



Daiichi-Sankyo

第9回医薬品品質フォーラムシンポジウム

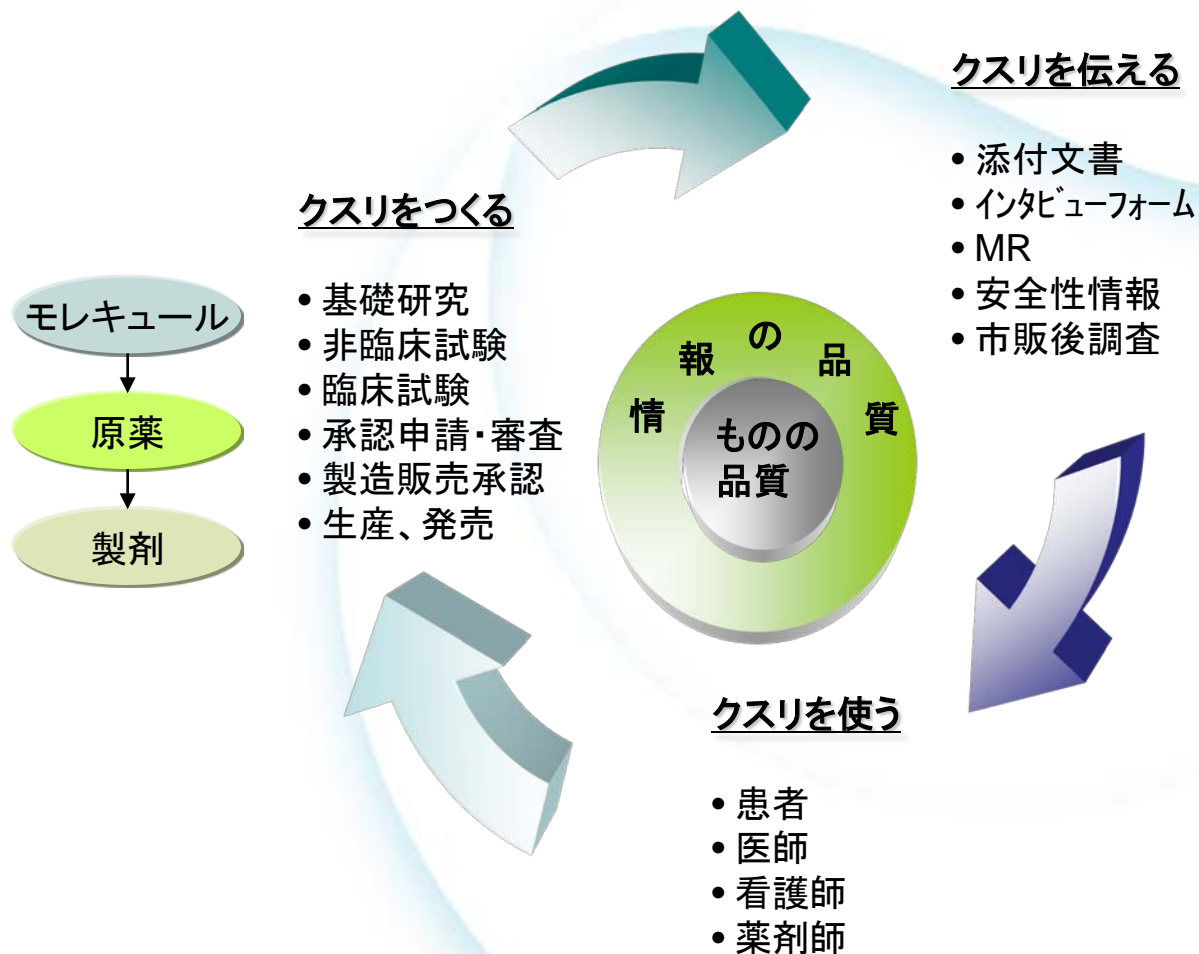
# 製薬企業の立場から —RTR 実現への期待—

第一三共・製剤技術研究所  
中 上 博 秋

# 講演内容

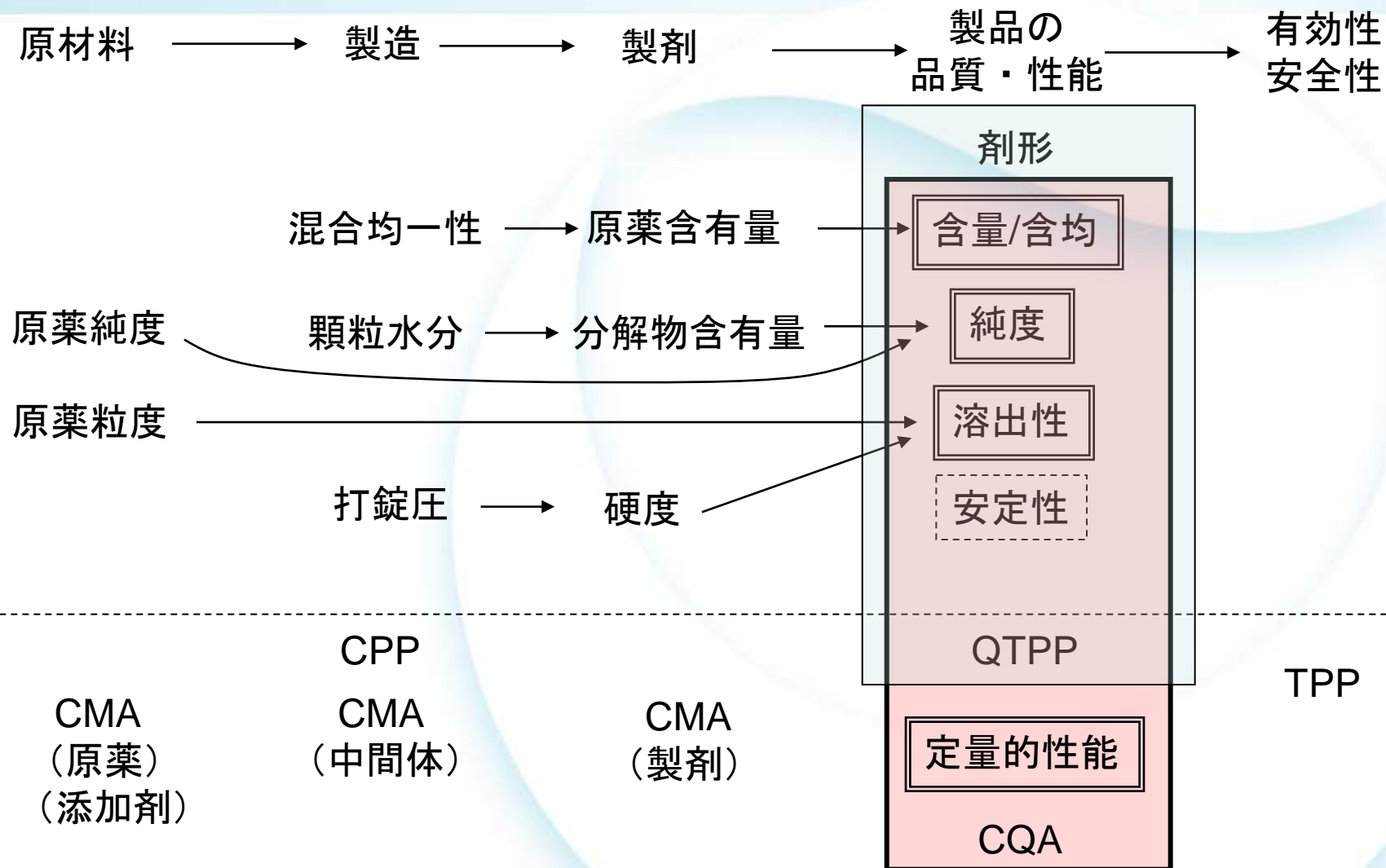
1. はじめに
2. RTRTの適用について
  - ・ 企業サイドから見たメリットとデメリット
  - ・ 適用に適した品目の特性
3. RTRTの実現へ向けての課題と対策・要望
  - ・ 技術的課題
  - ・ 規制上の課題
  - ・ 企業文化
4. RTRT実現のための推進方策
5. 期待される効果
6. おわりに

# 医薬品の品質確保のサイクル



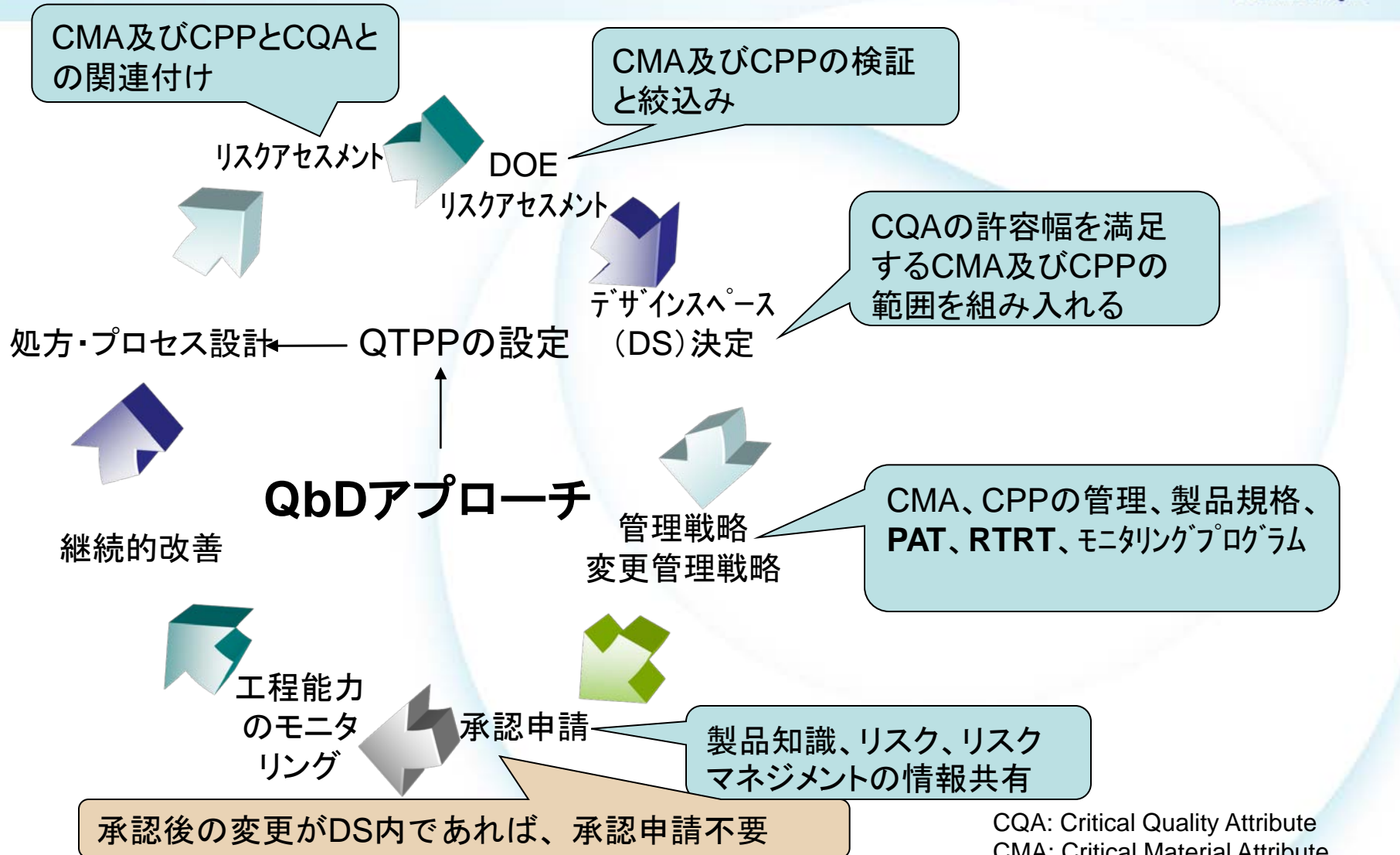
“as is”	“to be”
<b><i>What to do</i></b>	
<p style="text-align: center;"><b>Minimal approach</b></p> <p style="text-align: center;">Quality by control/inspection &amp; strict compliance</p>	<p style="text-align: center;"><b>QbD approach</b></p> <p style="text-align: center;">Risk and science based product development</p>
<b><i>How to do</i></b>	
<b>IPC</b>	<b>PAT</b>
<b><i>Release</i></b>	
End-product testing after manufacturing	<b>RTRT</b> using in-line and at-line measurement during processing

# 用語の定義：CMA、CPP、CQA、QTPP、TPP



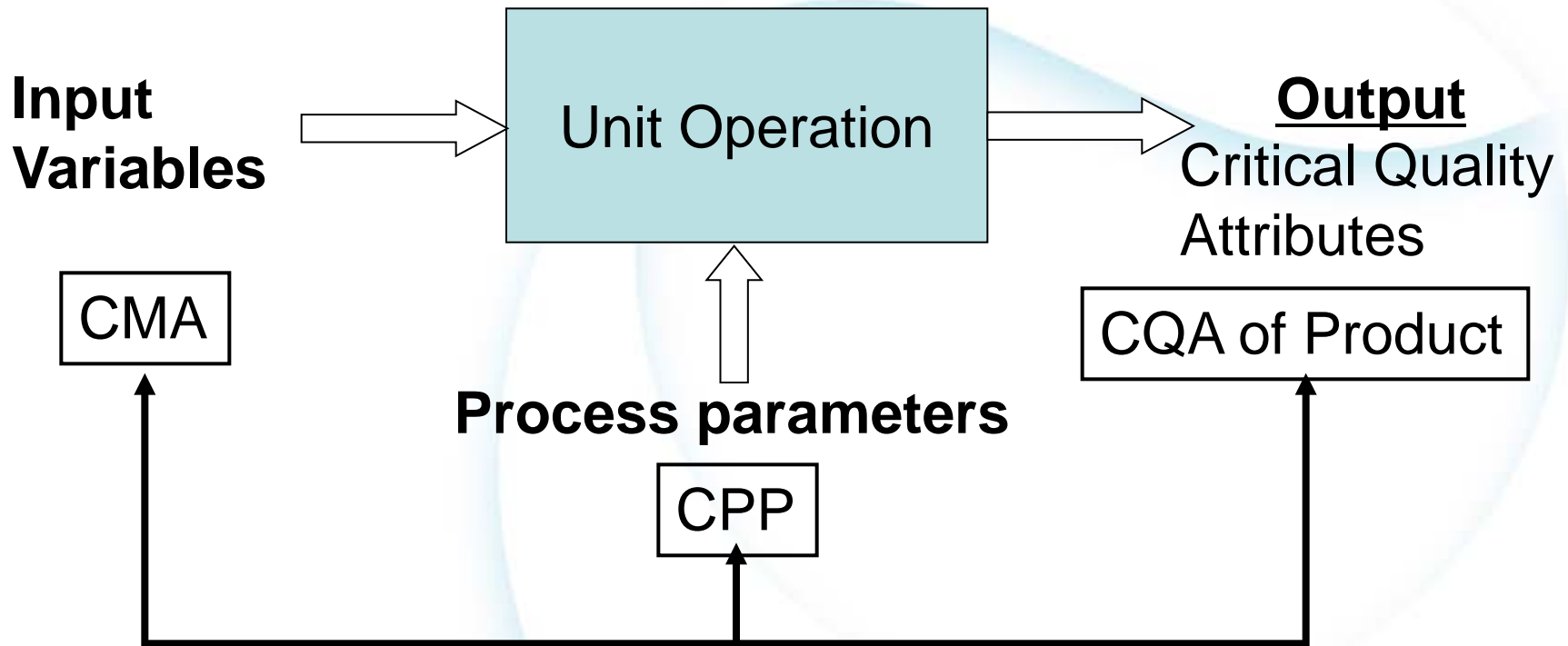
R.A. Lionberger et. al., The AAPS J., 10, 268-276 (2008) より一部改変

# QbDアプローチによる製剤開発と工程管理の継続的改善のサイクル



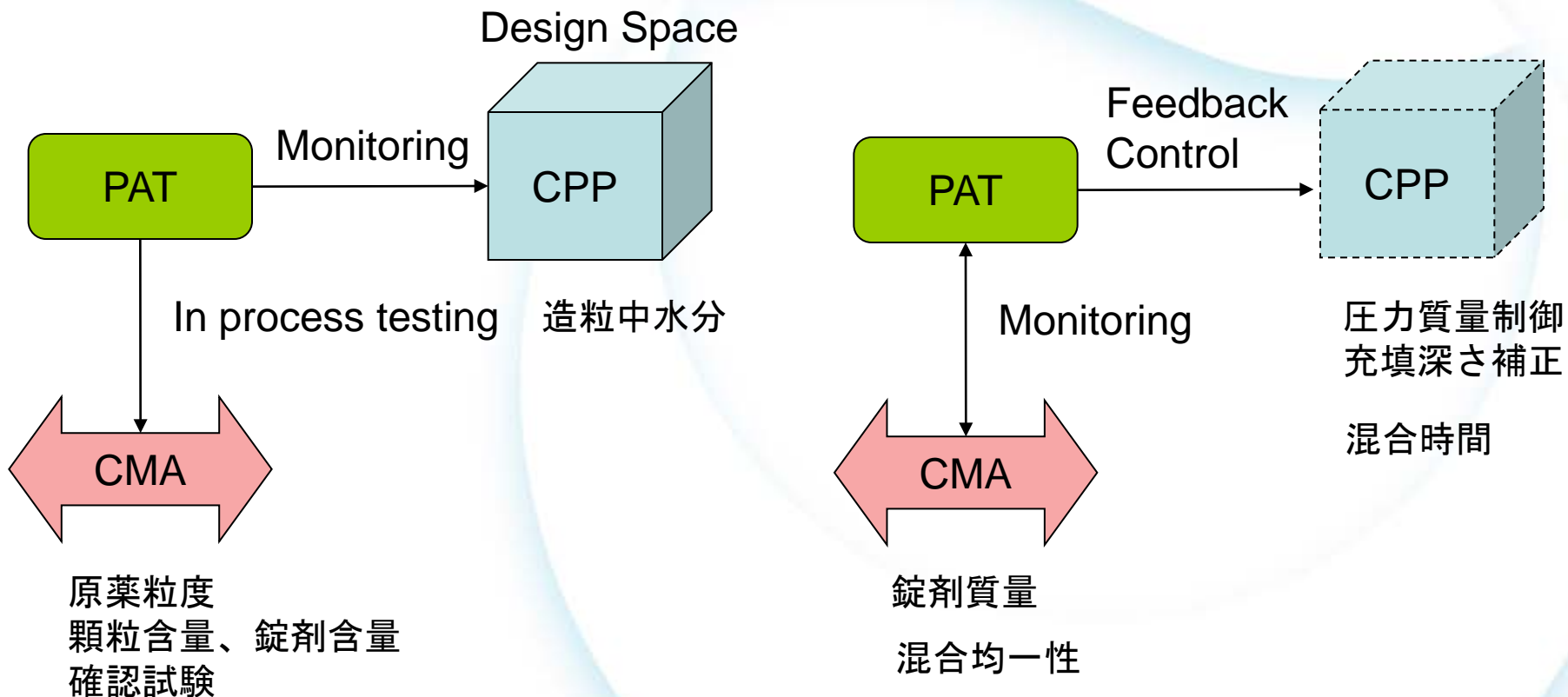
CQA: Critical Quality Attribute  
 CMA: Critical Material Attribute  
 CPP: Critical Process Parameter  
 QTPP: Quality Target Product Profile

# Process InputとCritical Quality Attributeとの関連性を解明することによりプロセスを理解し、コントロールする



These relationships lead to process understanding/control and to construction of *Design Space* as control strategy

# QbDアプローチにおけるPATの利用





# RTRTの適用について

## － 企業サイドから見たメリットとデメリット －

	RTRT	従来法
メリット	<ul style="list-style-type: none"><li>• 高品質</li><li>• 継続的な改善</li><li>• 試験コストの削減</li><li>• 在庫削減</li><li>• サイクルタイムの短縮</li><li>• 確実な技術移転</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 既存の経験、データベースの活用</li><li>• 開発における低リスク</li><li>• 既存設備の使用</li><li>• 申請ノウハウの蓄積</li><li>• 査察対応の経験</li></ul>
デメリット	<ul style="list-style-type: none"><li>• 開発タイムラインとリソースの増大</li><li>• 設備投資の増大</li><li>• 生産実績の欠如</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 承認後の変更</li><li>• 品質トラブル時の原因究明の困難さ</li></ul>

# RTRTの適用について

## — 適用に適した品目の特性 —

適用に適した品目		理由
製品特性	<ul style="list-style-type: none"><li>• 大型製品</li><li>• 適用時期がタイムリー</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 工程試験、最終試験の削減等のコストメリットが大きい</li></ul>
原薬特性	<ul style="list-style-type: none"><li>• 低分子で化学的、物理的に安定</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 安定性保証</li></ul>
製剤特性	<ul style="list-style-type: none"><li>• 含量、類縁物質、溶出性等に関して経時的安定性が良好</li><li>• 溶出性によるBA変動が小さい</li><li>• 製造方法が標準的</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 安定性保証</li><li>• 溶出性はハードルが高いため</li><li>• PATツールの他品目への水平展開が容易</li></ul>

# RTRTの実現へ向けての課題と対策・要望

分類	課題	対策・要望
技術的課題	<ul style="list-style-type: none"><li>• NIRによる解析に関する技術ノウハウの蓄積が少ない</li><li>• CQAコントロール逸脱時の出荷判定</li><li>• NIR設備のバックアップ、多量のデータ処理のためのITシステムに必要な設備投資</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 頑健性の確保、適格性評価、メンテナンスプログラムの確立</li><li>• アラームシステムのインストールとデシジョンツリーの確立</li><li>• IT部門、外部業者とのコラボレーション</li></ul>

# RTRTの実現へ向けての課題と対策・要望

分類	課題	対策・要望
<p>規制上の課題</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 審査およびGMP適合調査による承認遅延のリスク</li> <li>• PATツール（NIR等）の試験条件の承認申請書への記載方法と変更*</li> <li>• デザインスペースの承認申請書への記載（薬食審査発）</li> <li>• 3極における記載事項、審査基準の統一</li> <li>• 普及促進策の推進</li> <li>• 実生産スケールでの実績が少ない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 事前相談の活用、審査の早期開始、審査とGMP適合性調査の連携</li> <li>• 承認申請書記載のPATツールの試験条件の記載は軽微変更事項。記載規定の公表。</li> <li>• 今後の検討課題。</li> <li>• ICHでの調和</li> <li>• 運用通知、事例集等の公表</li> </ul>

\* 製造方法欄には一変、軽微の記載は可能だが、規格及び試験方法には日局準拠しか記載規定がない。

# RTRTの実現へ向けての課題と対策・要望

分類	課題	対策・要望
企業文化	<ul style="list-style-type: none"><li>• 何故従来製法で安定生産できるのにPATによるRTRTを採用する必要があるのか？</li><li>• 投資効果が不明確</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Formulation ScientistのPAT採用、RTRT実現への熱意</li><li>• 関連部門との連携</li><li>• 経営トップの理解</li><li>• 投資効果の検証と明確化</li></ul>

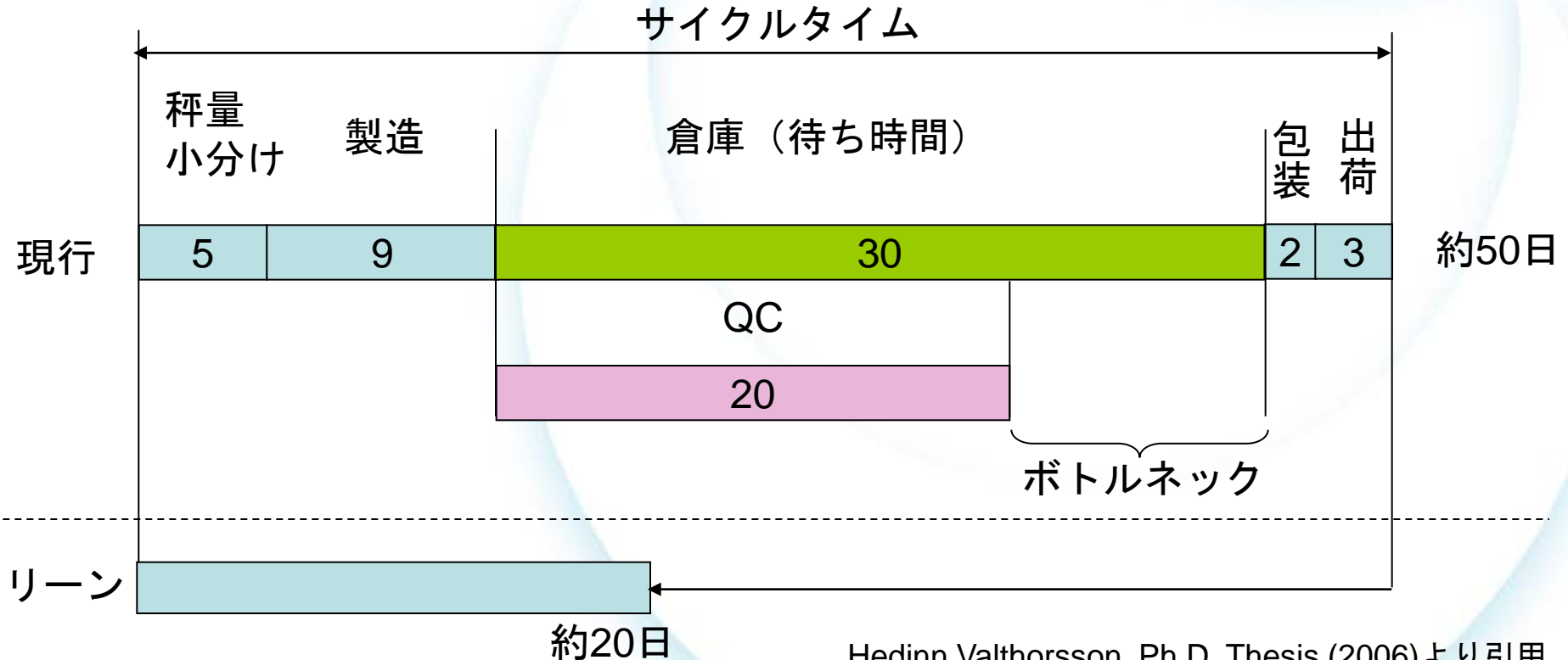
# RTRT実現のための推進方策

- 基盤技術としてのPATの確立
  - ✓ 技術チームによる推進
  - ✓ 当局、外部機関とのコラボレーションによる推進
- RTRTの実現
  - ✓ 社内部門横断チームによるRTRTシステムの構築
  - ✓ 当局とのコラボレーションによる推進
    - 事例：Mock QOS POS サクラ錠（厚生労働科学研究）  
医薬品品質相談の活用

# 期待される効果

人、技術、システムの統合による顧客志向の品質向上、サイクルタイムの短縮、継続的改善

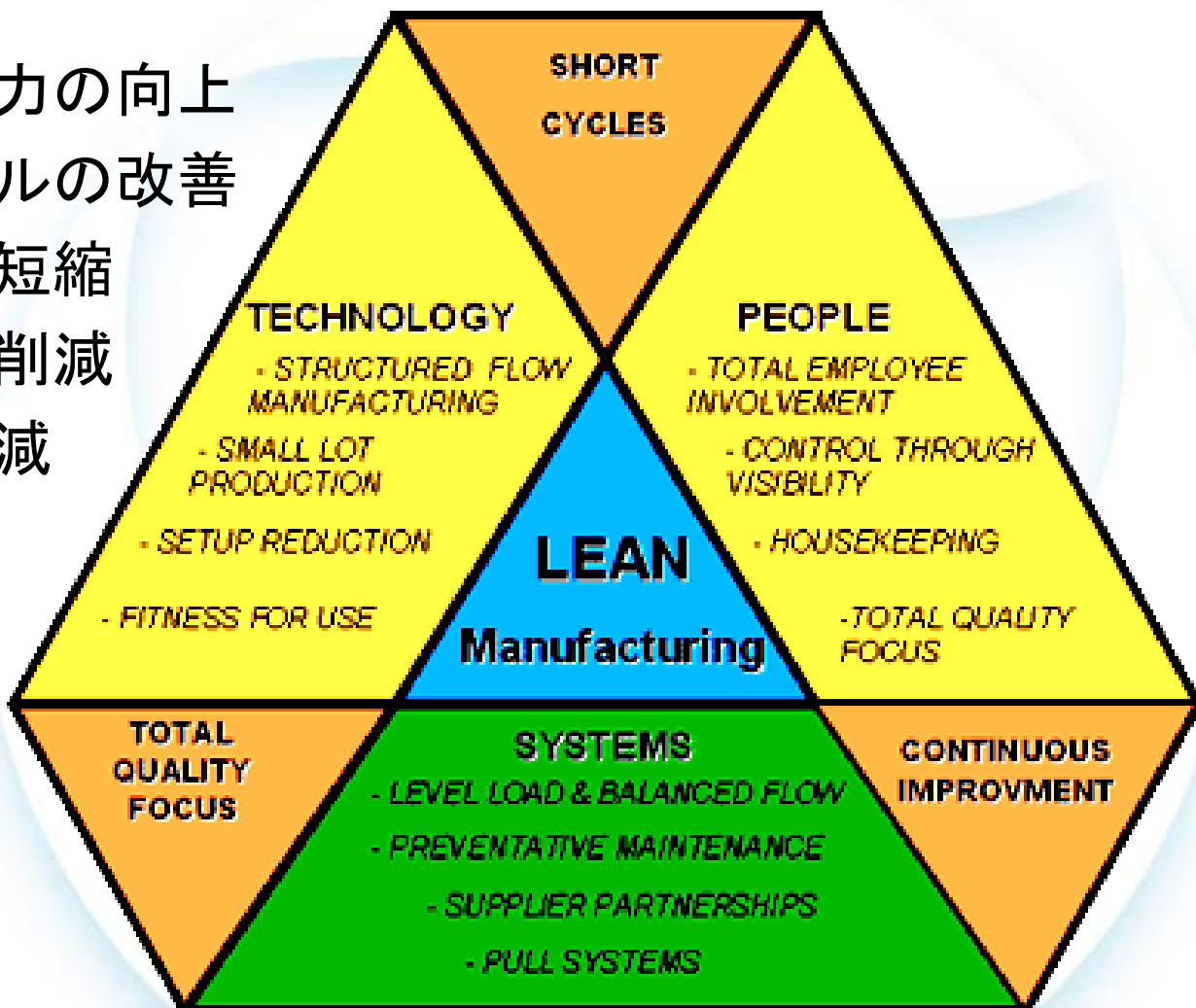
- 現行生産方式：QC分析試験はボトルネックにはならない
  - リーン生産方式：QC分析試験がボトルネックになる
- 【解決策】QCに要する時間・コストをPAT、RTRTにより削減



Hedinn Valthorsson, Ph.D. Thesis (2006)より引用

# リーン生産方式について

- 生産性及び生産能力の向上
- 顧客サービスレベルの改善
- サイクルタイムの短縮
- 半製品、在庫量の削減
- 製造トラブルの削減





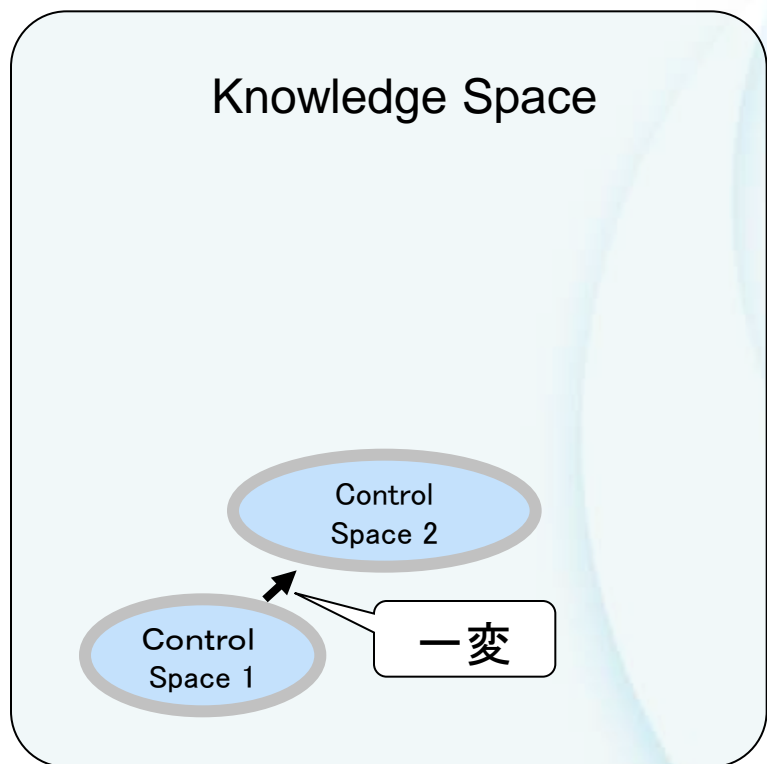
# 期待される効果

## 投与単位での品質保証レベル向上とリアルタイム出荷の実現

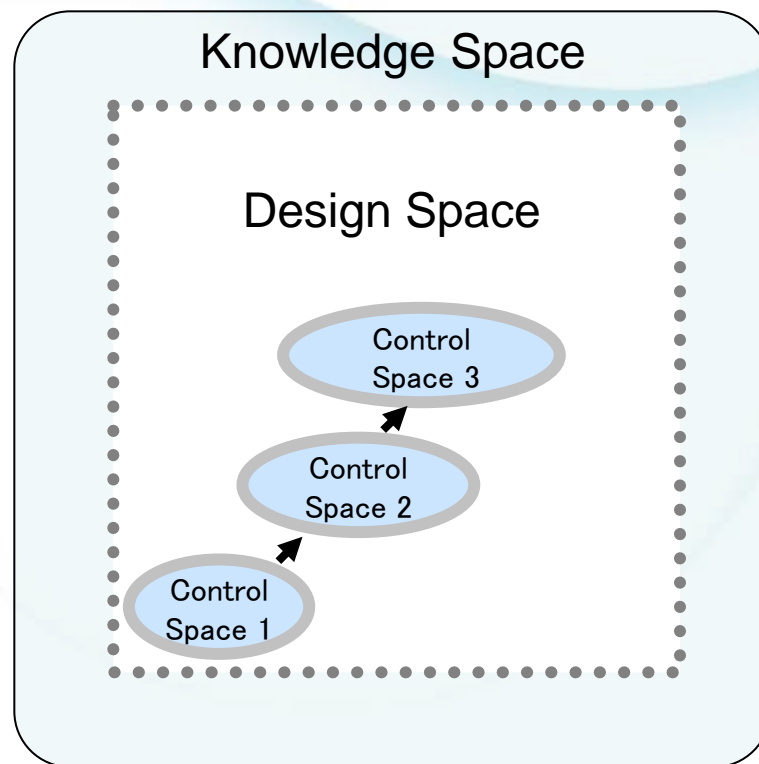
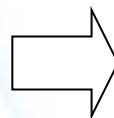
- 混合均一性の保証：NIR
- 含量均一性の保証：NIR、圧力質量制御
- 溶出性の保証：工程管理との相関性
- 崩壊試験：工程管理（硬度等）との相関性
- 確認試験：NIR

# 期待される効果

## Regulatory flexibilityの獲得による継続的工程改善



Minimalアプローチ



QbDアプローチ

# RTRT実現への期待

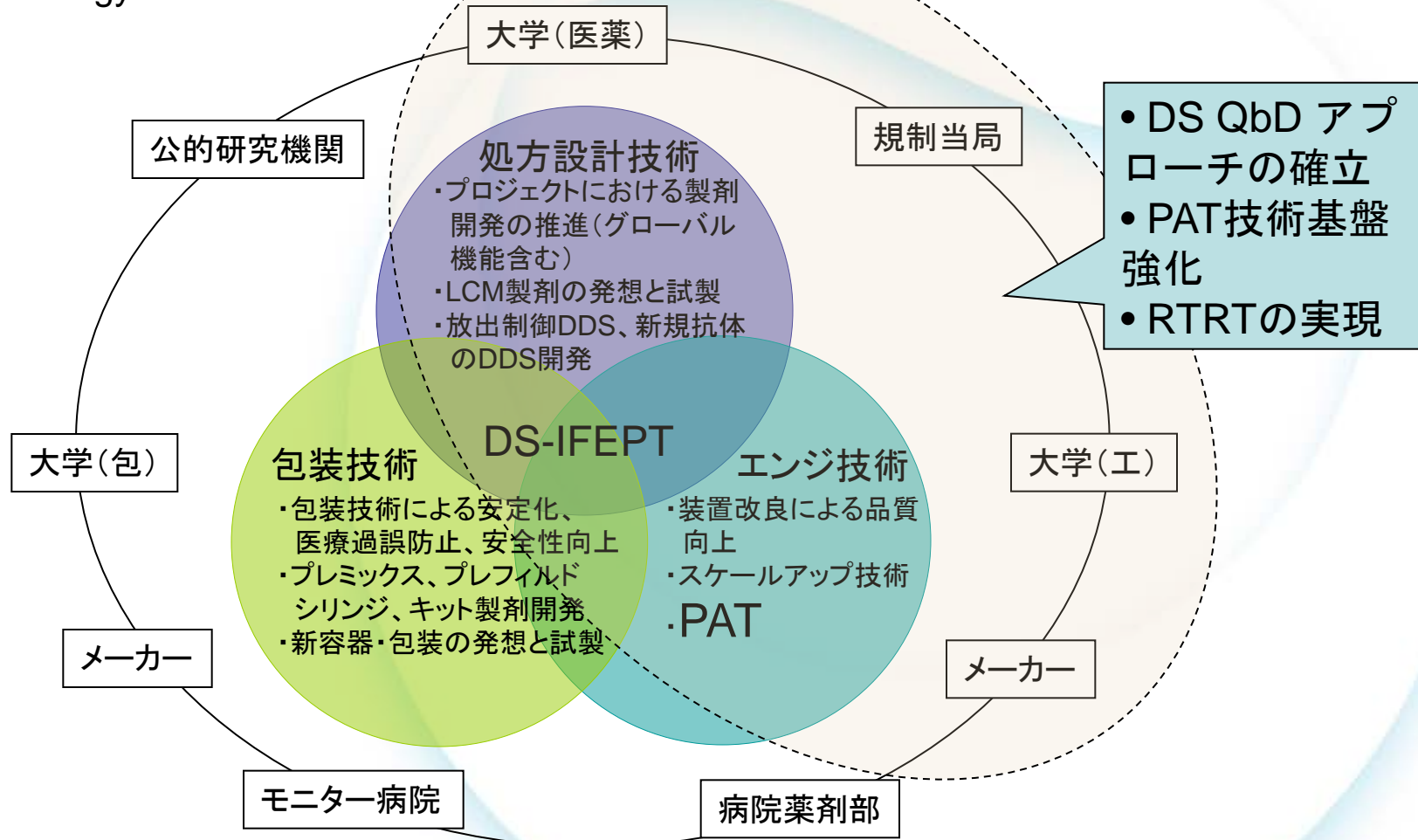
## 弊社の取り組み

製薬技術本部（CMC研究機能）が主導し、チームにより推進

- PAT基盤技術確立：製剤技術研究所＋関連部署（分析、工場）
- RTRTの実現：部門横断チーム

# 処方設計・エンジ・包装技術の集積およびオープンイノベーション(DS-IFEPT)による推進

DS-IFEPT: Daiichi Sankyo-Integrated Formulation, Engineering and Packaging Technology



# ご清聴ありがとうございました



**Mt. Fuji (The view from Hiratsuka)**