

平成 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・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究
重要工程におけるデザインスペースの設定及び
Control Strategy としての Real Time Release 等の研究

品質に関する概括資料 P2 モックアップ (記載例)

2009 年 3 月

本モックは、ICH Q8, Q10, Q10の原則を用いたアプローチの一例を示すことを目的として作成したものであります。読み手に原則をいかに具現化するかを理解していただくために途中の思考過程も含めて詳細に記述しました。Enhanced Approach (デザインスペース及びリアルタイムリリース) を採用する上で、科学的に妥当と考えられる事例を示したものであり、用いた構成・様式、又は技術的内容を申請の要求事項として推奨しているものではありません。

又、本モックに記載されているアプローチまたは技術的内容を全体又は部分を教育目的などで使用される場合は本研究班の成果物として引用した上でお使いくださるようお願いいたします。

目 次

| | |
|--------------------------------------|----|
| 2.3.P.1 製剤及び処方（サクラ錠、コーティング錠剤） | 2 |
| 2.3.P.2 製剤開発の経緯（サクラ錠、コーティング錠剤） | 3 |
| 2.3.P.3 製造（サクラ錠、コーティング錠剤） | 20 |
| 2.3.P.5 製剤の管理（サクラ錠、コーティング錠剤） | 30 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯（サクラ錠、コーティング錠剤） | 39 |

本モックアップについては、Quality by Design の Enhanced Approach（デザインスペース及びリアルタイムリリース）を採用する上で、科学的に妥当と考えられる事例を示したものであり、要求事項ではない。

分担研究者：

檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所

研究協力者：

浅田 隆太 医薬品医療機器総合機構
岡崎 公哉 ファイザー(株)
木越 誠 協和発酵工業(株)
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(株)
寶田 哲仁 持田製薬工場(株)
田中 伸行 アステラス製薬(株)
谷口 陽一 塩野義製薬(株)
中西 民二 医薬品医療機器総合機構
中野 善夫 日本イーライリリー(株)
日比 加寿重 アストラゼネカ(株)
松永 浩和 武田薬品工業(株)
山田 哲 持田製薬(株)

第2部 資料の概要

一般名 アモキノール

2.3 品質に関する概括資料

サクラ錠

2.3.P.1 製剤及び処方（サクラ錠、コーティング錠剤）

本品の処方は表 2.3.P.1-1 に示すとおりである。

表 2.3.P.1-1 サクラ錠 処方

| 配合目的 | 規格 | 成分名 | サクラ錠 30mg |
|---------|------|-----------------|-------------|
| | | | 1 錠(103mg)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 |

2.3.P.2 製剤開発の経緯（サクラ錠、コーティング錠剤）

2.3.P.2.1 製剤成分

本品の有効成分であるアモキノールの物理的・化学的性質は 2.3.S.1.3 一般特性に示したとおりで、分子量 450 の中性化合物であり、打錠時に製錠し難い圧縮特性を有している。

アモキノールの水に対する溶解度（20℃）は 0.015mg/mL で、水にほとんど溶けない。また、絶食時のヒト腸液に対する溶解濃度は 0.020mg/mL であった。また各種 pH の緩衝液に対する溶解性は図 2.3.P.2.1-1 に示したとおり、pH1~8 の緩衝液に溶解するアモキノールは 4mg であった。本品の有効成分含量が 30mg であることから、生物薬剤学的製剤分類（BCS）によると溶解性が低い化合物となる。25℃における 1-オクタノール/水分配係数（logD）は 2.6 で、Caco 2 細胞膜での透過性を確認した結果、BCS によると透過性が高い化合物となる。

以上の結果より、アモキノールは BCS クラス 2（溶解性が低く、透過性が高い）の化合物である。

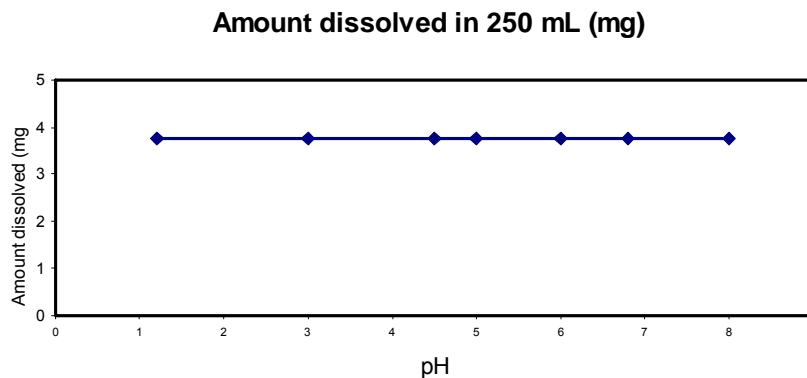


図 2.3.P.2.1-1 各種 pH 緩衝液に対するアモキノールの溶解性

本品の賦形剤としてリン酸水素カルシウム水和物及び D-マンニトール、崩壊剤としてデンプン、グリコール酸ナトリウム、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを選択した。

注) 各添加剤の選択理由及び配合試験結果等を後述する必要がある。

2.3.P.2.2 製剤

1) 製剤開発戦略

本剤では従来の経験に基づくアプローチに加え、より体系的なアプローチ（Quality by Design: QbD又はEnhanced Approach）に基づく製剤開発を行った。これまでの製造知識及び経験に加え、実験計画法の利用、品質リスクマネジメントの利用、更に、本製剤処方及び製造工程の体系的な評価、つまり、原薬及び製剤の重要品質特性及び重要工程の特定及びデザインスペースの構築、製造工程の深い理解に基づくリアルタイムリリースの実施及び製品ライフサイクルの全期間を通じた継続的な品質の改善を意図した。

本製剤における最終的な製造工程及び品質保証のための管理戦略の構築は、以下のアプローチで取り組んだ。

1. 標的製品プロフィール（Target Product Profile）の設定及び初期リスク評価
2. 製剤処方及び製造工程のリスク評価
3. 重要工程（Critical Step）の特定及び重要工程が錠剤の品質特性（Quality Attribute）に及ぼす影響の検討
 - 原薬の粒子径の製剤の溶出性並びにin vivo吸収性に及ぼす影響の検討
 - 滑沢剤混合工程の検討
 - 打錠工程の検討
 - 主要因子・相互作用の確認
4. その他工程の錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討
 - 混合工程の均一性に及ぼす影響の検討
5. DS（Design Space）の検討及び構築
6. 重要工程におけるRTR（Real Time Release）の検討及び構築
7. 管理戦略適用後のリスク評価

上記のアプローチに従い、初期リスク評価として予備危険源分析（PHA）を用い、製造工程のリスク評価及び管理戦略適用後のリスク評価では欠陥モード影響解析（FMEA）を用いた。本剤のパイロットプラントスケールの製剤を用いて、リスク評価結果に基づき製剤開発を行った結果、原薬粒子径が溶出性に、打錠圧が錠剤硬度に影響を及ぼす可能性が高いことがわかった。したがって、打錠用顆粒の混合工程及び打錠工程を重要工程とすることとした。ただし、in vivo試験において、粒子径が錠剤からの薬物の溶出性に影響し、生体内での薬物挙動に影響を与えるが、粒子径が5～50 μm の範囲では同等な溶出性並びにin vivo吸収性を示すことが確認できた。また、打錠圧は最終製剤の品質に影響を及ぼす可能性が低いことが検討結果から得られたことから、製造時に打錠圧を管理することで、適切な品質を保つことができると考えた。最終的に本剤のデザインスペースはインプット変数、工程パラメータ及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした（図2.3.P.2.3-8 サクラ錠のデザインスペース）。

また、混合工程での混合末の均一性及び打錠工程の打錠圧につき、モニタリング管理することにより、溶出試験、含量均一性及び含量につき、リアルタイムリリースが可能であると判断した。ただし、将来新たな製造ライン導入時には、各工程管理手法の適用について検証し、それまでは最終製剤において含量均一性、溶出試験及び含量試験を適用することとした。

なお、工程の出力の評価を解析した結果、管理すべきパラメータをすべて特定することができた。更に各パラメータは製造スケールに依存しないことが確認できた。したがって、製造スケールの変更は、これらのパラメータで管理できると判断した。

2) 標的製品プロフィール

製剤開発を行うに当たり考慮した標的製品プロフィールを表 2.3.P.2.2-1 に示す。

表 2.3.P.2.2-1 サクラ錠の標的製品プロフィール

| | |
|--------------------------------|---|
| 力価及び剤型 | 有効成分 30mg を含有する即放性錠剤 |
| 有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目設定 | 定量、製剤均一性（含量均一性）及び溶出性 |
| 性状及び硬度 | 輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤 |
| 外観 | 患者が服薬遵守できる大きさのフィルムコート錠とする。 30mg 錠の総質量が約 100mg で直径を約 6mm とする。 |

3) 初期リスク評価

2.3.S.1.3 一般特性に示した物理的・化学的性質より、本品の品質に影響する初期リスク評価を行った結果を表 2.3.P.2.2-2 にまとめ、図 2.3.P.2.2-1 に示した。

製剤開発前の初期リスク評価において、原薬粒子径、添加剤及び水分が品質に及ぼす可能性のある工程インプットであると評価した。

表 2.3.P.2.2-2 サクラ錠の初期リスク評価

| 因子 | リスク評価 |
|------|---|
| 原薬 | 溶解性が低く、透過性が高いことから、粒子径が生体内での薬物挙動に影響を与える可能性がある。 |
| 添加剤 | 難溶性（無機物）の添加剤は溶出性に影響を与える。 可溶性（有機物）の添加剤は打錠時の圧縮特性に影響を与える。 疎水性の添加剤（滑沢剤）は溶出性に影響を与える。 |
| 製造工程 | 原薬が加水分解されるため、湿式造粒は選択できない。 混合工程は原薬の均一な分布を確実にするため、分級へ繋ぐ際に必要以上に時間をかけないように制御する必要がある。 滑沢剤の過剰混合は表面の疎水性を増大させ、溶出を遅延させる。 混合工程において混合均一性を管理する必要がある。 過剰な打錠圧は崩壊時間及び溶出を遅延させる。 |

| | 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 |

図 2.3.P.2.2-1 初期リスク評価要約

2.3.P.2.2.1 製剤設計

前述の初期リスク評価から、アモキノールは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、直打法による製造を選択した。

一連の可溶性及び難溶性の賦形剤との配合変化を確認した結果、乳糖は除外することとした。打錠時の圧縮特性及び添加剤の溶解性を考慮し、2種類の賦形剤を添加することとした。

初期の実験計画検討において、賦形剤としてリン酸水素カルシウム水和物及びD-マンニトール、崩壊剤としてデンプングリコール酸ナトリウム、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを選定し、評価を行うこととした。なお、ステアリン酸マグネシウムの比表面積が溶出性に影響を及ぼす可能性があるため、原材料管理として比表面積を測定する。

上記の添加剤選定の後、実験計画法に基づき、賦形剤の量を2～3水準に変え、製造した錠剤の品質特性を検討した結果、表2.3.P.1-1に示す処方を選択した。

適切な錠剤であることを判断するための品質特性として、錠剤硬度を80N以上とし、溶出性、摩損・欠け等の外観、含量均一性及び安定性について評価した。

また、原薬の苦味をマスキングするためフィルムコートを実施することとした。

上記の製剤設計により、初期リスク評価時に重要パラメータとなりうると評価した賦形剤及び水分管理のリスクは回避できると考える。

注) 上記に加えて、開発段階で臨床試験に用いた製剤の処方変更の経緯や同等性評価の結果等について述べる必要がある。

2.3.P.2.2.2 過量仕込み

過量仕込みは設定していない。

2.3.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質

有効成分であるアモキノールの溶解性は低く、透過性は高い。よって、消化器からの吸収は良好であると考えられる。懸濁剤を用いた第 1 相臨床試験の結果より、1 日 1 回投与で適切な半減期を示し、消化器内において安定であることが示唆された。

2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯

1) 製造工程のリスク評価

実生産スケールの製剤処方及び製造工程の確立に向けて、欠陥モード影響解析（以下 FMEA とする）を用いてリスク分析を行った。

FMEA の詳細は、3.2.P.2.3 に記載するとおりで、リスク優先数（RPN）40 以上を高リスク、20 以上 40 未満を中リスク、20 未満を低リスクとした。

その結果、図 2.3.P.2.3-1 に示すとおり、原薬粒子径、滑沢剤添加量、滑沢剤混合時間及び打錠圧が製剤の品質に影響を及ぼす可能性が高いことが判明した。なお、原薬粒子径は初期リスク評価時同様、重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットである。初期リスク評価に重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットであると特定した添加剤及び水分管理は直打法を採用したことでリスクが軽減されたことから FMEA のリスク評価項目から削除したが、一方で、新たに打錠圧は高リスクで重要工程パラメータとして特定することとした。

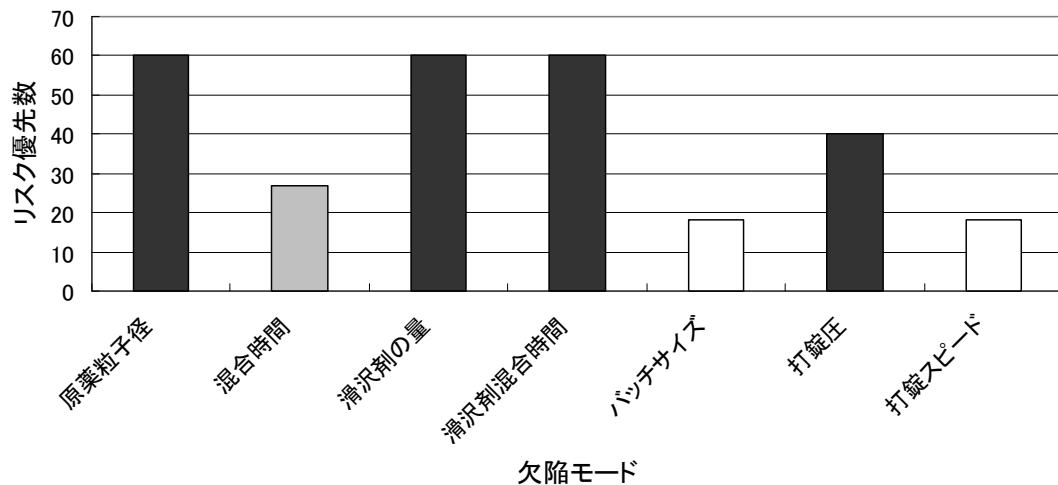


図 2.3.P.2.3-1 サクラ錠の製剤処方及び製造工程の FMEA リスク分析結果

2) 重要工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響

2)-1 評価条件の検討

各重要工程パラメータが製剤の品質に及ぼす影響を評価するに当たり、まず、品質に影響を及ぼす可能性のあるパラメータとして、原薬粒子径、滑沢剤混合条件及び打錠圧を変動させた錠剤間で識別能を有し、且つ、ヒト血中濃度プロファイルの変動と相関性を有する溶出試験条件を検討した。

2)-1-1 溶出性評価法の開発

0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液を用いた溶出試験法により、原薬粒子径、滑沢剤添加量及び打錠圧を変動させて製造した錠剤を測定したところ、図 2.3.P.2.3-2 に示すとおり、錠剤間の識別能を有し、特に大きな粒子径の原薬を配合すると溶出速度が大きく遅延することを確認した。このことから、本溶出試験法は製造パラメータを変動して製造された錠剤間で高い識別能を有することが確認できた。

なお、溶出試験法の詳細は、2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）及び 2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーションの項に示している。

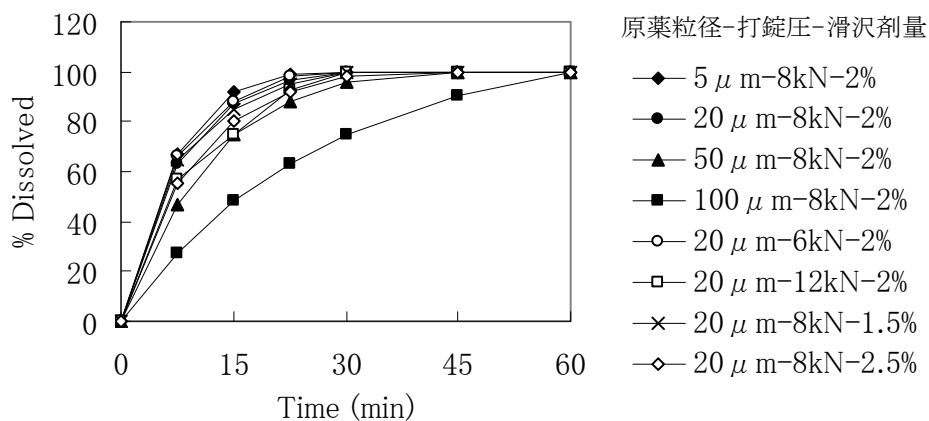


図 2.3.P.2.3-2 原薬粒子径 (D90%)、打錠圧又は滑沢剤量を変動した錠剤からの溶出プロファイル

2)-1-2 *in vivo* 試験

2)-1-1 において確認した、異なる粒子径の原薬を配合して製造した錠剤を用いて *in vivo* 試験を行い、血中濃度プロファイルを測定したところ、図 2.3.P.2.3-3 に示すとおり、各錠剤間で異なる血中濃度プロファイルを示し、粒子径の増大とともに C_{max} が低下し、 T_{max} がやや遅延する傾向が得られた。特に、粒子径が $100\mu\text{m}$ の原薬を配合した錠剤は、 $50\mu\text{m}$ 以下の原薬粒子径の結果と比べて有意に低い C_{max} 並びに AUC となった。本 *in vivo* 試験の詳細については、2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価に示した。

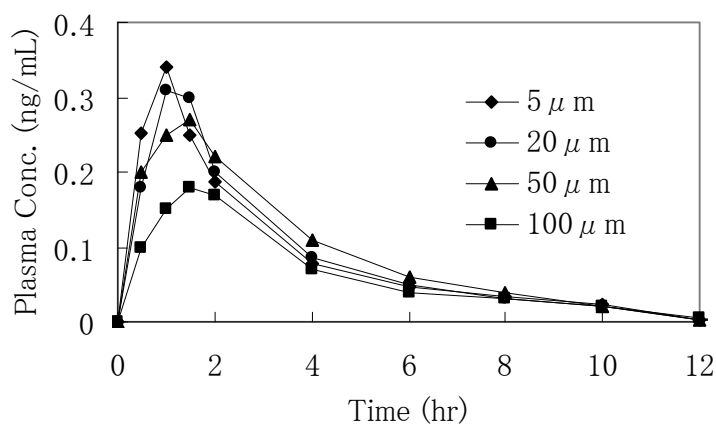


図 2.3.P.2.3-3 血中濃度プロファイル

2)-1-3 IVIVC (*in vitro/in vivo* 相関性)

前述 2)-1-1 溶出性評価法の開発及び 2)-1-2 *in vivo* 試験の結果より、設定した溶出試験はパラメータを変動させて製造した錠剤の識別能を有すると共に *in vivo* 試験結果との相関性を認めた。よって、本溶出試験法による評価を行うことによりデザインスペースを構築し、製造する錠剤の品質を評価することができると考えた。

2)-2 原薬粒子径の影響

図 2.3.P.2.3-2 に示したように、粒子径(D90)が $100\mu\text{m}$ の原薬を配合すると溶出速度が大きく遅延することが確認されたが $5\sim 50\mu\text{m}$ の間では同等な溶出挙動を示した。また、1)-1-2 *in vivo* 試験に示した通り、粒子径が $100\mu\text{m}$ の原薬を配合した錠剤を経口投与した場合は、 C_{max} 及び AUC が低かったものの、 $50\mu\text{m}$ 以下の原薬を配合することにより高いバイオアベイラビリティが得られた。

このことから、2.3.P.2.2.3) 初期リスク評価で述べたように、アモキノールは溶解性が低く、透過性が高いことから、粒子径が錠剤からの薬物の溶出性に影響し、生体内での薬物挙動に影響を与えるが、 $5\sim 50\mu\text{m}$ の範囲では同等な溶出性並びに *in vivo* 吸収性を示すことが確認できた。しか

しながら、粒子径の増大に伴い溶出率の低下、Cmax の低下及び Tmax の延長傾向を認めるため、より厳密に管理するため上限を 20 μ m にすることとした。

2)-3 滑沢剤混合工程の影響

滑沢剤量と滑沢剤混合時間をそれぞれ 3 水準変動させ、製造した錠剤からの溶出性並びに錠剤硬度に及ぼす影響について検討を行った。その結果、いずれの条件で製造した錠剤も同等な溶出性を示したが、滑沢剤量の増加並びに混合時間の延長に従い、錠剤硬度が低下する傾向を認めた（図 2.3.P.2.3-4）。ただし、評価した範囲においては工程管理値として設定する 80N を大きく上回るものであり、これらパラメータの溶出性並びに錠剤硬度に対する影響を確認でき、滑沢剤量として 2% の妥当性が確認できた。

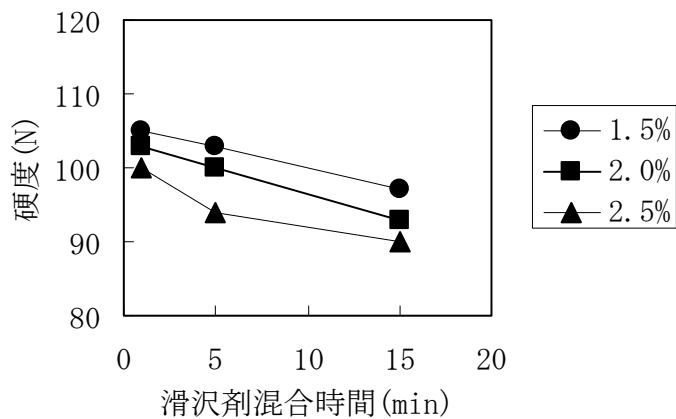


図 2.3.P.2.3-4 滑沢剤量及び滑沢剤混合時間と、錠剤硬度との相関

2)-4 打錠工程の影響

打錠工程のパラメータを検討し、錠剤の含量均一性、錠剤硬度、溶出性、錠剤強度に与える影響を調査した。打錠圧が低い場合、錠剤硬度及び強度がわずかに低下する傾向を示したものの、目標とする錠剤品質が確保できた。一方、打錠圧が高い場合、初期の溶出率が低下する傾向を示し、目標とする 30 分 80%以上を維持することが困難であった。打錠機の回転数を上昇させた場合においては、含量均一性の判定値が上昇する傾向を示すものの 15.0%以下を十分に満足した。以上の結果から、錠剤の平均質量及び打錠圧(6~10kN)を工程管理することとした。

表 2.3.P.2.3-2 打錠工程のパラメータ検討結果

| 打錠条件検討項目 | | | 錠剤特性 | | | |
|------------|----------------|-----------|-------------|-----------------|-------------|--------------------------|
| 打錠機 回転数 | 攪拌フィー ダー回転数 | 打錠圧 kN | 含量均一性 試験 | 30 分の 溶出率(%) | 錠剤硬度 (N) | 錠剤強度 (F 式強度, 摩損度%) |
| 40rpm | 40rpm | 6 | 2.2 | 97 | 90 | 0.5 |
| | | 8 | 1.9 | 95 | 109 | 0.3 |
| | | 10 | 1.7 | 85 | 131 | 0.1 |
| | | 12 | 2.4 | 75 | 159 | 0.1 |
| 80rpm | 60rpm | 6 | 3.6 | 97 | 81 | 0.6 |
| | | 8 | 3.7 | 97 | 104 | 0.4 |
| | | 10 | 3.1 | 86 | 123 | 0.1 |
| | | 12 | 3.8 | 73 | 141 | 0.1 |

2)-5 主要因子・相互作用の確認

前述の検討結果から、原薬粒子径が薬物の溶出性に、滑沢剤混合条件が錠剤硬度に、また打錠圧がその両方に影響を及ぼすが、原薬粒子径は 5~50 μ m の範囲で同等な溶出性を示すことが確認でき、打錠圧並びに滑沢剤混合時間はそれぞれ 6~10kN、1~15 分の幅で目標とする品質の製剤を製することができることを確認してきた。そこで、これらパラメータ間の相互作用並びに製剤特性や製造性に与える影響を検討し、製造法の堅牢性を評価することを目的とし、 L_9 (3^4) の直行表に各因子を割り付け、これまでの検討実績を網羅する水準幅で錠剤を製造した。得られた各製剤特性値について重回帰分析を行い、各種特性値に対する各パラメータの寄与率ならびに有意性を確認したところ、パラメータ間の相互作用は認められない結果がえられた。

表 2.3.P.2.3-1 L_9 (3^4) 直行表に割り付けた実験計画

| 列番 No. | 原薬粒子径 (μ m) | 滑沢剤量 (%) | 滑沢剤混合時間 (min) | 打錠圧 (kN) |
|-----------|---------------------|-------------|------------------|-------------|
| 1 | 5 | 1.5 | 1 | 8 |
| 2 | 5 | 2 | 5 | 10 |
| 3 | 5 | 2.5 | 15 | 12 |
| 4 | 20 | 1.5 | 5 | 12 |
| 5 | 20 | 2 | 15 | 8 |
| 6 | 20 | 2.5 | 1 | 10 |
| 7 | 50 | 1.5 | 15 | 10 |
| 8 | 50 | 2 | 1 | 12 |
| 9 | 50 | 2.5 | 5 | 8 |

3) その他工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響

3)-1 混合工程の均一性に及ぼす影響の検討

本品は、初期リスク評価時において、原薬が加水分解されるために湿式造粒は選択できないと判断し、直打法を採用した。リスク評価では中等度として判定されたが、混合時間及び回転速度等の混合条件、並びに原薬粒子径は含量均一性に影響を及ぼすことが想定されることから、混合工程におけるパラメータ変動が均一性に及ぼす影響を把握するため、混合末の均一性について小スケールでの製造実験計画をたて評価を行った。粉末の混合均一性はサンプリングした試料を液体クロマトグラフィー（HPLC）にて試験すると共に、インライン近赤外吸収スペクトル測定法（以下 NIR とする）で確認した。

本検討により、工程パラメータの極端な変動に対する混合工程の頑健性が確認できた。一方で因子の変動が重なった場合（原薬粒子径が大きく、V 型混合機を使用し、混合時間を短く、混合速度を遅くした場合）、混合均一性の相対標準偏差が 6.5%と、ばらつきが大きくなる傾向を認めた。

結果として、原薬粒子径、混合機の種類及び混合速度の各パラメータにつき、今回実験した範囲内で変動させても、インライン NIR でモニタリングし、混合均一性の相対標準偏差が 6%未満となった時点で混合を終了することで、目的とする含量均一性を有する錠剤を製造することができると考える。しかしながら、混合均一性については打錠時にも影響を受けると考えられるため、打錠時のばらつきも考慮した上で、混合均一性の相対標準偏差が 3%未満となった時点で混合を終了することとした。

NIR モニタリングシステム法については、3.2.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロールに記載した。

変動因子：

- 時間：2~16 分
- 混合速度：10~30rpm
- 装置：ドラム型及び V 型混合機
- 原薬粒子径：D90 = 10 及び 50 μ m

表 2.3.P.2.3-1 混合工程パラメータ検討実験計画

| 実験 No. | Run | 条件 | 混合時間 (分) | 回転速度 (rpm) | 混合機 | 粒子径 D90 (μ m) |
|--------|-----|----|-------------|---------------|------|-----------------------|
| 1 | 2 | 変動 | 2 | 10 | V 型 | 10 |
| 2 | 7 | 変動 | 16 | 10 | V 型 | 50 |
| 3 | 10 | 変動 | 2 | 30 | V 型 | 50 |
| 4 | 5 | 変動 | 16 | 30 | V 型 | 10 |
| 5 | 6 | 変動 | 2 | 10 | ドラム型 | 50 |
| 6 | 1 | 変動 | 16 | 10 | ドラム型 | 10 |
| 7 | 8 | 変動 | 2 | 30 | ドラム型 | 10 |
| 8 | 11 | 変動 | 16 | 30 | ドラム型 | 50 |
| 9 | 3 | 標準 | 9 | 20 | V 型 | 30 |
| 10 | 12 | 標準 | 9 | 20 | ドラム型 | 30 |
| 11 | 9 | 標準 | 9 | 20 | V 型 | 30 |
| 12 | 4 | 標準 | 9 | 20 | ドラム型 | 30 |

注) 上記の実験における含量均一性の結果を提示する必要がある。

4) 製造工程の品質に及ぼす影響

製造工程検討の間に確認した主なパラメータが品質に及ぼす影響を評価し、要約を図 2.3.P.2.3-5 に示した。原薬粒子径が溶出性に、打錠圧が錠剤硬度に影響を及ぼす可能性が高いという結果となった。ただし、前述 2)-4 打錠工程の影響検討において、打錠圧は 6~10kN の幅で目標とする品質の製剤を製することができることを確認している。

| | 臨床上の品質 | | | 物理的品質 | |
|------------------|--------|----|-------|-------|----|
| | 溶出性 | 定量 | 含量均一性 | 外観 | 硬度 |
| 物質特性 | | | | | |
| 原薬粒子径 | ■ | | ■ | | |
| 滑沢剤比表面積 | ■ | | | ■ | ■ |
| プロセスパラメータ | | | | | |
| 混合（スピード及び時間） | | | ■ | | |
| 滑沢剤（混合スピード及び時間） | ■ | | | | |
| 打錠圧 | ■ | | | ■ | ■ |
| 打錠スピード | | | | | |
| バッチサイズ | | | | | |



図 2.3.P.2.3-5 各パラメータが品質に及ぼす影響の要約

5) 製造工程開発後のリスク評価

予定している実生産スケールの製剤及び製剤の品質に最も影響を及ぼすと思われる製造工程について FMEA を用いてリスク評価を行った。図 2.3.P.2.3-6 に示すとおり、原薬粒子径が最も最終製品の品質に影響を及ぼすという結果を得た。なお、実生産スケールに向けての製造工程確立前に実施したリスク評価において、重要品質特性であると特定した滑沢剤添加量及び打錠圧については、2)-1-1 の溶出性評価において、滑沢剤添加量及び打錠圧を変動させ、パイロットプラントスケールで製造した錠剤の溶出プロファイルに差を認めなかったことから、最終製品の品質に及ぼす影響は低いと判断し、リスクスコアが下がった。

製造工程開発後のリスク評価において中リスクと判断した欠陥モードを含む混合工程及び打錠工程、並びにリスクスコアは低いものの混合時間を管理する必要のある滑沢剤混合工程を重要工程と判断した。

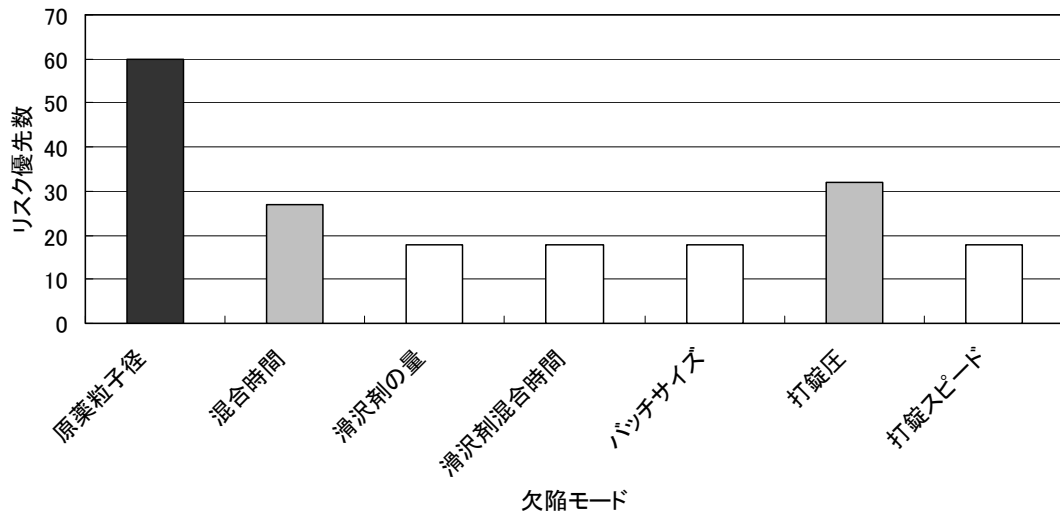


図 2.3.P.2.3-6 サクラ錠の製造工程開発後の FMEA リスク分析結果

6) デザインスペースの検討及び構築

6)-1 品質特性の管理戦略検討

临床上の品質を評価する上での指標となる特性である溶出性、含量均一性及び定量について管理戦略を検討した。

6)-1-1 溶出性

多次元解析を用いて原薬粒子径、滑沢剤比表面積、滑沢剤混合時間及び打錠圧が溶出性に及ぼす影響を明らかにした。製造工程の開発を通して、混合工程、滑沢剤混合工程及び打錠工程が溶出性に与える影響は低いことと、原薬粒子径が溶出性に最も影響を及ぼすことが分かった。よって、原薬の粒子径をデザインスペースのインプット変数として管理することとした。

6)-1-2 含量均一性

前述 3)-1 混合工程の均一性に及ぼす影響の検討において、インプット変数（原薬粒子径）及び混合工程の工程パラメータ（混合時間、回転速度及び混合機）を検討し、含量均一性に対する影響を明らかにした。本検討を通じた混合工程の理解により、図 2.3.P.2.3-7 に示す異なる管理対象項目の組み合わせを有する 2 種類の管理戦略が考えられた。管理戦略 1 の場合、装置及びスケールに依存するパラメータが多く含まれていること、インライン NIR を用いて混合均一性を確認し（相対標準偏差 3%未満）、終点を管理することで、最終製剤が含量均一性試験に適合することを確認していることと、リアルタイムリリースの採用を考慮した上で、管理戦略 2 を採用することとした。

なお、NIR を用いた混合均一性モニタリングによる混合終点管理は、製造スケール及び装置に依存しないことを確認している。

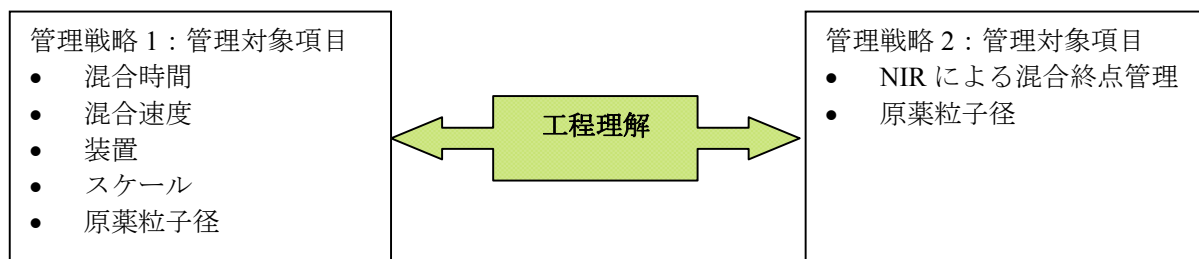


図 2.3.P.2.3-7 混合工程の管理戦略

注) 管理戦略 1 を採用した場合、原薬粒子径をインプット変数とし、混合時間及び混合速度の工程パラメータとの組み合わせで三次元のデザインスペースを構築し、提案することが可能である。

6)-1-3 定量

多次元解析を用いてインプット変数（原薬粒子径）及び工程パラメータ（混合、滑沢剤混合工程及び打錠圧等）を検討し、定量値に対する影響を明らかにした。その結果、インプット変数及び工程パラメータは定量値に影響を与えないことがわかり、製造スケールの変更が定量値に与える影響も小さいと評価した。したがって、定量値に影響を与えるインプット変数はないと判断した。よって、定量の規格を設定し、管理戦略として、錠剤の平均質量を管理することとした。

6)-2 デザインスペースの構築

本品のデザインスペースは、前述の品質特性の管理戦略の検討を基に、工程インプット（インプット変数及び工程パラメータ）及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした。

6)-2-1 インプット変数

原薬粒子径が溶出性に最も影響を与え、5～20 μm の幅で管理することで最終製剤において期待する溶出性が得られることから、デザインスペース構築に際して、インプット変数とすることとした。

6)-2-2 工程パラメータ

製造工程の開発を通して、混合工程、滑沢剤混合工程及び打錠工程が臨床上の品質を評価する上での指標となる品質特性に与える影響は低いことがわかった。これらの工程は、以下の管理を行うことで適切な品質の製剤を得ることを確認し、デザインスペースの構成要素とすることとした。

6)-2-2-1 混合工程

インライン NIR を用いて混合均一性を確認し、終点を管理することで、装置及び製造スケールに依存せず、最終製剤の適切な含量均一性が得られることが確認できていることから、デザインスペースとして NIR を用いて混合均一性の相対標準偏差を 3%未満で管理することとした。

6)-2-2-2 滑沢剤混合工程

小スケールでの検討において、滑沢剤量は 2%が妥当であることが確認でき、混合時間 1～15 分で錠剤の溶出性及び硬度に対して顕著な影響を与えないことが確認できているが、実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後に滑沢剤混合時間のデザインスペースを確立することとした。

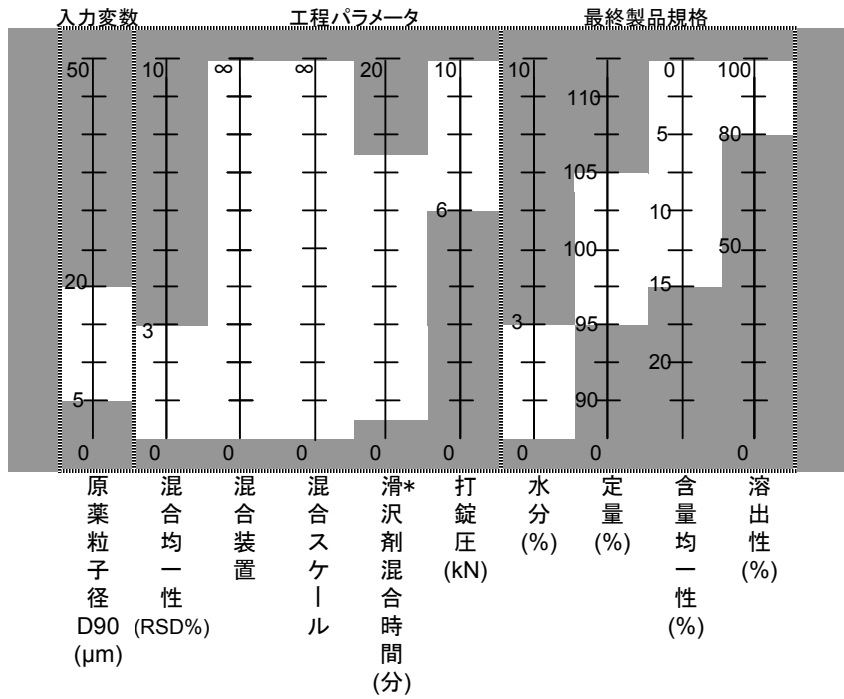
6)-2-2-3 打錠工程

打錠圧を 6～10kN で管理することにより、適切な品質の錠剤が得られることがわかったことから、デザインスペースとして設定することとした。

6)-3 最終製品規格

最終製剤の規格として、標的製品プロフィールにおいて、有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目としてあげていた定量、含量均一性及び溶出性、並びに原薬の加水分解による不純物生成を管理するため水分をデザインスペースの構成要素とすることとした。それぞれの規格値については、2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性に示している。

上記のデザインスペースの構成要素に相互作用がないことから、平行座標軸法を用いたデザインスペースを構築し、図 2.3.P.2.3-8 に示した。



* : 実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後にデザインスペースを確立する

図 2.3.P.2.3-8 サクラ錠のデザインスペース及び製品規格

7) 最終製剤の管理戦略

(1) 溶出性

図 2.3.P.2.3-5 より、品質に及ぼす影響が認められた、原薬粒子径、滑沢剤比表面積、滑沢剤混合時間及び平均打錠圧と溶出性の関係について多変量算法を確立し、最初の市販品の製造ラインに対してバリデートした。

規格及び試験方法に溶出性を設定するが、本算法を用いて製剤の溶出性の規格適合性が担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

(2) 含量均一性

混合工程においては、バリデートしたインライン NIR モニタリングシステムを設定した。よって、混合工程は一定の時間で終点管理するのではなく、フィードバック・ループにより管理することとした。

滑沢剤混合工程に先駆けて混合均一性を確保することで、錠剤の含量均一性を担保する。

また、打錠工程においては錠剤個々の打錠圧をモニタリングし、打錠圧が管理範囲に入らない錠剤は質量異常として排除し、錠剤を自動サンプリングし平均質量測定結果によりフィードバック制御する Auto Weight Control を用いて含量均一性を担保することにした。

混合工程に用いるインライン NIR モニタリングシステム法については、3.2.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロールに記載した。

規格及び試験方法に製剤均一性（含量均一性）を設定するが、混合工程での混合均一性及び打錠工程での打錠圧のモニタリングにより錠剤の含量均一性を担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

(3) 含量（定量法）

規格及び試験方法に定量を設定するが、混合工程での混合末含量及び打錠後の錠剤の平均質量で有効成分含量を担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

打錠工程後の錠剤質量の測定法については、3.2.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロールに記載した。

ただし、将来新たな製造ライン導入時には、各工程管理手法の適用について検証し、それまでは「2.3.P.5.1 規格及び試験方法」に記載の含量均一性*、溶出試験*及び含量(定量法)*を適用する。また年次安定性試験についても溶出試験*及び含量(定量法)*を適用する。

8) 管理戦略適用後のリスク評価

前述の管理戦略適用後の FMEA によるリスク分析は図 2.3.P.2.3-9 に示すとおりで、品質に影響を及ぼすパラメータは適切に管理できると考える。

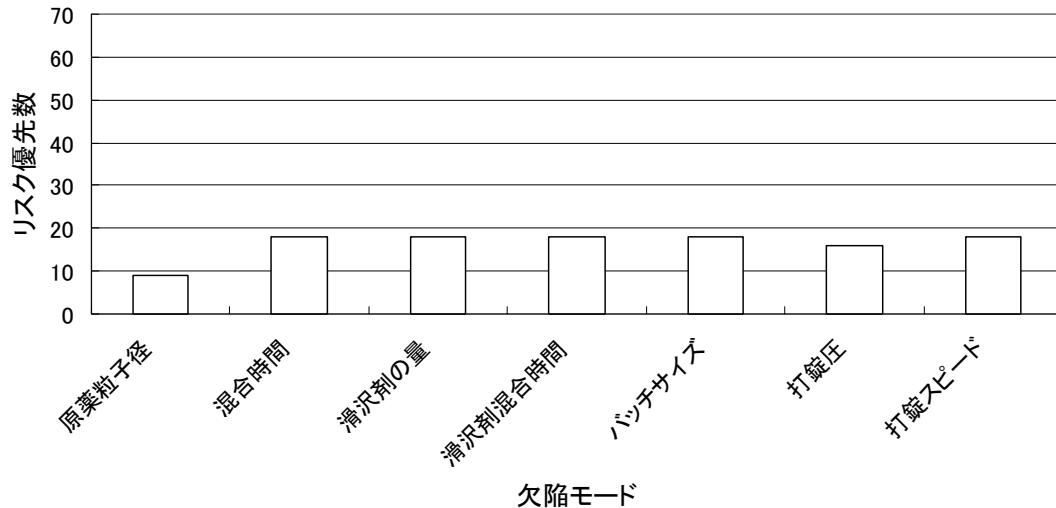


図 2.3.P.2.3-9 サクラ錠の管理戦略適用後の FMEA リスク分析結果

2.3.P.2.4 容器及び施栓系

安定性試験において、75%RH 以上の高湿度条件下で最大 3%の水分を吸着することがわかった。その後、包装・水蒸気透過試験により、ポリプロピレン・ブリスター包装を施すことにより水分吸着を 3%以下で制御できることを確認した。

安定性試験及びデザインスペースの検討より、本品がデザインスペースの範囲内で製造され、ポリプロピレン・ブリスター包装を施した場合、25℃で 24 箇月以上安定であることを確認した。

2.3.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴

微生物限度試験を設定しているが、以下の理由より出荷試験ごとに実施する必要はないと考える。

- アモキノールは微生物の増殖を促進する作用がないこと。
- 製剤製造に用いている水及び添加剤は局方に適合していること。
- 本品 10 ロットの出荷時に日局 微生物限度試験を実施すること。
- 毎年 1 ロットにつき安定性試験を実施し、モニターすること。

2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

錠剤のため記載しない。

2.3.P.3 製造（サクラ錠、コーティング錠剤）

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

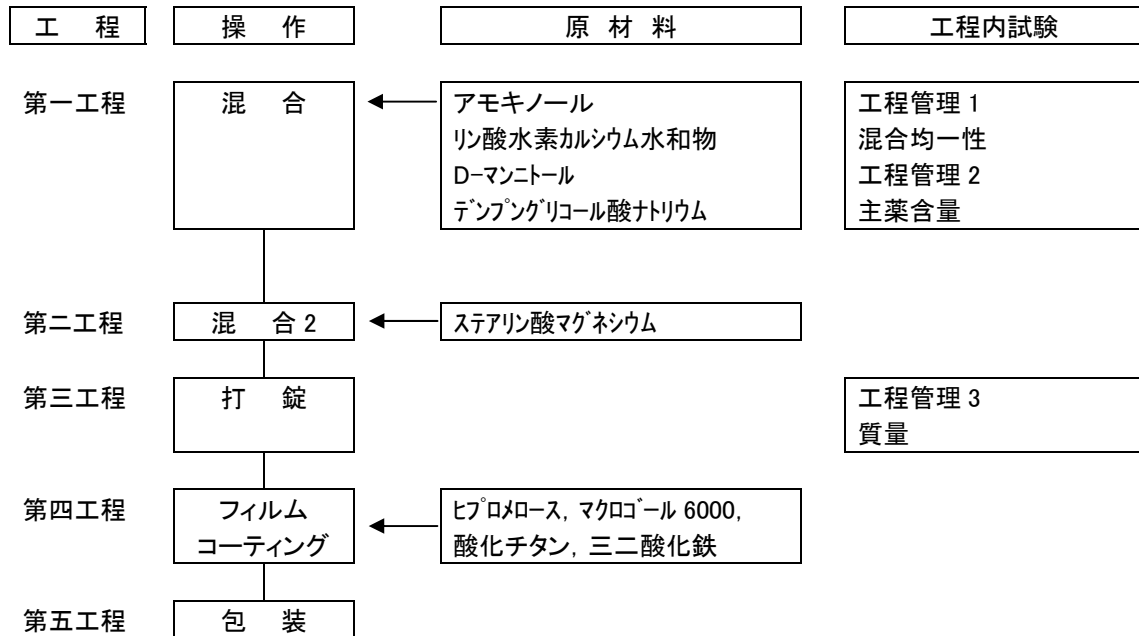


図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

2.3.P.3.3.1 製造パラメータと設定値

表 2.3.P.3.3-1 各工程の製造パラメータと原料物性

| | | |
|--------------|------|----------------------|
| 原薬 | 粒子径 | |
| ステアリン酸マグネシウム | 比表面積 | |
| 混合工程 | 混合速度 | XX rpm |
| | 混合時間 | 設定基準以内の均一性を確認した時点で終了 |
| 滑沢剤 | 混合時間 | XX ± X 分 |
| 打錠工程 | 充填速度 | XXX |
| | 打錠圧力 | XX KN |
| | 錠剤質量 | XXX ± X mg |

2.3.P.3.3.2. 管理方法

2.3.P.2.2.3.に記載した製造工程の理解から、混合工程につきデザインスペースを構築した。構築したデザインスペース内で製造するための管理及び、打錠後の錠剤質量についてモニタリングを行うこととした。

2.3.P.2 の製剤開発で示した検討結果から、表 2.3.P.3.3.2 に示すとおり、溶出試験、含量均一性及び含量につき各規格試験法に代わり工程を複合的に管理することで品質を維持できると考え、リアルタイムリリースを行うこととした。

表 2.3.P.3.3.-2 規格試験項目とモニタリングする工程及び品質特性との関係

| 規格及び試験項目 | 工程 | 品質特性 |
|----------|----|------------------|
| 溶出試験 | 原薬 | 原薬粒子径 |
| | 原料 | ステアリン酸マグネシウム比表面積 |
| | 混合 | 滑沢剤混合時間 |
| | 打錠 | 打錠圧 |
| 含量均一性 | 混合 | 主薬混合均一性 |
| | 打錠 | 質量偏差 |
| 含量（定量法） | 混合 | 混合末含量 |
| | 打錠 | 錠剤質量 |

2.3.P.3.3.3 品質特性のモニター方法

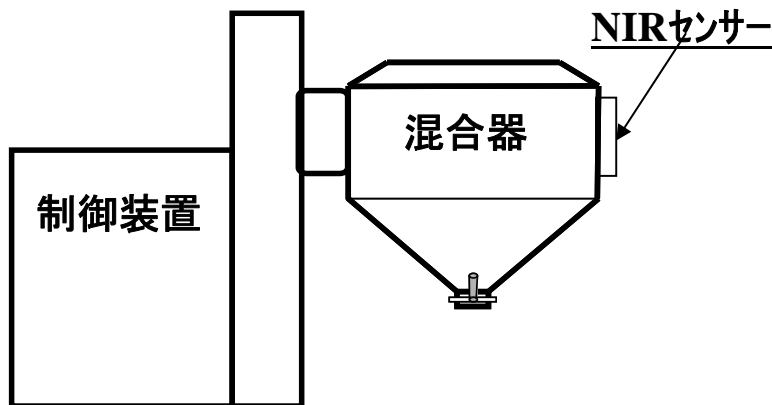
溶出試験のリアルタイムリリースとして、製造に使用した原薬粒子径及びステアリン酸マグネシウム比表面積値、製造時の滑沢剤混合時間及び打錠圧を管理項目として取り上げ、これら4項目からなる多変量式から算出される溶出率を求めることとした。

含量均一性のリアルタイムリリースとして、混合工程でインライン NIR による主薬成分のモニタリングを、打錠工程では打錠圧から換算する製剤質量のモニタリングを実施することとした。

含量のリアルタイムリリースとして、混合工程において混合末含量を測定し、打錠工程においては、工程をとおして時系列に 20 箇所からサンプリングした製剤 10 錠につき、質量を測定し、混合末含量と錠剤質量から含量を求めることとした。以下に各工程で使用するモニタリング法について記載した。

2.3.P.3.3.3.1 混合工程

パイロットプラントスケールでの混合工程における主薬の均一性につき、HPLC法とインラインNIR法を用いて確認した結果、インラインNIRが混合均一性をモニターする上で適切な方法であることが確認できたので、インラインNIR法をモニター法として採用することとした。インラインNIR法の測定条件については、センサー位置及び測定条件につき検討し、以下のとおりに設定した。また、含量RTRで採用する混合末含量については、【混合末含量：HPLC法】に記載の試験法を用いた。



装置：XXXXX

センサー据付場所：混合器側面部

測定方法 拡散反射法

光源 High energy air cooled NIR source

検出器 高感度 InGaAs 検出器

スキャン範囲 7500~4000cm⁻¹

スキャン回数 16回

分解能 8cm⁻¹

スペクトル前処理条件 MSC (Multiplicative Scatter Correction)

解析法 PLS (Partial Least Squares)法

【混合末の均一性：RTR 試験法】

混合速度 10~30rpm で稼動している混合機の外側より、ホウ珪酸ガラス製板ガラス（厚さ約1mm）を通して拡散反射型プローブを用いた近赤外吸収スペクトル測定法により試験を行い、連続した6時点の定量値の相対標準偏差により測定する。

$$\text{相対標準偏差 (\%)} = X/s \times 100$$

$$s = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2 / (n - 1)}$$

X : x_1, x_2, \dots, x_n の平均値

x_1, x_2, \dots, x_n : 試験した個々の試料に含まれる主薬含量

n : 試験した試料の全個数
 s : 試料の標準偏差

システム適合性

システムの性能

対照評価法により主薬配合量が約 100%であることが確認された混合末を用い含量を測定するとき、表示量に対し 98.0~102.0%である。

本試験では以下のキャリブレーション及びバリデーションを実施し、必要に応じ定期再バリデーションを実施した検量線を用いる。

キャリブレーション

主薬の配合量を表示量に対して 70~130%の範囲内で調製した同一添加剤配合比の混合末を少なくとも 5 含量用いる。スペクトル前処理には MSC、解析法は PLS を用いて検量線を作成する。

バリデーション

得られた検量線は実生産を反映した製造ロットを用いバリデートする。

定期再バリデーション

適切に決められた期間ごとに実製造ロットを用い検量線のバリデーションを行う。

システム適合性、キャリブレーション及びバリデーションに用いる対照評価法は【規格及び試験方法】の定量法 (RTRT) の HPLC 法を準用する。

【混合末含量：HPLC法】

混合物 XX mg を精密に量り、内標準溶液 XX mL を正確に加えて XX 分間よく振り混ぜる。この液を遠心分離して得た上澄液 XX mL をとり、移動相を加えて XX mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品 約 X.XXX g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確にとり、移動相を加えて XX mL とし、標準溶液とする。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試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積 Q_T 及び Q_S を自動積分法により測定する。

$$\text{アモキノール (C}_{XX}\text{H}_{XX}\text{N}_X\text{O}_X\text{) の量 (mg)} = W_S \times Q_T / Q_S \times X.XXX$$

W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

内標準溶液：ベンゾフェノンのアセトニトリル/水混液 (1 : 1) 溶液 (1→2000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40°C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液 (1 : 1)

流量：アモキノールの保持時間が約 X 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アモキノール、内標準物質の順に溶出し、その分離度は XX 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アモキノールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である。

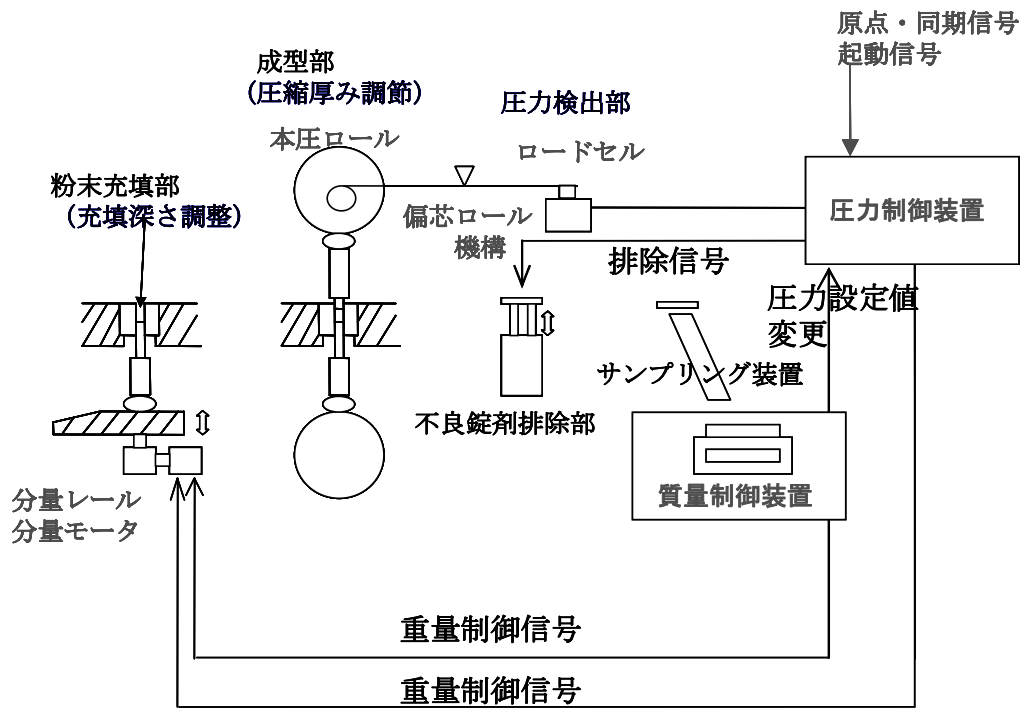
2.3.P.3.3.2.3. 打錠工程

打錠工程をととして錠剤全数につき打錠圧をオンラインでモニタリングしながら管理することにした。打錠圧力制御装置により、打錠圧力の測定情報から混合末充填量（充填深さ）の補正と許容範囲外の錠剤の系外排除がなされる。更に、定期的に自動サンプリングで計測される平均重量情報が質量制御装置により打錠機にフィードバックされ、混合末充填量（充填深さ）と打錠圧力制御装置が補正されるシステムを採用した。

天秤：XXXXX

打錠圧力測定装置：XXXXX

自動サンプリング測定装置／質量制御装置：XXXX



2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

規格試験項目のうち、含量均一性試験、溶出試験及び含量（定量法）につきリアルタイムリリースすることから、各規格試験法に代わる工程管理方法を以下に記載した。

2.3.P.3.4.1 リアルタイムリリースの対象試験項目

2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯に記載の管理戦略により、溶出試験、含量均一性及び含量につき、リアルタイムリリース可能な項目であると判断した。

2.3.P.3.4.1.1 含量均一性試験

最終製品の含量均一性を保証するために、混合工程での混合末の均一性及び打錠工程の打錠圧につき、モニタリング管理することにした。

混合工程の均一性につき、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、表 2.3.P.3.4.1.1-1 示す判定値以内となった時点で混合工程を終了する管理方法を設定した。パイロットプラントスケールでの混合後の粉末の HPLC 法による評価及び打錠後の含量均一性試験の結果から、混合工程におけるインライン NIR で混合均一性をモニタリングしながら管理することで、錠剤の含量均一性が必ず許容範囲内で管理できることを確認した。

また NIR によるモニタリング法以外の混合均一性評価が必要な場合を想定し、2.3.P.3.3.3 に混合末含量（HPLC 法）を設定した。6 箇所からサンプリングした混合末につき試験を行うことにした。NIR による判定値と同じ管理値を採用した。

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 |

打錠工程の打錠圧管理は Auto Weight Control (AWC)を用いて管理した。AWC は打錠圧力と製剤質量との間に直線的な相関関係があることを利用して、打錠圧力を測定することで錠剤質量を算出し管理する方法である。打錠圧力の管理範囲に入らない錠剤は排除することにした。本システムにより、錠剤全数の打錠圧力を管理することができ、混合工程での混合末の均一性と合わせて管理することで、製剤の含量均一性を保証することができると考え、規格試験項目の含量均一性試験の実施は通常は省略できると判断した。

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 |

2.3.P.3.4.1.2 溶出試験

応答である溶出率に対し、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平均打錠圧を因子として取り上げ、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、各因子が溶出率に及ぼす影響について検討した。得られた試験結果を用いて多変量解析を行った。各因子に係数を乗じた総和に対し、溶出試験の実験値との残差平方和が最小となる係数を求めた(下式)。

$$\text{溶出率(\%)} = 108.9 - 11.96 \times \text{原薬粒子径}[\log_{10} (d(0.9))] - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積 (cm}^2/\text{g)} - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間 (分)} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{平均打錠圧 (N)}$$

原薬の粒子径については、レーザー回折散乱法による粒度分布測定装置を用い、測定のための試料調製はせずに原薬粉末につき、乾式法により粒度分布を測定した。ステアリン酸マグネシウム比表面積は、粉体粒子表面に窒素分子を低温下で吸着させ、その量から試料の比表面積を求める方法(BET 法)を採用した。規格試験法の溶出試験に代わる工程管理項目及び管理幅を表 2.3.P.3.4.1.1-2 に示す。本システムで各工程を管理することにより、製剤の溶出性を保証することができると考え、規格試験項目の溶出試験の実施は通常は省略できると判断した。

表 2.3.P.3.4.1.1-2 工程管理項目と管理幅

| 工程管理項目 | 管理幅 |
|------------------|-------|
| 原薬粒子径 | XX-XX |
| ステアリン酸マグネシウム比表面積 | XX-XX |
| 滑沢剤混合時間 | XX-XX |
| 打錠圧 | XX-XX |

2.3.P.3.4.1.3 含量

混合工程で得られる混合末中の主薬含量につき HPLC による工程管理試験を設定した。パイロットプラントスケールにおいて、錠剤質量は製造工程をとおして時系列に 20 箇所からサンプリングした各 10 錠の質量について測定した。これらの工程管理幅につき、表 2.3.P.3.4.1.3-1 に示す。これらの管理により、本製剤の含量については、混合工程での混合末中の主薬含量と打錠後の製剤質量と理論質量から得られる補正值を用いて計算される含量値(下式)を出荷判定に利用でき、従来の出荷試験項目の含量試験の実施は通常は省略できると判断した。

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

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 |

2.3.P.3.4.2. 試験方法（分析方法）のバリデーション

混合工程における原薬の混合均一性試験に用いる NIR モニタリング試験法につき、検量モデルの作成及びバリデーションについて実施した。

① 検量モデルの作成（キャリブレーション）

主薬の配合量を表示量に対して 70～130%の範囲内で調製した 5 水準の混合末を用いた。サンプリングは混合末 1 水準につき 10 箇所行った。この操作を異なる混合末を用いて 3 回繰り返し、計 150 サンプルを採取し検量線作成に用いた。実測値測定については規格及び試験法の製剤均一性試験の定量法(HPLC 法)をバリデーションに用いる対照評価法として用いた。検量線モデル作成の結果、含量理論値±30%の範囲について良好な直線性及び実測値との相関性を確認した。

NIR 測定にはファイバースコープを用いた。検量線の作成には X X 社の Y ソフトウェアを用いた。解析には PLS(Partial Least Squares)法を用い、検量線の最適化計算を行った。

最適化で得られた結果は表 2.3.P.3.4.2-1 に示す。

表 2.3.P.3.4.2-1 検量線の検定結果

| 項目 | 結果 |
|---------------|---------------------------|
| 解析波長領域 | 6100-5500cm ⁻¹ |
| スペクトル前処理条件 | MSC |
| PLS 成分数 | 5 |
| 重相関係数 | 0.985 |
| RMSECV (標準偏差) | 0.67 |

検量モデルに用いたローディングスペクトルは原薬のスペクトルと類似していることが確認でき、このモデルの妥当性が示された。

② 検量モデルの検定（バリデーション）

検定用サンプルは 50 サンプルについて行った。キャリブレーション時と同様に主薬配合量 70～130%の範囲で調製した 5 水準の混合末試料を用いてバリデーションを行った結果は表 2.3.P.3.4.2-2 に示した通り、良好であった。

表 2.3.P.3.4.2-2 検量線の検定結果

| 項目 | 結果 |
|--------------|-------|
| 重相関係数 | 0.981 |
| RMSEP (標準誤差) | 0.75 |

③ 実生産設備の検定

実生産スケールで製造した混合末 3 ロットにつき、各ロット 10 箇所サンプリングした合計 30 測定値を①で作成した検量線に組み込み、検量線を補正した。今回実生産ロットから得た NIR 測定値と HPLC 法の結果は良好な相関関係を示した。

2.3. P.3.5 プロセスバリデーション／プロセス評価

採用しているリアルタイムリリース試験項目は、生産規模の変動があった際には、再キャリブレーションする。申請段階ではパイロットプラントスケールで製造した3ロットを用いて評価したが、商用生產品の初回3ロットを用いて同様なプロセス評価研究を実施し、パイロットプラントスケールの結果と差がないことを確認する。

2.3.P.3.5.1 混合工程（含量均一性評価結果）

パイロットプラントスケールで製造した3ロットにつき、混合工程において測定された均一性の結果は、いずれも管理値の範囲内で混合工程を終了した。

打錠後の含量均一性につき紫外可視吸光度測定法により確認した結果、含量は表示量の96.4～102.3%、RSDは1.4%～1.8%であり、いずれのロットも一般試験法・製剤均一性試験法の判定基準に適合した。

表 2.3.P.3.5.1-1 含量均一性試験結果の比較

| | 含量(%) | | |
|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | ロット XX1 | ロット XX2 | ロット XX3 |
| 平均値 | 99.8 | 100.1 | 101.4 |
| RSD | 1.2 | 1.5 | 1.4 |
| 紫外可視吸光度測定法による結果 | | | |
| 平均値（最小-最大） | 97.9 (96.4-102.1) | 99.1 (97.4-101.0) | 100.3 (96.5-102.3) |
| 相対標準偏差(%) | 1.6 | 1.4 | 1.8 |
| 判定値 | 4.4 | 3.3 | 4.4 |

2.3.P.3.5.2 混合工程（溶出性評価結果）

パイロットプラントスケールで製造した3ロットにつき、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から計算された溶出性の結果は、いずれも管理値の範囲内であった。本品の3ロットの溶出性につき溶出試験法により確認した結果、30分後の溶出率は88.4～102.5%であり、いずれのロットも溶出試験の規格に適合した。

表 2.3.P.3.5.2-1 溶出率の比較

| | 溶出率(%) | | |
|-----------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | ロット XX1 | ロット XX2 | ロット XX3 |
| 原薬粒子径 | X | X | X |
| ステアリン酸マグネシウム比表面積 | XX | XX | XX |
| 滑沢剤混合時間 | XX | XX | XX |
| 打錠圧 | XXX | XXX | XXX |
| 多変量解析結果 | 89.8 | 87.3 | 88.5 |
| 溶出試験法結果 平均値（最小-最大） | 92.8 (88.4-94.2) | 90.3 (89.0-102.5) | 91.5 (90.5-93.5) |

2.3.P.3.5.3 打錠工程（含量評価結果）

パイロットプラントスケールで製造した 3 ロットにつき、混合末含量及び打錠後の錠剤質量から計算した含量値は、いずれも管理値の範囲内であった。打錠後の含量につき含量試験（HPLC 法）で確認した結果、含量は表示量の 98.4～100.2%であり、いずれのロットも規格に適合した。

表 2.3.P.3.5.3-1 錠剤質量及び含量試験結果

| | 質量(mg) | | |
|-----------|---------|---------|---------|
| | ロット XX1 | ロット XX2 | ロット XX3 |
| 平均値 | 99.5 | 100.3 | 99.1 |
| 相対標準偏差(%) | 0.9 | 1.2 | 1.5 |
| HPLC 含量結果 | 98.4% | 100.2% | 99.1% |

2.3.P.5 製剤の管理（サクラ錠、コーティング錠剤）

本製剤の規格及び試験方法は、製剤開発の経緯、安定性試験の成績及びパイロットプラントスケールで製造したロット分析結果に基づいて設定した。

2.3.P.5.1 規格及び試験方法

本製剤の出荷試験項目の含量均一性、溶出試験及び含量（定量法）の項目に、リアルタイムリリースを採用する。それらの規格及び試験方法の項目に、リアルタイムリリースにより管理する方法の概要を記載した。また、管理戦略上必要な規格及び試験方法についても、概要及び規格について記載した。

表 2.3.P.5.1-1 規格及び試験方法

| 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 (アセトニトリル/水混液 (1:1)) | 標準品のスペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の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 (絶対検量線法) | 個々：0.2% 以下 総類縁物質：1.0% 以下 |
| 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による | |
| 含量均一性(*) | | 紫外可視吸光度測定法 (アセトニトリル/水混液 (1:1)) | 製剤均一性（含量均一性）の規定に適合する |
| 溶出試験 | | 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による | |
| 溶出試験(*) | | 装置：パドル法 試験液：0.1%ラウリル硫酸ナトリウム 試験液量：900 mL 回転数：毎分 50 回転 定量法：液体クロマトグラフ法 (絶対検量線法) | 30 分後の溶出率：Q=80% |
| 含量（定量法） | | 混合工程での混合末含量及び打錠工程の重量測定による | |
| 含量（定量法*） | | 液体クロマトグラフ法 (内標準法) | 表示量の 95.0 ~ 105.0 % |

* 「2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯」 7)最終製剤の管理戦略の項に記載の用途で使用。

2.3.P.5.2 試験方法(分析方法)

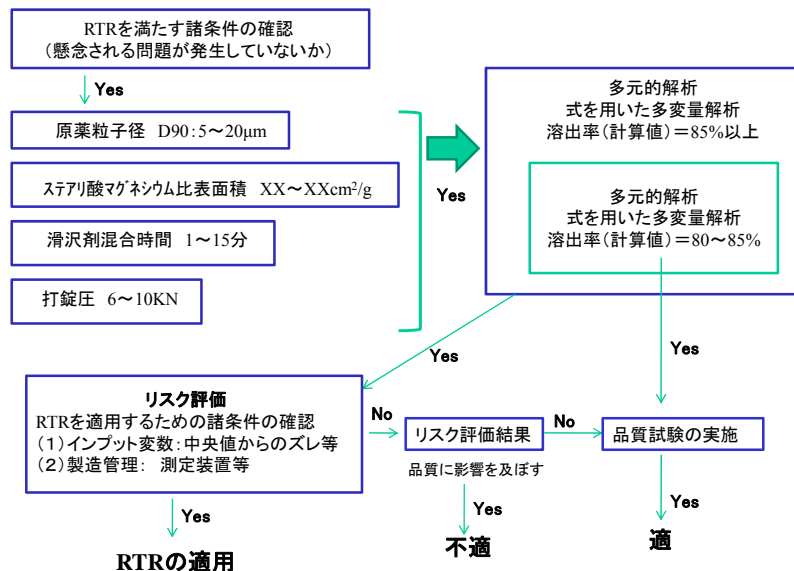
注) リアルタイムリリースに関する含量均一性、溶出性及び定量法の記載例のみを以下に示す。

含量均一性、溶出試験及び含量(定量)については、リアルタイムリリースを採用した。リアルタイムリリースに用いる試験法及び分析法のバリデーションは、「2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理」に記載した。リアルタイムリリースによる各試験項目につき、リアルタイムリリース実施の手順を記載した。またリスク評価の結果や製造サイト変更時等の管理戦略の面で実施する場合及び安定性試験で使用する場合の品質試験方法について記載する。

2.3.P.5.2.1 溶出試験

リアルタイムリリースの手順については以下のフローチャートに従って実施する。

溶出試験(デシジョンツリー)



(1) アモキノール原薬の第3工程(アモキノールの微細化)後の原薬粒子径、サクラ錠の原材料の管理におけるステアリン酸マグネシウムの比表面積、第二混合工程における混合時間及び第三工程(打錠工程)における打錠圧が、工程管理値に適合することを確認する。

(2) 以下の数式により、溶出率を求め、85%以上のときは適合とする。

アモキノール ($C_{XX}H_{XX}N_XO_X$) の表示量に対する溶出率 (%)
 $= 108.9 - 11.96 \times \text{アモキノール粒子径}[\log_{10}(d(0.9))] - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積}(\text{cm}^2/\text{g}) - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間}(\text{分}) - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{打錠圧}(\text{N})$

溶出率が 80～85% のとき、次の溶出試験により、溶出率を求め、80% (Q) のときは適合とする。

本品 1 個をとり、試験液に 0.1 %ラウリル硫酸ナトリウム試液 900 mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 X mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にアモキノール ($\text{C}_{\text{XX}}\text{H}_{\text{XX}}\text{N}_x\text{O}_x$) XX μg を含む液となるよう 0.1 %ラウリル硫酸ナトリウム試液を加えて正確に液 V' mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品 約 X.XX g を精密に量り、0.1 %ラウリル硫酸ナトリウム試液 XX mL を加えて正確に XX mL とする。この液 1 mL を正確に量り、0.1 %ラウリル硫酸ナトリウム試液を加えて正確に XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積 A_T 及び A_S を自動積分法により測定する。

アモキノール ($\text{C}_{\text{XX}}\text{H}_{\text{XX}}\text{N}_x\text{O}_x$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times X.XXX$$

W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のアモキノール ($\text{C}_{\text{XX}}\text{H}_{\text{XX}}\text{N}_x\text{O}_x$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40°C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液 (1 : 1)

流量：アモキノールの保持時間が約 X 分になるように調整する。

システム適合性

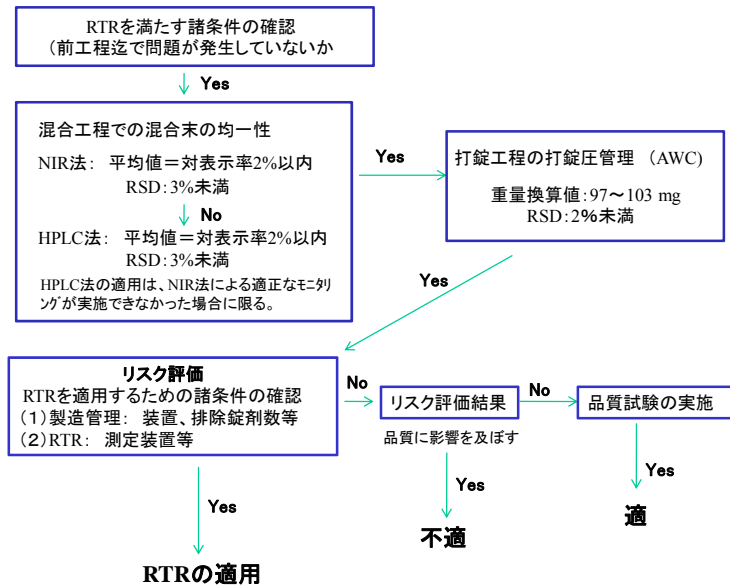
システムの性能：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、アモキノール、内標準物質の順に溶出し、その分離度は XX 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アモキノールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

2.3.P.5.2.2 含量均一性

リアルタイムリリースの手順については以下のフローチャートに従って実施する。

含量均一性試験(デシジョンツリー)



第一工程(混合工程)における混合均一性及び第三工程(打錠工程)での錠剤質量が工程管理値に適合することを確認する。

混合工程での混合末均一性モニタリングにおいて、NIR法による結果が採用できない場合、2.3P.3.3.1に記載の、混合末含量(HPLC法)に従い、6箇所からサンプリングし試験する。

リスク評価の結果、品質試験の実施が必要と判断された場合は、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、アセトニトリル/水混液(1:1) 50 mLを加えて崩壊するまで振り混ぜ、10分間超音波を照射し、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100 mLとする。この液を、孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にアモキノール標準品約X.XX gを精密に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて溶かし、正確にV mLとする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、アセトニトリル/水混液(1:1)を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長284 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

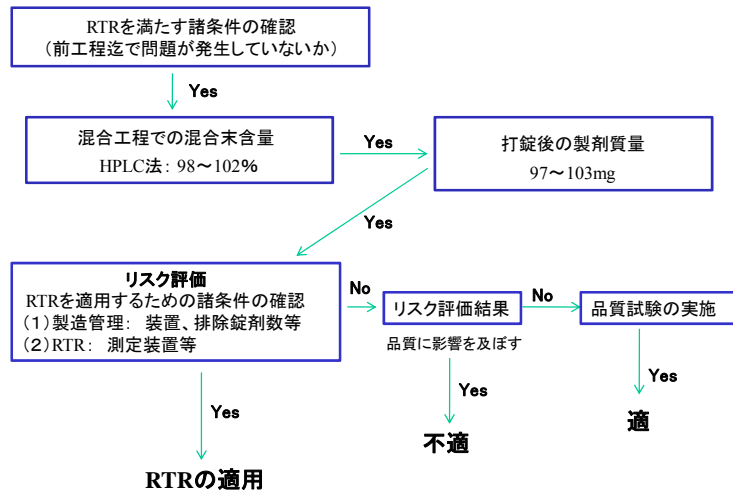
$$\text{アモキノールの量 (mg)} = W_S \times A_T / A_S \times X.XXX$$

W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

2.3.P.5.2.3 含量（定量法）

リアルタイムリリースの手順については以下のフローチャートに従って実施する。

含量(デシジョンツリー)



以下の数式により、アモキノールの量を求める。

アモキノール ($C_{xx}H_{xx}N_xO_x$) の対表示量 (%) = 第一工程(混合工程)における混合末中のアモキノール含量 (%) × 第三工程(打錠)後の錠剤質量 (mg) / C
 C : 1 錠中のアモキノール ($C_{xx}H_{xx}N_xO_x$) の表示量 (mg)

リスク評価の結果、品質試験の実施が必要と判断された場合は、次の定量法により、アモキノールの量を求める。

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。表示量に従いアモキノール X.XXX g に対応する量を精密に量り、内標準溶液 XX mL を正確に加えて XX 分間よく振り混ぜる。この液を遠心分離して得た上澄液 XX mL をとり、移動相を加えて XX mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品 約 X.XXX g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確にとり、移動相を加えて XX mL とし、標準溶液とする。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試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積 Q_T 及び Q_S を自動積分法により測定する。

アモキノール ($C_{xx}H_{xx}N_xO_x$) の量 (mg) = $W_S \times Q_T / Q_S \times X.XXX$
 W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

内標準溶液：ベンゾフェノンのアセトニトリル/水混液（1：1）溶液（1→2000）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液（1：1）

流量：アモキノールの保持時間が約 X 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，アモキノール、内標準物質の順に溶出し，その分離度は XX 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アモキノールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

2.3.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

注) 記載例として溶出試験のバリデーション結果のみを以下に示す。

2.3.P.5.3.1 溶出試験

分析法バリデーションの要約は、表 2.3.P.5.3-1 に示すとおり、直線性、真度及び精度のいずれの項目も結果は良好で分析法としての妥当性が確認されている。

表 2.3.P.5.3-1 分析法バリデーション要約

| 項 目 | 結 果 | |
|--------|---------------|-------------------------|
| 直線性 | 相関係数 | r=0.99994 |
| | 回帰式 | Y=0.00191x+0.00090 |
| | 残差平方和 | 6.8694×10 ⁻⁶ |
| 範囲 (%) | 0~150 | |
| 真度 | 回収率 (%) | 100.6 |
| | 真度の 95%信頼区間 | -1.94~2.94 |
| 併行精度 | 標準偏差 | 0.84 |
| | 相対標準偏差 (%) | 0.84 |
| | 標準偏差の 95%信頼区間 | 0.60~1.44 |
| 室内再現精度 | 標準偏差 | 0.8 |
| | 相対標準偏差 (%) | 0.8 |
| | 標準偏差の 95%信頼区間 | 0.7~1.0 |

2.3.P.5.3.2 含量均一性

<省略>

2.3.P.5.3.3 含量（定量法）

<省略>

2.3.P.5.4 ロット分析

<省略>

2.3.P.5.5 不純物の特性

<省略>

2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

注) 記載例として溶出試験の妥当性のみを以下に示す。

2.3.P.5.6.1 溶出試験

溶出試験に代わるリアルタイムリリースとして、原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、第二混合工程における混合時間及び打錠圧を管理することにした。これら4項目から算出される溶出率(%)につき、別に定めた品質試験規格である溶出率(%)=80%Q を考慮して 85%以上をリアルタイムリリース適と判断した。算出される溶出率が 80~85%の場合、リスク評価の結果、品質に影響を及ぼさないと判定された場合は、当該ロットにつき別に設定した品質試験を実施することとした。

2.3.P.5.6.1.1 溶出試験法の規格及び試験法の妥当性

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法のパドル法による溶出試験の設定を検討した。溶出率の測定には、液体クロマトグラフィーを採用した。

試験液として、第1液及び第2液を用いて、試験液量は 900mL、パドル回転数は 50 回転とし、パラメータを変動させて製造した錠剤 (P.2.3.製造工程開発の経緯参照) を試験したところ、いずれの錠剤もじゅうぶんに溶出しなかった。

次にポリソルベート 80 を 0.1%添加したところ、いずれの錠剤も 15 分でほぼ 100%溶出したものの、図 2.3.P.5.4-1 に示すとおり、錠剤間の識別はできなかった。

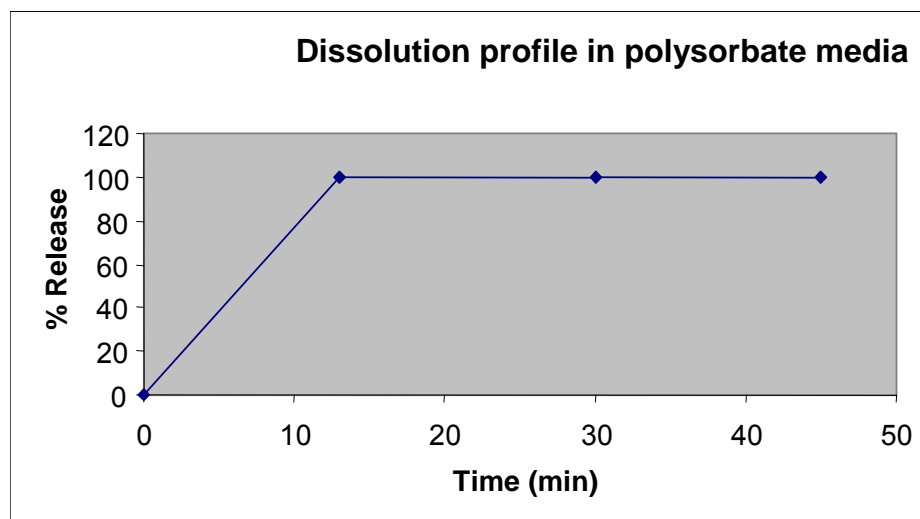


図 2.3.P.5.4-1 ポリソルベート 80 を添加した試験液での溶出プロファイル

更に0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液を用いた溶出試験法の検討を行った。

結果は図 2.3.P.5.4-2 に示すとおり、錠剤間の識別能及び溶出性もじゅうぶんであることが確認できた。

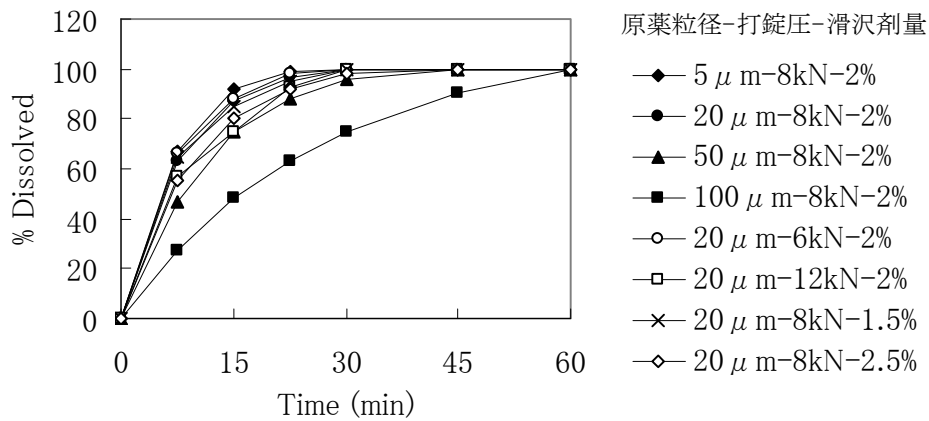


図 2.3.P.5.4-2 0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液での溶出プロファイル

上記の検討結果より、製剤間の溶出性に差を認めた0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液を選択した。またサンプリングポイントは標準製剤の溶出曲線が一定に達する試験開始30分後とした。

2.3.P.5.6.2 含量均一性

<省略>

2.3.P.5.6.3 含量 (定量法)

<省略>

第3部 品質に関する文書

一般名 アモキノール

3.2.P.2 製剤開発の経緯

サクラ錠

3.2.P.2 製剤開発の経緯（サクラ錠、コーティング錠剤）

3.2.P.2.2 製剤

3) 初期リスク評価

初期リスク評価には予備危険源分析（PHA）¹⁾を用いた。

リスク分析のために、先ず本製品の標的製品プロファイルから品質特性を以下のようにリストアップした。

- ・in vivo 挙動
- ・溶出性
- ・定量
- ・分解
- ・含量均一性
- ・外観
- ・摩損度
- ・化学的安定性
- ・物理的安定性

また、ハザードには工程インプットから品質に影響を与えると考えられる原料特性及び工程を選択して、以下のとおりリストアップした。

- ・原薬粒子径
- ・添加剤の選択
- ・製造時の水分・湿度
- ・混合
- ・滑沢剤
- ・打錠
- ・コーティング
- ・包装

PHA によるリスクアセスメントを進めるにあたって、上記のとおりリストアップした品質特性を選択したハザードに対する影響と見て、それぞれのハザードが影響に対して与えるリスクの重大性と発生確率をスコアリングした。

重大性及び発生確率の定義は、図 3.2.P.2.2-1 のとおりとした。

| 重大性 | スコア | 発生確率 | スコア |
|-----------|-----|-------------|-----|
| マイナー | 1 | ほとんど発生しない | 1 |
| メジャー | 2 | 稀に発生する | 2 |
| クリティカル | 3 | 時々発生する | 3 |
| カタストロフィック | 4 | 一定の頻度で発生しうる | 4 |
| | | 頻発する | 5 |

図 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析の重大性及び発生確率の定義

本段階でのリスク評価は、これまでの内服固形製剤の製剤化の経験や本製品の研究データをもとに製剤開発に係るチームメンバーにより定性的に評価し、評価結果はメンバー間の協議を経て決定した。また、チームメンバー間でスコアが分かれた時は、リスクの高い方を選択した。

重大性及び発生確率の定義は、図 3.2.P.2.2-2 に定性的に示すが、各定義の目安は、以下のとおりである。

¹⁾ Preliminary Hazard Analysis, Marvin Rausand, Norwegian University of Science and Technology, May 2005

重大性

- ・カタストロフィック： そのハザードによる影響の程度は、回収を招く事態となる。
- ・クリティカル： 影響の程度は、製造ラインの停止（欠品）を招く事態となる。
- ・メジャー： 影響の程度は、逸脱を生ずる事態となる。
- ・マイナー： 品質に影響しない。

発生確率

- ・頻発する： 年間 100 ロット程度の製造と仮定した場合に、月 1 回程度よりも高い発生頻度
- ・一定の頻度で発生しうる： 月に 1 回程度の頻度で発生しうる
- ・時々発生する： 1 年に 1 回程度の頻度で発生しうる
- ・稀に発生する： 10 年に 1 回程度の頻度で発生しうる
- ・ほとんど発生しない： 100 年に 1 回程度又はそれ以下の頻度で発生する

各ハザードについて重大性及び発生確率でスコアリング後、表 3.2.P.2.2-2 に示すリスクランキング表に基づいて、高リスク（H）、中リスク（M）、低リスク（L）に分類した。

高リスク及び中リスクのハザードは、製剤設計から管理戦略を経てリスクをコントロールし、低リスクにする必要がある。

| 重大性\発生確率 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------|---|---|---|---|---|
| カタストロフィック： 4 | M | H | H | H | H |
| クリティカル： 3 | L | M | M | H | H |
| メジャー： 2 | L | L | M | M | H |
| マイナー： 1 | L | L | L | M | M |

H 高リスク

M 中リスク

L 低リスク

表 3.2.P.2.2-2 予備危険源分析のリスクランキング

以上の予備危険源分析の手法を用いて、実際に各ハザードに対してスコアリング・リスクランキングした結果を表 3.2.P.2.2-1 に、要約したものを図 3.2.P.2.2-3 に示す。

表 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析結果

| ハザード | 事象 | 重大性 | 発生確率 | リスクスコア |
|----------|------------|-----|------|--------|
| 原薬粒子径 | in vivo 挙動 | 3 | 5 | H |
| 原薬粒子径 | 溶出性 | 3 | 5 | H |
| 原薬粒子径 | 定量 | 3 | 1 | L |
| 原薬粒子径 | 分解 | 2 | 1 | L |
| 原薬粒子径 | 含量均一性 | 3 | 3 | M |
| 原薬粒子径 | 外観 | 1 | 1 | L |
| 原薬粒子径 | 摩損度 | 1 | 2 | L |
| 原薬粒子径 | 安定性-化学的 | 1 | 2 | L |
| 原薬粒子径 | 安定性-物理的 | 1 | 2 | L |
| 賦形剤の選択 | in vivo 挙動 | 3 | 3 | M |
| 賦形剤の選択 | 溶出性 | 3 | 4 | H |
| 賦形剤の選択 | 定量 | 1 | 2 | L |
| 賦形剤の選択 | 分解 | 1 | 3 | L |
| 賦形剤の選択 | 含量均一性 | 2 | 2 | L |
| 賦形剤の選択 | 外観 | 3 | 3 | M |
| 賦形剤の選択 | 摩損度 | 4 | 4 | H |
| 賦形剤の選択 | 安定性-化学的 | 3 | 3 | M |
| 賦形剤の選択 | 安定性-物理的 | 3 | 3 | M |
| 製造時の水分管理 | in vivo 挙動 | 1 | 2 | L |
| 製造時の水分管理 | 溶出性 | 1 | 3 | L |
| 製造時の水分管理 | 定量 | 2 | 4 | M |
| 製造時の水分管理 | 分解 | 4 | 4 | H |
| 製造時の水分管理 | 含量均一性 | 1 | 1 | L |
| 製造時の水分管理 | 外観 | 1 | 2 | L |
| 製造時の水分管理 | 摩損度 | 2 | 2 | L |
| 製造時の水分管理 | 安定性-化学的 | 3 | 3 | M |
| 製造時の水分管理 | 安定性-物理的 | 2 | 2 | L |

表 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析結果（続き）

| ハザード | 事象 | 重大性 | 発生確率 | リスクスコア |
|------|------------|-----|------|--------|
| 混合 | in vivo 挙動 | 2 | 2 | L |
| 混合 | 溶出性 | 1 | 2 | L |
| 混合 | 定量 | 3 | 3 | M |
| 混合 | 分解 | 1 | 2 | L |
| 混合 | 含量均一性 | 3 | 3 | M |
| 混合 | 外観 | 2 | 2 | L |
| 混合 | 摩損度 | 1 | 2 | L |
| 混合 | 安定性-化学的 | 1 | 2 | L |
| 混合 | 安定性-物理的 | 1 | 2 | L |
| 滑沢剤 | in vivo 挙動 | 3 | 3 | M |
| 滑沢剤 | 溶出性 | 3 | 4 | H |
| 滑沢剤 | 定量 | 1 | 2 | L |
| 滑沢剤 | 分解 | 1 | 2 | L |
| 滑沢剤 | 含量均一性 | 3 | 3 | M |
| 滑沢剤 | 外観 | 2 | 3 | M |
| 滑沢剤 | 摩損度 | 3 | 3 | M |
| 滑沢剤 | 安定性-化学的 | 1 | 2 | L |
| 滑沢剤 | 安定性-物理的 | 2 | 2 | L |
| 打錠 | in vivo 挙動 | 3 | 3 | M |
| 打錠 | 溶出性 | 3 | 3 | M |
| 打錠 | 定量 | 2 | 2 | L |
| 打錠 | 分解 | 2 | 2 | L |
| 打錠 | 含量均一性 | 1 | 2 | L |
| 打錠 | 外観 | 2 | 4 | M |
| 打錠 | 摩損度 | 2 | 4 | M |
| 打錠 | 安定性-化学的 | 1 | 2 | L |
| 打錠 | 安定性-物理的 | 2 | 3 | M |

表 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析結果（続き）

| ハザード | 事象 | 重大性 | 発生確率 | リスクスコア |
|--------|------------|-----|------|--------|
| コーティング | In vivo 挙動 | 2 | 2 | L |
| コーティング | 溶出性 | 2 | 2 | L |
| コーティング | 定量 | 2 | 2 | L |
| コーティング | 分解 | 2 | 2 | L |
| コーティング | 含量均一性 | 1 | 1 | L |
| コーティング | 外観 | 3 | 3 | M |
| コーティング | 摩損度 | 2 | 2 | L |
| コーティング | 安定性-化学的 | 1 | 1 | L |
| コーティング | 安定性-物理的 | 1 | 2 | L |
| 包装 | in vivo 挙動 | 1 | 1 | L |
| 包装 | 溶出性 | 1 | 1 | L |
| 包装 | 定量 | 1 | 1 | L |
| 包装 | 分解 | 1 | 1 | L |
| 包装 | 含量均一性 | 1 | 1 | L |
| 包装 | 外観 | 1 | 1 | L |
| 包装 | 摩損度 | 1 | 1 | L |
| 包装 | 安定性-化学的 | 3 | 3 | M |
| 包装 | 安定性-物理的 | 3 | 3 | M |

| | 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 |

図 3.2.P.2.2-3 初期リスク評価要約

以上の製剤開発前の初期リスク評価から、原薬粒子系、賦形剤及び水分が品質に及ぼす可能性のある特性であると評価した。評価の内容は、表 3.2.P.2.2-2 に示す。

表 3.2.P.2.2-2 サクラ錠の初期リスク評価

| 因子 | リスク評価 |
|------|---|
| 原薬 | 溶解性が低く、透過性が高いことから、粒子径が生体内での薬物挙動に影響を与える可能性がある。 |
| 添加剤 | 難溶性（無機物）の添加剤は溶出性に影響を与える。 |
| | 可溶性（有機物）の添加剤は打錠時の圧縮特性に影響を与える。 |
| | 疎水性の添加剤（滑沢剤）は溶出性に影響を与える。 |
| 製造工程 | 原薬が加水分解されるため、湿式造粒は選択できない。 |
| | 混合工程は原薬の均一な分布を確実にするため、分級へ繋ぐ際に必要以上に時間をかけないよう制御する必要がある。 |
| | 滑沢剤の過剰混合は表面の疎水性を増大させ、溶出を遅延させる。 |
| | 混合工程において混合均一性を管理する必要がある。 |
| | 過剰な打錠圧は崩壊時間及び溶出を遅延させる。 |

3.2.P.2.3 製剤工程の開発経緯

1) 製剤処方及び製造工程のリスク評価

実生産スケールでの製剤処方及び製造工程を確立するため、欠陥モード影響解析（以下 FMEA とする）を用いてリスク分析を行った。

初期リスク評価結果をもとに因子を絞ってリスク評価し、製剤処方及び製造工程を設計する。

初期リスク評価で特定された重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットの内、添加剤の選択（難溶性、可溶性）及び造粒工程における水分の原薬への影響については直打法を選択したことから低リスクになったと判断し、FMEA のリスク評価項目から削除した。

製造工程の確立にあたり、初期リスク評価から混合工程における混合時間を重要工程と考えた。また、直打法を選択したことにより新たに打錠工程における打錠圧も重要工程であると考えた。FMEA の評価に際して、混合工程に関連してバッチサイズ、打錠工程に関連して打錠スピードも評価項目に加えた。

以上の検討結果を表 3.2.P.2.3-1 に示す。

表 3.2.P.2.3-1 評価項目検討結果

| 因子 | 初期リスク評価で特定された重要品質特性 | FMEA での評価項目（重要品質特性） |
|------------|---------------------|-------------------------------------|
| 原薬粒子径 | in vivo 挙動（溶解性） | 溶出性（BCS クラス 2 の化合物であることが確認されたことによる） |
| 添加剤の選択 | 溶出性 | 直打法を選択したことにより、評価項目から削除 |
| | 打錠時圧縮特性 | |
| 滑沢剤量 | 溶出性 | 溶出性 |
| 造粒 | 水分 | 直打法を選択したことにより、評価項目から削除 |
| 混合（混合時間） | 含量均一性 | 含量均一性 |
| 混合（バッチサイズ） | 含量均一性 | 含量均一性 |
| 混合（滑沢剤） | 溶出性 | 溶出性 |
| 打錠（打錠圧） | 崩壊性・溶出性 | 溶出性 |
| 打錠（打錠スピード） | 崩壊性・溶出性 | 溶出性 |

初期リスク評価でリストアップした因子を欠陥モードとして、FMEA による評価を行った。評価を進めるにあたって、重大性、発生確率、検出性のスコアの定義を以下のように決めた。また、重大性、発生確率及び検出性の各スコアを乗じた値（リスク優先数）が、20 未満の場合に低リスク、20 以上 40 未満の場合に中リスク、40 以上の場合に高リスクとランキングした。

本リスク評価は、製剤開発に係るチームメンバーにより評価し、評価結果はメンバー間の協議を経て決定した。また、チームメンバー間でスコアが分かれた時はリスクの高い方を選択した。

表 3.2.P.2.3-2 重大性の定義

| 重大性のランク | スコア | 備考 |
|---------------|-----|-----------------------|
| 逸脱 | 1 | 品質に重大な影響が及ぶ場合は、3 又は 4 |
| 再試験をして合格 | 2 | ——— |
| サブバッチ又はバッチ不合格 | 3 | ——— |
| 製造フローの停止 | 4 | 安定供給に影響 |
| 製品回収 | 5 | ——— |

表 3.2.P.2.3-3 発生確率の定義

| 発生確率のランク | スコア | 備考 |
|----------------|-----|--------------------------------------|
| $\leq 1/10000$ | 1 | 10000 ロットに 1 回以下の発生確率 |
| 1/1000 | 2 | 1000 ロットに 1 回以下で 10000 ロットに 1 回よりも高い |
| 1/100 | 3 | 100 ロットに 1 回以下で 1000 ロットに 1 回よりも高い |
| 1/10 | 4 | 10 ロットに 1 回以下で 100 ロットに 1 回よりも高い |
| $> 1/10$ | 5 | 10 ロットに 1 回よりも高い |

表 3.2.P.2.3-4 検出性の定義

| 検出性のランク | スコア | 備考 |
|-----------|-----|----|
| 単位操作前 | 1 | —— |
| 単位操作中 | 2 | —— |
| 連続する単位操作中 | 3 | —— |
| 最終製品試験 | 4 | —— |
| 顧客が発見 | 5 | —— |

FMEA による評価の定義をもとに各欠陥モードに対してリスク分析した結果を図 3.2.P.2.3-1 及び表 3.2.P.2.3-5 に示す。

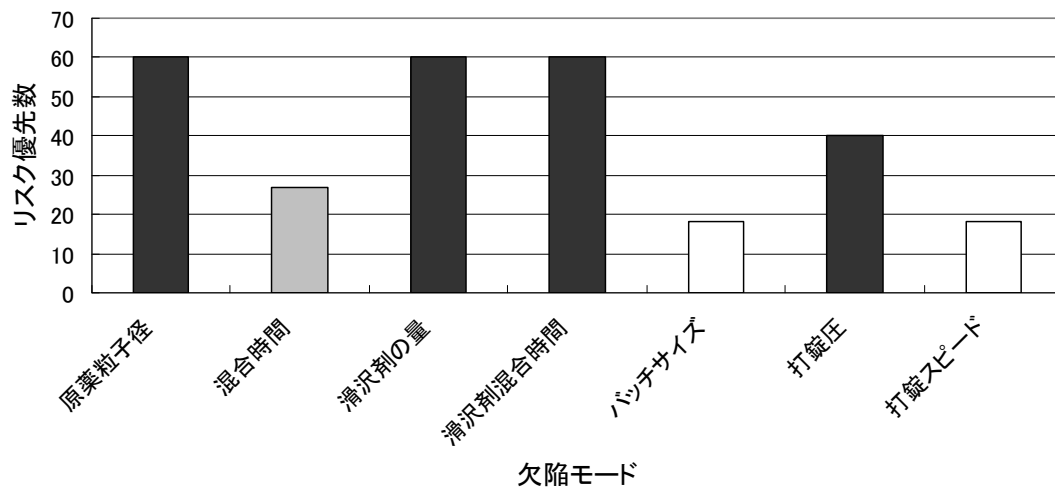


図 3.2.P.2.3-1 FMEA リスク分析結果

表 3.2.P.2.3-5 FMEA リスク分析結果

| 標的製品プロファイル/ 品質特性 | 潜在的な欠陥モード | 影響 | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | リスク優先数 |
|---------------------|-----------|------|-----|------|-----|--------|
| 溶出性 | 原薬粒子径 | 溶出低下 | 3 | 5 | 4 | 60 |
| 含量均一性 | 混合時間 | 不均一 | 3 | 3 | 3 | 27 |
| 溶出性 | 滑沢剤の量 | 溶出低下 | 3 | 5 | 4 | 60 |
| 溶出性 | 滑沢剤混合時間 | 溶出低下 | 3 | 5 | 4 | 60 |
| 含量均一性 | バッチサイズ | 不均一 | 3 | 2 | 3 | 18 |
| 溶出性 | 打錠圧 | 溶出低下 | 4 | 5 | 2 | 40 |
| 含量均一性 | 打錠スピード | 不均一 | 3 | 2 | 3 | 18 |

| 重大性 | スコア |
|---------------|-----|
| 逸脱 | 1 |
| 再試験をして合格 | 2 |
| サブバッチ又はバッチ不合格 | 3 |
| 製造フローの停止 | 4 |
| 製品回収 | 5 |

| 発生確率 | スコア |
|----------------|-----|
| $\leq 1/10000$ | 1 |
| $1/1000$ | 2 |
| $1/100$ | 3 |
| $1/10$ | 4 |
| $> 1/10$ | 5 |

| 検出性 | スコア |
|-----------|-----|
| 単位操作前 | 1 |
| 単位操作中 | 2 |
| 連続する単位操作中 | 3 |
| 最終製品試験 | 4 |
| 顧客が発見 | 5 |

| リスク優先数 | ランク |
|----------------|-----|
| ≥ 40 | |
| $20 \leq < 40$ | |
| < 20 | |

以上のリスク分析結果から、重要品質特性に影響を及ぼす可能性のある工程インプットである原薬粒子系、滑沢剤混合条件（滑沢剤量、滑沢剤混合時間）及び打錠圧を中心に製造工程を設計することとした。

4) 製造工程の品質に及ぼす影響

製造工程検討の間に確認した主な工程インプットが品質に及ぼす影響を評価するために PHA を用いた。

リスク分析のために、次の評価項目（ハザード）をリストアップした。

物質特性

- ・原薬の粒子径
- ・錠剤表面の滑沢剤量

プロセスパラメータ

- ・混合（混合スピード及び混合時間）
- ・滑沢剤混合（混合スピード及び混合時間）
- ・打錠圧
- ・打錠スピード
- ・バッチサイズ

また、事象（影響）については以下をリストアップした。

臨床上の品質

- ・溶出性
- ・定量
- ・含量均一性

物理的品質

- ・外観
- ・硬度

PHA によるリスクアセスメントを進めるにあたって、初期リスク評価同様リスクの重大性と発生確率をスコアリングした。

重大性及び発生確率の定義は、初期リスク評価と同様とした。

影響の要約の詳細を表 3.2.P.2.2-6 に、結論を図 3.2.P.2.2-2 に示した。

表 3.2.P.2.2-6 予備危険源分析結果

| ハザード | 事象 (影響) | 重大性 | 発生確率 | リスクスコア |
|------------------|---------|-----|------|--------|
| 原薬粒子径 | 溶出性 | 3 | 5 | H |
| 原薬粒子径 | 定量 | 3 | 1 | L |
| 原薬粒子径 | 含量均一性 | 3 | 3 | M |
| 原薬粒子径 | 外観 | 1 | 1 | L |
| 原薬粒子径 | 硬度 | 1 | 2 | L |
| 錠剤表面の滑沢剤量 | 溶出性 | 3 | 3 | M |
| 錠剤表面の滑沢剤量 | 定量 | 1 | 1 | L |
| 錠剤表面の滑沢剤量 | 含量均一性 | 2 | 2 | L |
| 錠剤表面の滑沢剤量 | 外観 | 3 | 3 | M |
| 錠剤表面の滑沢剤量 | 硬度 | 3 | 3 | M |
| 混合 (スピード及び時間) | 溶出性 | 1 | 2 | L |
| 混合 (スピード及び時間) | 定量 | 2 | 2 | L |
| 混合 (スピード及び時間) | 含量均一性 | 3 | 3 | M |
| 混合 (スピード及び時間) | 外観 | 1 | 2 | L |
| 混合 (スピード及び時間) | 硬度 | 2 | 2 | L |
| 滑沢剤混合 (スピード及び時間) | 溶出性 | 3 | 3 | M |
| 滑沢剤混合 (スピード及び時間) | 定量 | 2 | 2 | L |
| 滑沢剤混合 (スピード及び時間) | 含量均一性 | 1 | 1 | L |
| 滑沢剤混合 (スピード及び時間) | 外観 | 2 | 2 | L |
| 滑沢剤混合 (スピード及び時間) | 硬度 | 2 | 2 | L |
| 打錠圧 | 溶出性 | 3 | 3 | M |
| 打錠圧 | 定量 | 2 | 2 | L |
| 打錠圧 | 含量均一性 | 2 | 2 | L |
| 打錠圧 | 外観 | 2 | 4 | M |
| 打錠圧 | 硬度 | 3 | 4 | H |
| 打錠スピード | 溶出性 | 2 | 2 | L |
| 打錠スピード | 定量 | 2 | 2 | L |
| 打錠スピード | 含量均一性 | 1 | 1 | L |
| 打錠スピード | 外観 | 2 | 2 | L |
| 打錠スピード | 硬度 | 2 | 2 | L |
| バッチサイズ | 溶出性 | 1 | 1 | L |
| バッチサイズ | 定量 | 1 | 1 | L |
| バッチサイズ | 含量均一性 | 2 | 2 | L |
| バッチサイズ | 外観 | 1 | 1 | L |
| バッチサイズ | 硬度 | 1 | 1 | L |

| | 臨床上の品質 | | | 物理的品質 | |
|------------------|--------|----|-------|-------|----|
| | 溶出性 | 定量 | 含量均一性 | 外観 | 硬度 |
| 物質特性 | | | | | |
| 原薬粒子径 | | | | | |
| 錠剤表面の滑沢剤量 | | | | | |
| プロセスパラメータ | | | | | |
| 混合(スピード及び時間) | | | | | |
| 滑沢剤(混合スピード及び時間) | | | | | |
| 打錠圧 | | | | | |
| 打錠スピード | | | | | |
| バッチサイズ | | | | | |

| | |
|--|-------|
| | -低リスク |
| | -中リスク |
| | -高リスク |

図 3. 2. P. 2. 2-2 各パラメータが品質に及ぼす影響の要約

以上のまとめから、原薬粒子径が溶出性に、打錠圧が錠剤硬度に影響を及ぼす可能性が高いという結論となった。ただし、*in vivo* 試験において打錠圧は最終製剤の品質に影響を及ぼす可能性は低いという結果を得ているため、製造時に打錠圧を管理することで適切な品質を保つことができると考える。

5) 製造工程開発後のリスク評価

予定している実生産スケールの製剤及び製剤の品質に影響を及ぼすと思われた製造工程について、FMEA を用いて製造工程開発後のリスク評価を行った結果を図 3.2.P.2.3-3 及び表 3.2.P.2.3-7 に示す。重大性、発生確率、検出性の定義は項 1)に準ずる。

欠陥モードの滑沢剤の量及び滑沢剤混合時間は、滑沢剤混合工程の設計検討の結果から低リスクになったと判断した。また、打錠圧の管理幅を特定し、リスクを低減することができたが、工程管理を要することから中リスクであると判断した。一方、混合時間は、製造工程開発前は中リスクと評価したが、混合工程の設計検討結果から管理戦略としてモニタリングを要することから製造工程開発後においても中リスクと判断した。

製造工程開発後のリスク評価において中リスクと判断した欠陥モードを含む混合工程及び打錠工程を重要工程と判断した。

なお、原薬粒子径は、受入段階で管理する必要があることから製造工程開発後においても高リスクのままである。

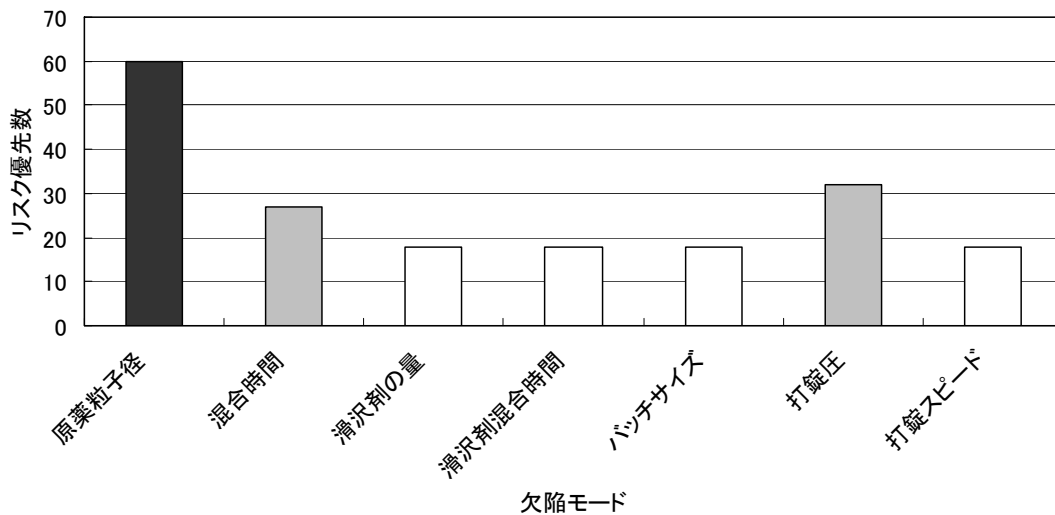


図 3.2.P.2.3-3 FMEA リスク分析結果

表 3.2.P.2.3-7 FMEA リスク分析結果

| 標的製品プロファイル/ 品質特性 | 潜在的な欠陥モード | 影響 | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | リスク優先数 |
|---------------------|-----------|------|-----|------|-----|--------|
| 溶出性 | 原薬粒子径 | 溶出低下 | 3 | 5 | 4 | 60 |
| 含量均一性 | 混合時間 | 不均一 | 3 | 3 | 3 | 27 |
| 溶出性 | 滑沢剤の量 | 溶出低下 | 3 | 3 | 2 | 18 |
| 溶出性 | 滑沢剤混合時間 | 溶出低下 | 3 | 3 | 2 | 18 |
| 含量均一性 | バッチサイズ | 不均一 | 3 | 2 | 3 | 18 |
| 溶出性 | 打錠圧 | 溶出低下 | 4 | 4 | 2 | 32 |
| 含量均一性 | 打錠スピード | 不均一 | 3 | 2 | 3 | 18 |

| 重大性 | スコア |
|---------------|-----|
| 逸脱 | 1 |
| 再試験をして合格 | 2 |
| サブバッチ又はバッチ不合格 | 3 |
| 製造フローの停止 | 4 |
| 製品回収 | 5 |

| 発生確率 | スコア |
|----------|-----|
| ≤1/10000 | 1 |
| 1/1000 | 2 |
| 1/100 | 3 |
| 1/10 | 4 |
| >1/10 | 5 |

| 検出性 | スコア |
|-----------|-----|
| 単位操作前 | 1 |
| 単位操作中 | 2 |
| 連続する単位操作中 | 3 |
| 最終製品試験 | 4 |
| 顧客が発見 | 5 |

| リスク優先数 | ランク |
|----------|-----|
| ≥40 | |
| 20 ≤ <40 | |
| <20 | |

7) 管理戦略適用後のリスク評価

管理戦略適用後の FMEA を用いたリスク評価結果を図 3.2.P.2.3-4 及び表 3.2.P.2.3-8 に示す。重大性、発生確率、検出性の定義は項 1) に準ずる。

製造工程開発後（管理戦略適用前）の混合時間及び打錠圧は中リスクと判断したが、混合時間についてはインライン NIR モニタリングを用いてのフィードバック・ループによる管理、打錠圧については打錠圧のオンラインモニタリングによる管理を管理戦略として適用したことからリスクが低減したと判断した。

また、原薬粒子径は、製剤設計の検討を経てデザインスペースを求め、受入段階において管理することにより低リスクに低減したと判断した。

以上の結果から、重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットは適切に管理できると考える。

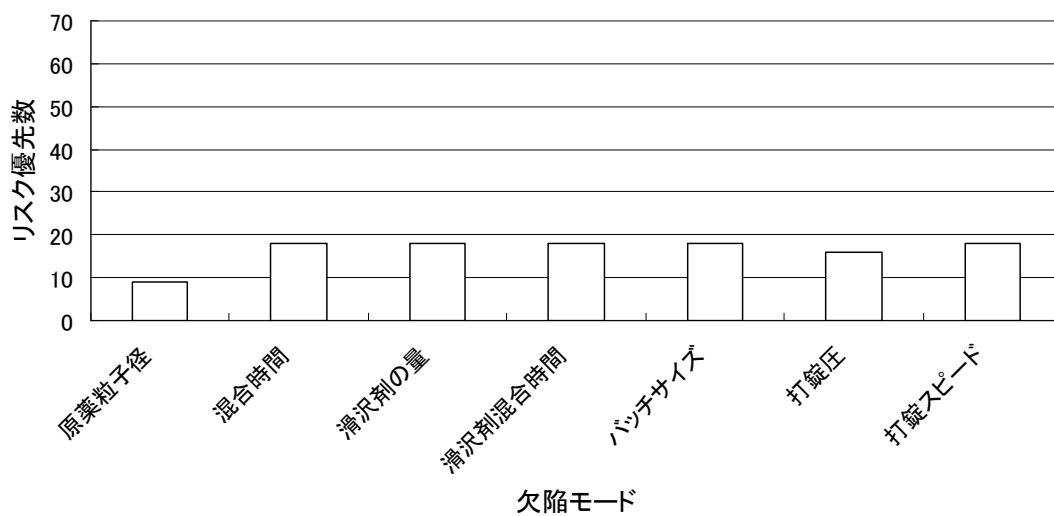


図 3.2.P.2.3-4 FMEA リスク分析結果

表 3.2.P.2.3-8 FMEA リスク分析結果

| 標的製品プロファイル/ 品質特性 | 潜在的な欠陥モード | 影響 | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | リスク優先数 |
|---------------------|-----------|------|-----|------|-----|--------|
| 溶出性 | 原薬粒子径 | 溶出低下 | 3 | 3 | 1 | 9 |
| 含量均一性 | 混合時間 | 不均一 | 3 | 3 | 2 | 18 |
| 溶出性 | 滑沢剤の量 | 溶出低下 | 3 | 3 | 2 | 18 |
| 溶出性 | 滑沢剤混合時間 | 溶出低下 | 3 | 3 | 2 | 18 |
| 含量均一性 | バッチサイズ | 不均一 | 3 | 2 | 3 | 18 |
| 溶出性 | 打錠圧 | 溶出低下 | 4 | 2 | 2 | 16 |
| 含量均一性 | 打錠スピード | 不均一 | 3 | 2 | 3 | 18 |

| 重大性 | スコア |
|---------------|-----|
| 逸脱 | 1 |
| 再試験をして合格 | 2 |
| サブバッチ又はバッチ不合格 | 3 |
| 製造フローの停止 | 4 |
| 製品回収 | 5 |

| 発生確率 | スコア |
|----------|-----|
| ≤1/10000 | 1 |
| 1/1000 | 2 |
| 1/100 | 3 |
| 1/10 | 4 |
| >1/10 | 5 |

| 検出性 | スコア |
|-----------|-----|
| 単位操作前 | 1 |
| 単位操作中 | 2 |
| 連続する単位操作中 | 3 |
| 最終製品試験 | 4 |
| 顧客が発見 | 5 |

| リスク優先数 | ランク |
|----------|-----|
| ≥40 | |
| 20 ≤ <40 | |
| <20 | |