

ICH Q8, Q9, Q10 ガイドライン運用実務研修会 フォローアップ

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

セッション C: 分科会討論会の概略及び結果 管理戦略

平成23年4月25日(月)

濱浦 健司(第一三共(株))

* このスライドに含まれる内容は、平成22年10月25日-27日に開催された「ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用研修会」(於:タワーホール船堀)トラック:管理戦略 で使用されたスライドからの抜粋である。

規制当局及び企業のメンバーから構成された4チーム(1チーム約25名程度)で、テーマごとに討論会が行われた。

管理戦略 リーダー

規制当局:

松田 嘉弘

企業:

石川 英司

ファシリテーター

規制当局:

川西 徹

本田 二葉

小幡 孝行

企業:

宮嶋 勝春

濱浦 健司

(敬称略)

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)

重要メッセージは明確になったか？ Yes / No

- 一応理解できた
- 各用語の定義自体は理解できたものの、実践する上で十分な理解ができているかは不明
- 各々の用語をどう組み合わせれば管理戦略になるかがよくわからない
- 管理戦略はモノを作る上で必須であることは理解した
- 事例研究のモックはわかりやすく記載されている

重要メッセージは明確になったか？ Yes / No

- CPPが含まれている工程が重要工程になるのか？
- CQAの解釈の統一がまだ不十分かもしれない
 - Drug Product CQAとQTPPの違いがよくわからない

QTPP: 目標製品品質プロファイル

CQA: 重要品質特性

CPP: 重要工程パラメータ

運用に際して実務上の懸念はあるか？

- QbD申請のメリットが明確ではない
- 最小限の手法 (Minimal approaches) とより進んだ手法 (Enhanced approaches) の違いが明確に理解できていない
 - RTRTやDSを設定したものののみがEnhanced approachesと理解
 - リスクアセスメントに基づく管理戦略
- より進んだ手法 (Enhanced approaches) の方が審査側としては管理戦略が理解しやすいが、異なる定義を用いられると困る
 - ICHで定義された用語と異なる定義
- 既存品へのより進んだ手法 (Enhanced approaches) の取り組みのメリットは何か？

運用に際して実務上の懸念はあるか？

- 最小限の手法 (Minimal approaches) とより進んだ手法 (Enhanced approaches) を申請書に併記できるのか？
- 申請書にどこまで記載すべきか？
 - GMPに係る内容まで記載する必要があるのか？
- 混合工程で管理戦略2 (RTRT) を採用した場合、申請資料及び申請書にどのように、何を記載すべきか？
- 管理戦略を説明する資料の作成は必要か？
- 重要工程をどのように説明すべきか？
 - リスクマネジメントの利用
 - リスクマネジメントの閾値の説明および評価をどうすればよいか？
 - 結論ありきでリスクマネジメントが実際されていないか危惧する

運用に際して実務上の懸念はあるか？

- 原薬メーカーの場合、どこまで製剤のQTPPを把握する必要があるのか？
- RTRTを推進していく場合、装置の変更やスケールアップ時に、どこまでバリデーションすべきか？
- バイオ製品にPATを適用できるかは疑問
- FMEAは数値化できるメリットがあり、経営陣への説明には便利だが、実際にFMEAを行うには労力がかかり大変
 - 異なるリスクマネジメント手法でも良いのではないか？
- より進んだ手法(Enhanced approaches)で申請した場合、都道府県でのGMP調査で対応できるか心配
 - 都道府県が担当する品目に、早々には影響しないのではないか

運用に際して実務上の懸念はあるか？

- 委受託の関係がある場合、管理戦略に関する十分な情報を渡すことが困難
 - その場合、GMP調査時に受託先が十分な説明を行うことができない
 - 調査員が事前に管理戦略を十分把握できていれば問題回避ができるのではないか？
- CPPに対し相反するCQAがある場合の対処をどうすべきか？
 - 滅菌工程で温度が重要パラメータに該当するが、高温で分解物が増えるケース
- これまで安定して製造できていることをもってRTRTを設定できるか？

運用に際して実務上の懸念はあるか？

- より進んだ手法 (Enhanced approaches) をとった申請では、通常の申請の3倍以上の労力がかかり、資料も2倍になった
 - 内容については規制側とコミュニケーションが良く取れた
- RTRTのサンプリングは誰が行うのか？
 - 製造部門かQC部門か
 - 製造部門に委託はできるが、責任はQC/QA部門が行わなければならない
- 各々の部署ごとに関連する管理戦略にかかわる資料が点在している場合、管理戦略全体としての文書作成が必要になるのか？
- 新たな管理戦略の場合、調査に審査員が同席するのか？
 - 審査期間が延びないか懸念

運用に際して実務上の懸念はあるか？

- RTRTの場合、分析証明書(COA)にどう記載すべきか？
 - 「適合」のみでOKなのか？
- RTRTを採用する場合、負荷が大きくなるのではないか？
 - 長期的(製品のライフサイクル)で見ればメリットが出てくるかもしれない
- RTRTの場合、企業と規制当局がディスカッションできる機会が欲しい
- RTRTに対する初期投資が負担になる
- デザインスペースを設定するよりも、従来のアプローチで承認を受け、後日変更することになった場合には、通常どおり一変申請した方が楽かもしれない

運用に際して実務上の懸念はあるか？

- 品目ごとに異なる管理戦略（RTRTと従来法）をとることは可能か？
- 同じ製品について、複数の工場間で異なる管理戦略（RTRTと従来法）を取ることは可能か？
- NIRが日局試験法として収載されていない

実際の調和された運用を行う際の実務上の懸念 / 明確化が必要な事項はあるか？

- 外資系企業の場合、品質リスクマネジメントの評価は親会社が行い、閾値の設定の経緯を聞いても明確な答えがもらえないケースがある
- 管理戦略について外資系企業の場合、海外本社がすべて決定しており、十分把握できていないケースもある
- Criticalの定義が日本と欧米で異なる
 - 欧米ではよく管理できていれば重要工程とはみなさないが、日本では異なる
- 海外でRTRTを導入した場合、国内受け入れ試験が必要か？

実際の調和された運用を行う際の実務上の懸念 / 明確化が必要な事項はあるか？

- 欧米の方がより進んだ手法(Enhanced approaches)の審査に慣れているので、相対的に日本の場合、審査に時間がかかることを危惧する
- 米国ではPATのガイダンスがあることから、日本に比べPATに取り組みやすい