

MF 照会事例

目 次

	頁
出発物質	1
重要品質特性（CQA）及び重要工程パラメーター（CPP）	3
原薬の原料・中間体規格・試験方法	5
製造関連	7
資料①（残留溶媒）	8
資料②（元素不純物）	10
資料③（変異原性不純物）	11
貯法・有効期間	13

出発物質

照会事項例

- 出発物質の選定理由について、ICH Q11 も参考にした上で、妥当性を説明してください。

参考となる情報

- ・ ICH Q11 ガイドライン「原薬の開発と製造」、Section5（出発物質及び生物起源原材料の選定）
- ・ 平成 17 年 2 月 10 日薬食審査発第 0210001 号通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」、別添 1.A,2.1（製造方法の記載内容）
- ・ ICH Q11 ガイドライン Q&A（出発物質選定の妥当性説明に関する追加解釈とディシジョンツリー）
- ・ ICH Q7 ガイドライン「原薬 GMP」
- ・ その他の関連するガイドライン
ICH Q3A/B/C ガイドライン（不純物管理）
ICH Q9/Q10 ガイドライン（品質リスクマネジメント、品質システム）

検討事項

- ✓ 出発物質の選定の適切性を説明する。

以下の観点から説明する。

- ・ 単離されている
- ・ 化学的性質および化学構造が明確である
- ・ 原薬構造の重要な構成成分となる（構造の分枝ごとに出発物質を選定する）
- ・ 出発物質の品質揺らぎが原薬の品質に影響しない

- ✓ 出発物質の選定の妥当性を説明する。

以下の観点から説明する。

- ・ 出発物質の規格項目の意味と意義
- ・ 出発物質中の不純物の分析方法
- ・ 出発物質中の不純物の原薬製造工程中での挙動（除去できることを示す）
- ・ 出発物質を含む原薬合成経路
- ・ 出発物質供給業者の管理（品質契約、監査結果）

【Tips】

- ・ 出発物質の定義と位置づけ

最初の化学変換ステップに投入される構造が明確な物質であること。

ICH Q11 ガイドラインにおける「重要な構成部分」の理解。単なる試薬や溶媒、塩類は対象外。

- ・ 出発物質の選定は総合的に考察

出発物質を選定する際には、ICH Q11 ガイドライン (5.1.1) の各々の一般原則を個別に厳密に適用することよりも、むしろ、一般原則のすべてを考慮する必要がある。

- ・ ディシジョンツリー活用

ICH Q11 ガイドライン Q&A にあるディシジョンツリーを参考に、選定理由を論理的に整理。

- ・ 不純物リスク評価を定量的に

出発物質由来不純物の残留可能性を工程ごとに評価し、管理戦略（規格設定、工程管理）を示す。出発物質由来の不純物が最終原薬に残留するリスクが低いこと、工程中で不純物除去の機会が十分にあることを示す。

- ・ 工程数と管理可能性

一般的に化学変換を伴う 3 ステップ以上が好ましいと考えられているが、特殊なケースでは 1 ステップでも許容される場合もある。

- ・ 出発物質のサプライヤーを複数準備する場合

不純物プロファイルが同等であることを確認しておく。

あるいは、出発物質の合成ルートがサプライヤーによって異なる場合などで不純物プロファイルが同等でない場合、全てのサプライヤーの出発物質の不純物の原薬製造工程中での挙動を把握する必要がある。

重要品質特性(CQA)及び重要工程パラメーター(CPP)

照会事項事例

- ICH Q11 ガイドラインを参考に、本原薬の重要品質特性(CQA)及び重要工程パラメーター(CPP)について説明してください。CPP が一変事項とされていない場合は、一変事項とすることを検討してください。

参考となる情報

- ・ ICH Q11 ガイドライン：医薬品原薬の開発と製造
- ・ ICH Q9 ガイドライン：品質リスクマネジメント
- ・ ICH Q10 ガイドライン：医薬品品質システム
- ・ PMDA「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」の改定について」

検討事項

✓CQA (Critical Quality Attributes) の選定理由

製剤の QTPP (Quality Target Product Profile) から逆算。リスクアセスメントを実施し、これらの特性が製品品質に重大な影響を与えることを示す。

例) 純度、含量、固体形態 (結晶形、結晶多形、溶媒和物・水和物、アモルファス) 不純物プロファイル、残留溶媒、金属残留物

✓CP (Critical Process) の設定

CQA に直接影響する製造工程。

CQA を確保するために特に管理すべき工程で後工程では修正できない操作が該当。リスク評価を通じて抽出する。

✓CPP (Critical Process Parameters) の選定理由

重要工程 (CP) と CQA との因果関係の評価

DoE (実験計画法) およびリスクアセスメントにより、これらのパラメーターの変動が CQA に影響を与えることを示す。

例) 反応温度、反応時間、pH、攪拌速度、溶媒量、結晶化条件

✓CQA と CPP の関連付け (因果関係)

表を用いて説明するとわかりやすい

✓管理戦略

CPP をどの範囲で管理するか (設定値、許容範囲)。

CQA を保証するための試験や工程内モニタリング。

【Tips】

- ・ CQA や CPP に設定しなかった根拠についても説明の必要がある。
リスクアセスメントの結果や科学的根拠を提示し、管理戦略でカバーされていることを示す。
- ・ CPP の変更を軽微とする場合、CQA への影響がないこと (CPP を変更しても CQA に変化がないことをデータで示す) やリスクアセスメントで変更によるリスクが低いことを示す必要がある。

原薬の原料・中間体規格・試験方法

照会事項例

- 使用している原材料について管理項目及び管理値を記載してください。

参考となる情報

- ・ ICH Q7 ガイドライン「原薬 GMP ガイドライン」
- ・ ICH Q11 ガイドライン「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品） ガイドラインについて」
- ・ 平成 17 年 2 月 10 日付薬食審査発第 0210001 号通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」

検討事項

✓ 規格の設定について

原材料の製造業者の品質規格をベースに、不純物(残留溶媒、元素不純物、ニトロソアミン類等)への影響を評価し決定する。

✓ 照会事項への回答について

- ・ 管理項目・管理値を記載する原材料として、重要度を評価し、原材料を記載するか検討する。
- ・ MF 申請書には出発物質について、管理項目及び管理値を記載する。
- ・ 原材料（出発物質を除く）に関しては、一覧表にまとめる。
- ・ 類縁物質の管理項目・管理値の設定の要否は、実績値や添加実験等の除去効率に関するデータに基づき説明する。

【Tips】

- ・ 社内 GMP 文書（例えば原材料の規格及び試験方法の SOP）との整合性を考慮する。

<管理項目・管理値を記載する必要がある原材料>

- ・ 出発物質
- ・ 重要工程で用いる原材料のうち、品質に重大な影響を与える原材料
- ・ 最終中間体以降の原材料

<記載項目・記載要領>

- ・管理方法、管理基準、管理値
- ・表形式の簡略記載でよい（記載例）
- ・回収原料（溶媒、触媒等を含む）を使用している場合は、管理方法、管理値を記載する。

製造関連

照会事項事例

➤ 不純物の管理戦略を説明してください。

参考となる情報

- ・ ICH Q3A(R2) ガイドライン：原薬中の有機不純物管理
- ・ ICH Q3B(R2) ガイドライン：製剤中の不純物管理
- ・ ICH Q3C(R10) ガイドライン：残留溶媒管理
- ・ ICH Q3D(R2) ガイドライン：元素不純物管理
- ・ ICH M7 ガイドライン：変異原性不純物管理
- ・ PMDA 事務連絡「元素不純物の取扱いに関する Q&A」：リスクアセスメントと申請時の添付資料要件。

検討事項

✓ ICH ガイドラインに基づいた科学的根拠

有機不純物（類縁物質）：ICH Q3A/Q3B（別紙 1 ～ 3 参照）に基づき、閾値設定・構造確認・安全性評価。

残留溶媒：ICH Q3C に基づき、毒性に応じたクラス分類と PDE 値に基づく管理。（資料①参照）

元素不純物（金属）：ICH Q3D に基づき、混入の可能性のある元素不純物の洗い出し、各元素の実測値または予測値と PDE 値を比較（リスクアセスメント）と必要に応じて工程管理。（資料②参照）

変異原性不純物：ICH M7 に基づき、構造確認が必要と評価された不純物で変異原性が確認されたものについては TTC（1.5 μg /日）以下になるよう管理。（資料③参照）

✓ 管理方法と規格設定

規格値の設定根拠（安全性データ、分析結果、ICH 閾値）。

試験法の概要（分析法バリデーション、日局準拠の ICP-MS や HPLC など）。

試験頻度（工程内管理 vs 定期試験）とライフサイクル管理方針。

【Tips】

- ・ ニトロソアミン類の管理強化
- ・ 抽出物・溶出物（Extractables and Leachables）
- ・ 以下の変更があった場合はリスクアセスメントを実施し、必要に応じて再設定が求められる。製造工程、原材料・添加剤、容器・包装材、製造設備、保存・輸送条件、製剤処方。

資料①(残留溶媒)

照会事項例

- 製造工程中使用するすべての有機溶媒（上流工程を追加する場合は、当該工程で使用する溶媒も含む）について、ガスクロマトグラフィー試験等による分析結果を提示し、本原薬中にて恒常的に「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」の限度値の 1/10 以下であるか説明してください。
- 最終原薬における残留溶媒の実測値結果を提出した上で、規格への設定の要否について説明してください。
- 管理値の上限付近までベンゼンが残留していた場合でも最終原薬におけるベンゼンの残留量を恒常的に担保できるのか、具体的な根拠（添加回収実験による除去効率等）を提示の上、説明してください。

参考となる情報

- ・ ICH Q3C ガイドライン「残留溶媒に関するガイドライン」
- ・ 平成 10 年 3 月 30 日付医薬審第 307 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」
- ・ 平成 27 年 11 月 12 日付薬生審査発 1112 第 1 号「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」
- ・ 平成 27 年 11 月 12 日付事務連絡「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集(Q&A)について(その 1)」
- ・ 平成 28 年 6 月 3 日付事務連絡「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集(Q&A)について(その 2)」

検討事項

✓使用溶媒の洗い出し

製造工程中使用する全ての有機溶媒（酸/塩基として使用する酢酸やトリエチルアミン等を含む）の他、出発物質や原料の製造工程で使用するものや製造中に生成する有機溶媒、有機溶媒に元々含まれる有機溶媒（トルエン中のベンゼン等）も特定する。

✓クラス分類及び限度値と実測値の比較

ICH Q3C ガイドラインで示されたクラス分類及び限度値を示す。

最終原薬の実測データは、ICH Q2 ガイドラインの要求事項に沿ってバリデーションされた分析法で測定する。

クラス 3 の溶媒しか存在しない場合には、適切にバリデートされているのであれば乾燥減量などの非特異的方法を用いることも可能。

✓管理戦略の策定

クラス 2 溶媒が恒常的にオプション 1 の濃度限度値以下、かつ濃度限度値の 10 分の 1 を超える範囲にある場合、原薬中の残留溶媒を自社で管理基準を設定するなど適切な方法により管理する。

クラス 2 溶媒が濃度限度値を超える場合及びクラス 3 溶媒の残留量が 0.5 %を超える場合、原薬中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに定量し、規格化する。許容値の設定については、オプション 2 で示されるように PDE 値と実際の 1 日最大服用量から算出することも可能である。オプション 2 を適用するには、各成分中に存在する残留溶媒の量を加算する。

クラス 1 溶媒についても、恒常的に適切な値以下に管理可能であることを示すことができない場合、原薬中の残留溶媒を定量し、規格化する。

【Tips】

- すべての残留溶媒について、原薬ロットの実測値及び分析法バリデーション（検出限界、定量限界を含む）の提示を求められることがある。
- 規格値は ICH Q3C の上限値とするのではなく、恒常的な製造管理の観点から適切な管理値を設定する。
- 原料の品質規格として設定した管理値の上限付近まで残留していた場合でも最終原薬における溶媒の残留量を恒常的に担保できることの根拠として、スパイクテスト等を検討する。

資料②(元素不純物)

照会事項例

- 元素不純物の混入リスクを特定した上で、恒常的に適切な値以下に管理されるのか (MF 上で管理不要であるのか)、管理戦略の妥当性を説明してください。

参考となる情報

- ・ ICH Q3D ガイドライン「医薬品の元素不純物ガイドライン」

検討事項

✓混入の可能性のある元素不純物の洗い出し

意図的混入がないか。

原料、製造設備・器具、容器施栓系等からの混入がないか。

✓実測値または予測値と PDE 値との比較

意図的混入の有無及び投与経路を踏まえ、リスクアセスメントの実施が推奨される元素及び PDE 値をガイドラインで確認する。

予測値は、製造プロセスにおける除去効率や特定の起源からの混入に関する既存の知識等を考慮する。

バラツキに関する妥当性を示す方法がない場合は、実生産スケールの代表的な 3 ロット又はパイロットスケールの代表的な 6 ロットから得られたデータで示す。

✓管理戦略の策定

元素不純物の合計が一貫して設定 PDE 値の 30% (管理閾値) を超えないと予想される場合には更なる管理は必要とされない。

元素不純物量が管理閾値を超える可能性がある場合には、元素不純物量が設定 PDE 値を超えないことを保証するために、製造工程の最適化、工程管理試験の設定、原料や中間体、原薬の規格値設定など、更なる対策を実施する。

【Tips】

- ・ 汎用原料などで意図的混入 (使用触媒) が非開示の場合、実測による評価が推奨される。

資料③(変異原性不純物)

照会事項例

- 変異原性不純物について、スパイク試験の結果又は推定パーセントに基づく説明をした上で、管理戦略の妥当性を説明してください。

参考となる情報

- ・ ICH M7(R2)ガイドライン「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」
- ・ ICH M7(R2)ガイドライン Q&As：潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理 質疑応答集
- ・ 「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスク に関する自主点検について」（令和 3 年 10 月 8 日付 薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知）

検討事項

✓不純物の特定

出発物質や原料中の不純物、副生物や分解生成物（保管の間に生じる不純物を含む）など、原薬中に存在する可能性がある不純物を特定する。

✓ハザード評価

データベースや文献の検索による毒性情報の調査。

変異原性予測ツール（(Q)SAR）を用いた毒性評価。互いに相補的な 2 種類の (Q)SAR（専門的経験に基づくルールベースの方法、及び統計ベースの方法）を用いる。得られた結果から、5 つのクラスに分類する。

クラス 1: 既知の変異原性発がん物質

クラス 2: 既知の変異原性物質（発がん性は不明）

クラス 3: 未知の変異原性（(Q)SAR で警告構造を有する）

クラス 4: 変異原性の可能性が低い（警告構造はあるが、Ames 試験で陰性等）

クラス 5: 変異原性なし

✓管理基準の設定

一日最大投与量や投与期間を考慮。

クラス 1 の不純物の場合、化合物特異的なリスク評価あるいは国際的規制機関で使用されるリスク評価手法を適用し許容摂取量を算出、または規制当局が公表している既存値を使用。

クラス 2 及びクラス 3 の不純物の場合、TTC に基づく許容摂取量を個々の不純物に適用。

✓管理戦略の構築

オプション 1～4 の方法により原薬の管理戦略を構築。

・オプション 1：パイロットスケールの連続 6 バッチ以上、又は生産スケールの連続 3 バッチ以上のデータを用いて許容限度値の 30%未満であることを示すことができる場合、定期的検証試験を適用。合成の最終工程で導入される不純物は、妥当性が示されない限りオプション 1 の管理を適用。

・オプション 2：原料、出発物質又は中間体の規格試験または工程内管理試験により、不純物に対して許容限度値以下の値を判定基準とする。

・オプション 3：原料、出発物質又は中間体の規格試験または工程内試験において、原薬中の不純物の許容限度値を超える値を判定基準とするとともに、実証された不純物挙動や工程管理により、原薬中の不純物レベルが許容限度値未満を保証する。実験室スケールの実験データ（添加実験等）により原薬中の不純物レベルが許容限度値の 30%未満であることを示す。

・オプション 4：不純物の挙動と除去について十分に理解されており不純物レベルが許容限度値未満となるため試験不要。不純物除去に関する推定パーシファクター等の科学的リスク評価により妥当性を示す。

【Tips】

・包材との接触により保管の間に生じる可能性がある不純物についても評価する。

貯法・有効期間

照会事項例

- 有効期間またはリテスト期間を記載し、その根拠を説明してください。

参考となる情報

- ・ ICH Q1A (R2) ガイドライン「安定性試験ガイドライン」
- ・ 平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号「安定性データの評価に関するガイドラインについて」

検討事項

✓ 保存条件、試験設計

安定性試験に用いた検体の実生産スケール／パイロットスケールであることを説明する。実験室スケール品を含める場合には、実生産を反映しているか説明する。実施した試験の種類（保存条件）、試験計画を示す。

✓ 試験結果の概要

原薬 3 ロット分の安定性保存期間における試験成績を一覧表として提示の上で、試験結果の概要を説明する。

安定性試験項目について、規格として規定されている項目と比較して十分であるか（特に、純度試験、類縁物質）、各試験項目における結果が経時的な変化及び変動を示さないか説明する。

✓ 有効期間またはリテスト期間の設定

設定される期間の適切性について、回答時までに得られている安定性試験成績（長期保存試験、加速試験）を踏まえて説明する。

✓ 外挿について

ICH Q1E 付録 A のフローチャートを参考にどの程度の外挿が考慮できるか検討する。

【Tips】

- ・ 申請後に得られた安定性試験結果があれば回答時に追加して説明を行う。

以上