

製造法記載の 品質保証への役割

国立医薬品食品衛生研究所

有機化学部

奥田晴宏

医薬品の製造方法等の変更に伴う 品質比較に関する研究

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

■ 研究組織

- 主任研究者: 奥田晴宏
- 分担研究者: 谷本 剛(国立衛研)、川西 徹(国立衛研)、
檜山行雄(国立衛研)、鹿野真弓(総合機構)
- 協力研究者: 小嶋茂雄(国立衛研)、青柳伸男(国立衛研)、
小幡孝行(山之内製薬(株))、楠山久美子(中外製薬
(株))、清原孝雄(住友製薬(株))、松下潤一(藤沢薬品工
業(株))、高本幸子(武田薬品工業(株))、浜松利明(エー
ザイ(株))、百合本孝範(アベンティスファーマ(株))、斉藤
洋之(キリンビール(株))

班研究の目的

〔背景〕 (製品のLife Cycleを通しての品質確保)

薬事法改正

製造(輸入)承認から製造販売承認へ
GMP適合の承認要件への組み入れ

品質管理・製造工程の承認事項化

CTD様式による申請資料の作成義務化

製造(工程管理)、添加物の管理、容器施栓系
等の資料提出

研究目標

承認範囲の拡大

最新の国際動向

Comparability of Biotechnological/
Biological Products

リスク管理
製剤開発の経緯

承認事項の切分け

軽微なもの 届出
軽微でないもの 一変申請

成果

総合的な品質保証の実現、重点的な審査と効率的な行政システム
メリハリの利いた製造管理とGMP査察、国際的整合性のある品質保証システム

品質保証システムを変更する背景

市販後安全対策の重視

ベンチャー型企業の参入

新ビジネスモデルの出現
開発・製造・販売の分離

Global standardの確立(ICH)

激しい開発競争

高騰する開発費

世界展開を指向する製剤開発

PGxに代表される新しい創薬手法

新工程管理手法(PAT)の開発

品質保証システムの転換

製造承認から製造販売承認へ

市場に対する企業の責務の強化と柔軟性のある規制

- 市場に医薬品を供給する業者が医薬品の品質、有効性、安全性を保証する。
- 企業の市販後安全対策の責務の強化
- アウトソーシング(全面委受託)と製造管理・品質管理の確保による品質保証体制
- 制度的には、市場に流通できるものは承認を取得したもの(製造用の原薬は承認の対象ではない。法第2条)
- 原薬に対しても、品質保証できるための体制の構築
 - マスターファイル制度

医薬品の品質は何によって 保証されるか

品質を決定する要素 (Q6A)

設計
開発

ICH GL Q8

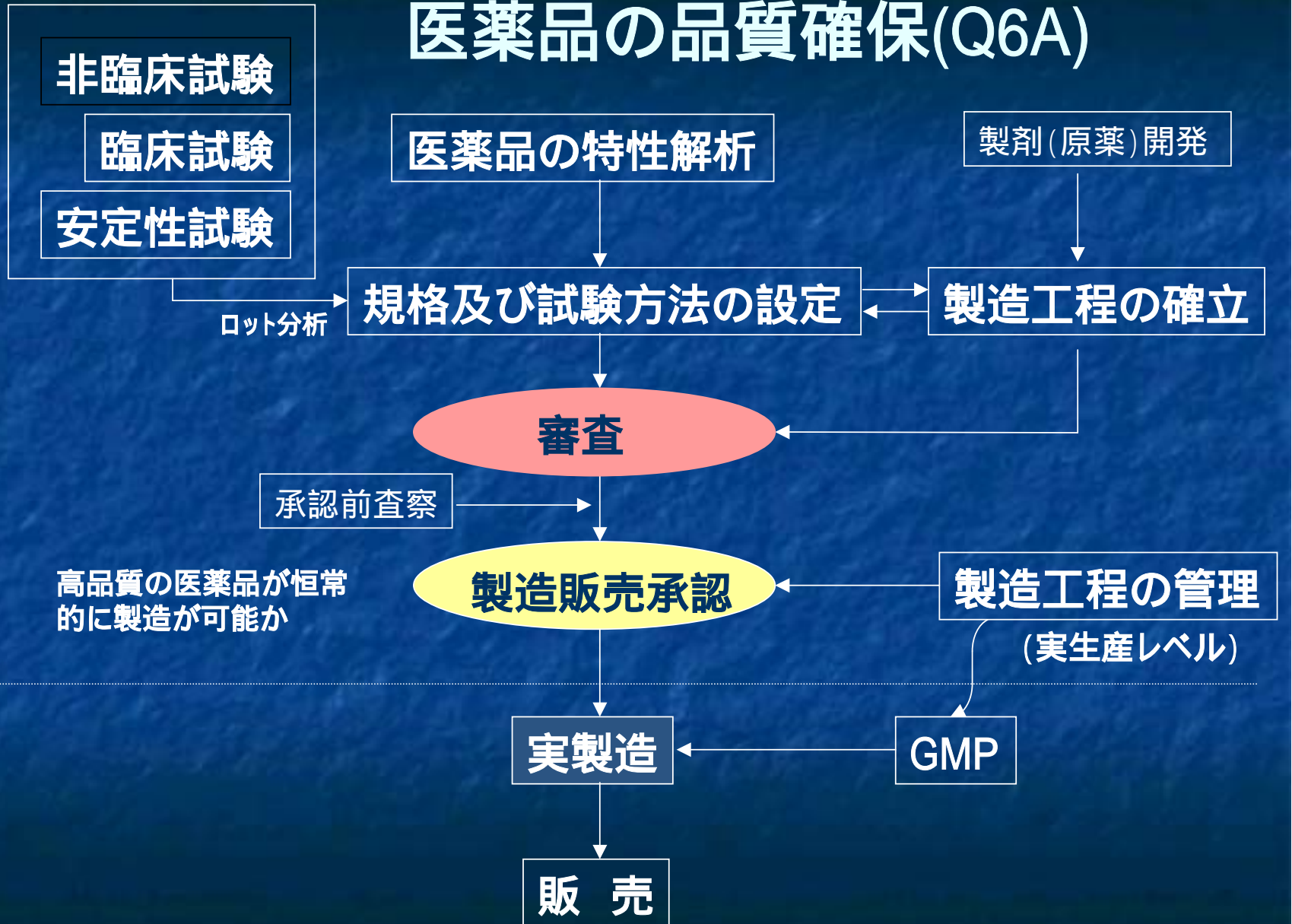
従来の化成品における
品質保証

規格及び試験方法

工程管理
GMP管理
製造工程のバリデーション

改正薬事法下
における承認
事項

医薬品の品質確保(Q6A)



承認書記載事項

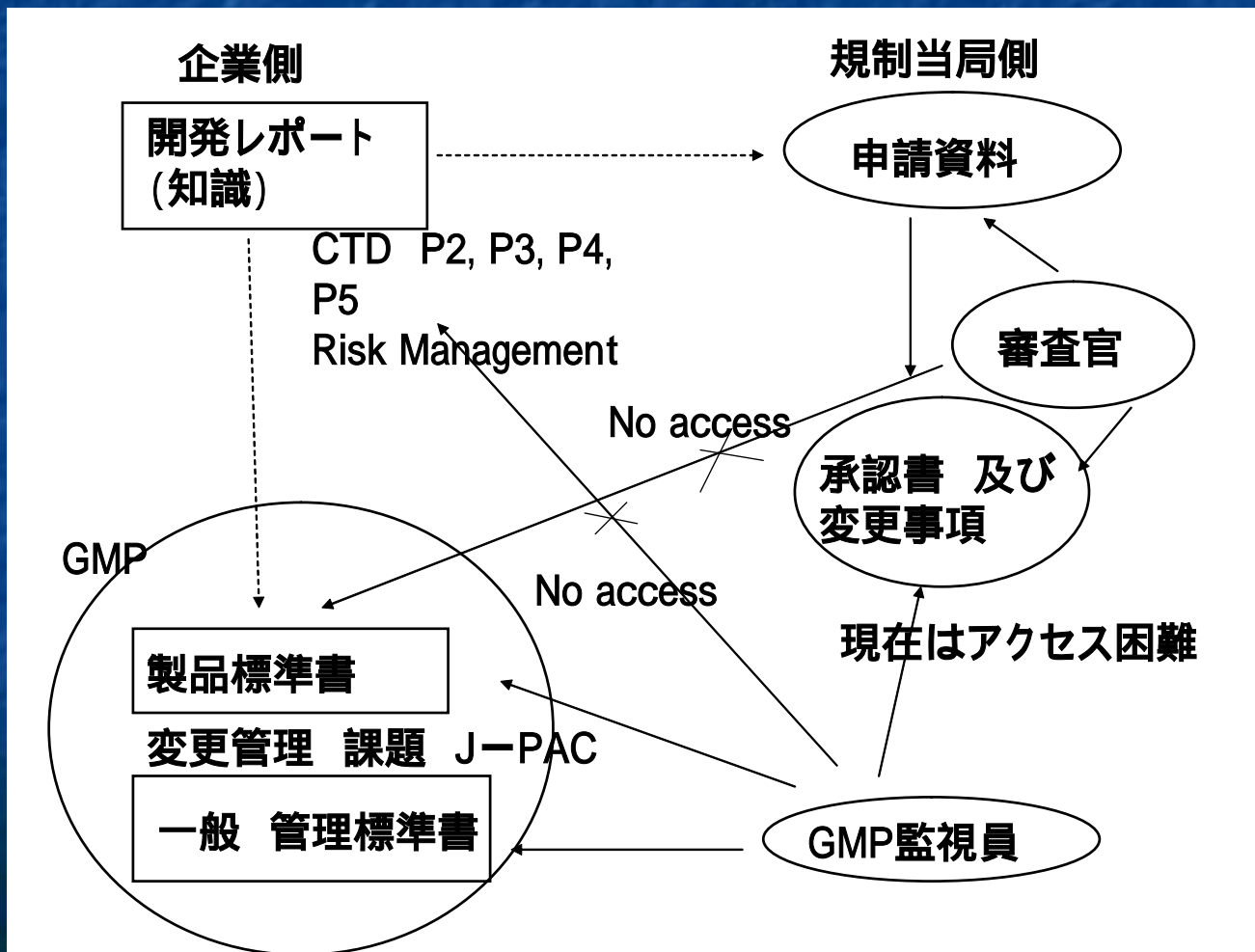
製品標準書、SOPとの違い

- 製品の品質を保証するための必須の要件の記述
- 製造販売業者と規制当局の合意した事項
- 記載内容を変更するためには申請あるいは届出が必要

承認書の果たすべき機能

- 当該医薬品の出荷判定の基準
- 製品標準書の適格性を判断する際の起点文書
- 医薬品のLife cycle management
 - 変更管理の記述
 - 特に重要な事項 一変
 - 重要な変更 届出

承認書の現在の位置 (製剤のケース)



製造方法に関する承認内容の現状

- 化学薬品
 - 従来は製造ルートのみ記載
 - 最終原薬の規格及び試験方法で品質保証
- 製剤
 - 品質再評価を通じて経口固形製剤の品質保証の必要性が認識
- 生物薬品
 - 生物薬品の品質は最終原体・製剤の規格及び試験方法のみでは確保できないとの立場から製造方法の記載を既に実施
 - 技術革新の速い分野であり、製法変更の機会が多い
 - ICH Q5Eで議論中

現在の規制

- 原料の採取調製から最終包装に至るまでの全製造工程を工程に従い**簡潔**に記載すること。その際、申請医薬品の品質、安全性に影響を与える工程については、使用する溶媒、容器(又は被包)の材質等を含めその詳細を明らかにすること。
 - H12.4.8. 医薬審666

現在の規制

- 容器等については、直接の容器等及び申請医薬品の安定性を確保する上で重要な容器等の材質のみを記載することで差し支えない。
- また、内服固形製剤に限り、直接の容器等の材質としてポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート(以下省略)及びこれらを組合わせた多層フィルム又はガラスを用いる場合はその材質を記載することは要しない。
 - H12.2.8. 医薬審39

先発品の溶出の欠陥例 (1)

製剤	溶出	原因	% ^{a)}
錠剤 カプセル	ロット間の溶出の差が大きい	不明	20
錠剤 カプセル 顆粒	後発品より溶出が著しく遅い	不明	10
フィルムコート 又は糖衣錠	pH 6.8あるいは水で溶出が著しく遅い	酸可溶性膜 MgO, その他	10
顆粒	pH 6.8あるいはpH1.2で溶出が著しく遅い	苦味を防止するためコーティング	5
錠剤 カプセル	含量の少ない製剤の方が高い製剤より溶出が遅い	不明	5

a) およその出現率

先発品の溶出の欠陥例 (2)

製剤	溶出	原因	% ^{a)}
ドライシロップ	pH 6.8あるいは水で溶出が著しく遅い	苦味を防止するため酸可溶性膜で被覆	2
フィルムコート 又は糖衣錠	高いpH (pH 7)でのみ溶出する	腸溶性被膜 (HPMCP)で被覆	2
錠剤 カプセル 顆粒	共同開発2社の医薬品の溶出が著しく異なる (例: 85%/15分 vs. 80%/60分)	種々の理由	2
錠剤 カプセル 顆粒	剤形間で溶出が著しく異なる	種々の理由	2
カプセル	溶出が遅い	薄い皮膜が形成され崩壊が遅くなる	2

a) およその出現率

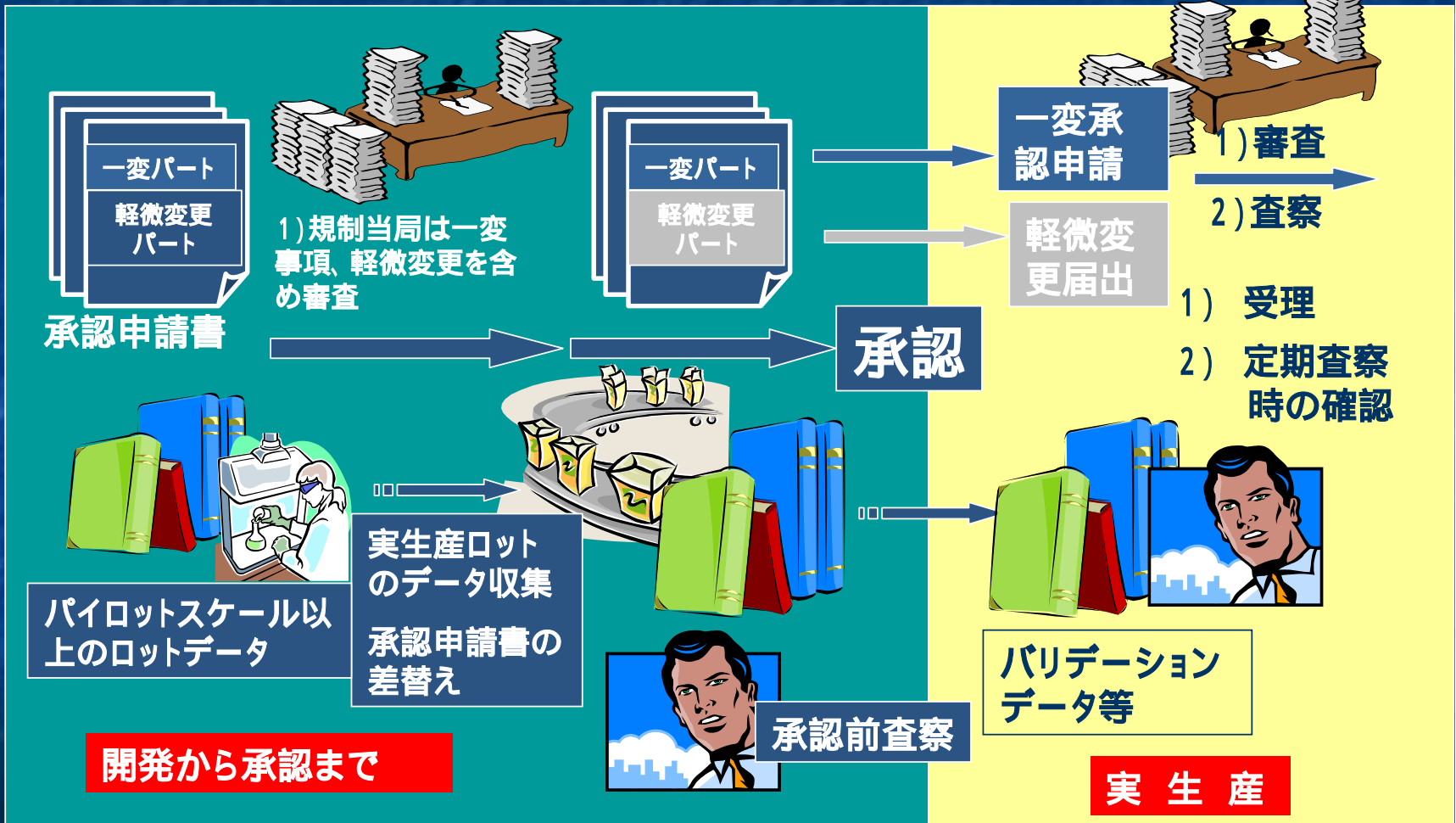
青柳伸男、第1回品質フォーラム講演会(平成16年1月)より

先発品の溶出の欠陥例 (3)

製剤	溶出	原因	% ^{a)}
フィルムコート錠	溶出のラグ時間が長い(例: 1時間)	医薬品の分解を防ぐため、厚い皮膜が施されている	1
素錠	溶出が著しく遅い	不明	1
素錠	溶出が著しく遅い	徐放性製剤として設計されているが、通常製剤として承認	1
素錠	pH 6.8あるいは水で溶出が著しく遅い	賦形剤 (例: ルシウム)の溶出の影響	1
素錠	ロット間で溶出の安定性が異なる	不明	<1

a) およその出現率

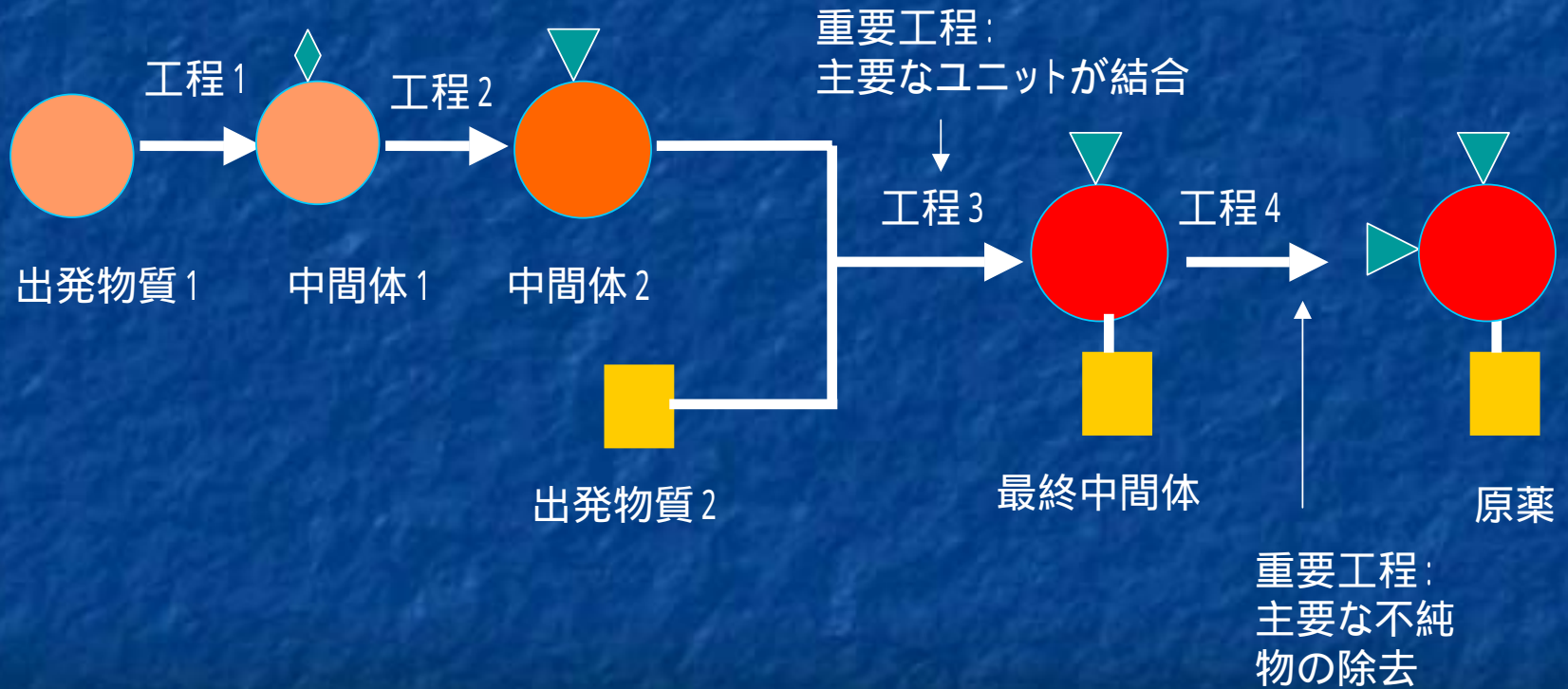
軽微変更事項の取扱いの枠組み



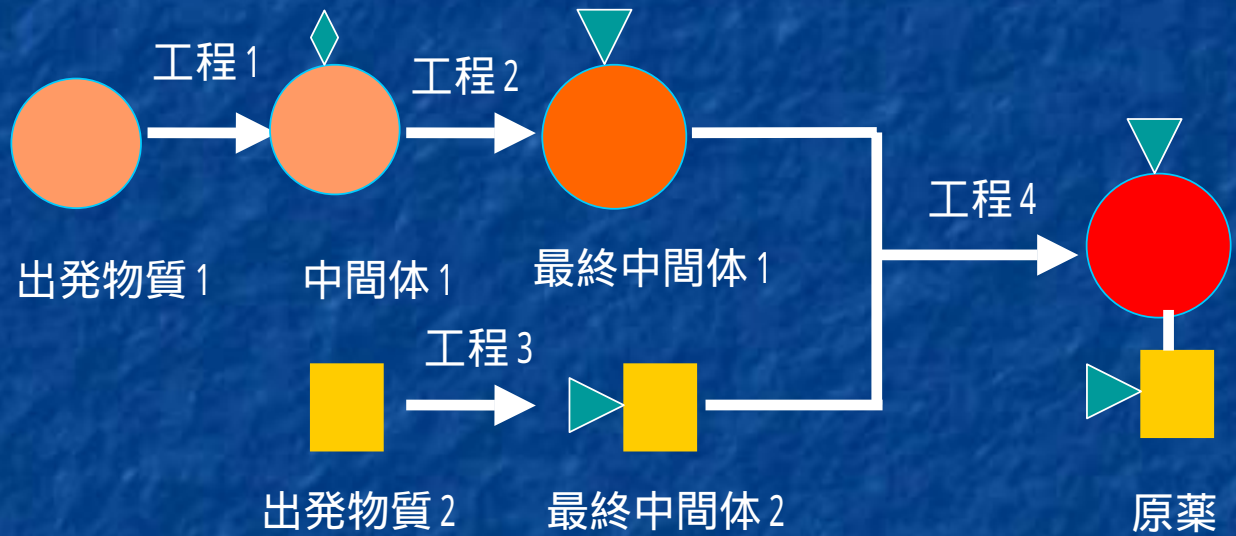
化学薬品原薬の製造方法の記載

- 出発物質から原薬の包装工程までの全工程を工程に従い記載する。
- 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬GMPガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

製造工程一 1



製造工程－2



承認書記載内容

- 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。
 - 原材料
 - 溶媒、触媒及び試薬の量、
 - 装置、操作条件(温度、圧力、pH、時間)
 - 収率
 - 重要工程、重要中間体
 - プロセスコントロール

軽微変更対象事項の考え

- 製造工程パラメータ等の量的な変化・・・軽微変更
 - 変更の範囲が限定的であれば、製品の変化の範囲を予測可能
 - 既存の方法で品質の適切な評価が可能
 - 確認試験、不純物プロファイル
 - 物理的性質(結晶多形、粒子径等)
- 製造工程の質的な変化・・・一変
 - 品質の重大な変化をもたらす可能性
 - 行政によるダブルチェック

化学薬品製剤における承認書 記載事項の考え

- 承認規格項目に代表される品質基準項目に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の“品質終点基準”、品質終点基準を満たすための管理手法(運転パラメーター)まで含め承認書に記載すべきである。

化学薬品製剤における 軽微変更対象事項の考え

- 一変対象
 - 重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更には事前承認が必要
- 届出対象
 - 一方 品質終点基準を管理するための、運転条件などは軽微変更対象とする。

新しい国際動向

ICHガイドラインQ8:

- 承認申請文書CTD第3部P2「製剤開発」に記載すべき事項に関するガイドライン
- 製剤開発研究により得られた製剤の工程及び品質に関する知識と製法変更時に行うべき事項に関するガイドライン

ICHガイドラインQ8 (製剤開発)

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(Whatを対象)。
- 製剤開発の科学的研究から得た知識を示す。

Q8 (Pharmaceutical Development)から得られる成果

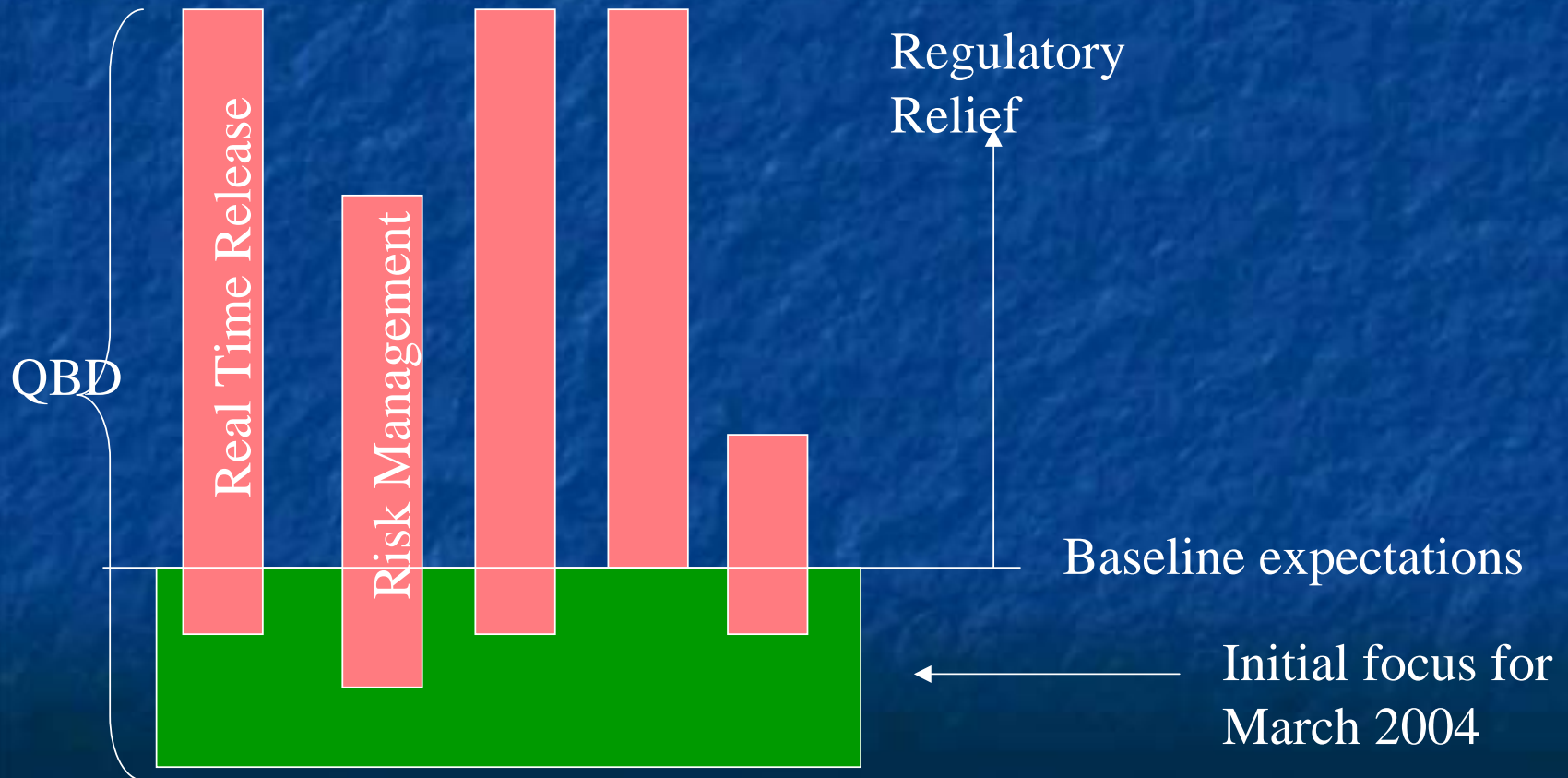
- 審査官: 重要な品質要素に審査の集中が可能
- 査察官: 重要工程・重要中間体に集中した査察
- 企業: 製品のlife cycleを通しての変更管理に有用

Quality by Design

Quality by Design (QbD) は製剤開発の組織的なアプローチであり、製造管理のリスク軽減にはより適切な方法

従来型の製剤開発	QbDの理念に基づく開発
多くのデータ	知識が重要
変更時に多くのデータが要求される	変更時には少ないデータでよい

従来型の製剤開発(baseline expectation)とQdDの関係



ICH Q8: Discussion on Regulatory Flexibility

従来の方法:

3ロットのデータによる限られた知識、
変更するにはデータと承認が必要

Var X



Var Y

新パラダイム:

影響する因子を調査し、製造
に関する知識を得る。

変更時の影響に関するリスク
分析

・特定の範囲内の変更は柔軟
性を持たせることが可能

・変更に関する承認を必要とし
ない。

まとめ

