

品質に関するトピックの動向

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)

* バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品は、以降、生物薬品と省略

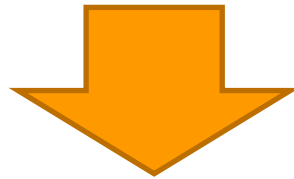
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部
高木 和則

本日の内容

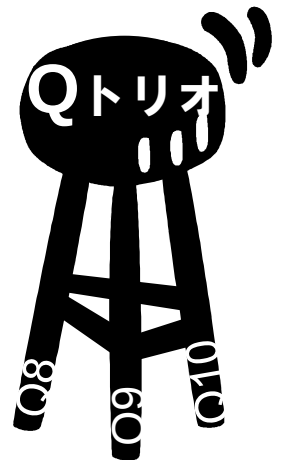
- Q11の作成と経緯
- Q11において考慮すべきポイント
 - 化学薬品（上流管理の重要性）
 - 生物薬品（不確実性要素への対応）
- 今後の予定

新しい品質パラダイム

- 「科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル全般に適用可能な調和された品質保証体系の構築が必要である」とのビジョンが採択された。



- ICH Q8: 製剤開発に関するガイドライン
- ICH Q9: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
- ICH Q10: 医薬品品質システムに関するガイドライン
- Q-IWG: Q&A、教育資料、Points to Consider



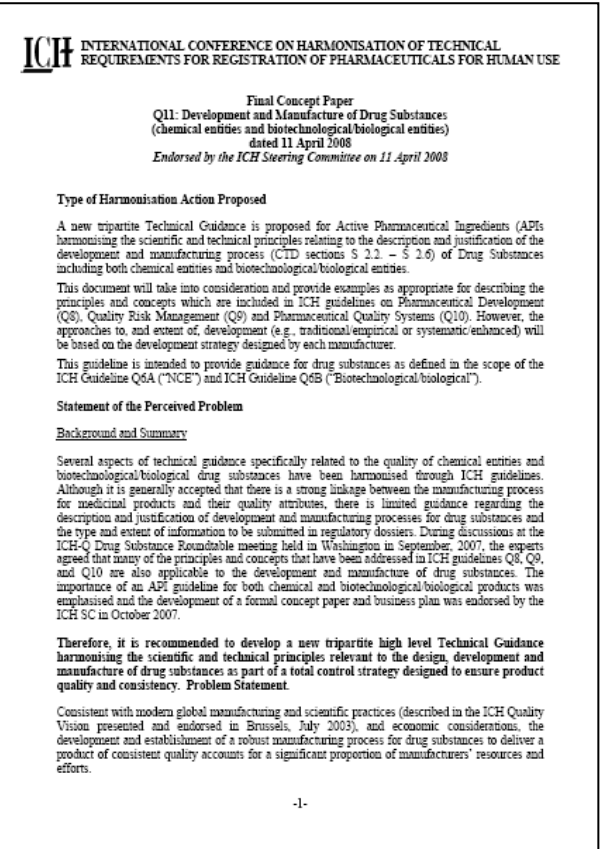
Q11のコンセプト（1）

- 原薬の開発と製造に関するガイドラインが欠如していることにより
 - ✓ 各規制当局の要求事項が統一されておらず、各々の要求事項に対応する企業側の労力が大
 - ✓ 規制当局側にとっても、各企業が提示するデータパッケージが異なることにより、労力が大

- したがって、原薬の開発・製造に関する新たなハイレベルなガイドラインが必要

Q11のコンセプト (2)

- 新規のICHガイドライン
- 原薬の開発と製造
- 化学薬品及び生物薬品
- Q8、Q9、Q10の概念を包含し、例示も提供
- 情報の記載場所(CTD様式)



Q11の構成とパブコメ数

	パブリックコメント受理数
1. はじめに(60)	
2. 適用範囲(<50)	日本:590件
3. 製造工程の開発の経緯(410)	欧州:480件
4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載(<50)	米国:430件
5. 出発物質及び生物起源原材料の選定(110)	
6. 管理戦略(170)	
7. プロセス・バリデーション／プロセス評価(60)	
8. CTD様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出(<50)	
9. ライフサイクルマネジメント(70)	
10. 図解例(100)	
11. 用語(<50)	

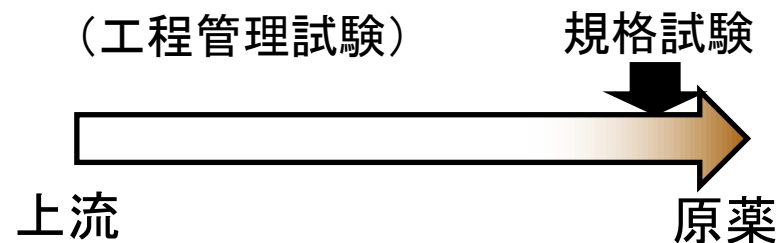
Q11の構成とパブコメ数

1. はじめに(60)
2. 適用範囲(<50)
3. 製造工程の開発の経緯(410)→生物薬品(不確実性要素への対応)
4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載(<50)
5. 出発物質及び生物起源原材料の選定(110)
6. 管理戦略(170)→化学薬品(上流管理の重要性)
7. プロセス・バリデーション／プロセス評価(60)
8. CTD様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出(<50)
9. ライフサイクルマネジメント(70)
10. 図解例(100)
11. 用語(<50)

開発の手法

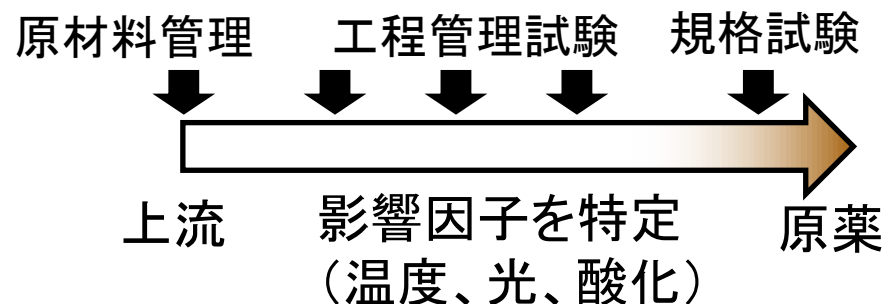
□ 従来の手法 (Traditional Approach)

- 製造工程の再現性や最終試験の実施に基づく管理戦略



□ より進んだ手法 (Enhanced Approach)

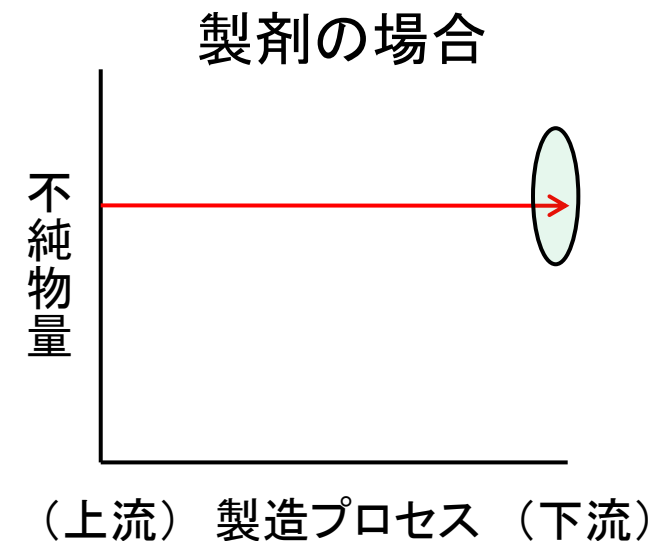
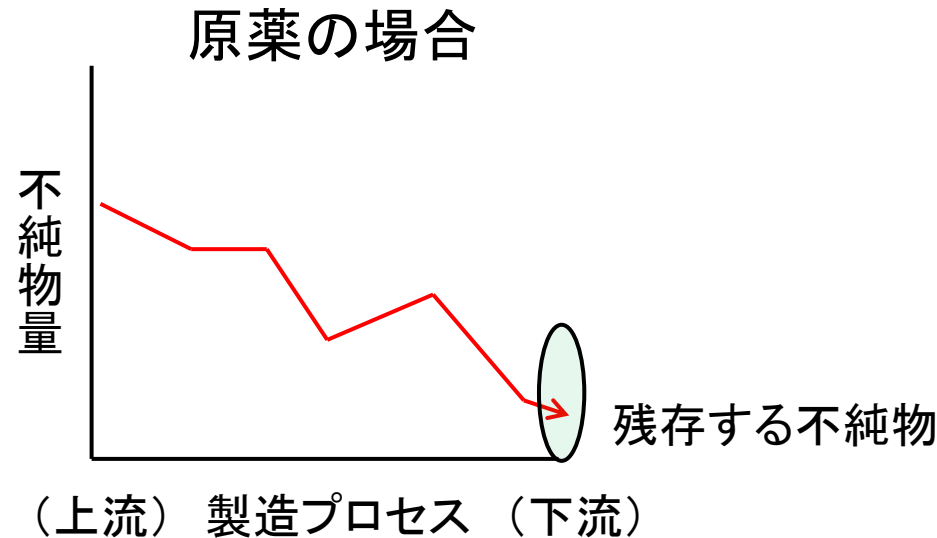
- ライフサイクルを通じた製造工程の頑健性や工程理解に基づく管理戦略 (科学とリスクマネジメントによる)



「製造」プロセスの違い

原薬		製剤
新規化合物(分子)の出現 (目的とする原薬、不純物)		複数の化合物の配合 (原薬・賦形剤・滑沢剤)
物質特性の変更 (目的物質の合成・精製工程、不純物の除去)		物理的特性の変更 (混合、造粒、打錠)
化学薬品	生物薬品	
段階的な化学合成と 精製工程	培養工程と引き続 く精製工程	

「製造」プロセスの違い(不純物を例に)

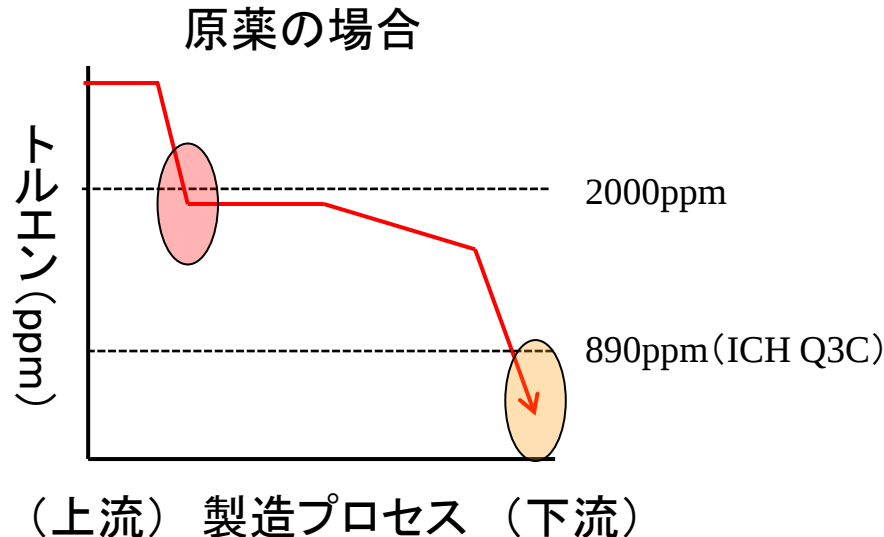


重要な注意点は、不純物の知識及び管理である。

不純物の生成、挙動(不純物は反応して化学構造を変えるのかどうか)及び除去(不純物は、結晶化、抽出等を通して除去されるのかどうか)は、CQAとして原薬中に最終には結果として生ずる不純物との関係と同様に、理解することが重要である。

不純物は複数の工程操作を通して進行するので、不純物の適切な管理を確立するために、工程は評価する必要がある。

上流管理手法(例示5bから)



管理戦略

- **上流工程における管理手法**
→ 890ppm or 2000ppm ?
- **最終原薬による管理手法**
→ 規格及び試験方法 (890ppm)

原薬の規格及び試験方法は、管理戦略全体の要素の一つであり、原薬の規格及び試験方法に含まれる必要のあるCQAの全てではない。CQAは、(1)規格及び試験方法に含まれ、**原薬のレベルで試験**することができ、(2)規格及び試験方法に含まれ、**上流の管理**[例えば、リアルタイムリリース試験として]を通して確認することができ、(3)規格及び試験方法には含まれず、**上流の管理を通して保証**することができる。

6団体

□ EU

□ EF

□ MH

□ JP

□ FD

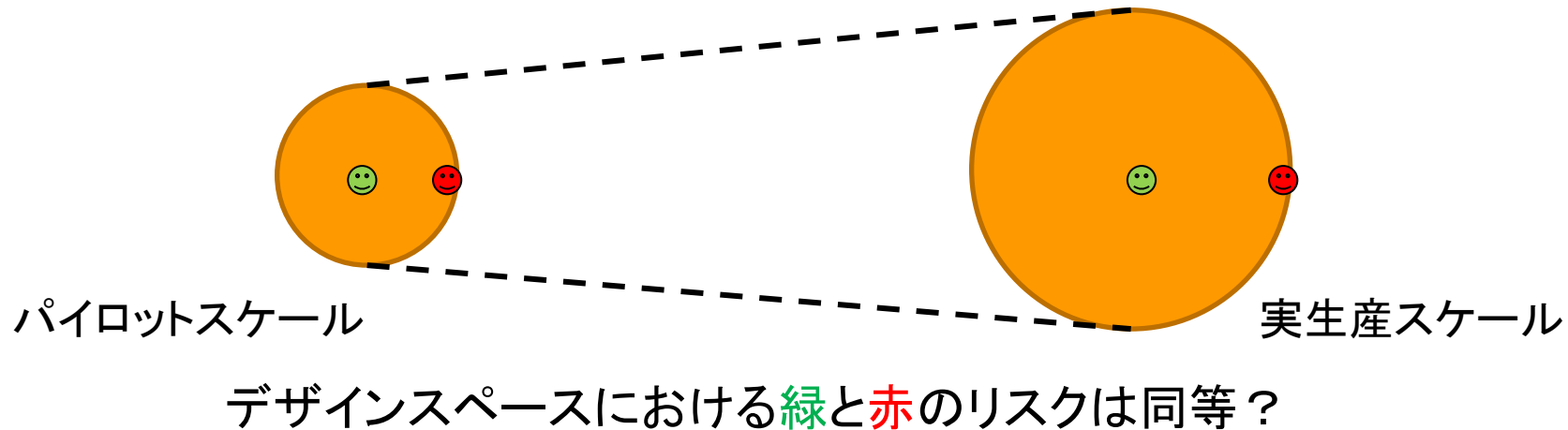
□ Ph



生物薬品のデザインスペース

生物薬品に関する説明文

生物薬品は、工程の変動及び原薬の複雑性(例えば翻訳後修飾)等の要因により、(パイロットスケールのデータを基にした)デザインスペースを開発し、承認することは困難であるかもしれない。

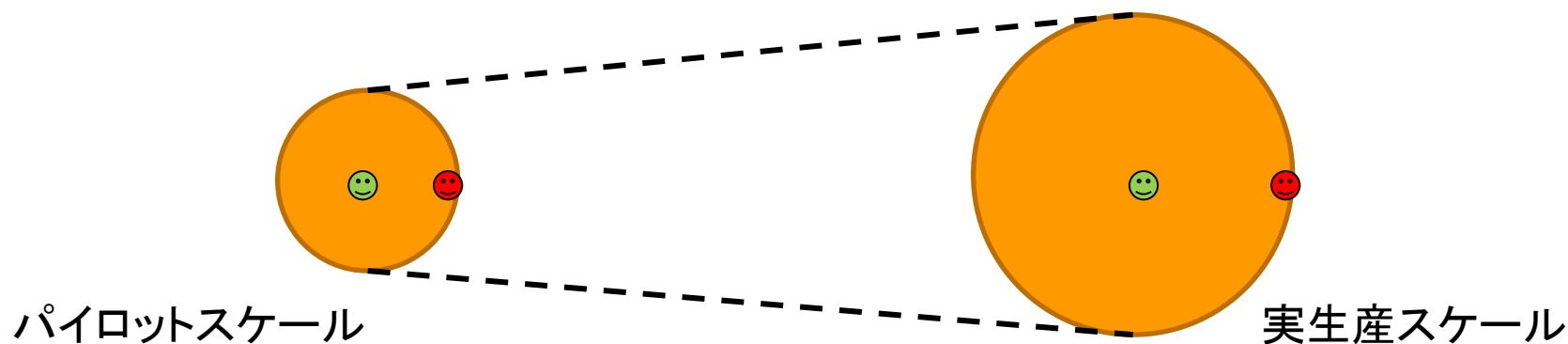


承認後にCQAに対する予期しない変化(残存リスク)が存在する。

生物薬品のデザインスペース

残存リスクの度合により、承認後にデザインスペース内の移動をどのように管理するかについての提案を行うことができる。

なお、承認されたデザインスペース内での移動後の製品品質を評価するために、工程知識、管理戦略及び特性解析方法をどのように評価するか示すべきである。



(現状) 海外が先行し、製造実績が十分であり頑健性を確認できる状況

(将来) グローバル同時開発が促進し、製造実績が十分でない状況

参考情報

□ 厚生労働科学研究

(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、国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

サクラミル Mock (日本語版)
Sakuramil Mock (English version)

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

English

部長室

第一室

第二室

第三室

第四室

Staff

品質フォーラム

更新情報

リンク

TOP



●この他の情報は[医薬品品質フォーラム](#)をご覧ください。

ガイドライン・検討会

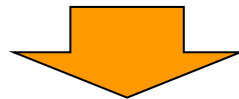
- [ジェネリック医薬品品質情報検討会に関する情報](#) *Updated*
- [指針・国際調和などに関する参考情報](#)
- [GMP・品質保証のガイドライン](#)
- [生物学的同等性・再評価関連のガイドライン](#) *Updated*
- [Bioanalytical Method Validation \(BMV\) に関する参考情報](#) *New!*

意見募集

- [「経口固形剤の製法変更の生物学的同等性試験指針\(案\)」及び「経口固形剤の製法変更の生物学的同等性試験指針のQ&A\(案\)」に関するご意見の募集について](#)
[バブコ対応報告書抜粋:経口固形剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究](#)
- [「サクラミル S2 Mock\(案\)」に関するご意見・情報の募集について](#)
[H22研究報告書](#)
[サクラミル S2 Mock\(案\)](#)
[コメントシート](#)
- 平成23年度厚生労働科学研究費補助金(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)分担研究報告書: 原薬の開発・製造情報に関する研究 ― Quality by Designの方法論による原薬研究開発 ― *New!*
[H23分担報告書およびサクラミルモック英語版について](#)
[H23研究報告書](#)
[H23 Research report \(English version\)](#)
[サクラミル Mock \(日本語版\)](#)
[Sakuramill Mock \(English version\)](#)
- [医薬品品質システムに関して](#)
[添付資料3](#)
- [「Mock P2 \(CTD第2部品質に関する概括資料 P2,P3,P5および第三部P2リスクアセスメント\)\(案\)」へ寄せられたご意見への回答](#)
[研究報告書](#)
[Mock QOS P2日本語版](#)
[Mock承認申請書日本語版](#)
[English Mock QOS P2](#)
[English Mock Application Form](#)

ガイドラインは揃いました！！

- 本邦においても、Qトリオ+Q11に基づく、医薬品品質保証の新たな取組みに対応できる枠組みは整いつつある
- 科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル全般に適用可能な品質保証体系の構築がなされることで、安全で有効な医薬品を、
 - より迅速で且つ安価に提供していくことが可能
 - 上市後の改良がより円滑に進む



患者、製薬メーカー、行政と、医薬品に関わるすべての関係者が満足できる状況になることが期待される

今後の予定

- 2012年5月1日

- STEP4 合意！！

- 2012年12月末日

- STEP5 発出予定

- 2013年～

- QbDのより一層の実践を期待

ご静聴ありがとうございました。



<http://www.pmda.go.jp/>