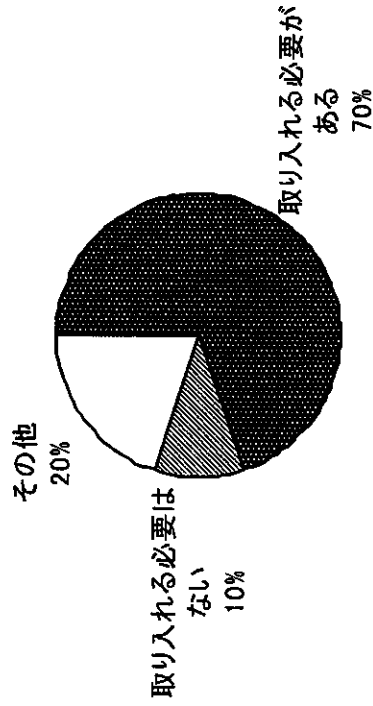


3. 製造場所の変更

Q.21 SUPAC-IRでは製造場所を変更する場合に、以下の点に変更前後で同じであることを規定しています(他の変更と重なっていないという前提でお考え下さい)。日本のガイドラインにこれらを取り入れる必要があるとお考えですか。

(1) 製造装置



取り入れる必要があると考える理由:

- ・製剤特性に影響するため。
- ・製造装置が変われば、サイトを論じることはできない。品質に影響を及ぼす要因であるため。
- ・場所と装置は分けて考えた方がよい。また、製剤特性に及ぼす影響がないことの確認が容易になると思われる。
- ・製剤の品質、特性に大きく影響する因子であるため。
- ・製造原理は同じである必要がある。(同一機種である必要はない)
- ・加速試験で承認を得るためには、製造した製剤で溶出性、安定性が同等である必要があるが、多少の装置の変更は溶出性、安定性には影響しないと考えられるから。
- ・製剤品質に影響する可能性があり、原則必要と考える。

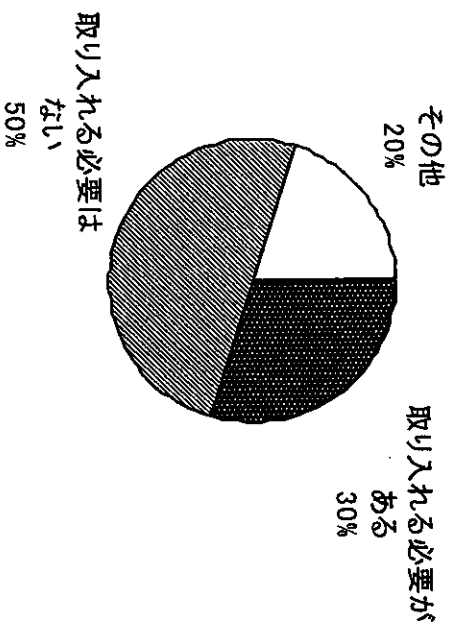
取り入れる必要がないと考える理由:

- ・實際上、製造場所の変更には装置の変更が伴う。場所の変更の本質は装置の変更であると考ええる。

3. 製造場所の変更

Q.21 続き

(2)SOPと管理



取り入れる必要があると考える理由：

- ・品質に影響を及ぼす要因であるため。
- ・製剤の品質、特性に大きく影響する因子であるため。同じであるという定義をもっと明確にしておく必要がある。
- ・使用方法が同一との前提が必要である。

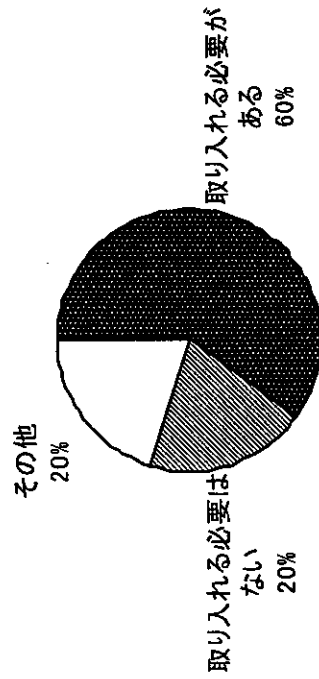
取り入れる必要がないと考える理由：

- ・製造場所、組織が変われば、SOPや管理方法も変わること前提とすべきと考える為。例えば、ユーティリティシステムや工程毎の製造室配置等が異なれば、関連する準備・操作や連絡の手順が異なることは必須と考える。
- ・メーカーの自主規制で良いと考える。
- ・必ずしもSOPを同じにできるわけではなく、場所に応じたSOPでよいのではないか。
- ・場所の変更に伴う装置の変更によりSOPの変更が必要。実際的でない。GMP管理は当然であるので、あえて規定不要。むしろTechnology Transferと従業員の教育が重要である。
- ・製造した製剤で溶出性、安定性が同等であればSOP等には依存しない。

3. 製造場所の変更

Q.21 続き

(3) 製造環境(温度、湿度)



取り入れる必要があると考える理由:

- ・品質に影響を及ぼす要因であるため。
- ・製造環境も品質に影響することもある。ただし、製造装置側で調整可能な場合もある。
- ・製剤の品質、特性に大きく影響する因子であるため。
- ・ケースバイ・ケースであるが、一般的には影響を無視できない。
- ・製造環境の変更は製造条件に影響し、ひいては製剤の品質や性能特性に影響する。
- ・製剤によっては、品質に影響する可能性があるため。

取り入れる必要がないと考える理由:

- ・メーカーの自主規制で良いと考える。
- ・製造した製剤で溶出性、安定性が同等であれば製造環境には依存しない。

(4)他に製造場所変更の前後で同一にすべき内容がありましたらご記入下さい。

内容: 処方と製法

理由: 品質に影響を及ぼす要因であるため。

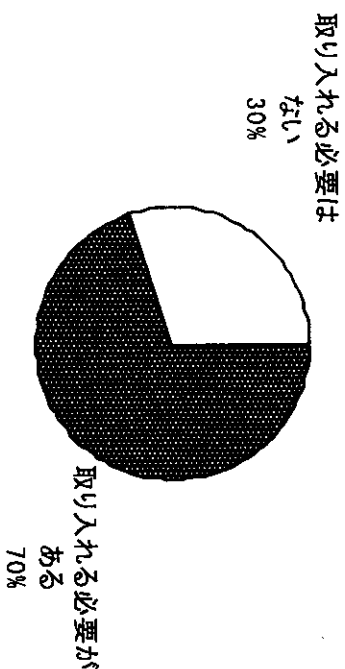
Q.22 その他、製造場所の変更についてご意見がありましたらご記入下さい。

- ・2つの変更項目が同時に発生する、複合変更が必要となる場合が多く生じると考えられる。
その際には、より制約的な基準を適用するように規定したほうが良いと思われる。(米国のガイダンス

Change to an Approved NDA or ANDA, Nov. 1999の考え)

4. 製造装置の変更

Q.23 SUPAC-IRでは、製造装置をクラスとサブクラスに分類し、同一クラスの同一サブクラスに属する装置は、同一の設計ならびに操作原理を有するとして扱っています。日本のガイドラインにこの考え方を取り入れる必要があるとお考えですか。



取り入れる必要があると考える理由：

- ・どの装置に変更することも可能であるとする製造方法を大きく変える可能性はある。ある程度は規定しておくべきである。
 - ・変更管理の基準が明確になる
 - ・製剤の品質、特性に大きく影響する因子であるため。
 - ・レベル1と2のクラス分けが明確になり、新規の製造装置の規定に有用である。
 - ・合理的な考えであるから
 - ・品質に影響を及ぼす要因であるため。
 - ・設計原理が同一で製造メーカーや仕様が異なるのみの装置と、製造原理も異なる装置とでは、品質への影響度が大きく異なると考えられる。
- レベル分けは妥当であり、レベル分けの為には、ガイドラインによる「同一原理の定義」又は「同一原理装置の例示」が必要と考える。

取り入れる必要がないと考える理由：

- ・粉碎、混合、打錠、整粒、コーティング機はクラス分けの必要はない。
- ・造粒機のみ湿式装置と乾式装置程度のクラス分けを取り入れるべき。
- ・そこまでの細分化は不要。

4. 製造装置の変更

Q.24 Q.23で「取り入れる必要がある」と回答された方にお尋ねします。「取り入れる必要がない」と回答された方はQ.26へ進んで下さい。

添付した「製造装置リスト」のファイルをご覧になり、日本のガイドラインに取り入れるにあたって「追加すべき装置」がありましたら以下の表に記入して下さい。(添付資料は製剤機械技術研究会で翻訳されたFDAガイドダンス「SUPAC-IR/MR速放性及び放出制御性固形製剤 製造装置に関する追加文書」を使用しました。)

単位操作名	クラス名	サブクラス名
粉碎	湿式粉碎機	
分級	風力式分級装置	サイクロン等、飛行式等
造粒	流動層造粒機	流動回転造粒機
	転動流動層	マルチプレックス、スパイラルフロー
	破(解)砕式造粒装置	トルネード式ミル等

その他の意見:

- ・SUPACと同一でよいが、メーカー等は日本向けに追加する。

4. 製造装置の変更

Q.25 引き続き、Q.23で「取り入れる必要がある」と回答された方にお尋ねします。

SUPAC-IRでは、製造装置変更のレベルを次のように定義しています。

レベル1：(1)原料を搬送するための非自動化あるいは非機械的装置から自動化あるいは機械的装置への変更。

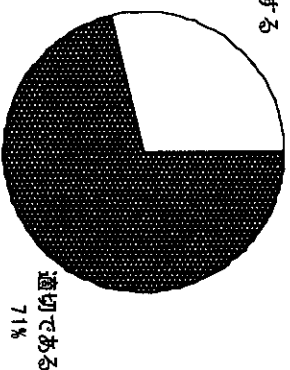
(2)設計あるいは操作原理が同一で、処理能力が同一または異なる他の装置への変更。

レベル2：異なる設計で異なる操作原理の装置への変更。

日本のガイドラインにおいてこのままの定義が適切とお考えですか。

修正を要する

29%



修正を要すると答えられた方は、どのように修正すべきかご記入下さい。

(1)レベル2は「異なる動作原理の装置への変更」とすべきである。

(2)レベル1：設計あるいは操作原理が同一で、処理能力が同一または異なる他の装置への変更。

レベル2：異なる設計で異なる操作原理の装置への変更。

自動化は品質に影響を与えないと考えられるのでレベルから外して欲しい

Q.26 Q.23で「取り入れる必要はない」と回答された方にお尋ねします。代わりにどのような基準でレベルを定義するのが良いとお考えですか。

(1)クラス分け程度で十分と思われる。

(2)實際上、バッチサイズ、製造プロセス、製造場所は装置の変更が伴うことがほとんどと考えられるので、これらの変更に含まれるものとする。

(3)粉碎、混合、打錠、整粒、コーティング機はクラス分けの必要はない。造粒機のみ湿式装置と乾式装置程度のクラス分けを取り入れるべき。

4. 製造装置の変更

Q.27 その他、製造装置の変更についてご意見がありましたらご記入下さい。

・サブクラスが異なっても影響の小さい機種があるが、考慮いただきたい。

例)ミキサ-:V-ブレンダー, ダブルコーンブレンダー, キューブブレンダー, ビンブレンダー

インクプリンティング:オフセット, インクジェット

・混合機については、分類を見直してほしい。

・装置メーカーに偏りがあり、国内の製薬及び装置メーカーの意見を基に実態に即したリスト検討が必要。

・軟カプセルのリストが、他のリストと比較して詳細すぎる。クラスは「充填機」及び「乾燥機」のみで他の工程装置(保持容器、検査・選別機等)は不要。充填機のサブクラスは「ロータリー式」と「液滴式」の2分類が好ましい。

5. 製造プロセスの変更

Q.28 SUPAC-IRでは製造プロセス変更のレベルを次のように定義しています。

レベル1: 申請/バリデーションの範囲内における混合工程や操作スピードを含む工程の変更。

レベル2: 申請/バリデーションの範囲外の混合工程や操作スピードを含む工程の変更。

レベル3: 湿式造粒法から乾燥粉末の直打法への変更のような製品の製造工程のタイプの変更。

日本のガイドラインにおいてこのままの定義が適切とお考えですか。

修正を要すると回答された方は、どのように修正すべきかご記入下さい。

・申請/バリデーション→申請を削除し、バリデーションのみとする。

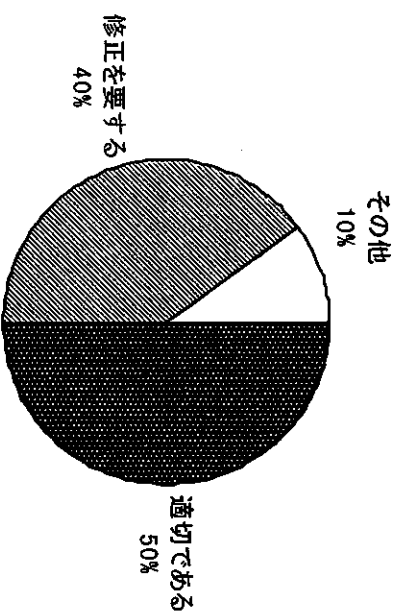
・レベル1はバリデートされた範囲であり、品質への影響が確認されているものであり、影響ないと扱うべきである。

・レベル3の場合も溶出性が同等であればヒト試験は不要と考える。

・速放性製剤の場合には、製造工程タイプの変更もレベル2で可能と考える。

・1ランクずつレベルを下げる。

(レベル3→レベル2、レベル2→レベル1、レベル1は不要)



その他の意見:

・バリデーションの範囲が企業によって異なり、不明確なように思われる。
別途検討する必要がある。

Q.29 その他製造プロセスの変更についてご意見がありましたらご記入下さい。

・製造工程がレベル3であっても溶出が同等であればヒト試験は不要と考える。

・添加剤の添加方法(結合剤の粉・のり添加や崩壊剤の顆粒内・外添加)の扱いを明確にし、レベル2に定義してほしい。

6. 全体を通しての意見

(1) 日本版SUPACについて:

- ① 日本版SUPAC制定に関しては異論ないが、申請および査察体制もセットで論議すべきと考える。
- ② あくまでPostApprovalに限定する。
- ③ SUPACと可能な限り基準は合わせ、ダブルスタンダードとしない。ただし、SUPACには不明瞭な記述部分が非常に多く、これらを明確化する必要はある(Q&Aによる内容の整備を考慮してはどうか)。
- ④ また、製造場所の変更(レベル3)の前提として、各都道府県の査察レベルの統一が必要と考える。

(2) Clinical batchの定義を明確にして誤解を生じないようにする必要がある。

(Clinical batchはPhase IIIに使用するbatchを意味していると思うが、Phase Iから含まれると受け取られないよう定義を明確にした方が良い)

(3) 変更の区分よりも変更に伴う評価の要求内容の方が問題である。

今回のアンケートは区分のみであるが、変更に伴う評価の要求内容を議論することがより重要である。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質確保のあり方に関する研究

製造装置及び製造工程の変更と粒子径分布

分担研究者 園部尚 静岡県立大学薬学部教授

研究要旨 速放性経口剤において、製造方法の変更に伴いその品質に大きな影響をあたえる要因として、粒子径分布の変化がある。本研究は、混合工程における粉体層内部の剪断力と粒子径変化との関係に着目し、粉体層に加わる圧力が粒子径分布にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。乳糖及び結晶セルロースを加重下で攪拌混合し、経時的に個数粒子径分布、試料粉体層中の内部摩擦及び物理特性を測定した。その結果、内部摩擦係数は混合 10 分後に一時的に減少するが、以後混合時間の増大と共に漸減し 20 μm 以下の微細粒子数が粉体試料の内部摩擦と密接に関連することがわかった。また、乳糖-微結晶セルロース混合粉体における 20 μm 以下の粒子数は、低加重 (10 g/cm^3) では攪拌時間の影響を受けず一定であったが、高加重 (40 g/cm^3) においては攪拌時間の経過にともなって微細粒子数は減少した。これは高加重下の強い剪断力によって、攪拌初期に生じた微細粒子の凝集が起こることを示唆している。以上の結果から、粉体層に対する剪断力や内部摩擦が変化すると、特に微細領域における個数粒子径分布に大きな影響を与えることがわかった。本研究結果は、製造法の変更によって原料成分における剪断力や内部摩擦力が大きく変わる場合には、主薬成分の粒子径や表面積の変化につながるので、溶出試験による同等性の確認が必要であることを示唆している。

キーワード： 速放性経口剤、製造法の変更、加重攪拌、個数粒子径分布、溶出試験

A. 研究目的

医薬品の製造装置や製造工程を変更する場合には、有効性・安全性に係わる品質の同等性を科学的に担保する必要がある。速放性経口固形剤においては、その品質を規定する要因のひとつに粒子径分布がある。本研究は、混合工程における粉体層内部の剪断力と個数平均粒子径分布変化との関係に着目し、粉体層に加わる圧力が粒子径分布にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

局方乳糖、局方結晶セルロース及びこれらを重量比で 1 : 1 に混合した混合粉体を試料として用いた。加重攪拌実験は粉体ストレス攪拌機(1)を用い、粉体試料を 10 及び 40

g/cm^3 の加重下で攪拌混合した。所定時間毎に採取した試料について、光学顕微鏡で形状を観察するとともに、コンピュータ画像解析法(WinRoof)により個数粒径分布を求めた。さらに、剪断試験及び粉体物性試験により、試料粉体の物理特性を調べた。粒子形状は走査型電子顕微鏡により観察した。

C. 研究結果

1. 加重攪拌した乳糖、微結晶セルロースの粉体物性

Fig.1 にみるように、乳糖は加重攪拌 (加重 10-30 g/cm^3) において 20 μm 以下の粒子数が増大した。また、粉体の内部剪断力の値は、Fig. 2 に示すように加重に比例して増大した。Table I には、このときの粉体特性値

を示した。あらかじめ 74μ 以下の粒子を篩過して除いた乳糖は、加重攪拌によって凝集性は増大したが、安息角、圧縮性、スパチュラ角はいずれも低下し、流動性は改善された。

一方、Table II には試料として結晶セルロースを用いたときの結果を示した。乳糖の場合と同様な結果を得たが、全体として粉体特性の変化はより小さくなった。Figs.3 及び 4 にみるように、10 分間の加重 40 g/cm^2 攪拌で加重 10 g/cm^2 と比較して $20\mu\text{m}$ 以下の微細粒子数の増加が見られた。これらの微細粒子は加重下で攪拌を継続することによって減少した。このときの内部剪断力の値は、Fig.5 に示すように加重に比例して増大した。Fig.6 に、混合時間を横軸として内部摩擦係数の経時的変化を図示した。ここにみるように、内部摩擦係数は混合 10 分後に大きく減少するが、混合時間の増大と共に漸減した。以上の結果から、 $20\mu\text{m}$ 以下の微細粒子数が粉体試料の内部摩擦と密接に関連することがわかった。

2. 乳糖-結晶セルロース混合粉体の粒径分布及び流動性に及ぼす加重の影響

Figs. 7 及び 8 に、加重下における混合にともなう粒子径の変化を示した。Table III には混合粉体の特性を示した。乳糖-微結晶セルロース混合粉体における $20\mu\text{m}$ 以下の粒子数は低加重 (10 g/cm^2) では攪拌時間の影響を受けず一定であったが、高加重 (40 g/cm^2) において加重攪拌とともに経時的に変動した。

D. 考察

固形製剤の賦形剤である乳糖及び結晶セルロースの単味において、低加重の場合には攪拌時間によって粒子径分布は変化しなかった。高加重の場合には攪拌初期に $20\mu\text{m}$ 以下の微細粒子数が増加し、攪拌時間の経過にともなって微細粒子数は漸減した。これは高加重下の強い剪断力によって、生じた微細粒子の凝集が起こることを示唆している。

R. C. Rowe ら(2)は、湿式造粒機の攪拌羽根の配置によって内部剪断応力に大きな差が現れることを報告している。Piscitelli ら(3)は、ピロキシカムカプセル剤について処方変更と製

造工程変更が *in vitro* 溶出と生物学的同等性にどのような影響を与えるかを調べた。その結果、*in vitro* 溶出プロファイルに差があった処方でも、*in vivo* ヒト・バイオアベイラビリティには差がみられなかったと報告している。Eddington ら(4)は、塩酸プロプラノール錠について SUPAC の基準に基づきレベル2の変更を加えて、溶出およびヒト・バイオアベイラビリティに与える影響をみた。その結果、プロプラノールと同じクラス1 (HS/HP) に属する医薬品については、BE 試験の必要はなく溶出試験で代替できると結論している。Pablo Davila-Zavala ら(3)は、配合末と錠剤の物性に与える混合時間と滑沢剤の濃度の影響を調べた。その結果、長時間混合をつづけることによって錠剤硬度が低下し、崩壊時間の延長および溶出の低下を招くことを報告している。

経口速放性製剤について、混合工程から打錠にいたるまでの、変動要因と変更にもともなう特性変化を表 IV にまとめた。

混合工程では、原理や形状の異なる多種類の機械装置が用いられる。混合原理が異なると原料の流動特性が異なり、原料粉体相互や原料粉体と容器壁との摩擦が変化する。また一方においては、外見的に同一形状、同一容量の混合機でも、操作条件や攪拌羽根の位置等の設計変更によって、同様な変化がもたらされる。これによって、原料中の個々の粉体粒子の空間的な配置や剪断力は変わり、粒子形状や粒子径分布の変化につながる。

造粒工程においても造粒原理、装置設計、操作条件によって同様な変化がもたらされる。さらに、結合剤の添加量や溶媒の種類等の処方変更は、嵩密度、粒子径分布、顆粒強度、残留溶媒等の製剤特性に大きな影響を与える。

混合工程から造粒工程においては、変動要素によって粒子径分布がもっとも重要な変化となって現れることが考えられる。

打錠工程においては、配合末の供給機構のような装置設計や圧縮圧・速度のような操作条件の変更は、含量均一性、重量偏差、厚さ、硬度などの錠剤特性に直接影響を与える。

FDA による「スケールアップと承認後の変更 (SUPAC)」に関する速放性経口剤のガイドン

スは、医薬品の製造方法の特定の変更に対して、変更前の品質及び効能を保証するための規定である。これを補足するために、溶出試験に関して、生物薬剤学的分類システム(BCS)という概念が示されている。すなわち溶解性(S)と膜透過性(P)に着目して、薬物をこれらの特性の高(H)・低(L)によって HS/HP、HS/LP、LS/HP、LS/LP の4種類に分類する。そして、LS/LP に分類される医薬品の製造方法の変更については生物学的同等性試験(BE)を必要とし、他の分類に属する医薬品については大きな変更(レベル3)があり溶出試験に適合しない場合にのみ BE を実施して同等性を証明することとなっている。実際には膜透過性(P)は医薬品原体に固有であり、どの医薬品がどの分類に属するかは個々の医薬品について規定する必要がある。一方、溶出は膜透過の律速となりうる重要な特性であり、製造方法や製造規模の変更によって変化することがある。特に製造装置や製造工程の著しい変更は本基礎的研究にもみとおり、主薬の粒子径や表面積の変化につながり、溶出特性に直接的影響をあたえる。

E. 結論

製造方法の変更によって、製剤原料や造粒物にの剪断力や内部摩擦が変化すると、特に微細領域における個数粒子径分布に大きな影響を与えることがわかった。本研究結果は、製造法の変更によって原料成分における剪断力や内部摩擦力が大きく変わる場合には、主薬成分の粒子径や表面積の変化につながるのので、溶出試験による同等性の確認が必要であることを示唆している。また一方では、製剤原料にはたらく剪断力と摩擦力を指標として製造装置や条件を適切に選ぶことによって、溶出やBEに影響する処方因子を制御できることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

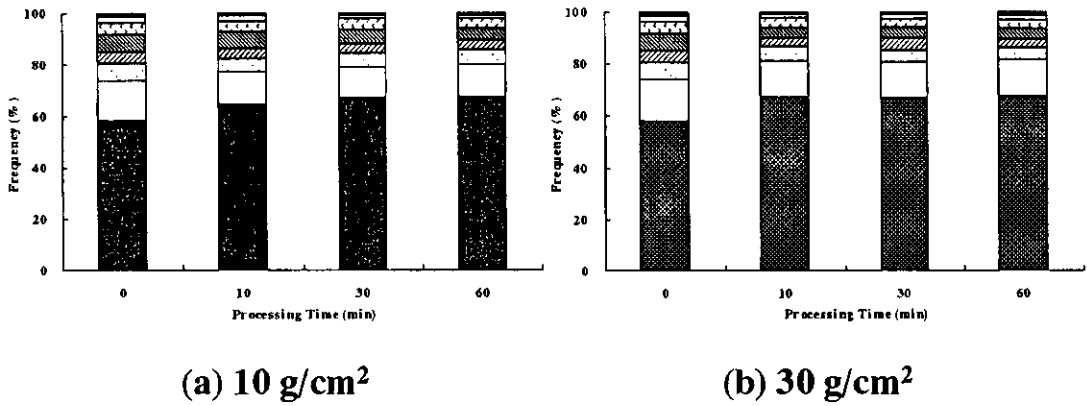
H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし。

(参考文献)

- (1) 辰巳ら、流動下での乳糖粉体の粒子径分布に及ぼす加重の影響、薬剤学、60 (1)、88-100 (2000)
- (2) R. C. Rowe, et al., Int. J. Pharm. Sci., 133(1-2), 133-138(1996)
- (3) Piscitelli, et al., Pharmaceutical Development and Technology 3(4), 443-452(1998)
- (4) Eddington, et al., Pharmaceutical Development and Technology 3(4), 535-547(1998)



Particle size (count %) ■ 20 μ m under □ 20 – 40 μ m □ 40 – 80 μ m
 ■ 80 – 120 μ m ■ 120 – 160 μ m ■ 160 – 200 μ m
 ■ 200 – 240 μ m ■ 240 – 280 μ m ■ 280 – 320 μ m

Fig. 1 Number Frequency Distribution of Lactose at Various Loads

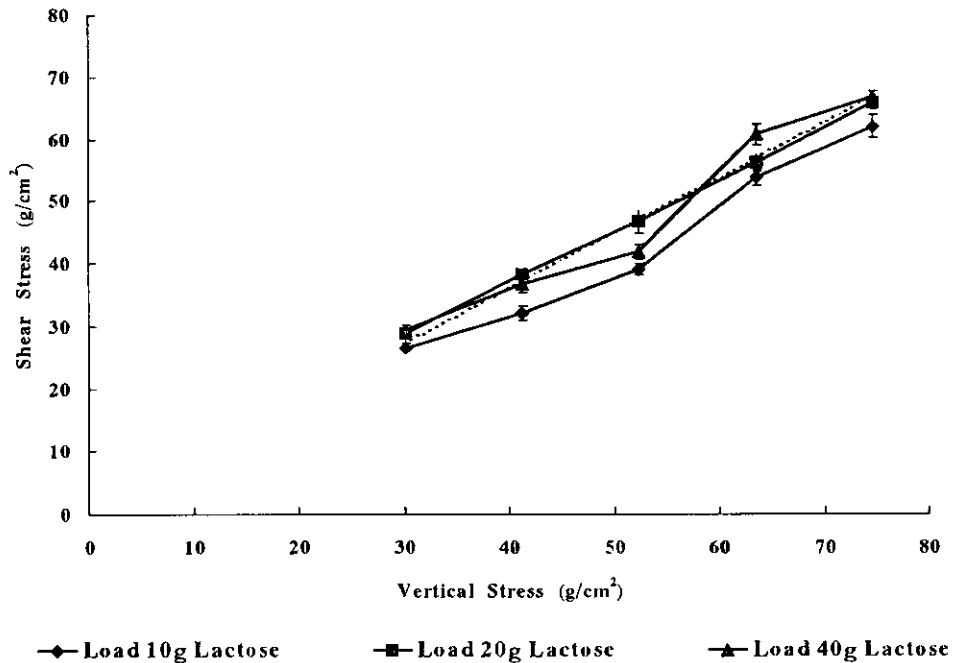


Fig.2 Shear versus Vertical Stress of Lactose after 60min Processing at Various Loads

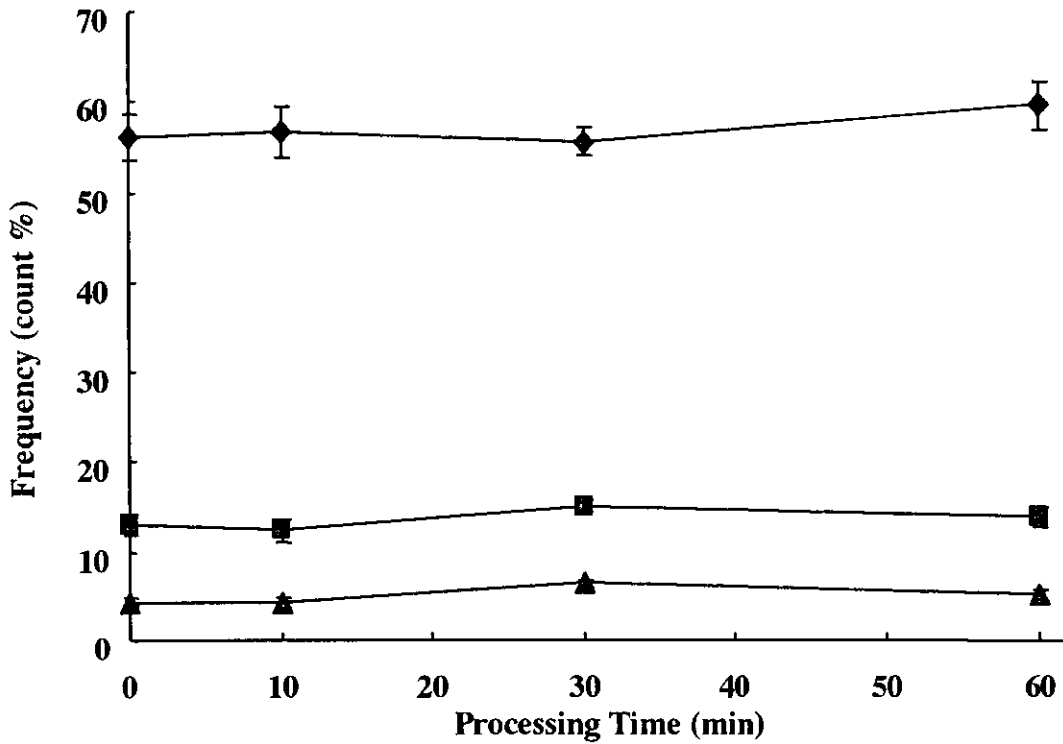


Fig. 3 Number Frequency Distribution as a Function of Processing Time for Microcrystalline Cellulose at Load 10 g/cm²
 Frequency (count %) —◆— 20 μ m under —■— 20-40 μ m —▲— 40-80 μ m

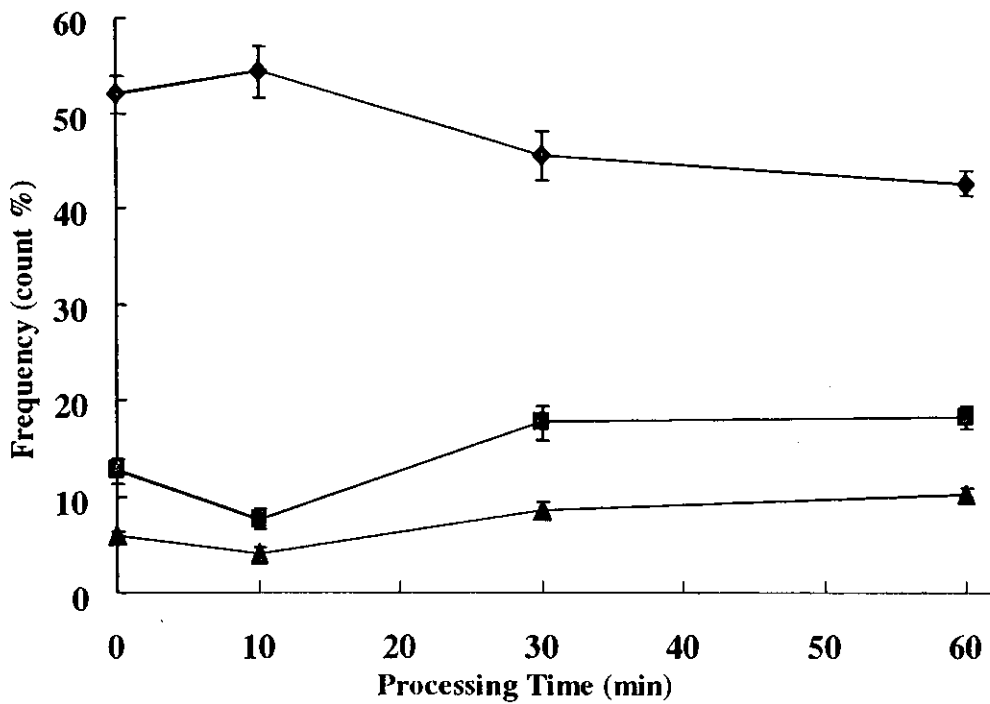


Fig. 4 Number Frequency Distribution as a Function of Processing Time for Microcrystalline Cellulose at Load 40 g/cm²
 Frequency (count %) —◆— 20 μ m under —■— 20-40 μ m —▲— 40-80 μ m

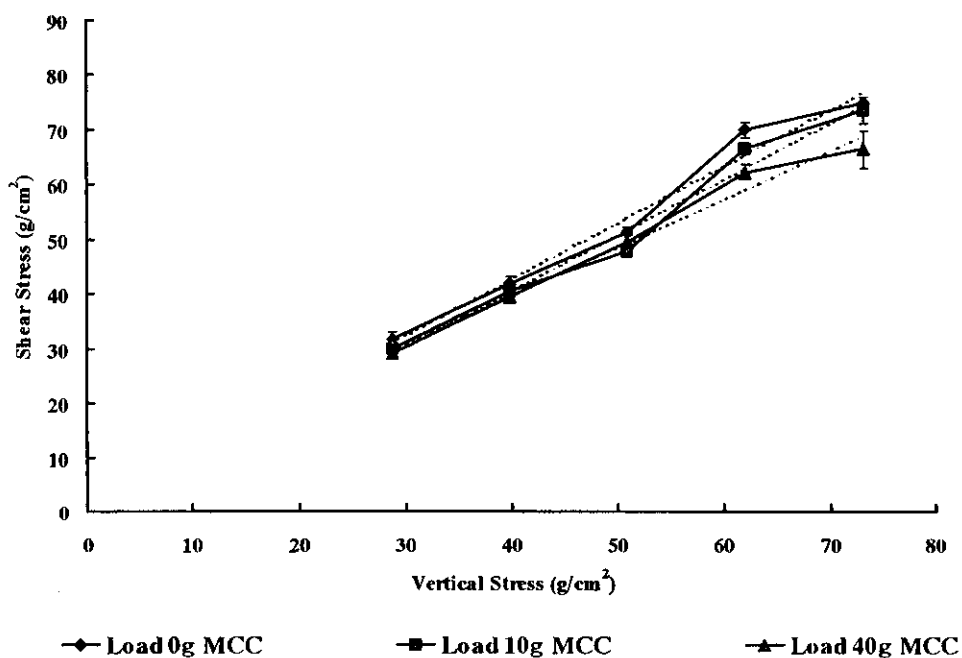


Fig.5 Shear versus Vertical Stress of Microcrystalline Cellulose after 60 min Processing at Various Loads

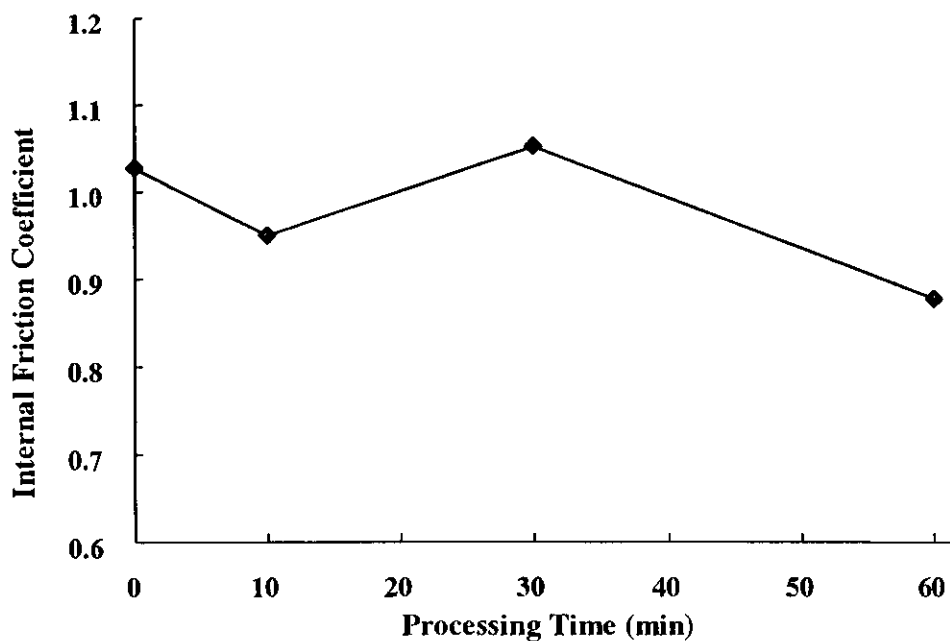


Fig.6 Internal Friction Coefficient as a Function of Processing Time for Microcrystalline Cellulose at Load 40 g/cm²

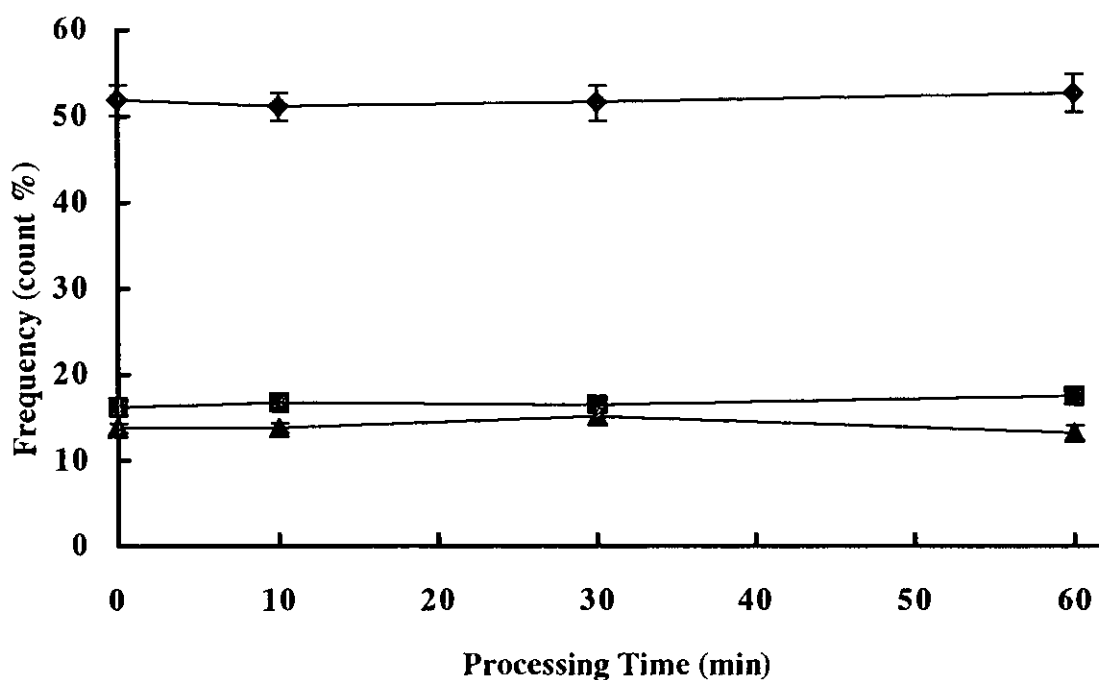


Fig. 7 Number Frequency Distribution as a Function of Processing Time for Lactose – Microcrystalline Cellulose Mixture at Load 10 g/cm^{211}
 Frequency (count %) —◆— $20 \mu\text{m}$ under —■— $20\text{-}40 \mu\text{m}$ —▲— $40\text{-}80 \mu\text{m}$

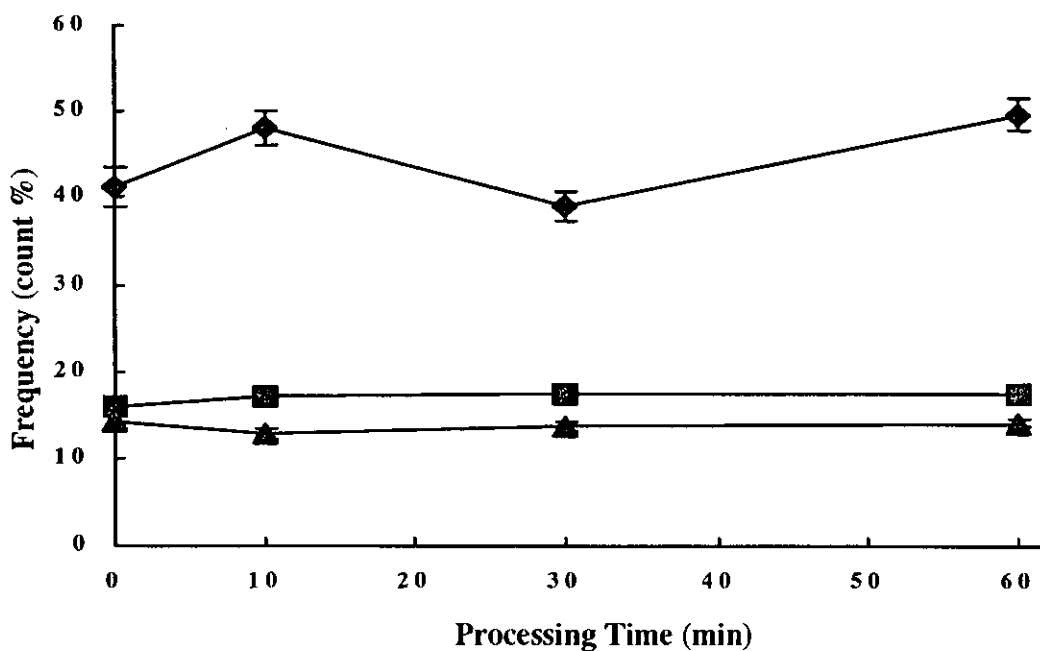


Fig. 8 Number Frequency Distribution as a Function of Processing Time for Lactose – Microcrystalline Cellulose Mixture at Load 40 g/cm^2
 Frequency (count %) —◆— $20 \mu\text{m}$ under —■— $20\text{-}40 \mu\text{m}$ —▲— $40\text{-}80 \mu\text{m}$

Table I Micromeritical Properties of Lactose at Different Mixing Duration Time and Various Loads

Sample	Load (g/cm ²)	Processing Time (min)	Angle of Repose (°)	Compressibility (%)	Cohesiveness (%)	Angle of Supatula (°)	Index of Flowability
Unseived Lactose	0	0	43.5 ± 1.3	24.5 ± 0.3	30.0 ± 0.7	62.9 ± 7.0	54 Poor
	10	60	43.1 ± 0.9	23.1 ± 0.3	34.4 ± 0.7	60.0 ± 6.5	54 Poor
	30	60	44.5 ± 1.8	23.6 ± 0.8	29.6 ± 0.7	63.2 ± 5.0	56 Poor
	40	60	46.0 ± 1.3	21.4 ± 1.1	28.9 ± 0.3	64.2 ± 5.1	55.5 Poor
Lactose below 74 μm	0	0	49.8 ± 3.0	26.7 ± 3.2	58.7 ± 0.2	65.2 ± 11.9	40.5 Poor
Lactose above 74 μm	0	0	39.5 ± 1.6	17.0 ± 1.0	31.1 ± 0.7	53.5 ± 8.2	61.5 Possible
	10	60	41.7 ± 1.5	19.6 ± 1.2	36.0 ± 0.4	55.4 ± 7.4	58 Poor
	30	60	42.8 ± 1.4	20.2 ± 1.2	40.6 ± 0.4	59.7 ± 7.2	56.5 Poor

Results are expressed as the mean ± S.D. of 3 experiments.

Table II Micromeritical Properties of Microcrystalline Cellulose at Different Mixing Duration Time and Various Loads

Sample	Load (g/cm ²)	Processing Time (min)	Angle of Repose (°)	Compressibility (%)	Cohesiveness (%)	Angle of Supatula (°)	Index of Flowability
	0	0	38.3 ± 2.5	17.2 ± 0.5	11.9 ± 1.3	56.4 ± 9.4	64 Possible
10	60	60	38.8 ± 2.2	18.6 ± 1.1	11.3 ± 0.6	57.0 ± 10.9	64 Possible
40	10	10	40.3 ± 1.3	21.2 ± 0.0	11.0 ± 1.2	58.2 ± 8.8	62.5 Possible
	30	60	41.2 ± 1.8	22.5 ± 0.5	10.3 ± 1.1	61.3 ± 8.2	60.5 Possible
	60	60	41.4 ± 1.3	21.5 ± 0.6	9.77 ± 0.9	61.1 ± 10.6	63 Possible

Results are expressed as the mean ± S.D. of 3 experiments.

Table III Micromeritical Properties of Microcrystalline Cellulose at Different Mixing Duration Time and Various Loads

Samples	Load (g/cm ²)	Processing Time (min)	Angle of Repose (°)	Compressibility (%)	Cohesiveness (%)	Angle of Supatula (°)	Index of Flowability
	0	0	39.7 ± 1.8	25.2 ± 0.9	30.3 ± 0.9	60.9 ± 7.0	57 Poor
10	60	60	41.6 ± 1.9	23.2 ± 0.4	30.0 ± 0.6	61.4 ± 7.0	57.5 Poor
40	60	60	40.0 ± 1.9	25.1 ± 0.8	27.0 ± 0.2	63.6 ± 5.3	56.5 Poor

Results are expressed as the mean ± S.D. of 3 experiments.

Table IV. 製剤の単位操作と変動要因

単位操作	変更要素	変動要因	特性変化
混合	操作原理・設計 混合速度	粉体流 せん断力	均一性 粒子径分布
造粒	造粒原理・設計 造粒時間 結合剤 溶媒	顆粒密度・形状 練合度 顆粒強度 乾燥時間	粒子径分布流動性 溶出性 高密度 粒子径分布 顆粒強度・残留溶媒
打錠	粉末供給原理・設計 圧縮圧 打錠速度	臼への流出入 錠剤密度 振込み量	含量均一性・重量偏差 硬度・崩壊性 単位重量・厚さ・硬度

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

医薬品製造における変更管理と医薬品の品質保証に関する研究

分担研究者 森川 馨 国立公衆衛生院
協力研究者 檜山 行雄 国立公衆衛生院

研究開発過程からの知識により製造管理がいかに行われるかを製造プロセスと評価法の関わりから変更管理のための重要点を考察した。また規格試験の項目から、試験そのものからの評価リスク、製造からの製品品質リスクを考え、さらに製造管理の視点から変更管理の運営について考察した。
変更管理は規格試験のみからでなく、既存製品が如何に開発され品質保証をされているかに立ち帰り、当該変更を含め全体を再評価して行われるべきである。有効性、安全性から、固形製剤の変更における重要点は薬物吸収、均一性、分解物である。これらの薬剤特有の要因を変更の動機からの1次要因だけでなく品質に直接影響する派生要因をすべて考慮し変更を管理すべきである。開発データの無い状況では、薬剤特有要因を中心に基礎データを取り変更後のプロセスを管理する必要がある。

キーワード： 医薬品、変更、製造、GMP、品質規格、安定性

A. 研究目的

本研究では、医薬品製造の変更において製品品質を保証するための科学的及び製造管理における重要点を洗い出し、それらを基にした変更管理のあり方を考察することを目的とした。

B. 研究方法

変更管理のゴールを考え、次に研究開発過程からの知識により製造管理がいかに行われるかを製造プロセスと評価法の関わりから変更管理のための重要点を考察した。また規格試験の項目から、試験そのものからの評価リスク、製造からの製品品質リスクを考え、さらに製造管理の視点から変更管理の運営について考察した。

C, D 研究結果・考察

1. 変更管理のゴール

変更管理のゴールは、既成製品と同程度の十分な科学的品質保証をすると共に、既成製品との同等性を示すことである。既成製品と同程度の十分な科学的品質保証をすることは、既成製品の研究開発で製造法確立に要したデータセットを当該変更を含めて再構築することを意味する。“どこまでデータをとり再評価するのか？何を重点に再評価したら良いのか？”が問題点となる。また研究

開発データが開発当初から長時間が経過している、後発メーカーであるなど基となるデータセットが入手不可能な場合も考慮する必要がある。

2. 製造プロセス開発、実製造プロセス、評価法、製造管理の関わり

医薬品製品開発では、臨床適用を如何にまとめるかを念頭におき、先ず薬物分子の生物学的、化学的、物理的性質を解析することからはじまる。これらのデータを基に処方が設計され、製品の最終性能を決める製造プロセスが確立される。この製造プロセス開発において最も重要なことは、有効性と安全性が開発過程で確立されるプロセスに含まれて進行することである。これには臨床試験からの製品評価が大きな比重を占める。また製品品質を評価するため、製造プロセスを管理・評価するために数多くの試験法が開発され使用される。このうち有効性・安全性に重要な製品試験が規格試験とされる。実際の製造においてはプロセス管理と品質試験の結果をもとに製品品質が評価決定され、製品が出荷される。また有効期間内での実生産品の品質を保証するために安定性試験が行われる。

以上、製造プロセスを集合として捉え、開発過

程から実生産までを考察した。製品品質は製造の手順で決まるのでこの製造プロセス集合は品質の集合でもある。Fig.1に理想的な場合の開発プロセス、実生産プロセスと評価法の関わりを示した。

製品開発過程では製剤設計・製造プロセスに関する条件が検討される。ここでは実生産プロセスには採用されない(目標品質に達しない、あるいは製造困難な)処方・プロセスも含まれる。この開発段階では失敗例を含め、その薬物での製剤設計に関する知識、又最終の実生産プロセスを管理する上での重要な知見が得られる。開発段階の評価法には臨床試験、理化学試験等実験的評価、科学的知識からの判断が含まれ、理想的にはそれらの評価法は検討される製造プロセスの大部分を評価できる方法であるべきである。この開発過程での知見をもとに有効性、安全性、製造性について実験データ・科学的判断により確認された許容品質範囲(PAR: Proven Acceptable Range)が決められる。そして、実製造プロセス範囲(APR: Actual Process Range)は、最終的にPAR内 で現実性のある範囲に決められる。医薬品製造においてはPARとAPRとの間に承認プロセス範囲(CPR: Committed・Registered Process Range)と呼ぶべきプロセス範囲が決められる。実生産プロセスにおける評価では、開発段階での評価法の内少なくともCPRを十分評価できる範囲で評価法(製品品質試験及びプロセス試験)が決められるのが理想である。重要な製品品質試験は規格試験法として許容範囲と共に決められる。製造管理は、製造所、運営管理、製品毎にプロセス管理が行われる。製造管理の役割は、実際の製造プロセスが決められた通りに行われているかを手順の方から保証することである。一般に規格試験だけではCPRを評価出来ないため製造プロセスの管理データを含めて製品品質を最終評価する。より現実に近いプロセスでの管理をFig. 2に示した。ここでは、開発段階で製造プロセスがすべて評価されることはなく、多くの場合、実生産における評価法は実生産プロセスを評価しきれていない。このことは実生産における評価法は開発中の評価法のうち最も重要な1部の評価法が採用されることからくる。また実生産における評価には臨床試験、多くの実験的基礎評価は含まれない。臨床での評価を代表できるような評価法、試験法を開発するか、それができなければ製造法を開発中のものとconsistentにする製造管理がより重要になる。Fig. 1.2のような概

念図は1つの製品に対し品質項目ごとに描くことが出来る。

通常の工場での生産は決められたプロセスと実生産での評価法を基に管理運営される。管理データが規格範囲を超える場合(逸脱)、あるいは変更を実施する場合には、開発データに戻り検討する必要がある。こうした検討を可能にするため、工場で開発データを把握する上で、研究所(又は他工場)からの十分な技術移転、開発レポートなどの情報が重要となる。変更とはFig 1, 2に示した製造プロセスに変更を加えることを意味し、変更を加えた製造プロセスの妥当性は、必要に応じて開発データなどをもとに評価する必要がある。したがって開発データのあるなしで変更への対応は異なる。先発メーカーにおいてはFig. 1, 2での開発段階の情報はあるが後発メーカーあるいは委託製造先では限られる。開発データが入手できない場合は個々の製品特異に品質に大きな影響の与える点に留意して変更管理を行うべきである。

一方、開発過程で検討が十分に行われていても開発データセットは限定されていることを認識する必要がある。例えば開発に用いられる原材料、設備の変動の範囲に限度があり、変更時にこの範囲を逸脱する場合がある。このようなケースでは原材料の製造プロセス変更、設備変更時などに初めて問題が表面化する。さらに製造直後に問題が顕在化すればよいが、時間において問題が現れることを想定して、適切な安定性試験を組むことも必要である。

3. 規格試験法の評価リスクと製造プロセスからのリスク

固形製剤の品質規格として、有効性・安全性に関わる含量、含量均一性、溶出試験(薬物吸収)、安全性に関わる分解物、有効性・安全性には直接関わらないが間接的に前記の規格項目に影響を与える可能性のある水分などがある。試験法開発において重要なことは、有効性・安全性の評価に耐えるような妥当性(Validity)を持たすことである。含量、分解物、水分などの化学的試験法は、製品評価を直接的に表すので妥当性を与えるのは比較的容易である。直接的であれば“規格にあってはまらない”などの問題はすぐ顕在化しプロセス管理にただちにfeedbackできる。含量均一性では試験法として測定そのものにはリスクは少ないが、製造ロット全体の評価に当たっては、標本抽出に注意が必要であり、低含量の製剤では試験のみでは均一性を保証しきれない。低含量の製