

*Quality of Medicines in a
Globalised World:
Dreams and Reality*

Prague, Czech Republic, 14-15 October 2010

PROCEEDINGS

**QUALITY OF MEDICINES
IN A GLOBALISED WORLD:
Dreams and Reality**

International Conference
organised by the
European Directorate for the Quality of Medicines
& HealthCare (EDQM), Council of Europe

14-15 October 2010
Prague, Czech Republic

PROCEEDINGS

Quality of Medicines in a Globalised World: Dreams and Reality

International perspectives – Regulatory Authorities

US Food and Drug Administration (FDA)

QbD and analytical considerations – Opportunities and challenges

Dr Moheb M. Nasr, Director of the Office of New Drug Quality Assessment (CDER/FDA)

Dr Moheb M. Nasr's slides are available p. 2 under Products & Services, Publications, Proceedings of International Conferences, Plenary Session, International Perspectives – Regulatory Authorities

http://www.edqm.eu/medias/fichiers/International_Perspectives_Regulatory_Authorities.pdf

Quality by Design (QbD) is a science based approach for pharmaceutical development and manufacturing that begins with defining clinically relevant product attributes, designing and implementing a process to consistently deliver desired quality product and develop a quality control strategies based on product and process understanding. This presentation will discuss the role of analytics in QbD focusing on unique opportunities and regulatory challenges. The role of Public Standards in QbD will also be addressed.

Japan - National Institute of Health Sciences (NIHS)

International harmonisation and scientific development of quality practices

Dr Yukio Hiyama, Section Chief, Division of Drugs

Dr Yukio Hiyama's slides are available p. 16 under Products & Services, Publications, Proceedings of International Conferences, Plenary Session, International Perspectives – Regulatory Authorities

http://www.edqm.eu/medias/fichiers/International_Perspectives_Regulatory_Authorities.pdf

This presentation describes how MHLW Regulatory Science studies and related groups proposed regulatory practices and guideline under the Pharmaceutical Affairs Law-2005 with international harmonization discussion. Opinions expressed in the presentation are personal ones and are not from the NIHS.

Pharmaceutical Affairs Law Change-2005

For better quality control practices in globalized pharmaceutical product distribution, the marketing authorization framework was introduced in the 2005 Law. This allows Japanese domestic industry to contract out manufacturing activities. The framework change includes:

- Marketing Approval Holder's responsibility for the quality management(GQP),
- Manufacturing process commitment as approval matters,
- Drug Master File system to support CTD based application,
- Consolidation of the legal positioning of GMP, and
- Revision of GMP standards.

MHLW Regulatory Science Studies to Support the Law Change and International Harmonization

Soon after the 2005 Law was published in 2002, MHLW Regulatory Science studies were initiated for Quality system/GMP guideline, for GMP inspection system and for Manufacturing process commitment.

At the ICH GMP workshop in 2003, MHLW representatives presented a brief report on Quality system/GMP guideline study which indicated the need for better quality system. The workshop in

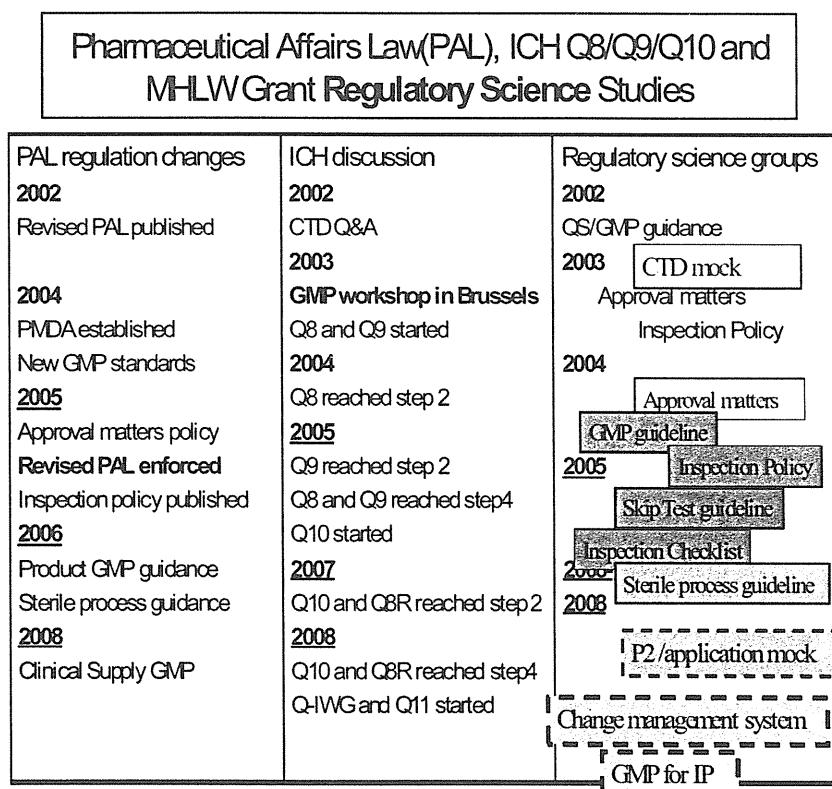
Quality of Medicines in a Globalised World: Dreams and Reality

Brussels adopted the vision statement of “Develop a harmonized pharmaceutical quality system applicable across the life cycle of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and science.”

Manufacturing process commitment study group proposed in 2004 the policy notification on manufacturing process description in approval letter, which employed the principle from ICH Q8 discussion; *the degree of regulatory flexibility is predicated on the level of relevant scientific knowledge provided*. For further technical detail discussion, the study group later wrote a case study (Sakura Tablet) which included a design space and real time release testing scheme. The initial data was kindly provided by AstraZeneca although the story was significantly modified by the group. Then the case study was finalized through international public comment.

The regulatory science studies, which were carried out along with the ICH discussion (middle column of Figure 1) produced key proposals for e.g. Approval matters, GMP guideline, or Inspection check list (right side of Figure 1). The proposals formed bases for the new regulations and policy under the PAL-2005.

Figure 1



Government-Industry Joint Research Effort supported by Human Science Foundation

With the recognition that there are technological gaps between the desired state and current state for pharmaceutical development and manufacturing control, a government-industry joint research program on Evaluation Methods for Pharmaceutical and Process Development was initiated in 2004. Topics for 2009 are listed in Figure 2. Development of evaluation methods in public domain not only helps scientific advance but also provides reality check for regulators.

Figure 2

List of topics in the Health Science Program (2009)
Characterization of granulated powders by NIR and Raman imaging(NIHS)
Characterization of formulations by Terahertz (NIHS)
Real time monitor of chemical reaction by P-31 NMR and Raman(Santen)
Real time monitor of MgSt in mixing process by thermal effusivity (Toho University)
Ultra Performance Liquid Chromatography for PAT (NIHS)
Tablet hardness and distribution of MgSt in intermediate by SEM and EDAX(Pfizer)
Development of reproducible dissolution methods with USP stationary basket (Takeda)
Raman spectrometric application in API crystallization process (Tanabe)
Survey on bio process monitors(Nikki JGC)
Quantitative analysis of crystal forms in tablet by XRD (Shionogi)
Real time process control of coating process (Powrex)

1

Conducting those studies for regulatory practices have been educational opportunities for everyone because of operational and technological challenges. Especially for operational challenges, 'learn from others' approach worked very well.

The author would like to express sincere thanks to those (over 100 per year) who supported these MHLW's studies and to the study sponsor; Pharmaceutical and Food Safety Bureau of MHLW.

International perspectives - Pharmacopoeias

United States Pharmacopeia (USP)

Dr Roger L. Williams, Chief Executive Officer

Dr Roger L. Williams' slides are available p. 2 under Products & Services, Publications, Proceedings of International Conferences, Plenary Session, International Perspectives – Pharmacopoeias

http://www.edqm.eu/medias/fichiers/International_Perspectives_Pharmacopoeias.pdf

A pharmacopoeial monograph provides public tests, procedures, and acceptance that help assure, through testing, the quality of a medicine and its ingredients in commerce. Despite its apparent simplicity, coming to this public standard is a long and arduous process. While pharmacopoeial harmonization has been a positive force over the last 20 years, no drug substance or product monograph has been harmonized via pharmacopoeial harmonization, and only a small fraction of available excipient monographs and general chapters have been harmonized. Pharmacopoeial harmonization now focuses primarily on process, which starts with complex and lengthy national/regional procedures and amplifies this complexity and duration through a tripartite process that excludes important pharmacopoeias in the world. USP has considered recently two approaches that have the capacity to accelerate pharmacopoeial harmonization and broaden participation. One is termed the performance-based monograph (PBM), and one alludes to horizontal standards. The *former* focuses on defining the framework of a monograph—the tests for critical quality attributes (measurands) and acceptance criteria for test results. Rather than providing specified procedures, a PBM monograph indicates what an acceptable procedure is.

承認申請書記載事項について —厚生労働科学研究を実施した立場から

国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
奥田晴宏

はじめに

本稿では、厚生労働科学研究の経緯として、研究を取り巻く背景、研究班における検討内容、また最近の厚生労働研究およびICH活動の考え方として、リスクベースな取り組み、出発物質と品質保証の考え方などについて紹介する。

図1に平成13～17年までの主な出来事について示す。

薬事法の大改正の直前の平成13年に、CTDに関する通知として「新医薬品の製造又は輸入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」が発出された。申請資料の記載様式を3極で一致させるための議論が続けられて、その結果として上記通知が発出、平成14年には薬事法改正が行われて、軽微・一変制度が導入された。では承認申請書にいかん製造方法を記載するかということになり、それらについて検討する研究班が作られた。

その時期と相前後してICHでは科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル全般に適用可能な、調和された品質システムを構築する必要性が議論されるようになり、従来のいわゆる技術論を中心とした品質確保のあり方から、システム論を含めて医薬品の品質確保ということについて検討されるようになった。

薬事法改正によって、日本では承認書に製造方法を記載することが問題になったが、逆に

- ・平成13年：CTD 通知
 - 新医薬品の製造又は輸入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
- ・平成14年：薬事法大改正
- ・平成15～17年：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—医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究
- ・平成15年：ICH ブラッセル会議 GMP ワークショップ
 - 科学とリスク管理に基づく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システム
 - 平成17年 Q8：製剤開発／Q9：品質リスクマネジメント 平成20年 Q10：医薬品品質システム、それぞれステップ4
- ・平成17年：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

図1 平成13～17年の出来事

・奥田晴宏（国衛研有機化学部）
 ・川西 徹（国衛研生物薬品部）
 ・檜山行雄（国衛研薬品部）
 ・鹿野真弓（PMDA 生物系審査部）
 ・谷本 剛（平成 15 年度）
 ・研究協力者：多数
 活動内容：諸外国の GL の調査；産業界 CMC・薬事担当者との承認書記載及び軽微変更の範囲に関する検討会（4 回）→中間報告書（平成 16 年 6 月）厚生労働省に提出，記載例解説の作成

図 2 平成 15～17 年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—医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究班

ICH の活動では、詳細な製造方法が CTD 文書に記載され承認要件となることによって、変更管理や新しい技術の導入を阻害しているという指摘を踏まえた取り組みがなされた。そういう意味で、日本と海外では、非常に似たようなことを取り扱っているながら微妙に立脚点が違うという状態であった。

図 2 に「平成 15～17 年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—医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究」の研究班のメンバーを示す。研究班では平成 16 年 6 月に、中間報告書を厚生労働省に提出し、本報告書の記載例の内容がその後のパブリックコメント等を踏まえて修正されて、平成 17 年の通知の材料になっている。

1. 中間報告書作成の背景

中間報告書作成の背景について紹介する。

承認・許可の制度が見直されていたところに、医薬品のサプライチェーンが国際化してきたために、そこも含めて品質保証をどうしていくかという問題が起き始めた。また、日本の医薬品品質規制に関するシステムの変更、具体的には、マスターファイル制度の導入、GMP の承認要件化がなされることになった。さらに、承認書記載の内容を明確化してほしいという要望が非常に高かった。なおかつ、国際的に整合性のある品質保証システムを構築しようということで議論が開始された。

図 3 に薬事法改正の全体像を示す。旧法下の制度の問題意識としては、①製品が市場に流通した後の市販後安全対策が不十分な場合がある、②分社化、製造委受託等企業形態の多様化に対応できるような体系とすべきではないか、③販売行為に着目した欧米の制度と整合性がとられているほうがよいのではないかと、いうものであった。そのため、これらの見直し、企業の市場に対する責任の明確化を図るために、製造から市販後安全対策までの全般に着目し、市販後対策部門を充実強化するとともに、委受託可能範囲を拡大する、「製造販売許可」「製造販売承認」制度の導入を通じ、製造工程に係るアウトソーシングを自由化することとなった。

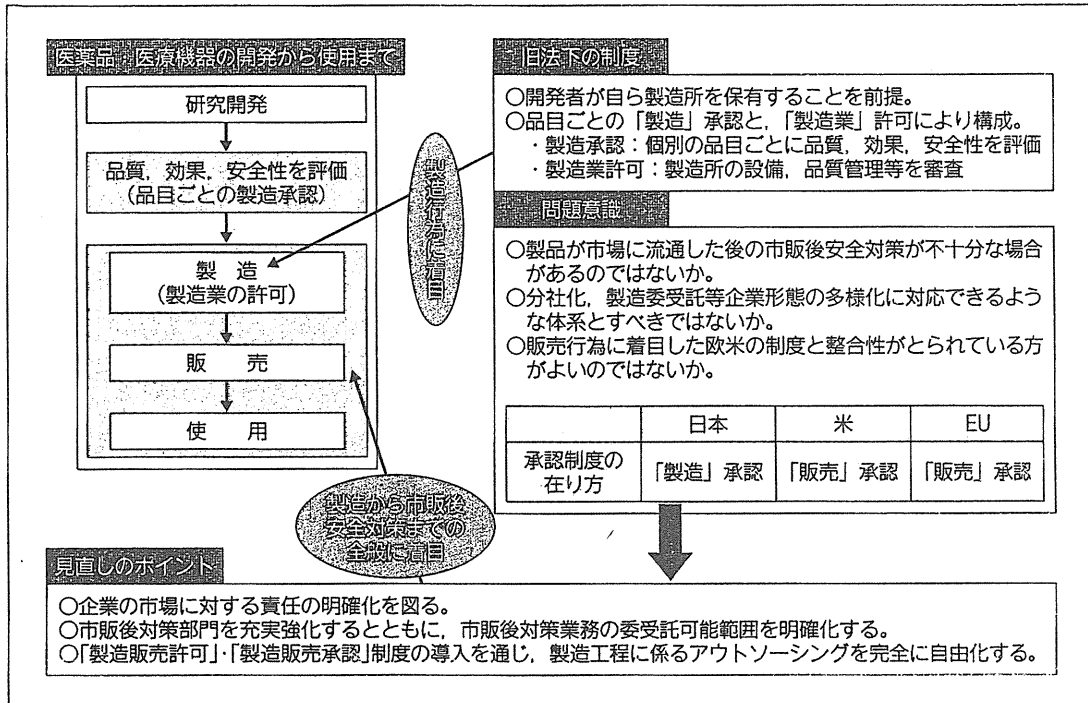


図3 医薬品・医療機器の承認・許可制度の見直し

薬事法改正の背景のその2として、前述したように医薬品サプライチェーンの国際化と品質保証の問題があった。そこで考慮したことは、すでにCTD様式による承認申請の時代になり承認申請の資料の構成は各極でそろってきたこと、品質データには民族差はなく、わが国としても国際標準での審査承認が求められていることなどであった。またその当時、EUとのGMPの相互認証が推進されていたこと、薬局方もQ6Aで調和の動きがあり、PDG、Q4Bといった活動によって試験法の調和が進み出していた。

そこでまず、承認書記載内容を明確にするべきだと考えた。従来は、たとえば注射剤の製造方法欄には「日本薬局方製剤総則注射剤の項の記載に準じ、これを製し……」と記載すればよかった。本中間報告書作成の当時、筆者はQ8の厚労省側のトピックリーダーであったが、デザインスペースについて議論した際に、日本は前述のような記載方法について紹介し、「日本の企業は非常に広大なデザインスペースを持っているのだ」と述べたところ、FDAの審査官に「それはノー・コントロールというのだ」と言われた覚えがある。筆者はそこで「そうか、これではやはりいかなのだ」と思い、コントロールすべきは何かをきちんと議論して、規制当局と会社が合意して登録する必要性を改めて認識した。

ただし、国際的な整合性には難しい課題がある。日本は「承認申請書」という制度があり、日本で審査の対象となるデータセットは第3部の添付資料と第2部の概要である。一方、米国では第3部の添付資料そのものが審査の対象であり、ここに記載された内容が規制の対象になる(図4)。3.2.S.2.2には製造方法を記載するが、平成23年12月現在ステップ2であるQ11には、この記載がregulatory commitmentであると書かれている。したがって、国際的な整

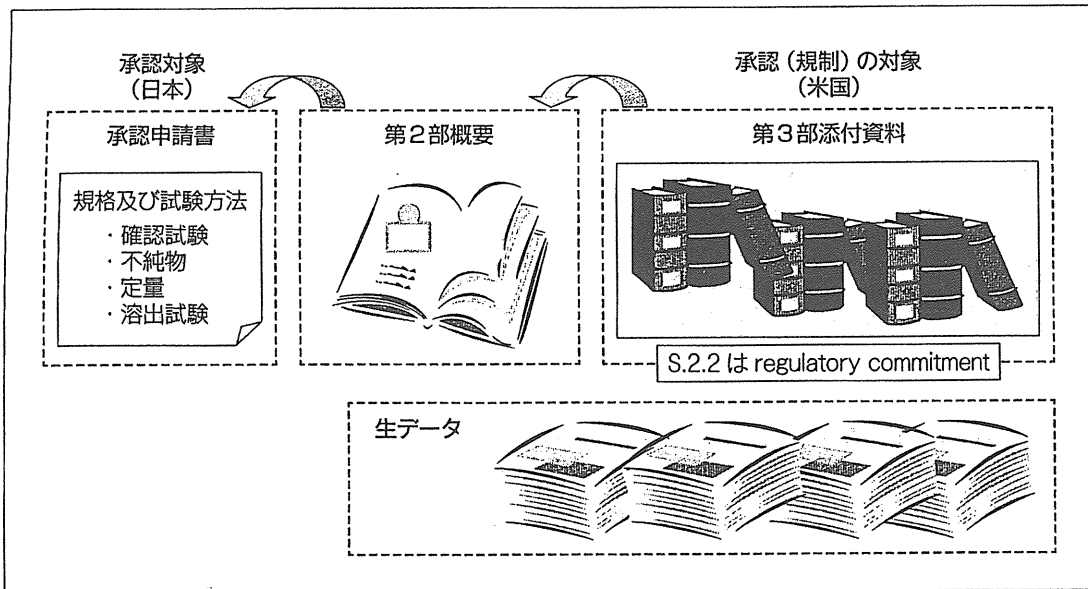


図4 国際的に整合性のある品質保証システムの構築 日本の承認システム

合性を図る際には、CTD文書の記載と承認書との記載をどのように関連付けていくかという点で慎重な議論が必要になる。

やはり重要なことは国際的に整合性のある品質規制システムを構築することであり、最終的な品質規格と製造工程パラメータ、クリティカルな製造ステップを管理することで品質を保証すべきだと考えた。

従来の日本では、最終的な製品の品質規格を基にして品質を保証していたが、品質確保は製造管理から行うべきということ、製造・品質の確保の向上を図り、承認前に実地GMPで製造の適格性を確認することとした。承認されるものがきちんと製造されていることを確認する観点から、承認されるときには実生産スケールでの確認をするために、適切にGMP査察が行われることが必要であると考えた。そのようなことが議論されて、製造承認から製造販売承認という承認と許可の一体化が図られることになった。では、そのためには何を製造承認書に書けばよいのかといったことを考えながら、研究班で記載内容が議論されていた。

2. 中間報告書作成に際して想定した薬事制度

中間報告書作成に際して想定した薬事制度について以下に列記する。

- ①医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請の審査時に、申請者は製造方法欄の各事項について、今後の変更時の一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項をあらかじめ設定し、規制当局に申請する。規制当局はその申請の妥当性を審査の段階で判断し、各事項を一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項として承認する。

- ②軽微変更届出が提出された場合には、規制当局はGMP査察時に申請者が保管しているバリデーションデータ等をもとに変更が適切であったことを確認する。
- ③承認申請書は、一変承認申請対象事項、軽微変更届出対象事項および操作条件の取扱い（目標値・設定値か否か）が明確に特定される形式で記載することとする。

3. 一変・軽微の切り分けの考え方

研究班では一変・軽微の制度を作成する際に欧米の制度を調査し、それらと大きな齟齬がないような形にしようとした。

まず考慮したことは、製造方法欄に記載された事項の変更はいわゆるGMPにおける変更管理の観点からはすべて重大な変更に属する事項といえる、ということである。したがって、軽微変更届出対象事項であっても変更の際には適切な変更管理が求められる事項となる。では、どのような考え方で一変か軽微かを判断したかについて以下に示す。

- ①製造工程（ルート）の質的な変化（すなわち異なる物質を出発物質とする場合や異なる中間体が生じるような場合など）は、製品の品質に重大な変更をもたらすおそれが大きい。工程や最終製品・中間体などの品質評価に用いる試験法も新たに設定する必要が生じるケースがありうる。そのような変更の場合には、用いる評価方法の妥当性も含めて行政が事前に変更の妥当性を評価することが適当、すなわち、一変承認申請対象事項であると考えられる。
- ②一方、パラメータ等の量的な変化は、おそらく変化の範囲が限定的であるので、従来の評価方法が適用可能であり、変更前後での品質の同等性が確認できれば製造販売業者の判断で変更して差し支えないと考えた。
- ③承認規格項目に代表される品質基準項目（Qトリオで提唱されるCQA）に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の「品質終点基準」を満たすための管理手法（運転パラメータ）まで含めて承認書に記載することを前提とする。
- ④重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更には事前承認が必要と考え（一変承認申請対象事項）、一方、品質終点基準を管理するための運転条件などは軽微変更届出対象とすることが適当と考えた。

米国ではリスクの程度に応じて3段階の分類となっている。米国で採用されている年次報告制度の導入についても検討したが、最終的には見送りとなった。その主な理由の一つとして、年次報告をレビューする人的な資源がないことが挙げられた。日本の場合、承認書に記載された事項なので、報告といってもまったくレビューしなくてもよいということにならない。また、薬事法で定められた承認事項の変更であるため、迅速な届出が必要であること、さらにCTD第3部を承認要件とする米国と承認申請書記載事項を承認要件とする日本の制度的な違いも見送りの原因となった。

4. 目標値・設定値の導入

目標値・設定値については当初は議論されていなかったが、業界の方々と議論の中で「承認書は非常に重い。そこに運転パラメータを書いた場合、もし逸脱した場合に承認書の記載事項違反になる。そうなるのならば、細かなパラメータを規制当局に登録することはできない」という意見が出たことから、ある幅の範囲内ならば変動したとしても品質に影響を与えないパラメータに対しては、パラメータを目標値・設定値と定義して、許容幅に関しては承認書上で規定せずに、製品標準書や標準操作手順書で規定することが適当と考えた。

規定の幅の範囲の変動は許容することとし、さらに実製造において許容幅から実測値が外れた場合には、GMPの逸脱管理の規定に従い、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。承認書記載事項は当該製品の適否の判定に直接用いられるため、変動幅の承認書への記載を避けることによって、GMPによる逸脱管理を可能とした。なお、実製造において、当初設定したパラメータがさまざまな理由で大きく変動し、維持できなくなった場合には、GMP上の逸脱管理ではなく、軽微変更届出あるいは一変承認申請によってパラメータを修正すべきである。

一連の製造方法や製造パラメータを承認書に記載することとしたことは、いうまでもなく、承認書の機能が拡大したことになる。従来、規制当局は、その医薬品の品質が保健衛生上適当か否かを審査し、最終製品の規格を主に品質に関する承認書記載事項としていた。したがって、承認書は最終製品の適格性（出荷の可否の）判定の基準としての機能を主に担っていた。一方、改正薬事法下の承認書には、最終製品の規格及び試験方法に加えて、製造方法及び製造工程管理の基準も記載される。このことは適格性の判定に新たに製造管理の適格性が追加されたことになる。さらに承認書は、新たに製品標準書、標準操作手順書の基本文書としての機能と、重要な変更管理の記録文書としての性格が追加されたと考えることができる。

5. 軽微変更対象事項の取扱い

軽微変更届でパラメータを届け出ることによって、いつパラメータが変わったかということ規制当局はトレースできるようになり、変更管理の記録文書としての役割が可能になったとわれわれは評価した。ただ、承認書にいろいろな機能が盛り込まれたために、問題点も出てきているのだろうと思っている。

本報告書の作成時に研究班では、この内容を実施に移す際に危惧されることをいくつか考えて、報告書に指摘している。一つには、すでに承認がされた品目では製造実績はあるが重要工程の判断やパラメータの妥当性を示すデータが十分に整備されていないために、一変・軽微の対象事項を区別することが困難だということ、また一変・軽微の規制当局の判断を求めるスキームが、既承認品目ではないということなどである。さらに承認の古い品目の中には、非常に長い原薬製造プロセスが承認書に記載されているが、パラメータが記載されていないものなどがあり、このような品目については見直したほうがよいという意見が出された。

一変・軽微承認申請対象について議論すべきことは、実は製剤の部分が多かった。その理由は、原薬についてはこれまでもある程度製造方法が記載されていたが、製剤については「3行」程度しか記載されていなかったためである。製剤に関する一変承認申請の対象となる事項を図5に示す。

以下に研究班での検討事項について示す。

(1) 軽微変更対象事項の取扱いに関する検討

- ・一変・軽微は承認審査時に決定する。承認申請時にデータがあれば、一変でなくて軽微とする判断もあり得る。
- ・変更前後で製品の同等・同質性がバリデートされれば、届出（変更後30日以内）をすることにより変更可能で、届出時に変更内容のみを規制当局に提出する。なお、添付資料は自社で保管する。届出事項に関しては、5年ごとの定期的査察に適切なバリデートが実施されていたことを確認する。

(2) 既承認品目の取扱いに関する検討

- ・承認が古い品目については、製造実績はあるものの重要工程の判断や製造パラメータ等の妥当性を示すデータが十分に整備されていないので、一変・軽微の対象事項を区別することが困難であることを指摘する。
- ・新薬と異なり、一変・軽微の規制当局の判断を求めるスキームがない。
- ・化学薬品原薬に関しては、出発物質を極めて単純な化合物に設置し、不必要に長い工程が製造方法として承認されている品目の場合には、最近のガイドラインに従って適切な化合物を出発物質として設定し直し、出発物質の規格を設定することが適当であろう。

上記のような検討を経て、では承認書にはどのようなことを記載すべきか、目安がほしいという要望を受けて、記載例を作成した。CTDに関する通知が発出された際に作成されたモツ

- ・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
- ・1次包装材料の材料種（ただし、内服固形製剤一次包装の変更の一部は届出）
- ・製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- ・原材料の品質及び管理方法のうち、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更
- ・重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法及び判定基準のうち、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- ・細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更（ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする）

図5 一変承認申請の対象となる事項

クに合わせて作成したため、ある特定の医薬品に関する記載例である。あくまでも記載例である旨を慎重にお知らせして発出したつもりであったが、どうしてもそれに引きずられるケースがあり、特にシナリオに合わない品目を保有していた製薬会社は苦勞されたと思う。

6. 承認書の記載について

一変・軽微について、今後どのように進めていくべきか、ICHの活動も含めて解説する。

ICH Q8～Q11では品質リスクマネジメントと科学に基づく管理戦略の設定を推奨している。そのため、承認書記載方法もこの管理戦略の一環として考慮すべきである。われわれは現在、厚生労働科学研究で、原薬または製剤の開発の研究レポートのモックアップ、実物大模型、または承認書の実物大模型（モック）を作成しているので紹介する。図6に平成18～20年に行われた研究班の活動について示す。原薬については、現在作成中であり、ここではコモン錠という品質リスクマネジメントを取り入れたMinimal approachの開発例を示す。

モック検討の中で、製薬会社はリスクをいったいどのように規制当局に伝えるのだろうか、製薬会社のリスクの捉え方をきちんと規制当局の人に伝えないと、一変・軽微の切り分けがうまく伝わらないだろうということを考えた。例えば従来のやり方で開発する場合、すなわち実験計画法やPATのようなメソッドを使わない場合でも、やはり品質リスクマネジメントの考えというのは取り入れざるを得ないのではないかという結論になった。

図7に品質リスクマネジメントを取り入れた製剤開発の検討フローの例を示す。クオリティ・リスクマネジメントの考えを取り入れ、重要品質特性を特定し、パラメータを特定する。実験をして、再度、製造プロセスのクオリティ・リスクマネジメントをする。そういう一連の流れというのが必要である。ただしこの場合は、Minimal approachということで、必ずしもここで何回もサイクルを繰り返すというような開発戦略は取っていない。

図8に、製剤均一性を指標にした特性要因図を示す。製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因を列挙して、さらに特定をしていくという作業を行う。

例えば、そのような作業を、溶出性について行い、さらにリスク評価を行った例を示す。これは予備危険源分析というシンプルな方法論を採用し、リスク評価を行った例である（図9）。その結果、溶出性に対してリスクの高い特性または工程が見出される。そのような要因につい

- ・医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究（平成18～20年）
 - －原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究（奥田）
 - ・ Minimal approach としての原薬・製剤開発研究のあり方に関して／品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal approach CTD 第二部 Mock コモン錠
 - －原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究（檜山）
 - ・品質に関する概括資料 P2 モックアップ（サクラ錠）
 - ・ICHの教育資料の原典

図6 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

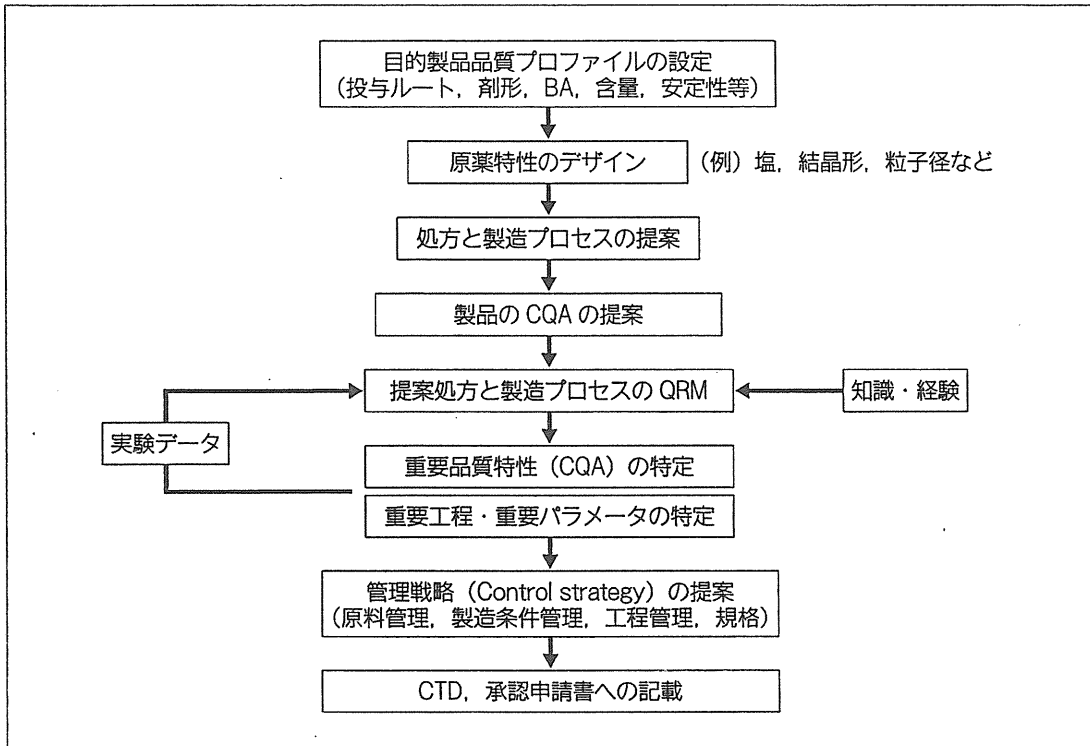


図7 品質リスクマネジメントを取り入れた製剤開発の検討フロー例

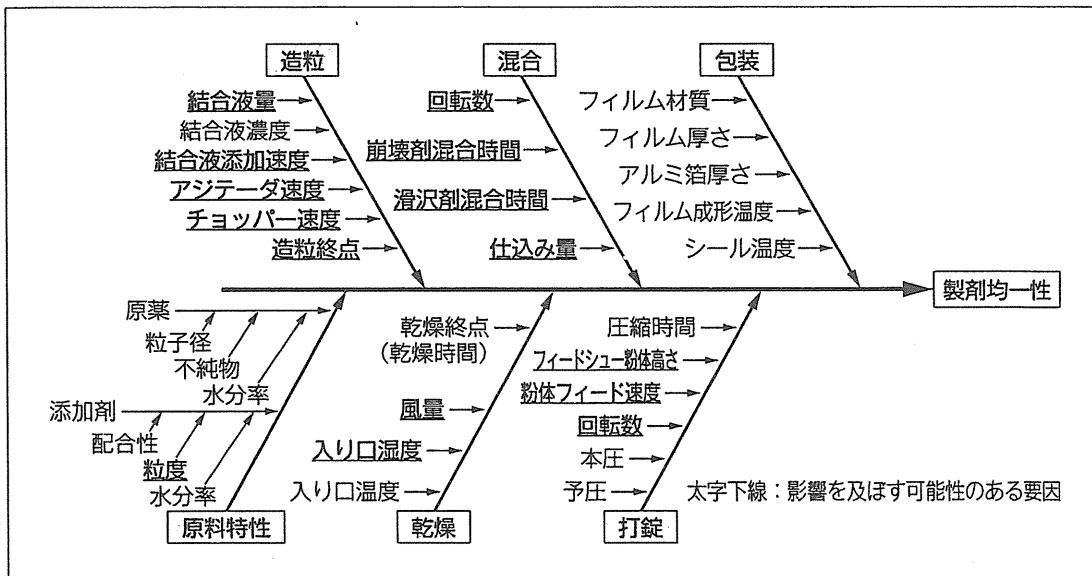


図8 特性要因図：製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因

てさらに研究をして、例えば打錠圧とかそういったようなものは、ケース・バイ・ケースの判断になるが、一変になるとか、こういうリスクの低いパラメータについては軽微もしくはまったく承認申請書には記載しないという決定を、例えばこのようなリスク分析に基づいて行うべ

原料特性 又は工程	危険源 (特性・パラメータ変動)	調査/コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S×F)
原料特性	原薬の粒子径差	大粒子・小粒子原薬での溶出性差なし 未粉碎品を篩過して使用する。	1	2	2
	添加剤の粒度	欧州局方適合品で溶出性に問題なし。篩 過して使用する。	1	2	2
造粒	結合液量	結合液量が多くなると崩壊時間は長くなる が、溶出性への影響は小さい。	1	2	2
	結合液添加速度	溶出性への影響は小さい。	1	2	2
	アジテータ速度	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
	チョッパー速度	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
	造粒時間(造粒終点)	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
混合	滑沢剤添加量	ステアリン酸マグネシウムの添加量は1 ～3%の間で溶出性に影響なし。	1	2	2
	滑沢剤混合時間	設定した混合時間で溶出性に問題なし。	1	1	1
打錠	打錠圧(予圧, 本圧)	打錠圧は崩壊時間に影響するが、溶出性 への影響は小さい。	1	2	2
	回転数(圧縮時間)	設定した回転数で溶出性に問題なし。	1	1	1

図9 溶出性に対するリスク評価—予備危険源分析 (PHA) 例

きではないかということも議論した。

原薬の場合、一変・軽微かを考える前に、まずどこから承認書に書くか、つまり、どこからGMP規制をかけていくのかということも非常に重要である。GMPの規制がかからない工程には「一変」も「軽微」もないからである。

軽微変更に関する通知には、どこから記載するかについて、以下のように書かれている。

- ・ 出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。ただし、二次包装が安定性確保などの機能を持つ場合は含める。
- ・ 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は「原薬GMPガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

この記載はつまり、「2工程以上は書いてください」ということである。

この考え方がどこから来たかという点、一つには欧米のガイドラインを参考にした。米国のBACPACという原薬の変更管理のガイドラインでは、最終中間体で品質の同等性が確認される場合とされない場合で品質規制を分けて取り扱っていた。製造プロセスを変更した際に最終製品で初めて同等性が確認されるよりも、その前で同等性が確認されれば、製造プロセス変更の品質に与えるリスクは低下するからである。1工程の記載では、出発物質の特性変動が直ちに原薬の品質に影響を与える可能性があることを重視して、そういったことも含めて、「2工程書いてください」となった。

7. ICH Q11 の出発物質の考え方

ICH Q11では、出発物質に関して時間を割いて議論した。図10は以前、Q11の説明をする際に使用したスライドである。Q11は対象範囲が巨大であり、その作成は難航した。筆者はQ11が恐竜と化し、そのまま絶滅するかもしれないと思ったりもしたが、絶滅しないでステップ2になったので、そのことを喜んで作ったスライドである。

出発物質の考え方について、Q11では、一般原則とその適用という2つの観点から記載されている。

一般原則では、反応工程と品質リスクとの関係について2つの面から考察をしている。原薬の不純物への影響は反応工程の初期にあるほどリスクは低いことを指摘している。その後さまざまな工程で不純物は除去され得るからである。一方、原薬の物理的な性質に対するリスクは、物理的特性は最終段階で決まるので、最後のところの変更は特にリスクが大きいことが述べられている。

したがって、出発物質の妥当性に関して考察するとき重要なことは、こちらの不純物の問題である。不純物に注目すれば、出発物質ができるだけ上流にあればあるほど、つまり最終的な原薬からさかのぼればのぼるほど、品質に与えるリスクは低いわけである(図11)。

規制当局は原薬および原薬の製造工程の管理が十分であるかどうかを評価する。その際に、

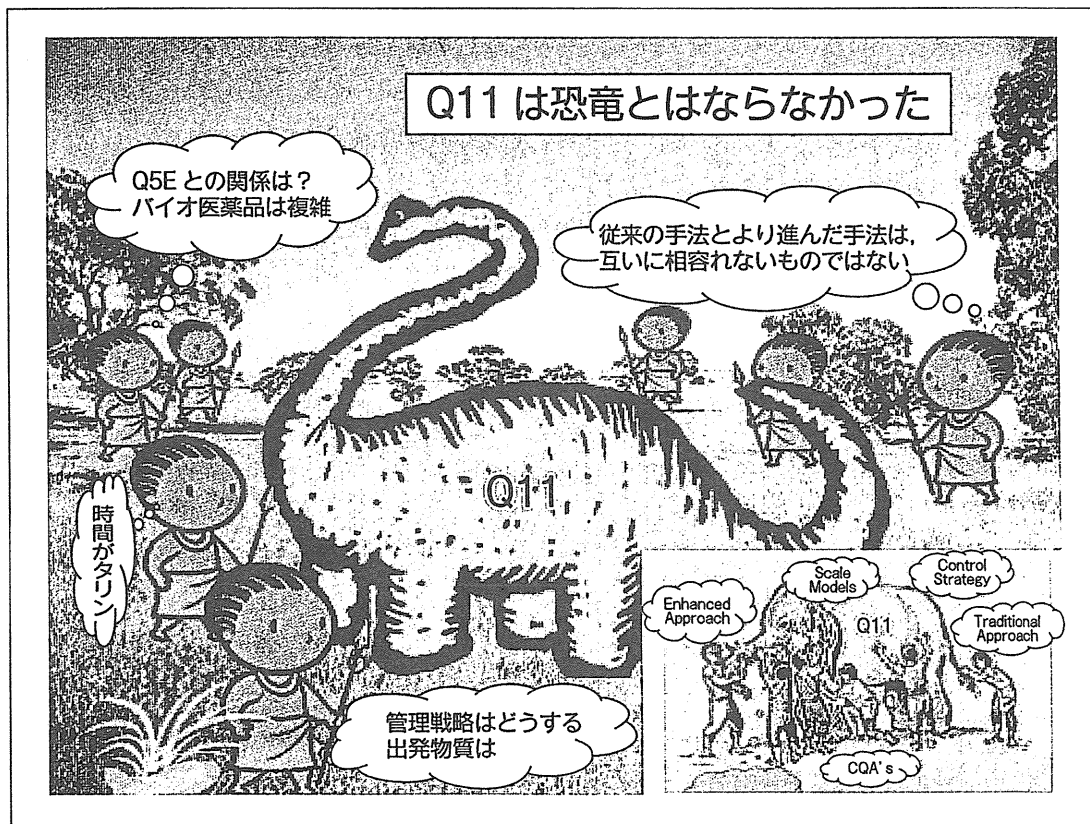


図10 ICH Q11 の出発物質の考え方

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定（一般原則+情報提出）

5.1 一般原則

5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

原薬の製造工程の開始点（すなわち、出発物質の選定）を決定する際に考慮しなければならない原則

- 1) 一般的に、製造工程の開始付近での物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に影響を及ぼす可能性が低い
 - 二つの要因に起因する ← 反応工程数と品質リスクの関係
 - a) 原薬の物理的性質
 - 最終結晶化工程、粉碎、微粉碎、輸送操作 ← 製造工程の最終段階
 - b) 原薬の不純物への影響
 - 初期工程で持ち込み又は副生不純物 ← 除去機会に差

図11 出発物質及び生物起源原材料の選定

不純物に着目して、製造工程でどのように精製し、どのように除去するかをみて、開発者が提案した管理戦略で、原薬の製造が適切に保たれていることを評価する。

申請者は、原薬の製造工程を十分に承認申請添付資料に記述し、それには一般的に複数の化学反応工程の説明を含め、規制当局の評価に耐えるように記載する。

また、Q11では、原薬の不純物プロフィールに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の第3.2.S.2.2.で記述される製造工程に通常含めなければならないことが指摘されている。日本では2工程を承認申請書に記載しているケースが最も多いと思うが、アメリカでは3工程、ヨーロッパでは5工程程度が記載されているようである。

なお、原薬の製造は出発物質があつて最終的に原薬となるという製造ルートではなく、いくつかのブロックを合成しておいて、原薬を作るという方法がしばしば取られる。そういう場合については、それぞれのブロックについて出発物質があるということになる。また、出発物質の要件としては、化学的性質および構造が明確にされていること、Q7のガイドラインの記載とかなり似ているが、原薬の構造中の重要な構成部分として組み込まれるもので、試薬とはこの点で区別されるとして、出発物質の定義をしている。出発物質を選定する際にはおのおの一般原則を個別に厳密に適用することよりも、上記の一般原則を全体として検討する必要がある。例えば、出発物質が製造工程でどこに位置しているか、そのときに不純物はどこで生まれ、どこで除去できるかを十分に研究して報告することが、合成原薬の出発物質を決定するために大事である。

合成原薬の出発物質の選定をするときに、選定の妥当性を示すには、①出発物質より前の工程には規制がかからないので、その工程は自社で担保する必要がある。そのために、出発物質中の不純物をきちんと検出するだけの分析法を持つておく必要がある、②出発物質以後では不純物、不純物の誘導体の挙動をきちんと把握し、出発物質の規格が適切であるということ、証明しなければいけない、③出発物質として市販品の化学製品を使用する場合には、無条件で使用できるという実際的な措置がとられているが、市販品については、医薬品業界以外の

市場で、商品として販売されているものと定義されている。委託合成された化学品は市販品としては考えないので、委託品を出発物質とするときには、出発物質の選定の一般原則に従って妥当性を示す必要がある。

妥当な理由を説明できれば出発物質を変更することも可能であり、そのためのガイドラインが作成されれば、その妥当な選定の論理を共有し合えるので、審査がもう少しスムーズに行くのではないかと期待している。

まとめ

薬事法改正を踏まえ、国際化に対応しうる品質保証システムを構築することを目的とし、日本の承認書制度は維持するとともに、ICH Qトリオの活動にも配慮した。

軽微・一変制度はリスクベースな品質の取り組みであり、本来は規制当局と製薬会社が議論をするべきことであろうと考える。品質リスクマネジメントの利用が推奨され、出発物質の問題についても、品質管理全体としてとらえて議論をしていく必要がある。そのときにはQ11の出発物質の考え方も役に立つことを期待をしている。

なお、参考情報を以下に添付する。

● 参考情報 ●

軽微な変更

- ・第一項の承認を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない（法 14 条 10）。
- ・前項の届出は、法第十四条第九項に規定する軽微な変更をした後三十日以内に行わなければならない（規則第四十八条第 2 項）。

届出による変更の認められない範囲（薬事法施行規則 47 条）

- ・当該品目の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
 - －当該品目の医薬品の成分の本質に影響を与える変更（例：遺伝子組換え医薬品の宿主・ベクター系の変更）
 - －製品の特性（不純物、物理的・化学的特性、無菌性又は生物学的特性）、生物由来製品等（遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品を含む）に影響を与える原薬又は製剤の製造方法の変更
- ・規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- ・病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
 - －ウイルス等病原因子の不活性化、除去方法に関する変更
- ・用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- ・前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

承認・許可に関する制度変更

	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

米国における変更事項の重度区分

変更重度区分	変更手続き	申請様式	効力
Major Change	一部変更申請	Prior Approval Supplement (事前審査)	承認後に出荷可能
Moderate Change	届出	CBE in 30days (事前審査)	届出後 30 日経過後に出荷可能
		CBE (事後審査)	届出後すぐに出荷可能
Minor Change	年次報告	Annual Report (審査なし)	出荷の是非に無関係

薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究

その 1：承認内容の変更事項の重度区分（谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 薬品試験部長）より

BACPAC I*

最終中間体より前の製造工程の変更	同等性が確認できる段階		
	最終中間体を除く中間体以前	最終中間体	原薬
出発物質または中間体の変更を伴わない場合	年次報告	届出 (30 日)	届出 (30 日)
出発物質または中間体の変更を伴う場合	届出 (30 日)	事前承認	事前承認

*現在は使用されていない

原薬製造工程の変更の変更（化学薬品かつ非無菌：Change to an Approved NDA or ANDA）

変更内容	分類
1. 現行の製造工程又は操作技術と根本的に異なる変更 例：原薬の濾過から遠心分離（その逆も） 原薬の製造経路の変更	事前承認
2. 最終中間体製造工程よりあとの工程における変更	事前承認
3. 不純物プロファイル、物理的、化学的、または生物学的特性に影響を与えるうる製造工程の変更	事前承認
4. 規格不適合な原薬に対する新たな再加工の設定	事前承認
5. 1～4及び6以外の工程あるいは工程パラメータに関するいかなる変更	届出（30日）
6. 品質保証を強化する方法あるいは管理の変更	届出