

図6.4 医薬品品質システムモデル

次の横枠は、経営陣の責任が、製品ライフサイクルのすべての段階に対して重要であることを示している。その下の横枠は、医薬品品質システムにおいて中核をなす要素を列挙している。

一番下の横枠は、ライフサイクルの各段階を通じて適用される、達成のための手法、すなわち知識管理と品質リスクマネジメントを図示している。これらの達成のための手法は、製品実現の達成、管理できた状態の確立ならびに維持、および継続的改善の促進という、医薬品品質システムの目的を支援するものである。

「ICHQ10は、現行の規制要件を超えて新たな期待を創出する意図はない。したがって、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である」との原則がある。現行の規制に加えた規制を創出する意図はないことは確かであるものの、我が国においては製薬企業、つまり、製造販売業者へ対する品質管理基準（GQP）が法的な要件となっているためQ10の内容の多くが日本においては、すでに法的な期待となっていることを認識しておく必要がある。

医薬品品質システムガイドラインは、2003年のGMPワークショップ以来、「製造科学について深い理解が示された場合の柔軟な規制」を具体化する受け皿として期待されてきた。それに加え、昨今のグリセリン、ヘパリン問題から、サプライチェーンの強化へと関心がシフトした。その結果、ガイドライン作成の最終段階において、経営陣の責任に「医薬品品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、いかなる外部委託作業および購入資材の質の監督およびレビューにまで及ぶ。製薬企業は、外部委託作業および購入資材の質の監督を保証するためのプロセスが実施されていることを確実とする、最終的な責任を負う」という記載が追加・拡充された。

(d) 三つのガイドラインの役割

Q8には、製剤開発が科学とリスクマネジメントにもとづき行なわれるべきことと製剤開発によって得られた知識が、その他の領域のリスクマネジメントの基礎となることが強調されている。一方、Q9には製剤開発はリスクマネジメントの適用領域とされ、付属文書Ⅱ3「開発におけるリスクマネジメント」には、適用機会として以下の例示がされている。

- ① 安定生産のための製剤設計および製造工程設計過程全体
- ② 幅広い物質物性（粒度分布、水分含量、流動特性など）について化合物特性
- ③ 製造法の選択や、製造工程のパラメーターに関する深い知識取得
- ④ 原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、賦形剤、包装材料の重要特性の評価
- ⑤ 適切な規格や製造管理法を確立（製剤開発で得られた、品質特性が持つ臨床使用における重要さに関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技量）
- ⑥ 品質特性の変動（製品・材料の不良、製造不良）の抑制スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目（生物学的同等性、安定性など）の評価
- ⑦ デザインスペース（Q8）の有効活用

このように、製剤開発の過程はリスクマネジメントの適用が強く推奨される領域である。製剤・工程開発から製造・品質管理にいたる過程をリスクマネジメントの言葉で説明すると「研究開発において行なわれる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計を理化学試験、臨床試験、科学的判断にもとづき行なわれる開発は、リスクアセスメント段階と捉えられ、開発段階できめられた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階ととらえることができる」となる。

一方、Q8ガイドラインの目的には

（申請書の）製剤開発の経緯の項において、製品およびその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、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は、これを更新することができる。また、審査官および査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行なうための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。

とある。これにより、製品設計・製造プロセス設計におけるリスクアセスメントおよび製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること（官民間のリスクコミュニケーション）を求めている。さらに、規制適用の程度がリスクの程度によることを述べている。

Q10の序文には「ICH Q10は、公衆衛生の利益のために、世界中で医薬品の品質および安定

供給を強化する実効的な医薬品品質システムに対する、企業および規制当局の支持を具体的に示している。製品ライフサイクルの全期間にわたり ICH Q10を実施することは、「イノベーションと継続的改善を促進し、医薬品開発と製造活動の連携を強化するものでなければならない」とあるように、企業のみならず行政への高い期待を示している。

このように、これらのガイドラインは、企業へ対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざした努力を促し、それに呼応し、行政のかかわりを弾力的に行なえる体制を構築していくことを推奨している。これらのことは、国際会議を通じ、よく観察できる。FDA の講演内容からは、規制の柔軟性を通じ、企業活動を活性化するとともに、医薬品を審査・監視の効率性を同時に上げようとする意図が見える。一方、EU の講演からは、国際基準を新薬だけでなく医療用医薬品すべてに適用すべく、欧州薬局方、審査手順を ICH 基準に合わせ、さらに、拡大 EU に浸透させる努力がうかがわれる。我が国においては、2005年（平成17年）から施行された改正薬事法下の品質関連の制度（たとえば、製造法の詳細な約束をする制度）の実践に大きく貢献することが期待される。

6.1.3 ICH Q IWG の活動および日本国内における活動

三つのガイドラインが、ICH 専門家の意図に反し、理解が進まないとされる。その理由としては、

- ① それぞれのガイドラインには概念的記述が多く、具体的な指示がない。
- ② 対象にしている業務が広範囲に渡っている。
- ③ 相互に関連する三つのガイドラインの作成が五月雨的であった

などが考えられる。

Q10のパブリックコメントを募集している2007年半ばには、個別のガイドラインを発行するだけでは、ICH が目指すビジョンへ対する理解は得られないという認識が大勢をしめるようになった。この結果、ICH では Q8、Q9、Q10の導入・実践を進めるために、Implementation Working Group (IWG) が編成された。グループの活動目的は、Q8、Q9および Q10の一貫した導入と実践を世界的に行なうこと、および、この三つのガイドラインを相乗効果で、より大きな成果を上げることとされた。Quality by Design(Enhanced approach), Quality System/Inspection, Knowledge Management をテーマ領域に選び、それぞれにアメリカ、欧州、日本を担当として決め、論点整理、および Q&A 素案作成を行なった。合意され、公表された Q&A の数は、2009年11月現在45となっている。以下に、リアルタイムリリース試験、知識管理・技術移転、プロセスバリデーションに関する Q&A を概説する。

Real Time Release Testing(2.2)

Q1: How is batch release affected by employing real time release testing? (April 2009)

A1: Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves

performance of specific analytical procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Results of real time release testing are handled in the same manner as end product testing results in the batch release decision. Batch release involves an independent review of batch conformance to predefined criteria through review of testing results and manufacturing records together with appropriate GMP compliance and quality system, regardless of which approach is used.

Real Time Release Testing の採用により、バッチの出荷判断にどのような影響があるかとの質問。市場へのお荷時の最終的な判断において、Real Time Release Testing を行なうか、規格試験をするかにかかわらず、Batch release は行なわれる。GMP 下で行なわれる出荷の判断にかかわる基本的な事項が再確認されている。Q8において、Real Time Release Testing の定義がされ、技術要件が議論されている。ところが、実際のリアルタイムリリースの運営はGMPに沿って行なわれる。すなわち、一つのガイドラインで規定したことが、他の practice に少なからず影響を及ぼすことがあるため、このようなQ&Aにより明確化をはかっている。

Pharmaceutical Quality System(3)

Q7: What information and documentation of the development studies should be available at a manufacturing site? (June 2009)

A7: Pharmaceutical development information (e.g., supporting information on design space, chemometric model, risk management,...) is available at the development site. Pharmaceutical development information which is useful to ensure the understanding of the basis for the manufacturing process and control strategy, including the rationale for selection of critical process parameters and critical quality attributes should be available at the manufacturing site.

Scientific collaboration and knowledge sharing between pharmaceutical development and manufacturing is essential to ensure the successful transfer to production.

これは製造所では、どんな製剤開発の情報や文書が必要かという、品質システムの7番目の質問。医薬品開発情報は、通常、開発部門で利用できる状態あるべきで、製剤開発から入る情報は、製造あるいは製造管理に必要な重要な情報なため、製造部門で活用できる状態になければならないと回答され、そのことが技術移転を成功させる鍵になると述べている。医薬品品質システムにおける、知識管理による一つの重要な成果を示すもの。

For General Clarification(1.1)

Q2: What is an appropriate approach for process validation using ICH Q8, Q9 and Q10? (October 2009)

A2: The objectives of process validation are unchanged when using ICH Q8, Q9 and Q10. The main objective of process validation remains that a process design yields a product meeting its pre-defined quality criteria. ICH Q8, Q9 and Q10 provide a structured way to define product critical quality attributes, design space, the manufacturing process and the control strategy. This information can be used to identify the type and focus of studies to be performed prior to and on initial commercial production batches. As an alternative to the traditional process validation, continuous process verification [see definition in ICH Q8R(2) glossary] can be utilised in process validation protocols for the initial commercial production and for manufacturing process changes for the continual improvement throughout the remainder of the product lifecycle.

Q8、Q9、Q10の下における適切なプロセスバリデーションのアプローチとはどのようなものかという質問に対し、「製造工程開発があらかじめ決められた品質基準を満たす製品を生産できること」という主目的は変わらないことを確認。Q8、Q9、Q10は、CQA、デザインスペース、製造工程および管理戦略を系統的に決めるアプローチを示すことを説明。Q8の用語欄に記載されている連続的工程モニターは、上市時から製造工程変更時のバリデーションまでライフサイクル全般に適用可能と答えている。このQ&Aは「連続的工程モニターがプロセスバリデーションに替わる」という誤解を解く目的と「プロセスバリデーションは、上市直前に行なわれるだけでなく、ライフサイクルを通じ行なわれるべきものである」というメッセージを出す目的が含まれている。

Q8、Q9、Q10の実践に関しては、事例研究が世界的に活発に行なわれている。

ここで、厚生労働科学研究班により作成された製剤開発申請資料モック⁹⁾のサクラ錠の事例を参照し、製剤開発におけるリスクアセスメント、およびリアルタイムの品質管理リリースの意義について考察してみる。

サクラ錠は生物薬剤学的製剤分類 (BCS) はクラス2の主薬を含み、30mgの即放フィルムコート錠である。初期製剤開発において IVIVC が確認されている。最終の製造工程の流れを図6.5に示す。直打法を採用している。これは初期リスクアセスメントにより決められた結論の一つである。処方設計、製剤設計、製造方法の開発、管理手法の決定のまでの経過に用いられたリスクアセスメントを順次、概観してみる (図6.6～図6.8)。原薬の物理化学的性質などをもとに初期リスク評価を行ない、原薬粒子径、添加剤、水分が高リスク要因と結論し、直打法の採用と添加剤の種類と配合量を決定している。製造工程の開発段階では欠陥モード影響解析 (FMEA) を用い、原薬粒子径、滑沢剤添加量、滑沢剤混合時間および打錠圧が、製剤の品質に影響を及ぼす可能性が高いと結論した。初期リスク評価において、重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットであると特定した添加剤および水分管理は、直打法の採用によりリスクが軽減されたことから、FMEA の評価項目から削除した一方で、新たに打錠圧は高リスクで重要工程パラメータとして

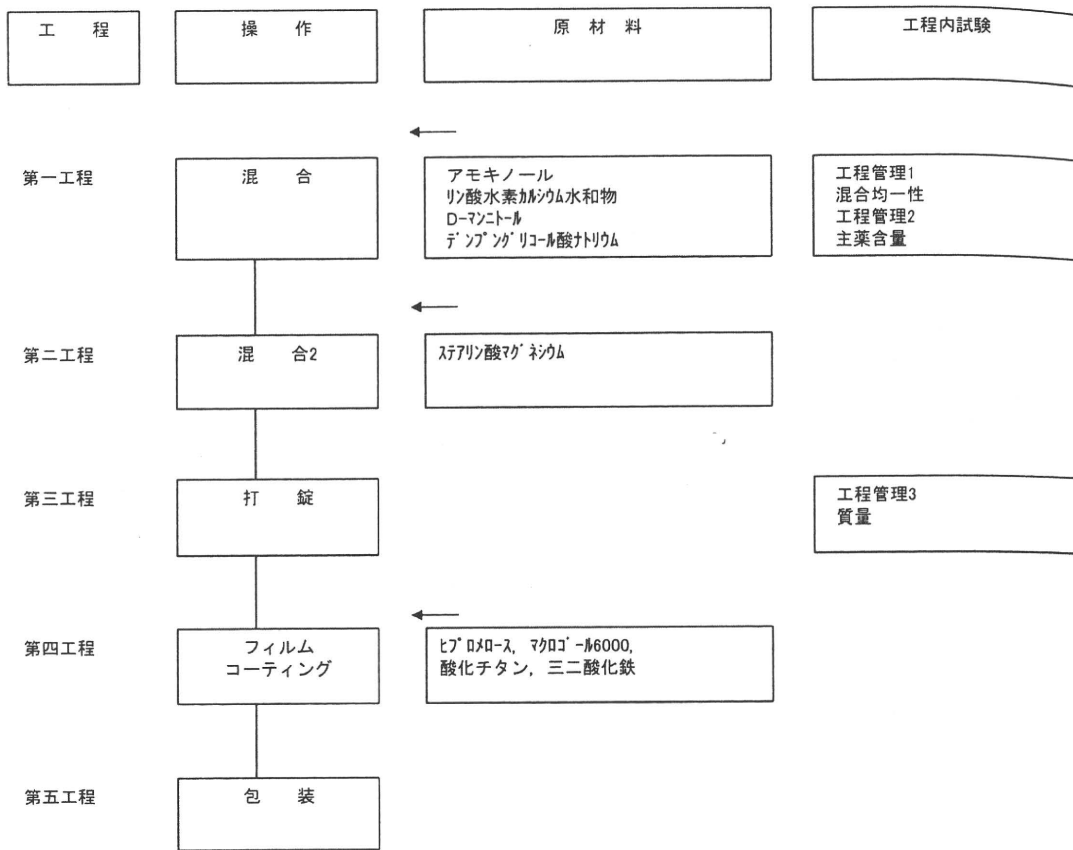


図6.5 サクラ錠製造工程

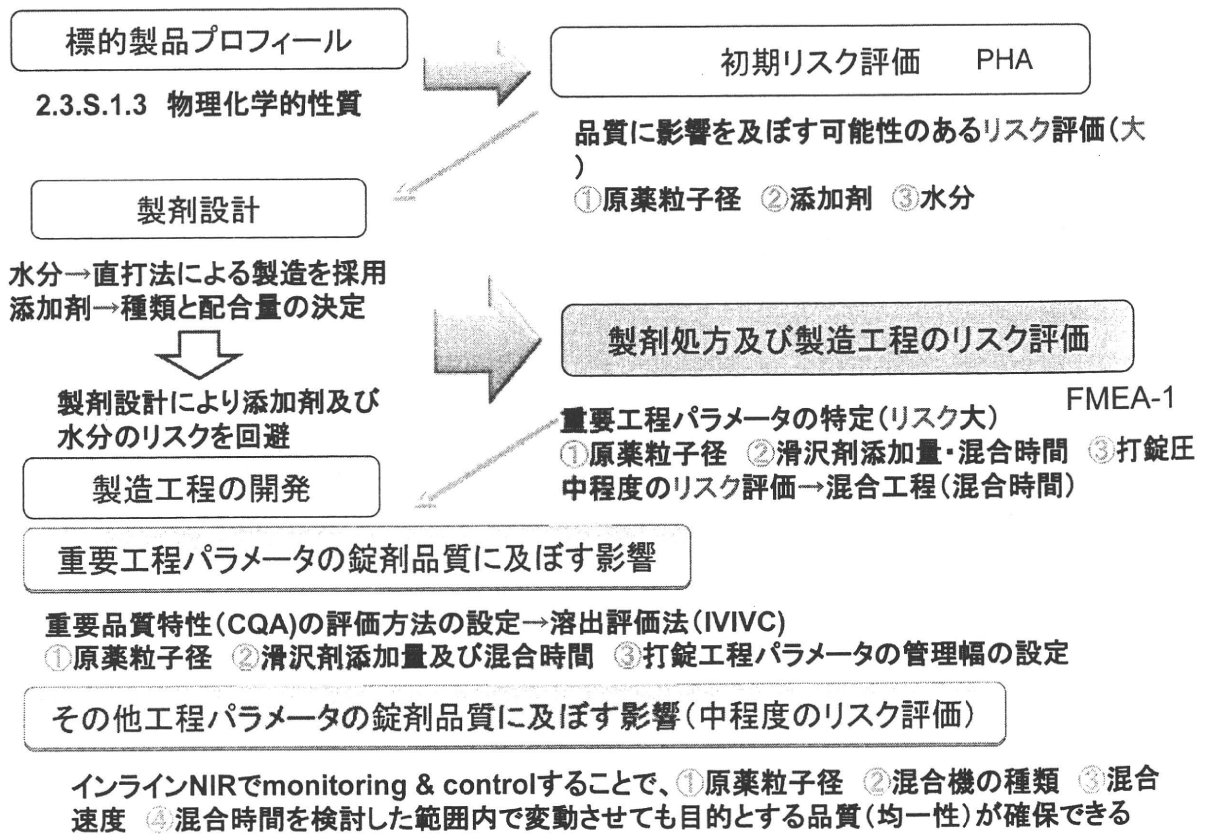


図6.6 サクラ錠製剤開発前半

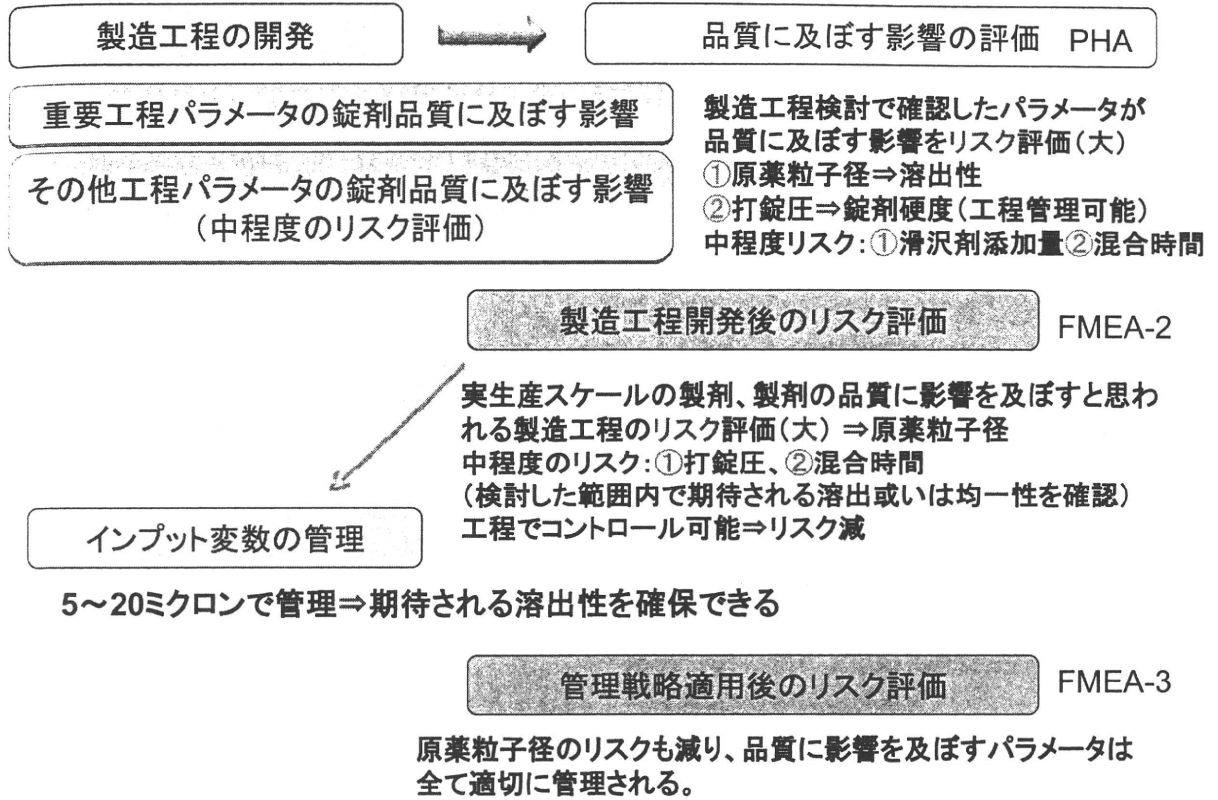


図6.7 サクラ錠製剤開発後半

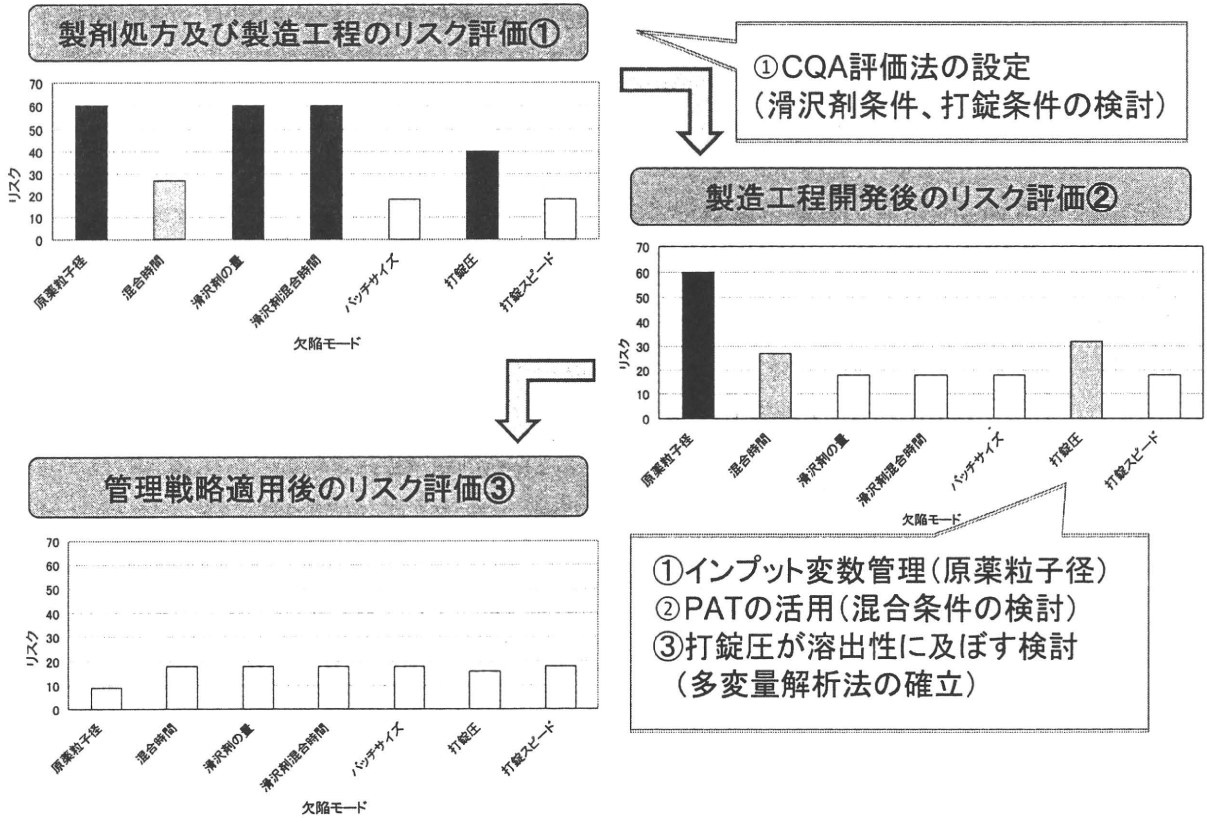


図6.8 サクラ錠製造工程におけるリスク評価

特定することとした。続いて、各重要工程パラメータが製剤の品質に及ぼす影響を評価するにあたり、まず、品質に影響を及ぼす可能性のあるパラメータとして、原薬粒子径、滑沢剤混合条件および打錠圧を変動させた錠剤間で識別能を有し、かつ、ヒト血中濃度プロファイルの変動と相関性を有する溶出性評価法を開発した。さらに、滑沢剤混合工程の影響、打錠工程の影響などを検討した。

製造工程開発後において、ふたたびFMEAを用いてリスク評価を行ない、原薬粒子径が最も最終製品の品質に影響を及ぼすという結果を得た。これらの検討の後、

- ① 溶出性については、影響が認められた、原薬粒子径、滑沢剤比表面積、滑沢剤混合時間および平均打錠圧と溶出性の関係について多変量算法を確立することにより担保し、
- ② 含量均一性については、混合工程において、インラインNIRモニタリングシステムを設定し、一定の時間で終点管理するのではなく、フィードバック・ループにより管理し、
- ③ 含量については、混合工程での混合末含量および打錠後の錠剤の平均質量で有効成分含量を担保すること決め、それぞれにリアルタイムリリース試験を設定する

という管理戦略を採用した。

リスクアセスメントを組み込んだ製剤開発は、開発の信頼度を向上させるだけでなく、企業内のおよび行政へのコミュニケーションの透明性・客観性の向上に寄与するものと考えられる。サクラ錠モックは申請資料の記載例であるため、製剤開発、製造工程開発におけるリスクアセスメントだけを記述しているが、開発段階で行なわれたアセスメント、コントロールの開発に続き、生産開始後においてはリスクのレビューを行ない、リスクマネジメントのプロセスを完結させることが、Q8、Q9により薦められている。それを実行可能にする品質システム（Q10参照）の構築もまた強く望まれる。

リアルタイムの品質管理の意義を考察してみる。このモックでは、リアルタイムの品質管理が溶出性、含量均一性、含量に対して適用され、最終の品質試験を実行することなく、製造工程内で得られるリアルタイムの品質管理のデータにもとづき、出荷の判断が行なわれるリアルタイムリリースが採用されている。リアルタイムの品質管理を行なうためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品質特性が寄与しているかの理解（図6.9）と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。たとえば、モックの溶出性については、原薬の粒子径、滑沢剤の比表面積および量、滑沢剤混合時間、打錠圧により溶出率が決まることが製剤・プロセス開発により把握できている。それぞれのデータにもとづき溶出率を算出し、溶出試験は通常実施しない管理戦略、すなわち、リアルタイムリリースを選択している。

リアルタイムの品質管理、つまり、工程運転中に連続的に工程の進行を評価し続けることの重要な意義は、品質管理のレベル向上と製造の実績データを積み上げによる、将来の工程の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。Q8にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験の（実施）の減少につながる」という記述がある一方で、用語欄には「連続的工程モニター」はプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にするとの記述もある。また、Q10の付属書に

初期リスク評価(予備危険源分析:PHA)の場合:

- ①製品の標的製品プロファイルから考えられる品質特性をリストアップ
- ②ハザードには品質に影響を与える原料特性及び工程を選択しリストアップ
ハザードが品質特性に及ぼす影響を調べる。
- ③適切に管理できる工程 ○ を網羅することで最終製品の品質特性に代わる
管理が可能となる。

	Drug substance partele size	Filler selection	Moisture control in manufacturing	Blending	Lubrication	Tableting	Coating	Packaging
In vivo performance	○	○			○	○		
Dissolution	○	○				○		
Assay								
Degradation			○					
Content Uniformity								
Appearance								
Friability		○						
Stability-Chemical								
Stability-Physical								

	- Low risk
	- Medium risk
	- High risk

製剤設計でリスク減
水分→直打法による製造を採用
添加剤→種類と配合量の決定

図6.9 サクラ錠製剤開発における規格項目に対する品質特性、工程の寄与

は「Q8、Q9、Q10の実践を通じプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする」との記載もある。リアルタイムの品質管理はいままでのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データにもとづき、工程パラメーターを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする」というアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものと考えられる。

当研究班では、リアルタイムリリースの実施手順についても検討し、RTR を実践するために、RTRT を適用する手順だけでなく、RTR 行為全体の管理や、RTRT をフォローする代替試験法の必要性についても議論した。RTR の運営時に用いるディシジョンツリーを作成した(図6.10)。この内容は GMP の逸脱管理に該当するものであるから申請資料にはマッチしないという意見もあった。しかし、リアルタイムリリースの手順を開発段階において整理しておくことが重要であるという結論に達した。また、当研究班では RTRT を導入し、通常、最終試験を実施しない場合の承認申請書への記載方法についても検討した。RTRT は、NIR、HPLC 法などを用いた工程管理の結果をもって出荷試験に代えることから、これらの工程管理試験法および管理値を、承認申請書中で規格および試験方法と同等に取り扱う必要があると考えた。具体的には、関連する試験法の原理のみを製造法欄に示し、詳細な試験方法は規格および試験方法欄に記載するのが良いと考えた。

ICH-Q-IWG では、Q&A の発行だけでなく、自ら教育資料を作成し、それをもとに欧州、米国、日本の順で研修コースを計画している。プログラム資料は公開される予定である。

IWG による実践導入および各極における実践導入の活動により、ガイドラインレベルの合意

溶出試験(デシジョンツリー)

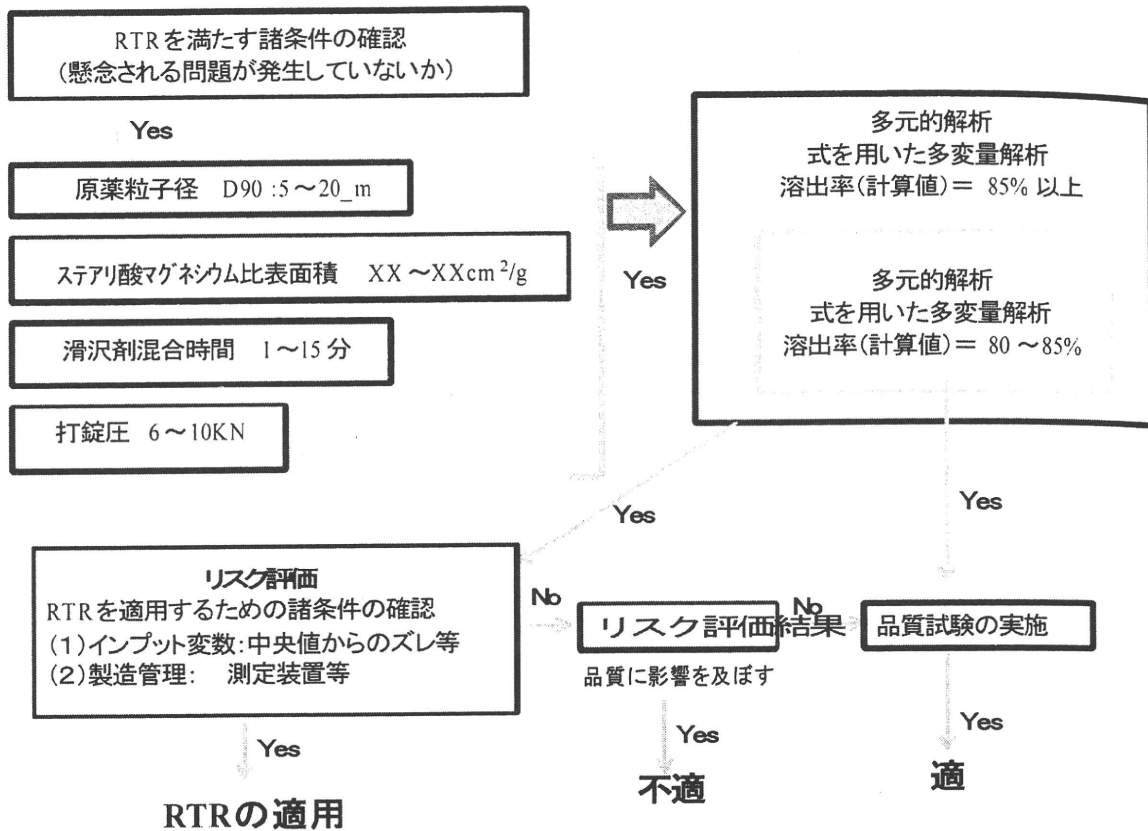


図6.10 リアルタイムリリース運営時のデシジョンツリー

では認識されない課題が浮き彫りにされ、さらなる国際調和に進むことも期待される。本稿ではICH Q8、Q9、Q10の概略および導入に際する課題を事例紹介を交えながら紹介した。理解がむずかしいといわれるガイドラインではあるが、全体を読み通した後に、担当されている仕事・専門を通じ多少距離を置いて読み込んでいただくと、より良く理解していただけるものと思われる。

(国立医薬品食品衛生研究所 檜山行雄)

引用文献

- (1) ICHの歴史、ガイドラインはICHのホームページ (<http://www.ich.org/>)、または、医薬品医療機器総合機構のICHページ (http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)
- (2) 平成15年度厚生労働科学研究、医薬品の最近の品質管理システムのあり方・手法に関する研究、技術移転分科会報告 (齊藤泉座長)
- (3) 平成18-20年度厚生労働科学研究 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 (主任研究者：奥田晴宏)

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

Prague, Czech Republic, 14-15 October 2010

PROCEEDINGS

ed m

European Directorate for the
Quality of Medicines & HealthCare



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

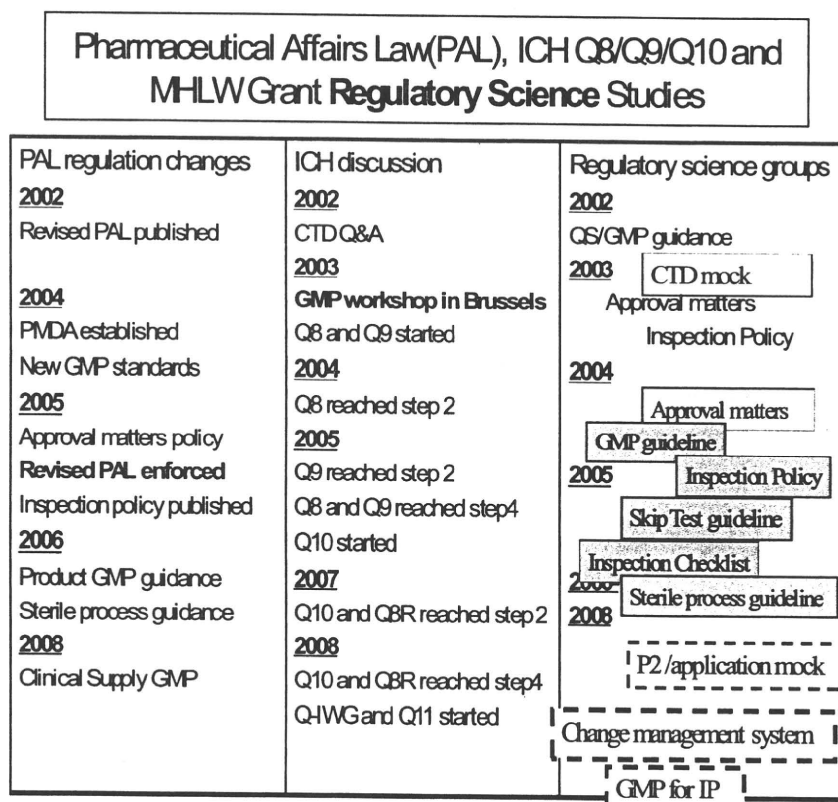
Quality of Medicines in a Globalised World: Dreams and Reality

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.

