

Analytical Quality by Designへの期待

アステラス製薬株式会社

技術本部 物性研究所

阿形 泰義



1. Analytical Quality by Design (AQbD)とは
2. AQbDの技術的な側面
 - 弊社のAQbDワークフロー
 - ATP:試験方法の目標プロファイル
 - リスクに基づく試験方法の開発
 - 知識管理
3. AQbDの薬事的な側面
 - ATPと変更管理のアイデア
4. AQbDへの期待

Analytical Quality by Designとは



Analytical Quality by Design (AQbD) とは、科学とリスクに基づき試験法を開発し、試験法のライフサイクルを通じて性能を維持・管理するための方法論である。

Analytical Quality by Design (AQbD) の特徴

1. Analytical Target Profile (ATP)

- 試験法の開発前に分析法が達成すべき目標であるAnalytical Target Profileを定める。

2. リスクベースアプローチ

- 試験法のライフサイクルを通じてリスクアセスメントを行い、試験法の性能に影響する要因を洗い出し、リスクを低減する管理方法を策定することで、安定運用を実現する。

3. モデルベースアプローチ (DoE¹, MVA²などの活用)

- 実験的検討あたり、試験法をよく理解するためにDoEやMVAなどの技術を活用する。

4. 管理戦略の設定

- ある試験法の性能が、そのライフサイクルを通じてATPに適合するように維持・管理するための戦略を設定する。
- 知識管理Knowledge managementは管理戦略の重要な要素である。

1. DoE: 実験計画法 Design of Experiments

2. MVA: 多変量解析 MultiVariate Analysis

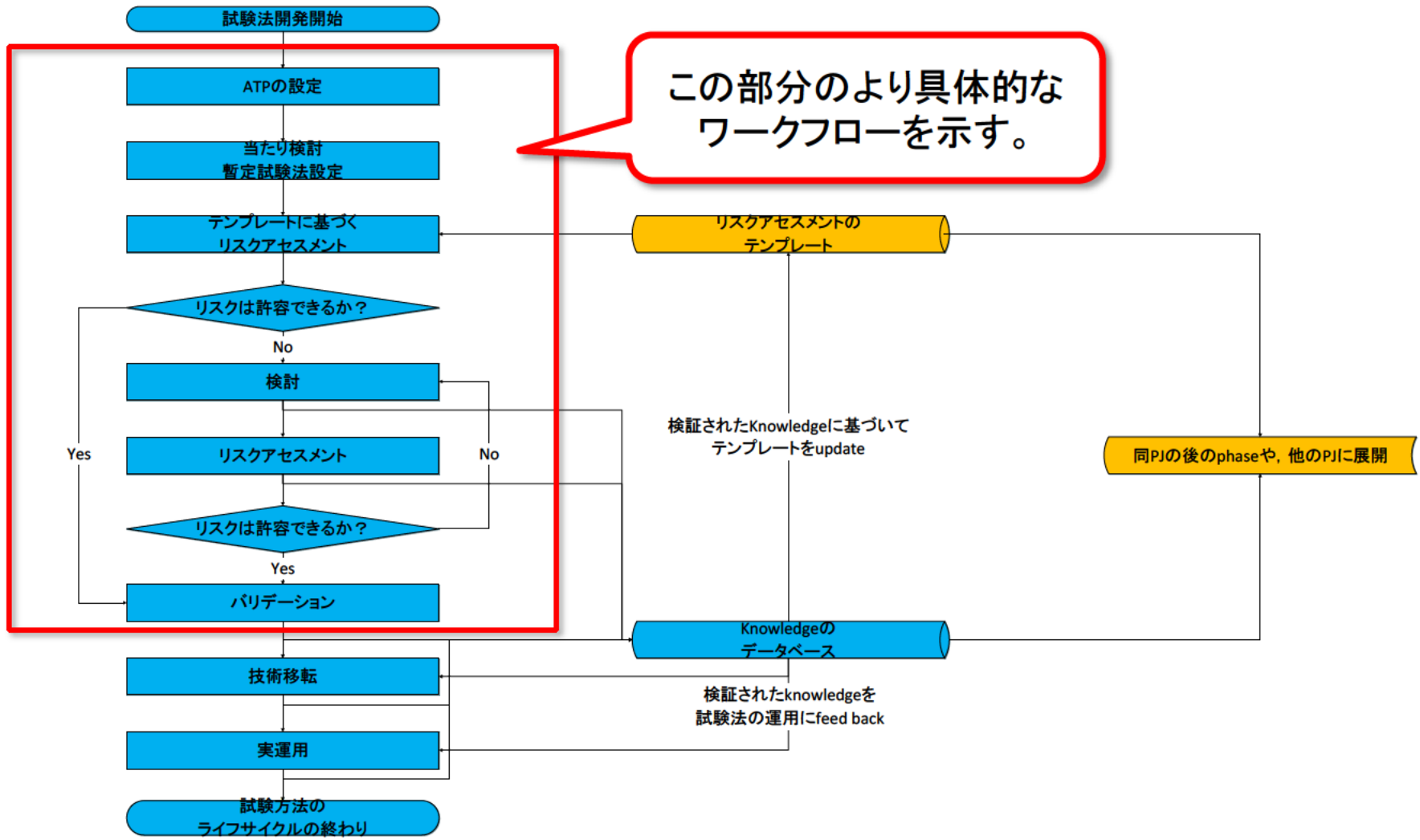
AQbDから何が得られうるか？

- 体系だったアプローチにより，試験方法をよりよく理解できる。
- 低リスクな試験方法を開発でき，試験のトラブル対応による工数の浪費を防げる。
- 知識管理によって，試験方法の安定運用や，継続的な改善の機会が得られる。

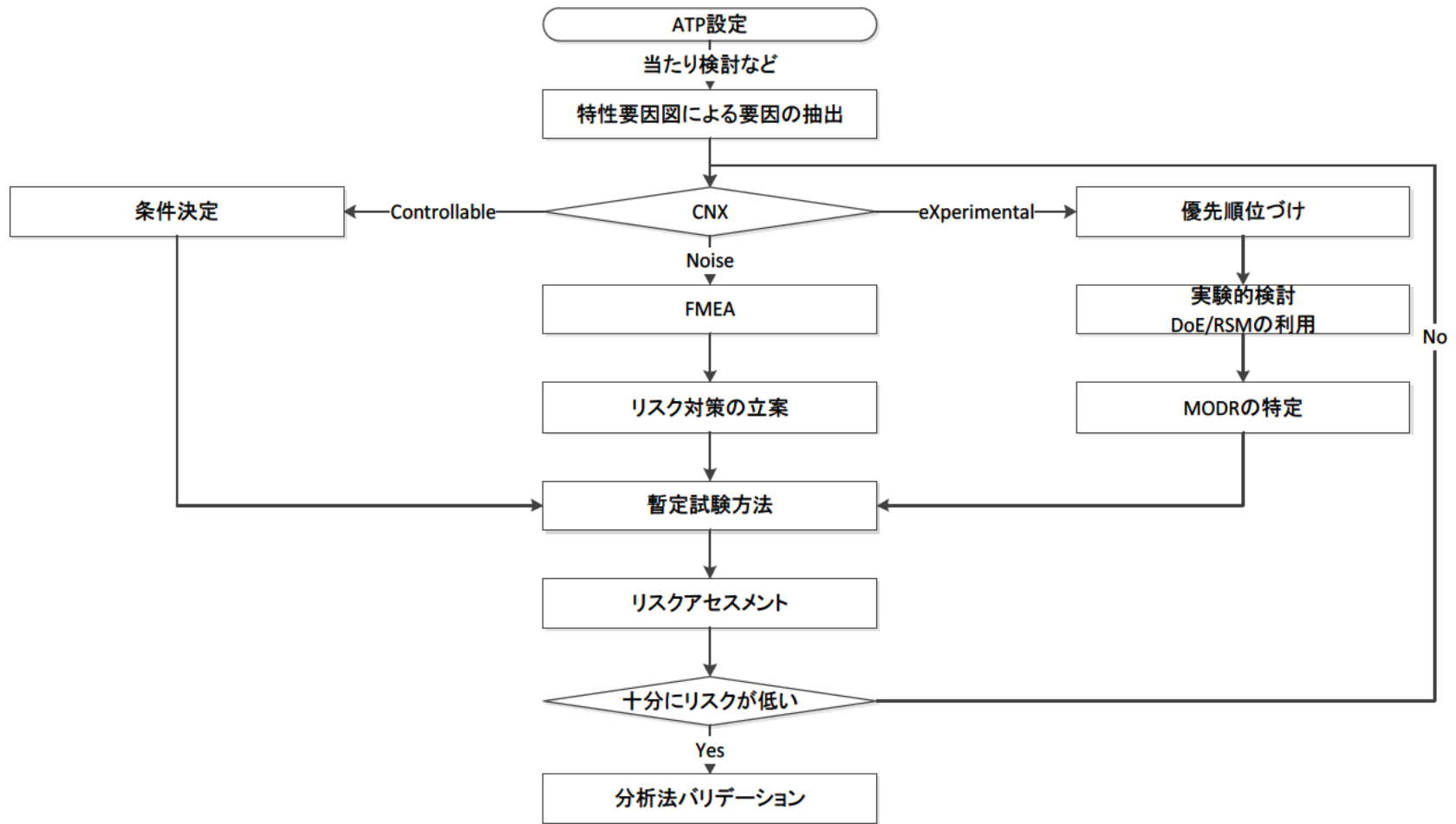
AQbDの技術的な側面



- 弊社におけるAQbDワークフローの概略図は以下の通りである。



弊社のAQbDワークフロー



- 初めに試験方法の目標プロフィールであるAnalytical Target Profile (ATP)を定める。ATPは試験方法の性能の目標を定めたものであり、現在のところ、ATPの形式に決まりはない¹。

製剤の定量法のATPの例

項目	目標
特異性	原薬や添加剤由来の不純物と主薬を十分に分離できる。
真度	97.0%から103.0%
精度	相対標準偏差3.0%以下
直線性	50%から150%の範囲で直線性を備える。
範囲	50%から150%
頑健性	通常の試験操作の誤差の範囲内で上記の真度・精度の目標に適う。
溶液の安定性	室温, 室内光下で72時間以上安定である。

1. いくつかの研究グループにより異なった形式のATPが提案されてきた。今回の例のように従来の分析法バリデーションの評価項目・評価基準とほぼ同様のもののほかに、試験法の報告値の分布が真値からある範囲内にある割合以上になるようにするATPや、規格逸脱の確率(生産者危険)や市場に不良品が出荷される確率(消費者危険)をある水準以下にするATPが知られている。これらの例はAPPENDIX 1を参照。

リスクアセスメント用試験方法の設定

- 具体的な試験方法の開発に入る前に、リスクアセスメントを行う。
- Phase 1では試験方法が存在しないため、簡単な当たり検討を実施して暫定的な試験方法を設定し、リスクアセスメントに利用する。
- Phase 2a以降では、Phase 1の試験方法をもとにリスクアセスメントを行う。

製剤の定量法の例(標準溶液調製, 計算式, システム適合性を省略)

試料溶液調製:

100 mL容のメスフラスコに本品10錠をとる。これにサンプル希釈液約70 mLを加え、約30分間振とうする。サンプル希釈液を加えて正確に100 mLとした後、フィルターを用いてろ過し、初流10 mL以上を廃棄した次の画分を試料溶液とする。

分析条件:

試料溶液及び標準溶液20 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより分析を行う。

検出器	紫外吸光光度計(測定波長:220 nm)
カラム	XYZ C18, 150 mm $\times$ 4.6 mm, 粒子径3 μ m, XYZ製
カラム温度	40°C付近の一定温度
移動相	10 mMリン酸塩緩衝液(pH6.0)/アセトニトリル混液(2:1)
流量	主薬の保持時間が約10分となるように調整する(約1.0 mL/min)
測定時間	15分
サンプルクーラー温度	25°C付近の一定温度

リスクに基づく試験方法の開発

- リスクに基づく試験方法の開発(リスクベースドアプローチ, Risk Based Approach)はAQbDの特色の一つである。
- リスクベースドアプローチでは, リスクアセスメントを実施し, ATPで規定した項目に影響する試験法の要因(リスク要因)を特定, リスクの大きさを評価し, 必要に応じてリスク低減の方策を立てる。

真度に対するリスクアセスメントの例(試料調製部分のみ)

前述の試験方法のうち, 定量法の真度に影響する要因を列挙する。

- メスフラスコのサイズ
- メスフラスコの材質
- メスフラスコの品質のばらつき

- 錠剤の数
- 不純物
- ロット間の硬度差

- サンプル希釈液の組成
- サンプル希釈液の量
- 試薬のロット
- 試薬の劣化
- 水の品質

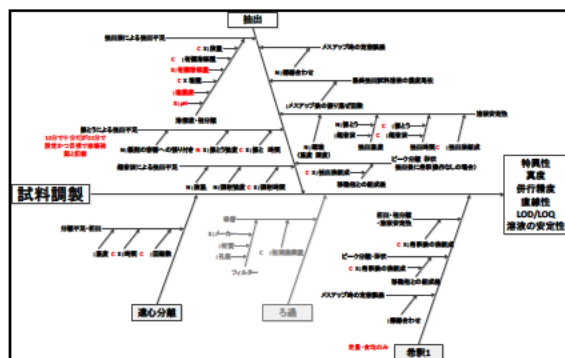
100 mL容のメスフラスコに本品10錠をとる。これにサンプル希釈液約70 mLを加え, 約5分間振とうする。サンプル希釈液を加えて正確に100 mLとした後, フィルターを用いてろ過し, 初流10 mL以上を廃棄した次の画分を試料溶液とする。

- 振とうの強さ
- 振とうの時間
- 機械の機種

- 廃棄量

- フィルターの材質
- フィルターの孔径
- フィルターのロット間差

リスクに基づく試験方法の開発



リスクアセスメント結果のまとめ

知識管理の観点から、リスクアセスメントの結果は一覧性が高く、後に利用しやすい形式で保存することを推奨する。弊社では、ツールの一つとして特性要因図 (Fish Bone Diagram) を利用している。

リスクアセスメントには誰が参加するべきなのか？

- リスクアセスメントは、複数の分野の専門家からなるチームで実施することが望ましい。たとえば、試験法開発の担当者のほか、製剤の設計者、品質管理部門の試験者、場合によってはQAなどが考えられる。

リスクアセスメントのジレンマ

- リスクアセスメントは、漏れなく・無駄なく開発を進める上で非常に重要であるが、一方で複数の人間の時間を使うことになる。
 - テンプレートの利用: 剤形が同じであれば、異なる製品であっても試験方法のリスク要因はさほど変化しない。これを利用し、たとえば「即放性経口固形製剤の定量法」に関してリスク要因を網羅したテンプレートを用意しておけば、リスクアセスメントにかかる時間を大幅に短縮できる。
 - 開発Phaseによって濃淡をつける: 開発初期においてはごく少人数で、後期になるほど人数を増やすなど。

リスクに基づく試験方法の開発

特定したリスク要因を，その性質によって以下の3つのカテゴリーに分類し，それぞれ対策をたてる。この分類法を**CNX分類**（あるいは単に**CNX**）と呼ぶ。

- **Controllable**（または**Constant**）
要因のうち，コントロール可能で，リスクアセスメントの時点で適切な設定値を特定できるもの。
- **Noise**
要因のうち，コントロールができないもの。または，コントロール可能であるがコントロールを放棄するもの。
- **eXperimental**
要因のうち，分析結果に対する影響を実験的に検証し，分析法の性能を損なわない操作範囲を明確にしなければならないもの。

リスクに基づく試験方法の開発

真度のリスク要因のCNXの例(試料調製部分のみ)

X: メスフラスコのサイズ
X: メスフラスコの材質
N: メスフラスコの品質のばらつき

X: 錠剤の数
N: 不純物
N: ロット間の硬度差

X: サンプル希釈液の組成
X: サンプル希釈液の量
N: 試薬のロット
N: 試薬の劣化
N: 水の品質

100 mL容のメスフラスコに本品10錠をとる。これにサンプル希釈液約70 mLを加え、約30分間振とうする。サンプル希釈液を加えて正確に100 mLとした後、フィルターを用いてろ過し、初流10 mL以上を廃棄した次の画分を試料溶液とする。

X: 振とうの強さ
X: 振とうの時間
C: 機械の機種

X: 廃棄量

X: フィルターの材質
C: フィルターの孔径
N: フィルターのロット間差

機種を限定している。

フィルターの孔径は分析に使用するカラムによって決められている。

Controllable: コントロール可能で、リスクアセスメントの時点で適切な設定値を特定できるもの。

Noise: コントロールができないもの。または、コントロール可能であるがコントロールを放棄するもの。

experimental: 分析結果に対する影響を実験的に検証し、分析法の性能を損なわない操作範囲を明確にしなければならないもの。

リスクに基づく試験方法の開発

C要因の扱い, N要因の評価と対策

- C要因は好ましい設定値になっているので, 実験的な検討を行わない。
- N要因は, たとえば試薬のロットであるなど, 管理ができない(あるいは管理をしない)要因であるのでなんらかの設定値を設けることはできない。そこで, N要因については**Failure Mode and Effect Analysis (FMEA)**によって管理ができないことで起こる試験上のトラブルとそのリスクの大きさを評価し, 必要に応じて対策を講じる。

真度のN要因のFMEAの例(試料調製部分, 一部のみ)

要因	エラーモード	対策前					
		影響度		可能性		検出度	
		エラーの影響	スコア	エラーの原因	スコア	検出方法	スコア
メスフラスコの品質バラツキ 錠剤中の不純物 ロット間の硬度差	不正確な希釈	真度	8	内容積の不正確さ	1	測定値	4
	メインピーク増大	真度	8	不純物による妨害	1	測定値	4
	抽出不足	真度	8	崩壊遅延・不良	2	測定値	4
						RPN	ランク

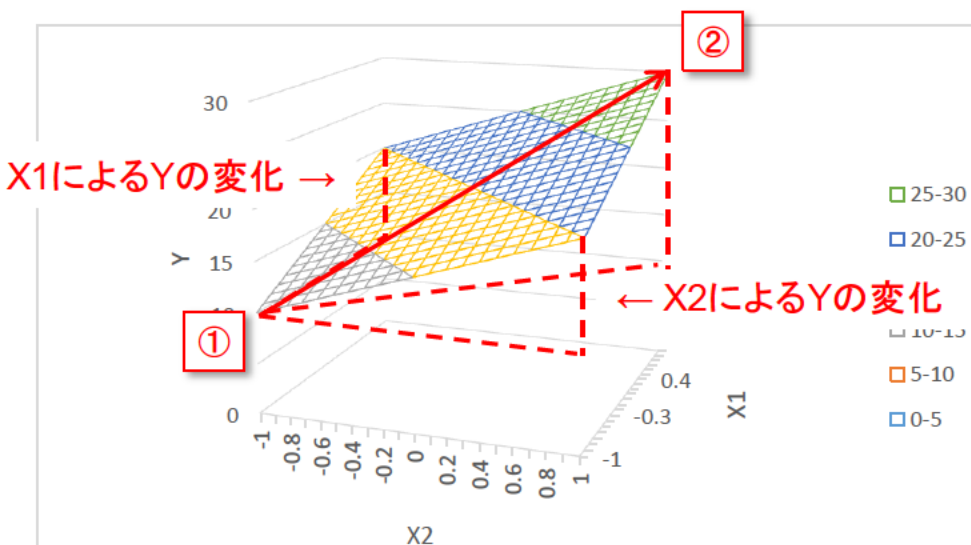
- 影響度, 可能性, 検出度のスコアの積を**リスク優先数 (Risk Priority Number, RPN)**算出する。スコアの定義はAPPENDIX 2を参照。
- たとえばRPN60以上は高リスクとするなど, RPNに基準を設け, 高リスクと判定された要因についてはリスク低減の対策を講じるなど取り決めておく。
- 対策実施後, 同様にFMEAでリスクを評価し, 十分にリスクが低減されているかを確認する。

リスクに基づく試験方法の開発

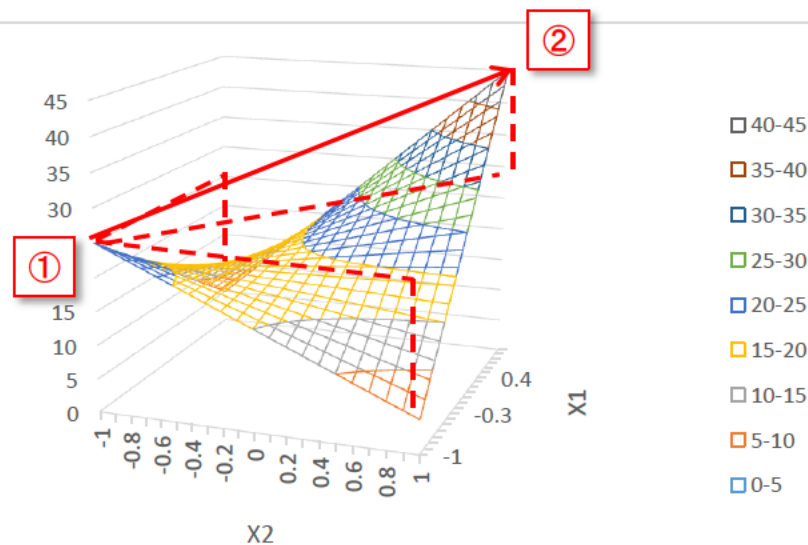
X要因の対策

- X要因に分類された要因は、実験的にそのリスクの大きさを評価し、頑健な操作範囲を特定する。
- AQB/Dでは、X要因間の交互作用についても検討し、X要因によるリスクを理解するよう努める。
- 二つ以上の要因の水準(Level)を変化させ、その応答(Response)の変化が個々の要因による応答の変化の単純な和では説明できないときに、「要因間に交互作用がある」という。

交互作用なし



交互作用あり



リスクに基づく試験方法の開発 X要因の対策

- 交互作用がないと考えられるX要因は**一時一事法**(OFAT, One Factor at A Time)によって検討を行う。
- 交互作用があると考えられるX要因については、**実験計画法**(DoE, Design of Experiments)や**応答局面法**(RSM, Response Surface Method)を利用して、交互作用の有無の確認や頑健な操作範囲を特定する。

定量法の真度のX要因の検討の例(試料調製部分のみ)

交互作用が疑われるX要因をグループにする。

X: メスフラスコのサイズ
X: メスフラスコの材質
N: メスフラスコの品質のばらつき

X: 錠剤の数
N: 不純物
N: ロット間の硬度差

X: サンプル希釈液の組成
X: サンプル希釈液の量
N: 試薬のロット
N: 試薬の劣化
N: 水の品質

100 mL容のメスフラスコに本品10錠をとる。これにサンプル希釈液約70 mLを加え、約30分間振とうする。サンプル希釈液を加えて正確に100 mLとした後、フィルターを用いてろ過し、初流10 mL以上を廃棄した次の画分を試料溶液とする。

X: 振とうの強さ
X: 振とうの時間
C: 機械の機種

X: 廃棄量

X: フィルターの材質
C: フィルターの孔径
N: フィルターのロット間差

リスクに基づく試験方法の開発 X要因の対策

- 交互作用があると考えられた以下の6つの要因につき、交互作用の有無を確認するために実験を行う。
- 交互作用を確認するためには、複数の要因の水準を同時に変化させて実験データを得る必要があり、5つの要因をすべて2水準に変化させると、 $2^5=32$ 回の実験を実施することになる。
- 今回は、少ない実験回数で2要因間までの交互作用を確認するために一部実施要因計画を利用する。

要因		水準下限	水準上限
サンプル希釈液の組成	水相のpH	2	6
	有機溶媒の種類	アセトニトリルに固定	
	有機溶媒の割合	20%	50%
サンプル希釈液の量		50 mL	70 mL
振とうの強さ		5	7
振とうの時間		20 min	40 min

リスクに基づく試験方法の開発

X要因の対策

- 一部実施要因計画に基づいて実験を行い、次のようなデータが得た。

	水相のpH	ACNの割合	振とう時間	振とう強さ	希釈液の量	定量値
1	6	50	20	7	50	92.22
2	6	50	40	7	70	99.48
3	2	20	40	5	50	85.59
4	2	20	40	7	70	90.50
5	6	20	40	7	50	80.02
6	6	50	20	5	70	85.98
7	6	20	40	5	70	71.82
8	6	50	40	5	50	98.59
9	2	50	40	5	70	99.30
10	6	20	20	7	70	60.15
11	2	20	20	7	50	76.80
12	2	20	20	5	70	64.81
13	2	50	20	5	50	90.26
14	2	50	20	7	70	97.02
15	6	20	20	5	50	50.82
16	2	50	40	7	50	100.35

リスクに基づく試験方法の開発

X要因の対策

- 一部実施要因計画の結果を解析し、以下の結果を得た。

- 個々の要因が定量値に有意に影響するかがわかる。
- 抽出を行う時の希釈液の量は定量値に有意な影響を与えない。検討した水準の中央(60 mL)を採用する。

項	対比	Lenthのt値	個別p値	同時p値
ACN割合	11.4179	8.76	0.0004*	0.0032*
振とう時間	6.7240	5.16	0.0023*	0.0221*
サンプル希釈液pH	-4.0975	-3.14	0.0172*	0.1455
振とうの強さ	3.0855	2.37	0.0380*	0.2972
サンプル希釈液の量	-0.3472	-0.27	0.8028	1.0000
ACN割合*振とう時間	-2.6943	-2.07	0.0579	0.4478
ACN割合*サンプル希釈液pH	2.7656	2.12	0.0546	0.4148
振とう時間*サンプル希釈液pH	0.8694	0.67	0.5002	1.0000
ACN割合*振とうの強さ	-1.2189	-0.93	0.3251	0.9979
振とう時間*振とうの強さ	-1.2046	-0.92	0.3326	0.9985
サンプル希釈液pH*振とうの強さ	-0.0047	-0.00	0.9964	1.0000
ACN割合*サンプル希釈液の量	0.3945	0.30	0.7758	1.0000

- これらは交互作用効果がある要因。ACN割合、振とう時間、サンプル希釈液のpHの間には交互作用があることがわかる。
- ACN割合、振とう時間、サンプル希釈液の最適な水準を探索する。
- 振とうの強さは交互作用を持たず、定量値に対して正の効果を持つため、設定値を7とする。

リスクに基づく試験方法の開発 X要因の対策

- 一部実施要因計画の結果から、サンプル希釈液のpH、アセトニトリル割合、振とう時間には交互作用があることがわかった。
- これら3つの要因の最適な水準と、頑健な操作範囲を明らかにするために、応答曲面法を利用する。
- 今回はBox-Behnken計画を利用する。

要因		水準下限	水準上限
サンプル希釈液の組成	水相のpH	2	6
	有機溶媒の種類	アセトニトリル	
	有機溶媒の割合	45%	55%
サンプル希釈液の量		60 mL	
振とうの強さ		7	
振とうの時間		30 min	60 min

リスクに基づく試験方法の開発

X要因の対策

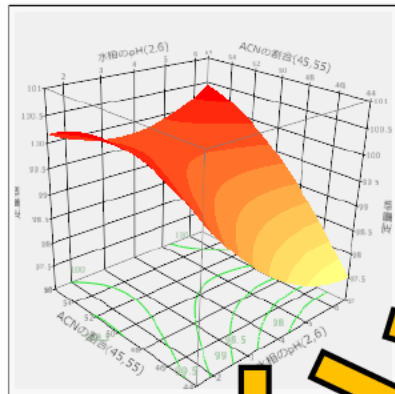
- Box-Behnken計画に基づいて実験を行い、次のようなデータを得た。

	水相のpH	ACN割合	振とうの時間	定量値
1	2	50	30	98.97
2	6	55	45	100.07
3	4	50	45	99.29
4	4	50	45	99.68
5	4	45	30	95.98
6	4	55	30	98.72
7	6	50	60	99.51
8	4	55	60	99.52
9	6	45	45	98.03
10	2	45	45	99.74
11	2	55	45	100.00
12	4	45	60	99.13
13	6	50	30	97.70
14	2	50	60	99.91
15	4	50	45	99.47

リスクに基づく試験方法の開発

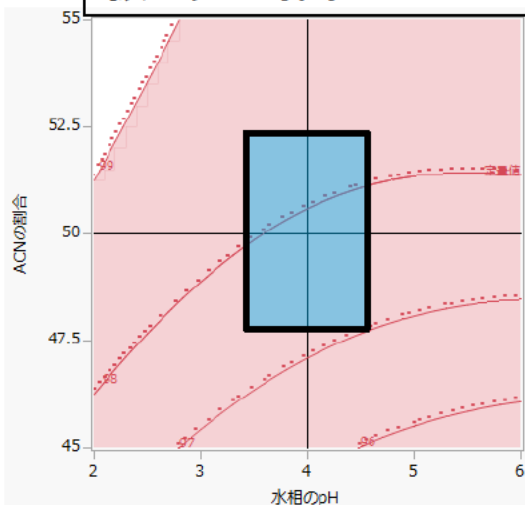
X要因の対策

- 定量値が99%-101%*の範囲になる試験条件を特定する。

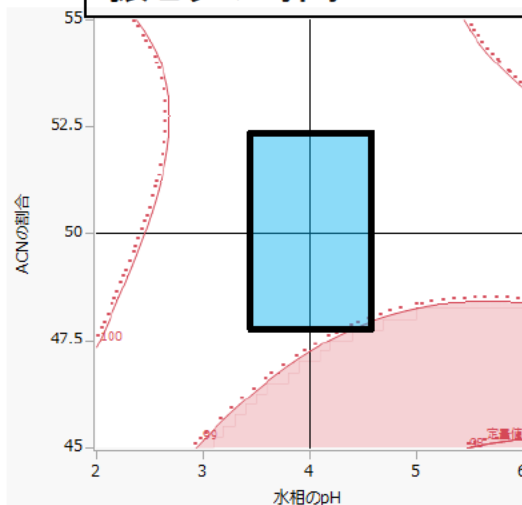


- 等高線図で赤色の領域では、定量値が99%未満か、101%を超え、十分な真度を備えていないと判断される。
- 青い領域は許容可能とする試験操作を示す
- pHについて ± 0.5 , アセトニトリル割合について $\pm 2\%$ の誤差を許容すると、振とう時間45分以上では常に妥当な真度が得られる。

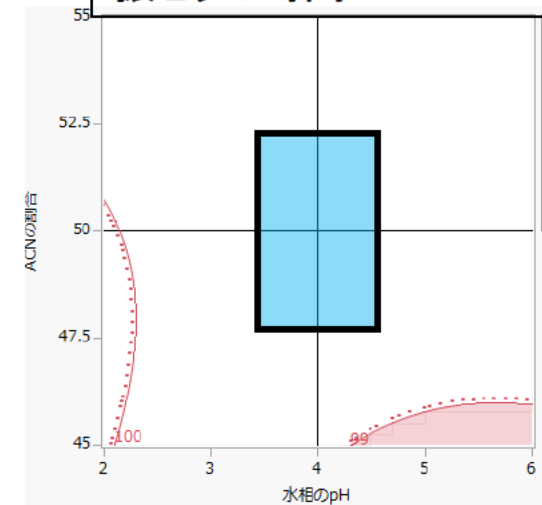
振とうの時間 = 30 min



振とうの時間 = 45 min



振とうの時間 = 60 min

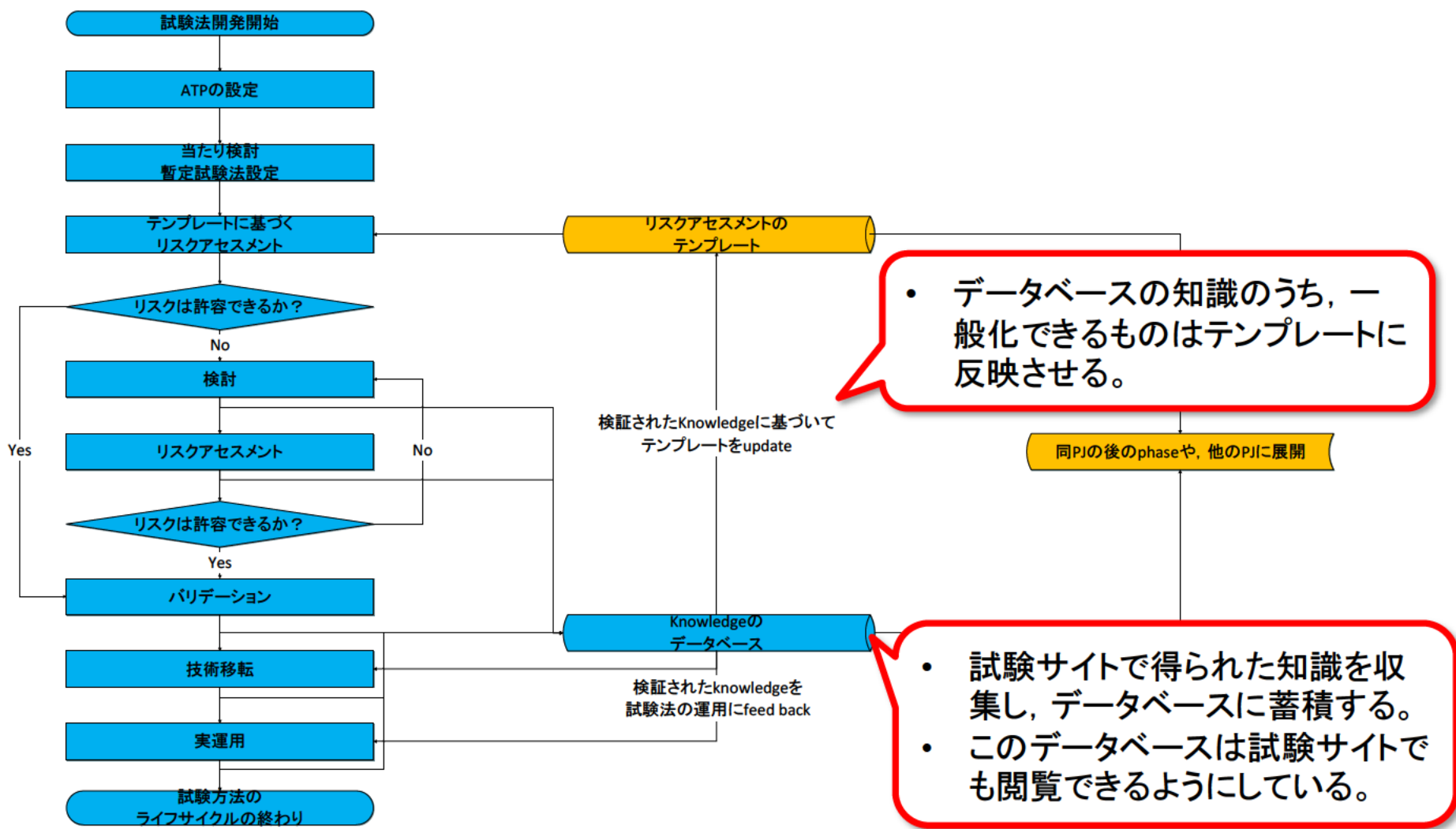


- ATPの規定より厳しいのは、ここで取り上げていない要因の寄与分のマージンを確保するためである。

リスクに基づく試験方法の開発

- 以上のように試験方法のリスク要因について網羅的に対策をする。
- CNXすべての対策を終え、試験方法ができれば、改めてリスクアセスメントを行い、リスクが十分に低減されていることを確認する。

- 研究所や試験サイトでは試験方法の開発や実運用を経て様々な知識が生じる。弊社ではAQbDの一環として、これら知識を管理する仕組みを作った。



AQbDの薬事的な側面

AQbDをよりよくご理解いただくために、一般論ではなく弊社におけるAQbDの技術的な取り組みの実際を紹介する。



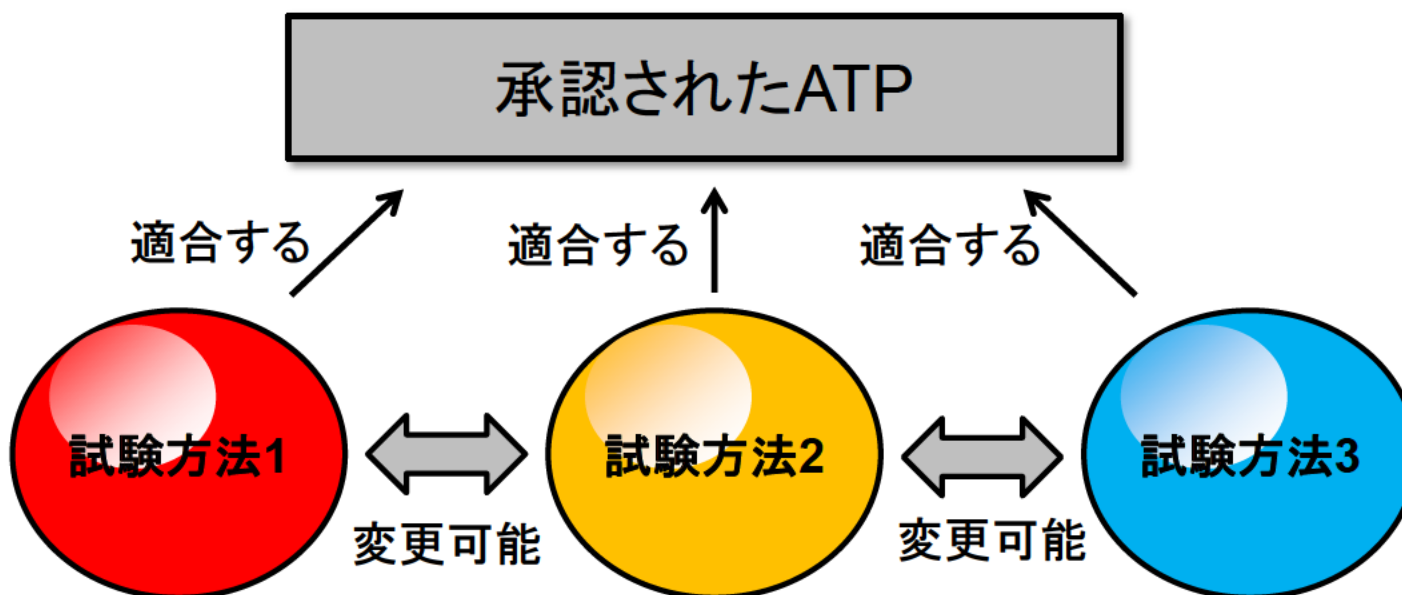
- ATPは、試験方法が達成すべき目標を十分に規定している。
- ある製品の試験方法に対するATPは、具体的な試験方法に影響されない¹。

製剤の定量法のATPの例

項目	目標
特異性	原薬や添加剤由来の不純物と主薬を十分に分離できる。
真度	97.0%から103.0%
精度	相対標準偏差3.0%以下
直線性	50%から150%の範囲で直線性を備える。
範囲	50%から150%
頑健性	通常の試験操作の誤差の範囲内で上記の真度・精度の目標に適う。
溶液の安定性	室温, 室内光下で72時間以上安定である。

1. 全く原理が変わるなどの場合には、ATPの項目自体が変わるおそれがある。

- 各極で、ATPを利用して、試験方法を弾力的に規制するアイデアが議論されている。



- 規制の弾力的な取り組みによって、試験方法を変更しやすくなれば、企業は最新の技術を取り入れた試験方法を採用しやすくなると考えられる。
- 日本においては、AMED¹研究班(旧厚生労働省 科学研究班)にて、NIHS, PMDA, 製薬各社で検討をしている。

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development)

AQbDへの期待



- 体系だったアプローチにより，試験方法をよりよく理解できる。
- 低リスクな試験方法を開発でき，試験のトラブル対応による工数の浪費を防げる。
- 知識管理によって，試験方法の安定運用や，継続的な改善の機会が得られる。

本発表にあたり多大なるご助言をいただきました皆様に心より御礼申し上げます。

- 香取典子 先生, 小出達夫 先生(国立医薬品食品衛生研究所)
- 松田嘉弘 様, 間瀬明子 様(医薬品医療機器総合機構)
- 新妻亮直 様(福島県)
- 福津直人 様, 河北哲也 様(第一三共株式会社)
- 相馬淳也 様, 浅原初木 様(グラクソ・スミスクライン株式会社)
- 有安葵 様(武田薬品工業株式会社)
- 栗山淳 様(大日本住友製薬株式会社)
- 笹山拓郎 様(中外製薬株式会社)

APPENDIX 1



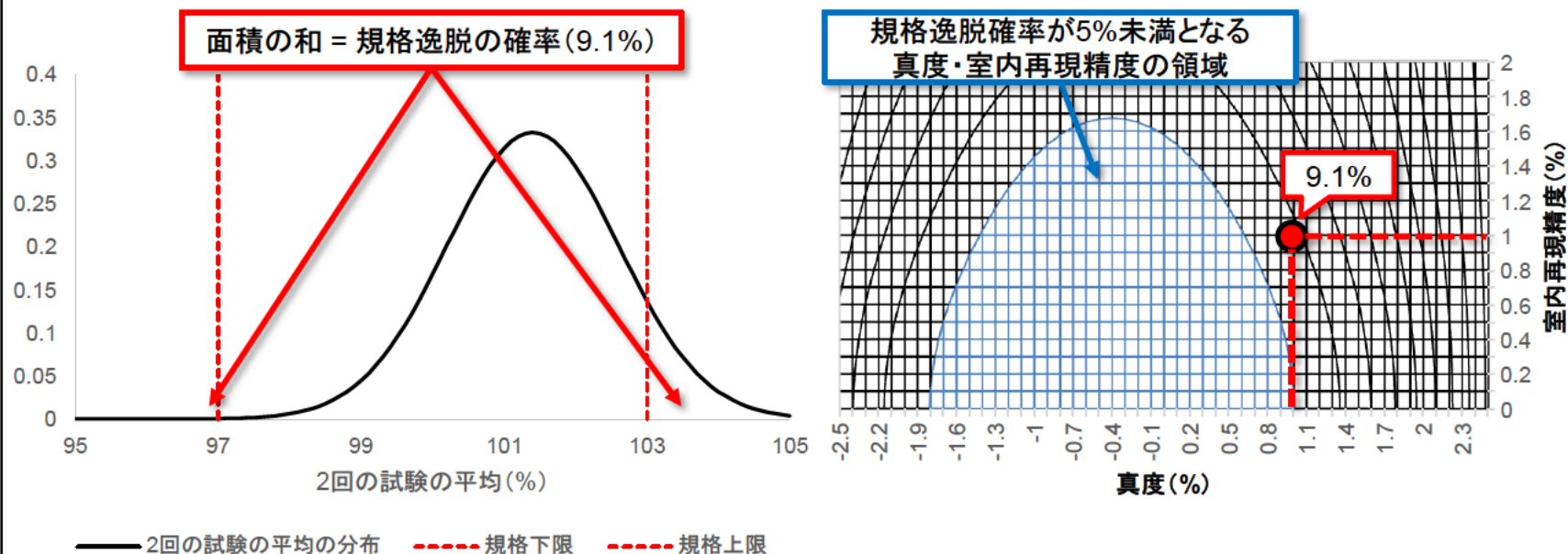
ATP: 試験方法の目標プロファイル

定量の規格を97.0 – 103.0%とする。品質試験では定量の試験は2回繰り返し、その平均値を規格値と比較して判定を行うこととし、規格逸脱の確率を**5%未満**にしたいとする。

このとき、含量に関するプロセスの能力はが平均100.4%、標準偏差1.37%、試験方法の真度**+1%**、室内再現精度**1%**とすると、2回の試験結果の平均値の分布は左の図のようになり、規格逸脱の確率は**9.1%**とわかる。

同様の計算をさまざまな真度と精度の組み合わせに対して行い、規格逸脱確率をプロットすると右の図が得られる。**図中で青い領域が規格逸脱確率5%未満である。**

青い領域の内側の性能の試験方法を設定すれば、規格逸脱の確率を5%未満に管理できることが期待できる。これを、本試験法の真度と室内再現精度に対するATPとする。



- 前ページの例では規格逸脱の確率がある任意の水準以下になるようにATPを導いたが、これが唯一の方法ではない。
- たとえば、USP validation and verification expert panelは、単に試験法がいかに正しい結果を与えるかだけに着目したATPの例を示している。

Assay: The procedure must be able to quantify [analyte] in [presence of X, Y, Z] over a range of A% to B% of the nominal concentration with an accuracy and uncertainty so that the reportable result falls within $\pm C\%$ of the true value with at least a 90% probability determined with 95% confidence.

APPENDIX 2



FMEAのスコアの定義

影響度

8 High impact	大きな影響がある	結果に重大な影響があり、間違った判断をもたらす
5 Moderate impact	影響がある	結果に相当な影響がある
3 Low impact	軽微な影響がある	結果に軽微な影響があるが、限定的である
1 Very low impact	ほとんど影響がない	結果にほとんど影響しない

可能性

4 Frequent	しばしば発生する	定期的に発生することが予測される(10/100以上)
3 Occasional	ときどき発生する	低い頻度で発生することが予想される(5/100以上)
2 Rare	まれに発生する	稀に発生すると予想される(1/100以上)
1 Unlikely	ほとんど発生しない	発生しない、もしくはほとんど発生しないレベル

検出法

4 Likely not detected	ほとんど検出できない	検出する方法、システムがなく、検知することもできない
2 Regularly detected	通常検出できる	容易に検出することができる
1 Always detected	常に検出できる	検出する方法、システムがある

低 (RPN1-35)	十分に許容可能なリスクレベルであり、通常更なるリスク低減は必要とされない
中 (RPN36-59)	許容可能なリスクレベルであるが、さらにリスクを低減するための対策が望まれる
高 (RPN60-)	許容することができないリスクレベルであり、リスクを低減するための対策が必要とされる

APPENDIX 3



知識管理の意義

研究所の内外で生じる試験法のknowledgeを収集, 管理, 共有することで品質管理上のリスクの低減, 及び関係各所まで含めて仕事の高質化, 効率化が可能であると考えられる。

