

ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項についての研修会

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

Points to Consider

サクラミル事例研究からの考察

平成25年2月15日(金)

高木 和則

(医薬品医療機器総合機構)

目次

- サクラミル事例研究について
- QbDに関する申請状況
- サクラミルからの考察

サクラミル事例研究

- 厚生労働科学研究

(医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究)

- 原薬の開発・製造情報に関する研究

～Quality by Designの方法論による原薬研究開発

(奥田晴宏、国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

サクラミル Mock (日本語版)

Sakuramil Mock (English version)

<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>

English

部長室

第一室

第二室

第三室

第四室

Staff

品質フォーラム

更新情報

リンク

TOP



●この他の情報は[医薬品品質フォーラム](#)をご覧ください。

ガイドライン・検討会

- [ジェネリック医薬品品質情報検討会に関する情報](#) *Updated*
- [指針・国際調和などに関する参考情報](#)
- [GMP・品質保証のガイドライン](#)
- [生物学的同等性・再評価関連のガイドライン](#) *Updated*
- [Bioanalytical Method Validation \(BMV\) に関する参考情報](#) *New!*

意見募集

- [「経口固形剤の製法変更の生物学的同等性試験指針\(案\)」及び「経口固形剤の製法変更の生物学的同等性試験指針のQ&A\(案\)」に関するご意見の募集について](#)
[パブコメ対応報告書抜粋:経口固形剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究](#)
- [「サクラミルS2Mock\(案\)」に関するご意見・情報の募集について](#)
[H22研究報告書](#)
[サクラミルS2Mock\(案\)](#)
[コメントシート](#)
- 平成23年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)分担研究報告書:原薬の開発・製造情報に関する研究 ― Quality by Designの方法論による原薬研究開発 ― *New!*
[H23分担報告書およびサクラミルモック英語版について](#)
[H23研究報告書](#)
[H23Research report \(English version\)](#)
[サクラミル Mock \(日本語版\)](#)
[Sakuramill Mock \(English version\)](#)
- [医薬品品質システムに関して](#)
[添付資料3](#)
- [「Mock P2 \(CTD第2部品質に関する概括資料 P2,P3,P5および第三部P2リスクアセスメント\)\(案\)」へ寄せられたご意見への回答](#)
[研究報告書](#)
[MockQOS P2日本語版](#)
[Mock承認申請書日本語版](#)
[English Mock QOS P2](#)
[English Mock Application Form](#)

研究体制

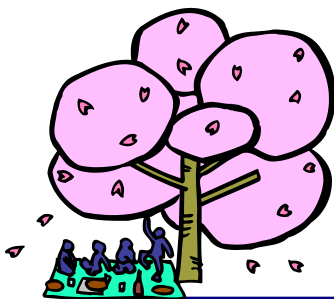
- 国立医薬品食品衛生研究所
- 日本製薬工業協会
- 日本医薬品原薬工業会
- (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

研究代表者
奥田晴宏

長山 敏
尾崎健二
井口富夫
長谷川 隆
仲川知則
中村博英
井伊齊昭
常松隆男

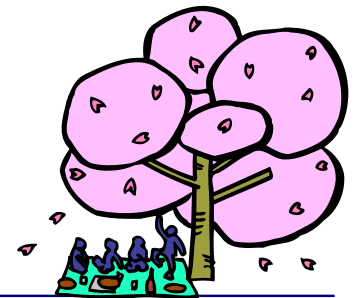
山田 純
木田仁史
蕤井 武
寶田哲仁
黒田賢史
菅原貴博
松村清利
高木公司

岸本康弘
安藤 剛
森末政利
中西民二
高木和則
本田二葉
松田嘉弘



モック作成の意図

- 規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック)を作成
- 規制・産業界間の議論のための材料を提供
- リスク評価の活用(規制当局とのリスクコミュニケーションへの適用)
- ICH Q11ガイドラインを適切に反映



目次

- サクラミル事例研究について
- QbDに関する申請状況
- サクラミルからの考察

QbDの申請状況

- 国内・海外ともに、QbDの考え方に基づく申請が増加している
- 近年では、化成品のみならず生物薬品も導入
- QbD品目の承認数


2008	2009	2010	2011	2012
3	3	2	11	8 (審査中除く)

(2012年11月現在)

QbD評価 プロジェクト



独立行政法人
PMDA 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

文字サイズ変更  

サイト内検索

ホーム > 基準作成調査業務 > 横断的基準作成プロジェクト > QbD評価 プロジェクト

- PMDAの紹介
- 情報公開・個人情報保護
- PMDAの業務
 - 承認審査業務
 - 安全対策業務
 - 健康被害救済業務
- 健康被害救済制度
- 国際関係業務
- レギュラトリーサイエンス推進業務
- 基準作成調査業務
- 日本薬局方
- 採用情報
- 役員公募
- 調達情報
- パブリックコメント
- ご意見・ご要望
- お問い合わせ
- 国民の皆様の声
- リンク集
- サイトポリシー
- プライバシーポリシー
- サイトマップ
- ホーム

QbD評価 プロジェクト

プロジェクトの内容：QbD(Quality by Design^{*}) 評価に関する考え方を整理し、PMDA内で共有します。

開始時期：平成23年11月

関連部署：新薬審査部(品質分野)、品質管理部、規格基準部、国際部

【PMDAのEMA-FDAが実施するQbD同時並行評価に関するパイロットプログラムへのオブザーバー参加について】

平成23年3月、欧州医薬品庁(EMA)及び米国食品医薬品局(FDA)は、守秘協力の下、ICHQ8、Q9、Q10ガイドラインを両地域間で相違なく実施し、新しい規制の考え方の適用情報を共有することなどを目的とし、指定した承認申請品目について、QbDに関連した品質部分の評価を同時並行で行うパイロットプログラム(EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications)を発表しました。

EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500103621.pdf

FDA: <http://www.fda.gov/downloads/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/EuropeanUnion/UCM259808.pdf>

今般PMDAは、QbDを利用した申請品目の審査に関する情報をEMA及びFDAと共有することを目的として、両機関とPMDAとの守秘協力の下、上記のパイロットプログラムにオブザーバーとして参加することとなりました。これにより、規制当局間での考え方の調和が推進され、PMDAにおいても、EMA、FDAとの共通理解に基づくQbD利用品目の審査が効率的に行われることが期待されます。

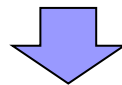
なお、本プログラムへのオブザーバー参加は、申請企業の同意を得ていますが、本プログラム対象品目のPMDAによる審査実施を意味するものではありません。また、現在、上記プログラムに選定されている1品目が対象であり、他品目を対象とした本プログラムへのオブザーバー参加については、今後の成果を踏まえて検討される予定です。

PMDAにおいては、本件に関する情報及びQbD利用製品の評価の考え方の共有を推進するために、平成23年11月に新薬審査各部審査員、品質管理部調査員等から成るプロジェクトチームを設置して対応しています。

^{*} Quality by Designとは、事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。(ICH-Q8(R2)製剤開発に関するガイドラインに示された定義)

QbDに関する各極の評価

- PMDA、FDA、EMAがQbD申請の際に求める情報やQbDに対する評価には、大きな差異はない



グローバル開発を促進するメリット！

- ただし、各極の規制に落とし込む段階で差が生じている？（一部変更承認申請事項、軽微変更届出事項、SOP、年次報告）

QbDと規制の解決策

科学とリスク評価に基づくコミュニケーション

- 品質特性及び工程パラメータのクリティカリティ
- 管理戦略
- QbDでの製造販売承認申請における資料の程度
- QbDにおけるモデルの役割
- デザインスペース
- プロセス・バリデーション／継続的工程確認



研究班において

企業と規制当局とのリスクコミュニケーションを議論

承認申請書における製造方法欄

- 承認書の役割（機能）
 - 製品製造のコミットメント
 - プロセスパラメータ等に対する
 - 逸脱
 - 変更管理
- パラメータ等の記載

	目標値以外		目標値
	1点記載	幅記載	
一変	●	●—●	《●》
軽微	“●”	“●～●”	『●』

リスクコミュニケーションの事例

	目標値以外		目標値
	1点記載	幅記載	
一変	●	●—●	《●》
軽微	“●”		『●』

A: 一例として、パラメータの記載方法がある。

その場合、設定した数値（一点記載もしくは幅記載）からの逸脱が、リスクと科学に基づき品質、有効性及び安全性にどのような影響するのか、説明することが重要となる。

目次

- サクラミル事例研究について
- QbDに関する申請状況
- サクラミルからの考察

モックの内容

2.3.S.2 製造（サクラミル、イロハ社）

2.3.S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール

2.3.S.2.3 原材料の管理

1) 出発物質の管理 2) 原材料の管理

2.3.S.2.4 重要工程および中間体の管理

2.3.S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価

2.3.S.2.6 製造工程開発の経緯

緒言

1) サクラミルの目標プロファイル 2) 開発の経緯

3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択

4) デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価

5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース

6) 製造工程の重要度の評価：最終のデザインスペース及び管理戦略の要約



2.3.S.4 原薬の管理（サクラミル、イロハ社）

2.3.S.4.1 規格及び試験方法

2.3.S.4.5 規格設定の妥当性の説明

化合物一覧

付録－1 サクラミル原薬に混入する可能性のある有機不純物の評価

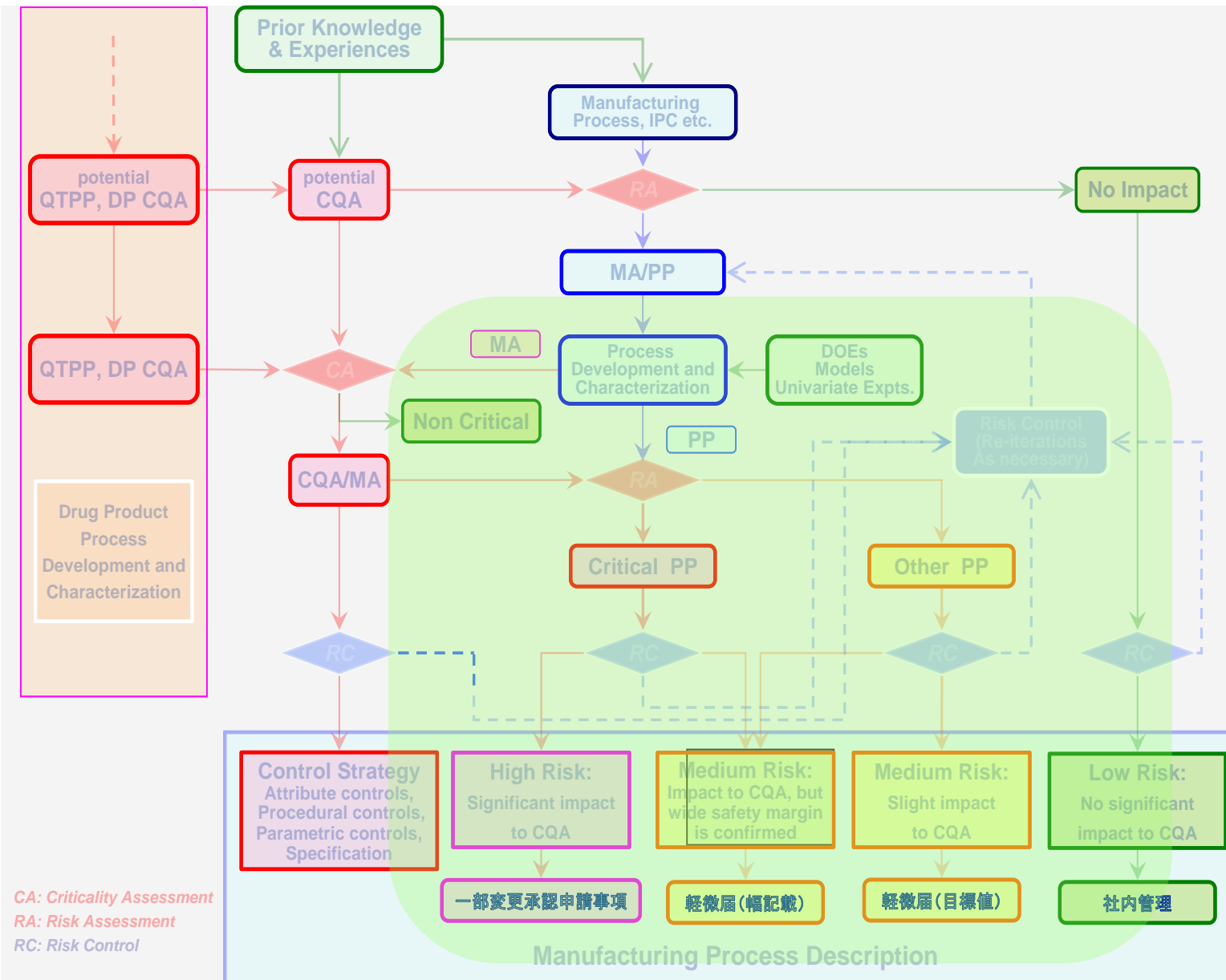
付録－2 製造販売承認申請書における製造方法の記載例

付録－3 製造販売承認申請書における製造方法の参考情報

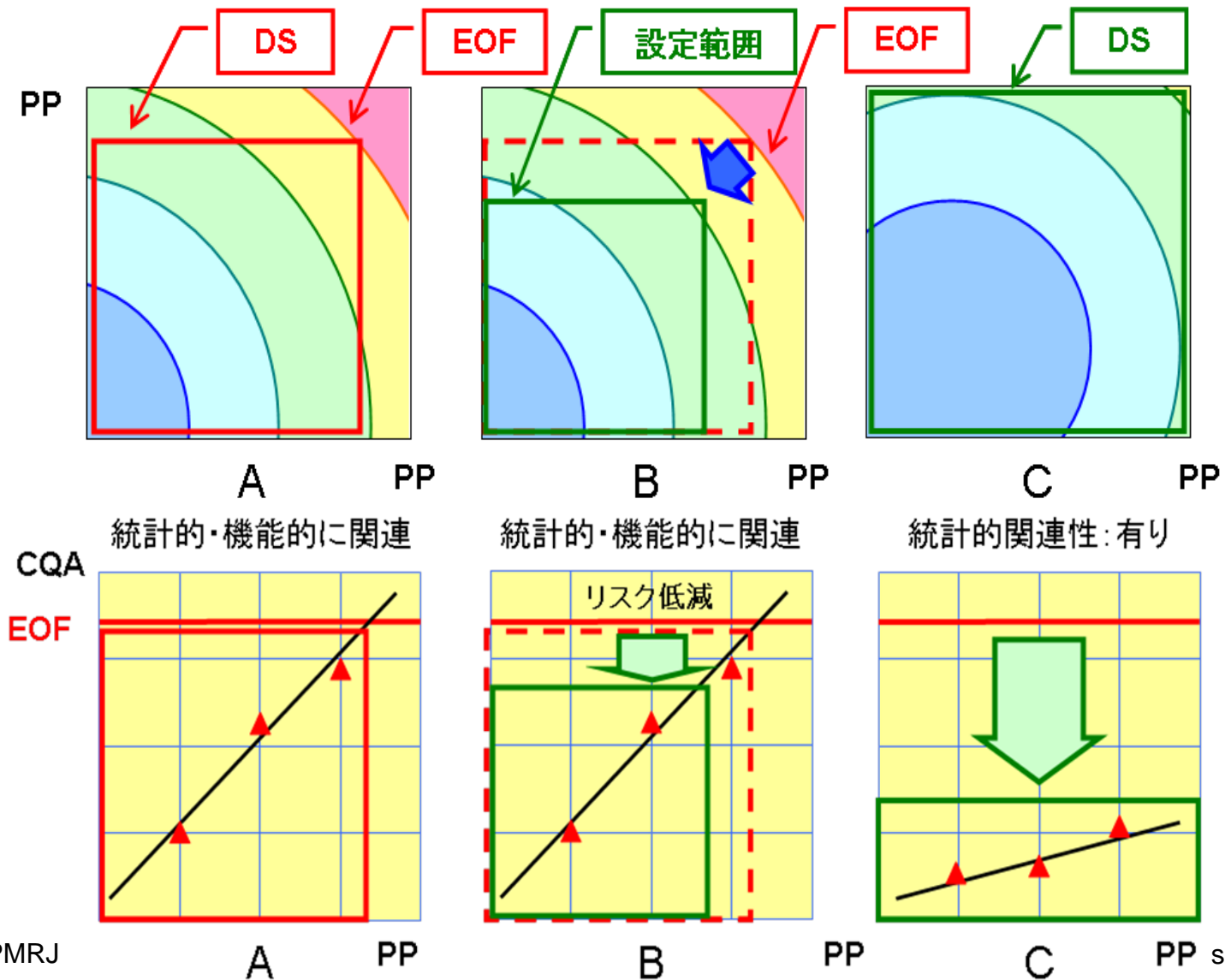
付録－4 サクラミル原薬の製造工程の開発の概略

付録－5 規制の弾力性について

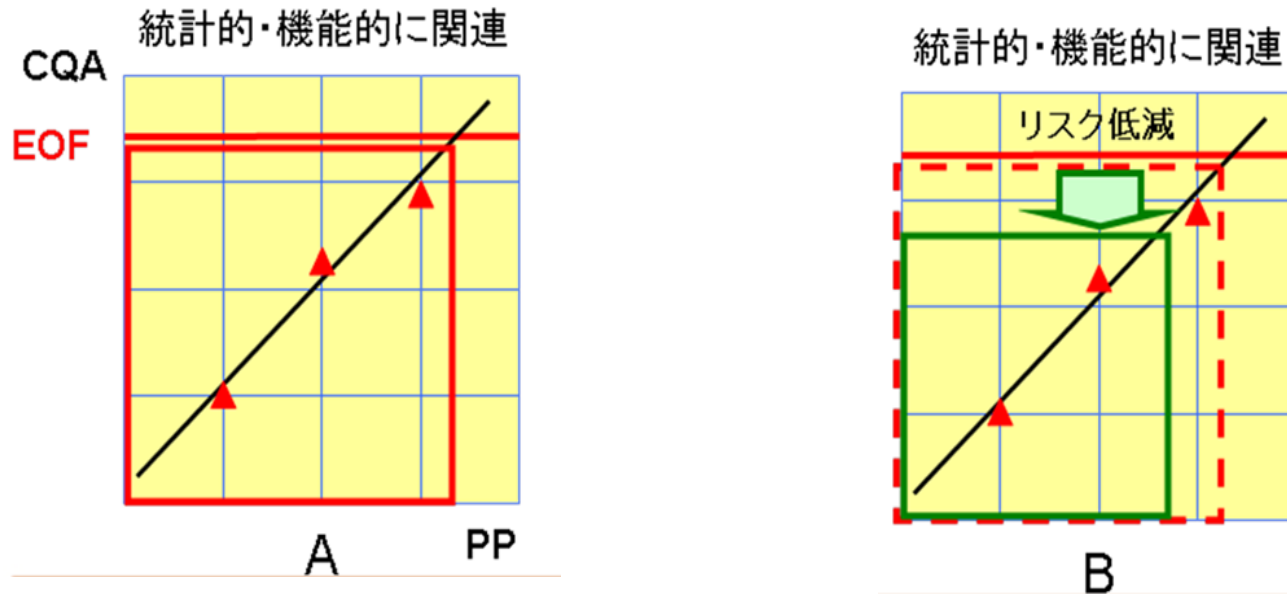
サクラミル原薬製造工程の開発概略



品質管理戦略によるCPPのリスクの低減



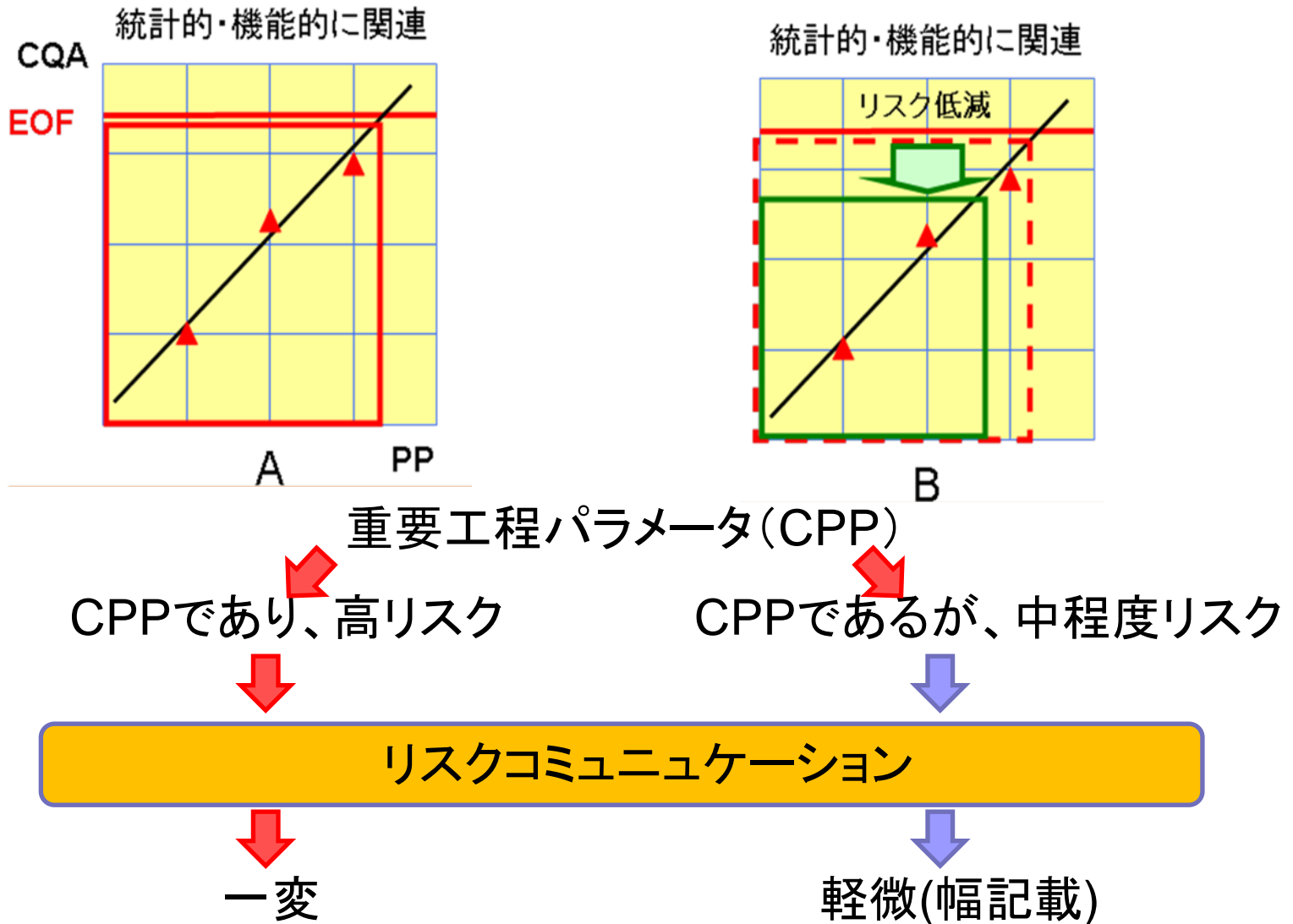
品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(2)



重要工程パラメータ(CPP)

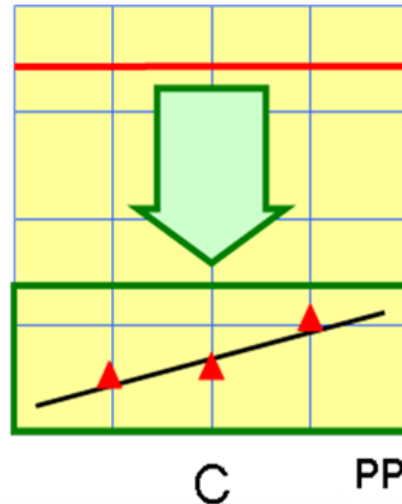
- 工程パラメータ(PP)の変動が原薬CQAの変動に統計的・機能的に有意に関連
- PPが現実的に想定可能な範囲で変動した時に原薬CQAに悪影響を与える

品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(3)



品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(4)

統計的関連性: 有り

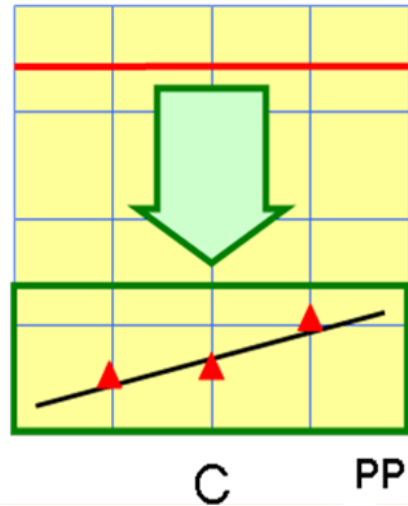


その他の工程パラメータ(other PP)

- PPの変動が統計的に有意に関連しても、現実的には起こりえないほどPPが変動しないと原薬CQAに悪影響を与えない、あるいは
- そもそもPPの変動と原薬CQAとの関連が認められない

品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(5)

統計的関連性: 有り



その他の工程パラメータ (other PP)
中程度リスク



リスクコミュニケーション



軽微(幅記載)



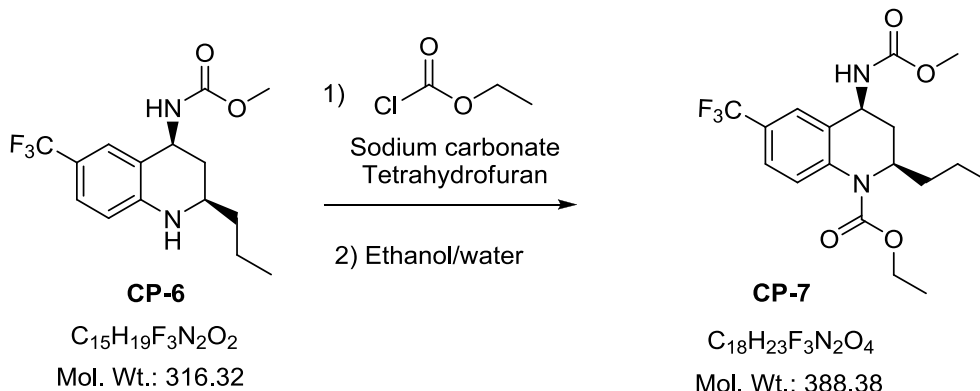
軽微(目標値)

サクラミル ～Step 1～の事例

【製造方法】

Step1 (重要工程: 反応、抽出、精製*)、分離、乾燥)

CP-6『(230 kg)』、テトラヒドロフラン『(1300 L)』、炭酸ナトリウム『(42.4 kg)』を仕込み、クロロギ酸エチル“(158～592 kg)”注1)を加え。還流下で撹拌する。…(中略)…エタノールの質量に対して“25～35%”注2)の質量に相当する水を加えて冷却し。『20℃』で撹拌する。



サクラミル ～Step 1～の事例


【製造方法】

Step1 (重要工程: 反応、抽出、**精製***)、分離、乾燥)

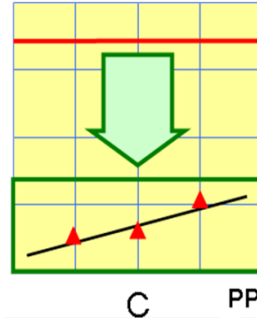
CP-6『(230 kg)』、テトラヒドロフラン『(1300 L)』、炭酸ナトリウム『(42.4 kg)』を仕込み、クロロギ酸エチル“(158～592 kg)”^{注1)}を加え。還流下で攪拌する。…(中略)…エタノールの質量に対して“25～35%”^{注2)}の質量に相当する水を加えて冷却し。『20℃』で攪拌する。

DSに関する注意事項

*)エタノールの質量に対する水の質量。**エタノールの溶媒量及び結晶化の温度はデザインスペースを構成するパラメータ**であり、不純物の合計量を制御する。

 DSを設定する場合には、関係するパラメータを明確にする

サクラミル ～Step 1～事例C



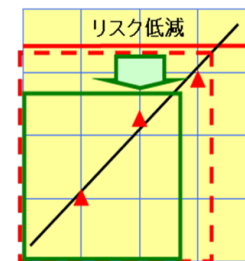
【製造方法】

Step1 (重要工程: 反応、抽出、精製*)、分離、乾燥)

CP-6『(230 kg)』、テトラヒドロフラン『(1300 L)』、炭酸ナトリウム『(42.4 kg)』を仕込み、**クロロギ酸エチル “(158～592 kg)”注1)**を加え。還流下で撹拌する。…(中略)…

注1) 本パラメータは、**想定される変動では原薬CQAに与えるリスクは低い**ため、重要工程パラメータに特定されなかったため、**中程度リスクと判断し、軽微変更可能な幅記載**とした。

サクラミル ～Step 1～の事例B



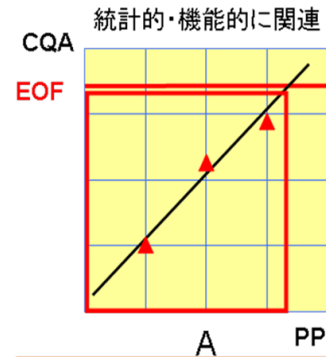
【製造方法】

Step1 (重要工程: 反応、抽出、精製*)、分離、乾燥)

…(中略)…エタノールの質量に対して“25～35%”注2)の質量に相当する水を加えて冷却し、『20℃』で撈拌する。

注2) 本パラメータは、重要工程パラメータではあるものの、工程パラメータを十分に狭い範囲に限定する管理戦略により原薬CQAに与えるリスクが低減したため、中程度リスクと判断し、軽微変更可能な幅記載とした。

サクラミル ～Step 2～の事例A



【製造方法】

Step2(重要工程:反応、抽出、精製、分離、乾燥)

エタノールの質量に対して**20～35%**の質量に相当する水を加えた後、毎分0.15～0.5℃で冷却し、『18℃』注で攪拌する

(本パラメータは、重要工程パラメータであり、高リスクと判断)

QbDアプローチによる原薬開発と承認 書記載事項のまとめ

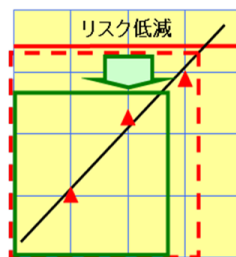
中程度リスクのCPPおよびOther PPに対して軽微変更対象（幅記載）の事例を例示

- CPPであっても、適切な管理戦略を採用することにより、「中程度リスク」となるケースがある→事例B
- 工程パラメータの変動が原薬CQAに影響を与える場合でも、CPPとはならないケース（other PP）がある→事例C



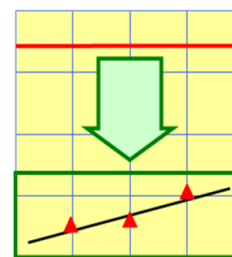
PPが逸脱した場合は、逸脱処理

統計的・機能的に関連



B

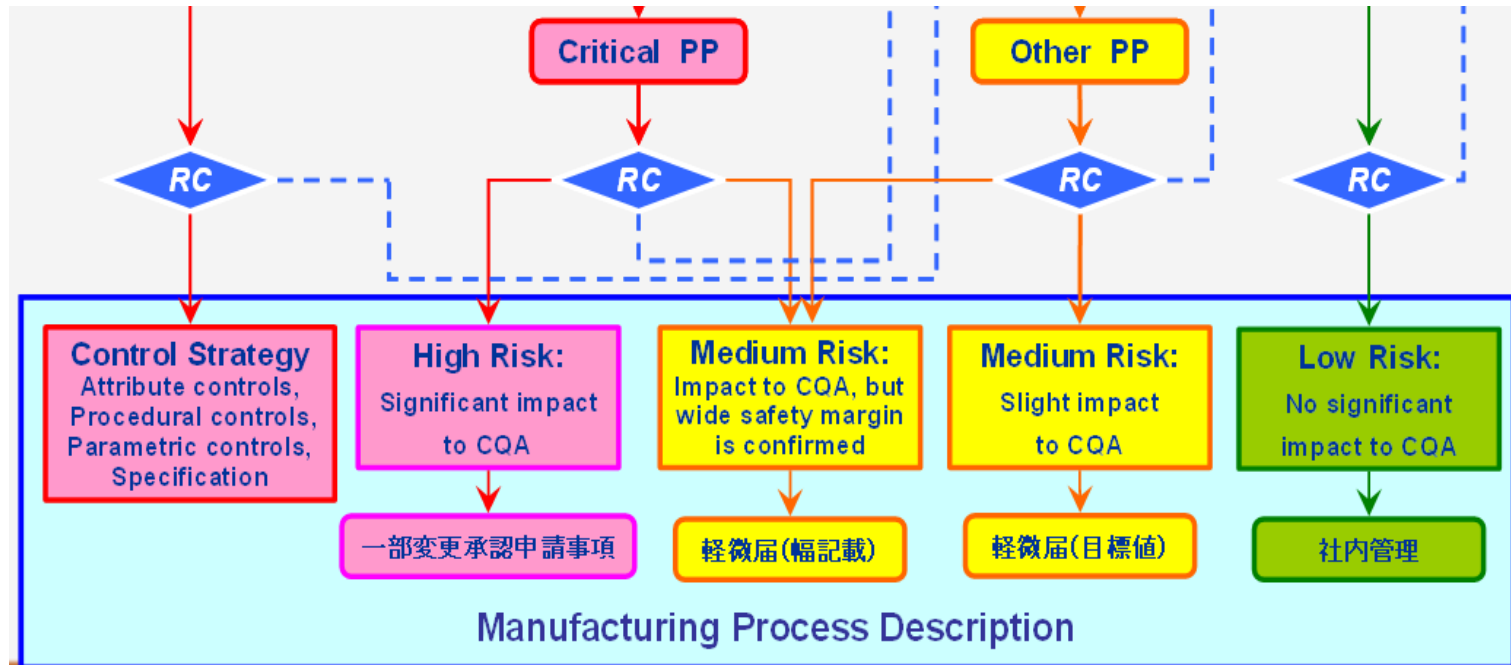
統計的関連性: 有り



C

PP

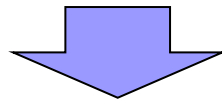
承認書記載事項のまとめ



リスクと科学に基づき、企業と行政がコミュニケーションを通じて、品質を確保するために重要な要素・要因を双方が共通認識した上で、議論することが重要である

最後に

- QbD開発は、自らの経験／知識が重要であり、提示されているモック等に自社のデータを当てはめるだけでは、実行できません。



- 早い段階から積極的に取組んでいくことが重要です！！
- 産官学で情報交換を行い、理解・評価を共有していきましょう。

Win-Win-Winの関係
(患者さん、開発者、行政)