

参考資料 今後の検討事項

第二分科会では、この Minimal Approach CTD 第二部 Mock を題材にして、さらに Minimal Approach の手法を検討していく予定である。

1. 重要パラメータの薬事上の取り扱いと承認申請書への記載方法

条件変動が及ぼす影響が小さいことが判明したでも、重要パラメータは重要なままか。また、承認申請書の記載をどのように連動させるべきか。

もし、設定された工程が取りうるパラメータの全域に亘って影響がないのであれば別であるが、やはりある限度値があって、その限度値を越えた場合重要品質特性に直接的に影響を与える場合は重要工程パラメータだと考える。

ただ、PQRI white paper にも書かれているが、Proven acceptable ranges (PAR)に対して Normal operating range (NOR)が十分小さいことが可能な場合は、その工程は頑健な工程ということが出来る。条件変動が及ぼす影響が小さいということは、NOR に対して十分に PAR が大きいことになるので、頑健な工程が開発できたということであると思われる。

重要工程パラメータを含む工程であるが頑健な工程と、頑健でない工程があるときに、両者の薬事上の取り扱いをどうするかを議論すべきであろう。

PAR の概念は Q8R の定義に従うとし、もし規制当局に PAR を使用して申請する場合(幅記載)、PAR そのものを申請するのか、それとも規制当局にはさらに小さい値を申請することになるのか? 言い換えると、technically PAR(科学的技術的に可能な PAR)>regulatory PAR(規制のリスクを見込んだ PAR) >NOR と解釈すべきなのか?

もし、technically PAR(科学的技術的に可能な PAR) = regulatory PAR であれば、申請した PAR の変更は品質に大きな影響を与える可能性が高い変更・・・major change ということになると思われる。

幅記載でかつ軽微変更というパラメータを議論するときに、申請する幅に対する理解が規制当局と開発者で異なる場合があり得ることに注意を要する。

2. Minimal Approach でのリスクアセスメントツールの活用について

段階に応じた QRM は、Enhanced Approach でも採用されている。Minimal Approach として、従来手法の検討でも可能であり、かつ簡便なリスクアセスメントツールを提案することを検討したい。本 Mock では、事例として PHA(予備危険源分析)を利用したが、よりよい解析方法はないだろうか。

また、PHA などで記載するリスクについても、すべてを CTD に挙げるのではなく、重要度を考慮して選択して載せることも考慮すべきではないか。

3. 記載の簡略化とメリハリ

Minimal Approach は、ICH Q8 施行後も多くの企業で採用されるものと予想する。その意味では、多くの企業が抵抗なくこの Mock を参照することができる必要がある。しかし CTD Mock ドラフト Ver2.3 では、P2, P3 の記載のみで 40 ページに及んでいる。当初設定した本 Mock の目的を達成するために、何を必須として書かなければならないかをまず明確にし、その上でその他の部分の削除や簡略化を検討する。

平成 19 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

平成 19 年度分担研究報告書
製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究

分担研究者 四方田 千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第1室長

研究要旨

平成 18 年度の本分担研究では、我が国の医薬品製造開発・承認審査において、科学的に妥当な製剤開発を実現するために、添加剤の処方量の幅に対する柔軟性をどのように取り上げることが可能か検討することを目的として、我が国及び海外における製剤処方の記載を巡る実情を明らかにすることとし、実際の事例を基に検討を進めた。

その結果、製造販売承認申請書の成分及び分量又は本質欄には添加剤の分量を範囲で記載することは認められていないものの、処方記載の運用として、医薬審第 39 号に規定されているように滑沢剤を含む多くの添加剤で適量記載が認められていること、GMP 上の運用では処方量の増減に関わる特例が存在し、原料物性や製剤設備の差から目的とする製品特性が得られない場合には、必要最小分量に限り仕込量の変更が認められていることが明らかとなった。したがって、我が国の現行法制度下においてもすでにある程度の添加剤の処方幅を容認するシステムが存在することが改めて認識された。また、諸外国の事例においても、滑沢剤やフィルムコーティング剤の処方量の記載に、ある程度の幅が認められる事例が示され、処方量の幅記載が可能な場合もあることが明らかとなった。

本年度は、科学的に妥当な製剤開発を行った場合において、添加剤の処方量の幅に対する柔軟性を日本の制度の中でどのように取り上げることが可能であり、製造販売承認の審査の過程で申請者側からどのような情報の提示方法が望ましいかを検討するために、モデル製剤を設定し、製剤の重要品質特性に及ぼす添加剤特性の影響及び製造工程の影響を考察しながら、品質に係わる承認申請資料概要の例（Mock QOS P2）を作成することとした。

その結果、添加剤の機能が製品品質特性に直接反映される例として放出制御製剤がモデル製剤として適していると考えられ、品質リスクマネジメントの原則を取り入れた資料概要の記載例を作成することとした。採用したモデル製剤のプロフィールと製剤設計のポイントは以下のとおりであり、これらのコンセプトに基づいて研究班の中で検討を行った。

- ・ 高溶解性、高吸収性の有効成分を含む製剤
- ・ 浸透圧ポンプ型薬物放出システム
- ・ 酢酸セルロースを主たる膜構成成分とする放出制御製剤
- ・ 酢酸セルロースのアセチル基置換度に依存した水分透過性
- ・ アセチル基置換度／水分透過性／コーティング量／薬物放出速度の関係に基づくデザインスペースの構築
- ・ 製造工程中における製剤機能（品質）を保証するための管理戦略の提案

協力研究者

石川英司	大日本住友製薬(株)製剤研究部 (第三分科会リーダー)
江森健二	ヤンセンファーマ(株)CMC 企画部
加藤晃良	エーザイ(株)製剤研究所
下川誠太郎	大鵬薬品工業(株)信頼性保証部
高橋信樹	ワイス(株)CMC 開発室
田口雅弘	日本オルガノン(株)品質薬事部
田村繁樹	アステラス製薬(株)製剤研究所
松本正三	ワイス(株)CMC 開発室
丸山俊夫	グラクソ・スミスクライン(株)製剤薬事部

A. 研究目的

近年、医薬品品質保証システムの新たな概念がICH（医薬品規制調和国際会議）の活動の中で提案され、科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品の品質保証システムを調和することが目指されている。平成18年9月には、製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)の2つの新たな品質保証のためのガイドラインが通知され、我が国の薬事規制への取り込みが始まった。

これらのガイドラインは、科学とリスクに基づいた製剤開発と、リスクマネジメントの原則手法を研究開発や商用生産、流通などのあらゆる場面で取り込むことを推奨している。また、製剤開発研究とは、適切な品質を有する製品を設計し、安定供給できる製造工程を設計することであり、添加剤処方に関しては、添加剤の特性と量が製品の品質にどのように係わるかについて把握する必要があることがガイドラインに述べられている。

Q8ガイドラインでは、「製造処方中の添加剤量や特性の範囲については(3.2.P.3.2)、申請資料のこの項でその妥当性を示すべきである」とされており、製品品質が保証される添加剤特性と配合量の範囲を明らかにしておくことの重要性が述べられていると同時に、科学的な妥当性が明らかとなっている場合には添加剤特性と配合量を一定の範囲(スペース)内で管理することができれば製品の品質保証が可能であることが本ガイドラインから示唆される。

さらに、より高度な製品に関わる知識を深め、品質に及ぼす影響が小さいことが明らかな場合には、処方変更に際して規制上の手続きは不要とできる可能性が提示されている。

一定の品質の添加剤を恒常的に入手し、使用していくことは、製品の品質の一貫性を保つ上で重要と考えられるが、近年の医薬品産業の再編や国際化の進展、あるいは、薬事法改正に伴う医薬品製造における委受託の機会が増加するにつれ、必医薬品原料の供給源を一箇所に固定することがずしも可能であるとは言えず、経営上も最善の手段であるとはいえないことが推測される。さらには、恒常的な医薬品供給を行うにあたって、リスク管理の観点からも原料供給源を複数持つ企業が増加してきているため、常に一定の品質特性を有する添加剤を入手することできないケースも見られている。したがって、このような状況の下、添加剤の特性に応じて製造工程をコントロールし、恒常的に同一の製品品質が保たれている状態を達成できることは理想的と考えられる。

平成18年度 of 分担研究では、特に製剤の品質特性に及ぼす製法変更因子に関する研究として、経口固形製剤を中心に、添加剤の処方変更幅の柔軟性を我が国の制度の中でどのように取り上げる事が可能か、また、処方変更に関してどのような幅が可能で、フレキシビリティを可能にするのはどのような因子を捉える必要があるか等を明らかにすることを目的として、我が国における製

剤の処方変更の現状、処方の記載幅、適量、微量の取り扱い、GMPにおける処方の取り扱いの現状等、研究班メンバーの医薬品メーカーでの経験に基づいて製剤設計の記載に関わる情報を収集した。

平成 19 年度は、科学的に妥当な製剤開発を行った場合において、添加剤の処方量の幅に対する柔軟性を日本の制度の中でどのように取り上げることが可能であり、製造販売承認の審査の過程で申請者側からどのような情報の提示方法が望ましいかを検討するために、モデル製剤を設定し、製剤の重要品質特性に及ぼす添加剤特性の影響及び製造工程の影響を考察しながら、品質に係わる承認申請資料概要の例（Mock QOS P2）を作成することを試みた。

B. 研究方法

研究班の中で、情報提供可能な事例を抽出し、本研究テーマのモデル製剤として適しているか否かについて個々の事例で検討した。次に、選択したモデル製剤に関する処方、製法に関する情報を文献、特許に基づいて調査し、処方成分と製品特性のプロフィールを決定した後、Mock QOS P2 草案の作成を開始した。

C. 結果及び考察

C1. モデル製剤の選択

まず、研究班の中で製品の品質特性に影響を及ぼす添加剤成分のうち、特に重要なものとして何があるかについて議論した。

製剤品質に及ぼす添加剤グレードの変更及び供給源の変更の影響については、国内の製薬企業を対象に行ったアンケート結果が青柳ら¹⁾により報告されており、配合目的別に列挙されているものの中から、製剤中に一般的に配合されるものとして以下の添加剤が比較的影響の程度が大きいとされている。

- ・ 結合剤
- ・ 崩壊剤

- ・ 滑沢剤
- ・ コーティング剤

一般的に医薬品の有効性、安全性に影響する品質特性としては、含量、含量均一性、純度、溶出性が重要と考えられる。これらの中から、品質特性として数値化し、添加剤特性との間での相関関係から評価しやすいものとして溶出性を選択した。前記の 4 種の添加剤はいずれも溶出性に影響を及ぼす可能性があるが、これらのうち、配合量が溶出性に直接影響を与えるものとしてはコーティング剤、特に放出制御製剤のコーティング剤については、その配合量と製剤からの薬物放出性を論ずる上で理解が容易であり、本研究の目的に最も適したものと判断され、これを選択した。

次に、研究班メンバーの中から放出制御製剤の開発経験のある企業の事例を基に調査を行い、添加剤特性と溶出性に関してモデル製剤として採用可能か否かについて精査した。その結果、放出制御膜成分である酢酸セルロースの品質特性が水分透過性に影響する事例が見出され、酢酸セルロースを配合した浸透圧ポンプ型薬物放出システムからなる放出制御製剤をモデル製剤として採択した。本放出制御システムは、ALZA 社が開発した OROS[®] (Osmotically Controlled Release Oral System) として知られているものである。

C2. 資料概要例の作成の基本コンセプト

資料概要例 (Mock QOS P2) の作成に際しては、ストーリーの骨格を明確化し、研究班メンバーの認識を一致させるために、まず基本的なコンセプトについて検討した。以下にそれら 6 つの基本コンセプトを示す。

1. 浸透圧ポンプ型薬物放出システム
2. 高溶解性、高吸収性の有効成分を含む製剤
3. 酢酸セルロースを主たる膜構成成分とする放出制御製剤
4. 酢酸セルロースのアセチル基置換度に依存した水分透過性

5. アセチル基置換度／水分透過性／コーティング量／薬物放出速度の関係に基づくデザインスペースの構築
6. 製造工程中における製剤機能（品質）を保証するための管理戦略の提案

各コンセプトについて検討された内容を以下に記す。

C2-1. 浸透圧ポンプ型薬物放出システム

本システムは OROS[®]としてよく知られている。この製剤は有効成分を含む錠剤を核として、これを取り巻くように半透過性の皮膜がコーティングされたフィルムコーティング剤であり、皮膜には製剤中の薬物が放出されるための細孔（オリフィス）が施されている。

本製剤は投与された後に、消化管内で水が皮膜を透過し、内核中に含まれる膨張性の高分子及び水溶性の塩が水分を含むことによって製剤中の浸透圧が上昇し、一定の速度で細孔を通して薬物が溶液あるいは懸濁状態で放出される。また、そのメカニズムから薬物放出速度が消化管内の pH の影響を受けにくいものとされている。

OROS[®]には、目的とする放出速度を実現し、有効な放出性を得るために内核の錠剤が複数の層で形成されているものがある。本研究では、簡略化のために内核を複数層とはしなかった。品名はヨコヅナ錠とした。

C2-2. 高溶解性、高吸収性の有効成分を含む製剤

有効成分の消化管内での挙動が溶解過程律速、吸収過程律速とならぬように、製剤に付与された特性が薬物の吸収性に直接反映されることを想定し、広範囲の pH 領域で溶解度が高く、消化管からの吸収性も良好な特性（Biopharmaceutics Classification Systems において Class I に分類される）を示すこととした。有効成分の名称は、オオゼキ塩酸塩とした。

C2-3. 酢酸セルロースを主たる膜構成成分とする

放出制御製剤

コーティング皮膜は主に酢酸セルロースからなり、その他に可塑剤等を含む単純な構成とした。

C2-4. 酢酸セルロースのアセチル基置換度に依存した水分透過性

製剤からの薬物放出速度がコーティング剤である酢酸セルロースの品質特性の変動により影響を受け、アセチル基の置換度に依存した水分透過性の変動に起因する事例が研究班の中で紹介された。

C2-5. アセチル基置換度／水分透過性／コーティング量／薬物放出速度の関係に基づくデザインスペースの構築

一般に、膜を隔てた水分の透過性（透過速度）は膜の厚みに依存する。したがって、製剤中の浸透圧の時間的变化とそれに伴う薬物の放出速度は、酢酸セルロースのアセチル基置換度とコーティング剤の厚みの組み合わせによって様々な挙動を示すことが推測される。

このことは、添加剤特性に応じた製造工程の調整、すなわち、放出速度（溶出率）をアウトプットとし、アセチル基の置換度とコーティング量との間でデザインスペースの構築が可能であることを示唆するものであり、本研究のテーマに合致したものであると考えられた。

C2-6. 製造工程中における製剤機能（品質）を保証するための管理戦略の提案

適正な放出速度を保証するための管理戦略として以下の事項を検討し、資料概要例に記載することとした。

- ・ 原料の管理：一定範囲内のアセチル基置換度を有する酢酸セルロースを原料として使用する
- ・ アセチル基置換度とコーティング量からなるデザインスペースを設定し、置換度に応じてコーティング量を設定する

- ・ コーティング工程の途中で工程内試験として溶出率を測定し、さらに必要となるコーティング量を算出した後に追加コーティングを行う

C3. 製造販売承認申請書添付資料概要例の作成

「ヨコヅナ錠」製造販売承認申請書添付資料概要例の構成は、CTD 第2部 (2.3.P.2) の記載項目に従った。作成にあたっては、平成19年11月にICH 運営委員会にて承認された Q8R1 ガイドライン案 (製剤開発付属書、ステップ 2)²⁾ も参考とし、標的製品プロファイル (Target Product Profile) の提示とリスクマネジメントの原則に基づく記載を考慮した。本年度は、2.3.P.1 から 2.3.P.2.2 までの基本部分について記載内容を検討した。

C3-1. 2.3.P.1 製剤処方

有効成分の含有量は1錠あたり30 mg、製剤質量は200 mg (錠芯 173 mg、フィルム27 mg) とした。添加剤成分については、類似する製剤に関する特許³⁾ を参考に選択した。以下に、候補とした成分の一覧を示す。

錠芯成分

有効成分	オオゼキ塩酸塩
結合剤	ポビドン (K30)
浸透圧調整剤	塩化ナトリウム
膨潤剤	ポリエチレンオキシド (300,000)
賦形剤	乳糖水和物
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム

フィルムコート成分

コーティング剤	酢酸セルロース
コーティング剤	ヒプロメロース 2910
コーティング剤	酸化チタン
可塑剤	マクロゴール 4000

C3-2. 2.3.P.2 製剤開発の経緯

2.3.P.2.1 製剤成分

原薬

原薬の物理学的及び生物学的特徴を以下の通りに設定した。

- ・ 溶解性：pH 1～7において10 mg/mL以上
- ・ 吸湿性：吸湿性を示さない
- ・ 粒子径：溶解性に影響を及ぼさない
- ・ 結晶多形：認められていない
- ・ 生物学的特性：速放錠のヒトバイオアベイラビリティは90%以上であり、動物実験では吸収部位特異性は認められていない
- ・ 安定性：熱及び水分 (湿度) に対しては安定であるが、光に対して不安定
- ・ 配合変化：配合目的ごとに1～4種類の添加剤につき原薬との配合変化試験結果を記載

添加剤

酢酸セルロースの特性を重点的に記載することとした。以下はその記載例である。

酢酸セルロースは水酸基の一部あるいは全部がアセチル化されたセルロースである。アセチル基及び鎖の長さが広範囲なので分子量が広範囲のものが使用できる。アセチル基の置換度により水分透過性が異なるので、適切な薬物放出速度を得るために置換度と放出制御膜の厚さ (質量) の管理が必要である。

2.3.P.2.2 製剤

本項では、最初に、「標的製品プロファイル」を設定し、次に「初期リスク評価」を、続いて、製剤設計の詳細を記述することとした。なお、製剤設計に関しては、本年度はアウトラインのみの記載にすることとし、その内容について検討した。以下に、標的製品プロファイル、初期リスク評価、製剤設計の概要を示す。

標的製品プロファイル

本剤の有効成分であるオオゼキ塩酸塩の錠剤 (速放性製剤) は高血圧症に対して汎用されている製剤であり、通常、30 mg を1日3回に分けて

経口投与される。しかしながら、血中濃度の急激な上昇に伴う副作用の発現や頻回投与に起因する服薬アドヒアランスの低下が医療上の問題となっており、投与回数の低減可能な経口投与製剤が望まれていた。本剤の開発にあたっては、種々の放出制御システムが検討され、最終的に、消化管内の pH や食事の影響を受けにくいとされる浸透圧ポンプ型放出システムを選択した。製剤開発の際に考慮した標的製品プロファイルを以下に示す。

- ・ 含量及び剤形
30 mg を含有する徐放性錠剤
- ・ 用法
1 日 1 回経口投与
- ・ 放出制御システム
速放性製剤の 1 日 3 回投与と同等の有効性が担保できる放出速度
- ・ 強度
消化管内における機械的な力に抵抗できる強度
- ・ 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
- ・ 品質特性
有効期間の全期間を通じた安全性及び有効性（含量、製剤均一性（含量均一性）及び溶出性）の確保
- ・ 形状、大きさ
患者の服薬アドヒアランスが良好に維持できる大きさ

初期リスク評価

原薬の物理的・化学的性質より、本剤の品質に影響する初期リスク評価を行った結果を以下にまとめた。

オオゼキ塩酸塩はアルミニウムイオンの存在下で不溶化を起こすことが知られている。したがって、製剤開発前の初期リスク評価において、添加剤の種類、浸透圧調整剤の量、コーティング剤

の特性、放出制御膜量、フィルムの光透過性、錠剤硬度（コア）、コーティング条件及び薬物放出孔（数、大きさ）が品質に影響を及ぼす可能性のある特性であると考えられた。

(添加剤)

- ・ アルミニウムを含有する添加剤は原薬の溶解性に低下させる
- ・ 浸透圧調整剤の量は水分透過性に影響を及ぼす
- ・ アセチル基の置換度は水分透過性に影響を及ぼす
- ・ 放出制御膜量（厚み）は水分透過性に影響を及ぼす
- ・ フィルムの光透過性は安定性に影響する

(製造工程)

- ・ 錠剤（コア）の硬度は膜厚の均一性に影響を及ぼす
- ・ コーティング条件（排気温度、等）は水分透過性に影響する
- ・ 薬物放出孔の数と大きさは薬物放出速度に影響する

製剤設計（アウトライン）

- ・ 配合変化試験の結果に基づいて選択した候補添加剤の中から最終的に選択した添加剤とその量に関する根拠を示す
- ・ 添加剤の選択においては実験計画法の利用も考慮する
- ・ 目標とする放出特性の根拠を示す
- ・ 放出速度に影響を及ぼす因子とそれらの関連性（水透過性とアセチル基置換度又は皮膜量等の関係）について考察する
- ・ 重要な品質特性（CQA）を特定する
- ・ 開発段階で用いた製剤の経緯や処方製法の変更に伴う同等性評価について考察する
- ・ IVIVC に関する情報を提示する

D. 結論

本年度は、科学的に妥当な製剤開発を行った場合において、添加剤の処方量の幅に対する柔軟性を日本の制度の中でどのように取り上げることが可能であり、製造販売承認の審査の過程で申請者側からどのような情報の提示方法が望ましいかを検討するために、モデル製剤を設定し、製剤の重要品質特性に及ぼす添加剤特性の影響及び製造工程の影響を考察しながら、品質に係わる承認申請資料概要の例（Mock QOS P2）を作成するための作業を行った。

その結果、添加剤の機能が製品の品質特性に直接反映される例として放出制御製剤がモデル製剤として適していると考えられ、浸透圧ポンプ型

薬物放出システムを有する経口徐放性製剤「ヨコヅナ錠」に関する資料概要の検討を開始した。概要の作成にあたっては、Q8R1 ガイドライン案も参考とし、標的製品プロファイル（Target Product Profile）の提示、リスクマネジメントの原則に基づく記載を考慮した。

E. 引用文献

- 1) 青柳伸男ら，医薬品研究，35 (6)，295－317 (2004)
- 2) 「ICH Q8 Annex：製剤開発 付属書（案）」に関するご意見・情報の募集について，平成20年3月17日，厚生労働省医薬食品局審査管理課
- 3) 公表特許公報，特表2002－5168

第2部 資料概要

一般名 オオゼキ塩酸塩

2.3 品質に関する概括資料

ヨコヅナ錠 30 mg

2.3.P 製剤（ヨコヅナ錠 30 mg, コーティング製剤）

2.3.P.1 製剤及び処方

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 ヨコヅナ錠 30 mg 組成

配合目的	規格	成分名	ヨコヅナ錠 30 mg
有効成分	別記規格	オオゼキ塩酸塩	30.0 mg
結合剤	日局	ポビドン (K30)	15.0 mg
浸透圧調整剤	日局	塩化ナトリウム	20.0 mg
膨潤剤	別紙規格	ポリエチレンオキシド (300000)	100.0 mg
賦形剤	日局	乳糖水和物	適量
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	微量
素錠小計			173.0 mg
コーティング剤	日局	酢酸セルロース	20.0 mg
コーティング剤	日局	ヒプロメロース 2910 (9 mPa·s)	5.0 mg
コーティング剤	日局	酸化チタン	1.5 mg
可塑剤	日局	マクロゴール 4000	0.5 mg
コーティング小計			27.0 mg
合計			200.0 mg

2.3.P.2 製剤開発の経緯

2.3.P.2.1 製剤成分

2.3.P.2.1.1 原薬

本製剤に影響する原薬の特性を以下に示す。

物理的・化学的性質

オオゼキ塩酸塩の物理的・化学的性質は、2.3.S.1.3 一般特性に示したとおりである。

1) 溶解度

オオゼキ塩酸塩の溶解度は pH に依存するが、pH 1～pH 7 の範囲では 10 mg/mL 以上であり、十分な溶解性を示す。

2) 吸湿性

オオゼキ塩酸塩は吸湿性を示さない。

3) 粒子径

オオゼキ塩酸塩の粒子径は、本剤の溶出挙動に影響しない【2.3.P.2.3 参照】。

4) 結晶多形

オオゼキ塩酸塩の結晶多形は、確認されていない。

オオゼキ塩酸塩の生物学的特性

Caco-2 単層膜を用いた *in vitro* での膜透過性は良好であった。オオゼキ塩酸塩の速放性製剤のヒト経口投与後のバイオアベイラビリティは 90%以上であり、経口吸収性も良好であった。また、*in situ* ループ法によるラット消化管の各部位からの吸収性を評価した結果、オオゼキ塩酸塩の吸収部位特異性は認められなかった。

オオゼキ塩酸塩の安定性

オオゼキ塩酸塩の安定性は、2.3.S.7 に示すように、熱及び湿度に対しては安定であるが、光に対しては不安定であった。

また、原薬と各種添加剤との配合性の評価を行った。各種添加剤との配合変化試験の結果を表 2.3.P.2.1-1 に示す。

表 2. 3. P. 2. 1-1 配合試験結果 (残存率%)

添加剤		60℃気密容器		40℃75%RH (開栓)	
		14日	28日	1箇月	3箇月
原薬	オオゼキ塩酸塩	99.5	100.7	100.9	101.0
賦形剤	ソルビトール	99.7	100.8	100.0	99.3
	乳糖水和物	100.5	99.5	100.1	101.4
	トウモロコシデンプン	99.1	101.0	101.9	98.7
滑沢剤 ¹⁾	ステアリン酸マグネシウム	101.9	100.8	101.3	100.6
	タルク	101.6	98.3	99.2	98.2
結合剤	ポビドン (K30)	98.1	98.6	101.8	101.6
膨潤剤	ポリエチレンオキシド (200000)	98.5	98.6	101.0	98.4
	ポリエチレンオキシド (300000)	101.7	98.7	101.5	100.3
	ポリエチレンオキシド (700000)	100.5	98.8	101.3	99.7
流動化剤 ¹⁾	合成ケイ酸アルミニウム	96.5 ²⁾	92.3 ²⁾	94.1 ²⁾	91.0 ²⁾
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	92.3 ²⁾	82.9 ²⁾	95.3 ²⁾	85.7 ²⁾
浸透圧調節剤	塩化ナトリウム	100.9	98.7	98.7	100.4
可塑剤	クエン酸トリエチル	97.2 ²⁾	96.3 ²⁾	99.0 ²⁾	96.6 ²⁾
	マクロゴール 4000	100.4	101.4	99.1	100.8
コーティング剤	酢酸セルロース	101.8	100.4	101.0	98.6
	酸化チタン ¹⁾	99.9	101.5	99.5	99.8
	酸化鉄 ¹⁾	101.1	100.0	101.0	100.1
	ヒプロメロース 2910 (9 mPa·s)	100.4	101.4	99.1	100.8

配合比率は 1) のみ原薬 80%, その他は原薬 50%

2): 着色又は色変化が認められた。

2. 3. P. 2. 1. 2 添加剤

各種添加剤につき原薬との配合変化を確認した結果、残存率の低下が認められた流動化剤の合成ケイ酸アルミニウムとメタケイ酸アルミン酸マグネシウムは除外した。

浸透圧ポンプ型放出システムの薬物放出速度は放出制御膜でコーティングされた製剤の外部と内部の浸透圧差により水を取り込む速度に対応して決定される。製剤内部(素錠)の浸透圧調整剤として塩化ナトリウム、膨潤剤としてポリエチレンオキシド(300000)、結合剤としてポビドン(K30)、賦形剤として乳糖水和物、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを選択した。

また、放出制御膜のコーティング剤は徐放化用として医薬品に広く用いられ、長時間にわたり一定の水分透過性を示す酢酸セルロースを選択した。酢酸セルロースは水酸基の一部あるいは全部がアセチル化されたセルロースである。アセチル基及び鎖の長さが広範囲なので分子量が広範囲のものが使用できる。アセチル基の置換度により水分透過性が異なるので、適切な薬物放出速

度を得るために置換度と放出制御膜の厚さ（質量）の管理が必要である。

さらにコーティング剤としてヒプロメロース (2910, 9 mPa·s)、遮光を目的とした酸化チタン及び可塑剤としてマクロゴール 4000 を配合した。

2.3.P.2.2 製剤

1) 標的製品プロファイル

本剤の有効成分であるオオゼキ塩酸塩の錠剤（速放性製剤）は高血圧症に対して汎用されている製剤であり、通常、30 mg を 1 日 3 回に分けて経口投与される。しかしながら、血中濃度の急激な上昇に伴う副作用の発現や頻回投与に起因する服薬アドヒアランスの低下が医療上の問題となっており、投与回数の低減可能な経口投与製剤が望まれていた。本剤の開発にあたっては、種々の放出制御システムが検討され、最終的に、消化管内の pH や食事の影響を受けにくいとされる浸透圧ポンプ型放出システムを選択した。製剤開発の際に考慮した標的製品プロファイルを表 2.3.P.2.2-1 に示す。

表 2.3.P.2.2-1 ヨコヅナ錠の標的製品プロファイル

含量及び剤形	30 mg を含有する徐放性錠剤
用法	1 日 1 回経口投与
放出制御システム	速放性製剤の 1 日 3 回投与と同等の有効性が担保できる放出速度
強度	消化管内における機械的な力に抵抗できる強度
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
品質特性	含量、製剤均一性（含量均一性）及び溶出性 ：有効期間の全期間を通した安全性及び有効性の確保
形状、大きさ	患者の服薬アドヒアランスが良好に維持できる大きさ

2) 初期リスク評価 (Design Risk Assessment)

2.3.S.1.3 一般特性に示す物理的・化学的性質より、本剤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 にまとめた。

オオゼキ塩酸塩はアルミニウムイオンの存在下で不溶化を起こすことが知られている。したがって、製剤開発前の初期リスク評価において、添加剤の種類、浸透圧調整剤の量、コーティング剤の特性、放出制御膜量、フィルムの光透過性、錠剤硬度（コア）、コーティング条件及び薬物放出孔（数、大きさ）が品質に影響を及ぼす可能性のある特性であると考えられた。

表 2. 3. P. 2. 2-2 ヨコヅナ錠の初期リスク評価

因子	リスク評価
添加剤	アルミニウムを含有する添加剤は原薬の溶解性に低下させる
	浸透圧調整剤の量は水分透過性に影響を及ぼす
	アセチル基の置換度は水分透過性に影響を及ぼす
	放出制御膜量（厚み）は水分透過性に影響を及ぼす
	フィルムの光透過性は安定性に影響する
製造工程	錠剤（コア）の硬度は膜厚の均一性に影響を及ぼす
	コーティング条件（排気温度、等）は水分透過性に影響する
	薬物放出孔の数と大きさは薬物放出速度に影響する

2. 3. P. 2. 2. 1 製剤設計

- ・ 配合変化試験の結果に基づいて選択した候補添加剤の中から最終的に選択した添加剤とその量に関する根拠 >>> 実験計画法の利用？
- ・ 目標とする放出特性の根拠
- ・ 放出速度に影響を及ぼす因子とそれらの関連性（水透過性と置換度又は膜量等の関係）
- ・ CQA の特定
- ・ 開発段階で用いた製剤の経緯や同等性評価について（もし処方変更等あれば）
- ・ IVIVC

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 製造工程開発の経緯

.....

放出制御膜コーティング工程

本剤は、放出制御膜を通して水を吸収することにより活性化し薬物を放出することから、システムからの薬物放出速度は放出制御膜の厚さ（質量）に依存した水分吸収速度により変化する。また、放出制御膜は天然物由来の高分子であることから、原料ロットの特性（置換度タイプ）の違いにより、水分透過性が異なり、結果として原料ロットの違いにより薬物放出速度は変化する。

置換度タイプの異なる原料ロットを用い、放出制御膜の質量を変え、薬物放出率を測定した結果を表に示す。薬物放出を目的とする放出率（X時間：40～60%）に制御するためには、原料ロットの置換度の変動により放出制御膜の質量を変化させる必要があった。

表：システムからの薬物放出率（%）と放出制御膜質量及び原料の置換度の関係

置換度 (%) / 膜質量 (mg)	35.8	39.8	43.8
14	75	70	67
16	70	65	60
18	68	58	49
20	59	50	40
22	51	42	29
24	41	39	26
26	36	35	24

上記の検討から、放出制御膜コーティング工程では、薬物放出速度を目的とする値に維持するため、工程管理としてコーティングする放出制御膜の質量（厚さ）を調節する。ただし、当該工程管理では上述のとおり、原料ロットの置換度タイプの変動により放出制御膜の質量を一律に規定することは出来ないことから、質量の増加量を「目標値」とした。なお、実生産では実験に基づき製造指図書に具体的な数値を記載し、新しい原料ロットを用いる際には、必要に応じて改訂する。

放出制御膜コーティング工程

ABC (X kg) をアセトン (Y kg) 及び精製水 (Z kg) に溶かし、コーティング液とする。前工程で得た素錠をコーティング機に入れ、排気温度××℃でコーティング液を噴霧する【工程管理】。

【工程管理】 質量増加量：目標値の±2 mg 以内（コーティングの開始時及び終了時並びにコーティング中に定期的に測定する。）

平成 19 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
平成 19 年度 分担研究報告書
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
分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

平成 18 年度の本分担研究では、効率的に ICH Q8 を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること、申請書の記載方法や QOS (Quality Overall Summary) の考え方を示すことを目的として、デザインスペース (Design Space) の構築及びリアルタイムリリース (Real Time Release) のアプローチを検討した。

その結果、実験スケールでの検討結果に基づく実生産スケールのデザインスペースの設定、並びに実生産で得られる経験の反映及び多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、具体化した検討の必要性が確認された。品質管理リアルタイムリリースでは、時系列的な検査方法の導入やデータを蓄積した傾向や予測を通じ、より均質な製剤の製造が可能となり、異常傾向をすばやく察知して問題解析を行うことが継続的な品質やデザインスペースの改善に繋がることが期待される。又、これまで工程単位の終点管理に留まっていた品質管理手法も、工程毎に製品品質を調整しながら製造する仕組みにより、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略が考えられる。

平成 19 年度では、モデル製剤を設定し、その製剤を用いてデザインスペース及びリアルタイムリリースの取り組みを検討した。モデル製剤の原薬は BCS クラス 2 とし、製剤はその製造スケールに影響を受けにくい直打法によるフィルムコート錠 (原薬 30 mg を含む 100 mg 質量の錠剤) とした。このモデル製剤を用いた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、以下のようなアプローチで取り組んだ。

1. Target Product Profile (標的製品プロファイル) 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
4. 管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築
5. 重要工程におけるリアルタイムリリースの検討及び構築
6. 管理戦略適用後のリスク評価

本検討の結果、モデル製剤を用いた上述のような取り組みを記載した Mock P2 (CTD 第 2 部品質に関する概括資料 2.3.P.2 製剤設計の経緯) を作成することができた。

研究協力者：

浅田 隆太	医薬品医療機器総合機構
大河内 一宏	武田薬品工業㈱
岡崎 公哉	ファイザー㈱
木越 誠	協和発酵工業㈱
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
下野 法人	大日本住友製薬㈱
寶田 哲仁	持田製薬工場㈱
田中 伸行	アステラス製薬㈱
谷口 陽一	塩野義製薬㈱
中西 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㈱
日比 加寿重	アストラゼネカ㈱
松永 浩和	武田薬品工業㈱
山田 哲	大塚製薬㈱

A. 研究目的

平成18年度より開始した本研究では、

① 患者の利益を最優先し、効率的に ICH Q8 を取り込み、機能させるための枠組み・方向付けを明示すること

② 申請書の記載方法やQOSの考え方を示すこと

を目的として、デザインスペースの構築及びリアルタイムリリースの取り組み、アプローチを検討した。

その結果、デザインスペースの構築、特に実験スケールでの検討結果に基づく実生産スケールのデザインスペースの設定、並びに実生産で得られる経験の反映及び多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、更に具体化した検討が必要であることが確認された。従って、モデル製剤を設定した上で、デザインスペースの構築から申請、承認、更には変更管理への過程について検証を行うこととした。又、品質管理リアルタイムリリースでは、CTD-Qの

“3.2.P.2製剤開発の経緯”のパートに製品開発研究で知り得た知識や情報をガイドラインに準じて記載することが、製品の特性に関する深い理解が得られていることを企業側が当局側に示すことができる良い機会となり、かつ明示した知識や情報の程度に基づき、従来よりも効果的な品質管理の手法を提案できると判断した。更に、時系列的な検査方法の導入やデータを蓄積して傾向や予測を解析することにより、より均質な製剤の製造を支援するだけでなく、品質の異常傾向をすばやく察知し、問題となる成分の解析を可能にすることによって継続的な品質やデザインスペースの改善に繋がることが期待され、同時に、これまで工程区切りで終点管理に留まっていた品質管理手法も工程毎に製品品質を微調整していきながら製品を完成させる仕組みを構築することで、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略を可能にすることができると考えられた。

平成19年度では、モデル製剤を設定し、その製剤を用いてデザインスペース及びリアルタイムリリースの取り組みを検討し、Mock P2を作成することとした。モデル製剤の原薬はBCSクラス2（溶解性が低く、透過性が高い）とし、製剤はその製造スケールに影響を受けにくい直打法によるフィルムコート錠（原薬30 mgを含む100 mg質量の錠剤）とした。このモデル製剤を用いた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、以下のようなアプローチとした。

1. Target Product Profile（標的製品プロファイル）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
- in vivo 試験による原薬の粒子径の製剤の溶出性に及ぼす検討
 - 打錠用顆粒（粉末）の混合工程及び均一性の検

討

- ・ 滑沢剤混合工程の検討
- ・ 打錠工程の検討
- 4.管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築
- 5.重要工程におけるリアルタイムリリースの検討及び構築
- 6.管理戦略適用後のリスク評価

以下にその検討結果を示す。

B. 研究方法

B1 経緯

平成 18 年 12 月の研究班発足時に、本分担研究（第一分科会）では以下の 2 つのサブグループを設定して進めることとした。

- ・ デザインスペースサブグループ
- ・ 品質管理リアルタイムサブグループ

デザインスペースサブグループは、モデル製剤を設定して製剤開発ガイドラインに準じた CTD Module 2 (Mock P2) の作成、品質管理リアルタイムサブグループは、Module 3 に記載する管理戦略としてのリアルタイムリリースの基本思想を考察し、モデル製剤で展開することをテーマとした。

平成 19 年度第 1 回分科会で、アストラゼネカ社が Mock P2 の試案を提供することとなり、第 2 回分科会で、Chris Potter らによる Mock P2 試案が提示され、直打の錠剤をモデル製剤とすることを決定した。

第 3 回分科会では、提示された試案に対し、デザインスペースサブグループでは、打錠工程の開発過程を追加し、品質管理リアルタイムサブグループでは、モデル製剤を事例としてのリアルタイムリリースを追加して Mock P2 案を作成した。

第 4 回分科会では、追加修正した Mock P2 案の内容を更に議論して、初期リスク評価に重要品質特性 (CQA) を想定 (pre-define) する

ことやリスク評価の基礎情報を追加するといった方針を決めた。

その後、第 5 回、第 6 回分科会を経て、標的製品プロファイルの項の表現の修正、溶出試験法開発の記載の修正、リスク評価の基礎情報の内容の検討、リスク評価結果と重要工程の設定や製剤開発展開のストーリー展開の調整が行われた。

第 7 回分科会では追加・修正箇所の確認を行い、第 8 回分科会で 3 月完成を目標としてストーリー展開を含めた最終調整を行った。

表. 平成 19 年度第 1 分科会活動記録

回数・開催日	内容
第 1 回 平成 19 年 4 月 18 日	・ Mock P2 の試案の提案 (アストラゼネカ社) ・ 各社で Mock P2 の参考となる事例調査
第 2 回 平成 19 年 7 月 27 日	・ アストラゼネカ社から Mock P2 試案の提示 ・ モデル製剤の決定 ・ Mock P2 作成の日程決定
全体班会議 平成 19 年 8 月 6 日	・ 活動報告及び今後の方針確認
第 3 回 平成 19 年 9 月 10 日	・ Mock P2 試案の改訂の分担決定
第 4 回 平成 19 年 10 月 25 日	・ 試案をもとにして作成した Mock P2 案の修正・追加箇所の確認
第 5 回 平成 19 年 11 月 20 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加箇所の確認
第 6 回 平成 19 年 12 月 17 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加箇所の確認
全体班会議	・ 活動報告及び今後の方針確認

平成 19 年 12 月 17 日	認
第 7 回 平成 20 年 1 月 25 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加 箇所の確認
第 8 回 平成 20 年 2 月 20 日	・ Mock P2 改訂案の修正・追加 箇所の最終確認 ・ 完成までの日程確認
全体班会議 平成 20 年 2 月 29 日	・ 活動報告及び平成 20 年度活 動の方針確認
第 9 回 平成 20 年 3 月 19 日	・ 次年度活動方針

B2 デザインスペースサブグループ

管理戦略に基づくデザインスペースの構築のための展開を、①リスク評価、②製造工程の開発及び重要工程の特定、③更なるリスク評価を軸として検討した。

リスク評価においては、初期リスク評価を行いながら製剤設計を確定後、リスク評価する項目を絞り、欠陥モード影響解析 (FMEA) を用いて製剤工程開発、管理戦略適用といった段階を踏んでデザインスペースを確定した。製剤開発の段階毎に FMEA で繰り返し評価しながら、最終的にリスク受容できるレベルになることを確認した。

重要工程の特定においては、実験計画法や各パラメータが製剤品質に対して識別性のある試験法の開発、更には PAT の手法をどのように取り入れれば、効率良く目的とするデザインスペースを構築することができるかについて議論を重ねた。

B3 品質管理リアルタイムサブグループ

事例研究については、①厚生労働省科学研究費補助金・分担研究「含量均一性試験及び製剤

の確認試験のスキップ試験」、②ISPE カンファレンスでの FDA パイロットプログラムの報告、③欧州製薬団体連合会 (EFPIA) による申請資料モック (Draft No.5.0) を取り上げ、有効性及び安全性確保に必要な品質保証の考え方を整理し、一定の品質が得られる製剤製造を保証するためには、どのレベルでどのような品質確認を実施することが効果的かについて、事例毎に提案している管理手法や管理戦略に関する情報を整理した。又、事例毎に提案されている管理戦略が製品品質の継続的改善に繋がる可能性について考察した。事例研究で得た情報を参考に Mock CTD の検討を行った。同時に製剤開発のパートで議論しきれない部分については、P3 製造から P5 製剤の管理にまで拡張して議論した。

C. 研究結果／考察

C1 Target Product Profile (標的製品プロファイル) の設定及び初期リスク評価

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. 標的製品プロファイル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. 重要工程の特定及び重要工程が錠剤の品質特性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. 管理戦略としてのデザインスペース (Design Space) の検討及び構築
6. 重要工程におけるリアルタイムリリース

(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) を用いた。

ICH Q8 付属書 (Annex to Q8: Step 2) に記述される標的製品プロファイルとは、製剤の望ましい品質、ひいては安全性及び有効性が確実に実現されることを見越してまとめた製剤の品質特性の Dynamic Summary である。ICH Q8 付属書に記述される標的製品プロファイルで考慮すべき事項から、モデル製剤の標的製品プロファイルを以下のとおりとした。

力価及び剤型	有効成分 30mg を含有する即放性錠剤
有効期限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	患者が服用遵守できる大きさのフィルムコート錠 総重量約 100mg 直径約 6mm

初期リスク評価は、製剤設計に対するリスクアセスメント (Design Risk Assessment) となり、標的製品プロファイルで定義した品質特性や事前の情報から CQA をリストアップして評価の対象としたという設定である。

本 Mock P2 では ICH Q9 (品質リスクマネジメント: QRM) に記載される「形式に従ったリスクマネジメントプロセス」 (Formal Risk Management Process) を選択し、リスクマネジメント手法としては、製剤開発の初期段階では情報量が少ないことやリスク評価項目を絞り込む前の段階であることから評価項目数が多くなるであろうということを考慮して、PHA を用いた。

PHA によるリスク評価は、CQA に影響を与える工程インプットをハザードとしてリストアップして、ハザードごとに予め定義したリスクの重大性及び発生確率をスコアリングし、重大性及び発生確率のスコアに基づいて、高リスク、中リスク、低リスクにリスクランキングした。

リスク評価をする場合、複数の分野の専門家によりチームを構成する場合があることから、チームを構成してリスク評価した事例として示した。複数のメンバーがそれぞれリスク評価した場合のスコアの処理方法の一つには、重大性、発生確率それぞれについて各メンバーのスコアを平均する方法があるが、平均化することによって、リスクを見落とすことが危惧されたことから、本 Mock P2 では、開発に関与するメンバーが十分な議論を経て一つのスコアを定めることとし、議論を経て合意が得られない場合は、スコアの高い方を採用するという手続きを前提とした。

C2 製剤処方及び製造工程のリスク評価

製剤処方及び製造工程のリスク評価は、製造工程を開発する前の段階でのリスク評価を示している。後述するように、初期リスク評価を経て絞り込んだ評価項目に対して、精度を上げたリスクの詳細評価を開始する段階である。

初期リスク評価からこのリスク評価の間に、既に製剤処方は確立しているが、滑沢剤量に対してリスク評価を行っているのは、初期リスク評価で滑沢剤による溶出性への影響が高リスクであり、製造工程を開発する上では、滑沢剤量や滑沢剤混合時間を実験的に振って条件検討する意図からである。

なお、初期リスク評価で高リスクと評価された添加剤の選択及び製造時の水分管理は、製剤処方の検討で直打法を選択し、リスク評価の対象とする必要がなくなったと判断したことから、この段階のリスク評価項目から除外した。一方、コーティング工程及び包装工程は、初期リスク評価で中