

Figure 3 – Operating characteristic curves for normally distributed batches with varying content uniformity, expressed as relative standard deviation. Top panel: The batches were evaluated by the acceptance criteria of the current UDU and the criteria that are described for increasing sample sizes in Tables 1 and 2. Middle panel: The batches were evaluated by the acceptance criteria of the current UDU and the criteria that are described for increasing sample sizes in Tables 1 and 4 (corresponding to the proposed Option I). Lower panel: The batches were evaluated by the acceptance criteria of the current UDU and the criteria that are described for increasing sample sizes in Table 5 (corresponding to the proposed Option II).

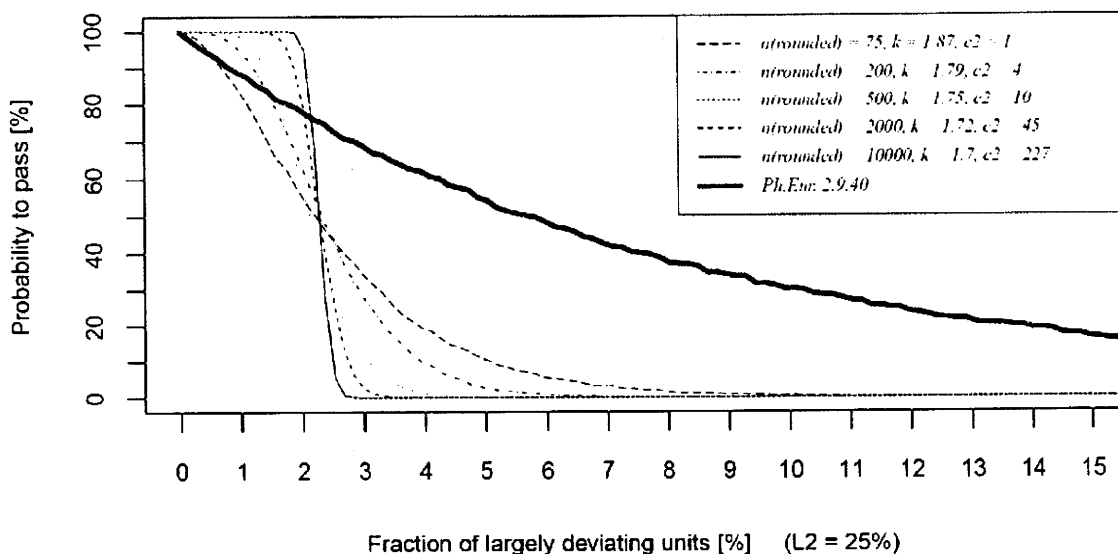


Figure 4 – Operating characteristic curves for bimodal batches with varying proportion of largely deviating units. The batches were evaluated by the acceptance criteria of the current UDU and the criteria that are described for increasing sample sizes in Tables 1 and 2. Note that such batches have a high probability to yield an AV < L1 and pass the current UDU, possibly testing 10 units only.

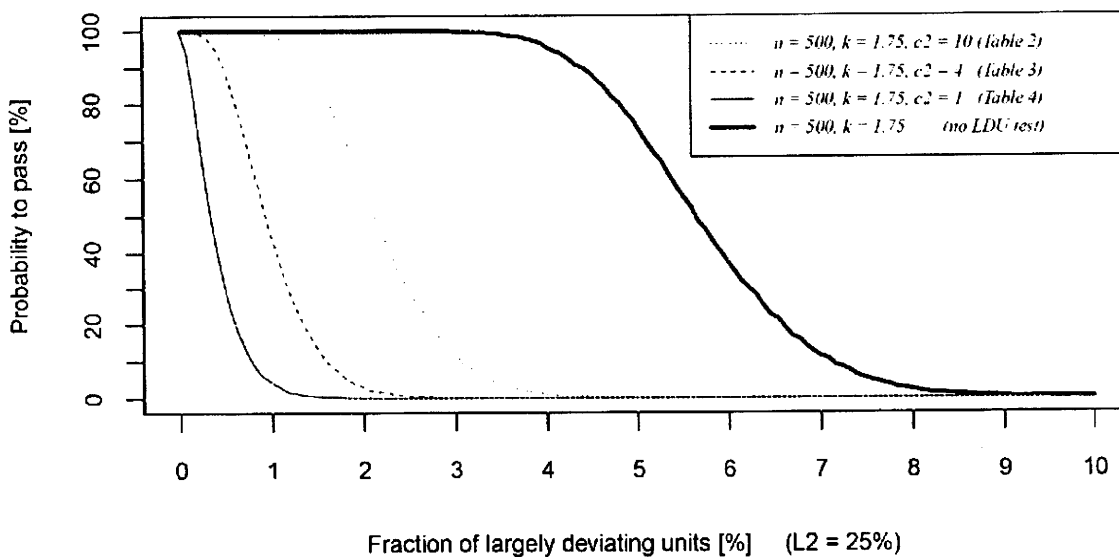


Figure 5 – Operating characteristic curves for bimodal batches that were evaluated by the increasingly stringent acceptance criteria presented in Tables 2 to 4, and the corresponding OC curve for the batches evaluated by the acceptance criteria of Table 1 alone. Sample size n = 500.

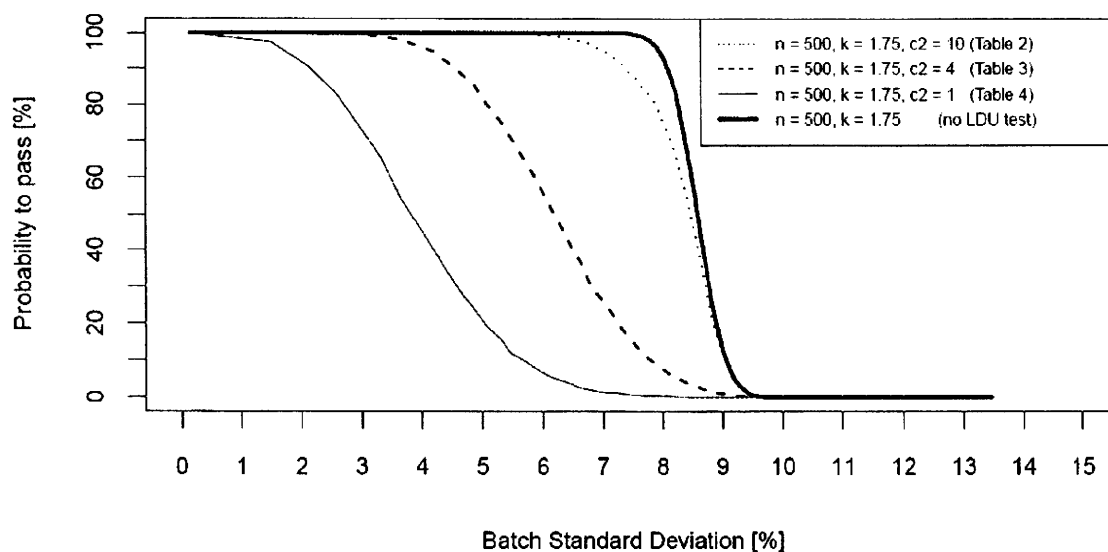


Figure 6 – Operating characteristic curves for batches with long-tailed Cauchy distributions. The batches were evaluated by the increasingly stringent acceptance criteria presented in Table 1 and Tables 2 to 4, respectively.

5. REFERENCES

- [1] Uniformity of dosage units, general chapter 2.9.40. Ph. Eur. 7th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
- [2] Limberg J, Savsek M. Discriminatory Power of the Different Requirements for Uniformity of Dosage Units in the European Pharmacopoeia. *Pharmeuropa Scientific Notes* 2006(2):45-8.
- [3] Sandell D *et al.* Development of a Content Uniformity test Suitable for Large Sample Sizes. *Drug Inf. J.* 2006;**40**: 337-44.
- [4] Diener M *et al.* Development of a Content Uniformity Test Suitable for Sample Sizes Between 30 and 100. *Drug Inf. J.* 2009;**43**:287-98.
- [5] Foust L *et al.* Overcoming Disincentives to Process Understanding in the Pharmaceutical CMC Environment. *Pharm. Technol.* 2007;**31**(9):108-15.
- [6] Murphy JR, Griffiths KL. Zero-Tolerance Criteria Do Not Assure Product Quality. *Pharm. Technol.* 2006;**30**(1):52-60.
- [7] Bergum J, Vukovinsky KE. A Proposed Content-Uniformity Test for Large Sample Sizes. *Pharm. Technol.* 2010;**34**(11):72-9.
- [8] Howe WG. Two-sided Tolerance Limits for Normal Populations – Some Improvements, *J. Am. Stat. Assoc.* 1969;**64**:610-20.
- [9] R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2010 [available at: <http://www.R-project.org>].

Study on influence of particle sizes of ingredients on pharmaceutical manufacturing process control using NIR(Near Infrared) and its chemical imaging techniques

Tatsuo Koide¹, Toru Kawanishi¹, Yukio Hiyama¹

¹Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Purpose

Particle size of materials is one of the most significant factors to pharmaceutical manufacturing, NIR and its chemical imaging techniques are useful methods of pharmaceutical manufacturing process understanding and process control.
The purpose of this investigation is to analyze influence of particle-size of materials on manufacturing process control using NIR and its chemical imaging techniques and apply its result to build process control strategy of manufacturing of solid dosage forms.

Materials and Methods

- Ethenzamide or ascorbic acid as API (Active Pharmaceutical Ingredients) and excipients such as cornstarch with different contents were mixed by hand.
- The mixed powder was compressed into tablets by 2kN. The tablets trimmed by EM Trim(Lexia Microsystems) and made flat faces when we observed the interior of the tablets.
- Those mixed powder and tablets were measured by NIR diffuse reflection method and NIR chemical imaging system to evaluate homogeneity and to perform quantitative analysis.
- NIR chemical images and their histogram plots of the powder and tablets were generated by normalization(Standard Normal Variate(SNV)) and Partial Least Square(PLS) multivariate analysis methods by Iqvis software(Malyvern).
- The spectral data of diffuse reflection were analyzed by SNV and PLS multivariate analysis methods by Iqvis software.
- Particle sizes of the material components were measured by laser diffraction. And the influence of particle size of materials on the results from NIR was investigated to compare with the distributions of ingredients analyzed by chemical imaging system.

NIR diffuse reflection :

- Spectrum 400 FT-IR/NIR (Perkin Elmer)
- Resolution 2cm⁻¹, Frequency 64 lines, measurement range 12000-4000cm⁻¹
- NIR chemical imaging
- Spotlight 400 NIR imaging system(Perkin Elmer)
- Resolution 16cm¹, frequency 4 lines, measurement range 7000-3800cm⁻¹, pixel size 2.5x2.5µm
- Laser diffraction
- Particle Viewer laser diffraction particle size analyzer(Powrex Corp.)
- 632.8nm He-Ne laser beam

Result and Discussion

- Particle size of ethenzamide and cornstarch were similar, however that of ascorbic acid was much larger than ethenzamide(Table 1)
- There was a small amount of ascorbic acid on the surface of the tablet compared with the interior of the tablet.(Fig. 1, 3 and Table 2) Whereas amount of ethenzamide did not show great difference between on the surface and interior of the tablets.(Fig.2 and Table 2)
- There was a smaller amount of ascorbic acid on the surface of the mixed powder than theoretical value as well as surface on the tablets. (Fig. 4 and Table 2)
- In these results, small particle tended to appear on the surface of the tablet and mixed powder. (Fig. 5)
- Larger gap of particle sizes difference between the ingredients such as ascorbic acid and cornstarch influenced on the linearity for quantitative analysis using NIR diffuse reflection method (Fig. 6, 7 and Table 1)
- The results suggested that the particle size difference influenced on the monitoring by NIR and its imaging system. And particle size control was important for manufacturing process monitoring because ingredients were often clustered by particle size difference.

In this study, influence of particle sizes of ingredients on pharmaceutical manufacturing process control was investigated using NIR and its chemical imaging techniques. NIR imaging technique seemed to be useful for understanding the particle size effect. We were also able to get very useful information for pharmaceutical development, and manufacturing and quality control from this investigation. And furthermore study needs to analyze in detail influence of particle size of ingredients on pharmaceutical manufacturing process control using NIR and its chemical imaging techniques.

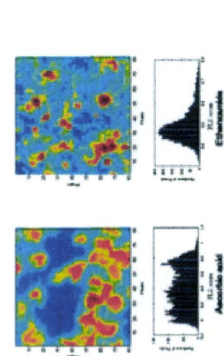


Fig. 4 NIR images of API and its histograms of the mixed powder made of API and cornstarch(50:50)

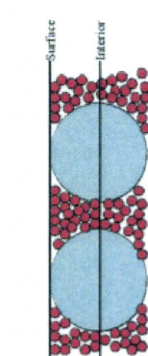


Fig. 5 Mixed powder made of different size particles

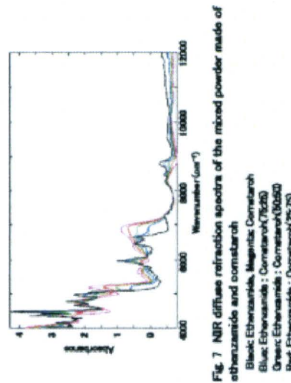


Fig. 7 NIR diffuse reflection spectra of the mixed powder made of ethenzamide and cornstarch
Blue: Ethenzamide, Green: Ethenzamide
Green: Ethenzamide, Cornstarch(50:50)
Red: Ethenzamide, Cornstarch(25:75)

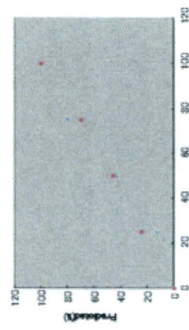


Fig. 8 Theoretical and Predicted values of mixed powder NIR diffuse reflection spectra of the mixed powder
Blue: Ascorbic acid, Red: Ethenzamide

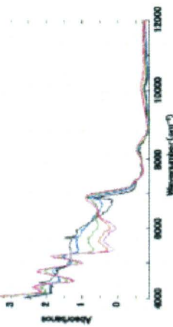


Fig. 6 NIR diffuse reflection spectra of the mixed powder made of ascorbic acid and cornstarch
Blue: Ascorbic acid, Green: Cornstarch
Green: Ascorbic acid, Cornstarch(50:50)
Red: Ascorbic acid, Cornstarch(25:75)

Table 1 Particle size of materials

	D10	D50	D90	(µm)
Ethenzamide	8.41	20.86	56.47	
Ascorbic acid	192.86	314.98	478.39	
Cornstarch	11.54	18.87	31.19	

Table 2 Average of PLS Scores(Concentration) in NIR Chemical Imaging

	Surface	Interior	Powder
Ethenzamide	0.51	0.54	0.49
Ascorbic acid	0.42	0.54	0.41

International Harmonization and Scientific Development of Quality Practices

Yukio Hiyama
Chief, 3rd Section, Division of Drugs
NIHS, MHLW
EDQM International Conference on
Quality of Medicines in a Globalized
World, Prague, Czech Republic,
October 14, 2010

1

Outline of presentation

- Development Needs with International Harmonization and under the 2005 Pharmaceutical Affairs Law
- Regulatory Sciences Studies
Quality System, GMP guidance, Tech Transfer
GMP inspection policy, guidance and Quality System
Manufacturing process commitment in Approval Letter
- Health Science Studies
Analytical Methods Development to support product
development and manufacturing controls

2

Revision of the Pharmaceutical Affairs Law (effective April 2005, published in 2002)

- **Revision of the Approval and Licensing System**
= From Manufacturing (or Importation)
Approval/License to Marketing Authorization
- **Enhancement of Post-marketing Measures**
= To clarify the Market Authorization Holder's (MAH)
responsibility of the safety measures as well as quality
management (GVP, GQP)

Revision of the Quality Regulation and Needs for Practice Development

1. MAH's responsibility for the Quality management
2. Requirement Changes in Approval Matters
3. Drug Master File system to support CTD based application
4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP
5. Revision and Consolidation of GMP standards

Revision of the Quality Regulation and Needs for Practice Development

1. MAH's responsibility for the Quality management
New Ministerial Ordinance (GQP), Guidance- ICH Q10
2. Manufacturing process commitment
Policy Notification, Guidance- Case study, Mock Drug Master File system
Policy Notification
3. Consolidation of the Legal Positioning of GMP
Revise GMP Ministerial Ordinance,
Policy Notification: Pre-approval and Foreign inspections
5. Revision and Consolidation of GMP standards
Revise GMP Ministerial Ordinance,
Guidance: Product GMP, Change Control

5

MHLW slide at 2003 workshop 14/15

Expected Outcome

For Industry

- Establishment of quality management system from development to post-marketing

For regulatory authority

- Improvement of the approval review system by integration of the review and the GMP inspection
- To concentrate on higher risk products
- The establishment of effective, efficient, and streamlined quality regulation

7

Regulatory Science Studies

- Quality System, GMP guidance (2002-2010)
QS, Regulations, Product GMP, Information Flow/Tech Transfer, Lab Control, Change Management, Quality System
- GMP Inspection Policy, Manual, System (2003-2011)
Policy, System Base, Check (Reference) list, Inspection Scenario, Quality System
- Manufacturing Process Commitment (2003-2011)
Survey, Technical Elements, Policy Notification, Mock for AL and P2
- /
- /
- Clinical Supply GMP Policy
- Sterile Manufacturing GMP guidance

6

The 2003 ICH Quality Vision

Industry parties and regulatory authorities of the ICH Quality met in Brussels in July 2003 and agreed on the ICH Quality vision "A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science".

In order to develop a modern pharmaceutical quality system, discussions on two topics, 1) Pharmaceutical Development (Q8) and 2) Quality Risk Management (Q9) started. The guidelines on the two topics were published in 2006 in the three ICH regions. Pharmaceutical Quality System(Q10) was published in 2008

添生齋 7

Pharmaceutical Affairs Law(PAL), ICH Q8/Q9/Q10 and MHLW Grant Regulatory Science Studies

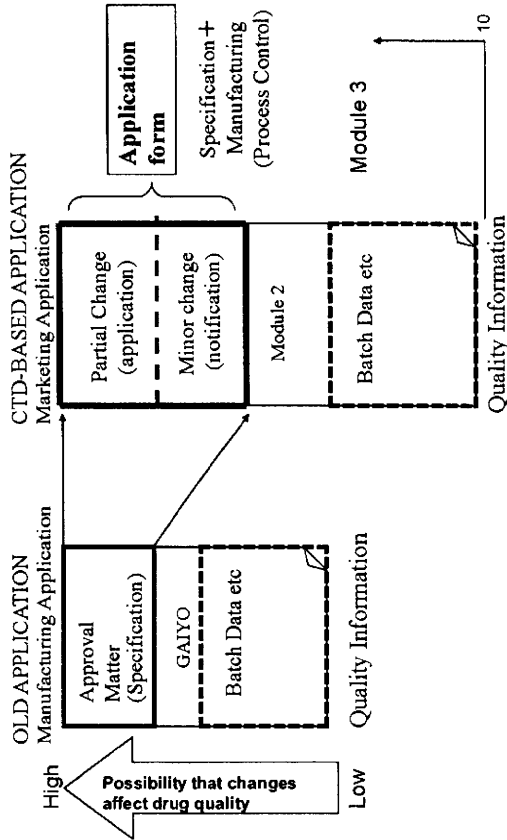
PAL regulation changes	ICH discussion	Regulatory science groups
2002 Revised PAL published	2002 CTD Q&A	2002 QS/GMP guidance
2004 PWDA established New GMP standards	2003 GMP workshop in Brussels Q8 and Q9 started	2003 CTD mock Approval matters Inspection Policy
2005 Approval matters policy Revised PAL enforced Inspection policy published	2004 Q8 reached step 2 2005 Q9 reached step 2 Q8 and Q9 reached step4 Q10 started	2004 Approval matters GMP guideline 2005 Inspection Policy Skip Test guideline Inspection Checklist Sterile process guideline 2008 P2/application mock Change management system GMP for IP
2006 Product GMP guidance Sterile process guidance	2007 Q10 and Q8R reached step 2 2008 Q10 and Q8R reached step4 Q-IWG and Q11 started	
2008 Clinical Supply GMP		

Distinctions between Partial Change Approval Application and Minor Change Notification

Partial Change Approval Application	Minor Partial Change Notification
Change in the principle of unit operation of critical process	Process parameter to control the quality endpoint criteria
Change in process control criteria as quality endpoint criteria	

Classifications are determined based on the level of understanding provided in the submission

Application Form after the Enforcement of Revised Pharmaceutical Affairs Law



P2 mock for enhanced approach

-discussion purpose-

- Risk Assessment before Development, after Process Development and after Risk Control
 - Design Space and Real Time Release
- The mock(2009version Sakura Tablet) is posted at <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-E.html>
- DS and RTR into Approval Letter
 - Decision tree for RTR
 - Description of in-process NIR into a test method

The initial data for the P2 mock was kindly provided by AstraZeneca. The story was modified by the group. Then the case study was finalized through international public comment.

MHLW Grant (Health Science) study on Evaluation Methods for Pharmaceutical and Process Development (2004-)

- The needs-quality assurance based on science and risk management, gap between desired state and current status, rPAL and ICH
- The group structure- Industry, Academia and Government (NIHS) Joint
(Industry: Nikki-JGC, Pfizer, Powrex, Shionogi, Santen, Takeda and Tanabe 2009 member)

13

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)

14

Summary and Conclusions

- Needs of the 2005 PAL regulation changes presented.
- Challenges for implementation of the PAL with ICH guideline presented
- Challenges we face are mostly common in all regions. Hope to solve the problems with more work and international collaboration.

15

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
檜山行雄	医薬品の品質とICH	板井 茂	製剤機械技術ハンドブック	製剤機械技術研究会	東京	2010	869-888
Yukio Hiyama	International Harmonization and Scientific Development of Quality Practices		Proceedings of EDQM: International Conference on Quality of Medicines in a Globalized World	Council of Europe	Prague	2010	15-17

Handbook of Pharmaceutical Machinery and Engineering
[Second Edition]

製剤機械技術ハンドブック

[第2版]

設立20周年記念版

製剤機械技術研究会設立20周年記念出版編集委員会 編



製剤機械技術研究会

6.1 医薬品の品質と ICH

6.1.1 ICH の歩み

「優れた新薬は患者の手にすみやかにわたるべきである。しかし、医薬品開発の中心となっている日本、米国、欧州の三つの地域（3極）間での新規医薬品の審査の基準の違いが、この目的の障害になっている」という認識から、3極の行政（日本：厚生労働省、米国：食品医薬品庁（FDA）、EU：欧州委員会（EC））、企業（日本：日本製薬工業協会（JPMA）、米国：米国研究製薬工業協会（PhRMA）、EU：欧州製薬団体連合会（EFPIA））の6者が集まり、審査資料の国際調和を進めるため ICH が1990年に組織された¹⁾。これまでに、有効性（E：Efficacy）、安全性（S：Safety）、品質（Q：Quality）の3分野で、50を超えるガイドラインが作成され、規制の国際調和に大きな貢献をしてきた。当初、品質（Q）分野においては、安定性（ICH コード：Q1）など、試験のプロトコルの調和が1995年までに行なわれ、その後、規格および試験法設定（Q6）、原薬 GMP（Q7）のような包括的な議題が採用された。

Q6A（新医薬品の規格および試験方法の設定）には、

規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびに、その方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストと定義される。原薬または製剤が、意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組みの基準である。「規格に適合する」とは、規定された方法に従って試験するとき、原薬や製剤がリストにあるすべての判定基準に適合することを意味する。規格は、医薬品の製造業者がその妥当性を示す資料を添付して申請し、行政当局によりその医薬品を製造するための条件として承認された、遵守すべき（critical）品質の基準である。（中略）規格の各項目は、原薬および製剤の特性をあまねく示すことよりも、それらの品質が適切なことを確認するために選ばれるものであり、原薬および製剤の安全性や有効性を確保する上で有用な特性に焦点を絞るべきである。

とある。また、

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である。この方策としては、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMP の遵守（たとえば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）

がある。

と、医薬品の品質確保の方策（Total control strategy）として規格、徹底的な製品特性の解析、そしてGMPの遵守があるという認識を示し、国際調和の方向性を決定づけた。

ここで、規格以外にあげられた、製品特性の解析とGMPを概観する。医薬品の研究開発段階から生産への流れの中で、製品特性の解析から生産への過程は、以下に示す五つの段階に大別される²⁾。

① 品質設計

商品としての医薬品の特性および機能を設定する段階である。前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する。いわゆる製剤設計である。前臨床後期から臨床第2相にかけて実施される

② 生産スケールアップ、品質変動要因の検出

設計された品質通りの医薬品を実際に製造するために行なう、いわゆる工業化研究である。小スケールの実験をもとに設計された品質の医薬品を、工業的に生産可能とするためのスケールアップ検討と、安定した品質を確保するための変動要因の検出、制御方法を確定し製造処方を決定する。

③ 技術移転

上記で設定された製造処方を、実際の生産施設で実現するために必要な技術情報の受け渡しである。従来は、同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し、技術指導といった側面が強かったが、今後の委受託製造の増加を踏まえた上で、医薬品の品質を確保するためにどのような情報をどの程度技術移転すべきかが問われる。

④ バリデーションと生産

技術移転された製造処方にもとづく安定した生産が可能であることを、各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される。バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であることはいうまでもないことであるが、対象医薬品に特有のものについては、原則として移転側である技術部門（委託元）が責任を持つべきである。

⑤ 市販後の変更管理

医薬品の生産が開始されて市場に流通されだした以降にもたらされるさまざまな情報、たとえば、生産時の工程管理データの解析から得られる得率向上や品質改善提案、異常・事故の分析による工程改善提案、また、流通段階から得られた苦情、改善要望などにもとづき、さまざまな種類の変更管理が行なわれる。

歴史的に、医薬品品質を確保する目的で、上記の規格にもとづく品質試験を行なうことに、特に注意がはらわれてきた。しかし、品質試験のみに頼る品質保証は十分ではなく、原料の受け入れから、製造、包装、品質試験、最終製品の出荷にいたる全工程にわたる組織的な管理を行なわなければならないとの認識の高まりから、製造・品質管理の体系としてGMPが1963年に米国

で初めて法体系化され、日本を含めた多くの国々で、それぞれの事情に応じた GMP が適用されている。

GMP の体系は、

- ① 管理面では、部門ごとに責任体制を明確にする、
- ② 標準的な作業手順に沿って作業をする、
- ③ 各作業工程で作業内容を表示する、
- ④ 作業を複数作業員で確認する、
- ⑤ 機器の洗浄を行なう、
- ⑥ 適切な品質試験を行なう、
- ⑦ 作業手順の適格性の確認

などとなる。また、構造設備面では作業に適切な設備を持つことなどし、それらをもとに、人為的な誤りを最小限にし、医薬品に対する汚染を防止した上で、高い品質を保証する体系を設計することを要求している。また、基本的に GMP は製造工場単位に適用されるものである。工場単位のシステムだけでは不十分であり、原料、原薬、製剤、包装を一貫して管理するシステムの必要性が認識されてきた。

Q6A に続き、ICH では、申請資料の項目の調和（M4:CTD-Q：コモンテクニカルドキュメント）が行われ、2001年に発効し、我が国では2003年で完全実施された。CTD-Q の項目には、それまで日本の申請資料にはなかった製造、製剤開発の経緯、容器および施栓系という項目が含まれた。このため、ICH レベルにおいては製造、製剤開発のガイドラインの必要性が認識された。また、日本国内では「CTD—品質に関する概括資料の原薬・製剤のモックアップ（記載例）」が2002年に事務連絡として発行された。

2003年7月に、GMPワークショップが開催され、医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、具体的に国際調和ガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。開催を提案した FDA の問題意識には、

- ① GMP は過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないか、
- ② 新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないか

の2点が含まれた。これらの認識は、ほぼ6者共通のものであった。厚生労働省は、(2005年施行の)改正薬事法下における品質関連規制の概説をするとともに、経営者責任、技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の構築を提案した(図6.1、図6.2)。会議は“科学とリスクマネジメントにもとづいた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保証体系：A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the

Expected Outcome

For Industry

- Establishment of quality management system from development to post-marketing

For regulatory authority

- Improvement of the approval review system by integration of the review and the GMP inspection
- To concentrate on higher risk products
- The establishment of effective, efficient, and streamlined quality regulation

図6.1 2003年GMPワークショップにおける厚労省スライド

MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- ⊗ Throughout the product life cycle
 - From development to post-marketing
- ⊗ Includes;
 - Risk management
 - Technology transfer
 - Change control, etc.

図6.2 2003年GMPワークショップにおける厚労省スライド

lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンを採択した。これにもとづき、製剤開発（Q8：Pharmaceutical Development）と品質リスクマネジメント（Q9：Quality Risk Management）を新たなトピックにとりあげることが合意し、段階的に上記ビジョンの達成をめざすこととなった。

ほぼ2年をかけ、Q8、Q9の二つのガイドラインが作成され、我が国では2006年（平成18年）

9月に厚生労働省より通知された。この間、さまざまな国際会議が開催され、活発な議論が行なわれた。主な意見・課題はおよそ以下のとおりである。

- * 医薬品品質保証システムは企業の自主性が最重要であり、たとえば、変更管理などの企業行動に対する行政の関与は必要最小にすべきだ。
- * 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないか。これを解決するために、ICH などの場で積極的なコミュニケーションをはかるべきだ。この議論のベースは、リスクマネジメントと科学である。
- * 医薬品の製造プロセスは、他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由には、規制の妨げ、開発スピードの要求により本質的な“品質”がおろそかになったことが考えられる。
- * 製造工程管理の重要点は、変動を管理することが本質である。今まで、GMP では逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対する special cause だけが追跡される傾向があったが、実際には、special cause による逸脱はほとんどなく、ただ、通常の変動要因 (normal cause) に対する解析がおろそか過ぎたのではないか。
- * さまざまな新分析法を応用したデータとりが、ここ1~2年で行なわれた。その結果、想定していた以上に、今までの製造工程におけるブラックボックスが理解され、次々に、きめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。このような動きを規制側は支援すべきである。
- * 承認規格 (および試験法) をもって製造工程を管理する (管理できているとする) ような不条理が、製薬業では多く行なわれてきた。承認規格の意義・目的を国際的に議論し直す必要がある。
- * ICH で製剤開発、リスクマネジメントがとりあげられている。現在の CTD 申請資料にはこれらの結果を記載する適切な場所がない。モジュール2を、現在日本だけが要求しているやり方に国際的にまとめるのがよいのではないか。

6.1.2 品質にかかわる最近のガイドライン Q8, Q9, Q10

(a) ICH Q8製剤開発ガイドラインの概略

ガイドラインの構成は目的、適用範囲、製剤成分 (原薬、添加剤)、製剤 (製剤設計、過量仕込み、物理的・化学的性質および生物学的性質)、製造工程の開発経緯、容器および施栓系、微生物学的観点から見た特徴、溶解液や使用時の容器/用具との適合性、用語で合計8ページと簡潔にまとめられている。また、医薬品開発の分野では使われていなかった“QbD (Quality by Design)”、「デザインスペース」という新しい概念が導入されている。

製剤開発研究とは「適正な品質を有する製品を設計すること」および「意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程を設計すること」と規定している。ガイドラインのもともとの意図は、新薬申請資料の『製剤開発の経緯』の項にどのような記載をするかを示すことであったが、審査に用いるだけでなく、GMP 査察官へ対する情報提供も行なうこととなった。

Q8ガイドラインでは、科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨している。

製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース、規格、および製造管理の確立に役立つ。

意図した品質の製品を確実に生産する工程の能力（異なる操作条件、異なる製造スケールまたは異なる装置を用いた場合の製造工程の性能など）に関する評価結果をこの項に示すことができる。工程の頑健性に対する理解があれば、リスク評価とリスク低減に有用であり、将来の製造と工程の改善、特にリスクマネジメント手法を用いた改善に役立てることができる。

とある。

製剤研究のあり方として、最低限記載が必要な事項と追加的（任意）事項と分け、示されている。前者として

原薬、添加剤、容器および施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示す。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。

ことが期待されている。一方、後者は

原料特性、代替の操作、製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めるための研究。実験計画法; Process analytical Technology; 品質リスクマネジメントの適用; デザインスペースの拡大など、高度な科学的理解の提示。

である。追加的事項も示した場合には「弾力的な規制」が可能となるとしている。これには、リスクにもとづいた規制当局の判断（審査および査察）、追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内で製造工程を改善すること、承認後申請の低減、最終の製品出荷試験（実施）の減少につながる「リアルタイム」の品質管理をあげている。

新しい概念のとして導入された QbD (Quality by Design) は、「製品の品質は、製造工程で作り込まれるものであって、試験 (Quality by Testing) によって造られるものではない」という考え方である。一方、「デザインスペース」は、品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用と定義され、このデザインスペース内で運用することは、行政手続きの上では、変更とはみなされない。

製剤研究のあり方として、最低限記載が必要な事項と追加的（任意）事項と分けて示し、規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まるという原則を明確に示したことは大きな意義がある。しかし、最低限記載が必要な事項に関する「具体的な製剤開発のとり組み方、評価法」の記載を望む声は、トピックが採用された時点から根強くあった。また、QbD、その他の用語が実際の製剤開発の活動とどのように関連するのか理解がむずかしいとい

う意見が多く寄せられた。このような状況下で、Q8が2005（平成17）年11月にステップ4に到達するころには補遺の作成が望まれていた。

Q8の補遺は、2007年11月にステップ2に到達し、意見募集を経て、翌年11月にはステップ4の合意に至った。補遺部分2009年11月現在 Q8は、Q8R[®]となり、補遺部分は Part II に収録されている。以下に概説する。

QbD は「事前の目標設定に始まり、製品および工程の理解ならびに工程管理に重点をおいた、立証された科学および品質リスクマネジメントにもとづく体系的な開発手法」と定義され、最低限必要な事項と、追加的事項（より進んだ開発アプローチ）の対比を示した表が、付録1として盛り込まれた。ただ、現実の製剤開発は、企業や製品により異なり、また、最低限必要な事項と追加的事項の組み合わせになるという認識が示されている。

「製剤開発の要素」として、目標製品品質プロファイル、重要品質特性（CQA）、リスクアセスメント、デザインスペース、管理戦略、ライフサイクルマネジメントと継続的改善を取り上げ、それぞれの要素に対する理解を助けるために、簡潔な例をあげて説明がされている。たとえば、重要品質特性の項では、

経口固形製剤の一般的な CQA としては、製剤の純度、製剤含量、薬物放出性および安定性に影響を及ぼす特性があげられる。（中略）吸入剤であれば空気力学的特性、注射剤であれば無菌性、経皮用貼付剤であれば接着性などがさらに加わることが考えられる。また、原薬、原材料および中間体の CQA としては、製剤の CQA に影響を及ぼすような特性（粒度分布、かさ密度など）が加わり得る。

とある。また、管理戦略の項には、

製品性能を深く理解することにより、対象となる物質がその品質特性に適合することを確認する際に代替手法を利用する妥当性を示すことが可能となる。こうした代替手法の利用は、リアルタイムリリース試験の裏づけとなりうる。たとえば、溶解度の高い原薬を含む速崩性固形製剤の場合、溶出試験を崩壊試験に代えることができる。個々の製剤について、均一性試験（近赤外吸収スペクトル（NIR）測定法と組み合わせた質量偏差試験など）を工程内で行えば、リアルタイムリリース試験が可能となり、公定書に定められた含量均一性試験法による従来の最終製品試験に比べて、品質保証レベルが向上する可能性も考えられる。リアルタイムリリース試験は最終製品試験の替わりとなり得るが、GMP 下でバッチ出荷に要求される照査および品質管理の手続の替わりとなるものではない。

とし、リアルタイムリリースを採用する上での技術的条件および GMP との関係も示している。このような、用語理解の明確化をはかった一方、最低限記載が必要な事項に関する「剤形ごとの具体的な製剤開発のとり組み方、評価法」の記載はガイドラインにはマッチしないという判断がなされ、学会などで公表される事例をもとにしたトレーニングに期待がかかることになった。

(b) ICHQ9品質リスクマネジメントガイドラインの概略

ガイドラインの構成は、序文、適用範囲、原則、一般的なプロセス、リスクマネジメントの手法、医薬品業界および規制当局における活動への統合、定義、参照文献である。リスクの定義として (ISO/IEC Guide 51) の「危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ」を採用し、危害の定義を「健康への被害。製品品質の不良または安定供給の欠如による被害を含む」とし製品の供給欠如も含めている。

序文において、

リスクマネジメントとは「リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること」であり、多くの産業活動や行政活動、および、これらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている。製薬企業においても品質システムの重要性は認識されてきており、リスクマネジメントは、効果的な品質システムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある。しかし、医薬品の品質分野ではリスクマネジメントが十分に適用されていない。このため、医薬品品質のためのリスクマネジメントの定義、典型的なプロセスを示し、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである。

と、現状認識およびガイドラインの目的を述べている。また、現行の規制要件を超えた、新たな要件の創出は意図されないこと、遵守すべき規制要件、企業と規制当局間のコミュニケーションはこのガイドラインの発行により何ら変わらないことが明記されている。

具体的な適用範囲としては、原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、およびバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請／審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

原則としては、品質に対するリスクの評価は科学的知見にもとづき、かつ、最終的に患者保護に帰結することおよびリスクマネジメントの過程における資源配分はリスクの程度に相応すべきであることの二つがあげられている。

その上で、品質リスクマネジメントのモデル (図6.3) を示し、プロセス全般を説明している。プロセスの各要素のうち、強調すべきものは事例によって異なるが、頑健なプロセスでは、これらすべての要素が、妥当なレベルの詳細さで検討されるべきとしている。以下、段階を追って解説する。

品質リスクマネジメントプロセスの開始にあたっては、

何がリスクかを定義する

背景情報・データを収集する

リーダー、投入資源を明確にする

実施計画・成果物、および意思決定の適切なレベルを明確にする

ことが必要である。

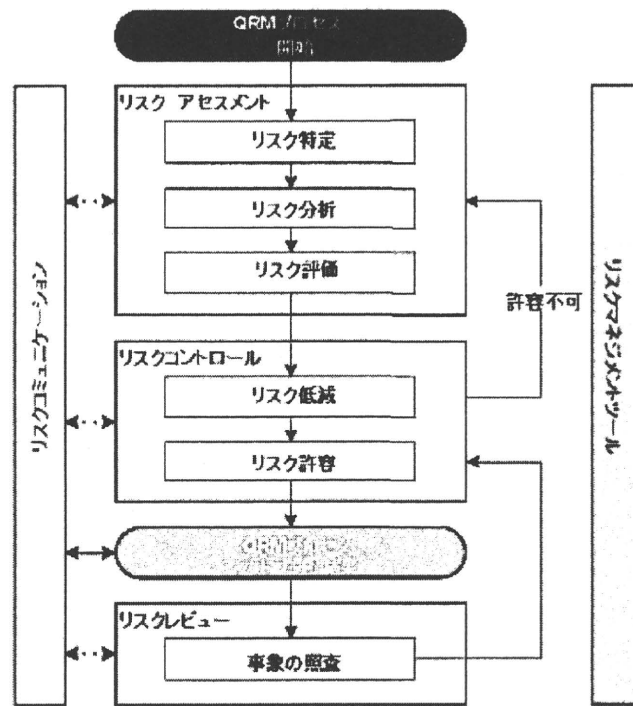


図6.3 品質リスクマネジメントのモデル

リスクアセスメントは、「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」から構成され、リスクマネジメントプロセスの中での意思決定を支持する情報を整理して組み立てる系統だったプロセスである。

以下の三つの質問が多くの場合助けとなる。

「何がうまくいかないかもしれないのか」

「うまくいかない可能性はどれくらいか」

「うまくいかなかった場合、どんな結果（重大性）となるのか」

効果的なリスクアセスメントのためは、考慮されるデータセットの頑健性・質が重要となる。また、推定や不確実性の根源を明らかにしておくことは、結果の信頼性を高めること、およびその限界を明確にすることに役立つ。不確実性は、対象としているプロセスに対する理解が不完全であることと、プロセスの変動の組み合わせから生じる。不確実性をもたらす典型的な原因には、製剤科学と製造工程理解間の知識ギャップ（製造法の操作と製品特性の関係、製品特性と製品性能の関係の理解の不十分さ）、危害要因および問題の検出確率の低さがあげられる。

リスクコントロールの段階においては、「リスク低減」、「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動（ISO Guide73）である。この段階では以下の質問に焦点をあてる。

「リスクは受容レベルを超えているか？」

「リスクの低減、除去に何ができるか？」

「利益、リスク、資源のバランスの程度は？」

「リスクコントロールの結果、新たなリスクは発生しないか？」

また、リスクコミュニケーションは、リスクおよびリスクマネジメントの情報を、意思決定者

および他の利害関係者の間で共有することである。ここでの情報にはリスクの存在の有無、本質、形態、発生の可能性、重篤性、受容可能性、対応、検出可能性、その他の側面がふくまれる。

リスクレビューは、新しい知見や経験を考慮に入れ、リスクマネジメントプロセスの結果を照査・監視する過程である。これには、計画されたもの（製品品質照査、査察、監査、変更管理など）、偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）がある。

リスクマネジメントの手法の付属書には、欠陥モード影響解析（FMEA）など代表的なリスクアセスメントの方法の適用領域、および、各方法の特徴が記述されている。リスクマネジメントの潜在用途の付属書には品質マネジメント、規制当局の業務活動、開発、施設、資材管理、生産、試験検査室管理、包装および表示の適用領域の項目が記述され、適用を推奨している。

Q9の作成過程では、本文によるプロセスなどの説明と付属書の説明だけでは、具体的にどのように使ってよいかわからないとの意見が多く寄せられた。これに応えるため、Q9のメンバー有志は400枚を超える教育スライドを作成し、ICHのホームページに掲載した。日本語訳も総合機構のHPに掲載されている。それらも参考にしつつ、医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われ、他の品質関連のガイドラインあるいは行政方針の基礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される。

(c) ICH Q10 医薬品品質システムガイドラインの概略

医薬品品質システムとは、「品質に係わる事項について製薬企業を指揮管理するマネジメントシステム」であり、Q10ガイドラインは、医薬品品質システムの一つのモデルを示している。端的に言えば、医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進するためのガイドラインである。また、GMPには包含されていない経営者の責任、製品開発（原薬、製剤はそれぞれQ8、Q11でカバーされる）と生産工場間の知識の共有などが内容となっている。

ガイドラインの第一章は適用範囲を規定し、達成のための手法として知識管理並びに品質リスクマネジメントを示し、品質システム設計上の考慮点を列挙し、品質システムモデルの全体像を示している。これに続き、経営陣の責任、プロセス稼働性能および製品品質の継続的改善、医薬品品質システムの継続的改善と流れる章立てを構成している。また、「科学およびリスクにもとづく薬事上のアプローチを向上させる今後見込まれる機会」が付属書1に示され、ICH Q8、Q9、並びにQ10を実践した場合、たとえば「プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする」ことなどが列挙されている。

医薬品品質システムモデルの理解を助けるために図が示されている（図6.4）。

図の上段に示すとおり、医薬品開発、技術移転、商業的製造および製品の終結のすべての製品ライフサイクル段階を適用範囲としている。医薬品品質システムは、ICH各極のGMPを補強する。また、各極のGMPが治験薬にも適用されることを示している。