

# ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項についての研修会

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

Points to Consider

## デザインスペース

平成25年2月15日(金)

大河内一宏  
(武田薬品工業株)

# 用語

- デザインスペース (Design Space)
- 目標製品品質プロファイル (Quality Target Product Profile; QTPP)
- 重要品質特性 (Critical Quality Attribute; CQA)
- 重要工程パラメータ (Critical Process Parameter; CPP)
- 実験計画法 (Design of Experiments; DOE)
- 管理戦略 (Control Strategy)

# なぜPtCに「デザインスペース」に関するトピックが選ばれたのか？

- 日米欧3極で実施したトレーニングワークショップの参加者から出された疑問点
  - 製品開発の新しい概念であり，デザインスペースの開発に際し，どのように検討するか
  - 製品開発アプローチ
    - 既に得られている知識（Prior Knowledge）の活用方法
    - 重要品質特性（CQA）や重要工程パラメータ（CPP）の選定方法
    - リスクとの関係
  - 管理戦略との関係
  - 変更管理の方法

# Points to consider (PtC) の目次

6.1. デザインスペースの開発

6.2. デザインスペースの検証及びスケールアップ

6.3. デザインスペースの文書化

6.4. デザインスペースのライフサイクルマネジメント

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

製剤開発

既に得られている知識(科学, GMP, 規制, ...)

製品/製造工程の開発

実験計画法(DOE)

いずれの段階でもQRM原則を適用

製品/製造工程の理解

目標製品品質  
プロフィール

重要品質特性(CQA)

重要工程パラメータ  
(CPP)

リスクマネジメント

機会

管理戦略

品質システム PQS

バッチリリース戦略

継続的改善

QTPP: 意図する使用目的および製品の定義

潜在的な重要品質特性(CQA)の特定と  
重要工程パラメータ(CPP)の決定

リスクマネジメントと実験的試験(DOEなど)を用いてCQAを  
満たすようにデザインする

原材料の特性とプロセスパラメータをCQAに結び付け、リスク  
アセスメントの方法論を実践

デザインスペース, リアルタイムリリース試験

製造販売承認

技術移転

PQS & GMP

各国の環境

商業生産

PQSによる品質ユニット(QP, ...)レベルのサポート

継続的改善を含む製品ライフサイクルの管理

# デザインスペースの開発ー 既に得られている知識

- 既に得られている知識として考えられるもの：
  - 開発から製造に至るまでの内部知識
  - 外部知識：科学的および技術的な公表文献（文献や査読付き論文）
- 承認申請における文献の引用：承認申請書類，社内報告書や社内ノート，参考文献
- 科学分野ではよく知られ理解されている知識であれば，出典の提示は不要

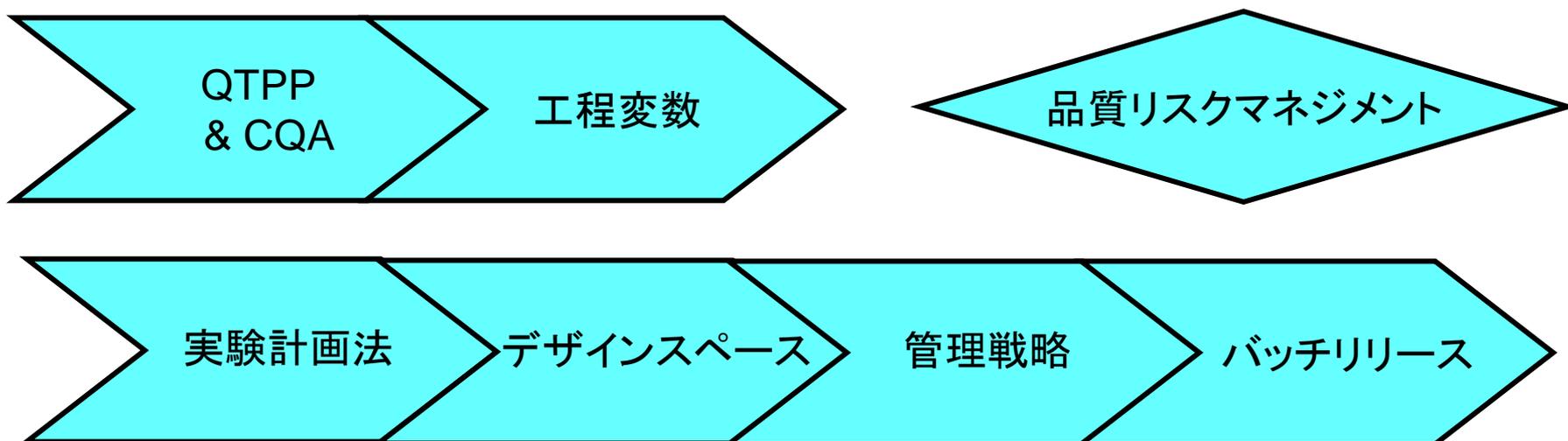
# デザインスペース開発の諸段階

- デザインスペースの構築において、QTPPを考慮する
- CQAの初期決定
- 変動要因とその影響を理解するため、既に得られている知識を評価する
  - 科学的原則と過去の経験
- CQAとの関係において製造工程の初期リスクアセスメントを行い、リスクの高い製造工程段階を特定する(CPPs)
- 実験計画法 (DoE)を実施する
- 実験データを評価する
- 必要に応じて追加実験／分析を実施する

# デザインスペースの開発 PtCより

- デザインスペースの開発においては、CQAとの関連の可能性について評価しなければならない。

各単位操作のQbDの流れ 参考資料 一部改変

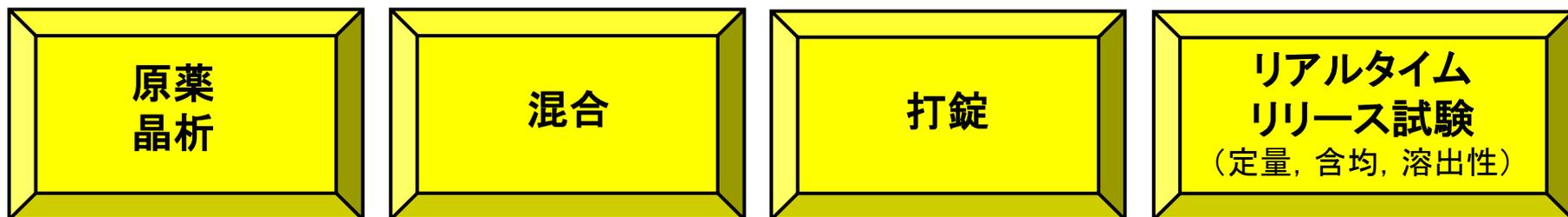


# デザインスペースの開発 PtCより

- 一つの単位操作についてデザインスペースを開発する際は、製造工程全体、特にその単位操作と相互作用する可能性のある直接の上流及び下流の工程の状況を考慮する場合がある。

各単位操作のQbDの流れ 参考資料 一部改変

単位操作の具体例：



# デザインスペースの開発 PtCより

- リスクアセスメントは、リスクマネジメントプロセスの一環として、開発研究の照準の方向性を定める上で、また、デザインスペースを決定する上で有用である。
- デザインスペースの境界付近で工程を操作する場合は、通常の工程の変動（一般的な原因による変動）によって、デザインスペースからの逸脱リスクが上昇することがある。

# デザインスペースの開発－QRM

- 既に得られている知識と、製品および製造プロセスに関連する経験に基づいてリスクアセスメントを行う
  - 知識にギャップが生じた場合は、さらなる実験で対応
  - リスクレベルの割付けについて、適切な方法で妥当性を立証しなければならない
- リスクアセスメント／コントロールは、関連する新しい情報が得られるたびに繰り返される
  - 繰り返しの終了は、リスクが許容レベルにまでコントロールされたことを示す

# デザインスペースの開発 PtCより

- 既存製品に対してデザインスペースを開発する場合は、過去の製造データの回顧的評価に多変量モデルを用いることができる。過去のデータにおける変動レベルはデザインスペースを開発する能力に影響を及ぼすため、追加試験の実施が適切な場合がある。
- デザインスペースは科学的な第一原理及び／又は経験的モデルに基づくことができる。適切な統計学的な実験計画を実施すれば、最終的に承認されるデザインスペースの境界も含めたデザインスペース全体に信頼性がもたらされる。

# 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

# デザインスペースの開発ー DoEとモデル化

- QTPPから得られた望ましい品質特性範囲を標的とすること
- 不適合境界 (edge of failure) の決定は要件ではない
- モデル化は, デザインスペース開発の要件ではない
- モデルは検証し, 更新し, 維持する必要がある

# 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:

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

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

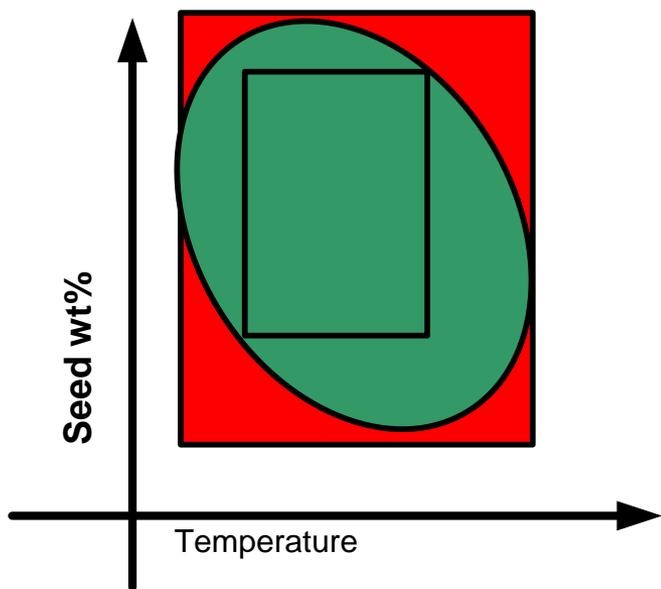
	バッチ1	バッチ 2	バッチ 3
モデルの予測	89.8	87.3	88.5
溶出試験結果	92.8 (88.4~94.2)	90.3 (89.0~102.5)	91.5 (90.5~93.5)

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

# デザインスペースの開発 PtCより

- 開発に関する知識と理解の把握は、デザインスペースの実施及び継続的改善に寄与する。
- デザインスペースを実施する際には異なる実施手法が考えられる。例えば、工程範囲の変更、数式の適用、又は製造中のパラメータを調整できるフィードバック管理などがある（ICH Q8（R2）の図1dも参照）。
  - ▶ デザインスペースは原材料の入力変数や工程パラメータの範囲又はグラフとして、あるいはより複雑な数学的関係を用いて示すことができる。

# 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的確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

# デザインスペースの開発

ICH Q8(R2)より

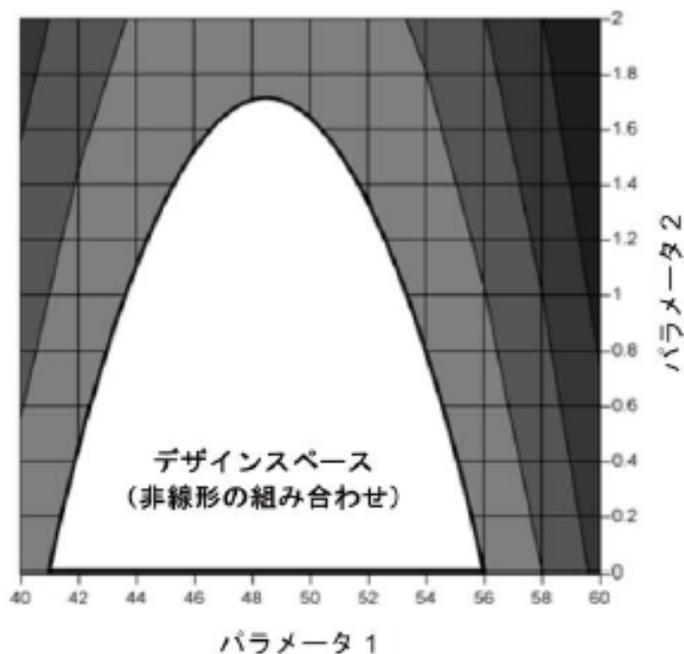


図1c: 造粒パラメータの非線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率（80%超）をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

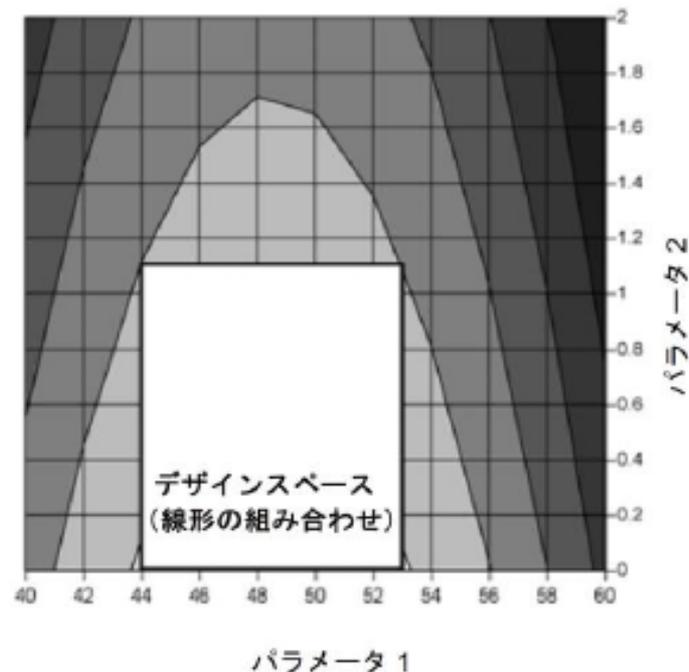


図1d: 造粒パラメータの線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率（80%超）をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

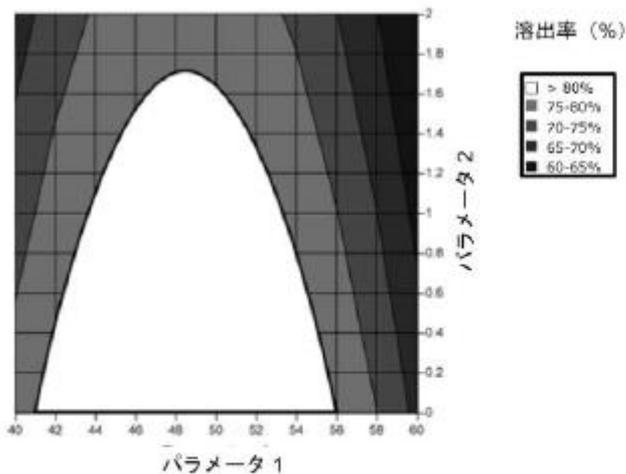


図2a: パラメータ1及び2の関数として示した溶出率の等高線図

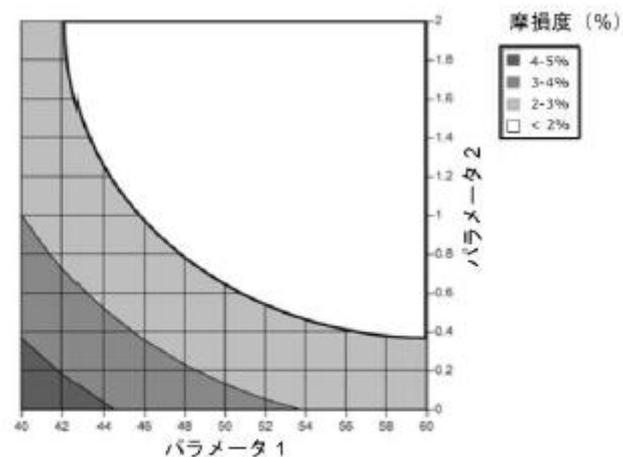


図2b: パラメータ1及び2の関数として示した摩損度の等高線図

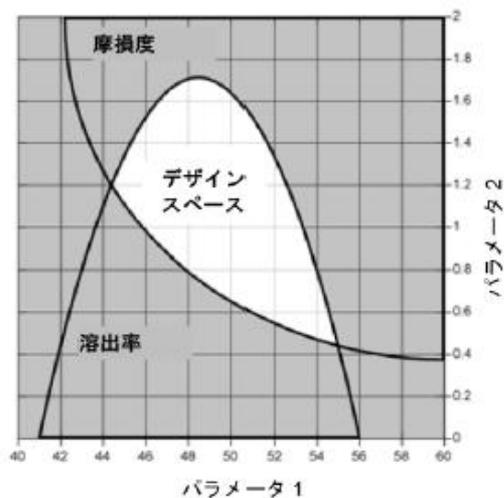


図2c: 摩損度と溶出率に共通する領域からなる提案されたデザインスペース

## デザインスペースの開発 ICH Q8(R2)より

# デザインスペースの開発 PtCより

- デザインスペースは一般に小スケールで開発されるため、実際の管理戦略がデザインスペースの開発及び実施後の潜在的な残留リスクの管理に役立つ。
- 管理戦略は、デザインスペース内で選択した操作の設定値に関連する残留リスクの管理に役立つ。変更を行った場合（工程，装置，原料の供給元など），リスクレビューの結果から，変更後のデザインスペース，及び関連の製造工程の継続的な使用の適否を検証し得る追加の実験及び/あるいは試験に関する情報が得られる。

# デザインスペースの開発 PtCより

- デザインスペース内で操作することは管理戦略の一環である。管理戦略に関連付けられたデザインスペースは、製造工程によってQTPP及び CQAに適合する製品が製造されることを保証するものである。
- 入力変数及び工程がデザインスペースの範囲内であることを保証するために、選択した手法を管理戦略に反映させる。

# デザインスペースの検証及びスケールアップ PtCより

- デザインスペース全体を実生産スケールで再構築する（DoEなど）必要はないが、商業生産の前に、デザインスペースが適切であることを最初に検証しなければならない。
- デザインスペースの検証には、スケールに依存するパラメータの影響を受けるCQAのモニタリング又は試験が含まれる。
  - ▶ 例えば、製造サイト、スケール又は装置などの変更によって、デザインスペースの追加の検証が発生することがある。
  - ▶ 追加の検証は、通常、デザインスペースに及ぼす変更の潜在的な影響に関して実施するリスクアセスメントの結果に従って行われる。

# デザインスペースの検証及びスケールアップ PtCより

- リスクに基づく手法は、様々なスケールにわたるデザインスペースの妥当性を評価するための適切な研究計画を決定するために適用することができる。
- シミュレーションモデルや装置のスケールアップ要因などの既に得られている知識及び第一原理は、スケールに依存しないパラメータを予測するために用いることができる。実験的研究がこれらの予測の検証に役立つことがある。

# デザインスペースの文書化 PtCより

承認申請資料への記載の際に考慮すべきデザインスペースのいくつかの要素を以下に示す：

- 重要なパラメータ及びその他の関連パラメータを含むデザインスペースの記述
- 変数間の相互作用の理解を含む，入力変数（原材料の特性及び／又は工程パラメータ）とCQAの関係
- デザインスペースを裏付けるデータ
- 提案するデザインスペースと当該デザインスペースが適用されていないその他の単位操作又は工程との関係
- 様々なスケールにわたりデザインスペースに関する研究を行った場合は，その結果及び結論
- 製造工程がデザインスペースにより規定された境界内に維持されることが管理戦略によって保証されるという根拠

# デザインスペースのライフサイクルマネジメント PtCより

- 各企業は、デザインスペースを用いた製造実績を通じて得られた追加データをはじめとするデザインスペースに関する情報及びデザインスペース内の移動を把握するために用いる手法を、企業・製造所のPQSに従って決定することができる。
- デザインスペースは、ライフサイクルにわたって、新たな知識が得られるごとに更新することができる。
- 承認されたデザインスペースに対して変更を行う場合は、各極の規制要件を満たすように適切な申請を行わなければならない。

# デザインスペースのライフサイクルマ ネジメント PtCより

- ICH Q8 (R2) の用語に定義されているように、承認されたデザインスペース内での移動は、薬事規制上の承認申請は要求されない。
- デザインスペース外への移動については、リスクアセスメントの利用が、品質、安全性及び有効性に対する変更の影響、並びに各極の要件に従った適切な承認申請戦略の判断に役立つであろう。

# 終わりに

- デザインスペースの設定は、規制要件ではない
- 品質リスクマネジメントのアプローチは、デザインスペースの頑健性を確実にする上で考慮する必要がある
- デザインスペースにより、パラメータ間の相互作用に関する理解を示すことができ、製造上の柔軟性が提供される
  - 立証された許容範囲のみでは、デザインスペースとはいえない
- デザインスペースには、重要パラメータと非重要パラメータを含み得る
- デザインスペースは、検証され、フルスケールで運用可能とする必要がある
  - 製造スケールでの完全なデザインスペース開発は要件ではない
  - デザインスペースの提示方法(および提示箇所)については、多数の選択肢がある

# 参考資料

- ICH Q-IWG トレーニングワークショップ資料

<http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/explanation/ich100715.html>

<http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/explanation/ich110119.html>