

Towards Realization of Real Time Release: Practical Considerations for Implementation of Real Time Release testing (RTRt)

リアルタイムリリースの実現に向けて:リアルタイムリリース試験
(RTRt)を実行する際の実用上の考察

Graham D. Cook Ph.D.,
Senior Director, Global Quality Operations、Pfizer



January 28, 2010

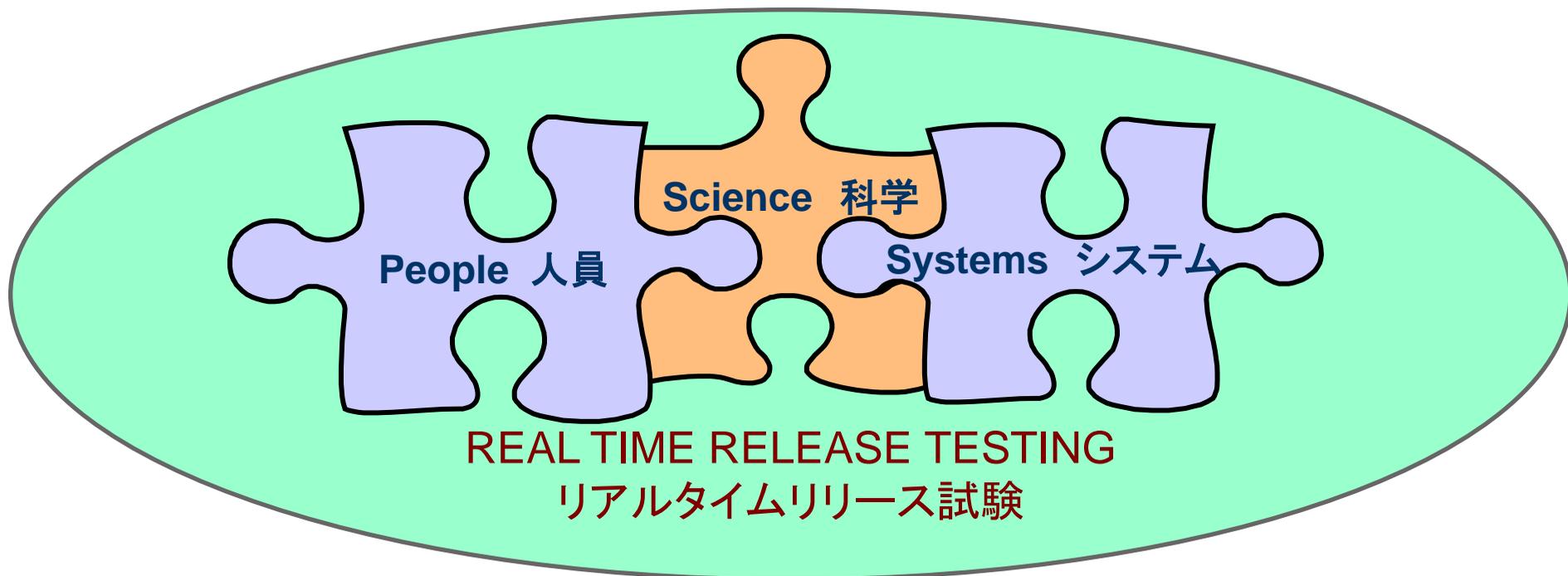


- What needs to be considered when implementing Real Time Release Testing?
リアルタイムリリース試験を実行する際何を考慮する必要があるのでしょうか？
- Case Study 1 – Product X 事例研究1 – 製品X
- Case Study 2 – Product Y 事例研究2 – 製品Y
- Comparison of some aspects of Product X and Y
ある観点から見た製品Xと製品Yとの比較
- Conclusions 結論

‘The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls.’
(ICH Q8(R2))

一般的には測定された物質特性と工程管理の適切な組み合わせを含んだ工程データに基づき中間及び/或いは最終製品の品質を評価し、保証する能力 (ICH Q8(R2))

Real Time Release Testing リアルタイムリリース試験 - Essential Elements 必須の要素



Considerations for Implementing Real Time Release Testing

リアルタイムリリース試験を実行するための幾つかの考察

	Topic discussed in Case Study	
	Product X	Product Y
Science 科学 <ul style="list-style-type: none"> ■ Process data and Control strategy? 工程データと管理戦略? ■ Analytical methods and specifications? 分析法と規格? <ul style="list-style-type: none"> ◆ Sampling and Statistics サンプルングと統計処理 ◆ Acceptance criteria 許容基準 	✓ ✓	✓ ✓
People 社員従業員 <ul style="list-style-type: none"> ■ Organization and Training? 組織とトレーニング? 	✓	✓
Pharmaceutical Quality System 医薬品品質システム <ul style="list-style-type: none"> ■ Quality risk management? 品質リスクマネジメント? ■ Equipment failure recovery? 機器故障復旧? ■ Model maintenance? モデルの維持? ■ Handling of outliers? 異常値の処理? ■ Data management? データマネジメント? ■ Batch disposition? バッチ処理? 	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓
Regulatory Interactions 規制当局との交流	✓	✓

Note: All above factors considered for Product X and Product Y 注: 製品X及び製品Yの両方に関して上記記載の全ての因子を考察いたしましたがこの講演では赤印で記載した所のみ触れます



Overview 概略

- What needs to be considered when implementing Real Time Release Testing?
リアルタイムリリース試験を実行する際何を考慮する必要があるのでしょうか？
- Case Study 1 – Product X 事例研究1 – 製品X
- Case Study 2 – Product Y 事例研究2 – 製品Y
- Comparison of some aspects of Product X and Y
ある観点から見た製品Xと製品Yとの比較
- Conclusions 結論

Dosage Form 剤形

- BCS Class 3 compound (High Water Solubility, Moderate Permeability)
BCSクラス3化合物(水溶性が高く、透過性は中程度)
- Monolithic Extended Release Tablets (multiple strengths)
単一遅延放出型錠剤(複数の用量)
- Relatively high dose compound (high drug load)
比較的高用量化合物(高い薬物積載量)
- Level A IVIVC has been established for all dose strengths
全ての用量においてレベルAのインビトロインビボ相関関係が確立されている
 - ◆ Polymer is the primary driver of clinical performance
処方にも用いられているポリマーが臨床上的効果をもたらす(遅延型放出)主要因子である
 - ◆ Variation in process parameters did not impact the dissolution performance
工程パラメータにおけるバラツキは溶出挙動に重大な影響を与えなかった

Potential to apply Real Time Release Testing

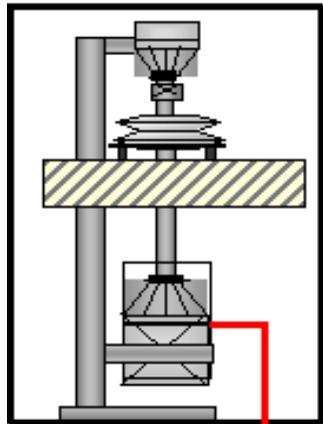
リアルタイムリリース試験を適用する可能性

- Process understanding at pilot-scale translated well to commercial manufacturing scale
パイロットスケールで得られた工程理解が実生産製造スケールへのスケールアップによく移管されること
- Robust control strategy
頑健な管理戦略

Product X - Manufacturing Process 製品X-製造工程

Robust control strategy 頑健な管理戦略 → Increased assurance of quality 品質保証の確約 → RTRt

Intragranular materials
dispensing and screening at
Pharmacy area



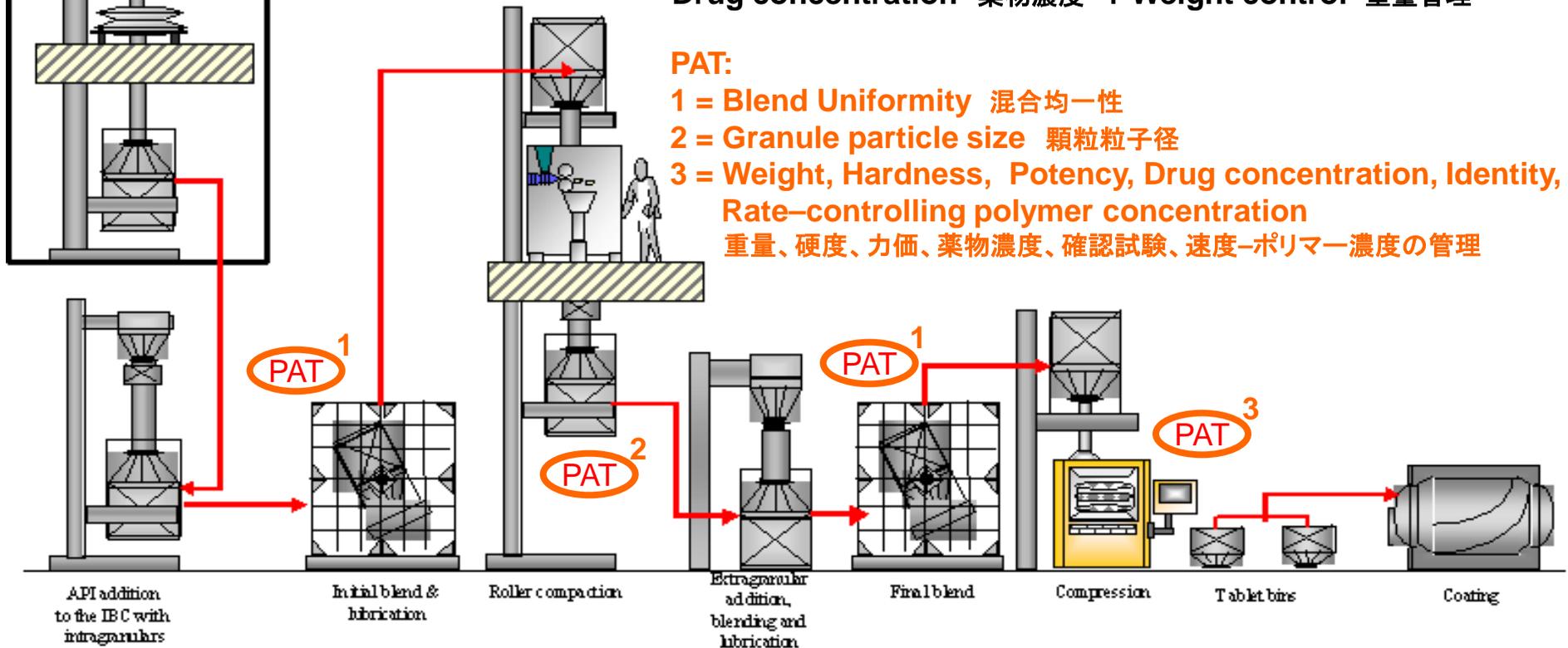
Holistic Control Strategy e.g. 総合的な管理戦略:
Content Uniformity 含量均一性 = Blend uniformity 混合均一性 +
Drug concentration 薬物濃度 + Weight control 重量管理

PAT:

1 = Blend Uniformity 混合均一性

2 = Granule particle size 顆粒粒子径

3 = Weight, Hardness, Potency, Drug concentration, Identity,
Rate-controlling polymer concentration
重量、硬度、力価、薬物濃度、確認試験、速度-ポリマー濃度の管理



Development of Sampling Plans

サンプリング計画の開発

PAT Analyzers PAT分析器

- Measure condition of the process material in real time
工程原料の条件をリアルタイムで測定する
- Collect more information about the batch バッチに関してより多くの情報を収集する

When and where do we sample? 何時何処でサンプリングをするのでしょうか？

- Use of prior knowledge of product and risk assessment in design of plan 製品に関する従前の知識と計画のデザインに組み込まれたリスク評価を用いる
 - ◆ e.g. consider potential for segregation (failure mode) in a compression mix
例えば打錠混合に於ける分離(失敗モード)の可能性を考察する
- Statistical rationale for sampling plan サンプリング計画の為の統計的根拠
 - ◆ Performance of plan relative to assurance of quality 品質保証に対する計画の稼動性能
- Relationship between Real Time Release Testing and Pharmacopoeial Testing リアルタイムリリース試験と局方記載の試験との関係
- Placement of PAT device in manufacturing equipment 製造設備にPAT装置の配置
 - ◆ Ensure analyzer measurements are representative of the batch
分析機測定値がバッチを代表していることを保証する

Operating Characteristic Curves

検査特性曲線

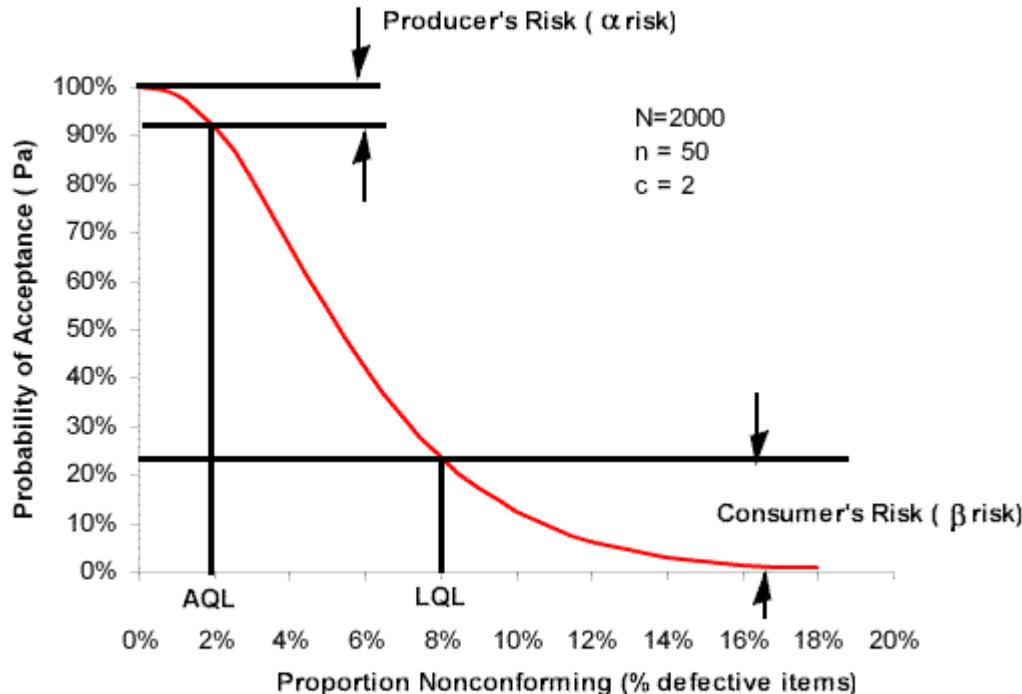
Plot the probability of accepting a batch against the quality level

品質レベルに対してバッチの受け入れ確率をプロットする

- What is the probability of rejecting a good batch? (Producer risk)
優秀なバッチを不合格する確率はどのくらいか？ (生産者リスクとなる)
- What is the probability of releasing a bad batch? (Consumer risk)
粗悪なバッチを出荷する確率はどのくらいか？ (消費者リスクとなる)

Operating Characteristic curves enable 検査特性曲線は次の事を可能とする

- Different batch acceptance sampling plans to be investigated
異なったバッチ許容サンプリング計画が調査される
- Design of a batch sampling plan with the desired performance
望まれる稼動性能を示すようなバッチサンプリング計画を設計する



N = batch size バッチサイズ

n = sample size サンプルサイズ

c = critical acceptance number
合格判定個数

AQL = Acceptable Quality Level
合格品質水準

LQL = Limiting Quality Level
限界品質水準

Steepness of the curve indicates discriminating ability of the plan
曲線勾配の傾き が計画の識別能力を示している



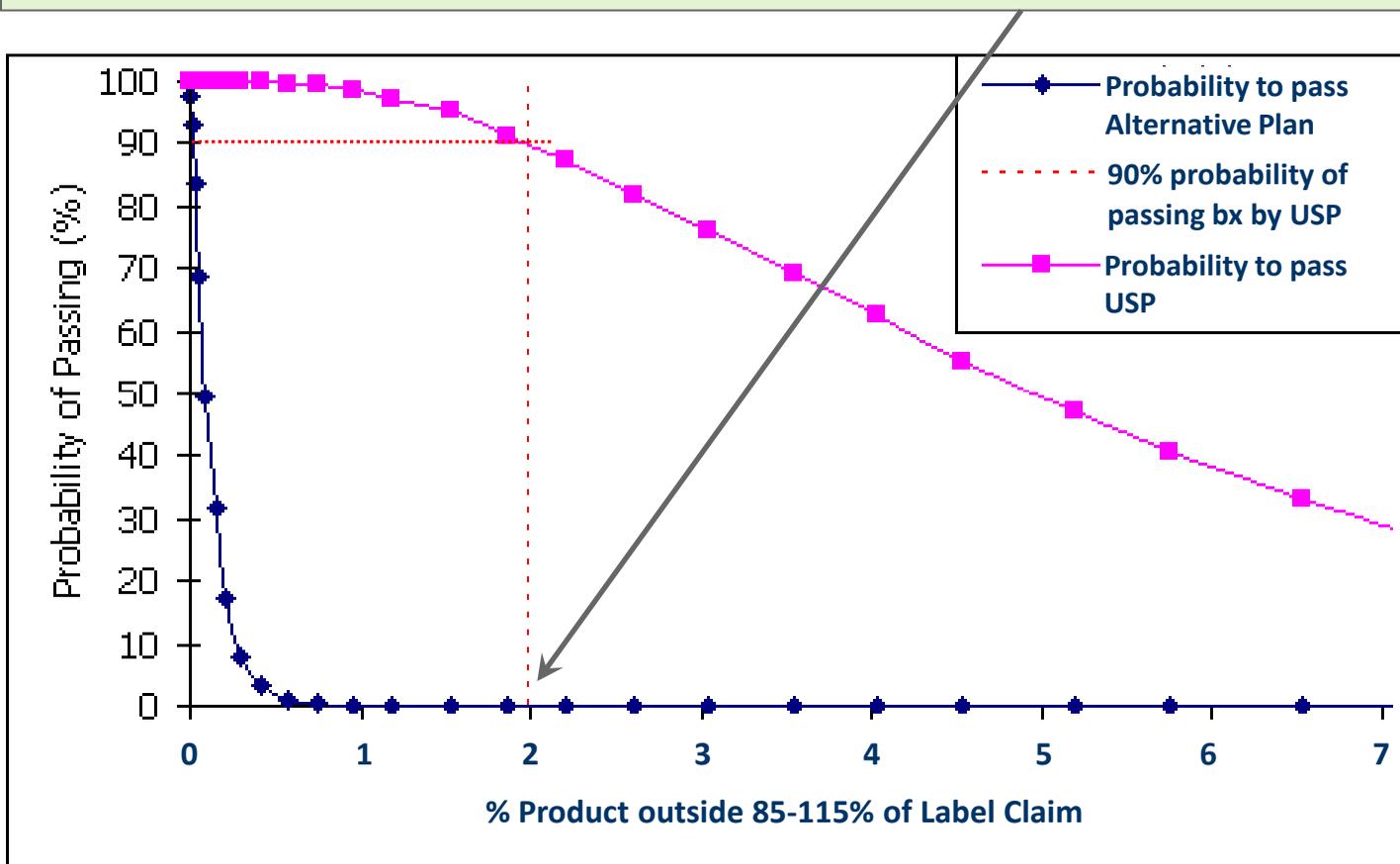
Operating Characteristic Curves for UDU Test

製剤均一性試験のための検査特性曲線

The USP OC curve shows 90% probability of passing a batch with 2% product outside 85-115% of Label Claim (USP OC曲線は表示量の85-115%の範囲外製品2%でバッチを合格する90%確率を示す)

The Alternative Plan OC curve shows 0% probability of passing a batch with 2% outside 85-115% of Label Claim (他の選択肢の計画OC曲線は表示量の85-115%のレベル範囲外製品2%でバッチを合格する0%確率を示す)

The Alternative Plan uses a larger sample size and provides a better assurance of quality than USP (他の選択肢の計画はより大きなサンプルサイズを使用しそしてUSPよりも優れた品質保証を提供する)



Note: UDU = Uniformity of Dosage Units (Content Uniformity) UDU=製剤均一性(含量均一性)

'Coverage' = % Product meeting 85-115% of Label Claim

'適用範囲' = 表示量85-115%を満たしている製品の%

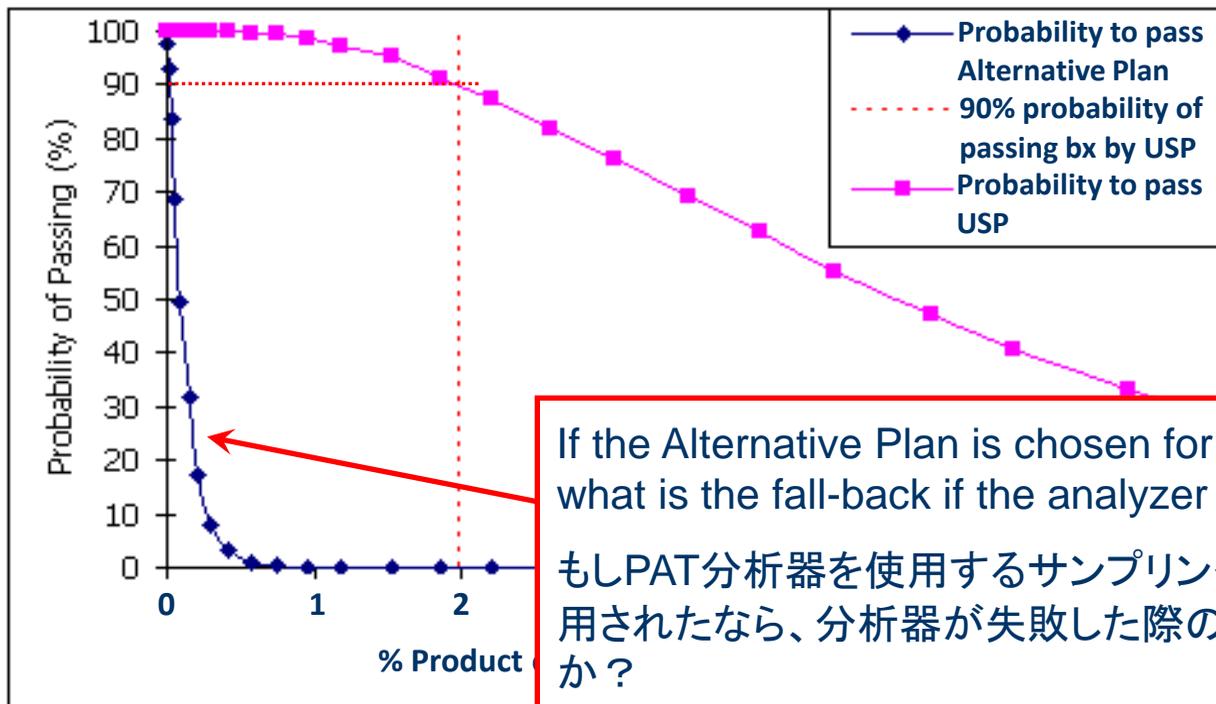
'Coverage' term used in paper by Sandell, D. et al. (see reference on slide 28)

用語 'Coverage'はSandell等の論文で規定されております (スライド28を参照)



Operating Characteristic Curves for UDU Test

製剤均一性試験のための検査特性曲線



If the Alternative Plan is chosen for sampling using a PAT analyzer what is the fall-back if the analyzer fails?

もしPAT分析器を使用するサンプリングとして他の選択肢の計画が採用されたなら、分析器が失敗した際の完全なバックアップは何でしょうか？

- Must maintain same level of quality by using the same sampling plan with the replacement analytical technology
- 代替の分析技術で同じサンプリング計画で同じレベルの品質を維持しなければならない

Location of PAT Analyzer in Blender

ブレンダー内でのPAT分析機器の位置

- Rationale based on prior knowledge (including publications)
従前の知識(出版物を含む)に基づいた根拠
- Blender design: no 'hot' spots therefore any location suitable
ブレンダーの設計: 如何なる'ホット'スポットも無くそれ故どの場所でも適正である
- Analyser placed in bottom of blender 分析機器はブレンダーの底に設置する

Sampling plan for Tablets 錠剤の為のサンプルング計画

- Tablets samples taken uniformly across batch
バッチ全体に渡り錠剤サンプルが均一に採取される
- X tablets taken every Y minutes during compression run
打錠工程中Y分間隔でX個の錠剤が採取される

Drug Content of Tablets 錠剤中の薬物含量

- Drug concentration by NIR and Weight Uniformity determined on different tablet samples 異なった錠剤サンプルでNIR測定による薬物含量と重量均一性が決定される
 - ◆ Low risk because high drug loading 高い薬物積載量の為リスクが低い
 - ◆ Check using Monte Carlo simulation モンテカルロシミュレーションを用いて確認する

Monte Carlo Simulation* モンテカルロシミュレーション*

- A technique that converts uncertainties in input variables of a model into probability distributions. By combining the distributions and randomly selecting values from them, it recalculates the simulated model many times and brings out the probability of the output
モデルの入力変数に於ける不確定さを確率分布へと変換する技法. それらから無作為に選択された値と分布を組み合わせることにより、シミュレートしたモデルを何回も再計算し、出力の確率を引き出す
- Allows several inputs to be used at the same time to create the probability distribution of one or more outputs
一つ或いはそれ以上の出力の確率分布を創出する為多数の入力が同時に使用される事を可能とする
- The output is generated as a range instead of a fixed value and shows how likely the output value is to occur in the range
出力は固定値としてではなく幅として作り出され、どのくらいその幅の中で出力値が起こりうるかを示す

Assessment of Drug Content of Tablets

錠剤中の薬物含量の評価

- Drug Concentration (NIR) and Tablet Weights are independent probability distributions
薬物含量(NIR)と錠剤重量は独立した確率分布である
- **What is probability of releasing a batch of marginal quality?**
最低限の品質のバッチを出荷する可能性はどの程度？
- **Use Monte Carlo simulation to explore the variation in:**
次の影響変動値を探求する為モンテカルロシミュレーションを使用する:
 - ◆ Drug Concentration (NIR mean; NIR std. dev.)
薬物濃度(NIR平均; NIR標準偏差)
 - ◆ Tablet Weight (Weight mean; Weight std. dev.; difference in weights from double-sided tablet press)
錠剤重量(重量平均; 重量標準偏差; 両面錠剤プレスからの重量での違い)

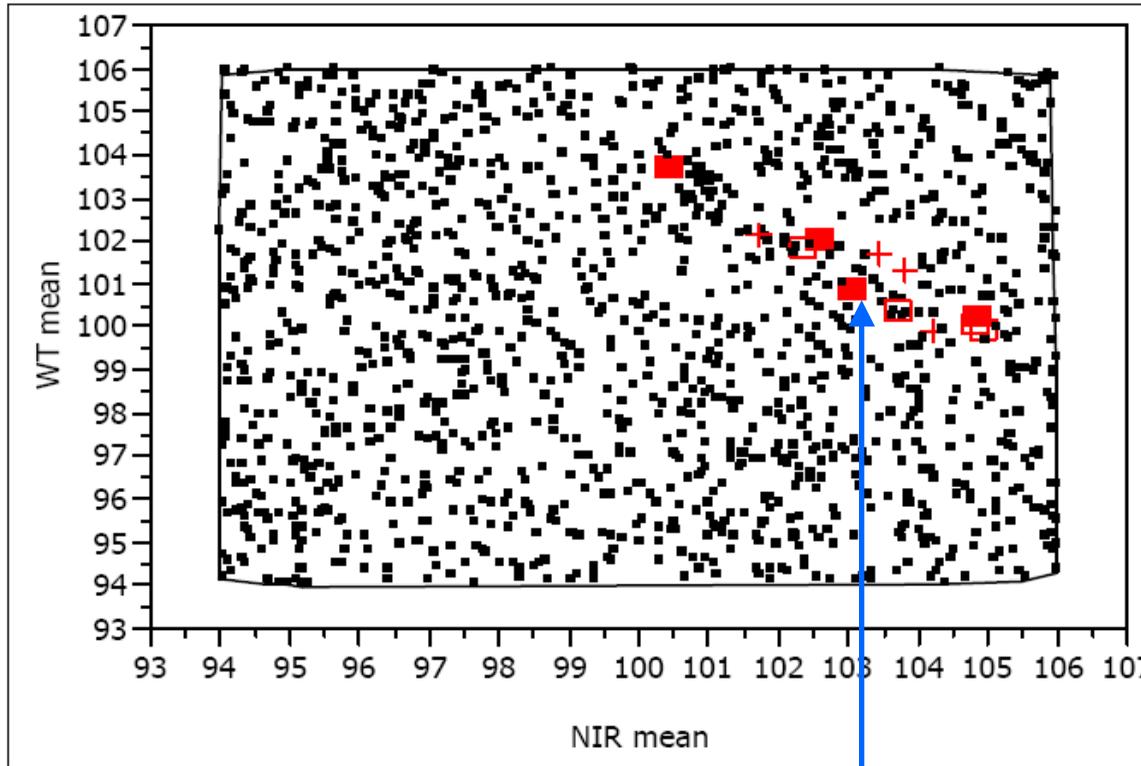
Using Monte Carlo Simulations to Assess Risk

リスクを評価する為のモンテカルロシミュレーションの使用

Assessment of risk of releasing a marginal quality batch for chosen coverage level:

或る選定された適用範囲で最低限の品質のバッチを出荷するリスクの評価

Combination of Drug Concentration (NIR mean) and Tablet Weight (WT mean) parameters 薬物濃度(NIR)と重量(平均)パラメータの組み合わせ



Monte Carlo simulations

モンテカルロシミュレーション:

- 1400 cases, 5000 simulations run
1400ケース、5000回
- Worst-case scenarios run 最悪の場合の筋書きで

Very low number of high probability cases found – equates to very low probability of releasing marginal quality batch 高い確率の場合が非常に低い数であることが判明 – 限界品質のバッチを出荷する確率が非常に低い事と一致する

Simulations help provide an assessment of the risk for the chosen coverage level and sampling plan

シミュレーションは或る選定された適用範囲とサンプリング計画の為のリスク評価を提供するのを助ける

Indicates potential scenarios where there is a high probability of releasing a batch of marginal quality:

限界品質のバッチが出荷される確率が高いような筋書きの可能性を示しております

- cases with probability < 6%
- + cases with probability 6 - 8%
- cases with probability 8 - 10%
- cases with probability > 10%

RTRt - Organization

RTRt - 組織

Multi-disciplinary / cross-functional teams are key to RTRt

学

際的な/部門協力的なチームがRTRtにとって要となる

New skill sets may be needed 新しい技能設定が必要とされるまかもしれない

Real Time Release testing (RTRt)

Operations
作業

Formulation Development 処方開発

Regulatory Affairs 薬事

Analytical Development/PAT
分析法開発/PAT

Technology
技術

Chemometrics
ケモメトリックス

Quality Operations
品質業務

Statistics
統計



Some considerations 或る考察

- What happens if parameters are outside-
もしパラメータが範囲外の場合はどうなるのでしょうか
 - ◆ Normal Operating Ranges (NORs)? 通常運転範囲(NOR)?
 - ◆ Design space? デザインスペース?
- What do we do if a PAT measurement system stops functioning? もしPAT測定システムが作動中止した場合どうしましょうか?
- How do we handle atypical results/outliers?
異常値／はずれ値をどの様に処理しましょうか?
 - ◆ Cannot 'test into compliance' using alternative methods (ICH IWG Q&A)他の代替方法を用いて'試験して適合にする'ことは出来ない(ICH IWG Q&A)
- What do we do if the chemometric model is no longer appropriate? もしケモメトリックモデルがもはや適切で無い場合どうしましょうか?
- What is the impact on the batch release process?
バッチ出荷プロセスへの影響はどれくらいでしょうか?
 - ◆ What are alternative sampling plans and measurement systems to enable disposition decisions?
処理の決定を可能とするにはどのような他の選択肢的サンプリング計画と測定システムがあるのでしょうか?

Quality Risk Management

品質リスクマネジメント

Quality Risk Management 品質リスクマネジメント

- Enabler for implementation of Real Time Release testing
リアルタイムリリース試験の実行を可能とする

Incorporate QRM into procedures QRMを手順に組み入れる

- Facilitates uniform implementation of QRM across the entire organization
組織全般に渡りQRMを均一に実行する事を促進する
- Consistent use of the same language (terminology) and process
同じ言葉(専門用語)とプロセスの首尾一貫した使用
- Establish criteria for re-evaluation of risks and mitigation plans
リスクの再評価と軽減計画の為の基準の確立
 - ◆ Triggered by time, event or new knowledge
時期、事件、或いは新しい知識が引き金となる

Training program トレーニングプログラム

- Different levels 別々のレベル
 - ◆ Awareness training 認識トレーニング
 - ◆ User training - participant, facilitator, team leader
使用者トレーニング- 参加者、司会者、チームリーダー
- Facilitates selection of correct Quality Risk Assessment approach and tool
正しい品質リスク評価アプローチとツールの選択を促進する
- Culture - proactive approach to quality 社内文化 - 品質に対して前向きなアプローチ

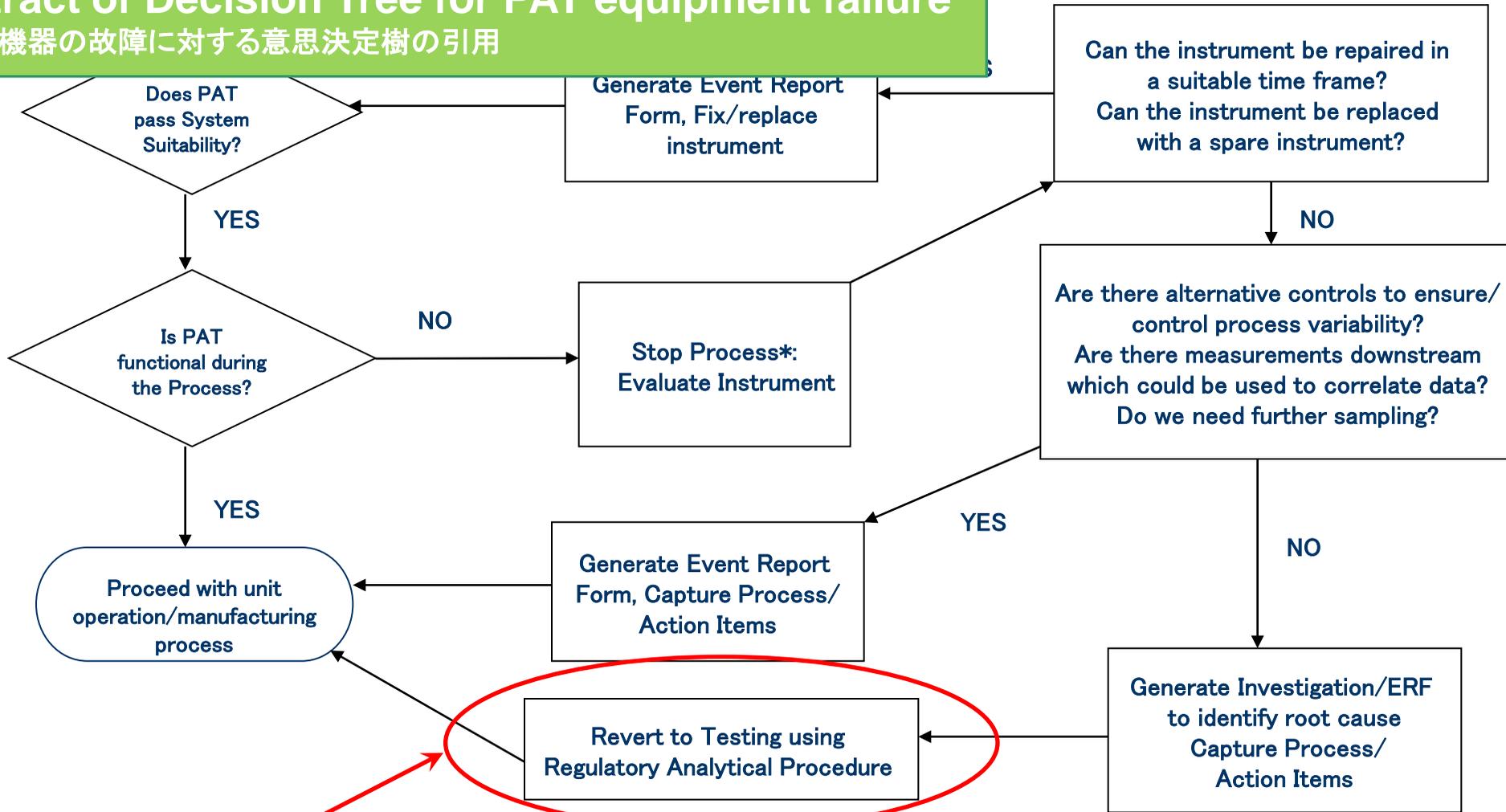


Decision Tree for Equipment Failure

機器故障の際の意思決定樹

Extract of Decision Tree for PAT equipment failure

PAT機器の故障に対する意思決定樹の引用



Define response in advance = 'proactive quality', rather than after problem has occurred = 'reactive quality'

問題が起きた後＝後ろ向きな品質、よりもむしろ、事前に対応を規定する＝前向きな品質



Quality Systems and Processes 品質システムとプロセス- Handling of Outliers 異常値の処理

Atypical Results/Outliers 異常値／はずれ値

- Bad data or valuable information? 悪いデーター或いは有益な情報?
- ‘Statistical’ processes subject to random variability
ランダムなバラツキが統計的‘プロセスの対象となる

Pre-defined mechanisms or systems should be developed = proactive approach to quality

事前に定義された機構或いはシステムが開発されるべきである＝品質に対する前向きなアプローチ

- Process to define outliers or invalid data 異常値或いは無効データを定義するプロセス
- Definition of deviations that require investigation 調査を必要とする逸脱の定義
- Specifications must be carefully defined 規格は慎重に定義されなければならない

Consideration of Impact on Product Quality 製品品質への影響の考察

- Use science- and risk-based approaches 科学- そして リスク- に基づいたアプローチの使用
- Use an holistic assessment of all product and process measurements to assess quality 品質を評価する為に全ての製品及び工程測定値の総合的な評価の使用
- Frequency of outliers may be important 重要であるかもしれない異常値の頻度
- Extent of process knowledge and process/product history (e.g. changes)
工程知識と工程/製品履歴(例えば変更)の程度
- Potential impact to patient safety and efficacy 患者の安全性と効能への潜在的な影響



Product X - Regulatory Interactions

製品X - 規制当局との交流

FDA

- FDA CMC Pilot FDA CMCパイロットプログラム
 - ◆ February 2008 NDA Approved 2008年2月にNDAが承認
 - ◆ Comparability Protocol for RTRt approved as part of the original application
RTRtの為のコンパビリティプロトコールが最初の登録の一部として承認された
- July 2007 Pre-Operational Visit to manufacturing facility
2007年7月製造サイトへの操業前視察
- October 2009 Prior Approval Supplement for RTRt submitted
2009年10月RTRtの為の事前承認追補の提出
- November 2009 PAI for RTRt
2009年11月RTRtの為のPAI(承認前査察)

Pre-Operational Visit (POV) 操業前視察

- FDA personnel FDA職員
 - ◆ Center (Reviewers (2), Compliance officer (1))
審査(審査官2名、コンプライアンス視察官1名)
 - ◆ Field (District (2), Patriot team (1))
査察部(地域官2名、ペトリオットチーム1名)
- Focus on PAT systems and Quality System including
以下を含んだPATシステムと品質システムに焦点を当てて
 - ◆ Procedures for chemometric model maintenance
ケモメトリックモデルの維持に関する手順
 - ◆ Chemometric models ケモメトリックモデル
 - ◆ Equipment failure recovery systems 機器故障復旧システム
 - ◆ Sampling Plans サンプルング計画
 - ◆ Risk Assessments リスク評価
- (PAI similar to POV) (PAI-承認前査察はPOVと類似しています)

Overview 概略

- What needs to be considered when implementing Real Time Release Testing?
リアルタイムリリース試験を実行する際何を考慮する必要があるのでしょうか？
- Case Study 1 – Product X 事例研究1 – 製品X
- Case Study 2 – Product Y 事例研究2 – 製品Y
- Comparison of some aspects of Product X and Y
ある観点から見た製品Xと製品Yとの比較
- Conclusions 結論

Dosage Form 処方

- BCS Class 1 compound (High Water Solubility, High Permeability)
BCSクラス1化合物(水溶性が高く、透過性も高い)
- Immediate Release Tablets 即放性錠剤
- Potent, low dose compound, low drug load 強力、低用量化合物、低薬物積載量
 - ◆ Launched from small-scale containment manufacturing facility
小スケール封じ込め製造設備から立ち上げられた

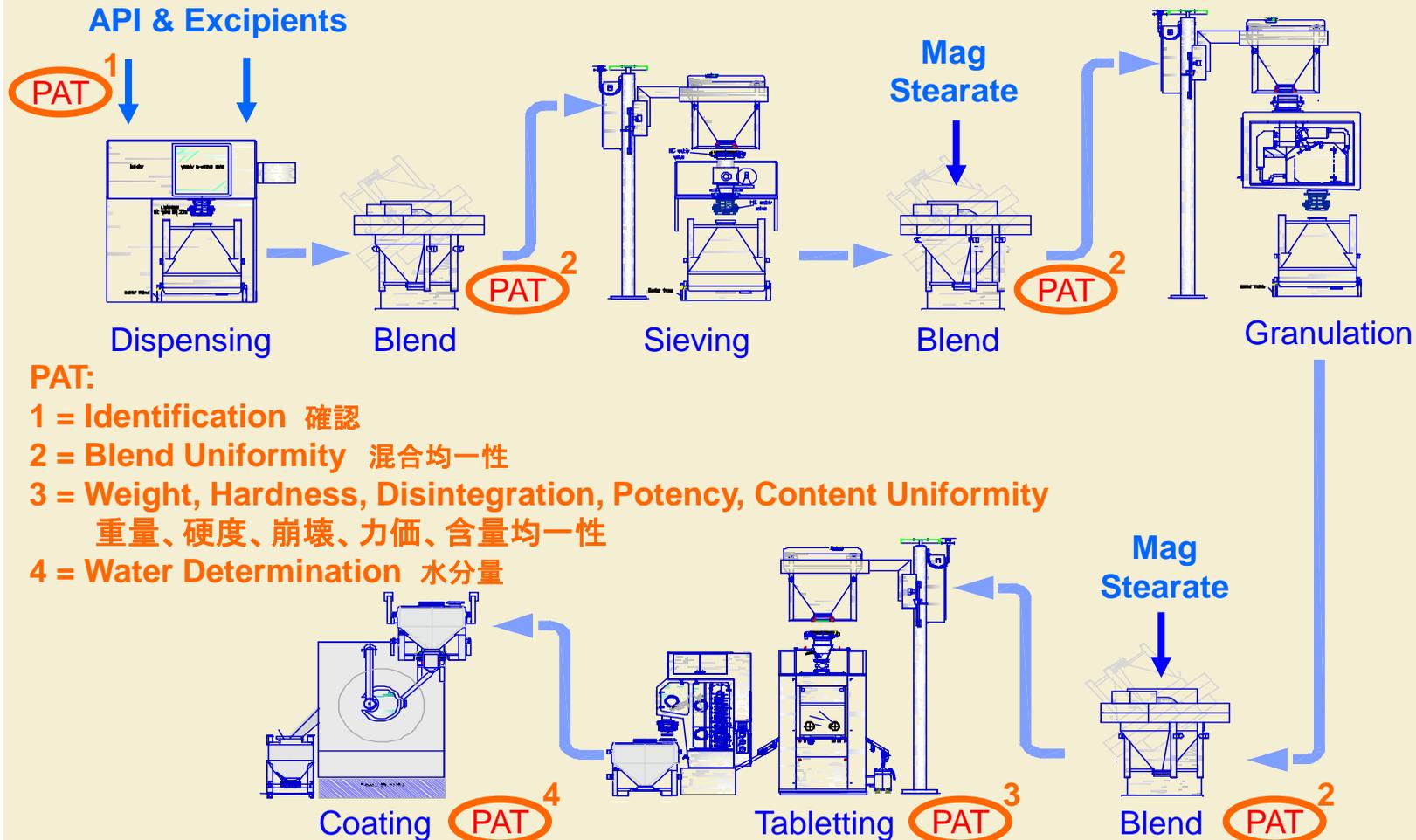
Potential for Real Time Release Testing

リアルタイムリリースの為の可能性

- Increased demand – need to increase efficiency
市場の要求が増大 - 効率を増加する必要性
 - ◆ More information in real-time
リアルタイムに関するより多くの情報
- Robust control strategy
頑健な管理戦略

Product Y - Manufacturing Process

製品X- 製造工程



Control Strategy 管理戦略

従来の試験法

リアルタイムリリース試験法

Methods for conventional QC Release Testing	Methods for Real Time Release Testing
Identity (TLC / HPLC)	Identity (NIR)
Impurities (HPLC)	Not Tested routinely - due to process capability and understanding
Assay / CU (HPLC)	Assay / CU (NIR + Weight)
Dissolution (Dissolution Tester)	Disintegration (Disintegration Tester)
Water Determination (Karl Fischer)	Water Determination (NIR)
Appearance (Visual)	Appearance (Visual)
Microbial Quality (Microbiology)	Not Tested routinely - due to process capability and understanding

Note: Real Time Release Testing does not mean less testing!

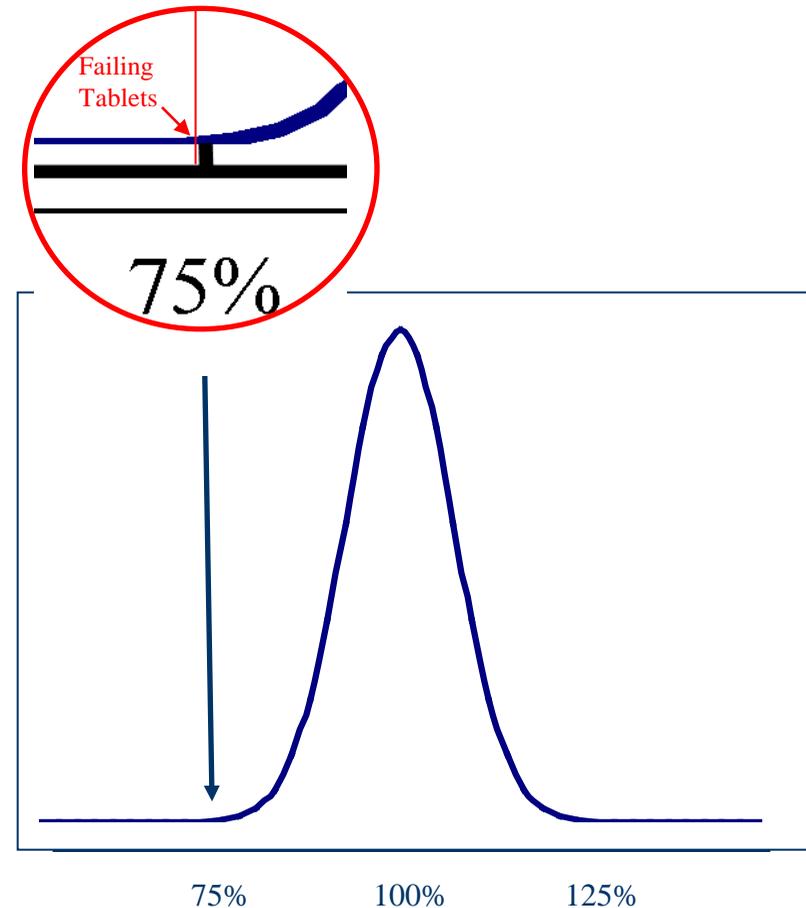
注:リアルタイムリリース試験は試験項目がより少なくなることを意味しない!



Specifications for 'Large n' UDU testing

‘多大なn’UDU(製剤均一性)試験の為の規格

- Specifications based on zero tolerance* problematic when testing large samples (i.e. >30) 許容差ゼロに基づいた規格は多大な試料を試験する際問題となる(例えば>30)
- ‘Large n Counting Test’**多大なn計数試験
 - ◆ Analyze X samples x個の試料を分析
 - ◆ Assess number of samples (n) outside of limits 限度外の試料数(n)の評価
 - ◆ Compare n to defined criteria (c) for allowed number of samples outside of limits 限度外でも許容される試料数を定義した基準(C)とnを比較する
 - ◆ Batch is in control when $n < c$
n<Cの時バッチは管理されている



*Zero tolerance specifications (e.g. no tablet outside of 75 – 125% of target) discourage intensive sampling to gather process information because the larger the sample size, the greater the chance of an OOS result

許容差ゼロ規格(目標値の75-125%以内)にすると規格外値になる機会が増加するので、工程情報を収集するための集約的なサンプリングがしにくくなる。

Sandell, D., Vukovinsky, K., Diener, M., Hofer, J., Pazdan, J. and Timmermans, J (2006), ‘Development of a content uniformity test suitable for large sample sizes’, *Drug Information Journal* **40 (3), 337 - 344.

Sampling plan for Tablets 錠剤の為のサンプルング計画

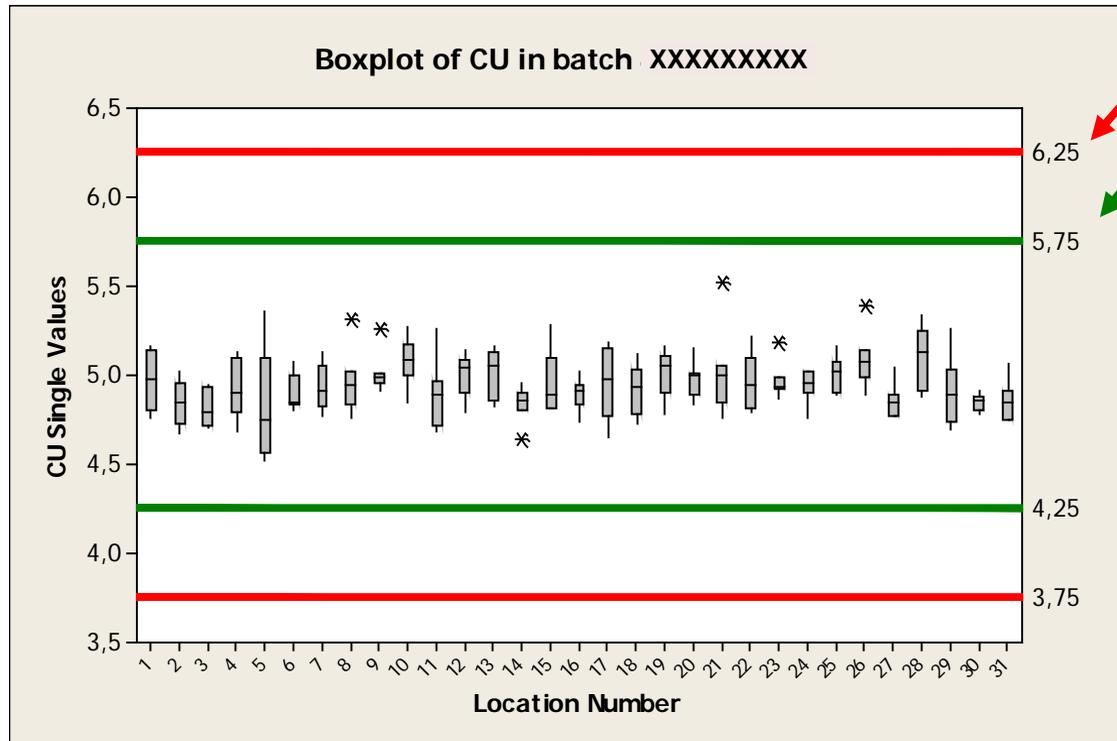
- OC curves used to assess performance of sampling plans
OC曲線がサンプルング計画の稼動性能を評価する為に使用される
- 'Large n Counting Test' adopted '多大なn計数試験' が採用される
- Tablets samples taken using stratified sampling plan across batch
バッチを通じ層状サンプルング計画を用いて錠剤試料が採取される
- Tablets samples taken at minimum of P points during compression run
打錠運転中最小P点で錠剤試料が採取される
- Minimum of Q tablet samples taken 最小Q錠剤試料が採取される

Drug Content of Tablets 錠剤の薬物含量

- Tablet is assayed 錠剤が分析される
- NIR for drug concentration and weight measured on the same tablet
同じ錠剤で薬物含量の為のNIRと重量が測定される

Product Y - Sampling for Content Uniformity

製品Y - 含量均一性のためのサンプリング



125%

115%

'Large n counting test':
 大きな n 計測試験：
 -- accounts for possibility of tablets outside 85% to 115% when collecting large samples
 -- 多量の試料が採取される時錠剤が85%から115%の圏外に出る可能性を計算する

'Large n Counting Test' Criteria '大きなn計数試験' 基準

n	100	150	183	200	250	500	750	1000
c	4	6	8	8	11	23	35	47

n = number of tablets sampled 錠剤試料の数

c = acceptable number of tablets outside 85% to 115% 85%-115%外錠剤の合格個数



Periodic Evaluation of Applicability of NIR Model used for UDU

UDUの為に使用されたNIRモデルの適用性の定期的な評価

- NIR model evaluated with every batch (system suitability)
NIRモデルは全てのバッチで評価された(システム適合性)
- Annual evaluation of model
モデルの年次評価

Chemometric Model ケモメトリックモデル Maintenance and Update 維持と更新

Updating the Model モデルの更新

- Mechanism 更新機構
 - ◆ Internal change control procedures used to identify material or process changes with potential to impact the NIR model 社内変更管理手順がNIRモデルに影響を及ぼす様な可能性を秘めた原料及び工程変更を特定する為に用いられる
- NIR measurements may not be valid NIR測定値が妥当で無いかもしれない
 - ◆ Operation outside NIR model limits NIRモデル限度外での運転
 - ◆ New variability in materials and/or process 原料及び/或いは工程における新しいバラツキ
 - ◆ Fall-back 万一の為の備え:
 - Reference HPLC method used for batch release 標準HPLC法がバッチ出荷の為に用いられる
- Assessment for model update モデル更新の為の評価:
 - ◆ No impact 影響なし:
 - New variability is unrelated to active (i.e. not significant in the regression coefficients) or is compensated for by model parameters. 新しいバラツキが活性と相関しないか或いはモデルパラメータで補正される
 - Update model (without changes) to include robustness to this new variability この新しいバラツキに対する頑健性を含んだモデルに(変更を行わず)更新する
 - ◆ Impact 影響あり:
 - Update the model e.g. include new variability within the model or optimize calibration model parameters モデルの更新、例えばモデル内に新しいバラツキを含有するか或いは校正モデルパラメータを最適化する

RTRt - Training トレーニング

Quality by Design Training クオリティバイデザイントレーニング

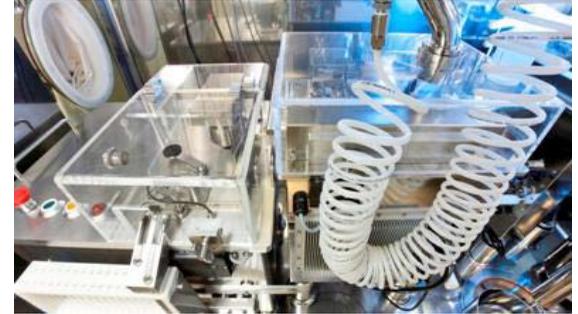
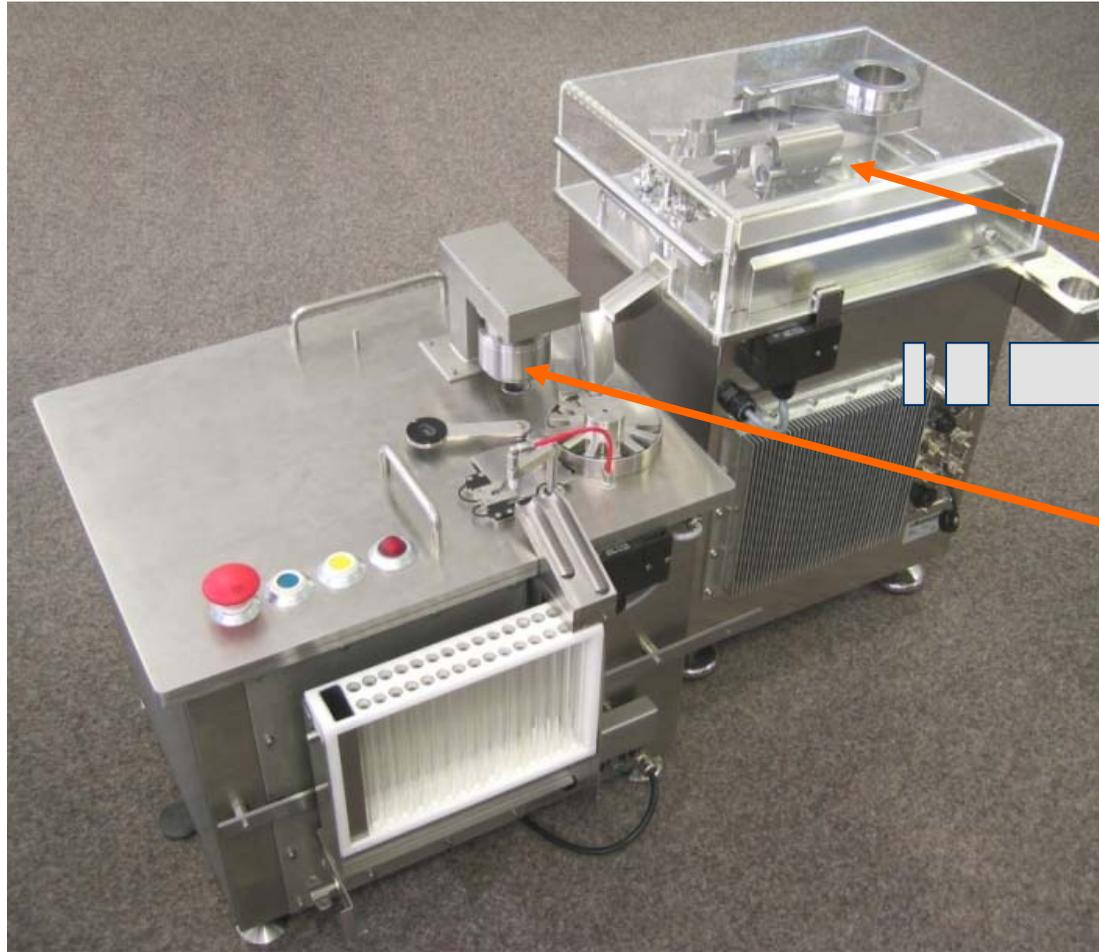
- General concepts 一般概念
- Site-wide training 製造サイト全般に渡るトレーニング
- Culture change? 社内文化の変更?

Quality System 品質システム

- Quality System Elements revised 品質システム要素が改訂される
 - ◆ Deviations 逸脱
 - ◆ Change Management 変更マネジメント
 - ◆ Validation バリデーション
 - ◆ Knowledge Management 知識マネジメント
- Training on revised SOPs 改訂されたSPOでのトレーニング

Integrating PAT into Facility Data Management

設備データマネジメントへのPATの統合



10X Unit

Report
報告

NIR

Control Charts 管理図

MES-Systems

MES-システム

Batch Disposition バッチ処置

Batch disposition

バッチ処置

- Batch disposition process and decision to accept or reject the batch is still needed when RTRt is used (Ref. ICH IWG Q&A)
RTRtが用いられても、バッチ処置プロセスとバッチを受け入れるか或いは不適とするかという決定はまだ必要とされます

Batch disposition decision may be facilitated by

バッチ処置決定は以下によって促進されるかもしれない

- Use of electronic batch records and exception reporting systems (flag deviations) to provide information in real time
リアルタイムで情報を供給するため電子的バッチ記録を使用し現状の報告システム(逸脱警告)を除外することにより
- Product/process monitoring systems (e.g. Statistical Process Control) can provide real time assessment of process performance
製品/工程監視システム(例えば統計的工程管理)が工程の稼働性能のリアルタイム評価を提供することが出来ることにより

Batch Disposition バッチ処置

Certificate of Analysis

分析証明書

- Values from online testing reported
オンライン試験から報告される値
- Tests not routinely performed: 'Would comply if tested'
通常は実施されないが、「もし試験された場合、適合する」試験

Impact on Qualified Person / Quality Release person

クオリファイドパーソン/品質出荷責任者への影響

- Release process essentially unchanged with RTRt
RTRtによっても出荷プロセスは本質的変化なし
- Need to understand systems supporting the disposition decision
処置決定を補助しているシステムを理解することが必要である

EMA

- July 2006 - MAA Approved via Centralised procedure
2006年7月 - 集中審査方式によりMAAが承認
- July 2009 - Meeting with EMA PAT Team 2009年7月-EMA PATチームと面談
- July 2009 - Type II Variation for RTRt submitted 2009年7月- タイプIIの一変を申請
- September 2009 - Questions and Responses 2009年9月- 照会事項と回答
- October 2009 - Final Assessment report 2009年10月- 最終評価報告書
- November 2009 - Approval 2009年11月- 承認

FDA

- November 2005 - Submission 2005年11月 - 申請
- May 2006 - FDA CMC Pilot NDA Approved
2006年5月FDA CMC パイロットプログラム承認
- September 2009 - Prior Approval Supplement for RTRt submitted
2009年9月-RTRtの為の事前承認追補申請
- October 2009 - Information Request 2009年10月-情報請求
- January 2010 - User Fee goal date
2010年1月- 申請者負担金最終日(申請者が申請料金を負担している為FDAがこの日までに意思決定しなければならぬ)

Overview 概略

- What needs to be considered when implementing Real Time Release Testing?
リアルタイムリリース試験を実行する際何を考慮する必要があるのでしょうか？
- Case Study 1 – Product X 事例研究1 – 製品X
- Case Study 2 – Product Y 事例研究2 – 製品Y
- Comparison of some aspects of Product X and Y
ある観点から見た製品Xと製品Yとの比較
- Conclusions 結論

Comparison of projects 2つのプロジェクト間の比較

- Control Strategy Examples 管理戦略の例

	Product X 製品X	Product Y 製品Y
Identification 確認試験	NIR testing of Tablets 錠剤のNIR試験	NIR test of API input into a closed manufacturing system 閉鎖製造システムへ搬入される原薬のNIR試験
Related Substances / Impurities 類縁物 / 不純物	Product/process knowledge shows low risk of generation during manufacture – ‘Would pass if tested’ 製品/工程知識が製造中に不純物を生成するリスクが低いことを示している – ‘もし試験されたとしたらパスするでしょう’	Product/process knowledge shows low risk of generation during manufacture – ‘Would pass if tested’ 製品/工程知識が製造中に不純物を生成するリスクが低いことを示している – ‘もし試験されたとしたらパスするでしょう’
Bioavailability / Dissolution バイオアベイラビリティ / 溶出	Level A IVIVC – specification and content of rate-controlling polymer レベルA IVIVC- 規格と放出速度をコントロールしているポリマーの含量	Disintegration used as surrogate for dissolution 溶出試験の代用に崩壊試験が使用された

Comparison of Projects 2つのプロジェクト間の比較

- Common Features 共通する特徴

Science 科学

- Extensive use of PAT systems for online monitoring and control
オンライン監視管理の為PATシステムを広範に使用
- Operational Characteristic curves used to assess relationship between online testing and conventional end-product testing
オンライン試験と従来の最終製品試験との間の相関関係を評価する為検査特性曲線が用いられた
 - ◆ Sampling plans different サンプルング計画は異なっている

Quality Systems 品質システム

- Evolution, not revolution, of existing quality systems
既存の品質システムの進展であり革命ではない
- Use of Quality Risk Management 品質リスクマネジメントの使用

Regulatory 規制上

- Products approved with more conventional end-product testing focussed control strategies
両製品はより伝統的な従来型の最終製品試験に焦点を当てた管理戦略で承認を得た
- Real Time Release Testing introduced via Variation to Marketing Authorisation
リアルタイムリリース試験は一変を通じて導入された

Resources 資源

- Cross-functional / multi-disciplinary team necessary for successful implementation of Real Time Release testing
リアルタイムリリース試験を成功裏のうちに実行する為には部門間協力/学際的なチームが必要である
- Increased need for statistics, control engineering etc. skills for successful PAT implementation PATを成功裏のうちに実行する為には統、管理工学等の一連の技術を持つ従業員が必要である
- Culture/mindset challenges (proactive versus reactive quality)
社内文化/物の考え方に課題がある(前向きな特性対反作用的な特性)
- Initial capital commitment is needed for PAT equipment
PAT設備導入のために最初に資本の投入が必要とされる

Quality Systems Development 品質システム開発

- Robust change management systems necessary
頑健な変更マネジメントシステムが必要である
- Quality risk management 品質リスクマネジメント
 - ◆ e.g. Need systems in place for PAT equipment failure
PAT設備故障に際しての代替システムが必要である
- Impact to QP/ Q release person QP/品質出荷責任者への影響
 - ◆ Understand control strategy, quality systems etc.
管理戦略、品質システム等の理解

Regulatory challenges 規制上の課題

- Acceptance of alternative sampling plans to pharmacopoeial plans
局方計画に対する選択的サンプリング計画の許容
- Global acceptance of RTRt and harmonization?
RTRtの世界的な許容とその調和

Benefits 特典

- Lower manufacturing costs 製造経費の低減
 - ◆ Improved yields 収率の改善
 - ◆ Fewer deviations and/or rejects 逸脱及び/或いは不合格の低減
 - ◆ Reduced QC resources QC経費の削減
- Faster cycle times 製造サイクルの早い回転
- Increased assurance of quality for our patients 患者に対する品質保証の増大

Overview 概略

- What needs to be considered when implementing Real Time Release Testing?
リアルタイムリリース試験を実行する際何を考慮する必要があるのでしょうか？
 - Case Study 1 – Product X 事例研究1 – 製品X
 - Case Study 2 – Product Y 事例研究2 – 製品Y
 - Comparison of some aspects of Product X and Y
ある観点から見た製品Xと製品Yとの比較
- Conclusions 結論

Conclusions - 1 結論-1

Multiple approaches to achieve RTRt are possible

RTRtを達成するには多様なアプローチが可能である

- RTRt does not mean less testing RTRtは試験数が少なくなることを意味しない
- RTRt may be applied to new or existing products 新製品、既存製品にも適用可能

RTRt and Quality by Design (QbD) RTRtとクオリティバイデザイン

- RTRt is a possible outcome of QbD development
RTRtはQbD開発から得られる成果の一つである
- QbD may not be necessary for RTRt
RTRtにQbDは必ずしも必要としないかもしれない

RTRt implementation is supported by

RTRt実行は次の事柄によって支持される

- Product and process understanding 製品及び工程理解
- Quality Risk Management 品質リスクマネジメント
- A robust control strategy (including PAT and appropriate sampling plan)
頑健な管理戦略(PATと適切なサンプリング計画を含み)
- Science and risk-based quality systems aligned with ICH Q10
ICH Q10に沿った科学とリスクに基づいた品質システム
- Discussions with the Regulatory Agencies prior to submissions
申請前に規制当局との討議

Conclusions - 2 結論-2

RTRt and Quality Systems RTRtと品質システム

- Evolution, not revolution, of quality systems to enable RTRt
RTRtを可能とするため、品質システムの進展であり、革命ではない
(EvolutionとRevolutionは韻を踏んでおります)
- Pre-define responses to deviations and failures
逸脱と失敗に対する事前に定義された応答

RTRt benefits may include RTRtの特典は以下の事柄を含むでしょう

- Lower manufacturing costs and cycle times
製造経費とサイクル時間の低減
- Improved yields through less waste
無駄の低減を通じ収率の改善
- Increased assurance of quality for our patients
患者に対しての品質保証の増大

Acknowledgements 謝辭

T.G. Venkateshwaran
Ferdinando Aspesi
Chunsheng Cai
Carlos Conde-Reyes
Plinio Delos-Santos
Parimal Desai
Nirdosh Jagota
Carl Longfellow
Steve Simmons
Shailesh Singh
Merlin Utter
Dom Ventura

John Groskoph
Thomas Katschner
Shigeru Hayashi
Roger Nosal
Karl Redl
Mark Smith
Takamasa Okugawa
John O'Sullivan