

109
110

Q04: *Is an IT system required for the implementation of knowledge management with respect to ICH Q8, Q9 and Q10?*

111
112

No, but IT systems can be helpful in capturing, managing and sharing complex data and information.

113
114

Q05: *Will regulatory agencies expect to see a formal knowledge management approach?*

115
116
117
118

No. There is no GMP requirement for a formal knowledge management system. However inspectors will expect to see that knowledge from different processes and systems has been appropriately utilised.

119 **3 Quality by Design topics**120 **Q01: Is it always necessary to have a Design Space, RTR testing and CS**
121 **to implement QbD?**

122 Under Quality by Design, establishing a design space or using real time
123 release testing is not necessarily expected [ICH Q8R, step 4]. However, a
124 control strategy is always expected regardless of the development
125 approach, minimal or enhanced. A control strategy needs to be based on
126 product and process understanding together with risk assessment.

127 **3.1 Design Space**128 **Q01: Does a set of proven acceptable ranges alone constitute a design**
129 **space?**

130 No, a combination of proven acceptable ranges (PARs) does not constitute
131 a design space [Q8(R1), chapter 2.4.5.]. Proven acceptable ranges
132 continue to be acceptable from the regulatory perspective but are not
133 considered a design space [see ICH Q8(R1) section 2.4.5]. The applicant
134 may elect to use proven acceptable ranges or design space for different
135 aspects of the manufacturing process.

136 Proven acceptable ranges may lack an understanding of interactions
137 between the process parameters and/or material attributes. PARs are
138 often determined by one variable at a time experimentation while keeping
139 other parameters constant, which does not reveal relationships between
140 parameters.

141 **Q02: Is it necessary to study multivariate interactions of all parameters**
142 **to develop a design space?**

143 No, the applicant will need to justify the choice of parameters for
144 multivariate experimentation based on risk assessment and desired
145 operational flexibility.

146 **Q03: Can a design space be applicable to scale-up?**

147 Yes, [additional details see Q8(R1) section 2.4.4]. An example is provided
148 in the EFPIA Mock P2 document [EFPIA Mock P2 submission on
149 'Exemplar': Chris Potter*, Rafael Beerbohm, Alastair Coupe, Fritz Erni,
150 Gerd Fischer, Staffan Folestad, Gordon Muirhead, Stephan Roenninger,
151 Alistair Swanson, **A guide to EFPIA's "Mock P.2" Document**, Pharm.
152 Tech. (Europe), 18, December 2006, 39-44].

153 **Q04: Can a design space be applicable to a site change?**

154 It is possible to justify a site independent design space based on a
155 demonstrated understanding of the robustness of the process and an in
156 depth consideration of site specific factors, e.g. utilities, manufacturing
157 environment, and equipment. There are region specific regulatory
158 requirements associated with site changes that need to be followed.

159 **Q05: Can a design space be developed for single and/or multiple unit**
160 **operations?**

161 Yes, it is possible to develop a design space for single unit operations or
162 across a series of unit operations [see Q8(R1) section 2.4.3].

- 163
164
165
166
167
- Q06: Is there a regulatory expectation to develop a design space for an existing product?**
- No, development of design space for existing products is not necessary unless the applicant desires to achieve a higher degree of manufacturing flexibility.
- 168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
- Q07: Is it possible to develop a design space for existing products?**
- Yes, it is possible. Manufacturing data and process knowledge can be used to support a design space for existing products. Relevant information should be utilised from e.g. commercial scale manufacturing, process improvement, CAPA and existing development data.
- Typically, manufacturing operations run under narrow operational ranges in fixed equipment. Consequently, an expanded region of operation and an understanding of multi-parameter interactions may not be achievable from existing manufacturing data alone.
- 178
- ### 3.2 Real Time Release Testing
- 179
180
- Q01: What is the difference between "real time release" and real time release testing?**
- The definition of real time release testing in Q8R, step 4 is 'the ability to evaluate and ensure the acceptable quality of in-process and/or final product based on process data, which typically includes a valid combination of measured material attributes and process controls.'
- 'Real time release' encompasses real time release testing as described above plus the quality release decision, including GMP requirements
- 181
182
183
184
185
186
- Q02: How is batch release affected by employing real time release testing?**
- Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves performance of specific analytical procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Batch release involves an independent review of batch conformance to predefined criteria through review of testing results and manufacturing records.
- 187
188
189
190
191
192
193
194
195
- Q03: Does real time release testing mean elimination of end product testing?**
- Real time release testing does not necessarily eliminate end product testing. For example, an applicant may propose RTR testing for some attributes only and not all. If all CQA's are addressed by in-process monitoring of parameters and/or testing of materials, then end product testing might not be needed for batch release. In addition, some product testing will be expected for certain regulatory processes such as stability studies and/or importation testing.
- 196
197
198
199
200
201
202
203
204
- Q04: Is a product specification still necessary in the case of RTR testing?**
- Yes, product specifications [see ICH Q6a and Q6b] still need to be established and met, if tested.
- 205
206
207

- 208 **Q05: When using RTR testing, is there a need for additional stability test**
209 **methods?**
- 210 Analytical procedures for monitoring stability need to be developed, even
211 where RTR testing is employed [see ICH Q1a and ICH Q5c].
- 212 **Q06: What is the relationship between Control Strategy and RTR testing?**
- 213 RTR testing, if utilized, is an element of the Control Strategy in which
214 tests and/or monitoring can be performed on-line rather than on the end
215 product.
- 216 **Q07: Do traditional sampling approaches apply to RTR testing?**
- 217 Traditionally sampling plans for in process and end product testing
218 involve a discrete sample size that represents the minimal sampling
219 expectations. Generally, the use of RTR testing will include more extensive
220 on-line/in-line measurement and an adapted sampling approach should
221 be developed and justified.
- 222 **Q08: What approaches can be taken in the event of on-line testing or on-**
223 **line monitoring equipment breakdown?**
- 224 As in the case of a minimal drug development approach, equipment
225 breakdown needs to be managed in the context of a deviation under GMP.
226 The control strategy provided in the application should include a proposal
227 for use of alternative testing approach in the case of testing equipment
228 failure. The alternative approach could involve use of end product testing,
229 while maintaining an acceptable level of quality assurance, until the
230 equipment is brought back in operation.
- 231 **Q09: If RTR testing results fail or trending toward failure can end**
232 **product testing be used to release the batch?**
- 233 No, in principle the RTR testing results should be routinely used for the
234 batch release decisions and not be substituted by end product testing.
235 Any failure should be investigated. However, batch release decisions will
236 need to be made based on the results of the investigations. In the case of
237 failure of the testing equipment please refer to the previous question.

238

3.3 Control Strategy

239

Refer to the definition of control strategy provided in the ICH Q10 glossary:

240

241

Q10 Control Strategy definition –

242

‘a planned set of controls, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality.

243

The controls can include parameters and attributes related to drug

244

substance and drug product materials and components, facility and

245

equipment operating conditions, in-process controls, finished product

246

specifications, and the associated methods and frequency of monitoring

247

and control.’

249

Q01: What is the difference in a control strategy for products developed using the minimal approach vs. ‘quality-by-design’ approach?

250

251

Control strategies are expected irrespective of the development approach.

252

Control strategy includes different types of control proposed by the

253

applicant to assure compliance with specifications, such as in-process

254

testing and end product testing. For products developed following the

255

minimal approach, the control strategy is derived empirically and typically

256

relies more on discrete sampling and end product testing. Under QbD, the

257

control strategy is derived using a systematic science and risk-based

258

approach. Testing, monitoring or controlling is often shifted earlier into

259

the process and conducted on- or at-line. Some traditional tests may not

260

be necessary based on demonstrated process knowledge, process control

261

and robustness.

262

Q02: Are GMP requirements different for batch release under QbD?

263

No, The same GMP requirements apply for batch release under minimal

264

and QbD approaches.

265

Q03: What is the relationship between a Design Space and a Control

266

Strategy?

267

If a Design Space is developed and approved for a QbD approach, the

268

control strategy (e.g. facility, operating condition and monitoring) also

269

ensures that the manufacturing process is maintained within the

270

boundaries described by the Design Space.

271

272

4 Pharmaceutical Quality System

273

Q01: What are the benefits of implementing a Pharmaceutical Quality System (in accordance with ICH Q10)?

274

275

The benefits are:

276

- Improved robustness of the manufacturing process, through facilitation of continual improvement through science and risk-based post approval change processes

277

278

279

- Consistency in the global pharmaceutical environment across regions

280

281

- Enable transparency of systems, processes, organisational and management responsibility

282

283

- Clearer understanding of the application of a Quality System throughout product lifecycle

284

285

- Greater assurance of consistent supply of pharmaceutical product to the patient

286

287

- Opportunity to increase trust between industry and regulators and more optimal use of industry and regulatory resources.

288

289

Q02: How does a company demonstrate implementation of PQS in accordance with ICH Q10?

290

291

292

293

A company will demonstrate the use of an effective PQS through its documentation (e.g. policies, standards), its processes, its training / qualification, its management and its performance against pre-defined Performance Indicators [see ICH Q10 glossary on 'Performance indicator'].

294

295

296

297

298

A mechanism should be established to demonstrate at a site how the PQS operates across the product lifecycle, in an easily understandable way for management, staff and regulatory inspectors, e.g. a quality manual, documentation, flowcharts, procedures. This can be enabled by knowledge management.

299

300

Q03: What information and documentation of the development studies should be available at a manufacturing site?

301

302

303

Scientific collaboration and knowledge sharing between pharmaceutical development and manufacturing is essential to ensure the successful transfer to production.

304

305

306

307

308

309

Sufficient pharmaceutical development information (e.g. supporting information on design space, chemometric model, risk assessment) should be available at the manufacturing site to ensure the understanding of the basis for the manufacturing process and control strategy, including the rationale for selection of critical process parameters and critical quality attributes. This can be enabled by knowledge management.

310

311

312

313

314

315

316

317

318

Q04: How is adherence to ICH Q10 in the product lifecycle assessed?

Aspects of a company's quality system can be evaluated at any point of the product life cycle via internal and external audits. Regulatory inspections will normally assess the PQS at the manufacturing site. However in the event that specific development information in relation to an application for an marketing authorisation raises issues that cannot be addressed through such an inspection it may occasionally be necessary to evaluate this at the development site. This does not preclude any regional requirements for site inspections.

- 319 **Q05: Is it necessary to describe the PQS in a regulatory submission?**
320 No, however relevant elements of the PQS, such as change control and
321 deviation management may be described as part of the control strategy as
322 supporting information.
- 323 **Q06: Will there be ICH Q10 certification?**
324 There will not be a specific ICH Q10 inspection and certification
325 programme.
- 326 **Q07: How should the implementation of the design space be evaluated**
327 **during inspection of the manufacturing site?**
328 Inspection should verify that manufacturing operations are carried out
329 within the Design Space. The inspector in collaboration with the assessor
330 where appropriate should also verify successful manufacturing operations
331 under the Design Space and that movement within the Design Space is
332 managed within the company's change management system [see ICH Q10,
333 chapter 3.2.3b].
- 334 **Q08: What should be done if manufacturing operations run inadvertently**
335 **outside of the Design Space?**
336 This should be handled as a deviation under GMP. For example
337 unplanned 'one-off' excursions occurring as a result of unexpected events,
338 such as operator error or equipment failure, would be investigated,
339 documented and dealt with as a deviation in the usual way. The results of
340 the investigation may contribute to the process knowledge.
- 341 **Q09: Who should review and approve the Design Space?**
342 The Design Space is proposed by the applicant and is reviewed and
343 approved by the regulatory agency assessor [ICH Q8, chapter 2].
344 Information from the assessment of the design space can be shared with
345 the inspectors to facilitate verification of its implementation at the
346 manufacturing site.
347
- 348 **5 ICH new quality guidelines impact on GMP inspection**
349 **practices**
- 350 **Q01: How will product related inspections differ in an ICH Q8, Q9 and**
351 **Q10 environment?**
352 In the case of product related inspection (in particular pre-authorisation)
353 depending on the complexity of the product and/or process there could be
354 a need for greater collaboration between inspectors and assessors for
355 example for the assessment of development data. The inspection would
356 normally occur at the proposed commercial manufacturing site and there
357 is likely to be greater focus on CQAs and CPPs.
- 358 **Q02: How will system related inspections differ in an ICH Q8, Q9 and Q10**
359 **environment?**
360 The inspection process will remain the same. However upon the
361 implementation of ICH Q8, Q9 and Q10 inspections will have greater
362 focus on how the PQS facilitates the use of e.g. Quality Risk Management
363 methods, implementation of design space and change management [see
364 ICH Q10, annex 1].
365

366

6 Software solutions

367

368

369

370

371

372

373

374

Q01: *With the rapid growth of the new science and risk based quality paradigm coupled with the IWG efforts to facilitate globally consistent implementation of Q8, Q9, and Q10, a number of commercial vendors are now offering products that are being marketed as 'ICH compliant solutions' or ICH Q8, 9 & 10 Implementation software, etc. Is it necessary for a pharmaceutical firm to purchase these products to achieve a successful implementation of these ICH guidelines within their companies?*

375

376

377

378

379

380

381

382

No. The ICH Implementation Working Group has not endorsed any commercial products and does not intend to do so. ICH is not a regulatory agency with reviewing authority and thus does not have a role in determining or defining 'ICH compliance' for any commercial products. While there will likely be a continuous proliferation of new products targeting the implementation of these ICH guidelines, firms will need to carry out their own evaluation of these products relative to their business needs

平成 20 年 12 月 1 日

関係 各位

ICH Quality Implementation Working Group
厚生労働省代表委員
日本製薬工業協会代表委員

「ICH Q8、Q9 及び Q10 ガイドラインの運用に関する質疑応答集（案）」に関する
ご意見の募集について

関係の皆様方におかれましては、日頃より、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の活動にご理解とご協力を賜り、誠にありがとうございます。

ICH では、平成 17 年以降、Q8：製剤開発、Q9：品質リスクマネジメント、Q10：医薬品品質システム、の各ガイドラインが採択され、また、先般のブリュッセル会議（11 月 8 日～13 日）では、Q8（R1）：製剤開発ガイドライン付属書が運営委員会において承認されました。さらに、これらのガイドラインを適切に運用するための明確でより詳細な説明を提供することを目的として Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 & Q10（Q-IWG）が設立され、現在、種々の活動を計画し、順次実施しているところです。

今般、Q-IWG では標記の質疑応答集（Q&A）（案）を作成し、関係の皆様より広くご意見を募集することとなりました。つきましては、本案に関してご意見いただけます場合には、下記によりご提出くださいますようお願いいたします。皆様からいただいたご意見については、今後の活動における参考とさせていただきます。なお、ご提出いただいたご意見に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨ご了承願います。

記

1. 募集期限

平成 21 年 1 月 12 日（月）必着 （翌日以降は受け付けいたしません）

2. 提出方法

添付の回答様式（電子ファイル）にご意見、変更案等をご記入の上、電子メールにファイルを添付して、『Q-Trio Q&A 意見』の件名で、以下の電子メ

ールアドレス宛にご提出ください。ファクシミリ、郵送及びお電話によるお問い合わせ又はご意見のご提出はお受けできかねますので、あらかじめご了承ください。

電子メールアドレス： Q-IWG@pmda.go.jp

3. ご意見をご提出いただくにあたって

ご意見は、以下の3つの分類に従い、Q&A案の該当箇所を明記してご記入ください。また、それぞれのご意見・ご提案の重要度をC（重要）又はM（軽微）に区別して該当欄に記入してください。さらに、ご意見・ご提案の背景又は参考となる情報についてもご記入いただければ幸いです。なお、本Q&A（案）は、Q8、Q9、Q10ガイドラインにより導入された新たな概念の理解を促進し、即時実践することを目的として作成されるものであり、当該ガイドラインの改訂や追加の概念の導入を意図したものではありません。

● 記載整備に関すること

Q&A案で誤記や表現の違い等があれば、ご指摘ください。変更案も併せてご記入ください。

● Q&A案に対するご意見

Q&A案について、わかりにくい点や補足すべき点があれば、ご指摘ください。改善案も併せてご提案ください。

● 追加のQ&Aのご要望

追加で記載すべきQ&Aがあれば、ご要望の理由とQ&Aの例をご提案ください。

ご意見等は日本語又は英語のいずれでご記入いただいても結構です。個人の場合は氏名・所属を、団体・法人の場合は団体名又は法人名を記載してください。なお、個人又は団体・法人の属性（名称を含む）に関する情報以外は公開することもありますので、あらかじめご了承ください。

以上

Agenda
November 2 version, 2008
JCCT¹ Presents
Workshop on Implementation of ICH² Q8/Q9/Q10
and Other Quality Guidelines
Co-Sponsored by APEC-LSIF³ and ICH GCG⁴
Beijing, China
12/3-5/2008

Day 1: Wednesday, December 3, 2008

Time	Session #	Session	Topic and speaker
Moderator: Chen Xingyu, Deputy Director General, Department of International Cooperation, State Food and Drug Administration (SFDA) (China)			
8:30 am – 9:00 am		Opening remarks	<ul style="list-style-type: none"> • Zhang Wei, Director General, Department of Drug Registration, SFDA (China) • Wu Zhen, Deputy Commissioner, SFDA (China) • Christopher Hickey, Office of International Programs, China Office, Food and Drug Administration (FDA) (United States) (invited)
9:00 am – 10:15 am	1	Introduction to ICH	<ul style="list-style-type: none"> • Evolution of ICH: Justina Molzon, Associate Director, International Affairs, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA (United States) <p><i>Description:</i> The evolution of ICH will be presented to illustrate the transition from focusing on the harmonization of technical requirements for submission to consistent formatting of the submission and to the current focus on the output by regulators. The consistency provided by ICH Guidelines and the Common Technical Document (CTD) has led to the development of review templates to promote good review practices. The practices may spread to non-ICH regulatory authorities as ICH instruments are used more globally.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Susanne Keitel, Director, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) (Council of Europe) <p><i>Description:</i> ICH has produced an extensive series of Quality guidelines that together provide a solid framework for guiding the development, manufacture and control of pharmaceuticals. The earlier guidelines tend to provide more detailed guidance on traditional quality topics including stability (Q1), analytical validation (Q2), impurities (Q3), test specifications (Q6) and GMPs for APIs (Q7). The development of the CTD has also been important in structuring quality information, including pharmaceutical development studies, in a consistent format within marketing applications, thereby providing a basis for enhanced regulatory communication and cooperation.</p>
10:15 am – 10:30 am		Break	
10:30 am – 12:00 pm	2	Experience in implementing ICH Guidelines Q1-Q7	<ul style="list-style-type: none"> • Regulatory Perspectives: <ul style="list-style-type: none"> ○ Yoshihiro Matsuda, Ministry of Health, Labour & Welfare (MHLW) (Japan)

Agenda
November 2 version, 2008

		(15-20 min presentation each)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Krishnan Tirunellai, Senior Scientific Advisor, Bureau of Pharmaceutical Sciences, Therapeutic Products Directorate (TPD), Health Canada (Canada) ● Industry Perspective: Ling Ye, Hospira (United States) ● Panel Discussion
12:0 pm – 1:30 pm		Lunch	
Moderator: Chi-wan Chen, Pfizer, US			
1:30 pm – 2:15 pm	3	ICH Q8/Q9/Q10 – a New Paradigm	<ul style="list-style-type: none"> ● Why Q8/Q9/Q10 and how they are different from Q1-Q7? Robert Baum, Pfizer (United States) <p>The newer suite of ICH Quality guidelines Q8/Q8R, Q9 and Q10 represent more conceptual, enabling guidelines that reflect a new harmonized vision for pharmaceutical quality.</p>
2:15 pm – 3:30 pm	4	ICH Q8/Q8R Pharmaceutical Development	<ul style="list-style-type: none"> ● Regulatory Perspective: Moheb Nasr, Office of New Drug Quality Assessment, CDER, FDA (United States) ● Industry Perspective: Brian Withers, Abbott (United Kingdom) <p>Description: The Pharmaceutical Development section as detailed in ICH Q8 and ICH Q8(R) provides an opportunity to present the knowledge gained through the application of scientific approaches and quality risk management to the development of a product and its manufacturing process. It is first produced for the original marketing application and can be updated to support new knowledge gained over the lifecycle of a product. The Pharmaceutical Development section is intended to provide a comprehensive understanding of the product and manufacturing process for reviewers and inspectors. ICH Q8 and ICH 8(R) also indicates areas where the demonstration of greater understanding of pharmaceutical and manufacturing sciences can create a basis for flexible regulatory approaches. The degree of regulatory flexibility is predicated on the level of relevant scientific knowledge provided.</p>
3:30 pm – 4:00 pm		Break	
4:00 pm – 5:15 pm	4	ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances	<ul style="list-style-type: none"> ● Overview: Brian Withers, Johnson & Johnson (United States) ● Q8/Q8R/Q11 Panel Discussion

¹JCCT: US-China Joint Council on Commerce and Trade

²ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

³APEC-LSIF: Asia-Pacific Economic Cooperation – Life Science Innovation Forum

⁴ICH GCG: ICH Global Cooperation Group

Agenda
November 2 version, 2008

**Workshop on Implementation of ICH Q8/Q9/Q10
and Other Quality Guidelines**

Day 2: Thursday, December 4, 2008

Time	Session #	Session	Topic and speaker
Moderator: Jacques Morénas, French Agency for the Safety of Health Products (AFSSAPS) (France) & Chairman of PIC/S			
8:30 am – 10:00 am	5	ICH Q9 Quality Risk Management	<ul style="list-style-type: none"> • Regulatory Perspective: Joe Famulare, Deputy Director, Office of Compliance, CDER, FDA (United States) • Industry Perspective: Stephan Roenninger, Roche (Switzerland) • Panel discussion <p>Description: The manufacturing and use of a drug product, including its components, necessarily entails some degree of risk. The risk to its quality is just one component of the overall risk. It is important to understand that product quality should be maintained throughout the product lifecycle such that the attributes that are important to the quality of the drug product remain consistent with those used in the clinical studies. An effective quality risk management approach can further ensure the high quality of the drug product to the patient by providing a proactive means to identify and control potential quality issues during development and manufacturing. In addition, use of quality risk management can improve the decision making if a quality problem arises. Effective quality risk management can facilitate better and more informed decisions, can provide regulators with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks, and can beneficially affect the extent and level of direct regulatory oversight.</p> <p>The purpose of ICH Q9 is to offer a systematic approach to quality risk management. It serves as a foundation or resource document that is independent of, yet supports, other ICH Quality documents and complements existing quality practices, requirements, standards, and guidelines within the pharmaceutical industry and regulatory environment. It specifically provides guidance on the principles and some of the tools of quality risk management that can enable more effective and consistent risk-based decisions, by both regulators and industry, regarding the quality of drug substances and drug products across the product lifecycle. It is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.</p>
10:00 am – 10:30 am		Break	
10:30 am – 12:00 pm	6	ICH Q10 Pharmaceutical Quality System	<ul style="list-style-type: none"> • Regulatory Perspective: Ian Thrusell, Senior Medicines Inspector, Medicines and Healthcare products regulatory Agency (MHRA) (United Kingdom) • Industry Perspective: Tobias Massa, Bristol-Myers Squibb (United States) • Panel discussion

Agenda
November 2 version, 2008

			<p>Description: ICH Q10 establishes a new ICH guideline describing a model for an effective quality management system for the pharmaceutical industry, referred to as the Pharmaceutical Quality System. ICH Q10 describes one comprehensive approach to an effective pharmaceutical quality system that is based on ISO concepts and augments existing Good Manufacturing Practice (GMP) requirement. ICH Q10 is a model for a pharmaceutical quality system that can be implemented throughout the different stages of a product lifecycle. ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements.</p> <p>Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to current GMP requirements is optional. Throughout this guideline, the term "pharmaceutical quality system" refers to the ICH Q10 model. ICH Q10 demonstrates industry and regulatory authorities' support of an effective pharmaceutical quality system to enhance the quality and availability of medicines around the world in the interest of public health. Implementation of ICH Q10 throughout the product lifecycle should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.</p>
12:00 pm – 1:30 pm		Lunch	
Moderator: Tobias Massa, BMS (United States)			
1:30 pm – 3:00 pm	7	Case Studies for ICH Q8/Q9/Q10	<ul style="list-style-type: none"> • Case Study 1: Vance Novak, GlaxoSmithKline (United Kingdom) • Case Study 2: Brian Johnson, Merck (United States?)
3:00 pm – 3:30 pm	8	Implementation of ICH Q8/Q9/Q10	<ul style="list-style-type: none"> • ICH Q8/Q9/Q10 Implementation Working Group: Jacques Morénas, AFSSAPS (France) & Chairman of PIC/S
3:30 pm- 3:45 pm		Break	
3:45 pm – 5:45 pm	8	Challenges and Opportunities in Implementing ICH Q8/Q9/Q10 (15 min presentation each)	<ul style="list-style-type: none"> • Jacques Morénas, AFSSAPS (France) & Chairman of PIC/S • Moheb Nasr, Office of New Drug Quality Assessment, CDER, FDA (United States) • Yukio Hiyama, Chief, Third Section Division of Drugs, National Institute of Health Sciences (Japan) • Krishnan Tirunellai, Senior Scientific Advisor, Bureau of Pharmaceutical Sciences, TPD, Health Canada (Canada) • Lu Dong, Center for Drug Evaluation (CDE), SFDA (China) • Panel Discussion (including regulator and industry speakers from other sessions)

Agenda
November 2 version, 2008

**Workshop on Implementation of ICH Q8/Q9/Q10
and Other Quality Guidelines**

Day 3: Friday, December 5, 2008

Time	Session #	Session	Topic and speaker
Moderator: Ling Ye, Hospira (United States)			
9:00 am – 10:30 am	9	Other Risk-Based Efforts in the Global Environment	<ul style="list-style-type: none"> <p>• Health Canada's Progressive Licensing Project: Mike Ward, Manager International Programs Division, TPD, Health Canada Description: Health Canada is developing the Progressive Licensing Framework to establish a drug regulatory system for the future. This framework is intended encompass the regulation of pharmaceuticals and biologic products, including prescription and non-prescription products. The Progressive Licensing Framework is part of Health Canada's plan to modernize the regulation for health products and foods. The central concept of Progressive Licensing is that, over time, there is a progression in knowledge about a drug. This represents a fundamental shift from the idea that the pre-market assessment of a drug assures its quality, safety and efficacy. The new proposed model is that the benefit-risk profile of a drug should be evaluated throughout its life-cycle.</p> <p>• FDA's Question-based Review for ANDAs: Lawrence Yu, Office of Generic Drugs, CDER, FDA (United States) Description: Generic drugs seeking approval from the US FDA that are the subject of Abbreviated New Drug Applications (ANDAs) must meet the essentially same quality standard as innovative drugs. Accordingly, product development and quality controls must follow the same ICH guidelines. ANDA sponsors were encouraged to apply the QbD concepts and principles to generic drug development. To facilitate regulatory assessment of ANDAs that contain QbD information, US FDA's Office of Generic Drugs developed a question-based review (QbR) system that is focused on product and process design, understanding, and control. The main benefits of this QbR system are to 1) assure product quality through design and performance-based specifications, 2) facilitate continuous improvement and reduce CMC supplements through risk assessment, 3) enhance the quality of reviews through standardized review questions, and 4) reduce CMC review time when applicants submit a QOS that addresses the QbR questions. The QbR system is transforming the review of product quality into a modern, science and risk-based pharmaceutical quality assessment. This presentation will give an overview of QbR and discusses 1) why QbR is necessary, 2) what QbR is, and 3) what the impact of QbR is on ANDAs and their review.</p> <p>• Influence of Excipients on QbD: David Schoneker, International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) Description: Excipients are used in all pharmaceutical formulations to perform a number of different functions. In the past, excipients were merely thought of as the inactive part of a formulation and relatively unimportant from a specification</p>

Agenda
November 2 version, 2008

			<p>perspective. However, recently it has become obvious that controlling the quality and consistency of excipients will have a major impact on dosage form development. QbD will drive pharmaceutical companies to have a much better understanding of the functional effect that excipients have on their process than they may have had in the past. As processes have become better controlled, it has become obvious that the variability of excipient properties in formulations can be extremely important to the success of any QbD project. However, due to the fact that many excipients are not made primarily for the pharmaceutical industry, formulators need to build robust formulations which can deal with this variability rather than simply try to tighten specifications that could significantly impact availability of excipients that can be used by Operations. The presentation will review various aspects of excipient variability and why the understanding of how this relates to the development of a QbD design space may be critical to QbD initiatives. It will also discuss the critical need for improved communication between supplier and user concerning excipient process capability and change notification for QbD to be successful.</p>
10:30 am-11:00 am		Break	
11:00 am – 11:30 am	9	Other Risk-Based Efforts in the Global Environment	<ul style="list-style-type: none"> • Panel Discussion
11:30 am – 12:00 pm		Closing Remarks	<ul style="list-style-type: none"> • What we have learned and the way forward: Zhang Wei, Director General, Department of Drug Registration, SFDA (China) and Mark Paxton, Associate ViP, International Regulatory Affairs, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) (United States)

国際的動向を踏まえた医薬品の品質・安全性確保に関する研究
RNA interference を用いた医薬品開発の現状と展望

分担研究者 早川堯夫 (近畿大学薬学部総合研究所 所長)

研究要旨

RNA interference (RNAi)は mRNA の発現を選択的にサイレンシングする機構として生物学における遺伝子抑制に革命をもたらした。ヒトゲノムが完全に同定されその配列が決定されたことにより RNAi を用いると理論的にはどのような疾患の標的に対しても新規な薬剤を迅速に開発することが可能になった。RNAi の誘導に必要な二重鎖の short interfering RNA (siRNA)は化学合成が可能のため、可逆的に in vivo における遺伝子発現を強力にサイレンシングできるため治療薬として適している。現在、比較的単純な生理食塩水で処方した siRNA からリボソーム、ポリマー、コンジュゲート及びコンプレックスのデリバリーで成功例が報告されている。さらに、各種ウイルスベクターを用いた short hairpin RNA (shRNA)などのデリバリー技術も開発されるなど、siRNA を用いた薬剤の開発が急速に進歩しており、現在 5 件の臨床試験が進められている。今後その数は急速に増加するものと見込まれている。

A 研究目的

RNAi の現象は 1998 年線虫 (*C. elegans*)において遺伝子のノックダウンの誘導に必要な二重鎖の short interfering RNA (siRNA)の構造及びデリバリーの発見が始まりとなった。その後、哺乳細胞において RNAi を引き起こすのに必要な siRNA の構造が示され、その構造は個々の 3'末端にオーバーハングを持つ 19 個と 21 個のヌクレオチドから構成されることが明らかとなった。これにより研究目的あるいは治療目的で既知の配列を有する事実上での遺伝子でも効果的に抑制することが可能となった。一番の特徴は簡単に遺伝子発現を抑制することができることである。理論的には以下に示すように標的 mRNA に対して完全に相補的な短い二重鎖 RNA (dsRNA)を外から導入するか細胞内で発現させるだけで十分抑制できる。

RNAi は siRNA を直接細胞に添加するかあるいは DNA をベースとしたプラスミドから転写され細胞質で Dicer RNase III により siRNA に転換される short hairpin RNA (shRNA)により開始される。これら siRNA の guide 鎖は RNAi を引き起こす活性鎖として特定の mRNA と相補的に結合し両者が RNA-induced silencing complex (RISC)と呼ばれる複数のタンパク質複合体に取り込まれる。RISC の主要な成分である Argonaute-2 protein (Ago-2)が特定の位置で標的 mRNA を切断し、その後細胞内 RNase により分解される。最終的に、これらの過程により特定の遺伝子発現が非常に配列特異的にノックダウンされる。合成 siRNA は製造工程がスケールアップに適していることから大量生産が可能であり、薬剤として適した性状を化学修飾により付

与できる。その結果、siRNA は臨床において最も適した RNAi 治療薬の候補となっており多くの非臨床試験で有効性が認められている。また、そのいくつかは臨床試験が行われている。一方、siRNA に代わる RNAi 治療法としてウイルスをベースにしたベクターも非臨床試験では有効性が示されている。

B 研究方法

これまで試みられてきた RNAi を用いた治療薬の開発および今後の課題について参考文献を中心に調査および研究を行った。

C 研究結果

1 デリバリー

薬剤として最適化され強力な活性を有する siRNA が同定されると、次は適切な標的細胞に siRNA を効果的にデリバリーするという問題を克服する必要がある。今まで、単純なものから非常に複雑なものまで多くの *in vivo* のアプローチが公表されている。動物実験における siRNA のデリバリーとしては生理食塩水を用いるかコンジュゲート、リボソーム/リボレックス、あるいはペプチド、ポリマー、抗体との複合体が用いられている。siRNA の投与ルートも局所、直接デリバリーから全身静脈投与まで様々ある。局所に対する直接デリバリーは特にこの分野における技術の開発の進歩が目覚しく期待できる。siRNA を標的組織あるいは標的組織の近くに投与すると全身投与に比べて有効性を示すために必要な siRNA の投与量を低くすることができる。また、直接的な投与により全身デリバリーで起こる可能性の高い副作用を回避できる。全身的な siRNA のデリバリー、特にコレステロールとのコンジュゲート、リボソーム、ポリマーをベースにしたナノ

粒子のアプローチも広く研究されており、ある程度は有効性が示されている。その他に抗体、ペプチド、アプタマーを用いる他のアプローチも報告されている。本項では siRNA に用いる各種のデリバリーのアプローチについて概説する。

1-1 裸の siRNA

例えば眼、肺、中枢神経系のような組織に裸の siRNA 二重鎖を直接デリバリーすることにより *in vivo* で RNAi を効果的に起こすことに成功している報告がある。なお、裸の siRNA という用語は生理食塩水及び5%デキストロースのような単純な賦形剤で siRNA (非修飾あるいは修飾)をデリバリーすることを本稿では意味する。裸の siRNA の組織に対する直接的なデリバリーは剤形及び投与が容易であり有効な治療戦略となっている。

多くの例で眼に対する直接的な siRNA のデリバリーが有効であることが示されている。裸の siRNA の直接投与により眼後の細胞を標的にすることが可能であり、眼の血管新生及び瘢痕化モデルにおいて生理食塩水及び脂質をベースにした剤形により病気を改善させることが可能である。VEGF を標的とする最適化された siRNA を用いて、酸素により誘導されるラットの網膜症モデルにおいて病理的な網膜の血管新生に対して頑健で特異的な阻害が示されている。生理食塩水で処方した VEGF siRNA を単回硝子体内に投与すると、正常な硝子体の血管に影響を与えないで病理的な血管新生が75%以上阻害される。この阻害効果は投与量に依存しており、ミスマッチの siRNA は阻害を示さなかったため VEGF に対して特異的である。脂質で処方とした VEGF siRNA を用いた研究では加齢性黄斑変性症

(AMD) のマウスモデルでレーザーにより誘導される脈絡膜の血管新生の低下が示された。VEGF 受容体 1 をターゲティングする生理食塩水で処方した siRNA を硝子体内へ投与すると二種類のマウスモデルにおいて脈絡膜で血管新生が起こっている領域が三分の一から三分の二に低下した。これら動物モデルにおいて有効性が示されたことにより、VEGF の経路を標的とする AMD に対する siRNA の臨床試験が開始された。

siRNA を鼻内及び経口気管内に局所投与すると肺において顕著に標的遺伝子のサイレンシングが起こり病態の改善を示すことが明らかになった。一般的に、siRNA はウイルスあるいは内在性の疾患に関連した遺伝子を標的としマウス一匹当たり 100 µg 投与される。肺に対して siRNA を直接デリバリーして成功した例の多くは生理食塩水、D5W あるいは肺表面活性剤のような賦形剤で裸の siRNA をデリバリーしたものである。肺において上皮細胞は siRNA が近づきやすいためこのようなアプローチの標的となる主要な細胞である。マウスのウイルス感染モデルで、ウイルス標的に対する siRNA の鼻腔内注入（処方しないか TransIT-TKO と複合体を形成）により小児及び免疫低下患者における重要な病原体である呼吸器合胞体ウイルスとパラインフルエンザウイルスの肺におけるウイルス負荷が特異的にかつ 10 の 3 乗以上低下し、副作用を起こすことなく病状が完全に回復することが示された。同様なアプローチを用いて D5W で処方した siRNA が重症急性呼吸器症候群コロナウイルス感染の非ヒトげっ歯類モデルで鼻腔内に投与された。ウイルス感染前、ウイルス感染時、ウイルス感染後に繰り返しマカクザルに siRNA を投与するとウイルス感染症状の重篤

度の重要な指標である体温上昇の低下が緩和される。さらに、siRNA の投与により呼吸気管におけるウイルス複製の阻害、間質の浸潤の顕著な低下、肺に対する病理的な変化が起きた。これらの研究から呼吸器系におけるウイルス感染の治療に対して RNAi 治療は有効である可能性が示された。

ウイルス遺伝子だけでなく特定の疾患において内在性の遺伝子を siRNA によりサイレンシングできることが多くの研究で示されている。虚血再かん流マウスモデルにおいて鼻腔内に siRNA 投与して Heme oxygenase-1 (HO-1) をサイレンシングするとアポトーシスが促進される。虚血再かん流マウスモデルにおいては多くの器官において HO-1 が誘導されるが、鼻腔内投与後における HO-1 抑制は肺に限定される。さらに最近、酸素過剰に基づいた急性肺損傷のマウスモデルにおいてアンジオポエチン-2 (Ang-2) に対する siRNA を生理食塩水で処方し鼻腔内投与すると酸素過剰により誘導されるオキシダント傷害、細胞死、炎症、血管の透過性、死亡が特異的にかつ顕著に改善される。このモデルにおいて Ang-2 の発現は肺上皮細胞において劇的に誘導され、その誘導は Ang-2 siRNA により特異的に阻害されるがコントロール siRNA では阻害されない。興味深いことに同じ研究で解析された Ang2 欠損マウスにおける表現型は Ang2 siRNA で処理したマウスと本質的に同じであることが示された。以上の結果から、裸の siRNA が内在性の肺遺伝子を効果的に抑制し、疾患を緩和する可能性が示された。

中枢神経系でも生理食塩水で処方した siRNA の直接デリバリーにより *in vivo* において疾患標的に対する有効性が確認されている。脳室内、くも膜下腔、脳実質内へ生理食塩水で

処方した siRNA を直接デリバリーすると末梢及び中枢神経系の多数の領域において特異的なニューロンの mRNA 標的が抑制される。裸の siRNA の直接的な投与は筋肉内、皮内、鼓室にも適している可能性がある。実際、マウスの足趾に siRNA を皮内投与するとベクターをベースにした mRNA の発現が特異的に阻害される。

1-2 リボソームとリボレックス

リボソームは薬剤の薬動的な性状的増加あるいは毒性プロファイルの低下を目的として従来から用いられている処方である。現在このリボソームを用いて siRNA を細胞にデリバリーする例が急増している。リボソームはリン脂質二重層の中に水相部分が取り囲まれた小胞であり、通常薬剤は中心の水相に封入されている。二重相は複数の成分から構成され、それには陽性あるいは融合脂質を含む場合が多い脂質の部分、コレステロール、ポリエチレン脂質が含まれる。形成されたリボソームは薬物デリバリーに適した安定な物理化学的な性状を有するベヒクルを形成する。対照的にリボレックスは陽性脂質と負に荷電した核酸の相互作用により自然に形成される。リボレックスを用いた市販のトランスフェクション試薬には例えばリポフェクタミン 2000 及び TransIK-TKO のようなものがある。リボレックスは構造的に不均一であり不安定であり長期間溶液中に置くと凝集するので、使用する直前に通常調製する。このような不安定さはリボレックスを用いた処方を治療薬として開発するうえにおいて障害となる可能性がある。

リボソームを介した siRNA の *in vivo* におけるデリバリーの成功例が以下に示すように多く報告されている。siRNA を用いた治療薬

を開発するうえにおいて最も重要な知見の一つは siRNA を安定な核酸-脂質粒子 (SNALP) で処方し全身にデリバリーするとマウスと非ヒトげっ歯類でアポリポプロテイン B を顕著に抑制できるという報告である。カニクイザルに SNALP で処方した siRNA を 1 回当たり 2.5mg/kg で投与すると肝臓で 90%以上 ApoB の mRNA レベルを抑制することができた。それに伴い血中のコレステロール及び低比重リポプロテインはそれぞれ 65%及び 85%以上低下した。注目すべきことに、SNALP 処方の siRNA を 2.5 mg/kg で単回静脈内投与すると抑制が少なくとも 11 日持続することが示された。SNALP で処方した siRNA の肝臓へのデリバリーの有効性は B 型肝炎ウイルス、エボラウイルス感染の動物モデルでも示されている。他の陽性リボソーム系ではマーモセットで GB ウイルス B の複製をうまく抑制することが示されている。C 型肝炎ウイルス感染のモデルのサロゲートマーカーとして G 型肝炎ウイルスを用い、リボソームで処方した G 型肝炎ウイルスに対する siRNA を 1 回 5mg/kg 投与すると、ウイルスの複製が完全に阻害されることも示されている。

このように、脂質をベースにした siRNA の処方を全身投与に使用することにより、極めて近い将来において特に肝細胞に対する RNAi 治療薬が開発される可能性が高いと思われる。

脂質をベースにした核酸のデリバリーでは負に荷電した siRNA 骨格と結合する陽性脂質をよく用いるが、中性のリボソームデリバリー系も効果的であることが証明されている。中性の dioleoylphosphatidylcholine (DOPC) をベースにしたデリバリー系を用いて、Epha2 および焦点接着キナーゼに対する siRNA が卵巣がんの同所性マウスモデルにおいて特異的な