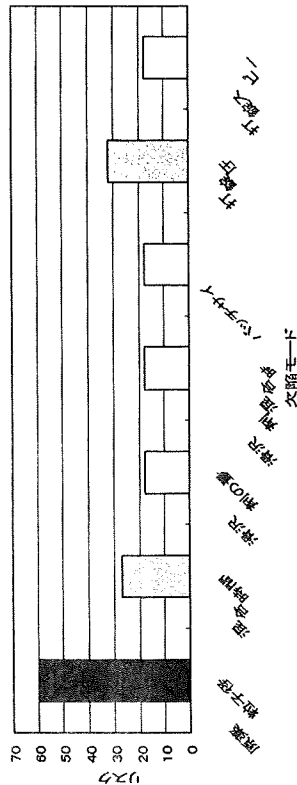


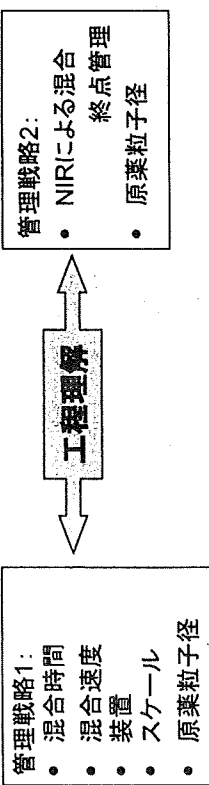
## 製造工程開発後のリスク評価: FMEA

製造工程開発後のリスク評価 (FMEA) を行った結果、原薬粒子径が最も最終製品の品質に影響を及ぼすことがわかった。

また、中リスクと判断した欠陥モードを含む混合工程及び打錠工程を重要工程と判断した。



## 混合工程における管理戦略



- ◆管理戦略1  
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
- ◆管理戦略2  
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、リアルタイムリリースを採用できる

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

## 管理戦略としてのDesign Spaceの検討及び構築

### (1) 溶出性

多次元解析を用いて原薬粒子径、清沢利比表面積、清沢利混合時間、回転速度及び打錠圧が溶出性に及ぼす影響を明らかにした。製造工程の開発を通して、混合工程、清沢利混合工程及び打錠工程が溶出性に与える影響は低いことと、原薬粒子径が溶出性に最も影響を及ぼすことが分かった。よって、原薬の粒子径をデザインスペースのメインプット変数として管理することとした。

### (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。

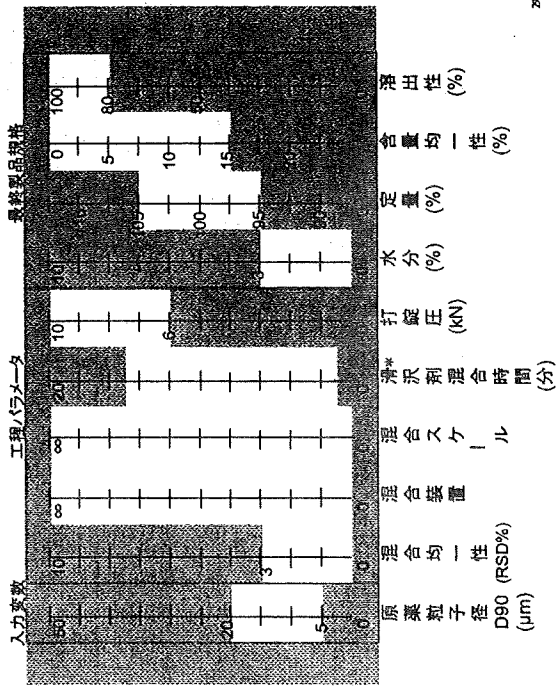
### (3) 定量

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、清沢利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、定量値の規格を設定し、管理戦略として、錠剤の平均質量を管理することとした。

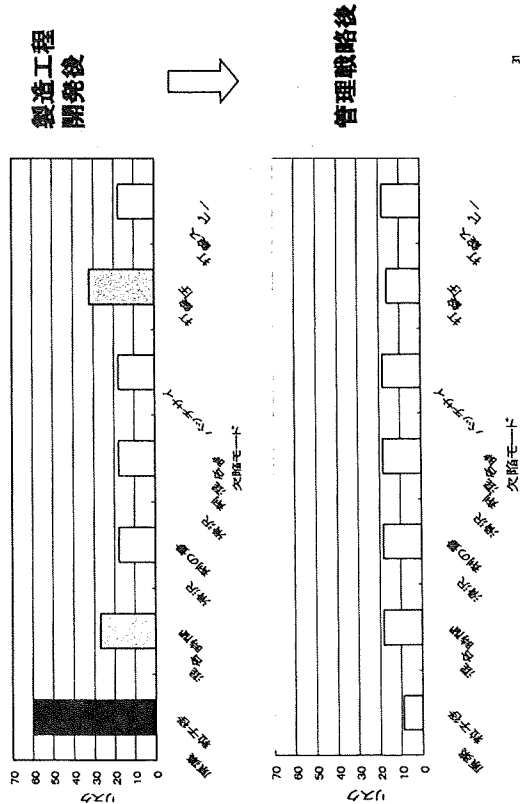
## デザインスペースの検討及び構築

- ◆本品のDS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)
- ◆本品のDSは、構成要素に相互作用がないことから平行座標軸法を使用

# デザインスペースの構築



# 管理戦略適用後のリスク評価: FMEA



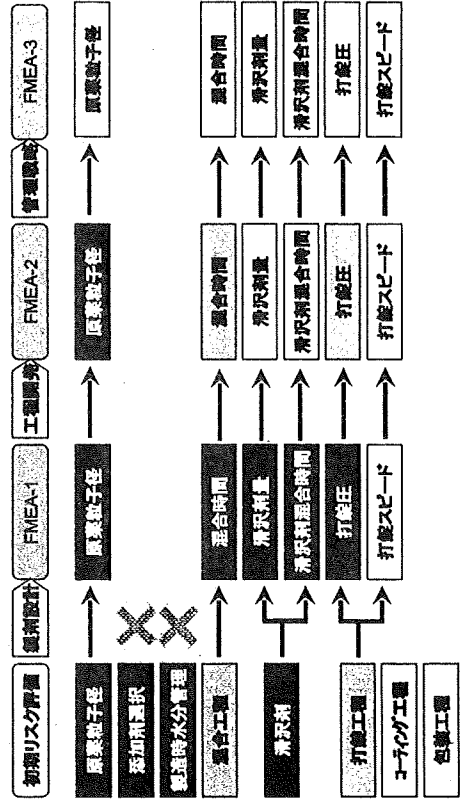
# 最終製剤の管理戦略

- 1) 溶出性  
影響が認められた、原薬粒子径、滑沢剤比表面積、滑沢剤混合時間及び平均打錠圧と溶出性の関係について多変量算法を確立することにより担保
- 2) 含量均一性  
混合工程においては、バリデートしたインラインNIRモニタリングシステムを設定し、一定の時間で終点管理するのではなく、フィードバック・ループにより管理
- 3) 含量  
混合工程での混合未含量及び打錠後の錠剤の平均質量で有効成分含量を担保

★線格及び試験方法を設定するが出荷時に試験を行わないこととした

# リアルタイムリリースの採用

# 製剤開発とリスク評価の流れ



## リアルタイムリリースの構築及びその導入の検討

- ➡ RTRとして溶出試験, 含量均一性試験, 含量を採用
- ➡ 含量均一性のRTRTとして使用するNIRにつき, 具体的なモニタリング試験法の記載内容を検討
- ➡ Mock P3に, NIRを試験に使用する際に重要であるキャリアブレーション, バリデーション及びシステム適合性の項目についてより詳細を記載
- ➡ 規格及び試験方法の内容について検討し, 代替試験法の記載内容について整備し, どのような場合に代替試験法が利用できるかを協議
- ➡ RTRを実践するために, RTRTを適用する手順だけでなく, RTR行為全体の管理や, RTRTをフォローする代替試験法の存在等についても議論し, デイジモンツリーを作成

## IWG ICH Q8 /Q9/Q10 Q&A より

- ◆ RTRTのみの最終出荷の禁止  
(出荷判断が必要)
- ◆ RTRTを採用しても最終試験は無くならない  
(安定性試験, 代替試験等として必要)
- ◆ RTRTIにおける不適合, 不具合による単なる最終試験への切り替えの禁止  
(原因の調査及び究明が必要)

## 研究班と同様の議論(GMPをベースとした議論)

## Decision Tree の採用

## リアルタイムリリース(RTR)と リアルタイムリリースTesting (RTRT)

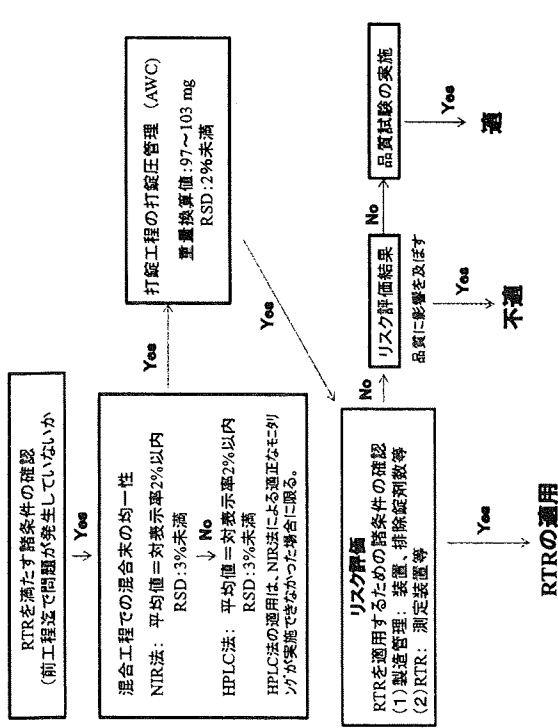
- ★リアルタイムリリース (RTR)  
試験方法, 代替法を含むシステム全体を指す
- ☆リアルタイムリリースTesting (RTRT)  
リアルタイムに試験を行うこと自体を指す



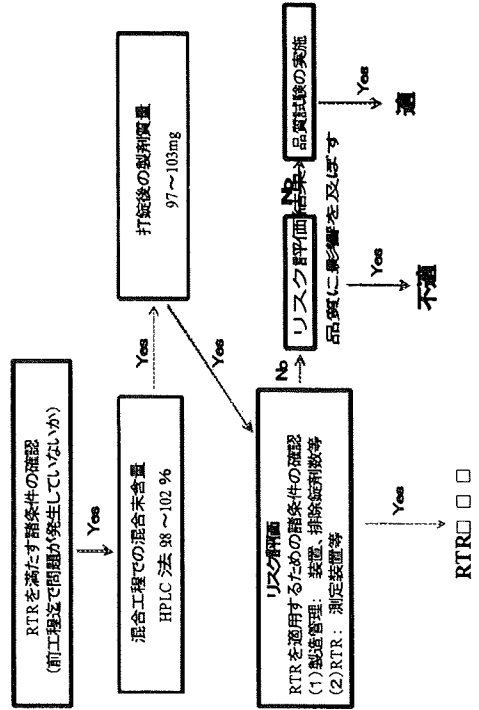
同じようの意味合いは異なる  
(Q8R1 STEP4 で新しく定義)

試験項目	試験方法	規格
肉眼観察	肉眼観察	白色の薬錠
溶出試験	紫外可視吸光度測定法 (アセトニトリル/水混液 (1:1))	標準品のスペクトルと比較するとき, 同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
粒度試験	液体クロマトグラフ法 (絶対検量法)	個々: 0.2% 以下 総懸濁物質: 1.0% 以下
含量均一性	混合工程での主要含量均一性及び打錠工程での打錠圧のモニタリングによる	
含量均一性(*)	紫外可視吸光度測定法 (アセトニトリル/水混液 (1:1))	製剤均一性 (含量均一性) の規定に適合する
溶出試験	原薬粒子径, ステアリン酸マグネシウム比表面積, 清洗和溶合時間及び打錠圧の管理による 装置: パドル法 試験液: 0.1%ラウリル硫酸ナトリウム 試験液量: 900 mL 回転数: 毎分50回転 定置法: 液体クロマトグラフ法 (絶対検量法)	30 分後の溶出率: Q=80%
含量 (定置法)	混合工程での混合未含量及び打錠工程の重量測定による	
含量 (定置法*)	液体クロマトグラフ法 (内標法)	表示量の95.0~105.0%

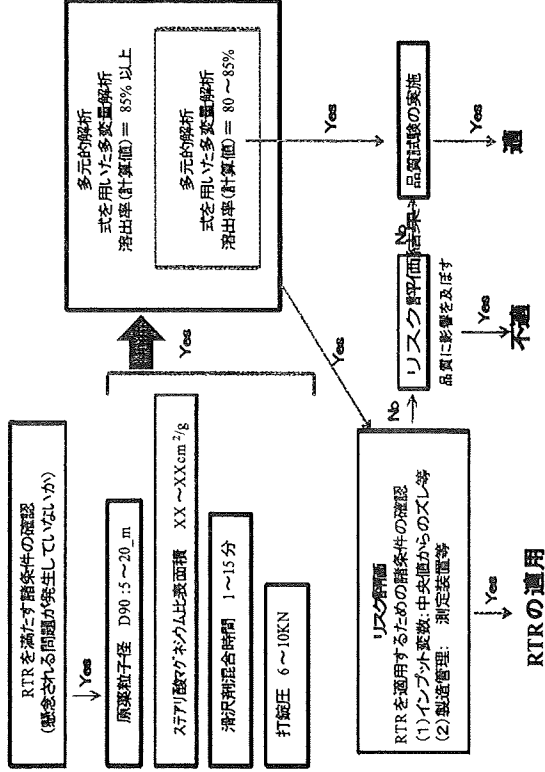
含量均一性試験(デジモンツリー)



含量(デジモンバリー)



溶出試験(デジモンバリー)



謝辞

- 東日本製剤懇談会(蛙の会)関係者の皆様
- 第1分科会のメンバーの皆様
- 本日ご来場の皆様

ご清聴ありがとうございました。

## Back UP

### 2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

#### 2.3.P.3.4.1 リアルタイムリリースの対象試験項目

(1) 含量均一性試験： 混合末の均一性及び打錠圧の管理値を定めた。

表 2.3.P.3.4.1.1-1 混合末の均一性の管理値

サンプリング時点数	n=10
判定値	平均値＝対表示率 2%以内
	RSD：1.0%以下

表 2.3.P.3.4.1.1-2 打錠圧の管理

制御範囲(重量換算値)	97~103 mg
RSD	1.0% 以下

(2) 溶出試験： 実験計画法を用い、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因子として取り上げ、溶出率に及ぼす影響について検討した。得られた試験結果を用いて多変量解析を行った。各因子に係数を乗じた総和に対し、溶出試験の実験値との残差平方和が最小となる係数を求めた。

溶出率 =  $108.9 - 11.96 \times \text{原薬粒子径} - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積} - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{打錠圧}$

別に工程管理項目として、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について、管理幅を設定した。

(3) 含量： 混合工程で得られる混合末中の主薬含量につきHPLCによる工程管理試験を設定した。パイロットプラントスケールにおいて、錠剤質量は製造工程をとおして時系列に20箇所からサンプリングした各10錠の質量について測定した。

含量(%) =  $\text{混合末含量} \times \text{製剤質量} \div \text{理論錠剤質量}$   
 混合末中の主薬含量(混合工程)： 98~102% (管理幅)  
 錠剤質量(打錠工程)： 97~103mg

## Mock P2 改訂版について

## Mock P2 改訂版の作成について

- ・2008年6月に日英版の意見募集(9月まで)
- ・Mock P2の広報活動  
製薬協, ISPE, DIA, 東薬工・大薬工, PhRMA,  
日本PDA, AAPS, ABPI, インターフェックス  
レギュラトリーサイエンスフォーラム等  
国立衛研薬品部のホームページで公開
- ・コメントの確認および修正し改訂版へ  
(全体への意見35件, 個別の箇所への意見321件)
- ・Mock P2(改訂版)の完成(2009年3月)  
近日公開予定(ホームページ上にて)

## Mock P2 初版からの主な修正点

- ・コメントより作成者の意図と異なる解釈がされていると思われた一部の図を差し替え
- ・コメントを基に, 規格値, 工程管理値, プロセスバリデーションの実験値, ステアリン酸マグネシウムの比表面積の記述を見直し
- ・RTRについての記述をより充実(P3/P5)
- ・リスクコアの定義とリスクコントロールの判断基準の明確化等のコメントより, 表現の修正等を行う

## Mock P2 初版からの修正(方針)

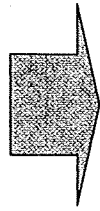
- ・本Mock P2はQbDのEnhanced Approach(デザイナーズスペース及びリアルタイムリリース)を採用する上での事例を示したもので要求事項ではないことを明記
- ・明らかな誤記及び改訂することにより理解を容易にするものについてストーリーに変更を生じない範囲で修正
- ・改訂することによりストーリーに影響を及ぼすもの, 各社判断の範疇で記載内容の濃淡に関するものに対しては改訂を行わない

## 承認申請書 Mock の紹介

製剤製造方法, 規格及び試験方法欄のモックアップ(記載例)

## 承認申請書 Mock の作成にあたって

- ・承認申請書は日本独自のシステム
- ・法的要件となる
- ・QbDについての記載例(申請例)は希少



### 製剤製造方法、規格及び試験方法欄の モックアップ(記載例)を作成

## リアルタイムリリースの記載方法

- RTRTを導入し、最終試験を実施しないときの必要事項の承認申請書への記載方法について議論
- RTRTはNIR, HPLC法等を用いた工程管理の結果を以って出荷試験に代えることから、これらの工程管理試験法及び管理値を承認申請書中で規格及び試験方法と同等に取り扱う必要がある
- 今回の承認申請書Mock中では、製造方法欄の工程管理の項にはRTRTに関連する試験方法の原理のみを示し、詳細な試験方法は規格及び試験方法欄に表記
- RTRを行う場合の基本的な判断基準は各試験方法中に表記すると共に、具体的なデザインジョイントリ-は添付資料中に示す

## デザインスペースの記載方法

- 関連するインプット変数及び工程パラメータは承認申請書の製造方法欄に幅記載で表記し、すべて一部変更承認申請対象事項として取り扱う(構成要素に相互作用がなく、平行座標軸法を用いて表現できるケース)
- デザインスペースの図は承認申請書の添付資料に提示する
- インプット変数及び工程パラメータに相互作用があり、多次元のデザインスペースを構築した場合、製造方法欄に多次元のスペースを表現することが困難
- 上記の場合は別添に図として提示することで、承認事項として取り扱うことが可能ではないか
- 多次元のデザインスペースのケースは今後の検討課題

## RTRTに用いるNIRについての記載項目

- ◆ 規格及び試験方法  
試験条件, 測定方法(スキャン範囲, 測定回数, 分解能), 機器(光源, 検出器), スペクトル前処理条件, 解析法
- ◆ システム適合性(システムの性能)
- ◆ キャリブレーション及びバリデーション手法
- ◆ 定期再バリデーション
- ◆ 代替試験法の規格及び試験方法

(記載例：続き)

RTRTに用いるNIRについての記載(例)

<第一工程> 混合工程  
 アモキノール <<30 w/w % >>, リン酸水素カルシウム水和物 <<53 w/w % >>  
 >>, D-マンニトール <<10 w/w % >>, 及びデンプン/グリコール酸ナトリウム  
 <<5 w/w % >> を混合する。混合終点は【工程管理1】により決定する。

【工程管理1】  
 相対標準偏差 3%未満 (NIR法)  
 混合均一性について、試験方法は【規格及び試験方法】製剤均一性 (RTRT) に示した試験方法 (NIR法) に従い試験するとき、相対標準偏差が3%未満である。

【規格及び試験方法】  
 【試験名】：製剤均一性 (RTRT)  
 【規格及び試験方法】  
 本試験はリアルタイムリリース試験として実施し、出荷規格とする。  
 <第一工程>混合工程における混合均一性及び<第三工程>打錠工程での錠剤質量が工程管理値に適合する。なお、<第一工程>混合工程における混合均一性は以下の試験法による。  
 稼動している混合機の外側より、ホウ酸ガラス製拡散ガラスを通して拡散反射型プローブを用いた近赤外線吸収スペクトル測定法により試験を行い、連続した6時点の定量値の相対標準偏差により測定する。

試験条件  
 測定方法 拡散反射法  
 光源 High energy air cooled NIR source  
 検出器 高密度InGaAs 検出器  
 スキャン範囲 7500~4000cm<sup>-1</sup>  
 スキャン回数 16回  
 分解能 8cm<sup>-1</sup>  
 スペクトル前処理条件 MSC (Multiplicative Scatter Correction)  
 解析法 PLS (Partial Least Squares)

システム適合性  
 システムの性能  
 対照評価法により主薬配合量が約100%であることが確認された混合末を用い含量を測定するとき、表示量に対し98.0~102.0%である。  
 本試験では以下のキャリブレーション及びバリデーションを実施し、必要に応じ定期再バリデーションを実施した検査線を用いる。

(記載例：続き)

キャリブレーション  
 主薬の配合量を表示量に対して70~130%の範囲内で調整した同一添加配合比の混合末を少なくとも5含量用いる。スペクトル前処理にはMSC、解析法はPLSを用いて検査線を作成する。  
 バリデーション  
 得られた検査線は実生産を反映した製造ロットを用いバリデーションを行う。  
 定期再バリデーション  
 適切に決められた期間ごとに実製造ロットを用い検査線のバリデーションを行う。  
 システム適合性、キャリブレーション及びバリデーションに用いる対照評価法は【規格及び試験方法】の定量法 (RTRT) のHPLC法を準用する。

【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、RTR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のメンブレンファンネルでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にアモキノール標準品 約0.45 gを精密に量り、アセトニトリル/水混液 (1:1) を加えて溶かし、正確に1 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、紫外可視分光測定法により試験を行い、波長284 nmにおける吸光度A<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>を測定する。



## Presentation Outline

### Global Challenges – Japan and beyond

PQLI-Global Realisation and Implementation of the ICH Quality Vision

Palais de Congres, Strasbourg, FRANCE, October 1, 2009

Yukio HIYAMA

Chief, 3<sup>rd</sup> Section, Division of Drugs  
National Institute of Health Sciences,  
Ministry of Health, Labour and Welfare, **JAPAN**

- **Background**  
2005 Pharmaceutical Affairs Law (PAL)  
Approval and Licensing system under PAL  
Regulations under the 2005 PAL  
Commitment of Manufacturing Process as Approval Matters, Drug master file
- **Challenges under the 2005 PAL & Implementation of ICH Q8-Q10**  
QbD applications  
Manufacturing contract and GQP  
GMP inspections

## Pharmaceutical Affairs Law (PAL)

Points on 2002 revision of the PAL (effective 2005, 2010 completion)

- **Post-marketing safety measures**  
**Concept of Marketing Approval Holder (MAH)**
- **Revision of the approval and licensing system**  
“Marketing Approval” rather than  
“Manufacturing/Importing Approval”

**Responsibility of MAH under PAL - as prerequisites for license of MAH -**

- MAH must comply with GQP for its License.  
\*GQP: Good Quality Practice  
Rules for quality assurance operations
- MAH must comply with GVP for its License.  
\*GVP: Good Vigilance Practice  
Rules for post-marketing safety management

English translation of GQP, GMP ordinances are posted at <http://www.pmda.go.jp/english/services/reviews/ordinance.html>

Revision of the Quality Regulations  
(Effective April 2005)

- 1. MAH's\* responsibility for the Quality management** \*Marketing Authorization Holder
- 2. Requirement Changes in Approval Matters**  
manufacturing process commitment
- 3. Drug Master File system to support CTD based application and MAH system**
- 4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP**
- 5. Revision and Consolidation of GMP standards**
- 5

Approval Matters

- **General name (for drug substance)**
  - **Brand name**
  - **Composition**
  - **Manufacturing process, including control of materials←NEW under rPAL**
  - **Dosage and administration**
  - **Indications**
  - **Storage condition and shelf-life**
  - **Specifications and analytical procedures**
- 7

**2. Manufacturing Process Commitment Application Form and Approval Matters-**  
**A Unique System**

- **Contents provided in the NDA application form are dealt with as “matters subject to approval.”**
  - **Contents described in approval letter are “legal binding” approval matters.**
- 6

Revision of the Quality Regulations  
(Effective April 2005)

- 1. MAH's\* responsibility for the Quality management** \*Marketing Authorization Holder
- 2. Requirement Changes in Approval Matters**  
manufacturing process commitment
- 3. Drug Master File system to support CTD based application and MAH system**
- 4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP**
- 5. Revision and Consolidation of GMP standards**
- 8

4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP

- **Became a requirement for product approval**
- **GMP inspection prior to approval (new product application and partial change (pre-approval ) of the approval matters, and periodical GMP inspection in post-marketing phase**
- **GMP inspection at foreign sites**

9

Revision of the Quality Regulations  
(Effective April 2005)

1. **MAH's \* responsibility for the Quality management Marketing Authorization Holder \***
  2. **Requirement Changes in Approval Matters manufacturing process commitment**
  3. **Drug Master File system to support CTD based application**
  4. **Consolidation of the Legal Positioning of GMP**
  5. **Revision and Consolidation of GMP standards**
- Product Release by Quality Control Department  
Change Control and Deviation Control

10

2009 ISPE PQLI in Strasbourg  
**Challenges under the 2005 PAL with the ICH vision and principles**

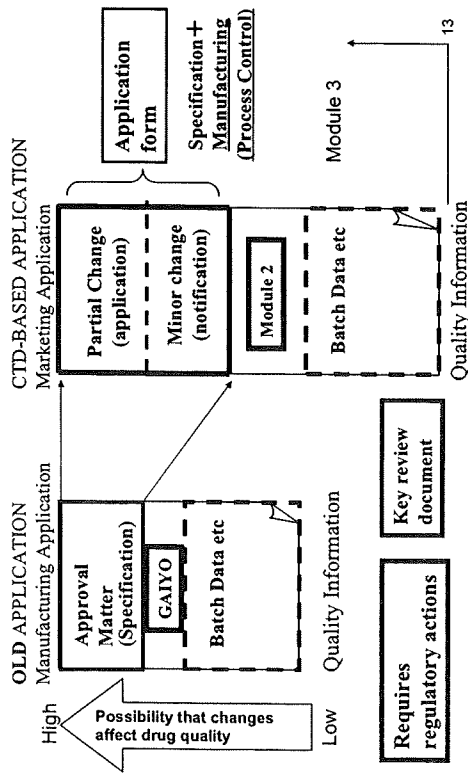
- **Manufacturing process description (Existing products, Products with Enhanced approach, API with DMF)**
- **Meeting GQP expectations varies**  
Missing Quality agreements, Periodical quality assurance
- **Foreign GMP inspections**

11

**Pharmaceutical Affairs Law(PAL), ICH Q8/Q9/Q10 and MHLW Grant Regulatory Science Studies**

PAL regulation changes	ICH discussion	Regulatory science groups
<b>2002</b> Revised PAL published	<b>2002</b> CTD Q&A	<b>2002</b> QS/GMP guidance
<b>2004</b> PMDA established New GMP standards	<b>2003</b> GMP workshop in Brussels Q8 and Q9 started	<b>2003</b> Approval matters Inspection Policy Approval matters
<b>2005</b> Approval matters policy Revised PAL enforced	<b>2004</b> Q8 reached step 2	<b>2004</b> Approval matters GMP guidelines
Inspection policy published	<b>2005</b> Q9 reached step 2 Q8 and Q9 reached step4	<b>2005</b> Inspection Policy Skip Test guidance
<b>2006</b> Product GMP guidance	<b>2007</b> Q10 and Q8R reached step 2	<b>2006-2008</b> Inspection Checklist
<b>2008</b> GMP for IP (clinical supply)	<b>2008</b> Q10 and Q8R reached step4 Q-IWG and Q11 started	<b>2008</b> P2 application mock Change management system GMP for IP

## Application Form under the rPAL



## Approval Matters Policy

Notification from Director of Evaluation and licensing division, 0210001 February 10, 2005

- **Manufacturing Process: Principles and end points of the critical manufacturing steps with key operational parameters of commercial scale are approval matters. Principle and quality end point for each manufacturing step are subject to pre-approval review.**
- **In-process procedure is pre-approval matter if it replaces final specification test.**

## Approval Matters Policy (continued)

- **A pilot scale manufacturing processes may be submitted at Application.**
- **The commercial scale processes will be subject to Pre-approval GMP inspection and the commercial scale must be described in the approval.**
- **Pre-approval vs. notification classification may be determined through the review process**

2009 ISPE PQLI in Strasbourg

## Health and Labour Sciences Research Grant

- 2006-2008 MHLW "Approval matters" study group began to discuss new QoS (module 2 in CTD)
  - Encourage more description on pharmaceutical development and on justification of manufacturing process according to ICH Q8 and the revised PAL.

Three sub-themes (according to Q8)

- Enhanced approach
- Manufacturing Process (Design space) and Quality Control (Real Time Release)
- Minimum (Baseline or Traditional) approach
- Design space in formulation

# P2 mock for enhanced

2009 IPE BOLIP Strasbourg

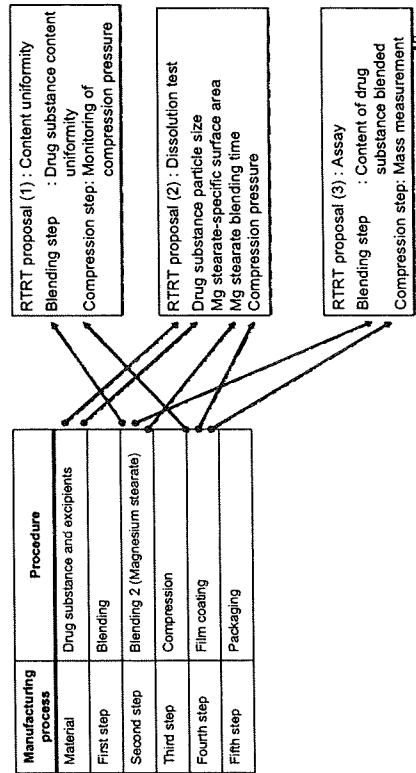
## approach

- Risk Assessment before Development, after Process Development and after Risk Control
  - Design Space and Real Time Release
- The mock(2008version) is posted at <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-E.html>
- DS and RTR into Approval Letter
  - Decision tree for RTR
  - Description of in-process NIR into a test method

The study group thank AstraZeneca for the basis of product profile and data set. Also the group thank comments on the 2008 version.

17

## Relationship between Sakura Tablet Manufacturing Process and RTRT Process Parameters



19

## Risk Assessment Steps during the Sakura Tablet Development

Approach for Control Strategy

Initial risk assessment (PHA, EFMEA)

Study for influence of critical steps on the quality attributes of tablets

Establishment of Design Space

Apply Real Time QC/Release

Risk assessment after applying control strategy

## Application Form for Sakura Tablet Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Methods

- [Manufacturing method]
- [Range of manufacturing process]: Manufacture, packaging, labeling, storage, and testing of Sakura Tablet
- Critical steps
- <First Step> Blending process
- <Second Step> Second blending process
- <Third Step> Compression process
- <First Step> Blending process
- Blend 30 w/w% amikacin, 53 w/w% calcium hydrogen phosphate hydrate, 10 w/w% d-mannitol, and 5 w/w% sodium starch glycolate. Determine the blending end point according to [Process control 1]. [Process control 2]
- <Second Step> Second blending process
- To the mixture obtained from the First Step, add 2 w/w% magnesium stearate relative to the composition of the Sakura Tablet, and blend the mixture using a tumbling mixer for 1 ~ 15 min.
- <Third Step> Compression process
- Compress the mixture obtained from the Second Step at 6 ~ 10 kN using a rotary tableting machine (with a punch of 300g) to obtain the tablet.
- <Fourth Step> Coating process
- Transfer the compressed tablets that were manufactured in the Third Step into a coating pan, and spray coat them with a coating solution.
- <Fifth Step> Packaging, labeling, and storage processes
- [Control item in the Second Step (Raw material)]
- Specific surface area of magnesium stearate (Brunauer, Emmett, and Teller (BET) method)
- [Process control 1]
- Relative standard deviation: Less than 3% (near-infrared (NIR) method)
- When the blending homogeneity is tested on the basis of the test method (NIR method) as determined by the uniformity of dosage units (RTRT) of [Specifications], the relative standard deviation is less than 3%. [Process control 2]
- Content: 98 - 102% (high-performance liquid chromatography (HPLC) method)
- When the content is tested on the basis of the test method (HPLC method) as observed in the assay [Process control 3]
- When the mean weight of the tablet (following compression) is measured, the content is observed to be  $100 \pm 3.0\%$ .

Application Form for Sakura Tablet  
Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Methods

- [Specifications]
- [Test name] Uniformity of dosage units
- [Specifications]
- This test can be substituted with the uniformity of dosage units test (RTRT), which is a real-time release test and is not conducted at the time of release.
- At a time-point at which the manufacturing procedure has been changed, if the content uniformity test is performed according to the following method until the verification for each process control procedure is entirely completed, it is observed to comply with the designated specifications.
- Further, if the RTR is not applicable in a particular case in which the effects of the quality of Sakura Tablets have been verified in the results of risk assessment, and if the content uniformity test is performed according to the following method in such a case, it is observed to comply with the designated specification.
- Take 1 Sakura Tablet, add 50 mL of a mixture of acetonitrile and water (1:1) into it, and shake the mixture until the tablet disintegrates. Sonicate the resultant solution for 10 min, and add a mixture of acetonitrile and water (1:1) into it to make its volume exactly 100 mL. Filter this solution through a membrane filter (pore size, 0.45 µm), and use the filtrate as the sample solution. Separately, accurately weigh approximately X.XX g of amokinol reference standard, and dissolve it in a mixture of acetonitrile and water (1:1) to make the volume of the solution exactly V mL. Measure exactly 5 mL of this solution, add a mixture of acetonitrile and water (1:1) to make the volume exactly 100 mL, and use this solution as the standard. Perform the test with the sample and standard solutions as directed under the Ultraviolet-visible Spectrophotometry, using a mixture of acetonitrile and water (1:1) as the control; thereafter, determine the absorbance - AT and AS - of the sample and standard solutions at 284 nm.

2009 ISPE PQLI in Strasbourg

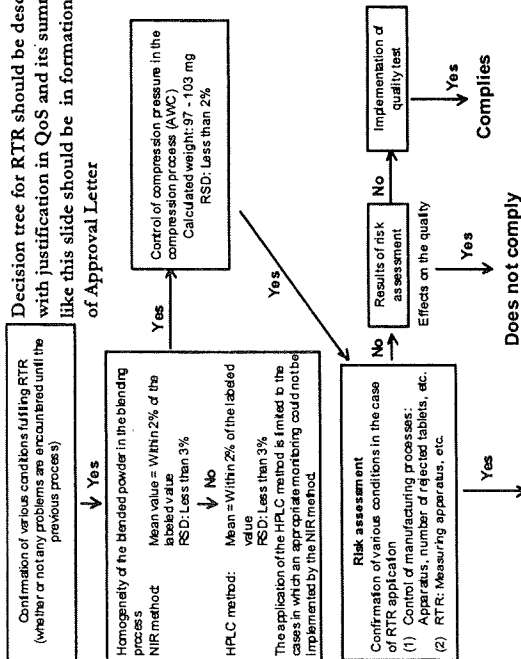
## Implementation issues of Q10 in Japan

- Very important ICH guidance for PQS for every pharmaceutical industry
- Q10 says "ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements. Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to current regional GMP requirements is optional." Under the Japanese environment, it should read "ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements. Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to GMP and pharmaceutical GQP requirements is optional."

Application Form for Sakura Tablet  
Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Methods

- [Specifications]
- [Test name: Uniformity of dosage units (RTRT)]
- [Specifications]
- This test is performed as a real-time release test, which is subsequently set as the release specification.
- The homogeneity of the blend in the blending process <First Step> and the tablet weight in the compression process <Third Step> conform to the specification of the blend in the blending process <First Step> is tested according to the following test method.
- Note: 1. The test is performed by Near-infrared Spectrophotometry (NIR) using the probe in the diffuse reflection mode through a borosilicate plate glass from the exterior of the operating bending equipment, by which the uniformity of the blend is determined by the relative standard deviation of the assay values at 6 consecutive points.
- Operating conditions:
- Measurement method: Diffuse reflectance
- Light source: High-energy air-cooled NIR source
- Detector: High-sensitive InGaAs detector
- Scanning range: 1600~4000 cm<sup>-1</sup>
- Wavelength accuracy: 1600 nm
- Resolution: 8 cm<sup>-1</sup>
- Conditions for the pretreatment of spectrum: Multiplicative Scatter Correction (MSC)
- Analytical method: Partial least squares (PLS)
- System suitability:
- System performance:
- The calibration curve is validated using the blending powder in which the content of the drug substance has been verified to be approximately 100% according to a control evaluation procedure, this content is 98.0% - 102.0% according to the labeled amount.
- In the present study, the following calibration and validation processes are performed; further, a calibration curve obtained for the periodic revalidation implemented is used, if necessary.
- Calibration: A minimum of 5 samples that are to be used are prepared in the range of 70% - 130% of drug substance relative to the labeled amount, containing the excipients in the same excipient ratio as that of Sakura Tablet. The pretreatment of the spectrum uses MSC, and the analysis is done by constructing a calibration curve by PLS.
- Validation: The calibration curve obtained is validated using the production lots that reflect the commercial production.
- Periodic revalidation: The control evaluation procedure is validated using commercial production lots at appropriately predetermined intervals.
- The control evaluation procedure to be used for the system suitability, calibration, and validation testing follows the assay method (RTRT) used in HPLC provided in the [Specifications] section.

Decision tree for RTR should be described with justification in QoS and its summary like this slide should be in formation section of Approval Letter



## Implementation issues of Q10 in Japan-continued

- Much of ICH Q10 expectations are covered by GMP and by GQP. All the four elements in Q10 are requirements based on PAL, GMP and GQP (while continual improvement is not required by the regulations. )
- Variety of MA holders under GQP  
Self contained,  
Large international companies  
Previously importation licensees
- Is more rigorous GQP inspection needed?

25

Working relation with foreign manufacturing site GQP-GMP

### ■ Inadequate or no contract between MAH and site

- Large international companies are NOT willing to write Supply/Quality Agreement between its manufacturing site and MAH(??)
- If size of purchase/supply is small, vendors are unwilling to write contract(??)

### ■ Importers keep information from MAH

- In the case of Heparin, most of MAHs did not have information required by the PAL and GQP.

The regulation requires a contract with manufacturers of the products and describe the details of the agreement in the quality assurance duty procedure documents the periodical verification, by the marketing authorisation holder.

With or without contract manufacturing, proper control must be in place.

- "Because we use foreign manufacturers, it is difficult to obtain necessary information" --- This is Serious PAL violation

## Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-Drugs, Cosmetics and Medical Devices No136, 2004 (GQP)

### Self inspections)

Article 13 The marketing authorisation holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., have the person designated beforehand conduct the following duties.

- (1) To conduct the self-inspections periodically on the quality assurance duties and to establish records of the results, and
  - (2) .....  
 2. The marketing authorisation holder of drugs, in case where important improvements are necessary based on the results of the self-inspections, shall have the quality assurance manager take necessary actions, establish records of the actions and report in writing the results of the actions to the general marketing manager.
- (contract with Manufacturers, etc)  
 Article 7 The marketing authorisation holder of drugs shall conclude a contract for the following items with manufacturers, etc. of the products and describe the details of the agreement in the quality assurance duty procedure documents, etc. to ensure that the manufacturing control and quality control are conducted properly and efficiently by the manufacturers, etc.
  - (3) The nature and extent of the periodical verification, by the marketing authorisation holder, of the the manufacturing duties that they are conducted under the proper and efficient manufacturing control and quality control

26

2009 ISPE in Brussels

## GMP/QMS Inspection for Foreign Sites

- GMP/QMS\* inspection for foreign manufacturing facilities started since April, 2005.
  - Number of facilities inspected (~February, 2009)
    - Pharmaceuticals: 187
    - Medical devices: 58
- QMS\*: Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In-vitro Diagnostic Reagents;

28

**On site GMP inspections**  
2009 ISPE in Brussels  
*for foreign facilities*

By Category	Cate Apr.2005-Feb.2009					Total
	EU	North America	Central and South America	Asia	Others	
Sterile drugs, Biologics	42	39	1	5	0	87
Solid products	1	10	0	4	0	15
API (chemicals)	26	10	3	31	1	71
Packaging site, testing labs	2	12	0	0	0	14
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>71</b>	<b>4</b>	<b>40</b>	<b>1</b>	<b>187</b>

**On site inspections for foreign facilities**

By Category	Cate April.2005-March.2008					Total
	EU	North America	Central and South America	Asia	Others	
Sterile drugs, Biologics	23	30	0	2	0	55
Solid products	1	8	0	2	0	11
API (chemicals)	17	7	1	8	1	34
Packaging site, testing labs	0	10	0	0	0	11
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>55</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>110</b>

**On site GMP inspections**  
2009 ISPE in Brussels  
*for foreign facilities*

By Category	Cate Oct.2008-Feb.2009					Total
	EU	North America	Central and South America	Asia	Others	
Sterile drugs, Biologics	12	6	1	2	0	21
Solid products	0	0	0	1	0	1
API (chemicals)	3	0	0	16	0	19
Packaging site, testing labs	1(Biologics)	1	0	0	0	2
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>43</b>

**Problems experienced in foreign on site inspection**

- Discrepancy between Japanese Application file and actual operations in the manufacturing site
- Nonconformity to the Japanese Standards for Biological ingredients

→ Insufficient concern of Japanese marketing approval holder in control of manufacturer on foreign site



2009 ISPE POLI in Strasbourg

## Challenges under the 2005 PAL with the ICH vision and principles

- Understanding of the new regulations
- Variety of MAHs
- Manufacturing process description (Existing products, Products with Enhanced approach, API with **DMF-Q11 will clarify key expectations**)
- Meeting GQP expectations varies  
Missing Quality agreements, Periodical quality assurance
- Foreign GMP inspections

33

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

## 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

武田薬品工業株式会社  
松永 浩和

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。

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

### 研究班の構成メンバー\*

- 第一分科会
  - 榎山 行雄
  - 浅田 隆太
  - 中西 民二
  - 岡崎 公哉
  - 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 山田 哲
- 第二分科会
  - 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
  - 待田製薬
- 第三分科会
  - 千佳子
  - 菅司 二郎
  - 石川 健亮
  - 江藤 誠太
  - 加藤 樹弘
  - 下高 村山 俊夫
  - 高田 丸山
  - 丸山

- 第二分科会
  - 奥田 謙宏
  - 山田 一弘
  - 大内 博文
  - 鈴木 泰邦
  - 谷口 望
  - 増田 義彦
  - 森田 一厚
  - 渡辺 一
- 第三分科会
  - 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
  - ハリエル
  - シエリング・プラウ
  - 持田製薬
  - 帝人ファーマ
  - 帝人三養製薬
  - 協和発酵
  - 国立医薬品食品衛生研究所
  - 大日本住友製薬
  - エーセンファーマ
  - ヤンセンサイエンス
  - 大鵬薬品工業
  - ワイス
  - 日本オクルガノン
  - アステラス製薬
  - クラクノ・スミスクライン

### Mock CTD作成に用いたモデル(前提条件)

- ・ 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

### 製剤設計

- ① 原薬が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、直打法による製造法を採用した。
- ② 配合変化試験の結果から以下の処方を選択した。  
(圧縮特性、添加剤の溶解性、原薬の苦味等を考慮)

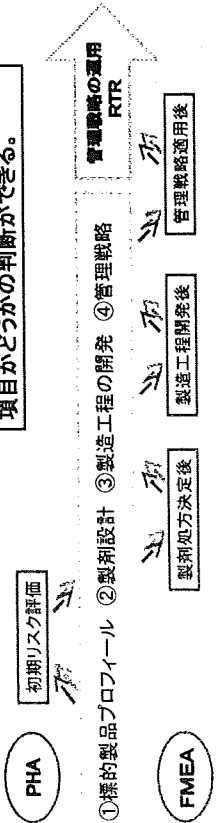
配合目的	規格	成分名	サクラ錠30mg 1錠(100mg)中
有効成分	別記規格	アモキシノール	30 mg
賦形剤	日局	リン酸水素カルシウム水和物	適量
賦形剤	日局	D-マンニトール	10 mg
崩壊剤	日局	デンプングリコール酸ナトリウム	5 mg
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
ユ-テイグ*剤	日局	ヒプロメロース	2.4 mg
光沢化剤	日局	マクロゴロール6000	0.3 mg
着色剤	日局	酸化チタン	0.3 mg
着色剤	薬添規	三二酸化鉄	微量

2

**本検討で使用したRTR試験項目**  
 1. 予備危険源分析 (PHA)  
 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/又は製品性能に与えらるる影響に関して、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確定されれば、リスク低減を用いて、潜在的な  
 欠 陥を除く、阻止、低減、抑制することができる。

FMEAは製品とプロセスの理解に依存する。FMEAは複雑なプロセスの解析を可能な段階まで  
 系統的に細分化する。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  
 適切なタイミングでリスク評価を実施  
 することによって、採り上げるべき工程管理  
 項目がどうかの判断ができる。



7

### 製造方法の概要と製造パラメーター及び工程管理項目の関係

工程	操作	原材料	製造パラメーター	工程管理項目
原料		原薬 ステアリン酸マグネシウム		原薬粒子径 比表面積
第1工程	混合	原薬 リン酸水素カルシウム水 和物 D-マンニトール カルボキシメチルスターチナ リウム	混合速度 混合時間	主薬混合均一性 主薬混合末含量
第2工程	混合2	ステアリン酸マグネシウム (St-Mg)	混合時間	混合時間
第3工程	打錠		充填速度 打錠圧力 錠剤質量	質量(偏差) 硬度、厚み 錠剤質量
第4工程	フィルムコート ング	ヒプロメロース、マクロール 6000 三二酸化鉄		外觀
第5工程	包装			

### 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ァイ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

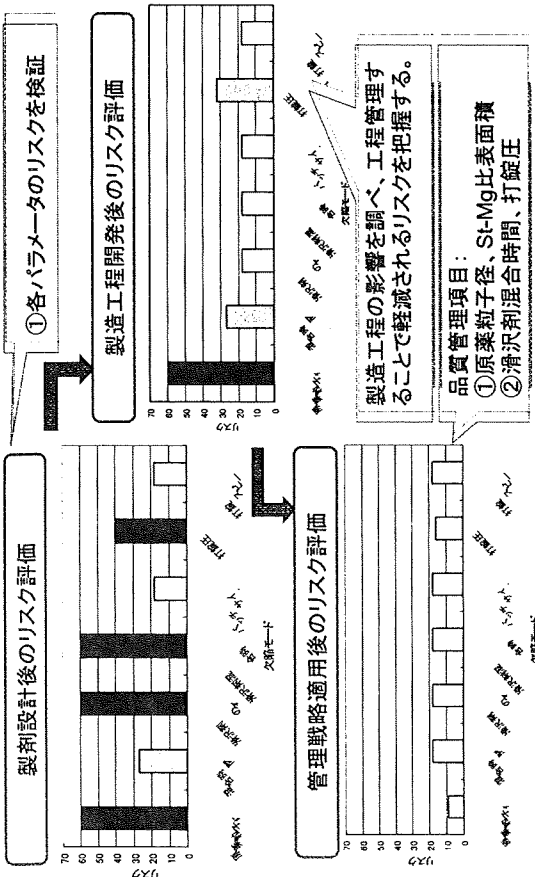
- リストアップする。①が②が品質特性に及ぼす影響の程度を評価する。
- ③ リスクの高い工程を管理することで、最終製品の品質特性に代わる管理が  
可能と考える。

RTR試験項目	原薬粒子径	添加剤の選別	製造時の水分管理	混合	清液剤	打錠	コーティング	包装
品質均一性	●	●	●	●	●	●	●	●
質量均一性	●	●	●	●	●	●	●	●
分粒	●	●	●	●	●	●	●	●
錠剤質量	●	●	●	●	●	●	●	●
硬度	●	●	●	●	●	●	●	●
厚み	●	●	●	●	●	●	●	●
錠剤質量	●	●	●	●	●	●	●	●
外觀	●	●	●	●	●	●	●	●
安定性-化学的	●	●	●	●	●	●	●	●
安定性-物理的	●	●	●	●	●	●	●	●

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.2-1 初期リスク評価要約

# 製剤開発段階のリスクマネジメントの流れ (FMEA)



工程管理項目とリスクの関係を定量的に把握 → RTR管理項目の選定

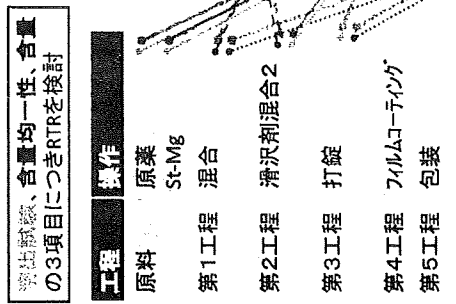
## 製造パラメータと品質パラメータ

工程	操作	製造パラメータ	品質特性
原料			原薬粒子径 St-Mg比表面積
第1工程	混合	混合速度 混合時間	主薬混合均一性 主薬混合未含量
第2工程	混合2	St-Mg混合時間	
第3工程	打錠	充填速度 打錠圧力	硬度 厚み 錠剤質量(実測)
第4工程	フィルムコーティング		外觀

RTR戦略で選択した製造パラメータ及び品質特性  
 溶出評価: 原薬粒子径、St-Mg比表面積、Mt-Mg混合含量均一性、主薬混合未均一性、打錠圧力を選択  
 含量: 主薬混合未含量、錠剤質量を選択

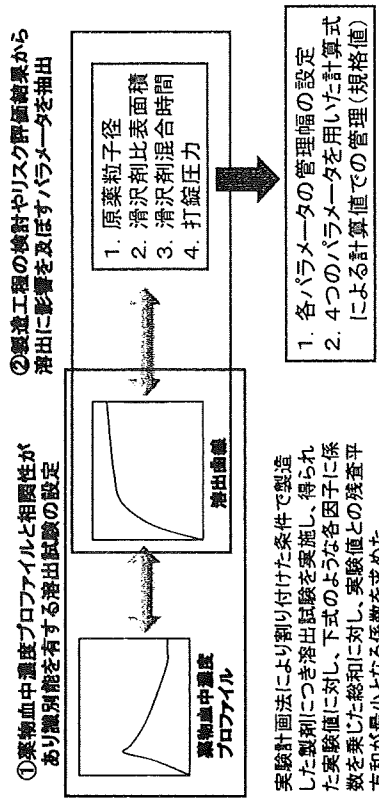
# サクラ錠の製造工程と製剤の規格及び試験方法との関係

試験項目	試験方法	規格
外觀	肉眼観察	白色の錠剤
崩壊試験	崩壊試験機を用いた試験 (フセトニトリル/水溶液 (1))	標準品のスペクトルと比較する とき、同一波長のところと同様 の強度の吸収を認める。
原料	原薬	St-Mg
第1工程	混合	細々: 0.2%以下 総質量割合: 1.0%以下
第2工程	滑沢剤混合2	製剤均一性 (含量均一性) の規定に適合する
第3工程	打錠	
第4工程	フィルムコーティング	
第5工程	包装	
溶出試験	装置: パドル法 試験液: 0.1%クワリル硫酸ナトリウム 試験液量: 900 mL 回転数: 毎分50回転 定数: 液体クロマトグラフ法 (絶対質量測定)	30分後の溶出率が80% (Q)以上
含量 (定数)	液体クロマトグラフ法 (内標法)	表示量の95.0-104.0%



いくつかの工程管理項目を用いて、出荷試験に相当する評価ができるイメージ

## 溶出評価に関する品質管理戦略



実験計画法により割り付けた条件で製造した製剤につき溶出試験を実施し、得られた実験値に対し、下式のような各因子に係数を乗じた総和に対し、実験値との残差平方和が最小となる係数を求めた。

実験値 =  $aX + bY + cZ$

溶出率 (%):  
 $108.9 - 11.96 \times \text{原薬粒子径} - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{St-Mg比表面積} - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間} - 3.783 \times 10^{-4} \times \text{打錠圧}$

品質管理戦略  
 品質管理項目  
 1. 各パラメータ毎の管理  
 2. 計算値(溶出率%)での管理(通常の規格よりも厳しく運用)  
 3. 規格ギリギリの場合の品質確認(従来の試験を実施し確認)