

平成22年1月28日（木）平成22年度第9回医薬品品質フォーラム

# リアルタイムリリースの実現に向けて

厚生労働科学研究班の活動紹介

武田薬品工業株式会社  
松永 浩和

平成18-20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

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的な  
プロセス構築に関する研究

**目的:** 日本の実情に適した確実かつ効率的な医薬品品質保証システムを構築するために、開発～承認申請の過程を再検討すること。

# 研究班の構成メンバー\*

## 第一分科会

- ・ 檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所
- ・ 浅田 隆太 医薬品医療機器総合機構
- ・ 中西 民二 医薬品医療機器総合機構
- ・ 岡崎 公哉 ファイザー
- ・ 木越 誠 協和発酵工業
- ・ 小出 達夫 国立医薬品食品衛生研究所
- ・ 下野 法人 大日本住友製薬
- ・ 寶田 哲仁 持田製薬工場
- ・ 田中 伸行 アステラス製薬
- ・ 谷口 陽一 塩野義製薬
- ・ 中野 善夫 日本イーライリリー
- ・ 日比 加寿重 アストラゼネカ
- ・ 松永 浩和 武田薬品工業
- ・ 山田 哲 持田製薬

## 第二分科会

- ・ 奥田 晴宏 国立医薬品食品衛生研究所
- ・ 山田 博章 医薬品医療機器総合機構
- ・ 大河内 一宏 武田薬品工業
- ・ 鈴木 博文 バイエル薬品
- ・ 谷口 泰正 シェリング・プラウ
- ・ 増田 邦好 持田製薬
- ・ 望月 勢司 帝人ファーマ
- ・ 森田 孝広 田辺三菱製薬
- ・ 渡辺 淳一 協和発酵

## 第三分科会

- ・ 四方田 千佳子 国立医薬品食品衛生研究所
- ・ 石川 英司 大日本住友製薬
- ・ 江森 健二 ヤンセンファーマ
- ・ 加藤 晃良 エーザイ
- ・ 下川 誠太郎 大鵬薬品工業
- ・ 高橋 信樹 ワイス
- ・ 田口 雅弘 日本オルガノン
- ・ 田村 繁樹 アステラス製薬
- ・ 丸山 俊夫 グラクソ・スミスクライン

## Mock CTD作成に用いたモデル(前提条件)

- 仮想製剤品名：サクラ錠
- Target Product Profile(標的製品プロファイル)
  - 即放性フィルムコート錠
- 原料特性(原薬)
  - 生物薬剤学的製剤分類(BCS)クラス2(溶解性が低く、透過性が高い)
- 製剤特性
  - IVIVC(in vitro/in vivo相関)がとれているものとする ⇒ 溶出試験で確認

# 製剤設計

①原薬が加水分解を受けやすいこと、製剤中の原薬比率を高めることで、乾式造粒なしで適切な含量均一性が期待できることから、直打法による製造法を採用した。

②配合変化試験の結果から以下の処方を選択した。

(圧縮特性、添加剤の溶解性、原薬の苦味等を考慮)

| 配合目的    | 規格   | 成分名             | サクラ錠30mg<br>1錠(100mg)中 |
|---------|------|-----------------|------------------------|
| 有効成分    | 別記規格 | アモキノール          | 30 mg                  |
| 賦形剤     | 日局   | リン酸水素カルシウム水和物   | 適量                     |
| 賦形剤     | 日局   | D-マンニトール        | 10 mg                  |
| 崩壊剤     | 日局   | デンプングリコール酸ナトリウム | 5 mg                   |
| 滑沢剤     | 日局   | ステアリン酸マグネシウム    | 2 mg                   |
| コーティング剤 | 日局   | ヒプロメロース         | 2.4 mg                 |
| 光沢化剤    | 日局   | マクロゴール6000      | 0.3 mg                 |
| 着色剤     | 日局   | 酸化チタン           | 0.3 mg                 |
| 着色剤     | 薬添規  | 三二酸化鉄           | 微量                     |

# 製造方法の概要と製造パラメータ及び工程管理項目の関係

| 工程   | 操作         | 原材料  | 製造パラメータ      | 工程管理項目                  |
|------|------------|--|--------------|-------------------------|
| 原料   |            | 原薬<br>ステアリン酸マグネシウム   |              | 原薬粒子径<br>比表面積           |
| 第1工程 | 混合         | 原薬<br>リン酸水素カルシウム水<br>和物<br>D-マンニトール<br>カルボキシメチルスターチナト<br>リウム | 混合速度<br>混合時間 | 主薬混合均一性<br>主薬混合末含量      |
| 第2工程 | 混合2        | ステアリン酸マグネシウム<br>(St-Mg)                                      | 混合時間         |                         |
| 第3工程 | 打錠         |  | 充填速度<br>打錠圧力 | 質量(偏差)<br>硬度、厚み<br>錠剤質量 |
| 第4工程 | フィルムコーティング | ヒプロメロース、マクロゴール<br>6000<br>三二酸化鉄                              |              | 外観                      |
| 第5工程 | 包装         |  |              |                         |

# 本検討で使用したリスク評価法

## 1. 予備危険源分析 (PHA)

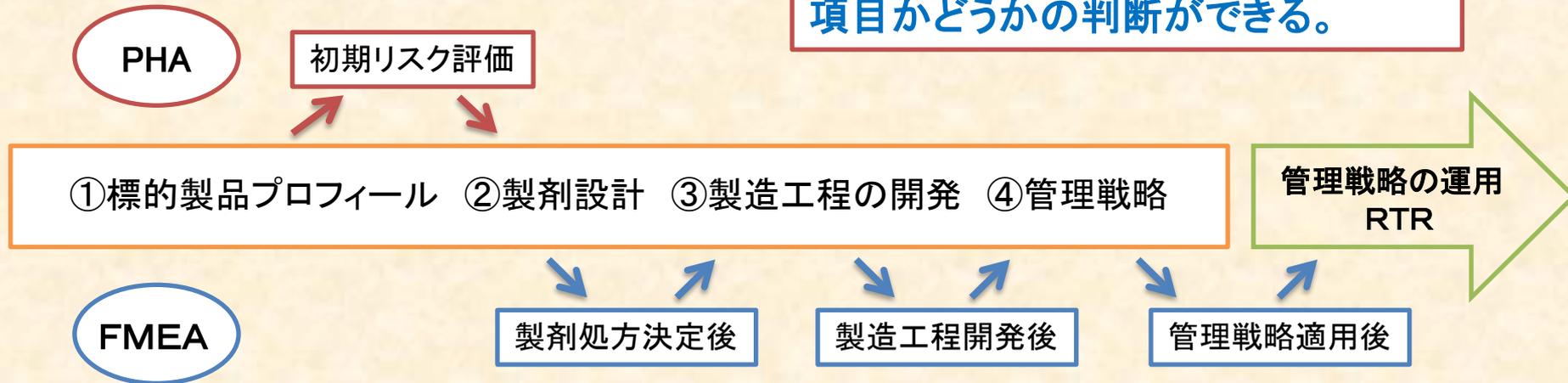
開発の初期段階に使用：設計の詳細に関する情報がほとんどない場合、先駆的に実施される。将来のハザード、危険な状態及び危害を引き起こしうるような事象を特定する時にハザード又は欠陥についてこれまで得られている経験又は知識を適用する分析法である。

## 2. 欠陥モード影響解析 (FMEA)

プロセスやプロセスが結果及び／又は製品性能に与えそうな影響に関して、潜在的な欠陥モードの評価を行う手法である。いったん欠陥モードが確定できれば、リスク低減を用いて、潜在的な欠陥を除外、阻止、低減、抑制することができる。

FMEAは製品とプロセスの理解に依存する。FMEAは複雑なプロセスの解析を可能な段階まで系統的に細分化する。FMEAは重要な欠陥モードや、これらの欠陥を生ずる因子や、欠陥から生じる影響を要約するための有力な手法である。

## 製剤開発の流れとリスク評価のタイミング



# リスク評価で選定した品質特性とRTR試験項目の関係

## 予備危険源分析:PHA(初期リスク評価)

- ①製品の標的製品プロファイルから考えられる品質特性をリストアップ
- ②ハザードには、工程を細分化して品質に影響を与える原料特性及び工程を選択しリストアップする。ハザードが品質特性に及ぼす影響の程度を評価する。
- ③リスクの高い工程 ○ を管理することで、最終製品の品質特性に代わる管理が可能と考える。

### RTR試験項目

|            | 原薬粒子径 | 添加剤の選択 | 製造時の水分管理 | 混合 | 滑沢剤 | 打錠 | コーティング | 包装 |
|------------|-------|--------|----------|----|-----|----|--------|----|
| in vivo 挙動 | ○     | ○      |          |    |     |    |        |    |
| 溶出性        | ○     | ○      |          |    | ○   | ○  |        |    |
| 定量         |       |        |          |    |     |    |        |    |
| 分解         |       |        |          |    |     |    |        |    |
| 含量均一性      |       |        |          |    |     |    |        |    |
| 外観         |       |        |          |    |     |    |        |    |
| 摩損度        |       |        |          |    |     |    |        |    |
| 安定性-化学的    |       |        |          |    |     |    |        |    |
| 安定性-物理的    |       |        |          |    |     |    |        |    |

-低リスク  
 -中リスク  
 -高リスク

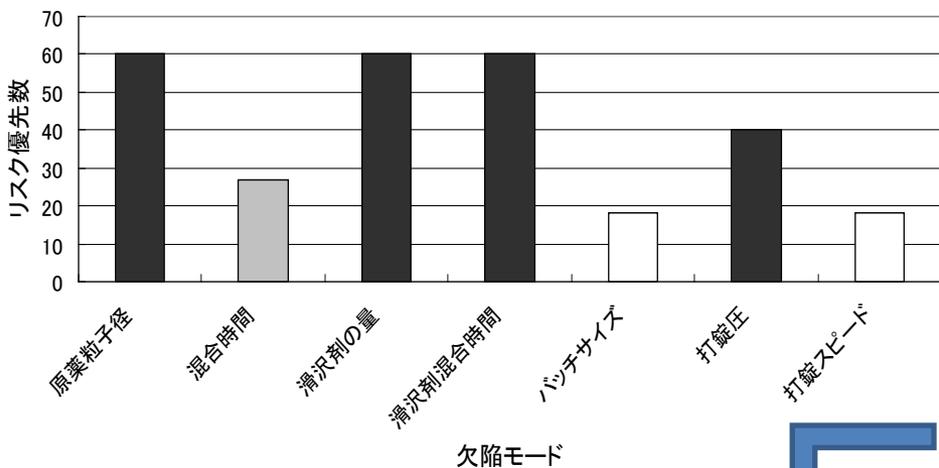
### 製剤設計でリスク減

水分 → 直打法による製造を採用  
 添加剤 → 種類と配合量の決定

図2.3.P.2.2-1 初期リスク評価要約

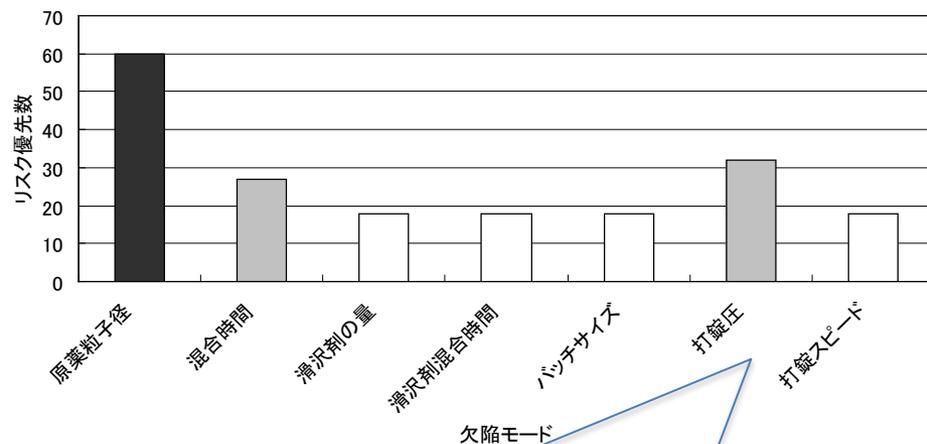
# 製剤開発段階のリスクマネジメントの流れ (FMEA)

## 製剤設計後のリスク評価

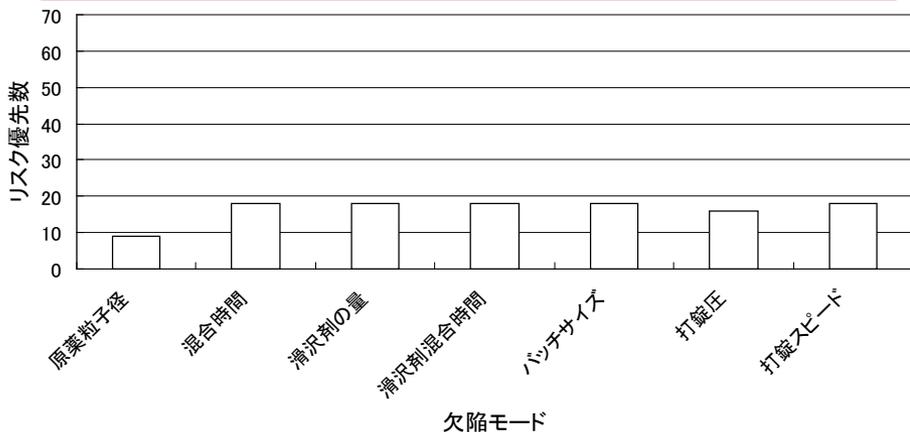


①各パラメータのリスクを検証

## 製造工程開発後のリスク評価



## 管理戦略適用後のリスク評価



製造工程の影響を調べ、工程管理することで軽減されるリスクを把握する。

品質管理項目:

- ①原薬粒子径、St-Mg比表面積
- ②滑沢剤混合時間、打錠圧

工程管理項目とリスクの関係を定量的に把握 → RTR管理項目の選定

# サクラ錠の製造工程と製剤の規格及び試験方法との関係

溶出試験、含量均一性、含量  
の3項目につきRTRを検討

| 工程   | 操作          |
|------|-------------|
| 原料   | 原薬<br>St-Mg |
| 第1工程 | 混合          |
| 第2工程 | 滑沢剤混合2      |
| 第3工程 | 打錠          |
| 第4工程 | フィルムコーティング  |
| 第5工程 | 包装          |

| 試験項目     |             | 試験方法   | 規格  |
|----------|-------------|--|---|
| 外観       |             | 肉眼観察   | 白色の素錠   |
| 確認試験     | 紫外可視吸収スペクトル | 紫外可視吸光度測定法<br>(アセトニトリル / 水混液<br>(1:1))   | 標準品のスペクトルと比較する<br>とき、同一波長のところに同様の<br>強度の吸収を認める。 |
| 純度試験     | 類縁物質        | 液体クロマトグラフ法<br>(絶対検量線法)   | 個々：0.2% 以下<br>総類縁物質：1.0% 以下                     |
| 含量均一性    |             | 紫外可視吸光度測定法<br>(アセトニトリル / 水混液<br>(1:1))   | 製剤均一性 (含量均一性) の<br>規定に適合する                      |
| 溶出試験     |             | 装置：パドル法<br>試験液：0.1% ラウリル硫酸ナトリ<br>ウム<br>試験液量：900 mL<br>回転数：毎分50回転<br>定量法：液体クロマトグラフ法<br>(絶対検量線法) | 30 分後の溶出率が80% (Q)<br>以上                         |
| 含量 (定量法) |             | 液体クロマトグラフ法<br>(内標準法)   | 表示量の95.0 ~ 105.0 %                              |

いくつかの工程管理項目  
を用いて、出荷試験に相  
当する評価ができるイメージ

# 製造パラメータと品質特性

| 工程   | 操作         | 製造パラメータ      | 品質特性                 |
|------|------------|--------------|----------------------|
| 原料   |            |              | 原薬粒子径<br>St-Mg比表面積   |
| 第1工程 | 混合         | 混合速度<br>混合時間 | 主薬混合均一性<br>主薬混合末含量   |
| 第2工程 | 混合2        | St-Mg混合時間    |                      |
| 第3工程 | 打錠         | 充填速度<br>打錠圧力 | 硬度<br>厚み<br>錠剤質量(実測) |
| 第4工程 | フィルムコーティング |              | 外観                   |

## RTR戦略で選択したパラメータ

溶出評価: 原薬粒子径、St-Mg比表面積、Mt-Mg混合時間、打錠圧力を選択

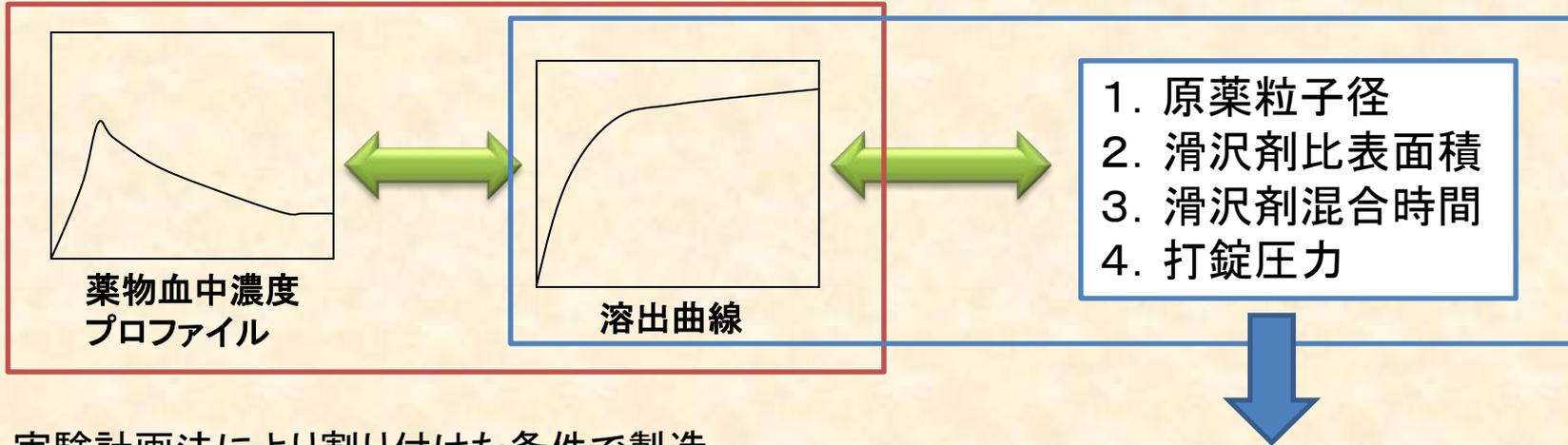
含量均一性: 主薬混合末均一性、打錠圧力を選択

含量: 主薬混合末含量、錠剤質量を選択

# 溶出評価に関する品質管理戦略

①薬物血中濃度プロファイルと相関性があり識別能を有する溶出試験の設定

②製造工程の検討やリスク評価結果から溶出に影響を及ぼすパラメータを抽出



実験計画法により割り付けた条件で製造した製剤につき溶出試験を実施し、得られた実験値に対し、下式のような各因子に係数を乗じた総和に対し、実験値との残差平方和が最小となる係数を求めた。

$$\text{実験値} = aX + bY + cZ$$

## 品質管理戦略

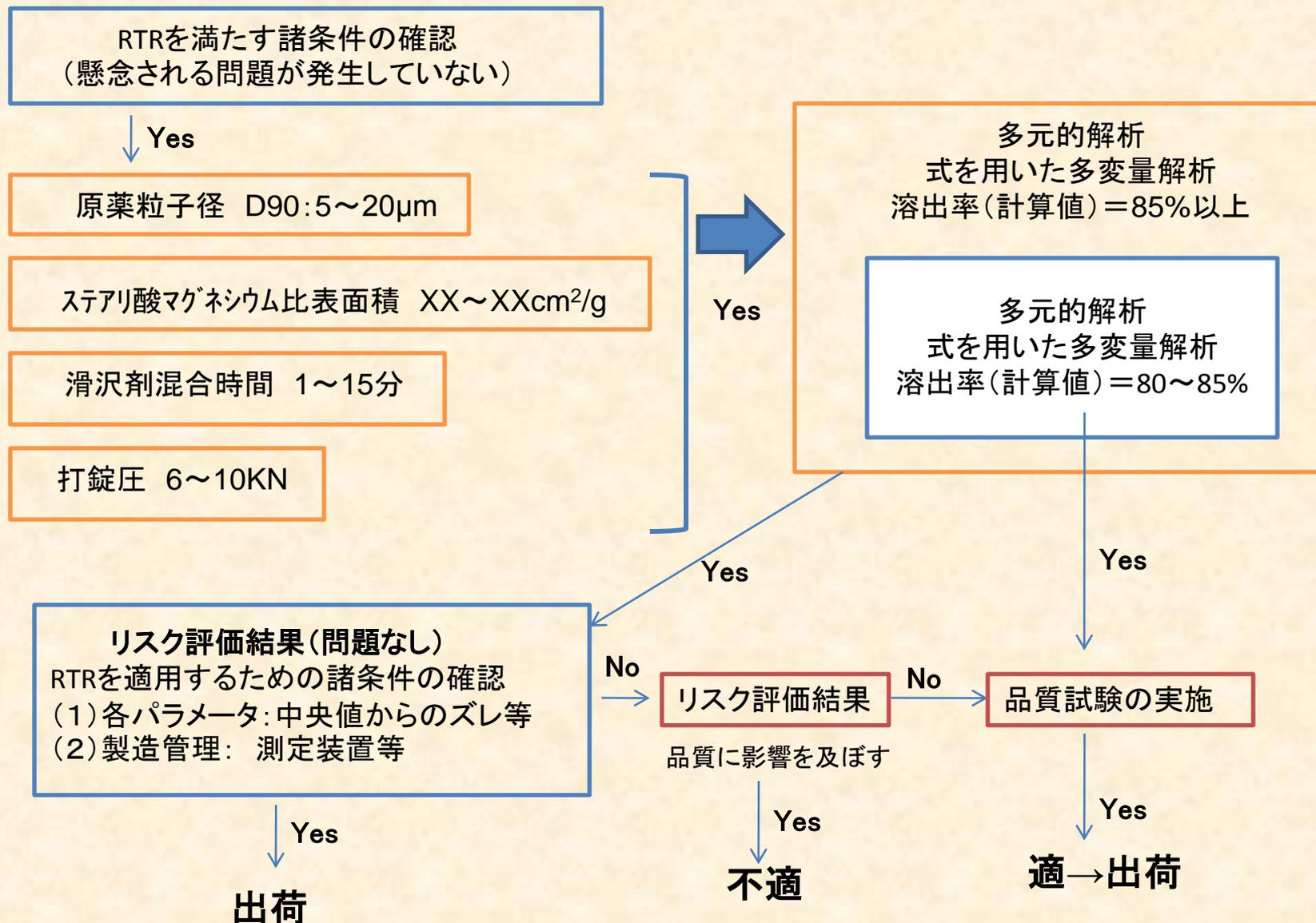
1. 各パラメータ毎の管理
2. 計算値(溶出率%)での管理(通常の規格よりも厳しく運用)
3. 規格ギリギリの場合の品質確認(従来の試験を実施し確認)

1. 各パラメータの管理幅の設定
2. 4つのパラメータを用いた計算式による計算値での管理(規格値)

溶出率 (%):

$$108.9 - 11.96 \times \text{原薬粒子径} - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{St-Mg比表面積} - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{打錠圧}$$

# RTR戦略のデシジョンツリー(溶出評価の場合)



# 含量均一性評価に関する品質管理戦略



Tablet



含量均一性を求めるには:

- ①錠剤を構成する粉末の均一性
  - ②製剤質量
- が分かれば求められる。

## ①錠剤を構成する粉末の均一性 → NIR

インラインNIRで連続モニタリングを行い、連続したサンプリング6時点の結果が判定値以内となった時点で混合工程を終了

## ②製剤質量 → Auto weight control (AWC)

打錠圧力と製剤質量との間に直線的な相関関係が成立することを利用。  
打錠圧力を測定することで錠剤質量を算出し管理。  
打錠圧力の管理範囲に入らない錠剤は排除する。

表 2.3.P.3.4.1.1-1 混合末の均一性の管理値

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| サンプリング時点数 | n=10            |
| 判定値       | 平均値 = 対表示率 2%以内 |
|           | RSD : 3%未満      |

表 2.3.P.3.4.1.1-2 打錠圧の管理

|             |           |
|-------------|-----------|
| 制御範囲(重量換算値) | 97~103 mg |
| RSD         | 2%未満      |

## 品質管理戦略

各パラメータ毎の管理(通常の工程管理レベルを想定し設定)

# RTR戦略のデシジョンツリー(含量均一性の場合)

RTRを満たす諸条件の確認  
(前工程迄で問題が発生していない)

↓ Yes

混合工程での混合末の均一性

NIR法: 平均値=対表示率2%以内  
RSD:3%未満

↓ No

HPLC法: 平均値=対表示率2%以内  
RSD:3%未満

HPLC法の適用は、NIR法による適正なモニタリングが実施できなかった場合に限る。

Yes

打錠工程の打錠圧管理 (AWC)

重量換算値:97~103 mg  
RSD:2%未満

Yes

リスク評価結果(問題なし)  
RTRを適用するための諸条件の確認  
(1)製造装置、排除錠剤数等  
(2)測定装置等

No

リスク評価結果

品質に影響を及ぼす

Yes

不適

No

品質試験の実施

Yes

適→出荷

Yes

出荷

# 含量評価に関する品質管理戦略



Tablet



含量を求めるには:

①錠剤を構成する粉末中の主薬含量

②製剤質量

が分かれば求められる。

$$\text{含量(\%)} = \text{混合末含量} \times \text{製剤質量} \div \text{理論錠剤質量}$$

表 2.3.P.3.4.1.3-1 工程管理項目と管理幅

| 工程管理項目      | 管理幅      |
|-------------|----------|
| 混合末含量(混合工程) | 98~102%  |
| 錠剤質量(打錠工程)  | 97~103mg |

## 品質管理戦略

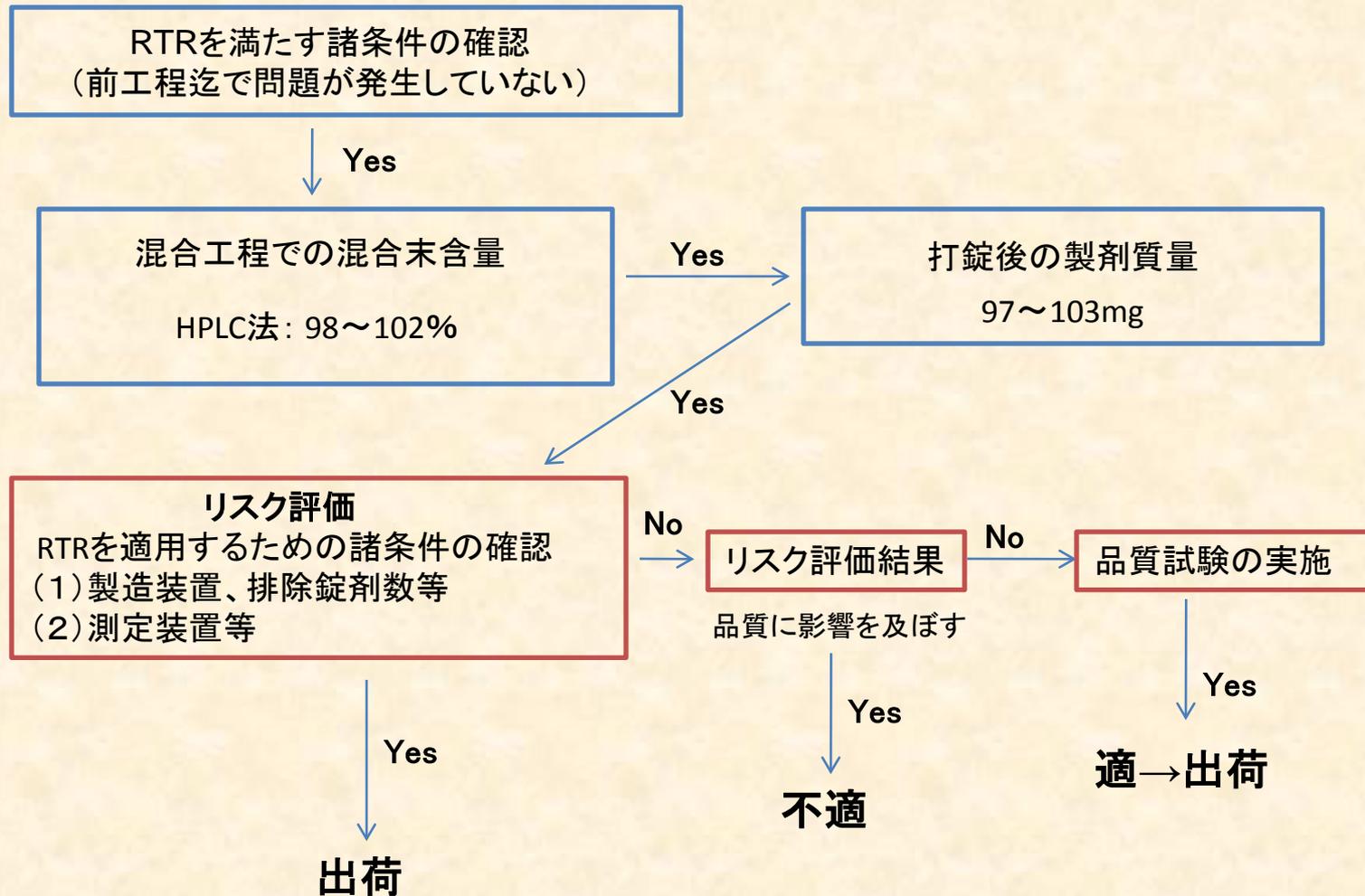
1. 各パラメータ毎の管理
2. 計算値(含量%)での管理(通常の規格よりも厳しく運用)

### パラメータ選定のうえで重要なポイント

重量値について、①打錠圧力からの計算値を使う、②錠剤質量の測定値(実測値)

→ 真値が要求される項目については、実測値を使う方が望ましいと判断

# RTR戦略のデシジョンツリー(含量の場合)



## まとめ:

### 1. パラメータの設定:

製造工程の検討結果やリスク評価結果から、出荷試験項目の品質特性に影響を及ぼすパラメータを選択する(複数の工程にまたがるケースが多い)

### 2. パラメータ間の関連性:

- (1) 選択したパラメータを品質特性として判定に用いる場合(含量均一性)
- (2) 選択したパラメータから理論式により品質特性を表現できる場合(含量)
- (3) 選択したパラメータを組み合わせて品質特性を表現する場合(溶出性)

多変量算法を用いて「あてはめ式」を使用する場合、実験値の桁数や各係数の影響度について注意が必要

$$Y = aX + bY + cZ$$

a,b,c(X,Y,Z)の数値の中では、桁数の大きい係数或いは実験値に計算結果が、大きく影響される。

### 3. 従来の試験法の活用:

1. 製造行為は問題ないが、特に工程管理試験やモニタリング測定で、不具合が発生した場合
2. 規格値に近い試験結果が得られた場合のリスク管理の位置付けで品質試験を実施する場合

# RTR戦略のデシジョンツリー

RTRを満たす諸条件の確認

- ・懸念される問題が発生していないか
- ・各インプットパラメータ及び工程条件が適切に管理されているか

↓ Yes

リアルタイムで品質管理を行うモニタリング法を適用するRTR戦略:  
モニタリングによる終点管理

Yes

目的とする品質が得られる  
終点管理

or

リスク評価結果で選択したインプットパラメータ及び工程条件の網羅的な管理:  
RTR対象品質管理項目を算式で表現

Yes

計算値を試験項目の規格幅で管理

規格値付近は別途品質試験法の実施を考慮

Yes

リスク評価  
RTRを適用するための諸条件の確認  
(1) 製造装置、中央値からのズレ等  
(2) 測定装置等

Yes

No

リスク評価結果

品質に影響を及ぼす

Yes

不適

No

品質試験の実施

Yes

適

Yes

出荷

## 最後に:

### 1. RTRに関する議論の主な論点:

①RTRを設定した場合にも、承認書レベルにおいて、最終製品の規格及び試験法を設定すべきであること。

→ 単にモニターするといった内容の記載ではない。

②最終製品の試験を実施するケースをあらかじめ明確にしておくことである。

→ デシジョンツリー（研究班の案では申請書にデシジョンツリーを記載）

### 2. リアルタイム品質管理の条件:

①製品の規格の項目に対して、どのような(中間製品の)品質特性が寄与しているかの理解が必要。

→ 品質特性の理解

②それらを製造工程中において、実際にリアルタイムに評価できること。

→ リアルタイムな評価法の構築

③工程条件の調整により品質特性が管理できること。

→ 品質特性の管理

### 3. リアルタイム品質管理(工程運転中に連続的に評価し続けること)の意義:

- (1) 品質管理のレベル向上並びに、実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。
- (2) リアルタイム品質管理の実践は、①「出荷試験の実施の減少につながる」  
②「連続的工程モニターは工程バリデーションの代替法である。」

このような内容はQ8本文や用語欄に記述されている。

「Q8,Q9,Q10の実践を通じプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする(Q10付属書の記載)。」

リアルタイムの品質管理は、従来のバリデーションに対するパラダイムシフト

リアルタイムの品質管理は、「研究開発データに基づき、工程パラメータを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」という従来のアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものである。