

# ICH Q8, Q9, Q10 ガイドライン運用実務研修会 フォローアップ

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

## セッション C: 分科会討論会の概略及び結果 デザインスペース

平成23年4月25日(月)

岡崎 公哉(ファイザー(株))

\* このスライドに含まれる内容は、平成22年10月25日-27日に開催された「ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用研修会」(於:タワーホール船堀)セッションEトラック:デザインスペース で使用されたスライドからの抜粋である。

規制当局及び企業のメンバーから構成された4チーム(1チーム約25名程度)で、テーマごとに討論会が行われた。

## デザインスペース リーダー

規制当局:

三ツ木 元章

企業:

大河内 一宏

## ファシリテーター

規制当局:

奥田晴宏  
中西民二

企業:

岡崎公哉  
原芳明  
奈良崎竜一

## 【デザインスペースの概念】

- デザインスペースの設定は、規制要件ではない
- 品質リスクマネジメントのアプローチは、デザインスペースの頑健性を確実にする上で考慮する必要がある
- デザインスペースにより、パラメータ間の相互作用に関する理解を示すことができ、製造上の柔軟性が提供される
  - 立証された許容範囲のみでは、デザインスペースとはいえない
- デザインスペースには、重要パラメータと非重要パラメータが含まれる
- デザインスペースは、検証され、フルスケールで運用可能とする必要がある
  - 完全な製造スケールでのデザインスペース開発は要件ではない
  - デザインスペースの提示方法(および提示箇所)について、多数の選択肢がある

## 【デザインスペースの概念については明確か?】

### 概ね“はい”

- **主要な概念(コンセプト)への質問はほとんどなかった。**
  - 立証された許容範囲(PAR: Proven Acceptable Range)の組み合わせではDS(Design Space)とは言えない。相互作用の有無が検証されていれば、DSになりうる。
  - DSの検証法については事例が少ない。したがって、どの様に検証を行うのが良いか、(規制当局, 企業ともに)試行錯誤である。

## 【各企業のDSに対する取り組み -1】

- ラボスケールでは検討するが、実際に申請するかどうかはわからない。
- 管理戦略を立てた上でQbD (Quality by Design), DSを採り入れるか決める。
- QbD を採用した場合, スケールアップおよび査察時にどのようなデータが必要であるかを見極める必要がある。
- Global harmonization の観点から採り入れたい。
- 将来的には requirement になるのではという予想から, 現在積極的に採り入れようと試みている。

## 【各企業のDSに対する取り組み -2】

- どの様な製品・領域にQbDを適用していくのか？
  - 年間1バッチしか製造しない場合は, enhanced approach/ QbD はとらない。売り上げが見込める製品にのみ適用。
  - 製法が汎用のもので知識が蓄積されている工程では minimal approach, 一方複雑な製法で理解を深めたい工程に対して enhanced approach をとる場合もある。
  
- 処方設計: 処方のDSを設定する場合の必要データが分からない。

## 【規制当局のDSに対する取り組み】

- GMP調査ではより企業とのコミュニケーションが重要になる。
- QbD 申請が増えることにより GMP 査察のレベルを上げていく必要がある。
- バイオ QbD では未だ経験不足で、より理解を深めていく必要がある。
- バイオの場合、原薬(Q11) が重要になってくると思う。



## 【QbD/DS に対する企業の上層部の理解】

- Top down で取り組んでいる。
- Bottom up で取り組んでいるが、上層部からはまだ理解を得られていない。ただし、反対はされていない。
- 外部の状況を見据えながら判断している。
- QbD/DS を積極的に採り入れる。逆になぜ採り入れないのか上層部から指摘を受ける。

## 【スケールアップ -1】

(ラボスケールやパイロットスケールで DS を設定することの可能性)

- スケールアップ依存性の有無を研究することが最優先
  - CPP (Critical Process Parameter) がパイロットスケールから実生産スケールで変わるのではないか？
  - パイロットスケールのDSをスケールアップ予測式を立て、実生産スケールに適用した際のDSの承認に必要なデータは？
  
- 中間体のCQA (Critical Quality Attribute) を満足すれば、パラメータは柔軟なものになる可能性あり。

## 【スケールアップ -2】

(ラボスケールやパイロットスケールで DS を設定することの可能性)

- フルスケールでのNOR (Normal Operating Range) の検証はできるが, DSの枠をどうやって証明するか？
- 実生産スケールではQRM (Quality Risk Management) の重み付けが変わってくる。スケールアップの要因も, 開発段階で考慮すべきである。
- Non-CPPに対してDSを構築する手間を考えたら minimal approach で申請して一変を行った方が容易。

## 【DOE (Design of Experiment)】

- 開発段階でのDOE
  - DS構築のためにどの様なデータが必要か？直交配列を用いればよいのか，どのような実験計画を組めばよいのか？
- DOEの手法：DSを構築する際の課題/問題点
  - 変動パラメーターとするか，固定パラメーターとするかを充分検討すべき
  - ワorstケースを含んだ方が良いが，実験数が多くなる。高度な解析手法(応用的なDOE)を使っても認めてもらえるのか。
- ソフトウェアの信頼性
  - 海外で既に承認されている品目で使われた実績のあるソフトの情報提供

## 【QbD/DS 適用のメリットとデメリット】

- QbDにより製剤開発がスムーズに進む可能性がある。
  - 工程の理解
- 審査期間が短くなる
  - QbDの流れで説明するので審査官が申請内容を理解しやすくなり、照会事項も減ることにより審査時間が短くなる。
- QbDにより変更管理がよりスムーズ
  - 製造販売後の「一変」の減少
- 逸脱の原因を究明しやすい。
- 規制当局間での情報の共有化もありうる。
- 審査期間の短縮などを明確にしていく必要がある。

## 【QbD/DS 適用のメリットとデメリット】

- Enhanced approach と minimal approach の審査期間の比較
  - 現時点では， enhanced approach は長くかかる傾向。
- 労力と費用
  - 開発に要する労力，費用がかかる。
  - 変動パラメーターとするか，固定パラメーターとするかを充分検討する必要がある。
  - Non-CPP に対して DS を構築する手間を考えたら minimal approach で申請して一変を行った方が容易。
- 日本は申請時に軽微，一変の区分けという特殊要件があり，Non-CPP の扱いが日本独特となる。

## 【規制当局および Q-IWG への要望】

- 通知レベルで詳細な解説を出して欲しい。薬事法改正の事例でも、一変と軽微がわかりにくいので、通知が欲しい。
- Continuous verification の考え方がクリアでない。
  - Continuous verificationの考えを3極の当局間で share する予定は無いのか？
- 製造プロセスでのアウトプットを管理するDSが設定できた場合、製造パラメータの記載の程度を明確化して欲しい。