

第 14 回医薬品品質フォーラムシンポジウム

ICH Q11:その意義と日本への適用

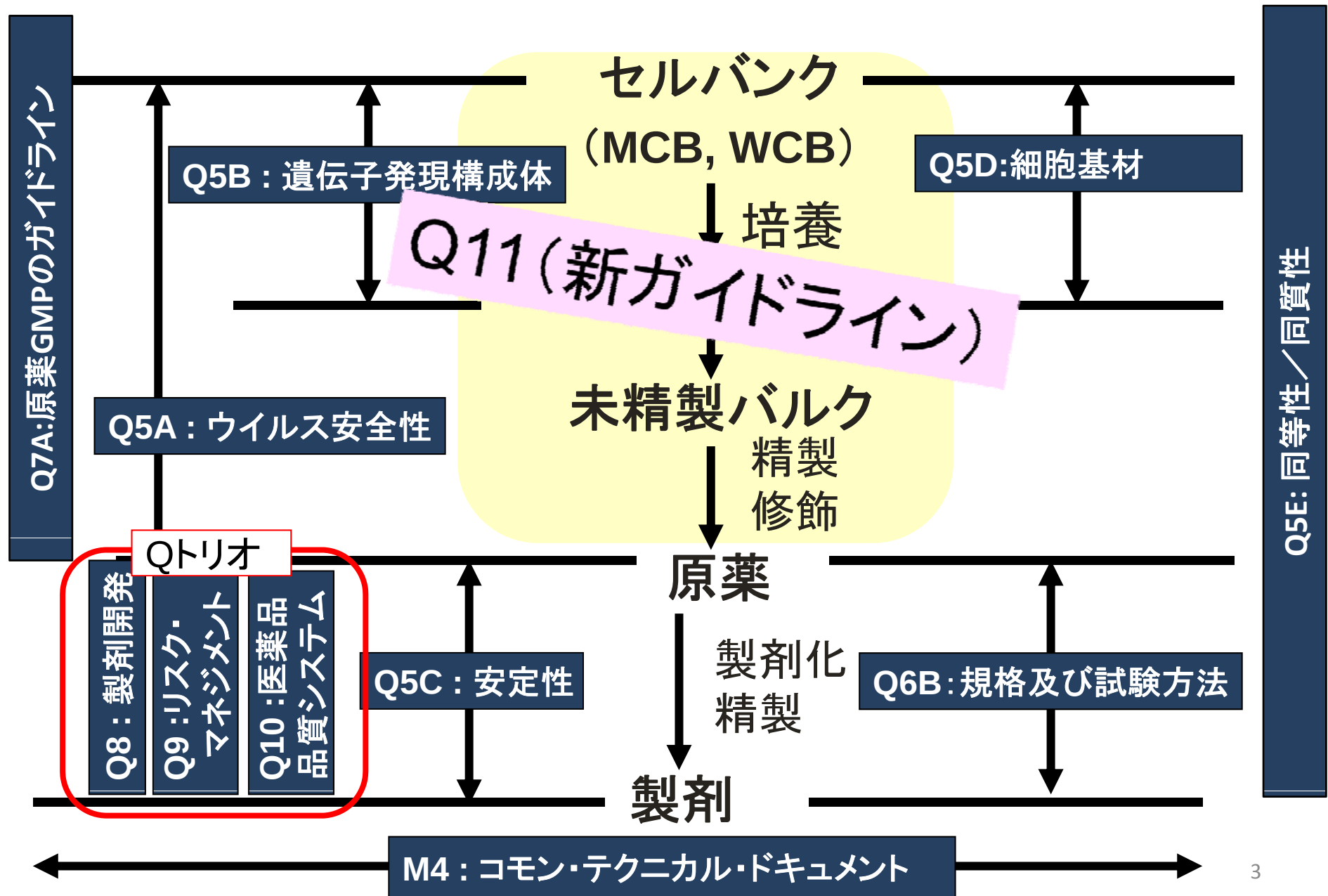
バイオテクノロジー応用医薬品への
Q11の適用と課題-1

医薬品医療機器総合機構
安藤 剛

バイオテクノロジー応用医薬品への Q11の適用と課題

- 「従来の方法」と「より進んだ方法」
- 管理戦略（リスクマネジメント、デザインスペース）
- 生物由来原材料／出発物質
- 考慮すべき不純物
- ウイルス等の管理戦略
- プロセス・バリデーション

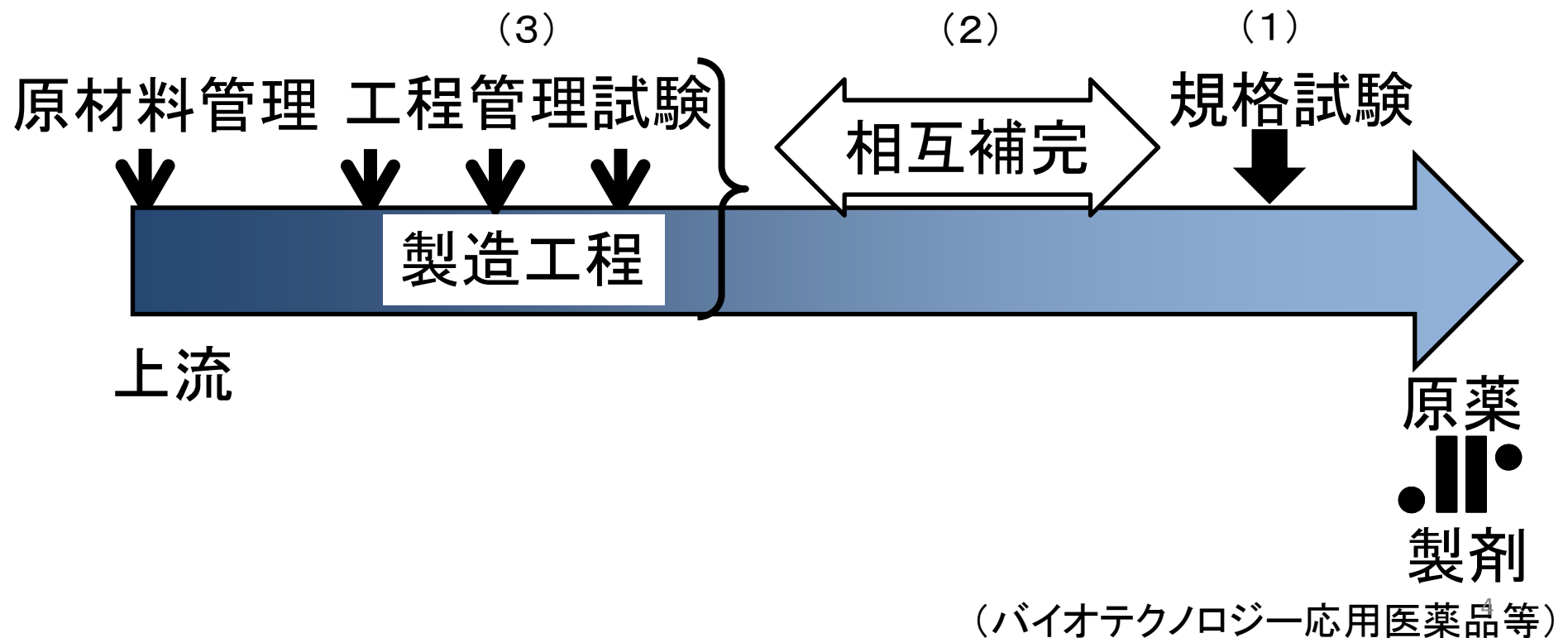
バイオ医薬品のICHガイドライン



製品の品質管理を行う工程 (従来の手法／より進んだ手法)

CQA(重要品質特性)の管理:

- (1) 規格及び試験方法に含まれ、最終原薬を試験し確認
- (2) 規格及び試験方法に含まれ、上流の管理(RTRT等)を通して確認
- (3) 規格及び試験方法には含まれないが、上流の管理を通して保証



バイオ製品の管理戦略

(従来の方法とより進んだ方法をどの様に考えるか？)

従来の方法:

工程パラメータの設定値及び操作範囲を規定し、一般には、**工程の再現性を証明**することと、**設定された判定基準を満たすための試験を行うこと**を原薬管理戦略の基礎とする。

より進んだ手法:

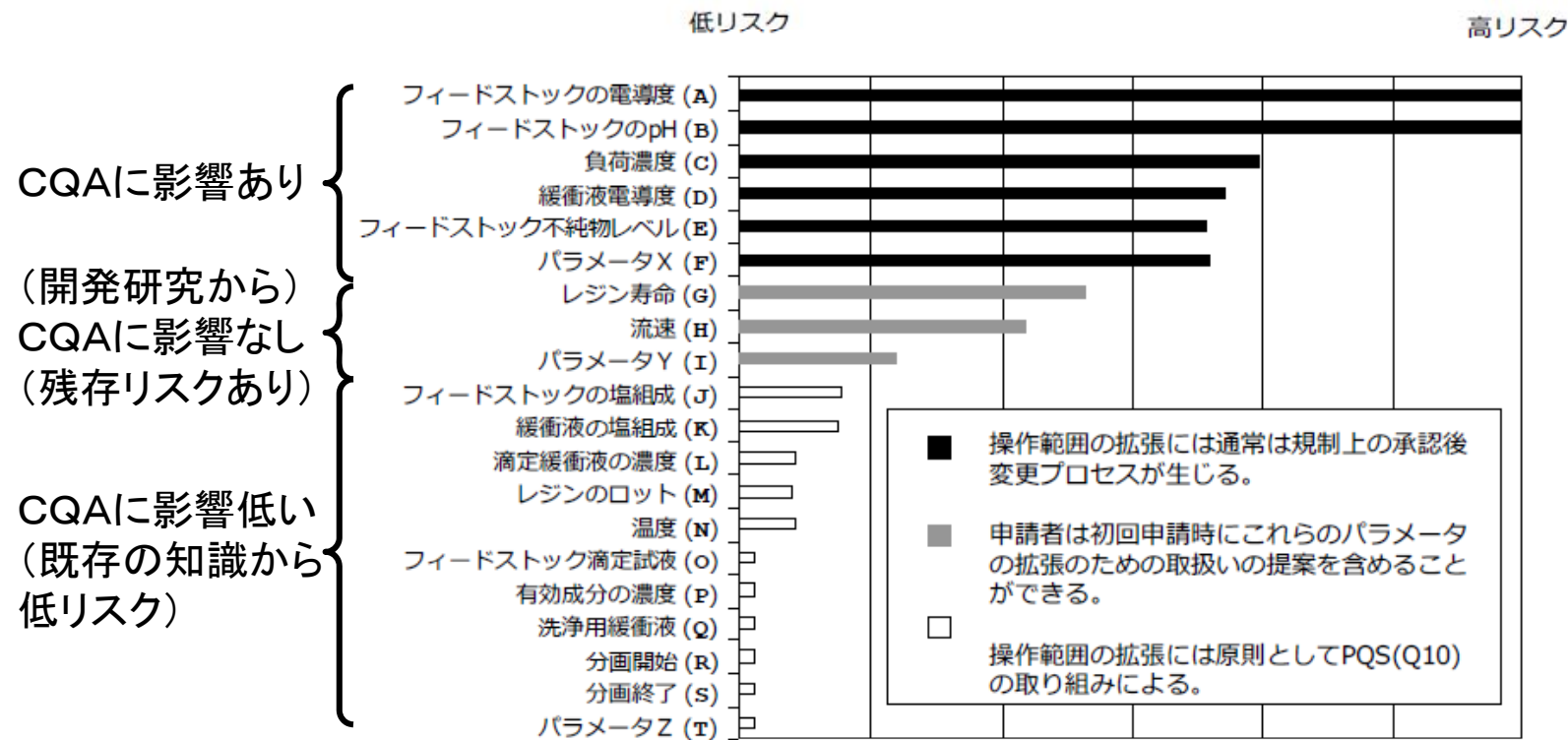
リスクマネジメントと科学的知識をより広く活用し、重要品質特性(CQA)に影響する工程パラメータと単位操作を特定して理解するとともに、原薬のライフサイクル全般に適用できる適切な管理戦略を開発するが、これはデザインスペースの確立も含むことがある。

「従来の手法」と「より進んだ手法」は、互いに相容れないものではない。

企業は、原薬の開発に対して、従来の手法あるいはより進んだ手法、又は**両者の組合せ**を利用することができる。

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



品質リスクマネジメントからのパラメータのランク付けは、製品ライフサイクルマネジメントを通じた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、規制当局と理解し合うために有用である。

申請者と審査員のコミュニケーションツール

バイオ製品のデザインスペースの構築

工程の変動性や原薬の複雑さ(例えば、翻訳後修飾)などの要因により、大きな労力を要することがある。これらの要因は、デザインスペースの承認後に残る残存リスクに影響を与えることがある。



つまり

デザインスペースの構築は容易ではない

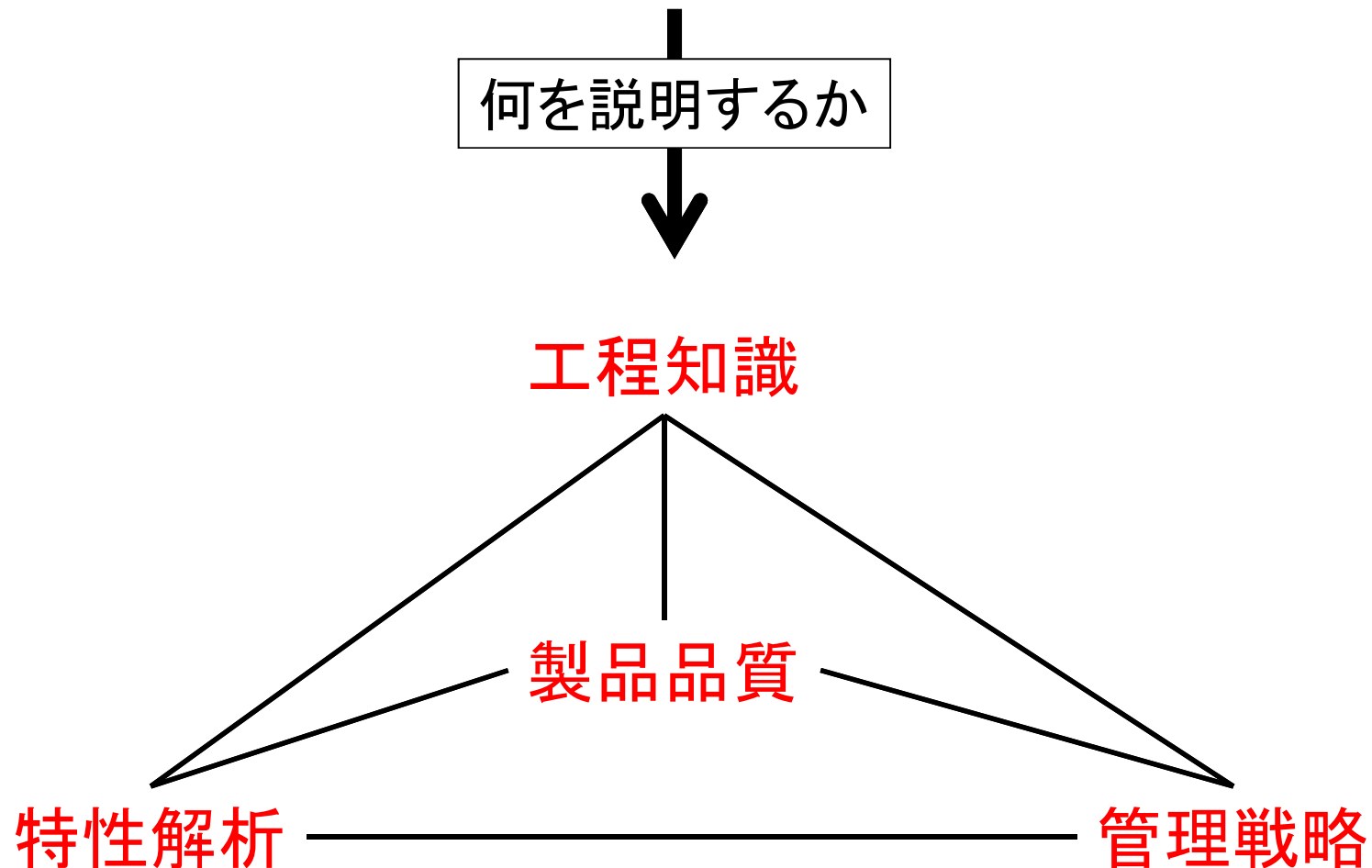


承認
されても

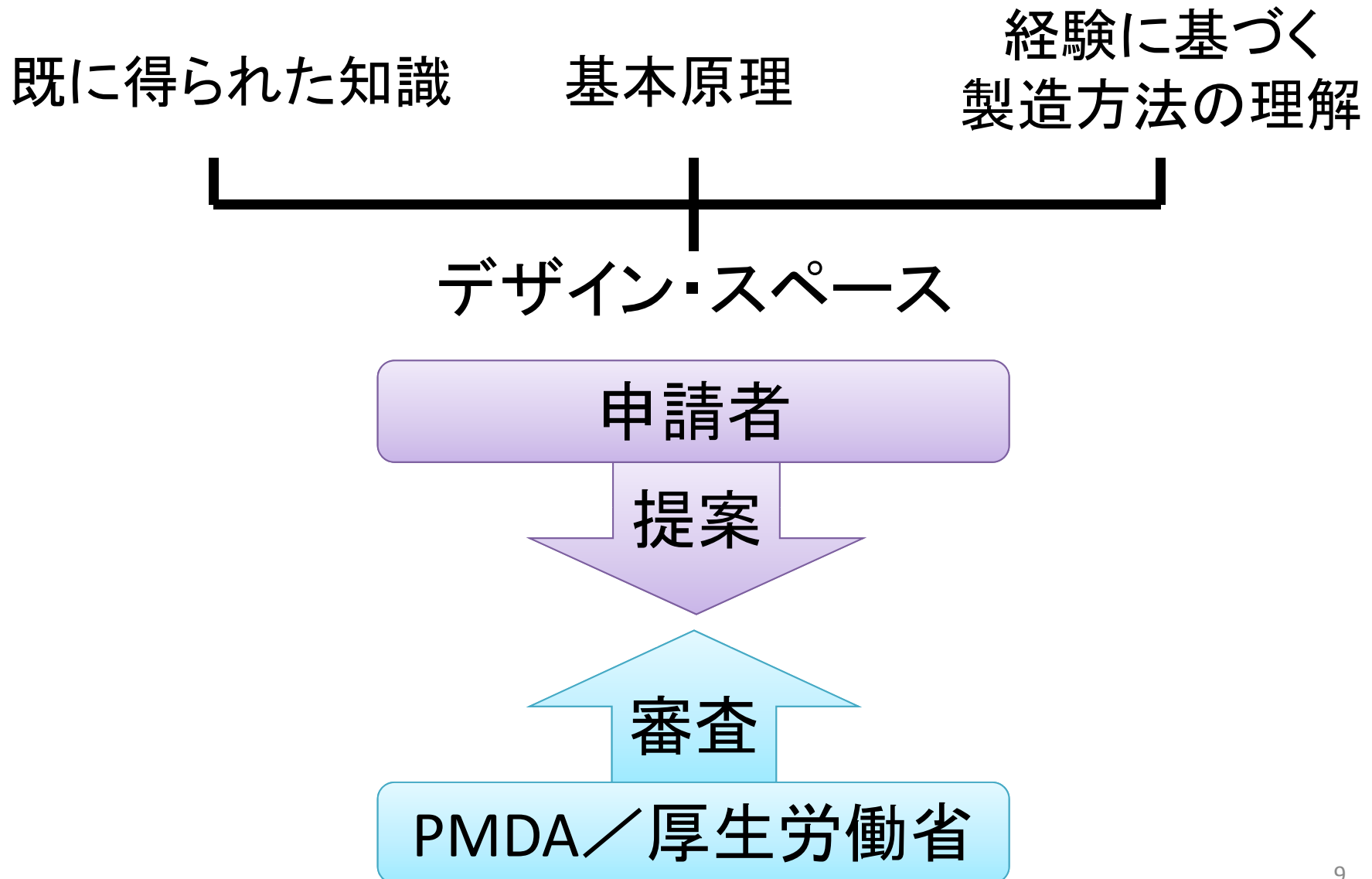
適格な管理が必要

バイオ製品のデザインスペースの説明

残存リスクのレベルに応じて、申請者は、承認後のデザインスペース内での変動を管理する方法について提案することが適切といえる。



デザインスペースの提案



生物薬品のデザインスペース設定時の留意点

製品の複雑さ／製造工程の変動

小



大

期待される製品ができないリスク

小



大

デザインスペース構築

易

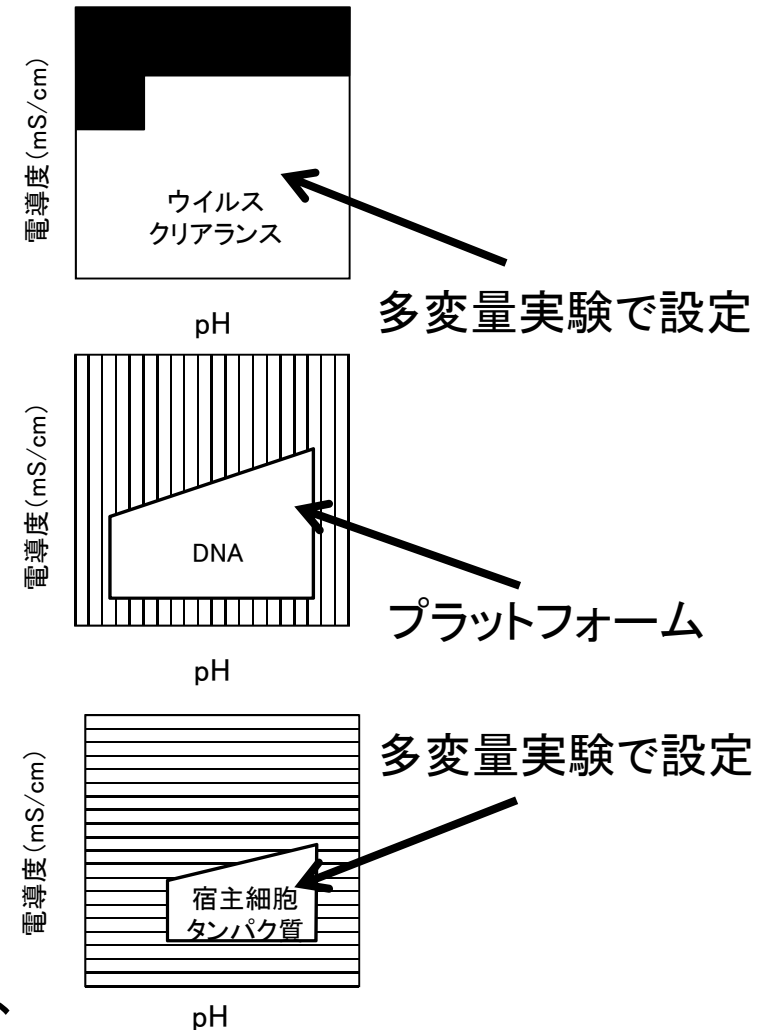
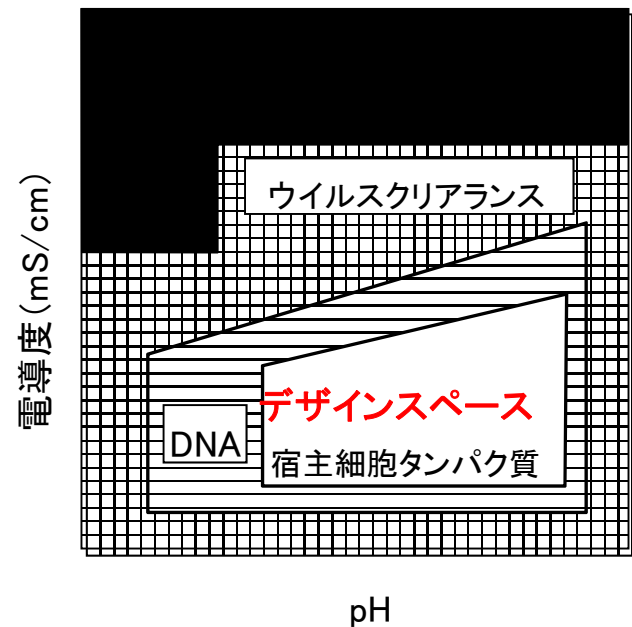


難

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. Q-陰イオン交換カラム(フロースルーモード)
2. 投入物質の品質基準が適切に規定されている
3. CQA及び工程パラメータが適切に選択されている



※デザインスペースは入力変数、工程パラメータ、CQAを考慮して決定しなければならない

バイオテクノロジー応用製品のデザインスペース

ー デザインスペースの設定の考え方を記載

- 工程の変動性や原薬の複雑さからデザインスペースの設定は難しい
- デザインスペース内での変動を適切に管理
- デザインスペース内での移動の評価方法の確立

ー 設定したデザインスペースは審査時に適切性を評価

図5ーa管理戦略の要約(1)

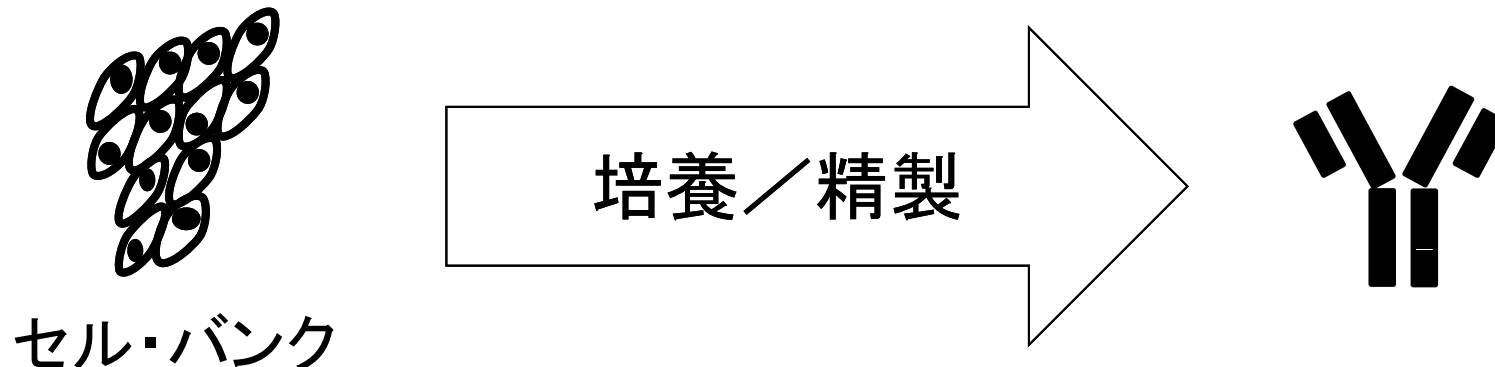
原薬CQA	原薬CQAの管理戦略	詳細な情報を記載するCTDの章
生物由来物質中の汚染物質 (ウイルス安全性)	生物由来原材料に対するウイルス安全性情報の要約	3.2.S.2.3
	生物起源由来の原材料、製造の適切な段階における試験及びウイルスクリアランスに関する研究を含む詳細な情報	3.2.A.2
残留宿主細胞由来タンパク質	個々の単位操作に対するデザインスペース (例えば、例3参照)	3.2.S.2.2
	バリデーションで確認された恒常的な除去の目標範囲	3.2.S.2.5
	試験方法とその分析法バリデーション	3.2.S.4.2 及び 3.2.S.4.3

図5ーa管理戦略の要約(2)

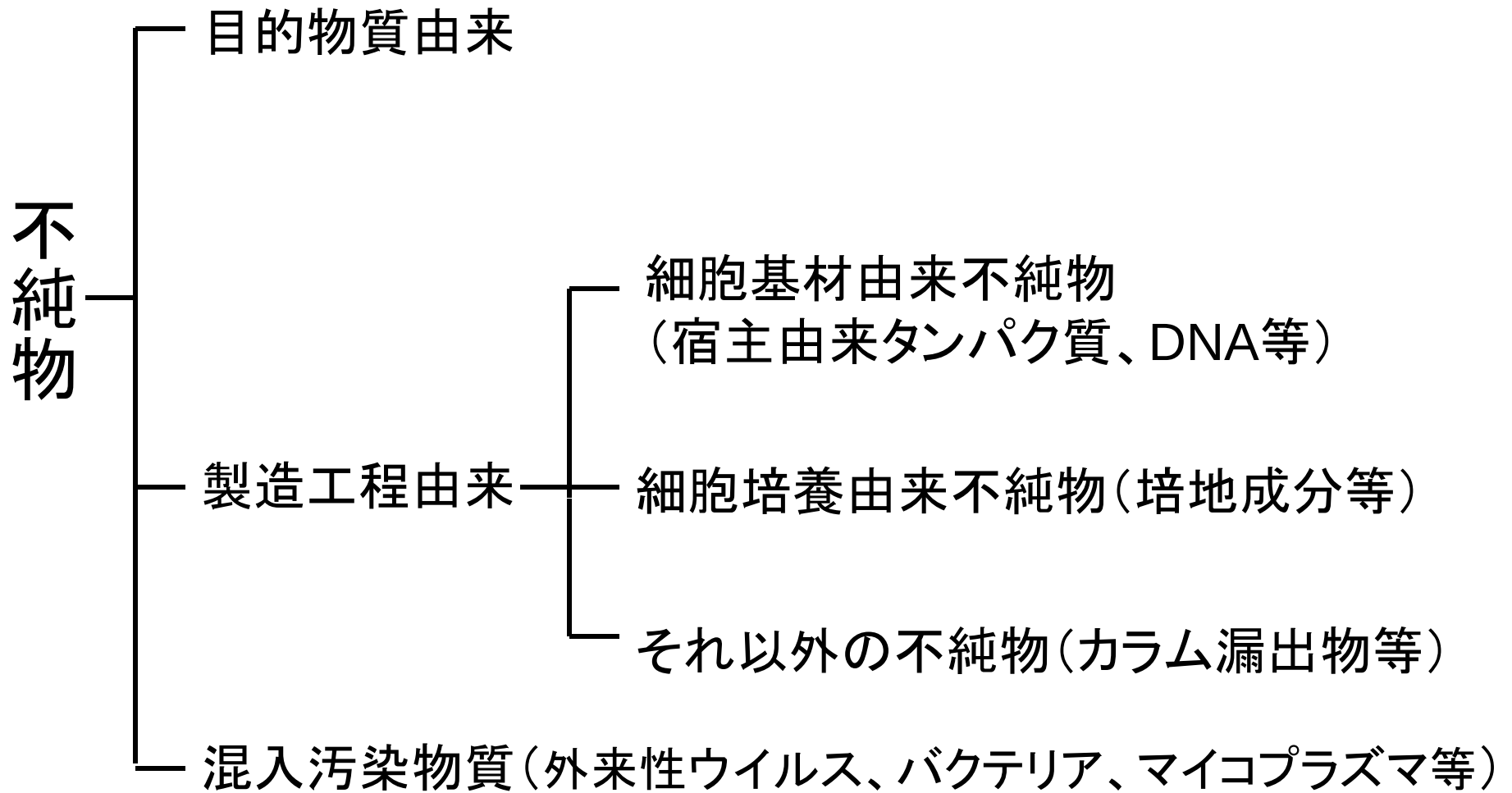
原薬CQA	原薬CQAの管理戦略	詳細な情報を記載するCTDの章
特定の糖鎖構造	工程管理段階(例えば、細胞培養条件、下流工程の精製、保持条件、その他)の要約を含めた、製造工程の設計に事実上含まれている必要不可欠な管理項目	3.2.S.2.2
	CQAとして分類したことを正当化する特徴(関連する場合は、非臨床や臨床の章を相互参照)	3.2.S.3.1
	重要工程の管理、試験実施計画、規格及び試験方法	3.2.S.2.4や 3.2.S.4.1
	規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5
	安定性	3.2.S.7

出発物質／生物起源原材料の 選定と適格性評価

- ・セル・バンクは、バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来原薬の製造の出発点である。
- ・適格性評価については、ICH Q5A,Q5B及びQ5Dを参照



考慮すべき不純物



バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の プロセス・バリデーション

通常、承認申請添付資料に添付すべきプロセス・バリデーション

- 商業規模のプロセス・バリデーション
- 小規模の試験（パイロットスケール、ウイルス除去等）

ICH-M4Q 生物薬品（3.2.S.2.5）：

製造工程（再加工を行う工程を含む。）が目的に適しているかを証明し、重要なプロセス・コントロール法（操作管理項目及び工程内管理試験）を選択し、**重要な製造工程（細胞培養、ハーベスト、精製、修飾等）における判定基準の妥当性を実証するためのバリデーション及び評価試験に関する十分な資料を示す。**

試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述する。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにするか、又は重要なプロセス・コントロール法の選択及び規格値／判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述する。

プロセス・バリデーションの対象

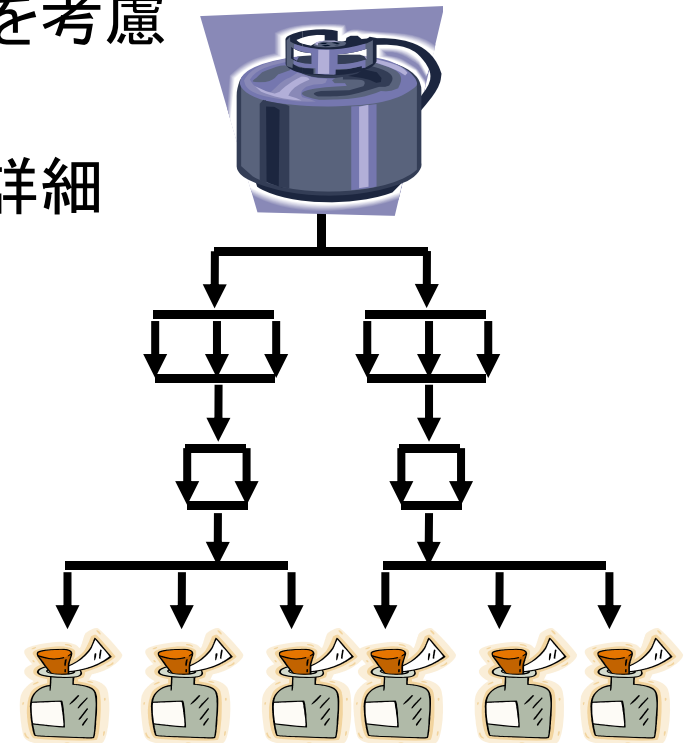
- 工程の除去能力
(目的物質由来不純物、製造工程由来不純物、可能性のある混入汚染物質)
- クロマトグラフィー用カラムの寿命
- In vitro細胞齢の上限の決定
- プラットフォーム製造の適格性

プロセス・バリデーションのバッチを定義する際の留意点

- 商業用プロセスを代表
- 製造方法の記述を詳述したバッチの定義を考慮
- バッチサイズ又は
バッチスケール及びバッチ番号の附番の詳細

※原薬のバッチの定義

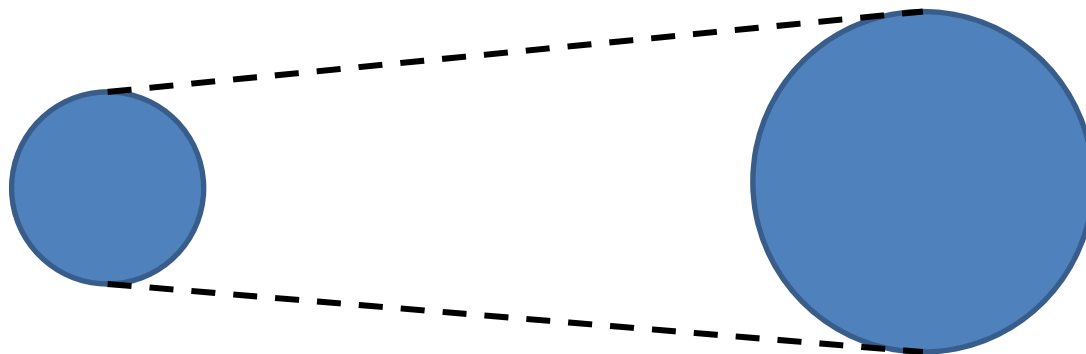
例 ハーベスト又は
中間体の分割 (splitting) 及びプール



小規模試験データを示す際の留意点

バリデーションパッケージ全体に対する小規模試験のデータの寄与の程度は、**小規模モデルが申請した商業規模を十分に代表していることを、実証しているかどうか**に依存する。

そのモデルは**スケールの変更が可能**であり、かつ**商業規模を代表している**という事を**データにより立証**していなければならない。



商業規模のバッチ試験の軽減

- 小規模モデルの適切性に問題のないことを、十分に実証できる
- 商業規模のバッチから得られたデータにより、小規模試験の結果を裏付けることができる

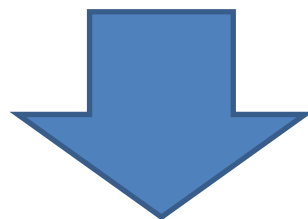
※商業規模のプロセス・バリデーションは軽減可能であるが、実施は必要

商業規模のプロセス・バリデーション が不要な条件

- 科学的根拠
- ガイドラインで実施不要とされている



構築した製造工程でウイルス
等除去が可能であることを“評
価”することは必要。
(Process Evaluation)

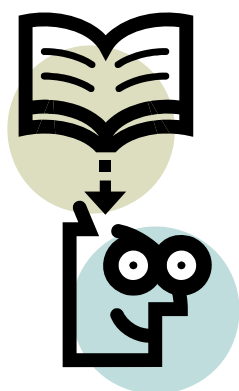


小スケールのみ良い

事例：ウイルス除去

知識管理

製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するための体系的取り組み (ICH Q10)



医薬品開発

技術移転

商業生産

製品の終結

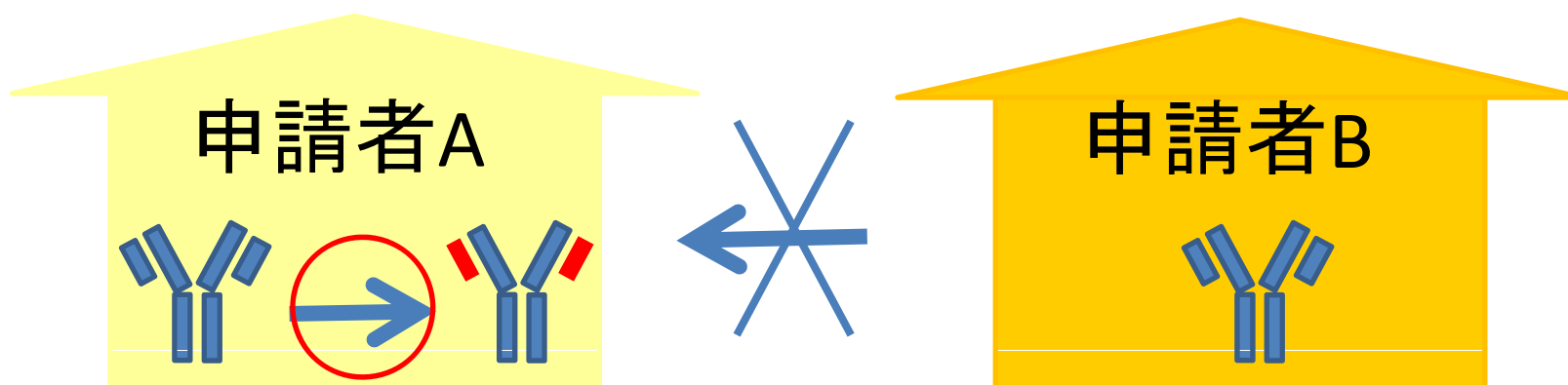
潜在的な情報源は既に得られた知識や開発研究を含めることができる。既に得られた知識には、**確立した生物学、化学やエンジニアリングなどの原則**及び**適用した製造経験**を含むことができる。

プラットフォーム製造を含む関連した既に得られた知識に由来するデータは、**商業プロセスの開発を支援し、科学的な理解を促進するために活用**することができる。

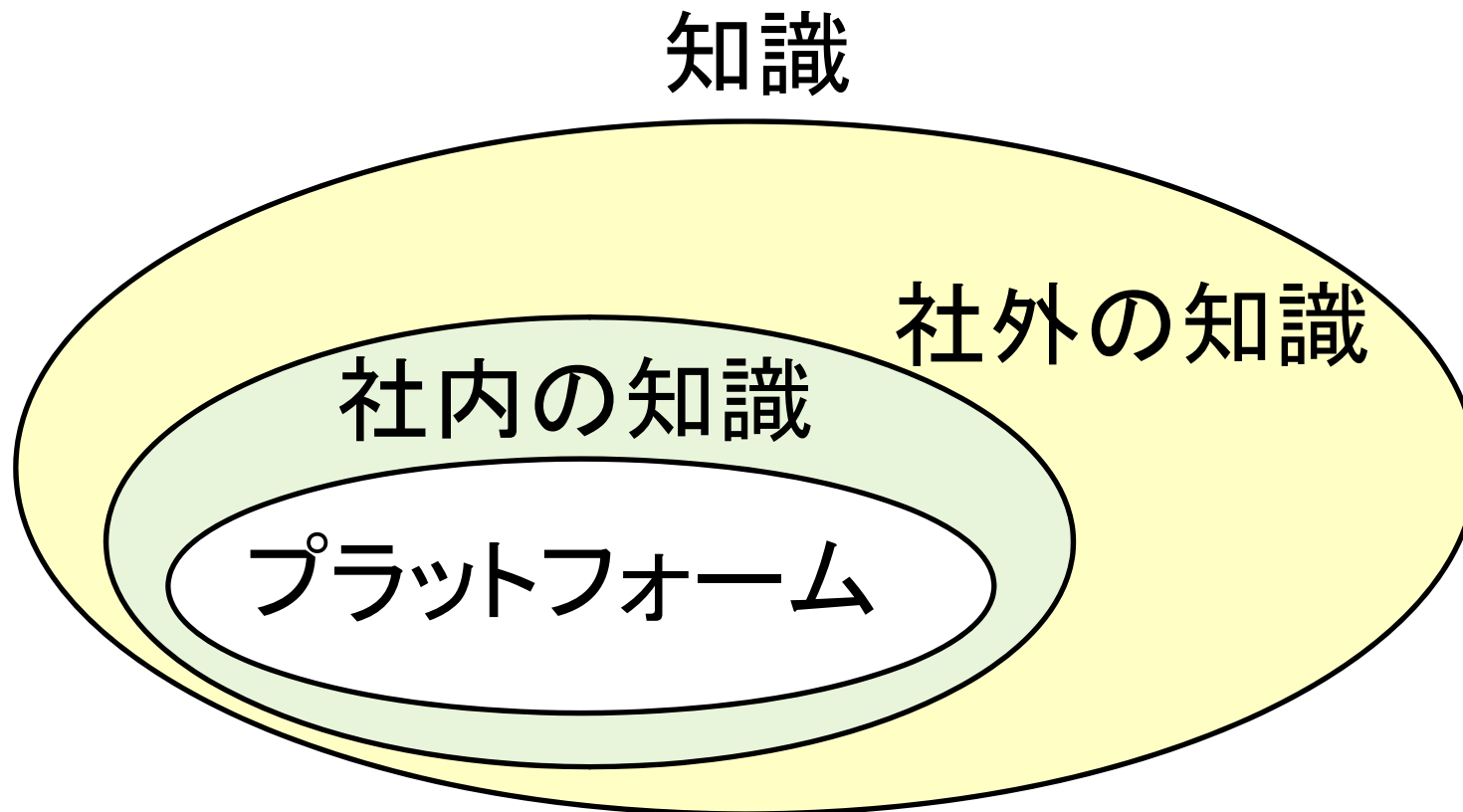


プラットフォーム製造

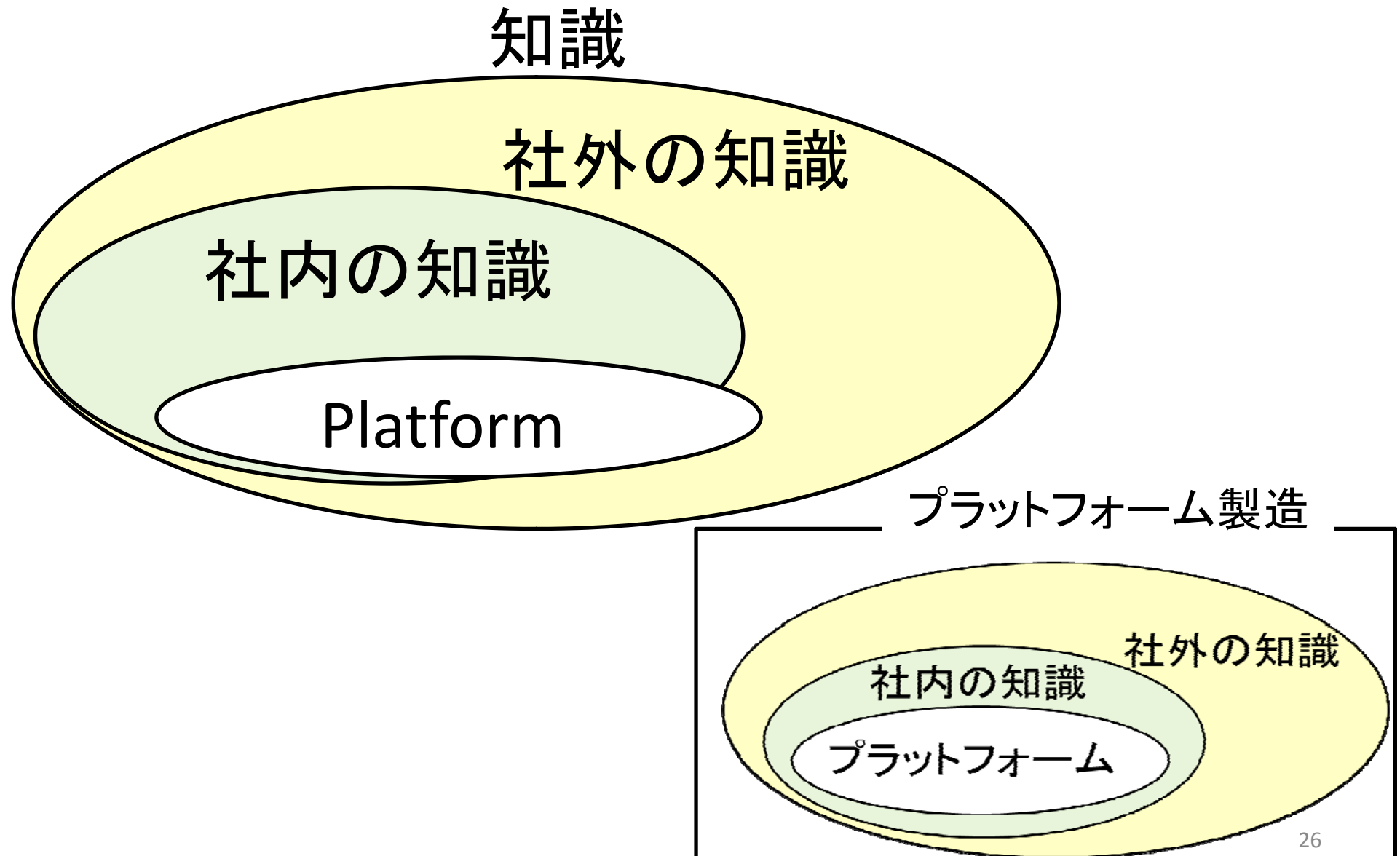
同一の申請者が同じタイプの他の医薬品を製造するために使用したことのある、同様の製造工程からなる新医薬品の製造戦略に関する開発の方法論（例えば、あらかじめ確立されている宿主細胞、細胞培養、及び精製工程を利用した、すでに十分な経験のあるモノクローナル抗体の製造）。



ICH-Q11プラットフォーム製造



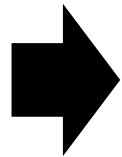
Platform Manufacturing



プラットフォーム製造利用時の留意点

承認申請時には**管理戦略の適合性**を示し、原薬の製造工程が**適切にバリデート**する必要がある。

製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とする。(GMP省令)



プロセス・バリデーションの軽減にはならない
(開発支援のツール)

フルスケールバリデーションの評価

- ・商業化製品を生産するための最終的な製造工程
- ・製造場所に関するデータ