

品質：新しいパラダイム

主なメッセージ

科学はもはや孤立した存在ではなく、  
製品／工程のライフサイクルにわたって、  
品質マネジメントシステムの中に生きている

品質：新しいパラダイム  
新しいパラダイムが重視している点

1. 品質は、主として組み込まれるべきもので、追加的な試験や検査によって改善するものではない
2. 製品のライフサイクル全期間にわたる、近代的な科学のより良い利用
3. 品質リスクマネジメントは、製品のライフサイクル全期間にわたって、重要な達成のための手法である
4. 頑健な医薬品品質システムは、適切な知識管理とともに、製品のライフサイクルを通じて品質を保証する
5. 企業・規制当局両者のための開発、製造および品質に対する統合的なアプローチ

Q8, Q9, Q10 実施作業部会 (IWG)

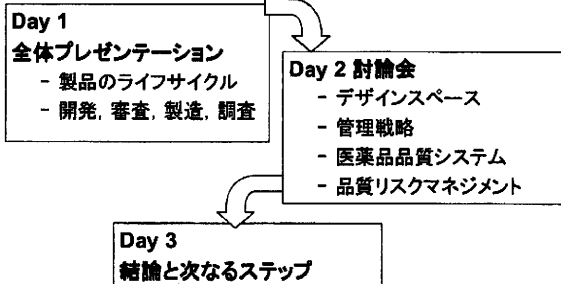
• Q8, Q9, Q10 IWG の役割:

- 「品質指針に対する伝統的なアプローチからの脱却を主たる背景として、明確さをもたらし、さらなる説明を行い、曖昧さと不確実性を取り除くことによって、これらのコンセプトを適切に実施することができる。」
- 技術的課題と関連する文書の作成
- 実施に伴う新たな問題、既存のICHガイドラインへの影響
- コミュニケーションとトレーニング

• 3種における、企業および規制当局（審査員と調査員）向けの独自のトレーニングプログラム:

- 2010年6月2～4日 タリン
- 2010年10月6～8日 ワシントン
- 2010年10月25～27日 東京

本研修会の構成



Q8, Q9, Q10 の実施に関するトレーニング

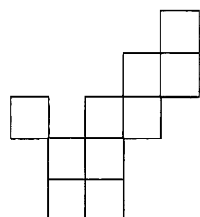
• 事例研究に基づくトレーニング

- Q8, Q9, Q10の統合的な実施と、製剤および関連する作業への適用
- 規制当局－企業間の率直な対話の機会
- 研修会からのフィードバックを利用して、ICH Q8, Q9, Q10の理解と実施をさらに促進する

謝辞

本研修会のプレゼンテーションは、ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWG)のメンバー各位により作成されました

- Jean-Louis Robert (rapporteur)
- Diana Amador-Toro
- Robert G. Baum
- Nicholas Cappuccino
- David Cockburn
- Georges France
- Richard L. Friedman
- Nigel Hamilton
- Hirotda Nagai
- Yukio Hiyama
- Fusashi Ishikawa
- Takao Kiyohara
- Urs Kopp
- Akira Kusai
- Yoshihiro Matsuda
- Motoaki Mitsuki
- Elaine Morefield
- Jacques Morénas
- Masatoshi Morisue
- Markus-Peter Müller
- Tamiji Nakanishi
- Moheb Nasr
- Kazuhiro Okochi
- Anthony Ridgway
- Rachael Roehrig
- Stephan Rönninger
- Swroop Sahota
- Hideki Sasaki
- Tetsuhito Takarada
- Shigeki Tamura
- Krishnan Tirunellai
- Mats Welin
- Jean M. Wyrvatt
- A J van Zyl



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

## ICH Q8, Q9, Q10ガイドラインを製品ライフサイクルにわたりにどのように接続させ実践するか

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 免責事項

このプレゼンテーションに含まれる情報は、ICH Q-IWGメンバーの専門知識および経験に基づくものであり、トレーニング研修会のためにICH Q-IWGメンバーの見解を示すものである。

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 2



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 概要

- 研修会の達成目標
- ICH Q8, Q9およびQ10
- 製品ライフサイクルにわたり、これらのガイドラインを連携的に実践するか
- ICH Q8, Q9およびQ10の有用性
- 重要メッセージ
- 結論

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 3



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 研修会の達成目標

- 本講演の目的は、Q8, Q9およびQ10の間の関連と、これらのガイドラインの連携的な実践を概説することである
- 本講演は、規制当局(審査および/または調査)が期待するものの概説を意図するものではない
- 本研修会では、
  - Q8, Q9およびQ10の統合的な実施に関するトレーニングを提供する
  - 参加者が実施戦略と経験を共有できるようにする
  - 参加者の意見を求め、実施に関わる問題点や懸念事項を明らかにする

© ICH, Tokyo, October 2010

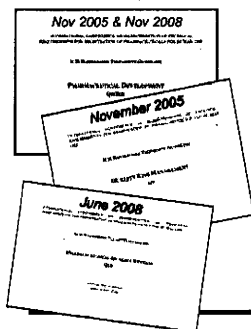


slide 4



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### ICH Q8, Q9およびQ10



- ハイレベルの指針(指示をするものではない)
- 科学およびリスクに基づく
- 系統的なアプローチを推進
- 製品のライフサイクル全体にわたって適用可能
- 接続し医薬品の品質を向上させることを意図

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 5



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 製剤開発 - Q8(R2)

- 製品および製造工程の開発に対する、科学とリスクに基づくアプローチについて記述
- デザインスペース、規制の弾力的な取り組みという概念を導入
- Quality by Design (QbD) の概念を導入し、QbD開発アプローチとデザインスペースの例を提供

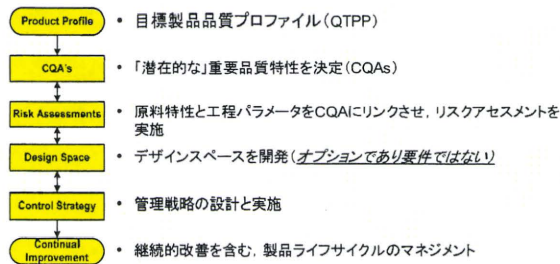
© ICH, Tokyo, October 2010



slide 6

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### Q8(R2) - QbDアプローチの例



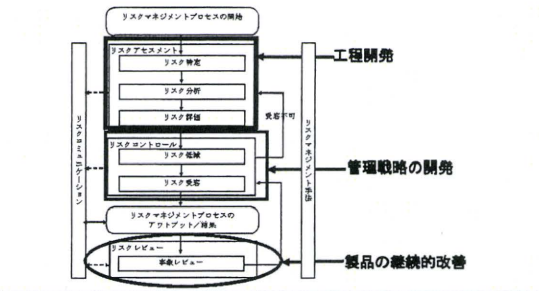
ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 品質リスクマネジメント - Q9

- 品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーションおよびレビューに対する系統的なプロセスについて記述
- 製品ライフサイクル(開発、製造、流通)を通じて適用される
- 品質リスクマネジメントに関する原則、方法論およびツールの例を含む
- 品質に対するリスクのアセスメントは、
  - 科学的知識に基づいていること、
  - 患者の保護に結びついていること、
  - 製品のライフサイクル全体におよぶこと、が必要

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 品質リスクマネジメントのプロセス - Q9



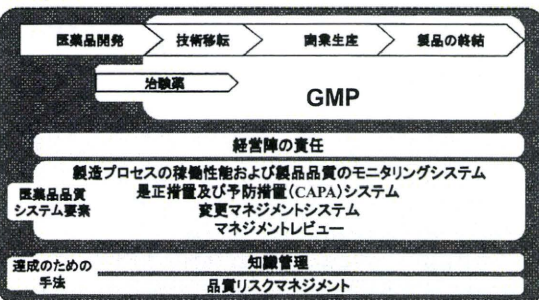
ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 医薬品品質システム - Q10

- 製造プロセスの稼働性能と製品品質の管理状態の確立と維持を促進する主要なシステムについて記述
- 継続的改善を促進
- 製品のライフサイクル全体にわたり、原薬および製剤に対して適用される
- 適切な製剤開発 (Q8R(2))と頑健なPQS (Q10)の組み合わせによって、規制の弾力的な取り組みの機会が提供される。PQSの要素には以下のシステムが含まれる
  - 製品品質の追跡と傾向分析を行うシステム
  - モデルを維持し、必要に応じて更新するシステム
  - プロセスの変更が成功していることを内部で検証するシステム

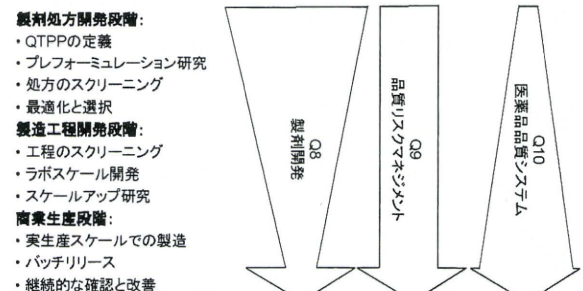
ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### 医薬品品質システム - Q10



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

### ICH Q8, Q9およびQ10の接続



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

3つのガイドラインを連携的に実践するか

- 続くスライド4枚(スライドNo.14~17)は、製品ライフサイクルの様々な段階における、Q8, Q9, Q10の連携的実践を示すことを目的とする
- 各段階における活動を完全に表すことを意図するものではなく、これらの活動の正確なタイミング(段階)を示すことを意図するものでもないことに注意

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 13

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

製剤処方開発段階

	ICH Q8 (R2) - 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 - QRM 関連する活動	ICH Q10 - PQS 関連する統合的な活動
製剤開発プロセス ファイル(QTPP)	• 原料の臨床試験および非臨床試験: バイオアベイラビリティ, PK/PD および安全性	• 異常のニーズと異常の潜在的なリスクを評価するための形式にとらわれない、または形式に従ったリスクアセスメント	• 試験管理/版に身についている試験(標準、リスクアセスメントおよびDOEの結果)を維持する(製造情報) - 変更 - 試験報告書 - その他...
パフォーマンス シミュレーション	• 原料の特性解析 (物理学的特性) • 原料の化学的安定性、分解および添加剤の存在が相互作用 • 分析法の開発	• 原料の物理学的および化学的安定性について、欠陥モードとリスク要因を決定	
処方スクリーニング	• 添加剤との適合性 • 増大試験法の開発 • スクリーニングDOE	• 添加剤の相互作用に関する欠陥モードとリスク要因の決定	
処方の最適化と選択	• 添加剤と原料の物理学的特性と特性解析 • 添加剤の量に関するDOE • 原料の安定性と保存条件 • IVVCの開発	• 形式に従ったリスクアセスメントの健全	

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 14

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

製造工程開発段階

	ICH Q8 (R2) - 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 - QRM 関連する活動	ICH Q10 - PQS 関連する活動
工程のスクリーニング	• 単位操作の検討 • 中継体の特性解析	• 単位操作について欠陥モードとリスク要因を決定し、リスクのランク付けを行う	• (マスター)バッチ記録と製造のための操作ガイドライン • 技術移転計画書 • 原料の要求事項を満たすサプライヤーの特定・選択
工程開発と最適化(プロセスケール)	• 工程パラメータ、物質特性との相互作用に関するDOE • デザインスペースの開発 • スケールに依存しないパラメータの操作範囲 • 変更工程の操作に関する理解	• 原料品質に影響を及ぼす可能性のあるパラメータを特定する、スクリーニングのためのリスクアセスメント(例: 石川ダイアグラム) • 重要な工程段階、工程パラメータおよび物質特性を特定(例: FMEA) • スケールに関する潜在的な問題	
工程開発と最適化(マイクロプロセスケール)	• ラボスケールでの試験を検証するパイロット試験 • DOEとスケールの影響のモデル化 • デザインスペースの開発 • On-line測定技術の開発	• スケールアップに伴うリスクなどのリスクコントロールのための管理戦略を開発	

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 15

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

技術移転段階

ICH Q8 (R2) - 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 - QRM 関連する活動	ICH Q10 - PQS 関連する活動
• 製品試験と工程試験の理解 • 知識は、試験から製造への技術移転を助け、製品品質を確保する	• 製造工程の基盤をなす • 管理戦略の実効性を向上させる • プロセス/バリケーションと継続的改善に貢献	• スケールアップ活動を適切に進めたい理解 • 製造プロセスの稼働性向上と、製造への統合の成功について予備的な自費が得られる • 技術移転とスケールアップの活動から知識を蓄積し、管理戦略の基盤を強化

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 16

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

商業生産段階

	ICH Q8 (R2) - 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 - QRM 関連する活動	ICH Q10 - PQS 関連する活動
製造プロセスケールでの原料の製造	• 実生薬工業の設計を増進 • 実生薬スケールでの理解により工程設計を修正し、追加的なサンプル採取によって理解を修正 • On-line測定技術を開発	• 工場内管理、最終製品試験、原料管理および品質管理を中心、商業生産に関する管理戦略の開発 • 工場特異的な手順(例: サンプリング計画、デザインスペースおよびモジュールの検証、デザインスペース内における稼働の変更管理)に由来するリスクについて、PQS内の手順を確立	• 工場特異的な操作手順(例: サンプリング計画、デザインスペースなどの)の文書作成 • 工場と分析手法の再現性を立証するためのバリケーション • 開発レポート、リスクアセスメントの報告
最終的工工程度と継続的改善	• 工程データの継続的な分析と傾向分析(多数量SPCなど) • 工程の変更と、関連する中継体および製品への影響の評価	• 工程のリスク、または物質特性の変化に関するリスクのマネジメント(デザインスペース内/外の変化を含む) • 監視/調整においてリスクを軽減し、リスクに基づくCAPAを実施	• 工程モニタリングと検査管理に関する手順 • 変更に関するリスクアセスメントおよび変更の許容度などのようにいつ行うかを定む、変更管理手順 • 試験管理の維持と更新

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 17

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

ICH Q8, Q9, Q10の有用性

- Q8, Q9, Q10の実施は、あらゆる製剤にとって、ならびに、製剤開発アプローチおよび薬事規制上のシステムにとって有益である
  - 新薬/先発医薬品、上市済み製品/既存製品、後発医薬品
  - 単純な剤形と複雑な剤形
  - 低分子とバイオ医薬品
  - 従来の開発とQbD
  - ICH 3種の地域内と地域外
- 優れた科学に基づく製剤開発(Q8)と、品質リスクマネジメント(Q9)および医薬品品質システム(Q10)との組み合わせにより、医薬品の品質と医薬品製造の効率性が向上する
  - 品質は、製品のライフサイクルの全期間にわたり、すべての製剤にとって重要である(新薬、既存製品および後発医薬品)

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 18

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

## 重要メッセージ



- 医薬品の製造と開発に対して、体系的・近代的でリスクおよび科学に基づくアプローチを提供するために、ICH Q8, Q9およびQ10はお互いに関連する
- 3つのガイドラインの総合的実施は、ICHの品質ビジョンを実現するために必須である
  - ガイドラインは製品ライフサイクル全体にわたって適用可能
- ガイドラインはすべての関係者によって活用され得る
  - 企業と規制当局
  - 審査員と調査員は、規制プロセス中に品質リスクマネジメントを取り入れることを期待されている

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 19

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

## 重要メッセージ



- ICH Q8 (R2)の第1部に概説される従来からの開発アプローチは許容される
  - より進んだアプローチ(QbD)は、製品品質をより確実に保証し、製造における効率性と弾力的な取り組みを実現するための、より多くの機会を提供する
- 採用する開発アプローチや製造アプローチにかかわらず、品質リスクマネジメントのプロセス、方法論およびツール(Q9)の使用は有益である
- 医薬品品質システム(Q10)は、製品のライフサイクル全体にわたって原薬および製剤に適用され、継続的改善を促進するためのツールを提供する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 20

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

## 結論



- 研修会の資料、全体プレゼンテーションおよび分科会での討論は、医薬品の開発・製造、関連する規制上の側面を促進する有用な情報を提供
  - トレーニングの資料は具体例に過ぎない
  - トレーニングの資料は、医薬品の開発、製造、規制当局による審査や調査の定型書式として使用されることを意図していない
  - 医薬品によっては、他のアプローチが適切である場合もある

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 21

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

## 結論



- 本研修会の主な目的は、Q8, Q9およびQ10の総合的な実施に関するトレーニングを提供することである
- IWGは、医薬品品質の新しいパラダイムに対する実践をさらに促進させるために、研修会からのフィードバックを活用する

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 22

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

## 謝辞

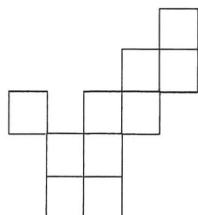
本プレゼンテーションは、ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWG)のメンバー各位により作成されました

- |                                  |                       |                       |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| • Jean-Louis Robert (rapporteur) | • Urs Kopp            | • Anthony Ridgway     |
| • Diana Amador-Toro              | • Akira Kusai         | • Rachael Roehrig     |
| • Robert G. Baum                 | • Yoshihiro Matsuda   | • Stephan Rönninger   |
| • Nicholas Cappuccino            | • Motoaki Mitsuki     | • Swoop Sahota        |
| • David Cockburn                 | • Elaine Morefield    | • Hideki Sasaki       |
| • Georges France                 | • Jacques Morénas     | • Tetsuhito Takarada  |
| • Richard L. Friedman            | • Masatoshi Morisue   | • Shigeki Tamura      |
| • Nigel Hamilton                 | • Markus-Peter Müller | • Krishnan Tirunellai |
| • Hirotada Nagai                 | • Tamiji Nakanishi    | • Mats Welin          |
| • Yukio Hiyama                   | • Moheb Nasr          | • Jean M. Wyratt      |
| • Fusashi Ishikawa               | • Kazuhiro Okochi     | • A J van Zyl         |
| • Takao Kiyohara                 |                       |                       |

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 23



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

## 製品開発： 事例研究の概要

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
Product Development: Case Study Overview

## 免責事項

このプレゼンテーションに含まれる情報は、ICH Q-IWGメンバーの専門知識および経験に基づくものであり、トレーニング研修会のためにICH Q-IWGメンバーの見解を示すものである。

© ICH, Tokyo, October 2010



side 2



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
Product Development: Case Study Overview

## プレゼンテーションの概要

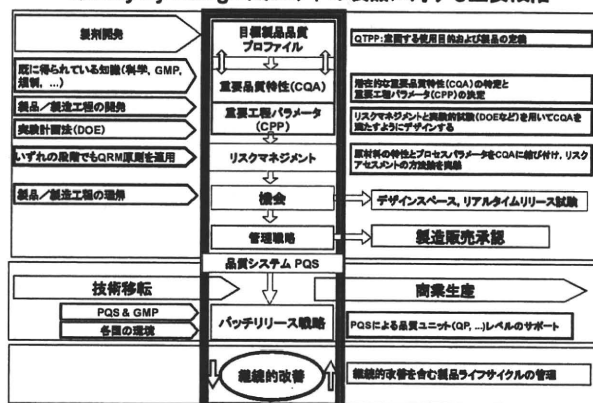
- Quality by Designにおける重要段階
- 事例研究の構成
- 原薬と製剤の紹介
  - 目標製品品質プロファイル(QTPP)の概念、工程、処方  
の考察
- 原薬および製剤の工程開発の内容
  - 事例研究で詳述されたアプローチの具体例の考察
- バッチリリース

© ICH, Tokyo, October 2010



side 3

## Quality by Design (QbD) 下の製品に対する重要段階



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
Product Development: Case Study Overview

## 事例研究の目的

- 具体例
  - ICH Q8, Q9およびQ10の諸概念および統合的実施を対象とする
  - 承認申請用の完全な内容ではない

注: 当事例は、好ましい、または必要なアプローチを示すことを意図するものではない

© ICH, Tokyo, October 2010



side 5



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop  
Product Development: Case Study Overview

## 事例研究の構成

© ICH, Tokyo, October 2010



side 6

## 開発情報の基礎

- 架空の原薬
- 「サクラ」錠の事例研究に基づく製剤情報
  - サクラ錠事例研究の全容は下記を参照  
<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>
- 原薬と製剤との整合
  - 原薬粒子径と製剤の溶出性
  - 加水分解と乾式造粒/直接打錠

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 7

## 内容の構成

- 目標製品品質プロファイル(Quality Target Product Profile: QTPP)
- 原薬の特性と前提条件
- 製造工程と製剤処方概略
- 単位操作の初期リスクアセスメント
- 特定の単位操作のQuality by Design (QbD) 評価

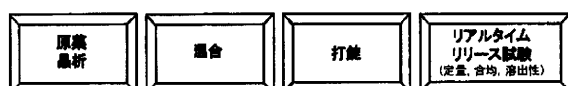
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 8

## 技術内容の例

	工程上の注目点	品質特性上の注目点
• 原薬	- 最終晶析工程	- 粒子径管理
• 製剤	- 混合 - 直接打錠	- 定量および含量均一性 - 溶出性



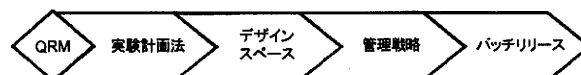
© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 9

## 工程段階分析

- 各事例における
  - リスクアセスメント
  - 実験計画法
    - 実験計画, 実施およびデータ分析
  - デザインスペースの定義
  - 管理戦略
  - バッチリリース

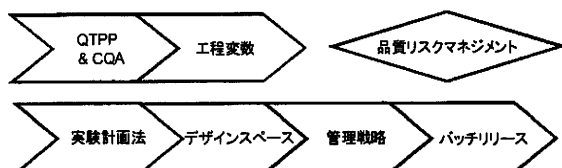


© ICH, Tokyo, October 2010

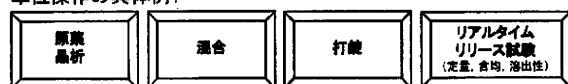
ICH

slide 10

## 各単位操作のQbDの流れ



単位操作の具体例:



© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 11

## 原薬と製剤の紹介

© ICH, Tokyo, October 2010

ICH

slide 12

前提条件

- 原薬はアモキノールとする
  - 単一の結晶多形, 中性
  - Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス2 - 溶解性が低く, 膜透過性が高い
  - 粒子径が原薬の溶解性(溶出性)に影響
  - 加水分解を受ける
- In vitro-in vivo相関(IVIVC)が確認されている - 溶出性を臨床性能の代替指標として使用可能
- 製剤は経口即放性錠剤

前提条件と既に得られている知識

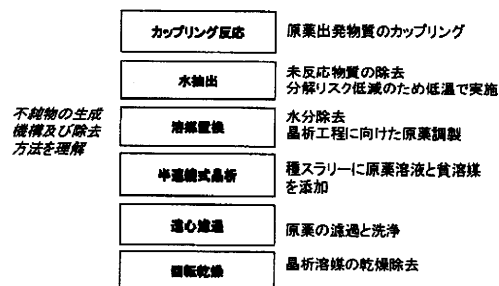
- 原薬はアモキノールとする
  - 単一の結晶多形, 中性
  - Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス2 - 溶解性が低く, 膜透過性が高い
  - 粒子径が原薬の溶解性(溶出性)に影響
    - 晶析工程が粒子径に影響する
  - 加水分解を受ける
    - 水分量の増加や温度上昇により分解が促進される
    - 分解生成物は水溶性であるため, 除去できる最終時点は水抽出工程
    - 晶析工程では, 分解生成物は排除されない
- In vitro-in vivo相関(IVIVC)が確認されている - 溶出性を臨床性能の代替指標として使用可能
- 製剤は経口即放性錠剤

目標製品質プロファイル(QTPP)  
安全性と有効性の要件

錠剤	性質/要件	目標製品質プロファイル(QTPP)への転換
用量	30 mg	新薬試験, 定規, 均一性
生物学的性質	均一性, 均一性, 包装形態への適合性	外観, 大きさ, 形状, 崩壊時間の適合性およびその他の性質
患者に対する安全性 - 化学的安定性	不純物および/または分解生成物 ICH基準値未満または規定されるレベル	出資時の加水分解レベルが許容可能な製造環境の適切な管理
患者に対する有効性 - 薬物動態 (PsD)	生物学的性質および製剤工学に影響を及ぼさない組成分布	許容可能な薬物動態成分 溶出性
化学的および/または物理学的安定性: 有効期限 2年間 (30°C (標準) 未満とする)	分解生成物 ICH基準値未満 または規定されるレベル 有効期限を照して生物学的性質に変化なし	加水分解/溶出性の変化を包蔵によって制御

QTPPはファイナル(製剤および/または包装)を指して, 新たな患者のニーズの特定や製剤に関する新たな技術情報への入中など, 幅広い知識の獲得によって達成することができる。

原薬の単位操作

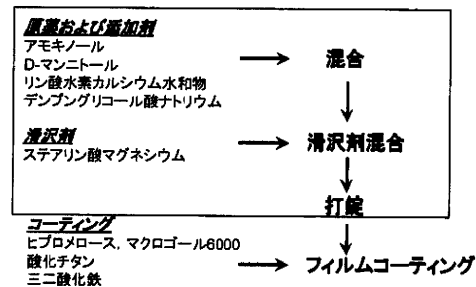


錠剤の処方

表 2.3.P.1-1 サクラ錠 処方

配合目的	規格	成分名	サクラ錠 30mg
			1錠(103mg) <sup>1)</sup>
有効成分	別記規格	アモキノール	30 mg
賦形剤		リン酸水素カルシウム水和物	適量
賦形剤		D-マンニトール	10 mg
崩壊剤	薬局方または他の	デンプングリコール酸ナトリウム	5 mg
滑沢剤		ステアリン酸マグネシウム	2 mg
コーティング剤	公定書による規格	ヒプロメロース	2.4 mg
光沢剤		マクロゴール 6000	0.3 mg
着色剤		酸化チタン	0.3 mg
着色剤		三酸化鉄	微量

製剤製造工程





原薬と製剤の概要  
事例研究の諸要素

事例研究全体から代表的な例を抽出

工程段階

CQA	Drug Substance										Drug Product				
	Coupling Reaction	Aqueous Extractions	Distillative Solvent Switch	Semi-Continuous Crystallization	Centrifugal Filtration	Rotary Drying	Manufacture Moisture Control	Blending	Lubrication	Compression	Coating	Packaging			
In vivo performance*															
Dissolution															
Assay															
Degradation															
Content Uniformity															
Appearance															
Friability															
Stability-chemical															
Stability-physical															

\* Includes bioperformance of API and safety (API purity)

工程段階

CQA	Drug Substance										Drug Product				
	Coupling Reaction	Aqueous Extractions	Distillative Solvent Switch	Semi-Continuous Crystallization	Centrifugal Filtration	Rotary Drying	Manufacture Moisture Control	Blending	Lubrication	Compression	Coating	Packaging			
In vivo performance*															
Dissolution															
Assay															
Degradation															
Content Uniformity															
Appearance															
Friability															
Stability-chemical															
Stability-physical															

\* Includes bioperformance of API and safety (API purity)

原薬の半連続式晶析

- 加水分解を最小限に抑えるためのデザイン (分解生成物を規定されたレベル未満とする)
  - 変量実験の例
    - 晶析工程パラメータのFMEA
      - > 温度, 供給時間, 水分レベルは高リスク
    - 水分含量のみのパラツキを考慮し、パラメータ範囲の上限(ワーストケースを表す)を試験し、分解をモニタリング
    - 上記パラメータに対して、確認された許容上限値を設定

当事例研究では、晶析前の溶媒置換および晶析自体は低温で実施されるため、これらの工程では分解は起こらないことに注意

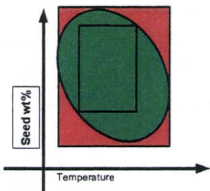
原薬の半連続式晶析

- 粒子径を管理するためのデザイン
  - 多変量DOEの例から予測モデルを導く
    - 既に得られている知識を用いた、パラメータのFMEA
      - > 添加時間, 種晶の割合(%), 温度, 攪拌は高リスク
    - DOE: QTPP, 操作上の柔軟性および既に得られている知識に基づく実験範囲を用いた1/2一部実施要因計画
    - DOEデータの統計学的解析から得られた予測モデルに基づくデザインスペース
- 粒度分布(PSD)を処方DOEおよび溶出試験で確認

リスク評価:  
粒度分布(PSD)管理

Unit Operation	Parameter	Yield loss (%)	PSD variation	Comments
Crystallization	Feed Temperature	1.5	1	Prior knowledge (slowness of crystallization kinetics) ensures that the hot crystallizer feed will be well mixed before crystallizing. Hence no impact on crystal size. <b>DOEで検討</b>
Crystallization	Water content of Feed	1.5	25	Prior knowledge (solubility data) shows that small variations in water do not affect crystallization kinetics.
Crystallization	Addition Time (Feed Rate)	0.5	405	Knowledge could exist in uncontrolled crystallization. Detection of short addition time could occur to late to prevent this uncontrolled crystallization, and thus impact final PSD.
Crystallization	Seed wt percentage	0.5	225	Prior knowledge (seeding Engineering theory) highlights seed wt percentage variations as potential source of final PSD variation.
Crystallization	Antisolvent percentage	1.5	1	Yield loss to crystallization already low (< 5%), so reasonable variations in antisolvent percentage (+/- 10%) will not affect the amount of seed crystallized, and will not affect PSD.
Crystallization	Temperature	0.5	405	Crystallization temperature is easily detected, but raised high since no possible corrective action (such as, if seed has been dissolved).
Crystallization	Agitation (to speed)	0.5	225	Prior knowledge indicates that final PSD highly sensitive to Agitation, requiring further study.
Crystallization	Seed particle size distribution	0.5	9	Seed PSD controlled by release assay performed after air addition milling.
Crystallization	Feed Concentration	1.5	1	Same logic as for antisolvent percentage.

デザインスペースの描写のオプション



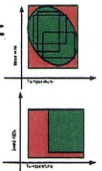
- 楕円形=数式で表されるデザインスペース全体
- 長方形は範囲を表す
  - シンプルだがデザインスペースの一部が利用されていない
  - 楕円形内の他の長方形を使用可能
- ビジネス上の要因を考慮して、上記のオプションからの確かな選択を行うことができる

四角形(大)はDOEで試験した範囲を表す  
赤い部分 不適合操作範囲を表す  
緑の部分 適合操作範囲を表す

・ 当事例研究の目的のため、範囲に基づいた許容可能なデザインスペースを選択した

デザインスペース拡大のオプション

- なぜデザインスペースを拡大するのか?
  - ビジネス上の要因は変化することがあり、最適な操作上のスペースも異なってくる
- デザインスペースの拡大はいつ可能か?
  - ケースA: 元々のデザインスペースを単純化のために意図的に制限していた場合
  - ケースB: デザインスペースの境界(edge)が知識の範囲(knowledge space)の端と一致している場合



原薬の晶析:  
デザインスペースと管理戦略

- 管理戦略における取り組み:
  - パラメータ管理
    - 溶媒置換では目標の残留水分量基準を満たしている
    - 晶析条件パラメータはデザインスペース内にある
  - 試験
    - 原薬供給液の水分量を測定する
    - 最終原薬において加水分解物量が測定される
    - 予測モデルを用いれば、粒度分布は、製造工程パラメータによって常に管理されることから、日常的に試験を行う必要はない

デザインスペース/管理戦略  
パラメータ管理および試験

粒子径	晶析	温度	20 ~ 30°C	23~27°Cで管理する
粒子径	晶析	供給時間	5 ~ 15 時間	流速の設定値で管理する
粒子径	晶析	攪拌速度	1.1 ~ 2.5 m/s	攪拌機のサイズ変更に伴う攪拌速度の変更を品質システムで保証する
粒子径	晶析	種晶質量%	1 ~ 2 質量%	計量器と再検査によって管理する
加水分解物	蒸留/晶析	水分含量	1 質量%未満	工程内分析によって管理する

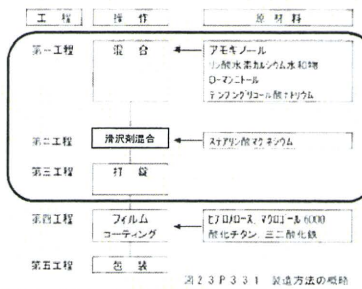
この例では、溶出試験に使用する数学モデルに粒子径が含まれているため、粒子径の試験を実施することとしている。

製剤

- アモキノール30 mgを含有する即放性錠剤
- 製剤処方および工程選択の根拠が示されている
- In vitro-in vivo 相関 (IVIVC) の確認
  - 薬物動態データと溶出試験結果の相関関係が示されている
  - 頑健な溶出測定が必要
    - 難溶性薬剤に対して、注意深いモニタリングが重要

製剤の直接打錠

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール



事例における注目点

### 初期品質リスクアセスメント

- 既に得られている知識を用いて、処方および製造工程の単位操作が錠剤のCQAに及ぼす影響を評価
  - 添加剤の特性がCQAに及ぼす影響も検討する

	原薬粒子径	製造中の湿度管理	混合工程	滑沢剤混合工程	打錠工程	コーティング工程	包装工程
in vivo 性能	高リスク	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	高リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
密度	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
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
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
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
厚薄度	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
化学的安定性	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
物理学的安定性	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

### 製剤のCQA - 溶出性に関する要約

- 品質リスクアセスメント
  - 原薬粒子径、賦形剤、滑沢剤混合および打錠の影響は高リスク
    - アモキシノールとの配合適性、許容可能な打錠方法及び溶出特性を確認するための実験に基づき、賦形剤を選択した
    - 原薬粒子径はバイオアベイラビリティと溶出性の双方に影響
- 多変量DOEにより、溶出性に影響する因子と影響の大きさを判断
- 予測数学的モデルの作成
  - モデルから得られた結果を実際の溶出試験結果と比較することにより確認
- 当デザインスペースはグラフで表現可能

### 溶出性の予測モデル デザインスペースの数学的表現

Prediction algorithm:  
 $Diss = 108.9 - 11.96 \times API - 7.556 \times 10^{-5} \times MgSt - 0.1849 \times LubT - 3.783 \times 10^{-2} \times Hard - 2.557 \times 10^{-5} \times MgSt \times LubT$

含まれる諸因子: 原薬粒度分布, 滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)の比表面積, 滑沢剤混合時間, 錠剤硬度(打錠圧力を用いて)

#### モデルの確認

	バッチ1	バッチ2	バッチ3
モデルの予測	89.8	87.3	88.5
溶出試験結果	92.8 (88.4~94.2)	90.3 (89.0~102.5)	91.5 (90.5~93.5)

必要に応じて、生産品の溶出試験によるモデルの継続的な検証

### 溶出性: 管理戦略

- 投入原材料のCQAの管理
  - 原薬粒度分布
    - 晶析工程の管理
  - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
    - 受入れ原料の規格
- 工程パラメータ(Critical Process Parameter: CPP)の管理
  - デザインスペース内の滑沢剤混合工程の混合時間
  - デザインスペース内の打錠圧力(目標とする錠剤硬度に合わせて設定)
    - 打錠圧力のフィードバック制御システム
- 予測数学的モデル
  - 最終製品の溶出試験の代わりに使用
  - 例えば、原薬粒子径の変動に応じた工程の調節を可能にし、溶出性能を保証する

### 製剤のCQA - 定量および含量均一性に関する要約

- 品質リスクアセスメント
  - 原薬粒子径、水分管理、混合および滑沢剤混合に対する影響の可能性
  - 製造環境の湿度管理を行う
- 可能な管理戦略アプローチの検討
  - 投入原材料および工程要因を用いて、デザインスペースを開発するための実験計画
  - インプロセスモニタリング
- 均一な粉末混合物(HPLCにて原薬含量が許容レベルであることを確認)から製した錠剤の質量管理により、含量を保証
  - オンラインNIR(フィードバックループを含む)で混合の終点を決定し、混合の均質性を確保
  - 混合物における原薬の定量は、HPLCにて試験
  - 錠剤質量: フィードバックループを用いた錠剤質量自動制御

### 混合工程の管理のオプション

従来手法がリアルタイムリリース試験かの決断



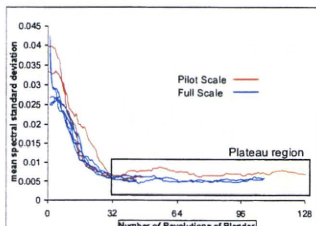
図 2.3.P.2.3-7 混合工程の管理戦略

注) 管理戦略 1 を採用した場合、原薬粒子径をインプット変数とし、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二次元的デザインスペースを構築し、提案することが可能である。

## 工程管理 オプション2

### 工程解析装置による混合均一性のモニタリング

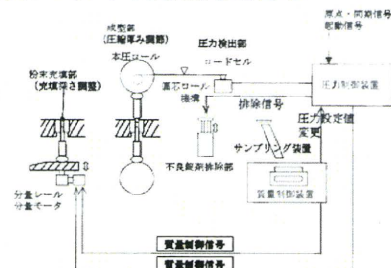
- 混合のスケールアップを確認するためにオンライン近赤外分光計 (NIR) を使用
- 混合操作はスペクトルの標準偏差の平均値がプラトー領域に達した時点で終了
  - プラトーは統計学的試験または法則を用いて特定
- フィードバック制御で混合機を停止
- 企業は、混合物が終了時点で偏析しないことを確認
  - 錠剤の定量により均一性を確認
  - 原薬を偏析させるような試験を実施



データ解析モデルが準備される  
モデルの更新計画が利用可能  
出典: ISPE PQLI チームのデータを改変



## 打錠操作における錠剤質量管理



フィードバックループを用いた従来の錠剤質量自動制御:  
質量制御装置に試料質量が送られ、質量制御装置から打錠機の充填機構へ信号を送り、  
充填量を調節することにより錠剤質量を制御



## バッチリリース戦略

- 最終製品での定量、含量均一性および溶出試験は実施しない
- 投入原材料は規格に適合し、試験される
  - 原薬粒度分布
  - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
- 定量の計算
  - (HPLCによる混合物中の原薬の定量) × (錠剤質量) を確認
  - 自動質量制御 (フィードバックループ) による錠剤質量管理、10錠の相対標準偏差 (%)
- 含量均一性
  - オンラインNIRにより、混合の終点 (混合物の均質性) が基準を満たす
  - 錠剤質量管理結果を確認する
- 溶出性
  - 各バッチの入力および工程パラメータを用いた予測モデルにより、溶出性が判定基準を満たすか否かを予測
  - 入力および工程パラメータは、すべて申請されたデザインスペース内である
  - 錠剤硬度の管理のため打錠圧を管理する
- 水分量
  - 最終製品の判定基準は3質量%以下 (この事例研究の対象外)

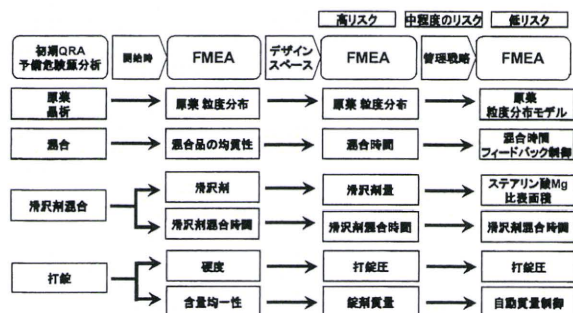


## 製剤規格

- 安定性試験、薬事規制上の試験、製造所変更など、リアルタイムリリース試験が適用できない場合に使用する
- 投入原材料は規格に適合し、試験される
  - 原薬の粒度分布
  - ステアリン酸マグネシウムの比表面積
- 定量の計算 (錠剤の判定基準: HPLC法にて95~105%)
  - (HPLCによる混合物中の原薬の含量) × (錠剤質量) を確認
  - 自動質量制御 (フィードバックループ) による錠剤質量管理
    - サンプリングポイント当たり10錠、質量の相対標準偏差2%未満
- 含量均一性 (錠剤の判定基準は公定書規格に適合)
  - オンラインNIRにより、混合の終点 (混合物の均質性) が基準を満たす
  - 錠剤質量管理結果を確認する
- 溶出性 (錠剤の判定基準: 30分で85%以上)
  - 各バッチの入力および工程パラメータを用いた予測モデルにより、溶出性が判定基準を満たすか否かを予測
  - 入力および工程パラメータは、すべて申請されたデザインスペース内である
  - 錠剤硬度の管理のため打錠圧を管理する
- 水分量 (錠剤の判定基準: カールフィッシャー法にて3質量%以下)



## リスクアセスメントの繰り返し



## 結論

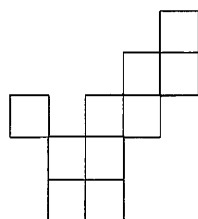
- QbDによる開発の結果として、より良い工程知識が得られる
- 弾力的な変更マネジメントの機会が提供される
- 品質リスクマネジメントを積極的に使用すること
- 実験計画には複数のアプローチが可能
- デザインスペースの提示方法として、複数の方法が許容される
  - 予測モデルは、確認し維持する必要がある
- リアルタイムリリース試験 (RTRT) はオプション
  - 効率性と弾力的な運用が得られる可能性



## 謝辞

本プレゼンテーションは、ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWG)のメンバー各位により作成されました

- Jean-Louis Robert (rapporteur)
- Diana Amador-Toro
- Robert G. Baum
- Nicholas Cappuccino
- David Cockburn
- Georges France
- Richard L. Friedman
- Nigel Hamilton
- Hirotada Nagai
- Yukio Hiyama
- Fusashi Ishikawa
- Takao Kiyohara
- Urs Kopp
- Akira Kusai
- Yoshihiro Matsuda
- Motoaki Mitsuki
- Elaine Morefield
- Jacques Morenas
- Masatoshi Morisue
- Markus-Peter Müller
- Tamiji Nakanishi
- Moheb Nasr
- Kazuhiro Okochi
- Anthony Ridgway
- Rachael Roehrig
- Stephan Rönninger
- Swroop Sahota
- Hideki Sasaki
- Tetsuhito Takarada
- Shigeki Tamura
- Krishnan Tirunelkai
- Mats Welin
- Jean M. Wyratt
- A J van Zyl



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

## 規制当局における審査

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use **ICH**

 ICH Quality Implementation Working Group - Training Workshop  
Regulatory Assessment

## 免責事項

このプレゼンテーションに含まれる情報は、ICH Q-IWGメンバーの専門知識および経験に基づくものであり、トレーニング研修会のためにICH Q-IWGメンバーの見解を示すものである。

© ICH, Tokyo, October 2010

**ICH**

slide 2

 ICH Quality Implementation Working Group - Training Workshop  
Regulatory Assessment

## プレゼンテーションの概要

- 規制当局による品質審査の目的
- 事例研究のレビュー
  - 規制当局による評価の際に考慮すべき事項
  - 審査員が考慮すべき部分が質問の形で審査員に対して示されている。
  - 提示されている質問事項は審査段階での主な懸念事項が示されているわけではない。
- 原薬と処方
- 製造工程の開発
  - 品質リスクマネジメント
  - デザインスペース
- 管理戦略の提案とリアルタイムリリース試験
- 審査員 - 調査員の相互関係

© ICH, Tokyo, October 2010

**ICH**

slide 3

 ICH Quality Implementation Working Group - Training Workshop  
Regulatory Assessment

## 規制当局における品質審査の目的

- 審査内容
  - 製品が要求される品質を一貫して満たすことができること
  - 製造工程に良質な製品を生産する能力があること
  - 製品の有効期間およびライフサイクルを通して、市販バッチが臨床バッチとすべての関連する側面において結びつくこと
- これらを達成するには、
  - 従来基準による工程開発と管理戦略
  - 新しいパラダイムによる工程開発と管理戦略

© ICH, Tokyo, October 2010

**ICH**

slide 4

 ICH Quality Implementation Working Group - Training Workshop  
Regulatory Assessment

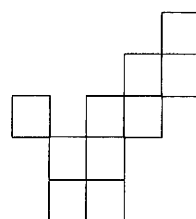
## 審査の原則

- 開発アプローチにかかわらず、審査の原則は同じ
- 目標製品品質プロファイル(QTPP)を満たす
- 審査範囲:
  - 原薬
  - 処方
  - 製造工程
  - 管理戦略
  - 分析法
  - 安定性

© ICH, Tokyo, October 2010

**ICH**

slide 5



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

規制当局における審査

## 原薬と処方

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use **ICH**

### 原薬に関する一般的な考察事項

- QbDの原則は原薬に適用できる
- QbDの原則は製造工程の設計および管理戦略の策定において指針となり得る
- 原薬の工程に関するデザインスペースを開発することは可能である

### 原薬に関する審査員の評価

- 出発物質および工程について適切に記載されているか？
- 分解物および/または類縁物質に毒性上の懸念はあるか？
- 適切な規格および試験方法が提案されているか？
- 適切な工程管理が記載されているか？
- デザインスペースは適切に開発され、それを裏付けるデータが提供されているか？

### 処方 – 一般的な考察事項

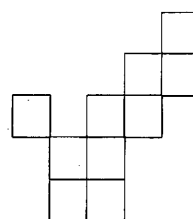
- **デザインスペース – 処方の側面**
  - 組成または成分特性の変動
  - 投入原材料の特性に基づく
    - ロット間のバラツキ
  - データによる妥当性の証明(既に得られている知識, DoE等)
- **原薬の特性**
  - QTPPを満たすため、処方開発および剤形選択において考慮する
  - 処方開発のため追加情報(例:BCS, PK, 安定性, 添加剤の配合適性)が必要となることもある

### 審査員による処方の評価

- 剤形はQTPPを満たすべく設計されているか？
- 成分の役割が特定されているか？
- 成分の安全性および配合適性について、適切に対処されているか？
- 処方が適切に理解され、特定されているか？
- 申請処方は、主要な臨床試験で使用された処方と異なるか？

### 事例研究の処方に対する審査員の評価

- 水の影響を受けやすい原薬に対し、リン酸水素カルシウム水和物を選択したのはなぜか？
  - 配合適性および安定性上の懸念
- 原材料の変動の影響は理解されているか？
  - NIR試験の適切性
  - 溶出モデルおよび方法の適切性
- 当処方におけるD-マンニトールの役割は何か？
  - 事例研究では添加剤と記載されるのみ
  - さらなる説明が必要



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

規制当局における審査  
製造工程の開発

### 製造工程の開発の審査

- 製造工程について、審査が可能となるよう十分詳細に記述すること
- 審査で評価される内容
  - 工程設計
  - リスクアセスメントを含めたリスクマネジメントの利用
  - デザインスペース
  - 頑健性

### 初期品質リスクアセスメント

錠剤製造操作

	原料貯蔵	製造中の 投与量管理	混合工程	造粒 混合工程	打錠工程	コーティング 工程	包装工程
出たばり性能							
溶出性							
寸法							
分解							
含量均一性							
崩壊							
崩壊度							
化学的安定性							
物理学的安定性							

- 工程の様々な側面が製品品質にどのように影響を与え得るかについて、審査員の理解を助ける
- 製剤の既知のリスク要因を組み入れる—分解経路(例:湿度に対する影響の受けやすさ)、溶解度に関わる諸要因など
- 単位操作および出発物質の影響(添加剤の特性など)を含む
- 不規則な、または異常な結果については、より詳細に説明すること

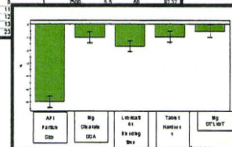
### リスクアセスメントに対する審査員の評価

- 審査員は方法論および結果を評価
  - リスクのランク付けおよびスコアの説明
  - リスクの閾値の設定
  - 関連する要素が考慮されていることの保証
- 結果は、科学的原則および既に得られている知識と一致しているか?
- 結果は、デザインスペースの開発および管理戦略と連係しているか?

### デザインスペースを裏付けるDoE

Run No.	Run Order	AT	Mg %	Lot	Cell	Y1	Y2
1	1	1.0	3000	1	01	81.28	81.28
2	2	1.0	3000	1	02	81.28	81.28
3	3	1.0	3000	1	03	81.28	81.28
4	4	1.0	3000	1	04	81.28	81.28
5	5	1.0	3000	1	05	81.28	81.28
6	6	1.0	3000	1	06	81.28	81.28
7	7	1.0	3000	1	07	81.28	81.28
8	8	1.0	3000	1	08	81.28	81.28
9	9	1.0	3000	1	09	81.28	81.28
10	10	1.0	3000	1	10	81.28	81.28
11	11	1.0	3000	1	11	81.28	81.28
12	12	1.0	3000	1	12	81.28	81.28
13	13	1.0	3000	1	13	81.28	81.28
14	14	1.0	3000	1	14	81.28	81.28
15	15	1.0	3000	1	15	81.28	81.28
16	16	1.0	3000	1	16	81.28	81.28
17	17	1.0	3000	1	17	81.28	81.28
18	18	1.0	3000	1	18	81.28	81.28
19	19	1.0	3000	1	19	81.28	81.28
20	20	1.0	3000	1	20	81.28	81.28
21	21	1.0	3000	1	21	81.28	81.28
22	22	1.0	3000	1	22	81.28	81.28
23	23	1.0	3000	1	23	81.28	81.28
24	24	1.0	3000	1	24	81.28	81.28
25	25	1.0	3000	1	25	81.28	81.28

- 溶出性に影響を与える変数を用いた、多変量DoE試験
- 適切な実験デザインを使用すること (例: 相互作用を決定できないスクリーニングデザインもある)



- 重要な単位操作に対しては、より関連性のある実験データと統計解析を用いる
- デザインスペースの実験において固定したパラメータはどれかを明記

### デザインスペースに対する審査員の評価

- デザインスペースとその用途に関して、明確に記載されているか?
- 申請されたデザインスペースは、適切に構築されたものか?
  - データ、支援モデルおよび統計評価による証明
  - 変数間の相互作用に関する理解
    - 多変量試験と一変量試験
  - 意図したスケールに対する妥当性の確認
  - 既に得られている知識を適切に要約/参照
- あるCQA(例:粒子径)の周囲に構築されたデザインスペースが他のCQAにどのような影響を与え得るか?
- デザインスペースは管理戦略と一貫しているか?

### 事例研究からの例: 晶析のデザインスペース

- 晶析工程の目的
  - D90を5~20 μmとする
    - 溶出性および処方DoEによって目標値を設定
  - 分解物は0.3%未満(検証済み)
- 開発知識
  - 晶析中の水分は分解を引き起こす
  - 複数のパラメータが晶析中の粒度分布に影響を与える可能性がある



### 事例研究からの例： 晶析のデザインスペース(続き)

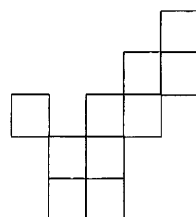
- 一変量試験で、最長供給時間・最高温度における溶媒の水分含量について探索
- 4パラメータのDoEで粒度分布のモデルを確立：
  - PSD D90 = 19.3 - 2.51\*A - 8.63\*B + 0.447\*C - 0.0656\*A\*C + 0.473\*A^2 + 1.55\*B^2
  - A = 種晶の質量%, B = 攪拌翼速度 (m/秒), C = 温度 (°C)
  - 統計学的解析より、検討した範囲全体で、晶析供給時間は、粒度分布に影響しないことが示されている

### 晶析のデザインスペースに対する審査員の評価

- リスクマネジメントの使用は、妥当なものであったか？
  - 適切な情報が提供されたか？
  - 既に得られている知識が適切に使用されていたか？
  - 承認申請には、最も重要なCQA/工程パラメータの組み合わせ(例: 分解/晶析)に対するリスクアセスメントが含まれていたか？
- 分解物の生成と粒度分布について、別々に試験を行うことは適切であったか？
- 工程パラメータは「スケール非依存性」であるか？
- 提示されたモデルは、どのように確認され得るか？
  - 事例研究ではスケールの中心点での操作に基づく

### 晶析のデザインスペースに対する審査員の評価(続き)

- リスクアセスメントにおいて、原薬粒度分布と不純物プロファイルを分けることは適切か(工程の全体的なリスクアセスメント)？
  - 事例研究では、「in vivoにおける性能」として組み合わせて示されている
- 分解に関するリスクアセスメントにおいて、晶析は高リスクに分類されるべきであったのではないか？
- 工程や方法における不確実性は、モデルにおいてどのように説明されていたか？
- 提示されたデザインスペースにおいて、パラメータ間の相互作用が説明されていたか？
  - 事例研究では、評価した2つのCQAに対して、2つの異なる応答局面が示されていた



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

### 規制当局における審査 管理戦略とリアルタイムリリース試験の申請

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

### 管理戦略に対する審査員の評価

- CQAによって、QTPPが満たされるという保証が得られるか？
- 管理戦略は、適切なリスクマネジメントに基づいているか？
- 申請された管理を実施することは、最も効果的か？
- 管理戦略に関する記述には、下流の工程の試験が含まれているか？
- 規格は適切か？
- 添加剤に対して、どのような機能試験が必要か？それらは含まれていたか？
- 管理戦略のいくつかの要素(RTRT, PATなど)の審査には、特別なトレーニングを受けた審査員や調査員が必要となるかもしれない

### 混合工程の管理オプション

- 目的 - 混合が均一であることを保証すること
- 従来の管理(オプション1)
- RTRT (PATベース)に基づく管理(オプション2)



混合工程の管理戦略

## 混合 管理オプション1

- DoEを行ってデザインスペースを開発する
- 関連するCPP – 混合機のタイプ, 混合速度, 混合時間, 原薬粒子径
- 審査員の評価
  - すべてのCPPが品質リスクアセスメント(QRA)で適切に特定されたか?
  - 混合均一性の評価に用いた参照方法およびサンプリング手順は適切か?
  - DoEから開発されたデザインスペースは, 商業生産スケールに適用可能か?

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 25

## 混合 管理オプション2

- 混合の終点をNIRで管理
- 工程の終点を予測する計量化学モデルを含む
- 審査員の評価:
  - モデルは適切に開発され, バリデートされているか?
  - モデルによる予測は, 一般的な混合均一性測定結果と関連しているか?
  - 変動要因(例: 添加剤)がすべてモデルに含まれているか?
  - プローブの位置は適切か?

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 26

## リアルタイムリリース試験 – 審査員の評価における一般的な考察事項

- 試験はフルスケールで検証されているか?
- 分析法はバリデートされているか? 手順の中にモデルが含まれる場合, そのモデルはバリデートされ, 維持するための適切な計画が提案されているか?
- RTRTに対する代替試験として従来の試験法が設定されているか? 使用目的としては,
  - 安定性試験
  - 規制当局が実施する試験
  - 機器の故障(申請資料で特定されている場合)

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 27

## 事例研究からの例: 溶出性のRTRT

- QRAによれば, 原薬粒子径, 滑沢剤混合および打錠は, 溶出性に影響を与える可能性がある
- *In vivo*データの分析からも, 原薬粒子径がバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが示されている
  - 粒子径が大きくなると, CmaxおよびAUCが低下
- 多変量DoEを実施し, 諸因子が溶出性に与える影響を推定
  - 検討した因子: 原薬粒子径, ステアリン酸マグネシウムの比表面積, 滑沢剤混合時間および錠剤硬度
  - 測定項目: 20分の時点での溶出率(%)
  - DoEデータを分析し, 溶出性に影響を与える, 統計学的に有意な因子を特定

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 28

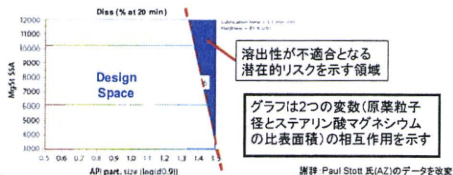
## 例: 溶出性のRTRT

- DoEデータより定義された溶出性の予測モデル

**Prediction algorithm:**  

$$\text{Diss} = 108.9 - 11.96 \times \text{API} - 7.556 \times 10^{-6} \times \text{MgSt} - 0.1849 \times \text{LubT} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{Hard} - 2.557 \times 10^{-6} \times \text{MgSt} \times \text{LubT}$$

- 予測データを, 3バッチから得られた溶出率の測定値と比較し, モデルを検証  
溶出のデザインスペースのグラフ表示



© ICH, Tokyo, October 2010



slide 29

## RTRTに基づく溶出モデル – 審査員の評価

- 頑健で識別性のある参照手順(例: HPLCによる溶出性)が提示されているか?
- 溶出モデルは, 独立したデータセットでバリデートされているか(すなわち, DoEデータのみではない)?
- デザインスペース内で提示されたすべての変数(例: スケールの変更, 機器の種類の変更など)にわたって, モデルの適用性が証明されているか?
- 工程および/または方法における不確実性がモデルに組み込まれているか?
  - 予測間隔を踏まえ, デザインスペースの更新プロセスについて記述しているか?
- 申請者は, 溶出性に影響を与えるCQAおよび/またはCPP(例: 原薬粒子径, 打錠パラメータなど)の多変量傾向モニタリングを検討したか?
- 製品ライフサイクルを通じてモデルを維持するための計画が提示されているか?
  - モデルを更新するための計画(例: 原薬の粒度分布がDoEで評価した範囲外に変化した場合)
  - 企業の品質システムのもとで行われ, GMP査察の対象となる

© ICH, Tokyo, October 2010



slide 30

### RTRTに基づく溶出モデル – 審査員の評価(続き)

- モデルによる予測は、統計学的に有意な数のバッチに基づく参照方法と同等か？
- 提示された溶出性の判定基準は適切か？
- 溶出性に影響を与える要素が2つ以上ある場合、溶出性のデザインスペースは2つ以上の応答曲面の相互作用としてグラフ表示されるべきか？
- モデルの能力はどうか？
  - 稼動時間を通して、錠剤硬度の変動を計算に入れる能力は？
  - 不合格バッチを予測する能力は？

### RTRTに基づく溶出モデル – 審査員の評価(続き)

- 原薬粒子径やステアリン酸マグネシウムの比表面積に応じて工程パラメータ(例: 打錠パラメータ)を調節するため、モデルをフィードフォワード制御として使用する方法の詳細について記載されているか？
- In processで崩壊性試験を日常的に実施することにより、このRTRTを実施するリスクを低減できるか？

### 事例研究の例: 錠剤の定量および含量均一性のRTRT

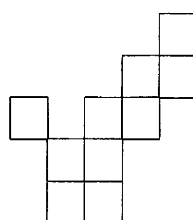
- In-process錠剤質量制御に基づく
  - 打錠操作の一部
- 錠剤質量測定からのフィードバックループにより、打錠中の充填量を調整

### 事例研究の例: 錠剤の定量および含量均一性のRTRT

- 品質リスクマネジメントの一部であるリスクアセスメントによると、定量と含量均一性に影響を与える可能性のある要素は4つ:
  - 原薬粒子径
  - 製造中の湿度管理
  - 混合および滑沢剤混合
  - 打錠前および打錠中に偏析が生じないこと
- 原薬粒子径は受け入れ原材料の検査・出荷により管理される
- 混合均一性と、下流の工程において偏析が生じないことは、管理戦略の重要要素

### 錠剤の定量と含量均一性のRTRT – 審査員の評価

- 偏析が生じないことを示す適切なデータが提示されているか？
  - 打錠中、特に運転開始時と終了時
  - 打錠前に混合が中断された場合
- NIR法は、混合品の主薬含量(%)を予測するか？(vs. 分散変動による均一性の表示)
- 規格において、RTRTの使用はどのように記載されているか？
- 質量から算出する定量とHPLCで測定される定量との比較について、提供されている情報(例: データポイント、バッチ数、個々の錠剤の比較)は適切か？



Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

規制当局における審査  
審査員 – 調査員の相互関係

## 審査員 – 調査員の相互関係

- 承認申請における、現場での検証を要する可能性がある項目
  - 統計に基づく出荷基準(例:許容限度値, サンプル数, 信頼区間, 異常値)はPQSにおいて定義され, 対応されているか?
  - 企業の品質システムには, 日常の製造において錠剤質量の傾向分析を行い, RTRTに基づいてバッチの合否を判定する手順が含まれているか?

## 審査員 – 調査員の相互関係(続き)

- 承認申請における、現場での検証を要する可能性がある項目
  - 商業生産工程の実践
  - デザインスペース, RTRT, 管理戦略の実践
  - デザインスペースおよびモデルのマネジメント
  - データの確認
  - バッチリリース戦略に対する情報
    - 特にRTRTのためのサンプリング計画
- 審査員と調査員間のコミュニケーションは重要である

## 審査員 – 調査員の相互関係: 事例研究の例

### 考慮すべき点

- 晶析のデザインスペースについて
  - 審査期間中に調査を実施
  - 調査前の調査員と審査員間のコミュニケーション
  - 調査に審査員と調査員を含める
    - モデルやRTRTのような項目に対しては, 特殊なトレーニングを要することもある
  - 企業の品質システム内でデザインスペースをマネジメントする手順を再調査
- 将来の, 商業生産開始後の調査について
  - 晶析のデザインスペースを商業生産スケールで検証したとき, デザインスペースは生産規模に依存しないという結論が裏付けられたか?

## 結論

- ICH Q8, Q9, Q10を利用することで規制当局による審査が促進されるであろう
  - 多くの知識に基づいた申請は透明性を与え, 審査を促進する
    - 申請資料中, 系統立てて開発に関する記述を行うことで, 規制当局による審査が向上するであろう
    - 審査・評価の効率を改善する
  - 科学とリスクに基づいた規制当局の判断が可能となる
  - コミュニケーションを改善する
    - 規制当局と企業の間
    - 審査員と調査員の間

## 謝辞

本プレゼンテーションは, ICH Quality Implementation Working Group (Q-IWG)のメンバー各位により作成されました

- |                                  |                       |                       |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| • Jean-Louis Robert (rapporteur) | • Urs Kopp            | • Anthony Ridgway     |
| • Diana Amador-Toro              | • Akira Kusai         | • Rachael Roehrig     |
| • Robert G. Baum                 | • Yoshihiro Matsuda   | • Stephan Rönninger   |
| • Nicholas Cappuccino            | • Motoaki Mitsuki     | • Swoop Sahota        |
| • David Cockburn                 | • Elaine Morefield    | • Hideki Sasaki       |
| • Georges France                 | • Jacques Morénas     | • Tetsuhito Takarada  |
| • Richard L. Friedman            | • Masatoshi Morisue   | • Shigeki Tamura      |
| • Nigel Hamilton                 | • Markus-Peter Müller | • Krishnan Tirunellai |
| • Hirotsada Nagai                | • Tamiji Nakanishi    | • Mats Welin          |
| • Yukio Hiyama                   | • Moheb Nasr          | • Jean M. Wyratt      |
| • Fusashi Ishikawa               | • Kazuhiro Okochi     | • A.J van Zyl         |
| • Takeo Kiyohara                 |                       |                       |