

QbD Study Group preferred EP/EDQM Final Proposal: Alternative 2

Sample size(n)	Alternative 1		Alternative 2	
	Acceptance constant(k)	C2 (±25.0%)	C1 (±15.0%)	C2 (±25.0%)
50	-	-	-	-
75	-	-	-	-
100	2.15	0	3	0
150	2.19	0	4	0
200	2.21	1	6	1
300	2.23	2	8	2
500	2.25	4	13	4
1000	2.27	8	25	8
2000	2.29	18	47	18
5000	2.30	47	112	47
10000	2.31	94	217	94

Final Control Strategy for RTRT

Item	Method for Conventional QC release testing	Method for Real Time Release Testing
Appearance	Visual	Visual (RTRT)
Identity	HPLC UV	NIR
Uniformity of Dosage Unit	HPLC JP	NIR Large-N
Dissolution	Dissolution tester + UV	Practical model
Assay	HPLC	NIR using UDU

Challenges in practical terminology

- CMA (Critical Material Attribute)
 - Non ICH terminology/definition
 - “Essential Route Index”, “Pivotal Index”, “Route Index”, “MA to be Controlled”
- Risk Assessment
 - Align with ICH Q9, but,..
 - Not common understanding of “severity” and “criticality”
- Continuous Improvement
 - Continuous Process Verification (Q8)
 - Continued Process Verification (FDA)
 - Ongoing Process Verification

Globalisation & Regulatory Challenges

There are several QbD mocks, however,.....

- Uncertainty as to consistency of global acceptance of science and risk based approaches in the dossier
 - Different dossiers
 - Different specifications
 - Different timing
 - Different regulatory interpretation of design space
 - Need to manage multiple dossiers post-approval

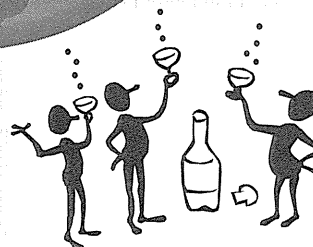
Thank you



Acknowledgement:

QbD Study Group

SAKURA-KAIKA Tab SG members



QbD Expectations in Japan – Personal Observations



Moheb M. Nasr, Ph.D.

Tokyo, Japan
April 9, 2014



Disclosures



- The speaker is solely responsible for the content of this presentation
- The views presented here do not necessarily represent the views of GSK

Presentation Outline



- QbD Implementation Challenges
- QbD Implementation in Japan
- Proposed discussion topics
- Personal Learnings – FDA and GSK

QbD - Implementation Challenges (1)



- Resistance to change culture and established practices
- Lack of clarity of regulatory expectations
 - Level of detail in regulatory submissions and perceived risk in sharing detailed development and manufacturing information
 - How to leverage enhanced product and process understanding for genuine “manufacturing flexibility”
 - Different level of understanding and expectations among regulators
- Industry understands the benefit of QbD, but questions the value of providing additional information in regulatory files
- Several existing regulations, guidelines and Pharmacopoeial monographs are outdated or inappropriate in the context of the new quality paradigm

QbD - Implementation Challenges (2)



- Lack of clarity of what constitutes appropriate regulatory oversight
 - Both review and inspection
 - What to be submitted and what to evaluate during inspection
 - What, if any, PQS information should be included in the application
- CMC Lifecycle and Change management
 - Today's system is too complex for industry and regulators and doesn't make best use of enhanced product and process understanding

QbD - Implementation Challenges (3)



- Technical gaps
 - Sampling considerations (e.g. appropriate sample size) for batch release and validation
 - Adequate in line analytical technologies and data acquisition and handling to monitor process and product parameters.
 - Better/more utilization of modern statistics, modeling, knowledge management and data analysis to support product knowledge and understanding
 - Lack of clarity on implementation of design space
- Control strategy gaps
 - How does Control Strategy evolve during lifecycle?
 - Consideration of facility, equipment, material properties and suppliers
 - Description of control strategy in a submission using current CTD format

QbD Implementation in Japan – Personal Observations

- Japan Application Form (AF)

- The Japanese change control system, with major and minor change items identified in the AF, is a “best practice”
 - What are the possibilities to have better alignment with QbD terminology e.g. CPPs, CQAs?
- The current format of the AF does not make it easy to incorporate a design space, especially when a model is utilized that cannot be simply described as combinations of ranges.

- QbD Terminology

- Considerations to downgrade CPPs with appropriate control is not aligned with ICH and doesn't take account of multivariate interactions/design space considerations
-

QbD Implementation in Japan – Personal Observations

- Risk Assessment

- Risk assessment findings are updated throughout the product lifecycle based on new knowledge
 - May result in changing classification of a parameter from potentially impactful to having no impact on quality and would be managed under internal control

- Specifications and Analytical Methods

- Expectations for specifications and analytical methods are based on JP requirements and specifications set based on data from actual batches
- Opportunities to consider QbD for analytical methods and clinically relevant specifications

- Process Validation

- Opportunities to implement the lifecycle approach to Process Validation,
 - Expectation that a process is fully validated on PAI is not aligned with other ICH regions
-

QbD Implementation in Japan – Personal Observation

- Bioequivalence

- The BCS classification system and the concept of biowaivers is not recognized in Japan, requiring additional Japan specific studies to support bioequivalence claims

- Post-approval Management Protocols

- Use of comparability protocols/post-approval management protocols in JNDA could be a useful mechanism for enabling /managing post approval change

- Module 3

- Module 3 is not translated into Japanese and historically was not always consulted during the review
 - How can the control strategy best be presented in global regulatory files?
 - Module 2 (QOS) vs. Module 3
-

Proposed Discussion Topics

- Harmonization of Pharmacopeias

- Future ICH Quality Topics

- Proposed ICH Quality Strategy Workshop

- Manufacturing innovation and continual improvement

- Continuous manufacturing initiatives

- Transparency and trust between industry and regulators

Personal Learnings – FDA and GSK



- Common objective: Availability of high quality medicine to the public
- Regulatory system is too complex
 - Regulators oversight and industry responsibility
- Innovation opportunities exist, but culture and traditional practices stand in the way
- It is difficult enough to develop a new guideline or policy, but it is considerably more difficult to implement correctly across the entire business and regulatory system
- QbD was/is the right thing to do and we must work hard to realize the full benefits
- Industry need to better integrate development, manufacturing and quality, and regulators need to better integrate assessment and inspection activities



Thank You!



GSK's QbD Approach

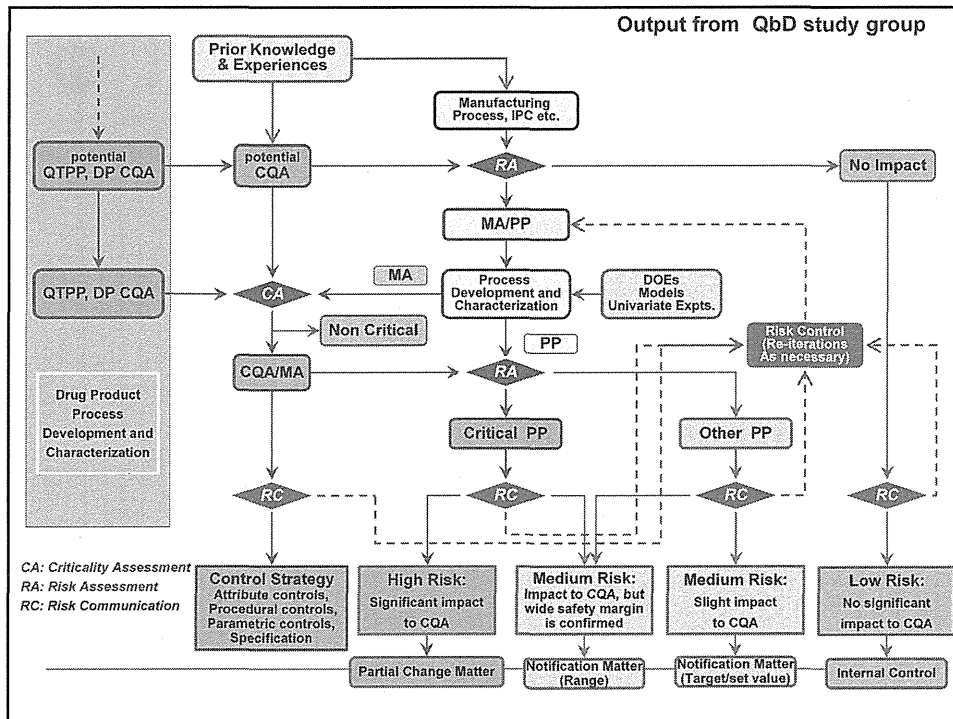
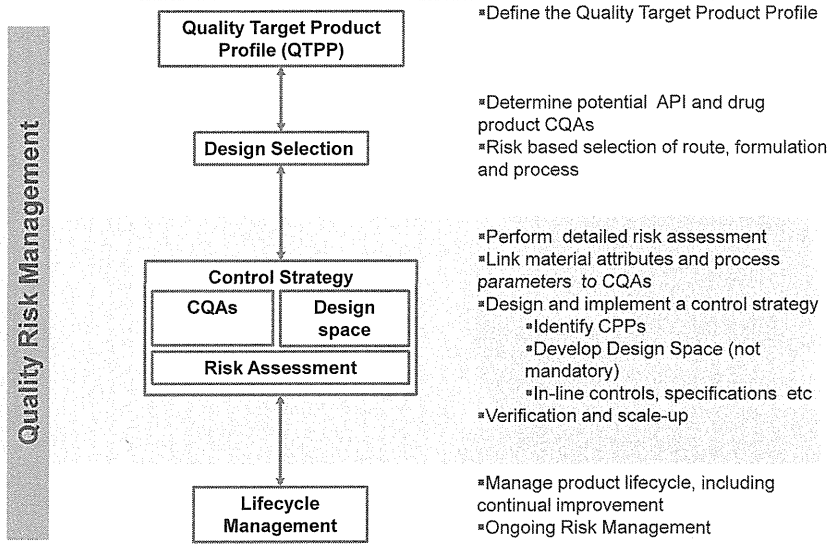
April 2014

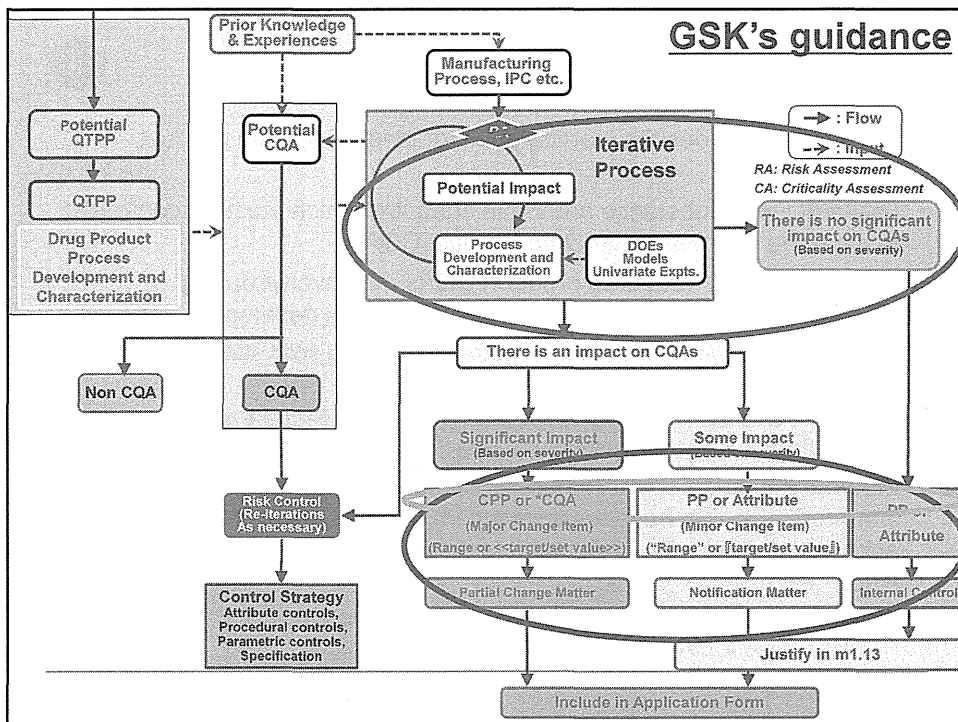
Objective



- To provide an overview of GSK's approach to QbD, share learnings and seek feedback from QbD study group participants, including PMDA.

GSK's QbD Approach





Risk Assessment: an iterative process

- Risk Assessment is used to direct experimental activities to improve product and process understanding and support development of a robust control strategy
- Risk Assessment continues throughout the product lifecycle and is iterative (ref ICH Q8 Annex section 2.3)
- During early assessments, variables with the potential to impact quality (based on prior knowledge, experience or 1st principles) are identified. Experimentation is then undertaken to better understand the impact of the variable.
 - Sometimes it is not known whether a variable will impact quality or not. In these cases experimentation is undertaken to aid understanding.
 - On reassessment, based on the data obtained, some variables may be downgraded from "potentially impactful" to "no impact"
- Some parameters could potentially have an impact on quality if sufficiently stretched, therefore it may be difficult to prove definitively there is "No Impact"
 - Parameter impact is assessed across "realistically expected ranges" which are not restricted to the defined process ranges or the ranges studied.
 - "No impact" may have been observed, but the parameter may still potentially have some impact if sufficiently stretched
 - May be difficult to definitively say a variable has no impact but justification of the assessment made will be provided in M1.13

6

Identification of CQAs



- The QTPP provides the starting point for identifying drug product CQAs
- CQAs of Drug Substance are those attributes which must be controlled to meet the QTPP and the Drug Product CQAs.
- Drug Substance (and drug product) CQAs may evolve during development as further process understanding is developed
 - Some CQAs are identified early in development (eg solid state form for drug substance)
 - Some CQAs evolve during development as further data are generated (eg identification of specific impurity CQAs)
- Material attributes of raw materials, in-process materials or intermediates that have a significant impact on Drug Product CQAs are also labelled CQAs (eg blend uniformity, granule density, excipient PSD)
 - Material attribute CQAs are identified by assessing severity of impact on drug product CQAs, in a similar way to CPPs

Identification of CPPs and change management



- CPPs are identified during development based on risk assessment
- The same iterative process is used to identify CPPs for Drug Substance and Drug Product
- Process Parameters are categorised by their impact on CQAs:
 - Potential interactions with other variables are also assessed when determining criticality of parameters
- Parameters which have an impact on CQAs within realistic ranges are identified as CPPs and are registered as (major) partial change items
 - Within GSK CPPs are **always** registered as partial change items
 - Intent is always to have an appropriate safety margin
- Process parameters with the potential for a minor impact on CQAs within realistic ranges are identified as PPs and are registered as minor change items
- Process parameters with no potential impact on CQAs within realistically expected ranges, are identified as internal control parameters

Comparing QbD Study Group and GSK approaches



	QbD working group	GSK
Risk Assessment	<ul style="list-style-type: none"> •2-Step process; 1st against potential CQA, 2nd against CQA •No impact concluded from 1st RA 	<ul style="list-style-type: none"> •Iterative risk assessment process, repeated as more information is available •Experimentation may be undertaken to confirm "no impact"
CQAs	<ul style="list-style-type: none"> •Focussed on process parameters, 	<ul style="list-style-type: none"> •Risk Assessment also used to identify CQAs of raw materials, in-process materials or intermediates
CPPs/PPs and change	<ul style="list-style-type: none"> •CPPs can be major or minor change items 	<ul style="list-style-type: none"> •CPPs are always major change items •Minor change items are always PPs •Internal control items are PPs with no impact across realistically expected ranges

Summary



- GSK intent is to apply QbD principles to development of all new products where possible
- GSK's QbD approach is well aligned with ICH and PMDA's thinking
- Minor differences exist and we welcome this opportunity to discuss to achieve better alignment

サクラ開花錠 P2 モック パブコメ募集における代表的なご指摘とその対応

	戴いたコメント	対応
全般	本モックの QbD アプローチの内容を承認申請書（製法、試験法）にどのように落とし込むのか、検討状況を教えてほしい。	次年度承認申請書モックアップ作成を検討します。
	CMA は本モックだけの限定用語であるように明記すべきである。	ICH 用語ではないことを本文中に注釈として明記しました。
	This is an exceedingly interesting paper. I very much like the way it focusses on CMA (ie process outputs) rather than process inputs (PPs). This is very much aligned with the discussions we had at the EM QbD workshop on control strategy topic and with X's desire to focus more on the control strategy in presentation of QbD. So I congratulate the authors on this paper. (EU regulators have said they don't like this 'half-focussed approach' as it doesn't show how quality is built in BUT this is a very respectable and reasonable approach in my opinion and this paper and approach is well worth supporting.)	このような Positive なフィードバックもありました。
2.3.P.2.2 製剤	The list of steps 1-6 is not quite a reflection of the process. e.g. I would say Step 1 is establishment of the QTPP, Step 2 identification of CQAs, step 3 risk assessment that identifies potential CMAs and unit operations impacting CQAs.	ご指摘に基づき、Step の記載方法を修正しました。
2.3.P.2.1.1 原薬	BCS の概念を国内申請で使用することに対して、Caco-2 などの取り扱いなど、FDA の概念を適用するのでしょうか？ BCS は国内の BE 取得等の参考になるのでしょうか？	周知のように開発経緯としての要求事項ではありません。本モックでも記載は必須ではありませんが、一般的な理解促進のため BCS についての記述を残すこととしました。
2.3.P.2.2.1 製剤設計	開発中の処方変更レベルを記載するに当たり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく、微量記載成分のみの変更である A 水準に相当する」という記載があります	ガイドラインを準用した記載内容としていましたが、ご指摘通り開発段階に適用するかどうかは企業の判断に基づきます。混乱をきたす可能性があるため、該当部分を削除することとし

	が、ガイドラインに従っているという記載は必要でしょうか。	ました。
2.3.P.2.3 製造工程の 開発の経	Major comment on the structure throughout the document: According to ICH, criticality of variables (material attributes and parameters) should be related directly to CQAs. Why not related everything directly to CQAs as per ICH?	「品質/製造工程を理解する」ためには因果関係を理解し、その因果関係の「流れ」を管理することが本モックのポイントです。現象論を元にすべてを直接的に CQA に繋げることは必ずしも「製造工程を理解する」に当たらないと考え、本モックのスキームとしました。
	用語"ongoing process verification"は FDA ガイダンスと同じ"continued process verification"を使用してほしい。略号を工夫することで対応は可能ではないでしょうか。	continued と continuous の違いについて混乱があったため ICH の Q-IWG では教育資料中(2009 年から 2010 年)で ongoing process verification を使用しました。また例えば EU では ICH の教育資料、審査用のガイドライン、GMP ガイドラインともに、ongoing process verification を採用しています。本モックでは混乱を避けるため ongoing を使用し、ICH 用語でないことも含め説明を追記しました。
2.3.P.2.3 製 造工程の開 発の経	Concept of "High Risk Critical Quality Attribute" is wrong; Critical quality Attributes are identified based on the QTPP, and then the control strategy should be developed for each CQA; what is a low risk critical quality attribute? Do you mean non critical attributes?	元々 Q8 では、CQA はプロセス寄りの用語でした。申請者側が「管理している」「経験的に問題がない」といった理由をつけて、CQA をなくす方向に動き、それを薬事要件に結びつけ、「CQA ではないから規格にしない」という申請が目立つようになってきました。意図した内容と乖離してきたことから、PtC を ICH Q-IWG として発表することで、「QA の Criticality は管理しても変わるものではない」、つまり「患者目線」で設定することが明示されました。 当初本分科会でもすべての規格を CQA とする必要はない、と考えていましたが上記考えに基づきすべて CQA にすべきと判断しました。しかし「工程中の管理戦略が必須な CQA」

		と「規格試験等にて確認すれば良いCQA」に差があるため、管理のレベルが異なることを本文中に明記することになりました。
2.3.P.2.3.2 各 CQA に影響する CMA の決定	P.2 に重大性、発生確率、検出性の各スコアの定義は記載すべきではないか？	M3 には必要と考えるが、M2 にはスコア定義は必要ないと分科会は判断しました。
	A broad range of factors (Material attributes) per formulation processing step or input to drug product (excipient or API) were considered. This was very broad and included lots of factors – many of which we would not normally discuss. Most of these were then discounted and not considered further (could we be expected to give data on all of these – Page 16 in the module 3). This would be a high burden to discuss all of these factors in detail and provide experimental data in Module 3.	本モックではリスクアセスメントが網羅的に行われていることを表現するため、広く検討した結果を P.2 を記載しました。もちろん必ずしもすべての因子についてデータが必要な訳ではなく、いわゆる Prior knowledge に基づくリスクアセスメントでリスクを絞りこむことも妥当だと考えています。QbD 下の申請においてはリスクを絞り込むプロセスを審査側に伝えることが重要であると考えました。
2.3.P.2.3.4 管理戦略の構築	モデル式の導出の考え方が十分でない懸念。管理戦略の記述に、溶出性制御モデル式のメンテナンスと再バリデーションの考え方が記載されていない。	本モックではモデル作成の詳細は記述せず、M3 にモデルの詳細を記載する、照会事項がきたら詳細を述べるといった対応で良いと分科会は判断しました。また再バリデーションについては P.3.5 に簡単に記述してありますが、詳細は GMP で定義すれば良いと判断しました。
	溶出モデル式にはバラつきがあるため、このバラつきをどのように許容し、溶出性を保証すべきでしょうか。	本モックでは、溶出モデル式のばらつき、予測誤差については議論していません。ご指摘のように本来必要に応じて、溶出予測式の予測誤差を勘案したデザインスペースの構築等、リスク低減策を提案することも考慮すべきことから、本文に説明を追記しました。
2.3.P.2.3.5 管理戦略適用後のリスクアセスメント	添加剤の評価はロット違いで十分か？	確かに添加剤に関してリスクの高い物質特性を評価すべきですが、本モックではそのリスクが低い事例(安定性が良い等)としました。もし直接打錠法等の製法を採用しているのであれば

		ば、当然添加剤の粒子径等もリスク項目に上がってくると考えます。
2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	「水分（社内）」のような社内基準を M2 に記載する必要はあるのでしょうか。	必須ではありません。審査する側の理解を進めるため、社内基準であっても本モックでは記載することにしました。
2.3.P.3.3.1 製造パラメータと設定	M.1.13 の記載内容と「製造パラメータと設定値」の関係は同一になるのでしょうか？パイロットスケールのみでの情報でも可能でしょうか？	本モックでは「理想的」なシナリオとして CPP 評価は実生産スケールとしました。パイロットで評価する場合、その妥当性をどこかで検証する必要があると考えます。CPP ベースのデザインスペースを構築するのであれば相当数の実験が必要となりますが、本モックでのアプローチでは生産スケールでの実験は最低限に抑えることができていると考えます。
	Some CPPs could be excluded if they were demonstrated to have a small effect on the CMA and the PAR was assured over a wide range and the CMA was determined in real time e.g. inlet air temperature. If inlet air temp has a small effect on a CMA can it really be critical?	本モックにおける考え方として、CMA に影響を与えればすべて CPP としています。注意すべき点としては、表 2.3.P.3.3-1 に記載したように、「CPP = 一変(or 軽微)とは限らない」ということです。申請者側は CPP と記載するとすべて審査側に「一変事項にせよ」と指示されることを懸念して、無理に「CMA に影響しない」というロジックを組む必要がないことを本モックの記載は意図しています。
2.3.P.3.3.3 品質特性のモニター方法	I'm also concerned with the level of automation and feedback control provided in the example. In Japan, "examples" often are perceived as informal standards and I would not want the PMDA or any other regulator to believe that this level of on-line monitoring is necessary when a design space is being proposed. I would be more comfortable if the mock-JNDA included the alternative conventional controls as back-ups to the RTRt. What	本件について 2 つのアプローチが考えられました。1 つは代替法(例えば FBRM が壊れた場合、at-line の粒子径測定など)に移行し RTRT を継続する方法、もう 1 つは通常試験に行く流れです。本モックでは記載内容が非常に複雑になるため後者を選択しましたが、もちろん前者のアプローチも選択しようと考えます。

	would this applicant do if the NIR or FBRM are not operating? Could they manufacture with traditional controls or would the entire system be inoperable?	
2.3.P.3.5 プロセスバリデーション/プロセス評価	日常チェック、定期チェック、イベントチェックの記載は必要でしょうか。	ご指摘のようにこれらは GMP の範疇であると考えられますが、審査側にライフサイクルを通じてモデルをメンテナンスするメカニズムが存在することを伝えることが必要であると分科会として意図しました。中身の詳細は GMP 文書に定義されることであり、CTD に記載する必要はないと判断しています。
2.3.P.5.2.3 Uniformity of dosage units	The box “Verify the validity of the calibration model used with a conventional method (HPLC), and confirm the validity of the calibration model” should be read with caution. I am not quite sure when this would be relevant. It would not be acceptable, if the product does not comply with the criteria of the RTRT algorithm, to re-test the sample by conventional method. This would represent a “testing into compliance” approach. Maybe I miss something here, but as an assessor I would be very interested in details regarding when this approach is applicable. RTRT equipment failure can lead to alternative testing, no problem. This is illustrated by the first “no” in the decision tree.	モデルの適切性を検証するプロセスであること、Q-IWG の Q&A にある記述から逸脱していない記載内容であると分科会としては認識しており、決して「testing into compliance」ではないと判断しています。
2.3.P.5.3.1 Validation of Test Methods for RTRT(Analytical Procedures)	Clarification on whether or not they would allow the instrument/software model and make to be blinded would be good. I cannot tell if they expect the "B", "A", etc. to actually be specified upon submission.	英語版の位置付けが米国や欧州申請における M2 ではなく、日本申請の M2 の翻訳であること（日本における承認事項は M1 である）を改めて前文に記載しました。

サクラ開花錠 P2 モック

本モック使用に際しての注意

本モックは ICH Q8、Q9、Q10 及び Q11 で示されている Quality by Design の方法論（以下、QbD アプローチとも記す）で開発された製剤に関して CTD 様式 2.3.P.2 「製剤開発の経緯」に記載する内容を例示したものである。CTD 第 2 部（品質に関する概括資料；Module 2.3 または Quality Overall Summary (QOS)）への記載を念頭に置いた。また読者の理解を助けるために、2.3.P.3 「製造」及び 2.3.P.5 「製剤の管理」の内容も一部含めた。

本モックでは化学合成原薬を主薬（新薬）とするフィルムコート錠について、Enhanced Approach の方法論（より進んだ手法、QbD アプローチと同義）で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな要件を提案あるいは既存の規制要件の削除を意図するものではない。また、すべての項目を網羅しているものでもない。

なお、CTD ガイドラインの作成時には QbD アプローチによる医薬品開発は想定されておらず、QOS は通常図表を除き 40 頁以内とされている（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号、別紙 3）が、本モックの品目は QbD アプローチで開発された品目であり、データだけでなくデータをもとにその製品や工程に関する理解の程度を規制当局に示す必要があるため、あえて規定枚数にこだわることなく本モックを作成した。また、本モックはあくまで JNDA（国内新薬承認申請）を意図したものであり、本 P2 モックをそのまま US NDA（米国における新薬承認申請）あるいは EU MAA（EU 諸国における新薬承認申請）に使用することは企図していない。さらに、本 P2 モックを含む QOS の内容は他の US NDA あるいは EU MAA と審査上での取り扱いが異なり、CMC に関する内容については JNDA においては承認申請書（Module 1）のみが承認内容であることを追記する。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

「製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究」

サクラ開花錠モック分科会

2015 年 2 月