、「GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。」とされ、製品品質の照査が必要とされることとなった。そのことに伴い、照査された内容を記載するための様式が検討されているところである。

一方、わが国の承認事項の変更手続きは一部承認変更と届け出の2通りが存在し、その変更のリスクに応じて承認事項が承認時にいずれかに区分される。欧米と区分方法が異なることから、わが国においても年次報告制度の設定が要請されることも考えられる。従来日本には受け皿となる品質の年次照査に関する報告書の規定がなかったことから、年次報告制度の設定は困難な点が多いと考えられてきたが、GMP施行通知の改定で定期照査の報告制度が確立するのであれば、わが国の変更管理制度に年次報告制度を組み込んだ3段階の区分とする可能性も見えてくる。

わが国の変更管理制度を改定する際には、国際整合性の観点から欧米のminor changeの内容と可能な限り矛盾しないことが望ましく、上記ガイダンスの内容も参照すべきと考える。

## E. 結論

米国は、CMCに関する承認事項の変更をmajor change（事前審査）、moderate change（届出）minor change（年次報告）の3区分で管理している。FDA

はこの制度をリスクベースな観点から見直し、製品品質に悪影響を与えるリスクが極めて低く、年次報告にすることが適当であるものをリストにして公表した。その対象は、2004年に発出された「Changes to an Approved NDA or ANDA」が取り扱ったCMCの変更の全領域（成分・分量、製造場所、製造工程、規格及び試験方法、容器及び施栓系）に及んでいる。

医薬品のCMCをライフサイクルを通して管理するために、承認事項の円滑な変更は重要であるものの、国際的なガイドラインは現在存在しない。CMCの変更管理のより円滑な運用に向けて、各地域の規制動向に今後とも留意する必要がある。

品質評価手法に関する研究としては、バイオアベイラビリティの向上を図るために高エネルギー状態に誘導された医薬品について、製剤中における当該医薬品の存在状態や保存による状態の変化（安定

性）を評価する手法として、<sup>13</sup>C-固体高分解能NMRが有用であることを明らかにした。

#### F．研究発表

##### 学会発表

- 1) T. Miyazaki, Y. Aso, Y. Goda, H. Okuda, Inhibition of surface crystallization of amorphous nifedipine by coating with PVP and HPMC. AAPS, San Antonio, 2013年11月
- 2) 宮崎玉樹、阿曾幸男、奥田晴宏「高分子で被覆した非晶質ニフェジピン固体表面の結晶化抑制」日本薬剤学会第28年会、名古屋市、2013年5月

#### G．知的財産権の出願・登録状況

なし