

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



# 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

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



# 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实施を対象とする
  - 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*

# 事例研究の構成

# 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

# 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

# 技術内容の例

## 工程上の注目点

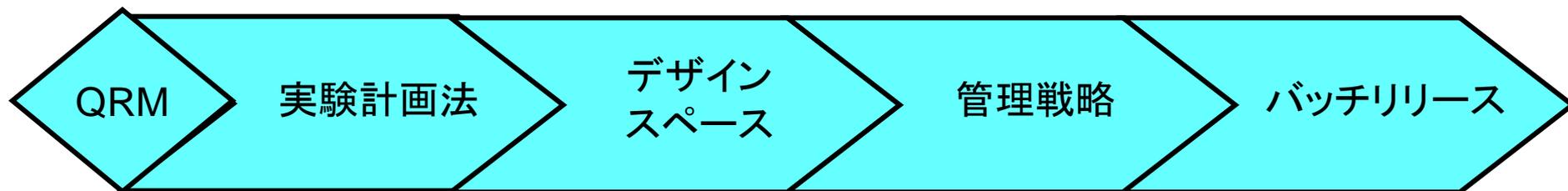
## 品質特性上の注目点

- |      | 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 |

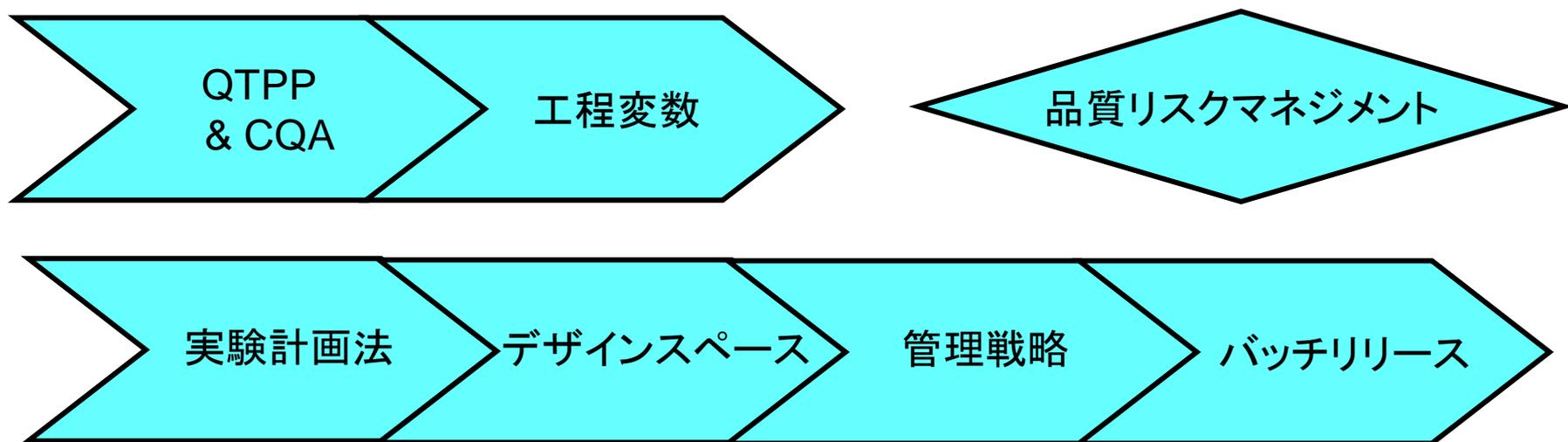


# 工程段階分析

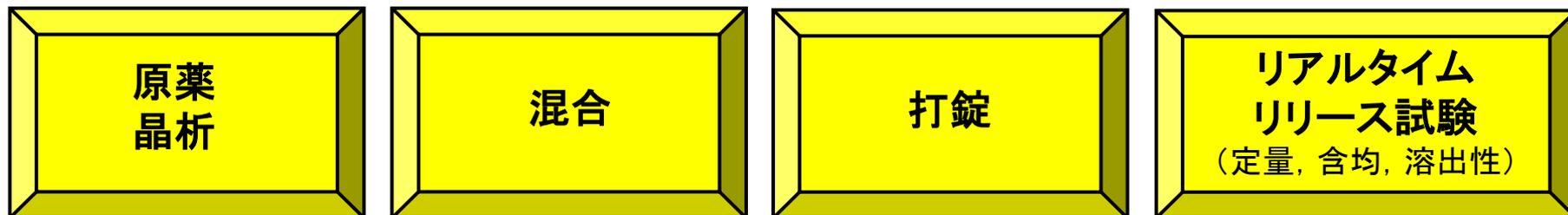
- 各事例における
  - リスクアセスメント
  - 実験計画法
    - 実験計画, 実施およびデータ分析
  - デザインスペースの定義
  - 管理戦略
  - バッチリリース



# 各単位操作のQbDの流れ



単位操作の具体例:



# 原薬と製剤の紹介

# 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

## Product Development: Case Study Overview

# 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

Product Development: Case Study Overview

# 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。

# 原薬の単位操作

不純物の生成  
機構及び除去  
方法を理解

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

## Product Development: Case Study Overview

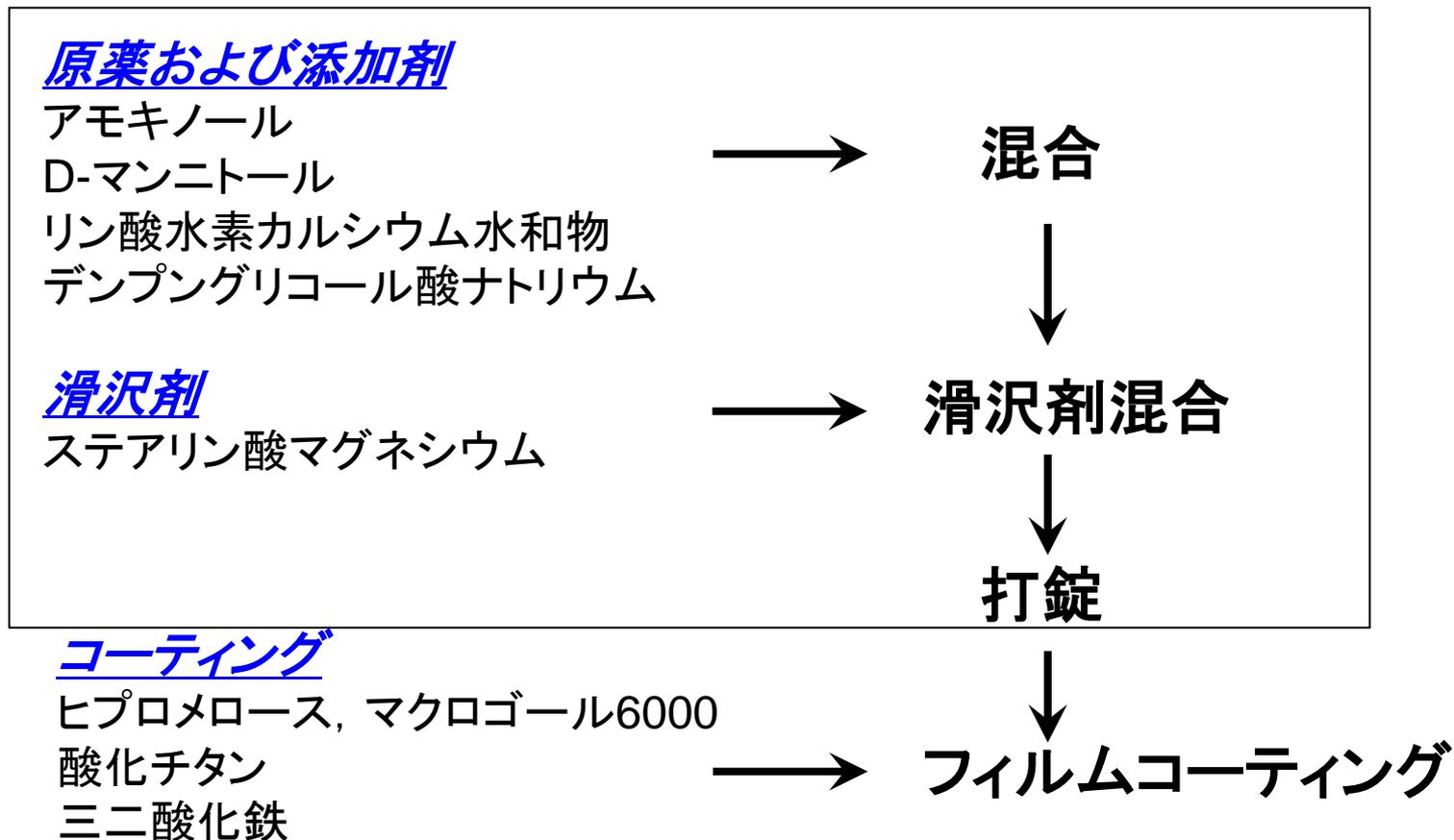
## 錠剤の処方

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

## Product Development: Case Study Overview

# 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*

# 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

Product Development: Case Study Overview

# 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	Yellow	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	Yellow	Yellow	Green	Yellow

# 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)
  - 一変量実験の例
    - 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
    - 水分含量のみのバラツキを考慮し, 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)を処方法のDOEおよび溶出試験で確認

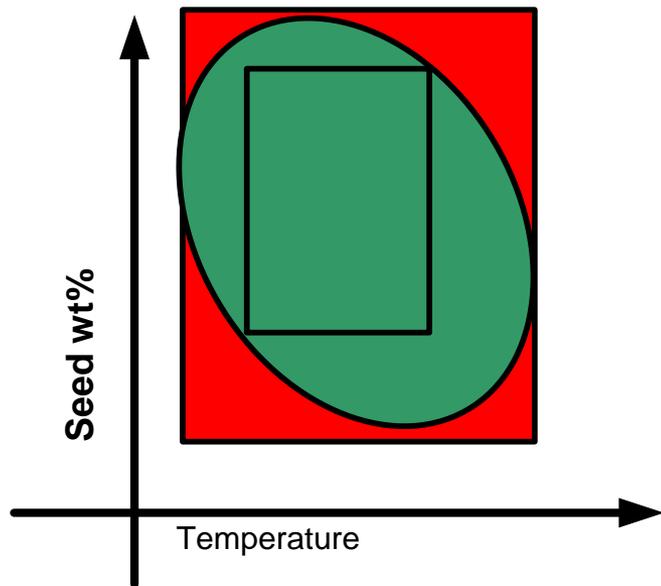
Product Development: Case Study Overview

# リスク評価： 粒度分布 (PSD) 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 im <b>DOEで検討</b> 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, 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

## Product Development: Case Study Overview

# 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

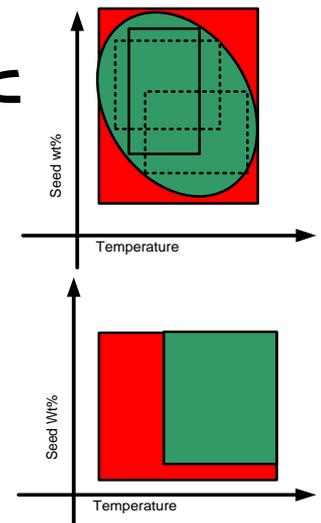
赤い部分 不適合操作範囲を表す

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



## Product Development: Case Study Overview

# 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℃	23~27℃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

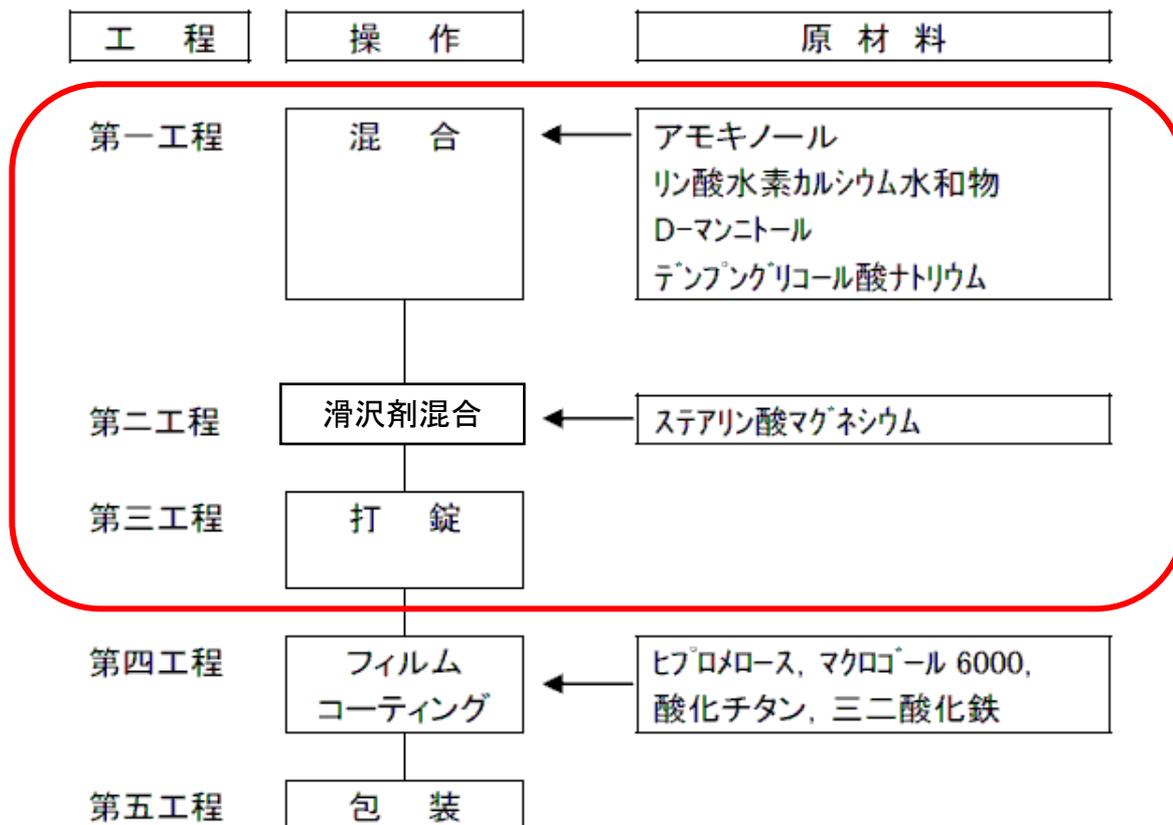
この例では、溶出試験に使用する数学モデルに粒子径が含まれているため、粒子径の試験を実施することとしている。

# 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



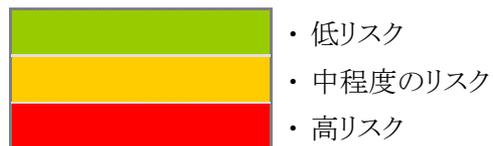
事例における  
注目点

図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

# 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	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	低リスク	低リスク
溶出性	高リスク	中程度のリスク	中程度のリスク	高リスク	中程度のリスク	低リスク	低リスク
定量	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	低リスク	低リスク
分解	低リスク	高リスク	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	低リスク	低リスク
含量均一性	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	低リスク	低リスク
外観	低リスク	低リスク	低リスク	中程度のリスク	中程度のリスク	中程度のリスク	低リスク
摩損度	低リスク	低リスク	低リスク	中程度のリスク	中程度のリスク	低リスク	低リスク
化学的安定性	低リスク	中程度のリスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	中程度のリスク
物理学的安定性	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	中程度のリスク	低リスク	中程度のリスク



# 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
    - アモキノールとの配合適性, 許容可能な打錠方法と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:

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

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

# 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

## Product Development: Case Study Overview

# 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
- **均一な粉末混合品 (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
  - 混合品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



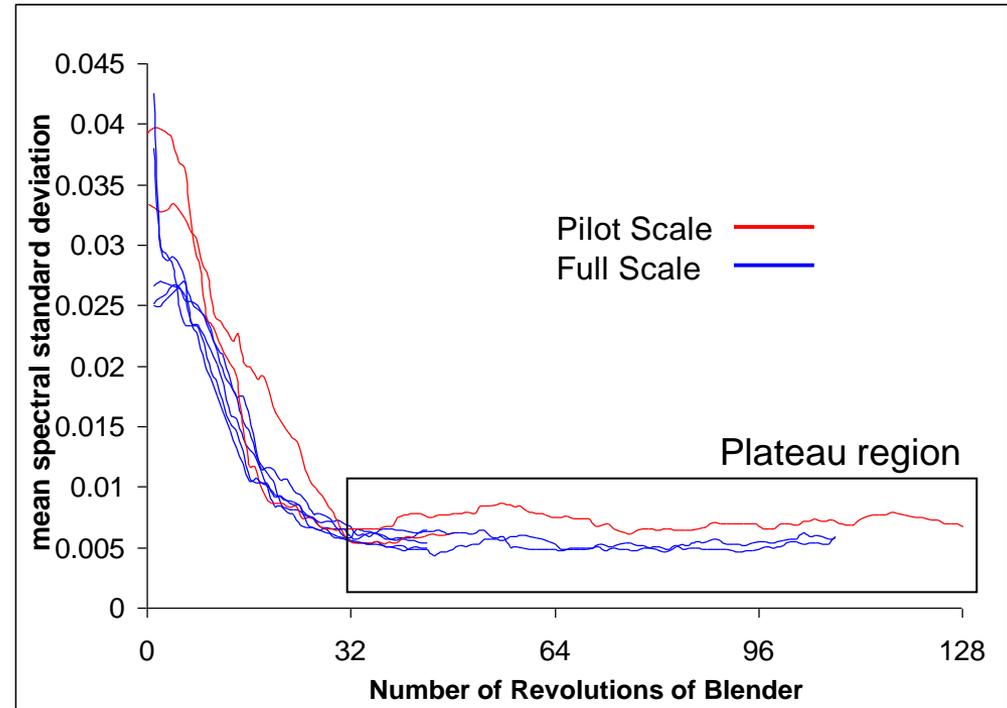
図 2.3.P.2.3-7 混合工程の管理戦略

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。

# 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

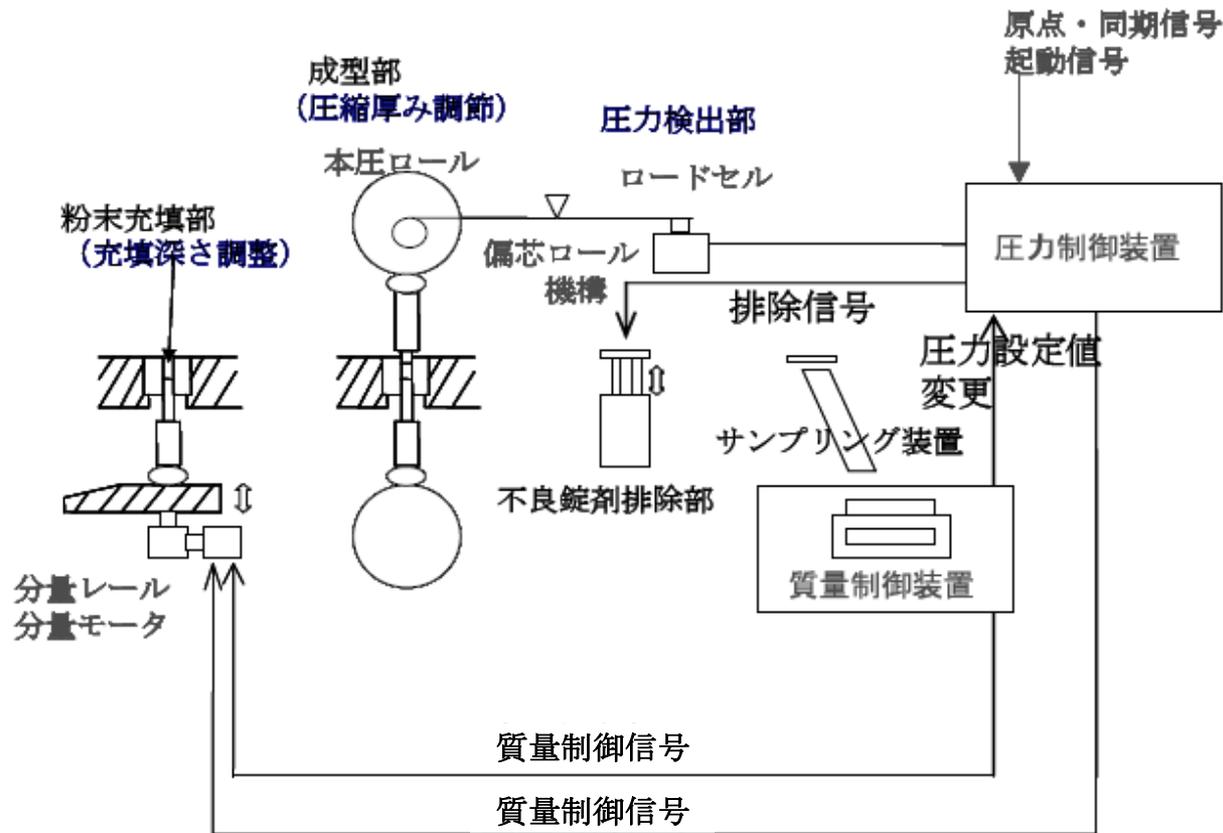


データ解析モデルが準備される  
モデルの更新計画が利用可能

謝辞: ISPE PQLIチームのデータを改変

Product Development: Case Study Overview

# 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

## Product Development: Case Study Overview

# 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, 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
- 水分量
  - 最終製剤の判定基準は3質量%以下(この事例研究の対象外)

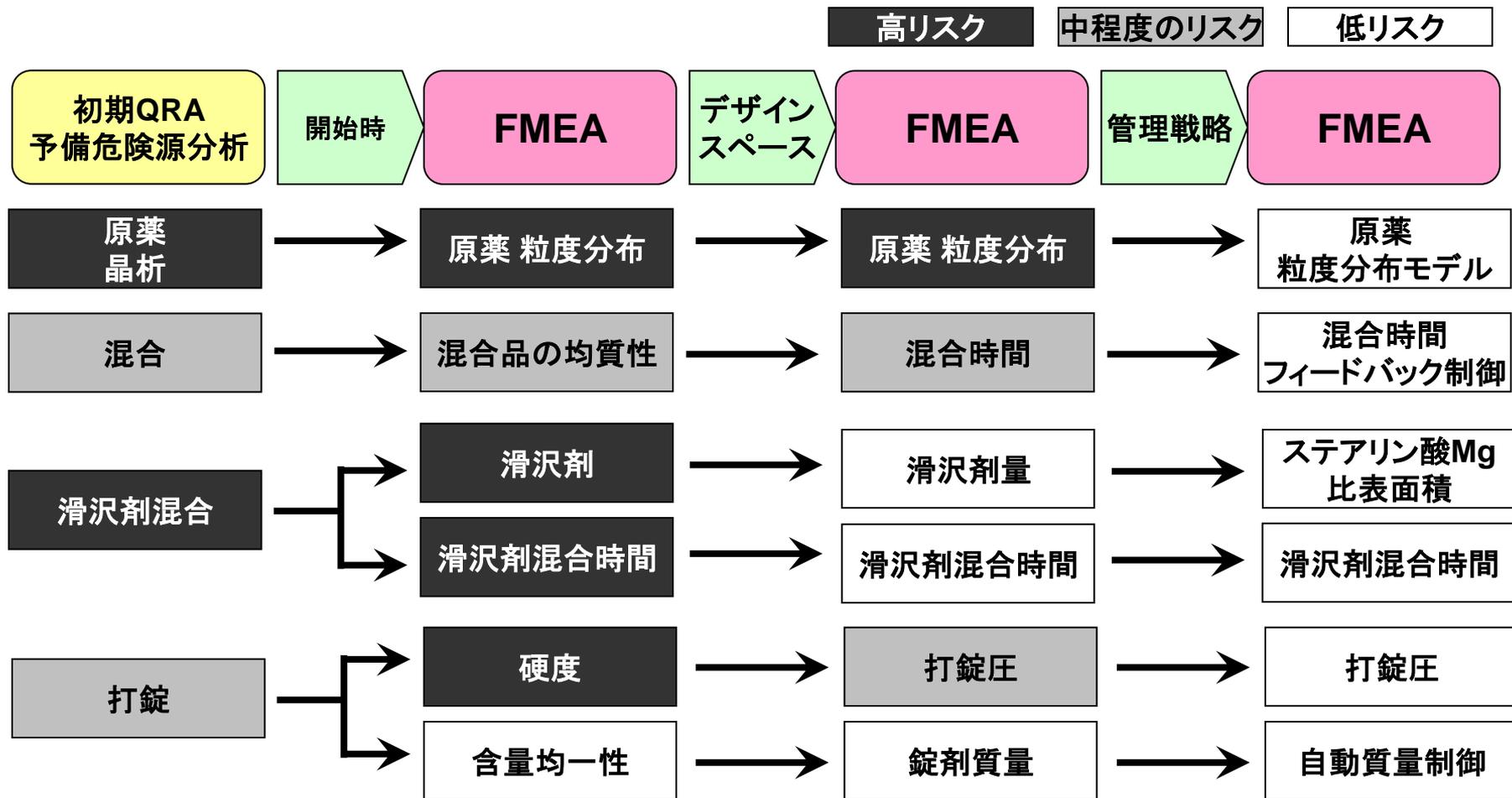
## Product Development: Case Study Overview

# 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 (製剤の判定基準: HPLC法にて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: カールフィッシャー法にて3質量%以下)**

Product Development: Case Study Overview

# 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