

	個別医薬品		事業者	
平成 17 年 3 月 31 日以前	製造承認 品質・有効性・安全性	品目追加許可 GMP	製造業許可 構造設備基準 GMP	
平成 17 年 4 月 1 日以降	製造販売承認 品質・有効性・安全性 GMP		製造販売業許可 GVP GQP	製造業許可 構造設備基準 GMP

図 1 承認・許可に関する制度変更

2. 製造販売承認

製造販売承認では、従来の承認要件に加えて、1)承認申請者が製造販売業の許可(品目区分に応じた許可)を取得していること、2)申請医薬品の製造業者が製造業の許可(品目区分に応じた許可)を取得していること、3)当該医薬品の製造所での製造管理および品質管理の方法がGMPの基準に適合していることの3点が求められることとなった。申請された医薬品の品質が保健衛生上適当であるか否かということに加えて、適切な品質の医薬品を恒常的に生産し得るかどうかという観点で医薬品の承認に追加されたと考えられる。

旧薬事法では、承認取得者すなわち製造業者であったので、個別医薬品の承認要件としてGMPを含めなくとも、最終的には承認取得者がGMPに対しても責任を有することとなっていた。これに対して、改正薬事法では、製造販売業者が製造行為を行わなくてもよいシステムとした代わりに、個別医薬品の承認そのものにGMP適合が求められることになったわけである。薬事法改正により多様なビジネス展開が可能になったことに対応した措置と言えよう。

製造管理および品質管理の方法がGMPの基準に適合していることが承認要件となったことから、化学合成医薬品についても製造方法や工程管理のうちの品質、有効性、安全性の確保に重要な事項については承認書に記載することが必要となった。

なお、製造販売承認は、卸業者に販売する業者が患者・医療機関に供給される医薬品の品質に最終的な責任を負う制度であるので、原薬に対する承認はなくなり、製剤の承認の一部として組み込まれることとなった。

このような品質に係わる承認事項の変化は、ICHで合意された品質に関する考え方を反映したものである。ICHのQ6Aガイドラインでは、「規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つ」として、規格以外にも「徹底した製品特性の解析、GMPの遵守」を挙げている。さらに、GMPにおける遵守事項の例として、適切な施設、バリデートされた製造工程や試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験などを指摘している。また、CTDガイドラインも、原薬及び製剤に関して、製造の項(3.2.S.2及び3.2.P.3)に製造工程及びプロセスコントロール、重要工程及び重要中間体の管理に関する記載を求めている。

旧薬事法では、化学合成医薬品の品質は、最終製品の規格及び試験方法で基本的に保証するとの立場から、規格は極めて厳密に設定されていたものの、製造方法については、製造ルートのみ記載(原薬)あるいはほとんど記載がない(製剤)という状況であった。CTD第3部に記載された事項はあくまで承認申請の添付資料であり、主に、規制当局が承認審査の段階で製造工程の概略を把握し、製品の適格性を確認するために用いられていた。これに対して、2005年4月の改正薬事法の

施行以降は、CTD 第 3 部の製造に関する記載事項は、一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項の区別の妥当性を含め、承認申請書の製造方法に関する記載内容の妥当性を示す資料として用いられることになった。

これらの承認要件の追加は、必然的に規制強化および承認申請業務の増加を引き起こすことが予想されたため、その負担の軽減を図るべく、承認事項のうち、軽微な変更に関しては承認事項の一部変更承認申請を要せず、届出で可とする制度が導入された。また、原薬の承認が廃止され、製剤の製造販売承認の一部として取り扱われることになったのに伴い、原薬等の製造方法に関する知的所有権(ノウハウ)保護のために原薬等登録簿制度(マスターファイル制度)が設けられた。

3. 製造販売承認申請書記載事項について

改正薬事法下における製造販売承認申請書の製造方法欄の記載及び承認審査の手続きに関する指針が、平成 17 年 2 月 10 日付薬食審査発第 0210001 号「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」として通知された。この指針には、化学薬品の原薬と製剤、および生物学的製剤に関して製造方法欄に記載すべき事項、ならびに化学薬品の場合の記載例が示されている。また、本指針は、改正薬事法で新たに導入された軽微変更届出制度の取扱いにも言及している。承認審査時における取扱いの骨子は以下の通りである。

- あらかじめ製造方法の変更時における一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。
- 承認審査においては、承認申請書の製造方法欄に記載されている申請者が設定した一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項について、その妥当性を検討する。

この指針の目次を表 1 に示す。

3.1 製造場所に関する記載

従来、製造場所に関しては、製造許可時に都道府県に提出していた事項であったが、GMP の基準への適合が承認要件となったことなどから、承認申請書に記載されることとなった。原薬及び製

表 1 「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」(第 0210001 号通知)の目次

構 成
記
・ 第 1 承認申請書の製造方法に係わる記載
・ 第 2 承認審査等の手続きにおける取扱い
・ 第 3 その他
別添 1. 化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領
・ A 一般的な注意
・ B 承認申請書記載例(原薬)
別添 2. 化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領
・ A 一般的な注意
・ B 承認申請書記載例(製剤)
-B-1 錠剤, B-2 注射液, B-3 凍結乾燥注射剤
別添 3. 生物学的製剤等の製造方法の承認申請書記載要領
・ A 一般的な注意

剤に関して各製造所(委託した製造業者の製造所および試験検査に係る施設を含む)ごとの名称、住所、製造工程の範囲が申請書記載事項となる。

3.2 製造方法の記載

(1) 原 薬

原薬については、出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を、工程の順に従って、出発物質・中間体および反応や精製に用いる試薬、溶媒の名称や分子式を含めて記載する。また、重要工程あるいは最終中間体以降の工程については、その旨を明記し、その工程操作の概略について説明することとされている。さらに、CTD-Qガイドラインの3.2.S.2.2項に示されている操作手順、原材料等の量、装置、操作条件(温度、圧力、pH、時間等)、収率(収量)、重要工程、重要中間体、プロセス・パラメータ(温度、pH、時間等)等についても、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択して記載することが必要になった。また、重要工程で工程管理試験が実施されている場合には、その試験法の名称と管理基準等を記載することが必要であり、3.2.S.2.4「重要工程の管理及び重要中間体の管理」に準じて、要点を適切に承認申請書に記載することが求められている。

重要工程に関しては、CTD-Qガイドラインでは特に示されていないが、本指針では重要工程を「原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程をいう。」と定義し、以下のような例を挙げている。ただし、これはあくまでも例示であり、当該医薬品の有効性と安全性を確保するために品質の一定した製品の供給が求められていることを念頭において、ケースバイケースで何が重要工程であるかを判断すべきであろう。

- ・ 多成分の混合
- ・ 相の変換や分離工程(濃縮、ろ過)

- ・ 温度及びpHの制御が重要な工程
- ・ 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程および主要な化学変換を生じる中間工程
- ・ 重要な不純物が生じる工程あるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・ 光学活性医薬品の製造で、光学純度が決定する工程
- ・ 最終精製工程

(2) 製 剤

製剤についても、製造方法の記載事項の考え方は原薬と同様である。原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程を工程に従って記載することとされた。さらに原材料の量、重要工程、プロセス・パラメータ、装置、操作条件(速度、温度、圧力、pH、時間等)等のうち、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択して記載することが求められるようになった。また、重要工程についても、以下の工程が例示されている。

- ・ 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程
- ・ 固形製剤の溶出特性を決める工程
- ・ 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程
- ・ 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理等
- ・ 分解物が生じる可能性のある工程
- ・ 製品の安定性に影響を与える工程

3.3 一部変更承認申請の対象事項及び軽微変更届出の対象事項の区別

承認事項の中で変更時に何が一部変更承認申請の対象となり、何が軽微変更届出の対象となるかはケースバイケースで判断すべきことである。当該医薬品の特性や事前に承認申請者が収集した製造に関する情報や知識によっても異なるからである。本指針では、一部変更承認申請の対象となる事

項が示されており、例えば、原薬では、反応工程の変更、重要工程及び最終中間体以降の工程の工程操作の本質的な変更及び用いる原材料の変更などは、一部変更承認申請の対象となるとされている。製剤では、重要工程の操作原理およびその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更、製品の品質に影響を与える包装材料の材料名の変更等が一部変更承認申請の対象とされている。これらの変更は、製造工程(ルート)の質的な変更であり、新たな不純物が生じるなど、製品の品質に重大な変化をもたらすおそれがある。これらの変更を行う際には、製造工程や最終製品・中間体などの品質評価に用いる試験法そのものについてもその妥当性を再検討し、場合によっては、新たな評価法を設定する必要が生じる。最初の承認時の内容と製品の本質が変化する(すなわち、有効性や安全性に影響する)可能性のある変更の場合は、用いる評価方法の妥当性も含めて規制当局が事前に当該変更の妥当性を評価することが適当—すなわち、一部変更承認申請の対象事項—であると考えられる。

一方、操作パラメータに関しては、無菌操作など特別な管理の必要なパラメータが一部変更承認申請の対象とされている。通常、操作パラメータ等の量的な変化は、変化の範囲が限定的と考えられるので、従来の評価方法が原則的に適用可能である。そのような場合には変更前後での品質の同等性を承認時の評価法(規制当局が承認した評価法)で確認できれば、製造販売業者の判断で変更し、変更したことを規制当局に届ける(軽微変更届出)ことで十分である。

目標値・設定値の取扱い

今回の薬事法改正で製造情報が承認事項となったことから、操作パラメータの取扱いが大きな検討課題となった。従来の取扱いでは、承認書記載事項からの逸脱は許されず、たとえ製品の品質に問題がなかったとしても、逸脱した製品の出荷は

不可能であった。しかし、承認書記載事項と実際の製造方法が、変動しうる操作パラメータの値も含めて、同一のときにのみ出荷可能とするような取扱いをすると、承認書に適切な操作パラメータを記載することが困難となり、承認申請者には、出荷不能となるリスクを回避するため、極めて大きな許容幅を承認書に記載しようとする意志が働く。これを避けるために考え出された概念が「目標値・設定値」である。

製造時にはあらかじめ規定された操作パラメータの値と一致するように製造装置が管理され、操作されることが原則である。しかし、実際の製造に際しては、装置の運転状況に応じて、適正な値はある幅で変動し、あらかじめ規定されたパラメータの値とは一致しないケースも生じる。あるいは、用いる原材料のわずかな特性の変化(例えば、水分含量)に対応して、操作パラメータを変更しなければならない場合もあり得る。そこで、本指針では、一定の範囲内であれば変動したとしても品質に影響を与えないような操作パラメータに対しては、目標値・設定値を設定して、その変動幅に関しては承認書に記載せずに、製品標準書や標準操作手順書で定めることを求めている。さらに、実生産においてあらかじめ定められた変動幅から当該パラメータの値が外れた場合には、GMP規則の逸脱管理の規定に従い、あらかじめ定めた変動幅に収まるように改善措置をとるとともに、逸脱した条件で製造された製品の妥当性を評価することとした。

GMP規則の規定に従って逸脱管理の措置を行い、製品の品質に問題がない場合には出荷が可能となる。もちろん、実生産において、操作パラメータの値が当初設定した目標値・設定値から様々な理由で大きく変動してしまったり、維持できなくなった場合には、GMP上の逸脱管理ではなくて、軽微変更届出あるいは一部変更承認申請によって当該操作パラメータの目標値・設定値自体を修正すべきである(図2)。

目標値；当該製造プロセスの稼働の結果，到達が期待される目標の数値
 (通常，測定値として得られる)
 設定値；当該製造プロセスの稼働の条件として設定される数値

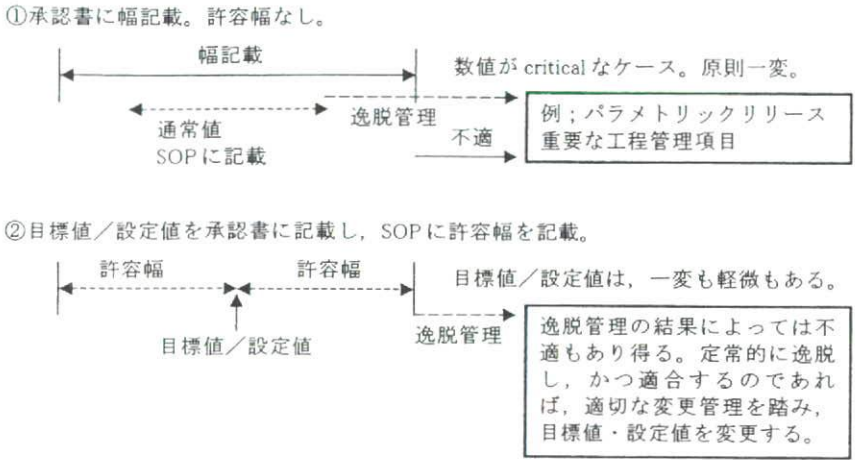


図2 幅記載と目標値／設定値

3.4 承認書の機能の変化

改正薬事法の施行によって承認書の機能が変化することとなる。従来，承認書には，承認取得者と規制当局との間の合意事項として，製品の適格性の(出荷の適否の)判定基準が記載されており，適格性に関する判定は，最終製品の出荷試験の結果が承認書記載の品質規格に適合しているか否かが中心となってきた。すなわち，規制当局は，その医薬品の品質，有効性，安全性が保健衛生上適当かを審査し，市販後にそれを保証するものとして，最終製品の品質規格を承認書に規定していたのである。

一方，改正薬事法の下では，承認書には，最終製品の規格及び試験方法に加えて，品質，有効性，安全性に影響を与える工程の製造方法及び製造工程管理の基準も記載されることになった。承認書の機能が変化し，承認申請書においても適切な品質の製品が恒常的に生産可能であることを示さなければならなくなったことを意味する。

今回の承認申請書の記載事項の変更の意義とし

て，特に規制当局にとっては，以下の3点が挙げられる。1つ目は，従来はGMP査察時においてにしか確認できていなかった品質に悪影響を与えるおそれのある製造方法の変更について規制当局が事前に確認できるようになったことである。2つ目は，製造方法の時間的及び空間的なトレーサビリティの向上である。工程管理等の記載と軽微変更届出により，変更内容を過去に遡って確認することが可能になった。また，製造場所の記載により，たとえ海外輸入の原薬であっても，追跡可能になったことは大きな進歩と考えられる。3つ目は原薬に関してGMPの範囲が明確化されたことである。

4. 原薬等登録原簿(マスターファイル)制度

4.1 制度の概要

原薬等登録原簿(マスターファイル；MF)制度

は、医薬品の承認申請に際して、医薬品原材料および容器・包装資材の製造業者と医薬品の製造販売承認申請者が異なっており、原材料等の製造業者が原材料、容器等の製造に関するノウハウを含む詳細情報を医薬品の承認申請者に開示したくない場合に、それらの情報についてMFに登録しておくことにより、承認申請者を介さずに規制当局に伝達する制度である。MFに登録するかどうかは、原材料等の製造業者の選択に任されている(任意登録)。

CTD-Qガイドラインをわが国で施行する際に最も大きな障害になった事項の1つは、当時わが国には欧米のドラッグマスターファイル(DMF)制度に相当する制度が存在しなかったことである。原薬の製造方法や容器の素材等は原薬製造業者あるいは容器製造業者の知的財産(ノウハウ)であり、当該原薬・容器を使用する製剤製造業者に製造方法の詳細は提供されないことがあり得る。このようなケースでは、CTD-Qガイドラインで求められている原薬の製造方法や容器を構成する素材の情報に関する詳細な資料を承認申請書に添付できないことがあり、わが国にもDMF制度を導入することが求められていた。

さらに、改正薬事法で製造方法の詳細が承認要件となったこと、および原薬の承認が廃止されて製剤の承認の一部に組み込まれたことから、DMF制度がわが国においても必須となり、改正薬事法においてその導入が定められた。

MF制度の具体的な運用は、平成17年2月10日付薬食審査発第0210004号「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」(以下MF指針)で通知された。医薬品原薬、中間体及び製剤原料(バルクのうち特殊な剤形等)、新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤、医療機器原材料、容器・包装材の4区分に関して利用可能とされている。登録される内容は「製造方法並びに規格及び試験方法に関する資料」、「安定性に関する資料」、「薬理作用に関する資料」の

記載事項の一部である。

承認申請資料の構成(すなわち、CTD第2部および第3部は添付資料であり、承認事項は別途承認申請書に記載される)に合わせて、MFに登録される情報も、法的な承認要件となる事項(承認申請書記載事項と同じ取扱い)とその添付資料から構成される。MF制度は、あくまでも原薬等製造業者が製剤の承認申請者を介さないで規制当局にノウハウを含む製造上の情報を伝達する手段であり、MF制度を使用した場合としない場合で規制当局に対して提供する原薬等の情報に違いがあることは不合理である。したがって、MF登録する内容は、添付資料についてはCTDの様式に従い、製造方法等の登録申請書記載事項に関しては平成17年2月10日付の薬食審査発第0210001号通知に従って記載することが求められている。必要があれば、軽微変更届出の対象事項と一部変更承認申請の対象事項とをあらかじめ区別して記載する(図3)。

注意すべきことは、MF登録=登録内容の承認ではないことである。登録時は形式の確認のみで、審査を経ないで登録手続きが完了する。MF登録された内容は、あくまでもMF登録された原薬等を使用した製剤が承認申請された後に規制当局の審査を受け、当該製剤が承認されて初めて、当該製剤の使用条件において承認されたことになる。MF登録そのものは承認申請ではないことから、登録申請時にはCTD第2部に相当する資料の提出は要しない。MFを利用した製剤の承認申請がなされた場合に、MF登録者はCTD第2部に相当する資料を審査当局に提出することされている。また、規制当局は、当該MFを使用した医薬品の審査において、MF登録されている内容に関しては直接MF登録者に対して照会する。これは、製剤の承認申請者はMF登録内容を把握しておらず、第2部相当の資料の作成やMF内容に関する疑義照会に対応できないからである。

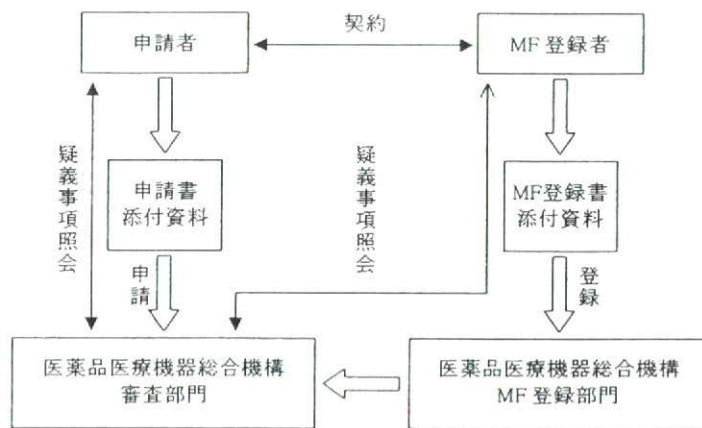
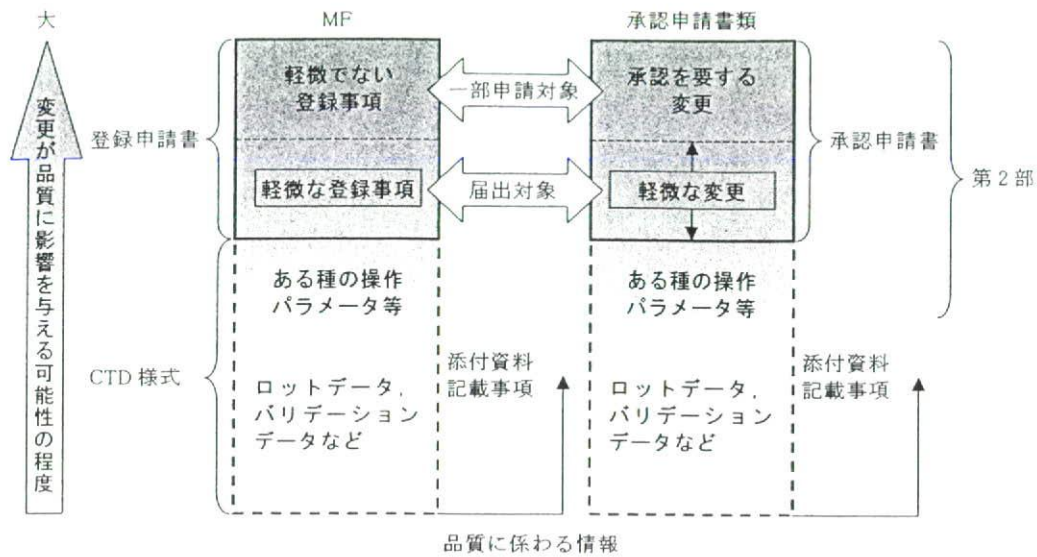


図3 マスターファイルとCTD様式

4.2 承認申請者に開示すべき情報

MF制度は、原薬等の製造業者の知的財産権（ノウハウ）の保護を目的とする制度であるが、製剤の製造業者は原薬に関する一定の情報なしには、高品質の医薬品を設計し、恒常的に生産することは不可能である。そのため、わが国のMF制度では、MF登録者が製剤の承認申請者に開示すべき情報と変更管理に関する手続きを定めている。

開示すべき情報の例を表2に示す。原薬の規格

及び試験方法並びに製造方法の概略等は開示情報（申請者パート）であり、詳細な製造パラメータ、重要工程や重要中間体の管理方法、バリデーション等は非開示情報（制限パート）である。

4.3 MF登録事項の変更

MF指針では、「MF登録者は、登録事項の軽微な変更の届出を行う場合であっても、関係する承認申請者及び承認取得者に対して通知すること」

表2 MF登録情報の申請者への開示の例(製造方法及び製造工程管理に関するもの)

資料として登録できるデータの範囲	非開示情報の例	開示情報の例
3.3.S.2.1 製造業者		○
3.3.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (製造フローとその説明, 工程管理など)	○	○
3.3.S.2.3 原材料の管理	○	
3.3.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	○	
3.3.S.2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価	○	
3.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯	○	

とされており、たとえ軽微変更届出の対象事項に相当するような製造方法の変更であっても、変更を行おうとしていることを事前に承認取得者に通知することが求められている。これは、本来、製造方法の変更が品質に及ぼす最終的な影響は、製剤で評価すべきだからである。

登録事項の変更手続きは登録内容の重要性によって異なっている。承認事項の一部変更承認申請に相当する重要な変更の場合には、当該MFを利用した全製剤の一部変更承認申請が併せて必要となり、承認されるまで、MFの登録変更そのものは保留される。当該MFを利用した製剤の一部変更承認申請の審査が行われ、すべての申請が認められて初めてMFの登録内容の変更が認められて、登録証が交付される。一方、軽微変更届出の対象事項の場合には、製剤の軽微変更届出を要しないが、先に述べたように変更を行おうとしていることはMF登録者から承認取得者に事前に連絡される必要がある。なお、MF登録者は、MF登録原薬等を使用している製剤の承認取得者をすべて把握していることが前提となっている。

おわりに

ICHは優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けるために、承認審査時の技術的要求事項の調

和を日米EUの三極間で図ることを目的としている。調和を図り、新薬の開発の際に取得するデータの国際的な相互受入れを実現し、不必要な試験の繰り返しの防ぎにより、新医薬品の研究開発の促進、承認審査の迅速化が期待される。化学合成医薬品の品質分野においても、数多くのガイドラインが作成されてきたが、CTD-Qガイドラインは従来の品質ガイドラインの集大成であると位置付けることもできる。化学合成医薬品の品質分野には、製造方法を中心に未整備の部分があるので、CTD-Qガイドラインは、記載項目の配列を定めたものであり、記載内容は各極の方針に委ねられているとされているものの、記載内容が例示されており、その意義は大きい。

CTD様式での承認申請が合意に達し、実施に移されたことにより、申請手続きの面での調和が図られ、直接間接に国内外の品質に関する規制に大きな影響を与えた。国際的には、具体的な記載内容の合意に向けて議論が開始された。ICHの品質分野における残された主な課題は薬局方に関する調和と製造に関わる事項の調和である。前者については、第5章第1節および第2節を参照していただきたい。一方、後者については、FDAが推進しているcGMPの改革の動きと併せて、Total Quality System(開発段階から製造段階までを見直した品質保証システム)の確立を視野に入れて議論されている。具体的には、製造方法変更の妥当

性は、その製造方法を確立する時点での工程の理解の程度と密接に関係することから、CTD-Qの「3.2.P.2. 製剤開発の経緯」に記載する事項に関するガイドライン(製剤開発; Q8)が検討され、承認時にCTD様式で提出した製造方法を変更する際の各極の規制の枠組みにも影響を与えようとしている。さらに原薬についても、開発の経緯に関するトピックが立ち上がりつつある。

一方、国内的には、薬事法改正により医薬品の品質に関する規制制度が大幅に変更されたが、その理由の1つが国際的に整合性のある品質保証システムの構築である。業界側及び規制当局の資源の節約の観点からも独自の規制制度を維持することは効率的でない。EUも米国もCTD様式による

承認申請資料のすべてを承認事項としている。わが国では、今回の薬事法改正により、CTD-Qガイドラインで記載を求めている製造工程に関して、その要約を重要な工程を中心に承認申請書に記載することが求められるようになり、CTD-Qの実質的な調和(承認事項の範囲が近づいた)が進みつつあるように思われる。

謝 辞

本節の記載の一部は、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による成果に基づくものである。

(奥田晴宏)

品質に関するトピックの動向

— Q8 —**

奥田 晴 宏*

1. ステップ3の総括と対応

最初に今回のICHシカゴ会議でQ8はステップ4の合意に達することができたことを報告します。

シカゴ会議ではこの合意に先立ち、ステップ3で集められたコメントについて、評価と対応を行いました。その時のコメントに対する見解をTable 1に示します。前回のICH横浜会議から1年経過し、その間日本は翻訳の細かい作業にかなりの時間を要しました。翻訳後、パブリックコメントの期間を3箇月設け、多くのコメントが集まりました。翻訳上の問題あるいは本ガイドラインが施行された際の国内の対応を求めるものを除き、それ以外でICHで議論すべきものについてシカゴ会議にかけました。日、米、欧三極のコメントを分析、討議した結果、ステップ4の合意の障害になるコメントはないという結論に達しました。

集められたコメントの中で共通するものは、このガイドラインのコンセプトであるデザインスペース、Optional/base line等の考え方をより明確にして欲しいといったコメントでしたので、そのようなコメントに対しては、後述しますパート2で個別に対応することとなりました。またこのシカゴ会議で基本理念、リスクマネージメントの原則を再確認し、用語については更にQ9のEWGとの調整を行いました。

2. Q8の構成

Fig. 1に示すQ8の構成のうち、今回合意されたのはパート1の部分です。パート1は本文に相当する、いわばフィロソフィカルな部分で、最低必要な

製剤開発研究や任意な製剤開発研究、またその任意な研究を行ったときの規制緩和について論じられています。パート2は剤形毎にデザインスペースの確立につながる様な製剤開発研究を示す事が主要な目的の一つになっています。

3. Q8の経緯

Q8ガイドラインの成り立ち、性格の理解を容易にするためにEWGの活動をTable 2に示します。2002年のブラッセル会議の時に、CTDのIWGにおいて品質に関するCTDの次のトピックについての議論があり、いくつか候補が挙がりましたが、その中で最も優先順位の高かったものがPharmaceutical Development (PD) でした。CTDの第3部に製剤開発について記載することは決められていましたが、具体的に何を記載するかについて三極の合意がなかったためです。その後、2003年7月に製剤開発の原則は、リスクマネージメントの概念を踏まえることが確認されました。これはちょうどその頃米国で出された21世紀のGMPのイニシアティブの中で謳われている理念がPDに導入されたこととなります。そして、大阪会議の直前にコンセプトペーパーが受理され、2回の会議を経た後、2004年の横浜会議でステップ2に達しました。

当初はパート2を含めてガイドラインが議論されましたが、パート2まで含めると完成に時間がかかることが明らかに予想されました。そこで、まずパート1のフィロソフィカルな部分を十分に検討し、合意することが重要であると認識し、パート2に相当する内容は切り離して議論した結果、前々回の横

* 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

** 当協会主催の第13回ICH即時報告会(平成17年12月16日:大阪, 12月20日:東京)における講演による。

Table 1 Step 3の総括・対応

- 多くの有意義なコメントを収集
- Step4合意に障害となるコメントはない。
- Optional/base line, デザインスペースに関してはパート2 (Addendum) を含め個別に対応し、明確にする
- 基本概念・用語等のQ9 EWGとの調整

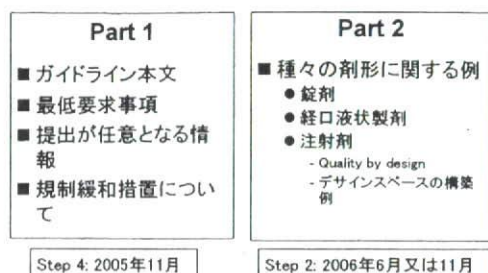


Fig. 1 Q8の構成

Table 2 Q8：製剤開発の経緯

2002年2月	ブリュッセル
	New topics 候補の検討(CTD-IWG)
2003年2月	舞浜
	PDのnew topic化への基本合意
2003年7月	ブリュッセル
	PDがRisk management等の概念を含むことを確認
2003年11月	大阪
	Q8 EWG検討開始
2004年3月	ロンドン
	Step 2 文書Draft 2.0
2004年6月	ワシントン
	Step 2 文書Draft 3.1
2004年11月	横浜
	Step 2
2005年5月	ブリュッセル
	個々の剤形に関するGL (Addendum)の枠組みを検討
2005年11月	シカゴ
	Step 4達成

浜会議で本ガイドラインはステップ2になり、今回ステップ4に達しました。Q8ガイドラインはあくまでもCTDの第3部に記載すべき内容が基本となっていることを記憶に留めておいて下さい。

4. Q8ガイドライン

4.1 目次

Q8のステップ4ガイドラインの目次をTable 3に示します。前述したようにCTDの第3部に記載すべき内容が基本ですので「2. 製剤開発」の目次とCTDの3.2.P.2の目次は一致しています。

4.2 ガイドラインの目的

ステップ4ガイドラインは、ステップ2と比べて大きく変更になったところはありませんので、内容に関してはステップ2の翻訳を参考にして下さい。

Q8ガイドラインの目的は、Table 4に示すように、P2の記載内容に関するハイレベルな指針を示すことです。このハイレベルとは、製剤開発研究として何をすべきかを論じることで、どのようにするかについては、このガイドラインの対象外となっています。

Table 3 Q8：製剤開発ガイドラインの目次

1. 序
1.1 目的
1.2 適用範囲
2. 製剤開発
2.1 製剤成分
2.1.1 原薬
2.1.2 添加剤
2.2 製剤
2.2.1 処方設計
2.2.2 過量仕込み
2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質
2.3 製造工程の開発の経緯
2.4 容器及び施栓系
2.5 微生物学的観点からみた特徴
2.6 適合性
3. 用語集

Table 4 ガイドラインの目的

- 新薬申請時のCTD Module 3 P.2項の記載内容に関するハイレベルな指針
- 製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合の更新が可能
- 審査官・査察官の当該製品とその製造工程に関する総合的な理解の促進
- 製剤学と製造科学の観点から、製品及びその製造工程が十分に理解されていることが示された場合、柔軟な規制による取組みの基盤を創出する。
- 本GLは柔軟な取組みが可能な領域を示す。→デザインスペース

す、少なくともパート1ではほぼ一貫してその方針で記載されています。なお、この文書(3.2.P.2)は承認申請時に規制当局に提出される文書ですが、製品のライフサイクルを通じて更新すべき文書であると位置付けられました。製剤開発研究によって、申請者と規制当局との間で製品と工程に関して総合的な理解が促進されることが意図されています。そして製剤学と製造科学(manufacturing science)の観点から、製品と製造工程が十分に理解されていることが規制当局に示された場合は、柔軟な規制の枠組みが存在できることを諷し、この理念に基づいて、柔軟な取り組みが可能な領域を示すことを目的としています。可能な領域とは後述しますが、デザインスペースという言葉で集約されます。

4.3 ガイドライン適用の範囲

このガイドラインの適用範囲はCTD Module3の適用範囲で定義されている製剤で、Q6A、Q6Bの範囲と一致します。よく特性が理解されている化学合成医薬品及び生物薬品の新製剤に適用されます。ただし、CTDと同様にそれ以外についても適用可能な場合があるので当局と相談することができるという一文が加わっています。

4.4 製剤開発の原則・理念

製剤開発の目的とは、適切な品質の製品を恒常的に供給できるように製造工程を設定することです。製剤開発研究のみではなく、製造経験から得られた知識も含め製剤に関する科学的理解が十分に得られることが、規格、工程管理、デザインスペースを確立するための基礎であることが述べられています。

製剤開発研究から得られた知識は、品質リスク管理(Q9ガイドラインで定義)の基礎とされています。Table 5に示すように、製剤開発の原則は、Quality by designであり、すなわち品質は規格によって保障されるのではなく、設計段階や開発段階から作り込まれる必要があります。したがって、製剤開発研究の過程で重要な特性や工程が同定され、その管理方法が明らかとなることが原則です。それに加え、例えば開発段階や承認後の処方や、製造プロセスの変更、もしくは予期しない結果を与える試験から得られる知識を含めた様々な追加的な深い知識がデザインスペースの確立に導くという考えです。

4.5 「製剤開発の経緯」の記載指針

Q8は、あくまでもCTDのModule3の3.2.P.2に

Table 5 品質リスク管理*の基礎としての製剤開発

- Quality by design (設計によって品質が作り込まれる)が基本
- デザインスペースの確立に貢献する要素
 - ・ 開発段階あるいは承認後の処方、製造プロセスの変更
 - ・ 予期しない結果を与える試験から得られる知識
- デザインスペース内でのWorking (操作条件の更新等)は「変更」としては扱わない。
 - ・ 承認後変更申請のプロセスを要しない。

*医薬品のライフサイクルにわたる品質リスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス

記載するためのガイドラインですので、得られた研究結果を3.2.P.2項にどのように記載するかといった記載もあります。意図した用途に十分適合していることを確認できる知識を示すべきであり、その際、情報を要約した図表を作成して審査官に提示することが推奨されています。

4.6 デザインスペース

ステップ4でのデザインスペースの定義はTable 6に示すとおりで、ステップ2と文言が少し変わっています。デザインスペースとは原薬、添加剤の特性と工程パラメータの多次元な組合せ・相互作用で、品質が保障されることが実証されているものと定義されています。ステップ2の言葉使いとは異なり、「多次元な組合せ」との用語がステップ4では用いられましたので、これを踏まえて、今までは設計領域と表記していましたが、デザインスペースと表記した方が、むしろ「多次元」のニュアンスが出ると思われるので、「デザインスペース」という用語をそのまま使用することを日本のメンバーで話し

Table 6 デザインスペース (定義)

- 品質が保証されることが実証された原薬・添加剤の特性と工程パラメータの多次元な組合せ・相互関係
- このスペース内で操作することは、一般的には、変更とは見なされない。
- スペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認後変更申請が必要
- 申請者により提示、規制当局が評価・承認

合っています。2番目と3番目の文章は従来どおりです。更に4番目として申請者によって提示されて規制当局が評価・承認すべきものであるという文言が加わりました。今まではデザインスペースを規制当局でどのように位置づけるかがガイドライン上でははっきりしていませんでしたが、今回明確に記載されました。したがって、この部分は、日本のCTDの第1部の承認申請書に記載すべき事項となります。

Fig.2は、ICHのメンバーがデザインスペースを説明するときによく使用する図で、デザインスペースの概念を多次元ではなく、二次元的に模式的に表したものです。変数X、Yで規定される製剤あるいは中間製品の品質を想定し、Fig.2に示す範囲(四角の中)であれば品質が保てるスペースがあるとします。従来は、このようなスペースを把握せず、変数XとYの組み合わせの一点だけを選んで評価をして申請していました。したがって、このポイントを変更しようとしても、その変更の的確性が分からないため、再度変更管理の手続きが必要になります。ところが、あらかじめ品質に影響を与えないスペースがわかっているならば、技術の進歩等に伴い、スペース内で変数X、Yを変更したとしても、品質に影響がないことが既に証明されているので、変更管理の手続きをしなくても良いということになります。これがデザインスペースに関する本ガイドラインの基本的な姿勢です。

ただし、このガイドラインはあらかじめいろいろ

な知識を得て、デザインスペースを確立する方法が製剤開発研究のすべてであるとしているのではなく、Table 7に示すとおり「at minimum」と「in addition」という二つの方法があるとしています。「at minimum」とは、従来の方で、quality by designの原則に従って製剤が開発されたことを規制当局に示すことです。一方、「in addition」とはまさにデザインスペースを確立するための製剤開発研究で、原料特性、プロセッシング、工程パラメータ等に関するより深い知識を得て、それを規制当局に提示する

Table 7 製剤開発における「at minimum」と「in addition」

<p>◆ At minimum (Base line)</p> <ul style="list-style-type: none"> Quality by designの原則に沿って製剤が開発されたことを示す。 <ul style="list-style-type: none"> 製品品質に重大な影響を与える、原薬・添加剤・容器施栓系・製造工程に関する性質を特定し、管理する方法の正当性を確立する。 重要な製剤特性・工程パラメータはそれらの変動が製剤品質に与える影響を評価することにより特定 <p>◆ In addition (optional)</p> <ul style="list-style-type: none"> デザインスペース確立のための製剤開発研究 <ul style="list-style-type: none"> 原料特性、プロセッシング、工程パラメータに関するより深い知識 データの量ではなく知識のレベルが評価される。

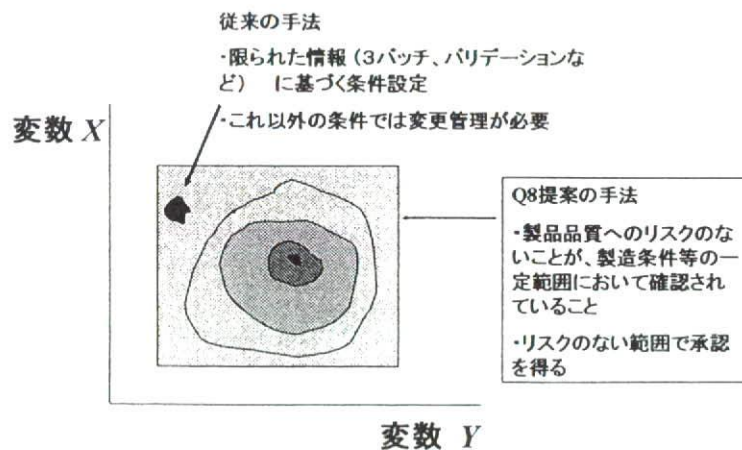


Fig. 2 デザインスペース

必要があります。また、そこではデータの量よりは、むしろその得た知識の深さ、レベルが問題となります。

なお、2006年6月横浜 ICH 会議において Quality by design が議論され、Quality by design はデザインスペース、リアルタイムリリースの確立等を含むより包括的な品質保証の概念とする見解も提示されました。2006年秋シカゴ会議以降も議論が継続すると思われれます。

製造、品質特性に関する深い知識のもとでデザインスペースが設定されたときに、規制当局、規制環境がどうなるかについての期待を Table 8 に示します。リスクに基づいた審査、査察時の規制当局の判断、追加の審査を受けることなく、製造工程の改善が可能となること、したがって、承認後の手続きが減少する上、工程に関する十分な理解があり、「リアルタイム」の品質管理をする時に最終製品の出荷試験が減少することなどの規制環境の改善が期待されます。

4.7 記載内容例

ガイドラインの記載内容の例について説明します (Table 9)。このガイドラインの原薬では、製剤の製造性に影響する物理的、化学的、生物学的特性及びそれ以外に特別に設計された特性を特定して、考察すると記載があります。実はこれはほとんど CTD に対応する項の説明文に近い文章となっています。添加物では、選択した添加剤の種類、濃度、製剤の特性に影響する添加剤特性を各添加剤の機能との関連で論じるべきとの記載があります。そして、新たに付け加えられた部分ですが、最終製品に存在するか否かにかかわらず、すべての添加剤が対象となりますので、製造のために加えた添加物についても記載することになります。このような添加剤の情報は規格の妥当性を論じるためにも使用することが

Table 8 デザインスペース存在下の規制環境への期待

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● リスクに基づいた規制当局の判断（審査及び査察） ● 追加の審査を受けることなく、デザインスペース内での製造工程等の改善 ● 承認後変更手続きの減少 ● 最終の製品出荷試験の減少につながる「リアルタイム」の品質管理 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Table 9 記載内容例

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2.1.1 原薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 製剤の性能・製造性に影響する物理的・化学的・生物学的特性及び特別に設計された特性（固相状態特性など）を特定・考察 <p>2.1.2 添加物</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 選択した添加剤、濃度、製剤の性能（安定性、BA）に影響する添加剤特性を各添加剤の機能との関連で記載 ● 最終製品に存在するか否かにかかわらず全ての添加剤が対象 ● 添加剤の機能に関する情報は添加剤選択や製剤の規格の妥当性を正当化するために用いられる。 <p>2.2.1 製剤設計</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 製剤開発の要約を記載 <ul style="list-style-type: none"> ・ 用法・投与経路を考慮し、製剤品質にとって重要な特性の同定を含む ● 開発初期のコンセプトから最終設計までの変遷に焦点 ● 製造処方に含まれる添加剤の幅については正当化すべき ● <i>In vitrolin vivo</i> 関連： <ul style="list-style-type: none"> ・ 溶解試験の設定に有効 ・ 製法変更等に伴うさらなる BA 試験の減少 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

できます。

製剤設計に関する記載については、まず製剤開発の要約を記載する際には、用法や投与経路を考慮し、当該製剤の重要な特性の同定を含む要約を記述することとなります。つまり製剤の開発段階で重要な特性を同定することが望まれており、更に、開発初期のコンセプトや最終設計までの変遷に焦点を当てることと、そこで開発のコンセプトが変わった場合は、十分論じるべきということが指摘されています。更に、製造処方に含まれる添加剤の幅については、必要があれば正当化すべきとの記載があります。また、*in vitro/in vivo* 関連についても記載があり、溶解試験の設定に有効であること、製法変更に伴う BE 試験の減少が期待できるといったことが記載されています。

4.8 過量仕込み記載の変更点

過量仕込みについては、記載が少し変更されています。ステップ2では全ての過量仕込みが推奨されないこと記載されていましたが、Table 10 に示すようなケースでは推奨しないこととなりました。いず

Table 10 過量仕込み記載の変更点

- 下記を目的とする過量仕込みは推奨されない。
 - ・ 製造あるいは保存中の分解
 - ・ 有効期間の延長
- 製品の安全性・有効性を考慮し正当な理由をしめす（最終製剤中に存在するか否かにかかわらず）。

れにせよ、製品の安全性・有効性を考慮して、最終製剤中に存在するか否かにかかわらずその理由を示さなければなりません。

4.9 用語の変更点

ステップ4ではQualityという用語の概念が変更されました（Table 11）。ステップ2ではQ9のQualityとに対する定義と一致させた定義でしたが、ステップ4ではQ6AのQualityの定義を使用し、製剤に特化した定義に変更しました。すなわちQualityとは原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのことで、同一性、含量、物質の純度といった特性を指すこともあるということです。Q9は製剤に特化していないガイドラインであるため、このようにQ8とQ9の間でQualityの定義に違いが出ています。

4.10 Q8パート2（Addendum）

今後進める予定のQ8パート2の作業の流れを関連するトピックの予定も含め、Fig.3に示します。Q8パート2がステップ4に達した後はQ8(R)となります。更に原薬に対する開発経緯のガイドラインの検討が予定されています。内容はQ8に非常に類似していますが、別の番号になると考えています。

Q8のパート2は、現在Q6Aで述べられている三つの剤形（経口固形製剤、経口液状製剤、注射剤）を対象としてガイドラインを作成しています。その作成方針としては、Quality by designの原則

Table 11 用語：品質（Quality）

- Step 2: 製品、システム、工程に関する本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度
- Step 4: 原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのことで、同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある(Q6A)



Fig. 3 Q8パート1・2及びQ8C

に従って記載すること、そしてデザインスペースの確立に有用な文書とするために、Prescriptiveな文書としないことが基本的に合意されています。

作成スケジュールは、今回のシカゴ会合で最初に注射剤のパートを検討して、デザインスペースを設定する時に考慮すべき要素を洗い出しました。そこで確認されたコンセプトをもとに錠剤及び経口液剤の記載を検討することとなりました。経口液剤は日本、錠剤は米国、注射剤はEUが担当し、電話会議等を経て、次回の横浜会合の前に修正版を提出する予定です（Table 12）。

4.11 原薬開発の経緯に関するガイドライン

4.11.1 コンセプトペーパー（案）

先ほども述べましたように、Q8を補完するものとして、原薬開発の経緯に関するガイドラインのコンセプトペーパー（案）についてシカゴ会合で議論しました。Table 13に示すように3.2.S.2.4や3.2.S.2.6の範囲を対象にして、原薬の製造工程にデザインスペースとリスク管理の概念を適用して、その開発を促進するようなガイドラインを作ることとなりました。このガイドラインができれば、承認変更の「flexibility」と、製造の「consistency」が可能となることが期待されています。

Table 12 作成スケジュール

- 注射剤のパートを検討（シカゴICH）
 - ・ デザインスペースを設定する時に考慮すべき要素の洗い出し
- この検討で確認されたコンセプトを基に各極は錠剤および経口液剤の記載を検討
- 電話会議等により意見交換を実施し、横浜ICH会議の前に修正版を提出する。
- Step2：次回横浜ICHまたは来年秋ICH（現実的）

Table 13 原薬開発の経緯に関するガイドラインのコンセプトペーパー（案）

- 製剤開発レポート (3.2.P.2) の原薬版
 - ・ 重要工程及び重要中間体の管理(3.2.S.2.4)
 - ・ 製造工程の開発の経緯(3.2.S.2.6)
- 原薬製造工程にデザインスペースとリスク管理の概念を適用
- 適切な承認申請と効果的な審査に寄与
 - ・ 承認後変更の「flexibility」と「consistency」が可能になる事を期待

4.11.2 開始のスケジュール

原薬開発の経緯に関するガイドラインの作成については各国とも合意しました。その作業スケジュールについては、FDAは類似のガイドラインの案が出ていることもあって、早期に開始することを希望しましたが、日本とEUはヒューマンリソースの問題があり、Q8(R)がステップ2に達した後に始めることを希望したため、Q8(R)がステップ2に達した後に開始することとなりました。

4.12 品質に関する概括資料 (QOS) の取扱いについて (Table 14)

CTD文書の一つであるQOSの取扱いの見直しについて、主にQ8 EWGのメンバーで議論されました。その理由としては、「製剤開発の経緯」の記載内容は、個々のデータではなく、knowledgeが重要であると認識されたことから、CTD第3部よりむしろ第2部の方が適当ではないかと考えられたのですが、米国やEUでは現行のQOSはknowledgeを記述する機能を有していなかったからです。

更にQOSの取扱いは各極で異なります。例えば、

Table 14 QOSの取扱いに関して

- P2の記載には第3部でなくて第2部が好ましいのではないか (Q8のコンセプト)。
 - ・ 個々の試験結果からえられた製品及び工程に関する「知識」とデザインスペースを記載
- QOSの取扱いが各極で異なる。
 - ・ 日本：評価資料、欧米：サマリー
- QOSを評価資料として使用することは審査の効率化に貢献するのではないか。
 - ・ カナダ及び日本の経験
- Informal working group がコンセプトペーパーを作成する予定

日本ではQOSを評価資料として評価のプロセスに使用していますが、欧米は単なるサマリーでしかありません。しかし、QOSを評価プロセスに使用することは審査の効率化に寄与するのではないかという意見が米国からあり、実際に日本は成果を得ていますし、カナダも最近同様の評価プロセスを取り入れたところ、成果が上がっています。この状況を踏まえてQOSの位置付けを議論することとなり、今回の横浜会合でインフォーマルワーキンググループ(IWG)を設立してコンセプトペーパーを作成する予定です。

4.13 国内に適用する際の課題

Q8ガイドラインを日本に適用するときの課題をTable 15に示します。一つ目は、どのような知識を持ってデザインスペースを申請し、規制当局が承認するかということです。これについてはパート2のガイドラインが参考になると思われませんが、現在のところまだできていないため、大きな問題になると思われれます。二つ目は、日本ではデザインスペースを承認申請書に記載することとなるので、明快な記載方法については、申請者と規制当局とで知恵を出し合う必要があります。一方、欧米では承認対象は第3部記載事項ですが、今後QOSの位置付けを変えることになれば、欧米においても第3部ではなく、第2部の一部分が承認に関することとなる可能性があります。三つ目は、軽微変更対象事項及び目標値・設定値の取扱いと今後どのように整合性を図っていくかということ、四つ目はP2の「ライフサイクル」にわたっての管理をいかに行うかです。

Table 15 Q8のコンセプトを国内に適用する際の課題

- どのような「知識」をもってデザインスペースを申請・承認するか。
 - ・ Q8(R)ガイドラインの具体例が参考
- デザインスペースを如何に承認申請書に明かに記載するか。
 - ・ 承認対象：日本—承認申請書記載事項
欧米—第3部記載事項
- 軽微変更対象事項及び目標値・設定値の取扱いとの整合性を如何に図るか。
- P2の「ライフサイクル」にわたっての管理を如何に行うか。
 - ・ 承認後のCTD文書の管理

Table 16 軽微変更と目標値・設定値の概要

<ul style="list-style-type: none"> 承認申請書記載事項の変更 <ul style="list-style-type: none"> データとともに変更申請（一変） 軽微変更届出制度：品質に悪影響を与える危険性の小さい変更は届出 <ul style="list-style-type: none"> データは自社担保，出荷後30日以内 承認書記載事項からの逸脱 <ul style="list-style-type: none"> 承認事項違反 目標値・設定値としたものについては幅をSOPに記載，逸脱した場合はGMPの逸脱処理 重大なパラメータは幅も承認書に記載，逸脱を認めない。

4.14 軽微変更と目標値・設定値の概要
(Table 16)

承認事項変更手続きは今回の薬事法改正で一変対象事項と軽微変更対象事項とに分かれました。軽微変更の場合は、データは自社担保で、出荷後30日以内に規制当局に届けるという変更管理のプロセスがあります。また、目標値・設定値については、幅はSOPに記載し、逸脱した場合はGMPの逸脱処理に移ることになります。このようなシステムと、デザインスペースを今後どのようにすり合わせていくかが問題となります。なお、参考として日本には規則上どのようなカテゴリーのパラメータがあるのかをTable 17に示します。

5. 2006年の予定

今後のQ8の作業スケジュールをTable 18に示

Table 18 Q8(R)：今後（2006年）の予定

作業	日程	担当
注射剤改稿 (Version 3.0)	1月5日	Europe
コメントをラポーターに提出	2月15日	All
テレコン	3月上旬	JCB
経口固形製剤	4月30日	USA
経口液状製剤		Japan
注射剤改稿	4月30日	Europe
ICH会議 (横浜)	6月5～8日	
原薬開発		
コンセプトペーパーとビジネスプランに関する最終コメントをPhRMAに提出 コンセプトペーパーをSCIに提出	2月28日 Q8(R)ステップ2 合意時	All

Table 17 参考：操作パラメータの分類

	目標値設定値以外（幅記載・一点記載）	目標値・設定値
一変対象事項		《 》
軽微変更対象事項	“ ”	『 』

します。上段はパート2のスケジュール，下段は原薬開発のスケジュールになります。原薬開発については最終的にQ8(R)がステップ2に合意した後に開始し，パート2についてはTable 18に示したようなプロセスを経て，次回の横浜会合で三つの製剤について議論をすることとなっています。このプロセスについては，コメント等で皆様のご協力をいただきたいと思っておりますので，よろしくお願いします。

6. 質疑応答（順不同）

問1：Table 8にデザインスペースの最終の製品出荷試験の減少につながるリアルタイムの品質管理という言葉があります。デザインスペースとはバリデーションされている範囲内での変更につながるものと考えていますが、この記載についてはPATとのリンクという話になるのか、具体的に教えて下さい。

回答：ご指摘のように、PATの活用が考えられ

ます。工程に対する理解が十分にあって、PAT で評価するパラメータと最終製品の品質との関連が確実であれば、理論的には最終試験等を実施しなくても済むことになります。

問2：デザインスペースの glossary (用語集) の中にプロセス parameter と、formulation attributes という用語が出てきますが、formula という表現がないように思われます。基本的に formula もデザインスペースのなかに加えて良いと考えるのですが、そのような理解でよろしいでしょうか。

回答：ステップ2では、あるケースについては処方についてもデザインスペースがあるといういい方がありましたが、ステップ4ではその部分は削除されています。ただし、理論的にはあり得ると思われまます。先ほど説明しましたが、例えば添加剤の幅については正当化されるべきといった記載がQ8中にあり、本ガイドラインでは否定はしていません。ただ、そこから先は国内対応です。どのように現在の薬事法の規制の枠組みに組み入れるかに関してガイドラインがないという状況です。産業界からの今後科学的事実を踏まえての積極的な提案が必要だと思います。

問3：デザインスペースをどのように変えていくかについては、パート2の作成に密接に関係していると思いますが、そのようなことをナレーティブに、あるいは考察や安定性等も含めたいろいろなパートになると、本来の第3部はデータベースでそれぞれの項目に書いているので、たぶん対応仕切れないのではないかと思います。そうなった場合、やはり第2部を活用せざるを得ないのではないかと思います。特にパート2を作る時に各極は実際にどういった作業をしている状況なのでしょうか。

回答：パート2を作るための作業を開始しましたが、具体的にどのような形で第2部(QOS)に書き

込むかについては、まだ議論をしていません。現在は、デザインスペースを設定するためにどういった要素について検討したら良いのかの洗い出しを行っている段階です。QOSについては、横浜でミーティングの時間を設けることとなっていますので、その際にQOSの議論だけでなく、第3部の性格についても議論が及ぶかもしれないと思っています。例えば現在の欧米のシステムでは、第3部に記載すればするほど、なんらかの規制対象となってくるわけです。したがって規制当局の理解を深めるためにいろいろと記載すれば、それがrequirementになるということでは、Q8の目指す方向性と合わないこととなります。

問4：日本の申請の場合、第2部に相当する概要がありますが、やはりその部分を今後の審査で充実させ、いろいろ決まった事項が承認申請書に反映するといった審査になると考えてよろしいでしょうか。

回答：そうです。特にデザインスペースを決めるとなると、第2部に記載された申請者の知識が適切かを評価していくことが非常に重要です。例えば従来の規格であれば、極端なことをいうと、このように作りました、きちんとデータを集めて、ガイドラインに従って安全性を考慮して設定しましたといった、ある程度、機械的に済む部分もあったかと思います。しかし、そういった部分がまだ非常に少ない分野ですので、申請の質、そして審査の質が問われるところだと思います。

問5：Table 8 にリスクに基づいた規制当局の判断(審査及び査察)という記載がありますが、どのような議論がなされているのでしょうか。

回答：デザインスペースが設定されているものと、そうでないものとは、例えば査察頻度とか、変更管理のあり方、審査査察の方式が変わっても良いことが理論的に考えられます。

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 Kasumigaseki, 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

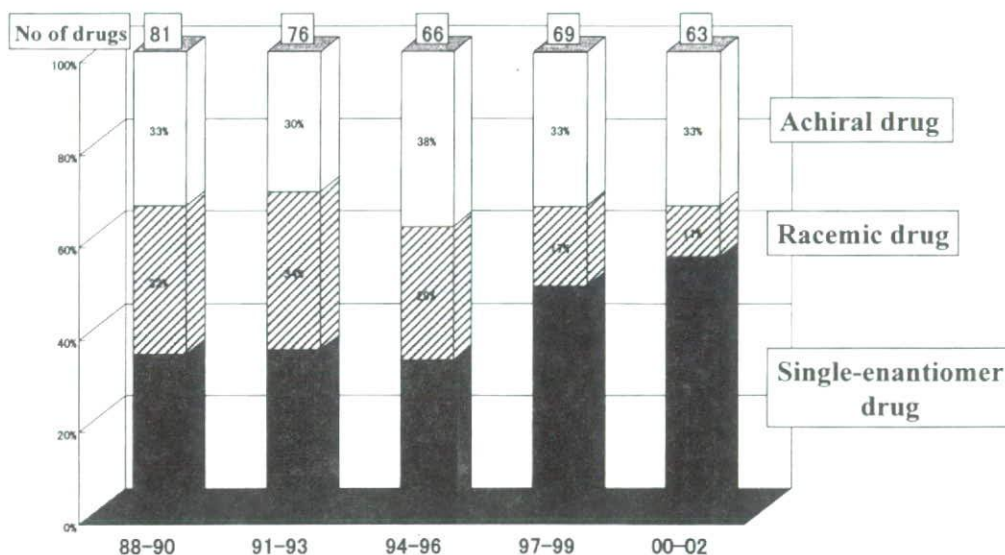


Fig. 1. Number of Drugs Approved in Japan during 1988–2002

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.