

# ICH Q11 ガイドライン説明会

## ICH Q11: 原薬の開発と製造

(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品)

ICH Q11ガイドラインの目的及び  
平成22年度厚生労働科学研究班会議の成果  
—Q11の円滑な施行を目指して—

2011年8月5日(金)、タワーホール船堀、東京

奥田 晴宏

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

# 内容・目的

- ICH Q11の目的
  - ICHガイドライン作成プロセスとメンバー構成
  - Q11に至る背景
  - Q11会合の経緯
  - Q11の構成と適用範囲
- 厚生労働科学研究班会議の成果
  - サクラミル作成の目的と経緯
  - 主な論点

# ICHにおけるガイドライン作成プロセス

**ステップ1** トピックの提案(コンセプトペーパー、ビジネスプラン;  
運営委員会(SC)による承認、専門家作業部会(EWG)の設置;  
ガイドライン(GL)案の作成

**ステップ2** GL案のSCによる承認

**ステップ3** 3極規制当局によるGL案の公表と意見公募及び  
公募意見に基づくEWGによるGL案の修正

**ステップ4** 3極規制当局による修正GLの承認

**ステップ5** 各極規制当局によるGLの発出と施行

# Q11メンバーシップ

## 6団体

- EU(欧州連合)
- EFPIA  
(欧州製薬団体連合会)
- MHLW(厚生労働省)
- JPMA(日本製薬工業協会)
- FDA(米国医薬食品局)
- PhRMA  
(米国研究製薬工業協会)

## オブザーバー

- Health Canada(カナダ保健省)
- EFTA(欧州自由貿易連合)
- World Health Org(世界保健機関)
- IGPA(国際医薬品ジェネリック連盟)
- WSMI(世界大衆薬協会)
- Biotech Industry
- China(中国)
- India(インド)

# Q11に至る背景(1)

ブリッセル会議(2003.7) GMPワークショップで  
採択されたビジョン

科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル  
(開発から市販後)全般に適用可能な調和された  
品質システム

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  
Q-IWG : Q&A, Training materials

# Q11に至る背景(2)

## Q8(-Q10)の成果

1. 「製剤開発」研究の意義
2. 新しい科学の推奨
3. 品質リスクマネジメントの活用
4. 管理戦略の位置づけ
5. 製剤開発研究を遂行するための概念の提供(規制当局とのコミュニケーションに有効)
6. Baseline approachとEnhanced approach

# Q11に至る背景(3)

## 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
- 両者を異なるものとしてとらえるべきでない。
- 「複雑さ」を考慮する。



# Q11のコンセプトペーパー

- 新規の三極調和ガイドライン
- 原薬の開発と製造(CTD 3.2 S.2.2~2.6) の妥当性の説明と製造工程の記述
- 化成品及びバイオを対象
- Q8~10に示された概念を包含しその例示を提供
- 製品の品質と恒常性を保証するためハイレベルなガイダンス
  - トータルな管理戦略の一部として、原薬の設計、開発、製造に関連する科学的技術的原則を調和する

**ICH** INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

Final Concept Paper  
Q11: Development and Manufacture of Drug Substances  
(chemical entities and biotechnological/biological entities)  
dated 11 April 2008  
Endorsed by the ICH Steering Committee on 11 April 2008

#### Type of Harmonisation Action Proposed

A new tripartite Technical Guidance is proposed for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) harmonising the scientific and technical principles relating to the description and justification of the development and manufacturing process (CTD sections S 2.2. – S 2.6) of Drug Substances including both chemical entities and biotechnological/biological entities.

This document will take into consideration and provide examples as appropriate for describing the principles and concepts which are included in ICH guidelines on Pharmaceutical Development (Q8), Quality Risk Management (Q9) and Pharmaceutical Quality Systems (Q10). However, the approaches to, and extent of, development (e.g., traditional/empirical or systematic/enhanced) will be based on the development strategy designed by each manufacturer.

This guideline is intended to provide guidance for drug substances as defined in the scope of the ICH Guideline Q6A ("NCE") and ICH Guideline Q6B ("Biotechnological/biological").

#### Statement of the Perceived Problem

##### Background and Summary

Several aspects of technical guidance specifically related to the quality of chemical entities and biotechnological/biological drug substances have been harmonised through ICH guidelines. Although it is generally accepted that there is a strong linkage between the manufacturing process for medicinal products and their quality attributes, there is limited guidance regarding the description and justification of development and manufacturing processes for drug substances and the type and extent of information to be submitted in regulatory dossiers. During discussions at the ICH-Q Drug Substance Roundtable meeting held in Washington in September, 2007, the experts agreed that many of the principles and concepts that have been addressed in ICH guidelines Q8, Q9, and Q10 are also applicable to the development and manufacture of drug substances. The importance of an API guideline for both chemical and biotechnological/biological products was emphasised and the development of a formal concept paper and business plan was endorsed by the ICH SC in October 2007.

Therefore, it is recommended to develop a new tripartite high level Technical Guidance harmonising the scientific and technical principles relevant to the design, development and manufacture of drug substances as part of a total control strategy designed to ensure product quality and consistency. Problem Statement.

Consistent with modern global manufacturing and scientific practices (described in the ICH Quality Vision presented and endorsed in Brussels, July 2003), and economic considerations, the development and establishment of a robust manufacturing process for drug substances to deliver a product of consistent quality accounts for a significant proportion of manufacturers' resources and efforts.

# Q11の構成

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. 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. 説明用の例
  - 物質特性と工程パラメータと原薬CQAの関連付け
  - 工程パラメータのLCMを支援するためのQRMの使用
  - バイオ製品の工程単位操作のDSの例示
  - 適切な出発物質の選定
  - 選択されたCQAのための管理要素の要約
11. 用語

# Q11ガイドラインの目的 (1)

- 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、CTD3.2.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 GL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詳しく解説。**
- 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。

# 原薬と製剤の「製造」プロセスの違い

原薬		製剤
新規化合物(分子)の出現		複数の化合物の配合
精製工程を含む		物理的特性の変更
化成品	バイオ医薬品	
段階的な化学合成と精製	培養工程と引き続く精製工程	

## Q11ガイドラインの目的 (2)

- 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。従来の手法あるいはより進んだ手法、又は両者を組み合わせて利用することができる。
  - **従来の手法**: 工程パラメータの設定値及び操作範囲を規定し、**原薬の管理戦略**は、一般的には**プロセスの再現性**を明らかにすることと、試験を実施し、**設定された判定基準に適合することを実証する**。
  - **より進んだ手法**: **QRM**とより広範な科学的知識を活用し、CQAに影響する工程パラメータと単位操作を選択し、更に詳しい研究により評価する。その結果として、**デザインスペースが確立し、原薬のライフサイクル全般に適用できる管理戦略が構築される**。

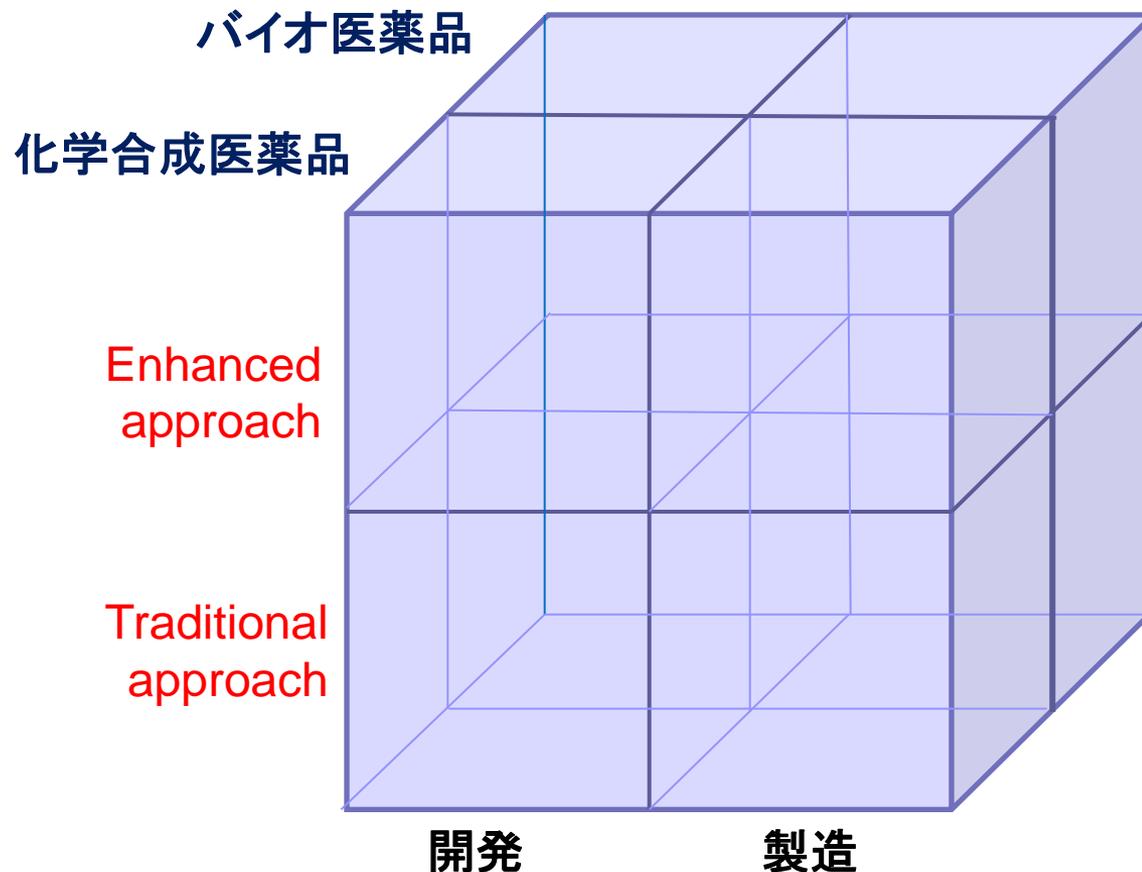
# 適用範囲(1)

	Q6A	Q6B
	<p><b>対象</b> 新原薬の製造承認を対象としたものであり、合成ならびに半合成の抗生物質及び低分子量の合成ペプチドにも適用可能</p> <p><b>除外</b> 臨床試験段階にある原薬 放射性医薬品、醗酵製品、オリゴヌクレオチド、植物製剤(herbal products)及び動植物由来の生薬製剤</p>	<p><b>対象</b> 組換え体細胞又は非組換え体細胞のタンパク質発現系から培養により産生され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析できるタンパク質及びポリペプチド</p> <p><b>除外</b> 抗生物質、合成ペプチド及びポリペプチド、ヘパリン、ビタミン、細胞の代謝産物、DNAを成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、従来型のワクチン、細胞、並びに全血及び細胞性血液成分(血球成分)</p>
3.2.S.2.2	製造方法およびプロセス・コントロール	
3.2.S.2.3	原材料の管理	
3.2.S.2.4	重要工程および重要中間体の管理	
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.S.2.6	製造工程開発の経緯	

## 適用範囲(2)

- 医薬品の臨床開発段階において提出される原薬に関する申請内容には適用しない。
  - しかしながら、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である。
- 本ガイドラインでは、承認後変更に対する地域要件は取り扱わない。

# Q11が解決すべき範囲



# Q11EWG会合の経緯(1)

- Portland (June, 2008)
  - コンセプトペーパーに従い、作成着手 (Draft 0)
  - 会合後も分担し、作業継続; Draft 1を作成
- Brussels (Nov., 2008)
  - Draft 1のreview
  - テレカン等により分担してDraft 2を作成作業継続
- Yokohama (June, 2009) Draft 2
- St. Louis (Nov., 2009) Draft 3文書作成
- Tallinn (June, 2010) Draft 4 文書作成
- Fukuoka (Nov., 2010) Prestep 2文書作成
- April 28<sup>th</sup> 2011 step 2 完成

# Q11EWG会合の経緯(2)

## : 構成・作成ポリシーに関する調和

- CTD-Qの構成を踏襲するかどうか
  - CTD-Q 3.2.S.2.2~2.6の内容を補完する文書としての性格  
→CTD-Qの構成を一部残す
- Stand aloneな文書か原薬に特化した記述か
  - Q8, Q9で取り扱われた事項の繰り返しは可能な限り避ける
  - 用語欄に過去のガイドラインで定義された用語を再掲
- Enhanced approachとtraditional approachの記述のバランスは？
  - 両者は相いれないものではない。
  - Traditional approachに関する記載も有用

## Q11EWG会合の経緯(3): 個別事項の検討事例

- 「既存の知識」と「プラットフォーム製造」

- 両者の違いを議論

「プラットフォーム」; 類似の分子種について **開発者自身が研究開発・製造行為を行って得られた知見**

「既存の知識」; 同様な化合物や分子について、一般的な学術論文等で述べられている知識

- 物質特性 (Material attribute) とCQA

- 製剤のCQAに直接関係する原薬、添加物、中間製品の重要な特性についてCQAを用語として用いる。
- 原薬製造過程の中間体に関しては「物質特性」を用いる。
- 重要な「物質特性」は管理戦略において取り込まれる。

# Q11EWG会合の経緯(4): 個別事項の検討事例

## CQA、規格及び試験方法、管理戦略

従来の手法又はより進んだ手法のいずれにおいても、**管理戦略**には**最終原薬の試験**の代わりに、**原薬CQA**が適切な限界、範囲、又は分布内であることを工程内で決定することを含むことができる  
(Q11)

CQAこそ最重要視すべきである

- 既存のGLとの整合性／QRMでは通常CQAと判定されない品質試験が規格試験として存在
- 最終試験の設定と実施の概念の不統一（スキップ試験の運用）

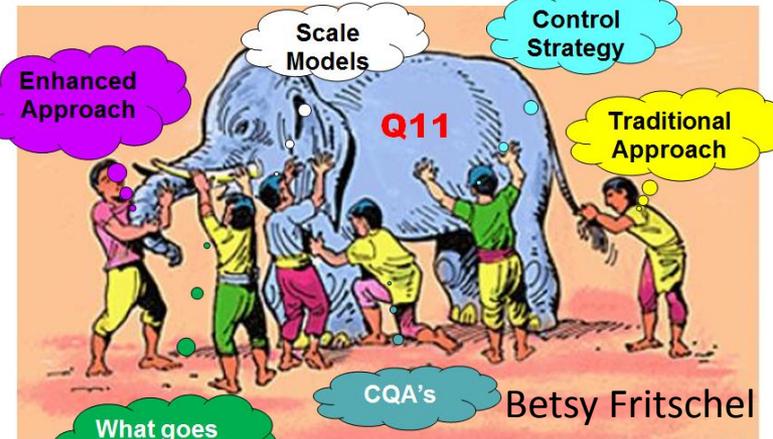
# Q11は恐竜とはならなかった

Q5Eとの関係は？  
バイオ医薬品は複雑

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

Q11

管理戦略はどうする  
出発物質は



What goes

CQA's

Betsy Fritschel

2011

# 円滑な施行に関する取り組み

## 厚生労働科学研究

- 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：医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究
  - 原薬の開発・製造情報に関する研究（奥田晴宏）  
— Quality by Designの方法論による原薬研究開発 —
  - 製剤の開発・製造情報に関する研究（檜山行雄）

# サクラミル作成の目的 (1)

- 医薬品の品質、製造方法は国に登録されて、厳重に管理されている。
  - 市販後に工程パラメータを変更するにも規制当局に変更申請や届出が必要
- 企業・規制当局は変更管理に多くの時間、労力、コストを消費。
- ICHは、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れ、規制の弾力性を生み出す試みをしている。
  - 合理的な品質管理とコスト削減が可能
- 具体的な研究開発方法については殆ど示されていないので、我が国の実情も踏まえ、科学的な製品研究開発と審査のあり方を具体的に示すことが急務

## サクラミル作成の目的 (2)

- 製品研究開発の実情を調査し、申請承認の事例研究を実施する。この作業を通じて、規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック)を作成する。
- 規制当局・産業界間の議論のための材料を供給。
- 本研究を通じて、医薬品の一層の品質確保につながる科学的な承認審査を促進することが最終目標である。



# モック作成の事例

- 厚生労働科学研究 (H18-H20)
  - Sakura Tab (QbD) -ICH W-IWG Training material
  - コモン錠 (Traditional)
  - ヨコヅナ錠
- EFPIA Mock Project (QbD)
  - S.2 Mock:
    - Biotech A-MAB
    - Small molecule “Illustrain Hydrochloride”
- 厚生労働科学研究 (H21-H23)
  - サクラミル (原薬, QbD)

# 原薬の開発・製造情報に関する研究(1)

## — Quality by Designの方法論による原薬研究開発—

### 活動内容

- H21年度
  - 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則
  - 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素(山口照英生物薬品部長)
- H22年度
  - モック サクラミルの作成

# 原薬の開発・製造情報に関する研究(2)

— Quality by Designの方法論による原薬研究開発—

## 構成メンバー

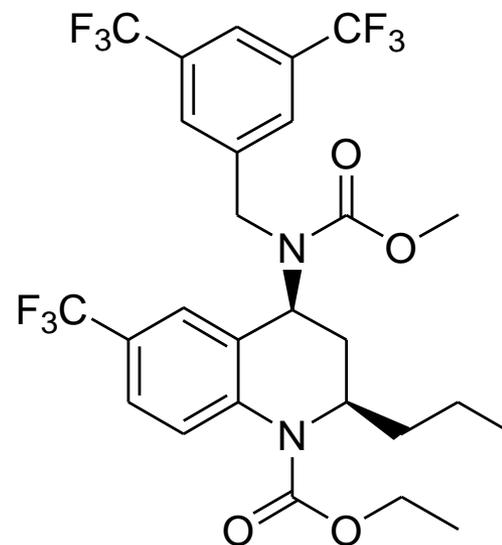
- 化学合成医薬品(H21－23年度)
  - 日本製薬工業協会
  - 日本医薬品原薬工業会
  - (独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)
- 抗体医薬品(H21年度)
  - ヒューマンサイエンス振興財団・規制基準委員会・バイオ検討グループ

# サクラミルS2モック(案)(1)

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

HPに公開・意見公募中

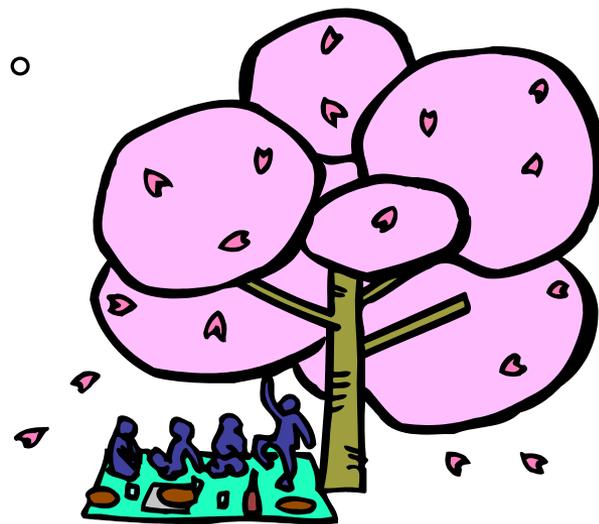
<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>



Quality by Designの方法論で開発された原薬に関してCTD様式3.2.S.2.6「製造工程の開発の経緯」に記載する内容の例示を意図。CTD第2部への記載を念頭。読者の理解を助けるために、3.2.S.2.2-2.5および3.2.S.4.1, 4.5の内容も一部含めた。

## サクラミルS2モック(案)(2)

- ICHQ11ガイドラインを反映することに留意。
- 原薬のEnhanced Approachの方法論による開発をイメージすることが目的。
- 規制上の新たな規制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。
- 全ての項目を網羅しているものでもない。
- CTDガイドライン第2部では、細分化されたナンバリングは用いられていないが、モック作成に際しては、2.3.S.●●のようなナンバリングを便宜上用いた。



# 作成の経緯

- Quality by Designの方法論で開発したTorcetrapib (ファイザー社)の開発データに準拠
- 研究協力者による会議(6回)
- 我が国の薬事システムに適応した記載
- ICH Q11およびQ-IWGの最新の動向に配慮



# モックの内容

## 2.3.S.2 製造(サクラミル、イロハ社)

2.3.S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール

2.3.S.2.3 原材料の管理

1) 出発物質の管理

2) 原材料の管理

2.3.S.2.4 重要工程および中間体の管理

2.3.S.2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価

2.3.S.2.6 製造工程開発の経緯

緒言

1) サクラミルの目標プロファイル

2) 開発の経緯

3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択

4) デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価

5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース

6) 製造工程の重要度の評価:最終のデザインスペース及び管理戦略の要約

## 2.3.S.4 原薬の管理(サクラミル、イロハ社)

2.3.S.4.1 規格及び試験方法

2.3.S.4.5 規格設定の妥当性の説明



# 主な論点

1. 原薬の管理戦略上重要な要素である出発物質の選定の妥当性
  - 出発物質の規格および製造工程の能力で説明
  - エナンチオマーを含め立体化学の管理
  - キラルプールの利用と立体選択的反応
2. 遺伝毒性不純物(GTI)の管理戦略
  - GTIのうち1分子種の規格設定、反応と工程の能力でTTCから設定した濃度限度値を超えないことを説明
3. 品質リスクマネジメント
4. 極めて除去が困難な不純物に関するデザインスペース
5. 環境に配慮し、ピリジンからリン酸三ナトリウム又は炭酸ナトリウムへの変更
6. ライフサイクルマネジメント



# サクラミル合成の初期の体系的リスク評価

- 製造工程の各段階を焦点領域に分割し、個々に評価。ステップ1は焦点領域#1から#6に分割。(反応、反応液ろ過、反応停止、分液、結晶化、結晶ろ過、乾燥)
- この初期のリスク評価を原因結果分析の手法により実施した際に評価した製造工程パラメータ:
  - 設備の組み立て;原料の品質;投入/作業順序;原料投入時間/添加速度;攪拌速度;反応時間;反応温度;反応液のサンプリングなど
- まず、原薬の重要品質特性に及ぼす影響の可能性について評価
- 次に、各段階の工程パラメータについて、その段階の生成物(中間体)の重要物質特性に及ぼす影響の可能性について評価
- 評価点を計算し、高リスク、中程度のリスク、低リスクに分類
  - この初期の体系的なリスク評価は、製造工程の開発研究及びスケールアップ、反応及び後処理方法に関する化学と反応機構論的な理解を通して得られた知識を活用した。

# サクラミルの重要品質特性に影響を与える可能性に関するリスク評価

サクラミル 重要品質特性		ステップ1					
		FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6
		反応	反応液ろ過	反応停止、分液	結晶化	結晶ろ過	乾燥
キライリティー		Low	Low	Low	Low	Low	Low
個別規格を設定する不純物							
	CP-6	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	CP-8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	CP-3	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	CP-4	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	CP-5	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	CP-7-1	High	Low	Low	Medium	Low	Low
不純物の合計		High	Low	Low	Medium	Low	Medium

# ライフサイクルマネジメント

- 出発物質の供給業者のライフサイクルにわたる管理に関する製造業者の方針・ポリシーを記載した。
- 出発物質CP-6はイロハ社が開発したオーダーメイド化合物であるため、出発物質供給業者から合成方法の情報を得ることが可能であること。
- 出発物質が原薬近傍に設定されており、出発物質のCQAが原材料のスペックに依存していることから、出発物質の妥当性を説明する観点からライフサイクルマネジメントに関する事項を記載した。



# まとめ

- Q11はQ8に比べて極めて広いスコープもつ。
- Q8-Q10で示されたコンセプトを原薬の開発と製造に関して**どのように適用するか**を示すことが目的
- 「従来の手法」にも配慮
- Q11作成に際しては可能な限り既存ガイドラインとの繰り返しをさけた。
- 実データに基づき、化学合成医薬品原薬サクラミルのS2モックを作成し、Q-トリオに示されたコンセプトの原薬への適用事例を示した。

# ご静聴ありがとうございます

パブリックコメント：締切8月15日

