

開発と工場の知識共有という課題に関連する Knowledge management のテーマに関する事例、Q&A 提案は現在に限定的であるとの報告もされた。

本研究班による成果発表（添付資料3）に対し、日本における Enhanced Approach についての申請経験及び総合機構との相談機会についての質問を受けた。

欧州医薬品庁主催の PAT team のワークショップの概要が説明された（参考文献4）。Merck, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Wyeth, Amgen の各社からそれぞれ、Risk Assessment, Continuous Verification Approach/RTR, Data and number of sampling of NIR, Bioequivalence, Novel Therapeutic Protein by Qbd, Design Space in r-Mab の事例紹介があった。

2010年1月28日開催の医薬品品質フォーラムでは、研究協力者の松永がリアルタイムリリースに焦点をあてて本研究班の成果を発表した（添付資料4）。この中でリアルタイムリリース試験が採用可否について、重要品質特性と規格項目との関連理解が鍵となることが示された。又、『事例に示された溶出性は原材料の特性に依存しているのは製法が直打であることに起因している。原料特性をマスクすることが目的の一部である造粒を行った場合には、製造工程の運転条件に依存する造粒物の特性が溶出に利いてくる。従って個別の製剤および製造工程の理解程度が重要である。』という見解が示された。

筆者は ICHQIWG におけるリアルタイムリリースを含む『リアルタイムの品質管理』の論点を整理し講演を行った。Q-IWG の Q&A は断片的なものが多く、何かのテーマ（例えばリアルタイムリリース）に関する全体像を把握するには複数の Q&A をつなぎ解釈をする必要がある。

総合機構の審査担当講演ではリアルタイムリ

リース試験利用の検討点として、規格及び試験方法の一部としてリアルタイムリリース試験が利用できること、規格及び試験方法の設定は必須であること、リアルタイムリリース試験が代替となる根拠の説明が重要であること、安定性試験は従来どおり必須であること、GMP の遵守は必須であることを挙げた。又、今後の課題として、NIR の利用方法、リアルタイム試験の不具合への対応、デザインスペースの検討との関連、申請書への記載を言及した。

2010年3月4日—6日に開催された ICHQ-IWG パリ中間会議においては、本研究班が作成したサクラ錠の製剤に、原薬プロセスを付加した Case Study（添付資料5）が作成された。研究班の成果の中で ICH により注目された点は、リスクアセスメントの段階的に適用した製剤開発プロセス、リアルタイムリリースを採用した管理戦略、並びにそれらを具体的に示した製造工程・品質管理手法であった。

この Case Study を基に添付資料6にあるような3日間の教育プログラムが作成され、欧州、米国、日本で繰り返し開催されることとなった。このプログラムの特徴は具体事例（Case Study）をもとにした企業、行政両側からライフサイクルの活動（開発・申請、審査・GMP 査察）を通じての講演に続き、4つのテーマについて企業・行政からの参加者が少人数で議論をするところにある。

考察

本研究班の成果であるリアルタイムリリースの運営原則、すなわち①リアルタイムリリース試験を採用する規格項目には対応する規格試験を設定すること、②リアルタイムリリース試験と規格試験の使い分けの設定、③多変量解析を採用した試験法（例、近赤外）ではモデルの構築・メンテナンス手順の設定については、行政・

企業からの反応から判断すると、妥当なものを受け止められているようである。『②リアルタイムリリース試験と規格試験の使い分けの設定』について、『GMP 下の逸脱管理で行われるべきもので、審査過程の資料に入れることに対しては違和感がある』との意見は広報活動を通じ示された。リアルタイムリリース試験の経験が少ない今日においては、総合的な理解が進んでいない現状及び運営が複雑になる可能性を鑑みて、審査段階で企業側と行政側が十分議論しておく必要があるため、当該運営原則はしばらく続け経験を積むのが得策ではないかと考える。

都道府県の薬務行政関係者、輸出又は海外において業務を行わない製薬企業関係者からは、『最近の ICH ガイドラインはわれわれには関係がない』との発言が聞かれる。これは現実的な作業として未だ影響がでてきていないからであろう。日々の生産を大きく変えるリアルタイムリリースの採用により、生産現場の業務体制を再構築せねばならない日はそう遠くないと考える。ICH Q8 の Enhanced 新薬、新規開発だけでの問題ではなく、広報・教育活動が必要であるため、ICHQ1WG の教育研修会には期待される。

Design Space の背景データなどが生産現場に伝わっていない場合が見られるという指摘がされたが、DS 内の製造法の変更を生産側にすべて任せない限り、背景データ・知識のすべてを生産側が常に持つ必要は無いという指摘もある。又、研究開発側は開発活動が主務であり、知識の保全については消極的にならざるを得ないとの指摘もある。しかし、背景データは必要時には速やかに提供されなければならないため、今後 DS の維持・管理についての議論を進める必要がある。

NIR による製造工程のモニタリング及び工程

内試験は、数多くの報告があり、既に実用化されている。そのためリアルタイムリリースを採用するための有力な手段の一つと考えられているが、リアルタイムリリース試験の手法としての実用化はあまり普及していない。その原因として、

1. 最終的に品質を保証できる適切な製造・品質管理戦略を構築する必要があるが、NIR はそのための科学的な理解が不十分で最終試験に代わる RTTR の手法としては一部では不安視されており、社内規格止まりとなっている。

2. これまでに申請例がほとんどなく、記載事項の整備等が整っていない。

以上の2点が挙げられる。

『サクラ錠モック』および『承認書記載例』において、考え方の基本は示してあるものの、さらに具体的な議論が今後必要である。

D. 結論

本年度は昨年度までの研究成果を基に広く方法活動を行い、研究成果の浸透度の評価及び今後の課題の洗い出しをおこなった。リアルタイムリリースの運営原則は日本の審査当局を含め、行政側には受け入れられつつある。一方で多くの企業、行政の一部においては、Enhanced Approach の導入が始まったばかりで、工程の理解度、NIR 試験などの技術的問題、デザインスペースの維持・管理など運営上の問題にはさらなる検討が必要である。

添付資料

- 1 檜山行雄 ISPE 日本本部年次大会 PQLI ワークショップ 2009 年 4 月 17 日 (東京) 発表スライド

2. 岡崎公哉、第 13 回東日本製剤懇談会 (8 月 7 日星薬科大学) 発表スライド

- 3 Yukio Hiyama, ISPE, Strasbourg, FRANCE, October 1, 2009 発表スライド

- 4 松永浩和、第9回医薬品品質フォーラム、平成22年1月28日（東京）発表スライド
5. Q-1WG Training Slides of Case Study, March 2010
6. ICH Q-1WG Training Program

参考文献

1. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 日米欧医薬品規制調和国際会議
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
2. 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・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究分担研究報告書、重要工程におけるデザインスペースの設定及びControl StrategyとしてのReal Time Release等の研究
3. JRobert, YHiyama, GFrance, JMorenas, ICH 実践作業分科会の活動報告, ISPE ストラズブル会議 2009年10月
4. KPugh, GFrance, EMEA PAT team 活動報告, ISPE ストラズブル会議 2009年10月

研究成果発表

誌上発表

1. 檜山行雄 ICHガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について, *薬剤学* 69(3) 210-216 (2009)
2. 檜山行雄 ICHQトリオの実践・運用に際し留意すべき点, 1-7, 石川英司監修 『承認申請をふまえたICH Q8・9・10の実例と留意点』, サイエンス&テクノロジー (2010)

口頭発表

1. Yukio Hiyama, Regulatory Update -Japan,

ISPE Regulatory Affairs Committee presentation, March 31, 2009 (Brussels)

2. 檜山行雄 Enhanced Approach 適用の課題と展望, ISPE 日本本部年次大会 PQLI ワークショップ 2009年4月17日（東京）
3. 檜山行雄 ICH品質ガイドラインの実践における課題 -リアルタイムの品質管理への期待-, 日本薬学会第24年会, 学術シンポジウム1, 高度品質保証の「実現」 ICHQトリオへの挑戦, PATの活用, 2009年5月21日（静岡）
4. 小出達夫, 『QbDによる医薬品開発と承認申請～Enhanced approachを採用するためには何が必要か～』インターフェックス ジャパン 7月2日（東京）
5. 岡崎公哉, P2 Mock - Q8 Enhanced Approach - 「2.3 品質に関する概括資料 サクラ錠」、第13回東日本製剤懇談会, 2009年8月7日（星薬科大学）
6. Yukio Hiyama Global Challenges - Japan and beyond, PQLI-Global Realisation and Implementation of the ICH Quality Vision, ISPE, October 1, 2009 (Strasbourg)
7. 松永浩和, リアルタイムリリースの実現に向けて-厚生労働科学研究班の活動紹介-, 第9回医薬品品質フォーラム, 平成22年1月28日（東京）
8. 奥田晴宏, 檜山行雄, ICHQ8-Q10におけるRTR, 第9回医薬品品質フォーラム, 平成22年1月28日（東京）

Enhanced Approach 適用の課題と展望

ISPE 日本本部 PQLIワークショップ

2009年4月17日 東京

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

檜山 行雄

講演項目

- Enhanced approachの概観
- 研究班による製剤開発セクション(P2)モック
- リアルタイムの品質管理、リアルタイムリリース

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

2003年7月厚生労働省スライド15/15

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.

*** 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 ICH discussion 2003 CTD Q&A	2002 QS/GMP-ガイダンス班 2003 CTD モック
2004 GMP省令 意見公募など	2004 GMP workshop in Brussels Q8 and Q9 開始	承認書記載班 2004 査察方針班
2005 製造法の承認書への記載 改正薬事法実施	2005 Q8 reached step 2 Q9 reached step 2	2005 無菌ガイドライン
2006 GMP-QMS調査要領	2007 Q8 and Q9 reached step4 Q10 started	2006 P2/承認書モック
2008 製剤GMP指針 無菌ガイドライン	2007 Q10 reached step 2 2008 Q10 and Q8R reached step4	2008 変更管理システムガイド 治験薬GMP

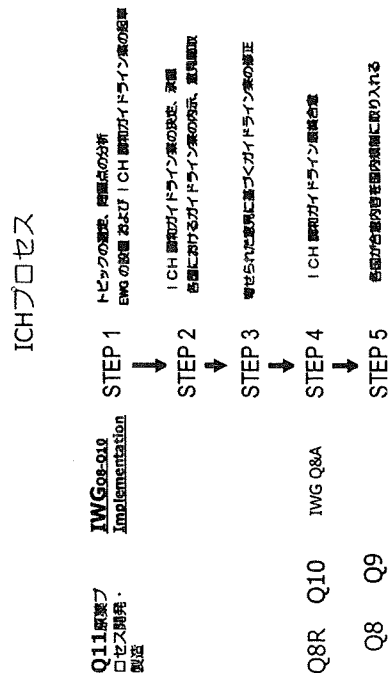
5

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
- リスクマナ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

6

ICHガイドライン作成のプロセスとQ関連の進捗



7

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

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

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元的な組合せ・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

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
3. CTIDでの製剤開発情報および関連情報の提出
Design Space
Control Strategy
Product Lifecycle Management and Continual Improvement
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

Quality by design (Enhanced) 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（実施）減少につながる「リアルタイム」の品質管理

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、有効性に関する、品質標準的製品プロフィールの定義
- 当該製剤の重要品質特性 (COA) 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

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/又はリアルタイムリリーステストイングについての提案

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

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な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充され、一貫した製品の品質をもたらさしうる。

IWG Agenda Brussels meeting (November 10-13, 2008)

1. Adoption of the agenda (議事次第の採択)
2. Objectives/expectations of Brussels meeting (会議目的の確認)
3. What can be achieved:
 - a. short term (短期ゴール)
 - b. medium/long term (長期ゴール)
4. Discussion on different topics, elaboration of Q&A:
 - a. Knowledge Management (MHLW/JPMA)
 - b. QbD topics (FDA/PhRMA)
 - c. PQS: (EU/EPPIA)
5. Training issues: workshops, set of shared (agreed) slides,.....
6. Collaboration with other organisations: setting up of a procedure
7. AOB

Quality by Design (QbD) topics	Agreed	Total	Lg Term
- Design space	2	2	-
- Real Time Release Testing	6	6	1
- Control Strategy	9	11	1
- Criticality	3	4	0
Pharmaceutical Quality System	-	-	1
Knowledge Management	11	12	1
	91	742	15

Implementation groupのQA例

Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10 Questions and Answers
adopted by Q-IWG at telecon March 11 2009

- **Q01: Is it always necessary to have a Design Space (DS) or Real Time Release (RTR) testing to implement QbD?**
- Under Quality by Design, establishing a design space or using real time release testing is not necessarily expected [ICH Q8R, step 4].

Implementation groupのQA例

Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10 Questions and Answers

adopted by Q-IWG at telecon March 11 2009 (2)

- **Q01: How has the implementation of ICH Q8, Q9, and Q10 changed the significance and use of knowledge management? (知識管理の重要性はどのように変わったのか?)**
Q10 defines knowledge management as: "Systematic approach to acquiring, analyzing, storing, and disseminating information related to products, manufacturing processes and components".
- Knowledge management is not a system; it enables the implementation of the concepts described in ICH Q8, Q9 and Q10.
- Knowledge Management is not a new concept. It is always important regardless of the development approach. Q10 highlights knowledge management because it is expected that more complex information generated by appropriate approaches (e.g. QbD, PAT, real-time data generation and control monitoring systems) will need to be better captured, managed and shared during product life-cycle. (知識管理は既に知識の生成、管理、共有が重要である。)
- In conjunction with Quality Risk Management, Knowledge Management can facilitate the use of concepts such as prior knowledge (including from other similar products), development of design space, control strategy, technology transfer, and continual improvement across the product life cycle.

Implementation groupのQA例

Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10 Questions and Answers

adopted by Q-IWG at telecon March 11 2009 (3)

Real Time Release Testing

- **Q01: How is batch release affected by employing real time release testing?**

Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves performance of specific end product procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Results of real time release testing are handled in the same manner as end product testing results in the batch release decision. Batch release involves an independent review of batch conformance predefined criteria through review of testing results and manufacturing records together with appropriate GMP compliance and quality system, regardless of which approach is used.

- **Q02: Does real time release testing mean elimination of end product testing?**

Real time release testing does not necessarily eliminate all end product testing. For example, an applicant may propose RTR testing for some attributes only or not all. If all CQAs (relevant for real time release testing) are assured by in-process monitoring of parameters and/or testing of materials, then end product testing might not be needed for batch release. Some product testing will be expected for certain regulatory processes such as stability studies or regional requirements.

21

22

Implementation groupのQA例

Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10 Questions and Answers

adopted by Q-IWG at telecon March 11 2009 (4)

Real Time Release Testing

- **Q03: Is a product specification still necessary in the case of RTR testing?**
Yes, product specifications [see ICH Q6a and Q6b] still need to be established and met when tested.
- **Q04: When using RTR testing, is there a need for stability test methods?**
Even where RTR testing is applied, a stability monitoring protocol that uses stability indicating methods is required for all products regardless of the means of release testing. [see ICH Q1a and ICH Q5c].
- **Q05: What is the relationship between Control Strategy and RTR testing?**
RTR testing, if utilized, is an element of the Control Strategy in which tests and/or monitoring can be performed as in process testing (in-line, on-line, at-line) rather than tested on the end product.
- **Q06: Do traditional sampling approaches apply to RTR testing?**
No, traditionally sampling plans for in-process and end-product testing involve a discrete sample size that represents the minimal sampling expectations. Generally, the use of RTR testing will include more extended, justified, and implemented.
- **Q07: If RTR testing results fail or trending toward failure, can end-product testing be used to release the batch?**
No, in principle the RTR testing results should be routinely used for the batch release decisions and not be substituted by end-product testing. Any failure should be investigated and trending should be followed up appropriately. However, batch release decisions will need to be made based on the results of the investigations. In the case of failure of the testing equipment, please refer to the previous question. The batch release decision needs to comply with the content of the marketing authorisation and GMP compliance.

出荷判断、管理戦略、RTRT、出荷試験、
GMP reviewの関係

管理戦略＝製造管理＋出荷試験
又は、製造管理＋RTRT

出荷判断＝管理戦略 review + GMP review

23

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。

24

24

研究班の構成メンバー*

* 現時点の所属を記載

- | | | | | | |
|---|--|---|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 第一分科会 ・ 塩山 行雄 ・ 所 ・ 浅田 隆大 ・ 中西 氏二 ・ 岡崎 誠 ・ 木越 誠 ・ 小出 達夫 ・ 下野 哲人 ・ 寶田 伸行 ・ 田中 陽一 ・ 谷口 善夫 ・ 中野 加寿重 ・ 日比 浩和 ・ 松永 哲 ・ 山田 | <ul style="list-style-type: none"> 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 特田製薬工場 アステラス製薬 塩野義製薬 日本イーライリリー アストラゼネカ 武田薬品工業 特田製薬 | <ul style="list-style-type: none"> 第二分科会 ・ 塩田 晴宏 ・ 博重 ・ 内一 宏 ・ 博正 好 ・ 森邦 好 ・ 勢田 孝広 ・ 渡辺 淳 | <ul style="list-style-type: none"> 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 ハイエル薬品 シエリング・プラウ 特田製薬 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 協和発酵 | <ul style="list-style-type: none"> 第三分科会 ・ 四方田 千佳子 ・ 石川 英司 ・ 江藤 健二 ・ 加藤 亮 ・ 下藤 誠太郎 ・ 業 高橋 信樹 ・ 田口 雅弘 ・ 田村 繁樹 ・ 丸山 俊夫 | <ul style="list-style-type: none"> 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 大鵬薬品工 ワイズ 日本オルガン アステラス製薬 カラクソ・スミ |
|---|--|---|--|--|---|

研究班によるMock CTDの位置付け

- Module 2のMock (Q8 = Module 3) : Quality Overall Summary
- 以下の基礎情報はModule 3に記載する事項としてMock CTDのAnnexとする。
 - リスク評価、製造工程の詳細・バリデーション、リアルタイムリリース

Enhanced Approach の記載例を示す。知識の深さ、記載場所の議論。科学的に妥当な事例の提供。

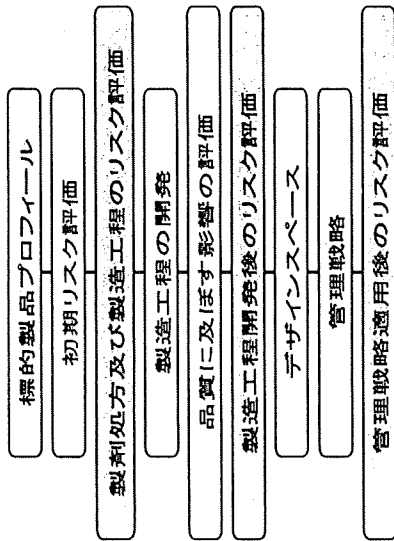
Mock CTDの内容 (寶田)

- 仮想製剤品名：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)
 - 生物薬劑学的製剤分類 (BCS) クラス2 (溶解性が低く、透過性が高い)
- 製剤特性
 - IVIVC (in vitro/in vivo 相関) あり ⇒ 溶出試験

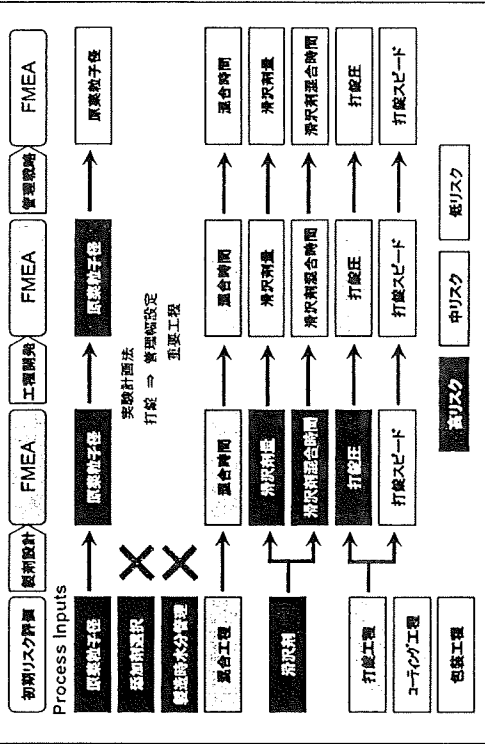
Mock CTDの構成 (寶田)

- 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

Mock CTDストーリー展開 (寶田)



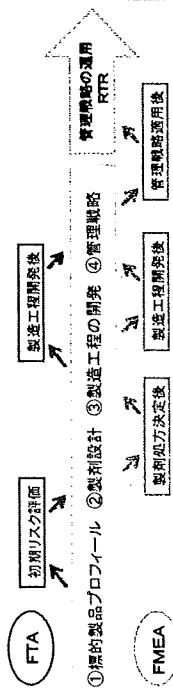
Mock CTDストーリー展開 (寶田)



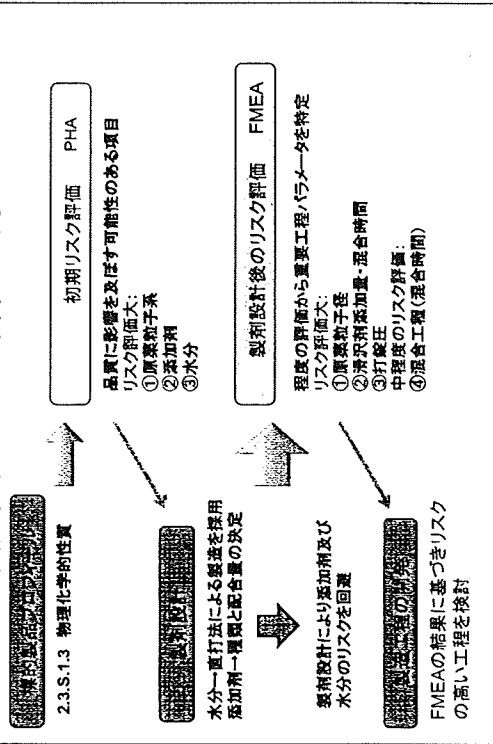
本検討で使用したリスク評価法

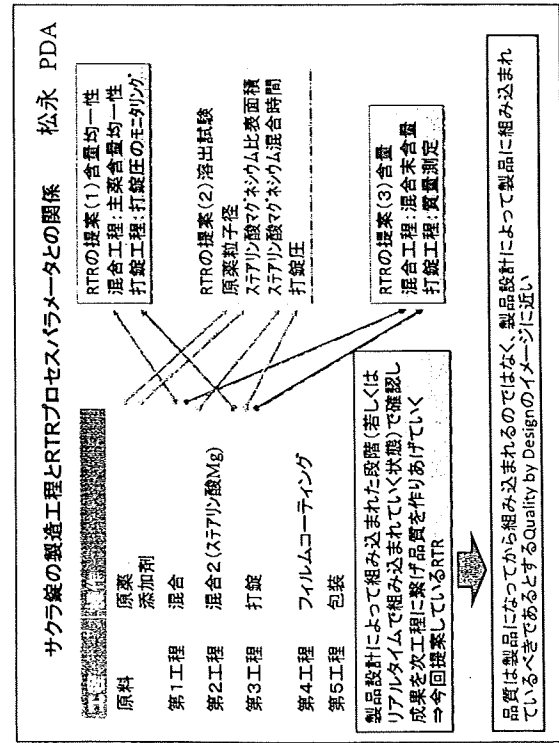
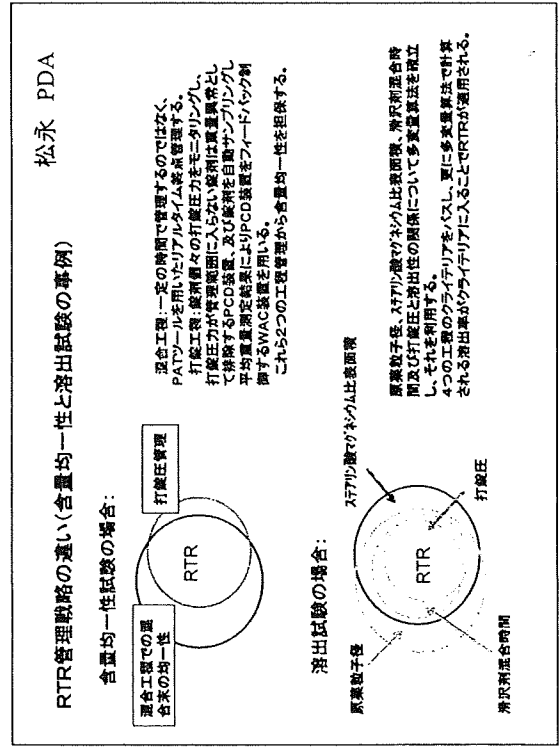
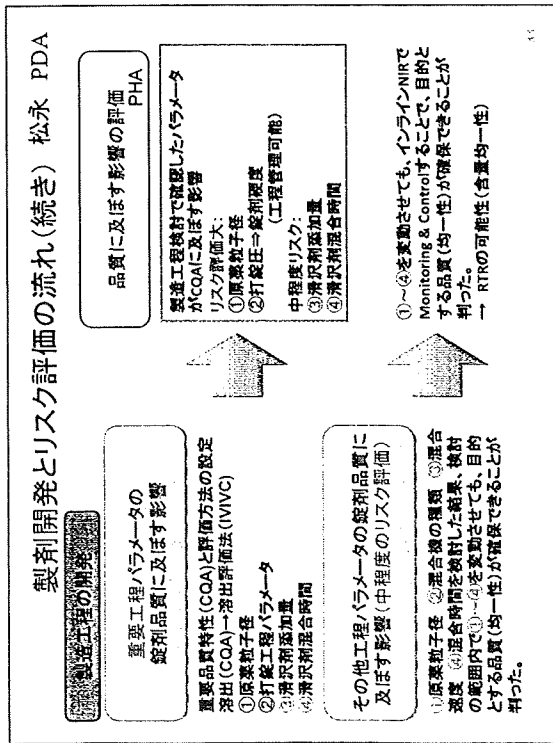
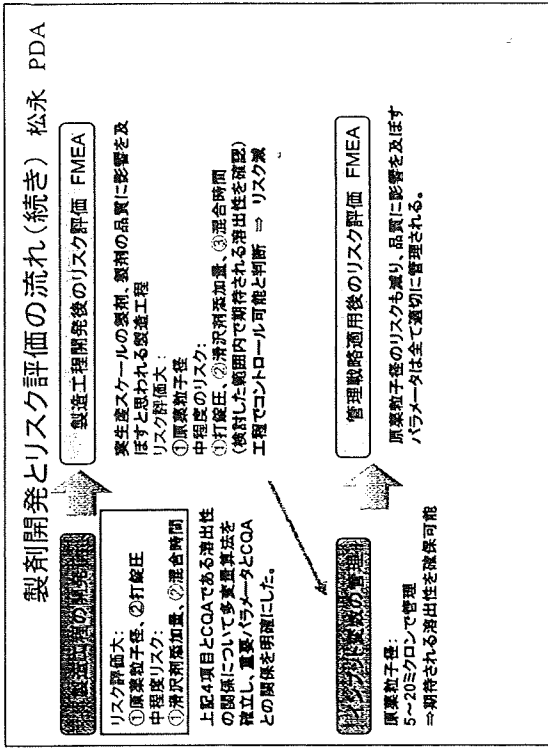
1. 故障の木解析 (FTA)
 - 製品やプロセスの機能性の欠陥を特定するアプローチである。
 - この手法はシステム (又はサブシステム) 欠陥を一つずつ評価するが、原因の追跡を明らかにすることで欠陥の根本原因を明らかにできる。結果は、故障モードを樹状図にして整理される。樹状図上のそれぞれのレベルで、故障モードの組み合わせが故障記号 (AND/OR等) とともに記述される。FTAは、原因因子を特定する専門家のプロセスの専門性に依存する。
2. 欠陥モード影響解析 (FMEA)
 - プロセスやプロセスが形成及び/又は製品性能に与えるような影響に関して、潜在的な欠陥モードの評価を行う手法である。いったん欠陥モードが特定されれば、リスク低減を用いて、潜在的な欠陥を除外、阻止、抑制することができる。
 - FMEAは製品やプロセスの運用で発生する、FMEAは潜在的な故障モードを事前に特定する。FMEAは潜在的な故障モードを事前に特定する。FMEAは潜在的な故障モードを事前に特定する。FMEAは潜在的な故障モードを事前に特定する。

製剤開発の流れとリスク評価のタイミング



製剤開発とリスク評価の流れ 松永 PDA





• 【規格及び試験方法】

• 【試験名】：製剤均一性

• 【規格及び試験方法】

• 本試験は、リアルタイムリリース試験である製剤均一性(RTRT)により代替可能であり、出荷時には実施しない。

• 製造方法を変更した際は、各工程管理手法の検証が終了するまで、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

• また、RTRTが適用できない場合で、リスク評価結果において本品の品質に影響を及ぼさないことが確認できたとき、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

• 本品1個をとり、アセトニトリル/水混液(1:1)50 mLを加えて崩壊するまで振り混ぜ、10分間超音波を照射し、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100 mLとする。この液を、孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にアモキシニール標準品約XX gを精密に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて溶液約XX mLとする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、アセトニトリル/水混液(1:1)を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長284 nmにおける吸光度AT及びASを測定する。

• (式3)

リアルタイムの品質管理の展望

• Q8にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験の(実施)の減少につながる」とされ、用語欄には「継続(連続)的工程管理」が工程バリ

• Q10の付属書には「Q8、Q9、Q10の実践を通じてプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする」

• いままでのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメーターを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを大きく変えていく可能性

• Knowledge Management is not a new concept. It is always important regardless of the development approach. Q10 highlights knowledge management because it is expected that more complex information generated by appropriate approaches (e.g. QbD, PAT, real-time data generation and control monitoring systems) will need to be better captured, managed and shared during product life-cycle. (知識管理は新しい概念ではなく、QbDにおいてはより重要度は高まります)

2009年8月7日(金) @ 星薬科大学
第13回東日本製剤懇談会

P2 Mock - Q8 Enhanced Approach - 「2.3 品質に関する概括資料 サクラ錠」

ファイザー株式会社
CMC薬剤科学部
岡崎 公哉

本日の内容

- ICHQ8 と厚生労働科学研究班の概要
- P2 Mockの概要

ICH Q8 及びその関連についての状況

- 2004年の cGMP や PAT のガイドライン
(Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-based Approach等)
- ICH Q8 (製剤開発ガイドライン) の通知 (およびQ9 (品質リスクマネジメント)) ……2006年9月
- Q8R1 (製剤開発ガイドライン補遺) ……STEP4
- Q10 (医薬品品質システム) ……STEP4
- Q11 (原薬プロセス開発ガイドライン) ……STEP1
- IWGによる議論…Q & A (Q8,9,10) の作成

ICH Q8 に基づく Quality by Design

- 製剤開発に係るガイドライン
 - 2006年9月1日に通知(薬食審第0901001号)
 - 新医薬品の製造販売承認申請資料のうち、品質に係る国際共通化資料(CTD-Q)の“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る
- Quality by Design
 - 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である。
 - “Quality by Test” → “Quality by Design (QbD)”

ICHQ8とは

医薬品製造販売における承認申請資料(M2&M3)中、
3.2.P.2「製剤開発の経緯」に推奨される記載内容を述べたガイドライン

- ・経験に基づくアプローチとより体系的なアプローチの選択
- ・科学的根拠(プロセス理解) } による製剤設計の奨励
- ・リスクマネジメント
- ・設計による品質の作り込み (Quality by Design)

高いレベルの知識・情報の獲得

- ・デザインスペース(DS)やRTRの採用
- ・変更管理等におけるRegulatory Flexibility
- ・ライフサイクルを通じての改善(Continual Improvement)

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
主任研究者：奥田晴宏

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
 - 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・方向付けを明示し、申請書の記載方法やQOSの考え方を示すこと

製剤開発アプローチ (Q8R1 STEP2より抜粋)

側面	最小限のアプローチ	より進んだQbDアプローチ (Enhanced Approach)
総合的な製剤開発	・主に経験的 ・1度に1変数を検討する開発研究が多い	・体系的で、原材料特性及び工程パラメータの機構的理解を製剤のCQAIに関連づけるアプローチ ・製品及び工程を理解するための多変量実験 ・デザインスペースの設定 ・PATツールの利用
製造工程	・固定的 ・主に初回の実際の生産スケールバッチに基づく(リ)デザイン ・最適化及び再強性を重視	・デザインスペース内で調整可能 ・バリテーション及び理想的には継続的 ・工程確認に向けたライフサイクルアプローチ ・管理戦略及び確信性を重視 ・統計学的な工程管理方法の利用
工程管理	・主に継続か中止かを判断するための ・工程内試験 ・オフライン分析	・適切なフィードバックワード及びフィードバック管理を伴うPATツールの利用 ・承認後の継続的改善努力を裏付けるための工程操作の追跡及び傾向づけ
製品規格	・主な管理手段 ・申請時に利用可能なバッチデータに基づく	・総合的な品質管理戦略の一部 ・関連支持データを伴った望ましい製品性能に基づく
管理戦略	・主に中間体試験及び最終製品試験で製剤の品質を管理	・製品及び工程の十分な理解を目指すリスクに基づいた管理戦略によって保証される製剤の品質 ・リアルタイムリリース又は最終製品試験縮小の可能性を伴う品質管理の上流への移行
ライフサイクル管理	・対症的(すなわち問題解決と是正処置	・予防処置 ・継続的改善の促進

第1-3 分科会について

- ◆ 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等の研究
- ◆ 第2分科会：山田先生・奥田先生
 - Minimal Approachとしての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

<メンバー>

- ・ 行雄
- ・ 檀山 隆太
- ・ 浅田 民二
- ・ 中西 公哉
- ・ 岡崎 誠
- ・ 木越 達夫
- ・ 小出 法人
- ・ 下野 哲仁
- ・ 寶田 伸行
- ・ 田中 陽一
- ・ 谷口 善夫
- ・ 中野 加寿重
- ・ 日比 浩和
- ・ 松永 哲
- ・ 山田 哲

- 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
- 協和発酵キリン
- 国立医薬品食品衛生研究所
- 大日本住友製薬
- 持田製薬
- アステラス製薬
- 塩野義製薬
- 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

第1分科会の活動

- ◆2006年度
 - ・ 研究班の発足
 - ・ 用語の洗い出し/論点の整理/サブグループ編成/事例調査
 - 1) DSサブグループ
 - 2) 品質管理RTRサブグループ
- ◆2007年度
 - ・ AZ社よりMock P2試案の提示
 - ・ Mock P2作成(初版:日本語及び英語版)
- ◆2008年度
 - ・ Mock P2(日英版)の最終チェック ⇒ 意見募集
 - ・ Mock P2の広報活動
 - ・ パブリックコメントの確認
 - ・ 承認書Mock作成
 - ・ Mock P2(改訂版)の完成
 - ・ 承認書Mock(日本語版)のfinalize (2009年3月に活動終了)

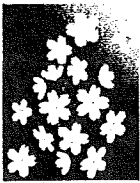
Mock P2 の経緯

- ◆ P2 Mock の必要性
 - 製造方法欄への記載について具体的な記載方法が示されていない
 - 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、さらに変更管理への過程について検証
- ◆ Module 2 (QOS)の P2 Mock
 - ICHQ8... 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あるいはModule3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

P2 Mock の概要

- 医薬品の承認申請のための国際共通化資料(CTD)
第2部品質に関する概括資料P2, P3, P5
および第3部P2リスクアセスメント(案) -

国立衛生研究所薬品部HPから取得可能(初版)
: <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>



P2 Mockの内容

- 仮想製剤品名：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

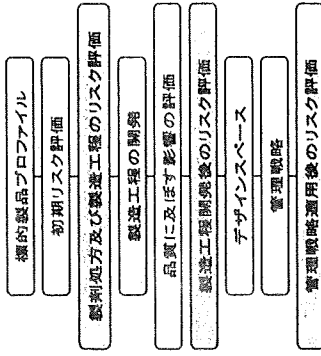
製剤開発戦略 (より体系的なアプローチ: QbD)

1. 標的製品プロファイル (Target Product Profile) の設定及び初期リスク評価
2. 製剤処方及び製造工程のリスク評価
3. 重要工程 (Critical Step) の特定及び重要工程が錠剤の品質特性 (Quality Attribute) に及ぼす影響の検討
 - 原薬の粒子径の製剤の溶出性並びに in vivo 吸収性に及ぼす影響の検討
 - 滑沢剤混合工程の検討
 - 打錠工程の検討
 - 主要因子・相互作用の確認
4. その他工程の錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討
 - 打錠用顆粒の混合工程及び均一性の検討
5. 管理戦略としての DS (Design Space) の検討及び構築
6. 重要工程における RTR (Real Time Release) の検討及び構築
7. 管理戦略適用後のリスク評価

P2 Mock の構成

- 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
 - 製剤処方及び製造工程のリスク評価
 - 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 (IVVC)
 - 品質特性への影響評価
 - 製造工程開発後のリスク評価
 - 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

P2 Mock 製剤開発戦略



サクラ錠 処方

BCS Class II の薬剤

アモキシ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	ヒドロメロース	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

サクラ錠の初期リスク評価 (PHA)

因子	リスク評価
原薬	溶解性が低く、透過性が高いことから、粒子径が生体内での薬物挙動に影響を与える可能性がある。
添加剤	難溶性(無機物)の添加剤は溶出性に影響を与える。 可溶性(有機物)の添加剤は打錠時の圧縮特性に影響を与える。 疎水性の添加剤(滑沢剤)は溶出性に影響を与える。
製造工程	原薬が加水分解されるため、湿式造粒は選択できない。 混合工程は原薬の均一な分布を確保するため、分級へ繋ぐ際に必要以上時間をかけないよう制御する必要がある。 滑沢剤の過剰混合は表面の疎水性を増大させ、溶出を遅延させる。 混合工程において混合均一性を管理する必要がある。 過剰な打錠圧は崩壊時間及び溶出を遅延させる。

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

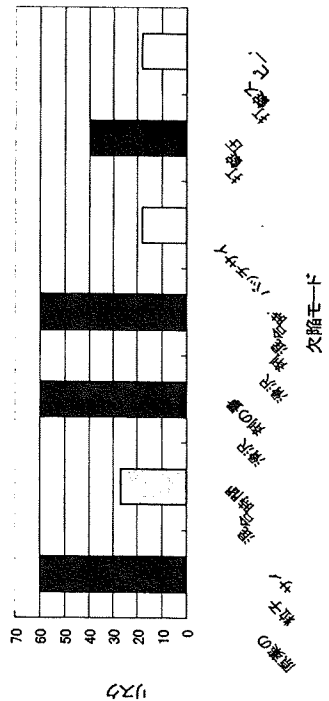
17

製剤処方及び製造工程のリスク評価: FMEA

リスク評価で抽出された高リスクパラメータを重要工程パラメータとし、その製剤特性に及ぼす影響を検討

＜本事例での高リスクパラメータ＞

原薬粒子径、滑沢剤添加量、滑沢剤混合時間、打錠圧



18

初期リスク評価 (PHA): 結果

	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	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
溶出性	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
定量	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
分解	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
含量均一性	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
外觀	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
崩壊度	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
安定性-化学的	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
安定性-物理的	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク

低リスク
 中リスク
 高リスク

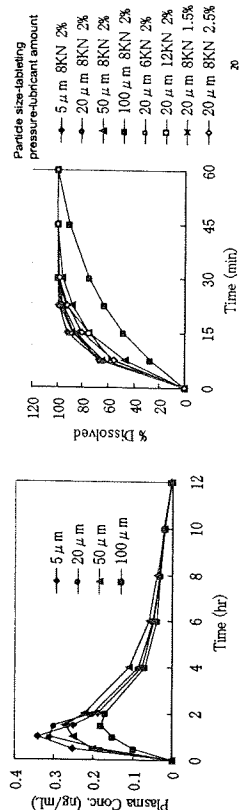
19

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

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



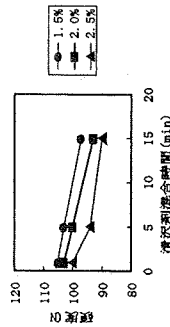
20

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しめしたが、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。



21

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網羅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解析を行い、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	5	10
3	5	2.5	15	12
4	20	1.5	5	12
5	20	2	15	8
6	20	2.5	1	10
7	50	1.5	15	10
8	50	2	1	12
9	50	2.5	5	8

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。
- ☆ 打錠機の回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

打錠条件検討項目		錠剤特性			錠剤硬度 (N)	錠剤強度 (F式強度 崩壊度%)
打錠機 回転数	打錠圧 KN	検体均一性 試験	30分の溶出率(%)	錠剤硬度 (N)	錠剤強度 (F式強度 崩壊度%)	
40rpm	6	2.2	97	90	0.5	
	8	1.9	95	109	0.3	
	10	1.7	85	131	0.1	
80rpm	6	2.4	75	159	0.1	
	8	3.6	97	81	0.6	
	10	3.7	97	104	0.4	
	10	3.1	86	123	0.1	
	12	3.8	73	141	0.1	

22

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

混合工程の均一性に及ぼす影響

リスク評価では中等度として判定されたが、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評価

- ◆ 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。



インラインNIRでモニタリングし
混合時間を調整することで、
目的とする混合均一性が得られた

実験 No.	条件	混合時間 (分)	回転速度 (rpm)	混合機	粒子径D90 (μm)
1	変動	2	10	V型	10
2	変動	16	10	V型	50
3	変動	2	30	V型	50
4	変動	16	30	V型	10
5	変動	2	10	ドラム型	50
6	変動	16	10	ドラム型	10
7	変動	2	30	ドラム型	10
8	変動	16	30	ドラム型	50
9	標準	9	20	V型	30
10	標準	9	20	ドラム型	30
11	標準	9	20	V型	30
12	標準	9	20	ドラム型	30