

厚生労働科学研究 製剤のライフサイクルにわたる品質保証

厚生労働科学研究班作成 新QbDモック サクラ開花錠P2モックの解説

2016年2月3日

サクラ開花錠モック分科会
大日本住友製薬株式会社
馬渡 俊輔



発表内容

- **Quality by Design (QbD)とは**
- **新QbDモックの目標と特色**
- **サクラ開花錠P2モックの構成及び議論**
- **まとめ**

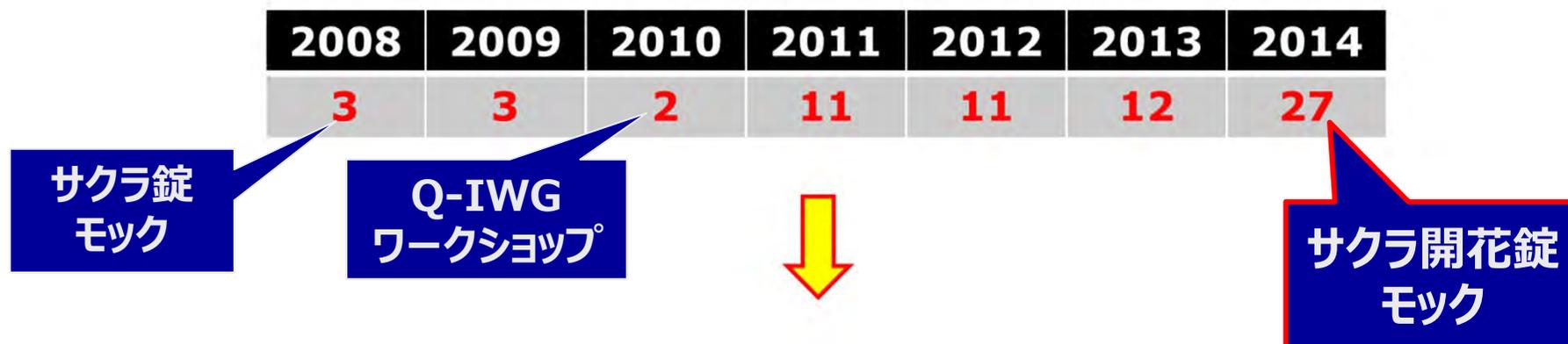
本内容は、平成24～26年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究 - 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究 -」に基づくものです。

QbDとは？

- ICH Q8(R2)における定義
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。
品質を製品になってから検証する“Quality by Testing”でなく、製品設計によって品質を製品に組み込む“Quality by Design”が推奨されている。
- QbDで期待されるメリット
リスクアセスメントの利用による、頑健なプロセス設計での安定供給、コミュニケーションの効率化（対社内、対当局）
デザインスペースによる、変更管理の弾力化
リアルタイムリリーステストによる、出荷試験減少

QbD Applications in Japan

□ Number of Approved Products with QbD



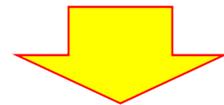
Nowadays most applications usually apply QbD approaches.

November 13, 2015 KFDC Annual Meeting

2015年11月KFDC Annual Meeting PMDA 松田氏資料に付記

新QbDモックの目標

- 2008年度発表「サクラ錠」は、3極で実施された「ICH Q8,Q9,Q10ガイドライン運用実務研修会」の教材ともなった優れたモック
- 2010年に引き続き発表された「承認申請書モックアップ」は、QbD申請を行う各企業の指針となった



QbD導入の更なる促進

- 製法に内資系企業が汎用する流動層造粒法を採用
- 定義がわかり難いCQA, 重大性等を分科会なりに解釈
- リスクアセスメントの流れを整理
- 製剤均一性試験についてRTRTを行う際のLarge-N規格や、高度な管理戦略事例

>> 上記を盛り込んだ第2世代モックアップを企画

医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所 副所長 奥田 晴宏先生

研究班の構成メンバー サクラ開花錠モック分科会（H24-26）

有安 葵	武田薬品工業	土肥 優史	アステラス製薬
岡崎 公哉	グラクソ・スミスクライン	新妻 亮直	福島県
尾崎 恭代	アストラゼネカ	船木 健至	塩野義製薬
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所	松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所	前田 ありさ	武田薬品工業
嶋田 慎一	大阪府	馬渡 俊輔	大日本住友製薬
杉江 裕	ファイザー	三ツ木 元章	医薬品医療機器総合機構
鈴木 祥吾	医薬品医療機器総合機構	三浦 剛	ブルカーオプティクス
高木 和則	医薬品医療機器総合機構	百瀬 亘	アステラス製薬
		渡部 知行	第一三共

第2世代：サクラ開花錠

Brand name

- Sakura-Bloom Tablets

Generic name of API

- Prunus (BCS class2)

Dosage form

- Tablets (film-coated immediate release tablets)
- Fluid bed granulation process

Strength

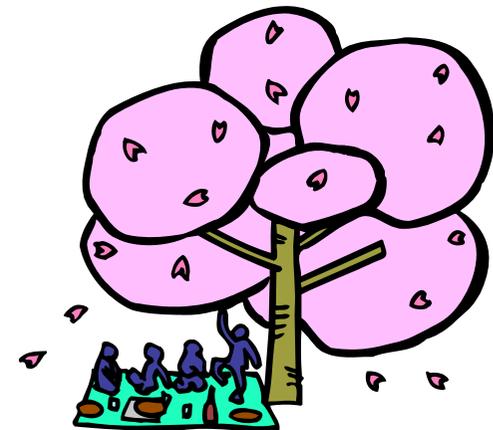
- 20 mg

Route of administration

- Oral

Storage condition

- 3 years at room temperature



サクラ開花錠の特色

1. 規制当局と企業の共通のQbD手法を適用した医薬品開発研究の具体例 (**Mock**)
2. より進んだQbD手法
3. リアルタイムリリース試験 (RTRT)
4. QTPP, **CQA**, DoE, **Risk Assessment**, CPP, Design Space
5. **重要物質特性 (Critical Material Attribute: CMA)**
6. 工程解析技術 (PAT)
7. **サンプル数が多い場合の含量均一性試験の許容基準 : Large-N**
8. 高度な管理戦略 / Ongoing Process Verification

P.2.2 製剤（製剤開発戦略）

1. 目標製品品質プロファイル**QTPP**の設定及び初期リスクアセスメント
2. 望ましい品質，安全性及び有効性を保証するための製剤の**CQA**の特定
3. p-CMAがCQAに及ぼす影響の評価，及び**CMA**の特定
4. p-CPPがCMAに及ぼす影響の評価，及び**CPP**の特定
5. 管理戦略の構築
6. 管理戦略適用後のリスクアセスメント
7. 検証的リスクアセスメント



“CMA” はICH用語ではない !!

重要物質特性(Critical Material Attribute : CMA) といったICHで定義されていない用語を用いる場合には，その定義をCTD中に明記する必要あり

CMA管理戦略の構築（1）

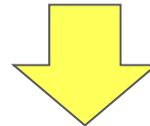
ICH Q8(R2)上の定義

➤ デザインスペース

入力変数(原料の性質など) と**工程パラメータ**の多元的な組み合わせと相互作用

➤ リアルタイムリリース試験(RTRT)

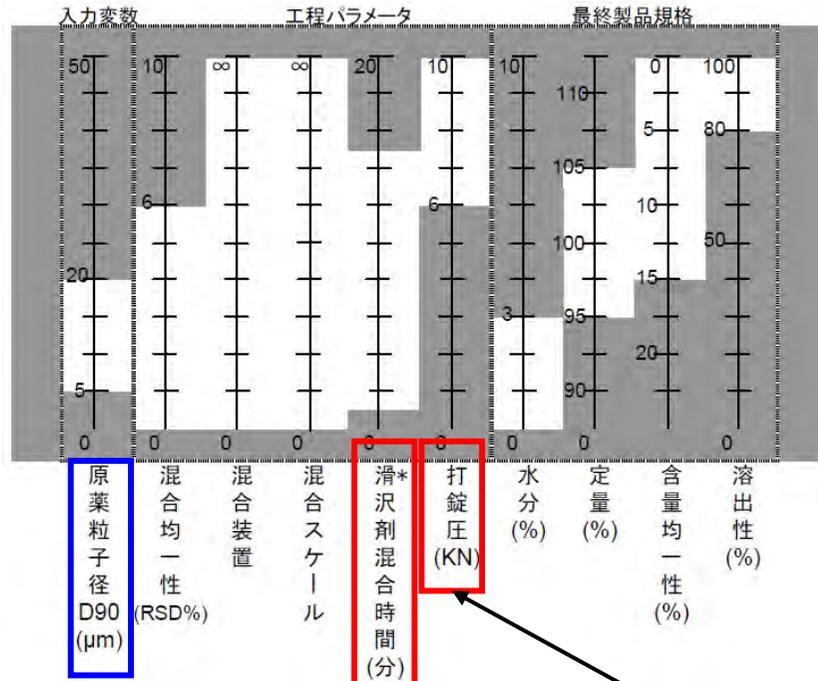
工程内製品及び/又は最終製品の品質を評価し・・・(中略)・・・**物質（中間製品）特性と工程管理との妥当な組み合わせ**が含まれる。



- ✓ **デザインスペースの構成因子に「工程パラメータ」は必須か？**
- ✓ **RTRTとデザインスペースの関係は？**

CMA管理戦略の構築 (2)

「サクラ錠」のデザインスペースと溶出RTRTの例



物質特性

工程パラメータ

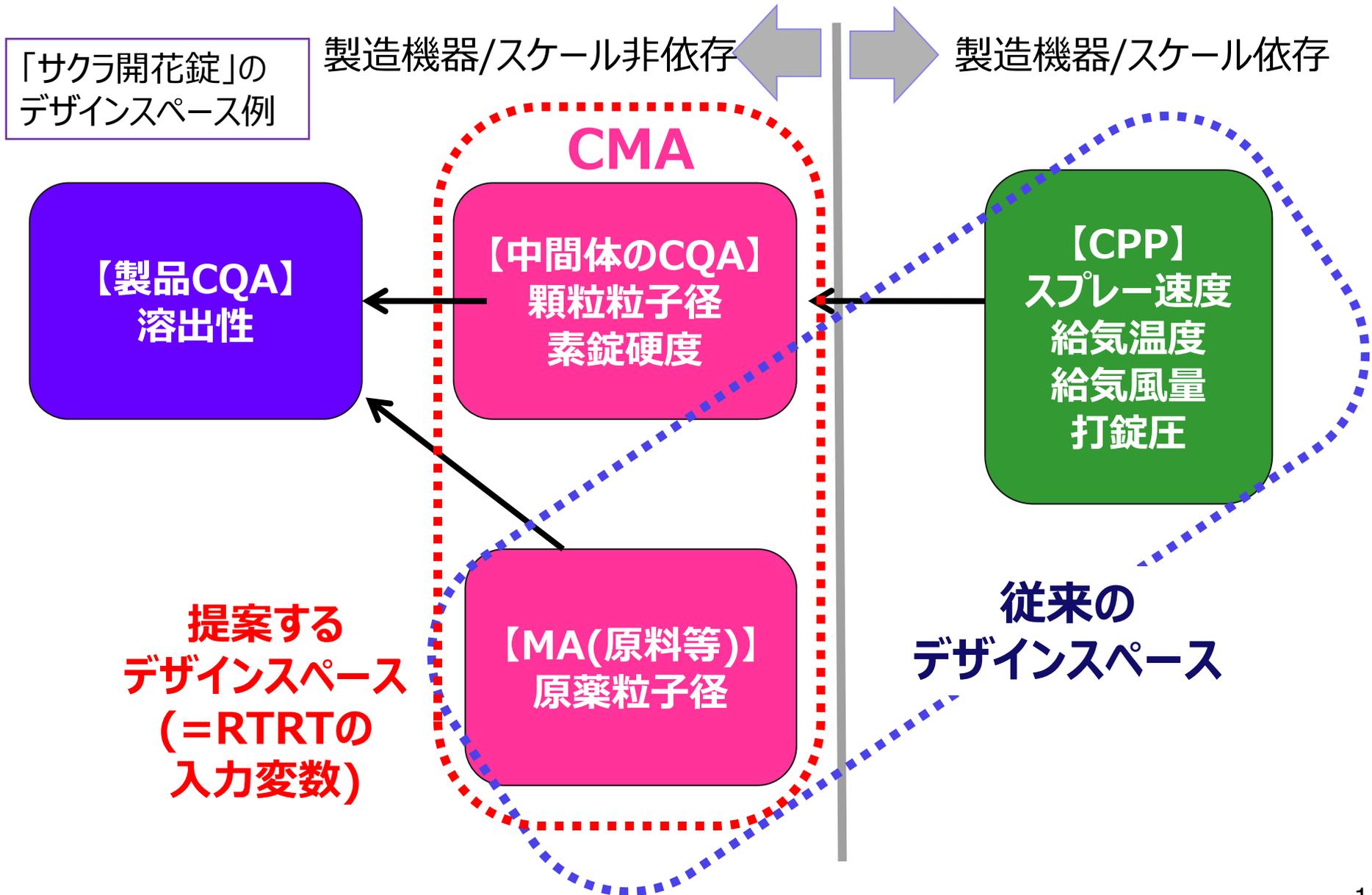
「サクラ錠」の溶出RTRT

アモキノール (C_{xx}H_{xx}N_xO_x) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= 108.9 - 11.96 \times \text{アモキノールの粒子径} [\log_{10}(d(0.9))] - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積} (\text{cm}^2/\text{g}) - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間} (\text{分}) - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{平均打錠圧} (\text{N})$$

(例えば)混合機や打錠機を変えざるを得ない場合
“デザインスペース”の変更, つまり “一変” が発生?

CMA管理戦略の構築 (3)



サクラ開花錠のQTPP

	目標	関連する評価項目
含量及び剤形	プラナスを20 mg含有するフィルムコーティング錠	性状(外観), 確認試験, 製剤均一性, 含量
規格	各評価項目の基準に適合	性状(外観), 確認試験, 純度試験 ^{a)} , 製剤均一性, 溶出性, 含量
安定性	室温で有効期間3年以上を確保	性状(外観), 純度試験 ^{a)} , 溶出性, 含量

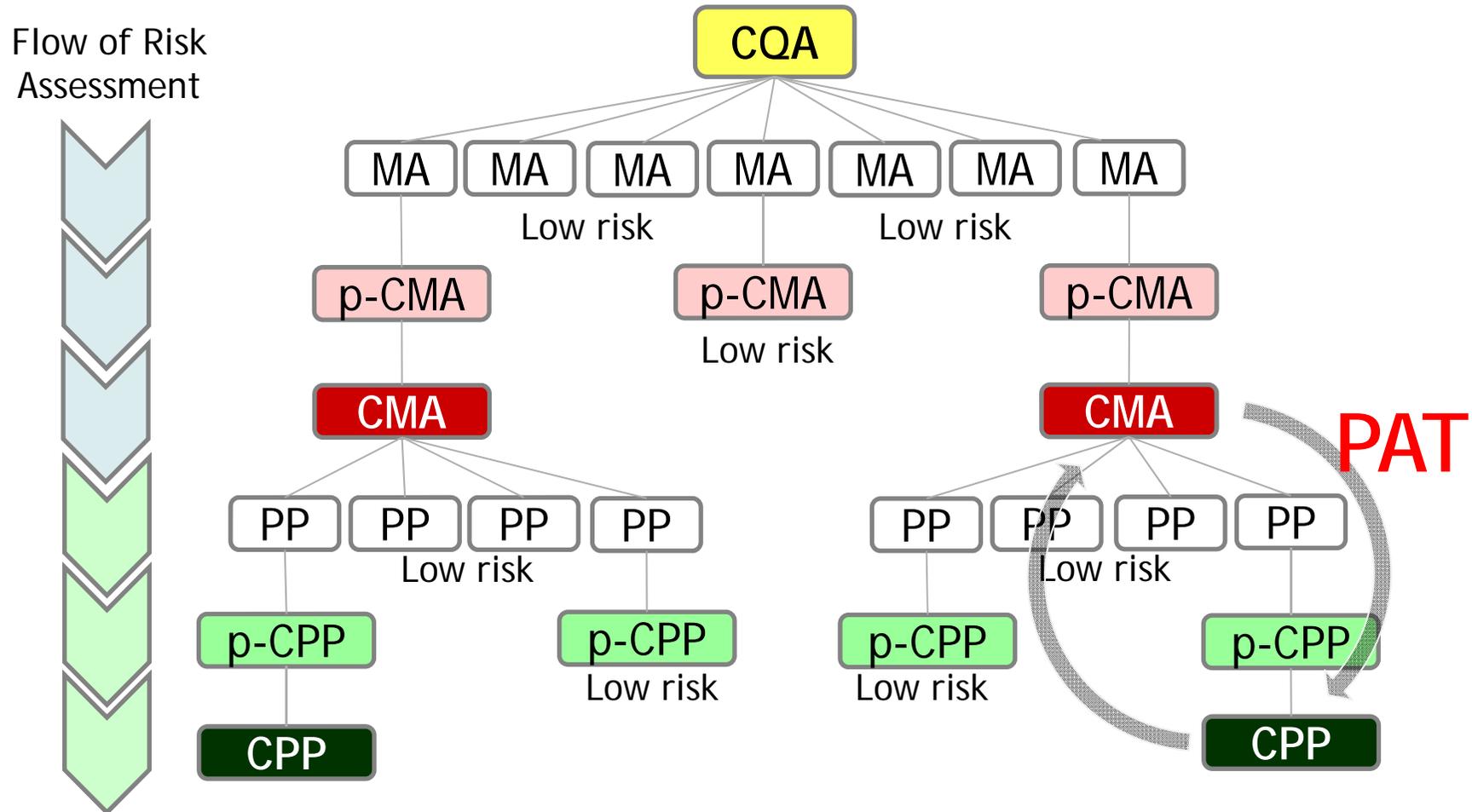
a: 検討結果より最終的に規格項目として採用しないこととした。

初期リスクアセスメント要約

CQA	原薬	添加剤	造粒	混合	打錠	コーティング	根拠
性状							影響する可能性のあるコーティング工程は、治験薬及び開発段階の実績より問題なく、有効性・安全性に影響するリスクは低い
確認試験							製造上変動因子の影響を受けず、有効性・安全性にも影響するリスクは低い
製剤均一性							原薬粒子径、混合工程の混合均一性、打錠工程の素錠質量/質量偏差及び含量偏析は製剤均一性に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
含量							打錠工程の素錠質量は含量に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
溶出性							原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合時の滑沢剤展延、打錠圧/素錠硬度、コーティング膜量は溶出に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
純度							製剤製造工程で増加しないことが確認されており、原薬が規格内に管理されていれば、有効性・安全性に影響するリスクは低い

低リスク
 高リスク

サクラ開花錠QbD戦略の全体像



CQA: Critical Quality Attribute

MA: Material Attribute

CMA: Critical Material Attribute

p-CMA: Potential Critical Material Attribute

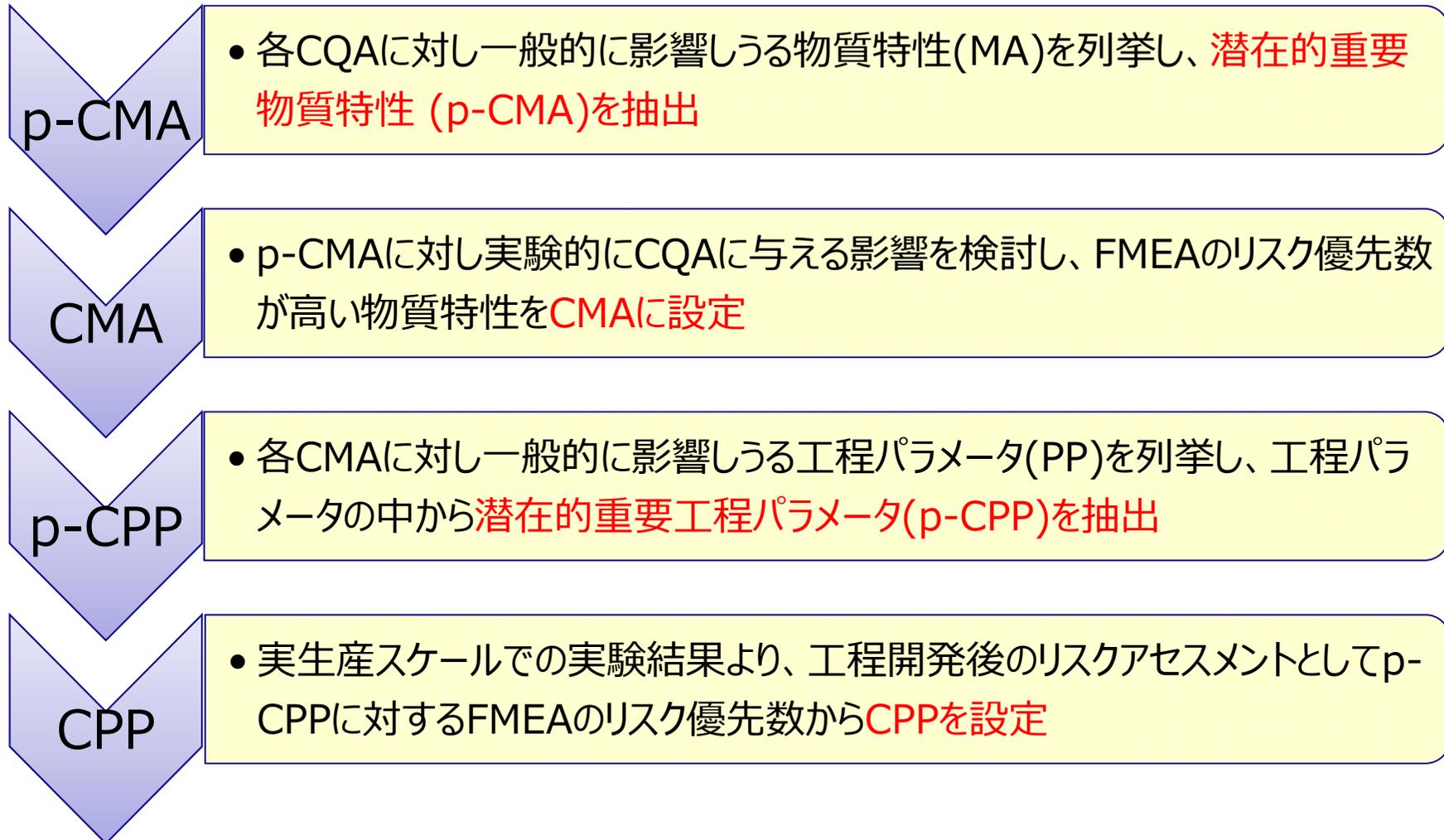
PP: Process Parameter

CPP: Critical Process Parameter

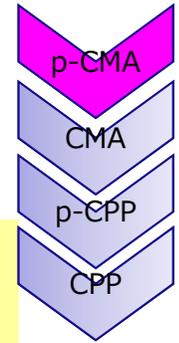
p-CPP: Potential Critical Process Parameter

P.2.3 製造工程の開発の経緯

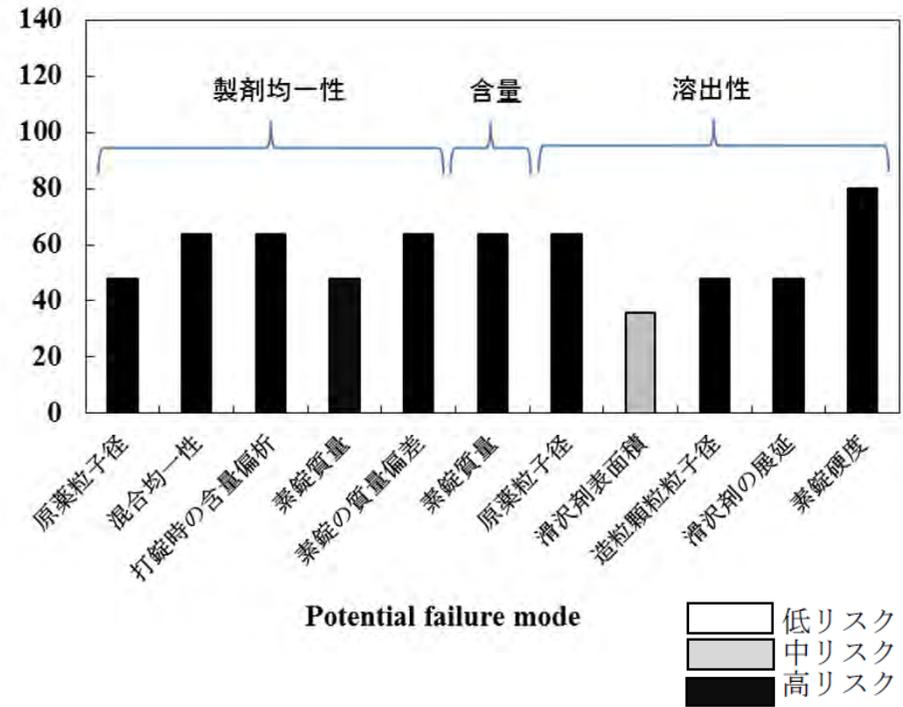
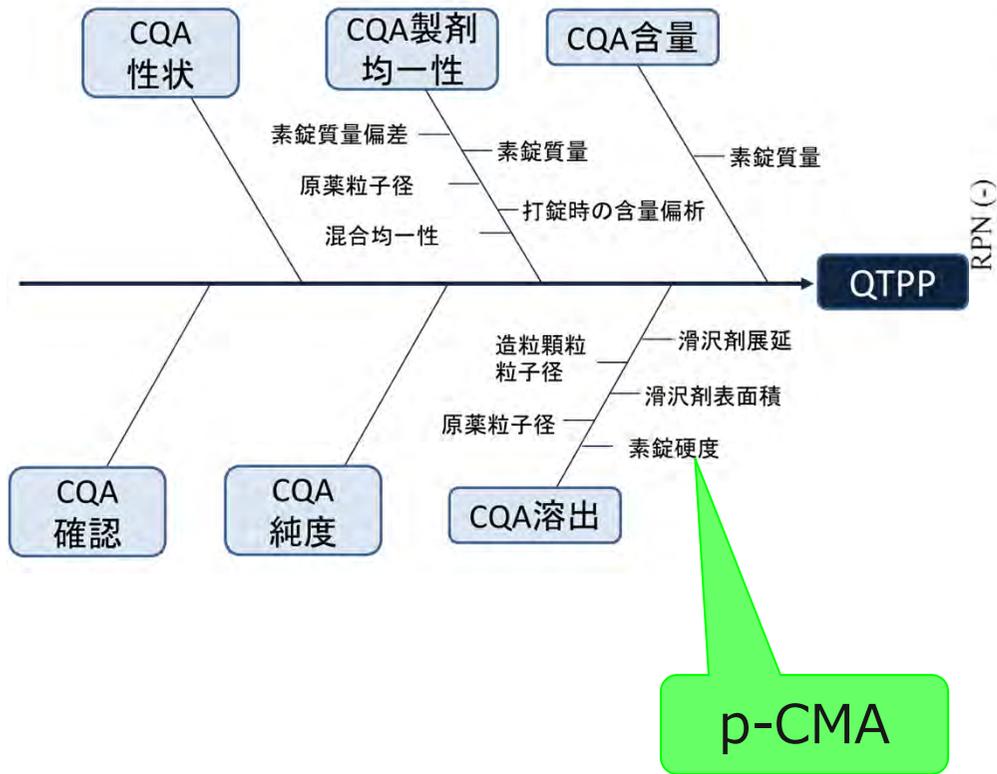
- ✓ 製造工程は、開発初期から申請製剤まで同一の流動層造粒法(同一原理)



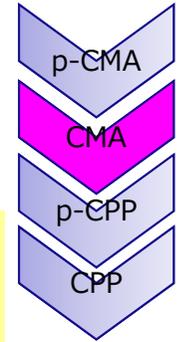
各CQAに影響するCMAの決定: 製造工程開発前のリスクアセスメント



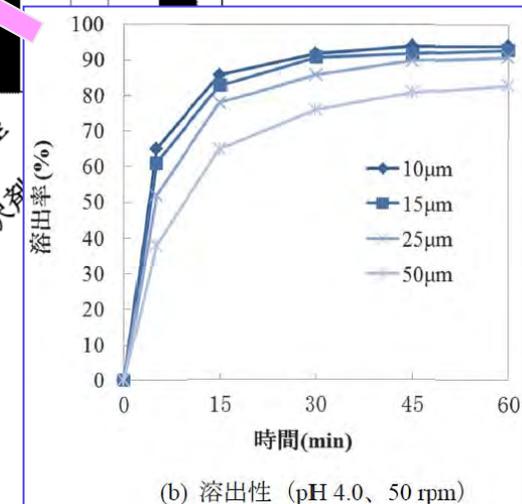
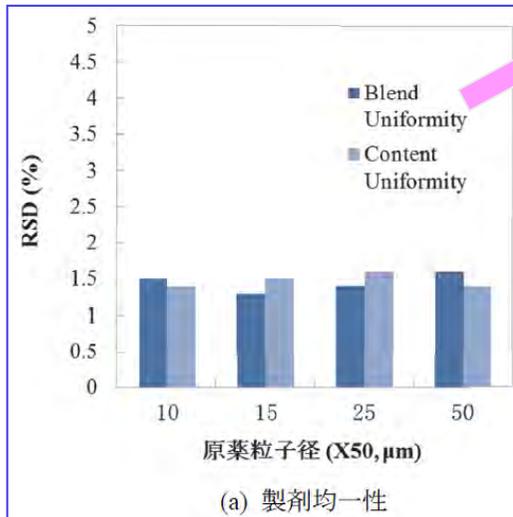
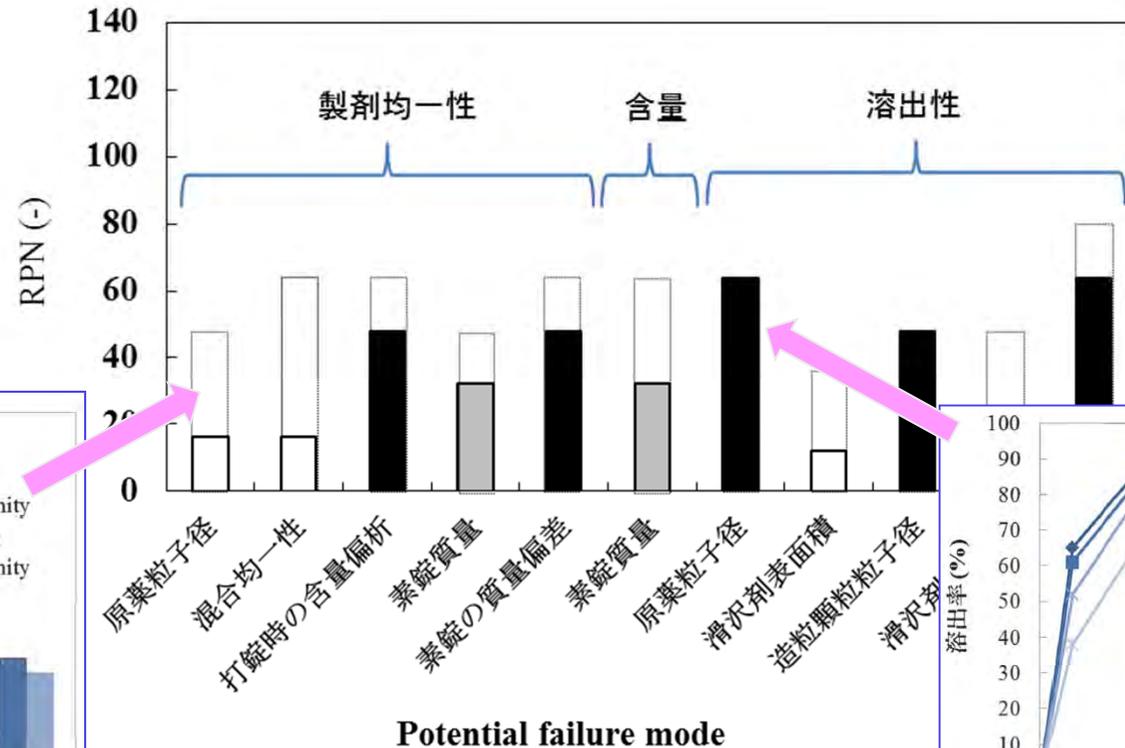
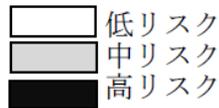
サクラ開花錠の各CQAに対し、一般的に影響しうる物質特性 (MA) を列挙した後、第III相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識も活用しp-CMAを抽出



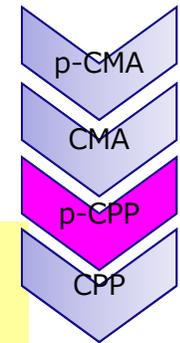
各CQAに影響するCMAの決定: 製造工程開発後のリスクアセスメント



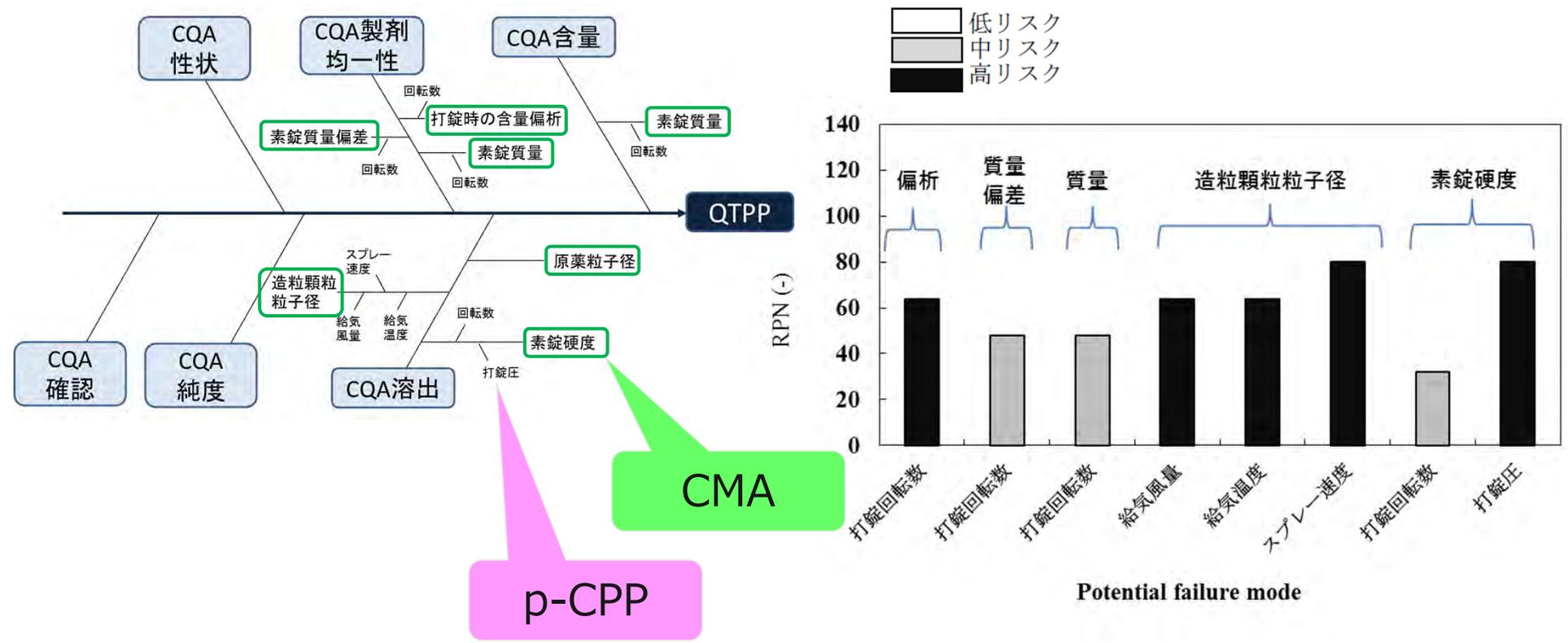
p-CMAに対し実験でCQAに与える影響を検討し, p-CMAに対し欠陥モード影響解析のRPN (リスク優先数) が中リスクあるいは高リスクになった物質特性を重要物質特性 (CMA) と定義



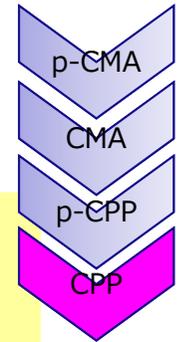
各CMAに影響するCPPの決定: 製造工程開発前のリスクアセスメント



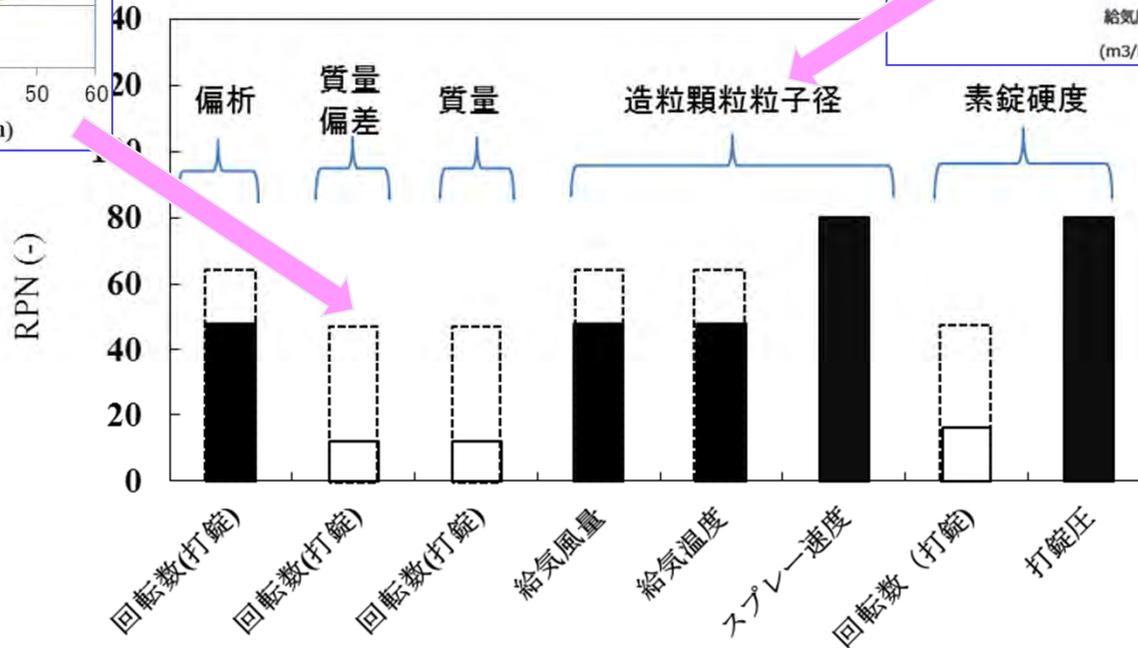
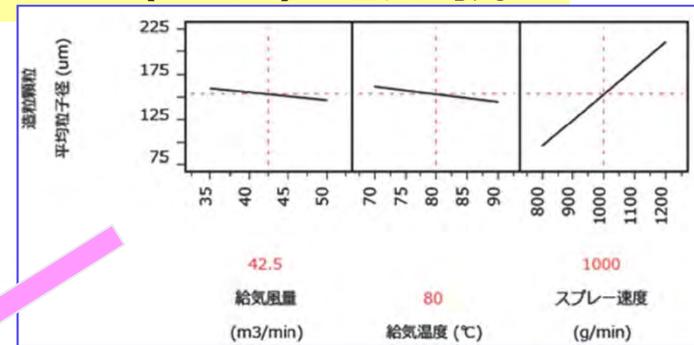
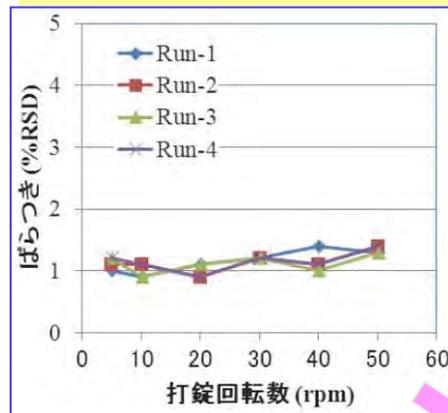
抽出したサクラ開花錠の各CMAに対し、一般的に影響しうる工程パラメータ (PP) を列挙した後、第III相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識を活用することで、p-CPPを抽出



各CMAに影響するCPPの決定: 製造工程開発後のリスクアセスメント



実生産スケールでの実験結果より，工程開発後のリスクアセスメントとしてp-CPPに対するFMEAのリスク優先数から工程パラメータを中リスクあるいは高リスクと特定し，重要工程パラメータ（CPP）と定義



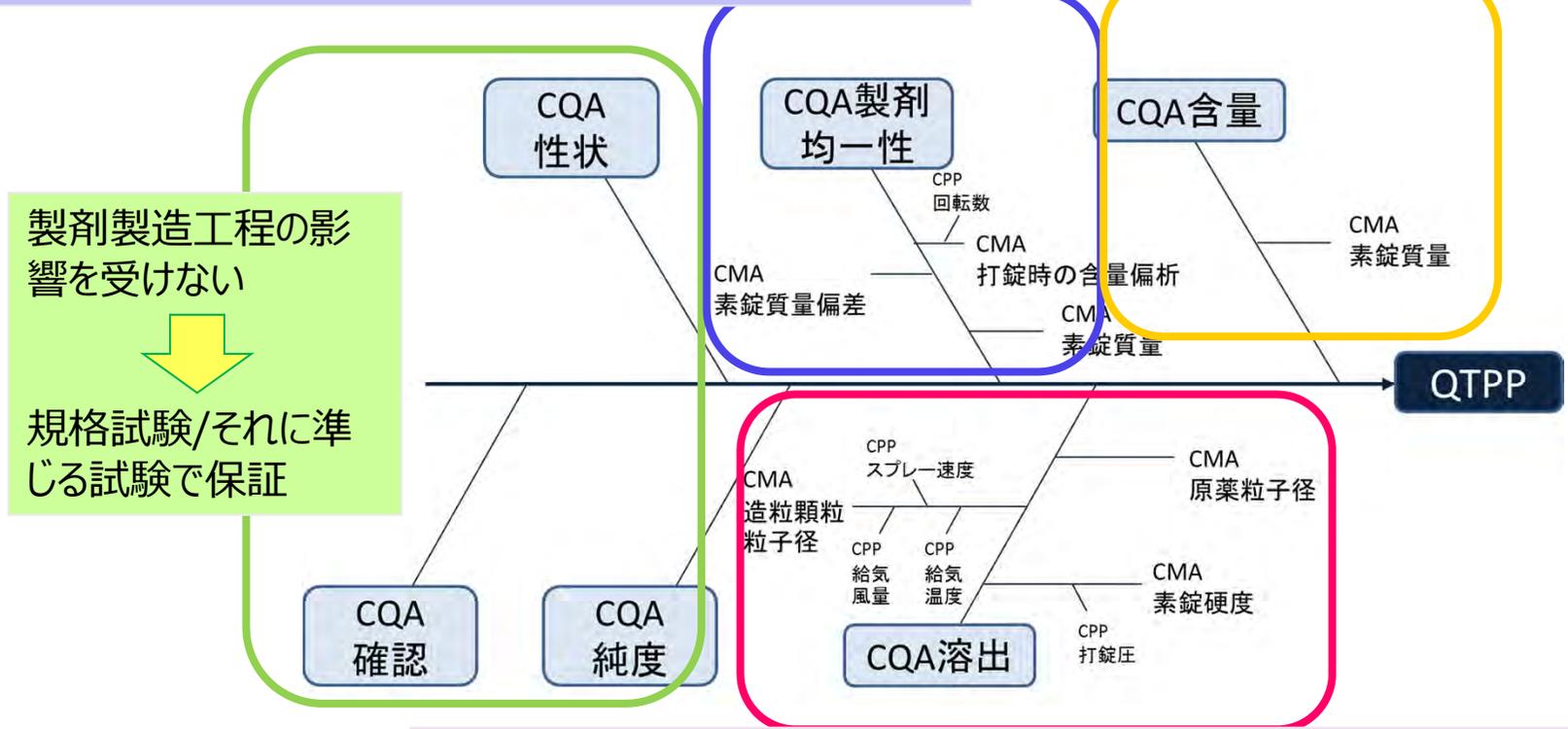
低リスク
 中リスク
 高リスク

Potential failure mode

管理戦略の構築

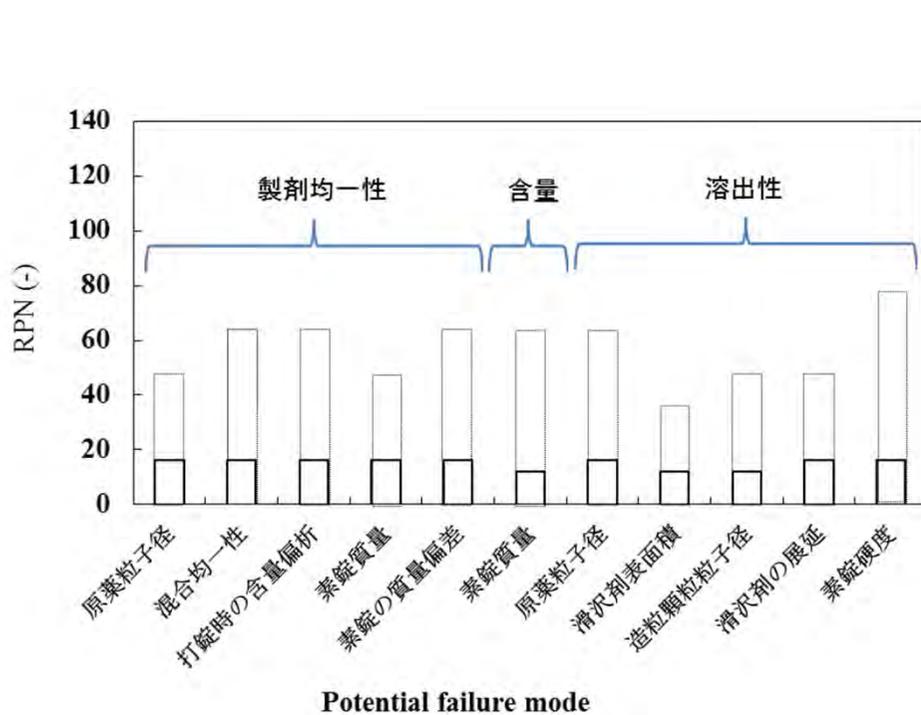
- ・質量/質量偏差は工程内試験
- ・偏析はNIRにてモニタリングし、CPP回転数にフィードバック
- ・NIRによる素錠含量を用いてRTRT

- ・質量は工程内試験(打錠圧をオンラインでモニタリング)
- ・NIRによる素錠含量を用いてRTRT

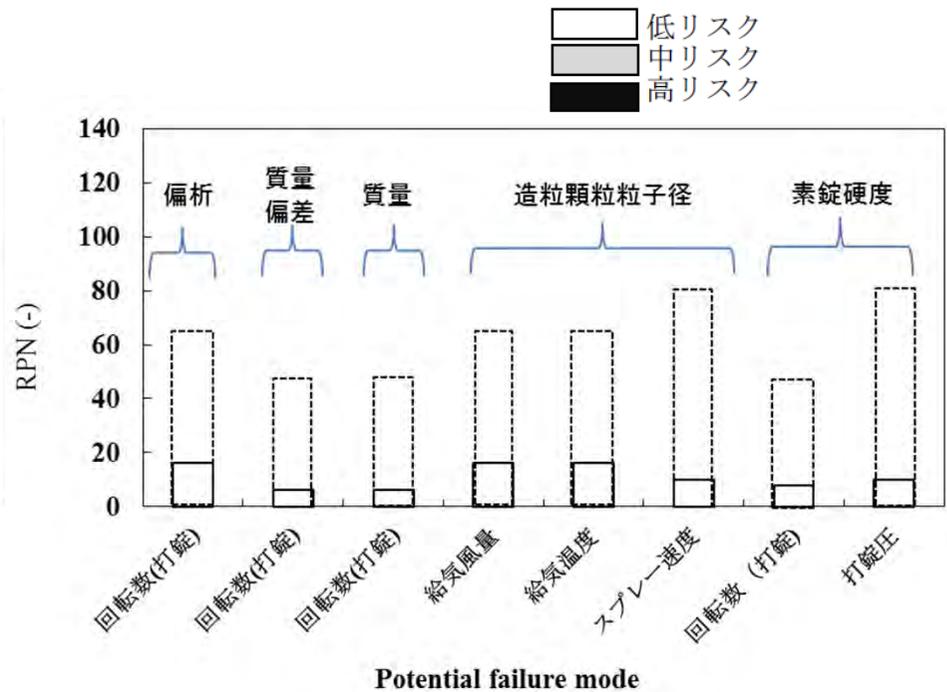


- ・原薬粒子径は原薬規格
- ・素錠硬度はCPP打錠圧
- ・顆粒粒子径はFBRMにてモニタリングし、CPPスプレー速度でフィードバック
- ・3つのCMAでデザインスペースを構築、溶出性を管理

管理戦略適用後のリスクアセスメント: CMA & CPPのリスクアセスメント



サクラ開花錠のCMA管理戦略適用後のFMEAリスクアセスメント結果



サクラ開花錠のCPP管理戦略適用後のFMEAリスクアセスメント結果

すべてのハザードは「低リスク」に!!

FMEAの「重大性」:

Q: FMEAの「重大性」はスコアが変わりうるか？

品質特性のクリティカリティはリスクマネジメントで変わらない(Points to Consider)ならp-CMAの重大性も変わらないのでは？

CQA	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
溶出性	原薬粒子径	溶出変動	4	4	4	64
	滑沢剤表面積	溶出変動	1	3	4	12
	造粒顆粒粒子径	溶出変動	3	4	4	48
	滑沢剤の展延	溶出変動	1	4	4	16
	素錠硬度	溶出変動	4	4	4	64

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

注) 製造工程開発後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

A: (分科会としては) スコアは変わりうる

開発初期の知識が乏しい段階では、リスクの重大性を想定しかねる項目について**重大性のスコアは「高い」と仮定**。新たな知識が蓄積されることにより、当初「高い」と仮定したリスクの重大性が、**実は「低い」ものだったと判断される**こともある。

十分な知識に基づき判断された重大性の大きさは、さらに新たな知識が蓄積されるまでは不変である。

承認申請書におけるCPPの扱い:

Q: CPPは「重要」だからパラメータの変更は「一変」ですか？

表 2.3.P.3.3-1 サクラ開花錠の各製造工程の工程パラメータと設定理由
(設定しない場合、軽微届出とする場合その理由) (1/2)

工程	項目	承認申請書 (軽微変更届出事項)	製品標準書等 (管理範囲)	立証された許容範囲 (Proven Acceptable Range、以下 PAR) 及び その検討スケール	承認申請書での設定理由・根拠又は承認申請書に記載しな かった理由
<第一工程> 造粒工程 重要工程	給気風量	-	40~45 m ³ /min	35~50 m ³ /min (実生産スケール)	給気風量は CPP であるが、CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	給気温度	-	75~85°C	70~90°C (実生産スケール)	給気温度は CPP であるが、CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	スプレー速度	"900~1100 g/min"	900~1100 g/min	800~1200 g/min (実生産スケール)	スプレー速度は CPP であり、CMA に与える影響が大きい管理範囲より広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから軽微届出事項とした。

A: かならずしもそうではない。

CMAに対して影響が大きいCPPであっても、PAR(立証された許容範囲)及びPATフィードバック制御の観点から「軽微届出/設定しない」もできるとした (CMAアプローチ)

P. 5 製剤の管理

表 2.3.P.5.1.1 サクラ開花錠 20 mg の規格及び試験方法

試験項目		試験方法	規格
性状	RTRT	外観	日本薬局方通則
	通常試験		
確認試験	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR 法)	サクラ開花錠と判定
	通常試験	HPLC 保持時間	試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間が一致する。
		紫外吸収スペクトル	紫外可視吸光度測定法
製剤均一性試験	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR 法)	打錠工程中にロット全体を反映するようにサンプリングした素錠 200 錠の含量を測定したとき、85.0%~115.0% の範囲を超えるものが 6 個以内、かつ 75.0%~125.0% の範囲を超えるものが 1 個以内である。
	通常試験	含量均一性試験 液体クロマトグラフィー	日本薬局方の含量均一性試験の基準に適合
溶出性	RTRT	溶出モデルによる算出 入力因子 ・原薬粒度：レーザー回折粒度分布計 ・造粒顆粒粒子径：FBRM ・素錠硬度：錠剤硬度計	溶出モデルにて算出した 30 分時点の溶出率が 80%以上
	通常試験	溶出試験法 (パドル法) 紫外可視吸光度測定法	30 分間の Q 値は 80%
含量	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR 法)	製剤均一性試験 (RTRT) の結果の平均値が表示量の 95.0~105.0%
	通常試験	液体クロマトグラフィー	表示量の 95.0~105.0%

Large-Nの規格及び試験法への記載方法 (計数試験)

*Decision Tree に従い、通常は RTRT を実施し、RTRT を実施できなかった場合は通常試験を実施する。

Large-N サンプルング

錠剤薬物含量

- 錠剤の**主薬濃度**を NIR により同定
- 含量測定に用いた同じ錠剤の**質量**測定
 - ✓ NIRによる薬物濃度と質量から主薬含量を定量

錠剤サンプルング

- バッチを通じStratified samplingによる錠剤試料採取
 - ✓ 打錠中 'P'点の錠剤試料採取：ex) 20ポイントからの錠剤採取
 - ✓ 錠剤数として最低'Q'錠の試料採取：ex) 各10錠の錠剤採取合計 ex) 200錠 (20x10) の錠剤採取
- OC 曲線 (Operating Characteristic Curves) の利用
- 'Large-N Counting Test'*

* Sandell, D., Vukovinsky, K., Diener, M., Hofer, J., Pazdan, J. and Timmermans, J (2006), 'Development of a content uniformity test suitable for large sample sizes', *Drug Information Journal* **40** (3), 337 - 344.

PATとUDU (Uniformity of Dosage Units)

- ICHで調和された**製剤均一性(UDU)**の薬局方収載規格サンプルサイズは、1段階目 $n=10$ 、2段階目 $n=30$ 投与単位を基本とした**2段階試験**
- 判定は判定値が限度を超えない場合を適合とする**計量試験**と、限度値を外れる投与単位の数で判定する**計数試験**の組合せ



- ◆ PAT導入時問題となるのは**計数試験**
- ◆ ICH調和案 表示量から25%を超える偏差を示した投与単位が**1個でもあると不適** (ZTC: Zero Tolerance Criteria)
- ◆ **サンプルサイズの大きいPAT**では1回の試験でこの外れ値を示す**確率が無視できない**頻度となる



Ph.Eurが提案したPATに適したUDU判定基準： サクラ開花錠に適用

Sample size(n)	Alternative 1		Alternative 2	
	Acceptance constant(k)	C2 (±25.0%)	C1 (±15.0%)	C2 (±25.0%)
50	-	-	-	-
75	-	-	-	-
100	2.15	0	3	0
150	2.19	0	4	0
200	2.21	1	6	1
300	2.23	2	8	2
500	2.25	4	13	4
1000	2.27	8	25	8
2000	2.29	18	47	18
5000	2.30	47	112	47
10000	2.31	94	217	94

- Large-Nの判定基準としてPhRMAの「Modified Large-N」またはPh. Eur.の規格を比較、正規分布しない場合のリスクに対応できるPh. Eur.を選択
- Alternative 1(計量試験と計数試験) 及び2(限度値の異なる2種の計数試験)を比較、サンプルサイズが大きい場合は計数試験でも十分な精度が得られるため、**企業側も運用しやすいAlternative 2を選択**

全体のまとめ

● サクラ開花錠P2モック

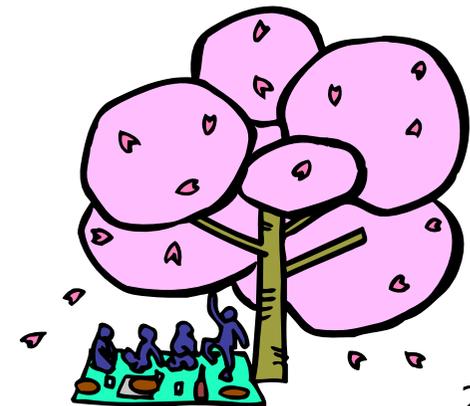
- ✓より進んだQbD手法：CMAやLarge-Nに基づくRTRT
- ✓「重要」「重大性」と言った言葉の考え方を分科会なりに整理
- ✓Large-Nとして、研究班ではPh.Eur. Alternative 2法を現時点で推奨

最終版

http://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2_mock_SakuraBloomTab_J_Feb2015.pdf

英文版

http://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2_mock_SakuraBloomTab_E_Feb2015.pdf



謝 辞

- 本日もご来場の皆様
- 医薬品品質フォーラム関係者の皆様
- パブコメにてご意見を下さった方々
- 厚生労働科学研究班の皆様



ご清聴ありがとうございました