

## 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？

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

5

## 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？

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

6

## 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？

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

7

### 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

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

8

## 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

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

9

## 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

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

10

#### 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)

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

11

#### 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)

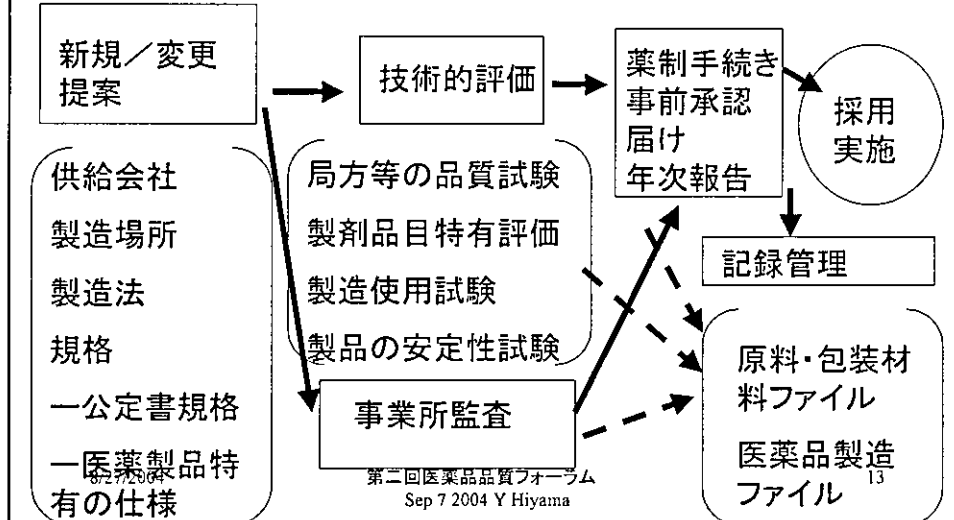
- 製剤設計をする場合、その製剤の機能に大きな影響を与えうる添加剤に関しては、メーカーにその添加剤の使用方法について伝えるべき  
添加剤によっては、使用方法、選択された溶剤等で不安定になったり、通常の機能を発揮できない場合がある  
添加剤はそれぞれ規格があるが、使用方法によって、その中のどの規格が重要項目なのかを製剤設計担当者及び添加剤メーカーで理解することが重要

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

12

## 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

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

15

## 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、初期のクオ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

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
Sep 7 2004 Y Hiyama

16

# 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)

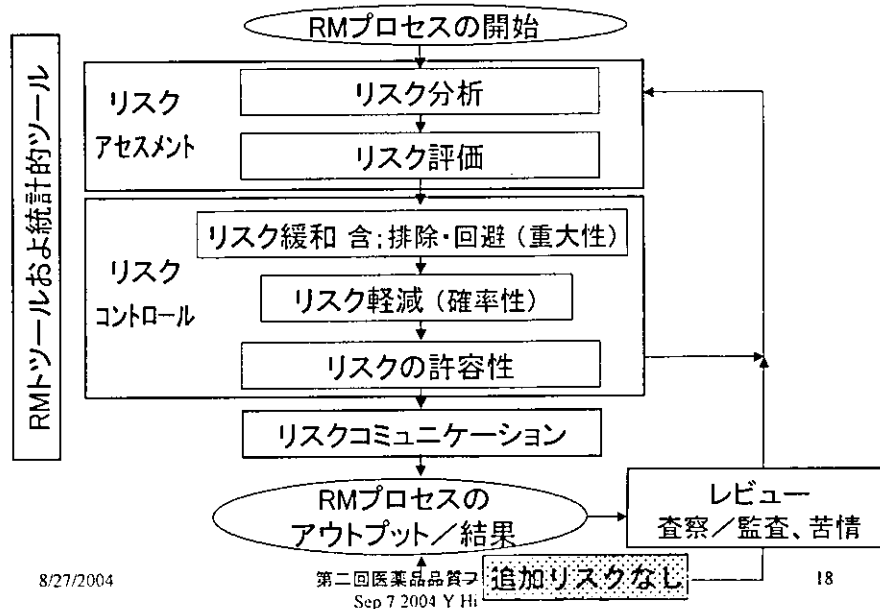
\* Stability  
 DMFの使用

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
 Sep 7 2004 Y Hiyama

17

## 品質リスク管理プロセス (ICH Q9)



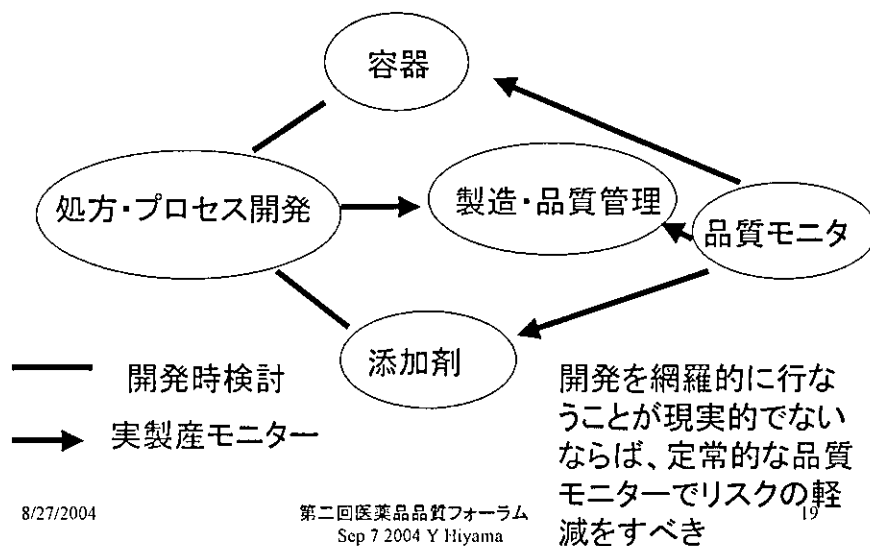
8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
 Sep 7 2004 Y Hiyama

18



## 品質リスク管理のループ



8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
 Sep 7 2004 Y Hiyama

19

## 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

8/27/2004

第二回医薬品品質フォーラム  
 Sep 7 2004 Y Hiyama

20

医薬品品質フォーラム分科会3資料

**分科会3「原材料、容器・施栓系の承認事項」  
議論の進め方**

方針：医薬品の品質保証はどうあるべきか？

↓

目的：製造・供給する医薬品の本質(有効性・安全性・均質性)に対する「出発原料・原材料・容器・施栓系などの影響」について、科学的・技術的観点から品質保証を協議することを目的とする

↓

原則として、行政に対する要望を議論することはしないが、科学・技術論として、有用な事項については、本フォーラム主催者と協議し、答申する形を取る

方法：出発原料・原材料・容器・施栓系等の管理(必要に応じた規格化も含め)の必要性について、医薬品開発時の設計の観点あるいは/及び市販製品の製造・供給の観点から協議する

1

医薬品品質フォーラム分科会3資料

**原材料、容器・施栓系製造プロセス資材の管理のための  
規格設定の必要性について**

承認規格として必要か？  
自主管理規格として必要か？

を焦点にせず、“あるべき姿”を考える

何故、この議論が発生するのかを理解する

↓ 多くの事例で必要性

発生するかもしれないリスクを考える ⇔ 顧客のために！  
所屬する企業のために！

↓

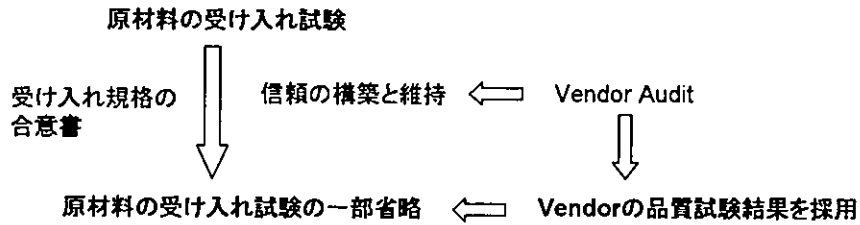
- ◆リスクがないことを科学的に説明できれば、規格化する必要はない
- ◆規格化することでリスクを回避できるのであれば、規格が必要  
→ただし、全てが承認書に記載される必要がある規格とは言えない：  
社内規格で解決できることもある

↓

重篤な欠陥に導く可能性の高いものについては、承認規格として、監視する必要があるかもしれない

2

### 受け入れ試験とVendor Audit



### 分科会3のフォーラムの協議は、2点に絞ります

#### 1. 原材料、容器・施栓系、製造プロセス資材の品質管理!? ⇔ 製剤設計と変更管理

- ①製剤の機能に“原材料、容器・施栓系、製造プロセス資材”がどのような影響を及ぼすかを設計時に確認する必要がある⇒規格化の有無を考えるため
- ②承認書の内容は、製品設計上での重要事項(製剤機能に影響する可能性のある事項)を含む必要がある⇒変更管理については、変更が製造機能を変化させないということを証明する必要がある

##### 製剤機能

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 固形剤<br/>(錠剤<br/>カプセル剤)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・崩壊溶出性</li> <li>・持続性←徐放剤</li> <li>・有効性、安全性←保存(安定性)</li> <li>・均一性←製造</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>2) 注射剤<br/>(一部、点眼<br/>剤も共通)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性←保存(安定性)</li> <li style="padding-left: 20px;">←無菌性</li> <li style="padding-left: 20px;">← blood Compatibility, Clinical Compatibility</li> <li>・持続性←徐放剤</li> </ul> |

————→ 必要に応じて社内規格設定  
重要項目については承認要件

#### 2. 医薬品製造企業のVendorの相互理解

- ①Vendor Auditの意義と必要性
- ②Vendor Auditで得られるもの

(参考)

必要な場合には、明確な規格と根拠⇒医薬品製造企業とVendorの“相互理解”

**Win-Win**

医薬品製造会社(設計責任)  
設計(承認書)通りの医薬品を製造・供給

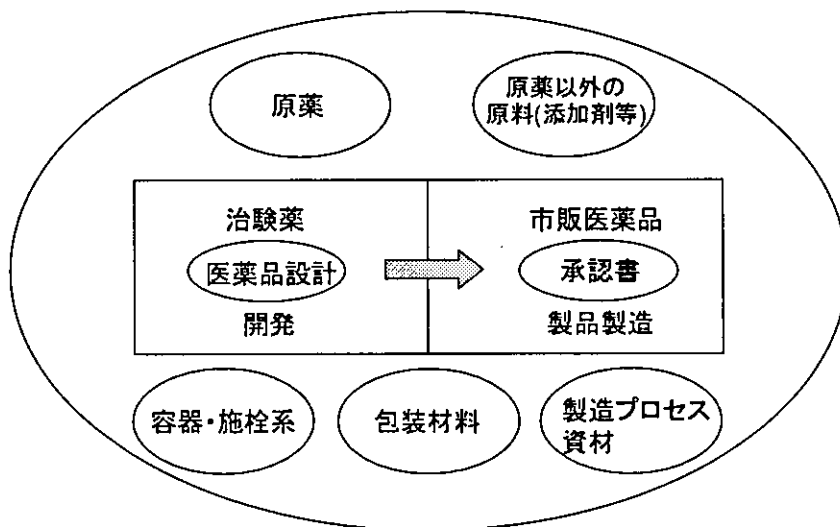
↑  
↓  
原材料の規格を  
明確にし、両社で  
理解する必要が  
ある

- ◆ 原材料等が設計に合致する必要がある
- ◆ 設計された原材料等の許容範囲とその根拠は？⇒公定書に示された規格で良いのであれば、そのデータは？
- ◆ 必要な原材料の規格とその根拠を明確に提示できれば、Vendorの信頼性を獲得できる

原材料等供給会社(供給責任)

- ◆ 医薬品製造会社が要求する規格に合った原材料を供給し、最終的に製造・供給される医薬品の品質保証を支援する  
即ち、“出来る”ことで医薬品製造会社の信頼を獲得できる

(参考)



(参考)

**製品設計書** = **承認書** は守る必要がある

- ◆限られた少ない情報で設計した場合  
⇒使用する原材料・容器・施栓系・製造プロセス資材の許容範囲が狭くなる可能性がある
- ◆原材料の製造方法が変更された場合  
⇒設計通りに出来ない可能性がある
- ◆ Vendorを変更する場合  
⇒設計通りに出来ない可能性がある

7

(参考)

### 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のであわなくなった

上記のような問題を見逃していませんか？

8

(参考)

### 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？

9

(参考)

### 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る
- 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

10

(参考)

## 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

11

(参考)

## 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と考える(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

12

(参考)

#### 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)

13

(参考)

#### 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)ー続き

- 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う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

14



分科会③  
原材料・容器・施栓系の承認事項

第3分科会の議論を次の2点に絞る。

1. 原材料、容器・施栓系、製造プロセス資材の品質管理 → 製剤設計と変更管理
2. 医薬品製造企業のVendorの相互理解 (Vendor Audit)

## 課題

- 製薬メーカーの製剤設計
  - 添加剤・容器・施栓系の品質に対する要求が明確でない。
- サプライヤーとユーザーの認識の違い。
- 医薬品の原料・資材の原料までの変更管理が難しい。
- この場合、ベンダーオーディットで情報をとる必要がある。
- ベンダーからの視点; 予め設定した用途(機能)を超える使い方をされて、規格を外れても対応できない。
- 原材料メーカーには、法的規制又は行政側の何らかの指導が必要でないか。
- 添加剤・容器・施栓系もDMF制度を整備する必要がある。

- 公定書は、原材料の機能まで規定していない最低要件。
- 日局品の場合、日局に製造工程が記載されていない。
- DMFは、公定書規格品であっても登録できるようにしておく。
- 個別の規格は、ベンダー(原材料メーカー)とユーザー(医薬品メーカー)間の契約で締結する。

## ベンダーオーディット

- 製薬メーカーがベンダーをオーディットするそのレベルはある一定のレベルにある。
- 国内と海外の製薬メーカーでは、オーディットの次元が異なる。国内の場合は、機能重視であり、海外は、リスクマネジメントの定型的な観点からのもの。
- ベンダーオーディットはサプライヤーにとっても有用である。

- 機能に係る規格で別途規定する必要がある場合、ユーザー・メーカー間で独自に契約を締結する。； 会場の1/3～1/4程度
- 注射剤・点眼剤については、容器からの溶出物はリスクの可能性がある。

品質関連事項の一変承認申請の現状と分析  
— 一変承認申請時の承認書記載事項に関する現状 —

分担研究者 鹿野 真弓 独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部

要 旨

平成 17 年度からの改正薬事法全面施行に伴い、原材料の管理や製造方法、製造工程管理について「製造方法」欄に記載を求められるとともに、軽微変更届け出制度が取り入れられることとなった。これらの新しい規制の円滑な運用のためは、申請者側、規制当局側ともに、背景にある科学的な考え方を十分理解することが必要である。しかしながら、承認事項と GMP 対応事項との棲み分けを含めた承認書の役割や公定書の位置づけ等、申請者側と規制当局側との認識に違いが多く見られ、新制度運用時の混乱や問題が生じる可能性が考えられる。規制当局としては、実際に関連業務を担当する各部署の担当者の理解・対応を統一して新しい制度の円滑な運用に対応する組織的な体制整備が必要である。FDA で使用されているマニュアルを参考に、国内での体制整備案の概略を作成した。

A. 研究目的

日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) において、既に多くの品質ガイドラインが作成され、最終製品の品質担保については、規格及び試験方法のみならず、原材料の品質管理や製造方法、製造工程の管理が重要であるという考え方が示されてきた。

日本においては、従来、医薬品の品質を担保するための承認事項として「規格及び試験方法」が重視されてきたが、平成 17 年度から全面施行される改正薬事法においてはこれらの国際的な動向に対応して、承認書の「製造方法」欄の充実が明確にされるとともに、軽微変更届け出制度が導入されることとなった。また、従来の製造承認制度においては、製造・輸入承認（審査）と業・品目追加許可（GMP 査察）とは独立した位置づけ

であったが、平成 17 年度からは、審査結果と査察結果を以って販売承認されることとなり、今後、審査と査察のより密接な連携が必要となる。

これらの新たな制度に対応するためには、企業側、規制側ともに、制度の背景にある科学的な考え方を理解することが必要であるが、昨年度の研究においては、申請者と規制側との間に、承認事項と GMP 対応事項との棲み分けの考え方や、公定書の位置付け等に関して認識の違いが見られた。規制側としては、このような認識の相違に起因する疑問・問題に適切に対処できるよう、体制整備を図ることが重要であろう。

本年度の研究においては、平成 16 年 4 月に設立された医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）の業務のうち、新たな制度の運用に特に関係すると考えられる要素について、総合機構発足後