

M4Q(R2) CTD 品質に関する文書の作成要領 に関するガイドライン

新薬審査第四部	高山 一成	(TL)
再生医療製品等審査部	岸岡 康博	(DTL)
スペシャリスト (品質担当)	松田 嘉弘	(サポートスタッフ)

本日の目次

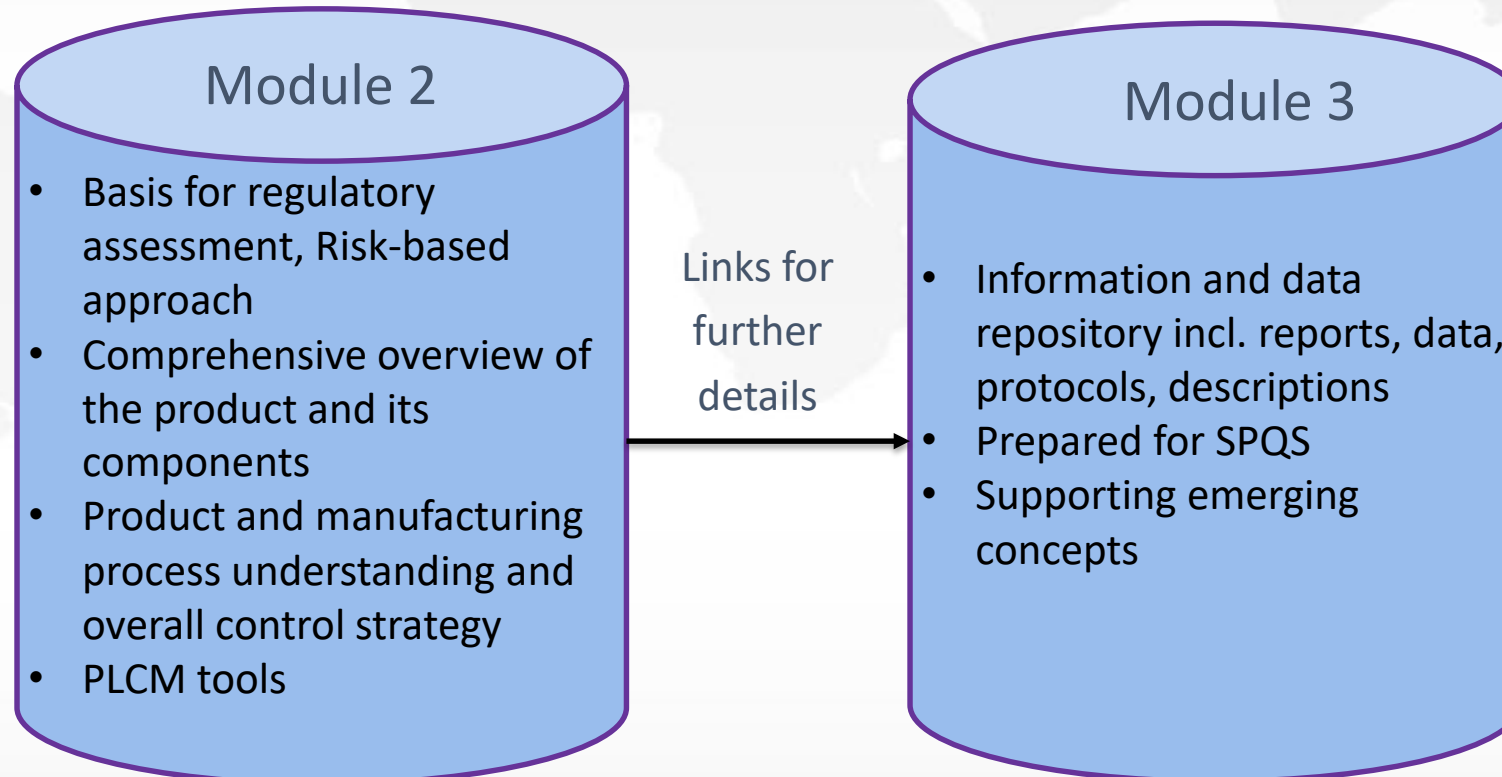
- **トピックの概略**
- **プラハ会合前における検討課題：承認（予定）事項の取扱い**
- **プラハ会合での具体的検討事項／成果**
 - Module2.3を構成の合意（承認（予定）事項」の取扱いを含む）
 - Module2.3の各構成要素（原薬、製剤、包装、機器、試験法、製造施設等）
- **今後の予定**
 - Step1合意時期の半年延長(2014年6月→11月)
 - 2024年2月の集中テレカン、6月福岡会合の対面実施

M4Q(R1)現行の問題点 (Concept Paperより)

- ◆ CTDの実装・施行が不十分な国々が存在する。
 - ◆ 2003年以降のICH Q8-Q14との整合は図られるべきである。
 - ◆ 近年開発が進む複雑な製品（抗体薬物複合体、医薬品たるコンビネーション製品、細胞加工製品）への対応が必要である。
 - ◆ 本ガイドラインは、品質審査の効率化が期待されるコンピューターサイエンスの発展に伴う各種デジタルツール（知識管理、クラウド申請、人工知能）の利活用を促進すべきである。
- 2020年5月、ICH管理委員会で同時に新規トピックに採択された「Structured Product Quality Submissions (SPQS、品質に関する申請資料の構造化、電子的なデータ標準化)」と相互に関係するものとされて、M4Q(R2)から着手（現時点で、新トピックSPQSのEWG設置時期は未定）

M4Q(R2)の基本コンセプト

M4Q(R2) Establishes Module 2 as the Basis for Regulatory Assessment, Supported by Module 3



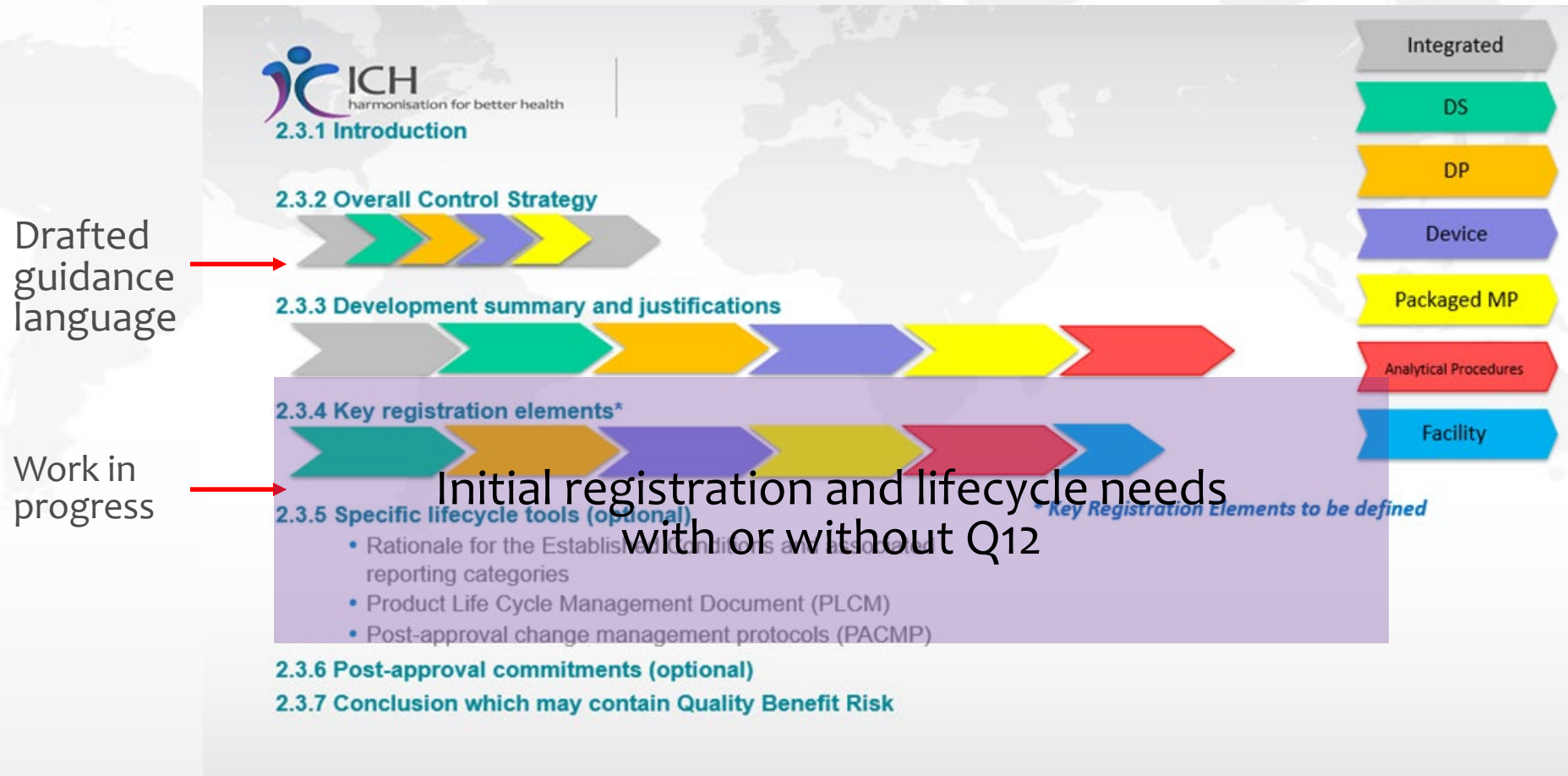
人(審査員)が理解しやすい文書構成

機械が整理しやすいデータ格納庫

- M4Q(R2) should enable efficient, effective, patient-centric and globally harmonised submissions, assessment and life cycle management, and minimize dossier redundancies
- Suitable for various types of submission and product modalities

前回会合(バンクーバー)時点の状況 Module 2.3を構成する「承認(予定)事項」の取扱い

Key Registration Elements(新用語) vs Established Conditions (ICH Q12用語)



Module 2.3を基本構成の合意：承認(予定)事項の取扱いを含む



2.3.I Introduction

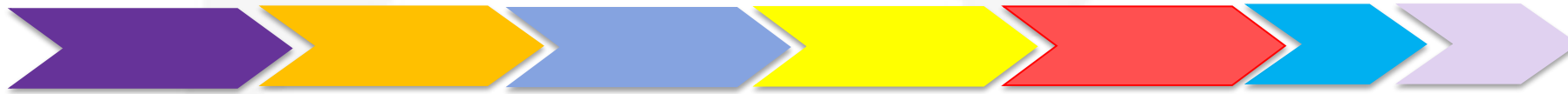
2.3.OCS Overall Control Strategy(包括的管理戦略)



2.3.D Development summary and justifications (supportive) - scientific justification (開発概括・妥当性)



2.3.C Core Quality Information – may trigger post-approval change



2.3.L Product lifecycle management document (optional) (ICH Q12の関連文書を格納先)

- **Established Condition** identification (optional)
- Alternate reporting categories and regulatory justifications (optional)
- Post-approval change management protocols (PACMP)
- Post-approval CMC Commitments

2.3.X Conclusion which may contain Quality Benefit Risk

- CQIの項では、販売承認を可能にし、ライフサイクルマネジメントを容易にするために必要と考えられる情報に対応する。
- このセクションの情報には、地域の要件に従ったすべての拘束力のある情報と、一定の裏付け情報 (Supportive Info.) が含まれる。

※ 承認(予定)事項のみを明確に区別(純化)することは断念

Integrated

DS

DP

Device

Packaged MP

Analytical
Procedures


Facility

Regional

Module 3 is supportive and only amended as a result of post-approval changes

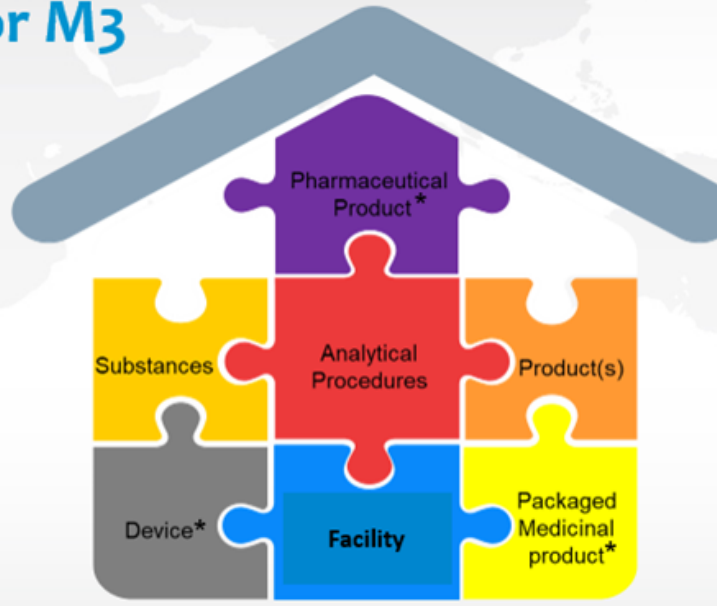
Module 3 の基本構成（すでに合意済み）

- Started to draft outlines/narratives for Module 3

 ICH
harmonisation for better health

Overall structure & logic for M3

- M3 is designed to be a **flexible model** with optional section to fit all types of medicinal products
- M3 structure is **modular** and has a placeholder for all elements currently listed in M4Q(R1) to be able to fit any proposal of M4Q(R2) independently of final content allocation between M2 and M3
- Information that is specific to an item independently of “where-used” should be directly on this item (e.g. impurity structure on impurity itself) while some other place may cross-refer to this item in a specific context (e.g. specification of the drug substance in M2 Core Quality Information (CQI) limit this impurity to 0.2%)
- Whenever possible, terms and logic aligned to ISO IDMP to facilitate future move to SPQS



*Optional sections, used when required.

4



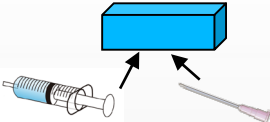
Module 2.3及び3の構成要素及び具体例

Substance (原薬等)

Starting Material Master cell bank, working cell bank (host)	
Intermediate virus precursor	
Drug Substance Adeno therapeutic Vec (replicating virus)	
Raw Materials RPMI 1640 cell culture medium Phosphate buffered saline	
Impurities Host cell proteins Fetal bovine serum	
Excipients Disodium hydrogen phosphase dihydrate, Myo-inositol, Sorbitol	
Reference Standard Standard A (Adeno therapeutic Vec)	


Note: all examples are hypothetical

Product (製剤)

Drug Product Adeno therapeutic Vec, in 1mL Buffer X solution, 10,000 plaque-forming units (PFU) in single-dose prefilled syringe (PFS)	
Product Intermediate Lyophilized Adeno therapeutic Vec <i>(DP is stored in lyophilized state before reconstitution and fill/finish in PFS)</i>	
Transformed Pharmaceutical Product Reconstituted Adeno theraVec in Buffer X	
Combined Packaged Medicinal Product ** Carton: Adeno therapeutic Vec, in 1mL Buffer X solution, 10,000 plaque-forming units (PFU) in single-dose prefilled syringe (PFS) + Needle	

** (Optional) to be used only in a complex scenarios

Device (機器)

Medical Device  Single-dose, disposable syringe									
Software (Advanced Analytics) Modeling and Simulations, Artificial Intelligence									
Analytical Procedure (分析法)									
<table border="1"> <tr> <td>Purity</td> <td>Potency</td> <td>Endotoxin</td> </tr> <tr> <td>Sterility</td> <td>Clarity</td> <td>Characterization</td> </tr> <tr> <td>Identity</td> <td>pH</td> <td>PAT</td> </tr> </table>	Purity	Potency	Endotoxin	Sterility	Clarity	Characterization	Identity	pH	PAT
Purity	Potency	Endotoxin							
Sterility	Clarity	Characterization							
Identity	pH	PAT							
Facility (製造施設) ABC Biopharma ABC Biopharma France Ltd. QRS CMO Inc.									

Module 3 guiding principles

- Unambiguous place for each piece of information with other places cross-referring to it where relevant, reducing duplication and facilitating lifecycle : enter it once and re-use many
- Aligned content / chapter model across all items in a category, bringing consistency to the structure of information and paving the way for advanced digital tools

Standard content model

- **Description** 解説・叙述
- **Manufacture** 製造
- **Control** 管理
- **Storage** 貯蔵

Module 2.3の個別項目にも可能限り、DMCSルールを適用する方向で議論中
ただし、Module 2.3では審査員の理解のため、各個別項目の紐づけ(階層)を提示する予定

例: 2.3.DSJ Drug substance A 「M: 製造」の階層下に、Starting Material 1,2,3、Raw Materials 1,2,3を紐づける
例: 2.3.DSJ Drug substance A 「C: 管理」の階層下に、Impurity 1,2,3を紐づける。

ガイドライン本文の具体的な構成のイメージ

Subsection	Module 2				Module 3	
	Development Summary and Justifications		Core Quality Information			
Description	•	link	•	link	•	link
Manufacturing	•	link	•	link	•	link
	•	link	•	link	•	link
Control	•	link	•	link	•	link
Storage	•	link	•	link	•	link

Module 2.3を基本構成の合意：承認(予定)事項の取扱いを含む

2.3.1 Introduction

2.3.OCS Overall Control Strategy(包括的管理戦略)

2.3.D Development summary and justifications (supportive) - **scientific justification** (科学的妥当性)

2.3.C Core Quality Information – may trigger post-approval change (中核品質情報)

2.3.L Product lifecycle management document (optional) (ICH Q12の関連文書を格納先)

- Established Condition identification (optional)
- Alternate reporting categories and regulatory justifications (optional)
- Post-approval change management protocols (PACMP)
- Post-approval CMC Commitments

2.3.X Conclusion which may contain Quality Benefit Risk

Module 3 is supportive and only amended as a result of post-approval changes

Legend: Integrated, DS, DP, Device, Packaged MP, Analytical Procedures, Facility, Regional

Mock Examples Laid the Foundation for Alignment

- **APIC Mock Example**
 - Drug Substance (DMF case) ※ Sakuramil ICHQ11関連資料の利活用
- **PhRMA & EFPIA Mock Example**
 - Drug Product (Small Molecule) ※ Sakurabloom ICH QIWG関連資料の利活用
- **BIO Mock Example**
 - Antibody Drug Conjugate Molecule (作成中)
- **FDA Mock Example**
 - Drug Substance (Small Molecule)
 - Drug Product (Solid Dosage Form)

Guidance Development

1. Overall Content Model
2. Overall Control Strategy & Product Quality Benefit Risk
3. Substance ※モダリティ別の要求事項（特に先進的なもの）をどの程度盛り込むか
4. Product
5. Packaging
6. Device/Software
7. Analytical Procedure
8. Facility ※GMP情報について、CTDとしてどの程度の内容の提出を求めるか

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備(品名、製造業者)

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価(品名、剤型、製造業者)

3.2.A.3 添加剤

生物薬品:

- 原材料、作業従事者、廃棄物及び中間体の製造区域への出入りを含む流れ図を示す。医薬品(原薬及び製剤をいう。以下同じ。)の品質確保に関連すると思われる隣接区域又は部屋について記述する。
- 申請に係る医薬品と同一区域で製造され、又は取り扱われたすべての開発中又は既承認の医薬品について記述する。
- 医薬品と接触する装置及びその使用法(専用又は共用)について概略を記述する。適宜、各器具・材料の調製、洗浄、滅菌及び保管方法について概略を記述する。
- 細胞バンク調製・医薬品製造について、操作手順(例:洗浄、製造スケジュール等)及び区域・設備の汚染・交叉汚染防止のための設計仕様(例:区域の等級区分等)を記述する。

→ 当該項目の対象製品、目的、使用用途の記述を検討中

- 対象は生物薬品(原薬及び製剤)及び化成品の無菌製剤
- 当該項目では規制当局の評価を容易にするために、CTDとして提出することが推奨される施設および設備に関する情報を示している。
- 規制当局は、施設マスターファイルまたはGMP証明書のような異なる方法で査察機関からこの情報を入手することができるため、当該項目を必要としない場合があるが、ここに記載されているもの以外にも追加文書を要求する場合があるため、申請者は現地の要件を確認することが期待される。
- 申請者は、既に提出された同一施設のCTDを参照することができる。
- この施設と設備に関する情報は、保健当局が製造施設に関してすでに保有する情報と併せて、製造販売承認のために査察が必要かどうかを判断するための、保健当局のリスクベースのアプローチに役立つ。
- 適切な情報が得られれば、保健当局はそれを利用して、現地査察の免除や、施設を評価するための他の利用可能なツールを必要に応じて使用することができる。

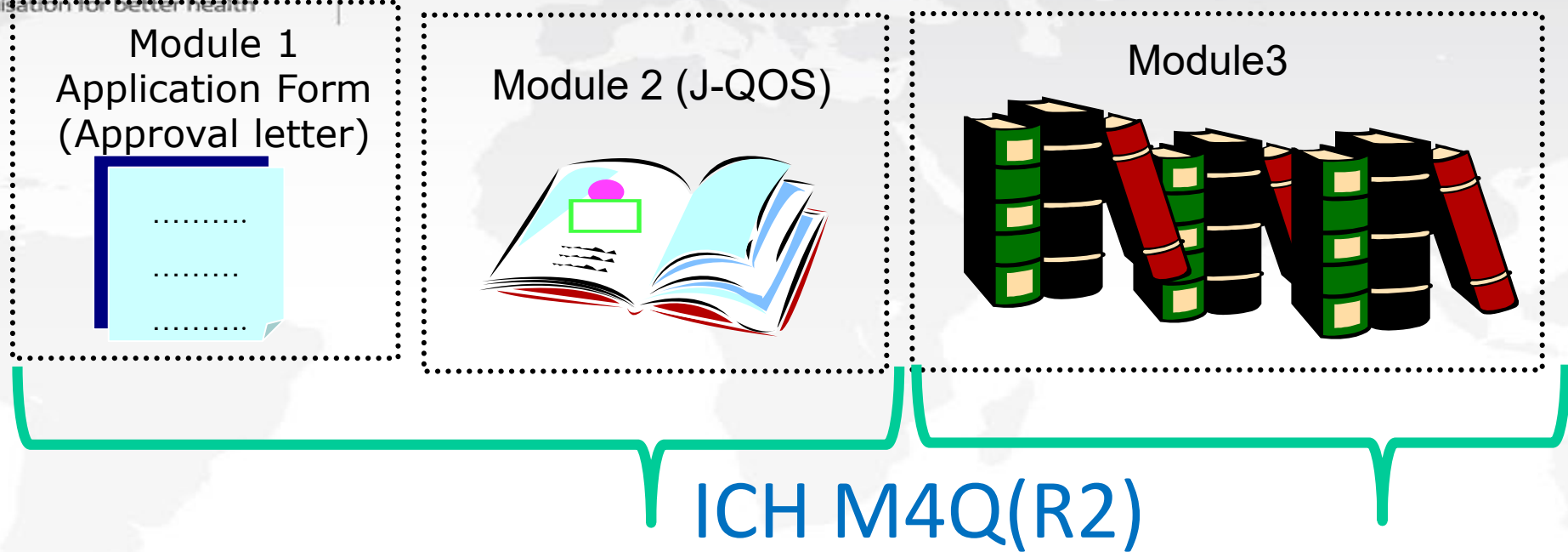
Work plan: Expected future key milestones

Expected future completion date	Milestone
Mar. 2024	<i>Consensus EWG first draft of technical document</i>
Apr. 2024	<i>Plenary Working Party (PWP) and Stakeholder Consultation</i>
Jun. 2024	<i><u>ICH Meeting Japan</u> to address the comments received</i>
Nov. 2024	<i><u>ICH Meeting Montreal Step 1 Experts Sign-Off</u></i>
Nov. 2024	<i>Step 2a Endorsement by Members of the Assembly Step 2b Endorsement by Regulatory Members of the Assembly Release for public consultation</i>
Nov. 2025	<i>Review and resolve public comments</i>
Jun. 2026	<i>Step 3 Sign-off and Step 4 Adoption of Final Guideline</i>

注: 2024年2月下旬に隔日実施(合計6回)の集中テレカンを実施予定

M4QR2 日本の規制制度への取込み時の検討事項

現行



将来

