

第9回 医薬品品質フォーラムシンポジウム
2010年1月28日

ICHQ8-Q10におけるRTR

国立医薬品食品衛生研究所

奥田晴宏

檜山行雄

Q8Rによるリアルタイムリリース試験の定義

- 工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。
- 通常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との適切な組み合わせが含まれる。

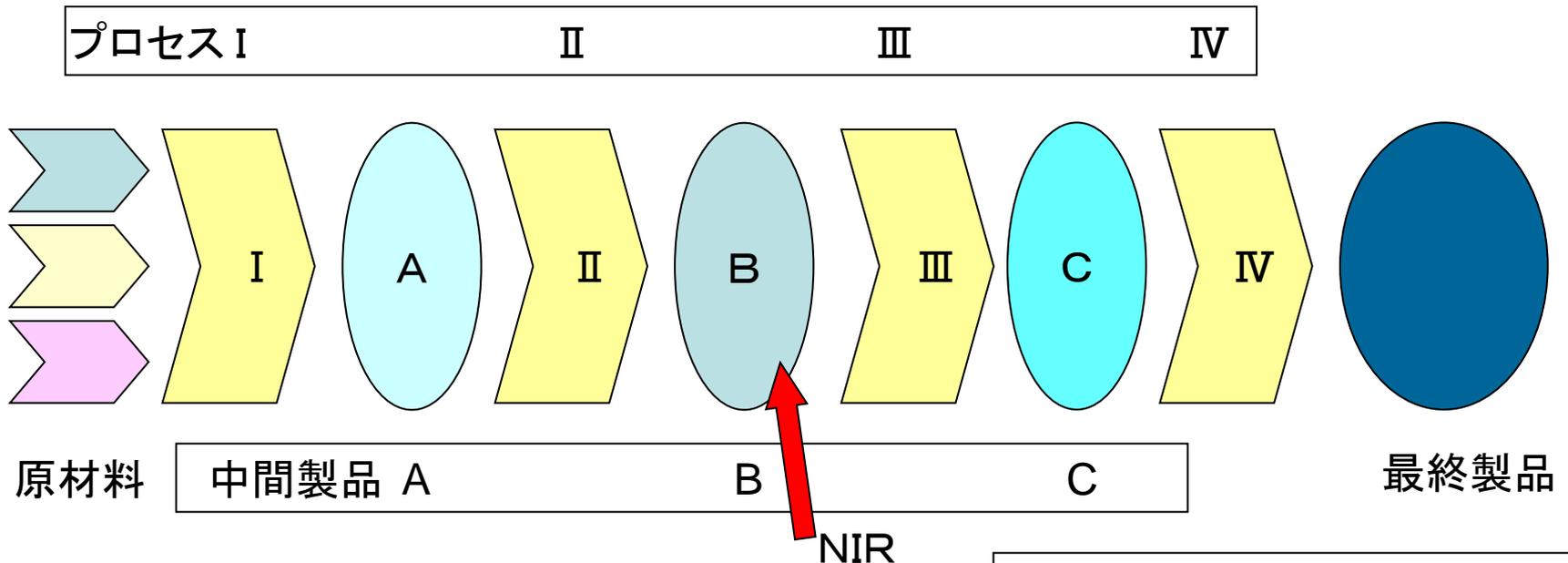
工程が理解が進み、適切に
工程が管理されていること
が前提

- ICHQ8に示される管理戦略は包括的な製剤開発手法による工程及び製剤の理解(QbD)をリアルタイムリリースの必要条件としている。

管理戦略：包括的な製剤開発手法

- 管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される
- **包括的な製剤開発手法**により、工程及び製剤の理解がもたらされ、その理解により**変動の原因が特定**される。
- 製品の品質に影響し得る変動の原因を特定し、適切に理解した上で、管理すべきである。
- 変動の原因や、それらが**下流の工程又は加工、中間製品、製剤品質に及ぼす影響を理解**することで、**管理を上流の工程に移行し、最終製品試験の必要性をできるだけ少なくする**機会が得られる。
- **品質リスクマネジメント** (ICH Q9参照) と組み合わせて最終製品と工程を理解することにより、工程管理が裏付けられ、その結果、変動(例えば原材料における変動)があっても柔軟に補完され、一貫した製品の品質を得ることも可能となる。

上流の工程に管理を移行する 品質管理戦略



中間製品Bの変動の原因を特定
プロセスIII, IVへの影響を評価

プロセスIIのパラメータ管理
中間製品Aの特性評価
中間製品Bの特性評価

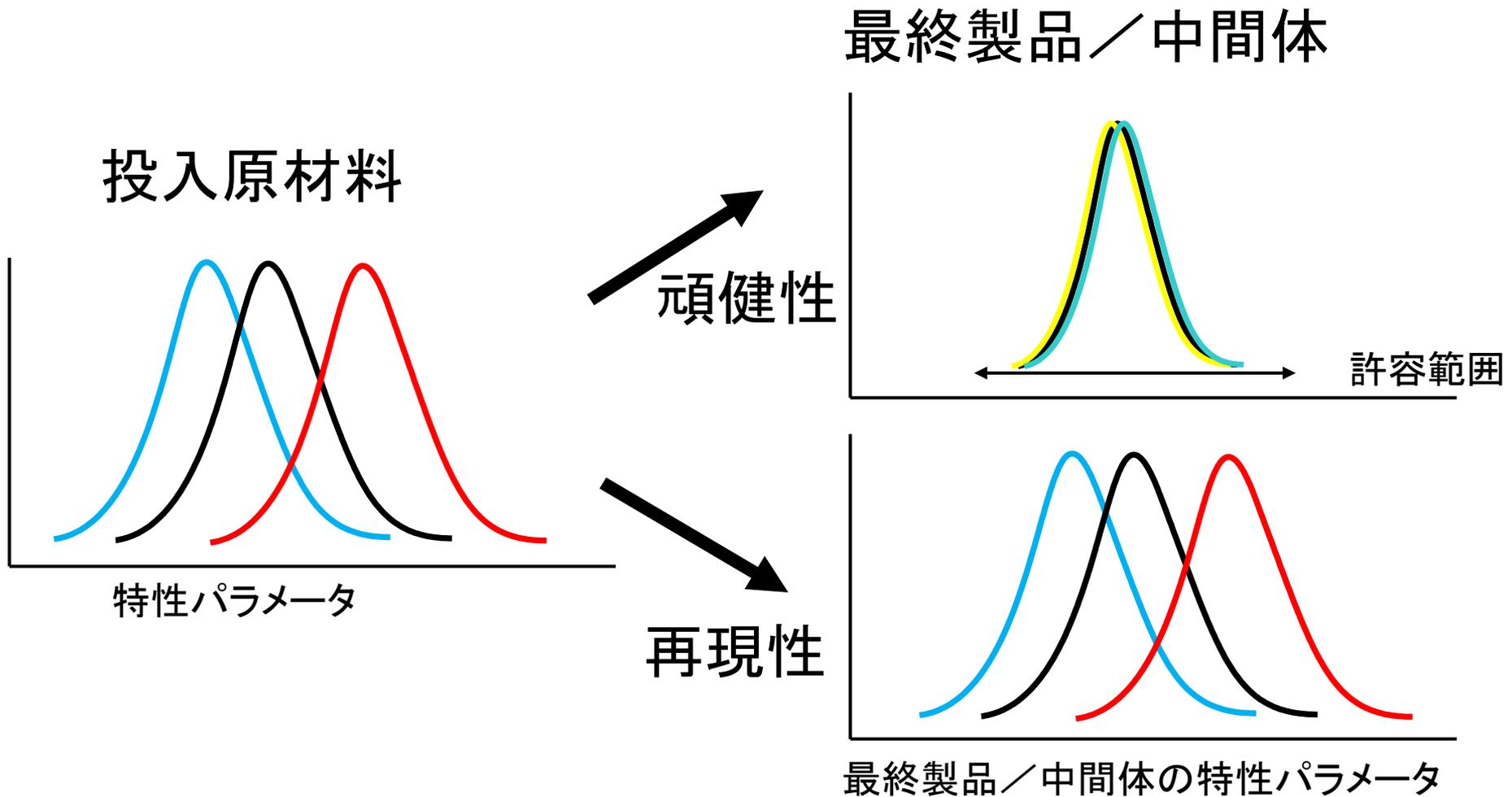
品質リスクマネジメント

管理戦略：代替的な製造パラダイム

- **工程を理解すること**で代替的な製造パラダイムも可能となる。そのパラダイムのもとでは、原材料の変動の制約をより緩めることができるかもしれない。それどころか、一貫した製品品質を保証するための適切な工程管理を行うことで、適応性に富む製造工程（使用原材料に対応した製造工程）を設計することも可能となる。

4-3 管理戦略の位置づけ

—再現性から頑健性へ—



管理戦略：最終試験に代わる代替手法の利用

- 製品性能を深く理解することにより、対象となる物質がその品質特性に適合することを確認する際に代替手法を利用する妥当性を示すことが可能となる。
- こうした代替手法の利用は、リアルタイムリリース試験の裏付けとなり得る。
 - － 溶解度の高い原薬を含む速崩性固形製剤の場合、溶出試験を崩壊試験に代えることができる。
 - － 個々の製剤について均一性試験(近赤外吸収スペクトル(NIR)測定法と組み合わせた質量偏差試験等)を工程内で行えば、リアルタイムリリース試験が可能となり、公定書に定められた含量均一性試験法による従来の最終製品試験に比べて品質保証レベルが向上する可能性も考えられる。
- リアルタイムリリース試験は最終製品試験の替わりとなり得るが、GMP下でバッチ出荷に要求される照査及び品質管理の手続の替わりとなるものではない。

Q9 品質リスクマネジメントにおけるRTRRの取扱

付属書Ⅱ：品質リスクマネジメントの潜在用途

Q9ではRTRRやPATをリスクを制御する手法の一つとしてとらえているRTRRやPATの使用に対して、リスクマネジメントを再度適用する。

- **Ⅱ.2 規制当局の業務活動の一環としての品質リスクマネジメント**
- **査察・審査業務**
- 例えば査察の計画及び頻度、査察及び審査の程度等に対応する資源(人員等)を配置する事で支援する(付属書Ⅱ.1「監査／査察」の項を参照)。
- 中略—
- リスクがどのように制御されるのか、又は制御されているかについて(**パラメトリックリリースやプロセス解析工学(PAT)等**)の理解を深める目的で査察官と審査官との間で伝達・連携を取るべきリスクを特定する。
- **Ⅱ.6 生産の一環としての品質リスクマネジメント**
- **バリデーション**
- 中略—
- **工程内サンプリングと工程内検査**
- 工程内検査の頻度と程度を評価する(例えば実績のある管理条件下で試験削減の正当化を行う)。
- **パラメトリックリリース及びリアルタイム出荷に連動したプロセス解析工学(PAT)の使用を評価し、正当化する。**
- **生産計画**
- 後略—

Q10 付属書 科学及びリスクに基づく薬事上のアプローチを向上させる今後見込まれる機会

- 特定の製品又は製造施設に対する薬事上のアプローチは、製品及び製造工程の理解レベル、品質リスクマネジメントの結果、及び**医薬品品質システムの有効性**に相応しているべきである。
- 医薬品品質システムが実施された場合には、通常はその有効性は製造所における当局査察の際に評価され得る。

場面	今後見込まれる機会
3. 品質リスクマネジメント原則の実効的な活用を含め、製品及び製造工程の理解の実証（例：ICH Q8とICH Q9）。	以下への機会： <ul style="list-style-type: none">• 科学に基づく医薬品の品質評価を促進する；• プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする；• リアルタイムリリースの仕組みを確立する。
4. 品質リスクマネジメントの原則の活用を含め、効果的な医薬品品質システム並びに製品及び製造工程の理解の実証（例：ICH Q8、ICH Q9とICH Q10）。	以下への機会： <ul style="list-style-type: none">• 当局の査察においてリスクに基づく取り組みの使用を増大する；• 科学に基づく医薬品の品質評価を促進する；• 科学及びリスクに基づく承認後変更プロセスを最適化し、イノベーション及び継続的改善から得られる利点を最大化する；• プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする；• リアルタイムリリースの仕組みを確立する。

PAT・工程理解などの関連した学会 及び行政による活動

千葉大学 PATシンポジウム 2003年夏

ICHQ8Q9合同中間会議(ロンドン)2004年春

RPSGB 工程理解ワークショップ(ロンドン) 2004年春

ICHQ8 Q9 ステップ2 2004年秋

ISPE FDA PATワークショップ(東京) 2004年冬

製造法承認書記載指針、GMP省令 2005年春

ICHQ8 Q9ステップ4 2005年秋

製機研PATシンポジウム(ISPE、PDA、HS班)2005年冬

ISPE・PDA ICHQ8Q9ワークショップ(ワシントン)2006年冬

FIP PSWC PATセッション(アムステルダム) 2007年春

品質フォーラムICHQ8Q9シンポジウム(静岡)2007年冬

US FDA: PAT申請(2004頃)、Pilot Program (-2008)

EU: PAT team

日本: 厚生労働科学研究班

Q8, Q9, Q10実施作業部会 (Q-IWG)

- Q8,Q9,Q10の実施の国際調和および相乗効果の期待
- 審査・査察(開発・生産)のライフサイクルを対象
- Quality by Design, 知識管理、品質システム・査察をトピック領域として選び、Q&Aの作成(2009.10までに45;

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5783.pdf>) および
教育プログラムの実施

(今年 6月タリン(エストニア)、10月ワシントン、東京)

リアルタイム品質管理・リアルタイムリリースに関する記述をQ&Aから抽出

Q&Aの項目

1. 一般
2. QbD (2.2 RTRT, 2.3 Control Strategy)
3. 品質システム
4. GMP査察
5. 知識管理
6. ソフトウェア

- 利点および展開
- 技術的条件
- 運営上の原則
- 課題

利点・展開

利点

(高度な品質保証が可能な)Enhanced approachの採用は推奨される(1.1.1)

展開

- プロセスバリデーション:連続的工程モニター (continuous process verification)をライフサイクルを通じバリデーションプロトコールに盛り込める (1.1.2)
- 連続的工程モニターのような連続モニターは継続的改善のベースとなる(1.1.3)

リアルタイムリリース試験採用の技術条件

- 技術条件
- Q8,Q9,Q10に基づく系統的な開発・管理が必要(1.1.2)
- (当該)RTRT(規格項目)に関わるすべての重要品質特性が工程モニターで確認されること(2.2.2)
- RTRT採用時には、工程中の測定は出荷試験のサンプリング数より多い。試料採取計画は科学的に決め、実行すること。(2.2.6)
- RTRTとなる工程試験は重要品質特性の評価を通じて、直接的に出荷の判断のベースとなるものである。(2.2.8)
- 間接的な(sarrogate)測定は関連する工程試験又は規格試験との相関を示した上で、RTRTとすることができる。(2.2.10)

運営（規格、GMPとの関係、申請資料、開発データ）

- 出荷判定の枠組みは、RTRTの採否に係わらずGMPにより規定される(2.2.1)
- 規格(Q6A, Q6B)はRTRT採用時にも設定すること。又、規格試験を実施した際には合格しなければならない(2.2.3)
- RTRTの不合格結果又は不合格の傾向が得られた際には、自動的に規格試験を行ってはならない。これらは逸脱として処理する。出荷判断は申請(承認)内容とGMPに適合せねばならない(2.2.7)
- 安定性試験の試験法は必要(2.2.4)
- RTRTも管理戦略の一部(2.2.5)

運営 続き

- モニター機器の故障は逸脱管理として扱う(2.3.3)
- 製造管理・品質管理に必要な開発データ・知識は生産の場に提供されねばならない(3.7)
- (RTRTを採用しているような)複雑な工程をもつ申請のGMP査察においては審査官と査察官のよりいっそうの協同が必要である。重要品質特性と重要工程パラメーターの関係のような工程理解に焦点が当たり、リスクマネジメント及び品質システムも注視される(4. 2)
- (RTRTのような)複雑な情報・知識はより良く把握し、管理し、ライフサイクルに渡り共有されねばならない(5.1)

解説、確認

- RTRTとRTRの違いは;Q8Rのステップ2ではRTRを使用したか、出荷判断との混乱をさけるためRTRTを定義した(2.2.9)
- パラメトリックリリースは、特性ではなく、工程データを基にした、RTRTの一つのタイプである。(2.2.11)
- Enhanced approachの管理戦略においてはモニターが工程の上流にシフトしていく(2.3.1)
- 規格(の役割)は開発approachによらず変わらない(2.3.5)

Q & A例

展開：プロセスバリデーション

- **1.1 FOR GENERAL CLARIFICATION**
- 1.1.2 Q: What is an appropriate approach for process validation using ICH Q8, Q9 and Q10?
- A: The objective of process validation are unchanged when using ICH Q8, Q9 and Q10. The main objective of process validation remains that a process design yields a product meeting its pre-defined quality criteria. ICH Q8, Q9 and Q10 provide a structured way to define product critical quality attributes, design space, the manufacturing process and the control strategy. This information can be used to identify the type and focus of studies to be performed prior to and on initial commercial production batches. As an alternative to the traditional process validation, continuous process verification [see definition in ICH Q8R(2) glossary] can be utilised in process validation protocols for the initial commercial production and for manufacturing process changes for the continual improvement throughout the remainder of the product lifecycle. (October 09)

まとめ

- Q8,Q9,Q10ガイドラインにおけるリアルタイムリリース関連の原則・枠組み
- 実施作業部会におけるリアルタイムリリースに関する具体的な調和された枠組み
- 実施作業部会では今年、3極でリアルタイムリリースも含んだ教育コースを開催します