

はじめに

2013年5月発刊の「CMC(品質分野)におけるPMDAの照会事例とその対応」は、2010年前後のPMDAの照会事例を紹介・考察したものであるが、現時点においても申請資料作成あるいは照会事項の回答作成において参考となるものである。

一方で、ICHガイドラインの充実や科学レベルの変遷に伴い、審査報告書で報告される内容にも変化がみられる。最近の傾向として、製剤工程の開発はQbDの手法が利用されることが多く、その場合は品質の管理戦略の構築について、必ず照会を受けることになる。本稿では2018年1月～2020年6月までの照会事項をもとに、最新の照会事例とその対応について考察を行う。

本稿がCMC業務の担当者にとって、申請資料作成あるいは照会事項回答作成のヒントになれば幸いである。

1. 最近の審査報告書から見た照会事項の傾向と対策

本項では医療用医薬品の承認審査情報の部会審議に係る最近の審査報告書の中から参考となる審査の概要を抜粋して解説を加える。なお、品名/社名は伏せ、審査報告書で非開示の部分は筆者の判断で適宜補った。審査報告書の公表年月を記したので、その品目の詳細については、PMDAの医療用医薬品情報検索や一般財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)の新薬承認審査報告書DB等でご確認願いたい。

本項で取り上げたのは新薬に係る照会事項であるが、試験を実施し、申請資料を作成する際には、後発品の開発にも参考になるものであると考え。なお、解説は筆者の独断と偏見を含んだものであることは申し上げるまでもない。

照会事例 5 製剤の管理について(2018年9月)

申請者は、製剤の規格及び試験方法において溶出試験に代えて崩壊試験を設定したことについて、以下のように説明している。

■及び■の pH ■に対する溶解度はそれぞれ■及び■、溶出試験■において■分間の溶出率は■を超える。■が異なる製剤を用いて崩壊試験及び溶出試験■を行ったところ、崩壊時間と■溶出率に関連性が認められた。また、崩壊試験の規格値の範囲において■の違いが崩壊時間に及ぼす影響を検出することができたが、溶出試験で検出できる範囲は限られていた。以上より、本配合剤の溶出性の管理として崩壊試験を設定した。なお、崩壊試験の規格値は■に基づき設定したが、■において、■製剤について申請候補製剤と比較してバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示されていることから、規格値は適切に設定されていると考える。

機構は、上市後に製法変更や処方変更を行う場合の対応について確認し、申請者より、上市後に新たに処方変更等を行う場合には、崩壊試験への適合を確認するとともに、溶出試験を実施して変更が製剤の溶出性に与える影響について検討し適切に対応する旨が回答されたことも踏まえ、申請者の説明を了承した。

製剤試験として崩壊試験を設定する場合には、溶出性との関連を十分に検討する必要がある。

新医薬品の規格及び試験方法の設定について(医薬審発第568号、平成13年5月1日)で示されているように、生理学的範囲の全 pH 領域で高い溶解度を示す(pH1.2～6.8の範囲で、1回投与量/薬物の溶解度の比が250mL以下)薬物を含み、速やかな溶出を示す(pH1.2, 4.0, 及び6.8における15分後の溶出率が80%を超える)製剤では、溶出試験の代わりに崩壊試験を用いてもよいと思われる。崩壊性と溶出性の間に関連が認められる場合、あるいは崩壊試験の方が溶出試験よりも製剤間の差の識別性が優れている場合には、崩壊試験の方が適している。

本剤は配合剤であり、品質管理実施の点からも崩壊試験が有利であることが推測される。

両 PTP 間の差異は、■ PTP の材質には■の■が含まれる一方、■ PTP の材質には含まれない点のみであり、■の有無により■に違いは生じるものの、製剤は■に安定であることから製剤の安定性に影響は及ぼさないと考える。また、両 PTP 間で■率、■率及び■率に明確な差異はない。以上より、■ PTP を用いた長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

製剤の有効期間については、原則として、市販予定製剤と同一の包装形態で実施した長期保存試験等の成績に基づき設定すべきである。しかしながら、包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響は小さいこと、■ PTP を用いた長期保存試験及び加速試験において、すべての測定項目でそれぞれ 12 及び 6 カ月時点まで経時的な変化が認められていないこと等を考慮し、■ PTP を用いた長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と判断した。

ICH Q1A ガイドラインにおいて、長期保存試験及び加速試験は市販予定製剤と同一の包装形態で実施することとされているが、若干異なる包装形態で実施された安定性試験成績をもとに有効期間が設定された例である。

種々の理由により、市販予定製剤と異なる包装形態で安定性試験を実施し、申請時には、その成績から有効期間を設定せざるを得ない場合があるが、化学的な議論ができるだけの戦略をあらかじめ持つ必要がある。

照会事例 12 原薬の不純物(類縁物質)の管理戦略について(2019 年 6 月)

機構は、センス鎖及びアンチセンス鎖の不純物 a、不純物 b 等の個々に分離・定量が困難な多数の不純物が含まれることから、不純物プロファイルの一貫性を担保するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の検討結果から、現行の製造方法において、一貫した不純物プロファイルの原薬が製造可能と考えることを説明した。

新薬申請では、原薬及び製剤ともに QbD の手法を利用した品質の管理戦略を構築することが一般になってきており、開発段階で検討した内容を説明するよう照会が発出される。

そのような場合、以下に従い、説明することになる。

- ・ CQA の特定
- ・ 欠陥モード影響解析により、CQA に影響を及ぼす製造工程及び要因の特定
- ・ リスク分析の結果に基づく潜在的 CPP の特定及び実験計画法に基づく標準操作条件の設定

照会事例 20 溶出性及び含量の規格設定について(2020年6月)

溶出性及び含量の規格設定について、機構は、以下のように判断した。本薬は溶解すると速やかに■と■に分離し、各成分が個別に薬理作用を示すことを踏まえると、製剤の品質確保の観点から、各成分のバイオアベイラビリティを確保することが重要である。製剤からの各成分の溶出率並びに製剤及び原薬中の各成分の含量が設定されていない申請時の規格は、各成分の溶出率及び含量が乖離している場合においても規格に適合し得ることから、適切な管理とはいえない。

以上より、製剤からの各成分の溶出率並びに製剤及び原薬中の各成分の含量(製剤は■百分率、原薬は■百分率)を規格として追加するよう申請者に求め、申請者は対応した。

本品(原薬)は、2種類の原薬、ナトリウムイオン及び水から構成される多成分結晶である。申請時は、多成分結晶としての定量法だけ設定されていたと推定されるが、審査の過程で、2種類の原薬の定量及び確認試験(粉末 X 線回折)が指摘により追加されている。

照会事例 21 類縁物質含量の管理戦略について(2020年6月)

機構は、製剤の加速試験(25℃/60%RH)において、分解物である類縁物質(■、■、■及び合計)の増加及び含量の低下が認められたことについて、類縁物質の増加及び含量の低下の要因、並びに製剤の品質に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ ■及び■は■の存在下で温度が上昇することにより生成され、■は■の存在下で生成される。本剤の添加剤に■が用いられていることから、製剤中