

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

トラック 管理戦略

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



Break out B: Control Strategy

はじめに

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

重要メッセージ – 定義

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

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ – 定義

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

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ – 定義

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

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ – 定義

- **リアルタイムリリース試験 (RTRT)**

工程データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との適切な組み合わせが含まれる。(Q8(R2))

- **プロセス解析工学(工程解析システム)(PAT)**

最終製品の品質保証目標として、原材料や中間製品／中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。(Q8(R2))

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ(1/5)

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

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ(2/5)

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

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ(3/5)

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

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ(4/5)

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

Break out B: Control Strategy

重要メッセージ(5/5)

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

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

Break out B: Control Strategy

目標製品品質プロファイル (QTPP) 安全性と有効性の要件

サクラ錠	性質／要件	目標製品品質プロファイル (QTPP) への転換
用量	30 mg	確認試験, 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	外観, 上品さ, 大きさ, 単位製剤の完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	出荷時の加水分解物レベルが許容可能製造環境の適切な管理
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与えない粒度分布	許容可能な原薬粒度分布 溶出性
化学的ならびに医薬品としての安定性: 有効期間 2年間 (30°C [世界共通] 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 有効期限を通して生物学的性能に変化なし	加水分解・溶出性の変化を包装によって制御

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。

Break out B: Control Strategy

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	包装工程
in vivo 性能	高リスク	低リスク	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク
溶出性	高リスク	低リスク	低リスク	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク
定量	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
分解	低リスク	高リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
含量均一性	中リスク	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク
外観	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	中リスク	中リスク	低リスク
摩損度	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク
化学的安定性	低リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク
物理学的安定性	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	低リスク	中リスク

	・ 低リスク
	・ 中程度のリスク
	・ 高リスク

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特定される

Break out B: Control Strategy

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

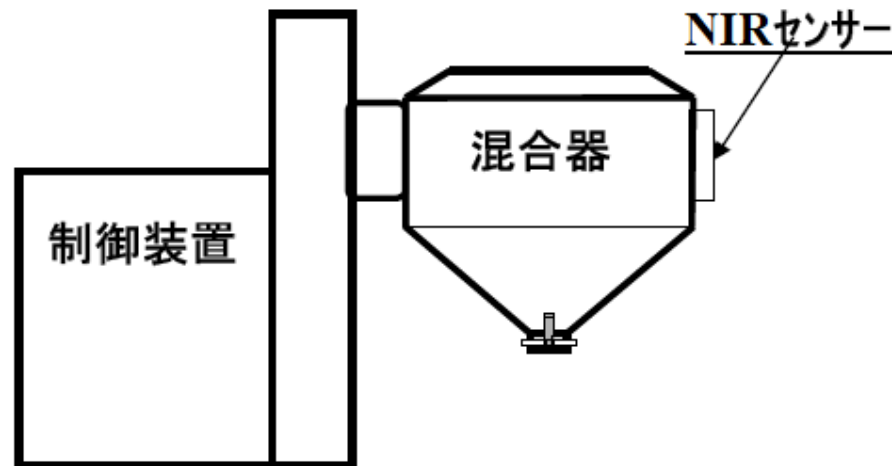
Break out B: Control Strategy

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
 センサー据付場所 : 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 : 高感度 InGaAs 検出器

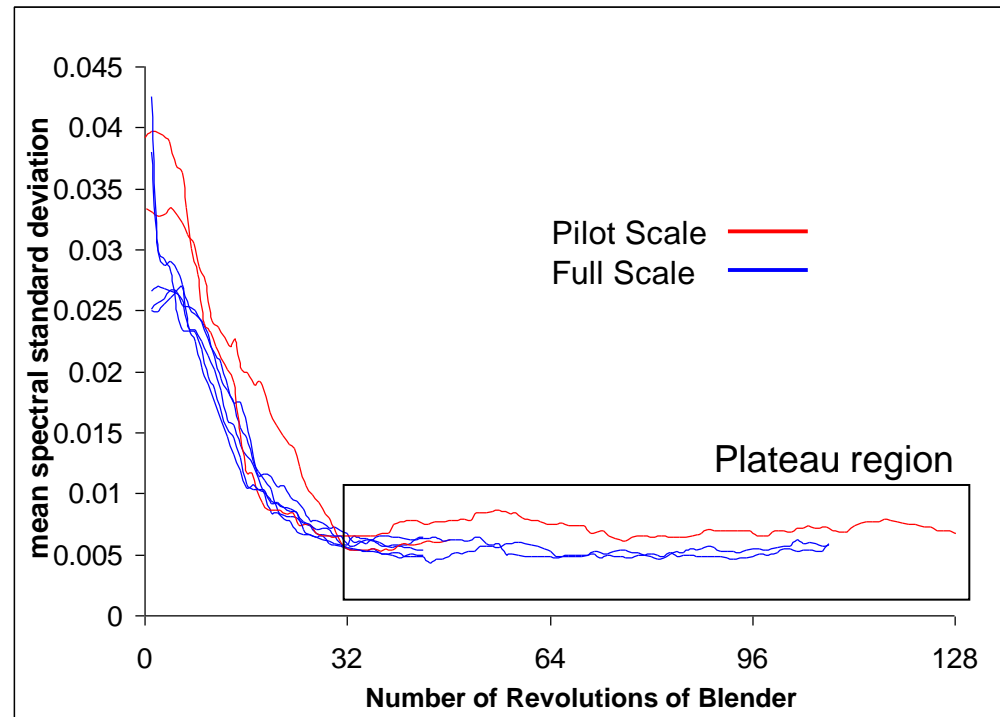
スキャン範囲 : 7500~4000cm⁻¹
 スキャン回数 : 16回
 分解能 : 8cm⁻¹
 スペクトル前処理条件 : MSC (Multiplicative Scatter Correction)
 解析法 : PLS (Partial Least Squares)法

Break out B: Control Strategy

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

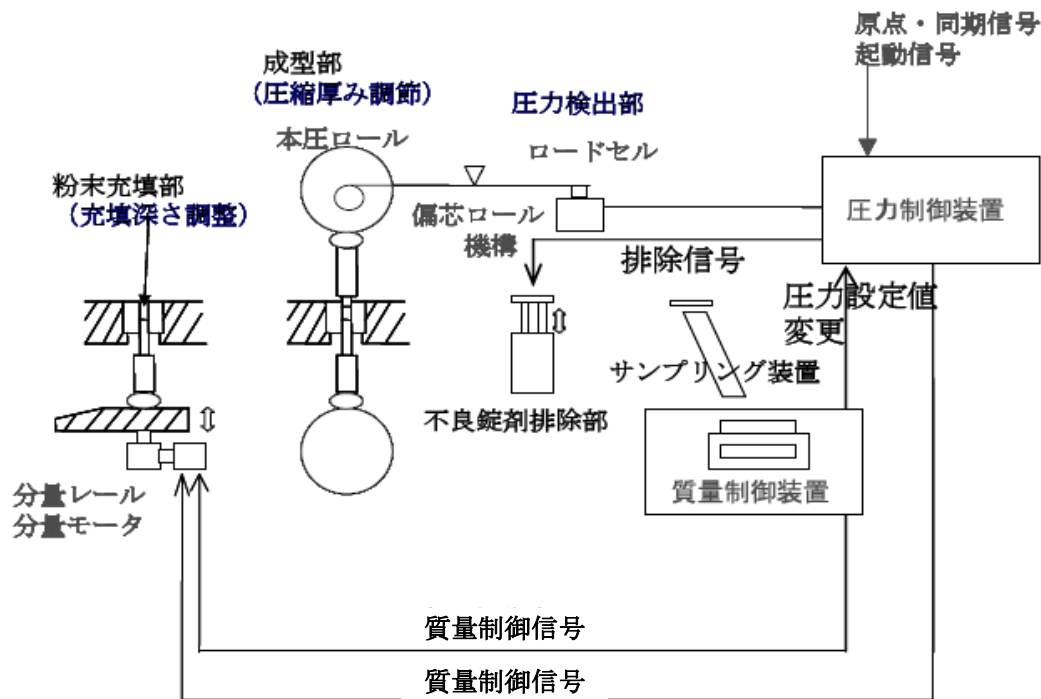


データ解析モデルが準備される
モデルの更新計画が利用可能

謝辞: ISPE PQLIチームのデータを改変

Break out B: Control Strategy

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充填機構へ信号を送り、充填量を調節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

Break out B: Control Strategy

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。

Break out B: Control Strategy

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？

Break out B: Control Strategy

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？