

品質リスクマネジメント の活用について

大塚製薬株式会社

徳島第二工場 医薬生産部

長谷川 隆

本日の内容

- CQAアプローチ
- 重要な不純物
- 遺伝毒性不純物
- リスク評価の例
- まとめ

本日の内容

- CQAアプローチ
- 重要な不純物
- 遺伝毒性不純物
- リスク評価の例
- まとめ

CQAアプローチ(1)

Q7 に基づいた QbD

ICH Q7, §12.11 重要なパラメータ・特性は、通常、開発段階中に又は実績データにより確認し、再現性のある作業に必要な範囲を定義すること。これには以下の事項が含まれる:

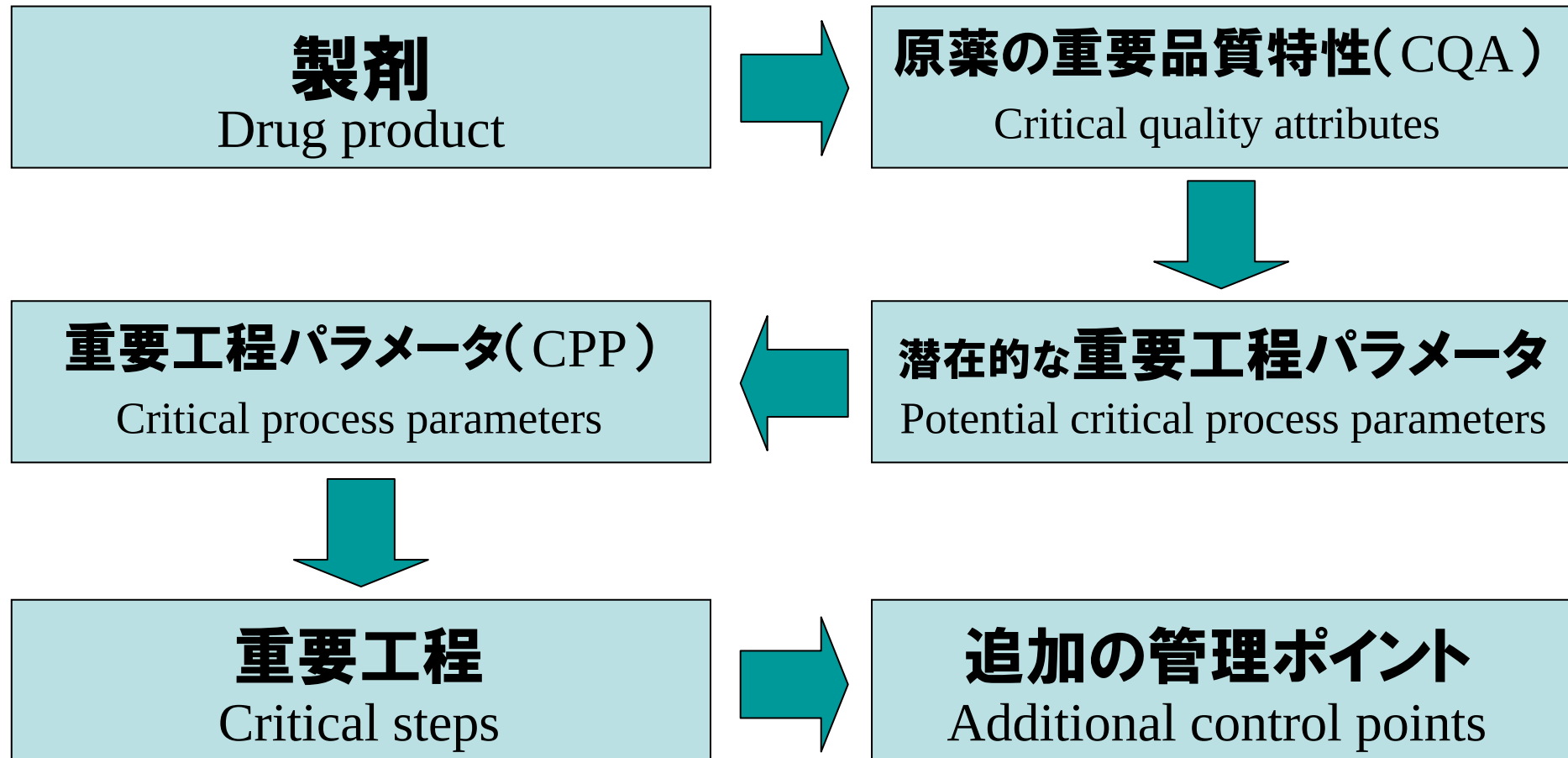
製剤: ICH Q8

- 適正な品質を有する製品を設計
- 製品の品質にとって重要な特性を特定
 - 原料特性、製造処理法、製造工程パラメータ
- 重要特性を管理する戦略の妥当性
 - 品質に及ぼす影響の程度を評価して特定

原薬: ICH Q7

- 製品特性からみた原薬の特徴
- 原薬の重要な品質特性に影響を与えるおそれのある工程パラメータの確認
- 日常的な生産及び工程管理にて使用が予定されている各重要工程パラメータの範囲の決定

CQAアプローチ(2)



CQAアプローチ(3)

Criticalとは？

- 製造工程のすべての工程の作業は重要(important)であり、確実に行われなければならない

◆品質 ◆安全性 ◆環境への配慮
◆経済性(収率、効率、一貫性)

- 品質特性との関連において、どの工程の作業も重要(critical)であるということではない

品質だけに焦点を合わせて
critical process parameters を定義

品質特性と工程パラメータ

□原薬のほとんどの物理的・化学的性質は再結晶以降の工程で決定

- 最終結晶化工程

- 分離、乾燥、粉碎、混合工程

□中間体のCQAsは原薬のCQAsに影響を与えるおそれのある、製造工程に起因するCQAsだけを考慮

不純物に焦点

本日の内容

- CQAアプローチ
- 重要な不純物
- 遺伝毒性不純物
- リスク評価の例
- まとめ

重要な不純物(1)

□原薬の不純物プロファイルに影響する不純物
又はその前駆体

- 有機不純物(類縁物質)
- 有機不純物(遺伝毒性不純物)
- 無機不純物(金属触媒)
- 残留溶媒(Class 1 & 2)
- 光学異性体

重要な不純物(2)

不純物の運命 — 類縁物質

- Critical impurities を特定
- Critical impurities の生成／除去の経路を
解明(前駆体を含む)
- 分類(出発物質由来、副生成物、分解物)
- 開発段階の製造実績やサンプル評価の結果、
ワーストケースを想定した実験又は添加実験
により原薬規格への影響を確認

重要な不純物(3)

閾値(Thresholds)

1日最大 投与量 ¹	報告の必要 な閾値 ^{2,3}	構造決定の 必要な閾値 ³	安全性確認の 必要な閾値 ³
≤2 g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg/day ⁴	0.15% or 1.0 mg/day ⁴
>2 g/day	0.03%	0.05%	0.05%

¹ 1日当りの原薬の摂取量

² これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。

³ 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

⁴ どちらか低い方

本日の内容

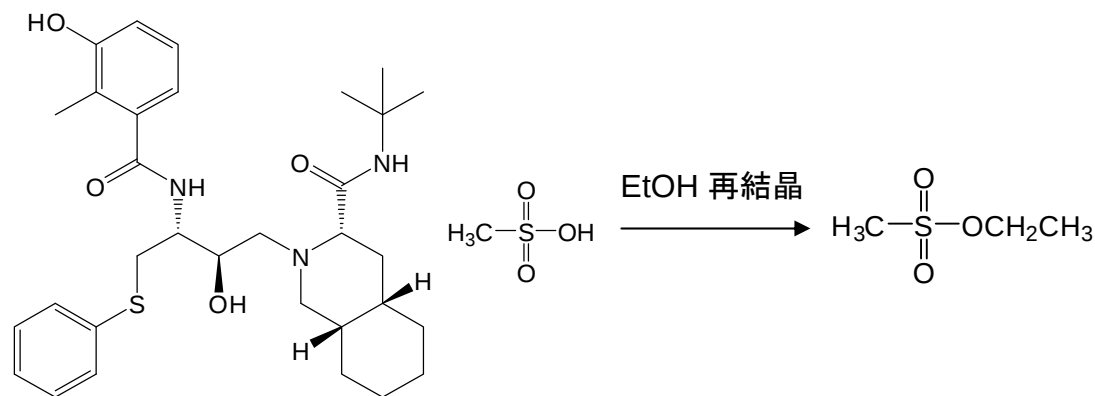
- CQAアプローチ
- 重要な不純物
- 遺伝毒性不純物
- リスク評価の例
- まとめ

遺伝毒性不純物(1) EMS が製造工程から混入

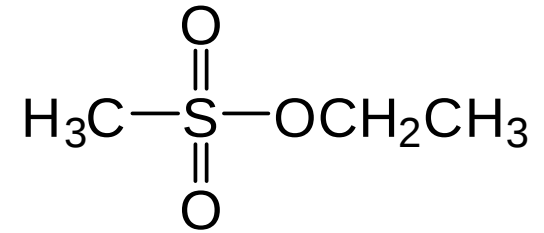
□ビラセプト(メシル酸ネルフィナビル)の原薬
から過剰な濃度のメタンスルホン酸エチルエ
ステル(EMS)が検出

Max 2300 ppm

□欧州連合の全市場からビラセプトを回収



遺伝毒性不純物(2)
EMS の毒性



□動物試験のデータ

- 催奇形性: teratogenic; harmful to fetus
- 変異原性: mutagenic; harmful to DNA, the genetic material in cells
- がん原性: Carcinogenic; causes cancer

□ヒトでのデータは存在しない

- Class 2B
- ヒトにがん原性を示すおそれあり

遺伝毒性不純物(3)

閾値(Thresholds)

1日最大 投与量 ¹	報告の必要 な閾値 ^{2,3}	構造決定の 必要な閾値 ³	安全性確認の 必要な閾値 ³
≤2 g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg/day ⁴	0.15% or 1.0 mg/day ⁴
>2 g/day	0.03%	0.05%	0.05%

¹ 1日当りの原薬の摂取量

² これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。

³ 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

⁴ どちらか低い方

Dilemma

1/1000 低いレベルを担保

リスクベースアプローチ

- 原薬に混入する可能性のある不純物をリスト
 - 出発物質、試薬・試液等の原材料、合成経路(中間体、反応副生成物)、可能性のある分解物
- 構造活性相関データベース等により、警戒すべき構造を持つ不純物を特定
 - DEREK、MCase、TOPKAT etc
- 警戒すべき構造を持つ不純物の管理戦略
 - 製造法の評価及び毒物学的評価
- 原薬中の不純物の許容限度を確立
 - 毒物学的閾値(TTC)の適用

遺伝毒性不純物(5) 毒性の調査

化合物名	Genotoxicity
出発物質(1)	Non-mutagenic ¹⁾
出発物質(2)	Non-mutagenic ¹⁾
中間体(1)	Strongly mutagenic ¹⁾
中間体(2)	Non-mutagenic ¹⁾
試薬(1)	No alert ²⁾
試薬(2)	Structural Alert ²⁾
...	...

¹⁾ Results of Ames Tests

²⁾ Survey Results of DEREK

遺伝毒性不純物(6) 許容限度の設定

□ 原薬中の遺伝毒性不純物の許容限度

Concentration Limit (ppm)

$$= \text{TTC } (\mu\text{g/day}) / \text{Dose (g/day)}$$

■ Dose (g/day) (1日最大投与量): 30 mg

■ TTC ($\mu\text{g/day}$): 1.5 $\mu\text{g/day}$

□ 許容限度: 50 ppm

$$= 1.5 (\mu\text{g/day}) / 0.03(\text{g/day})$$

遺伝毒性不純物(7)

中間体(1)

□類縁物質試験(HPLC)

- 定量限界: 50 ppm (0.005%)

- 検出限界: 20 ppm (0.002%)

□バッチアナリシスの結果

- 全ロット: 検出限界(20 ppm)以下

□TTC 値から設定した許容限度(50 ppm)よりも十分に低い

本日の内容

改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針に示された「原薬の記載例」を導くためのリスク評価の例示であり、この通りに記載することを推奨するものではありません

□ CQA

□ 重要

□ 遺伝毒性・純物

□ リスク評価の例

□ まとめ

リスク評価のステップ

- 原薬の CQAs に影響を及ぼすおそれのある潜在的な CPPs を特定し、生じるリスクの重大性 (severity) を想定
- 原薬の品質に影響を及ぼすおそれのあるリスクが生じる可能性 (probability) を見積もる
 - 操作範囲と許容範囲の関係
- 重大性と可能性から総合リスクを求めてリスク評価
- 重要工程パラメータを特定し、重要工程を決定
- リスク緩和の管理ポイントを確立

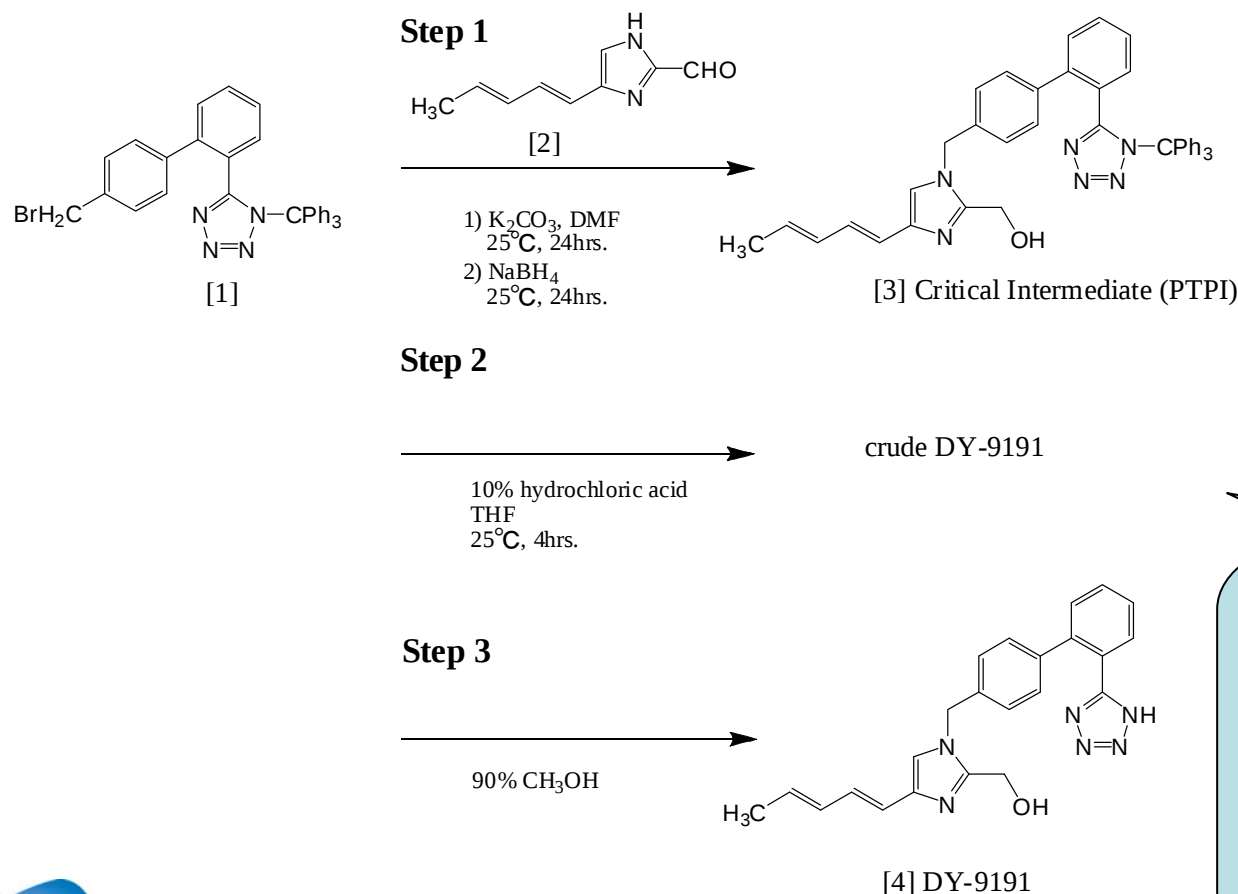
リスク評価の例(2)

リスク評価の方法

Trigger Event	Severity	Probability	Overall risk	Risk評価
Not potential CPP	Low	Low	Low	A
Not potential CPP	Low	Medium	Medium Low	B
Potential CPP	High	Low	Medium	C
Potential CPP	High	Medium	Medium High	D
Potential CPP	High	High	High	E

- A) 原薬品質リスク及び逸脱リスクの可能性はほとんどない。
- B) 許容範囲からの逸脱リスクの可能性はあるが、原薬品質リスクの可能性はほとんどない。
- C) 許容範囲からの逸脱リスクがあり、中程度の原薬品質リスクがある。
- D) 潜在的な重要工程パラメータの許容範囲を超える可能性が高く、原薬品質に影響を与える可能性がある。**パラメータはクリティカル。**
- E) 原薬品質に影響を与える可能性が高い。**パラメータはクリティカル。**

リスク評価の例(3) 製造方法の概略



Step 1

中間体[3]の管理項目及び管理値
(重要中間体)

項目	管理値
外観	帯黄白色の結晶性粉末
確認試験	適合 (IR)
類縁物質	4%以下 (HPLC)
DMF	1000ppm以下 (GC)
含量	93%以上 (HPLC)

薬食審査発第0210001号
別添1 化学薬品原薬の製造方法
の承認申請書記載要領
及び
CTD-品質に関する概括資料
第2部(モジュール2)
原薬/製剤のモックアップ(記載例)
から引用

リスク評価の例(4)

CQAs に関連する製造工程の影響例

原薬の重要品質特性(CQA)		Step 1	Step 2	Step 3
性状		No	No	Yes
確認試験		No	No	Yes
定量法		No	No	Yes
純度試験	有機不純物	Yes	Yes	Yes
	無機不純物	No	No	Yes
	残留溶媒	Yes	No	Yes
物理的・化学的性質		No	No	Yes
粒子径		No	No	Yes
結晶多形		NA	NA	NA
光学活性な新原薬の試験		NA	NA	NA
...		...	...	...

NA: 該当しない

リスク評価の例(5)

Step 1(重要工程)

□〔1〕『(21.6kg)』, 〔2〕『(6.9kg)』, 炭酸カリウム『(11.8kg)』, およびジメチルホルムアミド『(60L)』を『25℃で24時間』かき混ぜる. 水素化ホウ素ナトリウム『(3.2kg)』を加え, 更に『25℃で24時間』かき混ぜる. 反応液をろ過し, 不溶物を除去する. ろ液を減圧濃縮する. 残留物に水『(50L)』を加え, 酢酸エチル『(50L)』で抽出する. 有機層を水『(50L)』および“10%”食塩水『(30L)』で洗浄する. 有機層を約半量まで減圧濃縮する. 残留物を『5℃で3時間』かき混ぜる. 析出した結晶を遠心分離し, 酢酸エチル『(10L)』で洗浄する. 結晶を《40℃》で, 8～10時間減圧乾燥し, 〔3〕を得る.

リスク評価の例(6)

工程パラメータをリストアップ

Step-1

工程パラメータ	設定値	操作範囲	許容範囲
SM-1 仕込量	21.6 kg	21.6±0.1 kg	—
SM-2 仕込量	6.9 kg	6.9±0.1 kg	6.3～7.5 kg
試薬 仕込量	11.8 kg	11.8±0.1 kg	11.3～12.3 kg
溶媒 仕込量	60 L	60±6 L	50～70 L
反応温度	25℃	20～30℃	50℃以下
反応時間	24時間	24時間	18～30時間
...	...	...	...
乾燥温度	40℃	38～42℃	37～43℃
乾燥時間	9時間	8～10時間	8～10時間

リスク評価の例(7)

Severity の評価例

Step-1

Step-1 は critical impurity
が生成／除去する工程

工程パラメータ	Severity			
SM-2 仕込量	High			
試薬 仕込量	High			
溶媒 仕込量	High			
反応温度	High			
反応時間	High			
...	...			
乾燥温度	High			
乾燥時間	High			

critical impurity の生成／除去
に関連するパラメータであれば
potential CPP; High

critical impurity の生成／除去
に関連しなければ
not potential CPP; Low

リスク評価の例(8)

Probability の評価例

Step-1

操作範囲 < 許容範囲

工程パラメータ	設定値	操作範囲	許容範囲
SM-1 仕込量	21.6 kg	21.6 ± 0.1 kg	—
SM-2 仕込量	6.9 kg	6.9 ± 0.1 kg	6.3 ~ 7.5 kg
試薬 仕込量	11.8 kg	11.8 ± 0.1 kg	11.3 ~ 12.3 kg
溶媒 仕込量	60 L	60 ± 6 L	50 ~ 70 L
反応温度	25°C	20 ~ 30°C	50°C 以下
反応時間	24時間	24時間	18 ~ 30時間
...	...	...	...
乾燥温度	40°C	38 ~ 42°C	37 ~ 43°C
乾燥時間	9時間	8 ~ 10時間	8 ~ 10時間

操作範囲 ≤ 許容範囲

リスク評価の例(9)

Probability の評価例

Step-1

工程パラメータ	Severity	Probability	操作範囲に対する 許容範囲の関係	
SM-2 仕込量	High	Low		
試薬 仕込量	High	Low		
溶媒 仕込量	High	Low		
反応温度	High	Low		
反応時間	High	Low		
...	...	...		
乾燥温度	High	High		
乾燥時間	High	High		

Low: 操作範囲に対して許容範囲が十分に広い
 Medium: 操作範囲が許容範囲に近い
 High: 操作範囲が許容範囲及び不適合境界に近い又は等しい

リスク評価の例(10)

Step-1 のリスク評

severity と probability の
組合せから総合リスクを求
め、リスク評価する

工程パラメータ	Severity	Probability	Overall risk	Risk評価
SM-2 仕込量	High	Low	Medium	C
試薬 仕込量	High	Low	Medium	C
溶媒 仕込量	High	Low	Medium	C
反応温度	High	Low	Medium	C
反応時間	High	Low	Medium	C
...	...	...	...	...
乾燥温度	High	High	High	E (critical)
乾燥時間	High	High	High	E (critical)

- C) 許容範囲からの逸脱リスクがあり、中程度の原薬品質リスクがある。
E) 原薬品質に影響を与える可能性が高い。**パラメータはクリティカル。**

重要工程の設定根拠

- リスク評価の結果、Step-1 は乾燥温度及び乾燥時間が重要工程パラメータ(CPP)
- 重要工程パラメータ(CPP)が存在するため、Step-1 は重要工程
- 中間体[3]は重要中間体
- リスク緩和のため、重要中間体[3]の管理項目及び管理値を設定

リスク評価の例(12)

重要工程の例

CPP or potential CPP

- 多成分の混合
- 相の変換や分離工程(濃縮、ろか)
- 温度及びpHの制御が重要である工程
- 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程及び主要な化学変換を生じる中間工程
- 重要な不純物が生じる、あるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- 光学活性医薬品製造で、光学純度が決定する工程
- 最終精製工程

リスク評価の例(13) 弊社申請事例

- リスク評価の例で示した手法により工程パラメータをリスク評価
- リスク評価の結果、

**重要工程パラメータはなく、
重要工程もない**

- US-NDA 及び EU-MAA を作成・申請

***Assessor comments
The approach is acceptable.***

本日の内容

- CQAアプローチ
- 重要な不純物
- 遺伝毒性不純物
- リスク評価の例
- まとめ

まとめ

□原薬の製造工程パラメータのリスク評価の事例を紹介

■CQAアプローチ

■重要工程パラメータはなく、重要工程もない

□患者の安全性に直接影響を及ぼす可能性が高い不純物の制御が特に重要

■不純物の生成・除去に関連する工程パラメータ

■類縁物質と遺伝毒性不純物ではリスクベースアプローチの方法が異なる

A large, orange-colored gorilla sculpture is mounted on a red brick building. The gorilla is holding a green globe with both hands, and a blue stream of water is flowing from the bottom of the globe. The sculpture is surrounded by green trees. At the bottom of the image, there is a white speech bubble containing Japanese text.

ご清聴ありがとうございました