

## クオリティ・バイ・デザインアプローチにより開発した医薬品の承認審査及び承認後のライフサイクル：規制上の課題に対する提言

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-06-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 久納, 聖史 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://mu.repo.nii.ac.jp/records/568">https://mu.repo.nii.ac.jp/records/568</a>

# 博士學位論文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第34号

2017年3月

武蔵野大学大学院

## は し が き

本号は、学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条による公表を目的として、  
2017 年 3 月 18 日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の  
結果の要旨を収録したものである。

## 目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
久納 聖史	博士甲第 34 号	博士 (薬科学)	クオリティ・バイ・デザインアプローチ により開発した医薬品の承認審査及び承 認後のライフサイクル —規制上の課題 に対する提言—	… 1

氏名	久納聖史
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	甲第34号
学位授与の日付	2017年3月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	クオリティ・バイ・デザインアプローチにより開発した医薬品の承認審査及び承認後のライフサイクルー規制上の課題に対する提言ー
論文審査委員	主査 武蔵野大学 教授 大塚 誠 副査 武蔵野大学 教授 豊島 聰 副査 武蔵野大学 教授 大室 弘美

## 論文内容の要旨

医薬品開発のグローバル化に伴う医薬品業界の競争激化や薬価引下げという厳しい状況にあるが、製薬企業は製造及び品質管理コストの削減を図りつつ、高品質の医薬品を市場に継続的に供給していく必要があるため、クオリティ・バイ・デザイン（以下、QbD）アプローチを利用した開発（以下、QbD開発）が注目されている。

QbDとは、「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点を置き、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」であり、この開発手法により、製薬企業は従前よりもばらつきの少ない製造工程を開発することが期待できる。さらに、QbD開発により製品ライフサイクルを通じた継続的な品質の改善が促進できるとされている。

本研究では、QbDアプローチを利用して開発された医薬品（以下、QbD開発医薬品）の承認審査及び承認後のライフサイクルに焦点を当て、以下（1）及び（2）の研究を行った。

（1）QbD開発医薬品の承認審査に関する研究

本研究の目的は、QbD開発医薬品の承認審査の効率化のために申請者（製薬企業）が考慮すべき事項を検討することである。QbD開発では、プロセス分析技術を用いた工程モニタリング、実験計画法を用いた検討及び統計解析等により、膨大なデータが得られる。申請者はQbD開発で得られた膨大なデータから、審査担当の医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が重要と考えるデータを承認申請資料に適切に要約し、審査における照会事項の数をできる限り少なくする必要がある。本研究では、QbD開発医薬品の承認申請資料作成時の留意点を明らかにすることにより、より効率的な審査のために申請者が承認申請資料作成にあたり考慮すべき事項を検討した。

## （2）QbD開発医薬品の承認後のライフサイクルに関する研究

本研究の目的は、QbD開発医薬品の承認後の継続的な品質の確保のための薬事規制に関して、製造販売承認取得者（製薬企業）から提言することである。一定品質の医薬品を製造販売開始後に継続的に供給するためには、原材料の品質及び工程パラメータ等の変動が製品の品質に与える影響を考慮し、継続的に工程を改善（以下、継続的改善）していく必要がある。継続的改善のために工程パラメータ等の変更が必要となった場合には、製造販売承認取得者は国ごとに異なる薬事規制に従って、適切な変更手続き（一部変更申請、変更届出又は変更報告等）を、迅速かつ的確に行わなければならない。QbD開発医薬品の品質の継続的な改善を迅速に行うためには、QbD開発で得られた情報・経験の活用に加え、より効率的で適切な薬事規制が必要である。本研究では、日本、米国及びEUの薬事規制等を比較し、本邦におけるQbD開発医薬品の迅速な継続的改善のために薬事規制に取り入れるべき事項を考察した。

## 【方法】

QbD開発医薬品の承認審査に関する研究では、2008年から2015年の8年間に承認された新有効成分含有医薬品のうちQbD開発医薬品の審査報告書に記載されていた品質に関するPMDAの照会事項又は意見を収集し、QbD開発医薬品の承認申請資料作成時における留意点を検討した。

QbD開発医薬品の承認後のライフサイクルに関する研究では、承認後の製品ライフサイクルにおいて、継続的改善が必要な場合に迅速に対応できるようにするために必要な事項を、日本、米国及びEUの薬事制度を比較し検討した。

## 【結果及び考察】

### (1) QbD開発医薬品の承認審査に関する研究

2008年から2015年に承認された新有効成分含有医薬品306品目のうち、QbD開発医薬品は46品目であった。QbD開発医薬品以外の医薬品では、審査報告書の品質部分に記載されているPMDAの照会事項又は意見のうち、「規格及び試験方法等」、「安定性等」及び「製造工程及び工程管理等」に関するものは、それぞれ約27%、約22%及び約14%であった。一方、QbD開発医薬品では、「規格及び試験方法等」に関するものは約22%であり同程度であったが、「安定性等」については約9%に減少し、「製造工程及び工程管理等」については約54%に増加していた。「製造工程及び工程管理等」に関するPMDAの照会事項又は意見を詳しく調査した結果、品質管理戦略の構築の経緯及びその適切性（重要工程パラメータの設定根拠を含む）、デザインスペースの構築の経緯（実験計画法に基づいた検討結果等を含む）及び検証方法、並びにリアルタイムリリース戦略を適用する適切性に関するものがみられた。申請者（製薬企業）は、これらの点について、承認申請資料に論理的かつ第三者が容易に理解できるように記載することによって、PMDAからの照会事項がより少なくなり、効率的な審査に貢献できると考えられる。また、QbD開発医薬品では、審査報告書に記載された製造販売承認申請書（品質部分）の記載方法に関するPMDAの意見について、厚生労働科学班研究による提案（サクラミル製造販売承認申請書モック）と一致していないものもみられた。今後、規制当局により「QbD開発医薬品の製造販売承認申請書の記載方法」がより具体的に示されれば、QbD開発医薬品の承認申請資料の質が向上し、審査のさらなる効率化に繋がると考えられる。

### (2) QbD開発医薬品の承認後のライフサイクルに関する研究

日本、米国及びEUにおいては承認された医薬品について、市販後の品質の継続的な担保のために、承認事項の一部を変更する場合にはそれぞれの薬事規制に準じた変更手続きが必要とされている。日本において承認事項の一部を変更する場合には事前承認申請又は変更届出が、米国及びEUにおいては事前承認申請、30日審査申請、変更届出又は年次報告のいずれかが必要であり、米国及びEUでは日本と比べ細分化された変更手続き体制となっている。

日本においてQbD開発の際にデザインスペースを構築した場合には、デザインスペース内の工程パラメータ等の変更であれば、規制当局への変更手続きの必要はなく、迅速に継続的改善を行うことが可能である。また、化学合成により製造された医薬品（以下、化学合成製品）の場合は、承認後に品質に影響を与えない工程パラメータの軽微な変更を行う

際には、デザインスペースを構築していなくても、軽微変更届出は必要であるが規制当局による事前承認は不要のため、申請者の供給計画に従って継続的改善を行うことが可能である。しかし、生物由来製品\*の場合は、QbD開発したとしてもデザインスペースを構築しない限り、承認後の工程パラメータの軽微な変更の際し、規制当局からの事前承認が必要である。米国及びEUにおいては、承認事項の変更手続き体制は日本と異なるが、デザインスペースを構築した場合や化学合成製品の場合で品質に影響を与えない工程パラメータの軽微な変更の際しては、日本と同様に規制当局の事前承認の必要はない。また、生物由来製品の工程パラメータの軽微な変更の際しては、日本と同様に一部の場合を除き規制当局の事前承認が必要となる。ただし、米国及びEUにおいては、それぞれ「承認事項一部変更に関する事前審査制度」が導入されており、デザインスペース構築の有無によらずQbD開発等により製造工程等に関する十分な検討が行われている場合には、製造工程等の変更計画（検証方法及び評価基準等を含む）について事前審査を受け、変更計画に準じた結果が得られれば、実際の変更を行う際には規制当局の事前承認は必要なく、生物由来製品であっても30日審査等により、申請者の供給計画に従って迅速かつ計画的に継続的改善を行うことが可能である。

日本の現状の薬事制度では、生物由来製品をQbD開発したとしても、デザインスペースを構築しない限り、継続的な工程の改善のためには原則として事前承認申請を行う必要があるため、その承認が得られるまで変更を行うことができず、供給計画に影響を与える可能性がある。したがって、QbD開発された生物由来製品の迅速な継続的改善を促進できるよう、米国及びEUで導入されている「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を日本に導入する必要があると考える。なお、「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を導入する必要があるのは、主として生物由来製品の継続的な工程の改善についてであるが、試験方法等の変更についても、①日本では米国及びEUより一部変更承認審査に時間を要すること、②QbDアプローチを活用した試験方法の開発が行われていることから、事前審査制度の導入により迅速かつ計画的に試験方法等の変更を行うことが可能となるため、安定供給の観点から有用な薬事制度となりうると考える。

---

\*本研究では、医薬品医療機器等法 第2条 第10項「生物由来製品：人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造をされる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するもの」のうち、医薬品のみを対象とする。



## 【結論】

本研究では、QbD開発医薬品の審査の効率化のためには、申請者（製薬企業）は、①デザインスペース及びリアルタイムリリース戦略を含む品質管理戦略の詳細を、承認申請資料に論理的かつ第三者が容易に理解可能なように記載すべきであること、②規制当局は「QbD開発医薬品の製造販売承認申請書の記載方法」をより具体的に示すべきであることを提言した。①及び②が適切に実施されれば、申請者はより質の高いQbD開発医薬品の承認申請資料の作成が可能となり、QbD開発医薬品の審査の更なる効率化に繋がると考える。また、承認後のQbD開発医薬品の品質担保においては、生物由来製品の場合はQbD開発したとしても、デザインスペースを構築しない限り、継続的な工程の改善のためには原則として事前承認申請を行う必要がある。そのため、デザインスペースを構築していなくともQbD開発された生物由来製品の迅速な継続的改善を促進できるよう、米国及びEUで導入されている「承認事項一部変更に関する事前審査制度」及び「30日審査制度」を日本の薬事制度に導入することが必要であることを提言した。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、クオリティ・バイ・デザイン(QbD)を利用して開発した医薬品(QbD開発品)の承認審査及び承認後のライフサイクルに焦点を当て、日本におけるQbD開発に関する規制上の課題等を明らかにすることを目的としている。主に①2008年から2015年の7年間に承認された新有効成分含有医薬品のうちQbD開発品の審査報告書に記載されている品質に関する審査担当者の意見等を収集し、その内容から承認申請資料(CTD)作成における留意点を検討し、また②承認後のQbD開発品のライフサイクルにおいて、品質の改善が必要な場合に迅速に対応できるようにするために必要な事項を海外の規制当局の情報を含めて検討したものである。その結果、以下のようなことが明らかになった。

1. QbD開発品に関する審査担当者の意見等から、CTD3部には製品の製造過程から最終製品の品質管理までの品質管理戦略の理論的な説明を含める必要があること、また、その内容をCTD2.3部(品質に関する概括資料)に適切に反映し、さらに製造販売承認申請書の品質に関する記載内容に関する説明もCTDに含めることが必要と考えられた。
2. 承認後のQbD開発品は、通常の医薬品と同様にそのライフサイクルにおいて品質の継

続的な改善等が必要となる。日本における現状の薬事制度では、生物学的製剤の品質の継続的な改善を迅速に行うことは困難である。

以上の結果から、1. 規制当局が「QbD 開発品の承認申請資料に記載すべき重要事項」及び「QbD 開発品の製造販売承認申請書の記載方法」を明確化することにより、QbD 開発品の審査対象資料の質が上がり、QbD 開発品の審査の効率化に繋がること、2. 生物学的製剤の市販後の品質の迅速かつ継続的な改善のためには、米国及び EU で導入されている「承認後変更の事前審査制度」及び短期間で結果を評価する「30 日評価制度」を日本の薬事制度に組み込むことが必要であること等を提言している。

今回明らかにした QbD 開発における課題・改善策及び提言は、医薬品開発のより迅速な継続的改善に資するものであり、論文は学位論文（博士、薬科学）に値すると考える。また、申請者は、博士（薬科学）にふさわしい学識を有すると考える。