

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合した中間体・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 継続的工程確認 (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、継続的工程確認をプロセス・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
486 ョンのバッチは、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依存す
490 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う
491 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 リレーション項目は、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 engineering 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。

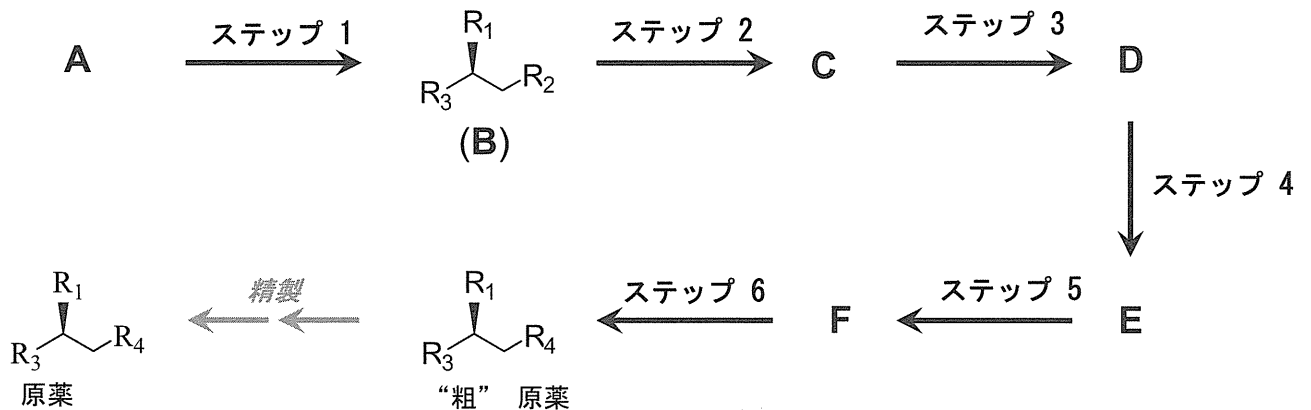
580

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との関連付けー化学薬品

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
 587 ンス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
 589 る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
 604 と決定した。

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：

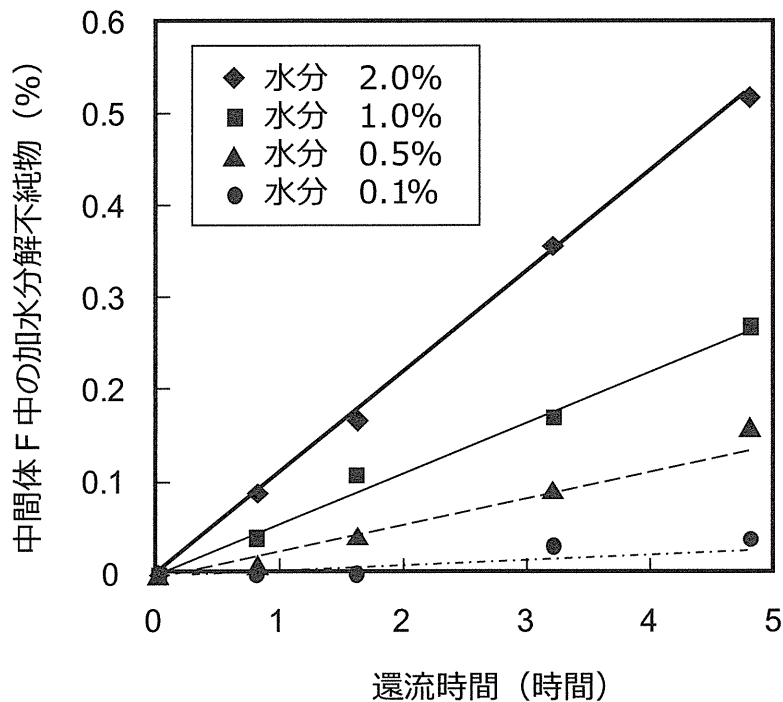
606
$$\frac{d[\text{加水分解不純物}]}{dt} = k[\text{水分}][F]$$

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

612 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

619 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)。

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

623

624

625 ここで：

$[F]_0$ 中間体Fの初期濃度、

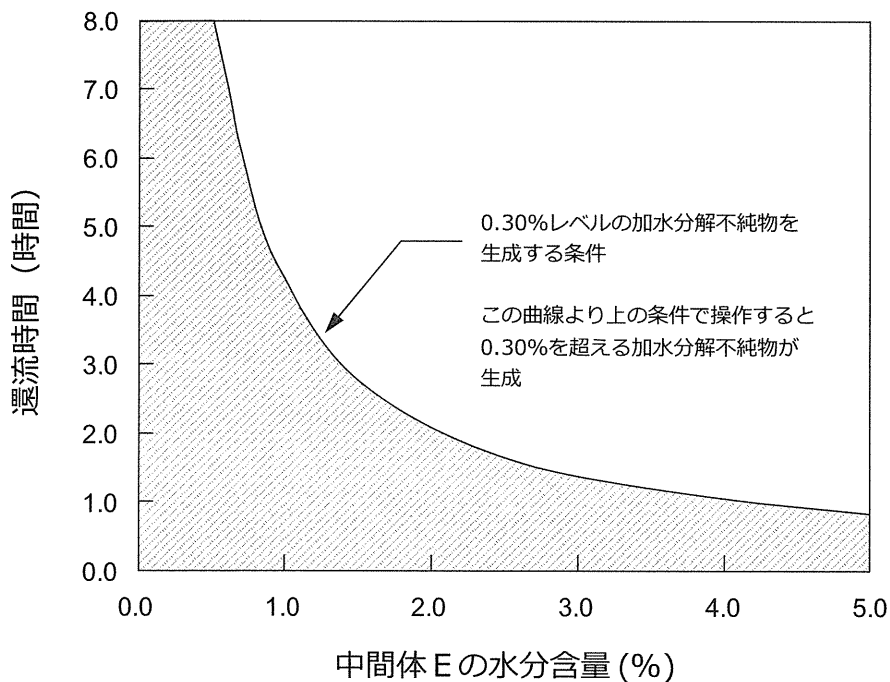
$[H_2O]_0$ 水分の初期濃度、

$M = [F]_0 / [H_2O]_0$ 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 け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リ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。

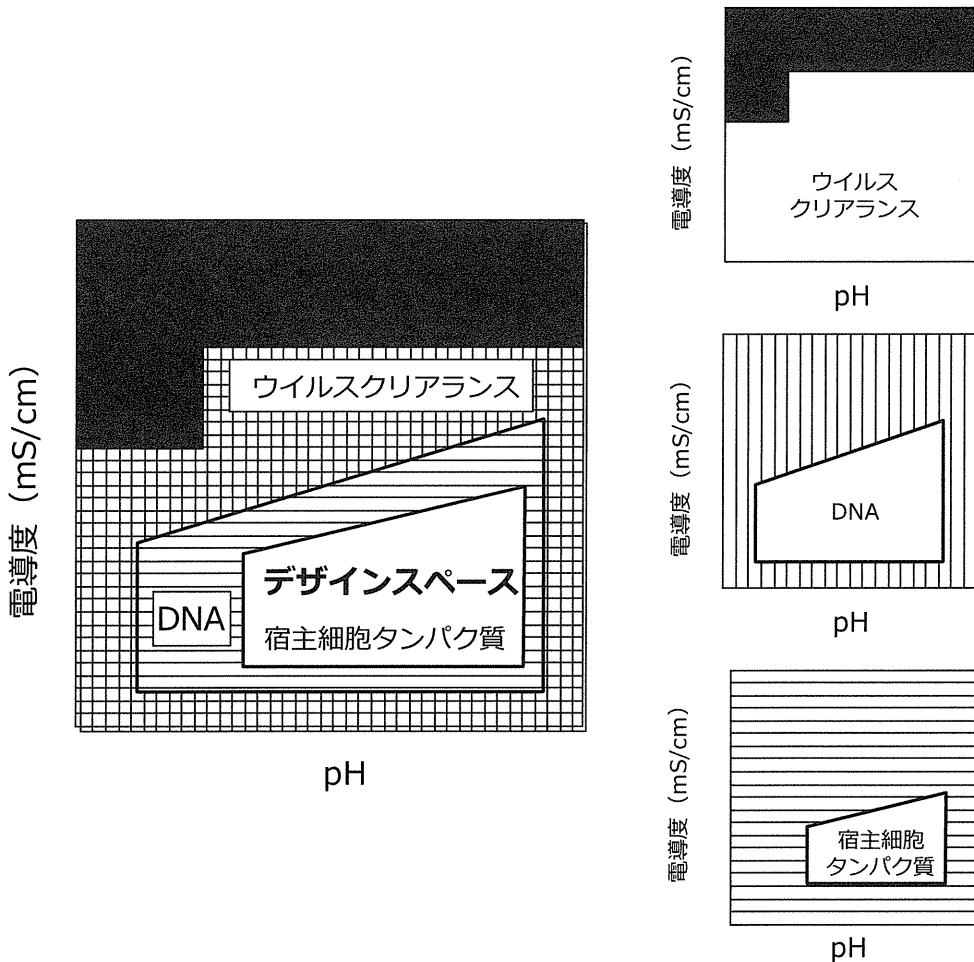
679 10.3 例3：バイオテクノロジー製品の工程単位操作のデザインスペースの例示

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。

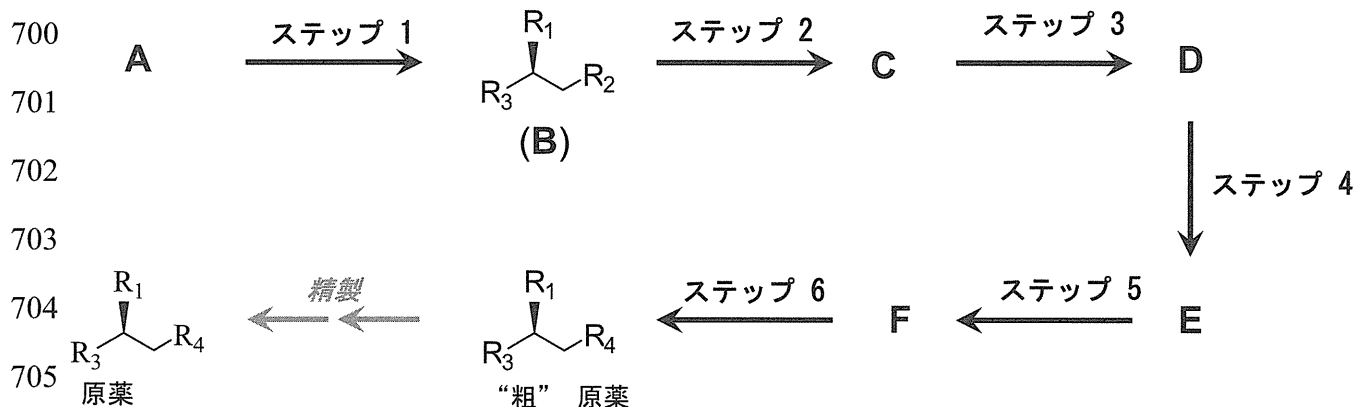
695 デザインスペースは、以下を含む特定の状況下においてのみ適用できる

- 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



706 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
 707 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
 708 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
 709 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。

710 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
 711 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
 712 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
 713 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
 714 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
 715 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
 716 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
 717 は出発物質と考えなければならない。

718 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
 719 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
 720 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
 721 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
 722 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
 723 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
 724 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
 725 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
 726 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
 727 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
 728 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
 729 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。
 730 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
 731 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。

732 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
 733 ば、類似した議論がなされる。

734

735

736

737

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
758
759

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。

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 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、製造プロセスの稼動性能及
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適切な組み合わせが含まれる。
810 (ICH Q8)

811

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）
平成23年度分担研究報告書

－ 遺伝毒性不純物に関する研究 －

分担研究者：本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）
阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所・薬品部）
協力研究者：澤田 繁樹（エーザイ（株）・安全性研究部）
紺世 智徳（第一三共株式会社・分析評価研究所）
井越 伸和（ヤンセンサプライチェーン）
小松 一聖（塩野義製薬株式会社・CMC技術研究所）
吉富 真理（（独）医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出したことを受けて日本、欧州、米国による国際ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定が2010年11月の福岡会議から開始された。2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビリア会議においてEWGによる対面会議が行われ、適用範囲の明確化、構造活性相関（SAR）、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、Step1文書を完成させた。各パーティー内でのStep1文書のレビュー作業、意見の集約が行われており、それに基づいたStep2文書の策定作業が続けられている。

キーワード：ICHガイドライン、遺伝毒性不純物、変異原性、リスク管理

A. 研究目的

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICHのQ3ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、それら不純物に遺伝毒性が疑われた場合はやっかいである。一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による突然変異や染色体異常等の影響は否定でき

ない。従って、ICH-Q3ガイドラインでの不純物の規格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した。これを受けて2010年から日本、欧州、米国による国際ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定が開始された。このガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる遺伝毒性不純物に暴露された場合の治験者・患者の生涯発がんリスクの特

徴を明らかにし、そのリスクの軽減と管理のための様々な方法を取り入れる予定である。

本研究班は、国際ガイドライン策定のための専門家会議に参画し、医薬品の安全性と、国際的整合性が確保される遺伝毒性不純物の評価と管理のためのガイドラインを米国、欧州と歩調を共にして作成することを目的とする。また、そのための国内外のガイドラインの調査研究や、製薬企業の動向や、実態の調査も行う。

B. 研究方法

本研究は規制側として国立衛研の本間、阿曾、PMDAの吉富が、企業側からはJPMAの澤田、紺世、小松、井越がICH-M7の専門家会議（EWG）に参画し、ガイドラインの策定に携わった。

C. 研究結果

遺伝毒性不純物のICH-M7ガイドラインの策定のために、2010年11月の福岡会議においてEWGによる1回目の対面会議が行われ、ガイドラインのタイトルの変更が行われ、ガイドラインの適用範囲、一般原則について議論がなされた。これに引き続き、2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビリア会議においてEWGによる対面会議が行われた。

シンシナティ会議においては、適用範囲の明確化、構造活性相関（SAR）、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理について議論が行われ、Step1 Working Draftが作成された。セビリア会議においては製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、また、シンシナティ会議で課題となった項目を中心に見直しを行い、Setp1文書（Appendix 1、その和訳Appendix 2）を完成させた。シンシナティ会議、セビリア会議において議論された点を中心にStep1文書の概要を記す。

ガイドラインを適用範囲に関して

医薬品添加剤はICH-Q3A/Bガイドラインにおいて適用外であるが、Step1文書において既存添加剤は適用範囲外とし、新規添加剤（Novel excipient）は適用

範囲に含めることとなった。しかし、新規添加剤の定義について明確化されておらず、今後も議論が必要である。また、ICH-M7ガイドラインの適用に対する注意点が議論され、さまざまな事例についてM7ガイドラインが適用されるかを議論し、Case StudyのTableを作成した。例えば、M7発行前のある地域で医薬品が承認されており、M7発行後に他地域にその医薬品を承認申請した場合に、申請地域においてはこの医薬品に対してM7が適用されることになる。

製造工程と製品中の不純物の評価に関して

製造工程および製品中のDNA反応性（変異原性）不純物のリスク評価を行う上で、不純物（Actual Impurities）および存在する可能性のある不純物（Potential Impurities）を理解することが重要である。不純物はQ3A/B「報告の必要な閾値」を超えたものを、また、分解生成物は安定性試験でその閾値を超えたものを対象とするとされた。存在する可能性のある不純物は、出発原料、試薬、中間体、出発原料および中間体に含まれる構造既知の不純物、副生成物が対象になる。存在する可能性のある分解生成物は、加速試験および光安定性試験において「構造決定の必要な閾値」を超えるものを対象とする。また、関連した既知分解経路の知識に基づく評価も含まれる。

これら不純物および存在する可能性のある既知不純物にハザード評価を行うことになる。

ハザード評価に関して

ハザード評価は、構造活性相関（Structure-Activity Relationship; SAR）により変異原性と関連する官能基を同定する方法とICH-S2（R1）ガイドラインおよびOECD 471ガイドラインに基づいて実施された1回のAmes試験によって行われる。SAR評価は、以下の手順で行うこととされた。

1. 信頼性の高い一つのIn Silico Systemで構造アラートの有無を調べる。
2. 構造アラートが疑われる場合、クラス分類を行い、リスクレベルを確認する。
3. 構造アラートがない場合、以下のいずれか、あ

るいは両方で更に調べる。

- a) 最初とは異なるアルゴリズムの In Silico Systemで構造アラートがないことを確認する。
- b) データベースおよび文献検索により類似化合物のAmes試験データを調べ、不純物の変異原性の有無を予測する (Expert Knowledge)。

Ames試験によって不純物の変異原性を評価する場合、試験はGLP下で実施されるべきであるが、被験物質となる不純物の調製・分析はGLP下では困難であるかもしれない。その場合、報告書に記載すべきである。

試験に用いる菌株は構造アラートに感受性の高いものに限定できるかもしれない。

合成あるいは単離できない分解生成物は、 $\geq 250 \mu\text{g}/\text{plate}$ になるような不純物を含む被験物質を用いたAmes試験により評価することができる。

リスク評価に関して

リスクレベルの緩和策として、毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern; TTC) と70年より短い暴露 (Less than Lifetime Exposure) によるリスク管理戦略が合意された。臨床試験6ヶ月までは 10^{-6} 発がんリスク ($0.15 \mu\text{g}/\text{day}$) で管理し、さらに1ヶ月まではこれに補正 (Dose Rate Correction Factor) を乗ずる。6ヶ月以降の臨床試験および上市医薬品は 10^{-5} 発がんリスクで管理することが合意された。アプローチの柔軟性に関しては化合物、類似構造クラスにより管理することや、3個の不純物までは個別に $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ で管理することなどが議論された。また、保守的な方法に基づいていることから、一般に、すべての投与経路、患者集団に対して適用されるとされた。

不純物の管理に関して

ある不純物の変異原性を有することが明らかになった場合、原薬、製品中のその不純物の濃度が供用限度を下回ることを保証するために管理戦略を構築することが重要であり、原薬の管理戦略を構築する方法として、以下の4つのオプションが考えられる。

Option 1 : 適切な分析法と原薬の規格によって不純

物が許容限度以下であることを確認する。

Option 2 : 適切な分析法と中間体/出発原料/原料 (Raw Material) の規格又はIn-Process管理によって不純物が許容限度以下であることを確認する。

Option 3 : 適切な分析法と中間体/出発原料/原料の規格又はIn-Process管理によって不純物を最終産物に求められる許容限度より高いレベルで管理し、最終産物では試験で確認せずとも許容限度以下であることを不純物の消長および浄化の理解とそれらに関連する工程管理に基づいて保証する。

Option 4 : プロセスパラメーターの不純物残留量に与える影響 (不純物の消長および浄化を含む) の理解に関し、不純物が許容限度以下になる十分な信頼性があれば、不純物の分析法は要求されない。

D. 考 察

ICH-M7ガイドラインStep1文書については各パーティー内でのレビュー作業が進められ、コメントが集まり始めている。Setp1文書において、新規医薬品添加剤が適用範囲に含まれることになり、「新規添加剤とは3極において初めて医薬品に使用される添加剤」と定義された。日本の規制においては海外において承認された添加剤であっても日本で初めて申請される場合は新添加剤として取り扱われるため、新規添加剤を適用範囲に含めるかについてさらに議論が必要であると考えられる。また、ICH-Q3A/Bで適用範囲外であるペプチド、オリゴヌクレオチドに関しては化学的に合成されるものについては適用範囲に含めるべきではないかとのコメントがあり、適用範囲に含めるあるいは除外するための合理的な理由の整理が必要と考えられる。

SARによるハザード評価に関してはStep1文書においては「信頼性の高い一つのIn Silico Systemで構造アラートの有無を調べる。」ことされ、2種類のQSARモデルの使用は必須ではなく、2つめQSARの代わりに文献やデータベースをサーチして、類似化合物から変異原性を予測するアプローチをオプショ

ンとしたが、FDAが最低でも2種類のQSARが必要とコメントがあった。今後、議論が必要と考えられる。

臨床初期段階 (Phase I) でのDNA反応性不純物のリスク評価に関して、Step1文書では、Phase Iでの不純物の遺伝毒性評価は不要であり、原薬についてのエームス試験により、不純物の変異原性は評価される内容としたが、これに反対するコメントがあり、この点についての議論も必要と考えられる。

今後、上に述べた論点について、Web会議やFace-to-Face会議においてEWGでの論議を行い、2012年でのステップ2、2013年でのステップ4を目指す。

E. 結論

2010年10月の福岡会議から策定作業が開始された遺伝毒性不純物に関するICH-M7の策定のため、2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビリヤ会議においてEWGによる対面会議が行われた。適用範囲の明確化、構造活性相関 (SAR)、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、Step1文書を完成させた。現在Step2文書策定へむけ、Step1文書について各パーティー内でのレビュー作業が行われ、意見の集約が行われている。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

本間正充：安全性に関するトピックの動向 M7: 遺伝毒性不純物 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42,812-815 (2011)

本間正充： 医薬品における遺伝毒性不純物の管理と安全性評価 PHARA STAGE 11, 1-2 (2011)

2. 学会発表

Masamitsu Honma: Assessment of DNA-reactive Impurities by (Q)SAR Approaches. DIA/FDA Quantitative Structure-activity Relationship (Q)SAR Approaches to Assessing Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals (2011.4)

本間 正充；何故、DNA反応性 (変異原性) 不純物が問題なのか？

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

阿曾幸男；ICH DNA反応性 (変異原性) 不純物ガイドライン (M7) の進捗状況

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

Masamitsu Honma: Risk Assessment and Management of Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals. 3th Annual Conference of Environmental Mutagen Society in India (2012.2)

H. 知的所有権の取得状況

なし