

品質に関するトピックの動向

Q11 IWG：原薬の開発と製造 Q&A

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ジェネリック医薬品等審査部
高木 和則

本日の内容

- Q11の概要と経緯
- 対面会合の内容
- 今後の予定

Topic概要

□ Topic Title :

- Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of (synthetic) Drug Substances

□ Topicの目的

- 2014年7月に発出されたICH Q11（原薬の開発と製造に関するガイドライン）において、出発物質選定の調和はなされているものの、実行段階においては、企業及び規制当局の双方に課題が残っている。
- 本IWGでは、より明確な「出発物質の選定の妥当性」について、Q&Aを作成する。

何が問題となっている？

適切な出発物質の提案ではない場合、
出発物質の再定義が必要！！

➡ 欠品問題や審査期間の延長を招いている

例えば

- ・とにかく短い合成工程の提案が存在
- ・Q11の一般原則のごく一部しか満たしていない
- ・重要な構成部分 (significant structural fragment) の解釈
- ・出発物質選定に関わるM7やQ3D
- ・承認後における、出発物質合成工程の変更リスク
- ・サプライチェーンの複雑化

Q11 QA質問内容の分類

QA	分類	質問
1	SSF	ICHQ11は「出発物質は、原薬の構造中の重要な構成部分（SSF）となる。」ことを述べている。合成過程の後半に用いられ、明らかにSSFを含む中間体がSMとして受け入れられないことがしばしばあるのはなぜか？
2	不純物	ICHQ11は「通常、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の章3.2.S.2.2で記述される製造工程に含める必要がある」ことを推奨している。どの程度のレベルの類縁物質や変異原性不純物が原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼしたとみなされるのか？
3	持続性不純物	ICHQ11の例4に示される「持続している不純物」とは何を意味しているのか？
4	変異原性不純物	申請者は、どの製造ステップが原薬の変異原性不純物プロファイルに影響を与えているかを「原薬の選定と妥当性の説明」の一環として如何にして決定するのか？
5	変異原性不純物	変異原性試薬および中間体が関与する全のステップあるいは位置化学的および立体化学的な配置が確立される全てのステップは3.2.S.2.2における製造方法の記載に含める必要はあるか？
6	全般	承認申請書類3.2.S.2.2.に原薬の製造プロセスを十分に提供することを保証するためには、出発物質を選定・提案する際にどのような考え方を適用すべきか？
7	全般	SMを選定する際に、ICHQ11の一般原則はすべて考慮され、満足されるべきか？
8	全般	SMを選定するための一般原則は、複数の化学変換が中間体の単離を経ずして進行する工程に対しても適用されるか？
9	全般	SMを選定するための一般原則は、直線性の合成あるいは収束性の合成に対してSMを選定するために適用されるか？
10	全般	どのような要件がSMの規格にとって最も重要か？
11	市販品／カスタム製造	SMが市販品でない場合、製造ルートに関してどのような情報を提供すべきか？
12	市販品／カスタム製造	市販品とカスタム合成品との間でどのような違いが存在するか
13	市販品／カスタム製造	市販品をSMとして用いる場合、承認申請書類にどのような情報を含めるべきか？
14	LCM	ICHQ11にはSM以前のステップに対する承認後変更（例えば製造ルート、試薬、溶媒、SM供給業者）のための特別なガイダンスが含まれているか？
15	LCM	ICHQ11のライフサイクルマネジメントの項はSMのライフサイクルマネジメントにも適用可能か？
16	Q7	ICHQ11で述べられているSMIはICHQ7で述べられているAPI SMと同じか？

モントリオール会合まで

- ～2016年10月
 - 各局におけるpositionを確認し、Q&Aを修正
 - パブコメに向けたStep 2b Q&A書類が完成
- 2016年11月
 - Step 2b到達
- 2016年12月～2017年4月
 - パブリックコメント（日本では2017年2月～3月）

パブリックコメントの状況

- コメント募集地域
 - Brazil, Canada, EU/EEA, Japan, Singapore, South Korea, Switzerland, USA, ICH
- コメント数
 - 181コメント
- 主な論点
 - 5.1 Significant structural fragment
 - 5.2 Impurities that impact the drug substance
 - 5.3 Impurities that persist across multiple synthetic steps
 - 5.4 Mutagenic impurities
 - 5.6 Description of 'enough of the manufacturing process' in the regulatory dossier
 - 5.12 Commercially available v custom synthesised SM

モントリオール会議の成果

- 合計16個のQ&Aについて、各局のパブコメを踏まえて、修正し、仮合意！！
- Decision Tree（決定樹）に関して
 - Q&Aの関係性を明確にし、また理解促進のためDecision Tree をannexとして添付。

Part 1

工程の知識に基づき予定する商業プロセスを評価(Q&A 5.1参照)

提案するSMの化学的性質と構造は特定されているか？

No

SMを再定義

Yes

提案するSMはSSFとして原薬に取り込まれるか？(Q&A 5.5参照)

No

試薬であるSMを再定義

Yes

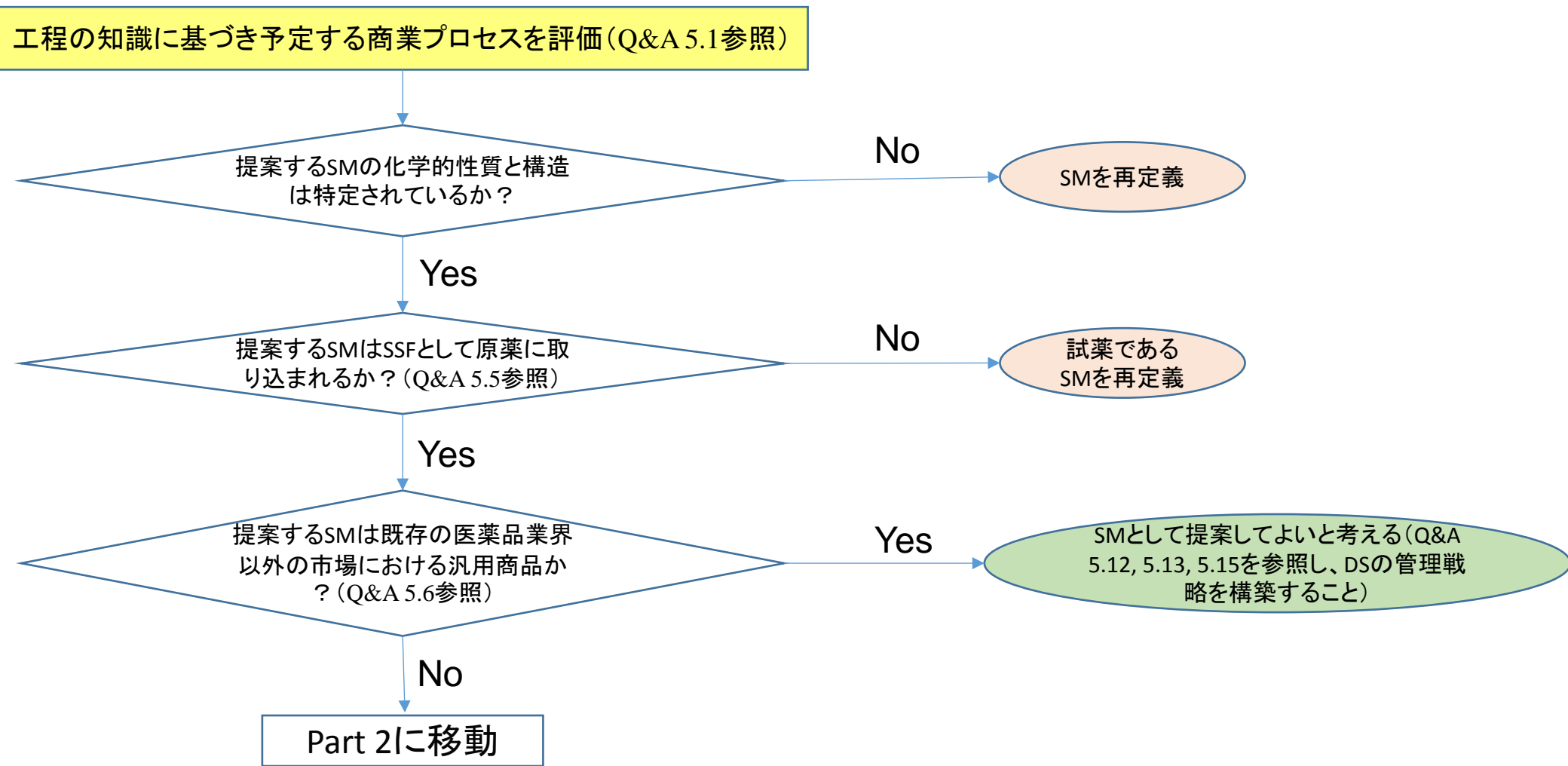
提案するSMは既存の医薬品業界以外の市場における汎用商品か？(Q&A 5.6参照)

Yes

SMとして提案してよいと考える(Q&A 5.12, 5.13, 5.15を参照し、DSの管理戦略を構築すること)

No

Part 2に移動



Part 2

予定する商業プロセス工程の知識に基づきDSの不純物プロフィールを調査し、提案するSMの上流と下流にDSの不純物プロフィールに影響を与えるか否かを評価(Q&A 5.4, 5.7, 5.9, 5.10 参照)

提案するSMの上流工程は、DSの不純物プロフィールに影響を与えるか？
(Q&A 5.7参照)

Yes

工程を追加し、SMを再定義

No

それらの工程では持続性の不純物のみが生じているのか？
(Q&A 5.8参照)

Yes

提案するSMの直近上流の工程は慎重に管理する必要がある工程かある
いはQ&A 5.11に示されるような特別な単位操作を含む工程か？

Yes

一般的にそれらの工程を含め工程を追加し、SMを再定義

No

3.2.S.2.2に少数の化学変換工程のみが記載されているか？

No

SMとして提案してよいと考える
(Q&A 5.10, 5.11, 5.14, 5.15を参照し、DSの管理戦略を構築すること)

Yes

一般的に、1工程以上の化学変換工程を追加してSMを再定義すべきである。追加工程数を決定するために、リスク低減の他の方策を考慮しても良い。(Q&A 5.6 参照)

今後の予定

- 2017年7月
 - Step3 文書について、修正合意！！
- 2017年11月
 - Step4 到達！！！！

ご静聴ありがとうございました。



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

E-mail: takagi-kazunori@pmda.go.jp



Q11 IWG (Montreal, June 2017)