



Roche ロシュ グループ

バイオ医薬品に関する 新しい品質のガイドライン (ICH Q11)について

平成24年2月22日
中外製薬株式会社
CMC開発部
高木 公司

本日の内容

- Qトリオ, Paradigm shift
- Q11(化成品及びバイオ医薬品の原薬の開発及び製造)ガイドラインに至る背景
- Q11ガイドラインのコンセプトペーパー
- Q11ガイドラインの作成検討の経緯
- Q11 ガイドラインの要点
- Q11 プレ・ステップ4ドキュメントの内容
- 今後の課題

Qトリオ, Paradigm shift

- Q8(R2): 製剤開発に関するガイドラインの改訂
 - ・ 知識情報の伝達/科学に立脚/恒常性の確保された製品
 - ・ 重要品質特性(CQA) - 患者の有効性及び安全性
 - ・ デザインスペース
- Q9: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
 - ・ 体系的に製造プロセス構築を考える機会
 - ・ 系統だったアプローチではあるが、QRMは義務ではない
 - ・ 共通のツール
 - ・ 方法論及び申請資料
- Q10: 医薬品品質システムに関するガイドライン
 - ・ 製品のライフサイクルを通じた品質システムの構築
 - ・ デザインスペース内での変更を簡潔に管理
 - ・ 低いリスクに適合する場合は薬事規制の弾力性がある
 - ・ 高いリスクの評価となる場合は薬事規制の弾力性を得られない

Q11ガイドライン(化成品及びバイオ医薬品の原薬の開発及び製造)に至る背景

- Q-Roundtable Meeting (Washington DC , 2007.9)
 - バイオ医薬品専門家、化成品専門家による初の合同の会合
 - Q-トリオに示される原則は、バイオ医薬品、化成品ともに適用可能
 - 両者を異なるべきものとしてとらえるべきでない
 - 「複雑さ」を考慮することは重要

Q11ガイドラインのコンセプトペーパー

- 原薬の製造工程を開発し、原薬についての理解を深める手法について記載し、CTD 3.2.S.2.2 ~ 3.2.S.2.6に示すべき情報に関するガイダンスを提供
- Q8 ~ Q10のICHガイドラインに記述されている原則と概念を、原薬の開発と製造に関連してコンセプトとして解説
- 製造業者は、原薬を開発する際に異なる手法を選択することができる

Q11ガイドライン作成検討の経緯

2007年 9月ICH Quality Satellite Roundtable Meeting, Washington

2008年 4月Concept Paper

2008年 6月第1回EWG会議 ICH Portland, USA (Draft 1)

2008年 11月第2回EWG会議 ICH Brussels, Belgium

2009年 6月第3回EWG会議 ICH 横浜 (Draft 2)

2009年 11月第4回EWG会議 ICH St. Louise, USA (Draft 3a)

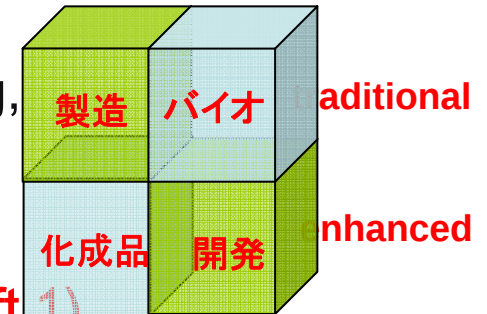
2010年 6月第5回EWG会議 ICH Tallinn, Estonia (Draft 4a)

2010年 11月第6回EWG会議 ICH 福岡 (Draft 5)

2011年 5月Step2 Sign-off

2011年 6月～9月Step 3 Public Comments

2011年11月第7回EWG会議 ICH Sevilla, Spain(Pre-step4 Draft)



Q11ガイドラインの要点

■ 知識管理

- 既に得られた情報
- プラットフォーム製造

■ 管理戦略

- 上流における管理
- デザインスペース

■ 出発物質

- 選択の条件

■ プロセス・バリデーション

- 必要なロット数
- 小規模モデル

■ ライフサイクルマネジメント

- 定期的に評価
- 将来の変更提案を見越した初回申請の事例

Q11 プレ・ステップ4ドキュメントの目次

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 製造工程の開発の経緯
4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載
5. 出発物質及び生物起源由来原材料の選定
6. 管理戦略
7. プロセス・バリデーション/プロセス評価
8. コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出
9. ライフサイクルマネジメント
10. 図解例
11. 用語

1. はじめに

- 原薬の製法開発と製造プロセスの理解についてのガイダンス
- CTD Module 3の3.2.S.2.2-3.2.S.2.6 に記載すべき内容(ICH M4Q)
- Q8, Q9, Q10の原理・原則が適用される
- 従来の手法(traditional approach)あるいはより進んだ手法(enhanced approach)の適用が可能
- より深い理解は、より多くの弾力性に到達

2. 適用範囲

- Q6A及びQ6Bのscopeに規定された原薬が対象
- 医薬品の臨床開発段階において提出される原薬に係わる申請内容には適用しない
 - 臨床開発段階においても、本ガイドラインの開発の原則を考慮することは重要
- 承認後の一部変更承認申請に関する各極の要求事項は取り扱わない

3. 製造工程開発の経緯

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

- 目標製品品質プロファイル (QTPP) 及び以前の開発経験 ⇒見込まれるCQA ⇒知識管理、DOE ⇒CQA 及びCPP

3.1.2 製造工程の開発ツール

- 品質リスクマネジメント (QRM)
 - ・ 認知された手法や経験的な手法及び内部の手順の使用
- 知識管理
 - ・ 既に得られた知識や開発研究 (確立した生物学、化学やエンジニアリングなどの原則、科学文献及び製造経験)
 - ・ プラットフォーム製造

3. 1. 3 開発の手法

従来の手法

より進んだ手法

従来の手法	より進んだ手法
見込まれる重要品質特性 (CQA) を特定する	- 製造工程の評価、理解及び最適化を行なう体系的アプローチ □既に得られた知識、実験及びリスクアセスメントから、原薬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 □物質特性及び工程パラメータと原薬のCQAを関連付ける 機能的関係 を明らかにする
適切な製造工程を定める	
管理戦略を定める	より進んだ方法を品質リスクマネジメントと組み合わせて活用することにより、例えばデザインスペースやリアルタイムリリース試験 (RTRT) の提案を含む、 適切な管理戦略 を構築
	増加した知識と理解が、製品ライフサイクルの全期間を通じて 継続的改善 と技術革新を促進

3. 1. 4 原薬の重要品質特性（原薬CQA）

- CQAとは、要求される製品品質を確実にするため、適切な限度内、範囲内、又分布内にあるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質である。
- 工程開発の指標
- 製剤CQA≠原薬CQA ⇒原薬の設計あるいはその製造プロセスの結果
- 製造工程由来不純物；宿主由来タンパク質、細胞DNA、培地成分、カラムからの漏出物、混入汚染物質（外来性ウイルス、バクテリアあるいはマイコプラズマ）
- 目的物質由来不純物
- それぞれの安全性及び有効性に及ぼす影響を十分に評価することが可能ではない多数の品質特性
 - ・ リスクアセスメントは検討すべき品質特性のランク付け又は優先順位付け
 - ・ 知識管理
 - ・ 評価はライフサイクルにおける開発データにより繰り返し更新

3. 1. 5 物質特性及び工程パラメータと 原薬CQAとの関連付け

従来の手法

バッチを製造した実績

一変量試験

変動の潜在的原因の特定

品質に重大な影響を及ぼしそうな物質
特性及び工程パラメータの特定

原薬CQAに対する物質特性及び工程
パラメータのつながりと関連性

デザインスペースの設定

より進んだ手法

CQAに対する物質特性及び工程パラメータ
の関係及び相互作用のより完全な理解（例1
、知識管理と化学的な基本原理）

見込まれるCQAに及ぼし得る工程箇
所の特定（リスクアセスメント）

工程と品質のつながりのより良い理
解が必要である部分に開発作業を集中
（更なるリスクアセスメント）

3. 1. 6 デザインスペース (1)

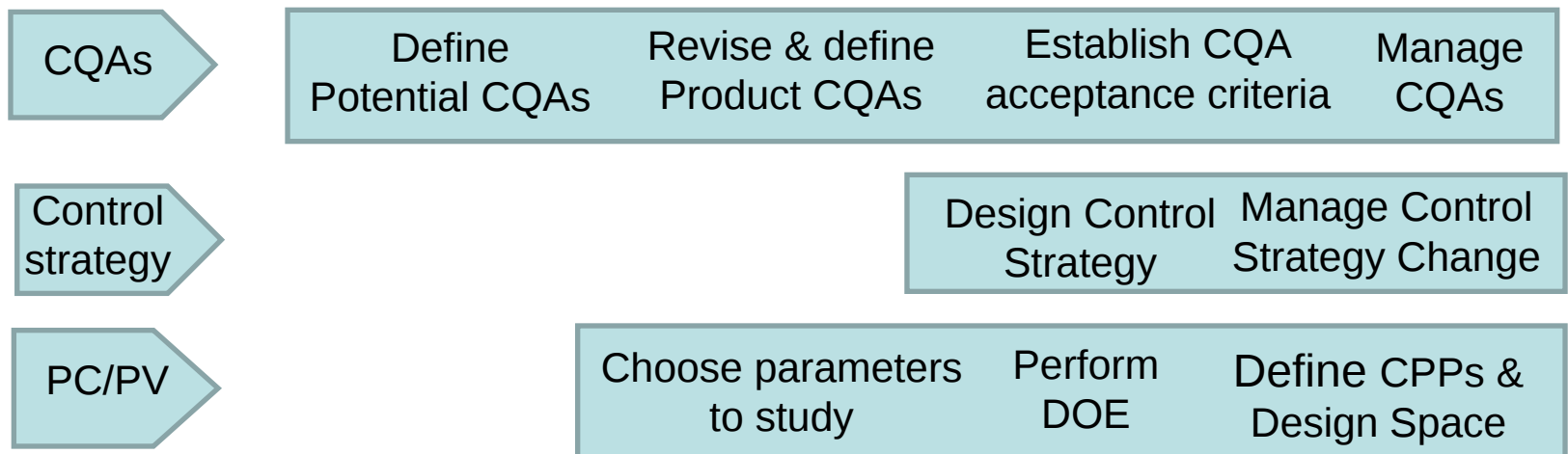
- デザインスペースは知識情報、基本原理や従来のプロセスの理解に基づいて開発
- 定量的あるいは定性的モデルが複数のスケール及び装置に渡るデザインスペースをサポート(スケールに依存しない)
- デザインスペースは単一操作あるいは選択された単位操作の組合せであり、CQAに対する影響の大きさに基づく。また、連続である必要はない。

3. 1. 6 デザインスペース (2)

- バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品におけるデザインスペースの設定は、工程のばらつき及び構造の複雑性により**挑戦的**
- 承認後にも存在するところの**残存するリスク**に影響（スケールに対する感受性に関連した不確かさに基づいた想定されない変化の可能性）
- 残存するリスクのレベルに応じて、申請者はデザインスペース内の移動が**承認後**どのように管理されるか提案(例2)
- これらの提案は、工程の情報、管理戦略及び特性試験が変更後の製品の品質をどのように評価するかということも含む

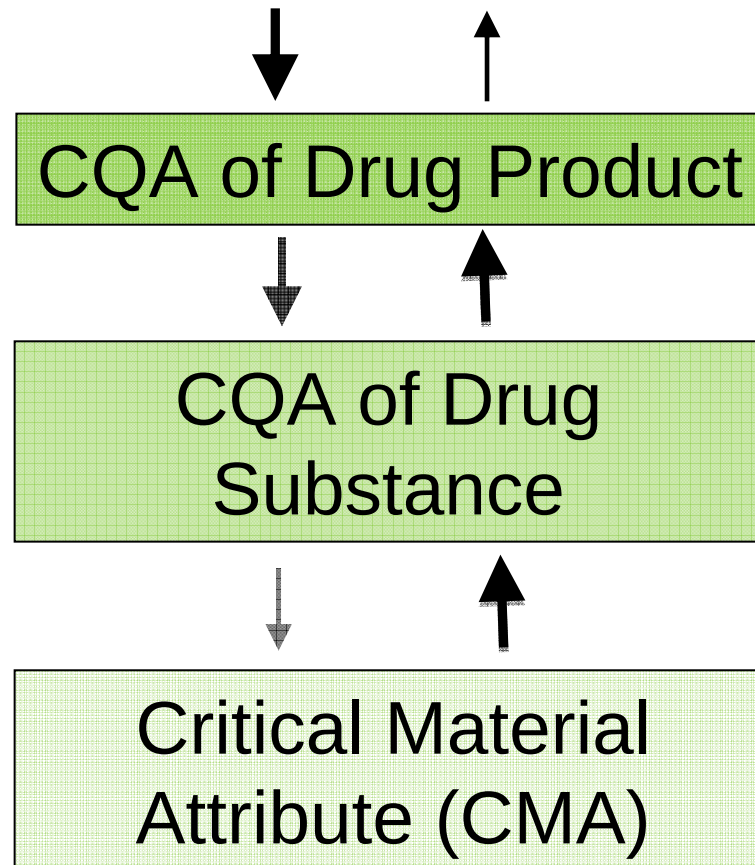
より進んだ手法による開発の考え方

- リスクアセスメントツールは製造プロセスや製品品質のcriticalityを評価する共通の判断フレームを提示
- 一連の成果を可能とする意思決定プロセス
- 製造プロセスの開発及び変更管理は、一貫して密接に製品品質を保証することと結びついている



Hierarchic Concept on CQA Proposed

Quality Target Product profile (QTPP)



製造プロセス開発

製剤

Q8(R2);
CQA

原薬

Q11;
CMA, CQA,
CPP

生産細胞
原材料

不純物除去

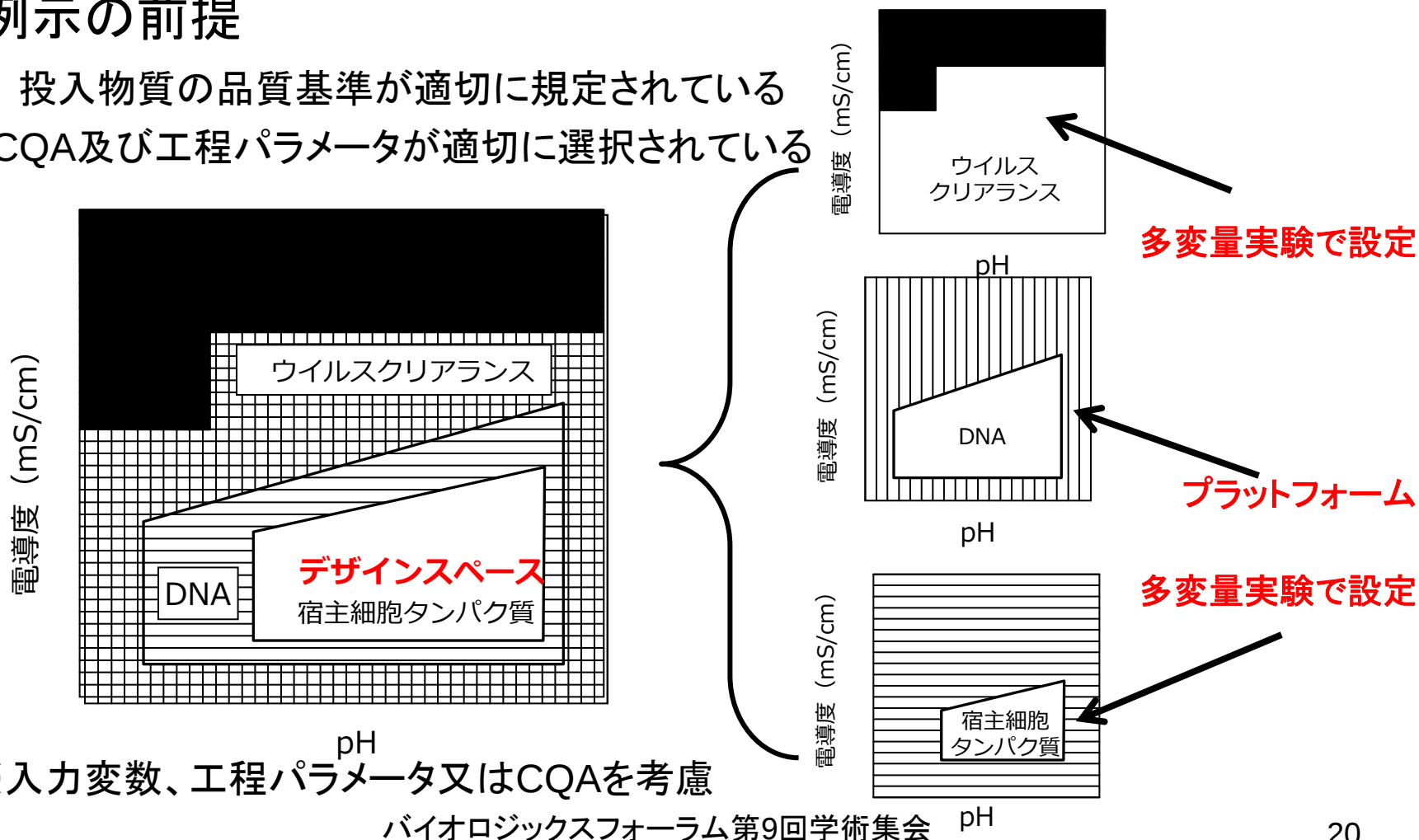
4. 製造工程及びプロセスコントロール の記載

- デザインスペースは製造方法の説明の一部
- 例3 バイオテクノロジー製品の工程単位操作のデザインスペースの例示
 - 多数のCQAの条件に適合した生産が可能な操作範囲の共有領域
 - DNAは、関連製品において行なわれた多変量解析の結果に由来する既存知識（プラットフォーム製造）
 - ウイルスクリアランスと宿主細胞由来タンパク質は、多変量解析
 - ウイルス安全性やDNA除去の結果を踏まえて、宿主細胞由来タンパク質が単位操作デザインスペースをどのように制限するか

例3：バイオテクノロジー製品の工程 単位操作のデザインスペースの例示

例示の前提

1. 投入物質の品質基準が適切に規定されている
2. CQA及び工程パラメータが適切に選択されている



5.1.3 バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の生物起源由来原材料の選定

- セルバンクは、バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造の出発点
- セルバンクの適切なガイダンスは、ICH Q5A, Q5B及びQ5Dに記載
- 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出
 - 申請者は提案するすべての出発物質又は生物起源原材料を特定し、適切な規格を設定しなければならない
 - 提案する出発物質の妥当性を示さなければならない

6. 管理戦略

6.1 一般原則

最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、**製造プロセスの稼働性能及び製品品質**を保証する計画された管理の一式である
(ICH-Q10)

主に管理すべき項目 ← 従来の手法
より進んだ手法 で管理

- 物質特性の管理
例：原材料、出発物質、中間体、試薬、原薬の一次包装材料、その他
- 製造工程の設計に事実上含まれている管理
例：化学薬品：**投入試薬の順番**
バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品：**精製工程の順番**
- 工程内管理
例：工程内試験及び工程パラメータを含む
- 原薬の管理
例：出荷試験

6.1.2 管理戦略を開発するための考え方

- 管理戦略は原薬CQAが適切な限界、範囲又は分布内であることを保証

- 原薬CQAの管理

- (1)原薬規格に設定、原薬の試験を通じて品質確認
- (2)原薬規格に設定、上流における品質管理で確認 (例、Real Time Release Testing (RTRT))
- (3)原薬規格に設定されないが、上流における品質管理

- 上流における管理は管理戦略の重要な一部

- 原薬規格は全てのCQAを含まない
 - 上流における管理；工程内試験 (PAT) ⇒ 工程中の物質特性や工程パラメータの測定 ⇒ 原薬の品質を保証

6.2 管理戦略の情報提出

例5 選択された重要品質特性のための管理の要約

- 全体的な管理戦略の要約
- 要約には、管理戦略の個々の要素がどのように相まって作用しているか説明

例5a 可能性のある管理戦略の要約の例 ーバイオテクノロジー応用医薬品

原薬CQA	原薬CQAの管理戦略	詳細な情報を記載するCTDの章
生物由来物質の汚染物質 (ウイルス安全性)	生物由来原材料に対するウイルス安全性情報の要約	3.2.S.2.3
	生物起源由来の原材料、製造の適切な段階における試験及びウイルスクリアランスに関する研究を含む詳細な情報	3.2.A.2
残留宿主細胞由来タンパク質	個々の単位操作に対するデザインスペース(例えば、例3参照)	3.2.S.2.2
	バリデーションで確認された恒常的な除去の目標範囲	3.2.S.2.5
	試験方法とその分析法バリデーション	3.2.S.4.2 及び 3.2.S.4.3
特異的なグライコフォーム	工程管理段階(例えば、細胞培養条件、下流工程の精製、保持条件、その他)の要約を含めた、製造工程の設計に事実上含まれている必要不可欠な管理項目	3.2.S.2.2
	CQAとして分類したことを正当化する特徴(関連する場合は、非臨床や臨床の章を相互参照)	3.2.S.3.1
	重要工程の管理、試験実施計画、規格及び試験方法	3.2.S.2.4 や 3.2.S.4.1
	規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5
	安定性	3.2.S.7

例5b 可能性のある管理戦略の要約の例－化学薬品

管理の種類→ 原薬CQA (3.2.S.2.6)／原薬 における許容値	工程内管理 (工程内試験及び工程パラ メータの管理を含む)	物質特性の管理 (原材料／出発物質 ／中間体)	製造工程の設 計の影響	原薬において CQAは試験され るか／原薬規格 に含まれるか (3.2.S.4.1)
有機不純物				
－不純物X 0.15%以下	中間体F中の加水分解物が0.30%以下となるステップ5における中間体Eの含水率%と還流時間の組み合わせで構成される還流操作のデザインスペース(3.2.S.2.2)			Yes/Yes
－不純物Y 0.20%以下	ステップ4(3.2.S.2.2)の工程 パラメータ 水素分圧≥2 barg、 温度<50° C ステップ4(3.2.S.2.4)の工程 内試験 不純物 Y ≤ 0.50%			Yes/Yes
－個別規格を設定 しない不純物 0.10%以下		出発物質Dの規格 (3.2.S.2.3)		Yes/Yes
－不純物合計 0.50%以下				Yes/Yes

管理の種類→ 原薬CQA (3.2.S.2.6)／原薬に おける許容値	工程内管理 (工程内試験及び工程パラメ ータの管理を含む)	物質特性の管理 (原材料／出発物質 ／中間体)	製造工程の設計の 影響	原薬において CQAは試験さ れるか／原薬 規格に含まれ るか (3.2.S.4.1)
対掌体の純度 －S-対掌体 0.50%以下		出発物質Dの規格 (3.2.S.2.3) －S-対掌 ≤0.50%	不斉中心はラセミ 化しない(3.2.S.2.6)	No/No
残留溶媒				
－エタノール 5000 ppm以下	最終精製工程後の乾燥時に おける工程内試験(3.2.S.2.4) 乾燥減量 0.40%以下		工程内試験結果は 原薬における試験 結果と関連性あり (3.2.S.2.6)	<u>No/Yes</u> <u>(RTRTの例)</u>
－トルエン 890 ppm以下	ステップ4における工程内試 験(3.2.S.2.4) GC法2000 ppm以下		ステップ4後の製 造工程においてト ルエンはICH Q3C に示されたレベル よりも有意に除去 (10%以下) (3.2.S.2.6)	<u>No/No¹</u>

1 プロセス設計と管理の適切性を確実にする関連したプロセスデータの提示により妥当性が示されれば、管理戦略の一部としてこの取り組みが許容できることがある。溶媒除去を検証するために、企業の**品質システムのもとで 製造プロセスを定期的に評価**しなければならない。

7. プロセス・バリデーション/プロセス評価

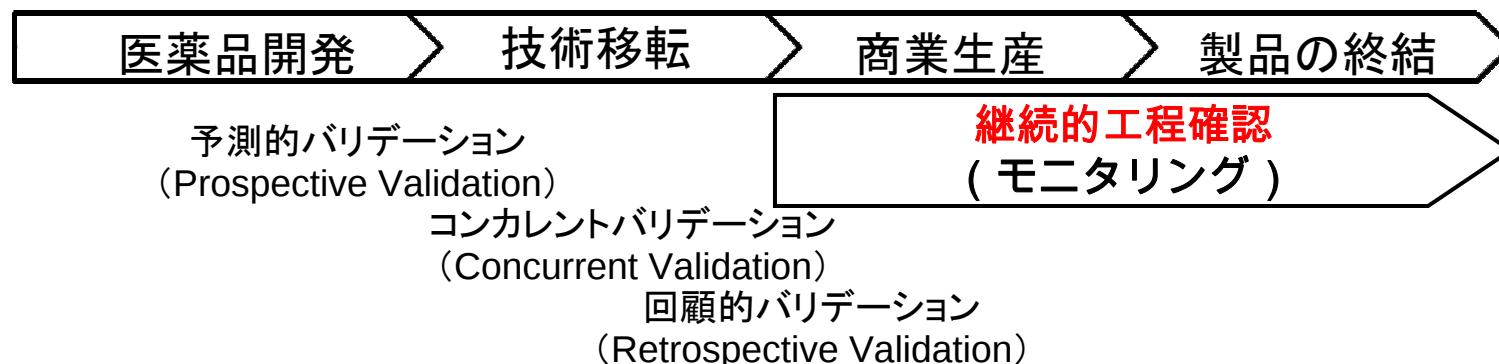
7.1 一般原則

■適切な数の生産バッチに関するデータの収集

- (1) バリデーションを行なう製造工程の複雑さ
- (2) 製造工程の変動のレベル
- (3) 実験データの量や特定の工程に適用される工程知識

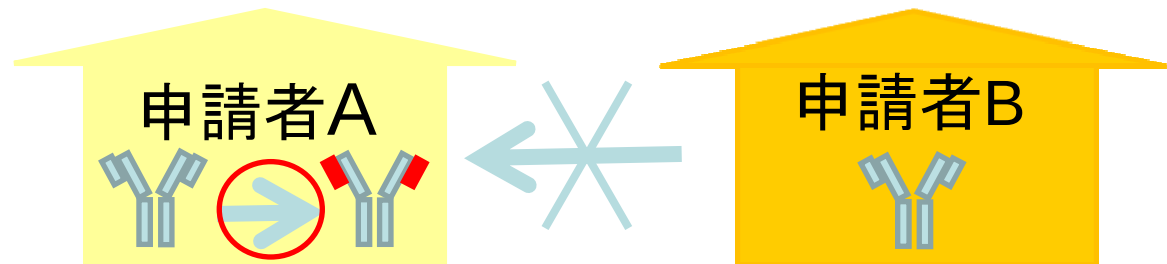
■継続的工程確認 (ICH-Q8)

初回商用生産時やその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とした製造プロセスの変更に、従来のプロセス・バリデーションに代わる方法の一つとして、プロセス・バリデーション実施計画に適用することができる。



7.2 バイオテクノロジー応用医薬品/生物 起源由来医薬品に特有の原則

- プロセス・バリデーションデータの削減
 - ・ 小試験のみで実施することを正当化（ウイルス除去）
- 小規模モデルの妥当性
 - ・ 商業規模を十分に代表
 - ・ 商業規模のバッチの試験に依存せずに提出
- プラットフォーム製造
 - ・ 製造工程が適切にバリデートされていること、管理戦略の適合性
 - ・ 同一の申請者が同じタイプの他の医薬品を製造するために使用したことがある、同様の製造工程からなる新医薬品の製造戦略に関する開発の方法論（例えば、あらかじめ確立されている宿主細胞、細胞培養、及び精製工程を利用した、すでに十分な経験のあるモノクローナル抗体の製造）。

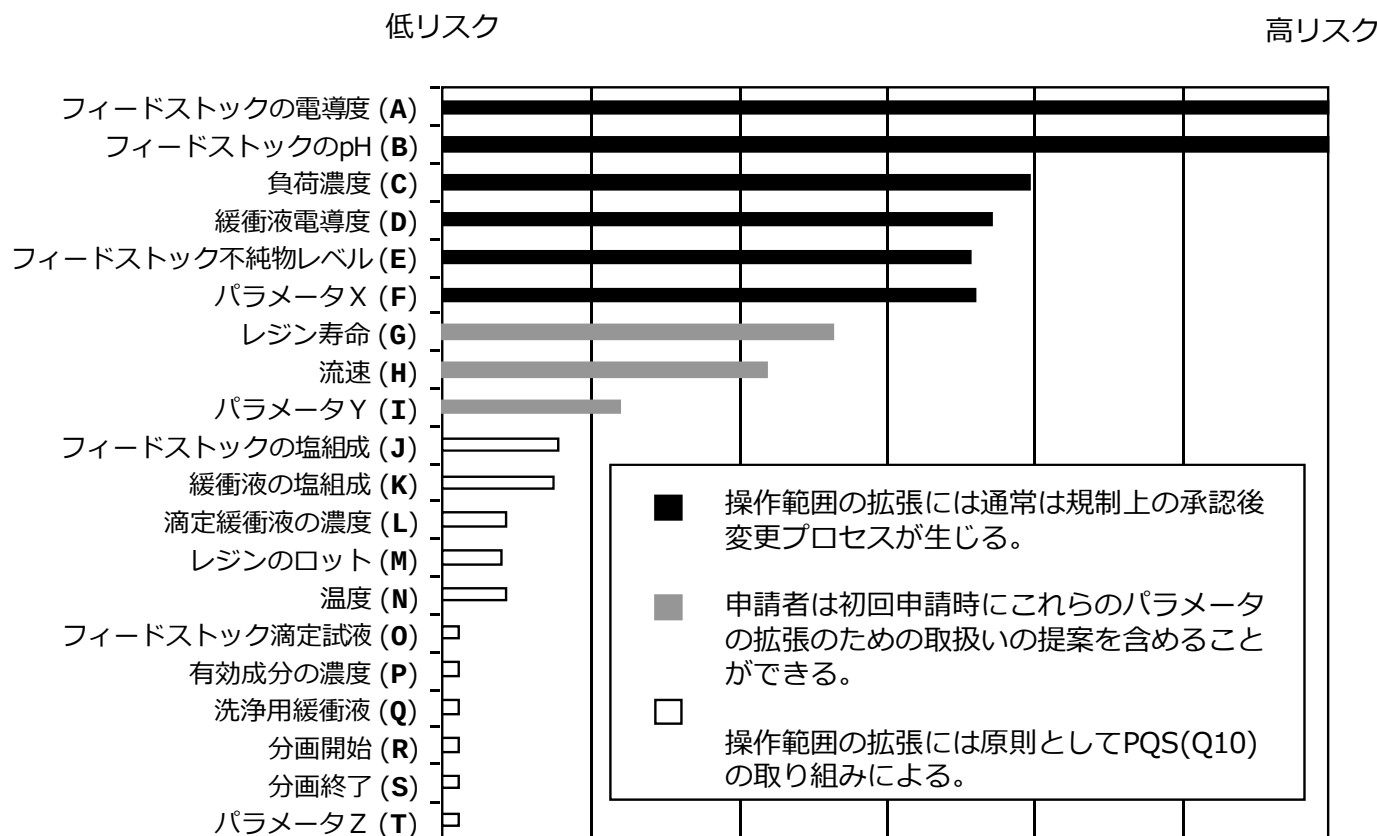


9. ライフサイクルマネジメント

- 製造工程の能力は**定期的に評価**
- デザインスペース内での運用は、変更とみなされない
- 知識及び製造工程の理解は、すべてのサイトで**共有**
- 初回の申請時に製品ライフサイクルの間に管理される特定の**将来の変更の提案**(例2)
 - ・ バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の工程パラメータ
 - ・ 申請時における知識と理解に基づきパラメータの範囲を将来変更した際の品質への潜在的影響の特定
 - ・ 継続的な改善を保証するためのライフサイクルマネジメントの取り組みを規制当局に提案

例2 工程パラメータのライフサイクル マネジメントを支援するための品質リスク マネジメントの使用

イオンクロマトグラフィーの工程パラメータのリスクランキング



今後の課題（より進んだ手法による開発）

- 申請資料に示す項目は、すでにICH M4Qにより調和
- より進んだ手法により得られるより進んだ製造プロセスや製品品質の理解は弾力化に繋がる
 - 詳細な構造特性/機能及びデザインスペース、PC/PVデータはモジュール3にどこまで含まれるか
 - モジュール1の製造承認書の記載
- 企業の求めるところは、グローバルで同じ工程パラメータの範囲や規格の取得
- 品質管理システムはグローバルの申請資料で同じ内容を提出
 - 通常でない変更についての妥当性
 - 適切な弾力性を検証するための推進力

謝辞

本スライドの作成にご協力いただきましたICH Q11 専門家会議のメンバーの皆様に感謝いたします。

安藤 剛 (東京大学医学部附属病院)

奥田 晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所)

高木 和則 (医薬品医療機器総合機構)

古賀 淳一 (第一三共)

松村 清利 (大塚化学)

仲川 知則 (大塚製薬)

■ ご清聴ありがとうございました。