

## 第2章 製造工程の管理戦略とリスクアセスメント

大塚製薬(株) 長谷川 隆

### はじめに

管理戦略は、製品ライフサイクル全期間にわたる製造プロセスの稼働性能及び製品品質モニタリングシステムの重要な要素である。本章では、はじめに管理戦略の定義と管理戦略を開発するうえで考慮する事項やキーワードについて概説する。次に、サクラミル原薬S2モック<sup>1)</sup>の内容を基に、有機不純物(変異原性不純物及び類縁物質)の管理戦略を構築する事例を紹介する。

### 1. 管理戦略について

#### 1.1 管理戦略の定義及び一般原則

「管理戦略」という用語は最初にICH Q10に定義され、ICH Q8製剤開発やICH Q11(案)原薬開発のガイドラインに引用され、製剤または原薬の製造工程の特徴を考慮した一般原則が詳細に記載されている。また、ICH M7(案)変異原性不純物やICH Q3D(案)金属不純物のガイドラインにも管理戦略について記載されていることから、これらの不純物についても管理戦略を構築する必要がある。

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、プロセスの稼働性能及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、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法と頻度を含み得る」(ICH Q10)と定義されている。

原薬の製造工程における管理戦略の代表的な要素を図1に示した。管理戦略の要素には、物質特性の管理(attribute control)、製造工程の設計に含まれている管理(手順管理：procedural control)、工程内管理(parametric control)、及び原薬の管理(drug substance control)がある。

ここで注意が必要なのは、原薬の出荷試験や中間体試験のような品質試験だけでなく、製造手順による管理や、工程パラメータによる管理も管理戦略の要素に含まれていることである。

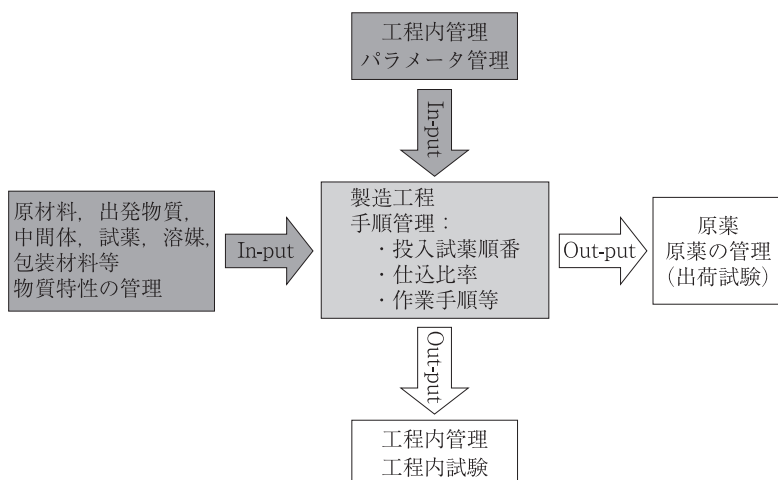


図1 原薬の製造工程における管理戦略の代表的な要素<sup>2)</sup>

## 1.2 管理戦略を開発する手法

管理戦略を開発する手法を図2にまとめた。

原薬の開発においては、従来の手法、より進んだ手法、またはそれらの組み合わせが選択可能であり、いずれを用いて開発されるかどうかに関係なく、あらゆる原薬の製造工程には関連する管理戦略がある。

従来の手法では、原薬の見込まれる重要品質特性(CQA)を特定し、それを実現可能な製造工程及び管理戦略を開発し、原薬CQAの担保は最終原薬の出荷試験による評価に重点がおかれる。この手法における製造工程と管理戦略の開発では、製造の一貫性を確実にするために、設定値と操作範囲を実績データに基づき一般的に狭く設定する。

一方、より進んだ手法では、従来の手法の要素に追加して、それまでに得られた知識や実験及びリスクアセスメントから、物質特性や工程パラメータと原薬CQAとの機能的関係を解明し、原薬CQAに影響する物質特性や工程パラメータを特定することにより、製造工程の理解を深め、最適化を図ることができる。さらに品質リスクマネジメント(QRM)と組み合わせることにより原薬の出荷試験だけに依存しない弾力的な管理戦略が構築可能で、デザインスペースやリアルタイムリリース試験(RTRT)の提案も可能となる。

従来の手法による開発では製造の一貫性が重視されているが、より進んだ手法による開発では製造の再現性・頑健性に焦点がシフトする。

### 第3章 原薬の重要品質特性(Critical Quality Attribute, CQA)の特定と物質規格と工程パラメータの関連性

ファイザー(株) 長山 敏

#### はじめに

原薬CQAを特定して工程パラメータとの関連性を理解し、原薬CQAに直接影響を及ぼす重要工程パラメータ(Critical Process Parameter, CPP)と原薬CQAを適切な管理戦略を構築して制御することは、製剤の安全性及び有効性を担保する上で重要なプロセスである。目標製品品質プロファイル(Quality Target Product Profile, QTPP)や製剤のCQAを満たす原薬品質を恒常的に供給できる頑健な製造方法を開発するためのプロセスの一例を図1に示す。リスクアセスメントによって重要な品質特性や工程パラメータを洗い出し、実験、モニタリングを行い、品質特性と工程パラメータとの相関を理解する作業を繰り返し行うことで真の原薬CQA及びCPPを特定することができる。特定した真の原薬CQA及びCPPに対して管理戦略(コントロールストラテジー)を構築することにより、目的とする品質の原薬を確実に製造することができる。

本章では、目標製品品質プロファイル、製剤CQA～原薬の重要工程パラメータ(CPPs)を

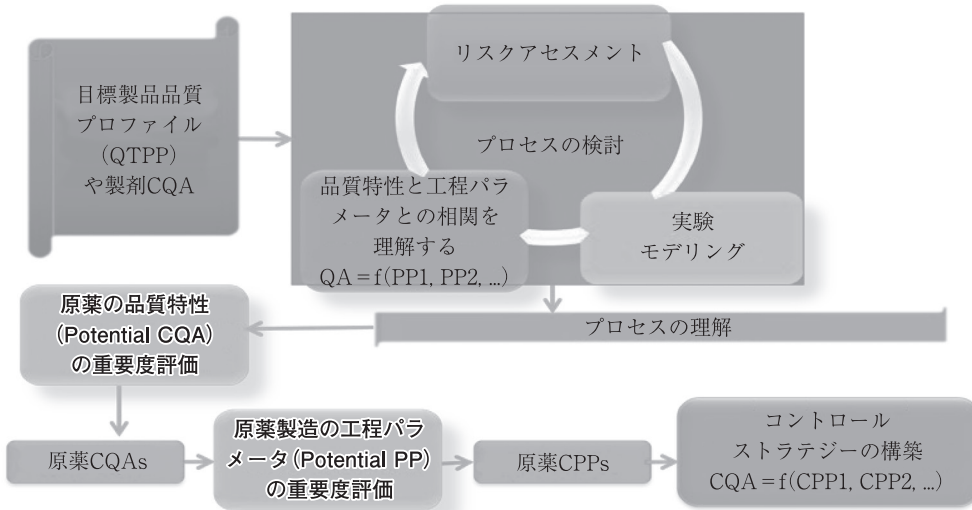


図1 管理戦略構築までの流れ図

特定するまでのプロセスについて解説を行う。管理戦略の構築については第1部第2章「製造工程の管理戦略とリスクアセスメント」を参照されたい。

原薬CQAは、製品の品質に直接影響を及ぼす重要な要素である。原材料、出発物質、中間体あるいは最終原薬において原薬CQAを適切に管理することにより、目的とする品質を恒常的に担保することができる。したがって、原薬CQAを満たすよう製造方法及び管理戦略を立案し、物質特性(Material Attribute, MA)や工程パラメータ等を管理することが重要となる。

本章では、原薬CQAを特定するための手順及び考慮すべき事項の概略を説明する。具体的には、キーワードの定義、原薬CQAと原薬規格の関係や工程パラメータとの関連性の概略を説明する。併せて、サクラミル原薬S2モックの内容を基に、原薬CQAの特定と物質規格と工程パラメータの関連性についての事例を紹介する。サクラミル原薬S2モックに記載している検討内容は架空のシナリオではなく、ファイザー社のトルセトラピブの開発で実際に行った検討結果に基づいており、実運用にも活用できるものと期待する。

本章で記述するサクラミル原薬の事例の解説においては、本章末尾に添付した「付録1」を参照しながら、ご覧いただきたい。開発過程の全体像を把握しながら各項のサクラミル原薬の開発プロセスをご覧いただくと、より理解が深まるものと思われる。

以下、目標製品品質プロファイル及び製剤CQAから原薬の重要工程パラメータ(CPPs)を特定するまでを解説する。

## 1. 原薬の重要品質特性(CQA)の特定

### 1.1 緒言

原薬CQAを特定するにあたっては、製剤CQAとの違いを理解しておく必要がある。原薬の製造工程は、出発物質、原薬中間体や各種原材料から構成される。ICH Q11(案)原薬開発のガイドラインでは、これら原薬に特徴的な構成因子がICH Q8製剤開発のガイドラインで述べられている製剤CQAと本質的に同一の管理を必要とする性質/特性とは異なるものであると結論付けている。一例として、原薬製造工程の不純物を例に挙げて説明する。出発物質等を含めた原材料由来の不純物や製造工程に由来する類縁物質には、原薬製造の下流工程において除去されるといったタイプの不純物が存在しうることを考慮する必要がある。すなわち、原薬製造においてはその過程で、単離/分離操作、結晶化等の精製プロセスが存在し、前述の不純物や類縁物質を除去することが可能である。一方、製剤化の工程では精製プロセスを有していないことから、不純物は増加することはあれ、減少することはない点で大きく異なる。したがって、原薬CQAを不純物や類縁物質から特定する際には、それらの挙動を十分に理解し、真の

## 第2章 バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品 における原薬の重要品質特性の特定

ICH Q11 専門家委員会 高木 公司

### はじめに

ICH Q8<sup>1)</sup>では、製品開発戦略は企業や製品によって異なり、開発の手法及び範囲も一様ではなく、承認申請添付資料でそれらを概説する必要があると述べている。これらの概念は、原薬の製造工程の開発にも等しくあてはまる。ICH Q11では原薬の製法開発に焦点を当て、申請者が行う原薬の製法開発について、従来の手法(Traditional)あるいはより進んだ手法(Enhanced)、または両者の組合せを選択することができることを記載している。

ICH Q11で説明している“従来の手法”による原薬製造の開発は、最低限、以下の要素から構築される。

- ①製品(製剤)の品質に影響を及ぼす特性の検討と管理ができるように、原薬に関連が見込まれる重要品質特性(Critical Quality Attribute : CQA)を特定する
- ②適切な製造工程を定める
- ③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

一方、“より進んだ手法”による原薬製造工程の開発に対しては、更に以下の要素を含む。

- ①既に得られた知識、実験及びリスク評価等を通して、原薬のCQAに影響を及ぼすことがある物質特性(例えば原料、出発物質、試薬、溶媒、プロセス助剤、中間体等)及び工程パラメータを特定する
- ②原薬のCQAに関連する物質特性及び工程パラメータの機能的関係を明らかにする

このように、原薬製造プロセス及び原薬の品質特性についての理解をより深めることによって、申請側と審査側のコミュニケーションがより深まり、より良い医薬品により早く患者さんのアクセスが可能となるメリットが得られる。

一方、バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の一つである抗体医薬品の開発は世界中の医薬品企業による活発な競争が繰り返されている。天然の抗体分子は、本来人体中

に存在し、より安全性が高く特異的な作用による高い有効性が期待できる。また、人に対する抗原性を低減するためマウス由来のモノクローナル抗体は、キメラ抗体からヒト化を経てより副作用の少ない完全ヒト型抗体へと進化している。最近では、更にIgGの一部あるいは特異的結合性を持たせた抗体様たんぱく質の開発が行われており、益々競争が激しく展開されている。

本章では、ICH Q11の要点を説明するために、CMC Biotech Working Groupにより作成されたケーススタディー“A-Mab”<sup>2)</sup>を引用した。

## 1. 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プロセス

目標となる抗体分子(目的物質)の遺伝子配列を組み込んだ発現ベクターで遺伝子組換えした生産細胞(例えばCHO cell等の動物細胞)は、生産効率の高い細胞バンク(マスター・セル・バンク(MCB)、ワーキング・セル・バンク(製造用細胞バンク;WCB))<sup>3)</sup>としてクローニングされた後、液体窒素中に安定的に保管される。生産細胞が動物細胞であることから、培養する培地には動物由来の増殖因子等を添加することもあり、化学合成品と異なり、ウイルスや微生物等の外来性因子による汚染のリスクが存在する<sup>4)</sup>。

抗体医薬品は、遺伝子組換えを行った動物細胞を大量培養して製造するため、その製造プロセスを化学合成のように完全に制御することは難しく、生産される生理活性物質を画一的に精製することにも困難を伴う。したがって、投入する原材料、製造プロセス及び品質試験の両面からその製品の品質の恒常性を保証することになる。

図1に抗体医薬品の培養工程を示した。液体窒素中に凍結保存されたWBCを融解し、少量のスピナーフラスコ中で培養を開始する。徐々に大きなスピナーフラスコに継代し、スケールアップする。十分な細胞数を確保し、中型のバイオリアクターに拡大する。最終的に10,000 Lスケールの生産用バイオリアクターに安定した増殖を示す生産細胞を中型バイオリアクターから移植し、培養液中の目的とする生理活性物質の濃度が最大となるまでバッチ培養を行う。培養液はフィルターろ過あるいは遠心分離装置により生産細胞と分離し、細胞分離後培養液として精製工程に送液する。中型バイオリアクターでは、種細胞として検証された医薬品製造のための*in vitro*細胞齢の上限<sup>5)</sup>まで継代培養を行い、生産用バイオリアクターによるバッチ培養を可能な継代数まで継続する。

図2に示した精製工程では、最初に親和性カラムクロマトグラフィーにより、生理活性物質をリガンドに吸着、溶出することで混在する培養液成分から分離・濃縮する。次に、数ステップのイオン交換クロマトグラフィー等により不純物を除去し、目的とする生理活性物質を純化する。更に、限外ろ過膜により溶媒の交換と濃縮を行い、最後にウイルス除去フィルターによ

## 第4章 承認申請書の添付資料作成時の留意点

(独) 医薬品医療機器総合機構 安藤 剛

### 1. ICH Q11が提案する情報の記載場所

原薬の製造工程の開発情報のうち「従来の手法」(Traditional Approach)に関する情報は、従来通り ICH M4Q(薬食審査発第0701004号別紙3「CTD-品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン」平成15年7月1日)に従い記載する必要がある。ICH Q11で紹介された「より進んだ手法」(Enhanced Approach)には「従来の手法」に含まれていない情報がある。これらの情報はICH M4Qで記載場所が特定されていないため、ICH Q11では章を設け記載場所を提案した(8.コモン・テクニカル・ドキュメント様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出)。なお、ICH Q11はCTD module 3に提示する情報について議論されたため、以下特段の記載が無い限り、CTDの記載場所についてはmodule 3(CTD 3.2のS, PまたはA)を示すものとする(例, “S.2.6”はCTD 3.2.S.2.6を示す)。

CTDには製造工程の開発の経緯を記載する必要がある。これらは従来通りS.2.6(製造工程の開発の経緯)に示すことになるが、「より進んだ手法」に含まれる当該申請品目の品質リスクマネジメントの作業は製造工程の開発の中で行われるため、その考え方や評価についても同じ項(S.2.6)に示すことができる。また、本誌第2部第2章で概説した通り、原薬の重要品質特性(CQA)はプロセス開発の中で設定されるものであるため、原薬CQAの一覧表を示した上で、これらの性質または特性をCQAとした理由付けをS.2.6に示すこととなる。ただし、詳細な情報はCTDにより適切な記載場所があれば、必ずしもS.2.6に示す必要も無く、より適切な項に記載すべきある。例えば、構造に関する情報はS.3.1(構造その他の特性の解明)、安定性はS.7(安定性)に示すべきである。

なお、多数の承認申請経験のある申請者は既に行われていると思うが、原薬に関連する情報はCTD 3.2.Sの適切な項に記載する必要があるものの、製剤CQAに関連する原薬CQAの概要については製剤CQAの設定理由を容易にするために製剤開発の経緯(P.2.1(製剤成分))の章に記載する必要がある。

製造販売承認申請される原薬、すなわち市販予定の製品の原薬の管理戦略全体については、ICH Q11では原薬の規格及び試験方法の妥当性(S.4.5)に要約を記載することとされており、参考情報としてCTDで提示するための事例を示している(ICH Q11 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)。