

(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6月16日付け初版)

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、最初の実施される。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 engineering 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）

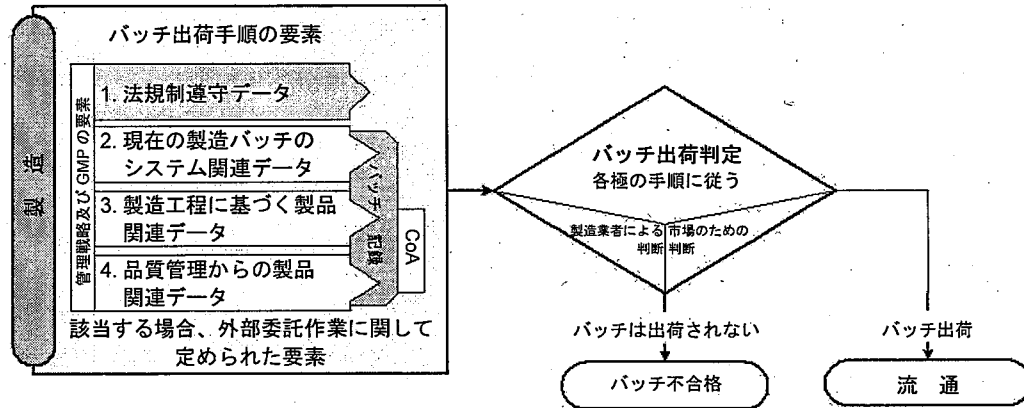
規格及び CoA の目的は RTRT の場合であっても変わらないが、開発の方法は異なる。RTRT のための試験は規格試験の手法とみなされ、（ICH Q6A 及び ICH Q6B ガイドラインなどで説明されている）出荷規格のための確立された各極の規制要件ならびにその他の各極の規制要件（フォーマット、GMP、バッチ判定基準など）に従う。

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を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 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。

ICH Quality Implementation Working Group

POINTS TO CONSIDER ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation

Document date: 16 June 2011

Document History

Name	History	Date
Quality PtC	Approval by the Steering Committee for Points to Consider on : <ul style="list-style-type: none">- Criticality of Quality Attributes and Process Parameters- Control Strategy- Level of Documentation in Enhanced (Qbd) Regulatory Submissions	16 June 2011

Table of Content

Section 1.	INTRODUCTION	1
Section 2.	CRITICALITY OF QUALITY ATTRIBUTES AND PROCESS PARAMETERS	1
	2.1. Considerations for Establishing CQAs and CPPs	1
	2.2. Relationship of Criticality to Control Strategy	2
Section 3.	CONTROL STRATEGY	3
	3.1. Life-cycle of the control strategy	3
	3.2. Suitability of Control Strategy at different scales	4
	3.3. Specifications and Certificate of Analysis (CoA) for Real- Time Release Testing (RTRT).....	4
	3.4. Process for a batch release decision	5
Section 4.	LEVEL OF DOCUMENTATION IN ENHANCED (QBD) REGULATORY SUBMISSIONS	6
	4.1. Risk Management Methodologies	7
	4.2. Design of Experiments	7
	4.3. Manufacturing Process Description	8
	4.4. Models	8
	4.5. Design Space	8

ICH QUALITY IWG

POINTS TO CONSIDER

Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Guidelines

Endorsed by the ICH Steering Committee on 16 June 2011

Section 1. INTRODUCTION

The ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWG) has prepared 'Points to Consider' covering topics relevant to the implementation of ICH Q8(R2), Q9 and Q10, which supplement the existing Questions & Answers and workshop training materials already produced by this group. They should be considered all together.

The 'Points to Consider' are based on questions raised during the ICH Q-IWG training workshop sessions in the three regions. The Points to Consider are not intended to be new guidelines. They are intended to provide clarity to both industry and regulators and to facilitate the preparation, assessment and inspection related to applications filed for marketing authorizations.

The development approach should be adapted based on the complexity and specificity of product and process; therefore, applicants are encouraged to contact regulatory authorities regarding questions related to specific information to be included in their application.

Using the Quality by Design (QbD) approach does not change regional regulatory requirements but can provide opportunities for more flexible approaches to meet them. In all cases, GMP compliance is expected.

Section 2. CRITICALITY OF QUALITY ATTRIBUTES AND PROCESS PARAMETERS

Scientific rationale and Quality Risk Management (QRM) processes are used to reach a conclusion on what are Critical Quality Attributes (CQAs) and Critical Process Parameters (CPPs) for a given product and process

The Quality Target Product Profile (QTPP) describes the design criteria for the product, and should therefore form the basis for development of the CQAs, CPPs, and Control Strategy.

The information developed to determine CQAs and CPPs will help to:

- Develop control strategy
- Ensure quality of the product throughout the product lifecycle
- Increase product and process knowledge
- Increase transparency and understanding for regulators and industry
- Evaluate changes

2.1. Considerations for Establishing CQAs and CPPs

The introduction of ICH Q9 states that: "...the protection of the patient by managing the risk to quality should be considered of prime importance". The QTPP provides an understanding of what will ensure the quality, safety and efficacy of a specific product for the patient and is a starting point for identifying the CQAs.

As part of risk assessment, risk analysis, as defined by ICH Q9 is: *'the qualitative or quantitative process of linking the likelihood of occurrence and **severity of harm**. In some risk management tools, the ability to detect the harm (detectability) also factors in the estimation of risk.'*

Relationship between risk and criticality:

- **Risk** includes severity of harm, probability of occurrence, and detectability, and therefore the level of risk can change as a result of risk management.
- **Quality Attribute criticality** is primarily based upon severity of harm and does not change as a result of risk management.
- **Process Parameter criticality** is linked to the parameter's effect on any critical quality attribute. It is based on the probability of occurrence and detectability and therefore can change as a result of risk management.

Considerations for identifying and documenting CQAs can include the:

- Severity of harm (safety and efficacy) **before** taking into account risk control and the rationale for distinguishing CQAs from other quality attributes.
- Link to the patient as described in the QTPP.
- Basis on which the CQAs have been developed (e.g., prior knowledge, scientific first principles, and experimentation).
- Inter-dependencies of the different CQAs.

Considerations for identifying and documenting CPPs can include the:

- Risk assessment and experimentation to establish the linkage between potential CPPs and CQAs .
- Basis on which the CPPs have been identified (e.g., prior knowledge, scientific first principles, QRM, Design of Experiment (DoE), and other appropriate experimentation).
- Inter-dependencies of the different CPPs.
- Selected Control Strategy and the residual risk.

CQAs and CPPs can evolve throughout the product lifecycle, for example:

- Change of manufacturing process (e.g., change of synthetic route).
- Subsequent knowledge gained throughout the lifecycle (e.g., raw material variability, pharmacovigilance, clinical trial experience, and product complaints).

2.2. Relationship of Criticality to Control Strategy

The identification and linkage of the CQAs and CPPs should be considered when designing the control strategy. A well-developed control strategy will reduce risk but does not change the criticality of attributes.

The control strategy plays a key role in ensuring that the CQAs are met, and hence that the QTPP is realised.

Section 3. CONTROL STRATEGY

3.1. Life-cycle of the control strategy

The life-cycle of the control strategy is supported by Pharmaceutical Development, Quality Risk Management (QRM) and the Pharmaceutical Quality System (PQS) as described in the ICH guidelines ICH Q8, Q9, Q10.

The following points can be considered:

➤ **Development of control strategy:**

- The control strategy is generally developed and initially implemented for production of clinical trial materials. It can be refined for use in commercial manufacture as new knowledge is gained. Changes could include acceptance criteria, analytical methodology, or the points of control (e.g., introduction of real-time release testing).
- Additional emphasis on process controls should be considered in cases where products cannot be well-characterized and/or quality attributes might not be readily measurable due to limitations of testing or detectability (e.g., microbial load/sterility).

➤ **Continual improvement of the control strategy:**

- Consideration should be given to improving the control strategy over the life-cycle (e.g., in response to assessment of data trends over time and other knowledge gained).
- Continuous process verification is one approach that enables a company to monitor the process and make adjustments to the process and/or the control strategy, as appropriate.
- When multivariate prediction models are used, systems that maintain and update the models help to assure the continued suitability of the model within the control strategy.

➤ **Change management of the control strategy:**

- Attention should be given to outsourced activities to ensure all changes are communicated and managed.
- The regulatory action appropriate for different types of changes should be handled in accordance with the regional regulatory requirements.

➤ **Different control strategies for the same product:**

- Different control strategies could be applied at different sites or when using different technologies for the same product at the same site.
- Differences might be due to equipment, facilities, systems, business requirements (e.g., confidentiality issues, vendor capabilities at outsourced manufacturers) or as a result of regulatory assessment/inspection outcomes.
- The applicant should consider the impact of the control strategy implemented on the residual risk and the batch release process.

➤ **Knowledge management:**

- Knowledge management is an important factor in assuring the ongoing effectiveness of the control strategy.
- For contract manufacturing, knowledge transfer in both directions between the parties should be considered, particularly for model

maintenance and/or updates, application of design space, and control strategies incorporating real-time release testing.

3.2. Suitability of Control Strategy at different scales

➤ Management of risk on scale-up:

- Risk associated with scale-up should be considered in Control Strategy development to maximize the probability of effectiveness at scale. The design and need for scale-up studies can depend on the development approach used and knowledge available.
- A risk based approach can be applied to the assessment of suitability of a Control Strategy across different scales. QRM tools can be used to guide these activities. This assessment might include risks from processing equipment, facility environmental controls, personnel capability, experiences with technologies, and historical experience (prior knowledge). See the ICH Q-IWG case study for examples.

➤ Scale-up considerations for elements of Control Strategy:

- *Complexity of product and process*
- *Differences in manufacturing equipment, facilities and/or sites*
- *Raw materials:*
 - Differences in raw material quality due to source or batch to batch variability
 - Impact of such differences on process controls and quality attributes
- *Process parameters:*
 - Confirmation or optimization
 - Confirmation of the design space(s), if used
- *In-process controls:*
 - Point of control
 - Optimization of control methods
 - Optimization and/or updating of models, if used
- *Product specification:*
 - Verification of the link to QTPP
 - Confirmation of specifications i.e., methods and acceptance criteria
 - Confirmation of RTRT, if used

3.3. Specifications and Certificate of Analysis (CoA) for Real-Time Release Testing (RTRT)

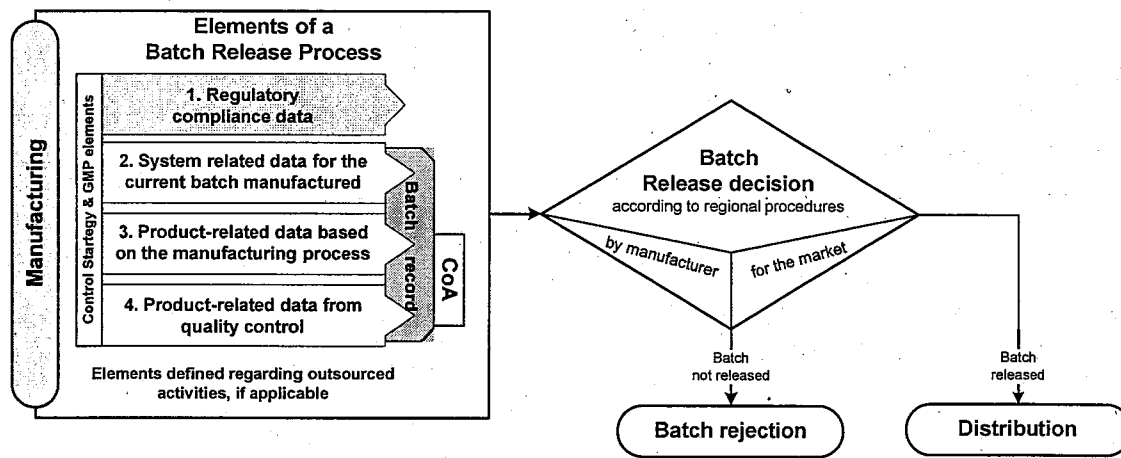
The purpose of specifications and CoAs remains the same in the case of RTRT, but the way to develop them is different. RTR tests are considered to be specification testing methods and follow the established regional regulatory requirements for release specifications (as interpreted in e.g., ICH Q6A and ICH Q6B guidelines) together with other regional regulatory requirements (e.g., formats, GMP, batch acceptance decisions).

The use of RTRT has been addressed (see ICH Q8(R2) Section 2.5.; ICH Q-IWG Q&A Chapter 2.2). The following are points to be considered when developing a specification and CoA for RTRT:

- **Quality attributes:**
 - Not all CQAs need to be included in the specification.
 - The attribute to be measured (e.g., surrogate for a CQA) can depend on the point of testing and/or control (e.g., materials, process steps, process parameters).
 - Linking of the measured attribute to CQA and QTPP.
- **Methods of control:**
 - The type of control used (e.g., models, PAT, test of isolated material, end product test, stability and regulatory test).
 - Reference to the testing method used, if relevant.
 - Validation of control method.
- **Acceptance criteria:**
 - Acceptance criteria at control point.
 - Criteria for stability and regulatory testing.
- **CoA elements:**
 - Reported results e.g., values calculated from models, established calibrations and actual test results.
 - Acceptance criteria related to the method used.
 - Method references.

3.4. Process for a batch release decision

Different development approaches lead to different control strategies. Regardless of the control strategy, the batch release process should be followed. For a batch release decision, several elements should be considered. See in the figure below an illustration of the elements of the batch release process leading to the batch release decision.



1. Regulatory compliance data:

There are regional differences in the regulation of batch release across the ICH regions [e.g., Qualified Person (EU), Good Quality Practice (Japan), Head of Quality Unit (US)] and the manufacturing licensing procedure. The PQS facilitates implementing and managing control strategy and Batch Release, notably through elements of a global approach (corporate/site/contractor). The PQS elements also facilitate regulatory

compliance (e.g., changes that call for variation of the marketing authorization), including changes at manufacturing sites (e.g., changes regarding facilities, utilities and equipment).

2. System related data for the current batch manufactured (e.g., environmental, facility, utilities and equipment):

In the enhanced approach, there is an increased focus on process monitoring, which can provide the opportunity to perform continuous process verification. Any deviation or atypical event that occurs during manufacturing (e.g., involving the manufacturing process, facility, personnel, testing) is recorded and assessed, properly handled under the PQS (including CAPA) and closed out prior to release.

3. Product-related data based on the manufacturing process:

Elements of the control strategy are defined and proposed in the marketing authorization dossier and agreed to by the regulators. Manufacturers should define, manage and monitor product-related data from batches manufactured according to the control strategy. These will be regularly assessed and reviewed during audits and inspections.

4. Product-related data from quality control:

Results from end product testing and/or RTRT provide data based on which a CoA can be issued, in compliance with the specification as part of the release decision.

The **batch release process** leading to the **batch release decision** can be performed by more than one quality individual depending on the regional regulatory requirements and company policy:

- Batch release by manufacturer or contractor for internal purposes.
- Batch release by manufacturing authorisation holder for the market.

Section 4. LEVEL OF DOCUMENTATION IN ENHANCED (QbD) REGULATORY SUBMISSIONS

This document is intended to provide suggestions on the type of information and the level of documentation that is appropriate to support a proposal for enhanced (QbD) approach. The type of information, as suggested in this document, is considered supportive and is intended to facilitate assessment and inspection without increasing the regulatory requirement. Submitted information should be organised in a clear manner and provide the regulators with sufficient understanding of the company's development approach; this information will be important to the evaluation of the proposed Control Strategy. Companies might consider, especially for QbD-containing submissions, an internal peer review process to assure quality, clarity and adequacy of the regulatory submission.

For submissions containing QbD elements (e.g., RTRT, design space), it is helpful for regulators to have a statement by the applicant describing the proposed regulatory outcome and expectations.

It is important to realize that not all the studies performed and/or data generated during product development need to be submitted. However, sufficient supporting information and data should be submitted in the application to address the following:

- The scientific justification of the proposed Control Strategy.

- The scientific rationale for the studies conducted.
- A concise description of methodologies used to conduct these studies and to analyze the generated data.
- The summary of results and conclusions drawn from these studies.

The following sections include examples of background information that can be considered by both companies and regulatory authorities to assure scientific risk-based regulatory decisions.

4.1. Risk Management Methodologies

Following determination of the Quality Target Product Profile (QTPP) of the product under development, the applicant can use Quality Risk Management (QRM, ICH Q9) tools to rank and select quality attributes (including material attributes) and/or process parameters that should be further evaluated and/or controlled within appropriate ranges to ensure the desired product quality. The applicant should consider providing information of sufficient detail to demonstrate how the conclusions were reached, which can include:

- The scientific rationale for designation of QTPP and identification of corresponding CQAs (Critical Quality Attributes).
- Material attributes, process parameters and prior knowledge that were considered during risk assessment, preferably provided in a concise/tabulated form.
- Relevant known risk factors, e.g., degradation, solubility, etc.
- The scientific rationale and basis for the risk assessment as part of risk management and experiments that determined the final criticality of quality attributes and process parameters.
- Identification of potential residual risk that might remain after the implementation of the proposed Control Strategy (e.g., movements to commercially unverified areas of design space) and discussion of approaches for managing the residual risk.
- A list of critical and other quality attributes and process parameters.
- The linkage between CPP's, CQAs and the QTPP.
- Comment on the impact of the following on risk assessment: (a) interaction of attributes and process parameters, (b) effect of equipment and scale.

4.2. Design of Experiments

The factors to be studied in a DoE could come from the risk assessment exercise or prior knowledge. Inclusion of a full statistical evaluation of the DoEs performed at early development stages (e.g., screening) is not expected. A summary table of the factors and ranges studied and the conclusions reached will be helpful. For DoEs involving single- or multiple-unit operations that are used to establish CPPs and/or to define a Design Space (DS), the inclusion of the following information in the submission will greatly facilitate assessment by the regulators:

- Rationale for selection of DoE variables (including ranges) that would be chosen by risk assessment (e.g., consideration of the potential interactions with other variables).
- Any evidence of variability in raw materials (e.g., drug substance and/or excipients) that would have an impact on predictions made from DoE studies.

- Listing of the parameters that would be kept constant during the DoEs and their respective values, including comments on the impact of scale on these parameters.
- Type of experimental design used and a justification of its appropriateness, including the power of the design.
- Factors under study and their ranges can be presented in a tabular format. Submitters should indicate if the factors are expected to be scale-dependent.
- Reference to the type of analytical methods (e.g., HPLC, NIR) used for the evaluation of the data and their suitability for their intended use (e.g., specificity, detection limit).
- Results and statistical analysis of DoE data showing the statistical significance of the factors and their interactions, including predictions made from DoE studies relevant to scale and equipment differences.

4.3. Manufacturing Process Description

While preparing regulatory submissions, applicants should consider:

- Regional regulatory requirements with regard to the level of detail in describing manufacturing processes.
- Describing the proposed design space, including critical and other parameters studied, and its role in the development of the control strategy.
- Manufacturing changes should be managed in accordance with regional regulatory requirements. Where relevant, applicants can also consider submitting post-approval change management plans or protocols to manage post-approval manufacturing changes based on regional requirements.

4.4. Models

Points to consider for the role of modelling in QbD and the associated level of documentation in the regulatory submission are being developed.

4.5. Design Space

Points to consider for the design space and the associated level of documentation in the regulatory submission are being developed.