

## Operating Characteristic Curves 検査特性曲線

品質レベルに対してバッチの受け入れ確率をプロットする

- 優秀なバッチを不合格する確率 (生産者危険: Producer's Risk)
- 粗悪なバッチを出荷する確率 (消費者危険: Consumer's Risk)

**N** = batch size バッチサイズ  
**n** = sample size サンプルサイズ  
**c** = critical acceptance number 合格判定個数  
**AQL** = Acceptable Quality Level 合格品質水準  
**LQL** = Limiting Quality Level 限界品質水準  
 曲線勾配の傾きが識別能力を示している

## OC曲線 (試験個数と限度値)

- OC 曲線にとって重要な因子
  - 試験の限度値
  - 判定値の種類 (計数値 or 計量値)
  - 試験個数と抜取回数

抜取試験のOC曲線

抜取試験のOC曲線 (n=20, c=1)

## A Typical OC Curve Showing Test Characteristics

図 2. A typical OC curve showing test characteristics

薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である

- 消費者危険: 合格率が10-5%以下の品質レベル。このレベルより悪い製品が出荷される可能性は低い
- 生産者危険: 合格率が90-95%以上の品質レベル。このレベルより良い製品を生産していれば、出荷時に不適合となる可能性は低い
- 限度値レベル: 合格率50%付近の品質は限度値にほぼ等しい (Specification Dependent Area)

## Large-N and Modified Large-NのOC曲線

Large-N

Modified Large-N

Fig. 2 OC curves of UDU tests recommended by PhRMA

- Large-Nでは消費者危険レベルが通常のN (JP16) とほぼ一致
- Modified Large-Nでは生産者危険レベルが通常のN (JP16) とほぼ一致
- 市販後の収去試験などでは通常のN (JP16) で試験する  
 → RTRtでは生産者危険レベルの一致が重要

## Large-N and Modified Large-Nの問題点

含量の偏差が±15%を超えるサンプルの数のみを規定する。

↓

- この方法では25%を超える偏差を示す製品の割合を規定できないが、PhRMAは正規分布を仮定すれば管理可能であると述べている。
- しかし、全ての場合について正規分布を仮定することは、相応のリスクを伴う。

## トピックス

- RTRtと局方規格
  - リアルタイムリリース試験 (RTRt) とは
  - 局方規格とRTRt規格の比較
  - 薬局方の製剤均一性 (UDU)
  - PQRIワークショップにおける議論
- 各国の提案、動向
  - 米国PhRMAの提案
  - EPの提案
  - FDAの提案
  - USPの動向
  - 日本薬局方の対応

## EP案 Ph.Eur. 2.9.47.

Search Database Online Knowledge Database

**Detailed view of .**

Monograph Number	20947
English Name	Demonstration of uniformity of dosage units using large sample sizes (2.9.47.)
French Name	Démonstration de l'uniformité des préparations unidosées à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.)
Latin Name	
Phinyin Name	
Chinese Name	
State of Work	5
Pharmeuropa	23.2
Published in Supplement	7.7
Revision in progress	No
Chromatogram	N/A
Additional information	N/A
History	N/A
Status	
Reference standards	
Trade Names	To be used in test(s) Brand Name
CEP	

## Ph.Eur.2.9.47.の内容

- Compliance with chapter 2.9.40. *Uniformity of dosage units* can be demonstrated by the following procedure, when large samples (sample size  $n \geq 100$ ) are evaluated. Application of this chapter does not constitute a mandatory requirement. It presents two alternative tests (Alternative I and Alternative II). Fulfilling the requirements of either of the two alternatives is considered as evidence that the medicinal product tested complies with general chapter 2.9.40.. The two alternatives are considered equivalent in their demonstration of compliance with general chapter 2.9.40..

## Ph.Eur.2.9.47.のAlternative I (parametric)

$M - \bar{X} + ks$

Table 2.9.47.-1. - Acceptability constant (k) and Acceptable number of dosage units with a content outside ( $1 \pm L \times 0.01M$ ) ( $= c2$ ) for a given sample size n.

n (k)	k	c2	n (k)	k	c2	n (k)	k	c2	n (k)	k	c2	n (k)	k	c2
100	2.15	0	804	2.26	7	2480	2.29	23	4366	2.30	41	6252	2.31	59
105	2.16	0	906	2.27	7	2585	2.29	24	4471	2.30	42	6357	2.31	60
120	2.17	0	908	2.27	8	2680	2.29	25	4576	2.30	43	6462	2.31	61
139	2.18	0	1013	2.27	9	2794	2.29	26	4680	2.30	44	6566	2.31	62
161	2.19	0	1118	2.27	10	2905	2.29	27	4785	2.30	45	6671	2.31	63
176	2.19	0	1223	2.27	10	3004	2.29	28	4890	2.30	46	6776	2.31	64
188	2.20	1	1278	2.28	11	3109	2.29	29	4995	2.30	47	6881	2.31	65
224	2.21	1	1328	2.28	12	3171	2.30	30	5099	2.30	48	6985	2.31	66
270	2.22	1	1432	2.28	13	3213	2.30	30	5204	2.30	49	7090	2.31	67
280	2.22	2	1537	2.28	14	3318	2.30	31	5309	2.30	50	7195	2.31	68
326	2.23	2	1642	2.28	15	3423	2.30	32	5414	2.30	51	7300	2.31	69
385	2.23	3	1747	2.28	16	3528	2.30	33	5519	2.30	52	7404	2.31	70
407	2.24	3	1851	2.28	17	3633	2.30	34	5623	2.30	53	7509	2.31	71
459	2.24	4	1956	2.28	18	3737	2.30	35	5728	2.30	54	7614	2.31	72
516	2.25	4	1956	2.29	18	3842	2.30	36	5833	2.30	55	7719	2.31	73
594	2.25	5	2061	2.29	19	3947	2.30	37	5938	2.30	56	7824	2.31	74
672	2.26	5	2166	2.29	20	4052	2.30	38	6042	2.30	57	7929	2.31	75
699	2.26	6	2270	2.29	21	4156	2.30	39	6146	2.31	57	8033	2.31	76
			2375	2.29	22	4261	2.30	40	6147	2.31	58	8138	2.31	77

## EP/EDQM Proposal: Alternative I の新旧比較

Sample size (n)	Draft		Final	
	Acceptance constant (k)	C2 ( $\pm 25.0\%$ )	Acceptance constant (k)	C2 ( $\pm 25.0\%$ )
IV 50	1.91	0	-	-
IV 75	1.87	0	-	-
IV 100	1.84	0	2.15	0
IV 150	1.81	0	2.19	0
IV 200	1.79	0	2.21	1
IV 300	1.77	0	2.23	2
IV 500	1.75	1	2.25	4
IV 1000	1.73	2	2.27	8
IV 2000	1.72	6	2.29	18
IV 5000	1.71	16	2.3	47
IV 10000	1.7	34	2.31	94

$M - \bar{X} + ks$       Alternative 1 : kとC2で判定する

## Ph.Eur.2.9.47.のAlternative 2 (non-parametric)

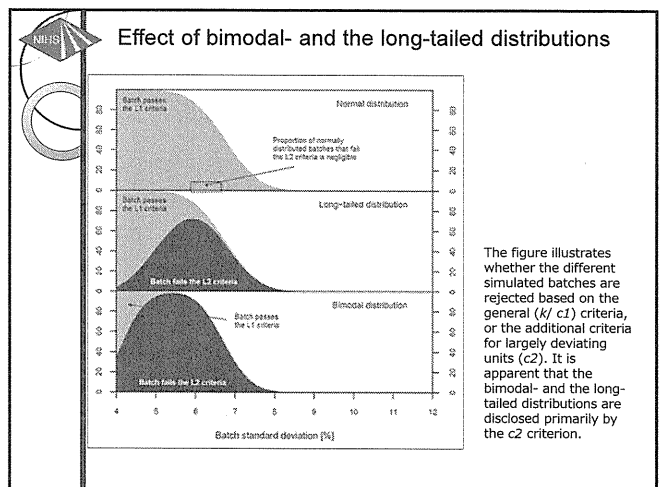
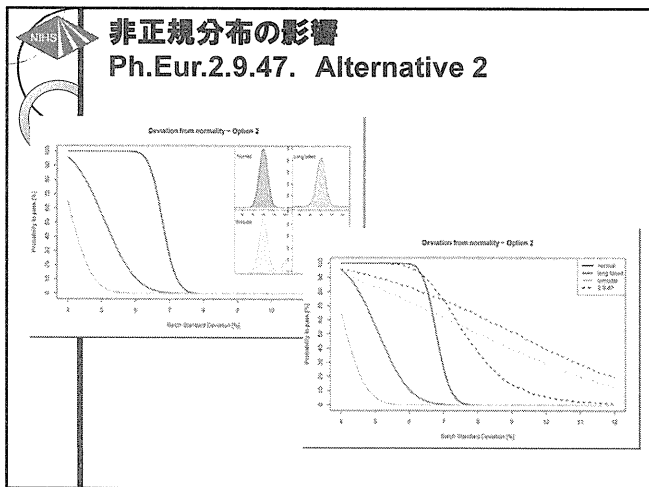
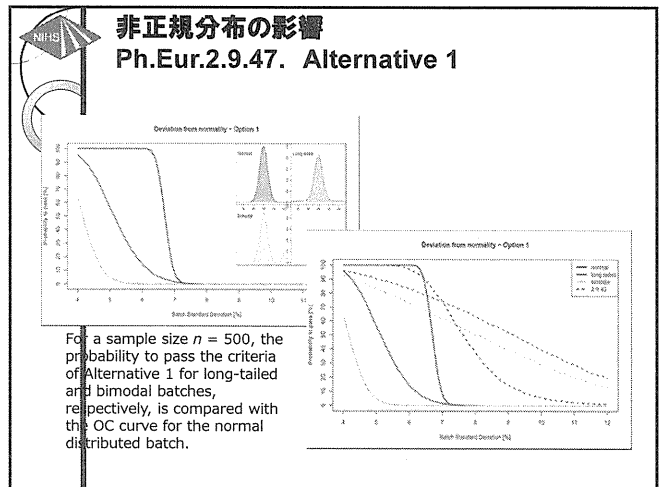
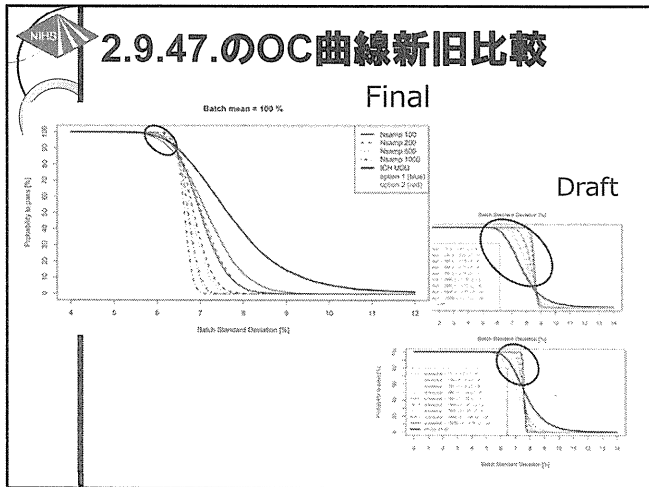
Table 2.9.47.-2. - Acceptable number of individual dosage units with a content outside ( $1 \pm L \times 0.01M$ ) ( $= c1$ ) and ( $1 \pm L \times 0.01M$ ) ( $= c2$ ), respectively, for a given sample size n.

n (k)	c1	c2	n (k)	c1	c2	n (k)	c1	c2	n (k)	c1	c2	n (k)	c1	c2
100	5	0	1422	5	1	4368	5	1	6353	5	1	7304	5	1
123	4	0	1470	5	1	4377	5	1	6355	5	1	7305	5	1
159	5	0	1521	5	1	4424	5	1	6402	5	1	7352	5	1
176	5	0	1573	5	1	4471	5	1	6449	5	1	7399	5	1
190	0	1	1580	5	14	4519	5	42	6495	5	14	7445	5	14
234	7	1	1631	5	23	4566	5	56	6542	5	23	7492	5	23
275	8	1	1684	5	31	4612	5	70	6588	5	31	7538	5	31
300	8	2	1686	4	45	4658	5	84	6634	5	45	7584	5	45
313	9	2	1731	4	59	4704	5	98	6680	5	59	7630	5	59
355	10	2	1783	4	73	4750	5	112	6726	5	73	7676	5	73
385	10	3	1835	4	87	4796	5	126	6772	5	87	7722	5	87
404	11	3	1887	4	101	4842	5	140	6818	5	101	7768	5	101
434	12	3	1939	4	115	4888	5	154	6864	5	115	7814	5	115
476	13	3	1991	4	129	4934	5	168	6910	5	129	7860	5	129
517	14	4	2043	4	143	4980	5	182	6956	5	143	7906	5	143
552	15	4	2095	4	157	5026	5	196	7002	5	157	7952	5	157
601	16	5	2147	4	171	5072	5	210	7048	5	171	7998	5	171
644	17	5	2200	4	185	5118	5	224	7094	5	185	8044	5	185
688	18	5	2252	4	200	5164	5	238	7140	5	200	8090	5	200
699	18	6	2304	4	214	5210	5	252	7186	5	214	8136	5	214
729	19	6	2356	4	228	5256	5	266	7232	5	228	8182	5	228
772	20	6	2408	4	242	5302	5	280	7278	5	242	8228	5	242
824	21	7	2460	4	256	5348	5	294	7324	5	256	8274	5	256
815	21	7	2512	4	270	5394	5	308	7370	5	270	8320	5	270
858	22	7	2564	4	284	5440	5	322	7416	5	284	8366	5	284
902	23	7	2616	4	298	5486	5	336	7462	5	298	8412	5	298

## EP/EDQM Proposal : Alternative II の新旧比較

Sample size (n)	Draft		Final	
	C1 ( $\pm 15.0\%$ )	C2 ( $\pm 25.0\%$ )	C1 ( $\pm 15.0\%$ )	C2 ( $\pm 25.0\%$ )
IV 50	1 - 2 (IV 60)	0	-	-
IV 75	2 - 3 (IV 80)	0	-	-
IV 100	4 - 5 (IV 120)	0	3	0
IV 150		0	4	0
IV 200		0	6	1
IV 300	8	0	8	2
IV 500	23	1	13	4
IV 1000	47	2	25	8
IV 2000	95	6	47	18
IV 5000	239	16	112	47

Alternative 2 : C1とC2で判定する

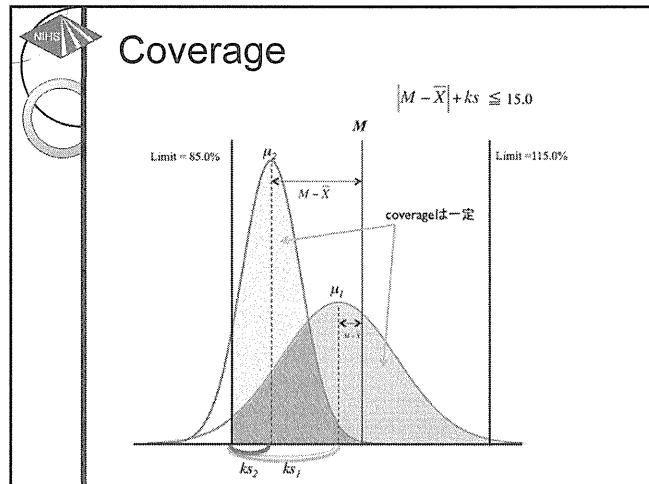


- ### Ph.Eur.2.9.47.のまとめ
1. 通常のUDU試験と生産者危険にあまり差がないので、RTRtと市販後の収去試験で試験に不合格になるリスクは少ない。
  2. Alternative 1のパラメトリック試験では、 $n$ が大きくなるほど標準偏差の限度値が厳しくなる。
  3. Alternative IIはIと全く同じ検査特性を有しており、計数試験のため導入が容易。

- ### トピックス
- RTRtと局方規格
    - リアルタイムリリース試験(RTRt)とは
    - 局方規格とRTRt規格の比較
    - 薬局方の製剤均一性(UDU)
    - PQRIワークショップにおける議論
  - 各国の提案、動向
    - 米国PhRMAの提案
    - EPの提案
    - FDAの提案
    - USPの動向
    - 日本薬局方の対応

**FDA(Yi Tsong)の提案するUDU試験**

- Parametric Two-sided Tolerance Interval (PTSTI)  
 両側許容限界規格と考えられる判定基準で、統計的にはリスクを数値計算で求めることが出来ないで、シミュレーションで計算し、判定に用いる係数Kを定めている。coverageを87.5%と高く設定。
  - ・ 調和UDU; 1回目k=2.4、2回目k=2.0
  - ・ PTSTI; 1回目k=2.99、2回目k=2.06
- Parametric Two One-sided Tolerance Intervals (PTOSTI)  
 調和UDU試験法(JP16)の計量試験と基本的には同じ理論(片側許容限界規格)を背景にしている。coverageを93.75%と高く設定している。(調和UDUはcoverageは約80%で設定)
  - ・ 調和UDU; 1回目k=2.4、2回目k=2.0
  - ・ PTOSTI; 1回目k=3.12、2回目k=2.16
- いずれの場合も計数試験(ZTC)は用いない  
 coverage: 試験にパスしたロットの中で85-115%内の製剤の占める割合。(危険率≤5%)



**FDA(Yi Tsong)の提案するUDU試験**

- Indifference Zoneの廃止  
 Indifference Zoneとは
  - ・ mean values ≤ 98.5% のとき M=98.5
  - ・ mean values ≥ 101.5% のとき M=101.5
  - ・ 98.5% < mean values < 101.5% のとき M=mean value
- Zero tolerance outside (75%, 125%)の廃止  
 It leads to bias due to multiple comparisons.

**トピックス**

- RTRと局方規格
  - ・ リアルタイムリリース試験(RTR)とは
  - ・ 局方規格とRTR規格の比較
  - ・ 薬局方の製剤均一性(UDU)
  - ・ PQRIワークショップにおける議論
- 各国の提案、動向
  - ・ 英国PhRMAの提案
  - ・ EPの提案
  - ・ FDAの提案
  - USPの動向
    - ・ 日本薬局方の対応

**USPの動向1**


Methods for Measuring Uniformity in USP  
 (STIMULI TO THE REVISION PROCESS)  
 Hauck W. W., DeStefano A. J., Tyle p., Williams R. L. Methods for Measuring Uniformity in USP. Pharmacopeial Forum. 2012; 38(6).

- Six questions,
  1. Does the result apply to the sample or the batch?
  2. What is meant by Uniformity?
  3. Should we assess within- or between-unit uniformity for multi-dose containers?
  4. Should the uniformity test be by value or by attribute?
  5. Should a zero-tolerance criterion be included?
  6. How many stages (tiers)?

**USPの動向2**


Methods for Measuring Uniformity in USP  
 (STIMULI TO THE REVISION PROCESS)  
 Hauck W. W., DeStefano A. J., Tyle p., Williams R. L. Methods for Measuring Uniformity in USP. Pharmacopeial Forum. 2012; 38(6).

- USP is considering creating two new above-1000 (i.e., for information only) general chapters.
  1. The first chapter would address how to set batch release specifications to ensure a high probability of meeting a USP uniformity standard when tested.
  2. The second chapter would present methods for testing uniformity in large sample sizes.



## トピックス


- RTRTと局方規格
  - ・リアルタイムリリース試験(RTRT)とは
  - ・局方規格とRTRT規格の比較
  - ・薬局方の製剤均一性(UDU)
  - ・PQRJワークショップにおける議論
- 各国の提案、動向
  - ・米商PhRMAの提案
  - ・EPの提案
  - ・FDAの提案
  - ・USPの動向
  - ・日本薬局方の対応



## 日本薬局方は？


### 日本薬局方・製法問題小委員会の設置

- メンバー
  - ・ 座長：川西 徹
  - ・ 化学薬品委員会、生物薬品委員会、生薬等委員会、医薬品添加物委員会、製剤委員会、理化学試験法委員会からの代表者
- 日程
  - 第1回 2/28、第2回 3/19、.....



## 日本薬局方・製法問題に関する小委員会


- 目的
  - ・ 日本薬局方は医薬品の規格基準書であり、一般試験法にしたがって医薬品各条の規格試験を行い、規格値を満足すれば、我が国では医薬品として認められることとなっている。
  - ・ 製法の異なる医薬品の規格設定を行うに際して、現行日局の収載ルールは硬直的すぎるという指摘がある。  
 原薬 → 製造方法が異なれば不純物は異なる場合がある。  
 製剤 → 添加剤が異なれば、試験法も異なる場合がある。
  - ・ 医薬品の品質管理の方策として、最終規格試験に代わって工程管理による一定性確保がされる製品が増えている。
  - ・ そこで総合委員会に「製法問題検討小委」を設置し、製法の異なる日局医薬品に関して、合理的品質管理が可能なような各条規格設定ルールを含めた日局ルールの改正を検討する。



## 日本薬局方・製法問題に関する小委員会

### 検討内容


- 日局医薬品各条規格の設定において、製法の違いにより問題が生じる例について、医薬品の品質確保のために日局がとらうる方策について検討を行う。
  - ・ 残留溶媒についての検討を優先させる。(現行では「別に規定する」となっているが、17局までに改訂が必要)
- 日本薬局方の試験規格(出荷試験)と工程管理について概念・役割の整理を行い、医薬品申請とGMP査察との関係性をも踏まえ、医薬品規制における日本薬局方の位置づけを明確にする。



## 論点1

製造工程(製造方法)の違いが原因で、既存の医薬品各条の様式で妥当な医薬品品質管理基準を示すことが困難な場合は？

- 原薬：製造由来の類縁物質、金属と溶媒類、結晶形など。
- 製剤：処方違いによる差(溶出試験、定量法の前処理法、HPLCの特異性など)。
- .....



## 論点2

医薬品の品質管理において、製造工程管理で管理することが合理的な品質特性は？

- PATによるモニタリングが可能な定量値、製剤均一性、確認試験など。
- QbDで担保できる溶出性、定量値、製剤均一性など。
- .....

### 論点3

工程管理試験の中で今後汎用され、局方試験法としての収載を検討した方がよいと考えられる標準的試験法は？

- PIC/Sに加盟し、原材料の管理が強化されることから、簡易な確認試験法として汎用されるNIRおよびラマンスペクトル測定法について、PMDAおよび企業から局方への収載の要望が出されている。
- .....

### 論点4

局方医薬品について、製造工程の開発・確立、あるいは製造工程管理に関して総則、参考情報等としてまとめることが有益な事項は？

- Qトリオ、PIC/Sの基本概念になっている「品質システム」についての概略。
- 工程管理の基礎となっているJIS(ISO)の抜取試験についての基本概念。
- .....

### 薬局方の国際調和(PDG)

PDG (Pharmacopoeial Discussion Group)

- 添加剤および試験法のハーモナイゼーション
- 調和された項目(一部)
  - 添加剤多数
  - エンドトキシン
  - かさ密度
  - 崩壊試験
  - 液体クロマトグラフィー
  - 製剤均一性
  - 他

### 各条の国際調和 (Prospective Harmonization)

下記の4品目について先行してUSP、EPと共に調和案を作成する

- Montelukast Sodium
- Rizatriptan Benzoate
- Celecoxib
- Sildenafil Citrate


### 参考文献

1. Sandell, D.; Vukovinsky, K.; Diener, M.; Hofer, J.; Pazdan, J.; Timmermans, J. Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes. *Drug Information Journal* 2006, 40, 337-344
2. PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.). A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. 2009.
3. Holte, O.; Horvat, M.; the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes. *Pharmaceutopol* 2011, 23, 286-293.
4. Shen M, Tsong Y. Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity. *Pharmacoepial Forum*. 2011; 37(1).
5. Hauck W. W., DeStefano A. J., Tyle p., Williams R. L. Methods for Measuring Uniformity in USP. *Pharmacoepial Forum*. 2012; 38(6).
6. 香取典子、薬局方の試験規格をPAT、RTRTへ適用する場合の諸問題 -PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について、*Pharm Tech Japan* 29(1) 7-10 (2013)

ご静聴ありがとうございました

## PATとは何か - 品質を回るパラダイムの変遷

日本薬剤学会主催 「PATに関する実習講習会」  
Sep. 18, 2013  
国立医薬品食品衛生研究所 香取典子




## ICH Q8 – PAT

(process analytical technology)

プロセス解析工学(工程解析システム)(PAT):  
最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。

えっ、まだやってないの？

- リアルタイムに製造中の薬品の特性(水分、含量、…)を測定する。
- 方法:近赤外(NIR)、ラマン分光、テラヘルツを用いる分析法



2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取


## 本日のトピック

- ICH QトリオとPATに至るパラダイムの転換
  - ICHについて
  - 品質の新しいパラダイム
  - PATを取り巻く新しいパラダイム
  - QbDと品質試験
- PATを用いたRTRTと規格試験
  - RTRTとは
  - 局方規格とRTRT規格の比較
  - 各国の提案、動向

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取

## ICHについて

ICH QトリオとPATに至るパラダイムの転換



2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取

## ICHとは

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)の略称

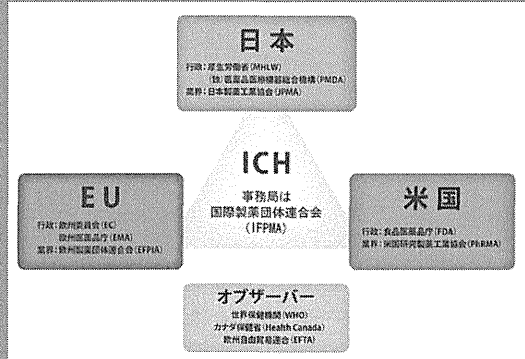
目的: 新薬申請の手続を標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防止して医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けること

- 日、米、欧の3極で
- 規制当局 + 業界団体 + オブザーバー(WHO、他)
- 日本では新薬申請が対象(後発やOTCは入らない)

<http://www.pmda.go.jp/ich/>

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取

## ICHの組織



**日本**  
 行政: 厚生労働省 (PHLVI)  
 行政: 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)  
 業界: 日本製薬工業協会 (JFMA)

**EU**  
 行政: 欧州委員会 (EC)  
 欧州医薬品庁 (EMA)  
 業界: 欧州製薬団体連合会 (EFPIA)

**ICH**  
 事務局は 国際製薬団体連合会 (IFPMA)

**米国**  
 行政: 食品医薬品庁 (FDA)  
 業界: 製薬研究製薬工業協会 (PhRMA)

**オブザーバー**  
 世界保健機関 (WHO)  
 カナダ (保健省 (Health Canada))  
 欧州自由貿易協定 (EFTA)

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取

## ICH 議論を行う4分野

- ◎ Quality 品質
  - ・ 品質に関するガイドライン
- ◎ Safety 安全性
  - ・ 非臨床に関するガイドライン
- ◎ Efficacy 有効性
  - ・ 臨床に関するガイドライン
- ◎ Multidisciplinary 複合領域
  - ・ 上記の複数領域にかかわるガイドライン

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 7

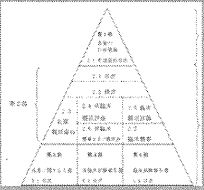
## ICH Q(品質)のトピック一覧

記号	内容	成立
Q1	安定性試験ガイドライン	2003
Q2	分析バリデーションに関するテキスト	1997
Q3	新薬の不純物に関するガイドライン	2002
Q4	薬局方の国際調和	継続中
Q5	バイオ医薬品の試験法	2000
Q6	新薬の規格及び試験方法の設定	Qトリオ 2001
Q7	原薬GMPのガイドライン	↓ 2001
Q8	製剤開発に関するガイドライン	2010
Q9	品質リスクマネジメントに関するガイドライン	2006
Q10	医薬品品質システムに関するガイドライン	2010
Q11	原薬開発に関するガイドライン	2012

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 8

## ICH ー現在までの実績ー


- ◎ 初期ICHの品質に関するテーマ (Q1~Q7)
  - ・ 科学的/技術的ガイドラインが多くを占める:  
安定性、分析法バリデーション、不純物、規格及び試験方法、Q5シリーズ(生物薬品)など
  - ・ 標準化: 原薬GMP (Q7)
  - ・ 構成: コモン・テクニカル・ドキュメント (M1)
- ◎ 新しい品質のパラダイム (Qトリオ+Q11)
  - ・ Q8: 製剤開発
  - ・ Q9: 品質リスクマネジメント
  - ・ Q10: 医薬品品質システム
  - ・ Q11: 原薬の開発と製造(化学物質/生物起源由来物質)



2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 9

## 品質の新しいパラダイム

ICH QトリオとPATに至るパラダイムの転換



QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 2013.09.18 10

## 品質:新しいパラダイム

主なメッセージ

科学はもはや孤立した存在ではなく、  
製品/工程のライフサイクルにわたって、  
品質マネジメントシステムの中に生きている

技術 = 科学?

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 11

## パラダイムとは

- ◎ paradigm
  - ・ 【名詞】 理論的枠組み、模範、範例
- ◎ paradigm shift
  - ・ 考え方や方法などが、従来のものから別のものに置き換えられる重大な変化。

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 12



## 医薬品の製造現場における新しい概念

Q-トリオがICHトピックとして採用された経緯

FDAの提案による  
「21世紀の医薬品 cGMP: Risk-Based Approach」  
「リスク管理と科学を取り入れた、製品ライフサイクル  
全体に適用可能な調和された品質システム」

**ICH Q-トリオ ガイドライン**  
(2003年7月のICHブラッセル会議)

2013.09.18    ObD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    13

## ICH Q8, Q9およびQ10の特徴

Nov 2005 & Nov 2008  
November 2005  
June 2008

- ◎ ハイレベルの指針(指示をするものではない)
- ◎ 科学およびリスクに基づく
- ◎ 系統的なアプローチを推進
- ◎ 製品のライフサイクル全体にわたって適用可能
- ◎ 連続し医薬品の品質を向上させることを意図

2013.09.18    ObD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    14

## ICH Q8, Q9およびQ10の接続

**製剤処方開発段階:**

- ・ QTPPの定義
- ・ フレフォーミュレーション研究
- ・ 処方スクリーニング
- ・ 最適化と選択

**製造成程開発段階:**

- ・ 工程のスクリーニング
- ・ ラボスケール開発
- ・ スケールアップ研究

**商業生産段階:**

- ・ 実生産スケールでの製造
- ・ ハッチリリース
- ・ 継続的な確認と改善

Q8 製剤開発

Q9 品質リスクマネジメント

Q10 医薬品品質システム

2013.09.18    ObD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    15

## 製品ライフサイクルにおける品質リスクマネジメント (QRM)

1/4      3/4

患者のニーズ    ビジネス上のニーズ    製剤設計    製造プロセス設計    管理戦略    実生産

知識管理    技術移転

承認申請    GMP調査

品質リスクマネジメントを適用する機会

工程理解

2013.09.18    ObD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    16

## ICH Q9 リスク管理と管理戦略の実際

- ◎ リスクアセスメントの実施
  - ・ リスクは重大性、発生確率、(検出性)を点数で評価
  - ・ 予想されるリスクについての詳しい解析
- ◎ 管理戦略
  - ・ リスクの低減策を講じる
  - ・ 対策後のリスクアセスメントの再実施
  - ・ 定期的なリスクのチェックを行う

2013.09.18    ObD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    17

## ICH Q9 リスク管理と管理戦略の実際 - 初期リスク評価 -

品質特性	原薬粒 子色	添加剤 の種類	水分 管理	混合	清沢剤	打錠	コー ティング	包装
in vivo 挙動	H	M	L	L	M	M	L	L
溶出性	H	L	L	L	H	M	L	L
定量	L	L	M	M	L	L	L	L
分解	L	L	H	L	L	L	L	L
含量均一性	M	L	L	M	M	L	L	L
外観	L	M	L	L	M	M	M	L
吸湿度	L	H	L	L	M	M	L	L
安定性-化学的	L	M	M	L	L	L	L	M
安定性-物理的	L	M	L	L	L	M	L	M

例: 溶出性 × 添加剤のリスク = 重大性3 × 発生確率4 = High

重大性/発生確率	1	2	3	4	5
4 (即時)	M	H	H	H	H
3 (生産中止)	L	M	M	H	H
2 (監視)	L	L	M	M	H
1 (影響なし)	L	L	L	M	M

初期リスク評価結果をもとに因子を絞ってリスク評価し、製剤処方及び製造成程を設計する。

2013.09.18    ObD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    18

## ICH Q9 リスク管理と管理戦略の実例 - 製造工程のリスク評価 -

リスクアセスメントの結果

管理戦略前

品質特性	潜在的な危険モード	影響	発生頻度	検出性	リスク優先度
品質の一性	品質検査	不良	4	2	8
	検出不良	不良	1	1	1
	検出不良	不良	1	2	2
	検出不良	不良	2	1	2
	検出不良	不良	3	1	3
	検出不良	不良	4	1	4
	検出不良	不良	5	1	5
	検出不良	不良	6	1	6
	検出不良	不良	7	1	7
	検出不良	不良	8	1	8
	検出不良	不良	9	1	9
	検出不良	不良	10	1	10
	検出不良	不良	11	1	11
	検出不良	不良	12	1	12
	検出不良	不良	13	1	13
	検出不良	不良	14	1	14
	検出不良	不良	15	1	15
	検出不良	不良	16	1	16
	検出不良	不良	17	1	17
	検出不良	不良	18	1	18
	検出不良	不良	19	1	19
	検出不良	不良	20	1	20

リスク対策： PATで混台時間を最適化、...

管理戦略後

品質特性	潜在的な危険モード	影響	発生頻度	検出性	リスク優先度
品質の一性	品質検査	不良	4	2	8
	検出不良	不良	1	1	1
	検出不良	不良	1	2	2
	検出不良	不良	2	1	2
	検出不良	不良	3	1	3
	検出不良	不良	4	1	4
	検出不良	不良	5	1	5
	検出不良	不良	6	1	6
	検出不良	不良	7	1	7
	検出不良	不良	8	1	8
	検出不良	不良	9	1	9
	検出不良	不良	10	1	10
	検出不良	不良	11	1	11
	検出不良	不良	12	1	12
	検出不良	不良	13	1	13
	検出不良	不良	14	1	14
	検出不良	不良	15	1	15
	検出不良	不良	16	1	16
	検出不良	不良	17	1	17
	検出不良	不良	18	1	18
	検出不良	不良	19	1	19
	検出不良	不良	20	1	20

## 身近な例 - 結婚生活の管理戦略

夫婦ともフルタイム勤務の場合

管理戦略

- 家事の分担
  - 役割分担を明確にし分担表を作成
- 愛情表現
  - 結婚記念日にデートを企画
- 財政状況
  - 定期預金を始める

リスク優先度

品質特性	潜在的な危険モード	影響	重大性	発生頻度	リスク優先度
夫婦の満足度	家事の分担	疲労	3	4	H
	愛情表現	不和	4	2	H
	財政状況	生活状況の悪化	3	2	M

リスク優先度

リスク優先度	1	2	3	4
4(高)	M	M	H	H
3(中)	L	M	M	H
2(低)	L	L	M	M
1(不検)	L	L	L	M

夫婦の満足度

品質特性	潜在的な危険モード	影響	重大性	発生頻度	リスク優先度
夫婦の満足度	家事の分担	疲労	3	2	M
	愛情表現	不和	4	1	M
	財政状況	生活状況の悪化	3	1	L

## PATを取り巻く新しいパラダイム

ICH Q10とPATに至るパラダイムの転換

2013.09.18

## Q8(R2) - 製剤開発

- 科学とリスクに基づくアプローチ。
- 製品品質をより確実に保証し、製造における効率性と弾力的な取り組みを実現。
  - 従来からの開発アプローチ (Minimum Approach)
  - より進んだ開発アプローチ (Enhanced Approach)
- Quality by Design (QbD)、デザインスペース (DS)、プロセス解析工学 (PAT) などの新しい概念、技術を取り入れた。

2013.09.18

## ICH Q8 - PAT

(process analytical technology)

プロセス解析工学(工程解析システム)(PAT):  
最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。

えっ、まだやってないの？

- リアルタイムに製造中の薬品の特性(水分、含量、...)を測定する。
- 方法: 近赤外 (NIR)、ラマン分光、テラヘルツを用いる分析法

2013.09.18

## ICH Q8 - デザインスペース

- 楕円形=数式で表されるデザインスペース全体
- 長方形は範囲を表す
  - シンプルだがデザインスペースの一部が利用されていない
  - 楕円形内の他の長方形を使用可能
- ビジネス上の要因を考慮して、上記のオプションからの確な選択を行うことができる

四角形(大)は実験計画法(DOE)で試験した範囲を表す  
赤い部分 不適合操作範囲を表す  
緑の部分 適合操作範囲を表す

- 当事例研究の目的のため、範囲に基づいた許容可能なデザインスペースを選択した

2013.09.18