

ICH Q11 IWG 原薬の開発と製造 Q&A

2016年1月15日

日本製薬工業協会

尾崎 健二

Topic概要

- Topic Title :
 - Selection and Control of Active Pharmaceutical Ingredient (API) Starting Materials and Sourced Materials
- Topicの目的
 - 2014年7月に発出されたICH Q11（原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドライン）の指針において、出発物質の定義等の調和は、企業及び規制当局の両方に問題が残っている状態である。
 - 本IWGでは、APIの出発物質をどのように選定し、管理していくか等について、明確にするためにQ&Aを作成することを目的としている。

Topic Member

- MHLW/PMDA(3), JPMA(3), FDA(3), PhRMA(3)*, EU(3), EFPIA(2), Health Canada(3)** , Swissmedic(1)
- Observer : WHO(1)
- Interested Party : API Industry(1), EDQM(1)
- DRA of Brazil(1)
- HSA of Singapore(1)

* : Rapporteur

** : Regulatory Chair

日本メンバー

MHLW/PMDA

TL	高木 和則(PMDA)
DTL	櫻井 京子(PMDA)
Expert	奥田 晴宏(NIHS)

JPMA

TL	尾崎 健二(塩野義)
DTL	中村 嘉孝(第一三共)
Expert	内田 和久(協和発酵)

本Topicの経緯

- 2014年10月より、Informal IWGとして電話会議を通して、Concept Paperの作成を実施
- 2014年11月、リスボン会議にてConcept Paperの採択を行い、Formal IWGとして承認
- 以後、Monthlyの全体電話会議において、出発物質選定におけるQ&Aを協議
- 2015年6月の福岡会議では対面会議を実施せず、Ad-hocの対面会議を提案(9月、カナダ)し、SCより承認を得た

本Topicの経緯

- 出発物質選定における問題点
 - 出発物質の選定と根拠は当局と企業間等において、十分に調整されていない
 - ICH Q11の適用における地域及び企業の違い
 - 企業や行政当局における追加の負担及びコスト
- 本Topicにおける成果
 - 本Topicにおいて検討されるQ&A文書は、ICH Q11における出発物質の選択の原則を明確にし、それによって出発物質の選択(及び管理)について提案し、より一貫性を実現する

本Topicの経緯

- 本TopicにおけるBenefit
 - グローバルハーモナイゼーションの改善
 - 適切な出発物質の選定及びGMP/バリデーションの考慮事項と関係についての明確化
 - 企業が当局に提出すべき情報の種類の明確化
 - 出発物質のライフサイクル管理への期待の明確化

本Topicの経緯

- 原則

- ICH Q11の議論を再開せずにQ&Aを作成する
 - あくまでも出発物質選定のためのQ&Aを作成することを目的とし、新しい要件を作成することを意図していない
- 現存するICHガイドラインを適切に参照する
 - Q7, Q9, Q10, Q11, M7等

- Scope

- 化学物質のDS(特殊なバイオテクノロジー/生物学的DSのケースも検討予定)

活動の状況

- リスボン会議で本Topicが承認された後、Monthlyで電話会議を開催
- 議論するテーマを選定
 - General Principles and Terminology
 - Selection of Starting Materials
 - Impurities and Control Strategy
 - Process Validation/Evaluation
 - Submission of Related Information in CTD Format
 - Lifecycle Management
 - Other
- これらのテーマについて各極から採否についての意見を収集

活動の状況

- 議論するテーマを以下に決定
 - Themes Team
 - Lifecycle Management
 - Selection of Starting Materials (including telescoping)
 - Impurities and Control
 - General Principles and Terminology (formerly Significant Structural Fragment)
- これらテーマについて、Sub Teamに分けて議論/協議を開始

活動の状況

● 中間会合(9月、オタワ)までの活動:

- 毎月、全体の電話会議を実施。
- 7/16及び8/13にQ&A First draftを入手し、製薬協GMP部会、バイオ委員会及びICH事務局を通じて原薬工、製薬協薬事委員会に対して、High Level Reviewを依頼。
- 各委員会からのフィードバックをIWGメンバーに提出。
- 9/14～9/18にかけて、カナダ(Health Canada)において、ad-hoc対面会議を実施。

活動の経緯

● 対面会議:

- 各極より、“Regional Overview – Summary of Key Considerations and Concerns for Q&As”が提示され、これに基づき会議が実施された。
- また、First draft（30個のQ&A）のreview結果についても協議を実施。
- 特筆すべきテーマとして、“Enough of the registered process”、つまり、GMP下で何工程が必要か、というテーマがあった。
- 対面会議を通じて、Q&Aの内容が大幅に見直され、Second draftのQ&As（16個のQ&A）にまとめられた。

● 中間会合後の活動:

- Second draft Q&Asについて、関係団体にReviewを依頼し、そのフィードバックを元にQ&Aの再調整を行うための全体の電話会議を開催（計5回）。
- Question 6の内容に関して、一部の団体のシニアより懸念が表明され、その調整及び修正案提案に時間を要するとのフィードバックがあった。
- Question 6を除くQ&Aについての内容の調整と、ジャクソンビル対面会議でのMCへのTopicの進捗と提案の資料の確認を実施。
- 本Topicはジャクソンビル対面会議はなし。

活動の経緯

● ジャクソンビル対面会議でのMCへの説明

- 2015年9月のオタワでの中間会合以降、主な動向を説明。
- 本IWGは、2015年12月にStep 2に到達することを目標としてきたが、この目標は達成できなかった。
- 主たる懸念事項は、Question 6の内容と、各QuestionのReviewの際に、予想より多いコメントがあったことである。

活動の経緯

● Question 6について:

- Question 6 – *“What considerations should an applicant apply in the selection of the proposed starting material(s) to assure that enough of the drug substance manufacturing process will be provided in 3.2.S.2.2 of the application”*
 - Question 6 に関して、IWGにて議論・提案された概念:
 - 原薬の品質リスクに対する不純物プロファイルに影響を与える工程より上流段階の評価。
 - 承認後製法変更による品質影響を低減する為の原薬の隔離（Insulation）
 - ICH Q7に関連したGMPの考慮事項 の原薬製造工程への十分な反映。
 - Question 6に対する主要な懸念点
 - 一部の団体は、Question 6を非常に重要と判断しており、適切に対処するための答えを望んでいるが、現在のドラフトには満足していない。
 - IWGは、Question 6に適切に対処しなければ、当初の目的を達成できないと考えている。
 - 他のQ&Aの多くは、Question 6に含まれる基本的な前提に依存しており、Question 6の内容が決まらなければ他のQ&Aも最終化できない。 15

- Question 6を除くフィードバック:

- :多くのコメントを受領したが、Question 6以外については、解決することが出来ると判断。
- 16のドラフトQ&Aについて合意に達するために、中間会合(オタワ)で議論されたいくつかのトピックを12月に解決するためにはチャレンジングである。
- いくつかのトピックは、Q7やM7などのガイドラインと整合性を確保する必要がある。

活動の経緯

● MCへの提案:

- Step 2のドラフトを完成させるために多くの時間が必要
- タイムライン:
 - 2016年5月末までに(Question 6を除く)コメントへ対処。
 - Question 6に対処するために必要な追加の時間は、このQuestionに対する一部の団体からのフィードバックがいつ得られるかに依存する。
 - Question 6のフィードバックの結果次第では、他のQ&Aの一部を見直す必要があるかもしれない。
- Question 6のフィードバックに応じて、対面会議が必要となるかもしれない。

● MCからのフィードバック:

- MCはIWGからの提案を支持
- Question 6の重要性を理解し、複雑さを認識
- 2015年の進捗を認識

今後(2016年)の活動予定

● 活動予定:

- 2016年5月まで、月2回の電話会議を開催予定。
- Question 6に対するフィードバック。
- その他のQuestionについて、コメントの確認及びQuestion 6の結果に応じて、修正の要否を判断。
- 2016年6月、欧州(リスボン)対面会合の実施を含めて検討中
- 2016年6月、対面会議にて、Step 2を目指す。

ご静聴ありがとうございました