

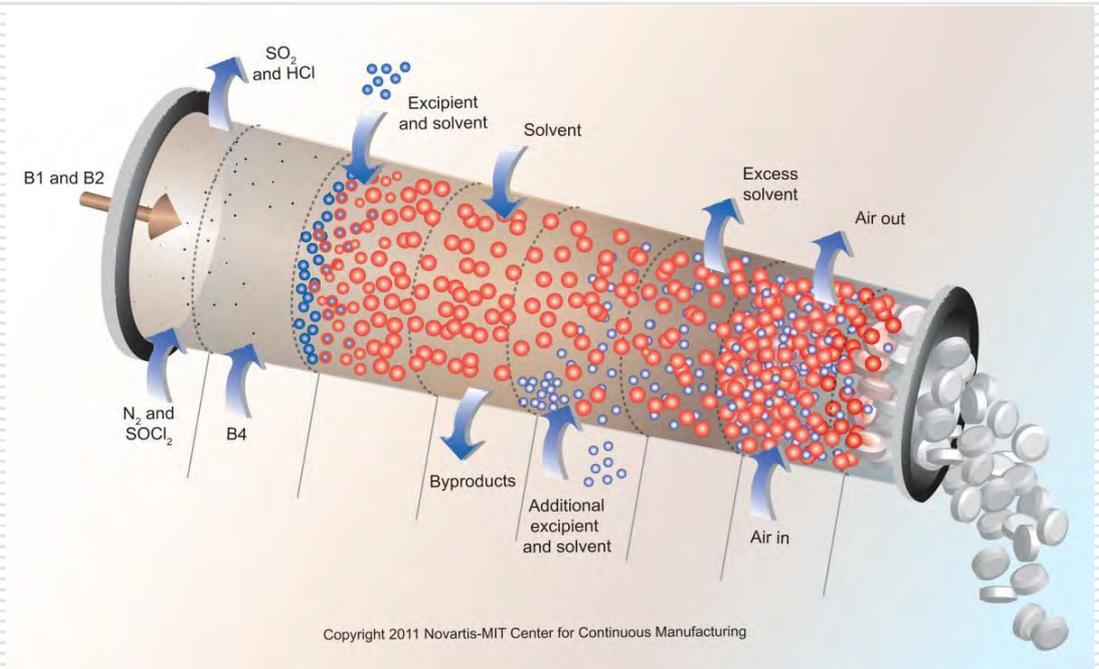
# QbD申請の推移、現状

---

医薬品医療機器総合機構  
規格基準部 医薬品基準課  
松田 嘉弘

# 本日の内容

- QbDについて
- QbD申請・相談の推移
- 今後の展望



# QbDについて(1)

---

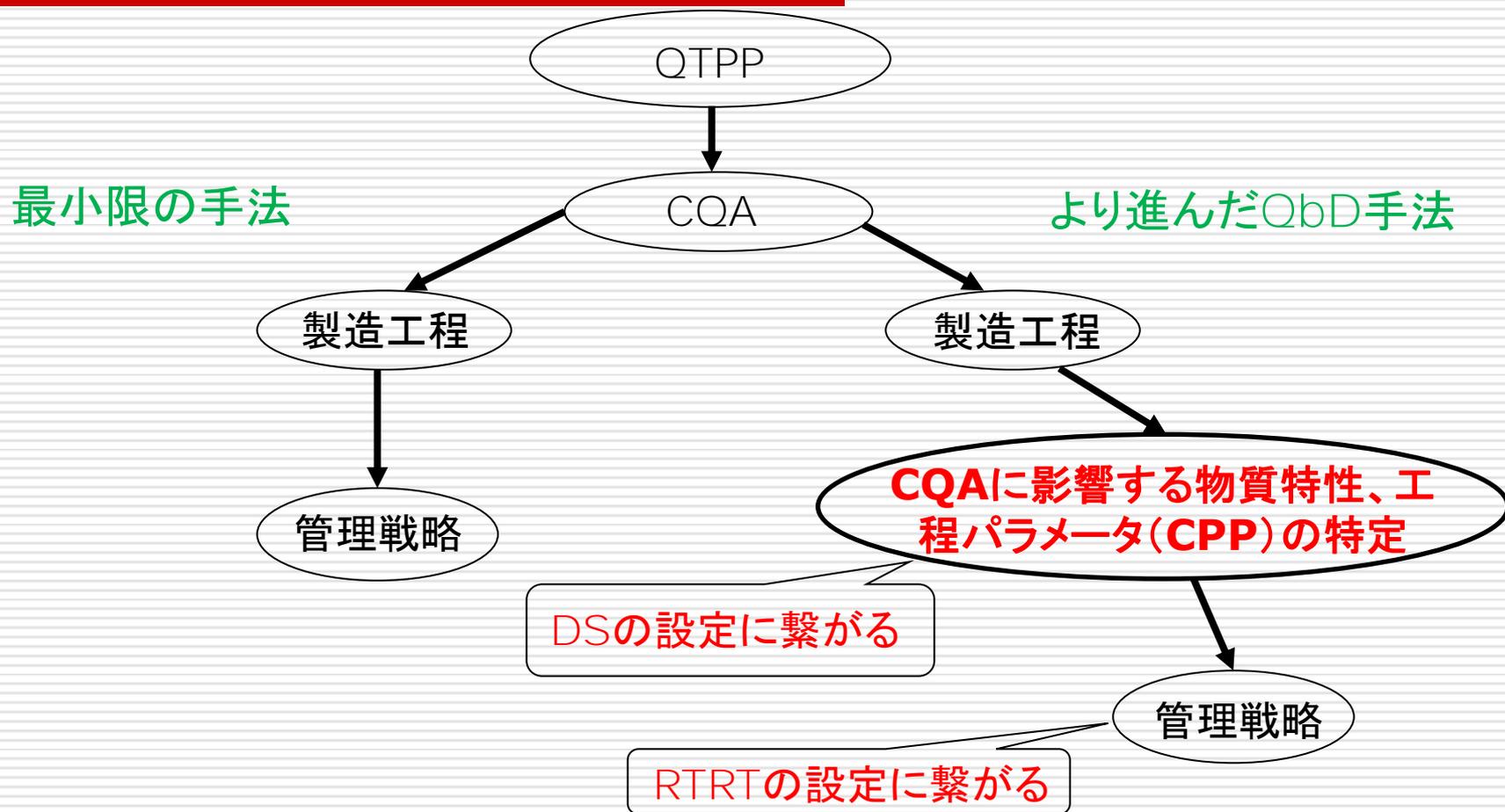
## ICH Q8(R2)「製剤開発に関するガイドライン」

- 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。

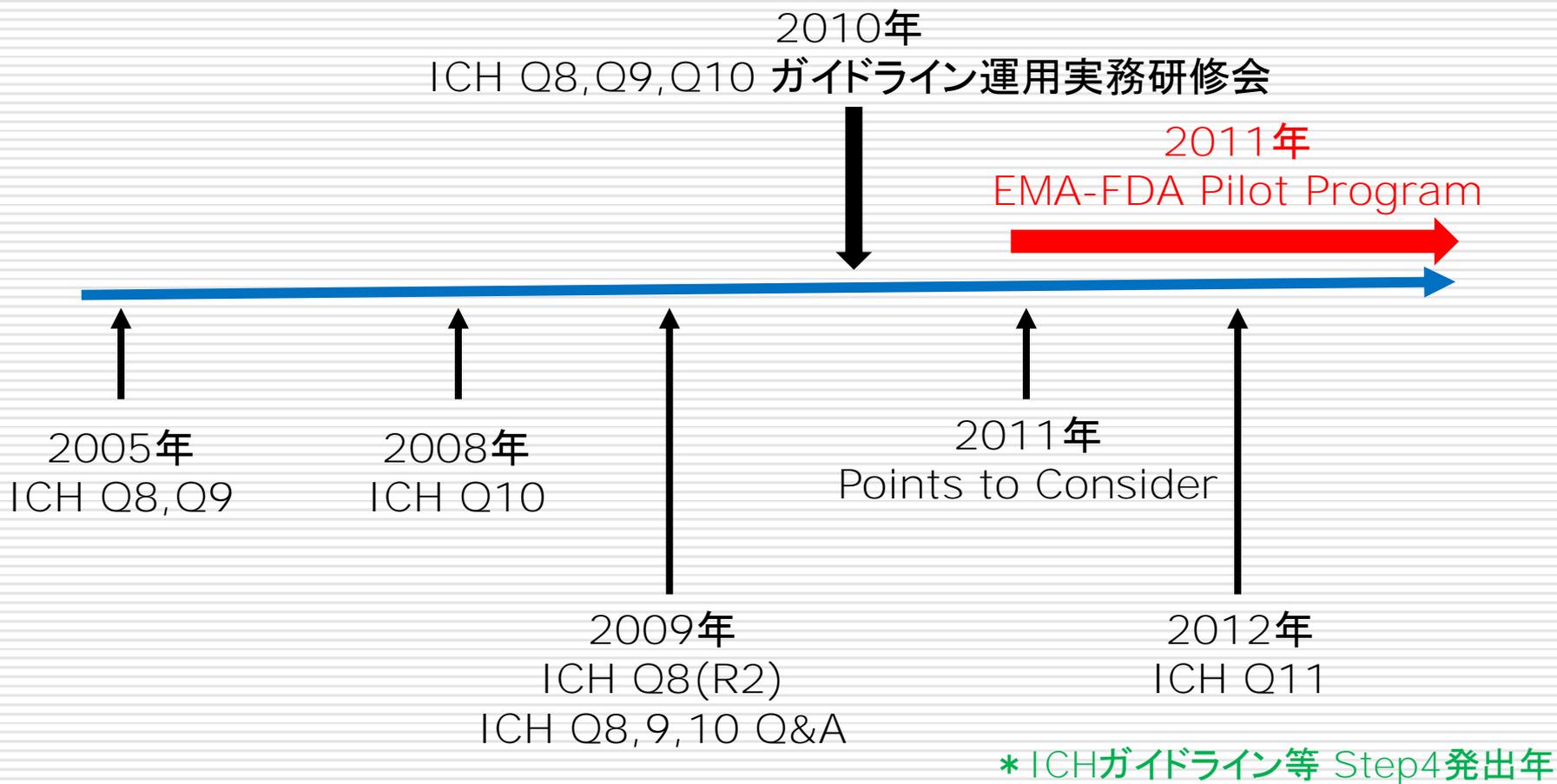


- 目標製品品質プロファイル(QTPP)
- 重要品質特性(CQA)、重要工程パラメータ(CPP)
- デザインスペース(DS)
- リアルタイムリリース試験(RTRT)

# 製剤開発手法



# QbD関連ガイドライン等



# QbD申請・相談の推移

---

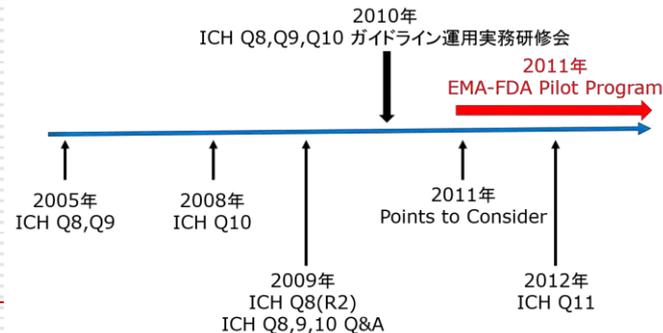
## □ QbD品目の承認数(新薬審査部)

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
0	3	3	2	11	11	12	27	16

## □ QbD品目の対面助言数(事前評価相談含む)

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1	0	2	2	4	3	3	0	2

# 初期のQbD相談・承認



2007～2010年

## □ 相談内容(5件)

- NIRによる工程内管理
- 確認試験、定量法等へのRTRT適用
- CTDや承認申請書の記載方法
- リスク評価

## □ 承認内容(8件)

- リスク分析に基づく管理戦略の設定
- DS、RTRTの設定

# ICH Q8,Q9,Q10 ガイドライン運用実務研修会

---

## □ 目的

- Q8、Q9、Q10を統合した、より進んだ品質保証の考え方を実践していくため、規制側と企業側双方が理解を深めていくために一緒にトレーニングする
- 3極で同じトレーニングを実施することで、共通理解を促進させる
- Breakout sessionsとして、小グループでの議論を実施することで、更なる理解の促進に努める

## □ ケーススタディ資料

- **サクラ錠**(平成20年度厚生労働科学研究費補助金、平成20年度 分担研究報告書「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 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山行雄)を基に作成

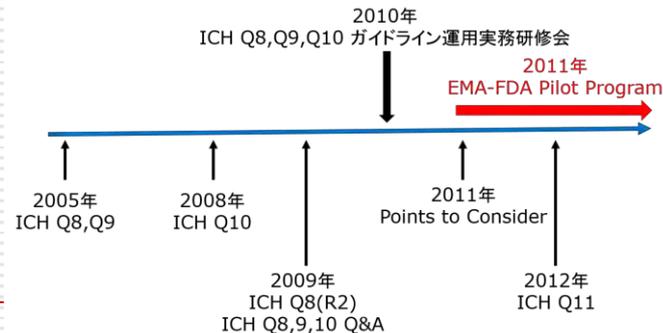
# 実施結果

---

- EU 参加者約240名(うち、行政側からの参加者約50%)
- 米国 参加者約460名(うち、行政側からの参加者約50%)
- 日本 参加者約260名(うち、行政側からの参加者約30%)

- 3極いずれのワークショップにおいても、参加申込者多数で参加人数を制限
- 行政側と企業側の参加者が一緒に品質について小テーブルで議論し合う形式のトレーニングワークショップは、日本において初めてのケース
- 3極いずれのワークショップにおいても、参加者の80%以上が、期待に沿ったトレーニングワークショップであったと評価

# 解決すべき課題



□ 以下の6項目について更に検討していく必要があると評価

- 管理戦略 (control strategy)
- QbDにおけるモデルの役割
- デザインスペース
- Critical / Non-critical
- 申請資料の程度 (内容と量)
- プロセスバリデーション / プロセスベリフィケーション



**Points to Considerの作成**

# 日米欧3極でのトレーニングワークショップの反響

## □ QbD品目の承認数(新薬審査部)

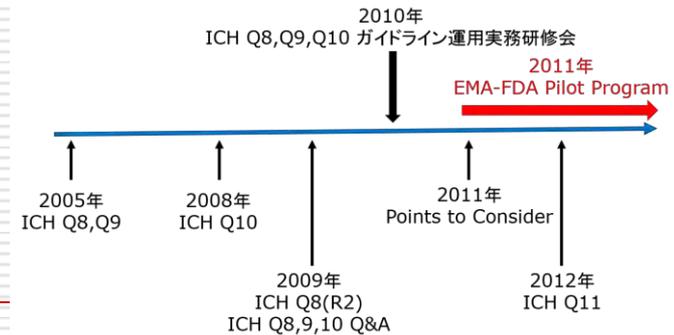
2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
0	3	3	2	11	11	12	27	16



ICH Q8, Q9, Q10 ガイドライン  
運用実務研修会

QbD申請・承認数の急増

# 中期のQbD相談・承認



2011～2012年

## □ 相談内容(7件)

- 凍結乾燥工程へのDS設定
- バイオ医薬品の精製工程に対するDS設定
- QbD、RTRTの申請書への記載方法

## □ 承認内容(22件)

- リスク分析・実験計画法に基づく管理戦略の設定
- DS、RTRT(ラージN含む)の設定

# EMA-FDA QbDパイロットプログラム



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](#) > [機能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、ICH Q8、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)

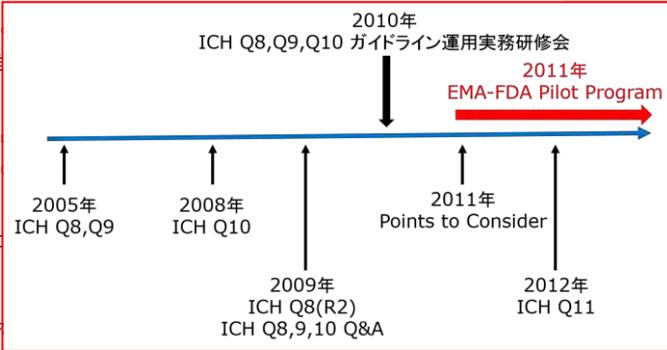
FDA: <http://www.fda.gov/downloads/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/EuropeanUnion/UCM259808.pdf>

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し進められ、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、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参加は、今後の検討次第です。

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、本プロジェクトチームを設置して対応しています。

<sup>\*</sup> 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置いた開発手法。(ICH-Q8(R2)製剤開発に関するガイドラインに示された定義)



The diagram shows a horizontal timeline from 2005 to 2012. Key events are marked with vertical arrows: 2005年 ICH Q8, Q9; 2008年 ICH Q10; 2009年 ICH Q8(R2) ICH Q8, 9, 10 Q&A; 2010年 ICH Q8, Q9, Q10 ガイドライン運用実務研修会; 2011年 Points to Consider; 2011年 EMA-FDA Pilot Program (indicated by a red arrow starting in 2011); 2012年 ICH Q11.

# パイロットプログラムから学んだこと

---

- 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。



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(承認後の変更管理)が異なっているので、多少異なる部分があった。



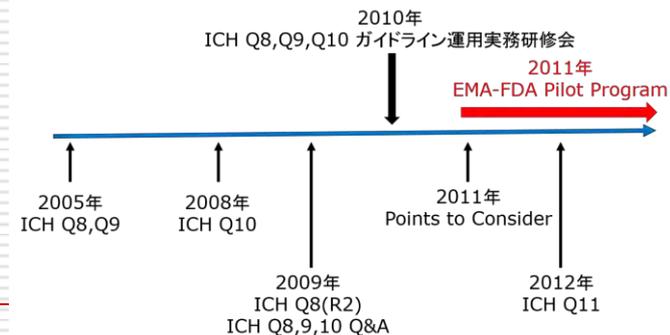
## ICH Q12

# Q&Aの作成

---

- EMA-FDA QbDパイロットプログラムの経験からQ&Aを作成
  - 2013年8月 Q&A第一弾
    - QTPP、CQA、リスク分類、分析法へのQbDなど
  - 2013年10月 Q&A第二弾
    - Design Space Verificationについて
  - 2014年12月 Q&A第三弾
    - 申請時の資料の程度について

# 申請の傾向(2012年頃)

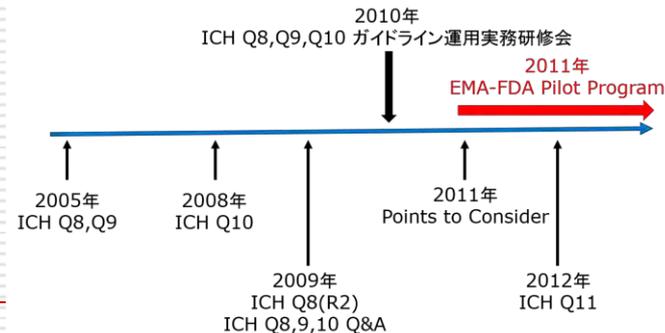


- 実際にはリスクアセスメント及び実験計画法を踏まえ、DSを開発していても、承認申請書ではDSについては一切触れずに、複数のパラメータを幅で記載するだけのケースが増えている



- 承認申請書への記載方法については引き続き検討が必要(該当するパラメータの範囲を変更する際には再度DSの検討が必要であることがわかるようにしておく必要がある)

# 後期のQbD相談・承認



2013～2015年

## □ 相談内容(5件)

- 多くが事前評価相談

## □ 承認内容(55件)

- リスク評価・実験計画法によるCQA・CPPの特定とそれに基づく管理戦略の設定
- RTRT(ラージN含む)の設定

# 最近のQbD申請の傾向

---

- DSを設定するケースよりも、QbDの基本(リスクに基づく管理戦略の設定)のみのケースがほとんどである。
- たとえ開発段階でDSを特定していても、敢えて主張しないケースも多い。



- DSを設定することによるメリットが少ない？
  - EMA-FDAパイロットプログラムのQ&Aにおいても、DSのverificationの必要性について言及されていること、などが影響？

企業の関心はRTRT、Continuous Manufacturing(連続生産)、ライフサイクルマネジメント(ICH Q12)に移りつつある。

# 今後の品質ICHトピック

2014年当時の計画

	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	June	Nov												
Lifecycle Management EWG		■	■	■	■	■	■	■						
API-SM IWG		■	■	■										
QOS EWG							■	■	■	■				
Analytical procedures EWG								■	■	■	■	■	■	■
Continuous Manufacturing EWG									■	■	■	■	■	■

# 品質分野のFuture ICH Topics

---

1. Lifecycle Management → ICH Q12 EWG
2. API Starting Materials → ICH Q11 IWG
3. Quality Overall Summary
4. Enhanced Approaches for Development and Utilization of Analytical Procedures
5. Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals

# 連続生産がトピックに挙げられた背景

---

## □ FDAからの提案

- 医薬品の連続生産は原薬（活性成分）と製剤の両方の製造で用いられるが、規制側と生産者側との間で連続生産の導入や規制についての考えに相違が認められる。したがって、規制上のアプローチをICHの場で統一することで、この技術を促進することができ、製造の効率化や品質向上の可能性が期待できる。

# 連続生産に関する動きーMIT

---

- International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals
- 2014年5月20～21日、FDAのJanet Woodcockさんの呼びかけでMITで開催
- 企業、行政、アカデミア、機器メーカー等から約200名が参加(招待制)
- 8つのホワイトペーパーが作成
- Journal of Pharmaceutical Sciencesに投稿

# 連続生産に関する動きーDIA

---

- DIA CMC Workshop 2015(米国ベセスダ)
- 連続生産に対するEUの見解
  - EUは連続生産に対し**ポジティブ**である
  - **申請前にscientific advice**を受けることを推奨
  - 連続生産はリアルタイムリリース試験及び継続的工程確認(continuous process verification)を促進すべき
  - 主な課題
    - 適切な医薬品開発、バッチの定義、管理戦略、逸脱管理など

Dr. Jean-Louis Robert氏の発表より

# PMDAにおける取組み(1)

---

- 厚生労働科学研究班(AMED研究班)への参加
  - NIR等のPATによる工程内確認、リアルタイムリリース試験等の研究及びモックアップの作成
  - 連続生産を検討中の内資及び外資系企業との意見交換
- 品質管理部GMPグループによる専門教育
  - 外部講師を招いて、PMDA職員及び都道府県のGMP査察官向けの専門教育を実施
- 学会との連携によるPMDA職員向けの研修
  - PATや多変量解析等の研修

# PMDAにおける取組み(2)

---

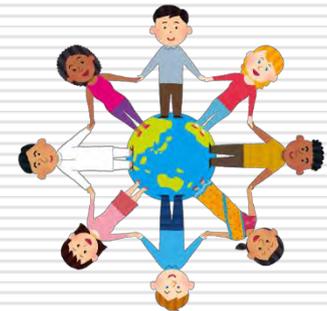
## □ 日本薬局方の状況

- 第17改正日本薬局方(本年4月施行予定)
- 参考情報として、ICH Q6A/Bの概念、ICH Q9を取り込む
  - 「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」
    - リアルタイムリリース試験について言及
  - 「品質リスクマネジメントの基本的考え方」
    - 規格試験のみでは十分に管理できない隠れたリスクを、適切にコントロールすることの重要性について言及
- ラージサンプルサイズ(ラージN)に対する製剤均一性試験の判定基準についての参考情報案を作成中

# PMDAにおける取組み(3)

---

- 第2回 MIT Continuous Manufacturing Symposium
  - 2016年9月に開催予定
  - FDA、EMA、PMDAの3規制当局によるセッションを計画中
- FDA、EMAとの情報共有の促進



規制側の方針を早い段階からハーモナイズしておくことで、連続生産導入の促進に繋がることを期待

# 今後の展望

---

- QbDの発展型として連続生産が今後主流になることが想定される。
- PMDAとしても、連続生産については**ポジティブ**である。
- その一方で、解決すべき事項もある。
  - バッチの捉え方→プロセスバリデーションをどうするか？
  - 製造中に問題が生じた場合の対応
  - 洗浄のタイミング



**早い段階でPMDAと相談して下さい！**



---

ご清聴ありがとうございました。

