



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)

品質リスクマネジメントに基づく承認申請書の記載

A horizontal bar composed of three segments: a yellow segment on the left, an orange segment in the middle, and a blue segment on the right.

医薬品医療機器総合機構

新薬審査第三部

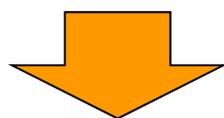
高木 和則

品質リスクマネジメント！？

- **製品ライフサイクル**を通じて、医薬品の品質に係わるリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス（ICH Q9）。
- Q11における記述では
 - 目次
 - 1.はじめに
 - 3.1.2.製造工程の開発ツール
 - 3.1.3.開発の手法
 - 8.1.品質リスクマネジメント及びプロセス開発
 - 例.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

品質リスクマネジメント(1)

- 3.1.2 製造工程の開発ツール
- 品質リスクマネジメントは、**製造プロセスの設計の選択肢を評価**すること、品質特性及び**製造プロセスパラメータを評価**すること、そして**目標品質のロットを日常的に生産する保証**を高めることを含む様々な活動において使用できる。



Q9は、オプションとの位置付けだが、推奨される。

品質リスクマネジメント(2)

□ 従来の手法 (Traditional)

- 製造工程の頑健性や設定された判定基準への適合性を確認することにより品質を確保する開発手法



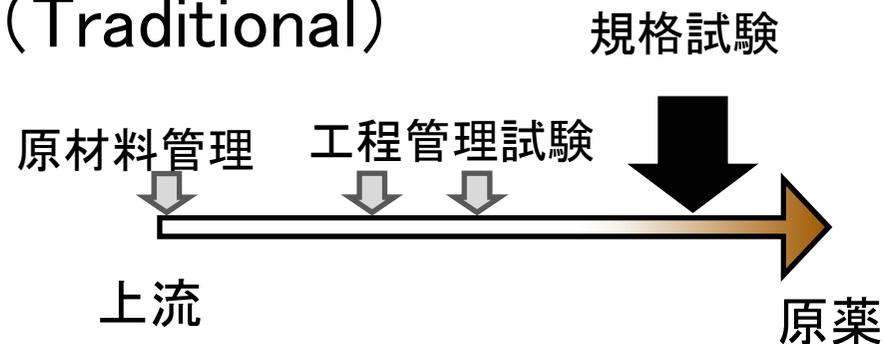
□ より進んだ手法 (Enhanced)

- 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法

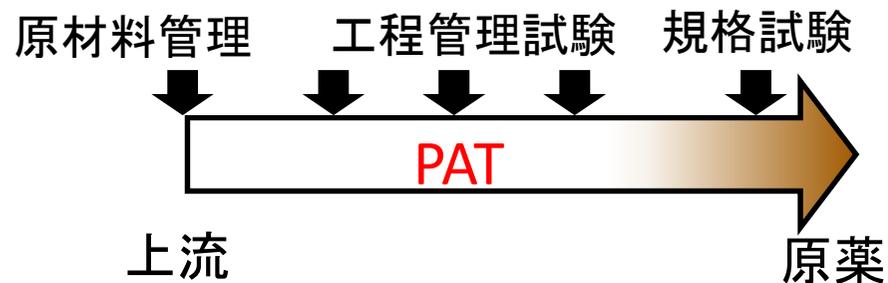
工程を深く理解し、よりよい品質の製品を恒常的に作り続けるため！！

品質リスクマネジメント(2)

□ 従来の手法 (Traditional)



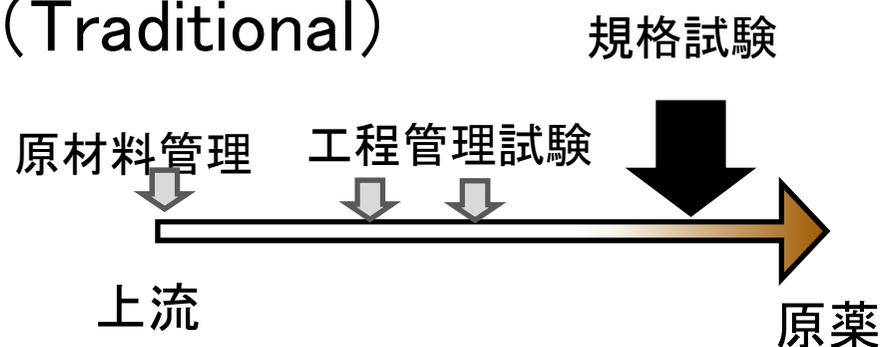
□ より進んだ手法 (Enhanced)



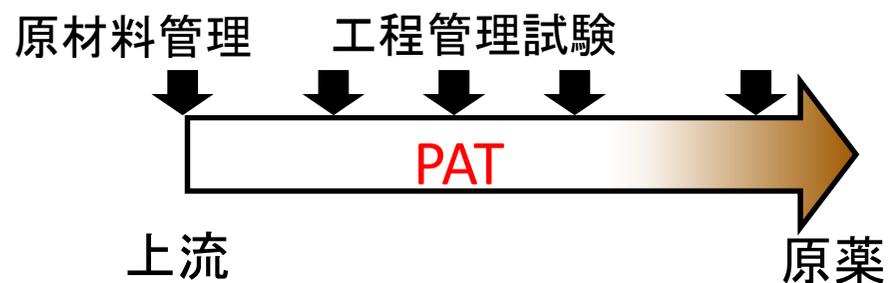
工程を深く理解し、よりよい品質の製品を恒常的に作り続けるため！！

品質リスクマネジメント(2)

□ 従来の手法 (Traditional)



□ より進んだ手法 (Enhanced)



製造管理・品質管理を実施する場合、規制の**弾力的な対応**が可能

より進んだ手法

□ 規制の弾力的な取組みの例

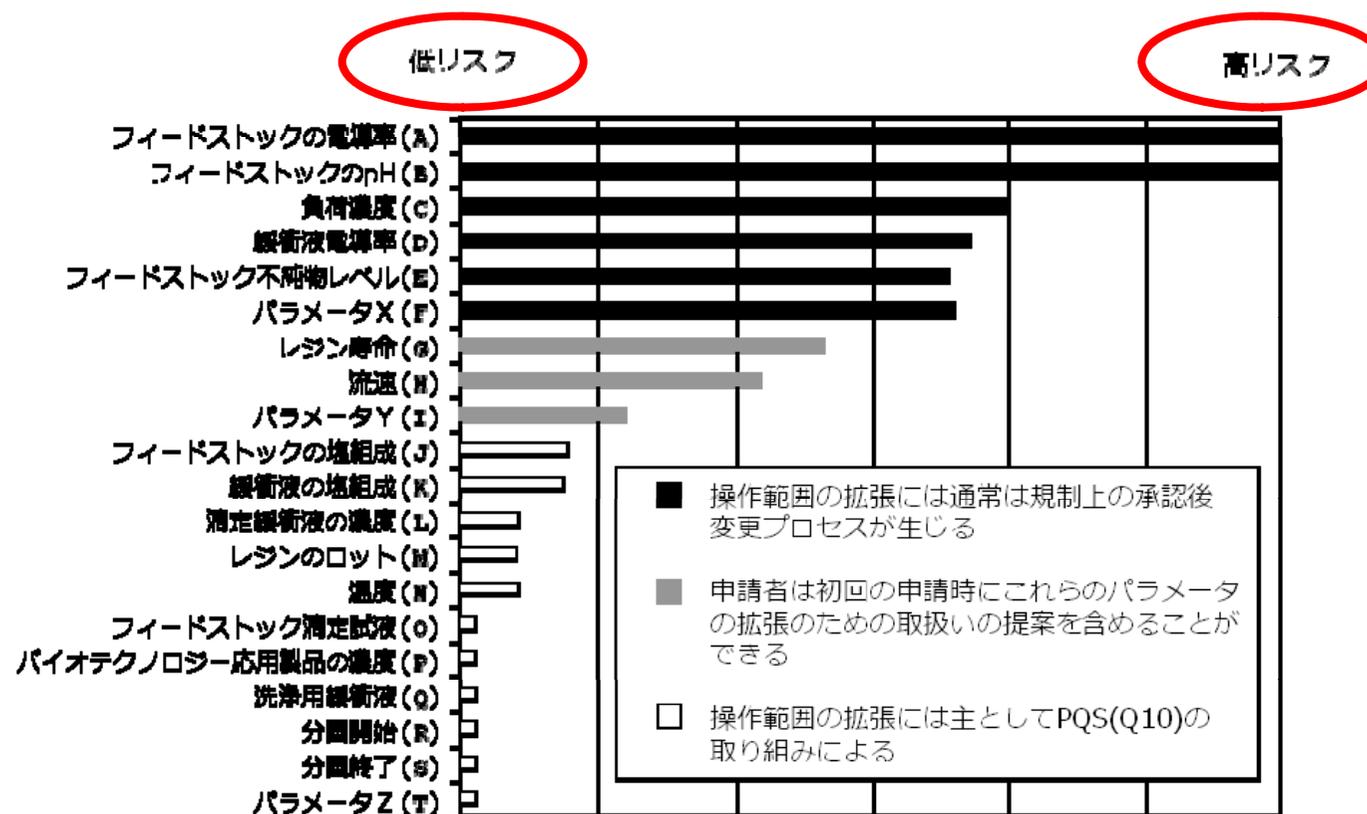
- 科学とリスクに基づいたコミュニケーション
- 追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内での製造工程の変更/改善
- リアルタイムリリース試験の適用による合理的でスムーズな出荷管理



品質リスクマネジメントの活用

- 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

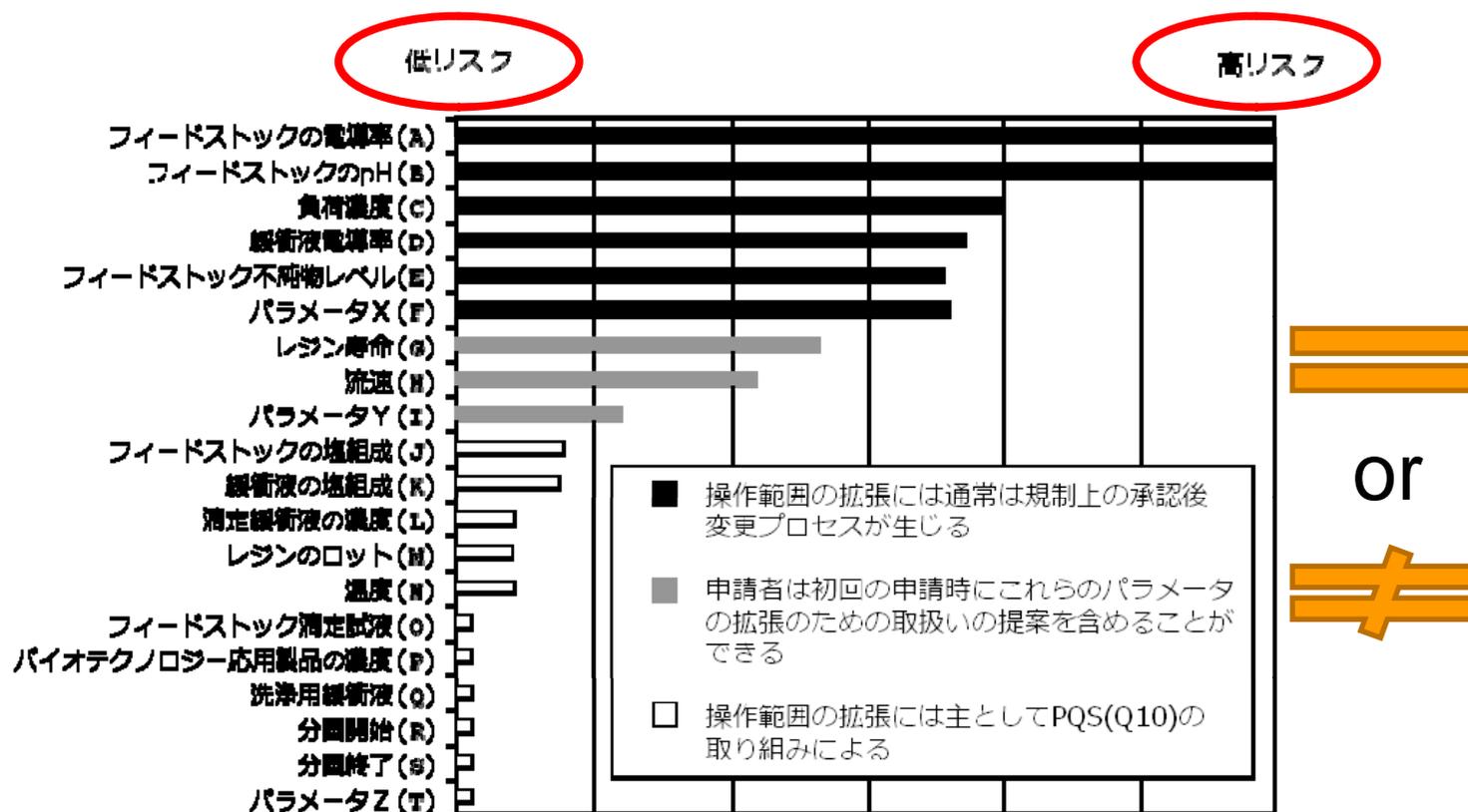
イオンクロマトグラフィーの工程パラメータのリスクランキング



品質リスクマネジメントの活用

- Q9においては、高リスク及び低リスクに言及しているが、PPの重要度(Critical)については、言及されていない。

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



承認事項

一変

軽微

社内担保

=
or
≠

なぜ、一対一対応の是非が生じたか？

(詳細は、この後の松田先生の講演にて)

- パラメータの取り扱いに関して、リスク軽減(管理・モニターの追加などの結果)されたものはCPPとせず、行政に報告すべきでないという論旨が発表された
 - パラメータの属性として、
 - ①CQAにそもそも影響しない場合、
 - ②CQAに影響するがリスク軽減された場合

例えば、②の場合であっても
滅菌管理の重要パラメータである温度・時間は、リスクアセスメントを繰り返すことにより、重要工程パラメータ(CPP)からその他のパラメータ(other PP)に変更するのか？

参考

リスク＝危害の重大性×発生の確率×検出性

リスク評価と規制に関して

- リスク評価と規制(一変・軽微)に関して、それぞれを異なる視点から解釈することが必要！！

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



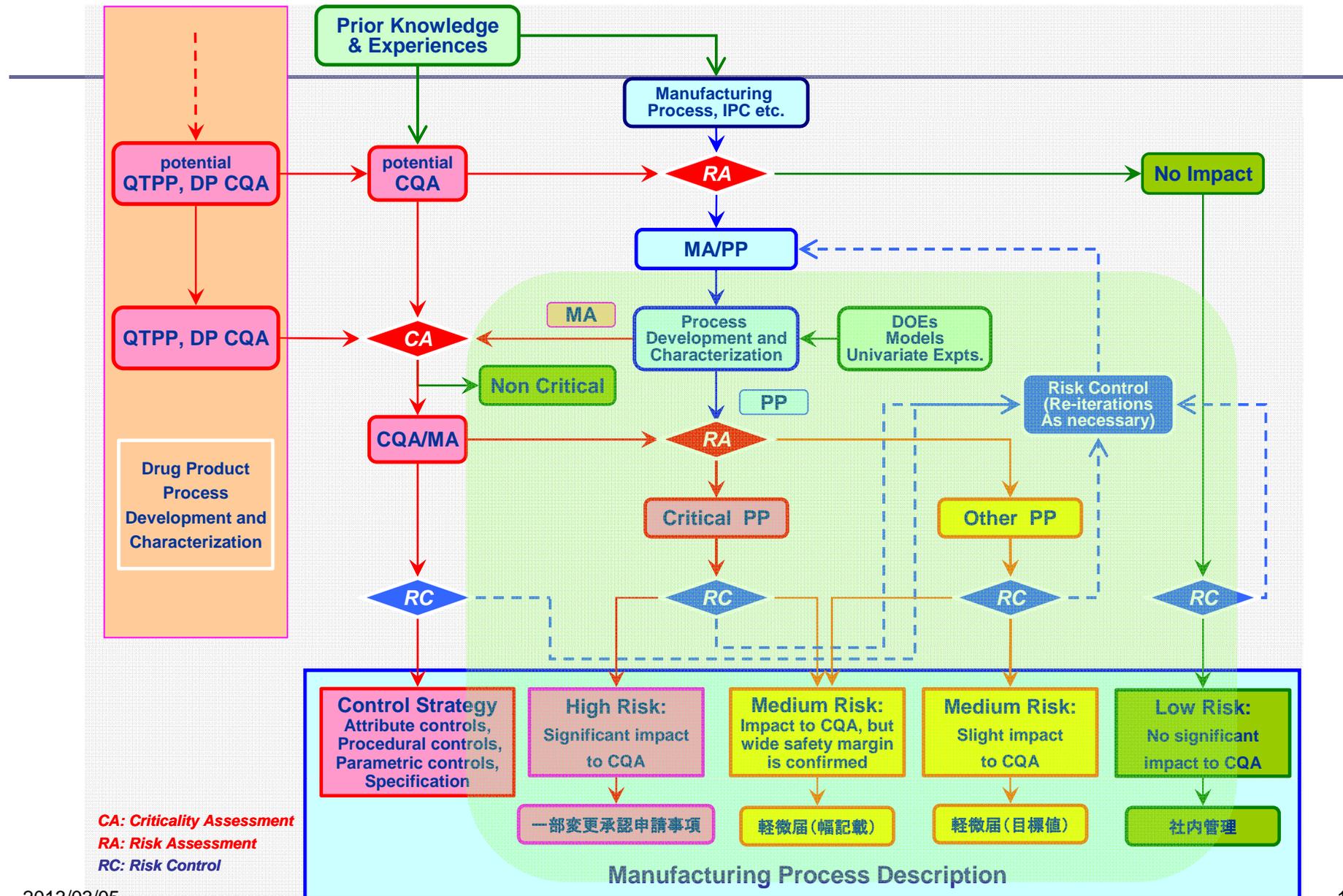
承認申請書における製造方法欄

□ パラメータ等の記載（薬事規制上）

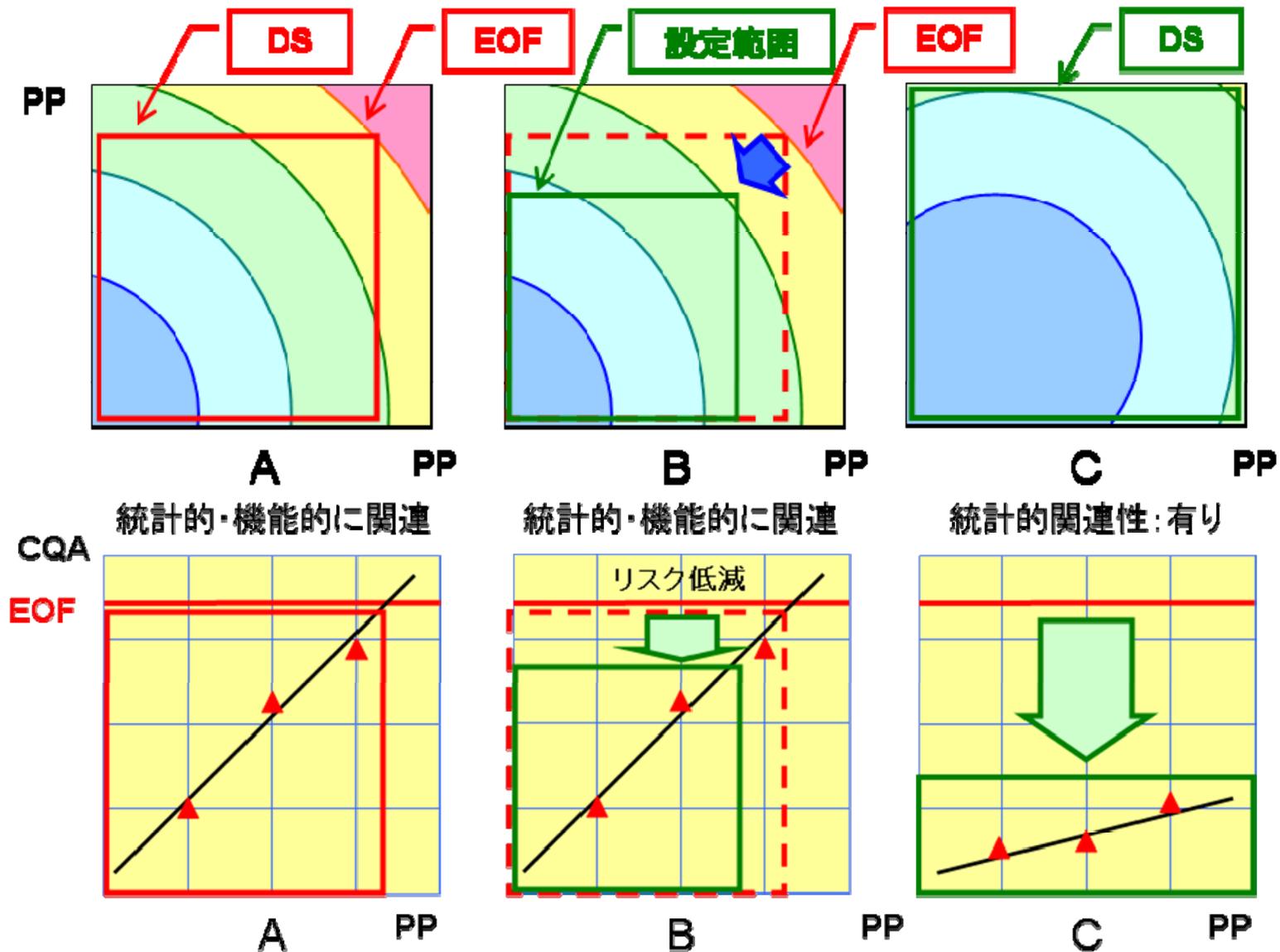
	目標値以外		目標値
	1点記載	幅記載	
一変	●	●—●	《●》
軽微	“●”	“●～●”	『●』

- 厚生労働科学研究（医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究）
- 原薬の開発・製造情報に関する研究
 - 奥田晴宏、国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

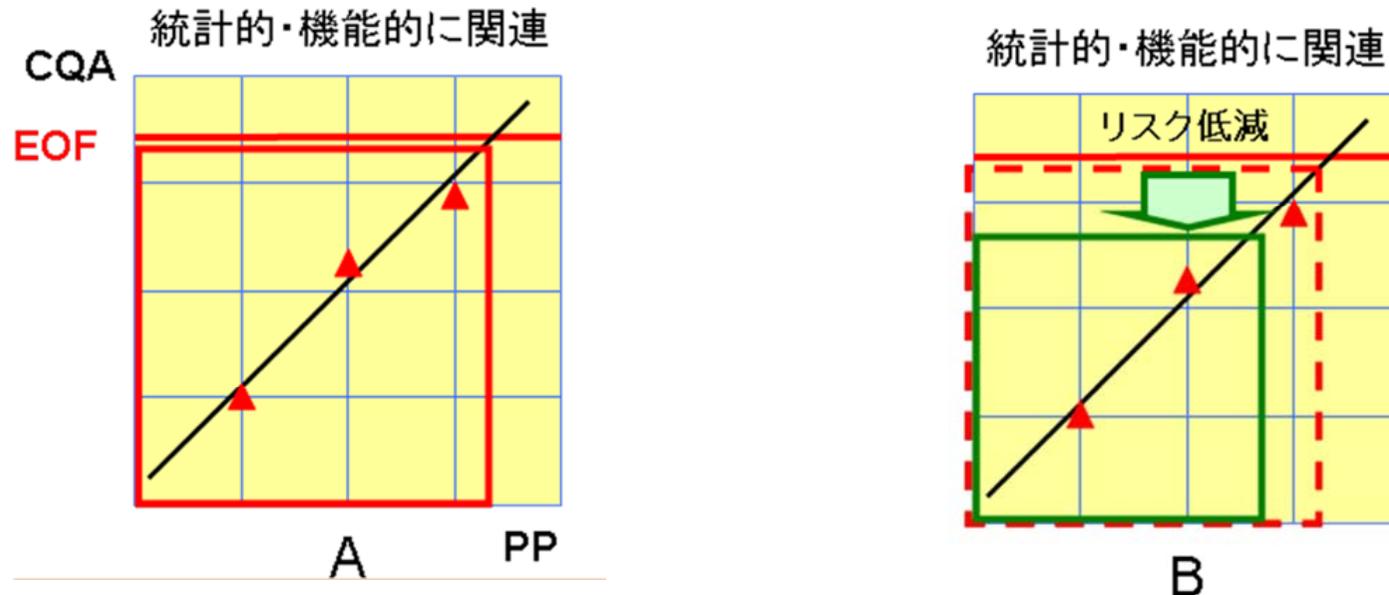
サクラミル原薬製造工程の開発概略



品質管理戦略によるCPPのリスクの低減



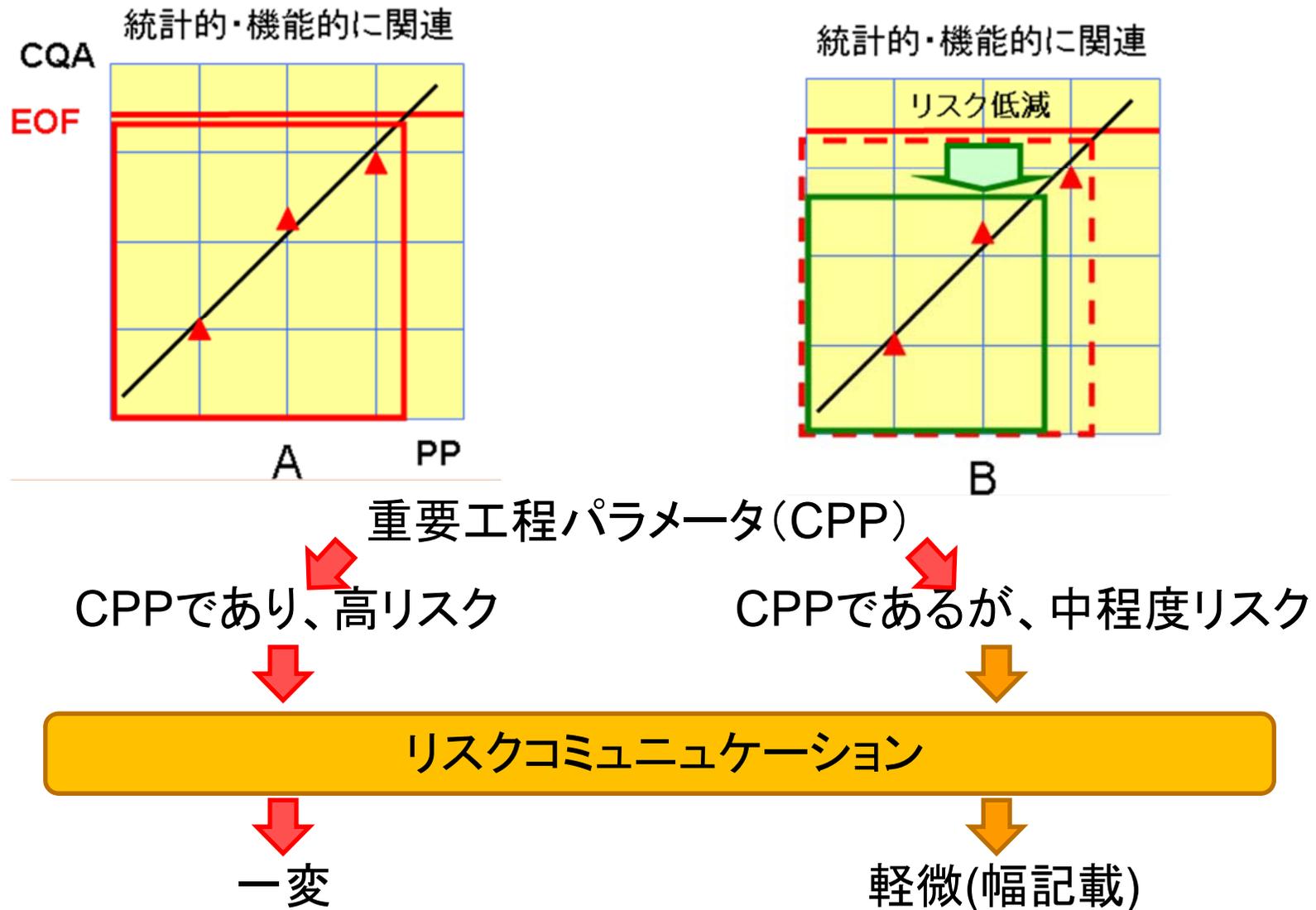
品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(2)



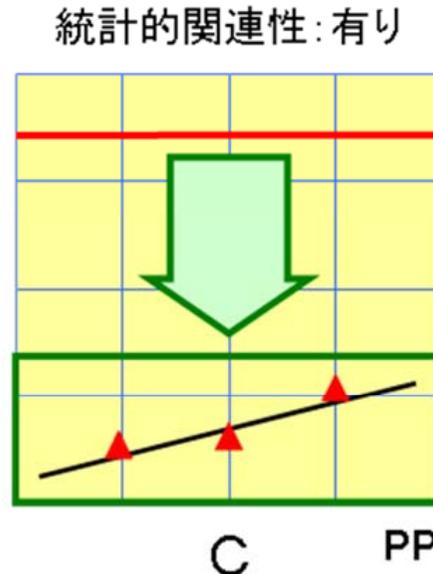
重要工程パラメータ(CPP)

- 工程パラメータ(PP)の変動が原薬CQAの変動に統計的・機能的に有意に関連
- PPが現実的に想定可能な範囲で変動した時に原薬CQAに悪影響を与える

品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(3)



品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(4)

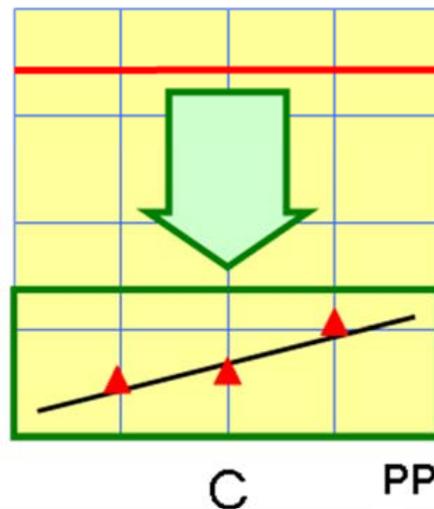


その他の工程パラメータ(other PP)

- PPの変動が統計的に有意に関連しても、現実的には起こりえないほどPPが変動しないと原薬CQAに悪影響を与えない、あるいは
- そもそもPPの変動と原薬CQAとの関連が認められない

品質管理戦略によるCPPのリスクの低減(5)

統計的関連性: 有り



その他の工程パラメータ (other PP)
中程度リスク



リスクコミュニケーション



軽微(幅記載)



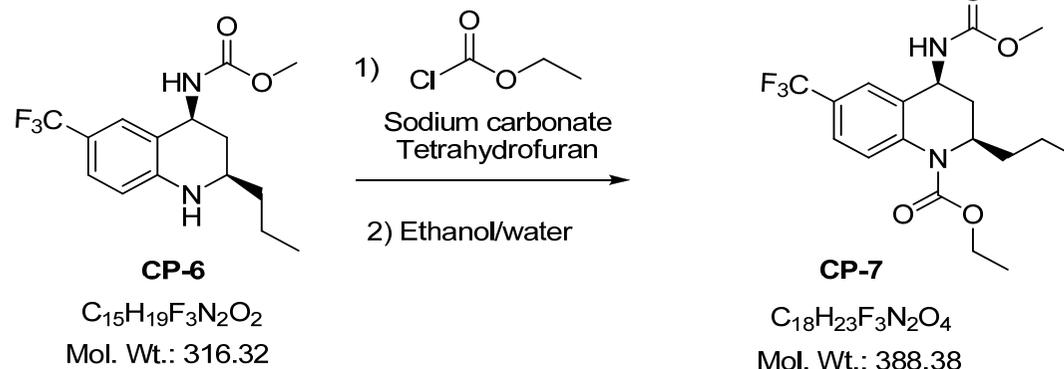
軽微(目標値)

サクラミル ～Step 1～の事例

【製造方法】

Step1 (重要工程: 反応、抽出、精製*)、分離、乾燥)

CP-6『(230 kg)』、テトラヒドロフラン『(1300 L)』、炭酸ナトリウム『(42.4 kg)』を仕込み、クロロギ酸エチル“(158～592 kg)”注1)を加え。還流下で撹拌する。…(中略)…エタノールの質量に対して“25～35%”注2)の質量に相当する水を加えて冷却し、『20°C』で撹拌する。



サクラミル ～Step 1～の事例

【製造方法】

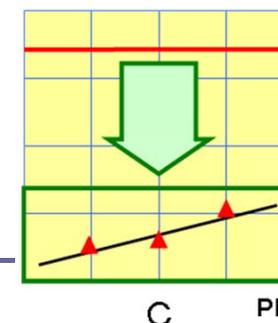
Step1 (重要工程: 反応、抽出、**精製***)、分離、乾燥)

CP-6『(230 kg)』、テトラヒドロフラン『(1300 L)』、炭酸ナトリウム『(42.4 kg)』を仕込み、クロロギ酸エチル“(158～592 kg)”^{注1)}を加え。還流下で攪拌する。…(中略)…エタノールの質量に対して“25～35%”^{注2)}の質量に相当する水を加えて冷却し。『20℃』で攪拌する。

DSに関する注意事項

*)エタノールの質量に対する水の質量。**エタノールの溶媒量及び結晶化の温度はデザインスペースを構成するパラメータ**であり、不純物の合計量を制御する。

 DSを設定する場合には、関係するパラメータを明確にする



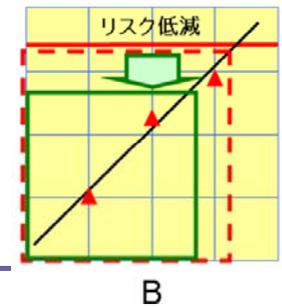
サクラミル ～Step 1～事例C

【製造方法】

Step1 (重要工程: 反応、抽出、精製*)、分離、乾燥)

CP-6『(230 kg)』、テトラヒドロフラン『(1300 L)』、炭酸ナトリウム『(42.4 kg)』を仕込み、**クロロギ酸エチル“(158～592 kg)”注1)**を加え、還流下で撹拌する。…(中略)…

注1) 本パラメータは、**想定される変動では原薬CQAに与えるリスクは低い**ため、重要工程パラメータに特定されなかったもので、**中程度リスクと判断し、軽微変更可能な幅記載**とした。



サクラミル ～Step 1～の事例B

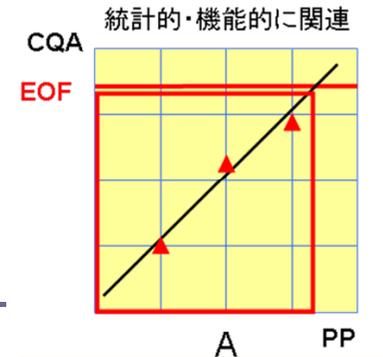
【製造方法】

Step1 (重要工程: 反応、抽出、精製*)、分離、乾燥)

…(中略)…エタノールの質量に対して“25～35%”注2)の質量に相当する水を加えて冷却し、『20℃』で攪拌する。

注2) 本パラメータは、重要工程パラメータではあるものの、工程パラメータを十分に狭い範囲に限定する管理戦略により原薬CQAに与えるリスクが低減したため、中程度リスクと判断し、軽微変更可能な幅記載とした。

サクラミル ～Step 2～の事例A



【製造方法】

Step2(重要工程:反応、抽出、精製、分離、乾燥)

エタノールの質量に対して**20～35%**の質量に相当する水を
加えた後、毎分0.15～0.5°Cで冷却し、『18°C』で撹拌する

(本パラメータは、重要工程パラメータであり、高リスクと判断)

原薬開発と承認書記載事項のまとめ

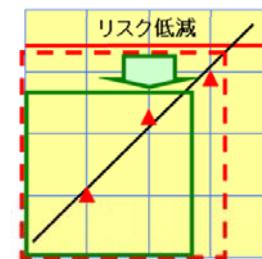
中程度リスクのCPPおよびOther PPに対して軽微変更対象（幅記載）の事例を例示

- CPPであっても、適切な管理戦略を採用することにより、「中程度リスク」となるケースがある→事例B
- 工程パラメータの変動が原薬CQAに影響を与える場合でも、CPPとはならないケース（other PP）がある→事例C



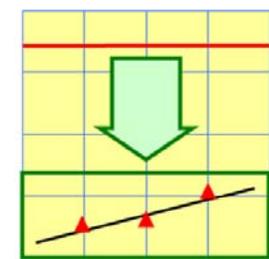
PPが逸脱した場合は、逸脱処理

統計的・機能的に関連



B

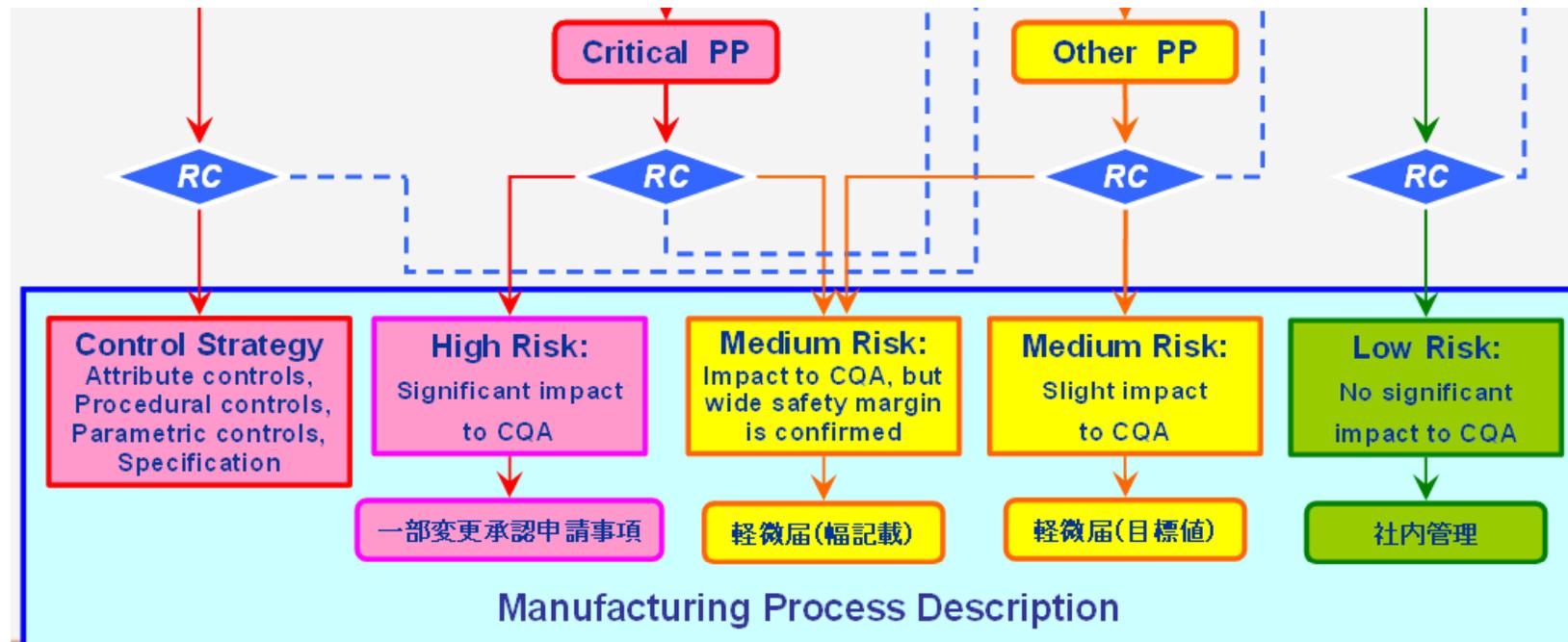
統計的関連性: 有り



C

PP

承認書記載事項のまとめ



リスク評価と規制(一変・軽微)に関して、それぞれを異なる視点から解釈することで、企業と行政がよりよいコミュニケーションが形成できるのではないのでしょうか。