

説明の項目

バリデーション基準の改定の背景と経緯

第146回レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会
平成25年11月22日全電通ホール

国立医薬品食品衛生研究所薬品部 客員研究員
檜山行雄

- プロセスバリデーションに関する国際的期待と課題
 - ICHガイドラインなどにおけるプロセスバリデーションに関する記述
- Q7, Q8, Q10, QIWG Q&A/PtC, PIC/S, 旧バリデーション基準の改訂時の論点
- 改定バリデーション基準の主要点

1

2

プロセスバリデーションに関する国際的期待と課題

• 国際調和された期待

徹底的な製品理解をもと設計された製造工程が設定され、その知識・技術が工場に移転されること。工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。

• 課題

ICHQ8以前の開発は一部不十分なものがある。開発が十分であっても、技術移転が不十分であるケースがある
初回出荷までの生産ロット数だけに関心が行き、『管理された状態』を保つ努力が希薄

ICHガイドラインの記述は断片的・一系統的な国際ガイドラインが要るか

3

ICHガイドラインなどにおける記述

Y.Hiyama, AHC/DIA, ICH training, Seoul, April 2011、日本語訳を追加・改変

Definition

Process Validation (PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes (ICH Q7 12.40)

定義

プロセスバリデーション(PV)とは、設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。

4

- The number of process runs should depend on the complexity of the process ,etc. For prospective and concurrent validation. Three consecutive successful production batches should be used as a guide (Process Validation Program 12.5 ICH Q7)

予測的及びコンカレントバリデーションに関しては、3回の連続して成功した製造ロットを一つの指標として使用すべきである。。。

(This might imply the 3 lot manufacture is the end of PV, BUT)

(3回の生産がPVの終点のように読めそうだが。。。)

- Periodic Review of Validated Systems: Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. (Process Validation Program 12.60 ICH Q7)

システム及び工程は、それらがなお妥当な状態で作動していることを確認するために定期的に評価すること。

- Process validation studies over the product life cycle (ICH Q10 1.6.1 Knowledge management)

知識の入手源は、既存の知識(公有財産又は内部文書)、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、イノベーション、継続的改善及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。

Y.Hiyama, AHC/DIA, ICH training, Seoul, April 2011, continued

5

- Process development studies should provide the basis for process improvement, process validation, continuous process verification*, and any process control requirements (Manufacturing Process Development 2.3 ICHQ8(R2))

製造工程開発の検討は製造工程の改善、工程バリデーション、継続的^②工程確認(適用される場合)、及び必要な工程管理の論拠となるべきものである。

- continuous process verification: An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated (Glossary 3. ICH Q8(R2))

継続的^②工程確認：

製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する、工程バリデーションの代替法。

* 檜山注Alternative approachという表現と継続的という訳語が後に誤解の一因になった印象がある*

Y.Hiyama, AHC/DIA, ICH training, Seoul, April 2011, continued

6

- (The transferred)knowledge forms the basis for the manufacturing process, control strategy, process validation approach and ongoing continual improvement. (ICH Q10 3.1.2 Tech Transfer)

技術移転活動の目標は、製品実現を達成するために、開発部門と生産部門の間及び製造サイト内又はサイト間で製品及び製造プロセスの知識を移管することである。この知識は、製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーションの取り組み及び続行していく継続的改善の基礎を形成する。

Y.Hiyama, AHC/DIA, ICH training, Seoul, April 2011, continued

7

The process performance and product quality monitoring system should:

Provide knowledge to enable innovative approaches to process validation.

ICH Q10 3.2.1 Process Performance and Product Quality Monitoring System

製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステムはプロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能にする知識を提供しなければならない。

Y.Hiyama, AHC/DIA, ICH training, Seoul, April 2011, continued

8

- Q2 ICH Q1WG QA

ICH Q8、Q9及びQ10を用いたプロセスバリデーションの方法として、どのようなものが適切か。

- A2

プロセスバリデーションの目的は、ICH Q8、Q9及びQ10を用いた場合でも変わらない。プロセスバリデーションの主な目的は、ある製造プロセスにおいて、予め設定された品質基準に適合する製品が得られることであることに変わりはない。ICH Q8、Q9及びQ10は、製品の重要品質特性、デザインスペース、製造プロセス及び管理戦略を規定するための体系的方法を提示するものである。この体系的な方法から得られた情報は、初回商用生産バッチの製造前、あるいは製造時に実施する各種検討の種類及び対象を特定するために活用することができる。初回商用生産時やその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とした製造プロセスの変更に、従来のプロセスバリデーションに代わる方法の一つとして、継続的¹⁾工程確認 [ICH Q8(R2)の用語集に記載された定義を参照] をプロセスバリデーション実施計画に適用することができる。

Y.Hiyama, AHC/DIA, ICH training, Seoul, April 2011, continued

9

- Q3

リスクマネジメントと継続的¹⁾工程確認により得られた情報により、ICH Q8、Q9及びQ10の下での頑健な継続的改善の取組みがどのようになされるか。

- A3

製品自体と同様、プロセスバリデーションにもライフサイクルがある(工程デザイン、工程の適格性確認、日常的工程確認)。初回商用生産バリデーションバッチの製造前にリスクアセスメントを実施することにより、目標とする高い水準で商用生産工程の頑健性が保証されていることを示す際に、特定の対象及びデータが必要となる領域を明確にすることができる。継続的¹⁾モニタリング(例えば、継続的¹⁾工程確認を通して)により、さらに、工程の一貫性の実際の保証水準を示し、製品の継続的改善の根拠を提示することが可能となる。工程管理された状態を維持するために、製品ライフサイクルの全期間を通じてICH Q9の品質リスクマネジメントの手法を適用することができる。

Y.Hiyama, AHC/DIA, ICH training, Seoul, April 2011, continued

10

Q1WG PtC 第7章プロセスバリデーション／継続的¹⁾工程確認

- 以下の留意事項は、ICH Q8(R2)、Q9及びQ10の原則を使用し、他に¹⁾取り得るプロセスバリデーション手法をいかに後押しできるかを示すことを目的としており、原薬及び製剤に適用できる。これらは継続的¹⁾工程確認(CPV)などの、製品のライフサイクルを通じたより総合的なプロセスバリデーション手法を意識している。
- プロセスバリデーションの主要な目的は、あらかじめ規定した品質基準に適合する製品をある工程によって恒常的に得られることを確認することである。これは従来の手法、CPV、あるいはこれらの組合せなどの様々な方法で実現できる。プロセスバリデーションについては、地域ごとに薬事規制上の扱いが異なる。しかしながら、本文書の考え方は、これに係る品質リスクマネジメントの原則を適切に使用する場合と同様に、広く受け入れられる。

11

FDA プロセスバリデーションガイド

Guidance for Industry
Process Validation General Principles and Practices
January 2011 CGMP Revision 1

- 国際的期待を3つのステージに分けた解説し総合的なガイドライン正しく読めば非常に有用なガイド
- 誤解されている面がある
従来の3ロットの要件から3ロットを明示しないという決定をしたため、3ロット未満あるいは3ロット以上を要件にしたという誤解(FDA:『管理された状態』を保つ活動が希薄であることを懸念した)
開発ステージ(GMPは適用しないと明示してあるものの)もGMP査察対象になるという誤解
Stage 3 に対しcontinued process verification stageという言葉を採用したためcontinuous process verificationを要件化したという誤解
*on-going process verification というような記載が良かったか？

12

EU CHMP/Quality WP (審査官会議) プロセスバリデーション ガイドラインドラフト

- Pharmaceutical Development Q8 の詳細なガイドライン。
したがって内容は“*What assessors/reviewers would like to see in the dossier (Bill Paulson(IPQ))*”
又、歴史的にこの名前を使用しているため名前の変更はしないとのこと。

EU QWPIはFDAのガイドを研究し、ICHQIWGのPtCを導入
現在案には

- **Continued Process Verification:**

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

- **Continuous Process Verification:**

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

との定義を掲載

- * 筆者はEU審査官会議に参加した折にプロセスバリデーションガイド関係の議論にオブザーバーとして複数回参加した。Continued process verification に代えICH用語であるon-going process verificationを採用するように要望
- * 10月半ば現在、QWPの手を離れ、CHMPの発行手続き中とのこと

13

2005年の基準改訂時の論点

—ICHQ8,Q9はステップ2にすでに到達していた
—承認書製造法記載の方針はすでに決定していた

- 適格性確認の一部を採用
- 工業化研究はGMP適用ではないことを書き込む
- ライフサイクル:『品質の照査』をGMP全体に要件化できないため、『工程の定期照査』を導入
- 重要工程の表の改訂はしなかった
- Continuous Process Verification (継続的工程確認Q8)の記載見送り

14

基準作成の方針

- 国際的基準・期待を盛り込む
リスクマネジメント、ライフサイクルの概念・主要点
- 通知の他の部分の重要改訂(例、『製品品質の照査』の導入)への手当をする
- 定義の羅列を避け、流れを改善する
- 解説、How to、別表(重要工程の例示)は事例集に記述

15

バリデーション基準の改訂の主要部分

—施行通知第3章第4—

- 『品質リスクを考慮し、実施すること』(追加分)
- (バリデーションの目的)
『期待される結果を与えることを検証し、文書化することにより、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造する』(変更無し)
- 『目的を達成するために、医薬品開発および日常的な工程確認、定期的な製品品質照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。必要な技術移転を実施。』(追加分)
- (実施対象)
設備、システム又は装置
製造工程
洗浄作業

16

バリデーション基準の改訂の主要部分-2

- (手順書)
 - 『バリデーションが必要な設備等、製造工程及び洗浄工程は製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮した、製造業者等が自ら特定する』
 - 『製造業者等の全体的なバリデーションの方針』などの項目を追加
- (バリデーション責任者の責務)
 - 『大規模プロジェクトにおいてはマスタープランが有用』
 - 『発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること』などの項目を追加

17

バリデーション基準の改訂の主要部分-3

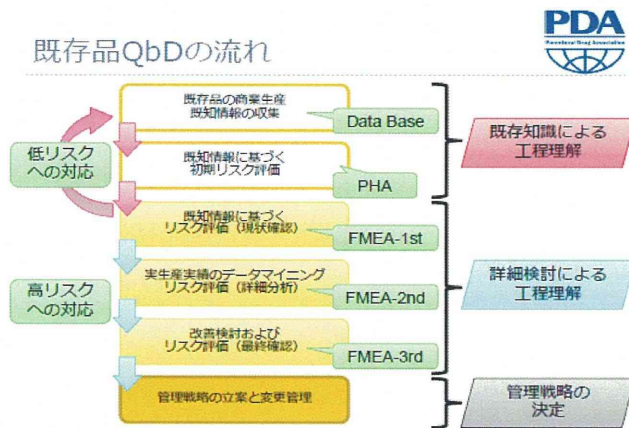
- (バリデーションの実施)
 - 『適格性評価(DQ,IQ,OQ,PQ)』→追加(Q7の表現を採用)
 - 『プロセスバリデーション(PV)』→表記変更
 - “検証の方法は原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し、またはそれと同等以上の手法とする”などの項目
 - * 予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの記載は残り、回顧的バリデーションは削除
 - 『洗浄バリデーション』
 - 『再バリデーション』
 - “バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するため。その必要性、時期・項目は製品品質の照査又は製造の結果などを考慮し法定。無菌性保証に関わるバリデーションは製品品質の照査の結果にかかわらず実施”
 - 『変更時のバリデーション』

18

—
21
—

2011年日本PDA製薬学会技術教育委員会 既存品へのQbDの適用発表会から引用
 系統的な開発をされていない製品に対して、徹底的な製品理解をするためにはどうすれば良いか

既存品QbDの流れ



19

プロセスバリデーションに関する国際的期待と課題

- 国際調和された期待
 - 徹底的な製品理解をもと設計された製造工程が設定され、その知識・技術が工場に移転されること。工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。
- 課題
 - ICHQ8以前の開発は一部不十分なものがある。開発が十分であっても、技術移転が不十分であるケースがある
 - 初回出荷までの生産ロット数だけに関心が行き、『管理された状態』を保つ努力が希薄
 - ICHガイドラインの記述は断片的—系統的な国際ガイドラインが要るか

20

日本薬局方化学薬品各条及び関連通則の 運営課題と今後 —審査との関連、GMP・試験室内の運営—

第155回エキスパート研修会
日本薬局方を医薬品の品質確保に真に役立たせるため
に
-化学薬品各条の作成、適用及び今後の課題について-

平成26年3月5日
国立医薬品食品衛生研究所
客員研究員
檜山行雄

講演の項目

- 日本薬局方について
- 医薬品品質管理の一般論
- 化学薬品各条の役割
- 化学薬品各条に関する具体的な課題
—経緯、審査、運営・GMP
- まとめ

ご注意—演者は現在、日本薬局方の化学薬品委員会、製剤委員会に専門委員として参加しております。この講演に示される意見は演者の個人的な見解であり、委員会の意見を反映したものではありません。

2

日本薬局方とは—位置付け・目的

薬事法第2条 医薬品とは、次に掲げるものをいう
—日本薬局方に収められているもの
—以下略—

薬事法第41条厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の
適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、
日本薬局方を定め、これを公示する

薬事法第56条「日本薬局方に収められている医薬品であつて、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの」は販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない」

3

日本薬局方とは—位置付け・目的

17改正日本薬局方作成基本方針より—役割と性格—
同様な内容が15改正、16改正日本薬局方のまえがきに記載されている

日本薬局方は、学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書である。

また、日本薬局方は、薬事行政、製薬企業、医療、薬学研究、薬学教育などに携わる多くの医薬品関係者の知識と経験を結集して作成されたものであり、それぞれの場で関係者に広く活用されるべき公共のものである。

さらに、日本薬局方は、その作成過程における透明性ととも、国民に医薬品の品質に関する情報を開示し、説明責任を果たす役割が求められる公開の書である。

加えて、日本薬局方は、国際社会の中で、医薬品の品質規範書として、先進性及び国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし、貢献することも求められている。

4

品質管理の一般論 品質保証の3本柱—ICHQ6より

規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMPの遵守（例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）がある。（Q6Aより。Q6Bに同様の記載あり。）

品質管理の一般論 品質規格とは？ ICH Q6Aより

規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストと定義される。原薬または製剤が意図した用途にふさわしいものであるために適合すべき一組の基準である。また、「規格に適合する」とは、規定された方法に従って試験するとき、原薬や製剤がリストにあるすべての判定基準に適合することを意味する。規格は、医薬品の製造業者がその妥当性を示す資料を添付して申請し、行政当局によりその医薬品を製造するための条件として承認された遵守すべき（critical）品質の基準である。

品質管理の一般論 開発について

製剤開発の目的は、適正な品質の製品と意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程とを設計することである。製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、—中略—規格及び製造管理の確立に役立つ。—中略—品質は製品になってから検証するものではなく、設計の段階から備わっていないと認められないとの認識は重要である。（ICHQ8(R2)より）

品質管理の一般論 GMP 製品出荷判定

1. 製造記録の精査
原材料から、製品バルク製造、包装ラベル
 2. 品質試験結果の精査
 3. 施設管理記録の精査
- 1, 2の手順・手法の主要部分は承認書に記載
3はGMPが主にカバー

左記の記録に基づき
“品質部門”が出荷可否を決定—GMPの世界基準

欧州：Qualified Person
米国：Quality Unit

上記項目は『管理戦略』（Q10で定義）実施の結果

原薬規格項目例

性状 色、形態
 確認—赤外、UV、呈色
 含量(定量) HPLC 水分補正後98.0%~102.0%(ロットの期待値)
 類縁物質 0.1%以上個別規定、合計1.5%
 水分
 残留溶媒

微生物特性(無菌原薬、注射剤用、経口服液剤用)
 粒度分布
 結晶形

9

製剤規格項目例

性状
 確認—UV、HPLC
 含量(定量) 95.0%~105.0%(ロットの期待値)
 安定性、製造性に問題のある場合は下限を下げる
 製剤均一性 局方の基準(不均一な製剤:固形剤、凍結乾燥剤;1単位の含量の保証)
 溶出性(放出) 1条件、1点(生物学的非同等性の回避—日本薬局方)
 分解物 0.2%以上個別規定、合計5.0%未満、原薬の類縁物質は除く
 微生物特性(無菌性、非無菌製剤の生菌数)
 水分

10

16改正 日本薬局方の構成

| | |
|--------------------|-----------|
| • 日本薬局方沿革記 英訳版にはない | 1-24 |
| • まえがき | 25-35 |
| • 通則 | 3-5 |
| • 生薬総則 | 7 |
| • 製剤総則 | 9-21 |
| • 一般試験法 | 23-287 |
| • 医薬品各条 | 289-1444 |
| | 1445-1604 |
| • 参照スペクトル(紫外可視、赤外) | 1607-1963 |
| • 参考情報 | 1967-2087 |

11

化学薬品各条の役割

- 1 「薬局方品目」として扱える製品グループに対し、品質基準と情報を提供する
 - 2 「製品グループ」とは使用者が同等互換使用ができるもの(としたい)
- 1、2のセットに対し、以下A,Bの意見も多い
- A 「(当初規定した)薬局方記載に合うもの」の品質基準を公表する
 - B 品質基準および試験法に合うものを「製品グループ」とする

本講演は1、2の立場で進める

12

個別承認と局方規格及び試験方法

- 承認申請(新薬)
 - 先発会社がICHガイドラインに基づき、自社の製品に特化した試験項目、方法、規格を設定する
 - 日局未記載の試験方法も可
 - 規格値は実測値と安定性試験結果に基づき設定
 - 表記:“日局風”に記載する
 - 標準物質は規格も設定
- 局方各条(新規収載)
 - 通例、先発会社が原案作成
 - 先発1社に特化された承認規格を公的な・共通の規格に変換
 - 試験方法:原則として日局一般試験法を適用、有害試験の排除、特殊で必要のないものは排除
 - 規格値も見直す
 - 表記は日局の作法に従う
 - 「標準品」:標準品品質標準(試験方法のみ)は非公開

13

本講演関連の通則の記載(1)

- 5 日本薬局方の医薬品の適否は、その医薬品各条の規定、通則、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定によって判定する。ただし、医薬品の各条の規定中、性状の項及び製剤に関する貯法の保存条件は参考に供したもので、適否の判定基準を示すものではない。(適否判定・品質基準、情報提供)
- 11 医薬品各条の試験において「別に規定する」とあるのは、薬事法に基づく承認の際に規定することを示す。(「別に規定する」)

14

本講演関連の通則の記載(2)

12. 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査などにおいて、必要に応じ各条の規格の一部について試験を省略できる。(プロセスバリデーションによる恒常性確保とスキップ試験)
- 13 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが既定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。(代替試験法)

15

事例-1 —原薬の色—

- 通則5(適否判定の基準、参考)には性状である色は参考であると規定されている。委員会では提出されたデータをもとに審議する。(参考であるために。。。)
- 「医薬品製造販売指針」、新薬審査、及び企業における管理では必須項目とされている。
- では、各条の記載の色は何？

16

事例-1(つづき)

—原薬の色—

- 記載してある色は原案のデータから設定したものであるが個別承認では記載の色も参考にして設定すべきである。一例示のある「別に規定する」か？
- 輸送途中などの混同、工程での異常を示す重要な特性で有用。
- 一方、色そのものからの情報は少ないため必要ないという意見もある。

17

事例-2(つづき)

赤外による確認試験法の設定—結晶形

- 複数の結晶形を一つの試験法記載に取り込んだ
「スペクトルと参照スペクトル又はxx標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の吸収を認める。もし、差を認めるときは、yyにより再結晶し、同様の試験を行う。」
- 内服固形製剤は結晶形を特定し開発される
—溶解度が結晶形に依存、溶出性・吸収に影響
—薬局方の記載が複数の結晶形を認めている状況であっても、個別の製剤に適格な結晶形の原薬を用いる。承認事項であり、管理もそれに従うべきである。

19

事例-2

赤外による原薬確認試験法—結晶形

- 赤外による確認試験の目的は化学構造の確認と使用すべき結晶形の確認(結晶形を特定し製剤開発を行うため—内服固形製剤)
- 16局作成後期に結晶形に特許を有する大型製品の原案が複数提出された
- 『異なる結晶形でも同等以上の製剤が製造できる場合は承認できる。したがって、局方から排除しない』という方針を確認
- 様々な工夫(試験法設定、複数結晶形[結晶多形]の存在のフラッグ、収載時期延期)

18

事例-2に関連して

結晶多形の定義、水和物扱いの違い

異なる水和物および溶媒和に起因する結晶多形(疑似結晶多形)は別品目として取り扱われるため、前掲の検討の対象外

結晶多形(Polymorphic forms)の定義(Q6Aより)

新原薬の中には、物理的性質の異なる2つ以上の結晶形で存在するものがある。結晶多形には、溶媒和物あるいは水和物(擬多形とも呼ばれる)や無晶形も含まれる。

米国FDAはQ6Aと同様な定義を用い、溶媒和違いの原薬を用いた後発製剤を承認している。(ANDAs Pharmaceutical Solid Polymorphism, July 2007 OGD)

欧州も溶媒和違い(アルコールと水和物)の後発製剤を認めている。

20

事例-3

—HPLCによる類縁物質規格、試験法

- 審議プロセス—ICHQ3A準拠でない規格(古い承認品目)についてはICH準拠の規格にするように要望・照会を出す。
- ICHQ3A準拠の新しい承認品目であっても、類縁物質は特定せずに(当然不純物標準品は使わない)、試験法を設定。→類縁物質を用いる試験法部分は大きく変換する。(＊類縁物質の情報開示要望は意見公募中に見かける)

21

事例-3(つづき)

—HPLCによる類縁物質規格、試験法

- 現在の日本薬局方の原薬各条には不純物の構造情報が掲載されていないけれど
- 個別承認の規格設定は製造方法に応じICHQ3A(R2)の原則に行うべきである。
 - 不純物を特定しないままでの使用は安全性をベースにした国際基準に合わないためすべきではない--
 - 類縁物質の情報開示要望は意見公募中によく見かける—日局の方針変更が必要ではないか--
 - カラム情報は原案作成会社の許可がある場合は事務局(PMDA医薬品基準課)から入手できる

22

事例3に関連して—1

- 欧州薬局方は2003年ころから原薬の各条に既収載の品目も含め、Q3Aに従い不純物規格を異なる工程も網羅的に取り入れ、メンバーの審査当局との連携をし、審査の効率化・各条内容のアップデートを行っている。又、製造所の認定—CeP—をマスターファイルの審査とGMP査察を通じ行い、リストを公開している。

*有用性が欧州外の行政からも評価され使用されている

檜山、欧州調査報告、18年度厚生労働科学研究分担報告書、厚労省研究データベース又は国立衛生研薬品部HP

津田、田邊、最近の欧米薬局方の動向等について、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、44(11)921-930 (2013)

23

事例3に関連して—JPで、特例として、Montelukast Sodiumの収載を目指し検討中

- 日局との主な相違点～検討事項
 - システム適合性の規定
 - 日局独自の規定あり
 - クロマトグラフィーのPDG調和とも関連
 - 定量用以外の標準品の設定
 - 設定するかしないか？—何種類？単品？
 - 設定する場合—安定的な原料の入手、充填量、販売価格、品質評価・確保、物性情報、製造機関のcapacityとcapability、混合物の調製
 - 標準品の国際調和、国際協調

24

事例-4 原薬の残留溶媒

- 残留溶媒の設定の方針:ICHQ3Cの基準を満たした設定がされていることを実測値を基に確認。使用溶媒により溶媒、規格が異なるため、『別に規定する』とする。
- 審議過程からの例
ある新規収載品目(局外規から移行)において残留溶媒クロロホルムの実測値、管理値がICHの基準を上回る提案がされ、工程改善を要望。
『アルコール』・『水』と溶媒和を形成するある品目の場合『アルコール』、『水分』を個別に規定した。(EPからの工程情報も参考にして)

25

事例-4(つづき) 原薬の残留溶媒

- 個別の承認では、ICHQ3Cに従い規格を設定する。
- 欧州(最近米国FDAも)においては原薬の残留溶媒規格値設定は実測値に基づくものではなく、ICHQ3C掲載の上限値を用いる方針を採用している。これは同じ製品(原薬)に対し実績を基にすれば管理状態の優れたものに不公平を与えるという考慮からとのこと。ただ、GMP上はトレンド管理を要求している。

26

事例-5 製剤各条の試験について 操作・試験法・規格のフレキシビリティ 製剤は個別的である一方、包括的な記載をめざすゆえの問題

- 試料調製の詳細な手順レベル—混合方法・時間、抽出溶媒—手順書・GMPで管理
 - 資料調製の原理レベル—すりつぶしに対し溶媒に溶かす—承認書に追記の例があるとのこと—個別承認に追記
 - 測定原理レベル—定量試験の検出にUVかHPLCか
 - 規格が異なるレベル—溶出性
 - 設定項目レベル—製剤均一性、特殊製剤の製剤試験
(—高レベルの差であっても、包括記載に困難があると通則11(「別に規定」)を使い、フレキシビリティが上がる—)
-
- 性状が全く異なるレベル—カプセル剤、錠剤—別の各条

27

事例-6

製剤均一性における質量偏差試験の適用

- 25%、25mg以上の製剤に対して質量偏差試験が適用可能とされている。しかし、均一性の保証は処方と製造工程管理に強く依存するため70%までのものについては含量均一性試験を自動的に採用—現在の化学薬品各条の方針。
- 製剤開発、製造工程の管理(混合均一性のモニター、試験結果の解析)により質量偏差試験が可能(青柳班の研究報告)。同研究班成果に基づき、スキップ試験の適用をGMP事例集(2006年GMP11-60)に収載。—審査側、調査当局などの当時の事情を考慮して、薬局方の現方針のベース—
<通則12(プロセスバリデーション・スキップ試験)>

28

事例-6(つづき)

製剤均一性における質量偏差試験の適用

- 承認審査とGMP調査との関係で上記方針により、運営上困難な状況を生じることが指摘されている。--収載告示後の変更による変更、品質管理の実務レベルでの複雑な判断--
- 25%と70%の間のもものは「含量均一性又は質量偏差試験のいずれかに」という記載に変更する方向。含量均一性試験法は提示。--包括的記載である。個別の承認、品質管理においてそれぞれ設定する。任意ではない。

29

事例-7

溶出試験の設定

処方/製造法に依存し、個別の溶出規格は異なることがある

ハロペリドール錠、ファモチジン錠、フェニトイン錠など別に規定となっている

* 通則11医薬品各条の試験において「別に規定する」とあるのは、薬事法に基づく承認の際に規定することを示す

30

日本薬局方における溶出規格設定

PMDAホームページより抜粋

日局収載品溶出規格設定のステップ 2

1. 原案依頼会社に資料提出を依頼。提出期限は依頼から6ヶ月。

- ✓ 4液性での溶出データ(1ロット(n=6))
- ✓ 物理化学的性質(溶解度のデータ等)

ただし、以下のような場合は、全企業に4液性での溶出データ及び溶解度の資料提出を依頼。

- ✓ 溶解度から予測される溶出性と異なるプロファイルを示した場合
- ✓ 異なる含量間、剤形間で異なる溶出プロファイルを示した場合

31

PMDAホームページより

日局収載品溶出規格設定のステップ 3

1. 日局委員会にて審議

4液性の中から基準液性を決定

ステップ2で全企業にデータ提出を依頼した場合は標準製剤取扱い企業を決定

2. 機構HPで以下の情報を公表

- ✓ 標準的溶出試験条件(基準液性を含む)
- ✓ 基準液性の溶出プロファイル
- ✓ 標準会社名(原案依頼会社またはステップ2で全企業にデータ提出を求めた場合は委員会で決定された会社)

32

審議プロセス及び運用における課題

- 原案作成会社の基本理解 (GMP調査当局の基本理解度も影響?)
 収載各条の性格の理解、代替可能性の理解、試験操作の柔軟性
- 原薬の製造工程についての情報の入手
- 原案作成会社のもくろみ・作戦
 特定の結晶形・特殊な試験の提案、情報の出し渋り
- 意見募集プロセス
 短期間、英語情報の欠如—国際不調和の一因か?
- 審査当局からの期待と協力
- 事務局: 審議品目の優先度決定
 incentive

33

審議プロセスから判断した各条の性格

- 規格項目、規格の幅に関しては特化したものから公的(普遍的?)なものに変換されている。個別の問題は取り入れにくく、特に原薬の不純物、製剤の溶出性に関しては課題が多い。
- 多くの試験法、特に製剤のものは、成功例と捉えた方が良い。

34

異なる処方・製法を日本薬局方でどう取り扱うべきか

製法問題検討小委員会

- 4つの論点
 1. 製造工程の違いが原因で既存の各条の様式で示すことが困難な場合は?
 2. 製造工程で管理することが合理的な品質特性は?
 3. 工程管理試験で汎用され今後収載すべきものは?
 4. 局方医薬品について、製造工程の開発・確立、あるいは総則、参考情報としてまとめる事項は?

35

まとめ

- 日本薬局方には品質管理の3方策の原則を記載し、局方の立ち位置を明確にすべきではないか
- 各条記載の性格—要件部分と情報部分—を明確にすべき。
- ユーザーの意見を聞き審査、GMPとの連携を図り、運営の円滑化を進めるべき

36

講演資料を作成するにあたり

国立医薬品食品衛生研究所
医薬品医療機器総合機構
の有志の方々から
有益な情報を提供していただき
又建設的なご意見をいただきました
御礼申し上げます

ご静聴ありがとうございました



**2013 PDA/FDA Container Closure Components and Systems Workshop
Protecting Parenteral Drugs and Biologics Using Suitable Container Closure Systems
May 14-15, 2013 | Hyatt Regency Bethesda | Bethesda, MD**

Tuesday, May 14, 2013

7:00 a.m. - 5:15 p.m. | Crystal Ballroom Foyer
Registration Open

7:00 a.m. - 8:00 a.m. | Crystal Ballroom Foyer
Continental Breakfast

8:00 a.m. - 8:15 a.m. | Haverford/Baccarat
Welcome and Opening Remarks
Mihaela Simianu, Research Advisor, Manufacturing Science, Eli Lilly and Company
Co-Chair, 2013 PDA/FDA Container Closure Components and Systems Program Planning Committee

8:15 a.m.- 9:45 a.m. | Haverford/Baccarat
Session P1: Materials Used in the Manufacture of Parenteral Packaging Components: Glass and Polymer
Moderator: Kalavati Suvarna, PhD, Microbiologist, OMPQ, Office of Compliance, CDER, FDA

Session Description: Selection of materials for primary packaging must start with the "End in Mind". The product label and user requirements shall point out the critical success factors for the container closure. The attributes required are centered around product, process and dosage form administration and will dictate the type of material that will best fit the application during product life cycle. Typical material properties may need to be improved to meet the requirements of new pharmaceutical and biotech product applications and of the new quality standards. This session will discuss the quality paradigm and application of new or modified container materials (i.e glass) as alternative to the customary components for parenteral product packaging.

8:15 a.m. - 8:45 a.m.
The Review Process as it Pertains to Parenteral Container Closure Systems: From Phase I IND through Post-marketing
Donald Klein, PhD, Senior Reviewer Chemist, ONDQA, CDER, FDA

8:45 a.m. - 9:15 a.m.
New Materials and Trends to Improve Materials Properties: Glass and Polymer
Robert Swift, Senior Principal Engineer, Primary Container, Amgen, Inc.

9:15 a.m. - 9:45 a.m.
Q&A/Discussion

9:45 a.m. - 10:30 a.m. | Crystal Ballroom Foyer
Refreshment Break

Plenary Session

| | |
|-------------------------|--|
| Plenary Session | 10:30 a.m.- 12:00 p.m. Haverford/Baccarat |
| | Session P2: Materials Used in the Manufacture of Parenteral Packaging Components: Elastomer Current and Future Standards to Meeting Global Requirements |
| | Moderator: Mihaela Simianu, Research Advisor, Manufacturing Science, Eli Lilly and Company |
| | Session Description: <i>Understanding the packaging materials as well as the processes used to manufacture the components can synergize the drug development and manufacturing processes. Working together to understand and mitigate risks associated with packaging systems allow quality to be built into the final product rather than relying on a system bound by reactive manufacturing issues. The suitability of components for general use is governed by compendia specifications and are worldwide, although vary by region. Proactive approaches extend well beyond meeting all compendia specifications. These are only minimal standards for certain attributes and will not assure fit for use. This session will describe how quality and risk management principles can be incorporated into manufacturing of packaging components for meeting system requirements (i.e elastomers). In addition, the US Pharmacopeia will summarize chapter updates related to packaging components and their commitments with the international community to promote quality.</i> |
| 10:30 a.m. - 11:00 a.m. | The Role of Elastomeric Closures in Assuring Drug Product Quality and Patient Safety through the Application of QbD Fran DeGrazio, Vice President, Global R&D, Global Strategic Program Management, West Pharmaceuticals |
| 11:00 a.m. - 11:30 a.m. | Overview of Current and Future Global Requirements (USP, ICH, PQRI, Japan/China) Desmond Hunt, PhD, Senior Scientific Liaison, Standards Development, USP |
| 11:30 a.m. - 12:00 p.m. | Q&A/Discussion |

12:00 p.m. - 1:30 p.m.

Lunch on your own (Exhibit Hall Closed)

A listing of local restaurants is available at the PDA registration desk.

| | |
|-----------------------|--|
| Plenary Session | 1:30 p.m.-3:00 p.m. Haverford/Baccarat |
| | Session P3: How a Container Closure System and Delivery System can be Engineered to Meet Requirements of Today and Future Therapies – Part 1 |
| | Moderator: Mihaela Simianu, Research Advisor, Manufacturing Science, Eli Lilly and Company |
| | Session Description: <i>Effective integration of multiple requirements applied to container closure systems enables the success of a product in the hands of patients over the entire product shelf life. The integration of container closure requirements and patient needs is best done in the design phase of the parenteral product. Can such requirements be engineered into the design of packaging systems? Designing with the “End in Mind” must take into account the patient’s perspective, the safety of the patient and protection of the pharmaceutical product. These factors combined consider a wide range of attributes. This session will focus on understanding the needs of patients and the potential risks associated the materials used in container closure systems for packaging drugs and biologics.</i> |
| 1:30 p.m. - 2:00 p.m. | The Importance of the Delivery System Design from a Patients Point of View Evan Edwards, Vice President, Product Development, Intelliject |
| 2:00 p.m. - 2:30 p.m. | Update on Glass and Other Container Closure Material Issues – A FDA Perspective Ingrid Markovic, PhD, Expert Review Scientist, CBER, FDA |
| 2:30 p.m. - 3:00 p.m. | Q&A/Discussion |

2:45 p.m. - 6:30 p.m.

Exhibit Hall Open

| Waterford/Lalique

3:00 p.m. - 3:45 p.m.

Refreshment Break in Exhibit Hall

| Waterford/Lalique

| | |
|--|--|
| Plenary Session | 3:45 p.m.-5:15 p.m. Haverford/Baccarat |
| | Session P4: How a Container Closure System and Delivery System can be Engineered to Meet Requirements of Today and Future Therapies – Part 2 Moderator: Diane Paskiet, Director, Scientific Affairs, West Pharmaceuticals |
| | Session Description: <i>The risk associated with parenteral route of administration has been the driving force towards elimination of the risk for failures, testing and quality by design principles. Engineering and statistical modeling may be used to optimize the “fit for use”, identify criticality of container closure attributes, and evaluate the probability to reduce failure modes during development and validation studies. Can modeling predict in advance the performance of a selected system at large scale manufacturing and eliminate “by design” failure modes during manufacturing and use? What can developers of container closure systems learn from delivery device designers in order to meet patients, global market and global manufacturer’s expectations (i.e regulatory, quality, processing, and productivity demands). This session will discuss new systems, design tools and design optimization elements to improve functionality, integrity, quality, change and life cycle management of packaging systems.</i> |
| | 3:45 p.m. - 4:15 p.m. The Continuing Evolution and Opportunities for Glass Performance Paul Chao, Core Team Leader, Staff Engineer, Research & Development, BD Medical- Pharmaceutical Systems |
| 4:15 p.m. - 4:45 p.m. Functionality and Fit Through-out Shelf Life Ralph Paul, Product Development Manager, MPR Associates, Inc. | |
| 4:45 p.m. - 5:15 p.m. Q&A/Discussion | |

5:15 p.m. - 6:30 p.m.
Networking Reception in Exhibit Hall

| Waterford/Lalique

Wednesday, May 15, 2013

7:00 a.m. - 11:30 a.m.
Registration Open

| Crystal Ballroom Foyer

7:00 a.m. - 8:00 a.m.
Continental Breakfast

| Ballroom Foyer

| | |
|---|--|
| Breakfast Session | 7:00 a.m.-7:50 a.m. Haverford/Baccarat |
| | Breakfast Session: Update to Your Packaging TR Questions Facilitator: Mihaela Simianu, Research Advisor, Manufacturing Science, Eli Lilly and Company Scribe: Mary Foster, PharmD, Corporate VP Quality & Regulatory Affairs, Aphenia Pharma Solutions and Chair of the USP Packaging , Storage & Distribution Expert Committee |
| | Session Description: <i>Several PDA technical reports are being updated to address specific gaps associated with primary packaging. This session will provide an update on TR27 and will gather attendee’s feedback on existent and future PDA technical reports for responding to current parenteral packaging demands.</i> |
| | 7:00 a.m. -7:30 a.m. Update on TR27 – Pharmaceutical Package Integrity Heino Prinz, PhD, Head of Research and Development, Wilco |
| 7:30 a.m. - 7:50 a.m. Open Discussion | |

| | |
|---|---|
| Plenary Session | 8:00 a.m.-9:30 a.m. Haverford/Baccarat |
| | Session P5: How to Best Assess, Validate and Monitor the Parenteral Fill/Finish Process to Ensure Integrity of the Container Closure System |
| | Moderator: Mihaela Simianu, Research Advisor, Manufacturing Science, Eli Lilly and Company |
| | Session Description: Trends: Assurance of integrity for a parenteral container closure at the end of the manufacturing process is built upon the design, execution and control of the manufacturing process. Examples of controls and testing performed during manufacturing to reduce and/or eliminate the risk for non-integral containers and respond to global quality requirements will be addressed in this session. |
| | 8:00 a.m. - 8:25 a.m. Selection and Application of Container Closure Integrity Tests throughout Parenteral Product Life Cycle Phases Dana Guazzo, PhD, President, Research & Development, RxPax, LLC |
| 8:25 a.m. - 8:50 a.m. Comprehensive CCI Testing Development for Different Packaging Platforms Lei Li, PhD, Associate Senior Consultant Engineer, Global Packaging Technology and Development, Eli Lilly and Company | |
| 8:50 a.m. - 9:15 a.m. Evaluations of Container Closure Integrity Test Methods Kalavati Suvarna, PhD, Microbiologist, OMPQ, Office of Compliance, CDER, FDA | |
| 9:15 a.m. - 9:30 a.m. Q&A/Discussion | |

9:30 a.m. - 10:00 a.m. | Waterford/Lalique
Refreshment Break in Exhibit Hall

| | |
|--|--|
| Plenary Session | 10:00 a.m.-11:30 a.m. Haverford/Baccarat |
| | Session P6: The New Age for Protection and Safety During Storage and Distribution |
| | Moderator: Diane Paskiet, Director, Scientific Affairs, West Pharmaceuticals |
| | Session Description: Development of pharmaceutical products with the "End in Mind" considers a multitude of interrelated potential risks to quality through-out the supply chain from the point of raw materials to patient administration. Protecting a pharmaceutical product between final packaging until delivery to the patient is one of the greatest challenge since there is limited ability to control once the product has passed the final manufacturing inspection. Learning the vulnerabilities of the storage and distribution practices can help to envision safeguards into a packing system to allow the delivery of quality medicines. Identification of risks in the age of globalization is multifaceted and this session will tie together aspects associated with safety and quality of the supply chain and the impact of new regulatory directives associated with systems to store, protect and distribute pharmaceutical products. |
| | 10:00 a.m. - 10:30 a.m. Container Closure Integrity of Sterile Vials During Deep Cold Storage Derek Duncan, PhD, Director, Product Line, Lighthouse Instruments |
| 10:30 a.m. - 11:00 a.m. Interpretations of Legislation to Container Closure Systems used to Package Human Drugs and Biologics Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) Frederick A. Stearns, Partner, Keller Heckman Law Firm | |
| 11:00 a.m. - 11:30 a.m. Q&A/Discussion | |

11:30 a.m. - 11:45 a.m. | Haverford/Baccarat
Closing Remarks and Adjournment
Diane Paskiet, Director, Scientific Affairs, West Pharmaceuticals
Co-Chair, 2013 PDA/FDA Container Closure Components and Systems Program Planning Committee



PDA/FDA Glass Packaging Conference
New Opportunities for the Future
May 15 - 16, 2013 | Hyatt Regency Bethesda | Bethesda, Maryland

Program Agenda

Wednesday, May 15, 2013

7:00 A.M. - 4:50 P.M. Registration open

Crystal Ballroom Foyer

1:30 P.M. – 2:50 P.M.

Haverford Baccarat Ballroom

Plenary Session 1: Introduction - Overview

Moderators: **Ronald Iacocca, PhD, Eli Lilly and Company**

Cesar Matto, CDER/FDA, Co-chairs, 2013 PDA/FDA Glass Packaging Conference Program Planning Committee

This session will provide the audience with a summary of data collected from the 2013 glass survey. In addition, it will address the challenges of factors that increase or decrease glass breakage during transport in the supply chain – an area of increasing interest for maintaining glass quality.

1:30 P.M. **Opening Remarks/Introduction**
Ronald Iacocca, PhD, Eli Lilly and Company

1:45 P.M. **Quality of Parenteral Glass Containers - A Year in Review**
Steven Wolfgang, PhD, FDA

2:10 P.M. **Results from the 2013 Survey**
Richard Johnson, PDA

2:30 P.M. Q&A/Discussion

2:50 P.M. Refreshment Break in the Exhibit Hall

Waterford Lalique Suite

3:20 P.M. – 4:50 P.M.

Haverford Baccarat Ballroom

Plenary Session 2: Glass Raw Materials

Moderator: **Dan Haines, PhD, Schott Pharma Services**

While the container material specification, selection, and sourcing processes are well developed with a solid technical basis, their rationale are not generally well known outside of the manufacturers, standards committees, and respective quality organizations. This session will provide detailed insight for the selection criteria and specifications for glass containers, and how they change in response to adverse drug product interaction, higher defect detection capabilities, and manufacturing improvements.

3:20 P.M. **Quality Considerations for Converting Sand into Containers for Pharmaceutical Packaging**
Folker Steden, PhD, Schott AG

3:50 P.M. Panel discussion
Panelists:

Juan Cerdan-Diaz, PhD, Nipro Glass Americas

Mads Reedtz Espersen, Novo Nordisk A/S

Mihaela Simianu, Eli Lilly and Company

Folker Steden, PhD, Schott AG

Steven Wolfgang, PhD, FDA

4:50 P.M. -
6:00 P.M. Networking Reception in the Exhibit Hall

Waterford Lalique Suite