

薬食審査発 0710 第9号  
平成 26 年 7 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（公 印 省 略）

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

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところである。

今般、ICH における三極の合意事項として、「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」を別添のとおり定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

## 記

### 1. 本ガイドラインの要点

- (1) 本ガイドラインは、原薬（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）の製造工程を開発し、理解するための手法を示したものである。
- (2) 本ガイドラインは、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審査発第 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）により提出される承認申請資料のうち、3.2.S.2.2～3.2.S.2.6 に記載すべき内容に関する指針を示したものである。

### 2. 本ガイドラインの留意点

- (1) 本ガイドラインは、原薬（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）の開発と製造について、製品のライフサイクル全期間を通じて適用され

る。

(2) 本ガイドラインは、製剤開発 (Q8)、品質リスクマネジメント (Q9) 及び医薬品品質システム (Q10) の3つの ICH ガイドラインに記述されている原則と概念を、原薬に関連づけて、より明確に説明することを意図している。

(3) 本ガイドラインを利用する際には、製剤開発については、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成 22 年 6 月 28 日付け薬食審査発第 0628 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) を、品質リスクマネジメントについては、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻発第 0901005 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知) を、医薬品品質システムについては「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 1 号、薬食監麻発 0219 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知) を参考にされたい。

(別添)

**ICH Q11 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)

**目次**

|   |    |
|---|----|
| 1. はじめに .....   | 3  |
| 2. 適用範囲 .....   | 3  |
| 3. 製造工程の開発の経緯.....                                    | 4  |
| 3.1 一般原則.....   | 4  |
| 3.1.1 製剤に関連する原薬の品質.....                               | 4  |
| 3.1.2 製造工程の開発ツール.....                                 | 4  |
| 3.1.3 開発の手法.....                                      | 4  |
| 3.1.4 原薬の重要品質特性 (CQA) .....                           | 5  |
| 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.....                | 6  |
| 3.1.6 デザインスペース.....                                   | 8  |
| 3.2 製造工程の開発情報の提出.....                                 | 8  |
| 3.2.1 製造工程開発の総合的な要約.....                              | 9  |
| 3.2.2 原薬 CQA .....                                    | 9  |
| 3.2.3 製造工程の変遷.....                                    | 9  |
| 3.2.4 製造工程の開発研究.....                                  | 10 |
| 4. 製造方法及びプロセス・コントロールの記述.....                          | 11 |
| 5. 出発物質及び生物起源原材料の選定.....                              | 11 |
| 5.1 一般原則.....   | 11 |
| 5.1.1 合成原薬の出発物質の選定.....                               | 11 |
| 5.1.2 半合成原薬の出発物質の選定.....                              | 12 |
| 5.1.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の生物起源原材料及び出発物質の選定.....    | 13 |
| 5.2 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出.....                       | 13 |
| 5.2.1 合成原薬の出発物質の選定の妥当性.....                           | 13 |
| 5.2.2 半合成原薬の出発物質の選定の妥当性.....                          | 14 |
| 5.2.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の生物起源原材料又は出発物質の適格性評価..... | 14 |
| 6. 管理戦略.....  | 14 |
| 6.1 一般原則.....   | 14 |
| 6.1.1 管理戦略開発の取り組み.....                                | 14 |
| 6.1.2 管理戦略を開発する際の考慮点.....                             | 15 |
| 6.2 管理戦略の情報の提出.....                                   | 16 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 7    | プロセス・バリデーション／プロセス評価                            | 16 |
| 7.1  | 一般原則   | 16 |
| 7.2  | バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬に特有の原則                   | 17 |
| 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情報の提出     | 18 |
| 8.1  | 品質リスクマネジメント及びプロセス開発                            | 18 |
| 8.2  | 重要品質特性（CQA）                                    | 18 |
| 8.3  | デザインスペース                                       | 18 |
| 8.4  | 管理戦略   | 19 |
| 9.   | ライフサイクルマネジメント                                  | 19 |
| 10.  | 図解例  | 20 |
| 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            | 20 |
| 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マネジメントの使用 | 24 |
| 10.3 | 例3：バイオテクノロジー応用原薬の工程単位操作のデザインスペースの例示            | 25 |
| 10.4 | 例4：適切な出発物質の選定                                  | 28 |
| 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                      | 29 |
| 11.  | 用語   | 33 |

## 1. はじめに

本ガイドラインは、原薬の製造工程を開発し、理解するための手法について述べるとともに、コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)のモジュール3の章3.2.S.2.2~3.2.S.2.6 (ICH M4Q) に提供すべき記載内容に関する指針を示す。不純物を減少させるようにデザインしたステップの有無等も含めて、原薬に関連する開発と製造の側面に焦点を当てる。加えて、製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)及び医薬品品質システム(Q10)に係るICHガイドラインに記述されている原則と概念は、原薬の開発と製造に関連していることから、ICH Q11 はそれらについてさらに説明を提供する。

本ガイドラインにおいて「従来の(traditional)」及び「より進んだ(enhanced)」という用語は、二つの可能な手法を区別するのに用いられ、企業は、原薬開発においてこれらの異なる手法を選択できる。従来の手法では、工程パラメータの設定値(set points)及び操作範囲を規定し、一般には、工程の再現性を証明することと、設定された判定基準を満たすための試験を行うことを原薬の管理戦略の基礎とする。より進んだ手法では、リスクマネジメントと科学的知識をより広く活用し、重要品質特性(CQA)に影響する工程パラメータと単位操作を特定して理解するとともに、原薬のライフサイクル全般に適用できる適切な管理戦略を開発するが、これはデザインスペースの確立も含むことがある。製剤開発に関するガイドライン(ICH Q8)で論じられたように、原薬とその製造工程のより深い理解は、より弾力性のある規制取り組みのための基礎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において提示した関連する科学的知識のレベルに基づいている。

従来の手法とより進んだ手法は、相容れないものではない。企業は、原薬の開発に対して、従来の手法あるいはより進んだ手法、又は両者の組合せを利用することができる。

## 2. 適用範囲

本ガイドラインは、ICH ガイドラインの Q6A 及び Q6B の適用範囲項目で定義されている原薬に適用されるが、適切な規制当局に相談したうえで、他のタイプの製品に対しても同様に適用可能な場合もある。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、特に関連している。本ガイドラインは、医薬品の臨床開発段階の原薬に関わる提出内容には適用されない。しかし、本ガイドラインで提示した開発の原則は、臨床開発段階において考慮することは重要である。

承認後の変更に対する各極要件は本ガイドラインでは取り扱わない。

### 3. 製造工程の開発の経緯

#### 3.1 一般原則

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

##### 3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

原薬に求める品質は、製剤の開発に影響する原薬の物理的、化学的、生物学的及び微生物学的な性質又は特性に関する知識及び理解、並びに製剤における原薬の使用を考慮して決定する必要がある（例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響することがある）。目標製品品質プロファイル（QTPP）、製剤の見込まれる CQA（ICH Q8 で定義）及び類似する製品からの過去の経験は、原薬の見込まれる CQA を特定するのに役立つ。この CQA に関する知識や理解は、開発の過程で深めることができる。

##### 3.1.2 製造工程の開発ツール

品質リスクマネジメント（QRM、ICH Q9 に記述）は、製造プロセスの設計の選択肢を評価すること、品質特性及び製造プロセスパラメータを評価すること、そして目標品質のロットを日常的に生産する保証を高めることを含む、様々な取り組みにおいて使用できる。リスクアセスメントは開発過程の初期から実施することができ、そしてさらなる知識と理解が利用できるようになった時に、繰り返し行なうことができる。認知されている手法又は内部手順のように、形式に従った、又は形式にとらわれないリスクマネジメントツールを用いることができる。

知識管理（ICH Q10 に記述）は、同様に製造工程の開発を促進することができる。これに関連して、潜在的な情報源は既に得られている知識や開発研究を含めることができる。既に得られている知識には、確立した生物学、化学やエンジニアリングなどの原則、技術的文献及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）を含む関連する既に得られている知識から由来するデータは、商業用プロセスの開発の支持、及び科学的な理解を促進するために、活用することができる。

##### 3.1.3 開発の手法

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、原薬の開発について、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きる。

製造工程の開発は、最低限、以下の要素を含めるべきである：

- 製品（製剤）の品質に影響を及ぼす特性の検討と管理が出来るように、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
- 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。

製造工程の開発に対してより進んだ手法は、さらに以下の要素を含めることができる：

- 製造工程を評価、理解及び最適化するための体系的な手法には、以下の事項を含める
  - 既に得られている知識、実験及びリスクアセスメントなどを通して、原薬 CQA に影響を及ぼすことがある物質特性（例えば原材料、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
  - 物質特性及び工程パラメータと、原薬 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。

より進んだ手法を採用することで得られる知識と理解の深化により、製品ライフサイクルの全期間を通して継続的改善と技術革新を促進できるだろう（ICH Q10 参照）。

### 3.1.4 原薬の重要品質特性（CQA）

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、範囲内、又は分布内にする必要がある物理的、化学的、生物学的、微生物学的な性質又は特性である。原薬の見込まれる CQA は、工程開発の指標として使用される。原薬に関する知識及び工程の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。

原薬 CQA は通常、確認試験、純度、生物学的活性、安定性に関して、それらに影響を及ぼす性質又は特性を含む。物理的性質が製剤の製造や機能に関して重要な場合、これらは CQA として指定できる。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の場合は、製剤の殆どの CQA は原薬に関連することから、製剤 CQA が原薬の設計あるいはその製造プロセスの結果そのものとなる。

製剤の安全性に潜在的に影響がある事から、不純物は原薬の見込まれる CQA として重要なものとして位置付けられる。化学原薬では、不純物には、有機不純物（潜在的な変

異原性不純物を含む）、無機不純物（例えば金属残留物）及び残留溶媒（Q3A 及び Q3C 参照）が含まれる。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に対しては、不純物は製造工程由来不純物又は目的物質由来不純物（ICH Q6B 参照）とされる。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、宿主由来タンパク質、DNA）、細胞培養液に由来する不純物（例えば、培地成分）及び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 の決定には、Q6B で定義されている「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）についても考慮すべきである。

構造が複雑な原薬に対して CQA を特定することは、大きな労力を要する課題である。例えば、一般的にバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の品質特性の多くは、それぞれの安全性及び有効性に及ぼす影響を十分に評価することが可能ではない。リスクアセスメントは、品質特性のランク付け又は優先順位付けのために行うことができる。既に得られている知識は開発の初期に使用することができ、評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）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に、作用機序や生物学的特性に関する知識は、いくつかの製品特性に対するリスクアセスメントに役立てることができる。

### 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

製造工程の開発プログラムにより、どの物質特性（例えば、原材料、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管理する必要があるかを特定すべきである。リスクアセスメントは、原薬 CQA に影響を及ぼしうる物質特性及び工程パラメータを特定するために役立つ。原薬の品質に対して重要であることが判明した物質特性及び工程パラメータは、管理戦略の中で取り扱う必要がある。

原薬の上流に位置する各種の物質について、管理戦略の要素を定めるために役立つリスクアセスメントには、原薬の品質に関連する製造プロセス能力、特性検出能力、及び影響の重大性の評価を含むことができる。例えば、原材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は、その不純物やその誘導体を除去する原薬の製造工程の能力をその評価において考慮する必要がある。不純物に関連するリスクは、原材料／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り通常は制御することができる。このリスクアセスメントは、原薬における検出能力に固有の限界がある場合にも同様に CQA を特定することができる（例えば、ウイルス安全性）。この場合、このような CQA は、工程の上流の適切な時点において管理する必要がある。



化学薬品の開発において、不純物の知識と管理は重要な焦点となる。不純物の生成、挙動（不純物は反応して化学構造を変えるのかどうか）及び除去（不純物は、結晶化、抽出等を通して除去されるのかどうか）を理解し、またそれらと共に最終的に原薬中にもたらされ CQA となる不純物との関係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するので、不純物の適切な管理を確立するために、工程を評価する必要がある。

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、主にバッチの製造工程履歴と一変量実験に基づく。より進んだ手法は、物質特性及び工程パラメータと CQA との関係並びに相互作用の影響の、より綿密な理解へ導くことができる。例 1 は、既に得られている知識と化学の基本原則（first principles）を使用することで、工程パラメータの開発を例示で説明している。

リスクアセスメントは、見込まれる CQA に影響を及ぼしそうな製造工程の箇所を特定するために、開発中に使用することができる。さらなるリスクアセスメントは、工程と品質のつながりを、より深く理解する必要がある部分に開発作業を集中させるために使用することができる。より進んだ手法を採用することで、適切な物質の規格と工程パラメータ範囲の決定は、おそらく以下に示すような順序に従うことができるだろう：

- 工程の変動の潜在的な原因を特定する
- 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する。これは、既に得られている知識とリスクアセスメント手法に基づくことができる
- 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を特定し、関連性を確認するために、研究（例えば、反応機構や反応速度論的な評価、多変量実験計画、シミュレーション、モデル化等）を計画し実施する
- 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タを分析し、評価する。

小規模モデルは工程開発検討を裏付けるために開発され使用することができる。モデルの開発はスケール効果を考慮すべきであり、かつ提案された商業用製造工程を反映している必要がある。科学的に妥当性のあるモデルでは、製品品質を予測することが可能であり、各種のスケール及び設備を通して操作条件を外挿することを裏付けるために用いることができる。

### 3.1.6 デザインスペース

デザインスペースは、品質を保証することが立証されてきた入力変数（例えば、物質特性）と工程パラメータとの多次元的な組み合わせと相互作用である。この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。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きを開始することになる。デザイン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）。

製剤開発へのより進んだ手法について ICH Q8 に記載されているデザインスペースの考え方は、原薬の開発に適用できる。原薬 CQA に対する物質特性と工程パラメータの変動の重大性と効果、また、デザインスペースの範囲を正確に評価する能力は、製造工程と製品に対する理解の深さに依存する。

デザインスペースは、工程の既に得られている知識、基本原理や工程の経験的な理解との組み合わせに基づき開発することができる。モデル（例えば、定性的、定量的）は、複数のスケール及び設備に跨るデザインスペースを裏付けるために用いることができる。

単位操作（例えば、反応、結晶化、蒸留、精製）又は選択した単位操作の組み合わせごとに、1つのデザインスペースを決定することがある。このようなデザインスペースに含まれる単位操作は、通常、それが CQA に及ぼす影響に基づいて選定すべきであり、必ずしも逐次的である必要はない。例えば、不純物の累積的な発生と除去を管理できるように、工程間のつながりを評価すべきである。複数の単位操作に及ぶ1つのデザインスペースがあれば、より柔軟な操作の運用が可能になる。

バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬に対するデザインスペースの開発と承認は、工程の変動性や原薬の複雑さ（例えば、翻訳後修飾）などの要因により、大きな労力を要することがある。これらの要因は、デザインスペースの承認後に残る残存リスク（例えば、スケール感受性に関連した不確実性に基づく CQA への予期しない変化の可能性）に影響を与えることがある。残存リスクのレベルに応じて、申請者は、承認後のデザインスペース内での変動を管理する方法について提案することが適切といえる。これらの提案には、承認されたデザインスペース内での移動に従い、製品品質を評価するために工程知識、管理戦略及び特性解析方法をどのように展開することができるかを示すべきである。

### 3.2 製造工程の開発情報の提出

原薬の製造工程の開発に関して提示する情報（主に承認申請添付資料の章 3.2.S.2.6）では、工程開発の過程における重要な変更を特定し、該当する各原薬バッチと開発段階における各製造工程を関連付けるべきである。そして、既に得られている知識、リスク

アセスメント及び他の研究（例えば、実験、モデル化、シミュレーション）を、製造工程と管理戦略の重要な要素を確立するためどのように使用したのか説明すべきである。製造工程の開発情報は、論理的に構成され、理解しやすいものである必要がある。製造業者は、製造工程の開発情報を様々な方法で提示することができるが、参考として特定の推奨事項を以下に示す。

### 3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

製造工程の開発の経緯の章は、初めに、製造工程の開発における重要な事象を記述し、原薬に求める品質が達成されることを保証することと、これらがどのように関連付けられているかを説明する、叙述的要約を経時的に記述することを推奨する。その要約には以下の内容を含める必要がある：

- 原薬 CQA の一覧
- 製造工程の進展と、それに関連する管理戦略の変更について、段階を追った簡潔な記述
- 原薬 CQA に影響を及ぼすことが特定された、物質特性及び工程パラメータの簡潔な記述
- デザインスペース開発の簡潔な説明。

製造工程の開発に関する総合的な要約に続き、製造工程の開発に関する項目は以下に推奨したような、さらに詳細な情報を含めなければならない。

### 3.2.2 原薬 CQA

原薬 CQA を一覧とし、これらの性質又は特性を CQA とする妥当性を示す必要がある。場合によっては、見込まれた CQA と考えられるその他の性質又は特性が、CQA の一覧に含まれない理由を説明することが適切である。CQA として指定される性質又は特性を支持する情報が他の章（例えば、3.2.S.3.1、構造その他の特性の解明）で提示された場合には、引用先を示す必要がある。製剤 CQA に関連する場合、原薬 CQA の幾つかの考察を示す場所としては、承認申請添付資料の製剤開発の章（例えば、3.2.P.2.1、製剤成分）が適切である。

### 3.2.3 製造工程の変遷

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）について行われた重大な製造工程又は製造場所の変更に関する説明及び考察を示す必要がある。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。これらの説明は、通常、提

案する商業プロセスに向けて時系列的に示すべきである。バッチ情報（バッチサイズあるいはスケール、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（例えば、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比較分析試験による裏付けデータは提示又は参照（例えば、3.2.S.4.4 ロット分析の章）する必要がある。

バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬に関しては、各々の重要な変更の理由を説明する必要がある。その際には、原薬（や適切であれば中間体）の品質に影響する可能性を評価し、製造工程の開発の経緯の章に、ICH Q5E に記述されている同等性／同質性評価に関する考察を含めるべきである。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含める必要がある。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、承認申請添付資料にある他のモジュールの試験を引用すること。

### 3.2.4 製造工程の開発研究

承認申請において商業用製造工程の開発とその管理戦略の重要な要素を確立するために使用された研究及びリスクアセスメントは、一覧として提示する必要がある（例えば、表形式）。各々の提示した研究又はリスクアセスメントの目的や最終結果は示す必要がある。

提示した研究あるいはリスクアセスメントは、十分に詳細なレベルで要約する必要がある。それらは、研究の目的、収集したデータ、その分析方法、到達した結論、製造工程に関する研究の影響あるいは、さらなる製造工程の開発の理解を伝達するために十分なものでなければならない。検討した特定のパラメータと範囲は、商業用製造工程の申請操作条件やデザインスペースに関連付けて記述し、考察すべきである（章 3.2.S.2.2 に記載した）。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と研究結果を適切に記述する必要がある。例 2 は、デザインスペースの開発中に評価されるパラメータのリスク順位付けを提示するための、可能な手法の一つとして示す。原薬のプロセス開発が特定の既に得られている知識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、当該原薬との関連性について妥当性を示す必要がある。

商業用製造工程の開発を支持するために使用された小規模モデルは、記述する必要がある。

#### 4. 製造方法及びプロセス・コントロールの記述

申請者は、原薬の製造に対して、責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある。製造方法及びプロセス・コントロールを適切に説明する必要がある（ICH M4Q（3.2.S.2.2）参照）。

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す必要がある。製造方法の各工程（step 及び stage）に対する工程内管理は、その記述の中に示す必要がある。その工程が製造スケールに依存する場合、複数の操作スケールに適用することを意図した時には、スケールに関する要素を含む必要がある。製造工程中のあらゆるデザインスペースは、製造方法の説明の一部に含める必要がある。バイオテクノロジー応用医薬品のためのデザインスペースの提示の仕方の一つを例3に示す。

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多様な上流工程の取扱い方を有し、一つの原薬ロット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）するのかを説明する必要がある。バッチサイズ又はスケールの詳細とともに、バッチ番号のナンバリングについて詳細に記載しなければならない。

#### 5. 出発物質及び生物起源原材料の選定

##### 5.1 一般原則

##### 5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

以下に示す一般原則は、原薬の製造工程の開始時点（すなわち、出発物質の選定）を決定する際に考慮する必要がある。

- 一般的に、製造工程の開始付近で生ずる物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に影響を及ぼす可能性が低い
  - 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、二つの要因に基づき考察される。一つは原薬の物理的性質に関連し、そしてもう一つは不純物の生成、挙動及び除去に関連する。原薬の物理的性質は、製造工程の最終段階で実施する最終結晶工程及びそれ以降の操作（例えば、粉碎、微粉碎）において決定される。通常、製造工程の上流で混入したり、副生する不純物は、製造工程の下流で生成する不純物よりも精製操作（例えば、洗浄、単離する中間体の晶析）により除去される機会が多く、それ故に原薬に残留する可能性は低い。しかし、幾つかのケースでは（例えば、固相法により合成されるペプチド又はオリゴヌクレオチド等）、最終製造工程からの工程数とリスクの関係は、より限定的なものとなる

- 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、原薬及びその製造工程の管理が適切かどうかを評価する。この評価を行うために、原薬の製造工程に関して、不純物が工程中でどのように生成し、各製造工程を変更した場合に不純物の生成、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ように、原薬の製造工程を承認申請添付資料に十分に記述する必要がある。通常、これは複数の化学変換工程の説明を含む
- 通常、原薬の不純物プロフィールに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の章 3.2.S.2.2 で記述される製造工程に含める必要がある
- 枝分かれした合成ルートを取って原薬を合成する場合には、各分岐したルートにおける製造は 1 つあるいは複数の出発物質から開始される。ICH Q7 で記述された GMP 条項は、各分岐ルートにおいて出発物質が最初に用いられた時点から適用される。原薬の品質は、適切な管理戦略と共に GMP 下で製造工程を実施することにより保証される。
- 出発物質は、化学的特性及び構造が明確にされている物質である必要がある。通常、単離出来ない中間体は適切な出発物質とはみなされない
- 出発物質は、原薬の構造中の重要な構成部分となる。ここでの「重要な構成部分」とは、出発物質を試薬、溶媒又は他の原材料と区別することを意図したものである。塩類、エステル類又は他の単純な誘導体を形成するために使用する汎用化学品は試薬とみなすべきである。

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、むしろ、上記の一般原則のすべてを考慮する必要がある（章 10.4、例 4 参照）。

### 5.1.2 半合成原薬の出発物質の選定

本ガイドラインの解釈上、半合成原薬とは化学合成と生物起源（例えば、発酵由来あるいは植物材料から抽出されたもの）の組み合わせにより、構造の構成要素が導入された原薬である。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（微生物又は植物材料）から開始することが適切であるかもしれない。しかし、合成プロセス中で単離した中間体の一つが、合成原薬の出発物質の選定において示された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、その不純物プロフィールを含めて分析的に特徴付けることが可能かどうか、及び、発酵又は植物材料及び抽出工程が、原薬の不純物プロフィールに影響を与えるかどうかを特に評価すべきである。微生物及びその他の汚染物質からのリスクも同様に対応する必要がある。

### 5.1.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の生物起源原材料及び出発物質の選定

セルバンクは、バイオテクノロジー応用原薬及びある種の生物起源由来原薬の製造の出発点 (starting point) である。ある極では、これらは生物起源原材料 (source materials) と称され、他の極では、出発物質 (starting materials) と称される。当該ガイダンスは ICH Q5A、Q5B 及び Q5D に示されている。

## 5.2 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出

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、適切な規格を設定しなければならない。合成原薬及び半合成原薬に対して提案された出発物質は、妥当性を示す必要がある。

### 5.2.1 合成原薬の出発物質の選定の妥当性

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、提案する各々の出発物質がどのように適切かを説明し、選択の妥当性を示さなければならない。これには、以下の情報を含む事ができる：

- 出発物質中の不純物を検出する分析方法の能力
- 以降の製造工程における出発物質中の不純物及びその誘導体の挙動と除去
- 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寄与するのか。

申請者は、提案する出発物質を明確に示した現行の原薬の合成経路を概要する流れ図を妥当性の一部として、提示すべきである。出発物質の規格及び出発物質以降の最終原薬までの合成経路の変更は、各極の承認後の変更の要求事項に従う。さらに、出発物質の供給業者に関係する各極の規制当局の要件が同様に適用される。

出発物質として市販の化学製品を使用する場合は、一般的にはその申請者は妥当性を示す必要はない。市販の化学製品とは、通常、提案する出発物質としての使用に加えて、既存の医薬品業界以外の市場を有し、汎用商品として販売されているものである。委託合成された化学製品は、市販品とはみなされない。もし、委託合成された化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。

場合によっては、市販の出発物質の一貫した品質を確保するために、原薬製造業者は市販の出発物質に精製工程を追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、原薬の製造工程の記述の一部に含める必要がある。通常、規格は受け入れた出発物質及び精製した出発物質の両方を提示する必要がある。

## 5.2.2 半合成原薬の出発物質の選定の妥当性

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、提案する出発物質が上記の章 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し、妥当性を示すべきである。妥当性を示すことができない場合には、申請者は適切に製造工程の記述を微生物又は植物材料から記載し、これらの原材料の適格性を評価すべきである。

## 5.2.3 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬の生物起源原材料又は出発物質の適格性評価

当該ガイダンスは ICH Q5A、Q5B 及び Q5D に示されている。

## 6. 管理戦略

### 6.1 一般原則

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)。従来の手法あるいはより進んだ手法 (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、あらゆる原薬の製造工程には関連する管理戦略がある。

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：

- 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) の管理
- 製造工程の設計に事実上含まれている管理 (例えば、精製工程の順序 (バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬) 又は試薬投入の順序 (化学薬品))
- 工程内管理 (工程内試験及び工程パラメータを含む)
- 原薬の管理 (例えば、出荷試験)。

#### 6.1.1 管理戦略開発の取り組み

管理戦略は、従来の手法とより進んだ手法を組合せた方法により開発することもできる。例えば、特定の CQA、工程又は単位操作に対しては従来の手法で、それ以外の箇所ではより進んだ手法を組合せた方法によって開発することもできる。

製造工程と管理戦略を開発する際に、従来の手法では、通常、製造の一貫性を確実にするために、設定された値と操作範囲は得られたデータに基づき狭く定められる。原薬の段階 (即ち、最終製品試験) における CQA の評価に、より重点が置かれる。従来の手



法では、変動（例えば、原材料における）に対処する操作範囲に関する弾力性は、限定的なものとなる。

より進んだ手法による製造工程の開発では、従来の手法より更に深い工程と製品の理解を生み出すので、変動の原因をより系統立てて特定できる。これは、さらに有意義で効果的なパラメータ管理、特性管理及び操作管理の開発を可能にする。この管理戦略は、製品ライフサイクルにおいてプロセスの理解が深まるにしたがい、何度か繰り返すことにより開発される場合がある。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、弾力性を与えることができる。

### 6.1.2 管理戦略を開発する際の考慮点

原薬の品質を確保するために、管理戦略を用いることで、個々の原薬 CQA が適切な範囲や限度、分布内に入る事を保証すべきである。原薬の規格及び試験方法は、管理戦略全体の要素の一つであり、必ずしもすべての CQA を原薬の規格に含める必要はない。CQA は、（１）規格及び試験方法に含まれ、最終原薬を試験し確認する、又は（２）規格及び試験方法に含まれるが、上流の管理（例えば、リアルタイムリリース試験（TRT）として）を通して確認する、あるいは（３）規格及び試験方法には含まれないが、上流の管理を通して保証することができる。上流の管理の例としては：

- 工程内試験
- 原薬 CQA を予測できる、工程パラメータや工程内の物質特性を測定し適用する。ある場合には、プロセス解析工学（PAT）が工程の管理と得られる品質の維持の強化の為に利用できる。

従来の開発手法を用いるか、より進んだ開発手法を用いるかに関わらず、上流管理の適用は、CQA の変動原因の評価及び理解に基づかなければならない。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、例えば、温度変化、酸化条件、光、イオン含量及び剪断を、考慮する必要がある。

管理戦略を開発するとき、CQA に関連するリスク及び潜在的な問題点を検出する個々の管理能力に従い、製造業者は特定の CQA の管理を工程中の単一又は複数の箇所で実施することを考慮することができる。例えば、滅菌合成原薬又はバイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、低レベルの細菌汚染又はウイルス汚染を検出する能力には固有の限界がある。このような場合、原薬について試験をすることのみでは品質の適切な保証が得られないと考えられることから、追加の管理ポイント（例えば、特性管理及び工程内管理）が管理戦略に組み込まれる。

製造工程で使用する各々の原材料の品質は、その意図した使用に適していなければならない。製造工程の上流で使用する原材料よりも、最終段階近傍で使用する原材料は、原薬に不純物をもたらす可能性が大きい。そのため、そのような原材料はその品質を、上流で使用する類似した原材料よりも、より厳密に管理する必要があるかどうかを製造業者は評価すべきである。

## 6.2 管理戦略の情報の提出

管理戦略に示す情報には、管理戦略の個々の要素の詳細な説明を含め、適切ならば、さらに原薬の全体的な管理戦略の要約を含めるべきである。全体的な管理戦略の要約は、視覚的に理解できるよう、図表形式で示すことができる（章 10.5、例 5 参照、表形式による管理戦略の要約の例）。理想的には、要約には、原薬の品質を保証するために、管理戦略の個々の要素がどのように相互に関連して機能しているかを説明するべきである。

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適切な章に示すことを推奨している。これには以下を含める。

- 製造方法及びプロセス・コントロール（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）
- 原薬の管理（3.2.S.4）
- 容器及び施栓系（3.2.S.6）。

## 7 プロセス・バリデーション／プロセス評価

### 7.1 一般原則

プロセス・バリデーションとは、設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規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・バリデーションには、製造工程の設計段階から実生産を通して、製造工程が適切な品質の原薬を一貫して供給できることを、科学的に証拠付けるデータの収集と評価を含めることができる。

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に完了しなければならない。バイオテクノロジー応用医薬品の製造工程、又は原薬の無菌工程及び滅菌工程の場合は、プロセス・バリデーションを支持するデータが承認申請添

付資料の一部に含まれる(3.2.S.2.5)。通常は、非無菌の化学薬品の原薬の工程については、プロセス・バリデーションの結果は承認申請添付資料に含まない。

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が、これらに限らない：(1) バリデーションを行う製造工程の複雑さ、(2) 製造工程の変動のレベル、(3) 特定の工程に関して得られている実験データの量や工程の知識。

従来のプロセス・バリデーションに代わる方法として、初回商業用生産時、及びその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とする製造プロセスの変更のためのプロセス・バリデーションの実施内容の一部として、継続的工工程確認(ICH Q8)を利用することができる。

## 7.2 バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬に特有の原則

バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、承認申請添付資料中に提示するプロセス・バリデーションを支持する情報として、通常、商業規模のプロセス・バリデーション及び小規模試験の検討結果が含まれる。プロセス・バリデーションのバッチは、製造方法の記載の項で詳述したバッチの定義を考慮し、商業用プロセスを反映したものとすることが必要がある。

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、小規模モデルが申請した商業規模を十分に反映していることを、実証しているかどうかによって依存する。そのモデルはスケールの変更が可能であり、かつ商業規模を反映しているという事をデータにより立証する必要がある。小規模モデルの適切性に問題のないことが十分に実証できれば、製造業者は、商業規模のバッチ試験への依存度が減少したプロセス・バリデーションを提出することができる。但し、商業規模のバッチから得られたデータにより、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果を裏付けるべきである。科学的根拠がある場合や、あるいはこのような試験を必要としないか又は特別に除外するガイドラインを参照できる場合、ある種の試験を小規模のみで実施することを正当化することができる(例えば、ウイルス除去)。

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等、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験的研究を含むことができるが、商業規模の製造中に確認する必要がある。

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。この詳細なガイダンスは、ICH Q5B 及び Q5D に示されている。

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し、原薬の製造工程は適切にバリデーションする必要がある。通常、フルスケールバリデーションには、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関するデータを含めるべきである。

## **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情報の提出**

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、記載場所が CTD に特定され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 に示す必要がある。開発研究から生じる他の情報は、種々の方法により CTD 様式に記載することができる。また、いくつかの具体的な提案を以下に示す。申請者は、各種の情報の記載場所を明確に示すべきである。本ガイドラインにおいて参照される特定のトピック（例えば、ライフサイクルマネジメント、継続的改善）は、承認申請添付資料に記載する事項に加え、申請者の医薬品品質システム（PQS）に基づき取り扱う（ICH Q10 参照）。

### **8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発**

品質リスクマネジメントは、プロセス開発及び実生産における様々な段階で使用することができる。開発上の判断の指針として、また、その判断の妥当性の説明に用いられた評価（例えば、物質特性及び工程パラメータを原薬 CQA に関連付けるリスク評価及び機能的な関係）は、章 3.2.S.2.6 に要約することができる。

### **8.2 重要品質特性（CQA）**

原薬 CQA を一覧とし、これらの性質又は特性を CQA とした理由付けを承認申請添付資料の製造工程の開発の経緯の章（3.2.S.2.6）に示さなければならない。しかし、構造に関する性質又は特性を CQA に選定した場合には、それ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）に示す必要がある。製剤 CQA 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）の章に記載することが適切である。

### **8.3 デザインスペース**

提案する製造工程の一つの要素として、承認申請添付資料中の製造方法及びプロセス・コントロールに係る章（3.2.S.2.2）にデザインスペースを記載することができる。適切であれば、承認申請添付資料中の重要工程及び重要中間体の管理に係る章（3.2.S.2.4）に、追加情報を提供してもよい。製造工程の開発の経緯（3.2.S.2.6）の章に、デザインスペース設定の根拠となる製造工程の開発研究を要約し、記載することが適切である。

全体的な管理戦略とデザインスペースの関係は、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る。

#### 8.4 管理戦略

原薬の規格及び試験方法は管理戦略全体の一部分に過ぎないが、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）の章は、原薬の全体的な管理戦略を要約する適切な場所である。但し、原材料の管理、製造工程の管理及び原薬の管理はCTD様式の適切な章に示す必要がある（例えば、製造方法及びプロセス・コントロール（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）、規格及び試験方法（3.2.S.4.1））。製造工程の開発に伴う関連の管理戦略の変更については、3.2.S.2.6の章に簡潔に記述する。

#### 9. ライフサイクルマネジメント

ICH Q10で記述された品質システムの要素及び経営陣の責任は、各ライフサイクルの段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れなければならない。

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。製造工程の性能については、管理戦略の有効性も含めて、定期的に評価しなければならない。商業生産から得た知識は、製造工程の理解及び稼働性能をより改善し、原薬の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、他の製品又は新しい革新技术から得た知識は、同様にこれらの目的に寄与できる。継続的改善とプロセス・バリデーション、又は継続的 engineering 確認は、適切で効果的な管理戦略のもとで実行される。

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体系的な取り組みが必要である。この知識管理には、原薬のプロセス開発、自社内製造所及び受託製造業者に対する技術移転、原薬のライフサイクルにわたるプロセス・バリデーション及び変更マネジメントに関する活動を含めるべきであるが、これらだけに限らない。原薬の製造に携わるすべての施設で、製造工程を実行し、管理戦略を遂行するために必要な知識と工程理解を共有すべきである。

申請者は、製品ライフサイクルの間に、管理戦略の変更も含め将来予想される特定の変更がどのように運営されるのかの提案を初回申請の中に含めることができる。バイオテクノロジー応用医薬品の工程パラメータのライフサイクルマネジメントの例を、例2に示す。

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について評価しなければならない。この評価は製造工程の科学的な理解に基づく必要があり、提案された変更の影響を分析するために、適切な試験を設定しなければならない。化学薬品では、申請された変更の影響を分析するための適切な試験に、現在の不純物と潜在的な新規不純物の評価、並びに全ての新規不純物を検出するための試験方法の能力評価（これに限定されるものではない）を含めることができる。この試験は、申請された変更の後に、工程の適切な時点（例えば、中間体又は原薬について）において実施する必要がある。バイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬のプロセス変更については、ICH Q5E も参照すること。

すべての変更は、品質システムの一部として社内の変更管理プロセスに従う必要がある（ICH Q7 及び ICH Q10）。これには、各極の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更を含む。

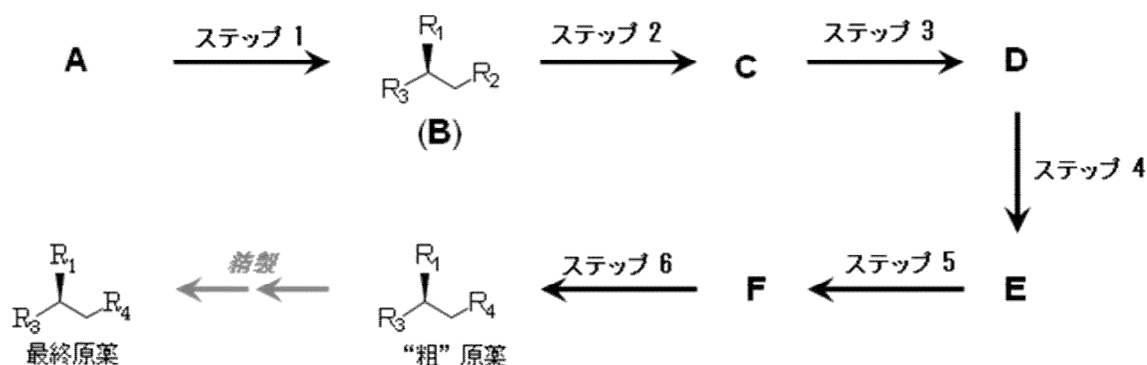
申請し、承認された情報の変更は、各極の規制及びガイドラインに従って規制当局に報告する必要がある。

## 10. 図解例

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はすぎない。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を設定することを意図したものではない。

### 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

これは、既に得られている知識と化学の基本原則を使用してデザインスペースを開発した例を示す。これは次に示す反応スキーム（例 4 でも使用）のステップ 5 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ために、従来の手法及びより進んだ手法の双方の例を示す。



ステップ 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 の加水分解により不純物が生成する。

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。下記の仮定をこのプロセスの設計において使用した：

- 中間体 F の濃度は、ほぼ一定である
- 温度は一定である
- 中間体 F 中の加水分解不純物に対する判定基準は 0.30% である（これは原薬 CQA 及びそれ以降のステップにおける不純物の実証された除去能力に基づく）
- 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、中間体 E の水分量は乾燥操作により管理可能である。

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した。その他の潜在的因子は、既に得られている知識とリスクアセスメントにより重要でないと決定した。

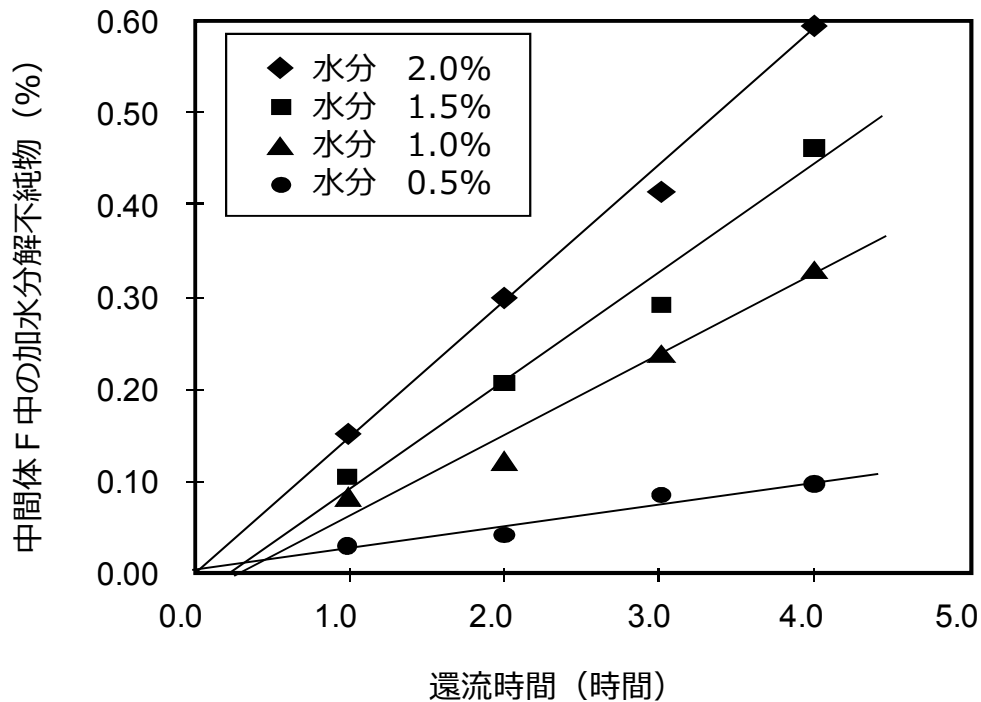
この反応は、下記の二次反応速度式で進行するものとした：

$$\frac{d[\text{加水分解不純物}]}{dt} = k[H_2O][F]$$

ここで、 $[F]$  は中間体 F の濃度。

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て、以下に示すグラフを作成することができる：

## 還流時の加水分解



### 従来の手法 :

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% を達成する水分量 (%) と時間の立証された許容範囲の設定に使用する。通常、これは以下のように目標値と最大値の設定をすることで行う。

- 中間体 E は最大水分含量 1.0% まで乾燥
- 目標還流時間は 1 時間且つ最大還流時間は 3 時間

### より進んだ手法 :

二次反応速度式を積分し、完全に解くことができる (Chemical Reaction Engineering, Levenspiel 2nd Edition, 1972)。

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

$[F]_0$                       中間体 F の初期濃度



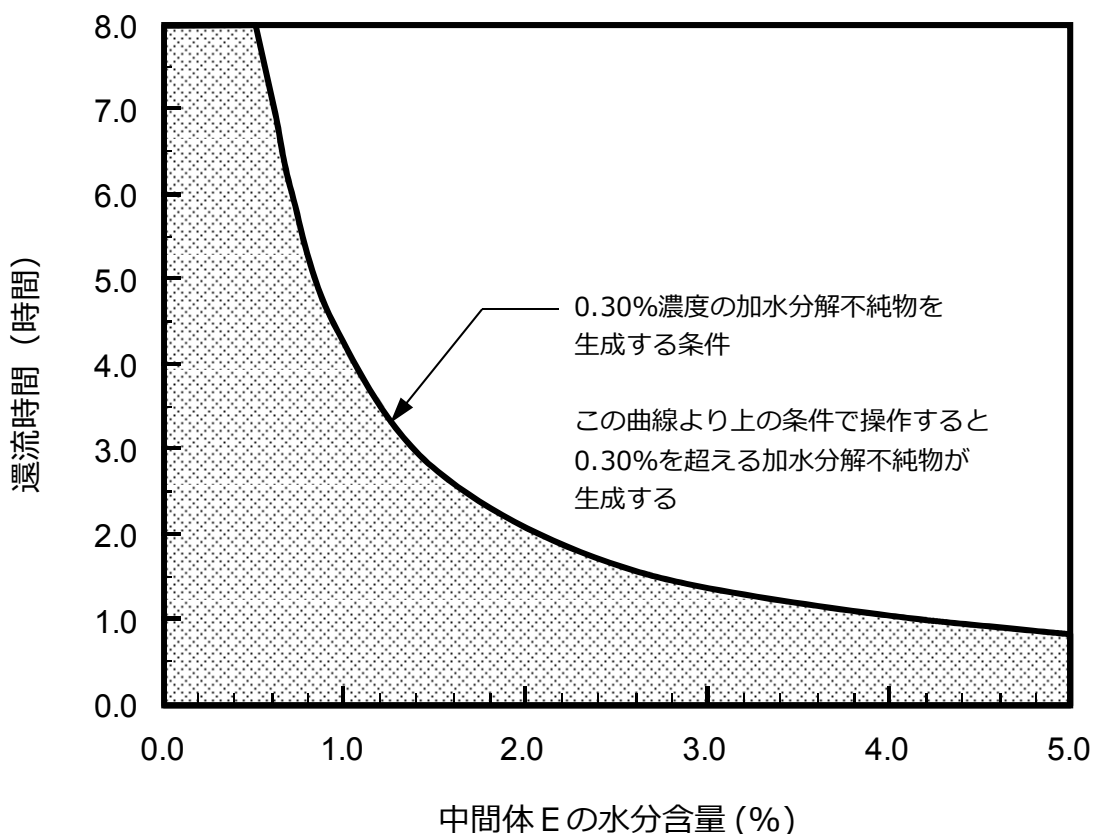
$[H_2O]_0$  中間体 E の水分の初期濃度

$M=[H_2O]_0/[F]_0$  中間体 F の初期濃度に対する中間体 E の水分の初期濃度の比

$X_F=[X]/[F]_0$  中間体 F の時間依存的な加水分解物濃度を中間体 F の初期濃度で除した値

時間（t）に対してこの式を解くことで、初期水分量と加水分解不純物の目標レ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。（還流混合物中のこの中間体 F の初期濃度はバッチ間において本来本質的には一定となる）。以下のグラフは、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



上図において、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。

要約：

従来の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。

## 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マネジメントの使用

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妥当性を示すために、繰り返し実施された品質リスクアセスメントの結果がどのように使用で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するための関連するパラメータは、以下のリスクランキングヒストグラムで示される。パラメータの順位付けを示したヒストグラムは例証を意図したものであり、全てを含むものでなく、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出来ることを意味するものでもない。

### 初回承認申請

既に得られている知識及び開発研究を用いた品質リスクアセスメントは、万一パラメータの範囲を変更する場合に、変更が製品品質に影響を及ぼす相関的な可能性に基づき、工程パラメータのランク付けに使用することができる。申請時の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が、このヒストグラムに示されている。CQAに影響を及ぼすような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ースの境界を確立するため、プロセス開発研究及び相互作用に関する研究を実施した。パラメータG、H及びIは、この開発研究において同様に取り組み、この検討条件下ではCQAに影響を及ぼさないことが示された。しかしながら、これらのパラメータ（G、H、I）の範囲の変更は、残存リスク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、既に得られている知識／不確実性に基づく）。パラメータJ～Tは、文書化された既に得られている知識により、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トの取り組みを、規制当局と理解し合うために有用である。

### ライフサイクルマネジメントにおける選択肢

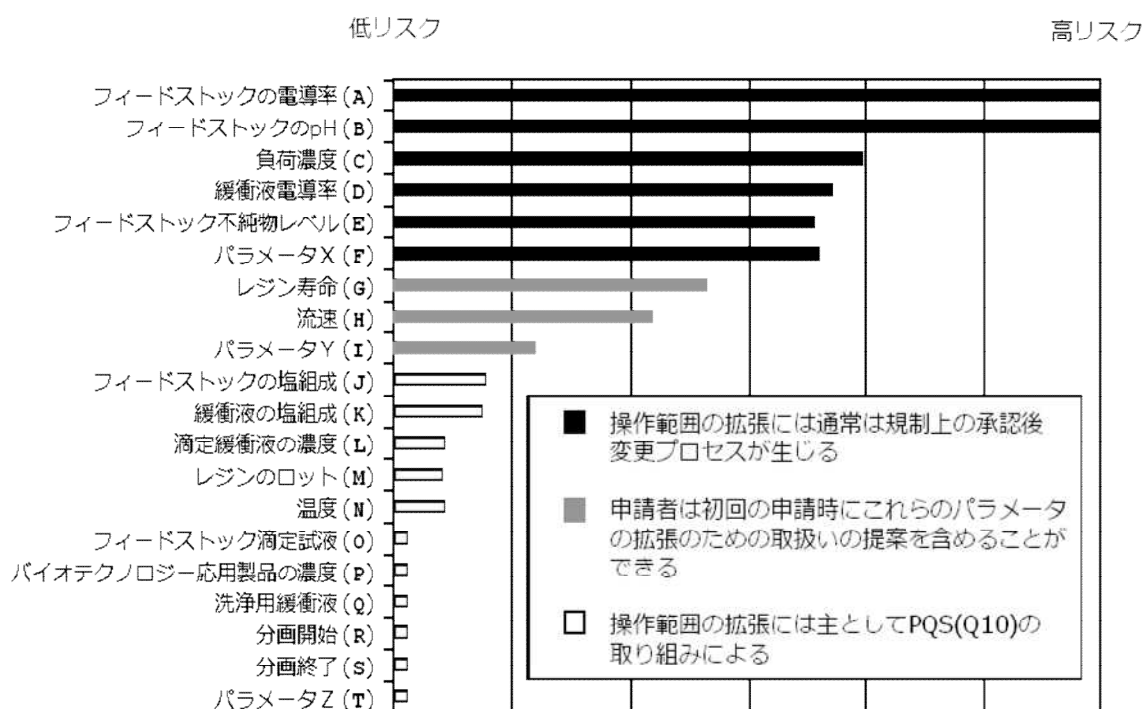
プロセス理解が深まるにつれて、ライフサイクルを通じてリスクを再評価する必要がある。ライフサイクルマネジメントの変更に関する推奨事項については、ICH Q10で記述されている医薬品品質システム（PQS）を参照すること。

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（すなわちパラメ

ータ A~F) の範囲をデザインスペース外へと拡大する場合、通常、当局の承認後変更プロセスが開始される。

申請者は、初回申請資料に、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。低リスクパラメータ (J~T) に対する範囲の拡大は主に PQS により取り扱い、各極の規制要件とガイダンスに応じて、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ク付けにおける変更であると判断する場合には、この変更は各極の規制のプロセスを通じて適切に申請する必要がある。

### 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



### 10.3 例 3 : バイオテクノロジー応用原薬の工程単位操作のデザインスペースの例示

この例は、原薬精製の単位操作（精製を目的としたフローモードでのモノクローナル抗体のための 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いる。デザインスペースは、複数の CQA の条件に適合した生産が可能な操作範囲の共有領域として設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開発における既に得られている知識（プラットフォーム製造）の使用に基づき、設定されるデザインスペースを示している。ここでの範囲は、許容操作範囲を示すものである。これら

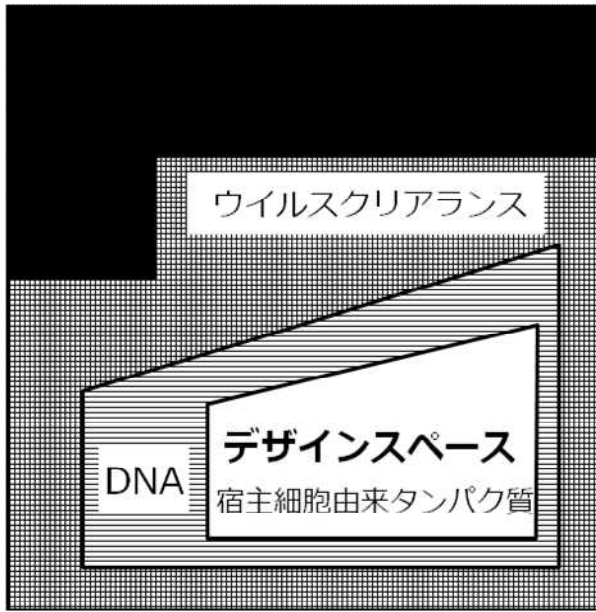
の範囲を越えた操作は、許容できない品質の原薬を製造するということを必ずしも意味するものではなく、単に、これらの操作条件はこれまでに検討されたことがなく、したがってその条件下での原薬の品質は明らかではないということである。

ウイルスクリアランスと宿主細胞由来タンパク質（HCP）の操作範囲は、多変量実験（ICH Q8 参照）から求められる。DNA 除去に関する許容操作範囲は、関連製品で実施された多変量解析の結果に基づく既に得られている知識（プラットフォーム製造）から得られたものである。HCP に関する許容操作範囲は、ウイルスクリアランスと DNA 除去の許容操作範囲の内側に収まっている。この事例において、図は、ウイルスクリアランスや DNA 除去の結果を踏まえて、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。さらなる入力変数、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限定される可能性もある。

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。

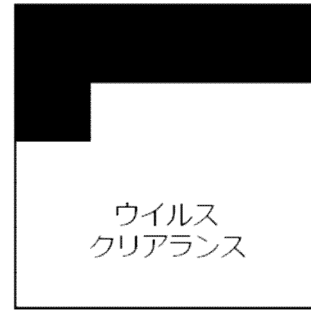
1. 投入物質の品質基準が適切に規定されている
2. CQA 及び工程パラメータが適切に選択されている。

電導度 (mS/cm)



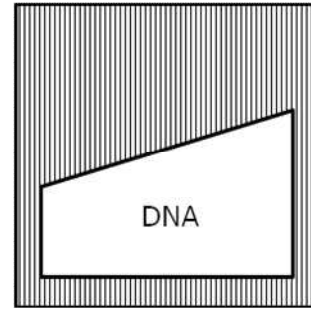
pH

電導度 (mS/cm)



pH

電導度 (mS/cm)



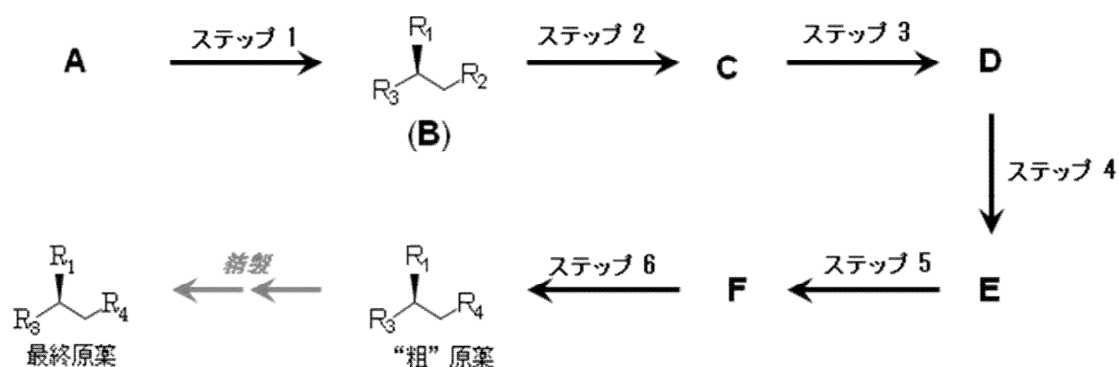
pH

電導度 (mS/cm)



pH

#### 10.4 例 4 : 適切な出発物質の選定



この例は、適切な出発物質を選定する際に、章 5.1.1 で記述される一般原則を個々に適用するよりも、すべての原則を考慮することの重要性を示したものである。比較的単純な分子の直線的な合成に基づいた例示であり、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。

原薬で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によりステップ 1 で合成された化合物 B に由来する。化合物 B の逆の対掌体も、ステップ 1 で少量が生成する。一旦、生成すると、両方の立体化学構造はあとに続く合成ステップでも消失せず、それゆえに原薬には特定された不純物として少量の望ましくない対掌体が含まれる。通常、原薬の不純物プロファイルに影響を与える製造工程は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含まれる必要があるという原則に従えば、ステップ 1 は 3.2.S.2.2 に記述する必要がある。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 から生ず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、かつ、ステップ 1 からの唯一の影響は対掌体不純物に関するものである。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おいて安定である（すなわち、ラセミ化は起こらない、又は、決して起こりそうにない）。また、化合物 D において逆の対掌体を測定する適切な分析法が存在する事が知られている。それゆえ、もし化合物 D が章 5.1.1 で記載する他の一般原則の殆どに合致しているとすれば、化合物 A は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が低い可能性を有する傾向があるという一般原則に合致しているものの、化合物 A の代わりに化合物 D を出発物質として提案することは妥当である。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の量であり、化合物 D 中の逆の対掌体に適切な限度値を設定することにより、代わりに管理することができ

る。ステップ 1~3 の情報は、規制当局がそのような提案の妥当性を各極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 で作られる代わりに、市販の前駆体 A に由来するならば、恐らく同様の議論となる。

#### 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

この例では、どのように原薬の管理戦略の一部を表形式で要約できるかを示す。表は申請者がどのようにして原薬の管理戦略に関する複数の要素について情報を伝えることができるのかを示し、審査側に管理戦略の詳細な要素や妥当性が CTD のどの章に記載されているかを示す。このような管理戦略の要約の表には、管理の論理的根拠や妥当性を含めるべきではなく、情報が製造販売承認申請の添付資料のどこに記載されているのか分かるように、簡単に示すべきである。

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す。一つの表は、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。管理戦略の要約の表に含める詳細さのレベルは申請者に依存するものであり、原薬の種類には関係しない。下表に示す 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的に表示することを目的とするものではない。これらの表をテンプレート（標準様式）と考える必要はない。承認申請の添付資料において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する適切な場所である。

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製品

| 原薬 CQA                    | 原薬 CQA の管理戦略   | 詳細な情報を記載する CTD の章         |
|---------------------------|--|---------------------------|
| 生物由来物質中の汚染物質<br>(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<br>(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<br>3.2.S.4.3 |
| 特定の糖鎖構造                   | 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<br>(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<br>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                   |



5b. 可能性のある管理戦略の要約の例－化学薬品

| 管理の種類<br>→<br>原薬 CQA<br>(3.2.S.2.6) /<br>原薬における許容値 | 工程内管理<br>(工程内試験及び工程<br>パラメータの管理を含<br>む)   | 物質特性の管理<br>(原材料／出発物<br>質／中間体)                  | 製造工程の設計の影<br>響  | 原薬におい<br>て CQA は試<br>験されるか<br>／原薬規格<br>に含まれる<br>か(3.2.S.4.1) |
|--|---|--|---|--|
| 有機不純物  |   |  |   |  |
| －不純物 X<br>0.15%以下                                  | 中間体 F 中の加水分解物が 0.30%以下となる<br>ステップ 5 における中間体 E の含水率%と還<br>流時間の組み合わせで構成される還流操作の<br>デザインスペース (3.2.S.2.2)               |  |   | はい/はい  |
| －不純物 Y<br>0.20%以下                                  | ステップ 4 (3.2.S.2.2)<br>の工程パラメータ<br>水素 (p) ≥ 2 barg<br>温度 < 50°C<br>ステップ 4 における工<br>程内試験 (3.2.S.2.4)<br>不純物 Y ≤ 0.50% |  |   | はい/はい  |
| －個別規格を設定し<br>ない不純物個々<br>0.10%以下                    |   | 出発物質 D の規格<br>(3.2.S.2.3)                      |   | はい/はい  |
| －不純物合計<br>0.50%以下                                  |   |  |   | はい/はい  |
| 対掌体<br>－S-対掌体<br>0.50%以下                           |   | 出発物質 D の規格<br>(3.2.S.2.3)<br>－S-対掌体<br>≤ 0.50% | 不斉中心はラセミ化<br>しない (3.2.S.2.6)  | いいえ/<br>いいえ  |
| 残留溶媒   |   |  |   |  |
| －エタノール<br>5000ppm 以下                               | 最終精製工程後の乾燥<br>時における工程内試験<br>(3.2.S.2.4)<br>乾燥減量 ≤ 0.40%以下   |  | 工程内試験結果は原<br>薬における試験結果<br>と関連性あり<br>(3.2.S.2.6)   | いいえ/<br>はい   |
| －トルエン<br>890 ppm 以下                                | ステップ 4 における工<br>程内試験<br>(3.2.S.2.4)<br>GC 法 2000 ppm 以下   |  | ステップ 4 後の製造<br>工程においてトルエ<br>ンは ICH Q3C に示<br>されたレベルよりも<br>有意に除去 (10%未<br>満) (3.2.S.2.6) | いいえ/<br>いいえ <sup>1</sup>                                     |

<sup>1</sup> 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。

#### 表 5b に関する注

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 ガイドライン Q6A のフローチャートに基づく。Q6A では、開発段階での検討に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であることを示すデータを 3.2.S.2.6 に提示することになる。

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 の幾つかについて、原薬に至るプロセスの段階における管理を示している。承認申請の添付資料に記述し提案される管理戦略の要素は、申請者により立証され、規制当局の評価と承認に付される。

## 11. 用語

### 化学変換工程：

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係するステップのことである。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含む。

### 混入汚染物質：

原薬及び製剤の製造工程には本来存在しないはずのもので、外来性の物質（例えば、化学物質、生化学的な物質、微生物類など）すべてを指す。（ICH Q6B）

### 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、工程バリデーシヨンの代替法。（ICH Q8）

### 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及び頻度を含み得る。（ICH Q10）

### 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、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 Q8）

### 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（原料の性質など）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）

### 中間体／中間製品：

ICH Q7、ICH Q3A 及び ICH Q5C 参照

### 不純物：

ICH Q3A、ICH Q6A 及び ICH Q6B 参照

### ライフサイクル：

初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程。（ICH Q8）

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用したことがある、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た、すでに十分な経験のあるモノクローナル抗体の製造）。

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、品質にマイナスの影響を与えることなく耐えられることを示す。（ICH Q8）

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、レビューからなる系統だったプロセス。（ICH Q9）

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される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約。（ICH Q8）

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／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることが保証できること。通常、あらかじめ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。（ICH Q8）

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES  
(CHEMICAL ENTITIES AND  
BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES)**

**Q11**

Current *Step 4* version

dated 1 May 2012

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

**Q11**  
**Document History**

| Code | History   | Date        |
|------|---|-------------|
| Q11  | Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation. | 19 May 2011 |

**Current *Step 4* version**

| Code | History  | Date       |
|------|--|------------|
| Q11  | Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies. | 1 May 2012 |

# DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES (CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES)

## ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process on 1 May 2012,  
this Guideline is recommended for adoption  
to the three regulatory parties to ICH

### TABLE OF CONTENTS

|  |          |
|--|----------|
| <b>1. INTRODUCTION</b> .....   | <b>1</b> |
| <b>2. SCOPE</b> .....  | <b>1</b> |
| <b>3. MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT</b> .....  | <b>1</b> |
| 3.1 General Principles.....  | 2        |
| 3.1.1 <i>Drug Substance Quality Link to Drug Product</i> .....   | 2        |
| 3.1.2 <i>Process Development Tools</i> .....   | 2        |
| 3.1.3 <i>Approaches to Development</i> .....   | 2        |
| 3.1.4 <i>Drug Substance Critical Quality Attributes</i> .....  | 3        |
| 3.1.5 <i>Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance CQAs</i> .4                        |          |
| 3.1.6 <i>Design Space</i> .....  | 5        |
| 3.2 Submission of Manufacturing Process Development Information .....  | 5        |
| 3.2.1 <i>Overall Process Development Summary</i> .....   | 6        |
| 3.2.2 <i>Drug Substance CQAs</i> .....   | 6        |
| 3.2.3 <i>Manufacturing Process History</i> .....   | 6        |
| 3.2.4 <i>Manufacturing Development Studies</i> .....   | 7        |
| <b>4. DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS</b> .....  | <b>7</b> |
| <b>5. SELECTION OF STARTING MATERIALS AND SOURCE MATERIALS</b> .....   | <b>7</b> |
| 5.1 General Principles.....  | 7        |
| 5.1.1 <i>Selection of Starting Materials for Synthetic Drug Substances</i> .....                                 | 7        |
| 5.1.2 <i>Selection of Starting Materials for Semi-Synthetic Drug Substances</i> .....                            | 8        |
| 5.1.3 <i>Selection of Source and Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances</i> .....    | 9        |
| 5.2 Submission of Information for Starting Material or Source Material .....                                     | 9        |
| 5.2.1 <i>Justification of Starting Material Selection for Synthetic Drug Substances</i> .....                    | 9        |
| 5.2.2 <i>Justification of Starting Material Selection for Semi-Synthetic Drug Substances</i> .....               | 10       |
| 5.2.3 <i>Qualification of Source or Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances</i> ..... | 10       |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>6.</b>  | <b>CONTROL STRATEGY .....</b>   | <b>10</b> |
| 6.1        | General Principles.....   | 10        |
|            | <i>6.1.1 Approaches to Developing a Control Strategy .....</i>  | <i>10</i> |
|            | <i>6.1.2 Considerations in Developing a Control Strategy.....</i>   | <i>11</i> |
| 6.2        | Submission of Control Strategy Information.....   | 11        |
| <b>7.</b>  | <b>PROCESS VALIDATION/EVALUATION .....</b>  | <b>12</b> |
| 7.1        | General Principles.....   | 12        |
| 7.2        | Principles Specific to Biotechnological/Biological Drug Substance.....  | 12        |
| <b>8.</b>  | <b>SUBMISSION OF MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT AND<br/>RELATED INFORMATION IN COMMON TECHNICAL DOCUMENTS (CTD)<br/>FORMAT .....</b> | <b>13</b> |
| 8.1        | Quality Risk Management and Process Development.....  | 13        |
| 8.2        | Critical Quality Attributes (CQAs) .....  | 13        |
| 8.3        | Design Space .....  | 13        |
| 8.4        | Control Strategy.....   | 14        |
| <b>9.</b>  | <b>LIFECYCLE MANAGEMENT .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>10.</b> | <b>ILLUSTRATIVE EXAMPLES .....</b>  | <b>15</b> |
| 10.1       | Example 1: Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance<br>CQAs - Chemical Entity .....                         | 15        |
| 10.2       | Example 2: Use of Quality Risk Management to Support Lifecycle Management of<br>Process Parameters.....                                 | 17        |
| 10.3       | Example 3: Presentation of a Design Space for a Biotechnological Drug Substance<br>Unit Operation .....                                 | 19        |
| 10.4       | Example 4: Selecting an Appropriate Starting Material.....  | 20        |
| 10.5       | Example 5: Summary of Control Elements for select CQAs.....   | 21        |
| <b>11.</b> | <b>GLOSSARY .....</b>   | <b>25</b> |



# DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES (CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES)

## Q11

### 1. Introduction

This guideline describes approaches to developing and understanding the manufacturing process of the drug substance, and also provides guidance on what information should be provided in Module 3 of the Common Technical Document (CTD) Sections 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 (ICH M4Q). It addresses aspects of development and manufacture that pertain to drug substance, including the presence of steps designed to reduce impurities. In addition, ICH Q11 provides further clarification on the principles and concepts described in ICH Guidelines on Pharmaceutical Development (Q8), Quality Risk Management (Q9) and Pharmaceutical Quality System (Q10) as they pertain to the development and manufacture of drug substance.

A company can choose to follow different approaches in developing a drug substance. For the purpose of this guideline, the terms “traditional” and “enhanced” are used to differentiate two possible approaches. In a traditional approach, set points and operating ranges for process parameters are defined and the drug substance control strategy is typically based on demonstration of process reproducibility and testing to meet established acceptance criteria. In an enhanced approach, risk management and scientific knowledge are used more extensively to identify and understand process parameters and unit operations that impact critical quality attributes (CQAs) and develop appropriate control strategies applicable over the lifecycle of the drug substance which may include the establishment of design space(s). As discussed in ICH Q8 for drug product, a greater understanding of the drug substance and its manufacturing process can create the basis for more flexible regulatory approaches. The degree of regulatory flexibility is generally predicated on the level of relevant scientific knowledge provided in the application for marketing authorisation.

Traditional and enhanced approaches are not mutually exclusive. A company can use either a traditional approach or an enhanced approach to drug substance development, or a combination of both.

### 2. Scope

This guideline is applicable to drug substances as defined in the Scope sections of ICH Guidelines Q6A and Q6B, but might also be appropriate for other types of products following consultation with the appropriate regulatory authorities. It is particularly relevant to the preparation and organisation of the contents of Sections 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 of Module 3 of the Common Technical Document (ICH M4Q). The guideline does not apply to contents of submissions during the clinical research stages of drug development. Nevertheless, the development principles presented in this guideline are important to consider during the investigational stages.

Regional requirements for post-approval changes are not covered by this guideline.

### 3. Manufacturing Process Development

### **3.1 General Principles**

The goal of manufacturing process development for the drug substance is to establish a commercial manufacturing process capable of consistently producing drug substance of the intended quality.

#### **3.1.1 Drug Substance Quality Link to Drug Product**

The intended quality of the drug substance should be determined through consideration of its use in the drug product as well as from knowledge and understanding of its physical, chemical, biological, and microbiological properties or characteristics, which can influence the development of the drug product (e.g., the solubility of the drug substance can affect the choice of dosage form). The Quality Target Product Profile (QTPP), potential CQAs of the drug product (as defined in ICH Q8) and previous experience from related products can help identify potential CQAs of the drug substance. Knowledge and understanding of the CQAs can evolve during the course of development.

#### **3.1.2 Process Development Tools**

Quality Risk Management (QRM, as described in ICH Q9) can be used in a variety of activities including assessing options for the design of the manufacturing process, assessing quality attributes and manufacturing process parameters, and increasing the assurance of routinely producing batches of the intended quality. Risk assessments can be carried out early in the development process and repeated as greater knowledge and understanding become available. Either formal or informal risk management tools, such as recognised tools or internal procedures, can be used.

Knowledge management (as described in ICH Q10) can also facilitate manufacturing process development. In this context, potential sources of information can include prior knowledge and development studies. Prior knowledge can include established biological, chemical and engineering principles, technical literature, and applied manufacturing experience. Data derived from relevant prior knowledge, including platform manufacturing (see Glossary) can be leveraged to support development of the commercial process and expedite scientific understanding.

#### **3.1.3 Approaches to Development**

ICH Q8 recognises that “Strategies for product development vary from company to company and from product to product. The approach to, and extent of, development can also vary and should be outlined in the submission.” These concepts apply equally to the development of the drug substance manufacturing process. An applicant can choose either a traditional approach or an enhanced approach to drug substance development, or a combination of both.

Manufacturing process development should include, at a minimum, the following elements:

- Identifying potential CQAs associated with the drug substance so that those characteristics having an impact on drug product quality can be studied and controlled;
- Defining an appropriate manufacturing process;
- Defining a control strategy to ensure process performance and drug substance quality.

An enhanced approach to manufacturing process development would additionally include the following elements:

- A systematic approach to evaluating, understanding and refining the manufacturing process, including;
  - Identifying, through e.g., prior knowledge, experimentation and risk assessment, the material attributes (e.g., of raw materials, starting materials, reagents, solvents, process aids, intermediates) and process parameters that can have an effect on drug substance CQAs;
  - Determining the functional relationships that link material attributes and process parameters to drug substance CQAs;
- Using the enhanced approach in combination with QRM to establish an appropriate control strategy which can, for example, include a proposal for a design space(s).

The increased knowledge and understanding obtained from taking an enhanced approach could facilitate continual improvement and innovation throughout the product lifecycle (see ICH Q10).

### **3.1.4 Drug Substance Critical Quality Attributes**

A CQA is a physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. Potential drug substance CQAs are used to guide process development. The list of potential CQAs can be modified as drug substance knowledge and process understanding increase.

Drug substance CQAs typically include those properties or characteristics that affect identity, purity, biological activity and stability. When physical properties are important with respect to drug product manufacture or performance, these can be designated as CQAs. In the case of biotechnological/biological products, most of the CQAs of the drug product are associated with the drug substance and thus are a direct result of the design of the drug substance or its manufacturing process.

Impurities are an important class of potential drug substance CQAs because of their potential impact on drug product safety. For chemical entities, impurities can include organic impurities (including potentially mutagenic impurities), inorganic impurities e.g., metal residues, and residual solvents (see ICH Q3A and Q3C). For biotechnological/biological products, impurities may be process-related or product-related (see ICH Q6B). Process-related impurities include: cell substrate-derived impurities (e.g., Host Cell Proteins (HCP) and DNA); cell culture-derived impurities (e.g., media components); and downstream-derived impurities (e.g., column leachables). Determining CQAs for biotechnology/biological products should also include consideration of contaminants, as defined in Q6B, including all adventitiously introduced materials not intended to be part of the manufacturing process (e.g., adventitious viral, bacterial, or mycoplasma contamination).

The identification of CQAs for complex products can be challenging. Biotechnological/biological products, for example, typically possess such a large number of quality attributes that it might not be possible to fully evaluate the impact on safety and efficacy of each one. Risk assessments can be performed to rank or prioritise quality attributes. Prior knowledge can be used at the beginning of development and assessments can be iteratively updated with development data (including data from nonclinical and clinical studies) during the lifecycle. Knowledge regarding mechanism of action and biological characterisation, such as studies evaluating structure-function relationships, can contribute to the assessment of risk for some product attributes.

### **3.1.5 Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance CQAs**

The manufacturing process development program should identify which material attributes (e.g., of raw materials, starting materials, reagents, solvents, process aids, intermediates) and process parameters should be controlled. Risk assessment can help identify the material attributes and process parameters with the potential for having an effect on drug substance CQAs. Those material attributes and process parameters that are found to be important to drug substance quality should be addressed by the control strategy.

The risk assessment used to help define the elements of the control strategy that pertain to materials upstream from the drug substance can include an assessment of manufacturing process capability, attribute detectability, and severity of impact as they relate to drug substance quality. For example, when assessing the link between an impurity in a raw material or intermediate and drug substance CQAs, the ability of the drug substance manufacturing process to remove that impurity or its derivatives should be considered in the assessment. The risk related to impurities can usually be controlled by specifications for raw material/intermediates and/or robust purification capability in downstream steps. The risk assessment can also identify CQAs for which there are inherent limitations in detectability in the drug substance (e.g., viral safety). In these cases, such CQAs should be controlled at an appropriate point upstream in the process.

For chemical entity development, a major focus is knowledge and control of impurities. It is important to understand the formation, fate (whether the impurity reacts and changes its chemical structure), and purge (whether the impurity is removed via crystallisation, extraction, etc.) as well as their relationship to the resulting impurities that end up in the drug substance as CQAs. The process should be evaluated to establish appropriate controls for impurities as they progress through multiple process operations.

Using a traditional approach, material specifications and process parameter ranges can be based primarily on batch process history and univariate experiments. An enhanced approach can lead to a more thorough understanding of the relationship of material attributes and process parameters to CQAs and the effect of interactions. Example 1 (see Section 10.1) illustrates the development of process parameters using prior knowledge and chemistry first principles.

Risk assessment can be used during development to identify those parts of the manufacturing process likely to impact potential CQAs. Further risk assessments can be used to focus development work in areas where better understanding of the link between process and quality is needed. Using an enhanced approach, the determination of appropriate material specifications and process parameter ranges could follow a sequence such as the one shown below:

- Identify potential sources of process variability;
- Identify the material attributes and process parameters likely to have the greatest impact on drug substance quality. This can be based on prior knowledge and risk assessment tools;
- Design and conduct studies (e.g., mechanistic and/or kinetic evaluations, multivariate design of experiments, simulations, modelling) to identify and confirm the links and relationships of material attributes and process parameters to drug substance CQAs;
- Analyse and assess the data to establish appropriate ranges, including

establishment of a design space if desired.

Small-scale models can be developed and used to support process development studies. The development of a model should account for scale effects and be representative of the proposed commercial process. A scientifically justified model can enable a prediction of quality, and can be used to support the extrapolation of operating conditions across multiple scales and equipment.

### **3.1.6 Design Space**

Design space is the multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval (ICH Q8).

The considerations for design space addressed in ICH Q8 for an enhanced approach to the development of the drug product are applicable to drug substance. The ability to accurately assess the significance and effect of the variability of material attributes and process parameters on drug substance CQAs, and hence the limits of a design space, depends on the extent of process and product understanding.

Design space can be developed based on a combination of prior knowledge, first principles, and/or empirical understanding of the process. Models (e.g., qualitative, quantitative) can be used to support design spaces across multiple scales and equipment.

A design space might be determined per unit operation (e.g., reaction, crystallisation, distillation, purification), or a combination of selected unit operations. The unit operations included in such a design space should generally be selected based on their impact on CQAs and do not necessarily need to be sequential. The linkages between process steps should be evaluated so that, for example, the cumulative generation and removal of impurities is controlled. A design space that spans multiple unit operations can provide more operational flexibility.

The development and approval of a design space for some biotechnology/biological drug substances can be challenging due to factors including process variability and drug substance complexity (e.g., post-translational modifications). These factors can affect residual risk (e.g., potential for unexpected changes to CQAs based on uncertainties related to scale sensitivity) which remains after approval of the design space. Depending on the level of residual risk, it may be appropriate for an applicant to provide proposals on how movements within a design space will be managed post approval. These proposals should indicate how process knowledge, control strategy and characterisation methods can be deployed to assess product quality following movement within the approved design space.

## **3.2 Submission of Manufacturing Process Development Information**

The information provided on the development of the drug substance manufacturing process (primarily in Section 3.2.S.2.6 of the application) should identify significant changes during process development, link relevant drug substance batches with the developmental stage of the manufacturing process used to prepare them, and explain how prior knowledge, risk assessments, and other studies (e.g., experimental, modelling, simulations) were used to establish important aspects of the manufacturing process and control strategy. Process development information should be logically organised and easy to understand. Manufacturers can present process development information in a number of different ways, but some specific recommendations are provided below for



consideration.

### **3.2.1 Overall Process Development Summary**

It is recommended that the manufacturing process development section begin with a narrative summary that describes important milestones in the development of the process and explains how they are linked to assuring that the intended quality of the drug substance is achieved. The following should be included in the summary:

- List of drug substance CQAs;
- Brief description of the stages in the evolution of the manufacturing process and relevant changes to the control strategy;
- Brief description of the material attributes and process parameters identified as impacting drug substance CQAs;
- Brief description of the development of any design spaces.

Following the overall process development summary, the manufacturing process development section should include more comprehensive information, as recommended below.

### **3.2.2 Drug Substance CQAs**

The CQAs of the drug substance should be listed, and the rationale for designating these properties or characteristics as CQAs should be provided. In some cases, it might be appropriate to explain why other properties or characteristics that might be considered potential CQAs are not included in the list of CQAs. Links or references should be provided to information submitted elsewhere in the submission (e.g., 3.2.S.3.1, Elucidation of Structure and other Characteristics) that supports the designation of these properties or characteristics as CQAs. Some discussion of drug substance CQAs as they relate to drug product CQAs can be appropriate in the pharmaceutical development section of the application (e.g., 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product).

### **3.2.3 Manufacturing Process History**

A description and discussion should be provided of significant changes made to the manufacturing process or site of manufacture of drug substance batches used in support of the marketing application (e.g., those used in nonclinical or clinical studies or stability studies in support of a marketing authorisation) and, if available, production-scale batches. The description should usually follow a chronological sequence ending with the proposed commercial process. Batch information (batch size or scale, site and date of manufacture, route and process used, and intended purpose [e.g., in a specified toxicology or clinical study]) and supporting data from comparative analytical testing on relevant drug substance batches should be provided or referenced (e.g., Batch Analysis, Section 3.2.S.4.4).

For biotechnological/biological drug substances, the reason for each significant change should be explained, together with an assessment of its potential to impact the quality of the drug substance (and/or intermediate, if appropriate). The manufacturing process history section should include a discussion of comparability during development as described in ICH Q5E. A discussion of the data, including a justification for selection of the tests and assessment of results, should be included. Testing used to assess the impact of manufacturing changes on the drug substance and the corresponding drug product can also include nonclinical and clinical studies. Cross-reference to the location of these studies in other modules of the submission should be included.

### **3.2.4 Manufacturing Development Studies**

The studies and risk assessments used to establish important aspects of the commercial manufacturing process and control strategy cited in the application should be listed (e.g., in tabular form). The purpose or end use of each cited study or risk assessment should be provided.

Each cited study or risk assessment should be summarised with a level of detail sufficient to convey an understanding of the purpose of the study, the data collected, how it was analysed, the conclusions reached, and the impact of the study on the manufacturing process or further development of the manufacturing process. The particular parameters and ranges studied should be described and discussed in relation to the proposed operating conditions or design space for the commercial manufacturing process (as described in 3.2.S.2.2). The risk assessment tools and study results on which a design space is based should be adequately described. Example 2 (see Section 10.2) shows a possible communication tool for presenting a risk ranking for parameters evaluated during development of a design space. Where development refers to specific prior knowledge, the relevant information and data should be provided and, where appropriate, the relevance to the particular drug substance should be justified.

Small-scale models used to support development of the commercial manufacturing process should be described.

## **4. Description of Manufacturing Process and Process Controls**

The description of the drug substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance. Information should be provided to adequately describe the manufacturing process and process controls (see ICH M4Q 3.2.S.2.2).

The description of the manufacturing process should be provided in the form of a flow diagram and sequential procedural narrative. The in-process controls for each step or stage of the process should be indicated in the description. Scaling factors should be included for manufacturing steps intended to span multiple operational scales when the process step is scale dependent. Any design spaces in the manufacturing process should be included as part of the manufacturing process description. Example 3 (see Section 10.3) gives an example of the presentation of a design space for a biotechnological product.

Many biotechnological/biological products have complex upstream processes and use splitting and pooling to create a drug substance batch. An explanation of how batches of drug substance are defined by the manufacturer (e.g., splitting and pooling of harvests or intermediates) should be provided. Details of batch size or scale and batch numbering should be included.

## **5. Selection of Starting Materials and Source Materials**

### **5.1 General Principles**

#### **5.1.1 Selection of Starting Materials for Synthetic Drug Substances**

The following general principles should be considered in determining where the drug substance manufacturing process begins (i.e., in selecting starting materials).

- In general, changes in material attributes or operating conditions that occur near the beginning of the manufacturing process have lower potential to impact the quality of the drug substance;
  - The relationship between risk and number of steps from the end of the

manufacturing process is the result of two factors, one concerning the physical properties of the drug substance and the other concerning the formation, fate, and purge of impurities. The physical properties of a drug substance are determined during the final crystallisation step and subsequent operations (e.g., milling, micronising), all of which occur at the end of the manufacturing process. Impurities introduced or created early in the manufacturing process typically have more opportunities to be removed in purification operations (e.g., washing, crystallisation of isolated intermediates) than impurities generated late in the manufacturing process, and are therefore less likely to be carried into the drug substance. However, in some cases (e.g., when peptides or oligonucleotides are synthesised on a solid support), there is a more limited relationship between risk and number of steps from the end of the manufacturing process;

- Regulatory authorities assess whether the controls on the drug substance and drug substance manufacturing process can be considered adequate, including whether there are appropriate controls for impurities. To conduct this assessment, enough of the drug substance manufacturing process should be described in the application for regulatory authorities to understand how impurities are formed in the process, how changes in the process could affect the formation, fate, and purge of impurities, and why the proposed control strategy is suitable for the drug substance manufacturing process. This will typically include a description of multiple chemical transformation steps;
- Manufacturing steps that impact the impurity profile of the drug substance should normally be included in the manufacturing process described in Section 3.2.S.2.2 of the application;
- Each branch of a convergent drug substance manufacturing process begins with one or more starting materials. The Good Manufacturing Practice (GMP) provisions described in ICH Q7 apply to each branch beginning with the first use of a starting material. Performing manufacturing steps under GMP together with an appropriate control strategy provides assurance of quality of the drug substance;
- A starting material should be a substance of defined chemical properties and structure. Non-isolated intermediates are usually not considered appropriate starting materials;
- A starting material is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the drug substance. “Significant structural fragment” in this context is intended to distinguish starting materials from reagents, solvents, or other raw materials. Commonly available chemicals used to create salts, esters or other simple derivatives should be considered reagents.

All the general principles above should be considered in selecting Starting Material(s), rather than strictly applying each general principle in isolation (see Example 4, Section 10.4).

### **5.1.2 Selection of Starting Materials for Semi-Synthetic Drug Substances**

For purposes of this guideline, a semi-synthetic drug substance is one in which the structural constituents have been introduced by a combination of chemical synthesis and elements of biological origin (e.g., obtained from fermentation or by extraction from botanical material). In some cases, it might be appropriate for the applicant to describe



the manufacturing process starting from the source material (microorganism or botanical material). However, if it can be demonstrated that one of the isolated intermediates in the synthetic process complies with the principles outlined above for the selection of starting materials for synthetic drug substances, that isolated intermediate can be proposed as the starting material. The applicant should specifically evaluate whether it is possible to analytically characterise the proposed starting material, including its impurity profile, and whether the fermentation or botanical material and extraction process impact the impurity profile of the drug substance. Risks from microbial and other contamination should also be addressed.

### **5.1.3 Selection of Source and Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances**

Cell banks are the starting point for manufacture of biotechnological drug substances and some biological drug substances. In some regions, these are referred to as source materials; in others, starting materials. Guidance is contained in ICH Q5A, Q5B, and Q5D.

## **5.2 Submission of Information for Starting Material or Source Material**

Applicants should identify all proposed starting materials or source materials and provide appropriate specifications. Proposed starting materials for synthetic and semi-synthetic drug substances should be justified.

### **5.2.1 Justification of Starting Material Selection for Synthetic Drug Substances**

The applicant should provide a justification for how each proposed starting material is appropriate in light of the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1. This can include information on:

- The ability of analytical procedures to detect impurities in the starting material;
- The fate and purge of those impurities and their derivatives in subsequent processing steps;
- How the proposed specification for each starting material will contribute to the control strategy.

The applicant should provide, as part of the justification, a flow diagram outlining the current synthetic route(s) for the manufacture of the drug substance, with the proposed starting materials clearly indicated. Changes to the starting material specification and to the synthetic route from the starting material to final drug substance are subject to regional, post-approval change requirements. In addition, regional requirements concerning starting material suppliers may also be applicable.

An applicant generally need not justify the use of a commercially available chemical as a starting material. A commercially available chemical is usually one that is sold as a commodity in a pre-existing, non-pharmaceutical market in addition to its proposed use as starting material. Chemicals produced by custom syntheses are not considered to be commercially available. If a chemical from a custom synthesis is proposed as a starting material, it should be justified in accordance with the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1.

In some instances, additional purification steps by the drug substance manufacturer might be called for to ensure the consistent quality of a commercially available starting material. In these instances, the additional purification steps should be included as part of the description of the drug substance manufacturing process. Specifications should

normally be provided for both incoming and purified starting material.

### **5.2.2 Justification of Starting Material Selection for Semi-Synthetic Drug Substances**

If an isolated intermediate is proposed as the starting material for a semi-synthetic drug substance, the applicant should provide a justification that explains how the proposed starting material complies with the general principles for the selection of starting materials outlined above in Section 5.1.1. Otherwise, the applicant should describe the manufacturing process starting from the microorganism or botanical material, as appropriate, and these materials should be qualified.

### **5.2.3 Qualification of Source or Starting Materials for Biotechnological/Biological Drug Substances**

Guidance is contained in ICH Q5A, Q5B and Q5D.

## **6. Control Strategy**

### **6.1 General Principles**

A control strategy is a planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality (ICH Q10). Every drug substance manufacturing process, whether developed through a traditional or an enhanced approach (or some combination thereof), has an associated control strategy.

A control strategy can include, but is not limited to, the following:

- Controls on material attributes (including raw materials, starting materials, intermediates, reagents, primary packaging materials for the drug substance, etc.);
- Controls implicit in the design of the manufacturing process (e.g., sequence of purification steps [biotechnological/biological drug substances], or order of addition of reagents [chemical entities]);
- In-process controls (including in-process tests and process parameters);
- Controls on drug substance (e.g., release testing).

#### **6.1.1 Approaches to Developing a Control Strategy**

A control strategy can be developed through a combination of approaches, utilising the traditional approach for some CQAs, steps, or unit operations, and a more enhanced approach for others.

In a traditional approach to developing a manufacturing process and control strategy, set points and operating ranges are typically set narrowly based on the observed data to ensure consistency of manufacture. More emphasis is placed on assessment of CQAs at the stage of the drug substance (i.e., end-product testing). The traditional approach provides limited flexibility in the operating ranges to address variability (e.g., in raw materials).

An enhanced approach to manufacturing process development generates better process and product understanding than the traditional approach, so sources of variability can be identified in a more systematic way. This allows for the development of more meaningful and efficient parametric, attribute, and procedural controls. The control strategy might be developed through several iterations as the level of process understanding increases during the product lifecycle. A control strategy based on an enhanced approach can provide for flexibility in the operating ranges for process

parameters to address variability (e.g., in raw materials).

### **6.1.2 Considerations in Developing a Control Strategy**

A control strategy should ensure that each drug substance CQA is within the appropriate range, limit, or distribution to assure drug substance quality. The drug substance specification is one part of a total control strategy and not all CQAs need to be included in the drug substance specification. CQAs can be (1) included on the specification and confirmed through testing the final drug substance, or (2) included on the specification and confirmed through upstream controls (e.g., as in Real Time Release Testing [RTRT]), or (3) not included on the specification but ensured through upstream controls. Examples of upstream controls can include:

- In process testing;
- Use of measurements of process parameters and/or in process material attributes that are predictive of a drug substance CQA. In some cases, Process Analytical Technology (PAT) can be used to enhance control of the process and maintain output quality.

Regardless of whether a traditional or enhanced process development approach is taken, the use of upstream controls should be based on an evaluation and understanding of the sources of variability of a CQA. Downstream factors that might impact the quality of the drug substance, such as temperature changes, oxidative conditions, light, ionic content, and shear, should be taken into consideration.

When developing a control strategy, a manufacturer can consider implementing controls for a specific CQA at single or multiple locations in the process, depending on the risk associated with the CQA and the ability of individual controls to detect a potential problem. For example, with sterilised chemical entities or biotechnological/biological drug substances, there is an inherent limitation in the ability to detect low levels of bacterial or viral contamination. In these cases, testing on the drug substance is considered to provide inadequate assurance of quality, so additional controls (e.g., attribute and in-process controls) are incorporated into the control strategy.

The quality of each raw material used in the manufacturing process should be appropriate for its intended use. Raw materials used in operations near the end of the manufacturing process have a greater potential to introduce impurities into the drug substance than raw materials used upstream. Therefore, manufacturers should evaluate whether the quality of such materials should be more tightly controlled than similar materials used upstream.

## **6.2 Submission of Control Strategy Information**

The information provided on the control strategy should include detailed descriptions of the individual elements of the control strategy plus, when appropriate, a summary of the overall drug substance control strategy. The summary of the overall control strategy can be presented in either a tabular format or in a diagrammatic format, to aid visualisation and understanding (see Example 5, Section 10.5 for example of a control strategy summary in tabular form). Ideally, the summary should explain how the individual elements of the control strategy work together to assure drug substance quality.

ICH M4Q recommends that the individual elements of the control strategy reported in an application be provided in the appropriate sections of a submission, including:

- Description of Manufacturing Process and Process Controls (3.2.S.2.2);
- Control of Materials (3.2.S.2.3);

- Controls of Critical Steps and Intermediates (3.2.S.2.4);
- Control of Drug Substance (3.2.S.4);
- Container Closure System (3.2.S.6).

## **7. Process Validation/Evaluation**

### **7.1 General Principles**

Process validation is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a drug substance or intermediate meeting its predetermined specifications and quality attributes (ICH Q7).

Process validation can include the collection and evaluation of data, from the process design stage throughout production, that establish scientific evidence that a process is capable of consistently delivering a quality drug substance.

The drug substance manufacturing process should be validated before commercial distribution of resulting drug product. For biotechnological processes, or for aseptic processing and sterilisation process steps for drug substances, the data provided in support of process validation is included as part of the marketing application (3.2.S.2.5). For non-sterile chemical entity drug substance processes, results of process validation studies are not normally included in the dossier.

Generally, process validation includes the collection of data on an appropriate number of production batches (see ICH Q7, Section 12.5). The number of batches can depend on several factors including but not limited to: (1) the complexity of the process being validated; (2) the level of process variability; and (3) the amount of experimental data and/or process knowledge available on the specific process.

As an alternative to the traditional process validation, continuous process verification (ICH Q8) can be utilised in process validation protocols for the initial commercial production and also for manufacturing process changes for the continual improvement throughout the remainder of the product lifecycle.

### **7.2 Principles Specific to Biotechnological/Biological Drug Substance**

For biotechnological/biological drug substances, the information provided in the dossier in support of process validation usually contains both commercial-scale process validation studies and small-scale studies. Process validation batches should be representative of the commercial process, taking into account the batch definition as detailed in the process description.

The contribution of data from small-scale studies to the overall validation package will depend upon demonstration that the small-scale model is an appropriate representation of the proposed commercial-scale. Data should be provided demonstrating that the model is scalable and representative of the proposed commercial process. Successful demonstration of the suitability of the small-scale model can enable manufacturers to propose process validation with reduced dependence on testing of commercial-scale batches. Data derived from commercial-scale batches should confirm results obtained from small-scale studies used to generate data in support of process validation. Scientific grounds, or reference to guidelines which do not require or specifically exclude such studies, can be an appropriate justification to conduct certain studies only at small-scale (e.g., viral removal).

Studies should be conducted to demonstrate the ability of the process to remove product-related impurities, process-related impurities (ICH Q6B) and potential contaminants

(such as viruses in processes using material from human or animal origin, see ICH Q5A). Studies carried out to demonstrate the lifetime of chromatography columns can include experimental studies carried out in small-scale models but should be confirmed during commercial-scale production.

The limit of *in vitro* cell age for commercial production should be assessed. ICH documents Q5B and Q5D provide further guidance for relevant products.

When platform manufacturing experience is utilised, the suitability of the control strategy should be demonstrated and the drug substance manufacturing process should be appropriately validated at the time of marketing authorisation application. Usually, full scale validation studies should include data derived from the final manufacturing process and site(s) used to produce the product to be commercialised.

## **8. Submission of Manufacturing Process Development and Related Information in Common Technical Documents (CTD) Format**

The use of an enhanced approach to process development results in the generation of information for which a location in the CTD is not defined. Process development information should usually be submitted in Section 3.2.S.2.6 of the CTD. Other information resulting from development studies could be accommodated by the CTD format in a number of different ways and some specific suggestions are provided below. The applicant should clearly indicate where the different information is located. In addition to what is submitted in the application, certain topics referenced in this guideline (e.g., lifecycle management, continual improvement) are handled under the applicant's Pharmaceutical Quality System (PQS, see ICH Q10).

### **8.1 Quality Risk Management and Process Development**

Quality risk management can be used at different stages during process development and manufacturing implementation. The assessments used to guide and justify development decisions (e.g., risk assessment and functional relationships linking material attributes and process parameters to drug substance CQAs) can be summarised in Section 3.2.S.2.6.

### **8.2 Critical Quality Attributes (CQAs)**

The CQAs of the drug substance should be listed, and the rationale for designating these properties or characteristics as CQAs should be provided in the manufacturing process development section of the application (3.2.S.2.6). However, detailed information about structural characterisation studies that supports the designation of these properties or characteristics as CQAs should be provided in the appropriate CTD format sections (e.g., 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics, 3.2.S.7 Stability). Some discussion of drug substance CQAs as they relate to drug product CQAs can be appropriate in the pharmaceutical development section of the application (3.2.P.2.1 Components of the Drug Product).

### **8.3 Design Space**

As an element of the proposed manufacturing process, the design space(s) can be described in the section of the application that includes the description of the manufacturing process and process controls (3.2.S.2.2). If appropriate, additional information can be provided in the section of the application that addresses the controls of critical steps and intermediates (3.2.S.2.4). The manufacturing process development section of the application (3.2.S.2.6) is the appropriate place to summarise and describe process development studies that provide the basis for the design space(s). The relationship of the design space(s) to the overall control strategy can be discussed in the



section of the application that includes the justification of the drug substance specification (3.2.S.4.5).

#### **8.4 Control Strategy**

Although the drug substance specification is only one part of the total control strategy, the section of the application that includes the justification of the drug substance specification (3.2.S.4.5) is a good place to summarise the overall drug substance control strategy. However, detailed information about input material controls, process controls, and control of drug substance should still be provided in the appropriate CTD format sections (e.g., description of manufacturing process and process controls [3.2.S.2.2], control of materials [3.2.S.2.3], controls of critical steps and intermediates [3.2.S.2.4], drug substance specification [3.2.S.4.1]). A brief description of relevant changes to the control strategy during the evolution of the manufacturing process should be provided in Section 3.2.S.2.6 of the application.

### **9. Lifecycle Management**

The quality system elements and management responsibilities described in ICH Q10 are intended to encourage the use of science-based and risk-based approaches at each lifecycle stage, thereby promoting continual improvement across the entire product lifecycle. Product and process knowledge should be managed from development through the commercial life of the product up to and including product discontinuation.

The development and improvement of a drug substance manufacturing process usually continues over its lifecycle. Manufacturing process performance, including the effectiveness of the control strategy, should be periodically evaluated. Knowledge gained from commercial manufacturing can be used to further improve process understanding and process performance and to adjust the control strategy to ensure drug substance quality. Knowledge gained from other products, or from new innovative technologies, can also contribute to these goals. Continual improvement and successful process validation, or continuous process verification, call for an appropriate and effective control strategy.

There should be a systematic approach to managing knowledge related to both drug substance and its manufacturing process throughout the lifecycle. This knowledge management should include but not be limited to process development activities, technology transfer activities to internal sites and contract manufacturers, process validation studies over the lifecycle of the drug substance, and change management activities. The knowledge and process understanding should be shared as needed to perform the manufacturing process and implement the control strategy across sites involved in manufacturing the drug substance.

An applicant can include in the original submission a proposal for how specific future changes will be managed during the product lifecycle, including changes to the control strategy. As an example of life cycle management of process parameters for a biotechnological product, see Example 2, Section 10.2.

Any proposed change to the manufacturing process should be evaluated for the impact on the quality of drug substance and, when appropriate, drug product. This evaluation should be based on scientific understanding of the manufacturing process and should determine appropriate testing to analyse the impact of the proposed change. For chemical entities the appropriate testing to analyse the impact of the proposed change could include, but is not limited to, an assessment of current and potential new impurities and an assessment of the test procedures' abilities to detect any new impurities. This testing should be performed at an appropriate point in the process (e.g.,

on an intermediate or drug substance) after the proposed change. For process changes for biotechnological/biological drug substances, see also ICH Q5E.

All changes should be subject to internal change management processes as part of the quality system (ICH Q7 and ICH Q10). This includes movements within the design space, which do not require approval by regional regulatory authorities.

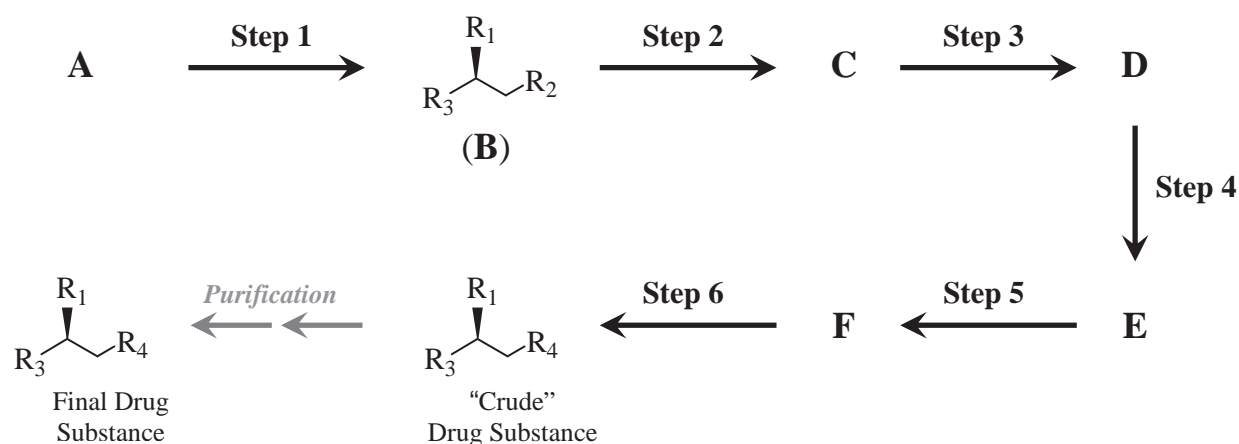
Changes to information filed and approved in a dossier should be reported to regulatory authorities in accordance with regional regulations and guidelines.

## 10. Illustrative Examples

These examples are provided for illustrative purposes and only suggest potential uses. This Appendix is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

### 10.1 Example 1: Linking Material Attributes and Process Parameters to Drug Substance CQAs - Chemical Entity

This example illustrates development of a design space using prior knowledge and chemistry first principles. It depicts both a traditional and enhanced approach to determination of the ranges for parameters controlling the formation of a hydrolysis impurity during Step 5 of the following reaction scheme (also used in Example 4).



After the formation of intermediate **F** in Step 5, the mixture is heated to reflux. During reflux an impurity is formed through hydrolysis of intermediate **F**.

For the purpose of this simplified example, this is the only reaction of intermediate **F** that occurs during this reflux. The following assumptions were used in the design of the process:

- The concentration of intermediate **F** remains approximately constant;
- Temperature remains constant;
- The acceptance criterion for the hydrolysis impurity in Intermediate **F** is 0.30%. (This is based on the CQA in the drug substance and the demonstrated capacity of the subsequent steps to purge the impurity.);
- The initial amount of water in the reflux mixture depends on the amount of water in Intermediate **E**, which can be controlled by drying.

Time of reflux and water concentration were identified as the most important parameters affecting the hydrolysis of intermediate **F**. Other potential factors were

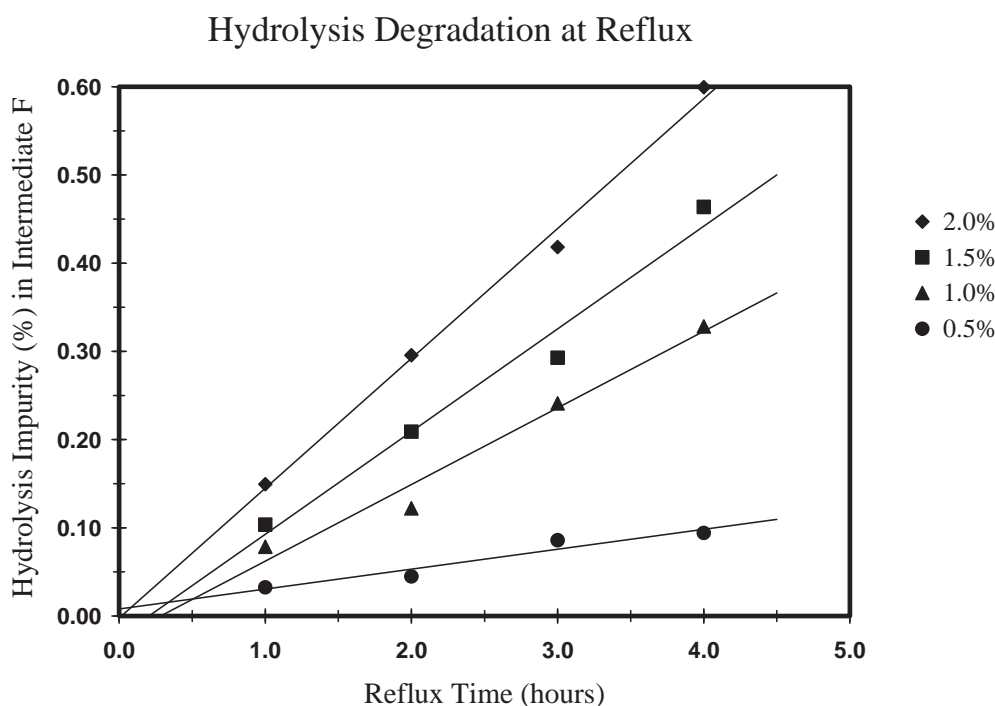
determined to be insignificant based on prior knowledge and risk assessment.

The reaction was expected to follow second-order kinetics according to the equation below:

$$\frac{d[\text{hydrolysis\_impurity}]}{dt} = k[H_2O][F]$$

Where  $[F]$  refers to the concentration of intermediate **F**.

Through simple experimentation the following graph linking the extent of hydrolysis to time and the water content of intermediate **E** can be generated:



#### Traditional Approach:

In a traditional approach this information would be used to set a proven acceptable range for % water and time that achieves the acceptance criteria for the hydrolysis impurity of 0.30% in intermediate **F**. This is typically done by setting a target value and maximum such as:

- Dry Intermediate **E** to a maximum water content of 1.0%;
- Target reflux time of 1 hour and a maximum reflux time of 3 hours.

#### Enhanced Approach:

The 2<sup>nd</sup> order rate equation can be integrated and solved explicitly (Chemical Reaction Engineering, Levenspiel 2<sup>nd</sup> Edition, 1972).

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

Where:

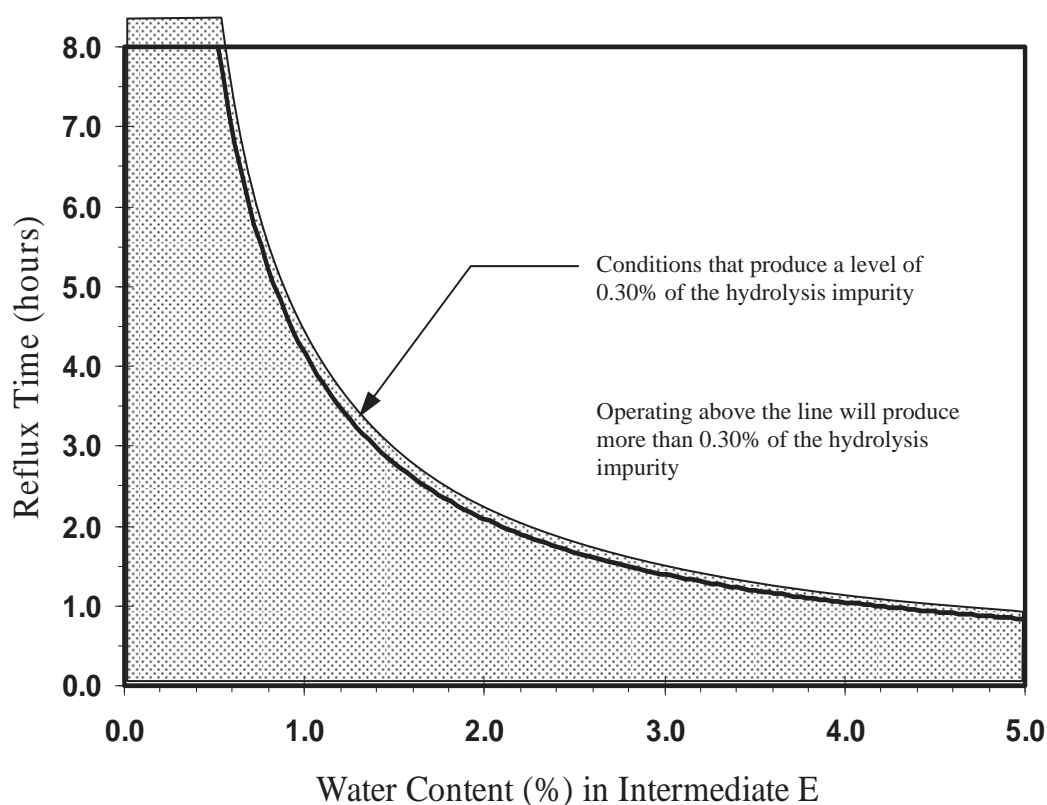
$[F]_0$  refers to the initial concentration of intermediate **F**,



- $[H_2O]_o$  refers to the initial concentration of water,
- $M = [H_2O]_o/[F]_o$  refers to the ratio of the initial concentration of water to the initial concentration of intermediate **F**, and
- $X_F = [X]/[F]_o$  refers to the time-dependent concentration of the hydrolysis degradant of intermediate **F** divided by the initial concentration of intermediate **F**.

Solving this equation for time ( $t$ ) permits the calculation of the maximum allowable reflux time for any combination of initial water content and target level for the hydrolysis impurity. (The initial concentration of intermediate **F** in the reflux mixture will essentially be constant from batch to batch.) The following graph shows the combination of conditions required to ensure that the hydrolysis impurity remains below 0.30% in intermediate **F**.

Interdependence of Reflux Time and Water Content in  
the Formation of Hydrolysis Impurity



The area below the line in the plot above could be proposed as the design space.

Summary:

While both the traditional and enhanced approach provide ranges of water content and time to control the formation of the hydrolysis impurity, the enhanced approach allows more manufacturing flexibility.

## 10.2 Example 2: Use of Quality Risk Management to Support Lifecycle Management of Process Parameters

This example illustrates how results from an iterative quality risk assessment can be used to communicate the rationale for classification and proposed future management of changes to process parameters. Relevant parameters for establishment of a design space for a Q-anion exchange column are shown in this Risk Ranking Histogram. The histogram showing the ranking of parameters is intended for illustrative purposes only and is not all inclusive, nor is it meant to be applicable to all products that may use ion exchange chromatography.

#### Initial Filing

A quality risk assessment utilising prior knowledge and development studies can be used to rank process parameters based on their relative potential to have an effect on product quality if parameter ranges were changed. The histogram shows the potential impact to quality for future changes to parameter ranges based on the knowledge and understanding at the time of submission. Process development studies and interaction studies were conducted to establish design space boundaries for each of the higher risk parameters (parameters A-F) that impact CQAs. Parameters G, H and I were also challenged in the development studies and shown not to impact CQAs under the conditions studied. Changes to the ranges of these parameters could still carry residual risk (based on prior knowledge/uncertainties, including potential scale sensitivity). Parameters J-T were considered lower risk parameters based on documented prior knowledge, and therefore an impact on quality attributes is not anticipated. The ranking of parameters from the quality risk assessment can be used to communicate with regulators regarding a lifecycle management approach to assure continual improvement throughout the product lifecycle.

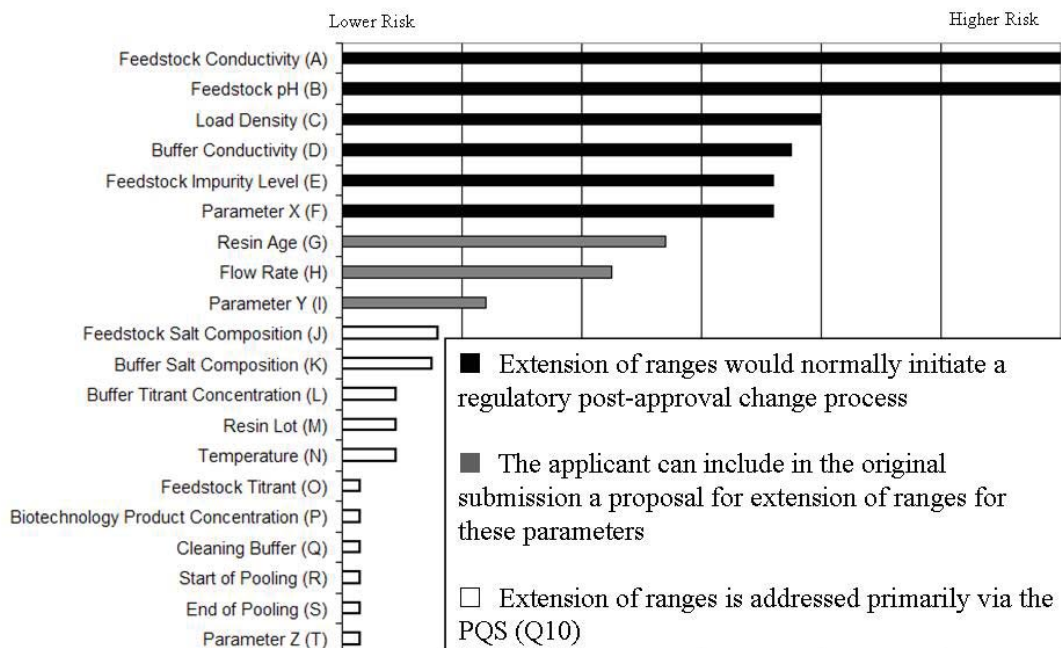
#### Lifecycle Management Options

Risk should be reassessed throughout the lifecycle as process understanding increases. Recommendations regarding lifecycle management changes can be found in the Pharmaceutical Quality System (PQS) as described in ICH Q10.

Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and consequently any extension of ranges for higher risk parameters (i.e., parameters A-F) outside the design space would normally initiate a regulatory post approval change process.

An applicant can include in the original submission a proposal for how specific future changes to parameters G, H, and I will be managed during the product lifecycle. Extension of ranges for lower risk parameters (J-T) is addressed primarily via the PQS and does not require prior regulatory approval, although notification may be called for depending on regional regulatory requirements and guidance. If it is determined subsequently to the filing that there is a change in the risk ranking, such that an extension of ranges for a parameter represents a higher risk, this change should be appropriately filed through the regional regulatory process.

Risk Ranking of Ion Chromatography Process Parameters



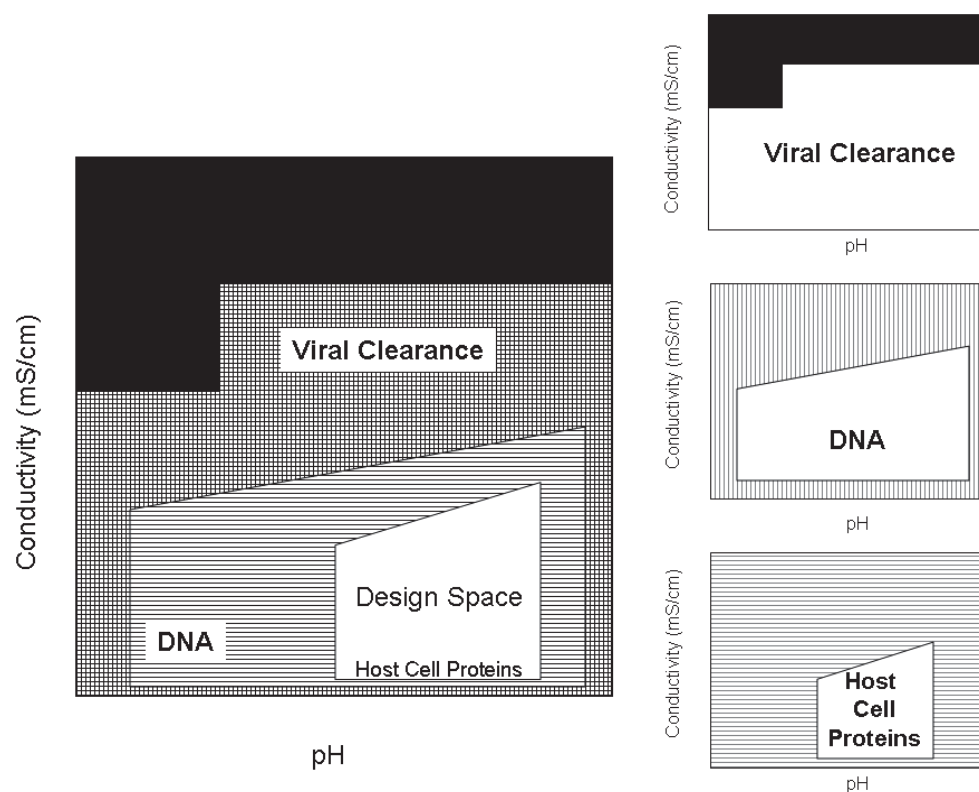
### 10.3 Example 3: Presentation of a Design Space for a Biotechnological Drug Substance Unit Operation

This example is based on a design space for a drug substance purification unit operation (Q-anion exchange column run for a monoclonal antibody in flow-through mode), determined from the common region of successful operating ranges for multiple CQAs. This figure illustrates a potential depiction of a design space based on successful operating ranges for three CQAs and the use of prior knowledge (platform manufacturing) in developing a design space. The ranges represented here indicate areas of successful operation. Operation beyond these ranges does not necessarily mean that drug substance of unacceptable quality will be produced, simply that these operating conditions have not been studied and therefore the quality of the drug substance is unknown.

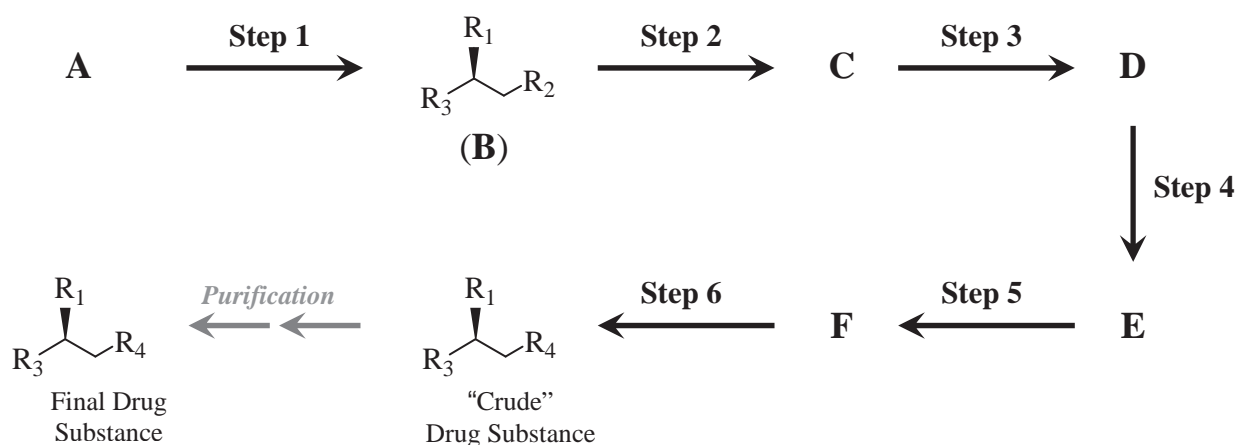
Viral clearance and Host Cell Proteins (HCP) ranges were derived from multivariate experimentation (see ICH Q8). The successful operating range for DNA was derived from prior knowledge (platform manufacturing) which in turn was derived from results of multivariate studies performed on related products. The successful operating range for HCP lies within the viral clearance and DNA successful operating ranges. In this example, the diagrams below show how HCP limits the unit operation design space compared to viral safety and DNA. Consideration of additional input variables, process parameters, or CQAs could limit design space further.

The design space is applicable only within specified conditions, including

1. Appropriately defined quality criteria for input materials;
2. Appropriately selected CQAs and process parameters.



#### 10.4 Example 4: Selecting an Appropriate Starting Material



This example illustrates the importance of considering all general principles described in Section 5.1.1 when selecting an appropriate starting material, rather than applying each general principle in isolation. The example is fictional, based on a linear synthesis for a relatively simple molecule, and is not intended to convey any particular meaning in relation to the number of steps.

The desired stereochemical configuration in the drug substance results from the synthesis of compound **B** in Step 1 from a commercially available achiral precursor **A** and a stereo-selective reagent. A small amount of the opposite enantiomer of compound **B** is also formed in Step 1. Once formed, both stereochemical configurations persist through the synthetic steps that follow, so the drug substance also contains a small amount of its undesired enantiomer as a specified impurity. In accordance with the principle that manufacturing steps that impact the drug substance impurity profile should normally be included in the manufacturing process described in Section 3.2.S.2.2

of the application, it could be concluded that Step 1 should be described in 3.2.S.2.2, and that **A** should be considered the starting material.

However, for this manufacturing process, it is also known that all of the significant impurities in the drug substance (other than opposite enantiomer) arise from Steps 4, 5, and 6. Steps 2 and 3 have no impact on the drug substance impurity profile, and the only impact from Step 1 is with regard to the enantiomeric impurity. Furthermore, it is also known that the stereocentre first formed in Step 1 is stable to the manufacturing conditions in all of the steps that follow (i.e., no racemisation occurs or is ever likely to occur), and that a suitable analytical procedure exists for measuring the amount of the opposite enantiomer in compound **D**. Therefore, provided compound **D** is in accordance with most of the other general principles described in Section 5.1.1, it would be reasonable to propose **D** as the starting material instead of **A** in accordance with the principle that early steps in the manufacturing process tend to have a lower potential to impact drug substance quality than later steps. In this example, the only impact of Step 1 is on the amount of the enantiomeric impurity in the drug substance, and this could alternatively be controlled through an appropriate limit on the amount of the opposite enantiomer in compound **D**. Information on Steps 1-3 would be made available to regulatory authorities in order to justify such a proposal as per regional expectations.

A similar argument could be made if the stereocentre in the drug substance originated in the commercially available precursor **A** instead of being created in Step 1.

### **10.5 Example 5: Summary of Control Elements for select CQAs**

This example illustrates how part of a drug substance control strategy might be summarised in tabular form. The tables show how an applicant can communicate information on multiple elements of a drug substance control strategy and guide the reviewer to sections of the CTD where detailed elements of the control strategy are described or justified. Such control strategy summary tables should not contain the rationale or justification for the controls but should simply indicate where the information can be found in the application for marketing authorisation.

There are multiple ways of presenting this information, and two are shown below. One table shows more detail than the other to illustrate that there is a range of possibilities for presenting this information. The amount of detail included in a control strategy summary table is up to the applicant and is not related to the type of drug substance. CQAs and control elements shown in the tables below are only examples and are not intended to be a comprehensive representation of all elements of a drug substance control strategy. The tables should not be considered templates. The section of the application that includes the justification of the drug substance specification (3.2.S.4.5) is a good place to summarise the overall drug substance control strategy.

5a. Example of a Possible Control Strategy Summary – Biotechnological Products

| <b>Drug Substance CQA</b>  | <b>Control Strategy for Drug Substance CQA</b>  | <b>Section(s) in CTD where Detailed Information is Located</b> |
|--|---|--|
| Contaminants in biologically sourced materials<br>(Viral Safety) | Summaries of viral safety information for biologically-sourced materials  | 3.2.S.2.3  |
|  | Detailed information including for materials of biological origin, testing at appropriate stages of production and viral clearance studies  | 3.2.A.2  |
| Residual Host Cell Proteins                                      | Design space for an individual unit operation (e.g., see Example 3)   | 3.2.S.2.2  |
|  | Target range for consistent removal assured by validation   | 3.2.S.2.5  |
|  | Analytical procedures and their validation  | 3.2.S.4.2 and 3.2.S.4.3  |
| Specific Glycoforms  | Controls implicit in the design of the manufacturing process including a summary of process control steps (e.g., cell culture conditions, downstream purification, holding conditions etc.) | 3.2.S.2.2  |
|  | Characterisation to justify classification as CQA (cross reference to nonclinical/clinical sections if relevant)  | 3.2.S.3.1  |
|  | Control of Critical Steps, Testing program and specifications   | 3.2.S.2.4 and/or 3.2.S.4.1                                     |
|  | Justification of specification  | 3.2.S.4.5  |
|  | Stability   | 3.2.S.7  |



5b. Example of a Possible Control Strategy Summary – Chemical Entity

| Drug Substance CQA (3.2.S.2.6) / Limit in Drug Substance ↓ | Type of Control → | In Process Controls (Including In-process Testing and Process Parameters)  | Controls on Material Attributes (Raw Materials/Starting Materials /Intermediates) | Impact of Manufacturing Process Design  | Is CQA Tested on Drug Substance/ Included in Drug Substance Specification (3.2.S.4.1) |
|--|-------------------|--|---|---|---|
| <b>Organic Purity</b>                                      |                   |  |   |   |   |
| - Impurity X<br>NMT* 0.15%                                 |                   | Design space of the reflux unit operation composed of a combination of %water in Intermediate E and the reflux time in Step 5 that delivers Intermediate F with Hydrolysis Impurity ≤0.30% (3.2.S.2.2) |   |   | Yes/Yes   |
| - Impurity Y<br>NMT 0.20%                                  |                   | Process parameters Step 4 (3.2.S.2.2)<br>p(H <sub>2</sub> ) ≥2 barg<br>T <50°C<br>In-process test Step 4 (3.2.S.2.4)<br>Impurity Y ≤0.50%  |   |   | Yes/Yes   |
| - Any individual unspecified impurity<br>NMT 0.10%         |                   |  | Spec for starting material D (3.2.S.2.3)  |   | Yes/Yes   |
| - Total impurities<br>NMT 0.50%                            |                   |  |   |   | Yes/Yes   |
| <b>Enantiomeric Purity</b>                                 |                   |  |   |   |   |
| - S-enantiomer<br>NMT 0.50%                                |                   |  | Spec for starting material D (3.2.S.2.3)<br>- S-enantiomer ≤0.50%                 | Stereocentre is shown not to racemise (3.2.S.2.6)   | No/No   |
| <b>Residual Solvent</b>                                    |                   |  |   |   |   |
| - Ethanol<br>NMT 5000 ppm                                  |                   | In-process test during drying after final purification step (3.2.S.2.4)<br>LOD ≤0.40 %   |   | In-process results correlated to test results on drug substance (3.2.S.2.6)   | No/Yes  |
| - Toluene<br>NMT 890 ppm                                   |                   | In-process test Step 4 (3.2.S.2.4)<br>≤2000 ppm by GC  |   | Process steps after Step 4 are shown to purge toluene to levels significantly below (less than 10%) that indicated in ICH Q3C (3.2.S.2.6) | No/No <sup>1</sup>  |

\* NMT: not more than

<sup>1</sup>This approach could be acceptable as part of a control strategy when justified by submission of relevant process data that confirms the adequacy of the process design and control. The manufacturing process should be periodically evaluated under the firm's quality system to verify removal of the solvent.

Notes concerning Table 5b

The above table is based on the route of synthesis presented in Example 1. The Control for enantiomeric impurity is based on Decision Tree 5 from ICH Guideline Q6A, which allows for control of chiral quality to be established by applying limits to appropriate starting materials or intermediates when justified from development studies. In order for this approach to be acceptable data would need to be provided in 3.2.S.2.6 to demonstrate the stability of the stereocentre under the proposed manufacturing conditions.

The table summarises only a portion of the control strategy that would be presented at the time of initial submission and does not include all CQAs of the drug substance. The example control strategy provides for control of some CQAs at stages in the process prior to the drug substance. The elements of the proposed control strategy described in the application would be justified by the applicant and subject to regulatory assessment and approval.



## 11. Glossary

### **Chemical Transformation Step:**

For Chemical Entities, a step involved in the synthesis of the chemical structure of the drug substance from precursor molecular fragments. Typically it involves C-X or C-C bond formation or breaking.

### **Contaminants:**

Any adventitiously introduced materials (e.g., chemical, biochemical, or microbial species) not intended to be part of the manufacturing process of the drug substance or drug product. (ICH Q6B)

### **Continuous Process Verification:**

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

### **Control Strategy:**

A planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10)

### **Critical Quality Attribute (CQA):**

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)

### **Design Space:**

The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)

### **Intermediate:**

See ICH Q7, ICH Q3A, and ICH Q5C.

### **Impurity:**

See ICH Q3A, ICH Q6A and ICH Q6B.

### **Lifecycle:**

All phases in the life of a product from the initial development through marketing until the product's discontinuation. (ICH Q8)

### **Platform Manufacturing:**

The approach of developing a production strategy for a new drug starting from manufacturing processes similar to those used by the same applicant to manufacture other drugs of the same type (e.g., as in the production of monoclonal antibodies using predefined host cell, cell culture, and purification processes, for which there already exists considerable experience).

**Process Robustness:**

Ability of a process to tolerate variability of materials and changes of the process and equipment without negative impact on quality. (ICH Q8)

**Quality Risk Management (QRM):**

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle. (ICH Q9)

**Quality Target Product Profile (QTPP):**

A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (ICH Q8)

**Real Time Release Testing (RTRT):**

The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8)