

# Enhanced QbD を適用した製剤開発の実現

## Implementation of Enhanced QbD to Drug Product Development

中川 弘司、吉川 義人、松浦 和弘、田邊 修一、渡部 知行

Hiroshi NAKAGAWA, Yoshito KIKKAWA, Kazuhiro MATSUURA, Shuichi TANABE, Tomoyuki WATANABE

第一三共株式会社 製薬技術本部 製剤技術研究所

Formulation Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

### ■ 要旨

経口抗凝固薬であるリクシアナ<sup>®</sup>錠 15 mg 及び 30 mg に対して、Enhanced QbD (Quality by Design) を適用した製剤開発を行い、2011年4月に内資系企業初のRTRT (Real Time Release Testing) の承認を取得した。本剤には、中間製品の重要な物質特性であるCMA (Critical Material Attribute) のみを用いてデザインスペースを構築し、Process Analytical Technology を用いて工程中でCMAをデザインスペース内に保証する管理戦略 (CMAアプローチ) を採用した。2014年9月には、同様のアプローチを適用することでRTRTでの60 mg錠の含量追加承認を取得し、同時に15 mg錠及び30 mg錠に対する溶出試験液の一部変更承認も取得した。溶出試験液の変更においては、初回申請で承認されたデザインスペースを変更後も管理することが承認を取得する上での鍵となった。Enhanced QbDの適用により、品質の頑健性向上、継続的改善の促進、及びコストの低減が期待できる。

### ■ Abstract

Lixiana tablets 15 mg and 30 mg, which are anticoagulant drug, were developed by applying enhanced QbD approach and approved in April 2011 as the first RTRT product in Japan. Critical material attributes (CMAs), which is so-called critical quality attributes (CQAs) of intermediate, are the component of our design space. The CMAs are controlled during processing with PAT within the design spaces in the Lixiana tablets. In September 2014, an additional dose strength of 60 mg-tablets due to additional indication sNDA was approved as the RTRT product by applying the same approach as the 15 mg- and 30 mg-tablets. A change of dissolution medium and specification for the 15 mg- and 30 mg-tablets was also approved. Regarding the change of the dissolution medium and specification, the key success factor is the commitment to stay with controlling the product quality also within approved design space. We expect that the implementation of enhanced QbD enables the quality robustness, promotion of continued process verification, and cost saving.

## 1 はじめに

リクシアナ<sup>®</sup>錠は、2011年4月に深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis : DVT) を適応症として15 mg錠および30 mg錠の国内承認を、2014年9月に心房細動 (Atrial fibrillation : AF) および静脈血栓塞栓症 (Venous thromboembolism : VTE) を適応症として、15 mg錠および30 mg錠に加え、新たに60 mg錠の国内承認を取得した。本剤は、内資系企業初となるリアルタイムリ

リーステストイング (Real time release testing : RTRT) での承認を取得している。RTRTでの承認取得には、より進んだ品質設計アプローチ (Enhanced QbD) の適用が必須である。具体的には、製剤開発段階にて過去の知識および科学的手法に基づいて製剤品質を設計し、日常生産において製品品質を恒常的に保証できるようプロセス解析工学 (Process Analytical Technology : PAT) を活用して重要特性を工程中で管理する必要がある。よって、RTRTでの承認は、高度に品質保証が

■ **Keywords** ■ quality by design, process analytical technology, real time release testing, design space, near-infrared, model maintenance

なされた製剤の証であるといえる。また、RTRTの適用により、最終製品に対する試験が削減されるため、製造コストの低減も期待できる。Fig. 1 に上記で説明した QbD/PAT/RTRT の概略図を示す。本稿では、リクシアナ<sup>®</sup>錠に適用した Enhanced QbD について、概要および承認取得のポイントを紹介する。

## 2 リクシアナ<sup>®</sup>錠 Enhanced QbD の概要

Enhanced QbD とは「より進んだ QbD 手法」と和訳され、以下の要素を含む (Q8 (R2) <sup>1)</sup>)。

- ・ 製剤処方や製造工程を体系的に評価、理解し改良する。
- ・ 既に得られた知識、実験、リスクアセスメント等から、製品の重要品質特性 (Critical Quality Attribute (CQA)) に影響を及ぼし得る物質特性および工程パラメータを特定する。
- ・ 物質特性および工程パラメータと製品の CQA を関連付ける機能的関係を明らかにする。

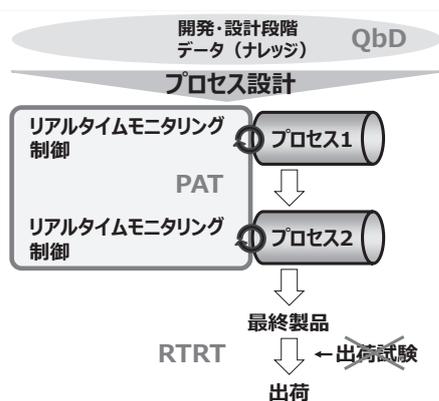


Fig. 1 QbD/PAT/RTRT の概略図

・ デザインスペースおよび/または RTRT 等の提案を含む適切な管理戦略を構築するため、より深められた製品および工程の理解を品質リスクマネジメントと組み合わせて活用する。

リクシアナ<sup>®</sup>錠 Enhanced QbD では、上記の要素について社内チームで議論を重ね、Fig. 2 に示す管理戦略を構築した<sup>2,3)</sup>。まず初めに、CQA に影響を与える重要物質特性 (Critical Material Attribute : CMA) を特性要因図 (Fish bone)、予備的危険度解析 (Preliminary Hazard Analysis : PHA)、および欠陥モード影響解析 (Failure Mode and Effect Analysis : FMEA) といったリスクアセスメントツールを用いて特定し、特定した CMA を用いて CQA を保証するためのデザインスペースを構築した。なお CMA を特定する際には、過去の知識および検討結果から抽出した潜在重要物質特性 (potential CMA : p-CMA) に対して実験検討を行ったうえで決定することを原則とした。CMA は製造装置の機種や製造スケールによらないことから、小スケールでの実験にて特定することが可能である。次に、特定された CMA を工程中で PAT を用いてリアルタイムでデザインスペース内に重要工程パラメータ (Critical Process Parameter : CPP) を制御して管理する戦略を構築した。CPP を特定する際も、CMA 特定と同様の流れにて抽出した潜在重要工程パラメータ (potential CPP : p-CPP) に対して実験検討を行ったうえで決定することを原則とした。CPP は製造装置の機種や製造スケールの影響を受けることから、商用設備を用いた検討により特定する必要がある。構築した管理戦略を実践することにより、CQA を工程中で保証することが可能となり、最終的な品質試験を実施せずに製品を出荷する RTRT の承認を取得することができた。本剤で実現した RTRT では、CMA のみを用いてデザインスペースを構築することが管理戦略の肝となっており、当社

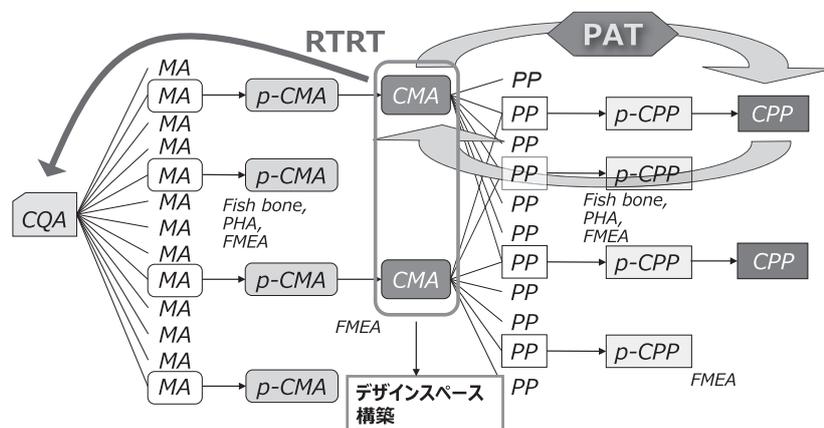


Fig. 2 リクシアナ<sup>®</sup>錠に適用した Enhanced QbD 管理戦略

では本管理戦略を CMA アプローチと呼んでいる。

### 3 リクシアナ<sup>®</sup>錠 RTRT 実現のポイント

リクシアナ<sup>®</sup>錠 RTRT 実現のポイントを以下に示す。

- ・ CQA を保証可能なデザインスペースを CMA のみを用いて構築したこと
- ・ CMA を高精度でリアルタイムモニタリングできる PAT を開発したこと
- ・ シニアマネージメントの支えのもと、社内協力により RTRT 運用システムを開発したこと
- ・ 技術面および薬事面における課題を産官学の連携により解決したこと

デザインスペースの開発および活用、PAT 開発、並びに RTRT 運用システムに関する詳細について以下に記載する。

#### (1) デザインスペースの開発および活用

デザインスペースの開発および活用について、溶出性デザインスペースを例に用いて紹介する。リクシアナ<sup>®</sup>錠の初回承認時 (15 mg 錠および 30 mg 錠) において、リスクアセスメントに基づいて抽出した CMA が溶出性に与える影響を精査するために、実験計画法に基づいた体系的な検討を実施し、得られた結果を重回帰分析することで溶出率計算式を構築した。本計算式から算出される溶出率が規格を満たす範囲を溶出性のデザインスペースとして設定した。本剤の実例とは異なるが、仮に溶出性の CMA が「原薬粒子径 ( $X_{50}$ )」と「錠剤硬度」の 2 因子である場合の溶出性のデザインスペース (イメージ) を Fig. 3 (a) に示す。本図の等高線は、2 つの CMA を用いて計算された溶出率の関係を示す。溶出試験液 A における規格が  $Q=75\%$  である場合、例えば錠剤硬度は 10 kgf 以下、原薬粒子

径 ( $X_{50}$ ) は 30  $\mu\text{m}$  以下の範囲をデザインスペースとして設定することが可能である。等高線が 75% 以上を示す範囲をデザインスペースとして設定可能なため、各 CMA の範囲は製造管理とのバランスを考慮して柔軟に変更することができる。本例では、単純化のため、四角で囲んだ範囲をデザインスペースとして設定したが、等高線に沿った範囲等、75% 以上を示すという制約条件さえ遵守すれば、様々な形状のデザインスペースを設定することも可能である。一方で、75% の等高線付近では溶出率計算式の推定精度の信頼性のリスクが高くなるため、これを加味した範囲をデザインスペースとして設定する必要がある。

AF および VTE 効能追加申請時に 60 mg 錠を含量追加した際には、既承認製剤 (15 mg 錠および 30 mg 錠) の溶出試験液を変更したほうが品質管理の観点で好ましいと判断したため、既承認製剤の溶出試験液の変更申請も同時に実施した。溶出試験液の変更にあたり、初回申請時に承認されたデザインスペースは溶出試験液変更後も継続して管理する方針を示した。つまり、新溶出試験液 B の規格 (案) が  $Q=80\%$  である場合、Fig. 3 (b) に示すように、溶出試験液 B に対するデザインスペースとして、例えば錠剤硬度は 13 kgf 以下、原薬粒子径 ( $X_{50}$ ) は 28  $\mu\text{m}$  以下の範囲を設定可能であるが、既承認の溶出試験液 A での規格および溶出試験液 B での規格 (案) 双方を満たす領域 (本例では、錠剤硬度は 10 kgf 以下、原薬粒子径 ( $X_{50}$ ) は 28  $\mu\text{m}$  以下の範囲) をデザインスペースとして設定することで、溶出試験液変更後も変更前と同等以上の品質管理が可能であることを示した。本方針を示すことにより、既承認製剤の溶出試験液変更の承認を問題なく取得することができた。本事例はデザインスペースの有効な活用方法の一つと言える。

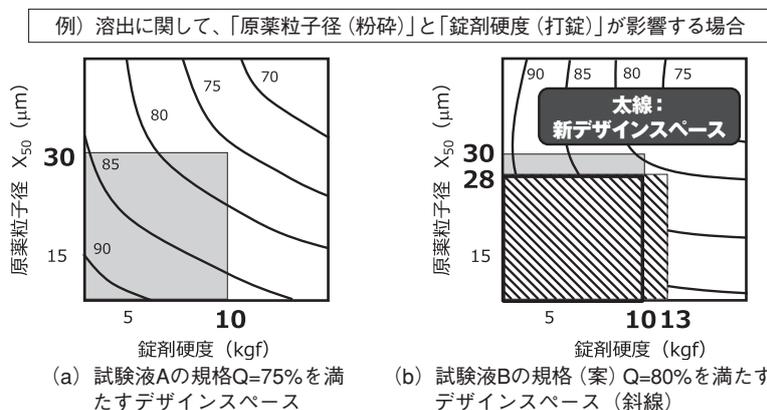


Fig. 3 溶出性のデザインスペース

## (2) PAT 開発

CMA アプローチによる RTRT の実践においては、CMA を迅速かつ高精度に測定 (推定) する必要があり、近赤外分光法 (NIR 法) や多変量解析手法等の新しい技術の活用が鍵となる。

NIR 法の活用においては、Fig. 4 に示すアットライン測定法にて主薬に特異的な吸収ピークが存在するかをまず最初に検証した結果、Fig. 5 に示すように、



Fig. 4 NIR を用いた打錠用顆粒のアットライン測定法

1530 nm 付近にプラセボにはない主薬に特異的な吸収ピークが存在することを確認した。本結果より、NIR 法にて主薬濃度を推定するモデルを構築することは可能と判断し、本格的なモデル構築を開始することとした。Fig. 6 に示したモデル構築の手順<sup>4)</sup>を以下に示す。

### ①データ取得

キャリブレーションセットと呼ばれるあるサンプルの NIR スペクトルと対応する参照値 (Fig. 6 では主薬濃度) を一組とするデータセットを取得した。本ステップでは、推定対象である主薬濃度の変動を有するサンプルだけでなく、日常生産におけるその他の物質特性 (顆粒粒子径等) の変動を有するサンプルのデータセットも取得した<sup>5)</sup>。これは、NIR スペクトルが目的とする主薬濃度の変動のみではなく、その他の物質特性の変動の影響も受けるためである。また、最終的には構築したモデルを用いて商用設備にて製造されたサンプルの主薬濃度を推定することから、商用設備を用いた検討にて製造されたサンプルのデータセットも取得した。商用設備を用いた検討は非常に貴重な機会であることから、サンプリングポイントや NIR と製造装置の

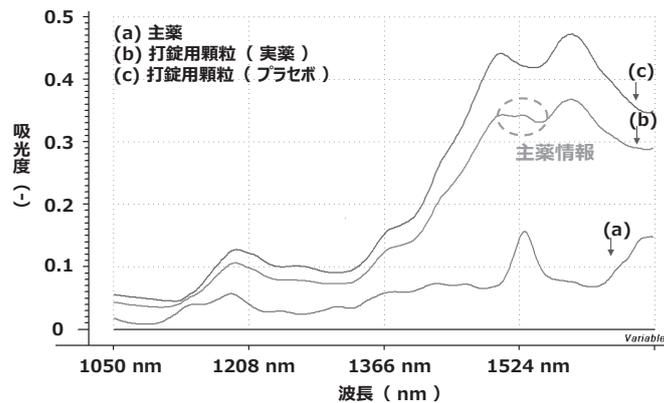


Fig. 5 アットライン NIR 法で測定された主薬、打錠用顆粒 (実薬)、及び打錠用顆粒 (プラセボ) の NIR スペクトル

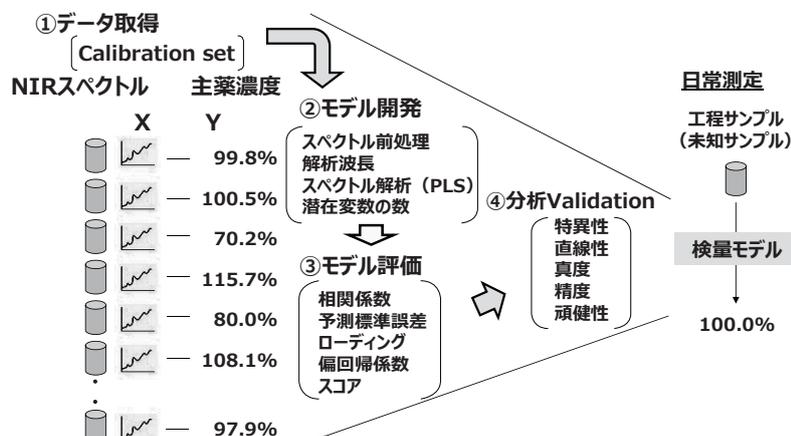


Fig. 6 NIR 法を用いた定量モデルの構築手順

インターフェース等、検証項目を事前に十分に精査することが重要である。

## ②モデル構築

得られた NIR スペクトルに対し、ベースライン変動の除去や微小ピークの強調を目的としたスペクトル前処理を行い、推定モデル構築に用いる解析波長を選択したあと、部分的最小二乗法 (Partial Least Squares : PLS)<sup>6,8)</sup> を用いて参照値を推定するモデルを構築した。PLS 法のモデリングパラメータである潜在変数の数は、クロスバリデーションにより最適化した値を選択した。スペクトル前処理および解析波長については無数の組み合わせが考えられるが、主薬に特異的な波長を考慮したうえで様々な組み合わせを検証し、目的とする推定精度を有する組み合わせを選択した。

## ③モデル評価

構築したモデルの性能を相関係数および予測標準誤差を用いて評価し、選択した潜在変数の妥当性をローディング、偏回帰係数、およびスコアを用いて評価した。構築したモデルが目的に適合していないと判断した場合には、同様の手順にてモデル構築および評価の検討を繰り返した。NIR スペクトルを用いて構築したモデルでは、**Fig. 7** に示すように、PLS 法により決定された偏回帰係数を選択した解析波長の吸光度に掛けることで物質特性を推定する。よって、推定したい物質特性以外の変動の影響を受ける波長が解析波長として選択され、かつその波長に大きな偏回帰係数を割り当てた場合、推定したい物質特性以外の変動に大きく影響される頑健性の低いモデルとなることに留意する必要がある。

## ④分析バリデーション

モデル構築および評価の手順を繰り返して得られた目的に適合した主薬濃度推定モデルに対して、United States Pharmacopeia (USP)<sup>9)</sup>、European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)<sup>10)</sup>、American Society for Testing and Materials (ASTM)<sup>11)</sup> および EMA guideline<sup>12)</sup> 等を参考とし、分析バリデーションを実施した。バリデーション項目としては、特異性、直線性、真度、精度、および頑健性を選定した。各項目の判定基準は、構築した推定モデルが満たすべき性能を判定できるように設定し、分析バリデーションの判定基準を満たしたモデルを商用生産に適用した。

## (3) RTRT 運用システム

RTRT を製造現場で運用していくにあたり、デシジョンツリーを SOP に制定することが必須である。特にモニタリング機器が故障した場合等、異常時の対応をできるだけ具体的に記載することが RTRT を運用する鍵となる。**Fig. 8** に当社で設定したデシジョンツリーの概要を示す。まず測定装置が適正に稼働することを確認し、適正と判定された場合に測定作業に移行する。測定結果が判定基準を満たし、信頼性が保証できる (アウトライヤー (はずれ値・他の値から大きく離れた値のこと) ではない) 場合に、測定結果が通常範囲であるかを評価 (リスク評価 1) したうえで RTRT 適用可否を最終判断する。測定装置の稼働が適正でない場合、測定結果が判定基準を満足しないもしくはアウトライヤーである場合には、代替試験法へと移行する。測定結果が判定基準を満たさない場合や通常範囲から外れ

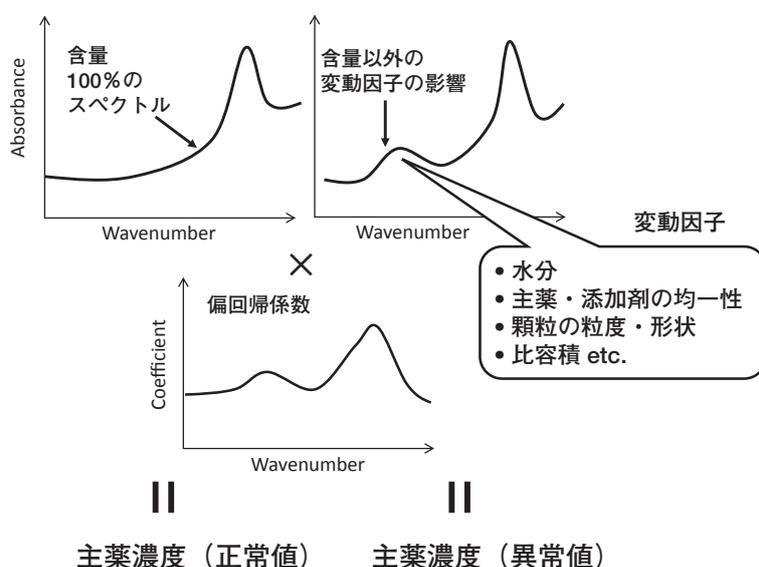


Fig. 7 NIR スペクトルを用いて推定値を算出する方法と問題点

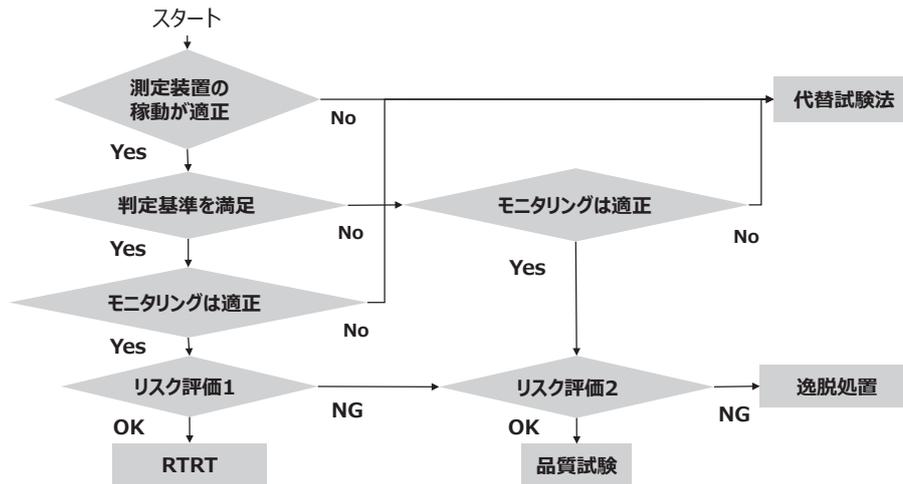


Fig. 8 リクシアナ<sup>®</sup>錠 RTRT で採用したデシジョンツリーの概要

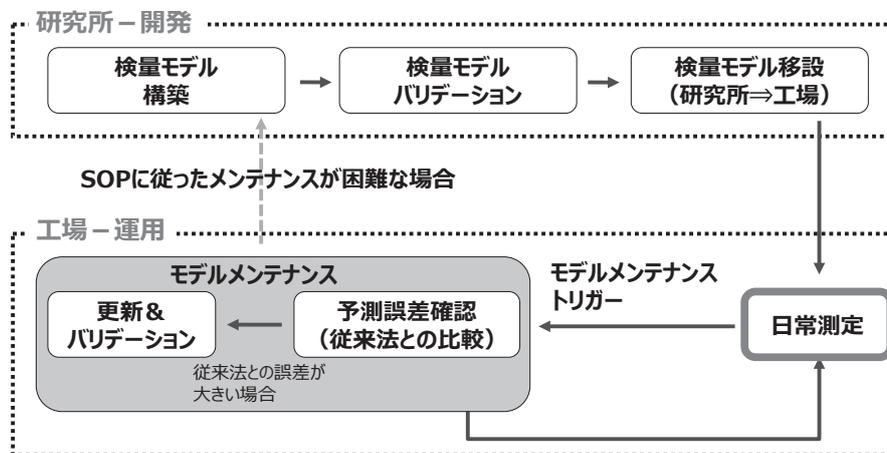


Fig. 8 NIR モデルの開発から運用までの流れ

る場合には、当該ロットの品質リスクを評価したうえで（リスク評価2）、最終的な出荷可否を判定するために通常の品質試験を実施するか、逸脱処理とするかを決定する。

RTRTのための測定装置として適用される NIR 法に関しては、製品ライフサイクルを通じたメンテナンスを行う必要があることが ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2)<sup>13)</sup> 等に記載されている。メンテナンスとは、モデルによる予測値と参照法による実測値が同程度であることを保証するために実施するものである。自然科学における基本法則から導かれた第一原理モデルについては、得られたデータが法則に影響を与えるわけではないため、メンテナンスは不要である。一方で、本稿で紹介した溶出率計算式や NIR モデル等の経験モデルについては、キャリブレーションデータセットを用いてモデルパラメータを導出するため、日常生産で得られたデータがキャリブレーションセットの範囲外であった場合には、予測

値の信頼性を保証することができない。このような経験モデルにおいては、仮に予測値と実測値の間に乖離が認められた場合には、その原因を検証したうえで、モデル更新可否を検討する必要がある。医薬品の品質管理に適用される試験法において、メンテナンスが必要となる試験法は少なかったため、工場にて運用可能な試験法のメンテナンス体制を整える必要がある。当社では、メンテナンス実施方法を規定した文書を研究所が作成し、工場関係者への教育を通して技術移転を行うことで、メンテナンス実施体制を整えた。Fig. 9 に当社におけるモデル開発から運用までの流れを示す。研究所で開発されたモデルを工場に技術移転し、工場製品ライフサイクルにわたってモデル（試験法）のメンテナンスを行うことが基本であるが、モデル更新等で工場側で解決できない課題が発生した場合は、研究所が支援を行うこととなっている。

また、メンテナンスによりモデルが更新される場合には、モデルを規定するパラメータが変更されること

になることから、承認申請書へのモデルパラメータの記載方法に留意する必要がある。モデルパラメータの変更に対して薬事要件が厳しすぎる場合には、タイムリーなモデル更新を妨げる可能性があり、品質保証の観点で好ましくない。これに対応する方策としては、例えばモデルパラメータを承認申請書の「規格および試験方法」ではなく、「製造方法（別紙）」に記載することで軽微変更にて対応できるようにすることなどが考えられる。上記の対応は一例であり、品質保証と変更管理のバランスを考慮し、適切な変更管理が可能な承認申請書記載方法を産と官との議論を通じて決定していく必要がある（厚生労働科学研究 サクラ開花錠モック分科会にて現在議論中）。

#### 4 おわりに

本稿では、Enhanced QbD を適用して RTRT 承認を取得したリクシアナ<sup>®</sup>錠に関して、以下の重要ポイントを紹介した。

- ・CMA デザインスペースの開発および活用
- ・高精度な CMA モニタリングを可能にする PAT 開発
- ・RTRT 運用システム

RTRT での承認取得は高度な品質保証がなされた製剤の証であり、当社は、「イノベーションに情熱を。ひとに思いやりを。」のスローガンのもと、今後も先進技術を積極的に取り入れることで、製品の品質保証に対して真摯に取り組んでいく所存である。

#### 5 謝辞

本研究の初期段階を支えていただいた元製剤技術研究所長 中上博秋様（現日本ジェネリック(株) 研究開発本部長）、元第一三共プロファーマ(株) 管理部調査役 前原隆様（現(株)タケトモ 技術アドバイザー）、および京都大学大学院情報学研究科システム科学専攻ヒューマンシステム論分野 加納学教授にこの場をお借りして御礼申し上げます。

本研究の後期段階においては、社内外の多くの関係者にご支援いただいたおかげで大きな成果を得ることができました。ご支援いただいた皆様に深く感謝いたします。

#### 引用文献

- 1) ICH, ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmaceutical Development Q8 (R2) (2009) [http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2\\_10\\_6\\_28e.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2_10_6_28e.pdf)

- 2) 渡部知行, 医薬品開発の国際化に対応した CMC の課題—QbD (Quality by Design) の課題と実践を中心に— 第 4 回 QbD への取り組みとその課題—国内企業の立場から—, PHARM TECH JAPAN, 28, 2853-2859 (2012)
- 3) 中川弘司, 脇山尚樹, Quality by Design (QbD) による製剤開発の現状と展望, PHARM TECH JAPAN, 29, 臨時増刊号, 2984-2989 (2013)
- 4) H. Nakagawa, et al. Verification of model development technique for NIR-based real-time monitoring of ingredient concentration during blending, Int. J. Pharm. 471, 264-275 (2014)
- 5) FDA, Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures, Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE (2015) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM440247.pdf>
- 6) H. Wold, Perspectives in Probability and Statistics, Papers in honour of M. S. Bartlett, Academic Press, London (1975)
- 7) H. Wold, Path models with latent variables: The NIPALS approach, in Quantitative Sociology: International perspectives on mathematical and statistical modeling, 307-357 (1975)
- 8) P. Geladi, B. R. Kowalski, Partial least-squares regression: A tutorial, Anal. Chim. Acta, 185, 1-17 (1986)
- 9) USP <1119>, Near-infrared spectroscopy
- 10) Ph. Eur. 2.2.40, Near-infrared spectroscopy
- 11) ASTM E1655-05, Standard practices for infrared multivariate quantitative analysis (2005)
- 12) EMA, Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations (2014) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500167967.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167967.pdf)
- 13) ICH, Quality implementation working group Points to Consider (R2) ICH-endorsed guide for ICH Q8/Q9/Q10 implementation (2011) [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_9\\_10\\_QAs/PtC/Quality\\_IWG\\_PtCR2\\_6dec2011.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_9_10_QAs/PtC/Quality_IWG_PtCR2_6dec2011.pdf)