



Q11, 実施における実用的側面 - 業界の視点

Tokyo, April 2017

Marieke van Dalen



Q11, 実施における実用的側面 - 業界の視点

- 自己紹介
- RSM(規制上の出発物質)に関する議論の背景
- ガイドライン; グローバル性と地域性
- ガイドラインの解釈
- 再定義の実際の影響
- 個人的経験
- 新たな展開
- 結論



自己紹介

Marieke van Dalen

オランダ、Aspen社所属(Aspen Oss B.V., the Netherlands)

- 原薬関係の規制分野(API-)において30年以上の経験
- 欧州原薬委員会役員 Board member APIC (European API Industry organization)
- 数々のECA コース(European Compliance Academy)で、規制テーマの教鞭をとっている



RSM議論の背景

- ICH Q7 で示されているように、GMPは規制上の出発物質 (RSM) から始まります。
- このため、RSMの前工程にはGMPの適用はありません。
- GMPがこのように(重要工程を含むかもしれない)合成の大事な部分を保証しない為規格以下のAPIが市場に入り込むことを当局は恐れています。
- 企業はGMPを避ける事を望んでいませんが市販後の変更管理の規制負担が減る短い反応工程としたいのです。



RSM議論の背景

当局の観点

- API品質リスク（不純物、汚染）
- 合成経路の透明性
- 十分な情報を提供するMAAの責任

企業の観点

- 規制軽減 - より少ないchange/variation
- 独自の情報



RSM議論の背景

- 出発物質には包括的なアプローチが必要です。全体的な合成経路の健全な理解を持つ事で適切な RSM を定義する。
- ガイドラインの1、2項目の適合性だけでは不十分、「cherry picking」ではダメ。
- 当局は、「不従物の挙動と除去(fate and purge of impurities)」に強く焦点を合わせています。RSM に何が含有され、どの過程において何が含有されてくるのか、そして、API に何が含有され、どこでそれらの不純物が形成されたのか。



ガイドライン; グローバル性と地域性

ICH Q7

- API の構造上重要な構成部分として組み込まれる。
- 市販品になることができる。
- 通常、化学的性質と構造が定義されている。
- このガイドライン (GMP上では) は定義された RSM 導入前の工程には適用されない。



ガイドライン; グローバル性と地域性

ICH Q11 は出発物質の妥当性を幅広く扱っています。

合成原薬

- 製造工程開始付近で起こる原料特性と操作条件の変更は、原薬品質に影響を与える可能性が低い;
- 原薬の不純物プロファイルに影響する製造工程は通常含めるべき;
- RSMは化学的特性と構造が定義された物質であるべき。



ガイドライン; グローバル性と地域性

Q11 (合成原薬)

- RSM は原薬の主要骨格として組み込まれるものである
- 出発物質中の不純物を検出する為の分析法の能力
- これら不純物とその後工程での不純物類縁体の「挙動と除去」
- 提案された出発物質の規格はどのようにして管理戦略に貢献しているのか
- 商品化されたRSM (市販されている物) の妥当性を示すことは通常は不要



ガイドライン; グロバール性と地域性

Q11 半合成原薬

- ・原則は合成原薬と同じ;
 - 生物由来の RSMを分析的に特徴つけることができるか;
 - 不純物プロファイルへの発酵・抽出工程の影響はどうか
 - 微生物やその他の汚染リスクに対処すべき。

Q11 バイオテクノロジー原薬

- ・セルバンクはこの製造工程の出発点。



ガイドライン; グローバル性と地域性

重要な明確化された各国ガイドライン:

- 新CEP 申請における不適事例トップ10 (2011), 2012年 6 月付 (2015-2016 年更新版も公開していますが、古い文書もご覧下さい)
- EMA リフレクションペーパー (2014 年 10 月発行) 化学活性物質製造の為の出発物質の選定と妥当性要求事項の記載がされている。
- EDQM 不適事例トップ10文書は詳細な要求事項を示しています。EMA リフレクションペーパーは、EMAでの考え方の現概要を示します。期待されている事は何であることを詳しく説明しています。



ガイドラインの解釈

- ガイドラインの文章ではなく、解釈が企業と規制当局の両方にとって最も重要である事は明らかです。
- 最終的には、問題についての共通理解が良質の書類や文書そして簡易な審査 (より速い承認) をもたらします。



ガイドラインの解釈

- 最も重要な問題は、不純物プロファイルに取り組む事です。当局に、「RSM に存在する不純物がどうなるのか」という事と「生成されたAPIに存在する不純物はどこにあるのか」という知識がある事を見せる事です。その上で、工程の中で何らかの不純物が生成されたのか、除去されたかを知る必要があります。
- これは、「不純物の挙動と除去」と呼ばれています。
- 明らかに、管理戦略はこの情報に基づく必要があります。



ガイドラインの解釈

- 申請書を書く(又は申請更新の)時に、ガイドラインに沿った用語を使用して、RSM(これはDMFクローズド部にあるので顧客に機密情報が開示される心配はありません)の章を書く必要があります。RSMの妥当性をきめるためにガイドラインに記載されている全ての異なる要素を考慮した事を審査官に表示します。
- 知識を共有しましょう。あなたの選択が期待に沿ったものである事は、あなたには明らかかもしれませんが、審査官に理解してもらえるよう根拠となる情報を共有しましょう。



ガイドラインの解釈

- 出発物質の管理戦略に関する情報も提供します。また、決めた規格が保証される契約が供給者との間で締結されている事を確認し、供給者での変更がこれらの規格に影響を与えるかどうかを審査されるようにすべきだろう。
- 供給者の名前、住所のリストや製造フローチャートを提供
もしも同じRSMに1社以上の供給者があり、フローチャートが異なる場合には、それに対処する必要があります。

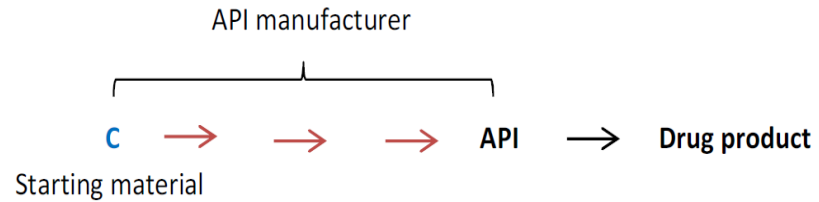


再定義の実際の影響

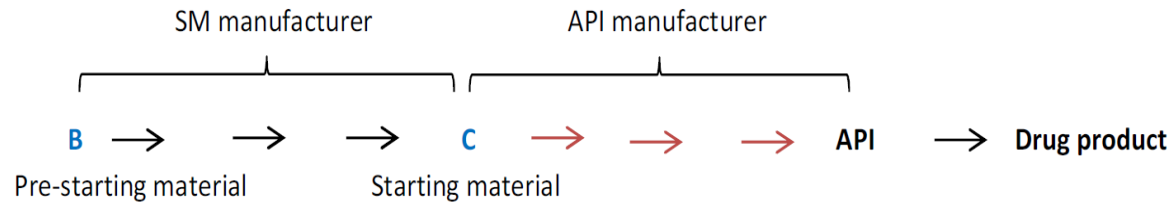
- 現在販売されているジェネリックAPIのほとんどはDMFが既に登録されています。
- RSMのような新たな焦点は新たなMAH(製造販売業者)が同じDMFを参照しようとしたときや他の理由(例えばメジャー変更など)により同じファイルが開かれた際に出てきます。
- 患者さんの安全に絶対影響を与えないのでこれは奇妙な状況に見受けられます: 市場に初めてでた製品は、どうやらAPI RSMによる安全性の問題がなかったようです!
- まだ私達には、HA(当局)からたくさんの質問増加が見受けられます。



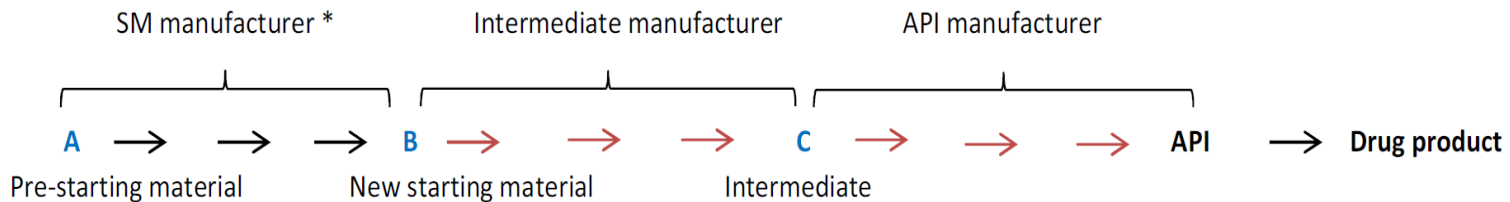
1. API on the market for many years supported by an ASMF:



2. CEP application:



3. Re-definition of starting material:



* API manufacturer's supplier's supplier = MA holder's supplier's supplier's supplier



再定義の実際の影響

- 出発物質の再定義は重大な結果になるかもしれません: 突然 API RSM 供給者は中間体供給者になります。もし新しい RSMがこの本来の供給者ですべて製造されていないなら、他の供給者がこの絵図に入ってくるのです！
- 責任ある企業としてGMP が全工程に適用される事を確認しなければなりません。これには、これらの供給者と特定した品質契約が必要となります。
- 以前には変更管理の対象ではなかった工程が再定義後から変更管理の対象となります。



再定義の実際の影響





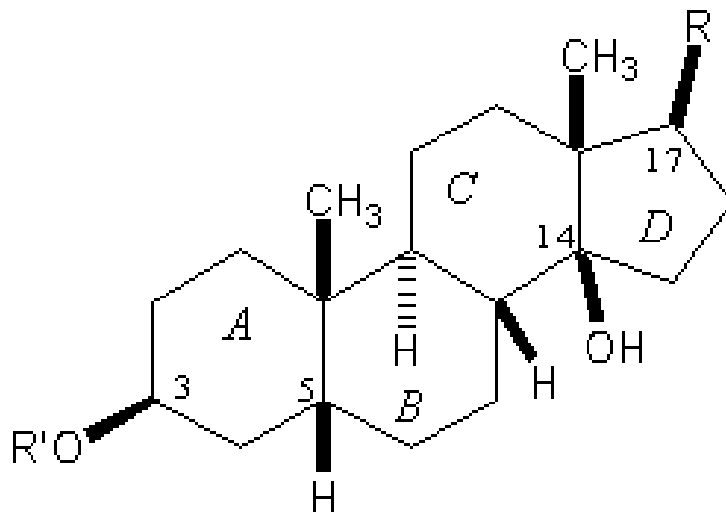
個人的経験

- 私は、RSM の再定義を要求されたAPI製造者の多くのケースを見てきました。ヨーロッパではCEP が要求された時に頻繁に出てくる状況です。
- また、米国でも、GDUFA の下、審査官はこれを特に重大視しています。
- 日本の審査官も同様の質問を始めました。
- 科学を基盤とし患者さんの安全性が主な関心である限り、これらの質問は理解できます。次のスライドでは、こういう場合があてはまらない例を紹介します。



個人的経験

- 13の化学変換工程が記載されているステロイドのASMF (= 欧州原薬等登録原簿)
- ステロイドの化学的基本骨格は常に同じです。





個人的経験

- したがって、「RSMが通常相対的サイズおよび複雑さで最終物質に非常に近い構造であってはならない」という要件を満たす事は難しいことです
- ASMFは先発製品を参照されています。ASMFが最初にジェネリック申請として参照された時、8ヶ国が出発原料の全供給先の名前、住所と各供給先の天然資源から始まる合成法の詳細を問い合わせしました。それだけでなく、起源(植物)と抽出方法の使用祭を提供するように求められました。



個人的経験

- 先発製品にこの情報がなくても長年安全とされていた事が不思議です。
- 13 の化学変換工程が記載されてもAPIの中に不純物が潜在的に混在することは出発物質からは起きないのです。
- 患者さんの安全面でさらに必要とされる情報は何でしょうか？



個人的経験

- 私達は現在のRSMが受け入れられるように激しい議論をし、最終的に成功しました。RSMを起源としたAPI中の不純物のどれも、また、RSMからの不純物のどれもAPIにたどり着かないという事実が「勝利」の根拠でした。
- 「不純物の挙動と除去」!



新たな展開

ICH Q11 Q&A文書

- RSMだけをQ&Aとした ICH Q11 Q&A文書がパブリックコメント用に最近公表されています。
- コメントの締切がすでに過ぎ、ICH ワーキング グループ内で受理した全コメントを議論します。
- いくつかのポイントにおいてこの文書は非常に明確な推奨事項を表しています。



新たな展開

ICH Q11 Q&A文書

- 企業団体はいつものようにQ11 Q&A 文書の準備に関与しています。
- ICH のウェブサイトでご覧になれます。



新たな展開

EDQM の改訂ガイドライン

•現在のガイドライン PA/PH/CEP(04)2,6R,2014年7月版の改訂では、出発物質の前後の変更での違いはありません。つまり、出発物質の前の情報も変更管理の対象となります。

企業の視点ではこれは他のICHガイドラインに沿っていません。変更管理はGMP基準の一部でRSMから始まります



新たな展開

EDQMの改訂ガイドライン

•これは何年間か議論の焦点となっており、最近 EDQM は彼らの視点を(例えば欧州品質ワーキンググループに沿うように)変更することに決定しました。RSMの規格変更につながる出発物質前の物質の変更だけが当局への申請が必要になります。



結論

- RSMは今日の規制に関するホットな話題の一つです。
- 企業がchange /variationを防ぐ為短い合成経路を好むことに、規制当局は RSM以前のGMP(および管理)不足を恐れています
- RSM (Q11 をベースにした) の選択と選択した管理戦略の合理的な良い組み合わせで審査官が理解できるよう規制文書での十分な説明が必要です。
- API製造業者にとってRSMの再定義は重大な影響を与えますが、規制当局によって確実に過小評価されています。

