

医薬品品質フォーラム 第1回シンポジウム

ICHの動き 製剤開発

国立医薬品食品衛生研究所

有機化学部

奥田晴宏

CTD/Q8の経緯

- 第1回EWG(1998.02,ワシントン)..... Q,S,Eで討議開始。
.....
- 第7回EWG(2000.07,ブリュッセル)・・・ Step 2達成
- 第8回EWG(2000.11,サンジエゴ)・・・ Step 4達成
- 第9回EWG / IWG(2001.5,舞浜)・・・ 実施上の問題点等を討議
- 国内へ通知(CTDの取扱い:2001.6)・・・ Step 5達成
- CTD様式による受付開始(2001.7)
- 第10回EWG / IWG(2002.2,ブリュッセル)・・・New topics候補の検討
- 第11回EWG / IWG(2002.9,ワシントン)・・・Q/A Location issue文書Step2
- 第12回EWG / IWG(2003.2,舞浜)・・・Pharmaceutical development(PD)の new topic化への基本合意
- CTD様式による受付義務化(2003.7)
- 第13回EWG / IWG(2003.7,ブリュッセル)・・・Q/A Location issue文書Step4
PDはRisk management等の概念を含むことを確認
- PDがnew topicとなることがSCで決定(2003.10)
- 第1回EWG/IWG(2003.11,大阪)・・・PDはQ8として位置付けられ、議論開始

承認申請書及び添付すべき資料の構成

承認申請書

販売名、成分及び分量又は本質、製造方法等

対象外

第1部

各種の行政情報
1.0
1.1 目次

2.1 目次(第2,3,4,5部)

第2部

2.2 緒言

品質に関する
概括資料
2.3

非臨床概括評価
2.4

臨床概括評価
2.5

非臨床概要
2.6

臨床概要
2.7

第3部

品質に関する文書

3.1 目次、3.2 データ又は報告書、3.3 参考文献

第4部
非臨床試験
報告書

4.1 目次

第5部

臨床試験報告書

5.1 目次

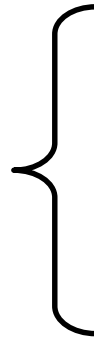
CTDの対象

従来の承認申請資料と現行のCTD第3部文書の比較

Preparing
Mockup of
Module 2



What to describe?
How to describe?



- 1) Determination of structure and manufacturing process
- 2) Physical and chemical properties
- 3) Specifications and test methods
- 4) Long-term shelf test, Stress test, Accelerated test

Current Table of Contents

- 3.2.S.2 (P.2) Manufacture
- 3.2.S.6 (P.7) Container Closure
- 3.2.P.2 Pharmaceutical Development
- 3.2.P.4 Control of excipients

- 3.2.S.1 General information
- 3.2.S.3 Characterization
- 3.2.S.4 (P.5) Control of drug substances (products)
- 3.2.S.5 (P.6) Reference standards or materials

- 3.2.S.7 (P.8) Stability

CTD Table of Contents

CTD-Q EWGで検討された 新しいトピック

- Synthesis of the drug substance
- Manufacture of the drug product
- Container closure
- Glossary
- Pharmaceutical development (Q8)
- Comparability study (Q5E)

製剤開発に関するコンセプトペーパー の目次

- Type of Harmonization Action Proposed
- Statement of the Perceived Problem
- Issues to be Resolved
- Background to the Proposal
- Type of Expert Working Groups and Resources
- Timing

Concept Paper

Type of Harmonization Action Proposed

- CTD 文書3.2.P.2 (Pharmaceutical development)を”記載するための3極共通GL
- 製剤開発レポートの目的を適えられるレベルの記載
 - 製剤開発レポートの情報がリスク評価に活用できる。
- 「High level」
 - 「Quality by design」に焦点、リスク管理の概念を取り込む
 - 「何を議論すべきか」を対象
 - 「どのようにして研究を遂行するか」は対象外

Concept Paper

Statement of the Perceived Problem

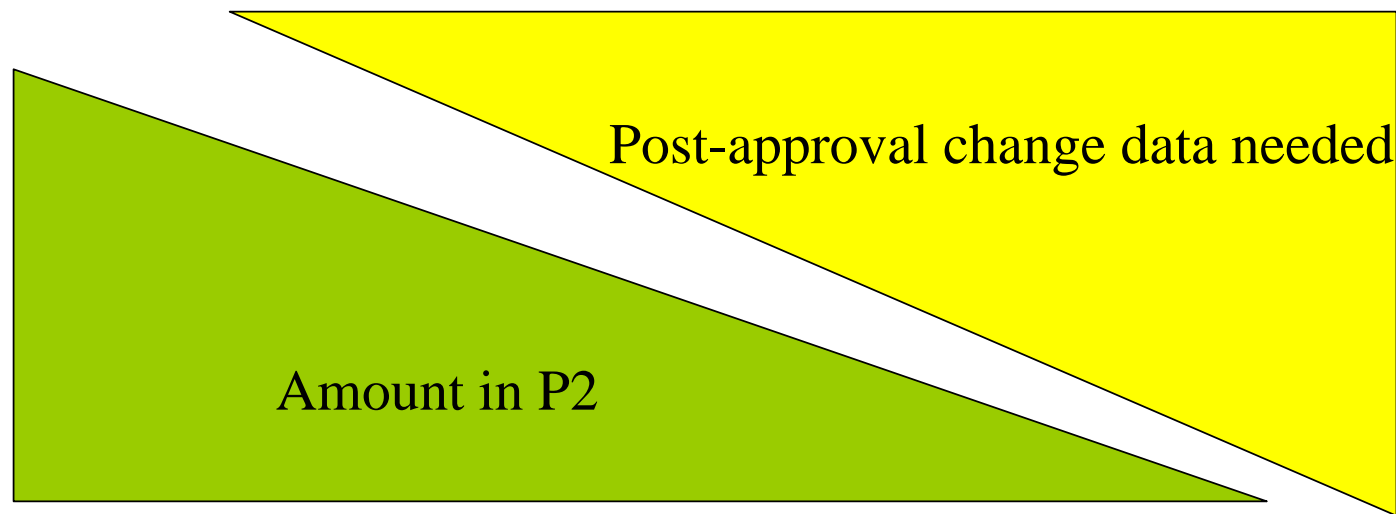
- 製剤開発情報を規定し、評価する3極共通のGLがない
 - ICH地域共通の科学的な製剤開発研究が可能になる。
 - 規制当局は重要な品質要素に人的資源を集中できる
- 剤形、処方、製造工程、容器・施栓系、微生物学的特性等が適切であるかどうかを立証する研究のための指針
- 製剤開発時に行われる「One time」の研究

Concept Paper

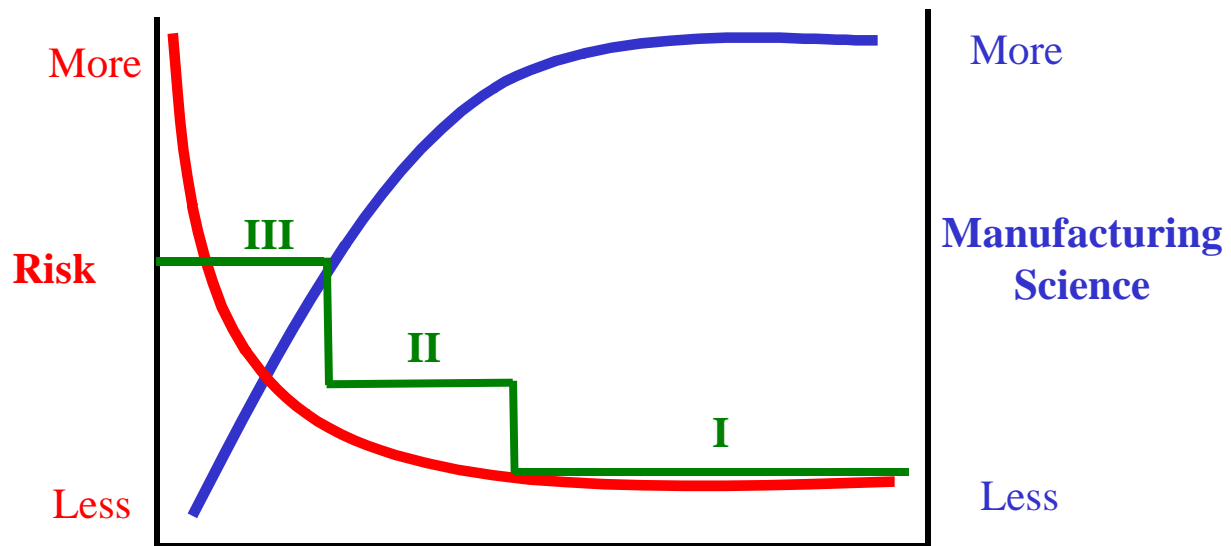
Issues to be Resolved

- 適用範囲：Q6AおよびQ6B
(Q6A対象範囲から着手)
- P2 (製剤開発の経緯) 文書の果たすべき機能
 - 開発時に得られたデータが製造に関する科学・技術情報にどのように変化して使用されているかを示す。
 - 審査官がよりの確に性能品質に影響を与える製品特性あるいは製造プロセス特性を理解するための助けとする。
 - 変更承認の要求事項が適切になる。
 - 開発および製造者にとって当該医薬品のlife cycleを通じて技術移転を容易にする。
 - GMP査察官が重要工程に焦点を絞った査察を実施する助けとなる

申請時に提出されるデータと承認後の変更との関係



リスク管理と製造に関する科学



Regulatory Process Category
III- High; II-Medium; I-Low

Concept Paper

Background to the Proposal

- CTD-Q ガイドラインを作成時にP2に記載すべき情報をより統合すべきであるという共通の理解が既にあった。
 - CTDはフォーマットを対象
- 承認申請と審査過程で取り扱うことに主眼がおかれる
 - リスク管理、査察過程も考慮

Concept Paper

Type of Expert Working Group and Resources

- CTD-Q IWGを基盤として構成
- 業界、規制当局ともにGMPに係わる専門家が含まれることが必要
- 各極の代表：3名以内
 - EWGの運営が可能な人数を保つため
 - コアメンバーは2名
- オブザーバー：1名

Q8に含まれることが合意された内容

- Headings
- Drug substance
 - Key physicochemical characteristics; Compatibility
- Excipients, functionality, interchangeability
- Drug product
 - Formulation development; Overages
 - Physicochemical and biological properties; Performance testing
- Manufacturing Development
- Container closure system
- Microbiological attributes
- Compatibility
- Philosophy
 - Should facilitate concepts such as continuous improvement, real time release
 - Results from experiments that assist in defining critical to quality attributes
 - Product to be commercialised
 - Equipment – appropriateness for the intended product
 - Risk analysis of critical to quality factors
 - Guidance on specific formulations?
 - Manufacturing experience (post initial approval)

Q8に含まれないことが合意された内容

- ❑ Historic formulations unless they are relevant
- ❑ GMP elements
- ❑ DQ/PQ/IQ/OQ etc of equipment
- ❑ Failed products (unless they have relevance in defining the commercial formulation rationale)
- ❑ Facilities (elements MAY be included for Biotech)?
 - Risk management?
- ❑ Logistics? Consider with Risk Management?

取り扱われる事項

- 原薬
 - 重要な物理的・化学的特性
 - 配合適性
- 添加物
- 機能と重要な物理的・化学的特性
- 製剤
 - 処方開発
 - 過量仕込み
 - 物理化学的・生物学的特性
 - 性能試験
- 製造工程開発の経緯
- 容器・栓系
- 微生物学的特性
- 適合性
 - 溶解液
 - 容器

Step 2 文書作成に関して

- FDA :

 - Guidance for Industry

 - Drug Product: Chemistry, Manufacturing and Controls Information (Jan. 2003)

- Draft P2 guideline-from 1999

 - EU note for guidance on Development
Pharmaceutics

タイムテーブルと計画(案)

<u>Action Required</u>	<u>Date Due</u>	<u>Responsible</u>
Issue current draft (Version 1.0) and workplan	30-11-03	JCB
Introductory Section to be written by FDA	12-12-03	NS/AH
Version 1.1 to be issued (as 1.0 but plus introduction)	21-12-03	JCB
Comments on Version 1.1 to rapporteur	30-1-04	All
Consolidated comments issued to EWG	27-2-04	JCB
EWG meeting – probably London – in parallel with Risk Management group? (Tues – Thurs)	March/ April	JCB
Version 1.2 Issued	At meeting	
Comments on Version 1.2 to rapporteur	30-04-04	All
Consolidated comments issued to EWG	15-5-04	JCB
Next EWG in Washington	7-6-04	18

Q8 (draft 1.1)ガイドライン目次ー1

Introduction

- 1.1 Objective of the guideline
- 1.2 Background
- 1.3 Scope

2. Pharmaceutical development

- 2.1 Components of the drug product
 - 2.1.1 Drug substance
 - 2.1.2 Excipients

Q8 (draft 1.1)ガイドライン目次ー2

2.2 Drug product

- 2.2.1 Formulation development
 - 2.2.1.1 Liquid and semi-solid Formulations
 - Components of the formulation, Syringeability etc
 - 2.2.1.2 Solid dosage forms
 - Performance testing, Disintegration testing, Dissolution etc
 - 2.2.1.3 Transdermal patches
 - 2.2.1.4 Pressured metered dose preparations for inhalation
 - 2.2.1.5 Dry powder for inhalation
- 2.2.2 Overages
- 2.2.3 Physicochemical and biological properties
- 2.2.4 Other parameters

Q8 (draft 1.1)ガイドライン目次ー3

2.3 Manufacturing process development

- Explanation of selection and optimization of the manufacturing process,
- Method for sterilization (terminal or not)
- Differences between the manufacturing process(es) used to pivotal batches and process(es) submitted

2.4 Container closure system

- 2.4.1 Packaging materials
- 2.4.2 Sorption to container
- 2.4.3 Leaching
- 2.4.4 Dose reproducibility

2.5 Microbiological attributes

2.6 Compatibility

- With reconstitution diluents, dosage devices or with commonly used diluents

記載例 (2.2.2 Overage)

- 過量仕込みは一般的に避けるべき
- Manufacturing Overage: 製造時の損失を補償する
- Stability overage: 有効期間の損失を補償する。
- Overageの量、理由、正当性を記載
- 原薬のOverageに関しては安全性と有効性の観点から正当化されるべきである。
- 有効期間中の分解を補填するためのoverageは不適當。有効期間の短縮、貯蔵方法の変更が必要

まとめ

- Q8 (Pharmaceutical Development)の目的
 - CTD第3部に記載する「製剤開発」に記載すべき事項を「high level」で定める。
- Q8 (Pharmaceutical Development)から得られる成果
 - 審査官：重要な品質要素に審査の集中が可能
 - 査察官：重要工程・重要中間体に集中した査察
 - 企業：開発担当者・製造担当者の円滑な技術移転と製品のlife cycleを通しての変更管理に有用