

平成30年12月14日
ICH即時報告会

ICH Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (原薬及び製剤の連続生産)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第三部



青山 惇

本発表は演者の個人的見解を含むものであり、PMDA及びICH Q13 EWGの公式な見解ではないことにご留意ください。

本日の内容

- 背景
- シャーロット会合までの活動
- シャーロット会合での議論/作業
- 今後の予定

背景

- 連続生産が原薬及び製剤の製造の効率、機敏性及び柔軟性を改善する可能性があるとの一般的な理解
 - 最近になって多くの企業が連続生産技術を取り入れた製造を行おうとしている
- 
- しかしながら、共通のガイドラインはなく、特に国際的な商業化を目的とした医薬品における連続生産の実施、当局における承認等を困難にしている可能性
- 
- 連続生産の考え方等について国際調和を図る必要性

2018年6月、ICH神戸会合にて、トピック化することが採択

シャーロット会合までの活動

- 2018年9月、Q13 informal WGを立ち上げ
- メンバーは、USFDA、EC、MHLW/PMDA、PhRMA、EFPIA、JPMAの他、ANVISA、Health Canada、HSA、MFDS、NMPA、Swissmedic、TFDA、BIO、IGBAの団体が含まれる(複数のオブザーバーも)
- 2回のテレカンを実施し、コンセプトペーパー(CP)及びビジネスプラン(BP)の初稿に対し、各団体からコメントを寄せた

シャーロット会合での議論/作業


- すべてのQ13 informal WGメンバー(団体ごと)による5分程度のプレゼンテーション
 - ✓ 連続生産に関する経験(審査、申請)
 - ✓ ガイドラインに含めるべき事項
 - ✓ 今後議論を要する事項



- 今後の展望等に関する相互理解の促進

シャーロット会合での議論/作業

- CP及びBPについて、line-by-lineによる修正、合意



Final Concept Paper

ICH Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
dated 14 November 2018

Endorsed by the Management Committee on 15 November 2018


Type of Harmonisation Action Proposed
New Quality Guideline

Statement of the Perceived Problem:

There is a general consensus that continuous manufacturing (CM) has potential for improving the efficiency, agility, and flexibility of drug substance and drug product manufacturing. Regulatory agencies have seen more companies engaged in the development and implementation of CM in recent years than in the past. Although current regulatory frameworks allow for commercialization of products using CM technology, a lack of regulatory guidelines can make implementation, regulatory approval, and lifecycle management challenging, particularly for products intended for commercialization internationally. An ICH guideline would facilitate international harmonisation and could reduce barriers to the adoption of CM technology.

Issues to be Resolved:

- **CM-related definitions and regulatory concepts:** Due to differences from batch manufacture, many CM related definitions or terminologies require further clarification or explanation in the regulatory context, for example, definition of continuous manufacturing, startup/shutdown, state of control, process validation, and continuous process verification. Common understanding and consistent usage of terminology across different regions will lead to improved communication amongst stakeholders. Based on the current knowledge, the CM-related definitions and regulatory concepts covered in this guideline are intended to inform CM development and implementation for small molecules and therapeutic proteins. The general CM-related definitions and regulatory concepts therein may also apply to other biotechnological/biological entities.
- **Key scientific approaches for CM:** Fundamental scientific approaches for CM may differ from those encountered in batch processes, for example, concepts of system dynamics, monitoring frequency, detection and removal of non-conforming material, material traceability, process models, and advanced process controls. A common understanding of the scientific approaches will facilitate consistent science- and risk-based implementation and regulatory assessment of CM across different regions. Based on the current knowledge, the key scientific approaches covered in this guideline are intended to inform small molecules and therapeutic proteins. The general scientific approaches therein may also apply to other biotechnological/biological entities.



Final Business Plan

ICH Q13: Continuous Manufacturing for Drug Substances and Drug Products
dated 14 November 2018

Endorsed by the Management Committee on 15 November 2018

1. The issue and its costs

- *What problem/issue is the proposal expected to tackle?*

The current ICH Guidelines do not sufficiently address technical and regulatory requirements that are unique to Continuous Manufacturing (CM). A harmonised regulatory guideline can facilitate implementation, regulatory approval, and lifecycle management, particularly for products intended for commercialization internationally. This approach will benefit industry and regulators and improve access to medicines.

The proposed new quality guideline will:

- Harmonise CM-related definitions
- Articulate key scientific approaches for CM
- Harmonise regulatory concepts and expectations for CM across the regions

- *What are the costs (social/health and financial) to our stakeholders associated with the current situation or associated with "non action"?*

There is a general consensus that continuous manufacturing (CM) has potential for improving the efficiency, agility, and flexibility of drug substance and drug product manufacturing. Regulatory agencies have seen more companies engaged in the development and implementation of CM in recent years than in the past. Although current regulatory frameworks allow for commercialization of products using CM technology, a lack of regulatory guidelines can make implementation, regulatory approval, and lifecycle management challenging, particularly for products intended for commercialization internationally. An ICH guideline would reduce barriers to the adoption of CM technology.

Specific costs from lack of action by ICH include:

- Issuance of final regional guidelines/guidances with differing regulatory expectations.
- Multiple filing strategies required to comply with different regulatory expectations.
- Increased risk and costs for CM implementation due to the lack of harmonised regulatory expectations
- Uncertainty resulting in ad hoc special meetings and consultations between industry and regulators to resolve technical and regulatory questions, and
- Lost opportunities for patients to have improved access to medicines.

シャーロット会合での議論/作業

<CPの概要>

- 連続生産に関連する定義及び規制の概念：
 - ✓ 異なる地域で一貫した理解が得られれば、ステークホルダー間のコミュニケーション向上に繋がる
 - ✓ ガイドラインは、small molecules及びtherapeutic proteinsを対象とすることを想定
 - ✓ なお、一般的な定義及び規制の概念については、その他の生物薬品にも適用されうる

シャーロット会合での議論/作業

<CPの概要> (続き)

- 連続生産のための重要な科学的アプローチ:
 - ✓ システムダイナミクス概念、不適合物質の検出及び除去等、バッチ生産とは異なる可能性がある
 - ✓ 科学的アプローチの共通理解は、一貫したサイエンスベース、リスクベースでの連続生産の実施、及び規制当局における一貫した評価を促進する
- 規制上の期待:
 - ✓ 承認を得るための規制上の期待とライフサイクルマネジメントの側面との調和は連続生産の採用を促進し、規制当局における一貫した評価に繋がる

シャーロット会合での議論/作業

<BPの概要>

- ガイドライン作成を進める上での活動：
 - ✓ 連続生産を適用した施設への規制当局メンバーによる訪問
 - ✓ パブコメ期間中における学会等でのプレゼン 等
- ガイドラインを実施する上での活動：
 - ✓ トレーニング資料の作成、ワークショップでの周知活動 等

シャーロット会合での議論/作業

<BPの概要> (続き)

➤ Q13プロジェクトの影響:

- ✓ 新たな製造手法の開発を可能にする、利用可能な製造手法が増える
- ✓ 患者が医薬品を入手しやすくなる
- ✓ 品質保証を高める医薬品製造の新たな管理アプローチの開発
- ✓ 連続生産で考慮すべき主要な科学的及び技術的な要素を特定することになるため、規制当局にとっても有用 等

シャーロット会合での議論/作業

- ガイドラインのアウトライン、定義が必要な事項等を洗い出し(グループワーク含む)
- 今後の作業及び予定の確認
 - ✓ ガイドラインのアウトライン案を団体ごとに作成し、一つに統合
 - ✓ 今後の予定は次スライドのとおり

今後の予定

時期	主な作業等
2018年11月	CP及びBPの最終化(実施済み)
2019年6月	主要な技術的事項及び規制に関する事項の洗い出し、ガイドライン初版作成
2019年11月	ガイドライン初版修正
2020年6月	Step1のサインオフ、Step2a/bに到達、パブコメの開始
2021年6月	パブコメ対応
2021年11月	Step3のサインオフ、Step4に到達