

ICH Q11 ガイドライン説明会

ICH Q11: 原薬の開発と製造

(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品)

セッションB : ICH Q11ガイドラインの概要

演題2 : 出発物質及び生物起源原材料の選択

2011年8月5日(金)、タワーホール船堀、東京

松村清利

日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会 Q11エキスパート

奥田晴宏

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

出発物質及び生物起源原材料の選定

A. 検討経緯

2008年4月 Q11 Concept Paper

- ・ CTD 3.2.S.2 は規制当局に対して原薬の品質特性と製造プロセスの関係の包括的な理解を提供するもの
- ・ 技術的要素の例として、**原薬製造の物質と構成成分選定の一般原則と概念を含む**

2008年6月ポートランド(USA)会議

- ・ 製造プロセス説明／根拠
- ・ **出発物質の定義／ 根拠 (合成原薬)**

2008年11月ブリュセル(ベルギー)会議

- ・ 製造方法の記述
- ・ **日米欧3極で受け入れられる出発物質とは**
- ・ **合成プロセスの出発物質の定義(Q7)**
- ・ **考慮するポイントとは(判断基準) (合成原薬)**

出発物質及び生物起源原材料の選定

2009年6月 横浜会議

- バイオ → セルバンク
- 化学薬品 (3極で異なる)
 - 原薬までの反応工程数(原則／通常):
日本 2、米国 3、EU 5
- 特徴的概念
 - 米国:市場から購入可能(但し、医薬用途に特化されない)或いは、科学的に不純物、規格、及び構造が明確、原薬に至るまでに不純物除去を行う工程(数)が十分であること
 - EU:製造業者名、製造所在地情報が必要
- 原薬の構造に十分に貢献する
- 規格、構造、不純物が明確
- 酸、塩、有機酸は対象外
- 反応試薬は対象外
- 分岐反応プロセスの場合は、分岐物質も対象

出発物質及び生物起源原材料の選定

2009年10月 セントルイス(米国)会議

・小グループ検討(3)

出発物質／管理戦略

- ・市場から購入不可能な場合の科学的根拠(不純物の管理等)とは
- ・半合成原薬(Semi-synthesis)の出発物質選定の考え方
- ・主要概要の合意
 - 工程数の確認 multiple stepsの表現
 - Commercial Available → 出発物質
 - Commercial Available ではない → 科学的なルールに従う
例: 不純物の変遷、出発物質の品質規格
 - 反応式フロー図での出発物質の位置の確認

出発物質及び生物起源原材料の選定

2010年6月 **タリン(エストニア)会議**

- ・ 小グループ検討(2)
出発物質／管理戦略
- ・ **独立した項目で取り扱う**
- ・ **Draft 4に合意**

2010年11月 **福岡会議**

- ・ **Draft 5の確認**
- ・ **例示4の検討**

2011年4月28日 **合意→Step 2**

→ **パブリックコメント募集開始(Step 3)**

6月16日 欧州

6月28日 日本、米国

出発物質及び生物起源原材料の選定

B. Step 2 本文

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定（一般原則＋情報提出）

5.1 一般原則

5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

原薬の製造工程の開始点（すなわち、出発物質の選定）を決定する際に考慮しなければならない原則

- 1) 一般的に、製造工程の開始付近での物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に影響を及ぼす可能性が低い

二つの要因に起因する ← 反応工程数と品質リスクの関係

a) 原薬の物理的性質

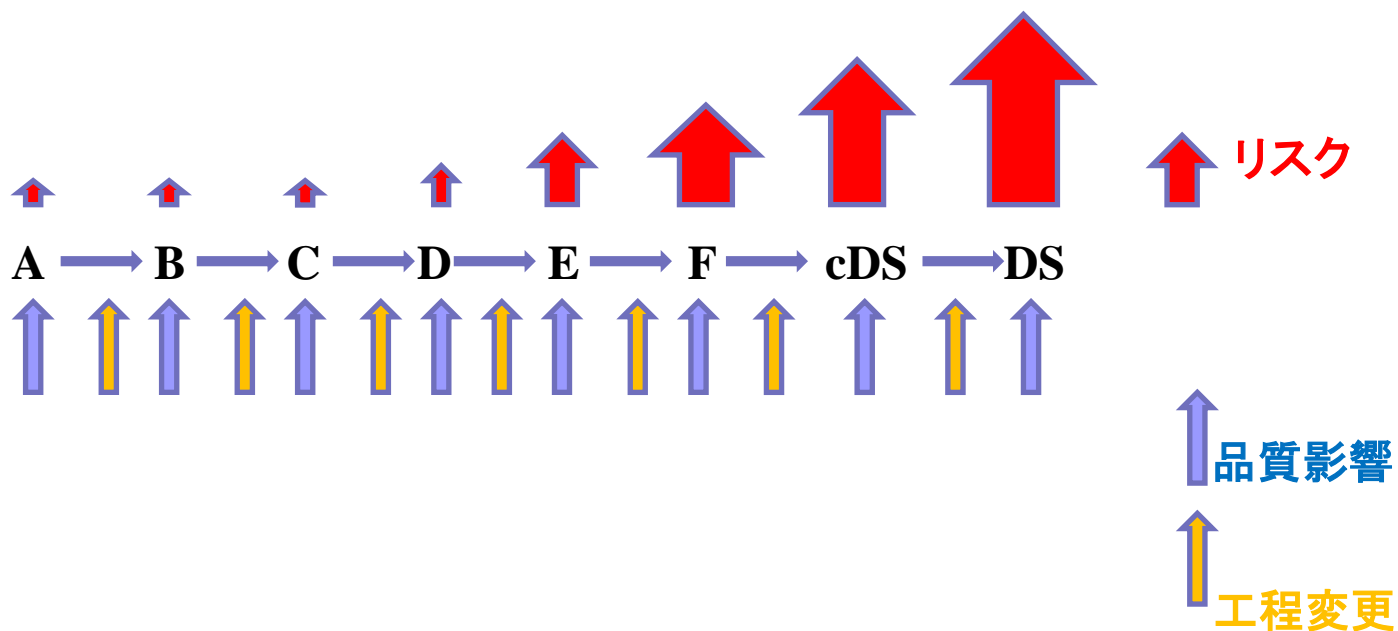
最終結晶化工程、粉碎,微粉碎,輸送操作 ← 製造工程の最終段階

b) 原薬の不純物への影響

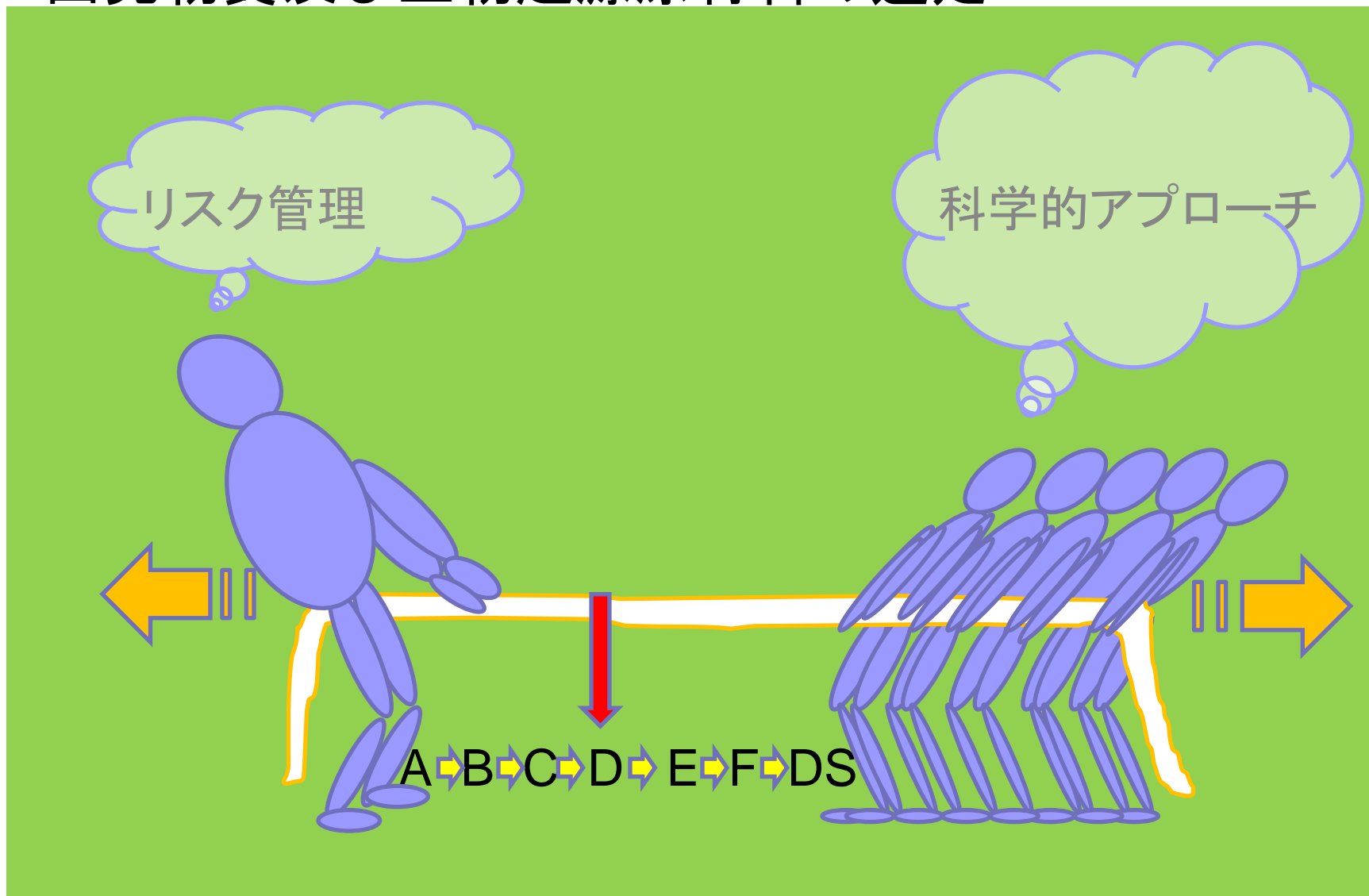
初期工程で持ち込み又は副生不純物 ← 除去機会に差

出発物質及び生物起源原材料の選定

工程位置と品質リスクの関係概念図



出発物質及び生物起源原材料の選定



出発物質及び生物起源原材料の選定

2) 規制当局

原薬及び原薬の製造工程の管理が十分であるかどうかを評価する

a) 不純物の適切管理

不純物が製造工程でどのように生成するのか

各製造工程が不純物の生成、挙動及び除去に対しどう影響を及ぼすか

b) 提案された管理戦略がなぜ原薬の製造工程に適切であるのか

申請者

原薬の製造工程を十分に承認申請添付資料に記述する。

これは、一般的に複数の化学変換工程の説明を含む

(This will typically include a description of multiple chemical transformation steps.)

3) 原薬の不純物プロフィールに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の章3.2.S.2.2で記述される製造工程(Description of Manufacturing Process and Process Controls)に通常含めなければならない

出発物質及び生物起源原材料の選定

4) 収束する原薬の製造工程

各々の分岐点は、一つ又はそれ以上の出発物質から始まる

ICH Q7で記述されたGMP条項が、各分岐における出発物質の最初の使用から適用される

適切な管理戦略と共にGMP下で製造工程を実行することにより、原薬の品質の保証が提供されることになる

5) 出発物質は、化学的性質及び構造が明確にされている物質

単離しない中間体は、通常、適切な出発物質とはみなさない

6) 出発物質は、原薬の構造中の重要な構成部分として組み込まれる

ここで「重要な構成部分」とは、出発物質を試薬、溶媒又は他の原材料から区別することを意図したもの

塩類、エステル類又は他の単純な誘導体を作るために用いられる一般的に利用できる化学製品は試薬と考えるべきである

- ・ 出発物質を選定する際には、各々の一般原則を個別に厳密に適用することよりも、むしろ、上記の一般原則のすべてを考慮しなければならない(例4参照)

出発物質及び生物起源原材料の選定

1) 直線的反応

2) 分岐収束的反応

1) A → B → C → D → E → F → cDS → DS

2) A → B → C → F → G → H → cDS → DS

D → E

出発物質及び生物起源原材料の選定

5.1.2 半合成原薬の出発物質の選定

本ガイドラインの解釈上、半合成原薬は化学合成と生物起源(例えば、発酵あるいは植物材料の抽出から得られたもの)の要素との組み合わせにより、構造の構成要素が導入されたもの

- 1) 場合によっては、申請者は製造工程の記述を生物起源原材料(微生物又は植物材料)から開始することが適切かもしれない
- 2) しかし、当該合成プロセスのうち単離した中間体の一つが、化学薬品の出発物質の選定において示された原則(5.1.1)に適合することを示すことができれば、その単離した中間体を出発物質として提案することができる
- 3) 申請者は、提案する出発物質について、その不純物プロファイルを含めて分析的に特徴付けることが可能かどうかを、そして、発酵又は植物材料及び抽出工程が、原薬の不純物プロファイルに影響を与えるかどうかを特に評価しなければならない
- 4) 微生物及び他の汚染物質に対するリスクも考慮しなければならない

出発物質及び生物起源原材料の選定

5.1.3 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材料の選定

- ・セル・バンクは、バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造出発点である
- ・セル・バンクに適切なガイダンスは、ICH Q5A,Q5B及びQ5Dに含まれている

出発物質及び生物起源原材料の選定

一般原則 合成原薬での選定

6) 原薬の重要な構成部分

5) 化学的性質、構造が明確

4) 収束製造工程である場合は分岐点も含む

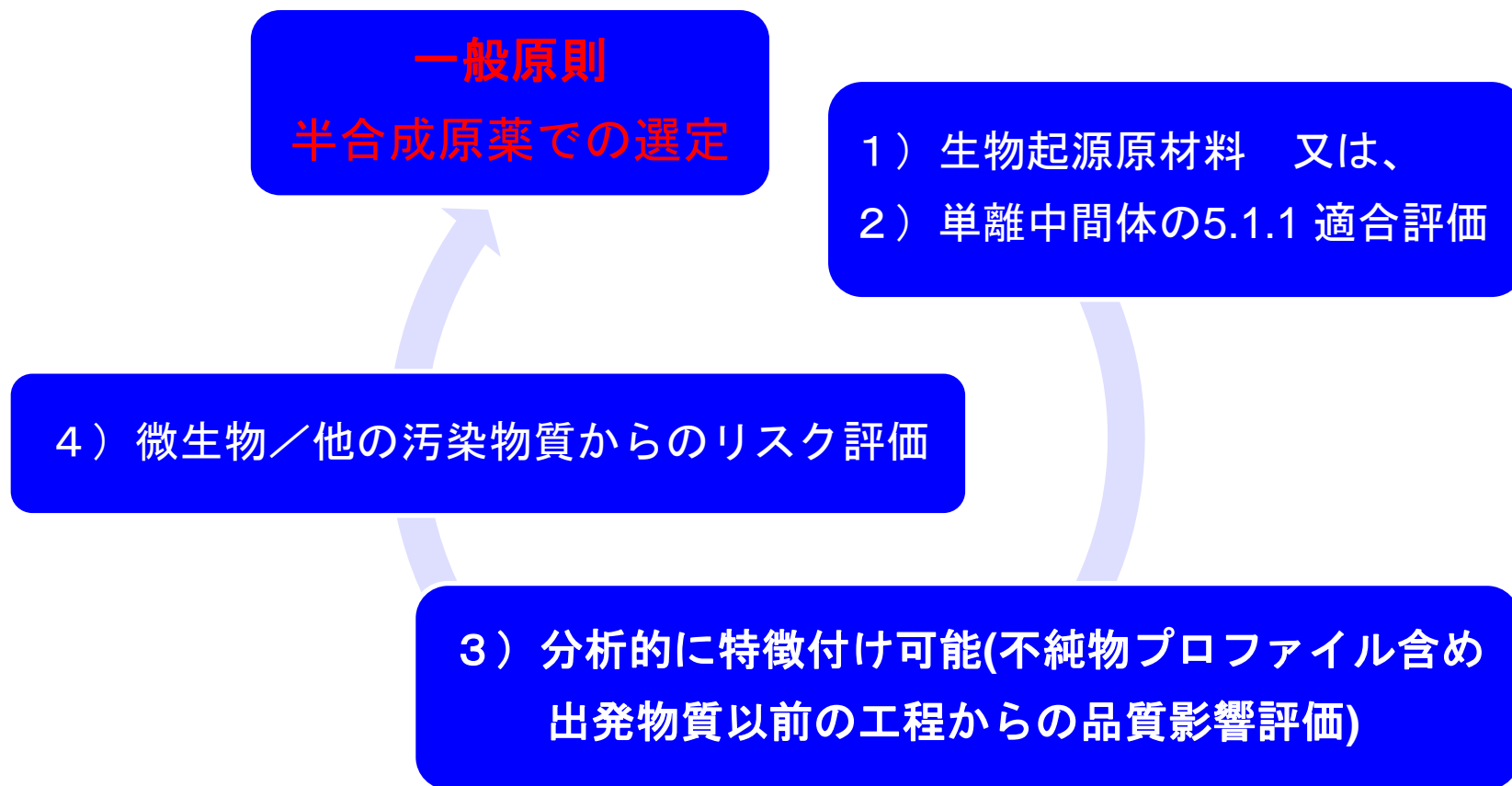
1) 製造工程での位置（品質への影響）

2) 製造工程管理

- ・ 不純物の理解（製造工程からの不純物生成）
製造工程の不純物生成、挙動、除去との関係
管理戦略の適切性
- ・ 十分な製造工程記述(一般に複数の化学変換工程)

3) 不純物プロフィールに影響する工程→
3.2.S.2.2 に記述

出発物質及び生物起源原材料の選定



出発物質及び生物起源原材料の選定

一般原則

バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材料



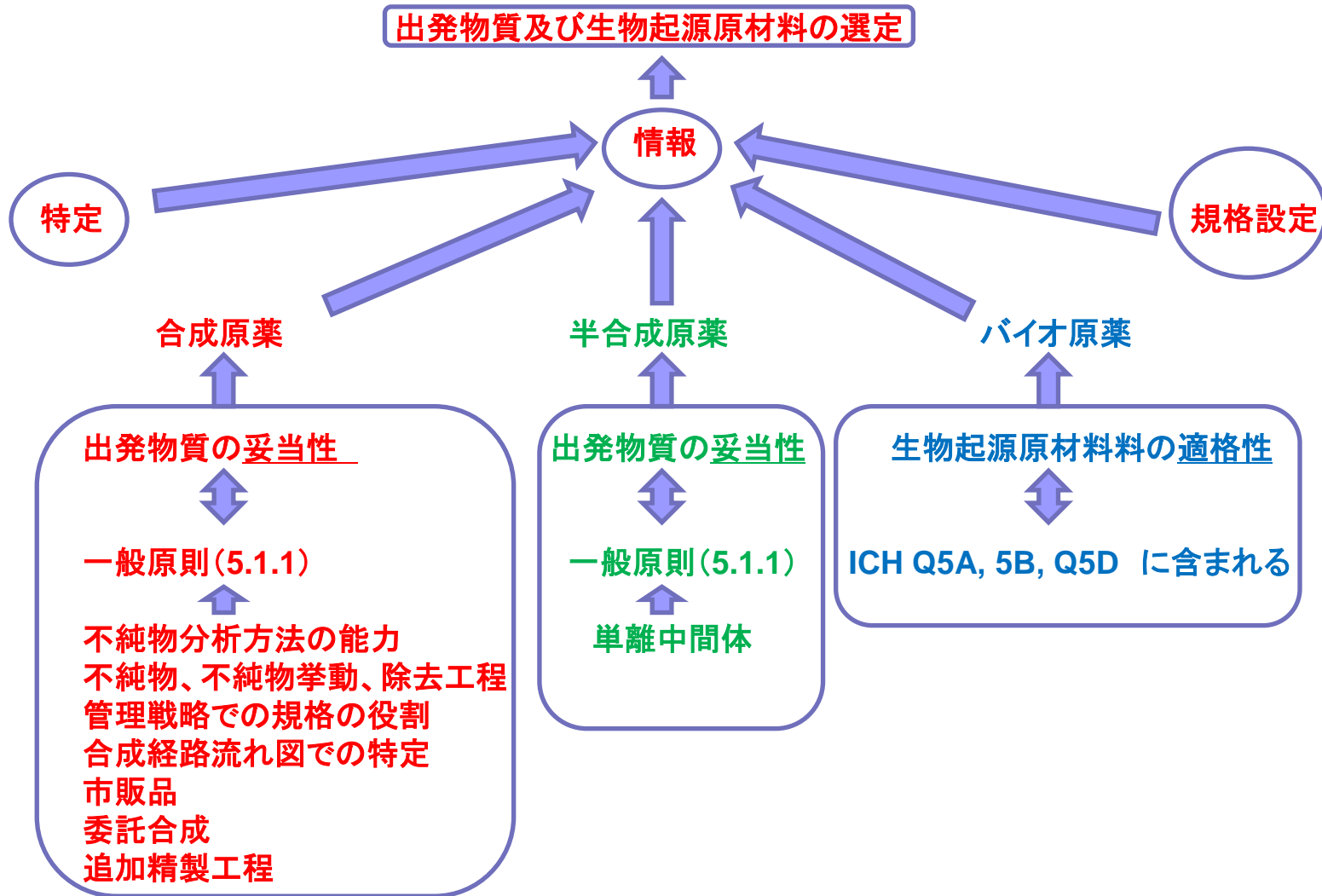
セル・バンク

出発物質及び生物起源原材料の選定

5.2 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出

- 1) 申請者は提案するすべての出発物質又は生物起源原材料を特定し、適切な規格を設定しなければならない
- 2) 提案する出発物質の妥当性を示さなければならない

出発物質及び生物起源原材料の選定



出発物質及び生物起源原材料の選定

出発物質の選定の妥当性

5.2.1 合成原薬の出発物質の選定の妥当性

申請者は、上記の章5.1.1で概説される出発物質の選定の一般原則に照らし、提案する各々の出発物質がどのように適切かを説明する妥当性を示さなければならない
これには、以下の情報を含む事ができる

1) 出発物質中の不純物を検出する分析法の能力

2) それらの不純物及びそれ以降の製造工程におけるそれらの誘導体の挙動と除去

3) 各々の出発物質について、提案する規格がどのように管理戦略に対して寄与する
のか

- ・ 申請者は、妥当性の一部として、提案する出発物質を明確に示した最新の原薬合成経路を概要している流れ図を提示しなければならない
- ・ 出発物質の規格及び出発物質以降の最終原薬までの合成経路の変更は、地域毎の承認後変更の要求事項に従う。さらに、出発物質供給業者に関係する地域の規制当局の要件が同様に適用される

出発物質及び生物起源原材料の選定

- ・出発物質として市販品の化学製品を使用する場合には、申請者は妥当性を示す必要はない。
市販品の化学製品とは、通常、提案する出発物質としての使用に加えて、既存ものとして、医薬品業界以外の市場を有し、商品として販売されているもの
- ・委託合成された化学製品は、市販品であると考えられない
もし、委託合成された化学製品を出発物質として提案するのであれば、上記の章5.1.1に概説される出発物質の選定の一般原則に従って妥当性を示さなければならぬ
- ・場合によっては、一貫した品質を確実にするために、市販の出発物質に精製工程を追加する必要があるかもしれない
このような場合には、追加した精製工程は、原薬の製造工程の記述の一部に含め規格は通常、購入した出発物質及び精製した化合物の両方を提示しなければならぬ

出発物質及び生物起源原材料の選定

5.2.2 半合成原薬の出発物質の選定の妥当性

- ・半合成原薬において単離した中間体を出発物質として提案する場合、申請者は上記の章5.1.1に概説した出発物質の選定の一般原則にどのように従うかを説明する妥当性を示さなければならない

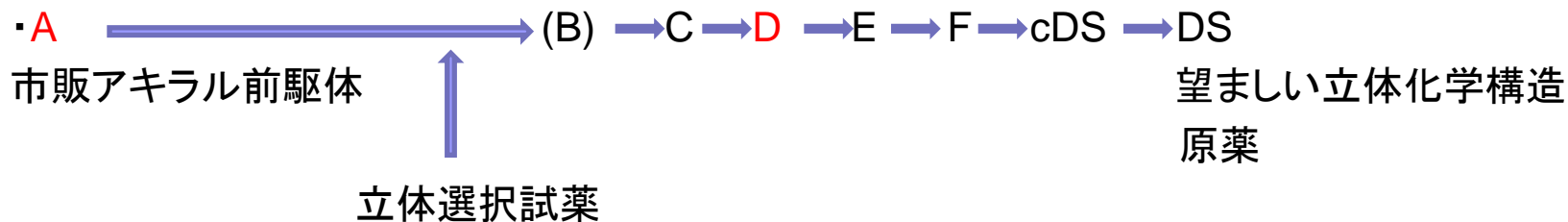
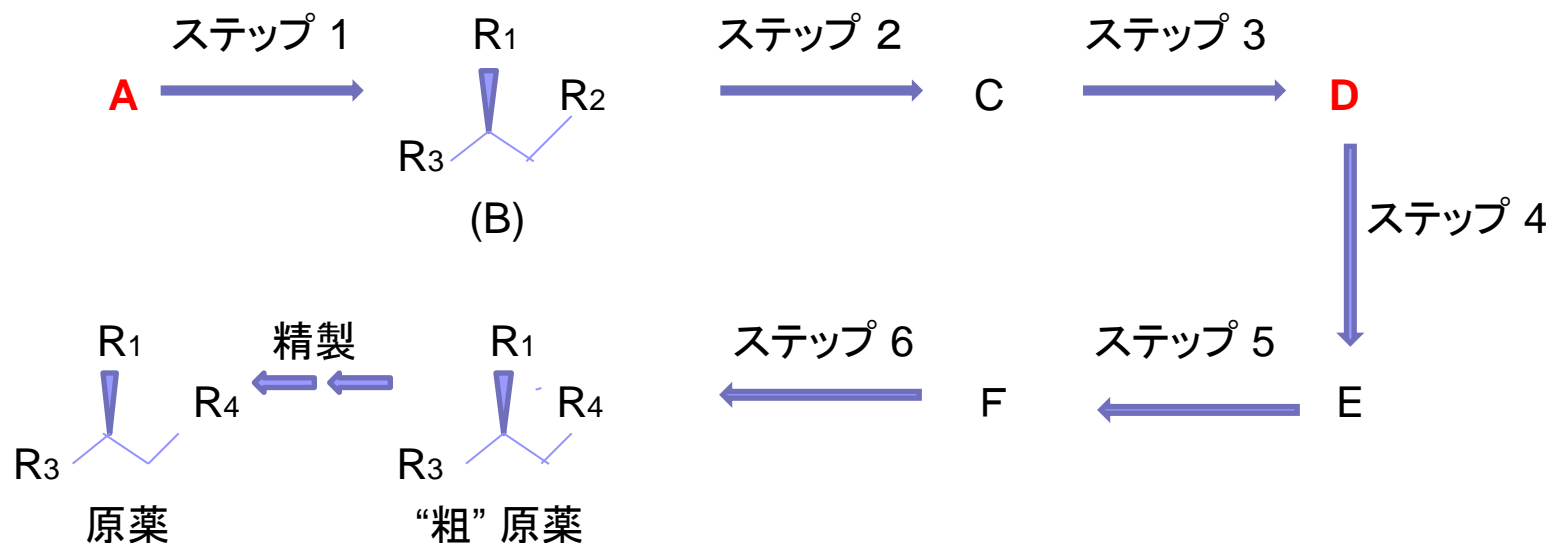
示せない場合には、申請者は製造工程の記述を生物起源原材料(微生物又は植物材料)から記載し、生物起源原材料の適格性を適切に評価しなければならない

5.2.3 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材料の適格性

- ・当該ガイダンスはICH Q5A, Q5B及びQ5Dに含まれている

例4 適切な出発物質の選定(化学薬品)

反応スキーム(フィクション、比較的単純な直線的反応、又工程数は特に意図したものではない)



例4 適切な出発物質の選定(化学薬品)

1) 前駆体Aは出発物質として考えなければならない

市販品(アキラルな前駆体)

A



← 立体選択試薬

(B) ↓ 立体化学構造構築, 少量の反対の対掌体を含む ↓



C ↓



D ↓ 2) 中間体Dは一般原則に基づき前駆体Aの代わりに論理的に出発物質として提案される

E ↓

(原薬中の対掌体不純物量は中間体D中の反対の対掌体量を適切な限度値で管理することで代わりに管理できる)

F ↓

cDS ↓

DS ↓ 望ましい立体化学構造

例4 適切な出発物質の選定(化学薬品)

- 一般的な原則を個々に適用するときより、適切な出発物質を選定する際に、5.1.1で記述される**すべての一般的な原則を考慮することの重要性を例示**
この例は比較的単純な分子の直線的な合成に基づいた**フィクション**であり、**ステップ数に関して特定の意図を伝えることを目的としない**
- **原薬の望ましい立体化学構造は、市販のアキラルな前駆体Aと立体選択的な試薬からステップ1の化合物Bの合成反応で構築**
- **化合物Bの反対の対掌体は、ステップ1で少量が生成**
- **一旦、生成したら、両方の立体化学構造はあとに続く合成ステップを通して維持され、それゆえに原薬には特定不純物として少量の望ましくない対掌体が含まれる**
- 原薬の不純物プロファイルに影響を与える製造ステップが承認申請添付資料の3.2.S.2.2に記述される製造方法に通常含まなければならないという原則に従えば、ステップ1は3.2.S.2.2に記述されなければならない、そして、前駆体Aは出発物質と考えなければならない

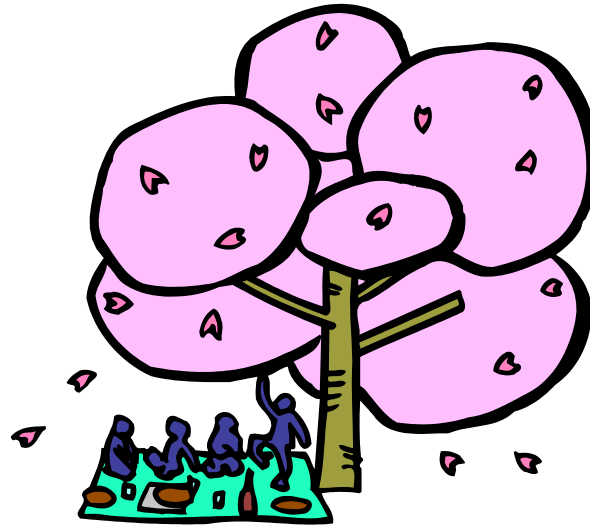
例4 適切な出発物質の選定(化学薬品)

- しかし、この製造工程では、原薬中の重要な不純物(逆の対掌体以外)は全てステップ4、5、6に起因することが判明
- ステップ2及び3は原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼさず、そしてステップ1からの唯一の影響は対掌体不純物である
- さらに、ステップ1で最初につくられる不斉中心は、以降すべてのステップの製造条件に対して安定であり(すなわち、ラセミ化は起こらない、又は、決して起こりそうでない)
- 及び化合物Dにおいて反対の対掌体を測定する適切な分析手順が存在する事が同様に知られている
- それゆえに、製造工程の後の工程より前の工程のほうが原薬の品質に与える影響に対して低い可能性を有する傾向があるという一般原則に従うAの代わりに、化合物Dは章5.1.1に記載されている他の一般原則の殆どに合致しているので、化合物Dを出発物質として提案することは、合理的である

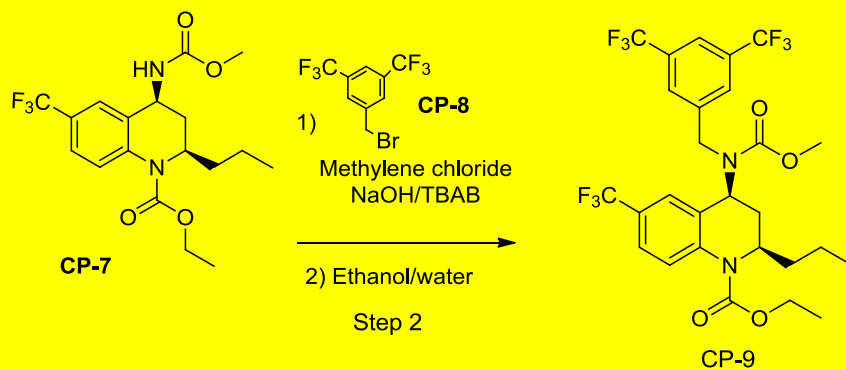
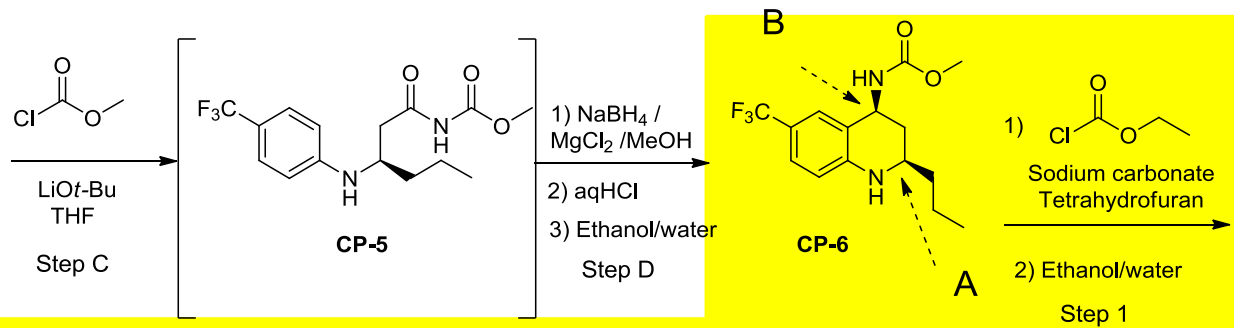
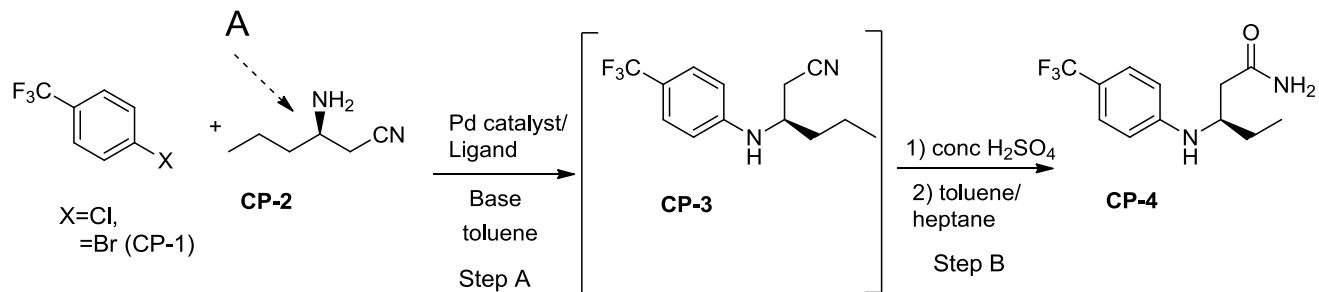
例4 適切な出発物質の選定(化学薬品)

- この例では、ステップ1の唯一の影響は原薬における対掌体不純物の量であり、化合物Dで反対の対掌体の量に対する適切な限度値によって、代りに管理することができる
- ステップ1～3の情報は、規制当局にとってそのような提案の妥当性を地域毎の要求事項として確認するために、利用可能なものになるであろう
- 原薬の不斉中心がステップ1でつくられる代りに、市販の前駆体Aに由来するならば、類似した議論ができる

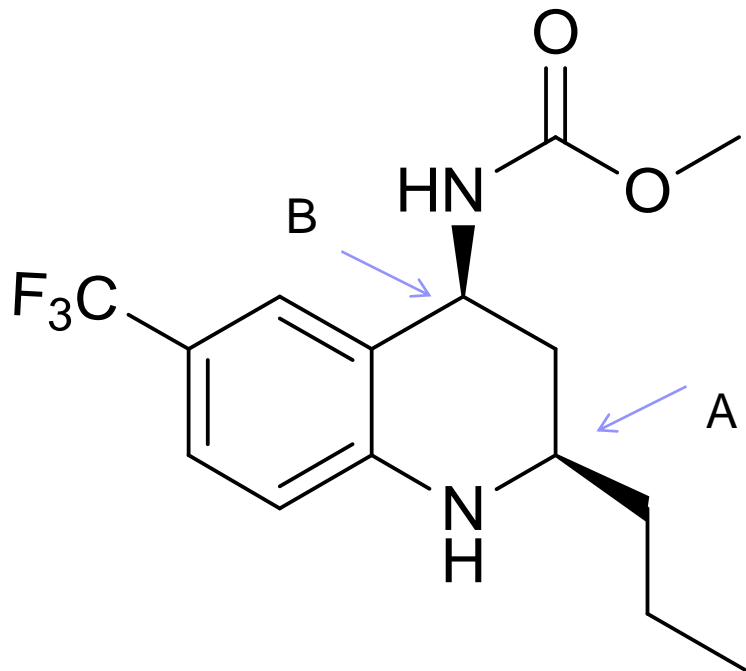
出発物質選定の妥当性の説明事例 (厚生労働科学研究より)



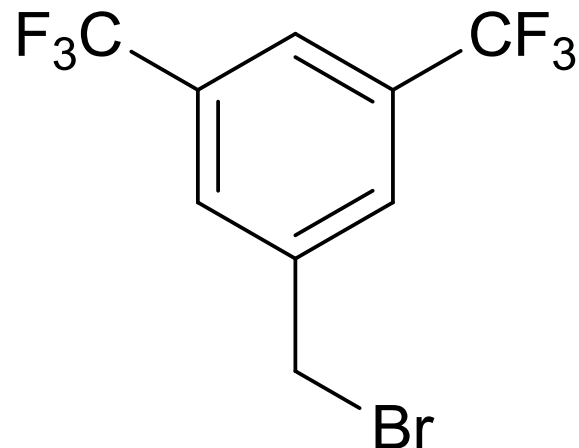
サクラミルの収束合成経路



原薬近傍で設定される出発物質



CP-6

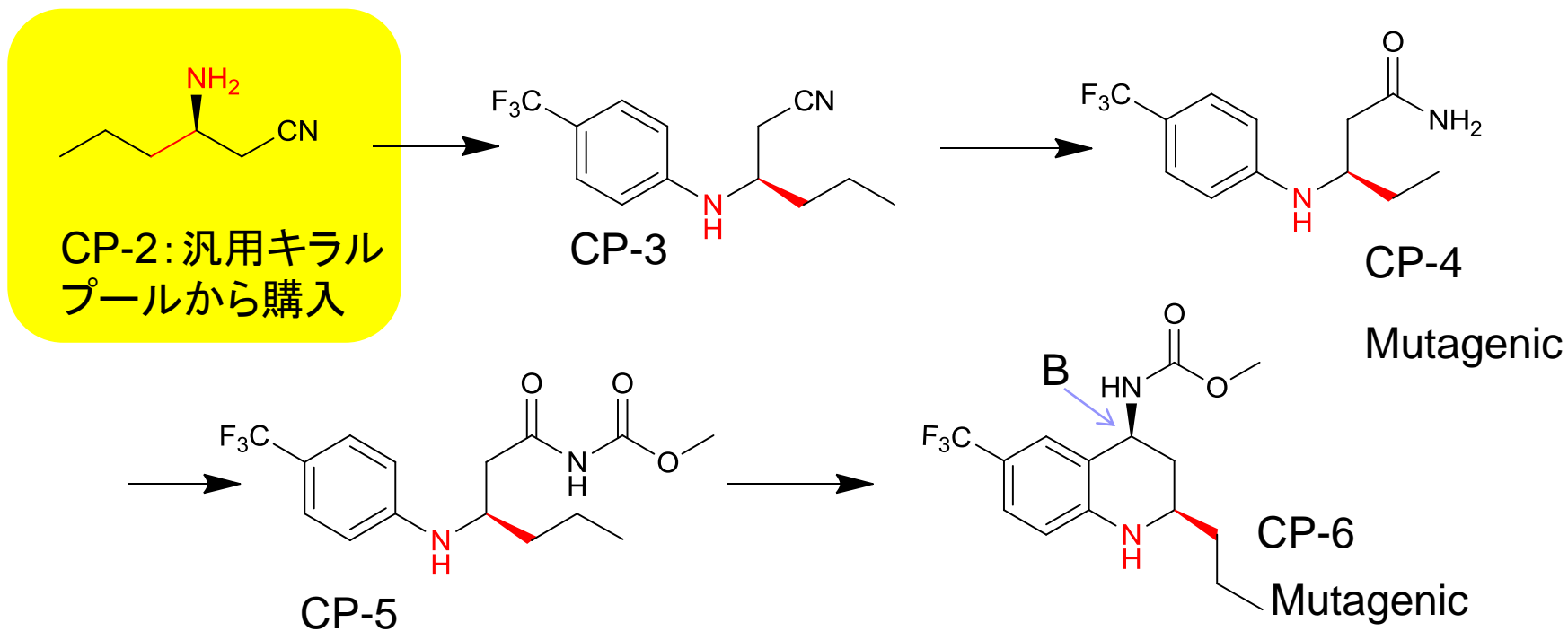


CP-8

CP-6は2個のキラルセンターを有し
サクラミルは同一の立体配置

最終反応で使用

出発物質CP-2の合成経路とキラル管理戦略(1)



CP-2のエナンチオマーはサクラミルのエナンチオマーを与える。エナンチオマー5%を含むCP-2を用いた負荷試験の結果、サクラミルの鏡像異性体の存在量は0.1%以下であった。

キラル管理戦略(2)

- サクラミルの3種の立体異性体を分析できるシステムを開発
- 鏡像異性体1%を含むCP-6を用いた負荷試験の結果、サクラミルの鏡像異性体の存在量は0.05%以下
- CP-5→CP-6はトランス型の立体配置をあたえる閉環反応を生じないことが実験的および文献的に明確
- CP-6のキラル中心Bはサクラミル合成までの過程ではラセミ化しないことを確認

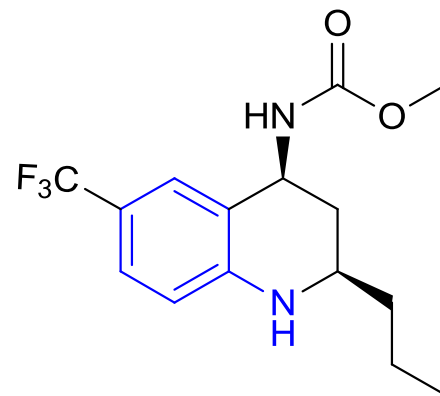
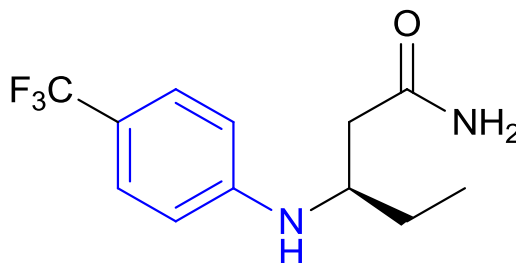
遺伝毒性不純物管理戦略 (1)

- 遺伝毒性不純物の特定

- CP-6及びCP-4 : エームズ試験陽性
- CP-5 (単離しない中間体) 及びCP-3は、SARにより、同様のアニリン官能基に基づく陽性の警戒すべき構造を示す。

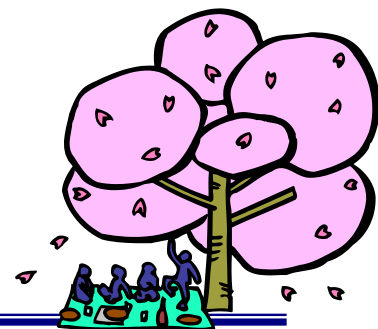
- CP-3~6をnon-mutagenicな分子種、カルバミン酸誘導体へ変換

アニリン誘導体



遺伝毒性不純物管理戦略 (2)

- TTCおよびサクラミルの一日最大投与量から計算した濃度限度値:25 ppm。
- 結晶化（工程）により、未反応のアニリン不純物及び副生成物は除去され、サクラミルにこれら4つの遺伝毒性不純物（CP-6, CP-3, CP-4, CP-5）の合計として25 ppm以下に恒常的に管理することが可能である。



出発物質CP-6の妥当性(1)

- 特性解析され、物理的、化学的に安定であり、そして、イロハ社及び幾つかの適格性が確認された外部製造業者によって製造する。CP-6は安定性であることから、グローバルなサプライチェーンネットワークでの輸送や管理に適している。
- 40ロット以上がイロハ社他3社で製造。商業スケールで製造したCP-6はサクラミルへと変換され、Phase 3及び正式なICH安定性試験に使用された。CP-6の品質は表1に示す商業用に設定した規格により厳しく管理している。

表 1 出発物質CP-6の管理値

試験項目	品質に影響する潜在的な変動	管理値	実績値	コメント： リスクの表示
確認試験- IR		標準品と一致する	試験に適合	中程度リスク
CP-4	Yes	0.3%以下 不純物挙動実験： 1%まで許容	0.01%以下 ~0.04%	高リスク 3000 ppm (0.3%) は原薬中で 10 ppm未満となる
鏡像異性体 CP-6-E	No	1.0 %以下	0.01%以下	低リスク CP-2供給業者の規格で管理 及び、(もし必要なら) CP-6に規格を設定
ジアステレオマ - CP-6-D1	No	1.0 %以下	0.1%以下	低リスク CP-2供給業者の規格で管理 及び、(もし必要なら) CP-6に規格を設定
含量		98~102%	97.0%~ 103%	中程度リスク
個別規格を設定しない不純物		個々0.1%以下	0.05%以下 ~0.2%	中程度リスク
合計		0.5%以下	NMT 0.1- 0.2%	中程度リスク

出発物質CP-6の妥当性(2)

- CP-6の望ましい不純物プロファイルは、再現性のよい製造工程及び最終的な溶媒にエタノール／水混液を用いる頑健な再結晶工程により達成されうる。
- 出発物質であるCP-6に混在する0.1%を越える製造工程に由来する不純物は全て同定され、適切な管理基準及び管理方法を確立。
- 個別規格を設定しない不純物に関してはCP-6に混在する不純物として0.1%以下で管理される。CP-6に由来する不純物は、原薬中に0.15%以上混在しない。
- CP-6の安定性評価において明確な分解は観測されず、CP-6は安定であった。

CP-6の重要な物質特性

- CP-4を高リスクの物質特性として特定、CP-6中の管理値として0.3%に設定した。
 - CP-4は、サクラミルの製造工程の4つの遺伝毒性不純物のうちの1つ。
- 4つのすべての遺伝毒性不純物は総量で管理し、その値は原薬中に25ppm以下とした（この値がTTCから確立した濃度限度値である）。
 - CP-5及びCP-3（遺伝毒性不純物）は、個別規格を設定しない不純物として、CP-6に混在する量0.1%以下の規格を設定している。

CP-6の中程度リスクの物質特性

- 確認試験、定量法、個別規格を設定しない不純物及び不純物合計を中程度リスクの物質特性として特定。
- CP-6の現在の供給業者を管理するうえで、また、新たな供給業者を追加する際の評価において、考慮を要する事項である。これらの試験は、開発の過程で評価できなかった潜在的な新たな起源由来の不純物を同定する機会を提供する。
 - CP-7及びサクラミルの下流での試験はCP-6から混入する未知不純物のリスクを管理するとともに回避するのに用いられる、優れた追加の直交手法である。これらの試験は、CP-6の購入規格及び製造所の品質システムにより維持する。

CP-6の低リスクの物質特性

- 鏡像異性体とジアステレオマーは低リスクの物質特性
 - キラリティーはCP-2において管理されており、製造工程ならびに中間体はキラリティーの管理に影響を与えない。
 - 製造工程ですべての異性体を十分に除去することができ、また、その方法は望ましい鏡像異性体であるサクラミルに特化したものであることが確認できている。
 - 間違った鏡像異性体が製造されても、製造工程の早い段階で検出される。これに加えて、原薬における（試験）方法はジアステレオマーに対して特異的であり、（ジアステレオマーは）個別規格を設定しない不純物（0.10%以下）に分類される。
- 鏡像異性体の管理は、CP-6の購入規格及び製造所の品質システムにより維持

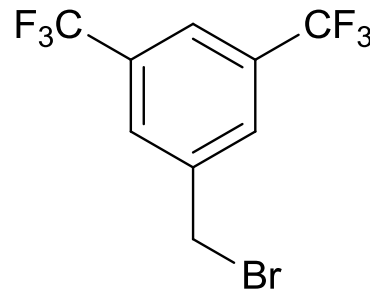
出発物質CP-8の妥当性

- CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) は、複数の供給業者がそれぞれの特許で守られた製造方法により製造している市販の化成品である。
- 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromideは、複数の供給業者より表2に示した適切な規格に適合するものを購入する。
 - QSAR遺伝毒性を警戒すべき陽性の構造を呈したが、エームズ試験の結果は陰性であった。

表2 出発物質CP-8の管理値

試験項目	品質に影響する潜在的な変動	管理値	実績値	コメント： リスクの表示
類縁物質ベンジ ルアルコール体	No	1%以下 不純物挙動実験：3%まで許容	0.2%以下	低リスク 反応しない
類縁物質ベンジ ルアルデヒド体	No	1%以下 不純物挙動実験：3%まで許容	0.2%以下	低リスク 反応しない
類縁物質1,5-ビ ストリフルオロ 体	Yes	0.05%以下 不純物挙動実験 0.1%であれば原薬に0.10%以下	0.02%以下	高リスク 出発物質同様に反応、 ほとんど除去できない
類縁物質1,3-ビ ストリフルオロ 体	Yes	0.05%以下 不純物挙動実験 0.1%であれば原薬に0.10%以下	0.02%以下	高リスク 出発物質同様に反応、 ほとんど除去できない
個別規格を設定 しない不純物	No	個々0.1%以下	0.1%以下	中程度リスク
合計	No	1.0%	0.1%以下～ 0.3%	中程度リスク
含量	No	99%以上	99.7-100%	中程度リスク
確認試験-IR	No	標準物質と一致	試験に適合	中程度リスク

出発物質CP-8の高リスクの物質特性



- ベンジルブロマイドの2種の位置異性体は高リスクの物質特性である。
 - これらの化合物が原薬の異性体を生成することに起因する。これらの2種の異性体は、反応機構的に出発物質と同じように反応し、サクラミルを単離する最終結晶化工程においてほとんど除去されない。
- サクラミルの品質を担保するため、それぞれの管理値を0.05%とした。

出発物質CP-8の中程度および低リスクの物質特性

- 中程度リスクの物質特性

- 確認試験、定量法、個別規格を設定しない不純物及び不純物合計は中程度リスクの物質特性として特定

- 低リスクの物質特性

- ベンジルアルコール及びベンズアルデヒド体は低リスクと特定。
- これらの不純物は、いずれも最終工程で反応せず、原薬の最終単離工程において十分に除去される。
- 添加実験により、それぞれ3%を添加しても、原薬において0.10%以下に容易に除去。
- CP-8の購入規格及び製造所品質システムにおいて維持。

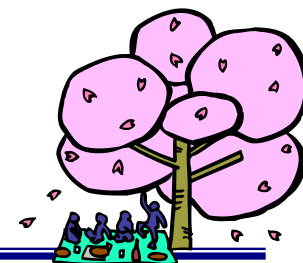
出発物質の製造業者の管理（1）

出発物質の変更においては、以下に示す項目について適格性評価を行う：

- 新しい合成法／スキーム又は製造方法の変更の概略
- 新規供給業者の出発物質のサンプルの入手、あるいは変更された製造方法による出発物質のサンプルの入手（合成方法の記載文書を含む）
- 現在の出発物質の規格に基づき入手したサンプルを試験する。分析結果はすべての判定基準に適合すること。また、合成方法及び可能性のある不純物の構造を考慮し、分析法が十分であるか否か決定を行う。もし、必要であれば適切な直交分析を追加する。

出発物質の製造業者の管理 (2)

- 実験室において性能評価試験を行う。少なくともパイロットスケール3バッチにつき、下流の中間体又は原薬を合成し、得られた中間体又は原薬について現在の規格に対して試験し、すべての確立した判定基準に適合しなければならない。
- 得られた情報は、権限を有する担当者が照査する。



出発物質の製造業者の管理 (3)

適格性評価の結果に基づき、以下の措置を実行する。

- 新規供給業者又は変更した製造方法で製造した出発物質が新規不純物を含まず、現行供給業者／製造方法で製造された出発物質の品質と同等であることが上記の評価により確認できれば、出発物質の新規供給業者の追加／製造方法の変更は商業用として適格である。
 - 社内の変更管理に従って実行し、規制当局への連絡は行わない。
- 出発物質、中間体又は原薬の規格又は試験方法を変更する必要がある場合は、適宜、承認後変更申請を行う。

出発物質選定のまとめ

- 出発物質の特性に関する知識・知見
- 出発物質の規格および試験方法
- 出発物質から原薬までの製造工程の理解（特に不純物の挙動）頑健性の把握
- 出発物質の合成経路に関する理解と管理

