

リスクの項目があったが、総合的にはリスク受容できると判断したことから製剤開発を進めるに際して評価対象から除外した。

初期リスク評価でリストアップしたハザードである工程パラメータは、「混合工程」「打錠工程」といった工程の括りとして扱ったが、初期リスク評価を経て「打錠圧」「打錠スピード」「混合時間」といったように、評価項目をブレイクダウンしながら絞り込んだ。

製剤開発を進行する上では、開発初期のリスクアセスメント結果に対してリスクコントロールを行った際に繰り返しリスクアセスメントをすることが重要であることから、リスクコントロールの有効性を監視し、リスク発生の確率、重大性及び検出性を評価するのに適したリスクマネジメント手法の一つであるFMEAを選択した。

C3 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

デザインスペースの構築には、その対象とする因子を選定する必要がある。本分科会では、最終品質規格に影響する因子をデザインスペースの対象因子とし、最終品質規格への影響度の低い因子及び、錠剤硬度や厚み、あるいは製剤の外観等、物理的特性にのみ影響する因子は、製造所の GMP 下の管理システムを用いて管理されることから、非対象とした。

重要工程及びそのパラメータの抽出においては、実験計画法等を適用して各パラメータを変動させ、製造及び評価を行う手法が知られているが、非常に多くの実験が必要となること、又、得られる結果によっては特定因子に対する許容幅の確認が困難なケースがある。そこで、本事例においては、前述した FMEA にて抽出された高リスク因子を重要工程パラメータとして扱い、それぞれのパラメータに対する品質規格項目への影響度を小スケールにて検証することとした。この際、可能であれば、Edge of Failure

の検証を行っておくべきである。

まず、モデル薬物が BCS クラス 2 (溶解性が低く、透過性が高い) であることから、各パラメータの品質、あるいは消化管からの吸収性に及ぼす影響を検出することが可能となる溶出試験法を設定し、ヒトでの吸収性の面から主要因子 (本 Mock P2 では原薬粒子径) の管理幅を特定した。その他の高リスクパラメータに対しても同様に検証し、それぞれの検討結果から許容幅として考えられる範囲において実験計画法を取り入れ、各パラメータの相互作用を検証することとした。なお、本事例においては、各パラメータ間の相互作用は認められないこととした。

更に、高リスク以外の因子で、最終品質規格に影響を及ぼす可能性のある因子について検討を加えた。本事例では、直打法という製造作業を考えたとき、各種混合条件や原薬粒子径等が混合末の均一性に影響することが考えられることから、この工程についての検討を行うこととした。

以上の検討を行うことにより、重要工程及びそのパラメータの特定が可能であると共に、それぞれのパラメータが品質特性に及ぼす影響を明確にし、パラメータ間の相互作用を効率良く見極めることができるものと考えた。

C4 管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築

本モデル製剤のデザインスペースは、インプット変数、工程パラメータ及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした。

まず、臨床上の品質を評価する上で指標となる溶出性、含量均一性及び定量といった品質特性と各パラメータとの関係を考察し、管理戦略及びデザインスペース構築の検討を行った。

溶出性： 製造工程の開発を通して、混合工程、滑沢剤混合工程及び打錠工程が溶出性に与える影響は低いことと、原薬粒子径が溶出性に

最も影響を及ぼすことが分かった。よって、原薬の粒子径をデザインスペースのインプット変数とすることとした。

含量均一性：混合工程の工程パラメータ（混合時間、回転速度及び混合機）を検討し、含量均一性に対する影響を明らかにした。これらの検討から、インライン近赤外分光計（NIR）を用いた混合均一性モニタリングによる混合終点管理により、最終製剤において適切な含量均一性が得られることを確認し、NIRによる混合均一性の管理幅をデザインスペースの構成要素とすることとした。

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

上記の品質特性に影響を及ぼす混合工程の他に、最終的にリスクが軽減された工程パラメータである滑沢剤混合時間及び打錠圧についてもデザインスペースの構成要素とすることとした。

標的製品プロファイルにおいて、有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための最終製品規格項目として上げていた定量、含量均一性及び溶出性、並びに原薬の加水分解による不純物生成を管理するため水分をデザインスペースの構成要素とすることとした。

最終的に、上記のデザインスペースの構成要素に相互作用がないことから、平行座標軸法を用いてデザインスペースを記述することとした。

C5 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

（事例 1）平成 16 年度厚生労働省科学研究費

補助金・分担研究、「リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究」の含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験（国立医薬品食品衛生研究所 青柳伸男 先生）

これまで規格試験に頼ってきた品質保証では不十分であり、製剤設計段階から品質に影響を及ぼし得る重要要因を特定し、製造段階でそれら要因を適切に制御して、一定の品質を製造・供給する必要があるという考えは、ICH Q8 にも見られる考えに近いと思われる。スキップ試験を採用するための条件について整理し、試験システムとしての品質確保のあり方について議論した。

（事例 2）ISPE カンファレンスでの FDA パイロットプログラムの報告

ISPE Conference (2006 November, Orland) においてアストラゼネカ社から報告された FDA パイロットプログラムの中から、リアルタイムリリースに関する部分について検討した。報告では、初期のリスク評価として、製品や製造の変動が治験製剤の溶出機能に及ぼす影響について取り上げ、設定した溶出試験と製剤の有効性及び安全性との関連性を説明できれば、溶出試験を薬物の生体内への吸収機能を正しく反映できる代替法として使用することができ、薬物溶出に関連する製造工程のデザインスペースの幅を有効性及び安全性の観点から議論することが可能となるとしている。薬物血中濃度プロファイルと相関性のある溶出試験と、製剤の溶出性に影響を及ぼすと特定した工程パラメータにつき NIR により直接モニタリングする工程管理試験とを利用し、リアルタイムリリース実施のための管理戦略の提案内容について整理した。

（事例 3）欧州製薬団体連合会(EPFIA)による Q8 申請資料モック(Draft No.5.0)

資料は、水分の影響により分解する化合物を

モデルとして取り上げ、QRM により、重要な品質特性として造粒末の水分管理を選定している。造粒後の乾燥工程での直接的(タイムリーな)水分モニタリングにより水分管理をすることにより分解が抑えられるので、出荷試験の類縁物質試験を省略できると提案している。他の出荷試験項目についてもリアルタイムリリースに繋がるモニタリング試験を提案している。これらモニタリング工程管理試験と出荷試験との関係について整理し、ICH Q8 に記載される「工程の調整を通して重要な要因のすべてを確実に管理できる工程管理戦略」について考察した。

これらの事例研究からの情報とデザインスペースサブグループとの製剤開発パートの検討結果に基づき、本研究で作成した Mock P2 事例の中では、溶出試験、含量均一性及び含量は、リアルタイムリリース可能な規格試験項目であると判断した。溶出試験は、ステアリン酸マグネシウム比表面積、原薬粒子径、滑沢剤混合時間及び打錠圧を管理することでリアルタイムリリース可能と判断した。含量均一性は、混合工程での主薬混合均一性と打錠工程の打錠圧を管理することで、含量は混合工程の混合末含量と錠剤質量を管理することで、各々リアルタイムリリース可能と判断した。

又、混合工程及び打錠工程でのモニタリング方法及び管理方法に関する CTD への記載内容についても検討した。検討の結果、今回の事例研究における議論の結果、リアルタイムリリースを実現させるために、複数の工程にまたがって管理する提案内容となった。

工程管理試験を用いたリアルタイムリリースを実践した場合の、通常の出荷試験の設定の必要性について議論した。リアルタイムリリースをすることで出荷試験は省略されるが、新たな設備で製造する場合等の変更の評価のため、年次安定性試験を実施することを想定すると、通常の出荷試験相当の試験法を設定しておく必要

がある。何処かにこれらの試験法及び試験を実施する場合を明記しておく必要がある。検討の結果、リアルタイムリリース以外の想定される試験とその理由を管理戦略の項に記載し、該当する試験法を「P5 製剤の管理」の規格及び試験方法の一覧(表)にまとめておくことにした。

C6 管理戦略適用後のリスク評価

製造工程開発後に評価された高リスクは原薬粒子径で、中リスクは重要工程のパラメータである混合時間と打錠圧である。原薬粒子径は、設定したデザインスペース内で受け入れ管理することによって、混合時間及び打錠圧は、管理戦略としてモニタリングしながらシステムチックに管理することによって低リスクにリスク低減できたと判断した。

FMEA によるリスク評価を 3 回繰り返しながら製剤開発を進めたが、製剤開発のステップが進むにつれ、最初にリストアップした各評価項目がどのようにリスク低減していくかを視認化するのに役立つ。

CQA は、初期リスク評価の段階から特定し始め、ICH Q8 付属書(ステップ 2)に記述されているように初期リスク評価から FMEA の評価に進むに際して、製品知識や工程理解に応じて修正を行った。本 Mock P2 のように初期リスク評価を終了した段階で、一部の工程パラメータでクリティカルなもの(CPP)を特定する場合もあるが、最終的には製造工程開発後のリスク評価(FMEA)で CPP を特定した。

管理戦略を適用後に行うリスク評価は製剤開発の最終の評価であるが、この段階では全てのリスクに対してリスク受容したことを表明することが重要となる。なお、評価の初期においてクリティカルと判断した工程パラメータは、最終的にリスク受容できるレベルにリスクを低減したとしてもクリティカルと定義した。

D. 結論/まとめ

D1 デザインスペース

リスク評価並びに、製造パラメータの変動に対して識別能を有する試験法の設定と、それによる影響度評価、更には実験計画法を取り入れることにより、効率良く重要パラメータの抽出が可能であると考えた。PAT を適用したデザインスペースの因子は、一般的に製造スケールの影響を受け難い、あるいは軽減することが可能と思われ、スケールファクターが存在しない工程に対しては有効なツールとなり得るのではないかとと思われる。一方、スケールファクターが存在する工程に対しては、デザインスペース構築のためには生産スケールでの検証・確認が必須であり、その場合はCTD 記載上、「実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後に確立する」等の注釈をつけておくことも可能と考える。

QRM は、ICH Q8 に記述されるように製剤開発を進める上で検討項目を優先付けるために有用であるが、一方、要所で繰り返し行うリスク評価をCTD の中でデモンストレーションすることによって、審査者にとってはCTD を理解する上で有効なチャートとなりうる(図)。

D2 品質管理リアルタイム

①製品を開発し改善していく上で得られた適正な科学的知識や、QRM の適切な活用を促し充実させ、出荷試験中心の品質管理や断片的な原料や工程管理の考えではなく、出発原料から最終製品の間で効率的網羅的な品質管理体系を考えることにより、製品出荷試験と製造工程管理試験の相互補完的な品質管理体系の構築や重要な品質特性に関する十分な管理手法の確立が可能になると期待される。

②製剤を開発する際に、評価法として最新の分析技術手法を採用し、それらの分析手法が製造工程に関する科学的機能的理解を深めるための品質管理ツールとして利用される機会は、

より信頼性の高い品質管理手法に繋がる期待もあると考えられる。

今回の研究において上述の①と②を採用した新たな品質管理戦略の枠組みが明らかになってきたと考えられる。

捉えなければならない品質特性は、ひとつの工程だけで作り上げられるものではなく、複数の工程を経て造り込まれていく。製造工程から製品ライフサイクルまでを包含したリスク評価をしながら、リアルタイムリリースを実現させるための管理戦略を立てることが重要であると考えられる。

E 添付資料

添付資料1 品質に関する概括資料 サクラ錠

添付資料2 添付資料1の英語参考訳

F 健康危険情報

該当する情報なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし

2. 実用新案登録

なし

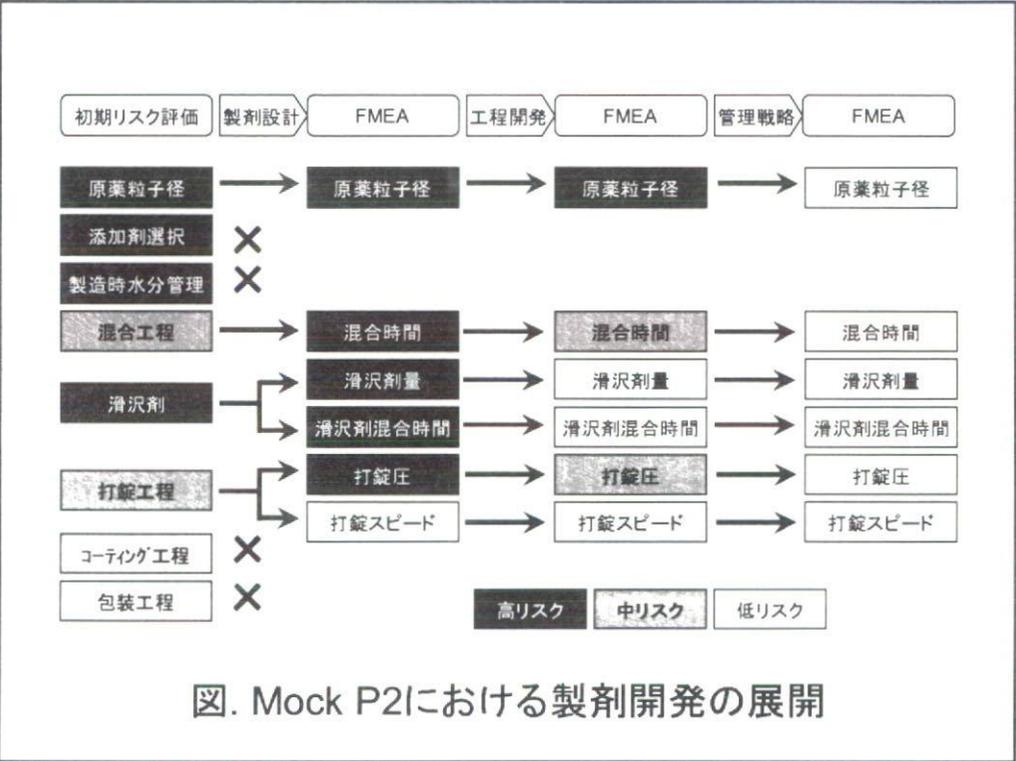


図. Mock P2における製剤開発の展開

For translation Mock QOS P2_Ver 11_080317

第 2 部 資料の概要

一般名 アモキシノール

2.3 品質に関する概括資料

サクラ錠

目 次 頁

表 索 引 頁

圖 索 引 頁

2.3.P.1 製剤及び処方（サクラ錠、コーティング錠剤）

本品の処方は表 2.3.P.1-1 に示すとおりである。

表 2.3.P.1-1 サクラ錠 組成

| 配合目的 | 規格 | 成分名 | サクラ錠 30mg |
|---------|------|-----------------|------------|
| | | | 1錠(100mg)中 |
| 有効成分 | 別記規格 | アモキノール | 30 mg |
| 賦形剤 | 日局 | リン酸水素カルシウム水和物 | 適量 |
| 賦形剤 | 日局 | D-マンニトール | 10 mg |
| 崩壊剤 | 日局 | デンプングリコール酸ナトリウム | 5 mg |
| 滑沢剤 | 日局 | ステアリン酸マグネシウム | 2 mg |
| コーティング剤 | 日局 | ヒプロメロース | 2.4 mg |
| 光沢化剤 | 日局 | マクロゴール 6000 | 0.3 mg |
| 着色剤 | 日局 | 酸化チタン | 0.3 mg |
| 着色剤 | 薬添規 | 三二酸化鉄 | 微量 |

2.3.P.2 製剤開発の経緯（サクラ錠、コーティング錠剤）

2.3.P.2.1 製剤成分

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

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

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

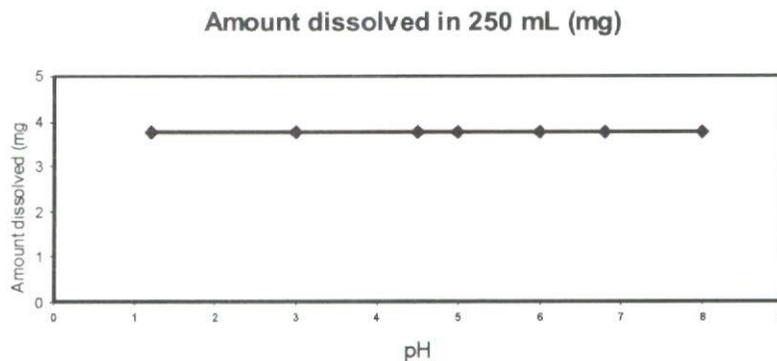


図 2.3.P.2.1-1 各種 pH 緩衝液に対するアモキノールの溶解性

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

注) 各添加剤の選択理由及び配合試験結果等を後述する必要がある。

2.3.P.2.2 製剤

1) 製剤開発戦略

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

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

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

上記のアプローチに従い、初期リスク評価として予備危険源分析（PHA）を用い、製造工程のリスク評価及び管理戦略適用後のリスク評価では欠陥モード影響解析（FMEA）を用いた。本剤のパイロットプラントスケールの製剤を用いて、リスク評価結果に基づき製剤開発を行った結果、原薬粒子径が溶出性に、打錠圧が錠剤硬度に影響を及ぼす可能性が高いことがわかった。したがって、打錠用顆粒の混合工程及び打錠工程を重要工程とすることとした。ただし、in vivo 試験において、粒子径が錠剤からの薬物の溶出性に影響し、生体内での薬物挙動に影響を与えるが、粒子径が5～50 μm の範囲では同等な溶出性並びにin vivo 吸収性を示すことが確認できた。また、打錠圧は最終製剤の品質に影響を及ぼす可能性が低いことが検討結果から得られたことから、製造時に打錠圧を管理することで、適切な品質を保つことができると考えた。最終的に本剤のデザインスペースはインプット変数、工程パラメータ及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした（図2.3.P.2.3-9 サクラ錠のデザインスペース）。

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

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

2) 標的製品プロフィール

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

表 2.3.P.2.2-1 サクラ錠の標的製品プロフィール

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

3) 初期リスク評価 (Design Risk Assessment)

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

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

表 2.3.P.2.2-2 サクラ錠の初期リスク評価

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

| | 原薬粒子径 | 添加剤の 選択 | 製造時の 水分管理 | 混合 | 滑沢剤 | 打錠 | コーティング | 包装 |
|------------|-------|------------|--------------|----|-----|----|--------|----|
| in vivo 挙動 | | | | | | | | |
| 溶出性 | | | | | | | | |
| 定量 | | | | | | | | |
| 分解 | | | | | | | | |
| 含量均一性 | | | | | | | | |
| 外観 | | | | | | | | |
| 摩損度 | | | | | | | | |
| 安定性-化学的 | | | | | | | | |
| 安定性-物理的 | | | | | | | | |

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

図 2.3.P.2.2-1 初期リスク評価要約

2.3.P.2.2.1 製剤設計

前述の初期リスク評価から、アモキノールは加水分解を受けやすいこと、製剤中の原薬比率を高めることで、乾式造粒なしで適切な含量均一性が期待できることから、直打法による製造を選択した。

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

初期の実験計画検討において、賦形剤としてリン酸水素カルシウム水和物及びD-マンニトール、崩壊剤としてデンプングリコール酸ナトリウム、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを選定し、評価を行うこととした。

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

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

また、原薬の苦味をマスキングするためフィルムコートを施すこととした。

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

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

2.3.P.2.2.2 過量仕込み（サクラ錠、コーティング錠剤）

過量仕込みは設定していない。

2.3.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質

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

2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯

1) 製造工程のリスク評価

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

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

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

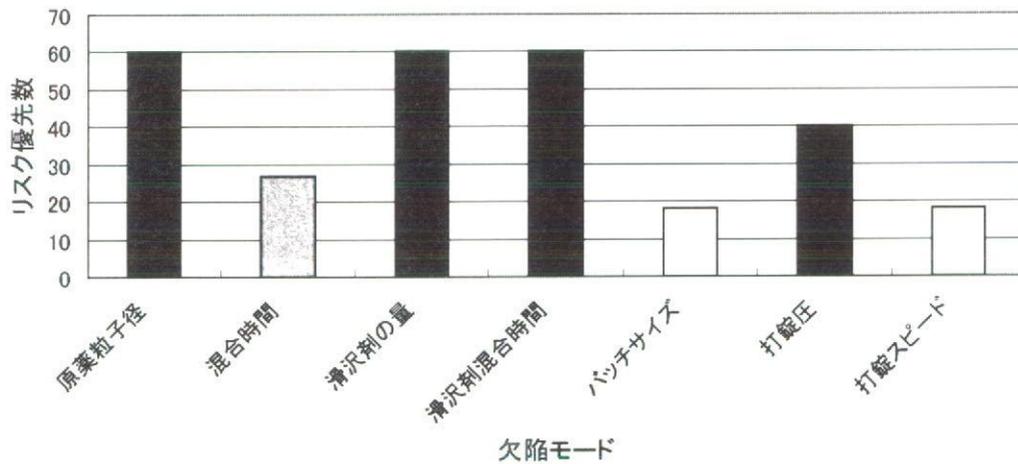


図 2.3.P.2.3-1 サクラ錠の製剤処方及び製造工程の FMEA リスク分析結果

2) 重要工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響

2)-1 評価条件の検討

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

2)-1-1 溶出性評価法の開発

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

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

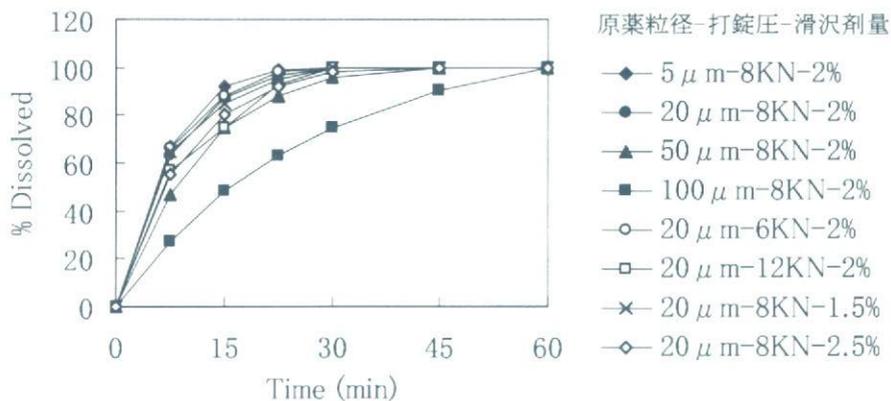


図 2.3.P.2.3-2 原薬粒子径(D90%)、打錠圧又は滑沢剤量を変動した錠剤からの溶出プロファイル

2)-1-2 in vivo 試験

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

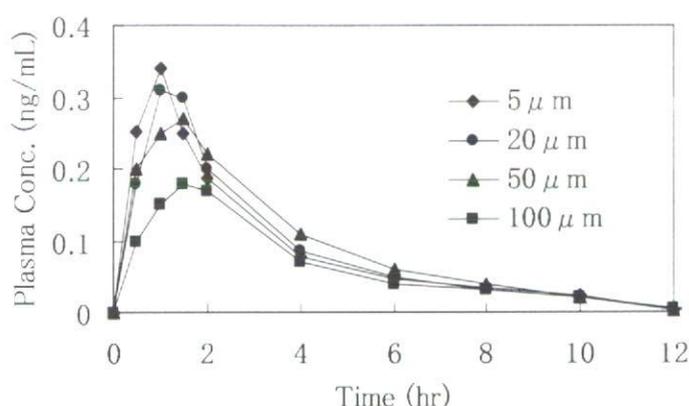


図 2.3.P.2.3-3 血中濃度プロファイル

2)-1-3 IVIVC (in vitro/in vivo 相関性)

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

2)-2 原薬粒子径の影響

図 2.3.P.2.3-2 に示したように、粒子径(D_{90})が $100\mu\text{m}$ の原薬を配合すると溶出速度が大きく遅延することが確認されたが $5\sim 50\mu\text{m}$ の間では同等な溶出挙動を示し、また、1)-1-2 in vivo 試験に示した通り、粒子径が $100\mu\text{m}$ の原薬を配合した錠剤を経口投与した場合は、 C_{max} 並びに AUC が低かったものの、 $50\mu\text{m}$ 以下の原薬を配合することにより高いバイオアベイラビリティが得られた。

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

2)-3 滑沢剤混合工程の影響

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

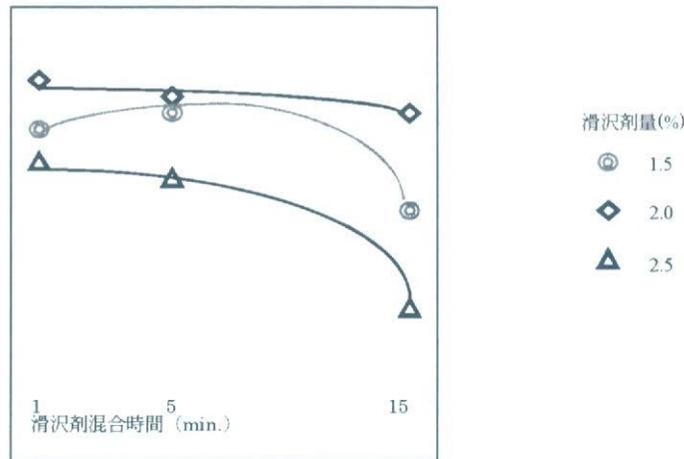


図 2.3.P.2.3-4 滑沢剤量及び滑沢剤混合時間と、錠剤硬度との相関

2)-4 打錠工程の影響

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

表 2.3.P.2.3-2 打錠工程のパラメータ検討結果

| 打錠条件検討項目 | | | 錠剤特性 | | | |
|------------|----------------|------------|-------------|-----------------|-------------|--------------------------|
| 打錠機 回転数 | 攪拌フィー ダー回転数 | 圧縮圧力 KN | 含量均一性 試験 | 15 分の 溶出率(%) | 錠剤硬度 (N) | 錠剤強度 (F 式強度, 摩損度%) |
| 40rpm | 40rpm | 6 | 2.2 | 97 | 90 | 0.5 |
| | | 8 | 1.9 | 95 | 109 | 0.3 |
| | | 10 | 1.7 | 85 | 131 | 0.1 |
| | | 12 | 2.4 | 75 | 159 | 0.1 |
| 80rpm | 60rpm | 6 | 3.6 | 97 | 81 | 0.6 |
| | | 8 | 3.7 | 97 | 104 | 0.4 |
| | | 10 | 3.1 | 86 | 123 | 0.1 |
| | | 12 | 3.8 | 73 | 141 | 0.1 |

2)-5 主要因子・相互作用の確認

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

表 2.3.P.2.3-1 $L_9(3^4)$ 直行表に割り付けた実験計画

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

3) その他工程パラメータの錠剤品質に及ぼす影響

3)-1 混合工程の均一性に及ぼす影響の検討

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

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

結果として、原薬粒子径、混合機の種類及び混合速度の各パラメータにつき、今回実験した範囲内で変動させても、インライン NIR でモニタリングし、混合均一性の相対標準偏差が6%未満となった時点で混合を終了することで、目的とする含量均一性を有する錠剤を製造することが確認できた。

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

変動因子：

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

表 2.3.P.2.3-1 混合工程パラメータ検討実験計画

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

注) 上記の実験における含量均一性の結果を提示する必要がある。

4) 製造工程の品質に及ぼす影響

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

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

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

図 2.3.P.2.3-5 各パラメータが品質に及ぼす影響の要約

5) 製造工程開発後のリスク評価

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

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

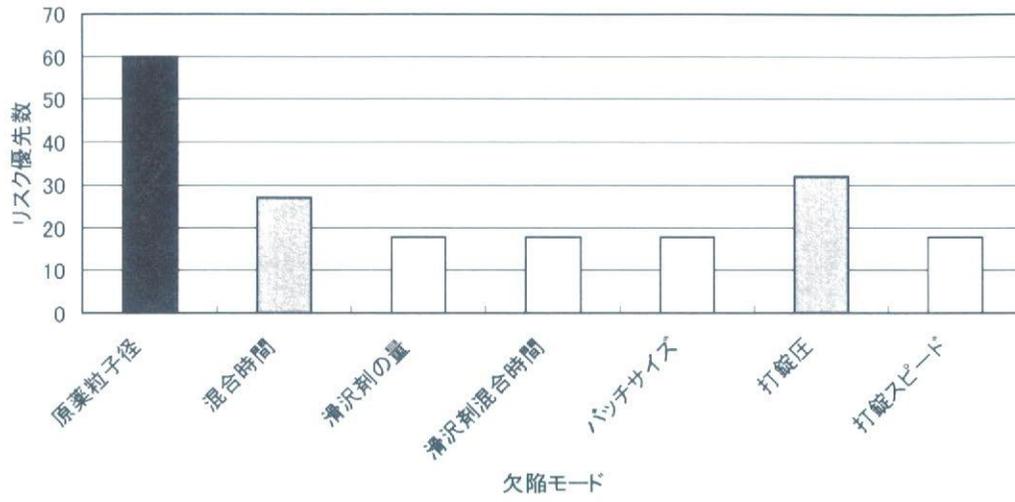


図 2.3.P.2.3-6 サクラ錠の製造工程開発後の FMEA リスク分析結果