

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: コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出及びライフサイクルマネジメント

2011年8月5日(金)、タワーホール船堀、東京

仲川 知則

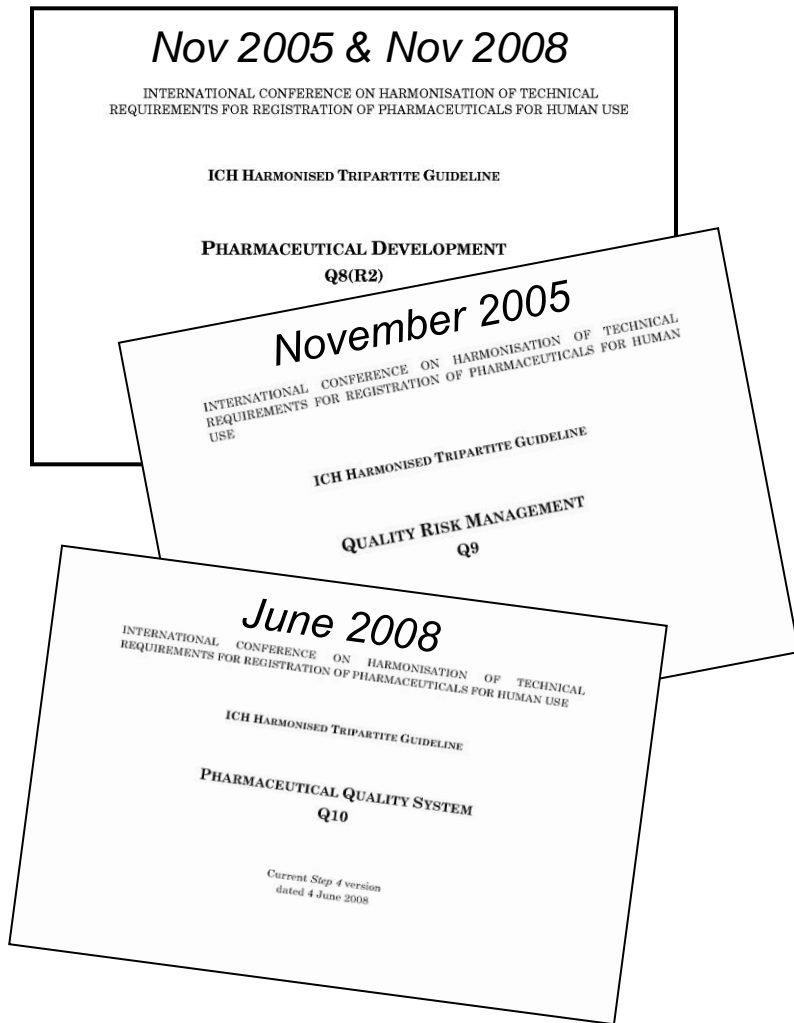
日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会 Q11エキスパート

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 製造工程の開発の経緯
4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載
5. 出発物質及び生物起源材料の選定
6. 管理戦略
7. プロセス・バリデーション／プロセス評価
- 8. コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出**
 - 8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発**
 - 8.2 重要品質特性(CQA)**
 - 8.3 デザインスペース**
 - 8.4 管理戦略**
- 9. ライフサイクルマネジメント**
10. 図解例
11. 用語



なぜCTDを記載する必要があったのか？

ICH Q8、Q9およびQ10



- **ハイレベルの指針(指示をするものではない)**
- **科学およびリスクに基づく**
- **系統的なアプローチを推進**
- **製品のライフサイクル全体にわたって適用可能**
- **接続し医薬品の品質を向上させることを意図**

開発の手法

従来の手法

より進んだ手法

従来の手法	より進んだ手法
見込まれる重要品質特性 (CQA)を特定する	製造工程の体系的な評価と理解及び最適化 (物質特性及び工程パラメータと原薬のCQAを関連付ける機能的関係を明らかにする)
適切な製造工程を定める。	QRMと組み合わせて活用することにより、DSやRT RT等の提案を含む、適切な管理戦略の構築する。
管理戦略を定める。	

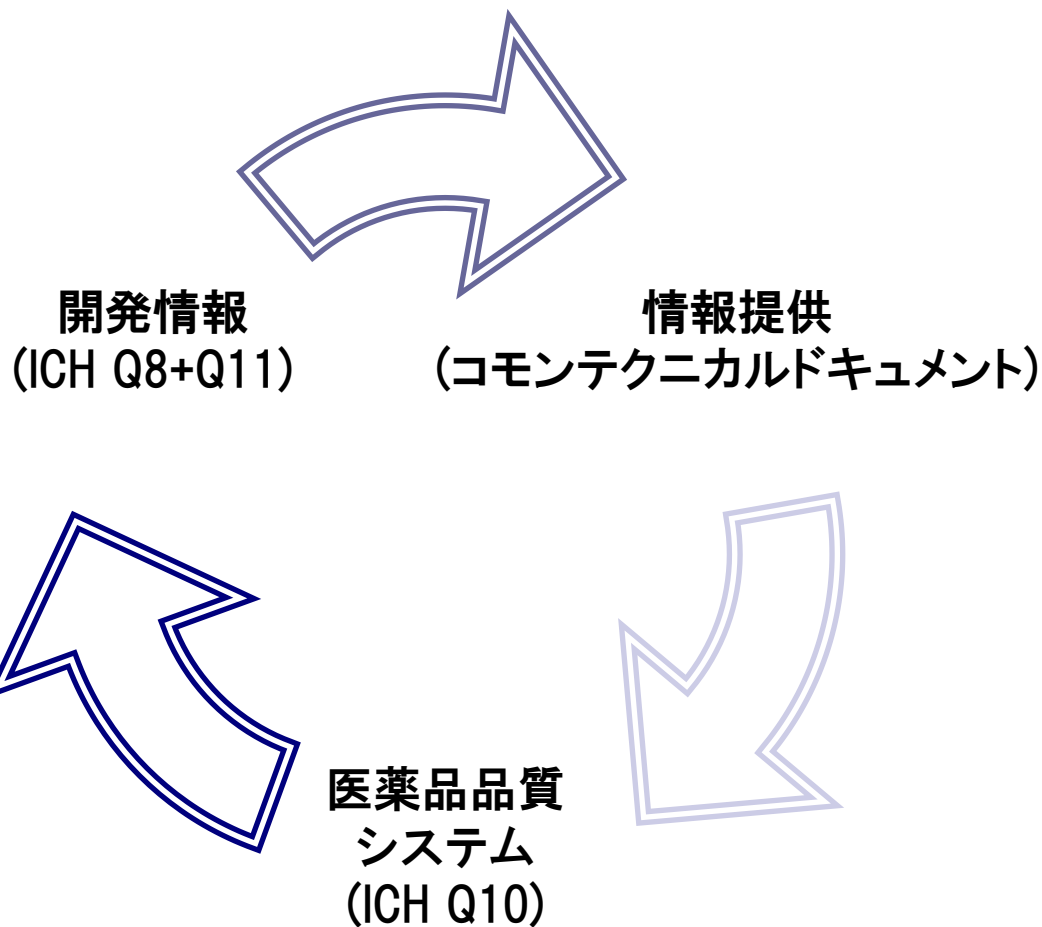
コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出

- **より進んだ手法**を製造工程の開発に使用することにより、CTDの記載場所が定義されていない情報が生じる。**製造工程の開発情報は、通常CTDの章3.2.S.2.6に示されるべきである。**
- 開発研究から生じる他の情報は、各種の異なる方法によりCTD様式に収めることができる。
- 申請者は、異なる情報の記載場所を明確に示さなければならない。承認申請添付資料に記載することに加え、本ガイドラインの特定の側面(例えば、ライフサイクルマネジメント、継続的改善)は、**申請者の医薬品品質システムに基づき取り扱われる(ICH Q10参照)。**

ICH M4Q

- 3.2 データ又は報告書
- 3.2.S.2 製造(品名、製造業者)
- 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール(品名、製造業者)
- 3.2.S.2.3 原材料の管理(品名、製造業者)
- 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理(品名、製造業者)
- **3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯(品名、製造業者)**
- 3.2.S.3 特性(品名、製造業者)
- 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明(品名、製造業者)
- 3.2.S.4 原薬の管理(品名、製造業者)
- 3.2.S.4.1 規格及び試験方法(品名、製造業者)
- 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性(品名、製造業者)
- 3.2.S.7 安定性(品名、製造業者)

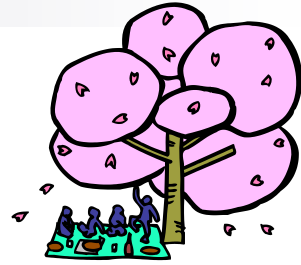
製造工程開発情報及び関連情報の提出



品質リスクマネジメント及びプロセス開発

- 品質リスクマネジメントは、プロセス開発及び製造の実行における異なるステージで使用することができる。
- 開発の決定(例えば、物質特性及び工程パラメータを原薬CQAに関連付けるリスク分析及び機能的な関係)を導き、正当化するために用いた評価は、**章3.2.S.2.6**に要約することができる。

章3.2.S.2.6の説明事例 (厚生労働科学研究より)



緒言

サクラミルの開発プログラムは、ICH Q8/Q11、Q9 つまりQbD で概説される原則を利用した。サクラミルの製造工程の開発の経緯は、以下の構成である：

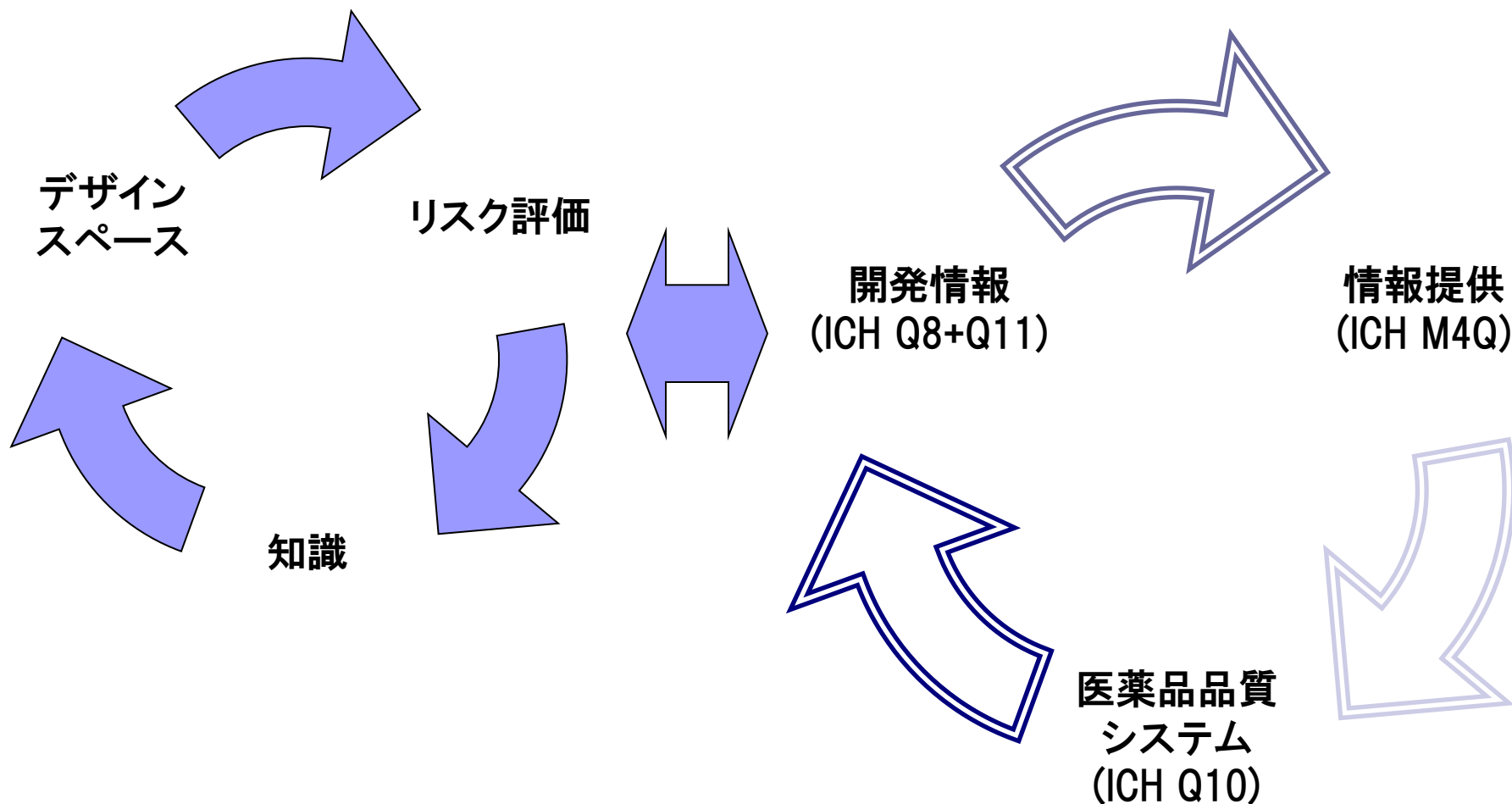
1. **サクラミルの目標プロファイル**
2. **開発の経緯**
3. 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
4. デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価
5. 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
6. 製造工程の重要度の評価：最終のデザインスペース及び管理戦略の要約
7. ライフサイクル

採用された開発手法を明確にし、2.6の構成を記す

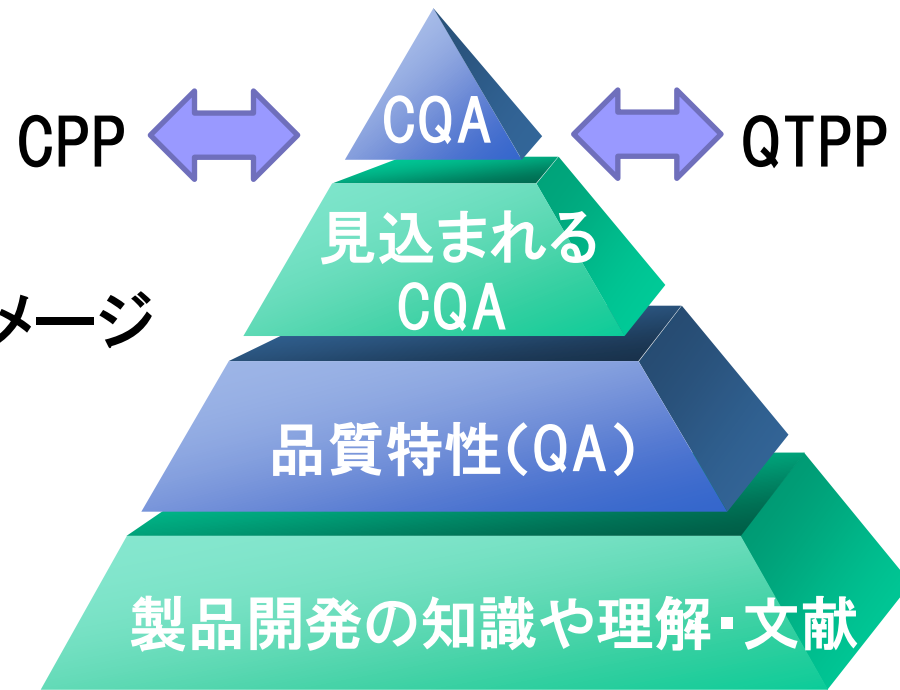
リスク評価、デザインスペースに関する情報を記載

品質システムとの連携

製造工程開発情報及び関連情報の提出



考慮すべきリスク

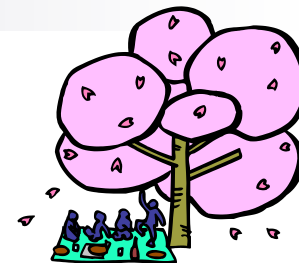


- 物理的性質
 - 結晶形及び粒子径の管理
- 潜在的な原薬の重要品質特性の戦略
 - キラリティー—立体異性体の管理
 - 遺伝毒性が既知の中間体
- キラル管理戦略
- 遺伝毒性不純物の管理戦略

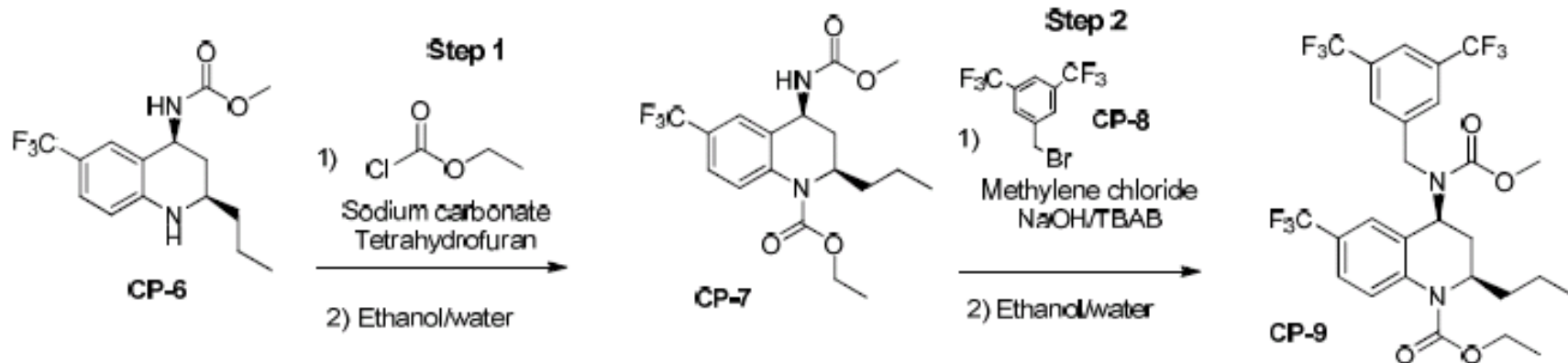
重要品質特性(CQA)

- 原薬のCQAをリスト化し、これらの特性又は特徴をCQAとした妥当性を承認申請添付資料の製造工程の開発の経緯の章3.2.S.2.6に示す。
- しかし、CQAとしてこれらの特性又は特徴の指定を支持する構造の研究に関する詳細な情報は、CTD様式の適切な章(例えば、3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明、3.2.S.7 安定性)に示す。
- 製剤CQAに関連する原薬CQAの考察は、製剤開発の経緯の章(3.2.P.2.1 製剤成分)が適切である。

章3.2.S.2.6の説明事例 (厚生労働科学研究より)



1)-1 サクラミル合成工程の流れ



ステップ1

反応
 反応液ろ過
 反応停止、分液
 結晶化
 結晶ろ過
 乾燥

ステップ2

反応
 反応停止、分液、洗浄
 蒸留
 ごみ取りろ過
 結晶化
 乾燥

章3.2.S.2.6の説明事例 (厚生労働科学研究より)

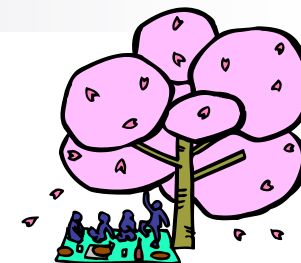


Table 3.2.S.6-3 リスク評価によるサクラミルの重要品質特性に影響を与える可能性

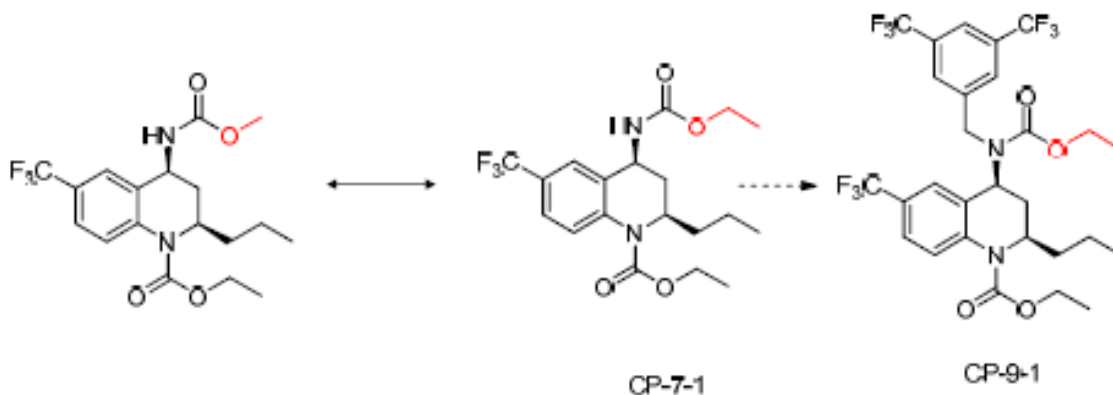
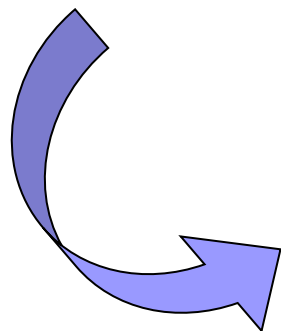
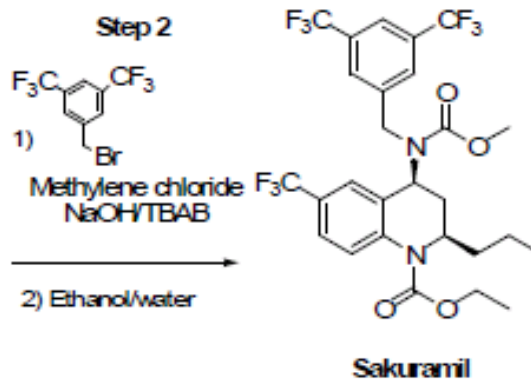
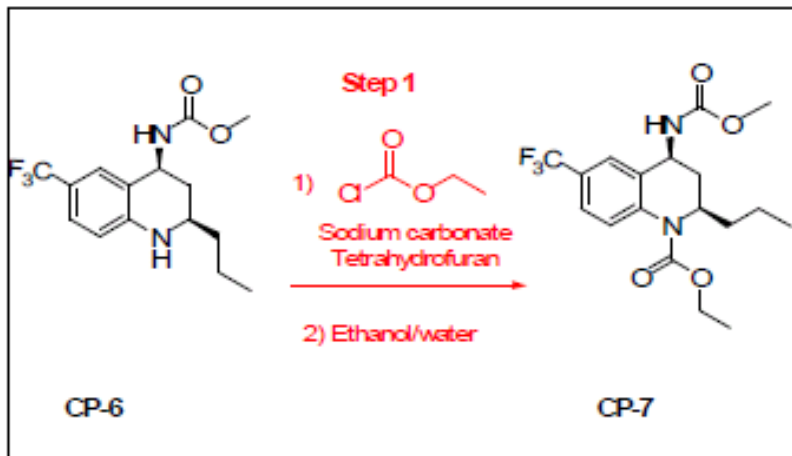
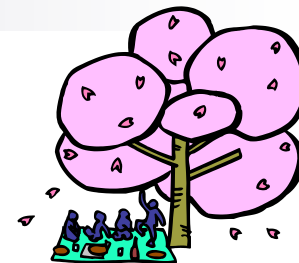
サクラミル 重要品質特性	ステップ1						ステップ2					
	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6
	反応	反応液ろ過	反応停止、 分液	結晶化	結晶ろ過	乾燥	反応	反応停止、 分液、洗浄	蒸留	ごみ取りろ 過	結晶化	乾燥
キライリティー	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
個別規格を設定する不純物												
CP-6	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Medium	Low
CP-8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	High	Low	Low	Low	Medium	Low
CP-3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-4	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-5	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-7-1	High	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
不純物の合計	High	Low	Low	Medium	Low	Medium	High	Low	Low	Low	Medium	Low

- High risk : 製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- Medium risk : 潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- Low risk : 製品の品質に影響を与えない品質特性。

デザインスペース

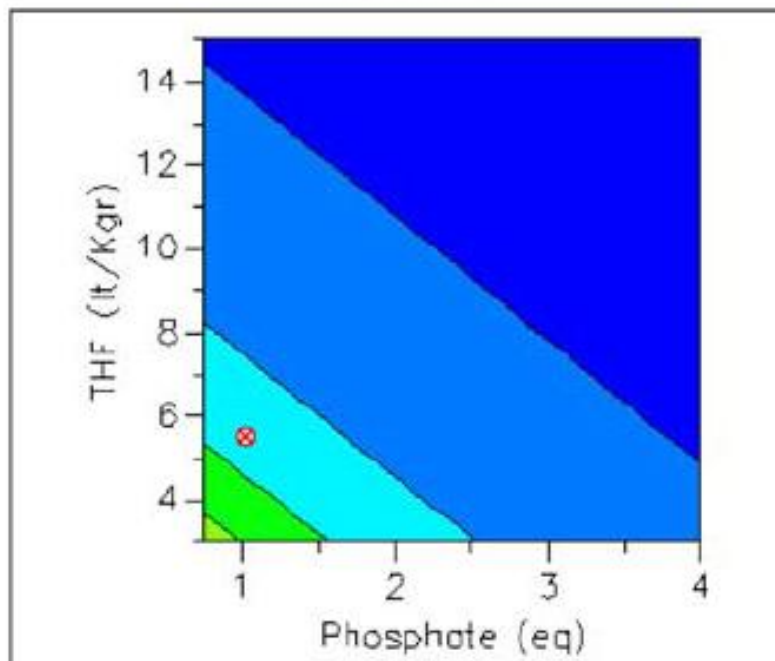
- 提案する製造工程の要素として、デザインスペースは、**製造方法及びプロセス・コントロール(3.2.S.2.2)**の説明を含む章に記述することができる。
- 必要であれば、さらなる情報は**重要工程及び重要中間体の管理(3.2.S.2.4)**の章に示すことができる。
- 製造工程の**開発の経緯(3.2.S.2.6)**は、デザインスペース設定の根拠となる製造工程の開発研究を要約し、記述するための適切な場所である。
- 全体的な**管理戦略とデザインスペースの関係は原薬の規格及び試験方法の妥当性(3.2.S.4.5)**の章で考察することができる。

章3.2.S.2.6の説明事例 (厚生労働科学研究より)

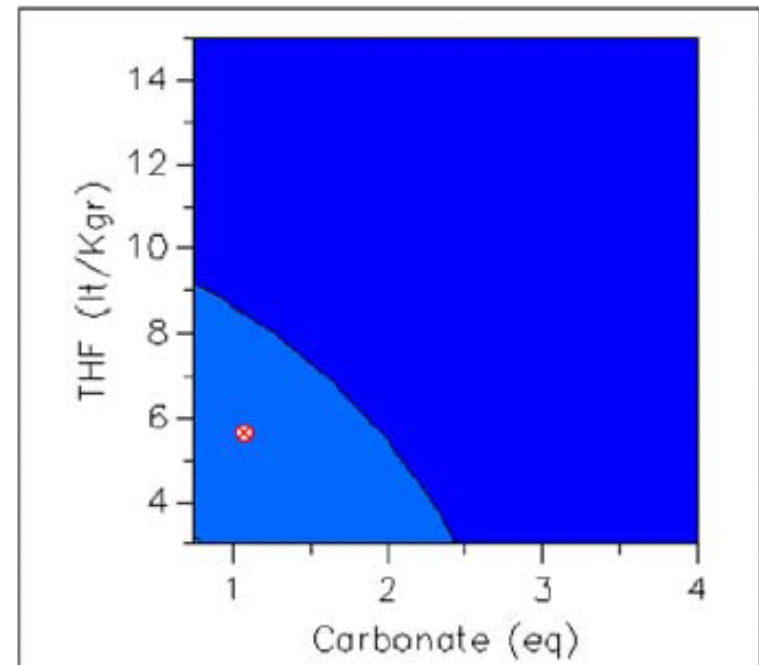


実験計画法に基づくDS根拠データ

36hr Ethyl Homolog (% Area
Contour Plot .550)



36hr Ethyl Homolog 550 % Area)
Chloroformate - 2.5eq Contour Plot



管理戦略

- **原薬の規格及び試験方法の妥当性(3.2.S.4.5)**の章は、原薬の全体的な管理戦略を要約する適切な場所である。
- しかし、原材料の管理、工程管理及び原薬の管理はCTD様式の適切な章に示さなければならない(例えば、製造方法及びプロセス・コントロール(3.2.S.2.2)、原材料の管理(3.2.S.2.3)、重要工程及び重要中間体の管理(3.2.S.2.4)規格及び試験方法(3.2.S.4.1))。
- 製造工程及び管理戦略の発展については、**製造工程の開発の経緯(3.2.S.2.6)**に記述しなければならない。

例 5

- 例5では、デザインスペースに対する管理戦略を表に纏め、CTDのどの部分に記載されているかを示す
- 原薬開発は、個々の不純物とCQAの要素を示す事が難しい
 - CTD内のどこに記載するのかのロードマップを求める
- さらに表中には....
 - 製品規格に含まれる**原薬CQA**と**製品試験されるCQA**、上流工程で実施される許容値と同等のCQAが記され、RTRTが可能となる (RTRT- パイロットプラントスケールでの原薬製造実績に基づく; Q6A)
 - CQAの許容値が規格より高い値で管理される (RTRT?- FDAは認めない)

例 5

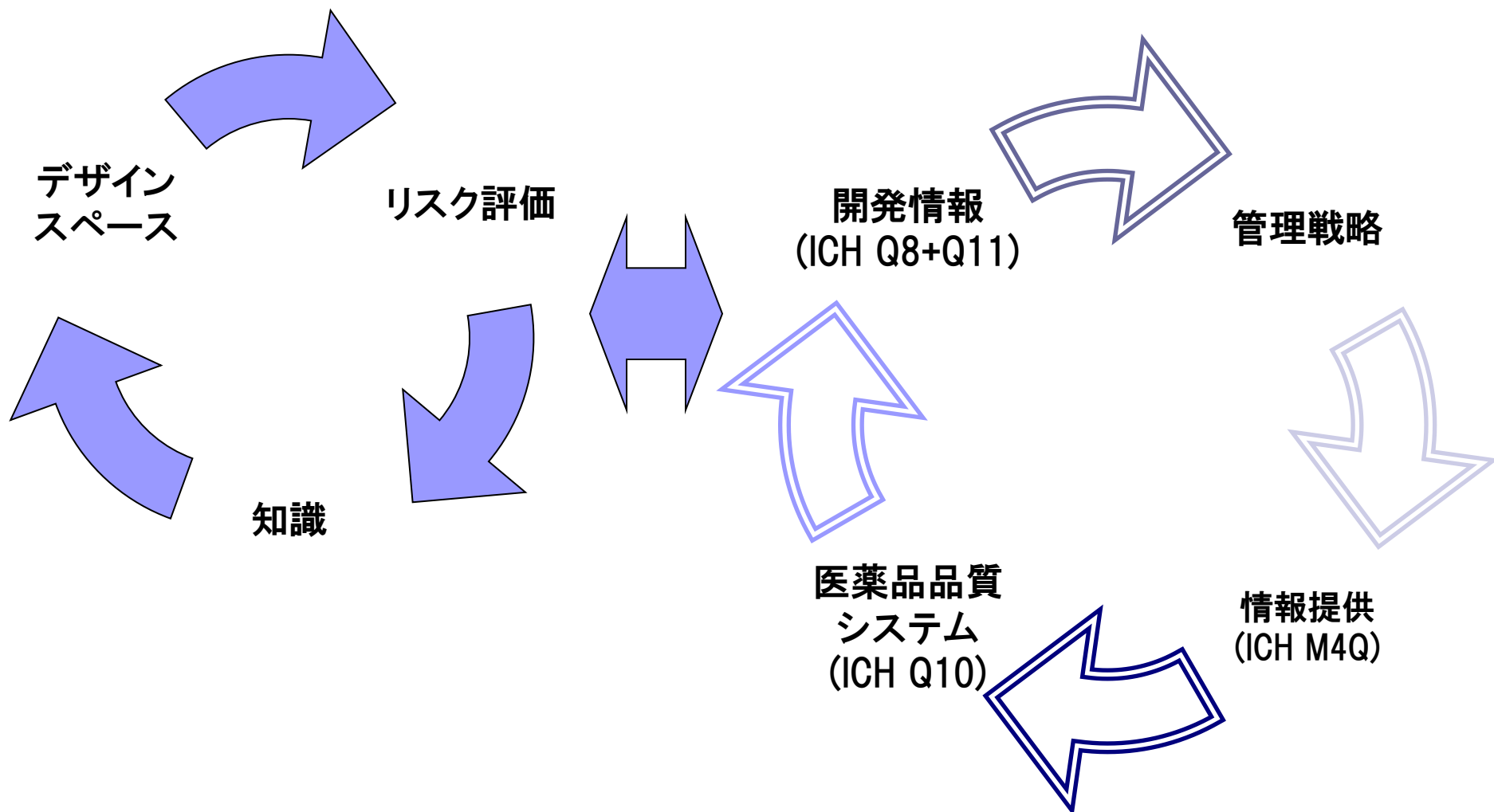
原薬CQA	原薬CQAの管理戦略	詳細な情報を記載するCTDの章
生物由来物質の汚染物質 (ウイルス安全性)	生物由来原材料に対するウイルス安全性情報の要約	3.2.S.2.3
	生物起源由来の原材料、製造の適切な段階における試験及びウイルスクリアランスに関する研究を含む詳細な情報	3.2.A.2
残留宿主細胞由来タンパク質	個々の単位操作に対するデザインスペース(例えば、例3参照)	3.2.S.2.2
	バリデーションで確認された恒常的な除去の目標範囲	3.2.S.2.5
	試験方法とその分析法バリデーション	3.2.S.4.2 及び 3.2.S.4.3
特異的なグライコフォーム	工程管理段階(例えば、細胞培養条件、下流工程の精製、保持条件、その他)の要約を含めた、製造工程の設計に事実上含まれている必要不可欠な管理項目	3.2.S.2.2
	CQAとして分類したことを正当化する特徴(関連する場合は、非臨床や臨床の章を相互参照)	3.2.S.3.1
	重要工程の管理、試験実施計画、規格及び試験方法	3.2.S.2.4 や 3.2.S.4.1
	規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5
	安定性	3.2.S.7

管理の種類→ 原薬CQA (3.2.S.2.6)／原薬に おける許容値	工程内管理 (工程内試験及び工程パラメ ータの管理を含む)	物質特性の管理 (原材料／出発物質 ／中間体)	製造工程の設 計の影響	原薬において CQAは試験され るか／原薬規格 に含まれるか (3.2.S.4.1)
有機不純物				
－不純物X 0.15%以下	中間体F中の加水分解物が0.30%以下となるステッ プ5における中間体Eの含水率%と還流時間の組み 合わせで構成される還流操作のデザインスペース (3.2.S.2.2)			Yes/Yes
－不純物Y 0.20%以下	ステップ4(3.2.S.2.2)の工程 パラメータ 水素分圧≥ 2 barg、 温度$< 50^{\circ}$ C ステップ4(3.2.S.2.4)の工程 内試験 不純物 $Y \leq 0.50\%$			Yes/Yes
－個別規格を設定 しない不純物 0.10%以下		出発物質Dの規格 (3.2.S.2.3)		Yes/Yes
－不純物合計 0.50%以下				Yes/Yes
対掌体の純度 －S-対掌体 0.50%以下		出発物質Dの規格 (3.2.S.2.3) －S-対掌 $\leq 0.50\%$	不斉中心はラ セミ化しない (3.2.S.2.6)	No/No

管理の種類→ 原薬CQA (3.2.S.2.6)／原薬に おける許容値	工程内管理 (工程内試験及び工程パラメ ータの管理を含む)	物質特性の管理 (原材料／出発物質 ／中間体)	製造工程の設計の 影響	原薬において CQAは試験さ れるか／原薬 規格に含まれ るか (3.2.S.4.1)
対掌体の純度 －S-対掌体 0.50%以下		出発物質Dの規格 (3.2.S.2.3) －S-対掌 ≤0.50%	不斉中心はラセミ 化しない(3.2.S.2.6)	No/No
残留溶媒				
－エタノール 5000 ppm以下	最終精製工程後の乾燥時に おける工程内試験(3.2.S.2.4) 乾燥減量 0.40%以下		工程内試験結果は 原薬における試験 結果と関連性あり (3.2.S.2.6)	No/Yes
－トルエン 890 ppm以下	ステップ4における工程内試 験(3.2.S.2.4) GC法2000 ppm以下		ステップ4後の製造 工程においてトルエ ンはICH Q3Cに示さ れたレベルよりも有 意に除去 (10%以下) (3.2.S.2.6)	No/No¹

1 プロセス設計と管理の適切性を確実にする関連したプロセスデータの提示により妥当性が示されれば、管理戦略の一部としてこの取り組みが許容できることがある。溶媒除去を検証するために、企業の品質システムのもとで製造プロセスを定期的に評価しなければならない。

製造工程開発情報及び関連情報の提出



ライフサイクルマネジメント

- ICH Q10で記述される品質システムの要素と経営陣の責任は、各ライフサイクルの段階における科学及びリスクに基づく取り組みの使用を推奨するものであり、それにより製品ライフサイクルの全期間にわたり継続的改善を促進する。製品及び製造プロセスの知識は、開発から製品の終結までを含む製品の商業的寿命の期間を通して管理されなければならない。

ライフサイクルマネジメント

- ライフサイクルを通して原薬とその製造工程に関連した知識を管理する組織的な取り組みが必要である。この知識管理には、原薬のプロセス開発、内部及び受託製造業者に対する技術移転、プロセス・バリデーション及び変更マネジメントに関する活動を含まなければならないが、これらだけに限らない。知識及び製造工程の理解は、原薬を製造することに関係するすべてのサイトで共有されなければならない(ICH Q10 1.6.1)。

ライフサイクルマネジメント

- 申請者は、初回の申請時に製品ライフサイクルの間に管理される特定の将来の変更の提案を含めることができる。
- バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の工程パラメータをどのように取り扱うかの例を例2に示す。

ライフサイクルマネジメント

- 提案された全ての製造工程の変更は、原薬及び必要に応じて製剤の品質に及ぼす影響について評価しなければならない。提案された変更の影響を分析するために、この評価は製造工程の科学的な理解に基づき、適切な試験を決定しなければならない。
- 化学薬品では、申請された変更の影響を分析するための適切な試験を、例えば、中間体又は原薬で行うことができる。
- バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品のプロセス変更は同様にICH Q5Eを参照。

ライフサイクルマネジメント

- すべての変更は、全体的な品質システムの一部として内部の変更管理プロセスに従うこと。これには、規制当局の承認を必要としないデザインスペース内の変動を含む。
- 申請され、承認された情報の変更は、地域毎の要件及びガイドラインに従って規制当局に報告しなければならない。

ライフサイクルマネジメント

- ICH Q10のコンセプトは科学的根拠とリスクベースに基づき、全ての原薬ライフサイクルに適応される
- 製造の結果はICH Q7の年次レビューに基づき、定期的にレビューされる
- システム的な知識管理が必要
- 変更管理システム（継続的な改善）
 - 将来的な変更をどの様に管理するかを記す
 - 変更内容がどの様に原薬に影響を及ぼすかの評価
 - 評価システムの確立
 - 化成品については、その試験が中間体、原薬製品に適応される

製造工程開発情報及び関連情報の提出

