

# 出発原料、原材料、容器・施栓系記載 の品質保証への役割

国立医薬品食品衛生研究所

薬品部

檜山 行雄 hiyama@nihs.go.jp

資料提供協力:

容器・資材 原 芳明(ザルトリウス)

添加剤:沼 しのぶ(信越化学)、木嶋 敬二(添加  
剤協会)

容器・施栓: 須藤 盛皓、能登 州弘 (大協精工)

# 承認書の機能

- 製品の品質保証の最重要文書(規制当局と製造者の合意事項)
- 製品標準書が適切に書かれているかの判断における起点文書(行政側)
- 変更管理における最重要事項の記述(企業側)
- 製造方法に関して必要なことは承認書に記載

# 企業側

# 官側

開発レポート  
(知識)

申請資料

CTD P2, P3, P4, P5  
Risk Management

審査官

No access

承認書 及び  
変更事項

GMP

No access

製品標準書

変更管理 課題 J-PAC

一般 管理標準書

製造に関する情報はない  
現在はアクセス困難

GMP監視員

# 出発原料、原材料、容器・施栓系 プロセス材料の重要度

## 添加剤

剤型の構成、製剤化、製造性、安定化に用いられる。構成成分として製剤中に存在する割合が多い。したがって、その品質は医薬品の品質に大きな影響を及ぼす

## 一次容器

医薬品保存環境(気密性、遮光性) 安定性、無菌性  
相互作用 e.g. 溶出物 安全性、安定性

## 製造プロセス資材(フィルター、パイプ)

薬液との相互作用、溶出物 安全性、安定性

# 出発原料、原材料、容器・施栓系の特徴

- 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
- 製造プロセスは製薬企業自ら管理しているが、原材料等の品質変動をみずから把握し管理すべきである
- しかし想定される問題を開発段階に網羅的に洗い出すことは困難であることが多い  
なぜ？

## 次の2枚のスライド

Specifications Setting:New Opportunities

Stuart Heir( Novartis)氏の講演から引用

9<sup>th</sup> Arden House European Conference London,  
March 2004

なお 会議主題は

“Process Understanding...the driver for new standards in pharmaceutical manufacture, quality and regulation”

スライドは以下に掲示

[http://people.pharmacy.purdue.edu/%7Emorris/ArdenHouse\\_UK\\_2004/](http://people.pharmacy.purdue.edu/%7Emorris/ArdenHouse_UK_2004/)

## 1888年のベンツー国際的に流通した内燃機関を持った最初の車ーの規格と性能 (Heir)

- 材料 ー 建設材料 ー 悪品質で、評価不足
- 設計 他の交通車両からの借り物
- 性能 部品規格と設計の経験不足のため使用してみないとわからない
- 部品の規格・車の設計と車の性能の関係が良く理解できていなかった
- 製造工程は規格設定のみで行われていた

## 現代の車一の規格と性能 (Heir)

- 材料 ー使用目的に応じた部品ー高品質
- 設計 部品、エンジン、駆体、安全性 およびそれらの関係がよく評価されている
- 性能 設計どおりのものが期待できる
- 部品の規格・車の設計と車の性能の関係が良く理解できているため規格設定が高精度で行える
- 性能が期待はずれであれば、規格・仕様をどう変更すれば良いか計算できる
- 特殊事情はあるものの、現在の医薬品製造は19世紀後半の自動車産業製造に近い！？

## 問題事例 添加剤

- 溶出が不適合になり調査 結合剤に使用していた添加剤のかさ密度がバッチごとに異なっていた
- 賦形剤と主薬の間で塩の交換がおこり、薬剤吸収が製造1年後悪くなった
- 動物性のステマグから植物性のステマグに変更したところ溶出が従来のもものとあわなくなった

上記のような問題を見逃していませんか？

## 問題事例 容器

- 微量保存剤含有の薬液(プラスチック容器)  
保存効力が低下 容器高分子からの溶出物と反応
- 治験段階ではなかった製剤液の濁りが実製造になり発生 実製造で供給先変更、ガラス容器の規格以外成分の意図しない“変更”

上記のような問題を見逃していませんか？

# 1. 自社製造ではない、出発原料、原材料、 包装材料の品質管理はどうあるべきか？ (資料提供者意見)

- 直接容器であるバイアルやゴム栓は、原薬等と同様に製剤と同等の品質管理が必要であると考え
- 添加剤メーカーに要求する項目と製薬会社にて自己防衛できる項目を明確にすることが良いと考える

## 2. 承認書記載の意義は？ (資料提供者意見)

- 責任範囲と所在の明確化
- リスク回避 (安全性の確保)
- トレーサビリティの向上
- 品質指向の向上
- 国際調和

### 3. 一部変更と軽微変更の切り分けの考え方は？(資料提供者意見)

軽微変更になるかは、添加剤の変更内容と製薬会社の製剤における添加剤の重要度にかかってくる考える(添加剤供給)

- 製剤の品質に影響を及ぼし、安全性や薬効を損なう可能性のある変更(容器供給)

(一部変更対象)

- 材質・形状変更、製造工程変更、規格変更
- 包装形態変更、製造設備・生産場所変更

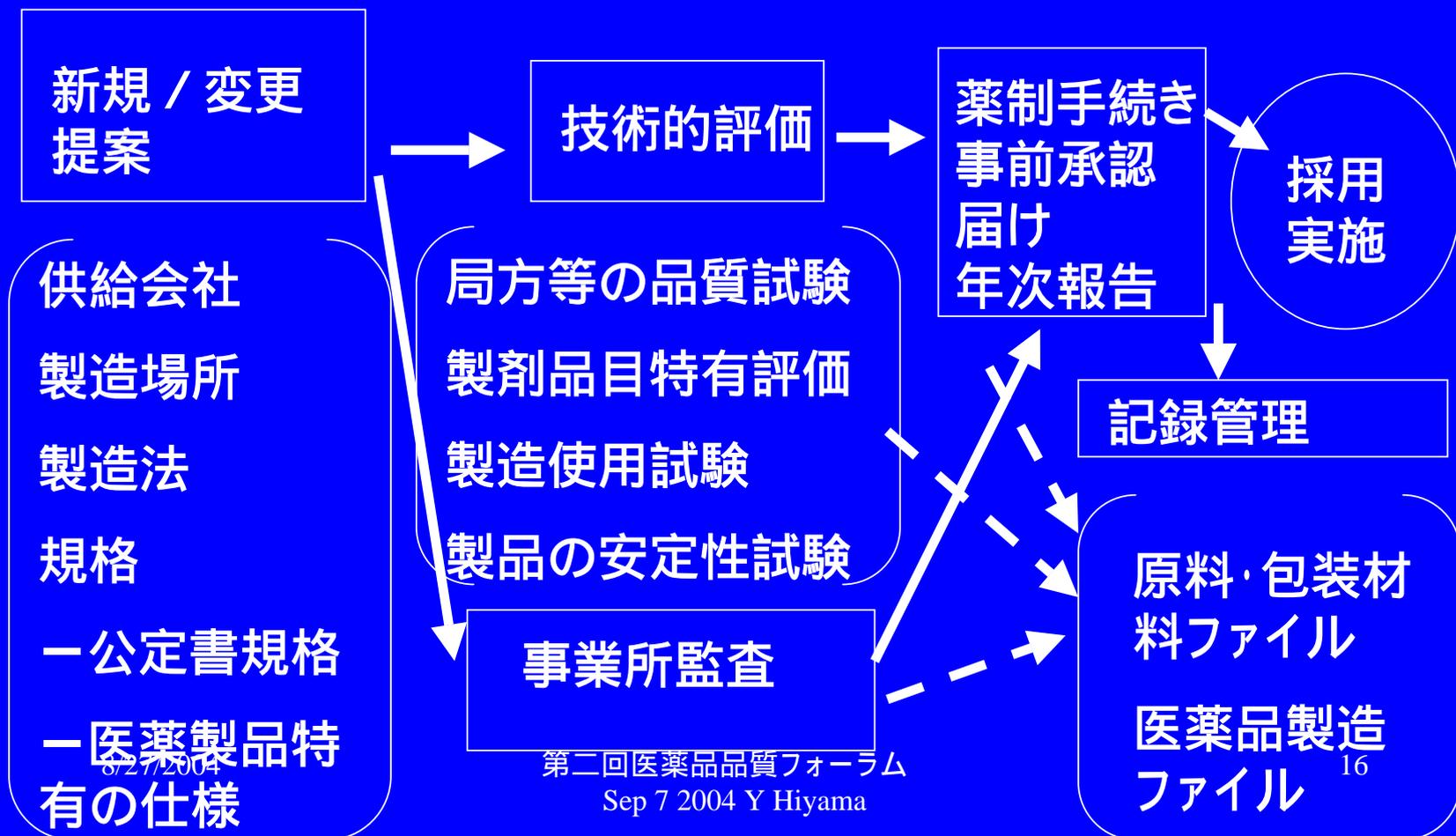
## 4. 自社製品ではないことから派生する品質リスクをいかに緩和すべきか?(資料提供者意見)

- 製造業者の選択は重要 (事前監査や定期監査の実施)
- 共同開発意識 に基づく両者の品質向上
- 医薬品に対する法的規制との差異を理解
- 市場要求を考慮し、規格値を設定・合意
- 長期的な視野に立った信頼関係の確立
- 密なコミュニケーション(変更時の連絡等)

## 4. 自社製品ではないことから派生する品質リスクをいかに緩和すべきか？(資料提供者意見)

- 製剤設計をする場合、その製剤の機能に大きな影響を与える添加剤に関しては、メーカーにその添加剤の使用方法について伝えるべき  
添加剤によっては、使用方法、選択された溶剤等で不安定になったり、通常の機能を発揮できない場合がある  
添加剤はそれぞれ規格があるが、使用方法によって、その中のどの規格が重要項目なのかを製剤設計担当者及び添加剤メーカーで理解することが重要

# 典型的な欧米企業の原材料・包装材料 適格性確認の手順 GMPの変更管理



# 欧米企業が研究開発中に行う 適格性試験・確認および変更管理

- 安全性
- 安定性
- 各国局方適合
- 密封性
- 機械特性(滅菌、充填、乾燥)
- ハンドリング・搬送性(充填ライン)
- 使用性・簡便性・廃棄性(市場=病院)
- 物性・機能性
- 変更管理における通知範囲の確認と徹底

# VENDOR AUDITにおける日本企業と欧米企業の差(資料提供者の実感)

- 欧米は事前監査の実施 日本企業ほとんど未実施)
  - 欧米は品質システム中心 日本は製造環境に重き
  - 欧米は教育された専任監査者 日本は品質保証部兼任
  - 欧米はドキュメンテーション重視 日本は製品品質重視
  - 理想と現実のギャップ(製薬と納入メーカー)理解  
欧米は製薬メーカーと同等管理期待 日本は妥協点あり
- \* 参考として、昨年実績: 欧米24社、国内12社

# 容器・施栓系FDAガイダンスの抜粋

Guidance for Industry

Container Closure Systems for Packaging

Human Drugs and Biologics (May 1999)

## 適格性

容器・栓システムが、その意図する使用目的に対して、初期のクォリフィケーションで行った試験と調査を参照

使用目的に対応したシステムとして適合

- > 剤形の保護
- > 使用性の確保
- > 安全性の保証
- > 機能性の確認

# 容器・施栓系FDAガイダンスの抜粋

## Guidance for Industry

Container Closure Systems for Packaging  
Human Drugs and Biologics (May 1999)

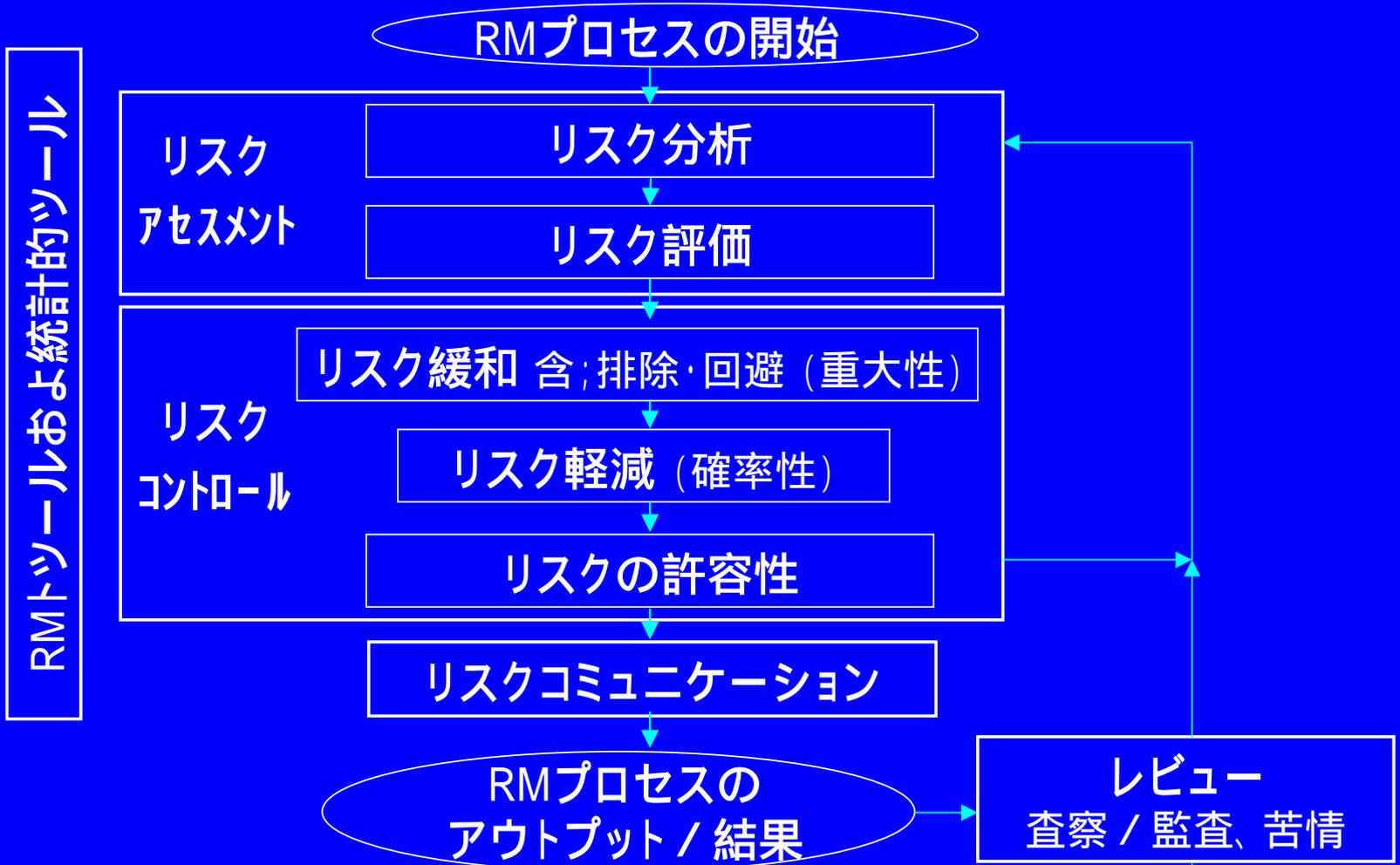
### 申請情報として (Table 4 page 26)

- \* Description: 名称、製品番号、製造者など
- \* Suitability: 使用目的に対応したシステムとして適合  
剤形の保護、使用性の確保、安全性の保証、機能性の確認
- \* Quality Control: 製薬企業側の受け入れ試験、  
供給側の出荷基準、製造工程 (滅菌)

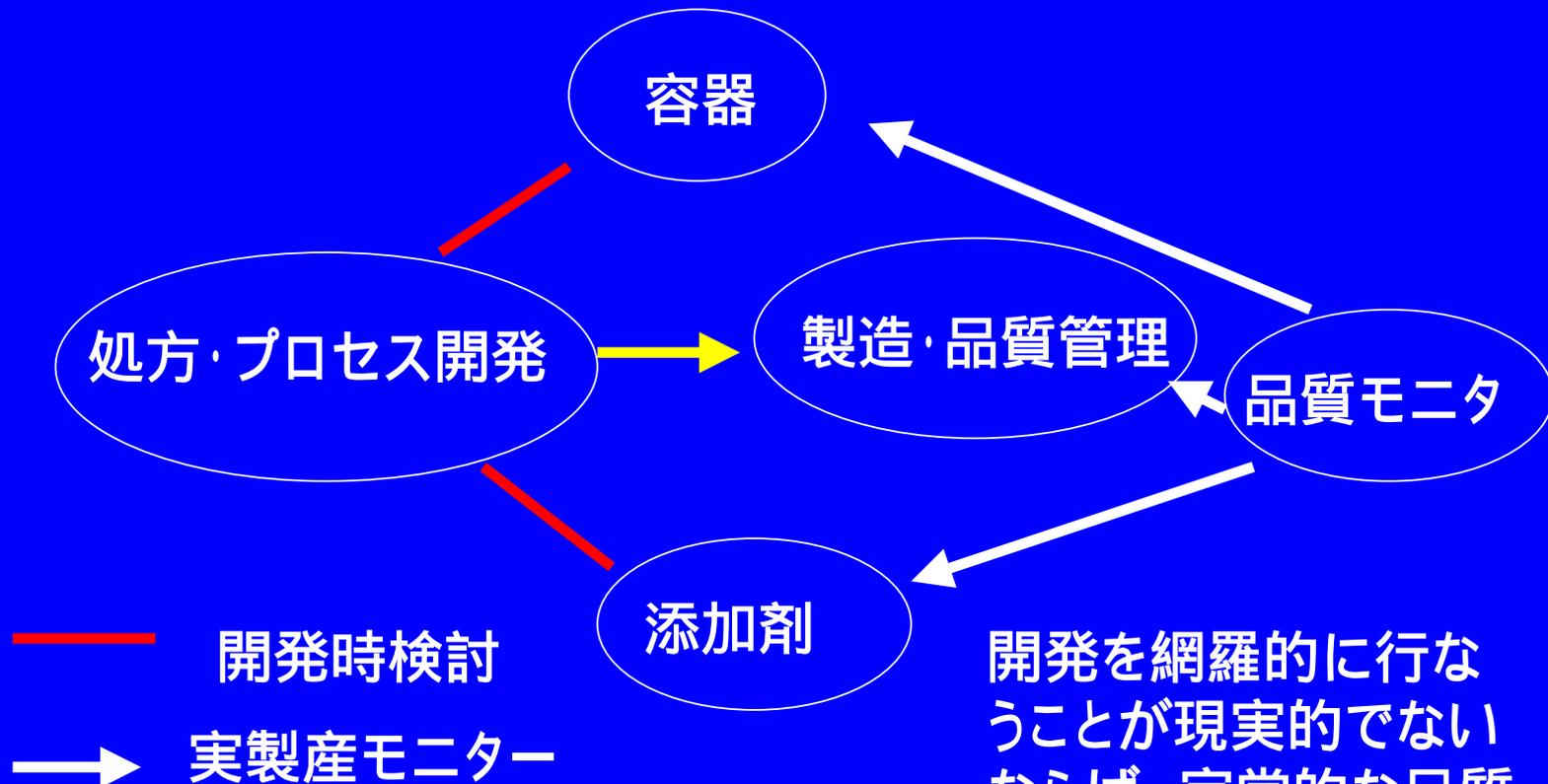
\* Stability

DMFの使用

# 品質リスク管理プロセス (ICH Q9)



# 品質リスク管理のループ



開発を網羅的に行なうことが現実的でないならば、定常的な品質モニターでリスクの軽減をすべき

# 出発原料、原材料、容器・施栓 系記載の品質保証への役割

医薬品の品質に大きな影響を与える出発原料、原材料、一次容器は原薬・製剤の製造工程と同様のレベルで管理されるべきもの

医薬品申請・審査過程では品質に大きな影響を与える出発原料、原材料、一次容器は審査対象であるべきもの

医薬品監視においても重要なチェックポイントであるべきもの