

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

# 事例研究

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



# 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。

## Case Study

# 事例研究の目的

この事例研究は、ICH Q8, Q9およびQ10で述べられている概念と手法の統合的实施に関する説明の一助とするための一つの例として提供される。この事例研究は、承認申請において提示される製品の開発および製造工程に関する完全な情報となることを意図するものではなく、この研修会のためにトレーニングと討論を促す目的で主にQuality by Designの側面に焦点をあてたものである。

注:この事例は、好ましい、または要求される手法を示すことを意図するものではない。

## Case Study

# 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

## Case Study

# 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

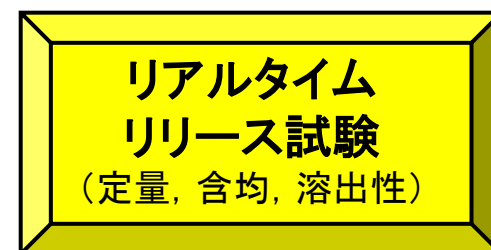
## Case Study

# 技術内容の例

### 工程上の注目点

### 品質特性上の注目点

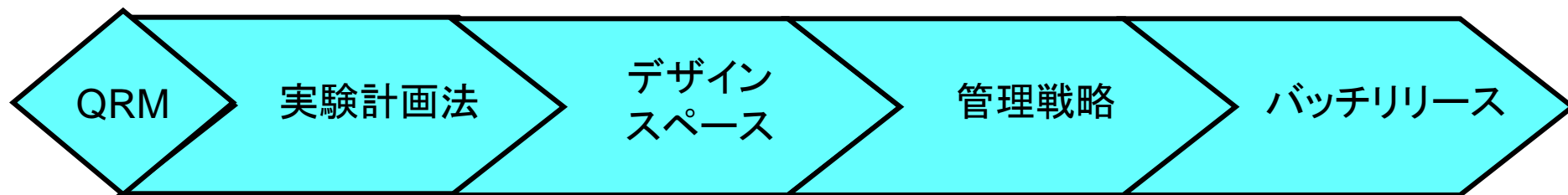
- |      | 工程上の注目点        | 品質特性上の注目点             |
|------|----------------|-----------------------|
| • 原薬 | - 最終晶析工程       | - 粒子径管理               |
| • 製剤 | - 混合<br>- 直接打錠 | - 定量および含量均一性<br>- 溶出性 |



## Case Study

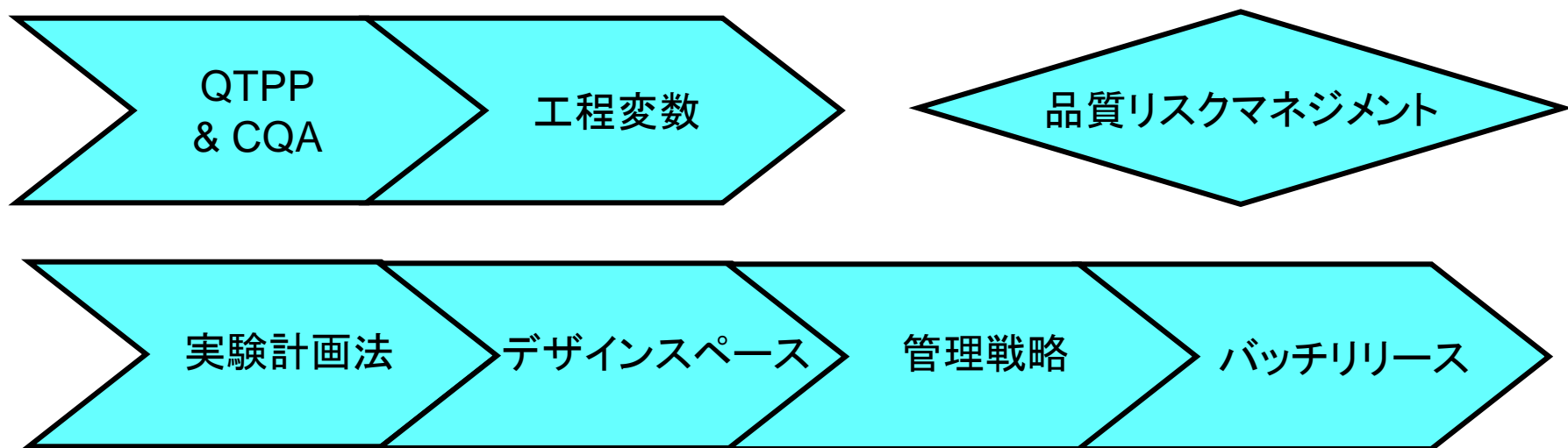
# 工程段階分析

- 各事例における
  - リスクアセスメント
  - 実験計画法
  - デザインスペースの定義
  - 管理戦略
  - バッチリリース

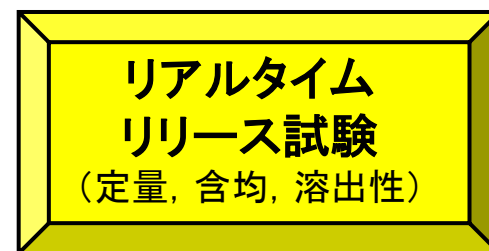


## Case Study

# 各単位操作のQbDの流れ



## 単位操作の具体例:



## Case Study

# 目標製品品質プロファイル(QTPP)

## によって開発目的を明示する

剤形及び力価	有効成分30 mgを含有する経口即放性錠剤
有効期間中を通して安全性及び有効性を保証するための規格項目	定量，製剤均一性（含量均一性）及び溶出性
性状及び硬度	輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤
外観	患者が服薬遵守しやすい大きさのフィルムコート錠とする。30 mg錠の総重量が約100 mgで直径を約6 mmとする。

- QTPP: 製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき，製剤の期待される品質特性の要約(ICH Q8 (R2))

## Case Study

# 目標製品品質プロファイル(QTPP)

## 安全性と有効性の要件

錠剤	性質／要件	目標製品品質プロファイル(QTPP)への転換
用量	30 mg	確認試験, 定量, 均一性
主観的性質	異味なし, 均一色, 世界市場への適合性	外観, 上品さ, 大きさ, 単位製剤の完全性およびその他の性質
患者に対する安全性- 化学的純度	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	出荷時の加水分解物レベルが許容可能 製造環境の適切な管理
患者に対する有効性 - 粒度分布(PSD)	生物学的性能および医薬品工程に影響を 与えない粒度分布	許容可能な原薬粒度分布 溶出性
化学的ならびに医薬品としての安定 性: 有効期間 2年間(30°C [世界 共通]とする)	分解生成物はICH基準値未満 または規定されるレベル 有効期限を通して生物学的性能に変化なし	加水分解・溶出性の変化を包装によって制御

QTPPはライフサイクル(開発および商業生産)を通して, 新たな患者のニーズの特定や製品に関する新たな技術情報の入手など, 新しい知識の獲得に伴って進展することがある。

## Case Study

# 事例の前提条件

- 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
  - 粒子径が溶出率に影響
  - 加水分解を受ける可能性
- In vitro-in vivo相関 (IVIVC) が確立されている – 溶出性を臨床性能の代替指標として使用可能

## Case Study

# 原薬の単位操作

カップリング反応	原薬出発物質のカップリング
水抽出	未反応物質の除去 分解リスク低減のため低温で実施
溶媒置換	水分除去 晶析工程に向けた原薬調製
半連続式晶析	種スラリーに原薬溶液と貧溶媒を添加
遠心濾過	原薬の濾過と洗浄
回転乾燥	晶析溶媒の乾燥除去

## Case Study

## 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)中
有効成分	別記規格  薬局方または他の 公定書による規格	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		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		ヒプロメロース	2.4 mg
光沢化剤		マクロゴール 6000	0.3 mg
着色剤		酸化チタン	0.3 mg
着色剤		三二酸化鉄	微量

## Case Study

# 製剤製造工程

### 原薬および添加剤

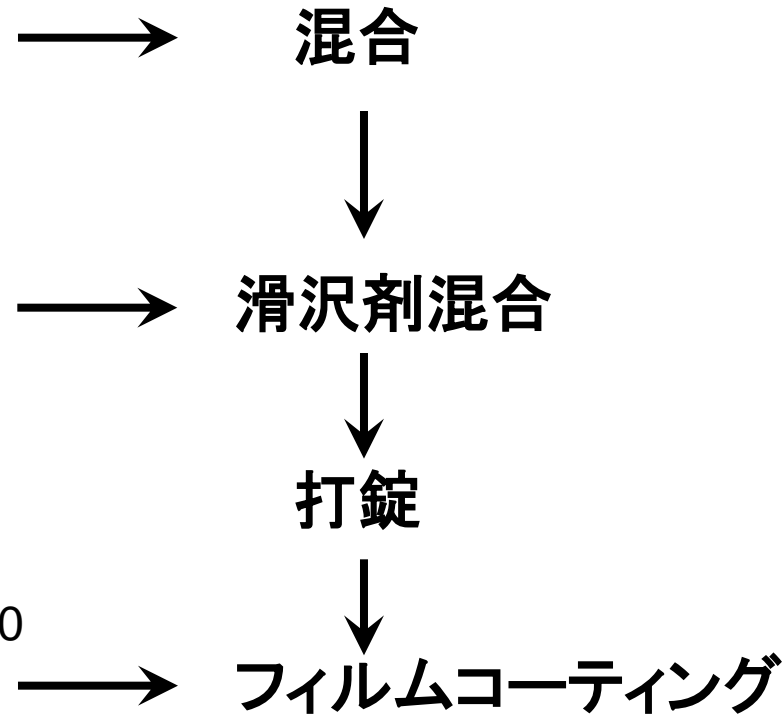
アミノキノール  
D-マンニトール  
リン酸水素カルシウム水和物  
デンプングリコール酸ナトリウム

### 滑沢剤

ステアリン酸マグネシウム

### コーティング

ヒプロメロース, マクロゴール6000  
酸化チタン  
三酸化鉄



Case Study

# 製造工程の総合的なリスクアセスメント

## 工程段階

- no impact to CQA
- known or potential impact to CQA
- current controls mitigate risk
- known or potential impact to CQA
- additional study required

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

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
<i>in vivo</i> performance*	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Dissolution	Green	Green	Green	Red	Green	Yellow	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green
Assay	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
Degradation	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green
Content Uniformity	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Appearance	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green
Friability	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Stability-chemical	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow
Stability-physical	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow

Case Study

# 初期リスクアセスメント

- 重要品質特性 (CQA) への影響に注目

CQA	Process Steps	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	
<i>in vivo</i> performance*				Red	Red									
Dissolution				Red					Red					
Assay														
Degradation								Red						

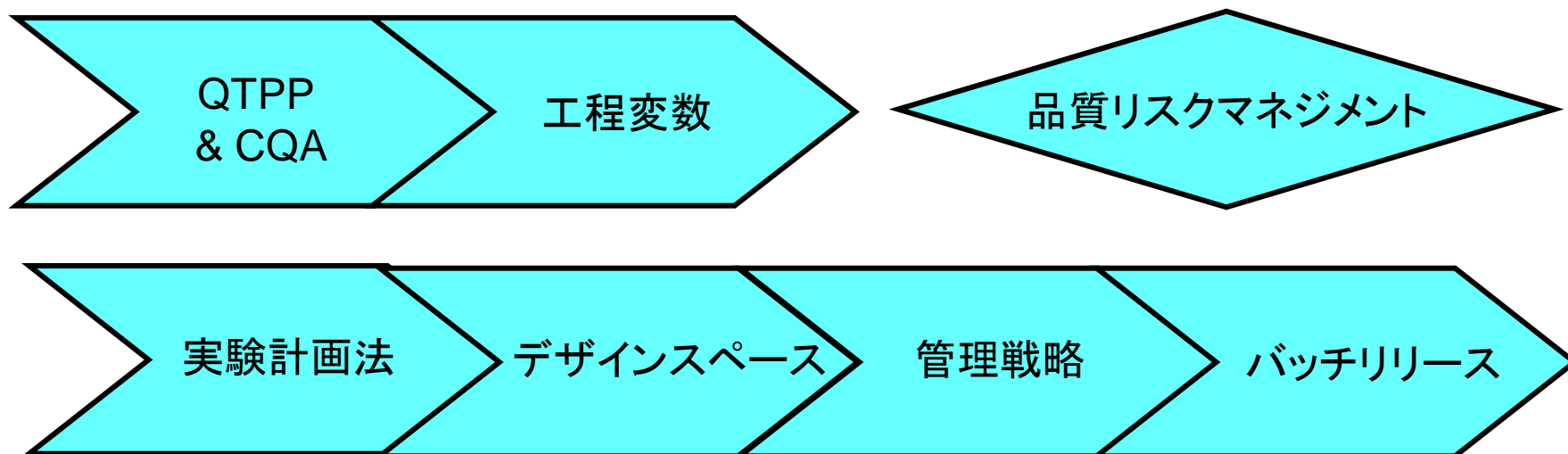
## 原薬に関わるリスク

- 晶析工程で加水分解物が除去されない
- 晶析中に粒子径管理が必要
- 既に得られている知識／第一原理より、他の工程(カップリング反応, 水抽出, 濾過および乾燥)が純度や粒子径に影響を与えるリスクは低い
  - 過去の承認申請から得られた知識(データ/参考資料)
  - 研究/パイロット試験データから得られた知識(同様の技術を用いる他の化合物から得られたデータなど)
  - 教科書, 論文, その他の信頼される情報源から得られた第一原理・知識
- したがって, 蒸留(すなわち晶析装置への供給)および晶析自体のみが高リスク(赤色部分)

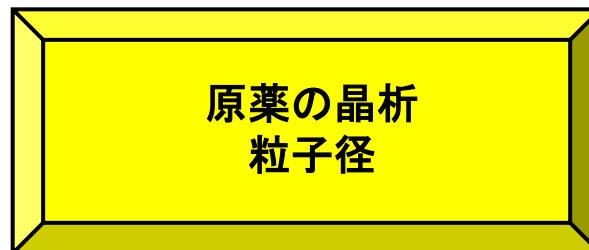
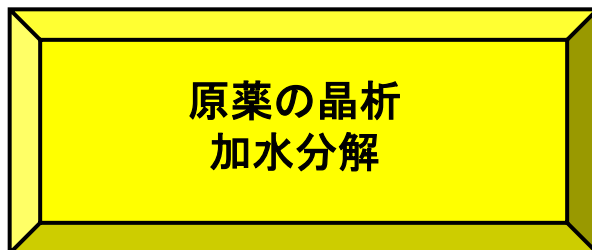
## Case Study

事例研究の構成

# 原薬の流れ



単位操作の具体例:



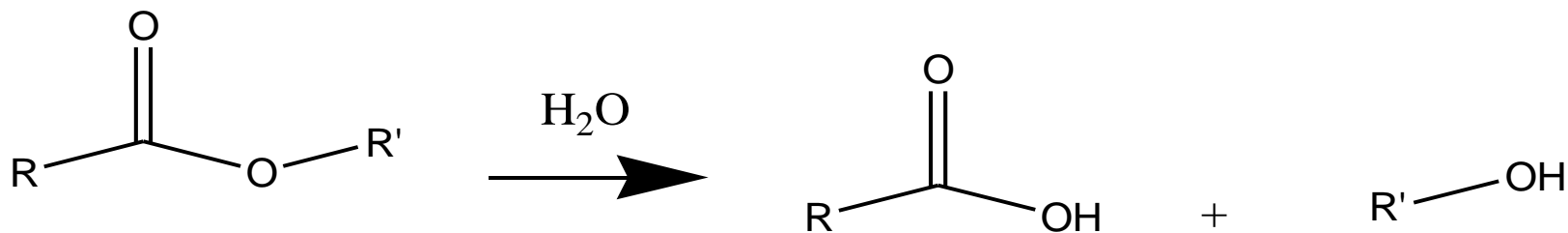
## Case Study

# 原薬晶析の例

- 加水分解物量を管理できるように設計
  - 限度値が0.3%であることを安全性試験で規定
- 粒子径を管理できるように設計
  - D90: 5~20  $\mu\text{m}$ 
    - ‘D90’とは, 粒子の90%がその値を下回るときの値
  - 処方の実験計画法(DOE)および溶出試験で規定

## Case Study

## 加水分解



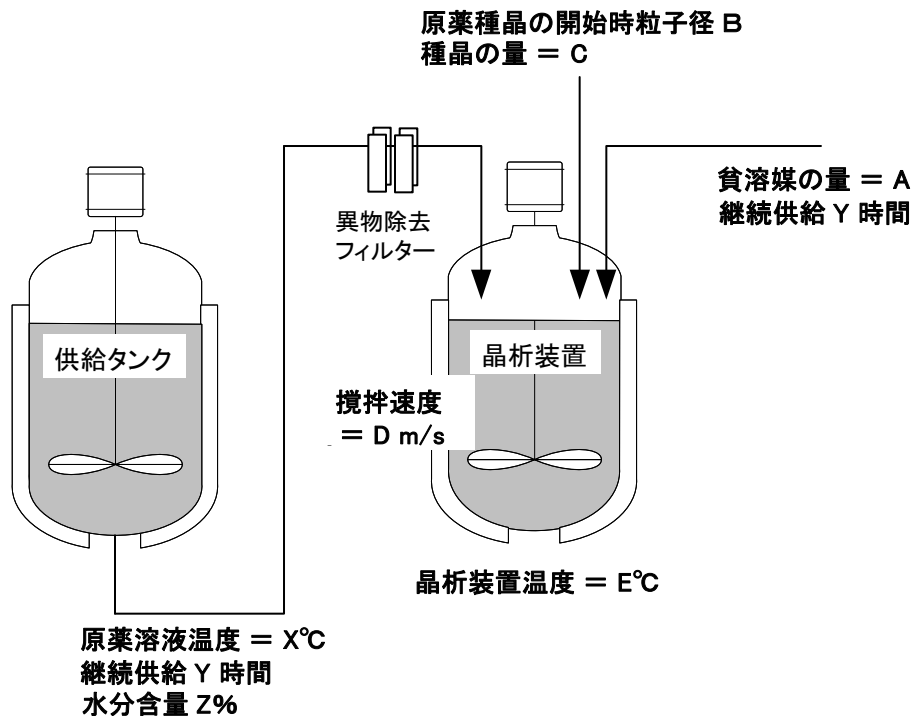
- エステル結合は加水分解されやすい
- 水分量増加・温度上昇により分解されやすくなる
- 既に得られている知識／経験から、溶媒置換中は低温(40°C)であるため分解は起こらないことが示されている
- 分解物は水溶性であるため、水分除去前の分解は原薬の純度に影響しない
- 溶媒置換後、溶解のためにバッチを70°Cまで加熱(晶析工程のための調製)。この高温供給液中に水分が残留すれば、分解を引き起こし原薬中の不純物が増加する可能性がある

## Case Study

# 晶析工程

### 半連続式晶析工程

- 1) 晶析装置内で種晶と純溶媒でスラリーを作る
- 2) 原薬溶液(供給タンクから)と貧溶媒をY時間かけて連続的に供給する



- リスクアセスメント(欠陥モード影響解析:FMEA)
    - リスクアセスメントにおける科学的根拠に基づいた場合, 晶析パラメータのみが考慮される
    - 第一原理に基づいた場合, 関連する全パラメータが考慮される
- 温度・時間・水分量が加水分解物の生成に影響する可能性がある
  - 仕込み比率・攪拌・温度・種晶の性質が粒度分布(PSD)に影響する可能性がある

Case Study

# リスクアセスメント (FMEA) : 純度管理

What is the <b>Impact</b> that ----- will have on purity? 1) minimal 5) moderate 9) significant						
What is the <b>Probability</b> that variations in ----- will occur? 1) unlikely 5) moderately likely 9) highly likely						
What is our <b>Ability to Detect</b> a meaningful variation in ----- at a meaningful control point? 1) certain 5) moderate 9) unlikely						
Unit Operation	Parameter	IMPACT	PROB.	Detect	RPN	Comments
Distillative Solvent Switch	Temperature / Time, etc.	1	5	1	5	Distillation performed under vacuum, at low temperature, minimizing risk of hydrolysis
Distillative Solvent Switch / Crystallization	Water content at end of Distillation (Crystallization Feed)	9	5	1	45	Higher water = higher degradation In process control assay should ensure detection and
Crystallization -- API Feed Solution	Feed Temperature	9	5	1	45	Higher temperature = higher degradation Temperature alarms should enable quick detection and control
Crystallization -- API Feed Solution	Addition Time	9	1	5	45	Longer time = higher degradation Detection of prolonged addition time may occur too late to prevent some degradation
Crystallization	Seed wt percentage	1	1	1	1	This parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs.
Crystallization	Antisolvent percentage (charge ratio)	1	1	1	1	This parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs.
Crystallization	Crystallization temperature	1	5	1	5	Temperature is low enough that no degradation will occur.
Crystallization	Other crystallization parameters	1	1	1	1	These parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs.

## Case Study

# 実験条件設定 — 加水分解

### ● 晶析工程の要件

- 原薬供給液を60°Cに保つことにより原薬の溶解性を維持し、異物除去フィルターの通過が可能となる
- 晶析装置へのバッチの供給はゆっくり行う(粒子径管理を確実にするため)。供給速度が遅すぎる(時間がかかりすぎる)と晶析装置への供給液中に加水分解物が生成される可能性がある
- バッチにはある程度の水分が残留する(熱力学)
- 晶析工程では加水分解生成物の除去はみられない(既に得られている知識/経験)

### ● 工程の制約

- 工場における工程は±10°C以内での管理が十分可能。70°Cでは容易にワーストケース温度となる
- バッチは供給時間全体(~10時間)を通して高温に保つ必要がある(バッチの加熱時間および作業者が安全に晶析を開始するための作業時間を含む)。温度保持時間の合計24時間をワーストケースとする

## Case Study

# 実験計画 – 加水分解（続き）

- 一変量実験の妥当性
  - 第一原理から、分解率に関するワーストケースは上限値であるため、範囲の上限値のみで実験を行う必要がある
    - 低水分量, 低温, 短い保持時間では, 加水分解は増加しない
  - バッチ温度および保持時間の上限値は, 標準的な工場の能力に基づいて設定可能
  - したがって, デザインスペースを構築する上で, 変化させる必要があるのはバッチの水分量のみとなる
- 実験条件の設定
  - バッチの最高温度を設定 (70°C)
  - バッチの最長供給時間を設定 (加熱時間, 保持時間等を含む) = 24時間
  - 残留水分レベルを変化させる
  - うまくいく場合の管理基準 (分解物が最大0.3% (規定された限度値)) で分解速度をモニターする

Case Study

# 実験データ

加水分解



定義されたデザインスペース

最高温度: 70°C

最長供給時間 = 24時間

最大水分量 = 1.0%

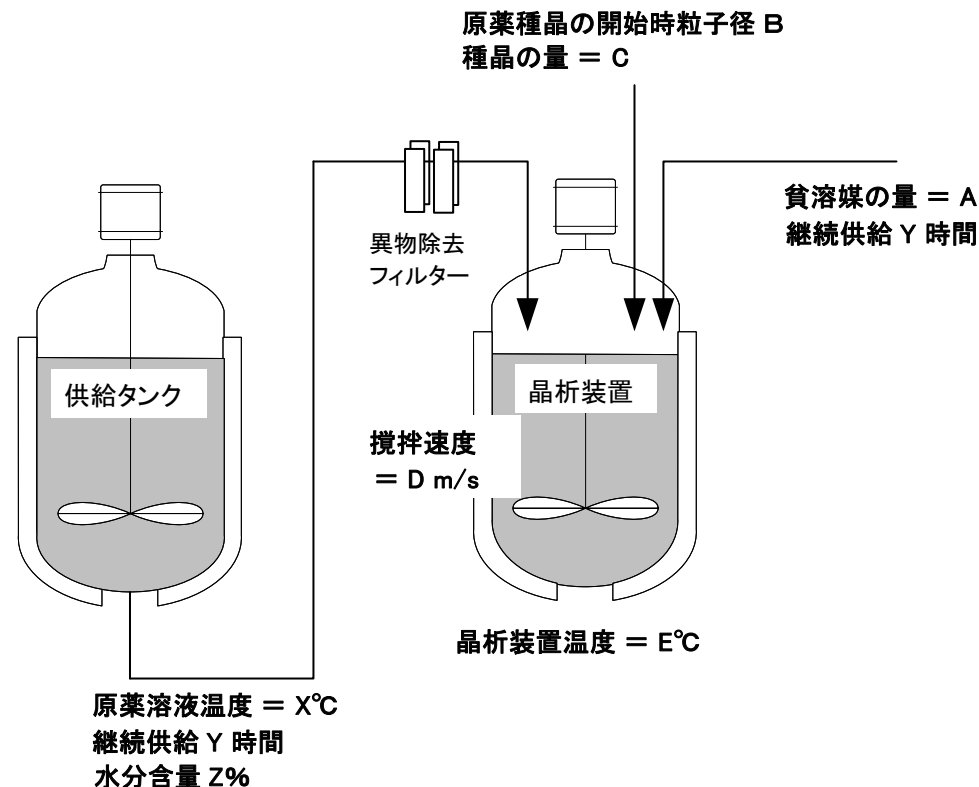
これらの条件下で, 分解物レベルは規定された限度値0.3%未満となる

水分 (KF滴定による容量%)	24時間の時点における分解物レベル (LC面積%)
0.1%	0.04%
0.5%	0.16%
1.0%	0.27%
2.0%	0.52%

## Case Study

# 粒度分布の管理 – 工程履歴

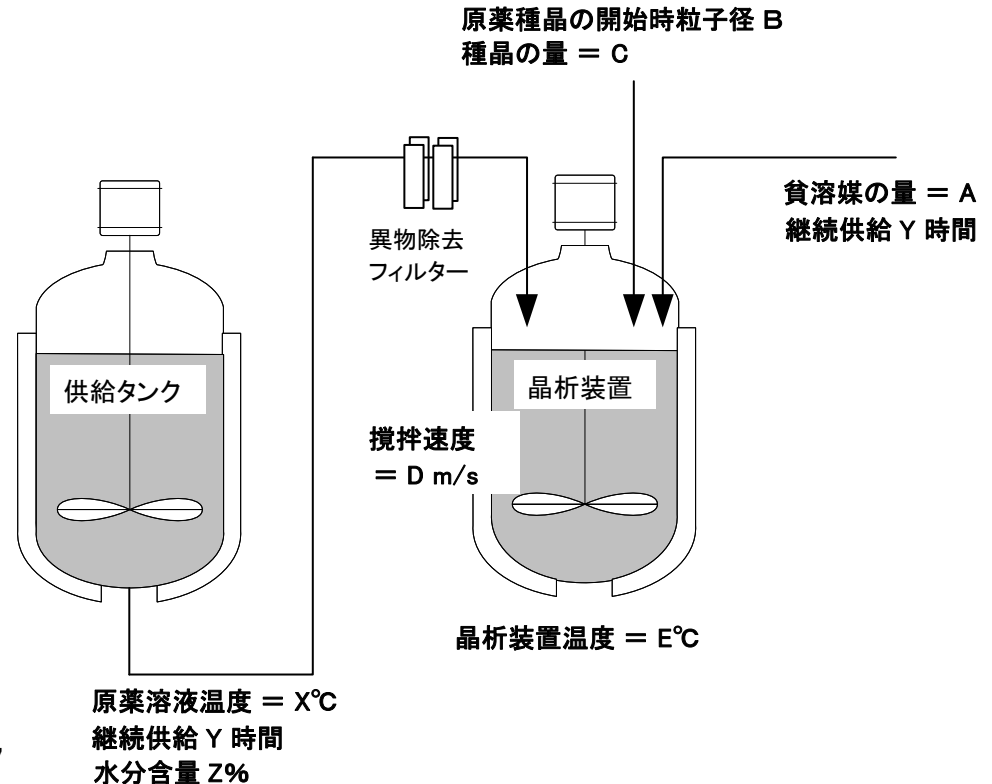
- 処方の変更が原薬の製造工程の変更をもたらす
- 第1相・第2相試験は、原薬・添加剤の混合物を充填したハードゼラチンカプセル(液体充填カプセル:LFC)を使用して実施
- 最初の原薬出荷
  - より簡単な晶析工程
    - PSD管理なし; 結晶凝集がみられたが, LFC製剤においては許容可能
- 第3相試験は錠剤にて実施: 製造操作と溶出性のため粒度分布幅を小さくする必要



Case Study

# 粒度分布の管理 – 工程履歴 (続き)

- 晶析工程に対する変更
  - 粒度分布管理の向上 (分布幅を小さくする) のため半連続晶析法を開発し, 結晶凝集をコントロール
  - 種晶の気流式粉碎工程を追加し, 最終原薬の粒度分布を小さくする
  - 原薬粒度分布規格: D90を5~20  $\mu\text{m}$ とする
- リスクアセスメント
  - 仕込み比率・攪拌・温度・種晶の性質が粒度分布に影響する可能性
    - 過去の承認申請時のデータおよびこの技術における経験に基づいて行う
    - 既に得られている知識によれば, 他の単位操作 (濾過, 乾燥を含む) は粒度分布に影響しない
    - ラボデータおよびパイロット試験より, 結晶成長は晶析装置内のせん断 (攪拌) の影響を受けやすいが, 乾燥中は影響を受けにくい



Case Study

# リスクアセスメント: 粒度分布 (PSD) の管理

What is the <b>Impact</b> that ----- will have on PSD? 1) minimal 5) moderate 9) significant						
What is the <b>Probability</b> that variations in ----- will occur? 1) unlikely 5) moderately likely 9) highly likely						
What is our <b>Ability to Detect</b> a meaningful variation in ----- at a meaningful control point? 1) certain 5) moderate 9) unlikely						
Unit Operation	Parameter	IMPACT	PROB.	Detect	RPN	Comments
Crystallization	Feed Temperature	1	5	1	5	Prior knowledge (slowness of crystallization kinetics) ensures that the hot crystallizer feed will be well dispersed and thermally equilibrated before crystallizing. Hence no impact of feed temp variation on crystal size.
Crystallization	Water content of Feed	1	5	5	25	Prior knowledge (solubility data) shows that small variations in water do not affect crystalliation kinetics.
Crystallization	Addition Time (Feed Rate)	9	5	9	405	Fast addition could result in uncontrolled crystallization. Detection of short addition time could occur too late to prevent this uncontrolled crystallization, and thus impact final PSD.
Crystallization	Seed wt percentage	9	5	5	225	Prior knowledge (Chemical Engineering theory) highlights seed wt percentage variations as a potential source of final PSD variation
Crystallization	Antisolvent percentage	1	1	1	1	Yield loss to crystallization already low (< 5%), so reasonable variations in antisolvent percentage (+/- 10%) will not affect the percent of batch crystallized, and will not affect PSD
Crystallization	Temperature	9	5	9	405	Change in crystallization temperature is easily detected, but rated high since no possible corrective action (such as, if seed has been dissolved)
Crystallization	Agitation (tip speed)	9	5	5	225	Prior knowledge indicates that final PSD highly sensitive to agitation during crystallization, thus requiring further study.
Crystallization	Seed particle size distribution	9	1	1	9	Seed PSD controlled by release assay performed after air attrition milling.
Crystallization	Feed Concentration	1	1	1	1	Same logic as for antisolvent percentage

Case Study

# リスクアセスメント: 粒度分布 (PSD) の管理

What is the <b>Impact</b> that ----- will have on PSD? 1) minimal 5) moderate 9) significant						
What is the <b>Probability</b> that variations in ----- will occur? 1) unlikely 5) moderately likely 9) highly likely						
What is our <b>Ability to Detect</b> a meaningful variation in ----- at a meaningful control point? 1) certain 5) moderate 9) unlikely						
Unit Operation	Parameter	IMPACT	PROB	Detect	RPN	Comments
Crystallization	Feed Temperature	1	5	1	5	Prior knowledge (slowness of crystallization kinetics) ensures that the hot crystallizer feed is equilibrated before crystallization, thus minimizing the impact of variation on crystal size.
Crystallization	Water content of Feed	1	5	5	25	Prior knowledge (solubility) indicates that variations in water do not affect crystallization kinetics.
Crystallization	Addition Time (Feed Rate)	9	5	9	405	Fast addition could result in uncontrolled crystallization. Detection of short addition time could occur too late to prevent this uncontrolled crystallization, and thus impact final PSD.
Crystallization	Seed wt percentage	9	5	5	225	Prior knowledge (Chemical Engineering theory) highlights seed wt percentage variations as a potential source of final PSD variation
Crystallization	Antisolvent percentage	1	1	1	1	Yield loss to crystallization already low (< 5%), so reasonable variations in antisolvent percentage (+/- 10%) will not affect the percent of batch crystallized, and will not affect PSD
Crystallization	Temperature	9	5	9	405	Change in crystallization temperature is easily detected, but rated high since no possible corrective action (such as, if seed has been dissolved)
Crystallization	Agitation (tip speed)	9	5	5	225	Prior knowledge indicates that final PSD highly sensitive to agitation during crystallization, thus requiring further study.
Crystallization	Seed particle size distribution	9	1	1	9	Seed PSD controlled by release assay performed after air attrition milling.
Crystallization	Feed Concentration	1	1	1	1	Same logic as for antisolvent percentage

赤字: 実験計画法 (DOE) で検討

## Case Study

## 実験計画, 粒度分布管理

## 1/2一部実施要因計画

- 試験: 供給添加時間  
原薬種晶量(質量%)  
攪拌翼速度  
晶析温度
- 実験範囲はQTPPに基づいて決定し, 下記により選択
  - 既に得られている知識: 成功する範囲を推定
  - 操作上の柔軟性: 実験範囲が工場の管理戦略に適していることを保証

Study Factors				Response
Feed Rate (hrs)	Seed (wt%)	Temp °C	Tip Speed m/s	D90 (microns)
15	1	10	0.44	13.5
5	5	10	0.44	14.5
5	1	10	2.67	5.5
15	5	10	2.67	2.2
5	1	30	0.44	21.4
15	5	30	0.44	13.5
15	1	30	2.67	12.4
5	5	30	2.67	7.4
10	3	20	1.56	7.8
10	3	20	1.56	8.3
10	3	20	1.56	6.1

- 実験結果: D90 最小= 2.2  $\mu\text{m}$ , 最大= 21.4  $\mu\text{m}$ 
  - 両極の値は望ましいD90の範囲(5~20  $\mu\text{m}$ )外である

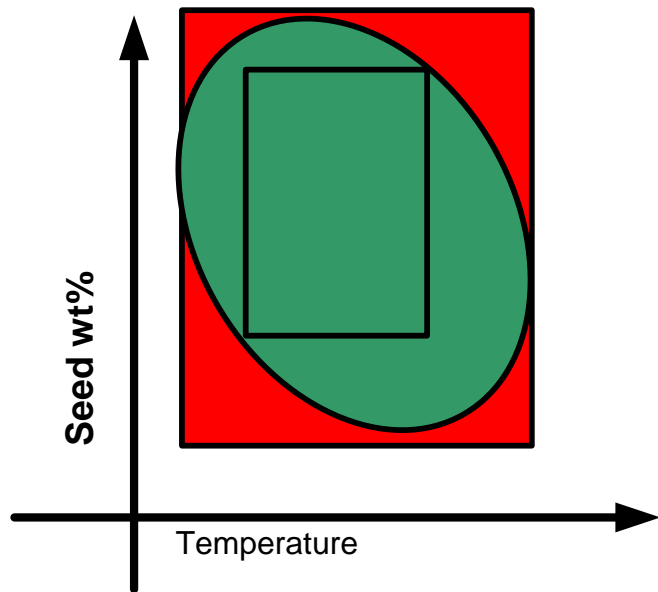
## Case Study

# 粒度分布管理 — デザインスペース

- 晶析データの統計学的解析によりデザインスペースの決定が可能となる
- DOEデータ分析から予測モデルが得られる
  - 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
- DOEスペースにおけるモデルの範囲 = 2.2~21.4  $\mu\text{m}$ 
  - モデルの誤差は $\pm 1 \mu\text{m}$
- DOEで使用した範囲よりも狭い範囲を用いて, モデルによりデザインスペースの設定が可能
  - モデルが予測する粒度分布として許容可能なD90値に範囲を調整

## Case Study

# デザインスペースの描写のオプション

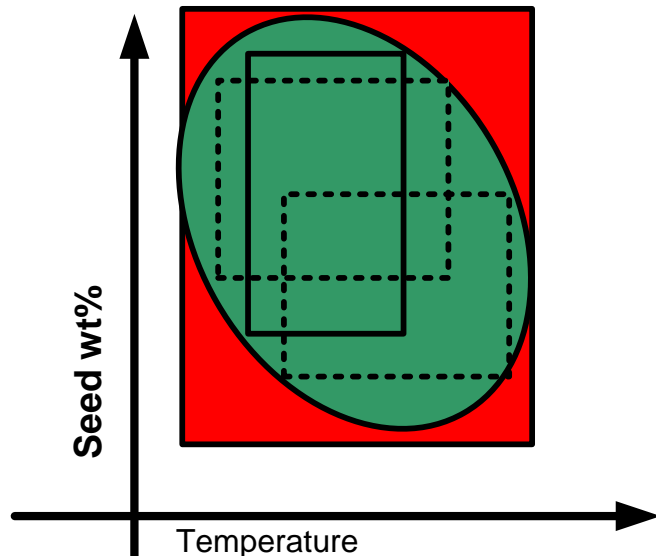


- 左の理想的な例では、楕円形がデザインスペース全体を表し、一つの数式で示される必要がある
- または、ある範囲を用いることにより、デザインスペースを緑の四角形として表すことが可能である
  - デザインスペースの一部は利用されていないが、シンプルに表現できるメリットがある

四角形(大)は実験計画法で試験した範囲を表す  
赤い部分は不適合操作範囲  
緑の部分は適合操作範囲

## Case Study

## デザインスペースの描写のオプション



- デザインスペースとして選択可能な、ある範囲の複数の組み合わせに基づき、左上の楕円内に別の長方形を描くことができる
- ビジネス上の要因を考慮して、上記のオプションからの的確な選択を行うことができる
  - 例えば、温度は種晶の仕込み量ほど精度良く管理できないため、温度の範囲は最大にして、種晶の仕込み量の範囲を狭くしておく

この事例研究のため、許容可能な「四角に切り取られた」デザインスペースを以下の通り選択する。

温度 = 20~30°C

種晶仕込み量 = 1~2 質量%

攪拌 = 1.1~2.5 m/秒

供給スピード = 5~15時間 (知識範囲内)

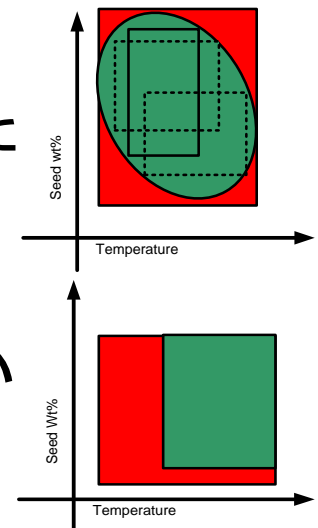
モンテカルロ分析によって、モデルの不確かさは範囲全体を通して効果的に管理されることが確認される。

粒度分布に影響を与える重要変数はスケールに依存しないことから、モデルは「中心点」(最適条件)のスケールにおいて確認可能である。

## Case Study

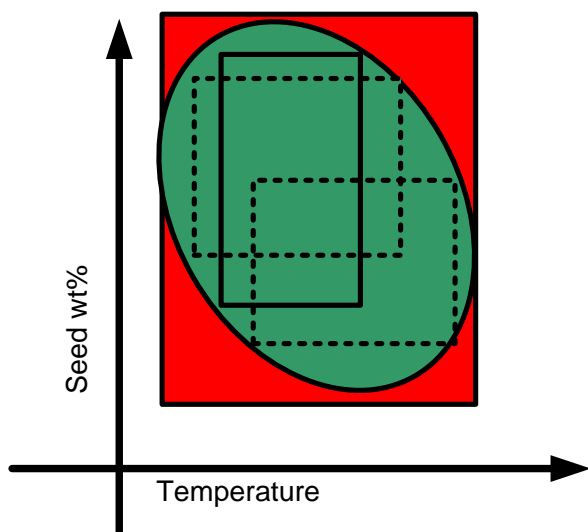
# デザインスペースの拡大のオプション

- 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



## Case Study

# デザインスペースの拡大のオプション 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
  - 元のデータに基づき、別の範囲の組み合わせを選択して新しいデザインスペースとする
    - 例: 温度の範囲を拡大できるように、種晶の質量%の範囲を制限する

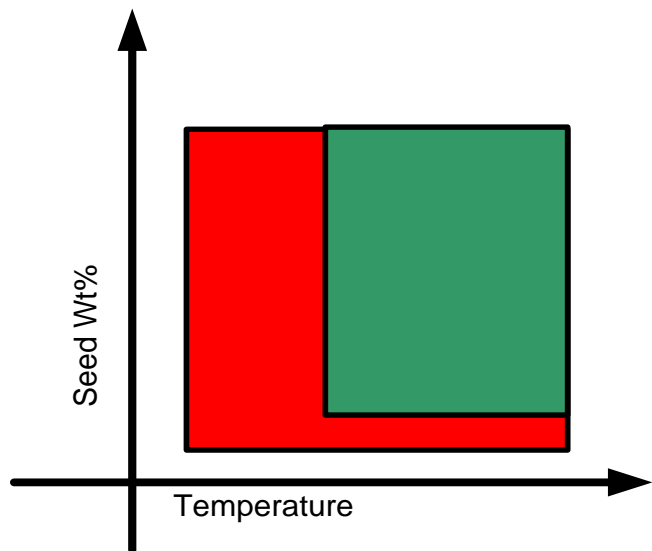
四角形(大)は、実験計画法で試験された範囲を表す。赤い部分は不適合操作範囲、緑の部分は適合操作範囲を表す。

それぞれの四角形は、適合操作範囲内における、単純化されたデザインスペースを表す。

## Case Study

# デザインスペース拡大のオプション 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
  - 追加実験を行い, 種晶の質量%と温度の上限を拡大することができる



四角形(大)は, 実験計画法で試験された範囲を表す。赤い部分は不適合操作範囲, 緑の部分は適合操作範囲を表す。

## Case Study

# 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
- 品質システム
  - デザインスペース内の変更およびデザインスペースに対する変更を管理できる能力をもたなければならない
  - 製品ライフサイクルにより、将来のデザインスペースに変化が生じることもある

## Case Study

# 原薬の晶析： デザインスペースと管理戦略

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

## Case Study

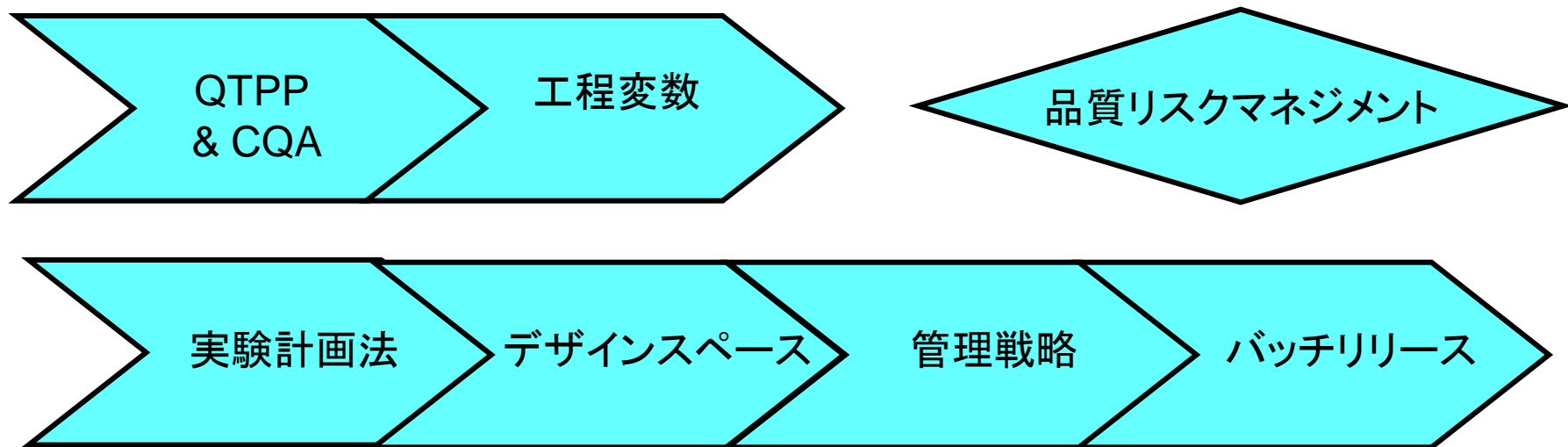
# 原薬のバッチリリース

- **最終原薬に対して実施される試験**
  - 加水分解物量はHPLCによって測定する
  - デザインスペースおよび関連するモデルを適用した場合、粒度分布の試験は不要
    - この事例研究では、以降の製剤管理戦略で溶出性予測のために用いる数学モデルで実際の粒子径を使用するため、粒度分布の試験を実施する
  - この事例研究に含まれていないその他の品質試験
- **晶析条件パラメータがデザインスペース内にあることを確認**
  - 温度 = 20 ~ 30° C
  - 種晶仕込み量 = 1 ~ 2質量%
  - 攪拌 = 1.1 ~ 2.5 m/秒
  - 供給時間 = 5 ~ 15時間
  - 原薬供給液中の水分量が1質量%未満

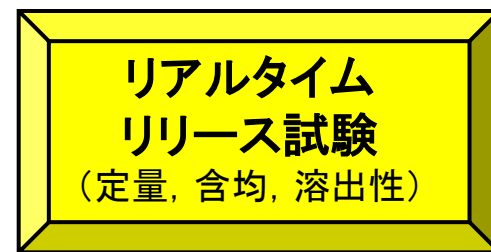
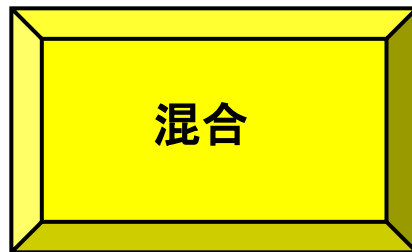
## Case Study

事例研究の構成

# 各単位操作のQbDの流れ



単位操作の具体例:



Case Study

# 目標製品品質プロファイル(QTPP)と重要品質特性(CQA)

## QTPP

剤形及び力価	有効成分30 mgを含有する即放性錠剤
有効期間中を通して安全性及び有効性を保証するための規格項目設定	定量, 製剤均一性 (含量均一性) 及び溶出性
性状及び硬度	輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤
外観	患者が服薬遵守しやすい大きさのフィルムコート錠とする。 30 mg錠の総重量が約100 mgで直径を約6 mmとする。

**CQAは既に得られている知識から導き出す(例: 過去の錠剤開発の経験)**

CQAは、品質リスクアセスメントを用いてランク付けしてもよい

### 製剤のCQA

- 定量
- 含量均一性
- 溶出性
- 錠剤の機械的強度

## Case Study

# 本事例で注目すべきCQA

- 製剤の CQA
  - 定量および含量均一性
  - 溶出性

## Case Study

# 処方と製造工程の選択の根拠

- **アモキノールの性質**
  - BCSクラス2(溶解度が低く, 膜透過性が高い)
  - 加水分解を受けやすい
  - 1錠あたり30 mg(薬物含有率が比較的高い)
- **直接打錠法の選択**
  - 湿式造粒ではアモキノールの加水分解のリスクが高くなる
  - 薬物含有率が高いため, 乾式造粒の操作がなくても含量均一性の確保が可能
  - 直接打錠法はシンプルでコスト効率のよい製造工程である
- **処方設計**
  - 添加剤の配合適性試験結果より, 乳糖は原薬の分解を引き起こすため, 使用しない
    - 原薬および添加剤の粒子径を考慮
  - 溶出性と打錠性が良好となるように, 2種類の賦形剤を使用し, その比率を最適化する(脆性破壊と塑性変形の圧密機構のバランス)
  - 既に得られている知識に基づき, 従来型の非機能性フィルムコートを選択する

## Case Study

## 錠剤処方

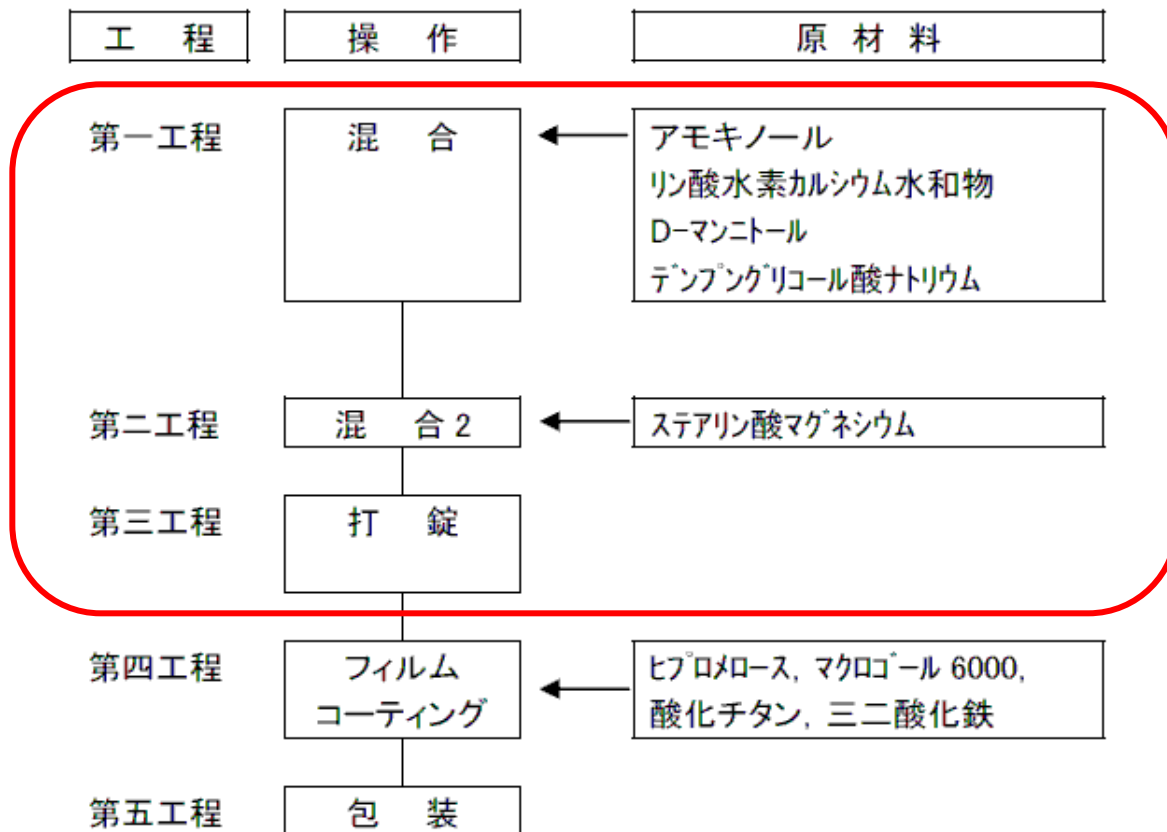
表 2.3.P.1-1 サクラ錠 処方

配合目的	規格	成分名	サクラ錠 30mg
有効成分	別記規格	アモキノール	1錠(103mg)中 30 mg
賦形剤	薬局方または 他の公定書に よる規格  製剤機能性に 関連する性質 については追 加の規格が求 められることも ある	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		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		ヒプロメロース	2.4 mg
光沢化剤		マクロゴール 6000	0.3 mg
着色剤		酸化チタン	0.3 mg
着色剤	三二酸化鉄	微量	

Case Study

# 直接打錠工程

## 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

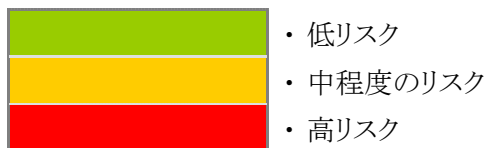
図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

Case Study

# 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	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
溶出性	High Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
定量	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
分解	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
含量均一性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
外観	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
摩損度	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
化学的安定性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
物理学的安定性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk



## Case Study

# 例1: 溶出性のリアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing: RTRT)

Case Study

# 製品および製造工程の理解に向けて

## バイオアベイラビリティと溶出性に及ぼす原薬粒子径の影響を検討

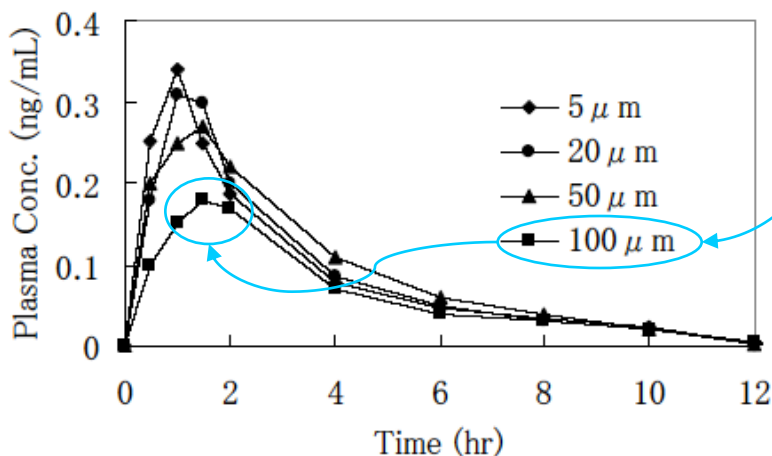


図 2.3.P.2.3-3 血中濃度プロファイル

薬物動態の結果により、溶出プロファイルの初期の時点はさほど重要(critical)ではない

D90が100 μmの原薬では、溶出性が低下し、CmaxおよびAUCが低下する  
20分の時点でIn Vivo/In Vitro相関(IVIVC)が確認されている

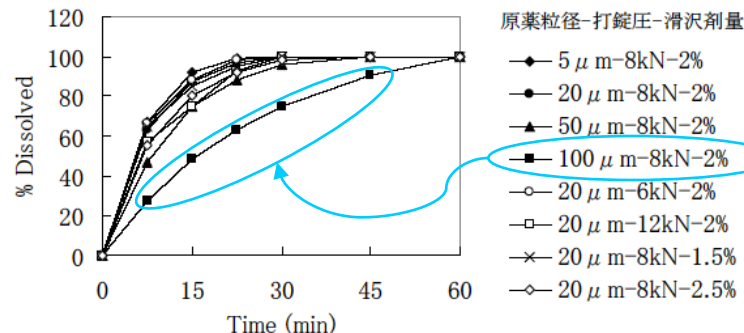


図 2.3.P.2.3-2 原薬粒子径(D90%)、打錠圧又は滑沢剤量を変動した錠剤からの溶出プロファイル

## Case Study

## 製品および製造工程の理解の展開

: 溶出性に影響を及ぼす諸因子のDOEによる検討

溶出性に影響する諸因子の多変量  
DOE試験

## ● 因子:

- 原薬粒子径 [API]  
単位: log D90,  $\mu\text{m}$
- ステアリン酸マグネシウムの比表面積 [MgSt]  
単位:  $\text{cm}^2/\text{g}$
- 滑沢剤混合時間 [LubT] 単位: 分
- 錠剤硬度 [Hard] 単位: N

## ● 応答:

- 20分の時点での溶出率(%) [Diss]

## ● DOEデザイン:

- 応答曲面モデル(RSM)デザイン
- 縮小された中心複合計画(二次モデル)
- 20+3 の中心点で実行

Exp No	Run Order	API	MgSt	LubT	Hard	Diss
1	1	0.5	3000	1	60	101.24
2	14	1.5	3000	1	60	87.99
3	22	0.5	12000	1	60	99.13
4	8	1.5	3000	10	60	86.03
5	18	0.5	12000	10	60	94.73
6	9	1.5	12000	10	60	83.04
7	15	0.5	3000	1	110	98.07
8	2	0.5	12000	1	110	97.68
9	6	1.5	12000	1	110	85.47
10	16	0.5	3000	10	110	95.81
11	20	1.5	3000	10	110	84.38
12	3	1.5	12000	10	110	81
13	10	0.5	7500	5.5	85	96.85
14	17	1.5	7500	5.5	85	85.13
15	19	1	3000	5.5	85	91.87
16	21	1	12000	5.5	85	90.72
17	7	1	7500	1	85	91.95
18	4	1	7500	10	85	88.9
19	5	1	7500	5.5	60	92.37
20	11	1	7500	5.5	110	90.95
21	12	1	7500	5.5	85	91.95
22	13	1	7500	5.5	85	90.86
23	23	1	7500	5.5	85	89

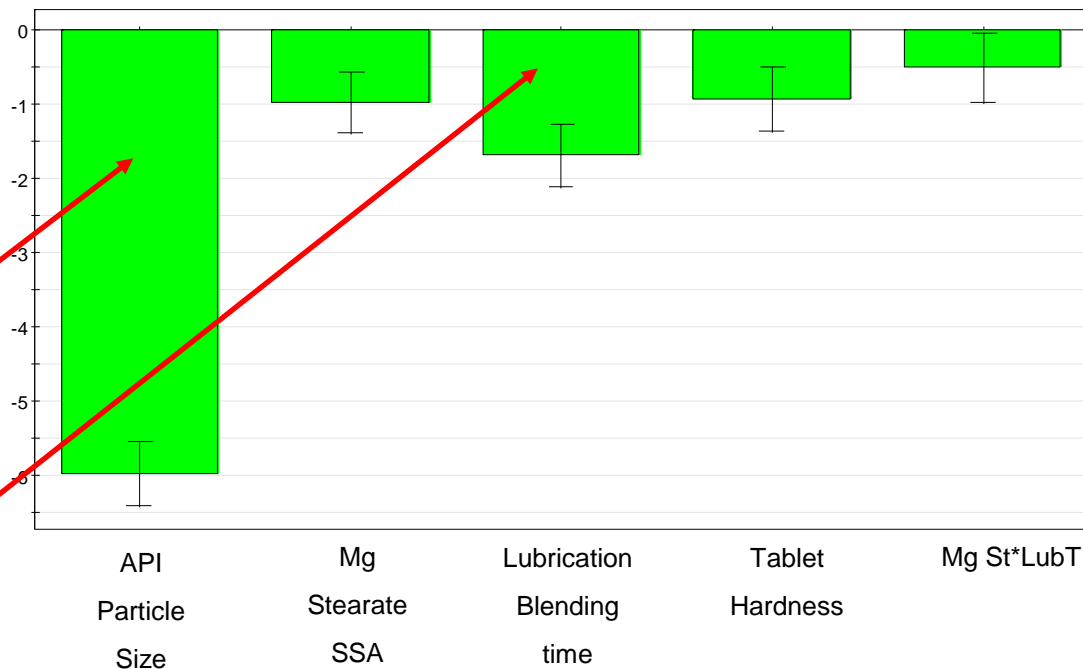
注: 多数ある因子の中から最も影響が大きい因子を特定するため, 最初にスクリーニングDOEを行ってもよい

## Case Study

# 溶出性に影響を及ぼす諸因子

- In-vitro溶出に影響を及ぼす要因:

- 原薬粒子径が最大の因子(=原薬のCQA)
- 滑沢剤混合時間の影響は少ない(=低リスクパラメータ)



謝辞: ISPE PQLIチームのPaul Stott氏 (AZ)のデータを改変

## Case Study

# 溶出性の予測モデル

- 予測アルゴリズム
  - 溶出性のデザインスペースの数学的表現
  - 含まれる諸因子: 原薬粒度分布 (D90), 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 (打錠圧力と関連)

**Prediction algorithm:**

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

## Case Study

# 溶出性の予測モデル

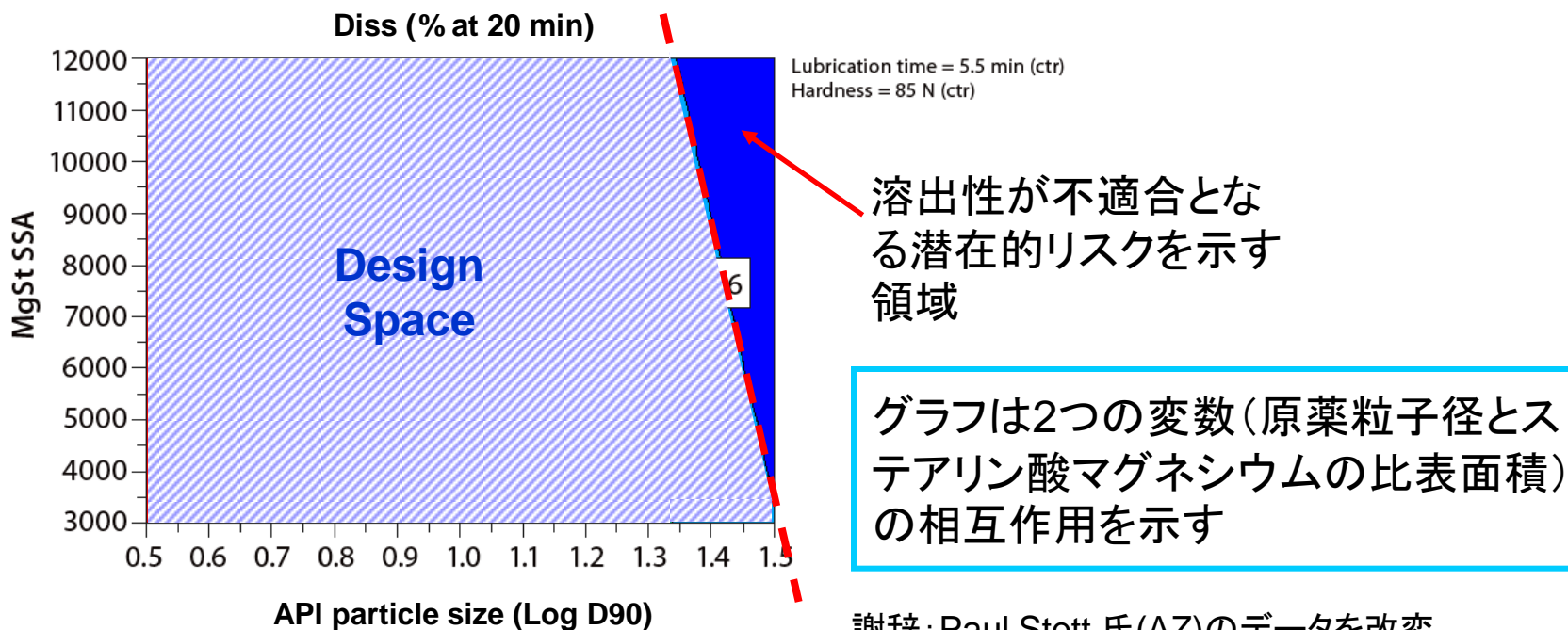
- 不確実性の説明
  - 変動の原因(予測可能性, 測定結果)
- モデルの確認
  - モデルの予測結果と実際のバッチの溶出試験結果の比較
  - 必要に応じて, 生製品の溶出試験によるモデルの継続的な検証

	バッチ1	バッチ2	バッチ3
モデル予測	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)

Case Study

# 溶出性：デザインスペース

- 原薬粒子径およびステアリン酸マグネシウムの比表面積 (SSA) が溶出性に及ぼす影響の応答曲面プロット



謝辞: Paul Stott 氏(AZ)のデータを改変

## Case Study

# 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**
  - 滑沢剤混合工程の混合時間
  - 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

## Case Study

例2:

定量および含量均一性のリアルタイムリリース試験 (RTRT)

Case Study

# 品質リスクアセスメント

## CQAとしての定量および含量均一性に及ぼす影響

- 品質リスクアセスメントの結果は、原薬粒子径、湿度管理、混合工程および滑沢剤混合工程がCQAとしての定量および含量均一性に影響を及ぼす可能性を示している
  - 製造中の湿度は、施設の冷暖房空調設備(HVAC)による湿度コントロールにより管理される(GMP管理)

	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	High Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk
溶出性	High Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk
定量	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
分解	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
含量均一性	Medium Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
外観	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk	Medium Risk	Low Risk
摩損度	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk
化学的安定性	Low Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk
物理学的安定性	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk	Low Risk	Medium Risk

	・ 低リスク
	・ 中程度のリスク
	・ 高リスク

## Case Study

# 混合工程の管理のオプション

## 従来手法か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三次元のデザインスペースを構築し、提案することが可能である。

## Case Study

# 工程管理 オプション1

## デザインスペースを開発するための、混合工程パラメータ評価の実験計画法

- 検討因子：  
混合機のタイプ，回転速度，混合時間，原薬粒子径

DOEデザイン

実験 No.	実行順	条件	混合時間 (分)	回転速度 (rpm)	混合機タイプ	粒子径 D90 (μm)
1	2	変更	2	10	V型	5
2	7	変更	16	10	V型	40
3	10	変更	2	30	V型	40
4	5	変更	16	30	V型	5
5	6	変更	2	10	ドラム型	40
6	1	変更	16	10	ドラム型	5
7	8	変更	2	30	ドラム型	5
8	11	変更	16	30	ドラム型	40
9	3	標準	9	20	V型	20
10	12	標準	9	20	ドラム型	20
11	9	標準	9	20	V型	20
12	4	標準	9	20	ドラム型	20

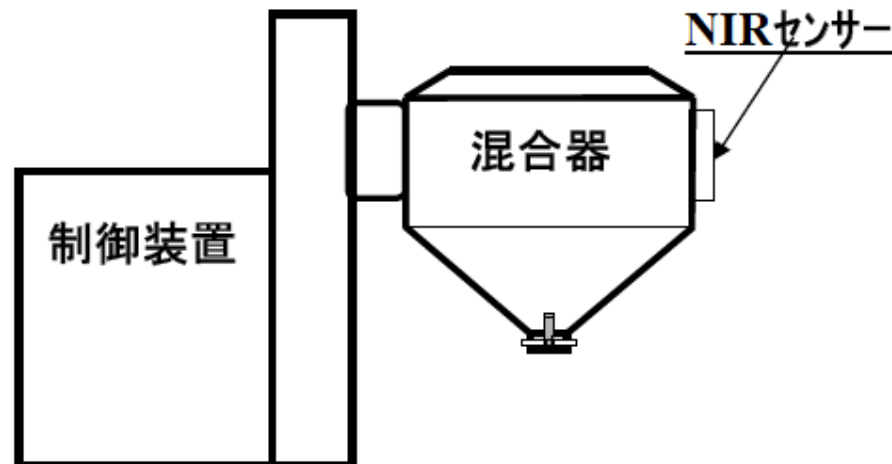
Case Study

# 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

- 混合物の均質性を保証するための管理戦略
  - NIRによる混合終点の管理と混合機のフィードバック制御
  - 原薬粒子径

この事例研究では、効率性とさらなる弾力的運用を実現するために、企業は混合均一性をモニターするためのオンラインNIRを選択



装置 : XXXXX  
 センサー据付場所 : 混合器側面部  
 測定方法 : 拡散反射法  
 光源 : High energy air cooled NIR source  
 検出器 : 高感度 InGaAs 検出器

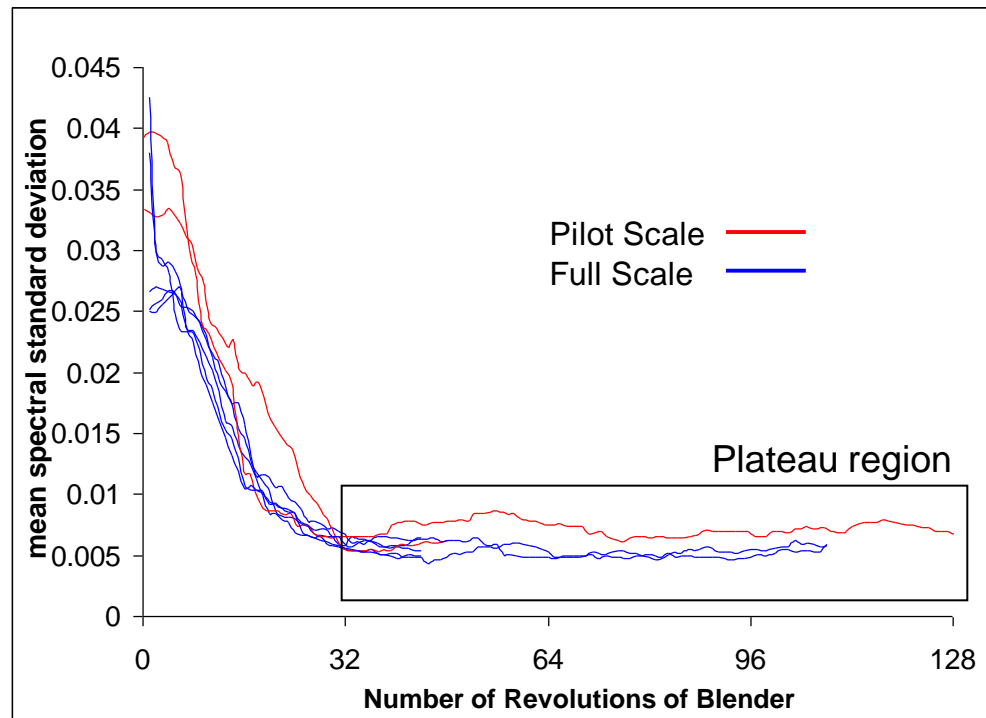
スキャン範囲 : 7500~4000cm<sup>-1</sup>  
 スキャン回数 : 16回  
 分解能 : 8cm<sup>-1</sup>  
 スペクトル前処理条件 : MSC (Multiplicative Scatter Correction)  
 解析法 : PLS (Partial Least Squares)法

## Case Study

# 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

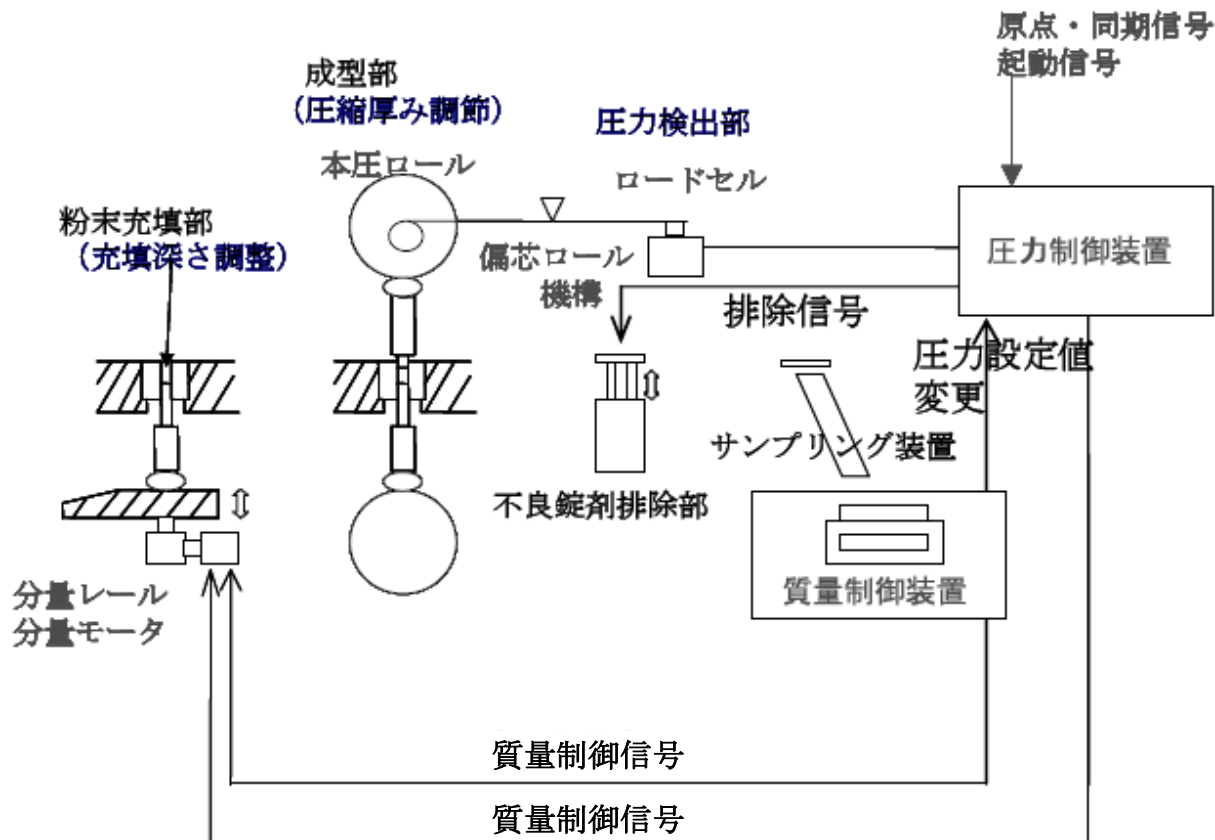


データ解析モデルが準備される  
モデルの更新計画が利用可能

謝辞：ISPE PQLIチームのデータを改変

Case Study

# 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

## Case Study

# 定量と含量均一性のリアルタイムリリース試験

## ● リアルタイムリリース試験による管理

- 混合均一性は混合工程中で保証される(混合終点はオンラインNIR分光計による)
- 混合品中の原薬をHPLCで定量する
  - 原薬含量は, 承認申請に記載されていればオンラインNIRにて測定可
- 打錠工程でのフィードバックループによる錠剤質量制御

## ● 最終製品では定量および含量均一性(CU)の試験を行わない

- 混合均一性の保証, 混合品中の原薬の定量および錠剤質量制御の組み合わせによって定量を保証している(混合品が均質であれば, 錠剤の質量が原薬含量を決定する)ため, 試験を行った場合には, 定量および投与単位の均一性に関する最終製品の規格を満たすこととなる。

## Case Study

# 管理戦略

- **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による混合品中の原薬の定量) × (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
    - サンプル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**
  - オンラインNIRにより，混合の終点(混合品の均質性)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

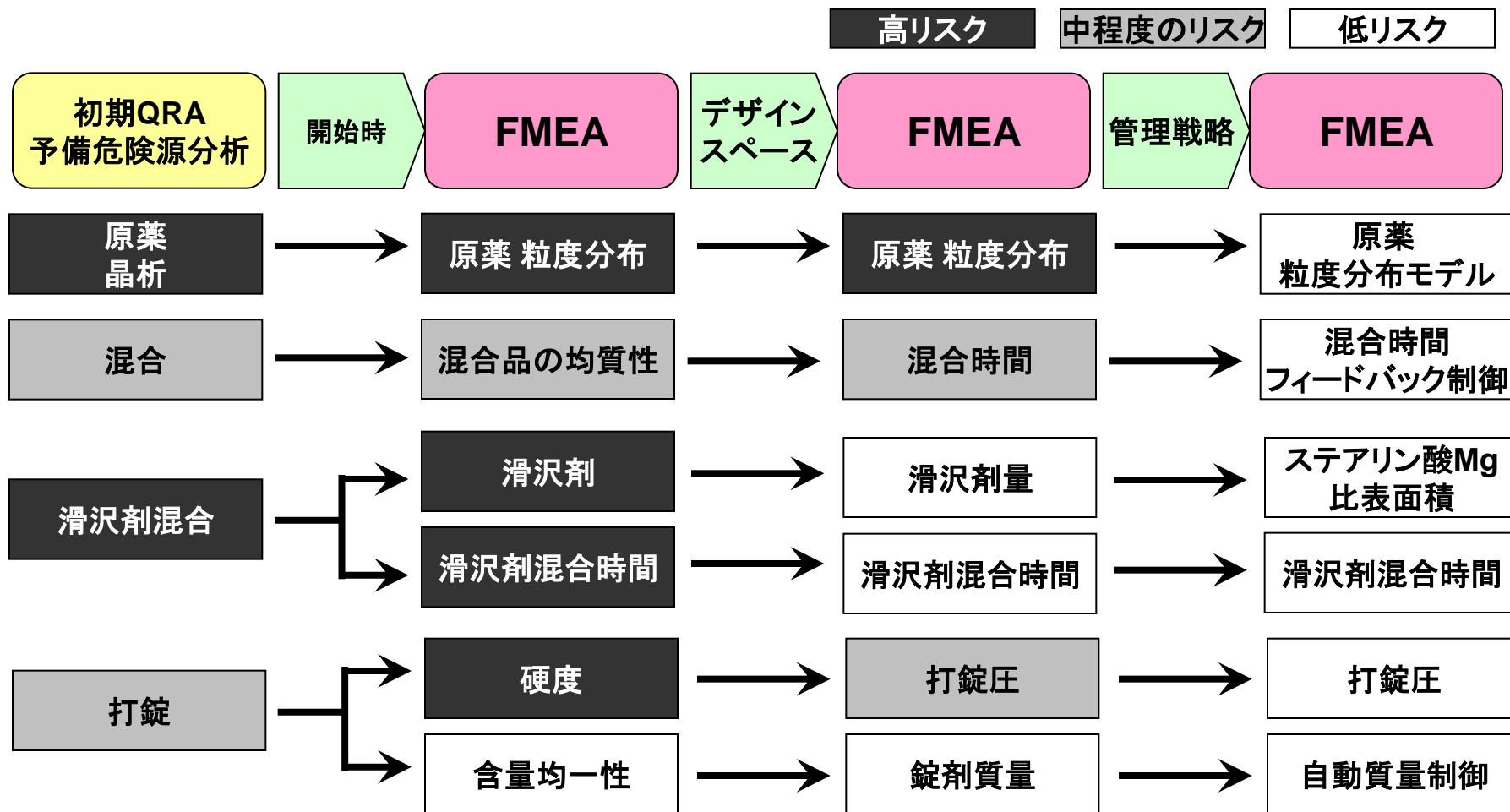
## Case Study

# 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**
  - 定量の判定基準: 表示量 (30 mg) の95~105%
  - 投与単位の均一性の判定基準
  - 試験法: HPLC
- **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 (製剤の判定基準: 95~105%)**
  - (HPLCによる混合品中の原薬の含量) × (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
    - サンプル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 (製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(混合品の均質性)が基準を満たす
  - 錠剤質量管理結果を確認する
- **溶出性 (製剤の判定基準: 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 (製剤の判定基準: 3質量%以下)**
  - この事例研究の対象外

Case Study

# リスクアセスメントの繰り返し



## Case Study

# バッチリリースアプローチ

## QA/Qualified Person (QP)による品質保証

- PQSのもとでバッチ記録の監査を実施
  - 各パラメータが申請されたデザインスペース内である
  - 適切な管理とリアルタイムリリース試験が実施されており、承認された管理基準に適合している
- 工程変動に対処できる適切なモデルがあること(GMP調査の対象)
- 予測モデルは、製造サイトでさらに確認・維持される

## Case Study

# 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

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



## Case Study

# 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 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. Wyvratt
- A J van Zyl