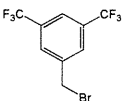
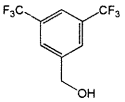
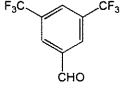
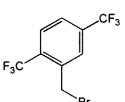
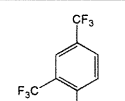
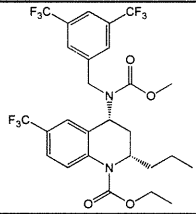
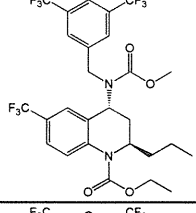
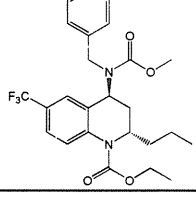
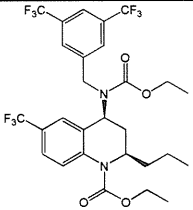
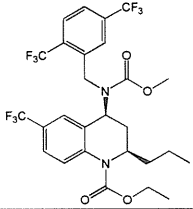
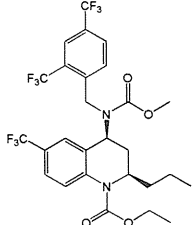


CP-8		出発物質	ハロゲン化アルキル官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があるが、Ames試験は陰性	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-OH		CP-8の副生成物	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-CHO		CP-8の副生成物	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-25I		CP-8の原料に含まれる不純物に由来する副生成物	ハロゲン化アルキル官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があるが、CP-8と共通する構造	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-24I		CP-8の原料に含まれる不純物に由来する副生成物	ハロゲン化アルキル官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があるが、CP-8と共通する構造	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-E		原薬のエナンチオマー	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-D1		原薬のジアステレオマー1	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-D2		原薬のジアステレオマー2	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理

CP-9-1		原薬のエチル類縁体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-2		トリフルオロメチル基の2,5-位置異性体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-3		トリフルオロメチル基の2,4-位置異性体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理

## 付録-2

製造販売承認申請書における製造方法の記載例を以下に示した。

### Step 1 (重要工程) (反応<sup>1)</sup>, 抽出, 精製<sup>2)</sup>, 分離, 乾燥)

メチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルカルバメート (CP-6) [1] 『 (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) ”を加え, 還流下で攪拌する。反応液をろ過し, ろ液に“50%”水酸化ナトリウム水溶液を加える。 *n*-ヘキサンを加え, 静置したのち分液する。有機相を濃縮し, エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1400 L) 』 となるまで濃縮する。エタノールの質量に対して“25~35%”の質量に相当する水を加えて冷却し, 『20℃』 で攪拌する。析出した結晶を分離し, エタノールで洗浄する。結晶を 『42.5℃』 で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-4-(メトキシカルボニルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート (CP-7) [2]を得る。(収量 253 kg, 収率 89%)

- 1) クロロギ酸エチルの量, テトラヒドロフランの量及び炭酸ナトリウム又はりん酸ナトリウム・12水和物の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, CP-7-1の量を制御する。
- 2) 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。

### Step 2 (重要工程) (反応<sup>3)</sup>, 抽出, 精製<sup>4)</sup>, 分離, 乾燥)

Step 1で得られたCP-7 [2] 『 (250 kg) 』, 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-8) 『 (215 kg) 』 及びジクロロメタン 『 (750 L) 』 を仕込み, テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド (TBAB) 『 (50 kg) 』 及び“50%”水酸化ナトリウム水溶液 『 (750 L) 』 を加えて攪拌する。ジクロロメタン及び水を加え, 分液し, 有機相を希塩酸で洗浄する。有機相を濃縮し, エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1800 L) 』 となるまで濃縮する。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℃で冷却し, 『18℃』 で攪拌する。析出した結晶を分離し, エタノールで洗浄する。結晶を 『42.5℃』 で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](メトキシカルボニル)アミノ}-2-プロピル-6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート[3] (サクラミル原薬) を得る。(収量 360 kg, 収率 90%)

- 3) 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-8) の量, ジクロロメタンの量, 水酸化ナトリウム水溶液の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を制御する。
- 4) エタノールの溶媒量, エタノールの質量に対する水の質量, 冷却速度, 及び冷却温度はデザインスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を制御する。

### Step 3 (包装工程)

[3]をポリエチレン袋に入れ, “ファイバードラム”に詰める。

### 代替製造方法

Step 1において, 炭酸ナトリウム『 (42.4 kg) 』の代わりにりん酸ナトリウム・12水和物『 (101.4 kg) 』<sup>1)</sup>を使用することができる。

### 付録-3

製造販売承認申請書における製造方法の参考情報を以下に示した。

「参考」

#### Step 1 (重要工程) (反応<sup>1)</sup>, 抽出, 精製<sup>2)</sup>, 分離, 乾燥)

メチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルカルバメート (CP-6) [1] 『 (230 kg) 』<sup>注1)</sup>, テトラヒドロフラン 『 (1300 L) 』<sup>注1)</sup>, 炭酸ナトリウム 『 (42.4 kg) 』<sup>注1)</sup> を仕込み, クロロギ酸エチル<sup>4)</sup> (158~592 kg)<sup>注2)</sup> を加え, 還流下で撹拌する。反応液をろ過し, ろ液に“50%”<sup>注3)</sup> 水酸化ナトリウム水溶液を加える。 *n*-ヘキサンを加え, 静置したのち分液する。有機相を濃縮し, エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1400 L) 』<sup>注1)</sup> となるまで濃縮する。エタノールの質量に対して“25~35%”<sup>注4)</sup> の質量に相当する水を加えて冷却し, 『20℃』<sup>注3)</sup> で撹拌する。析出した結晶を分離し, エタノールで洗浄する。結晶を 『42.5℃』<sup>注3)</sup> で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-4-(メトキシカルボニルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート (CP-7) [2]を得る。(収量 253 kg, 収率 89%)

- 1) クロロギ酸エチルの量, テトラヒドロフランの量及び炭酸ナトリウム又はりん酸ナトリウム・12水和物の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, CP-7-1の量を制御する。
- 2) 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。

#### Step 2 (重要工程) (反応<sup>3)</sup>, 抽出, 精製<sup>4)</sup>, 分離, 乾燥)

Step 1で得られたCP-7 [2] 『 (250 kg) 』<sup>注1)</sup>, 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-8) 『 (215 kg) 』<sup>注1)</sup> 及びジクロロメタン 『 (750 L) 』<sup>注1)</sup> を仕込み, テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロマイド (TBAB) 『 (50 kg) 』<sup>注1)</sup> 及び“50%”<sup>注3)</sup> 水酸化ナトリウム水溶液 『 (750 L) 』<sup>注1)</sup> を加えて撹拌する。ジクロロメタン及び水を加え, 分液し, 有機相を希塩酸で洗浄する。有機相を濃縮し, エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1800 L) 』<sup>注1)</sup> となるまで濃縮する。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℃で冷却し, 『18℃』<sup>注5)</sup> で撹拌する。析出した結晶を分離し, エタノールで洗浄する。結晶を 『42.5℃』<sup>注5)</sup> で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](メトキシカルボニル)アミノ}-2-プロピル-6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート[3] (サクラミル原薬) を得る。(収量 360 kg, 収率 90%)

- 3) 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-8) の量, ジクロロメタンの量, 水酸化ナトリウム水溶液の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を制御する.
- 4) エタノールの溶媒量, エタノールの質量に対する水の質量, 冷却速度, 及び冷却温度はデザインスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を制御する.

### Step 3 (包装工程)

[3]をポリエチレン袋<sup>注6)</sup>に入れ, “ファイバードラム”<sup>注7)</sup>に詰める.

### 代替製造方法

Step 1において, 炭酸ナトリウム『 (42.4 kg) 』<sup>注1)</sup>の代わりにりん酸ナトリウム・12水和物『 (101.4 kg) 』<sup>注1)</sup>を使用することができる.

注1) スケールにより変動する数値であり, 届出事項

注2) この量はデザインスペースを構成するパラメータの一つである。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。

注3) 濃度は軽微変更可能

注4) この量はデザインスペースを構成するパラメータの一つである。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。

注5) この温度は目標値/設定値 (幅, 範囲は製品標準書, SOPに記載し管理)

注6) 一次容器の材料名を記載

注7) 安定性を確保するための二次容器を記載

付録-4

サクラミル原薬の製造工程の開発の経緯の章 (2.3.S.2.6) に示されている製造工程の開発の概略を示すフローを下図にまとめた。このフローは「申請する製造方法」が決定された時点から示し、開発過程の初期から申請する製造方法を決定するまでの間に実施された検討結果やリスク評価、製造工程の変更、出発物質の選定等については「Prior Knowledge & Experience」として表現した。

サクラミル原薬の製造工程の開発には、ICH Q11に記載されている「より進んだ手法」いわゆるQbDアプローチのすべての要素が含まれている。

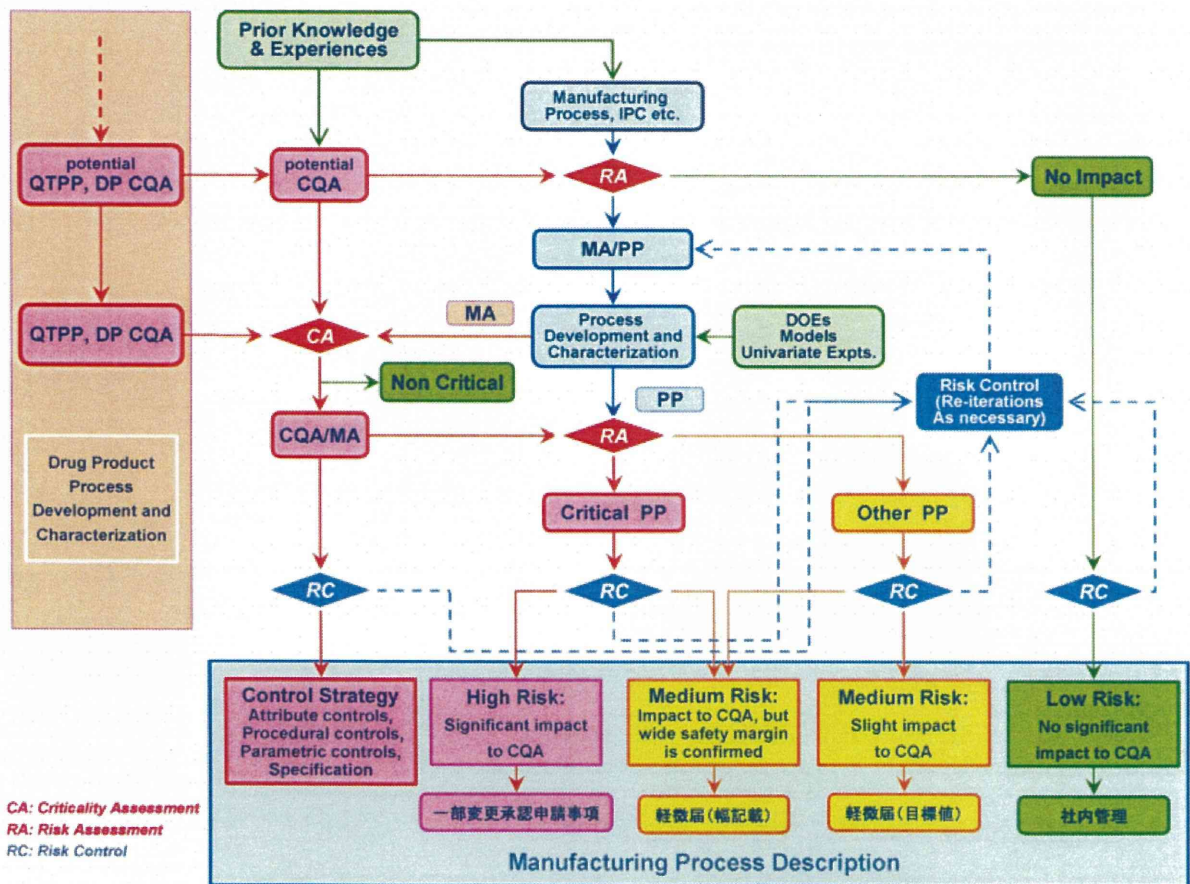


図 原薬製造工程の開発の概略のフロー

注：本フローでは品質特性 (QA) 又は物質特性 (MA) の評価には重要度評価 (CA : Criticality Assessment) という用語を使用した。これは、ICH Q-IWGが作成したPOINT TO CONSIDER (R2) に「品質特性の重要度 (Quality Attribute Criticality) は主に危害の重大性 (Severity of Harm) に基づき、リスクマネジメントの結果として重要度は変化しない」との考え方にに基づき、リスク評価 (RA : Risk Assessment) とは明確に区別することを意図した。

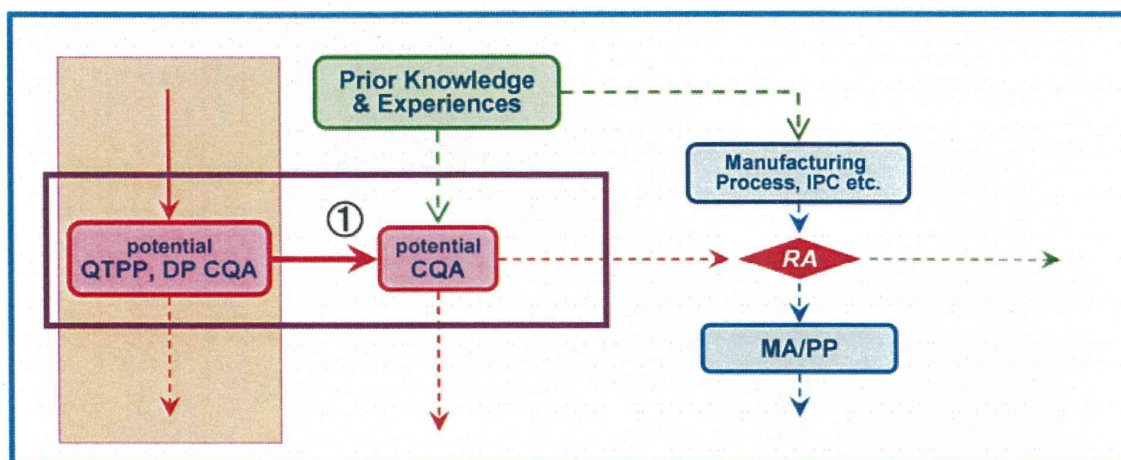
サクラミルS2モックの製造工程の開発の経緯（2.3.S.2.6）の章は以下に示す6項から構成されており、これらの項が示す内容と概略フローの関係を以下に示す。

### 2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯

#### 1) サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性（CQA）

原薬製造工程の開発の概略のフローの下図①の部分に相当する。

本項では、製剤の目標品質製品プロファイル（QTPP）から、原薬の見込まれるCQAを特定していく過程を記載している。サクラミル原薬は難溶性の化合物であるため、製剤工程でサクラミル原薬を溶解してスプレードライ分散中間製品とした後、錠剤とする。そのため、サクラミル原薬の物理的性質（結晶形、粒度分布）は製剤に対して影響を与えない。そこで、サクラミル原薬の製造工程の開発は不純物の管理が焦点となる。



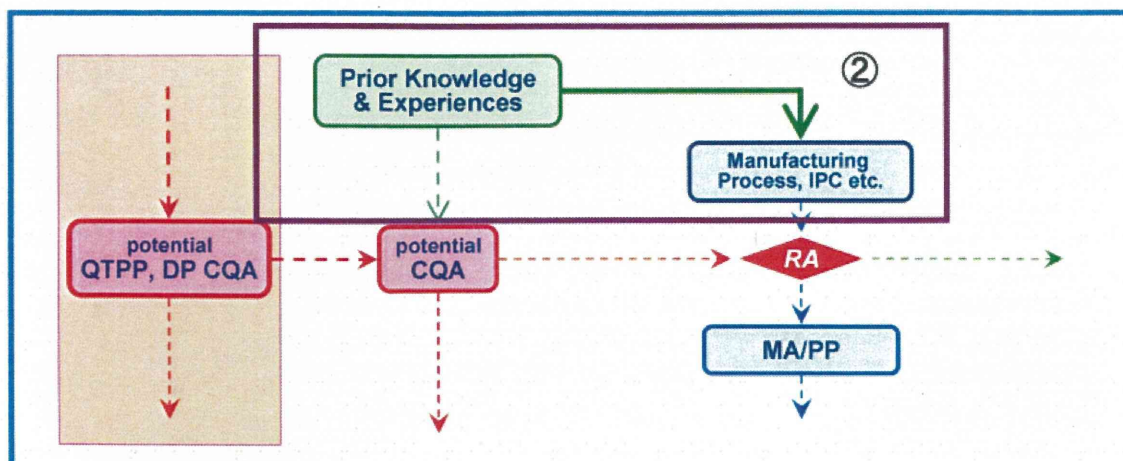
原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

#### 2) 開発の経緯

原薬製造工程の開発の概略のフローの下図②の部分（「それまでの知識（Prior Knowledge）」として表現）に相当する。

サクラミルS2モックでは、開発初期の製造方法（ルートA）から申請する製造方法（ルートC）に至る各ルートの課題（短所）を箇条書きで示し、課題をどのように改善したかを示している。



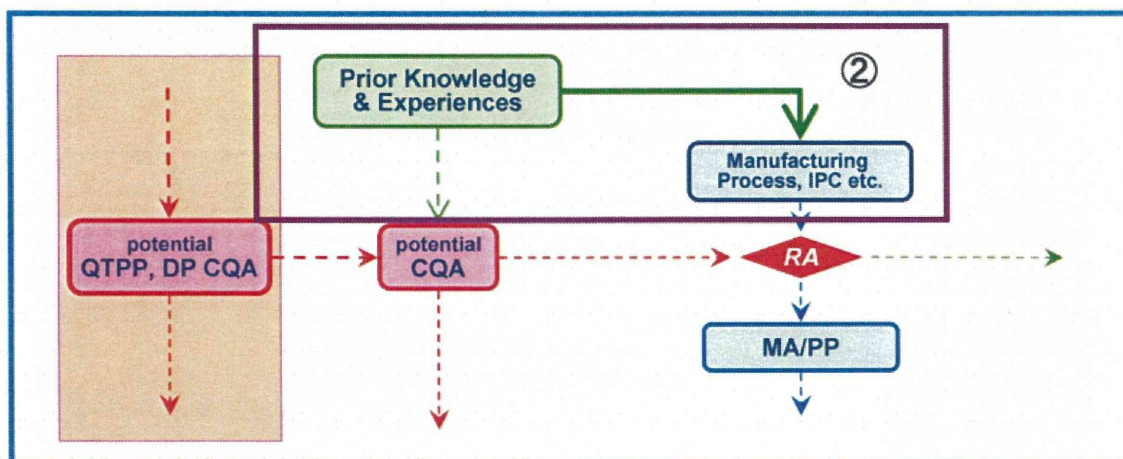


原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

### 3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択

原薬製造工程の開発の概略のフローの下図②の部分（「それまでの知識（Prior Knowledge）」として表現）に相当する。

サクラミル原薬の製造方法として最終の2つの反応工程を商業用製造方法とし、出発物質としてCP-6及びCP-8を選定した妥当性について、物質特性（MA）をリスク評価（RA）して管理項目／管理値に反映させた設定根拠を主に議論している。



原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

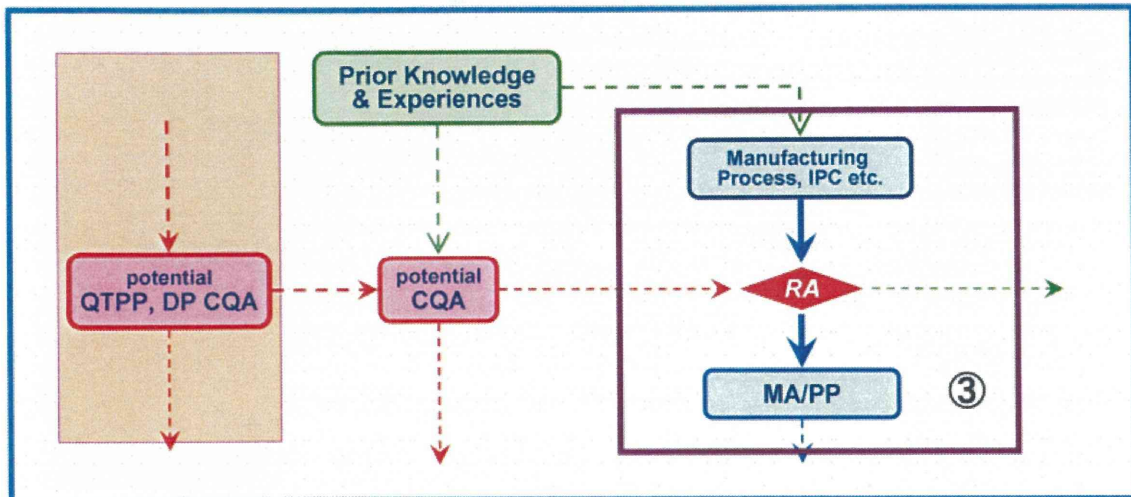
### 4) 知識スペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価

原薬製造工程の開発の概略フローの下図③の部分に相当する。

サクラミル原薬CQA（不純物）に対する製造工程の影響を特定するために、原薬CQAに対する製造工程の影響についてリスク評価（RA）を行っている。その後、原薬CQAに影響を及ぼす製造工程パラメータ（PP）を特定するために、製造工程を単位操作（焦点領域）に分割し、原薬に

残存する重要な不純物（原薬CQA）が生成する／導入される／除去される単位操作（焦点領域）をリスク評価により特定している。

なお、複数回のプロセス検討に応じてリスク評価（RA）が繰り返し実施され、中間体の物質特性や工程パラメータ（MA/PP）が絞り込まれることが多い。ここではスキームが複雑になることを避けるため、1回のケースを示した。



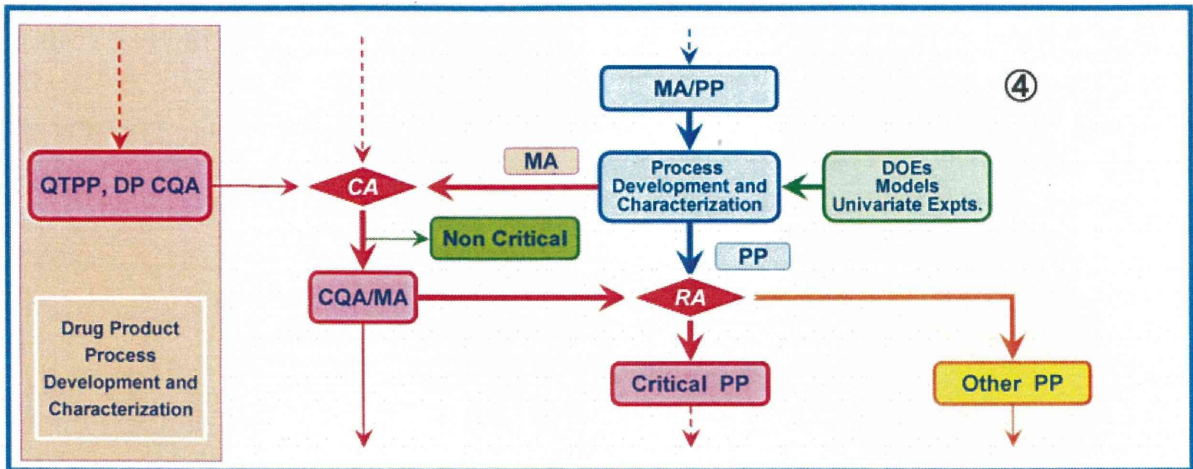
原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

### 5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース

原薬製造工程の開発の概略フローの下図④の部分に相当する。

リスク評価により特定された焦点領域（Step 1及びStep 2の反応工程及び結晶化工程）について、多変量デザインによる実験計画法により、品質特性／物質特性に対する工程パラメータの影響を調査し、デザインスペース／知識スペースを確立した検討結果を示している。また、ワーストケースを想定した実験、添加実験、スケール効果等に関する検討結果についても簡潔に記載している。また、得られた結果から単位操作（焦点領域）ごとの重要度リスク評価を行い、重要工程パラメータについて考察している。

実験計画法（DOE）の検討結果をリスク評価（RA）し、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し、PPが現実的に想定可能な範囲で変動した時に原薬CQAに悪影響を与える場合は重要工程パラメータ（CPP）と判定した。また、PPの変動が統計的・機能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場合及びPPの変動と原薬CQAとの関連が認められない場合は、その他の工程パラメータ（other PP）と判定した。

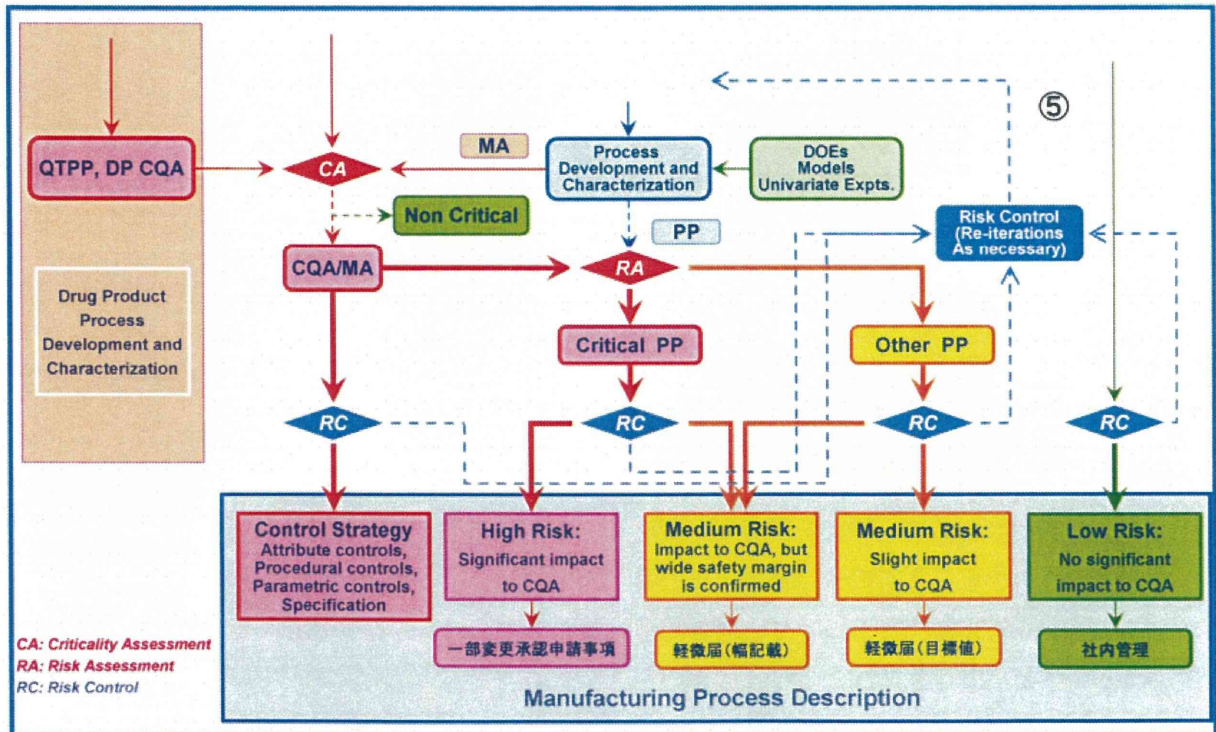


原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

### 6) 製造工程の重要度の評価

原薬製造工程の開発の概略フローの下図⑤の部分に相当する。

特定された重要工程パラメータ及び重要品質特性に対する全体的なデザインスペース及び管理戦略から得られる最終リスク評価の結果をまとめて考察している。



原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

## 参考

### ICH Q11 原薬の開発及び製造（抜粋）

#### 3.1.2 開発の手法

より進んだ手法を用いた場合の製造工程の開発に必要な要素

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。

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には以下を含む。

- 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 に影響を及ぼし得る物質特性（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 を関連付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。

#### 3.2 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

原薬 CQA のリスト

製造工程及び管理戦略に対する関連した変更が進展した段階の簡潔な説明

原薬 CQA に影響を及ぼすと特定された物質特性及び工程パラメータの簡潔な説明

あらゆるデザインスペースの開発の簡潔な説明

## 付録－5

### 規制の弾力性（Regulatory Flexibility）について

ICH Q11の「はじめに」の最後に規制の弾力性（Regulatory Flexibility）について、以下のように記載されている。

#### ICH Q11 原薬の開発と製造（抜粋）

はじめに

・・・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。

サクラミルS2モックにおいても、規制の弾力性を期待する提案が盛り込まれているので、以下に概略を記載する。なお、これらの提案は厚生労働科学研究班で検討した期待事項であり、実際の承認申請に際しては、検討に使用した手法やツールの信頼性、研究開発を行った施設のレベル、当該企業におけるICH Q9 及びQ10等の品質リスクマネジメントや品質システムの実施状況も含めた信頼性も考慮されるため、承認申請添付資料が本モックと全く同等であっても一概に許可される訳ではないことを理解する必要がある。

#### 1) 製造方法の記載

本モックと従来的手法による製造方法の記載の違いを下表に示した。従来的手法を用いた場合、原薬の製造方法のすべてのパラメータには設定値／目標値等の記載が求められる。本モックのように、より進んだ手法で開発した場合には、品質に影響しないことが明確になるので、これらのパラメータについては目標値／設定値を記載しないことを提案している。

パラメータ	設定値	従来的手法	QbD手法	QbD妥当性
CP-6	230 kg	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
THF	1300 L	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	42.4 kg	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
クロロギ酸エチル	206 kg	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
反応温度	還流	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
50% NaOH aq	1000 L	記載	記載しない	品質に影響しない
n-Hexane	700 L	記載	記載しない	品質に影響しない
濃縮量	2000 L	記載	記載しない	品質に影響しない
EtOH 溶媒量	1400 L	記載	記載	不純物の残存に軽微な影響
水 添加量	25～35%	記載	記載	不純物の残存に影響 (critical)
結晶化温度	20℃	記載	記載	不純物の残存に軽微な影響
乾燥温度	42.5℃	記載	記載	分解物が生成する可能性

QbD手法：より進んだ手法

## 2) 幅記載の工程パラメータを軽微変更届出対象事項とする提案

製造販売承認申請書における製造方法の参考情報（付録-2）の記載において、幅記載した工程パラメータについて軽微変更届出対象事項とした例を以下に示す。

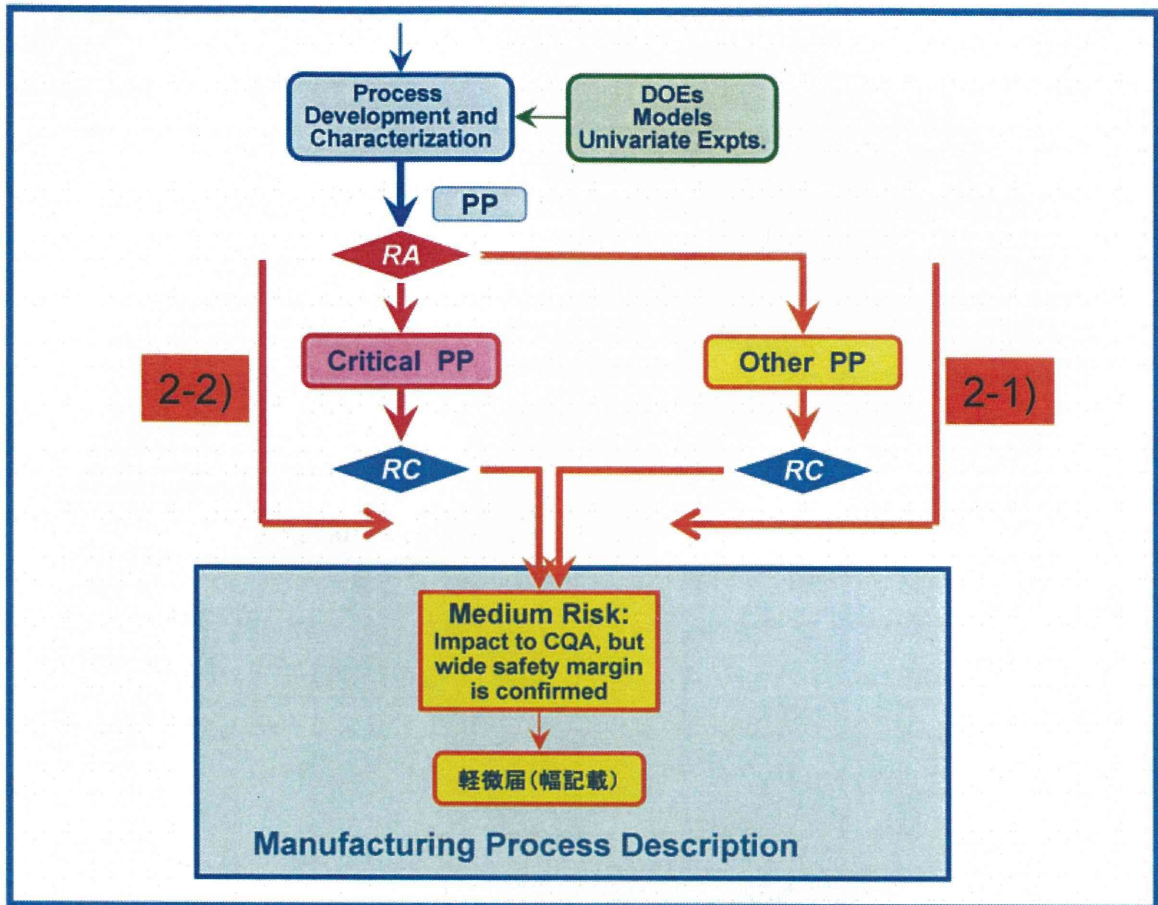
一変量実験から得られる立証された許容範囲（PAR：proven acceptable range）とは異なり、本ケースは実験計画法研究により、工程パラメータが変動した場合の影響が検討され、不適合境界（EOF：Edge of Failure）と工程パラメータとの関係に関する知見が深まっており、リスクが十分に低減していると考えることが出来る。ただし、設定した幅から逸脱した場合、実験計画法で求めたデザインスペースの内側であったとしても、GMPの規定に従い品質の照査を行う必要があり、その結果不相当と判断された場合には出荷できないことはいうまでもない。

### 2-1) 重要工程パラメータに特定されなかった工程パラメータ（other PP）の幅記載

Step 1の反応工程におけるクロルギ酸エチルの量は、多変量実験計画法により検討した結果、原薬CQAに軽微な影響を及ぼすものの、通常の製造では使用しない過剰量を使用しても、不純物の生成量は設定した規格の1/3未満であり、また、検討した範囲において不適合境界は認められなかった。この結果から、クロルギ酸エチルの量は重要工程パラメータでないその他の工程パラメータ（other PP）であり、中程度リスクと判断できたため、得られたデザインスペースを幅記載の軽微変更届出対象事項として提案している。

### 2-2) リスクが十分に低減された重要工程パラメータ（CPP）の幅記載

Step 1の結晶化工程における水の量は、多変量実験計画法により検討した結果、原薬CQAに統計的・機能的に関連するため、重要工程パラメータ（CPP）に特定された。しかしながら、確認できたデザインスペースよりもさらに狭い範囲を提案する管理戦略により、中程度リスクに減少したため、軽微変更届出対象事項として提案している。



原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

### 3) 原薬の規格

本モックと従来の手法による原薬の規格設定の違いを下表に示した。従来の手法を用いた場合、特定した原薬CQAについては原薬規格に設定して原薬において試験をすることになる。より進んだ手法で開発した場合には、製造工程パラメータ／物質特性との関係が明確になるので、デザインスペースを介した管理、工程内試験結果の利用や、出発物質、中間体等の物質特性等の上流管理を適用することにより、原薬に設定する規格の最小化を提案している。

原薬CQA	限度値	CQAは原薬で試験されるか ／原薬の規格に含まれるか		QbD妥当性
		従来の手法	QbD手法	
類縁物質 (1)				
CP-9-1	≦1.0%	Yes/Yes	No/Yes	Step 1のDS
CP-8	≦0.10%	Yes/Yes	No/Yes	Step 2のDS
類縁物質 (2)				
その他 (個々)	≦0.10%	Yes/Yes	Yes/Yes	
不純物の合計	≦0.5%	Yes/Yes	Yes/Yes	
遺伝毒性不純物				
CP-6	≦10 ppm	Yes/Yes	Yes/Yes	
CP-3, -4, -5, -6の合計	≦25 ppm	Yes/Yes	No/Yes	Step 2のDS
残留溶媒				
エタノール	≦5000 ppm	Yes/Yes	No/Yes	Step 2のIPC - LOD ≦0.40%
テトラヒドロフラン	≦720 ppm	Yes/Yes	No/No	Step 1後の製造工程でQ3Cの
n-ヘキサン	≦290 ppm	Yes/Yes	No/No	濃度限度値より有意に除去
ジクロロメタン	≦600 ppm	Yes/Yes	Yes/Yes	(スキップ試験の提案)
含量	98~102%	Yes/Yes	Yes/Yes	

QbD手法：より進んだ手法



分担研究報告書およびサクラミル原薬モック S 2 の英語版について：

厚生労働科学研究班は分担研究報告書およびサクラミル原薬モック S 2 を読者の参考のために英語に翻訳した。もし、日本語版と差異を認めるときには、日本語版の内容が優先する。

For users of English version of the Study report and Sakuramil S2 mock:

MHLW Study Group translated the Study report and Sakuramil S2 mock into English in order to provide readers with useful information. If differences exist between English and Japanese original versions, Japanese original version should be referred.

**Health and Labor Sciences Research Grants in FY2011**  
**(Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices)**

**Joint Research Report**

**Research on Development and Manufacturing Information of Drug Substances**  
**— R&D of Drug Substances by the Methodology of Quality by Design —**

Joint Researcher: Haruhiro Okuda, Head, Division of Drugs,  
National Institute of Health Sciences

**Research Summary**

Manufacturing methods of drug products have been registered and strictly controlled by the governments. Since companies need to submit an application or notification of change to the regulatory authorities even when they just hope to change Process Parameters (PPs) after marketing, both companies and the regulatory authorities have been consuming a lot of time, labor, and cost. Therefore, the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) announced the following policies: the state-of-the-art science and the concept of Quality Risk Management shall be adopted in Research and Development (R&D) and quality control of drug products; and if development is implemented in accord with the above policy, the guideline also indicates principle where the above described can create a basis for flexible regulatory approaches. Although a reasonable quality control and cost reduction will be made possible by these policies, the specific methods for R&D have not been clearly indicated. Therefore, it becomes an urgent task to specifically indicate the whole concept of scientific R&D and reviews based on the actual situations in Japan.

In the last fiscal year, we illustrated the example of scientific R&D, and in order to make the processes of R&D and reviews more efficient, we investigated the actual situations of R&D of drug substances, which in accord with the methodology of so-called Quality by Design (QbD). Based on the information, we created the document sample of R&D report titled The Mock-up Sample of CTD 2.3.S.2 Drug Substances for Sakuramil (Draft) for submitting to the regulatory authority in Japan. In this fiscal year, we refined the document sample in accord with ICH Q11 Guideline, as well as created the example of description in Manufacturing Methods in Application Form (AF) both in Japanese and English versions based on the discussion on the risk-based description taking account of the content of the sample.

Upon the creation, the research group was formed by researchers in the industry, government and academia to analyze and discuss the obtained information. The group members are: National Institute of Health Sciences (NIHS); reviewers and inspectors of PMDA; the industrial circles

(companies participated in the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association or Japan Bulk Pharmaceutical Manufacturers Association).

Collaborators

(in random order)

Satoshi Nagayama (Pfizer Japan Inc.)

Kenji Ozaki (Shionogi & Co., Ltd.)

Tomio Iguchi (The Japan Health Sciences Foundation)

Takashi Hasegawa (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)

Tomonori Nakagawa (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)

Hirohide Nakamura (Godo Shusei Co., Ltd.)

Nariaki Ii (Central Glass Co., Ltd.)

Takao Tsunematsu (Tokuyama Corporation)

Jun Yamada (Pfizer Japan Inc.)

Hitoshi Kida (Asahi Kasei Pharma Corporation)

Takeshi Mushiroy (Nippon Shinyaku Co., Ltd.)

Tetsuji Takarada (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.)

Kenji Kuroda (Takeda Pharmaceutical Company Limited)

Takahiro Sugawara (API Corporation)

Kiyotoshi Matsumura (Otsuka Chemical Co., Ltd.)

Koji Takagi (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

Yasuhiro Kishimoto (Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.)

Tsuyoshi Ando (The University of Tokyo)

Masanori Morisue (PMDA)

Tamiji Nakanishi (PMDA)

Kazunori Takagi (PMDA)

Futaba Honda (PMDA)

Yoshihiro Matsuda (PMDA)

Hiroshi Suzuki (PMDA)

Masato Ohno (PMDA)

#### **A. Research Objective**

Quality is the basis to ensure the efficacy and safety of drug products, and hence the effort to secure quality has been implemented under strict regulations.

Pharmaceutical companies have to create a detailed description of each Process Parameter (PP) in Application Form (AF), and must conduct manufacture within the control range of approved PP. Since submission of an application or a notice of change is necessary when any change is need to be made in PPs or their control ranges by an introduction of new manufacturing equipment or process improvement, etc., both companies and the regulatory authority have consumed a lot of time, labor, and cost. In order to break this situation, ICH created the so-called Q-Trio Guidelines (Q8, Q9 and Q10) to introduce the concept of quality system in pharmaceutical regulations for emphasizing the responsibility and spontaneous effort of companies, and announced the policy that the state-of-the-art science and the concept

of Quality Risk Management should be adopted in R&D, manufacturing control, and quality control of drug products. Moreover, if the product is put into scientific and systematic R&D and demonstrated quality controls based on the results, the guideline also indicates areas where the demonstration of quality controls can create a basis for flexible regulatory approaches.

The implementation of reasonable manufacturing control and quality control are became possible by the above policies, and companies can reduce manufacturing costs including change control costs, while having a consistent manufacturing control and quality control from the stage of development to that of post-marketing. However, regarding the specific methods to implement the above policies, there is no clear description in ICH Guidelines. Therefore, there is a concern that, even if R&D and application for approval are made in accord with the new policies, there will be a delay in development and reviews of drug products if the interpretation of the validity of application contents based on research results is different between the applicant and the authority. It is an urgent to task for the industry, government and academia to cooperate for investigation and research on the cases of R&D utilizing the state-of-the-art science in order to clarify the explanation of control strategy justification through J-NDA

submission documents.

Meanwhile, ICH started the discussion on the guideline concerning development and manufacture of drug substances (Q11) in Jun, 2008 and has reached the final agreement (Step 4) in Apr, 2012 (the procedure for signing is ongoing at drafting of this report). Q11 is a guideline aiming to adopt the concept indicated in Q-Trio Guidelines for drug substances, and it has been hoped to adopt into Japanese pharmaceutical regulations promptly and smoothly.

This research group is formed for the purpose of creating an effective guidance for R&D of drug products in order to implement the new quality assurance policy briefly indicated in ICH guidelines promptly in Japan. The final goal is to promote scientific approval reviews which lead to more secured quality of drug products through this research.

In the research in FY2009, we clarified the requirements of starting materials, etc. based on the discussion on the starting point (starting materials) of drug substance manufacture which determines the processes subject to pharmaceutical regulations by the regulatory authority.

In the research in FY2010, we investigated the actual situation of R&D based on the research result in FY2009, and created the document sample of R&D report titled The Mock-up Sample of CTD 2.3.S.2 Drug Substances for Sakuramil (Excerpt) for submitting to the regulatory