

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

クオリティ・バイ・デザイン (QbD) におけるモデルの役割

平成25年2月15日(金)

石川 英司

(日本製薬工業協会)

Points to Consider (PtC) の目次

- 序文
- モデルの分類
- モデルの開発及び実施
- ライフサイクルにおけるモデルのバリデーション及びモデルの検証
- モデル関連情報の文書化

モデルとは

- 数式にてシステムを簡略化して表したものの

モデルの例

- 反応速度論モデル
- 流体力学モデル
- 離散要素モデル
- 計量化学モデル
- 多変量モデル
- 回帰モデル
- IVIVCモデル
- 実験計画モデル
- Artificial Neural Network
- スケールアップ則
- デザインスペースモデル
- プロセス管理モデル
- ...
- ...

ICH Q8(R2)におけるモデルに関する記述

- リスクアセスメント

- 見込まれる重要パラメータのリストは、実験計画法、**機構モデル**を組み合わせた検討等の実施により、修正されたり、優先順位をつけられたりする
- 重要なパラメータが特定されれば、それらをさらに検討する(実験計画法、**数学的モデル**、機構理解に役立つ試験を組み合わせた検討等)ことで、工程理解はさらに深まる

ICH Q8(R2)におけるモデルに関する記述

- デザインスペース

- デザインスペースは、物質特性や工程パラメータの範囲、又はより複雑な数学的関係を用いて記述することができる・・・(中略)・・・ **多変量モデル**の構成要素のような変数の組み合わせとして定義することも可能である
- スケールに関する無次元数及び／又は **無次元モデル**がデザインスペースの記述の一部に組み入れられる場合もある

ICH Q8(R2)におけるモデルに関する記述

- 管理戦略

管理戦略には以下の内容を含めることができるが、これに限るものではない:

- ...

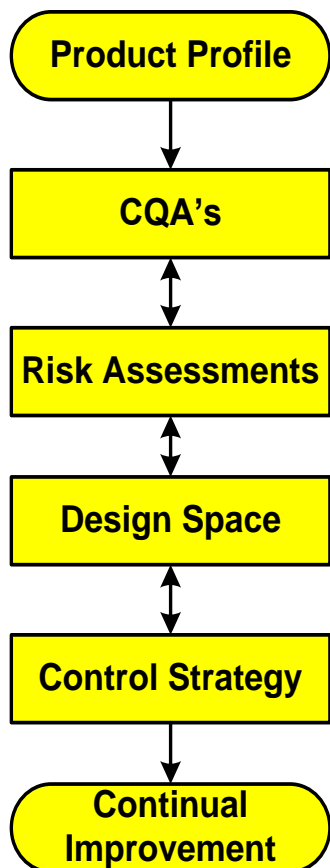
- ...

- **多変量予測モデル**を検証するためのモニタリングプログラム(全項目による製品試験の定期的な実施等)

ICH Q8(R2)におけるモデルに関する記述

- 製品ライフサイクルマネジメントと継続的改善
 - 数学的モデルを用いたデザインスペースの場合、モデルの性能を保証するためには、定期的な維持管理が有用であろう
 - モデルの維持管理は、デザインスペースが不変の場合、企業自らの内部品質システムの範囲内で管理可能な活動の一例である

Q8 (R2) - QbDアプローチの例



- 目標製品品質プロファイル(QTPP)
- 「潜在的な」重要品質特性を決定(CQAs)
IVIVCモデル、シミュレーションモデル など
- 原料特性と工程パラメータをCQAにリンクさせ、リスクアセスメントを実施
実験計画モデル、パラメータの影響を評価する機構モデル など
- デザインスペースを開発(オプションであり要件ではない)
多変量モデル(応答曲面)、回帰モデル、スケールアップ則 など
- 管理戦略の設計と実施
計量化学モデル、多変量モデル(RTRT)、フィードバックシステム など
- 継続的改善を含む、製品ライフサイクルのマネジメント
統計学的プロセス管理モデル など

ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料を改変

なぜPtCに「モデルの役割」に関するトピックが選ばれたのか？

- 日米EU3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
 - パイロットスケールでの予測モデルによって規定されたデザインスペースを商業生産スケールに適用するためにはどのようなデータが必要か？
 - シミュレーションモデルを用いることによって小スケールから生産スケールのデザインスペースが開発された場合でも、デザインスペースの頑健性は検証できるか？
 - モデルの検証、更新、維持はどのように行えばよいか？
 - モデルの維持に関して、査察ではどのように評価するのか？

序文

- モデルによって**科学的理解**が深まるとともに、一連の条件下で**システムの挙動を予測**できる
- 数学的モデルは開発及び製造の**あらゆる段階**で利用できる
- モデルは、物理法則を反映する第一原理（マスバランス、エネルギーバランス及び熱伝導関係など）又はデータから、あるいはその二つの組合せから導き出すことができる
 - ➡ 効率的・効果的な実験の実施
 - ➡ 意思決定の一助
 - ➡ より進んだQbDに基づく製品の開発と製造
 - － モデルに基づくDS内での操作やRTRTの利用
 - ➡ 生産性の改善と高品質な製品の恒常的な供給

序文

- モデルには多くの種類があり、モデルの選択はシステムに関する既に得られている知識、利用できるデータ及び試験の目的に依存する
- 本文書(PtC)は、医薬品の開発及び製造時、また、製品ライフサイクルの全期間にわたって数学的モデルを開発及び実施する際に、考慮すべき事項を明らかにすることを目的としている
- 本文書に記載されていない他の手法を用いることもまた可能である

モデルの分類

- 製造販売承認申請の目的において考慮すべき点
 - 製品の品質保証に対してモデルが**どの程度寄与するか**
- 管理のレベルは、特定のモデルの使用に関連する**リスクの程度に相応**するものでなければならない
 - I. 影響が小さいモデル
 - II. 影響が中程度のモデル
 - III. 影響が大きいモデル

モデルの分類 — 品質の保証に対する寄与

I. 影響が小さいモデル

- 製品及び／又は工程の開発を支援するために用いる場合
 - 処方、工程の最適化など

II. 影響が中程度のモデル

- 製品品質を保証する上で有用となり得るが、製品品質の唯一の指標ではない場合
 - ほとんどのデザインスペースモデル、多くの工程管理モデルなど

III. 影響が大きいモデル

- モデルによる予測が製品品質の重要な指標となる場合
 - 製品の定量のための計量化学モデル、溶出試験の代替モデルなど

モデルの分類 — 使用目的に基づく

- プロセス設計を支援するモデル
 - 処方最適化、工程最適化(反応速度モデルなど)
 - デザインスペースの決定とスケールアップ
- 分析法を支援するモデル
 - NIRキャリブレーションモデル(計量化学モデル)
- 工程のモニタリング及び管理のためのモデル
 - 一変量又は多変量統計的プロセス管理
 - 工程管理に用いるモデル(フィードフォワードまたはフィードバックなど)

モデルの開発及び実施

1. モデルの目的を明確にする
2. モデル開発を支援するために用いるモデリング手法の種類(機構的モデリング又は経験的モデリング)及び実験法／試料採取法を決定する
3. モデルの変数を選択する
 - リスクアセスメント、基本をなす物理化学的事象、工程に特有の知識及び過去の実績に基づく
4. 以下を行うためにモデル仮定の制約について理解する
 - a. 適切な実験を正しく計画する
 - b. モデルの結果を解釈する
 - c. 適切なリスク低減戦略を取り入れる

モデルの開発及び実施

5. モデル開発を支援する実験データを収集する
 - モデルの特性に応じて、ラボスケール、パイロットスケール又は実生産スケールで収集することができる
6. 工程の科学的理解及び収集した実験データに基づいてモデル式を開発し、パラメータを推定する
7. 必要に応じて、モデルのバリデーションを行う
8. 該当する場合は、製品品質に関するモデル予測の不確実性の影響を評価し、適切な管理戦略を取り入れることなどによって、適宜、関連する残留リスクを低減する手法を決定する
9. モデル仮定を含めて、モデル開発の結果を記録し、製品のライフサイクルの全期間にわたるモデルの検証及び更新を計画する
 - 資料の程度はモデルの製品品質への影響の程度による

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

ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料より引用

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

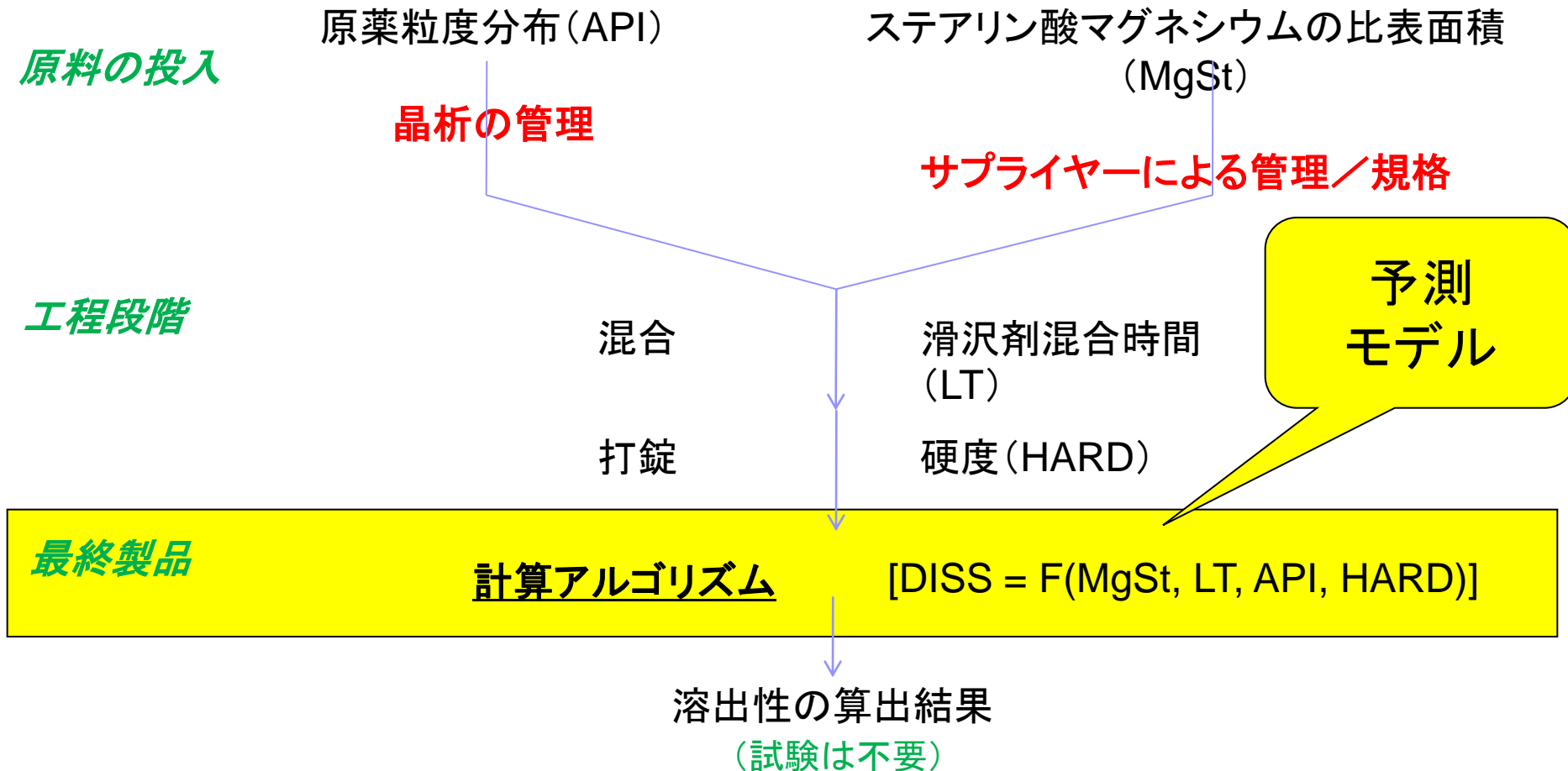
- 因子:
 - 原薬粒子径 [API] 単位:log D90, μm
 - ステアリン酸マグネシウムの比表面積 [MgSt] 単位: cm^2/g
 - 滑沢剤混合時間 [LubT] 単位:分
 - 錠剤硬度 [Hard] 単位:N
- 応答:
 - 20分の時点での溶出率(%) [Diss]
- DOEデザイン:
 - 応答曲面モデル(RSM)デザイン
 - 縮小された中心複合計画(二次モデル)
 - 20+3 の中心点で実行

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

ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料より引用

溶出性：管理戦略



注：アルゴリズムの使用により，原薬粒子径などの変動に対して工程を調整し，溶出性能を確保することが可能となり得る

ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料より引用

ライフサイクルにおけるモデルのバリデーション 及びモデルの検証

- モデルのバリデーションは、モデルの開発及び実施に不可欠な要素である
- モデルを開発し、実施する場合は、製品のライフサイクル全期間を通して検証を継続する
 - モデルのバリデーション及び検証には以降のスライドの要素が考えられ、影響が大きいモデルに適する
 - 影響が中程度又は小さいモデルに対しては、以降のスライドに示す要素の適用可能性について、ケースバイケースで検討する

ライフサイクルにおけるモデルのバリデーション 及びモデルの検証

- モデルの目的及び期待される性能に関連するモデルの判定基準の設定
 - 判定基準を設定する際は、試料採取の手順(混合工程など)における変動も検討する
 - 従来の出荷試験方法の代替法を支援するためにモデルを用いる場合は、モデルの性能の真度を対照法に照らして検討する
- キャリブレーションと予測の真度の比較
 - 多くの場合、キャリブレーションのデータセットと同じデータセットを用いて、内部クロスバリデーション法によって実施することもできる
- 外部データセット(すなわち、モデル開発に使用していない実験／バッチから得られたデータセット)を用いるモデルのバリデーション

ライフサイクルにおけるモデルのバリデーション 及びモデルの検証

- モデルの実施の初期段階に、**対照法との並列試験によってモデルの予測真度を検証**することは有用であり、必要に応じてライフサイクルの全期間にわたって繰り返す
- モデルが実生産スケールで**デザインスペースを支援**するために用いられる場合、あるいは**管理戦略の一環**である場合は、そのモデルを実生産スケールで検証することは重要である
- **キャリブレーション、内部バリデーション及び外部バリデーション**に使用するデータセットの場合は、将来の通常の製造で予測される変動(NIRによる予測に影響を及ぼす可能性のある原料の供給元の変更など)を考慮しなければならない
- **影響が小さいモデルでは、通常、検証は要求されない**

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

ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料より引用

ライフサイクルにおけるモデルのバリデーション 及びモデルの検証

- モデルの検証手法は、当該企業の**医薬品品質システムに従って文書化**し、以下のことを含めることができる：
 - リスクに基づいたモデルによる予測と対照法による予測との比較の頻度
 - モデル更新の要因（原料又は装置の変更によるものなど）
 - モデルによって予測された規格外試験結果（OOS）の取扱いの手順
 - 定期的な評価及びモデルの再キャリブレーション手法

モデル関連情報の文書化

- 製造販売承認申請におけるモデルの記述の詳細さの程度は、そのモデルの実施が製品品質の保証に及ぼす影響度合いによって決まる
- I. 影響が小さいモデル：
工程開発中の意思決定のためにモデルがどのように使用されたかについての考察
- II. 影響が中程度のモデル：
モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約、申請資料中又は参考文献のいずれかにおける（機構的モデルなどの）関連モデル式、必要に応じて統計学的解析、モデルの予測データと実測データとの比較、並びに、必要に応じて、いかに管理戦略のその他の要素がモデルの不確実性の低減に寄与しているのかに関する考察

モデル関連情報の文書化

III. 影響が大きいモデル:

データ及び／又は既に得られている知識(確立された第一原理主導のモデルに関するものなど):

- モデルの仮定、サンプルサイズの適切性、サンプルの数及び分布、データの前処理、変数選択の妥当性、モデルの入出力変数、モデル式、モデルとの一致及び予測の能力を示すデータの統計学的解析、モデルの判定基準設定の根拠、モデルのバリデーション(内部及び外部)及びライルサイクルを通じたモデルの検証手法に関する一般的考察

ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料

モデルの開発、実施、維持及び更新に係る審査・調査時のポイントの例を記載

参考資料

- ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会資料

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

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