

QbDアプローチへの規制当局の期待

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト(品質担当)
松田 嘉弘

QbDと聞いて、何を思われますか？

- よくわからないけど、なんだか難しそう・・・
- うちの製品には関係ない・・・
- これまでどおりの開発・品質管理で承認取得できるので、敢えてQbDに取り組まなくても・・・
- デザインスペースやリアルタイムリリース試験の設定が求められる？
- QbDを実践するメリットが想像できない・・・

QbDって、そんなにやっかいな存在？

Quality by Design (QbD)

ICH Q8(R2)「製剤開発に関するガイドライン」の改定について

- 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**。



- 製品の品質は、最終製品について試験を行うことで保証すればよいというものではない。
- **目的の品質のものが製造されるように製造プロセスを設計し、適切な状態で稼働するようにコントロールすることによって、「品質を製品中に造り込む」こと**によって製品の品質を保証すべきである。

承認申請における品質管理の変化

旧薬事法（**製造承認**）の時代

薬事法（**製造販売承認**）以降

日本薬局方

規格及び試験方法

- 性状
- 確認試験
- 純度試験
- 定量法
- 貯法

承認書の記載

規格及び試験方法

- 性状
- 確認試験
- 純度試験
- 定量法
- 貯法

承認書の記載

規格及び試験方法

- 性状
- 確認試験
- 純度試験
- 定量法
- 貯法

製造方法

- 原材料管理
- 工程管理

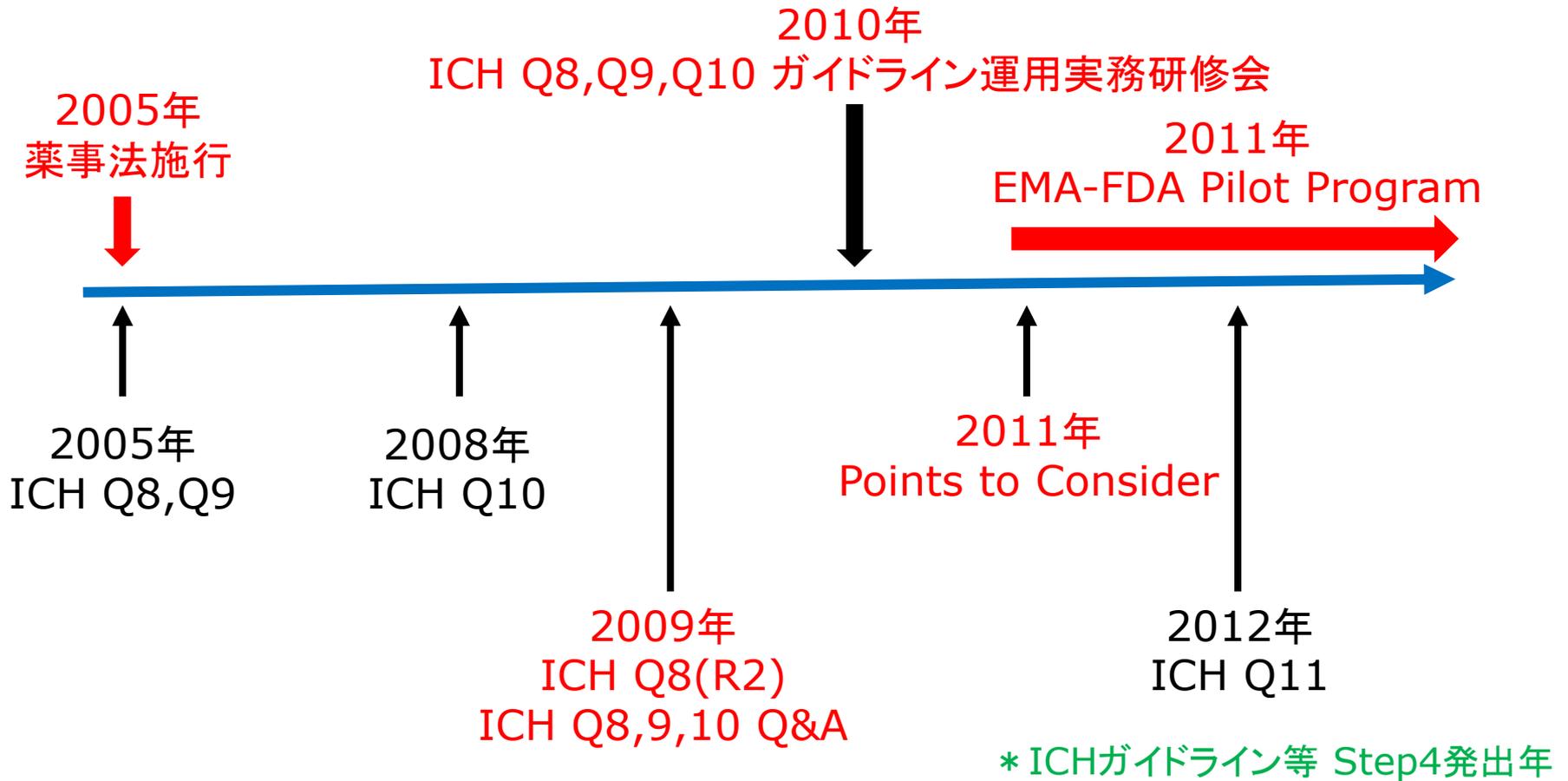
Quality by Testing

最終製品の一部を抜き取って試験を行い、
規格に適合しているかを確認

Quality by Design

常に、求める品質の医薬品が製造され続けるために、ど
のように製造し、管理するべきか？

QbD関連ガイドライン等



初期のQbD相談・承認

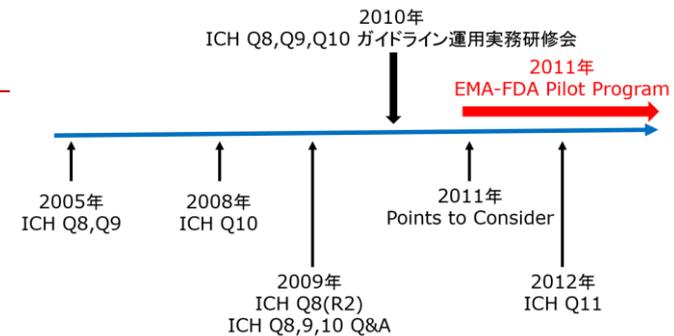
2007～2010年

□ 相談内容(5件)

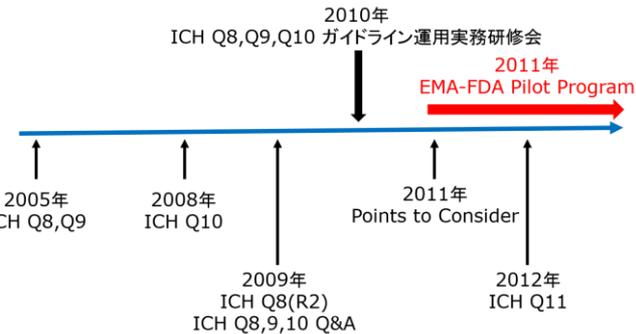
- NIRによる工程内管理
- 確認試験、定量法等へのRTRT適用
- CTDや承認申請書の記載方法
- リスク評価

□ 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



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

後期のQbD相談・承認

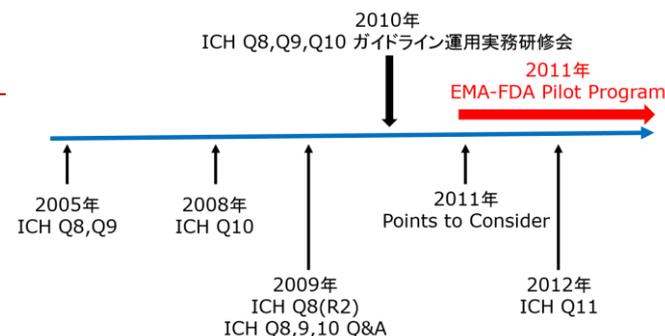
2013～2015年

□ 相談内容(5件)

- 多くが事前評価相談

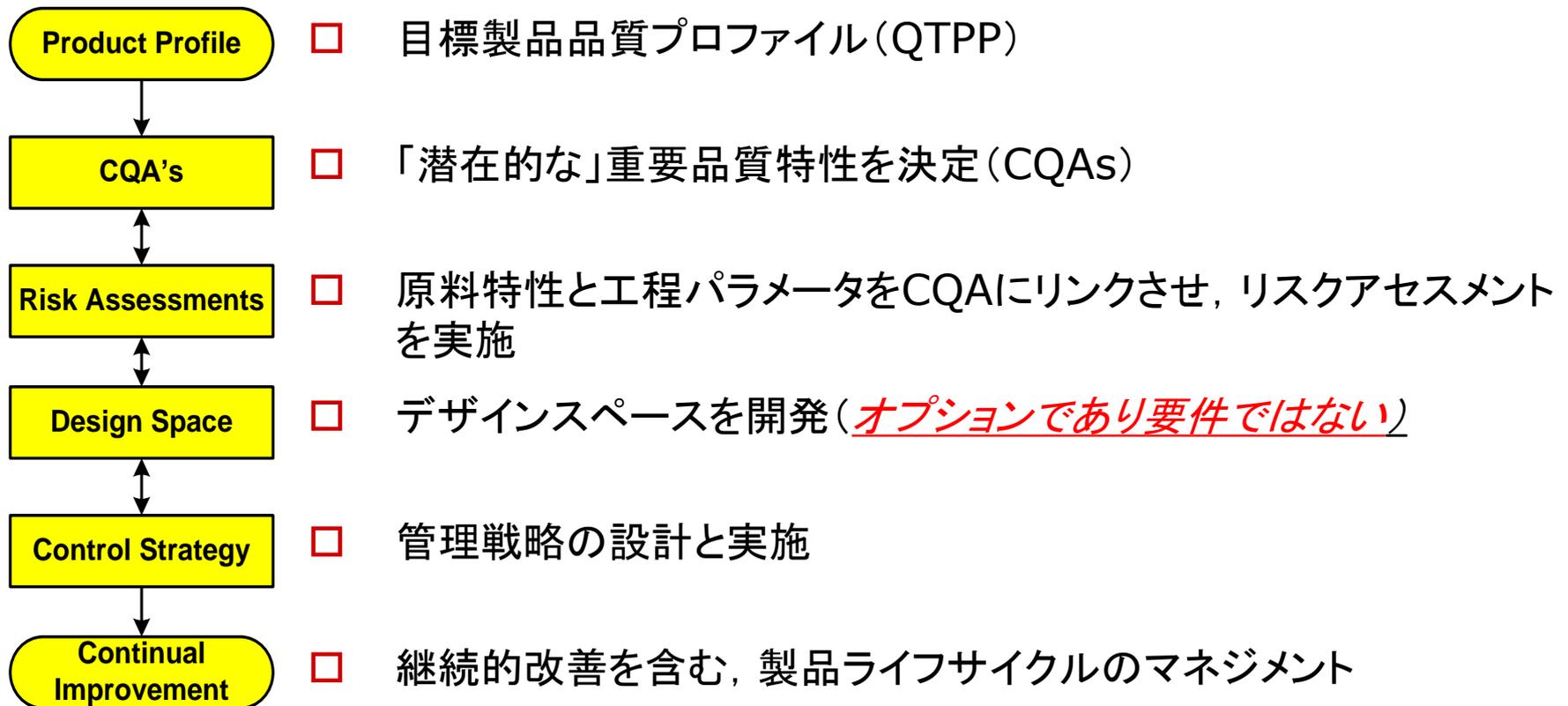
□ 承認内容(55件)

- 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(レンジN含む)の設定



近年は、QbD申請と宣言していなくとも、新薬審査部が扱う品目の多くが、QbDアプローチを適用/準じている。

QbDアプローチとは？



ICH Q8,Q9, Q10トレーニング材料から引用

なぜQbDアプローチが推奨されるのか？

□ 行政側の期待

- 欠品リスクを減らしたい
- グローバル化に伴う品質リスクを減らしたい
- 製品及び工程の複雑さ(リスク)に応じた品質管理を求めたい
- 最新の科学を取り入れたい
- 行政側と企業および行政内(審査とGMP調査)のコミュニケーションを推進したい

□ 企業側の期待

- 規制のフレキシビリティを得たい
 - 変更管理を容易にしたい
- 最新の科学を取り入れたい
- 行政側とのコミュニケーションを円滑にしたい

近年の傾向 - ICH Q12

□ ICH Q12

- Established Conditions (ECs)
- 承認後変更管理実施計画書 (PACMP)



- 規制当局とのコミュニケーションの要件を、リスクに基づいて明確に分類することが重要
- EC及びその変更カテゴリーの選択について根拠を示す必要がある



得られるフレキシビリティは、
QbDアプローチの適用により拡大

近年の傾向 - ICH Q13

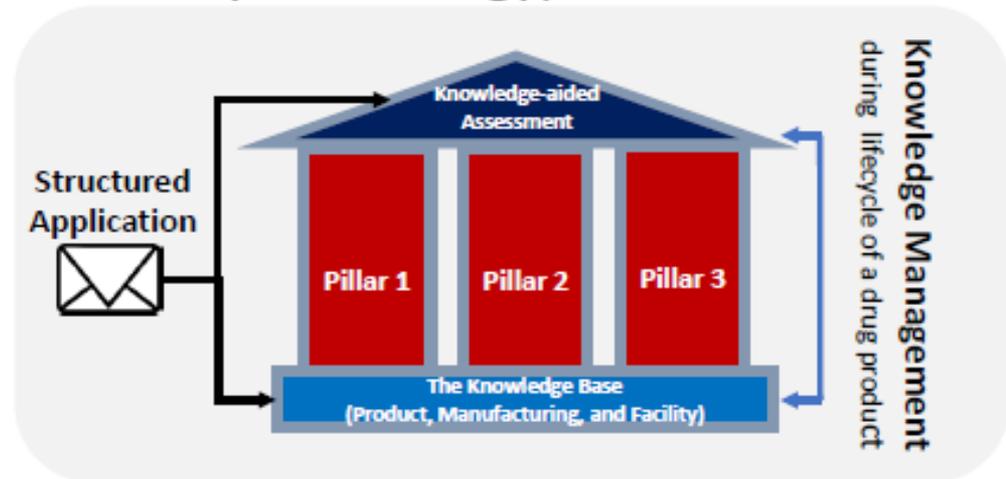
- 「連続生産」では、特に以下の点を十分理解した上で、製造工程及び管理戦略の設定が必要
 - 物質特性(動的特性)
 - 製造工程
 - 品質上のリスクと製造上のリスク
- 
- QbDアプローチが取られていなければ、説明(実施)困難と思われる。
- 
- 必然的に、新規技術・新たな管理戦略の導入にはQbDアプローチが求められる。

近年の傾向 – KASA (1)

□ FDAの新たなInitiative

- CDER recognizes the need for modernizing the quality assessment (20th → 21st Century technology)

- OPQ is creating **KASA**



KASA = Knowledge-aided Assessment and Structured Application

4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

近年の傾向 – KASA (2)

□ Structured Application

- 現行のCTD M3の自由な記述によるフォーマットは、知識管理及びその活用を阻害している。



- CQAの初期リスク評価をFMECA(欠陥モード影響致命度解析)で実施し、スコア化。

	PROBABILITY OF OCCURRENCE (O)	SEVERITY OF EFFECT (S)	DETECTABILITY (D)	FMECA RPN	PHA
CQA1 (assay)	05	s4	D1	e5s4d1	high
CQA2 (impurity)	01	S2	D1	01s2d1	low
CQA3 (dissolution)	03	S5	D2	03s5d2	medium
CQA4	02	S3	D2	02s3d2	medium
CQA5	02	S2	D3	02s2d3	medium
CQA6	05	S5	d1	e5s5d1	low

4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

近年の傾向 – KASA (3)

□ Knowledge-aided Assessment

- 既存の知識に基づきリスクコントロールを選択 (Structured Knowledge) し、リスク管理の程度を評価 (製品/プロセスに起因するリスク評価)。

Application	CQA Impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	<ul style="list-style-type: none"> • PAT monitoring • Design Space • Process understanding
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	<ul style="list-style-type: none"> • Process understanding • Set process parameters
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	<ul style="list-style-type: none"> • Limited development • Set process parameters

4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

近年の傾向 - KASA (4)

4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

□ Knowledge-aided Assessment

- 既存の知識に基づきリスクコントロールを選択 (Structured Knowledge) し、リスク管理の程度を評価 (製造施設に起因するリスク評価)。

Application	CQA impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	Facility Control Approach
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	Approach C
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	Approach A
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	Approach C

- No inspection history for product or process

- Experience with product design and unit operations with no CGMP issues controlling product/operational risks

- Experience with product design and unit operations
- Poor inspectional history and quality defect signals

42

近年の傾向 – KASA (5)

 4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

□ Knowledge-aided Assessment

- リスク低減の程度に応じて、GMP調査等を課す。→ **Lifecycle management**

Application	CQA impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	Facility Control Approach	Updated Risk Assessment
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	Approach C	High → Pre-Approval Inspection
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	Approach A	Low
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	Approach C	High → Pre-Approval Inspection

Application	CQA impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	Facility Control Approach	Updated Risk Assessment
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	Approach C	Med → Surveillance Inspection
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	Approach A	Low
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	Approach C	Med → Post-Approval Inspection



ICH Q8(R2)では・・・

- 製剤開発には、**最低限**、以下の要素を含めるべきである：
 - 投与経路、剤形、生物学的利用能、製剤含量、安定性などを考慮して、品質、安全性、有効性に関連する**目標製品品質プロファイル(QTPP)**を定義する。
 - 製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となるように、当該**製剤の見込まれる重要品質特性(CQA)**を特定する。
 - 目的とする品質の製剤とするための、**原薬、添加剤などの重要品質特性を決定**し、添加剤の種類と量を選択する。
 - **適切な製造工程を選択**する。
 - **管理戦略を決定**する。

ICH Q8(R2)では・・・

- 製品開発におけるより進んだ**QbD手法**には、さらに以下の要素を含めることができる：
 - 製剤処方や製造工程を体系的に評価、理解し改良する。これには以下の内容が含まれる。
 - 既に得られた知識、実験、リスクアセスメント等から、製品のCQAに影響を及ぼし得る物質特性及び工程パラメータを特定する。
 - 物質特性及び工程パラメータと製品のCQAを関連づける機能的関係を明らかにする。
 - デザインスペース及び／又はリアルタイムリリース試験等の提案を含む適切な管理戦略を構築するため、より深められた製品及び工程の理解を品質リスクマネジメントと組み合わせて活用する。



結果として、この、より体系的な手法により、製品ライフサイクルの全期間を通じた継続的改善とイノベーションが促進されるであろう。

規制当局の期待

- 製品ライフサイクルの全期間を通じて
 - リスク管理（製品品質リスク、供給リスク）
 - 知識管理
 - 継続的改善
 - イノベーションの促進



QbDアプローチの適用が期待される

実際のところ、QbDで求められる「製品のCQAに影響を及ぼし得る物質特性及び工程パラメータ」および「それらを踏まえた管理戦略の妥当性」等が照会されるケースも多いのでは？

最後に

- GMPにおける品質リスクマネジメントの要件化
- 日局におけるICHガイドライン(Q8,9等)の取込み
- 海外規制当局の動き



本当に、QbDはうちの製品には関係ない話と捉えていて大丈夫でしょうか？



QbDアプローチは難しいことを要求していますか？

ご清聴ありがとうございました。

