

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

プロセスパリテーション/継続的工程確認

平成25年2月15日(金)

森末 政利

(医薬品医療機器総合機構)

目次

- 序文
- 全般的な考察
- 継続的工程確認
- 事例
- 医薬品品質システムとプロセスバリデーション

なぜPtCに「プロセスバリデーション」に関するトピックが選ばれたのか？(1)

- プロセスバリデーション/ベリフィケーション及びプロセスクオリフィケーションの日米欧3極での調和された定義
- 継続的確認 (continuous verification) の明瞭な指針及び(調和した)規制当局の期待
- 管理戦略とプロセスバリデーション/継続的確認 (continuous verification) の関連性

なぜPtCに「プロセスバリデーション」に関するトピックが選ばれたのか？(2)

- デザインスペースでのバリデーション研究についての明瞭な指針
 - ▶ バリデーションとデザインスペースの関係
- 継続的製造工程 (continuous manufacturing processes) に関するプロセスバリデーションの手法と規制当局の期待

序 文

序文(目的)

- ICH Qトリオの原則を使用し、他に取り得るプロセスバリデーションの手法をいかに後押しできるかを示すこと
 - 原薬及び製剤に適用
 - 継続的工程確認(CPV)などの製品ライフサイクルを通したより総合的なプロセスバリデーション手法

序文(プロセスバリデーションの目的)

- あらかじめ規定した品質基準に適合する製品をある工程によって恒常的に得られることを確認すること
 - 従来の手法
 - CPV
 - 従来の手法とCPVの組合せ

全般的な考察

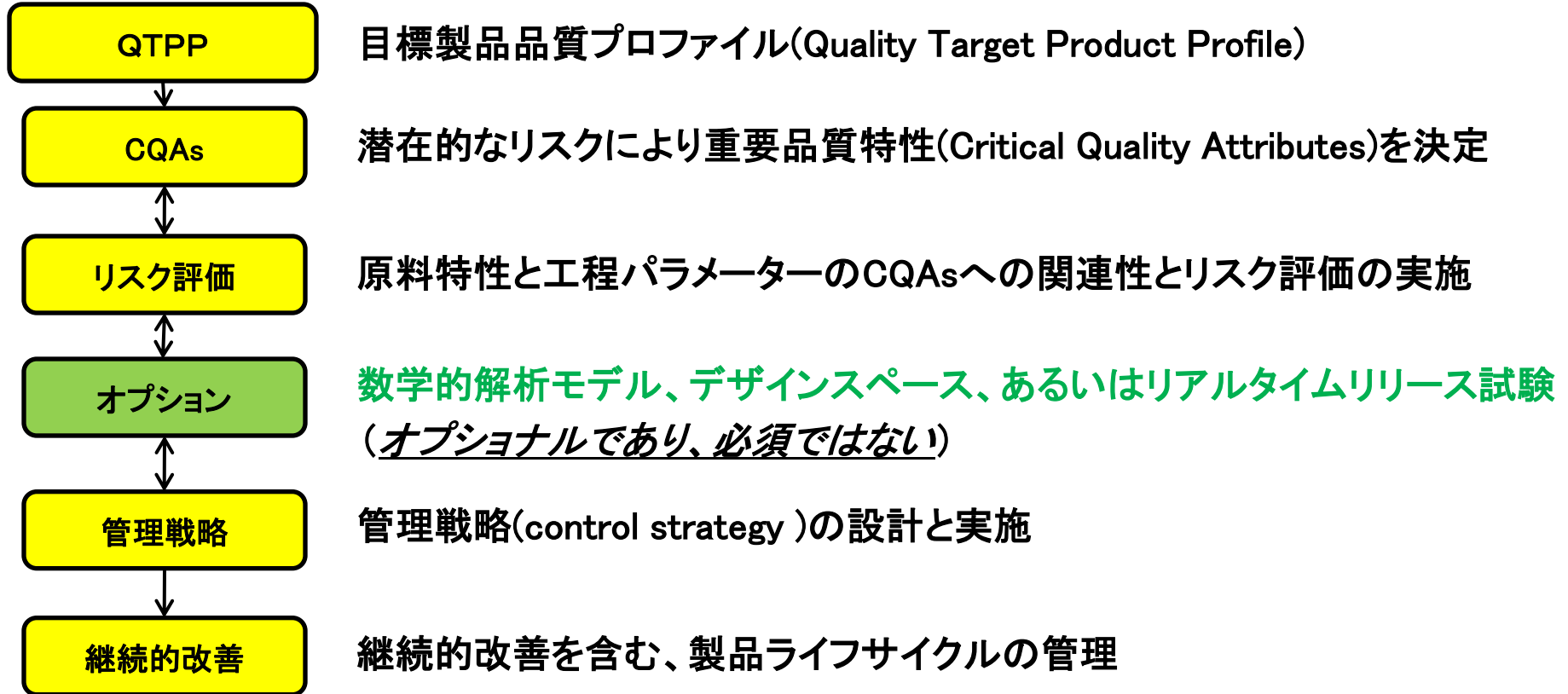
考察(1)

- プロセスバリデーションの実施のタイミング
 - 製品のライフサイクルを通して、技術移転時又は変更実施時など
- 従来の手法(より進んだ手法でも適切)
 - 開発から得られた知識
 - 製品ライフサイクルの個々の時点での限られたバッチ
 - サンプルングの程度及び頻度を上げた管理戦略
 - 実生産スケールでの製造

考察(2)

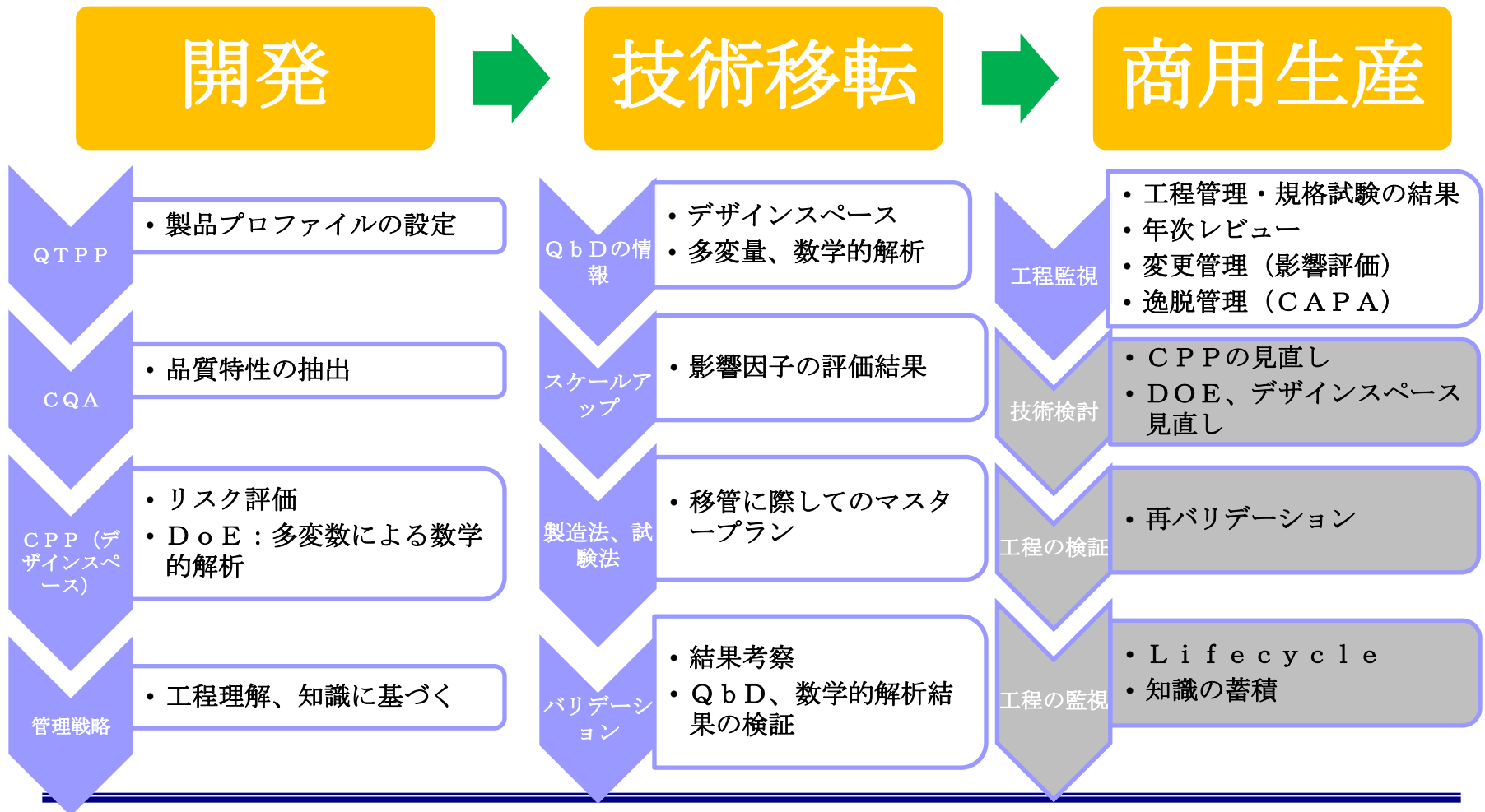
- 製品のライフサイクルを通じたプロセスバリデーション
 - 商業生産で新たに得られた知識(変動因子)
 - 管理戦略の修正
 - 工程の改善

QbDアプローチの流れ

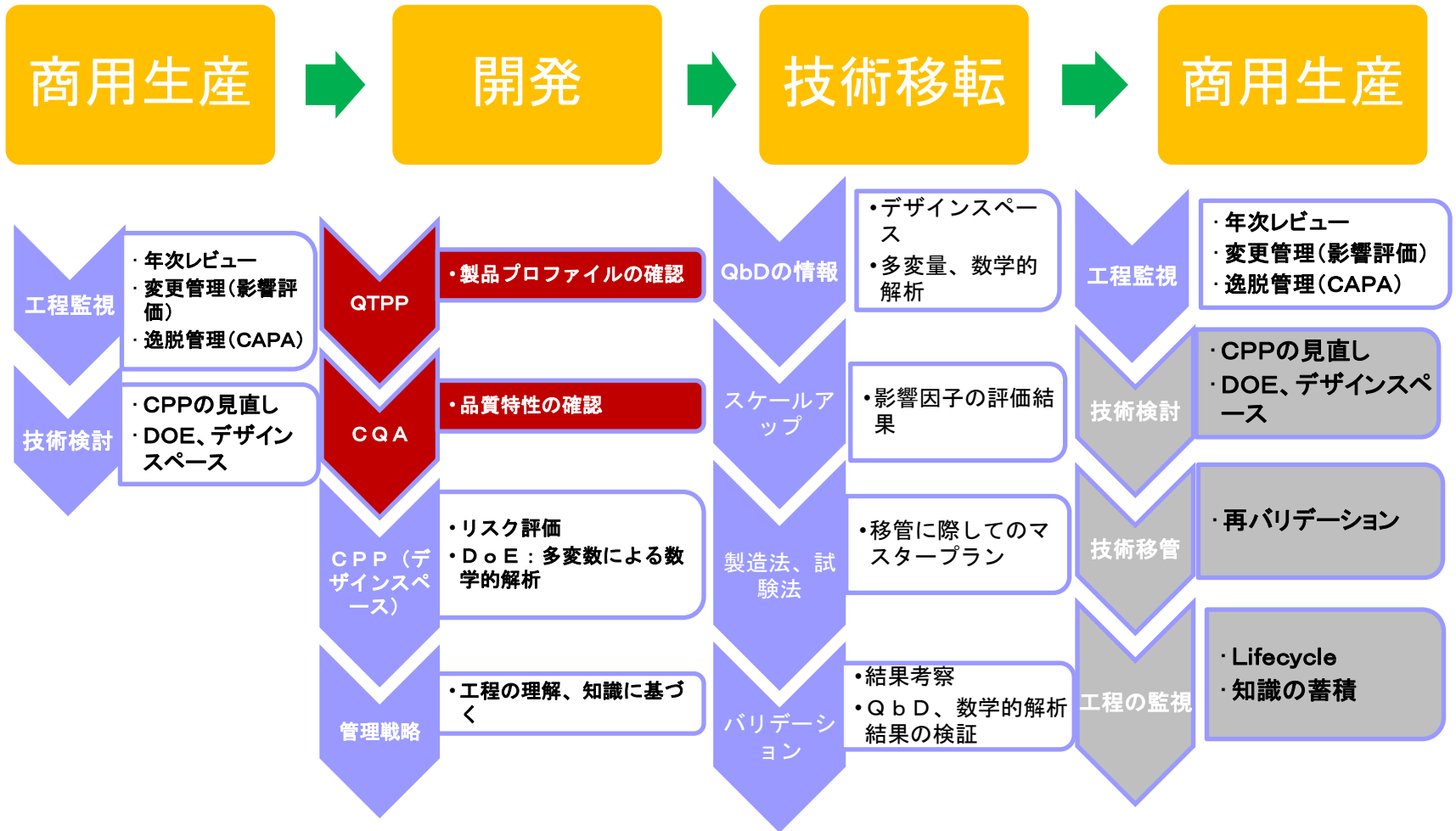


Acknowledgement : Adapted from ICH Q-IWG training materials

GMP調査とQbD(1)



既存品とQbD




継続的工程確認 (CPV) (1)

- Q8の定義
 - ▶ 製造工程の稼働性能の継続的なモニタリング及び評価を含むプロセスバリデーション手法
- Q-IWG Q&A
 - ▶ プロセスバリデーションの代替法ではなく、プロセスバリデーションの一手法

継続的工程確認 (CPV) (2)

- CPVの利点
 - 初回の限られたバッチだけではなく、多数の、またはすべてのバッチの製品品質を保証
 - 頑健な工程の稼働性能及び品質モニタリングシステム
 - 製品及び工程の知識の増大
 - 工程や製品品質の継続的改善の機会の促進
 - 製造関連の問題及び工程の変動傾向の早期発見
 - 日常モニタリング及びトレンド解析の信頼性の向上
 - 製品ライフサイクルに渡ったデザインスペースの検証に有用



事例研究

(ICH Q-IWG トレーニングワークショップ資材)

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決断



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。

工程管理 オプション1

デザインスペースを開発するための、混合工程パラメータ評価の実験計画法

- 検討因子：
混合機のタイプ，回転速度，混合時間，原薬粒子径

DOEデザイン

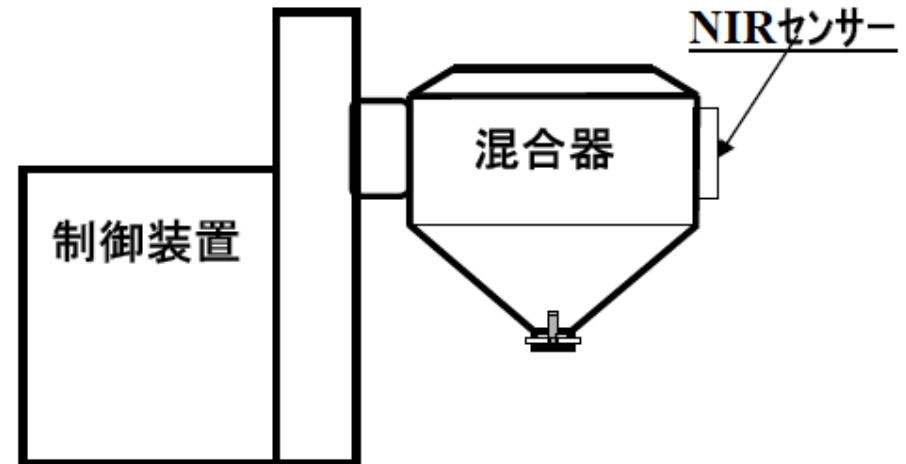
実験 No.	実行順	条件	混合時間 (分)	回転速度 (rpm)	混合機タイプ	粒子径 D90 (μm)
1	2	変更	2	10	V型	5
2	7	変更	16	10	V型	40
3	10	変更	2	30	V型	40
4	5	変更	16	30	V型	5
5	6	変更	2	10	ドラム型	40
6	1	変更	16	10	ドラム型	5
7	8	変更	2	30	ドラム型	5
8	11	変更	16	30	ドラム型	40
9	3	標準	9	20	V型	20
10	12	標準	9	20	ドラム型	20
11	9	標準	9	20	V型	20
12	4	標準	9	20	ドラム型	20

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



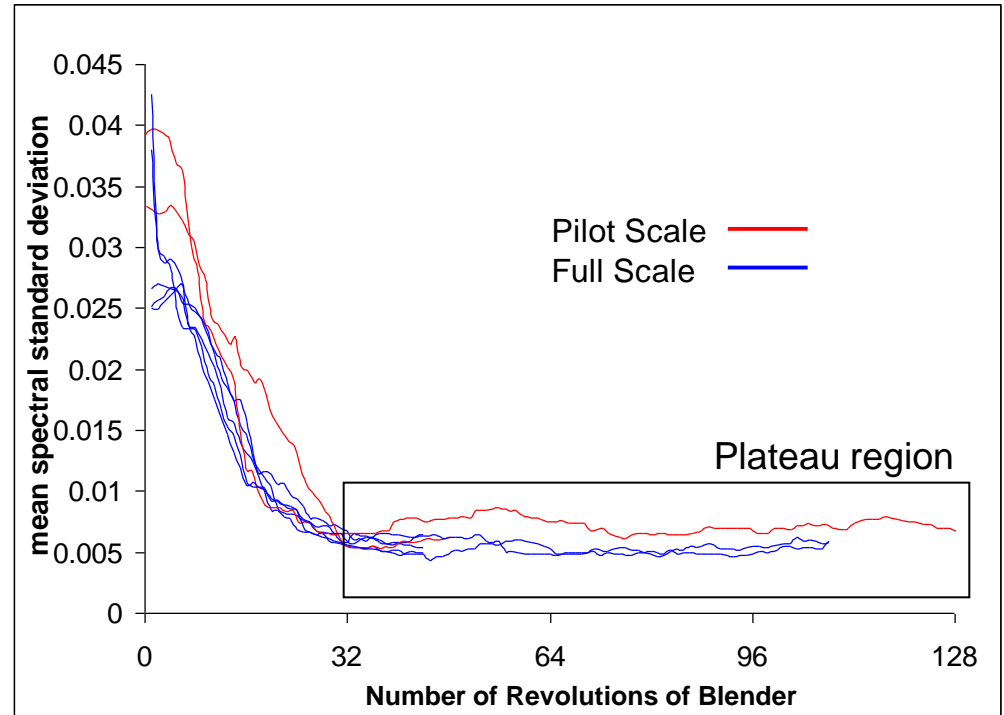
装置 : XXXXX
センサー据付場所 : 混合器側面部
測定方法 : 拡散反射法
光源 : High energy air cooled NIR source
検出器 : 高感度 InGaAs 検出器

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

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

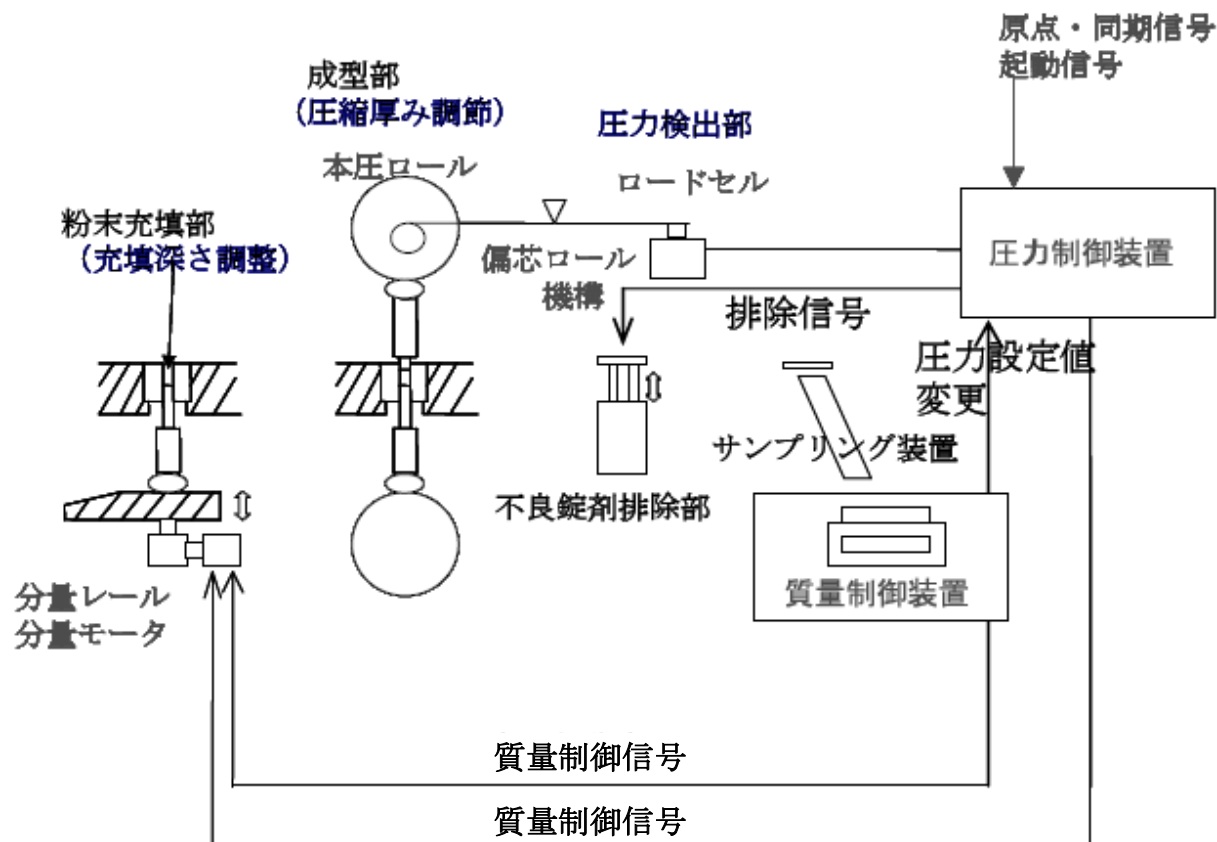
- 混合のスケールアップを確認するためにオンライン近赤外分光計(NIR)を使用
- 混合操作はスペクトルの標準偏差の平均値がプラトー領域に達した時点で終了
 - プラトーは統計学的試験または法則を用いて特定
- フィードバック制御で混合機を停止
- 企業は、混合物が終了時点で偏析しないことを確認
 - 錠剤の定量により均一性を確認
 - 原薬を偏析させるような試験を実施



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

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

定量と含量均一性のリアルタイムリリース試験

● 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
 - 原薬含量は, 承認申請に記載されていればオンラインNIRにて測定可
- 打錠工程でのフィードバックループによる錠剤質量制御

● 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。

管理戦略

- **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
 - サンプル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
- **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



医薬品品質システムとプロセスバリデーション

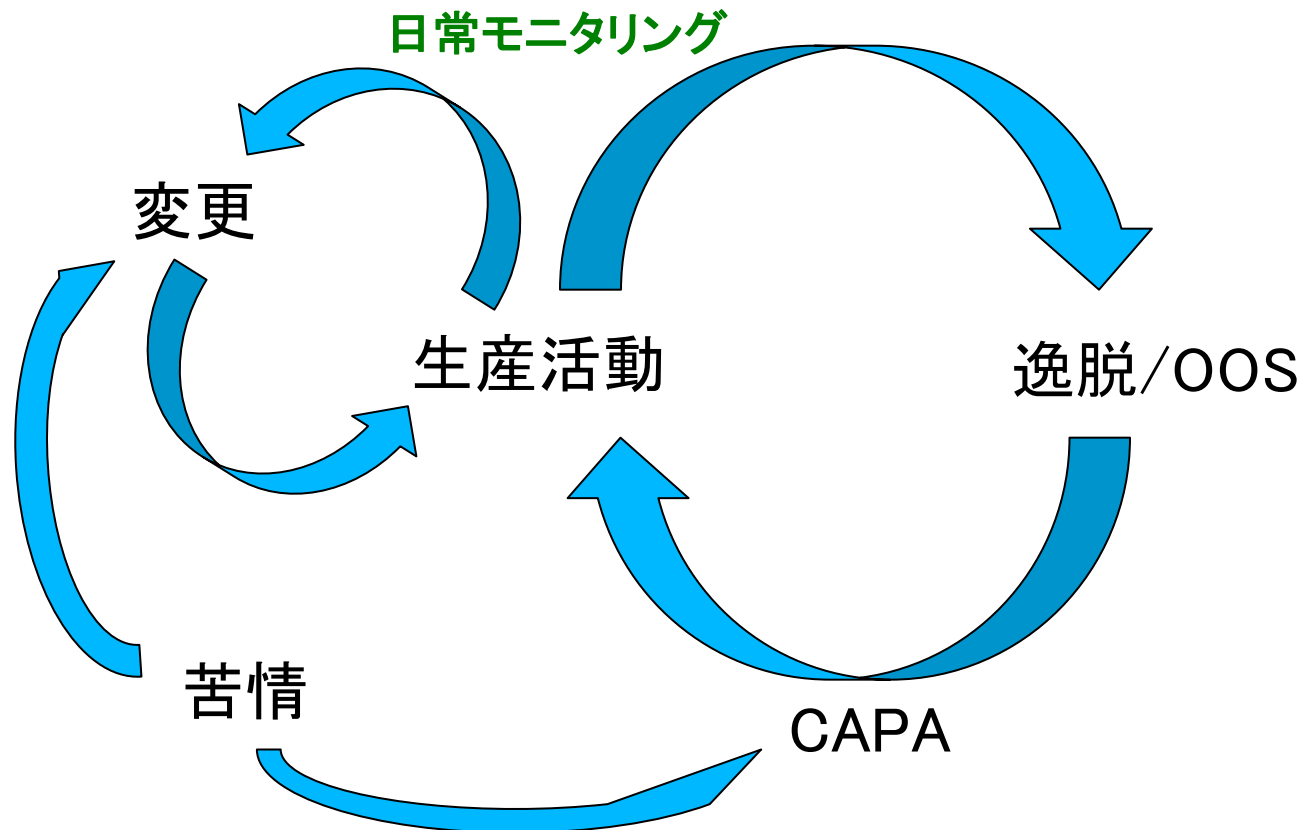
医薬品品質システムとプロセスバリデーション

- 製品ライフサイクルの各段階の連携強化
 - ▶ プロセスバリデーションのライフサイクルアプローチを促進
 - ▶ バリデーション手法及び製品品質や工程の継続的改善を支援
 - 工程の稼働性能及び製品品質モニタリングから得られたデータ、情報及び知識
 - リスクアセスメントツールの使用: PV実施計画の策定、変更の影響評価
 - 統計学的ツール: 工程の稼働性能のモニタリングとトレンド解析

継続的改善(1)

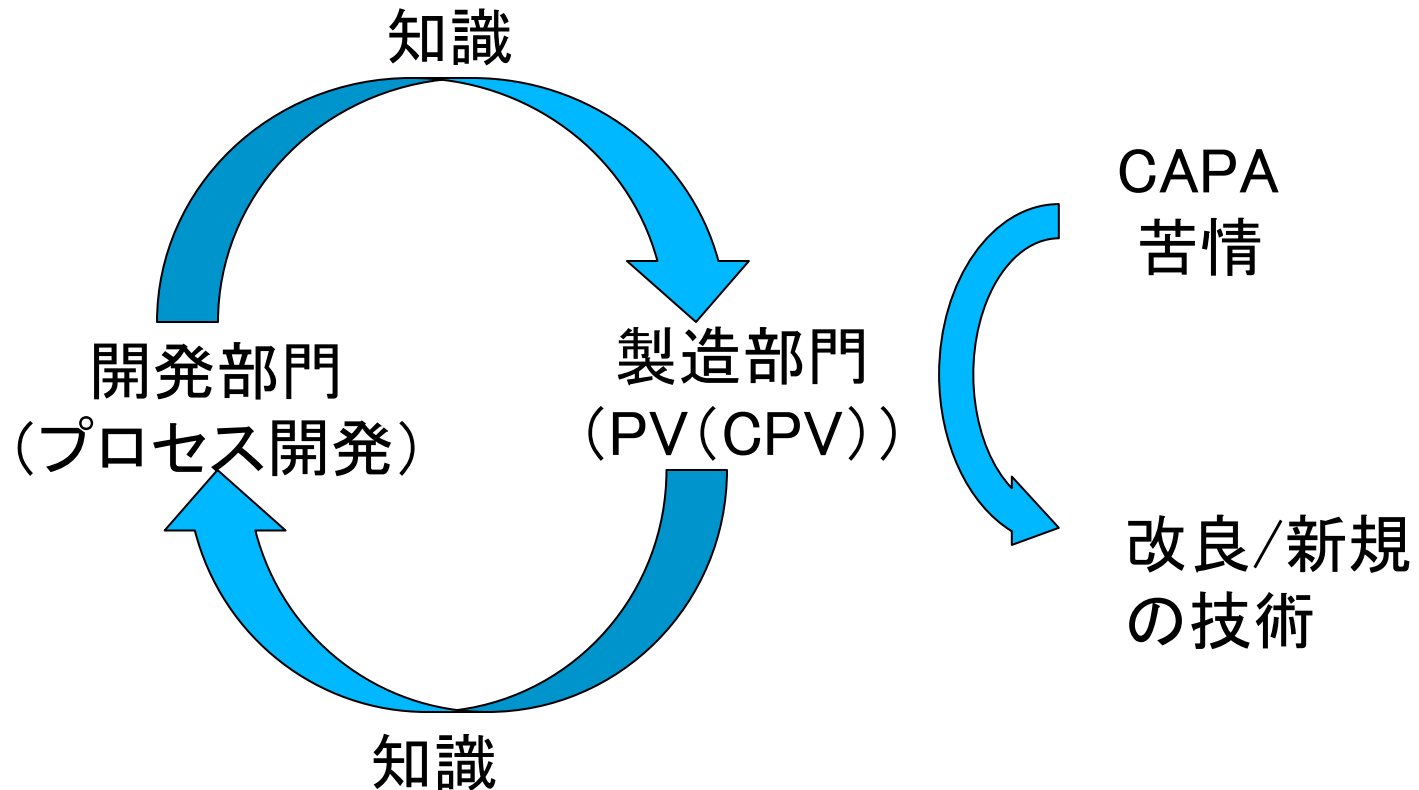
製品品質照査:


リスクに基づく評価



継続的改善(2)

技術移転: 改良した技術、新しい技術の導入





ご清聴
ありがとうございました