

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。

Topic Member

- EU – EFPIA, EMA, MHRA, and EDQM
- Japan – JPMA and MHLW
- US - PhRMA and FDA
- Health Canada and Swissmedic
- Observers:
 - WHO, IGBA (generics), API Industry (APIC)
 - Drug Reg Authorities of Brazil and Singapore

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
- ・出発物質合成工程について、nonGMP下で製造される変更リスク
- ・サプライチェーンの複雑化

(日本では) Synthetic Steps of New API Recently Approved by MHLW in FY2014

Search : FY 2014 new drug approval
(approximately 40 chemical products)

Synthetic Step: formation or cleavage of covalent bonds,
but does not include salt-formation/breaking steps.

Typical number of steps for Registered Process

4 steps (30 %)

5 steps (25 %)

outlier

Minimum : 1 steps

Maximum : 14 steps

30% of applications are subjected to redefinition of SM
during their review process



A minimum number of steps is not expected to register at
PMDA.

タイムライン（当初）

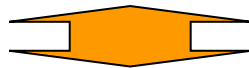
- 2014年11月
 - リスボン会議にてConcept Paperの採択を行い、Formal IWGとして承認
- 2015年9月
 - 6月の福岡では対面会議を実施せず、9月に初めての対面中間会議（オタワ）を実施し、Step2(草案)が完成
 - <Work Planでは、2015年末には終了>
 - しかし、……

Question 6

- “What considerations should an applicant apply in the selection of the proposed starting materials to assure that enough of the drug substance manufacturing process will be provided in the process description in 3.2.S.2.2 of the application?”
- （仮訳）承認申請添付資料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、出発物質を選択・提案する際にどのような考え方を適用すべきか？

オタワ会議以降（１）

- 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。



- PQS/Quality Agreementを活用したSM供給業者に対する管理によるSMより上流工程に起因する原薬の品質リスクの低減
- 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。

リスボン会議

- Question 6 に関して、各構成団体からのフィードバックや各極の運用を踏まえて議論を再開
- 論点 1 : 医薬品品質システム (PQS) によるリスク低減方策
 - 困難な普遍的評価 ; 各局で異なるGMP/QMSの監視体制
- 論点 2 : SMより上流工程のリスク
 - コンタミネーションのリスク
 - 製法変更による不純物プロファイルの変化
- 論点3
 - 工程数を増やし (上流を記載し) 保証する考え方
 - 広範な不純物に対する検出方法 (分析方法) の提案

リスボン会議の成果

- 合計16個のQ&Aを作成し合意（QA6を含む）
- PQSに関して
 - 慎重に議論を進めた結果、重要性については共通の認識が得られたものの、一般化可能性の観点から運用上の問題があり、SMの決定要因には含めない（QA6では取り扱わず）。
 - 一方、ICH Q11の一般的事項に加え、リスク低減の観点からのSM評価が重要との認識が得られ、文章に反映（QA15）

Q&A 6に基づく、不純物プロファイルとリスク低減の観点による出発物質の決定に至るプロセス

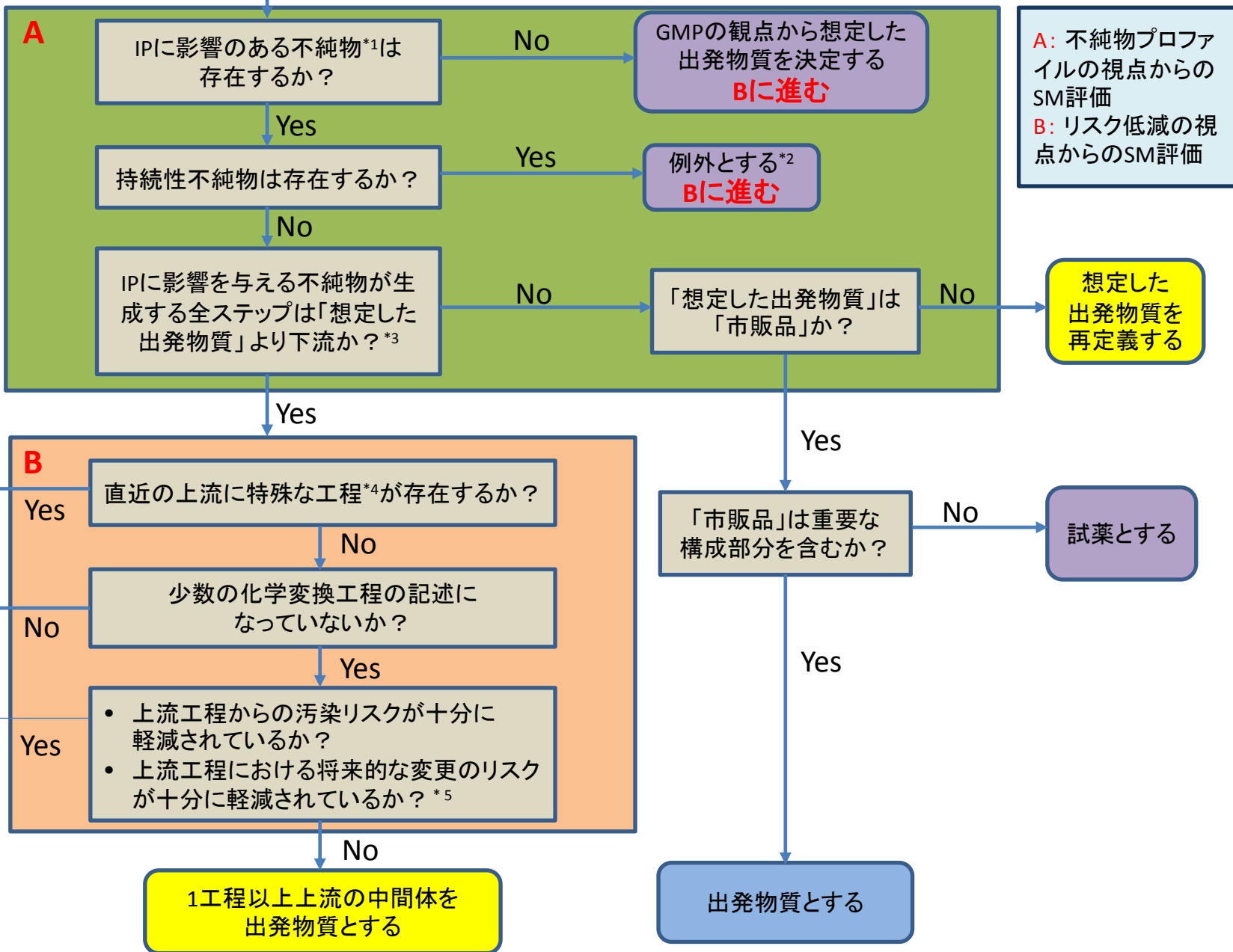
現時点で、公式のスライドではありません。

Q&Aの全てを網羅しているわけではありません。

今後、変更される可能性もあります。

実生産を反映したロットにおける
原薬不純物プロファイル(IP)の精査

不純物プロファイルとリスク低減の観点による 出発物質の決定に至るプロセス



今後の予定

- 2016年8月
 - Step2（草案）について、各極にて再調整
- 2016年10月
 - Step2（草案）について、最終化
- 2016年11月
 - Step2b（パブコメ）文書について、合意
- 2017年11月
 - Step4 合意！！！！

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