

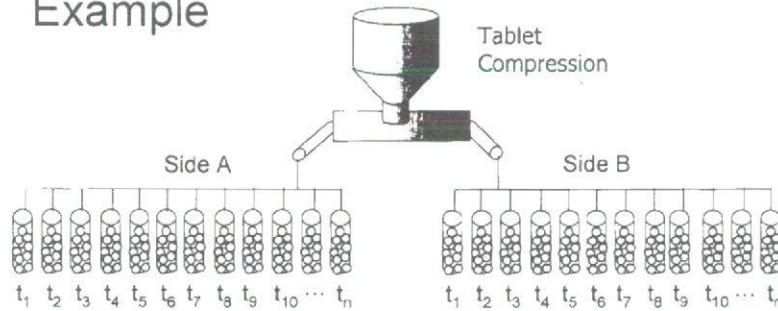
QbD for Real Time Release

A decorative graphic element consisting of a vertical line on the left, a horizontal line extending from it, and a small square at the end of the horizontal line.

- Real-time release is when all quality test results are obtained on-line/at-line during or immediately after manufacturing
- Manufacturing flexibility
 - Increased manufacturing efficiency
 - Measure and control in real-time
 - Adjust process to respond to variable inputs
- Increased assurance of quality
 - Science based release criteria
 - More representative of process
 - Greater process knowledge gained
- A more modern approach to manufacturing

22

Real Time Release – Sampling Plan Example



Dose Uniformity:

- Stratified sampling during compression
- Automatic weight check on all sampled tablets
- Adjust press as needed
- Use non-parametric test criteria

Assay:

- Take several tablets from each vial at end of compression
- Assay using NIR

QbD vs. Traditional Approach to Specification – a Simplified Comparison

| Specification | Product Y with QbD | Traditional |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Identity | At-line NIR | Off-line |
| Assay | At-line NIR on uncoated tablet | Off-line HPLC of coated tablet |
| Disintegration/dissolution | At-line disintegration | Off-line dissolution |
| Dose uniformity | On-line weight variation | Off-line content uniformity by HPLC |

Case Study #3

```

graph TD
    A[Product profile] --> B[Risk assessment]
    B --> C[Design space]
    C --> D[Lifecycle management]
            
```

Rational Approaches to Drug Substance CQAs – Particle Size Distribution – and Control Strategy

25

Drug Substance M – Potential CQA's

| Potential CQA | Free Base Formation | Final Crystallization | Final Drying |
|----------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| Assay | X | | |
| Chiral Purity | X | | |
| Impurity Content | X | X | |
| Metals Content | X | X | |
| Water Content | | X | X |
| Residual solvent Content | | | X |
| Polymorphic Form | | X | |
| Particle Size Distribution | | X | |

26

Impact of Potential DS CQA's

| Potential CQAs | Impact |
|--|-------------------------|
| Assay Impurity content Chiral purity Metals content Residual solvent | Efficacy and safety |
| Polymorphic form Water content | Dissolution & stability |
| Particle size distribution (PSD) | Processability |

27

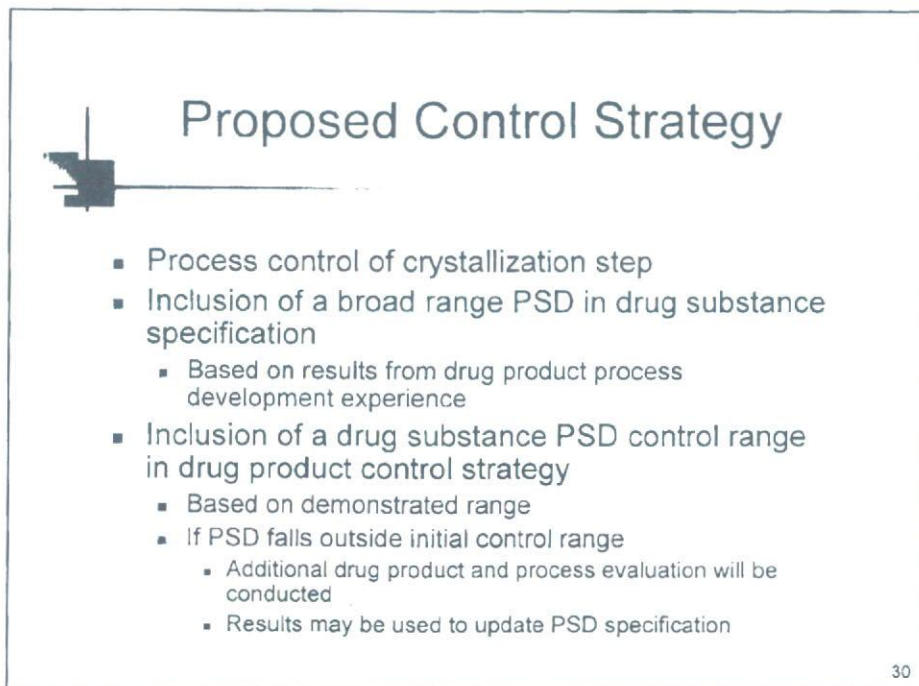
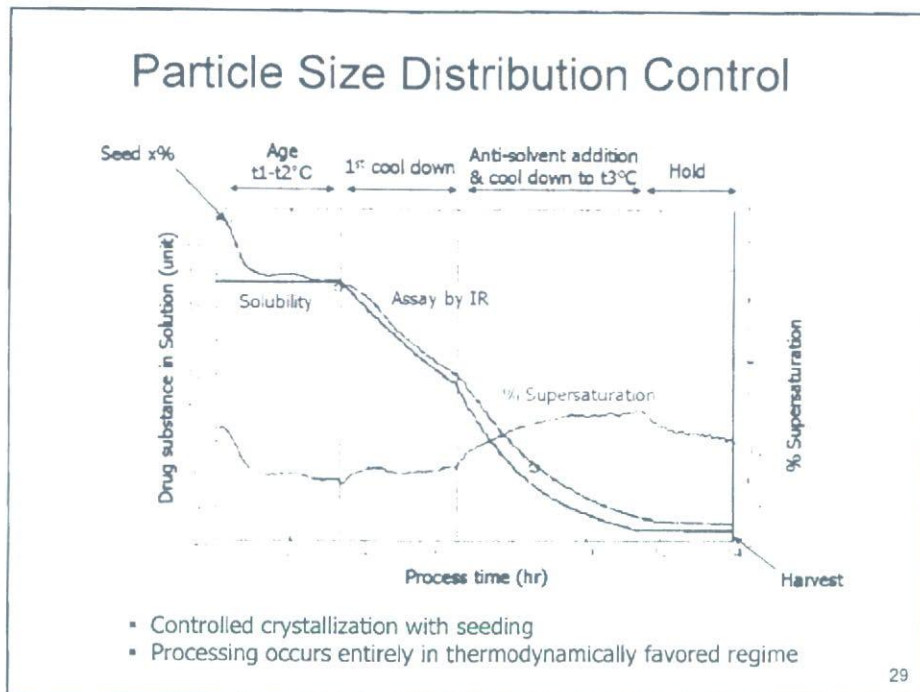
Is PSD a CQA?

- Findings within PSD ranges studied:
 - No impact on dissolution
 - No impact on content uniformity
 - No impact on blending
 - Potential segregation post blend, based on prior knowledge and experience
 - Increased tablet sticking during compression with high levels of fines in DS



PSD is a potential CQA

28



Case Study #4

```

graph TD
    A[Product profile] <--> B[Risk assessment]
    B <--> C[Design space]
    C <--> D[Lifecycle management]
            
```

Rational Approaches to Drug Substance CQAs – Toxic Impurities and Polymorphic Form – and Control Strategy

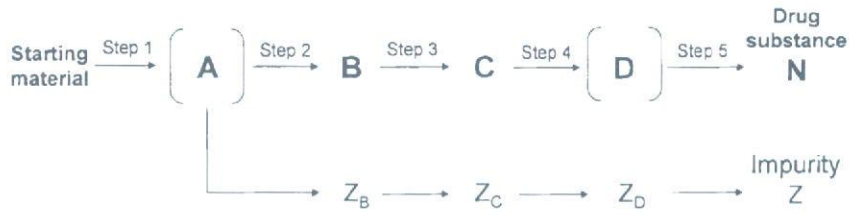
31

Drug Substance N – Potential CQAs and Control Strategy

| Potential CQAs | Control Strategy |
|--------------------------|--|
| Toxic process impurities | <ul style="list-style-type: none"> ■ Greater emphasis on contribution of manufacturing processes to quality control ■ Move to upstream testing |
| Polymorphic form | Process capability = batch experience + design of experiments |

32

Understanding of Impurity Z




- Point of formation, and fate, of impurity Z and parameters affecting them were determined based on
 - Understanding of organic reactions
 - Spiking and purging studies
 - Data showing capability of downstream purification steps

33

Rational Control Strategy for Impurity Z

- Process control of all steps
- Impurity test performed on intermediate C, not part of drug substance specification
 - Test closer to point of formation
 - Excellent detectability using sensitive analytical method
- Acceptance criterion for Z_C based on
 - Level deemed safe/qualified for the drug substance, not levels observed in intermediate C in routine manufacturing
 - Demonstrated capability of downstream purification steps

34



Understanding and Controls of Polymorphism

- Justification for omitting polymorph testing from drug substance specification
 - Similar (high) solubility among polymorphic forms
 - Most stable form selected as drug substance
 - No conversion on stability (humidity challenges)
 - Batch experience
 - DoE to identify design space in final crystallization

35



Summary of CMC Pilot

- Observations on the submissions to date
 - Risk assessment
 - Design space
 - Control strategy
 - Overall

36



Risk Assessment

- What are good?
 - Limited risk assessment, inc. FMEA
- What could be improved?
 - Summary of prior experience when cited
 - Systematic risk analysis of how raw materials, process steps, and process parameters affect product quality
 - Discussion of comprehensive control strategy that reduces risks to product quality
 - Discussion of controls in place to reduce potential risks to product quality upon process changes inside or outside the design space

37



Design Space

- What was observed to date?
 - Most applications included a design space for DP; only some for drug substance (DS)
 - Most design spaces for process parameters; only some included formulation components (excipients, DS)
 - Methods for determining design space included
 - One variable at a time experiments
 - Statistically designed experiments (DOE's)
 - Modeling approaches

38



Design Space (cont'd)

- What could be improved?
 - Effect of formulation component properties on process performance and product quality studies
 - Multivariate interactions examined
 - Supportive mathematical models utilized as appropriate
 - Scale-up and equipment issues considered
 - Effect of operation or site change considered
 - Uncertainty addressed with risk analysis

39



Control Strategy

- What are good? Examples:
 - Certain tests for drug substance CQAs moved upstream to where the control points are
 - On-line analyzers (non-PAT) for intermediates
 - In-process testing (in lieu of end-product testing) for
 - Identification and assay using at-line NIR
 - Dose uniformity by at-line weight variation
 - Real-time release using PAT
- What could be improved?
 - Better utilization of knowledge in setting specs
 - Better understanding of excipient properties, instead of relying solely on compendial standards
 - More meaningful sampling for drug product testing
 - Experience in setting real-time release specs

40



Overall Observations

- More scientific information was shared
- Risk assessments, though limited, were performed
- Design spaces were proposed
- Various flexible regulatory approaches were explored
- Risk-based regulatory decisions were enabled
- Pilot benefited FDA and industry in implementing QbD
- Learning from Pilot is being input into ICH Q8 revision
- Challenges remain for industry and FDA

41



Next Steps

- Sharing lessons learned from CMC Pilot
 - With each applicant under the Pilot
 - With other disciplines, including Compliance and Field investigator, in FDA
 - With industry in future public forums
 - With regulatory agencies in other regions
- Facilitating QbD submissions outside CMC Pilot
- Evaluating need for training and new guidances (FDA and ICH)

42

変更管理システム に関する提言

東レ(株)
医薬技術部
秋元 雅裕
2007年9月11日

1

変更管理システムのあり方の考察

- 厚生労働科学研究
医薬品品質管理監督システムに関する研究
分科会テーマ: ICH Q9およびQ10を踏まえた
変更管理システムのあり方
- 1. 平成16年度の成果: 変更管理の基本要件に関する考察
- 2. Q8: 製剤開発ガイドラインを考慮
- 3. Q9: 品質リスクマネジメントガイドラインに含まれる概念考慮
- 4. Q10: 品質マネジメントシステムの要素につながる内容を考慮
- 5. 主として承認取得後の製品に関わる変更管理を扱う
- メンバー
秋元雅裕(東レ)、今村雅志(富山化学)、伊井義則(小野薬品)
石川 茂(田辺製薬)、小出達夫(国立衛研)、只木晋一(埼玉衛研)
生藤正敏(参天製薬)、井手貴人(特田製薬工場)、今井昭生(エーザイ)
斉藤 泉(塩野義製薬)、小山靖人(塩野義製薬)、石井勇司(静岡県)
渡辺恵市郎(日揮)

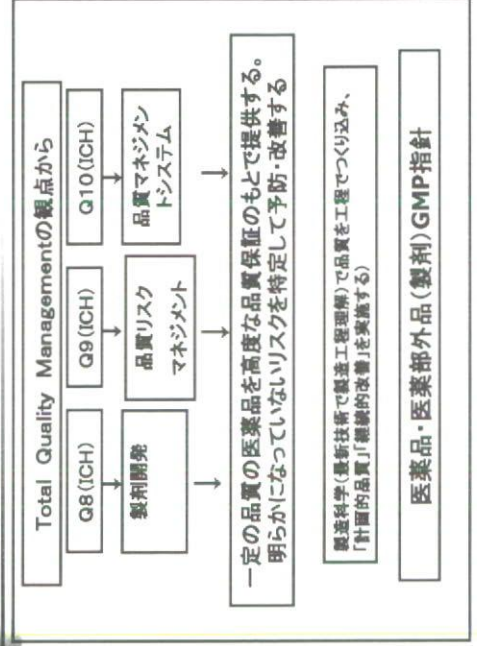
3

目次

1. はじめに
P.1~5 変更管理システムのあり方に関する検討の経緯
2. 変更管理の背景
P.6~10
3. 品質に関する考察
P.11~15 品質の定義、品質の同等性、品質評価と追加試験
4. 変更管理の基本 P.16
5. 変更管理とリスクアセスメント
P.17~22 変更管理サイクルにおけるリスクアセスメント
変更のクラス分けの議論
6. 最新の品質システムについて P.23

2

最新の品質保証の動向



4

議論のポイント

1. 承認取得後の製造の実態として日常の改善等が製品ライフサイクル上で重要。GMPにおける変更管理を実効的にすることが必要。
2. 変更の妥当性は、開発過程の品質解析データや製造経験に基づいて評価・実施可能。
3. 前提として、変更による品質へのリスクアセスメントが必要。その重み付けとして、変更の重要性のクラス分けがあるべき。
4. 変更内容の適格性の判断は、企業の品質システムの基で行われることが必要。

製薬企業の役割

- 患者さんに適正な品質の医薬品を提供し続ける
- 承認書記載事項は社会に対する契約
- 維持すべき医薬品の品質
 - 承認申請書に規定した規格
 - 有効性と安全性が確認されている品質・機能は、原則的には、ピボタル臨床試験で使用された治験薬と同等
- 適正なコスト
- 適正な利益循環により必要とされる医薬品の開発

GMP及びGQPから見た変更管理

- 製造業者**
- GMP関係: 第14条(変更管理)**
- 予め指定したものによる管理業務
 - 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係る製品の品質に影響を及ぼす恐れのある全ての変更を対象
 - 変更後の最初の複数ロットについては、変更に係る実生産規模での確認を含めて、影響の程度を評価
 - 変更の実施にあたり、影響を受ける全ての文書が確実に改訂され、関連する職員への教育訓練の徹底

- 製造販売業者**
- GQP関係: 第7条(取り決め)**
- 製造業者における製造管理及び品質管理の適正な実施の確保を目的とした、製造業者との取り決め、品質管理業務手順書等への記載
 - 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合は事前連絡の方法および品質管理業務手順書の記載め、品質管理業務等への記載
- GQP関係: 第10条(適正な製造管理及び品質管理の確保)**
- 品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更については、製造業者等から連絡を受けたときは、当該内容の評価実施。

製造業者GMPと製造販売業者GQPとの品質および品質管理に関する適切な取り決め(契約)

製剤GMP指針 「13 変更管理」

1. 変更管理体制の確立
2. 変更管理体制が取り扱っているシステム、原料・資材、規格、製造工程
3. 変更管理手順書(13.12)
4. 変更管理手順書に含まれる
 - ① 変更計画書の作成、
 - ② 再バリデーション、追加試験検査
 - ③ 変更後の製品質の評価方法と
 - ④ 文書の改訂及び職員の教育訓練
 - ⑤ 「その他所要の措置」の決定
5. 計画と結果の起案・報告・照会(13.14)
6. 変更実施後の最初の複数のロットの評価(13.15)

本指針と解説により、GQPとGMPの関係において考慮すべきことが共通の理解となっていくことが期待できる

承認

変更の理由○

1. 逸脱や不適合の本質的な是正と予防
2. プロセス・試験法の改善や更新
3. コスト削減
4. 技術革新
5. 設備更新
6. 付加価値の向上
7. 管理要件の増減
8. その他

改善と技術革新
→製品ライフサイクルに
関わる要因
①恒常的な生産と供給
②製品寿命とコスト

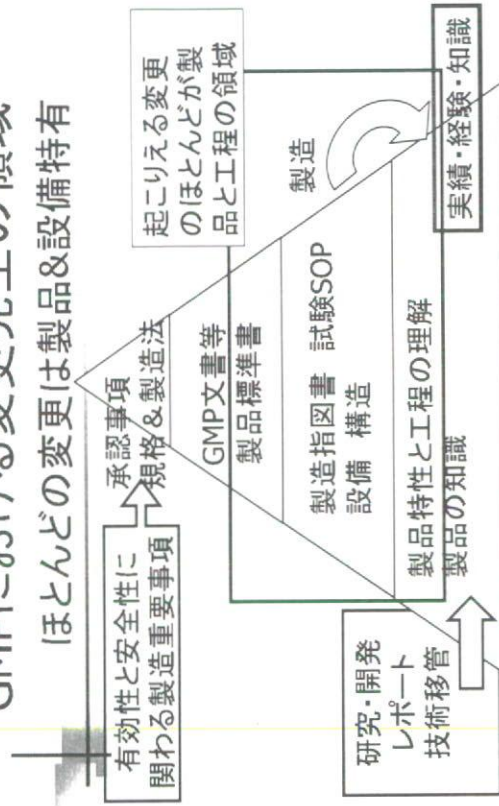
9

品質の定義

- Q6a 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審発第568号 平成13年5月1日)
 - 品質:「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある。」
 - 規格および試験方法:「試験方法、その試験に用いる分析法の記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準からなるリスト。原薬または製剤が意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組の基準」
 - 「規格に適合する」:「規定の方法で試験するとき、原薬や製剤がリストにあるべき判定基準に適合することを意味する。」

11

GMPにおける変更発生領域 ほとんどの変更は製品&設備特有



10

- Q9「品質リスクにマネジメントに関するガイドライン」(薬食審査発第0901004号 平成18年9月1日)
 - 「品質:製品、システム、または工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度」
- ⇒ 品質は開発過程の実績から成るとの観点から・・・
 - 総合品質:「ユーザーの満足度をどの程度満たすことができるか」をもって評価する製品の価値。
 - 設計品質:製造の目標としてねらう特性であるが、「患者や治療のニーズをどの程度取り込んでいるか」との視点の基で、臨床試験を通して確認された有効性と安全性および安定性を発揮した製品特性の実績範囲
 - 製造品質:「目標とした設計品質をどの程度正確に実現・再現できているか」で判断される

変更後の品質の同等性とは？

1. 有効性・安全性は維持
2. 理化学的特性は何かしら変化を受ける
 - 「データのアウトプットが一致している」？
 - 「規格内であれば良い」？
 ⇒ 規格適合性の評価は必須。ただし必要なら設計品質を維持できる「より適正な規格」への変更も可能である。
- ⇒ 変更後の製品特性を必要に応じ多面評価
3. 変更前後で、「承認書・申請資料記載事項の記述・文言が同等」は本質ではない

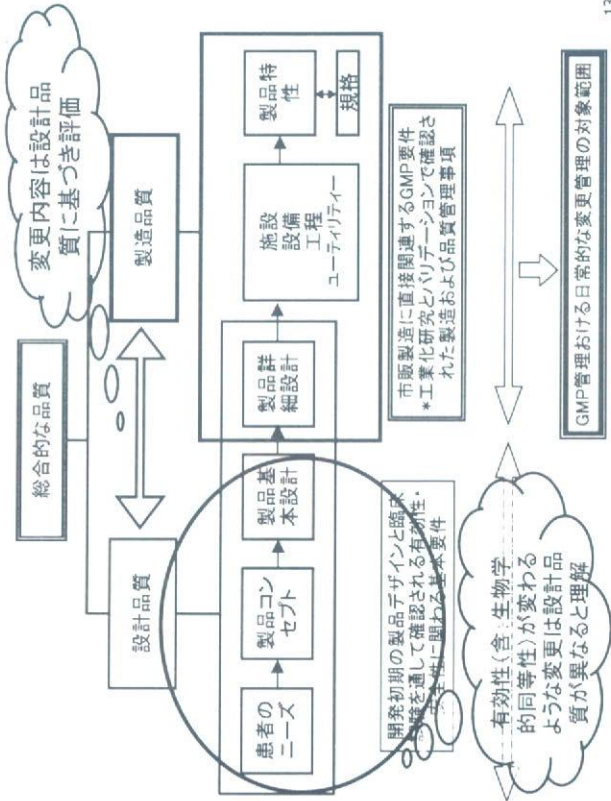
14

変更管理の基本

1. GMPとしてすべて記録されること。
2. 製品の品質保証に効果があること。
3. 基本的な設計品質は、変わらないこと。意図している用途、使用方法に合致していること
4. 達成すべき製造品質は、変更前後で同等。
5. 変更後の製品の規格適合性は、設計品質を基に慎重に評価。
6. 総合品質は、変更後でも市場（患者）に受け入れられること（患者へのリスクが増大しないこと）。

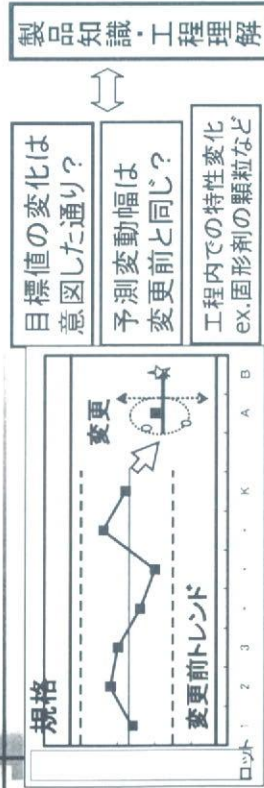
品質への影響として確認・考慮すべき事項

16



13

品質評価と追加試験



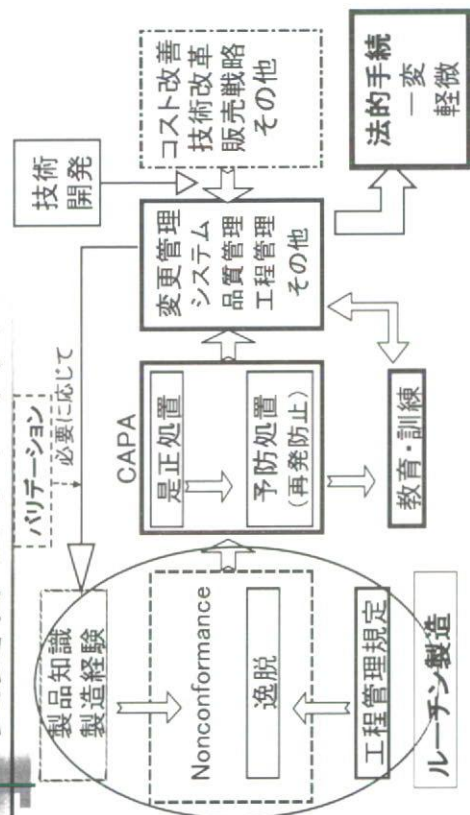
追加試験(必要に応じた設計品質に関連する特性評価)の例示

- 安定性(加速・苛酷・長期)→経時変化挙動・不純物プロファイル
- 不純物プロファイルの変化→毒性試験
- 溶出特性のpH依存性など詳細プロファイル評価 など

品質の多面評価による規格適合性と同等性の判定

15

変更管理のサイクル

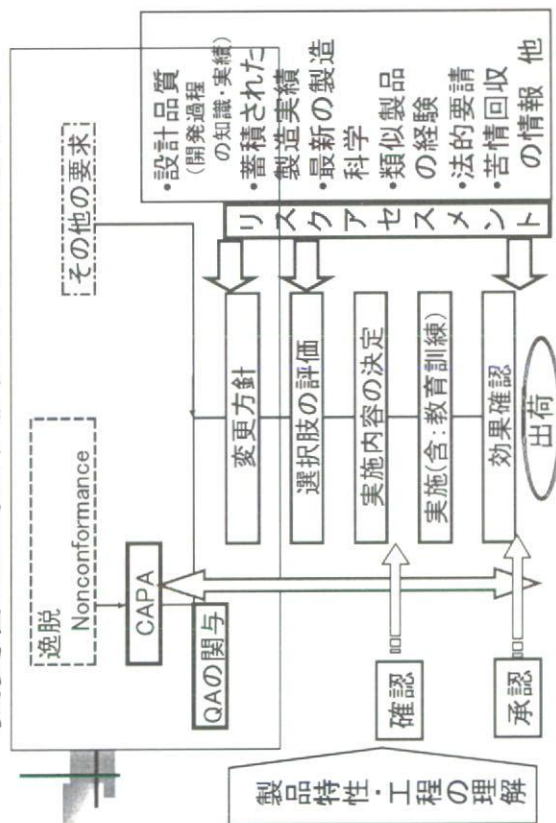


リスクマネジメント

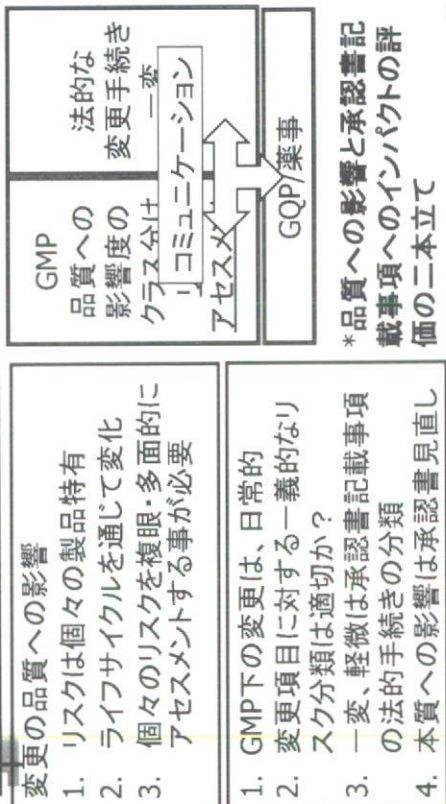
- リスクは個々の医薬品特異的
- リスクは医薬品ライフサイクルを通して変化

1. リスクアセスメントに基づく品質保証 (ICH Q9)
 2. リスクマネジメントによる製品開発 (ICH Q8)
 3. リスクアセスメント (マネジメント) 手法
 - HACCP
 - ISO13485 「リスクマネジメントの医療機器への適用」規格
 - ISO14971 例: FMEA (故障モード影響解析)
 - その他
- ICH Q9品質リスクマネジメントブリーフィングバック(教育資料)参照
- チームによるアセスメント/コミュニケーション

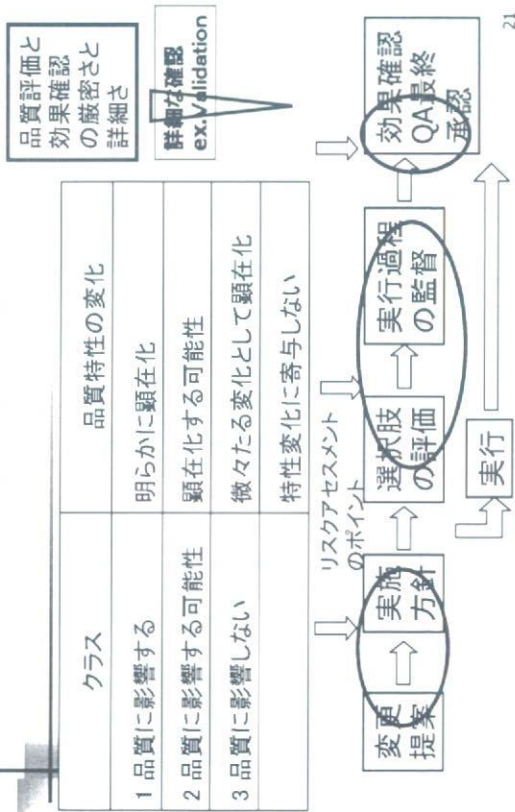
変更管理におけるリスクアセスメント



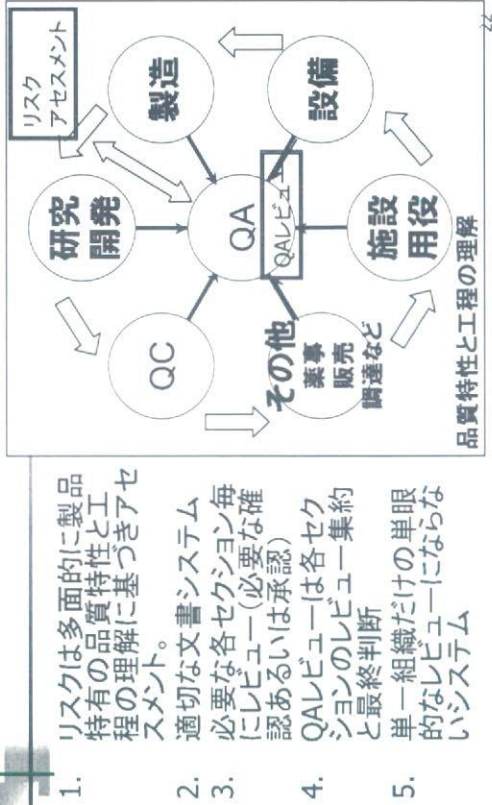
変更のクラス分け



クラス分けとリスクアセスメント

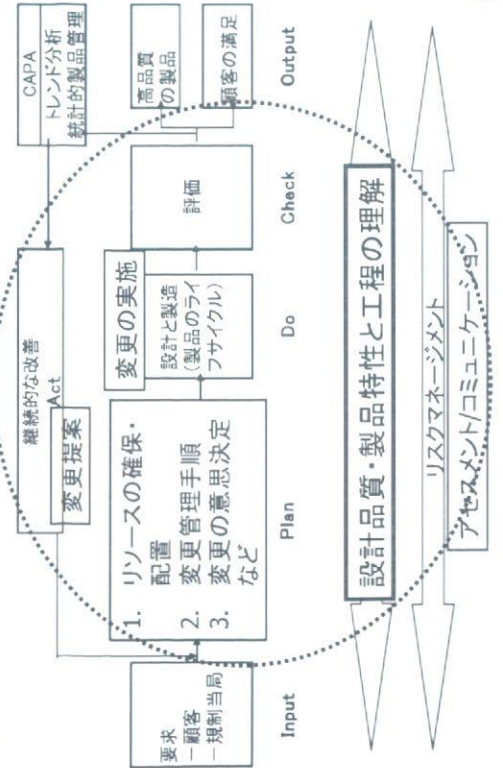


変更のリスクアセスメントとQAレビュー



最新の品質システム

Chris Joneckis, Ph.D. Senior Advisor CMC Issues, CBER, FDA 発表資料より



(以下予備資料)

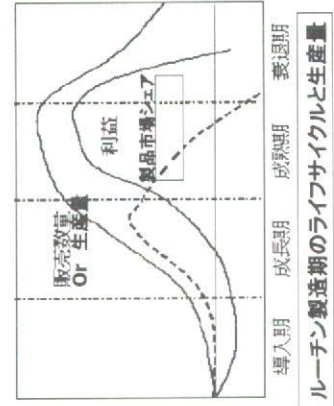
製品ライフサイクルマネジメント

- 工業製品開発の企画段階から設計、生産、さらに出荷後のユーザーサポートなどすべての過程において製品を包括的に管理する手法。
- 医薬品の場合、市場への導入は、製造販売承認取得を前提とし、承認は臨床試験を通して安全性と有効性を示すことが確認された品質と、その品質を製品として形づくる製造法に対するもの。
- 医薬品の品質は、開発段階から情報と知識が集約されて市販製品に至ったと考えられる、いかなる変更も製品ライフサイクルマネジメントとして捉えるべきかもしれない

25

製品ライフサイクル

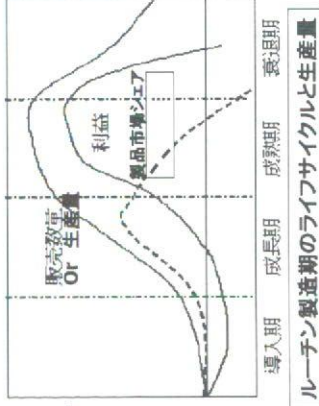
- 成長期：PMS・Vigilanceデータの解析と適正使用情報の継続更新と普及。販売拡大活動。成長期延長の施策。設備投資の必要性判断。
- 製造部門の役割
- 1. 生産増大への対応
- 2. 成熟期対応として生産コスト削減検討
- 3. 管理トレンドに基づく工程安定化
- 4. 定期照査
- 5. 製品苦情対応



27

製品ライフサイクル

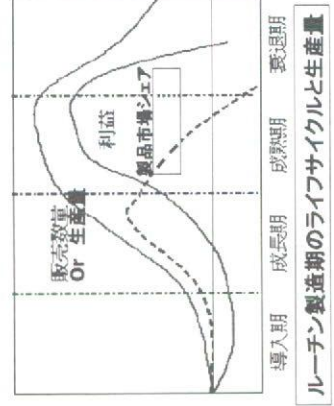
- 導入期：新製品発売時期がこれに相当。製品を広く認知させる時期。初期宣伝活動とPMS解析が重要。市場での成長規模予測。製造部門の役割
- 1. プロセスバリデーションからルーチン製造への移行における初期流動管理
- 2. 製造の再現性データ蓄積
- 3. 初期逸脱管理と是正。必要に応じ、承認範囲内での手順等の微調整
- 4. 市場予測規模に応じた追加設備投資準備等の対応



26

製品ライフサイクル

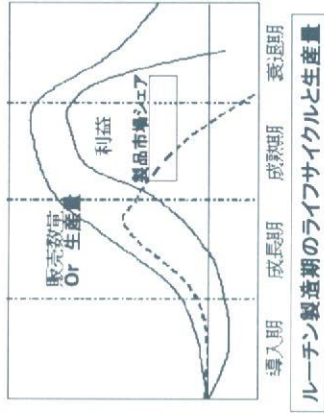
- 成熟期：治療方法の浸透。薬価切り下げ、後発品。製品価値を上げるための適応症拡大や利刑追加。
- 製造部門の役割
- 1. 利益最大化
- 2. 衰退期に向けた工程合理化策
- 3. 技術革新、設備更新あるいはアウトソーシングの検討



28

製品ライフサイクル

- 衰退期：新しい医薬品・医療技術への移行により供給責任遂行が主となる時期。
- 製造部門の役割
 1. 設備投資や更新を抑えた状況での安定生産
 2. アウトソーシングの実施
 3. 製造ライン統合



変更におけるリスクアセスメント FMEA利用例(想定ケーススタディー)

- 現状：
 1. プロセス：攪拌造粒・乾燥・混合・打錠
 - 造粒：原薬・バインダー溶液スプレー添加法
 - 乾燥：流動層乾燥
 - 混合：造粒2BT・滑沢剤-V型混合
 - 打錠：打錠圧力変動検出-充填深さ調整
 - 工程能力指数：Cpk 約1.3
 2. 品質管理状態における問題
 - 規格不適合発生頻度 含量逸脱：1回/年
 - 含量均一性等の試験結果を勘案。OOSと調査処理が適切に行われ、誤出荷なしと認識

製品ライフサイクル 承認後変更&改善(進歩)を考えると・・・ 変更方針を決める議論

例：凍結乾燥製剤

- 製造者の経験：
 - 製造の一貫性の欠如：逸脱と何バッチかの不合格 (許容できない品質：外観、水分、含量)

- アプローチ1： 既存凍乾サイクルの再バリデーション→進歩なし。
- アプローチ2： 凍乾サイクルの再開発→生産性・品質向上(進歩)
- アプローチ3： 溶液製剤への剤形変更

→利便性アップ(進歩)vs.安定性向上の困難さによる開発リソース↑

変更起案時のリスク評価

| 潜在的故障または誤動作 | 原因 | 影響 | 低減策前 | | 低減策後 | | 責任部門 | 検証方法 | インパクト |
|--|---------------------------|---------------------|------|-----|------|-----|--------------|-------------------------------------|-------------------|
| | | | 重大度 | 検出度 | 重大度 | 検出度 | | | |
| 1. 含量適量のばらつき(バッチ間・バッチ内)の不均一性 2. 打錠機による目詰まり 3. 滑沢剤の不均一性 | 1. 造粒時の粒度別分布 2. 顆粒の充填性 | 含量OOS 均一性相対生産性低下 | 6 | 4 | 2 | 3 | プロセス技術QC | Qualification 製造バッチ内詳細調査分析 傾向分析 | 一家or 軽微コスト中 所要期間中 |
| | | | 4 | 4 | 2 | 2 | プロセス技術技術開発QC | スケールアップの研究/ Feasibility 検証(バリデーション) | 一家or 軽微コスト中 所要期間中 |
| 3. 滑沢剤の不均一性 | 滑沢剤の不均一性 | 滑沢剤の不均一性 | 5 | 4 | 3 | 3 | 製造、QC | Qualification 製造同時的検証 | 一家or 軽微コスト中 所要期間中 |
| | | | 4 | 3 | 3 | 3 | 製造、QC | Qualification 製造同時的検証 | 一家or 軽微コスト中 所要期間中 |

