

7) Risk Assessment after Implementation of the Control Strategy

The results of the risk assessment using FMEA after implementation of the control strategy are shown in Figure 3.2.P.2.3-4 and Table 3.2.P.2.3-8. The definitions of severity, probability, and detectability follow the section 1) described above.

The risks of blending time and compression pressure after development of the manufacturing process (before implementing control strategy) were judged as medium. However it was judged that the risks of the blending time and compression pressure decreased because of the use of feedback controls using in-line NIR monitoring, and control using online monitoring.

In addition, it was judged that risk concerning the drug substance particle size decreased because the design space that contains the particle size was obtained through the drug product design, and the particle size was controlled at the acceptance step.

From these results, the process inputs that affect important quality properties can be managed properly.

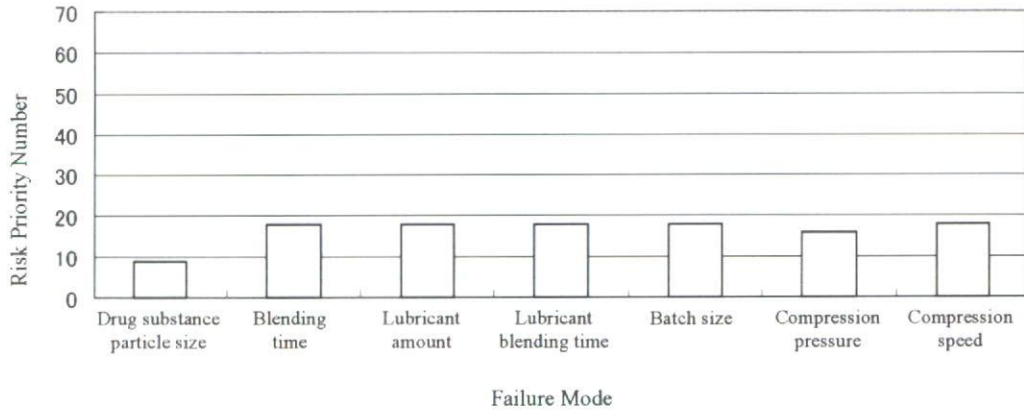


Figure 3.2.P.2.3-4 Results of FMEA Risk Analysis

Table 3.2.P.2.3-8 Results of FMEA Risk Analysis

Target product profile quality property	Potential failure mode	Effect	Severity	Outbreak probability	Detectability	Risk priority number
Dissolution	Drug substance particle size	Decreased dissolution	3	3	1	9
Content uniformity	Blending time	Not uniform	3	3	2	18
Dissolution	Lubricant amount	Decreased dissolution	3	3	2	18
Dissolution	Lubricant blending time	Decreased dissolution	3	3	2	18
Content uniformity	Batch size	Not uniform	3	3	3	18
Dissolution	Compression pressure	Decreased dissolution	4	2	2	16
Content uniformity	Compression speed	Not uniform	3	2	3	18

Severity	Score
Deviation	1
Passed the re-test	2
Rejection of sub-batch or batch	3
Stop the flow of manufacture	4
Recall	5

Outbreak probability	Score
≤1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
>1/10	5

Detectability	Score
Before each unit operation	1
During a unit operation	2
During series of unit operations	3
Test of the final product	4
Found by customers	5

Risk priority number	Rank
≥40	
20≤ <40	
<20	

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

CTD 様式の製造方法申請資料に対する審査の実態に関する研究

分担研究者 山田博章 独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部

研究要旨

改正薬事法全面施行に伴い、平成17年4月1日以降に申請する医療用医薬品については、製造販売承認申請書の製造方法欄の記載の充実が求められることとなったが、その記載内容については申請者側と審査側で認識のギャップが存在する。本研究では、昨年度に引き続き、申請された新薬について、実際に実施された審査の過程で審査側が申請者側に提示した初回面談後照会事項の内容を調査することにより、審査側が求めている申請書の製造方法欄の記載事項及び審査で必要とされる資料内容について検討し、申請者側との認識の差をより具体化することを目指した。その結果、申請時においては審査側では工程バリデーション（パイロットスケールでの科学的評価も含む）に関する情報が不足しており、主に工程管理の管理項目及びプロセス・パラメータの記載の充実を求める事例が多いことが明らかになった。また、今年度の調査では、マスターファイル（MF）を利用した申請が増加しており、MFにおける製造方法の記載方法の不備が多く指摘されていた。

A. 研究目的

平成17年4月の改正薬事法全面施行においては、日米 EU 医薬品規制調和会議（ICH）において示されてきた製造工程管理の重要性が認識され、平成17年4月1日以降に申請する医療用医薬品については、製造販売承認申請書の製造方法欄の記載の充実が求められることとなった。これに伴い、従前の「日局製剤総則〇〇剤の項に従い製する」というような簡略記載は認められなくなり、製造場所及び製造方法に関する具体的な記載が必要とされ、GMP 要件とともに承認事項とされている。

新法下においては、原薬たる医薬品は製造販売承認を要しないものとされたが、製剤の製造販売承認申請書の製造方法欄に原薬の製造所に関する情報及び製造方法を記載することとされ、原薬等登録原簿（MF）を利用した医薬品にあつては、承認申請書記載事項についてMFの登録事項とされた。一方、基本的に最終製品の品質に影響を与えない範囲の変更については一部変更承認申請を要さず、軽微変更届出でよいこととされたが、標準仕込量や目標値／設定値で記載するプロセス・パラメータについては、予め承認申請書において一部変更承認申請

対象事項と軽微変更届出対象事項の区別を明記することとされている。

新法下における製造販売承認申請書の製造方法欄の具体的記載方法については、「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成 17 年 2 月 10 日付薬食審査発第 0210001 号医薬食品局審査管理課長通知）（以下、0210001 号通知）において記載要領及び詳しい記載例が示されているが、実際に申請された品目における承認申請書の記載は、個々の医薬品の特性や申請者の保有しているデータにより多種多様であり、承認審査においても個別に柔軟な判断が必要とされている。しかし、申請書の製造方法欄に必要とされる記載事項及び申請書添付資料の CTD M2.3 に必要とされる記載内容については、依然、申請者側と審査側で認識の差が存在しており、承認申請資料作成及び審査の作業効率を高めるためにも両者のコンセンサスが得られる更なる標準化が必要とされているのが実状である。

本研究においては、新法下において申請された新薬の申請品目について、昨年度に引き続き、実際に実施された審査の過程で審査側が申請者側に提示した照会事項の内容を調査、集計、検討することにより、審査側が求めている承認書の製造方法欄の記載事項及び CTD M2.3 で必要とされる資料内容について検討し、申請者側との認識の差をより具体化することを目的としている。

B. 研究方法

新製剤の申請内容を含む化成品を有効成分とする新医療用医薬品（ただし剤型追加のみの申請及び後発医療用医薬品の申請は

含まない）のうち、平成 19 年 4 月から平成 20 年 3 月までに初回面談を実施した品目について、審査側から申請者側に提示した製造方法に関する初回面談後照会事項を調査した。収集された照会事項は内容について一般化して分類、集計し、申請時の申請書及び申請資料内容について審査側が不足していると認識した情報を抽出し、考察した。

C. 結果

I 背景情報

研究方法に記載した調査対象は 26 品目であった。剤形の内訳は以下のとおりであった。

図 1

II 照会事項の分類

調査対象 26 品目に関して審査側から申請者側に提示された製造方法に関する初回面談後照会事項の数は計 198 件であり、そのうち原薬に関する照会事項及び製剤に関する照会事項の割合は以下のとおりであった。

図 2

なお、調査対象 26 品目中 8 品目がマスターファイル (MF) を利用した申請形態であり、原薬に関する照会事項のうち、製造販売業者による原薬資料に関する照会事項及び MF に関する照会事項の割合は以下のとおりであった。

図 3

照会事項の内容を分類すると、申請書における記載が不十分であり記載する情報を追加する必要があると判断された「記載不十分」、審査側が妥当性を判断するうえで説明が不十分であり主に CTD M2.3 において追加情報が必要と判断された「説明不足」の大きく2つに分類される。前年度における調査では、単に記載の追加のみでは解決しない再検討事項である「要検討」の分類も存在したが、今年度の調査では該当するものはなかった。全体の照会事項、原薬に関する照会事項及び製剤に関する照会事項について、この2分類の割合は以下のとおりであった。

図4

II-1 申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳（原薬）

原薬に関して申請書の記載が不十分と判断された内容を分類すると、記載方法の不備とされたものが一番多く、ついで工程管理の管理項目の記載に関するもの、プロセス・パラメータの記載に関するものが多かった。審査側の判断で、新たに一部変更承認申請事項及び重要工程の設定を求めたケースはそれぞれ2件及び1件であった。

図5

ただし、記載方法の不備とされたものを製造販売業者による原薬と MF で分類してみると、ほとんどのケースは MF の記載に対する指摘であり、製造販売業者による原薬の製造方法の記載は、0210001 号通知における記載要領を参考としていることもあ

り、問題とされたケースは数件に過ぎなかった。

図6

工程管理の管理項目に関する記載では、重要工程及び重要中間体も含め、品質を確保する上で管理項目の設定が不十分とされたケースがほとんどであった。プロセス・パラメータの記載に関するものは、通常必要と思われる目標値／設定値等の記載を求めたものであった。その他の内訳としては、原材料の管理値の記載を求めたものが複数件含まれる。

II-2 申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳（製剤）

製剤に関して申請書の記載が不十分と判断された内容を分類すると、工程管理の管理項目の記載に関するもの、記載方法の不備とされたものが多く、審査側の判断で重要工程の設定が必要とされたケースも少なくなかった。一方、審査側の判断で、新たに一部変更承認申請事項の設定を求めたケースは1件のみであった。

図7

工程管理の管理項目に関する記載では、個々の具体的な事例は様々であるが、重要工程も含め、品質を確保する上で管理項目の設定が不十分とされたケースである。記載方法に関する照会事項の内訳は、原薬と同様 0210001 号通知における記載要領において必要とされている内容や記載方法を参考に不十分と判断されたものであったが、

標準仕込量で記載されていないケースや申請書とCTD M2.3で内容が異なるものも含まれる。プロセス・パラメータの記載に関するものは、通常必要と思われる目標値／設定値等の記載の追加を求めたものであった。その他の内訳としては、原材料の管理値やプレミックス添加物の記載方法等が問題とされた。

II-3 CTD M2.3等において説明不足とされた照会事項の内訳（原薬）

原薬に関して提出されたCTD M2.3等で説明不足とされ追加説明を求めた事例の内容を分類すると、工程管理方法について説明を求めるもの、工程管理の妥当性に関するものが多く、次いで軽微変更届出事項と設定した妥当性、再加工工程の妥当性、プロセス・パラメータの妥当性及び重要工程設定根拠について説明を求められていた。

なお、本集計にはMFの利用による申請も含まれており、MFの利用による申請割合を考慮すると、MFの利用による申請では、製造販売業者による申請と比較し照会事項の数は多い傾向にあったが、内容的には大きな相違は認められなかった。

図8

工程管理方法に関する照会事項は、様々なケースがあるが、2つの合成経路が併記されているもの、「必要に応じて」、「及び／または」等の工程管理方法について説明を求めるようなケースが複数認められた。工程管理の妥当性に関する照会事項は、審査側が申請書の記載の妥当性を判断する上で工程バリデーション（パイロットスケール

での科学的評価も含む、以下同様）に関するデータを求めるものが主であった。軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものについても、根拠となる具体的なデータの提示を求めており、回答次第では一部変更承認申請事項への変更が必要になる可能性がある。再加工工程の妥当性、プロセス・パラメータの妥当性及び重要工程の設定根拠に関するものも同様に根拠となる具体的なデータの提示を求めた事例であった。これらの事例はいずれもバリデーション資料の提出を必要とした事例としてまとめられる。その他の内訳としては、品目により様々であるがデザインスペースの設定方法を論点としたものもあった。

II-4 CTD M2.3等において説明不足とされた照会事項の内訳（製剤）

製剤に関して提出されたCTD M2.3等で説明不足とされ追加説明を求めた事例の内容を分類すると、工程管理の妥当性に関するもの、軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものが多く、次いでプロセス・パラメータの妥当性に関するもの、工程管理方法に関するもの、再加工工程の妥当性に関するものが続いた。

図9

工程管理の妥当性に関する照会事項は、原薬と同様、審査側が申請書の記載の妥当性を判断する上で工程バリデーションに関するデータを求めるものが主であり、工程管理を不要とする妥当性に関する内容も含まれていた。軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものについても、根拠とな

る具体的なデータの提示を求めており、回答次第では一部変更承認申請事項への変更が必要になる可能性がある。プロセス・パラメータの妥当性、再加工工程の妥当性に関するものも同様に根拠となる具体的なデータの提示を求めた事例であった。その他の内訳としては、品目により様々であるがデザインスペースの設定方法を論点としたもの、出荷試験の妥当性に関するもの、国内と海外で工程管理方法が異なる理由等が含まれていた。

D. 考察

本研究では改正薬事法において承認申請書上で記載の充実が求められた製造方法欄に関し、審査側の立場から提示された照会事項を調査することにより、問題点の抽出を試みている。昨年度においては、改正薬事法施行直後から早期に申請された品目に対して調査を行ったが、今年度は引き続き平成19年4月から平成20年3月までに初回面談を実施した品目を対象に調査を実施した。

実際の審査において提示された照会事項の内容は、申請書における記載が不十分であり記載する情報を追加する必要があると判断された「記載不十分」事項、審査側が妥当性を判断するうえで説明が不十分であり主にCTD M2.3において追加情報が必要と判断された「説明不足」事項の大きく2つに分類された。昨年度の調査では、単に記載の追加のみでは解決しない再検討事項である「要検討」事項と分類されたものもあったが、今年度の調査では該当するものはなかった。今年度の調査では、MFを利用した申請が3割と増加しており、原薬の「記載

不十分」事項の内訳で、全体的な記載方法で問題ありと判断されたケースはMFを利用した申請において9割以上を占めた。その他の「記載不十分」事項の内訳については、原薬及び製剤とも工程管理の管理項目及びプロセス・パラメータの記載が不十分と判断されたものが多かった。製剤の方では、重要工程の設定追加が必要とされたケースも少なくなかったが、原薬でも製剤でも一部変更承認申請対象事項の設定求めたケースは少数であった。また、「説明不十分」事項の内訳を検討したところ、原薬及び製剤とも工程管理の妥当性、軽微変更届出対象事項と設定されたパラメータの妥当性、プロセス・パラメータの妥当性及び再加工工程の妥当性に関して説明を求めた事例が多かった。これらの照会事項は審査側に工程バリデーション（パイロットスケールでの科学的評価も含む）に関する情報が不足していることを意味しており、工程バリデーション資料そのものの提出を求めた照会事項も含まれている。

新法下における承認申請書の製造方法欄の記載方法については、0210001号通知において記載要領が示されており、申請者側はこの通知を参考に申請書を作成し、審査側もこの通知を参考に審査を行っていると思われる。昨年度の調査においては、この通知の解釈において、どこまで申請書に詳細な情報を記載するかで申請者側と審査側に認識のギャップが存在することが明らかとなったが、本年度の調査でもそのギャップはまだ埋まっていないように思われた。昨年度の報告書でも記載したように、申請者側はGMP対応事項も含め完全な背景情報を熟知したなかで品質確保の上で必要な

事項のみを申請書に記載しているのに対し、背景情報を持たない審査側は品質確保の上で申請書に記載された情報のみではその可否を判断できないというのがそのギャップの原因ではないかと思われる。この認識のギャップを埋めるためには、申請者側及び審査側両者で共通の背景情報を共有した上で議論し、コンセンサスを得る必要があり、その際必要とされるのは工程バリデーション（パイロットスケールでの科学的評価も含む）資料ではないかと考える。

E. 結論

新法下で申請された品目の製造方法欄に関して、昨年度に引き続き、審査側から提示された照会事項を調査することにより、

記載方法について申請者側と審査側で依然認識のギャップが存在することが明らかになった。承認申請書の製造方法欄の記載方法については、品質保証の意義を踏まえ申請者側と審査側で今後もさらに議論を継続していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究業績

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

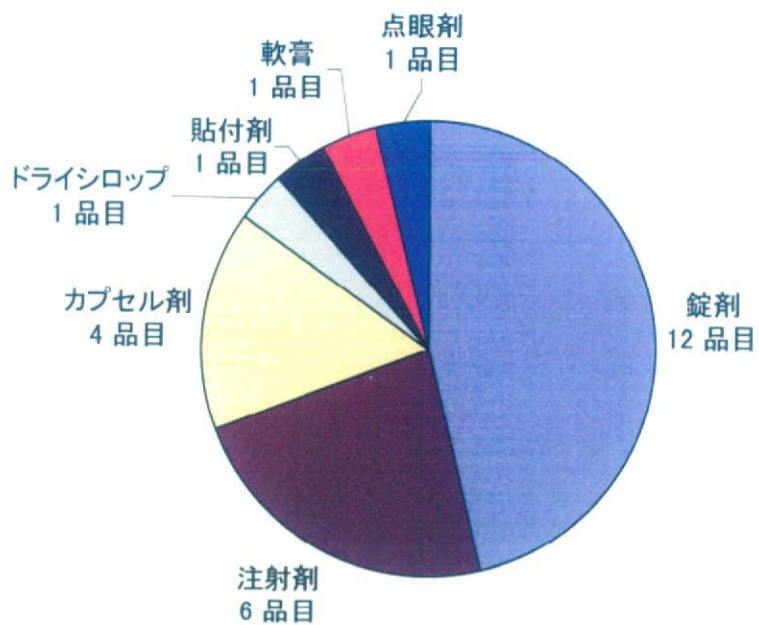


図1 調査対象とした医薬品の内訳

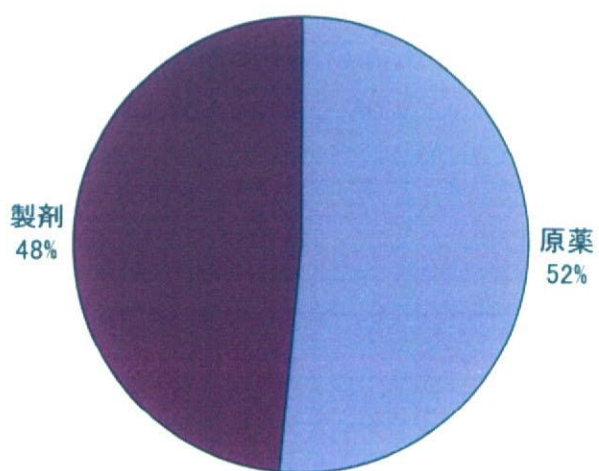


図2 原薬及び製剤に対する照会事項の割合

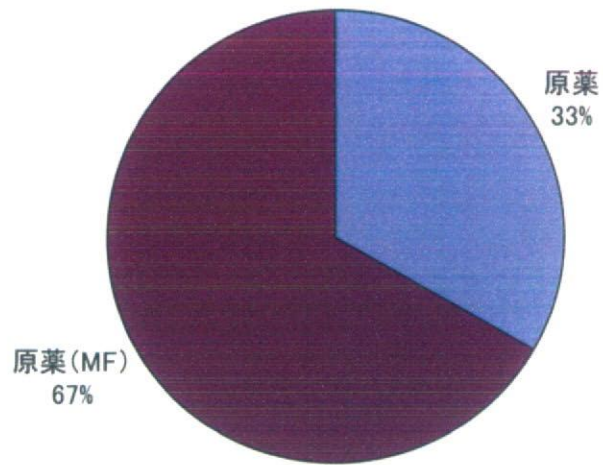
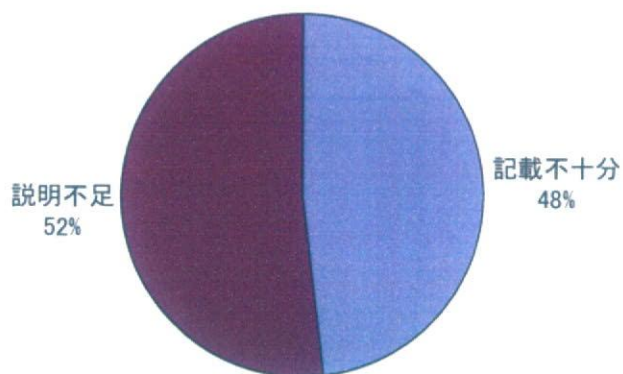
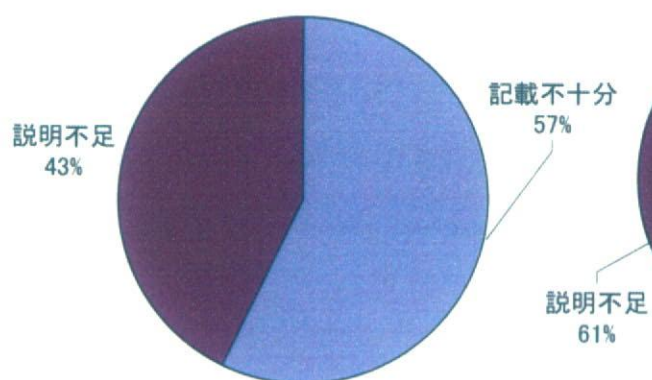


図3 原薬に対する照会事項のうち MFに関する照会事項の割合

照会事項全体



原薬に関する照会事項



製剤に関する照会事項

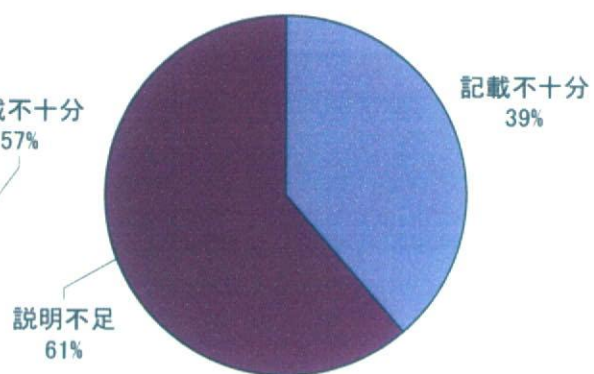


図4 原薬及び製剤に関する照会事項の分類

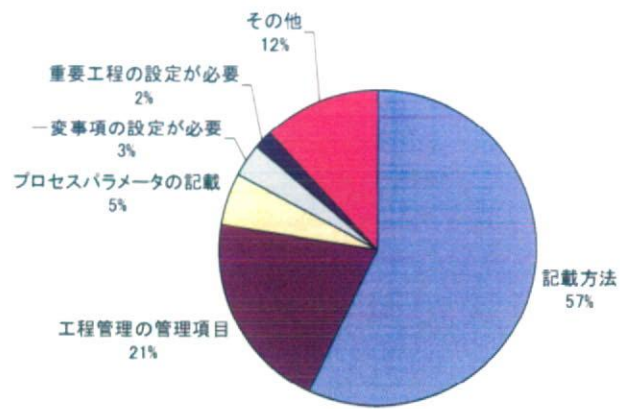


図5 原薬に関して申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳

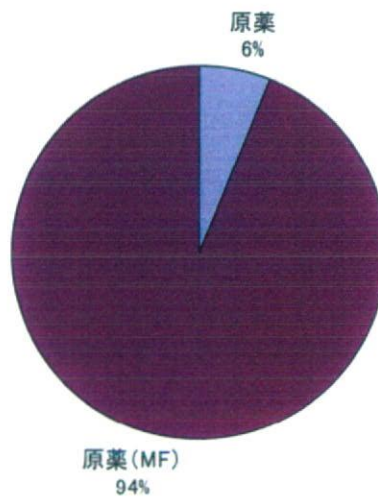


図6 記載方法の不備とされた照会事項のうちMFに関する照会事項の割合

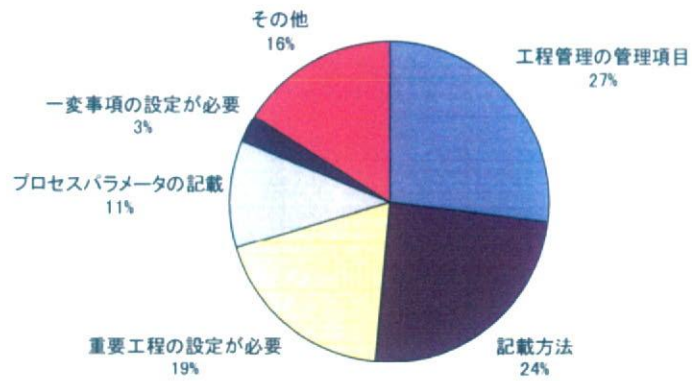


図7 製剤に関して申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳

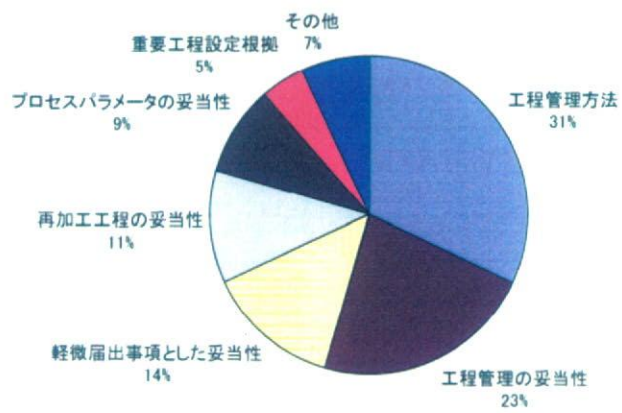


図8 原薬に関して資料概要等において説明不足とされた照会事項の内訳

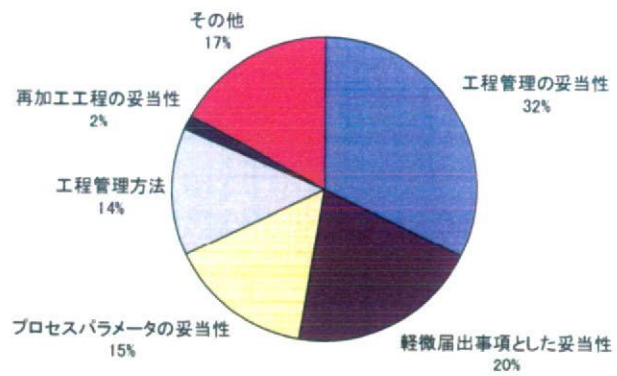


図9 製剤に関して資料概要等において説明不足とされた照会事項の内訳

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1) R. Shimazawa, N. Nagai, S. Toyoshima, H. Okuda,	Present sale of new chiral drug development and review in Japan,	J. Health Sciences	54	23-29	2008

Present State of New Chiral Drug Development and Review in Japan

Rumiko Shimazawa,^a Naomi Nagai,^b Satoshi Toyoshima,^b and Haruhiro Okuda^{*,c}

^aFaculty of Pharmaceutical Science, Doshisha Women's College of Liberal Arts, Kodo, Kyotanabe-shi, Kyoto 610-0395, Japan,

^bPharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Shin-Kasumigaseki Bldg., 3-3-2 Kasumigasaki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan, and

^cDivision of Organic Chemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received August 6, 2007; Accepted November 27, 2007)

The current situation of chiral drug development in Japan was investigated. The trend in the Japanese pharmaceutical development is increasingly moving towards the development of single isomers rather than racemates. The development of single-enantiomer drugs was made possible by the current technologies of asymmetric synthesis and chiral separation, and encouraged by the guidelines on the development of chiral drugs worldwide. Japan has not issued specific guidelines on the development of chiral drugs, however, the chiral drug development approached in Japan were essentially consistent with the approaches recommended by the U.S.A. and EU guidelines.

Key words — chiral drug, single-enantiomer drug, racemic drug, pharmaceutical development, guideline

INTRODUCTION

Pharmaceuticals with an asymmetric carbon (chiral center) are often referred to as chiral drugs. Chiral drugs were mainly presented as the racemate, which is a mixture of equal amounts of left- and right-handed enantiomers. Two enantiomers in a racemate show completely identical physical and chemical properties when they are in an achiral environment. However, in a chiral environment such as *in vivo*, they demonstrate different chemical, biochemical, and pharmacologic behaviors. In principle, therefore, enantiomers in a racemic drug should be treated as two different compounds.

Although single-enantiomer drugs have been thought to be preferable to racemic drugs, most chiral drugs were developed as racemates due to the lack of technologies that produce single-enantiomers until recently. Current technologies of asymmetric synthesis and chiral separation made it possible for pharmaceutical companies to develop single-enantiomer drugs. Lately, many single-enantiomer drugs have been approved and marketed broadly. The Japanese government approved single-

enantiomer drugs four times as much as racemic drugs in early 2000s, although there was not significant difference in the number of approved drugs between racemic and single-enantiomer drugs in early 1990s (Fig. 1). The trends in world development and approval of chiral drugs were similar; the worldwide market share of single-enantiomer drugs increased from 27% in 1996 to 39% in 2002.¹⁻³⁾

Pharmaceutical companies cannot market new drugs in Japan and in other regions until approved by the regulatory authorities, and they have to submit technical documents for new drug applications. The regulatory authorities evaluate the content of the technical documents to assure quality, efficacy and safety. In order to assure drug quality⁴⁾ in Japan, specifications and critical manufacturing processes are needed to be written in legally binding approval documentation. In contrast, almost all of subjects described in technical documents are considered as legally binding matters in other countries. As a result, approval matters on quality-related issues are often different between Japan and other countries.

We considered it important to research what kinds of data are to be collected during the development of chiral drugs and how the regulatory authorities evaluate these data. Additionally it is valuable to realize what kinds of issues are dealt with as legally binding matters. The findings can provide common understanding between pharmaceuti-

*To whom correspondence should be addressed: Division of Organic Chemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan. Tel.: +81-3-3700-1141; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: okuda@nihs.go.jp

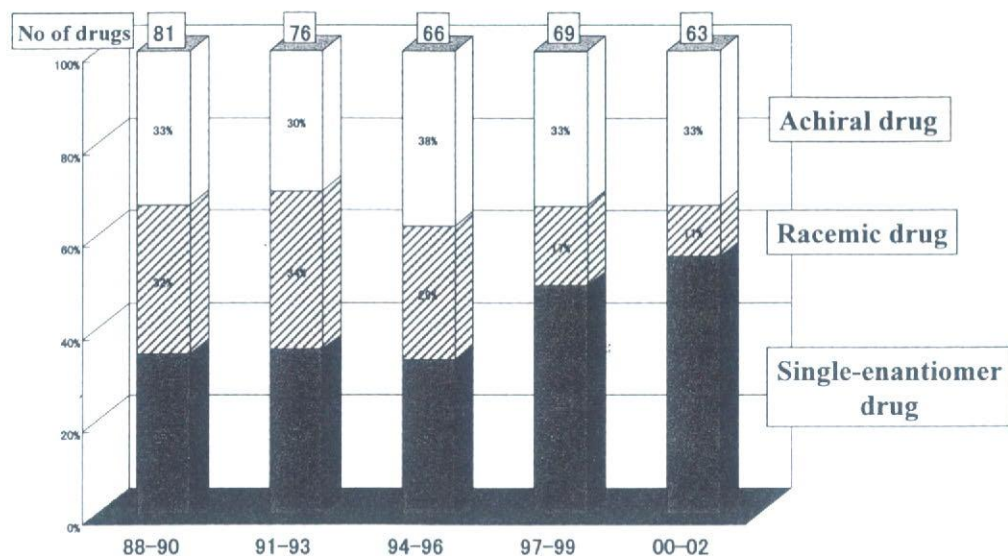


Fig. 1. Number of Drugs Approved in Japan during 1988–2002

The new active ingredients, which are chemical substances and were approved in Japan between 1988 and 2002, were classified according to steric structures.

cal companies and the regulatory authorities, and facilitate development of chiral drugs.

In this article, we analyzed data on manufacturing, quality, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics of single-enantiomer and racemic drugs that were approved by the Japanese government, and discussed the current state of development and approval of chiral drugs.

MATERIALS AND METHODS

The drugs that were approved from January 2001 to July 2003 were surveyed. The information sources were the data summaries [Module 2 of Common Technical Document (CTD) in the present system] that were submitted by the applicants for New Drug Application (NDA) and the approval documentations that were described specifications and test methods of drug substances. This information, especially quality parts, is not completely publicly available, although Module 2 of CTD and review reports available on the Internet.^{5,6)} Therefore, we did not disclose the individual substances' name.

In this article, the term of 'chiral drug' contains both a single-enantiomer and a racemic drug.

RESULTS

Classification of Approved New Chiral Drugs by Stereochemistry (Fig. 2)

There were 76 new active ingredients that were approved between January 2001 and July 2003 excluding biologics, antiseptics for medical devices and *in vivo* diagnostics.

We classified them into achiral drugs, racemic drugs and single-enantiomer drugs with one-chiral center or multi-chiral centers. The 76 new substances consisted of the 29 achiral drugs (black portion, 39%), the 23 single enantiomer drugs with multi-chiral centers drugs (strip portion, 30%), the 14 single enantiomers with one-chiral center (gray portion, 18%), and the 10 racemic drugs (white portion, 13%). The total number of single enantiomer was 37.

We investigated further details of the 37 single-enantiomer drugs and the 10 racemic drugs as shown in the following sections.

Single-enantiomer Drug Substances

Manufacturing Routes (Fig. 3): The 29 single-enantiomer drugs out of the 37 investigated drugs were produced from single enantiomeric starting materials (gray portion, 78%). In this research, the starting materials indicate starting compounds by manufacturing method in approval documentation and in good manufacturing practices (GMP) compliance.

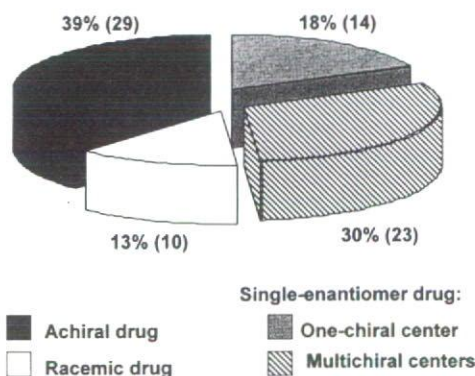


Fig. 2. Classification of New Chemical Drugs by Stereochemistry

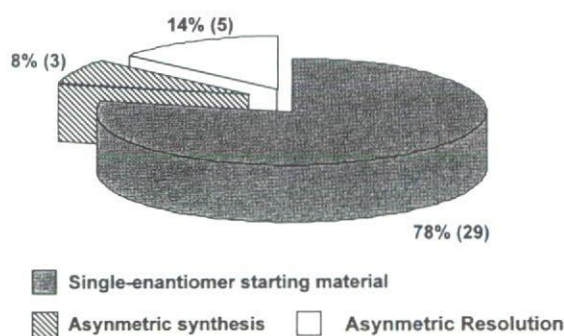


Fig. 3. Manufacturing Routes to Single-enantiomer Drug Substances

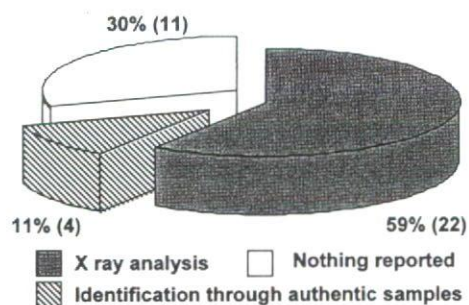


Fig. 4. Stereochemical Characterizations on Chirality of Single-enantiomer Drug Substances

Asymmetric synthesis was used for formation of single-enantiomers for the three single-enantiomers (stripe portion, 8%).

The five substances were isolated by asymmetric resolution (white portion, 14%). The four substances out of the five were purified by crystallization. The other one was purified by chromatographic resolution.

Stereochemical Characterizations on Chirality (Fig. 4): The stereochemical structures of 22

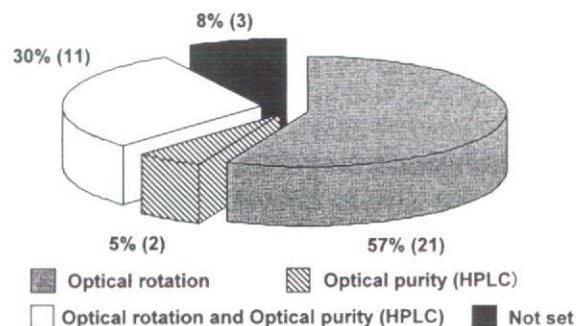


Fig. 5. Specifications for Assuring Chirality of Single-enantiomer Drug Substances

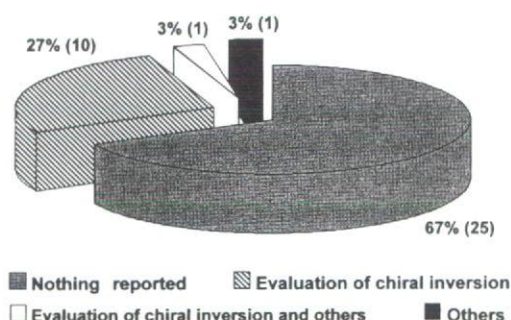


Fig. 6. Pharmacokinetic Studies on Chirality of Single-enantiomer Drug Substances

single-enantiomers were determined by X-ray crystal structure analysis (gray portion, 59%), and 4 single-enantiomers were confirmed by identification through the authentic samples (stripe portion, 11%). No information was reported on characterization of chirality for the remaining 11 single-enantiomers (white portion, 30%).

Specifications for Assuring Chirality (Fig. 5): Optical rotation was adopted as specifications for the 21 single-enantiomers (gray portion, 57%). The chromatographic methods for optical purity determination were chosen for the two enantiomers (strip position, 5%). Both optical rotation and optical purity were adopted as specifications for the 11 enantiomers (white portion, 30%).

No specification for assuring chirality was set for the three enantiomers (black portion, 8%).

Pharmacokinetic Studies on Chirality (Fig. 6): Pharmacokinetic studies were conducted for all of the single-enantiomer drugs, and some sort of pharmacokinetic evaluation relating to chirality was reported for the 12 single-enantiomers. Among them, chiral inversion was evaluated for the 10 single-enantiomers (strip portion, 27%). One out of the 10 single enantiomers indicated chiral inversion on

mouse, although the other 9 single enantiomers did not show any chiral inversion.

One of the other two single enantiomers was proved to generate an enantiomer-specific metabolite (black portion, 3%); and the other one, which did not show any chiral inversions, was additionally investigated on the chiral inversion in metabolite formation (white portion, 3%).

No pharmacokinetic study on chirality was reported in the data summaries of the 25 single-enantiomers (gray portion, 67%).

Racemic Drug Substances

Stereochemical Characterization (Fig. 7): All of the 10 racemic drugs were confirmed to be a racemic substance by some methods. Optical rotation was reported for all of the 10 racemates. Chiral HPLC analysis and X-ray analysis was reported for the nine and the four racemates, respectively. For the four racemate, both chiral HPLC analysis and X-ray analysis were performed.

Pharmacology of Individual Isomers (Fig. 8): Pharmacological activity of each enantiomer was investigated for all of the 10 racemic drugs. Little difference was observed in pharmacological activities of both enantiomers in the five racemates (stripe portion, 50%). For the four racemates, each enantiomer in the racemate indicated different pharmacological potency (gray portion, 40%). For the three of the four racemates, the enantiomers that had greater pharmacological potency were more toxic. The mechanisms of toxicities were same as those of pharmacological activities. In the other racemate, the one enantiomer indicated equivalent toxic potency to the racemate.

Different results were observed between both enantiomers depending on assay systems for the one racemate (white portion, 10%). *In vivo* assay the component isomers in this racemate did not show much difference.

Single-dose Toxicity of Individual Isomers (Fig. 9): Individual single-dose toxicity was reported for 7 drugs out of the 10 racemic drugs. For the three racemates, both enantiomers indicated different single-dose toxicity (gray portion, 30%), and the enantiomer that had higher pharmacological activity was more toxic. Therefore, the development of single-enantiomer drugs was not necessarily beneficial in terms of both safety and efficacy, and the applicants developed the drugs as racemates.

For the four racemates, the individual enantiomers were not different at single-dose toxicity

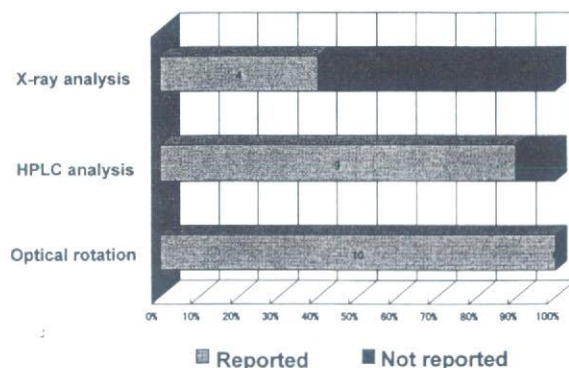


Fig. 7. Stereochemical Characterizations on Chirality of Racemic Drug Substances

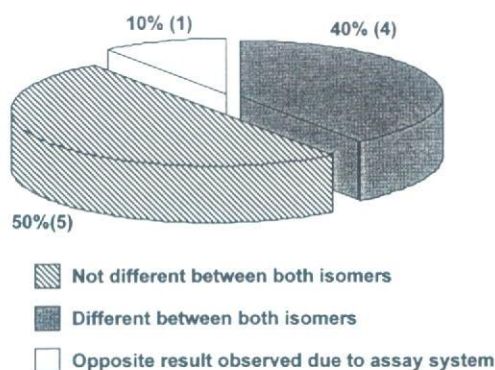


Fig. 8. Pharmacology of Individual Isomers in Racemic Drugs

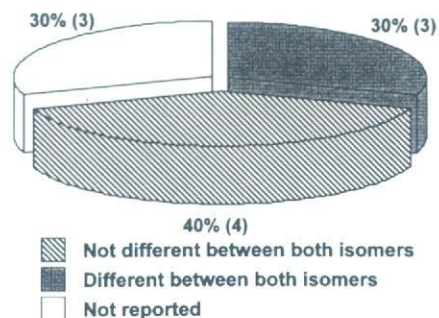


Fig. 9. Single-dose Toxicity of Individual Isomers in Racemic Drugs

(stripe portion, 40%).

Both enantiomers in the three racemates, which had no toxic information of individual isomers, indicated similar pharmacological activities.

Pharmacokinetic Study of Individual Isomers (Fig. 10): Pharmacokinetic evaluations of individual enantiomers were performed for nine racemates using experimental animals and/or human including human tissue-derived materials (Fig. 10). Chiral in-

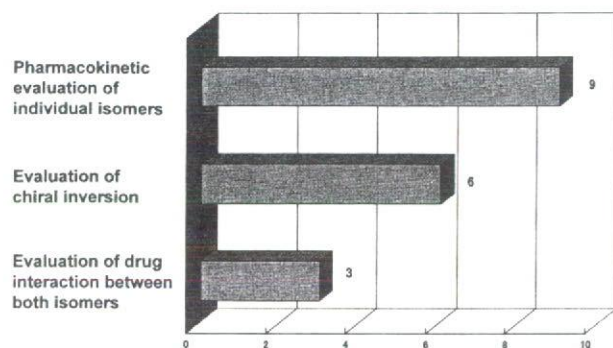


Fig. 10. Classification of Pharmacokinetic Studies on Chirality of Racemic Drugs

version was evaluated for the six racemates, all of which were not observed any chiral inversion. Drug interaction between both enantiomers of the three racemic drugs was investigated. In the other one racemic drug, no pharmacokinetic study relating to chirality was reported.

Pharmacokinetic profiles of enantiomers were investigated for the eight racemic drugs using experimental animals. The four racemic drugs indicated that the individual enantiomers have different profiles. However, there was no difference between both isomers in the rest of four racemates.

Pharmacokinetics was studied using human (healthy volunteers, human tissue-derived materials) for the seven racemates. Pharmacokinetic profiles were different between both enantiomers of the three racemic drugs. The enantiomers of the racemic drug demonstrated different results depending on experimental subjects.

For the four racemates of which each enantiomer indicated different pharmacological potency, both pharmacokinetic profiles of individual enantiomers and chiral inversion were investigated. Drug interaction between both enantiomers was evaluated in the two racemates out of the four.

DISCUSSIONS

Development of single-enantiomer drugs was made possible by the introduction of asymmetric synthesis and chiral separation technologies. In addition, the publication of several guidelines dealing with chiral drugs⁷⁻¹⁰⁾ encouraged the development of single-enantiomer drugs for pharmaceutical manufacturers. The following problems of racemic drugs were parts of the reason for making those guidelines:⁷⁻⁹⁾ One member of an enan-

tiomeric pair might be pharmacologically active and the other inactive; Enantiomers might have different concentration-response relationships for some property; Enantiomers might have completely different activities; Toxicity of a racemic drug might be linked to one member of enantiomeric pairs; Enantiomers might have different pharmacokinetic behavior.

North America^{7, 8)} and Europe⁹⁾ have their original guidelines on chirality that describe manufacturing, quality, pharmacology, toxicology, pharmacokinetics and so on. Additionally, quality of chiral drugs was stipulated by a guideline of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical Human Use (ICH). The guideline, entitled "Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances"¹⁰⁾ and encoded as Q6A, recommends applicants, in case of development of single-enantiomer drugs, to consider the other enantiomer as an impurity and to set the identity tests capable of distinguishing both enantiomers and the racemic mixture.

Japan has not issued specific guidelines on the development of chiral drugs. ICH-Q6A was implemented officially in Japan on May 1, 2001 and came into effect on July 1, 2001.¹¹⁾ There was a transitional period from the previous guideline until July 1, 2003. Although the drugs surveyed in this paper are not necessarily objects of ICH-Q6A, applicants could prepare to follow ICH-Q6A since it reached Step 4 in October 1999. Additionally, the Japanese regulatory authorities indicated that where the active ingredient is an optical isomer, a method of discriminating between enantiomers should be investigated and the ratio of enantiomers determined.¹²⁻¹⁵⁾ Except for the quality point of view, 'Guidelines on Non-clinical Pharmacokinetic Studies'¹⁶⁾ says that when the investigational substance is a racemate, sponsors should monitor the enantiomers individually to determine the pharmacokinetic profiles. The developments of chiral drugs in Japan must be affected by U.S.A. and/or EU guidelines because pharmaceutical developments parallel in worldwide.

The above guidelines do not prescribe a selection strategy to develop as a single enantiomer or a racemate. However, applicants would be expected to provide a scientifically based justification when a racemic drug had been developed instead of a single-enantiomer drug.