

3. ICH Q8 製剤開発に関するガイドライン(通知)

原薬については「ICH Q11/原薬の開発と製造(化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)」が出されています。今回は取り上げていません。

医薬品産業には規制が多いです。その規制をまずは理解することがスタートになります。

制定/改定 国会 内閣 各省大臣 局/課長 GMP 適合性調査等
憲法 法律 政令 省令 告示 通知 事務連絡 PMDA 指摘事項
薬機法 GMP/GQP 省令 GMP 施行通知 都道府県指摘事項
薬事法施行令 日本薬局方(JP) GMP 事例
薬事法施行規則 ICH Q8,Q9,Q10,Q11

PIC/S GMP ガイドライン(を活用する際の考え方)

原薬 GMP ガイドライン

大枠

詳細

どこまでが法律でどこからが法律でないかの判断は難しいですが、一般には官報告示以上が法律の広い意味での範囲ではないでしょうか。例えば、JP の誤字脱字についても官報告示で行われます。通知以下の運用については当局に任せられています。通知の内容と違っていても運用が優先されているようです。

PIC/S GMP ガイドラインの扱いは事務連絡ですが、ガイドラインにある要求項目についての適用の考え方は下記の事務連絡で出されています。

「GMP 省令を 踏まえ、製造業者等の対応において許容できないリスクがあると 判断された場合は、必要な指導にあたり PIC/S の GMP ガイドラインにある手法を求める場合もあることから、品質確保の観点から、PIC/S の GMP ガイドラインを踏まえ、製造業者の自らの手法においても同等以上の品質が確保される根拠の妥当性について十分に確認しておく必要がある。」

許容できないリスクの判断は PMDA や当局です。また同等以上かどうかの判断も PMDA が当局です。6つのギャップ以外のギャップについては当局に委ねられているということです。

よって、通知以下についても順守が実質上求められていると考えます。実際、PMDA の指摘事項において下記のような PIC/S GMP ガイドラインの項目(日本の GMP には明確には求められていない)指摘がなされています。

「洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。」

日本の GMP では洗浄に関するホールドタイム(ダーティ/クリーン)までは明確に規定されていません。

GMP 不備により、製造業の許可が与えられない、GMP 適合性調査が適合せず新製品の承認が遅れたり、製品回収が自主回収との名目で実施されています。日医工の約 80 品目の製品回収は無通告査察での GMP 不備が発端だと言われています。そのため、実質上は当局の GMP 適合性調査時の指摘事項(PMDA が講習会で紹介した指摘事項 & 改善命令)の順守が求められていることとなります。Q8 のガイドラインもその背景でできるだけ反映していくこととなります。

これらの法律～指摘事項まで多くが発出されています。すべてを精読する必要はありません。どこに何が書いてあるかを知り、必要な時にそこに戻って読み直すことです。「誰々が言うから」を鵜呑みせず、その人が言っている根拠の原典をぜひ自ら目を通して理解されることです。手間はかかりますが、考えることができるようになります。すべてを暗記する必要はありませんが、どこに何が記載されているか、どのような通知やガイドラインがあるかを知っておく必要があります。自分のレベルが高くなるにつれ、読み取れる情報量も増えてきます。ただ、Q&A や事例集、GMP 指摘事項は精読しておくことを推奨します。なぜなら、当局の考え方や GMP をどこまで実施するかがわかってきます。それがわかると、あなたが考え判断されたことは当局の判断と大きく異なって来ません。そうすると、“わかった”こととなります。この機会に ICH Q8 を一緒に目を通してみましょう。

では製剤開発に関するガイドラインを見て理解を深めたいと思います。

1) 第 1 部 製剤開発に関するガイドライン

2) 第 2 部 製剤開発に関するガイドライン 補遺(今回は取り上げていない)

1) 第 1 部 製剤開発に関するガイドライン(一部省略)

1.1 本ガイドラインの目的 本ガイドラインは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH) M4 コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)様式で規制当局に提出される資料のうち、3.2.P.2「製剤開発の経緯」の項において 推奨される記載内容を述べたものである。「製剤開発の経緯」の項においては、製品及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(定義については ICH Q9 を参照)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。

1.2 適用範囲 本ガイドラインは、CTD(ICH ガイドライン M4)モジュール 3 の適用範囲に

において定義されている製剤に対して、3.2.P.2「製剤開発の経緯」の項における記載内容に関する指針を示すことを目的とするものである。本ガイドラインは、医薬品の臨床開発段階において提出される、製剤に関わる記載内容には適用されない。しかし、臨床開発段階においても、本ガイドラインの原則を考慮することは重要である。また、本ガイドラインは、上記以外の製剤に適用可能な場合がある。申請者は、ある特定の種類の医薬品に対する本ガイドラインの適用の可否について、規制当局に相談することができる。

2. 製剤開発の経緯

製剤開発の目的は、適正な品質を有する製品を設計すること、及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である。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、及び製造管理の確立に役立つ。

⇒品質において設計品質はとても重要になります。製造所は設計に基づいて、品質/納期/コストを適切に行います。設計に問題があると苦情が何百と来る可能性もあります。シリンジ製剤などは固形剤と違って、投与時の先生の使い勝手の良さなども大きく影響します。実際の医療現場のニーズを設計に反映することが重要になります。過去にシリンジでプランジャーがガスケットから外れる苦情が多発しました。先生は実際に注射される時、逆血の確認をされますが、片手でシリンジを持たれていたため、プランジャーが少しガスケットから傾きました。そのためプランジャーが外れやすくなったのでした。設計時の確認ではプランジャーをまっすぐに引いていましたので、外れることはありませんでした。設計時に医療現場の実態を反映しない確認方法になっていました。こういう設計でのミスは苦情が多いです。

製剤開発研究から得られた情報を品質リスクマネジメントの基盤とすることが可能である。品質*は、製品になってから検証するものではなく、製品設計によって製品に組み込まれているべきであるとの認識は重要である。開発過程やライフサイクルマネジメントにおいて製剤処方や製造工程の変更を行うことは、知識を深めてデザインスペースの確立をさらに進める機会となるとみなしてもよい。また、予測しない結果がもたらされた場合、その実験から得られた関連する知識を示すことも有用となる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。

⇒デザインスペース内での変更は”一部変更申請“ではなく“軽微変更”での対象になり

ます。よって、設計がこの考え方で申請されると生産での変更時の対応や通常と違うときの判断が容易になります。

回収理由 2015年11月30日 PMDAの製品回収のWebサイトより

「製造後1年を経過した参考品の溶出試験において、承認規格に適合しないロットを確認致しました。原因について調査をした結果、出荷時には全ての規格を満たしておりましたが、錠剤の製造工程における水分管理に問題があったと考えられました。今回、参考品の溶出試験が承認規格に満たない結果となったロットを自主回収させて頂くことと致しました。」

水分管理に問題とのことです。固形剤では製造工程で粉の水分量が規定されています。それは承認書の出荷規格ではなく、製造方法欄に規定されています。PV3ロットを行い、その水分量が1.0、1.2、1.4%だったとすると、2.0%以下と規定している場合があります。しかし、ワーストケースの2.0%での安定性試験での評価は行われていないのが多いのではないのでしょうか？水分量が1.8%だったら問題ないかどうかの根拠データはありません。2.0%以下がデザインスペース内であれば安心して1.8%であっても出荷できます。ぜひワーストケースについてもデータがあるのを望みます。

「製剤開発の経緯」の項には、選択した剤形の種類や提示した製剤処方が用途に適していることを立証するような知識を示すべきである。ここでは、製剤とその製造工程の開発について理解を深めるために、十分な情報を各パートに記載する。要約表や図式によって、情報を明確化することができ審査を円滑化できる場合には、それらを用いることが望ましい。

最低限記載が必要な事項としては、原薬、添加剤、容器及び施栓系、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ことが挙げられる。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。

以上のような情報に加えて申請者は、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ことができるような製剤開発研究を実施することも可能である。この項にこれらの追加情報を含めることで、原料の特性、製造工程や工程管理に対しさらに高度の理解を得ていることを示すことができる。このような科学的理解は、デザインスペースを拡大することを推し進める。このような場合には、規制当局の取組みがより弾力的なものとなる機会につながり、それは例えば次のような点が考えられる。

2.1 製剤成分

2.1.1 原薬

本項においては、製剤の性能と製造性に影響しうるような、あるいは、(固体状態での物性のように) 特別に設計されたような原薬の物理的・化学的及び生物学的性質を特定し考察する。検討されるべき物理的・化学的及び生物学的性質の例としては、溶解度、水分含量、粒子径、結晶特性、生物活性、膜透過性などが挙げられる。これらの性質は相互に関連している可能性があり、組み合わせて考えなければならない場合もある。

製剤性能に及ぼす原薬の物理的・化学的性質の潜在的影響を評価するために、製剤に関する試験が必要となる場合がある。例えば、「ICH Q6A: 新医薬品の規格及び試験方法の設定」には、推奨されるいくつかの製剤研究の事例が示されている。この手法は、「ICH Q6B: バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品の規格及び試験方法の設定」についても同様に適用される。製剤性能に及ぼす原薬の影響を調べることによって得られた知識は、必要に応じて、原薬の規格及び試験方法(3.2.S.4.5)の妥当性を示すために用いることができる。この項では、原薬と3.2.P.1項に示した添加剤との配合適性を評価する必要がある。複数の原薬を含む製剤については、原薬相互間の配合適性について考察するべきである。

⇒承認書に規定されていない原薬の物性により製品回収に至るケースもあります。

回収理由 平成 29 年 5 月 22 日

スピロラクトン錠 25mg「***」の長期安定性試験(12 箇月)において、溶出試験を行ったところ、承認規格(30 分後、80%以上)に適合しない結果が得られました。原因を調査した結果、使用した原薬の結晶特性が溶出性に影響を与えていることが判明しました。同様な特性の原薬を使用した製品については、溶出試験の承認規格を確保できない可能性があるため、該当する 24 ロットを自主回収することとしました。その他の製造番号の製品は試験の結果、問題ないことを確認致しております。

溶けない溶媒で懸濁して造粒している場合/滑沢剤を入れて混合だけを行っている製剤では、原薬の結晶形や粒子径が溶出に大きく影響します。また酸素によって分解する原薬の場合も粒子径によって安定性に影響します。ビタミン A はその対応に苦慮しました。原薬の粒子径が小さくなると酸素に接する表面積が増え経年で含量低下が早く進みます。一方、粒子径を大きくすると経年での低下は抑えられるのですが、ビタミン A は添加されている量がすくないので、含量均一性に問題を生じました。ところがこのような製品では、承認書に物性が規定されていなくても QC での管理が求められます。その前に設計段階でのデザインスパー

スの評価が欲しいものです。

2.1.2 添加剤

選択された添加剤、それらの濃度、及び製剤の性能（例えば、安定性、生物学的利用能など）や製造性に影響する可能性のある添加剤の性質について、それぞれの添加剤の各機能に関連付けて考察する。これには、製剤の製造に用いたすべての物質（加工助剤なども含める）を、最終製品に含まれるか否かにかかわらず含めるべきである。（例えば、保存剤を2成分組み合わせる場合など）添加剤と他の添加剤の配合適性についても適宜記述する。添加剤（酸化防止剤、膜透過性促進剤、崩壊剤、放出制御剤など）に関して、それらが目的とする機能性を発揮し、かつ製剤の有効期間を通じて役割を果たし得る能力を示す。

⇒含量や溶出試験の安定性においては、添加剤も大きく影響します。クリティカルな添加剤であるかどうかの情報が必要になります。

2.2 製剤

2.2.1 製剤設計

申請する用法や投与経路を考慮して、製剤の品質にとって重要な性質の特定を含めた製剤開発の要約をこの項において記述する。製剤の品質を確保する上で重要となり得る特に意味のある変数や相互に作用する変数を特定するに当たっては、正式な実験計画から得られた情報が有用となる。

この項では、最初のコンセプトから最終設計までの製剤設計の変遷に焦点を当てて要約する。また、この要約では製剤構成要素の選択（原薬、添加剤、容器及び施栓系、関連する投与デバイスの性質など）や製造工程を検討し、類似する製剤の開発で得られた知識も必要に応じて考慮に入れる。

製造処方中の添加剤量や特性の範囲については、申請資料のこの項でその妥当性を示すべきである。この妥当性の根拠として、開発中または製造中に得られた経験を使用できることが多い。

臨床での安全性と有効性に関する試験、生物学的利用能試験または生物学的同等性試験に用いた製剤処方の要約を示す必要がある。申請した市販用製剤と主要臨床試験用のロット、申請用安定性試験で用いた製剤との相違を明示し、その変更の妥当性を示す。

⇒原薬の不純物プロファイルが変更になると不純物ガイドラインに基づいての評価が必要

になります。今は GMP の指摘事項でも求めています。

「出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認しなかった。」

原薬の銘柄追加、出発物質の変更、製造方法の変更などがあれば、変更品と現在の原薬の不純物プロファイルの確認を不純物ガイドラインに従って確認します。古い原薬だと、分離分析でないものもあります。その時は、分離分析法を作り、分析バリデーションを行って比較します。

臨床試験用製剤と 3.2.P.1 項に記載した申請された市販用製剤とを関連づける、in vitro 比較試験（溶出試験など）または in vivo 比較試験（生物学的同等性試験など）から得られた情報については、この項において要約し、当該試験との相互参照（試験番号付き）を示す。In vitro/in vivo 相関の確立を試みた場合、これらの試験結果と当該試験についての相互参照（試験番号付き）をこの項に示す。In vitro/in vivo 相関が確立された場合、それは適切な溶出試験の規格値を選択するのに役立つであろうし、製剤や製造工程の変更後に必要となる生物学的同等性試験を減らすことを可能にするかもしれない。

通常とは異なる製剤設計（錠剤の割線、過量充填、製剤に影響する偽造防止対策など）についてはいずれもそれを明示し、その使用についての妥当性を示す。

⇒割線であれば、硬さやまた分割した時のバラツキ（調剤指針では変動計数 Cv が 6.1% 以下）も考慮します。割線が分割しにくいとの苦情があり、全ての製品の割線の割れやすさと、分割した時のバラツキを調査したことがあります。わかったことは、「設計は割線に対してあまり考慮していなかった」ということでした。実際に割って投与される製剤であるために割線が施されています。そうすると患者さんには割った状態のバラツキが実際に服用される量になります。Cv が 6.1% 以下ということは ±12.2% 以内に入っている割合が約 95% ということになります。薬剤によってはもっと厳しい管理が必要ですので、よりバラツキの少ない割線が求められるかと思います。あるいはさらにバラツキを抑える必要がある場合は割線ではなく規格違いの製剤を設計することが必要になります。実際に割線のある製剤（自社品 & 他社品）を割ってみました。6.1% 以内に入っている製品は少なかったです。かつ分割するんいとても力が必要な錠剤もありました。今はどうでしょうか？

2.2.2 過量仕込み

製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは一般に勧められない。

製剤製造中の過量仕込みは、最終製品中に過量として残るか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮したうえで正当な理由が示されるべきである。提供される情報としては、1) 過量仕込み量、2) 過量仕込みの理由(想定されており、且つ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど)、3) 過量分についての妥当性、が挙げられる。3.2.P.3.2 項の製造処方示す原薬の量には、過量分も含める必要がある。

⇒

過量仕込みについては GMP 事例集でも述べています。

2013 年 GMP 事例集「標準的仕込量」より

[問]GMP7-32(標準的仕込量)

医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、一部改正施行通知第3章第3の7(4)クの「標準的仕込量及びその根拠」については、どのように考えればよいか。

[答]

1. 標準的仕込量については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合には、製造販売承認(届出)書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠(バリデーションデータ等)があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

3. 有効成分について、製造販売承認(届出)書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造販売承認(届出)書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。

[問]GMP7-33(標準的仕込量)

医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP7-32の3の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

[答]

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が最終製品に残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合には、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。

小林化工の第三者委員会の報告を見ると下記のようになっていました。

報告書から:※含量の規格値は 95%~105%

イトラコナゾール	承認書記載	実際の手順
溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 注1)
後混合工程	—	『0.5kg』 注2)

注1)

5.0kg を量り、データをプリントアウトした後、追加の 0.35kg を量っていた。

注2)

該当ロットでは 0.88kg を量っていた。50 mg/1 錠だが、実際 58.5 mg/1 錠になる。17%の割り増し仕込みが行われていた。

「製造販売承認書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を標準的仕込量とする場合には、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。」とされています。されていたのでしょうか？

ICH Q8/事例集からも問題がありそうです。まずはガイドラインを知り、事例集を知り、そして実際の手順が適切かどうかの検証が重要になります。ガイドラインや事例集が出た時、自社品や販売品がそれに合致しているかの検証の仕組み PDCA があるかどうかが問われます。そのためにもまずは”知る“ことです。詳細まで把握していなくても、ICH Q8 と事例集に過量仕込みのことが確かあったようなとの曖昧な記憶で十分です。試験ではないのでいつでも大っぴらにカンニングできるのですから、どこを見ればよいかを知っておけばよいのです。

2.2.3 物理的・化学的性質及び生物学的性質

製剤の安全性や性能、製造性に関わる物理的・化学的性質及び生物学的性質を特定し考察すること。この考察には、原薬及び製剤特性の生理学的影響も含める。吸入剤の吸入可能量に関する試験法開発などの研究を行うことも考えられる。同様に、溶出試験と崩壊試験のどちらを選択するか、または他の手段を用いて薬剤溶出を保証するかを判断する裏付け情報や、選択した試験に関する開発やその妥当性についてもこの項に示すことができる。

2.3 製造工程の開発経緯

製造工程の選択、製造工程管理、及び製造工程の最適化（商業生産を想定したロットなど）を説明する。製造工程の選択についての説明、あるいは構成成分の妥当性を確認するために、利用可能な代替製造方法とともに、重要な製剤特性を考慮することは重要である。当該製品の製造に用いる装置の妥当性もここで考察する。製造工程開発の検討は製造工程の改善、工程バリデーション、継続的工程確認（適用される場合）、及び必要な工程管理の論拠となるべきものである。工程開発の検討から得られる知識は、必要に応じて「製剤の規格及び試験方法の妥当性（3.2.P.5.6）」を説明するために用いることができる。

製造工程開発プログラムまたは工程改善プログラムでは、製品の望ましい品質を確保するためにモニタリングまたは管理が必要となる重要な工程パラメータ（造粒終点など）を特定する必要がある。

⇒アルミピローやコールドフォーム（両面アルミの PTP 包装）などではピンホールが安定性に大きく影響します。バリデーションで確認しますが、製造段階やアルミフィルムの亀裂によりピンホールが発生する場合があります。そのため、それを早めに発見するために、インラインで頻度を多くして確認するというモニタリングが必要になります。

ロット番号/包装

出荷時期

出荷数量

P0130	500錠包装(PTP)	2012年7月30日～2012年9月4日	491箱
P0132	500錠包装(PTP)	2012年8月22日～2013年4月3日	2,796箱
P0135	500錠包装(PTP)	2013年2月4日～2013年4月24日	591箱
P0136	500錠包装(PTP)	2013年4月1日～2013年5月15日	384箱
P0137	500錠包装(PTP)	2013年4月24日～2013年6月18日	592箱
P0139	500錠包装(PTP)	2013年6月4日～2013年10月8日	1,382箱

回収理由 2015年4月6日

「本剤 500錠包装(PTP)の長期安定性試験 2年目時点での溶出試験を実施したところ製造番号 P0136 において承認規格(15分後、溶出率 85%以上)に適合しない結果が得られました。

溶出試験に使用した製品の外観を確認したところ、アルミピロー包装のセンターシール部分のアルミ箔に亀裂が認められたことから、錠剤が吸湿し、崩壊し難くなったことを原因として溶出が遅延したと推察しております。

当該製造番号品と同一包装資材で包装された 500錠包装(PTP)については、同様の事象が発生しているリスクを完全には否定できないことから、同一包装資材で包装された 500錠包装(PTP)の製品を自主回収させて頂くことにいたしました。」

約 1年 2か月問題を発見できませんでした。モニタリング頻度を増やすことにより、早めに発見できるのではないのでしょうか？

無菌であることが必要となる製品については、製剤と一次包装材料の適切な滅菌方法が選択され、その選択の妥当性が示される必要がある。

主要臨床試験(安全性、有効性、生物学的利用能、生物学的同等性試験)用または申請用安定性試験用の製品ロットに使用した製造工程と 3.2.P.3.3 項に示した製造工程との間に重要な相違がある場合には、本項で考察する。この考察では、その相違が製品の性能、製造性及び品質に及ぼす影響を要約する。関連情報は、製造工程と当該ロット分析情報を比較しやすい方法で示すべきである(3.2.P.5.4)。この情報には、例えば(1)生産したロットの識別情報(ロット番号など)と使用目的(生物学的同等性試験用ロット番号など)、(2)製造場所、(3)ロットサイズ、(4)装置の重要な違い(設計、操作原理、サイズの違いなど)を含める。

将来、工程の最適化を柔軟に行うことができるようにするため、製造工程の開発経緯を記述する際に、重要特性または工程のエンドポイントをモニタリングできる計測システムを記

述しておくことが有効である。製造工程の開発中に製造工程のモニタリングデータを収集することは、製造工程の理解を促進するのに有用な情報を提供することとなる。工程の調整を通して重要な要因のすべてを確実に管理できる工程管理戦略を示す必要がある。

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(「ICH Q9: 品質リスクマネジメント」の定義を参照)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ツールを用いた改善に役立てることができる(「ICH Q9: 品質リスクマネジメント」を参照)。

2.4 容器及び施栓系

市販製品の容器及び施栓系について、その選択および選択の理由を本項で 考察する。製剤の使用目的に適合しているか、容器及び施栓系が保存や輸送(出荷)に対して適切であるか、適宜、バルク製剤の保管や出荷に使用した容器も含めて、考察を記述する。

2.5 微生物学的観点から見た特徴

必要に応じて、製剤の微生物学的観点から見た特徴については、この項で考察する。

まとめ

品質問題というと製造でのミスと思われがちですが、設計に端を発した品質問題も多くあります。研究開発では早く承認取得することが使命になっています。研究開発の時間も限られています。そこで有用になることは過去の失敗を生かし、それを設計に反映することができるかです。失敗学のある先生いわく、「過去の失敗をきちんと原因究明し今後を生かせると、ミスの 7 割を防ぐことができる」とのことです。その通りだと思います。過去のミスを生かすとそれは学びになります。同じミスを繰り返すのは情けないことです。できれば、自社の失敗だけでなく、他社の失敗も生かすことができると品質トラブルをかなり減らせるのではないのでしょうか。