



製薬協

ICH Q13

Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (原薬および製剤の連続生産)

2021年12月14日 ICH 品質フォーラム

日本製薬工業協会 Q13 トピックリーダー

松井 康博

(大日本住友製薬株式会社)

本日の発表内容

- Q13 ガイドライン作成の背景
- Q13 ガイドラインの目的
- Q13 EWG 参加団体
- これまでの活動状況
- ガイドラインの構成と各セクションの記載内容
- 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ないことにご留意ください。

Q13 ガイドライン作成の背景

- 多くの企業が連続生産（CM）を取り入れた製造を行おうとしているにもかかわらず、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 CM 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。
- CM 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、
CM のトピック化が採択された。

Q13 ガイドラインの目的

- 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。
- CM に特有な GMP 関連事項も含む。
- 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。
- 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。

Q13 EWG 参加团体

- 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

これまでの活動状況

- 2018.11 初対面会合（シャーロット会合）
 - ✓ コンセプトペーパー（CP）とビジネスプラン（BP）の作成
 - ✓ CP と BP が承認され、専門家作業部会（EWG）として活動開始
- 2019.6 アムステルダム会合にて対面会合開催
- 2019.11 シンガポール会合にて対面会合開催
- 2020.5 COVID-19 の影響でバンクーバーバーチャル会合開催
- 2020.11 アテネバーチャル会合開催
- 2021.6 仁川バーチャル会合開催、Step 1 Sign off
- 2021.7 Step 2 a/b 到達、パブリックコメント開始

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. 参考文献

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

パート I : 1. はじめに

- 本ガイドラインの適用範囲
 - ✓ 化学薬品及び治療用タンパク質製剤の原薬及び製剤のCMに適用。
 - ✓ 新製品（新医薬品、後発医薬品、バイオ後続品など）に加えて既存の製品のバッチ生産から CM への切替えにも適用可能。
 - ✓ 本ガイドラインに記載する原則は場合によっては他の生物起源由来／バイオテクノロジー応用医薬品にも適用できる。
 - ✓ 本ガイドラインでは、2 単位操作以上が直接連結している CM システムの統合された側面を中心に取り上げる。

パート I : 2. CM の概念

- ロットの定義
- ✓ 原薬・製剤ともに ICH Q7でのロットの定義がいずれの CM モードにも適用される。
 - 生産物の製造量
 - 原料の投入量
 - 所定の質量流速での稼働時間
- ✓ CM 工程の特性により科学的な妥当性が示される場合、他のアプローチでロットサイズを定義することもできる。
- ✓ ロットサイズは範囲としても定義できる。
(例) 最短及び最長稼働時間で定義

パート I : 2. CM の概念

● CM の各種モード

CM は製造工程の一部又は全ての単位操作に適用可能である。具体的には以下のような様態が考えられる。

- ✓ 一部の単位操作をバッチモードで行い、他の単位操作は統合して連続モードで行う製造アプローチの組合せ（ハイブリッド）。
- ✓ 原薬又は製剤の製造工程の単位操作全てを統合して連続モードで行う製造アプローチ（E2E）。
- ✓ 原薬と製剤の単位操作を、原薬と製剤の境界を超えて統合し、1 つの CM 工程とする製造アプローチ（原薬を統合した単位操作で製造・加工し、最終製剤を得る）。

パート I : 3. 科学的アプローチ

● 管理戦略

- ✓ CM の適切な管理戦略の策定は、CM に特有の考え方、及び ICH Q8～Q11 に記載の原則を考慮した包括的なアプローチをとることにより可能となる。
- ✓ CM に特有の考え方として、本ガイドラインでは以下を取り上げている。
 - 管理できた状態
 - 動的特性
 - 原料の特性解析及び管理
 - 装置設計及びシステム
 - 統合工程モニタリング及び管理
 - 物質のトレーサビリティ及びダイバージョン
 - プロセスモデル

パート I : 3. 科学的アプローチ

● 管理戦略

- ✓ CM の管理戦略として考慮すべき点を以下に概説する。
 - 管理戦略の要素は、管理できた状態をモニタリングし、必要な場合により工程の管理状態維持のために適切な措置を取ること。
 - 動的特性に関する知識は、CM での管理できた状態の維持に重要である（特に、サンプリング及びダイバージョン時の戦略の策定）。
 - 投入原料は、バッチ生産時の原料規格で一般に検討される評価や管理に加えて、追加で特性を評価し、管理する必要がある場合がある。
 - 工程モニタリングや管理のための共通アプローチは CM に適用可能。
 - プロセス解析工学（PAT, ICH Q8）は CM に非常に適している。すなわち、能動制御に基づく自動工程管理戦略に適合できる。
 - ダイバージョンの開始から終了までの判断基準、生産物収集を再開するために判定基準を設定すべきである。

パートI：3. 科学的アプローチ

● 製造量の変更

製造量の変更に対する一般的なアプローチとして、以下が示されている（これらのアプローチに変更を加えることも可能）。

- ✓ 質量流速及び装置の変更を伴わない稼働時間の変更
 - 稼働時間の延長による新たなリスクや制約を考慮する。
 - 同じ装置、工程及び管理戦略が用いられる場合、製造量の減少（バリデート済みの最長稼働時間を下回る）は、追加のリスクを意味するものではない。
- ✓ 全体の稼働時間及び装置に変更を伴わない質量流速の増大
 - 管理戦略の再評価と修正が必要となる可能性がある。

パート I : 3. 科学的アプローチ

- 製造量の変更
 - ✓ 装置を複数用いることによる製造量の増加
 - 製造ラインの複製。
 - 同一の製造ラインにおける単位操作の並列化。
 - ✓ 装置サイズ/容量の増大によるスケールアップ
 - バッチ生産の場合と同様に、装置のスケールアップ時の一般原則が適用される。
 - 変更後に元のサイズの管理戦略が適用可能かについて評価すべきであり、必要に応じて管理戦略を修正する。

パート I : 3. 科学的アプローチ

● 継続的工程確認

- ✓ 本ガイドラインでは、従来のプロセスバリデーションの代替手法として継続的工程確認（ICH Q8）について記載している。
- ✓ 以下の点から、CM では従来のプロセスバリデーションの代替手法としての継続的工程確認（ICH Q8）の採用を促す。
 - CM では PAT ツールの使用により頻繁な工程モニタリング及び管理が達成できる。
 - リアルタイムのデータ収集が可能になり、それによりすべてのロットが管理できた状態であることを担保する。
 - CM は商業生産と同じスケールで開発知識を得ることができる。

パート I : 4. 規制上の考慮すべき点

CM 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概略を説明する。

✓ 工程の記述

- CM 稼働戦略に関する記述、フロー図、開発中に工程管理に重要であることが明らかになった装置設計 / 配置及びシステム統合の側面を記述する。

✓ 管理戦略

- 本ガイドラインの第 3 項（科学的アプローチ）で取り上げた要素に留意して稼働時間を通して生産物が目的とする品質であることを保証すること。

パート I : 4. 規制上の考慮すべき点

✓ ロットの説明

- ロットサイズを定義するアプローチ、及び申請する商業生産時のロットサイズ又は範囲を申請資料に記載すべき。
- 申請した範囲内でのロットサイズの変更は PQS 内で管理可能。
- 承認後に承認範囲を超えて製造量を変更する場合は、データの裏付け及び適切な管理（事前承認又は届出を行う）。

✓ プロセスモデル

- Q-IWGI「Points to Consider」を参照のこと。

パート I : 4. 規制上の考慮すべき点

- ✓ 原薬及び製剤の安定性
 - パイロットスケールロットを用いることへの考え方は、CM に適用されない場合がある。
 - 管理できた状態が確立され、維持されることが証明されている場合、生産稼働時間を短縮して製造できると考えられる。
 - 化学薬品であれば、変動をロットに反映している場合、1 回のスタートアップ／シャットダウンからなる 1 回の CM 運転で、複数の安定性試験ロットを得ることができる。
- ✓ バッチ生産工程から CM への切替え
 - バッチ及び CM で得た生産物の品質は同等であるべき。
 - 承認済みバッチ生産工程を CM に変更する前に規制当局から承認を得るべき。

パートⅠ：4. 規制上の考慮すべき点

✓ プロセスバリデーション

- 従来のプロセスバリデーションアプローチだけでなく、継続的工程確認アプローチが取りうる。
- 継続的工程確認を用いる場合、CM システム性能及び中間体／中間製品等の品質が連続的にモニタリングされ、管理できた状態が維持できていることを示す。

✓ 医薬品品質システム

- ダイバージョンの手順は PQS の下で設定すべき。
- 外乱の管理方法の包括的な計画又はディシジョンツリーをPQS の下で維持すべき（Start up/Shout down も）。
- 予期せぬ外乱が生じた場合には、適切な調査、根本原因分析、並びに是正及び予防措置（CAPA）を実施すべき。

パート I : 4. 規制上の考慮すべき点

- ✓ ライフサイクルマネジメント (LCM)
 - ICH Q12 に記載の原則及びアプローチが適用可能。
 - 既存の製品のバッチ生産から CM 工程への切替えに伴う追加の LCM については以下を考慮するべきである。
 - A) 適切な管理戦略の開発。
 - B) 生産物の同等性／同質性を確保。
 - C) 追加の生物学的同等性、非臨床又は臨床試験及び安定性データの必要性について評価するためには、科学及びリスクに基づくアプローチを採用。
 - D) 変更する前に規制当局から承認を得る。
 - E) 規制当局の助言を求めることができる。
- ✓ CTD で提出する CM に特有の情報

パートⅡ：付録

- ✓ 説明用の例やモダリティー（化学薬品、治療用タンパク質製剤など）、技術及び製造方法（原薬／製剤の製造、原薬から製剤までの一貫製造など）に特有の留意点を提示する。
- ✓ 付録に記載の例及びアプローチは全てを網羅しているわけではなく、代替アプローチも使用できる。
- ✓ 付録でカバーできない項目については、トレーニングマテリアルでカバーする予定。
- ✓ カバーする項目等については EWG で検討中。

- ✓ 各極でパブリックコメントを実施中。
 - 日本は 2021.10.18-2021.12.17 で実施。
 - 事前に説明会を開催（2021.10.19）。
 - 寄せられた意見は、各規制当局で整理した上で、EWGへフィードバックを行う。

Timeline	Event
2021.6	仁川バーチャル会合 Step 1 のサインオフと Step 2a/b 承認（2021.7.27）。 パブリックコメントのプロセスに入る（～2022.5）。
2022.5	アテネ会合 各極での意見を踏まえた Q13 ガイドライン案修正作業。
2022.11	仁川会合 Q13 ガイドライン文書の最終化（Step 4）。

ご清聴ありがとうございました。