



Current View Of Pat Within PGM

- ❖ PAT is a set of tools which can be applied to achieve a goal
- ❖ Our most important initiative is Right First Time
- ❖ PAT can contribute to RFT – but is not a panacea
- ❖ Development and application of PAT should be fully aligned with RFT
- ❖ Provided tremendous focus, buy-in from, and alignment of objectives across organizational units
 - ← production, QO, R&D, regulatory, finance etc.

338



The Role of PAT to Achieve RFT Performance Focusing on currently marketed products

- ❖ Monitor multiple parameters to enhance process knowledge
- ❖ Determine Critical to Quality (CTQ) process parameters
- ❖ Determine CTQ attributes of input materials
- ❖ Use root cause analysis to remove sources of unwanted variation in CTQ parameters/attributes
- ❖ Use direct feedback control to reduce variability in CTQ parameters/attributes where possible
- ❖ Stop monitoring non critical parameters

3



PAT – what does it mean for R&D?

Process Assessment Technology

- Tools to help understand the process to ensure product quality & performance and process robustness
- ❖ Part of an integrated approach to drug development Quality by Design and Robustness by Design
 - ❖ Aligned with needs of manufacturing Supports drive towards RFT Builds continuity of process understanding

Alistair Swanson



Use of PAT to achieve RFT - Benefits

- ❖ Reduce/eliminate deviations
- ❖ Improve customer service (product availability)
- ❖ Reduce cycle times (operational efficiency)
- ❖ Reduce inventory levels
- ❖ Reduce costs (rework, resample, retest etc)
- ❖ Improve capacity utilization
- ❖ Improve compliance (deviation reports)
- ❖ Improve assurance of quality

Reduced need for end product testing is a natural consequence of RFT performance – but not a direct goal of Pfizer's program⁴



QA with PAT and without PAT

- ❖ They are identical !!
- ❖ At this stage Pfizer will take a parallel course.
- ❖ The on-line systems are for increased process knowledge, and to prevent the occurrence of OOS product, by monitoring the process in-line with greater frequency
- ❖ End product testing will not change !

339

5



Development ≠ validation

- ❖ Involves scanning several lots of each "library" member
- ❖ Uses sealed cups that match bin window
- ❖ Lasofoxifene within the bin itself
 - ← Before and after shipping
- ❖ Validating according normal ICH criteria for a qualitative method

7



API post shipping check

- ❖ Allows checking the ID and conformance of the contents of shipped sealed containers.
- ❖ Operator protection OEB5 compound
- ❖ Ensures certainty of formulation

6



On-Line analysis of blending - Corona

- ❖ Driven by safety issues with new potent API's
- ❖ Small fast diode array instrument - Corona
- ❖ Uses slip-ring power and radio communication
- ❖ Mounted on the moving blender

8

Process steps – On-line PAT

- ❖ High Shear mix of main ingredients
 - ← Developed system but not used in Illertissen
- ❖ Blend milled output
 - ← Blend monitoring
- ❖ Lubrication step 1
- ❖ Roller compact
- ❖ Mill
- ❖ Lubrication step 2
- ❖ Compression
 - ← Tablet core testing

340

9

Blend application validation

- ❖ Run several (~10) production runs to determine std curve, and normal variation
- ❖ Set notification trigger if curve deviates significantly from std
- ❖ Keep data to correlate with tablet manufacturing data
 - ← Sticking
 - ← Chipping
 - ← Dissolution
 - ← Coating

10

Development of tablet core assay

- ❖ System will be calibrated to generate normal quantitative assay values.
- ❖ Requires 5- 10 lots to be made at commercial scale and analysed by the NIR
- ❖ OSS material has been generated by Groton R&D
- ❖ Material from ICH lots and SQ lots will be included in sample pool.
- ❖ Calibration will proceed when we have this variation in the set.
- ❖ Validation will be a Level 1 for information only

11

Intended Use Governs the Validation Approach

- ← What is Pfizer strategy that governs PAT validation?
- ← Implementation of PAT systems and methods must conform to applicable quality standards including cGMPs and change control policies
- ← PAT system qualification and method validation is based on intended use of data – Development (Application Feasibility), Information Only application (includes Non-Regulatory Release application; Level One), or Regulatory-Filed Release application (Level Two)

12

Application Feasibility (PAT Development)
Approach for PAT Validation

- ← System Qualification
- Required only to include either FAT/SAT or Vendor IQ/OQ tests described in validation project plan
- Applicable pharmacopeia tests – not required
- Pfizer IQ/OQ/PQ - not required
- Software vendor audit - recommended
- Part 11 assessment of software - not required
- ← Method Validation
- No validation – totally experimental at this stage
- ← Compliance with Change Control Policy
- Not required – state this in validation project plan

13

Regulatory-Filed Release application (PAT Level Two)
Approach for PAT Validation

- ← System Qualification – Approach may converge with Level One Use
- Required documentation similar to Level One requirements except that content of Pfizer IQ/OQ/PQ testing may be more comprehensive based on intended use of system
- Use and reference to integrated system testing by vendor reduces burden of Pfizer IQ/OQ/PQ testing
- ← Method Validation – Acceptance criteria may diverge from Level One use; Method supports release testing
- Follows a scientific strategy based on the technology and application; Level Two methods may have a combination of qualitative and quantitative acceptance criteria
- ← Compliance with Change Control Policy
- Necessary as specified in validation project plan

15

Information Only or Non-Regulatory application (PAT Level One)
Approach for PAT Validation

- ← System Qualification – Approach may converge with Level Two use
- FAT/SAT or Vendor IQ/OQ required
- Applicable pharmacopeia tests (if justified)
- Pfizer IQ/OQ required with data functions qualified (acquisition, processing, etc.), but only those used
- PQ executed on-line or at-line (dependent on intended use) with sample matrix
- Software vendor audit and Part 11 assessment required and successfully completed
- ← Method Validation – Acceptance criteria may diverge from Level Two use; Method supports process improvement
- Follows a scientific strategy based on the technology and application; Level One methods will often have qualitative acceptance criteria
- ← Compliance with Change Control Policy
- Required only for qualified or validated elements as specified in validation project plan

14

September 3, 2003

New Prescription

For Drug Makers:

Update the Plants

After Years of Neglect, Industry Focuses

On Manufacturing; FDA Acts as a Catalyst

By LEILA ABOUD and SCOTT HENSLEY

Staff Reporters of THE WALL STREET JOURNAL

The pharmaceutical industry has a little secret: Even as it invents futuristic new drugs, its manufacturing techniques lag far behind those of potato-chip and laundry-soap makers. For decades, the drug industry and the Food and Drug Administration accepted that disparity -- even amid a rising incidence of drug recalls. To the FDA, with its mission of protecting patient safety, it seemed more important to manufacture drugs precisely to specification, using tried-and-true systems, than to latch on to the latest in manufacturing trends. The industry, meanwhile, had a greater financial incentive to invest its dollars in finding and marketing new drugs than in revamping manufacturing facilities.

Now things are starting to change. The FDA has concluded that the industry needs to adopt manufacturing innovations, partly to raise quality standards.

The agency is overhauling its elaborate manufacturing regulations for the first time in 25 years. To begin with, the FDA plans to issue some guidance to the industry Wednesday on one aspect of manufacturing, the use of new quality-testing technologies. The move reflects a new approach the FDA hopes will start a broad change in how the industry makes its products.

A rising number of drug recalls suggests how quality problems have been slipping through the current manufacturing systems. The FDA counts 354 prescription-drug recalls in 2002, up from 248 in 2001 and 176 in 1998. In one notable glitch, Schering-Plough Corp. recalled 59 million asthma inhalers in 1999 and 2000 because an unknown number were shipped out empty.

Another measure of manufacturing shortcomings: 5% to 10% of medicine that's produced doesn't meet specifications and has to be reworked or discarded, estimates Doug Dean, a longtime industry consultant on manufacturing. This contrasts with what FDA Commissioner Mark McClellan cites as the standard of precision: Only 0.0001% of semiconductors are discarded for quality reasons during manufacturing. Behind these striking statistics is a combination of scientific culture, unusually meticulous regulation and the economics of the drug business.

Drugs often begin as the tinkering of chemists, and drug companies tend to treat their plants as mere extensions of the lab -- supersizing its techniques for the factory. At GlaxoSmithKline PLC, for instance, a V-shaped blender that researchers used to mix powders in the lab is about the size of a microwave oven. A model used in factories looks identical except that it's three stories tall.

In other industries, manufacturers constantly fiddle with their production lines to find improvements. But FDA regulations leave drug-manufacturing processes virtually frozen in time. As part of the drug-approval process, a company's detailed manufacturing plan -- and even the factory itself -- must pass FDA muster. After approval, even a tiny change to how a drug is made requires another round of FDA review and

authorization, requiring time and paperwork. The process discourages updating by the companies, which worry they will face a production delay that could cost them heavily.

The FDA has a vital safety rationale for its rules. Any change to a drug's recipe could invalidate the clinical tests that proved the drug safe and effective. But lately, FDA officials have concluded their regulatory approach sometimes is a problem. They're proceeding with an overhaul they believe will improve quality, although there are doubters.

One spur to the agency's rethinking of its approach was a meeting with Pfizer Inc. officials in 2001. Pfizer told an agency panel how it planned to send product samples 3,500 miles across the Atlantic for testing rather than test them where it made them.

Pfizer was preparing to seek FDA approval of a new antibiotic, to be made in Ringaskiddy, Ireland.

Meanwhile, the company also had developed a fast and accurate new way to check the quality of drugs. But it didn't want to risk slowing the FDA review of its new drug by including this new test in the manufacturing plan submitted to the agency. Pfizer decided to include, instead, an older, slower and more cumbersome test that the FDA had previously approved.

It did so even though this older test could be performed only at a Pfizer plant in Groton, Conn. -- requiring shipment of drugs from Ireland to Connecticut just for testing. A Pfizer official told an FDA panel in 2001 that the company's "fears and conservatism" led to the decision.

Janet Woodcock, head of the FDA's drug division, says Pfizer's public acknowledgment of its hesitation to adopt a new technology convinced her change was needed. The meeting was "a dramatic moment.... It was a wake-up call for lots of people," Dr. Woodcock says. Dr. Woodcock had been among the architects of an FDA crackdown under which the agency fined drug makers as much as \$500 million for manufacturing failures in recent years. Yet "we still weren't seeing acceptable levels of quality," she says, because "production techniques were outmoded. Just refining procedures and documentation wasn't going to change that."

Current means for producing drugs are both inefficient and prone to error, says G.K. Raju, an expert in pharmaceutical manufacturing at Massachusetts Institute of Technology who advises drug makers and has visited many plants. Quality testing is done by hand. Computerized equipment and robots aren't as common as in other high-tech industries. One sign of inefficiency: Vats, blenders and presses in factories often sit idle.

This inefficiency adds to manufacturing costs. Despite the importance of research to drug companies, the top 16 drug companies spent a startling \$90 billion on manufacturing in 2001, according to an analysis of financial statements by Raymond Scherzer, senior vice president for manufacturing at GlaxoSmithKline. He says manufacturing expenses accounted for 36% of the industry's costs, more than double the share of research and development, and almost as much as the 41% devoted to marketing and administrative costs. Because prescription drugs are so enormously profitable, the industry for years didn't feel much urgency to improve efficiency. Now, the payoff from investing in drug discovery is diminishing, with fewer new drugs coming out of labs. At the same time, sales forces have hit the saturation point.

Savings from improving manufacturing processes make more sense as a way to help profits.

The FDA has challenged drug makers to do a better job. "You need to improve," Dr. McClellan lectured

the industry in March. "Other high-tech industries ... have achieved enormous productivity gains in manufacturing in the last 25 years. We should expect nothing less from the pharmaceutical industry," said the FDA commissioner, who is an economist as well as a physician. He took over at the agency last November.

Prodded both by the finger wagging and their own economic pressures, some companies are trying new technologies. Pfizer is installing gadgets in some plants to alert workers immediately when raw medicine is dry enough for the next step. Glaxo is developing a fast, computerized test for bacterial contamination of prescription nasal sprays. Novartis AG is testing chemical purity with miniaturized versions of equipment once used only in specialized labs.

Most pharmaceuticals are still made according to recipes that involve many separate steps. Each produces an intermediate batch of chemicals. These must be stored, sometimes for long periods, until tests show that the batch meets standards on, for instance, how rapidly it dissolves or how stable it is.

Only then can the process move on to the next step.

By contrast, under the "continuous" production process used by industries such as chemical makers, the materials move steadily from start to finish. They're modified and tested continuously to minimize delay. Continuous manufacturing would allow the drug industry to make the same amount of medicine in smaller factories, some experts say. A factory that could churn out five or 10 pounds of drugs an hour round the clock would be more productive and easier to build than the current behemoths that make drug in batches weighing hundreds of pounds in stop-and-go steps.

The best place to start would be with new drugs, where more-efficient methods could be designed from scratch. In existing factories, companies are likely to ease into new processes with new technologies similar to one recently installed at Pfizer's plant in Groton. The plant makes ingredients for some big sellers, such as the antidepressant Zoloft and the epilepsy treatment Neurontin.

Though computers control the temperature, pressure and progress of chemical reactions at the plant, many of the processes are old. For example, gauging dryness of a batch requires a technician to stop a dryer, break a vacuum seal and pluck a sample by hand for testing in a specialized laboratory.

Before the concoction can move on, a worker might have to wait hours for test results. This type of testing approach, done throughout the industry manufacturing process, is slow and costly -- eating up a month of the typical six months spent making a drug from start to finish -- says MIT's Mr. Raju.

Pfizer is now running, in parallel with the old test, an infrared probe to tell technicians when raw materials are dry. The probe, sheathed in a stainless-steel tube as thick as a broomstick, is attached to a giant sealed vessel used to dry up to 1,100 pounds of wet granules of raw medicine. The probe sends a beam of infrared light through a tiny window of sapphire. The drier the drug becomes, the more light is reflected back to the probe.

The manufacturing isn't interrupted and the vat isn't opened to conduct the test. Pfizer still also performs the old quality-assurance tests because it hasn't yet applied for FDA permission to change the drug recipe.

Other technologies aim to speed and improve safety testing. At a Glaxo plant in Zebulon, N.C., where over 20 drugs are made, quality manager Robert Wylie is developing an automated test for bacterial contamination of everything from manufacturing equipment to finished drugs, such as the nasal spray

Flonase.

Under the old system, a scientist looked for contamination by peering through a microscope to count colonies of organisms in a petri dish. The new method, which uses the same chemicals that makes fireflies glow, gauges the growth of microbes using a computerized scanner. The goal is to spot germs in samples incubated for as little as one day -- a week shorter than the traditional method. Such a test would allow quick corrective action in case of problems and also speed up manufacturing of many drugs. Glaxo plans to file its application to the FDA soon.

The FDA's initiative focuses oversight on the plants and processes that are most at risk for errors that could hurt patients. This is a change from its old approach of scrutinizing every production step, even those that have no impact on final quality. The FDA also wants to minimize the number of production changes requiring advance approval. The action it takes Wednesday will be to give guidance to the industry on how to make the changes.

The FDA is planning to let companies submit interim manufacturing specifications for drugs. These could be updated when more was learned about the drug's production line. The agency also is creating a team of inspectors to handle only pharmaceutical plants. Now they may visit a drug factory one day and be assigned a toothpaste factory the next.

Enforcement will remain a vital tool to ensure patient safety, Dr. Woodcock says, but not the only one. She says the new manufacturing processes "are going to be more reliable and efficient.... The changes will provide a better assurance of safety than the current system."

Not everyone is so sure. Sidney Wolfe, director of the consumer advocacy group Public Citizen's Health Research Group, worries that "changes in the ways drugs are made can turn into safety problems that may not have occurred under more supervision."

The future could look a lot like a Pfizer plant in Sydney, Australia. Two years ago, the company revamped the process for making tablets of Norvasc, a blood-pressure drug, destined for markets outside the U.S. and therefore not under FDA purview.

Infrared eyes assess the blending and pressing of ingredients into finished tablets. Pfizer has shaved weeks in production time and significantly reduced quality problems that required materials to be discarded, says Gerry Migliaccio, vice president of global quality operations. The tens of millions of dollars Pfizer is spending on these new technologies are an investment made on faith. But "if I reduce recalls, I just saved myself a boatload of money," Mr. Migliaccio says.

Q9 Quality Risk Management

Draft Table of contents

1 Introduction

- The aim should be to make the Guideline
"as simple and flexible as possible, as complex as necessary"
- Recommend including references to the importance of education and training of Risk Management.
 - Risk Management is a component of an effective quality system
 - RM is a dynamic process
 - (Write in the positive) The absence of a harmonized risk management approach has the following impacts on the patient, regulator and/or industry:
 - Product may not be available to patients, when needed
 - May increase the potential for the release of unacceptable product to the market
 - New product introductions to the marketplace may be delayed
 - Delays may occur during implementation of changes and improvements to processes
 - Safe and effective drugs may be discarded or recalled from the market
 - Manufacturers may be reluctant to implement new technologies or continuous improvements to the products or processes
 - Scarce resources may not be optimally allocated
 - Lack of appropriate data to evaluate risk most effectively

Examples of Product Hazards (defective product, contaminants, etc.)

2 PURPOSE

The purpose is to define how principles of risk management can be more effectively applied and consistently integrated into decisions, both by regulators and industry, regarding the quality of pharmaceuticals across the product lifecycle, including GMP compliance. This guideline includes a framework of risk management for pharmaceutical quality, which will contribute to more consistent, science-based, decision-making and support the establishment and revision of quality related practices, guidelines, requirements and standards.

Benefits of the [use of] harmonized risk management guideline to all ICH parties and observers:

- Enhanced patient confidence in decision making on pharmaceutical quality
- Promotes more effective use of regulatory agency and industry resources
- Establishes a systematic, well-informed and thorough method of decision making which leads to greater transparency and predictability and enhanced communication
- Increased knowledge of exposure to risk contributes to good management practice
- Fosters quality by design, continuous improvement and new technology introduction, which generally leads to enhanced product quality
- Share best practice approaches within and outside of respective organizations

3 Scope

EWG Q9 Proposal for the table of contents, 05 Apr. 04

添付資料 7

In Scope: (As broad as ICH will allow)

- Application to Quality Requirements and Practices throughout the lifecycle of API's and drug [medicinal] products, and the use of excipients and packaging materials.
- Tools can be used by the regulators [e.g. prioritisation] or industry [e.g. auditing] "internally" ... for better decision making
- Borrow product scope text from ICH Q6A & B
- Generic, OTC
- Herbal medicines (?)

Applying of QUALITY-Risk Management process

- 3.1.1 Prospective
- 3.1.2 Retrospective (grandfather?)

Out of Scope:

- Safety and efficacy
- Blood products
- Veterinary products

4 Concept of Quality Risk Management Process

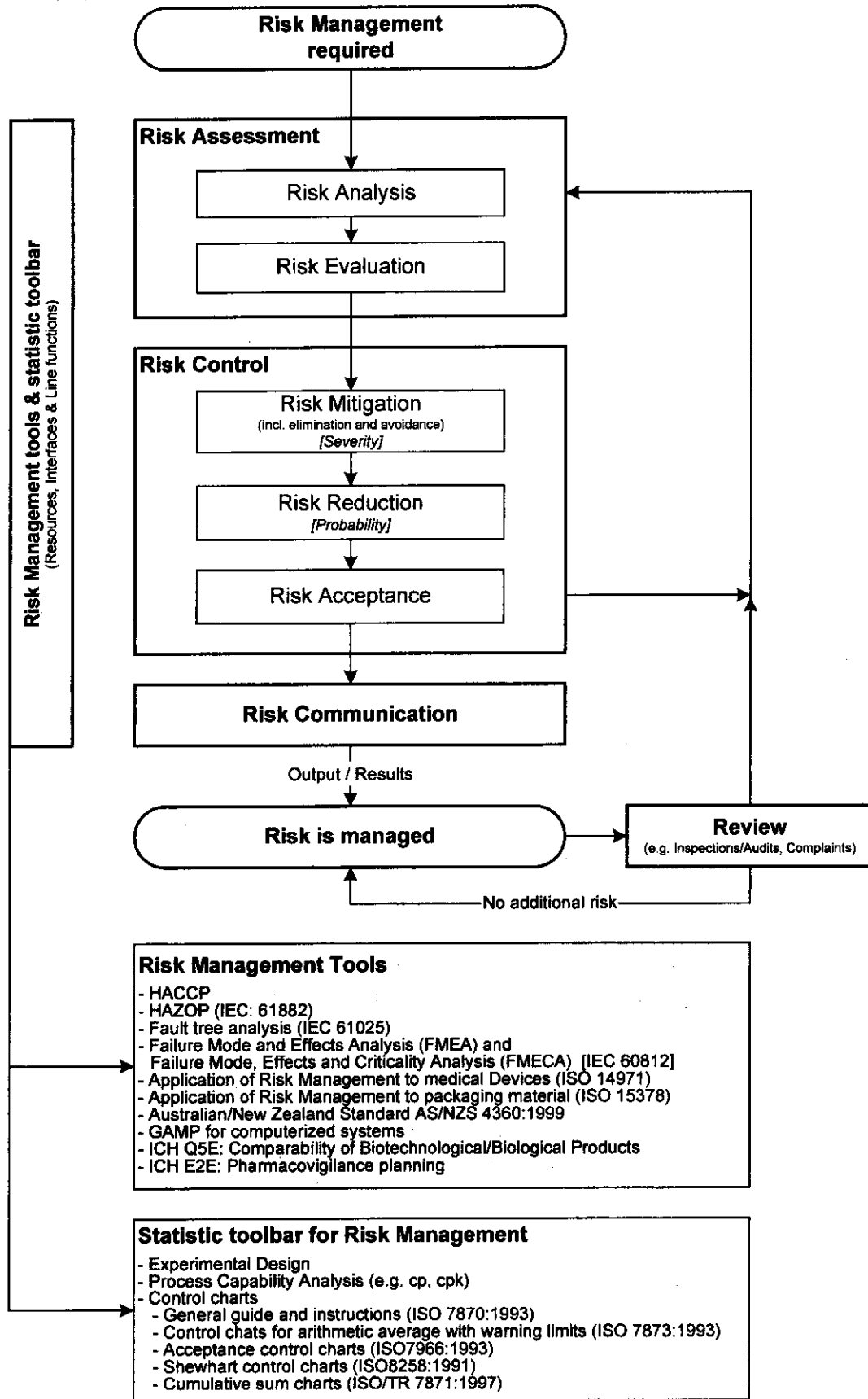
Discussion of generic, high level, [guiding] **Principles** of Risk Management including when it is not appropriate:

- Sufficient scientific data needs to be available to support decision-making
- A clear delineation of the problem with the proper "scope" and "question" is essential
- State assumptions clearly
- Selection of the appropriate tool (which may include justification) ... the "right tool for the job"
- Necessary and sufficient documentation of the process is required
- The right "team" of people is essential to participate and includes staff with the proper skills and training
- When applying risk management to product that does not meet specification or regulatory requirement, a joint discussion on that product (industry and regulator) must be held.
- **Technical principles**

4.1 Overview of Quality Risk Management

Risk Management is a process consisting of well defined steps which when taken in sequence, support better decision making by contributing to a greater insight into risks and their impacts. It includes elements such as risk assessment, control and communication. As illustrated in process flow:

Figure 1: Process flow



- Management responsibility

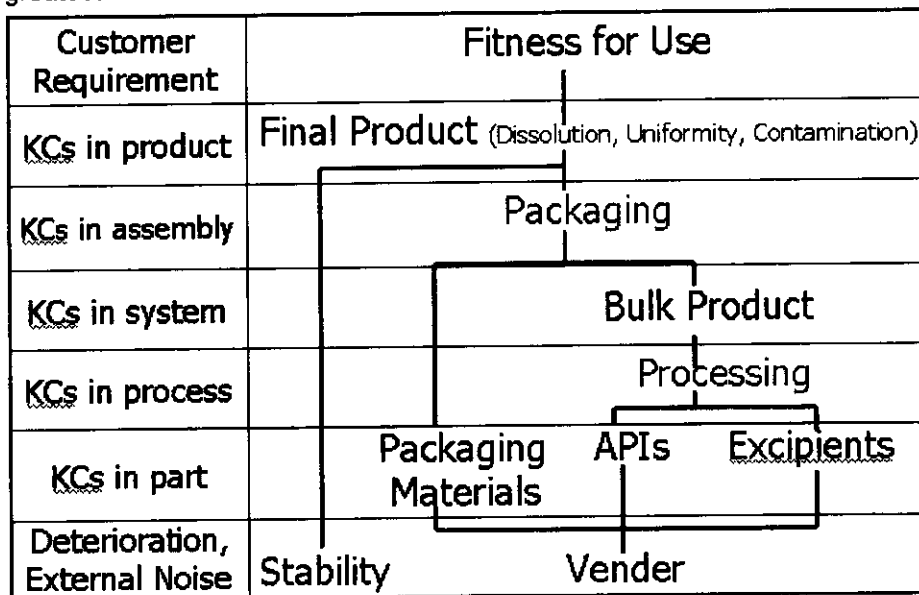
添付資料 7

- Team approach
- Education, Training & qualification
- Holistic view; link to Quality system
 1. Risk Assessment –
 - Analysis
 - Evaluation
 2. Risk Control –
 - Mitigation including elimination and avoidance (severity)
 - Reduction (probability)
 - Acceptance
 3. Risk Communication -
 4. Review -

All above should link to the terms and definitions, when agreed.

5 Differences in applying QUALITY-Risk Management Process

The focus should be place on those areas where the potential for patient harm is greatest



KC = Key Characteristic. This chart may be verbalized and the terms will be harmonised with Q8

6 Risk Management Tools – include some introduction on what a RM tool is

6.1 Risk Management Tools ISO 14971 + some illustrations as to how the tools could be used in a pharmaceutical setting.

- HACCP
- HAZOP (IEC: 61882)
- Fault tree analysis (IEC 61025)
- Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) and Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA) [IEC 60812]
- Risk Ranking and Filtering (Use as Example FDA's Inspection and Industry's Audit Prioritisation)

6.2 Statistical Tools for Risk Management

Tools for the assessment of probabilities and consequences:

- Experimental Design
- Process Capability Analysis (cp, cpk)
- Control charts -
 - General guide and instructions (ISO 7870:1993)
 - Control charts for arithmetic average with warning limits (ISO 7873:1993)
 - Acceptance control charts (ISO7966: 1993)
 - Stewhart control charts (ISO8258:1991))
 - Cumulative sum charts - Guide on quality control and data analysis using CUSUM techniques (ISO/TR 7871:1997)

6.3 Applications in related industry sectors (possibly move to References)

- Application of Risk Management to medical Devices (ISO 14971)
- Application of Risk Management to packaging material (ISO 15378)
- GAMP for computerized systems
- Other ICH Risk management documents:
 - ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products
 - ICH E2E: Pharmacovigilance planning

7 Integration of Quality Risk Management Process into current business operations

May integrate this section into the tools section.

This section provides potential illustrations of the following categories and is not intended to be a proscriptive list but still give a baseline.

8 Interaction between Regulators & Industry

8.1 Regulatory aspects of Quality Risk Management

8.1.1 All Risk Management decisions should be documented and in certain cases where those decisions support submissions, a summary of that information should also be supplied. The entire evaluation should always be available for regulatory authorities.

8.1.2 The proper use of Risk Management will provide for a better discussion between industry and the regulators regarding risk in specific situations (e.g. submissions, comparability protocols, post approval changes, complaints, recall decisions, etc.).

8.1.3 Regulatory expectations should be commensurate with the agreed upon risk.

8.2 Capture the link between the “interactions” with the “illustrations” to show the communication. How do we summarize the information in the filings and/or submissions?

8.3 Describe verbally then POSSIBLY DEVELOP ONE CUSTOM EXAMPLE OF A MORE SPECIFIC FLOW CHART (?)

9 Glossary (PRELIMINARY< DRAFT< TENTATIVE<WORKING)

(Note: **BOLD** terms in the Glossary that are also defined)

1. **Quality** – Degree to which a set of inherent characteristics of a product, system or process fulfills requirements

添付資料 7

2. Requirements – Needs or expectations that are stated, generally implied or obligatory by the patients or their surrogates (e.g. health care professionals, regulators and legislators)
3. Risk – Combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm (from ISO 14971)
4. Harm – Damage to health, including the damage that can occur from loss of product efficacy, safety, quality or availability
5. Severity – Measure of possible consequence of a potential source of harm
6. Risk Management – Systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling and communicating risk
7. Product Lifecycle – All phases in the life of a product from the initial development through pre- and post-approval until the product's discontinuation

10 Bibliography

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

医薬品等の品質・安全性評価

分担研究者 豊島 聡 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター

研究要旨

ICHにより合意されたコモンテクニカルドキュメント(CTD)が日、欧で昨年より義務化され承認申請資料の国際的な共通化が開始された。円滑な CTD の施行のために欧州、日本では CTD の運用に関する通知あるいは Q&A 等の事務連絡がなされている。これらの通知等をもとに化学薬品原薬の品質分野における欧州の CTD に関する取り組みを調査した。欧州のガイドラインは、CTD 文書では一般的な記載にとどまっていた項目について比較的詳細に事例が挙げられていた。特に原材料の管理、構造その他の特性解析など、既存の ICH ガイドラインがカバーしていない項目に関する記載は充実していた。我が国では同種の運用に関する通知は存在しないものの、CTD 文書の翻訳、Q&A および CTD-品質に関する概括資料のモックアップが通知あるいは事務連絡されている。モックアップや Q&A に記載された事項と欧州のガイドラインの内容を比較すると、日欧間で化学薬品原薬に関しては著しい差はないものの「製造」の記載に関して、重要工程等に異なる取扱いが示唆された。

A. 研究目的

日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)において新医薬品の承認申請資料の調和をはかるための活動が実施されている。平成 12 年 11 月に医薬品承認申請資料の様式の共通化を目的として、コモンテクニカルドキュメント(CTD)が合意され、我が国においても平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」(CTD 通知)が発出された。品質分野においては本ガイドラインは原薬及び製剤に関して申請書の様式(項目と配列順序)に関する指針とされ、各項目の内容は ICH ガイドラインに添った記述ではあるものの、全ての内容を網羅しているものではないとの位置づけである。

我が国では円滑な CTD を施行のために、国内向け QA (平成 13 年 10 月)モックアップ(平成 14 年 7 月)が事務連

絡された。一方、EU および米国においても品質分野 CTD に即してガイダンス等が発出されている。

我が国では平成 15 年 7 月から CTD 様式による申請が義務化されたが、品質分野では製造方法や製造管理に関する項目が追加されるなど、申請書に添付する資料に大きな変化が生じた。これらの資料について国際的に整合性のある、科学的にも妥当な内容なものにする必要がある。

本研究では EU 地域における CTD に対する取り組みに焦点を当て、化学薬品原薬に関する EU ガイドラインを分析し、我が国における CTD 申請内容の明確化に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

化学薬品に関して CTD ガイドライン (http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=556&@_MODE=GLB)、EU ガイドライン”GUIDELINE ON THE

CHEMISTRY OF NEW ACTIVE SUBSTANCE

“ (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/qwp/013096en.pdf>) 並びに平成 13 年度事務連絡された Q & A および平成 14 年度事務連絡された第二部概要のモックアップを比較し、欧州における化学薬品原薬の品質保証の考え方を調査検討した。

(倫理面の配慮) 本研究は化学薬品の品質ガイドラインに関する検討であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果

EU 諸国においても CTD 様式による申請が 2003 年 3 月から適用となっているが、2003 年 12 月に“GUIDELINE ON THE CHEMISTRY OF NEW ACTIVE SUBSTANCE”が EMEA より発出された。

本ガイドラインは化学薬品原薬に関する承認申請に必要な情報について記載したものである。このガイドラインはその「序」に記載されているように、品質分野の ICH-CTD 様式に対応して作成されており、基本的な項目の配列及び順序は全く CTD 合意文書と同一である(ただし、出発物質に関する記載のみ移動)。

本研究においては、I. 本ガイドラインの要点(抄訳)を紹介し、次いで、II. 本ガイドラインに特徴的な記載として、3.2S2.3 原材料の管理、3.2S2.4 重要工程、重要中間体の管理、3.2S3 構造その他の特性の解析をとりあげ我が国の現状との違い等を考察した。

なお、抄訳する時には平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」を参考にした。

I. 本ガイドラインの要点

新原薬の化学に関するガイドライン

序

本ガイドラインは ICH-CTD 様式文書の品質部分の合意に基づく新しい文書の構成に対応して作成されている。小見出しは分かりやすくするために付されている。

本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの目的は医薬品として初めて使用される新規活性物質(新原薬)を管理するために必要な情報を説明することである。本ガイドラインは半合成原薬にも適用可能であるが、バイオリジクス、バイオテクノロジー応用医薬品、放射性医薬品、放射能標識医薬品には適用されない。

EDMF

販売承認申請の際に提出する詳細な原薬情報の代わりに、欧州ドラッグマスターファイル(EDMF)手続きを行うことが許可される。EDMF 手続きについては参考文献 4 を参照のこと。

本文

3.2.S1 一般情報

本項は販売承認申請される原薬の同定、名称、化学構造について記載する。物理的特性に関する簡単な情報を一覧にして示す。構造に関して完全な詳細情報及び証明は異なる項に記載する。(3.2.S3.1 参照)

3.2.S1.1 名称

必要に応じて、原薬の名称に関する情報を記載する。

- ・ 国際一般名(rINN)、

- ・ 公定書（欧州薬局方）収載名、
- ・ 各国における承認名（BAN, DCF, DCIT, JAN, USAN）、企業コードまたは研究所コード
- ・ 体系的化学名（IUPACによる名称）
- ・ その他の名称（商品名）
- ・ 他の一般名
- ・ CAS登録番号

3.2.S1.2 構造

構造式（相対的及び絶対的立体化学を含む）、分子式、分子量を示す。化学量論的な分子式及び分子量に加えて、原薬の構造式は立体化学（通常示されるもの）を表示する。もし、本情報を示せない時には、その物質の性状に関する詳細な情報が記載されるべきである。もし必要ならば、臨床的に意味のある活性部分の分子量も記載する。

3.2.S1.3 一般特性

物質の性状を簡単に記載する。原薬の物理化学的特性その他適切な特性の一覧を示す。特に溶解性、pKa、結晶多形、異性化、logP、浸透性など、有効性・安全性に影響を与える物理的・化学的特性を記載する。

（CPMPガイドライン参考文献8）

3.2.S2 製造

3.2.S2.1 製造業者

受託者を含む全ての製造業者の名称、住所、責任の範囲、並びに製造及び試験に係わる事業所及び施設について記載する。

3.2.S2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

申請者は原薬の製造に関して責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある。情報を示し、特殊な単位工程や工程管理を含め、製造方法を適切に記載する。原薬や中間体の品質に大きく影響する工程でかつ重要工程に分類されたステップについては、そのステップを同定し、詳細に記述する必要がある（3.2.S2.4参照）。

製造工程の流れ図

製造工程の流れ図に関して、出発物質、中間体、試薬の分子式、分子量、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を記載する。また、操作条件、単位操作、触媒及び溶媒を特定する。

一連の操作手順に関する記載

製造工程中の一連の操作手順を記載する。記載する事項は実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、出発物質、中間体、溶媒、触媒、及び試薬の量等を含む。製造工程の個々のステップを記載するとともに重要工程、求められる工程管理、装置の操作条件（温度、圧力、pH、時間、流速等）を記載する。

重要工程及び中間体は3.2.S2.4に記載する。

製造スケール、範囲、収率

工程の記載に際しては、製造スケール、検討された工程に使用されている範囲を示す。個々のステップの収率又は収率幅を示すことも有用である。

代替工程

代替工程がある場合には、その記載も本工程と同様の詳細さとする。工程を記載する際には製造方法が十分に明確されるべきである。もし代替工程あるいは代替の溶媒を使用する場合には、場合には得られた物質（原薬あるいは単離される中間体）の最終的な品質が不変であるこ

と十分な証拠を示し、その工程の妥当性を示すべきである。もし、不純物プロフィールに違いが生じた場合には、バリデートされた方法で分析し、毒性学的に許容可能であることを示すべきである。

再加工

再加工を行う場合にはその工程を明らかにし、妥当性を示すべきである。妥当性の根拠となるデータは 3.2.S.2.5 に文献により引用して示すか、添付資料として示す。再加工方法は明確に記載されるべきである。

3.2.S2.3 原材料の管理

原薬の製造に使用される原材料(原料、出発物質、単離された中間体、溶媒、試薬、触媒、工程補助剤等)について当該原材料の使用される工程を明らかにした上で一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理に関して記述する。原材料がその使用目的に応じた規格に適合していることを示す資料を示す。特別に投入された原材料が原薬の品質に重要であり、その原材料の管理に公定書非収載の試験方法が用いられている場合には、実施される管理試験に適切なバリデート結果が提出されるべきである。

生物起原原材料

生物起原の原材料については全て起源、処理方法、特性及び管理方法に関する資料をウイルス安全性、TSE 安全性データを含め、示さなければならない。

原薬出発物質

通常、製造工程および合成スキームには、出発物質から単離中間体を経て最終の原薬までの全行程が含まれるべきである。出発物質が使用される時点から工程の詳細な記述が開始される。

申請者はどの物質が原薬出発物質、即ち原薬に重要な構成要素として取り込ま

れる物質として見なされるかを提案し、妥当性を示すべきである。出発物質供給業者の名前、住所が示されるべきである。出発物質が導入される以前の製造工程を流れ図で示すことは、出発物質の規格及び試験方法の適格性を評価するのに有効であろう。

記載される製造工程が 1 工程だけあり、出発物質が局方収載品の場合には CEP を示すか、局方に適合して根拠を示す必要がある(参考文献 11 参照)。あるいはその代わりに、その種の出発物質が原薬として販売承認が許可されている事でも良い。

出発物質は十分に特性解析され、使用目的に適合することが保証され、不純物プロフィールを明らかにし、十分な規格が設定されているべきである。出発物質中に存在する不純物が合成・処理工程を通じて化学変化を受けることなしに、あるいは誘導化されて持ち込まれる可能性を考察し、もし必要があれば、適切にバリデートされた方法と適切な判定基準を設定して、出発物質中の不純物を管理すべきである。申請者は通常通りの合成・処理を実施した時に出発物質中の不純物の最終的にどのようになったかを評価し、判定基準を設定すべきである。原薬の製造に動物由来原材料(発酵由来製品、酵素類、アミノ酸等)を使用する時には、適切なウイルス安全性データ、TSE データを示すこと。植物起原の出発物質は十分に特性解析を実施し、適格性を保証するとともに、および汚染物質プロフィールを明らかにし、提出すべきである。

最終工程で使用される溶媒及び工程補助剤

溶媒の規格、工程補助剤(不純物吸着用活性炭、濾過補助剤として用いられる珪藻土等)の規格を提出すべきである。合成の最終段階で用いられる溶媒は初期

で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される。

判定基準

上述した物質の受け入れまたは拒否の基準は提示されるべきである。出発物質の管理は、異性体あるいは他の不純物であり反応性に富み合成最終産物にまで持ち込まれる物質を検出できるように設定されるべきである。

(CPMP ガイドライン: 参考文献 1,2,3,8 参照)

3.2.S2.4 重要工程・中間体の管理

重要工程：製造工程の内 3.2.S2.2 で示された重要工程に関して実施される試験方法及び規格値/判定基準（その設定根拠となる試験データを含む）を示すこと。重要工程とは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と定義される。

重要工程の例として：

- ・ 多成分の混合
- ・ 相の変換や分離工程（濃縮、ろか）
- ・ 温度及び pH の制御が重要である工程
- ・ 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あるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・ 最終精製工程

特に原薬が固形製剤として用いられる場合には、固相の特性や原薬の均一性に影響を与える工程は重要工程と見なされる。なぜならばそのような場合には、その工程は製剤からの原薬の溶出に不都合な影響を与え、その結果として生物学的利用率に影響する可能性があるからであ

る。

中間体：製造工程から単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。原薬の最終的な品質に影響を与える重要中間体に関して、管理に用いる試験方法が公定書記載でない場合には適切にバリデートされるべきである。

ある種の不純物は工程途中で生成あるいは、除去されるが、そのような工程に対しては妥当性を示された範囲の判定基準を用いて、工程内管理を実施し、かつ文書化すべきである。

(CPMP ガイドライン: 参考文献 8 参照)

3.2.S2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価

3.2.S2.4 において原薬の品質にとって重要であることが示された工程に関してバリデートすべきである。

無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

3.2.S2.6 製造工程の開発の経緯

非臨床試験や臨床試験用のロット、スケールアップ検討時のロット、実生産規模（もしあれば）のロットにおいて原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があった時変更内容の説明及び考察を記述する。

3.2.S4.4 に記述された原薬のロット分析データを参照すること。

(CPMP ガイドライン: 参考文献 8 参照)

3.2.S3 特性

3.2.S3.1 構造その他の特性の解明

合成経路、スペクトル分析結果に基づいた構造決定の結果、異性体存在の可能性、立体構造の決定、得られた結晶多形等についても記述する。

本項は原薬の構造、物理的・化学的特性を証明するために遂行された研究及び開発計画を記載する。本項に記載された結果はロット毎の同一性を検査するための原薬に関する管理試験に反映されるべきである。原薬の化学に関する科学的考察が、構造、立体配座、立体配置、異性体生成の可能性に関する確かな証拠を含め、記述されるべきである。本欄において当該分子の立体化学、幾何異性体(cis/trans, E/Z)、キラル中心の数、各不斉中心の立体配座が示されるべきである(文献3参照)。構造に関する証拠は市販製品として実際に用いられる化合物と関連づけられていることが、特に極めて複雑な分子構造を有する場合には、重要である。

もし、本項に含まれるデータが本申請で取り扱われている合成以外の合成経路(即ち別の経路)に由来している場合には、別の合成起源の物質との構造的な同定を確認する事が要求される。このことは毒性学的研究が異なる起源の化合物で実施されている場合には特に重要である。

合成経路及び中間体の構造が構造証明として引用されている場合には、公表論文の引用が含まれても良い。

通常下記の情報が証拠として含まれる。

- ・ 理論値を付した元素分析
- ・ 赤外吸収スペクトルと解釈
- ・ 核磁気共鳴スペクトルと解釈
- ・ UV 特性 (pH 依存的なシフトを含む)
- ・ 質量分析と解釈及び結果の考察
- ・ 構造証明のための合成経路に関する考察
- ・ 合成の重要中間体の構造証明

(IR, NMR の使用)

- ・ 分子構造を究明する上での特徴的な化学反応
- ・ X 線結晶解析と解釈及び結果の考察 (S.2.3 を引用)
- ・ 旋光度 (旋光度が観測されない場合でも、観測されないことが不斉化合物のラセミ体としての性質を示しているならば報告するべきである)。
- ・ 提示された分子量の証拠

生物学的/薬理的活性に関連して、偶発にまたは存在する可能性の高い異性体について考察するべきである。

物理的・化学的特性

公定書に記載されているかに否かにかかわらず、当該原薬に関して調査した物理的・化学的特性に関する情報を下記に示した見出しに従って適切に示すこと。

結晶多形

結晶多形性とは異なる結晶構造を有する化学物質が示す特性である。ある種の原薬は異なる固体状態に(多形または溶媒和)で存在し、異なる物理的・化学的特性を有する。これらの形態は製剤プロセス能力、安定性、溶解性、生物学的利用率に影響を与える。

多形の存在を決定するために通常用いられる手法を以下に示す。

- ・ 融点 (hot-stage microscopy を含む)
- ・ 固体 IR または NIRS
- ・ 粉末 X 線回折
- ・ 熱分析 (DSC, TGA, DTA 等)
- ・ ラマン分光
- ・ 走査型電子顕微鏡
- ・ 固体 NMR

多形や溶媒和の存在、検出方法、多形等の管理方法について考察すべきである。

(CPMP ガイドライン: 参考文献 8 参照)