

# 内資系企業のQbD取り組みの経験から

2016年2月3日

第18回 医薬品品質フォーラムシンポジウム

第一三共株式会社 製剤技術研究所  
渡部 知行

# リクシアナ<sup>®</sup>錠 (経口抗凝固薬)

2011年4月 DVT適応承認  
15 mg, 30 mg  
**RTRT**



## ■ 審査報告書

以上、本薬の品質に関し、提出された資料及び審査の過程で改善された**本剤の RTRT**を利用した管理戦略について、特段の問題はないと判断した。

2014年9月 AF/VTE適応効能追加承認  
15 mg, 30 mg, **60 mg**  
**RTRT**



## ■ 審査報告書

### < 審査の概略 >

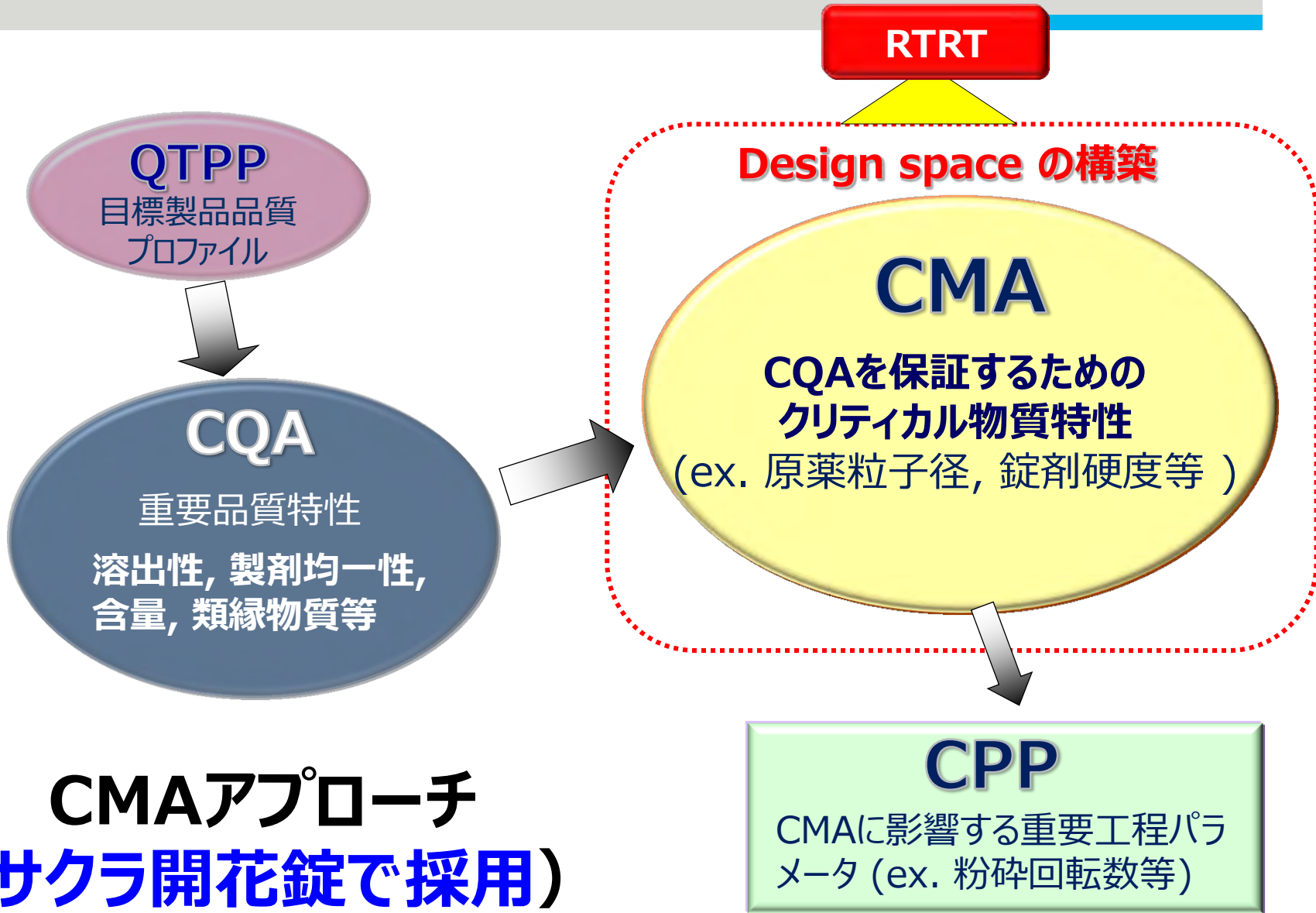
機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

- (1) 既承認製剤の溶出性の**試験液及び溶出性を確保するためのデザインスペースの変更**について

# アジェンダ

1. CMAアプローチについて
2. QbD実践における“モデル”の役割
3. ライフサイクルを通じた継続的改善
4. デザインスペースの活用

# RTRTに向けた管理戦略



**CMAアプローチ  
(サクラ開花錠で採用)**

# EMA-FDA QbD Pilot program



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 October 2013  
EMA/603905/2013

## Questions and Answers on Design Space Verification

### 1. Why would a design space be verified during the product lifecycle?

In both Agencies' experience, the design space verification at commercial scale is not necessarily complete at the time of submission of the application but should occur over the lifecycle of the product and process. Initial design space verification often occurs solely at or near the target operating ranges.

However, **movements from one area to another area within the design space** (e.g., re-establishing the Normal Operating Ranges (NOR)) within the approved design space in an unverified area) may pose **higher or unknown risks** due to **potential scale -up effects** and/or model assumptions. It is important that **these risks are understood and evaluated utilizing an appropriate control strategy**, including but not restricted to the controls submitted in the dossier. It is understood that when an applicant demonstrates that a **design space is scale independent**, then **additional risk mitigation steps are not necessary** for design space verification.

CPPデザインスペースは「デザインスペース内」の変更であっても、パラメータを適切に  
検証すべき ⇒ 実生産機/スケールでの系統的な検討が必要

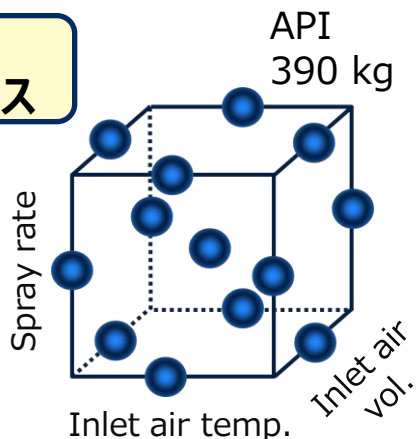
“製造機器非依存CMAデザインスペースのメリット”

# リソースの観点からのメリット

## 原薬使用量の視点から

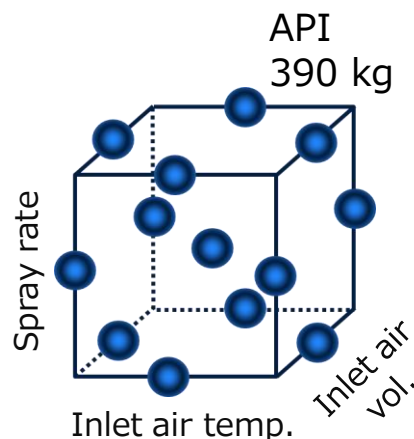
- Box-Behnken design, 30kg API/100kg batch
- 申請時、及び承認後の装置変更のイメージ

**CPP  
デザインスペース**



**CPP Plant**

Equipment change

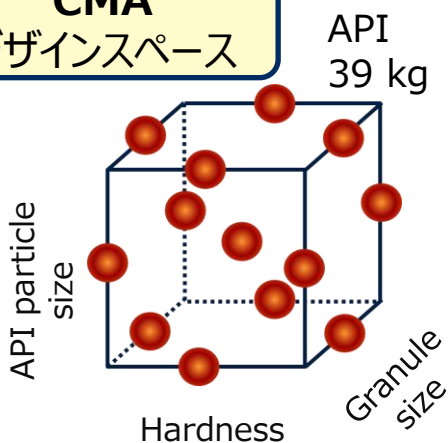


**CPP Plant**

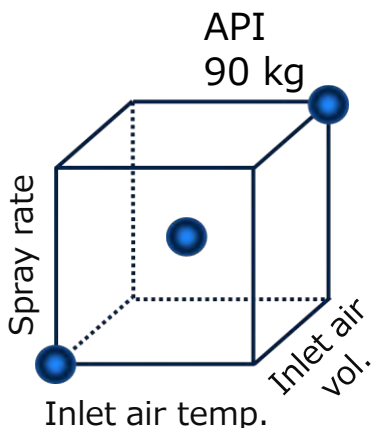
原薬

申請時  
390 kg  
装置変更  
390 kg  
**Total  
780 kg**

**CMA  
デザインスペース**

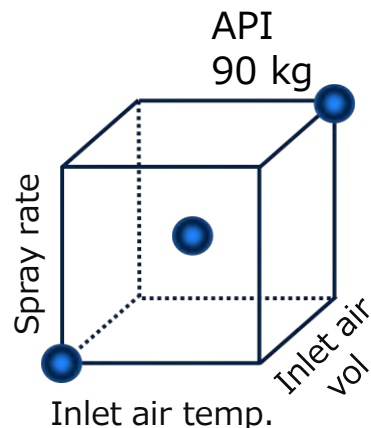


**CMA Pilot**



**CPP Plant**

Equipment change



**CPP Plant**

原薬

申請時  
129 kg  
装置変更  
90 kg  
**Total  
219 kg**

# CMAアプローチに対する海外の反応(サクラ開花錠パブコメより)

## 否定的な意見

- ◆ **Link CPPs directly to CQAs.** Make CMAs only applicable to input material attributes of the API and excipients.
- ◆ **It is not necessary and even not helpful** to force the discussion of PP effects to first consider effects on "MAs"(QAs) of intermediates and finally QAs of the product.

因果関係の理解とその継続は不要？

## 肯定的な意見

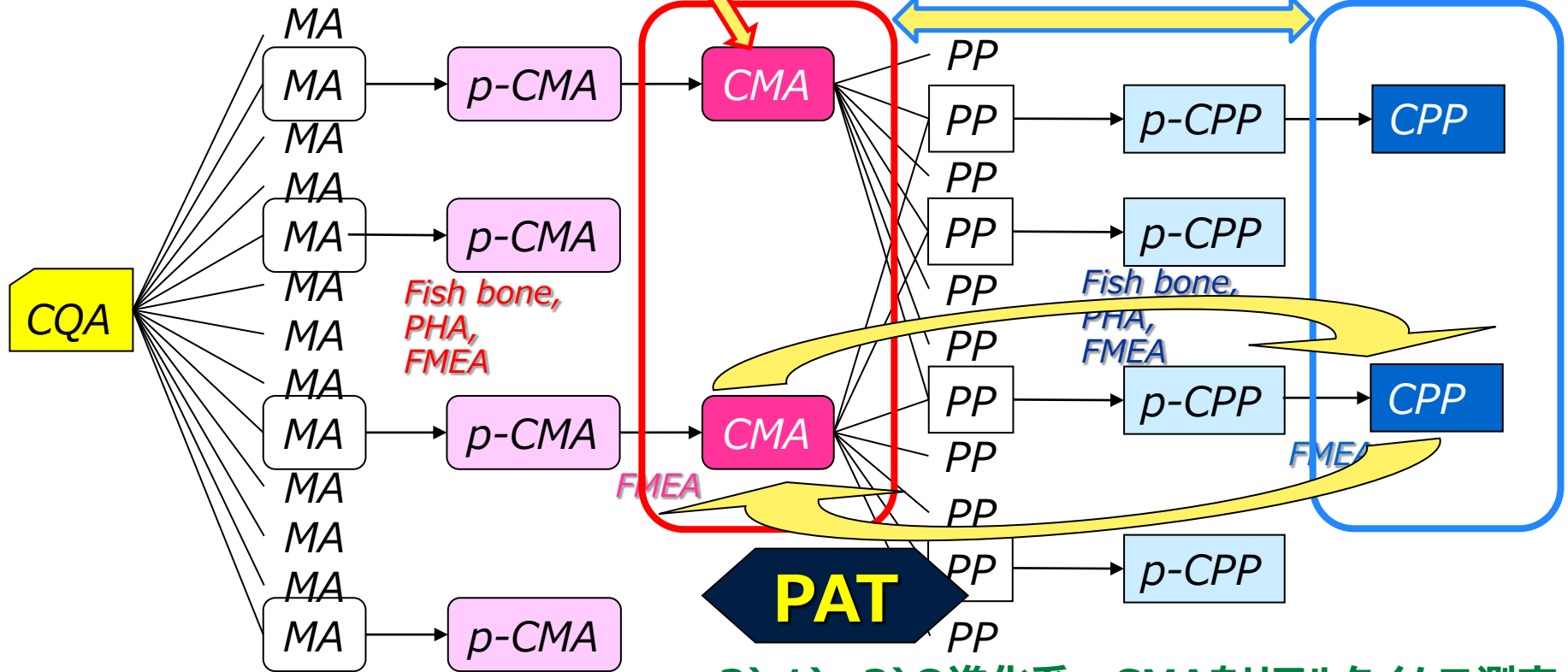
- ◆ **Completely agree.** We tried at the QbD Workshop to also show how a control strategy focus could **manage change** and how a control strategy can be **site, scale and equipment** dependent. **This paper is very supportive** to our overall current thinking.

変更管理を容易とするアプローチに注目

# PAT/モデルとの関連性

1) 常にここを測定/評価する(品質基準)

2) CPPを理解し、これとCMA(/p-CMA)の関係を検証する(バリデーション: 運転パラメータ管理)



CQA: Critical Quality Attribute  
 CMA: Critical Material Attribute  
 p-CMA: Potential Critical Material Attribute  
 CPP: Critical Process Parameter  
 p-CPP: Potential Critical Process Parameter

3) 1)+2)の進化系 : CMAをリアルタイムで測定、これが一定になるようCPPにフィードバック

**CQA-CMAの関連性説明やPATフィードバックには“モデル”が必要**



# アジェンダ

1. CMAアプローチについて
2. QbD実践における“モデル”の役割
3. ライフサイクルを通じた継続的改善
4. デザインスペースの活用

ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」の改定について

## 第5章 クオリティ・バイ・デザイン (QbD) におけるモデルの役割

モデルとは、数式にてシステムを簡略化して表したものである。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場合もある。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。モデルには多くの種類があり、

### 5.3. 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。

# QbT vs QbD (モデルが介在)

QbT

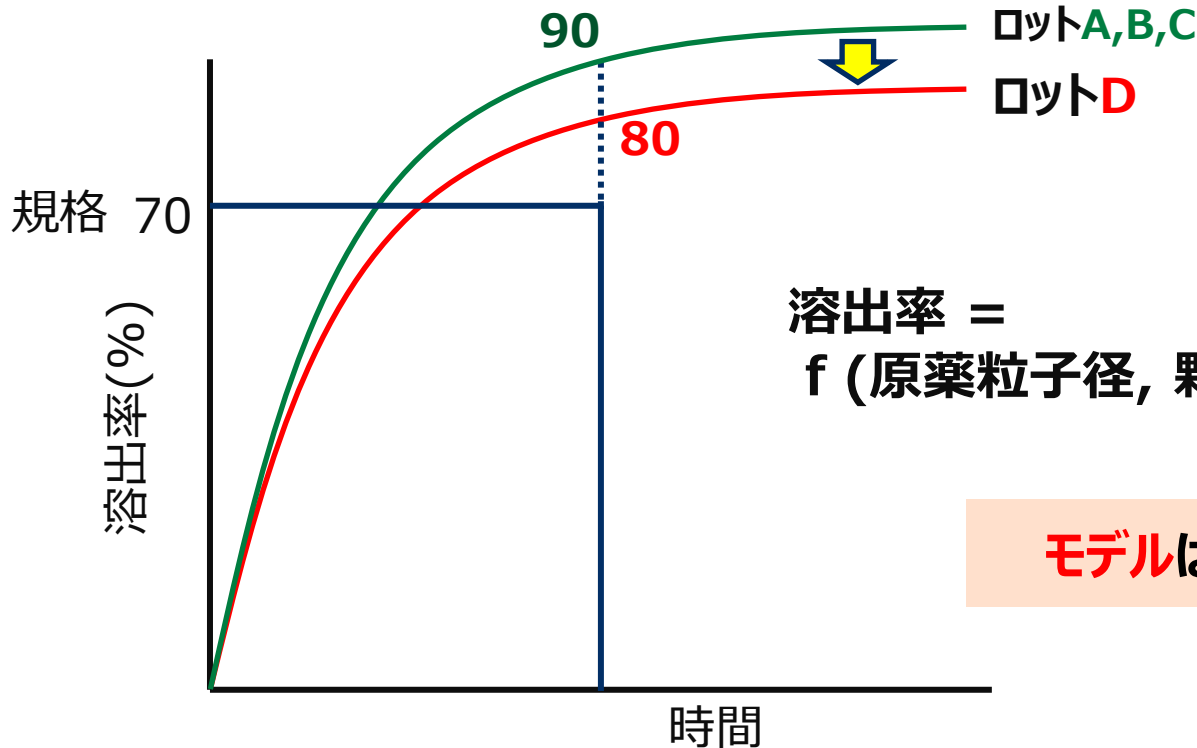
規格を満たすこと

特になにも対応しない

QbD

変化を正しく説明できること

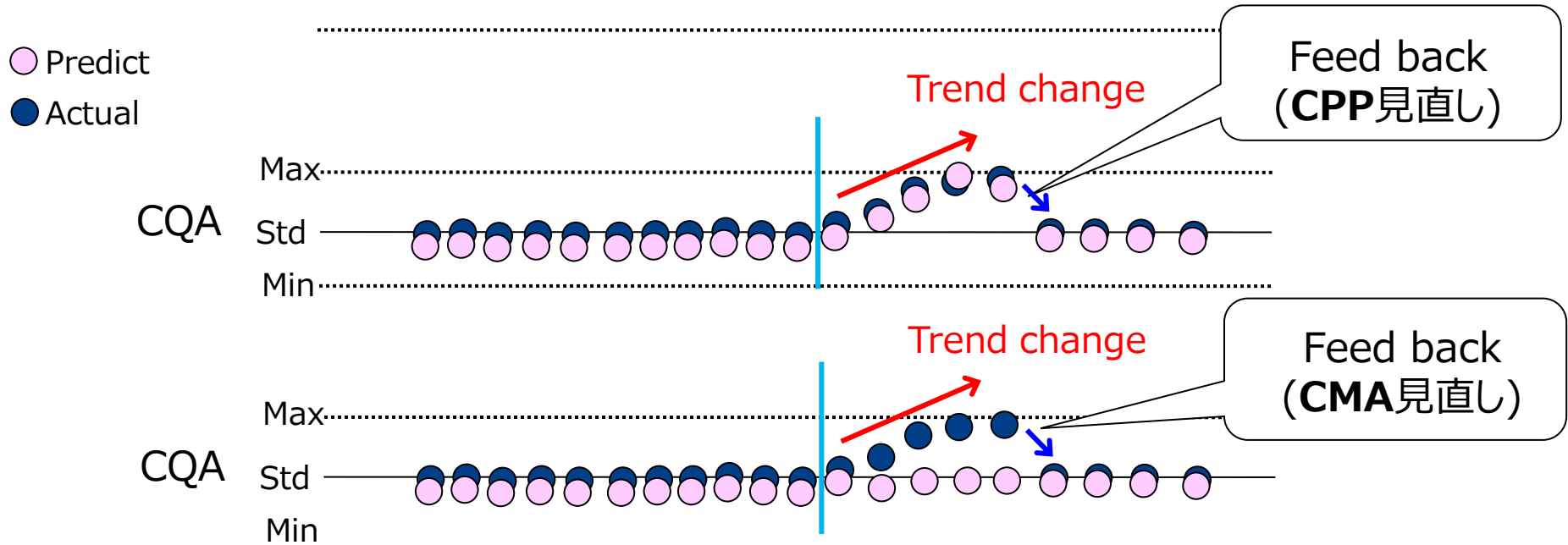
製品理解に基づく対応



**モデルは変化を説明する基礎**

製品理解に基づくライフサイクルマネージメントとは？

# CMAアプローチにおけるライフサイクルマネジメント



上の場合「**CMA-PP**」の関係が崩れている ⇒ **CMAを戻すようにPP調整**  
 下の場合「**CQA-CMA**」の関係が崩れている ⇒ **例えば、「新たなCMA」の顕在化**

- 製造機器の表示やキャリブレーションは適切か？
- CQAに影響を与える物質特性(CMA)は、今までの理解通りか？



# モデルメンテナンス

審査報告書

平成 23 年 2 月 9 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

## リクシアナ錠 初回申請審査報告書

再構築された本剤の溶出性を確保するためのデザインスペースは、数学的モデルに基づき設定されていることを踏まえると、適切な溶出率を示す製剤が期待通りに製造されていることを確認することにより当該モデルの性能を保証することは有用であることから、機構は、市販開始直後から規格及び試験方法で設定されている溶出試験を出荷時に実施することが必要と考え、本剤の生産計画も踏まえた上で、承認後の市販用生産ロットについて、溶出試験を同時実施することにより、市販後も溶出率計算式の性能を確認することを検討するよう求めた。

申請者は、本剤の溶出率計算式については、メンテナンスプログラムを制定し、製品ライフサイクルを通じて溶出率計算式の性能を以下に示した予定で確認すると回答した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、再構築された本剤の溶出性を確保するためのデザインスペースは、申請時と比較して溶出性の変動因子がより網羅的にかつ体系的に検討され、抽出された各変動因子と溶出性の関係も適切に検討されていると考えられることから、申請時より深い工程理解に基づき設定されていると考える。さらに、  
に保証するためのメンテナンスプログラムが制定されており、本剤の溶出性の RTRT について、今後も継続的な維持管理と改善が適切に実施されていくものと考えられることから、再構築された溶出性を確保するためのデザインスペース及び溶出性の管理戦略は、現時点で妥当であると判断した。

## ■ 第一原理モデル

### 2.3.P.5.2.3 製剤均一性 (サクラ開花錠より引用)

個々の製剤につき、2.3.P.3.3.3.2 打錠工程に示した方法で NIR 法により求めた素錠の主薬濃度と素錠の質量を用い、下記の式に従って個々の製剤の含量を算出する。

$$\text{個々の製剤の含量 (\%)} = \text{素錠の主薬濃度 (\%)} \times \text{素錠の質量 (mg)} / 194 \text{ (素錠の理論質量、mg)}$$

## 基本法則のため、メンテナンス不要

## ■ 経験モデル

### 2.3.P.3.4.1.4 溶出性 (サクラ開花錠より引用)

「2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性」に示したように、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子とした溶出予測式（下式）に基づき、RTRT を実施する。

$$\text{溶出率} = A - B \times \text{原薬粒子径} - C \times \text{造粒顆粒粒子径} - D \times \text{素錠硬度} - E \times \text{原薬粒子径} \times \text{素錠硬度}$$

**開発・実生産データに基づいて構築したモデルのためメンテナンス必要  
(NIRモデルも経験モデルに該当)**

# PATツールのモデル構築

頑健性の高いモデルの開発を行うために（例えばNIR）

## ➤ リスクベースアプローチの採用

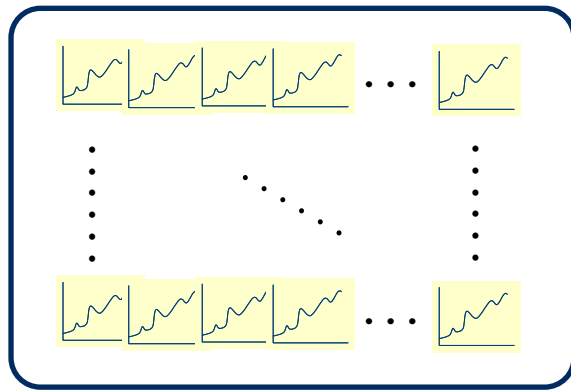
ハザード		リスクスコア		ランキング
		重大性	発生確率	
錠剤中の原薬濃度	顆粒粒度	2	1	L
	形状	2	4	H
	水分	3	4	H
	密度	3	3	H
	刻印	2	1	L
	割線	2	1	L
	原薬分布	3	4	H
	原薬の多形	4	1	L
	原薬の結晶形	4	1	L
	不純物	3	1	L

**モデルに与える影響の大きい変動因子をサンプルセットとしてモデルに統合**

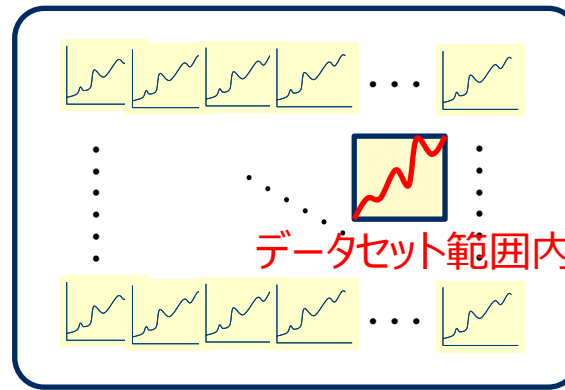


**影響の大きい変動因子がモデルに与える影響を緩和**

# NIRのモデルメンテナンス

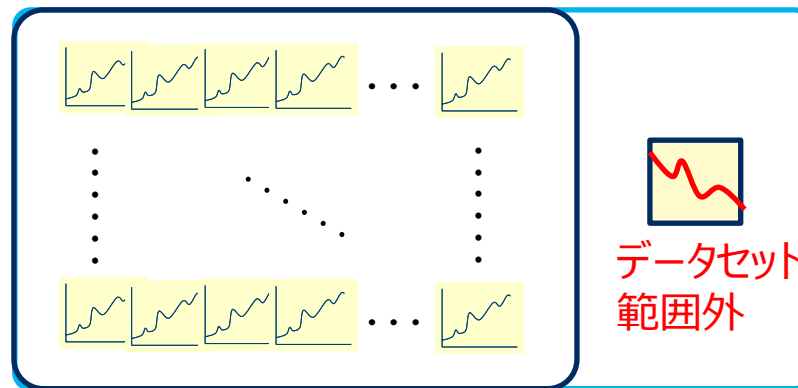


開発段階で準備したデータセット



日常生産で測定されたデータ

推定結果OK



日常生産で測定されたデータ

推定結果NG

モデル更新

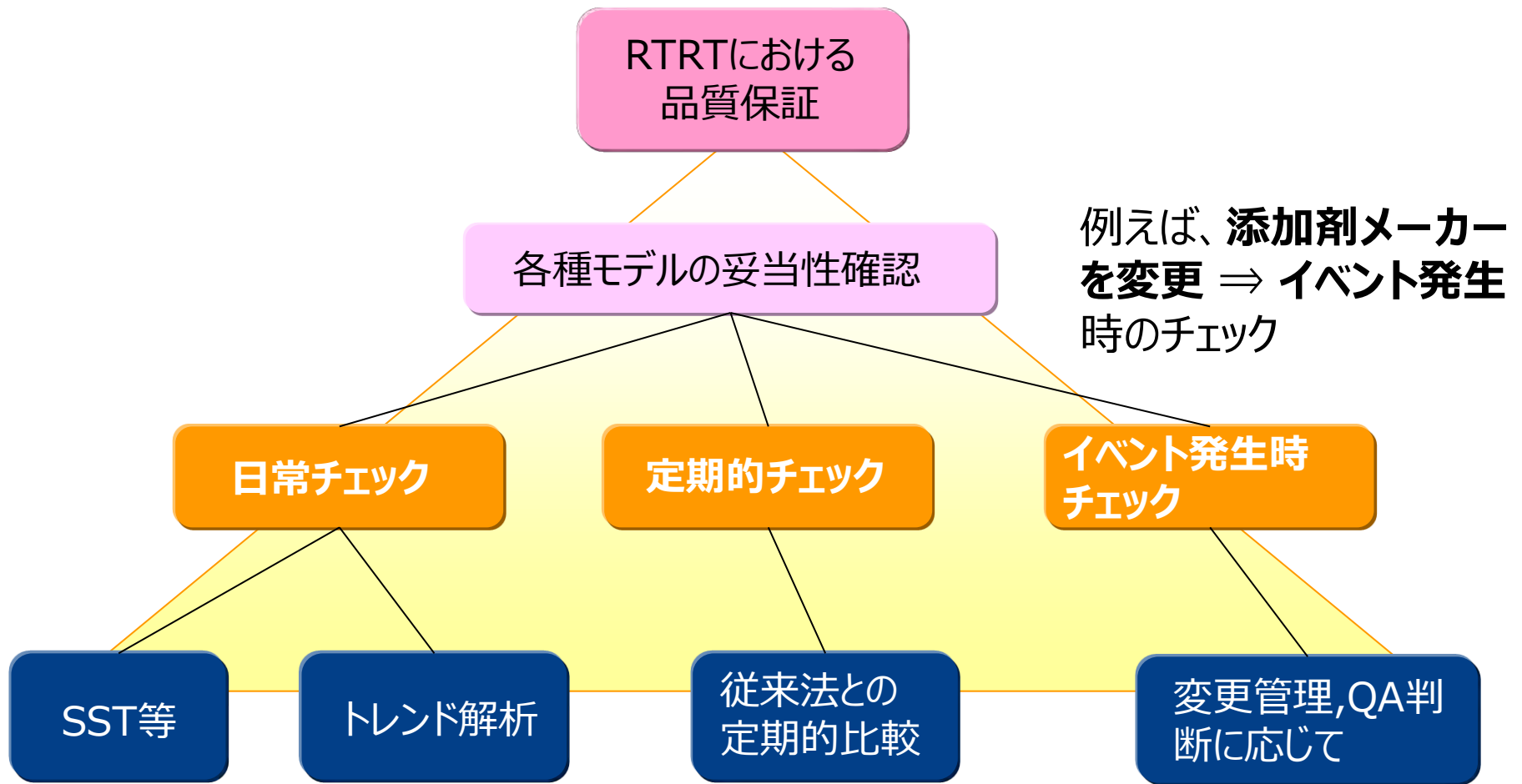
開発段階で予期できなかった日常生産での変動をカバーするようモデルメンテナンス（更新）が必要



# アジェンダ

1. CMAアプローチについて
2. QbD実践における“モデル”の役割
3. ライフサイクルを通じた継続的改善
4. デザインスペースの活用

# メンテナンス プログラム

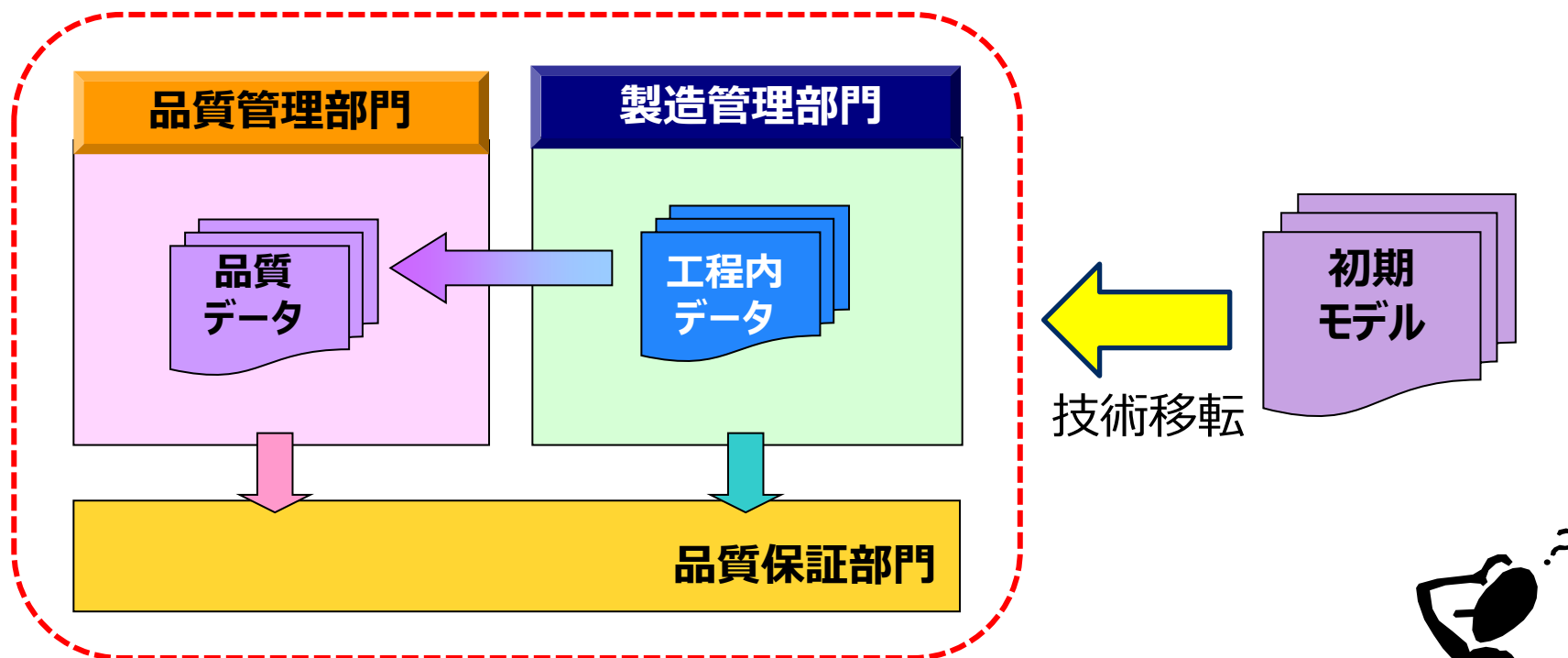


**チェックの結果、非適合であればモデルのメンテナンス(更新)**

# メンテナンスのやり方

生産部門

研究部門

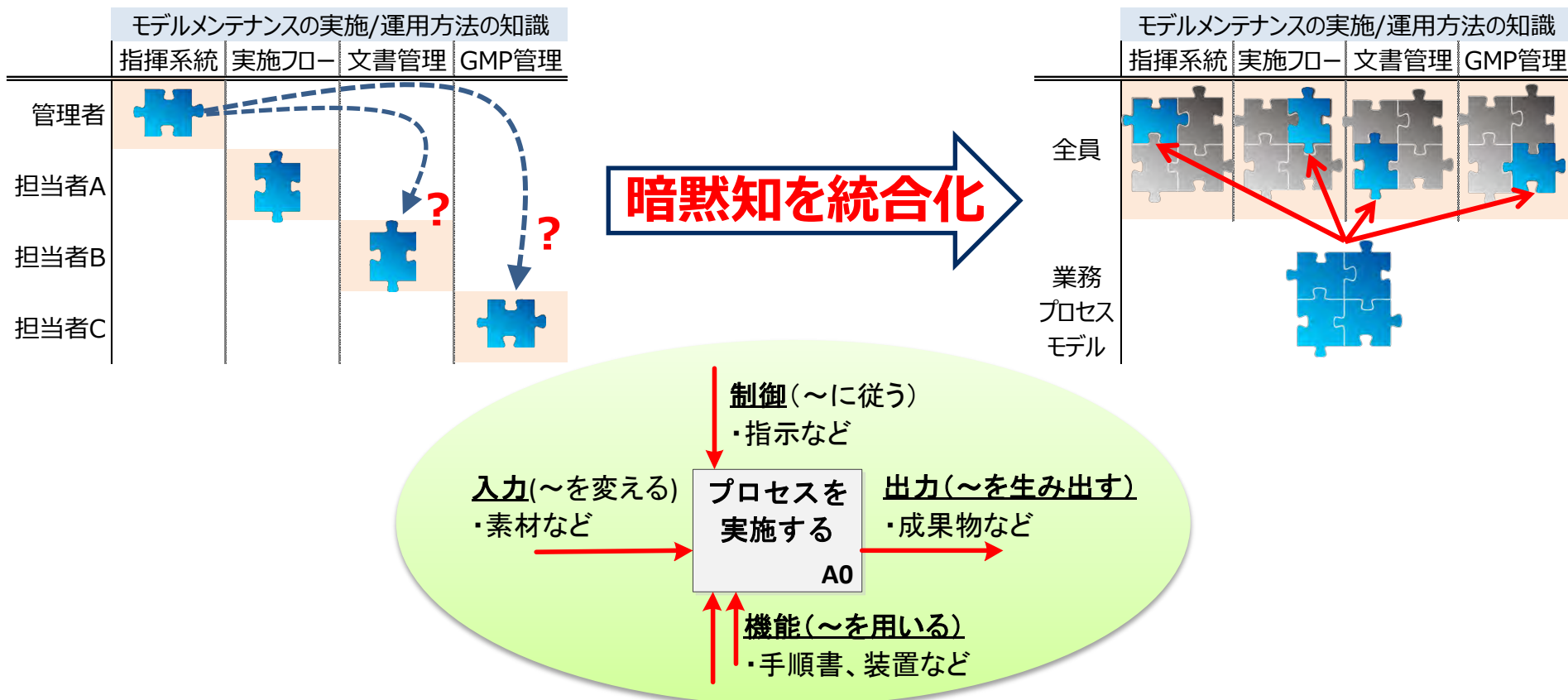


Q: 生産移行後、どこがモデルのメンテナンスを行う？

# 業務プロセスモデル化 (1/2)

## IDEF0の適用

**プロセスを整理し、各担当者の知識を統合化する！**



**IDEF0 (Integrated DEFINITION for functional modeling 0)**  
プロセスの繋がり及びフローを可視化する、業務モデル化手法

# 業務プロセスモデル化 (2/2)

## 検量モデルメンテナンスの役割分担表 (RACI)

業務に関わる人の役割を以下の4つに分類し、役割分担表を作成  
**Responsible**、**A**ccountable、**C**onsulted、**I**nformed

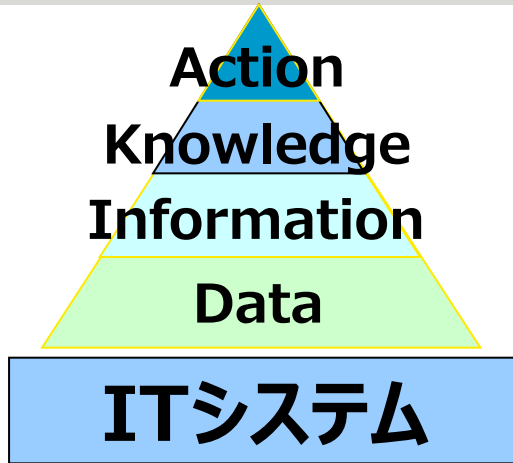
	A1	A2	A3	A4	A5
<b>R: 実務者 (文書作成等)</b>	メンテナンスを管理する	モデルを検証する	モデルを更新する	メンテナンス履歴を更新	資源を供給する
<b>r: 実務補助者 (実務者の指示で作業)</b>					
<b>A: 承認者 (文書押印)</b>					
<b>a: 確認者 (文書押印)</b>					
<b>C: 相談先 (プロセス中、必要に応じて)</b>					
<b>I: 通知先 (プロセス後)</b>					
メンテナンス責任者	R	I	R	R	R
メンテナンス担当者	I	-	r	r	-
製造責任者	a	I	a	-	-
試験責任者	a	A	I	-	-
試験担当者	a	R	I	-	r
品質保証責任者	A	-	A	-	-
技術担当者	C	-	C	C	2↑

RとAの補助者としてrとaを設定する

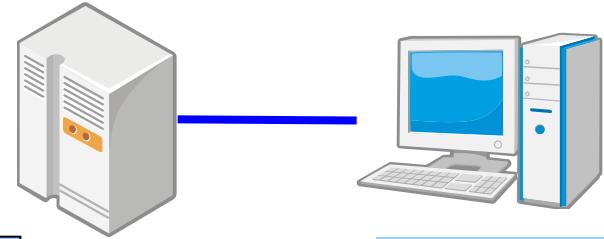
# ライフサイクルを通したと継続的改善の支援

- ・トレンド解析
- ・データマイニング
- ・モデルメンテナンス

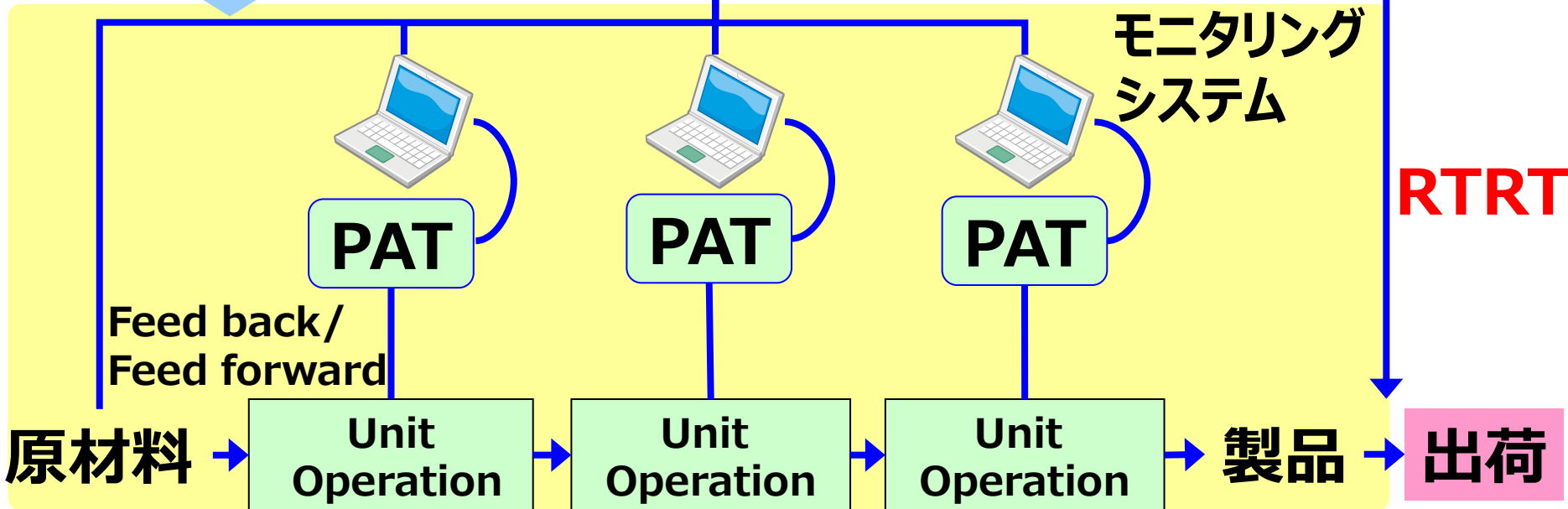
継続的改善



データ蓄積システムの活用



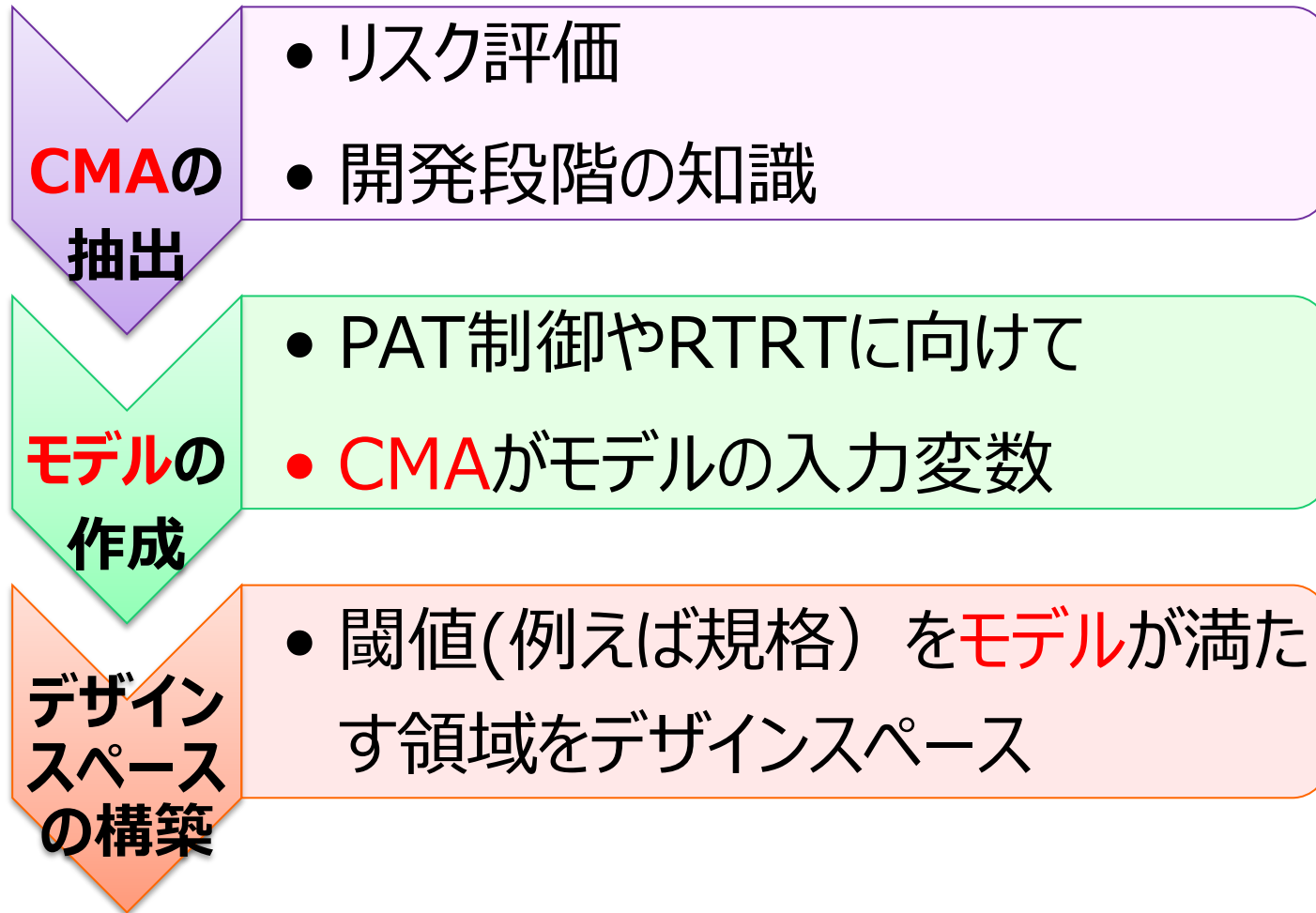
判定



データを効果的に活用するには、ルールに従った蓄積が重要

# アジェンダ

1. CMAアプローチについて
2. QbD実践における“モデル”の役割
3. ライフサイクルを通じた継続的改善
4. デザインスペースの活用





## ➤ 審査報告書（60mg錠追加 効能追加承認時）

(1) 既承認製剤の溶出性の試験液及び溶出性を確保するためのデザインスペースの変更について

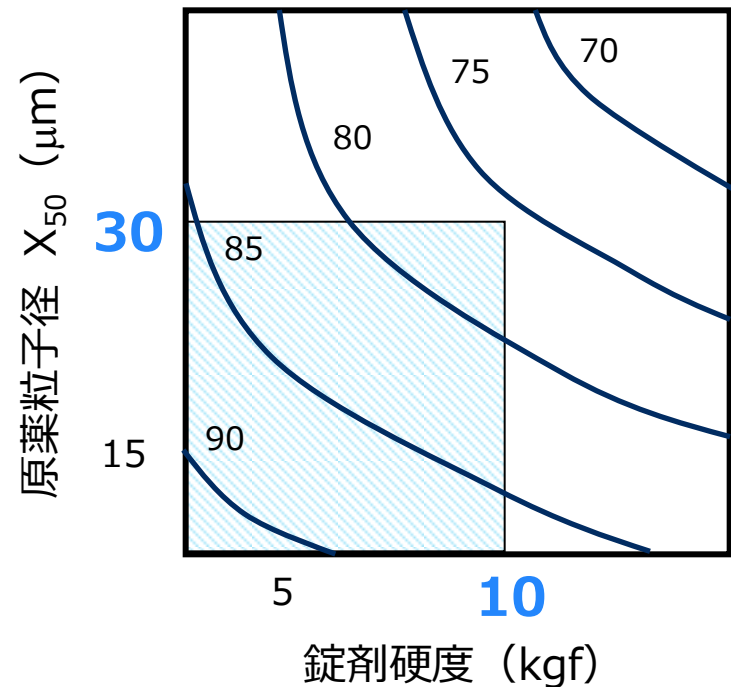
申請者は、剤形追加した 60 mg 錠では溶出試験液として既承認製剤の溶出試験液とは異なる [REDACTED] の試験液を選定したことに伴い、[REDACTED] 試験液により溶出性を管理することとし、既承認製剤の溶出試験液も、既承認時の [REDACTED] の試験液から [REDACTED] の試験液へと変更した。

既承認製剤について、新しい溶出試験条件で DS を再構築し、RTRT を実施する。その際、重要な物質特性で構成される溶出性に関する DS は、既承認の DS と [REDACTED] 管理することで、既承認製剤の品質を維持する。さらに [REDACTED] の試験液で [REDACTED] となる製剤が [REDACTED] の試験液を用いても [REDACTED] となるよう、溶出性の規格値を「 [REDACTED] 分間における Q 値は [REDACTED] %」から「 [REDACTED] 分間における Q 値は [REDACTED] %（ [REDACTED] ）」へと変更した。

**効能追加申請時に既承認製剤の溶出試験法を変更  
本変更の妥当性を述べるためにデザインスペースを活用**

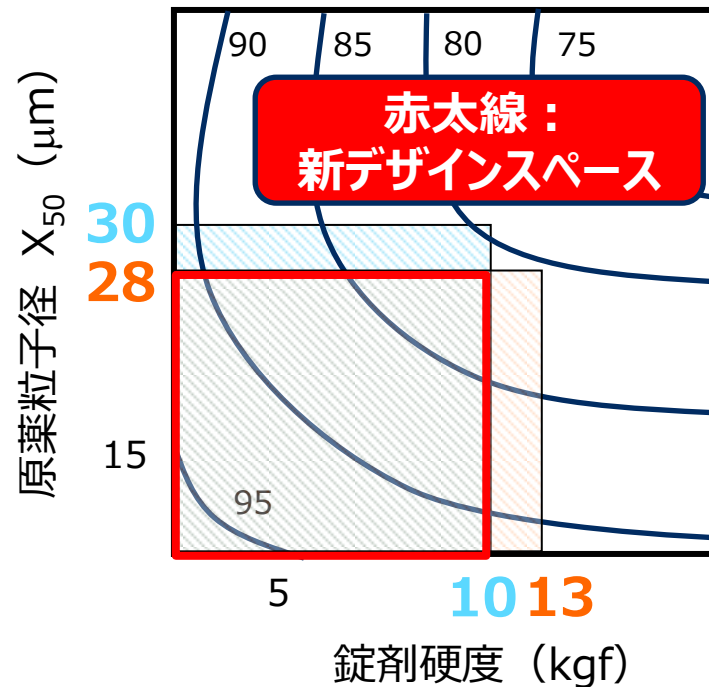
# デザインスペースの開発と活用 (2/2)

例えば溶出に関して、「**原薬粒子径 (粉碎)**」と「**錠剤硬度 (打錠)**」が影響する場合



試験液Aの規格 **Q=75%** を満たす  
デザインスペース (青斜線部分)

試験液変更  
(A⇒B)  
溶出率計算式  
変更



試験液Bの規格 (案) **Q=80%** を満たす  
デザインスペース (橙斜線部分)

試験液A、試験液Bの規格 (案) 双方を満たす領域をデザインスペース  
⇒ 変更前と同様以上の品質管理をしつつ試験法を変更

(Qトリオ/カルテットのみならずQ12を意識)

- ✓ **RTRTは高度に品質を理解することで達成 (モデルの作成)**
- ✓ **(必然発生する)モデルメンテナンスにより高い恒常性が維持**
- ✓ **モデルメンテナンスには複数機能にまたがった仕組みが重要 (ポテンヒットの抑制)**
- ✓ **デザインスペースを活用した変更(試験条件の変更)**

**Enhanced QbDの実践**



**ライフサイクルに渡った品質理解とその管理**