

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

品質特性および工程パラメータの クリティカリティ

平成25年2月15日(金)

檜山 行雄

(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 客員研究員)

講演の項目

- 『品質特性および工程パラメータのクリティカリティ』がテーマに選ばれた背景
- PtCの記述の説明
- サクラ錠モックを用いた論点説明

なぜPtCに「クリティカリティ」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（2010年福岡会議）
 - 「クリティカリティ」の決定について
 - リスク許容についての判断の差
 - 製造工程の記載の程度
 - Non critical *パラメータの取り扱い、記載
 - 国際的学術誌のcriticalityに関する論文(2007-2008ころ)が問題となった。（リスク軽減（管理・モニターの追加などの結果）されたものはCPPとせず、行政に報告すべきでないという論旨⇒3極の行政はこの論旨には反対）
- * 筆者注：CQAに影響しないパラメータを指す場合とリスク軽減をされた場合が議論された。後者は、リスクマネジメント運営を考慮し、Non-criticalと呼ぶべきではないと考える

Points to consider (PtC) の目次

- 序文
- CQAおよびCPPの設定に関する留意事項
- クリティカリティと管理戦略との関係

序文

- 重要品質特性（CQA）及び重要工程パラメータ（CPP）が何であるかについて結論を下すために、科学的根拠及び品質リスクマネジメント（QRM）プロセスが用いられる。
- 目標製品品質プロファイル（QTPP）は当該製品の設計基準を記述したものである。それゆえQTPPは当然CQA, CPP, 及び管理戦略を開発するための基礎となる。
- CQA及びCPPを決定するために得た情報は以下のことに役立つ。
 - 管理戦略の開発
 - 製品のライフサイクルを通じた製品の品質の確保
 - 製品及び工程に関する知識の増加
 - 規制当局と企業に対する透明性と理解の向上
 - 変更の評価

CQAおよびCPPの設定に関する留意事項について-1

- QTPPにより、患者にとって特定の製品の品質、安全性及び有効性を保証するものは何かについての理解が得られ、このことがCQAを特定するための出発点となる
- リスクアセスメントの一部としてのリスク分析は、「危害が生じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセスである。一部のリスクマネジメント手法においては、危害を検出する能力（検出性）もリスク推定の因子に含まれる」(ICHQ9)
- リスクとクリティカリティの関係：
リスクには危害の重大性、発生の確率及び検出性が含まれ、したがってリスクマネジメントの結果としてリスクの程度が変わることがある
 - 品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。
 - 工程パラメータのクリティカリティは重要品質特性に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率及び検出性に基づくものである。それゆえ、リスクマネジメントの結果によって変わることがある。

CQAおよびCPPの設定に関する留意事項について-2

- **CQAの特定及び記述に関する留意事項としては以下のようなものがある。**
 - リスクコントロールを考慮する前の危害の重大性（安全性及び有効性）及びCQAと他の品質特性を区別する根拠。
 - QTPPで述べたように、患者に対する有効性・安全性との関連。
 - CQA開発の基礎となったもの（既に得られている知識、科学的な第一原理、実験データなど）。
 - 異なるCQA間の相互依存性。

- **CPPの特定及び記述に関する留意事項としては以下のようなものがある。**
 - 見込まれるCPPとCQAとの関連を確立するためのリスクアセスメント及び実験データ。
 - CPP特定の基礎となったもの（既に得られている知識、科学的な第一原理、QRM、実験計画法（DoE）、及びその他の適切な実験データなど）。
 - 異なるCPP間の相互依存性。
 - 選択された管理戦略及び残されたリスク。

CQAおよびCPPの設定に関する留意事項について-3

- **CQA及びCPPは、製品のライフサイクルを通じて進展することがある。例えば、**
 - 製造工程の変更（合成経路の変更など）。
 - ライフサイクルを通じて得られるその後の知識（原材料の変動性、医薬品安全性監視、臨床試験の経験、製品に関する苦情など）。

クリティカリティと管理戦略との関係 について

- 管理戦略を設計する際には、CQAとCPPの特定及びつながりを考慮すべきである。適切に開発された管理戦略によりリスクは軽減されるが、特性のクリティカリティが変わることはない。
- 管理戦略はCQAが満たされ、その結果QTPPが実現されることを確実にする上で、重要な役割を果たす。

目標製品品質プロファイル

2.3.S.1.3 物理化学的性質

製剤設計

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

製剤設計により添加剤及び
水分のリスクを回避

製造工程の開発

重要工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響

重要品質特性(CQA)の評価方法の設定→溶出評価法(IVIVC)

①原薬粒子径 ②滑沢剤添加量及び混合時間 ③打錠工程パラメータの管理幅の設定

その他工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響 (中程度のリスク評価)

インラインNIRでmonitoring & controlすることで、①原薬粒子径 ②混合機の種類 ③混合
速度 ④混合時間を検討した範囲内で変動させても目的とする品質(均一性)が確保できる

初期リスク評価 ^{PHA} スライド12-13で説明

品質に影響を及ぼす可能性のある**リスク**評価
(大)

①原薬粒子径 ②添加剤 ③水分

FMEA-① スライド14で説明

製剤処方及び製造工程のリスク評価

重要工程パラメータの特定(リスク大)

①原薬粒子径 ②滑沢剤添加量・混合時間 ③打錠圧
中程度の**リスク**評価→混合工程(混合時間)

製造工程の開発



品質に及ぼす影響の評価 PHA

重要工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響

その他工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響
(中程度のリスク評価)

製造工程検討で確認したパラメータが
品質に及ぼす影響を**リスク**評価(大)

- ①原薬粒子径⇒溶出性
 - ②打錠圧⇒錠剤硬度(工程管理可能)
- 中程度リスク: ①滑沢剤添加量②混合時間

製造工程開発後のリスク評価

FMEA-②
スライド15

実生産スケールの製剤、製剤の品質に影響を及ぼすと思われる製造工程の**リスク**評価(大) ⇒原薬粒子径
中程度のリスク: ①打錠圧、②混合時間
(検討した範囲内で期待される溶出或いは均一性を確認)
工程でコントロール可能⇒リスク減

インプット変数の管理

5~20ミクロンで管理⇒期待される溶出性を確保できる

管理戦略適用後のリスク評価

FMEA-③
スライド16

原薬粒子径のリスクも減り、品質に影響を及ぼすパラメータは全て適切に管理される。

サクラ錠事例研究 初期リスク評価 (PHA)説明 (スライド10の最初の段階)

特性： in vivo 挙動、溶出性、定量、分解、含量均一性、外観、摩
損度、化学的安定性、物理的安定性

ハザード： 原薬粒子径、添加剤の選択、製造時の水分・湿度、混合
、滑沢剤、打錠、コーティング、包装

重大性	スコア
マイナー	1
メジャー	2
クリティカル	3
カタストロフィック	4

発生確率	スコア
ほとんど発生しない	1
稀に発生する	2
時々発生する	3
一定の頻度で発生しうる	4
頻発する	5

図 3. 2. P. 2. 2-1 予備危険源分析の重大性及び発生確率の定義

内服固形製剤の製剤化の経験や本製品の研究データをもとに、製剤開発に係るチ
ームメンバーにより定性的に評価し、評価結果はメンバー間の協議を経て決定した。ま
た、チームメンバー間でスコアが分かれた時は、リスクの高い方を選択した。

表 3.2.P.2.2-2 サクラ錠の初期リスク評価

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

処方・製造工程のリスク評価 FMEA ①

(スライド10の中ほどの段階)

表 3. 2. P. 2. 3-5 FMEA リスク分析結果

標的製品プロフィール/ 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	3	27
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	5	4	60
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	5	2	40
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

重大性	スコア
逸脱	1
再試験をして合格	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3
製造フローの停止	4
製品回収	5

発生確率	スコア
≤1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
>1/10	5

検出性	スコア
単位操作前	1
単位操作中	2
連続する単位操作中	3
最終製品試験	4
顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
≥40	
20 ≤ < 40	
< 20	

この後のスライドの重大性、検出性、発生確率、リスク優先数は同じ

以上のリスク分析結果から、重要品質特性に影響を及ぼす可能性のある工程インプットである原薬粒子径、滑沢剤混合条件(滑沢剤量、滑沢剤混合時間)及び打錠圧を中心に製造工程を設計することとした。

製造工程開発後のリスク評価FMEA-② (スライド11の中ほどの段階)

表 3.2.P.2.3-7 FMEA リスク分析結果

標的製品プロフィール/ 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	3	27
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	3	2	18
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	3	2	18
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	4	2	32
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

欠陥モードの滑沢剤の量及び滑沢剤混合時間は、滑沢剤混合工程の設計検討の結果から低リスクになったと判断。打錠圧の管理幅を特定し、リスクを低減することができたが、工程管理を要することから中リスクであると判断した。一方、混合時間は、製造工程開発前は中リスクと評価したが、混合工程の設計検討結果から管理戦略としてモニタリングを要することから製造工程開発後においても中リスクと判断した。

製造工程開発後のリスク評価において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。

なお、原薬粒子径は、受入段階で管理する必要があることから製造工程開発後においても高リスクのままである。

管理戦略設定後のリスク評価ーFMEA - ③

(スライド 11 の最後の段階)

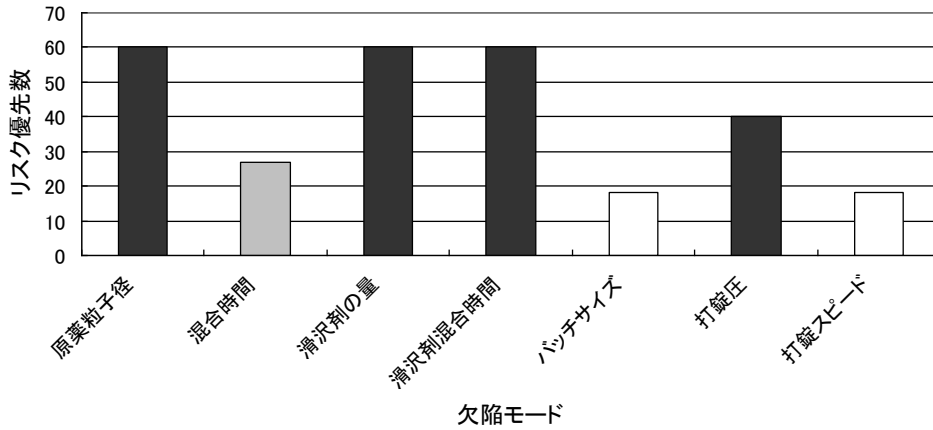
表 3.2.P.2.3-8 FMEA リスク分析結果

標的製品プロファイル/ 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	3	1	9
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	2	18
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	3	2	18
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	3	2	18
含量均一性	パッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	2	2	16
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

- 製造工程開発後（管理戦略適用前）の混合時間及び打錠圧は中リスクと判断したが、混合時間についてはインラインNIR モニタリングを用いてのフィードバック・ループによる管理、打錠圧については打錠圧のオンラインモニタリングによる管理を管理戦略として適用したことからリスクが低減したと判断した。
- また、原薬粒子径は、製剤設計の検討を経てデザインスペースを求め、受入段階において管理することにより低リスクに低減したと判断した。
- 以上の結果から、重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットは適切に管理できると考える。

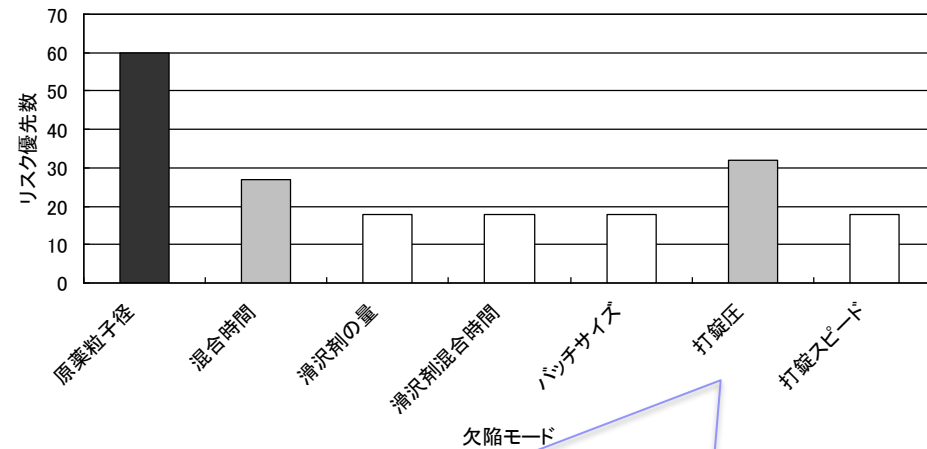
製剤開発とリスクマネジメント

製剤処方及び製造工程のリスク評価①

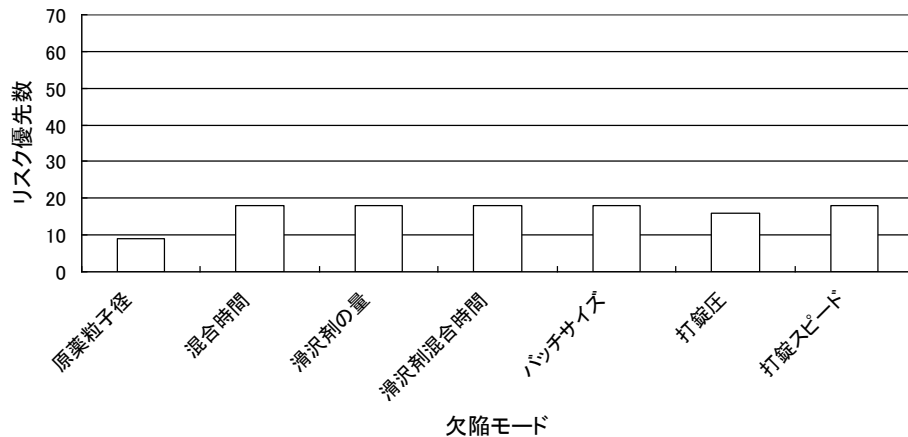


①CQA評価法の設定
(滑沢剤条件、打錠条件の検討)

製造工程開発後のリスク評価②



管理戦略適用後のリスク評価③



- ①インプット変数管理(原薬粒子径)
- ②PATの活用(混合条件の検討)
- ③打錠圧が溶出性に及ぼす検討
(多変量解析法の確立)

* 優先数を20未満にすることをゴールに開発した *

用語

- 目標製品品質プロファイル（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
- 重要工程パラメータ（CPP）：工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの。（Q8R(2)）
- 重要品質特性（CQA）：要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。（Q8R(2)）
- 管理戦略：最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼動性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。（ICH Q10）

まとめ

- 重要品質特性（CQA）及び重要工程パラメータ（CPP）が何であるかについて結論を下すために、科学的根拠及び品質リスクマネジメント（QRM）プロセスが用いられる。（序文）
- CQA及びCPPを決定するために得た情報は管理戦略の開発、規制当局と企業に対する透明性と理解の向上などに役立つ。（序文から）
- リスクには危害の重大性、発生の確率及び検出性が含まれ、したがってリスクマネジメントの結果としてリスクの程度（*リスク優先数）が変わる（ことがある）。⇒
*リスクの程度を受容できるまで低減し、それ（管理された状態）をライフサイクルにわたり維持することが重要。

ご静聴ありがとうございました