

モックアップ記載	解説
<p>全体の構成について</p>	<p>【製造方法欄記載順について】</p> <p>本モックアップでは単位工程(工程 1～6)をすべて記載してから、各工程にひもづく工程試験(1～3)を記載することにした。それぞれの単位工程毎に工程試験を記載する方法も候補として議論されたが、リアルタイムリリース試験（以下「RTRT」という。）下においては工程試験の記載が多くなるため、1箇所にとまとめて記載した方がわかりやすいという判断のもと、このような記載順とした。</p> <p>【工程試験の記載について】</p> <p>RTRT に用いる工程試験は、実質規格試験と同じ位置付けとなるため、「規格及び試験方法」に記載すべきという考えもある。しかし現状では承認申請書の「規格及び試験方法」は原則として「承認事項の一部変更承認（以下「一変」という。）事項となっており、RTRT そのものを「規格及び試験方法」欄にもってくると、いわゆる「“”」記載による承認事項の軽微な一部変更（以下「軽微変更」という。）可能な要素を盛り込むことができなくなる。例えば PAT ツールとして多用される NIR 等、ケモメトリックスを活用した解析技術にはライブラリーリファレンスの更新を含めライフサイクルを通じてメンテナンスすることが前提となっている試験法が多く、測定/解析条件がすべて一律に「一変」となることは、推奨されるべき継続的改善を阻害する因子となる。以上の議論のもと、これら工程試験は「製造方法」欄に記載し、「規格及び試験方法」欄は該当する工程試験を「参照する」構造が妥当であると、分科会は判断した。なお、第 17 改正日本薬局方では「製法要件」が導入され、通則 12 に「品質確保の観点から、必要に応じて、規格に加え、製造過程において留意すべき要件を医薬品各条の製造要件の項に示す。」とあることから、RTRT を「製造過</p>

	<p>程において留意すべき要件」とすることは妥当であると考え。但し、後述するように試験法パラメータの一部を「軽微変更」可能とする場合には、なぜそれが「軽微変更」でよいか、その理由をモジュール2に記載しておくべきである（逆に理由もなしに安易に“ ”とすることは無用な照会事項を生む結果となりうる）。なお、現在の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(省令)には「規格の変更は一変」と定義されていることから、現状規格及び試験方法欄に軽微変更の概念を導入するのは不可であると判断している。</p> <p>【RTRT の計算式について】</p> <p>RTRT の計算式の記載場所も上記工程試験の記載場所と同様に、継続的改善が促進されるよう「製造方法欄の別紙」という位置付けにすることで、軽微変更（例えば溶出モデル式の係数など）が可能な形とした。なお、分科会内で「別紙」と「添付資料」の定義を改めて確認したが、承認申請書本体がそれを参照しているか否かが重要であり、その上で「本文の参照先である別紙」は承認事項、「参照していない添付資料」は承認申請書の参考情報、であることを確認した。</p>
製造方法欄	
重要工程	<p>【重要工程の選定理由】</p> <p>サクラ開花錠 P2 モックの 2.3.P.3.3 に記載した通り、CQA を保証するためにコントロールすべき CMA 及び CPP を有する工程である、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。</p>
<第一工程>造粒工程	<p>【仕込み量の記載について】</p> <p>サクラ開花錠の前身であるサクラ錠の承認申請書モックアップ記載例では、仕込み量は<<○%>>という記載であったが、サクラ開花錠では「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について（平成 17 年 2 月 10 日付薬食審査発第 0210001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」の記載例（以下、記載例）通り『〇kg』と記載した。</p>

	<p>【パラメータの記載について】 2.3.P.3.3 に記載した通りの方針で記載した。なお、記載例には整粒スクリーン径について記載されているが、サクラ開花錠では顆粒の解砕を目的としており、リスクアセスメントでは CMA である粒子径に影響せず重要でないと判断したので、承認申請書にはパラメータとして記載しなかった。</p> <p>【乾燥後の水分について】 サクラ開花錠でのリスクアセスメントの結果では乾燥後の顆粒の水分は CQA に影響しないと判断したが、2.3.P.3.3 では工程終点の確認として「工程管理 水分（社内）」を設け、製品標準書等で管理範囲を設定することとした。承認申請書では CQA に連動せず重要でないため工程管理としては記載しなかった。</p>
<第二工程> 混合工程	<p>【仕込み量の記載について】 サクラ錠は〇w/w %記載であったが、サクラ開花錠は記載例通り『〇kg』と記載した。</p> <p>【混合時間について】 サクラ錠は<<〇～〇分>>という記載であったが、サクラ開花錠では 2.3.P.3.3.1 に従い未記載とした。</p>
<第三工程> 打錠工程	<p>【パラメータの記載について】 2.3.P.3.3.1、P.3.3.2 に記載した通りの方針で記載した。</p>
<第四工程> コーティング工程	<p>【パラメータについて】 2.3.P.3.3 に記載した通り、製品標準書等で管理範囲を設定しているため、承認申請書に記載しな</p>

	<p>かった。</p> <p>【乾燥後の水分について】 造粒工程同様、製品標準書等で「工程管理 水分（社内）」として管理範囲を設定し工程終点の確認として実施するが、CQA には連動せず重要でないため承認申請書には記載しなかった。</p>
<第五工程> 検査工程	<p>【検査工程について】 検査工程はサクラ錠及び記載例にはない工程であり、通常は製造方法欄に記載しないが、工程管理 3 を実施する工程であるため記載した。検査工程がない品目の場合は、第四工程（コーティング工程）で工程管理 3 を行うのが妥当である。なお、「検査」の内容が工程管理 3 であると捉えられないように、「検査工程終了後にサンプリングする」と記載した。</p>
<第六工程> 包装・表示・保管工程	<p>【保管、試験の記載について】 サクラ錠は「保管し、試験する」と記載されていたが、サクラ開花錠は通常試験を最後に実施せず全ての規格試験を RTRT として行うため、「保管する」と記載した。</p>
【工程管理 1】	<p>【造粒顆粒の粒子径規格について】 2.3.P.3.3 に記載した通り、造粒顆粒粒子径は溶出性を保証するデザインスペースを構築する CMA であるため、90～210 μm は一変事項として工程管理する。</p> <p>【測定プローブ径について】 測定プローブ径は申請時に使用する機器の情報として記載したが、顆粒粒子径の測定結果に影響を及ぼさないものであるため、“$\phi 35 \text{ mm}$”として軽微変更事項とした。</p> <p>【測定間隔について】 測定間隔は測定の頻度に影響を及ぼすものである。顆粒粒子径の測定結果は乾燥時の粒子径を用</p>

	<p>いるため、測定間隔はその結果に影響を及ぼさないものであるため、“5 s”として軽微変更事項とした。</p> <p>【システムの適合性について】</p> <p>標準粒子を用いることでFBRM装置が機能として有するシステムの性能テストを検証することができるため、提案のような記載とした。この確認は定期点検などで確認可能であるため、必ずしも毎ロット確認する事項ではない。</p>
<p>【工程管理 2】</p>	<p><u>素錠質量（平均値）</u></p> <p>【素錠質量（平均値）について】</p> <p>2.3.P.3.3に記載した通り、素錠質量（平均値）は含量規格に対するCMAであるため、工程管理とした。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狭い管理幅として中心重量194mg±3%を設定した。±3%の質量管理は含量規格±5%に対して十分に余裕を持たせているため、軽微変更事項とした。</p> <p><u>素錠の製剤均一性</u></p> <p>【測定錠数と計数規格について】</p> <p>素錠の製剤均一性判定基準は別紙に記載した通りである。測定錠数は申請時の錠数として“200錠”とし、軽微変更事項とした。これは測定錠数を変更した場合も、別紙の判定基準に則って測定錠数に応じた計数規格が設定され、変更前と同水準の品質保証が担保されるため、軽変更届出で変更可能とした。なお、測定錠数を変更する事例として、「機器の進化によって測定錠数を増やしてより高度な品質保証が可能になる場合」、または「実生産において十分にデータが安定しており、錠数を減らしても同レベルの品質保証が可能であると判断された場合」等が考えられる。それに伴って計数規格「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</p>

囲を超えるものが「1 個」以内」についても軽微変更事項とした。

【NIR 法の試験条件について】

測定方法（近赤外吸収スペクトル測定法 透過法）は、測定原理に関わる重要項目のため、一変事項とした。

測定装置（FT-NIR）は、測定原理に関わる重要項目のため、一変事項とした。なお、測定装置の名称やベンダー名は M2/3 に記載する。

スキャン範囲（“12,500～3,600 cm⁻¹”）は、測定の際の波長領域を意味しており、モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、予測誤差を減少させてモデル精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。なお、初期モデル作成に用いたスキャン範囲は M2/3 に記載する。

スキャン回数（“64 回”）は、測定精度に関わる項目であり、モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、予測誤差を減少させてモデル精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。

分解能（“8 cm⁻¹”）は、測定精度に関わる項目であり、モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、予測誤差を減少させてモデル精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。

スペクトル前処理（“一次微分”）は、ベースラインのばらつきによる影響をなくすこと、あるいは主薬のピークを強調させることでモデル精度向上の効果が期待されるが、いくつかの手法がある。モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、予測誤差を減少させてモデル精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。

解析法（PLS 回帰分析）は、解析原理に関わる重要項目のため、一変事項とした。

【キャリブレーション／バリデーションの測定範囲について】

製剤均一性の規格を考えると 75～125%の範囲を網羅する必要があるため、バリデーションにおいては表示量に対して“約 70～130%”の範囲、キャリブレーションについては表示量に対して“約 60～140%”の範囲を網羅できるようにした。これら範囲は 75～125%の範囲より広く設定できていれば良いもので、モデルメンテナンスにおいて知識の向上及び経験値の増加に伴い、モデル精度を積極的に向上させる際に微修正する可能性があるため、変更事項とした。

【システムの適合性について】

日本薬局方参考情報に従って NIR 装置が機能として有するシステムの性能テストを実施することとした。サンプル（標準検体）を用いた確認については、必要に応じて添付資料のデシジョンツリー内に記載することとした。

【定期ベリフィケーションと再バリデーションについて】

定期ベリフィケーションとは、定期的に NIR 法による予測値と、通常試験法である HPLC 法による実測値に差がないかを確認することを意味する。サクラ錠モックでは「定期再バリデーション」という言葉を用いていたが、定期的に確認するという意味で「定期ベリフィケーション」という文言とした。

定期ベリフィケーションの結果、モデルを更新する必要が発生した場合は再度バリデーションを行う必要があり、この行為を「再バリデーション」とした。

素錠の含量

【素錠の含量について】

2.3.P.3.3 に記載した通り、素錠の含量は含量規格に対する CMA であるため、工程管理とした。

	<p>素錠の硬度</p> <p>【素錠の硬度規格について】</p> <p>2.3.P.3.3に記載した通り、素錠の硬度は溶出性を保証するデザインスペースを構築するCMAであるため、3～11.5 kpは一変事項として工程管理する。</p> <p>【平均値での管理について】</p> <p>本製剤は硬度の個々値のばらつきが小さい製剤であることを想定して平均値で管理し、個々の硬度のばらつきまでは管理しない。</p>
<p>【工程管理3】</p>	<p>【アットラインNIR法の試験条件について】</p> <p>測定方法（拡散透過法）は、測定原理に関わる重要項目のため、一変事項とした。</p> <p>測定装置（FT-NIR）は、測定原理に関わる重要項目のため、一変事項とした。なお、測定装置の名称やベンダー名はM2/3に記載する。</p> <p>スキャン範囲（“12,500～3,600 cm⁻¹”）は、測定の際の波長領域を意味しており、モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、判別モデルの精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。なお、初期モデル作成に用いたスキャン範囲はM2/3に記載する。</p> <p>スキャン回数（“64回”）は、測定精度に関わる項目であり、モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、判別モデルの精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。</p> <p>分解能（“8 cm⁻¹”）は、測定精度に関わる項目であり、モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、判別モデルの精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。</p> <p>スペクトル前処理（“一次微分”）は、ベースラインのばらつきによる影響をなくすこと、あるいは主薬のピークを強調させることで判別モデル精度向上の効果が期待されるが、いくつかの手法</p>

	<p>がある。モデルメンテナンスの中で知識の向上及び経験値の増加に伴い、判別モデル精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。</p> <p>解析法（“PCA 判別分析”）は、解析原理に関わる項目であるが、知識の向上、経験値の増加、解析法の進化などによって判別モデルの精度を積極的に向上させることができるよう、軽微変更事項とした。</p>
用語の説明	特になし
製造方法欄の別紙 製剤均一性判定基準	<p>サクラ開花錠 P2 モックの添付資料では、Ph.Eur が提案した PAT（Process Analytical Technology）に適した UDU（Uniformity of Dosage Units：製剤均一性試験）判定基準より、Alternative 2（サンプル数として 100 錠以上のみ）を記載したが、日本薬局方に収載予定の参考情報案（プロセス解析工学によるリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための判定基準）を元に修正を加えた。C1 及び C2（C：critical acceptance number, 合格判定個数）は、それぞれ含量が 85.0%～115.0%の範囲及び 75.0%～125.0%の範囲を超えるサンプル数の上限値を示す。</p>
製造方法欄の別紙 数式	<p>式 1 は、【工程管理 2】で得られた素錠の主薬濃度（NIR 法）と素錠質量を入力因子として含量を計算する計算式で、物理法則を反映する第一原理（マスバランス）に基づいたモデルであることから、ライフサイクルを通じて計算式をメンテナンスする必要はない。一方、式 2 は、原薬の製造工程で得られた原薬粒子径、及び【工程管理 1】で得られた造粒顆粒粒子径、並びに打錠工程で得られた素錠硬度を入力因子として溶出率を計算するが、実測した溶出率に合うように係数を決定した溶出予測モデルである。知識の向上及び経験値の増加に伴い、ライフサイクルを通じたモデルのメンテナンス（予測誤差を減少させる変更等）を必要とするため、軽微変更事項とした。</p>
規格及び試験方法	
含量規格	特になし
性状	【工程管理 3】で得られた性状の結果を用いて出荷判定を行う。

<p>確認試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 【工程管理 3】で得られた確認試験〔アットライン NIR 法〕の結果を用いて出荷判定を行う。 • 通常試験に記載している「適正な試験が実施できない場合」とは、機器の故障だけではなく、NIR 判別モデルが使用できない場合（NIR 判別モデルのメンテナンス中等）も含んでいるが、デシジョンツリーに従った判別モデルの検証、つまり判別モデルのキャリブレーションの妥当性を検証する場合等を指しており、安易に通常試験の実施を行うことがないよう考慮すべきである。 • NIR 判別モデルをメンテナンスすることを申請者側はコミットする必要がある、承認書に添付するデシジョンツリーについては「添付資料」ではなく「別紙（承認事項）」とすることも考慮する必要がある。
<p>製剤均一性</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 製剤均一性に設定した RTRT（NIR 法）において、打錠時系列的にサンプリングした工程試料につき、個々の製剤の含量を求めることとしたため、具体的なサンプリング錠数は規格及び試験方法には記載せず、工程管理試験に工程試料の錠数を軽微変更届出事項として記載し、またその判定基準については、【工程管理 3】の別紙に素錠の製剤均一性判定基準を表形式で記載し、この表を参照する記載とした。 • サクラ開花錠 P2 モックにおいては、規格及び試験方法にサンプリング錠数を記載していたが、より多くの工程試料から求めた含量値はロットの品質をより正確に表すことができることから、サンプリング錠数を変更可能とするため、承認書モックでは工程管理試験を参照する記載とした。 • 製剤均一性は品質を担保する上で重要な試験であり、通常試験に記載している「適正な試験が実施できない場合」とは、機器の故障及び NIR 検量モデルが使用できない場合のみとしておく必要がある。通常試験に至るまでの意思決定手順は、添付資料のデシジョンツリーに記載した。

<p>溶出性</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RTRT では、溶出性を保証するための CMA（原薬粒子径、造粒顆粒粒子径及び素錠硬度）がデザインスペース内であることを確認し、RTRT の結果に影響を与えるリスクについて評価した上で、RTRT による溶出率の判定を行う。 • RTRT ではなく通常試験により試験を行うことができるのは以下の場合に限定される。通常試験に至るまでの意思決定手順は、添付資料のデシジョンツリーに記載した。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 測定機器に起因し測定結果が得られない場合：RTRT の試験を行うための機器の異常により、溶出率算出に必要な入力変数（原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、錠剤硬度等）が測定できない場合。 ➤ 溶出予測式に不具合がある場合：溶出予測式及び通常試験により求めた値を比較した結果、溶出予測式自体に問題があることが判明しており、リスクアセスメントの結果、通常試験が実施可能と判断される場合。
<p>定量法</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 製剤均一性に設定した RTRT（NIR 法）において、打錠時系列的にサンプリングした工程試料につき、個々の製剤の含量を求めている。より多くの工程試料から求めた含量値はロットの品質をより正確に表すことができることから、定量法では、打錠時系列的にサンプリングした工程試料から得られた個々の含量の平均値を用いることとした。 • RTRT ではなく通常試験により試験を行うことができるのは以下の場合に限定される。通常試験に至るまでの意思決定手順は、添付資料のデシジョンツリーに記載した。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 測定機器に起因し測定結果が得られない場合：RTRT の試験を行うための機器の異常により、個々の製剤の含量が測定できない場合。 ➤ NIR 検量モデルに起因し測定結果が得られない場合：通常試験との比較により使用した検量線の妥当性を確認した結果、NIR モデル自体に問題があることが判明しており、リスクアセスメントの結果、通常試験が実施可能と判断される場合。
<p>添付資料</p>	<p>【デシジョンツリー】</p>

分科会にて「デシジョンツリー」の位置付けに関して議論があった。特に NIR 等 PAT ツールが「適切ではない場合」に通常試験法に移行することを「承認事項」とするか否か、が議論の中心であった。選択肢は以下の3つであった。

1. 記載しない。
2. 「添付資料」、つまり承認事項外として記載する。
3. 「別紙」、つまり本文から参照する承認事項として記載する。

分科会の結論としてデシジョンツリーの「リスクアセスメント」の文言を本文（つまり承認事項）に直接記載し行政に対してコミットすることとし、全体のデシジョンツリーとしては「添付資料」として承認事項外とすることとした。ただし、「添付資料」としてではなく、「別紙」として承認事項とした場合、毎回の GMP 定期適合性調査時等に当局と議論となる可能性が低い。したがって、先に記載したように、企業によっては「別紙」としてデシジョンツリーそのものを承認事項とする戦略もとる得ることをここに言及しておく。また、デシジョンツリーは製品標準書等に記載して、GMP 組織の承認を受けておくことが必須である。なお、通常試験法はあくまでも RTRT の代替試験法であり、恒常的に通常試験法を使用する方針に変更する場合には、一部変更申請を行い、当局の承認を得る必要がある。

なお、「確認試験」用のデシジョンツリーは本モックには記載していないが、申請時には本モックで示した「製剤均一性／含量」及び「溶出性」のデシジョンツリーを参考にして、「確認試験」用のデシジョンツリーも作成する必要がある。