A vertical purple bar on the left side of the slide, featuring a white circular graphic with a yellow dot and a small orange circle.

ICH Q8、Q9、Q10、Q11をベースにした 管理戦略と最近の動向

医薬品医療機器総合機構
規格基準部
松田嘉弘

本日の内容

- ICH Q8、Q9、Q10、Q11について
- 日本における状況について
- EMA-FDA QbDパイロットプログラムについて
 - 厚生労働科学研究による成果
 - サクラミル原薬のモック
 - サクラ錠のモック
- 今後の課題について

ICH Q8、Q9、Q10、Q11について

- ICH Q8(R2): 製剤開発に関するガイドライン
 - 平成22年6月28日付 薬食審査発第0628第1号
- ICH Q9: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
 - 平成18年9月1日付 薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号
- ICH Q10: 医薬品品質システムに関するガイドライン
 - 平成22年2月19日付 薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号
- ICH Q11: 原薬の開発と製造(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)に関するガイドライン(仮)
 - 2012年5月にStep4到達

ICH Q8

- **本ガイドラインの目的**
 - 医薬品の承認申請時に規制当局に提出される資料のうち、CTD 3.2.P.2「製剤開発の経緯」の項における記載内容に関する指針を示すこと。
- **クオリティ・バイ・デザイン(QbD)**
 - 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。

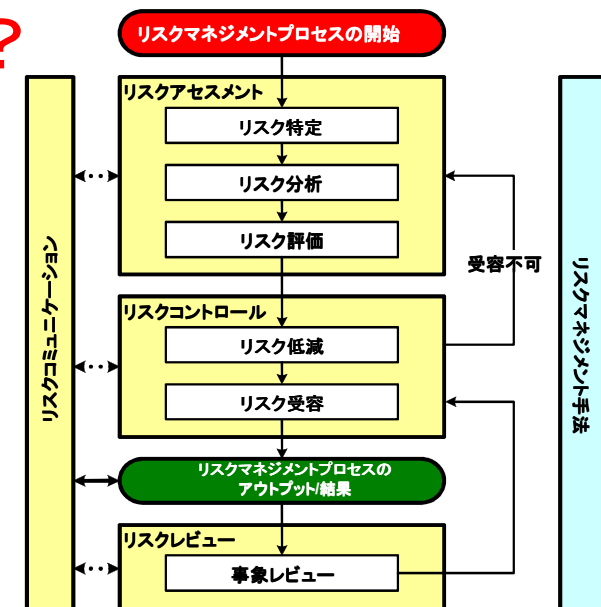
ICH Q9

- **本ガイドラインの目的**

- 品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供すること。

- **品質リスクマネジメントとは？**

- 製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる、系統だったプロセス。



ICH Q10

- **本ガイドラインの目的**

- 適切な品質特性を有する製品を供給するためのシステムを確立し、実施し、維持すること。
- 製造プロセスの能力の保証を提供すること。
- 継続的改善を促進すること。

- **品質システムとは？**

- 品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステム
 - モニタリングシステム
 - 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
 - 変更マネジメントシステム
 - 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

ICH Q11

- **本ガイドラインの目的**

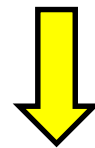
- 原薬の製造工程を開発し、理解するための手法について述べるとともに、CTD 3.2.S.2.2～3.2.S.2.6に提供すべき記載内容に関する指針を提供すること。
- ICH Q8、Q9、Q10(Qトリオ)に記述されている原則と概念を、原薬の開発と製造に関連して説明を提供するもの。



**Qトリオにはない新たな概念の導入を
目的とはしていない。**

ICH Q11が加わったことで・・・

- 原材料管理から原薬、製剤に至るまでの一貫した管理戦略構築のさらなる促進。
- 出発物質及び生物起源原材料選定に係る共通理解の促進。



ライフサイクル全般に適用可能な適切な管理戦略の開発の促進が期待される。

日本における状況について

- **QbD品目の承認数**

2008	2009	2010	2011	2012	2013
3	3	2	11	11	6

(2013年7月までに承認された品目数)

- **QbD品目の対面助言数** (事前評価相談含む)

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	0	2	2	4	3	2

(2013年7月までに実施した対面助言数)

EMA-FDA QbDパイロットプログラム について



独立行政法人
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/2011/03/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。

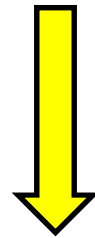
PMDAにおいては、本件に関する情報及びQbD利用製品の評価の考え方の共有を推進するために、平成23年11月に新薬審査各部審査員、品質管理部調査員等から成るプロジェクトチームを設置して対応しています。

^{*} 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)

経験から学んだこと

- QbD申請に対するPMDAの懸念点は基本的にFDA、EMAと同じであった。
- QbDアプローチに対する評価はFDA、EMA、PMDA間で大きな違いはなかった。

一方で...



- 評価に対する行政上の手続きについては、各規制当局での規制の枠組みが異なっているので、多少異なる部分があった。

PMDAの視点1

- 用語の使い方について
 - ICHで定義されていない用語に対して、



- 非ICH用語の使用は推奨しない。
- ただしPMDAとしては、もし申請者が説明のしやすさのために用いるのであれば、ICHで定義されていない用語の使用を拒否するものではないと考える。
- 一方で、ICHの定義と異なる定義でICH用語を用いることは受け入れがたい。

PMDAの視点2

- 申請資料について

- 申請に際し期待すること。



- QTPPを明確に提示してもらいたい。
- QAのリストを提示し、QAからCQAを特定していった過程を論理的に説明してほしい。
- PPのリストを提示し、各PPのリスク評価の過程を説明してもらいたい。

Quality Target Product Profile (QTPP): 目標製品品質プロファイル
Quality Attribute (QA): 品質特性
Critical Quality Attribute (CQA): 重要品質特性
Process Parameter (PP): 工程パラメータ

QTPPの提示例

- サクラミル原薬の目標製品品質プロファイル (QTPP)
 - 製剤の有効性
 - ・ 有効成分60 mgを含む即放性錠剤
 - ・ 原薬が難溶性のため、スプレードライ分散中間製品とした後に錠剤を成型
 - 製剤の安全性
 - ・ サクラミル原薬であること(確認試験)
 - ・ 原薬に混入する可能性のある不純物の管理

サクラミルモックより引用
(研究代表者:奥田晴宏、国立医薬品食品衛生研究所)

QAのリスト & CQAの特定

サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性(CQA)

品質特性 (QA)	試験項目	重要度	根拠
性状	性状	Not critical	ICH Q6A、規格に設定すべき試験項目
確認試験	IR、chiral HPLC	Critical	ICH Q6A、規格に設定すべき試験項目
含量	定量法	Critical	ICH Q6A、規格に設定すべき試験項目
純度	類縁物質	Critical	ICH Q6A Flow Chart #1、規格に設定すべき試験項目
	遺伝毒性不純物	Critical	遺伝毒性不純物があるため
	残留溶媒	Critical	製造工程でClass 2溶媒を使用するため
	金属不純物	Critical	出発物質CP-6の製造工程でPd触媒を使用するため
	重金属	Not critical	局方試験
	強熱残分	Not critical	局方試験
物理的・化学的性質	融点	Not critical	結晶多形は存在しないため
粒子径	----	Not critical	ICH Q6A Flow Chart #3 製剤の製造工程で原薬を溶解した後、スプレードライ分散中間製品とするため
結晶多形	----	Not critical	ICH Q6A Flow Chart #4 結晶多形は存在せず、また、製剤の製造工程で原薬を溶解した後、スプレードライ分散中間製品とするため
光学活性	立体異性体	Critical	ICH Q6A Flow Chart #5 光学活性体のため
水分	乾燥減量	Not critical	吸湿性はないため
微生物限度	----	Not critical	ICH Q6A Flow Chart #6 微生物が生存又は繁殖しないため

ICH Q6A: 新医薬品の規格及び試験方法の設定について(平成13年5月1日、医薬審発第568号)

CQAに対する製造工程の影響

サクラミル原薬CQAに対する出発物質及び製造工程の影響

重要品質特性 (CQA)	試験項目	CP-6 (出発物質)	CP-8 (出発物質)	Step 1	Step 2
確認試験	IR、chiral HPLC	No	No	No	Yes
含量	定量法	No	No	No	Yes
純度	類縁物質	No	Yes	Yes	Yes
	遺伝毒性不純物	Yes	No	Yes	Yes
	残留溶媒	Yes	No	Yes	Yes
	金属不純物	Yes	No	No	No
光学活性	立体異性体	Yes	No	No	No

CQA(不純物)に影響を与えるパラメータの 特定作業

製造工程の各段階を焦点領域(FA)に分割し、リスク評価を実施

サクラミル原薬 CQA		Step 1						Step 2					
		FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6
		反応	反応液ろ過	反応停止, 分液	結晶化	結晶ろ過	乾燥	反応	反応停止, 分液, 洗浄	蒸留	ろ過	結晶化	乾燥
キラリティー		Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
個別規格を設定する 不純物													
	CP-6	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Medium	Low
	CP-8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	High	Low	Low	Low	Medium	Low
	CP-3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	CP-4	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	CP-5	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	CP-7-1	High	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
不純物の合計		High	Low	Low	Medium	Low	Low	High	Low	Low	Low	Medium	Low

*High, Medium, Low は下記のように分類した。

- High risk: 製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- Medium risk: 潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- Low risk: 製品の品質に影響を与えない品質特性及びパラメータ

Step1の結晶化工程の実験計画法

Step 1の結晶化工程の実験計画(DoE)：不純物量への影響を検討

パラメータ	低	標準	高
冷却速度 (°C/min)	0.15	0.36	0.5
最終温度 (°C)	14	20	26
最終濃度 (L/kg、CP-6に対するエタノールの量)	4	7.22	10
添加（滴下）時間（min）	15	30	60
水の量 (%w/w、エタノールに対する水の量)	10	30	50
攪拌速度（rpm）	150	test	350
水添加後の保持時間（hr）	2	test	4
THFの濃度（%v/v）	1	test	6

PMDAの視点3

- クリティカリティについて
 - いかにCPPを扱うか？

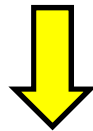


ICH Q-IWGのPoints to Consider（平成25年2月1日付 事務連絡）では・・・

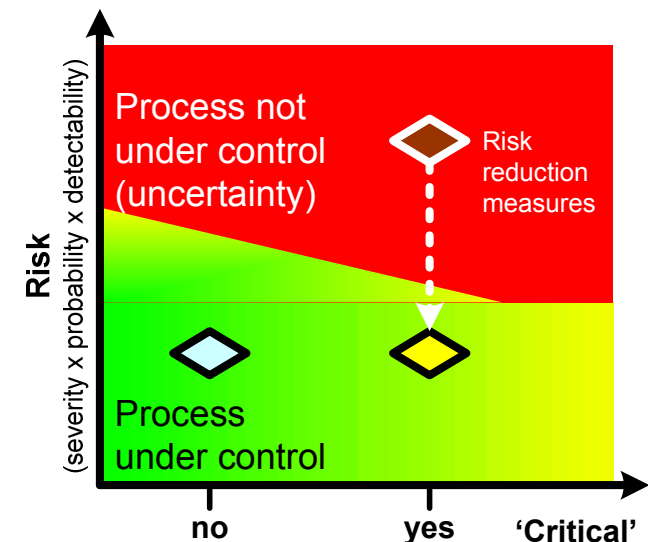
- リスクには**危害の重大性 (severity)**、**発生の確率 (probability)**、および**検出性 (detectability)**が含まれ、したがってリスクマネジメントの結果としてリスクの程度が変わることがある。
- 品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくものであり、**リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。**
- 工程パラメータのクリティカリティは重要品質特性に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率および検出性に基づくものである。それゆえ、**リスクマネジメントの結果によって変わることもある。**

ICH Q-IWGでの議論

- 重要工程パラメータ(CPP)はリスクマネジメントの結果、**non-critical**とすることができるか？



- ICH Q8(R2)では、「工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性(CQA)に影響を及ぼすもの」とされている。したがって、工程パラメータのクリティカルリティは変わり得るが、**そのパラメータが重要工程パラメータであることに変わりがない。**

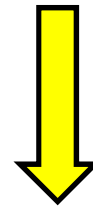


Dr. Moheb Nasrのスライドを引用

重要工程パラメータ(CPP)に対する見解

- PMDAとしては、工程パラメータのクリティカリティのレベルはリスクマネジメントの結果変わることはあるが、重要工程パラメータであることには変わりがないと考える。

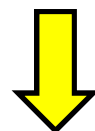
その背景として…



- PMDAの懸念点は、**リスクコントロールの結果、すべてのパラメータが非重要工程パラメータとされた、と主張されることである。**

なぜこのような議論が今でも行われているのか？

- 規制の柔軟性（フレキシビリティ）を得ることを第一目的として、QbDアプローチを採用するケースが増えつつある。



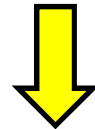
- 例えば日本のケースにあてはめると、
 - リスクマネジメントを行い、CPPをnon-critical PPと位置づけることにより、承認申請書にパラメータを記載しない、といったケース。
 - つまり、承認申請書に記載するパラメータをできるだけ省略するために、リスクアセスメントを繰り返すケースも認められる。

その背景として・・・

- リスク分類と行政上の手続きを、一対一対応で整理している？

- 例えば

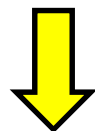
- CPP: 一部変更承認申請事項
- (中間的な位置づけの) PP: 軽微変更届出事項
- Non-CPP: 申請書に記載しない



- 規制側への説明がしやすい？
- できるだけ変更管理の手続きを簡略化したい？

規制側の期待

- どのパラメータがCPPに該当するのか、またいかにそのリスクをコントロールしているのかが、承認申請書上わかるようにしておいてもらいたい。

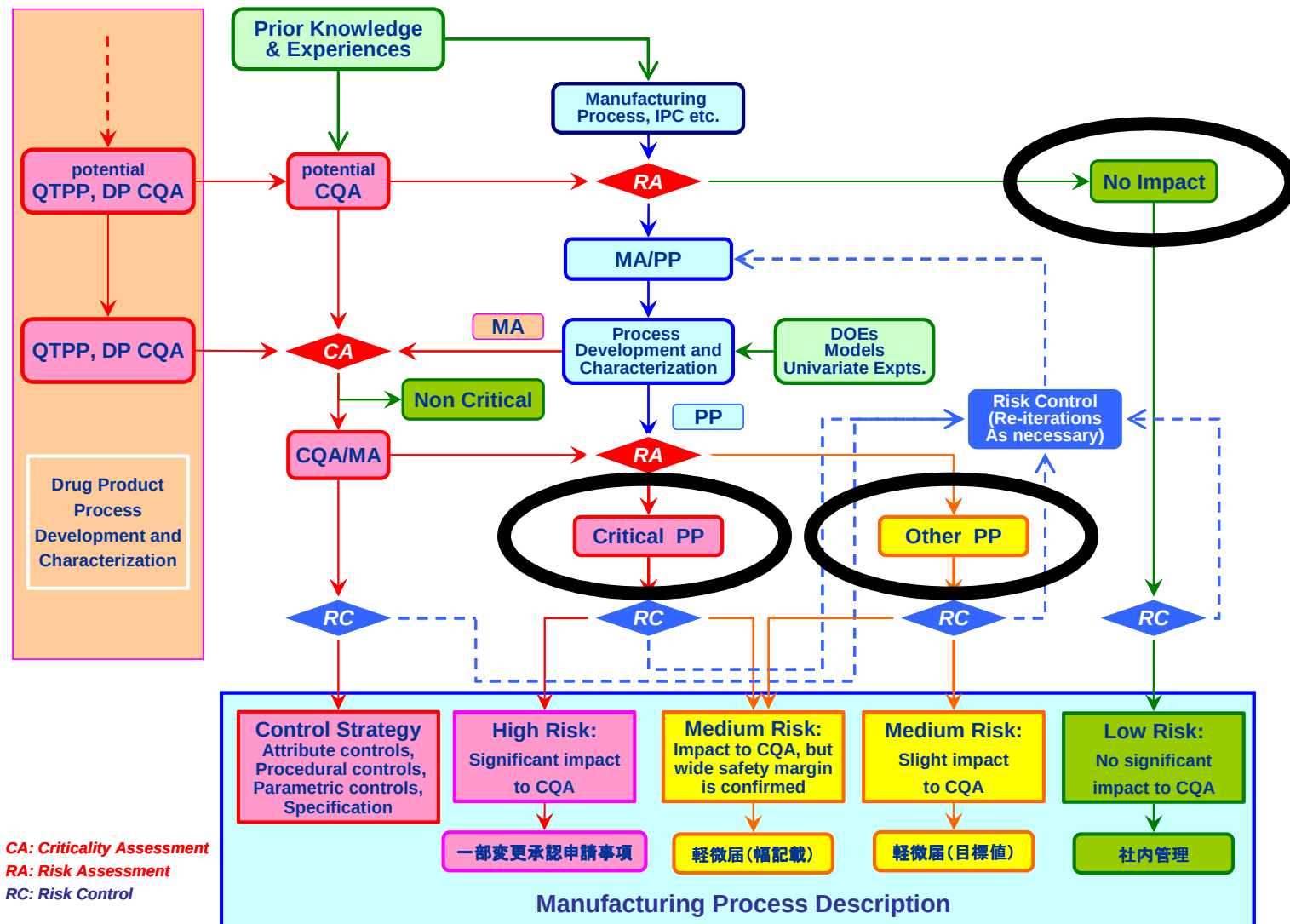


- GMP調査員に対しても、CPPがいかに管理されているかが明確にされていると、調査もスムーズに進むことが期待できる。



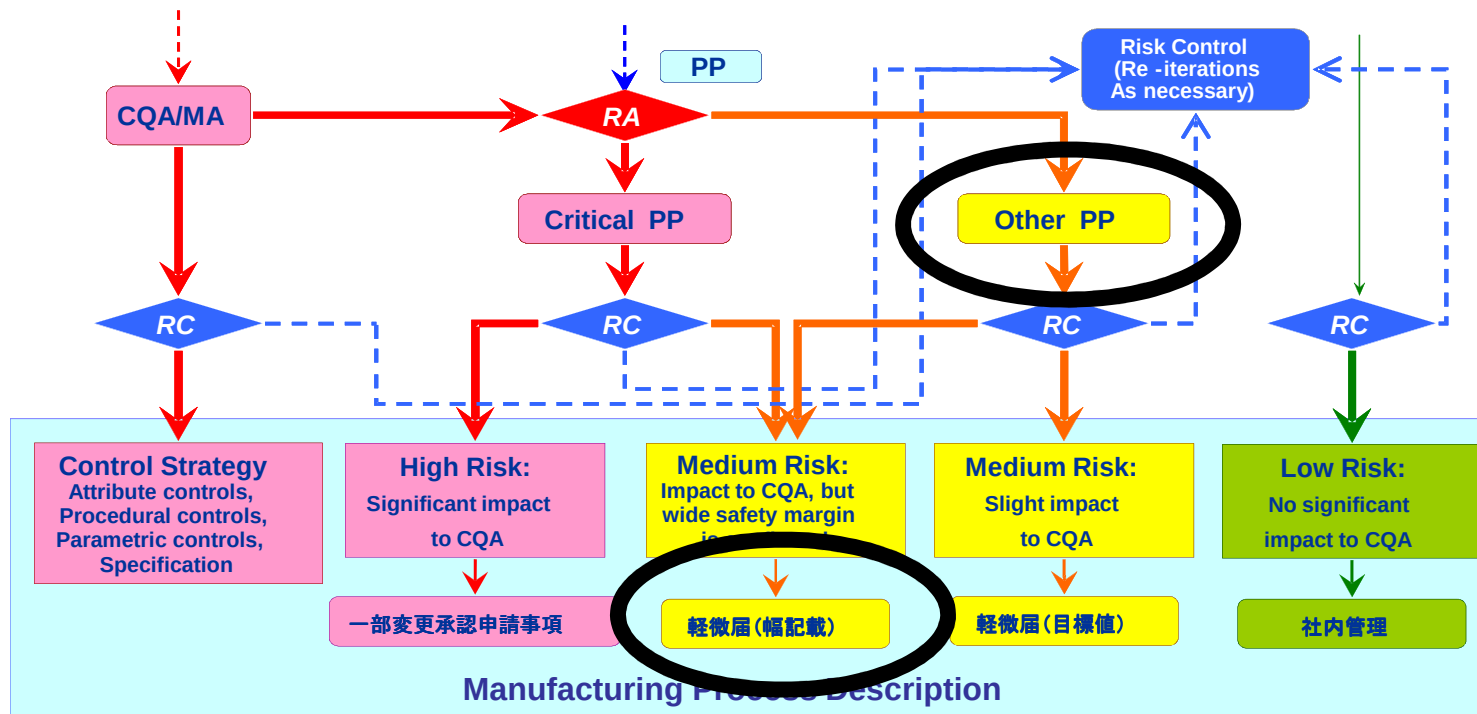
リスクに関わるコミュニケーションは
密に取っていきたい。

研究班での検討内容



製造工程の重要度の評価①

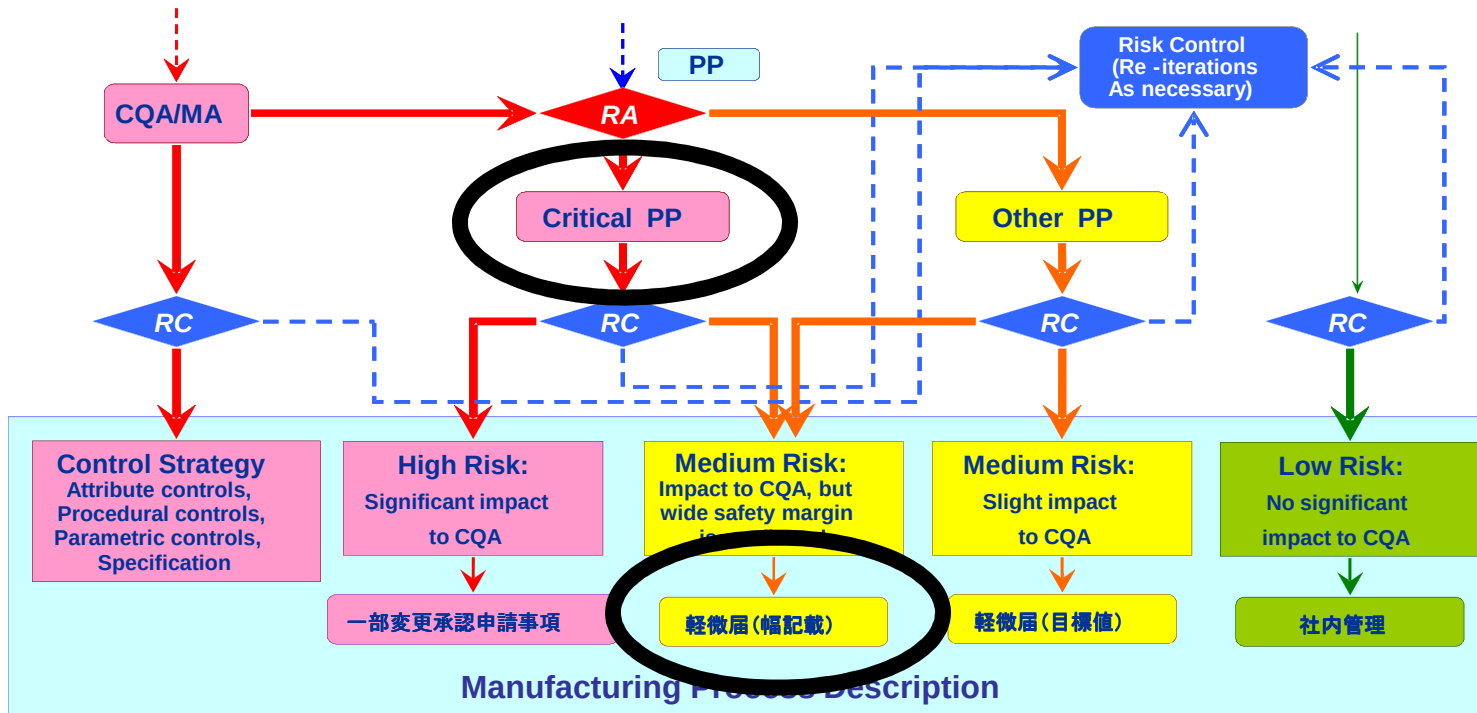
重要工程パラメータに特定されなかった工程パラメータ(other PP)の幅記載



多変量実験計画法により検討した結果、**原薬CQAに軽微な影響を及ぼすものの、通常の製造では使用しない過剰量を使用しても、不純物の生成量は設定した規格の1/3未満であり、また、検討した範囲において不適合境界は認められなかった。**

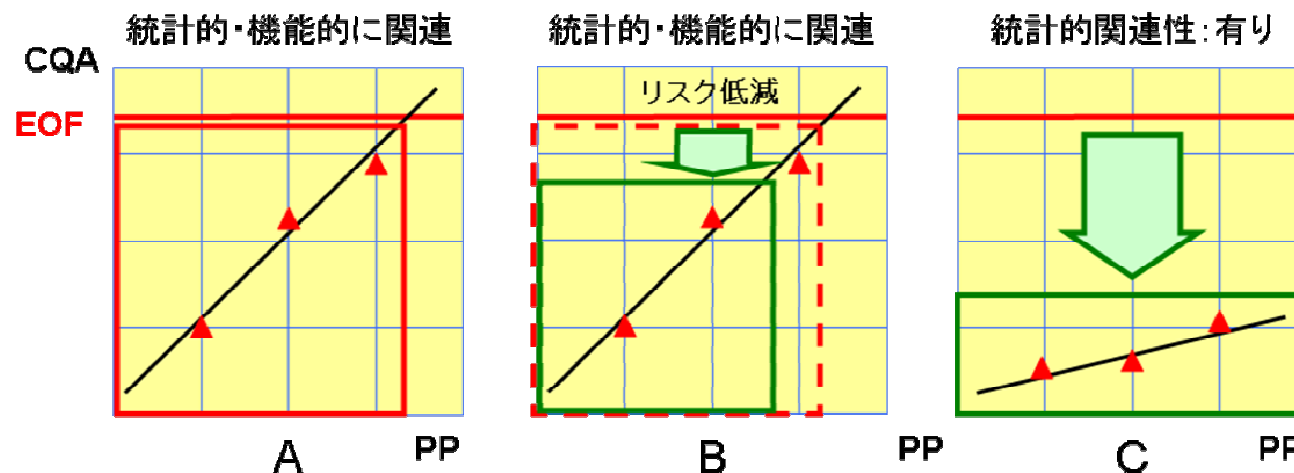
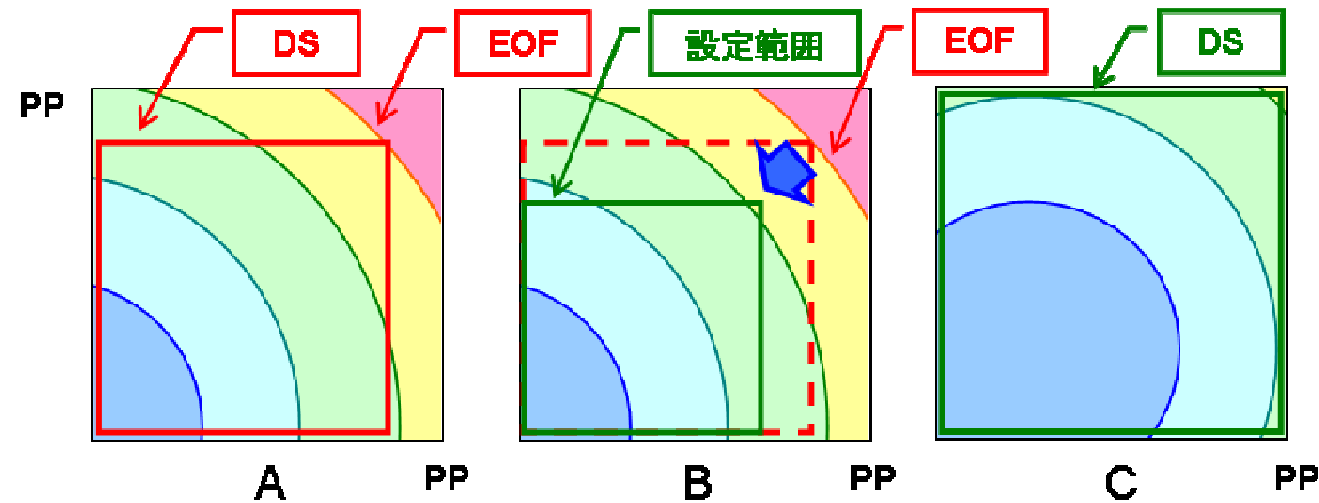
製造工程の重要度の評価②

リスクが十分に低減された重要工程パラメータ(CPP)の幅記載



多変量実験計画法により検討した結果、原薬CQAに統計的・機能的に関連するため、重要工程パラメータ(CPP)に特定された。しかしながら、確認できたデザインスペースよりもさらに狭い範囲を提案する管理戦略により、中程度リスクに減少したため、軽微変更届出対象事項として提案している。

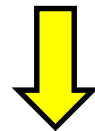
デザインスペースを設定する場合の工程 パラメータのリスクの考え方



PMDAの視点4

- 製造工程の記載について
 - 製造に関わるすべてを記述してもらいたい。

例えば・・・



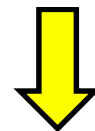
- CTDに非重要工程パラメータを含めた製造工程を提示し、また管理戦略の説明とともに承認申請上の製造工程の記載を提示するのであれば、審査担当者も比較しながら申請者の管理戦略の適切性を判断することが容易となり、PMDAと申請者の共通理解が促進されると期待する。

PMDAの視点5

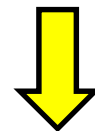
- デザインスペースについて
 - 申請者はデザインスペースを構成するパラメータとデザインスペースを構築する上で**固定したパラメータ**を明確にすべきである。
 - 申請者にプロトコルの提出までは要求はしないものの、申請者は自社の医薬品品質システムの下、**継続的に商用生産スケールでデザインスペースを検証すべき**である。

PMDAの視点6

- リアルタイムリリース試験(RTRT)について
 - 申請者はどの方法が出荷判定試験として用いられるものなのかを明確に示す必要がある。
- 製剤均一性 – ラージサンプルサイズに対する判定基準



PMDAは現在のところ、EP(EDQM)と同様の判定基準の設定を求めている。



引き続き議論(日本薬局方での議論?)が必要。

RTRTを設定した際の記載例

【規格及び試験方法】

【試験名】： 製剤均一性

【規格及び試験方法】

本試験は、リアルタイムリリース試験(RTRT)として実施し、出荷規格とする。

⋮

承認申請書の規格及び試験方法に「製剤均一性」の項を設定した上で、RTRTで出荷判定している旨が明確になるように記載している。

サクラ錠モック(研究分担者: 檜山行雄、国立医薬品食品衛生研究所)より改変

ラージサンプルサイズに対する判定について

第16改正日本薬局方 6.02製剤均一性試験法
判定基準

計量試験 (parametric) :

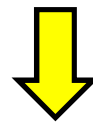
$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks$$

判定係数: $k=2.4 (n=10)$

$$k=2.0 (n=30)$$

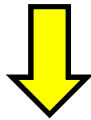
計数試験 (nonparametric) :

$$c2 (\text{許容個数}) = 0 (\pm 25\%, n=30)$$



表示量から25%を超える偏差を持つ製剤がゼロという判定基準は、サンプルサイズが100～1000を超える場合、バッチが不合格になる確率を無視できない。→**新たな基準が必要。**

PMDAの視点7

- ATP (Analytical target profile) と MODR (Method operable design region) について
 - QbDアプローチの分析法への適用を意図
 - ATP: 分析の目的に応じて事前に規定される分析法の性能に対する要件 (QTPPのようなもの)
 - MODR: ATPを満たす範囲で許容可能な、分析法の因子の変動領域 (分析法のデザインスペース)
- 
- ATPとMODRについては、厚生労働科学研究班で議論を行っているところである。

今後の課題について①

- CTDモジュール2と3について
 - モジュール2に含まれる内容がだんだん増えている。いかにモジュール2を扱っていくか？
- 申請書の取り扱いについて
 - 申請書に記載すべき規制要件は質的にも量的にも妥当か？
 - 審査で扱うべき事項とGMP調査で扱うべき事項の区別をどうするか？

今後の課題について②

- 米国でのMinor changesとEUでのType IAの変更事項をどのように扱うべきか？
 - 日本では規制上の変更手続きは2つのタイプとなる。
 - 一部変更申請
 - 軽微変更届出
 - その他の選択として
 - 申請書に記載しない？

承認後の変更手続き

Risk of Changes	Japan	US	EU
High	一変事項	Major change (Prior approval supplement)	Type II variation (Application for approval of variation)
Moderate	届出事項	Moderate change 1) Supplement- changes being effected (CBE) in 30 days	Type IB variation (Notification before implementation and MAHs must wait a period of 30 days)
		2) Supplement- changes being effected (CBE)	Type IA _{IN} variation (Immediate notification)
Low		Minor change (Annual report)	Type IA variation (Notification within 12 months after implementation)

参考情報

- ICH関連の情報

- 医薬品医療機器総合機構ホームページ

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

- 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

(研究代表者: 奥田晴宏、国立医薬品食品衛生研究所)

- 重要工程におけるデザインスペースの設定及びControl StrategyとしてのReal Time Release等の研究

(研究分担者: 檜山行雄、国立医薬品食品衛生研究所)

- 医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究
-製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究-

(研究分担者: 香取典子、国立医薬品食品衛生研究所)

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

ご清聴ありがとうございました。



<http://www.pmda.go.jp/>