

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

より進んだ手法(QbD)での 製造販売承認申請における 資料の程度

平成25年2月15日(金)

松田 嘉弘

(医薬品医療機器総合機構)

Points to consider (PtC) の目次

- 序文
- リスクマネジメントの方法論
- 実験計画法 (DoE)
- 製造工程の記述

なぜPtCに「資料の程度」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
 - 承認申請資料と工場で保管される資料の程度の違いは？
 - QbDタイプの情報を承認申請資料のどこに記載すべきか？
 - 規制上のフレキシビリティはあるのか？
 - 申請者と規制当局間のコミュニケーションについて
 - 審査員とGMP調査員間のコミュニケーションについて

特に資料の程度に関しては . . .

- データ、情報、知識のバランスについて
- 承認申請資料として提示すべき情報とGMP調査時に提示すべき情報について
- 承認申請資料に既に得られている知識をどのように文書化し、提示すべきか
- QbDタイプの情報を承認申請資料にどの程度、詳細に記載すべきか？
 - デザインスペース、管理戦略、RTRT、品質リスクマネジメントなど

序文

- より進んだ手法（QbD）の提案の裏付け資料として適した**情報の種類**及び**資料の程度**に関する推奨事項を示す
- 提出する情報は**わかりやすく整理すべき**であり、企業の開発アプローチに関する十分な理解を**規制当局に提供する**ものでなければならない
- QbDを含む申請については、**申請資料の質、明確さ、及び妥当性**を保証するために内部評価手順の制定をするのが望ましいであろう
- QbD要素（RTRT、デザインスペースなど）を含む申請の場合、**薬事規制上の結果に係る提案及び期待事項を申請者自らが提示する**ことは規制当局にとって有用である

どのような情報が求められているのか？

- 製品開発中に実施したすべての研究、得られたすべてのデータを提出する必要はない
- 以下に示す十分な裏付けとなる情報とデータは、申請に際して提出すべきである
 - 提案した管理戦略の科学的妥当性
 - 実施した研究の科学的根拠
 - 研究の実施及び得られたデータの解析に用いた方法論の簡潔な記述
 - 研究から得られた結果及び結論の要約

リスクマネジメントの方法論について

- 申請者は、どのようにして結論に達したかを示す、十分に詳細な情報を提供することを考慮するべきである
 - QTPPの設定及び対応するCQAの特定に関する科学的根拠
 - リスクアセスメント中に考慮した物質特性、工程パラメータ、既に得られている知識。これらは、簡潔な形式/表形式で提示することが望ましい
 - 関連する既知のリスク因子（分解、溶解性など）
 - リスクマネジメントの一部としてのリスクアセスメントの科学的原理及び根拠、並びに品質特性及び工程パラメータの最終的なクリティカリティを決定した実験

QTPPの設定及び対応するCQAの特定に関する科学的根拠

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

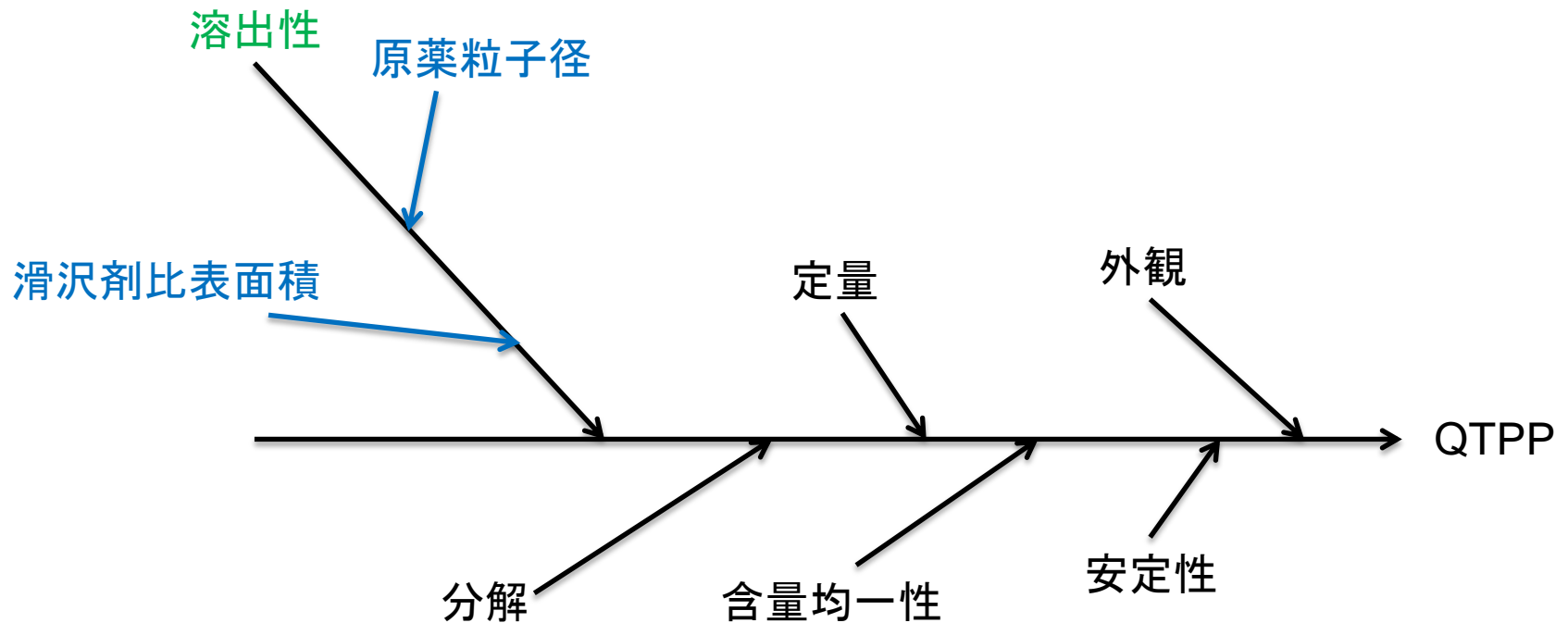
製剤のCQA

- 定量
- 含量均一性
- 溶出性
- 錠剤の機械的強度

ICH Q-IWGトレーニングワークショップ資料の引用

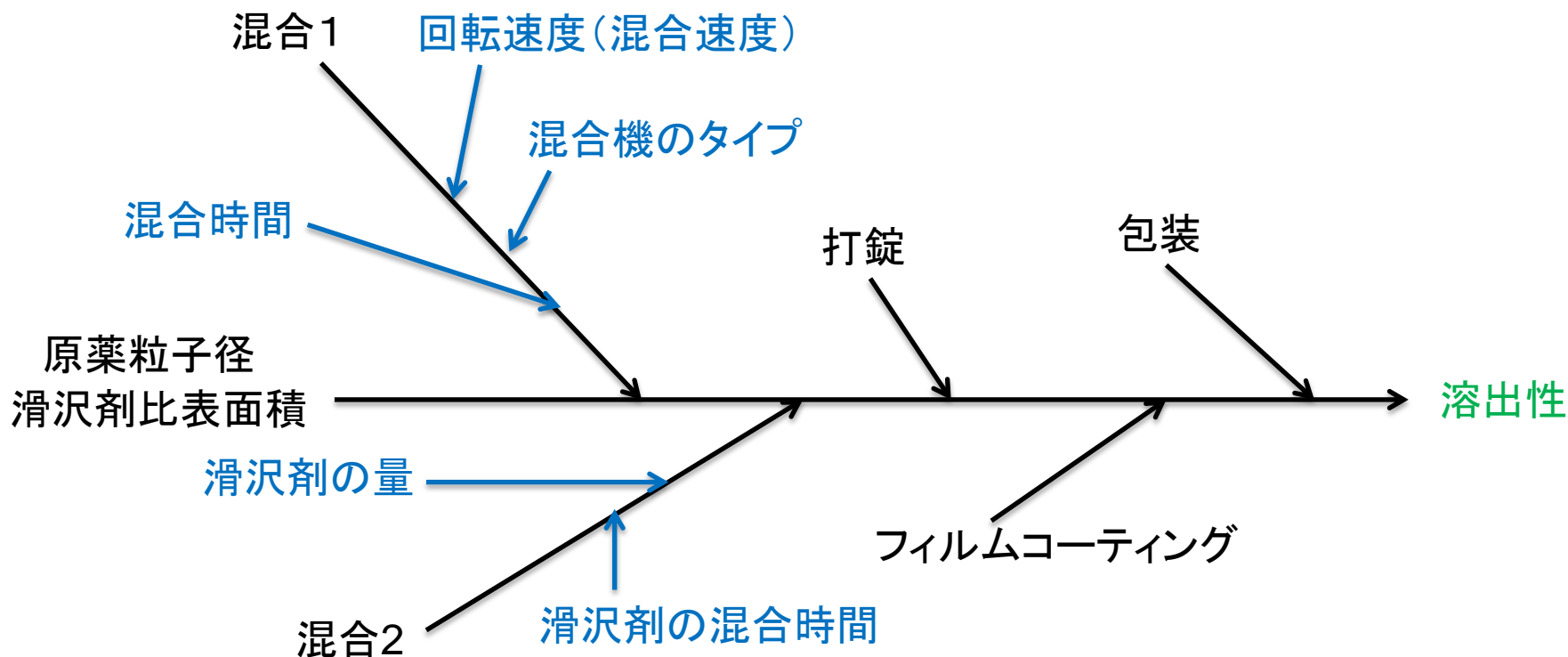
QTPPの設定及び対応するCQAの特定に関する科学的根拠 (続き)

(例) 石川ダイアグラム (QTPPと品質特性との関連性)



リスクアセスメント中に考慮した物質特性、工程パラメータ、既に得られている知識。これらは、簡潔な形式/表形式で提示することが望ましい

(例) 石川ダイアグラム(重要品質特性と製造工程との関連性)



リスクマネジメントの方法論について

- 申請者は、どのようにして結論に達したかを示す十分に詳細な情報を提供することを考慮するべきである
 - QTPPの設定及び対応するCQAの特定に関する科学的根拠
 - リスクアセスメント中に考慮した物質特性、工程パラメータ、既に得られている知識。これらは、簡潔な形式/表形式で提示することが望ましい
 - 関連する既知のリスク因子（分解、溶解性など）
 - リスクマネジメントの一部としてのリスクアセスメントの科学的原理及び根拠、並びに品質特性及び工程パラメータの最終的なクリティカリティを決定した実験

関連する既知のリスク因子（分解、溶解性など）

● 原薬の性質

- 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

- 湿式造粒では原薬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

リスクマネジメントの方法論について

- 申請者は、どのようにして結論に達したかを示す十分に詳細な情報を提供することを考慮するべきである
 - QTPPの設定及び対応するCQAの特定に関する科学的根拠
 - リスクアセスメント中に考慮した物質特性、工程パラメータ、既に得られている知識。これらは、簡潔な形式/表形式で提示することが望ましい
 - 関連する既知のリスク因子（分解、溶解性など）
 - リスクマネジメントの一部としてのリスクアセスメントの科学的原理及び根拠、並びに品質特性及び工程パラメータの最終的なクリティカリティを決定した実験

リスクマネジメントの一部としてのリスクアセスメントの科学的原理及び根拠、並びに品質特性及び工程パラメータの最終的なクリティカリティを決定した実験

リスク評価時によく検討される事項: 重大性、発生確率、検出性

(例) 重大性の定義

重大性のランク	スコア	備考
逸脱	1	品質に重大な影響が及ぶ場合は3、又は4
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	安定供給に影響
製品回収	5	—

厚生労働科学研究費補助金事業「医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究」の「サクラ錠モック」を引用

リスクマネジメントの一部としてのリスクアセスメントの科学的原理
及び根拠、並びに品質特性及び工程パラメータの最終的なクリティカ
リティを決定した実験（続き）

(例) FMEAリスク分析結果

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
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	5	4	60
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

リスク優先数	ランク
≥ 40	高リスク
$20 \leq < 40$	中程度のリスク
< 20	低リスク

厚生労働科学研究費補助金事業「医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究」の「サクラ錠モック」を引用

リスクマネジメントの一部としてのリスクアセスメントの科学的原理及び根拠、並びに品質特性及び工程パラメータの最終的なクリティカリティを決定した実験（続き）

- 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

	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	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク
溶出性	高リスク	低リスク	低リスク	高リスク	中リスク	低リスク	低リスク
定量	低リスク	中リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク
分解	低リスク	高リスク	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	中リスク	低リスク	中リスク	中リスク	中リスク	中リスク	低リスク
外観	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	中リスク	中リスク	低リスク
摩損度	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	低リスク	低リスク
化学的安定性	低リスク	中リスク	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク
物理学的安定性	低リスク	低リスク	低リスク	低リスク	中リスク	低リスク	中リスク

	・ 低リスク
	・ 中程度のリスク
	・ 高リスク

ICH Q-IWG トレーニングワークショップ資料(一部改変)の引用

リスクマネジメントの方法論について（続き）

- 提案する管理戦略の実施後も残るおそれのある潜在的な残留リスクの特定（**デザインスペースの商用生産では未検証の領域への移行など**）及び残留リスクを管理するためのアプローチに関する考察
- 重要品質特性、重要工程パラメータとその他の品質特性、工程パラメータのリスト
- CPP、CQA、QTPP間の関連
- リスクアセスメントに対する以下の影響に関する所見
 - (a) 品質特性と工程パラメータの相互作用
 - (b) 装置及びスケールの影響

なぜ品質特性やパラメータのリスト、またそれらの関連性を求めているのか？

- 当該製品において、どのような品質特性があるのか、またどのような工程パラメータが関係してくるのかについては、開発者が一番わかっているはず



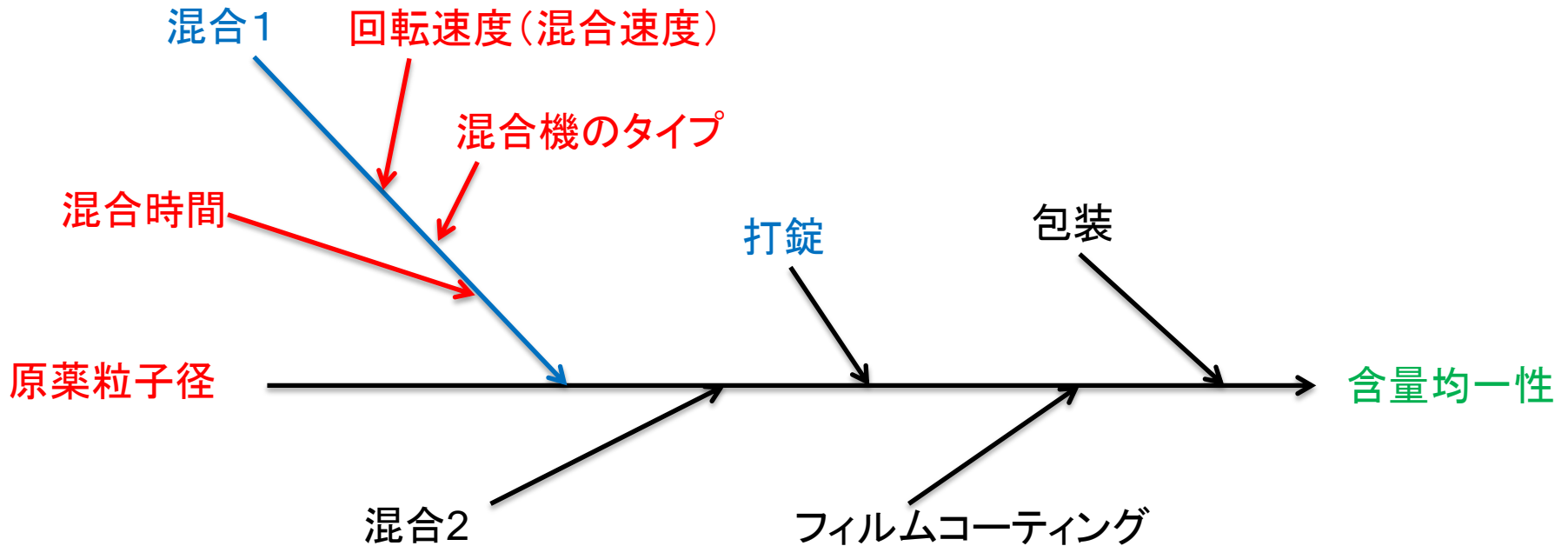
- 検討されうるべき品質特性や工程パラメータに漏れがないか？また品質特性と工程パラメータの関係が正しく理解されているか等を確認する上で、リスト等で提示されることが望ましい
- リスク評価の結果が管理戦略に大きく影響してくることから、リスク評価が適切に実施されているか否かを確認することは、とても重要である

実験計画法（DoE）について

- DoEで検討すべき因子はリスクアセスメント作業や既に得られている知識から導かれる場合がある
- 開発の初期段階（スクリーニングなど）で実施したDoEの**完全な**統計学的評価を申請資料に含めることは必要ない
- 申請資料に次の情報が含まれていることで、規制当局による審査が非常に円滑になる
 - リスクアセスメントにより選択されるであろうDoE変数（範囲を含む）の選択の根拠（他の変数との潜在的な相互作用の考察など）
 - DoE試験から導かれる予測に影響を及ぼすと思われる原材料（原薬及び/又は添加剤）の変動性のあらゆる証拠

混合工程に対するDoE

(例) 石川ダイアグラム (含量均一性との関連性)



混合工程に対するDoE（続き）

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

ICH Q-IWG トレーニングワークショップ 資料の引用

実験計画法（DoE）について（続き）

- DoEで**一定に保たれたパラメータ**とそれぞれの値のリスト、及びそれらのパラメータに対する**スケールの影響についての所見**
- 使用した**実験デザインの種類**、及び**デザインの検出力**を含め、その妥当性の根拠
- **検討した因子及びそれらの範囲**。これらは表形式で提示することが可能。申請者は因子がスケール依存性と考えられれば、それを示すべきである
- データの評価に使用した**分析方法の種類**（HPLC、NIRなど）及び**使用目的に対する適格性**（特異度、検出限界など）への言及
- 因子の統計学的有意性及びそれらの相互作用を示す**DoEデータの結果と統計学的解析**。これらにはスケール及び装置の差に関するDoE試験から得られた予測を含む

製造工程の記述について

- 申請者は以下の点を考慮すべきである
 - 製造工程の記述における詳細さの程度に関する**各極の規制要件**
 - 提案したデザインスペース（検討した重要パラメータ及びその他のパラメータを含む）と管理戦略の開発におけるその**役割の記述**
 - **各極の規制要件に従って管理されるべき製造の変更**。
該当する場合、申請者は、各極の規制要件に基づいた承認後の製造変更を管理するための承認後変更マネジメント計画又は実施計画書の提出も考慮できる

混合工程にデザインスペースを設定した場合の記載例

【製造方法】

<第一工程>混合工程

アモキノール『30kg』，リン酸水素カルシウム水和物『53kg』，D-マンニトール『10kg』，及びデンプングリコール酸ナトリウム『5kg』を“V型混合機”で回転速度<<10～30rpm>>で<<2～16分間>>混合する.¹⁾

1)混合機の回転速度<<10～30rpm>>及び回転時間<<2～16分間>>はデザインスペースを構成するパラメータで、混合均一性を制御する。

* アモキノールの粒子径は別途規格で規定されている

* デザインスペースを設定することで、工程管理試験を省略

厚生労働科学研究費補助金事業「医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究」の「サクラ錠モック」を改変

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>

- 檜山行雄（研究分担者），厚生労働科学研究費補助金，医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業，医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究，平成20年度分担研究報告書「重要工程におけるデザインスペースの設定及びControl StrategyとしてのReal Time Release等の研究」