

ン市で開催される欧州におけるトレーニングの詳細が決められた。

C 今 22 年度の ICH Q-IWG 活動の成果

QIWG による教育研修会 (6 月タリン、10 月ワシントン、10 月東京)

初演となった欧州の研修会は、2010 年 3 月 Q-IWG パリ中間会議で最終決定されたプログラムを基に 6 月 2 日から 4 日にタリン旧市街近くの Sokus ホテルで開催された。タリンの研修を経て資料・研修会の進行は改良され 10 月 6 日から 8 日ワシントン DC、10 月 25 日から 27 日東京においてそれぞれ米国、日本の研修が行われた。最終の日本語版教育資料を添付資料 1 に示した。欧州、アメリカ、日本の研修における参加者はそれぞれ 240 名、460 名、260 名であった。そのうち、行政関係者はそれぞれ 50%、50%、30%であった。なお、日本においては、品質分野で企業と行政がこれだけの規模で議論をしたのは初めてであった。

3 日間の研修会は初日の全体講演、2 日目の 4 つのテーマに分かれた分科会、3 日目の分科会報告、パネル討論を通じ盛況であった。事前に約 70 枚の事例研究スライド (添付資料 1、教育資料番号 0) が電子配布され、予習をするように指示が出された。以下に研修会の構成を示す。

初日午後から

Welcome 講演

ICHQ8Q9Q10 の相乗効果

開発事例

審査における留意点

製造および品質システム

GMP 査察

パネル質疑

2 日目午前から

デザインスペース、管理戦略、品質システム、

リスクマネジメントの 4 つの分科会を並行し
行った。

Q-IWG は当日夜に分科会のまとめのスライド
を作成した

3 日目午前から

Q-IWG アップデート講演

各分科会からの報告

パネル討論

研修会終了

以下にワークショップの全体講演、分科会の内容を要約する。

Welcome 講演(教育資料番号 1); ICH の品質トピックの進展および 2003 年からの ICHQ8, Q9, Q10 のガイドライン作成の経緯を説明し、その上で、3 つのガイドラインの一貫した導入の重要性を強調した。コースの資料の概要およびコースの構成を説明し、とくに分科会議論への積極的な参加を求めた。

ICHQ8Q9Q10 の相乗効果(教育資料番号 2): 当研修会では、Q8, Q9 および Q10 の統合的な実施に関するトレーニングを提供すること、参加者が実施戦略と経験を共有できるようにすること、参加者の意見を求めることにより実施に関わる問題点や懸念事項を明らかにするであると、Q8, Q9, Q10 について簡単に触れた。ライフサイクルの過程で 3 つのガイドラインで記述されている活動がいかに関連するのかを説明した。Q8, Q9, Q10 の実施は、あらゆる製剤、製剤開発アプローチおよび規制上のシステムにとって有益であることを述べ、優れた科学に基づく開発 (Q8) と、QRM (Q9) および PQS (Q10) との組み合わせにより、医薬品の品質と医薬品製造の効率性が向上することを強調した。

開発事例(教育資料番号 3): 冒頭で Quality by Design における開発、技術移転、商業生産にわたる流れと品質システムのかかわりを概観

した。原薬の特性、製剤処方の開発経緯、原薬および製剤の製造工程の概略を説明した上で、分科会の議論材料になる原薬の晶析工程、製剤では混合工程・打錠工程を工程パラメーターも含め説明した。開発過程でリスクアセスメントの適用例、代替の管理戦略も紹介した。原薬の晶析工程におけるデザインスペースの異なる構築方法および含量均一性、溶出性についてのリアルタイムリリース採用のステップを詳しく述べた。最後にリスクアセスメントの継続的使用の有用性を強調した。

審査における留意点(教育資料番号 4)：承認審査側としての留意点を述べた。審査の目的は、製品が要求される品質を一貫して満たすことができること、製造工程に良質な製品を生産する能力があること、又、製品の有効期間およびライフサイクルを通して、市販バッチが臨床バッチとすべての関連すべき点において結びつくことの3点を評価するとした。審査の原則は開発のアプローチの違いにかかわらず同じであって、審査対象領域としては原薬、処方、製造工程、管理戦略、分析法および安定性であるとした。QbDの原則は原薬にも適用でき、製造工程の設計および管理戦略の策定において指針となり得るとした。製造工程については、審査が可能となるような詳細な記述が求められ、評価する内容としては、工程設計、リスクアセスメントを含めたリスクマネジメントの利用、デザインスペース、頑健性があげられた。リスクアセスメントについては、異常な結果については詳細な説明を求め、方法論および結果を評価するとした。次に事例を引用し具体的な点を説明した。原薬の晶析工程におけるデザインスペースについては晶析工程の目的および開発からの知識をまとめた上で、モデルおよび開発側のリスクアセスメントを批判的に評価した。リアルタイムリリースについても、同様に、事例をまとめた上で、RTRTに対する代替試験が設定されているか否かなどキーポ

イントを上げ事例の詳細な評価を述べた。審査と査察の担当者の相互協力関係にも、事例を引用しながら触れ、相互のコミュニケーションの重要性を強調した。

製造および品質システム(教育資料番号 5)：講演の初めに、製造はライフサイクルにわたる製品と工程に関する学習の継続であること、優れた開発により製造部門の仕事は単純化されること、技術移転・開発へのフィードバックにおける製造は重要な位置を占めることを強調した。講演を医薬品品質システム、スケールアップと技術移転、プロセスバリデーション、変更マネジメントと継続的改善、品質部門と出荷の5項目に分けた。技術移転の項では、製剤の混合と打錠工程を取り上げ臨床第三相のスケール、申請上のスケール、実生産スケールへの移行に際する留意点を上げた。溶出性のリアルタイムリリースについて実生産におけるモデル検証の重要性を強調した。プロセスバリデーションのライフサイクルについて触れ、リスクマネジメントの役割を示した上で、継続的な製造工程の検証の意義を述べた。変更マネジメントの項で原薬の晶析工程における種晶の特性変化を例とした。又、変更マネジメントと知識管理のリンクの重要性も述べた。製品の定期照査、プロセスバリデーションにより変更の成功度が評価できるともした。品質部門の項では、リアルタイムリリースの採用により部門の役割は変わるものではないとしながらも、責任範囲の明確化、NIRなどの適格性への役割を強調した。

GMP 査察(教育資料番号 6)：査察の目的、査察の種類、Q8-Q10の導入により変わる点、事例に沿った承認前査察の項目に分け講演を行った。査察の目的は実生産能力、生産および管理手順の適切性、機器および施設の適合性、ならびに全体的な管理できた状態を担保する品質システムの実効性を評価することであり、承認前調査では申請資料の信頼性、

及び同一性を評価することであるとした。査察の種類には GMP システムを評価する定期のもの、品目に関する査察に分けられ、後者はさらに申請に基づくものと、品質問題など何か理由のあるものに分けられる。審査部門は工程の設計段階を評価するのに対し、査察部門は実施状況を評価する。査察の方法、種類、範囲などは Q8,Q9,Q10 導入前と変わらないものの、デザインスペース内における変更における変更管理、リアルタイムリリースの遂行能力には焦点が当てられる。リアルタイムリリースは選択肢の一つであるが、いったん採用された場合には、許容範囲での運営、逸脱管理の運営は適切になされねばならないことも説明した。一部変更申請に際しての査察では、『管理できた状態 (Q10)』維持という観点から変更マネジメントシステムに焦点が当てられる。査察および承認前査察に関する一般的評価点を説明した後、事例をとりあげた。事例に提示された工程開発のリスク評価資料は査察の焦点を絞るのに有効なものであるとした。原薬のスケールアップに関して出される質問として蒸留時間、減圧レベル、蒸留温度など蒸留溶媒の切り替えに関する点、晶析工程では供給溶液の調整管理、攪拌速度などの管理が評価対象となるとした。製剤の混合末の排出、搬送、充填の管理は均一性の要点として評価対象であるとした。最後に Q8,Q9,Q10 の実践が GMP 適合性を強化すること査察の頻度などに好影響を及ぼすことを述べた。

パネル質疑：講演者が登壇し、講演内容への質問を受け付けた。多くの確認の質問を出された。事例研究の内容に関する意見もかなり出されたが、次の日の分科会において議論することとされた。

二日目はデザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメント 4 つのテーマにつ

いて分科会が 1 サイクル 2 時間、合計 4 回繰り返し開催された。

分科会 2 時間の 1 サイクル 2 時間の構成は 30 分のプレゼンに続き 60 分のグループ討論、最後に分かれていた小グループが集まり 30 分のまとめ報告を行った (ワシントンではグループの数が多いためまとめ報告は実施されず)。各テーマのプレゼンの骨子は以下のとおりである。

デザインスペース(教育資料番号 7)： デザインスペースを構築すること自体は薬事要件ではないこと、その構築に際してはリスクマネジメントを使う必要があること、実生産フルスケールによる確認が求められることなどの点が述べられた。それに続き、デザインスペース構築に際しての留意点、すでに得られている知識に関する点、リスクマネジメントプロセスに関する点、実験計画法に関する点、薬事的論点が簡単に述べられた。分科会討論のトピックとして、すでに得られている知識とはどのようなものか、事例にあった実験計画法の結果は満足できるものか、どのような情報が製造担当へ知らされるのかなど 10 点が上げられた。

管理戦略(教育資料番号 8)；管理戦略、重要品質特性、工程管理、リアルタイムリリース試験などの定義を説明したあと、デザインスペースは任意であるが管理戦略は必須であること、管理戦略は新しい概念ではないこと、管理戦略を構築するための手順、行政側はリスクが適切にコントロールされているかという観点で管理戦略を評価する、などの論点が述べられた。開発事例から、リスクアセスメントの流れ、サクラ錠の混合工程および打錠工程におけるオンラインモニター、含量均一性に対するリアルタイムリリース試験が詳細に説明された。トピックとしては、含量均一性の管理戦略構築のステップは何かあったのか、事例に提供された管理戦略のほかどのような管理戦略があるのか、などが提示された。

品質システム(教育資料番号 9);経営陣の参加、品質リスクマネジメントおよび知識管理といった手法、ライフサイクルの取り組みといった ICHQ10 ガイドラインに推奨されている品質向上のための主要論点が説明された。経営陣の役割とし、品質システムへの資源の配分、品質システムの重要性のコミュニケーション、開発・生産・品質保証など関連機能・組織の連携を上げた。開発事例からリスクマネジメントの適用、および開発情報を生産組織へ提供する知識管理についてマネジメントレビューを行うことの重要性を強調した。品質システムは、組織の目的、大きさ、複雑度に見合ったものであるべきことと日々の実務に密接につながったものでなくてはならないことを注意した。トピックとしては Q10 に示されているような品質システムを導入するメリットはどのようなものか、既存の品質システムにどのような修正が必要か、継続的改善にどのように役立つか、Q10 のようなシステムを導入する際の課題は何か、などが提示された。

品質リスクマネジメント(教育資料番号 10); リスクマネジメントはより良き結論を導き出すこと、そのプロセスは一度だけの活動ではなく繰り返し行われること、リスクの認識の推進の役立つことなどが説明された。ライフサイクルを通じてのリスクマネジメントの使われ方の説明もされた。ICHQ9 に記述されているリスクマネジメントのプロセスが簡単に復習された。企業側へは、リスクマネジメントの結果を提示する場合には国際的に認められた用語を使い、用いた手法・結論にいたる論理を明確にすること、又、GMP の逸脱を不当に正当化するためにリスクマネジメントを悪用してはならないことなどが述べられた。行政側に対しては、品質リスクマネジメントを承認審査、査察先の優先決定などに使うことを求めた。分科会のトピックとしては、全体講演で説明された事例を用い、リスクマネジメントのステップを

当てはめるという作業が参加者に課された。議論のトピックとして、リスクマネジメントに関する教育がどの程度必要か、審査官・査察官はどのようにリスクマネジメントを使うべきか、などが提示された。

各分科会の討論は、Q-IWG メンバー以外から選ばれたファシリテーターによって進行された。ファシリテーターには事前に研修会資料と分科会進行の指示が送られていた。

2 日目の分科会終了後、各分科会からの意見を Q-IWG は深夜までかけスライドにまとめた。

3 日目

Q-IWG の UPDATE(教育資料番号 11): Q-IWG の経緯が簡単に説明された。

各分科会テーマからの報告:主催側から提供された論点が理解されたかという点に関しては、品質リスクマネジメントにおいてはあまり明確に理解されておらず、管理戦略および品質システムの分科会からは良く理解されているという報告がされた。又、デザインスペースの分科会においては、ほぼ理解されたと報告された。導入に際する課題としては、デザインスペースからは、フルスケールにおける確認、プロセスバリデーションへの新たな取り組み、技術移転、既存知識の利用、ライフサイクルでの適用、教育などの項目が上がった。リアルタイムリリースは今までの手法に比べ科学的でありかつ保証度は高いものの、試料採取、分析法バリデーション、輸入時の再試験などの課題があると、管理戦略の分科会では議論された。リスクアセスメントの重要性、新規技術への国際的ガイドライン、ICH 域外における enhanced approach の受け入れなどが課題とされた。経験不足、既存のシステムの変更が品質システム分科会での課題の上位に顔を出した。さらに、上級経営陣の役割、品質照査を意味のあるものにする、システム構築前の業務理解、審査

官と査察官の連携なども課題とされた。品質リスクマネジメントの分科会からは、参加者から出された質問の概要が説明された。リスクマネジメント使用法の品質システム内における統一、上級経営陣からのサポート、non-criticalとされた項目の管理などが課題として上がった。

20010年6月タリン(エストニア)会議

研修会について：ICH 会合の前に開催されたトレーニングは、運営に関しての問題は特段なく、成功裏に実施された。一方、研修効果の観点から以下のような問題点が指摘された。

- ・ 参加者のレベルの差が大きく、一部の参加者が議論についていけなくなることがある。
- ・ 参加者の興味に偏りがあり、議論が一部の話題に集中してしまうことがある。

これらの改善のため、ワークショップでの説明をより基本的内容にした上で、説明時間より討議時間を増加し、ファシリテーター（議論の進行役）の介入をより積極的に行うこととした。また、これにあわせて教材となるスライドも適宜修正を行った。

また、Q&A として記載しなくても明確であるものなど、いくつかの Q&A 案については作成しないことを合意した。

これまでの Collaboration の状況について報告があり、ワークショップを PDA/ISPE と共同で行っていることから、今後の活動はワークショップをもって代えることとした。

Q-IWG の将来構想について：

Q-IWG のもともとの枠組みは Q8~Q10 の進展を図るものであるため、現在行っている米国及び日本でのトレーニングが終了し、そのフォローアップを行えば Q-IWG の役割は終わると考えられることから、次回福岡会議での Q-IWG の終了が適当であると厚生労働省は主張した。しかし、Q-IWG 内での意見はまとま

らなかったため、運営委員会への報告として、短期的（福岡会合終了までに実施すべき内容）、長期的（Q8~Q10 に関係する今後の課題）な将来構想を提示した上で、長期的な将来構想を ICH の枠組みで行うかについて運営委員会の判断を仰ぐこととした。結果として、福岡会議後の Q-IWG の存続又は終了については、次回福岡会合で結論をもらうこととなった。

運営委員会では、短期的な部分について福岡会合できちんと終わらせること、Q-IWG の存続又は終了についての議論のため、長期的な部分について行うべきことを福岡会合では明確にすること等の指摘があった。

タリン会議における作業部会から運営委員会への報告を添付したので参照されたい（添付資料2）。

2010年11月福岡会議

福岡会議では、研修会からの報告と今後の教育研修について、懸案の Q&A についての議論、既存のガイドラインへの影響、および Q-IWG の終結へ向けての議論が議題となった。

欧州、米国、日本における3つ研修会からは合計約 160 の質問・要望を受け、これら意見を精査した。研修資料については、修正の必要は無いと結論し、10月の米国、および日本（日本語）開催の版で固定をして公表することとなった。又、受けた質問を QIWG が関与して答えなければならないものと QIWG が関与しなくともよい基本的な教育項目とに振り分けた。QIWG が関与して答えなければならないものを以下の6つのサブテーマにわけ points to consider を2011年度中に作成することとなった。

○管理戦略（control strategy）

○Critical / Non-critical

○申請資料の程度（内容と量）

○QbD 下におけるモデル化の役割

○デザインスペース

○プロセスバリデーション / プロセスベリフ

イケーション

緊急度の高い前3者を次のQIWGシンポジウムをめぐりに作成し、残りの3つについては秋のQIWG欧州会議において完成させることとなった。

又、以下1件のQ&A(2.1.9)が採択された。

『Q: 商業生産スケールにおけるプロセスバリデーションの検討中に、デザインスペースのouter limitsでの検討が必要か？

A: 不要である。商業生産スケールにおけるプロセスバリデーションの検討中に、デザインスペースのouter limitsで、適格性確認のバッチ生産を行う必要はない。デザインスペースは開発段階で十分に検討されていなければならない。』

2011年11月までに採択されたQ&Aは添付資料3を参照されたい。

Q-IWGの終結については、前出のpoints to consider作成のため2011年度中の延長を提案することとなり、運営委員会から了承された。

福岡会議のまとめは添付資料4の運営委員会報告を参照されたい。

D 学会などにおける関連する議論

大阪医薬品協会技術（研究）委員会（2011年1月11日）

Q-IWG研修会資料の概説を、リアルタイムリリース試験を切り口として1時間の講演を行った。ここでは、「リアルタイムリリース試験を採用した場合は安定性の試験・モニターは必要無くなるのではないか」、「現在、工程管理を採用している製品において、登録している規格試験は実施しなくとも良くなるのか」といった、全くの誤解に基づく質問・意見が出された。11回医薬品品質フォーラム(2011年2月3日)薬事法改正5年を振り返り、GQP、Q10ガイドラインについての議論・討論が行われた。Q10の導入状況についての企業(GMP懇談会)によるアンケートでは、導入検討段階にとどま

る企業が多いことが報告された。

E 考察

教育資料の特徴としては、開発から生産のライフサイクル全般を見渡した事例を用いた、製薬企業側および行政側の双方の側面を包含した総合的な、3極同一の研修資料としたことが挙げられる。

研修会の特徴としては、講演と分科会により構成され、企業、行政から広い参加（欧州、アメリカ、日本の参加者はそれぞれ240名、460名、260名、行政関係者はそれぞれ50%、50%、30%）があったことが挙げられ、また、企業・行政両サイドから議論進行役を採用（欧州24名、米国32名、日本18名）したことが挙げられる。

研修会を通じ、ガイドラインの作成に直接関与した者（ICHの専門家）とそれ以外の専門家の間では、多くの点で、基本的な理解の差があること、又、ICHの専門家内でも認識が統一されていない点が明らかになったことは意義のあることであった。

参加者からの質問・意見の中にはICHからのガイドライン・Q&Aから自明なものが非常に多く、基本的教育の必要性が痛感される。又ICH外の集まり、例えば大阪医薬品協会技術（研究）委員会（2011年1月11日）で出された質問からも同様に、基本的教育の必要性が認識できる。

F まとめ

本報告では、2010年4月から2011年1月までのICHの実施作業部会（Q-IWG）のQ&A作成および教育ワークショップの実施について報告した。Q-IWGにおける、Q&A及び教育資料作成を通じ、技術面のみならず行政面においても相乗的な国際調和の進展が期待される。

添付資料

- 1 ICHQ8Q9Q10 QIWG 教育研修資料
- 教育資料番号 0 事例研究
- 教育資料番号 1 Welcome 講演
- 教育資料番号 2 ICHQ8Q9Q10 の相乗効果
- 教育資料番号 3 開発事例
- 教育資料番号 4 審査における留意点
- 教育資料番号 5 製造および品質システム
- 教育資料番号 6 GMP 査察
- 教育資料番号 7 デザインスペース
- 教育資料番号 8 管理戦略
- 教育資料番号 9 品質システム
- 教育資料番号 10 品質リスクマネジメント
- 教育資料番号 11 Q-IWG アップデート (東京)

以上の資料は以下のサイトで公表されている
<http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/explanation/ich100715.html>

- 2 タリン会議の運営委員会への報告
- 3 ICH Q-IWG による 2010 年 11 月現在の Q&A
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 4 福岡会議の運営委員会への報告

研究発表

誌上発表

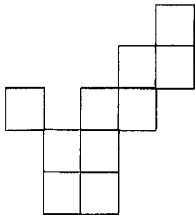
1. 檜山行雄、医薬品規制国際調和会議 Q-IWG の活動、PDA Journal of GMP and Validation in Japan, 11(2), 56-61(2010)
2. 檜山行雄、欧州 (エストニア・タリン市) における ICH 教育研修会を終えて、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41, 756-768(2010)

口頭発表

1. 檜山行雄、“ICH Q8、Q9、Q10 の実践導入について” 平成 23 年 1 月 11 日大阪医薬品協会技術委員会講演 大阪薬業年金会館ホール

参考文献

1. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 日米欧医薬品規制調和国際会議
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
2. 2003 年 ICH ビジョン: 科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル (開発から市販後) 全般に適用可能な調和された品質保証体系: A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

事例研究

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Case Study

免責事項

このプレゼンテーションに含まれる情報は、ICH Q-IWGメンバーの専門知識および経験に基づくものであり、トレーニング研修会のためにICH Q-IWGメンバーの見解を示すものである。

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 2

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Case Study

事例研究の目的

この事例研究は、ICH Q8, Q9およびQ10で述べられている概念と手法の統合的实施に関する説明の一助とするための一つの例として提供される。この事例研究は、承認申請において提示される製品の開発および製造工程に関する完全な情報となることを意図するものではなく、この研修会のためにトレーニングと討論を促す目的で主にQuality by Designの側面に焦点をあてたものである。

注:この事例は、好ましい、または要求される手法を示すことを意図するものではない。

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 3

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Case Study

開発情報の基礎

- 架空の原薬
- 'サクラ'錠の事例研究に基づく製剤情報
 - サクラ錠事例研究の全文は下記を参照
<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>
- 原薬と製剤との整合
 - 原薬粒子径と製剤の溶出性
 - 加水分解と乾式造粒／直接打錠

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 4

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Case Study

内容の構成

- 目標製品品質プロファイル(Quality Target Product Profile: QTPP)
- 原薬の特性と前提条件
- 製造工程と製剤処方概略
- 単位操作の初期リスクアセスメント
- 特定の単位操作のQuality by Design(QbD)評価

© ICH, Tokyo, October 2010

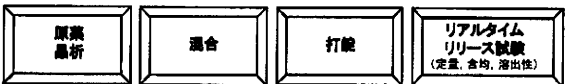


slide 5

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Case Study

技術内容の例

	工種上の注目点	品質特性上の注目点
• 原薬	- 最終晶析工程	- 粒子径管理
• 製剤	- 混合 - 直接打錠	- 定量および含量均一性 - 溶出性



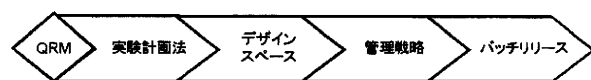
© ICH, Tokyo, October 2010



slide 6

工程段階分析

- 各事例における
 - リスクアセスメント
 - 実験計画法
 - デザインスペースの定義
 - 管理戦略
 - パッチリリース

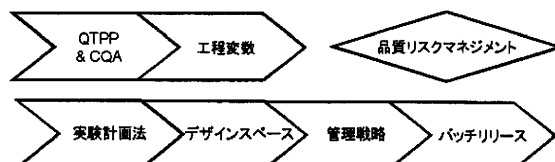


© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 7

各単位操作のQbDの流れ



単位操作の具体例:



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 8

目標製品品質プロファイル(QTPP)
によって開発目的を明示する

剤形及び力価	有効成分30 mgを含有する経口即放性錠剤
有効期間中を通して安全性及び有効性を保証するための規格項目	定量, 製剤均一性 (含量均一性) 及び溶出性
性状及び硬度	輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤
外観	患者が服薬遵守しやすい大きさのフィルムコート錠とする。30 mg錠の総重量が約100 mgで直径を約6 mmとする。

- QTPP: 製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約(ICH Q8 (R2))

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 9

目標製品品質プロファイル(QTPP)
安全性と有効性の要件

錠剤	性質/要件	目標製品品質プロファイル(QTPP)への転換
用量	30 mg	初回試験, 定量, 均一性
主観的性質	異味なし, 均一色, 世界市場への適合性	外観, 上蓋, 大きさ, 厚さ, 形状, 均一性の適合性およびその他の性質
患者に対する安全性 - 化学的純度	不純物および/または分解生成物 ICH Q3A(2)に規定されるレベル	出資時の加水分解レベルが許容可能な範囲の管理
患者に対する有効性 - 製剤均一性(QSD)	生物学的性能および製剤均一性に影響を及ぼすQSD適合性	許容可能な製剤均一性
化学的および/または物理的安定性: 有効期限 2年間(30°C [世界共通])とする	分解生成物にはICH Q3A(2)に規定されるレベルの有効期限を有する生物学的性能に適合し	加水分解・溶出性の変化を包括的に管理

QTPPはライフサイクル(開発および製造)を通して、新たな患者のニーズの特定や製品に関する新たな技術情報の入平など、新しい知識の獲得によって更新することができる。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 10

事例の前提条件

- 原薬はアモキノールとする
 - 単一の結晶多形, 中性
 - Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス2 - 溶解性が低く, 膜透過性が高い
 - 粒子径が溶出率に影響
 - 加水分解を受ける可能性
- In vitro-in vivo相関(IVIVC)が確立されている - 溶出性を臨床性能の代替指標として使用可能

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 11

原薬の単位操作

カップリング反応	原薬出発物質のカップリング
水抽出	未反応物質の除去 分解リスク低減のため低温で実施
溶媒置換	水分除去 晶析工程に向けた原薬調製
半連続式晶析	種スラリーに原薬溶液と黄溶媒を添加
遠心濾過	原薬の濾過と洗浄
固相乾燥	晶析溶媒の乾燥除去

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 12

錠剤の処方

表 2.3.P.1.1 サクラ錠 処方

配合目的	規格	成分名	サクラ錠 30mg
有効成分	別記規格	イモキノール	1錠(103mg)中 10 mg
賦形剤	薬局方または他の 公定書による規格	リン酸水素カルシウム水和物	適量
賦形剤		D-マンニトール	10 mg
賦形剤		ゲンブシグリコール酸ナトリウム	5 mg
滑沢剤		ステアリン酸マグネシウム	2 mg
崩壊剤		ヒプロメロース	2.4 mg
着色剤		マクロゴール 6000	0.3 mg
着色剤		酸化チタン	0.3 mg
着色剤		三酸化鉄	微量

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 13

製剤製造工程

原薬および添加剤

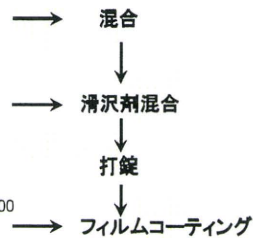
アモキノール
D-マンニトール
リン酸水素カルシウム水和物
ゲンブシグリコール酸ナトリウム

滑沢剤

ステアリン酸マグネシウム

コーティング

ヒプロメロース、マクロゴール6000
酸化チタン
三酸化鉄



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 14

製造工程の総合的なリスクアセスメント

no impact to CQA
known or potential impact to CQA
current controls mitigate risk
extensive or potential impact to CQA
highly unlikely to occur

工程段階

Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					
Critical Impact Risk		Drug Substance						Drug Product					

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 15

初期リスクアセスメント

- 重要品質特性 (CQA) への影響に注目

Process Steps		Drug Substance						Drug Product					
		Coupling	Aqueous Extractions	Distillative Solvent Switch	Semi-Continuous Crystallization	Centrifugal Filtration	Roller Drying	Manufacture Moisture Control	Blending	Lubrication	Compression	Coating	Packaging
CQA													
in vivo performance*													
Dissolution													
Assay													
Degradation													
Content Uniformity													
Appearance													
Friability													
Stability-chemical													
Stability-physical													

ク

分解物が除去されない

管理が必要

知識／第一原理より、他の工程(カップリング反応、水抽出、

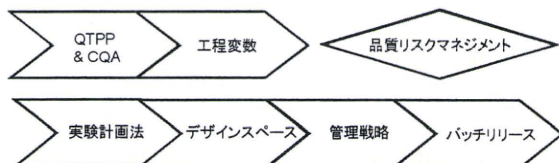
原薬に関わるリスク

- 晶析工程で加水分解物が除去されない
- 晶析中に粒子径管理が必要
- 既に得られている知識/第一原理より、他の工程(カップリング反応、水抽出、濾過および乾燥)が純度や粒子径に影響を与えるリスクは低い
 - 過去の承認申請から得られた知識(データ/参考資料)
 - 研究/パイロット試験データから得られた知識(同様の技術を用いる他の化合物から得られたデータなど)
 - 教科書、論文、その他の信頼される情報源から得られた第一原理・知識
- したがって、蒸留(すなわち晶析装置への供給)および晶析自体のみが高リスク(赤色部分)

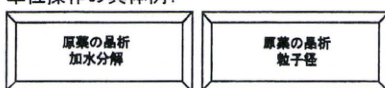
slide 16

事例研究の構成

原薬の流れ



単位操作の具体例:



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 17

原薬晶析の例

- 加水分解物量を管理できるように設計
 - 限度値が0.3%であることを安全性試験で規定
- 粒子径を管理できるように設計
 - D90: 5~20 μm
 - 'D90'とは、粒子の90%がその値を下回るときの値
 - 処方の実験計画法(DOE)および溶出試験で規定

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 18

加水分解



- エステル結合は加水分解しやすい
- 水分量増加・温度上昇により分解されやすくなる
- 既に得られている知識／経験から、溶媒置換中は低温(40℃)であるため分解は起こらないことが示されている
- 分解物は水溶性であるため、水分除去前の分解は原薬の純度に影響しない
- 溶媒置換後、溶解のためにバッチを70℃まで加熱(晶析工程のための調製)。この高温供給液中に水分が残留すれば、分解を引き起こし原薬中の不純物が増加する可能性がある

© ICH, Tokyo, October 2010

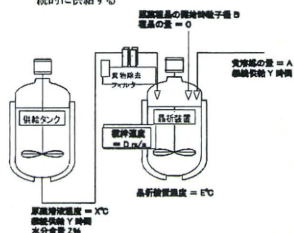
ICH

slide 19

晶析工程

半連続式晶析工程

- 晶析装置内で種晶と純溶媒でスラリーを作る
- 原薬溶液(供給タンクから)と貧溶媒をY時間かけて連続的に供給する



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 20

- リスクアセスメント(欠陥モード影響解析:FMEA)
 - リスクアセスメントにおける科学的根拠に基づいた場合、晶析パラメータのみが考慮される
 - 第一原理に基づいた場合、関連する全パラメータが考慮される
- 温度・時間・水分量が加水分解物の生成に影響する可能性がある
- 仕込み比率・攪拌・温度・種晶の性質が粒度分布(PSD)に影響する可能性がある

リスクアセスメント(FMEA): 純度管理

Unit Operation	Parameter	Max. Level	Min. Level	Comments
Distillative Solvent Switch	Temperature / Time, etc.	5	5	Distillation performed under vacuum, at low temperature, minimizing risk of hydrolysis
Distillative Solvent Switch / Crystallization	Water content at end of Distillation / Crystallization Feed	5	1	Higher water = higher degradation In process control assay should ensure detection and control
Crystallization - API Feed Solution	Feed Temperature	5	1	Higher temperature = higher degradation Temperature alarms should enable quick detection and control
Crystallization - API Feed Solution	Addition Time	5	1	Longer time = higher degradation Detection of prolonged addition time may occur too late to prevent some degradation
Crystallization	Seed wt percentage	1	1	These parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degrades occurs
Crystallization	Antisolvent percentage (charge ratio)	1	1	These parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degrades occurs
Crystallization	Crystallization temperature	5	1	Temperature is low enough that no degradation will occur
Crystallization	Other crystallization parameters	1	1	These parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degrades occurs

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 21

実験条件設定 — 加水分解

・ 晶析工程の要件

- 原薬供給液を60℃に保つことにより原薬の溶解性を維持し、異物除去フィルターの通過が可能となる
- 晶析装置へのバッチの供給はゆっくり行う(粒子径管理を確実にするため)。供給速度が遅すぎると(時間がかりすぎると)晶析装置への供給液中に加水分解物が生成される可能性がある
- バッチにはある程度の水分が残留する(熱力学)
- 晶析工程では加水分解生成物の除去はみられない(既に得られている知識／経験)

・ 工程の制約

- 工場における工程は±10℃以内での管理が十分可能。70℃では容易にワーストケース温度となる
- バッチは供給時間全体(～10時間)を通して高温に保つ必要がある(バッチの加熱時間および作業者が安全に晶析を開始するための作業時間を含む)。温度保持時間の合計24時間をワーストケースとする

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 22

実験計画 —
加水分解(続き)

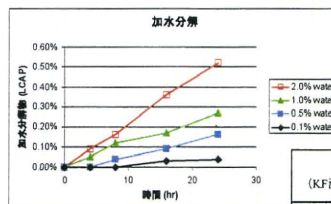
- 一変量実験の妥当性
 - 第一原理から、分解率に関するワーストケースは上限値であるため、範囲の上限値のみで実験を行う必要がある
 - 低水分量、低温、短い保持時間では、加水分解は増加しない
 - バッチ温度および保持時間の上限値は、標準的な工場の能力に基づいて設定可能
 - したがって、デザインスペースを構築する上で、変化させる必要があるのはバッチの水分量のみとなる
- 実験条件の設定
 - バッチの最高温度を設定(70℃)
 - バッチの最長供給時間を設定(加熱時間、保持時間等を含む) = 24時間
 - 残留水分レベルを変化させる
 - うまくいく場合の管理基準(分解物が最大0.3%(規定された限度値))で分解速度をモニターする

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 23

実験データ



定義されたデザインスペース

最高温度: 70℃

最長供給時間 = 24時間

最大水分量 = 1.0%

これらの条件下で、分解物レベルは規定された限度値0.3%未満となる

水分 (KF測定による容量%)	24時間の時点における分解物レベル (LC面積%)
0.1%	0.04%
0.5%	0.16%
1.0%	0.27%
2.0%	0.52%

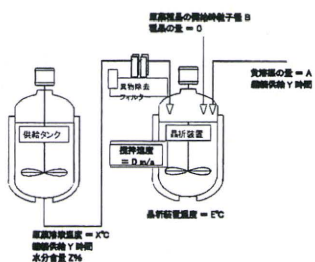
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 24

粒度分布の管理 – 工程履歴

- 処方の変更が原薬の製造工程の変更をもたらす
- 第1相・第2相試験は、原薬・添加剤の混合物を充填したハードゼラチンカプセル(液体充填カプセル: LFC)を使用して実施
- 最初の原薬出荷
 - より簡単な晶析工程
 - PSD管理なし; 結晶凝集がみられたが、LFC製剤においては許容可能
- 第3相試験は錠剤にて実施; 製造操作と溶出性のため粒度分布幅を小さくする必要



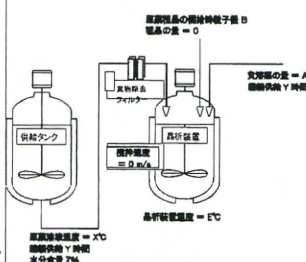
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 25

粒度分布の管理 – 工程履歴(続き)

- 晶析工程に対する変更
 - 粒度分布管理の向上(分布幅を小さくする)のため半連続晶析法を開発し、結晶成長をコントロール
 - 種晶の気流式粉砕工程を追加し、最終原薬の粒度分布を小さくする
 - 原薬粒度分布規格: D90を5~20 µmとする
- リスクアセスメント
 - 仕込み比率・攪拌・温度・種晶の性質が粒度分布に影響する可能性
 - 過去の承認申請時のデータおよびこの技術における経験に基づいて行う
 - 既に得られている知識によれば、他の単位操作(濾過、乾燥を含む)は粒度分布に影響しない
 - ラボデータおよびパイロット試験より、結晶成長は晶析装置内のせん断(攪拌)の影響を受けやすいが、乾燥中は影響を受けにくい



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 26

リスクアセスメント:
粒度分布(PSD)の管理

Unit Operation	Parameter	What is the impact that will have on PSD? (1) minimal (2) moderate (3) significant	What is the Probability that variations in... will occur? (1) unlikely (2) moderately likely (3) highly likely	What is our Ability to Detect a meaningful variation in... at a meaningful control point? (1) certain (2) moderate (3) unlikely	Comments
Crystallization	Feed Temperature	1	2	5	Prior knowledge (soundness of crystallization kinetics) ensures that the hot crystallizer feed will be well dispersed and thermally equilibrated before crystallizing. Hence no impact of feed temp variation on crystal size.
Crystallization	Water content of Feed	1	2	26	Prior knowledge (solubility data) shows that small variations in water do not affect crystallization kinetics.
Crystallization	Addition Time (Feed Rate)	3	2	405	Fast addition could result in uncontrolled crystallization. Detection of short addition time could occur too late to prevent this uncontrolled crystallization, and thus impact final PSD.
Crystallization	Seed wt percentage	3	2	225	Prior knowledge (Chemical Engineering theory) highlights seed wt percentage variations as a potential source of final PSD variation.
Crystallization	Antisolvent percentage	1	1	1	Yield loss to crystallization already low (< 5%), so reasonable variations in antisolvent percentage (+/- 10%) will not affect the percent of batch crystallized, and will not affect PSD.
Crystallization	Temperature	3	2	405	Change in crystallization temperature is easily detected, but raised high since no possible corrective action (such as, if seed has been added).
Crystallization	Agitation (tip speed)	3	2	225	Prior knowledge indicates that final PSD highly sensitive to agitation during crystallization, thus requires further study.
Crystallization	Seed particle size distribution	3	1	9	Seed PSD controlled by release assay performed after air abrasion mill.
Crystallization	Feed Concentration	3	1	1	Same logic as for antisolvent percentage.

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 27

リスクアセスメント:
粒度分布(PSD)の管理

Unit Operation	Parameter	What is the impact that will have on PSD? (1) minimal (2) moderate (3) significant	What is the Probability that variations in... will occur? (1) unlikely (2) moderately likely (3) highly likely	What is our Ability to Detect a meaningful variation in... at a meaningful control point? (1) certain (2) moderate (3) unlikely	Comments
Crystallization	Feed Temperature	1	2	5	Prior knowledge (soundness of crystallization kinetics) ensures that the hot crystallizer feed will be well dispersed and thermally equilibrated before crystallizing. Hence no impact of feed temp variation on crystal size.
Crystallization	Water content of Feed	1	2	26	Prior knowledge (solubility data) shows that small variations in water do not affect crystallization kinetics.
Crystallization	Addition Time (Feed Rate)	3	2	405	Fast addition could result in uncontrolled crystallization. Detection of short addition time could occur too late to prevent this uncontrolled crystallization, and thus impact final PSD.
Crystallization	Seed wt percentage	3	2	225	Prior knowledge (Chemical Engineering theory) highlights seed wt percentage variations as a potential source of final PSD variation.
Crystallization	Antisolvent percentage	1	1	1	Yield loss to crystallization already low (< 5%), so reasonable variations in antisolvent percentage (+/- 10%) will not affect the percent of batch crystallized, and will not affect PSD.
Crystallization	Temperature	3	2	405	Change in crystallization temperature is easily detected, but raised high since no possible corrective action (such as, if seed has been added).
Crystallization	Agitation (tip speed)	3	2	225	Prior knowledge indicates that final PSD highly sensitive to agitation during crystallization, thus requires further study.
Crystallization	Seed particle size distribution	3	1	9	Seed PSD controlled by release assay performed after air abrasion mill.
Crystallization	Feed Concentration	3	1	1	Same logic as for antisolvent percentage.

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 28

実験計画, 粒度分布管理

1/2一部実施要因計画

- 試験: 供給添加時間
原薬種晶量(質量%)
攪拌翼速度
晶析温度
- 実験範囲はQTPPに基づいて決定し、下記により選択
 - 既に得られている知識: 成功する範囲を推定
 - 操作上の柔軟性: 実験範囲が工場の管理戦略に適していることを保証

Study Factors				Response
Feed Rate (hrs)	Seed (wt%)	Temp °C	Tip Speed m/s	D90 (microns)
15	1	10	0.44	13.5
5	5	10	0.44	14.5
5	1	10	2.67	5.5
15	5	10	2.67	2.2
5	1	30	0.44	21.4
15	5	30	0.44	13.5
15	1	30	2.67	12.4
5	5	30	2.67	7.4
10	3	20	1.56	7.8
10	3	20	1.56	8.3
10	3	20	1.56	6.1

- 実験結果: D90 最小= 2.2 µm, 最大= 21.4 µm
- 両極の値は望ましいD90の範囲(5~20 µm)外である

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 29

粒度分布管理 – デザインスペース

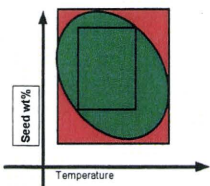
- 晶析データの統計学的解析によりデザインスペースの決定が可能となる
- DOEデータ分析から予測モデルが得られる
 - PSD D90 = $19.3 - 2.51^*A - 8.63^*B + 0.447^*C - 0.0656^*A^2 + 0.473^*A^2 + 1.55^*B^2$
 - A = 種晶の質量%, B = 攪拌翼速度(m/秒), C = 温度(°C)
 - 統計学的解析より、検討した範囲全体で、晶析供給時間は、粒度分布に影響しないことが示されている
- DOEスペースにおけるモデルの範囲 = 2.2~21.4 µm
 - モデルの誤差は±1 µm
- DOEで使った範囲よりも狭い範囲を用いて、モデルによりデザインスペースの設定が可能
 - モデルが予測する粒度分布として許容可能なD90値に範囲を調整

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 30

デザインスペースの描写のオプション



- ・左の理想的な例では、楕円形がデザインスペース全体を表し、一つの数式で示される必要がある
- ・または、ある範囲を用いることにより、デザインスペースを緑の四角形として表すことが可能である
 - デザインスペースの一部は利用されていないが、シンプルに表現できるメリットがある

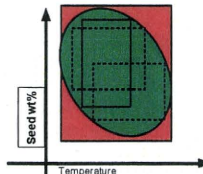
四角形(大)は実験計画法で試験した範囲を表す
赤い部分は不適合操作範囲
緑の部分は適合操作範囲

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 31

デザインスペースの描写のオプション



- ・デザインスペースとして選択可能な、ある範囲の複数の組み合わせに基づき、左上の楕円内に別の長方形を描くことができる
- ・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
 - 例えば、温度は種晶の仕込み量ほど精度良く管理できないため、温度の範囲は最大にして、種晶の仕込み量の範囲を狭くしておく

この事例研究のため、許容可能な「四角に切り取られた」デザインスペースを以下の通り選択する。
温度 = 20~30°C
種晶仕込み量 = 1~2 質量%
攪拌 = 1.1~2.5 m/s
供給スピード = 5~15 時間 (知識範囲内)
センシカル分析によって、モデルの不確かさは範囲全体を通して効果的に管理されることが確認される。
粒度分布に影響を与える重要変数はスケールに依存しないことから、モデルは「中心点」(最適条件)のスケールにおいて確認可能である。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 32

デザインスペースの拡大のオプション

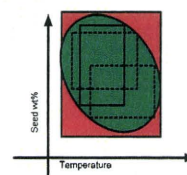
- ・なぜデザインスペースを拡大するのか?
 - ビジネス上の要因は変化することがあり、最適な操作スペースも異なってくる
- ・デザインスペースの拡大はいつ可能か?
 - ケースA: 元々のデザインスペースを単純化のために意図的に制限していた場合
 - ケースB: デザインスペースの境界 (edge) が知識の範囲 (knowledge space) の端と一致している場合



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 33

デザインスペースの拡大のオプション
ケースA

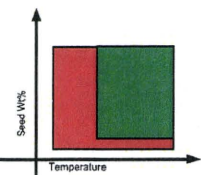
- ・元々のデザインスペースを単純化のために意図的に制限していた場合
 - 元のデータに基づき、別の範囲の組み合わせを選択して新しいデザインスペースとする
 - 例: 温度の範囲を拡大できるように、種晶の質量%の範囲を制限する

四角形(大)は、実験計画法で試験された範囲を表す。赤い部分は不適合操作範囲、緑の部分は適合操作範囲を表す。
それぞれの四角形は、適合操作範囲内における、単純化されたデザインスペースを表す。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 34

デザインスペース拡大のオプション
ケースB

- ・デザインスペースの境界 (edge) が知識の範囲 (knowledge space) の端と一致している場合
 - 追加実験を行い、種晶の質量%と温度の上限を拡大することができる

四角形(大)は、実験計画法で試験された範囲を表す。赤い部分は不適合操作範囲、緑の部分は適合操作範囲を表す。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 35

原薬の晶析:
デザインスペースと管理戦略

- ・管理戦略における取り組み:
 - パラメータ管理
 - 溶媒置換では目標の残留水分基準を満たしている
 - 晶析条件パラメータはデザインスペース内にある
 - 試験
 - 原薬供給液の水分量を測定する
 - 最終原薬において加水分解量が測定される
 - 予測モデルを用いれば、粒度分布は、製造工程パラメータによって常に管理されることから、日常的に試験を行う必要はない
- ・品質システム
 - デザインスペース内の変更およびデザインスペースに対する変更を管理できる能力をもたなければならない
 - 製品ライフサイクルにより、将来のデザインスペースに変化が生じることもある

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 36

原薬の晶析：
デザインスペースと管理戦略

粒子径	晶析	温度	20 ~ 30℃	23~27℃で管理する
粒子径	晶析	供給時間	5 ~ 15 時間	流速の設定値で管理する
粒子径	晶析	攪拌速度	1.1 ~ 2.5 m/s	攪拌機のサイズ変更に伴う攪拌速度の変更を品質システムで保証する
粒子径	晶析	慣晶質量%	1 ~ 2質量%	計量器と再検査によって管理する
加水分解物	蒸留ノ晶析	水分含量	1質量%未満	工程内分析によって管理する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 37

原薬のバッチリリース

- 最終原薬に対して実施される試験
 - 加水分解物量はHPLCによって測定する
 - デザインスペースおよび関連するモデルを適用した場合、粒度分布の試験は不要
 - この事例研究では、以降の製剤管理戦略で溶出性予測のために用いる数学モデルで実際の粒子径を使用するため、粒度分布の試験を実施する
 - この事例研究に含まれていないその他の品質試験
- 晶析条件パラメータがデザインスペース内にあることを確認
 - 温度=20~30°C
 - 種晶仕込み量=1~2質量%
 - 攪拌=1.1~2.5 m/s
 - 供給時間=5~15時間
 - 原薬供給液中の水分量が1質量%未満

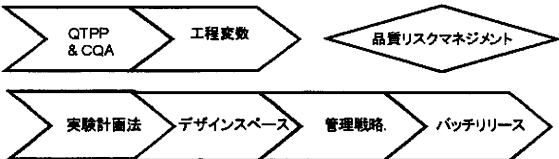
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

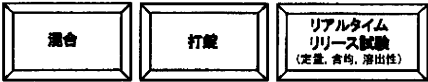
slide 38

事例研究の構成

各単位操作のQbDの流れ



単位操作の具体例:

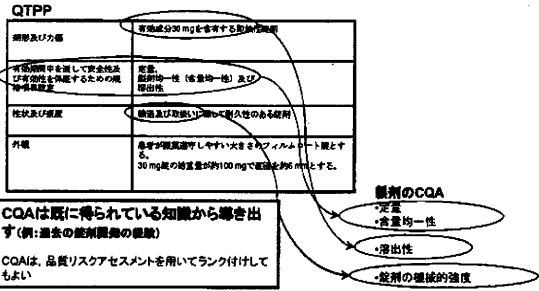


© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 39

目標製品品質プロファイル(QTPP)と重要品質特性(CQA)



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 40

本事例で注目すべきCQA

- 製剤の CQA
 - 定量および含量均一性
 - 溶出性

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 41

処方と製造工程の選択の根拠

- アモキノールの性質
 - BCSクラス2(溶解度が低く、膜透過性が高い)
 - 加水分解を受けやすい
 - 1錠あたり30 mg(薬物含有率が比較的高い)
- 直接打錠法の選択
 - 湿式造粒ではアモキノールの加水分解のリスクが高くなる
 - 薬物含有率が高いため、乾式造粒の操作がなくても含量均一性の確保が可能
 - 直接打錠法はシンプルでコスト効率のよい製造工程である
- 処方設計
 - 添加剤の配合適性試験結果より、乳糖は原薬の分解を引き起こすため、使用しない
 - 原薬および添加剤の粒子径を考慮
 - 溶出性と打錠性が良好となるように、2種類の錠形剤を使用し、その比率を最適化する(脆性破壊と塑性変形の圧密機構のバランス)
 - 既に得られている知識に基づき、従来型の非機能性フィルムコートを選択する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 42

錠剤処方

表 2.3.P.1-1 サクラ錠 処方

配合目的	規格	成分名	サクラ錠 10mg
有効成分	別記規格	アモキシニール	1錠(10mg) ¹⁾
賦形剤	薬局方または他の公定書による規格	リン酸水素カルシウム水和物	適量
賦形剤		D-マンニトール	10 mg
賦形剤		ステアリン酸マグネシウム	5 mg
賦形剤		スチレン酸マグネシウム	2 mg
賦形剤		トブクロロース	2.4 mg
賦形剤		マクロゴール 6000	0.3 mg
賦形剤		酸化チタン	9.3 mg
賦形剤		二酸化鉄	微量

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 43

直接打錠工程

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

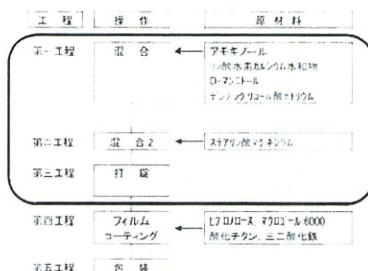
事例における
注目点

表 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 44

初期品質リスクアセスメント

- 既に得られている知識を用いて、処方および製造工程の単位操作が錠剤のCQAに及ぼす影響を評価
- 添加剤の特性がCQAに及ぼす影響も検討する

	原薬粒子径	製造中の 湿度管理	混合工程	清沢剤 混合工程	打錠工程	コーティング 工程	包装工程
in vivo 性能	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
溶解性	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
安定性	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
分解	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
含有均一性	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
外観	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
薬性	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
化学的安定性	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
物理学的安定性	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 45

例1:
溶出性のリアルタイムリリース試験
(Real Time Release Testing: RTRT)

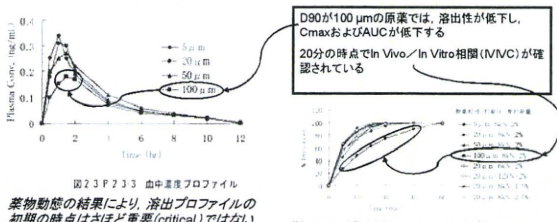
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 46

製品および製造工程の理解に向けて

バイオアベイラビリティと溶出性に及ぼす原薬粒子径の影響を検討



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 47

製品および製造工程の理解の展開

溶出性に影響を及ぼす諸因子のDOEによる検討

溶出性に影響する諸因子の多変量

DOE試験

- 因子:
 - 原薬粒子径 [API]
 - 単位: log D90, μm
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積 [MgSt]
 - 単位: cm²/g
 - 溶出剤混合時間 [LubT] 単位: 分
 - 錠剤硬度 [Hard] 単位: N
- 応答:
 - 20分の時点での溶出率 (%) [Diss]
- DOEデザイン:
 - 応答曲面モデル (RSM) デザイン
 - 縮小された中心値設計 (二次モデル)
 - 20+3 の中心点で実行

Exp No.	Ratio Dose	API	MgSt	LubT	Hard	Diss
1	1	0.5	3000	1	60	101.24
2	14	1.5	3000	1	60	87.99
3	22	0.5	12000	1	60	99.13
4	8	1.5	3000	10	60	88.03
5	18	0.5	12000	10	60	94.73
6	9	1.5	12000	10	60	83.94
7	15	0.5	3000	1	110	98.07
8	2	0.5	12000	1	110	97.08
9	6	1.5	12000	1	110	85.47
10	16	0.5	3000	10	110	95.41
11	20	1.5	3000	10	110	84.38
12	3	1.5	12000	10	110	91
13	10	0.5	7500	5.5	85	96.85
14	17	1.5	7500	5.5	85	85.13
15	19	1	3000	5.5	85	91.87
16	21	1	12000	5.5	85	90.72
17	7	1	7500	1	85	91.85
18	4	1	7500	10	85	86.9
19	5	1	7500	5.5	60	82.37
20	11	1	7500	5.5	110	90.85
21	12	1	7500	5.5	85	91.85
22	13	1	7500	5.5	85	90.85
23	23	1	7500	5.5	85	86

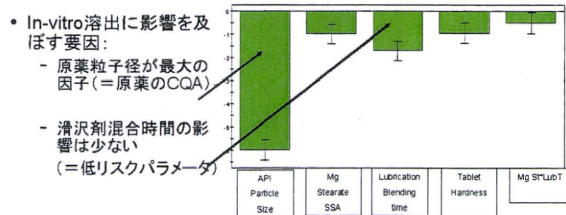
注: 多数ある因子の中から最も影響が大きい因子を特定するため、最初にスクリーニングDOEを行ってもよい

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 48

溶出性に影響を及ぼす諸因子



謝辞: ISPE POLIチームのPaul Stott氏(AZ)のデータを改変

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 49

溶出性の予測モデル

- 予測アルゴリズム
- 溶出性のデザインスペースの数学的表現
 - 含まれる諸因子: 原薬粒度分布(D90), ステアリン酸マグネシウムの比表面積, 滑沢剤混合時間, 錠剤硬度(打錠圧力と関連)

Prediction algorithm:

$$\text{Diss} = 108.9 - 11.96 \times \text{API} - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{MgSt} - 0.1849 \times \text{LubT} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{Hard} - 2.557 \times 10^{-5} \times \text{MgSt} \times \text{LubT}$$

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 50

溶出性の予測モデル

- 不確実性の説明
- 変動の原因(予測可能性, 測定結果)
- モデルの確認
- モデルの予測結果と実際のバッチの溶出試験結果の比較
 - 必要に応じて, 生産品の溶出試験によるモデルの継続的な検証

	バッチ1	バッチ2	バッチ3
モデル予測	89.8	87.3	88.5
溶出試験結果	92.8 (88.4~94.2)	90.3 (89.0~102.5)	91.5 (90.5~93.5)

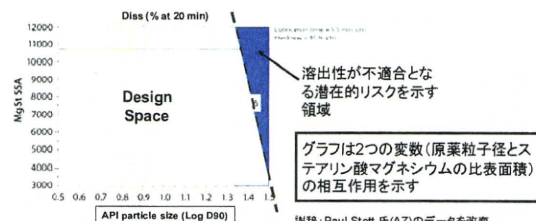
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 51

溶出性: デザインスペース

- 原薬粒子径およびステアリン酸マグネシウムの比表面積(SSA)が溶出性に及ぼす影響の応答曲面プロット



謝辞: Paul Stott 氏(AZ)のデータを改変

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 52

溶出性: 管理戦略

- 投入原材料のCQAの管理
- 原薬粒度分布
 - 晶析工程の管理
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
 - 受入れ原料の規格
- 工程パラメータ(Critical Process Parameter: CPP)の管理
- 滑沢剤混合工程の混合時間
 - 打錠圧力(目標とする錠剤硬度に合わせて設定)
 - 打錠圧力のフィードバック制御システム
- 予測数学的モデル
- 最終製品の溶出試験の代わりに使用
 - 例えば, 原薬粒子径の変動に応じた工程の調節を可能にし, 溶出性能を保证する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 53

例2:
定量および含量均一性のリアルタイムリリース試験(RTRT)

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 54

Case Study

品質リスクアセスメント

CQAとしての定量および含量均一性に及ぼす影響

- 品質リスクアセスメントの結果は、原薬粒子径、湿度管理、混合工程および滑沢剤混合工程がCQAとしての定量および含量均一性に影響を及ぼす可能性を示している
- 製造中の湿度は、施設の冷暖房空調設備(HVAC)による湿度コントロールにより管理される(GMP管理)

	原薬粒子径	製造中の湿度管理	混合工程	滑沢剤混合工程	打錠工程	コーティング工程	包装工程
In vivo 性能							
溶解性							
定量							
分解							
含量均一性							
片重							
厚さ							
化学的安定性							
物理的安定性							

■ 低リスク
■ 中程度のリスク
■ 高リスク

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 55

Case Study

混合工程の管理のオプション

従来手法からリアルタイムリリース試験への決断

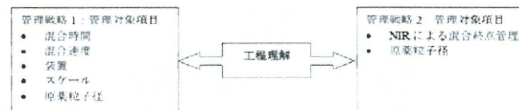


図 2.3 P.2.3-7 混合工程の管理戦略

注) 管理戦略 1 を採用した場合、原薬粒子径をインプット変数とし、混合時間及び混合速度の工程パラメータとの組み合わせで二次元的なデザインスペースを構築し、提案することが可能である。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 56

Case Study

工程管理 オプション1

デザインスペースを開発するための、混合工程パラメータ評価の実験計画法

- 検討因子:
混合機の種類、回転速度、混合時間、原薬粒子径

実験No.	実行期	条件	混合時間 (分)	回転速度 (rpm)	混合機タイプ	粒子径 (µm)
1	2	変更	2	10	V型	5
2	7	変更	16	10	V型	40
3	10	変更	2	30	V型	40
4	5	変更	16	30	V型	5
5	6	変更	2	10	ドラム型	40
6	1	変更	16	10	ドラム型	5
7	8	変更	2	30	ドラム型	5
8	11	変更	16	30	ドラム型	40
9	3	複製	9	20	V型	20
10	12	複製	9	20	ドラム型	20
11	9	複製	9	20	V型	20
12	4	複製	9	20	ドラム型	20

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

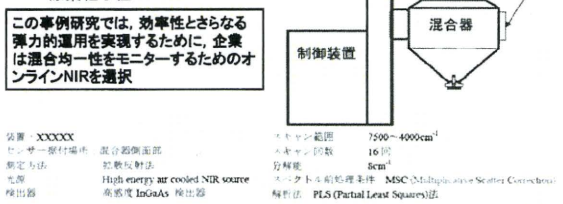
slide 57

Case Study

工程管理 オプション2

工程解析装置による混合均一性のモニタリング

- 混合物の均質性を保証するための管理戦略
 - NIRによる混合終点の管理と混合機のフィードバック制御
 - 原薬粒子径



装置: XXXXX
 センサー: 近赤外線
 測定方法: 反射光測定
 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⁻¹
 スキャン回数: 16回
 分解能: 8cm⁻¹
 ソフトウェア: 近赤外線分析ソフトウェア
 解析法: PLS (Partial Least Squares)法

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

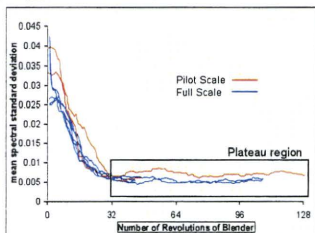
slide 58

Case Study

工程管理 オプション2

工程解析装置による混合均一性のモニタリング

- 混合のスケールアップを確認するためにオンライン近赤外分光計 (NIR) を使用
- 混合操作はスペクトルの標準偏差の平均値がプラトー領域に達した時点で終了
 - プラトーは統計学的試験または法則を用いて特定
- フィードバック制御で混合機を停止
- 企業は、混合物が終了時点で偏析しないことを確認
 - 錠剤の定量により均一性を確認
 - 原薬を偏析させるような試験を実施



データ解析モデルが準備される
モデルの更新計画が利用可能
謝辞: ISPE POLIチームのデータを改定

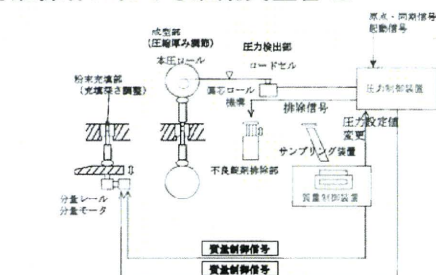
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 59

Case Study

打錠操作における錠剤質量管理



フィードバックループを用いた従来の錠剤質量自動制御:
質量制御装置に試料質量が送られ、質量制御装置から打錠機の充填機構へ信号を送り、充填量を調節することにより錠剤質量を制御

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 60

定量と含量均一性のリアルタイムリリース試験

- リアルタイムリリース試験による管理
 - 混合均一性は混合工程中で保証される(混合終点はオンラインNIR分光計による)
 - 混合品中の原薬をHPLCで定量する
 - 原薬含量は、承認申請に記載されていればオンラインNIRにて測定可
 - 打錠工程でのフィードバックループによる錠剤質量制御
- 最終製品では定量および含量均一性(CU)の試験を行わない
 - 混合均一性の保証、混合品中の原薬の定量および錠剤質量制御の組み合わせによって定量を保証している(混合品が均質であれば、錠剤の質量が原薬含量を決定する)ため、試験を行った場合には、定量および投与単位の均一性に関する最終製品の規格を満たすこととなる。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 61

管理戦略

- 投入原材料は規格に適合し、試験される
 - 原薬粒度分布
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
- 定量の計算
 - (HPLCによる混合品中の原薬の定量) × (錠剤質量) を確認
 - 自動質量制御(フィードバックループ)による錠剤質量管理
 - サンプリングポイント当たり10錠、質量の相対標準偏差2%未満
- 含量均一性
 - オンラインNIRにより、混合の終点(混合品の均質性)が基準を満たす
 - 錠剤質量管理結果を確認する
- 溶出性
 - 各バッチの入力および工程パラメータを用いた予測モデルにより、溶出性が判定基準を満たすか否かを予測
 - 入力および工程パラメータは、すべて申請されたデザインスペース内である
 - 錠剤硬度の管理のため打錠圧を管理する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 62

製剤規格

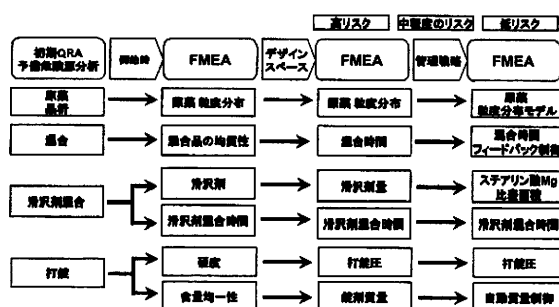
- 安定性試験、標準規格上の試験、製造所変更など、リアルタイムリリース試験が適用できない場合に使用する
 - 定量の判定基準: 従来量(30 mg)の95~105%
 - 各単位ごとの均一性の判定基準
 - 試験法: HPLC
- 投入原材料は規格に適合し、試験される
 - 原薬の粒度分布
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
- 定量の計算(錠剤の判定基準: 95~105%)
 - (HPLCによる混合品中の原薬の定量) × (錠剤質量) を確認
 - 自動質量制御(フィードバックループ)による錠剤質量管理
 - サンプリングポイント当たり10錠、質量の相対標準偏差2%未満
- 含量均一性(錠剤の判定基準は公定規格に適合)
 - オンラインNIRにより、混合の終点(混合品の均質性)が基準を満たす
 - 錠剤質量管理結果を確認する
- 溶出性(錠剤の判定基準: 30分で85%以上)
 - 各バッチの入力および工程パラメータを用いた予測モデルにより、溶出性が判定基準を満たすか否かを予測
 - 入力および工程パラメータは、すべて申請されたデザインスペース内である
 - 錠剤硬度の管理のため打錠圧を管理する
- 水分量(錠剤の判定基準: 3質量%以下)
 - この事例研究の対象外

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 63

リスクアセスメントの繰り返し



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 64

バッチリリースアプローチ

QA/Qualified Person(QP)による品質保証

- PQSのもとでバッチ記録の監査を実施
 - 各パラメータが申請されたデザインスペース内である
 - 適切な管理とリアルタイムリリース試験が実施されており、承認された管理基準に適合している
- 工程変動に対処できる適切なモデルがあること(GMP調査の対象)
- 予測モデルは、製造サイトでさらに確認・維持される

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 65

結論

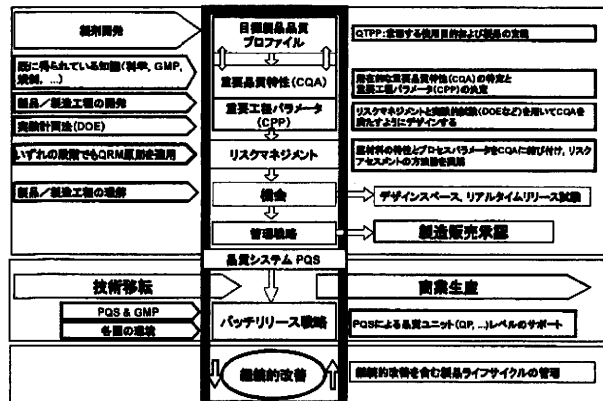
- QbDによる開発の結果として、より良い工程知識が得られる
- 弾力的な変更マネジメントの機会が提供される
- 品質リスクマネジメントを積極的に使用すること
- 実験計画には複数のアプローチが可能
- デザインスペースの提示方法として、複数の方法が許容される
 - 予測モデルは、確認・維持する必要がある
- リアルタイムリリース試験(RTRT)はオプション
 - 効率性と弾力的な運用が得られる可能性

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 66

Quality by Design (QbD) 下の製品に対する重要段階



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Case Study

謝辞

本プレゼンテーションは、ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWG) のメンバー各位により作成されました

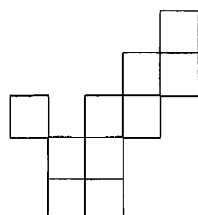
- Jean-Louis Robert (rapporteur)
- Diana Amador-Toro
- Robert G. Baum
- Nicholas Cappuccino
- David Cockburn
- Georges France
- Richard L. Friedman
- Nigel Hamilton
- Hirotsada Nagai
- Yukio Hiyama
- Fusashi Ishikawa
- Takao Kiyohara
- Urs Koop
- Akira Kusai
- Yoshihiro Matsuda
- Motoaki Mitsuki
- Elaine Morefield
- Jacques Morénes
- Masatoshi Morisue
- Markus-Peter Müller
- Tamiji Nakanishi
- Moheeb Nasr
- Kazuhiro Okochi
- Anthony Ridgway
- Rachael Roehrig
- Stephan Rönninger
- Swroop Sahota
- Hideki Sasaki
- Tetsuhito Takerada
- Shigeki Tamura
- Krishnan Tirunellai
- Mats Welin
- Jean M. Wyratt
- A J van Zyl

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 68

revised



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

ICH Q-IWG 総合トレーニングプログラム

和田 康平, 日本製薬工業協会
ICHプロジェクト委員会委員長
2010年10月25～27日, 東京

International Conference on Harmonisation of Technical
Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
ICH Q-IWG Integrated Training Programme

免責事項

本研修会のプレゼンテーションに含まれる情報は、ICH Q-IWGメンバーの専門知識および経験に基づくものであり、トレーニング研修会のためにICH Q-IWGメンバーの見解を示すものである。

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 2



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
ICH Q-IWG Integrated Training Programme

ICH: 20年間の歩み(1)

- 1990年発足 (ブリュッセル)
- ICHの目的:
日本, 欧州, 米国の間における技術的・科学的な調和
- 対象の範囲:
新規化学物質とバイオテクノロジー応用製品
- 主催者:
- 規制当局: 欧州委員会, 厚生労働省, 米国食品医薬品庁
- 業界団体: 欧州製薬団体連合会, 日本製薬工業協会, 米国研究製薬工業協会
- オブザーバー:
- 欧州自由貿易連合, カナダ保健省, 世界保健機関
- 運営委員会

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 3



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
ICH Q-IWG Integrated Training Programme

ICH: 20年間の歩み(2)

- 1990年: 薬局方調和検討会議
- EP, JP, USP, WHO
- 1997年: 国際ジェネリック医薬品連合, 世界大衆薬協会の関与
- 1999年: 国際協力委員会 (Global Cooperation Group: GCG)
- 2004年 RHIs: APEC, ASEAN, GCC, PANDRH, GCG
- 2008年 DRAs: オーストラリア, ブラジル, 中国, インド, ロシア, シンガポール, 韓国
- 2008年 台湾行政院衛生署
- 2003年: 品質の新しいパラダイム
- 2006年: バイオテクノロジー産業
- 2010年: ICHトレーニング: Q8, Q9, Q10の実施

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 4



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
ICH Q-IWG Integrated Training Programme

現在までの実績

- 領域
- 品質, 安全性, 有効性
- 複合領域, MedDRA, 電子化申請資料,
- 初期ICHの品質に関するテーマ
- 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)
- システム中心: 原薬GMP
- 構成: コモン・テクニカル・ドキュメント

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 5



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
ICH Q-IWG Integrated Training Programme

品質: 新しいパラダイム

「品質リスクマネジメントと科学の統合したアプローチを重視した、製品のライフサイクルを通して適用が可能な、一つの調和した医薬品の品質システムを開発する」 (2003年7月 ブリュッセル)

- Q8: 製剤開発
- Q8 (R2): 製剤開発 改定
- 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): 進行中

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 6