

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1 : 製造工程の開発の経緯

2011年8月5日(金)、タワーホール船堀、東京

高木 和則

(独) 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部

高木 公司

JPMA ICHプロジェクト委員会 Q11トピックリーダー

Q11の構成

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原材料の選定
6. 管理戦略
7. プロセス・バリデーション／プロセス評価
8. CTD様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出
9. ライフサイクルマネジメント
10. 説明用の例
 - 物質特性と工程パラメータと原薬CQAの関連付け
 - 工程パラメータのLCMを支援するためのQRMの使用
 - バイオ製品の工程単位操作のDSの例示
 - 適切な出発物質の選定
 - 選択されたCQAのための管理要素の要約
11. 用語

原薬についての
理解を深める



3. 製造工程の開発の経緯

3.1 一般原則

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

3.1.2 製造工程の開発ツール

3.1.4 原薬の重要品質特性(CQA)

3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

3.1.6 デザインスペース

3.2 製造工程の開発情報の提出

3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

3.2.2 原薬CQA

3.2.3 製造工程の履歴

3.2.4 製造工程の開発研究

4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

3. 製造工程の開発の経緯

3.1 一般原則

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

3.1.2 製造工程の開発ツール

3.1.4 原薬の重要品質特性 (CQA)

3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

3.1.6 デザインスペース

3.2 製造工程の開発情報の提出

3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

3.2.2 原薬CQA

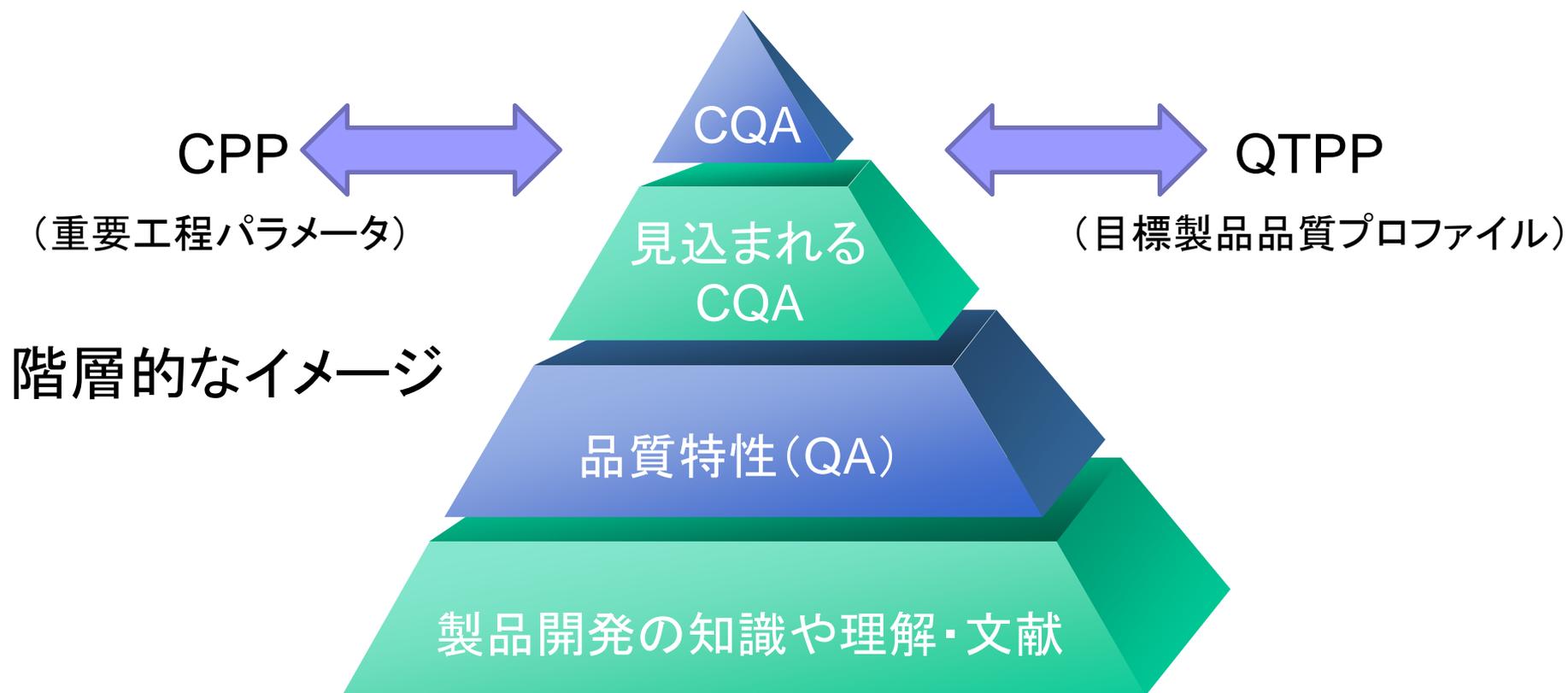
3.2.3 製造工程の履歴

3.2.4 製造工程の開発研究

4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

重要品質特性 (CQA) について

CQAとは、要求される製品品質を確実にするため、適切な限度内、範囲内、又分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質である (Q8R2)。



3.1 一般原則

- 原薬の製造工程の開発の目標は、求める品質の原薬を一貫して製造することができる商業用製造プロセスを確立すること。

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

- 原薬に求められる品質は、製剤での使用を考慮して決定されなければならない。
(例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響)
- 製剤の目標製品品質プロファイル及び見込まれるCQAは、原薬の見込まれるCQAを特定するのに役立つ。

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

製剤の目標製品品質プロファイル(QTPP)
と見込まれる重要品質特性(CQA)



原薬の見込まれるCQA

見込まれるCQAは、知識や工程理解が深まるにつれて、見直すことができる。

- 常に形式に従ったリスクマネジメントプロセス
- 形式にとらわれないリスクマネジメントプロセス

3.1.4 原薬のCQA

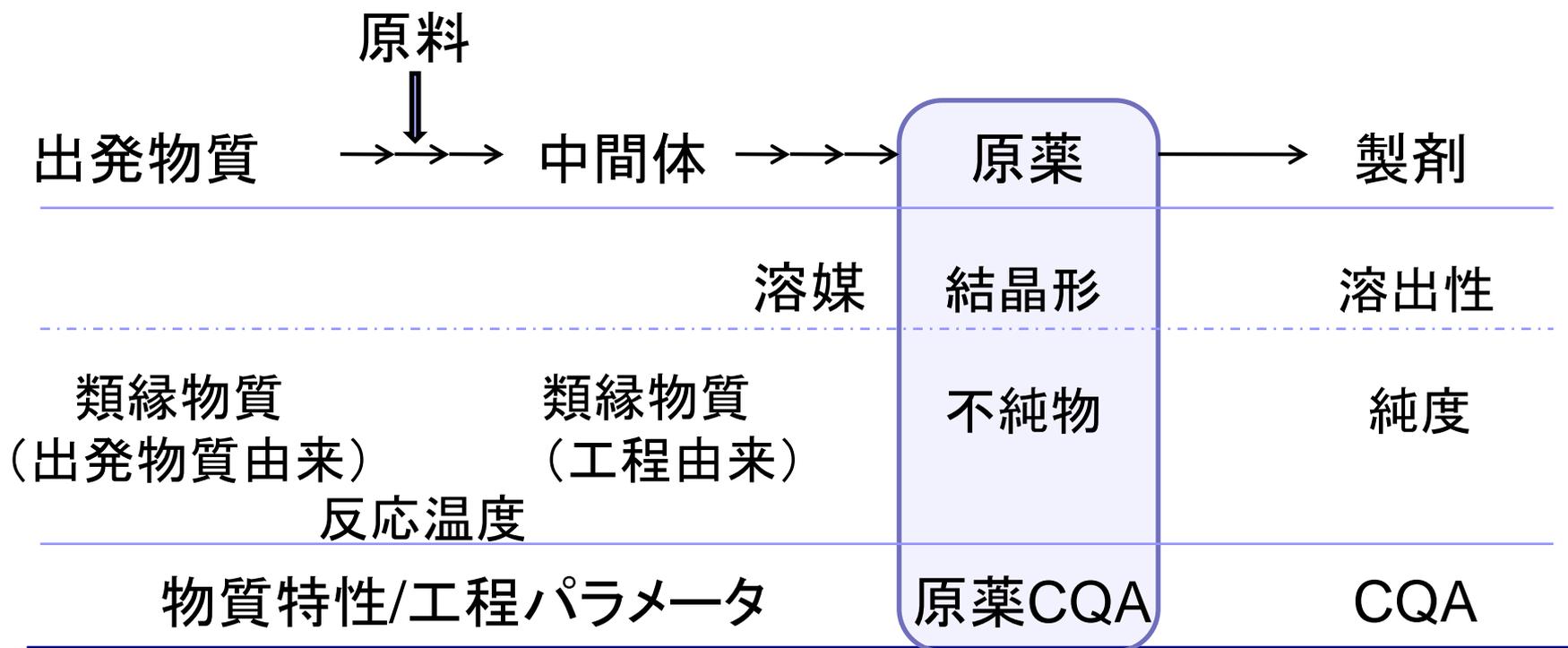
- 原薬CQAは確認試験、純度、生物学的活性や安定性に影響を及ぼす性質又は特徴を一般的に含む。



- 不純物(原薬に見込まれるCQAの重要な項目)
 - 化学薬品…有機不純物(遺伝毒性不純物を含む)、無機不純物(金属残留物)、残留溶媒
 - 生物薬品…製造工程由来不純物、目的物質由来不純物、混入汚染物質(製造工程にはない外来性物質)
- では、出発物質や原薬中間体、原材料は??

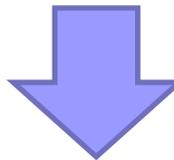
3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

- 原料、出発物質、溶媒、中間体等は、**物質特性**と定義
- 製造工程の開発作業により、どのような物質特性及び工程パラメータを管理すべきかを特定する。



3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

- 原料、出発物質、溶媒、中間体等は、**物質特性**と定義
- 製造工程の開発作業により、どのような物質特性及び工程パラメータを管理すべきかを特定する。
- ただし、検出能力の点で固有の限界があるもの（例えば、ウイルスの安全性）、又は下流での精製では担保できないものについては、これら**上流の物質特性**は原薬CQAと考えるべきである。



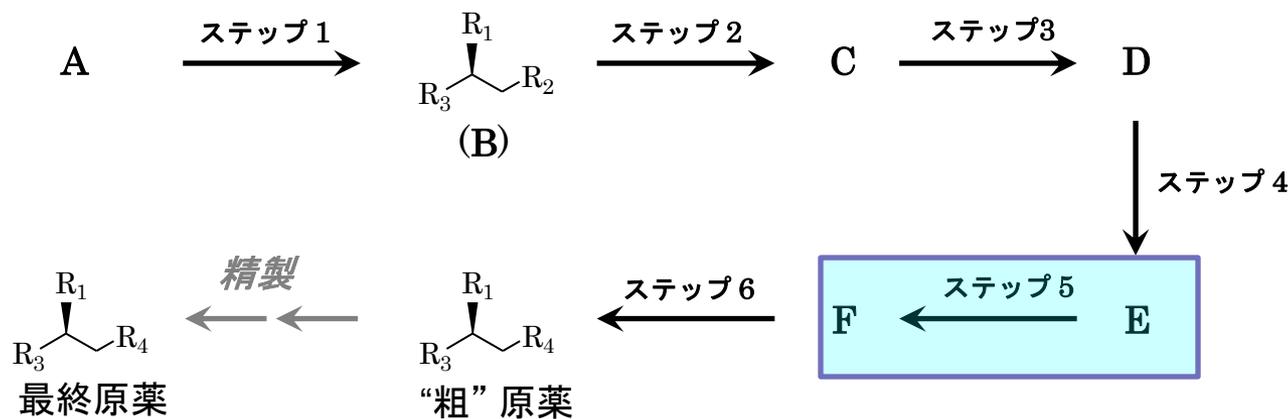
リスクアセスメントは、原薬CQAへの影響を特定するのに役立つ

原薬の品質に対して重要であることが判明した物質特性及び工程パラメータは、管理戦略に組み込まなければならない。

3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

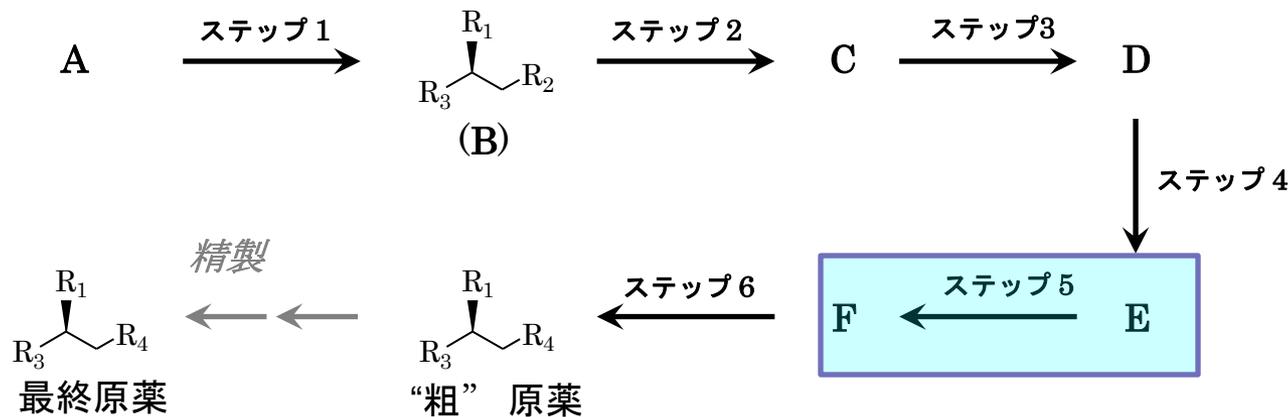
- **従来の手法**…物質の規格と工程パラメータ(PP)の範囲は、バッチの製造実績と一変量実験に基づくことができる。
- **より進んだ手法**…CQAに対する物質特性及び工程パラメータの関係及び相互作用を含め、より完全な理解に基づく。
 - ① 工程の変動の潜在的な原因を特定する
 - ② 原薬の品質に影響を及ぼしそうな物質特性及びPPを特定
 - ③ 原薬CQAに対する物質特性及びPPのつながりと関連性を特定し、確認するために、実験や機構的な研究の実施
 - ④ 必要に応じてデザインスペースの設定を含め、適切な範囲を確立するためにデータの分析及び評価を行う

例1: 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関係づけ～化学薬品～



- 既に得られた知識と化学の基本原理 (first principles) を使用してデザインスペースを開発した例。
- ステップ5において、加水分解不純物の生成をコントロールしているパラメータの範囲を決定するために、従来手法及びより進んだ手法の両者の例を示す。

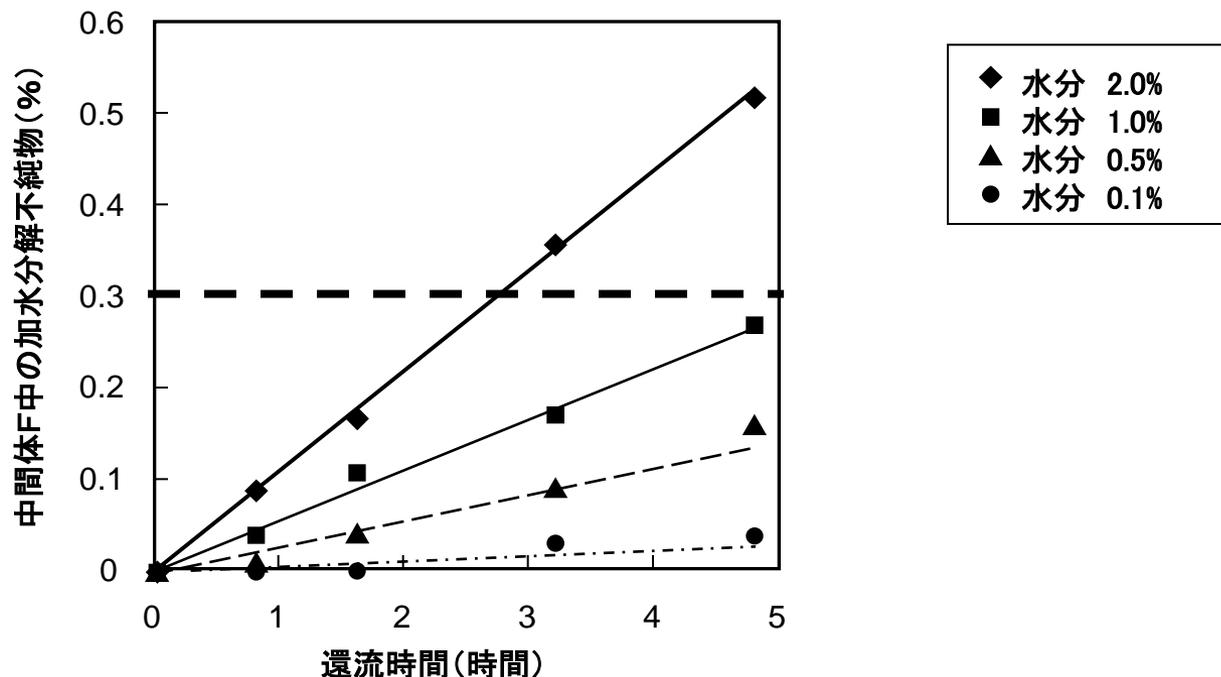
例1: ステップ5において中間体Fの生成後、混合物は加熱還流される



- 加水分解は、中間体Fの還流中に生じる唯一の反応
- 中間体F中の加水分解不純物の許容基準は0.30%
- 還流混合物の初期水分量は、中間体Eに含まれる水分量に依存

例1: 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの 関係づけ～化学薬品～

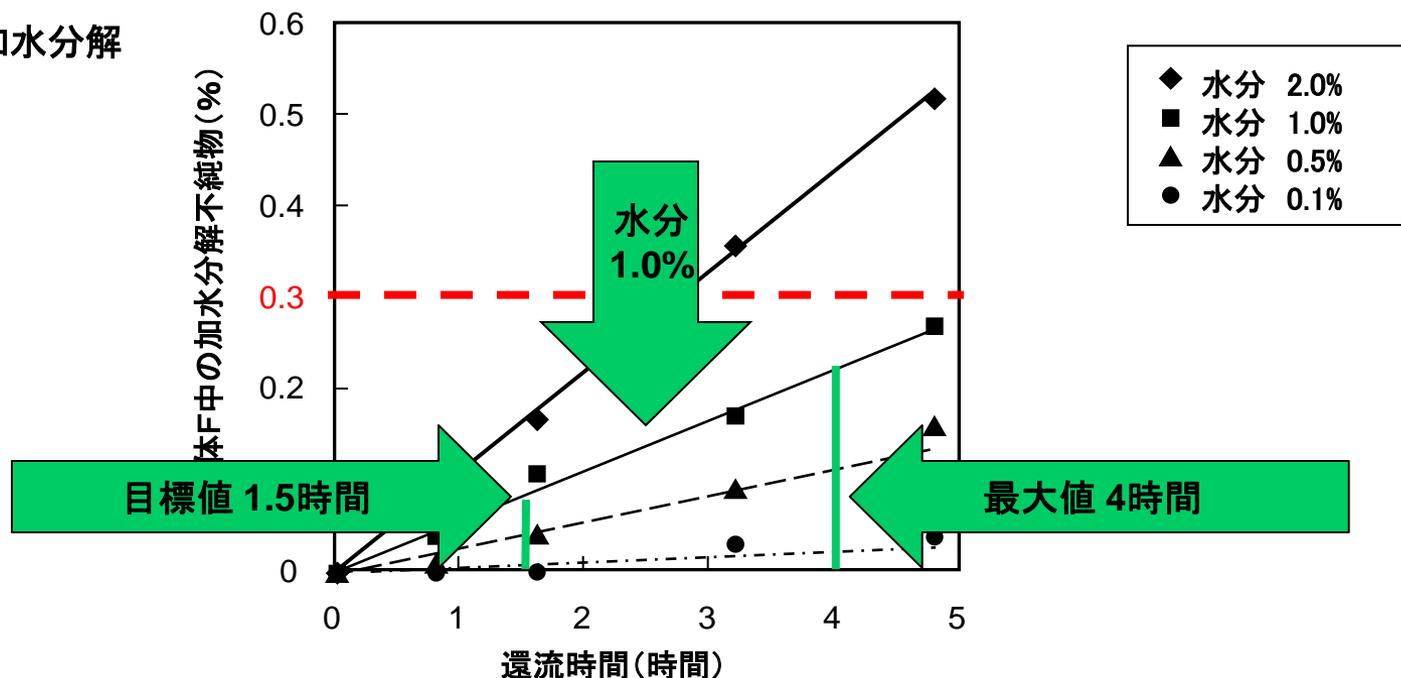
還流時の加水分解



- 従来の手法においては、中間体F中の不純物（0.3%）を水分含量（%）と還流時間に対する立証された許容範囲を設定する

例1: 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの 関係付け～従来の手法～

還流時の加水分解



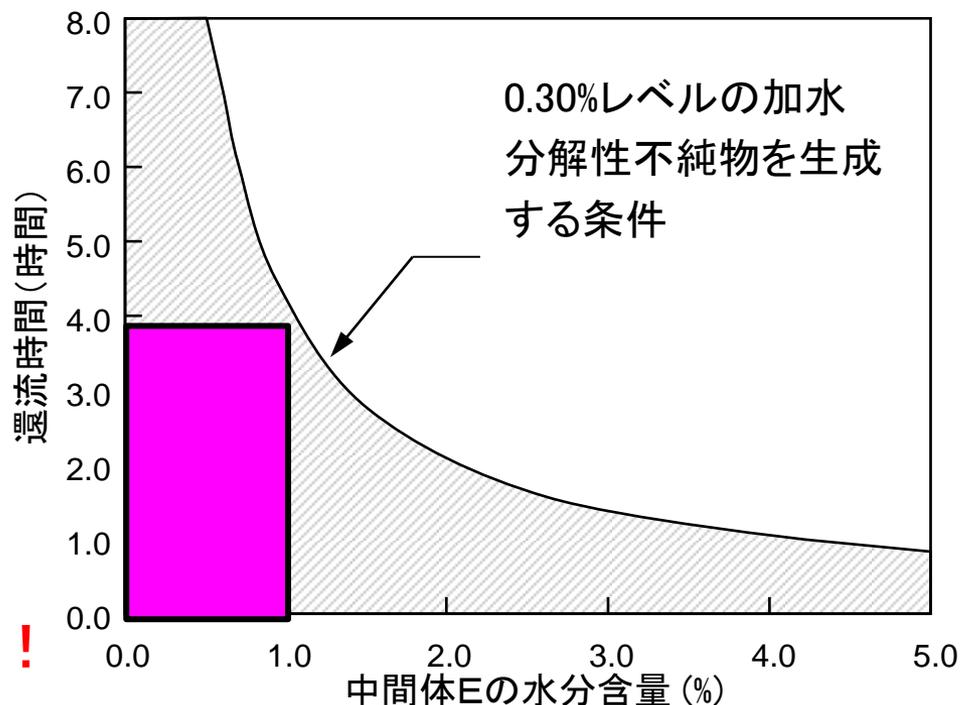
- 従来手法においては、中間体F中の不純物（0.3%）を水分含量（%）と還流時間に対する立証された許容範囲を設定する

例1: 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの 関係付け～より進んだ手法～

より進んだ手法では、二次反応速度式を積分し、初期水分含量と加水分解不純物レベルのあらゆる組み合わせに対して、許容しうる最大還流時間を算出

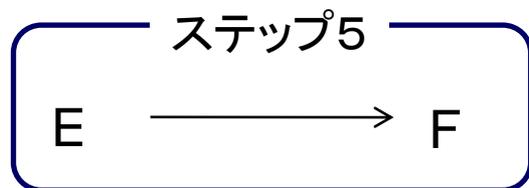
線の下領域がデザイン
スペースとして提案

従来の手法 (立証許容範囲)

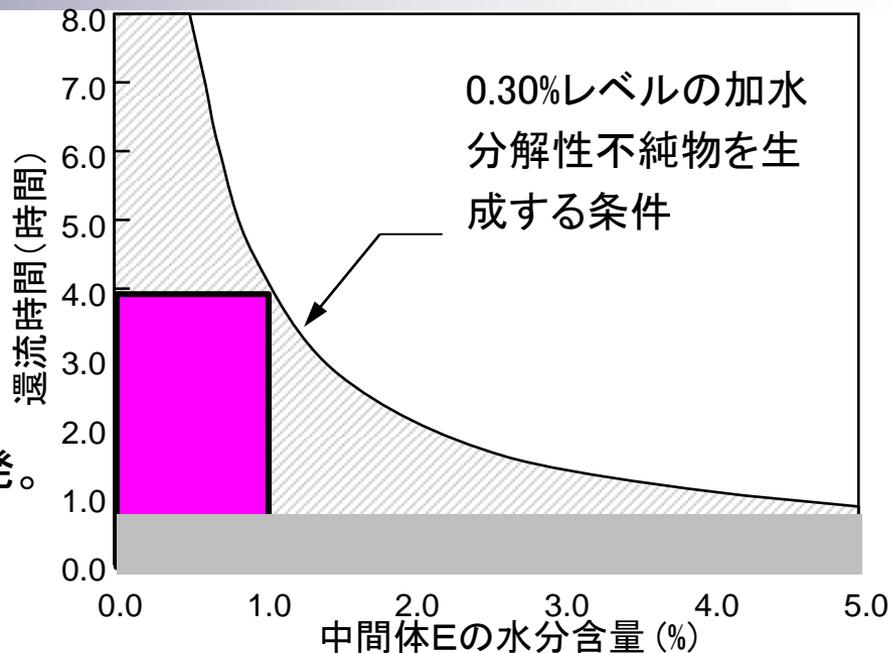


一層の製造の弾力性が可能に！

申請書への記載事項の一例



- ・事例の目的は、単位工程におけるDSの開発。
- ・実際には、他のCQAへの影響も考慮。



	従来の手法	より進んだ手法
中間体Eの水分含量	1.0 % 以下	(加水分解不純物生成における各種相互作用の明確化。) デザインスペースであることを明記した上で、 ①: 計算式と図でDSを提示する。 ②: メンテナンスについて記載。 ③: 必要に応じて、コントロールスペースを記載する。
還流時間	目標値/設定値として、1.5時間	
中間体Fの管理値 (含量、類縁物質)	○	△

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RTRT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。	

パブコメに関して(8月15日必着！)

- 3.1.6 デザインスペース

(line 221)

化学薬品のデザインスペースの開発における主要な焦点は、製造工程の各ステップを通じた不純物の生成、挙動及び除去についての知識である。(中略) 不純物の生成、挙動(不純物はどこで反応して化学構造を変えるのか)及び除去(不純物は、結晶化、抽出等を通してどこで除去されるのか)を理解することが重要である。

パブコメに関して(8月15日必着！)

- 3.1.6 デザインスペース

(line 221)

化学薬品の~~デザインスペース~~の開発における主要な焦点は、製造工程の各ステップを通じた不純物の生成、挙動及び除去についての知識である。(中略)不純物の生成、挙動(不純物はどこで反応して化学構造を変えるのか)及び除去(不純物は、結晶化、抽出等を通してどこで除去されるのか)を理解することが重要である。

(変更) 「デザインスペースの」を削除し、該当文を3.2項に移動することを検討してください。

(理由) 不純物の生成、挙動及び除去についての知識はDSの開発に限ったものではない。

引き続き、「3. 製造工程の開発の経緯(2)」の説明に入ります。



3. 製造工程の開発の経緯

3.1 一般原則

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

3.1.2 製造工程の開発ツール

3.1.4 原薬の重要品質特性(CQA)

3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

3.1.6 デザインスペース

3.2 製造工程の開発情報の提出

3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

3.2.2 原薬CQA

3.2.3 製造工程の履歴

3.2.4 製造工程の開発研究

4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

- **時系列**に総合的な要約、主に3.2.S.2.6
- 重要な**マイルストーン** → 製法の変更、あるいは出発物質、生物起源由来物質等の変更等々
- 以下の内容
 - ①原薬CQAのリスト
 - ②製造工程と管理戦略が進展した段階の簡潔な説明
 - ③原薬CQAに影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの簡潔な説明
 - ④あらゆるデザインスペースの開発の簡潔な説明

3.2.2 原薬CQA

- 原薬CQAのリスト及びCQAとして指定することを支持する情報
- 見込まれたCQAがリストに含まれないことの理由が適切な場合もある
- CTDの適切な部分からの引用
 - 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明
- 製剤CQAに関連する原薬CQAは製剤開発の章
 - 3.2.P.2.1 製剤成分
- 開発研究及び複数回のQRSの結果については、M3.2.S.2.6

3.2.3 製造工程の履歴

- 製造販売承認申請の内容を支持するために使用された**原薬バッチ**
 - 非臨床試験、臨床試験、安定性試験
 - 製造工程又は製造場所の重大な変更に関する説明及び考察
 - 可能ならば、実生産規模の製造バッチ
 - 提案する商業プロセスが最後となるような時系列
- 原薬、中間体の**品質に影響する可能性の評価**と共に、各々の**重要な変更の理由**
- **バッチ情報**
 - バッチサイズ、スケール、製造場所と製造日、使用した製造経路及びプロセス、意図した用途（例、特定の毒性あるいは臨床試験）
 - 関連する原薬バッチの分析的試験を比較する裏付けデータ（3.2.S.4.4 バッチ分析）
 - 開発ステージに従い、試験方法あるいは試験項目が異なる可能性（不純物等）

3.2.3 製造工程の履歴

- バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品
 - Q5Eに記述されている**同等性／同質性評価**に関する議論(試験方法の選択及び結果の評価の妥当性)
- 製造工程を変更した原薬及び**対応する製剤への影響**を評価するために実施した試験
 - **非臨床試験、臨床試験**を参照することも可



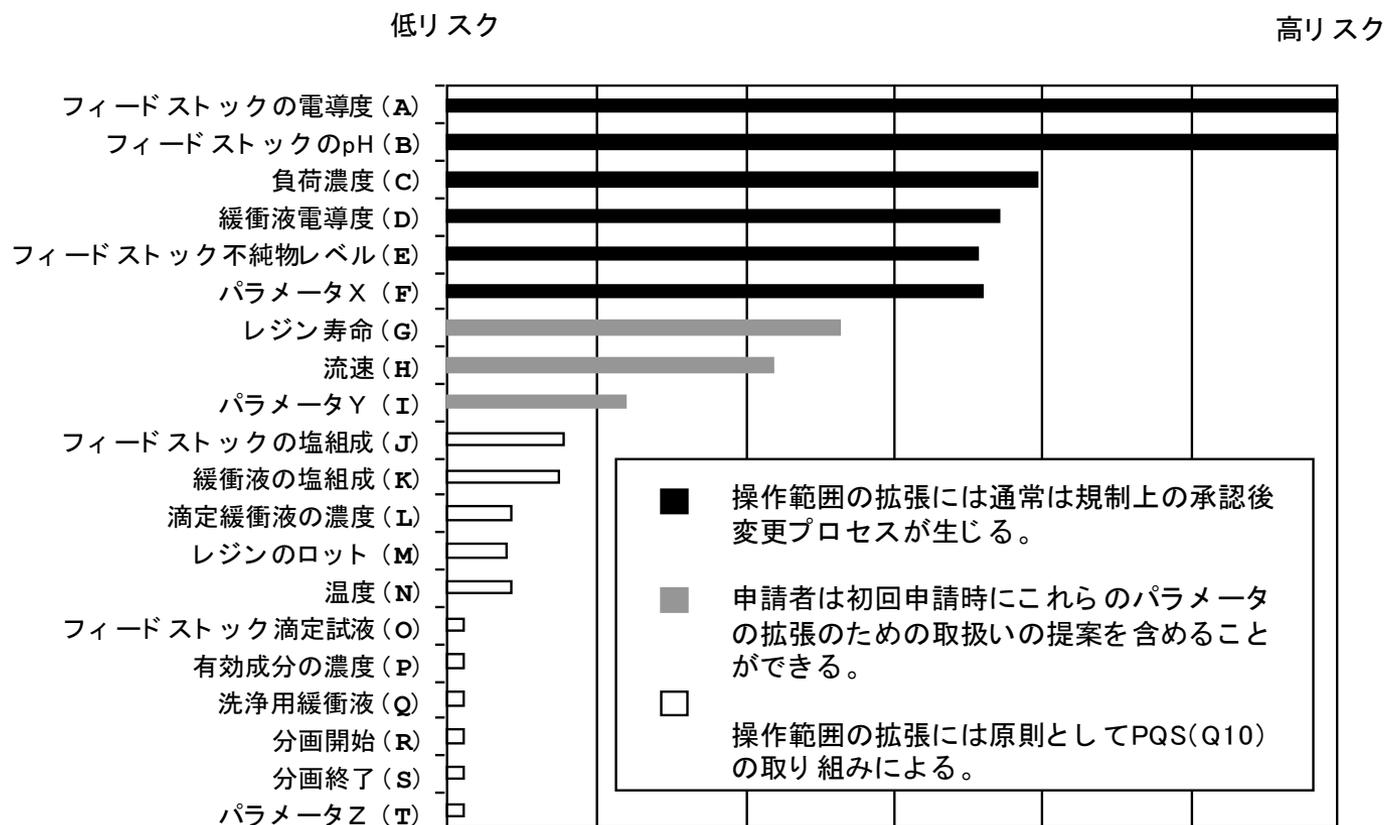
- **有効性、安全性への影響**を評価

3.2.4 製造工程の開発研究

- **研究及びリスクアセスメントのリスト化** (表形式)
 - 研究の目的、収集したデータ、その分析方法、得られた結論
 - 製造工程に関する研究の影響あるいは更なる製造工程の開発の理解を伝達するために、十分に詳細なレベルで要約
- **特別なパラメータとその操作範囲**
 - 商業用製造工程のために提案する操作条件に関連付けて記述し、議論
 - デザインスペースの設定の根拠となったリスクアセスメント手法と研究結果
 - 既に得られた情報を使用した場合は、その関連情報、データ及び引用文献等
 - **特別なパラメータ以外のパラメータの区分**
- 製造工程の開発研究を裏付けるために使用された**小規模モデル**
 - **小規模モデルの妥当性** (スケールアップ、スケールダウン)

例2 工程パラメータのライフサイクルマネジメントを支援するための品質リスクマネジメントの使用

イオンクロマト グラフィーの工程パラメータのリスクランキング



例2 工程パラメータのライフサイクルマネジメントを支援するための品質リスクマネジメントの使用

- 工程パラメータの**リスク順位付け**と**将来の変更管理の提案**に関する理論的な根拠を伝達するために、**品質リスクアセスメント**を使用
- Q-陰イオン交換カラムクロマトグラフィーのデザインスペースを確立するための関連するパラメータ
- 工程パラメータの**リスク順位付け**を示したヒストグラム
- **例証を意図**しており、全てを含むものではなく、イオン交換クロマトグラフィーを使用する全ての製品に適用できることを意味するものではない

例2 工程パラメータのライフサイクルマネジメントを支援するための品質リスクマネジメントの使用

- 初回承認申請

- 申請時における知識と理解に基づき工程パラメータの範囲を変更した際の品質への潜在的な影響を特定すること
- 製品ライフサイクルを通じた継続的な改善を保証するためのライフサイクルマネジメントの取組みを、規制当局に提案するツール
- 製造販売承認後の一変申請

例2 工程パラメータのライフサイクルマネジメントを支援するための品質リスクマネジメントの使用

- ライフサイクルマネジメントの選択 (Q10, PQS)
 - **高いリスク**のパラメータに対するいかなる範囲の拡大に対しても、当局の承認後変更プロセス
 - **低いリスク**のパラメータに対する範囲の拡大は、地域の規制要件とガイダンスに応じて、届出がおそらく必要ではあるが、当局の事前承認は必要ではない
 - 承認後に、**パラメータの範囲の拡大が高いリスクに相当するような変更**であると判断された場合には、地域の規制のプロセスを通じて適切に申請

ICH Q10 医薬品品質システム

3.2.3 変更マネジメントシステム

イノベーション、継続的改善、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングのアウトプット及びCAPAは変更を推進する。これらの変更を適切に評価し、承認し、及び実施するために、企業は実効的な変更マネジメントシステムを有さなければならない。...

変更マネジメントシステムは、継続的改善が適時、有効に行われることを確実にする。それは、変更により意図しない結果にならないことを高度に保証しなければならない。

(b) 提案された変更は、確立されている場合はデザインスペース並びに／又は最新の製品及び製造工程の理解を含め、**承認事項との関連**において評価されなければならない。**薬事申請への変更が各極の要件下で求められているかを決定するための評価**を行わなければならない。ICH Q8で記述されているように、デザインスペース内での作業は（薬事申請内容の観点からは）変更とはみなされない。しかしながら、医薬品品質システムの見地からは、すべての変更は企業の変更マネジメントシステムにより評価されなければならない；

3. 製造工程の開発の経緯

3.1 一般原則

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

3.1.2 製造工程の開発ツール

3.1.4 原薬の重要品質特性(CQA)

3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

3.1.6 デザインスペース

3.2 製造工程の開発情報の提出

3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

3.2.2 原薬CQA

3.2.3 製造工程の履歴

3.2.4 製造工程の開発研究

4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

- 原薬を製造するための申請者の**コミットメント**
 - 日本のリーガルバインドは製造承認書、M1 < M2 < M3
 - 多次元デザインスペースの記載方法？
- **製造方法とプロセス・コントロール**を適切に説明するための情報(ICH M4Q(3.2.S.2.2))
 - 流れ図及び一連の製造方法の記述
 - 工程内管理
 - 製造スケールに依存する場合は、製造スケールに関する要素
 - 製造工程の一部としてのデザインスペース

4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

- バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品
 - デザインスペース内の移動をいかに管理するかについての情報の提供
 - バッチの分割及びプールを行う際は、バッチサイズ又はバッチスケール及びバッチ番号の附番の詳細