

IPEC Americas から発行されたガイド
「技術的に不可避な粒子プロフィールガイド 2014」のご紹介

標題のガイドが 2014 年末に IPEC Americas から発行されました。この仮訳をご紹介します。

技術的に不可避な粒子プロフィールガイド 2014
Technically Unavoidable Particle Profile (TUPP) Guide 2014

この文書は医薬品添加剤工業における自主ガイダンスであり、内容は法規制として解釈すべきものではない。このガイドに記載されている内容とは異なるアプローチが実行されるかも知れない。

謝辞

このガイドラインは労多い仕事の結果であり、IPEC 会員企業の実質的な財産である。IPEC は、多くの時間を費やしてこのガイドの作成に献身した下記の方々、及び必要な時間と資源を提供された企業主の多大な支援に感謝します。

IPEC-Americas

Ann Van Meter (委員長)、Dow Chemical Company

Brian Carlin, Ph.D—FMC Biopolymer

George Collins, Jr., Vanderbilt Chemicals

William Fersch, Purdue Pharma

Linval Francis, BASF

Linda A. Herzog, Asahi Kasei America

David B. Klug, Sanofi US

Jian-Xin Li, DFE Pharma

Philip H. Merrell, Jost Chemical

Frank Murphy, Dow Chemical Company

Chandra Sekhar, Amgen

David Schoneker, Colorcon

Katherine L. Ulman, Dow Corning

Priscilla Zawislak, Ashland

1. 背景及び目的 (Background and Purpose)

添加剤中の目に見える異なる微粒子に関する問題は、医薬品産業にとって非常に関心

があり、重要なトピックであったが、引き続いているものである。このトピックを扱う最近のウェビナー、会議セッションや多くの他のフォーラムでは、製薬メーカーや添加剤メーカーからの代表者の参加者が多いのが実情である。

これらウェビナーからの主要なメッセージは、この種の粒子は常に存在していたもので、しかしながらこれら存在に関する関心や懸念はエスカレートしている。この増大した懸念の主要な原因は、異常な目に見える粒子に関する不十分あるいは不完全な調査結果に対する FDA 査察官による、医薬品メーカーに対するいくつかの FDA 483（査察時の査察官の所見）通知の発行がある。これら FDA 483 は、これら技術的に不可避な粒子を禁止したものではないが、調査のプロセスの不十分さに焦点を当てている。

以前の IPEC、USP あるいは FDA からのガイドラインは、この問題について効果的に扱っておらず、その結果として、いくつかのケースでは、問題のないロットが、むだに不合格になっている。このことは、ユーザー及びメーカー共に、技術的に不可避であり、患者の安全性にとってリスクを引き起こすことがない粒子の調査に時間、お金及び資源を費やす結果になっている。多くの例において、これら粒子の正体及び由来については、すでに知られていたものであったり、添加剤メーカーにより広範囲に調査されていることがあった。これらタイプの粒子は製品に特有のものである。このガイドは、添加剤中の目に見える異常な粒子の確認の調査要素を満たす方法としての、これら粒子の正体及び由来に関するデータを用意するための道筋を提供する。

このガイドに示すコンセプトは、添加剤を医薬品に使うためのリスク評価の一部として考えるべきである。このガイドは、GMP 不適合になり得るもので、許容できるものではない異物混入／偽和を扱うことは意味しない。

2. 範囲 (Scope)

このガイドは、医薬品製剤に用いられる添加剤に適用される。しかしながら、このガイドで議論される全ての選択はあらゆる添加剤に適用されるとは限らず、このガイドを用いる人はリスクアセスメントの原則を適用し、彼らの特定の環境下でどの選択を適用するかを確かめるのに良識を働かすべきである。

このガイドは、目に見える粒子に焦点を当てており、微生物は対象外である。通常粒子の由来を確認するための目に見える粒子の観察は、かなりの時間、消費されるお金及び資源を必要とする検討の引き金になる。目に見える粒子の往々にして添加剤メーカーにとって知られていたり、以前に検討されていたり、また患者の安全性にとってほとんどリスクがないものである。現状の技術では、これら粒子は技術的に避けられ

ず、最終製品により少ない量に下げることができないものである。このガイドは、消費される時間、お金及び資源を節約し、適切な検討を確実なものとするために添加剤メーカーとユーザーの間のコミュニケーションを奨励したい。

経口固形製剤に使用される添加剤が本ガイドの主要な対象である。示されるコンセプトは、他の投与形態に対しても、適切なリスク評価を行った後に適用できるかも知れない。非経口製剤への添加剤の使用は、このガイドの範囲を超えた追加的な考慮を必要とする。

3. 一般原則 (General Principles)

このガイドは GMP 対応を軽んじてもよいとは意図していない。このガイドは、適切な GMP の完全な遵守を想定しており、汚染あるいは偽和に基づく問題のある粒子には適用しない。

このガイドは、添加剤中の目に見える粒子の評価にリスクに基づいたアプローチを行うことを推奨する。このガイドは、技術的に不可避である粒子であることの理解のために、添加剤メーカーとユーザーの間の情報共有について定めている。更にこのガイドは、最終ユーザーにおいて以前は観察されていない粒子が見出された場合の、めったにない出来事に対する調査のアプローチについて定めている。

4. 一般概念 (General Concept)

このガイドは、化粧品に対するヨーロッパの規則で紹介された技術的に不可避の粒子の概念に基づいている。「技術的に不可避の粒子」の概念は、GMP 及び現在可能な技術の適用を通じてそのような粒子を最小限とし、しかもそのような残留粒子は患者に対して最小限のリスクしか与えないものであることを想定している。

技術的に不可避として代表的に記載されている粒子のいくつかは、下記に記載される。このリストは全てを含んであるとは考えられない：

- 熱により変色した粒子（焦げ）
- 構造物の加工材料からの正常及び通常あり得る摩擦による脱落物。
- 通常用いられるガスケット、シール、フィルター、等に相当する粒子（これら成分は文書化したリスクアセスメント中で確認されるべきである）
 - これら成分の多くは、磨滅の状況から予想し、定常的に予防保全を講じるべきである。このように粒子の脱落はプロセスでの通常の部分と考えるべきである。

- これら項目の構造物の物質は食品用グレードか、食品との接触が許容されたものの、あるいは別のやり方で正当化された適切な構造のものであるべきである。
- 微量の潤滑剤、グリース及び油脂あるいは類似物質を含んだ、着色していることもある粒子
- 包装材料の粒子
 - これら粒子は小さく、不可避であり、例えば板紙や紙の脱落物である包装材料の構成成分である。
- 奇形物あるいは形態学的に異なる粒子であり、以下を含むが、必ずしもこれらに限らない。
 - 粒子の圧縮物又は凝集物
 - 伸長及び／又は絡み合った粒子
 - フレーク
 - 加工中の生成物
- 製品に特有な変色物
- 原料から入り込んだ成分（採掘品あるいは天然物由来のもの）

5. リスクアセスメント (Risk Assessment)

添加剤メーカーは、その製品及びプロセスがこの種の粒子の存在を引き起こすことに気付いているならば、存在するかも知れない粒子のタイプに関してリスクアセスメントを実施しておかなければならない。この目的に使用されることがある多くの一般に使われているリスクアセスメントのモデルがある。いくつかのリスクアセスメントのモデルの例が、ICH Q9—品質リスクマネジメント¹に述べられている。メーカーは、リスクアセスメントの結果を共有することを進んで行うべきである；しかしながら、この情報の共有の方法はメーカーとユーザーの間で決められるべきもので、これら情報のあるものは機密と考えられるかも知れないものであるから、このガイドの範囲外である。

添加剤のユーザーは、このガイドを用いて提供された情報を評価し、次に患者の安全性に対するリスクについて、その適用とも関係するので、その評価を行うべきである。

¹

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf

6. 技術的に不可避な粒子のプロフィール (Technically Unavoidable Particle Profile)

技術的に不可避な粒子のプロフィール {Technically Unavoidable Particle Profile (TUPP)} に関して、メーカーにおける次の情報について文書化する。

- 技術的に不可避な粒子のタイプ
- 特定の製造プロセス又は製品からの由来

TUPP は目に見える粒子に関する前の調査結果、リスクアセスメントの結果、原料の特性評価、製品包装材料からの不可避な粒子、等を含む。TEPP は共有できる形であるべきである。TUPP の議論は、将来の処理を難しくすることを避けるために、添加剤の適格性評価 (excipient qualification) 中に行われるのがよい。

技術的に不可避な粒子 {Technically Unavoidable Particle (TUPs)} 及びその由来に関する重要な情報があるにもかかわらず；そのような粒子に関する規格あるいは限度が試験結果成績書にあることを期待すべきでないし、多くの場合可能ではない。バッチサイズに比較して粒子数が少数であり、またこれら粒子の発生あるいは含まれることの不連続な性格は、規格化することが非現実的でまた信頼性を低いものとしている。しかしながら、観察されるレベルは、メーカーの歴史的なレベルと矛盾しないものであるべきである。

技術的に不可避な粒子 (TUPs) が経口固形製剤中で感覚的に好ましいものでない場合、限度及び方法がユーザーと添加剤メーカーの間においての合意事項となることがある。低レベル及び低い検出能がプロセスの能力を超えるために、上記の合意された技術的に不可避な粒子の限度への逸脱が常に防止できるわけではない。

7. 異常粒子 (Atypical Particle)

これら粒子は、典型的な技術的に不可避な粒子プロフィールと一致するものではない。それらについては、異物 (foreign) か、あるいは従来遭遇や検出されることがなかったものであるが、プロセスあるいは製品に特有のものであるかどうかを決定するために調査を必要とするものである。これら粒子はケースバイケースで調査されなければならない。調査結果はユーザーと共有されるべきである。

調査及びユーザーにおけるリスクアセスメントの結果に応じて、受け入れに関する決定はユーザーによりなされなければならない。もしも調査結果は異物 (foreign contamination) の存在を示すならば、適切な相互に合意された処置が決定されるまで、物質は隔離しておくべきである。

調査を成功裏の結果とするためには、ユーザーとメーカーの間の協力的な情報交換が必要ではない。ユーザーから提供される情報が多いほどメーカーサイドにおける調査はより容易にまた早く完了するものであり、逆もまた同様である。どのようにして粒子が発見されたかに関して、出来るだけ多くの情報を提供することは、ユーザーの責務である。例えば次のようなものがある：

- もし可能ならば、デジタルの写真
- もし可能ならば、粒子のサンプル
- もし行われていたら、粒子の分析結果／組成
- 粒子の寸法／色／表面状態 等
- 粒子が見出されたのはどこであり、また環境はどうか
- サンプリングのプロセスの説明
- どのようにして容器を開封したか、またそれらは開封前にきれいにしたかどうかの説明
- どこに粒子は見出されたかの説明、例えば、添加剤そのものの中、又は混合物からか、又は医薬品の製造プロセスの途中においてかどうか
- 情報は複数の供給業者より集められているかどうかの説明

現状の TUPP に一致しない粒子に対しては、十分な調査が期待される。しかしながら、一つの粒子が TUPP に一致しない（すなわち、従来見られないものであるならば）が、しかしながら製造装置、設備、ガasket、潤滑剤、等の構造物からの物質に一致することが決定されたら、この情報はメーカーの調査による立証責任を満足させるものでなければならない。調査により新しいタイプの技術的に不可避な粒子が確認された場合には、結果は改定された TUPP に含めるべきである。

8. 添加剤製造業者の期待 (Expectations of Excipient Manufacturer)

添加剤メーカーは、特定の添加剤に対する既知の技術的に不可避又は特有の粒子に関して理解を持ち、技術的に不可避の粒子プロファイルを用意しておくべきである。プロフィールの範囲及び複雑性は添加剤に依存している。目に見える粒子がめったにない添加剤に対しては、TUPP では、異常な目に見える粒子は通常存在しない、といったステートメントのような簡単なものであり得る。しかしながら、プロセスに関連して生成するもの、原料由来あるいは製品の形態学的に異なる粒子などの技術的に不可避な粒子を時折含むことがありそうな添加剤のタイプに対しては、TUPP はより広範囲なものになりそうである。

GMP に一致させて、工程由来の粒子は確認を行い、軽減のための戦略及び技術を適用

すべきである。軽減のための技術を一度適用したら、それは継続的な効果を確実なものとするために、適切に維持すべきである。工程での問題がない場合、製造業者は GMP の義務に直面したわけだから、除去されない粒子は技術的に不可避と特性づけられるべきである。軽減のための戦略及び技術、並びに継続的改善のイニシアティブの定期的評価は、技術的に不可避な粒子に関連した GMP 品質システムの一部に含めるべきである。

添加剤メーカーは、ユーザーに対して添加剤中に観察される粒子の性質の理解を援助する義務がある。この援助は、この粒子は TUPP に記載されていることを示す単なる情報交換であってもよい。

下記は、TUPP 作成での入力事項として考えられるかも知れない情報あるいはデータのタイプのいくつかの例である。

- 該当する場合には、写真、化学分析の結果、物理的特性、及び他の種類の特性
- 製造工程及び部品の構造物の材料
- 滑剤、ガスケット材料、シーラント、他の保守用消耗品
- 熱源—摩擦及び加えられる熱源（乾燥、蒸留、等）
- どのようにして技術的に不可避な粒子が少なくされ、管理されるかのディスカッション
- リスクアセスメントを含めた周期的に生ずる粒子のタイプの傾向とディスカッション並びに観察された傾向に基づいた決定
- 予防保全プログラムのディスカッション
- 技術的に不可避な粒子とその生成に関する継続的改善の戦略／プロセスのディスカッション
- 異常発見の場合の調査方法に関するディスカッション

9. ユーザー評価の基準 (User Evaluation Criteria)

このガイドは、通常の、固有の及び技術的に不可避な粒子のタイプに関して、メーカーとユーザーの間における理解を助けることを目的としたものである。このガイドは、調査報告で構成され、関係する添加剤の適切な処置に導く情報の交換に関して、予期される事項を記載している。観察された粒子が、添加剤に観察されると考えられる通常あるいは典型的な粒子の範囲内のものであるときは、処置は通常その物が不適品ということになるべきでない。

目に見える粒子がユーザーにおいて見出された場合、添加剤メーカーは、その粒子及

びその由来の確認を援助するために、連絡されるべきである。このユーザーとメーカーの間の情報交換は、TUPP あるいはその粒子のメーカーにおける評価結果の報告になることがある。この報告では、ユーザーにおける製品あるいは使用におけるリスクアセスメントを行うために十分な情報が提供されるべきである。もし粒子が技術的に不可避であることが決定されたら、ユーザーにとって、これら粒子はその添加剤に歴史的に存在していたものであり、患者の安全性に対しては最小限のリスクを引き起こすものであることを理解してもらうことが重要である。ユーザーは、これら粒子が彼らの製品あるいはプロセスにとって受諾しうるものかどうか評価することになるかも知れない。ユーザーがその添加剤及びその TUPP に経験を増すにしたがい、個々の粒子の評価の必要性は減少するかも知れない。

顧客における特定の用途あるいは投与形態に関連した特定の TUPs の問題は、添加剤メーカーと議論されるべきである。加えて、その用途あるいは投与形態に応用するのを支援するために、何らかの低減されたレベルの TUPs であることが必要かも知れない場合は、勿論メーカーと議論されるべきである。低減されたレベルの TUPs は度々追加のプロセスなくしては達成されないものであるが、添加剤の機能特性に変化を来す、新しい異なる TUPs の導入、及び／又はコスト増の結果になる可能性がある。多くのケースにおいて、低減されたレベルの TUPs は、技術的にまた経済的に達成及び／又は可能でないことがある。