

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

# Q-IWGのQ8/9/10の実施 に関する指針からみたQ11

医薬品医療機器総合機構  
規格基準部  
松田嘉弘

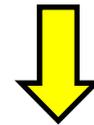


# 本日の内容

- Q-IWGについて
- 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
- ICH Q8/9/10の実施に関する指針とQ11との関係について
- 今後の課題について

# Q-IWGについて

- ICH Q8/Q9/Q10で提唱されているより進んだ品質保証の考え方は、従来の医薬品品質に対する考え方と大きく異なっており、実際の製品開発や製造、承認審査及びGMP調査へ、どのように適用していくべきか不明瞭な部分が多く残っていた



**ICH Quality Implementation Working Group  
(Q-IWG)の活動がスタート**  
「ICH品質に関するガイドライン実施作業部会」

# Q-IWGの活動内容

- 46個のQ&Aを作成
  - 事務連絡(平成22年9月17日、平成23年8月29日)
- 日米欧3極で同じ内容のトレーニングワークショップを2010年に実施
  - トレーニングワークショップ資材はQ-IWGメンバーで作成(ICHのホームページからダウンロード可能)
- ICH外の国への協力
  - カナダや韓国でもトレーニングワークショップを2011年に実施
- Points to consider(留意事項)の作成
  - トレーニングワークショップの際に出された質問を基に、6項目について作成

# 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(1)

- 既存の質疑応答集(Q&A)\* 及びICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料を補足するもの
- 日米欧3極で実施されたICH Q-IWGガイドライン運用実務研修会のセッションで提起された質問に基づき作成されたもの
- **新たなガイドラインとして作成されたものではない**
- 製薬企業と規制当局の双方に対して、疑問点を明確にし、製造販売承認申請に関連した資料作成、審査、調査を円滑に進めるためのもの

\* 既存の質疑応答集(Q&A):

事務連絡(平成22年9月17日、平成23年8月29日)

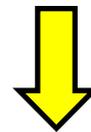
# ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項について(2)

- 以下の6項目について、ICHQ8/9/10の実施に関する指針をまとめたもの
  1. 品質特性及び工程パラメータのクリティカリティ
  2. 管理戦略
  3. より進んだ手法(QbD)での製造販売承認申請における資料の程度
  4. クオリティ・バイ・デザイン(QbD)におけるモデルの役割
  5. デザインスペース
  6. プロセスバリデーション/継続的工程確認

(平成25年2月1日付 事務連絡)

# ICH Q8/9/10の実施に関する指針とQ11との関係について

- ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会で用いたサクラ錠の事例研究では、Q11の議論がまとまる前から、原薬パートにおいてもQbDに基づく検討内容が含まれていた。



- 留意事項 (ICH Q8/9/10の実施に関する指針) は製剤に限ったものではなく、原薬 (Q11) に対しても考慮すべき事項が含まれている。

# 開発アプローチ(手法)について

- Q11では・・・
  - 従来手法、より進んだ手法、または両者の組み合わせを利用することができる。
- 留意事項では・・・
  - 開発アプローチは製品及び工程の複雑さや特異性に基づき適応させるべきである。したがって、申請者は申請資料に含めるべき具体的な情報に関連した疑問については、規制当局に問い合わせることが推奨される。
- より進んだ手法は推奨されるものの、どのような場合であっても、より進んだ手法を用いることが求められているということではない。
- 日本においてはPMDAが実施している対面助言等を活用することが望ましい。

# 規制の弾力性について

- Q11では・・・
  - 規制の弾力性の程度は、一般的に製造販売承認申請において提示した関連する科学的知識のレベルに基づいている。
- 留意事項では・・・
  - QbDアプローチの使用は各極の規制要件を変更するものではなく、規制要件を満たすより柔軟なアプローチの機会をもたらすものである。
  - いかなる場合も、GMPへの適合が求められる。
- **柔軟なアプローチの機会とは・・・**
  - **例えば、一部変更承認申請事項を軽微変更届出事項と設定できる機会**
  - **工程パラメータをデザインスペースとして設定しておくことで、承認後の変更手続きを省略できる機会**
  - **出荷判定試験を工程内試験として実施する機会（リアルタイムリリース試験）**

## CQAについて(1)

- Q11では・・・

- 目標製品品質プロファイル(QTPP)、製剤の見込まれるCQA及び類似する製品からの過去の経験は、原薬の見込まれるCQAを特定するのに役立つ。
- CQAに関する知識や理解は、開発の過程で深めることができる。
- 原薬のCQAをリストし、これらの特性または特徴をCQAとする妥当性を示す必要がある。
- 原薬に関する知識及び工程理解が深まるにつれて、見込まれるCQAのリストは見直すことができる。
- リスクアセスメントは品質特性(QA)のランク付け、または優先順位付けのために行うことができる。

## CQAについて(2)

- 留意事項では・・・
  - 当該製品及び工程のCQA及び重要工程パラメータ(CPP)が何であるかについて結論を下すために、科学的根拠及び品質リスクマネジメントプロセスが用いられる。
  - QTPPは当該製品の設計基準を記述したものである。それゆえQTPPは当然CQA、CPP、及び管理戦略を開発するための基礎となる。
- QTPPの提示が強く求められる。
- 品質リスクマネジメントプロセスは、申請者(開発者)と評価者の間の共通理解を促進する。

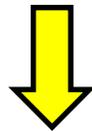
## 留意事項:

### 品質特性及び工程パラメータのクリティカリティ

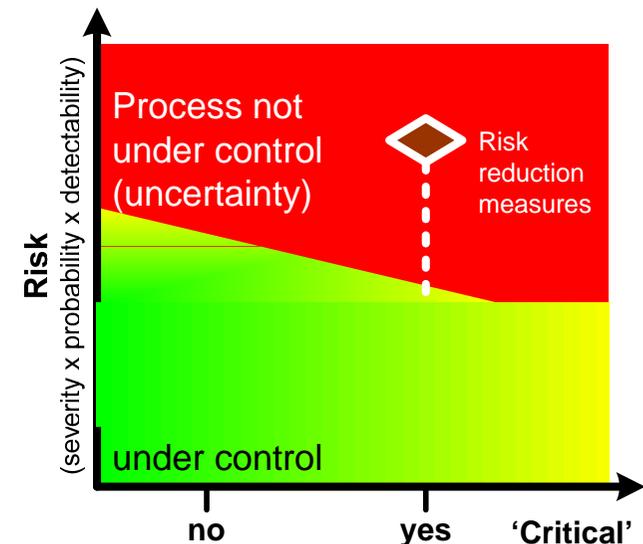
- リスクには**危害の重大性 (severity)**、**発生の確率 (probability)**、及び**検出性 (detectability)**が含まれ、したがってリスクマネジメントの結果としてリスクの程度が変わることがある。
- 品質特性のクリティカリティは主に**危害の重大性**に基づくものであり、**リスクマネジメントの結果によって変わるものではない**。
- 工程パラメータのクリティカリティは**重要品質特性**に対するパラメータの**影響度**と関連している。これは**発生の確率及び検出性**に基づくものである。それゆえ、**リスクマネジメントの結果によって変わることがあ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

## Q-IWGでの議論(未解決)

- 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

## なぜこのような議論が行われる事になったのか？

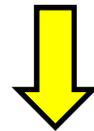
- 規制の柔軟性(フレキシビリティ)を得ることを第一目的として、QbDアプローチを採用するケースが増えつつある



- 例えば日本のケースを考えると、
  - 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**、といった主張
  - 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…

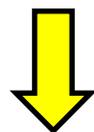
- リスク分類と行政上の手続きを、一対一対応で整理している？
  - 例えば
    - CPP: 一部変更承認申請事項
    - (中間的な位置づけの)PP: 軽微変更届出事項
    - Non-CPP: 申請書に記載しない



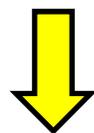
規制側への説明がしやすい？

## 規制側からの視点

- 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



**リスクコミュニケーション**

# 管理戦略について(1)

- Q11では・・・
  - 既に得られた知識から由来するデータは、商業用プロセスの開発を支持し、そして科学的な理解を促進するために活用することができる。
  - 製造工程の開発は、最低限、以下の要素を含めるべきである
    - ・ CQAを特定
    - ・ 適切な製造工程を定める
    - ・ 工程の能力と原薬の品質を確実にするために管理戦略を定める
  - 原薬の規格及び試験方法は、管理戦略全体の要素の一つであり、必ずしもすべてのCQAを原薬の規格に含める必要はない。
  - 継続的改善とプロセスバリデーションまたは継続的工程確認は、適切で効果的な管理戦略を必要とする。

## 管理戦略について(2)

- 留意事項では・・・
  - 管理戦略はCQAが満たされ、その結果QTPPが実現されることを確実にする上で、重要な役割を果たす。
  - ライフサイクルを通じた管理戦略の改善を考慮すべきである。
  - 継続的工程確認は、企業が工程をモニターし、適切に、工程及び/又は管理戦略を調整できるようにする1つのアプローチである。
  - 知識管理は、管理戦略の効力が継続していることを保証するうえで重要な要素である。
- 管理戦略にもライフサイクルがある。開発段階、上市後、製造サイトの変更時など、ケースに応じて適切に管理戦略を見直していく必要がある。

# モデルについて

- Q11では・・・

- 小スケールモデルは工程開発検討を支持する為に開発され使用することができる。

- 留意事項では・・・

- モデルとは、数式にてシステムを簡略化して表したものである。
- 数学的モデルは開発及び製造のあらゆる段階で利用できる。
- モデルには多くの種類があり、モデルの選択はシステムに関する既に得られている知識、利用できるデータ及び試験の目的に依存する。

留意事項:

## QbDにおけるモデルの役割

- モデルの分類

- 影響が小さいモデル

- ・ 製品や工程の開発をサポートするために用いられるもの(処方最適化など)

- 影響が中程度のモデル

- ・ 製品品質を評価する上で有用となり得るが、製品品質の唯一の指標ではないもの(デザインスペースモデルなど)

- 影響が大きいモデル

- ・ モデルによる予測が製品品質の重要な指標となるもの(溶出性の代替モデルなど)

モデルを影響度に基づき分類することで…

- メリハリのある対応を取ることが可能
  - 開発段階で検討しておくべき事項
  - 申請資料として必要な事項
  - ライフサイクルを通じて行っていくべき事項



- 継続的改善
- イノベーションの促進

## モデルを使用するにあたり・・・

- モデルのバリデーションは、モデルの開発及び実施に不可欠な要素である。特に影響が大きいモデルに対しては、以下の点を考慮する必要がある。
  - モデルの目的及び期待される性能に関連する、**モデルの判定基準の設定**
  - キャリブレーションと予測の**真度の比較**（内部クロスバリデーション）
  - **外部データセット**を用いるモデルのバリデーション
  - 対照法との並列試験による**モデルの予測真度の検証**

# 今後の課題について

- **CPPの取扱い**
  - リスクマネジメントによりnon-CPPとなり得るのか？
- **リスクアセスメントと行政手続き（一部変更承認申請事項、軽微変更届出事項）との関係**
  - 国立医薬品食品衛生研究所の奥田先生の研究班において議論中

## QbDに対するPMDAの取り組み

- 品質審査員のGMP調査への同行
- 品質審査員間の定期的なミーティング
- QbD申請・相談に対する部横断的な協力体制
- 外部専門家との協力体制(研究班への参加)
- EMA-FDAのQbDパイロットプログラムへのオブザーバー参加

# QbD評価 プロジェクト

[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<sup>\*</sup>) 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](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)

ご清聴ありがとうございました。



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