

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

実生産及び医薬品品質システムに関する考察

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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

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 **ICH** slide 2

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

はじめに

- 製品のライフサイクルを進めて
 - 商業生産を行う製造所への展開
 - 「円滑な移行」- 製品と工程に関する学習の継続
- 十分に開発された製品により、製造部門の役割は簡素化される
 - 製品知識・工程知識を増していくこと

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 3

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

はじめに

- それでも製造部門の役割は重要である
 - 開発段階で得られた知識の活用
 - 製造所における最新の知識の活用(例: 類似の製品)
 - 開発での知識の移転、バリデーションおよび商業生産活動を通して得た知識の積み上げ
 - 知識を開発へフィードバック
- 当講演で医薬品品質システム(PQS)を考察
 - また、ライフサイクルを通じて製品を「導いて」いく上でPQSがいかに支援していくかを考察


© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 4

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

- 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(QA/QC)とパッチリリース

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 5

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations



医薬品開発 → 技術移転 → 商業生産 → 製品の終結

治験薬

GMP

経営陣の責任

製造プロセスの稼働性能および製品品質のモニタリングシステム
 医薬品品質システム要素: 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
 変更マネジメントシステム
 マネジメントレビュー

達成のための手法: 知識管理
 品質リスクマネジメント

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 6

- 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(QA/QC)とバッチリリース

スケールアップと技術移転

- 製造プロセスと製品に関して、共同で知識を深める比類のない機会である(開発/製造)
 - 適切な計画が必要
 - 開発知識を活用すること
 - 適切なスタッフを当てること(知識とトレーニング)
 - 十分な時間を確保すること
 - 次の段階のスケールアップのリスクを特定するためにQRMを用いること
 - 文書類(製造指図書原本, SOP)を吟味すること
- 技術移転が担保しなければならない項目:
 - 工程が現実の条件下で稼動すること(施設, 設備)
 - 管理戦略が現実の条件下で機能すること
 - スケールが拡大しても予測モデルが機能することを証明
 - リアルタイムリリース試験データが信頼性をもって使用できる

事例研究: 製剤の製造工程

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

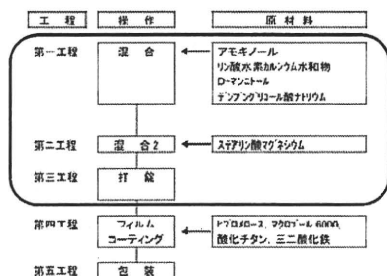


図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

製剤工程のスケールアップ

事例研究における注目工程 - 混合と打錠

- 初期の臨床開発 - 液体充填カプセル
- 第3相スケール - 50,000単位(開発段階で生産)
 - 生産への技術移転が始まる
- 予測モデルの検証
- 申請上のスケール - 200,000単位(製造工場で生産)
- 次回スケールアップ(?)のためのQRM評価
- 目的とする実生産スケール - 1,000,000単位(製造工場 [1カ所または2カ所以上]で生産予定)

予測モデルの検証

- 開発段階で提案され、用いられる予測モデル
- 溶出性および打錠後の含量均一性のラボ試験を実施する:
 - 製造所で、パイロットスケールおよび実生産スケールで予測モデルを評価・確認するため、技術移転段階で実施
 - 溶出性と打錠後の含量均一性を、初期実生産バッチ(例: 初期10バッチ)のモデルから算出した値と比較する、確認のためのラボ試験
- 予測モデルを分析・改良するために、開発、プロセスバリデーションおよび実生産スケールのバッチに関するデータを検討する
- 実生産バッチに対する定期的な確認試験の実施

管理戦略

最終製品の定量、含量均一性および溶出性のQCラボ試験は実施しない

- 投入原材料は規格に適合するものであり、重要性はルーチンで試験される
 - 原薬: 粒度分布
 - ステアリン酸マグネシウム: 比表面積
- 定量の計測
 - (HPLC)にて混合物中の原薬の定量(X(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
 - サンプル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(混合物の均質性)が基準を満たす
 - 錠剤質量管理結果を確認する
 - 打錠圧は監視され、範囲内にある

- 溶出性(次のスライド参照)
 - 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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

溶出性:管理戦略

注: アルゴリズムの使用により、原薬粒子径などの変動に対して工程を調整し、溶出特性を確保することが可能となり得る。

© ICH, Tokyo, October 2010 side 13

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

溶出性の予測モデル

例

Prediction algorithm:
 $Dis = 108.9 - 11.96 \times API - 7.556 \times 10^{-5} \times MgSt - 0.1849 \times LubT - 3.783 \times 10^{-2} \times Hard - 2.557 \times 10^{-6} \times MgSt \times LubT$

含まれる諸因子: 原薬粒度分布, ステアリン酸マグネシウムの比表面積, 清沢剤混合時間, 錠剤硬度

モデルの検証

	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)

不合格バッチなし。生産スケールでモデルを確認し、重要製品特性(溶出性)の直接測定に代替として適切かつ十分であるかどうかを見極める。モデルは医薬品品質システム内で維持されることとなる。

© ICH, Tokyo, October 2010 side 14

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

- 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(QA/QC)とバッチリリース

© ICH, Tokyo, October 2010 side 15

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

プロセスバリデーション

- 製品と工程における信頼性の構築を助ける
- プロセスバリデーションへの新しいアプローチを考える
 - 一回限りの作業(すなわち、バリデーションバッチ3バッチの方法)はもはや十分ではない
 - 製品ライフサイクルのより早期にプロセスバリデーションを開始
 - 製品ライフサイクルの残りの期間を通じて継続する
 - 工程の重要部分に対する取り組みの強化
 - 開発知識の活用
 - 工程モニタリングデータの活用
 - QRMツールの活用(例:FMEA)
 - 統計的な工程能力と制御解析の活用

© ICH, Tokyo, October 2010 side 16

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

プロセスバリデーションのライフサイクル

© ICH, Tokyo, October 2010 side 17

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

プロセスバリデーションにおける品質リスクマネジメントの役割

© ICH, Tokyo, October 2010 side 18

日常的工程確認
継続的工程確認

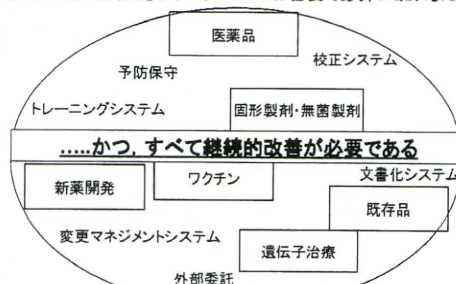
- 十分な製品および工程理解に基づいて、工程モニター/評価ツールを適切な製造ステップに設置することによって確立できる
- 次のような場合に、プロセスバリデーションプロトコルに組み入れることができる
 - 初期の商業生産
 - 製造工程の変更
 - 製品ライフサイクルを通じた継続的改善

- 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(QA/QC)とパッチリリース

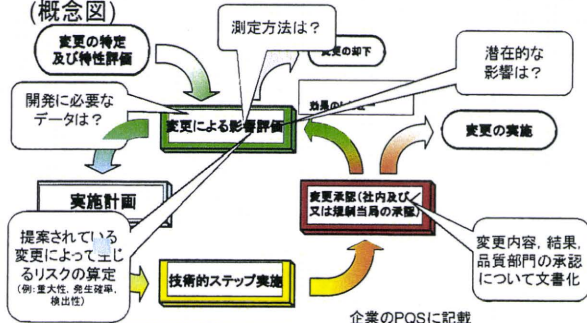
変更マネジメントと継続的改善

- 変更は、製品ライフサイクルを通じて発生する
 - プロアクティブに、ビジネスのまたは技術的理由により発生するもの
 - 継続的な改善のイニシアチブの一環として
 - 例: 新しいサプライヤー、バッチサイズの変更、新規設備
 - リアクティブに、CAPAの一部として発生するもの
 - 逸脱、OOS、不合格バッチの発生による
- PQSは**頑健な**変更マネジメントシステムを含んでいなければならない
 - 知識と品質リスクマネジメントの活用
- 継続的改善は日常活動の一部でなければならない
 - データによって補足される(例: 傾向データ、統計的工程管理)
 - 人によって推進される - 文化の一部として!

様々な製品、また、様々なライフサイクル段階
すべてにおいて、「適切な」サポートプロセスが必要であり、PQSによって運営される

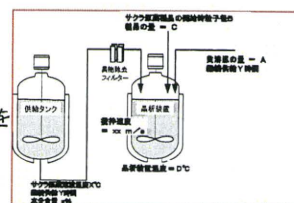


変更マネジメントの典型的なプロセスマップ
(概念図)



変更マネジメント

- 何が起こったか?
 - 種晶の特性が経時変化をきたした
- 利用可能な知識
 - 種晶の特性は粒度分布に影響を与える
 - 管理戦略から指針が得られる:



QQA	単位操作	パラメータ	デザインスペース	特記
粒子径	晶析	攪拌	1.1 から 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検証する

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

ライフサイクルを通じた、異なる変更マネジメントアプローチ

各極の規制による通知や承認を考慮

各国の技術・研究開発機能における変更マネジメント

各国および企業の変更マネジメントプロセス

前臨床段階 臨床試験段階 製造販売段階

臨床試験申請 申請用パッチ 最初の承認申請

© ICH, Tokyo, October 2010 ICH slide 25

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

変更マネジメントプロセス

- 品質マネジメントによる検証
 - 承認申請内容を考慮
 - 知識管理へのリンク
 - 知識管理とは、製品、製造プロセスおよび構成資材の情報を入手し、分析し、保管し、および伝播するための体系的な取り組みである
 - 知識の入手源は、既に得られている知識(公有財産または内部文書)、医薬品開発研究、技術移転活動、製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデーションの検討、製造経験、逸脱、苦情、返品、CAPAおよびOOSの評価、継続的改善および変更マネジメント活動を含むが、これらに限定されない

© ICH, Tokyo, October 2010 ICH slide 26

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

変更マネジメントプロセス

品質マネジメントの活動:

- 提案されている操作範囲の変更が、デザインスペースの範囲内であることを確認
- 知識および工程理解の活用

知識および工程理解

- 保健当局への事前の届出なしに、製造部門が変更を実施してもよいことを確認
 - デザインスペース内の重要工程パラメータ
 - 非重要工程パラメータ

© ICH, Tokyo, October 2010 ICH slide 27

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

変更マネジメントプロセス

- 変更が成功したことを確認する。例えば:
- プロセスバリデーション
 - ライフサイクルモニタリング、すなわち「継続的工程確認」として運用することが可能
- 製品の年次レビュー(APR)
 - 変更の実効性を立証

PQSのさらなる要素

© ICH, Tokyo, October 2010 ICH slide 28

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

製品の継続的改善

情報の提供

- 製造での経験
- 逸脱/CAPA
- 稼働性能のモニタリング
- 顧客からの苦情
- マネジメントレビュー
- 原料のばらつき

継続的改善

ライフサイクルの調整

- 日常的なフィードバックの一部として速やかに行われる
- 従前の概念を改善する恒久的かつ実質的な製造プロセス/施設設計を要する

知識量の増加

フィードフォワード

フィードバック

ライフサイクルマネジメント

© ICH, Tokyo, October 2010 ICH slide 29

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Manufacturing Implementation and PQS considerations

変更マネジメントと製品の継続的改善

原料

- 工程の主な変動要因の一つとなり得る(たとえ認められた規格の範囲内であっても)
- 商業生産の経験を積むことにより、このような原料の経時的なバッチ間の変動に関する理解が深まる
- 事例研究の例:
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積

原料: 物理化学的特性における時間経過に伴う典型事例

USP 規定値

R&D 開発段階

発売当初

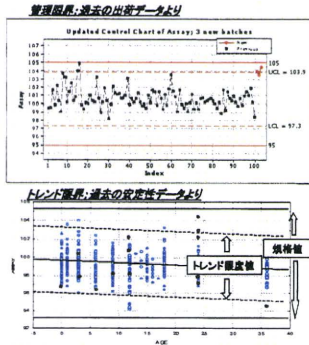
商用生産 長期経過

[Jean-Marie Geoffroy, May, 2007]

© ICH, Tokyo, October 2010 ICH slide 30

継続的モニタリング

- 工程の追跡および
トレンド解析
 - 統計的工程管理
 - トレンドが問題になる前に
対処する
- 製品品質モニタリング
 - 管理戦略でのパラメータおよび
特性を分析
 - 変動要因を低減



- 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(QA/QC)とバッチリリース

品質部門(QA/QC)とバッチリリース

- 一般に、バッチリリースに関する品質部門の役割は、
デザインスペース、リアルタイムリリース試験等のみに
よっては変わらない
- 品質部門がその役割の一部として検討する必要が生じ
る特定の場合を考慮
 - 例:リアルタイムリリース試験

製造所品質部門の管理監督

- ライフサイクルにわたる責任 - 商業生産/研究開発の部門
横断的な連携
- 製造所のPQSを修正し、より進んだ開発アプローチ(例:デザ
インスペース、RTR試験)と整合させる
- 重要な開発情報(知識)は、製造所において使用可能でなけれ
ばならない(例:予測モデル、デザインスペース)
- ライフサイクルの商業的部分における継続的改善
- デザインスペースと管理戦略の維持・活用
- 品質システムにおけるリスクマネジメントの活用
- CQAs, CPPs, 規格の間の明確なトレーサビリティ
 - 開発 \longrightarrow 生産

供給業者と製造作業の外部委託

- 企業では外部委託の傾向が強くなっている
 - 企業は外部委託ができる。
-しかし、管理責任と説明責任は決して外部委託できない!
- 企業のPQSは、以下の適切な管理を保証しなければならない
 - 供給業者
 - 原薬、添加剤
 - その他GxPに関連する原材料(例:洗浄剤)
 - 第三者の受託業者
 - 製造、包装、配送、輸送
 - PQSでは、選定および評価、責務、連絡、継続的なモニタリング、
照査の能力、サプライチェーンの確認を考慮しなければならない

リアルタイムリリース試験とQC試験

- リアルタイムリリース試験において、「従来の」品質管理による
ラボ試験と同等の信頼性を保証する必要がある。例えば:
 - 責任範囲を明確に定義
 - 日常的な保守および校正(例:NIR)
 - 逸脱の報告
 - 適格性確認とバリデーション
 - 試験機器の適格性確認(例:NIR)
 - 分析法のバリデーション
 - データハンドリング用ソフトウェアおよびサマリーレポー
トシステム(例:統計用ソフトウェア)のバリデーション

RTR試験: バッチリリース上の留意事項

- 製造販売承認要件と一致しているか？
- サンプル数は？
- サンプル採取の頻度は？
- サンプルは工程を代表しているか？(例: 各臼・杵での錠剤質量)
- データは統計解析され正しく報告されているか？
- RTR試験における逸脱の要因は何か(例: 試験機器の不具合), それは品質システム下でいかに対処されるのか？

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 37

結論

- **スケールアップと技術移転**
 - 製造工程のスケールアップ及び工程管理等は、確定したデザインスペースを裏付け・支持するものでなければならない
 - 商業生産に適用できるように、管理戦略の概念を実証し応用する
- **プロセスバリデーション**
 - 1回限りの作業ではなく、ライフサイクル全体を通じて実施
 - 予測モデルをフルスケールで確認
 - QRM原則と知識管理の絡み込み
 - 商業生産を行う製造所におけるPQSの一部

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 38

結論(続き)

- **変更マネジメント**
 - 開発情報を考慮する必要
 - デザインスペース内での変更は、規制当局への事前通知なしに企業内で対応可能
 - 非重要工程パラメータに対する変更は、規制当局への事前通知なしに企業内で対応可能
- **製品の継続的改善**
 - トレンド解析されたデータの積極的活用
 - 集積された知識を開発部門へフィードバック

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 39

結論(続き)

- **品質部門とバッチリリース**
 - 品質システムにおけるリスクマネジメントの活用
 - 商業生産/研究開発の部門横断的連携による、ライフサイクルにわたる責任
 - 製造所のPQSとより進んだ開発アプローチを確実に連携させる(PQS自体の継続的改善)
 - デザインスペースおよび管理戦略と予測モデルの維持と活用

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 40

製造における重要要素

より進んだ開発アプローチをPQSにおいて実践するにあたり、特に留意すべき点は

- 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
- 継続的改善
- 品質部門とバッチリリース

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 41

謝辞

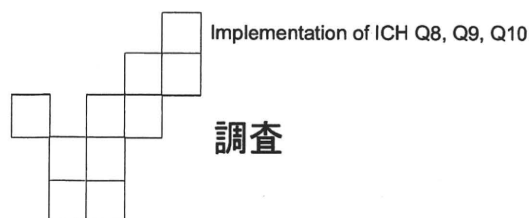
本プレゼンテーションは、ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWG)のメンバー各位により作成されました

- 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 Kopp
- Akira Kusai
- Yoshihiro Matsuda
- Motoaki Mitsuki
- Elaine Morefield
- Jacques Morénas
- Masatoshi Morisue
- Markus-Peter Müller
- Tamiji Nakanishi
- Moheb Nasr
- Kazuhiro Okochi
- Anthony Ridgway
- Rachael Roehrig
- Stephan Rönninger
- Swroop Sahota
- Hideki Sasaki
- Tetsuhito Takarada
- Shigeki Tamura
- Krishnan Tirunelai
- Mats Welin
- Jean M. Wyratt
- A J van Zyl

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

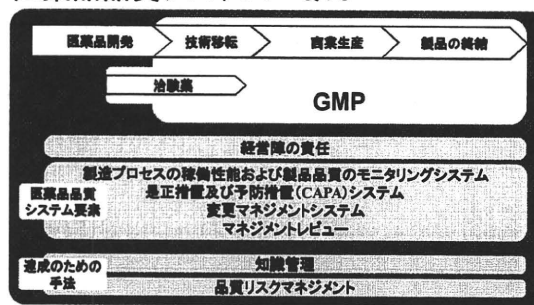
slide 42



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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

医薬品品質システム - Q10



ICH

slide 2

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

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

slide 3

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

概要

- 調査の目的
 - 製造販売承認過程における重要パートとしての調査
- 調査の種類
- Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点
- 事例研究に沿った承認前調査の例
- おわりに

ICH

© ICH, Tallinn, June 2010

slide 4

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

調査の目的

企業の製造所に対する調査は、商業生産能力、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ために必要不可欠である。特に、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により行われる。

© ICH, Tallinn, June 2010

ICH

slide 5

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

調査の種類

- システムベースの調査(一般的事項を含む)
 - 定期調査
- 品目に関する調査(システム調査と組み合わせることが多い)
 - 承認前調査(Pre Approval Inspections: PAI)
 - 承認事項一部変更に関する調査
 - 薬事法第69条に基づく立入検査

ICH

© ICH, Tallinn, June 2010

slide 6

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

© ICH, Tallinn, June 2010 **ICH** slide 7

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

審査部門は、製品/工程設計への基本的な情報を整備し、調査時に商業生産工程の実施状況を確認するため、調査部門に示される(その他の引用文については「おわりに」を参照)

スケールアップ活動の間のモニタリングは、製造プロセスの稼働性能及び製造へ成功裏に統合することの予備的な目安を与え得る。移転およびスケールアップ活動の間に得られる知識は、管理戦略をさらに開発する上で役立ち得る。

ICH Q10

© ICH, Tallinn, June 2010 **ICH** slide 8

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- 調査の方法論および範囲はこれまでと変わらない
- 調査において、より重点的に扱われる項目として、
 - 工程パラメータをどのように設定しているか(CPPと非重要工程パラメータの双方)
 - デザインスペース内での変更についてどのように変更管理を行うか?
 - 工程パラメータは、デザインスペースの領域内なのか/外なのか?
 - 「デザインスペースの領域外」の事象をどのように扱うか?
- 製造所は管理戦略を実行する能力を有しているか(例:RTRT)?
- 製造所はGMPと管理戦略に基づいて適切なバッテリリース戦略を開発し、実施する能力を有しているか?

© ICH, Tallinn, June 2010 **ICH** slide 9

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- RTRTは選択肢の1つであるが、いったん承認された後は、適切に適用する必要がある
 - RTRTおよび(Qトリオの実践)モデルが許容可能な形で実施されていることを保証する
 - 最終製品の試験を行う従来の方法に戻すことは、妥当性が立証されない限り許されない。例えば、逸脱時の調査等の目的、機器の故障などの一時的な使用(Q&Aを参照)
 - (Qトリオの実践)モデルに基づくモニタリング方法の承認後の変更計画

© ICH, Tallinn, June 2010 **ICH** slide 10

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- 予測数学的モデルに基づく製剤開発予測
 - 変更管理プロトコル
 - 品質システム下での弾力的な変更マネジメント
 - モニタリングプロトコル
 - 規格内異常値(out of trends)、逸脱および規格の管理のためのプロトコル
 - これらの予測モデルは、商業生産を行う製造所で、ライフサイクルを通じて検証/バリデートされる。その後のPQSのもとの適合状況は、自己点検/監視によりモニタリングされる

© ICH, Tallinn, June 2010 **ICH** slide 11

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Inspection

Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- 工程開発, スケールアップ/バリデーション, 製造...

© ICH, Tallinn, June 2010 **ICH** slide 12

Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

承認事項一部変更に関する調査における焦点

- 管理できた状態をPQSによって維持するには、例えば
 - 製造プロセスの稼働性能と製品品質のマネジメントレビュー
 - 製造プロセスの稼働性能および製品品質のモニタリングシステム
 - 是正措置/予防措置(CAPA)システム
 - 変更マネジメントシステム
- 製造の継続的な改善の実践

事例研究に基づく承認前調査の例

承認前調査 (PAI)

- 原薬に関する一般的事項
 - PQS下での、製造所での製造管理及び品質管理
 - 原薬の委託製造
 - PQS下での、出発物質、中間体等の委託製造管理
- 製剤に関する一般的事項
 - PQS下での、製造所での製造管理及び品質管理
 - PQS下での、原薬および添加剤の委託製造管理

調査における一般的検討事項

- PQSをどのように実践しているか？
 - 注) 新しい製品を支援し、不適合となる可能性がある製品を検知して市場への出荷を防ぐために適切に運用されるシステムを持つことがPQSのゴール
- PQSが製品または製造所に特有のものか、全社的なものかを明確にすること
- 「外部委託された」製造が、PQSによりどのように管理運営されているか？
- PQS, そのものの継続的な改善を確認することも重要である
- 製造プロセスの改善
 - 工程に関する知識は製品品質の改善にどのように？いつ？使用されるか？
- 職員の面接により、製造、品質などに関連した製造所の業務を評価する

承認前調査 (PAI) に関する一般的事項

- 申請資料中の情報に基づく事項
 - DOE試験に基づく工程理解と申請されたデザインスペースを包括する調査
 - 開発経験からの知識 (利用可能な場合は、技術移転活動から学習される内容を含む)
 - 審査員との議論
- 製造所での情報に基づく事項
 - 製造プロセスの実現可能性
 - 職員
 - 施設
 - 機器
 - 原材料管理
 - リスクマネジメント
 - その他

承認前調査 (PAI) に関する一般的事項

- 開発施設から製造所への技術移転: プロトコールおよび判定基準
 - DOEの予測はスケールアップ可能な結果であったか？
- 申請資料中の記載に追加 (例: プロセスオプティマイゼーションバッチ) して、バッチの同等性を評価する可能性を提供
- プロセスバリデーション計画およびバリデーションマスタープラン (または同等のもの) の評価

PAIIに関する一般的事項 – 原薬

- 原薬製造工程を評価 (DMF、バッチ記録、出発物質の受入れ/取扱い/保管、工程中のあらゆる取扱い、原薬の保管)。それらの多くは申請資料に含まれている
- 機器/施設の能力、製造管理に関するSOP、スケールアップに関する事項
- 出発物質と中間体の管理
- 工程管理
分解や晶析などに関する重要パラメータに焦点をあてる。製品品質に影響があるとして申請書に記載されたパラメータ以外に重要なパラメータはあるか？
 - 潜在的な分解を防ぐための管理
 - 晶析中の粒子径管理

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 19

PAIIに関する一般的事項 – 製剤

- 工程の実行可能性
- 機器の能力
- スケールアップ (学習を含む)
- スケールアップのためバイオバッチとピポタルバッチ (治験薬) を逸脱と工程比較により評価
- 申請資料で提出されなかった開発時のバッチを評価 (例: スケールアップバッチ, デモバッチ)

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 20

PAIIに関する一般的事項 – 製剤

- 潜在的な変動と、関連するリスク (例: 原材料, 製造所, 機器, 人員...): 次のスライドに記載
- 工程のどの部分に管理が必要か? なぜ必要か?
- 開発報告書の評価 (作成されている場合)

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 21

PAIIに関する一般的事項 – 製剤

- 潜在的な変動要因と関連するリスクの評価
- 製造作業は意図する生産量を支えるか?
 - 資源
 - 機器 (HVACなどの支援設備を含む)
 - 手順書
 - 職員のトレーニング
 - 環境管理
 - ITサポート/バリデーション/管理
 - 知識を習得し管理する手順は存在するか?

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 22

事例研究の諸要素

現在のGMPとPQSのもと、製造所での承認事項実施状況を評価

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 23

工程の全般的なリスク評価

工程段階

CQA	Drug Substance							Drug Product				
	Coupling Reaction	Aqueous Extractions	Distillative Solvent Switch	Semi-Continuous Crystallization	Centrifugal Filtration	Rotary Drying	Manufacture Moisture Control	Blending	Lubrication	Compression	Ceiling	Packaging
<i>In vivo</i> performance*												
Dissolution												
Assay												
Degradation												
Content Uniformity												
Appearance												
Friability												
Stability-chemical												
Stability-physical												

* Includes bioperformance of API and safety (API purity)

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 24

PAI – 原薬

- 事例研究の資料と関連 – 申請資料で提示された情報は調査の焦点を絞る助けとなる

例えば:

- 申請資料の「赤」と「黄」のボックスに集中(スライド23)
- 重要品質特性(CQA)などへの影響の判断や、現状の管理が十分に工程を担保できているかを評価
- 加水分解の可能性があるため-事例研究ではHPLCによる含量の確認 –現在のGMPに準拠して不合格バッチ、品質上の問題、工程の問題、再加工…等の対応状況

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整
半連続式晶析	種スラリーに原薬溶液と貧溶媒を添加
遠心濾過	原薬の濾過と洗浄
回転乾燥	晶析溶媒の乾燥除去

PAI – 原薬

調査の際に出てくる質問



- 蒸留溶媒工程後の水分量:
 - 試験方法
 - 水分含量の管理
- 粒度分布 (PSD)
 - 懸濁液の濃度(晶析工程を通して)
 - 晶析溶媒と貧溶媒の割合

PAI – 原薬:原薬のPAIにおけるスケールアップの影響に関する評価

調査の際に出てくる質問

- 蒸留溶媒置換
 - 蒸留時間
 - 減圧レベル
 - 蒸留温度

PAI – 原薬:原薬のPAIにおけるスケールアップの影響に関する評価

調査の際に出てくる質問

- 半連続式晶析
 - 供給溶液の調製段階
 - 水分含量の管理
 - 溶解温度
 - 溶解時間
 - 晶析段階
 - 温度下降プログラム
 - 攪拌速度
 - 濃度
 - 種晶への添加のタイミング

PAI – 原薬

調査の際に出てくる質問



- 審査員は、特定されたCQA、加水分解および粒度分布(PSD)に関して、申請された原薬の管理戦略を評価
- 調査員は、管理戦略の実施について提案された計画(提出された申請資料に関連)と調査したデータを評価し、GMP適合状況を評価する(例:施設、機器、製造管理および品質管理)
- 調査員は、以下のことを確認にすることで、原薬の適切な保管と輸送条件を保証する能力を評価
 - 温湿度管理、乾燥剤を使用しているか
 - 保管/輸送中の安定性を担保する試験を確認することもある

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

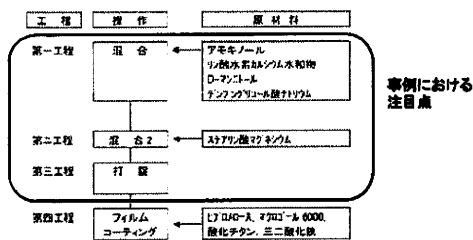


図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略



slide 31

PAI - 製剤

- 調査員は原材料管理計画を確認
 - 供給業者の選択と適格性確認の手順書
 - 原材料の受入試験 など
- 事例研究の例
 - ステアリン酸マグネシウム
 - 比表面積(SSA)などの重要品質特性(CQA)に注目
 - サンプリング計画および試験は適切か?
 - デンプングリコール酸ナトリウム
 - 崩壊剤であるため、同様に、サンプリング計画および試験は適切かに注目

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 32

PAI - 製剤

- より進んだアプローチにおける手動または半自動の操作にかかわる側面に着目しながら、単位操作の手動操作にかかわる側面を評価。例えば、以下の場合。
 - 混合機への投入、混合機からの排出
 - 混合品の搬送と保管
 - 打錠機への供給
 - トレーニングの適切性(リスクベースのトレーニング?)
- 単位操作ごとの機器能力を評価
 - 必要な生産能力を達成するための、機器の特殊な性能および能力 など

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 33

PAI - 製剤

- 申請資料中に挙げられた試験法は実施できるか?
- 混合均質性の実現可能性評価
 - IQ, OQ, PQ などを確認し、プローブの種類やウィンドウなどをチェック
 - 混合後の正確な保持時間を決定するための科学的な妥当性(排出、搬送、充填および保持時間中に偏析/凝集が起こらないことを立証する試験を含み得る)
 - 混合物中の主薬の定量: サンプリング器具、サンプル数、サンプリング計画
 - 湿度リスクに対する安定性

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 34

PAI - 製剤

- 打錠操作の管理
 - 例えば
 - 品質システム内部に設定された、錠剤硬度の管理戦略を詳細にわたり評価
 - on line, at line, in lineで、パラメータがどのように管理されているか?
 - サンプリング計画の提示
 - 試験した錠剤の総数
 - 判定基準
 - 逸脱の取扱いに関するSOP

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 35

PAI - 製剤

- 最終製品試験の代替とする根拠の評価と、PQS下での逸脱の管理方法を確認
- 錠剤質量
 - サンプリング計画
 - (Qトリオを実践した)モニタリングモデル
 - 頻度とバッチあたりの錠剤総数
 - フィードバック制御システムの許容範囲からの逸脱による製品の管理とその他の逸脱の取扱い
 - バッチの全体的なRSD

© ICH, Tallinn, June 2010



slide 36

おわりに

© ICH, Tallinn, June 2010

ICH

slide 37

おわりに

- Q8, Q9, Q10の実践は、GMPへの適合を強化し、調査の頻度と期間によりよく影響する。

© ICH, Tallinn, June 2010

ICH

slide 38

おわりに

- 審査と調査は相補的な関係であるが、異なる活動である
 - 承認前調査では、審査員と調査員の異なる役割を尊重しつつ、審査員と調査員が連携することが奨励される
- 調査では、製造能力を明らかにする
- 技術移転活動、スケールアップ、実証およびプロセスクオリフィケーションパッチから得られる情報は、特に貴重である

© ICH, Tallinn, June 2010

ICH

slide 39

おわりに

- PQSとQRMは、製品に特異的なものであるのみならず、体系的なライフサイクルアプローチであると考えられる
- 審査員と調査員の最終的なゴールは、上市されている医薬品が、予め定義された品質に適合することを確実にしていることを確認することである。

© ICH, Tallinn, June 2010

ICH

slide 40

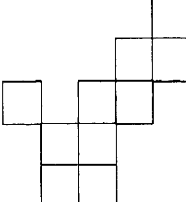
謝辞

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) | • Urs Kopp | • Anthony Ridgway |
| • Diana Amador-Toro | • Akira Kusai | • Rachael Roehrig |
| • Robert G. Baum | • Yoshihiro Matsuda | • Stephan Rönninger |
| • Nicholas Cappuccino | • Motoaki Mitsuki | • Swoorp Sahota |
| • David Cockburn | • Elaine Morefield | • Hideki Sasaki |
| • Georges France | • Jacques Morénas | • Tetsuhito Takarada |
| • Richard L. Friedman | • Masatoshi Morisue | • Shigeki Tamura |
| • Nigel Hamilton | • Markus-Peter Müller | • Krishnan Tirunellai |
| • Hirotada Nagai | • Teruji Nakanishi | • Mats Welin |
| • Yukio Hiyama | • Moheb Nasr | • Jean M. Wyratt |
| • Fusashi Ishikawa | • Kazuhiro Okochi | • A.J. van Zyl |
| • Takao Kiyohara | | |

ICH

slide 41



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

**トラック
デザインスペース**

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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

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 **ICH** slide 2

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

本セッションの構成

- はじめに
- DSトレーニングの目的
 - 10分
- 主要メッセージとトレーニングのテーマ(小グループで実施)
 - 80分
- 討論、フィードバック(可能であれば全体で実施)
 - 15分
- トラックレポート(可能であれば全体で実施)
 - 主要メッセージの明確さ
 - 基本事項
 - 明確化の必要性
 - 15分

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 3

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

はじめに

- デザインスペースの設定は、規制要件ではない
- 品質リスクマネジメントのアプローチは、デザインスペースの頑健性を確実にする上で考慮する必要がある
- デザインスペースにより、パラメータ間の相互作用に関する理解を示すことができ、製造上の柔軟性が提供される
 - 立証された許容範囲のみでは、デザインスペースとはいえない
- デザインスペースには、重要パラメータと非重要パラメータが含まれる
- デザインスペースは、検証され、フルスケールで運用可能とする必要がある
 - 完全な製造スケールでのデザインスペース開発は要件ではない
 - デザインスペースの提示方法(および提示箇所)については、多数の選択肢がある

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 4

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

トレーニングの目的

- デザインスペースの開発
 - デザインスペース開発の諸段階
 - 既に得られている知識
 - QRM
 - DOEとモデル化
 - デザインスペース開発における要素としての工程パラメータと品質特性
- デザインスペースの実施
- 申請資料におけるデザインスペースの提示

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 5

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

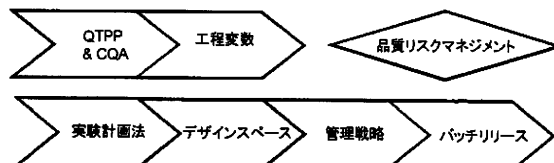
小グループに分かれてください

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 6

デザインスペース開発の諸段階

- デザインスペースの構築において、QTPPを考慮する
- CQAの初期決定
- 変動要因とその影響を理解するため、既に得られている知識を評価する
 - 科学的原則と過去の経験
- CQAとの関係において製造工程の初期リスクアセスメントを行い、リスクの高い製造工程段階を特定する(->CPPs)
- 実験計画法 (DoE)を実施する
- 実験データを評価する
- 必要に応じて追加実験/分析を実施する

各単位操作のQbDの流れ



単位操作の具体例:



DS開発—既に得られている知識

- 主要メッセージ
 - 既に得られている知識として考えられるもの:
 - 開発から製造に至るまでの内部知識
 - 外部知識: 科学的および技術的な公表文献(文献や査読付き論文)
 - 承認申請における文献の引用: 承認申請書類, 社内報告書や社内ノート, 参考文献
 - 科学分野ではよく知られ理解されている知識であれば, 出典の提示は不要

DS開発—既に得られている知識

- 既に得られている知識の情報源として, 何が考えられるか?
- DS開発で使用可能な既に得られている他の種類の知識を特定

事例研究の例: 原薬の晶析

- 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)が純度や粒度分布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
 - > 研究/パイロット試験データから得られた知識(同様の「プラットフォーム」技術を用いる他の化合物で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た第一原理・知識

DS開発—QRM

- 既に得られている知識と, 製品および製造プロセスに関連する経験に基づいてリスクアセスメントを行う
 - 知識にギャップが生じた場合は, さらなる実験で対応
 - リスクレベルの割付けについて, 適切な方法で妥当性を立証しなければならない
- リスクアセスメント/コントロールは, 関連する新しい情報が得られるたびに繰り返される
 - 繰り返しの終了は, リスクが許容レベルにまでコントロールされたことを示す

DS開発—QRM

- トレーニングの課題
 - リスクの判定基準(結論)が, 科学理論/既に得られている知識が示す内容と異なっている場合は, 予期せぬ結論の妥当性を立証するためにさらなる説明が行われるか?
 - 情報にギャップがある場合, リスクをさらに低減するよう調整を行うために, どのような計画が考えられるか?

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space
事例研究からの具体例－粒度分布管理のリスクアセスメント

Unit Operation	Parameter	Impact	Probability	Ability to Detect	Comments
Crystallization	Feed Temperature	9	5	1	5
Crystallization	Water content of Feed	9	5	5	25
Crystallization	Addition Time (Feed Rate)	9	5	9	405 Change in addition time is easy to detect, but rated high since there is no possible corrective action
Crystallization	Seed wt percentage	9	5	5	225
Crystallization	Antisolvent percentage	9	5	1	405 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	9	5	9	405 Change in crystallization temperature is easily detected, but rated high since no possible corrective action (such as, if seed has been disrupted)
Crystallization	Agitation (rpm)	9	5	1	225 Prior knowledge indicates that final PSD highly sensitive to Agitation, thus requiring further study
Crystallization	Seed particle size distribution	9	1	1	9 Seed PSD controlled by release assay performed after pin milling
Crystallization	Feed Concentration	9	1	1	9 Same logic as for antisolvent percentage

© ICH, Tokyo, October 2010

このような詳細な作業文書は、申請資料に含まれる可能性は低いと考えられる

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

DS開発－DOEとモデル化

- QTPPから得られた望ましい品質特性範囲を標的とすること
- 不適合境界 (edge of failure) の決定は要件ではない
- モデル化は、デザインスペース開発の要件ではない
- モデルは検証し、更新し、維持する必要がある

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 14

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

DS開発－DOEとモデル化

- DOEの結果は、事例研究で提示された様に、デザインスペースを決定するために十分な情報を示しているか？
- 一変量DOE・多変量DOEが、それぞれどのパラメータに対応しているか、またそれらがどのようにデザインスペースに組み入れられているかを記述すること
- モデルの実施：工程操作および／または分析方法に起因する変動が、モデルの使用においてどのように考慮されているかを記載すること
- モデルの維持および更新のためのプロセスを記載すること

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 15

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

DS開発－工程パラメータと品質特性

- 申請資料におけるデザインスペースの提示は、重要パラメータおよび非重要パラメータを含むことができる
 - 重要パラメータの範囲／モデルは、規制上のコメントであり、非重要パラメータの範囲は、申請資料の審査を補足するものである
 - デザインスペース内における重要パラメータの変更は、品質システムによって取り扱う。デザインスペース外の変更は、適切に規制当局へ通知する必要がある
- 非重要パラメータは、品質システムによって管理される

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 16

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

DS開発－工程パラメータと品質特性

- 具体例とトレーニングの課題
 - 粒度分布 (PSD) 管理のモデル (次のスライド) は、スケールおよび機器に非依存적であることが立証されたか？
 - デザインスペースを設定するために、数学的モデルは常に必要か？
 - デザインスペースに非重要工程パラメータが含まれる場合、これらのパラメータを変更したときの影響をどのように評価するか？
 - 非重要パラメータの変更に関する技術評価は、重要パラメータに対する科学的考え方と同じ

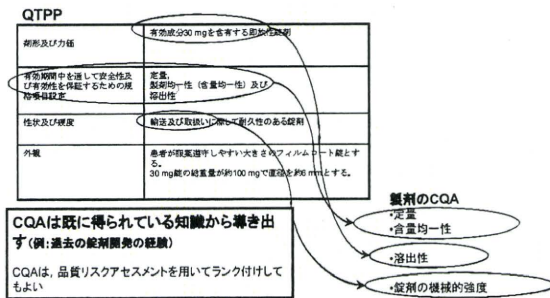
© ICH, Tokyo, October 2010



slide 17

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out A: Design Space

事例研究からの具体例：QTPPとCQA



© ICH, Tokyo, October 2010



slide 18

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°C	23~27°C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	種晶質量%	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/晶析	水分含量	1質量%未満	工程内分析によって管理する

デザインスペースの実施

- 考慮する必要があるPQS要素は何か？
 - バッチ記録およびバッチリリースにおいて、DSはどのように記録されるか？
 - 製造工程の変更の管理において、DSに関する知識をどのように活用するか？
- どの情報を製造施設に伝達すればよいか？

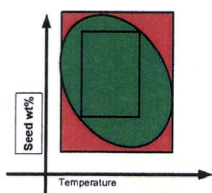
申請資料におけるデザインスペースの提示

- 申請資料では、デザインスペースを明確に提示し、その妥当性を示す必要がある
 - 申請資料では、デザインスペースについて十分詳細に記載する必要がある
 - 完璧な理解を確実にするため、記載には重要パラメータと非重要パラメータを含み得る
 - 申請資料では、QRMおよび/または実験結果に基づいて、重要性(criticality)の妥当性を示す必要がある

申請資料におけるデザインスペースの提示

- デザインスペースの実施を立証するためには、申請資料の製造工程に関する記載に何が必要か？
- 申請資料では、DOEとその結論をどの程度詳細に示すのが適切か？

事例研究からの具体例： デザインスペース描写のオプション



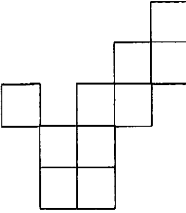
- 左の理想的な例では、楕円形がデザインスペース全体を表し、一つの数式で示される必要がある
- または、ある範囲を用いることにより、デザインスペースを緑の四角形として表すことが可能である
 - デザインスペースの一部は利用されていないが、シンプルに表現できるメリットがある

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

謝辞

本プレゼンテーションは、ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWGW)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 Kopp
- Akira Kusai
- Yoshihiro Matsuda
- Motoaki Mitsuki
- Elaine Morefield
- Jacques Morénas
- Masatoshi Morisue
- Markus-Peter Müller
- Tamiji Nakanishi
- Moheb Nasr
- Kazuhiro Okochi
- Anthony Ridgway
- Rachael Roehrig
- Stephan Rönninger
- Swroop Sahota
- Hideki Sasaki
- Tetsuhito Takarada
- Shigeki Tamura
- Krishnan Tirunellai
- Mats Welin
- Jean M. Wyrvatt
- A J van Zyl



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

トラック 管理戦略

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




ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out B: Control Strategy

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 **ICH** slide 2




ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out B: Control Strategy

はじめに

- 本セッションの構成
 - 管理戦略に関する重要メッセージについて討論
 - 事例研究からの例
 - まとめ
 - 討論会報告

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 3




ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out B: Control Strategy

重要メッセージ - 定義

- 「管理戦略とは
 - 最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保證する、
 - 計画された管理の一式。
 - 管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。」(ICH Q10)

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 4




ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out B: Control Strategy

重要メッセージ - 定義

- **重要品質特性(CQA) :**
要求される製品品質を保證するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。(Q8(R2))
- **重要工程パラメータ(CPP) :**
工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保證するためにモニタリングや管理を要するもの。(Q8(R2))

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 5



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Break out B: Control Strategy

重要メッセージ - 定義

- **工程内管理(または工程管理) :**
工程をモニターするため、適切な場合には工程を調整するため、又は、中間体・原薬が規格に適合することを保證するため、製造中に実施するチェック。(Q7)
製剤にも同様に適用される。
- **工程内試験 :**
出荷の際に行われる一連の正式な試験の一部としてではなく、原薬や製剤の製造工程において実施される試験。(Q6A)

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 6

重要メッセージ – 定義

- リアルタイムリリース試験 (RTRT)
工程データに基づいて、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妥当な組み合わせが含まれる。(Q8(R2))
- プロセス解析工学(工程解析システム) (PAT)
最終製品の品質保証目標として、原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。(Q8(R2))

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 7

重要メッセージ(1/5)

- 管理戦略はリスクマネジメントに由来し、目標製品品質プロファイル(QTPP)と連動して、一貫性のある製品品質の保証をもたらすべきものである。
- 管理戦略は、
 - 新しい概念ではなく、
 - 単なる規格ではなく、
 - 製品および工程に関する理解とリスクマネジメントに基づく。
 - デザインスペースはオプションだが、管理戦略はそうではない。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 8

重要メッセージ(2/5)

- どの工程、どの製品にも、関連する管理戦略がある。
 - ある特定の製品について、一つの全般的な管理戦略が存在する。
 - 単位操作に対して管理戦略がある。
 - 管理戦略には、製造施設に特有の側面が含まれることがある。
- ある特定の製品に対して、管理戦略への異なるアプローチが可能である(例えば、工程内試験、リアルタイムリリース試験、最終製品試験)。
- 安定性試験、各国の規制当局が要求する試験等のため、原薬および製剤の規格は依然として必要である。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 9

重要メッセージ(3/5)

- 管理戦略とバッチリリースを混同しないこと
管理戦略は、バッチの出荷判定に必要な重要な構成要素ではあるが、唯一の要素というわけではない
- スケールアップや技術移転の活動および製造経験により、規制要件を考慮した医薬品品質システムのもとで、より高度な管理戦略を導くことが可能となる

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 10

重要メッセージ(4/5)

- 管理戦略を規定するプロセス
 - 品質水準とは何か(QTPP)
 - 特定の製品および工程の初期設計
 - 既に得られている知識を評価して、原料、工程および製品とそれらの影響を理解する
 - 管理に対する種々のアプローチの経験
 - 工程段階および変数のリスクアセスメント
 - 品質リスクアセスメントを通してすべての重要工程パラメータを特定することを保証
 - 各変動要因に対して、どのような管理が適切かをさらに決定するための開発
 - デザインスペースを申請する場合は、それを考慮
 - 規格
- スケールアップ時の留意事項
- 管理戦略の品質システム要件
 - 実施、維持および更新

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 11

重要メッセージ(5/5)

- 企業は、複数の要素に基づいて管理アプローチを選択する
 - 要素には、分析法の感度、機器の限度などが含まれる
- 規制当局は、管理戦略と、リスクが適切に管理されているかを評価する
- 調査員は、スケールアップの適合性やそれを支える製造施設の品質システムの適切性など、製造施設における管理戦略の実施状況を調査する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 12