

Model Drug Product: Sakura tab 30 mg

| Purpose of combination | Specification | Name of ingredient | Sakura tablet 30mg, in one tablet (100mg) |
|------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
| Active ingredient | Separate specification | Amochimol | 30 mg |
| Diluent | JP | Calcium hydrogen phosphate hydrate | appropriate amount |
| Diluent | JP | D-mannitol | 10 mg |
| Disintegrant | JP | Sodium starch glycolate | 5 mg |
| Lubricant | JP | Magnesium stearate | 2 mg |
| Coating agent | JP | Hypromellose | 2.4 mg |
| Polishing agent | JP | Macrogol 6000 | 0.3 mg |
| Colorant | JP | Titanium oxide | 0.3 mg |
| Colorant | JPE | Iron sesquioxide | trace amount |

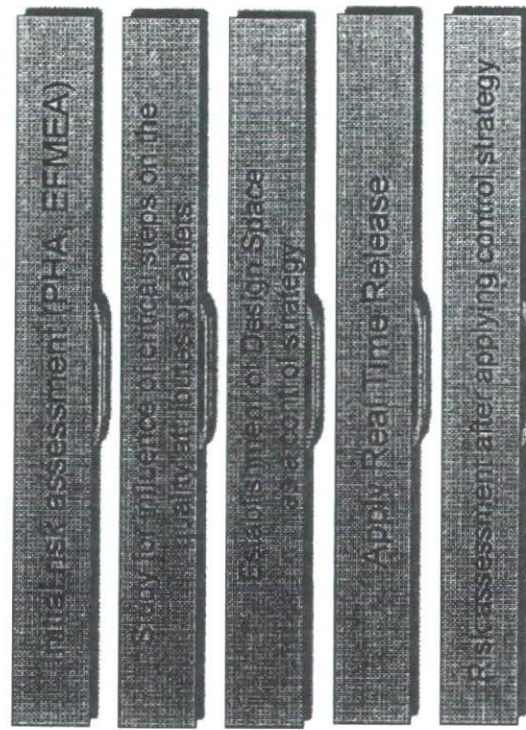
Overview of Strategy for Pharmaceutical Development of Sakura tablet (cont'd)

4. Study for establishment of DS as a control strategy
5. Study for establishment of Real Time Release (RTR) in critical steps
6. Risk assessment after applying the control strategy

Overview of Strategy for Pharmaceutical Development of Sakura tablet

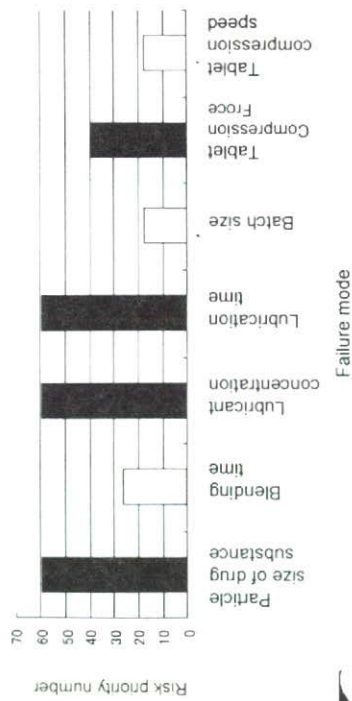
1. Establishment of target product profile and initial risk assessment
2. Risk assessment of manufacturing processes
3. Identification of critical steps and study for influence of critical steps on the quality attributes of tablets
 - Influence of particle size of drug substance on the dissolution and *in vivo* absorption performance of drug product
 - Lubrication process
 - Tableting process
 - Blending process and uniformity of powder for tableting process

Approach for Control Strategy



Risk Assessment of Drug Product and Manufacturing Processes

High-risk: Particle size of drug substance, lubricant concentration, lubrication time, and tablet compression force



Study for Influence of Critical Steps on Quality Attributes of Tablets

Influence of particle size of API (BCS2) on *in vivo* absorption performance and dissolution

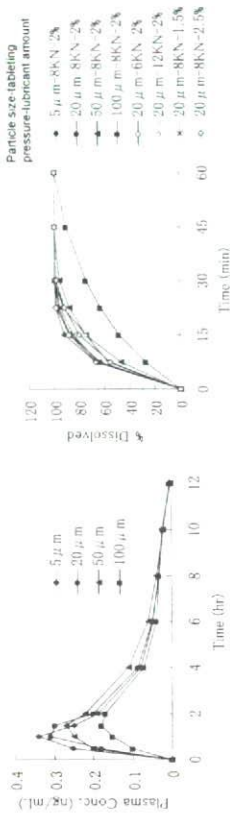


Fig. *In vivo* absorption performance and dissolution profile shown in the range of 5 to 100 μm



Study for Influence of Critical Steps on Quality Attributes of Tablets (cont'd)

Study for lubrication process

- Lubricant concentration and lubrication time changed for three levels:
 - ✓ Influence on dissolution and tablet hardness
 - ✓ Tablets manufactured under any conditions showed comparable dissolution
 - ✓ Reduction in tablet hardness with increasing lubricant concentration and extending lubrication time

These parameters do not markedly influence dissolution and tablet hardness.



Study for Influence of Critical Steps on Quality Attributes of Tablets (cont'd)

Study for tableting process

The process parameters are controlled for mean weight of tablets and tablet compression force (6 -10 KN).

| Number of rotations of tablet compressing machine | Compression force (KN) | Drug product uniformity test | Dissolution rate for 30 min. (%) | Tablet hardness (N) | Tablet strength (F-strength, Friability%) |
|---|------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------|---|
| 40rpm | 6 | 2.2 | 97 | 90 | 0.5 |
| | 8 | 1.9 | 95 | 109 | 0.3 |
| | 10 | 1.7 | 85 | 131 | 0.1 |
| 80rpm | 12 | 2.4 | 75 | 159 | 0.1 |
| | 6 | 3.6 | 97 | 81 | 0.6 |
| | 8 | 3.7 | 97 | 104 | 0.4 |
| | 10 | 3.1 | 86 | 123 | 0.1 |
| | 12 | 3.8 | 73 | 141 | 0.1 |



Study for Influence of Critical Steps on Quality Attributes of Tablets (cont'd)

| Experiment No. | Condition | Blending time (min.) | Rotation speed (rpm) | Blender | Particle size D90 (µm) |
|----------------|-----------|----------------------|----------------------|---------|------------------------|
| 1 | Variation | 2 | 10 | V | 10 |
| 2 | Variation | 16 | 10 | V | 50 |
| 3 | Variation | 2 | 30 | V | 50 |
| 4 | Variation | 16 | 30 | V | 10 |
| 5 | Variation | 2 | 10 | Drum | 50 |
| 6 | Variation | 16 | 10 | Drum | 10 |
| 7 | Variation | 2 | 30 | Drum | 10 |
| 8 | Variation | 16 | 30 | Drum | 50 |
| 9 | Standard | 9 | 20 | V | 30 |
| 10 | Standard | 9 | 20 | Drum | 30 |
| 11 | Standard | 9 | 20 | V | 30 |
| 12 | Standard | 9 | 20 | Drum | 30 |

Blending time controlling by In-line NIR: to manufacture powder with target blending uniformity

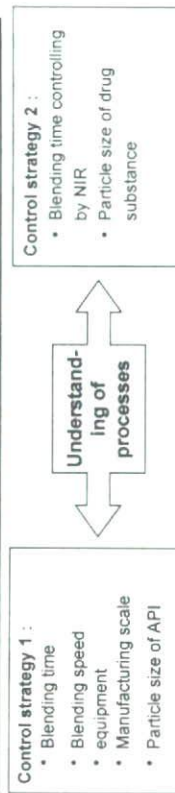
Establishment of Design Space as a Control Strategy (cont'd)

- **Blending process of powder:**
RSD of blending uniformity at < 6% controlling by NIR
- **Lubricant blending process:**
Blending time of 1 to 15 min does not affect on dissolution and tablet hardness
- **Tableting process:**
Tablet compression force of 6 to 10 KN

Establishment of Design Space as a Control Strategy

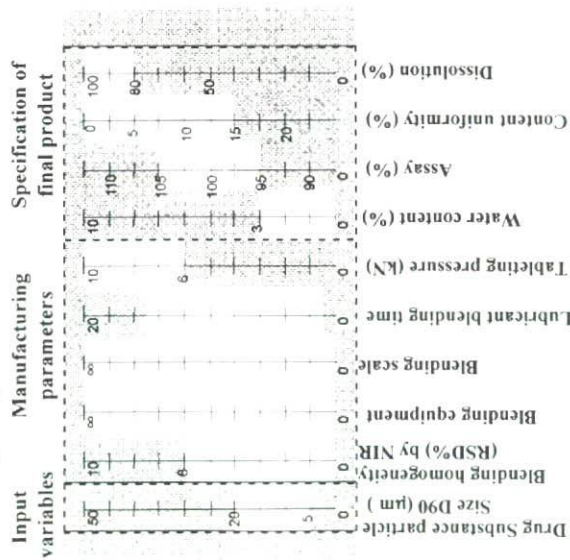
- The Design Space of this product was established by combination of input variables, process parameters, and final product specifications as a control strategy.
- ✓ **Input variable:**
 - Particle size of API most affected on dissolution, and target dissolution was obtained by controlling the particle size in range of 5 to 20 µm.

Establishment of Design Space as a Control Strategy (cont'd)

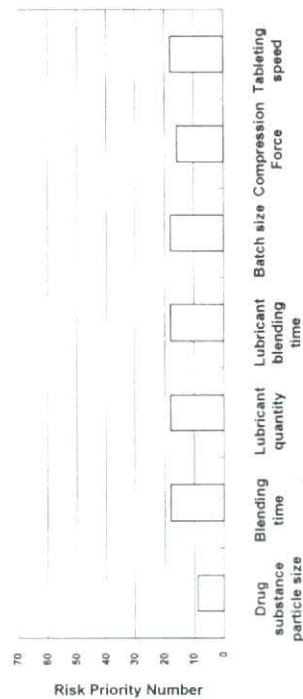


- ✓ **Control strategy 1:**
 - Many parameters depend on equipment and manufacturing scale
- ✓ **Control strategy 2 employed:**
 - Opportunity for Real Time Release (RTR) by using NIR

Design Space of Sakura Tablet



Risk assessment after applying control strategy



Failure Mode

Results of FMEA Risk Analysis for Sakura Tablet after Control Strategy Implementation



Control Strategy for Finished Product

Real Time Release

- Monitor and control particle size of API, blending uniformity and tablet compression force
- ➔
- ✓ Dissolution, Content Uniformity and Assay can be skipped as release tests.



Next Step

- ✓ Continue to study for establishing DS and control strategy with scale up.
- ✓ Establish clear link between manufacturing description in Application Form (module 1) and P2 mock under QbD approach.
- ✓ Create a mock of Application Form.



Acknowledgement

Haruhiro Okuda
Yukio Hiyama
Ryuta Asada
Tamiji Nakanishi
Hirokazu Matsunaga
Kazushige Hibi
Kimiya Okazaki
Makoto Kikoshi
Nobuyuki Tanaka
Norihito Shimono
Tetsu Yamada
Tetsuhito Takarada
Yoichi Taniguchi
Yoshio Nakano

National Institute of Health Sciences
National Institute of Health Sciences
Pharmaceutical and Medical Devices Agency
Pharmaceutical and Medical Devices Agency
Takeda Pharmaceutical Company Limited
Astra Zeneca K.K.
Pfizer Japan Inc.
Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
Astellas Pharma Inc.
Dainippon Sumitomo Pharma Co.,Ltd.
Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.
Mochida Pharmaceutical Plant Co.,Ltd.
Shionogi & Co.,Ltd.
Eli Lilly Japan K.K.

Call for comment and information on the draft mock P2

The mock(draft) is released for public comments on the
NIHS, Division of Drug Homepage.

<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html> (Japanese)

<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-E.html> (English)

Please send your comments and information to the e-mail

E-mail : q8_g|pubc@nihs.go.jp

Application Form and revised QOS Mock

will be released soon



平成20年11月11日（火）日本PDA製薬学会第15年会

厚生労働科学研究班

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究

平成18-20年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

第1分科会 日比 加寿重
アストラゼネカ株式会社 研究開発本部
薬事統括部 CMC開発部

Topic

- ◆ 研究内容
- ◆ 研究目的
- ◆ 経緯
- ◆ 研究結果
- ◆ Mock P2 Document
 - 内容・構成
- ◆ 結論/まとめ
- ◆ 今後の研究方針

研究内容 - 全般

- ◆ 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究
 - 主任研究員：奥田先生
- ◆ 分科会
 - 第1分科会： 檜山先生
 - ・ 重要工程におけるデザインスペース (DS) の設定及びControl StrategyとしてのReal Time Release等 (Enhanced Approach) の研究
 - 第2分科会： 山田先生・奥田先生
 - ・ Minimal Approachとしての原薬・製剤開発研究のあり方
 - 第3分科会： 四方田先生
 - ・ 添加剤処方のDS研究

第1分科会

◆ 重要工程におけるDSの設定及びControl StrategyとしてのReal Time Release等 (Enhanced Approach) の研究

◆ メンバー

- | | |
|-----|--------------|
| 行雄 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| 隆太 | 医薬品医療機器総合機構 |
| 民二 | 医薬品医療機器総合機構 |
| 岡崎 | ファイザー |
| 木越 | 協和発酵工業 |
| 小出 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| 下野 | 大日本住友製薬 |
| 賢田 | 持田製薬工場 |
| 田中 | アステラス製薬 |
| 野口 | 塩野製薬 |
| 勝一 | 日本イーライリリー |
| 中野 | アストラゼネカ |
| 日比 | 武田薬品工業 |
| 加寿重 | 持田製薬 |
| 善夫 | |
| 浩和 | |
| 松永 | |
| 山田 | |
| 哲 | |

研究目的：重要工程におけるデザインスペースの設定

- ◆ 患者の利益を最優先し、効率的にICH Q8を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること
- ◆ 申請書の記載方法やQOSの考え方を示すこと
- ◆ ICH Q8に導入されている新しい概念
 - "Quality by Design (QbD)": 製品の品質は、製品になってから検証するのではなく、設計段階から備わっているべき。"Quality by Test" → "QbD"
 - "DS": 入力変数(原料の特性など)や製造工程において製品の品質を保証できるような多次元的な相互作用を示したもの
 - "Regulatory Flexibility": 開発段階で製剤開発に係る知識を十分かつ適切に蓄積している場合には、従来の製造方法の変更などに係る柔軟な規制を創出する。
 - 継続的な"Real Time"の品質保証、及び製品の品質はライフサイクルを通じて改善されていくべきであるという"Continual Improvement"
 - 科学的な妥当性に基づいて意思決定を行う"サイエンスベース"という概念及び悪影響が起ったときの危害の大きさや発生頻度に応じて意思決定を行う"リスクベース"という概念。

経緯：第1分科会

- ◆ 2007年
 - 1月12日：用語の洗い出し/論点の整理/サブグループ編成
 - ・ DSサブグループ
 - ・ 品質管理TRサブグループ
 - 2月19日：モデル製剤の設定
 - 4月18日：AZよりMock P2試案の提案
 - 7月28日：AZよりMock P2試案の提示
 - 8月6日、9月10日、10月25日、11月20日、12月17日
 - ・ 各社事例調査
- ◆ 2008年
 - 1月25日、2月20日
 - ・ Mock P2(日本語版)の固定
 - 3月19日：Mock P2(日本語版)の固定
 - 6月9日：Mock P2(日英版)の最終チェック ⇒ 意見募集
 - 7月28日：本年度のテーマ確認
 - 9月24日：コメントの確認・本年度のテーマ検討
 - Mock P2作成

研究結果：論点

- 1) DSの構築、及び実生産から得られる情報の反映について
 - ① スケール差により品質に影響を及ぼさないケース
 - ② スケールアップ則等が確立されており、製造条件の外挿が可能なケース
 - ③ スケールアップ則等による外挿が困難であり、実生産における製造条件の予測が難しいケース
 - ④ 実験スケールにおいて把握できていなかった因子が、実生産を行う中で、品質に影響することが判明し、DSにおける次元の追加、あるいはスケールの変更が必要となるケース
- 2) 製造方法欄への記載について
 - 薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」(ICHQ8通知)
 - ・ 「DSを適用し承認申請を行う場合には、当該DSを製造販売承認申請書の対応する箇所に記載」
 - ・ 「記載に際しては薬食審査発第0210001号に準拠」
 - ・ 具体的な記載方法について示されていない

研究結果：論点(続き)

- ◆ Mock P2の必要性
 - モデル製剤を設定の上、各ケースにおけるDSの構築から申請、承認、更に変更管理への過程について検証
- ◆ Module 2 (QOS) のMock P2
 - ICH Q8... 3.2.P.2 製剤開発の経緯において推奨される記載内容を定めたもの
 - 日本の審査ではModule 2中心
- ◆ 以下の基礎情報はModule 2のP3/P5或いはModule 3に記載する事項として別添資料(Appendix)とする。
 - リスク分析結果：Module 3
 - 製造工程の詳細やバリデーション：Module 2のP3
 - リアルタイムリリース：Module 2のP3/P5

Mock P2の構成

- ◆ 仮想製剤品名：サクラ錠
- ◆ 2.3.P.1 製剤及び処方
- ◆ 2.3.P.2 製剤開発の経緯
 - 2.3.P.2.1 製剤成分
 - ・主成分の特性 ⇒ BCSクラス2
 - 2.3.P.2.2 製剤
 - ・ 標的製品プロファイル
 - ・ 初期リスク評価 (Design Risk Assessment): PHA
 - ・ 製剤処方及び製造工程のリスク評価: FMEA
 - ・ 製造工程の開発経緯
 - ・ 実験計画 (高リスクの欠陥モード)
 - ・ 評価法の開発 (IVIVC)
 - ・ 品質特性への影響評価
 - ・ 製造工程開発後のリスク評価: FMEA
 - ・ デザインスペース
 - ・ 管理戦略
 - ・ 管理戦略適用後のリスク評価: FMEA

モデル製剤

- ・BCS Class IIの製剤
- ・加水分解を受けやすいこと、製剤中の原薬比率を高めることで、乾式造粒なしで適切な含量均一性が期待できることから、直打法による製造を選択

| 配合目的 | 規格 | 成分名 | サクラ錠30mg 1錠(100mg)中 |
|---------|------|-----------------|------------------------|
| 有効成分 | 別記規格 | アモキシノール | 30 mg |
| 賦形剤 | 日局 | リン酸水素カルシウム水和物 | 適量 |
| 賦形剤 | 日局 | D-マンニトール | 10 mg |
| 崩壊剤 | 日局 | デンブングリコール酸ナトリウム | 5 mg |
| 滑沢剤 | 日局 | ステアリン酸マグネシウム | 2 mg |
| コーティング剤 | 日局 | ヒプロメロース | 2.4 mg |
| 光沢化剤 | 日局 | マクロゴール6000 | 0.3 mg |
| 着色剤 | 日局 | 酸化チタン | 0.3 mg |
| 着色剤 | 薬添規 | 三산화鉄 | 微量 |

Target Product Profile — 標的製品プロファイル —

| | |
|--------------------------------|---|
| 方価及び剤型 | 有効成分 30mg を含有する即効性錠剤 |
| 有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目設定 | 定量、製剤均一性 (含量均一性) 及び溶出性 |
| 性状及び硬度 | 輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤 |
| 外観 | 患者が服薬遵守できる大きさのフィルムコート錠とする。 30mg 錠の総重量が約 100mg で直径を約 6mm とする。 |

製剤開発戦略の概要



重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討

原薬の粒子径が溶出性並びに *in vivo* 吸収性に及ぼす影響の検討

- ◆ 原薬粒子径 (D90) が 100 μm の原薬を配合すると溶出速度が大きく遅延するが、5 μm から 50 μm の間では同等な溶出挙動。
- ◆ 原薬粒子径が 100 μm を配合した錠剤の *in vivo* 吸収性は、 C_{max} 並びに AUC が低いが、50 μm 以下の原薬を配合することにより高い BA。

5 μm から 50 μm の範囲では同等な溶出性並びに *in vivo* 吸収性を示す。

原薬粒子径を 5 μm から 20 μm で管理 (DS)

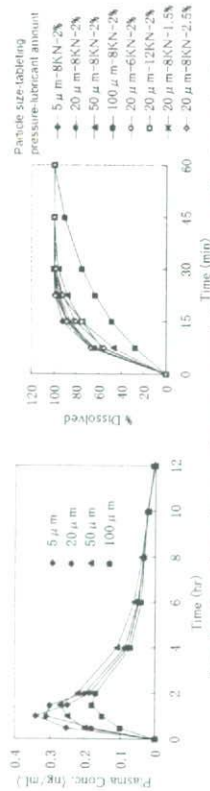


Fig. *In vivo* absorption performance and dissolution profile shown in the range of 5 to 100 μm

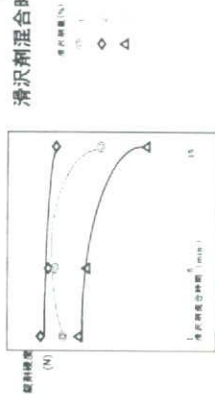
重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討

滑沢剤混合工程の検討

- ◆ 滑沢剤量と滑沢剤混合時間をそれぞれ 3 水準変動させ、製造した錠剤からの溶出性並びに錠剤硬度に及ぼす影響について検討。
- ◆ 何れの条件で製造した錠剤も同等な溶出性を示したが、滑沢剤量の増加並びに混合時間の延長に従い、錠剤硬度が低下する傾向。
- ◆ 但し、評価した範囲においては工程管理値として設定する 80N を大きく上回るもの。

これらパラメータは溶出性並びに錠剤硬度に対して顕著な影響を与えない。

滑沢剤混合時間を 1~15 分に設定 (DS)



重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討

打錠工程の検討

- ◆ 打錠圧力が低い場合、錠剤硬度及び強度が低下する傾向を示したものの、目標とする錠剤品質が確保。
- ◆ 一方、打錠圧力が高い場合、初期の溶出率が低下する傾向を示し、目標とする 30分80% 以上を維持することが困難。
- ◆ 打錠機の出転数を上昇させた場合、製剤均一性の判定値が僅かに上昇するものの 15.0% 以下を十分に満足。

以上の結果から 錠剤の平均質量及び打錠圧力 (6 ~ 10 KN) を工程管理 (DS)

| 打錠機 回転数 | 打錠圧力 (KN) | 錠剤の均一性 品質 | 30分の 溶出率 (%) | 錠剤硬度 (N) | 錠剤強度 品質 |
|------------|--------------|--------------|-----------------|-------------|------------|
| 100rpm | 6 | 2.1 | 27 | 90 | 0.5 |
| | 8 | 1.4 | 30 | 100 | 0.3 |
| | 10 | 1.4 | 45 | 110 | 0.1 |
| | 12 | 2.1 | 50 | 110 | 0.1 |
| | 15 | 3.7 | 45 | 80 | 0.8 |
| 150rpm | 6 | 1.1 | 80 | 100 | 0.4 |
| | 8 | 1.5 | 80 | 100 | 0.1 |
| | 12 | 1.5 | 77 | 110 | 0.1 |

重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討

主要因子・相互作用の確認

- ◆ 前述の検討結果をもとに、各パラメータ間の相互作用並びに製剤特性や製造性に与える影響を検討し、製造法の堅牢性を評価することを目的とし、L9 直交表に各因子を割り付け、これまでの検討実績を踏襲する水準幅で、錠剤を製造。

得られた各製剤特性値について重回帰分析を行い、各種特性値に対する各パラメータの寄与率ならびに有意性を確認したところ、パラメータ間の相互作用は認められない。

| | 原薬粒子径 (μm) | 滑沢剤量 (%) | 滑沢剤混合時間 (min) | 打錠圧 (KN) |
|---|----------------------------|-------------|------------------|-------------|
| 1 | 5 | 1.5 | 1 | 8 |
| 2 | 5 | 2 | 8 | 10 |
| 3 | 5 | 2.5 | 18 | 12 |
| 4 | 20 | 1.5 | 8 | 12 |
| 5 | 20 | 2 | 18 | 8 |
| 6 | 20 | 2.5 | 1 | 10 |
| 7 | 50 | 1.5 | 18 | 10 |
| 8 | 50 | 2 | 1 | 12 |
| 9 | 50 | 2.5 | 8 | 8 |

その他工程が錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討

リスク評価では中等度として判定されたが、混合時間及び回転速度等の混合条件、並びに原薬粒子径は製剤均一性に影響を及ぼすことが想定されることから、混合末の均一性について詳細

- ◆工程パラメータの極端な変動に対する混合工程の頑健性が確認できた。
- ◆変動因子が重なった場合、原薬粒子径が大きく、V型混合機を使用し、混合時間を短く、混合速度を遅くした場合、ばらつきが大きくなる傾向を認めた(RSD: 6.5%)。

| 実施No. | 条件 | 混合時間 (分) | 回転速度 (RPM) | 混合機 | 粒子径 (µm) |
|-------|----|----------|------------|------|----------|
| 1 | 変動 | 10 | 10 | V型 | 10 |
| 2 | 変動 | 10 | 10 | V型 | 40 |
| 3 | 変動 | 10 | 10 | V型 | 100 |
| 4 | 変動 | 10 | 10 | V型 | 10 |
| 5 | 変動 | 2 | 10 | ドラム型 | 40 |
| 6 | 変動 | 10 | 10 | ドラム型 | 100 |
| 7 | 変動 | 1 | 10 | ドラム型 | 10 |
| 8 | 変動 | 10 | 10 | ドラム型 | 50 |
| 9 | 標準 | 0 | 0 | ドラム型 | 10 |
| 10 | 標準 | 0 | 10 | ドラム型 | 10 |
| 11 | 標準 | 0 | 20 | V型 | 10 |
| 12 | 標準 | 0 | 20 | ドラム型 | 10 |

インラインNIRでモニタリング(RSD: 6%以下)

混合時間を調整することで、目的とする混合均一性を有する粉末を製造することが可能となり、インラインNIRは混合均一性をモニターする上で適切な方法であることが確認できた。

デザインスペースの検討及び構築

- ◆本品のDSIは、入力変数、工程パラメータ及び最終製品規格の組み合わせで構築。
- ◆多次元の相互作用を検討し、製剤が再現性よく安全性及び有効性に影響を及ぼす品質属性に適合するように入力変数と工程パラメータを選定。
- ◆(品質に対する影響が低いことが立証された)工程パラメータは表記しない。
- ◆物理的品質に影響を及ぼすパラメータは社内の管理システムを用いて管理し、DSIは構築しない。

デザインスペースの検討及び構築(続き)

例：混合工程におけるデザインスペース



管理戦略1の場合、装置及びスケールに依存するパラメータが多く含まれていること、NIRを用いて混合終点を管理することで、装置及びスケールの影響を受けず、将来的にリアルタイムリリースを採用できる可能性もあることから、管理戦略2を採用する。

(注)管理戦略1を採用した場合、原薬粒子径を入力変数とし、混合時間及び混合速度の工程パラメータとの組み合わせで三次元のDSを構築し、提案することが可能である。

デザインスペースの検討及び構築(続き)

(1) 溶出性

多次元解析を用いて原薬粒子径、清沢剤量、清沢剤混合時間及び打錠圧が溶出性に及ぼす影響を明らかにした。結果として、原薬粒子径が溶出性に最も影響を与えるが、適切な管理幅を設定することにより目的とする品質を示す錠剤を製することができることがわかった。よって、DSを構築する際に、原薬粒子径を入力変数とすることとした。

(2) 含量均一性

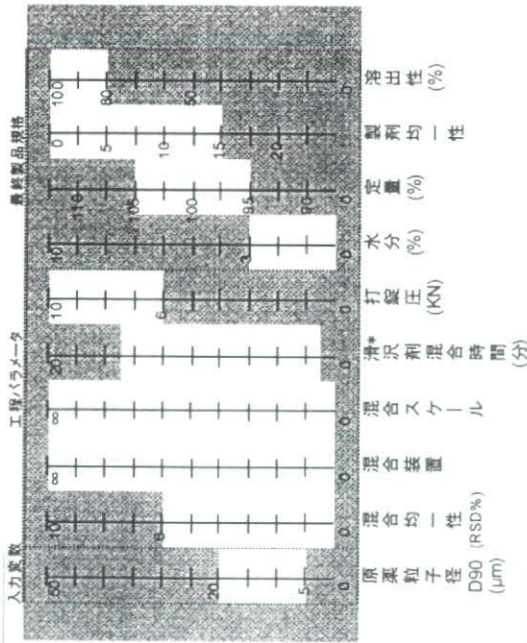
入力変数(原薬粒子径等)及び混合工程の工程パラメータ(混合時間、回転速度及び混合機)を検討し、含量均一性に対する影響を明らかにした。これらの検討から、インラインNIRによる混合均一性確認が最も適切な工程パラメータであることがわかった。

(3) 定量

多次元解析を用いて入力変数(原薬粒子径等)及び工程パラメータ(混合、清沢剤混合工程及び打錠圧等)を検討し、定量値に対する影響を明らかにした。その結果、入力変数及び工程パラメータは定量値に影響を与えないことがわかり、製造スケールの変更が定量値に与える影響も小さいと評価した。したがって、定量値に影響を与える入力変数はないと判断した。

よって、出力品質変数として定量値の規格範囲を設定し、管理戦略として錠剤の平均質量を管理することとした。

デザインスペースの検討及び構築



管理戦略

(1) 重要品質特性とRTRとの関係

- ・製剤の溶出性：溶出試験法(重要品質特性)
→RTR1:(原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、滑沢剤混合時間及び打錠圧)をモニタリング→Algorithmから溶出率算出
- ・錠剤の含量均一性：混合末の均一性(重要品質特性)
→RTR2:(混合末の均一性及び打錠圧から各錠剤質量を換算)
- ・定量(含量値)：錠剤の平均質量
→RTR3:(錠剤の平均質量及び混合末含量から計算)

(2) 最終製剤の管理戦略：

- ・RTRの内容に関する記載(何を使ってどう管理するか)
- ・管理戦略記載内容に対する対応(別に試験法を設定するケース)
新たな製造ライン導入時や年次安定性試験の際に用いる試験法の記載。

結論/まとめ

- ◆ 効率の良い重要パラメータ抽出が可能
 - リスク評価
 - 製造パラメータの変動に対して識別能を有する試験法設定
 - 実験計画法
- ◆ PATを適用したDS因子
 - スケールアップが存在しない工程に対して有効
 - スケールアップが存在する工程:実生産スケールでの検証・確認が必要

今後の研究の方向

- ◆ Mock P2のFollow up
- ◆ 承認申請書の記載事例作成
 - DSの表記方法
 - RTRの表記方法

研究班の構成メンバー*

- | | | |
|--|--|--|
| <p>第一分科会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 檀山 行雄 ・ 浅田 隆太 ・ 中西 民二 ・ 岡崎 公敏 ・ 小越 誠 ・ 下野 達夫 ・ 寶田 哲仁 ・ 田中 伸行 ・ 中野 善夫 ・ 日比 加寿重 ・ 松永 浩和 ・ 山田 哲 | <p>第二分科会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 山田 博 ・ 大内 博 ・ 鈴木 文正 ・ 谷口 森邦好 ・ 増望 同広 ・ 望月 純孝 ・ 森田 淳一 ・ 渡辺 淳一 | <p>第三分科会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 千佳子 ・ 四方田 英司 ・ 石川 健 ・ 加藤 健児 ・ 下川 誠 ・ 高橋 大樹 ・ 田村 繁弘 ・ 丸山 肇俊 |
| <p>国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器総合機構 ファイザー 協和発酵工業 国立医薬品食品衛生研究所 大日本住友製薬 持田製薬工場 アステラス製薬 塩野製薬 日本イーライリリー アストラゼネカ 武田薬品工業 持田製薬</p> | <p>国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器総合機構 武田薬品工業 ハリエル薬品 インテリグ・プラウ 持田製薬 帝人ファーマ 田辺三鑫製薬 協和発酵</p> | <p>国立医薬品食品衛生研究所 大日本住友製薬 ヤンセンファーマ エーザイ 大塚薬品工業 ワイイス 日本オルガノン アステラス製薬 グラクソ・スミスクライン</p> |

武田薬品工業株式会社
松永 浩和

品質リスクマネジメントと管理戦略

厚生労働科学研究所の活動からの紹介

平成18-20年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的な
プロセス構築に関する研究

目的：日本の実情に適した確実かつ効率的な医薬品品質保証システムを構築するために、開発～承認申請の過程を再検討すること。

Mock CTD作成に用いたモデル

- ・ 仮想製剤名：サクラ錠
- ・ Target Product Profile (標的製品プロファイル)
 - 即放性フィルムコート錠
- ・ 原料特性 (原薬)
 - 生物薬剤学的製剤分類 (BCS) クラス2 (溶解性が低く、透過性が高い)
- ・ 製剤特性
 - IVVC (in vitro/in vivo 相関) がとれているものとする ⇒ 溶出試験で確認

想定したモデル製剤

BCS Class IIの薬剤

アモキノールは加水分解を受けやすいこと、製剤中の原薬比率を高めることで、乾式造粒なしで適切な含量均一性が期待できることから、直打法による製造を選択

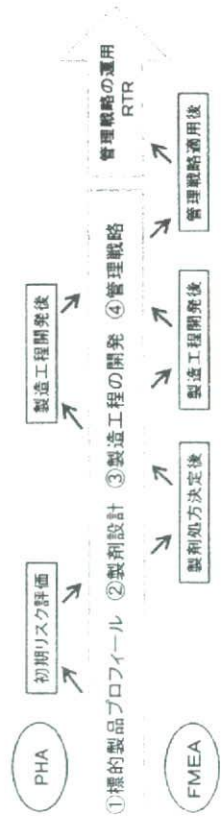
| 配合目的 | 規格 | 成分名 | サクラ錠30mg 1錠(100mg)中 |
|---------|------|-----------------|------------------------|
| 有効成分 | 別記規格 | アモキノール | 30 mg |
| 賦形剤 | 日局 | リン酸水素カルシウム水和物 | 適量 |
| 賦形剤 | 日局 | D-マンニトール | 10 mg |
| 崩壊剤 | 日局 | デンプングリコール酸ナトリウム | 5 mg |
| 滑沢剤 | 日局 | ステアリン酸マグネシウム | 2 mg |
| コーティング剤 | 日局 | ヒプロメロース | 2.4 mg |
| 光沢化剤 | 日局 | マクロゴール6000 | 0.3 mg |
| 着色剤 | 日局 | 酸化チタン | 0.3 mg |
| 着色剤 | 薬添規 | 三二酸化鉄 | 微量 |

5

本検討で使用したリスク評価法

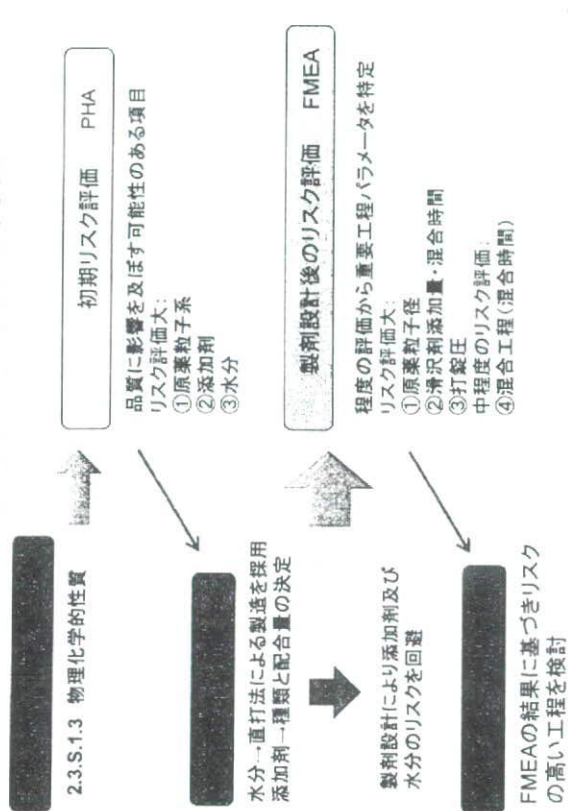
1. 予備危険源分析(PHA)
開発の初期段階に使用。設計の詳細に関する情報がほとんどない場合、先駆的に実施される。将来のハザード、危険な状態及び危害を引き起こしうるような事象を特定する時にハザード又は欠陥についてこれまで得られている経験又は知識を適用する分析法である。
2. 欠陥モード影響解析(FMEA)
プロセスやプロセスの結果及びノイズは製品性能に与えらるる影響に關して、潜在的な欠陥モードの詳面を行う手法である。いったん欠陥モードが確定されれば、リスク低減を用いて、潜在的な欠陥を除外、阻止、低減、抑制することができる。FMEAは製品の理解に依存する。FMEAは重要な欠陥モードや、これらの欠陥を生ずる因子や、欠陥から生じうる影響を要約するための有効な手法である。

製剤開発の流れとリスク評価のタイミング

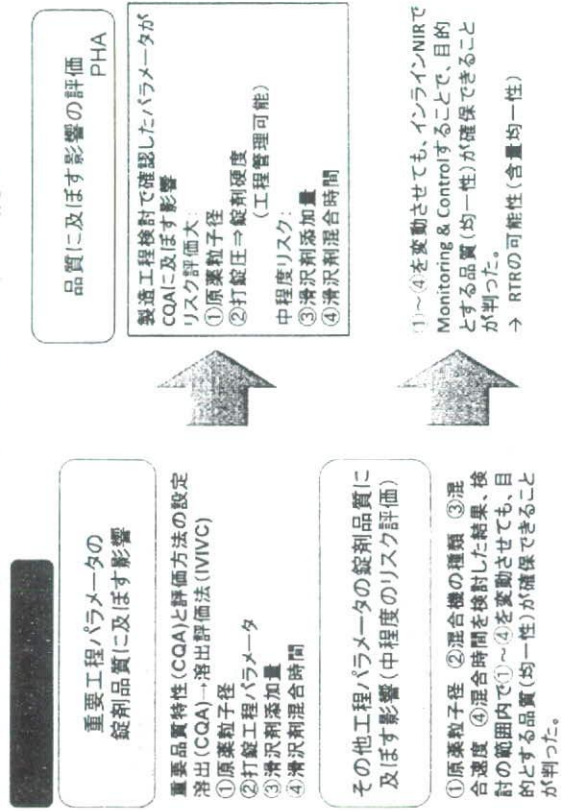


6

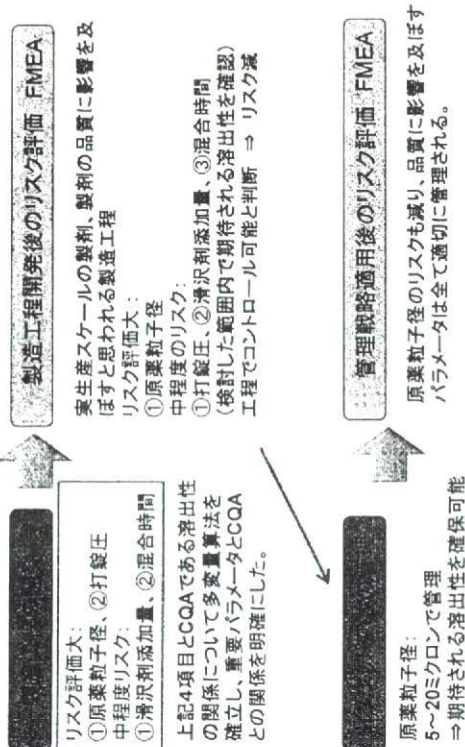
製剤開発とリスク評価の流れ



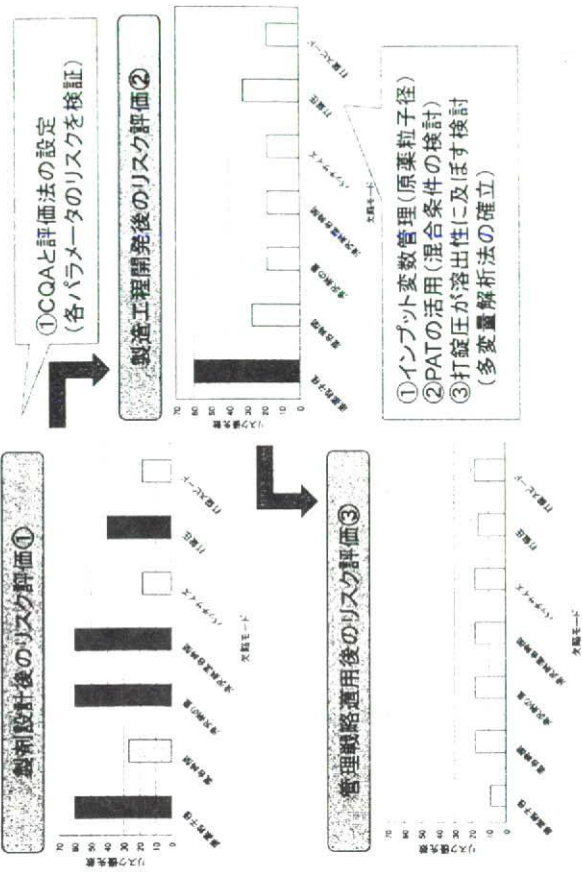
製剤開発とリスク評価の流れ(続き)



製剤開発とリスク評価の流れ (続き)



製剤開発とリスクマネジメントの流れ (FMEA)



リスク評価で選定した品質特性とRTR試験項目の関係

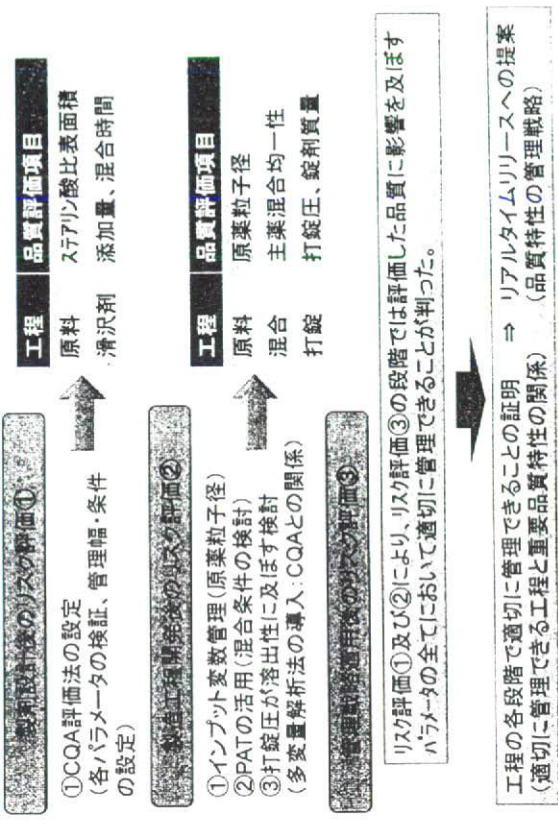
予備危険源分析: PHA (初期リスク評価)
①製品の標的製品プロフィールから考えられる品質特性をリストアップ
②ハザードには、工程を細分化して品質に影響を与える原料特性及び工程を選択しリストアップする。ハザードが品質特性に及ぼす影響を調べる。
③適切に管理できる工程○を網羅することで最終製品の品質特性に代わる管理が可能となる。

| RTR試験項目 | 原薬粒子径 | 添加剤の選択 | 製造時の水分管理 | 混合 | 滑沢剤 | 打錠 | コーティング | 包装 |
|------------|-------|--------|----------|----|-----|----|--------|----|
| in vivo 挙動 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 溶出性 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 定量 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 分解 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 含量均一性 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 外観 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 摩損度 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 安定性-化学的 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 安定性-物理的 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 低リスク | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 中リスク | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 高リスク | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

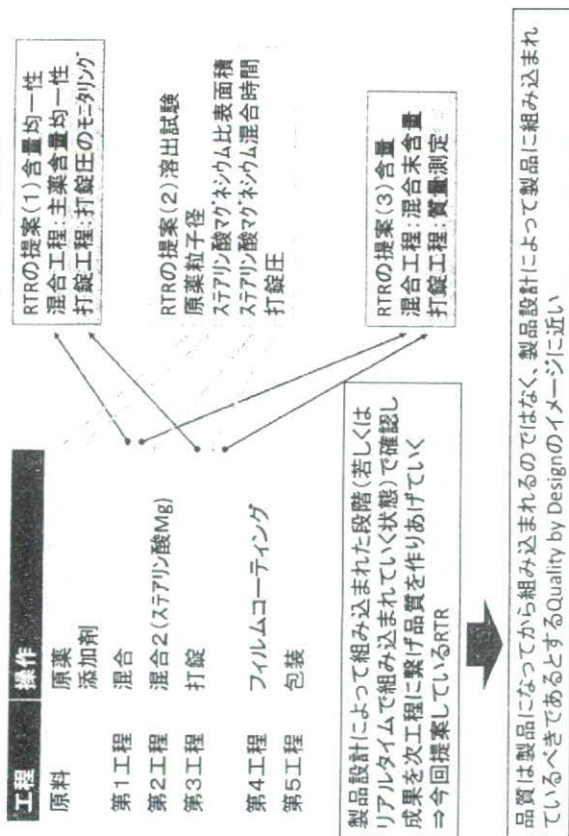
製剤設計でリスク減
水分-直打法による製造を採用
添加剤・種類と配合量の決定

図2.3.P.2.2-1 初期リスク評価要約

製剤開発/リスクアセスメントと品質管理戦略

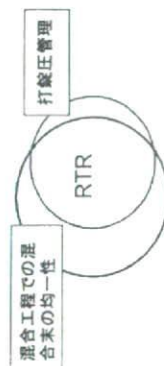


サクラ錠の製造工程とRTRプロセスパラメータとの関係

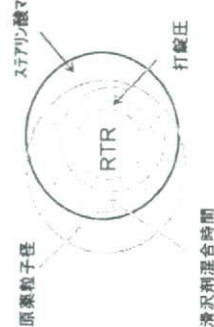


RTR管理戦略の違い(含量均一性と溶出試験の事例)

含量均一性試験の場合:



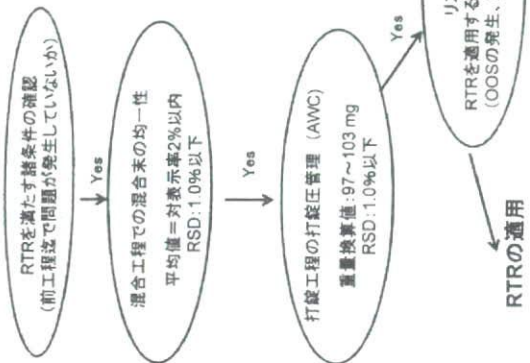
溶出試験の場合:



混合工程: 一定の時間で管理するのではなく、PATツールを用いたリアルタイム終点管理する。
打錠工程: 錠剤層々の打錠圧力をモニタリングし、打錠圧力が管理範囲に入らない錠剤は重量異常として排除するPCD装置、及び錠剤を自動サンプリングし平均重量測定結果によりPCD装置をフィードバック制御するWAC装置を用いる。
これら2つの工程管理から含量均一性を担保する。

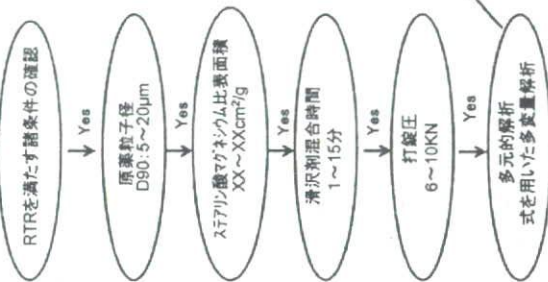
原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、清沢利混合時間及び打錠圧と溶出性の関係について多変量解析法を確立し、それを利用する。
4つの工程のクライテリアをパスし、更に多変量解析法で計算される溶出率がクライテリアに入ることでRTRが適用される。

含量均一性試験: RTR適用に至る手順
(協議中の論点)
①RTRを適用する際のリスク評価の有無。
②工程途中で予想外の事態が発生した場合の措置として、出荷試験を適用するかどうか。

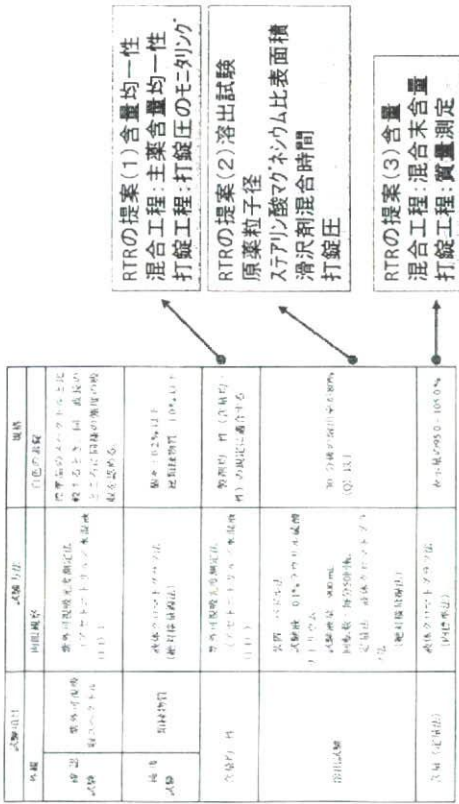


溶出試験: RTR適用に至る手順

(協議中の論点)
①RTRを適用する際のリスク評価の有無。
②工程途中で予想外の事態が発生した場合の措置として、出荷試験を適用するかどうか。
③各工程のクライテリアと多変量解析の関係。



リスク評価の結果から提案するRTRと製剤の規格及び試験方法との関係



出荷試験項目は、外観及び確認試験

別途製造サイト変更等の管理戦略や安定性試験で実施する品質試験法の準備は必要と考える。

考察:

リスク評価のタイミング: 製剤開発を進めていく要所でリスク評価が、製剤開発の適正な軌道修正の機会となる。製剤開発開始前にタイミングを設定しておくことがよいと考えられる。

リスク評価結果の落とし込み:

リスク評価の結果から、①リスクを受け入れるか、②回避するかを選択する。
①規格を設定し試験で管理するか、②処方や製造工程でリスクを低減するかの判断となる。①②のバランスが大切。

リアルタイムリリース(RTR)の実施:

RTRを実現させるためには、工程管理項目が複数の工程にまたがる可能性もある。多くの工程にまたがる場合、全ての規格に適合しても、品質管理戦略で決めた管理体系の実施が必要。
(溶出のRTR: 4つの工程管理+多変量算法による管理)

リスク管理/品質管理戦略は、会社によって異なるアプローチも存在し得る。多くのとり得る管理戦略の中から、効率的で効果的な優れた製造管理手法を実施することが重要。それを当局に理解してもらいリスクコミュニケーション=申請書記載事項

ICH品質ガイドラインQ8、Q9、Q10の 実践に関する課題

第8回 医薬品添加剤セミナー

2009年2月4日 東京

2009年2月9日 大阪

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

檜山 行雄

1

講演項目

- 2003年7月ICH GMPワークショップからの
ICHビジョン
各極の事情
- ICH Q8(製剤開発)、Q9(品質リスクマネジ
メント)およびQ10(医薬品品質システム)各
ガイドラインの要点
- ICH Q8-Q10の導入に関する課題
Implementation Working Groupの活動

2

ICHガイドライン作成のプロセスと Q関連の進捗

ICHプロセス



3

ICH GMPワークショップ (2003年7月ブリュッセル)

- “科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質システム”の構築
ICHビジョンの採択
- まず、製剤開発(Q8)およびリスクマネジ
メント(Q9)のガイドラインを作成し、その後、
品質システム(Q10)に関するガイドラインを
作成するという段階的な取り組みを採択

MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- Throughout the product life cycle
 - From development to post-marketing
- Includes;
 - Risk management
 - Technology transfer
 - Change control, etc.

Q8(製剤開発)ガイドライン

- 新薬申請時のCTD第3部 3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針
- 製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合に、規制の弾力的な取り組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まる。
- 品質は、製品になってから検証するものではなく、製品設計によって製品に組み込まれているべきであるとの認識は重要である

* 改正薬事法、ICH、厚生労働科学研究など *

| 改正薬事法下の規則など | ICH discussion | 厚生労働科学研究など |
|--------------------------------|--|---|
| 2002 改正薬事法成立 | 2002 CTD Q&A | 2002 QS/GMP ガイダンス班 CTD モック |
| 2004 GMP省令 意見公募など | GMP workshop in Brussels Q8 and Q9 開始 | 承認書記載班 査察方針班 |
| 2005 製造法の承認書への記載 改正薬事法実施 | 2004 Q8 reached step 2 | 2004 Approval matters GMP guideline |
| GMP・QMS調査要領 | 2005 Q9 reached step 2 | 査察方針 |
| 2006 製剤GMP指針 無菌ガイドライン | Q8 and Q9 reached step4 Q10 started | 2005 スキップテスト 査察チェックリスト 無菌ガイドライン |
| 2008 改正治験薬GMP | 2007 Q10 reached step 2 | 2006 P2/モック |
| | 2008 Q10 and Q8R reached step4 | 変更管理システムガイド |

議論の争点の変遷

- GMPの国際調和
- 新技術の導入・高度な製造科学およびそれらに対応した薬事規制
- リスクマネジメントの様々な業務領域への適用
- 品質システムの役割の再認識
- ICH域外への浸透

製剤開発研究のあり方

選択した剤形の種類や提示した製剤処方が用途に適していることを立証する知識の提示／製剤と製造工程の開発についての理解を深めるための十分な情報

- 最低限必要な事項（従来実施していた開発手法）
 - Baseline approach(Q8Rではminimal approachと改名)
- 追加的な事項（より広範かつ深い知識）
 - Quality by design approach
 - Enhanced approach

9

デザインスペース（定義）

- 品質が保証されることが実証された原薬・添加剤の特性と工程パラメータの多次的な組合せ・相互関係
- このスペース内で操作することは、一般的には、（行政手続きが必要な）変更とは見なされない。
- スペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認後変更申請が必要
- 申請者により提示、規制当局が評価・承認

10

Quality by design Approachのメリット

- 製品ライフサイクルの全期間を通じた**継続的な改善**及び**イノベーションの推進**
- **規制の弾力的取組**
 - リスクに基づいた規制当局の判断（審査及び査察）
 - 追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内での製造工程の改善
 - 承認後申請の低減
 - 最終の製品出荷試験の減少につながる「リアルタイム」の品質管理

12

Q8(R1) ステップ4 章立て

1. 緒言
2. 製剤開発の要素
Quality Target Product Profile
Critical Quality Attributes (CQA)
Linking Material Attributes and Process Parameters to CQAs – Risk Assessment
Design Space
Control Strategy
Product Lifecycle Management and Continual Improvement
3. CTDでの製剤開発情報および関連情報の提出
4. 用語 (Real Time Release → Real Time Release Testing)
付属書1 minimal approachと enhanced, QbD approachとの対比表
付属書2 例示: Ishikawa diagram, 相互作用, Design Space 3例

11

製剤開発時に実施すべき要件 (at Minimum)

- 投与経路、剤形、生物学的利用能、用量、安定性などを考慮した品質、安全性、有効性に関連する、**品質標的製品プロファイル**の定義
- 当該製剤の**重要品質特性 (CQA) の特定**。この特定により製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる
- **原薬、添加剤などの品質特性の特定**及び望ましい品質を製剤に付与する**添加剤の種類と量の選択**
- 適切な**製造工程の選択**
- **管理戦略の明確化**

13

管理戦略

- 工程内管理及び管理が最終製品の品質にどのように寄与するかを記述、妥当性を説明
 - 使用される原材料(原薬及び添加剤)、容器及び栓系、中間体及び製剤
 - 製剤、処方、工程の理解に基づいて行われるべきであり**少なくとも**重要なパラメータ及び特性の管理が含まれている必要がある。
- 工程及び製剤処方の理解と変動の原因を特定
- その変動が製剤の品質に影響を与える原因を特定、理解し、管理又は制御

15

製剤開発時に実施すべき要件

(Enhanced)

- 製剤処方及び製造工程の**体系的な評価、把握、精細化**。
 - 従前の知識、実験、リスクアセスメントなどを通じ、製剤の**CQAに影響を及ぼしうる原料特性及び工程パラメータを特定**する。
 - 原料特性及び工程パラメータと製剤のCQAを関連づける**機能的関係を特定**する。
- 適切な管理戦略を確立するための、品質リスクマネジメントと組み合わせた深い**工程理解の活用**。
 - **デザインスペース**及びび／又は**リアルタイムリソースステイキング**についての提案

14

包括的な管理戦略のメリット

- **管理を上流に移行**できるよう**柔軟なアプローチ**を行うことが可能、最終製品試験の必要性を最小限に抑えることができる。
- この工程の理解は品質リスクマネジメントとの組み合わせにより工程パラメータ管理の裏付けとなる。その結果、**原料に変動があっても、融通性にとむ工程により補完**され、一貫した製品の品質をもたらさう。

16