

別紙資料

原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）について

マスターファイル検討会用資料

1. 原薬等登録原簿制度

原薬等登録原簿（以下「マスターファイル」又は「MF」という。）制度は、平成 17 年 4 月に施行される改正薬事法に基づき、実施されるものである。マスターファイルは、医薬品、医療機器等の承認審査において、申請者以外の者（MF 登録者）が保有する製造方法等の審査に必要な情報を利用し、また、当該 MF 登録者の知的財産を保護することを目的とすると同時に、審査事務の効率化を図るものである。

なお、医療機器のマスターファイル制度については、平成 17 年 4 月におけるマスターファイル制度開始時にはその対象範囲を医療機器の原材料とするが、今後、マスターファイルの登録対象の拡大等について検討していくこととする。また、認証業務におけるマスターファイルの利用については、今後、その使用を検討するものである。

2. マスターファイルの利用範囲

(1) マスターファイルの利用については、薬事法施行規則に規定する手続き及び様式に従って、（独）医薬品医療機器総合機構（予定）に登録の申請、変更の申請、変更の届出の提出を行うものである。

(2) 登録の対象について

- ① すべての医薬品・医療機器の製造の用に供される原料又は材料について対象とすることができる。具体例としては次に掲げるものである。
 - ・ 医薬品原薬及び中間体
 - ・ 製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
 - ・ 添加剤
 - ・ 医療機器材料
 - ・ 容器・包装材（承認審査において必要性を認められたものに限る。）
- ② 一般用医薬品（新規の一般用医薬品を除く。）に用いる原薬、添加剤（新添加剤及びこれまでと配合割合の異なるプレミックス添加剤を除く。）については、品質及び安全性が従来の規格及び試験方法においても確立されているものと考えられており、当面、マスターファイルを利用する範囲の情報が審査において求められることは想定されていない。
- ③ 登録することができる事項は、製造所の名称等の登録証記載情報の他、成分及び分量又は本質（主として医薬品原料）、製造方法、規格及び試験方法、安定性に関する情報、貯蔵方法及び有効期間等、安全性等に関する情報（主として新添加剤）の範囲である。
- ④ BSE 対策において実施している「TSE 資料番号」（平成 15 年 8 月 1 日付け医薬審査発第 0801001 号医薬食品局審査管理課長通知による）に基づく、ウシ等由来原材料に係る原産国情報、検査・認証資料についても当マスターファイル制度に含まれるものとなる。
- ⑤ 従前の財団法人医療機器センターが行う医療機器マスターファイルについても当マスターファイル制度に含まれるものとなる。
- ⑥ 医療機器原材料のマスターファイルへの登録事項は、原材料の特定に関する情報とする。
- ⑦ その他、承認審査において指摘された事項においてマスターファイルの使用が適当と認められる場合

3. マスターファイルの登録情報の様式等について

(1) マスターファイルに登録される情報は、医薬品等の承認申請書に一部代わるもの（登録申請書をいう。）及び添付資料（「製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料」、「安定性に関する資料」、「非臨床試験に関する資料（新添加剤）」、医療機器の承認申請書（「原材料又は成分及び分量」等の記載事項）に一部代わるものとして取り扱うものである。

(2) 登録の申請書等の様式については、薬事法施行規則に定める。(資料 3-4^{注1})

(3) 登録に添付する資料(以下「登録データ」という。)は、登録を行う箇所につき、次の様式を用いるものとする。

- ① 医薬品においては、平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別添の様式(以下「CTD」という。)
- ② 医療機器については、平成 12 年 12 月 6 日医薬審発第 1286 号医薬安全局審査管理課長通知「医療器具に使用される原材料データベースの構築について」の別紙において示されている登録様式

(4) 電子的な様式については、平成 15 年 6 月 4 日付け医薬審発第 0604001 号医薬局審査管理課長通知に従う他、資料 2^{注1}の電子的な仕様に従うものとする。

(5) 医薬品の MF 登録においては、CTD の第 2 部(モジュール 2)(添付資料概要)に相当する部分の資料の提出は求めない^{注3}。なお、医薬品の承認申請者は、把握できる情報の限りにおいて当該部分の添付資料を作成し、提出すること。

4. 医薬品、医療機器の承認申請者に開示すべき情報

(1) 登録情報において、医薬品、医療機器等の承認申請者に開示すべき情報は資料 3-3^{注2}に示すとおりである。

(2) (1)の情報については、当該承認申請者は、承認申請書に記載することができる。

(3) (1)以外の情報についても、変更により製品の品質等に影響を与えるものか否かは、別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針を参考に、登録者と登録情報を利用する医薬品、医療機器等の承認申請者と十分に協議すべきであること。

(4) 登録者は、変更登録を要する変更又は軽微変更届出に係る変更の如何に関わらず登録情報を変更する前に、承認申請者と協議すべきであること。

(5) 承認申請者に開示される情報であっても、マスターファイル制度の利点を活用する意義のある情報については、マスターファイル登録を拒むものではない。(例えば、2(2)④の「TSE 資料番号」)

5. マスターファイル登録、変更等の手続きについて

(1) 新規の登録

- ① 新規の登録については、(独)医薬品医療機器総合機構に登録申請書、添付資料を提出する。登録区分は次のとおりとする。
 - 一 専ら医薬品の製造の用に供されることが目的とされている医薬品(原薬、中間体及び特殊な製造方法により製造される製剤原料をいう。)
 - 二 これまで医薬品の製造に使用されることがない添加剤又はこれまでの成分の配合割合と異なる添加剤(新添加剤及びこれまでの配合割合とは異なるプレミックス添加剤をいう。)
 - 三 専ら医療機器の製造の用に供されることが目的とされている原材料
 - 四 その他(包装材料等)
- ② 登録申請書には、登録箇所の製造方法の概要等を記載すること。医薬品については CTD の第 2 部の記載を参考とすること。
- ③ 登録される場合は、登録証(資料 3-4^{注1}参照)と申請書の副本が交付される。登録証には開示情報のみが含まれる。

(登録証記載内容)

- ・ 登録番号
- ・ 登録年月日
- ・ 録品品目名
- ・ 登録区分
- ・ 製造者（医薬品、医療機器の製造業の許可業者又は認定業者にあつては、許可又は認定の区分並びに許可・認定番号）
- ・ 製造所の名称、所在地
- ・ 外国製造業者の場合、国内においてその登録事務を代行する者の名前・住所

(2) 登録の変更

- ① 登録内容を変更する場合は、（独）医薬品医療機器総合機構に登録の変更申請書、添付資料を提出する。
- ② ただし、登録の変更に関し、登録情報を使用している医薬品、医療機器等の一部変更承認申請に基づく審査が終了するまでの間、登録の変更は保留され、変更された登録証は、当該承認申請の承認時点で交付される。
- ③ 登録の変更においては、変更された登録証の公布日の日付により管理され、登録番号は登録内容の変更後も同じとする。なお、電子的に登録を行う場合は、「ハッシュ値」（資料 2^{注1} 参照）により管理されるため、承認申請者はあらかじめ登録者から変更に係る「ハッシュ値」を入手し、承認申請書に記載する。(4)の変更の場合においても同様。

(3) 軽微な登録事項の変更

- ① 軽微な登録事項の変更の届出は、登録申請書の記載レベルにおいて、別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針を参考に、承認事項における軽微変更と同様の範囲において行うことができる。
- ② 軽微な登録事項の変更においては、当該登録情報を使用している医薬品、医療機器等の一部変更承認申請は要しないものとする。

(4) 登録内容が新規の承認申請に利用される場合

- ① 医薬品、医療機器等の承認申請者は、申請に際し、登録番号を申請書に記載し、登録証の写、MF 利用に関する MF 登録者との契約書の写を添付する。なお、契約においては、MF 登録者が承認申請者に対して登録内容の変更について協議を行うに十分な時間を考慮し、事前に通知する責務を負う旨を含むものとする。
- ② 当該承認申請における審査において、審査当局から MF 登録事項についての照会を行う場合は、登録者に対して直接（独）医薬品医療機器総合機構から照会が行われる。ただし、照会を行うことについては当該承認申請者に対しても通知される。
- ③ 審査の結果、登録内容に変更がある場合、登録者は登録の変更申請を行うものとし、当該承認申請時に変更に係る登録証が交付される。

(5) 医薬品、医療機器等の承認審査において当局からの指摘に基づき、マスターファイルを使用する場合にあつては、承認申請資料を差し替え、登録番号を記載し、登録証の写を添付する。

(6) MF 登録について承継する場合は、薬事法施行規則に規定する承継に準ずる手続きを行うこと。その際に、登録データの根拠データ及びすべての登録に関する書類を承継することを規定した承継者と非承継者間の契約書の写しが必要であること。また、その場合において、製造所、製造管理者又は責任技術者（添加剤、材料にあつては、それに準ずる責任者）及びその他の製造技術等について一切変更がないことを陳述する必要があること。

- (7) マスターファイルの登録に係る登録番号、登録年月日、登録者氏名、登録品目名、登録区分については、（独）医薬品医療機器総合機構が公示する。なお、登録品目名については、登録者にとって競争上不利益となる場合は公示しないこととする^{注3}。

〔報告者注〕

注1： いずれも省略した。

注2： 報告書の表2に示した。

注3： 第4回検討会における議論に基づいて修正される見込みである。

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）
分担研究報告書

国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究：
薬局方製剤試験の判定基準の標準化に関する研究

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨 薬局方試験の国際調和は重要な課題である。特に難しいとされているのは試験法の判定基準が統一されていない、含量均一性試験、溶出試験等の製剤試験である。本研究では、含量均一性試験、質量偏差試験に焦点を当て研究を実施した。両試験法の調和の課題は、含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準及び国際調和案の判定基準の実用性である。質量偏差試験の適用基準を統計的に検討すべく、平均含量、主薬濃度（主薬量／錠剤質量）のばらつきを代えてシミュレーション試験を行い、含量均一性および質量偏差試験のOC曲線を作成した。それを基に、質量偏差試験の適切な適用基準について検討した。その結果、主薬濃度の相対標準偏差が2%以内であれば、含量が5%程度変動しても、含量均一性、質量偏差の両試験の消費者危険はほぼ等しく、質量偏差試験を適用できることが分かった。市販製剤について、主薬濃度のばらつきを測定した結果、表示含量が少ない製剤、そして主薬濃度が低い製剤程、主薬濃度のばらつきが大きくなる傾向がみられたが、USPが提案した25 mg/25%の閾値を超える製剤でも主薬濃度のばらつきが大きい製剤がみられ、25 mg/25%の基準は絶対的な閾値になり得ないことが判明した。したがって、基本的には主薬濃度の均一性のデータを基に、主薬濃度の相対標準偏差2%以内の製剤に質量偏差試験を適用するべきであろう。しかし、既承認の全製剤についてその手法を適用することは難しく、閾値を設定し、適用基準を簡易化することも必要と思われる。主薬濃度の変動の実態を考えると、25 mg/25%の閾値は一つの候補である。

キーワード： 薬局方、含量均一性試験、質量偏差試験、OC曲線、適用基準

協力研究者
香取典子 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部主任研究官

A. 研究目的

医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）で作成されたQ6A新原薬及び新製剤の規格及び試験方法と判定基準に関するガイドラインでは、薬局方の試験を活用するよう記されている。しかし、薬局方試験は欧米と日本との間では方法、判定基準が異なる点も少なくなく、試験法

を互換使用できないのが現状である。このため、製薬企業は、医薬品の試験を行う際、それぞれの国、地域で定められた薬局方試験を使用せざるを得ず、国際化の時代において非常な不都合を来している。それを解消するには、薬局方試験の国際調和が不可欠であり、PDG (Pharmacopoeial Discussion Group = 薬局方検討会議) で、その国際調和が進められてきている。調和が特に難しいとされているのは、試験法の判定基準が統一されていない、1) 含量均一性試験、2) 質量偏差試験、3) 溶出試験、4) 崩壊試験、

の製剤試験法である。これまで、ICH 専門家と PDG の合同会議で、1) 含量均一性試験、2) 質量偏差試験は、日局の試験法及び判定基準を調和試験法に採用することで合意された。溶出試験、崩壊試験は USP の判定基準を採用することで基本合意している。しかしながら、試験法、判定基準の細部においては 3 局 (EP, USP, JP) の間で一致していない。

本研究では、試験法、判定基準の国際的標準化を図るべく、1) 含量均一性試験、2) 質量偏差試験に焦点を当て、調和の支障となっている問題点について検討を行った。含量均一性試験は一個一個の製剤中に含まれる主薬含量を測定する試験で、その目的は、表示量からの含量のばらつきを少なくすることによって、治療効果のばらつきを少なくしようとする試験である。質量偏差試験は個々の製剤の質量を測定する試験で、主薬と添加剤が十分に混合し、基本的に主薬濃度に偏りが無い場合、含量均一性試験の代わりに使用できる試験である。国際調和の論点は、1) 質量偏差試験が含量均一性試験の代替として適用できる基準、2) 国際調和試験法 (案) の判定基準の実用性であり、本研究では両者について統計的観点等から検討を行った。

B. 研究方法

1. 質量偏差試験の適用基準

含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準を統計的に明らかにすべく、平均含量、主薬濃度のばらつきを代えた場合の含量均一性および質量偏差試験の OC 曲線をモンテカルロシミュレーションにより作成した。それを基に、質量偏差試験の妥当な適用基準について検討した。

2. 市販製剤の主薬濃度の変動及び判定基準への適合性 市販の錠剤、カプセルについて含量均一性及び質量偏差試験を行い、主薬濃度のばらつきを検討した。

C. 研究結果

1. 質量偏差試験の適用基準

EP は質量偏差試験を工程管理試験として位置づけてきた面はあるが、基本的には、質量偏差試験は含量均一性試験の代替試験として位置づけられる。そして、一般に含量の少ない製剤程、均一に混合されにくいいため、質量偏差試験の適用は限定され、EP は主薬含量 2 mg 以上、USP は主薬含量 50 mg 以上で且つ主薬濃度 50 % 以上の製剤を適用基準としてきた。JP には明確な適用基準を示してきていない。この適用基準に関して、USP は 2 項分布を用い、25 mg/25 % 以上の主薬を含有する医薬品に対して質量偏差試験を適用できるという新たな基準を示してきた。しかし、実測データによる裏付けは無く、その基準は十分な根拠を有している訳ではない。本研究では、先ず適用基準に関し、検討を行った。

含量均一性試験の国際調和案の判定法は下記の通りで、判定値は、別に規定しない限り 15.0% を超えてはならない。

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks$$

\bar{X} は主薬含量の平均値、 s は標準偏差、 k は合格判定係数で試料数が 10 のときは $k=2.4$ 、試料数が 30 のときは $k=2.0$ 。

M : \bar{X} が 100.0% 以下のときは、 M は 98.5% または \bar{X} のいずれか大きい値。 \bar{X} が 100.0% を超えるときは、 \bar{X} 又は U のいずれか小さい値。なお、 U は 101.5% 又は主薬含量の目標仕込量のいずれか大きい値で、特に規定がない限り 100.0%。製剤質量のバラツキ、主薬含量のバラツキおよび主薬の混合性のバラツキの関係は、次のような式で近似される。

$$\sigma_D^2 = \sigma_w^2 \mu_c^2 + \sigma_c^2 \mu_w^2 \quad (1)$$

σ_D , σ_w , σ_c は、主薬含量、製剤質量および主薬濃度 (主薬量/錠剤質量) の母標準偏差であり、 μ_c および μ_w は主薬濃度および 1 製剤の質量の母平均である。ここで、母集団の主薬含量、製剤質量および主薬濃度の相対標準偏差は次の式で求められる。

$$\text{RSD}_D = \sigma_D / \mu_D \quad (2)$$

$$RSD_w = \sigma_w / \mu_w \quad (3)$$

$$RSD_c = \sigma_c / \mu_c \quad (4)$$

RSD_D , RSD_w , RSD_c はそれぞれ主薬含量, 製剤質量および主薬濃度の母相対標準偏差であり, μ_D は主薬含量の母平均である。1式の両辺を

$$\begin{aligned} \mu_c^2 \mu_w^2 \text{で割ると} \\ \sigma_D^2 / \mu_c^2 \mu_w^2 = \\ \sigma_w^2 / \mu_w^2 + \sigma_c^2 / \mu_c^2 \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \mu_c \mu_w = \mu_D \text{であるので5式は} \\ \sigma_D^2 / \mu_D^2 = \\ \sigma_w^2 / \mu_w^2 + \sigma_c^2 / \mu_c^2 \end{aligned} \quad (6)$$

これに2~4式を代入すると

$$RSD_D^2 = RSD_w^2 + RSD_c^2 \quad (9)$$

となる。

この式から, 主薬濃度のばらつきが小さいとき, 含量のばらつきは製剤質量のばらつきに近似し, 含量均一性試験の代わりに質量偏差試験を適用できることが理解される。

主薬濃度のばらつきがどの程度まで小さければ質量偏差試験を適用できるか, 主薬濃度の相対標準偏差を変え, シミュレーション試験により含量均一性と質量偏差試験のOC曲線を作成し, 比較した (Fig. 1)。その結果, 主薬濃度の相対標準偏差が2%以内と小さければ, 含量が100%を中心に±5%程度変動しても, 両試験の消費者危険はほぼ等しく, 質量偏差試験を適用できることが分かった。

2. 市販製剤の主薬濃度の変動

主薬濃度の相対標準偏差が2%以内であれば含量均一性試験の代わりに質量偏差試験を適用できることが分かったが, 実際, 市販されている錠剤, カプセルでどの程度, 質量偏差試験が適用可能か, 主薬濃度 RSD をしらべた (Fig. 2)。その結果, 表示含量が少ない製剤程, また主薬濃度の低い製剤程, 主薬濃度のばらつきが大きくなる傾向がみられたが, USP が提案した 25 mg/25% の閾値を超える製剤でも主薬濃度のばらつきが大きい製剤がみられ, 25

mg/25% の基準は絶対的な閾値になり得ないことが判明した。したがって, 基本的には, 主薬濃度の均一性のデータを基に, 個別に質量偏差試験の適用の可否を決めるのが望ましいと思われる。

3. 市販製剤の判定基準への適合性

市販の錠剤, カプセルがどの程度, 含量均一性の国際調和 (案) の判定基準に適合するかどうか検討を行った。その結果, 基準値 15.0 を超えた製剤は531製剤中1製剤にすぎず (Fig. 3), ほとんどの製剤は調和案の試験に適合することが判明した。

D. 考察

JP14では, 含量均一性試験は, 錠剤, カプセル等の1個1個中の主薬含量が表示量を中心とした望ましい範囲内にあることを確認する試験として位置づけられている。また, 質量偏差試験は含量均一性試験の代替として考えられており, 主薬と添加剤が均一に混合し, 錠剤質量と主薬含量が相関しているとき, 含量均一性試験の代わりに用いることができる。USP も基本コンセプトはJPと同じである。しかし, EPは含量均一性試験に対するコンセプトを明確にしておらず, 質量偏差試験も工程管理的要素の強い試験として取り扱っている。これら概念の違いは試験法の違いに反映されており, 含量均一性試験は, JPは表示量を中心とした計量試験であるのに対し, USPは平均含量を中心とした計量試験, EPは計数試験と異なっている。また, 含量均一性試験の代わりに質量偏差試験が適用できる条件も, USPは1錠中の主薬含量が50mgで主薬濃度 (製剤質量に対する主薬量の割合) 50%以上の製剤と定めてきたが, EPは2mg以上, そしてJPは規定してきていないとバラバラである。全ての項目において3局間でこれ程大きく異なると, 試験法の調和は容易でない。当初, EPの試験法が調和案として提出されたが, これはJP, USPには受け入れられなかった。PDGでオープン会議等を開催して討議した結果, ISO3951 ("s" method) に従って作成された日局13の試験法が最も適切な試験法であ

ると理解され、これを基に調和のための試験法を作成することとなった。次に議論となったのが、含量均一性試験に代えて質量偏差試験を適用できる条件であり、USPは、2項分布を用いて、主薬を25 mg/25 %以上含有する医薬品に対して質量偏差試験を適用できるという基準を示してきた。しかし、実測データによる裏付けは無い。

合理的な適用基準を設定すべく、本研究でシミュレーション試験を行い統計的に検討を行った結果、主薬濃度（主薬量/錠剤質量）の相対標準偏差が2 %以内であれば、含量が95 - 105 %の間で変動しても、両試験の消費者危険はほぼ等しく、質量偏差試験を適用できることが分かった。そして、実際の製剤に対し、どの程度、質量偏差試験を適用できるかどうか、市販の錠剤、カプセルについて、主薬濃度のばらつきを調査した結果、表示含量が少ない製剤程、また主薬濃度の小さい製剤程、主薬濃度の変動が大きくなる傾向があるが、主薬濃度の相対標準偏差が2 %以内の製剤数は多く、相当数の製剤に質量偏差試験を適用できることが判明した。これらのことから、基本的には主薬濃度の均一性のデータを基に、個別に質量偏差試験の適用の可否を決めるべきであろう。

しかしながら、既承認の全製剤に対し、そのような手法を適用することは決して容易でない。主薬濃度のばらつきの実態を明らかにすることが容易でないだけでなく、質量偏差試験の適用を主薬濃度の相対標準偏差が2 %を超える製剤に限定すると、5 %程度の製剤は主薬濃度のばらつきが小さくなるよう、製法または処方を変更しなければならない。その場合、欧米ではバリデーションを再度実施しなければならない。このような状況を考えるとき、既承認製剤の品質規格を取り扱う局方では、閾値を設定し、質量偏差試験を適用できるようにする方が簡易である。その場合、25 mg/25 %以下の製剤は主薬濃度のばらつきが2 %以上となることが多いので、25 mg/25 %は閾値の一つの候補となり得る。

E. 結論

1. 含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準を合理的に設定すべく、主薬濃度（主薬量/錠剤質量）のばらつきを変え、シミュレーション試験を行い、含量均一性と質量偏差試験のOC曲線を作成し、比較した。その結果、主薬濃度の相対標準偏差が2 %以内と小さければ、含量が95 - 105 %の間で変動しても、両試験の消費者危険はほぼ等しく、質量偏差試験を適用できることが分かった。
2. 市販の錠剤、カプセルの主薬濃度のばらつきを調べた結果、表示含量が少ない製剤程、また主薬濃度の低い製剤程、主薬濃度のばらつきが大きくなる傾向がみられた。しかし、USPが提案した25 mg/25 %の閾値を超える製剤でも主薬濃度のばらつきが大きい製剤がみられ、25 mg/25 %の基準は絶対的な閾値になり得ないことが判明した。相当数の製剤は相対標準偏差が2 %以内で、質量偏差試験を適用できることが判明した。
3. 上記の結果から、基本的には主薬濃度の均一性のデータを基に、主薬濃度の相対標準偏差2 %以内の製剤に質量偏差試験を適用するべきであろう。しかし、既承認の全製剤についてその手法を適用することは難しく、閾値を設定し、適用基準を簡易化することも必要と思われる。主薬濃度の変動の実態を考えると、25 mg/25 %の閾値は一つの候補になり得る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得情報

なし

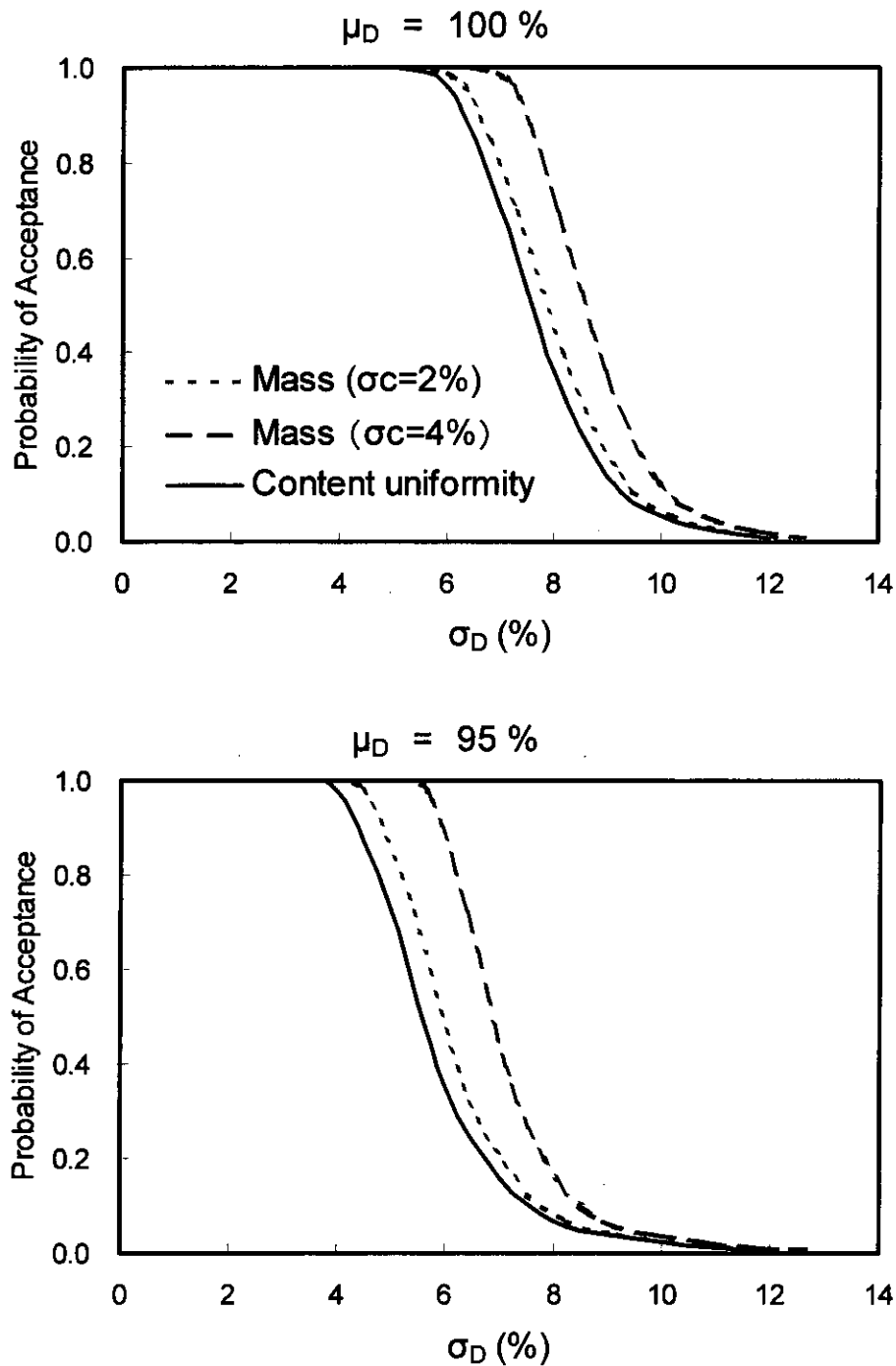


Fig. 1. OC curves of content uniformity and mass variation tests for products containing 100 % and 95 % of drug with 2 and 4 % SD's (σ_c) of drug concentration, respectively. σ_D shows SD of drug contents of individual units.

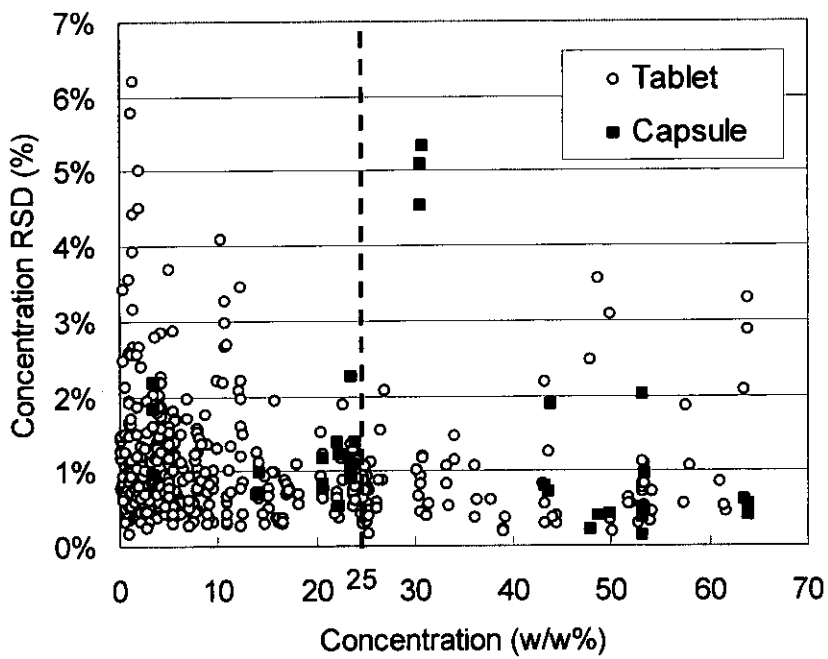
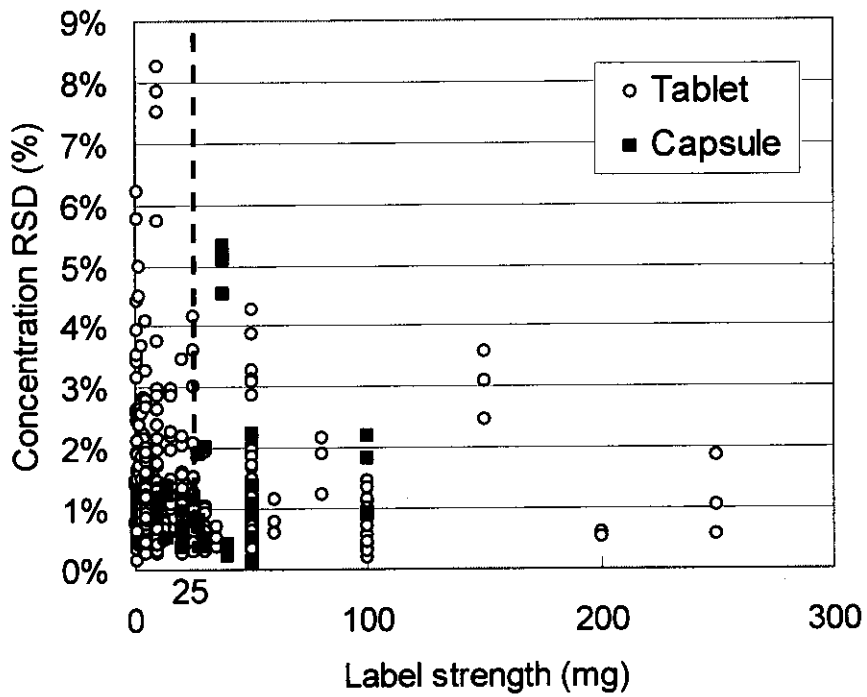


Fig. 2. Concentration RSD of commercial tablets and capsules with different strengths (upper) and concentration (lower)

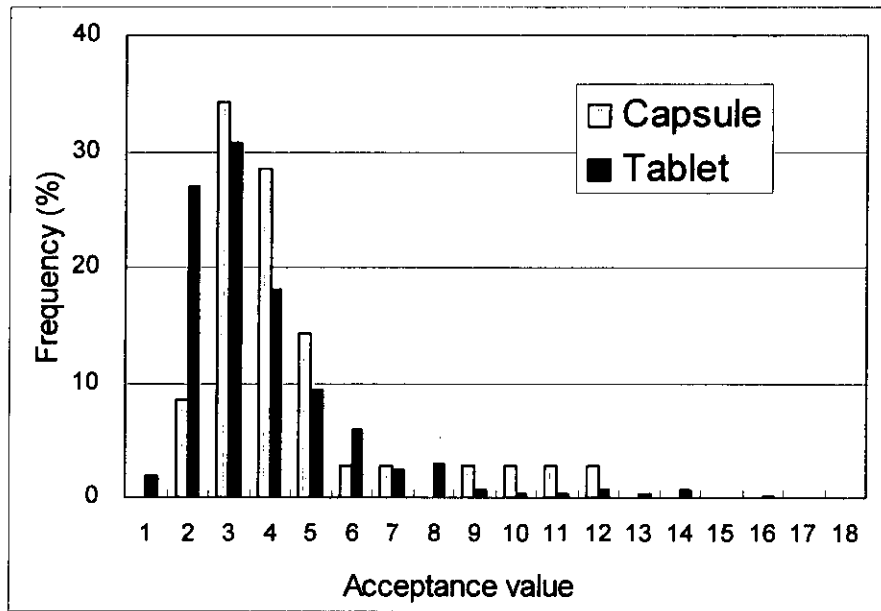


Fig. 3. Distribution of acceptance value for commercial capsules and tablets calculated according to proposed harmonization test of content uniformity

厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書

製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向調査研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長 檜山 行雄

医薬品製品開発過程において製造工程及び品質規格に品質を織り込むべきであるとの考えが ICH の“新医薬品の規格及び試験方法の設定”(Q6A) ガイドライン、製剤開発 (Q8) などの議論を通じ主流になりつつある。

2003 年 7 月ベルギーでの、21 世紀の医薬品品質保証の議論、それに続く、11 月の大阪、2004 年 3 月ロンドンでの国際調和専門家会議では、①医薬品 GMP は過去 30 年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく、企業・行政とも資源の無駄使いをしているのではないかと、との国際的共通認識のもとに、製剤開発 (Q8) 及び医薬品品質のリスク管理 (Q9) の新課題を採択し、議論が進行している。

製品開発 (Q8) の目的は、①製品設計において何が重要項目であるかを審査官に説明すること、②製造プロセスにおいて何が重要項目であるかを査察官へ情報を与えること、③企業側においては研究開発から工場への技術移転の要点をまとめておくこと、④品質へのリスク管理の基礎とすることである。2004 年 3 月時点では第 2 次案がまとめられている。

リスク管理の手法は完成度の高い手法で、医療機器、食品、金融、原子力など、医薬品品質以外の分野においては標準化された手法が使われている。医薬品の品質分野においては一貫したリスク管理手法が採用されていなため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制当局内での資源不足が深刻な問題となっている。リスク管理ガイドライン (Q9) の課題は“品質、リスク、リスク管理”などの用語の共通理解をすること、品質・患者への影響にリスク管理をどう応用するかを構築すること、その哲学をいかに運営していくか、リスク管理と法制度の関係の明確化、リスク管理の専門家グループと製剤開発の専門家グループとの連携体制などが上げられて、現在ガイドラインの構成が合意されたところである。

製品開発及び製造工程の近代化をめざす Process Analytical Technology (PAT) の最近の展開においては、FDA が PAT を推奨するとともに、行政側の対応案を 2003 年 9 月の PAT ガイド案にまとめた。国際製薬企業では PAT を実践するとともにさらに高度な解析技術の開発・導入を活発に行い、従来の固定された製造プロセス管理およびそれに基礎を置く現在の品質保証を大きく変えようとしている。

医薬品の品質保証体制は PAT に代表される技術革新を取り込みつつ国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行にあたり、この国際的な動きの先頭集団に入り、企業・行政とも競争力をつけることが必須であろう。

A. はじめに

医薬品製品開発過程において製造工程及び品質規格に品質を織り込むべきであるとの考えが ICH の“新医薬品の規格及び試験方法の設定” Q6A ガイドライン (参考文献 1)、製剤開発 (トピックコード Q8) などの議論を通じ主流になりつつある。本分担研究では昨年 7 月ベルギーで開始された、21 世紀の医薬品品質保証の議論を起点とする新しい品質保証の国際的な議論を概括する。同時に製品開発及び製造工程の近代化をめざす Process Analytical Technology (PAT) の最近の展開を報告する。

B 国際調和専門家会議における議論

B1 ベルギー品質関連国際専門家会議参加 (2003 年 7 月)

米国 FDA の呼びかけで、現在の医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、具体的に国際調和としてのガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。

米国 FDA はこれに先立つ 2002 年 8 月に 21 世紀 GMP (Good Manufacturing Practices) 運動 (参考文献 2、3) を開始している。FDA の問題意識は、①医薬品 GMP は過去 30 年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないか、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないかなどが含まれる。

本会議では、先ず、企業団体、FDA、EU および厚生労働省代表が現状認識・提案を行った。厚生労働省は、改正薬事法施行時の医薬品の品質関連規制の概説と 14 年度の筆者主宰の研究班報告を紹介するとともに、経営者責任、技術移転などの新しい項目を含んだ品質保証の再構築を提案した。(添付資料 1)

会議は“科学とリスク管理の基づいた医薬品のラ

イフサイクル (開発から市販後) 全般に適用可能な調和された品質保証: A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンを採択した。さらに製剤開発 (Pharmaceutical Development) とリスク管理 (Risk Management) を新たな議題ととりあげて合意した。

B2 大阪品質関連国際専門家会議参加 (2003 年 11 月)

当会議に先立ち、2003 年 10 月に製品開発 (PD: Pharmaceutical Development) コンセプトペーパーがまとめられた。製品開発 (調和会議コード Q8) の目的は①製品設計において何が重要項目であるかを審査官に説明すること、②製造プロセスにおいて何が重要項目であるかを査察官へ情報を与えること、③企業側においては研究開発から工場への技術移転の要点をまとめておくこと、及び④品質へのリスク管理の基礎とすることである。大阪の会議においてはガイドラインの第一次案が作成され、2004 年 3 月 9 日現在、各グループからのコメントが集められ、3 月 16 日からのロンドンでの専門家会議の準備を行った。行政府の一部からは現在行われていることを単純に纏めることを薦める案が出されている。そのようなやりかたで、現状を追認するだけでは“規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っている”との懸念を将来にわたり払拭できないと筆者は考える。製品開発段階で品質を織り込むために、考慮すべき点を代表的な固形製剤であるか注射剤であるとかの製品群に対しまとめ、具体的に品質を織り込む手法は企業の自主性を重んじる方が、企業の責任意識の向上と製薬技術の向上が望めると考える。

この大阪会議ではリスク管理 (調和会議コード Q9) のコンセプトペーパーがまとめられた。リスク管理の手法は完成度の高い手法で、医薬品品

質以外の分野においてはよく使われている。医薬品の品質分野においては一貫したリスク管理は行われていないため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制当局内での資源不足が深刻な問題となっている。

医薬品品質に関するリスク管理ガイドラインでの課題は“品質、リスク、リスク管理”などの用語の共通理解をすること、品質・患者への影響にリスク管理をどう応用するか、その哲学を構築すること、その哲学をいかに運営していくか、リスク管理と法制度の関係の明確化、リスク管理の専門家グループと製剤開発の専門家グループとの連携体制などが上げられている。

C オランダ品質関連国際シンポジウム参加(2003年11月)

大阪での専門家会議の翌週、国際薬剤師連合(FIP: International Federation of Pharmacist)、の主催でオランダで開催された。品質関連の国際的新トピックを、専門家会議の関係者以外にも広く議論をしてもらうことが目的である。(同じ目的で、米国で2003年4月にワークショップが開催された。)参加者としては、行政からはEU、米国FDA、厚生労働省、EU以外の東欧、アフリカ、企業からは欧州、米国からが中心であった。まず、国際専門家会議の参加者から品質システム、製剤開発、リスク管理の3つの課題講演を1日かけ行い、翌日、3つのグループにわかれ、全グループが各トピックに90分ずつかけ意見交換と課題の洗い出しを行った。纏めのメモ(添付資料2)が発行されているが、筆者から見た各トピックの際立った意見・課題は以下のとおりである。

- ① 医薬品品質保証システムは企業の自主性が最重要であり、例えば変更管理などの企業行動に対する行政の関与は必要最小にすべきだ。
- ② 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないか。これを解決するためにICHを始めとする場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ。この議論のベースは

リスク管理と科学である。

この会議の講演で、筆者はベルギーでの講演内容に加え日本の新薬申請書におけるモジュール2(概要)の重要性を訴えた。又日本が要求しているモジュール2のような文書は企業内、行政内のコミュニケーションの道具としての意義をも強調した。(添付資料3)

D Process Analytical Technology (PAT) の最近の展開

14年度、本研究班で小嶋がPATに関しての分担報告がある。筆者は研究協力者として、その調査研究に参画した。(参考文献4)14年度に聴き取り調査を行った二つの海外企業が所属する欧州製薬企業団体(EFPIA)からの招待を受け、ドイツ国内のアストラゼネカ社及びファイザー社の各工場におけるPAT実施状況を7月に視察した。アストラゼネカ社から説明の概略は以下のとおりである。(添付資料4スライド参照)

- ① 製品は作業者に対する安全性に問題あるため、作業者が製造プロセスに立ち入らないシステムである。
- ② PATの概念としては、より良きプロセスの理解、より良きプロセス管理、より高い最終製品の保証度をベースにした、Real Time Release (RTR) が包含される。(RTRには出荷判断の品質試験を行わず(待たず)出荷するとの意味。)
- ③ PATの内容は原材料の同定・モニター、流動層乾燥機の終点管理、混合操作の連続モニター・終点管理、錠剤の承認規格項目のオンラインモニター、およびバリデートされたデータ管理システムが含まれる。
- ④ この製品は、PAT採用以前の既存の製造プロセスにおいても非常に安定した製造品質が維持できていたものである。
- ⑤ 近赤外分光を用いた、錠剤の含量を測定した例を示す。

ファイザー社からの説明の要約を以下に示す。(スライド：添付資料5)

- ① PATは**Right First Time** (製品に開発段階から品質を織り込み、製造当初から所定のもので得られる) とのゴールの方法論のひとつである。これには品質に関わる人員のすべてが納得していることが必須である。
- ② 研究開発においては、PATはプロセスを理解し、高品質を製造プロセスに折込むための**Process Assessment Technology** である。
- ③ PATの役割は多数のパラメーターをモニターすることによる製造プロセスの理解、重要プロセスパラメーターの決定、原材料の重要品質パラメーターの決定、不測の事態の原因究明、重要プロセスパラメーターの変動を抑えるためのフィードバック制御 および非重要パラメーターのモニターをやめることが上げられる。
- ④ PATの効用としては逸脱の軽減、製品を切らさないこと、運営の効率化、在庫の低減化、コストの低減化、運転の効率化、及び高度な品質保証である。
- ⑤ PATを導入後の出荷判定などの品質保証体制に変更はなく、規格試験に変更は無い。
- ⑥ 輸送・搬入後の原薬の同定を密閉容器の外側から確認できる。
- ⑦ 混合工程では回転中の混合器に検出器を取り付けモニターが可能である。
- ⑧ 攪拌造粒、整粒、滑たく剤混合、打錠の各工程でのモニターが可能である。
- ⑨ 混合工程での基礎データは、通常製造工程の約10バッチから基準になり得るの製造パラメーターの変動に対し、**Sticking, chipping**などの製造性データ、溶出などの品質データとの相関として取得する。通常からずれた製造パラメーターによるものは研究開発の段階で取得しておく。
- ⑩ 全般的に現在のところPATのデータは行政に登録するバリデーションとしてではなく、

情報取得、あるいは内部的な工程管理が目的である。

米国FDAよりのPATガイダンスドラフトが2003年9月に発行された(参考文献)。このガイダンス案には具体的な適応事例が説明用に含まれている。方針に関することでは以下の骨子が含まれている。

- ① PATは製造プロセスを原理から理解し行うため、品質の向上が期待でき、又プロセスを理解するための有用な道具でもある。したがって、PATを要件化はしないが、製薬産業ではPATの積極的な取り組みが望まれる。
- ② PATに基づく新薬申請審査および査察対応のため、行政側における教育プログラムをすでにスタートさせた。PATの審査には特別チームを編成して対応する。またこのチームは申請以前に、企業からの相談にも応じる。

このFDAガイドラインドラフトの発行を受け、米国経済日刊新聞、ウォールストリートジャーナルは医薬品製造を概観する記事(添付資料6)を掲載した。この記事ではPATの言葉は出てこないが、①医薬品産業は探索研究では先端科学を用い時代の先端を走っているが、製造技術においては他の産業のものと比べて、何十年単位で遅れている。②FDAが上の状況を考慮して規制の改善に動きだした。

E 本報告書作成時までに詳細記録が未入手のため以下2つの会議には簡単に触れる。

E1 ロンドン品質関連国際専門家会議参加(2004年3月16日-19日)

医薬品品質リスク管理の議論では、品質におけるリスク管理の適応範囲の議論を行った上、用語定義の第一次案をまとめ、さらにガイドラインの目次案をまとめ次回6月のワシントン会議までにガイドラインの一次案を議論することとなった。外部からのコメントを積極的に求めるため、目次案を公表することとなった。(添付資料7)

E2 第9回欧州アーデンハウスシンポジウム参加
(2004年3月23日—24日ロンドン)

会議の主題は Process Understanding ((製造)プロセスの理解) で、FDA の PAT ガイドライン案を含めた現状説明、PAT の研究開発からの貢献、PAT の実践、規格設定などの講演が行われ、講演後、時間を取って議論が行われた。この中で際立った観察・論点は

- ① 医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由は、規制の妨げ、開発スピードが要求され本質的な“品質”が忘れられ建前が横行したことがあげられた。
- ② プロセス管理の重要点は変動を管理することが本質である。今まで GMP では逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対する special cause が追跡されたが、special cause はほとんどなく通常の変動要因(normal cause)に対する解析がおろそかすぎたのではないか。
- ③ 企業からさまざまな新分析法を応用したデータとりがここ1年で行われた。その結果想定していた以上に、今までのブラックボックスが理解され、次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。
- ④ 承認規格をもってプロセスを管理するような不条理が製薬業では多く行われた。承認規格の目的を国際的に議論し直す必要がある。
- ⑤ 調和会議で製剤開発、リスク管理がとりあげられているが、これらの結果を新薬申請書のモジュール2、特に日本が要求しているやり方にまとめるのが良いのではないか。

考察

品質関連の規制は米国 FDA の GMP 規制見直しをきっかけに GMP のみならず、品質保証体制全体を見直そうとの国際的な動きとなってきた。この流れにのり、国際調和会議で製剤開発、リス

ク管理の2課題が新しい体制の基礎となるとの期待で採択された。現時点で課題をまとめると

- ① 品質を製品に織り込むための科学的な製剤開発および製造プロセス管理法
- ② ①のゴールになる有効性・安全性をベースにした公的品質規格の考え方とそれをもとにした品質管理の考え方
- ③ ①のゴールを達成するための技術的な道具(例えば分光法ベースの化学イメージング)の開発。

この3つのそれぞれが医薬品の製造にとってはすべて不足しているが、基本となる手法は他の分野でほとんど適用されている。したがって、これらを解決するには意欲があれば時間の問題と考えられる。

医薬品の品質保証体制は PAT に代表される技術革新を取り込みつつ国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行にあたり、この国際的な動きの先頭集団に入り、企業・行政とも競争力をつけることが必須であろう。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

1) ICH “新医薬品の規格及び試験方法の設定” Q6A ガイドライン

<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>

2) 21世紀医薬品 GMP (Good Manufacturing Practices) 運動

http://www.fda.gov/cder/gmp/2ndProgressRept_Plan.htm

3) “海外出張報告書—FDA での情報収集及び議論”、平成14年度 厚生労働科学研究“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究 (H14-医薬-04)” 檜山 行雄

4) 平成14年度厚生労働科学研究 分担研究報告書、“医薬品の品質管理における Process Analytical Technology (PAT) の活用に関して”
小嶋茂雄

5) 米国FDAよりのPATガイダンスドラフト
<http://www.fda.gov/cder/guidance/5815dft.htm>

添付資料 リスト

イ “Studies on GMP Quality Assurance supported by Health Sciences Grant H14-Iyaku-04” Y. Hiyama

ロ Summary of Workshop

ハ “Pharmaceutical Affair Law Change and Quality Systems /Regulations in Japan” Y. Hiyama

ニ アストラゼネカ社からのPAT説明スライドの一部

ホ ファイザー社のPAT説明スライドの一部

ヘ ウォールストリートジャーナルの医薬品製造に関する記事

ト リスク管理ガイドライン目次案 (2004年3月19日版)

Studies on GMP Quality Assurance supported
by Health Sciences Grant (H14-Iyaku-04)

Yukio Hiyama, Ph.D.
3rd Section , Division of Drugs,
National Institute of Health Sciences,
MHLW

*3rd section's responsibility: research on quality
control, evaluation of test procedures in NDA and
training of GMP inspectors*

1

Perceived Problems

- Superficial approaches to GMP -non validated procedures, little connection with QC results, procedures override science
- Regulations encourage good practices?
- Poor communication between R&D and Plant
- Poor development and or change control of manufacturing led to Non- BE products
- Detail GMP related guidances and inspection manuals are NOT readily available in Japan

2

Goals and schedule

- Conduct fundamental studies on QA-2002/2003
- Write guidance documents and inspection manuals 2003/2005
- Grant application/approval April /August 2002
- 1st year report April 2003

3

Studies in 2002-2003

- (A) Quality systems T.Nishihata (Santen Co)
- (B) GMP regulations Y. Koyama (Fujisawa Co)
- (C) Tech transfer K.Morikawa (NIHS)
- (D) Lab control S. Tadaki (Saitama Pref. Lab)

Members: Industry (Pharma, Associated),

Government (Prefecture Compliance,

Prefecture Lab, NIHS , not central MHLW)

Work Principles: Bring Data/Experience

not just Position/Opinion

4

From Quality systems (A)

Draft Proposal on introduction in “Ministerial Ordinance” or “Quality Assurance System Guide”

Quality assurance of all drug products for human use manufactured/distributed by pharmaceutical manufacturers/distributors is defined that it ensures the quality, efficacy, and safety of marketing pharmaceutical products (or medical devices) for human, and that it continuously provides medical institutions and patients the safety information including the proper use instruction based on the accumulated reports of adverse events. 5

Quality assurance of drug products is a company-wide, comprehensive concern as it covers manufacturing and quality controls of marketing drug products as well as the provision of information regarding post-release quality and proper use of drug products.

Pharmaceutical manufacturers/distributors should establish the quality assurance system, an integration of organization, responsibilities and authorities, procedures, processes and human/material resources that are necessary to achieve quality assurance.

6

316

The control items to be implemented in the quality assurance system are; “Declaration of responsibilities/authorities, organization, and resources (including risk assessment),” “regulations on document control, self-inspection and management audit,” “manufacturing control, quality control,” “education/training,” “validation,” “the stability of post-marketing products,” “change control,” “non-conforming product,” “complaint handling,” “on recall/warning,” “contract manufacturing,” “post-marketing safety control,” “annual report of the manufactured/distributed products (regulation on the stability of post-marketing products).”

7

Remedy Current GMP in Japan (B)

1. The law system for pharmaceutical affairs
2. Responsibility of Quality Control Unit, Security Pharmacist, and Quality Control Manager
3. Responsibility of Manufacturing Control Manager
4. Deviation control
5. Change control
6. Quality-review
7. Self-inspection and internal audit
8. Training

8

Tech Transfer (C)

- Analyzed Flow from R&D to Manufacture
- 5 key stages identified: product quality design, scale up, tech transfer, validation/production and post-market change control
- Identified key elements for each stage in APIs, Solids, Injections and Facilities

9

317

Tech Transfer (C)

- Development report should be written and be transferred to manufacturer.
- Products specifications should be set by reflecting critical functional attributes. They should be clearly defined at the Product Quality Design stage. The Specs with Rationale should be in the development report, which should be available for review.

10

Lab Control (D)

- QC lab work process map
- Conducted a survey according to the map on QC lab operations.
- 95 QC labs participated in the survey

11