



## Continued Process Verificationを どの様に実施していくか？

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

- 工程パラメータと品質特性のモニタリングとサンプリングを重要な変動の推定値を得るために、十分なデータが入手できるまで継続する。
- モニタリングは統計学的に適切で、代表性のあるレベルに調節する事ができる。製造工程の変動を定期的に評価し、それに応じてモニタリングを調整する必要がある。



- 何Lotやれば十分で、どの様に頻度を決める？  
⇒上に書いてある通り=自分たちで決める。
- どうやって決めたら良い？  
⇒例えば工程能力指数に基づいて決めては？

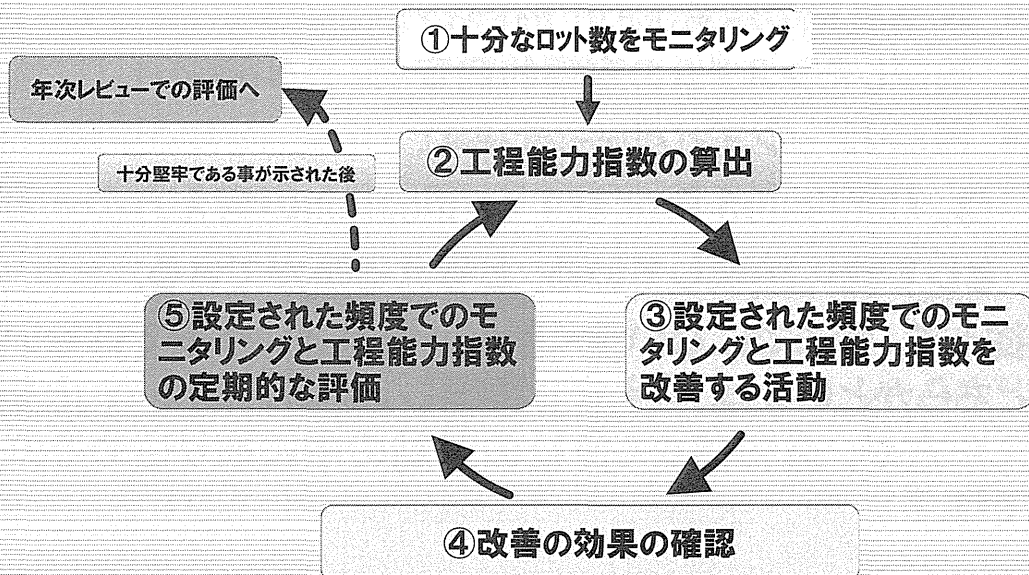
21



## Continued Process Verificationを どの様に実施していくか？

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

### Continued Process Verification実施手順(提案)



22



# Continued Process Verification 実施方法の提案 (1/2)

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

- 管理状態(=工程が充分堅牢な状態)が維持されていることを初期、中期、後期の3段階に分けて、  
工程能力指数を用いて検証する。

段階	目的
初期	PPQとあわせて10ロット*1でモニタリングを継続し、工程能力指数で工程の安定度を評価する。
中期	初期の結果から期間とモニタリング頻度を定め、変動要因があれば工程改善を行い工程の堅牢度を高め管理状態であることを確認する。
後期	年次レビューによって定期的に、工程の堅牢度、つまり管理状態が維持されていることを確認する。

\*1: 工程能力指数を求めるのに一般的に10ロットは必要と言われている。

PPQ: Process Performance Qualification



23



# Continued Process Verificationを どの様に実施していくか？

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

PPQ: Process Performance Qualification

## 時系列で表すと

	毎Lotモニタリング										5Lot毎のモニタリング					5Lot毎のモニタリング					5Lot毎のモニタリング							
Lot	★	★	★	★	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
	PPQ				Continued Process Verification (初期)						Continued Process Verification (中期)																	
Lot	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48				
	Continued Process Verification (中期)																											
Lot	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72				
	Continued Process Verification (後期)																											
Lot	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96				
	Continued Process Verification (後期)																											
	★: PPQの評価項目 ●: Continued Process Verificationの評価項目 ○: 日常の管理項目																											
	評価項目数の関: ★ ≥ ● ≥ ○																											



24



# 工程能力指数 [Cp/Cpk]

- 工程の平均値、標準偏差と規格値とを比較し、工程が規格に対して十分な能力を有するかどうかを評価する手法。
- 求め方 ( $S_L$ : 下側規格値,  $S_U$ : 上側規格値,  $s$ : 標準偏差)

### ① 両側規格の場合の工程能力指数

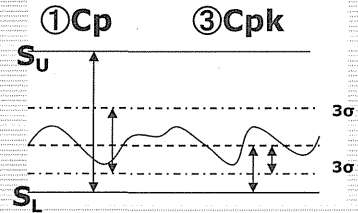
$$C_p = \frac{S_U - S_L}{6s}$$

### ② 片側規格の場合の工程能力指数

$$C_p = \frac{S_U - x}{3s} \text{ または } C_p = \frac{x - S_L}{3s}$$

### ③ 両側規格の場合で、かつ規格の中心と分布の平均が一致しない場合の工程能力指数

$$C_{pk} = (1 - K)C_p \quad K = \frac{|(S_U + S_L) - 2x|}{S_U - S_L}$$



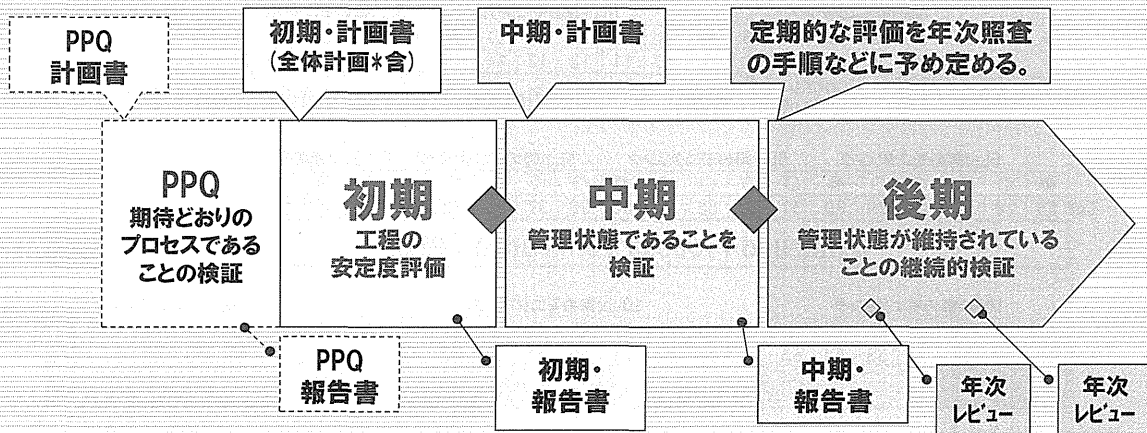
- 1.33~ : 工程能力は高い
- 1.00~1.32 : 工程能力は高いとは言えないがまずまずである
- ~0.99 : 工程能力は不足している



# Continued Process Verification 実施方法の提案 (2/2)



## 各段階の評価と作成するドキュメント案



- ◆ : 工程能力指数を用いた評価。必要によって工程改善。
- \* : 3段階で実施すること、評価基準、作成ドキュメントなど。



## Continued Process Verificationと Continuous Process Verificationの違い

- **Continued Process Verification【FDA、EMA】**  
商業生産の間、製造プロセスが適切に管理・維持されていることを継続的に確認する(従来のPVの延長線)
  
- **Continuous Process Verification【Q8、Q11、EMA】**
  - PATのような連続モニタリングと同時フィードバックのシステムを導入することで、製造プロセスを連続的にモニタリングすることが可能
  - 製造プロセスのバリデート方法が従来と異なる(毎ロット検証)
  - 従来のPVに代わる新しい方法

27



## 本日の講演内容

1. プロセスバリデーション概説
  - ・プロセスバリデーションに関する規制の動向
  - ・日本、米国、EUにおけるプロセスバリデーションの概要
  - ・新FDAガイダンスの概要
  
2. 事例研究: サクラミル原薬
  - ・新FDAガイダンスによるプロセスバリデーション活動
  
3. まとめ

28



## 2. 事例研究: サクラミル原薬

- (1) Stage1: プロセス設計
  - ・重要品質特性(CQA)
  - ・リスク評価
  - ・重要工程パラメーター(CPP)
- (2) Stage2: プロセス適格性評価\*
  - ・PPQ 実施計画 / 結果
- (3) Stage3: Continued Process Verification\*
  - ・初期の実施計画 / 結果
  - ・中期、後期の実施計画

サクラミル: H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」  
\*バーチャルな事例として設定

29



## 2. 事例研究: サクラミル原薬

- ・本発表のStage2,3の事例は、サクラミル原薬の管理戦略に基づいて、我々が独自にバーチャルな事例として設定しています。  
・Stage2,3が具体的にどのようなものを理解促進するために、本例では現実的でない部分も含まれていることについて、あらかじめご承知おきください。

- (2) Stage2: プロセス適格性評価\*
  - ・PPQ 実施計画 / 結果
- (3) Stage3: Continued Process Verification\*
  - ・初期の実施計画 / 結果
  - ・中期、後期の実施計画

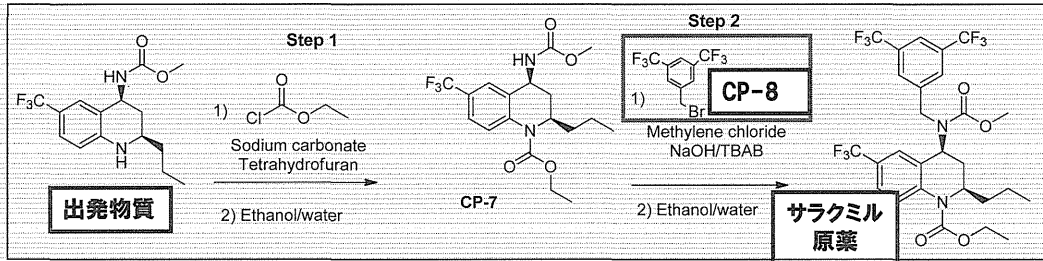
サクラミル: H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」  
\*バーチャルな事例として設定

30



# (1) Stage1:プロセス設計

## 重要製造工程



## 重要品質特性(CQA)

項目	対象 / 限度値
類縁物質-1 (原薬中に含有する類縁物質)	エチル類縁体 1.0%以下
	<b>CP-8 0.10%以下</b>
	その他個別不純物 0.10%以下
類縁物質-2 (中間体CP-7中の類縁物質)	不純物の合計 5%以下(Step1)
遺伝毒性不純物 (GTI)	4つの遺伝毒性不純物の合計 25ppm以下
キラリティー(鏡像異性体、ジアステレオマー)	原薬中にいずれも0.10%以下

サクラミル: H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」

31



# (1) Stage1:プロセス設計

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

## 原薬CQAに影響を与えるリスク評価(Step2工程)

Step2工程	CP-8	CP-6	不純物合計
反応	High	Medium	High
反応停止・抽出	Low	Low	Low
濃縮	Low	Low	Low
ゴミ取りろ過	Low	Low	Low
<b>晶析</b>	<b>Medium</b>	Medium	Medium
乾燥	Low	Low	Low

High : 原薬の品質に影響を与える  
 Medium : 潜在的に原薬の品質に影響を与える  
 Low : 原薬の品質に影響を与えない

サクラミル: H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」

32



# (1) Stage 1: プロセス設計

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

## 原薬CQAに影響を与えるリスク評価(Step2工程)

Step2工程	CP-8	CP-6	不純物合計
反応	High	Medium	High
反応停止・抽出	Low	Low	Low
濃縮	Low	Low	Low
ゴミ取りろ過	Low	Low	Low
晶析	Medium	Medium	Medium
	Low	Low	Low

管理戦略に基づいて、CP-8に関するCPPは晶析工程のみに設定した(詳細は次スライド)

: 原薬の品質に影響を与える  
 : 潜在的に原薬の品質に影響を与える  
 : 原薬の品質に影響を与えない

厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」

33



# (1) Stage 1: プロセス設計

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

## 原薬CQAとCPPの関係性(類縁物質CP-8に関する)

原薬CQA	管理戦略	デザインスペース(DS)のまとめ	CPP
類縁物質: サクラミル 原薬中の CP-8量 0.10%以下	<b>1. Step2の反応</b> 【工程試験】 反応終了時の残存CP-8は1.2%以下  <b>2. Step2の晶析</b> 反応終了時CP-8が1.2%以下であれば、晶析のDSによりCP-8は0.1%未満になる	反応終了時工程試験と晶析のDSを組み合わせることにより、原薬中のCP-8を0.1%未満に管理するためのリアルタイムリリース(RTRT)が許容できることが示された。  晶析時の水の濃度、冷却速度はCP-8の除去に大きな影響を与える	CPP設定無  晶析のCPP ・水の濃度 20-35% ・冷却速度 0.15-0.5°C/min

類縁物質CP-8に関係するCPPとして、晶析の「水の濃度」、「冷却速度」を設定した

サクラミル: H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」

34



# (1) Stage1:プロセス設計

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

## 原薬CQAとCPPの関係性(類縁物質CP-8に関する)

原薬CQA	管理戦略	デザインスペース(DS)のまとめ	CPP
類縁物質: サクラミル 原薬中の CP-8量 0.10%以下	1. Step2の反応 【工程試験】 反応終了時の残存 CP-8は1.2%以下	反応終了時工程試験と晶析のDS を組み合わせることにより、原薬中 のCP-8を0.1%未満に管理するた めのリアルタイムリリース(RTRT)が 許容できることが示された。	CPP設定無
	2. 晶析 の 条件 になる	リアルタイムリリース(RTRT)は、 「Continuous process verification」 の考え方を将来的に取り入れることが可能と思われる。	0.15-0.5℃/min

類縁物質CP-8に関係するCPPとして、晶析の「水の濃度」、「冷却速度」を設定した

サクラミル: H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」

35



## 2. 事例研究:サクラミル原薬

### (1) Stage1:プロセス設計

- ・重要品質特性(CQA)
- ・リスク評価
- ・重要工程パラメーター(CPP)

### (2) Stage2:プロセス適格性評価\*

- ・PPQ 実施計画 / 結果

### (3) Stage3:Continued Process Verification\*

- ・初期の実施計画 / 結果
- ・中期、後期の実施計画

サクラミル: H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」

\*バーチャルな事例として設定

36





## (2) Stage2:プロセス適格性評価

### PPQの実施計画書(案)\*

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

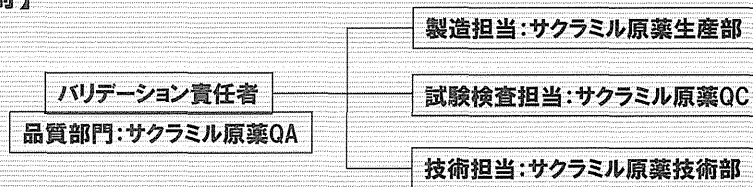
#### 【実施目的】

サクラミル原薬の製造工程について、実生産サイズの稼働性能適格性評価を行う。  
今回のPPQの内容は、所定の製造条件に基づいて当該設備が設定仕様どおりに機能し、目的とする品質のサクラミル原薬が得られることを評価する。

なお、このPPQに先立ち、該当設備に関して下記の適格性評価は既に完了している。

- ・設計時適格性評価(DQ)報告書:文書No.VR○○○
- ・据付時適格性評価(IQ)報告書:文書No.VR△△△
- ・運転時適格性評価(OQ)報告書:文書No.VR□□□

#### 【実施体制】



\*本PPQはバーチャルな事例として設定 37



## (2) Stage2:プロセス適格性評価

### PVの要件・バッチ数(日本、US、ICH Q11)

(従来、PVIは原則3バッチ実施するとの考え方であった)

	日本 バリデーション基準	US (FDA) 新FDAガイダンス	ICH Q11 Step4
要件	PV 実生産規模での 製造スケール	PPQ 商業用バッチを生産する 設備を用い、商業用プロ セスの管理手順などでの 作業	適切な数の生産バッチに関するデー タの収集を必要とする (ICH Q7:3回の連続して成功した製造 1ロットを一つの指標として使用すべ きであるが、工程の恒常性を証明する ために、稼働回数追加が認められる場 合がある)
バッチ 数	3ロットの繰り返し、 又は、それと同等 以上の手法	ロット数に関する具体的 な記述は無い	バッチ数は、以下の要因に依存するが、 これらに限定しない (1) PVを行う製造工程の複雑さ (2) 製造工程の変動レベル (3) 実験データの量や特定の工程に適 用される工程知識



## (2) Stage2:プロセス適格性評価

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

### サクラミル原薬のPPQバッチ数に関する考察

#### 【サクラミル原薬】

今回の仮想的PPQ事例は、4バッチにて実施計画した。

その理由は、第2工程の晶析の運転条件の冷却速度に関して、工程のバラツキの変動があることを考慮して、実製造による設備の稼働適格性を十分に評価するとの意を込めて、4バッチ実施する計画とした。

#### 【コメント】

Stage1でのパイロット製造のデータを活用するなどし、PPQのバッチ数を減らすことは十分に可能であると考ええる。

39



## (2) Stage2:プロセス適格性評価

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

### PPQ実施計画まとめ\*

下記の製造条件にて製造が実施され、品質評価にて基準値を満たすことを評価する。

工程		1. 製造条件			2. 品質評価		
		項目	管理幅	判定	項目	基準値	判定
Step 1	○○	△△	～～	☆☆	□□	～～	☆☆
Step 2	反応	水と有機相の比	0.25-1.25	無 (モニター)	反応終了時の 残存CP-8量	1.2%以下	合否 (IPC)
		水の濃度 (%)	20 - 35	合否	原薬中 の残存CP-8量	0.10%以下	合否
	晶析	冷却速度 (°C/min)	0.15-0.50	合否			
		晶析最終温度 (°C)	14-24	無 (モニター)			

赤字はPPQ評価項目

\*本PPQはバーチャルな事例として設定 40