

事例研究からの例

- QTPPおよび製剤のリスクアセスメントのレビュー
- 混合工程の管理オプション
従来式の試験かオンライン試験かの決断
- 打錠中の錠剤質量制御

目標製品質プロファイル(QTPP) 安全性と有効性の要件

サクラ錠	性質/要件	目標製品質プロファイル(QTPP)への転換
用量	30 mg	確率試験、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	片服、上品さ、大きさ、単位製剤の安全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基準値未満または規定されるレベル	出荷時の加水分解レベルが許容可能 製造過程の適切な管理
患者に対する有効性- 粒度分布 (PSD)	生物学的性能および医薬品工程に影響を及ぼさない粒度分布	許容可能な粒度分布 均一性
化学的ならびに医薬品としての安定性: 有効期限 2年間 (50°C 暴露) とする	分解生成物はICH基準値未満 または規定されるレベル 有効期限を過ぎて生物学的性能に変化なし	加水分解/揮発性の変化を包膜によって制御

QTPPはライフサイクル(開発および商業生産)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手など、新しい知識の獲得に伴って進展することがある。

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	包膜工程
in vivo 性能	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
抽出性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
定量	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
分解	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
含量均一性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
外觀	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
原薬量	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
化学的安定性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
物理学的安定性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk

重要メッセージ: 初期の品質リスクアセスメントにより、CQAとしての定量と含量均一性を理解し管理するためには、どこに焦点を当てて開発努力すればよいかが特定される

混合工程の管理のオプション

従来手法かリアルタイムリリース試験かのいずれかに決定

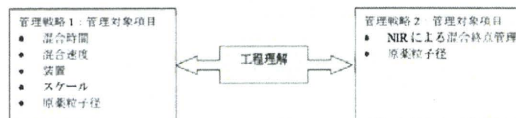


図 2.3.P.2.3-7 混合工程の管理戦略

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三次元のデザインスペースを構築し、提案することが可能である。

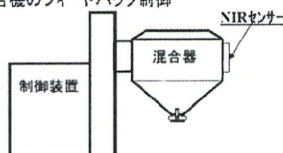
重要メッセージ: 混合均一性を保証する両方法は、他のGMP要件と組み合わせることによって根拠のあるものとなる

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

この事例研究では、効率性とさらなる弾力的運用を実現するために、企業は混合均一性をモニターするためのオンラインNIRを選択

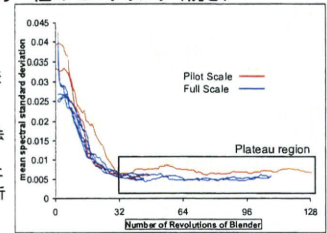


装置: XXXXX
センサー-駆動場所: 混合器側面部
測定方法: 拡散反射法
光源: High energy air cooled NIR source
検出器: 高性能 InGaAs 検出器
スキャン範囲: 7500~4000cm⁻¹
スキャン回数: 16回
分解能: 8cm⁻¹
ソフトウェア: 前処理条件 MSC (Multiplicative Scatter Correction)
解析法: PLS (Partial Least Squares)法

工程管理 オプション2: 混合均一性

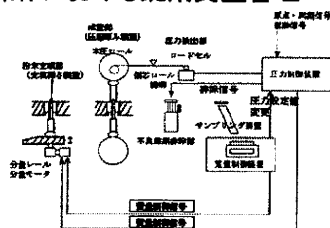
工程解析装置による混合均一性のモニタリング(続き)

- 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 PQIチームのデータを改変

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天板機構へ
信号を送り、充填量を制御することにより錠剤質量を制御

管理戦略: 定量は、HPLC測定により原薬含量が判定基準を満たしている均
一な混合品を用いて製造された錠剤を質量制御することで保証される

定量と含量均一性のリアルタイムリリース試験

- 最終製品規格 - 安定性試験, 薬事規制上の試験, 製造施設の変更など
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: 表示量 (30 mg) の95~105%
 - 投与単位の均一性の判定基準
 - 試験法: HPLC
- 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
 - 打錠工程での錠剤質量制御
- 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。

この事例研究を用いた討論のポイント

- 含量均一性に関する管理戦略の諸要素は、どのような段階を経て構築されるか?
 - これが、他のCQA (例えば、力価) に関する管理戦略の諸要素と結びついているか?
 - これが、製品CQAの全般的な管理戦略とどのように合致しているか?
- 異なる管理戦略オプションが提示されているこの混合工程の例における利点は何か?
- この管理戦略は、最終製品の定量と含量均一性を保証するのに適切か? これらのCQAに関する最終製品試験を、この管理戦略に置き換えることはできるか?
- 提案された管理戦略について、他にどのようなアプローチが考えられるか?

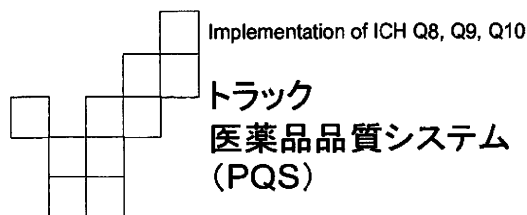
議論すべき論点 (追加分)

- リアルタイムリリース試験を採用した場合、申請資料には、どのような製剤規格が提示され得るか?
- リアルタイムリリース試験により出荷される製品の試験成績書は、どのようなものが考えられるか?

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 | • Swroop 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 Tinunellai |
| • Hirotaeda Nagai | • Tamiji Nakanishi | • Mats Welin |
| • Yukio Hiyama | • Moheb Nasr | • Jean M. Wyvratt |
| • Fusashi Ishikawa | • Kazuhiro Okochi | • A J van Zyl |
| • Takao Kiyohara | | |



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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Breakout C: Pharmaceutical Quality System

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
Breakout C: Pharmaceutical Quality System

本セッションの構成

- PQS討論会のための導入プレゼンテーション(10分)
 - 学習の目的
 - 重要メッセージ
- 小グループでの討論(70分)
 - トレーニング/討論
 - 実施の障壁に関するフィードバック
 - さらなる明確化を要する課題に関するフィードバック
- 各小グループからのフィードバック(40分)

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 3

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Breakout C: Pharmaceutical Quality System

学習の目的

- ICH Q10の重要な側面を確認する
- 上級経営陣の役割と責任を理解する
- 製品のライフサイクル全体にわたる、ICH Q10の実務的な適用方法を見出す
 - 新薬
 - 既存製品
- 製品の品質とPQS自体の双方を改善するために、継続的改善をどのように用いることができるかを明示する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 4

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Breakout C: Pharmaceutical Quality System

重要メッセージ: ICH Q10とは何か?

- ICH Q10は、製品ライフサイクルを通じたPQSに必要な不可欠な要素に関するガイドラインである
- ICH Q10は、Q8およびQ9を補完する
 - ICH Q8 - 開発と製造の間の連携を強化する
 - ICH Q9 - PQS達成のための手法
- PQSの実施は、製品の品質保証の強化をもたらす
- GMPは、ライフサイクルの製造部分に適用される
 - 治験薬(治験用医薬品)の製造
 - 市販製品の製造

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 5

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Breakout C: Pharmaceutical Quality System

重要メッセージ: ICH Q10とは何か?

- ICH Q10型のPQSは、いくつかの要素を補強/導入している。例えば、
 - 製造と開発の連携(フィードバックなど)
 - 継続的改善
 - 製品
 - 工程
 - PQS自体
 - 上級経営陣の役割と責任
 - 品質リスクマネジメントおよび知識管理
 - 製品ライフサイクル
 - 開発から製品の終結まで
 - 外部委託および購入原材料の管理

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 6

重要メッセージ

- 開発段階で品質を製品に組み込むことが基本
- ICH Q10は、GMPを補強し、GMPを超えたいくつかの要素を導入するISOの品質マネジメントシステム (ISO 9000シリーズ) に基づくPQSの調和されたモデルである
- 新たな規制上の要件を創出することを意図していない
- 例えば、以下に対して適用される
 - 原薬(低分子およびバイオ医薬品)
 - 製剤
 - より進んだアプローチおよび従来のアプローチで開発された製品

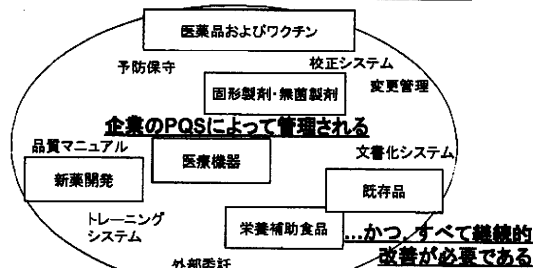
重要メッセージ: 知識管理とPQS

- 企業は体系的なアプローチを用いて、開発および製造段階で得られた知識を獲得し、活用するべきである
 - 今後の製品同様、現行製品の継続的改善のため
 - 各企業は、どのようにしてそれを達成するかを検討するべきである
- 例
 - QTPPIは、新たな知識が得られるにつれて、ライフサイクル中 - 開発および商業生産中 - に発展することがある
 - 管理戦略は、技術移転および商業生産中に洗練される
 - 製造施設では、類似製品から既に得られている知識を活用する

重要メッセージ: PQSは目的に適っていること

- 製品ライフサイクルの各段階に適切で相応しい、構造化された一貫した方法で適用される
- ICH Q10型のPQSの実施においては、企業活動(製品を含む)の規模と複雑さを考慮に入れる
- その展望、目的、設計および実施は、実用的で明快であり、理解されている必要がある
 - PQSは実際の業務に連係し、日常業務に組み込まれていなければならない

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る

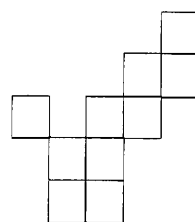


ICH Q10 が提案する医薬品品質システムに関する重要メッセージ

- 上級経営陣の関与と役割を導入
- 製品ライフサイクルの視点を導入
- 品質リスクマネジメントおよび知識管理は、PQS達成のための手法である

詳細は後述

- PQSの実施は、品質保証の強化をもたらす



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

PQS討論会
小グループでの活動

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

上級経営陣の役割と責任

- より進んだ開発アプローチ (QbD) を導入する決定は、開発および製造における品質システム間の強力な連携の必要性を補強する
- 上級経営陣は、PQSへのコミットメントを明確に示す。その手段は、
 - PQSを実施し、サポートし、管理するために適切な資源を与える
 - PQSの重要性を伝える
 - すべての関連する機能間の強力なインターフェースを確保する。例：開発、製造、品質部門 (QA, QC, QP)、エンジニアリング、サプライチェーンおよび外部委託業務の管理
 - マネジメントレビュー (製造プロセスの稼働性能を含む)、製品品質のレビューおよびPQS自体の実施を通して、システムに参加する

PQSがカバーする製品ライフサイクルの概念

- 製品の開発は、適切かつバランスの取れたPQSの枠組みのもとで行われる。例えば、
 - このPQSは、組織、品質方針、一般的文書記録 (例：手順書、記録、決定、および保管) などの、全般的なシステム (すべての製品を包含する) とする必要がある
 - 製品に特有なレベルでは、開発に関する総合的な理解を促進し、それを製造に取り込む

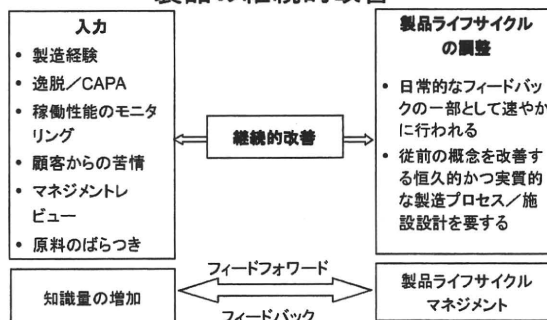


PQSと製品ライフサイクル 事例研究からの例

- PQS達成のための手法としてQRMを用いることにより、
 - 重要な段階で、正しい技術的原則を用いて品質リスクマネジメントのプロセスが実施された
 - QRMプロセスの様々な側面に留意して適切な手法および適切なトレーニングが選択された
 - PQSの要求通り、プロセスが定義・文書化された
 - 適切なマネジメントレビューが行われた
- 開発プロセスで得られた知識が保存され、製造部門と共有された

CGA	Drug Substances										Drug Products										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Process performance																					
Compliance																					
Control and safety																					
Regulatory																					
Manufacturing																					
Commercialization																					

製品の継続的改善



PQSの継続的改善



既存製品の継続的改善

- ICH Q9およびQ10は、単独で既存製品に利益をもたらし得る
 - 従来の手法により開発された、広範囲なQCラボ試験
- ほとんどの企業/施設で既存製品を製造しており、継続的に改善する意義は大きい
 - ICH Q8, Q9, Q10の原則は、これらに対して等しく適用可能であり、
 - 製品理解および工程理解を向上させる
 - 製品品質を向上させ、ムダ (例：不合格品) を低減する
 - 工程変動を低減する
 - RTRTを含めることによりリードタイムおよびQC試験を低減する
- 新技術 (例：RTRT) の旧製品への導入には課題がある
 - データの追加 = 問題/課題が明らかになるリスクの可能性

既存製品の継続的改善

- しかし、企業による既存製品および既存工程の改善を促進させなければならない
 - 古い技術や作業方法を使い続けても無意味である
 - PQSは、既存製品の継続的改善から得られる知識にも対応可能でなければならない
- 企業は、規制当局と共に、リスクの検討と管理に取り組むことができる
 - 規制当局は、既存製品および既存工程の改善を希望する企業を奨励・サポートする
 - 意見交換は歓迎される

討論のポイント(1)

- PQSは義務か？ ICH Q10は義務か？
- ライフサイクルを通じてICH Q10型のPQSを実施することにより、企業はどのような付加価値を得るか？
- ICH Q10の意図を満たすためには、企業の既存のPQSにどのような変更を加えることが予測されるか？
- Q10型のPQSは、より進んだ開発アプローチを取り扱う上で、どのように促進することができるか？
- PQSは、どのように継続的改善を支援することができるか？
- PQSによって管理される上位3つの「高リスク」要素は、何であると考えられるか？
- ICH Q10型のPQSを実際に実施するにあたり、障壁となるものはあるか？

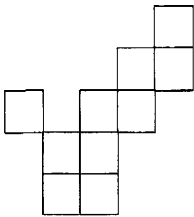
討論のポイント(2)

- PQSの要素のうち、開発現場で最も有用と考えられるものはどれか？
- 承認申請資料(Q-CTD)に、PQSの諸要素を記載する必要があるか？
- PQSの中で、グローバル/会社レベルで、また各国/製造施設レベルで重要なものは何か？
- PQSを設計する前に、決定すべき重要要素は何か？

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 | • Swoop 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 |
| • Hirofada Nagai | • Tamiji Nakanishi | • Mats Welin |
| • Yukio Hiyama | • Moheb Nasr | • Jean M. Wyvratt |
| • Fusashi Ishikawa | • Kazuhiro Okochi | • A.J. van Zyl |
| • Takao Kiyohara | | |



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

**トラック
品質リスクマネジメント**

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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
トラックD: 品質リスクマネジメント

トラックリーダー
 寶田哲仁(Q-IWG 持田製薬)
 檜山行雄(Q-IWG 国立衛研)

ファシリテーター
 行政側:
 - 清原孝雄(総合機構)
 - 高木和則(総合機構)
 企業側:
 - 佐々木秀樹(日本新薬)
 - 竹内功(キッセイ)

© ICH, Tokyo, October 2010 **ICH** slide 2

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
トラックD: 品質リスクマネジメント

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 3

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
トラックD: 品質リスクマネジメント

はじめに

- このセッションの構成
 - 目的と重要メッセージ - 15分
 - 小グループでの討論 - 80分
 - 討論結果の報告
重要メッセージの明確化、課題、明確化の必要性、フィードバック - 25分

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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
トラックD: 品質リスクマネジメント

この討論の目的

- 品質リスクマネジメントプロセスに関する理解を促進する
 - 事例研究からの例を用いて、QRMプロセスについて説明する
 - それぞれの組織(開発、審査、製造、調査/監査)でQRMプロセスサイクルを活用する能力を養う
- QRMと知識管理との結びつきに関する理解を促進する
- Q-IWGへのフィードバック

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

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
トラックD: 品質リスクマネジメント

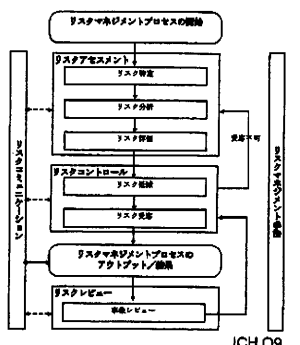
重要メッセージ - なぜQRMを使用するのか?

QRMの使用により、開発、技術移転、製造、承認後の変更から製品のライフサイクル全体にわたって、意思決定プロセスを改善することができる

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

重要メッセージ

- 品質リスクマネジメントは、全体的なプロセスである
- 品質リスクアセスメント、コントロール、レビューなどは、個々のステップのみを表す



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 7

重要メッセージ

- QRMは一回限りの活動ではなく、繰り返されるプロセスである
- QRMの活用により、リスクコントロールを通じてより強固な品質保証につながる
 - リスクの認識を促す
 - リスクは無くなるものではない
 - リスクは予測・防止・管理できる
- QRMプロセスは、
 - 製造工程と品質管理を確立し、ライフサイクルにわたって維持するために重要な要素に焦点を当てるべきである
 - 医薬品品質システムの要素に組み込まれるべきである

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 8

重要メッセージ

- 企業がQRMを活用すれば、規制当局は、企業の製品と工程に関する理解、また、製造された製品の品質を保証する能力に関して、より強い確証を得ることができる
- 規制当局(審査員と調査員の両者)は規制活動を方向づけるためにQRMを用いるべきである。これは企業のQRMの使用とは別のものである。

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 9

重要メッセージ

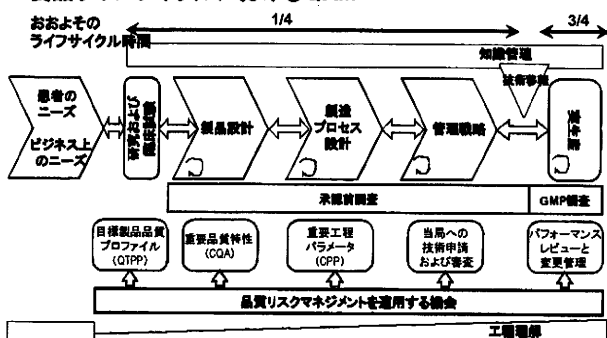
- 規制当局は、合理的で妥当な規制上の決定に到達するため、QRMの方法を適切に使用するべきである。例えば、
 - リスクに基づく規制上の決定 (品質上の欠陥が疑われる場合など)
 - 申請資料の審査
 - 調査の計画と実施
 - 調査指摘事項の優先順位付け

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 10

製品ライフサイクルにおけるQRM



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 11

重要メッセージ

QRMの2つの主要原則:

- 品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

ICH Q9

slide 12

重要メッセージ

- 適切な人材が離脱の場にいることを確認することにより、QRM実施の主観性を低減すること
 (例: 多分野, 各利害関係者を含めるなど適宜)
- QRMの手法を適切に使用し、結論と妥当性を明確に提示すること
 - 明確で一貫した表現/用語を、国際的に合意された定義に基づいて用いる
 - 方法論の論理および意思決定の透明性
 - 欠陥を正当化するためにQRMを用いることはできない
- 製品および工程に関する知識を増やすために、QRMを積極的に使用すること

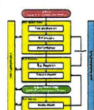
QRMと知識管理のリンク

知識管理の定義

製品、製造プロセス及び構成資材に関連する情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播する体系的な取り組み

(ICH Q10)

QRMと知識管理のリンク



- 知識管理との関連でQRMの一部としてのリスクアセスメントがリンクし得る活動
 - 収集すべきデータの特定(リスク特定)
 - 生データの分析(リスク分析)
 - 測定結果の評価により、情報が導かれる(リスク評価)
- 新たな情報を評価すること、また、リスクコントロールに関する決定を得ること(リスクレビューおよびリスクコントロール)
- 知識管理は、利害関係者間のリスクコミュニケーションを促進する

QRMと知識管理のリンク

- 体系的な活動としての知識管理が、QRMと連動して、促進することができる活動の例
 - 既に得られている知識の利用(類似の他製品から得た知識を含む)
 - デザインスペースと管理戦略の開発、実施および維持
 - 技術移転
 - ライフサイクル全体にわたる、製品および製造プロセスの継続的改善
 - 品質システムの諸要素の継続的改善(文書記録を含む)

小グループで討論

- 審査員
- 調査員
- 製造
- 開発
- その他

小グループでの討論のテーマ

- 自己紹介と、このQRMの討論に何を期待しているかを一言お願いします

この事例は、どのQRMステップに属するか？

デザインスペース/管理戦略
 パラメータ管理および試験

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

この例では、溶出試験に使用する数学モデルに粒子径が含まれているため、粒子径の試験を実施することとしている。

この事例は、どのQRMステップに属するか？

初期リスクアセスメント

・ 準成品案件(COA)への影響(2項目)

・ 追加: 製造の中心
 - 製造プロセスが変更された場合
 - 製造プロセスが変更された場合
 - 製造プロセスが変更された場合
 - 製造プロセスが変更された場合

工程表

Drug Substance	Drug Product
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50

この事例は、どのQRMステップに属するか？

リスクアセスメント(FMEA): 純度管理

Unit Operation	Parameter	Severity	Comments
Dissolve Solvent Switch	Temperature / Time, etc.	5	Highly degraded product may occur, as well as contamination, and degradation of product.
Pre-filter / Filter / Wash / Dry / Discharge / Wash	Media volume in wash / Filtration / Dry / Discharge / Wash	4E	Filter media - higher degradation in process control system should ensure detection of degradation.
Crystallization - API Feed Solution	Feed Temperature	4E	High temperature + high on/off reactions. Temperature alarms should ensure quick detection and control.
Crystallization - EM Feed Solution	Water / Time	4C	Water time - higher degradation. Alarms on degraded solution time may occur too late to prevent for the degradation.
Crystallization	Solvent percentage	1	If the solvent cannot impact impurity reaction, then no reaction of impurity, and no issue occurs.
Crystallization	Water / percentage	1	If the parameter cannot impact impurity reaction, then no reaction of impurity, and no issue occurs.
Crystallization	Crystallization temperature	5	Temperature is low enough that no degradation will occur.
Crystallization	Other crystallization parameters	1	If the parameter cannot impact impurity reaction, then no reaction of impurity, and no issue occurs.

この事例は、どのQRMステップに属するか？

溶出性: 管理戦略

- 投入原材料のCOAの管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 工程パラメータ(Critical Process Parameter: CPP)の管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 予測モデル
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門

バッテリーストラテジー

- 最終製品での変更、変更の一環として提出試験は工場の
 投入原料は試験に適合し、試験される
 - 試験結果
 - 試験結果
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門

この事例は、どのQRMステップに属するか？

原薬のバッテリーストラテジー

- 最終原薬に対して実施される試験
 - 加水分解物は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
- 最終条件パラメータがデザインスペース内にいることを確認
 - 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
 - 原料供給液中の水分量が1質量%未満

この事例は、どのQRMステップに属するか？

リスクアセスメント(FMEA): 純度管理

Unit Operation	Parameter	Severity	Comments
Dissolve Solvent Switch	Temperature / Time, etc.	5	Highly degraded product may occur, as well as contamination, and degradation of product.
Pre-filter / Filter / Wash / Dry / Discharge / Wash	Media volume in wash / Filtration / Dry / Discharge / Wash	4E	Filter media - higher degradation in process control system should ensure detection of degradation.
Crystallization - API Feed Solution	Feed Temperature	4E	High temperature + high on/off reactions. Temperature alarms should ensure quick detection and control.
Crystallization - EM Feed Solution	Water / Time	4C	Water time - higher degradation. Alarms on degraded solution time may occur too late to prevent for the degradation.
Crystallization	Solvent percentage	1	If the solvent cannot impact impurity reaction, then no reaction of impurity, and no issue occurs.
Crystallization	Water / percentage	1	If the parameter cannot impact impurity reaction, then no reaction of impurity, and no issue occurs.
Crystallization	Crystallization temperature	5	Temperature is low enough that no degradation will occur.
Crystallization	Other crystallization parameters	1	If the parameter cannot impact impurity reaction, then no reaction of impurity, and no issue occurs.

原薬の晶析: デザインスペースと管理戦略

- 試験戦略における取り組み:
 - パラメータ管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
- 品質管理
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門
 - 品質管理部門

討論のポイント

1. 開発、審査、製造や調査においてQRMを使用するメリットは何か？
2. これらの方法を適切に使用するために、規制当局と企業に期待されるトレーニングおよび理解のレベルとは？
3. 品質リスクマネジメントを、どのように知識管理にリンクさせるか？
4. 申請資料には、QRMについてどの程度詳細に記載する必要があるか(一般論/ケースバイケース)？

討論のポイント

- A. 企業は、どのようにしてQRMプロセスの頑健性を立証できるか？
 - Aa) 申請資料ではどうか？
 - Ab) 製造操作ではどうか？
- B. 審査員はどのようにして、企業のリスクマネジメントの結論を独立して評価するか？
- C. 調査員は、リスクベースの決定を調整するため、どのようにQRM原則を使用し得るか？

ICH Q-IWGへのフィードバック

- 重要メッセージは明確になったか？ Yes / No
- 実施に関して、実務上の懸念はあるか？ (例: 必要な地域間での調和に関する懸念, 各地域/地区的な問題による懸念)
- 調和された方法論を運用するために、より明確にする必要のあるのはどの点か？

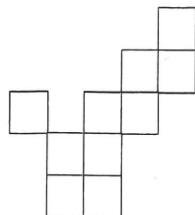
私たちはゴールに到達したか？

- 品質リスクマネジメントプロセスに関する理解を促進する
 - 事例研究からの例を用いて、QRMプロセスについて説明する
 - それぞれの組織(開発、審査、製造、調査/監査)でQRMプロセスサイクルを活用する能力を養う
- QRMと知識管理との結びつきに関する理解を促進する
- Q-IWGへのフィードバック

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 | • Swroop 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 |
| • Hirofada Nagai | • Tamiji Nakanishi | • Mats Welin |
| • Yukio Hiyama | • Moheb Nasr | • Jean M. Wyratt |
| • Fusashi Ishikawa | • Kazuhiro Okochi | • A J van Zyl |
| • Takao Kiyohara | | |



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

品質実施作業部会 (Q-IWG) 現状と最新情報

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



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Q-IWG: Status and Update

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



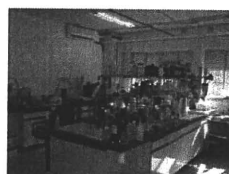
slide 2



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Q-IWG: Status and Update

ICH Q8, Q9 & Q10 実際の機会

- 新しいパラダイムの利点
 - 工程理解
 - 工程能力と頑健性
 - 継続的改善の変化
 - ライフサイクルアプローチ: 製造段階での利益を考慮して、開発期間中の投資に重点を置く
 - 実施のための柔軟性が向上
 - QbD, その現実性: 日本では、QbDアプローチの要素を含む、2件以上の製品の申請が承認されている
 - Quality by design: 文化の変化
 - ICH Q10の付属書1



© ICH, Tokyo, October 2010



slide 3



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Q-IWG: Status and Update

場面	今後見込まれる機会
1. GMPとの適合	遵守 - 現状維持
2. 品質リスクマネジメント原則の実効的な活用を含め、効果的な医薬品品質システムの実証 (例: ICH Q9とICH Q10)。	以下への機会: ○ 当局の査察においてリスクに基づく取り組みの使用を増大する。
3. 品質リスクマネジメント原則の実効的な活用を含め、製品及び製造工程の理解の実証 (例: ICH Q8とICH Q9)。	以下への機会: ○ 科学に基づく医薬品の品質評価を促進する; ○ プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする; ○ リアルタイムリリースの仕組みを確立する。
4. 品質リスクマネジメント原則の活用を含め、効果的な医薬品品質システム並びに製品及び製造工程の理解の実証 (例: ICH Q8, ICH Q9とICH Q10)。	以下への機会: ○ 当局の査察においてリスクに基づく取り組みの使用を増大する; ○ 科学に基づく医薬品の品質評価を促進する; ○ 科学及びリスクに基づく承認後変更プロセスを最適化し、イノベーション及び継続的改善から得られる利益を最大化する; ○ プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする; ○ リアルタイムリリースの仕組みを確立する。

© ICH, Tokyo, October 2010



ICH Q10, Annex 1

slide 4



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Q-IWG: Status and Update

ステップ・バイ・ステップ: 文化の変化

- 実践による学習
- 実施のサポートが必要
 - 理論から実務的側面へ
 - Q&Aで明確化
 - トレーニング/研修会
- 品質実施作業部会 (Q-IWG) の役割と重要性

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 5



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop
Q-IWG: Status and Update

ICH Q-IWG: 目標と実績

- Q&A 45件がすでに作成されており、今後も補足される予定
- ICH国際協力委員会 (GCG) がICH 3種外での協力を促進
- 他の非営利団体との連携
例: PIC/S, PDA (PCMO), ISPE (PQLI), ...
- 新しいパラダイムに伴って、既存のICH品質ガイドラインに生じ得るギャップ/障壁を検討: レビューと提案された活動
- トレーニングと研修会

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 6

Q-IWG 目標と実績: Q&A

- 質疑応答集(Q&A)は、ICH Q8, Q9およびQ10のガイドラインの3種調和した実施を支援するためのものである
 - ブリュッセル 2008年10月 最初のQ&A ICH運営委員会の承認: 2009年4月
 - 横浜 2009年6月 新規Q&A ICH運営委員会の承認: 2009年6月
 - セントルイス 2009年10月 新規Q&A ICH運営委員会の承認: 2009年10月
- タリン/ワシントンD.C./東京の各研修会からの成果
 - 現在のQ&Aを明確化し完成させる機会

Q-IWG: Q&Aの現状

	現在	検討中
一般的な説明のために	3	
Quality by Design (QbD)に関する項目	1	+ 3
- デザインスペース	8	+ 3
- リアルタイムリリース試験	11	+ 8
- 管理戦略	5	
医薬品品質システム	8	+ 1
GMP調査実施	3	
知識管理	5	
ソフトウェア・ソリューション	1	
合計	45	+15

Q-IWG 目標と実績: 外部との協力

- 技術的な問題を解決するための情報を必要に応じて要請することにより、科学的な非営利団体との連携の可能性を検討する
- 関連文書等を評価し、質問に対する参考文献として引用することを検討する
- ICH Q8, Q9, Q10について、世界的に一貫性のある実施が確実となるように、トレーニングとコミュニケーションを促進する

このICH Q-IWGトレーニング/研修会: 違いは何か?

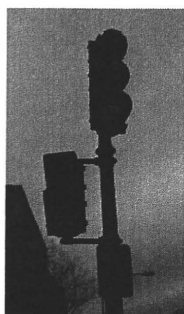
- この3つの研修会だけが、ICH Q-IWGによって承認され、運営されている
- 事例研究のストーリーはライフサイクルの側面に基づき設定されている
 - 開発、審査、製造および調査
- ICH 3種それぞれにおいて、同じ内容の研修会が同じ資料を用いて実施される
- 全参加者は、すべての討論会に参加できる
- 研修会からの報告内容が今後のQ-IWG Q&A 策定に利用される
- ワークショップの資料はICHによって公表され、規制当局(審査員と調査員)および企業が内部のトレーニングに使用することができる
- 背景にある考え: 単純な化合物から複雑な化合物まで適用可能な、より進んだアプローチの概念を説明すること
- スキームの複雑さが...



Q-IWG 目的と実績: トレーニングの成果 参加者とQ-IWGがこのトレーニングから得た事項

- 重要メッセージ: 明確になりましたか/そうではないですか
- 実施に伴う実務上の懸念は?
 - デザインスペース
 - 管理戦略
 - 医薬品品質システム
 - 品質リスクマネジメント
- Q-IWGに求められていることは? Q-IWGが取り組むべきこととは?

THANK
YOU



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
- Hirotda 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. Wyratt
- A J van Zyl

IWG Q8, Q9, Q10 - Report to SC

Jean-Louis ROBERT, Ph.D.
EU - Rapporteur

June 09 2010 ICH Q-IWG, Tallinn

1

Between St. Louis / Paris and Tallinn

- **Training**

- Concept and Content of the case study
- Plenary presentations
- Breakout sessions
- Logistics
- Achieved by
 - 3 interim Q-IWG telecons
 - Several regional meetings
 - Paris F2F meeting

June 09 2010 ICH Q-IWG, Tallinn

2

Agenda for Tallinn

- **Training**
 - Feedback and updates from the European Workshop
 - Logistics for Washington, Tokyo
- **Collaboration**
 - Topics to be addressed
 - With organisations
- **Additional Q&As**
- **Next steps to Fukuoka**
- **Future of ICH Q-IWG**

June 09 2010 ICH Q-IWG, Tallinn

3

Training - Logistics

- **2 days training**
 - ½ day Plenary sessions
 - Full day Training breakouts
 - ½ day Workshop conclusions and next steps
- **Logistic**
 - Co-sponsored by PDA/ISPE (EU/US)
 - Japan workshop by JPMA / PMRJ
- **Timelines**
 - EU June 02-04 2010, Tallinn (before ICH)
 - US October 06-08 2010, Washington, D.C.
 - Japan October 25-27 2010, Tokyo

June 09 2010 ICH Q-IWG, Tallinn

4

Outcome of the Tallinn Workshop / Training

- **Participants**
 - ± 240 participants including ± 100 regulators
- **Evaluation from participants (high level):**
 - 80 % positive outcome
 - 50 % agree
 - 30 % strongly agree
 - 10 % neutral
 - 7 % disagree
 - 0.7 % 1 person strongly disagrees

June 09 2010 ICH Q-IWG, Tallinn

5

Outcome of Tallinn Q-IWG

- Optimisation of plenary and breakout presentations
- Improve the structure for breakouts
- No change in speakers and topic leaders
- Preliminary evaluation of existing Q-ICH guidelines relative to the new paradigm
 - Initial finding: No need to revise existing guidelines
 - Gaps will be further evaluated and addressed after the completion of the 3 workshops

June 09 2010 ICH Q-IWG, Tallinn

6

Draft Agenda Fukuoka

- **Evaluation of the 3 training workshops**
 - Training summary report
 - Optimise training material for future use
- **Identify technical / regulatory gap from 3 training workshops**
 - Additional training need?
 - Training in non-ICH regions?
 - Additional Q&A?
- **Recommendation how to proceed with existing Q-guidelines**
- **Propose options how to proceed**

June 09 2010 ICH Q-IWG, Tallinn

7



INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

**Quality Implementation Working Group
on Q8, Q9 and Q10
Questions & Answers (R4)**

**Current version
dated November 11, 2010**

*ICH Secretariat, c/o IFPMA, 15, chemin Louis-Dunant, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland
Telephone: +41 (22) 338 32 06 Telefax: +41 (22) 338 32 30
E-mail : admin@ich.org Web site : <http://www.ich.org>*

In order to facilitate the implementation of the Q8/Q9/Q10 guidelines, the ICH Experts have developed a series of Q&As:

Q8/Q9/Q10 Q&As Document History

Code	History	Date
Q8/Q9/Q10 Q&As	Approval by the ICH Steering Committee under <i>Step 4</i>	15 April 2009
Q8/Q9/Q10 Q&As (R1)	Approval by the ICH Steering Committee under <i>Step 4</i> of newly added questions	11 June 2009
Q8/Q9/Q10 Q&As (R2)	Correction made to Question 7 of Section 2.2 "Real Time Release Testing"	23 July 2009
Q8/Q9/Q10 Q&As (R3)	Change Q8(R1) to Q8(R2) Approval by the ICH Steering Committee under <i>Step 4</i> of newly added questions	29 October 2009
Q8/Q9/Q10 Q&As (R4)	Approval by the ICH Steering Committee under <i>Step 4</i> of a newly added question in Section 2.1	11 November 2010