

## ICH Q8 製剤開発

分類	Q8の呼び方	製剤開発	リスク管理	品質保証
今までの方法	最小限の手法 (minimum approach)	経験的	対症的	経験に基づいた製造、試験により品質を保証
新しい方法	より進んだQbD手法 (enhanced approach)	科学的	予防的	実験計画法(DoE)や多変量解析などの統計学や最先端の分析技術の上で品質を保証

↓

**クオリティ・バイ・デザイン (QbD):**  
 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。  
 デザインスペース(DS)の設定・プロセス解析工学(PAT)ツールの利用など。

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 25

## ICH Q8 におけるQuality by Design の定義

事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法

**Quality by Designの推奨**  
 製剤設計に必要なProcess understanding(プロセス理解)  
 PAT(Process Analytical Technology)の活用

↓

工程内で管理できれば出荷試験は不要になるのでは???

↓

リアルタイムリリース試験(RTRT)の適用

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 26

## 品質管理のパラダイムシフト

過去

Quality by Testing  
製造できたことを確認

↓

現在

Validation & GMP  
製造できることを確認

↓

未来

Quality by Design  
製造できるように設計

← ICH Qトリオ

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 27

## QbDの利点

- ◎より頑健な工程
- ◎不適合品、歩留まりの改善
- ◎製品リコールの減少
- ◎ライフサイクルを通じての継続的な品質改善

↓

患者の利益(よりよい品質の医薬品)  
 企業の利益(信用度、コスト)

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 28

## ICH Qトリオの関係性

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 29

## RTRTとは

PATを用いたRTRTと規格試験

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 30

## Real Time Release Testing (RTRT)

*'The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls.'*

ICH Q8(R2)

工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との適切な組み合わせが含まれる。

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 31

## リアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing)とは

工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終試験の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との適切な組み合わせが含まれる(Q8R2より)

- ★試験を行わないのではない  
スキップテストとは異なる → 工程内でCQA等を測定、評価
- ◆PAT=RTRTではない  
単なる工程内試験ではない → 出荷判断が必要
- PATを用いるとは限らない  
パラメトリックリリース、デザインスペースなど

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 32

## RTRT試験と規格

- ◆RTRTはPAT等を用いた工程管理の結果を以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及び管理値を規格及び試験方法と同等に取り扱う必要がある
- ◇最終試験による管理とRTRTによる管理について整理が必要
  - ・RTRTを採用しても最終試験(規格)は設定しておくべき  
安定性試験、代替試験等として必要
  - ・RTRTにおける不適合、不具合による最終試験への安易な切り替えの禁止
    - 原因の調査及び究明が必要
    - Decision Tree の採用
- ・これまでに無かった特殊な試験法に対応する必要
  - NIR等によるPAT

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 33

## NIRをRTRTに用いる場合についての必要項目

- ◎規格及び試験方法  
試験条件、測定方法(スキャン範囲、測定回数、分解能)、機器(光源、検出器)、スペクトル前処理条件、解析法
- ◎システム適合性(システムの性能)
- ◎キャリブレーション及びバリデーション手法
- ◎定期再バリデーション
- ◎代替試験法の規格及び試験方法

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 34

## RTRTに用いるNIRについての記載例 (サクラ錠Mock)

【規格及び試験方法】  
【試験名】：製剤均一性 (RTRT)  
【規格及び試験方法】

本試験はリアルタイムリリース試験として実施し、出荷規格とする。  
 <第一工程>混合工程における混合均一性及び<第三工程>打錠工程での錠剤質量が工程管理値に適合する。なお、<第一工程>混合工程における混合均一性は以下の試験法による。  
 稼働している混合機の外側より、ボウレン酸ガラス製板ガラスを通して拡散反射型プローブを用いた近赤外線吸収スペクトル測定法により試験を行い、連続した6時点の定量値の相対標準偏差により測定する。

試験条件

測定方法	拡散反射法
光源	High energy air cooled NIR source
検出器	高感度InGaAs 検出器
スキャン範囲	7500~4000cm <sup>-1</sup>
スキャン回数	16回
分解能	8cm <sup>-1</sup>
スペクトル前処理条件	MSC (Multiplicative Scatter Correction)
解析法	PLS (Partial Least Squares)

システム適合性  
システムの性能  
対照評価法により主要配合量が約100%であることが確認された混合末を用い含量を測定するとき、表示量に対し98.0~102.0%である。  
本試験では以下のキャリブレーション及びバリデーションを実施し、必要に応じ定期再バリデーションを実施した検査値を用いる。

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 35

## RTRTに用いるNIRについての記載例 (サクラ錠Mock) 続き

- ◎キャリブレーション  
主薬の配合量を表示量に対して70~130%の範囲内で調製した同一添加剤配合比の混合末を少なくとも5含量用いる。スペクトル前処理にはMSC、解析法はPLSを用いて検量線を作成する。
- ◎バリデーション  
得られた検量線は実生産を反映した製造ロットを用いバリデートする。
- ◎定期再バリデーション  
適切に決められた期間ごとに実製造ロットを用い検量線のバリデーションを行う。
- ◎システム適合性  
キャリブレーション及びバリデーションに用いる対照評価法は【規格及び試験方法】の定量法(RTRT)のHPLC法を準用する。

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 36

## RTRTに用いるNIRについての記載例 (サクラ錠Mock) 続き

### ◎代替試験の記載例

**【規格及び試験方法】**  
**【試験名】**：製剤均一性  
**【規格及び試験方法】**  
 本試験は、リアルタイムリリース試験である製剤均一性 (RTRT) により代替可能であり、出荷時には実施しない。

製造方法を変更した際は、各工程管理手法の検証が終了するまで、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。また、RTRTが適用できない場合、リスク評価結果において本品の品質に影響を及ぼさないことが確認できたとき、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、アセトニトリル/水混液 (1:1) 50 mLを加えて崩壊するまで振り混ぜ、10分間超音波を照射し、アセトニトリル/水混液 (1:1) を加えて正確に100 mLとする。この液を、孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にアモキニール標準品約XX mgを精密に量り、アセトニトリル/水混液 (1:1) を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液 (1:1) を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、アセトニトリル/水混液 (1:1) を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長284 nmにおける吸光度AT及びASを測定する。

2013.09.18    QbD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    37

## サクラ錠Mock 続き

### 含量均一性試験 デザイジョンツリー

RTRを高たす種条件の確認  
前工程で問題が発生していないか

Yes → 混合工程での混合率の均一性  
NIR法：平均値=対表示率2%以内  
RSD 2%未満

No → HPLC法：平均値=対表示率2%以内  
RSD 2%未満

HPLC法の適用は、NIR法による適正な判定が実施できなかつた場合に備る。

Yes → 打錠工程の打錠圧管理 (AWC)  
遊量換算値 97~103 mg  
RSD 2%未満

No → リスク評価  
RTRを適用するための種条件の確認  
①製造管理、装置、排除制御等  
②RTR、測定装置等

Yes → RTRの適用

No → リスク評価結果  
品質に影響を及ぼす

Yes → 品質試験の実施  
適

No → 不適

2013.09.18    QbD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    38

## 局方規格とRTRT規格の比較

PATを用いたRTRTと規格試験

2013.09.18    QbD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    39

## 局方規格とRTR規格の比較

Item	Pharmacopoeia	RTRt
Sample size	Small (≤30)	Large (≥100) Large-N
Batch Distribution	Unknown	Known
Nature of Drug (pharmacological or pharmaceutical)	Not considered	Considered

2013.09.18    QbD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    40

## PATとUDU (Uniformity of Dosage Units)

- ICHで調和されたIP, USP, EPの製剤均一性(UDU)の薬局方取載規格は、サンプルサイズとして1段階目 n=10、2段階目 n=30(10+20)投与単位を基本とした2段階試験
- 適否の判定は、含量の平均と標準偏差から判定値を計算し、判定値が限度を超えない場合を適合とする計量試験と、限度値を外れる投与単位の数で判定する計数試験の組合せ

↓

- PAT導入時間問題となるのは計量試験で、ICH調和案では表示量から25%を超える偏差を示した投与単位が1個でも不適(ZTC: Zero Tolerance Criteria)となる
- サンプルサイズの大きいPATでは1回の試験でこの外れ値を示す言わば不良品が出現する確率は、サンプルサイズが大きくなるほど無視できない頻度となっていく

2013.09.18    QbD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    41

## ICHで調和された薬局方の製剤均一性 (UDU: Uniformity of Dosage Units)規格

### JP16 6.02 製剤均一性試験法

判定基準  
計量試験 (parametric):

判定値 =  $M - \bar{X} + ks$   
 判定係数:  $k = 2.0$  (n=30) step 1  
 $k = 2.0$  (n=30) step 2

計数試験 (nonparametric):  
 $c2$  (許容個数) = 0 (±25%, n=30) step 2  
 ZTC: Zero Tolerance Criteria

2013.09.18    QbD/PAT Seminar 2013    NIHS    香取    42



## PQRIワークショップにおける議論

### 「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」

米国製品品質研究所 (PQRD) 主催, FDA, AAPS 共催 (Sep. 2011)

議論の要点

- RTRTへの適用の際もっとも問題になるのはZTC (Zero Tolerance Criteria) である。サンプルサイズが大きくなればoutlierが出現することは避けられないため、ゼロではない判定基準 (outlierの許容個数:c2)が必要である。
- 正規性の検定について - ロッドは、基本的には正規分布していることが求められるが、真の目的はoutlierの存在比率を見積もることであり、単純に正規性の検定を行うことは意味がない。(含量のばらつきが小さい場合には、検定を行うと非正規と判定されやすくなる)
- 出荷後の管理 - 市販後の取去試験等では通常のサンプルサイズを用いるので、この場合の合格率を考慮しないと市販後不適となるリスクが大きくなる。
- 後発品について - RTRTで承認された先発品に対し、後発品がどのように試験規格を設定するか今後の課題である。

43

## 各国の提案、動向

### PATを用いたRTRTと規格試験

4

## 米国PhRMAの提案した2つの判定法

### Large-N(2006)とModified Large-N(2009)

含量の偏差が±15%を超えるサンプルの数を規定する。  
ZTCを避ける

Table 1. Acceptance Values For the Large-N and Modified Large-N Tests (±15%)

Sample Size	Large-N Acceptance Value	Modified Large-N Acceptance Value
100	4	3
250	11	7
500	23	15

Modified Large-Nの設定根拠: Nの3.0%を計算し、整数値に切り捨て、許容限度値(c)を規定する。例えば、Nが250の場合、250の3.0%は7.5であり、これを切り捨ててc=7とする。

45

## 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
- 市販後の取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

46

## 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%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。このレベルより悪い製品を生産していれば、出荷時に不適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)

47

## 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。

48

## 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 unitaires à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.)

Latin Name:

Pharmacopoeia: 23.2

Published in Supplement: 7.7

Revision in progress: No

Chromatogram: N/A

Additional information: N/A

History: N/A

Reference standards:

Trade Names: To be used in test(s) Brand Name

CEP:

2012年3月発行

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 49

## 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..

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 50

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

Alternative 1: kとC2で判定する

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 51

## 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 ( $\pm 25.0\%$ )
$\geq 50$	1 - 2 ( $\geq 60$ )	0	-	-
$\geq 75$	2 - 3 ( $\geq 80$ )	0	-	-
$\geq 100$	3 - 5 ( $\geq 120$ )	0	3	0
$\geq 150$	6	0	4	0
$\geq 200$	8	0	6	1
$\geq 300$	13	0	8	2
$\geq 500$	23	1	13	4
$\geq 1000$	47	2	25	8
$\geq 2000$	95	6	47	18
$\geq 5000$	239	16	112	47

Alternative 2: C1とC2で判定する

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 52

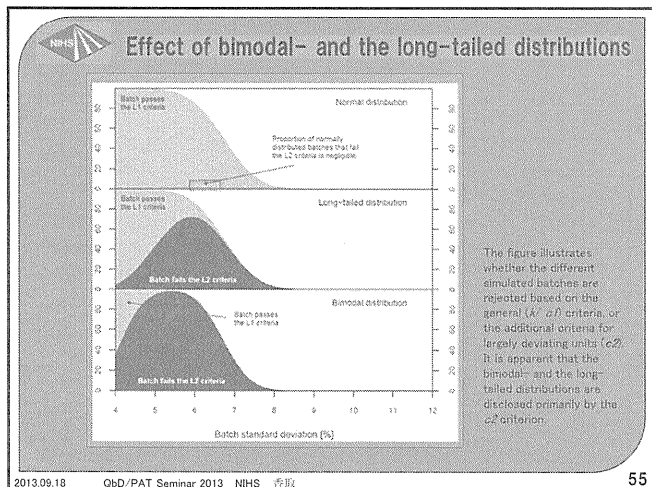
## 2.9.47のOC曲線新旧比較

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 53

## 非正規分布の影響 Ph.Eur.2.9.47. Alternative 1

For a sample size  $n = 500$ , the probability to pass the criteria of Alternative 1 for long-tailed and bimodal batches, respectively, is compared with the OC curve for the normal distributed batch.

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 54



- ### 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。
- 2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 56

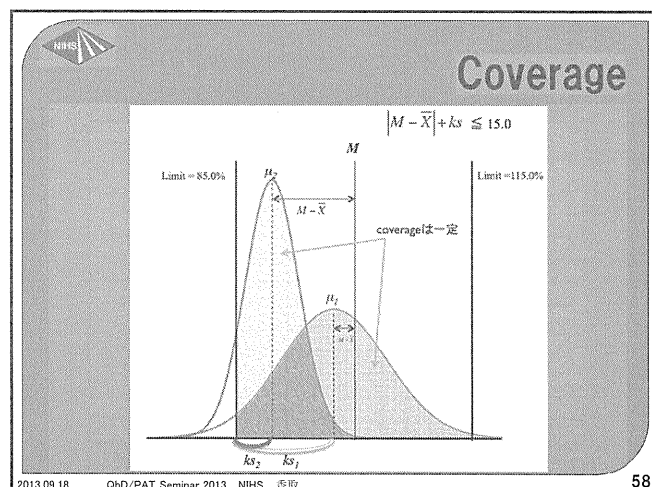
- ### FDA (Yi Tsong) の提案するUDU試験
- ◎ Parametric Two-sided Tolerance Interval (PTSTI)
 

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ため、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 (IP16) 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 $\leq 5\%$ )
- 2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 57



- ### USPの動向
- #### 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. Pharmacopoeial 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 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.
- 2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 59

- ### 日本薬局方は？
- #### 日本薬局方・製法問題小委員会
- ◎ 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、……
- 2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 60



NIHS

## 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、現行日局の取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。

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 61

NIHS

## 参考文献

- 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
- PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.). A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES, 2009.
- Holte, O.; Horvat, M; the Ph. Eur. PAT working group. Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes. *Pharmeuropa* 2011, 23, 286-293.
- Shen M, Tsong Y. Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity. *Pharmaceutical Forum*. 2011; 37(1).
- Hauck W. W., DeStefano A. J., Tyle p., Williams R. L. Methods for Measuring Uniformity in USP. *Pharmaceutical Forum*. 2012; 38(6).
- 香取典子, 薬局方の試験規格をPAT, RTRF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)

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 62

NIHS

## ご静聴ありがとうございました

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 6

NIHS

## Backup

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 6

NIHS

## 通知等(Qトリオ)

- ◎ Q8r2
  - 薬食審査発第 0628 第 1 号 平成 22 年 6 月 28 日 審査管理課長
  - 製剤開発に関するガイドラインの改定について
- ◎ Qトリオ Q&A
  - 事務連絡 平成 22 年 9 月 17 日 審査管理課・監麻課
  - 「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について
- ◎ Qトリオ Q&A追加
  - 事務連絡 平成 23 年 8 月 29 日 審査管理課・監麻課
  - 「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)の追加について
- ◎ Q - IWG PtC
  - 事務連絡 平成 25 年 2 月 1 日 審査管理課・監麻課
  - ICH 品質に関するガイドライン「実施作業部会留意事項ICH」によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」の改定について

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 65

NIHS

## Operating Characteristic Curves 検査特性曲線

品質レベルに対してパッチの受け入れ確率をプロットする  
 優秀なパッチを不合格する確率 (生産者危険: Producer's Risk)  
 粗悪なパ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

2013.09.18 QbD/PAT Seminar 2013 NIHS 香取 66

NIHS

## 医薬品の収去検査における PIC/S加盟の影響

国立医薬品食品衛生研究所 香取典子  
第50回全国薬事指導協議会 2013/10/18、三重県

第50回全国薬事指導協議会 1 13/10/18

NIHS

## 本日の内容

- \* GMP査察の国際調和
- \* PIC/Sとは
- \* 日本の加盟申請
- \* 公的試験検査機関(OMCL)
- \* 国立医薬品食品衛生研究所の場合
- \* 今後の行方

第50回全国薬事指導協議会 2 13/10/18

NIHS

## GMPとは

- \* GMPは、Good Manufacturing Practiceの略称
- \* 品質の良い優れた製品を製造するために原料の受け入れから最終製品の出荷にいたる全工程について、必要な製造管理及び品質管理に関する要件をまとめたもの

(基本要件)

1. 人為的な誤りを最小限にすること(混同、手違いの防止)
2. 医薬品に対する汚染及び品質低下を防止すること
3. より高度な品質を保証するシステムの設計

第50回全国薬事指導協議会 3 13/10/18

NIHS

## 日本のGMP調査体制

厚生労働省

地方自治の観点から  
種々の権限移譲

法的に調査権限のみ委譲

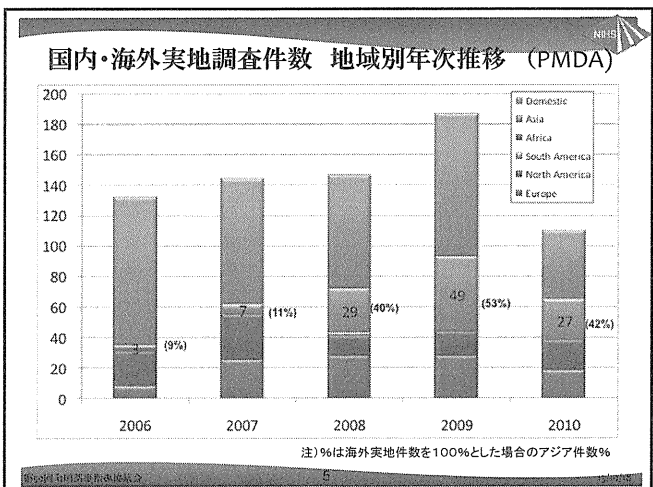
医薬品医療機器総合機構  
(PMDA)

都道府県(47)

	主にGMP	主にGMP外
都道府県	116	271
PMDA	24	2

		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、 生物学的製剤、 放射性医薬品 等	PMDA	PMDA
	その他の医薬品	都道府県	PMDA

第50回全国薬事指導協議会 4 13/10/18



NIHS

## さらなるグローバルの時代へ

- ヘパリン問題からの学び
- 低コスト化: 製造拠点の低コスト地域(中国やインド)への移動
- 国際共同治験が増加傾向
  - Global Drug Supply の時代へ

□ PIC/Sへの加盟促進

□ FDAやEMA等、合同査察(API, QbD)による摺り合わせ

→ リアルタイムの情報共有、グローバルな監視体制の実現に向けての方向

**もはや1国だけで世界中の製造所を監視することは不可能!**


第50回全国薬事指導協議会 6 13/10/18



## 本日の内容

- \* GMP査察の国際調和
- \* PIC/Sとは
- \* 日本の加盟申請
- \* 公的試験検査機関 (OMCL)
- \* 国立医薬品食品衛生研究所の場合
- \* 今後の行方

## 国際協調の枠組み: PIC/Sとは?

PIC/S: Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme 

★査察当局間の非公式(法的効力なし)な協力の枠組み

★PIC/Sの目標:

“医薬品分野での調和されたGMP基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発・実施・保守”

★EUを中心に、米国FDAも含め、全世界38カ国(40当局)が加盟。PIC/Sが世界標準となりつつある状況。

## 39の加盟国(41当局)

2012.10.1現在



- アジアでは既にシンガポール、マレーシア、インドネシアが加盟。
- 2011.1.1に米国FDAとウクライナが加盟。2012.1.1にスロベニアが加盟。
- 韓国、台湾、タイ、フィリピンも申請中。

第50回全国薬事指導協議会

9

13/10/18

## PIC/Sの目的

PIC/S 1/95 3より

PIC/Sの目的は、公衆衛生の実現の為、以下の事項を実現することにある。

- GMP査察分野における相互信頼の維持と査察品質の向上をはかるため、加盟当局の協力関係を推進強化する
  - 情報や経験を共有する枠組みを提供する (Voluntary basis)
  - 査察官や関連の技術専門家を対象とする相互トレーニングを開催する
  - 製造所の査察及び公的試験機関で実施する試験に関する技術的な基準と手順の改善、調和を図る為、共同の取り組みを継続する  
(査察手順及び公的試験機関での試験の調和)
- GMP基準の作成、調和、維持を目的とした共同の取り組みを継続する  
(共通のガイドライン作り)
  - グローバルハーモナイゼーションを実現する為に、共通の基準と手順を採用する為の国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する  
(MRAとのリンク等を想定)

## PIC/S加盟の必要性

- ①使用者の保護(国民の安心安全確保)  
→世界標準のGMPをクリアした医薬品を日本国内に流通させる必要がある。
- ②リソースの有効活用  
→適切で効率のよいGMP調査を実施する必要がある。税金や企業からの拠出金、手数料を無駄遣いしてはならない。企業側がGMP査察にかかる人、コストも考慮する必要がある。
- ③日本の製薬業界の地位確保サポート  
→PIC/S GMP準拠が流通規制の例(台湾)。

第50回全国薬事指導協議会

11

14/10/18

## 本日の内容

- \* GMP査察の国際調和
- \* PIC/Sとは
- \* 日本の加盟申請
- \* 公的試験検査機関 (OMCL)
- \* 国立医薬品食品衛生研究所の場合
- \* 今後の行方

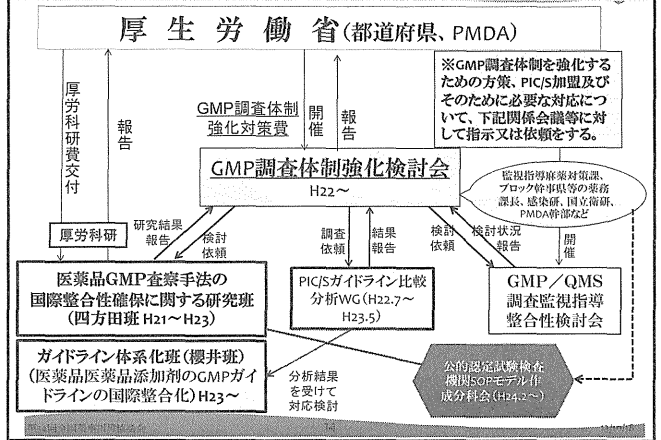
第50回全国薬事指導協議会

12

## 日本のPIC/S加盟申請審査の状況

- ◆ 2012年3月9日に申請レター、質問票、Audit Check List、12のサポートドキュメントを電子的に送付。
- ◆ 同日にPIC/S事務局からメンバー国に日本が加盟申請したことが通知。
- ◆ 2012年5月7、8日にジュネーブで開催された“PIC/S Committee”にて正式に加盟国に公表され、また、レポートが決定
- ◆ 2013年5月に書類審査通過
- ◆ 2013年9月にPIC/Sオンサイト査察

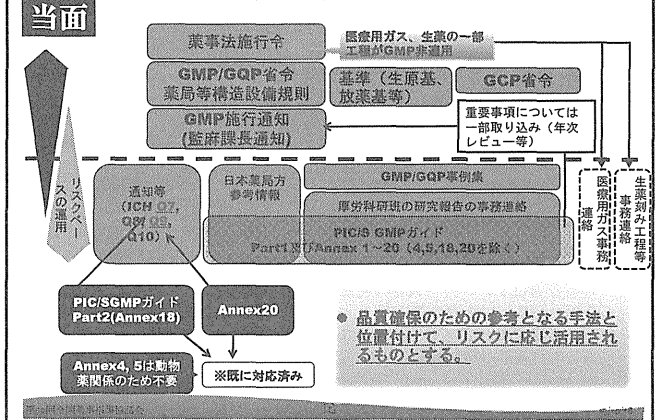
## GMP調査体制に関する検討体制



## ギャップ分析の結果

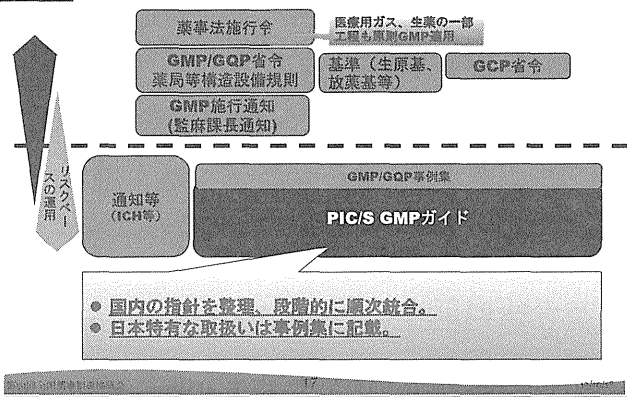
- ① GMPの対象範囲が異なる。PIC/S GMPでは医療用ガス及び生薬の刻み工程がGMP適用となっている。
  - ② GMPの基本的な考え方にはギャップはないが、各論的(特定の設備に対する要件等)な部分で、国内ガイドでは「具体的な記載がない部分がある。また、事務連絡、自主基準等、その位置付けが曖昧なものに要件が記載されている。」
- ★比較分析に多大なリソースの投入が必要であった。  
→どこに何が書いてあるか把握しにくく、規制要件なのかどうか等の位置付けが不明瞭なことに起因。

## 現在の体系 (PIC/Sガイドライン取り込み)



## 最終的な体系 (見通し)

将来



## PIC/S加盟にあたっての課題

1. GMP調査当局の品質システムの整備、連携 (PMDAと都道府県、収去品の試験施設を含む)  
→国内調査権者が同一の品質システムで動いていることを示す必要あり。
2. 個々のGMP調査員の質の確保 (査察のパフォーマンスが国際レベルである必要がある)  
→調査員の資格要件の設定、教育訓練プログラム  
→3年に一度人事異動があっても査察レベルが維持できるシステム/制度 (国際的に納得が得られる説明)
3. 国内GMP関連規制とPIC/S GMPガイドの同等性確保  
成熟した体系を持った国については大きな問題