

第14回医薬品品質フォーラムシンポジウム ICH Q11 : その意義と日本への適応

ICH Q11 原薬の開発と製造

(化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品)

出発物質と管理戦略

2013年3月5日(火)、きゅりあん (品川区総合区民会館)

奥田晴宏

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

松村清利

大塚化学(株)

管理戦略

奥田晴宏

管理戦略(Q10より)

- 管理戦略は、最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセス稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式である
- 管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る
- 管理戦略を確立するため、品質リスクマネジメントを用いなければならない。
- 管理戦略は適時のフィードバック／フィードフォワード並びに適切な是正措置及び予防措置を促進しなければならない

CQAと管理戦略

- 管理戦略によって、原薬の品質を確保するために、個々の原薬CQAが適切な範囲や限度、分布内に入る事を保証すべきである。
- 原薬の規格及び試験方法は、管理戦略全体の要素の一つであり、必ずしもすべてのCQAを原薬の規格に含める必要はない。
- CQAを保証する方法
 - 規格及び試験方法に含まれ、最終原薬を試験し確認する
 - 規格及び試験方法に含まれ、上流の管理(例えばRTRTとして)を通して確認する
 - 規格及び試験方法には含まれないが、上流を管理する

管理戦略を構成する要素

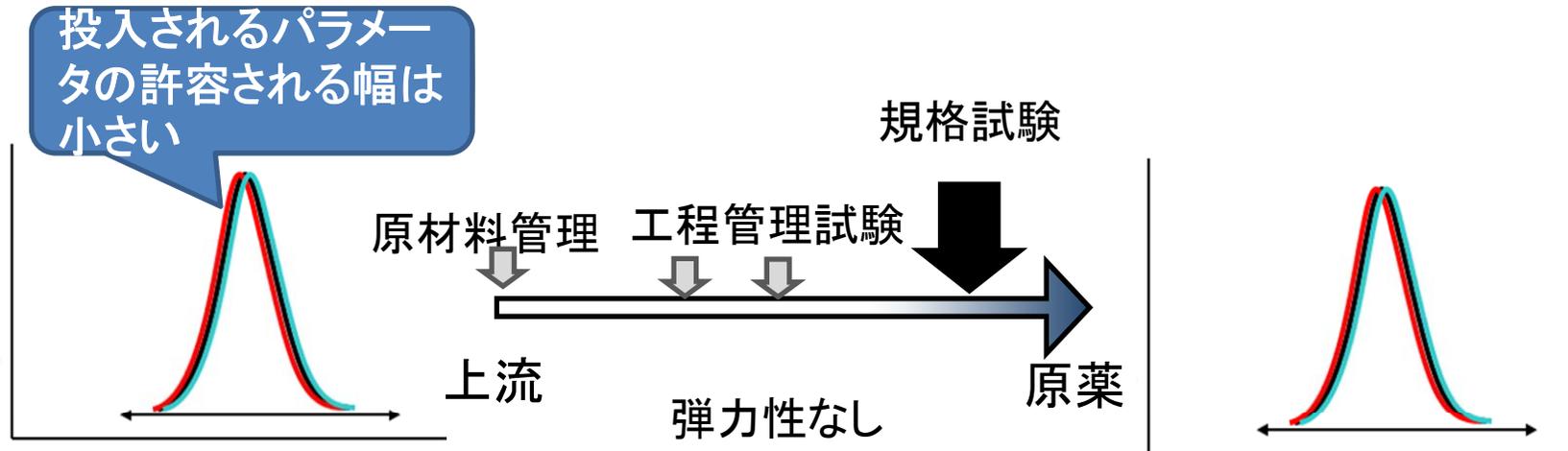
- 従来の手法又はより進んだ手法(又はそれらの組合せ)を用いて開発されるかどうかに関係なく、あらゆる原薬の製造工程には関連する管理戦略がある。
- 管理戦略を構成する要素(これだけには限定しない)
 - － 物質特性の管理；
 - 原材料、出発物質、中間体、試薬、原薬の一次包装材料、その他
 - － 製造工程の設計に事実上含まれている管理
 - 精製工程の順序(バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬)
 - 試薬投入の順序(化学薬品)
 - － 工程内管理(工程内試験及び工程パラメータを含む)
 - － 原薬の管理(例えば、出荷試験)
 - － 多変量予測モデルを検証するためのモニタリングプログラム(全項目による製品試験の定期的な実施等(Q8R2より))

管理戦略の開発

- 従来の手法 (Traditional approach)
 - 限定された設定値・操作範囲
 - 最終試験におけるCQAの評価に重点
 - 変動(例えば、原料における)に対処する操作範囲に関する弾力性は限定的
- より進んだ手法 (Enhanced approach)
 - より良い工程と製品の理解し、**変動の原因をより系統立てて特定**できる。
 - 有意義で効果的なパラメータ管理、特性管理及び操作管理の開発が可能になる。
 - 製品ライフサイクルにおいてプロセスの理解が深まるにしたがい、**何度か繰り返すことにより開発**される。
- 両者の組み合わせも可能

管理戦略開発の手法

従来手法



より進んだ手法

投入されるパラメータの許容される幅は大きい



上流管理の例

- 工程内試験
- 原薬CQAを予測できる**工程パラメータ**や**工程内の物質特性**
 - プロセス解析工学 (PAT) が工程の管理と得られる品質の維持の強化の為に利用できる。



CQAの変動原因の評価と理解 (**Traditional Enhance**のどちらでも)

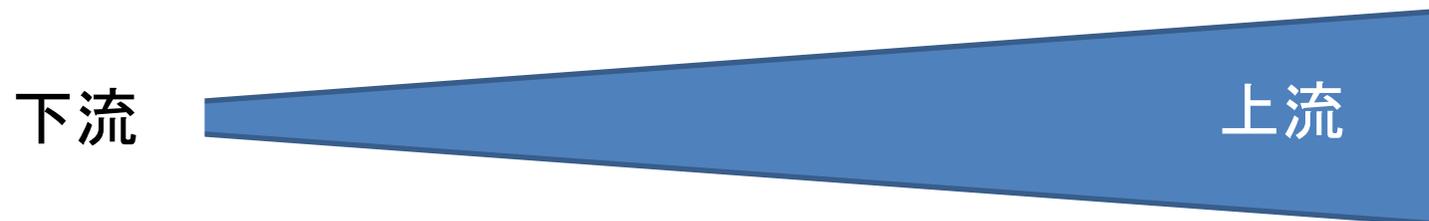
- 下流工程における原薬CQAの要因: (温度変化、酸化条件。光、イオン量、せん断など)

1か所あるいは複数個所での CQA管理

- 特定のCQAを工程中の単一又は複数の箇所で管理することが可能
 - － CQAに関連するリスク及び潜在的な問題点を検出する管理方法の能力に応じて、製造会社が決定
- 滅菌合成原薬又はバイオテクノロジー応用原薬
／生物起源由来原薬
 - － 低レベルの細菌汚染又はウイルス汚染を検出する能力には固有の限界がある。
 - － 原薬について試験をすることのみでは品質の適切な保証が得られない。
 - － 追加の管理ポイント(例えば、特性管理及び工程内管理)が管理戦略に組み込まれる。

投入原材料の管理レベルと投入時期

- 製造工程で使用する各々の原材料の品質は、その意図された使用に適していなければならない。
- 製造工程の上流で使用する原料よりも、最終段階近傍で使用する原材料は、原薬に不純物をもたらす可能性が大きい。
- そのため、そのような原材料はその品質を、上流で使用する類似した原材料よりも、より厳密に管理する必要があるかどうかを製造業者は評価すべきである。



原薬不純物に与えるリスク

管理戦略の情報の提出

- 管理戦略の個々の要素の詳細な説明
- 原薬の全体的な管理戦略の要約
 - 図表形式
- 理想的には、要約には、原薬の品質を保証するために、**管理戦略の個々の要素がどのように相互に関連して作用しているかを説明するべきである。**
- 製造方法及びプロセス・コントロールの記述(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)；
- 原薬の管理(3.2.S.4)；
- 容器及び施栓系(3.2.S.6)。

図5－b 管理戦略の要約(1)

管理の種類 → 原薬CQA/ 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)			はい/はい
－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(p) ≥ 2 barg 温度 < 50° C ステップ4における工程内試験(3.2.S.2.4) 不純物 Y ≤ 0.50%			はい/はい
－個別規格を設定しない不純物個々 0.10%以下		出発物質Dの規格 (3.2.S.2.3)		はい/はい
－不純物合計 0.50%以下				はい/はい

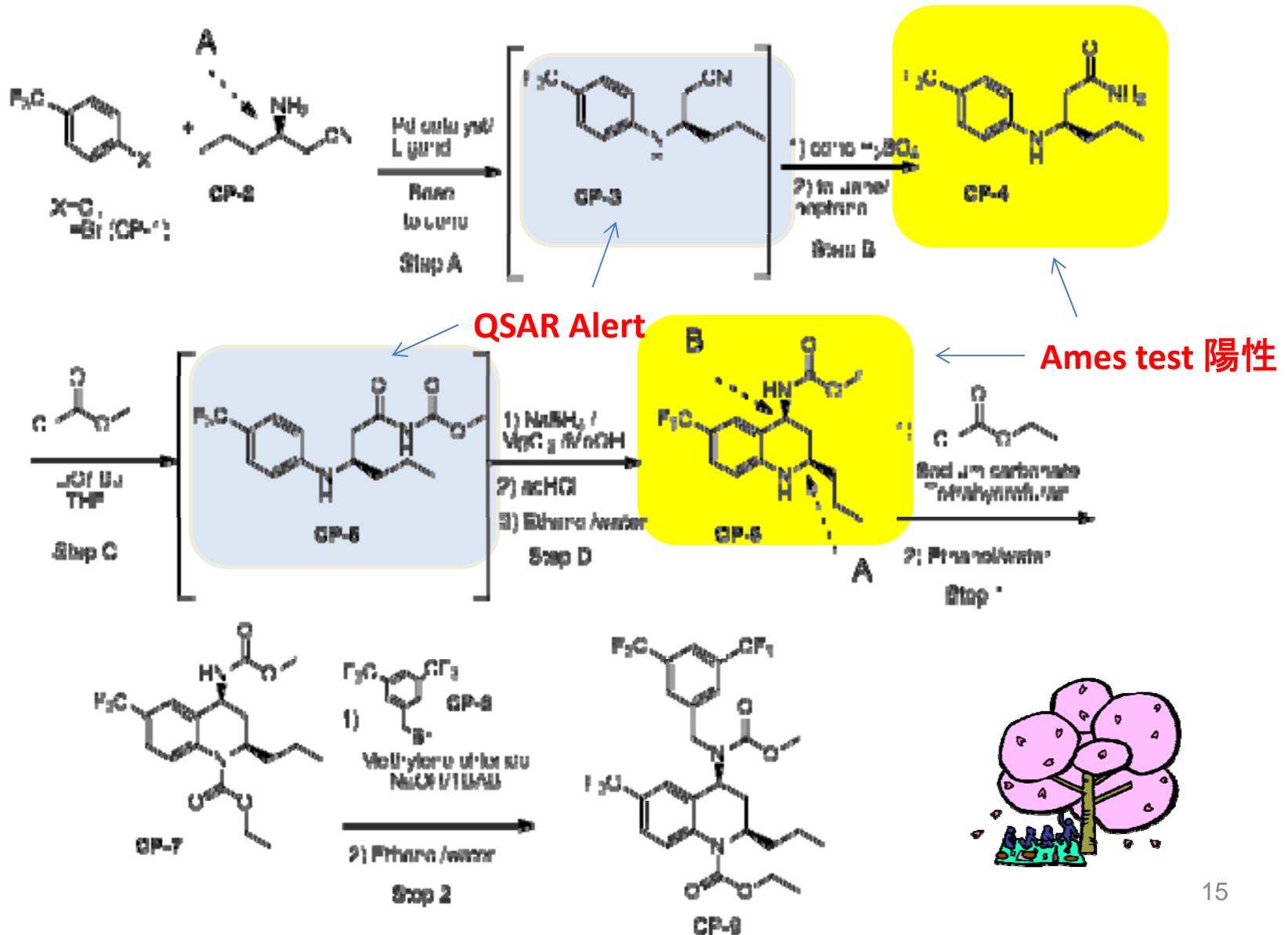
図5－b 管理戦略の要約(2)

管理の種類 → 原薬CQA/ 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 －S-対掌体 0.50%以下		出発物質Dの規格 (3.2.S.2.3) －S-対掌体 ≤0.50%	不斉中心はラセミ化しない(3.2.S.2.6)	いいえ/いいえ
残留溶媒				
－エタノール 5000ppm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)	いいえ/はい
－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%未満) (3.2.S.2.6)	いいえ/いいえ

図5－b管理戦略(3)

- 対掌体(0.5%以下): 規格としない
 - － 出発物質の管理(s-対掌体量)
 - － 工程の能力:以降の工程で不斉中心はラセミ化しない
- エタノール: 5000 ppm:規格、ただし試験は実施しない
 - － 工程内試験:最終精製後の乾燥減量(0.4%)
 - － 原薬のエタノール含有量と関連
- トルエン: 890 ppm:規格としない
 - － 工程内試験: 2000 ppm
 - － 工程の能力:ICH Q3Cレベルの10%
 - － 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。

遺伝毒性不純物の管理戦略(1)

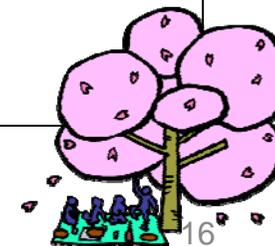


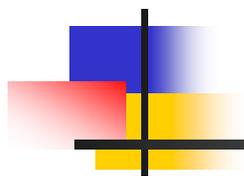
遺伝毒性不純物の管理戦略(2)

- 管理対象とすべき分子:
 - CP-4,CP-6 (Ames test); CP-3, CP-5 (QSAR Alert)
 - 投与量から設定されるTTCは合計で25ppm



- 工程の能力
 - CP-6のアシル化→アミド体はnon-GTI
 - アミド体(CP-7,8)はCP3~6に比して疎水性に富み、容易に再結晶でGTIの除去が可能
- 原材料の管理: CP-6中のCP-3,4,5の含有量を一定レベル以下に保証
- 原薬中のCP-6: 10 ppm以下





出発物質

松村清利

<ガイドライン項目5及び10について>

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

5.1 一般原則

5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

5.1.2 半合成原薬の出発物質の選定

5.1.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の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

5.2.1 合成原薬の出発物質の選定の妥当性

5.2.2 半合成原薬の出発物質の選定の妥当性

5.2.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の生物起源原材料の適格性評価

10. 図解例

10.4 例4:適切な出発物質の選定

出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

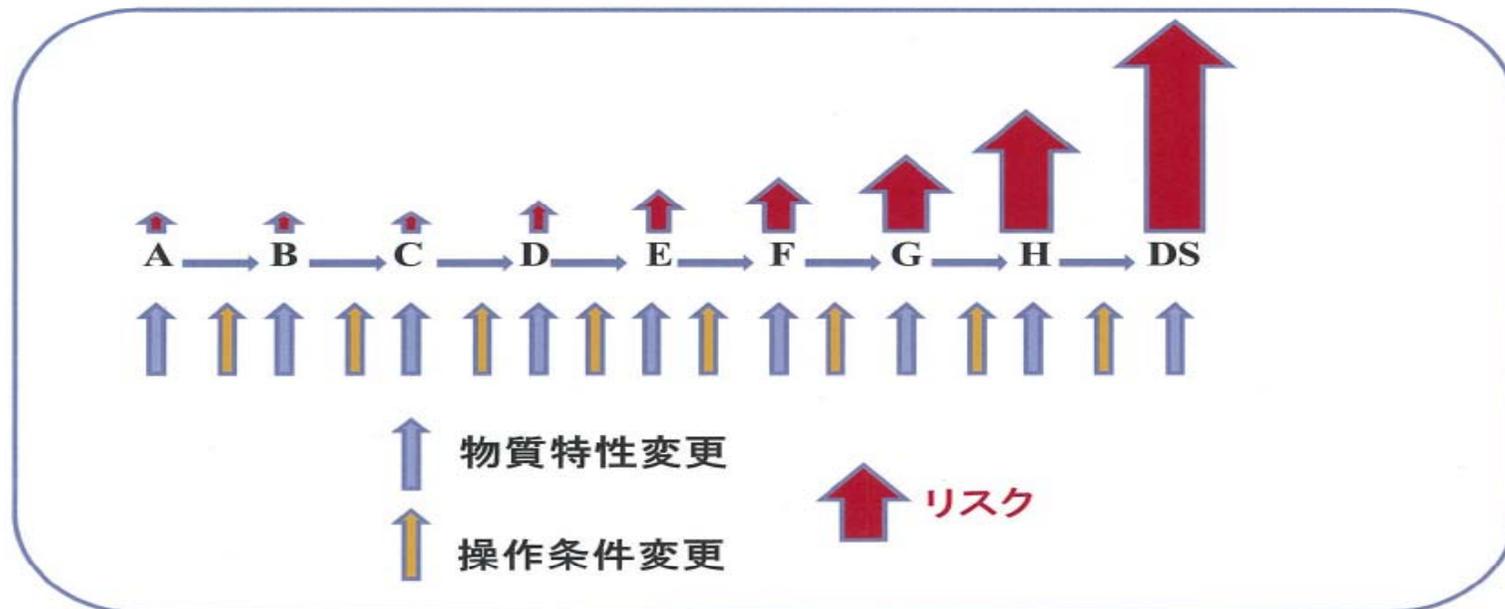
5.1 一般原則（出発物質の選定を行う際の、原薬の3つのカテゴリ別での原則）

5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

五つの原則

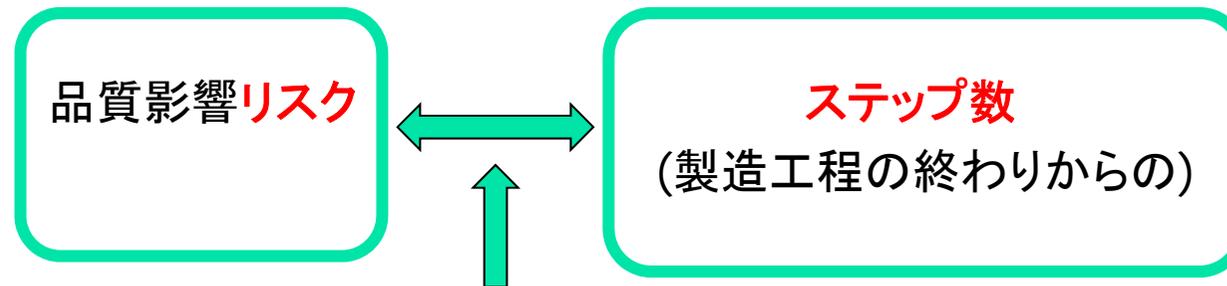
1) 一般的に、製造工程の開始付近で生ずる物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に影響を及ぼす可能性が低い

5.1.1 化学合成原薬の出発物質の選定



出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定



二つの要因に基づき考察される

1) 原薬の物理的性質に関連 (製剤QTPPも含む)

製造工程の最終段階で実施する最終結晶工程及びそれ以降の操作 (例、粉碎、微粉碎)

2) 不純物の生成、挙動及び除去に関連

出発物質、反応工程副産物／混入異物、不純物化学変化、精製操作

→ fate of impurities

精製操作性能評価、工程分析／原薬品質分析の性能評価

→ 不純物プロファイル (中間体／原薬) 評価管理

出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

2) 規制当局

不純物が適切に管理されているかどうかを含めて、原薬及び原薬の製造工程の管理が適切であるかどうかを評価する

a) 不純物の適切な管理は

不純物が製造工程でどのように生成するのか

各製造工程を変更した場合に不純物の生成、挙動及び除去に対してどのような影響を及ぼすのか

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

原薬の製造工程を承認申請添付資料に十分に記述する

通常は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**.)

(**通常**, 複数の化学変換工程数: 日本: 2, FDA: 3, EU: 5)

出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

3) 通常、原薬の不純物プロファイ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)に含める必要がある

4) 収斂する原薬の製造工程

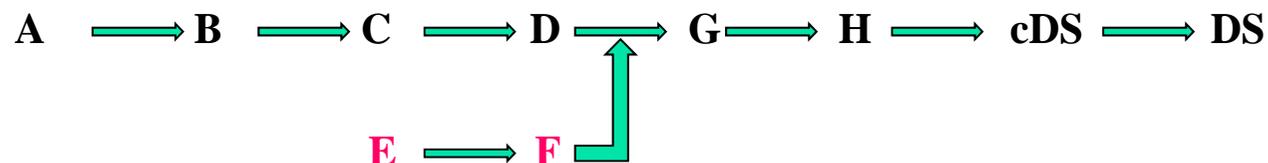
枝分かれした合成ルートを受斂して原薬を合成する場合には、各分岐したルートにおける製造は1つあるいは複数の出発物質から開始される

ICH Q7で記述されたGMP条項は、各分岐ルートにおいて出発物質が最初に用いられた時点から適用される。原薬の品質は、適切な管理戦略と共にGMP下で製造工程を実施することにより保証される

1) 直線的反応



2) 分岐収斂的反應



出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

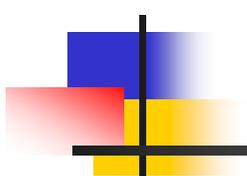
5) 出発物質は、

- ① 化学的特性及び構造が明確にされている物質
- ② 通常、単離出来ない中間体は適切な出発物質とはみなさない
- ③ 出発物質は、原薬の構造中の重要な構成部分となる

ここでの「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形成するために使用する汎用化学品は試薬とみなすべきである

- ・ 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する必要がある
(章10.4 例4参照)



出発物質

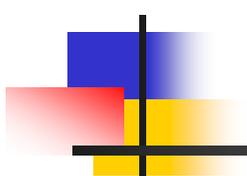
5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

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、半合成原薬とは化学合成と生物起源(例えば、発酵由来あるいは植物材料の抽出されたもの)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原薬

出発物質提案:

- 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であるかもしれない
- 2) しかし、合成プロセス中で単離した中間体の一つが、合成原薬の出発物質の選定において示された原則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、及び、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すべきである
- 4) 微生物及びその他の汚染物質からのリスクも同様に対応する必要がある



出発物質

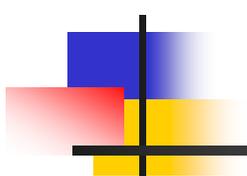
5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

5.1.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬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原薬及びある種の生物起源由来原薬の**製造の出発点**である

ある極では、これらは**生物起源原材料**と称され、他の極では、**出発物質**と称される

当該ガイダンスはICH Q5A、Q5B及びQ5Dに示されている



出発物質

5. 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

申請者は

1) **特定と規格の設定**

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) **妥当性を示す**

合成原薬及び半合成原薬に対して提案された出発物質は、妥当性を示す必要がある

出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

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し、選択の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方法の能力
- 2) 以降の製造工程における出発物質中の不純物及びそ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寄与するのか

出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

合成経路の概要流れ図:

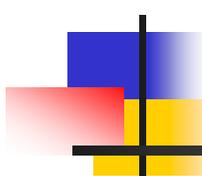
- 1) 申請者は、提案する出発物質を明確に示した現行の原薬合成経路を概要する流れ図を妥当性の一部として、提示すべきである
- 2) 出発物質の規格及び出発物質以降の最終原薬までの合成経路の変更は、各極の承認後変更の要求事項に従う
- 3) さらに、出発物質供給業者に関する各極の規制当局の要件が同様に適用される。

出発物質

5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

市販の化学製品を出発物質として使用の場合：

- 1) 一般的にはその申請者は妥当性を示す必要はない
- 2) 市販の化学製品とは、通常、提案する出発物質としての使用に加えて、既存の医薬品業界以外の市場を有し、汎用商品として販売されているものである
- 3) 委託合成された化学製品は、市販品とはみなさない
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ない
- 4) 場合によっては、市販の出発物質の一貫した品質を確保するために、**原薬製造業者により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る必要がある。**通常、規格は購入した出発物質及び精製した出発物質の両方を提示する必要がある**



出発物質

5. 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

1) 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、提案する出発物質が上記の章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し、**妥当性を示す**べきである。

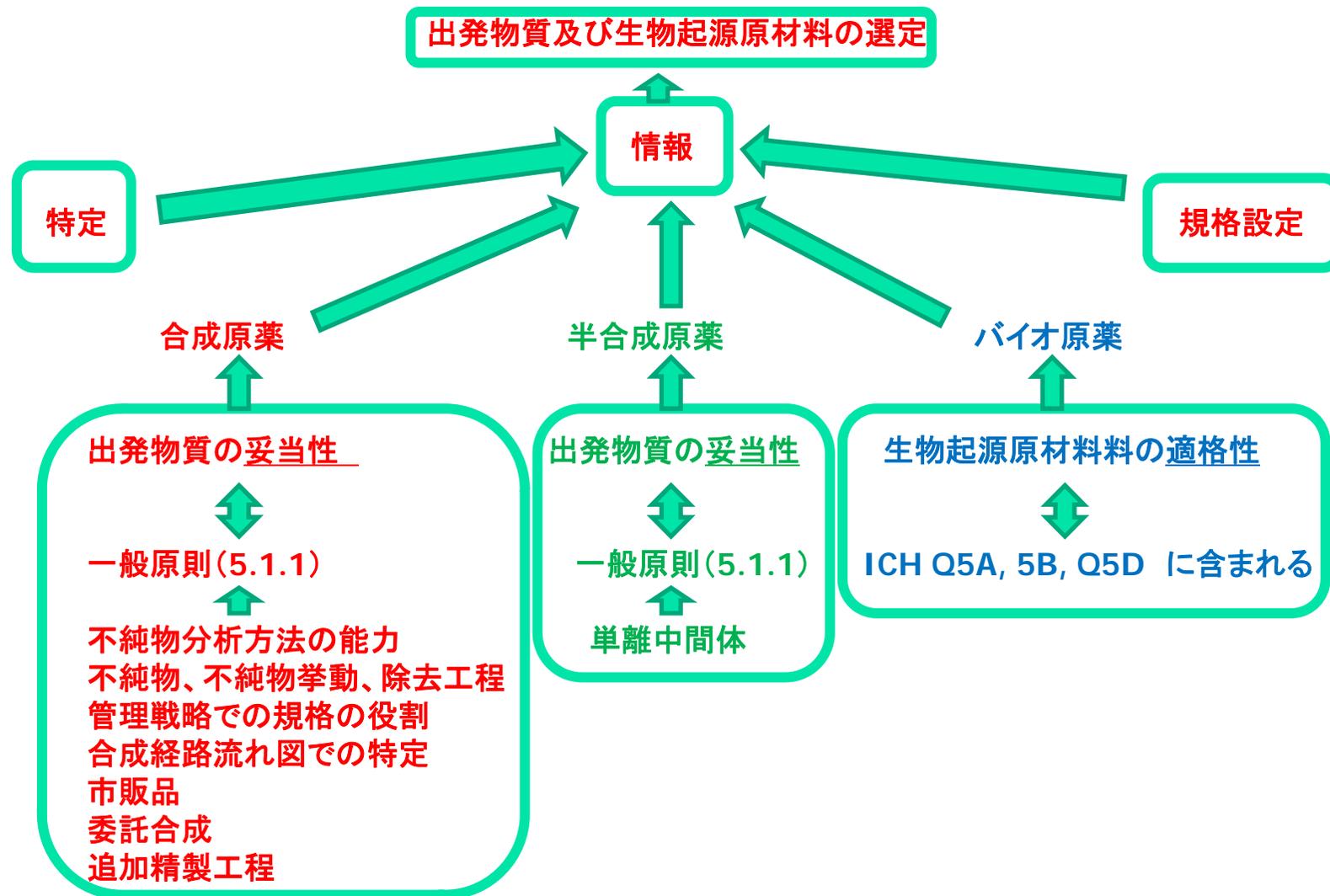
2) **妥当性を示せない場合**には、申請者は適切に製造工程の記述を微生物又は植物材料から記載し、これらの原材料の適格性を評価すべきである。

5.2.3 バイオテクノロジー応用原薬/生物起源由来原薬の生物起源原材料又は出発物質の適格性評価

当該ガイダンスはICH Q5A、Q5B及びQ5Dに示されている。

出発物質

10. 図解例



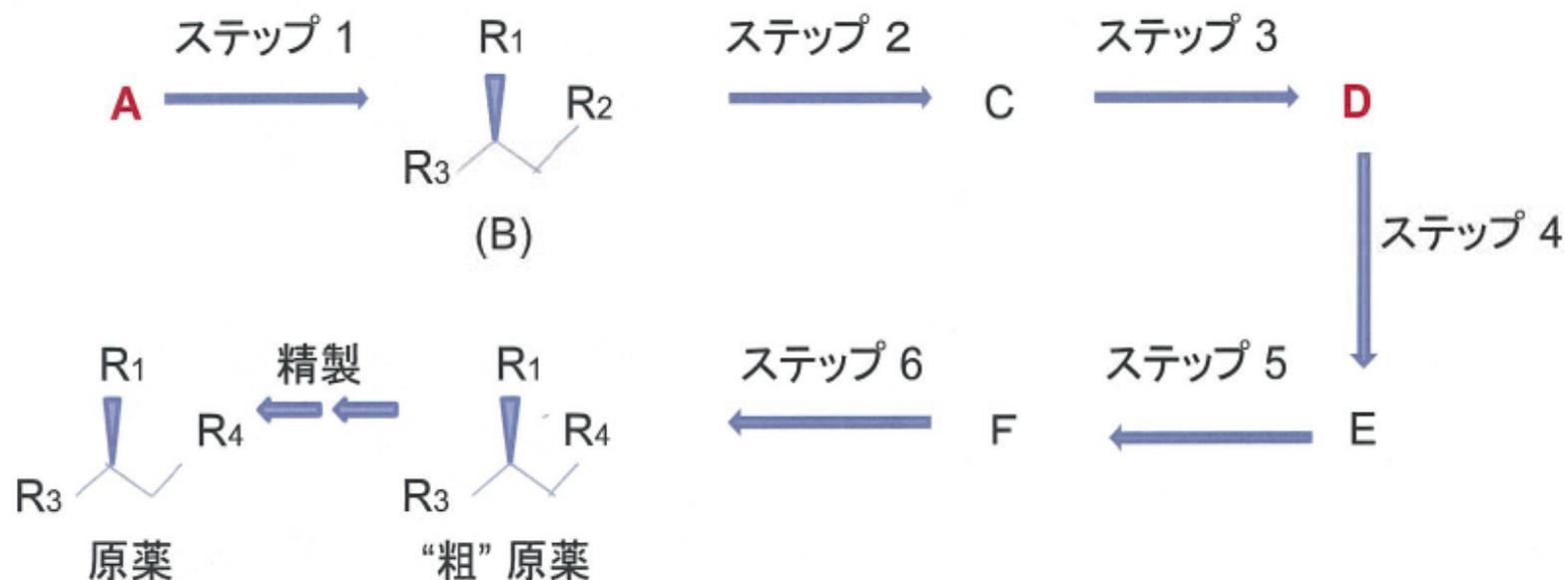
出発物質

10. 図解例

例示

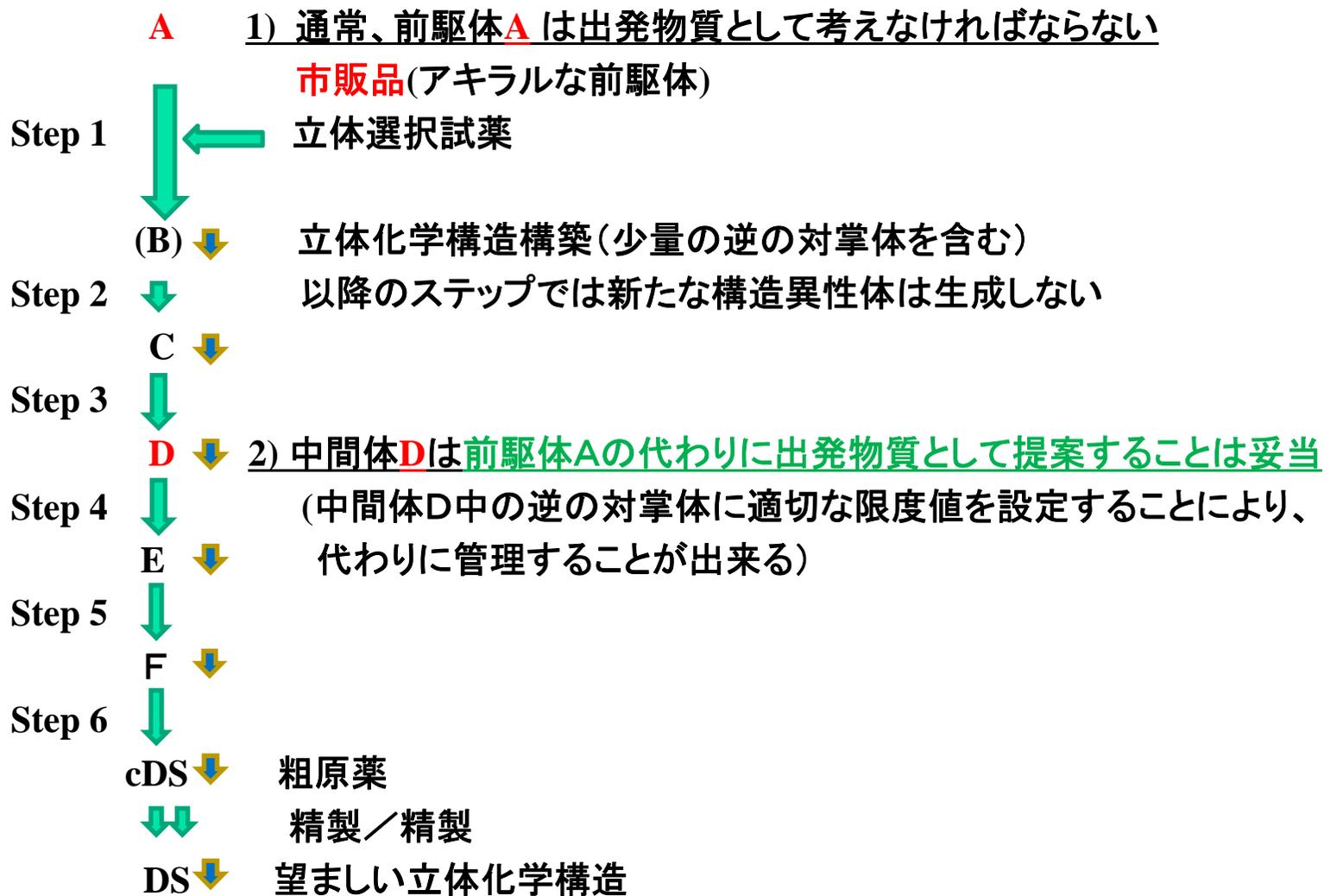
例4 適切な出発物質の選定(化学薬品)

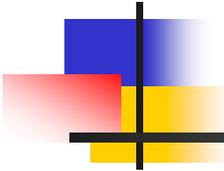
反応スキーム(フィクション、比較的単純な直線的反応、又工程数は特に意図したものではない)



出発物質

10. 図解例





出発物質

10. 図解例

- 1) この例は、適切な出発物質を選定する際に、**章5.1.1で記述される一般的な原則を個々に適用するよりも、すべての原則を考慮することの重要性を示したものである**
比較的単純な分子の直線的な合成に基づいた例示であり、**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**
- 2) 原薬で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によりステップ1で合成された化合物Bに起因している。化合物Bの逆の対掌体も、ステップ1で少量が生成する
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された不純物として少量の望ましくない対掌体が含まれる
- 3) **通常、原薬の不純物プロフィールに影響を与える製造工程は承認申請添付資料の章3.2.S.2.2に記述される製造方法に含まれる必要があるという原則に従えば、ステップ1は3.2.S.2.2に記述する必要がある。そして、前駆体Aは出発物質と考えなければならない**

出発物質

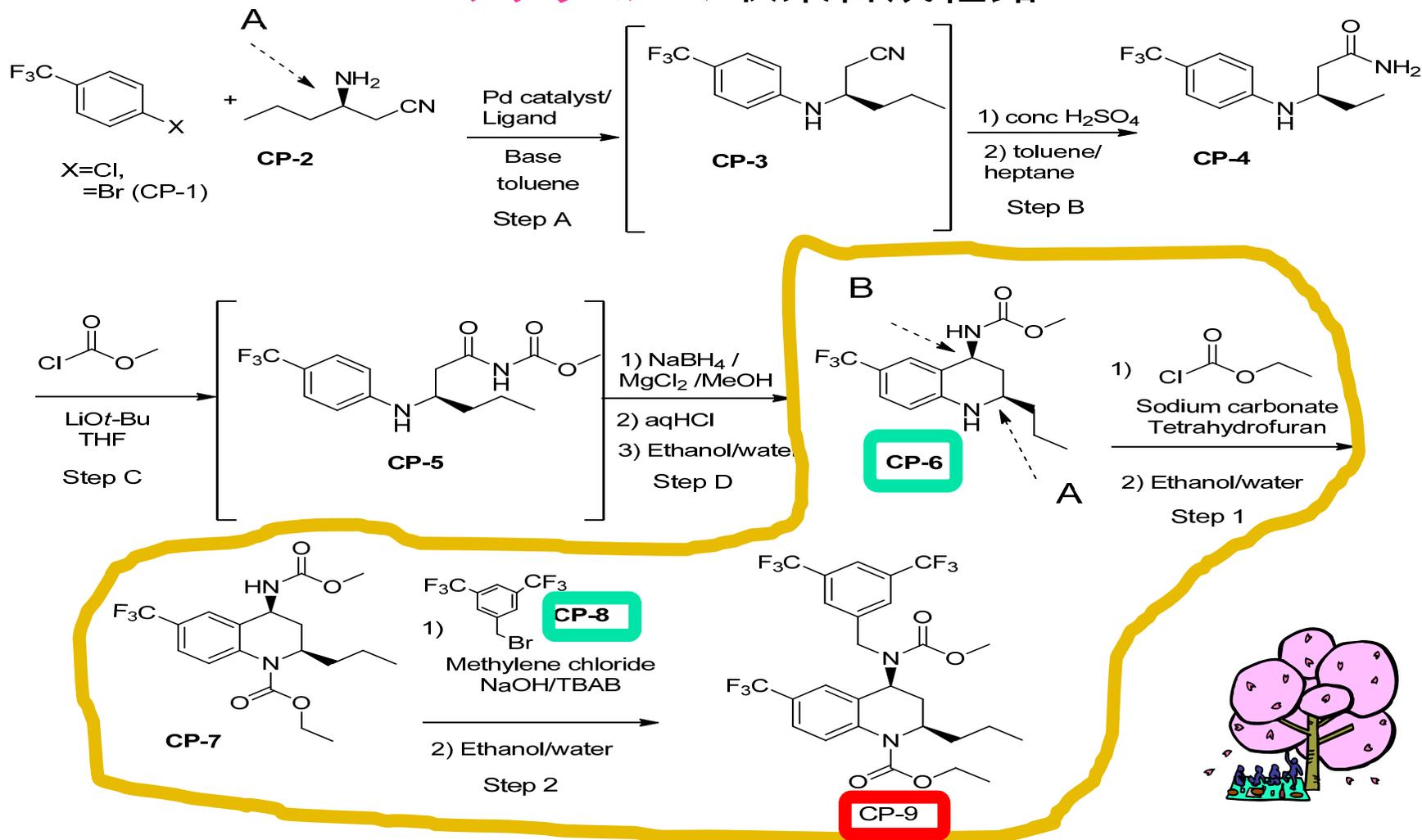
10. 図解例

- 4) **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)の全てが**ステップ4、5、6**に起因することが判明している。
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。
- 5) 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る(すなわち、ラセミ化は起こらない、又は、決して起こりそうにない)。
- 6) 又、**化合物D**において逆の対掌体を測定する適切な分析法が存在する事が知られている
- 7) それゆえ、もし**化合物D**が**章5.1.1**に記載する他の一般原則の殆どに合致しているとすれば、**化合物A**は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が低い可能性を有する傾向があるという一般原則に合致しているものの、**化合物A**の代わりに**化合物D**を出発物質として提案することは妥当である。
- 8) 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の量であり、**化合物D**中の逆の対掌体に適切な限度値を設定することにより、代わりに管理することができる。
- 9) **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各極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で作られる代わりに、市販の前駆体Aに由来するならば、恐らく同様の議論となる。**

出発物質 参照

出発物質選定の妥当性の説明事例(厚生科学研究より)

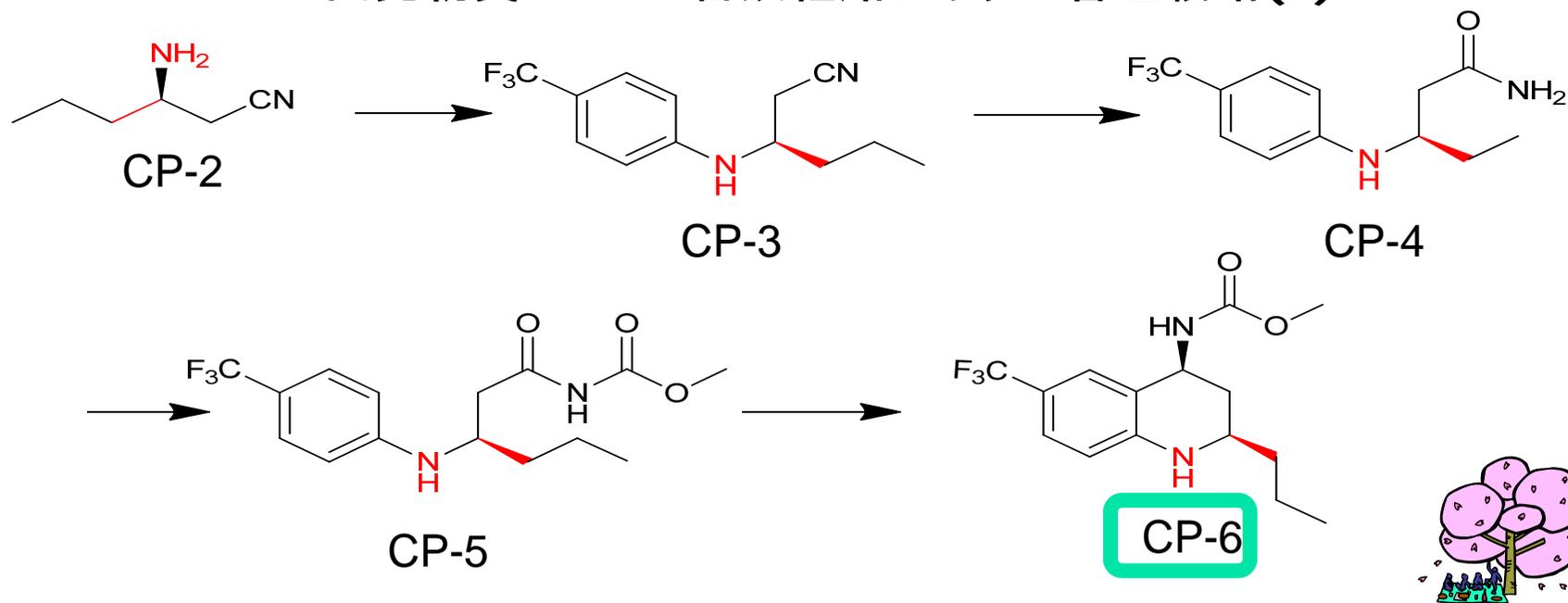
サクラミルの収束合成経路



出発物質 参照

出発物質選定の妥当性の説明事例(厚生科学研究より)

出発物質CP-6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

出発物質 参照

出発物質選定の妥当性の説明事例(厚生科学研究より)

・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はシ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



出発物質 参照

出発物質選定の妥当性の説明事例(厚生科学研究より)

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。



出発物質 参照

出発物質選定の妥当性の説明事例(厚生科学研究より)

出発物質CP-6の妥当性(2)

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。

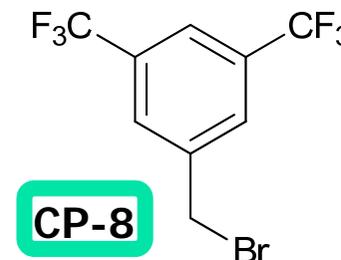
CP-6の望ましい不純物プロファイルは、再現性のよい製造工程及び最終的な溶媒にエタノール／水混液を用いる頑健な再結晶工程により達成されうる。



出発物質 参照

出発物質選定の妥当性の説明事例(厚生科学研究より)

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。



出発物質 参照

出発物質選定の妥当性の説明事例(厚生科学研究より)

出発物質選定のまとめ

- 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
- 出発物質の特性に関する知識・知見

