



QbDに取り組むためのPQS,GMP

第18回医薬品品質フォーラムシンポジウム

日本におけるQbD 申請と連続生産
-現在までの取り組みと将来の展望

平成28年2月3日

きゅりあん(品川区総合区民会館)大ホール

国立医薬品食品衛生研究所

客員研究員 檜山行雄

講演の項目

- Quality by Designとは何だったか
- 開発手法と管理戦略—メリットと留意点
- QbDの例—サクラ錠事例研究
- GMP/システム上の留意点—開発から生産へ、
- 連続生産に関する課題
- QbD手法が採用されなかった製品への対応
- まとめ

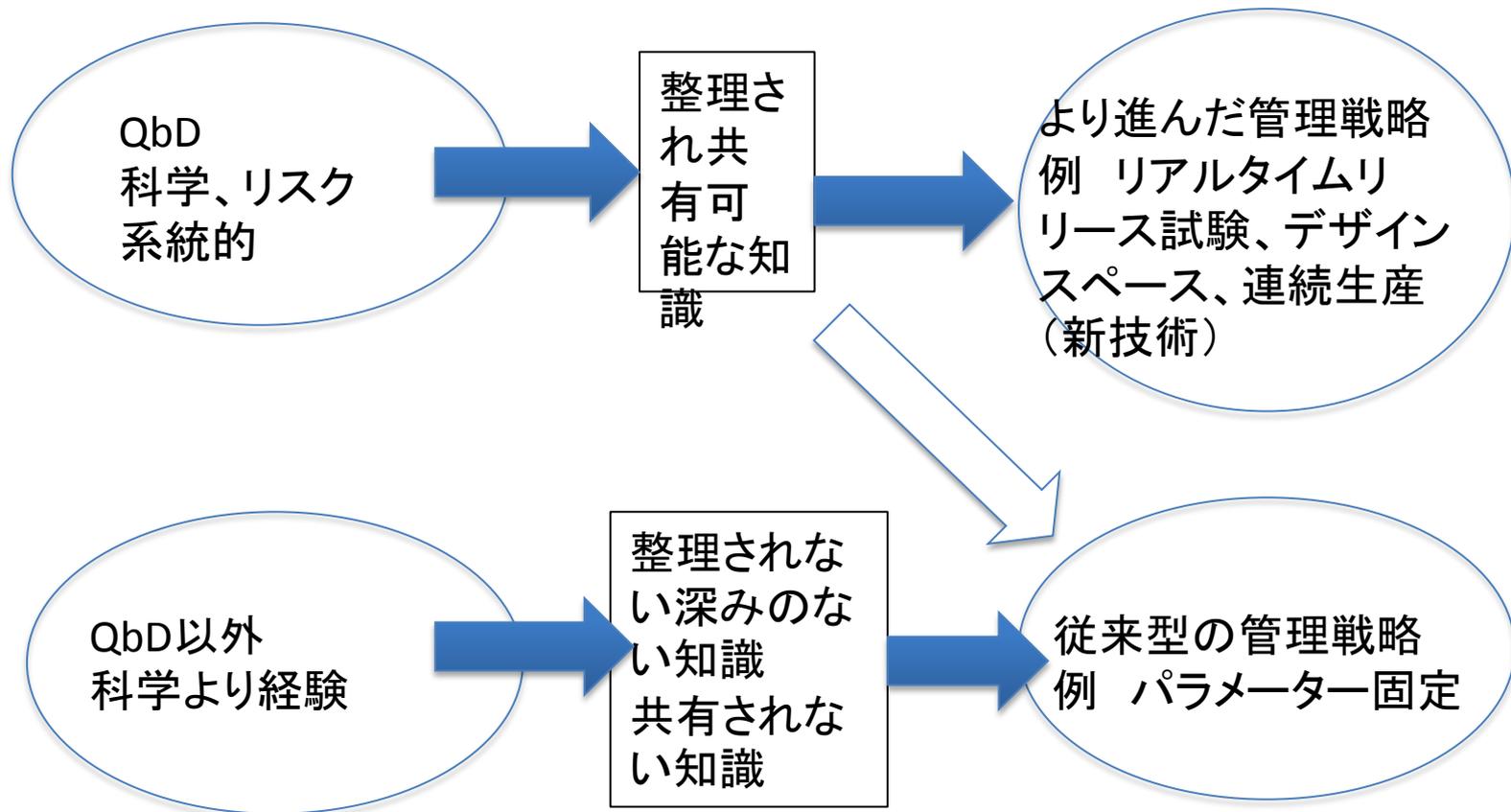
QbDとは何だったか？

- ICH Q8(R2)におけるQbDの定義

クオリティ・バイ・デザイン(QbD):事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。

- QbDに対比される従来の方法などの本質は？
- QbDのメリットは？

開発アプローチ と 管理戦略



管理戦略 用語解説

(定義)ICHQ10

管理戦略(Control Strategy)

最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働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。

—個別品目の製造方法、品質試験に加え工場の一般(共通)の管理手順の総体—
—Q8R(開発手法に焦点を当てる)とQ10(システムに焦点を当てる)の合同会議で確認し、上記下線部分を含め定義した。

(目的)Q8R2 第二部 2.5

管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される。

「一般に戦略とは、大きな目標を定めそれを達成するために計画を立て実行をしていくことであって、Q10の定義には時間軸の概念は入っていない」

(今井昭生ら、PHARM TECH JAPAN, v31(no9) 1567-1577(2015))

サクラ錠製剤開発とリスク評価の流れ18-20年度厚生労働科学研究 医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究

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

PHA
初期リスク評価

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

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

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

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。

サクラ錠事例からの論点

- 溶出性および含量均一性に対しリアルタイムリリース試験を採用した。採用しない管理戦略の選択も可能。
- リアルタイムリリース試験を採用すると同時に規格及び試験法を製品試験、安定性試験あるいは逸脱処理、メンテナンスなどの目的で設定した。（試験の実施に拘らず基準の設定は必須である。基準の設定と試験の実施の切り離し）
- リアルタイムモニターの結果は製造工程へフィードバック・フォワードしない管理戦略

開発から生産へ（生産スライド3、11より）

- 十分に開発された製品により製造部門の役割は簡素化される—より多くの製品知識・工程知識（生産3）
- 予測モデルの検証（溶出性、含量均一性）（生産11）

—パイロットスケールおよび実生産スケールでの評価、初期生産バッチ（例、10）の確認評価（試験実施）

—開発、プロセスバリデーション、実生産のデータより予測モデルを分析・改良

—定期的な実生産バッチの確認

開発から生産へ（審査スライド37、38）

- 承認申請における、現場での検証を要する可能性がある項目
 - 統計に基づく出荷基準（例：許容限度値、サンプル数、信頼区間、異常値）はPQSにおいて定義され、対応されているか？
 - 企業の品質システムには、日常の製造において錠剤質量の傾向分析を行い、RTRTに基づいてバッチの合否を判定する手順が含まれているか？
- 承認申請における、現場での検証を要する可能性がある項目
 - 商業生産工程の実践
 - デザインスペース、RTRT、管理戦略の実践
 - デザインスペースおよびモデルのマネジメント
 - データの確認
 - バッチリリース戦略に対する情報
 - 特にRTRTのためのサンプリング計画
- 審査員と調査員間のコミュニケーションは重要である

開発から生産へ(調査スライド17、35)

承認前調査(PAI)に関する一般的事項

- 開発施設から製造所への技術移転: プロトコールおよび判定基準

- DOEの予測はスケールアップ可能な結果であったか?

- 申請資料中の記載に追加(例: プロセスクオリフィケーションバッチ)して, バッチの同等性を評価する可能性を提供

- プロセスバリデーション計画およびバリデーションマスタープラン(または同等のもの)の評価

2011年ICH PtC: モデルの役割

5.1. モデルの分類

考慮すべき重要な要素は、製品の品質保証に対するモデルの寄与である。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。このような分類の例を以下に示す:

- I. 影響が小さいモデル: これらのモデルは、通常、製品及び/又は工程の開発を支援するために用いる(処方 の最適化など)。
- II. 影響が中程度のモデル: このようなモデルは、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(ほとんどのデザインスペースモデル、多くの工程管理など)。
- 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は、影響が大きいモデルとみなされる(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)。

留意点のまとめ

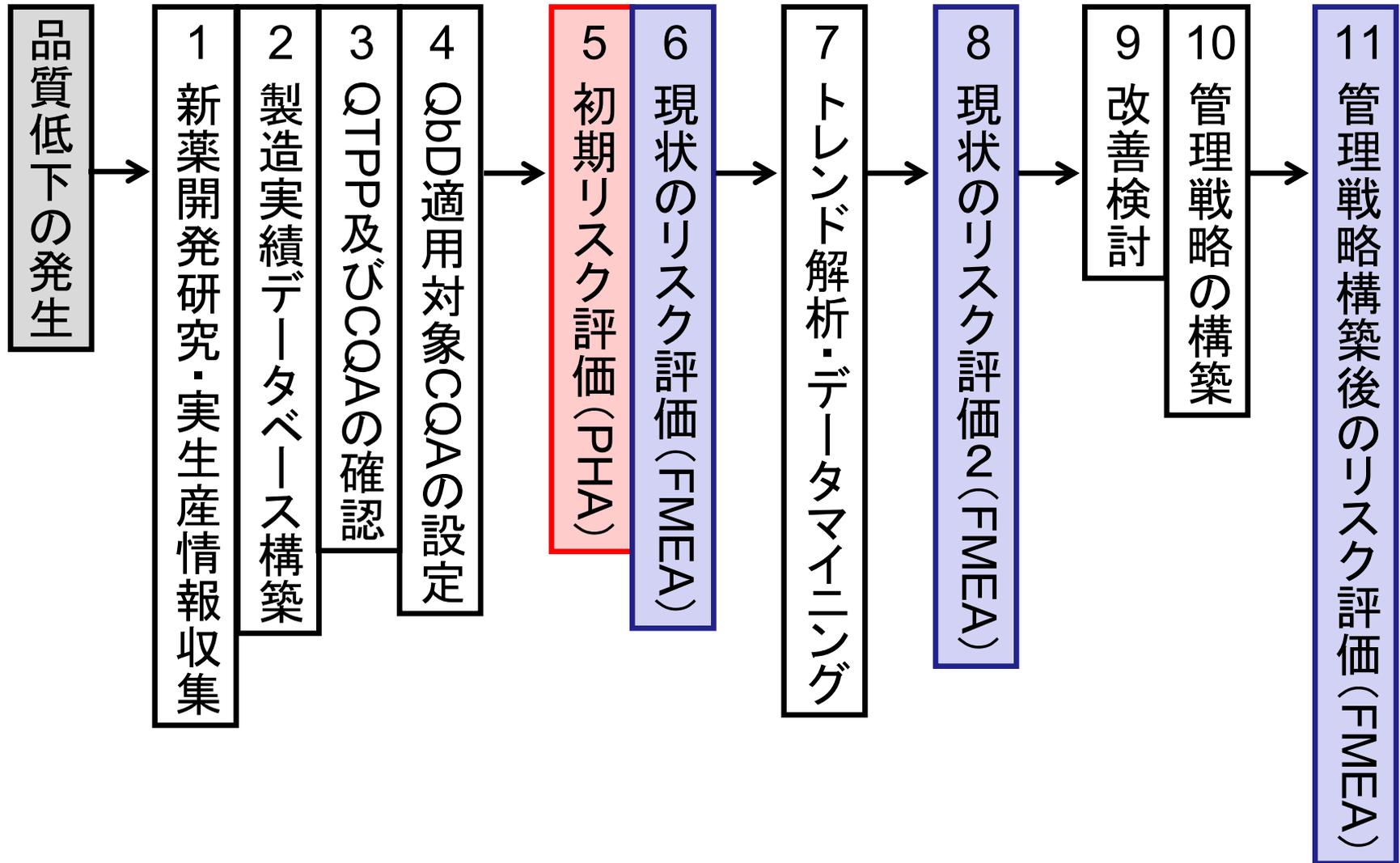
- 開発によって提案された管理戦略の具体化—スケールアップ、モデルの検証など
- 管理戦略に関する実施にあたる手順の明確化—逸脱処理の手順
- 管理戦略のメンテナンス—モデルの適切性への管理、プロセスバリデーションのライフサイクル管理

連続生産の課題

- 連続モニターの信頼性確保—不良部分の廃棄、逸脱処理の手順
- 『管理単位』の設定
- プロセスバリデーション—継続的工程確認 (CPV) の全面的な使用
- モニター結果をフィードバック、フィードフォワードし、工程に採用している場合のモニターの運転管理には工夫が必要 (サクラ錠事例にあるような、データを工程運転に使用しない場合はの故障処理とは異なる)

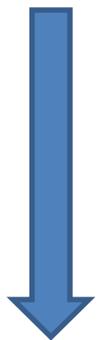
ハナミズキ錠 (PDA技術教育委員会)

逸脱発生から既存品QbD適用シナリオ

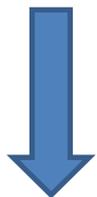


長期的な体制 リスク発見からの流れ

年次調査にてリスク発見、戦略的な改善



QAの主催する会議体



実行

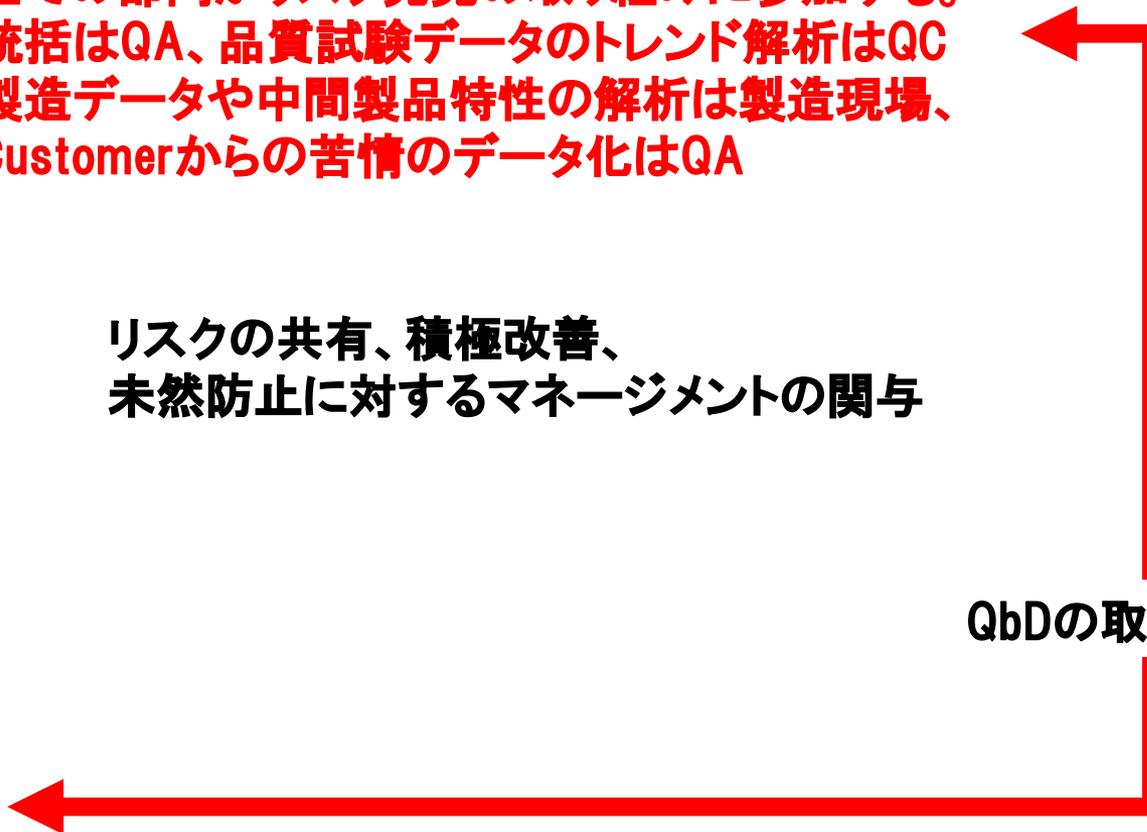
全ての部門がリスク発見の取り組みに参加する。
統括はQA、品質試験データのトレンド解析はQC
製造データや中間製品特性の解析は製造現場、
Customerからの苦情のデータ化はQA

リスクの共有、積極改善、
未然防止に対するマネジメントの関与

製造部門/技術部門

- ・リスクアセスメント
- ・DoE実験デザイン
- ・検証実験実施
- ・DS提案/新条件

QbDの取り組み



ハナミズキ錠事例からの論点

- 回顧的リスクアセスメントにより製品・工程の理解を得ることが可能である。
- 逸脱の本質的解決には検討能力が必要（開発・検討能力）
- 新規開発QbD、既存品QbDとも系統的な管理プロセスは同じになる
- 逸脱からの出発ではなく系統的に展開するためには企業のシステムが必要（システムの重要性）

まとめ

- QbD手法の開発により製品・製造工程に関する知識レベルが向上し、より高度な管理戦略が選択可能となる。また新技術の開発にもQbD手法は有益である。
- 高度な管理戦略の採用には相応したシステムが必要となる。
- 新技術の開発にはICHビジョンをもとにした建設的な議論が必要
- 承認後変更制度の効率化には知識レベルの一律的向上が必要ではないか

引用資料

- 平成20年度厚生労働科学研究、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(代表:奥田晴宏)
- 2010年ICHQ8Q9Q10ガイドライン運用実務研修会スライド
- ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項(PtC)
- 既存品QbD2011年日本PDA製薬学会技術教育委員会研究発表

ご静聴ありがとうございました