

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

# 実生産及び医薬品品質 システムに関する考察

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



# 免責事項

このプレゼンテーションに含まれる情報は、ICH Q-IWGメンバーの専門知識および経験に基づくものであり、トレーニング研修会のためにICH Q-IWGメンバーの見解を示すものである。

## はじめに

- 製品のライフサイクルを進めて
  - 商業生産を行う製造所への展開
  - 「円滑な移行」- 製品と工程に関する学習の継続
- 十分に開発された製品により、製造部門の役割は簡素化される
  - 製品知識・工程知識を増していくこと

## はじめに

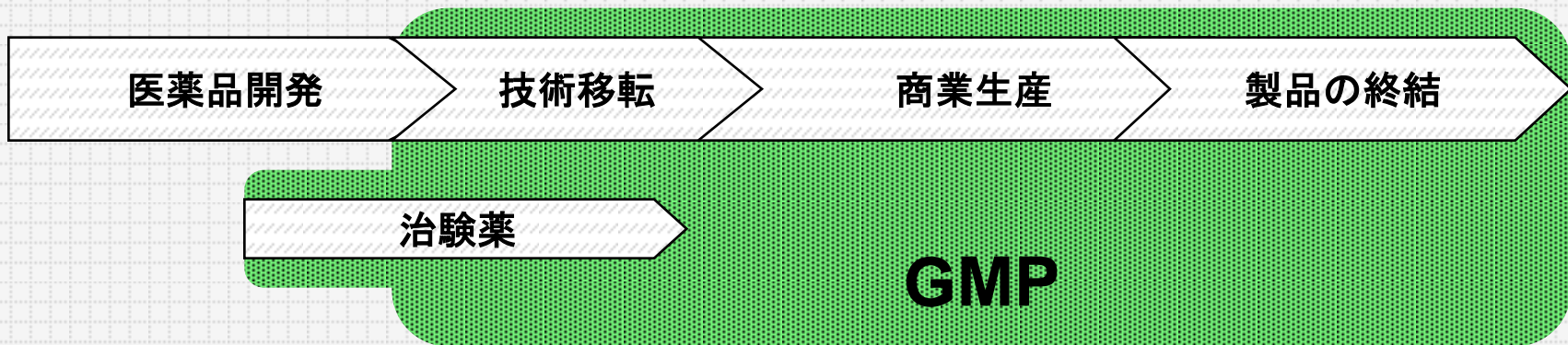
- それでも製造部門の役割は重要である
  - 開発段階で得られた知識の活用
  - 製造所における最新の知識の活用(例:類似の製品)
  - 開発での知識の移転, バリデーションおよび商業生産活動を通して得た知識の積み上げ
  - 知識を開発へフィードバック
- 当講演で医薬品品質システム(PQS)を考察
  - また, ライフサイクルを通じて製品を「導いて」いく上でPQSがいかに支援していくかを考察

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

- **医薬品品質システム**
- スケールアップと技術移転
- プロセスバリデーション
- 変更マネジメントと継続的改善
- 品質部門(QA/QC)とバッチリリース

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

### ICH Q10 医薬品品質システム



#### 経営陣の責任

製造プロセスの稼働性能および製品品質のモニタリングシステム  
是正措置及び予防措置(CAPA)システム  
変更マネジメントシステム  
マネジメントレビュー

#### 医薬品品質 システム要素

#### 達成のための 手法

知識管理

品質リスクマネジメント

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

- 医薬品品質システム
- **スケールアップと技術移転**
- プロセスバリデーション
- 変更マネジメントと継続的改善
- 品質部門(QA/QC)とバッチリリース

# スケールアップと技術移転

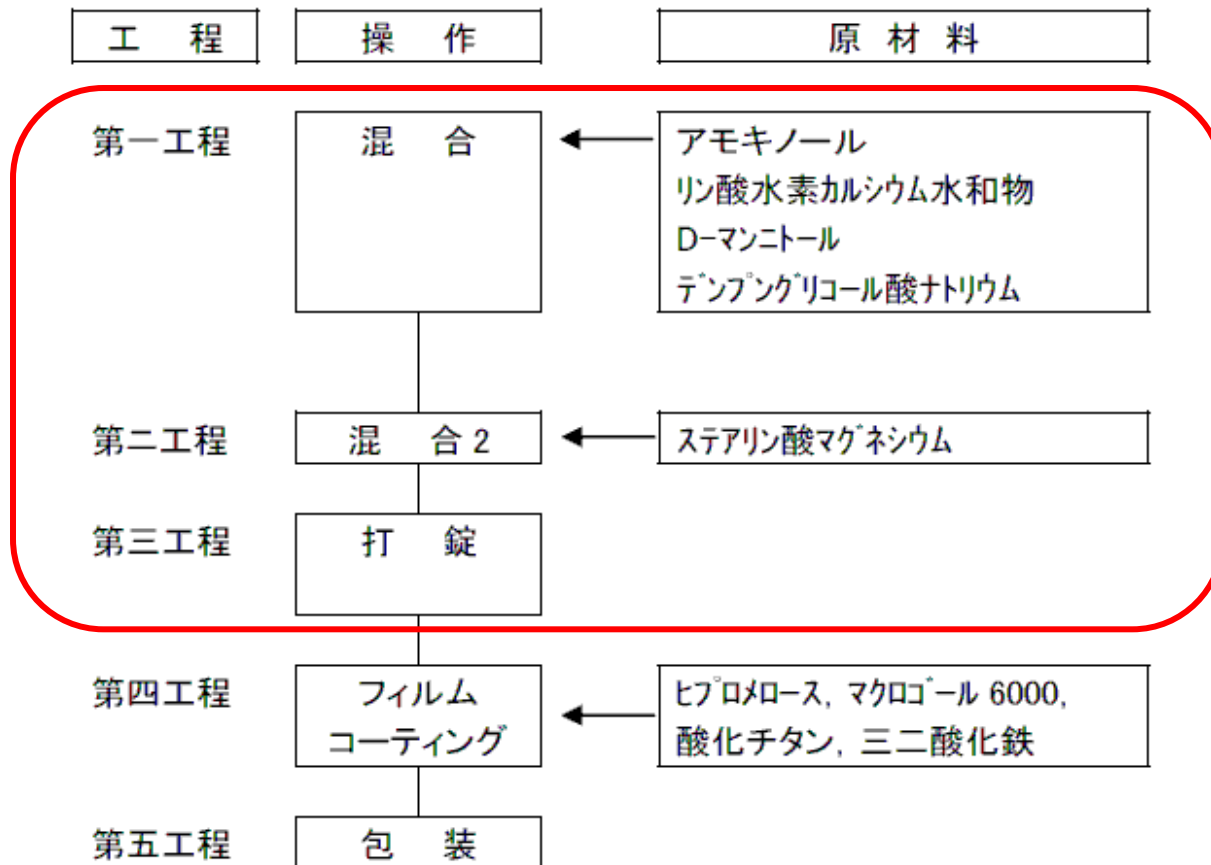
- 製造プロセスと製品に関して、共同で知識を深める比類のない機会である(開発／製造)
  - 適切な計画が必要
    - 開発知識を活用すること
    - 適切なスタッフを当てること(知識とトレーニング)
    - 十分な時間を確保すること
    - 次の段階のスケールアップのリスクを特定するためにQRMを用いること
    - 文書類(製造指図書原本, SOP)を吟味すること
- 技術移転が担保しなければならない項目:
  - 工程が現実の条件下で稼動すること(施設, 設備)
  - 管理戦略が現実の条件下で機能すること
    - スケールが拡大しても予測モデルが機能することを証明
    - リアルタイムリリース試験データが信頼性をもって使用できる



## Manufacturing Implementation and PQS considerations

# 事例研究：製剤の製造工程

### 2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール



事例における  
注目点

図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

# 製剤工程のスケールアップ

## 事例研究における注目工程 – 混合と打錠

- 初期の臨床開発 – 液体充填カプセル
- 第3相スケール – 50,000単位 (開発段階で生産)
  - 生産への技術移転が始まる
- 予測モデルの検証
- 申請上のスケール – 200,000単位 (製造工場で生産)
- 次回スケールアップ(?)のためのQRM評価
- 目的とする実生産スケール – 1,000,000単位 (製造工場 [1カ所または2カ所以上] で生産予定)

# 予測モデルの検証

- 開発段階で提案され, 用いられる予測モデル
- 溶出性および打錠後の含量均一性のラボ試験を実施する:
  - 製造所で, パイロットスケールおよび実生産スケールで予測モデルを評価・確認するため, 技術移転段階で実施
  - 溶出性と打錠後の含量均一性を, 初期実生産バッチ(例: 初期10バッチ)のモデルから算出した値と比較する, 確認のためのラボ試験
- 予測モデルを分析・改良するために, 開発, プロセスバリデーションおよび実生産スケールのバッチに関するデータを検討する
- 実生産バッチに対する定期的な確認試験の実施

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

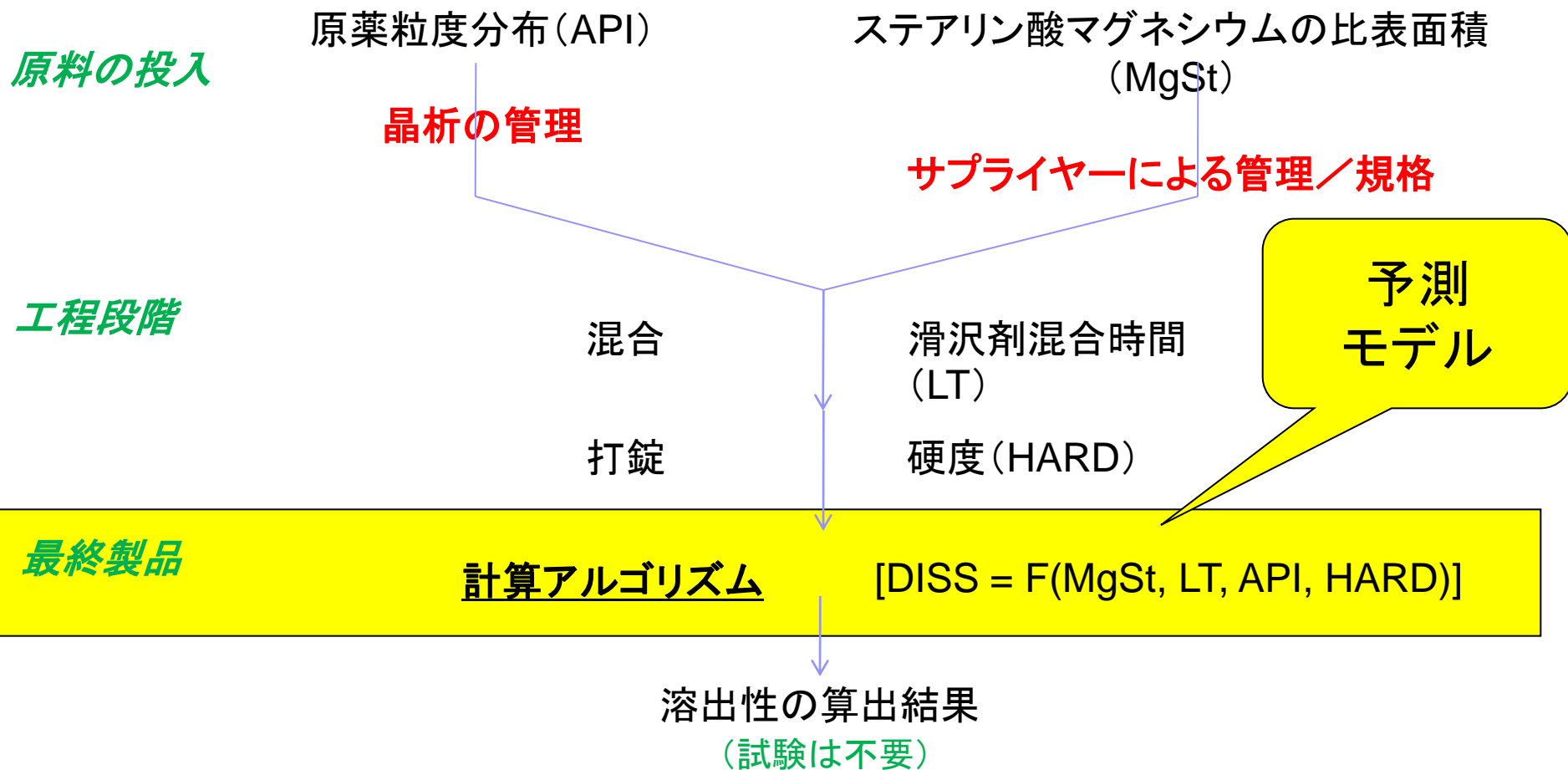
# 管理戦略

### 最終製品の定量, 含量均一性および溶出性のQCラボ試験は実施しない

- 投入原材料は規格に適合するものであり, 重要特性はルーチンで試験される
  - 原薬: 粒度分布
  - ステアリン酸マグネシウム: 比表面積
- 定量の計算
  - (HPLCにて混合品中の原薬の定量) X (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
    - サンプリングポイント当たり10錠, 質量の相対標準偏差2%未満
- 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
  - 打錠圧は監視され, 範囲内にある
- 溶出性(次のスライド参照)
  - 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

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

### 溶出性：管理戦略



注：アルゴリズムの使用により，原薬粒子径などの変動に対して工程を調整し，溶出性能を確保することが可能となり得る

# 溶出性の予測モデル

## Prediction algorithm:

$$\text{Diss} = 108.9 - 11.96 \times \text{API} - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{MgSt} - 0.1849 \times \text{LubT} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{Hard} - 2.557 \times 10^{-5} \times \text{MgSt} \times \text{LubT}$$

含まれる諸因子: 原薬粒度分布, ステアリン酸マグネシウムの比表面積, 滑沢剤混合時間, 錠剤硬度

## モデルの確認

	バッチ1	バッチ2	バッチ3
モデル予測	89.8	87.3	88.5
溶出試験結果	92.8 (88.4~94.2)	90.3 (89.0~102.5)	91.5 (90.5~93.5)

不合格バッチなし。生産スケールでモデルを確認し、重要製品特性(溶出性)の直接測定  
の代替として適切かつ十分であるかどうかを見極める。モデルは医薬品品質システム内  
で維持されることとなる。

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

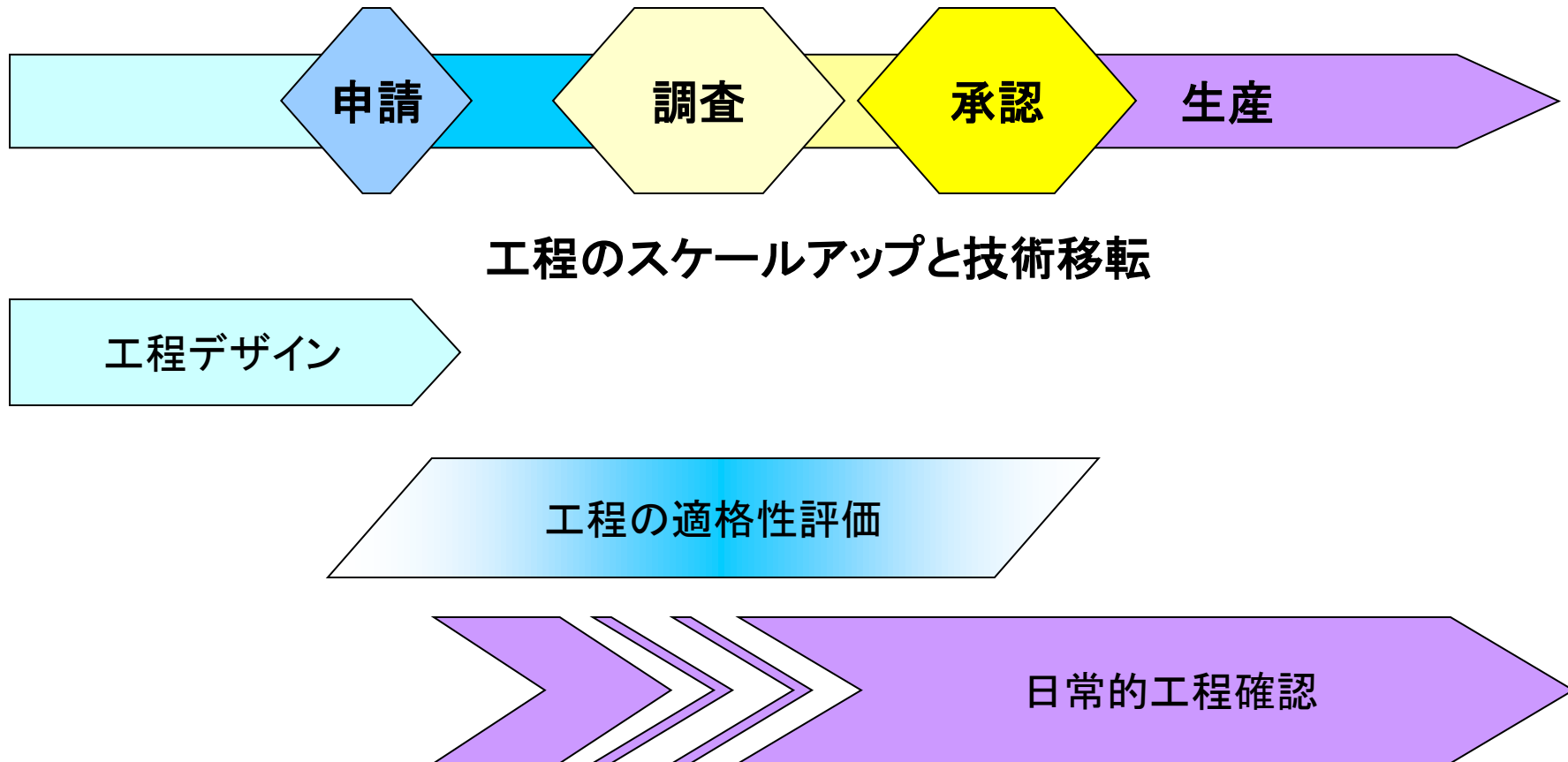
- 医薬品品質システム
- スケールアップと技術移転
- **プロセスバリデーション**
- 変更マネジメントと継続的改善
- 品質部門(QA/QC)とバッチリリース

# プロセスバリデーション

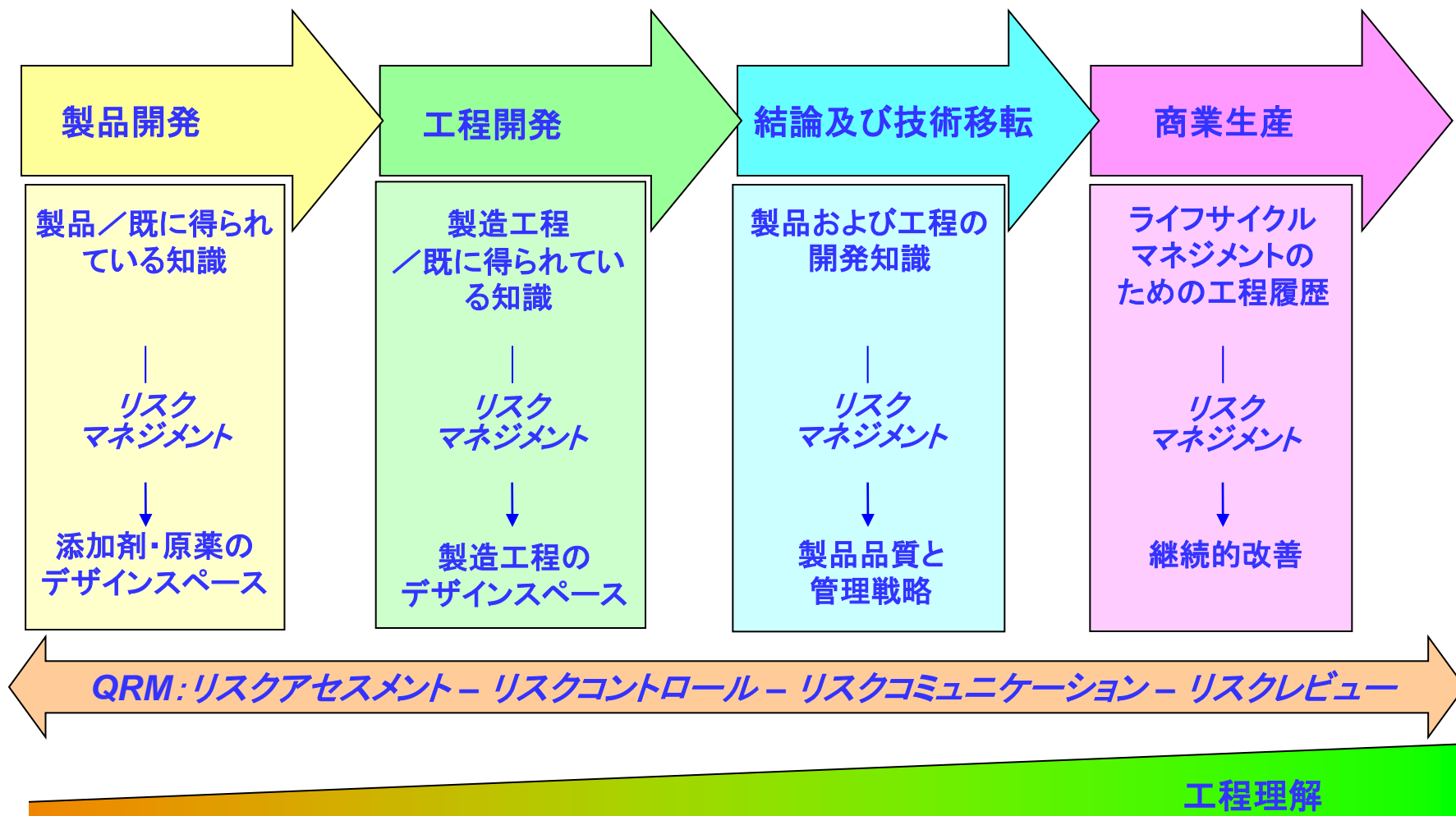
- 製品と工程における信頼性の構築を助ける
- プロセスバリデーションへの新しいアプローチを考える
  - 一回限りの作業(すなわち, バリデーションバッチ3バッチの方法)はもはや十分ではない
  - 製品ライフサイクルのより早期にプロセスバリデーションを開始
  - 製品ライフサイクルの残りの期間を通じて継続する
  - 工程の重要部分に対する取り組みの強化
    - 開発知識の活用
    - 工程モニタリングデータの活用
    - QRMツールの活用(例:FMEA)
    - 統計的な工程能力と制御解析の活用



# プロセスバリデーションのライフサイクル



# プロセスバリデーションにおける品質リスクマネジメントの役割



# 日常的工程確認

## 継続的工程確認

- 十分な製品および工程理解に基づいて、工程モニター／評価ツールを適切な製造ステップに設置することによって確立できる
- 次のような場合に、プロセスバリデーションプロトコールに組み入れることができる
  - 初期の商業生産
  - 製造工程の変更
  - 製品ライフサイクルを通じた継続的改善

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

- 医薬品品質システム
- スケールアップと技術移転
- プロセスバリデーション
- **変更マネジメントと継続的改善**
- 品質部門(QA/QC)とバッチリリース

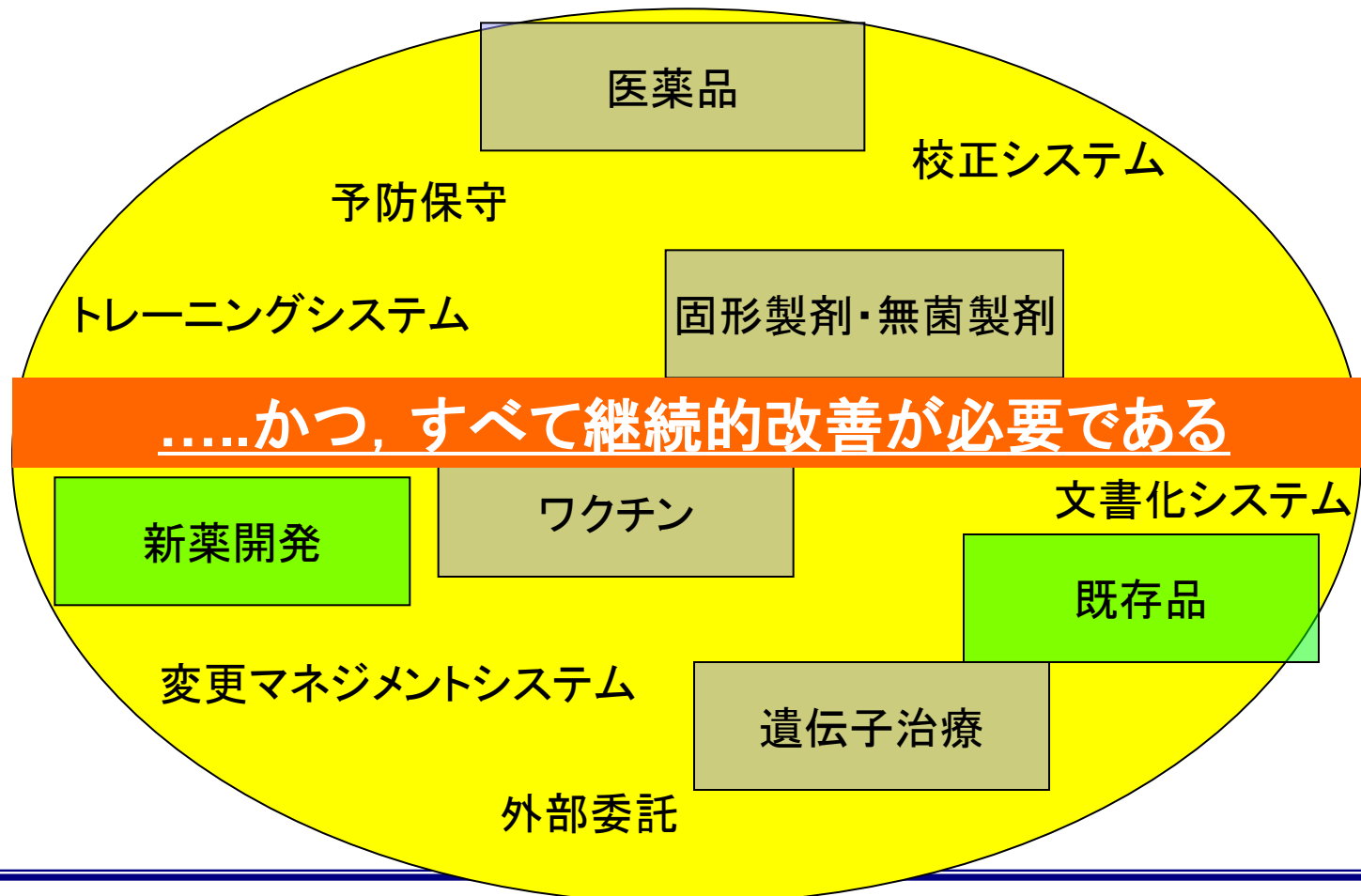
## 変更マネジメントと継続的改善

- 変更は、製品ライフサイクルを通じて発生する
  - プロアクティブに、ビジネス的または技術的理由により発生するもの
    - 継続的な改善のイニシアチブの一環として
      - > 例: 新しいサプライヤー, バッチサイズの変更, 新規設備
  - リアクティブに、CAPAの一部として発生するもの
    - 逸脱, OOS, 不合格バッチの発生による
- PQSは頑健な変更マネジメントシステムを含んでいなければならない
  - 知識と品質リスクマネジメントの活用
- 継続的改善は日常活動の一部でなければならない
  - データによって補足される(例: 傾向データ, 統計的工程管理)
  - 人によって推進される - 文化の一部として!

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

様々な製品, また, 様々なライフサイクル段階

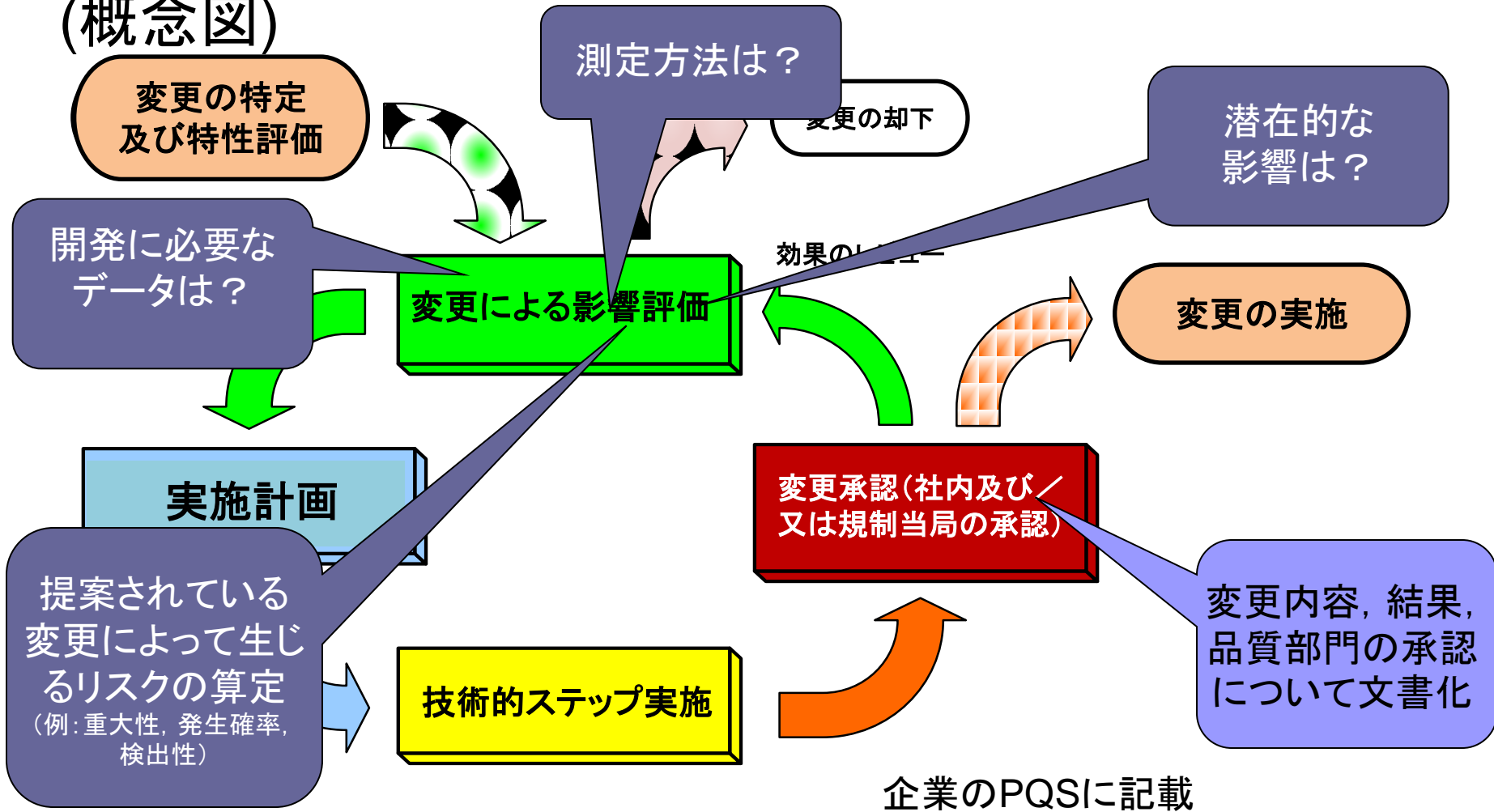
すべてにおいて, 「適切な」サポートプロセスが必要であり, PQSによって運営される



Manufacturing Implementation and PQS considerations

# 変更マネジメントの典型的なプロセスマップ

(概念図)



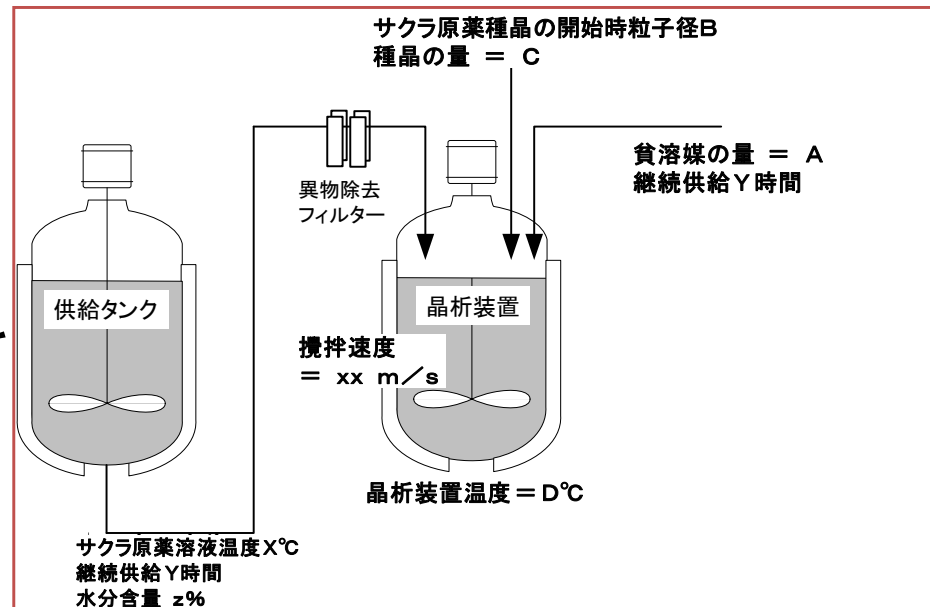
# 変更マネジメント

- 何が起きたか？

- 種晶の特性が経時変化をきたした

- 利用可能な知識

- 種晶の特性は粒度分布に影響を与える
- 管理戦略から指針が得られる：

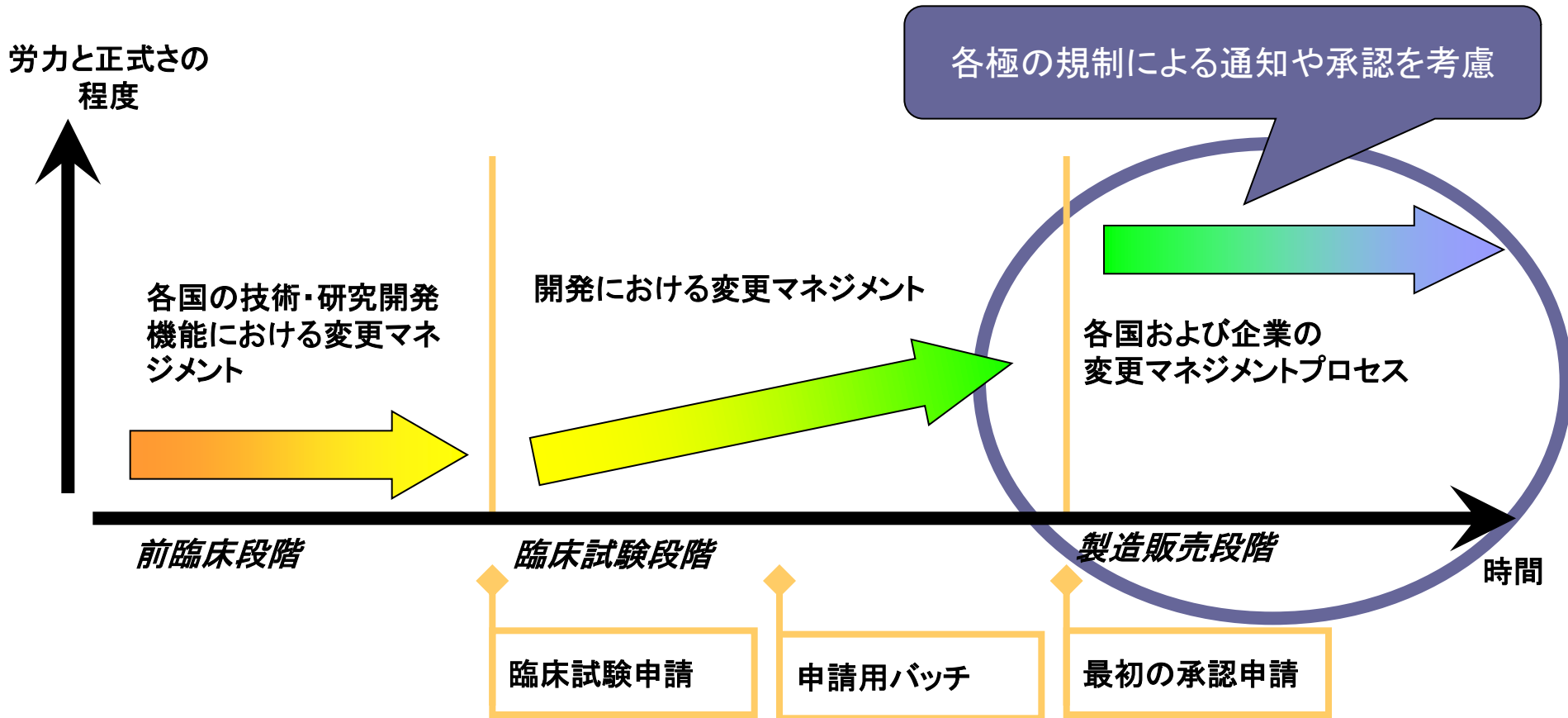


CQA	単位操作	パラメータ	デザインスペース	特記
粒子径	晶析	攪拌	1.1 から 2.5 m/s	攪拌機のサイズ変更に伴う攪拌速度の変更を品質システムで保証する

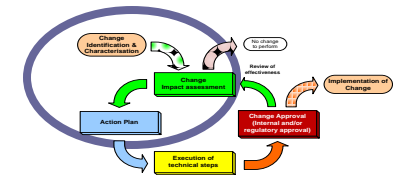


Manufacturing Implementation and PQS considerations

# ライフサイクルを通じた、異なる変更マネジメントアプローチ



# 変更マネジメントプロセス



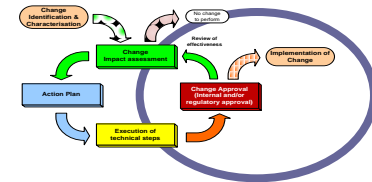
## • 品質マネジメントによる検証

- 承認申請内容を考慮

- 知識管理へのリンク

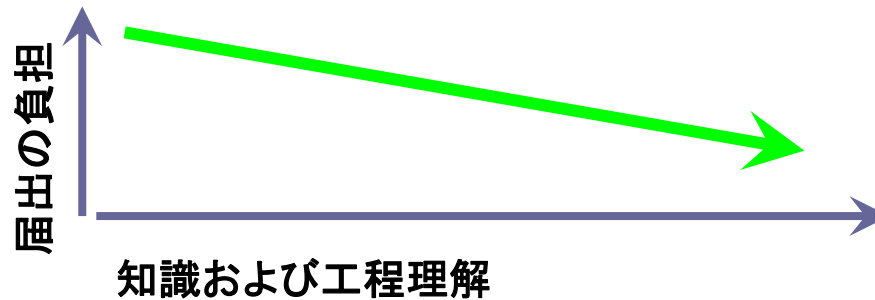
- 知識管理とは、製品、製造プロセスおよび構成資材の情報を入手し、分析し、保管し、および伝播するための系統的な取り組みである
- 知識の入手源は、既に得られている知識（公有財産または内部文書）、医薬品開発研究、技術移転活動、製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデーションの検討、製造経験、逸脱、苦情、返品、CAPAおよびOOSの評価、継続的改善および変更マネジメント活動を含むが、これらに限定されない

# 変更マネジメントプロセス



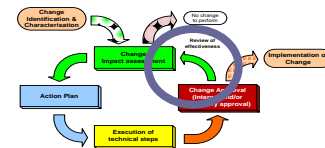
## 品質マネジメントの活動:

- 提案されている操作範囲の変更が、デザインスペースの範囲内であることを確認
- 知識および工程理解の活用



- 保健当局への事前の届出なしに、製造部門が変更を実施してもよいことを確認
  - デザインスペース内の重要工程パラメータ
  - 非重要工程パラメータ

# 変更マネジメントプロセス

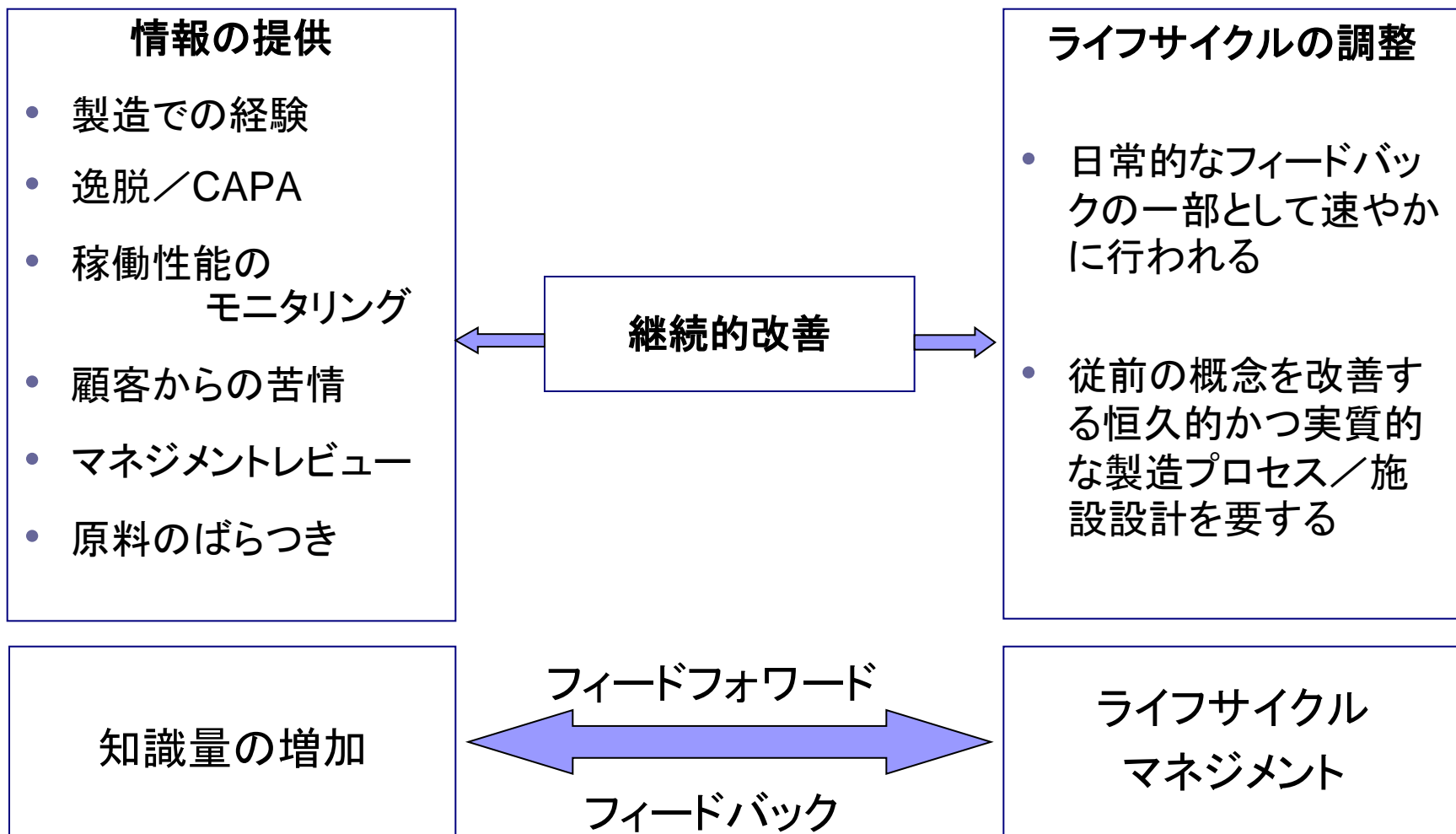


- 変更が成功したことを確認する。例えば:
- プロセスバリデーション
  - ライフサイクルモニタリング, すなわち「継続的工程確認」として運用することが可能
- 製品の年次レビュー (APR)
  - 変更の実効性を立証

PQSの  
さらなる  
要素

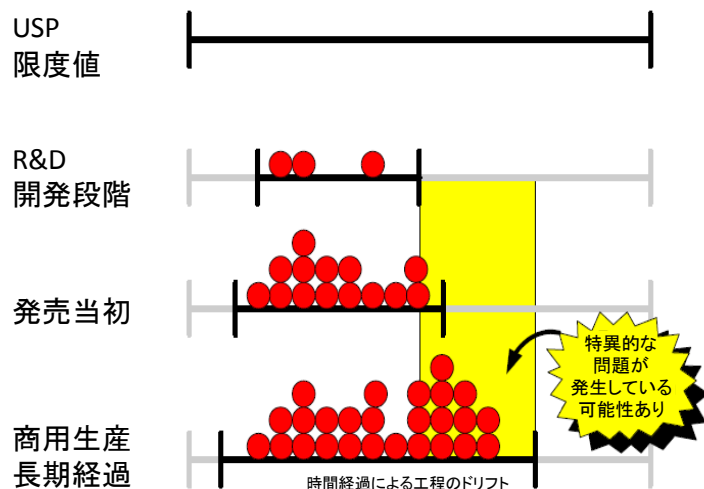
Manufacturing Implementation and PQS considerations

# 製品の継続的改善



# 変更マネジメントと製品の継続的改善

原料：物理化学的特性における時間経過に伴う典型事例



## 原料

- 工程の主な変動要因の一つとなり得る（たとえ認められた規格の範囲内であっても）
- 商業生産の経験を積むことにより、このような原料の経時的なバッチ間の変動に関する理解が深まる
- 事例研究の例：
  - ステアリン酸マグネシウムの比表面積

[Jean-Marie Geoffroy, May, 2007]

Manufacturing Implementation and PQS considerations

# 継続的モニタリング

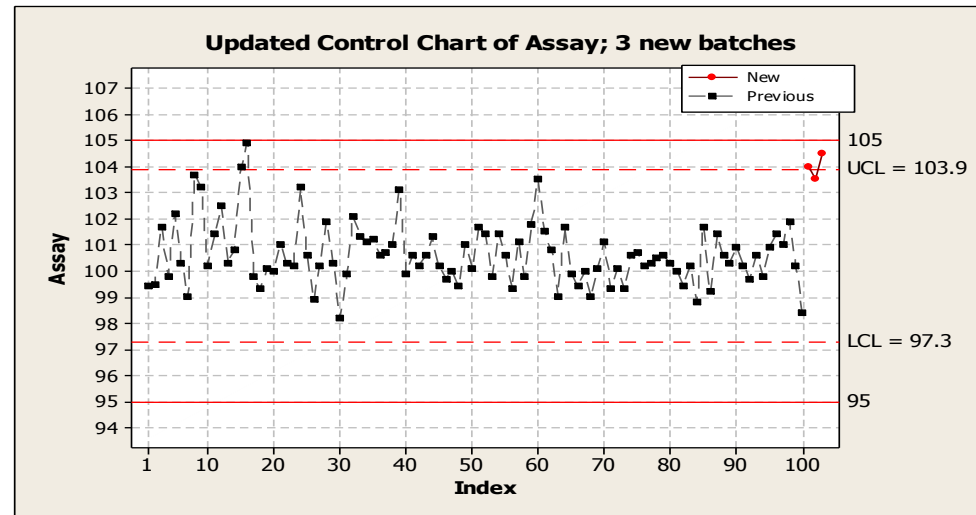
## ● 工程の追跡および トレンド解析

- 統計的工程管理
- トレンドが問題になる前に  
対処する

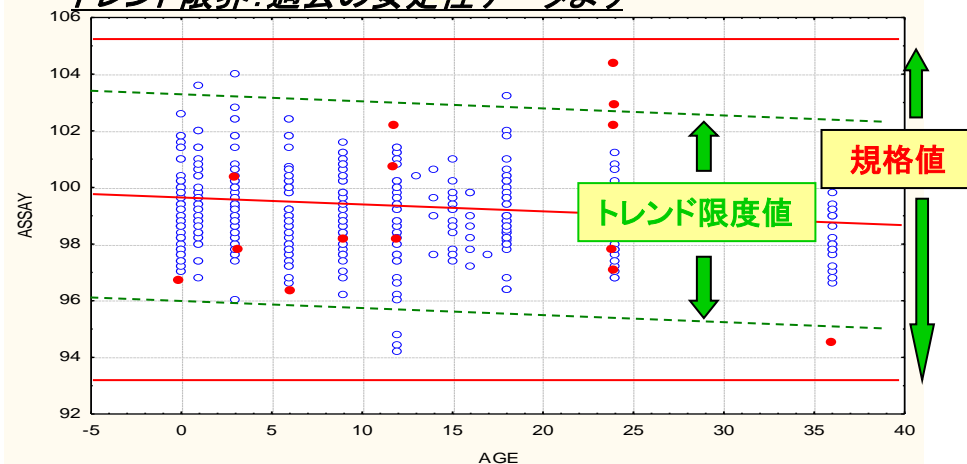
## ● 製品品質モニタリング

- 管理戦略でのパラメータおよび  
特性を分析
- 変動要因を低減

管理限界: 過去の出荷データより



トレンド限界: 過去の安定性データより



## Manufacturing Implementation and PQS considerations

- 医薬品品質システム
- スケールアップと技術移転
- プロセスバリデーション
- 変更マネジメントと継続的改善
- **品質部門(QA/QC)とバッチリリース**



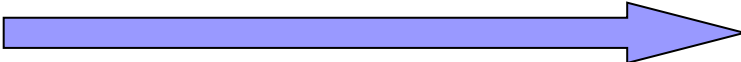
## 品質部門(QA/QC)とバッチリリース

- 一般に、バッチリリースに関する品質部門の役割は、デザインスペース、リアルタイムリリース試験等のみによっては変わらない
- 品質部門がその役割の一部として検討する必要がある特定の場を考慮
  - 例:リアルタイムリリース試験

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

# 製造所品質部門の管理監督

- ライフサイクルにわたる責任 – 商業生産／研究開発の部門横断的な連携
- 製造所のPQSを修正し、より進んだ開発アプローチ（例：デザインスペース，RTR試験）と整合させる
- 重要な開発情報（知識）は、製造所において使用可能でなければならない（例：予測モデル，デザインスペース）
- ライフサイクルの商業的部分における継続的改善
- デザインスペースと管理戦略の維持・活用
- 品質システムにおけるリスクマネジメントの活用
- CQAs, CPPs, 規格の間の明確なトレーサビリティ

- 開発  生産

## Manufacturing Implementation and PQS considerations

# 供給業者と製造作業の外部委託

- 企業では外部委託の傾向が強くなっている
  - 企業は外部委託ができる,

.....しかし、管理責任と説明責任は決して外部委託できない！

- 企業のPQSは、以下の適切な管理を保証しなければならない
  - 供給業者
    - 原薬, 添加剤
    - その他GxPに関連する原材料(例: 洗浄剤)
  - 第三者の受託業者
    - 製造, 包装, 配送, 輸送
- PQSでは、選定および評価, 責務, 連絡, 継続的なモニタリング, 照査の能力, サプライチェーンの確認を考慮しなければならない

# リアルタイムリリース試験とQC試験

- リアルタイムリリース試験において、「従来の」品質管理によるラボ試験と同等の信頼性を保証する必要がある。例えば：
  - 責任範囲を明確に定義
    - 日常的な保守および校正 (例: NIR)
    - 逸脱の報告
  - 適格性確認とバリデーション
    - 試験機器の適格性確認 (例: NIR)
    - 分析法のバリデーション
    - データハンドリング用ソフトウェアおよびサマリーレポートシステム (例: 統計用ソフトウェア) のバリデーション

## RTR試験：バッチリリース上の留意事項

- 製造販売承認要件と一致しているか？
- サンプル数は？
- サンプル採取の頻度は？
- サンプルは工程を代表しているか？（例：各臼・杵での錠剤質量）
- データは統計解析され正しく報告されているか？
- RTR試験における逸脱の要因は何か（例：試験機器の不具合）、それは品質システム下でいかに対処されるのか？

## 結論

### • スケールアップと技術移転

- 製造工程のスケールアップ及び工程管理等は、確定したデザインスペースを裏付け・支持するものでなければならない
- 商業生産に適用できるように、管理戦略の概念を実証し応用する

### • プロセスバリデーション

- 1回限りの作業ではなく、ライフサイクル全体を通じて実施
- 予測モデルをフルスケールで確認
- QRM原則と知識管理の組み込み
- 商業生産を行う製造所におけるPQSの一部

## 結論(続き)

- **変更マネジメント**

- 開発情報を考慮する必要
- デザインスペース内での変更は、規制当局への事前通知なしに企業内で対応可能
- 非重要工程パラメータに対する変更は、規制当局への事前通知なしに企業内で対応可能

- **製品の継続的改善**

- トレンド解析されたデータの積極的活用
- 集積された知識を開発部門へフィードバック

## 結論(続き)

- **品質部門とバッチリリース**

- 品質システムにおけるリスクマネジメントの活用
- 商業生産／研究開発の部門横断的連携による, ライフサイクルにわたる責任
- 製造所のPQSとより進んだ開発アプローチを確実に連携させる(PQS自体の継続的改善)
- デザインスペースおよび管理戦略と予測モデルの維持と活用



# 製造における重要要素

より進んだ開発アプローチをPQSにおいて実践するにあたり、特に留意すべき点は

- スケールアップと技術移転
- プロセスバリデーション
- 変更マネジメント
- 継続的改善
- 品質部門とバッチリリース