

ICH Q11: その意義と日本 への適用 「製造工程開発」

第14 回医薬品品質フォーラム
平成25年3月5日
Q11 EWG 専門家 高木公司

目次

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

3.1.3 開発への手法

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

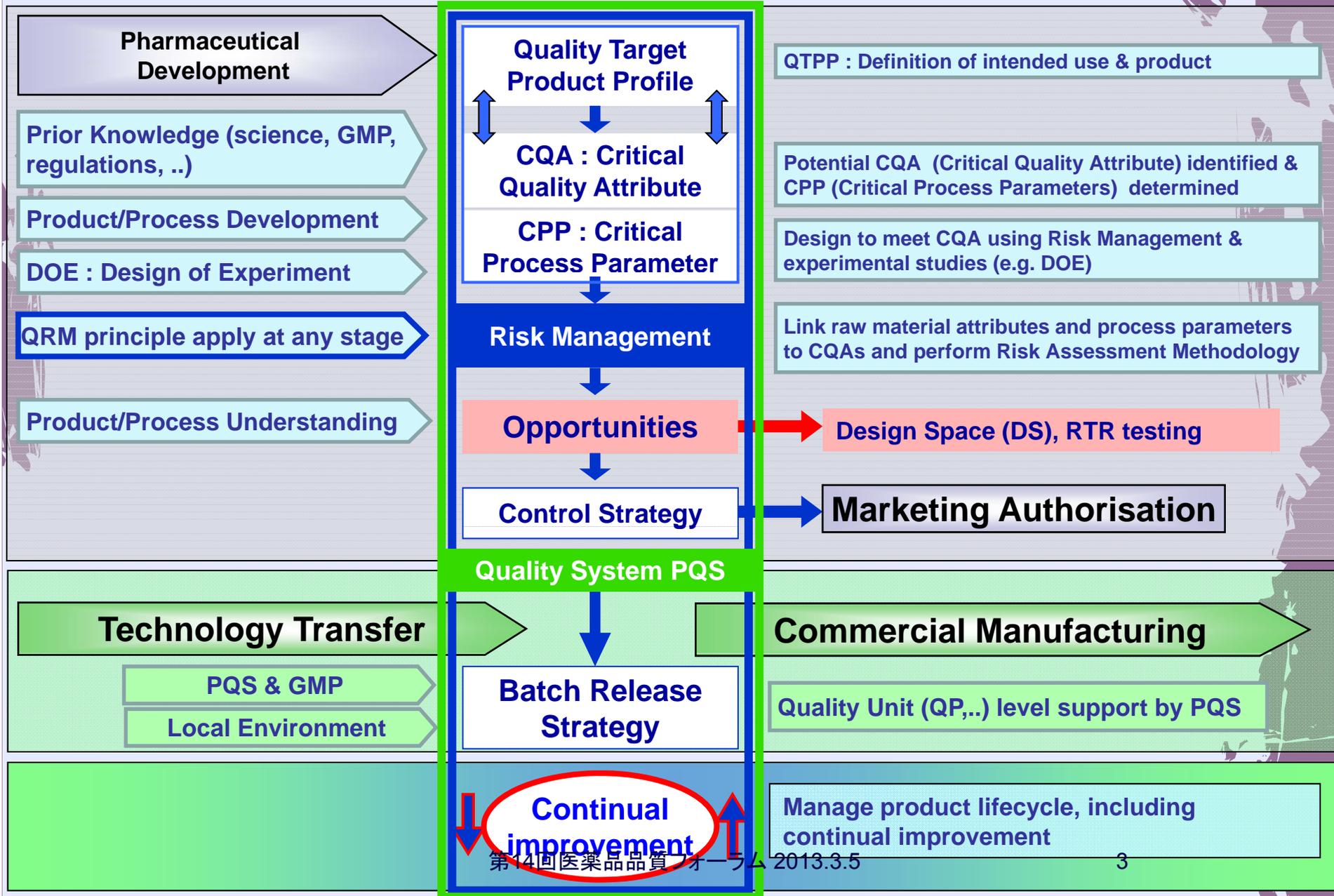
3.2.2 原薬CQA

3.2.3 製造工程の履歴

3.2.4 製造工程の開発研究

Key Steps for a product under Quality by Design (QbD)

(Referred from ICHQ8,Q9,Q10 training material)



3. 製造工程の開発の経緯

3.1 一般原則

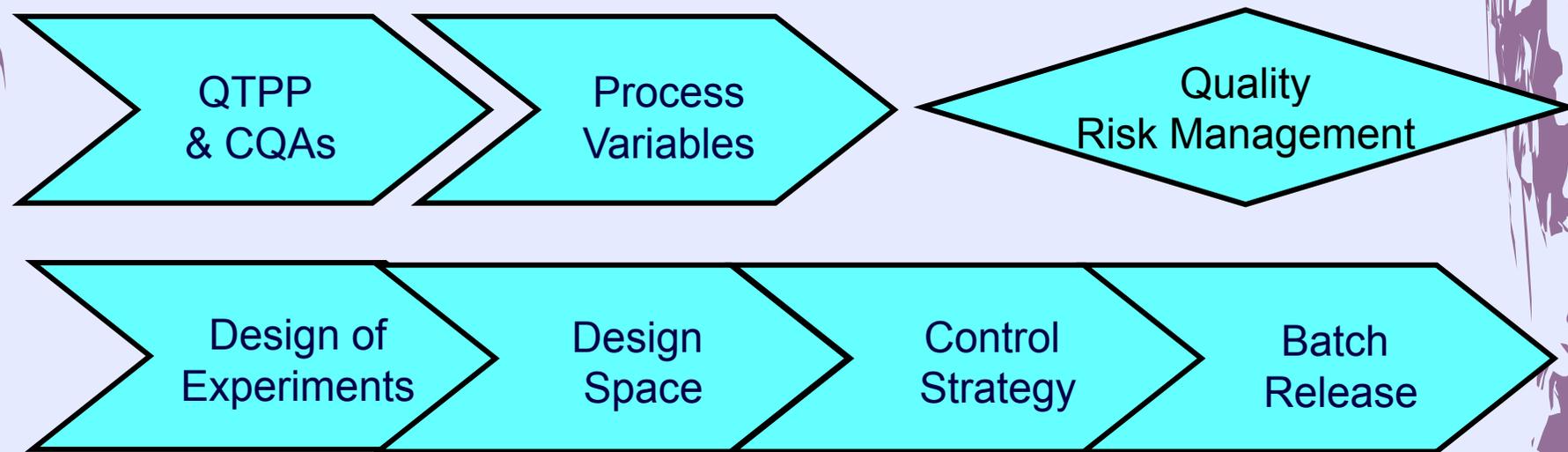
- ◆ 原薬のための製造工程開発の目標は、求める品質の原薬を一貫して製造することができる商業用製造プロセスを確立すること

3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

- ◆ 原薬に求める品質は、製剤の開発に影響する原薬の物理的、化学的、生物学的及び微生物学的な特性又は性質に関する知識及び理解並びに製剤における原薬の使用を考慮して決定する必要がある(例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響することがある)。
- ◆ 目標製品品質プロファイル(QTPP)、製剤の見込まれるCQA(ICH Q8で定義された)及び類似する製品からの過去の経験は、原薬の見込まれるCQAを特定するのに役立つ。このCQAに関する知識や理解は、開発の過程で深めることができる。

QbD Story per Unit Operation

(Modified from ICHQ8,Q9,Q10 training material)



Illustrative Examples of Unit Operations:



3.1.2 製造工程の開発ツール

- ◆ リスクアセスメントは開発過程の初期から実施することができ、そしてさらなる知識と理解が利用できるようになった時に繰り返し行なうことができる。認知されている手法又は内部手順のように、形式に従った又は形式にとらわれないリスクマネジメントツールを用いることができる。
- ◆ 知識管理 (ICH Q10に記述)は、同様に製造工程の開発を促進することができる。これに関連して、潜在的な情報源は既に得られた知識や開発研究を含めることができる。既に得られた知識には、確立した生物学、化学やエンジニアリングなどの原則、技術的文献及び適用した製造経験を含むことができる。プラットフォーム製造 (用語の定義参照)を含む関連する既に得られた知識から由来するデータは、商業用プロセスの開発を支持し、そして科学的な理解を促進するために活用することができる。

Overall Risk Assessment for Process

(Referred from ICHQ8,Q9,Q10 training material)

Process Steps

- no impact to CQA
- known or potential impact to CQA
• current controls mitigate risk
- known or potential impact to CQA
• additional study required

* includes bioperformance of API, and safety(API purity)

CQA

	Drug Substance						Drug Product					
	Coupling Reaction	Aqueous Extractions	Distillative Solvent Switch	Semi-Continuous Crystallization	Centrifugal Filtration	Rotary Drying	Manufacture Moisture Control	Blending	Lubrication	Compression	Coating	Packaging
<i>in vivo</i> performance*	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Dissolution	Green	Green	Green	Red	Green	Yellow	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green
Assay	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
Degradation	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green
Content Uniformity	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Appearance	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green
Friability	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Stability-chemical	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow
Stability-physical	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow

Risk Assessment:

Particle Size Distribution (PSD) Control

(Referred from ICHQ8,Q9,Q10 training material)

What is the Impact that ----- will have on PSD? 1) minimal 5) moderate 9) significant						
What is the Probability that variations in ----- will occur? 1) unlikely 5) moderately likely 9) highly likely						
What is our Ability to Detect a meaningful variation in ----- at a meaningful control point? 1) certain 5) moderate 9) unlikely						
Unit Operation	Parameter	IMPACT	PROB.	Detect	RPN	Comments
Crystallization	Feed Temperature	1	5	1	5	Prior knowledge (slowness of crystallization kinetics) ensures that the hot crystallizer feed will be well dispersed and thermally equilibrated before crystallizing. Hence no impact on final crystal size.
Crystallization	Water content of Feed	1	5	5	25	Prior knowledge (solubility data) indicates that water content variations do not affect crystallization kinetics.
Crystallization	Addition Time (Feed Rate)	9	5	9	405	Fast addition could result in uncontrolled crystallization. Detection of short addition time could occur too late to prevent this uncontrolled crystallization, and thus impact final PSD.
Crystallization	Seed wt percentage	9	5	5	225	Prior knowledge (Chemical Engineering theory) highlights seed wt percentage variations as a potential source of final PSD variation
Crystallization	Antisolvent percentage	1	1	1	1	Yield loss to crystallization already low (< 5%), so reasonable variations in antisolvent percentage (+/- 10%) will not affect the percent of batch crystallized, and will not affect PSD
Crystallization	Temperature	9	5	9	405	Change in crystallization temperature is easily detected, but rated high since no possible corrective action (such as, if seed has been dissolved)
Crystallization	Agitation (tip speed)	9	5	5	225	Prior knowledge indicates that final PSD highly sensitive to Agitation, thus requiring further study.
Crystallization	Seed particle size distribution	9	1	1	9	Seed PSD controlled by release assay performed after air attrition milling
Crystallization	Feed Concentration	1	1	1	1	Same logic as for antisolvent percentage

To be investigated in DOE

3.1.3 開発の手法

◆ 最低限(従来の手法)

- ◆ 製品(製剤)の品質に影響を及ぼす特性の検討と管理が出来るように、原薬に関連する見込まれる重要品質特性(CQA)を特定する;
- ◆ 適切な製造工程を定める;
- ◆ 工程の能力と原薬の品質を確実にするために管理戦略を定める。

◆ より進んだ手法

- ◆ 製造工程を評価し、理解し、最適化するための体系的な手法
 - ◆ 既に得られた知識、実験及びリスクアセスメントなどを通して、原薬のCQAに影響を及ぼすことがある物質特性(例えば原料, 出発物質, 試薬, 溶媒, プロセス助剤, 中間体等の)及び工程パラメータを特定する;
 - ◆ 物質特性及び工程パラメータと原薬のCQAを関連づける機能的関係を明らかにする;
- ◆ より進んだ手法を品質リスクマネジメントと組み合わせて活用することにより、例えばデザインスペースの提案を含む、適切な管理戦略を構築することができる。

3.1.4 原薬の重要品質特性 (CQA)

- ◆ 原薬に見込まれるCQAは、工程開発の指標として使用される。原薬に関する知識及び工程理解が深まるにつれて、見込まれるCQAのリストは見直すことができる。
- ◆ 原薬CQAは通常、確認試験、純度、生物学的活性、安定性に関してそれらに影響を及ぼす性質又は特性を含む。
- ◆ 化学原薬に対しては、不純物は有機不純物(潜在的な変異原性不純物を含む)、無機不純物、例えば金属残留物、及び残留溶媒(Q3A及びQ3C参照)を含むことがある。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に対しては、不純物は製造工程由来不純物又は目的物質由来不純物

バイオテクノロジー応用医薬品/生物 起源由来医薬品の原薬CQA

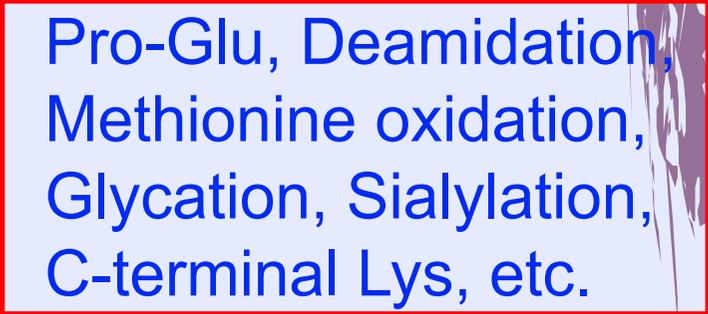
◆ 安全性と有効性に影響する品質特性

◆ 目的物質:

◆ 目的物質関連物質:

◆ 目的物質由来不純物:

◆ 製造工程由来不純物: DNA, HCP, 外来性の汚染物質



Pro-Glu, Deamidation,
Methionine oxidation,
Glycation, Sialylation,
C-terminal Lys, etc.

◆ 培養 → 精製 → **原液** → 調製(溶解、希釈、調整) → 無菌ろ過 → 分注 → **製剤** : 品質特性としては**原液 ≒ 製剤**

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 (1)

- ◆ 製造工程の開発プログラムは、どの物質特質（例えば、原料、出発物質、試薬、溶媒、プロセス助剤、中間体等）及び工程パラメータを管理する必要があるかを特定すべきである。
- ◆ 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、管理戦略の中で取り扱う必要がある。
- ◆ 原薬の上流に位置する各種の物質に関する管理戦略の要素を定めるのに役立つリスクアセスメントには、原薬の品質に関連する製造プロセス能力、特性検出能力、及び影響の重大性の評価を含むことができる。
 - ◆ 例えば、原料又は中間体中の不純物と原薬CQAのつながりを評価するときは、その不純物やその誘導体を除去する原薬の製造工程の能力をその評価において考慮する必要がある。
 - ◆ 不純物に関連するリスクは、原料／中間体の規格や下流のステップの頑健な精製工程の能力により通常は制御することができる。
 - ◆ このリスクアセスメントは、原薬における検出能力に固有の限界がある場合にも同様にCQAを特定することができる（例えば、ウイルス安全性）。

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 (2)

- ◆ 従来の手法の場合、物質の規格と工程パラメータの範囲は、主にバッチの製造工程履歴と一変量実験に基づく。
- ◆ より進んだ手法は、物質特性及び工程パラメータとCQAとの関係並びに相互作用の影響のより十分な理解に導くことができる。
 - ◆ 例1は、それまでの知識と化学的な基本原理 (first principles) を使用し工程パラメータの開発を例示で説明している。

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 (3)

- ◆ 工程の変動の潜在的な原因を特定する;
- ◆ 原薬の品質に最も大きな影響を及ぼしそうな物質特性及び工程パラメータを特定する。これは、既に得られた知識とリスクアセスメント手法に基づくことができる;
- ◆ 原薬CQAに対する物質特性及び工程パラメータのつながりと関連性を特定し確認するために、研究 (例えば、反応機構や反応速度論的な評価、多変量実験計画、シミュレーション、モデル化等) を設計し、実施する;
- ◆ 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を分析し、評価する。

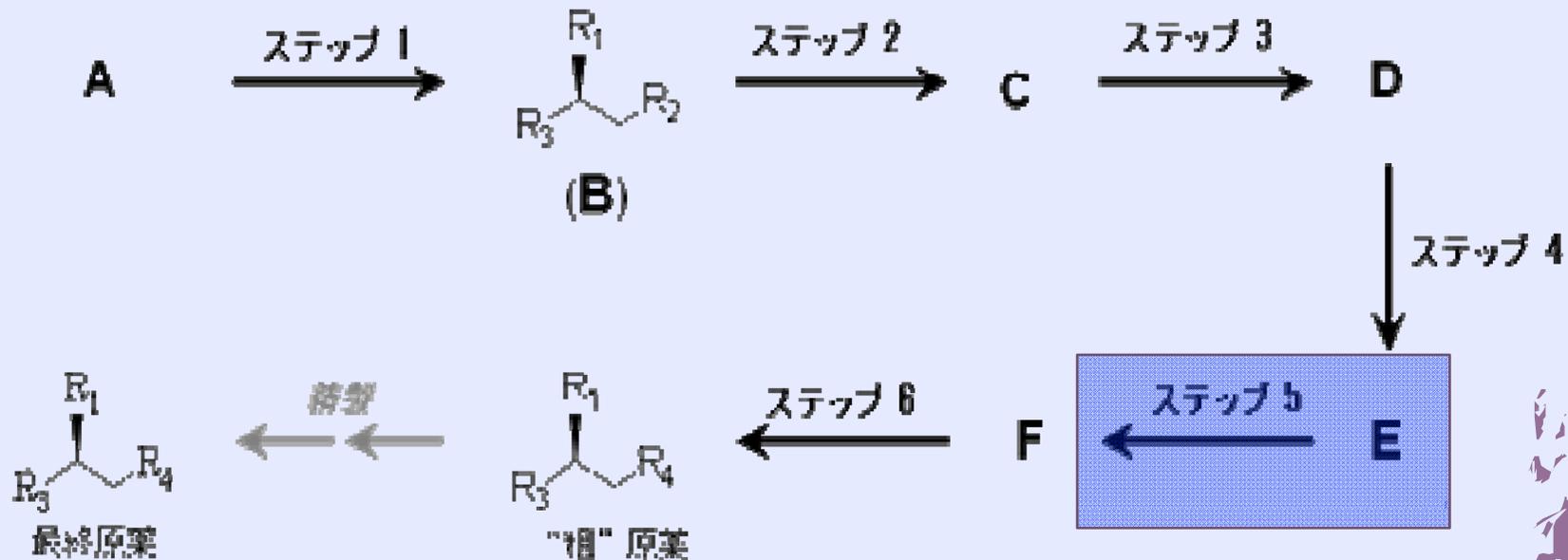
Steps in Development of Design Space

(Referred from ICHQ8,Q9,Q10 training material)

- ◆ Consider QTPP in establishing the Design Space
- ◆ Initial determination of CQAs
- ◆ Assess prior knowledge to understand variables and their impact
 - ◆ Scientific principles & historical experience
- ◆ Perform initial risk assessment of manufacturing process relative to CQAs to identify the high risk manufacturing steps (->CPPs)
- ◆ Conduct Design of Experiments (DoE)
- ◆ Evaluate experimental data
- ◆ Conduct additional experiments/analyses as needed

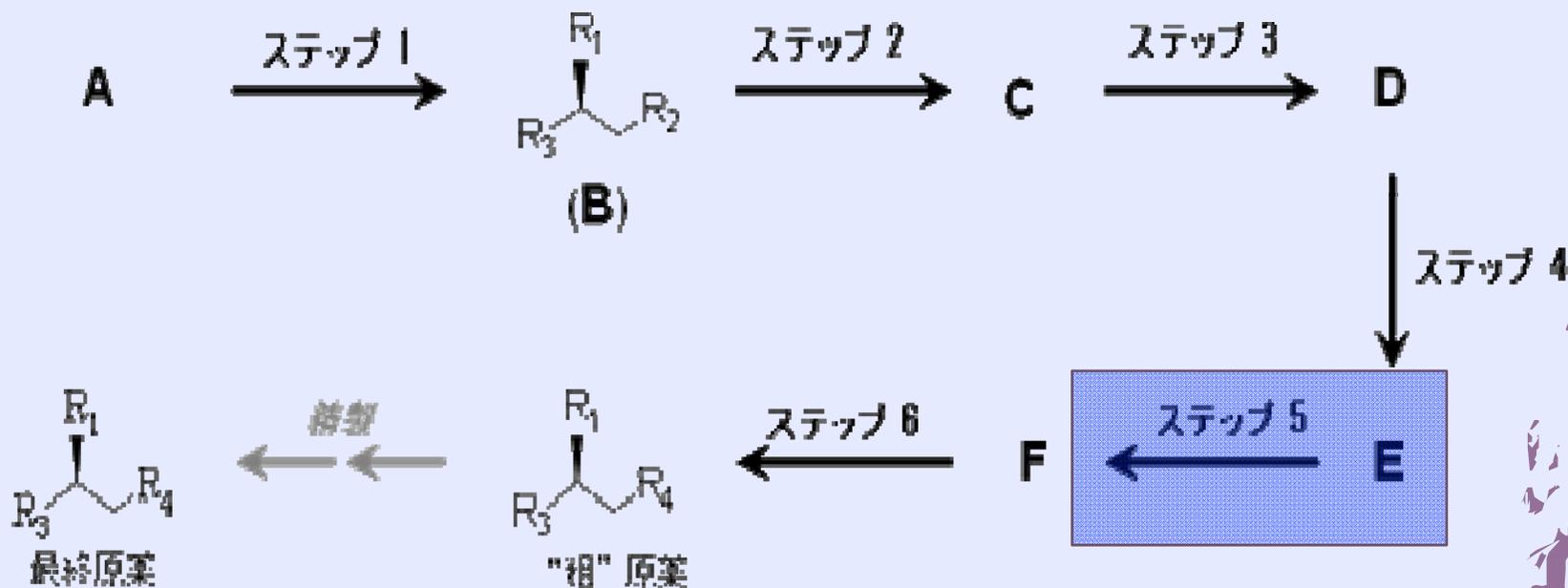
例1: 物質特性及び工程パラメータと 原薬CQAとの関係づけ～化学薬品～

- 既に得られた知識と化学の基本原則 (first principle) 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、**従来の手法及びより進んだ手法** の両者の例



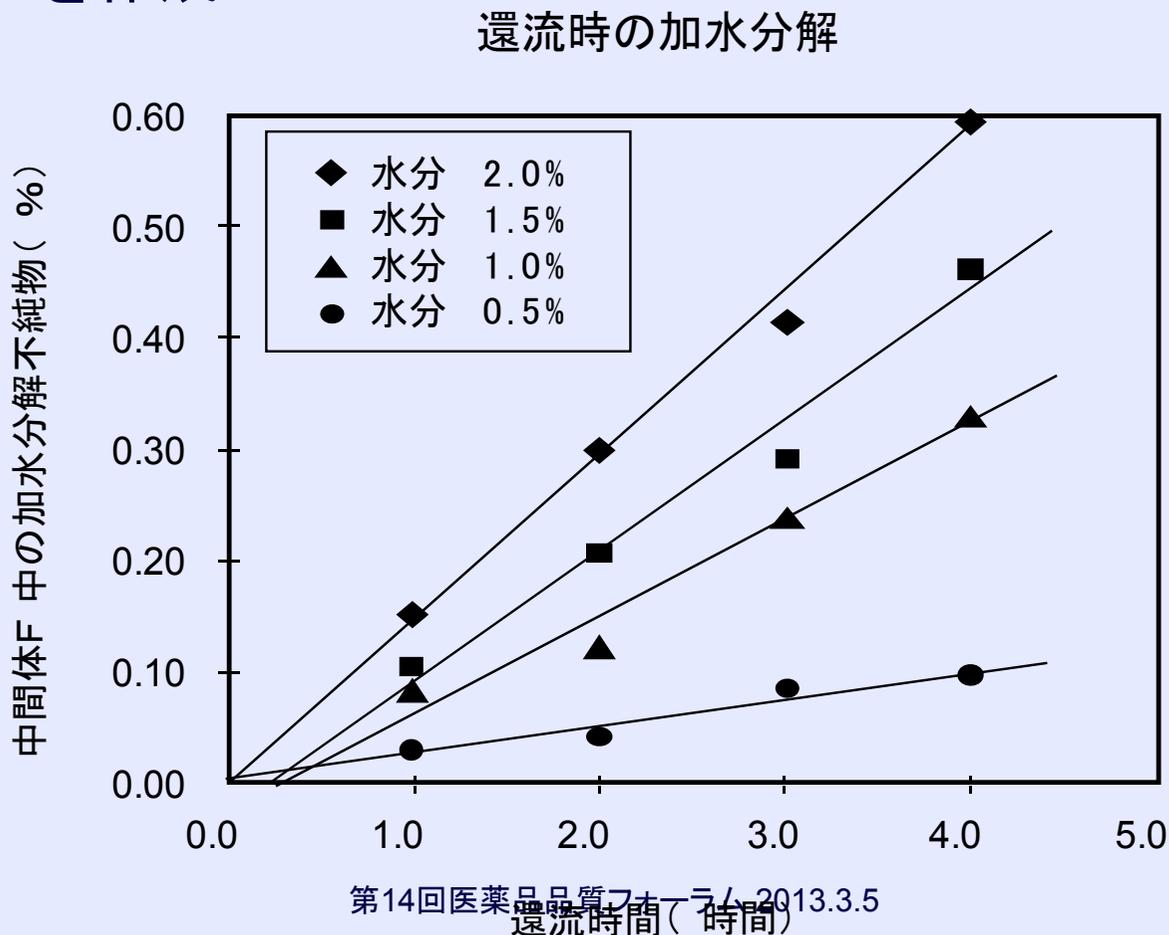
例1: 物質特性及び工程パラメータと 原薬CQAとの関係づけ～化学薬品～

- ◆ 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



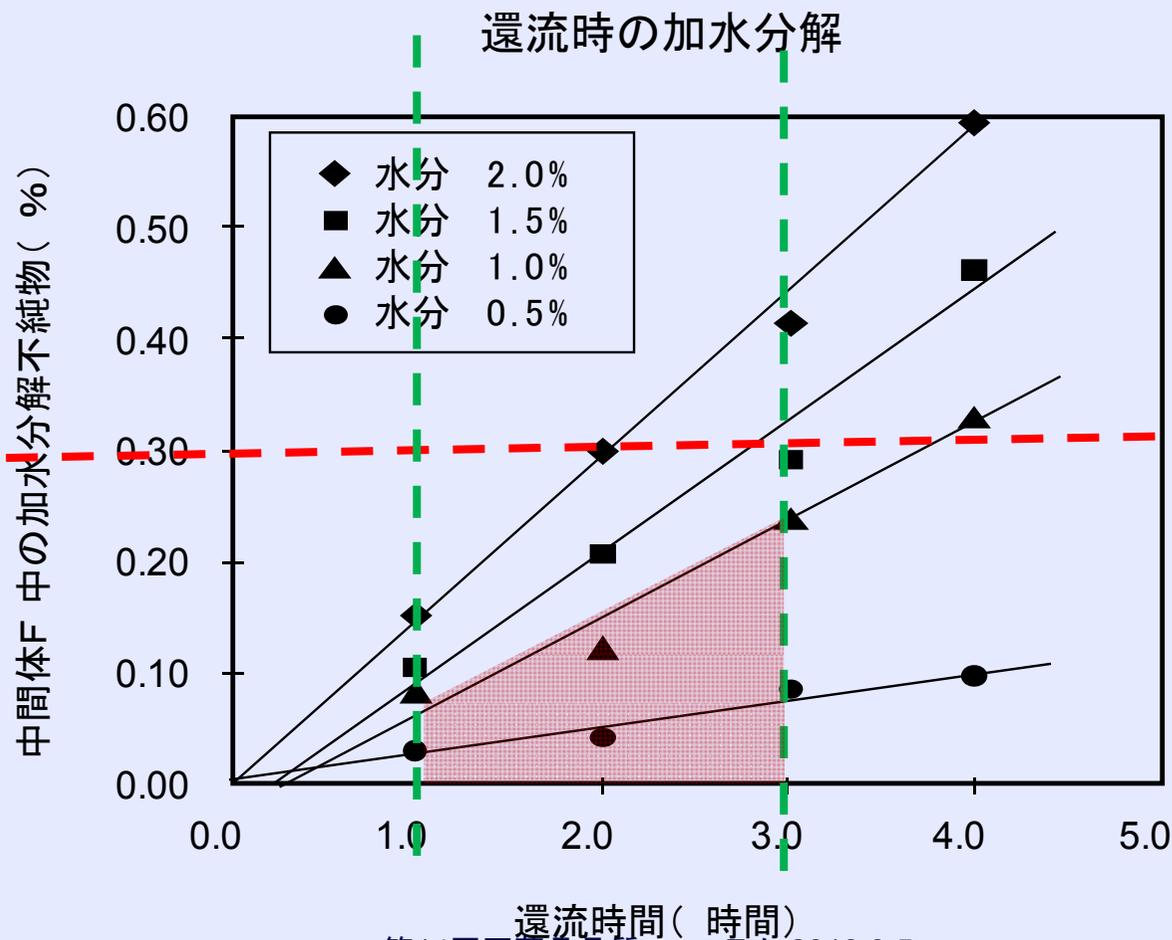
例1: 物質特性及び工程パラメータと 原薬CQAとの関係づけ～化学薬品～

- ◆ 加水分解の程度を時間と中間体Eの水分含量に関連付けて、
グラフを作成



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～

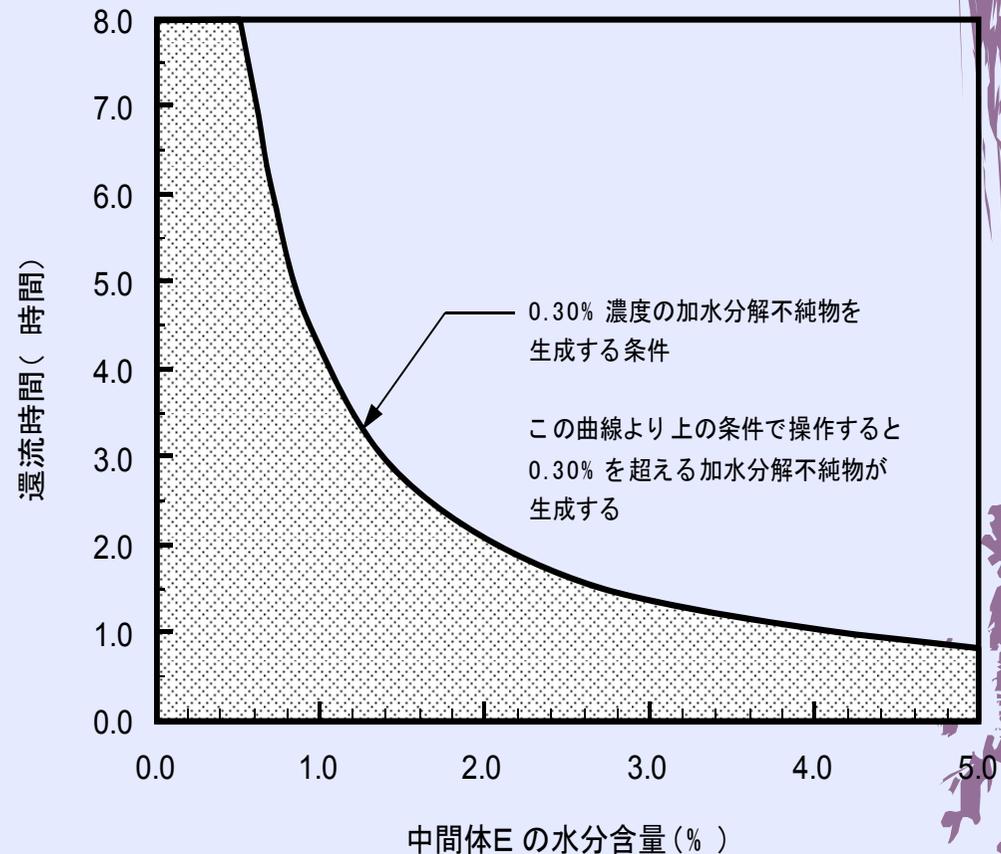
◆ 従来の手法: 立証許容範囲



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～

- ◆ より進んだ手法:
二次反応速度式
を積分し、水分
含量と還流時間
を算出
- ◆ 線の下領域が
デザインスペ
ース

加水分解不純物生成における
還流時間と水分含量の相互依存性



3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

- ◆ 製造工程の開発における重要な事象を記述し、原薬に求める品質が達成されることを保証する
- ◆ これらがどのように関連付けられているかを説明する叙述的要約を経時的に記述する
 - ◆ 原薬CQAのリスト;
 - ◆ 製造工程の進展と、それに関連する管理戦略の変更について、段階を追った簡潔な記述;
 - ◆ 原薬CQAに影響を及ぼすことが特定された物質特性及び工程パラメータの簡潔な記述;
 - ◆ 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

- ◆ 原薬のCQAをリストし、これらの特性又は特徴をCQAとする妥当性を示す必要がある。
- ◆ 場合によっては、CQAと見込まれたその他の特性や特徴がCQAのリストに含まれない理由を説明することが適切である。
- ◆ CQAとして指定される性質又は特性を支持する情報の引用先あるいは参照を示す必要がある。
- ◆ 製剤CQAに関連する場合、原薬CQAの幾つかの考察は、承認申請添付資料の製剤開発の章（例えば、3.2.P.2.1、製剤成分）が適切である。

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 (例えば、製造販売承認を裏付ける非臨床試験、臨床試験又は安定性試験において使用したバッチ) について行われた重大な製造工程又は製造場所の変更に関する説明及び考察は示す必要があり、
- ◆ 又もし可能であれば、実生産規模で製造したバッチも含める。
- ◆ これらの説明は、通常、提案する商業プロセスに向けて時系列的に示すべきである。
 - ◆ バッチ情報 (バッチサイズあるいはスケール)
 - ◆ 製造場所と製造日、使用した製造経路及びプロセス、そして意図した用途 (例えば、特定の毒性あるいは臨床試験)
 - ◆ 関連する原薬バッチの比較分析試験による裏付けデータは提示又は参照 (例えば、3.2.S.4.4バッチ分析の章) する必要がある。

3.2.3 製造工程の履歴

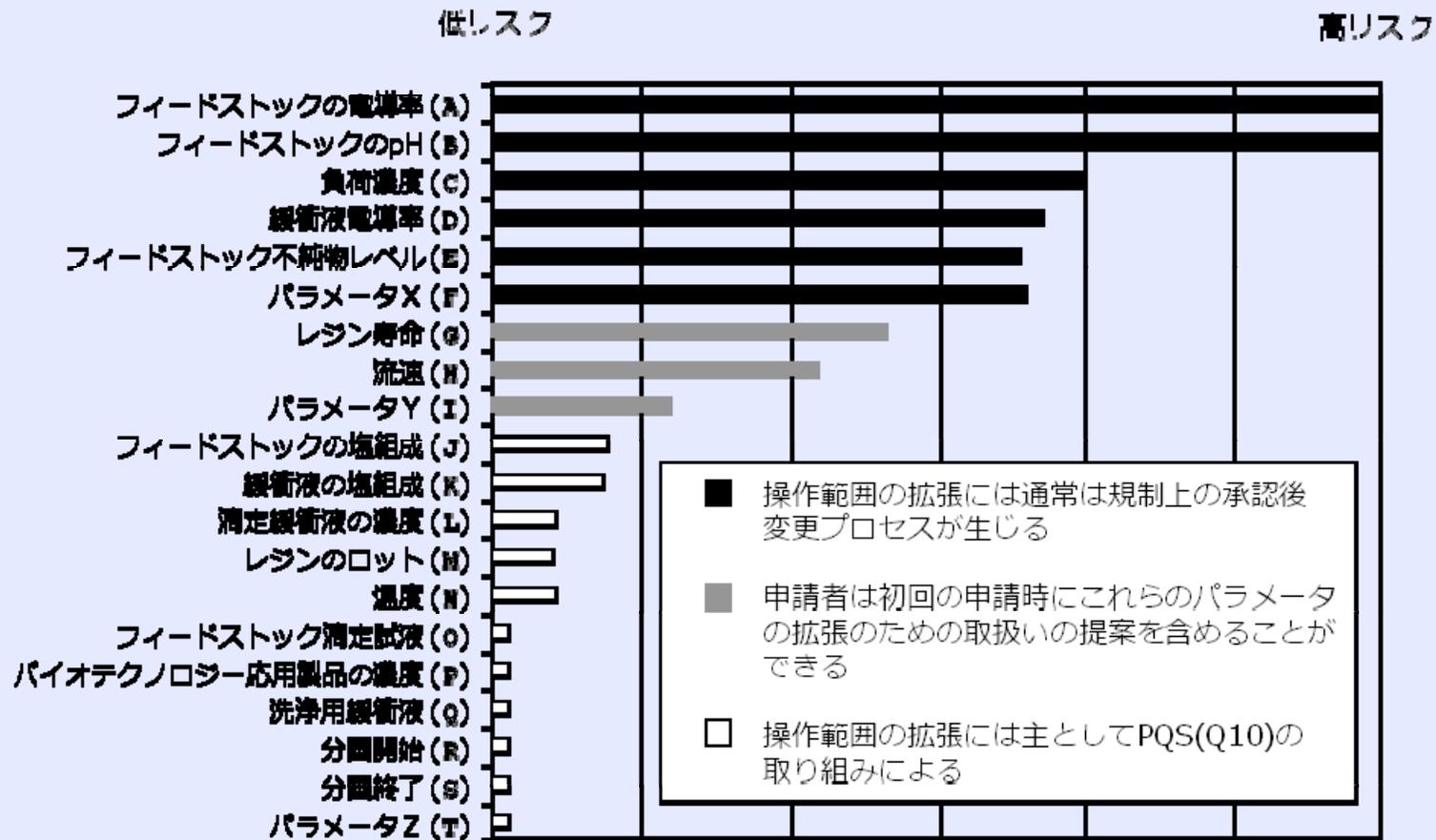
- ◆ バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬に関しては、各々の重要な変更の理由を説明する必要がある。
- ◆ その際には、原薬（や／あるいは適切であれば中間体）の品質に影響する可能性を評価し、製造工程の開発の経緯の章に、ICH Q5Eに記述されている同等性／同質性評価に関する考察を含めるべきである。
- ◆ 試験方法の選択及び結果の評価の妥当性を含むデータに関する議論を含める必要がある。
- ◆ 製造工程を変更した原薬及び対応する製剤への影響を評価するために実施した試験には、非臨床試験及び臨床試験も含めることができる。その場合には、承認申請添付資料の他のモジュールの試験の箇所への相互参照を含める必要がある。

3.2.4 製造工程の開発研究

- ◆ 承認申請において証明に用いた商業用製造工程の開発とその管理戦略の重要な要素を確立するために使用された研究及びリスクアセスメントは、リスト化する必要がある(例えば、表形式で)。各々の引用した研究あるいはリスクアセスメントの目的あるいは最終結果を示す必要がある。
- ◆ 引用した各々の研究あるいはリスクアセスメントは、十分に詳細なレベルで要約する必要がある。それらは、研究の目的、収集したデータ、その分析方法、到達した結論、製造工程に関する研究の影響あるいはさらなる製造工程の開発の理解を伝達するに十分なものでなければならない。
- ◆ 検討した特定のパラメータと範囲については、実生産工程用の申請操作条件やデザインスペースに関連付けて記述し、考察すべきである(章3.2.S.2.2に記載した)。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を適切に記述する必要がある。例2は、デザインスペースの開発中に評価されるパラメータのリスク順位付けを提示するための可能な手法の一つを示す。
- ◆ 原薬のプロセス開発が特定の既に得られた知識に関連している場合には、関係する情報とデータを提示し、そして適宜、当該原薬との関連性について妥当性を示す必要がある。
- ◆ 商業用製造工程の開発を支持するために使用された小規模モデルは、記述する必要がある。

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

◆ 初回承認申請

- ◆ 工程パラメータの範囲を将来変更した際の品質への潜在的な影響を特定
- ◆ CQAIに影響を及ぼさないが残存するリスクを伴っているかもしれない
- ◆ 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り組みを、規制当局に提案
- ◆ 製造販売承認後の一変申請あるいは届出

◆ ライフサイクルマネジメントの選択

- ◆ デザインスペース内の運用は変更とみなさない
- ◆ より高いリスクのパラメータの範囲をデザインスペース外へと拡大する場合、当局への承認変更後プロセス
- ◆ 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