



Daiichi-Sankyo

# 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- 2

2013年3月5日

第一三共(株)  
古賀淳一



Daichi-Sankyo

## できるだけ天邪鬼な視点から

いろんな疑問が、、、

- 本当にバイオ医薬品に対して、Q11は適用が可能か？
- 患者さん、申請者、規制へのメリットは？
- これまでのバイオ医薬品の申請パッケージと、どう違うのか？
- 承認時にどのような柔軟性が得られるか？その根拠は？
- パッケージは大きいのか？スピードは上がるのか？
- 世界共通か？多極は？たとえば、ASEANは？

しかし、QbDであろうとなかろうと、

- 必要なことは、パッケージが、これまでのガイドラインに沿って作られ、最新の科学技術を以って、適切なレベルの作りこみがなされていること。患者さんにおける有効性と安全性が、適切に担保されていること。

# バイオ医薬品の“QbD”についてどう考えていたか



**Process defines the Product**

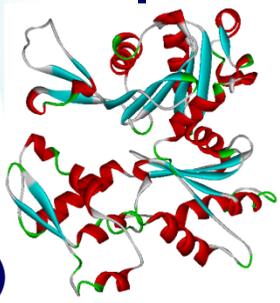
**Product defines the Process**

**Conventional Approach**  
Quality by Testing and Inspection

**Enhanced Approach**  
Quality Designed into Product

Specs Based on Process History ← Define Production Process (Reproducibility)

Define Design Space (robustness) → QbD → Specs Based on Product Understanding



Approval with **limited flexibility**

Consider this approach for **HIGHER** risk products



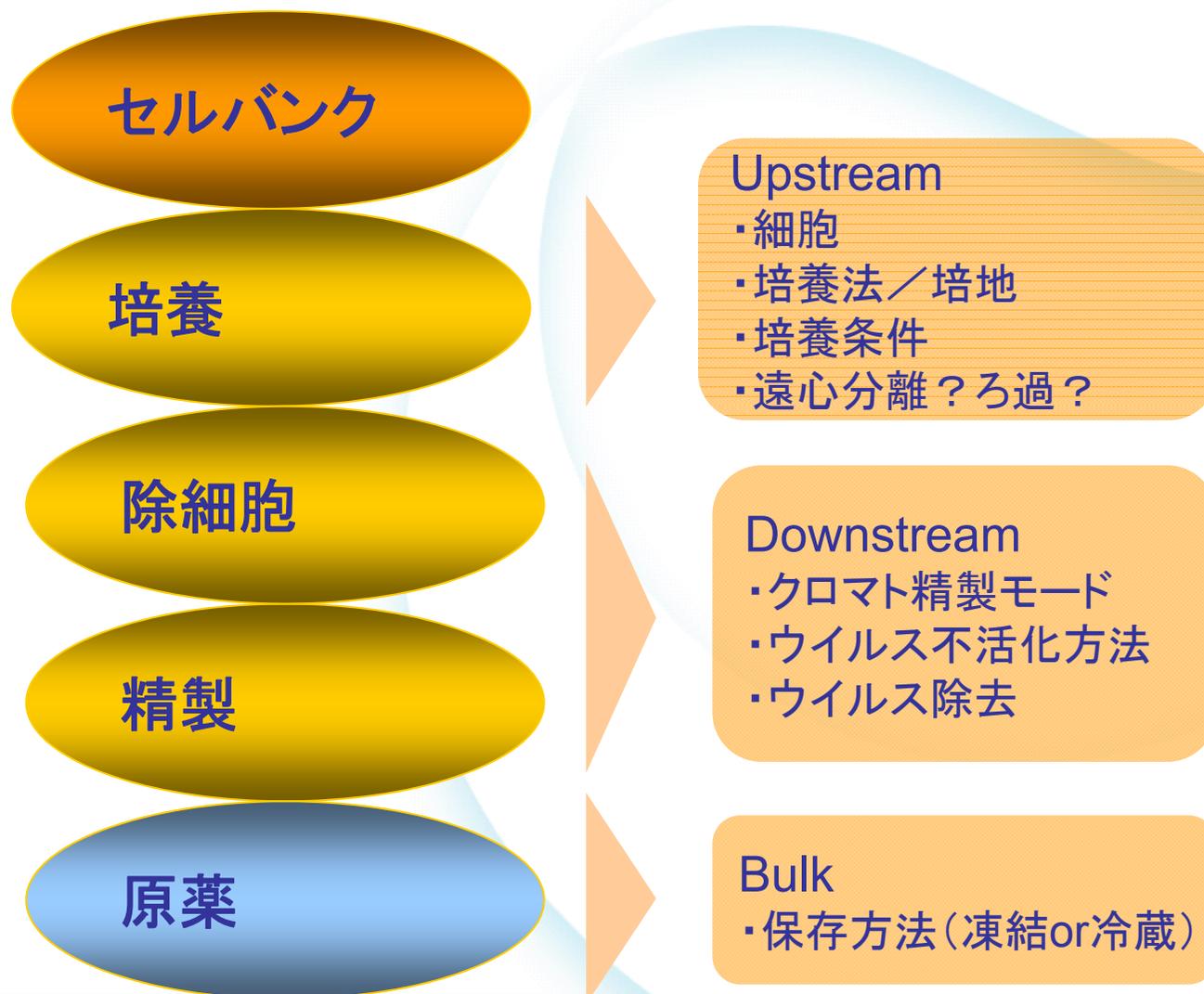
Low High  
**Risk Assessment Meter**



Regulatory Approval with **flexibility (?)**

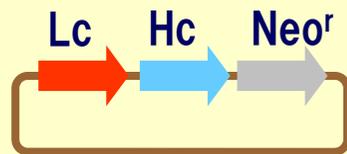
Consider this approach for **LOWER** risk products

# 動物細胞による抗体の生産



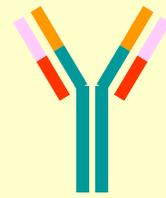
# Candidate selection → 出発物質への道程

## Biologics Research Laboratories



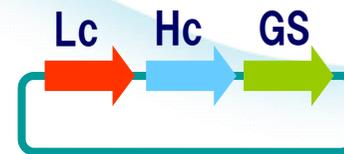
Expression Vector construction

Transient expression



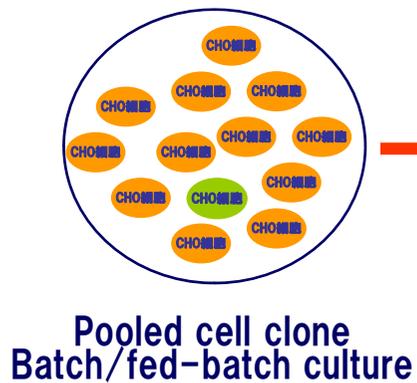
Evaluation

Gene transfer to BTRL

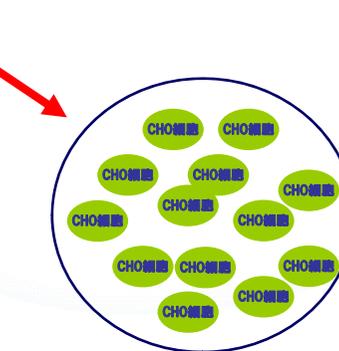
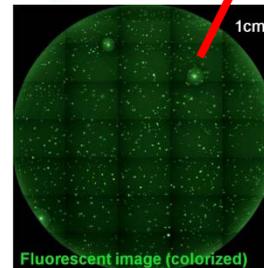


Expression Vector construction for GS-system

Transfection and picking up



Single colony isolation by ClonePix™



PCB  
MCB

# 医薬品製造用細胞基材

出発物質は物質ではない。。。

製造工程

## 原薬／製剤（品質特性）

### 有効成分

目的物質（分子の集合体）  
目的物質関連物質

（不均一性）

製剤成分

### 不純物

製造工程由来不純物＋  
目的物質由来不純物

保存中の分解物・変化物  
（目的物質由来不純物）

（製剤関連不純物）



Daichi-Sankyo

# バイオ側から見たQ11の経緯：紆余曲折

- バイオ医薬品製造方法に関するコンセプトペーパー作成開始（2005年11月）
- FDAからの強行な意見提示（2006年5月）
  - 1) NCEとバイオを併行して進めること
  - 2) バイオ単独での開始に不合意
  - 3) QbDの概念の導入が必要
  - 4) Q8との共同作業が必要
- Quality Strategy Discussion：現方針維持を主張、合意に至らず（シカゴ、2006年10月）
- **ICH Quality Roundtable**：比較検討しながら進めていくことに合意（ロックビル2007年9月）
- **Q11 EWG活動開始**（ポートランド、2008年5月）
- 各極分担でのドラフト作成作業実施
- ドラフト（“0”）議論開始（ブリュッセル、2008年11月）

# バイオ原薬と合成原薬の比較

	バイオ原薬	合成原薬
構造・物性	分子構造上不均一なものが産生される可能性が本質的に存在	化学的物理的に完全に特徴付けることができる均質な物質
	数種類の分子種あるいは分子変化体を含む場合もある(目的物質関連物質)	単一の化学物質
	抗原性も考慮	不純物プロファイル、コントロール
製造	細胞培養プロセスにより目的物質を産生し、多段階の精製工程により微量の目的物質を単離・精製	化学反応工程により目的物質を主成分として合成し、精製工程により微量の不純物、分解物を除去
	目的物が微量成分であるため、数種類のカラムを組み合わせたクロマトグラフィー等、精製方法が複雑(目的物質を産生した後のステップが長い)	目的物質が主成分であるため、抽出、蒸留、再結晶等、精製方法がシンプル(目的物を合成するまでのステップは長い、それ以降のステップは短い)
	多くの制御パラメータが品質に影響	品質に影響するパラメータが特定しやすい
設備	設備やスケールの影響が大きい	設備やスケールの影響が小さい
原材料	原料(培地、緩衝剤成分)は微生物汚染を増大させる恐れがある	微生物汚染の増大の恐れは比較的少ない
バイオバーデン	外来性ウイルス、マイコプラズマも含め、混入汚染物質に関しても厳密な管理が必要	

# バイオ医薬品のICHガイドラインは製造方法のガイドラインである

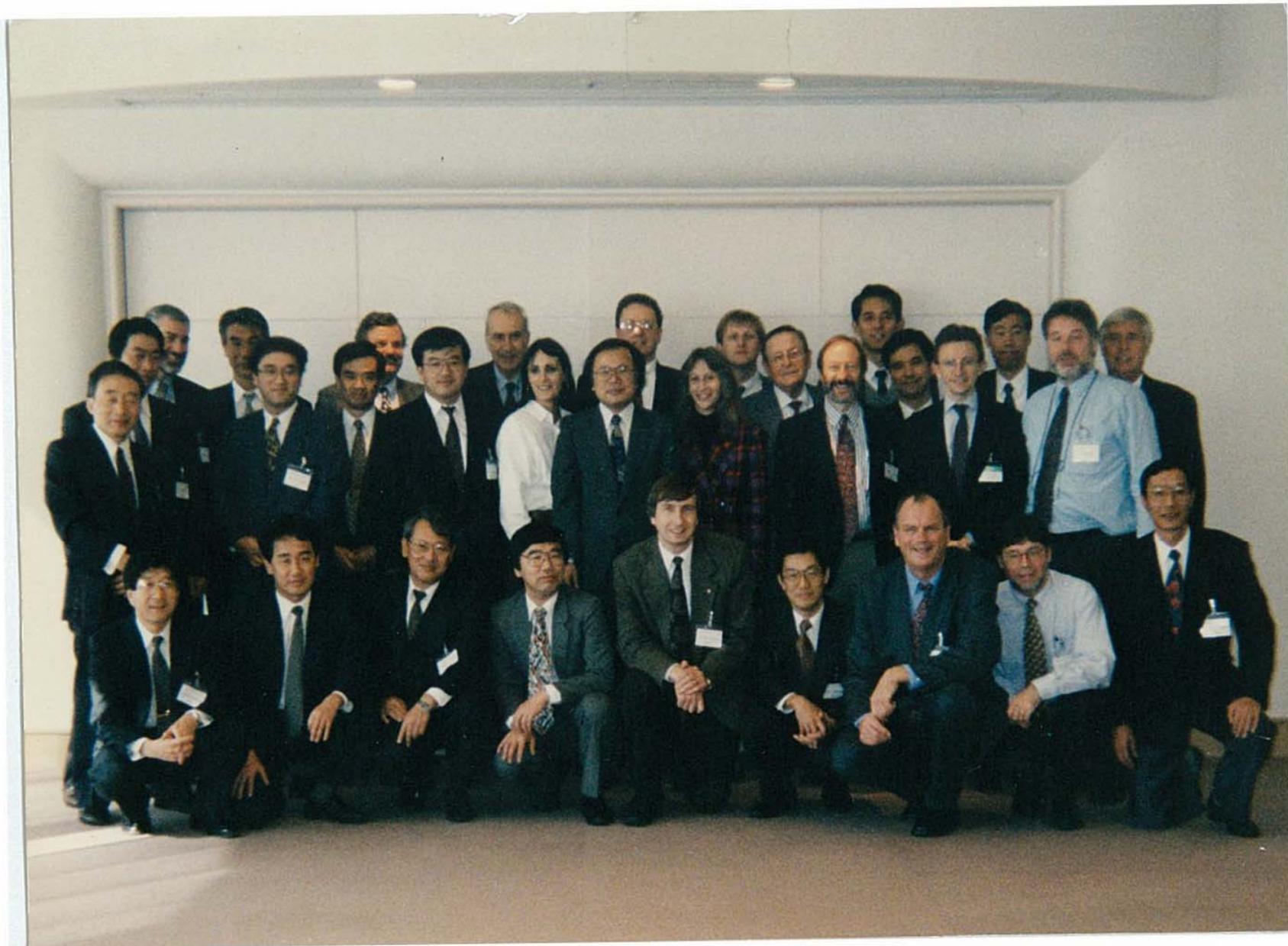


- Q5A : ウイルス除去工程の評価方法 (制定2000. 2)(開始1993)
  - モデル実験の位置づけ
  - 原材料と製品の管理のあり方
  - Robust step
  - 「日本語」とは？
- Q5B: 組換え体生産細胞の遺伝子の安定性 (制定1998. 1)(開始1993)
  - EOPの議論
- Q5C : パイロットプラントの位置づけ (制定1998. 1)(開始1995)
  - 国内の実態の反映
  - Process Evaluation
- Q5D : 生産に用いる細胞基材に関する管理 (制定2000. 7)(開始1996)
  - 局方試験の相互利用の難しさ
- CTD-Q Bio : (制定2000.11)(開始1998)
  - S2パートへの記載項目の詳細な解説
- Q5E : (S2.6)バイオ医薬品製造方法変更の担保のあり方 (制定2005. 4)(開始2000)
  - 比較するのはプロセスか製品か
  - Follow-on-Biologics/Bio-similarとの関連

# Bio EWG in ICH 3 (Yokohama, 1996)



Daichi-Sankyo





Daichi-Sankyo

## 「従来の方法」か？「より進んだ方法」か？

- 「より進んだ方法」が、科学的、技術的に、より進んでいるわけではない
  - 「従来の方法」であっても、最新の科学、技術に基づくべきである
  - 新しい品質の考え方、Q8-10、に沿った取り組み方という意味で「より進んでいる」
  - いずれの方法をとるか、部分的に採用するか、採用しないかは任意
  - 採用することと柔軟性のある規制対応を獲得できるかは、その内容、これからの経験による



# 原薬製造工程の承認後の変更はとりあつかわない？



- 患者、企業にとって、製品、製造方法と品質の改善の迅速な導入は喫緊の課題
- 「承認後の変更要件は、取り扱っていない」は、本ガイドラインが変更管理のガイドラインではないことを言っている
- では、どのような変更管理への影響があるのか？
- 目的は、「変更管理の簡素化」
- どのような簡素化があり得るのかは、これからの努力による

## CQAとしての不純物



- 個々に安全性。有効性への影響の評価が不可能な、多様な不純物が存在する
- バイオ医薬品は、「安全である」、から始まっている
- もともとプロセスを限定することにより、品質を確保してきた
- 多様な不純物に対する考え方は、包括的にはQ6B、個々の考え方については、Q5A、B、Dで取り扱われている

# 出発物質と製造工程



- 出発物質は物質ではない
- 出発物質が、「製造工程」、「製造サイト」である
- その製造自体の管理は、化学反応というレベルでは、化成品に比べて、極めて、曖昧
- 細胞内の反応、物質レベルというよりは、培養での現象レベルでの管理
- 「出発物質」より得られた培養物以降の工程は極めて明快に管理される

## Q11の解題（１）バイオ医薬品原薬の“作りこみ”とは？



- 「工程の理解、製品の理解を深める」意味と程度
- CQAとSpecification
- DOE
- Design Spaceの提案と合意、必要なデータセット
- 米国のComparability Protocolとの関連
- プラットフォームの位置づけ
- 品質のための品質か？有効性と安全性を担保するための品質か？
- リスクアセスメントは規制、申請者の理解をあわせるツール

## Q11の解題（2）バイオ原薬製造工程の頑健性とは？



- インプットとアウトプット、工程の選択と管理の程度
  - 培地成分
  - 「細胞齢」
  - ウイルスろ過工程
  - プロテインAによる工程
  - イオン交換クロマト工程
- インプットの変動に影響をうけないアウトプットを得る上で、より深い物とプロセスの理解、工程の管理戦略と管理のあり方が重要
- 出発物質が「物質」ではなく、「遺伝子発現構成体」を有する「細胞」であるという点に、共通した頑健性の概念が適用されうるか？

## Q11の解題（3）モデル実験によるデータの取り扱い



- バイオ医薬品においては、商用生産の施設での検討が不可能な品質特性がある：スパイク試験が必要な場合
  - ウイルス安全性
  - 目的物質由来不純物の挙動の精査
  - 工程由来不純物の挙動の精査
- モデル実験でのデータがプロセスバリデーションのデータと同格に取り扱われてきた
- 関連が想定されるもの以外に、目安として負荷試験をモデル実験系で実施し、工程の能力を検証してきている
- 製造方法変更にあたって、予想される不純物と工程評価のために用いた不純物の取り扱いは、Q11を経て再考されていくべき
- モデルで実施したら、自動的に実製造で実施しないでよい、ということではなく、その関連を適切に説明する必要がある

# プロセス開発に関わるデータのイメージ

## Empirical Approach



Process  
変更  
(Column)  
(Site)

Process変更  
(Major)

技術情報の更なる提供  
例えば、DOEによる試験研究結果、  
Knowledge Base、  
Platform

Q9, Q10に呼応したインフラ整備

Process  
変更  
(Column)  
(Site)

Process変更  
(Major)

Design Spaceの提案と合意

変更管理の一部

## Enhanced Approach

## LCM



## 「柔軟性」と「QbD」:個人的な見方

- 柔軟性は規制ハードルの低さではない
  - 「より良いものを早く患者さんへ」
- もともと、柔軟性が極めて高い承認制度であった
  - 概要、治験届け、プロセス評価の位置づけ
- モジュール1の3の間にデータのSummaryとしての「概要」が、適切に作成された
- QbDは、より高い柔軟性を求めたものであり、日本型の承認を求めたものと言える側面がある
- 日本型は、限られたエキスパートによる審査という柔軟性があった
- バイオのデータの網羅性、深さを勘案すると、本質的には、QbD申請とこれまでの申請の間に、概念的な違いはない
- **Q11の位置づけ：**
  - 今後、どのような手続き、データセットで、「より良く、安価なものをより早く患者さんへ」届ける、官と民が一体となった新たな努力を始めるための品質に関する概念が固まった