

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書
原薬の開発・製造情報に関する研究
— Quality by Design の方法論による原薬研究開発 —

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

研究要旨

医薬品の製造方法は国に登録されて、厳重に管理されてきた。企業は市販後に工程パラメータを変更するにも規制当局に変更申請や届出が必要であり、企業・規制当局にとって多くの時間、労力、コストを強いてきた。そこで、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れること、さらにその方針で開発が実施された場合には、応分の規制を緩和するという方針を打ち出した。そのことにより、合理的な品質管理とコスト削減が可能となるが、具体的な研究開発方法については殆ど示されていないので、我が国の実情も踏まえ、科学的な製品研究開発と審査のあり方を具体的に示すことが急務となった。

本研究では、科学的な製品研究開発の例示を行い、研究開発と審査のプロセスを円滑化することを目的として、いわゆる **Quality by Design** の方法論による原薬研究開発の実情を調査した。その情報をもとにわが国の規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック)案 CTD 第2部原薬 2.3.S.2 サクラミル(案)を作成した。

作成に際しては、国立衛研、PMDA(審査担当者および査察担当者)、産業界(日本製薬工業協会、日本医薬品原薬工業会に所属企業)からなる産官学の研究者から研究班を構成し、得られた情報を解析・討論した。

サクラミル研究開発の主な対象は、キラル医薬品の製造、遺伝毒性不純物の管理、原薬製造プロセスの下流における出発物質の選択、リスク評価に基づくデザインスペース及び管理戦略の構築等であり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものとなった。

研究協力者
(順不同)

長山 敏 (ファイザー)
尾崎健二 (塩野義製薬)
井口富夫 (HS財団)

長谷川 隆 (大塚製薬)
仲川知則 (大塚製薬)
中村博英 (合同酒精)
井伊齊昭 (セントラル硝子)
常松隆男 (トクヤマ)
山田 純 (ファイザー)
木田仁史 (旭化成ファーマ)
薙井 武 (日本新薬)
寶田哲仁 (持田製薬)
黒田賢史 (武田薬品)
菅原貴博 (エーピーアイコーポレーション)
松村清利 (大塚化学)
高木公司 (中外製薬)
岸本康弘 (日本ベーリンガーインゲルハイム)
安藤 剛 (東京大学)
森末政利 (PMDA)
中西民二 (PMDA)
高木和則 (PMDA)
本田二葉 (PMDA)
松田嘉弘 (PMDA)

A. 研究目的

医薬品の品質は有効性と安全性保証の基本であるため、品質確保の取り組みが厳重な規制の下に実施されている。製薬企業は各種工程パラメータを詳細に承認申請書に記載し、承認されたパラメータの管理範囲内で製造しなければならない。市販後に新規製造装置の導入や工程改善などで、パラメータ及びその管理範囲の変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局にとって多くの時間、労力、コストを強いてきた。この状況を打開するため、日米欧医薬品規

制調和国際会議(ICH)は、いわゆるQトリオガイドライン(Q8,9,および10)を作成し、医薬品規制に品質システムの概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と製造管理・品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れるべきであるという方針を打ち出した。さらに、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、その成果に基づき品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和しうることが提唱された。

その結果、合理的な製造管理・品質管理の実行により、その下で変更管理のコストを含め、製造コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の製造管理・品質管理が可能となったが、方針を実行に移す具体的な方策に関してはICHガイドラインでは殆ど示されていない。新方針に従って、製品開発研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果の解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学を駆使した製品研究開発の事例を調査・研究し、承認審査の際の判断基準を明確にすることが急務である。

一方、ICHは原薬の開発と製造に関するガイドライン(Q11)のための専門家作業グループを立ち上げ、検討を開始しているところである。Q11は、Qトリオで示された概念を原薬に適用することを目標とするガイドラインであり、本ガイドラインが完成した暁には、速やかかつ円滑な我が国の薬事規制への取り込みが望まれるところである。

本研究班は、ICHガイドラインで端的に

示された新たな品質保証政策を速やかに国内で実施に移すために、有効な製品研究開発に関するガイダンスを作成することを目的とする。本研究を通じて、医薬品の一層の品質確保につながる科学的な承認審査を促進することが最終目標である

昨年度研究では、規制当局による薬事規制がかかるプロセスを決定する原薬製造の開始点(出発物質)に関して議論を実施し、出発物質が備えるべき要件等を明らかにした。

本年度研究においては、昨年度研究成果を踏まえつつ、製品研究開発の実情を調査し、規制当局に提出する研究開発レポートの実物大模型(モック)(案)CTD第2部原薬2.3.S.2 サクラミル(抜粋)を作成した。

B. 研究方法

研究班は、日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びにPMDAの審査および査察担当者で組織した。

本モックはファイザー社からモックデータの提供の提案を受け、Quality by Designの方法論で開発が進行したTorcetrapibの開発データを基に作成された。Dr. Timothy Watsonが来日し、Torcetrapibの開発過程に関して説明を受けたのち、研究班によりデータおよび考察の妥当性が検討された。パートごとに研究協力者が内容を検討し、研究班会議で全体討論した。研究班会議は、6回(2010年4月23日、7月2日、8月25日、9月30日、12月7日、2011年2月18日)開催した。

検討に際しては以下のICHガイドライン及び論文を参考にした。

- 1) Q8R2: 製剤開発に関するガイドラインの改定
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2_10_6_28.pdf) ,
- 2) Q9: 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1.pdf) ,
- 3) Q10: 医薬品品質システムに関するガイドライン
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/step5_q10_10_02_19.pdf)
- 4) 「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について
(http://www.pmda.go.jp/ich/q/qiwgqqa_10_9_17.pdf)
- 5) Dave am Ende & Karen S. Bronk & Jason Mustakis & Gary O'Connor & Charles L. Santa Maria & Roger Nosal & Timothy J. N. Watson: API Quality by Design Example from the Torcetrapib Manufacturing Process, *J. Pharm. Innov.*, **2** 71–86 (2007)
- 6) CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES, (London, 28 June 2006)

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬品の各極の日米欧品質ガイドラインおよび品質基準や製造プロセスに関する実態調査等の研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果

CTD 第2部原薬 2.3.S.2 (2.3.S.4を部分的に含む) サクラミル実物大模型(モック)抜粋を本報告書の別添とした。

本モックは下記に関する情報を含む：
S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール、S.2.3 原材料の管理、S.2.4 重要工程および中間体の管理、S.2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価、S.2.6 製造工程開発の経緯、S.4.1 規格及び試験方法、S.4.5 規格及び試験方法の妥当性。

なお、CTD ガイドライン第2部では、細分化されたナンバリングは用いられていないが、モック作成に際しては、2.3.S.●●のようなナンバリングを便宜上用いた。

モック作成作業全般にわたる事項として、以下の事項に配慮した。

- 1) モック作成に際しては、広く利用がしやすいように、一部構造を改変、原薬名も架空の名称「サクラミル」とした。
- 2) わが国の薬事制度および現在進行している ICH Q11 ガイドラインに可能な限り矛盾がないように用語、概念を整理した。
- 3) 本モックの主たる狙いは S.2.6 製造工程の開発の経緯に記載する情報を判りやすく示すことであるが、それに加えて、一部構築中であるが、S.2.2~2.5 お

よび S.4.1・4.5 の内容を含む。後者は、読者にサクラミルの品質およびその管理方針のより具体的な内容理解の促進目的として、S.2.6 のデータをもとに、及び/あるいは、既存の情報・知識をもとに作成することとした。

モックの主な論点は以下のとおりである。

- 1) 原薬の管理戦略上重要な要素である出発物質の選定の妥当性
 - ① 出発物質の規格および出発物質以降製造工程の不純物除去(反応による除去を含む)能力により説明
 - ② エナンチオマーを含め立体化学の管理
 - ③ キラルプールの利用と立体選択的反応
- 2) 遺伝毒性不純物(GTI)の管理戦略
 - ① GTI のうち1分子種の規格設定、反応と工程における挙動調査により、プロセスの性能で毒物学的閾値(TTC*)から設定した濃度限度値を超えないことを説明

* Threshold of Toxicological Concern: (TTC) is proposed. A TTC value of 1.5 µg/day intake of a genotoxic impurity is considered to be associated with an acceptable risk (excess cancer risk of <1 in 100,000 over a lifetime) for most pharmaceuticals. (from EMEA guideline).
- 3) 品質リスクマネジメント
- 4) 極めて除去が困難な不純物に関するデザインスペース
- 5) 環境に配慮し、ピリジンからリン酸三ナトリウム又は炭酸ナトリウムへの変更

6) ライフサイクルマネジメント

本モックはあくまで、**Quality by Design** の方法論で開発された原薬に関して CTD 様式 S.2.6「製造工程の開発の経緯」に記載する内容の例示を示すことを目的としている。規制上の新たな規制要件を提案することを意図するものではない。また、全ての項目を網羅しているものでもない。

以下、CTD の項目の順に従い、作成に際して考慮された事項を解説する。

S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール

本項では、合成ルートに従い、サクラミル製造方法のフローと反応を化学量論の観点から説明した後、製造方法及びプロセスコントロールの項目で実際の製造に用いるスケールでの投入物質の量を含め、製造プロセスを記載した。

合成化学的に製造方法の概略を示すことを目的としたものであり、デザインスペース及び／あるいはリアルタイムリリース試験を組み込んだ製造方法の記載とはなっていない。

S.2.3 原材料の管理

本項目では、出発物質の管理項目と原材料の管理項目の一覧を示した。

このリストの全てが規制当局に登録する出発物質の管理項目となるわけではなく、製造業者の品質システムにおいて管理される項目も含まれる。

本モックでは出発物質の供給業者のライフサイクルにわたる管理に関する製造業者の方針・ポリシーを記載した。ここで記載されたライフサイクルマネジメントに係わる事項は、製造業者の品質システムにおいて実行される事項であり、多くは GMP の対象となりえるかもしれないが、通常、承認申請時に規制当局に呈示すべき事項としては取り扱われない。しかしながら、本モックにおける出発物質 CP-6 はイロハ社が開発したオーダーメイド化合物であるため、出発物質供給業者から合成方法の情報を得ることが可能であると想定し、出発物質の妥当性を説明する観点からライフサイクルマネジメントに関する事項を記載した。

S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価

本項目に関しては、承認申請時の提出資料としては、化学薬品原薬では無菌原薬以外の提出が必須ではないことから（CTD M4Q 参照）、「該当なし」とした。

S.2.6 製造工程の開発の経緯

本項目は、**Quality by Design** 戦略で開発された原薬を意図して作成した。ただし、従来のアプローチで開発された原薬に関しても、内容を取捨選択することにより、適用可能と考える。さらに植物起源の物質を合成開始点に持つ原薬や酵素変換プロセスを有する原薬等についても、製造工程による独自の要件により情報を追加する、又は、削除することにより適用可能であると考えられる。

この S.2.6 のモックは、原薬の製造工程の開発の経緯に関連する文書を編集する際の例示、手引きとなることを意図している。文書作成の際に注意すべき一般的事項としては以下の事項を考えることができる

- 1) 原薬の重要品質特性 (CQA) を、製剤 CQA に対する原薬の品質特性の影響の理解に基づいて特定する。
- 2) 工程パラメータ及び物質特性を、開発の進行につれて行われる実験によって評価し、特定する。これらのパラメータや物質特性には原薬 CQA に影響する (又は、影響しない) 原材料、出発物質、装置とスケール及び中間体などが相当する。
- 3) デザインスペースは、工程パラメータを操作することができる範囲を特定し、原薬の品質を管理し、原薬 CQA に適合することを保証するものであるが、これらの実験から得られる製造工程の知識は、デザインスペースの基盤としてまとめることができる。
- 4) ビジネス特性 (例えば、最適化) を物質特性と区別する。原薬 CQA に適合する製造工程を保証する管理戦略は、デザインスペースとともに決定し、この章で要約する。

以下、サブ項目毎に本モック作成時の考察あるいは留意点について記載する。

1) サクラミルの目標プロファイル及び見込まれる重要品質特性 (CQA)

サクラミルの目標プロファイルは、サクラミル製剤の目標製品品質プロファイル

(QTPP、Quality Target Product Profile) を反映したものでなければならない。製剤 QTPP の理解に基づいて、製剤の開発に影響する物理的、化学的、生物学的及び微生物学的な性質又は特徴 (例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響) に関する知識及び理解とともに製剤での使用を考慮して、目的とする原薬に見込まれる重要品質特性を特定する。原薬に見込まれる CQA を特定するために、商業原薬がどのように開発され、選択されたかについて記述する。例えば下記のような考察が記載される。

- 1) 望まれる安全性及び有効性のある、安定した製剤の頑健な製造に関連する原薬の特性 (例えば、溶解度、粒度分布、物理的性質、結晶多形及び塩)。
- 2) 製剤の CQA (すなわち、安全性、品質及び有効性に関連) と直接関連する原薬の特性 (原薬の CQA と定義される)。
- 3) 粒子径又は結晶多形等の特定の品質特性が重要 (Critical) でない場合には、この章において重要でない理由。

2) 開発の経緯

ここでは以下に留意した。

- 1) 開発段階に使用した合成ルートを議論し、選択した商業用製造方法との違いを合理的に説明する。
- 2) 臨床用原薬の製造で使用された合成プロセスは全てこの項に含める。商業用製造方法の変更についても議論する。

3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法選択の根拠

選択した出発物質の選定根拠を示す。

妥当性のレベルは、市販品としての入手可能性、原薬までの工程数／原薬との構造類似性、合成の工程数や出発物質の管理戦略等の幾つかの要因に依存する。ここでは以下のことを想定した。

- 1) 構造の重要な構成要素として原薬に組み込まれる。
- 2) 複数の供給業者から市販品として入手可能であり、イロハ社は合成ルートを十分に把握している。
- 3) 構造が十分に解明され、不純物プロファイルが明確であり、商業用製造工程を通してそれらの不純物の挙動及び除去についてよく理解できている。
- 4) 各出発物質が原薬の製造への使用に適していることを確実にする適切な管理値が設定できている。
- 5) 出発物質、キラルの管理、技術や支援するための知識に関する参照文献は妥当性の根拠として使用できる。
- 6) 出発物質の不純物の規格は、重要な要素である。出発物質に含まれる原薬のCQAとなる不純物を特定する必要性は、その後の製造工程におけるこれらの不純物を除去する合成ルートの能力に依存する。

ここでは、製品の安全性・有効性に影響を与えるとみなされる品質特性やパラメータを3種に分類し、評価した。

- 1) 高リスク：製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- 2) 中程度リスク：潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- 3) 低リスク：製品の品質に影響を与えない

品質特性。

出発物質の製造プロセスの理解を規制当局に提示する際の提示のレベルは、出発物質の管理のレベルに依存すると考えられる。一般的に、出発物質の管理値を慎重に管理する必要がない場合には、合成スキームには詳細な製造方法を含めないことも出来ると考えられる。

4) デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価および 5) 原薬の各ステップの単位操作の知識スペース

本稿ではリスク評価のハイレベルな要約を示した。以下の内容が含まれる。

- 1) デザインスペースを開発するために、プロセスを多くの単位操作に分割(分割された各ユニットを焦点領域(Focus Area: FA)と呼ぶ)した。特定の焦点領域を優先的に調査したことを正当化する説明が必要であり、リスク分析の要約を示した。その他、以下のような取り組みも可能である。
 - ① 焦点領域の因果関係マトリクスの例の追加。
 - ② 単位操作の妥当性を示すため、苛酷条件での実験や予測実験の結果、例えば、抽出や後処理等が不純物管理の原因とはならないことの説明。
 - ③ 各工程における品質特性の管理やデザインスペース実験に関連した各工程をハイライトしたすべての単位操作の表。
- 2) デザインスペースの開発プログラムにおいて評価された焦点領域ごとに、

- 関連する品質特性を特定し、概説した。
- 3) 何が原薬の CQA と関連するか、何が提案する商業用製造工程の実行に関連するかを特定するため、不純物カスケード（不純物の格子図）を挿入した。製造工程の追加の品質特性（不純物の格子図に含まれていないもの、例えば Pd 濃度）を要約した表を示すことも有用であると考えられた。
 - 4) どの製造工程でそれぞれの品質特性が形成され、管理されるか、また、製造工程を通して不純物がどのように変化していくかについて記述した。
 - ① 不純物の挙動（運命及び除去）のプログラムや苛酷実験、さらに、不純物の流れとどのように関係するかを記載することは重要である。
 - 5) 原薬の各ステップの単位操作の知識スペースの項では、実験に基づく議論とそれを支持するデータ、グラフ等が必要であり、知識スペースと重要度の評価を支持する重要なグラフと数値のみをここでは示した。
 - ① 製造工程の各ステップの知識スペースを決定するために実施した研究を、以下に従い、記述した。
 - 不純物カスケードの中のどの不純物が、その工程の QA（品質特性）か否かに関する考察
 - リスク評価（RA, Risk Assessment）で重要である、重要でないと評価された工程パラメータのリスト。
 - 実験計画のデザインと検討内容の記述。
- 結果／結論の記述。
- ② さらに下記の点が留意事項として考えられる。
 - デザインスペースの開発のために使用する実験のデザイン、スケール及び設備を議論し、説明することは重要であり、デザインスペースをどのように商業的な製造施設及び設備に適用するかも重要である。これには、バッチデータに加えて、科学的な妥当性にも基づく。
 - 焦点領域ごとに行われた実験結果は、知識スペースを特定するために用いる。個々の要約を示した表、及び／又はデザインスペース（本項に示す場合）、各焦点領域の議論の最後を含める。
 - 初期のリスク評価において、重要である（critical）と特定したパラメータのうち、重要でないとしたすべてのパラメータについて、その評価の妥当性を保証することが重要である。
 - リスク評価項目の詳細は第3部に記載。ただし、従業員の教育・訓練等の要素まで含まれるために膨大な量となる可能性があり、その詳細さのレベルはケースバイケースで判断。
- 6) 製造工程の重要度の評価：最終のデザイ

ンスペース及び管理戦略の要約

この項は、1つのステップから物質特性と工程パラメータがどのように下流のステップ、最終的に原薬に繋がっていくかについて、理解を示すことを目的とし、以下を記述した。

- 1) 総合的にすべてのステップと焦点領域 (FA) を評価し、全体的な重要度の評価を概説した。このことを通じ、デザインスペースと対応した管理戦略を開発することができ、管理戦略の十分な根拠を示すことができることを期待した。
- 2) これらの管理が重要工程パラメータ (CPP) 及び CQA に機能的に関連していることを記述した。
- 3) 特定された重要工程パラメータと CQA ごとに結果として生じるデザインスペース/管理戦略を概説した。
- 4) 原薬 CQA として特定された不純物のエチル類縁体、CP-8 (最終ステップで使用される出発物質)、立体異性体並びに遺伝毒性不純物(GTI)とさらに不純物合計が例示され、それらの管理戦略が記述された。GTIとして4分子種が存在するが、このうち最も量的に多い出発物質 CP-6 のみを管理(規格値 10 ppm)し、その他の GTI は CP-6 の不純物であることから、CP-6 の不純物の管理と工程の頑健性(合成過程で非遺伝毒性不純物に変換；再結晶ステップで効率的に除去)から CP-6 が規格値以下であれば、基準を満たすことを提示した。

S.4 原薬の管理

S.4.1「規格及び試験方法」に示した規格一覧は、S.2.6のデータと管理戦略ならびに通常想定される原薬の規格値を基に作成した。

S.4.5に示した「サクラミルの管理戦略のまとめ. (抜粋)」は、Q11ガイドラインステップ2合意予定の文書に例示されている「Example 5b: Example of a Possible Control Strategy Summary-Chemical Entity」をテンプレートとして作成した。この表は、先ず原薬のCQAを抽出して、その管理方法、最後に規格との関連を示す表となっているところに特色がある。研究班では右端のカラムの意図が分かりにくく、「規格設定の有無、規格設定とした際の実施方法」に修正したほうが、理解が容易であるとの指摘もされたが、ICH Q11のステップ2合意文書の形式に準拠した。

D. 考察

医薬品原薬「サクラミル」を想定し、主にCTD様式2.3.S.2.6「製造工程開発の経緯」に関する実物大模型(モック)案を作成した。本モックは、欧米メガファーマがQuality by Designの概念で開発した医薬品原薬のデータに基づき、分担研究者と国内研究協力者(日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びにPMDAの審査および査察担当者)とともにわが国の開発の現状、薬事規制を考慮して作成したものである。

サクラミル研究開発の主な対象は以下の様なものであり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものである。

- 1) サクラミルはキラル医薬品原薬である。その立体化学は実際の製造プロセスでは上流で決定されるが、出発物質は原薬の2工程前に設定される。出発物質の選択の妥当性が議論
- 2) 遺伝毒性不純物を含む。欧州の遺伝毒性不純物ガイドラインに従い TTC から設定した濃度限度値 25 ppm で管理する方策の妥当性（遺伝毒性不純物は現在 ICH M7 としてトピック化されている）
- 3) 2 個のキラル中心を有する化合物であり、立体化学とプロセスの関連が議論
- 4) 極めて分離が困難な不純物の生成をコントロールするためのデザインスペースの設定
- 5) 環境に配慮し、ピリジンからリン酸三ナトリウム又は炭酸ナトリウムにプロセス変更する際の妥当性

出発物質に関しては、原薬の開発と製造に関する Q11 ガイドラインで取り扱われている（本ガイドラインは、開発と製造の 2 つの段階を取り扱うことを意図し、さらに化成品と生物薬品の双方を基本的には同一の概念でカバーするガイドラインとして開発され、ほぼステップ 2 合意に達しつつある）。

Q11 は、化成品に関しては、化成品特有の事項として、出発物質に大きなスペースを割いている。出発物質を選択する際に考慮すべき一般原則が記載されている(下記)

- 1) その基本的な考え方として、一般的に、製造プロセス上流の開始近くでは、物質特性あるいは操作条件の変更の原薬の品質に対する影響は潜在的に小さいことが指摘されている。

原薬の品質とプロセスの関係は、原薬の物理的性質と不純物の制御の2つの要因で規定される。前者は最終晶析工程とそれに続く工程（例、粉碎、微粒化、移動）中に決定される。後者に関しては、製造プロセスの上流で持ち込まれたあるいは生じた不純物は、製造プロセスの下流で生じた不純物に比べて、精製操作（例、洗浄、分離中間体の晶析）で除去されるより多くの機会が通常あるため、原薬の中に持ち込まれる可能性はより少ない。

- 2) プロセスにおける不純物の生成のメカニズムを明らかにし、このプロセスにおける変更が不純物の生成、挙動及び除去にどのように影響するか、そして提案された管理戦略が原薬の製造プロセスに対して何故適切であるかについて、規制当局が評価できるように、適切に記載されることが求められている。評価のためには、複数の化学変換工程の記載が必要とされている。
- 3) 原薬の不純物プロファイルに影響する製造工程は、通常 3.2.S.2.2 の項の中に記述される。
- 4) 収束型の原薬製造プロセスの各支流工程は、各支流工程において、出発物質が初めて使用された場所以降に対して、GMP の条項が適用される。
- 5) 出発物質は、化学的性質と構造が特定された物質である。

申請者は、一般原則に照らして、出発物質選択の妥当性を下記の観点から示すことが求められる：

- 1) 出発物質中の不純物を検出する分析方法の能力
- 2) 出発物質に含まれる不純物及びこれらが後に続く工程で変換されて生成する誘導体の変遷と除去
- 3) 各出発物質に対する提案規格が管理戦略のためにどのように役立つのか

本モックにおいても出発物質の管理基準と管理戦略との関係、工程における不純物の制御が示され、Q11の出発物質の記載に沿った内容となっている。

遺伝毒性不純物(GTI)の検討が実施され、エームズ試験および構造活性相関データベース(SAR)から4分子種がGTIと特定されている。このうち最も量的に多いGTIは、出発物質CP-6であり、他の3分子種はCP-6を製造する際の合成中間体である。本モックでは、CP-6のみを管理(規格値10 ppm)し、その他のGTIはCP-6の不純物の管理と工程の頑健性からCP-6が規格値以下であれば、基準を満たすこととして、最終原薬での規格試験は設定しないこととした。なお、これらのGTIは全てアニリン誘導体であることから、4種のGTIを合算してTTCから設定した濃度限度値以下である。

GTIに関してはすでに欧州ではガイドライン化され、管理が求められているところであり、ICHでもM7としてトピック化され議論が開始されている。わが国でも、今後は対応が必要になるところである。非常に低レベルの不純物の管理が必要となるた

め、最終原薬で試験を実施することは困難が伴い、工程の頑健性を立証して管理する方が有効な方法になると思われる。

CP-6の規格は、このモックのシナリオでは、遺伝毒性不純物のみが高リスクに分類され、規制当局に登録することが想定されている。鏡像異性体は低リスクとされ、社内の品質システムにおいて管理される。その理由として、キラルプールから購入した市販原材料の規格で管理されていること、並びに工程の能力および最終原薬での不純物の検出能力が十分であるからと説明される。製造会社の品質システムの評価が、このCP-6の規格の妥当性の評価に影響を与えることになろう。

出発物質のライフサイクルマネジメントに係わる事項は、製造会社の品質システムにおいて実行される事項であり、通常は承認申請時に規制当局に呈示すべき事項としては取り扱われない(ICHガイドラインQ8R2製剤開発、第2部補遺3. コモンテクニカルドキュメント(CTD)様式での製剤開発情報及び関連情報の提出の項参照)。一方、原薬合成において、出発物質を製造するプロセスの管理は原薬の品質に潜在的な影響を与えうることから規制当局として製造会社の管理ポリシーを把握することも背景情報として有意義であると思われる。

サクラミルは、規制上の出発物質からは2工程で合成されるが、実際にイロハ社が開発した合成経路はさらに長く、6工程を経て完成する。昨年の厚生科学研究による出発物質の選択に関する考察および現在検討中のICH Q11で示されている出発物質

の選択基準では、特別に妥当性が示されない限り、出発物質は汎用市販品である CP-1 および CP-2 となる。

さらに、サクラミルの光学活性は実質的には CP-2 の立体化学により殆ど規定されており、CP-2 製造の変動が出発物質の重要物質特性に与えるリスクは大きいと考えざるを得ない。また出発物質そのものも GTI であるが、出発物質を得るまでの 3 つの中間体も GTI であり、出発物質は不純物として GTI を含む。

そのため、本モックでは 4 工程を経て合成される規制上の出発物質 CP-6 に関して、その供給業者の変更または既存供給業者の製造プロセス変更の際に実施すべき適格性評価のプロトコルの概略をあえて記載し、規制当局に出発物質選択の妥当性の説明の一部として提供することを意図したものである。

規格及び試験方法は、Q6A でも既に述べられているように、医薬品の品質保証に関わる管理戦略における一つの要素である。規制当局による承認事項であることから、S.4.5 規格設定の妥当性の説明の「管理戦略のまとめ」の表では、規格とするか否かにカラムを割いて対応している。本モックでは、リアルタイムリリース試験(RTRT)を採用した場合は、原則として、最終試験での品質試験は実施されないことから、「CQA は原薬で試験されるか」に関しては No とした。一方、「原薬の規格に含まれるか」に関しては、RTRT の場合であっても、規格及び試験方法の設定は必要(Q-IWG の RTRT に関する QA3)とされており、Yes と記載した。もし、RTRT ではなく、スキ

ップ試験の場合は、「CQA は原薬で試験されるか」には Yes となり、注釈としてスキップ試験であることを記載するべきであると考えた。

RTRT の定義： 工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質（中間製品）特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる。

課題解決のための方法論としては、リスク評価によりリスクを特定したのち、多変数の実験計画法に基づく試験のデザインと解析で工程の頑健性を確立し、デザインスペースを設定するという Enhanced approach (Quality by Design)を採用している。現在のモックでは工程の頑健性の説明はなされているものの、そのデザインスペースとの関連が十分に説明されていない。今後必要に応じて適宜修正していきたい。

E. 結論

医薬品原薬「サクラミル」を想定し、主に CTD 様式 2.3.S.2.6 「製造工程開発の経緯」に関する実物大模型（モック）案を作成した。

本モックは、欧米メガファーマが Quality by Design の概念で開発した医薬品原薬のデータに基づき、分担研究者と国内研究協力者(日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びに PMDA の審査および査察担当者)で組織された研究班により、わが国

の開発の現状、薬事規制を考慮して作成された。

サクラミル研究開発の主な対象は、キラル医薬品の製造、遺伝毒性不純物の管理、原薬製造プロセスの下流における出発物質の選択、リスク評価に基づくデザインスペース及び管理戦略の構築等であり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものとなった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危機管理情報

なし

G. 研究発表

学会発表

- 奥田晴宏、製剤設計から商用生産までの一貫性に関する規制の現状と未来に向けた新しい技術の投入に関する期待、製剤機械技術研究会20周年記念大会（平成22年10月、東京）
- 奥田晴宏、ICH Q-trio: 医薬品開発と品質保証の新しいあり方、ISPEレギュラトリー委員会SAM&GMP部会大会、（平成22年11月、山陽小野田市）
- Watson, T., McDermott, T., Okuda, H., Montgomery, F., Lepore, J., Nasr, M., Regulatory roundtable discussion: API around the Pacific Rim The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12, Honolulu, USA)