

品質フォーラム

国内製薬企業事情

品質再評価(溶出試験)について

住友製薬 清原孝雄

有効性、安全性が保証された高品質な医薬品を
安定的に供給する。(製造業者の責務)

有効性、安全性は非臨床、臨床の成績で確認



非臨床、臨床試験に供したものと同一製造方法

製造変更: スケールアップ

供給量の増加

(パイロットスケールから実製造スケール)

工程の改良

原材料変更改良

設備・機器の改良

規制等からの要請

効率化、適正化、コスト削減

従来、日本の製造承認では、化学薬品の製造方法の具体的な記載は要求されていなかった。

品質確保: 規格だけでなく、製造方法、工程管理も必要なことの認識

CMCの重要性

ICHでの国際的な考え

製造承認から販売承認への移行

詳細な製造方法も
記載するようになる

Q6A、CTD-Q、Q1、Q3、Q7A等

原薬: 不純物プロファイル

経口固形製剤: 溶出試験

導入

溶出試験

経口固形製剤の品質再評価として設定：生物学的同等性を担保する。

バイオアベイラビリティが変わっていないことの確認

人あるいは動物の使用 → 物理化学的方法で確認

有意義、合理的

目的：製造変更前後の同等性

後発品の同等性

品質再評価の問題点

溶出試験の考えが導入される以前の製剤

製造変更において、規格については同じであることを確認でしているが、溶出については規定してない。

溶出性が速いものが良い製剤という考え

共同開発等、先発が複数ある場合、各社各様の製剤化検討を行っているため、溶出性に違いが生じる。



溶出規格の統一が困難、複数の溶出規格の設定

溶出試験が不要と考えられる製剤にも一律に要求されている

シロップ用細粒などの用時溶解剤

内容物が液剤である軟カプセル剤

内容物が脂溶性の場合

剤形に応じた、試験条件の設定ができない

難溶性製剤

複合製剤、配合製剤

製剤設計に基づいた考えが採用されない

最近の新医薬品の承認申請で、溶出挙動や分析法の検討に基づき試験法を開発し、溶出試験を設定していたが、品質再評価として統一した試験の実施を要求され、再度検討を行わなければならなかった。

徐放性製剤で血中濃度プロファイルとの相関から製剤設計並びに溶出試験条件を設定していたが、指定の方法での検討を指示された。

試験条件

溶解液(基準液)

- ・水に難溶解性の製剤の場合でも、指定の水系溶液で試験法の設定を検討しなけりばならなかつた。

当初は界面活性剤を加えての試験法の考え方の提示はなかつた。

- * 溶けない場合、界面活性剤の量を増やすことを指示

これで生体内のバイオアベイラビリティを反映できるのか

水に溶けなくても体内吸収はありえる。

- ・血中濃度プロファイルとの相関から溶出試験条件を設定し、溶出液を規定していたが、基本の4液からの選択を指示された。

- ・液量を900mlに固定
(低含量のものは液量を少なくしてもよいのではないか)

溶解液(基準液) - 2

- ・科学的な根拠に基づいた最適な試験液よりも、水に関する様々な試験データを要求される。
- ・指定成分が安定である試験液を企業意見として提出したが、当局より不安定である試験液を指定された。
- ・緩衝液の組成が、国内の生物学的同等性ガイドラインの溶出試験で使用するものと異なる。
どちらかに統一するか、科学的に適当であれば、どちらでも使用できるようにすできである。
- ・カプセルや糖衣錠にゼラチンを配合した製剤(経時変化による溶出遅延)等では、消化酵素の添加を認めるべきではないか

攪拌条件

- ・公的溶出試験(案)の設定にあたって、回転数は50回転しか認められていなかった。
- ・溶出時に賦形剤がマウントし、溶出率にばらつきが出るような製剤には回転数を上げる必要がある。
- ・100回転では同等であるが、50回転では異なることがあった。
(他社との擦り合わせにおいて)
- ・以前には回転数を上げることは認められず、そのような適切といえない試験法が設定されている。

現在は回転数を上げることは認められた。

品質再評価初期の規格と現在再評価中の規格では、かなり考え方に違いが生じてきているのではないか。

標準品

抗生物質等、標準品が提供できない場合がある。

測定法

複合剤

- ・溶出の早い成分と遅い成分があり、全成分の溶出に時間がかかり、迅速な分析法の設定が困難であった。
- ・全成分について測定するためには複数の試験法を設定する必要がある。

有効成分が微量な場合

- ・通常行わない高度な分析法を設定する必要がある。
- ・試験法が設定できず、再評価が停滞している。

数社での統一

- ・ある社は最小DoseをHPLCで測定せざるを得ないが、他の会社は、すべてのDoseを、簡易で迅速な測定方法であるUV法で測定できる場合、試験法の調整が難しい。
- ・同一分析法であっても、複数社で詳細な方法まで調整し、分析法バリデーションまで行うのには、3ヶ月では期間が短すぎる。

規格値・判定基準

- ・できる限り新しい3ロットのデータで設定されるため、工程の変動を十分考慮した規格設定ができない。
- ・提示した規格値に対し、検討班委員からの指示による変更、その後地衛研での試験結果による変更、と二転、三転したことがある。
- ・企業としては、試験法をバリデートし、妥当性を検証した上で、できるだけ識別性が高くなるように規格値を設定しているが、当局の提示では、規格値が低く変更される場合がある。
- ・地衛研でのデータに基づき規格値を変更するのであれば、その妥当性を規格を設定した企業に提示してもらいたい。企業側と地衛研との結果に乖離がある場合、その問題点を明らかにする必要がある。

合理的対応

日局との関連

局外規第三部に収載されるが、将来的には日局への収載が予定されており、日局の記載方法に合わせるほうがよい。

各条としての日局収載、

局外規自体の廃止(第三部はどうするのか)

USPとの整合

- ・USPに収載された製剤のUSP法の採用
- ・脂溶性ビタミン及び水溶性ビタミンの複合剤

USP26(DISINTEGRATION AND DISSOLUTION OF NUTRITIONAL SUPPLEMENTS Class Oil- and Water-Soluble Vitamins)では 指標となる1成分を測定する方法を一般化し、標準成分の選択順序も明確に規定している。水溶性ビタミン剤中最も溶出の遅いものを指標として測定し、溶出試験として判定している。

多成分の複合製剤

全成分について測定することが必要か

成分に応じて、いろいろな測定法を採用する必要がある。

極めて微量な成分については試験法の設定が難しい。

全てを測定するのに、多大な時間や労力がかかる。



溶出の遅いもの、溶出の速いもの等、
代表成分について測定することでよいのではないか

ルーチン試験と変更管理のための試験との差別

当局との対応

回答期間

- ・担当者の出張、社内の関係部署との確認、調整等が必要であり、照会や確認に少なくとも1週間は必要である。
(極端な場合は、1日ということもある)
- ・試験法の設定が難しい場合、検討に時間を要し、3ヶ月以内に回答することは難しい。
- ・外資の場合、本国との調整に時間がかかる。本国と違う試験方法を採用した場合、輸入した製剤が不適になることもありうる。
- ・他社との擦り合わせが必要な場合にも、時間が必要である。
- ・指定や公的案の発出の時期が不定期であり、再評価結果通知の見通しがつかず、企業側の対応に支障をきたしている。

当局側の対応

- ・担当者が交代した場合、引継ぎが十分になされていない。
 これまでの経緯を確認しないで、照会、確認事項が通知されることがある。
 資料の審査が遅延、停滞している。
- ・品質再評価の担当者と局方担当者間で連絡、調整をとってもらいたい。
- ・回答あるいは訂正依頼に対して、その後の応答、連絡がない。
- ・突然、追加照会があり、対応に苦慮することがある。
- ・審査が遅延することにより、申請した3ロットの有効期限が切れる状況が生じる場合がある。
 特に生産頻度の少ない製品では、企業の負担が大きい
- ・処方変更した品目では、結果通知並びに承認時期が見極められず、新処方製剤の生産計画への影響を及ぼす。

スケジュール管理と適切に迅速な応答ができる体制が必要

溶出試験の今後の対応

CTD-Qで化学薬品も製造方法を記載することになった。
薬事法改正で製造方法も承認事項になる方向。
ICHの新トピックとしてQ8 (製剤開発が採用された)。



開発、治験段階の成績を踏まえた製剤設計に基づき、
Q6Aに従い、バイオアベイラビリティを反映した
適切な溶出試験の設定 (試験方法、判定基準)

製造管理並びに製造変更において、
品質の同等性、同質性を担保する手段

後発品も先発品の溶出試験により保証