

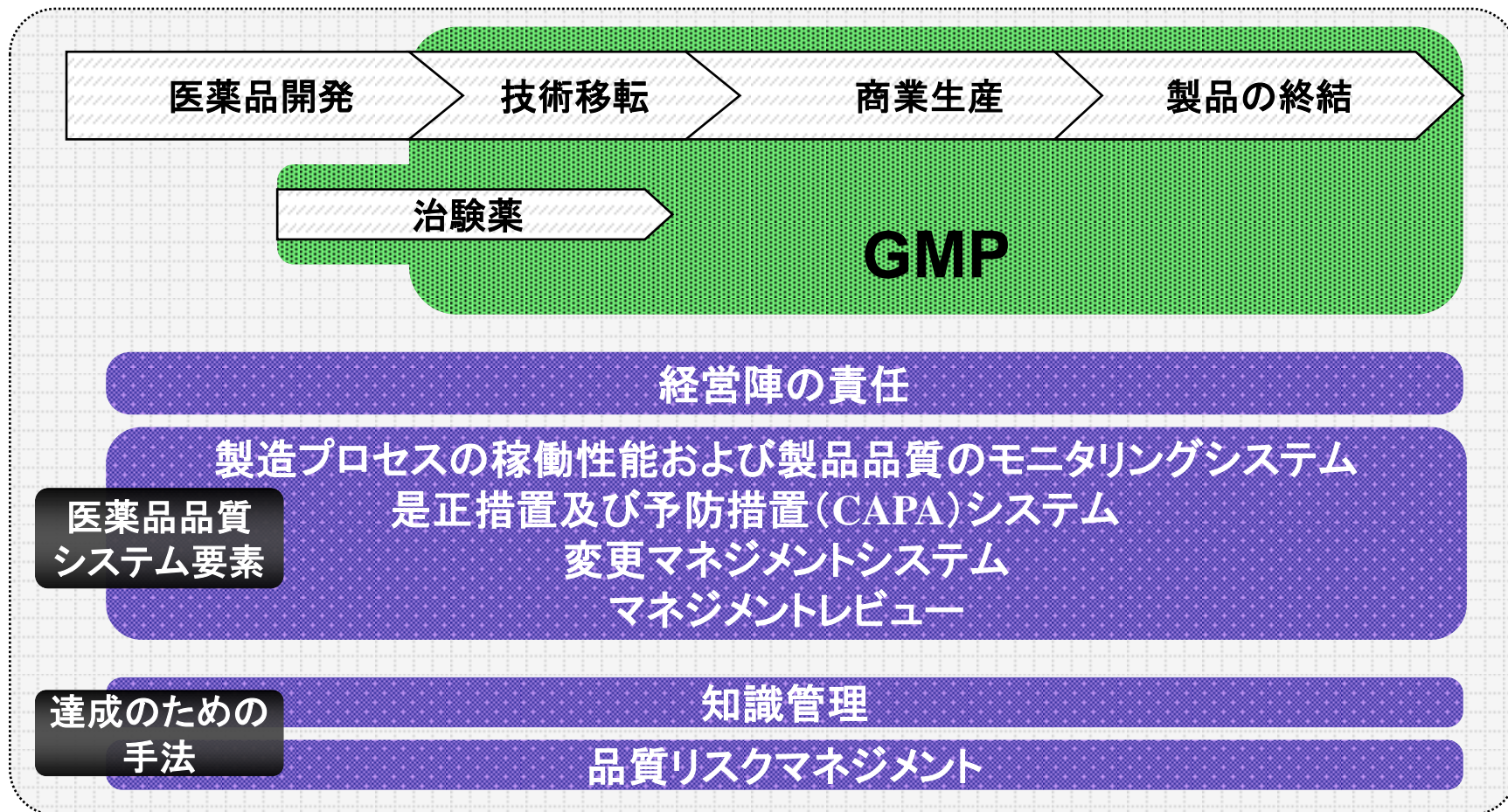
# Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

## 調査

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



# 医薬品品質システム - Q10



# 免責事項

このプレゼンテーションに含まれる情報は、ICH Q-IWGメンバーの専門知識および経験に基づくものであり、トレーニング研修会のためにICH Q-IWGメンバーの見解を示すものである。

# 概要

- 調査の目的
  - 製造販売承認過程における重要パートとしての調査
- 調査の種類
- Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点
- 事例研究に沿った承認前調査の例
- おわりに

## 調査の目的

企業の製造所に対する調査は、商業生産能力、生産および管理手順の適切性、機器および施設の適合性、ならびに全体的な管理できた状態を担保する品質システムの実効性を評価するために必要不可欠である。特に、承認前調査では申請資料の信頼性、及び同一性を評価することにより行われる。

## 調査の種類

- システムベースの調査(一般的事項を含む)
  - 定期調査
- 品目に関する調査(システム調査と組み合わせることが多い)
  - 承認前調査(Pre Approval Inspections: PAI)
  - 承認事項一部変更に関する調査
  - 薬事法第69条に基づく立入検査

# Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

## Inspection

# Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

審査部門は、製品／工程設計への基本的な情報を整備し、調査時に商業生産工程の実施状況を評価するため、調査部門に示される(その他の引用文については「おわりに」を参照)

スケールアップ活動の間のモニタリングは、製造プロセスの稼働性能及び製造へ成功裏に統合することの予備的な目安を与え得る。移転およびスケールアップ活動の間に得られる知識は、管理戦略をさらに開発する上で役立ち得る。

ICH Q10



## Inspection

# Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- 調査の方法論および範囲はこれまでと変わらない
- 調査において、より重点的に扱われる項目として、
  - 工程パラメータをどのように設定しているか(CPPと非重要工程パラメータの双方)
  - デザインスペース内での変更についてどのように変更管理を行うか？
  - 工程パラメータは、デザインスペースの領域内なのか／外なのか？
    - 「デザインスペースの領域外」の事象をどのように扱うか？
- 製造所は管理戦略を実行する能力を有しているか(例:RTRT)？
- 製造所はGMPと管理戦略に基づいて適切なバッチリリース戦略を開発し、実施する能力を有しているか？

## Inspection

# Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- RTRTは選択肢の1つであるが、いったん承認された後は、適切に適用する必要がある
  - RTRTおよび(Qトリオの実践)モデルが許容可能な形で実施されていることを保証する
  - 最終製品の試験を行う従来の方法に戻すことは、妥当性が立証されない限り許されない。例えば、逸脱時の調査等の目的、機器の故障などの一時的な使用(Q&Aを参照)
  - (Qトリオの実践)モデルに基づくモニタリング方法の承認後の変更計画

## Inspection

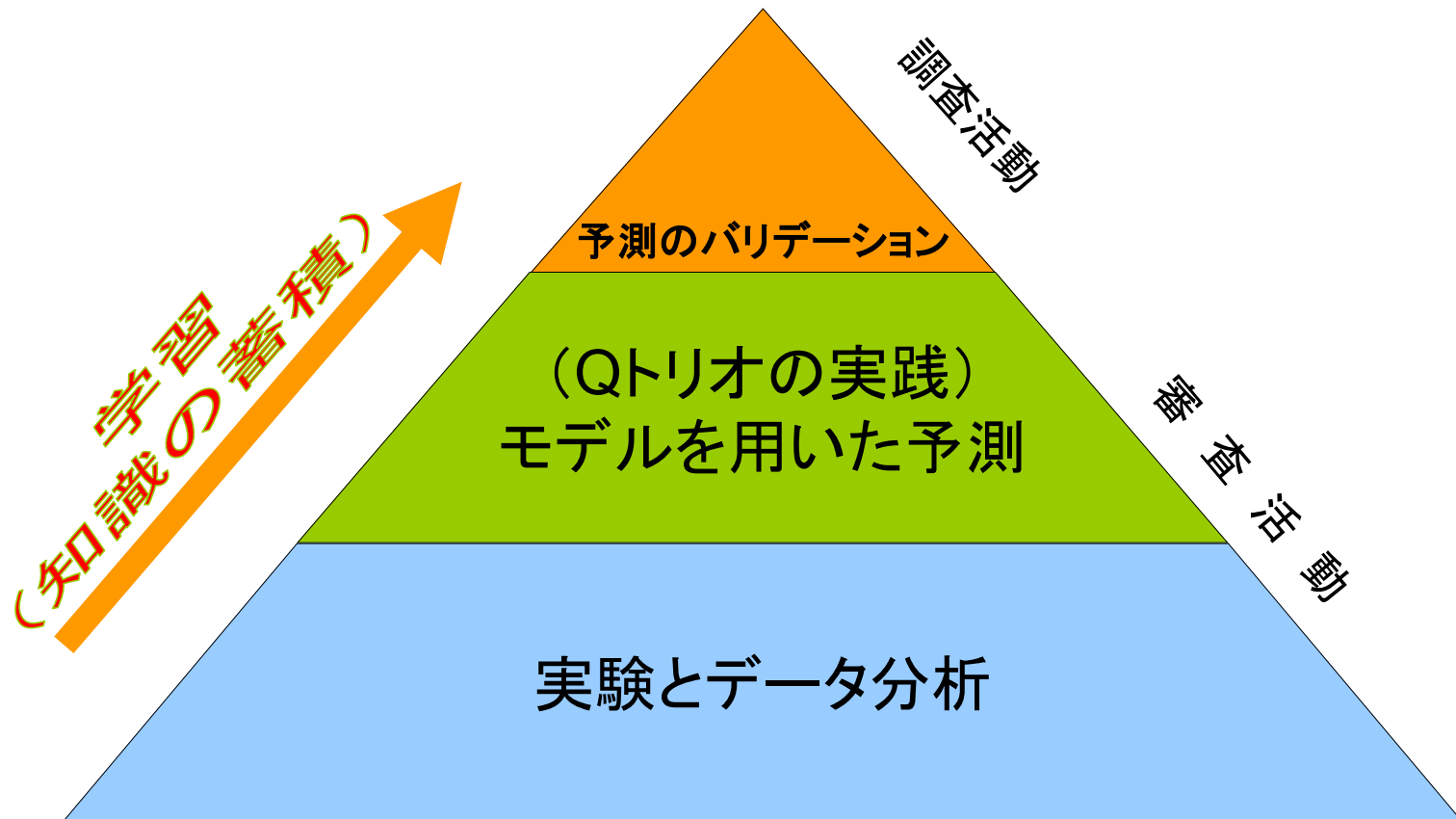
# Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- 予測数学的モデルに基づく製剤開発予測
  - 変更管理プロトコル
  - 品質システム下での弾力的な変更マネジメント
  - モニタリングプロトコル
  - 規格内異常値 (out of trends), 逸脱および規格の管理のためのプロトコル
  - これらの予測モデルは, 商業生産を行う製造所で, ライフサイクルを通じて検証/バリデーションされる。その後のPQSのもとでの適合状況は, 自己点検/監視によりモニタリングされる

Inspection

# Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

- 工程開発, スケールアップ/バリデーション, 製造...



## Inspection

# Q8, Q9, Q10の実践による調査での同じ点・異なる点

## 承認事項一部変更に関する調査における焦点

- 管理できた状態をPQSによって維持するには、例えば
  - 製造プロセスの稼働性能と製品品質のマネジメントレビュー
  - 製造プロセスの稼働性能および製品品質のモニタリングシステム
  - 是正措置／予防措置(CAPA)システム
  - 変更マネジメントシステム
- 製造の継続的な改善の実践

# 事例研究に基づく承認前調査の例

# 承認前調査 (PAI)

- 原薬に関する一般的事項
  - PQS下での、製造所での製造管理及び品質管理
  - 原薬の委託製造
  - PQS下での、出発物質、中間体等の委託製造管理
- 製剤に関する一般的事項
  - PQS下での、製造所での製造管理及び品質管理
  - PQS下での、原薬および添加剤の委託製造管理

# 調査における一般的検討事項

- PQSをどのように実践しているか？
  - 注) 新しい製品を支援し, 不適合となる可能性がある製品を検知して市場への出荷を防ぐために適切に運用されるシステムを持つことがPQSのゴール
- PQSが製品または製造所に特有のものか, 全社的なものかを明確にすること
- 「外部委託された」製造が, PQSによりどのように管理運営されているか？
- PQS, そのものの継続的な改善を確認することも重要である
- 製造プロセスの改善
  - 工程に関する知識は製品品質の改善にどのように?いつ?使用されるか?
- 職員の面接により, 製造, 品質などに関連した製造所の業務を評価する



# 承認前調査 (PAI) に関する一般的事項

- **申請資料中の情報に基づく事項**
  - DOE試験に基づく工程理解と申請されたデザインスペースを包括する調査
  - 開発経験からの知識(利用可能な場合は、技術移転活動から学習される内容を含む)
  - 審査員との議論
- **製造所での情報に基づく事項**
  - 製造プロセスの実現可能性
  - 職員
  - 施設
  - 機器
  - 原材料管理
  - リスクマネジメント
  - その他

# 承認前調査 (PAI) に関する一般的事項

- 開発施設から製造所への技術移転: プロトコールおよび判定基準
  - DOEの予測はスケールアップ可能な結果であったか?
- 申請資料中の記載に追加 (例: プロセスクオリフィケーションバッチ) して, バッチの同等性を評価する可能性を提供
- プロセスバリデーション計画およびバリデーションマスタープラン (または同等のもの) の評価

# PAIに関する一般的事項 – 原薬

- 原薬製造工程を評価 (DMF, バッチ記録, 出発物質の受入れ／取扱い／保管, 工程中のあらゆる取扱い, 原薬の保管)。それらの多くは申請資料中に含まれている
- 機器／施設の能力, 製造管理に関するSOP, スケールアップに関する事項
- 出発物質と中間体の管理
- 工程管理

分解や晶析などに関係する重要パラメータに焦点をあてる。製品品質に影響があるとして申請書に記載されたパラメーター以外に重要なパラメータはあるか？

- 潜在的な分解を防ぐための管理
- 晶析中の粒子径管理

## PAIに関する一般的事項 – 製剤

- 工程の実行可能性
- 機器の能力
- スケールアップ(学習を含む)
- スケールアップのためバイオバッチとピボタルバッチ(治験薬)を逸脱と工程比較により評価
- 申請資料で提出されなかった開発時のバッチを評価(例:スケールアップバッチ, デモバッチ)

## PAIに関する一般的事項 – 製剤

- 潜在的な変動と、関連するリスク(例:原材料, 製造所, 機器, 人員...):次のスライドに記載
- 工程のどの部分に管理が必要か? なぜ必要か?
- 開発報告書の評価(作成されている場合)

# PAIに関する一般的事項 – 製剤

潜在的な変動要因と関連するリスクの評価

- 製造作業は意図する生産量を支えるか？
- 資源
- 機器 (HVACなどの支援設備を含む)
- 手順書
- 職員のトレーニング
- 環境管理
- ITサポート／バリデーション／管理
- 知識を習得し管理する手順は存在するか？

# 事例研究の諸要素

現在のGMPとPQSのもと、製造所での承認事項実施状況を評価

Inspection

# 工程の全般的なリスク評価

## 工程段階

- no impact to CQA
- known or potential impact to CQA
- current controls mitigate risk
- known or potential impact to CQA
- additional study required

\* includes bioperformance of API and safety (API purity)

CQA	Drug Substance						Drug Product					
	Coupling Reaction	Aqueous Extractions	Distillative Solvent Switch	Semi-Continuous Crystallization	Centrifugal Filtration	Rotary Drying	Manufacture Moisture Control	Blending	Lubrication	Compression	Coating	Packaging
<i>in vivo</i> performance*	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Dissolution	Green	Green	Green	Red	Green	Yellow	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green
Assay	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Degradation	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green
Content Uniformity	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
Appearance	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
Friability	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Stability-chemical	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow
Stability-physical	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow



## PAI – 原薬

- 事例研究の資料と関連 – 申請資料で提示された情報は調査の焦点を絞る助けとなる

例えば:

- 申請資料の「赤」と「黄」のボックスに集中(スライド23)
- 重要品質特性(CQA)などへの影響の判断や, 現状の管理が十分に工程を担保できているかを評価
- 加水分解の可能性があるため – 事例研究ではHPLCによる含量の確認 – 現在のGMPに準拠して不合格バッチ, 品質上の問題, 工程の問題, 再加工…等の対応状況

# 原薬の単位操作

カップリング反応	原薬出発物質のカップリング
水抽出	未反応物質の除去 分解リスク低減のため低温で実施
溶媒置換	水分除去 晶析工程に向けた原薬調製
半連続式晶析	種スラリーに原薬溶液と貧溶媒を添加
遠心濾過	原薬の濾過と洗浄
回転乾燥	晶析溶媒の乾燥除去

## Inspection

## PAI – 原薬

## 調査の際に出てくる質問

- 蒸留溶媒工程後の水分量:
  - 試験方法
  - 水分含量の管理
- 粒度分布 (PSD)
  - 懸濁液の濃度 (晶析工程を通して)
  - 晶析溶媒と貧溶媒の割合

## 原薬の単位操作

カップリング反応	原薬出発物質のカップリング
水抽出	未反応物質の除去 分解リスク低減のため低温で実施
溶媒置換	水分除去 晶析工程に向けた原薬調製
半連続式晶析	種スターに原薬溶液と貧溶媒を添加
	原薬の濾過と洗浄
回転乾燥	晶析溶媒の乾燥除去

ICH

slide 26

*Inspection*

# PAI – 原薬：原薬のPAIにおけるスケールアップの影響に関する評価

調査の際に出てくる質問

- 蒸留溶媒置換
  - 蒸留時間
  - 減圧レベル
  - 蒸留温度

Inspection

# PAI – 原薬：原薬のPAIにおけるスケールアップの影響に関する評価

調査の際に出てくる質問

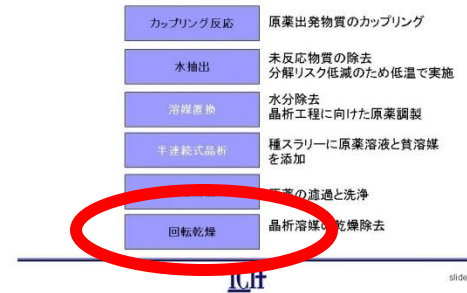
- 半連続式晶析
  - 供給溶液の調製段階
    - 水分含量の管理
    - 溶解温度
    - 溶解時間
  - 晶析段階
    - 温度下降プログラム
    - 攪拌速度
    - 濃度
    - 種晶への添加のタイミング

## Inspection

## PAI – 原薬

## 調査の際に出てくる質問

## 原薬の単位操作

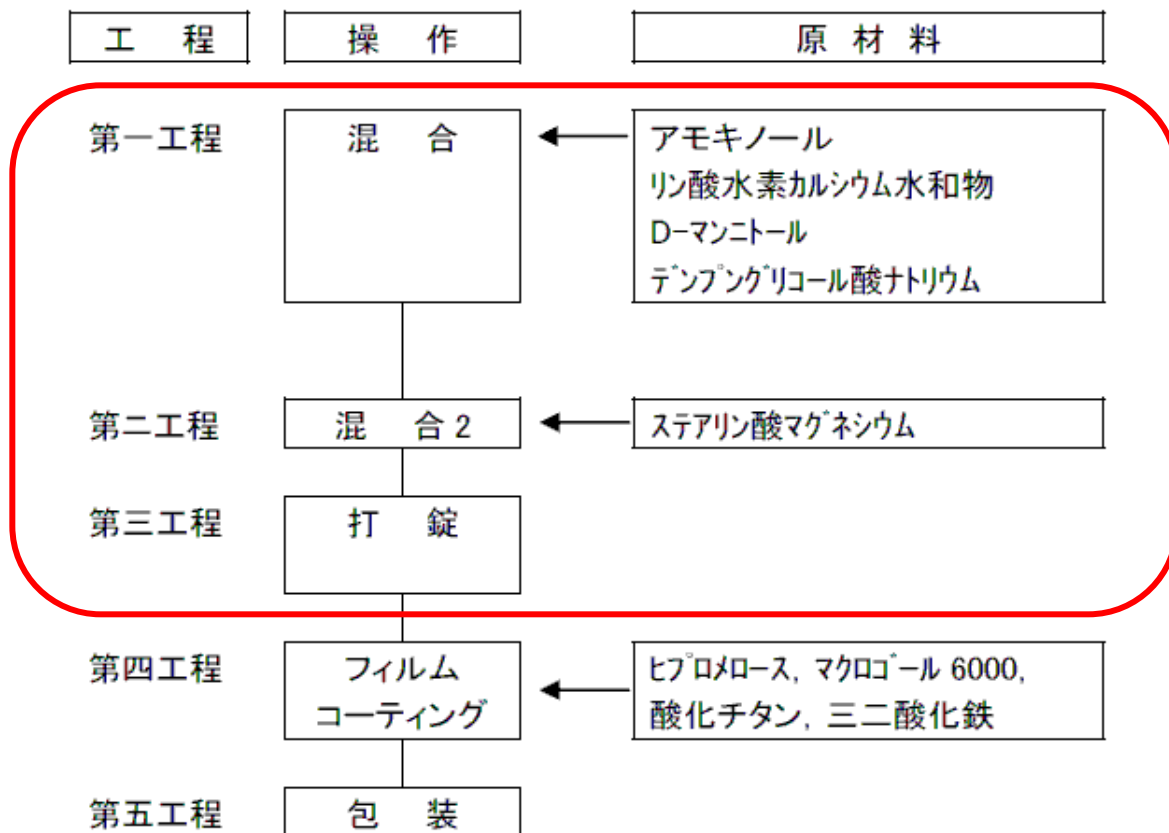


- 審査員は、特定されたCQA, 加水分解および粒度分布 (PSD)に関して、申請された原薬の管理戦略を評価
- 調査員は、管理戦略の実施について提案された計画(提出された申請資料に関連)と調査したデータを評価し、GMP適合状況を評価する(例:施設, 機器, 製造管理および品質管理)
- 調査員は、以下のことを確認にすることで、原薬の適切な保管と輸送条件を保証する能力を評価
  - 温湿度管理, 乾燥剤を使用しているか
  - 保管/輸送中の安定性を担保する試験を確認することもある

Inspection

# 直接打錠工程

## 2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール



事例における  
注目点

図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

# PAI – 製剤

- 調査員は原材料管理計画を確認
  - 供給業者の選択と適格性確認の手順書
  - 原材料の受入試験 など
- 事例研究の例
  - ステアリン酸マグネシウム
    - 比表面積(SSA)などの重要品質特性(CQA)に注目
    - サンプルング計画および試験は適切か？
  - デンプングリコール酸ナトリウム
    - 崩壊剤であるため、同様に、サンプルング計画および試験は適切かに注目



## PAI – 製剤

- より進んだアプローチにおける手動または半自動の操作にかかわる側面に着目しながら、単位操作の手動操作にかかわる側面を評価。例えば、以下の場合。
  - 混合機への投入，混合機からの排出
  - 混合品の搬送と保管
  - 打錠機への供給
  - トレーニングの適切性（リスクベースのトレーニング？）
- 単位操作ごとの機器能力を評価
  - 必要な生産能力を達成するための、機器の特殊な性能および能力 など

## PAI – 製剤

申請資料中に挙げられた試験法は実施できるか？

- 混合均質性の実現可能性評価

- IQ, OQ, PQ などを確認し、プローブの種類やウィンドウなどをチェック
- 混合後の正確な保持時間を決定するための科学的な妥当性（排出，搬送，充填および保持時間中に偏析／凝集が起こらないことを立証する試験を含み得る）
- 混合品中の主薬の定量：サンプリング器具，サンプル数，サンプリング計画
- 湿度リスクに対する安定性

# PAI – 錠剤

- 打錠操作の管理

## 例えば

- 品質システム内部に設定された、錠剤硬度の管理戦略を詳細にわたり評価
  - on line, at line, in lineで、パラメータがどのように管理されているか?
  - サンプルング計画の提示
  - 試験した錠剤の総数
  - 判定基準
  - 逸脱の取扱いに関するSOP

## PAI – 錠剤

### 最終製品試験の代替とする根拠の評価と, PQS下での逸脱の管理方法を確認

- 錠剤質量
  - サンプルング計画
  - (Qトリオを実践した)モニタリングモデル
  - 頻度とバッチあたりの錠剤総数
  - フィードバック制御システムの許容範囲からの逸脱による製品の管理とその他の逸脱の取扱い
  - バッチの全体的なRSD

おわりに

## おわりに

- Q8, Q9, Q10の実践は、GMPへの適合を強化し、調査の頻度と期間によりよく影響する。

## おわりに

- 審査と調査は相補的な関係であるが、異なる活動である
  - 承認前調査では、審査員と調査員の異なる役割を尊重しつつ、審査員と調査員が連携することが奨励される
- 調査では、製造能力を明らかにする
- 技術移転活動、スケールアップ、実証およびプロセスクオリフィケーションバッチから得られる情報は、特に貴重である

## おわりに

- PQSとQRMは、製品に特異的なものであるのみならず、体系的なライフサイクルアプローチであると考えられる
- 審査員と調査員の最終的なゴールは、上市されている医薬品が、予め定義された品質に適合することを確実なものとしていることを確認することである。