

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



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)

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

この討論の目的

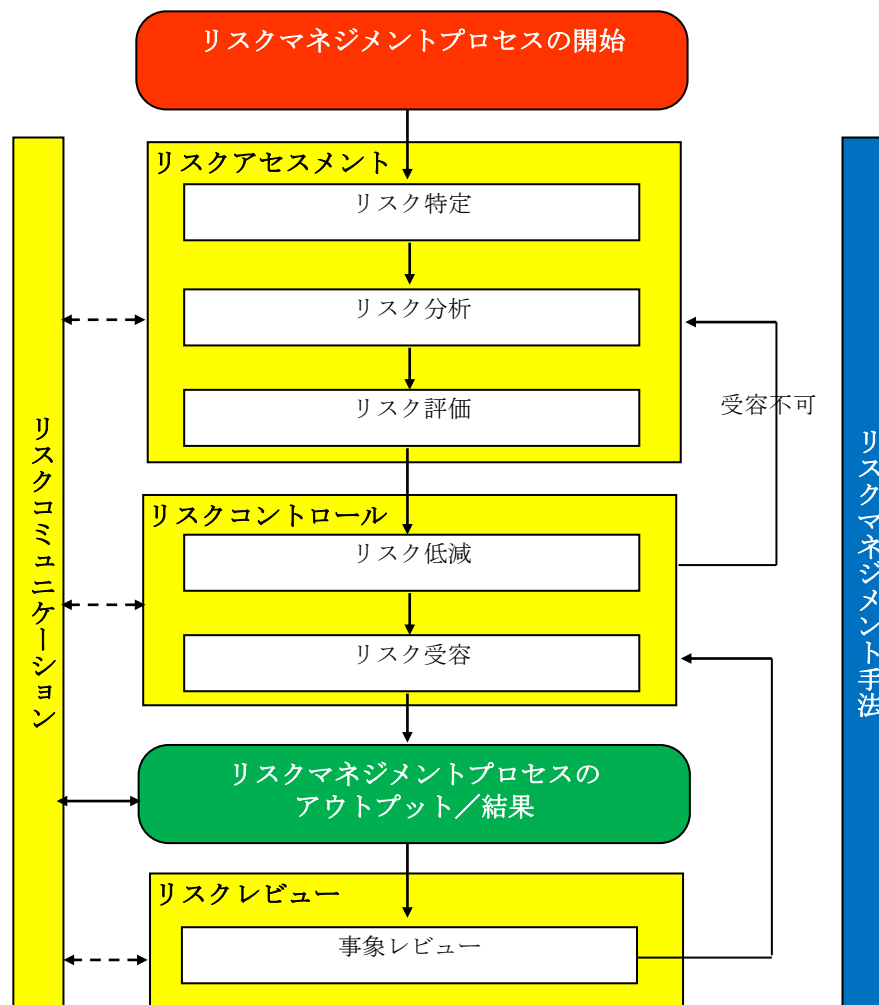
- 品質リスクマネジメントプロセスに関する理解を促進する
 - 事例研究からの例を用いて, QRMプロセスについて説明する
 - それぞれの組織(開発, 審査, 製造, 調査/監査)で QRMプロセスサイクルを活用する能力を養う
- QRMと知識管理との結びつきに関する理解を促進する
- Q-IWGへのフィードバック

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

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 Q9

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

重要メッセージ

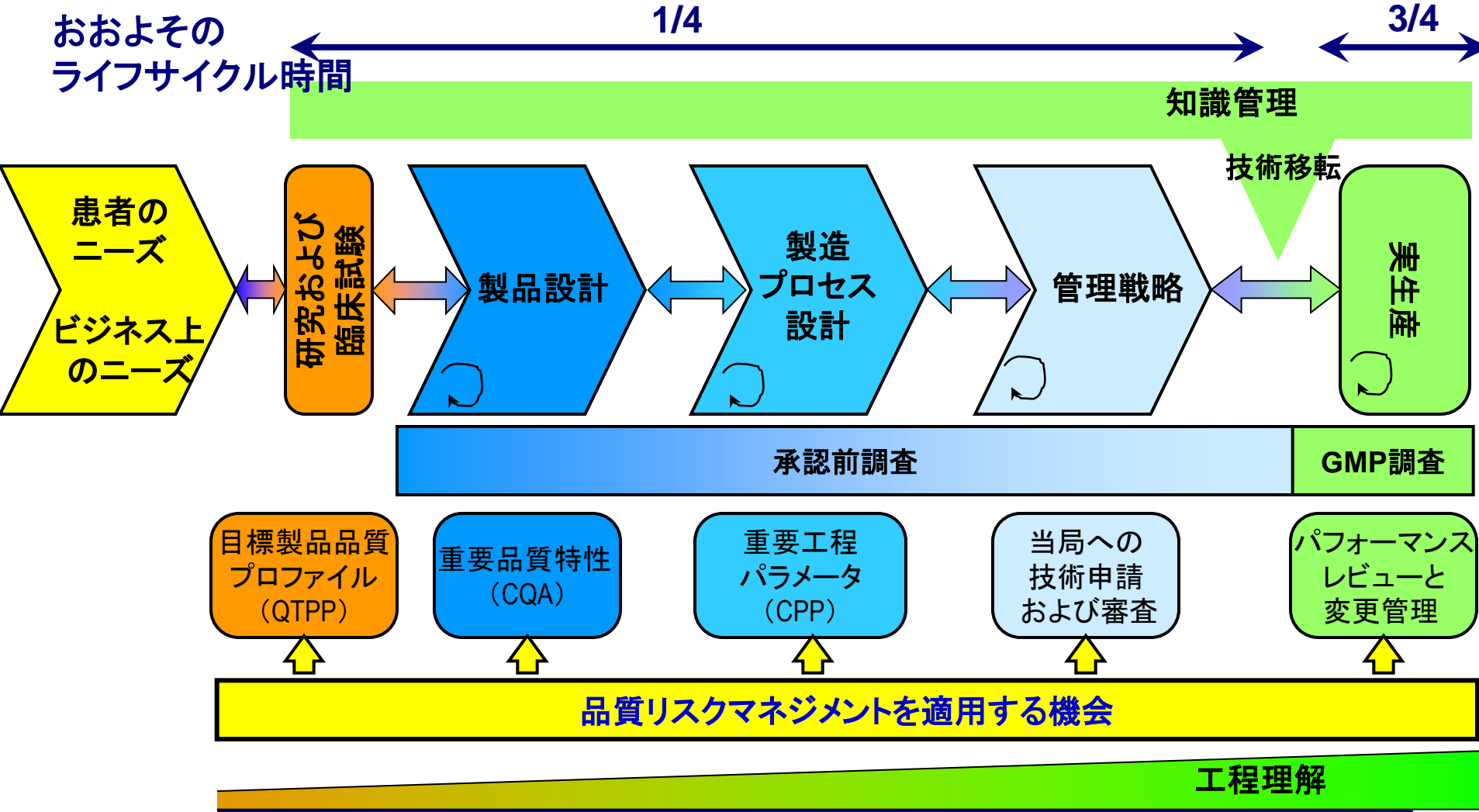
- **企業がQRMを活用すれば**, 規制当局は, 企業の製品と工程に関する理解, また, 製造された製品の品質を保証する能力に関して, より強い確証を得ることができる
- **規制当局** (審査員と調査員の両者) は規制活動を方向づけるためにQRMを用いるべきである。これは企業のQRMの使用とは別のものである。

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**

トラック D: 品質リスクマネジメント

製品ライフサイクルにおけるQRM



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

重要メッセージ

- 適切な人材が議論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**

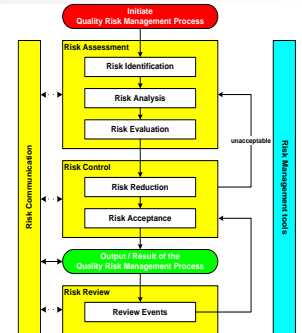
QRMと知識管理のリンク

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

トラック D: 品質リスクマネジメント

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。

トラック D: 品質リスクマネジメント

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

- 重要品質特性 (CQA) への影響に注目

| Process Steps | Drug Substance | | | | | | | Drug Product | | | | |
|------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------|------------------------------|--------------|-------------|-------------|---------|-----------|
| | Coupling Reaction | Aqueous Extractions | Distillative Solvent Switch | Semi-Continuous Crystallization | Centrifugal Filtration | Rotary Drying | Manufacture Moisture Control | Blending | Lubrication | Compression | Coating | Packaging |
| CQA | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| <i>in vivo performance</i> * | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| Dissolution | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| Assay | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| Degradation | [Redacted] | | | | | | | | | | | |

原薬に関わるリスク

- 晶析工程で加水分解物が除去されない
- 晶析中に粒子径管理が必要
- 既に得られている知識／第一原理より、他の工程 (カップリング反応、水抽出、濾過および乾燥) が純度や粒子径に影響を与えるリスクは低い
 - 過去の承認申請から得られた知識 (データ/参考資料)
 - 研究/パイロット試験データから得られた知識 (同様の技術を用いる他の化合物から得られたデータなど)
 - 教科書、論文、その他の信頼される情報源から得られた第一原理・知識
- したがって、蒸留 (すなわち晶析装置への供給) および晶析自体のみが高リスク (赤色部分)

| | | Drug Substance | | | | | | | Drug Product | | | | |
|--------------------|------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------|------------------------------|--------------|-------------|-------------|---------|-----------|
| | | Coupling Reaction | Aqueous Extractions | Distillative Solvent Switch | Semi-Continuous Crystallization | Centrifugal Filtration | Rotary Drying | Manufacture Moisture Control | Blending | Lubrication | Compression | Coating | Packaging |
| CQA | <i>in vivo performance</i> * | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| | Dissolution | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| | Assay | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| | Degradation | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| | Content Uniformity | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| | Appearance | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| | Friability | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| | Stability-chemical | [Redacted] | | | | | | | | | | | |
| Stability-physical | [Redacted] | | | | | | | | | | | | |

- no impact to CQA
 - known or potential impact to CQA
 - current controls mitigate risk
 - known or potential impact to CQA
 - additional study required
- * Includes bioperformance of API and safety (API purity)

工程段階

トラック D: 品質リスクマネジメント

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

| What is the Impact that ----- will have on purity? 1) minimal 5) moderate 9) significant | | | |
|--|---|---------------------------|---|
| What is the Probability that variations in ----- will occur? 1) unlikely 5) moderately likely 9) highly likely | | | |
| What is our Ability to Detect a meaningful variation in ----- at a meaningful control point? 1) certain 5) moderate 9) unlikely | | | |
| Unit Operation | Parameter | IMPACT PROB. Detect | RPN Comments |
| Distillative Solvent Switch | Temperature / Time, etc. | | 5 Distillation performed under vacuum, at low temperature, minimizing risk of hydrolysis |
| Distillative Solvent Switch / Crystallization | Water content at end of Distillation (Crystallization Feed) | | 45 Higher water = higher degradation In process control assay should ensure detection and |
| Crystallization -- API Feed Solution | Feed Temperature | | 45 Higher temperature = higher degradation Temperature alarms should enable quick detection and control |
| Crystallization -- API Feed Solution | Addition Time | | 45 Longer time = higher degradation Detection of prolonged addition time may occur too late to prevent some degradation |
| Crystallization | Seed wt percentage | | 1 This parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs. |
| Crystallization | Antisolvent percentage (charge ratio) | | 1 This parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs. |
| Crystallization | Crystallization temperature | | 5 Temperature is low enough that no degradation will occur. |
| Crystallization | Other crystallization parameters | | 1 These parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs. |

トラック D: 品質リスクマネジメント

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CQAの管理
 - 原薬粒度分布
 - 晶析工程の管理
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
 - 受入れ原料の規格
- 工程パラメータ(Critical Process Parameter: CPP)の管理
 - デザインスペース内の滑沢剤混合工程の混合時間
 - デザインスペース内の打錠圧力(目標とする錠剤硬度に合わせて設定)
 - 打錠圧力のフィードバック制御システム
- 予測数学的モデル
 - 最終製品の溶出試験の代わりに使用
 - 例えば、原薬粒子径の変動に応じた工程の調節を可能にし、溶出性能を保証する

バッチリリース戦略

- 最終製品での定量, 含量均一性および溶出試験は実施しない
- 投入原材料は規格に適合し, 試験される
 - 原薬粒度分布
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
- 定量の計算
 - (HPLCによる混合品中の原薬の定量) × (錠剤質量)を確認
 - 自動質量制御(フィードバックループ)による錠剤質量管理, 10錠の相対標準偏差(%)
- 含量均一性
 - オンラインNIRにより, 混合の終点(混合品の均質性)が基準を満たす
 - 錠剤質量管理結果を確認する
- 溶出性
 - 各バッチの入力および工程パラメータを用いた予測モデルにより, 溶出性が判定基準を満たすか否かを予測
 - 入力および工程パラメータは, すべて申請されたデザインスペース内である
 - 錠剤硬度の管理のため打錠圧を管理する
- 水分量
 - 最終製剤の判定基準は3質量%以下(この事例研究の対象外)

この事例は、どのQRMステップに属するか？

原薬のバッチリリース

- **最終原薬に対して実施される試験**
 - 加水分解物量は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
- **晶析条件パラメータがデザインスペース内にあることを確認**
 - 温度 = 20~30° C
 - 種晶仕込み量 = 1~2質量%
 - 攪拌 = 1.1~2.5 m/秒
 - 供給時間 = 5~15時間
 - 原薬供給液中の水分量が1質量%未満

トラック D: 品質リスクマネジメント

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

| | | What is the Impact that ----- will have on purity? 1) minimal 2) moderate 3) significant | | | What is the Probability that variations in ----- will occur? 1) unlikely 2) reasonably likely 3) highly likely | | | What is our Ability to Detect a meaningful variation in ----- at a meaningful control point? 1) certain 2) moderate 3) unlikely | | |
|---|---|---|-------|-----|---|---|---|--|--|--|
| Unit Operation | Parameter | IMPACT | PROB. | RPN | Severity | | | | | |
| | | | | | 1 | 2 | 3 | | | |
| Distillative Solvent Switch | Temperature / Time, etc. | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | Distillation performed under vacuum, at low temperature, minimizing risk of hydrolysis | | |
| Distillative Solvent Switch / Crystallization | Water content at end of Distillation (Crystallization Feed) | 3 | 5 | 1 | 45 | | | Higher water = higher degradation In process control assay should ensure detection and | | |
| Crystallization -- API Feed Solution | Feed Temperature | 3 | 5 | 1 | 45 | | | Higher temperature = higher degradation Temperature alarms should enable quick detection and control | | |
| Crystallization -- API Feed Solution | Addition Time | 3 | 1 | 5 | 45 | | | Longer time = higher degradation Detection of prolonged addition time may occur too late to prevent some degradation | | |
| Crystallization | Seed wt percentage | 1 | 1 | 1 | 1 | | | This parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs | | |
| Crystallization | Antisolvent percentage (charge ratio) | 1 | 1 | 1 | 1 | | | This parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs | | |
| Crystallization | Crystallization temperature | 1 | 5 | 1 | 5 | | | Temperature is low enough that no degradation will occur | | |
| Crystallization | Other crystallization parameters | 1 | 1 | 1 | 1 | | | These parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs | | |

原薬の晶析: デザインスペースと管理戦略

- 管理戦略における取り組み:
 - パラメータ管理
 - 溶媒置換では目標の残留水分量基準を満たしている
 - 晶析条件パラメータはデザインスペース内にある
 - 試験
 - 原薬供給液の水分量を測定する
 - 最終原薬において加水分解物量が測定される
 - 予測モデルを用いれば、粒度分布は、製造工程パラメータによって常に管理されることから、日常的に試験を行う必要はない
- 品質システム
 - デザインスペース内の変更およびデザインスペースに対する変更を管理できる能力をもたなければならない
 - 製品ライフサイクルにより、将来のデザインスペースに変化が生じることもある

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