

ICH Q11: その意義と日本への適用

プロセスバリデーションとライフサイクルマネジメント

第14回医薬品品質フォーラムシンポジウムプログラム
きゅりあん

仲川知則
大塚製薬株式会社

プロセスバリデーション と ライフサイクルマネジメント

- プロセスバリデーション(Q11)
- プロセスバリデーションと医薬品品質(米FDA)
- バリデーション基準(施行通知)
- ライフサイクルマネジメント

プロセスバリデーション

- 7.1 一般原則
プロセス・バリデーションとは、設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できるという**文書化された確証**である(ICH Q7)。
- プロセス・バリデーションは製造工程の設計段階から実生産を通して、製造工程が適切な品質の原薬を一貫して供給できるという科学的な証拠を確立するデータの収集と評価を含めることができる。

プロセスバリデーション

- 一般的にプロセス・バリデーションは、適切な数の生産バッチに関するデータの収集を必要とする(ICH Q7、章12.5参照)。バッチ数は以下のいくつかの要因に依存するが、これらに限定しない:
 - (1) バリデーションを行う製造工程の複雑さ;
 - (2) 製造工程の変動のレベル;
 - (3) 特定の工程に関して得られている実験データの量や工程の知識。
- 従来のプロセス・バリデーションに代わる方法として、継続的工程確認(ICH Q8)は、初回商業用生産時、及びその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とした製造プロセスの変更のためのプロセス・バリデーションの実施計画書の中に利用することができる。

プロセスバリデーションと医薬品品質

- Quality, safety, and efficacy are designed or built into the product.
 - 医薬品の品質、安全性、有効性は創り込まれるものである
- Quality cannot be adequately assured merely by in-process and finished-product inspection or testing.
 - 品質とは工程試験及び製品試験検査、試験で適切に保証されるものではない
- Each step of a manufacturing process is controlled to assure that the finished product meets all quality attributes including specifications.
 - 規格を含む品質特性を保証するために各製造工程は管理されなければならない

FDA Guidance for Industry : Process Validation General Principle and Practice

Jan. 2011

プロセスバリデーションのアプローチ

- 米FDAが提唱するプロセスバリデーションとは、プロセスデザインステージから商業生産までに構築されたデータが科学的根拠を持って、プロセスが恒常的に安定した品質を提供できるものとする。プロセスバリデーションとは製品と製造法のライフサイクルの中にある積み重ねられた作業によるものである。
- Stage 1 – Process Design: プロセスデザイン: 全ての商業生産は本ステージで行われる開発とスケールアップから得られる知識により解明される
- Stage 2 – Process Qualification: プロセス適格性: プロセスデザインが再現性をもって商業生産を可能とするかをこのステージ評価する
- Stage 3 – Continued Process Verification: 継続的プロセスベリフィケーション: 継続的な商業生産の中で、プロセスの管理が維持され、さらなるプロセスを保証するためのステージである

プロセスバリデーションのアプローチ

- 成功するプロセスバリデーションは製品及び製品開発時の情報と知識に基づく。これらの知識と理解が製造プロセスに対する必要な管理の設定につながり、その結果、製品は目標とする品質特性を有する。よって、製造者は、
 - 変動要因の要素を理解する
 - 変動要因を理解し、その範囲を検知する
 - 変動要因が製造プロセスと製品品質特性にどの様に影響するかを理解する
 - 変動要因が現行の製造プロセスと製品品質のリスクを理解しつつ、管理を行う

Stage 1 — Process Design

プロセスデザイン

1. 製造プロセスの構築と知識と理解を捉える
 - 製造プロセスの理解を深める為の検討を作業は記録され、これらの記録は製造プロセスを判断する基礎となる

2. 製造プロセスの管理戦略の設定
 - これらの管理はマスターバッチレコードに盛込まれる

FDA Guidance for Industry : Process Validation General Principle and Practice

Jan. 2011

Stage 2 — Process Qualification

プロセス適格性

1. 施設のデザインとユーティリティーと設備の適格性

- ユーティリティーと設備の適格性はここのプロジェクトプランにて実施
- プランには要求仕様と特定作業に関わるリスク管理の優先度とリスクに伴う適格性と書類の必要性などを考慮する

2. Process Performance Qualification (プロセスパフォーマンス適格性)

- 操作パラメータ、操作範囲、構成材(原料等)を含む製造条件
- 収集されるデータとデータ解析方法
- 試験方法(工程管理、出荷)と各重要な工程における判定基準
- サンプルングポイント、採取量、各操作における頻度などを含むサンプルング計画書。サンプルングのポイントはリスク評価などにより対象となる因子が特定されるかもしれない、このステージでのサンプルングは通常より多い事
- 製造プロセスが恒常的に再現良く製品品質が得られることのリスク評価と科学的な判定基準と指標。

Stage 3 — Continued Process Verification 継続的プロセスベリフィケーション

- 品質に関わるプロセスデータを蓄積し、解析する継続的なプログラムが必要である。蓄積されるデータは原料及びその他の構成材、工程管理、製品試験などは含まなければならない。データは教育された担当者により、統計解析、レビューされなければならない
- 製造に関わるプロセスデータを蓄積し、製造法の安定性と能力を評価しなければならない。品質部門がこのデータを評価すべきである。
- 品質特性に関わるプロセスパラメータは継続的にモニタリングとサンプリングにされ、次の大きな改善に向けた十分なデータを構築する
- 苦情、OOS、製造逸脱報告、収率変動、製造記録、受け入れ原料及び安全性データなどにもより、変動要因は特定される
- 施設・設備の適格性は定期的に再適格性が必要かの評価を行う。

FDA Guidance for Industry : Process Validation General Principle and Practice

Jan. 2011

施行通知(平成17年3月30日薬食監麻第0330001号) バリデーション基準の見直しについて

1. 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定するバリデーションについては、品質リスクを考慮し、以下の「バリデーション基準」に基づいて実施すること。
2. バリデーション基準

(1)バリデーションの目的

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法(以下この基準において「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。

この目的を達成するために、医薬品開発および日常的な工程確認、製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。また、医薬品開発或いは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には必要な技術移転を実施すること。

施行通知(平成17年3月30日薬食監麻第0330001号) バリデーション基準の見直しについて

(2)実施対象

- ア. 設備(製造設備、製造環境制御設備等を含む)、システム(製造を支援するシステムを含む)又は装置(計測器を含む)
- イ. 製造工程
- ウ. 洗浄作業

(3)バリデーションに関する手順書

- ア. (略) バリデーションが必要な設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業は、製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定する。

施行通知(平成17年3月30日薬食監麻第0330001号) バリデーション基準の見直しについて

(5)バリデーションの実施

ア. 適格性評価

新規に据付け又は改良した設備、システム又は装置に対し、通常、以下の適格性評価を個々に、又は組み合わせて実施する。(略)

DQ

- 設備、システム又は装置が、目的とする用途に適切であることを確認し、文書化すること。

IQ

- 設備、システム又は装置が、承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し、文書化すること。計測器の校正も併せて実施すること。

OQ

- 設備、システム又は装置が、予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し、文書化すること。計測器の校正も併せて実施すること。

PQ

- 設備、システム又は装置が、承認された製造方法及び規格に基づき、効率的かつ再現性よく機能することを確認し、文書化すること。計測器の校正も併せて実施すること。

施行通知(平成17年3月30日薬食監麻第0330001号) バリデーション基準の見直しについて

イ. プロセスバリデーション(PV)

工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定した製品品質に影響を及ぼす変動要因(原料及び資材の物性、操作条件等)を考慮し設定した許容条件のもと稼動する工程が、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、文書化すること。(略)

- ①プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションに用いる設備、システム又は装置の適格性評価が適切に完了していることを確認する。
- ②プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションの評価に用いる試験方法の妥当性を評価する。
- ③検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返しまたはそれと同等以上の手法とする。
- ④通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する。

施行通知(平成17年3月30日薬食監麻第0330001号) バリデーション基準の見直しについて

イ. プロセスバリデーション(PV)

ア) 予測的バリデーション

製品の通常生産前に行うバリデーションをいう。プロセスバリデーションの対象となる製品が販売または供給することを意図している場合は、それらが製造される条件はバリデーション作業の満足すべき結果を含めて、GMP省令の要件ならびに製造販売承認の内容に完全に適合すること。

(イ) コンカレントバリデーション

限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の理由により、予測的バリデーションが利用できない場合に、製品の通常生産に合わせて行うバリデーションをいう。

施行通知(平成17年3月30日薬食監麻第0330001号) バリデーション基準の見直しについて

ウ. 洗浄バリデーション

洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化すること。

エ. 再バリデーション

実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業において、バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するために実施するバリデーションで、引き続き目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。

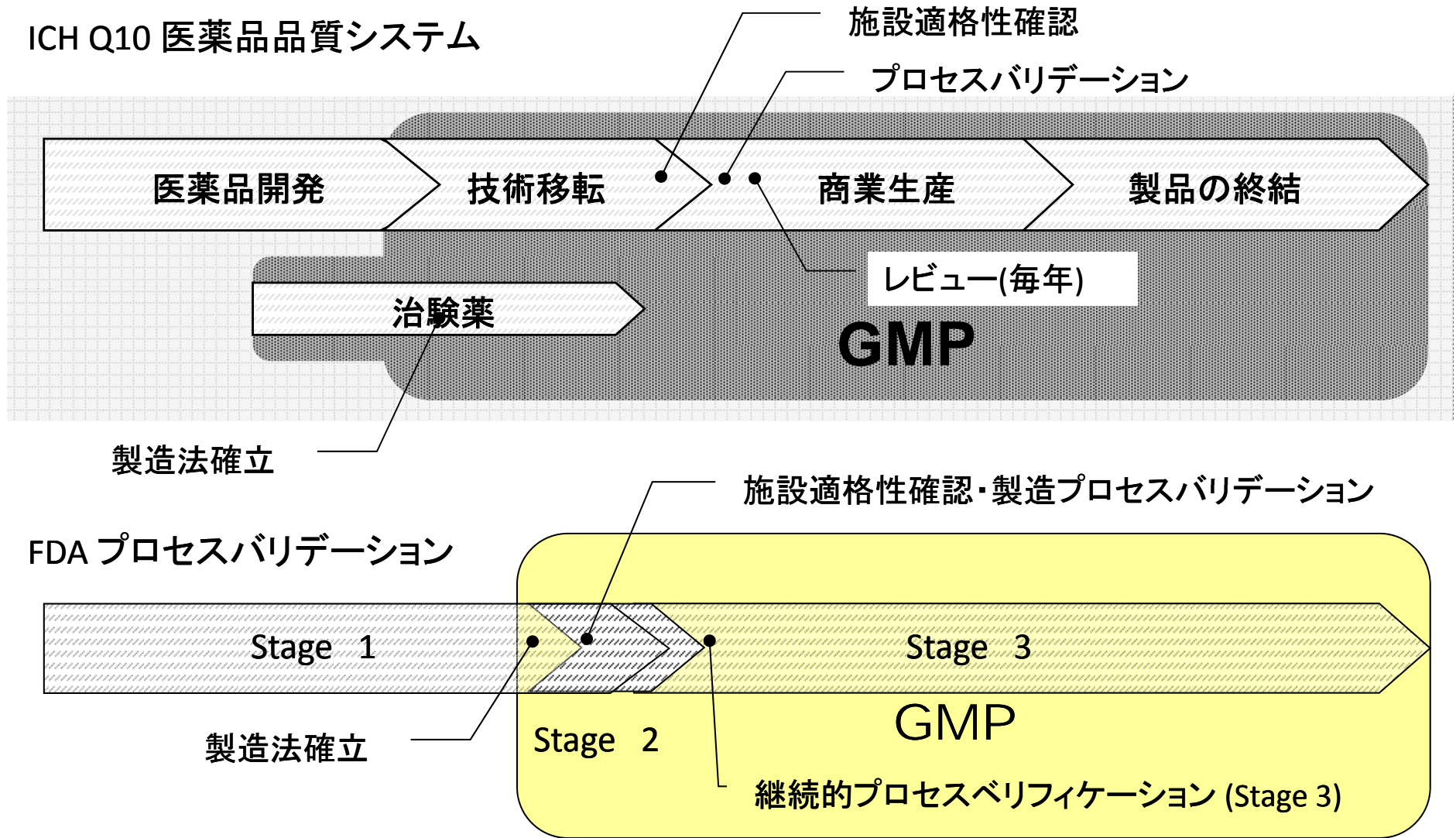
実施の必要性、実施時期及び実施項目は、**製品品質の照査**又は製造頻度を考慮して決定する。なお、無菌性保証に係わるバリデーションのように、製品品質への影響が大きいことから定期的に実施することが求められる場合には、製品品質の照査の結果にかかわらず定期的な再バリデーションを実施すること。

施行通知(平成17年3月30日薬食監麻第0330001号) バリデーション基準の見直しについて

オ. 変更時のバリデーション

原料、資材、製造工程、構造設備、洗浄作業等を変更する場合であって、製品品質又は製造工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある場合は、変更時の管理の一部として品質リスクに基づき再度適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーション等を実施する必要性及び実施する場合にはその範囲を決定すること。

医薬品品質システムとFDA 新PVガイドラインの相関



ライフサイクルマネジメント

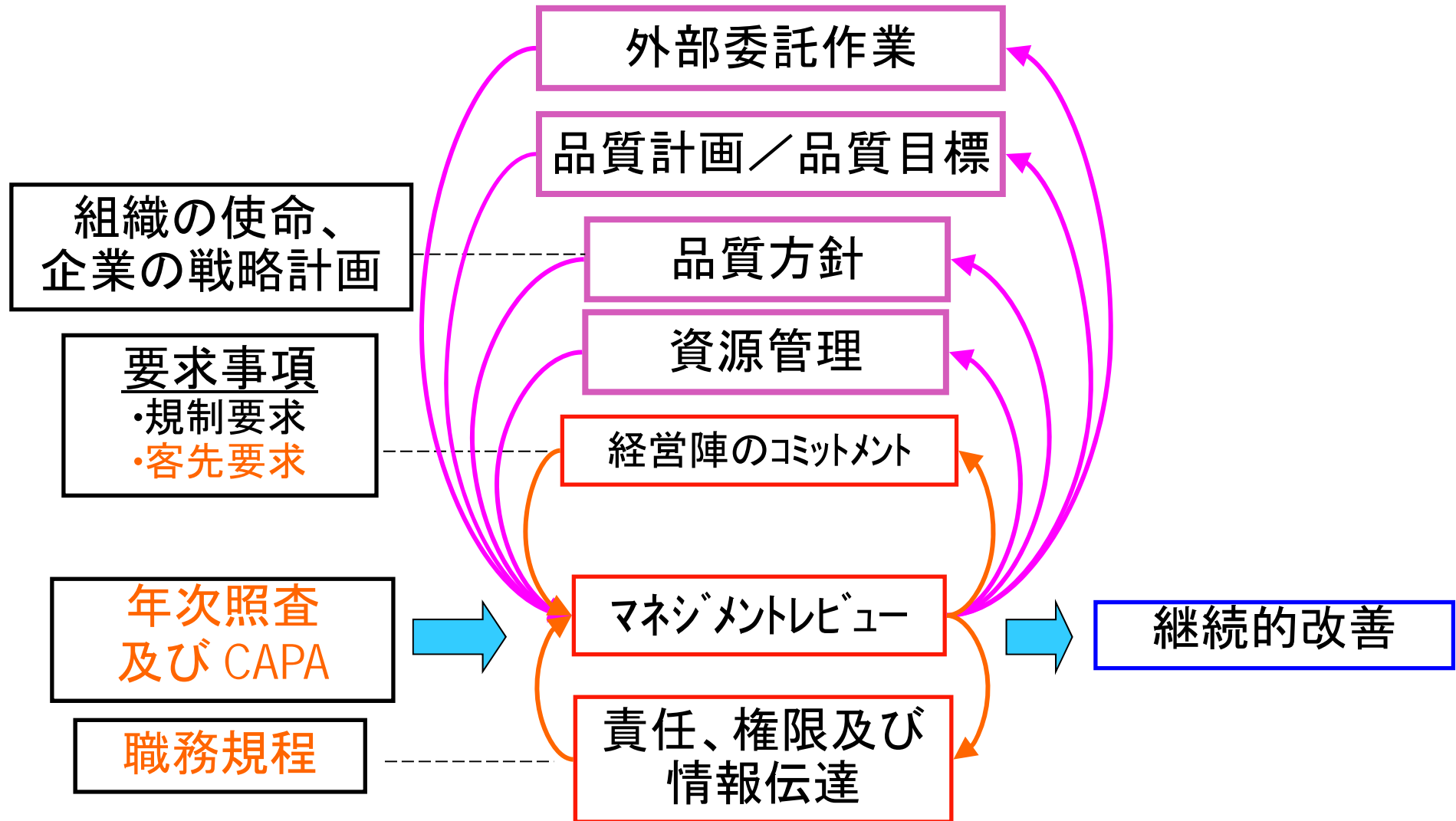
- ICH Q10で記述される品質システムの要素と経営陣の責任は、各ライフサイクルの段階における科学及びリスクに基づく取り組みの使用を推奨するものであり、それにより製品ライフサイクルの全期間にわたり継続的改善を促進する。製品及び製造プロセスの知識は、開発から製品の終結までを含む製品の商業的寿命の期間を通して管理されなければならない。

品質マネジメントシステム

ICH Q10 医薬品品質システム



なぜ品質マネジメントシステムが必要なのか？



ライフサイクルマネジメント

- ライフサイクルを通して原薬とその製造工程に関連した**知識**を管理する組織的な取り組みが必要である。この知識管理には、原薬のプロセス開発、内部及び受託製造業者に対する技術移転、プロセス・バリデーション及び変更マネジメントに関する活動を含まなければならないが、これらだけに限らない。知識及び製造工程の理解は、原薬を製造することに関係するすべてのサイトで共有されなければならない(ICH Q10 1.6.1)。

知識管理となりうる情報源

蓄積	開発	品質システム
内部知識: 科学技術文書	医薬品開発研究	プロセスバリデーション検討
公表された情報	作用機序	内部監査及び供給元監査
イノベーション	構造活性相関	原材料試験データ
	技術移転活動	改善
	安定性試験報告書	変更マネジメント
		安定性試験報告書
		年次製品レビュー
		苦情報告書
		有害事象報告
		逸脱報告書
		回収情報
		技術的検討及び／又は是 (CAPA)

ライフサイクルマネジメント

- 申請者は、初回の申請時に製品ライフサイクルの間に管理される特定の将来の変更の提案を含めることができる。
- バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の工程パラメータをどのように取り扱うかはICH Q11ガイドラインに提示されている例を例2を参照。

ライフサイクルマネジメント

- 提案された全ての製造工程の**変更**は、原薬及び必要に応じて製剤の品質に及ぼす影響について評価しなければならない。提案された変更の影響を分析するために、この評価は製造工程の科学的な理解に基づき、適切な試験を決定しなければならない。
- 化学薬品では、申請された変更の影響を分析するための適切な試験を、例えば、中間体又は原薬で行うことができる。
- バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品のプロセス変更は同様にICH Q5Eを参照。

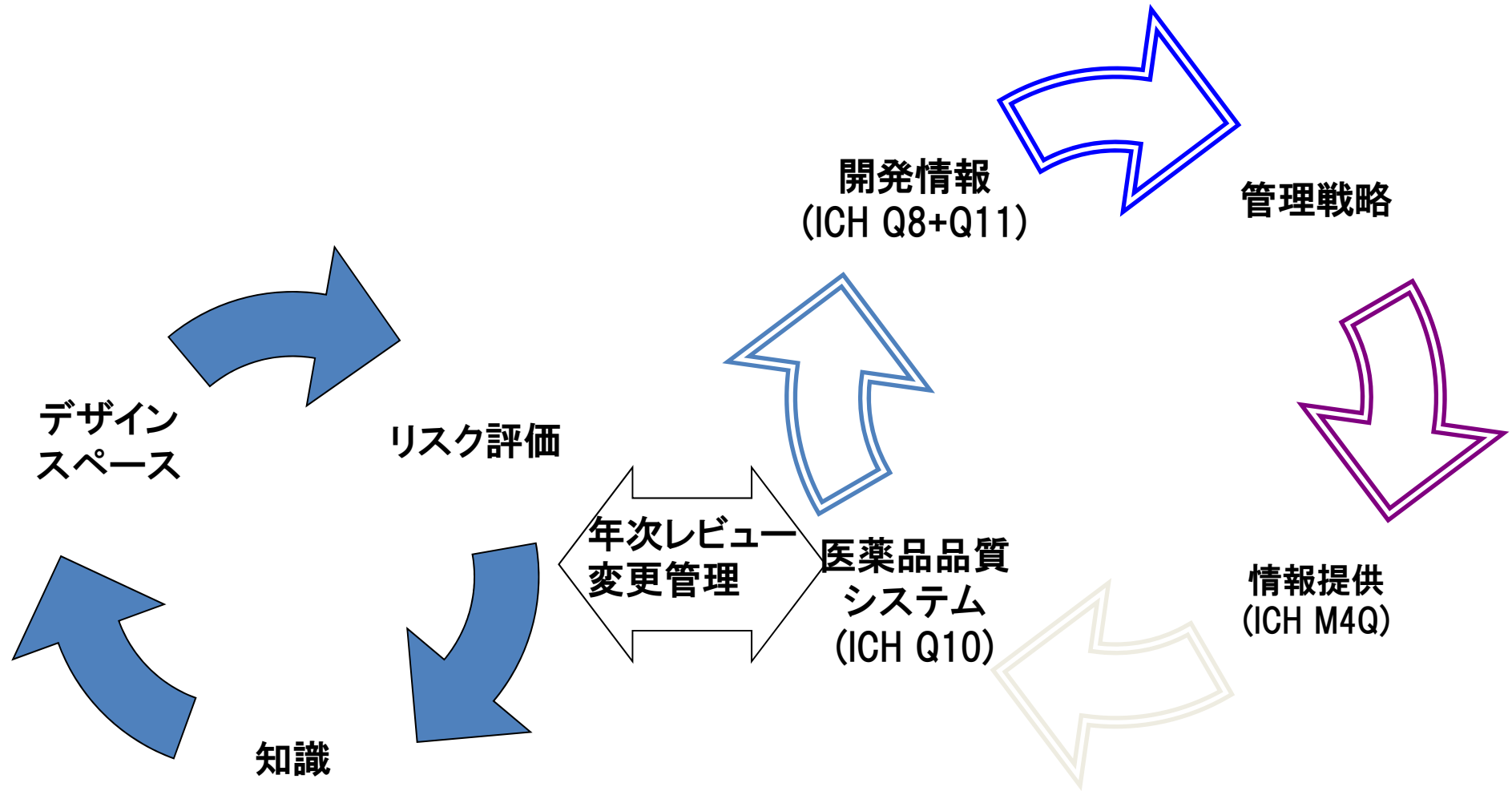
ライフサイクルマネジメント

- すべての変更は、全体的な品質システムの一部として内部の変更管理プロセスに従うこと。これには、規制当局の承認を必要としないデザインスペース内の変動を含む。
- 申請され、承認された情報の変更は、地域毎の要件及びガイドラインに従って規制当局に報告しなければならない。

ライフサイクルマネジメント

- ICH Q10のコンセプトは科学的根拠とリスクベースに基づき、全ての原薬ライフサイクルに適応される
- 製造の結果はICH Q7の年次レビューに基づき、定期的にレビューされる
- システム的な知識管理が必要
- 変更管理システム（継続的な改善）
 - 将来的な変更をどの様に管理するかを記す
 - 変更内容がどの様に原薬に影響を及ぼすかの評価
 - 評価システムの確立
 - 化成品については、その試験が中間体、原薬製品に適応される

製造工程開発情報及び関連情報の提出




製品ライフサイクルと技術移転

- 技術移転の目標は、製品実現を達成するために、研究開発部門と生産部門の間及び製造所内又は製造所間で製品及び製造プロセスの知識を移転することとされている。
- 工程の確立には医薬品の開発時からのデータの蓄積が重要であり、製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報はデータを取得する活動を開始した開発時点がその出発点となる。この活動を行った部門が生産部門と異なる場合は、異なる部門から受領した知識、情報が移転すべき技術となる。医薬品の開発の活動はGMPの管理を求められないが、科学に基づいたものであり、適切に文書化されていなければ技術移転は適切に行うことができない。
- 製品を販売している限り、バリデートされた状態を維持する必要があることから、製品ライフサイクルを通じたバリデーションが求められる。

製品ライフサイクルと技術移転

- 知識は、製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーションの取り組み及び続行していく継続的改善の基礎を形成する。一般的に移管される知識には製造技術に関する知識と分析技術に関する知識がある。製品ライフサイクルの各段階で得られた最大の知識を移管することが望ましい。
- 技術移管資料の例
 1. 目標製品品質プロファイル
 2. 製品及び使用原料に関する安全性の情報
 3. 製造プロセスと開発経緯
 4. 不純物、物性などの製品ライフサイクルの段階での重要パラメータと規格
 5. 洗浄方法
 6. 製造実績、安定性試験などの製造及び保管条件に関する情報 製造部門と品質管理部門が該当すると思われるがこの表現では伝わりにくいのではないか。

プロセスバリデーション と ライフサイクルマネジメント



ストラテジーと マネジメント	<ul style="list-style-type: none">• 申請ストラテジー• バリデーションストラテジー• コントロールストラテジー
製品知識と理解	<ul style="list-style-type: none">• リスク評価• デザインスペース
製品品質	<ul style="list-style-type: none">• QTPP• pCQAとCQAの特定