

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)

セッションB : ICH Q11ガイドライン概要

演題3 : 管理戦略

演題4 : プロセスバリデーション/プロセス評価

2011年8月5日(金)、タワーホール船堀、東京

安藤 剛

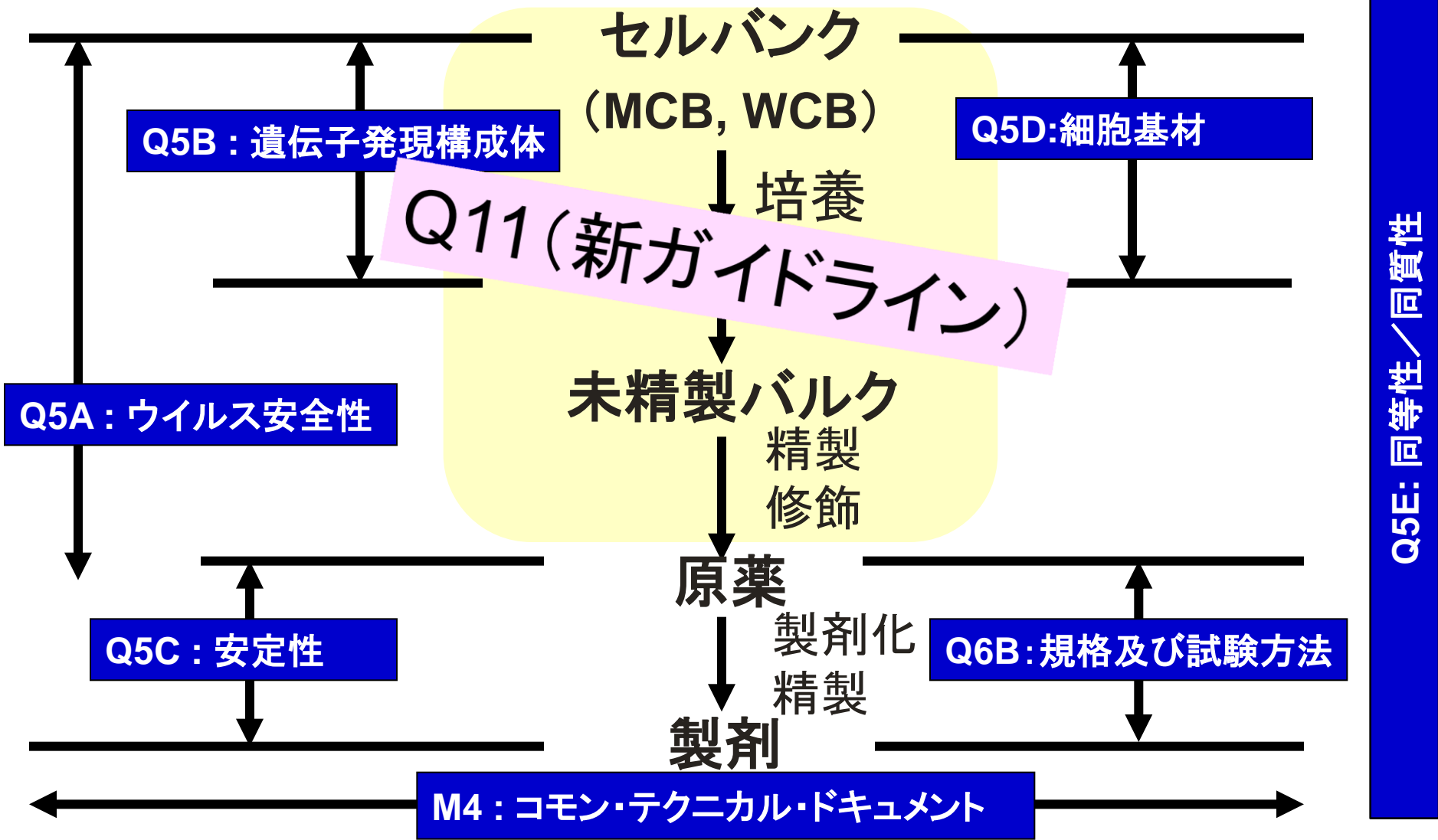
東京大学医学部附属病院

トランスレーショナルリサーチセンター

ICH-Q11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

バイオ医薬品のICHガイドライン



4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

原薬の製造方法の記述(3.2.S.2.2)は、原薬を製造するための申請者のコミットメントを意味する。

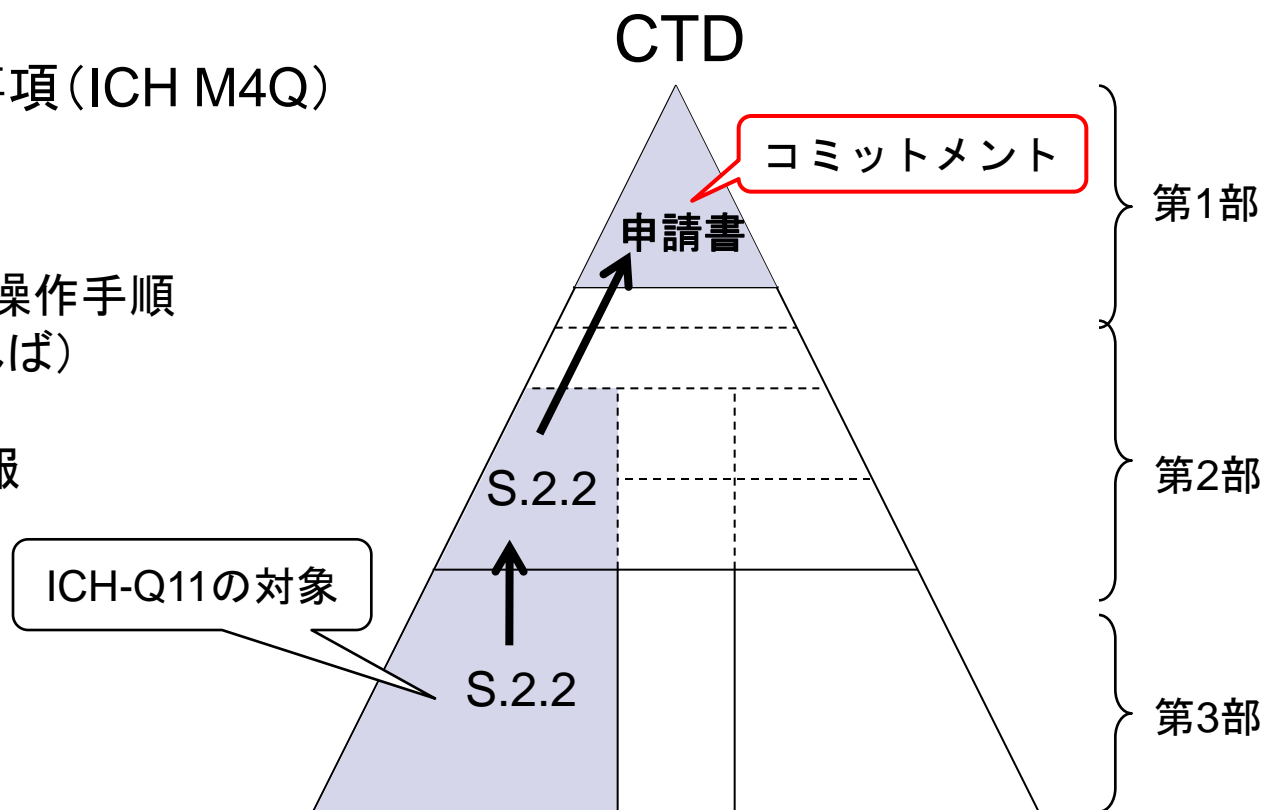
3.2.S.2.2 主な記載事項(ICH M4Q)

化学薬品

- 製造工程の流れ図
- 製造工程中の一連の操作手順
- 代替工程(必要があれば)

生物薬品

- 製造工程に関する情報



製造方法の説明

製造方法とプロセス・コントロールを適切に説明するための情報提供

製造工程

プロセス・コントロール

Stage 1	前培養及び拡大培養 WCBの融解 培地: ○○培地 装置: 培養フラスコ、培養バック及び ○○Lバイオリクター	スケールを明記
Stage 2	生産培養 培地: ○○培地 装置: ○○Lバイオリクター	
Stage 3	ハーベスト(分離精製)及びプール 担体: XXXXクロマググラフィー樹脂	分割する場合 • バッチ定義 • バッチサイズ / スケール • バッチ番号
Stage 4	精製 陽イオン交換クロマトグラフィー 担体: XXXXクロマググラフィー樹脂 陰イオン交換クロマトグラフィー 担体: XXXXクロマググラフィー樹脂	
Stage 5	ウイルス除去ろ過 フィルター: ○○ろ過システム	
Stage 6	濃縮 XXX膜の分画分子量: ○kD	

バイオバーデン、マイコプラズマ及び
in vitro 外来性ウイルス試験

●●含量、バイオバーデン、エンドトキシン

バイオバーデン及びエンドトキシン

バイオバーデン及びエンドトキシン

タンパク質濃度、バイオバーデン及び
エンドトキシン

pH

デザインスペースの定義

品質を確保することが立証されている入力変数(原材料の性質など)と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。**このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。**

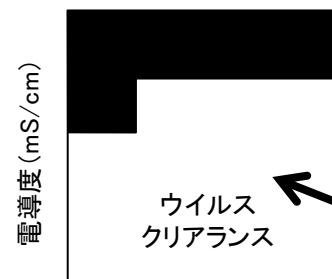
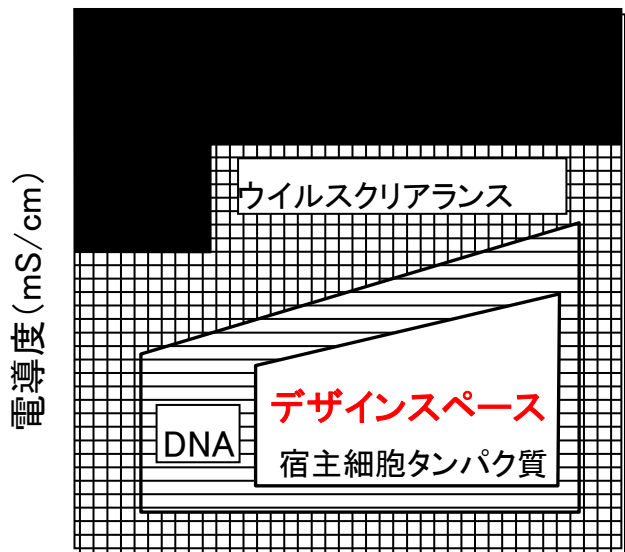
デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。

※製剤開発に関するガイドライン ICH-Q8(R2)

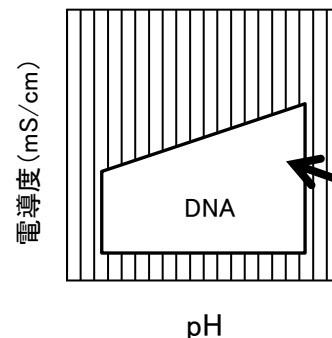
例3: バイオテクノロジー製品の工程単位操作の デザインスペースの例示

例示の前提

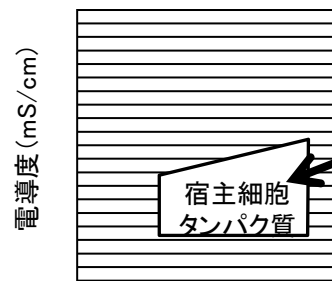
1. Q-陰イオン交換カラム (フロースルーモード)
2. 投入物質の品質基準が適切に規定されている
3. CQA及び工程パラメータが適切に選択されている



多変量実験で設定



プラットフォーム



多変量実験で設定

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

6. 管理戦略

6. 1 一般原則

6. 1. 1 管理戦略開発の取り組み

6. 1. 2 管理戦略を開発するための考え方

6. 2 管理戦略の情報の提出

管理戦略 (ICH-Q10)

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。

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

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

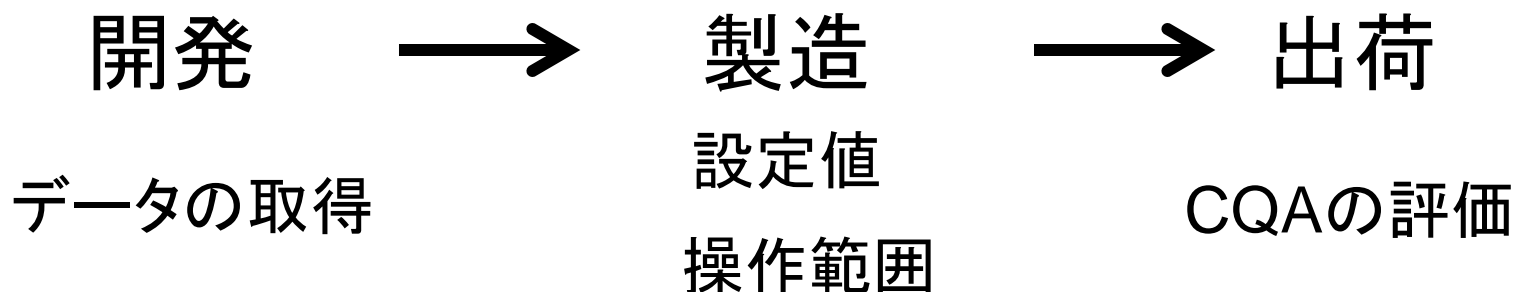
工程内試験及び工程パラメータを含む

- 原薬の管理

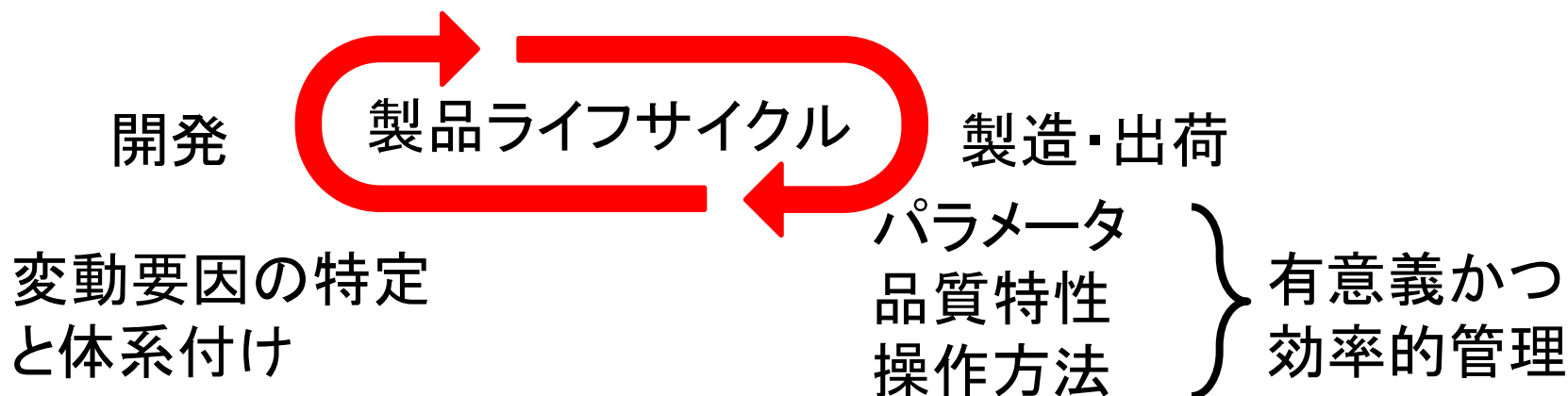
例: 出荷試験

製造工程の管理方法

従来の管理手法：限定された範囲で管理し、製造の一貫性を担保する

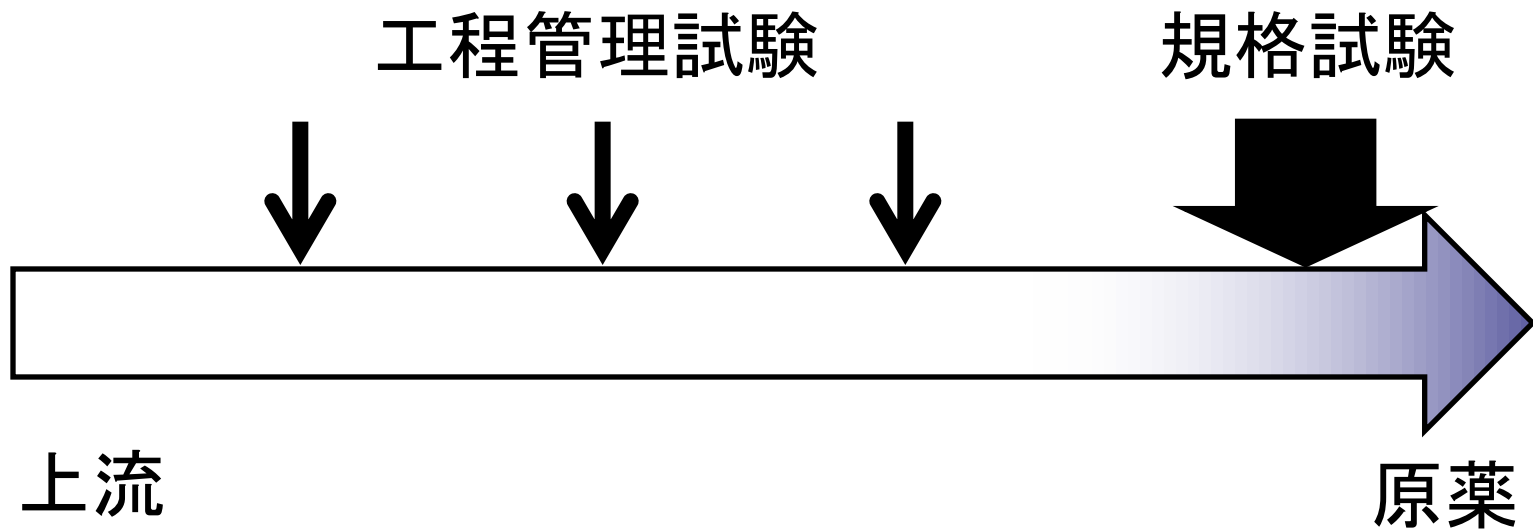


より進んだ管理手法：製造工程と製品の深い理解による、**製造パラメータの変動を吸収可能な製品の管理**



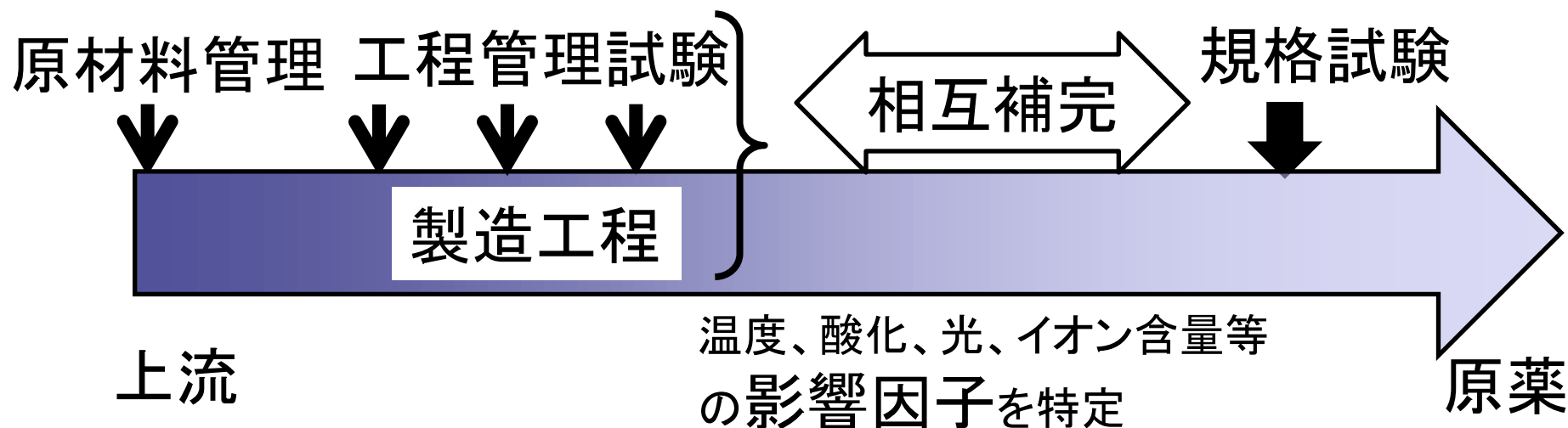
製品の品質管理を行う工程 (従来の手法)

最終原薬の規格試験による品質保証の寄与が大きい
(特に化学薬品)



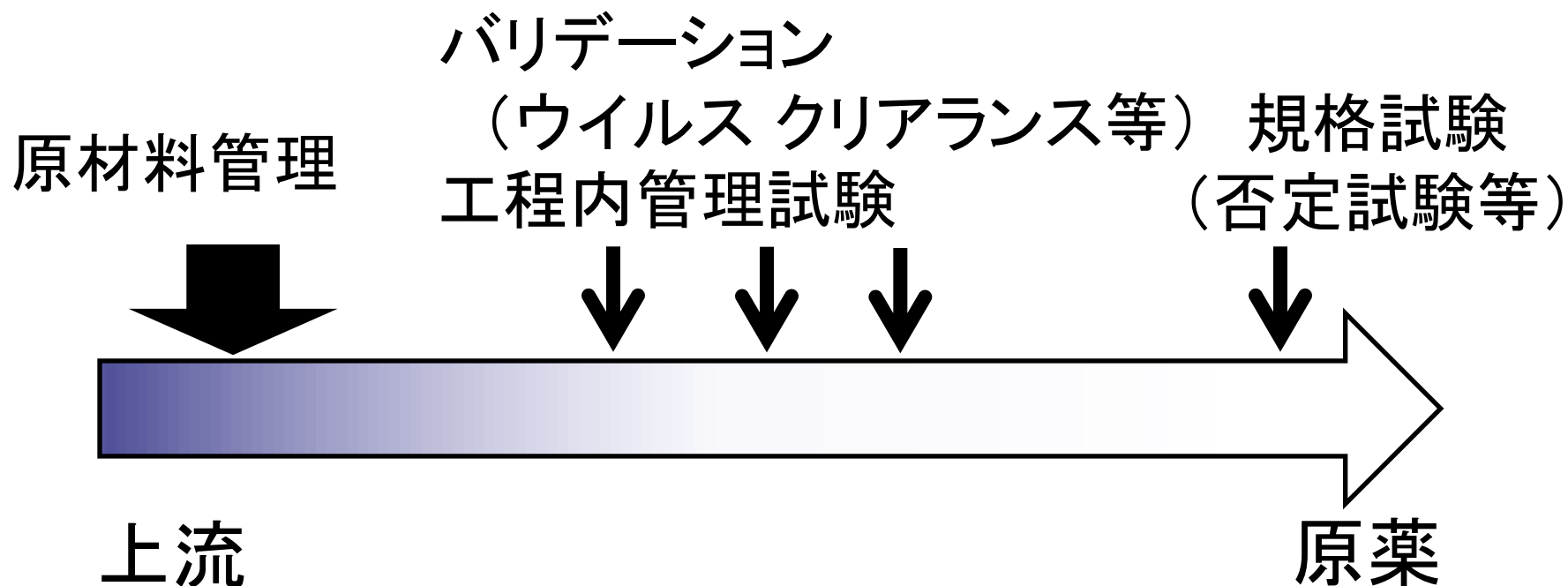
製品の品質管理を行う工程 (従来の手法／より進んだ手法)

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。最終原薬の試験以外のどのような手法でも、少なくとも原薬の試験と同等の原薬の品質の保証のレベルを保つべきである。原薬の品質に影響を及ぼす可能性のある下流工程の要因を特定しなければならない。



原薬で検出困難な対象の評価

管理戦略を開発するとき、CQA及び潜在的な問題点を検出する個々の管理の能力と関連したリスクに従い、製造業者はあるCQAについての管理を特定のポイント又は複数のポイントで実行することを考慮することができる。



製造工程の段階と投入原薬の管理レベル

製造工程の上流で使用する原料よりも、最終段階近傍で使用する原料は、原薬に不純物をもたらす可能性が大きい。そのため、製造業者はそのような原料の品質を、上流で使用する類似した原料よりも、より厳密に管理すべきかどうか評価しなければならない。

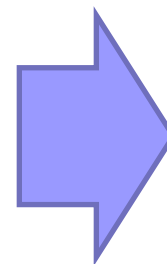


6.2 管理戦略の情報の提出

- ・ 管理戦略の個々の要素の詳細な説明
- ・ 全体的な管理戦略の要約を含める
- ・ 全体的な管理戦略の要約を視覚的に図表等の様式で提示

理想的には、要約には、原薬の品質を保証するために、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すること。

- 製造方法及びプロセス・コントロールの記述(3.2.S.2.2)
- 原材料の管理(3.2.S.2.3)
- 重要工程及び重要中間体の管理(3.2.S.2.4)
- 容器及び施栓系(3.2.S.6)
- 原薬の管理(3.2.S.4)



提示方法は
例5を参照

7. プロセス・バリデーション／プロセス評価

7. 1 一般原則

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・バリデーションの定義 (ICH-Q7)

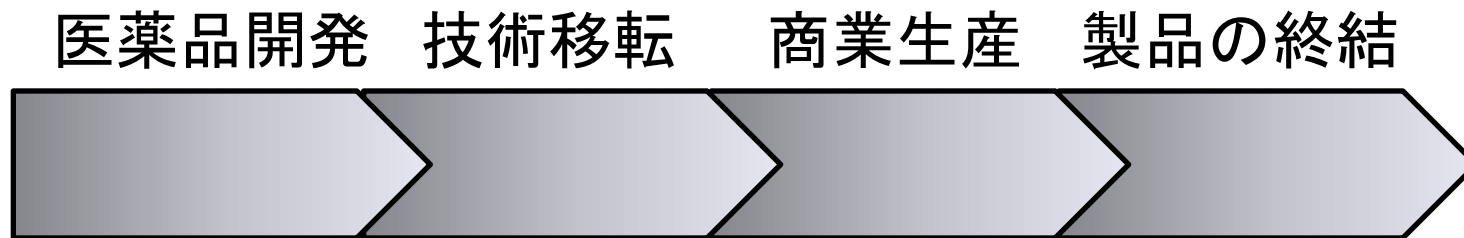
設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。

プロセス・バリデーションの種類

- 予測的バリデーション (Prospective Validation)
- コンカレントバリデーション (Concurrent Validation)
- 回顧的バリデーション (Retrospective Validation)

プロセス・バリデーションの実施時期

製造工程が一貫した品質の原薬を得ることができるという科学的な証拠を確立する製造工程の設計段階から、実生産を通じたデータの収集と評価を含む。



治験薬

予測的バリデーション
(Prospective Validation)

コンカレントバリデーション
(Concurrent Validation)

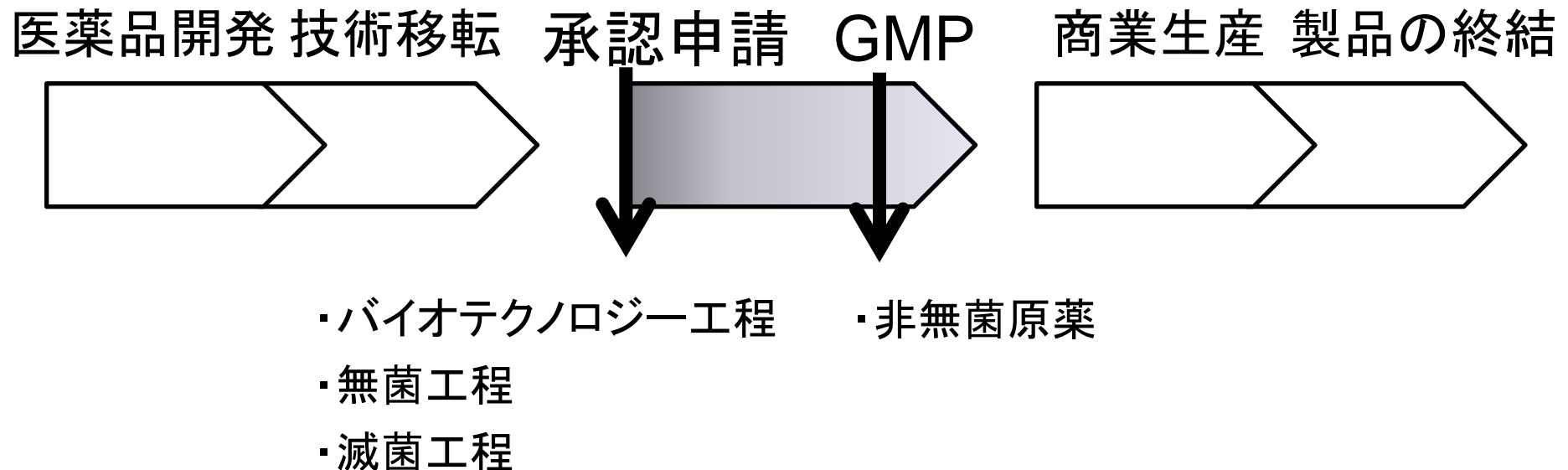
回顧的バリデーション
(Retrospective Validation)

← 再バリデーション(定期的・変更時) →

プロセス・バリデーション結果の提出時期

原薬の製造工程のバリデーションは、それを使用した製剤が商品として流通するまでに完了しなければならない。

※GMP調査時には必要



ICH-M4Q

(3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価)

無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

生物薬品:

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どうかを証明し、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。ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程について、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を3.2.A.2にて示すこと。

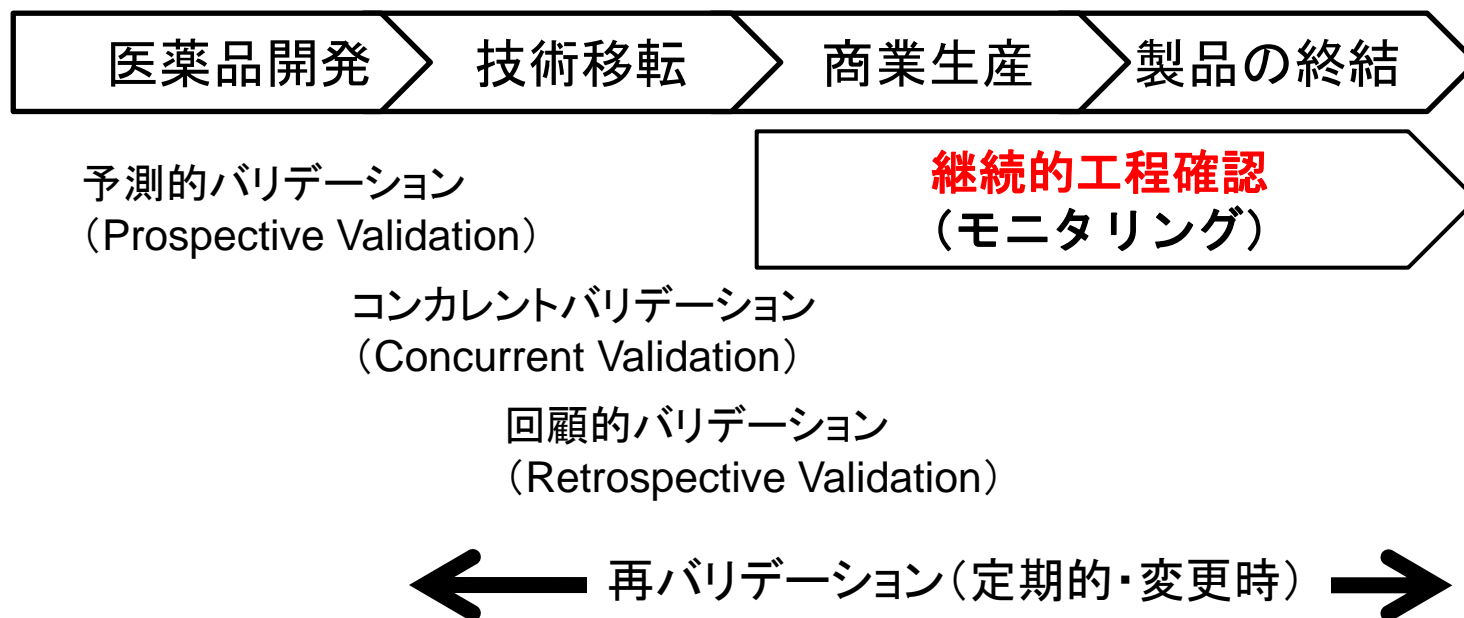
プロセス・バリデーションの実施回数

一般的にプロセス・バリデーションは、適切な数の生産バッチに関するデータの収集を必要とする。バッチ数は以下のいくつかの要因に依存するが、これらに限定されない：

- (1) バリデーションを行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. プロセス・バリデーション／プロセス評価

7. 1 一般原則

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

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・バリデーション試験

承認申請添付資料に添付すべき試験

- 商業規模の試験
- 小規模の試験

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。**

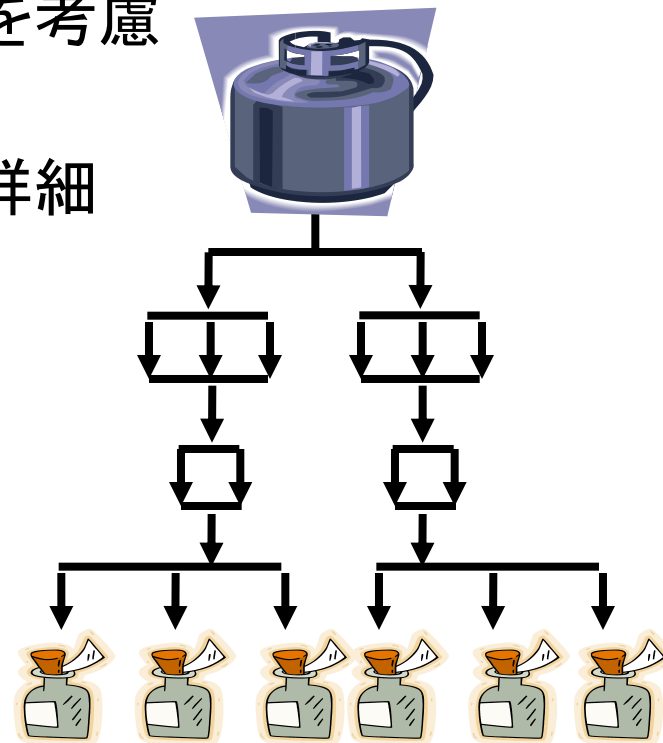
試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述する。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにするか、又は重要なプロセス・コントロール法の選択及び規格値／判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述する。

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

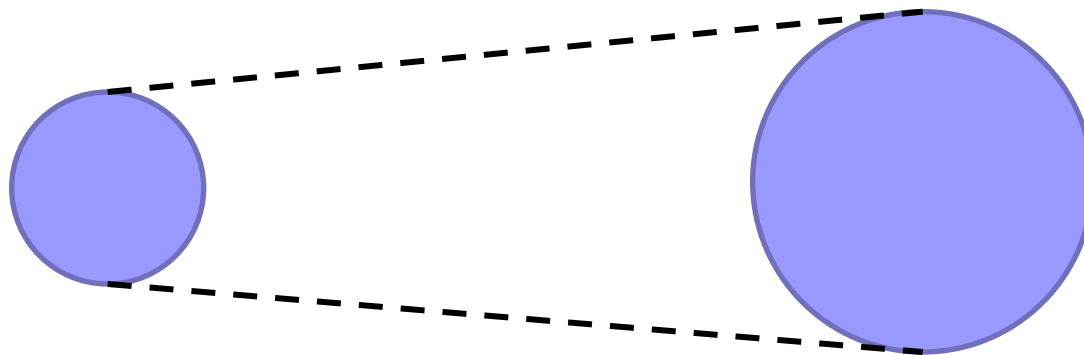
例 ハーベスト又は
中間体の分割 (splitting) 及びプール



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示しているかどうか**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。



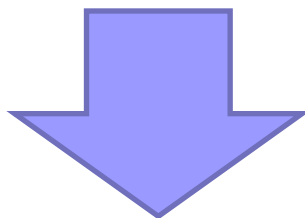
商業規模のプロセス・バリデーションの軽減条件

- 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、実施は必須（小規模の裏付）

商業規模のプロセス・バリデーションが不要な条件

- 商業規模のプロセス・バリデーションの実施が不要であることを説明可能な、**科学的な根拠**を示すことができる
- **ガイドライン**で実施不要とされている



小スケールのみ良い
事例：ウイルス除去

関連するICHガイドライン

製造に用いる細胞の特性

- 可能性のあるウイルス等の混入汚染物質 (Q5A)
- セルバンクの特性解析 (Q5B、Q5D)
- 商業用生産における *in vitro* 細胞齢の上限 (Q5B、Q5D)

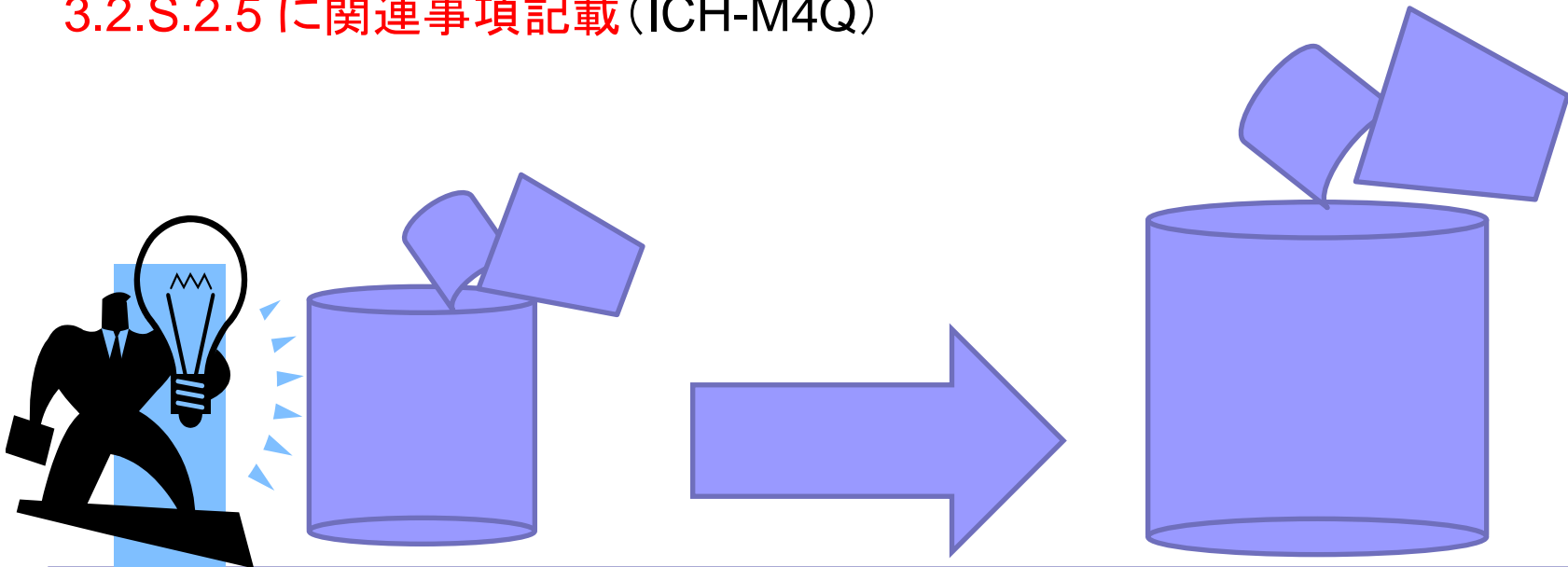
製造工程の不純物除去能力評価

- 目的物質由来不純物 (Q6B)
- 製造工程由来不純物 (Q6B)

クロマトグラフィー用カラムの寿命評価

カラムの寿命を示すために行われる研究は、小規模のモデルで行われる**実験的研究**を含むことができるが、**商業規模の製造の期間に確認**しなければならない。

カラム及び膜の再使用及び再生に関するバリデーション試験については**3.2.S.2.5に関連事項記載**(ICH-M4Q)



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

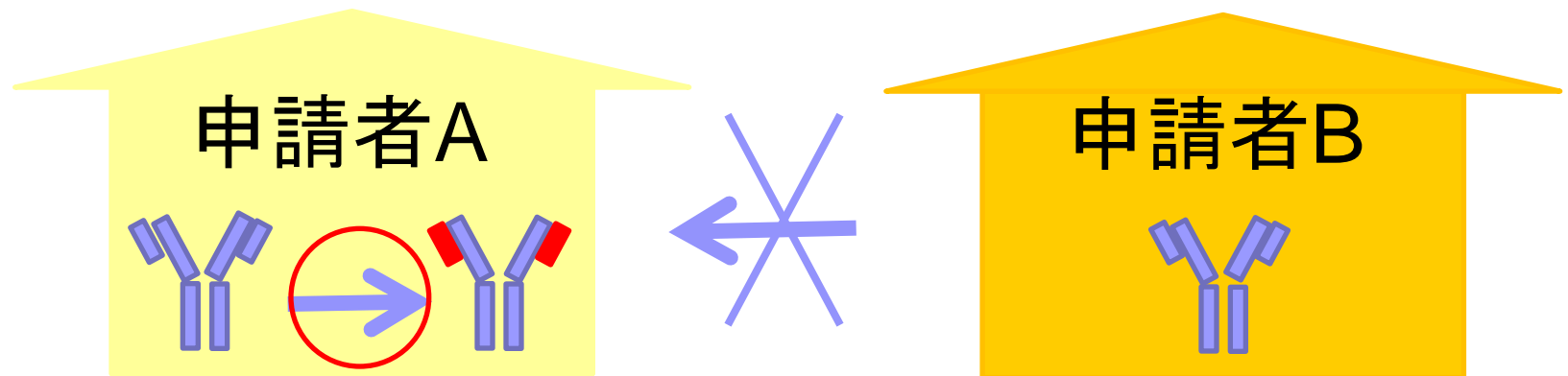
潜在的な情報源は既に得られた知識や開発研究を含めることができる。既に得られた知識には、**確立した生物学、化学やエンジニアリングなどの原則及び適用した製造経験**を含むことができる。

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。



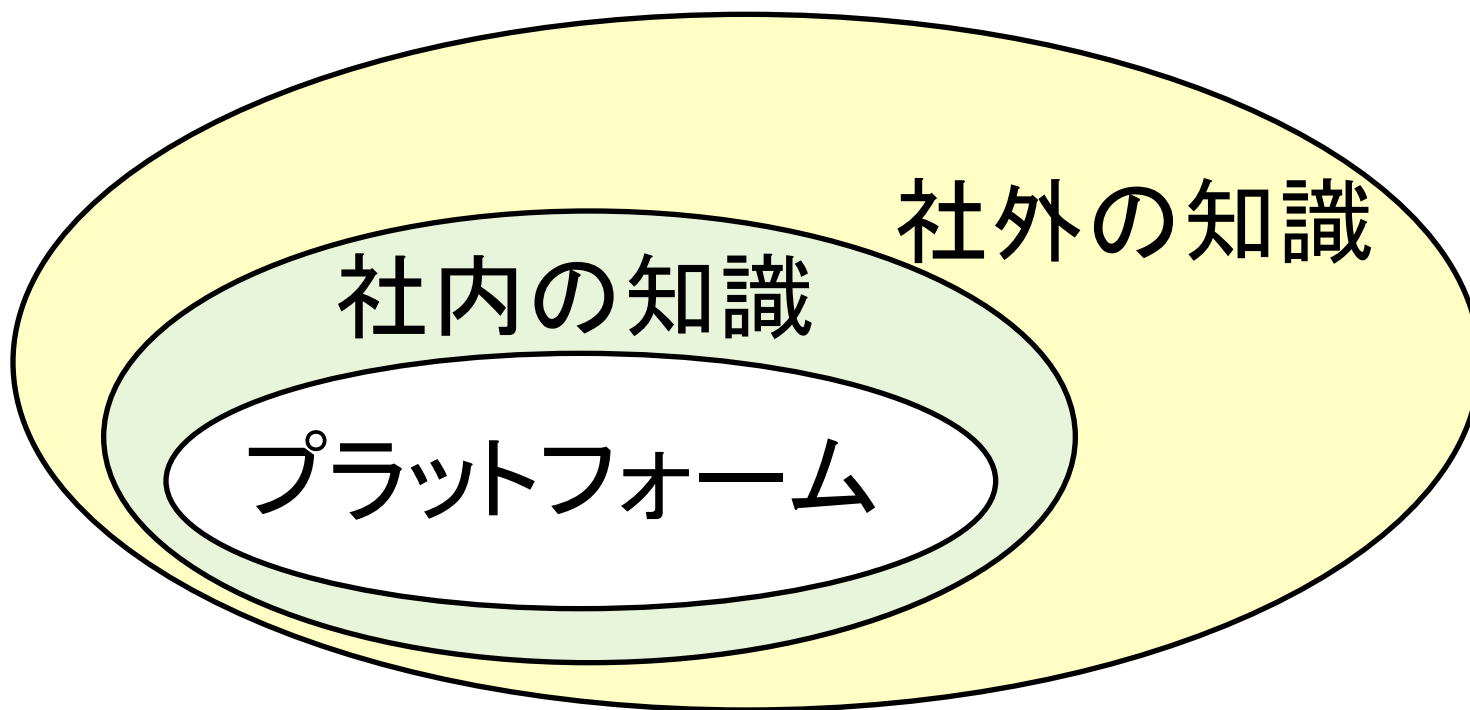
プラットフォーム製造

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）。



プラットフォーム製造

知識



ICH-Q5E(2.3 製造工程に関する留意事項)

製造工程評価に際しては、当該工程や企図する変更の重要度、変更の箇所及び他の工程への影響度、変更の種類と程度などの要素を考慮すべきである。この評価に役立つ情報は、通常、いくつかの情報源から入手できる。そのようなものとしては、工程を設定していく過程で得た知見、小規模でのプロセス評価／バリデーション試験、過去の製造工程変更の経験、同様の操作を行う設備での経験、**類似の製品での類似の製造工程変更**、文献などが挙げられる。外部からの情報もある程度は有用であるが、それは、製造工程変更において評価対象となっている特定の製造工程及び特定の製品に係る情報に限ったことである。

EUの抗体の品質に関するガイドラインにおける Platform Manufacturing

The development of processes used for the production of monoclonal antibodies very much depends on the manufacturer's knowledge of the product and manufacturing process.

Some manufacturers have gained considerable experience in the production of monoclonal antibodies, and **have developed a production strategy based on similar manufacturing processes** (i.e. using a predefined host cell, cell culture and purification process). This approach is often referred to as “platform manufacturing”.

GUIDELINE ON DEVELOPMENT, PRODUCTION, CHARACTERISATION AND SPECIFICATIONS FOR MONOCLONAL ANTIBODIES AND RELATED PRODUCTS (EMA/CHMP/BWP/157653/2007) .

Platform Manufacturing

知識

社外の知識

社内の知識

Platform

プラットフォーム製造

社外の知識

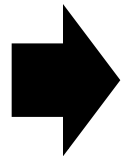
社内の知識

プラットフォーム

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**されていないといけない。

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

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

まとめ

製造工程及びプロセス・コントロールの記載

- **原薬の製造方法の記述** (3.2.S.2.2) は、原薬を製造するための申請者の**コミットメント** (承認書へ記載) を意味する。

管理戦略

- 製造工程は、**従来の手法**や**より進んだ手法**を組み合わせることで構築することができる。

プロセス・バリデーション／プロセス評価

- 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、**継続的工程確認**を従来のプロセス・バリデーションに代わる方法の一つとして用いることができる。
- プロセス・バリデーションは、原則、商業規模スケールでも実施する必要がある。しかし、科学的妥当性が説明可能であれば、小スケールのみで良い。
- **プラットフォーム製造**は、商業プロセスの開発を支援するツールである。通常通り、プロセスバリデーションを実施する必要がある。