

医薬品の規制における容器・包装 —容器・施栓系の開発および管理

医薬品品質フォーラム 討論会

平成24年11月15日国立医薬品食品衛生研究所講堂

国立医薬品食品衛生研究所

薬品部 客員研究員

檜山行雄

項目

- 医薬品ライフサイクル
- 開発、承認審査について
 - ICHQ8製剤開発ガイドラインから
 - FDAガイダンス
 - 承認書製造法欄記載
- 管理、GMPについて
 - ICHQ10医薬品品質システムガイドライン—
 - GMP省令施行通知改訂案・原材料メーカーの管理

ICH Q8 (R2)製剤開発ガイドライン

2. 製剤開発の経緯；

“最低限記載が必要な事項としては、原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示すことが挙げられる。”

2.4 容器及び施栓系

市販製品の容器及び施栓系(3.2.P.7項に記載)について、その選択および選択の理由を本項で考察する。製剤の使用目的に適合しているか、容器及び施栓系が保存や輸送(出荷)に対して適切であるか、適宜、バルク製剤の保管や出荷に使用した容器も含めて、考察を記述する。

一次包装材料については、その選択の妥当性を示す。容器及び施栓系の完全性を示すために実施した試験については、その考察をここに記述する。製品と容器あるいはラベルとの相互作用に関する考察があれば、これを記載する。

一次包装材料の選択においては、例えば、素材の選択、水分や光からの保護、構成する材料と投与剤形との適合性(容器への吸着や容器からの溶出を含む)、構成する材料の安全性等が考慮されるべきである。適宜、二次包装材料の妥当性についても示される必要がある。

ICH Q8(R2)製剤開発ガイドラインー2

2.4 容器及び施栓系 ー続き

投与デバイス(滴下ピペット、ペン型注射器、ドライパウダー吸入器など)を用いる場合、製品使用状況にできる限り近い試験条件下で正確な用量を再現性をもって投与できること証明することが重要である。

2.5 微生物学的観点から見た特徴

必要に応じて、製剤の微生物学的観点から見た特徴については、この項(3.2.P.2.5)で考察する。この考察には、例えば以下の様なことを含む。

無菌製剤については、微生物汚染防止に関する容器及び施栓系の完全性

2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

添付文書などに適切で有益な情報を提供するために、製剤と溶解液との配合性(沈殿、安定性など)をここで扱う。この情報では、推奨される温度及び想定される希釈濃度域において、推奨される使用時の有効期間についても示されるべきである。同様に、投与前に製品の混合または希釈を行う場合には(大容量の輸液容器に添加する製品など)、その点について言及することが必要になる。

ICH Q8(R2)製剤開発ガイドラインー3

2章 補遺

2.1 目標製品品質プロファイル

目標製品品質プロファイルは製品開発の設計の基盤となる。目標製品品質プロファイルとして考慮すべき事項には以下の項目が含まれるであろう。

- 臨床上的使用目的、投与経路、剤形及び送達システム
- 製剤含量
- 容器及び施栓系
- 開発中の製剤の剤形に適した、薬効成分の放出／送達特性及び薬物動態特性に影響を及ぼす種々の特性(溶出性、空気力学的性能等)
- 目的とする市販製剤にふさわしい品質基準(無菌性、純度、安定性及び薬物放出性等)

2.5 管理戦略

管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される。承認申請添付資料P.2項で論じられる管理戦略では、工程内管理及び原材料(原薬及び添加剤)、中間体(中間製品)、容器・施栓系及び製剤の管理が最終製品の品質にどのように寄与するかを記述するとともに、その妥当性を説明すべきである。これらの管理は、製品、処方、工程の理解に基づいて行われるべきであり、少なくとも重要工程パラメータ*及び物質特性の管理が含まれるべきである。

FDA's Guidance :Container and Closure System に関する研究報告より

- 申請資料のガイドラインであり、品質管理(GMP)手法を述べたものではないとしている。ガイドラインと異なることを行う場合は容器・施栓系の評価は時間がかかるため、審査当局への事前相談を強く推奨している。(1ページ)
- 容器・施栓系(container closure system)とは製剤形を包含して、保護するすべての包装容器成分の総和であると規定している。

その上で容器・施栓は医薬品の製剤と組み合わせで考えるべきものであって、容器・施栓及び製剤そのものを独立して考えるべきでないことを強調している。

容器は医薬品の有効期間を通し、医薬品の保護機能、製剤との適合性(compatibility)、安全性(safety)が適格性(suitability)評価の中心になるべきとしている。容器の適格性は投与ルートからのリスク・懸念(concern)の程度および剤型と一次包装との相互作用からくるリスクの大きさにより適格性評価の厳格性をもとめるべきとしている。(同 5ページ)

FDA's Guidance :Container and Closure System に関する研究報告よりー続き

- 注射剤の容器・施栓系からの潜在的悪影響は、溶血、発熱、容器への吸着による薬剤・保存剤の低下、複合容器からの有害化学物質の溶出などがあることの注意を喚起している。その上で、申請資料として、①すべての包装容器成分について製造元、製品番号など、②保護機能については、反応性ガス、水分透過性、無菌の完全性などを、③安全性については、包装容器成分の製造元で用いられるものを含むすべての化学組成情報、USP要件、薬液への添加物の溶出などを、④適合性については、安定性試験などを、⑤品質管理については、受け入れ試験、ほとんどの包装容器成分の化学組成試験法などを、⑥安定試験には容器・施栓系を明らかにし実行することを、それぞれ提出を要求している。(同、26ページ Table 4)
- 一方で標準的な適格性プロトコールを決めることは簡単ではないとしている。その上で、安定性評価は全有効期間の事前申請データを要求せず、モニター手法を許容する立場をとっている。

化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領より

2.1 製造方法の記載内容

原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程を工程に従い記載する。

製剤工程の流れに従い、原材料、仕込み量、調整液・溶媒、終了、中間製品、一次包装材料を示すとともに操作条件を明記する。

製造工程の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保必要な事項を適切に選択肢記述する。

- ⑦製品の品質に影響を与える包装材料の材料名を記載する。
- ⑧必要に応じ、製品の品質に影響を与える包装材料の製造元及び型番または規格を記載する。

2.3 製造法に関する一部変更申請承認対象事項

製品の品質に影響を与える包装材料名の変更(ただし、内服固形製剤に限り、一中略一 材料名の変更については軽微変更届出を認める)

日本薬局方の規定

- 16改正日本薬局方の製剤総則の改正

第二回医薬品品質フォーラムスライド(容器・施栓系) から(2004年9月)

- 医薬品の品質に大きな影響を与える出発原料、原材料、一次包装容器は製造工程と同様なレベルで管理されるべき。
- 公定書記載の規格は一般的物理化学特性、安全性に関するもので、必ずしも個別製品の機能保証をしたものではない。
- 原材料等の品質変動を製薬企業自ら把握し管理すべきである。
 - 微量保存剤含有の薬液の保存効力が低下(プラスチック容器)→容器からの溶出物と反応
 - 開発段階では無かった製剤液の濁りが実生産となり発生→実製造になりガラス容器の供給先変更、規格以外成分の意図しない“変更”(海外製造元は日本薬局方の基準に従ったと当初主張)
- 問題を開発段階に網羅的に洗い出すことは困難。* 管理、モニターの重要性

ICH Q10 医薬品品質システムガイドライン(2008)

2.7 外部委託作業及び購入原材料の管理

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、あらゆる外部委託作業並びに購入原材料の質の監督及びレビューにまで及ぶものである。製薬企業は、外部委託作業及び購入原材料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、以下のことを含まなければならない

- (a) 外部委託の運用又は原材料供給者の決定に先立ち、相手方の業務を遂行する適性及び能力又は規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること(例えば、監査、原材料の評価及び適格性確認)
- (b) 関与する当事者の品質関連活動に対する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、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること
- (c) 受託者の業務遂行能力又は供給者からの原材料の品質をモニタリングし、及びレビューすること、また、あらゆる必要とされる改善を特定し、及び実施すること
- (d) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実とするためにモニタリングを実施すること。

GMP省令施行通知改訂項目候補の内 —原材料メーカーの管理

- 原料および資材は、品質部門によって承認された者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、文書に規定
- 購入先と製造、品質に関する取り決めを行う
- 取り決めた内容をもとに製造管理・品質管理が出来ていることを定期的に確認

まとめ

容器・施栓系に関する医薬品ライフサイクルにわたるまとまったガイドが必要ではないでしょうか

引用文献

- ICH Q8(R2) 製剤開発ガイドライン
- FDA's Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (May 1999)
- 承認書製法法欄記載要領通知
- ICH Q10 医薬品品質システムガイドライン
- “出発原料、原材料、容器・施栓系記載の品質保証への役割” 講演及び分科会、平成16年9月第二回医薬品品質フォーラム、