

「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）ガイドライン（案）」に関する御意見・情報の募集について

平成 23 年 6 月 28 日
厚生労働省医薬食品局審査管理課

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において、「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）ガイドライン（案）」が別添のとおりまとまりましたので、広く御意見・情報を募集いたします。

つきましては、本案に関して御意見・情報のある場合には、下記により提出してください。皆様から頂いた御意見・情報については、今後の活動における参考とさせていただきます。

なお、提出していただいた御意見・情報に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨御了承願います。

記

1. 募集期限

平成 23 年 8 月 15 日（月）必着

2. 提出方法

提出していただく御意見等には必ず「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）ガイドライン（案）」と明記の上、以下に掲げるいずれかの方法で提出してください。お電話による御意見・情報の提出はお受けできかねますので御了承ください。

○電子メールの場合

電子メールアドレス：ichq11@mhlw.go.jp

○ファクシミリの場合

ファクシミリ番号：03-3597-9535

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

○郵送の場合

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

3. 御意見等の提出上の注意

御意見等は日本語に限ります。また、個人の場合は住所・氏名・年齢・職業を、法人の方は法人名・所在地を記載してください。なお、個人又は法人の属性に関する情報以外は公開することがありますので、あらかじめ御了承ください。

1

2

Q11：原薬の開発と製造

3

(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)

4

ガイドライン

5

6

ステップ2版

7

9	1	はじめに.....	4
10	2	適用範囲.....	4
11	3	製造工程の開発の経緯.....	5
12	3.1	一般原則.....	5
13	3.1.1	製剤に関連する原薬の品質.....	5
14	3.1.2	製造工程の開発ツール.....	5
15	3.1.3	開発の手法.....	5
16	3.1.4	原薬の重要品質特性（CQA）.....	6
17	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.....	7
18	3.1.6	デザインスペース.....	7
19	3.2	製造工程の開発情報の提出.....	8
20	3.2.1	製造工程開発の総合的な要約.....	8
21	3.2.2	原薬 CQA.....	8
22	3.2.3	製造工程の履歴.....	9
23	3.2.4	製造工程の開発研究.....	9
24	4	製造工程及びプロセス・コントロールの記載.....	9
25	5	出発物質及び生物起源原材料の選定.....	10
26	5.1	一般原則.....	10
27	5.1.1	合成原薬の出発物質の選定.....	10
28	5.1.2	半合成原薬の出発物質の選定.....	11
29	5.1.3	バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材	
30		料の選定.....	11
31	5.2	出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出.....	11
32	5.2.1	合成原薬の出発物質の選定の妥当性.....	11
33	5.2.2	半合成原薬の出発物質の選定の妥当性.....	12
34	5.2.3	バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材	
35		料の適格性.....	12
36	6	管理戦略.....	12

37	6.1 一般原則	12
38	6.1.1 管理戦略開発の取り組み.....	13
39	6.1.2 管理戦略を開発するための考え方.....	13
40	6.2 管理戦略の情報の提出.....	13
41	7 プロセス・バリデーション/プロセス評価	14
42	7.1 一般原則	14
43	7.2 バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品に特有の原則	14
44	8 コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) 様式での製造工程開発情報及び関	
45	連情報の提出	15
46	8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発.....	15
47	8.2 重要品質特性 (CQA)	15
48	8.3 デザインスペース	15
49	8.4 管理戦略	16
50	9 ライフサイクルマネジメント	16
51	10 図解例	17
52	10.1 例 1 : 物質特性及び工程パラメータと原薬 CQA との関連付けー化学薬品.....	17
53	10.2 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	
54	リスクマネジメントの使用.....	20
55	10.3 例 3 : バイオテクノロジー製品の工程単位操作のデザインスペースの例示	22
56	10.4 例 4 : 適切な出発物質の選定.....	23
57	10.5 例 5 : 選択された重要品質特性のための管理要素の要約.....	24
58	11 用語	28
59		
60		

61 1 はじめに

62 本ガイドラインは、原薬の製造工程を開発し、原薬についての理解を深める手法につ
63 いて記載し、さらにCTDの章3.2.S.2.2～3.2.S.2.6に示さなければならない情報に関する
64 ガイダンスを提供する。製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)及び医薬
65 品品質システム(Q10)のICHガイドラインに記述されている原則と概念を、原薬の
66 開発と製造に関連して詳しく解説するものである。

67 製造業者は、原薬を開発する際に異なる手法を選択することができる。本ガイドライ
68 ンにおいて「従来の(traditional)」及び「より進んだ(enhanced)」という用語は、
69 二つの執りうる典型的な手法を区別するために用いている。従来の手法では、工程パ
70 ラメータの設定値(set points)及び操作範囲を規定し、原薬の管理戦略は、一般的に
71 はプロセスの再現性を明らかにすることと、試験を実施し、設定された判定基準に適
72 合することを実証することに基づいている。より進んだ手法では、リスクマネジメン
73 トとより広範な科学的知識を活用し、重要品質特性(CQA)に影響する工程パラメー
74 タと単位操作を選択し、更に詳しい研究により評価する。その結果として、デザイン
75 スペースが確立し、原薬のライフサイクル全般に適用できる管理戦略が構築される。
76 製剤のICH Q8で議論されたように、原薬とその製造工程のより深い理解は、規制のよ
77 り弾力的な取り組みを行うための基盤を築くことができる。その規制の弾力性の程度
78 は、一般的に製造販売承認申請の際に提示する関連する科学的知識のレベルに基づく。

79 従来の手法とより進んだ手法は、互いに相容れないものではない。製造業者は、原薬
80 の開発に対して、従来の手法あるいはより進んだ手法、又は両者を組み合わせて利用
81 することができる。

82 2 適用範囲

83 本ガイドラインは、ICHガイドラインのQ6A及びQ6Bの適用範囲で定義される原薬
84 に適用するが、適切な規制当局に相談したうえで、他のタイプの製品にも適用可能な
85 場合がある。これは、コモン・テクニカル・ドキュメント(ICH M4Q)のモジュール
86 3の章3.2.S.2.2～3.2.S.2.6の内容の作成及び構成に特に関連する。本ガイドラインは医
87 薬品の臨床開発段階において提出される原薬に関わる申請内容には適用しない。しか
88 ち、臨床開発段階においても、本ガイドラインの開発の原則を考慮することは重要で
89 ある。

90 本ガイドラインでは、承認後の変更に対する地域要件は取り扱わない。

91

92 3 製造工程の開発の経緯

93 3.1 一般原則

94 原薬の製造工程の開発の目標は、求める品質の原薬を一貫して製造することができる
95 商業用製造プロセスを確立することである。

96 3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

97 原薬に求める品質は、製剤の開発に影響する物理学的、化学的、生物学的及び微生物
98 学的な性質又は特徴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決定され
99 なければならない（例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響）。製剤の目標製品
100 品質プロファイル（Quality Target Product Profile、QTPP）及び見込まれる重要品質特性
101 （CQA）（ICH Q8 で定義された）は、原薬の見込まれる CQA を特定するのに役立つ。
102 CQA に関する知識や理解は、開発の過程において深めることができる。

103 3.1.2 製造工程の開発ツール

104 品質リスクマネジメント（QRM、ICH Q9 に記述）は、様々な作業において使用すること
105 ができる。そのような作業には、製造プロセスの設計の選択枝を評価すること、品
106 質特性及び製造パラメータを評価すること、そして許容できる品質試験の結果を日常
107 的に達成する保証を高めることが含まれる。リスクアセスメントは開発過程の初期か
108 ら実施する事ができ、更なる知識と理解が得られた際に繰り返し行なうことができる。
109 常に形式に従ったリスクマネジメントプロセス（認知された手法や標準操作手順書等
110 の内部の手順の使用を指す）の運用が適切であるとは限らず、また必要というわけ
111 でもない。形式にとらわれないリスクマネジメントプロセス（経験的な手法や内部の手
112 順の使用を指す）も許容される。

113 知識管理（ICH Q10 に記述）は、同様に製造工程の開発を促進させることができる。
114 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
115 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及
116 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）
117 を含む関連した既に得られた知識に由来するデータは、商業プロセスの開発を支援し、
118 科学的な理解を促進するために活用することができる。

119 3.1.3 開発の手法

120 ICH Q8 は「製品開発戦略は企業や製品によって異なる。開発の手法及び範囲も一様で
121 はなく、承認申請添付資料でそれらを概説する必要がある」ことを認めている。これ
122 らの概念は、原薬の製造工程の開発にも等しくあてはまる。申請者は、原薬の開発に
123 対する従来手法、あるいはより進んだ手法、又は両者の組合せを選択することがで
124 きる。

125 製造工程の開発には、最低限、以下の要素を含めるべきである：

- 126 ● 製品（製剤）の品質に影響を及ぼす特性の検討や管理が可能となるように、原薬
127 に関連する見込まれる重要品質特性（CQA）を特定する；
- 128 ● 適切な製造工程を定める；
- 129 ● 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（章 6、管理戦略参
130 照）。

131 製造工程の開発に対するより進んだ手法は、以下の要素をさらに含む：

- 132 • 製造工程の体系的な評価と理解及び最適化には以下を含む；
- 133 ○ 既に得られた知識、実験及びリスクアセスメントから、原薬の CQA に影響を
134 及ぼし得る物質特性及び工程パラメータを特定する；
- 135 ○ 物質特性及び工程パラメータと原薬の CQA を関連付ける機能的関係を明らか
136 にする；
- 137 • 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、
138 例えばデザインスペースやリアルタイムリリース試験（RTRT）の提案を含む、適
139 切な管理戦略を構築することができる。
- 140 より進んだ手法の採用から得られる増加した知識と理解が、製品ライフサイクルの全
141 期間を通して継続的改善と技術革新を促進する（ICH Q10 参照）。

142 3.1.4 原薬の重要品質特性（CQA）

143 重要品質特性（CQA）とは、要求される製品品質を確実にするため、適切な限度内、
144 範囲内、又分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質
145 である。原薬に見込まれる CQA は、工程開発の指標として使用する。原薬に関する知
146 識や工程理解が深まるにつれて、見込まれる CQA の一覧は見直すことができる。

147 原薬 CQA は、確認試験、純度、生物学的活性や安定性に影響を及ぼす性質又は特徴を
148 一般的に含む。物理的性質が生体内での機能や製剤の製造に関して重要なとき、これ
149 らは CQA に指定される。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の場合
150 は、製剤の殆どの CQA は原薬に関連する。従って、これらは原薬の設計あるいはその
151 製造プロセスの結果そのものである。

152 不純物は、製剤の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる CQA の
153 重要な項目である。化学薬品では、不純物は有機不純物（存在する可能性のある遺伝
154 毒性不純物を含む）、無機不純物（例えば金属残留物）及び残留溶媒（ICH Q6A、
155 Q3A 及び Q3C 参照）を含む。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品で
156 は、不純物として製造工程由来不純物又は目的物質由来不純物（ICH Q6B 参照）があ
157 る。製造工程由来不純物には、細胞基材に由来する不純物（例えば、宿主由来タンパ
158 ク質、宿主細胞由来 DNA）；細胞培養液に由来する不純物（例えば、培地成分）；及
159 び、細胞培養以降の工程に由来する不純物（例えば、カラムからの漏出物）が含まれ
160 る。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の CQA には、Q6B で定義さ
161 れている「混入汚染物質」、すなわち製造工程には本来存在しないはずの外来性の汚
162 染物質（例えば、外来性ウイルス、バクテリアあるいはマイコプラズマの汚染）につ
163 いても考慮すべきである。

164 構造が複雑な原薬の CQA を特定することは、困難な課題である。例えば、バイオテ
165 クノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品は、それぞれの安全性及び有効性に及ぼす
166 影響を十分に評価することが可能ではないような多数の品質特性を一般的に有する。
167 リスクアセスメントは検討すべき品質特性のランク付け又は優先順位付けのために行
168 うことができる。開発の初期にはそれまでに得られた知識を使用することができ、評
169 価はライフサイクルにおける開発データ（非臨床試験及び臨床試験のデータを含む）
170 により繰り返し更新することができる。構造機能相関を評価した研究のような作用機
171 序や生物学的特徴に関する知識は、いくつかの製品特性のリスクアセスメントに有用
172 である。

173 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

174 製造工程の開発作業により、どのような物質特質（例えば、原料、出発物質、試薬、
175 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べきかを特定しなけれ
176 ばならない。リスクアセスメントは、原薬 CQA に影響を及ぼし得る物質特性及び工程
177 パラメータを特定するのに役立つ。原薬の品質に対して重要であることが判明した物
178 質特性及び工程パラメータは、管理戦略に組み込まなければならない。

179 原薬より上流の物質の管理戦略を規定するためのリスクアセスメントは、原薬の品質
180 に関係することから、製造プロセス能力の評価、特性検出能力及び影響の重大性の評
181 価を含む。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、
182 その不純物を除去する原薬の製造工程の能力を考慮しなければならない。不純物に関
183 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
184 り通常は制御することができる。リスクアセスメントは、そこに検出能力の固有の限
185 界（例えば、ウイルス安全性）又は精製能力が不十分な場合における物質特性を特定
186 することができる。このような状況において、これら上流の物質特性は原薬 CQA と考
187 えるべきである。

188 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、主にバッチを製造した実
189 績と一変量実験に基づくことができる。より進んだ手法は、CQA に対する物質特性及
190 び工程パラメータの関係及び相互作用の効果のより完全な理解に導く事ができる。例
191 1には、それまでの知識と化学的な基本原理（first principles）を使用して工程パラメ
192 ータを開発した例を示す。

193 リスクアセスメントは、見込まれる CQA に影響を及ぼし得る工程箇所を特定するため
194 に、開発中に使用することができる。更なるリスクアセスメントは、工程と品質のつ
195 ながりのより良い理解が必要である部分に開発作業を集中させるために使用すること
196 ができる。より進んだ手法を使用して、適切な物質の規格と工程パラメータの範囲の
197 決定は、以下に示すような順序に従うことができる：

- 198
- 工程の変動の潜在的な原因を特定する；
 - 199 ● 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
200 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
201 る；
 - 202 ● 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
203 認するために、実験や機構的な研究（例えば、多変量実験計画、シミュレーショ
204 ン、モデル化等）を設計し、実施する；
 - 205 ● 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
206 タの分析及び評価を行う。

207 プロセス開発研究を支援するために、小規模モデルを開発して使用することができる。
208 小規模モデルの開発においては、スケール効果について説明し、提案する商業プロセ
209 スを代表するものでなければならない。科学的に妥当性のあるモデルでは、製品品質
210 を予測することが可能であり、複数のスケール及び設備を通して操作条件を外挿する
211 ことを支援するために使用することができる。

212 3.1.6 デザインスペース

213 ICH Q8に記載されている製剤開発のより進んだ手法におけるデザインスペースの考え
214 方は、原薬の開発に等しく適用できる。原薬 CQA に対する物質特性と工程パラメータ

215 の変動の重要性と効果、また、デザインスペースの範囲を正確に評価する能力は、製
216 造工程と製品に対する理解の深さに依存する。場合によっては、既に得られた知識を
217 デザインスペースの開発を支援するために使用することができる。製品の製造工程が
218 既に得られた知識を使用して開発したかどうかに関わらず、管理戦略の適合性を示し、
219 そして製造工程は適切にバリデートすべきである（章7、プロセス・バリデーション
220 /プロセス評価参照）。

221 化学薬品のデザインスペースの開発における主要な焦点は、製造工程の各ステップを
222 通した不純物の生成、挙動及び除去についての知識である。原薬 CQA として原薬に最
223 最終的に残存する不純物との関係と同様に、不純物の生成、挙動（不純物はどこで反応
224 して化学構造を変えるのか）及び除去（不純物は、結晶化、抽出等を通してどこで除
225 去されるのか）を理解することが重要である。不純物は複数の工程操作を通して推移
226 していくので、不純物の適切な判定基準を確立するために、すべての工程（又は単位
227 操作）を評価しなければならない。

228 3.2 製造工程の開発情報の提出

229 原薬の製造工程の開発に関して提供する情報（主に承認申請添付資料の章 3.2.S.2.6）
230 は、工程開発の過程における重要な変更を特定し、関連する各原薬バッチと開発段階
231 における各製造工程とが関連付けられなければならない。そして、既に得られた知識、
232 リスクアセスメント及び実験的研究（例えば、モデル化、シミュレーション、エンジ
233 ニアリング及び科学的な原則）を製造工程と管理戦略の重要な要素を確立するため
234 どのように使用したかについて説明しなければならない。開発中の原薬の製造工程の
235 変更の重要性は、原薬（や適切であれば中間体）の品質に影響を及ぼす可能性を評価
236 しなければならない。製造工程の開発情報は、論理的に構成し、理解しやすいもので
237 なければならない。製造業者は製造工程の開発情報を異なる方法で提示することがで
238 きるが、考慮するための特定の推奨事項を以下に示す。

239 3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

240 製造工程の開発の経緯の章は、要約を開発の順に記述することから始めることを推奨
241 する。その要約には、製造工程の開発における重要なマイルストーンを記述し、原薬
242 に求める品質が達成されることを保証するためにどのように関連付けられているかを
243 説明する。要約には以下の内容を含めなければならない：

- 244 • 原薬 CQA のリスト；
- 245 • 製造工程と管理戦略が進展した段階の簡潔な説明；
- 246 • 原薬 CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの簡潔な説明；
- 247 • あらゆるデザインスペースの開発の簡潔な説明。

248 製造工程の総合的な要約に続き、製造工程の開発の経緯の章には以下に推奨するよう
249 な更に包括的な情報を含まなければならない。

250 3.2.2 原薬CQA

251 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べきであ
252 る。場合によっては、CQA に見込まれたその他の特性や特徴が CQA のリストに含ま
253 れない理由を説明することが適切かもしれない。これらの特性又は特徴を CQA として
254 指定することを支持する情報は承認申請添付資料の適切な場所（例えば、3.2.S.3.1、構
255 造その他の特性の解明）に提供し、関連付け又は参照しなければならない。製剤 CQA

256 に関連する原薬 CQA の議論は承認申請添付資料の製剤開発の章（例えば、3.2.P.2.1、
257 製剤成分）が適切である。

258 3.2.3 製造工程の履歴

259 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
260 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
261 いて行われた、製造工程又は製造場所の重大な変更に関する説明及び考察を示すべき
262 であり、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
263 は、提案する商業プロセスが最後になるような時系列に示さなければならない。

264 原薬（や、適切であれば中間体）の品質に影響する可能性の評価と共に、各々の重要
265 な変更の理由を説明しなければならない。バッチ情報（バッチサイズあるいはスケール
266 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、
267 特定の毒性あるいは臨床試験））及び関連する原薬バッチの分析的試験を比較するこ
268 ことによる裏付けデータを提供又は参照（例えば、3.2.S.4.4 バッチ分析の章）しなけれ
269 ばならない。

270 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に関しては、製造工程の開発の
271 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議論を含めなけ
272 ればならない。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
273 含めなければならない。

274 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
275 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
276 料の他のモジュールの試験への相互参照を含めなければならない。

277 3.2.4 製造工程の開発研究

278 承認申請書に記した商業用製造工程の開発とその管理戦略の重要な要素の基礎となる
279 研究及びリスクアセスメントをリスト化しなければならない（例えば、表形式で）。
280 目的あるいは各々の言及した研究の最終使用用途、あるいはリスクアセスメントを示
281 されなければならない。

282 言及した各々の研究あるいはリスクアセスメントは、研究の目的、収集したデータ、
283 その分析方法、得られた結論、そして製造工程に関する研究の影響あるいは更なる製
284 造工程の開発の理解を伝達するために、十分に詳細なレベルで要約すべきである。パ
285 ラメータとその操作範囲を特別に研究した場合には、当該パラメータと範囲を（章
286 3.2.S.2.2 に記述した）商業用製造工程のために提案する操作条件に関連付けて記述し、
287 議論すべきである。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
288 と研究結果を適切に記述すべきである。例 2 は、パラメータのリスク順位付けを提案
289 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
290 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
291 の関連性について妥当性を示さなければならない。

292 製造工程の開発研究を裏付けるために使用された小規模モデルは、記述しなければな
293 らない。

294 4 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

295 原薬の製造方法の記述は、原薬を製造するための申請者のコミットメントを意味する。
296 製造方法とプロセス・コントロールを適切に説明するため、情報を提示しなければな
297 らない（ICH M4Q（3.2.S.2.2）参照）。

298 製造方法の説明には、流れ図と一連の製造方法の記述を示さなければならない。製造
299 方法の各工程 (step) 又は段階 (stage) のプロセス・コントロールをその記述の中に示
300 すべきである。製造方法が製造スケールに依存する場合、複数の操作スケールに拡大
301 することを意図した製造プロセスには、製造スケールに関する要素を含めなければな
302 らない。製造工程のデザインスペースは、製造方法の説明の一部として含めなければ
303 ならない。(例3参照)

304 バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品のような複雑な製品のデザイン
305 スペースの承認を容易にするために、申請者は承認後にデザインスペース内の移動を
306 いかにか管理するかについての情報を提供することができる。これは残存リスクをどの
307 ように管理するかを、審査員が理解することを助ける。

308 多くのバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品は、複雑な上流工程を有
309 し、原薬を製造するためにバッチの分割 (splitting) 及びプールを行う。製造業者が原
310 薬のバッチをどのように定義 (例えば、ハーベスト又は中間体の分割及びプール) す
311 るのかを説明しなければならない。バッチサイズ又はバッチスケール及びバッチ番号
312 の附番の詳細を含めなければならない。

313 5 出発物質及び生物起源原材料の選定

314 5.1 一般原則

315 5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

316 以下に示す一般的な原則は、原薬の製造工程の開始点 (すなわち、出発物質の選定)
317 を決定する際に考慮しなければならない。

- 318 ● 一般的に、製造工程の開始付近での物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に
319 影響を及ぼす可能性が低い；
- 320 ○ リスクと製造工程の終わりからのステップ数との関係は、二つの要因に起因し、
321 一つは原薬の物理的性質、もう一つは不純物の生成、挙動及び除去に関連する。
322 原薬の物理的性質は、最終の結晶化工程及びそれ以降の操作 (例えば、粉碎、
323 微粉碎、輸送) において決定され、これらすべては製造工程の最終段階で実施
324 されるものである。一般的に、製造工程の初期にもたらされた又は副生する不
325 純物は、製造工程の後期に発生する不純物より精製操作 (例えば、洗浄、単離
326 する中間体の結晶化) により除去される機会が多く、それゆえ原薬に持ち込ま
327 れることが少ない。しかし、場合によっては、リスクと製造工程の終わりから
328 のステップ数との関係は、より限定的なものである (例えば、固定法により合
329 成されるペプチド又はオリゴヌクレオチド等) ；
- 330 ● 規制当局は、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
331 製造工程の管理が十分であるかどうかを評価する。この評価を実行するために、
332 原薬の製造工程は、不純物が製造工程でどのように生成し、そして各製造工程が
333 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、また提案さ
334 れた管理戦略がなぜ原薬の製造工程に適切であるのかを、規制当局が理解できる
335 ように、原薬の製造工程が十分に承認申請添付資料に記述されていなければならない。
336 これは、一般的に複数の化学変換工程の説明を含む；
- 337 ● 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
338 3.2.S.2.2 で記述される製造工程に通常含めなければならない；

339 ● 収束する原薬の製造工程における各々の分岐点は、一つ又はそれ以上の出発物質
340 から始まる。ICH Q7 で記述された GMP 条項が、各分岐における出発物質の最初
341 の使用から適用される。適切な管理戦略と共に GMP 下で製造工程を実行すること
342 により、原薬の品質の保証が提供されることになる；

343 ● 出発物質は、化学的性質及び構造が明確にされている物質でなければならない。
344 単離しない中間体は、通常、適切な出発物質とはみなさない；

345 ● 出発物質は、原薬の構造中の重要な構成部分として組み込まれる。ここで「重要
346 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
347 図したものである。塩類、エステル類又は他の単純な誘導体を作るために用いら
348 れる一般的に利用できる化学製品は試薬と考えるべきである；

349 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
350 しろ、上記の一般原則のすべてを考慮しなければならない（例 4 参照）。

351 5.1.2 半合成原薬の出発物質の選定

352 本ガイドラインの解釈上、半合成原薬は化学合成と生物起源（例えば、発酵あるいは
353 植物材料の抽出から得られたもの）の要素との組み合わせにより、構造の構成要素が
354 導入されたものである。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
355 （微生物又は植物材料）から開始することが適切かもしれない。しかし、当該合成ブ
356 ロセスのうち単離した中間体の一つが、化学薬品の出発物質の選定において示された
357 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
358 案することができる。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
359 を含めて分析的に特徴付けることが可能かどうかを、そして、発酵又は植物材料及
360 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しな
361 ればならない。微生物及び他の汚染物質に対するリスクも考慮しなければならない。

362 5.1.3 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材料の選定

363 セル・バンクは、バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造の出発
364 点である。セル・バンクに適切なガイダンスは、ICH Q5A、Q5B 及び Q5D に含まれて
365 いる。

366 5.2 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出

367 申請者は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
368 しなければならない。提案する出発物質の妥当性を示さなければならない。

369 5.2.1 合成原薬の出発物質の選定の妥当性

370 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
371 各々の出発物質がどのように適切かを説明する妥当性を示さなければならない。これ
372 には、以下の情報を含む事ができる：

373 ● 出発物質中の不純物を検出する分析法の能力；

374 ● それらの不純物及びそれ以降の製造工程におけるそれらの誘導体の挙動と除去；

375 ● 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対して寄与する
376 のか。

377 申請者は、妥当性の一部として、提案する出発物質を明確に示した最新の原薬合成経
378 路を概要している流れ図を提示しなければならない。出発物質の規格及び出発物質以
379 降の最終原薬までの合成経路の変更は、地域毎の承認後変更の要求事項に従う。さら
380 に、出発物質供給業者に関係する地域の規制当局の要件が同様に適用される。

381 出発物質として市販品の化学製品を使用する場合には、申請者は妥当性を示す必要は
382 ない。市販品の化学製品とは、通常、提案する出発物質としての使用に加えて、既存
383 のものとして、医薬品業界以外の市場を有し、商品として販売されているものである。
384 委託合成された化学製品は、市販品であると考えられない。もし、委託合成された化
385 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
386 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。

387 場合によっては、一貫した品質を確実にするために、市販の出発物質に精製工程を追
388 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
389 製造工程の記述の一部に含め、規格は通常、購入した出発物質及び精製した化合物の
390 両方を提示しなければならない。

391 5.2.2 半合成原薬の出発物質の選定の妥当性

392 半合成原薬において単離した中間体を出発物質として提案する場合、申請者は上記の
393 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する妥当性を
394 示さなければならない。示せない場合には、申請者は製造工程の記述を生物起源原材
395 料（微生物又は植物材料）から記載し、生物起源原材料の適格性を適切に評価しなけ
396 ればならない。

397 5.2.3 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材料の適格 398 性

399 当該ガイダンスは ICH Q5A、Q5B 及び Q5D に含まれている。

400 6 管理戦略

401 6.1 一般原則

402 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、製造プロセスの稼働性能
403 及び製品品質を保証する計画された管理の一式である（ICH Q10）。従来の手法又は
404 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
405 らゆる原薬の製造工程には関連する管理戦略がある。

406 管理戦略には以下の事項を含むが、これらに限定されるものではない：

- 407 ● 物質特性（原材料、出発物質、中間体、試薬、原薬の一次包装材料、その他）の
408 管理；
- 409 ● 製造工程の設計に事実上含まれている管理（例えば、精製工程の順番（バイオテ
410 クノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）又は投入試薬の順番（化学薬
411 品））；
- 412 ● 工程内管理（工程内試験及び工程パラメータを含む）；
- 413 ● 原薬の管理（例えば、出荷試験）。

414 6.1.1 管理戦略開発の取り組み

415 管理戦略は、いくつかの CQA、工程又は単位操作に対する従来の手法とその他に対す
416 るより進んだ手法の組合せを通して開発することができる。

417 製造工程と管理戦略を開発する際に従来の手法では、製造の一貫性を確実にするため
418 に、設定値 (set points) と操作範囲を得られたデータに基づき一般的に狭く設定する。
419 更に重要とする見方が原薬の段階 (即ち、最終製品試験) における CQA の評価に置か
420 れる。従来の手法は、変動 (例えば、原料における) に対処する操作範囲において、
421 柔軟性が限られたものとなる。

422 製造工程の開発に対するより進んだ手法は、従来の手法より更に良い工程と製品の理
423 解を生みだし、従って変動の原因をより系統立てて特定できる。これは、更なるパラ
424 メータ、特性そして操作方法の有意義かつ効率的な管理の開発を可能にする。管理戦
425 略は、製品ライフサイクルの間にプロセス理解が深まるにつれ、繰り返し見直される
426 ことにより開発される。より進んだ手法に基づく管理戦略は、変動 (例えば、原材料
427 における) に対処する工程パラメータの操作範囲において、弾力性をもたらすことが
428 できる。

429 6.1.2 管理戦略を開発するための考え方

430 従来の手法又はより進んだ手法のいずれにおいても、管理戦略には最終原薬の試験の
431 代わりに、原薬 CQA が適切な限界、範囲、又は分布内であることを工程内で決定する
432 ことを含むことができる。最終原薬の試験以外のどのような手法でも、少なくとも原
433 薬の試験と同等の原薬の品質の保証のレベルを保つべきである。このような手法を提
434 案する場合、申請者は、原薬の品質に影響を及ぼす可能性のある下流工程の要因、例
435 えば、温度変化、酸化状態、光、イオン含量及び剪断のようなものがあるのかを特定
436 しなければならない。

437 管理戦略を開発するとき、CQA 及び潜在的な問題点を検出する個々の管理の能力と関
438 連したリスクに従い、製造業者はある CQA についての管理を特定のポイント又は複数
439 のポイントで実行することを考慮することができる。例えば、無菌原薬又はバイオテ
440 クノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品では、原薬に混入する低レベルの細菌又
441 はウイルスを検出する能力には固有の限界がある。このような場合、最終生成物 (end
442 -product) の試験では品質の適切な保証を与えられないと考えられることから、追加の
443 管理ポイント (例えば、特性及び工程内管理) を管理戦略に組み込む。

444 製造工程で使用する各々の原料の品質は、その意図された使用に適切でなければなら
445 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料は、原薬
446 に不純物をもたらす可能性が大きい。そのため、製造業者はそのような原料の品質を、
447 上流で使用する類似した原料よりも、より厳密に管理すべきかどうか評価しなければ
448 ならない。

449 6.2 管理戦略の情報の提出

450 管理戦略で提供する情報には、管理戦略の個々の要素の詳細な説明を含め、さらに、
451 適切ならば、原薬の全体的な管理戦略の要約を含めること。全体的な管理戦略の要約
452 は、視覚的に理解できるように、図表等の様式で提示できる (例 5 参照 表様式での
453 管理戦略概要の例示)。理想的には、要約には、原薬の品質を保証するために、管理
454 戦略の個々の要素がどのように相まって作用しているか説明すること。

455 ICH M4Q では、承認申請添付資料に記載する管理戦略の個々の要素を以下のカテゴリ
456 ーに分類し、適切な章に示すことを推奨している：

- 457 • 製造方法及びプロセス・コントロールの記述 (3.2.S.2.2) ;
- 458 • 原材料の管理 (3.2.S.2.3) ;
- 459 • 重要工程及び重要中間体の管理 (3.2.S.2.4) ;
- 460 • 容器及び施栓系 (3.2.S.6) ;
- 461 • 原薬の管理 (3.2.S.4)

462 7 プロセス・バリデーション／プロセス評価

463 7.1 一般原則

464 プロセス・バリデーション (PV) とは、設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規
465 格及び品質特性に適した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能
466 できることに関する文書による確証である (ICH Q7)。プロセス・バリデーションは、
467 製造工程が一貫した品質の原薬を得ることができるという科学的な証拠を確立する製
468 造工程の設計段階から、実生産を通じたデータの収集と評価を含む。

469 原薬の製造工程のバリデーションは、それを使用した製剤が商品として流通するまで
470 に完了しなければならない。バイオテクノロジー工程、又は原薬の無菌工程及び滅菌
471 工程の場合は、プロセス・バリデーションを支援するデータが承認申請添付資料の一
472 部として含まれる (3.2.S.2.5)。通常、非無菌の原薬の場合はプロセス・バリデーシ
473 ョンの結果は承認申請添付資料に含まない。

474 一般的にプロセス・バリデーションは、適切な数の生産バッチに関するデータの収集
475 を必要とする (ICH Q7、章 12.5 参照)。バッチ数は以下のいくつかの要因に依存する
476 が、これらに限定されない： (1) バリデーションを行う製造工程の複雑さ； (2) 製
477 造工程の変動のレベル； (3) 実験データの量や特定の工程に適用される工程知識。

478 継続的 engineering 確認 (ICH Q8) は初回商用生産時やその後の製品ライフサイクルを通じた
479 継続的改善を目的とした製造プロセスの変更に、従来のプロセス・バリデーションに
480 代わる方法の一つとして、継続的 engineering 確認をプロセス・バリデーション実施計画に適
481 用することができる。

482 7.2 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に特有の原則

483 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品では、通常、承認申請添付資料
484 に用意するプロセス・バリデーションを支持する情報は、商業規模のプロセス・バリ
485 デーション及び小規模試験の検討結果を含むべきである。プロセス・バリデーション
486 のバッチは、製造方法の記載で詳述したバッチの定義を考慮し、商業用プロセスの代
487 表的なものとするべきである。

488 バリデーションパッケージ全体に対する小規模試験のデータの寄与の程度は、小規模
489 モデルが申請した商業規模を十分に代表していることを示しているかどうかによって依
490 存する。そのモデルはスケールの変更が可能であり、かつ商業規模を代表しているとい
491 う事をデータにより立証していなければならない。小規模モデルの適切性に問題のない
492 ことが十分に実証できれば、製造業者は、プロセス・バリデーションを商業規模のバ
493 ッチの試験にあまり依存せずに提出することができる。商業規模のバッチから得られ
494 たデータは、プロセス・バリデーションを支持するために実施された小規模試験の結
495 果を裏付けるものでなければならない。科学的な根拠や特に上記の試験の実施を必要
496 としない、あるいはガイドラインにより考慮しないとされている場合には、ある種の

- 497 試験を小スケールのみで実施することを正当化することができる（例えば、ウイルス
498 除去）。
- 499 目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（ICH Q6B）及び可能性のある混入汚染物
500 質（ヒト又は動物に由来する物質を使用するプロセスにおけるウイルスのような物質、
501 ICH Q5A 参照）を除去する工程能力を示す研究を行わなければならない。クロマトグ
502 ラフィー用カラムの寿命を示すために行われる研究は、小規模のモデルで行われる実
503 験的研究を含むことができるが、商業規模の製造の期間に確認しなければならない。
- 504 商業用生産における *in vitro* 細胞齢の上限を決定しておく必要がある。ICH Q5B 及び
505 Q5D は関連する製品の更なるガイダンスを提供する。
- 506 プラットフォーム製造の経験を利用するとき、承認申請時には管理戦略の適合性を示
507 し、原薬の製造工程が適切にバリデートされていなければならない。フルスケールバ
508 リデーション項目は、商業化製品を生産するための最終的な製造工程及び製造場所に
509 関するデータを含まなければならない。
- 510 **8 コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）様式での製造工程開発情報及び関連**
511 **情報の提出**
- 512 より進んだ手法を製造工程の開発に使用することにより、CTD の記載場所が定義され
513 ていない情報が生じる。製造工程の開発情報は、通常 CTD の章 3.2.S.2.6 に示されるべ
514 きである。開発研究から生じる他の情報は、各種の異なる方法により CTD 様式に収め
515 ることができる。また、いくつかの具体的な提案を以下に示す。申請者は、異なる情
516 報の記載場所を明確に示さなければならない。承認申請添付資料に記載することに加
517 え、本ガイドラインの特定の側面（例えば、ライフサイクルマネジメント、継続的改
518 善）は、申請者の医薬品品質システムに基づき取り扱われる（ICH Q10 参照）。
- 519 **8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発**
- 520 品質リスクマネジメントは、プロセス開発及び製造の実行における異なるステージで
521 使用することができる。開発の決定（例えば、物質特性及び工程パラメータを原薬
522 CQA に関連付けるリスク分析及び機能的な関係）を導き、正当化するために用いた評
523 価は、章 3.2.S.2.6 に要約することができる。
- 524 **8.2 重要品質特性（CQA）**
- 525 原薬の CQA をリスト化し、これらの特性又は特徴を CQA とした妥当性を承認申請添
526 付資料の製造工程の開発の経緯の章（3.2.S.2.6）に示す。しかし、CQA としてこれら
527 の特性又は特徴の指定を支持する構造の研究に関する詳細な情報は、CTD 様式の適切
528 な章（例えば、3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明、3.2.S.7 安定性）に示す。製剤 CQA
529 に関連する原薬 CQA の考察は、製剤開発の経緯（3.2.P.2.1 製剤成分）の章が適切であ
530 る。
- 531 **8.3 デザインスペース**
- 532 提案する製造工程の要素として、デザインスペースは、製造方法及びプロセス・コン
533 トロール（3.2.S.2.2）の説明を含む章に記述することができる。必要であれば、さら
534 なる情報は重要工程及び重要中間体の管理（3.2.S.2.4）の章に示すことができる。製造
535 工程の開発の経緯（3.2.S.2.6）は、デザインスペース設定の根拠となる製造工程の開発
536 研究を要約し、記述するための適切な場所である。全体的な管理戦略とデザインスペ
537 ースの関係は原薬の規格及び試験方法の妥当性（3.2.S.4.5）の章で考察することができ
538 る。

539 8.4 管理戦略

540 原薬の規格及び試験方法の妥当性 (3.2.S.4.5) の章は、原薬の全体的な管理戦略を要約
541 する適切な場所である。しかし、原材料の管理、工程管理及び原薬の管理は CTD 様式
542 の適切な章に示さなければならない (例えば、製造方法及びプロセス・コントロール
543 (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)
544 規格及び試験方法 (3.2.S.4.1))。製造工程及び管理戦略の発展については、製造工程
545 の開発の経緯 (3.2.S.2.6) に記述しなければならない。

546 9 ライフサイクルマネジメント

547 ICH Q10 で記述される品質システムの要素と経営陣の責任は、各ライフサイクルの段
548 階における科学及びリスクに基づく取り組みの使用を推奨するものであり、それによ
549 り製品ライフサイクルの全期間にわたり継続的改善を促進する。製品及び製造プロセ
550 スの知識は、開発から製品の終結までを含む製品の商業的寿命の期間を通して管理さ
551 れなければならない。

552 原薬の製造工程の開発と改善は、通常、そのライフサイクルにわたって継続する。管
553 理戦略及び全てのデザインスペースの適合性を含む製造工程の能力は、定期的に評価
554 しなければならない。この評価は、ICH Q7 章 2.5 に記述される製品品質の照査の一部
555 として実施することができる。この製品品質の照査から得られた知識は、商業生産の
556 原薬の製造から得られた知識とともに、製造方法の理解及び稼働性能をより改善し、
557 原薬品質を確実にするための管理戦略を調整するために用いることができる。さらに、
558 他の製品から得られたあるいは新しい革新技术は、同様にこれらの目的に寄与できる。
559 継続的改善及び成功したプロセス・バリデーション又は継続的工程確認は、適切で効
560 果的な管理戦略を必要とする。

561 ライフサイクルを通して原薬とその製造工程に関連した知識を管理する組織的な取り
562 組みが必要である。この知識管理には、原薬のプロセス開発、内部及び受託製造業者
563 に対する技術移転、プロセス・バリデーション及び変更マネジメントに関する活動を
564 含まなければならないが、これらだけに限らない。知識及び製造工程の理解は、原薬
565 を製造することに関係するすべてのサイトで共有されなければならない (ICH Q10
566 1.6.1)。

567 申請者は、初回の申請時に製品ライフサイクルの間に管理される特定の将来の変更の
568 提案を含めることができる。バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の
569 工程パラメータをどのように取り扱うかの例を例 2 に示す。

570 提案された全ての製造工程の変更は、原薬及び必要に応じて製剤の品質に及ぼす影響
571 について評価しなければならない。提案された変更の影響を分析するために、この評
572 価は製造工程の科学的な理解に基づき、適切な試験を決定しなければならない。化学
573 薬品では、申請された変更の影響を分析するための適切な試験を、例えば、中間体又
574 は原薬で行うことができる。バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の
575 プロセス変更は同様に ICH Q5E を参照。

576 すべての変更は、全体的な品質システムの一部として内部の変更管理プロセスに従う
577 こと。これには、規制当局の承認を必要としないデザインスペース内の変動を含む。

578 申請され、承認された情報の変更は、地域毎の要件及びガイドラインに従って規制当
579 局に報告しなければならない。

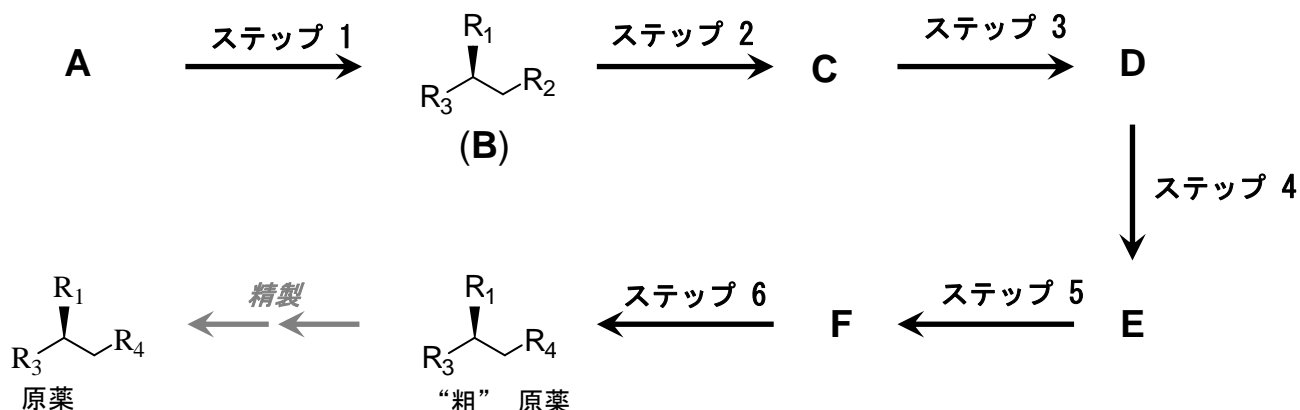
580

581 10 図解例

582 これらは説明用に例示したものであり、可能性のある使用用途を提案したものに過ぎ
 583 ない。この付録は、現行の規制要件を超えたいかなる新たな要件も創出することを意
 584 図したものでない。

585 10.1 例1：物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け－化学薬品

586 これは、既に得られた知識と化学の基本原則（first principles）を使用してデザインス
 587 ペースを開発した例を示す。次に示す反応スキーム（例4でも使用）のステップ5に
 588 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
 589 ために従来の手法及びより進んだ手法の両者の例を示す。



590

591

592 工程5において中間体Fの生成後、混合物は加熱還流される。還流下、中間体Fの加
 593 水分解により不純物が生成する。

594 例を単純化するため、本反応は中間体Fの還流の間に生じる唯一の反応とする。この
 595 プロセスの設計において下記を仮定する。

- 596 ● 中間体Fの濃度はほぼ一定で存在する。
- 597 ● 温度は一定である。
- 598 ● 中間体F中の加水分解不純物に対する判定基準は0.30%（これは原薬のCQA及
 599 びそれ以降のステップにおける不純物の立証された除去の能力に基づく）。
- 600 ● 還流混合物中の初期水分量は中間体E中の水分量に依存し、乾燥操作により管理
 601 可能である。

602 還流時間と水分濃度は、中間体Fの加水分解に影響する最も重要なパラメータと特定
 603 した。その他の潜在的因子は、既存の知識とリスクアセスメントにより重要でないと
 604 決定した。

605 この反応は、下記の2次反応速度式で進行するものとした：

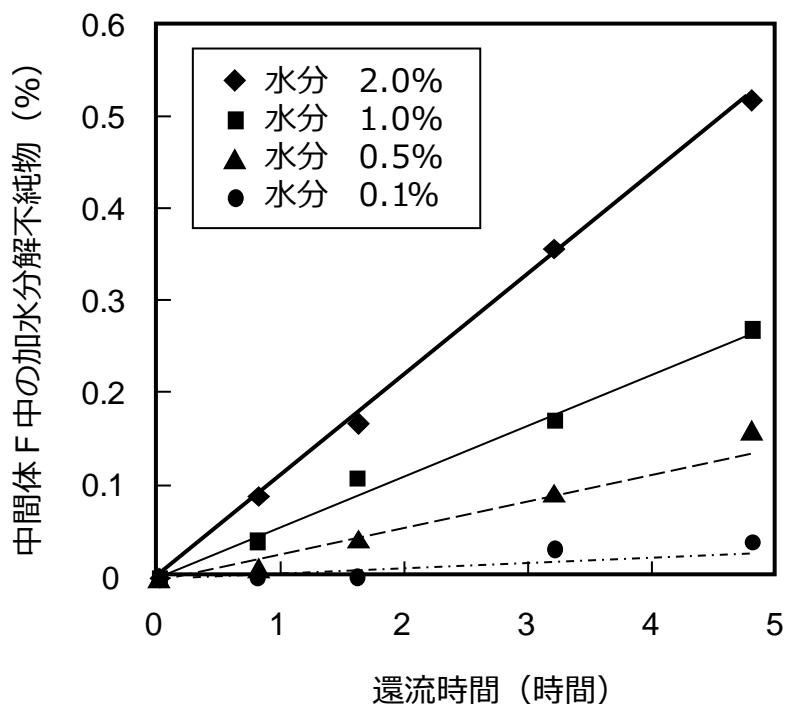
606
$$\frac{d[\text{加水分解不純物}]}{dt} = k[\text{水分}][F]$$

607 ここで示す[F]は中間体Fの濃度。

608 簡単な実験により、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、以下に
609 示すグラフを作成することができる：

610

還流時の加水分解



611

従来の手法

613 従来の手法では、この情報は中間体Fの加水分解不純物に対する判定基準 0.30%を達
614 成する含水率 (%) と時間の立証された許容範囲の設定に使用される。これは以下の
615 様に目標値と最大値の設定をすることで一般的に行なわれてきた。

- 616 ● 中間体Eは最大水分含量 1.0%まで乾燥
- 617 ● 目標還流時間は 1.5 時間そして最大還流時間は 4 時間

618

より進んだ手法

620 2次反応速度式を積分し、明解に解くことができる (Chemical Reaction Engineering,
621 Levenspiel 2nd Edition, 1972)。

$$622 \ln\left(\frac{M - X_F}{M(1 - X_F)}\right) = ([H_2O]_0 - [F]_0)kt$$

623

624

625 ここで：

$[F]_0$ 中間体 F の初期濃度、

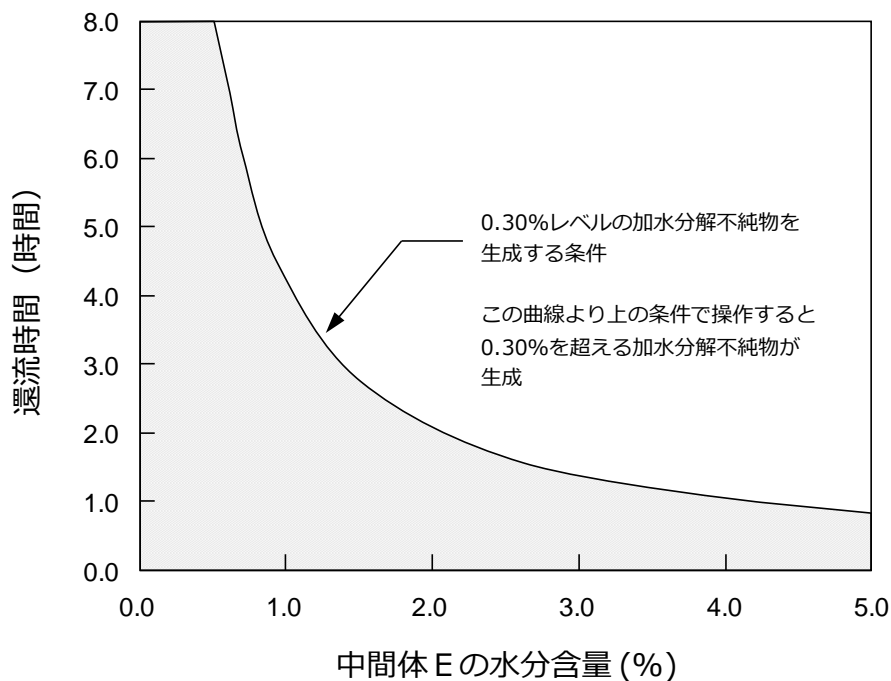
$[H_2O]_0$ 水分の初期濃度、

$M = [F]_0 / [H_2O]_0$ 初期水分濃度に対する中間体 F の初期濃度の比を示す。そして

X_F 中間体 F の時間依存的な加水分解濃度を示す。

626 時間 (t) に対してこの式を解くことで、初期水分含有量と加水分解不純物の目標レ
627 ベルのあらゆる組合せに対して許容しうる最大還流時間を算出する。(還流混合中の
628 この中間体 F の初期濃度はバッチ間において本来は同一となる)。以下のグラフは、
629 加水分解濃度が中間体 F 中に 0.30% 以下になることを保証するために必要な条件の組
630 み合わせを示す。

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



631

632 上の図において、当該曲線以下の領域はデザインスペースとして提案できる。

633 要約：

634 従来手法とより進んだ手法は、加水分解不純物の生成を管理するための水分含量と
635 時間の幅を提供するが、より進んだ手法はより一層の製造の弾力性を可能にする。

636

637 10.2 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
638 マネジメントの使用

639 これは、工程パラメータのクラス分けと将来の変更管理の提案に関する理論的な根拠
640 を伝達するために、繰り返し品質リスクアセスメントからの結果がどのように使用で
641 きるかを例示したものである。Q-陰イオン交換カラムに対するデザインスペースを確立
642 するための関連するパラメータは、このリスクランキングヒストグラムで示される。
643 パラメータの順位付けを示したヒストグラムは例証目的を意図したものであり、全て
644 を含むものでなく、またイオン交換クロマトグラフィーを使用する全ての製品に適用
645 出来ることを意味するものでもない。

646 初回承認申請

647 既に得られた知識及び開発研究を利用した品質リスクアセスメントは、もしパラメー
648 タ範囲を変更したとき、それらの製品品質に影響を及ぼす可能性に基づき工程パラメ
649 タを分類するために使用することができる。このヒストグラムは、申請時における
650 知識と理解に基づき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
651 定することを意図している。プロセス開発研究及び相互作用に関する研究は、CQA
652 に影響を及ぼす高いリスクのパラメータ（パラメータA～F）の各々のデザインスペ
653 ースの境界を確立するために実施した。パラメータG、H及びIは、この開発研究に
654 において同様に取組が行われ、この検討条件下ではCQAに影響を及ぼさないこ
655 とが示された。これらのパラメータの範囲の変更は、それにもかかわらず残存リスク
656 を伴っているかもしれない（潜在的なスケールに対する影響の受けやすさを含めた、
657 既に得られた知識／不安定さに基づく）。パラメータJ～Tは、文書化された既に得
658 られた知識により、低いリスクのパラメータと考えられ、そのために品質特性への影
659 響は想定していない。品質リスクアセスメントからのパラメータのランク付けは、製
660 品ライフサイクルを通じた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
661 トの取り組みを、規制当局に提案するために用いることができる。

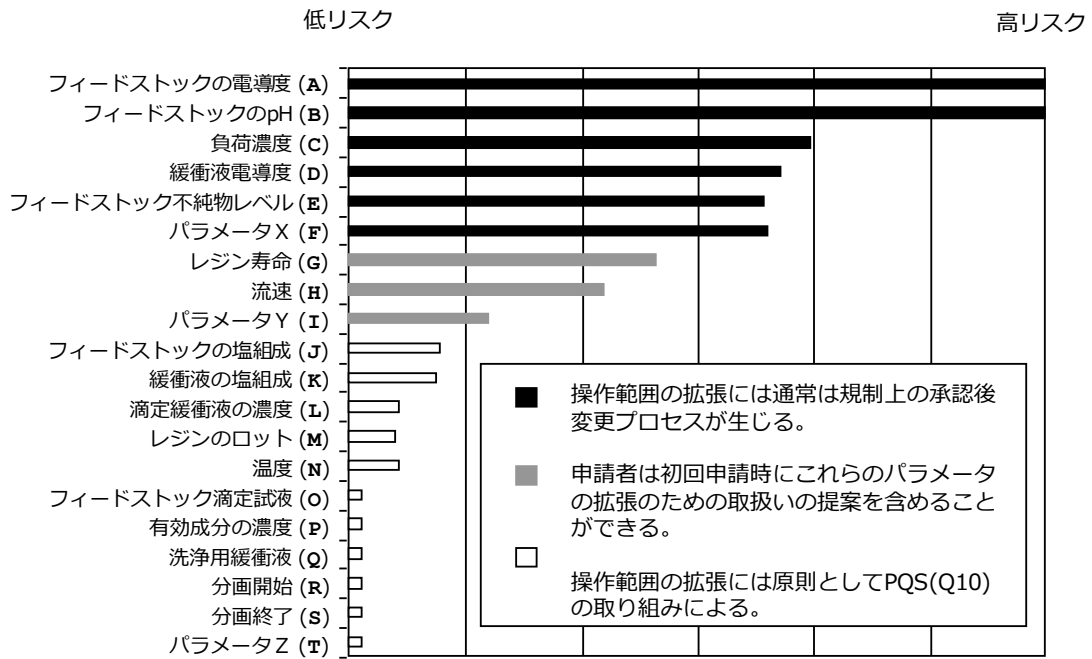
662 ライフサイクルマネジメントの選択

663 プロセス理解が深まるにつれて、ライフサイクルを通じてリスクは再評価されるべき
664 である。ライフサイクルマネジメントの変更に関する推奨事項はICH Q10で記述さ
665 れている医薬品品質システム（PQS）で参照できる。

666 デザインスペース内で運用することは、変更とはみなされない。デザインスペースの
667 外への移動は変更とみなされ、その結果、より高いリスクのパラメータ（すなわちパ
668 ラメータA～F）に対するいかなる範囲の拡大に対しても、通常当局の承認後変更プ
669 ロセスが開始される。

670 申請者は、初回申請書に、パラメータG、H及びIに対して特定の将来変更を製品ラ
671 イフサイクル期間でどのように管理するのかの提案を含めることができる。低リスク
672 パラメータ（J～T）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、
673 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。もし申請後に、パ
674 ラメータの範囲の拡大が高リスクに相当するようなりスクランキングにおける変更で
675 あると判断された場合には、この変更は地域の規制のプロセスを通じて適切に申請し
676 なければならない。

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



677

678

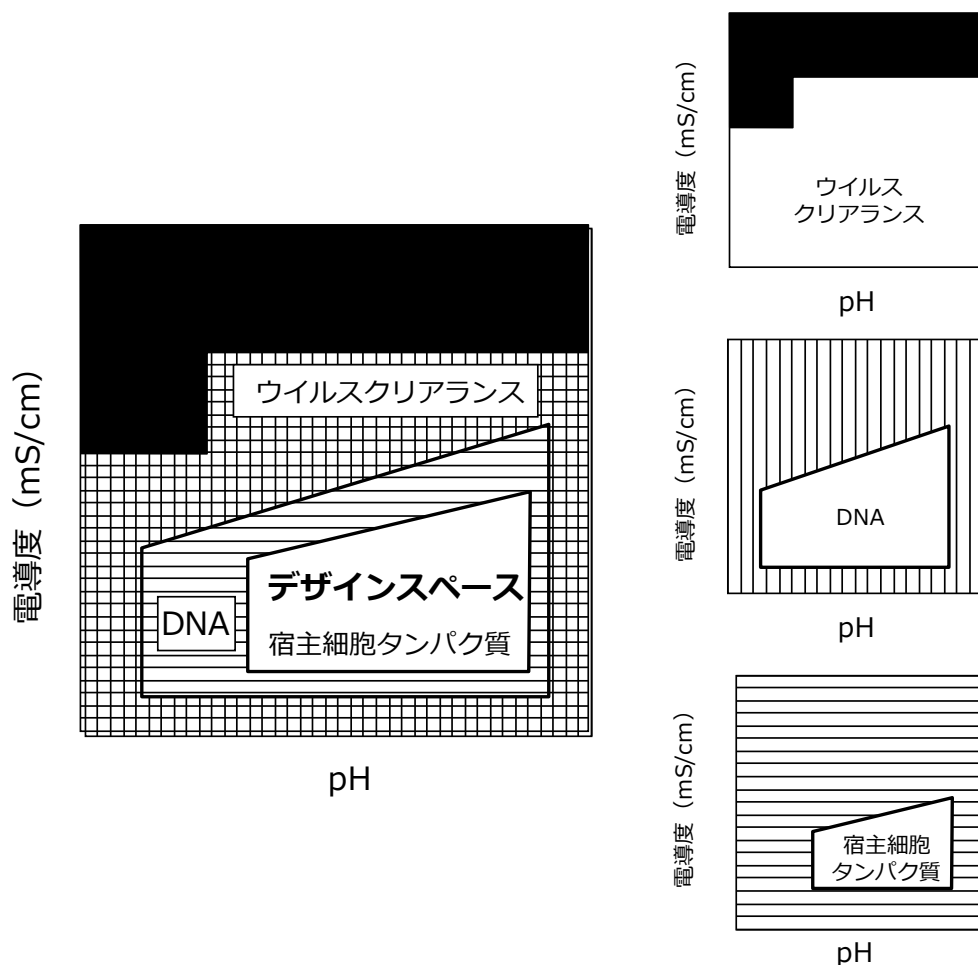
679 10.3 例3：バイオテクノロジー製品の工程単位操作のデザインスペースの例示

680 この例は、原薬精製の単位操作（精製を目的としたフロースルーモードでのモノクロー
 681 ナル抗体のための Q-陰イオン交換カラム操作）のデザインスペースに基づいており、
 682 デザインスペースは、多数の CQA の条件に適合した生産が可能な操作範囲の共有領域
 683 として決定されたものである。この図は、三つの CQA に適合する操作範囲とデザイン
 684 スペースの開発における既存の知識（プラットフォーム製造）の使用に基づいて、デ
 685 ザインスペースが描写可能であることを示している。ここでの範囲は、許容操作領域
 686 を示すものであって、不適合とする境界を示すものではない。

687 ウイルスクリアランスと宿主細胞由来タンパク質（HCP）の範囲は、多変量実験（ICH
 688 Q8 参照）から求められる。DNA（除去）に関する許容操作範囲は、関連製品において
 689 実施された多変量解析の結果に由来する既存知識（プラットフォーム製造）によるも
 690 のである。HCP に関する許容操作範囲は、ウイルス安全性と DNA の許容操作範囲の
 691 内側に収まっている。この事例において、図は、ウイルス安全性や DNA 除去の結果を
 692 踏まえて、HCP が単位操作デザインスペースをどのように制限するかを示している。
 693 さらになる入力変数、工程パラメータ又は CQA を考慮すると、更にデザインスペースが
 694 限定される可能性もある。

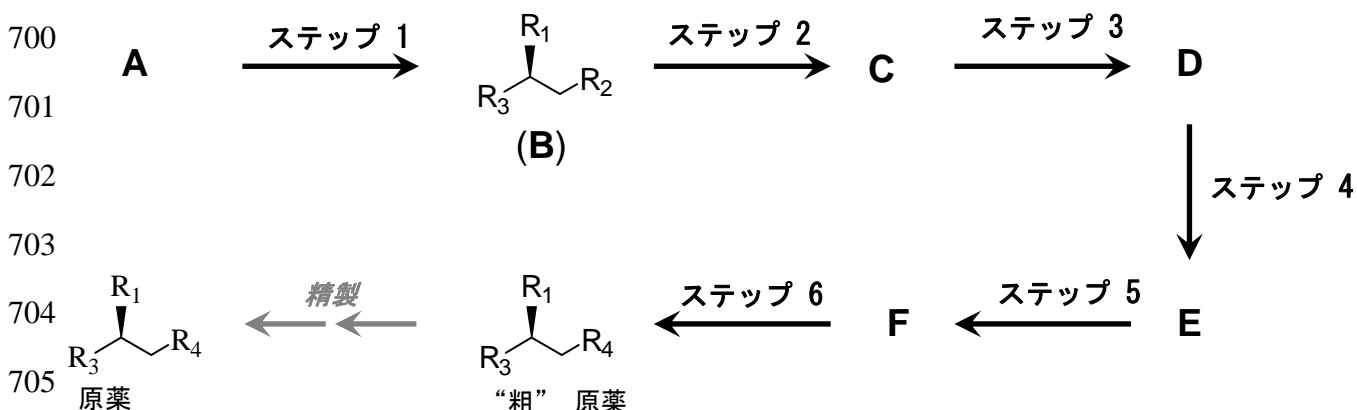
695 デザインスペースは、以下を含む特定の状況下においてのみ適用できる

- 696 1. 投入物質の品質基準が適切に規定されている；
 697 2. CQA 及び工程パラメータが適切に選択されている。



698

699 10.4 例4：適切な出発物質の選定



これは、一般的な原則を個々に適用するときよりも、むしろ、適切な出発物質を選定する際に、章 5.1.1 で記述されるすべての一般的な原則を考慮することの重要性を例示する。この例は比較的単純な分子の直線的な合成に基づいたフィクションであり、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。

原薬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からステップ 1 の化合物 B の合成反応で構築される。化合物 B の反対の対掌体は、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不純物として少量の望ましくない対掌体が含まれる。原薬の不純物プロファイルに影響を与える製造ステップが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通常含まれなければならないという原則に従えば、ステップ 1 は 3.2.S.2.2 に記述されなければならない、そして、前駆体 A は出発物質と考えなければならない。

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。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り（すなわち、ラセミ化は起こらない、又は、決して起こりそうでない）、及び化合物 D において反対の対掌体を測定する適切な分析手順が存在する事が同様に知られている。それゆえに、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に対して低い可能性を有する傾向があるという一般原則に従う A の代わりに、化合物 D は章 5.1.1 で記載されている他の一般原則の殆どに合致しているので、化合物 D を出発物質として提案することは、合理的である。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不純物の量であり、化合物 D で反対の対掌体の量に対する適切な限度値によって、代わりに管理することができる。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地域毎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 でつくられる代わりに、市販の前駆体 A に由来するならば、類似した議論がなされる。

738 10.5 例5：選択された重要品質特性のための管理要素の要約

739 この例では、どのように原薬の管理戦略の一部を表様式で要約できるかを示した。表
740 は申請者がどのように原薬の管理戦略の、複数の要素に関する情報を伝えることができ
741 るかについて示し、審査員に管理戦略の詳細な要素や妥当性が CTD のどの章に記載
742 されているかを示す。このような管理戦略の要約の表は管理の論理的根拠や妥当性を
743 含むべきではないが、情報が製造販売承認申請添付資料のどこにあるかを見いだせる
744 ことができることを簡単に示さなければならない。

745 この情報を提示するには多くの方法があり、以下に二つの方法を示した。一つの表は、
746 もう一方の表より多くの詳細な情報を提示できる可能性が高いことを示す。管理戦略
747 の要約の表に含める詳細さのレベルは申請者に依存し、原薬の種類に関係しない。下
748 表に示す CQA と管理要素は単なる例示であり、原薬の管理戦略のすべての要素を包括
749 的に表示することを目的としていない。これらの表をテンプレートと考えるべきでは
750 ない。承認申請添付資料の原薬の規格及び試験方法の妥当性 (3.2.S.4.5) の部分は、全
751 体的な原薬の管理戦略を要約するために適する所である。

752

753 5a. 可能性のある管理戦略の要約の例ーバイオテクノロジー応用医薬品

原薬 CQA	原薬 CQA の管理戦略	詳細な情報を記載する CTD の章
生物由来物質の汚染物質 (ウイルス安全性)	生物由来原材料に対するウイルス安全性情報の要約	3.2.S.2.3
	生物起源由来の原材料、製造の適切な段階における試験及びウイルスクリアランスに関する研究を含む詳細な情報	3.2.A.2
残留宿主細胞由来タンパク質	個々の単位操作に対するデザインスペース (例えば、例 3 参照)	3.2.S.2.2
	バリデーションで確認された恒常的な除去の目標範囲	3.2.S.2.5
	試験方法とその分析法バリデーション	3.2.S.4.2 及び 3.2.S.4.3
特異的なグライコフォーム	工程管理段階 (例えば、細胞培養条件、下流工程の精製、保持条件、その他) の要約を含めた、製造工程の設計に事実上含まれている必要不可欠な管理項目	3.2.S.2.2
	CQA として分類したことを正当化する特徴 (関連する場合は、非臨床や臨床の章を相互参照)	3.2.S.3.1
	重要工程の管理、試験実施計画、規格及び試験方法	3.2.S.2.4 や 3.2.S.4.1
	規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5
	安定性	3.2.S.7

754

755

管理の種類 → 原薬 CQA (3.2.S.2.6) / 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)			Yes/Yes
—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 水素分圧 ≥ 2 barg、 温度 $< 50^{\circ}\text{C}$ ステップ 4 (3.2.S.2.4) の工程内 試験 不純物 Y $\leq 0.50\%$			Yes/Yes
—個別規格を設 定しない不純 物 0.10% 以下		出発物質 D の規 格 (3.2.S.2.3)		Yes/Yes
—不純物合計 0.50% 以下				Yes/Yes
対掌体の純度 —S-対掌体 0.50% 以下		出発物質 D の規 格 (3.2.S.2.3) —S-対掌 $\leq 0.50\%$	不斉中心はラ セミ化しない (3.2.S.2.6)	No/No
残留溶媒				
—エタノール 5000 ppm 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)	No/Yes
—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% 以下) (3.2.S.2.6)	No/No ¹

757 ¹ 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
758 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
759 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。

760 表 5b に関する注意

761 上記の表は例 1 で提示された合成経路に基づく。対掌体不純物の管理は ICH ガイドラ
762 イン Q6A のフローチャート # 5 に基づき、このガイドラインでは、開発段階での検討に
763 より妥当性が示されている場合には、原薬に対してではなく、適切な出発物質又は中
764 間体に対して限度値を設定することによって、キラルな品質の管理を認めている。こ
765 の手法を許容できるようにするためには、提案する製造条件において不斉中心が安定
766 であることを示すデータを 3.2.S.2.6 に提示する必要がある。

767 この表は初回承認申請時において提出する管理戦略の一部分のみを要約したものであ
768 り、原薬のすべての CQA を含むものではない。この管理戦略の例は、CQA のあるも
769 のについて、原薬に至る前のプロセスにおける段階での管理を示している。申請書
770 中で説明される提案された管理戦略の要素は 3.2.S.4.5 において申請者により立証され、
771 そしてこれは規制当局の評価と承認の条件となる。

772

773 11 用語

774 化学変換工程

775 化学薬品において、前駆体の分子構造から原薬の化学構造の合成に関するステップ
776 のことである。一般的に、これらは C-X 又は C-C 結合が形成するか切断することを指
777 す。

778 継続的工程確認：製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する。工程バリデー
779 ションの代替法。(ICH Q8)

780 管理戦略：最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及
781 び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構
782 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
783 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。(ICH Q10)

784 重要品質特性 (CQA)：要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、
785 分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。(ICH
786 Q8)

787 デザインスペース：品質を確保することが立証されている入力変数（原材料の性質な
788 ど）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。このデザインスペース内で
789 運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなさ
790 れ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。デザイン
791 スペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する。(ICH Q8)

792 中間体：ICH Q7、ICH Q3A及び ICH Q5C参照

793 不純物：ICH Q6A及び ICH Q6B参照

794 ライフサイクル：初期開発から市販を経て製造中止に至るまでの製品寿命の全過程。
795 (ICH Q8)

796 プラットフォーム製造：同一の申請者が同じタイプの他の医薬品を製造するために使
797 用したことのある、同様の製造工程からなる新医薬品の製造戦略に関する開発の方法
798 論（例えば、あらかじめ確立されている宿主細胞、細胞培養、及び精製工程を利用し
799 た、すでに十分な経験のあるモノクローナル抗体の製造）。

800 工程の頑健性：ある工程が、材料の変動性や工程自体及び装置の変更に対して、品質
801 にマイナスの影響を与えずに耐えられることを示す。(ICH Q8)

802 品質リスクマネジメント (QRM)：製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係
803 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
804 からなる系統だったプロセス。(ICH Q9)

805 目標製品品質プロファイル (QTPP)：製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求
806 される品質を保証するために達成されるべき、製剤の品質特性の要約。(ICH Q8)

807 リアルタイムリリース試験：工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製
808 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
809 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。
810 (ICH Q8)

811