

事 務 連 絡
平成25年 2月 1日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」の改定について

医薬品の品質については、科学及びリスクに基づくアプローチによる進展を促進するため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成22年6月28日付け薬食審査発0628第1号、医薬食品局審査管理課長通知）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号及び薬食監麻発第0901005号、医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）及び「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第1号及び薬食監麻発0219第1号、医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）により各都道府県衛生主管部（局）長宛てに通知しています。

それらのガイドラインの共通の解釈を明瞭にするため、「ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項『ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針』について」（平成24年6月15日付け医薬食品局審査管理課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡。以下「旧事務連絡」という。）の別添により指針を示しているところですが、今般 ICH セベリア会議における合意を踏まえ、当該指針を別添のとおり改定しますので、ご了知の上、業務の参考として貴管内関係業者等に対し周知願います。

なお、本事務連絡の発出に伴い、旧事務連絡は廃止します。

(別添)

ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項

ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針

(2011 年 12 月 6 日付け改訂第 2 版)

目次

第 1 章	はじめに	1
第 2 章	品質特性及び工程パラメータのクリティカリティ	1
2.1.	重要品質特性 (CQA) 及び重要工程パラメータ (CPP) の設定に関する留意事項	1
2.2.	クリティカリティと管理戦略の関係	2
第 3 章	管理戦略	2
3.1.	管理戦略のライフサイクル	2
3.2.	異なる製造スケールでの管理戦略の適切性	3
3.3.	リアルタイムリリース試験 (RTRT) における規格及び試験成績書 (CoA)	4
3.4.	バッチ出荷判定手順	5
第 4 章	より進んだ手法 (QbD) での製造販売承認申請における資料の程度	5
4.1.	リスクマネジメントの方法論	6
4.2.	実験計画法 (DoE)	6
4.3.	製造工程の記述	7
第 5 章	クオリティ・バイ・デザイン (QbD) におけるモデルの役割	7
5.1.	モデルの分類	7
5.2.	モデルの開発及び実施	8
5.3.	ライフサイクルにおけるモデルのバリデーション及びモデルの検証	9
5.4.	モデル関連情報の文書化	10
第 6 章	デザインスペース	10
6.1.	デザインスペースの開発	10
6.2.	デザインスペースの検証及びスケールアップ	11

6.3. デザインスペースの文書化.....	11
6.4. デザインスペースのライフサイクルマネジメント.....	12
第7章 プロセスバリデーション／継続的工程確認.....	12
7.1. 全般的な考察.....	12
7.2. 継続的工程確認（CPV）.....	13
7.3. 医薬品品質システム（PQS）.....	13

第1章 はじめに

ICH品質に関するガイドライン実施作業部会（Q-IWG）はICH Q8(R2)、Q9、Q10 の実施に関連したトピックについての「留意事項」を作成した。これは、当部会が以前に作成した既存の質疑応答集（Q&A）及びICH Q8、Q9、Q10 ガイドライン運用実務研修会¹（以下、「研修会」という。）資料を補足するものであり、これらすべてを考慮する必要がある。

本「留意事項」は日米欧 3 極で実施された研修会のセッションで提起された質問に基づいている。本「留意事項」は新たなガイドラインとして作成されたものではない。製薬企業と規制当局の双方に対して、疑問点を明確にし、製造販売承認申請に関連した資料作成、審査、調査を円滑に進めるためのものである。

開発アプローチは製品及び工程の複雑さや特異性に応じて対応させるべきである。したがって、申請者は申請資料に含めるべき具体的な情報に関連した疑問については、規制当局に問い合わせることが推奨される。

クオリティ・バイ・デザイン（QbD）アプローチの使用は各極の規制要件を変更するものではなく、規制要件を満たすより柔軟なアプローチの機会をもたらすものである。いかなる場合も、GMP への適合が求められる。

第2章 品質特性及び工程パラメータのクリティカリティ

ある製品及び工程の重要品質特性（CQA）及び重要工程パラメータ（CPP）が何であるかについて結論を下すために、科学的根拠及び品質リスクマネジメント（QRM）プロセスが用いられる。

目標製品品質プロファイル（QTPP）は当該製品の設計基準を記述したものである。それゆえ QTPP は当然 CQA、CPP、及び管理戦略を開発するための基礎となる。

CQA 及び CPP を決定するために得た情報は以下のことに役立つ。

- 管理戦略の開発
- 製品のライフサイクルを通じた製品の品質の確保
- 製品及び工程に関する知識の増加
- 規制当局と企業に対する透明性と理解の向上
- 変更の評価

2.1. 重要品質特性（CQA）及び重要工程パラメータ（CPP）の設定に関する留意事項

ICH Q9 の序文には、「品質に対するリスクマネジメントを適用することにより患者を保護するということが最優先されるべきである」と述べられている。QTPP により、患者にとって特定の製品の品質、安全性及び有効性を保証するものは何かについての理解が得られ、このことが CQA を特定するための出発点となる。

リスクアセスメントの一部としてのリスク分析は、ICH Q9 に次のように定義されている。「危害が生じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセスである。一部のリスクマネジメント手法においては、危害を検出する能力（検出性）もリスク推定の因子に含まれる」

リスクとクリティカリティの関係：

¹ <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/training-programme-for-q8q9q10.html>

- リスクには危害の重大性、発生の確率及び検出性が含まれ、したがってリスクマネジメントの結果としてリスクの程度が変わることがある。
- 品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。
- 工程パラメータのクリティカリティは重要品質特性に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率及び検出性に基づくものである。それゆえ、リスクマネジメントの結果によって変わることがある。

CQA の特定及び記述に関する留意事項としては以下のようなものがある。

- リスクコントロールを考慮する前の危害の重大性（安全性及び有効性）及びCQAと他の品質特性を区別する根拠。
- QTPP で述べたように、患者に対する有効性・安全性との関連。
- CQA 開発の基礎となったもの（既に得られている知識、科学的な第一原理、実験データなど）。
- 異なる CQA 間の相互依存性。

CPP の特定及び記述に関する留意事項としては以下のようなものがある。

- 見込まれる CPP と CQA との関連を確立するためのリスクアセスメント及び実験データ。
- CPP 特定の基礎となったもの（既に得られている知識、科学的な第一原理、QRM、実験計画法（DoE）、及びその他の適切な実験データなど）。
- 異なる CPP 間の相互依存性。
- 選択された管理戦略及び残されたリスク。

CQA 及び CPP は、製品のライフサイクルを通じて進展することがある。例えば、

- 製造工程の変更（合成経路の変更など）。
- ライフサイクルを通じて得られるその後の知識（原材料の変動性、医薬品安全性監視、臨床試験の経験、製品に関する苦情など）。

2.2. クリティカリティと管理戦略の関係

管理戦略を設計する際には、CQA と CPP の特定及びつながりを考慮するべきである。適切に開発された管理戦略によりリスクは軽減されるが、特性のクリティカリティが変わることはない。

管理戦略は CQA が満たされ、その結果 QTPP が実現されることを確実にする上で、重要な役割を果たす。

第3章 管理戦略

3.1. 管理戦略のライフサイクル

管理戦略のライフサイクルは、ICH ガイドライン Q8(R2)、Q9、Q10 に記載された製剤開発、QRM、及び医薬品品質システム（PQS）が土台となる。

以下の点を考慮することができる。

- **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など）が考えられる。

- 製品の特性を十分に明らかにできない場合、及び/又は試験や検出性の限界（微生物負荷/無菌性など）のため、品質特性の測定が困難なおそれがある場合には、工程管理の更なる強化を考慮するべきである。
- **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るべきである（経時的なデータ傾向の評価やその他の新たな知見に応じた改善など）。
 - 継続的工程確認は、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1つのアプローチである。
 - 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。
- **管理戦略の変更マネジメント：**
 - すべ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である。
 - 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るべきである。
- **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など）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るべきである。
- **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うえ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るべきである。

3.2. 異なる製造スケールでの管理戦略の適切性

- **スケールアップに関するリスクのマネジメント：**
 - スケールアップ時の実効性を確実なものとするために、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るべきである。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。
 - 異なるスケールでの管理戦略の適格性評価には、リスクに基づくアプローチを適用できる。これらの活動の手引きとして QRM 手法を用いることができる。この評価に含まれるリスクとしては、製造装置、施設の環境管理、人員の能力、技術経験、過去の経験（既に得られている知識）によるものが考えられる。例については ICH Q-IWG 事例研究を参照。
- **管理戦略の要素に関するスケールアップ時の留意事項：**
 - 製品及び工程の複雑さ
 - 製造装置、施設及び/又はサイトの違い

- **原材料：**
 - －製造元又はバッチ間の変動による原材料の品質の違い
 - －その違いが工程管理及び品質特性に及ぼす影響
- **工程パラメータ：**
 - －確認又は最適化
 - －デザインスペースを用いる場合、その確認
- **工程内管理：**
 - －管理すべき事項
 - －管理手法の最適化
 - －モデルを用いる場合、その最適化及び/又は更新
- **製品の規格：**
 - －QTPPを満たす設定がなされているかの検証
 - －規格、すなわち試験方法及び判定基準の確認
 - －リアルタイムリリース試験（RTRT）を用いる場合、その確認

3.3. リアルタイムリリース試験（RTRT）における規格及び試験成績書（CoA）

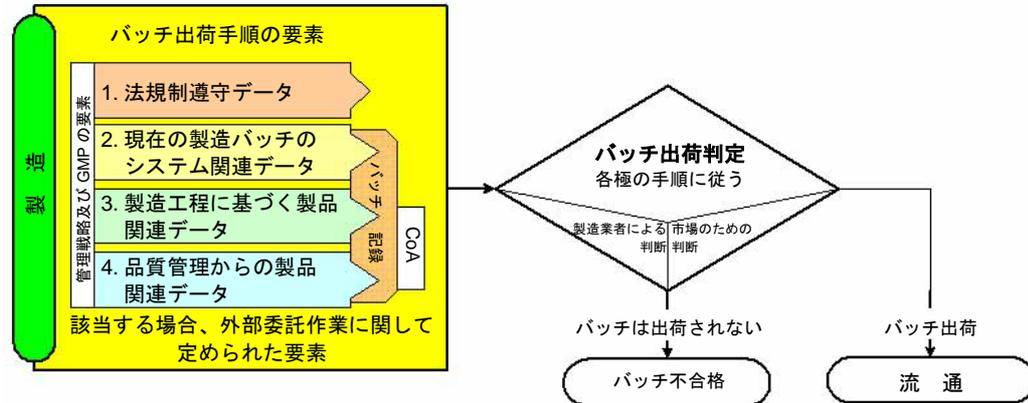
規格及び CoA の目的は RTRT の場合であっても変わらないが、開発の方法は異なる。RTRT のための試験は規格試験の手法とみなされ、（ICH Q6A 及び ICH Q6B ガイドラインなどで説明されている）出荷規格のための確立された各極の規制要件ならびにその他の各極の規制要件（フォーマット、GMP、バッチ判定基準など）に従う。

RTRT の使用についてはすでに説明されている（ICH Q8(R2) セクション 2.5：ICH Q-IWG Q8/Q9/Q10 Q&A 2.2 リアルタイムリリース試験参照）。以下は、RTRT の場合の規格及び CoA を開発する際に留意すべき事項である。

- **品質特性：**
 - すべての CQA を規格に含める必要はない。
 - 測定する特性（CQA の代替など）は試験項目及び/又は管理項目（材料、工程段階、工程パラメータなど）に依存することがある。
 - 測定した特性と CQA 及び QTPP との関連
- **管理の手法：**
 - 用いる管理方法の種類
（モデル、プロセス解析工学（PAT）、単離した中間体試験、最終製品試験、安定性及び承認規格試験など）
 - 該当する場合、用いる試験方法の参照
 - 管理手法のバリデーション
- **判定基準：**
 - 管理点での判定基準
 - 安定性及び承認規格試験の基準
- **CoA の要素：**
 - モデルから計算した値、確立された検量線と実際の試験結果などの、報告された結果
 - 用いた手法に関連した判定基準
 - 手法の参考文献

3.4. バッチ出荷判定手順

開発アプローチが異なれば、管理戦略も異なる。しかしながら、管理戦略に関係なく、バッチ出荷手順には従わなければならない。バッチ出荷判定については、考慮すべき要素がいくつかある。バッチ出荷判定につながるバッチ出荷手順の要素の図解を以下に示す。



1. 規制遵守データ：

ICH3 極にはバッチ出荷の規制（Qualified Person（EU）、GQP（日本）、Head of Quality Unit（米国））及び製造許可手順に違いがある。PQS は特に包括的なアプローチ（企業/製造サイト/受託者）により、管理戦略及びバッチ出荷の実施と管理を容易にする。PQS の要素はまた、製造サイトの変更（施設、設備及び装置に関する変更など）を含めた、規制への対応をも容易にする（承認事項一部変更など）。

2. 現在の製造バッチのシステム関連データ（環境、施設、設備及び装置など）

より進んだ手法では、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を行う機会がもたらされる。製造中に生じた逸脱又は通常起こらない事象（製造工程、施設、人員、試験に関するものなど）は記録されて評価され、PQS（是正及び予防措置（CAPA）を含む）に基づいて適切に扱われ、出荷前に措置が完結される。

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資料の中に定義及び提案され、規制当局により承認される。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、モニターするべきである。これらのデータは定期的に評価され、監査及び調査時に照査される。

4. 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 を発行することができる。

バッチ出荷判定につながるバッチ出荷手順は、各極の規制要件及び企業の方針に応じて複数の品質担当者が実施できる。

- 製造業者又は委受託者による製造を目的としたバッチ出荷
- 製造販売業者による市場流通を目的としたバッチ出荷

第 4 章 より進んだ手法（QbD）での製造販売承認申請における資料の程度

この章では、より進んだ手法（QbD）の提案の裏付け資料として適した情報の種類及び資料の程度に関する推奨事項を示す。この章で推奨されるような情報の種類は裏付けとして適切であると考えられ、規制要件を増やすことなく審査及び調査を容易にすることを意図している。提出する情報はわかりやすく整理するべきであり、企業の開発アプローチに関する十分な理解を規制当局に提供するものでなければならない。この情報は提

案された管理戦略の評価にとって重要である。企業は、特に QbD を含む申請については、申請資料の質、明確さ、及び妥当性を保証するために内部評価手順の制定するのが望ましいであろう。

QbD 要素（RTRT、デザインスペースなど）を含む申請の場合、薬事規制上の結果に係る提案及び期待事項を申請者自らが提示することは規制当局にとって有用である。

製品開発中に実施したすべての研究及び/又は得られたすべてのデータを提出する必要がないことを理解することは重要である。しかし、次に示す十分な裏付けとなる情報とデータは申請に際して提出すべきである。

- 提案した管理戦略の科学的妥当性
- 実施した研究の科学的根拠
- これらの研究の実施及び得られたデータの解析に用いた方法論の簡潔な記述
- これらの研究から得られた結果及び結論の要約

以下の項に、科学的なリスク評価に基づく規制当局の判断を確実なものとするために、企業と規制当局の双方が考慮する背景情報の例を示す。

4.1. リスクマネジメントの方法論

開発中の製品の QTPP 決定後、申請者は QRM (ICH Q9) の手法を使用して、望ましい製品品質を保証するために更に評価し、適切な範囲内で管理する必要のある品質特性（物質特性を含む）及び/又は工程パラメータをランク付けし、選択することができる。申請者は、どのようにして結論に達したかを示す十分に詳細な情報を提供することを考慮すべきである。これらには次のようなものが考えられる。

- QTPP の設定及び対応する CQA の特定に関する科学的根拠。
- リスクアセスメント中に考慮した物質特性、工程パラメータ、既に得られている知識。これらは、簡潔な形式/表形式で提示することが望ましい。
- 関連する既知のリスク因子（分解、溶解性など）。
- リスクマネジメントの一部としてのリスクアセスメントの科学的原理及び根拠、並びに品質特性及び工程パラメータの最終的なクリティカリティを決定した実験。
- 提案する管理戦略の実施後も残るおそれのある潜在的な残留リスクの特定（デザインスペースの商用生産では未検証の領域への移行など）及び残留リスクを管理するためのアプローチに関する考察。
- 重要品質特性、重要工程パラメータとその他の品質特性、工程パラメータのリスト。
- CPP、CQA、QTPP 間の関連。
- リスクアセスメントに対する以下の影響に関する所見：（a）品質特性と工程パラメータの相互作用、（b）装置及びスケールの影響。

4.2. 実験計画法（DoE）

DoE で検討すべき因子はリスクアセスメント作業や既に得られている知識から導かれる場合がある。開発の初期段階（スクリーニングなど）で実施した DoE の完全な統計学的評価を申請資料に含めることは、期待されていない。検討した因子及び範囲を要約した表と得られた結論が有用である。CPP の設定及び/又はデザインスペース（DS）の決定に使用される単一又は複数単位の操作にかかわる DoE については、申請資料に次の情報が含まれていることで、規制当局による審査が非常に円滑になる。

- リスクアセスメントにより選択されるであろう DoE 変数（範囲を含む）の選択の根拠（他の変数との潜在的な相互作用の考察など）。

- DoE 試験から導かれる予測に影響を及ぼすと思われる原材料（原薬及び/又は添加剤）の変動性のあらゆる証拠。
- DoE で一定に保たれたパラメータとそれぞれの値のリスト、及びそれらのパラメータに対するスケールの影響についての所見。
- 使用した実験デザインの種類、及びデザインの検出力を含め、その妥当性の根拠。
- 検討した因子及びそれらの範囲。これらは表形式で提示することが可能。申請者は因子がスケール依存性と考えられれば、それを示すべきである。
- データの評価に使用した分析方法の種類（HPLC、NIR（近赤外線）など）及び使用目的に対する適格性（特異度、検出限界など）への言及。
- 因子の統計学的有意性及びそれらの相互作用を示す DoE データの結果と統計学的解析。これらにはスケール及び装置の差に関する DoE 試験から得られた予測を含む。

4.3. 製造工程の記述

規制当局に提出する資料の作成にあたって、申請者は以下の点を考慮すべきである。

- 製造工程の記述における詳細さの程度に関する各極の規制要件。
- 提案したデザインスペース（検討した重要パラメータ及びその他のパラメータを含む）と管理戦略の開発におけるその役割の記述。
- 各極の規制要件に従って管理されるべき製造の変更。該当する場合、申請者は、各極の規制要件に基づいた承認後の製造変更を管理するための承認後変更マネジメント計画又は実施計画書の提出も考慮できる。

第5章 クオリティ・バイ・デザイン（QbD）におけるモデルの役割

モデルとは、数式にてシステムを簡略化して表したものである。モデルによって科学的理解が深まるとともに、一連の条件下でシステムの挙動を予測できる場合もある。数学的モデルは開発及び製造のあらゆる段階で利用できる。モデルは、物理法則を反映する第一原理（マスバランス、エネルギーバランス及び熱伝導関係など）又はデータから、あるいはその二つの組合せから導き出すことができる。モデルには多くの種類があり、モデルの選択はシステムに関する既に得られている知識、利用できるデータ及び試験の目的に依存する。本文書は、医薬品の開発及び製造時、また、製品ライフサイクルの全期間にわたって数学的モデルを開発及び実施する際に、考慮すべき事項を明らかにすることを目的としている。本文書に記載されていない他の手法を用いることもまた可能である。

5.1. モデルの分類

モデルは様々な方法で分類できる。本文書中で用いる分類法は、開発、製造、管理及び薬事規制プロセスを含むライフサイクルを通じてモデルの使用を促進することを目的としている。

製造販売承認申請の目的において考慮すべき重要な要素は、製品の品質保証に対するモデルの寄与である。管理のレベルは、特定のモデルの使用に関連するリスクの程度に相応するものでなければならない。このような分類の例を以下に示す：

I. 影響が小さいモデル：

これらのモデルは、通常、製品及び/又は工程の開発を支援するために用いる（処方の最適化など）。

II. 影響が中程度のモデル：

このようなモデルは、製品品質を保証する上で有用となり得るが、製品品質の唯一の指標ではない（ほとんどのデザインスペースモデル、多くの工程管理など）。

III. 影響が大きいモデル：

モデルによる予測が製品品質の重要な指標となる場合は、影響が大きいモデルとみなされる（製品の定量のための計量化学モデル、溶出試験の代替モデルなど）。

実施の目的に応じ、モデルをまた、そのモデルが意図する結果に基づき分類することもできる。以下のそれぞれの分類の中で、さらに製品品質の保証に及ぼす影響に基づいて、影響が小さい、中程度又は大きいモデルに分類できる。

使用目的に基づく様々な分類の例を以下に示す：

- プロセス設計を支援するモデル：

この分類のモデルには、以下のモデルが含まれる（ただし、これらに限定されるものではない）：処方最適化、工程最適化（反応速度モデルなど）、デザインスペースの決定及びスケールアップ。この分類のモデルの影響の程度は様々である。例えば、デザインスペースの決定のためのモデルは、一般に影響が中程度のモデルとみなされるが、処方最適化のためのモデルは影響が小さいモデルとみなされる。

- 分析法を支援するモデル：

一般に、この分類には、NIR を用いた方法によるキャリブレーションモデルのような、様々な PAT に基づいた方法によって得られたデータを基にした経験的なモデル（すなわち計量化学モデル）が含まれる。分析法を支援するモデルの影響の程度は、分析法の用途に応じて様々である。例えば、その方法を出荷試験に用いる場合は、影響が大きいモデルとなる。

- 工程のモニタリング及び管理のためのモデル：

この分類には以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない：

- 一変量統計的プロセス管理 (SPC) 又は多変量統計的プロセス管理 (MSPC) に基づくモデル

これらのモデルは特定の要因の変動を検出するために用いられる。通常、目標とする条件内で製造されたバッチを用いてモデルを導き出し、限界値を決定する。MSPC モデルを従来の出荷試験法と共に継続的 engineering 確認に用いる場合は、MSPC モデルは影響が中程度のモデルに分類されるであろう。しかしながら、MSPC モデルを RTRT アプローチとして従来の出荷試験法の代替のために用いる場合は、そのモデルは影響が大きいモデルに分類されるであろう。

- 工程管理に用いるモデル（フィードフォワード又はフィードバックなど）

適切に計画された実験によって、データ主導のモデルを開発しなければならない。これらのモデルは、通常、影響が中程度又は大きいモデルである。例えば、入ってくる原料の特性に基づいて打錠パラメータを調整するフィードフォワードモデルは、影響が中程度のモデルに分類できる。

5.2. モデルの開発及び実施

適用できる場合は以下の手順に従うが、前の手順を繰り返して、このプロセスに反復性を持たせることが適切な場合もある。全手順を以下に示す：

1. モデルの目的を明確にする。
2. モデル開発を支援するために用いるモデリング手法の種類（構造的モデリング又は経験的モデリング）及び実験法／試料採取法の候補を決定する。
3. モデルの変数を選択する。これは通常、リスクアセスメント、基本をなす物理化学的事象、工程に特有の知識及び過去の実績に基づくものである。

4. 以下を行うためにモデル仮定の制約について理解する。
 - a) 適切な実験を正しく計画する。
 - b) モデルの結果を解釈する。
 - c) 適切なリスク低減戦略を取り入れる。
5. モデル開発を支援する実験データを収集する。これらのデータは、モデルの特性に応じて、ラボスケール、パイロットスケール又は実生産スケールで収集することができる。モデルの開発において評価する変数の範囲が、操作時に予測される条件を代表していることが重要である。
6. 工程の科学的理解及び収集した実験データに基づいてモデル式を開発し、パラメータを推定する。
7. 必要に応じて、モデルのバリデーションを行う（セクション 5.3 を参照）。
8. 該当する場合は、製品品質に関するモデル予測の不確実性の影響を評価し、適切な管理戦略を取り入れることなどによって、適宜、関連する残留リスクを低減する手法を決定する（これは影響が大きいモデル及び中程度のモデルに適用）。
9. モデル仮定を含めて、モデル開発の結果を記録し、製品のライフサイクルの全期間にわたるモデルの検証及び更新を計画する。資料の程度はモデルの影響の程度による（セクション 5.4 を参照）。

5.3. ライフサイクルにおけるモデルのバリデーション及びモデルの検証

モデルのバリデーションは、モデルの開発及び実施に不可欠な要素である。モデルを開発し、実施する場合は、製品のライフサイクル全期間を通して検証を継続する。

モデルのバリデーション及び検証には以下の要素が考えられ、これらは影響が大きいモデルに適する。確立された第一原理主導のモデルの場合は、可能な場合、モデルのバリデーション及び検証を支援するために、既に得られている知識を活用できる。影響が中程度又は小さいモデルに対しては、以下に示す要素の適用可能性について、ケースバイケースで検討する。

- モデルの目的及び期待される性能に関連する、モデルの**判定基準の設定**。判定基準を設定する際は、試料採取の手順（混合工程など）における変動も検討する。従来の出荷試験方法の代替法を支援するためにモデルを用いる場合は、モデルの性能の真度を対照法と比較して検討する。例えば、適切な場合には、従来の溶出試験に代えて多変量モデル（部分最小二乗（PLS）モデルなど）が使用できる。この場合、PLS モデルは工程内パラメータ及び原材料特性から開発され、溶出性の予測に使用できる。この場合、モデルの性能のバリデーション及び検証の方法の一つは、PLS モデルの予測真度を対照法（従来の溶出試験法など）と比較することである。
- キャリブレーションと予測の**真度の比較**。これは、多くの場合、キャリブレーションのデータセットと同じデータセットを用いて、内部クロスバリデーション法によって実施することができる。
- 外部データセット（すなわち、モデル開発に使用していない実験／バッチから得られたデータセット）を用いる**モデルのバリデーション**。
- モデルの実施の初期段階に、対照法との並列試験によってモデルの**予測真度を検証**することは有用であり、必要に応じてライフサイクルの全期間にわたって繰り返すことができる。モデルが実生産スケールでデザインスペースを支援するために用いられる場合、又は管理戦略の一環である場合は、そのモデルを実生産スケールで検証することは重要である。例えば、NIR に基づく方法によるキャリブレーションモデルをラボスケールで開発し、その方法の技術移転を行い、実生産スケールで使用する場合がこれにあたる。さらに、キャリブレーション、内部バリデーション及び外部バリデーションに使用するデータセットの場合は、将来の通常の製造で予測される変動（NIR に

よる予測に影響を及ぼす可能性のある原料の供給元の変更など)を考慮しなければならない。影響が小さいモデルでは、通常、検証は要求されない。

モデルの検証手法は、当該企業の PQS に従って文書化し、以下のことを含めることができる：リスクに基づいた、モデルによる予測と対照法による予測との比較の頻度、モデル更新の誘因（原料又は装置の変更によるものなど）、モデルによって予測された規格外試験結果（OOS）の取扱いの手順、定期的な評価及びモデルの再キャリブレーション手法。

5.4. モデル関連情報の文書化

製造販売承認申請におけるモデルの記述の詳細さの程度は、そのモデルの実施が製品品質の保証に及ぼす影響の度合いによって決まる。申請者は、以下を含む様々なモデルに対して、考慮できる：

I. 影響が小さいモデル：

工程開発中の意思決定のためにモデルがどのように使用されたかについての考察。

II. 影響が中程度のモデル：

モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約、申請資料中又は参考文献のいずれかにおける（機構的モデルなどの）関連モデル式、必要に応じて統計学的解析、モデルの予測データと実測データとの比較、並びに、必要に応じて、いかに管理戦略のその他の要素がモデルの不確実性の低減に寄与しているのかに関する考察。

III. 影響が大きいモデル：

以下のようなデータ及び／又は既に得られている知識（確立された第一原理主導のモデルに関するものなど）：モデルの仮定、サンプルサイズの適切性、サンプルの数及び分布、データの前処理、変数選択の妥当性、モデルの入出力変数、モデル式、モデルとの一致及び予測の能力を示すデータの統計学的解析、モデルの判定基準設定の根拠、モデルのバリデーション（内部及び外部）及びライルサイクルを通したモデルの検証手法に関する一般的考察。

第6章 デザインスペース

6.1. デザインスペースの開発

デザインスペースは、ライフサイクルにわたって、新たな知識が得られるごとに更新することができる。リスクアセスメントは、リスクマネジメントプロセスの一環として、開発研究の照準の方向性を定める上で、また、デザインスペースを決定する上で有用である。デザインスペース内で操作することは管理戦略の一環である。管理戦略に関連付けられたデザインスペースは、製造工程によって QTPP 及び CQA に適合する製品が製造されることを保証するものである。

デザインスペースは一般に小スケールで開発されるため、実際の管理戦略がデザインスペースの開発及び実施後の潜在的な残留リスクの管理に役立つ。一つの単位操作についてデザインスペースを開発する際は、製造工程全体、特にその単位操作と相互作用する可能性のある直接の上流及び下流の工程の状況を考慮する必要がある。デザインスペースの開発においては、CQA との関連の可能性について評価しなければならない。

既存製品に対してデザインスペースを開発する場合は、過去の製造データの回顧的評価に多変量モデルを用いることができる。過去のデータにおける変動レベルはデザインスペースを開発する能力に影響を及ぼすため、追加試験の実施が適切な場合がある。

デザインスペースは科学的な第一原理及び／又は経験的モデルに基づくことができる。適切な統計学的な実験計画法を実施すれば、最終的に承認されるデザインスペースの境界も含めたデザインスペース全体に信頼性がもたらされる。しかしながら、デザインスペースの境界付近で工程を操作する場合は、通常の工程の変動（一般的な原因による変動）によって、デザインスペースからの逸脱リスクが上昇することがある。管理戦略は、

デザインスペース内で選択した操作の設定値に関連する残留リスクの管理に役立つ。変更を行った場合（工程、装置、原料の供給元など）、リスクレビューの結果から、変更後のデザインスペース、及び関連の製造工程の継続的な使用の適否を検証し得る追加の実験及び／又は試験に関する情報が得られる。

開発に関する知識と理解の把握は、デザインスペースの実施及び継続的改善に寄与する。デザインスペースを実施する際には異なる実施手法が考えられる。例えば、工程範囲の変更、数式の適用、又は製造中のパラメータを調整できるフィードバック管理などがある（ICH Q8 (R2) の図 1d も参照）。入力変数及び工程がデザインスペースの範囲内であることを保証するために、選択した手法を管理戦略に反映させる。

6.2. デザインスペースの検証及びスケールアップ

デザインスペース全体を実生産スケールで再構築する（DoE など）必要はないが、商業生産の前に、デザインスペースが適切であることを最初に検証しなければならない。デザインスペースの検証をプロセスバリデーションと混同してはならない。しかしながら、スケールに依存するデザインスペースのパラメータの性能の検証試験を、プロセスバリデーションの一環として実施することが可能な場合もある。デザインスペースの検証には、スケールに依存するパラメータの影響を受ける CQA のモニタリング又は試験が含まれる。例えば、製造サイト、スケール又は装置などの変更によって、デザインスペースの追加の検証が発生することがある。追加の検証は、通常、その変更がデザインスペースに及ぼす潜在的な影響に関して実施するリスクアセスメントの結果に従って行われる。

リスクに基づく手法は、様々なスケールにわたるデザインスペースの妥当性を評価するための適切な研究計画を決定するために適用することができる。シミュレーションモデルや装置のスケールアップ要因などの既に得られている知識及び第一原理は、スケールに依存しないパラメータを予測するために用いることができる。実験的研究がこれらの予測の検証に役立つことがある。

6.3. デザインスペースの文書化

デザインスペースに関する情報は、様々な記載様式で、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）中に記載することができる。CTD における記載様式及び記載場所の例が ICH Q8 (R2) にいくつか示されている。薬事規制プロセスを容易にするため、承認申請に際し、提案するデザインスペースに関する明確な記述及び提出する情報の記載場所を（可能であればハイパーリンクで）承認申請資料に記載することを考慮すべきである。承認申請資料への記載の際に考慮すべきデザインスペースのいくつかの要素を以下に示す：

- 重要なパラメータ及びその他の関連パラメータを含むデザインスペースの記述。デザインスペースは原材料の入力変数や工程パラメータの範囲又はグラフとして、あるいはより複雑な数学的関係を用いて示すことができる。
- 変数間の相互作用の理解を含む、入力変数（例えば、原材料の特性及び／又は工程パラメータ）と CQA の関係。
- デザインスペースを裏付けるデータ。例えば、既に得られている知識、QRM の一環としてのリスクアセスメントに基づく結論、並びに、裏付けデータ、デザインの仮定、データ解析及びモデルを伴う実験的研究からの結果。
- 提案するデザインスペースと当該デザインスペースが適用されていないその他の単位操作又は工程との関係。
- 様々なスケールにわたりデザインスペースに関する研究を行った場合は、その結果及び結論。

- デザインスペースにより規定された境界内に製造工程が維持されることが管理戦略によって保証されるという根拠。

6.4. デザインスペースのライフサイクルマネジメント

製造時におけるデザインスペース実施に用いる管理戦略は、製造サイトの能力によって決まる。バッチ記録には、使用した管理戦略を反映させる。例えば、工程パラメータ又は CQA の決定に数式を用いる場合は、バッチ記録に変数の入力値及び計算結果を記載する。

製造サイトへのデザインスペースの技術移転の一環として、また、ライフサイクルの全期間にわたって、デザインスペースの開発及び実施中に得られたデザインスペースの活用に関連する知識を、製造現場において、かつ、企業／製造サイトの PQS に従って、共有することが重要である。この知識には、リスクアセスメントの結果、既に得られている知識に基づく仮定、及び統計学的な計画の考察が含まれる場合がある。デザインスペース、管理戦略、CQA 及び QTPP の関連性は、この知識共有の重要な要素である。

各企業は、デザインスペースを用いた製造実績を通じて得られた追加データをはじめとするデザインスペースに関する情報及びデザインスペース内の移動を把握するために用いる手法を、企業・製造所の PQS に従って決定することができる。承認されたデザインスペースに対して変更を行う場合は、各極の規制要件を満たすように適切な申請を行わなければならない。ICH Q8 (R2) の用語に定義されているように、承認されたデザインスペース内での移動は、薬事規制上の承認申請は要求されない。デザインスペース外への移動については、リスクアセスメントの利用が、品質、安全性及び有効性に対する変更の影響、並びに各極の要件に従った適切な承認申請戦略の判断に役立つであろう。

第7章 プロセスバリデーション／継続的工程確認

以下の留意事項は、ICH Q8 (R2)、Q9 及び Q10 の原則を使用し、他に取り得るプロセスバリデーション手法をいかに後押しできるかを示すことを目的としており、原薬及び製剤に適用できる。これらは継続的工程確認 (CPV) などの、製品の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を意識している。

プロセスバリデーションの主要な目的は、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である。これは従来の手法、CPV、又はこれらの組合せなどの様々な方法で実現できる。プロセスバリデーションに関する薬事規制上の取組は地域ごとに異なる。しかしながら、本文書にある考え方は、これに係る品質リスクマネジメントの原則を適切に使用する場合と同様に、広く受け入れられる。

7.1. 全般的な考察

従来のプロセスバリデーション手法では、技術移転時又は変更実施時など、製品のライフサイクルでの個々の時点での限られた数のバッチに重点が置かれている。このようなバッチは、サンプリングの程度及び頻度を上げた管理戦略を用いて、実生産スケールで製造される。より進んだ製品開発を行った場合でも、このバリデーション手法は適切である。

開発から得られた知識はプロセスバリデーションの基盤となる。技術移転、製造所変更、及びスケールアップに際し、商業生産の状況で新たな変動因子に直面したときは、管理戦略をさらに発展させることができる。多くの場合、新しい知識が得られ、それが管理戦略の修正及び工程の改善につながり、その結果、プロセスバリデーションに影響を及ぼすことになる。このプロセスバリデーションに対するライフサイクルアプローチから、プロセスバリデーションの要素が製品の開発中に得られた知識に始まり、技術移転及び商業生産の段階にわたって継続することがわかる。

工程の理解が考慮されていること、及びリスクの範囲が特定されていることを保証するために、リスクに基づく手法が、プロセスバリデーション計画の立案に用いられる。

7.2. 継続的工程確認 (CPV)

ICH Q8 (R2) には、CPV を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として記述している。プロセスバリデーション実施計画書では、初回及び継続的な商業生産に CPV を用いることができる。また、CPV によって製造工程変更の評価が容易になる。

CPV によって工程の変動及び管理に関して実質的により多くの情報が得られる場合、CPV によって製造工程の評価を深めることができる。

CPV は、従来のプロセスバリデーション手法とあわせて、工程全体又は工程の一部に適用することができる。

一般に、初回のプロセスバリデーションについては、CPV はより進んだ開発手法が適用された場合により適している。しかしながら、工程に関する広範な知識が商業生産の実績を通じて得られた場合にも用いることができる。

CPV は、工程の稼働性能を評価するために、インライン、オンライン又はアットラインのモニタリング又は管理を利用できる。これらは製品や工程に関する知識及び理解に基づくものである。工程を調整して製品の品質を維持するために、モニタリングをフィードバックのループと組み合わせることもできる。また、この組合せができることにより、プロセスバリデーションの基本的な目的であるバッチ内の均一性がより高度に保証されるという利点ももたらされる。RTRT を支援するある種の工程の測定手法及び管理もまた、CPV の役割を果たす可能性がある。

CPV には以下のような利点がある：

- 初回の実生産スケールのバリデーション用の数バッチだけではなく、多数の、又はすべてのバッチの製品品質をより高度に保証する。
- 頑健な工程の稼働性能及び製品品質モニタリングシステムの基盤を提供し、これによって、製品や工程に関する知識が増大し、工程や製品品質の継続的改善の機会が促進される。
- 製造関連の問題及び工程の変動傾向の早期発見を可能にする。
- 変更の影響を直ちにフィードバックし、それによって変更の管理を促進する。
- CPV によってより多くのデータが得られることで、日常のモニタリング及びトレンド解析の統計学的な信頼性が向上し、日常管理の状況がより高度に保証される
- 特に連続製造工程の評価に適する。
- CPV を活用すれば、製品のライフサイクルにわたってデザインスペースの検証に寄与する。

7.3. 医薬品品質システム (PQS)

PQS は、製品ライフサイクルの各段階の連携を強化し、それによって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する。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、情報及び知識は、ICH Q10 に記述されているとおり、ライフサイクルにわたる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する。

品質リスクマネジメントは、PQS の達成のための手法として、以下のようにプロセスバリデーションに寄与する：

- リスクアセスメントツールは、プロセスバリデーション実施計画の策定において有用である。また、変更による影響の評価にも有用となり得る。
- 統計学的ツールは、管理された状態を保証するため、工程の稼働性能のモニタリング及びトレンド解析を支援する。

プロセスバリデーションの手法にかかわらず、コンピュータ化システム及び管理方法を含めて、装置及び施設は、GMP の要求のとおり、適格性を適切に確認されなければならない。同様に、プロセスバリデーション活動に関与する者は、適切に教育訓練を受け、資格要件を満たさなければならない。