

原薬品質保証に関する 国際的視点から見た問 題点の提起

奥田晴宏／檜山行雄

国立医薬品食品衛生研究所



講演項目

- 原薬製造プロセス開発ガイドライン(Q11)への期待
- 医薬品品質システム(Q10)の実践
- 原薬の基準、製造所認定、個別承認への取り込み—欧州EDQMの取り組み紹介

原薬や製剤を管理するための方策 (新医薬品の規格及び試験方法の設定(Q6A))

- 規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。
- この方策としては、この他にも

- 規格を設定する際の基礎とすべき**開発段階における徹底的な製品特性の解析**
- GMPの遵守(例えば、適切な施設、**バリデートされた製造工程**、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など)

がある。

国際的なGLの欠如

規格はストライクゾーンに例えられますが…

ストライクを投げるには？



**良いフォーム
十分な基礎体力**



**ホームベースだけを見て
ヒットは打てますか？**



球筋の見極め

**科学的なトレーニング
練習環境の整備
指導体制の確立**





GMPワークショップで採択されたビジョン ブラッセル会議(2003.7)

- **科学とリスク管理**に基づく医薬品の**ライフサイクル**(開発から市販後)全般に適用可能な調和された**品質システム**
- Q8: 製剤開発(ステップ5)
- Q8(R1): 製剤開発補遺(ステップ4)
- Q9: 品質リスクマネジメント(ステップ5)
- Q10: 医薬品品質システム(ステップ4)
- **Q11: 原薬の開発と製造(ステップ1)**



Q8: 製剤開発研究

製剤開発研究の目的： 選択した剤形の種類や提示した製剤処方が用途に適していることを立証する知識の提示／製剤と製造工程の開発についての理解を深めるための十分な情報を得ること

- **最低限必要な事項**（従来実施していた開発手法）
 - Baseline (minimum approach) approach
- **追加的な事項**（より広範かつ深い知識）
 - Quality by design approach



Quality by design Approachのメリット

- 製品ライフサイクルの全期間を通じた**継続的な改善及びイノベーションの推進**
- **規制の弾力的取組**
 - リスクに基づいた規制当局の判断（審査及び査察）
 - 追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内での製造工程の改善
 - 承認後申請の低減
 - 最終の製品出荷試験の減少につながる「リアルタイム」の品質管理



製剤開発時に実施すべき要件 (at Minimum)

- 投与経路、剤形、生物学的利用能、用量、安定性などを考慮した、品質、安全性、有効性に関連する、**品質標的製品プロファイル**の定義
- 当該製剤の**重要品質特性 (CQA) の特定**。この特定により製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる
- **原薬、添加剤などの品質特性の特定**及び望ましい品質を製剤に付与する**添加剤の種類と量の選択**
- 適切な**製造工程の選択**
- **管理戦略の明確化**



製剤開発時に実施すべき要件 (Enhanced)

- 製剤処方及び製造工程の体系的な評価、把握、精緻化。
 - 従前の知識、実験、リスクアセスメントなどを通じ、製剤のCQAに影響を及ぼしうる原料特性及び工程パラメータを特定する。
 - 原料特性及び工程パラメータと製剤のCQAを関連づける機能的関係を特定する。
- 適切な管理戦略を確立するための、品質リスクマネジメントと組み合わせた深い工程理解の活用。
 - デザインスペース及び／又はリアルタイムリリーステストニングについての提案



管理戦略

- 工程内管理及び管理が最終製品の品質にどのように寄与するかを記述、妥当性を説明
 - 使用される原材料(原薬及び添加剤)、容器及び施栓系、中間体及び製剤
 - 製剤、処方、工程の理解に基づいて行われるべきであり**少なくとも**重要なパラメータ及び特性の管理が含まれている必要がある。

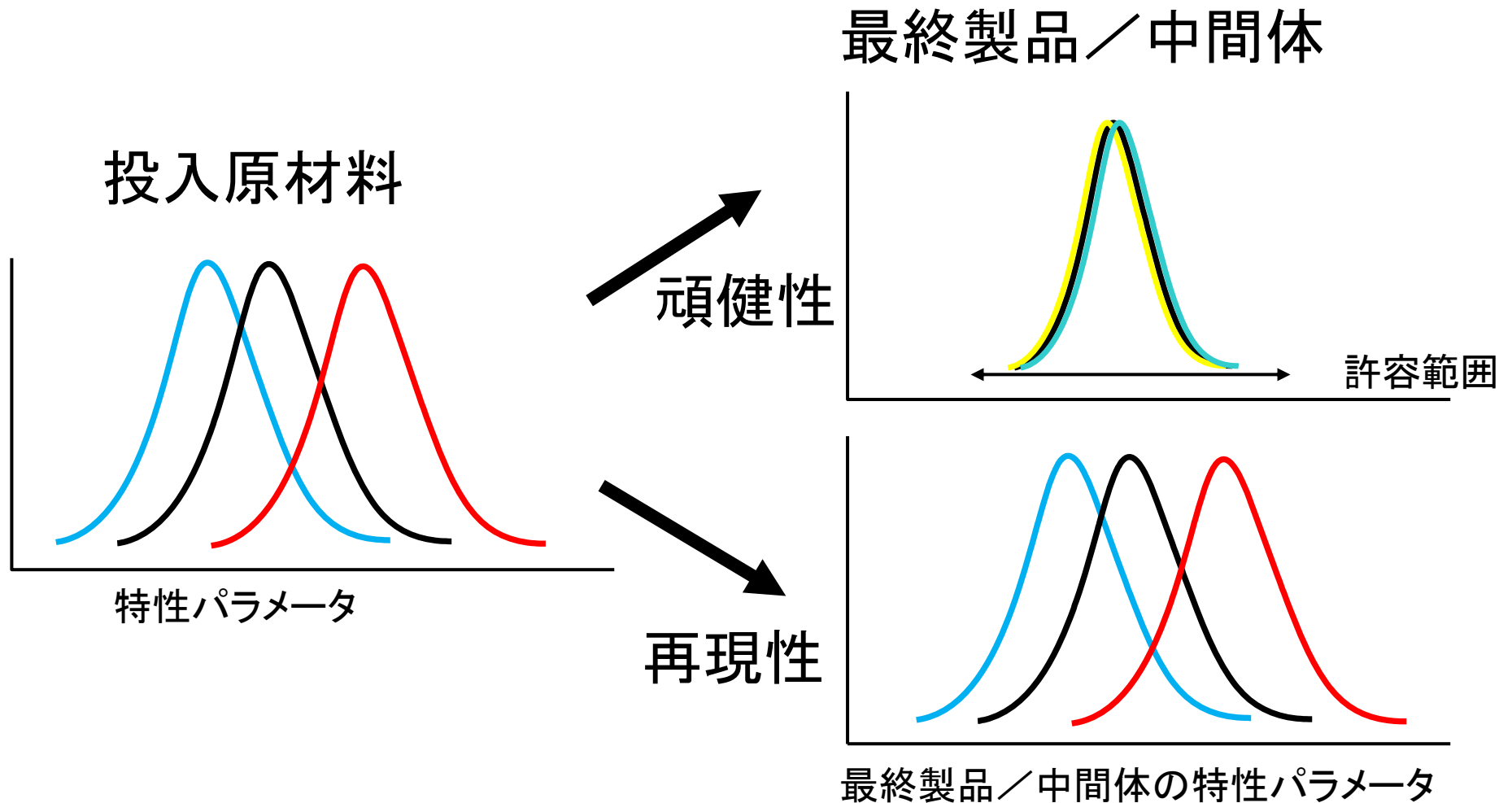
- 工程及び製剤処方の理解と変動の原因を特定
- その変動が製剤の品質に影響を与える原因を特定、理解し、管理又は制御



包括的な管理戦略のメリット

- **管理を上流に移行できるような柔軟なアプローチ**を行うことが可能、最終製品試験の必要性を最小限に抑えることができる。
- この工程の理解は品質リスクマネジメントとの組み合わせにより工程パラメータ管理の裏付けとなる。その結果、**原料に変動があっても、融通性にとむ工程により補完**され、一貫した製品の品質をもたらさうる。

再現性から頑健性へ






Q11: 原薬の開発及び製造 コンセプトペーパー(1)

■ 調和のタイプ


- 新規の三極調和ガイドライン
- 化成品及びバイオの原薬の開発・製造に関するガイドライン
- Q8、Q9、Q10の概念を包含するが、経験に基づくアプローチ、より体系的なアプローチ、いずれを選択してもよい
- 本ガイドラインでは、Q6A、Q6Bが適用される原薬を扱う



Q11: 原薬の開発及び製造 コンセプトペーパー(2)

■ 解決すべき事項

- 原材料の選択
- 製剤の品質、一貫性を確保するために設定された全般的管理戦略
- 不純物を減らすための工程能力
- 工程の頑健性の評価
- Evaluationとvalidationの為のスケールダウンモデルの適切性
- 重要中間体の特定とコントロール



ブラッセル会議（2008年11月） の成果

- Q11のstructureを再検討
- 新たな暫定的なstructureを下記のとおり3つに分け、各々のsectionについて、グループ毎に再度、宿題としてドラフト作成を行えるまでの議論を実施
 - Manufacturing Process Development
 - Process Validation/Evaluation、Controls
 - Manufacturing Description



Q11に対する期待

- Q11が原薬に関する**強力なコミュニケーションツール**になることを期待
 - **企業と行政**の間のみならず、**審査員と査察員**同士、**アウトソーシングも想定した企業間**同士、また**研究開発部門と製造部門間**も含めた企業内同士でのコミュニケーションが、Q11により促進されることを期待
- Q11により、**原薬製造の継続的改善**が促進されることを期待
- Q11により、**原薬製造の頑健性**がより確固たるものになることを期待

MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- Throughout the product life cycle
 - From development to post-marketing
- Includes;
 - Risk management
 - Technology transfer
 - Change control, etc.



医薬品品質システム(Q10)ガイドライン

- 医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進する製薬企業向けガイドライン
- GMPで包含されていない経営者・管理者の責任、製品開発(ICH Q8,Q11)と生産工場間の技術・知識の共有などに係わる指針



第1章 医薬品品質システム(1)

はじめに

- ICH Q10はISOに基づき、GMPを包含し、ICH Q8及び Q9を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する一つの包括的な取り組みを記載する。
- 製品の異なるライフサイクル段階にわたり実施し得る一つのモデルを示す。
- ICH Q10は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である。(日本では現行のGMP要件および医薬品GQPに付加的なICH Q10の内容は任意である。と読む)



第2章 経営陣の責任

マネジメントレビュー

- 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にする、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。
- 経営陣は、3章及び4章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

GMP、GQPの自己点検はマネジメントレビューと解釈できる

■ Q10 ステップ4で追加された事項

■ 2.7 外部委託作業及び購入資材の管理

■ 医薬品品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、いかなる外部委託作業及び購入資材の質の監督及びレビューにまで及ぶ。製薬企業は、外部委託作業及び購入資材の質の監督を保証するためのプロセスが実施されていることを確実とする、最終的な責任を負う。これらのプロセスは品質リスクマネジメントを取り入れ、以下を含むこと：

■ 外部委託の運用及び資材供給者の決定に先立ち、相手方が業務を遂行し又は規定されたサプライチェーンを用い資材を供給する適性及び能力について審査すること(例えば、監査、資材の評価、適格性確認)；

■ 関与する当事者の品質関連活動に対して責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、これは委託者と受託者間の契約書に含まれること；

■ 受託者の業務遂行能力又は供給者からの資材の品質のモニタリング及びレビューを行い、またいかなる必要とされる改善についても特定し実施すること；

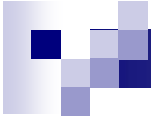
■ 入荷した成分及び資材についてそれらが承認されたサプライチェーンからであることを確実とするためモニタリングを実施すること。

■ 2.8 製品所有権における変更の管理

■ 製品所有権を変更する場合(例えば、買収を通じ)、経営陣はこの複雑性を考慮し以下を確実とすること：

■ 関与する各企業について継続する責任が規定されていること；

■ 必要な情報が移管されていること。



原薬・原材料/製造所に関する行政側の最近の発言 (2008年フロリダISPE年会)

欧州 EMEA

原薬などの品質に関し、公衆から大きな懸念が示され、欧州議会においては「適格性の確認された製造所・地域以外からの物流は止める」法制を検討している。

米国 FDA

製造所の情報の電子化を2009年に完成させる。

添加剤の品質に関し大きな懸念があるため、GMPの導入を求める法が議会で検討されている。

日本 厚生労働省

Q10ガイドラインに記述される多くがGMP省令・GQP省令を通じ、すでに要件となっている。GQP省令違反を示唆する言動が少なからず見られる。



欧州EDQMの原薬製造所認定

Quality of substances for pharmaceutical use: The EDQM Certification of Suitability to the EP monographs (CEP)

(S. Keitel氏からの情報提供)

- 欧州における原薬の登録手順には3つの手順がある

1. 原薬の製造工程情報をすべて申請資料に記載
2. ドラッグマスターファイル(ASMF)の使用
3. Certification of Suitability to the EP monographs (CEP)

- CEPとASMFの違い

CEP: EP各条品目のみ、原薬、添加剤、ASMF:原薬のみ

ASMF:承認申請ごとに、各国ごと、

CEP:承認申請とは独立、EDQMによる集中審査、審査員はEU各国及びEDQM職員(約60名)、GMP査察官

[Search Database online](#)
[Certification](#)


9 records matching your search string: " alanine".

Click on the hyperlink(s) in column" Substance Number" below to obtain a more detailed information on the substance monograph.

Issue date - Indicates date of issue of the Certificate number listed.'

Type - The type of certificate is given as TSE or Chemical or Double and indicates whether a certificate is concerned by TSE risk evaluation ('TSE') or evaluation of chemical and microbiological quality ('Chem.') or both ('Double').'

[New Search](#)

Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	Type
752	Alanine	EVONIK REXIM (NANNING) PHARMACEUTICAL CO., LTD. CN 530100 Nanning City	R0-CEP 2004-086- Rev 01	17/07/2008	VALID	Chemistry
752	Alanine	Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. JP 100-8185 Chiyoda-Ku	R1-CEP 1999-013- Rev 00	14/04/2005	VALID	Chemistry
782	Phenylalanine	Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd J 100-8185 Tokyo	R1-CEP 1999-084- Rev 01	20/12/2007	VALID	Chemistry
782	Phenylalanine	Ajinomoto Co., Inc. JP 104-8315 Tokyo	R1-CEP 1998-067- Rev 01	18/12/2008	VALID	Chemistry
752	Alanine	Ajinomoto Co., Inc. JP 104-8315 Tokyo	R1-CEP 1998-105- Rev 01	18/04/2005	VALID	Chemistry
782	Phenylalanine Sulphate process	EVONIK REXIM S.A.S FR 80400 Ham	R0-CEP 2002-238- Rev 03	06/05/2008	VALID	Chemistry
752	Alanine	Rexim SAS F 80400 Ham	R1-CEP 1997-053- Rev 02	27/02/2007	VALID	Chemistry
782	Phenylalanine	AMINO GMBH DE 38373 Frellstedt	R0-CEP 2006-160- Rev 00	11/03/2008	VALID	Chemistry
782	Phenylalanine Fermentative origin	EVONIK REXIM S.A.S FR 80400 Ham	R0-CEP 2007-166- Rev 00	22/12/2008	VALID	Chemistry

[New Search](#)

11 records matching your search string: " itraconazole".
 Click on the hyperlink(s) in column "Substance Number" below to obtain a more detailed information on the substance monograph.

Issue date - Indicates date of issue of the Certificate number listed.'

Type - The type of certificate is given as TSE or Chemical or Double and indicates whether a certificate is concerned by TSE risk evaluation ('TSE') or evaluation of chemical and microbiological quality ('Chem.') or both ('Double').'

New Search

Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	Type
1335	Itraconazole	Choongwae Pharma Corporation SCO 156-757 Seoul	R0-CEP 2003-039-Rev 00	12/10/2004	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole method 2 (alternative synthesis)	Janssen Pharmaceutica NV B 2340 Beerse NEULAND LABORATORIES	R1-CEP 2001-140-Rev 00	11/10/2007	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	LIMITED IND 500 016 Hyderabad	R0-CEP 2003-220-Rev 01	29/07/2008	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	Hetero Drugs Limited IND 502313 Medak District	R0-CEP 2005-289-Rev 00	19/12/2008	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	Janssen Pharmaceutical Ltd IRL County Cork	R0-CEP 2001-150-Rev 01	16/11/2004	WITHDRAWN BY HOLDER	Chemistry
1335	Itraconazole	Sreenivasa Pharma Private Limited IND 500 038 Hyderabad	R0-CEP 2005-061-Rev 00	10/12/2008	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	Matrix Laboratories	R0-CEP 2005-269-	25/07/2008	VALID	Chemistry

1335	method 2 (alternative synthesis)	Pharmaceutica NV B 2340 Beerse NEULAND LABORATORIES	R1-CEP 2001-170- Rev 00	11/10/2007	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	LIMITED IND 500 016 Hyderabad Hetero Drugs Limited IND 502313 Medak District	R0-CEP 2003-220- Rev 01	29/07/2008	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	Janssen Pharmaceutical Ltd IRL County Cork	R0-CEP 2005-289- Rev 00	19/12/2008	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	Sreenivasa Pharma Private Limited IND 500 038 Hyderabad	R0-CEP 2001-150- Rev 01	16/11/2004	WITHDRAWN BY HOLDER	Chemistry
1335	Itraconazole	Matrix Laboratories Limited IND 500 003 Secunderabad	R0-CEP 2005-061- Rev 00	10/12/2008	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	Janssen Pharmaceutica NV B 2340 Beerse	R0-CEP 2005-269- Rev 01	25/07/2008	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole Method 1	Janssen Pharmaceutica NV B 2340 Beerse	R1-CEP 1999-092- Rev 00	25/01/2007	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole Method 1	Janssen Pharmaceutica NV B 2340 Beerse	R1-CEP 1999-092- Rev 01	03/10/2007	VALID	Chemistry
1335	Itraconazole	Albemarle Corporation USA 49090 South Haven Quimica Sintetica	R1-CEP 1999-196- Rev 02	10/01/2008	VALID	Chemistry

欧州EDQMの原薬製造所認定 つづき

- CEPの概要
申請:CTD様式英語(又はフランス語)審査:EU、参加国(例カナダ)、EDQM
GMP査察:必要に応じ実施
- CEPの実績
3500の申請、6400の認定、2200の有効認定、760品目
900の製造所:欧州(41%)、アジア(38%)、アメリカ(15%)、太平洋(4%)、中東・アフリカそれぞれ1%
- CEPの利点
一回・調和された審査、ASMFの代替、各条の不純物のUPDATE
- 欧州薬局方(EP)の方針
ICH Q3A(原薬不純物)ガイドラインの適用。異なる製造プロセスを網羅する。
新規の製造プロセスの申請を受けたEU審査当局はEPへ報告義務がある。

行政内の連携および国際協同作業の好例



まとめ

- 原薬製造プロセス開発ガイドライン(Q11)への期待
 - 技術移転の際の有力なツール
- 医薬品品質システム(Q10)の実践
 - 品質システムの役割
- EDQM原薬製造所認定紹介
 - 行政内・国際連携の好例