

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

# 規制当局における審査

International Conference on Harmonisation of Technical  
Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



# プレゼンテーションの概要

- 規制当局による品質審査の目的
- 事例研究のレビュー
  - 規制当局による評価の際に考慮すべき事項
    - 審査員が考慮すべき部分が質問の形で審査員に対して示されている。
    - 提示されている質問事項は審査段階での主な照会事項が示されているわけではない。
- 原薬と処方
- 製造工程の開発
  - 品質リスクマネジメント
  - デザインスペース
- 管理戦略の提案とリアルタイムリリース試験
- 審査員 – 調査員の相互関係

# 規制当局における品質審査の目的

- 審査内容

- 製品が要求される品質を一貫して満たすことができること
- 製造工程に良質な製品を生産する能力があること
- 製品の有効期間およびライフサイクルを通して、市販バッチが臨床バッチとすべての関連する側面において結びつくこと

- これらを達成するには、

- 従来 of 基準による工程開発と管理戦略
- 新しいパラダイムによる工程開発と管理戦略

# 審査の原則

- 開発アプローチにかかわらず，審査の原則は同じ
- 目標製品品質プロファイル(QTPP)を満たす
- 審査範囲：
  - 原薬
  - 処方
  - 製造工程
  - 管理戦略
  - 分析法
  - 安定性

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

規制当局における審査

原薬と処方

International Conference on Harmonisation of Technical  
Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



# 原薬に関する一般的な考察事項

- QbDの原則は原薬に適用できる
- QbDの原則は製造工程の設計および管理戦略の策定において指針となり得る
- 原薬の工程に関するデザインスペースを開発することは可能である

## 原薬に関する審査員の評価

- 出発物質および工程について適切に記載されているか？
- 分解物および／または類縁物質に毒性上の懸念はあるか？
- 適切な規格および試験方法が提案されているか？
- 適切な工程管理が記載されているか？
- デザインスペースは適切に開発され、それを裏付けるデータが提供されているか？

# 処方 – 一般的な考察事項

## • デザインスペース – 処方の側面

- 組成または成分特性の変動
- 投入原材料の特性に基づく
  - ロット間のバラツキ
- データによる妥当性の証明(既に得られている知識, DoE等)

## • 原薬の特性

- QTPPを満たすため, 処方開発および剤形選択において考慮する
- 処方開発のため追加情報(例: BCS, PK, 安定性, 添加剤の配合適性)が必要となることもある

## 審査員による処方の評価

- 剤形はQTPPを満たすべく設計されているか？
- 成分の役割が特定されているか？
- 成分の安全性および配合適性について、適切に対処されているか？
- 処方が適切に理解され、特定されているか？
- 申請処方は、主要な臨床試験で使用された処方と異なるか？

## 事例研究の処方に対する審査員の評価

- 水の影響を受けやすい原薬に対し、リン酸水素カルシウム水和物を選択したのはなぜか？
  - 配合適性および安定性上の懸念
- 原材料の変動の影響は理解されているか？
  - NIR試験の適切性
  - 溶出モデルおよび方法の適切性
- 当処方におけるD-マンニトールの役割は何か？
  - 事例研究では添加剤と記載されるのみ
  - さらなる説明が必要

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

規制当局における審査  
製造工程の開発

International Conference on Harmonisation of Technical  
Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



## 製造工程の開発の審査

- 製造工程について、審査が可能となるよう十分詳細に記述すること
- 審査で評価される内容
  - 工程設計
  - リスクアセスメントを含めたリスクマネジメントの利用
  - デザインスペース
  - 頑健性

# 初期品質リスクアセスメント

## 錠剤製造操作

	原薬粒子径	製造中の湿度管理	混合工程	滑沢剤混合工程	打錠工程	コーティング工程	包装工程
in vivo 性能	高リスク	低リスク	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク
溶出性	高リスク	低リスク	低リスク	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク
定量	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
分解	低リスク	高リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
含量均一性	中リスク	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク
外観	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	中リスク	中リスク	低リスク
摩損度	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク
化学的安定性	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
物理学的安定性	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク

	・ 低リスク
	・ 中程度の!
	・ 高リスク

- 工程の様々な側面が製品品質にどのように影響を与え得るかについて、審査員の理解を助ける
- 製剤の既知のリスク要因を組み入れる—分解経路(例:湿度に対する影響の受けやすさ), 溶解度に関わる諸要因など
- 単位操作および出発物質の影響(添加剤の特性など)を含む
- 不規則な, または異常な結果については, より詳細に説明すること

## リスクアセスメントに対する審査員の評価

- **審査員は方法論および結果を評価**
  - リスクのランク付けおよびスコアの説明
  - リスクの閾値の設定
  - 関連する要素が考慮されていることの保証
- **結果は、科学的原則および既に得られている知識と一致しているか？**
- **結果は、デザインスペースの開発および管理戦略と関係しているか？**

# デザインスペースを裏付けるDoE

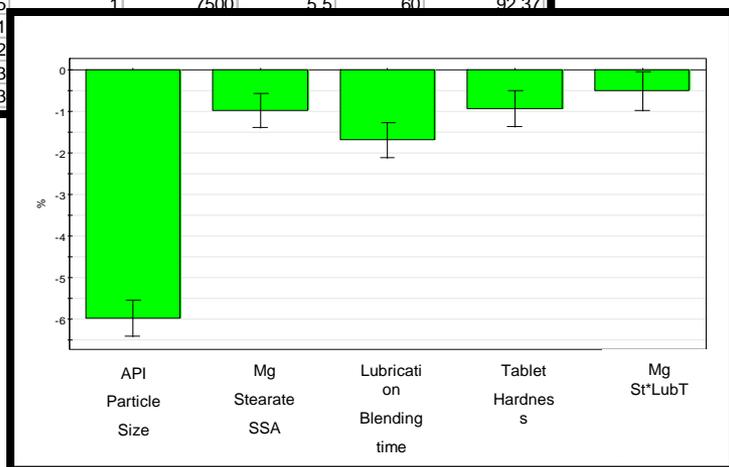
Exp No	Run Order	API	MgSt	LubT	Hard	Diss
1	1	0.5	3000	1	60	101.24
2	14	1.5	3000	1	60	87.99
3	22	0.5	12000	1	60	99.13
4	8	1.5	3000	10	60	86.03
5	18	0.5	12000	10	60	94.73
6	9	1.5	12000	10	60	83.04
7	15	0.5	3000	1	110	98.07
8	2	0.5	12000	1	110	97.68
9	6	1.5	12000	1	110	85.47
10	16	0.5	3000	10	110	95.81
11	20	1.5	3000	10	110	84.38
12	3	1.5	12000	10	110	81
13	10	0.5	7500	5.5	85	96.85
14	17	1.5	7500	5.5	85	85.13
15	19	1	3000	5.5	85	91.87
16	21	1	12000	5.5	85	90.72
17	7	1	7500	1	85	91.95
18	4	1	7500	10	85	88.9
19	5	1	7500	5.5	60	92.37
20	11					
21	12					
22	13					
23	23					

- 溶出性に影響を与える変数を用いた、多変量DoE試験

- 適切な実験デザインを使用すること  
(例: 相互作用を決定できないスクリーニングデザインもある)

- 重要な単位操作に対しては、より関連性のある実験データと統計解析を用いる

- デザインスペースの実験において固定したパラメータはどれかを明記



## Regulatory Assessment

# デザインスペースに対する審査員の評価

- デザインスペースとその用途に関して、明確に記載されているか？
- 申請されたデザインスペースは、適切に構築されたものか？
  - データ, 支援モデルおよび統計評価による証明
  - 変数間の相互作用に関する理解
    - 多変量試験と一変量試験
  - 意図したスケールに対する妥当性の確認
  - 既に得られている知識を適切に要約／参照
- あるCQA(例: 粒子径)の周囲に構築されたデザインスペースが他のCQAにどのような影響を与え得るか？
- デザインスペースは管理戦略と一貫しているか？

## Regulatory Assessment

# 事例研究からの例： 晶析のデザインスペース

- **晶析工程の目的**
  - D90を5～20  $\mu\text{m}$ とする
    - 溶出性および処方DoEによって目標値を設定
  - 分解物は0.3%未満(検証済み)
- **開発知識**
  - 晶析中の水分は分解を引き起こす
  - 複数のパラメータが晶析中の粒度分布に影響を与える可能性がある

## Regulatory Assessment

# 事例研究からの例： 晶析のデザインスペース（続き）

- 一変量試験で、最長供給時間・最高温度における溶媒の水分含量について探索
- 4パラメータのDoEで粒度分布のモデルを確立：
  - $PSD\ D90 = 19.3 - 2.51*A - 8.63*B + 0.447*C - 0.0656*A*C + 0.473*A^2 + 1.55*B^2$
  - A = 種晶の質量%, B = 攪拌翼速度 (m/秒), C = 温度 (°C)
  - 統計学的解析より、検討した範囲全体で、晶析供給時間は、粒度分布に影響しないことが示されている

## 晶析のデザインスペースに対する審査員の評価

- リスクマネジメントの使用は、妥当なものであったか？
  - 適切な情報が提供されたか？
  - 既に得られている知識が適切に使用されていたか？
  - 承認申請には、最も重要なCQA／工程パラメータの組み合わせ（例：分解／晶析）に対するリスクアセスメントが含まれていたか？
- 分解物の生成と粒度分布について、別々に試験を行うことは適切であったか？
- 工程パラメータは「スケール非依存的」であるか？
- 提示されたモデルは、どのように確認され得るか？
  - 事例研究ではスケールの中心点での操作に基づく

# 晶析のデザインスペースに対する審査員の 評価（続き）

- リスクアセスメントにおいて、原薬粒度分布と不純物プロファイルを分けることは適切か（工程の全体的なリスクアセスメント）？
  - 事例研究では、「*in vivo*における性能」として組み合わせて示されている
- 分解に関するリスクアセスメントにおいて、晶析は高リスクに分類されるべきであったのではないか？
- 工程や方法における不確実性は、モデルにおいてどのように説明されていたか？
- 提示されたデザインスペースにおいて、パラメータ間の相互作用が説明されていたか？
  - 事例研究では、評価した2つのCQAに対して、2つの異なる応答局面が示されていた

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

規制当局における審査  
管理戦略とリアルタイムリ  
リース試験の申請

# 管理戦略 に対する審査員の評価

- CQAによって、QTPPが満たされるという保証が得られるか？
- 管理戦略は、適切なリスクマネジメントに基づいているか？
- 申請された管理を実施することは、最も効果的か？
- 管理戦略に関する記述には、下流の工程の試験が含まれているか？
- 規格は適切か？
- 添加剤に対して、どのような機能試験が必要か？それらは含まれていたか？
- 管理戦略のいくつかの要素(RTRT, PATなど)の審査には、特殊なトレーニングを受けた審査員や調査員が必要となるかもしれない

# 混合工程の管理オプション

- 目的 – 混合が均一であることを保証すること
- 従来の管理(オプション1)
- RTRT (PATベース)に基づく管理(オプション2)



混合工程の管理戦略

# 混合 管理オプション1

- DoEを行ってデザインスペースを開発する
- 関連するCPP – 混合機のタイプ, 混合速度, 混合時間, 原薬粒子径
- **審査員の評価**
  - すべてのCPPが品質リスクアセスメント(QRA)で適切に特定されたか？
  - 混合均一性の評価に用いた参照方法およびサンプリング手順は適切か？
  - DoEから開発されたデザインスペースは, 商業生産スケールに適用可能か？

## 混合 管理オプション2

- 混合の終点をNIRで管理
- 工程の終点を予測する計量化学モデルを含む
- **審査員の評価:**
  - モデルは適切に開発され、バリデートされているか？
  - モデルによる予測は、一般的な混合均一性測定結果と関連しているか？
  - 変動要因(例: 添加剤)がすべてモデルに含まれているか？
  - プローブの位置は適切か？

## リアルタイムリリース試験 – 審査員の評価における一般的な考察事項

- 試験はフルスケールで検証されているか？
- 分析法はバリデートされているか？手順の中にモデルが含まれる場合、そのモデルはバリデートされ、維持するための適切な計画が提案されているか？
- RTRTに対する代替試験として従来の試験法が設定されているか？使用目的としては、
  - 安定性試験
  - 規制当局が実施する試験
  - 機器の故障(申請資料で特定されている場合)

# 事例研究からの例：溶出性のRTRT

- QRAによれば、原薬粒子径、滑沢剤混合および打錠は、溶出性に影響を与える可能性がある
- *In vivo*データの分析からも、原薬粒子径がバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが示されている
  - 粒子径が大きくなると、 $C_{max}$ およびAUCが低下
- 多変量DoEを実施し、諸因子が溶出性に与える影響を推定
  - 検討した因子：原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウムの比表面積、滑沢剤混合時間および錠剤硬度
  - 測定項目：20分の時点での溶出率(%)
  - DoEデータを分析し、溶出性に影響を与える、統計学的に有意な因子を特定

## Regulatory Assessment

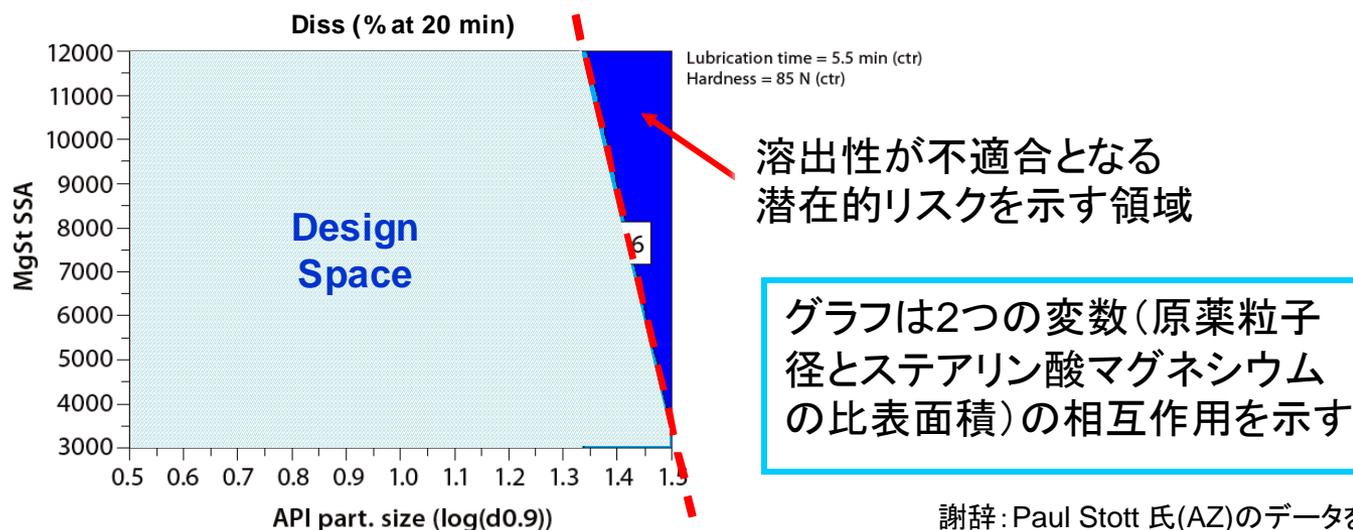
## 例：溶出性のRTRT

- DoEデータより定義された溶出性の予測モデル

**Prediction algorithm:**

$$\text{Diss} = 108.9 - 11.96 \times \text{API} - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{MgSt} - 0.1849 \times \text{LubT} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{Hard} - 2.557 \times 10^{-5} \times \text{MgSt} \times \text{LubT}$$

- 予測データを、3バッチから得られた溶出率の測定値と比較し、モデルを検証  
溶出のデザインスペースのグラフ表示



謝辞: Paul Stott 氏(AZ)のデータを改変

# RTRTに基づく溶出モデル – 審査員の評価

- 頑健で識別性のある参照手順(例:HPLCによる溶出性)が提示されているか？
- 溶出モデルは, 独立したデータセットでバリデートされているか(すなわち, DoEデータのみではない)？
- デザインスペース内で提示されたすべての変数(例:スケールの変更, 機器の種類の変更など)にわたって, モデルの適用性が証明されているか？
- 工程および/または方法における不確実性がモデルに組み込まれているか？
  - 予測間隔を踏まえ, デザインスペースの更新プロセスについて記述しているか？
- 申請者は, 溶出性に影響を与えるCQAおよび/またはCPP(例:原薬粒子径, 打錠パラメータなど)の多変量傾向モニタリングを検討したか？
- 製品ライフサイクルを通じてモデルを維持するための計画が提示されているか？
  - モデルを更新するための計画(例:原薬の粒度分布がDoEで評価した範囲外に変化した場合)
  - 企業の品質システムのもとで行われ, GMP査察の対象となる

# RTRTに基づく溶出モデル – 審査員の評価（続き）

- モデルによる予測は、統計学的に有意な数のバッチに基づく参照方法と同等か？
- 提示された溶出性の判定基準は適切か？
- 溶出性に影響を与える要素が2つ以上ある場合、溶出性のデザインスペースは2つ以上の応答曲面の相互作用としてグラフ表示されるべきか？
- モデルの能力はどうか？
  - 稼動時間を通して、錠剤硬度の変動を計算に入れる能力は？
  - 不合格バッチを予測する能力は？

# RTRTに基づく溶出モデル – 審査員の評価（続き）

- 原薬粒子径やステアリン酸マグネシウムの比表面積に応じて工程パラメータ（例：打錠パラメータ）を調節するため、モデルをフィードフォワード制御として使用する方法の詳細について記載されているか？
- In processで崩壊性試験を日常的に実施することにより、このRTRTを実施するリスクを低減できるか？

## Regulatory Assessment

# 事例研究の例：錠剤の定量および含量均一性のRTRT

- In-process錠剤質量制御に基づく
  - 打錠操作の一部
- 錠剤質量測定からのフィードバックループにより、打錠中の充填量を調整

## Regulatory Assessment

# 事例研究の例：錠剤の定量および含量均一性のRTRT

- 品質リスクマネジメントの一部であるリスクアセスメントによると、定量と含量均一性に影響を与える可能性のある要素は4つ：
  - 原薬粒子径
  - 製造中の湿度管理
  - 混合および滑沢剤混合
  - 打錠前および打錠中に偏析が生じないこと
- 原薬粒子径は受け入れ原材料の検査・出荷により管理される
- 混合均一性と、下流の工程において偏析が生じないことは、管理戦略の重要要素

## Regulatory Assessment

# 錠剤の定量と含量均一性のRTRT- 審査員の評価

- 偏析が生じないことを示す適切なデータが提示されているか？
  - 打錠中, 特に運転開始時と終了時
  - 打錠前に混合が中断された場合
- NIR法は, 混合品の主薬含量(%)を予測するか？ (vs. 分散変動による均一性の表示)
- 規格において, RTRTの使用はどのように記載されているか？
- 質量から算出する定量とHPLCで測定される定量との比較について, 提供されている情報(例: データポイント, バッチ数, 個々の錠剤の比較)は適切か？

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

規制当局における審査  
審査員 – 調査員の相互関係

## 審査員 – 調査員の相互関係

- 承認申請における, 現場での検証を要する可能性がある項目
  - 統計に基づく出荷基準(例:許容限度値, サンプル数, 信頼区間, 異常値)はPQSにおいて定義され, 対応されているか?
  - 企業の品質システムには, 日常の製造において錠剤質量の傾向分析を行い, RTRTに基づいてバッチの合否を判定する手順が含まれているか?

## 審査員 – 調査員の相互関係(続き)

- 承認申請における, 現場での検証を要する可能性がある項目
  - 商業生産工程の実践
  - デザインスペース, RTRT, 管理戦略の実践
  - デザインスペースおよびモデルのマネジメント
  - データの確認
  - バッチリリース戦略に対する情報
    - 特にRTRTのためのサンプリング計画
- 審査員と調査員間のコミュニケーションは重要である

## Regulatory Assessment

# 審査員 – 調査員の相互関係： 事例研究の例

### 考慮すべき点

- 晶析のデザインスペースについて
  - 審査期間中に調査を実施
  - 調査前の調査員と審査員間のコミュニケーション
  - 調査に審査員と調査員を含める
    - モデルやRTRTのような項目に対しては、特殊なトレーニングを要することもある
  - 企業の品質システム内でデザインスペースをマネジメントする手順を再調査
- 将来の、商業生産開始後の調査について
  - 晶析のデザインスペースを商業生産スケールで検証したとき、デザインスペースは生産規模に依存しないという結論が裏付けられたか？

# 結論

- ICH Q8, Q9, Q10を利用することで規制当局による審査が促進されるであろう
  - 多くの知識に基づいた申請は透明性を与え、審査を促進する
    - 申請資料中、系統立てて開発に関する記述を行うことで、規制当局による審査が向上するであろう
    - 審査・評価の効率を改善する
  - 科学とリスクに基づいた規制当局の判断が可能となる
  - コミュニケーションを改善する
    - 規制当局と企業の間
    - 審査員と調査員の間