最新のICH品質トピックの動向

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

本日の講演内容

1. ICHについて
2. 品質保証のパラダイムシフト
3. ICH Q12
4. ICH Q13
5. ICH Q14
6. ICH品質ガイドラインへの期待

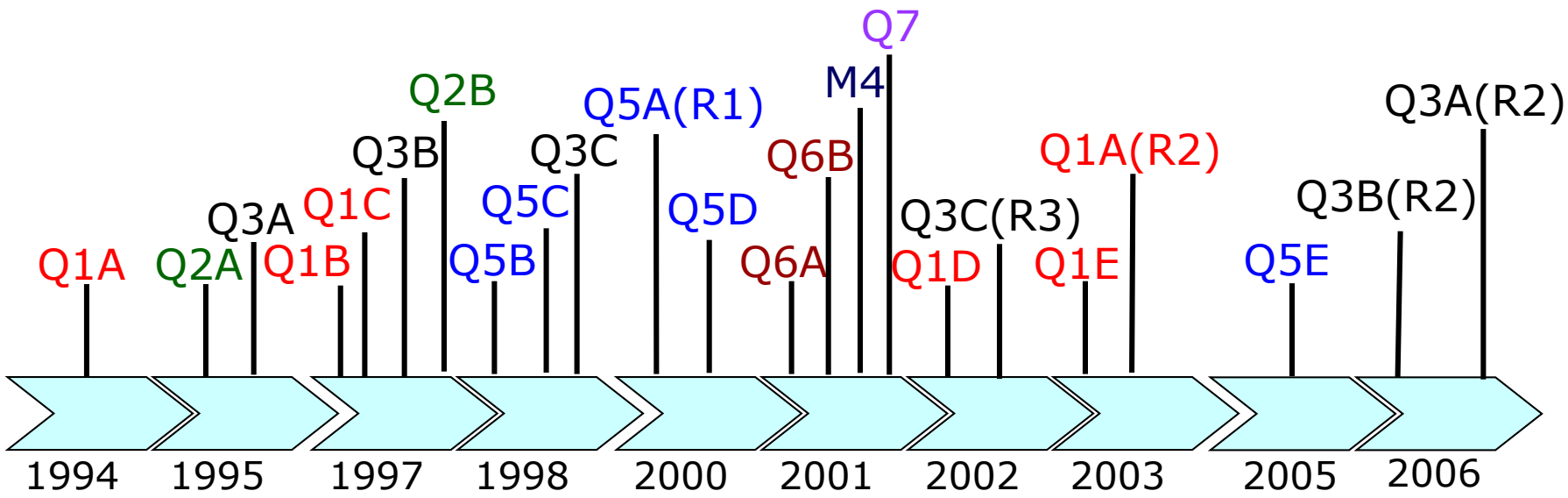
ICHとは

- ICH
  - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
  - 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議
  - 1990年4月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足→2020年5月時点、ICHメンバーは 17 団体、オブザーバーは 33 団体

    規制当局メンバー:

    厚生労働省／医薬品医療機器総合機構（MHLW/PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）、欧州委員会／欧州医薬品庁（EC/EMA）、ヘルスカナダ、スイスメディック、 ブラジル国家衛生監督庁（ANVISA）、中国国家食品薬品監督管理総局（CFDA）、シンガポール保健科学庁 （HSA）、韓国食品医薬品安全処（MFDS）、台湾食品薬物管理署（TFDA）、トルコ医薬品医療機器庁（TITCK）

ICH品質ガイドライン（1）



Q1A(R2): 2003.6.3	Q2A : 1995.7.20	Q5A (R1): 2000.2.22	Q6A : 2001.5.1
Q1B : 1997.5.28	Q2B : 1997.10.28	Q5B : 1998.1.6	Q6B : 2001.5.1
Q1C : 1997.5.28	Q3A(R2): 2006.12.4	Q5C : 1998.1.6	Q7 : 2001.11.2
Q1D : 2002.7.31	Q3B(R2): 2006.7.3	Q5D : 2000.7.14	M4 : 2001.6.21
Q1E : 2003.6.3	Q3C(R3): 2002.12.25	Q5E : 2005.4.26	

ICH品質ガイドライン（2）

- ICH Q1：安定性に関するガイドライン
- ICH Q2：分析法バリデーションに関するガイドライン
- ICH Q3：不純物に関するガイドライン
- ICH Q4：薬局方に関するガイドライン
- ICH Q5：生物薬品の品質に関するガイドライン
- ICH Q6：規格及び試験方法に関するガイドライン
- ICH Q7：GMPに関するガイドライン

⇩

多くが、How to ガイドライン

品質保証のパラダイムシフトについて（1）

- 2003年7月　ブリュッセル会議
  - GMP Workshopが開催
  - 医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿について議論
  - 提起された問題点
    - GMPはうまく稼働しているものの、一方で、現行の規制により近代的な製造・品質管理の導入を妨げているのではないか？
    - 行政側のリソース（人材、時間）を無駄使いしているのではないか？

品質保証のパラダイムシフトについて(2)

- 「科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質保証体系(品質システム)の構築が必要である」とのビジョンが採択された。

⇩

- ICH Q8(R2):製剤開発に関するガイドライン
- ICH Q9:品質リスクマネジメントに関するガイドライン
- ICH Q10:医薬品品質システムに関するガイドライン
- ICH Q11:原薬の開発と製造に関するガイドライン

ICH Q8(R2)「製剤開発に関するガイドライン」

Quality by Design(QbD)について

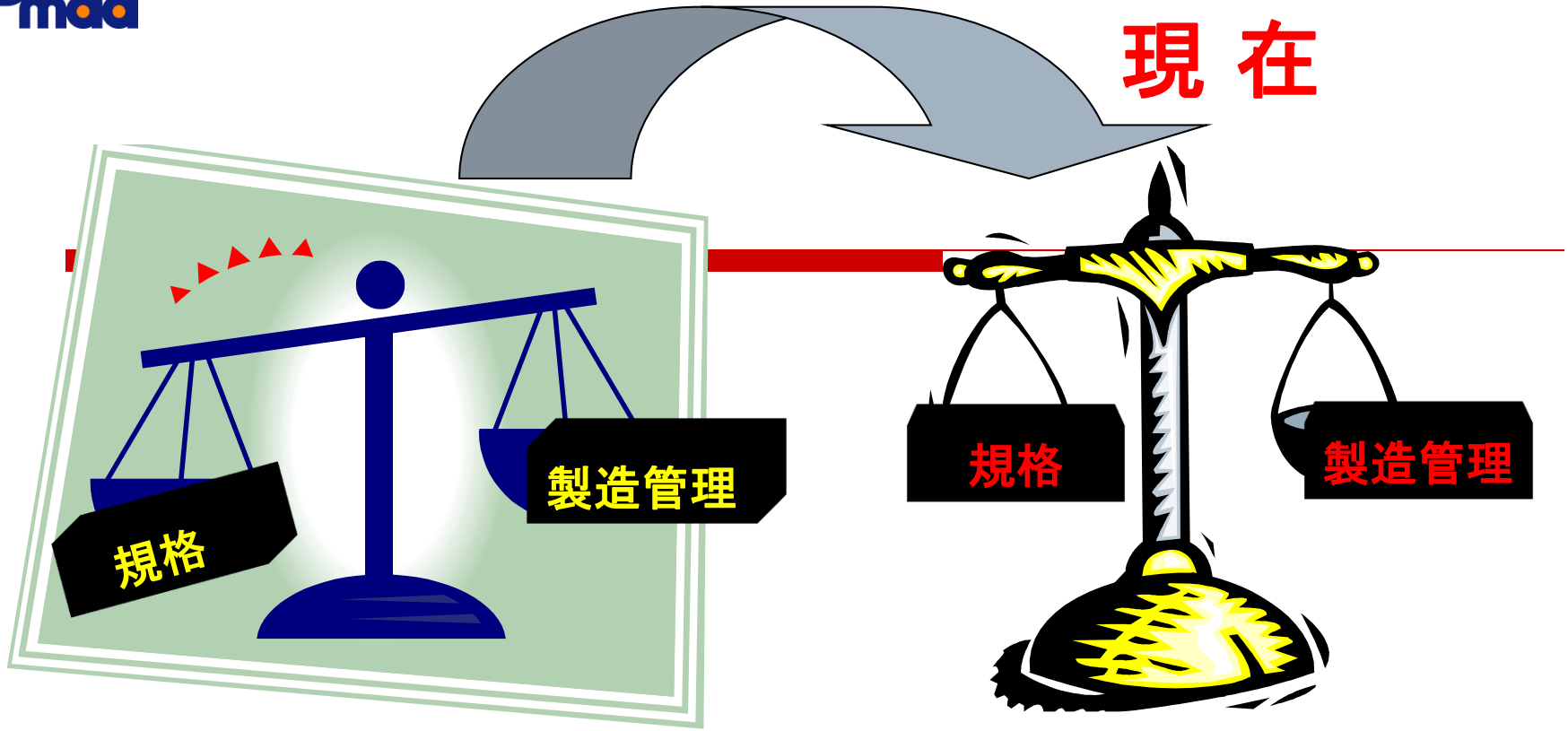
事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。

- 製品の品質は、最終製品について試験を行うことで保証すればよいというものではない。
- 目的の品質のものが製造されるように製造プロセスを設計し、適切な状態で稼働するようにコントロールすることによって、「品質を製品中に造り込む」ことによって製品の品質を保証すべきである。

日本の状況

- **平成17年（2005年）の薬事法施行以前は･･･**
  - 規格中心の品質管理
  - 承認後GMP査察
- **薬事法施行後は･･･**
  - 製造販売承認
  - GMPの承認要件化（承認前GMP調査）
  - 製造関連の承認書記載の充実
  - マスターファイル制度の導入
  - 承認事項の軽微変更システムの導入

グローバル化への対応



Quality by Testing

規格適合を重視

Quality by Design

規格適合は当然ながら、
製造管理を重視

承認申請における品質管理の変化（1）

旧薬事法（製造承認）の時代

日本薬局方

規格及び試験方法
- 性状
- 確認試験
- 純度試験
- 定量法
- 貯法

＝

承認書の記載

規格及び試験方法
- 性状
- 確認試験
- 純度試験
- 定量法
- 貯法

→

薬事法（製造販売承認）以降

承認書の記載

規格及び試験方法
- 性状
- 確認試験
- 純度試験
- 定量法
- 貯法

製造方法
- 原材料管理
- 工程管理

最終製品の一部を抜き取って試験を行い、
規格に適合しているかを確認

↓

Quality by Testing

Quality by Design

常に、求める品質の医薬品が製造され続けるために、どのように製造し、管理するべきか？

なぜQbDアプローチが推奨されるのか？

- 行政側の期待
  - 欠品リスクを減らしたい
  - グローバル化に伴う品質リスクを減らしたい
  - 製品及び工程の複雑さ（リスク）に応じた品質管理を求めたい
  - 最新の科学を取り入れたい
  - 行政側と企業および行政内（審査とGMP調査）のコミュニケーションを推進したい
- 企業側の期待
  - 規制のフレキシビリティを得たい
    - 変更管理を容易にしたい
  - 最新の科学を取り入れたい
  - 行政側とのコミュニケーションを円滑にしたい

承認申請における品質管理の変化(2)

規格及び試験方法
- 性状
- 確認試験
- 純度試験
- 定量法
- 貯法

製造方法
- 原材料管理
- 工程管理

➢ 薬学知識
- 有機化学、分析化学、物理化学など

➢ 生産工学
- 製造プロセスを理解し、効率的な製造、未然に失敗するリスクを防止する

➢ 品質工学
- 再現性を高め、品質を安定化する(実験計画法、多変量解析、統計的工程管理など)

Quality by Design

革新的な製造技術の導入が試みられ易くなった。

ICH Q12ガイドライン作成の背景

【現状の課題】

- これまでライフサイクルの早期（開発から承認まで）に焦点が当たり、承認後の変更に関しての柔軟な運用は実現されていない
- 承認後の変更に関して要求される資料や薬事手続きが調和されていない
- 変更によるイノベーションや継続的改善の妨げ

2014年9月

ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）

本ガイドラインの目的

- CMCに関する承認後変更のマネジメントを、より予測可能かつ効率的な方法で促進する枠組みの提供
- 製品と製造工程に関する知識の蓄積をどのように薬事手続の軽減に役立てることができるかを示す
- 規制当局及び企業のリソースの最適化
- イノベーションや継続的改善のサポート、安定供給への寄与

適用対象

- 市販の化学薬品製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を含む医薬品原薬（医薬品有効成分）及び医薬品製剤
- 医薬品又はバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の定義を満たす、コンビネーション製品も適用
- 薬局方の医薬品各条の改訂に伴う変更は、本ガイドラインの対象外

規制のツール/目的を達成するための手法

- 規制のツール／目的を達成するための手法
  - CMCに関する承認後変更の分類（2章）
  - エスタブリッシュトコンディション（3章）
  - 承認後変更管理実施計画書（4章）
  - 製品ライフサイクルマネジメント（5章）
  - 医薬品品質システムと変更マネジメント（6章）
  - 規制当局による審査と調査の連携（7章）
  - 市販製品の承認後変更（8章）

↓

- 承認後変更のマネジメント、企業・規制当局間の透明性の促進
- イノベーション及び継続的改善の促進

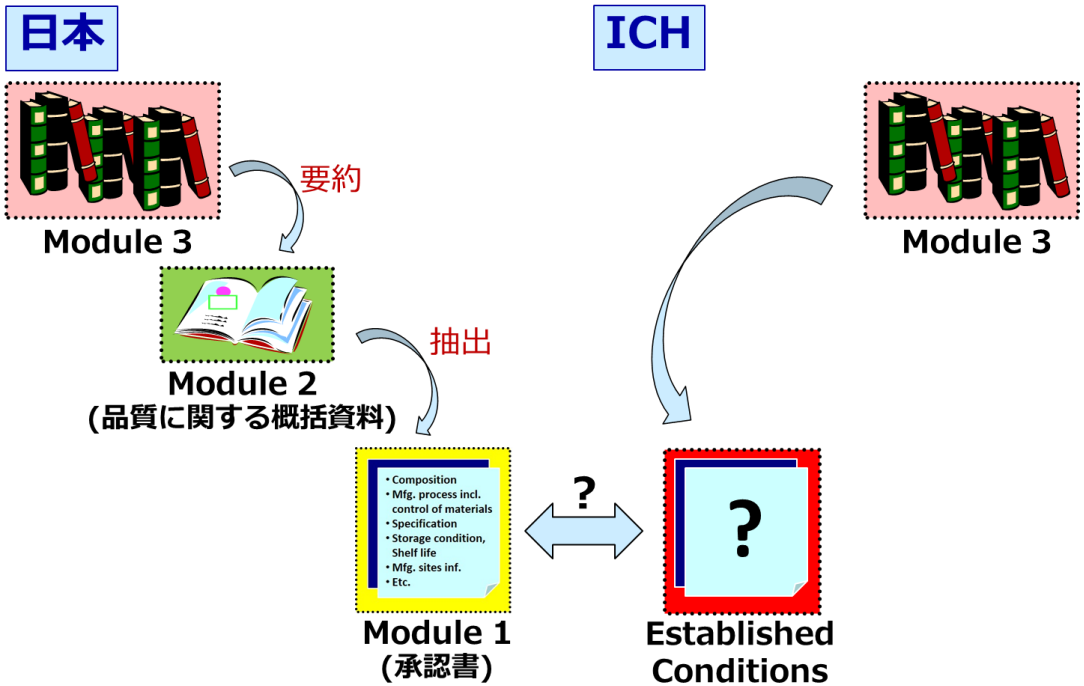
エスタブリッシュトコンディション（EC）

ICHでは、承認申請に際してのCTD様式は決められているが、承認申請において**製品品質を確保するために必要と考えられ、承認後の変更に際して薬事手続きが必要な要素**を規定する調和したアプローチはこれまでない

ICH Q12では、このような要素（製品品質を確保するために必要と考えられ、承認後の変更に際して薬事手続きが必要な要素）を**製造及び管理に関するエスタブリッシュトコンディション（EC）**と定義する

ECの定義

- ECは、製品品質を確保するために必要と考えられる法的拘束力のある情報である
- したがって、ECのいかなる変更も薬事手続きを必要とする



承認後変更管理実施計画書（PACMP）

- 変更の実施に必要な要件と検討に関する予測性及び透明性の確保を可能にする規制ツール
- 実施計画書を利用した場合、利用しなかった場合と比べて低い変更カテゴリーの利用や短い審査期間での変更が可能となる

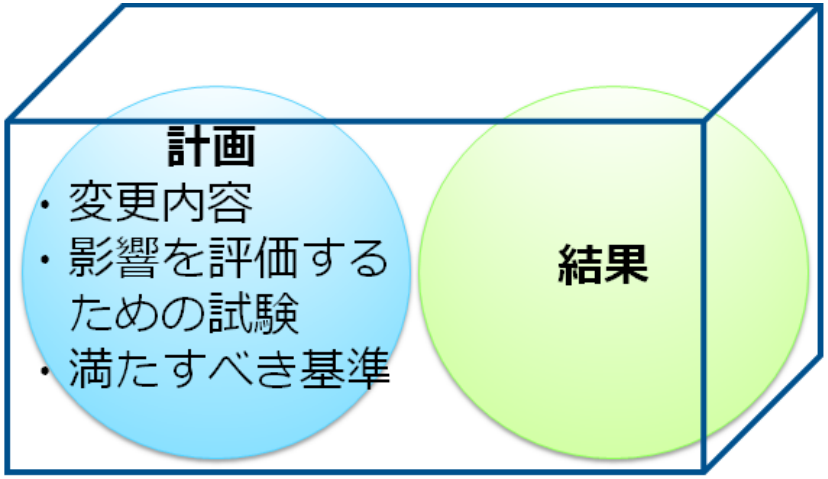
  - 米EUでは既に実施されている制度
    米国：2003年～（2016年4月改訂ドラフトガイダンス発出）
    EU：2010年～

  - **日本もICH Q12を通じてPACMPの制度を導入（2018年4月1日試行開始）**

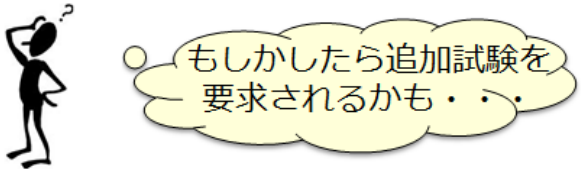
⇩

薬機法改正に伴う制度への取り込み（2年目施行）

一部変更承認申請時



試験計画と得られた結果をまとめて申請し、
審査を受ける



PACMP利用時

計画
・変更内容＆妥当性
・影響を評価するための試験
・満たすべき基準
・提案する変更カテゴリー　など

＋

結果

ステップ1

PACMPを提出
→内容を規制当局と事前に合意

日本ではステップ1として**「PACMP相談」**を新設

ステップ2

●PACMPに従い、試験や検討を実施
●得られた結果が実施計画書に記載した判定基準を満たしている場合、予め実施計画書に記載された変更カテゴリーに従い、変更を行う
●必要に応じて、ステップ2の結果は規制当局に提出する

日本におけるステップ2の変更手続きは**「一変申請 or軽微変更届出」**

製品ライフサイクルマネジメント

- 製品ライフサイクルマネジメント（PLCM）の文書には、以下の内容等、製造販売業者の製品ライフサイクルマネジメントに関する計画を記載する
  - 製品管理戦略の要約
  - エスタブリッシュトコンディション（EC）
  - 変更カテゴリー
  - 承認後変更管理実施計画書（PACMP）
  - 承認後のCMCに関するコミットメント

↓

・製造販売業者による事前のライフサイクルマネジメントの計画の促進
・規制当局による審査や調査の円滑な実施

変更管理への期待

- ICH Q12
  - Established Conditions (ECs)
  - 承認後変更管理実施計画書（PACMP）

⇩

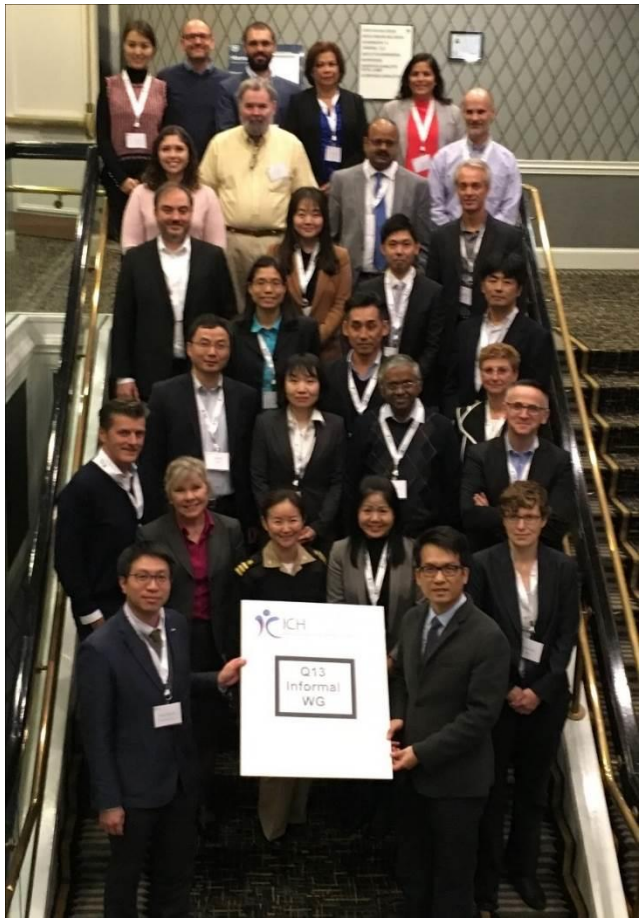
  - 規制当局とのコミュニケーションの要件を、リスクに基づいて明確に分類することが可能
  - EC及びその変更カテゴリーの選択について根拠を示すことができる

⇩

変更管理に対するフレキシビリティの向上により、
イノベーションの推進及び継続的改善の機会が増大

ICH Q13

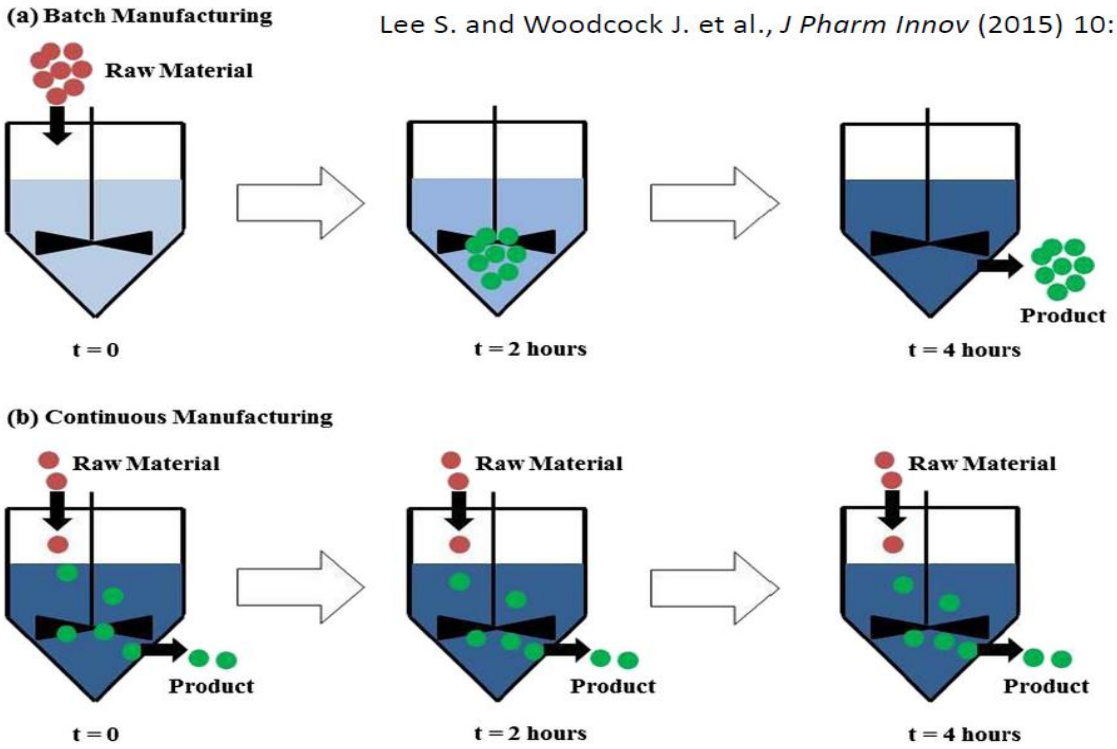
- 2018年11月12日～15日に開催されたシャーロット会合でconcept paper、business planが了承され、Expert Working Group（EWG）として正式にQ13ガイドライン作成がスタートすることとなった。
  - Rapporteur: Dr. Sau(Larry) Lee (US FDA)
  - Regulatory Chair: Dr. Yoshihiro Matsuda (PMDA)



連続生産とは

- 製造プロセスが稼働している期間中、連続的に原料又はそれらの混合物を製造工程内に供給し、生産物を継続的に生産する方法。

Lee S. and Woodcock J. et al., *J Pharm Innov* (2015) 10:191–199



なぜ連続生産が注目されているのか？

- 現行のバッチ生産に問題があるのか？

⇩

- バッチ生産自体に問題はなく、今後も用いられる生産方式の1つに変わりはない。
- しかしながら、バッチ生産では実現しにくかった事項が、連続生産では実現できる可能性がある。

バッチ生産 vs 連続生産

	既存のバッチ生産	連続生産
原材料の投入/生産物の回収	原材料を全量（又は分割）を非連続的に工程へ投入。操作が完了後、生産物の取り出し	一定量の原材料を連続的に工程に投入し、一定時間後に順次、生産物の取り出し
各製造工程	単位操作ごとにスタート/ストップ、作業員の介入	単位工程を連結し、作業員の介入なしに次工程へ移行
品質管理	工程パラメータ管理、工程管理試験（In line、On line、At line試験）、Real time Release testing、規格試験	左記に加えて、In line試験結果に基づく、一定時間内の不良製品の排除等
スケールアップ	開発中及びバリデーションでは、スケールごとに検証作業が必要になる	開発時の機器を実生産スケールと合わせることで、検討を省力化することができるケースもあり、速やかな実生産化が可能である
生産施設面積	広い	狭い

連続生産への期待

- 高精度なモニタリング技術（PAT等）との組み合わせで、品質不良を早い段階で防ぐことが可能→欠品リスクの回避
- スケールアップ、スケールダウンが容易→開発期間の短縮（治験薬製造時から導入可能）、再審査期間終了後の生産量調整
- 需要量に応じた柔軟な生産量管理→製造・保管等のコスト軽減
- 少量・多種の製造も可能→ジェネリック薬、個別化医療への適用
- 製造機器の小型化→封じ込めによる作業者リスクの軽減
- 製造所の変更（製造機器の移動）が可能→震災時における代替の製造所の確保
- 用いる溶媒量の減少→グリーンケミストリーの実現
- 製造コストの削減→新薬開発等への新たな投資、薬剤費の削減

製造法の選択肢が増える

Concept paper （1）

- 認識されている問題点、また国際調和活動により解決すべき課題が示された文書。今後のガイドライン作成では、Concept Paper (CP) に記述された事項を基に議論が行われることとなる。
- 認識されている問題点
  - 連続生産の規制に係るガイドラインの欠如

    ⇩
  - 国際商業化を目指した製品において、CMの実施、規制当局からの承認、ライフサイクルを通じた変更管理が困難になる可能性がある

    ⇩
  - 国際調和を推進し、CM技術を用いる際の障壁を軽減するためには、CMに関するICHガイドライン作成が必要

Concept paper （2）

- 本ガイドラインの対象
  - 化成品
  - 治療用タンパク質製剤（therapeutic proteins）
    - 現時点、生物薬品に対するCMの検討・開発は抗体医薬品などに限られているものの、抗体医薬品以外の生物薬品へのCM適用を除外しないようにしたいという配慮から、このような表現が用いられている。

本ガイドラインで述べられる一般的な定義や規制上の概念は、その他のバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品にも適用されうる旨の記載も行われることとなった。

Concept paper（3）

- 解決すべき課題
  - CMに関連する定義と規制上の概念

    バッチ生産との違いから、明確化や説明が更に必要となる事項

    （CMの定義、スタートアップ/シャットダウン、管理された状態（State of Control）、プロセスバリデーション、継続的工程確認（continuous process verification））
  - CMへの主要な科学的アプローチ

    CMに特有な例

    （システムダイナミクスの概念、モニタリングの頻度、不適合物質の検出と除去、物質のトレーサビリティ、プロセスモデル、高度なプロセス管理）
  - CMに関連した規制当局の期待

    承認申請、承認後変更、工場でのCM実施に関連する事項、医薬品品質システム、これらに対する規制当局の期待

Concept paper （4）

- 本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。

- CMに対する複数のアプローチ（原薬から製剤まで一貫した連続生産のケースや、バッチ生産と連続生産のハイブリットタイプのケースなど）を考慮すること。
- 関連する既存のICHガイドラインを考慮し、それら既存のガイドラインの内容をCMにどのように適用するかを検討すること。

Business plan （1）

- CPで提示された事項を調和していく場合のコストとベネフィットを見積もること、加えて規制上の実施可能性にも焦点を当てた文書。Business plan (BP)で示された事業計画も踏まえ、最終的にICHガイドラインとして作成することが適当か否か判断されることとなる。

- 取り組むべき問題・課題について
  1. CMに関連した用語の定義を調和すること。
  2. CMに対する主要な科学的アプローチを明確にすること。
  3. 地域間のCMに対する規制上の概念と期待を調和すること。

Business plan （2）

- ICHガイドラインの欠如により想定される負担
  1. 地域ごとに異なる規制要件が示されたガイドライン/ガイダンスが発行されることとなる。
  2. 地域ごとに異なる規制要件に応えるために、各々に対応した申請資料・申請戦略が必要となる。
  3. 規制要件が異なることで、CMを実施するリスクと費用が増大することとなる。
  4. 技術的、規制上の疑問を解決するために、企業と規制当局間でその場限りの会議や相談を実施することで、不確実性が生じる。
  5. 患者の医薬品入手に関わる改善の機会を失う。

Business plan （3）

- 計画
  1. 原薬及び製剤のCMに関する新しい品質ガイドライン（ICH Q13）を作成する。
  2. EWGには約35名の専門家が参加。新しいガイドライン作成のためには、6回の対面会合と複数回の中間電話会議が必要。
  3. Step4到達まで、2018年11月から2021年11月までの3年間を予定。
  4. 想定される主なスケジュールは以下の通り。
     - CPとBPの承認：2018年11月
     - Step2b：2020年6月→2020年11月？
     - Step4：2021年11月→2022年5月？

Business plan （4）

- 特別な活動
  - 規制当局メンバーによるCM施設への訪問
  - 最先端な技術の理解
  - 意見公募期間、主要な会議でのプレゼンテーションの実施
  - 外部の専門家との関わり
- ガイドラインの実施を促進するための活動
  - ICH Q13ガイドラインに関するトレーニング教材の作成と配布
  - 事例研究の例示

国内外の対応状況

- PMDA
  - 革新的製造技術WG（2016年7月～）
  - AMED研究班（医薬品の連続生産における品質保証に関する研究）立ち上げ（2016年8月～2018年3月）
  - AMED研究班（医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究）立ち上げ（2018年4月～）
  - AMED研究班（バイオ医薬品連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究）立ち上げ（2018年5月～）
- US FDA
  - Emerging Technology Team (ETT)
- EMA
  - Process Analytical Technology (PAT) Team

PMDAにおける相談・審査状況

- 連続生産に関する相談の実績あり（化成品原薬、製剤、バイオ医薬品）
  - ロット（サイズ）の定義について
  - 運転（製造）時間の変更について
  - 管理戦略について
  - プロセスモデルについて
  - PV計画について
  - 生物学的同等性試験について
  - 安定性試験について
- 連続生産技術を用いた製品の承認実績（2件）あり
  - 日本イーライリリー株式会社：ベージニオ錠50mg、同錠100mg、同錠150mg（アベマシクリブ）
  - ヤンセンファーマ株式会社：トラムセット配合錠（トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン）

医薬品革新的製造技術相談

- 医薬品の将来的な商業生産に向けて新たな革新的製造技術及び製造設備等の導入を行う場合、当該技術の導入検討段階における、
  - 将来的な商業生産を見据えた開発戦略
  - 製品品質の管理戦略の策定及びその検証方法

  等について、相談を行う。

  （相談者からの申し出に応じ、製造施設等の訪問（実地確認）も行う）

⇩

本年度から試行的に、連続生産を対象として年１～２件実施。

ICH Q2/Q14

- ICH Q2(R1)ガイドラインの改定
  - 多変量解析を必要とする分光学的分析手法も含めた分析法バリデーションの考え方を示すための改定。
  - 主にQ6A及びQ6Bの範囲に入る製品に適用される現行のフレームワークは維持される。
- ICH Q14ガイドラインの新規作成
  - 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。
  - このガイドラインを適用することで審査側と申請側の相互理解が進み、科学とリスクに基づいて、分析法のより合理的な承認及び承認後変更管理が可能となる。

ICH Q2(R2)提案の背景

- 現在のQ2(R1)ガイドラインではNIRやRamanなど多変量解析を用いる分析法を含む近年の分析法のバリデーションについて明確にカバーできていないケースがある。
- このことは企業と規制当局間で認識のギャップを生み、時として不十分なバリデーションデータが申請されたり、そのことによって審査の過程で多くのやり取りが発生したりするため、承認が遅延するなどの懸念がある。
- Q2(R1)を多変量解析を用いる分析法のバリデーションの情報追加を中心に改訂することで多様な分析法のバリデーションに関する共通理解を提供し、上述の懸念を解消するとともに、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を示す。

ICH Q14提案の背景

- 現在、分析法開発に関するICHガイドラインは無いため、多くの場合、分析法バリデーションのデータのみを基礎に分析法の妥当性が評価されている。
- この限られた情報に基づくと、企業と規制当局間の分析法に関するコミュニケーションは時として不十分なものになる。特に、複雑な試験方法（リアルタイムリリース試験など）ではその傾向は顕著になる。
- また、科学的な分析法の妥当性を基礎にした、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がある。

ICH Q12との連携

- Q14は分析法開発に関するガイドラインで薬事手続きをスコープにはしていない。一方、製造方法、分析法（試験方法）の薬事登録変更はQ12ガイドラインのスコープである。
- Q14は技術的側面を検討することにより分析法のライフサイクルに貢献することが期待される。

⇩

分析法のEC設定の明確化につながる

ICH Q13との連携

- 連続生産において用いられるリアルタイムリリース試験、工程管理試験について、想定のQ2/Q14の記載でカバーされるかどうかを注視する必要がある。
- NIR/Ramanなどで用いられる多変量解析モデルについては、連続生産特有のものではない（バッチ生産でも用いられる）ため、Q2/Q14で担当する。

ICH品質ガイドラインへの期待

- 変更管理に伴う柔軟な規制手続き
- 継続的改善の推進
- 実効的な医薬品品質システムの運用
- 革新的製造技術導入の促進

↓

品質問題に起因する医薬品供給不足の回避

謝辞

- ICH Q12
  - PMDA　八木聡美（Q12　トピックリーダー）
- ICH Q2/Q14
  - NIHS　客員研究員　檜山行雄（Q2/Q14　ラポーター）

ご清聴ありがとうございました。