



ICH Q13

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

第45回ICH即時報告会
2022年7月7日

日本製薬工業協会 Q13 トピックリーダー
松井 康博

本日の発表内容

- Q13 の背景
- 参加団体
- Q13 ガイドラインの目的
- Q13 ガイドラインの構成
- 検討の経緯とアテネ会合での進捗
- 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。ご注意ください。

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

Q13 ガイドラインの目的

1. 国際調和を推進するための主要な技術的、規制上の考慮すべき点を捉えること。CMに特有なGMP関連事項も含む。
2. 医薬品製造業者がCMの開発、実施または取り込みのための柔軟なアプローチが取れるようにすること。
3. CM技術の開発、実施、評価に関する規制上の期待に関するガイダンスを、企業及び規制当局に提供すること。

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：化学薬品原薬の連続生産
 - 付録 II：製剤の連続生産
 - 付録 III：治療用タンパク質製剤原薬の連続生産
 - 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. 工程の記述
 - 4.2. 管理戦略
 - 4.3. ロットの説明
 - 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：化学薬品原薬の連続生産 付録 II：製剤の連続生産

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：治療用タンパク質製剤原薬の連続生産

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原薬の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

これまでの経緯

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.

パブリックコメントの結果

- 1) 各規制当局から 539 のコメントが EWG に寄せられた。
- 2) 寄せられたコメントにつき、小グループで内容を検討し、対応方針を決定した。
- 3) 小グループで EWG での合意形成が必要とされた 38 コメントについてアテネ会合で対応方針を議論した。

アテネ会合での議論内容

- 1) アテネ会合はハイブリッド形式（対面＋Web 会議）で開催された。
- 2) EWG で合意形成が必要とされた 38 コメントについて、アテネ会合ですべて修正方針に合意することができた。
- 3) アテネ会合で合意した方針に基づいてガイドライン案の最終化を進める。
- 4) 本ガイドラインでカバーできない内容についてはトレーニングマテリアルでカバーすることを確認した。

Work plan: Expected future Key Milestones

11月の仁川会合で Step 3 サインオフの予定から変更はない。

Expected Completion date	Deliverable
Aug 19, 2022	<ul style="list-style-type: none">Complete revision of draft Q13 guideline by ICH Q13 Small Teams
Oct 7, 2022	<ul style="list-style-type: none">Complete review of updated draft Q13 Guideline by the ICH Q13 EWG members and their organization
Nov 13 – 16, 2022	<ul style="list-style-type: none">Incheon Meeting to finalize the draft Q13 GuidelineStep 3 Experts Sign-off and Step 4 endorsement

Conclusions

- **Step 2 a/b が承認され、パブリックコメントを実施。最終的に 539 のコメントが EWG に寄せられた。**
- **寄せられたコメントのうち、EWG で合意形成が必要とされたコメントについてアテネ会合で対応方針を議論し、合意に至った。**
- **アテネ会合で合意した方針に基づき、仁川会合にむけてガイドライン案の最終化を進める。**
- **11月の仁川会合で Step 3 サインオフの予定から変更はない。**