



ICH Q13

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

第46回ICH即時報告会
22 December 2022

PMDA

Q13 トピックリーダー
伊藤 浩介

本日の発表内容

- Q13 の背景
- 参加団体
- Q13 ガイドラインの構成
- 仁川会合での進捗
- 今後の予定

本発表は演者の個人的見解を示したものであり、本発表に登場する団体等の公式見解を示したものではありませんことにご留意ください。

Q13 の背景

- 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にも関わらず、共通のガイドラインがない。
- 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がある。
- 連続生産の考え方等について国際調和を図る必要性が高まってきた。

このような背景により、2018年6月の ICH 神戸会合にて、連続生産のトピック化が採択された。

参加団体

- Rapporteur: Dr. Sau Lee (US FDA)
 - Regulatory Chair: 松田嘉弘 (MHLW/PMDA)
-
- | | | |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| ● ANVISA, Brazil | ● HSA, Singapore | ● NMPA, China |
| ● APIC | ● IFPMA | ● PhRMA |
| ● BIO | ● IGBA | ● PIC/S |
| ● EC, Europe | ● IPEC | ● Swissmedic, Switzerland |
| ● EDQM | ● JPMA | ● TFDA, Chinese Taipei |
| ● EFPIA | ● MFDS, Republic of Korea | ● USP |
| ● FDA, United States | ● MHLW/PMDA, Japan | |
| ● Health Canada, Canada | ● National Center,
Kazakhstan | |

Past completion date	Milestone
Nov. 2018	Concept Paper and Business Plan Endorsement
May. 2019	Outline for technical document developed
Jun. 2019	Amsterdam Face-to-Face Meeting in support of consensus building, outline finalization, and technical document drafting
Nov. 2019	Singapore Face-to-Face Meeting in support of development of the technical document; First CM site visit
Apr. 2020	Completed draft distributed to individual organizations for feedback (first internal consultation)
May 2020	Vancouver Virtual Meeting in support of revisions of the technical document
Sep. – Oct. 2020	Three virtual continuous manufacturing site visits
Nov. 2020	Athens Virtual Meeting to continue revisions of the technical document and plan training materials
Dec. 2020	Completed draft distributed to individual organizations for feedback (second internal consultation)
Mar. 2021	Virtual Interim Meeting to continue revisions of the technical document
May 2021	Incheon Virtual Meeting to finalize draft for Step 1 sign off
July 2021	Step 2 a/b endorsement
Nov. 2021	Vancouver Virtual Meeting to discuss about training materials
May 2022	Athens Hybrid Meeting to discuss about the major comments triaged by small teams and the approach to address the major comments.
Nov. 2022	Incheon Hybrid Meeting to agree upon final revisions to the guideline for Step 3 sign off

Q13 ガイドラインの構成

- パート I：原薬及び製剤の連続生産
 1. はじめに
 2. CM の概念
 3. 科学的アプローチ
 4. 規制上の考慮すべき点
 5. 用語
 6. 参照文献
- パート II：付録
 - 付録 I：原薬の連続生産（化学薬品）
 - 付録 II：製剤の連続生産（化学薬品）
 - 付録 III：原薬の連続生産（治療用タンパク質）
 - 付録 IV：原薬から製剤までの一貫した連続生産
 - 付録 V：外乱の管理について

1. はじめに

本項の目的

ガイドラインの目的と適用対象を示す。

本項の構成

1. はじめに

1.1. 目的

1.2. 適用範囲

2. CMの概念

本項の目的

製造工程においてどのようにCMを適用可能であることを示す。
また、CMでのロットの定義について示す。

本項の構成

2. CMの概念

2.1. CMの各種モード

2.2. ロットの定義

3. 科学的アプローチ

本項の目的

- 連続生産の開発、実装、運用の科学的または技術的側面について考慮すべき点に焦点を当てる。
- 本パートでの記載は、次の「規制上の考慮すべき点」で連続生産に関する規制要件をサポートするための科学的基盤を提供する。

本項の構成

3. 科学的アプローチ
 - 3.1. 管理戦略
 - 3.2. 製造量の変更
 - 3.3. 継続的工程確認

4. 規制上の考慮すべき点

本項の目的

連続生産のライフサイクルを通して、規制上の考慮すべき点についてまとめた。

本項の構成

4. 規制上の考慮すべき点
 - 4.1. 製造方法及びプロセス・コントロールの説明
 - 4.2. 管理戦略
 - 4.3. ロットの説明及びロットサイズ
 - 4.4. プロセスモデル
 - 4.5. 原薬及び製剤の安定性
 - 4.6. バッチ生産工程からCMへの切替え
 - 4.7. プロセスバリデーション
 - 4.8. 医薬品品質システム
 - 4.9. ライフサイクルマネジメント
 - 4.10. CTD で提出するCMに特有の情報

付録 I：原薬の連続生産（化学薬品）

付録 II：製剤の連続生産（化学薬品）

本項の目的

ガイドライン本文がハイレベルな記載であるため、本文の理解を促進するために付録に具体例を示す。

注意事項

付録に示す図例及びアプローチは全てを網羅しているわけではなく、代替のアプローチも使用可能である。

本項の構成（付録 I 及び II 共通）

1. 序論及びシステム例の概要
2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点
3. 規制上の考慮すべき点

付録 III：原薬の連続生産（治療用タンパク質）

本項の目的

治療用タンパク質製剤の原薬及び複合体化反応（ペグ化など）の中間体として用いられるタンパク質のCM工程に特有の考慮すべき点を提示してガイドライン本文を補強する。

本項の構成

1. 序論及びシステム例の概要
2. 管理戦略
 - 2.1. 外来性感染性物質の管理
 - 2.2. 装置設計及びシステム統合
 - 2.3. 工程モニタリング及びリアルタイムリリース試験
3. プロセスバリデーション
 - 3.1. プロセスバリデーションに向けたアプローチ
 - 3.2. 稼働時間において考慮すべき点
 - 3.3. ウイルスクリアランスバリデーション

付録Ⅳ：原薬から製剤までの一貫した連続生産

本項の目的

ガイドラインを補足するために、付録（Part II）として、原薬から製剤までの一貫した連続生産工程における考慮すべき点を示す。

本項の構成

1. はじめに
2. 低分子原薬／製剤の一貫工程
3. 規格及びロットデータ
4. 安定性要件
5. CTDでの原薬と製剤の情報の記載場所

付録 V : 外乱の管理について

本項の目的

ガイドラインを補足するために、付録（Part II）として、CM中に生じる可能性のある一過性の外乱（以下、本付録では外乱とする）を管理するためのアプローチの例を示す。

本項の構成

1. はじめに
2. 背景
3. 外乱の管理

仁川会合前の状況

- Status: Step 3
- 2022年5月のアテネ会議での議論を踏まえ、小グループでガイドライン案の修正を行った
- 修正したガイドライン案について、EWG参加団体内で最終確認としてコメント募集を実施

仁川会合での進捗

- コメントを踏まえたガイドライン案の修正について、EWG内で合意し、Step 3サインオフ
- Step 4に到達
- トレーニングマテリアルの内容等について、予備的な検討を実施
- IWG立上げのためのコンセプトペーパー作成等に関するタイムラインについて合意

Work plan

- 年内にIWG立上げを正式に依頼
- 年初1月にIWGキックオフミーティングを予定

Conclusions

- **Step 4 が承認された**
- **EWGにおいて現在翻訳作業中**
- **イントロダクションに関するトレーニングマテリアルを作成するためのIWG立ち上げ準備中**