

サクラ開花錠 P2 モック

本モック使用に際しての注意

本モックは ICH Q8、Q9、Q10 及び Q11 で示されている Quality by Design の方法論（以下、QbD アプローチとも記す）で開発された製剤に関して CTD 様式 2.3.P.2「製剤開発の経緯」に記載する内容を例示したものである。CTD 第 2 部（品質に関する概括資料；Module 2.3 または Quality Overall Summary (QOS)）への記載を念頭に置いた。また読者の理解を助けるために、2.3.P.3「製造」及び 2.3.P.5「製剤の管理」の内容も一部含めた。

本モックでは化学合成原薬を主薬（新薬）とするフィルムコート錠について、Enhanced Approach の方法論（より進んだ手法、QbD アプローチと同義）で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな要件を提案あるいは既存の規制要件の削除を意図するものではない。また、すべての項目を網羅しているものでもない。

なお、CTD ガイドラインの作成時には QbD アプローチによる医薬品開発は想定されておらず、QOS は通常図表を除き 40 頁以内とされている（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号、別紙 3）が、本モックの品目は QbD アプローチで開発された品目であり、データだけでなくデータをもとにその製品や工程に関する理解の程度を規制当局に示す必要があるため、あえて規定枚数にこだわることなく本モックを作成した。また、本モックはあくまで JNDA（国内新薬承認申請）を意図したものであり、本 P2 モックをそのまま US NDA（米国における新薬承認申請）あるいは EU MAA（EU 諸国における新薬承認申請）に使用することは企図していない。さらに、本 P2 モックを含む QOS の内容は他の US NDA あるいは EU MAA と審査上での取り扱いが異なり、CMC に関する内容については JNDA においては承認申請書（Module 1）のみが承認内容であることを追記する。

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）

「製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究」

サクラ開花錠モック分科会

2015 年 2 月

前文

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) は、製品研究開発と品質管理に、最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れた「より進んだクオリティバイデザイン (Quality by Design : QbD) 手法」を適用することにより、規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した。この QbD 手法を適用した製品開発研究の具体例を示すことは、規制当局と企業が共通の基盤に立って医薬品開発研究を評価することにつながると考えられる。

企業が ICH Q8 (R2) に定義されているより進んだ QbD 手法を適用することのメリットの一つとして、深い工程理解や工程解析技術 (Process Analytical Technology : PAT) を適用することによって、「リアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing : RTRT)」を採用できる可能性が挙げられる。製薬企業にとって大きなメリットにつながる「RTRT の恩恵」があるにもかかわらず、より進んだ QbD 手法を実践することによる RTRT を適用した事例が決して多いとは言えないのが実情であり、特に内資系企業においてその傾向が顕著であることは否めない。その原因として、Q8 に定義されているデザインスペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、そしてモックやケーススタディに記載されている「デザインスペース構築」に高いハードルがあることが考えられた。

デザインスペースと RTRT の関係を考察する上で、「物質特性」と「工程パラメータ」がキーワードとなる。厚生労働科学研究 品質に関する概括資料 P2 モックアップ (記載例) の「サクラ錠」のデザインスペースを構成する因子には、原薬粒子径等いわゆる「物質特性」と、滑沢剤混合時間や打錠圧といった「工程パラメータ」が含まれている。そして承認申請書 製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップ (記載例) の RTRT の溶出率計算式では、物質特性である原薬粒子径、滑沢剤の比表面積に加え、工程パラメータである滑沢剤混合時間や打錠圧が RTRT の計算式に含まれ、承認申請書の「規格及び試験方法欄」に記載されている。しかしながら工程パラメータについて考えると、例えば実生産設備の混合機を変更した場合、適正な混合状態を得るために既存機とは異なる混合時間を設定する可能性がある。この場合、「サクラ錠」の戦略では混合時間について一部変更申請が発生する可能性が高い。これはデザインスペースや RTRT を構成する因子に工程パラメータを用いると、レギュラトリーフレキシビリティが向上するはずのより進んだ QbD 手法が、逆に企業にとって足かせになるリスクさえはらんでいることを示している。

そこで本分科会では「デザインスペースや RTRT を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTRT の因子とデザインスペースの因子を直結させる」という命題を解決する手段として「RTRT に用いる重要物質特性 (Critical Material Attribute : CMA) でデザインスペースを作る」という考えを採用したサクラ開花錠のモックアップ CTD を作成することとした。本アプローチでは、RTRT にも用いるデザインスペースの構成因子が機器や工程パラメータ、更には製造サイトや装置等に依存しない。本モックは、PAT 技術を用いて CMA を適切な範囲に管理するように工程パラメータを制御する戦略としている。また、製剤の製法に内資系の企業が汎用する流動層造粒法を採用し、これに製剤均一性試験について RTRT を行う際の Large-N 規格や、高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとすることを目標とした。

内容

- 2.3.P.1 製剤及び処方（サクラ開花錠、コーティング錠剤）

- 2.3.P.2 製剤開発の経緯（サクラ開花錠、コーティング錠剤）
 - 2.3.P.2.1 製剤成分
 - 2.3.P.2.1.1 原薬
 - 2.3.P.2.1.2 添加剤

 - 2.3.P.2.2 製剤
 - 2.3.P.2.2.1 製剤設計
 - 2.3.P.2.2.2 過量仕込み
 - 2.3.P.2.2.3 物理化学的及び生物学的性質

 - 2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯
 - 2.3.P.2.3.1 初期リスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.2 各 CQA に影響する CMA の決定
 - 2.3.P.2.3.2.1 潜在的 CMA (p-CMA) の抽出
 - 2.3.P.2.3.2.2 CMA の特定
 - 2.3.P.2.3.3 各 CMA に影響する CPP の決定
 - 2.3.P.2.3.3.1 潜在的 CPP (p-CPP) の抽出
 - 2.3.P.2.3.3.2 CPP の特定
 - 2.3.P.2.3.4 管理戦略の構築
 - 2.3.P.2.3.4.1 CQA 製剤均一性
 - 2.3.P.2.3.4.2 CQA 含量
 - 2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性
 - 2.3.P.2.3.4.4 CQA 以外の規格項目
 - 2.3.P.2.3.5 管理戦略適用後のリスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.5.1 CMA のリスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.5.2 CPP のリスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.5.3 検証的リスクアセスメント

 - 2.3.P.2.4 容器及び施栓系

- 2.3.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴
- 2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との整合性
- 2.3.P.3 製造
 - 2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール
 - 2.3.P.3.3.1 製造パラメータと設定値
 - 2.3.P.3.3.2 管理方法
 - 2.3.P.3.3.3 品質特性のモニター方法
 - 2.3.P.3.3.3.1 造粒工程
 - 2.3.P.3.3.3.2 打錠工程
 - 2.3.P.3.3.3.3 検査工程
 - 2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理
 - 2.3.P.3.4.1 RTRT の対象試験項目
 - 2.3.P.3.4.1.1 性状（外観）（RTRT）
 - 2.3.P.3.4.1.2 確認試験（RTRT）
 - 2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性
 - 2.3.P.3.4.1.4 溶出性
 - 2.3.P.3.4.1.5 含量
 - 2.3.P.3.5 プロセスバリデーション／プロセス評価
- 2.3.P.5 製剤の管理
 - 2.3.P.5.1 規格及び試験方法
 - 2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）
 - 2.3.P.5.2.1 性状
 - 2.3.P.5.2.1.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.1.2 通常の試験方法
 - 2.3.P.5.2.2 確認試験
 - 2.3.P.5.2.2.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.2.2 通常の試験方法

- 2.3.P.5.2.3 製剤均一性
 - 2.3.P.5.2.3.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.3.2 通常の試験方法
- 2.3.P.5.2.4 溶出性
 - 2.3.P.5.2.4.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.4.2 通常の試験方法
- 2.3.P.5.2.5 含量
 - 2.3.P.5.2.5.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.5.2 通常の試験方法

- 2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
 - 2.3.P.5.3.1 RTRT の試験方法（分析方法）のバリデーション
 - 2.3.P.5.3.1.1 素錠主薬濃度<オンライン NIR 法>
 - 2.3.P.5.3.1.2 確認試験<アットライン NIR 法>
 - 2.3.P.5.3.2 安定性試験に必要な試験方法（分析方法）のバリデーション

- 2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性
 - 2.3.P.5.6.3 製剤均一性
 - 2.3.P.5.6.3.1 製剤均一性（RTRT）
 - 2.3.P.5.6.4 溶出性
 - 2.3.P.5.6.4.1 溶出性（通常試験）
 - 2.3.P.5.6.4.1 溶出性（RTRT）
 - 2.3.P.5.6.5 含量

サクラ開花錠モック 添付資料

「製剤均一性にリアルタイムリリース試験を採用するときの規格の妥当性について」

2.3 品質に関する概括資料

サクラ開花錠

2.3.P.1 製剤及び処方（サクラ開花錠、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 サクラ開花錠の組成

配合目的	規格	成分名	配合量
有効成分	別紙規格	プラナス	20 mg
賦形剤	日局	乳糖水和物	適量
賦形剤	日局	結晶セルロース ^{a)}	20 mg
結合剤	日局	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
崩壊剤	日局	クロスカルメロースナトリウム	10 mg
顆粒 小計			192 mg
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
素錠 小計			194 mg
コーティング剤	日局	ヒプロメロース ^{b)}	4.8 mg
光沢化剤	日局	マクロゴール 6000	0.6 mg
着色剤	日局	酸化チタン	0.6 mg
着色剤	薬添規	三二酸化鉄	微量
コーティング層 小計			6 mg
合計			200 mg
容器及び施栓系			PTP/Al ^{c)} 500 錠/瓶 ^{d)}

a) 平均重合度 100～350、乾燥減量 7.0%以下、かさ密度 0.10～0.46 g/cm³

b) 置換度タイプ：2910、粘度：6 mPa・s

c) 片面ポリプロピレン、片面アルミニウム箔

d) ポリエチレン瓶 + 樹脂キャップ

2.3.P.2 製剤開発の経緯（サクラ開花錠、コーティング錠剤）

2.3.P.2.1 製剤成分

2.3.P.2.1.1 原薬

本品の有効成分であるプラナスの物理的・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 の塩基性化合物であり、濡れ性が悪く金属付着性を有する。また、37°C において pH の上昇とともに溶解度は低下し、アルカリ性溶液では低い溶解度を示す。本品の有効成分含量が 20 mg であることから、生物薬剤学的製剤分類（BCS）によると溶解度が低い化合物となる。25°C における 1-オクタノール/水分配係数（log D）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である。以上の結果より、プラナスは BCS クラス 2（低溶解性/高透過性）の化合物である。

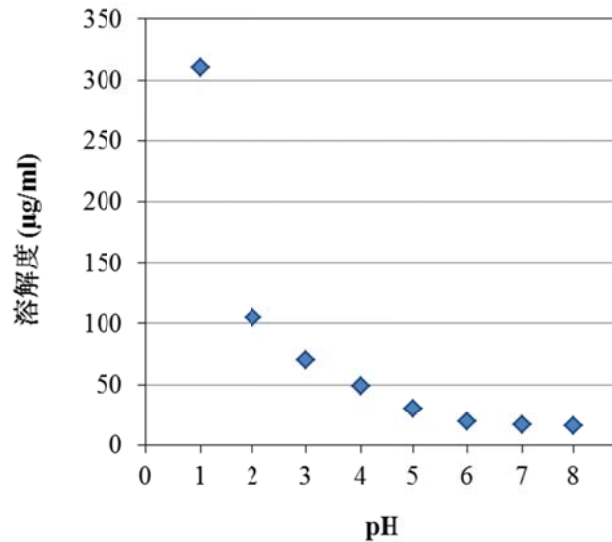


図 2.3.P.2.1-1 各種 pH 緩衝液に対するプラナスの溶解性

2.3.P.2.1.2 添加剤

サクラ開花錠に使用した添加剤は、配合変化試験の結果、外観変化や類縁物質の増加、また含量低下を認めず、配合適性が良好であった。賦形剤として、乳糖水和物、D-マンニトール及び結晶セルロースを用いて素錠を製造し、得られた素錠の溶出性及び硬度を指標とした評価を実施した。その結果、乳糖水和物と結晶セルロースを組み合わせた処方が最も溶出速度が速やか、かつ十分な硬度を有することが確認されたことから、賦形剤として乳糖水和物及び結晶セルロースを選択した。崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルメロースカルシウム及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから成る素錠をそれぞれ製造し、得られた素錠の溶出性を評価した。その結果、速やかな溶出性を示したクロスカルメロースナトリウムを選択した。結合剤及び滑沢剤は、それぞれ汎用されるヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを選択した。

原薬が光によって着色することから、光安定性を考慮してサクラ開花錠はコーティング錠とした。原薬との配合安定性が良好であることが確認されているコーティング剤から、一般的に使用しているヒプロメロース、酸化チタン及びマクロゴール 6000 を選択した。またコーティング剤には三二酸化鉄を添加し、コーティング錠としての外観は淡赤色とした。

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 以下、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 (Design of Experiment、以下 DoE) の利用、品質リスクマネジメントの利用、さらに、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 (Critical Quality Attribute、以下 CQA) 及び重要工程パラメータ (Critical Process Parameter、以下 CPP) 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試験 (Real Time Release Testing、以下 RTRT) 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. 目標製品品質プロファイル (Quality Target Product Profile、以下 QTPP) の設定及び初期リスクアセスメント
2. 製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤の CQA の特定
3. 以下に示す潜在的な重要物質特性 (Potential Critical Material Attribute、以下 p-CMA) が CQA に及ぼす影響の評価、及び重要物質特性 (Critical Material Attribute、以下 CMA) ^(注) の特定
 - 原薬粒子径
 - 造粒顆粒の粒子径
 - 混合均一性
 - 滑沢剤表面積
 - 滑沢剤の展延
 - 打錠時の含量偏析
 - 素錠質量
 - 素錠の質量偏差- 素錠硬度
4. 以下に示す潜在的な重要工程パラメータ (Potential Critical Process Parameter、以下 p-CPP) が CMA に及ぼす影響の評価、及び重要工程パラメータ (Critical Process Parameter、以下 CPP) の特定
 - 給気風量
 - 給気温度
 - スプレー速度
 - 打錠回転数- 打錠圧
4. 管理戦略の構築
5. 管理戦略適用後のリスクアセスメント
6. 検証的リスクアセスメント

上記のアプローチに従い、初期リスクアセスメントでは予備危険源分析 (Preliminary Hazard Analysis、以下 PHA) を用い、製造工程のリスクアセスメント及び管理戦略適用後のリスクアセスメントでは欠陥モード影響解析 (Failure Mode Effects Analysis、以下 FMEA) を用いた。

本剤のリスクアセスメント結果に基づき製剤開発を行った結果、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度、素錠質量、素錠の質量偏差及び打錠時の含量偏析は、初期リスクアセスメントで高リスクと判断した CQA である溶出性、製剤均一性及び含量に影響を及ぼすことがわかったため CMA と定義した。最終的に原薬粒子径は原薬の規格として設定し、造粒顆粒粒子径及び素錠硬度は溶出性を確保するためのデザインスペース内で管理し、素錠質量及び素錠の質量偏差は工程内試験として管理することとした。また打錠時の含量偏析が許容範囲であることを打錠中に確認する目的で、素錠の主薬濃度を近赤外吸収スペクトル測定法 (以下 NIR 法) を用いて時系列的にモニタリングすることとした。造粒工程における造粒顆粒粒子径、打錠工程における素錠硬度及び素錠質量/質量偏差、更に素錠中主薬濃度に対して、各単位操作における CPP を工程分析技術 (Process Analytical

Technology、以下 PAT) を用いてフィードバック制御することとした。以上の管理を適用し、かつ溶出性、製剤均一性及び含量の各 CQA について、それぞれのモデルや計算式にもとづいた値を試験成績値とすることで、RTRT を適用することが可能であると判断した。

確認試験については検査工程における工程試験として NIR 法を適用し、原薬の特異的なピークを示す波数領域のスペクトルを用いて構築した判別モデルを用いることで、RTRT が適用可能であると判断した。さらに、性状（外観）も、検査工程で工程試験として実施することで RTRT が適用可能であると判断した。

注：重要物質特性（Critical Material Attribute：CMA）はいわゆる「ICH 用語」ではない。本モックでは前文に記載したように「デザインスペースや RTRT を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTRT の因子とデザインスペースの因子を直結させる」という命題を解決する手段として「RTRT に用いる重要物質特性（Critical Material Attribute：CMA）でデザインスペースを作る」というコンセプトから CMA という用語を定義した。ICH で定義されていない用語を用いる場合には、その定義を CTD 中に明記する必要がある。

2) QTPP

製剤開発を行うにあたり考慮したサクラ開錠の QTPP を表 2.3.P.2.2-1 に示す。

表 2.3.P.2.2-1 サクラ開錠の QTPP

	目標	関連する評価項目
含量及び剤形	プラナスを 20 mg 含有するフィルムコーティング錠	性状（外観）、確認試験、製剤均一性、含量
規格	各評価項目の基準に適合	性状（外観）、確認試験、純度試験 ^{a)} 、製剤均一性、溶出性、含量
安定性	室温で有効期間 3 年以上を確保	性状（外観）、純度試験 ^{a)} 、溶出性、含量

a: 検討結果より最終的に規格項目として採用しないこととした。

2.3.P.2.2.1 製剤設計

2.3.P.2.1.1 原薬に示したように、プラナスは金属付着性が高く、かつ流動性が悪い特性を有することから、サクラ開花錠の製法は湿式造粒法のうち流動層造粒法を採用して臨床試験用の治験薬を製造した。

2.3.P.2.1.2 添加剤に記載した添加剤を用い、製剤処方最適化を実施した。崩壊剤、結合剤及び滑沢剤の各添加量は、DoEに基づき各添加量として3水準を設定し、得られた処方を用いて製した素錠の溶出性及び硬度を評価することにより決定した。解析により得られた最適解をもとに質量比として、崩壊剤は5%、結合剤は3%及び滑沢剤は1%に設定した。後に示すCQA及びCMAである溶出性及び素錠硬度は、最適解を含む広い範囲で満たされることが確認され、確立した処方は製剤CQAに対して頑健であることが確認された。コーティング剤の量に関しては、コーティング量と光安定性の関係から対製剤質量比として3%に設定した。

臨床試験に使用した5 mg 錠、10 mg 錠、及び20 mg 錠の処方並びに申請する20 mg 錠の処方を、表2.3.P.2.2-2に示す。申請する20 mg 錠は、臨床段階から市販まで素錠の処方は同一であるが、コーティング処方は臨床段階では一貫して白色を用いていたのに対し、市販製剤は淡赤色のコーティング処方とした。

表 2.3.P.2.2-2 臨床試験に使用した製剤と市販製剤の処方一覧表

ロット番号	治験 1	治験 2	治験 3	申請 1, 2, 3	
表示含量	5 mg	10 mg	20 mg	20 mg	
製造スケール	50 万錠	50 万錠	50 万錠	10 万錠*	
製造年月日	20XX 年 4 月	20XX 年 4 月	20XX 年 4 月	20XX 年 4 月	
製造場所	XX 株式会社 治験薬製造設備				
製造工程	造粒 → 混合 → 打錠 → コーティング				
成分・添加量 (mg/錠)	プラナス	5.0	10.0	20.0	20.0
	乳糖水和物	151.0	146.0	136.0	136.0
	結晶セルロース	20.0	20.0	20.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	10.0	10.0	10.0	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	6.0	6.0	6.0	6.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0	2.0
素錠小計 (mg)	194.0	194.0	194.0	194.0	
成分・添加量 (mg/錠)	ヒプロメロース	4.8	4.8	4.8	4.8
	マクロゴール 6000	0.6	0.6	0.6	0.6
	酸化チタン	0.6	0.6	0.6	0.6
	三二酸化鉄	-	-	-	0.01
錠剤合計 (mg)	200.0	200.0	200.0	200.0	
用途	第 III 相臨床試験	第 III 相臨床試験	第 III 相臨床試験	安定性試験	
使用原薬ロット番号	治験 A	治験 B	治験 C	市販 A, B, C	

*：市販用製剤の生産スケールは100万錠であるため、1/10スケール製造の錠剤を安定性試験に使用した

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

申請製剤20 mg 錠（ロット番号：申請1）を対象とし、日本薬局方溶出試験第1液（JP-1）、薄めたMcIlvaineの緩衝液pH4.0、日本薬局方溶出試験第2液（JP-2）、及び水を試験液に用い、パドル回転数毎分50回転により溶出試験を行った。図2.3.P.2.2-1に示したように製剤の溶出性は溶解度を反映し、pH上昇に伴い溶出速度は低下した。

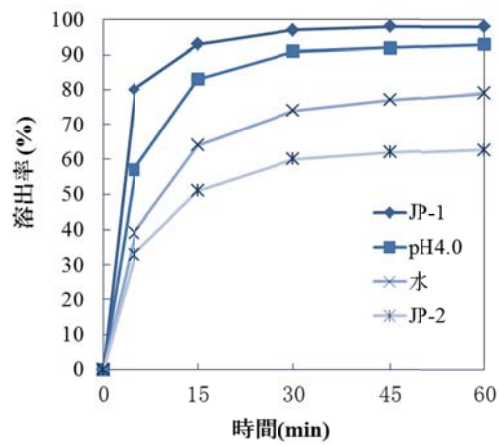


図 2.3.P.2.2-1 申請製剤の溶出プロファイル

第 III 相臨床試験に用いた 20 mg 製剤の溶出プロファイルより、規程時間に 85%以上溶出する試験液のうち、溶出速度の遅い pH 4.0 の薄めた McIlvaine 緩衝液での溶出性を製造工程開発におけるリスクアセスメントの指標として用いた。

2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯

製造工程は、開発初期から申請製剤まで同一である。すなわち、流動層造粒乾燥機による造粒、乾燥、並びにスクリーニングミルによる整粒を行う第一工程（造粒工程）、顆粒と滑沢剤を混合する第二工程（混合工程）、第三工程（打錠工程）、第四工程（コーティング工程）、第五工程（検査工程）、第六工程（包装工程）とし、各工程で使用する機器は、開発初期から第 III 相試験用製剤及び申請製剤製造まで実生産予定機と同一又は同一原理のものを用いた。また原薬粉碎は、原薬の製造工程で実施した。

図 2.3.P.2.3-1 にサクラ開花錠で構築した QbD 戦略の全体像を示す。製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤 CQA（性状、確認試験、製剤均一性、含量、溶出性、純度）について初期リスクアセスメントを行い、高リスクと判断した CQA（製剤均一性、含量、溶出性）を抽出した（図 2.3.P.2.3-2）。リスクが残存する CQA に、一般的に影響を与える物質特性（Material Attribute、以下 MA）をブレインストーミング等の手法でもれなく洗い出し、その開発品目や活用しうる他の製品の知識に基づいたリスクアセスメント/実験研究を通じて p-CMA を抽出し、更に知識を深めることで CMA を特定した。次にこの CMA に一般的に影響を与える工程パラメータ（Process Parameter、以下 PP）をすべて洗い出し、リスクアセスメントや実験を通じて p-CPP を抽出し、更に知識を深めることで CPP を特定した。この CMA を常に適切な範囲で制御するための CPP の管理、ここでは PAT フィードバックシステムを用いることで、ライフサイクルを通じて CQA を保証し続けることが可能となった。

後述するように、溶出性の CQA に関してはこの CMA の「適切な範囲」をデザインスペースとして定義することとした。一般的に製剤製造機器には機器固有の機器定数が存在する。例えば打錠機では、望ましい錠剤硬度を得るための打錠圧は、操作原理の同じロータリー打錠機であっても機器間で異なることが多々ある。これら機器固有のパラメータを勘案すると、QTPP を達成するための CQA を保証し続けるためには、打錠圧といった PP を適切な範囲で管理すること以上に素錠硬度といった CMA を適切に管理することが重要であると考えられた。そして、CMA に影響を与える CPP を「目標とする CMA の値」になるように PAT を用いてフィードバック制御することで、CQA をライフサイクルを通じて保証し続けることが可能となり、継続的改善を意図した ongoing process verification^(注)の概念にも合致すると考えられた。つまり CMA をデザインスペースの入力因子とすることで、操作原理が同じであれば製造機器の変更があった場合にも、継続的に QTPP を満たす製品を製造し続けることが可能となると考えられた。

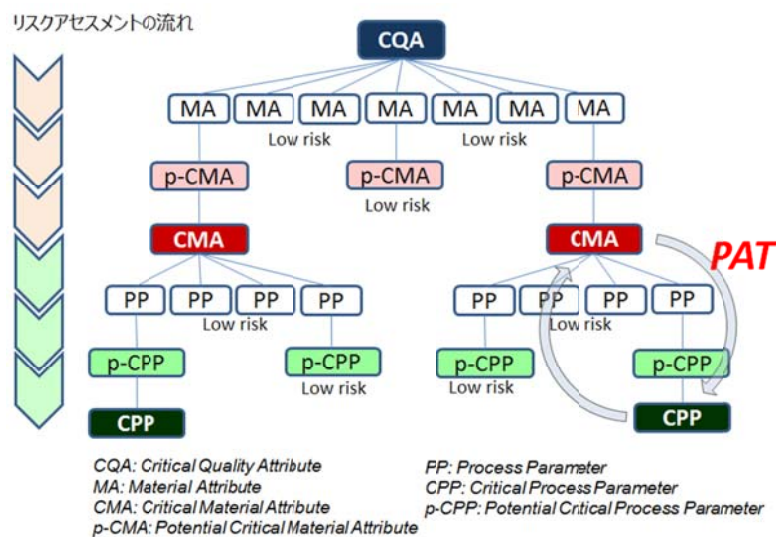


図 2.3.P.2.3-1 サクラ開花錠 QbD 戦略の全体像

注：ongoing process verification（日常的工程確認）とは、プロセスバリデーション成立後、商業生産において当該プロセスがバリデートされた状態を維持しているかを適宜、確認することを指す。具体的には、GMP 省令（第 13 条バリデーション）に基づくバリデーション基準 3）バリデーションの目的の下線部分の行為を意味する。なお、本用語は ICH QIWI の教育資料では用いられているものの ICH ガイドラインでは定義されていない。

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下この基準において「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。この目的を達成するために、医薬品開発、日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。また、医薬品開発あるいは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には、必要な技術移転を実施すること。

FDA の Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices では、continued process verification の用語が用いられているが、PAT ツール（連続モニター）の手法のことを指す Continuous Process Verification（ICH Q8）と混同される可能性が高く、かつ、略語（CPV）とした場合は全く区別出来なくなる。そのため、当研究では、ongoing process verification の用語を使用している。関係者間での混乱を避けるために当研究班としては、ongoing process verification（日常的工程確認）の用語を使用することを推奨する。

2.3.P.2.3.1 初期リスクアセスメント

2.3.S.1.3 一般特性に示した物理的・化学的性質、及び臨床用製剤の製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識より、本品の QTPP を達成するために必要と考えられた CQA として、性状、確認試験、製剤均一性、含量、溶出性及び純度を設定した。これら CQA に対して本品の品質に影響する初期リスクアセスメントを PHA を用いて行った結果を図 2.3.P.2.3-2 に示した。PHA の詳細については 3.2.P.2.3 に示した。

サクラ開花錠 20 mg が有するべき QTPP 及び初期リスクアセスメント結果に基づき、製剤均一性は原薬粒子径、混合均一性、素錠質量/質量偏差及び含量偏析の変動に影響を受け、患者に対する有効性・安全性に影響する可能性があるため、高リスクとした。含量は素錠質量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるため、高リスクとした。溶出性は原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合時の滑沢剤展延、打錠圧/素錠硬度及びコーティング膜量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるため、高リスクとした。CQA のうち、性状については最後のコーティング工程のみが影響するが、治験薬及び開発段階の実績より問題ないことが確認されており、患者に対する有効性・安全性に影響するリスクは低いと考え、規格試験、あるいはそれに準じる試験を設定し、管理することとした。確認試験は、製造上変動因子の影響を受けないことが明らかとなっており、患者に対する有効性・安全性に影響するリスクは低いと考え、規格試験、あるいはそれに準じる試験を設定することとした。また、配合変化試験、治験薬及び開発段階の各含量製剤の製造結果より、製造工程において製剤中の類縁物質の増加がないことから、規格試験として設定しなかった純度試験についても原薬の純度が規格内に管理されていれば、有効性・安全性に影響するリスクは低いと判断した。さらに、配合変化が起きない添加剤を選択していること、臨床試験用の治験薬及び開発段階の各含量製剤の安定性試験結果より、保存中に性状、含量、溶出性及び純度等の品質に変化が認められなかったことから、初期品質が確保されていれば、保存後の製剤において有効性・安全性に影響する品質変化が生じるリスクは低いと判断した。初期リスクアセスメントにて低リスクと判断した項目（性状、確認試験及び純度試験）の妥当性検証については、2.3.P.5.4 のロット分析結果、2.3.P.5.6.6 規格に設定しない試験項目及び 2.3.P.8 安定性の項に記載した。

CQA	原薬	添加剤	造粒	混合	打錠	コーティング ⁶	根拠
性状							影響する可能性のあるコーティング工程は、治験薬及び開発段階の実績より問題なく、有効性・安全性に影響するリスクは低い
確認試験							製造上変動因子の影響を受けず、有効性・安全性にも影響するリスクは低い
製剤均一性							原薬粒子径、混合工程の混合均一性、打錠工程の素錠質量/質量偏差及び含量偏析は製剤均一性に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
含量							打錠工程の素錠質量は含量に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
溶出性							原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合時の滑沢剤展延、打錠圧/素錠硬度、コーティング膜量は溶出に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
純度							製剤製造工程で増加しないことが確認されており、原薬が規格内に管理されていれば、有効性・安全性に影響するリスクは低い

*安定性試験保存サンプルの各 CQA を評価したところ、品質に変化がなく、初期品質が確保されていれば問題ないことが確認されている。


 -低リスク
 -高リスク

図 2.3.P.2.3-2 初期リスクアセスメント要約

2.3.P.2.3.2 各 CQA に影響する CMA の決定

2.3.P.2.3.2.1 潜在的 CMA (p-CMA) の抽出

サクラ開花錠の各 CQA に対し、一般的に影響しうる MA を表 2.3.P.2.3-1 に列挙した。その中から、第 III 相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識も活用した初期リスクアセスメントで、高リスクと考えられた CQA (製剤均一性、含量、溶出性) に対する p-CMA を抽出した (詳細は 3.2.P.2.3 参照)。抽出された p-CMA は、原薬粒子径、混合顆粒の混合均一性、打錠時の顆粒の含量偏析、素錠質量、素錠の質量偏差、滑沢剤表面積、造粒顆粒粒子径、滑沢剤の展延及び素錠硬度である。初期リスクアセスメントで挙げたコーティング膜量のリスクは、広い範囲で溶出に影響を与えないことが確認されたことから p-CMA とはしなかった。

リスクアセスメントを実施するにあたり、QTPP、CQA、p-CMA の関係を石川ダイアグラムの形で図 2.3.P.2.3-3 にまとめた。これら p-CMA に対して FMEA を用いてリスクアセスメントを行った。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 (Risk Priority Number、以下 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.2.3-4 及び表 2.3.P.2.3-2 に示すとおり各 CQA に対して抽出された p-CMA はいずれも中リスク、あるいは高リスクであった。

表 2.3.P.2.3-1 CQA に影響しうる MA

	因子
原薬	付着性、流動性、転移、水分、凝集性、吸湿性、溶解性、融点、物理的安定性 (潮解性、風解性、昇華性など)、化学的安定性、粒子形状、粒子径 (粒度分布)、残留溶媒、ぬれ性、比表面積、状態変化 (ゲル化など)
添加剤	付着性、流動性、堆積性、結晶形、転移、水分、凝集性、吸湿性、溶解性、融点、物理的安定性 (潮解性、風解性、昇華性など)、メーカー (サプライヤー、サイトなど)、グレード、由来原料、含有成分の純度、製法、表面状態、原薬との配合適性 (吸着など)、添加剤同士の相互作用、圧縮成形性、粒子径、ぬれ性、表面積
造粒	粒度分布 (粒子径)、結合剤 (濃度、粘度、種類)、乾燥後水分、造粒中水分、顆粒の表面状態 (ぬれ性)、吸湿による化学変化、加熱による分解、粒子形状、比容積、粒度別含量、流動性、顆粒強度、機器の材質
混合	流動性、粒子径、粒子形状、混合均一性、比容積、滑沢剤の展延性、顆粒強度、機器の材質
打錠	顆粒の粒度、顆粒中の滑沢剤の分散性、吸湿による化学変化、加熱による分解、含量偏析、素錠質量、質量偏差、崩壊性、素錠硬度/錠剤密度/錠厚、素錠の溶出性、割線・刻印の有無、機器の材質
コーティング	吸湿による化学変化、加熱による分解、錠剤質量 (コーティング膜量)、硬度、崩壊性、コーティング剤 (濃度、粘度、種類)、コーティング膜の強度、コーティング中水分、乾燥後の水分、割線・刻印の有無、摩損・ワレ・カケ、機器の材質

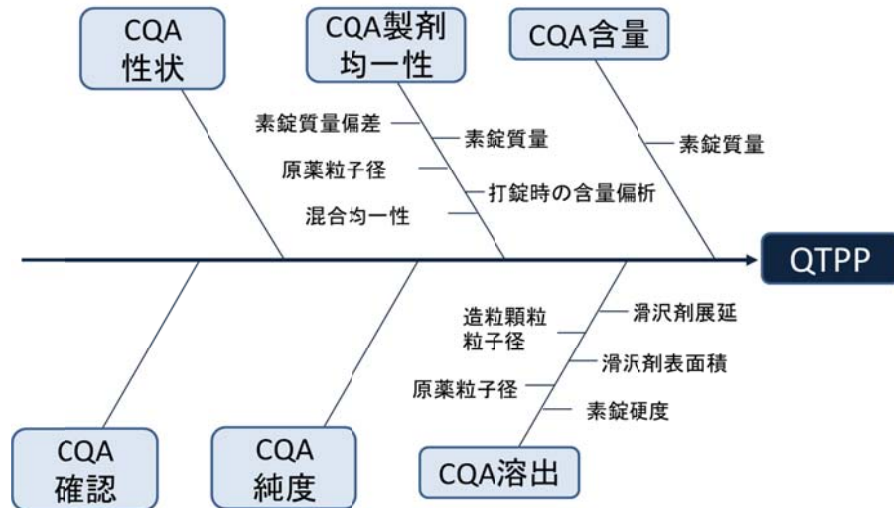


図 2.3.P.2.3-3 QTPP、CQA、p-CMA の関係

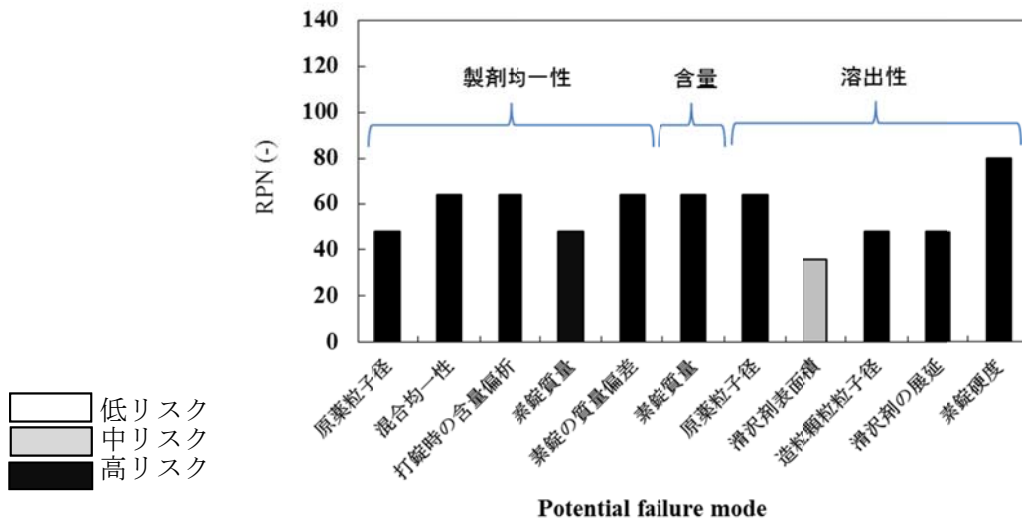


図 2.3.P.2.3-4 サクラ開花錠の製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-2 サクラ開花錠の製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果 (スコアの詳細は 3.2.P.2.3 参照)

CQA	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
製剤均一性	原薬粒子径	不均一	3	4	4	48
	混合均一性	不均一	4	4	4	64
	打錠時の含量偏析	不均一	4	4	4	64
	素錠質量	不均一	4	3	4	48
	素錠の質量偏差	不均一	4	4	4	64
含量	素錠質量	含量変動	4	4	4	64
溶出性	原薬粒子径	溶出変動	4	4	4	64
	滑沢剤表面積	溶出変動	3	3	4	36
	造粒顆粒粒子径	溶出変動	3	4	4	48
	滑沢剤の展延	溶出変動	3	4	4	48
	素錠硬度	溶出変動	4	5	4	80

a) RPN (リスク優先数) は重大性、発生確率及び検出性の積である。詳細は M3 を参照のこと。RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

2.3.P.2.3.2.2 CMA の特定

抽出された p-CMA に対し実験的に CQA に与える影響を検討した。

原薬粒子径が CQA 製剤均一性/CQA 溶出性に与える影響

図 2.3.P.2.3-5(a)に示したように、原薬粒子径を変動させても打錠用混合顆粒の混合均一性、並びに錠剤の製剤均一性に影響はなかった。従って原薬粒子径は、CQA 製剤均一性に影響を与えないことが確認され、重大性のリスクスコアが低下した^(注)。

図 2.3.P.2.3-5(b)に原薬粒子径を変動させたサクラ開花錠の溶出プロファイルを示す。図からわかるように原薬粒子径が大きくなるほど、製剤の溶出速度は低下することが確認され、原薬粒子径は CQA 溶出性に影響を与えることが確認された。従ってリスクスコアは低下しなかった。

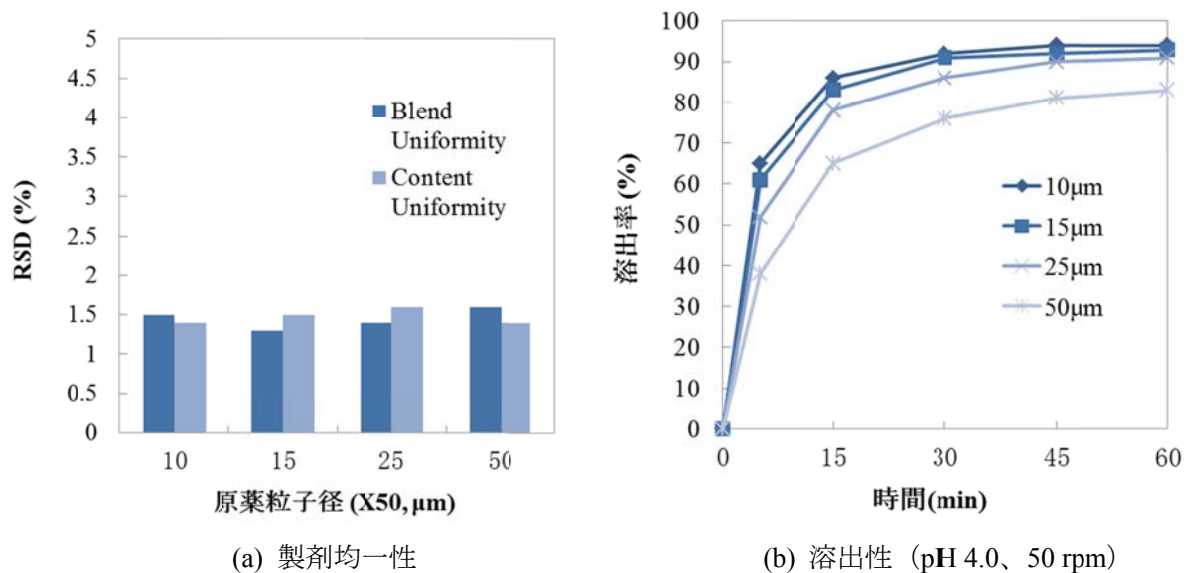


図 2.3.P.2.3-5 原薬粒子径が CQA (製剤均一性、溶出性) に与える影響

注：本モックにおける FMEA 「重大性」 の考え方を示す。

開発初期段階の知識の蓄積が乏しい段階では、リスクの重大性を想定しかねる項目について重大性のスコアは「高い」と仮定する。開発が進むにつれ新たな知識が蓄積されることにより、リスクの重大性を正確に把握することができる。こうした開発の流れの中で、当初「高い」と仮定したリスクの重大性が、実は「低い」ものだったと判断されることもある。十分な知識に基づき判断された重大性の大きさは、さらに新たな知識が蓄積されるまでは不変である。

混合均一性/打錠時の含量偏析/素錠質量/素錠の質量偏差が CQA 製剤均一性に与える影響

サクラ開花錠の流動層造粒工程において造粒のパラメータ（スプレー速度等）を変動させると、図 2.3.P.2.3-6(a)に示したように、造粒があまり進んでいない条件 A では小さい顆粒側に高濃度で主薬が存在する粒度別の含量となった。またこの条件 A では図 2.3.P.2.3-6(b)の顆粒粒度分布に示したように、顆粒全体の約 10%が高濃度、あるいは低濃度の顆粒であることから、潜在的に顆粒粒度の違いに基づく偏析が製剤含量の偏析に繋がるリスクが示唆された。これらの顆粒を用いて、打錠用顆粒を製造したところ、図 2.3.P.2.3-7 に示したように、いずれの顆粒においても速やかに混合均一性が確保されていることが確認された。従って混合均一性が製剤均一性に与える重大性のリスクスコアは低下しなかったが、混合均一性が不均一となる発生確率のリスクスコアが低下した。

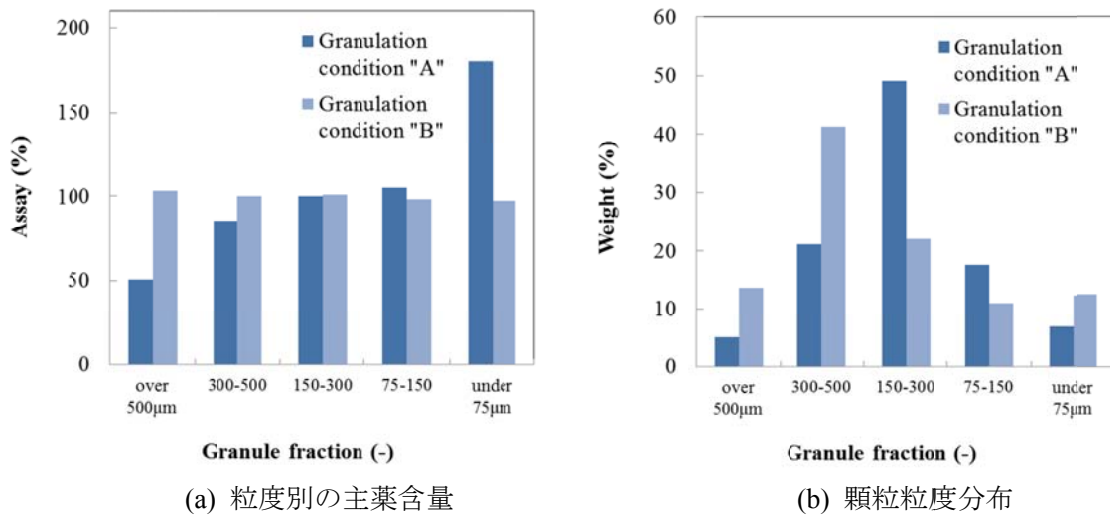


図 2.3.P.2.3-6 造粒条件が顆粒に与える影響

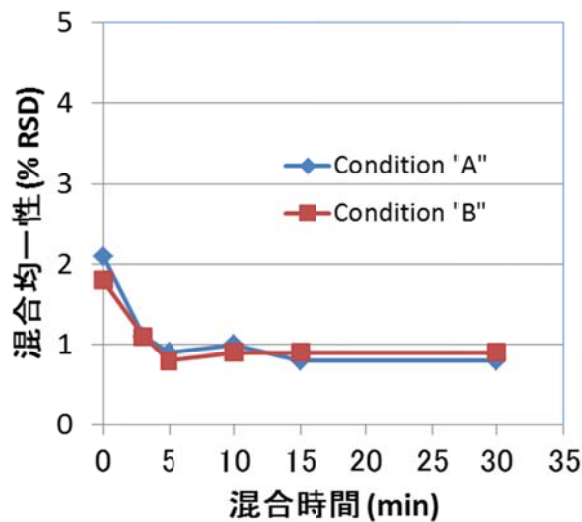
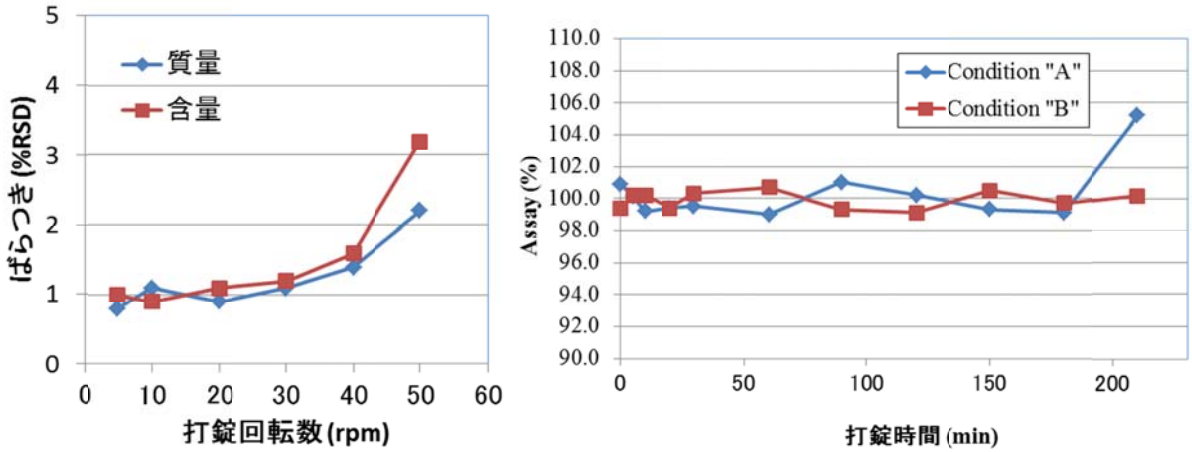


図 2.3.P.2.3-7 混合均一性プロファイル

打錠時の素錠質量及び質量偏差は明らかに製剤均一性に影響するため、重大性のリスクスコアは低下しなかった。また図 2.3.P.2.3-8 に示したように、打錠機の回転数増加に伴い、質量偏差が大きくなることを見出されたことから、発生確率のリスクスコアは大きくは低下しなかった。同じく

図 2.3.P.2.3-8(a)に示したように、条件 A で造粒した顆粒を打錠する際、打錠回転数が増加すると質量偏差と含量偏差の間に乖離が生じ、打錠時に含量偏析が起きるリスクがあることを確認した。この知見に基づき、質量と含量に乖離が生じた打錠回転数 50 rpm において、図 2.3.P.2.3-6 に示した 2 種類の顆粒を用いて連続打錠を実施した結果、打錠最終の時点において錠剤含量が条件 A において高値となった。打錠回転数に関して広い範囲でその含量偏析がおきないことが確認されたことから発生確率のリスクスコアは低下したものの、打錠時の含量偏析は製剤均一性に影響を及ぼすリスクがあると判断した。



(a) 打錠回転数とばらつき（条件 A）

(b) 50 rpm での連続打錠（3 錠の平均値）

図 2.3.P.2.3-8 打錠回転数の影響

素錠質量が CQA 含量に与える影響

打錠時の素錠質量は CQA 含量に影響を与えるのは明白である。従ってリスクアセスメントが進んでも重大性のリスクスコアは低下しなかった。一方で図 2.3.P.2.3-9 に示したように、治験薬製造 3 ロット、申請用安定性試験の 3 ロットの計 6 ロットにおける素錠質量の打錠時系列変化は、素錠質量の目標値を明確に、かつ適切な打錠条件で実施すれば、3 錠の平均値はほぼ一定であった。従って素錠質量が含量に影響を与える発生確率のリスクスコアは低いと判断した。

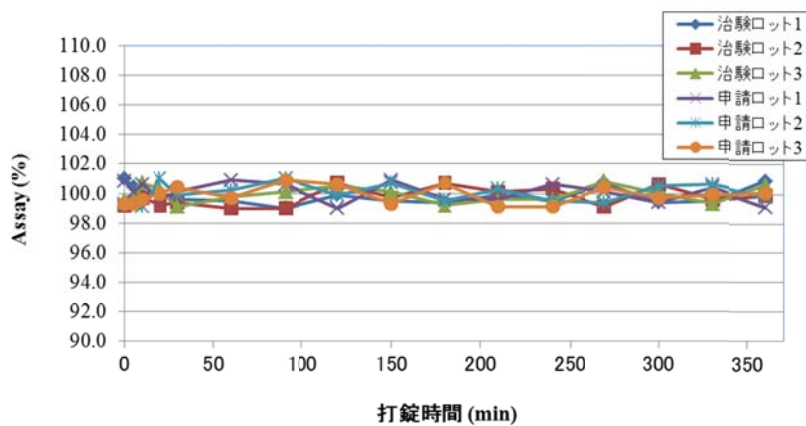


図 2.3.P.2.3-9 打錠時系列含量（3 錠の平均値）

滑沢剤の展延/造粒顆粒粒子径/素錠硬度が CQA 溶出性に与える影響

異なる比表面積を有する3種の滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）と混合時間を組み合わせることで滑沢剤の展延が溶出性に与える影響を評価した。図 2.3.P.2.3-10(a)に示したように、「比表面積が小さく、混合時間が短い（滑沢剤の展延が小さい）」製剤と「比表面積が大きく、混合時間が長い（滑沢剤の展延が大きい）」製剤の溶出プロファイルに差は見られなかった。従ってリスクの重大性が低いことがわかった。一方で、造粒顆粒が大きい（図 2.3.P.2.3-6 の顆粒を使用）、あるいは素錠硬度が高い製剤では図 2.3.P.2.3-10(b)に示すように、溶出性が明らかに低下した。造粒顆粒の粒子径及び素錠硬度は溶出性に影響を及ぼすことが確認されたことから、重大性のリスクスコアは低下しなかった。また、造粒顆粒粒子径や素錠硬度が変動する発生確率は、治験薬の製造実績を勘案すると大きくリスクスコアは低下しなかった。

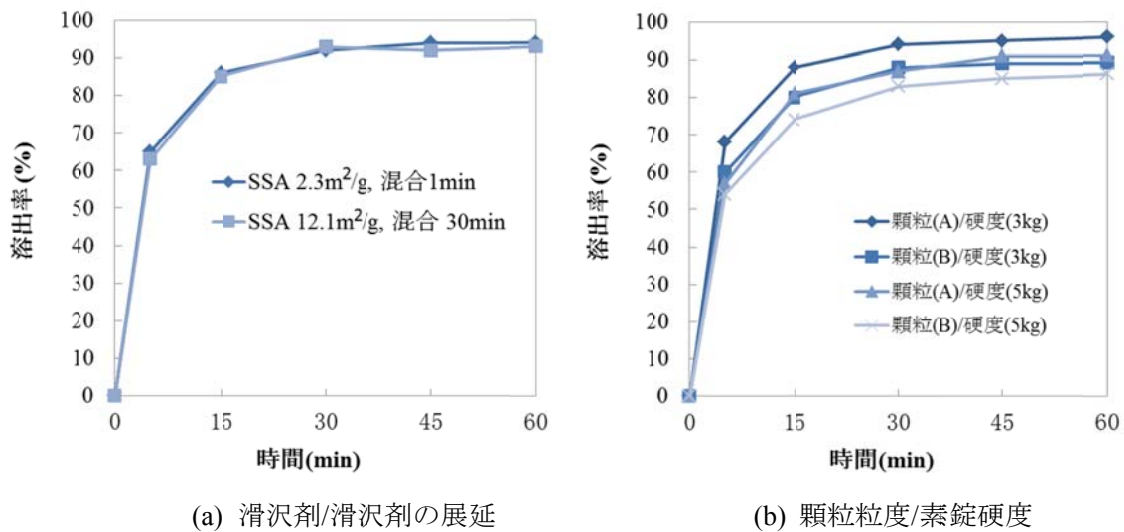


図 2.3.P.2.3-10 滑沢剤/顆粒粒子径/滑沢剤の展延/硬度が溶出に与える影響

以上の結果より、p-CMA に対し FMEA の RPN は図 2.3.P.2.3-11 及び表 2.3.P.2.3-3 のようになった。ここで中リスクあるいは高リスクになった MA を CMA と定義することとした。従って各 CQA に対する CMA は以下のとおりとなった。

含量：	素錠質量
製剤均一性：	打錠時の含量偏析、素錠質量、質量偏差
溶出性：	原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度

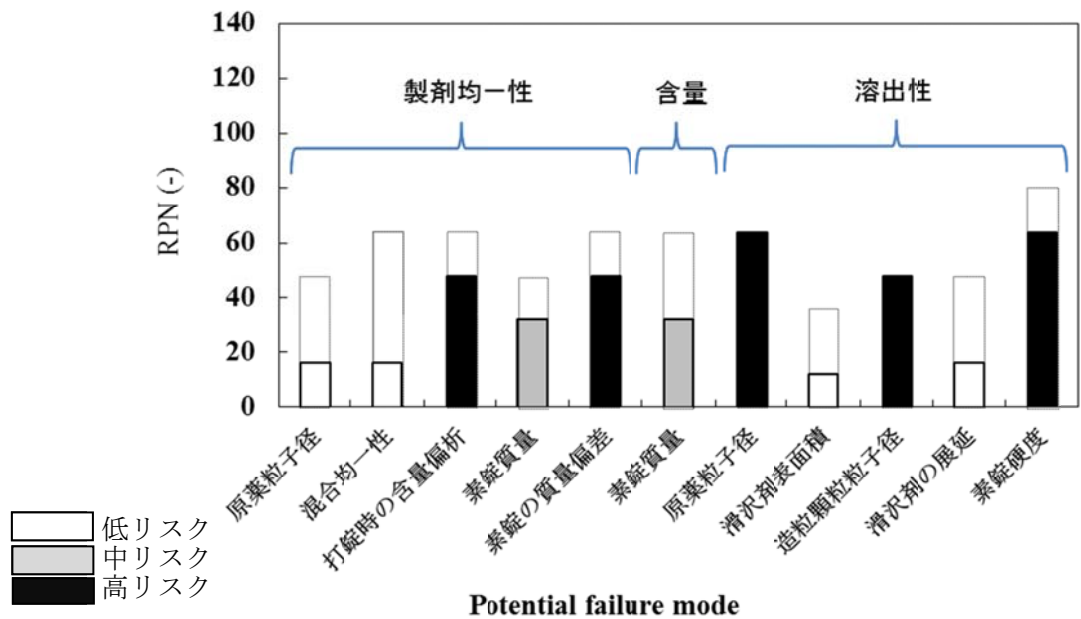


図 2.3.P.2.3-11 サクラ開花錠の製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果
注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-3 サクラ開花錠の製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果
(スコアの詳細は 3.2.P.2.3 参照)

CQA	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
製剤均一性	原薬粒子径	不均一	1	4	4	16
	混合均一性	不均一	4	1	4	16
	打錠時の含量偏析	不均一	4	3	4	48
	素錠質量	不均一	4	2	4	32
	素錠の質量偏差	不均一	4	3	4	48
含量	素錠質量	含量変動	4	2	4	32
溶出性	原薬粒子径	溶出変動	4	4	4	64
	滑沢剤表面積	溶出変動	1	3	4	12
	造粒顆粒粒子径	溶出変動	3	4	4	48
	滑沢剤の展延	溶出変動	1	4	4	16
	素錠硬度	溶出変動	4	4	4	64

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク
注) 製造工程開発後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

2.3.P.2.3.3 各 CMA に影響する CPP の決定

2.3.P.2.3.3.1 潜在的 CPP (p-CPP) の抽出

2.3.P.2.3.2 で抽出したサクラ開花錠の各 CMA に対し、一般的に影響しうる工程パラメータ (PP) を表 2.3.P.2.3-4 に列挙した。なお、原薬粒子径は溶出性 CQA に対する CMA であるが、原薬粒子径の管理は原薬工程で実施するため、ここでは記載しない (2.3.S.2 参照)。また、素錠質量は含量及び製剤均一性共通の CMA であるため、含量に対する CMA としてリスクアセスメントした。

列挙した工程パラメータの中から第 III 相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識を活用することで、p-CPP を抽出した (詳細は 3.2.P.2.3 参照)。抽出された p-CPP は、給気風量、給気温度、スプレー速度、打錠回転数、打錠圧であり、これら p-CPP に対して FMEA を用いてリスクアセスメントを行った。FMEA の詳細は 3.2.P.2.3 に記載するとおりで、RPN40 以上を高リスク、20 以上 40 未満を中リスク、20 未満を低リスクと定義した。その結果、図 2.3.P.2.3-12 及び表 2.3.P.2.3-5 に示すとおり、各 CMA に対して抽出された p-CPP はいずれも中リスク、あるいは高リスクであった。なお、QTPP、CQA、CMA、p-CPP の関係を石川ダイアグラムの形式で図 2.3.P.2.3-13 にまとめた。

表 2.3.P.2.3-4 CMA に影響しうる工程パラメータ

	因子
造粒	スプレー速度、スプレーエア流量、ノズル径、ノズル開度、給気温度、排気温度、給気風量、目開き (バグフィルター、目皿板)、仕込量、スプレーガン位置、バグ払い落とし (シェーキング、パルス)
混合	混合時間、回転数、仕込量
打錠	打錠圧 (予圧、本圧)、打錠回転数、フィーダー回転数、フィーダータイプ

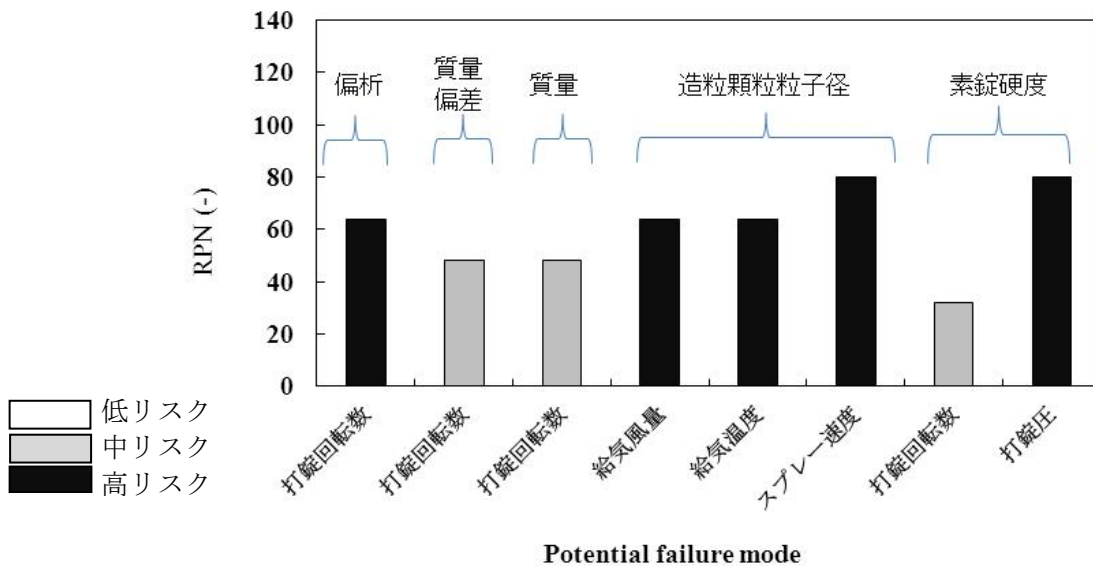


図 2.3.P.2.3-12 サクラ開花錠の製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-5 サクラ開花錠の製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果
(スコアの詳細は 3.2.P.2.3 参照)

CQA	CMA	p-CPP	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
製剤均一性	打錠時の含量偏析	打錠回転数	4	4	4	64
	素錠の質量偏差	打錠回転数	4	3	4	48
含量	素錠質量	打錠回転数	4	3	4	48
溶出性	原薬粒子径	原薬工程参照				
	造粒顆粒粒子径	給気風量	4	4	4	64
		給気温度	4	4	4	64
		スプレー速度	5	4	4	80
	素錠硬度	打錠回転数	4	2	4	32
		打錠圧	5	4	4	80

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

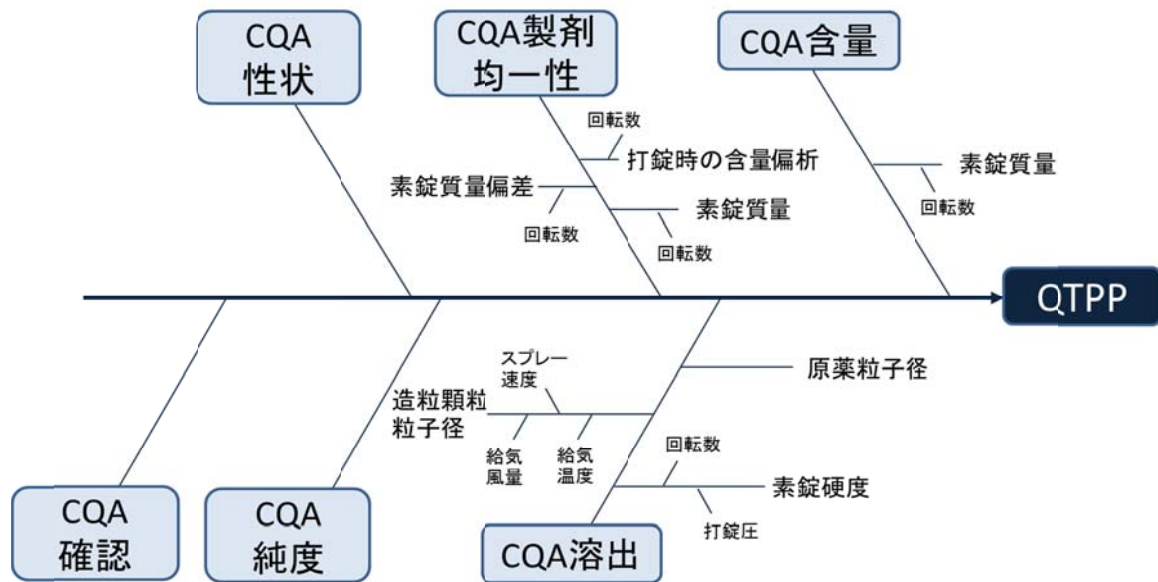


図 2.3.P.2.3-13 QTPP、CQA、CMA、p-CPP の関係

2.3.P.2.3.3.2 CPP の特定

抽出された p-CPP が CMA に与える影響について主に実生産機を用いて検討した。

打錠回転数が CMA 打錠時の含量偏析に与える影響

打錠回転数が CMA 打錠時の含量偏析に与える影響を評価するにあたり、まず、流動層造粒において給気風量/給気温度/スプレー速度が顆粒の粒度別含量に与える影響を評価した。実生産スケールでの実験に先立ち、これらの変動因子が粒度別含量に及ぼす影響をラボスケール実験で評価した。その結果、造粒中の水分が低くなる製造条件ほど（給気風量高・給気温度高・スプレー速度遅）、顆粒粒度が小さく、粒度別含量が不均質になる傾向が確認された。次に、実生産スケールの流動層造粒機を用い、表 2.3.P.2.3-6 に示す L4(2³)直交系の実験計画に従って流動層造粒を実施した。図 2.3.P.2.3-14 に示したように、造粒中の水分が最も低くなると推察される Run-1 の製造条件において、顆粒粒度が小さく、粒度別含量が不均質となり、ラボスケール実験と同様に、打錠時の含量偏析に対するリスクが高いものと推察された。なお、その他の条件（Run-2～Run-4）においては、顆粒粒度に関わらず含量の均質な顆粒が得られることが確認された。

表 2.3.P.2.3-6 L4 直交系実験計画

Run	給気風量 (m ³ /min)	給気温度 (°C)	スプレー速度 (g/min)
1	50	90	800
2	35	90	1200
3	50	70	1200
4	35	70	800

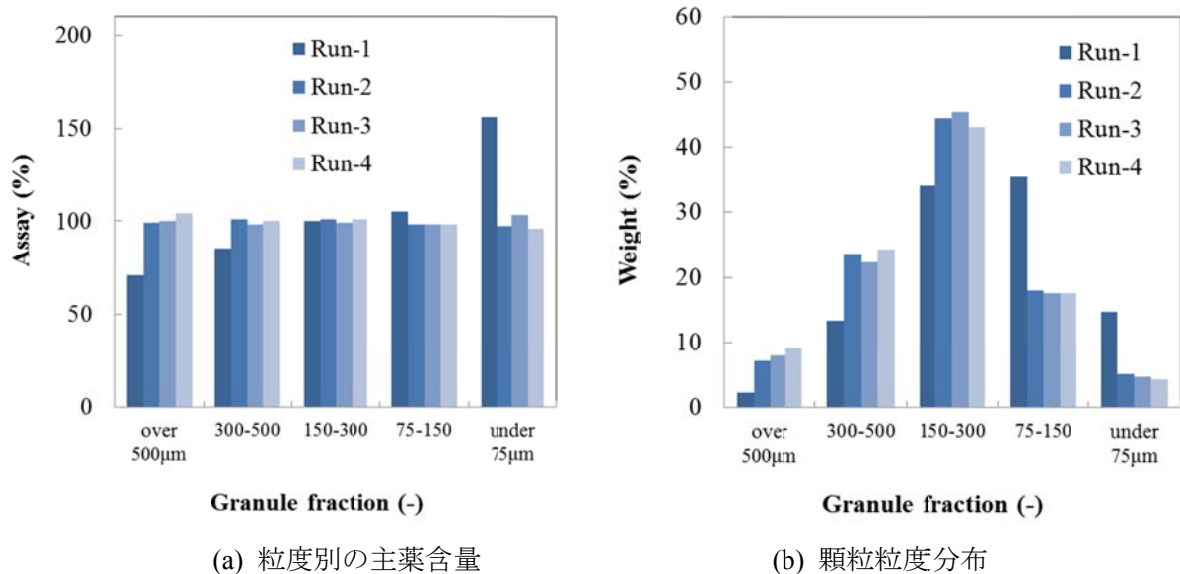


図 2.3.P.2.3-14 生産スケールで造粒した顆粒の粒度別含量

これらの顆粒を滑沢剤と共に均一に混合した打錠用顆粒を用いて、実生産に使用予定の打錠機を用いて打錠回転数が CMA 打錠時の含量偏析に与える影響を検討した。質量ばらつきの影響を除くため、錠剤含量値を目標錠剤質量で補正して評価した。図 2.3.P.2.3-15 に示したように、含量偏析リスクの高い顆粒 (Run-1) を用いて、打錠機の回転数 50 rpm で打錠した場合、均一性が悪化した。従って、CMA 打錠時の含量偏析に対して打錠回転数が影響を与える発生確率のリスクスコアは低下したものの、重大性のリスクスコアは低下しなかった。

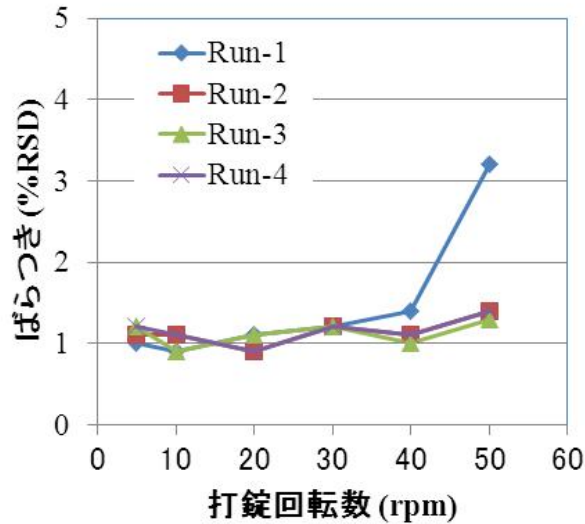


図 2.3.P.2.3-15 打錠回転数と含量ばらつきの関係

打錠回転数が CMA 素錠質量/素錠質量偏差に与える影響

図 2.3.P.2.3-14 に示した打錠用顆粒を用いて、打錠回転数が CMA 素錠質量偏差に与える影響を評価した。その結果、図 2.3.P.2.3-16 に示したように、いずれの打錠用顆粒であっても打錠回転数は素錠の質量ばらつきに影響を与えなかった。また、素錠質量も回転数の影響を受けなかった。従って、CMA 素錠質量/素錠質量偏差に対して打錠回転数が与える影響の重大性のリスクスコアは低いことがわかった。

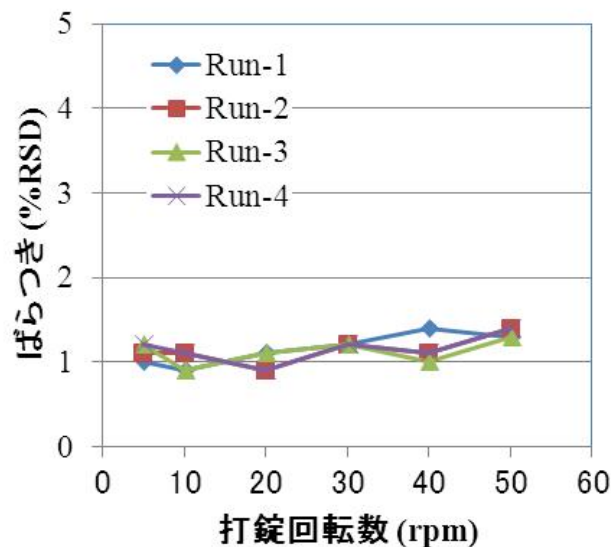


図 2.3.P.2.3-16 打錠回転数と質量ばらつきの関係

給気風量/給気温度/スプレー速度が CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響

流動層造粒における給気風量/給気温度/スプレー速度が造粒顆粒粒子径に与える影響を評価した。表 2.3.P.2.3-6 に示す L4(2³)直交系の DoE に基づき、実生産スケールにて流動層造粒を実施した。得られた造粒顆粒粒子径について重回帰分析を行い、各パラメータが造粒顆粒粒子径に与える影響を確認したところ、図 2.3.P.2.3-17, 18 に示したように 3 因子とも造粒顆粒粒子径には影響を与え、その中で最も影響が大きいのはスプレー速度であった。従って、給気風量/給気温度が造粒顆粒粒子径に与える発生確率のリスクスコアのみ低下し、スプレー速度のリスクスコアは低下しなかった。

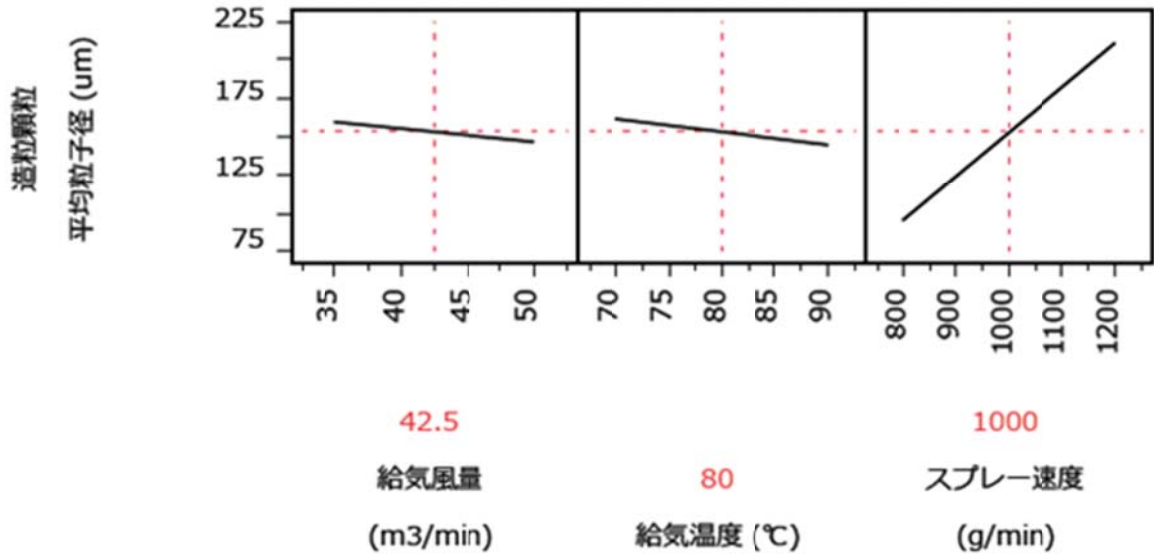


図 2.3.P.2.3-17 造粒顆粒粒子径に対する各工程パラメータの影響

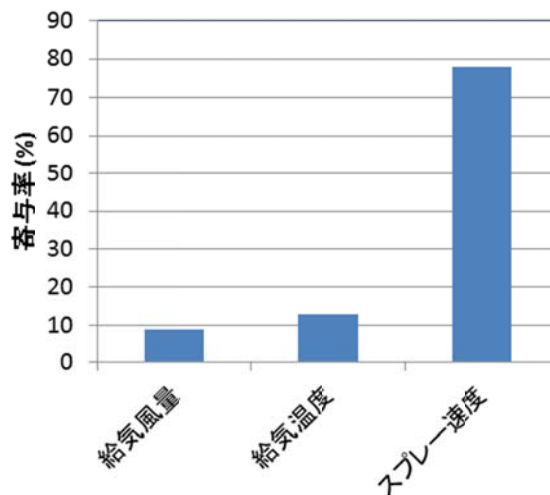


図 2.3.P.2.3-18 造粒顆粒粒子径に対する各パラメータの寄与率

打錠回転数/打錠圧が CMA 素錠硬度に与える影響

図 2.3.P.2.3-14 に示した Run-2 の顆粒を用いて、打錠回転数/打錠圧が CMA 素錠硬度に与える影響を評価した。その結果、図 2.3.P.2.3-19 に示したように、素錠硬度に対して打錠回転数は影響を与えなかったが、打錠圧は大きく影響した。また、異なる打錠回転数で打錠した場合でも打錠圧に大きな影響を認めず、両者には交互作用がないことが確認されたことから、素錠硬度に対しては打錠圧のみ勘案すれば良いことがわかった。従って素錠硬度に与える影響の重大性のリスクスコアは、回転数においては低いことがわかったが、打錠圧については低下しなかった。

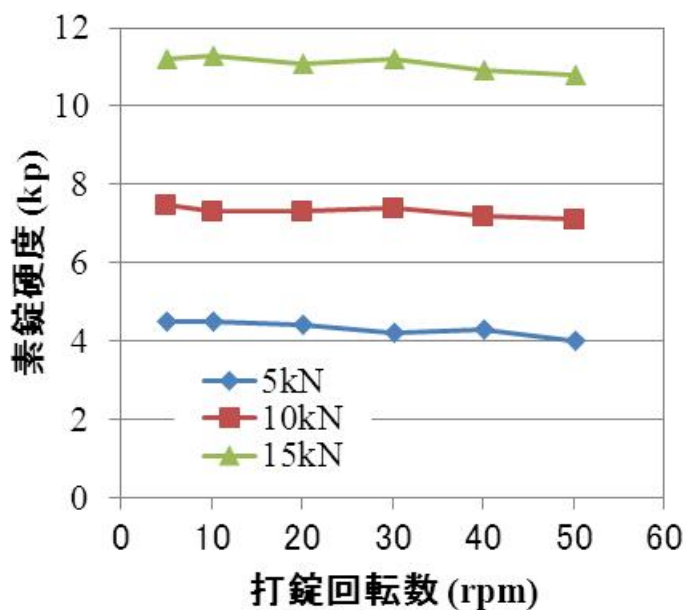


図 2.3.P.2.3-19 打錠回転数/打錠圧が素錠硬度に与える影響

以上の結果より、工程開発後のリスクアセスメントとして p-CPP に対する FMEA の RPN は 図 2.3.P.2.3-20 及び表 2.3.P.2.3-7 のようになった。ここで中リスクあるいは高リスクになった PP を CPP と定義することとした。従って各 CMA に対する CPP は以下のとおりとなった。

打錠時の含量偏析： (素錠質量偏差) (素錠質量)	打錠回転数
造粒顆粒粒子径：	給気風量、給気温度、スプレー速度
素錠硬度：	打錠圧

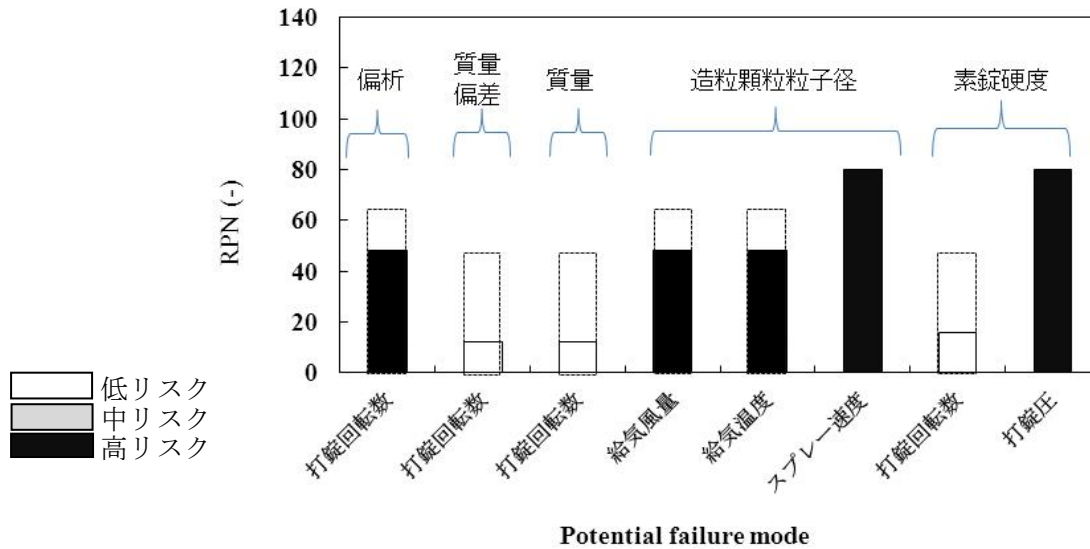


図 2.3.P.2.3-20 サクラ開花錠の製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果
注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-7 サクラ開花錠の製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果
(スコアの詳細は 3.2.P.2.3 参照)

CQA	CMA	p-CPP	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
製剤均一性	打錠時の含量偏析	打錠回転数	4	3	4	48
	素錠の質量偏差	打錠回転数	1	3	4	12
含量	素錠質量	打錠回転数	1	3	4	12
溶出性	原薬粒子径	原薬工程参照				
	造粒顆粒粒子径	給気風量	4	3	4	48
		給気温度	4	3	4	48
		スプレー速度	5	4	4	80
	素錠硬度	打錠回転数	2	2	4	16
打錠圧		5	4	4	80	

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク
注) 製造工程開発後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

2.3.P.2.3.4 管理戦略の構築

2.3.P.2.3.2、2.3.P.2.3.3 で抽出したサクラ開花錠の各 CMA/ CPP と、QTPP、CQA の関係を石川ダイアグラムの形で図 2.3.P.2.3-21 にまとめた。

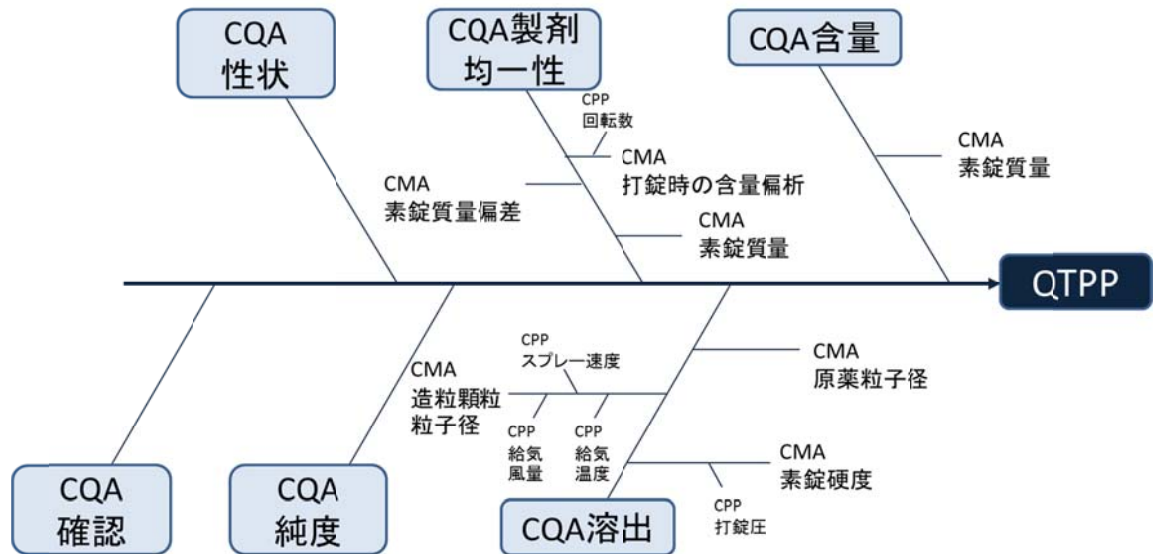


図 2.3.P.2.3-21 QTPP、CQA、CMA、CPP の関係

各 CQA を保証する管理戦略を以下に記す。

2.3.P.2.3.4.1 CQA 製剤均一性

CQA 製剤均一性に影響を与える3つのCMAのうち、素錠質量及び素錠質量偏差は工程内試験にて、打錠時の含量偏析については NIR 法にて素錠の主薬濃度を打錠中モニタリングし、閾値を超える場合には CPP である回転数を制御する PAT フィードバック制御を行うこととした。素錠の主薬濃度はロットあたり 200 錠以上測定することから、このデータを用いて RTRT を実施する方針とした。

2.3.P.2.3.4.2 CQA 含量

CQA 含量に影響を与える CMA 素錠質量は工程内試験にて管理することとした。サクラ開花錠特有の CPP は存在しないことから、一般的に実施されているように打錠工程をとお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質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。製剤均一性と同様、素錠の主薬濃度はロットあたり 200 錠以上測定することから、このデータの平均値を用いて RTRT を実施する方針とした。

2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性

CQA 溶出性に影響を与える CMA 原薬粒子径は原薬の規格として、CMA 素錠硬度は CPP 打錠圧をフィードバック制御することによって、また CMA 造粒顆粒粒子径は、収束ビーム反射測定法 (Focused Beam Reflectance Measurement、以下 FBRM) を用いて造粒中モニタリングし、造粒粒子径に与える影響が最も大きかった CPP スプレー速度を PAT フィードバック制御することで、造粒粒子径が一定範囲内になるよう管理することとした。

製剤均一性及び含量に関しては打錠後の素錠含量を求めることで RTRT を実施する方針とした。一

方で溶出性に関しては、CMA を支配する因子が複数の単位工程をまたがることから、工程の上流から下流に向けてフィードフォワード制御ができると考えた。そこで、3 つの CMA の値を用いて溶出予測式を構築すること及びフィードフォワード制御を容易にするため、それら 3 つの CMA で構成されるデザインスペースを設けて溶出性を管理することとした。

図 2.3.P.2.3-22 に溶出性の応答局面を作成するにあたり、ラボスケールで実施した実験計画を示す。実験には中心複合計画を採用することとした。

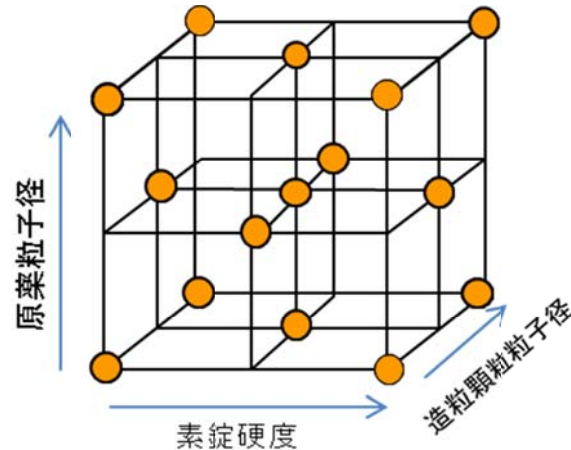


図 2.3.P.2.3-22 溶出性 DoE 中心複合計画

DoE 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）。

$$\text{溶出率} = A - B \times \text{原薬粒子径} - C \times \text{造粒顆粒粒子径} - D \times \text{素錠硬度} \\ - E \times \text{原薬粒子径} \times \text{素錠硬度}$$

得られた式の妥当性を検証するため、パイロットスケール（20 kg）及び生産スケール（200 kg）で製造した製剤の各 CMA（原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度；表 2.3.P.2.3-8 参照）を式へ当てはめ、予測値と実測値との比較を行った。その結果、図 2.3.P.2.3-23 に示したように予測の誤差、つまり RMSEP（Root Mean Square Error of Prediction）は 1.6% となり両者は良く一致することが確かめられた。以上の結果より、ラボスケールの DoE で設定した溶出予測式はパイロットスケール及び実生産スケールでも適用可能であることが確認された。

表 2.3.P.2.3-8 溶出モデル式検証用サンプル

スケール	原薬粒子径 X50 (μm)	造粒顆粒粒子径 (μm)	素錠硬度 (kN)
パイロット (20 kg)	9.8	102	3.9
			7.1
			11.2
	20.2	147	3.8
			7.2
			11.1
	38.9	202	4.0
			7.2
			11.3
実生産 (200 kg)	10.1	99	3.7
			7.1
			11.1
	19.3	151	3.6
			7.0
			11.0
	19.3	148	3.9
			7.2
			11.4
	40.2	197	3.8
			7.1
			11.2

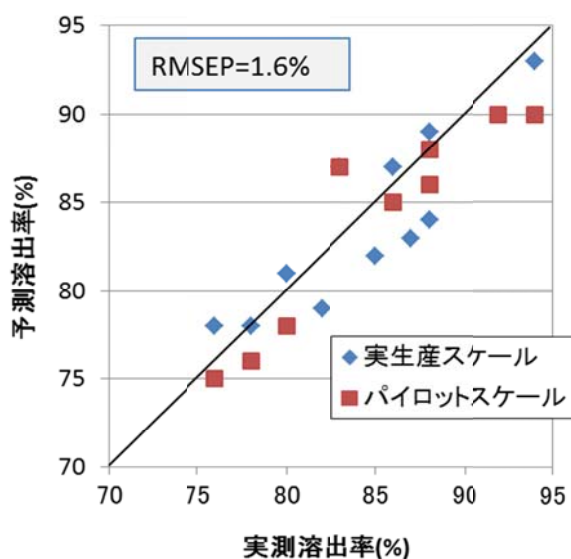


図 2.3.P.2.3-23 溶出モデル式の当てはまり検証

この式に基づいて応答局面を図 2.3.P.2.3-24 に示した。規格である溶出率（予測値）80%以上を満たす領域内に直線で構成される直方体を、サクラ開花錠の溶出性を保証するデザインスペースとした。実生産上のオペレーションとして、溶出率が約 90%になるようフィードフォワード制御を実施する。つまり、原薬工程で得られた原薬の粒子径に応じて、このデザインスペース内で「CMA 造粒顆粒粒子径」と「CMA 素錠硬度」の目標値を適切に設定することで、溶出性予測値が常に一定となるような制御を実施することとした。その概念図を図 2.3.P.2.3-25 に示す。

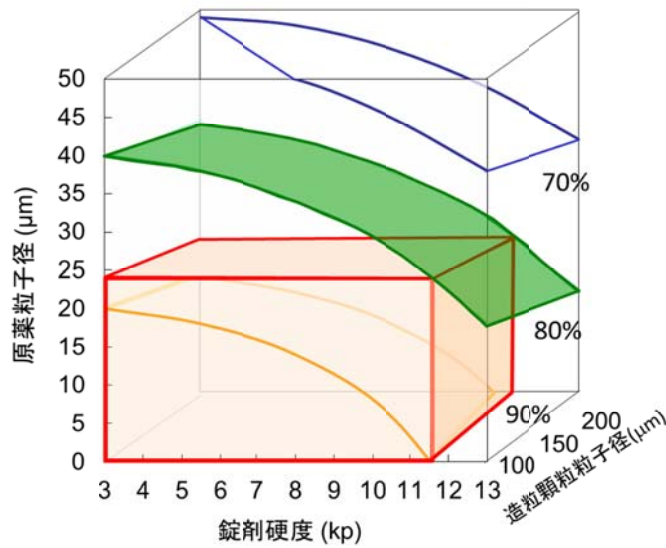


図 2.3.P.2.3-24 溶出性 CQA を保証するデザインスペース (赤直方体)

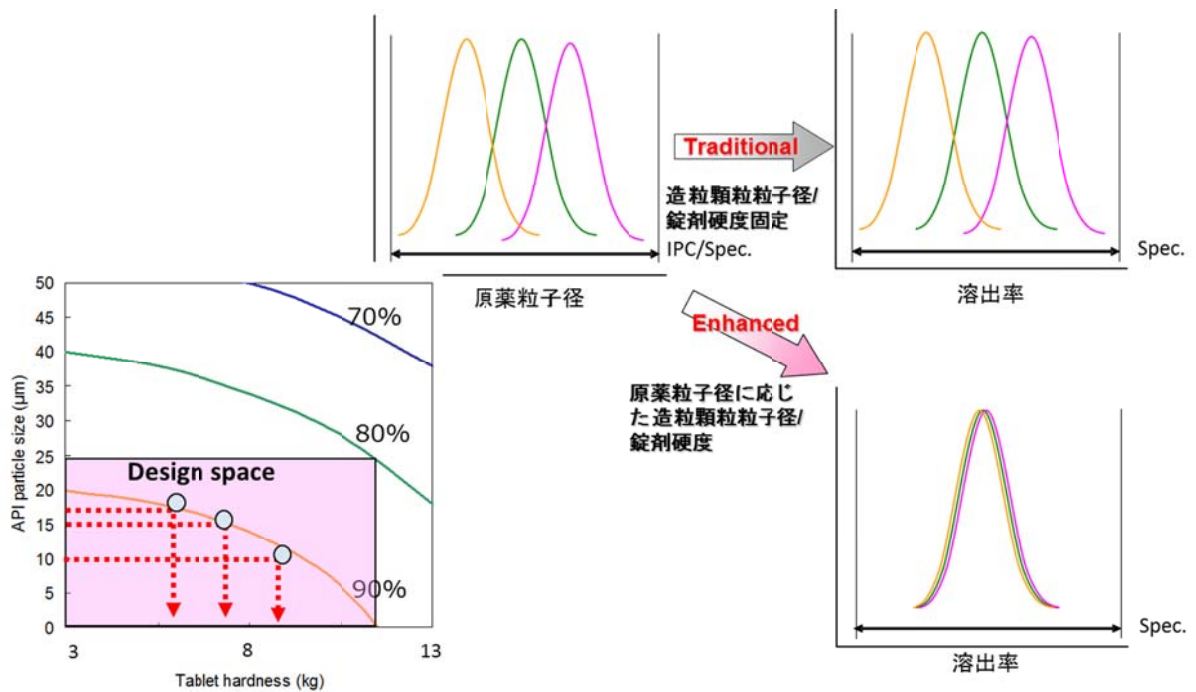


図 2.3.P.2.3-25 溶出性のフィードフォワード制御概念図

2.3.P.2.3.4.4 CQA 以外の規格項目

確認試験については検査工程における工程試験として NIR 法を適用し、原薬の特異的なピークを示す波数領域のスペクトルを用いて構築した判別モデルを用いることで、代替試験が適用可能であると判断した。さらに、性状（外観）も、検査工程で工程試験として実施することで、代替試験が適用可能であると判断した。

2.3.P.2.3.5 管理戦略適用後のリスクアセスメント

上記の管理戦略を適用することで、各 CMA (図 2.3.P.2.3-26、表 2.3.P.2.3-9) 及び CPP (図 2.3.P.2.3-27、表 2.3.P.2.3-10) のリスクは以下のようになり、すべての CMA/ CPP は低リスクとなった。

2.3.P.2.3.5.1 CMA のリスクアセスメント

打錠時の含量偏析

CPP である打錠回転数に対して適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで素錠含量を NIR 法にて測定し、CPP 打錠回転数へフィードバックすることで発生確率のリスクスコアが低下すると共に、検出性も向上した。

素錠の質量/質量偏差

工程内試験を設けることで検出性が向上した。なお、ラボスケールでの実験結果からは CPP 打錠回転数が質量/質量偏差に影響があることが確認されたが、実生産機での製造により影響を与えないことが確認されたため、発生確率のリスクスコアが低下した。

原薬粒子径

2.3.S.2 に示したように、粉碎回転数に適切な許容範囲を設定し、更に原薬の規格試験を設けることで発生確率のリスクスコアが低下し、また検出性も向上した。

造粒顆粒粒子径

CPP であるスプレー速度に対して適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけること、及び造粒顆粒粒子径を含むデザインスペースを定義することで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

素錠硬度

CPP である打錠圧に対して適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで CPP 打錠圧へフィードバック制御をかけること、及び素錠硬度を含むデザインスペースを定義することで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

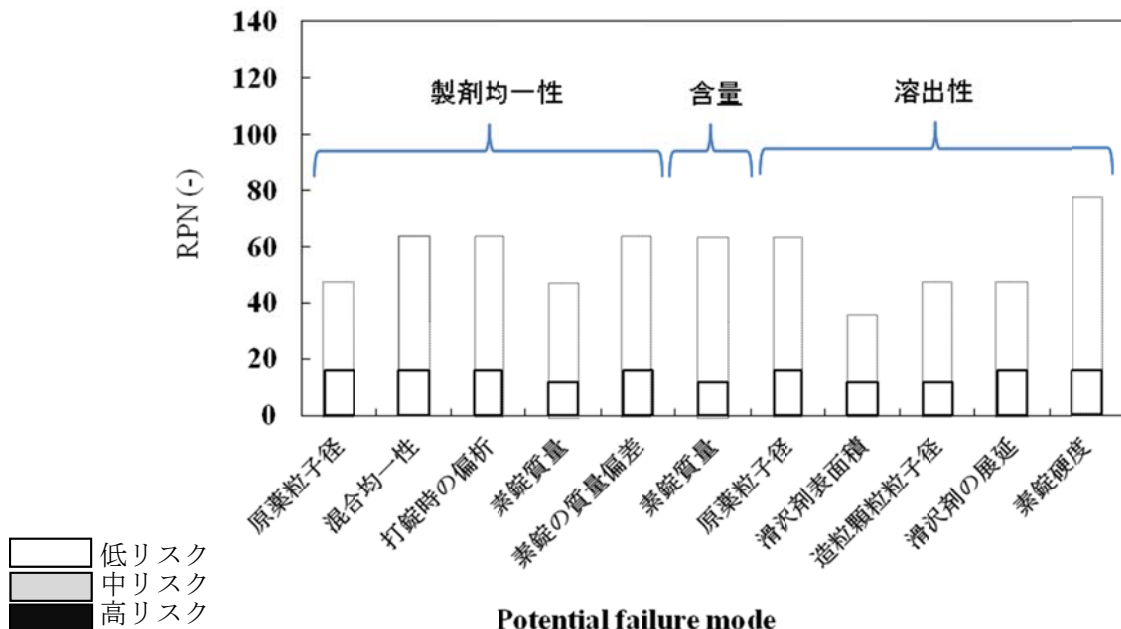


図 2.3.P.2.3-26 サクラ開花錠の CMA 管理戦略適用後の FMEA リスクアセスメント結果
注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-9 サクラ開花錠の CMA 管理戦略適用後の FMEA リスクアセスメント結果
(スコアの詳細は 3.2.P.2.3 参照)

CQA	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
製剤均一性	原薬粒子径	不均一	1	4	4	16
	混合均一性	不均一	4	1	4	16
	打錠時の含量偏析	不均一	4	2	2	16
	素錠質量	不均一	4	1	3	12
	素錠の質量偏差	不均一	4	2	2	16
含量	素錠質量	含量変動	4	1	3	12
溶出性	原薬粒子径	溶出変動	4	2	2	16
	滑沢剤表面積	溶出変動	1	3	4	12
	造粒顆粒粒子径	溶出変動	3	2	2	12
	滑沢剤の展延	溶出変動	1	4	4	16
	素錠硬度	溶出変動	4	2	2	16

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

注) 管理戦略適用後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

2.3.P.2.3.5.2 CPP のリスクアセスメント

打錠回転数

適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで素錠含量を NIR 法にて測定し、CPP 打錠回転数へフィードバックすることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

給気風量

適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

給気温度

適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

スプレー速度

適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

打錠圧

適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで CPP 打錠圧へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

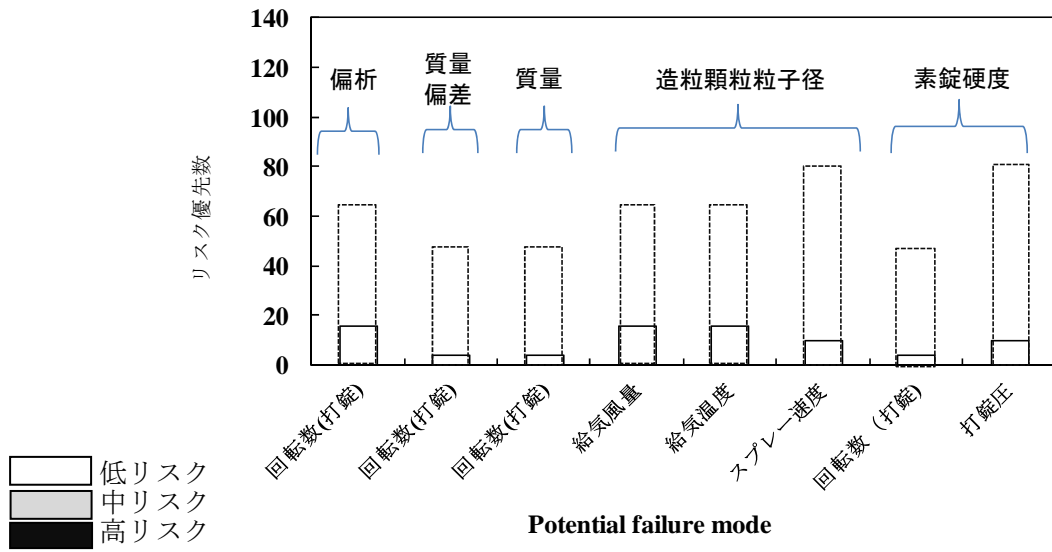


図 2.3.P.2.3-27 サクラ開花錠の CPP 管理戦略適用後の FMEA リスクアセスメント結果
 注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-10 サクラ開花錠の CPP 管理戦略適用後の FMEA リスクアセスメント結果
 (スコアの詳細は 3.2.P.2.3 参照)

CQA	CMA	p-CPP	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
製剤均一性	打錠時の含量偏析	打錠回転数	4	2	2	16
	素錠の質量偏差	打錠回転数	1	2	2	4
含量	素錠質量	打錠回転数	1	2	2	4
溶出性	原薬粒子径	原薬工程参照				
	造粒顆粒粒子径	給気風量	4	2	2	16
		給気温度	4	2	2	16
		スプレー速度	5	2	1	10
	素錠硬度	打錠回転数	2	1	2	4
		打錠圧	5	2	1	10

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク
 注) 管理戦略適用後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

2.3.P.2.3.5.3 検証的リスクアセスメント

管理戦略適用後のリスクアセスメントの一環として、初期リスクアセスメント（図 2.3.P.2.3-2）にて低リスクと判定し、その後検討を行わなかった項目に関し検証を行った。

性状及び確認試験

「2.3.P.5 製剤の管理」及び「2.3.P.8 安定性」の項に示すように、これまで製造した治験薬、申請製剤（パイロットスケール）の安定性試験結果及び実生産スケールでの製造検討結果より、製造スケール、原薬ロット、添加剤ロット、製造条件の違いによる性状（外観）及び確認試験に問題は認められなかったことから、これら評価項目に及ぼす製造工程の影響は小さく、低リスクであったことを確認した。

純度

純度については、「2.3.P.5 製剤の管理」及び「2.3.P.8 安定性」の項に示すように、製剤中の類縁物質は、製剤化及び保存（苛酷試験を含む）により生成・増加する傾向を示さなかったことから、純度に対する製造工程の影響は小さく、低リスクであることを確認した。

製剤均一性及び含量

図 2.3.P.2.3-2 に示した初期リスクアセスメントにおいて、低リスクと判断した項目について検証を行った。

- ✓ 原薬が含量に与える影響を評価するため、図 2.3.P.2.3-5 に示した粒子径の異なる原薬を用いた製剤の含量を評価した。その結果、原薬の粒子径は含量に影響しないことが確認された。
- ✓ 添加剤が製剤均一性及び含量に与える影響を評価するため、DoE 実験で製造した各実験点の製剤に関し、製剤均一性及び含量を評価した。その結果、すべての実験点において製剤均一性及び含量に違いがなかったことが確認された。ロットが異なる添加剤を使用した申請用製剤及び実生産スケールでの製造実績でも問題がなかったことから、添加剤は製剤均一性及び含量に影響を与えないことが確認された。
- ✓ 造粒工程が製剤均一性及び含量に与える影響を検討した。「2.3.P.2.3.2.2 CMA の特定」、及び「2.3.P.2.3.3.2 CPP の特定」に示したように、粒度別含量が不均質になる造粒条件では、打錠が適切に行われなかった場合にのみ製剤均一性及び含量に影響がでることが確認された。これらのリスクは 2.3.P.2.3.4 に示した管理戦略を適用することで管理できることが明らかとなったことから低リスクであることが確認された。
- ✓ 混合工程が含量に与える影響に関しては、「2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯」に示したいずれの製剤に関しても混合工程で原薬のロスといった含量低下を示すことがなかったことから、低リスクであることが確認された。
- ✓ コーティング工程が製剤均一性及び含量に及ぼすリスクは、コーティング工程で含量に影響を与えるような錠剤の破損や分解があるケースが考えられるが、実績を通じていずれの現象も観察されなかったことから、低リスクであることが確認された。

以上の結果より、検証的リスクアセスメントとして初期リスクアセスメントで低リスクと判断した項目に関してはいずれも低リスクであったことが検証された。

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、PTP/Al（片側ポリプロピレン、片側アルミニウム箔）・瓶（ポリエチレン瓶＋樹脂キャップ）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、PTP/Al・瓶包装を施した場合、室温で 36 箇月以上安定であることが推定された。

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。

- ・ プラナス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 ロットごとの出荷時に日局 微生物限度試験を実施すること。

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

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

サクラ開花錠の実生産における製剤製造工程の製造フローを図 2.3.P.3.3-1 に示す。実生産の製造プロセスは、開発段階と同一又は同一動作原理の機器を使用する。「2.3.P.2.3.4 管理戦略の構築」に示した CQA を保証するためにコントロールすべき CMA 及び CPP を有する工程、つまり第一工程（造粒工程）、第三工程（打錠工程）をサクラ開花錠の重要工程とした。

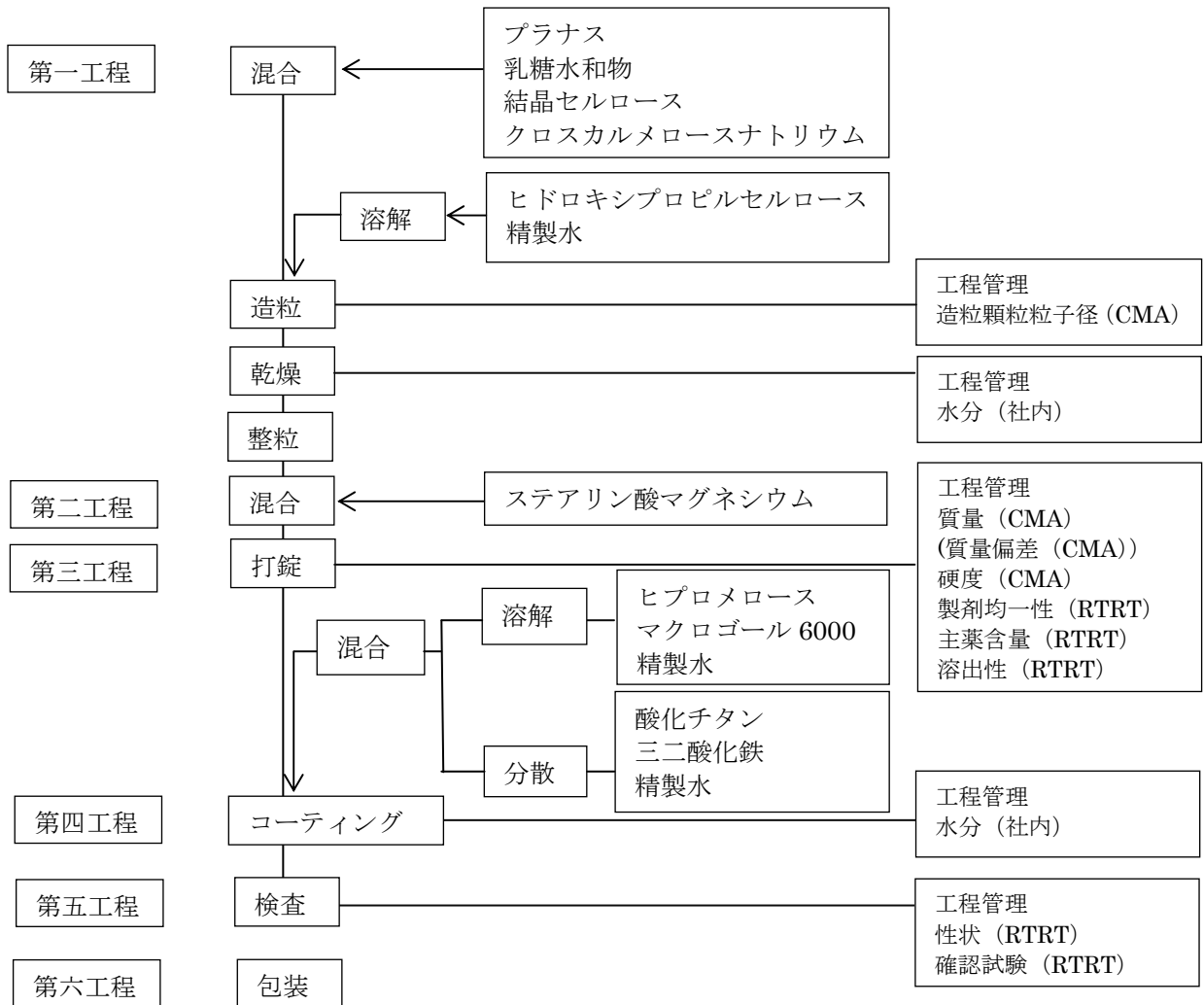


図 2.3.P.3.3-1 サクラ開花錠 製造方法の概略

<本モックでは詳細な製剤製造工程の記述は省略した>

2.3.P.3.3.1 製造パラメータと設定値

パイロットスケールで実施した申請用製剤の製造スケール及び実生産スケールで実施した性能評価検討、稼動適格性評価時の製造実績をもとに設定した、実生産での各製造工程の目標値／設定値を表 2.3.P.3.3-1 に示す。なお、実生産バリデーションにおいて妥当性を確認し、必要に応じて、見直す予定である。

表 2.3.P.3.3-1 サクラ開花錠の各製造工程の工程パラメータと設定理由
 (設定しない場合、軽微届出とする場合その理由) (1/2)

工程	項目	承認申請書 (軽微変更届出事項)	製品標準書等 (管理範囲)	立証された許容範囲 (Proven Acceptable Range、以下 PAR) 及び その検討スケール	承認申請書での設定理由・根拠又は承認申請書に記載しな かった理由
<第一工程> 造粒工程 重要工程	給気風量	-	40~45 m ³ /min	35~50 m ³ /min (実生産スケール)	給気風量は CPP であるが、CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	給気温度	-	75~85°C	70~90°C (実生産スケール)	給気温度は CPP であるが、CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	スプレー速度	“900~1100 g/min”	900~1100 g/min	800~1200 g/min (実生産スケール)	スプレー速度は CPP であり、CMA に与える影響が大きいが管理範囲より広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから軽微届出事項とした。
<第二工程> 混合工程	混合時間	-	10 分	5~20 分 (実生産スケール) 5~30 分 (パイロットスケール)	混合時間は CQA/CMA に広い範囲で影響を与えなかった。従って承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	回転数	-	20 rpm	20 rpm (実生産スケール)	混合時間は CQA/CMA に広い範囲で影響を与えなかった。従って回転数も CQA/CMA に影響を与えないと考えられたことから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。

-: 承認申請書に記載せず。

表 2.3.P.3.3-1 サクラ開花錠の各製造工程の工程パラメータと設定理由
(設定しない場合、軽微届出とする場合その理由) (2/2)

工程	項目	承認申請書 (軽微変更届出事項)	製品標準書等 (管理範囲)	PAR 及びその検討スケール	承認申請書での設定理由・根拠又は承認申請書に記載しなかった理由
<第三工程> 打錠工程 重要工程	打錠回転数	-	20～30 rpm	5～50 rpm (実生産スケール)	打錠回転数は CPP であるが、CMA 製剤均一性に与える影響が小さく、広い範囲で PAR が確保されていること、及び打錠時にオンライン NIR 法で評価した錠剤含量に異常値がある場合には、回転数を変更するフィードバック制御をかけることで適切に CMA 打錠時の含量偏析を制御できることから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	打錠圧	“6～14 kN”	6～14 kN	5～15 kN (実生産スケール)	打錠圧は CPP であり CMA に与える影響が大きい、管理範囲より広い範囲で PAR が確保されていること、及び打錠時にリアルタイムで打錠圧へフィードバック制御をかけることで適切に CMA 素錠硬度が制御できることから軽微届出事項とした。
<第四工程> コーティング 工程	給気温度	-	70～80°C	70～80°C (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	給気風量	-	40～45 m ³ /min	40～45 m ³ /min (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	スプレー速度	-	280～420 g/min	280～420 g/min (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	パン回転数	-	2.0～6.0 rpm	2.0～6.0 rpm (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
<第五工程> 検査工程	記載省略				
<第六工程> 包装工程					

-: 承認申請書に記載せず。

2.3.P.3.3.2 管理方法

2.3.P.2.3.3 に記載した管理戦略に基づき、含量、製剤均一性及び溶出性の各 CQA 及びその他の CQA としての規格項目に対して表 2.3.P.3.3-2 に示す管理を行うこととした。

表 2.3.P.3.3-2 CQA とモニタリングする工程及び物質特性との関係

CQA	工程	CMA (管理項目)	管理方法	管理幅
含量	打錠	素錠質量	工程内試験	平均値が 194 mg ± 3%の範囲にある
製剤均一性	打錠	素錠質量偏差 打錠時の含量偏析	工程内試験及び素錠中主薬濃度 (NIR 法) による打錠回転数 Feedback 制御	個々値が 90.0 ~ 110.0%にある。この範囲を外れた場合、Feedback 制御する。
溶出性*	(原薬)	(粒子径)	3次元のデザインスペース内で管理し、溶出率が約 90%になるように制御する (FBRM によるスプレー速度 Feedback 制御、打錠圧力制御装置による打錠圧制御)	25 µm 以下 *
	造粒	造粒顆粒粒子径		90~210 µm *
	打錠	硬度		3~11.5 kp *
性状	検査	(外観)	目視	-
確認試験	検査	(確認試験)	NIR 法による確認試験	-

素錠質量の工程管理幅は、「質量の平均値が規定量 194 mg の±3%の範囲にある」とした。これは製剤の含量の規格が「95.0~105.0%」であるため、含量規格を十分に満足するための質量の工程管理として含量規格よりも狭い管理幅とした。

製剤均一性の工程管理幅は「個々値が 90~110%にある」とした。これは、製剤均一性試験の規格として「85.0%~115.0%の範囲を超えるものが 6 個以内」があるため、85.0%~115.0%よりも狭い個々値の管理幅として 90.0~110.0%を設定した。この範囲を外れた場合にフィードバック制御をするノウハウを確立することで、良好な製剤均一性試験を確保することが可能と考えられた。なお、主薬濃度と錠剤質量から算出した含量の個々値を管理するため、CMA である素錠質量偏差を単独で管理する必要はないと判断した。

*溶出性については「2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性」に示したように、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度を因子とした溶出予測式 (下式) に基づき、RTRT を実施する。

$$\text{溶出率} = A - B \times \text{原薬粒子径} - C \times \text{造粒顆粒粒子径} - D \times \text{素錠硬度} - E \times \text{原薬粒子径} \times \text{素錠硬度}$$

この式に基づいて作成した応答曲面を図 2.3.P.3.3-2 に示す。2.3.P.5 に記載した規格である溶出率 80% 以上を満たす領域に直線で構成される直方体を、サクラ開花錠の溶出性を保証するデザインスペースとした。実生産錠のオペレーションとして、溶出率が約 90%になるようにフィードフォワード制御を実施する。つまり、原薬粒子径に応じてこのデザインスペース内で造粒顆粒粒子径と素錠硬度の目標値を適切に設定することで、溶出性予測値が常に一定となるような制御を実施する。

<注：必要に応じて、溶出予測式の予測誤差を勘案したデザインスペースの構築等、リスク低減策を提案することも考慮する>

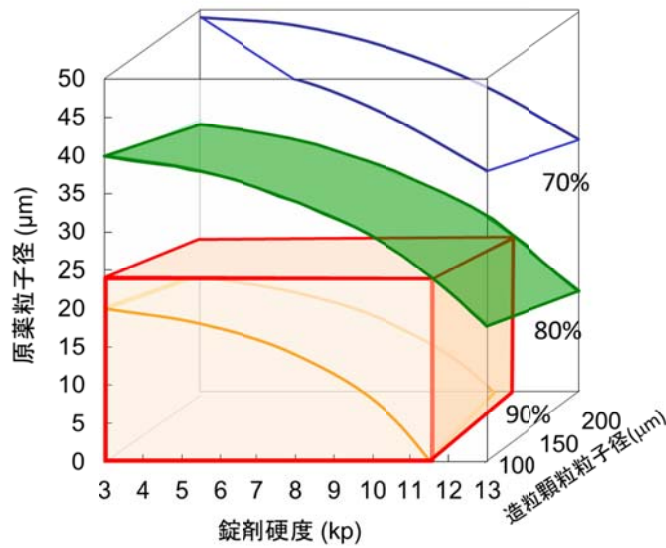


図 2.3.P.3.3-2 溶出予測式に基づいた応答曲面

2.3.P.3.3.3 品質特性のモニター方法

2.3.P.3.3.2 の管理方法に基づき、含量及び製剤均一性の RTRT として、打錠時の錠剤含量を NIR 法で測定する Large-N 法でモニタリングすることとした。溶出性は、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度で構成される溶出予測式に基づく RTRT を実施することとした。

2.3.P.3.3.3.1 造粒工程

溶出性に対する CMA である造粒顆粒粒子径をモニタリングする方法として FBRM を採用した。FBRM 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。図 2.3.P.3.3-3 にその概略図を示す。

装置:FBRM:C35

センサー据付位置:流動層造粒機コンテナ側面部

測定プローブ径:φ 35 mm

測定間隔:5 s

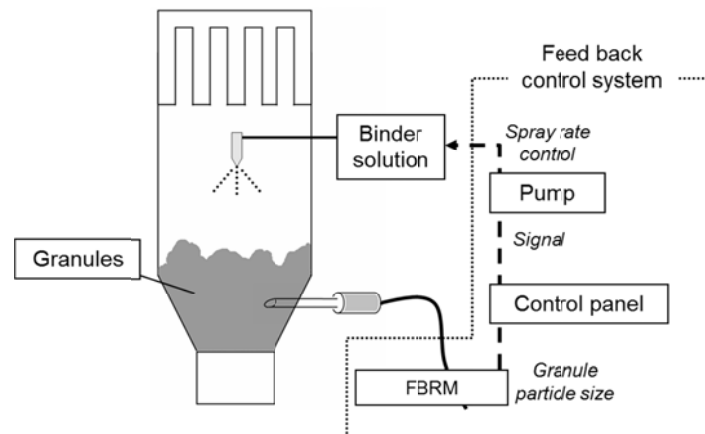


図 2.3.P.3.3-3 流動層フィードバック制御の概略

造粒中の粒子径の経時変化を FBRM によってリアルタイムで測定し、造粒後の粒子径が目標値にな

るようにスプレー速度をフィードバック制御する。造粒後の粒子径については、得られた原薬粒子径から溶出率が約 90%となるような目標値を設定する。この目標値の粒子径変化プロファイルを理想とし、そのプロファイルに比べて粒子径が大きい場合はスプレー速度を小さく、粒子径が小さい場合はスプレー速度を大きくするよう、リアルタイムでフィードバックコントロールする。

2.3.P.3.3.3.2 打錠工程

含量及び製剤均一性に対する CMA である素錠の質量、質量偏差の管理としては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質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。概念図を図 2.3.P.3.3-4 に示す。

含量に対する CMA である素錠質量については、平均値が 194 mg \pm 3%の範囲を外れた場合に制御を行うシステムを構築した。

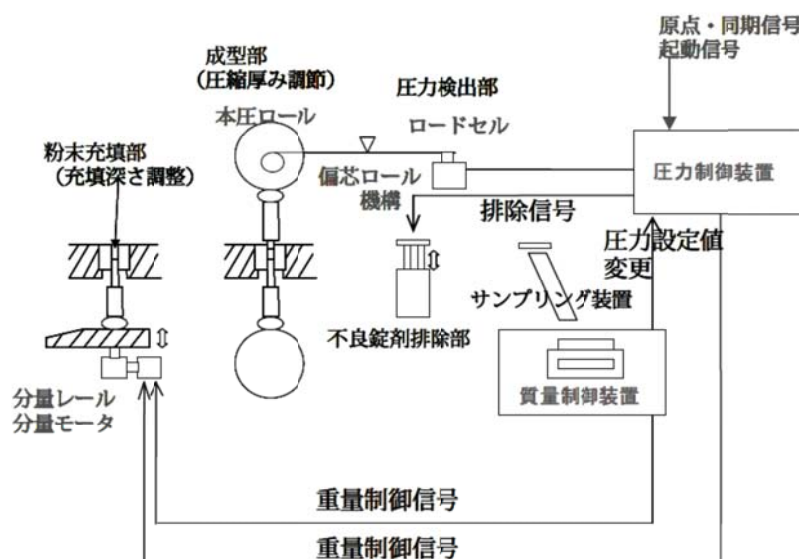


図 2.3.P.3.3-4 打錠質量 Feedback 制御の概略

製剤均一性に対する CMA である打錠時の含量偏析については NIR 法にて素錠の主薬濃度を打錠中モニタリングし、閾値を超える場合には CPP である回転数を制御する PAT フィードバック制御を行うこととした。素錠の主薬濃度は、オンライン NIR 法による素錠の主薬濃度測定を打錠時系列的に実施し、主薬濃度と錠剤質量から算出した含量の個々値が 90~110%を外れた場合に回転数を調整することとする。

測定方法： 拡散透過法

光源： NIR

検出器： InGaAs

スキャン： 範囲 12,500~3,600 cm⁻¹

スキャン回数： 64 回

分解能： 8 cm⁻¹

解析法： PLS (Partial Least Squares) 回帰分析

溶出性に対する CMA である素錠硬度については、打錠工程を通して錠剤を経時的に自動的に抜き取り、オンラインで測定しながら管理することにした。素錠硬度について、事前に得られた原薬粒子径及び造粒顆粒粒子径から溶出率が約 90%となる目標値を設定し、打錠圧力制御装置により、打錠機にフィードバックするシステムを採用した。

2.3.P.3.3.3 検査工程

検査終了後のフィルムコーティング錠の代表サンプリング品 10 個に対して、表 2.3.P.3.3-3 に示す方法にて性状（外観）の測定を行うこととした。同様に、検査終了後のフィルムコーティング錠の代表サンプリング品 3 個に対して、以下に示すアットライン NIR 法にて確認試験を行うこととした。

表 2.3.P.3.3-3 目視法による性状（外観）の測定法

測定方法	本品を白紙上にとり、色及び形状を観察
測定数	10 個

アットライン NIR 法による確認試験法

測定方法：拡散透過法

光源：NIR

検出器：InGaAs

スキャン範囲：12,500～3,600 cm^{-1}

スキャン回数：64 回

分解能：8 cm^{-1}

解析法：PCA（Principal Component Analysis）判別分析

測定数：3 錠

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、性状（外観）、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験及び含量につき RTRT を実施することから、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 RTRT 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、性状（外観）、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験及び含量につき、RTRT 実施可能な項目であると判断した。

2.3.P.3.4.1.1 性状（外観）（RTRT）

規格試験項目の性状（外観）の RTRT として、検査工程終了後にフィルムコーティング錠 10 個の外観につき、表 2.3.P.3.3-3 に示した目視法による試験を行うこととした。

2.3.P.3.4.1.2 確認試験（RTRT）

規格試験項目の確認試験の RTRT として、検査工程終了後のフィルムコーティング錠 3 錠中の主薬の存在につき、「2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）」の項の【規格及び試験方法】確認試験（代替試験）に示す (1) アットライン NIR 法に従い試験を行うこととした。

2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性

規格試験項目の製剤均一性試験の RTRT として、オンライン NIR 法による素錠の主薬濃度測定を打錠時系列的に実施し、主薬濃度と個々錠剤質量から素錠含量を算出する。200 錠（10 錠×20 時点）について評価を実施する。「2.3.P.3.3.3.2 打錠工程」及び「2.3.P.5.6.3.1 製剤均一性（RTRT）」を参照。

2.3.P.3.4.1.4 溶出性

原薬の粒子径については、原薬工程の規格試験としてレーザー回折散乱法による粒度分布測定装置を用いる。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する（原薬の規格試験）。造粒顆粒の粒子径は、FBRM 法で得られた粒子径のうち、造粒終点における粒子径を用いる。素錠硬度については、「2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性」で示した時系列でサンプリングした 200 錠（10 錠×20 時点）を用いて測定する。

「2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性」に示したように、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子とした溶出予測式（下式）に基づき、RTRT を実施する。

溶出率 = $A - B \times \text{原薬粒子径} - C \times \text{造粒顆粒粒子径} - D \times \text{素錠硬度} - E \times \text{原薬粒子径} \times \text{素錠硬度}$

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、通常の溶出試験は省略できると判断した。

2.3.P.3.4.1.5 含量

規格試験項目の含量試験の RTRT として、「2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性」で示したオンライン NIR 法による素錠の含量測定を打錠時系列的に実施し、200 錠についてその平均値を算出し評価を実施する。

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 RTRT 項目は、許容できない生産規模の変動があった際には、RTRT モデルを再構築後、再キャリブレーションする。申請段階ではパイロットスケール及び実生産機で製造した合計 21 ロット（表 2.3.P.2.3-7 参照）を用いて評価したが、商用生産品の初回 3 ロットを用いたプロセスバリデーションは改めて実施する。

サクラ開花錠の品質（CQA）は、それを構成する CMA を日常生産によって維持することによって確保される。サクラ開花錠製造における管理戦略では、モデルの検証として以下のメンテナンスプログラムを運用する。

日常チェック

- ・製造されるすべてのバッチに対して CQA 及び CMA のトレンド解析を実施し、その変化が許容値内であることを常に確認する。
- ・トレンドが許容値外となった場合には、通常試験法との比較検討を行い、モデルに問題がある場合にはモデルを更新する。モデルに異常がなかった場合には、CPP と CMA の関係が崩れていると判断できるため、CMA が適切な値となるよう、CPP の管理を見直す。

定期チェック

- ・ある生産間隔毎にモデル算出値と、通常試験法との比較を行う。両者の乖離が許容値外となった場合には、モデルを更新する。

イベントチェック

- ・原料や製造機器の変更があった場合には、医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System (PQS)) の元、モデル算出値と通常試験法との比較を行う。両者の乖離が許容値外となった場合には、モデルを更新する。

2.3.P.5 製剤の管理

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性状、確認試験、製剤均一性、溶出性及び含量（定量法）の項目に、RTRTを採用する。通常は、これら RTRT を出荷判定に用いることとし、その規格及び試験方法の概要を記載した。また、管理戦略上あるいは安定性試験において必要な、最終製剤を用いた通常試験の規格及び試験方法についても、概要を記載した。

表 2.3.P.5.1.1 サクラ開花錠 20 mg の規格及び試験方法

試験項目		試験方法	規格
性状	RTRT	外観	日本薬局方通則
	通常試験		
確認試験	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法（NIR 法）	サクラ開花錠と判定
	通常試験	HPLC 保持時間	試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間が一致する。
		紫外吸収スペクトル	紫外可視吸光度測定法
製剤均一性試験	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法（NIR 法）	打錠工程中にロット全体を反映するようにサンプリングした素錠 200 錠の含量を測定したとき、85.0%～115.0%の範囲を超えるものが 6 個以内、かつ 75.0%～125.0%の範囲を超えるものが 1 個以内である。
	通常試験	含量均一性試験 液体クロマトグラフィー	日本薬局方の含量均一性試験の基準に適合
溶出性	RTRT	溶出モデルによる算出 入力因子 ・原薬粒度：レーザー回折粒度分布計 ・造粒顆粒粒子径：FBRM ・素錠硬度：錠剤硬度計	溶出モデルにて算出した 30 分時点の溶出率が 80%以上
	通常試験	溶出試験法（パドル法） 紫外可視吸光度測定法	30 分間の Q 値は 80%
含量	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法（NIR 法）	製剤均一性試験（RTRT）の結果の平均値が表示量の 95.0～105.0%
	通常試験	液体クロマトグラフィー	表示量の 95.0～105.0%

*Decision Tree に従い、通常は RTRT を実施し、RTRT を実施できなかった場合は通常試験を実施する。

2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）

本品の規格及び試験方法は、別に規定するもののほか、日本薬局方通則、製剤総則、及び一般試験法を準用するものとする。

サクラ開花錠の規格及び試験方法

承認申請書の情報を記載 (RTRT&Conventional)

2.3.P.5.2.1 性状

2.3.P.5.2.1.1 RTRT の試験方法

2.3.P.3.4.1.1 参照。

2.3.P.5.2.1.2 通常試験の試験方法

<省略>

2.3.P.5.2.2 確認試験

2.3.P.5.2.2.1 RTRT の試験方法

アットライン NIR 法によるフィルムコーティング錠中の主薬の存在の試験には、判別モデルによって判定する方法を設定した。判別モデルとは、図 2.3.P.5.2-1 に示すように、実薬錠とプラセボ錠のそれぞれの NIR スペクトルより作成されたライブラリーリファレンスを用いて判定を行う手法である。試験されたフィルムコーティング錠が実薬錠の Threshold 内であれば実薬錠と判定する。なお、アットライン NIR 法による適正な試験ができない場合は、HPLC 法による試験を行うこととした。ここで、適正な試験ができなかった場合とは、測定機器及び NIR 判別モデルに起因し、測定結果が得られない場合に限定する。

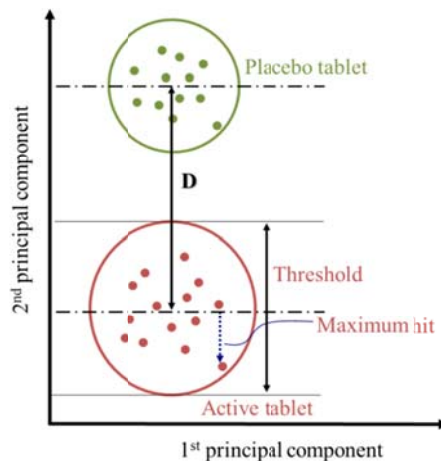


図 2.3.P.5.2-1 判別モデルの概念図

2.3.P.5.2.2.2 通常試験の試験方法

<省略>

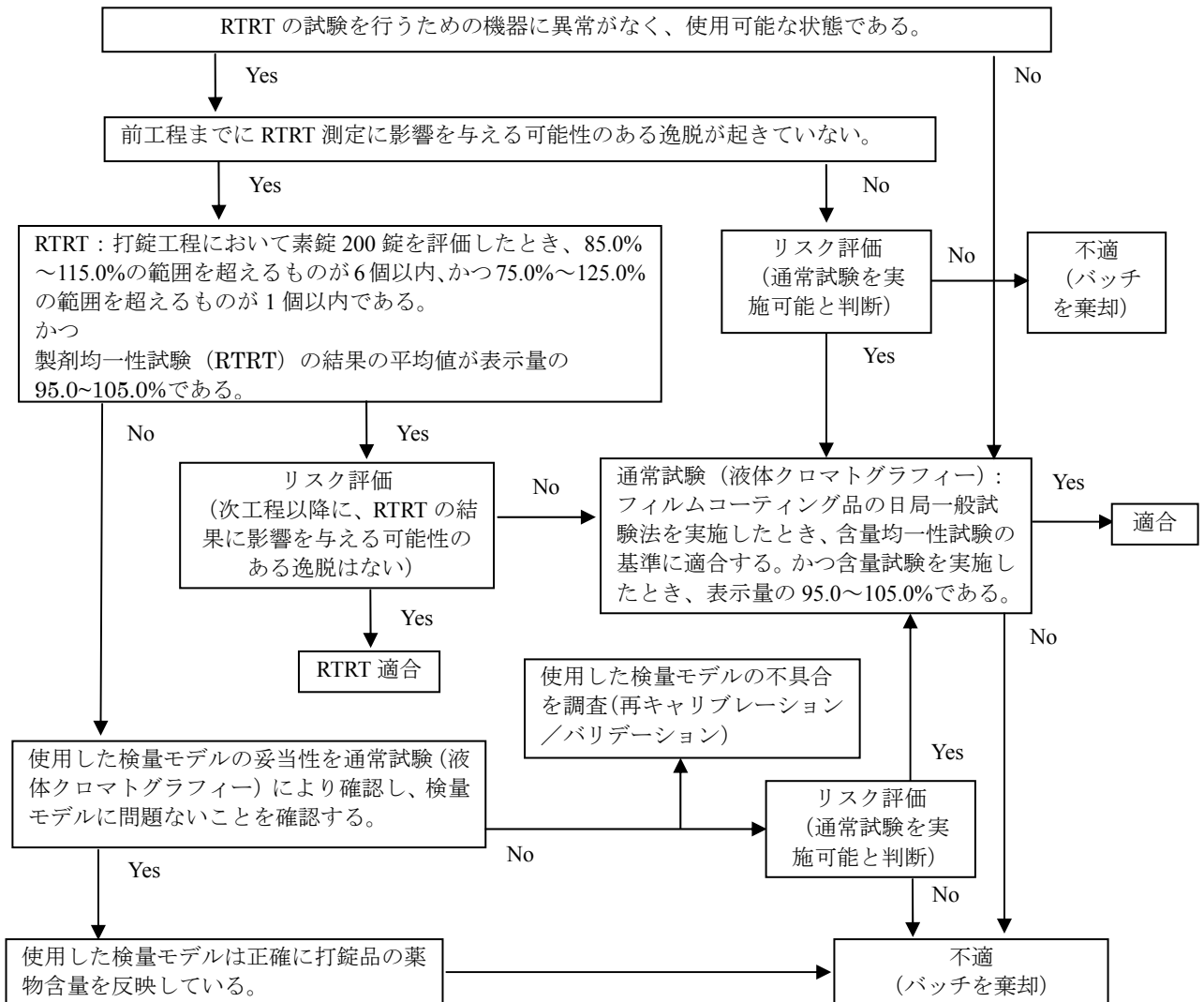
2.3.P.5.2.3 製剤均一性
 2.3.P.5.2.3.1 RTRT の試験方法
 2.3.P.3.3.3.2 及び 2.3.P.3.4.1.3 参照。

個々の製剤につき、2.3.P.3.3.3.2 打錠工程に示した方法で NIR 法により求めた素錠の主薬濃度と素錠の質量を用い、下記の式に従って個々の製剤の含量を算出する。

$$\text{個々の製剤の含量 (\%)} = \text{素錠の主薬濃度 (\%)} \times \text{素錠の質量 (mg)} / 194 \text{ (素錠の理論質量, mg)}$$

2.3.P.5.2.3.2 通常試験の試験方法
 <省略>

下記のデシジョンツリーに従って試験を実施する。このデシジョンツリーは、含量のデシジョンツリーと兼用する。



2.3.P.5.2.5 含量

2.3.P.5.2.5.1 RTRT の試験方法

2.3.P.3.4.1.5 参照。

2.3.P.5.2.3.1 で NIR 法により求めた 200 錠の個々の含量値より、平均値を算出し、含量を算出する。

2.3.P.5.2.5.2 通常試験の試験方法

<省略>

2.3.P.5.2.3 製剤均一性に記載のデシジョンツリーに従って試験を実施する。

2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

2.3.P.5.3.1 RTRT の試験方法（分析方法）のバリデーション

打錠工程における素錠主薬濃度のオンライン NIR 法、検査工程における確認試験のアットライン NIR 法につき、バリデーションを実施した。

2.3.P.5.3.1.1 素錠主薬濃度＜オンライン NIR 法＞

(1) 検量モデルの作成（キャリブレーション）

主薬の含有量が表示量の 60、80、100、120 及び 140%である 5 水準の錠剤を作製した。各水準につき 5 錠の錠剤を用い、NIR 法によるスペクトルと通常試験の試験方法（液体クロマトグラフィー）による含量値を取得し、検量モデルに組み込んだ。NIR 法の測定には、A 社の B 機を用い、解析には X 社の Y ソフトウェアを用いた。

検量モデルの解析パラメータを最適化した結果は、以下となった。この検量モデルのローディングスペクトルと主薬の NIR スペクトルは類似していることが確認された。

項目	結果
解析波数領域	6100 – 5500 cm^{-1}
スペクトル前処理法	一次微分+ベクター正規化
PLS 成分数	3
重相関係数	0.985
予測誤差	0.67%

(2) 検量モデルの検定（バリデーション）

キャリブレーションに用いたものとは異なる錠剤（5 水準×3 錠）を用い、NIR 法によるスペクトルと通常試験の試験方法（液体クロマトグラフィー）による含量値を取得した。得られた NIR スペクトルは(1)のキャリブレーションの結果作成された検量モデルに当てはめ、含量値を算出した。その結果は以下となり、バリデーションの基準を満たした。

項目	方法及び基準	結果
直線性	5 水準×n=3 の結果の重相関係数は 0.97 以上である。	重相関係数：0.981
真度	70、100 及び 130%水準の錠剤の HPLC 含量値と NIR 含量値を比較した結果の差は、個々の含量値は±5%、平均値は±2%以内である。	70%水準 個々：5%、4%、-3%、平均：2% 100%水準 個々：3%、-4%、-1%、平均：-1% 130%水準 個々：1%、2%、-3%、平均：0%
精度	RMSEP（標準誤差）は、1.5%以下である。	RMSEP：0.75%
範囲	直線性・真度・精度の結果より判断する。	70%～130%
頑健性	種々の変動因子（○○、△△、□□など）を含む検体を用いて評価する。	良好な直線性、真度、精度が得られた。

(3) 実生産設備での検証

作成した検量モデルを実生産設備の NIR 装置に組み込み、実生産を反映した系において NIR 法による錠剤の含量値を取得し、その後、HPLC 法による含量値を取得した。

NIR 法による含量値と HPLC 法による含量値との標準誤差は 1.0%であり、良好な相関関係が確認

された。

2.3.P.5.3.1.2 確認試験 <アットライン NIR 法>

(1) 判別モデルの作成 (キャリブレーション)

本製剤の実薬錠及びプラセボ錠を各 3 ロット、5 錠ずつライブラリーに組み込み、判別モデルを作成した。NIR 法の測定には、A 社の B 機を用い、解析には X 社の Y ソフトウェアを用いた。

判別モデルの解析パラメータを最適化した結果は、以下となった。この検量モデルのローディングスペクトルと主薬の NIR スペクトルは類似していることが確認された。

項目	結果
解析波数領域	10000 – 7500 cm ⁻¹ 、6500 – 5500 cm ⁻¹
スペクトル前処理法	二次微分
PCA 成分数	2

(2) 判別モデルの検定 (バリデーション)

キャリブレーションに用いたものとは異なる実薬錠及びプラセボ錠、その他の製剤 3 種類を用い、NIR スペクトルを取得してサクラ開花錠の判別モデルに当てはめた結果、実薬錠のみ適合と判定され、それ以外の錠剤は不適合と判定された。

2.3.P.5.3.2 安定性試験で必要な試験方法 (分析方法) のバリデーション

本品の試験方法のバリデーションは、「分析法バリデーションに関するテキスト (実施項目) について」(平成 7 年 7 月 20 日付 薬審第 755 号) 及び「分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) について」(平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号) に基づいて評価した。

<省略>

2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

2.3.P.5.6.3 製剤均一性

2.3.P.5.6.3.1 製剤均一性 (RTRT)

規格: 打錠工程中にロット全体を反映するようにサンプリングした素錠 200 錠の含量を測定したとき、85.0%~115.0%の範囲を超えるものが 6 個以内、かつ 75.0%~125.0%の範囲を超えるものが 1 個以内である。

2.3.P.5.6.4 溶出性

2.3.P.5.6.4.1 溶出性 (通常試験)

規格: 30 分間の Q 値は 80%

<妥当性記載は省略>

2.3.P.5.6.4.2 溶出性 (RTRT)

規格: 溶出モデルにて算出した 30 分時点の溶出率が 80%以上

溶出性に RTRT を採用するときの規格の妥当性について以下に述べる。

溶出モデルによる予測溶出率の算出をする場合、基本的には平均溶出率の評価となるため、通常試験を用いた場合の規格「30 分間の Q 値は 80%」と同等の規格として、「30 分時点の溶出率が 80%以上」を設定する。溶出率の個々のばらつきについては、溶出予測式算出のため、原薬粒子径、造粒顆

粒粒子径、及び素錠硬度を因子として中心複合計画に従った実験を行った結果が、いずれの実験点においてもばらつきが XX%以内であったことから、通常試験における S2 の基準にも十分に適合するものと考えられた。また、これまで製造した治験薬、申請製剤（パイロットスケール）の安定性試験結果及び実生産スケールでの製造検討結果からも、十分に保証されると考える。

2.3.P.5.6.5 含量

<省略>

サクラ開花錠モック 添付資料

「製剤均一性にリアルタイムリリース試験を採用するときの規格の妥当性について」

厚生労働科学研究班

ICH で調和された日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方の UDU (Uniformity of Dosage Units : 製剤均一性試験) 規格は、サンプルサイズとして 1 段階目 10、2 段階目 30 投与単位を基本とした 2 段階試験であり、現在 JP16 の一般試験法に「6.02 製剤均一性試験法」として収載されている。適否の判定は、含量の平均と標準偏差から判定値 ($AV = |M - \bar{X}| + ks$) を計算し、判定値が限度を超えない場合を適合とする計量試験と、限度値を外れる投与単位の数で判定する計数試験の組合せとなっている。ただし、この試験法は、最終製剤から試験サンプルを抜き取るため、錠剤中の有効成分の含有推移を時系列で判断出来ないという欠点がある。

10 錠もしくは 30 錠という少ないサンプルサイズとは異なり、PAT (Process Analytical Technology) を用いて多量のサンプルを取り扱う際に、薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である。OC 曲線におけるこれらの関係を、図 1 に模式図として示した。多くのサンプルを抜き取るがゆえに、サンプルの逸脱を見つける可能性が従来法に比べて増えることを考慮して規格を設定する必要がある。試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは、消費者危険に相当する、合格率が 10~5% 以下の品質レベルである。すなわちこのレベルより悪い製品が出荷される可能性は低いと考えられる。これに対し、PAT の場合は生産者危険を厳しくし過ぎると生産が続けられないリスクが生じる。

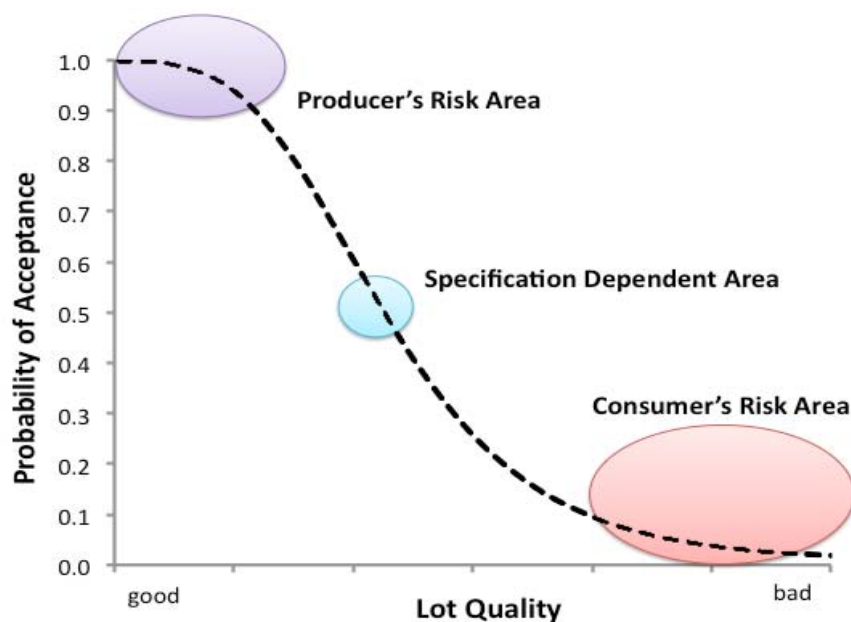


図 1 OC 曲線における消費者危険と生産者危険の関係

本研究班では、PhRMA が最初に提案した計数試験である Large-N 法[1][2]とその改正案である Modified Large-N 法の判定基準を参照にし、サクラ開花錠の製剤均一性規格を設定した。Large-N 法ならびに Modified Large-N 法に基づく OC 曲線を図 2 に示した。現行の JP16 (点線) の OC 曲線と比較してみると、Large-N 法では消費者危険レベルで JP16 試験と一致するようになっているが、Modified Large-N 法では生産者危険レベルで、より JP16 と一致度が高いように見受けられる。単純に試験をより厳しくしたとも受け取れるが、出荷後の管理を考えると、生産者危険レベルを一致させることは市販後の不適合リスクを低くすることにつながるため重要であると言える。

また、Ph. Eur. が提案した PAT に適した UDU 判定基準 (Ph. Eur. 2.9.47) [3] を表 1 に示した。Ph. Eur.

の Alternative 1 は JP16 の UDU 試験と同じ計量試験（判定計数 k を用いる）と計数試験（c1 基準）の組合せであり、Alternative 2 は限度値の異なる 2 種の計数試験（c1 規格および c2 規格）の組合せである。これら 2 つのオプションの OC 曲線(図3)を比較すると Alternative 1 (図3中の option1) も Alternative 2 (図3中の option2) も生産者危険レベルで、JP16 (図3中の ICH UDU) と大きな差は認められない。従って、生産者危険レベルで RTRT 適用後に規格不合格になる可能性は低いと言える。

本研究班において Large-N 規格について議論を行うにあたり、消費者危険、生産者危険の両者に注意を払うことが必要である事を前提とした。特に RTRT における試験規格については生産者危険が重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程度一致しないと、出荷管理の面で不適のリスクが大きくなるという不都合が生じると考えられた。このような背景から、Large-N の判定基準として望ましいのは PhRMA の「Modified Large-N」または Ph. Eur.の規格であるが、正規分布しない場合のリスクに対応できる Ph. Eur.の方法がより優れていると考えた。また、Ph. Eur.の Alternative 1 及び 2 を比較すると、サンプルサイズが大きい場合は計数試験でも十分な精度が得られるため、企業側も運用し易い Alternative 2 が推奨されると結論付けた。よって、本製剤の製剤均一性のお荷判定には、Ph. Eur.の Alternative2 を採用する事とした。

なお、サクラ開花錠モックでは含量試験についてもリアルタイムリリース試験を用いるが、製剤均一性の測定に用いられたサンプルの個々含量の平均値を本製剤の含量値として採用する事とした。

左図 Large-N 法
右図 Modified Large-N 法

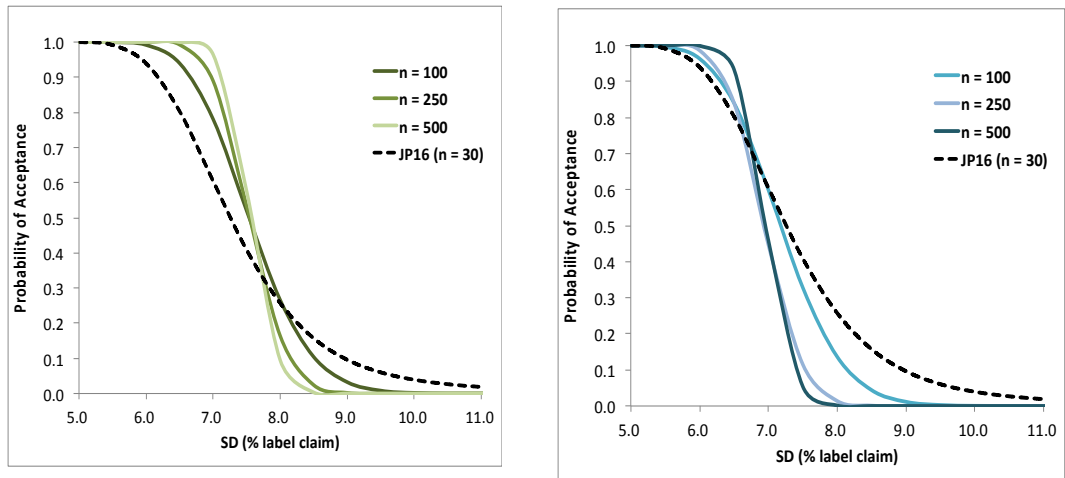


図2 Large-N 法と Modified Large-N 法の OC 曲線

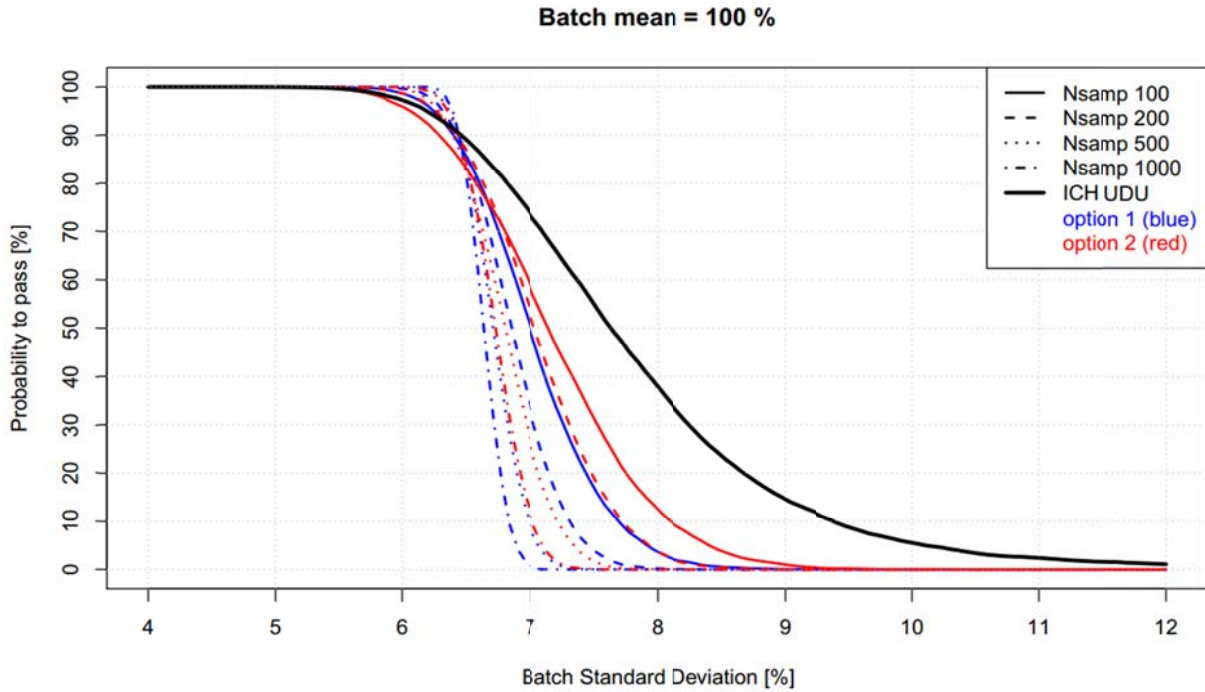


図3 Ph.Eur.2.9.47 の OC 曲線 (Alternative 1 と Alternative 2)

Table 1 Ph.Eur が提案した PAT に適した UDU 判定基準

Sample size(n)	Alternative 1		Alternative 2	
	Acceptance constant(k)	C2 (±25.0%)	C1 (±15.0%)	C2 (±25.0%)
50	-	-	-	-
75	-	-	-	-
100	2.15	0	3	0
150	2.19	0	4	0
200	2.21	1	6	1
300	2.23	2	8	2
500	2.25	4	13	4
1000	2.27	8	25	8
2000	2.29	18	47	18
5000	2.30	47	112	47
10000	2.31	94	217	94

References

[1] Dennis Sandell, Kim Vukovinsky, Myron Diener, Jeff Hofer, James Pazdan, Joep Timmermans, “Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes”, Drug Information Journal, Vol. 40, pp.337-344, 2006.

[2] Myron Diener, Greg Lerner, Jim Pazdan, Lori Pfahler, Helen Strickland, Kim Erland Vukovinsky, Soren Andersen, “Development of a Content Uniformity Test Suitable for Sample Sizes Between 30 and 100”, Drug Information Journal, Vol. 43, pp.287-298, 2009.

[3] Ø. Holte, M. Horvat, “Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes”, Pharm. Sci. Technol 36 (10), pp.118-122, 2012