

ICH Qガイドラインの最新動向と展望

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

スペシャリスト（品質担当）

松田 嘉弘

ICH品質トピック&ガイドライン 進捗状況

Step5	Step4	Step3	Step2a/ 2b	Step1	トピック 採択済み
Q1A(R2) Q1B Q1C Q1D Q1E Q2(R1) Q3A(R2) Q3B(R2) Q3C(R8) Q3D(R2) Q4B Q5A(R1) Q5B Q5C Q5D Q5E Q6A Q6B Q7 Q8(R2) Q9(R1) Q10 Q11 Q12 Q13 ICH M7(R2)	Q5A(R2) Q2(R2)/Q14			Q1/Q5C Q3C(R9) Q3E ICH M4Q(R2)	Q6A/Q6B

- ・Q9(R1) : 品質リスクマネジメント
- ・Q13 : 原薬及び製剤の連続生産
- ・Q5A(R2) : ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価
- ・Q2(R2)/Q14: 分析法バリデーションガイドライン及び分析法の開発

ICH Q9(R1)「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」

□ 改訂の背景

- 初版のICH Q9 GLがStep5に達してから約15年が経過し、各国での現在までの実装化後の経験をフィードバックする必要がある。
- 初版の議論はICH Q10(医薬品品質システム)の議論の前に行われたため、ICH Q10, Q12, Q14などの考え方を反映する必要がある。



□ 主な改訂点

- 品質リスクマネジメントの形式性についての説明
- 主観性の管理についての説明
- 製品の安定供給に関するリスクの説明
- リスクベースの意思決定に関する説明

ICH Q13「原薬及び製剤の連続生産に関するガイドライン」

□ 目的

- 本ガイドラインでは連続生産（CM）の開発、実施、運用及びライフサイクルマネジメントに関する科学的及び規制上の考慮すべき点を示す。既存のICH品質ガイドラインに基づき、本ガイドラインではCMの概念を明確にし、科学的アプローチ、並びに原薬及び製剤のCMに特有の規制上の考慮すべき点について記載する。

□ 留意点

- 本ガイドラインを個々の単位操作（例えば、プロセスクロマトグラフィー、打錠、灌流式細胞培養など）に適用してもよいが、本ガイドラインでは2つ以上の単位操作が直接連結しているCMシステムの統合に関する側面を中心に取り上げる。
- 付録に記載の例及びアプローチは説明用であり、代替アプローチも使用できる。

ICH Q5A(R2)「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価ガイドライン」

□ 改訂の背景

- ICH Q5A(R1)は1999年に最終化されたため、科学的知見やバイオテクノロジーの進歩を反映する必要がある。



□ 主な改訂点

- 製造技術（成熟した技術及び連続生産などの先進的な技術の両方を含む）に関連したウイルス安全性に関する考察。
- 先進的な製品(例：遺伝子改変ウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品)も対象とした。
- 新たな分析技術（例：PCR、次世代シーケンサー）活用の奨励。
- ウイルスクリアランス工程評価戦略(事前知識の活用を含む)の説明。

ICH Q2(R2)「分析法バリデーションガイドライン」

□ 現在のQ2(R1)の問題点

- 多変量解析を用いる分析法(NIR、ラマンスペクトル測定法など)をはじめとした近年の分析技術に対応していない。



□ 改訂の目的

- 多変量解析を用いる分析法のバリデーションに係る情報追加
- 堅牢な試験法開発及びライフサイクルマネジメントを実現するためのガイドの提示

ICH Q14「分析法開発ガイドライン」

□ 現在の課題

- 分析法の適切性をバリデーションで得られたデータ(成功例)のみに基づき評価。



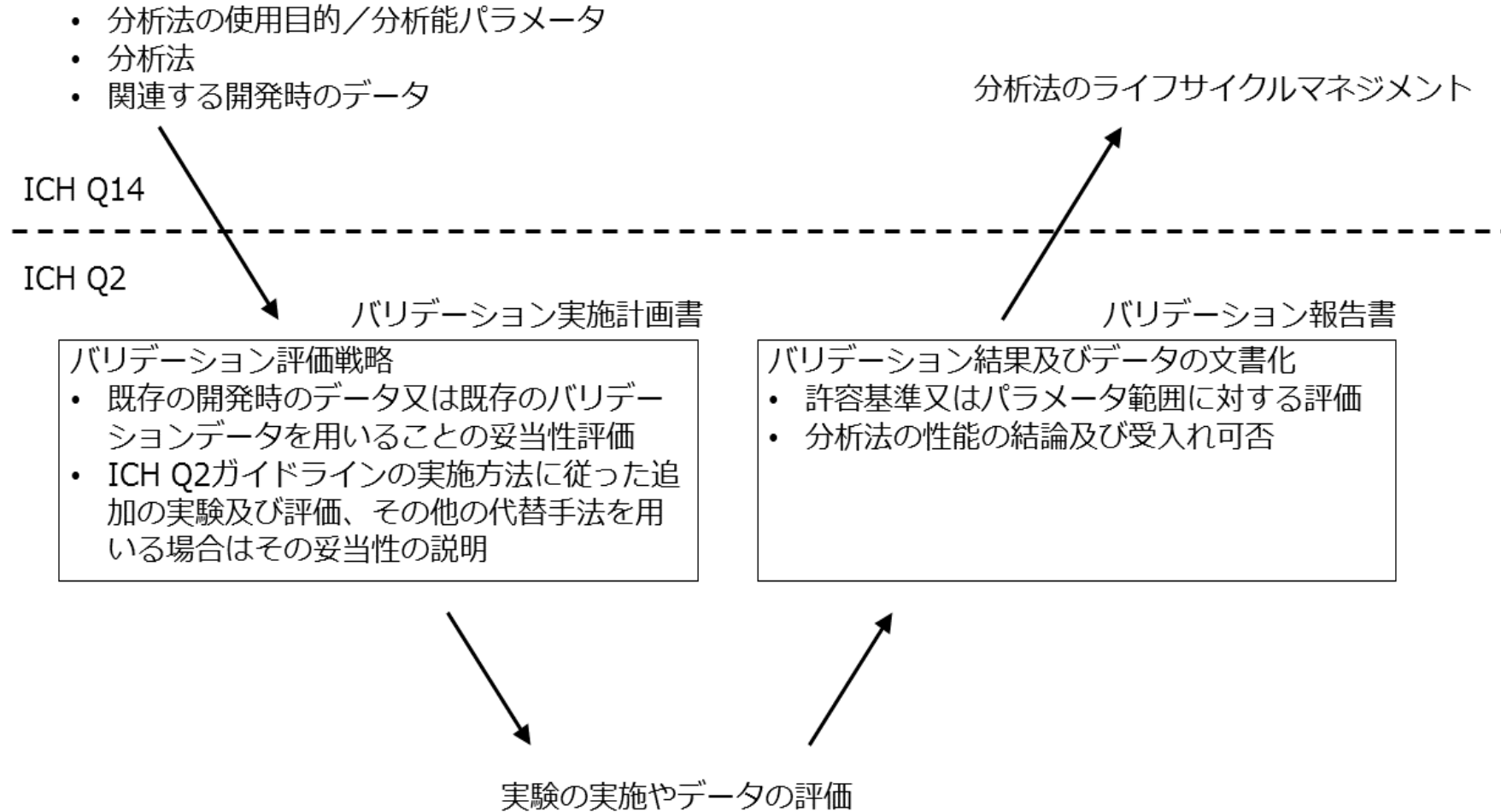
□ 開発データが考慮されないと、

- 複雑な試験方法(RTRTなど)の適切な評価が困難
- 科学的な分析法の妥当性を基礎とした、承認後変更の手続きの効率化の**機会の喪失**にもつながる懸念

□ 目的

- 分析法を開発し、理解を深めるための手法について述べるとともに、分析法開発のプロセスについて提供すべき記載内容に関する考え方を示す。

ICH Q2(R2)ガイドラインとICH Q14ガイドラインの関係



各ガイドラインの詳細については

- ICH Q13
MHLW/PMDA トピックリーダー
伊藤浩介(医薬品医療機器総合機構)

- ICH Q5A(R2)
MHLW/PMDA 副トピックリーダー
櫻井陽(医薬品医療機器総合機構)

- ICH Q9(R1)
MHLW/PMDA 副トピックリーダー
青山暁(医薬品医療機器総合機構)

- ICH Q2(R2)/Q14
ラポーター
檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所)

ICH品質トピック&ガイドライン 進捗状況

Step5	Step4	Step3	Step2a/ 2b	Step1	トピック 採択済み
Q1A(R2) Q1B Q1C Q1D Q1E Q2(R1) Q3A(R2) Q3B(R2) Q3C(R8) Q3D(R2) Q4B Q5A(R1) Q5B Q5C Q5D Q5E Q6A Q6B Q7 Q8(R2) Q9(R1) Q10 Q11 Q12 Q13 ICH M7(R2)	Q5A(R2) Q2(R2)/Q14			Q1/Q5C Q3C(R9) Q3E ICH M4Q(R2)	Q6A/Q6B

- Q1/Q5C : 「安定性(Q1)シリーズ」及び関係する「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験(Q5C)」の改正
- Q3C(R9) : 「医薬品の残留溶媒ガイドライン」の改正
- Q3E : 医薬品及び生物製剤のExtractables及びLeachablesの評価と管理
- ICH M4Q(R2) : 「M4Q CTD—品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン」の改正

ICH Q1/Q5C「安定性(Q1)シリーズ」及び関係する「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験(Q5C)」の改訂

□ 改訂の背景

- 安定性試験ガイドラインは複数のガイドラインから構成されており、その内容をどのように連携し解釈すべきか明確でない。
- 現行のガイドラインの記載に解釈の幅がある。
- 最新の分析技術や、モデリング、リスクマネジメントの活用に対応していない。
- 先進的な製品の取扱いに対応していない。



□ 新たな事項

- 製造における中間体の評価
- 標準物質、原料、アジュバントにおける留意点
- 配送輸送における安定性
- 臨床使用時の安定性
- 製品ライフサイクル(承認後の変更、コミットメント)
- モデリング など

ICH Q3C(R9)「医薬品の残留溶媒ガイドライン」の改訂

□ 改訂の背景

- 現行のガイドラインでは「クラス3の溶媒しか存在しない場合には、乾燥減量などの非特異的方法を用いてもよい。」との記載があるが、クラス3溶媒であっても、高沸点の溶媒(例えばDMSOは189°C)の場合は、乾燥減量などの非特異的な方法は適当とは言えないため、記述を見直す必要がある。



□ 改訂点



- すべてのクラス3の溶媒で、乾燥減量などの非特異的方法が適用できるとの誤解を生じない表記に改訂予定。

ICH Q3E「医薬品及び生物製剤のExtractables及びLeachablesの評価と管理」ガイドライン(案)

□ 目的

- 実際の保存/使用条件下で、容器施栓系/製造設備から内容液に移行する物質(Leachables)について管理が必要。
- そのため、苛酷条件下で、容器施栓系/製造設備から溶媒中に抽出される物質(Extractables)についても評価しておく必要があり、その指針を示す。

□ 基本的な考え方

- 製造設備、容器の製造に使用される原材料に関する評価

- ワーストケースを想定した抽出条件、モデル溶媒により可能性のあるLeachablesを検討(Extraction試験)

- 製造設備、最終包装、実際の薬液を用いた評価(Leachable試験)

ICH 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」(案)

□ 現行のCTD品質パートの問題点

- CTDの実装・施行が不十分な国々が存在する。
- 現行のM4Qが導入された2003年以降に作成された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、組織加工製品)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。

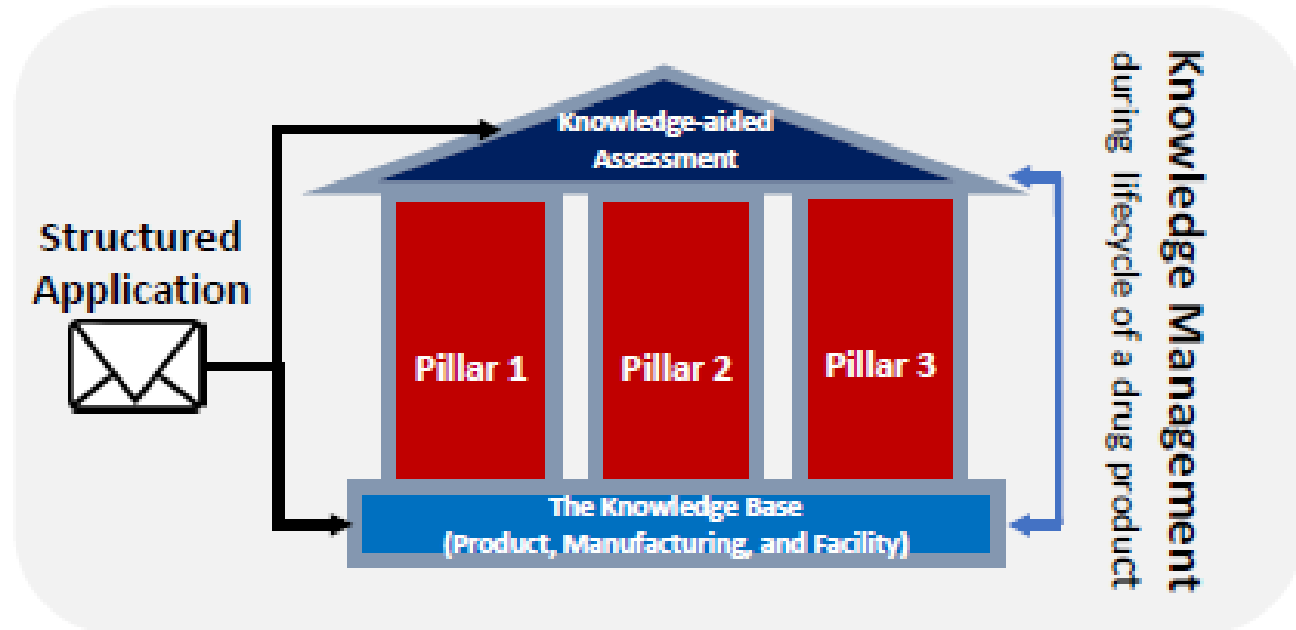


- 2020年5月ICHバンクーバー会合で同時に新規トピックに採択された「Structured Product Quality Submissions(SPQS、品質に関する申請資料の構造化、電子的なデータ標準化)」と相互に関係するものとされ、M4Q(R2)から着手することとなった(現時点で、新トピックSPQSのEWG設置時期は未定)。

US FDAの新たなイニシアチブ

- CDER recognizes the need for modernizing the quality assessment (20th → 21st Century technology)

- OPQ is creating **KASA**



KASA = Knowledge-aided Assessment and Structured Application

4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

Structured Application

- 現行のCTD M3の自由な記述によるフォーマットは、知識管理及びその活用を阻害している。



- CQAの初期リスク評価をFMECA(欠陥モード影響致命度解析)で実施し、スコア化。

	PROBABILITY OF OCCURRENCE (O)	SEVERITY OF EFFECT (S)	DETECTABILITY (D)	FMECA RPN	PHA
CQA1 (assay)	05	s4	D1	05s4d1	high
CQA2 (impurity)	01	S2	D1	01s2d1	low
CQA3 (dissolution)	03	S5	D2	03s5d2	medium
CQA4	02	S3	D2	02s3d2	medium
CQA5	02	S2	D3	02s2d3	medium
CQA6	05	S5	d1	05s5d1	low

4th FDA/PQRI conference
、FDAスライドから引用

Knowledge-aided Assessment (1)

- 既存の知識に基づきリスクコントロールを選択 (Structured Knowledge) し、リスク管理の程度を評価 (製品/プロセスに起因するリスク評価)。

Application	CQA Impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	<ul style="list-style-type: none"> PAT monitoring Design Space Process understanding
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	<ul style="list-style-type: none"> Process understanding Set process parameters
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	<ul style="list-style-type: none"> Limited development Set process parameters

4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

Knowledge-aided Assessment (2)

- 既存の知識に基づきリスクコントロールを選択 (Structured Knowledge) し、リスク管理の程度を評価 (製造施設に起因するリスク評価)。

Application	CQA impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	Facility Control Approach
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	Approach C
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	Approach A
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	Approach C

- No inspection history for product or process
- Experience with product design and unit operations with no CGMP issues controlling product/operational risks
- Experience with product design and unit operations
- Poor inspectional history and quality defect signals

4th FDA/PQRI conference
、FDAスライドから引用

Knowledge-aided Assessment (3)

□ リスク低減の程度に応じて、GMP調査等を課す。

→ Lifecycle management

PAI後

Application	CQA impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	Facility Control Approach	Updated Risk Assessment
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	Approach C	High → Pre-Approval Inspection
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	Approach A	Low
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	Approach C	High → Pre-Approval Inspection

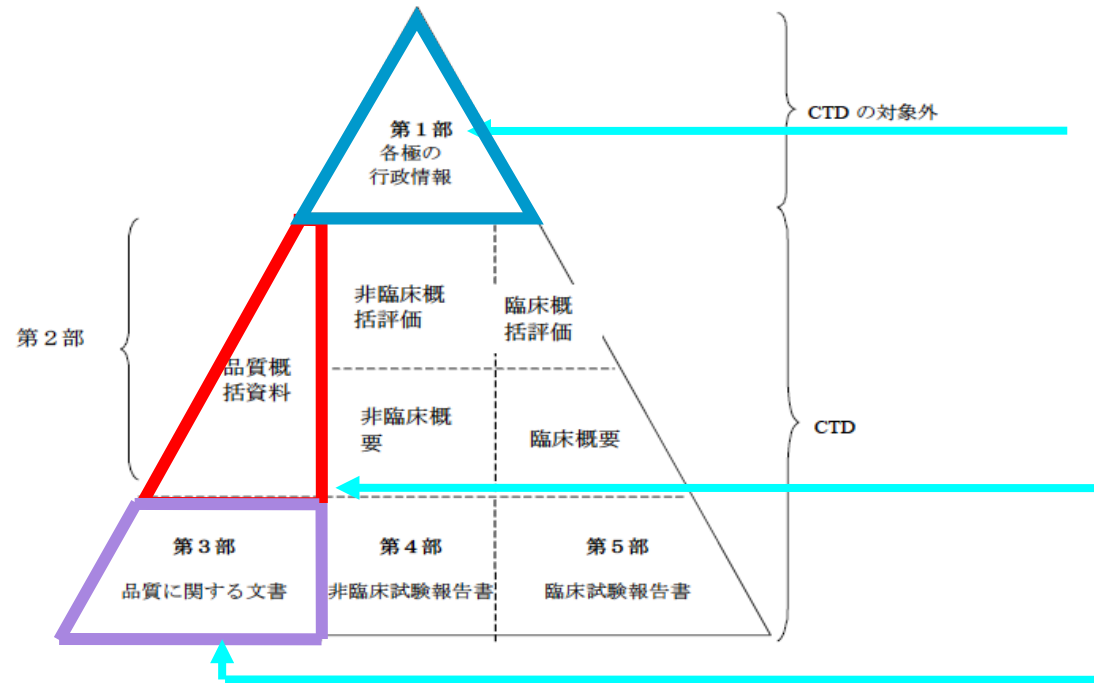
Application	CQA impacted	Unit Operation	Initial Risk Assessment	Process Control Approach	Facility Control Approach	Updated Risk Assessment
A	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach A	Approach C	Med → Surveillance Inspection
B	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach B	Approach A	Low
C	Content uniformity	Wet Granulation	High	Approach C	Approach C	Med → Post-Approval Inspection

4th FDA/PQRI conference、FDAスライドから引用

新医薬品の承認申請時に提出される資料の構成

CTD (Common Technical Document) 形式
ICH M4 (ICH: 医薬品規制調和国際会議)

- M1: 各極の行政情報
- M2: 資料の概略
- M3: 品質に関する資料
- M4: 非臨床に関する資料
- M5: 臨床に関する資料



承認申請書

- ・構成成分・分量
- ・製造方法
- ・規格及び試験方法
- ・貯法・有効期間
- etc

第2部

第3部以降の資料を要約したもの。

第3部

試験報告書等

ICH M4Q(R2)ガイドライン(案)への期待

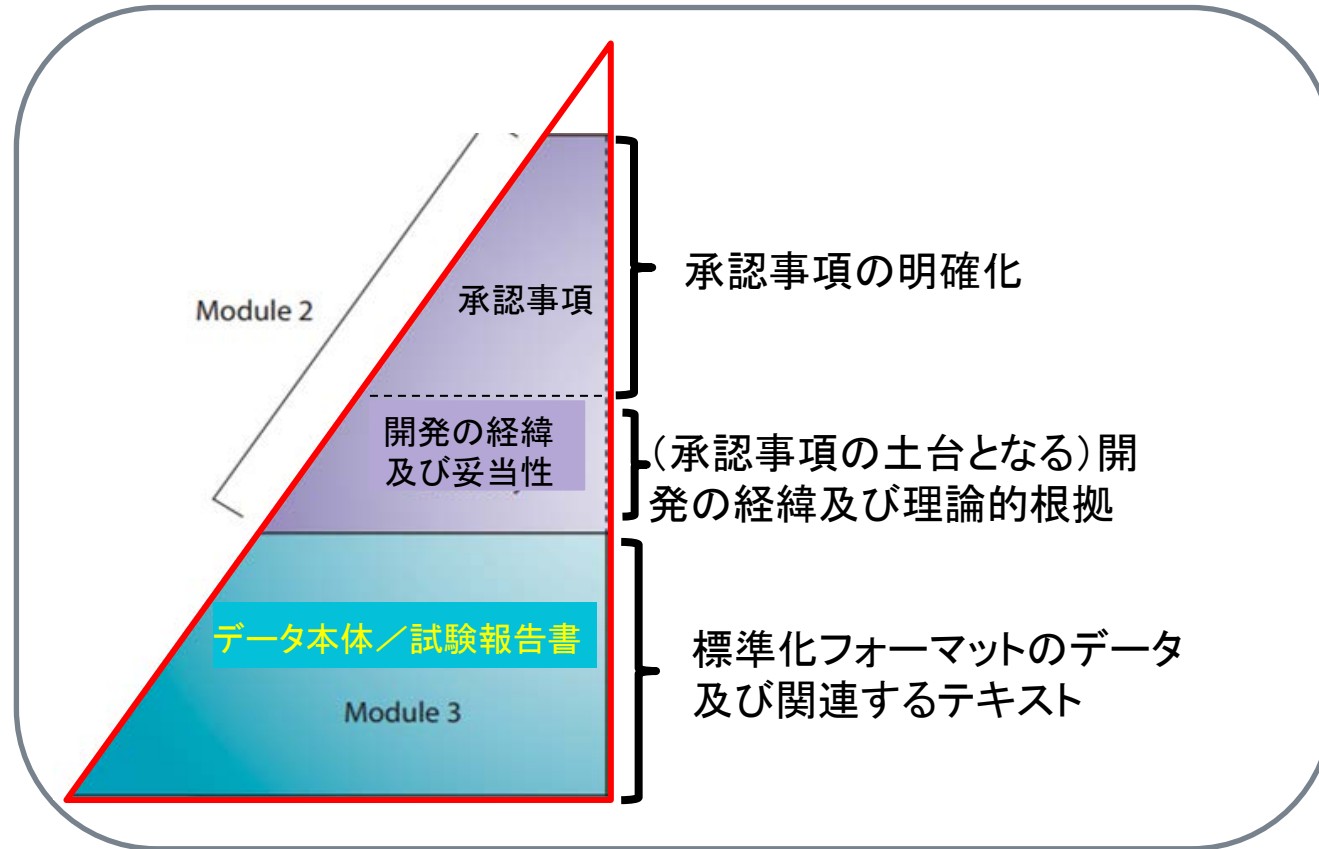
□ 規制当局

- M2に基づく効率的な審査
- 患者に焦点を当てたリスクベースアプローチの採用

□ 申請企業

- 製品ライフサイクルを通じた品質確保を目的とした承認事項の明確化
- 患者に焦点を当てたリスクベースアプローチの採用

暫定イメージ



ICMRA共同審査/調査パイロットプログラム

- 薬事規制当局国際連携組織 (ICMRA)、国際薬事規制当局プログラム (IPRP)、医薬品査察協同スキーム (PIC/S)、ICHが共同で、規制当局の医薬品品質知識管理システム (PQ KMS) の開発を支援。



- 現在、医薬品CMC分野の承認後変更管理の迅速化を目指したICMRA共同審査/調査のパイロットプログラムを実施中。
- 共同審査パイロットについては、主にPACMPのStep1部分を複数の規制当局が共に審査を行うことで、PQ KMSの促進及びそれに伴う承認後変更の迅速化を図る。

今後の医薬品品質分野の方向性

- 最新技術の取り込み促進 (Q2/Q14, Q5A, Q13)
- クラウドベースの審査 (M4Q)
- 国際共同審査 (M4Q, ICMRA 共同パイロット)
- リスクベースの審査の促進 (Q9, M4Q)
- 製造の自動化 (Q2/Q14, Q5A, Q13)

ご清聴ありがとうございました。

