

ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項についての研修会

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

Points to Consider

管理戦略

平成25年2月15日(金)

寶田 哲仁

(日本製薬工業協会品質委員会)

Points to consider (PtC) の目次

- 3.1. 管理戦略のライフサイクル
- 3.2. 異なる製造スケールでの管理戦略の適切性
- 3.3. リアルタイムリリース試験における規格及び試験成績書
- 3.4. バッチ出荷判定手順

なぜPtCに「管理戦略」に関するトピックが選ばれたのか？（1）

- 日米EU3局のワークショップで出された意見・質問

タリン

- 管理戦略とライフサイクル
 - 製品ライフサイクルのそれぞれの段階で管理戦略はどのように関わるのか
 - 変更管理手順との関連性（PQSとの関連）
- 同じ品目で異なる管理戦略は可能か（施設や国の違い）
- 管理戦略とPVとの関係

なぜPtCに「管理戦略」に関するトピックが選ばれたのか？（2）

- 日米EU3局のワークショップで出された意見・質問

ワシントン

- 管理戦略と出荷判定との関連性
- QTPPとCQA、規格との関連性
- RTRTとin-process controlとの関係
- 管理戦略とContinuous process verificationとの関連
- 管理戦略とライフサイクル（タリンと同様）

なぜPtCに「管理戦略」に関するトピックが選ばれたのか？（3）

- 日米EU3局のワークショップで出された意見・質問

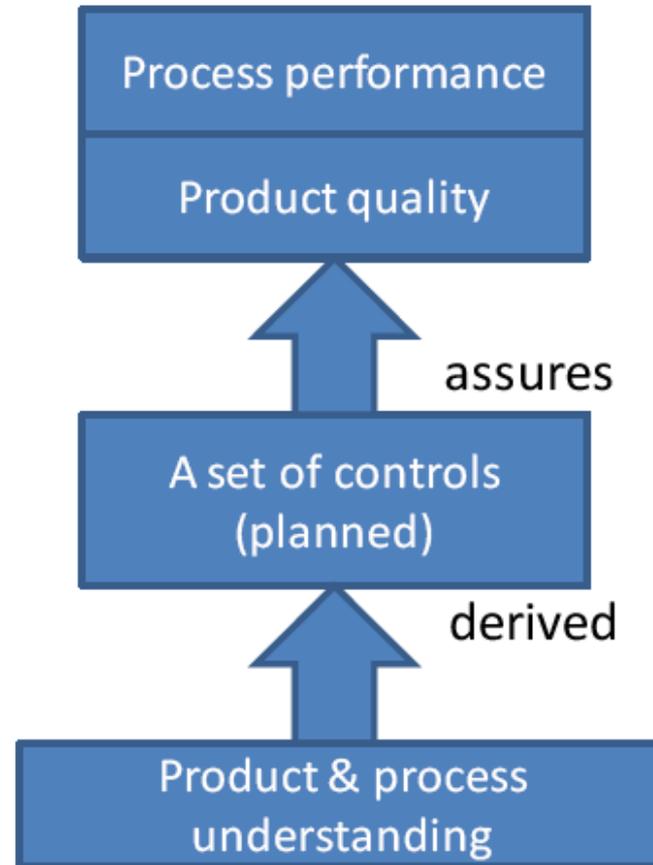
東京

- RTRTの場合のCertificate of analysis (CoA) の様式
- 同じ品目で異なる管理戦略は可能か
- Large Moleculeに対する管理戦略の方法

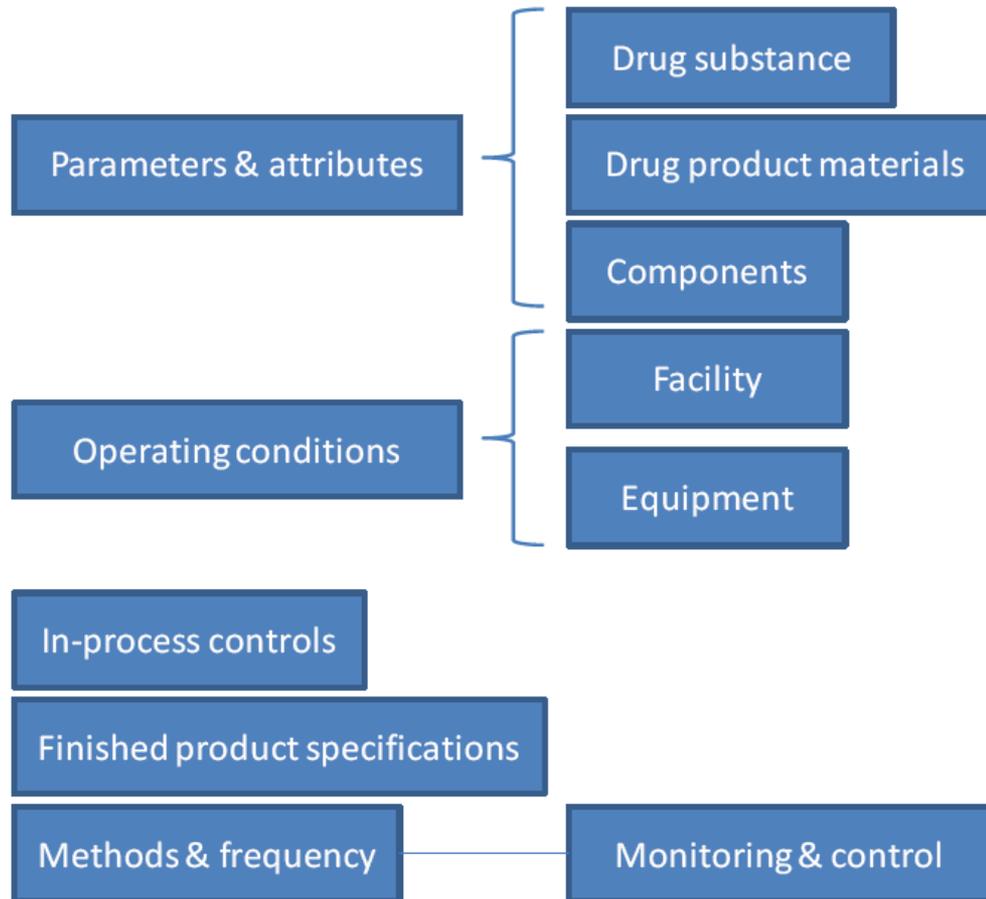
定義 (ICH Q10)

- A planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performances and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating condition, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.
- 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。

管理戦略



A Set of Controls



管理戦略のライフサイクル（１）

- PQS

- 医薬品開発段階

- 開発の全期間を通じて生成される製造プロセス及び製品の知識並びにそれらの期間を通じて実施される製造プロセス及び製品のモニタリングは、製造における管理戦略の確立に用いられる。

- 技術移転段階

- 移転及びスケールアップ活動の間に得られる知識は、管理戦略をさらに開発する上で役立ち得る。

- 商業生産段階

- 管理できた状態での稼働性能を保証し、及び改善すべき分野を特定するために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質モニタリングに対する十分に規定されたシステムが適用されなければならない。

管理戦略のライフサイクル（2）

- 管理戦略の開発

- 管理戦略は、一般に治験薬の製造時に開発され、最初に実施される。新たな知見が得られるのに伴い、商用生産での使用のために改訂されることがある。変更に含まれるものとしては判定基準、分析方法論、管理項目（リアルタイムリリース試験の導入等）が考えられる。

- 管理戦略の継続的改善

- ライフサイクルを通じた管理戦略の改善を考慮すべき（継続的なデータトレンドの評価やその新たな知見に応じた改善等）。
- 継続的 engineering 確認は、企業が工程をモニターし、適切に工程及び／又は管理戦略を調整できるようにする一つのアプローチ。
- 多変量予測モデルを使用する場合、モデルを維持、更新するシステムは管理戦略内でモデルの継続的適切性を保証するのに役立つ。

管理戦略のライフサイクル（3）

- 管理戦略の変更マネジメント
 - 全ての変更が伝達され、管理されるのを確実にするため、外部委託作業には注意を払うべき。
 - 変更の種類に応じた規制上の手続きについては、各極の規制要件に従って対応すべき。
- 同じ製品に対する異なる管理戦略
 - 製造サイトが異なる場合、あるいは同じ製造サイトで同じ製品に異なる技術を用いる場合には、異なる管理戦略を適用できる。
 - 管理戦略の違いは、装置、施設、システム、業務上の要件（機密保持の問題、外部委託製造業者の製造能力等）に起因する可能性があり、また、規制当局の評価／調査結果を受けた結果として、管理戦略の違いが生じる可能性もある。
 - 申請者は、実施する管理戦略が残されたリスク及びバッチ出荷の手順に及ぼす影響を考慮すべき。

管理戦略のライフサイクル（４）

- 知識管理

- 知識管理は、管理戦略の効力が継続していることを保証する上で重要な要素である。
- 委受託製造の場合、特に、モデルの維持及び／又は更新、デザインスペースの適用、リアルタイムリリース試験を含む管理戦略については、当事者間での双方向の知識移転を考慮すべきである。

異なる製造スケールでの管理戦略の適切性（１）

- スケールアップに関するリスクのマネジメント
 - 管理戦略の開発ではスケールアップに関連したリスクを考慮すべき。
スケールアップ研究の設計及び必要性は、使用する開発アプローチ及び利用可能な知識に依存することがある。
 - 適格性評価には、リスクに基づくアプローチ（QRM手法）を適用できる。

異なる製造スケールでの管理戦略の適切性（２）

- 管理戦略の要素に関するスケールアップ時の留意事項
 - 製造及び工程の複雑さ
 - 製造装置、施設及び／又はサイトの違い
 - 原材料（製造元、バッチ間変動）
 - 工程パラメータ（デザインスペースの場合、その確認）
 - 工程内管理（モデルの場合、最適化等）
 - 製品の規格（QTPPを満たす設定か、RTRT）

ライフサイクル（サクラ錠CPV事例から）

	工程デザイン	工程の適格性確認	日常的工程確認
溶出性	<ul style="list-style-type: none"> ・Predictive Modelの開発 ・代替としての溶出試験の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・代替法との比較によるPredictive Modelの適格性確認 	<ul style="list-style-type: none"> ・出荷管理 > CPVか代替法かのDecision ・年次照査 ・傾向解析 ・変更マネジメント (継続的改善)
含量均一性	<ul style="list-style-type: none"> ・混合工程におけるPAT開発 ・代替としての製剤均一性試験の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・代替法をモニタリング手段としてのPATの適格性確認(検出器の校正含む) 	
含量	<ul style="list-style-type: none"> ・Predictive Modelの開発 ・代替としての定量試験の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・代替法との比較によるPredictive Modelの適格性確認 	

RTRTにおける規格及びCoA（1）

- 品質特性
 - 全てのCQAを規格に設定する必要はない
 - どのAttributeを評価するかは、試験項目や管理項目による
 - 評価するAttributeとCQA・QTPPとの関連性
- 管理手法
 - 用いる管理方法の種類（モデル、PAT、単離した中間体の試験、最終製品試験、安定性試験、規制に定める試験等）
 - 用いる試験方法の参照
 - 管理手法に対するバリデーション

RTRTにおける規格及びCoA（2）

- 許容基準
 - 管理するポイントの判定基準
 - 安定性試験や規制に定める試験の基準
- CoAとして記載すべき事項
 - モデルから計算した値、検量線と実際の試験結果等
⇒ 代替試験を実施した場合の結果（Q-IWG Q&A等）
 - 用いた手法の許容基準
 - 手法の参考文献

RTRTにおける規格及びCoA (3)

- サクラ錠の溶出試験予測モデル

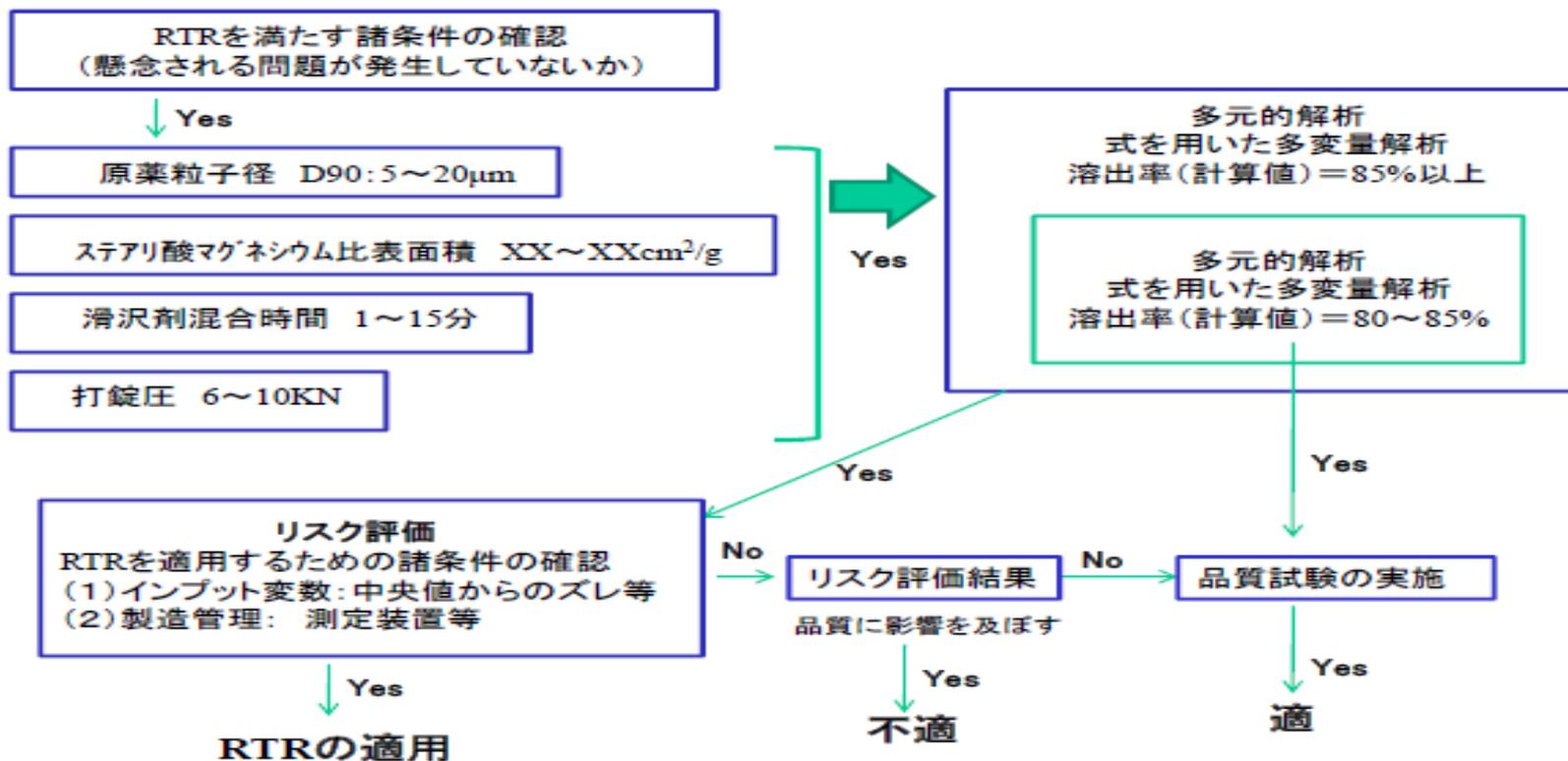
溶出率(%)

$$= f_1 - f_2 \cdot \text{原薬粒子径} - f_3 \cdot \text{St-Mg比表面積} - f_4 \cdot \text{滑沢剤混合時間} - f_5 \cdot \text{平均打錠圧}$$

(規格値: $\geq 85\%$)

※ $f_1 \sim f_5$ はサクラ錠Mock P2では実際の数値が記載されているが、本スライドでは f_n で示す

溶出試験(デシジョンツリー)

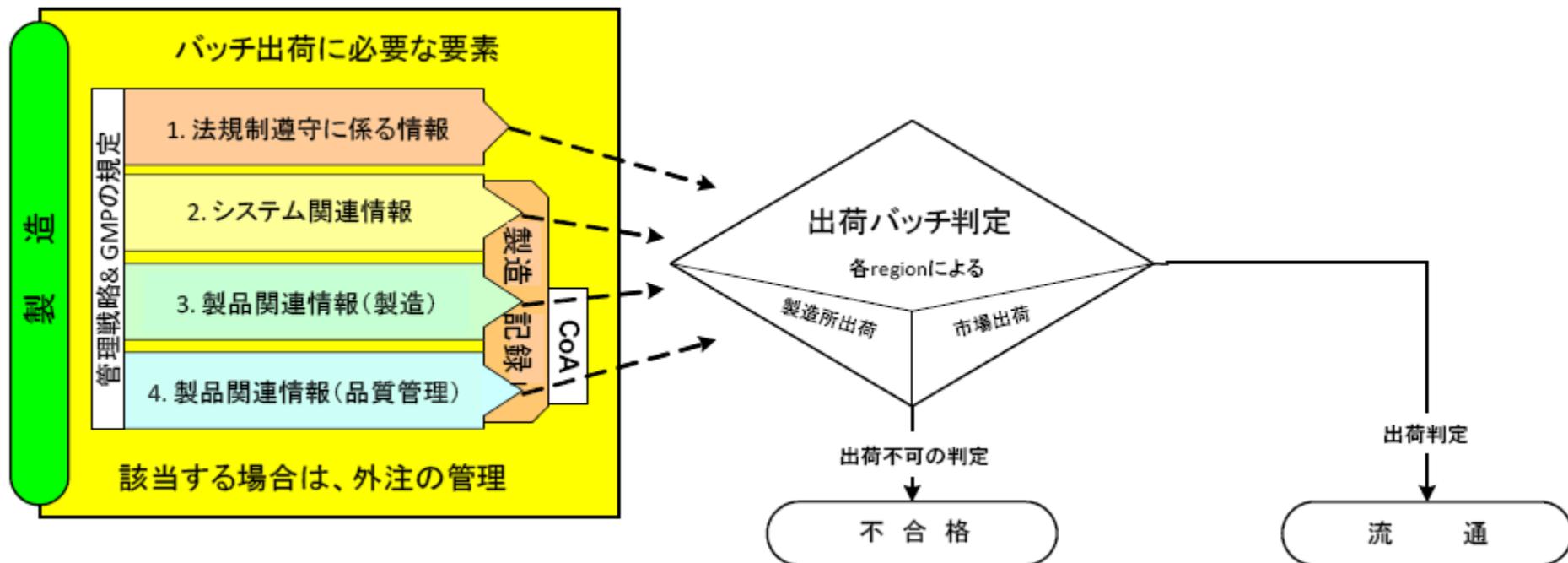


RTRTにおける規格及びCoA（4）

試験項目	試験方法	規格値	結果
溶出試験	予測モデル	$\geq 85\%$	83%
	代替試験*	$\geq 80\%$ (30分)	84%

* 代替試験は、予測モデルによる結果が80%以上85%未満の時に行う。

バッチ出荷判定手順（1）



バッチ出荷判定手順（２）

- 規制順守データ
 - バッチ出荷の規制（Regional matter）
 - PQS
 - 包括的な取り組み
 - 変更管理・変更マネジメント・Regulatory process
- 製造バッチのシステム関連データ
 - QbD：工程のモニタリングが更に重視され、これによって継続的工程確認（CPV）の機会がもたらされる
 - 製造中に生じた逸脱又は通常発生しない事象は記録され、評価され、PQS（CAPA含む）に基づいて処理され、出荷前に措置が完結される。

バッチ出荷判定手順（3）

- 製造工程に基づく製品関連データ
 - 管理戦略の要素は製造販売承認申請書資料の中に定義及び提案され、規制当局により承認
 - 製造業者は、管理戦略に従って製造するバッチの製品関連データを定義し、管理し、モニターすべき
 - これらのデータは定期的に評価され（＝レビュー）、監査及び調査時に照査される
- 品質管理からの製品関連データ
 - 最終製品試験及び／又はRTRTの結果から得られたデータに基づいて、出荷判定の一部としての規格に従ってCoAを発行

参考資料

- 品質に関する概括資料 P2 モックアップ（記載例）
<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>
- ICH Q-IWGのPoints to Considerの解説 ～管理戦略 その1～,
PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.8, pp. 115～120 (2012)
- ICH Q-IWGのPoints to Considerの解説 ～管理戦略 その2～,
PHARM TECH JAPAN, Vol.28, No.9, pp. 143～147 (2012)