

表3. 製剤のイベントに応じた変更管理における留意点

イベント 変更・改善	プラスαでやること	変更管理の留意点 (評価法、評価基準 etc.)	R&D で理解したナ レッジ
サイト 変更	<p>サイトAとサイトBの測定機器の一貫性</p> <p>DS が設定されている場合は、許容される中間品 CQA 範囲内で変動させ確認。</p>	<p>スケール等の変更を伴わないサイト変更であっても、設備メーカーの変更が行なわれる場合がある。変更時には以下の点に留意する。</p> <p>例1：温度 送風温度：温度計の位置などが異なる場合があり、そのままの条件が適用できない場合がある。この場合、中間製品CQA(例えば造粒水分)を合致させるため、CPPの管理幅の変更を行う。</p> <p>例2：水分 乾燥時の終点の判断は中間品 CQA である水分測定結果で判断している。工程管理で使用している水分計は、熱減量方式であり、測定機種間差が認められる。サイト変更の際には、KF 水分結果を基準にするなど、適正な変更を行う。</p>	<p>CTD document *** Report No.****</p>
スケール変 更	<p>製剤： 開発時に製剤評価していた項目から影響の大きいものを抜粋し実施。(リスク評価に基づく)</p> <p>DS が設定されている場合は、許容される中間品 CQA 範囲内で変動させ確認。</p>	<p>開発時のスケールアップ則と同様の考えでスケール変更を実施する。中間品 CQA に影響を及ぼす可能性があるため、CPPの管理幅を変更し、中間品 CQA を合致させる。</p> <p>例1) ・流動層造粒法の造粒水分 →造粒中水分を目標値にするため、スプレーミスト径、送風量、送風温度及び液速度を調整する。</p> <p>例2) ・攪拌造粒法の造粒度(積算トルク値など) →所定の積算トルクに到達させるため、液量や造粒時間を調整する。</p>	<p>開発時のスケールアップ検討のレポート</p>

表3 (続き)

イベント 変更・改善	プラスαでやること	変更管理の留意点 (評価法、評価基準 etc.)	R&Dで理解したナ レッジ
原薬ソース 変更	<p><u>原薬</u>： 粒度分布 比表面積 SEM 観察 (その他開発時の原薬評 価項目を追加)</p> <p><u>製剤</u>： 開発時に製剤評価して いた項目から影響の大 きいものを抜粋し実 施。(リスク評価に基づ く)</p> <p>DS が設定されている 場合は、許容される中 間品 CQA 範囲内で変 動させ確認。</p>	<p>原薬粒度と製品の溶出性の関係が明らかな場合でも中間品 CQA に影響を及ぼす可能性がある。CPP を変更し、中間品 CQA を合致させる。</p> <p>例1) ・流動層造粒法の造粒水分 →造粒中水分を目標値にするため、スプレーミスト径、送風量、送風温度及び液速度を調整する。</p> <p>例2) ・攪拌造粒法の造粒度(積算トルク値など) →所定のトルクに到達させるため、液量や造粒時間を調整する。</p>	開発時の原薬製造 所変更における原 薬評価レポート
添加剤 メーカー	<p><u>添加剤</u>： 公定書以外に設定して いる自主管理項目の確 認</p> <p><u>製剤</u>： 添加剤の製剤に与える 影響を考慮し設定</p>	<p>添加剤の影響を確認した範囲を明確にし、実施する変更レベルに合わせ、評価項目を決定。</p> <p>例) ステアリン酸マグネシウム</p> <p>サクラ錠のように、ステアリン酸マグネシウムの比表面積が DS に入っている場合、検討実績範囲内であれば新たな確認を必要としない。</p> <p>ただし、ステアリン酸マグネシウムが影響する項目(例えば錠剤硬度、崩壊時間)については従来の製造トレンドとの比較し検証することが望ましい。</p> <p>検討範囲外であれば DS の再構築が必要。</p>	データなし

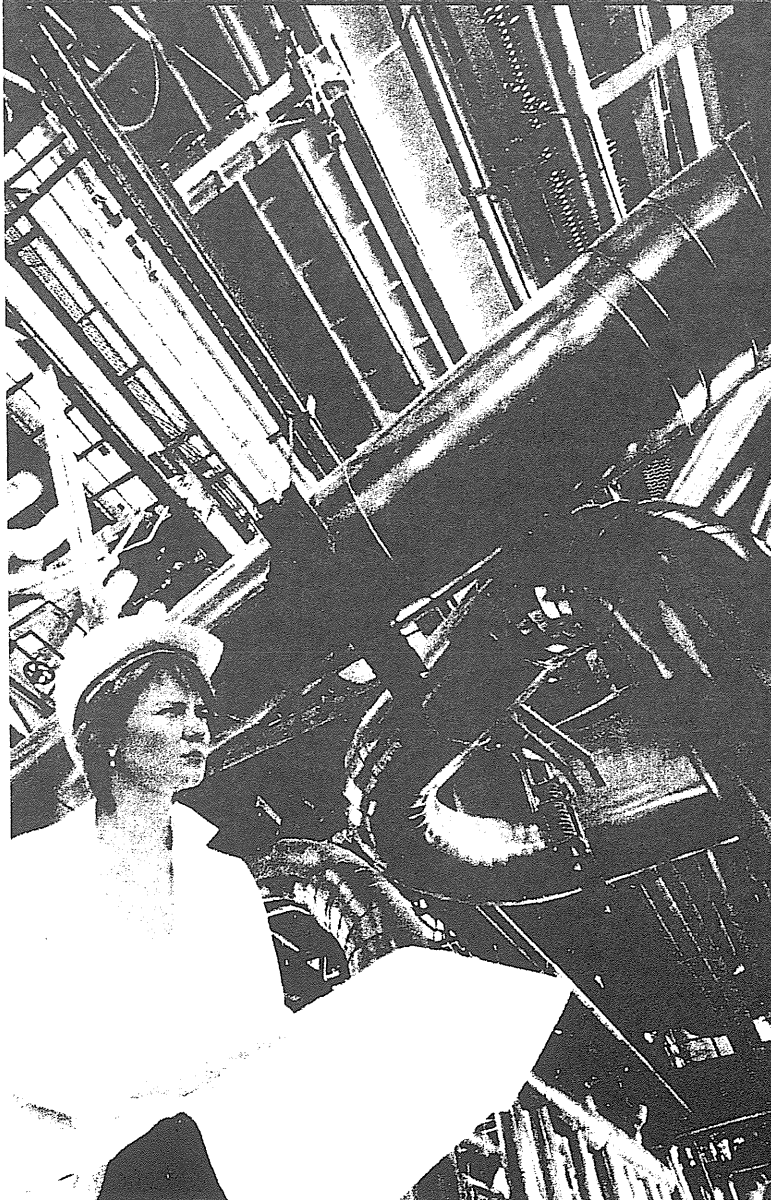
表4. 原薬のイベントに応じた変更管理における留意点

イベント 変更・改善	プラスαでやること	変更管理の留意点 (評価法、評価基準 etc.)	R&D で理解したナ レッジ
収率アップ	<p>品質（不純物生成量）、 収率と反応条件（反応 温度、時間など）の相 関データ取得による反 応終点の最適化。</p> <p>DS が設定されている 場合は、物質特性及び PP を許容範囲内で変 動させ、最適条件を確 認。</p>	<p>例)</p> <p>スケールによって、反応時間、温度の収率に与える影響が異なるため、品質を維持できる範囲内で反応温度・時間を最適化することにより、収率を改善することができる。</p> <p>収率、不純物生成量、反応温度、反応時間の相関関係をパイロットスケールで理解している。</p> <p>商用生産スケールで、品質を維持しながら（原薬 CQA にリンクする中間体の不純物量を管理）、収率が最大化するよう反応時間を変更する。NIR フローブにより反応終点をモニターし、採取した反応マスの品質を UPLC でチェックしながら、最適な反応時間を決定する。</p>	Development report No.****
原料仕込み 量削減	<p>品質（不純物生成量） と反応条件（反応温度、 時間、反応モル比など） の相関データ取得によ る反応条件の最適化。</p> <p>DS が設定されている 場合は、物質特性及び PP を許容範囲内で変 動させ、最適条件を確 認。</p>	<p>例)</p> <p>設備の制約で、反応制御温度が5℃以上に限定されているが、技術革新により-10℃まで制御できる大型製造設備が導入できた場合は、零度以下に反応を制御できるので、モル比が変わり、原料仕込み量を削減（コスト削減）することができる。</p> <p>不純物生成量、反応温度、原料仕込み量の相関関係をラボスケールで理解している。それをもとに、商用生産スケールで、品質を維持しながら（原薬 CQA にリンクする中間体の不純物量を管理）、反応温度（低温側）と原料仕込み量（モル比削減）を調整する。</p>	Development report No.****

Product Quality Research Institute (PQRI)

Workshop on Sample Sizes for Decision Making in New Manufacturing Paradigms

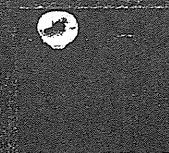
September 12-13, 2011 in Bethesda



Co-sponsored by



in cooperation with
ASTM Committee E11
on Quality and Statistics



PQRI

The Product Quality Research Institute (PQRI) is a non-profit consortium of organizations working together to generate and share timely, relevant, and impactful information that advances drug product quality and development. By virtue of its diverse membership, PQRI provides a unique forum to focus critical thinking, conduct research, exchange information, and propose methodology or guidance to pharmaceutical companies, regulators, and standard setting organizations.

Scope and Objectives for the Workshop

The ability of pharmaceutical manufacturers to deliver quality product to the market place has become increasingly important. Technological advancements have made it possible to collect significantly larger amounts of data, but it is not always clear how to convert this data into statistically relevant information to enable decision making throughout the lifecycle of the product. The purpose of this workshop is to:

1. Clarify the roles and expectations of USP/EP and Regulatory Agencies with respect to statistical differences between acceptance criteria and process controls;
2. share approaches used to date to deal with large sample sizes;
3. discuss how information gained from larger sample sizes can be used to make better decisions during development and release of pharmaceutical products; and,
4. identify technical gaps or other challenges that prevent further progress for routine implementation.

While clearly a portion of this workshop will deal with statistical approaches, the material is intended to be understood by non-statistical workshop participants.

Assumptions

- That CQA's are identified, that is, this workshop will not delve into how to determine what a CQA is.
- That quality data is being obtained from sensors, that is, the workshop will not go into details of how to utilize sensors in order to obtain quality data.

Planning Committee

Sonja S. Sekulic, Ph.D., Pfizer Inc., **Chair**
Karthik B. Iyer, U.S. Food and Drug Administration, **Co-Chair**
Fernando J. Muzzio, Ph.D., Rutgers University, **Co-Chair**
Jim Bergum, Bristol Myers Squibb
James Evans, Ph.D., Massachusetts Institute of Technology
Sau (Larry) Lee, U.S. Food and Drug Administration
Christine Moore, Pharm.D., U.S. Food and Drug Administration
John J. Peterson, Ph.D., GlaxoSmithKline
Zhigang Sun, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration
Gert Thurau, Ph.D., Merck & Co., Inc.
Yi Tsong, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration
Alex M. Viehmann, U.S. Food and Drug Administration

Monday, September 12, 2011

8:30 am

Workshop Introduction

Sonja S. Sekulic, Ph.D., Pfizer, Inc.
Karthik B. Iyer, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration
Fernando J. Muzzio, Ph.D., Rutgers University

8:45 am

Moderator:

Sonja S. Sekulic, Ph.D., Pfizer, Inc.

8:45 pm

FDA Perspectives on Larger Sample Sizes—Role of Regulators vs USP vs ASTM

Keith Webber, Invited
U.S. Food and Drug Administration

9:15 am

The European Approach on Large Sample Sizes in the Context of a PAT Environment

Michael Wierer, Ph.D.
EDQM/Council of Europe

9:45 am

The Role of USP

Anthony DeStefano, Ph.D.
U.S. Pharmacopeia

10:15 am - 10:30 am

Coffee Break

10:30 am

Designing and Optimizing Sample Plans

Swee-Teng Chin, Ph.D.
Dow Chemical Company

11:15 am

Underlying Quality Considerations

Terrence Tougas, Ph.D.
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals

12:00 am

Lunch

1:00 pm

Moderator:

John J. Peterson, Ph.D., GlaxoSmithKline

1:00 pm

PTIT Approach: Developing Tolerance Interval Approach for Quality Assessment with Large Sample Sizes

Yi Tsong, Ph.D.
U.S. Food and Drug Administration

Workshop

1:30 pm

Content Uniformity Acceptance Testing for Large Sample Sizes: Nonparametric Counting Test

Kim Vukovinsky
Pfizer Inc.

2:00 pm

The European Pharmacopeia Draft on Large Sample Sizes

Oyvind Holte, Ph.D.
Norwegian Medicines Agency

2:30 pm

Demonstrating Capability to Comply with a Test Procedure: The Content Uniformity and Dissolution Acceptance Limits (CuDAL) Approach

Jim Bergum
Bristol Myers Squibb

3:00 pm - 3:15 pm

Coffee Break

Breakout sessions

3:15 pm - 4:00 pm

Breakout Sessions will be repeated twice so all participants may attend both sessions.

Breakout 1: How Should We Be Testing for Pharmaceutical Process Control and Batch Release?

Moderators:

Karthik B. Iyer, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration
Kim Vukovinsky, Pfizer Inc.

Breakout 2: What are the Regulatory Risks and Benefits of Smaller vs. Larger Sample Size Acceptance Criteria?

Moderators:

Lori Pfahler, Ph.D., Merck & Co., Inc.
Sau (Larry) Lee, U.S. Food and Drug Administration

4:00 pm - 4:45 pm

Breakout 1: How Should We Be Testing for Pharmaceutical Process Control and Batch Release?

Moderators:

Karthik B. Iyer, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration
Kim Vukovinsky, Pfizer Inc.

Breakout 2: What are the Regulatory Risks and Benefits of Smaller vs. Larger Sample Size Acceptance Criteria?

Moderators:

Lori Pfahler, Ph.D., Merck & Co., Inc.
Sau (Larry) Lee, U.S. Food and Drug Administration

4:45 pm - 5:30 pm

Day 1 Panel Question and Answer Session

6:00 pm - 7:30 pm

Networking Reception

Tuesday, September 13, 2011

8:00 am

Moderator:

Karthik B. Iyer, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration

8:00 am

Focus Area: Blend Uniformity

Fernando J. Muzzio, Ph.D.
Rutgers University

8:45 am

Focus Area: Content Uniformity—Current Landscape

Steve Hammond
Pfizer Inc.

9:30 am - 10:00 am

Coffee Break

10:00 am

In-Process Particle Characterization—Regulatory Perspective

Zhigang Sun, Ph.D.
U.S. Food and Drug Administration

10:30 am

In-Process Particle Characterization—Industry Perspective

Martin Warman
Vertex Pharmaceuticals, Inc.

11:00 am

Merck Case Study: Half a Decade of Real-Time Release Testing on a High Volume Product

Gert Thurau, Ph.D.
Merck & Co., Inc.

12:00 pm - 1:00 pm

Lunch

1:00 pm

Moderator

Fernando J. Muzzio, Ph.D., Rutgers University

1:00 pm

Process Validation Guidance—What Does 'Statistical Confidence' Mean?

Francis Godwin
U.S. Food and Drug Administration

1:30 pm

Challenges of Statistical Analysis/Control in a Continuous Process

James Evans, Ph.D.
Massachusetts Institute of Technology

2:00 pm Continuous Manufacturing—FDA Perspective on Submissions and Implementations

Christine Moore, Pharm. D.
U.S. Food and Drug Administration

2:30 pm - 2:45 pm Coffee Break

Breakout Sessions

2:45 pm - 3:30 pm

*Breakout Sessions will be repeated twice
so all participants may attend both sessions.*

Breakout Session #3: How Do We Integrate a Large Sample Size Approach into Pharmaceutical Quality Systems?

Moderators:

Fernando J. Muzzio, Ph.D., Rutgers University
Zhigang Sun, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration

Breakout Session #4: Are Pharmaceutical Companies and Regulatory Agencies Prepared for a Lifecycle Approach to Product Quality?

Moderators:

Christine Moore, Pharm.D., U.S. Food and Drug Administration
Gert Thurau, Ph.D., Merck & Co., Inc.

3:30 pm - 4:15 pm

Breakout Session #3: How Do We Integrate a Large Sample Size Approach into Pharmaceutical Quality Systems?

Moderators:

Fernando J. Muzzio, Ph.D., Rutgers University
Zhigang Sun, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration

Breakout Session #4: Are Pharmaceutical Companies and Regulatory Agencies Prepared for a Lifecycle Approach to Product Quality?

Moderators:

Christine Moore, Pharm.D., U.S. Food and Drug Administration
Gert Thurau, Ph.D., Merck & Co., Inc.

4:15 pm

Breakout Reports

Day 1 - BO Session 1
Day 1 - BO Session 2
Day 2 - BO Session 3
Day 2 - BO Session 4

5:00 pm

General Question and Answer Session

5:30 pm

Closing Remarks

Sonja S. Sekulic, Ph.D., Pfizer, Inc.
Karthik B. Iyer, Ph.D., U.S. Food and Drug Administration
Fernando J. Muzzio, Ph.D., Rutgers University

PQRI Mission Statement

The Product Quality Research Institute (PQRI) is a non-profit consortium of organizations working together to generate and share timely, relevant, and impactful information that advances drug product quality and development.

By virtue of its diverse membership, PQRI provides a unique forum to focus critical thinking, conduct research, exchange information, and propose methodology or guidance to pharmaceutical companies, regulators, and standard setting organizations.

PQRI Member Organizations

AAPS

American Association of Pharmaceutical Scientists

CHPA

Consumer Healthcare Products Association

FDA/CDER

U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research

HC

Health Canada

IPAC-RS

International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation & Science

IPEC-Americas

International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas

USP

United States Pharmacopeia

Board of Directors

Mario L. Rocci, Jr., Ph.D., **Chair**
Glenn Van Buskirk, Ph.D., **Treasurer**
Anthony DeStefano, Ph.D.
Avraham Yacobi, Ph.D.
Rachael Roehrig, Ph.D.

PQRI Steering Committee

(REPRESENTATIVE AND ALTERNATES)

Anthony DeStefano, Ph.D., **Chair**

AAPS

Lynn Van Campen, Ph.D., John Lisack, Jr., CAE, Stacey May, M.A.

CHPA

Rachael Roehrig, Ph.D.

FDA

Helen N. Winkle, Nakissa Sadrieh, Ph.D., Raj Uppoor, R.Ph., Ph.D.

HC

Anita DiFranco

IPAC-RS

Terrence Tougas, Ph.D., Mary Devlin Capizzi, Esq.

IPEC-Americas

Dave Schoneker

USP

Kevin Hool, Ph.D.

The workshop is being held at the Hyatt Regency Bethesda and reservations may be made by calling **1-888-421-1442** and referring to the PQRI Workshop on SAMPLE SIZES. Hotel reservations can also be made online at <https://resweb.passkey.com/go/PQRW>.

Registration for the workshop can be made by going to the Sign Me Up website at www.signmeup.com/75951

For additional information, please contact Vicki Penn at Pennv@pqri.org.



Workshop on Sample Sizes for Decision Making in New Manufacturing Paradigms

プログラム(和訳)

製品品質研究所 (PQRI) 主催

「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」

共催: 米国食品医薬品局(FDA)、米国薬学会(AAPS)、他

日時: 9月12日~13日

場所: ベセスダ(米国)

2011年9月12日(月曜日)

午前8時30分 ワークショップの紹介
午前8:45 ★より大きなサンプルサイズでのFDAの展望 - レギュレータ対USP対ASTMの役割
午前9:15 ☆PAT環境の状況下での、大きなサンプルサイズに関する欧州のアプローチ
午前9:45 ★USPの役割
午前10:15 - 10:30 コーヒーブレイク
午前10:30 サンプルプランの設計と最適化
午前11時15分 基礎となる品質の考慮事項
午前12時00分 ランチ

午後1:00 ★PTITのアプローチ:大きなサンプルサイズと品質評価のための開発許容間隔のアプローチ
午後1時30分 大きなサンプルサイズのための含量均一性の受け入れテスト:ノンパラメトリックカウントテスト
午後2時 ☆大きなサンプルサイズで、欧州薬局方のドラフト
午後2時30分 テスト手順を遵守する実証能力:含量均一性及び溶出試験限度値(CuDAL)のアプローチ
午後3:00 - 3:15 コーヒーブレイク
分科会1回目 午後3時15分-4時、2回目 午後4時 - 4時45分
分科会1:★製薬プロセス制御およびバッチリリースのためにどのようにテストされるべきか?
分科会2:★少ない対より大きなサンプルサイズの受入基準の、規制上のリスクと利点は何ですか?
午後4時45分 - 5時30分 ★1日目のパネルの質疑応答

午後6:00 - 午後7:30 ネットワーキングレセプション

2011年9月13日(火曜日)

午前8:00 フォーカスエリア:混合均一性
午前8:45 フォーカスエリア:含量均一性、現在の風景
午前9時30分 - 午前10:00 コーヒーブレイク
午前10時 ★インプロセスの粒子特性評価、規制の観点
午前10:30 インプロセスの粒子特性、産業の視点
午前11時00分 メルクのケーススタディ:ここ5年のハイボリューム製品でリアルタイムリリース試験
午後12時 - 午後1時 ランチ

午後1時 ★プロセスバリデーションのガイダンス - "統計的な信頼"とはどういう意味か。
午後1時30分 継続的なプロセスにおける解析/制御統計の課題
午後2時 ★連続的な製造、申請や導入に関するFDAの視点
午後2時30分 - 2時45分 コーヒーブレイク
分科会1回目 午後2時45分 - 3時30分、2回目 午後3時30分 - 4時15分
分科会#3:★どのように我々は、大規模なサンプルサイズのアプローチを医薬品品質システムへ統合しますか?
分科会#4:★製品の品質へのライフサイクルアプローチのために、製薬企業と規制当局はどのように準備されますか?

午後4時15分 ★分科会レポート
午後5:00 ★一般的な質疑応答
午後5時30分 閉会の辞

Notes from

How should we be testing for Pharmaceutical Process Control and Batch Release

(Breakout #1)

PQRI Work Shop 'Sample Sizes
for New Manufacturing Paradigms'

Bethesda, MD

12-13 Sep 2011

Testing for Normality

- Should not violate in gross sense (check for skewness)
- How frequently do non-normal issues occur?
- Issues with communication and analysis of non-normality (training issue)
- Statistics is a tool - need to keep end objectives in mind
- Do not exclusively look at p-values to make decisions
- How close enough to normality?
- Depth of understanding (process understanding vs. batch release)

Lifecycle

- Goals vary during lifecycle (conscious of objectives)
- Different statistical approaches (development vs. manufacturing)
- Guidelines from CQA (sample size)
- Which method to use (start with CUDAL?)
- Relying solely on USP test does not meet CGMP expectations (FDA/OC)
- CUDAL answers different question
- How to apply in development (limited data)
- Quality goal for release?
- PV guidance - different sequential steps
- Start with large samples -> comparability protocol to reduce samples
- Multivariate SPC -> does not mean no testing
- Variation allowed in EU in applications (skip lot testing, RTRT)
- Knowledge (process vs. end product testing)
- End product testing - always need a measurement
- Can we operate entirely in predictive control?
- Confirmatory evidence? (release testing vs. confirmatory testing)
- End product testing to detect catastrophic failures?
- Sterility test (stricter in-process tests vs. end-product test)
- Change in testing to fit supply chain
- NTI drugs (specifications for generics)?

Simplicity

- Simple for manufacturing? yes
- how to convince sites?
 - have R&D talk to manufacturing
- what is FDA's perspective on sampling plans
 - Answer: FDA does not dictate which scientific/statistical approach to use

Breakout Session #2 Regulatory Risks and Benefits of Larger Sample Sizes

Monday, September 12, 2011

General Themes of Session #2

- Communication of technicalities of sample size-related issues to general audience is difficult.
- Sampling regime may change during the life cycle of product.
 - Increased sampling may be used initially to have more data for improving process understanding
- USP criteria are market tests (when tested will pass) and not lot release tests.
 - Uniformity of dosage units (UDU) is a minimum requirement. Does this implies that tighter criteria are required for lot release?
- Should the criteria and sampling plan take into consideration the dosage form and therapeutic window of drug products?

2

What are the risks and benefits of smaller and larger sample size acceptance criteria?

- Benefits of larger sample size:
 - May enable to better decision making with respect to batch release
 - Reduce the possibility of rejecting good quality batches and releasing bad quality batches
 - Leads to more process understanding (e.g. critical process parameters and failure modes)
 - Use sampling to learn process variability
 - Supports Stage 3 in Process Validation Guidance
 - Can allow manufacturers to bring testing upstream and move to predictive testing
- Risks of larger sample size:
 - Possible additional cost for more samples and analyses
 - May lead to a higher risk if the measurement system is not sufficiently robust and precise
 - Difficult to establish links to compendia and monographs that are based on small sample sizes

3

Are the benefits and risks different for different stake holders (regulators, manufacturers, patients)?

- Manufacturers:
 - Is there an expectation to use the data once they have been gathered?
 - Not necessarily an expectation by regulators, but within a company this may be seen as a risk for large sample sizes (risk management vs. risk avoidance).
 - Larger sample sizes may lead to rejecting good quality batches (so-called "Manufacturers Risk") if the acceptance criteria do not take into consideration the larger sample sizes.
- Patients:
 - It is difficult to evaluate risks/benefits to patients.
 - How can the link (initial) between the performance in clinical studies to the performance in general population during the manufacturing life cycle be made?

4

Are larger sample sizes always best?

- No matter what sample size is used, the product quality does not change. Using a larger sample size gives a better ability to “see” the actual quality.
- Representative nature of sample is more important than size.

5

Should larger sample size criteria be benchmarked against smaller sample size criteria?

- Depends on needs of product
 1. May need more stringent criteria, or may need wider criteria.
 2. Should the criteria not refer to compendia/small sample size criteria at all?
- If the criteria are benchmarked to the minimum standard (ICH UDU), is that aiming too low?

6

Can we better link acceptance criteria to patient needs? Does it help to have larger sample sizes to make this link?

- Does not necessarily depend on sample size...use a representative sample.
- To make the link to patient needs, follow this path:
 - Patient Needs (Target product profile) ⇔ CQAs ⇔ Tests (designed with the first two components).

7

• Do we need a standard approach for setting large sample size criteria?

- A specific set of criteria for each type of release test?
- Or a set of agreed on principles for establishing acceptance criteria?
- Or no guidance?
- Answers:
 - Could provide a specific set of criteria and also present the principles so there is flexibility to develop new criteria for specific needs:
 - A possible USP chapter may capture both
 - Should emphasize simple and still be flexible
 - Not all companies have resources to work through principles from guidance – so a specific approach and criteria would help.
 - What if approach changed over life cycle (as learning increases):
Do we need principles for revisiting initial criteria?

8

Notes from
**How do we integrate a Large
Sample Size Approach into
Pharmaceutical Quality Systems?**
(Breakout #3)

PQRI Work Shop 'Sample Sizes for
New Manufacturing Paradigms'
Bethesda, MD
12-13 Sep 2011

Does your firm use a large sample size approach?
If it does, which product lifecycle stages and
PQS elements are related to your approach?

- Need to harmonize all methods/approaches. Come up with metric/agreement. Considering level of risk.
- Not all sampling plans are for same purposes
- Is ICH method the gold standard?
- ISO sampling standard → Acceptance plans, schemes, systems → beneficial for this group to review. → different plans for auditing
- For content uniformity → is rule correct that requires CU testing?
- Is there a quality standard (is ICH UDU right?)
- Quality standard is not related to sample size
 - Use what CFR requires (strength, identity, etc.)
- Validation → GSK, Baxter, Pfizer, Abbott

Regarding the large sample size approaches we have discussed in this workshop -Is it possible to integrate them into the QPS? -Which one is the easiest or the most difficult to be integrated into the QPS? -Why?

Q2) CuDAL - modified Large N

Pfizer → Large N (easiest)

Continuous Improvement → at Pfizer

Q1) Yes, it is easy to integrate

- Use Large sample size initially and then decrease samples for release testing

→but samples should go below ICH UDU

→ How about non-U.S. manufacturers?

→ Different solutions for different scenarios.

→ Design Space → if moving towards area of OOS for first time in commercial manufacturing → used enhanced sampling.

From previous experiences, have you used knowledge management or quality risk management to integrate a large sample size approach into PQS?

- Answer - Yes

For a large sample size approach you used or plan to use, what's the most challenge to integrate it into a PQS?

- Getting something to change.
→ Zero Tolerance Issue.
- PV guidance → do not need to go back for legacy products.
- QBD → engineering models.
- Culture, fear of knowing more
- How do you integrate a new failure mode for legacy product?
Mag. Stearate example → animal to vegetable oil

Notes from
“Are Pharmaceutical Companies and Regulatory Agencies Prepared for a Lifecycle Approach to Product Quality?”

PQRI Work Shop on large sample sizes
Bethesda, MD
Tuesday, 13 Sep 2011

How should sample size change over the product lifecycle, based on process experience?

- How should this change be handled in the quality system?
- How should this change be handled with respect to regulatory review and approval?
- What are enablers of the desired approaches?

Different sample sizes for different phases in life cycle already being used today (e.g. validation, release)

- Early used for additional characterizing and understanding; later on may use for different purpose.
- Specification and product knowledge go hand in hand. Spec applies over life of product; amount of testing may reduce with more experience.
- Multivariate modeling and monitoring might add further to understanding

Need better definition of quality standard.

- Defined around “coverage” statement
- Once quality standard defined, various approaches could be used to determine whether quality met.
- Retain a common standard w/r to consumer risk; more flex w/r to producer risk.

How to handle in quality system (initial filing vs. life cycle of product)?

- ISO/ANSI standards exist for how to change (switching rules)
- Defines ahead - at initial approval - what data to collect and what adjustment possible. May not need reg approval to change sample size over lifecycle.

Part of the product lifecycle includes approval of generic versions of an innovator's drug.

- How can the sampling and control strategies used in a PAT and/or an RTRT approach be translated into specifications suitable for compendial standards?
- What adjustments of the monograph process might be needed?

USP answer: Monograph not adjusted for PAT (can't put a private model into a public standard)

Instead discussed related question:

If innovator is using larger sample size, is generic required to do same? (What is process to move from requiring 500 samples to requiring 10 when ownership and prior knowledge changes?)

Discussion

- Both innovator and generics need to develop a control strategy.
- If quality standard (see earlier question) is defined, different sample size can be used; but doesn't absolve generic of GMP reqs.

How should we use the data from ongoing process monitoring?
Should intrabatch and interbatch tracking and trending affect batch release decisions? If so, how?

- Is there a fear you might find out something you do not know how to evaluate and decide upon? Answer: *Yes this fear is real in many production sites.*
- The more process understanding/QbD one has up from the easier to make these calls. Don't overreact to signals that might not be important
 - Need quality organization that is knowledgeable and able to deal with "blip" situations. Requires time to develop comfort level.

- Hypothetical process example: if unexpected result (w/in acceptable range, but out of trend), would batch be held?
- Depends on company; could release since within "acceptable" limits vs. stop and investigate
 - Still fear of a "blip" point. What is an overreaction? Tough going for manufacturing sites even with clearly defined procedures. Head of quality at site has to live with outcomes.

Discussion ensued on OOS / OOT statement in FDA OOS document

- In GMP language, an OOT can be a "discrepancy"; not necessarily a fault/failure.
- Suggested investigation process is same as for OOS
- If acquiring more data might cause investigations, is this a disincentive?
- Risk-based investigation?

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥田晴宏	承認申請書記載事項について－厚生労働科学研究を実施した立場から	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団	薬事法における一変と軽微変更に関する課題	じほう	東京	2012	39-53

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	医薬品各条の改正点－② 新規収載及び既収載医薬品	薬局	62 (6)	2667-2674	2011
奥田晴宏	第16改正日本薬局方の主な改正点について	東京都病院薬学会雑誌	61(1)	9-15	2012
Sakai-Kato K., Nanjo K., Kawanishi T., and Okuda H.,	Rapid and sensitive method for measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites	Chem. Pharm. Bull.	60 (3)	391-396	2012
K. Sakai-Kato, K. Ishikura, Y. Oshima, M. Tada, T., Suzuki, A. Ishii- Watabe, T. Yamaguchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Kawanishi, H. Okuda,	Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers	Int J Pharm.	423 (2)	401-409	2012
Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K.	A New Approach to Characterization of Insulin Derived from Different Species Using (1)H-NMR Coupled with Multivariate Analysis	Chem. Pharm. Bull.	60 (3)	320-324	2012
小出達夫、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏	PATによる医薬品品質管理の課題と展望	PHARM TECH JAPAN	28(4)	651-654	2012

承認申請書記載事項について —厚生労働科学研究を実施した立場から

国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
奥田晴宏

はじめに

本稿では、厚生労働科学研究の経緯として、研究を取り巻く背景、研究班における検討内容、また最近の厚生労働研究およびICH活動の考え方として、リスクベースな取り組み、出発物質と品質保証の考え方などについて紹介する。

図1に平成13～17年までの主な出来事について示す。

薬事法の大改正の直前の平成13年に、CTDに関する通知として「新医薬品の製造又は輸入申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」が発出された。申請資料の記載様式を3極で一致させるための議論が続けられて、その結果として上記通知が発出、平成14年には薬事法改正が行われて、軽微・一変制度が導入された。では承認申請書にいかん製造方法を記載するかということになり、それらについて検討する研究班が作られた。

その時期と相前後してICHでは科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル全般に適用可能な、調和された品質システムを構築する必要性が議論されるようになり、従来のいわゆる技術論を中心とした品質確保のあり方から、システム論を含めて医薬品の品質確保ということについて検討されるようになった。

薬事法改正によって、日本では承認書に製造方法を記載することが問題になったが、逆に

- ・平成13年：CTD 通知
 - 新医薬品の製造又は輸入申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について
- ・平成14年：薬事法大改正
- ・平成15～17年：厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業—医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究
- ・平成15年：ICH ブラッセル会議 GMP ワークショップ
 - 科学とリスク管理に基づく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システム
 - 平成17年 Q8：製剤開発／Q9：品質リスクマネジメント 平成20年 Q10：医薬品品質システム、それぞれステップ4
- ・平成17年：改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について

図1 平成13～17年の出来事

- ・奥田晴宏（国衛研有機化学部）
 - ・川西 徹（国衛研生物薬品部）
 - ・檜山行雄（国衛研薬品部）
 - ・鹿野真弓（PMDA 生物系審査部）
 - ・谷本 剛（平成 15 年度）
 - ・研究協力者：多数
- 活動内容：諸外国の GL の調査；産業界 CMC・薬事担当者との承認書記載及び軽微変更の範囲に関する検討会（4 回）→中間報告書（平成 16 年 6 月）厚生労働省に提出，記載例解説の作成

図 2 平成 15～17 年厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業—医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究班

ICH の活動では，詳細な製造方法が CTD 文書に記載され承認要件となることによって，変更管理や新しい技術の導入を阻害しているという指摘を踏まえた取り組みがなされた。そういう意味で，日本と海外では，非常に似たようなことを取り扱っているが微妙に立脚点が違うという状態であった。

図 2 に「平成 15～17 年厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業—医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究」の研究班のメンバーを示す。研究班では平成 16 年 6 月に，中間報告書を厚生労働省に提出し，本報告書の記載例の内容がその後のパブリックコメント等を踏まえて修正されて，平成 17 年の通知の材料になっている。

1. 中間報告書作成の背景

中間報告書作成の背景について紹介する。

承認・許可の制度が見直されていたところに，医薬品のサプライチェーンが国際化してきたために，そこも含めて品質保証をどうしていくかという問題が起き始めた。また，日本の医薬品品質規制に関するシステムの変更，具体的には，マスターファイル制度の導入，GMP の承認要件化がなされることになった。さらに，承認書記載の内容を明確化してほしいという要望が非常に高かった。なおかつ，国際的に整合性のある品質保証システムを構築しようということで議論が開始された。

図 3 に薬事法改正の全体像を示す。旧法下の制度の問題意識としては，①製品が市場に流通した後の市販後安全対策が不十分な場合がある，②分社化，製造委受託等企業形態の多様化に対応できるような体系とすべきではないか，③販売行為に着目した欧米の制度と整合性がとられているほうがよいのではないかと，いうものであった。そのため，これらの見直し，企業の市場に対する責任の明確化を図るために，製造から市販後安全対策までの全般に着目し，市販後対策部門を充実強化するとともに，委受託可能範囲を拡大する，「製造販売許可」「製造販売承認」制度の導入を通じ，製造工程に係るアウトソーシングを自由化することとなった。

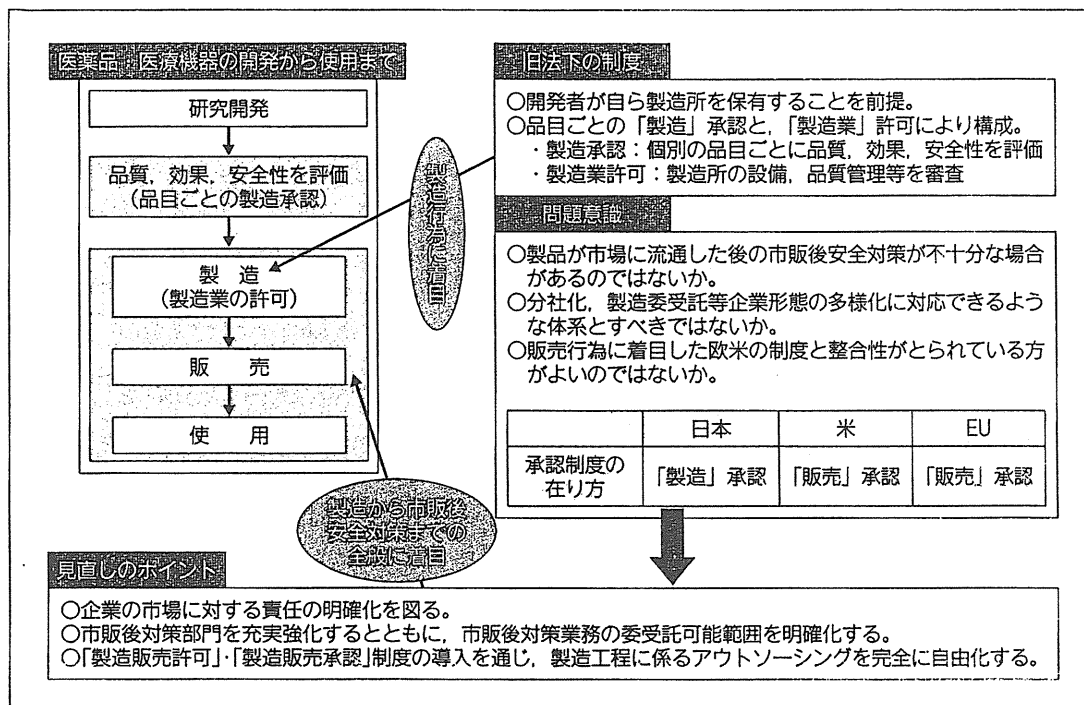


図3 医薬品・医療機器の承認・許可制度の見直し

薬事法改正の背景のその2として、前述したように医薬品サプライチェーンの国際化と品質保証の問題があった。そこで考慮したことは、すでにCTD様式による承認申請の時代になり承認申請の資料の構成は各極でそろってきたこと、品質データには民族差はなく、わが国としても国際標準での審査承認が求められていることなどであった。またその当時、EUとのGMPの相互認証が推進されていたこと、薬局方もQ6Aで調和の動きがあり、PDG、Q4Bといった活動によって試験法の調和が進み出していた。

そこでまず、承認書記載内容を明確にするべきだと考えた。従来は、たとえば注射剤の製造方法欄には「日本薬局方製剤総則注射剤の項の記載に準じ、これを製し……」と記載すればよかった。本中間報告書作成の当時、筆者はQ8の厚労省側のトピックリーダーであったが、デザインスペースについて議論した際に、日本は前述のような記載方法について紹介し、「日本の企業は非常に広大なデザインスペースを持っているのだ」と述べたところ、FDAの審査官に「それはノー・コントロールというのだ」と言われた覚えがある。筆者はそこで「そうか、これではやはりいかなのだ」と思い、コントロールすべきは何かをきちんと議論して、規制当局と会社が合意して登録する必要性を改めて認識した。

ただし、国際的な整合性には難しい課題がある。日本は「承認申請書」という制度があり、日本で審査の対象となるデータセットは第3部の添付資料と第2部の概要である。一方、米国では第3部の添付資料そのものが審査の対象であり、ここに記載された内容が規制の対象になる(図4)。3.2.S.2.2には製造方法を記載するが、平成23年12月現在ステップ2であるQ11には、この記載がregulatory commitmentであると書かれている。したがって、国際的な整

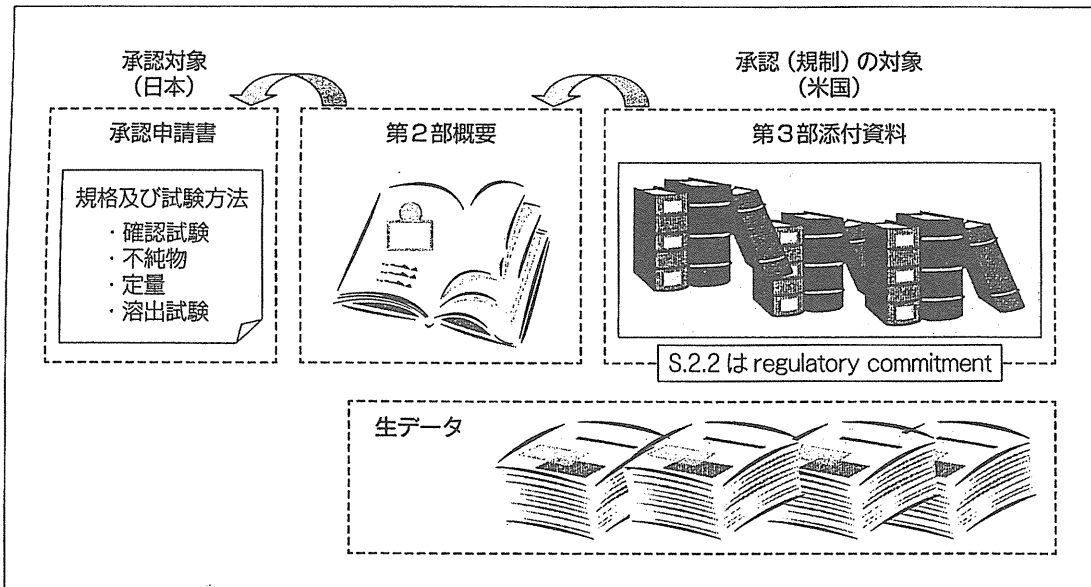


図4 国際的に整合性のある品質保証システムの構築 日本の承認システム

合性を図る際には、CTD文書の記載と承認書との記載をどのように関連付けていくかという点で慎重な議論が必要になる。

やはり重要なことは国際的に整合性のある品質規制システムを構築することであり、最終的な品質規格と製造工程パラメータ、クリティカルな製造ステップを管理することで品質を保証すべきだと考えた。

従来の日本では、最終的な製品の品質規格を基にして品質を保証していたが、品質確保は製造管理から行うべきということで、製造・品質の確保の向上を図り、承認前に実地GMPで製造の適格性を確認することとした。承認されるものがきちんと製造されていることを確認する観点から、承認されるときには実生産スケールでの確認をするために、適切にGMP査察が行われることが必要であると考えた。そのようなことが議論されて、製造承認から製造販売承認という承認と許可の一体化が図られることになった。では、そのためには何を製造承認書に書けばよいのかといったことを考えながら、研究班で記載内容が議論されていた。

2. 中間報告書作成に際して想定した薬事制度

中間報告書作成に際して想定した薬事制度について以下に列記する。

- ①医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請の審査時に、申請者は製造方法欄の各事項について、今後の変更時の一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項をあらかじめ設定し、規制当局に申請する。規制当局はその申請の妥当性を審査の段階で判断し、各事項を一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項として承認する。