

# 規制の立場から — RTR実現の条件と課題 —

医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第一部 佐野幸恵

# 本日の内容

- RTR試験利用の現状
- RTR試験利用におけるQ&A
- RTR試験利用の検討
- 今後の課題
- RTR試験設定に関する相談について

# RTR試験利用の現状

- 対面助言

- 製剤のRTR試験利用

- 承認品目

- 製剤のRTR試験

→限られてはいるが、前例は有り

# RTR試験利用におけるQ&A

- ICH Quality Implementation Working Group ( Q-IWG ) により Q8, Q9 及び Q10 のQ&A
- Step4 Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (Current version dated June 10, 2009) 2.2 Real Time Release Testing

# RTR試験利用の検討

1. RTR試験の設定範囲
2. 最終製剤の規格設定
3. RTR試験と最終製剤の規格の関係性
4. 安定性試験
5. GMP要件

# RTR試験の設定範囲

- 規格及び試験方法の一部として利用

Q&A-2.2-2

Q: Does real time release testing mean elimination of end product testing?

A: Real time release testing does not necessarily eliminate all end product testing. For example, an applicant may propose RTR testing for some attributes only or not all. . . .

# RTR試験の設定範囲

例)

最終製剤の規格	RTR試験
性状	—
確認試験	—
純度試験	—
含量均一性	混合工程での主薬含量均一性及び打錠工程での打錠圧のモニタリング
溶出性	滑沢剤混合時間及び打錠圧の管理
含量	混合工程での混合末含量及び打錠工程の重量測定

# 最終製剤の規格設定

- 最終製剤の製品規格の設定は必須

Q&A-2.2-3

Q: Is a product specification still necessary in the case of RTR testing?

A: Yes, product specifications [see ICH Q6A and Q6B] still need to be established and met, when tested.



# 最終製剤の規格設定について

最終製剤の規格	RTR試験
性状	—
確認試験	—
純度試験	—
含量均一性	混合工程での主薬含量均一性及び打錠工程での打錠圧のモニタリング
溶出性	滑沢剤混合時間及び打錠圧の管理
含量	混合工程での混合末含量及び打錠工程の重量測定



# RTR試験と最終製剤の規格の関係性

- 最終製剤の規格をRTR試験で代替できる根拠となるデータを示した説明

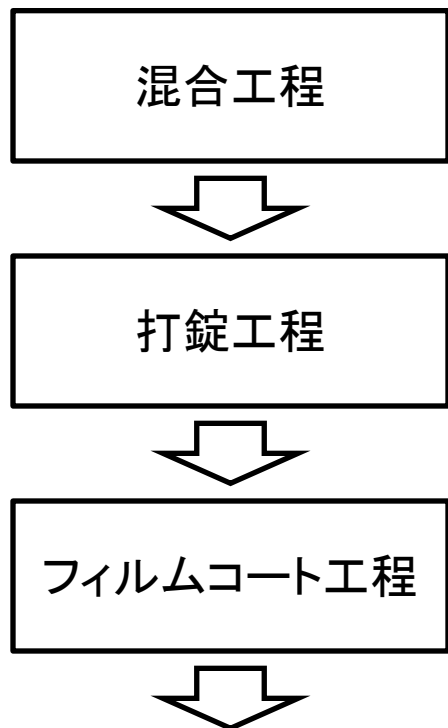
➤例) 含量均一性: 混合均一性

混合時間、混合速度、装置、粒子径等の因子を変化させた際の混合均一性データとそれぞれの条件での含量均一性試験結果

# RTR試験と最終製剤の規格の関係性

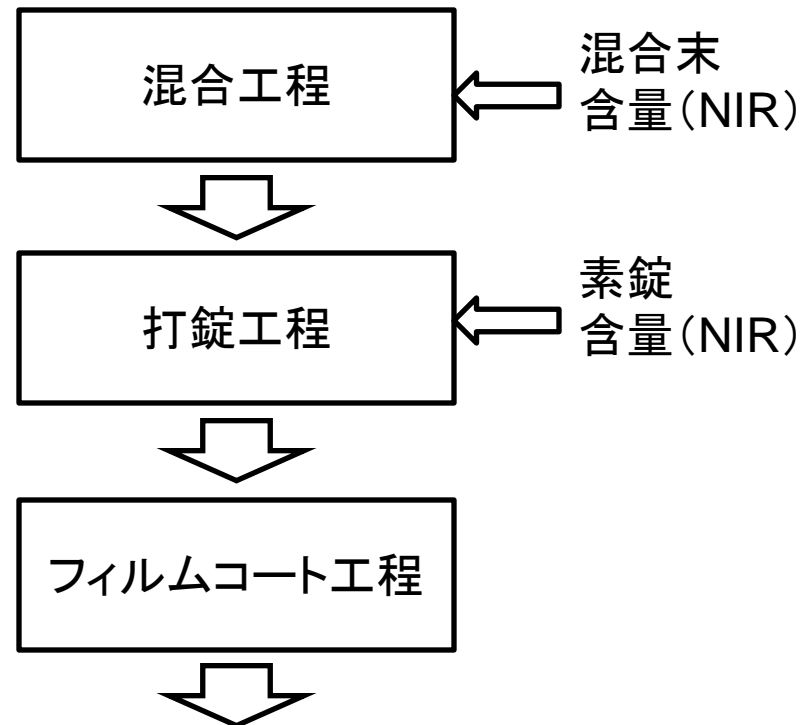
- RTR試験を実施する工程の妥当性の説明

従来



最終製品試験(定量・含量均一性)

RTR試験



最終製品試験(定量・含量均一性の省略) 11

# 安定性試験について

- 安定性を確認できる試験方法（最終製剤の規格等）による安定性試験は必須

Q&A-2.2-4

Q: When using RTR testing, is there a need for stability test methods?

A: Even where RTR testing is applied, a stability monitoring protocol that uses stability indicating methods is required for all products regardless of the means of release testing.  
[see ICH Q1A and ICH Q5C].

# GMP要件

- 要件の遵守

Q&A-2.2-7

Q: If RTR testing results fail or trending toward failure, can end-product testing be used to release the batch?

A: No, ▪ ▪ ▪ The batch release decision needs to comply with the content of the marketing authorisation and GMP compliance.

# RTR試験利用の検討のまとめ

- 規格及び試験方法の一部としてRTR試験を利用
- 最終製剤の規格及び試験方法の設定は必須
- RTR試験で最終製剤の規格及び試験方法の代替できることの説明
- 安定性試験は従来通り必須
- GMP要件の遵守

# 今後の課題

1. 近赤外分光光度法 (NIR) の利用
2. RTR試験の不具合
3. デザインスペースの検討との関連性
4. 申請書への記載

# 近赤外分光光度法(NIR)の利用

- 利用は可能であるが、前例が少なく審査における論点(特にシステムの管理)
- 検討点
  - システム適合性
  - NIRのライブラリーリファレンスの更新の計画(キャリブレーション、バリデーション等)
  - 定期的な更新



# RTR試験の不具合

- RTR試験に不具合が生じた場合は、条件付きではあるが最終製剤の規格及び試験方法で実施可能

Q&A-2.2-7

Q: If RTR testing results fail or trending toward failure, can end-product testing be used to release the batch?

# RTR試験の不具合

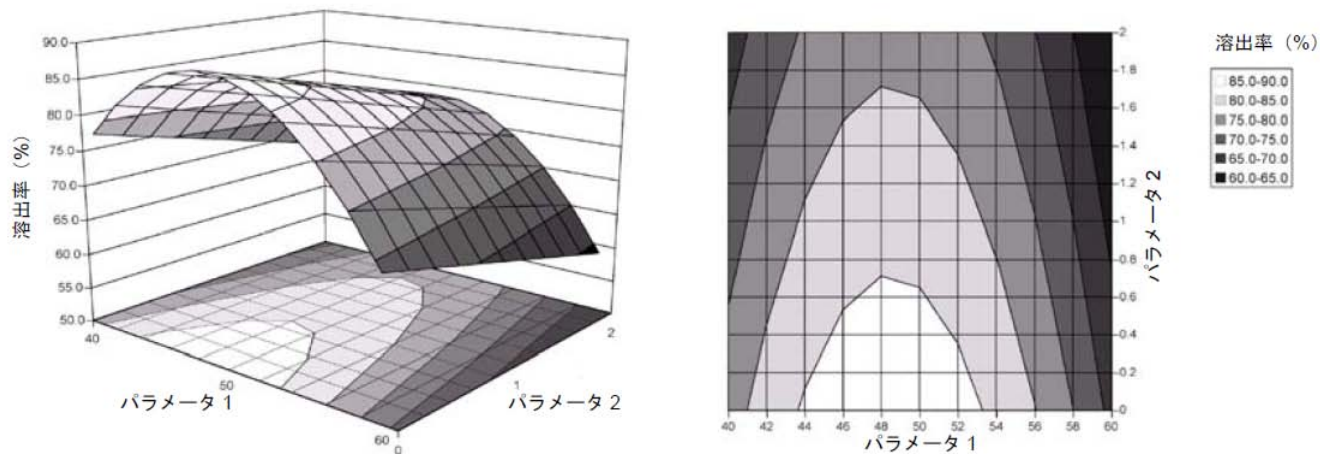
Q&A-2.2-7

A: No, in principle the RTR testing results should be routinely used for the batch release decisions and not be substituted by end-product testing. Any failure should be investigated and trending should be followed up appropriately. However, batch release decisions will need to be made based on the results of the investigations. ■ ■ ■

# デザインスペースとの関連性

- デザインスペース (ICH-Q8)

品質を確保することが立証されている入力変数 (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



# デザインスペースとの関連性

- デザインスペースの検討により関連性の示唆される指標による管理

例)

最終製剤の規格	RTR試験
純度試験(類縁物質)	造粒後の水分
溶出性	原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、滑沢剤混合時間及び打錠圧の管理

# 申請書への記載

- 今回示す記載はあくまで一案である。
- 最終的な記載については、各品目の審査の中で決定される。

# 申請書への記載

- 検討点

- RTR試験の試験方法については、製剤の規格及び試験方法欄に試験方法の詳細を記載

案)

【試験名】 : 製剤均一性

【規格及び試験方法】

.....

【試験名】 : 混合均一性

【規格及び試験方法】

.....

# 申請書への記載

➤最終製剤の規格及び試験方法欄の各試験項目にRTR試験で代替する旨を記載

案)

【試験名】 : 製剤均一性

【規格及び試験方法】

*本試験は、混合工程における混合均一性により代替可能である。*

【試験名】 : 混合均一性

【規格及び試験方法】

.....

# 申請書への記載

➤RTR試験の不具合が生じた場合の対処も記載

案)

【試験名】 : 混合均一性

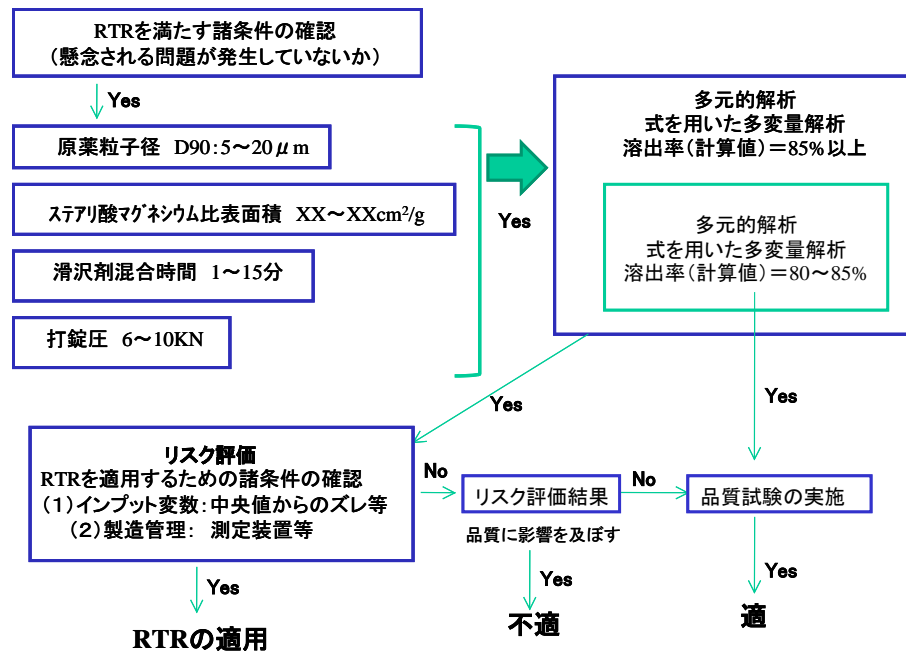
【規格及び試験方法】

*〇〇の場合、製剤均一性試験を適用できる。*



# 申請書への記載

- RTR試験の不具合が生じた場合の対処も記載  
案) デシジョンツリーを添付



# 今後の課題のまとめ

- 近赤外分光光度法(NIR)の利用は可能であるが、申請書での記載等論点は多い
- RTR試験の不具合が生じた場合の対処
- デザインスペースの検討により、設定されたRTR試験と品質特性との関連性の説明
- 申請書への記載は、今後も検討

# RTR試験設定に関する相談について

- 対面助言の利用
  - 医薬品品質相談等
  - 可能な限り具体的なデータを提示
    - RTR試験を利用可能と考える根拠となるデータ
    - CTD2.3.P.2に該当する資料
    - CTD2.3.P.3に該当する資料
    - CTD2.3.P.5に該当する資料

# 本日のまとめ

- 規格及び試験方法の一部としてRTR試験を利用
- RTR試験の利用した場合でも、従来通り最終製品に対する規格及び試験方法の設定、安定性試験成績等は必要
- 申請書への記載については、今後も検討
- デザインスペースとの関連
- 対面助言等の利用