

2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

以下に示す工程を重要工程と位置付け、得られる中間製品の品質を下記の通り確認した。

(1) 重要工程及び重要中間体

重要品質特性の推定、重要工程・重要パラメータの推定（2.3.P.2.2.1.6）及び重要品質特性の管理戦略（2.3.P.2.2.1.7）に示した評価結果を考慮して、重要工程および重要中間体の管理について、以下のように設定した。

<重要工程>

- 第一工程 造粒工程
- 第二工程 乾燥工程
- 第五工程 包装工程

<重要中間体の管理>

第一工程・第二工程（造粒乾燥品の水分率）

工程試料につき、赤外式水分計で水分率を測定するとき、1.5～2.0％である。

(2) 重要工程及び重要中間体の選定理由

コモン錠は、経口の固形製剤であり、目標製品品質プロファイルの品質特性の中でも、有効性・安全性に直接影響を及ぼす溶出性と分解生成物、固形製剤の基本的な品質特性である製剤均一性と安定性を、製品の重要品質特性として挙げた。

2.3.P.2.2.1.7で示した、パラメータ・品質特性相関表による解析の結果、コモン錠の製造工程では下記のパラメータを制御し管理することが、重要品質特性の維持に必須であると考えられた。

- ① 原料・造粒：精製水（造粒工程で使用する水分量）
- ② 乾燥：入り口温度、風量、乾燥時間
- ③ 包装：ブリスター包装の気密性の担保となるヒートシール温度

これらのパラメータを含む工程（造粒工程、乾燥工程、包装工程）を、重要工程と位置付け、それぞれを表17のように管理することが妥当とした。

表 17. 重要プロセスパラメータの管理戦略

工程	項目	理由	管理戦略
造粒	造粒時水添加率	主薬の分解への影響及び造粒物の流動性への影響があり、粉体に対して適切な水分量に制御する必要がある。	結合液添加量の管理幅設定
	結合液供給速度	主薬の分解への影響及び造粒物の流動性への影響があり、結合液供給速度を適切な範囲に制御する必要がある。	結合液の滴下速度の管理幅を設定
乾燥	入り口温度	主に主薬の分解への影響あり。	乾燥時の入り口温度の管理幅を設定
	風量	主に造粒物の粒度に起因する流動性への影響あり。	乾燥時の風量の管理幅を設定
	最終水分率	主に製剤の安定性への影響があり、最終水分率を一定水分率以下に抑える必要がある。	適切な乾燥時間を設定するが、造粒乾燥品の品質確認のため工程管理で乾燥後の水分率を測定し管理する。
包装	シール温度	製剤中水分率が増加すると安定性への影響があるため、包装シールが確実に行われる必要がある。	PTP 包装のシール温度を管理する。

2.3.P.3.5 プロセスバリデーション／プロセス評価

パイロットスケール(12.5 万錠／ロット)で製造した安定性評価用ロット(ロット番号：EXP001、EXP002、EXP003)の製造実績を以下に示す。各工程の評価項目並びに評価結果は次の通りであった。

(1) 第一工程、第二工程（造粒工程、乾燥工程）

パイロットスケールでの 3 ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール(2.3.P.3.3)に示した操作条件で造粒し、続いて乾燥・整粒を実施した。

その結果、いずれのロットの造粒乾燥品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた(表 18)。特に、主薬の分解率及び造粒物の流動性に影響を及ぼす工程パラメータである造粒工程での結合液量と結合液添加速度、及び乾燥工程での入り口温度と風量は、パイロットスケールで十分安定してコントロールできることを確認した。

表 18. パイロットスケールにおける造粒、乾燥条件と造粒乾燥品の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003
造粒	アジテータ回転数	300 回転/分	300 回転/分	300 回転/分
	(アジテータ周速)	5m/s	5m/s	5m/s
	チョッパー回転数	3000 回転/分	3000 回転/分	3000 回転/分
	造粒時間	6.0 分	6.0 分	6.0 分
	結合液量	4.95kg	5.01kg	5.05kg
	結合液添加速度	1.44kg/分	1.50kg/分	1.55kg/分
乾燥	入り口温度	58~62℃	57~63℃	58~62℃
	風量	20→15 m ³ /分	20→15 m ³ /分	20→15 m ³ /分
	乾燥時間	60 分	60 分	60 分
造粒乾燥品の評価	最終水分率	1.8%	1.7%	1.9%
	微粉画分比率 (%) ¹⁾	8%	7%	6%
	平均主薬含量 (対理論値%)	99%	100%	101%
	主薬含量のバラツキ (CV)	2.4%	2.3%	2.3%
	不純物量 ²⁾	0.5%	0.5%	0.7%

※1) 微粉画分比率(%): ふるい分け法により試験を行うとき 200 メッシュ(75μm 以下)の粒度の造粒物質量/全体造粒物質量

2) デスーエチルエグザンブレインの含量

(2) 第三工程 (混合工程)

パイロットスケールでの 3 ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール (2.3.P.3.3) に示した操作条件で混合した。

その結果、いずれのロットの混合品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた。

表 19. パイロットスケールにおける混合条件と混合品の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003
混合 ¹⁾	回転数	30 回転/分	30 回転/分	30 回転/分
	混合時間	10 分	10 分	10 分
混合 ²⁾	回転数	30 回転/分	30 回転/分	30 回転/分
	混合時間	3 分	3 分	3 分
混合品の評価	平均主薬含量 (対理論値%)	99%	100%	101%
	主薬含量のバラツキ (CV)	2.4%	2.0%	2.1%

※ 1) クロスカルメロースナトリウム混合

2) ステアリン酸マグネシウム混合

(3) 第四工程（打錠工程）

パイロットスケールでの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール(2.3.P.3.3)に示した操作条件で打錠した。

その結果、いずれのロットの混合品においても良好な品質が確保でき、経時的な品質の均質性やロット間での再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた。

表20. パイロットスケールにおける打錠条件と錠剤の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003
打錠	予圧	5kN	5kN	5kN
	本圧（打錠圧）	7kN	7kN	7kN
	回転数	50 回転/分	50 回転/分	50 回転/分
錠剤の評価	開始時	外観	良好	良好
		質量	198.9mg	199.5mg
		硬度	6.5kp	6.9kp
		主薬含量	98%	100%
	1 時間後	外観	良好	良好
		質量	199.3mg	199.8mg
		硬度	6.7kp	7.0kp
		主薬含量	98%	100%
	2 時間後	外観	良好	良好
		質量	199.7mg	200.0mg
		硬度	6.8kp	7.0kp
		主薬含量	99%	100%
	3 時間後	外観	良好	良好
		質量	200.2mg	200.5mg
		硬度	7.0kp	7.2kp
		主薬含量	99%	100%
	終了時	外観	良好	良好
		質量	200.2mg	200.3mg
		硬度	7.0kp	7.0kp
		主薬含量	99%	100%
	崩壊時間		3.5 分	3.4 分
	溶出試験	30 分後	99%	99%
				100%

※ 外観：スティッキング、キャッピングの有無を目視で確認。

質量、硬度、主薬含量：6 錠の測定結果の平均。

崩壊時間：日局崩壊試験法（水、37℃、補助盤なし）での 6 錠の崩壊時間の平均。

溶出試験：規格及び試験方法の溶出試験。

(4) 第五工程（包装工程）

パイロットスケールでの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール(2.3.P.3.3)に示した操作条件で包装した。

その結果、いずれのロットの混合品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた。特に、安定性に影響を及ぼす工程パラメータであるシール温度については、パイロットスケールで十分安定してコントロールできることを確認した。

また、包装品の安定性についても、40℃/75%RHでの6ヶ月間の保存、25℃/60%RHでの1年間の保存において、品質の劣化は認められず、包装設計が妥当であることを確認できた(2.3.P.8 参照)

表2 1. パイロットスケールにおける包装条件と包装品の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003
包装	フィルム成形温度	121℃	123℃	121℃
	シール温度	203℃	205℃	195℃
包装品の評価	外観	良好	良好	良好
	リークテスト	合格	合格	合格

以上の結果より、設定したコモン錠のパイロットスケールでの製造工程、製造条件により、安定して目標製品品質プロファイルおよび暫定規格を満たす製剤が製造できることを確認した。

コモン錠製造方法欄モック

コモン錠成分及び組成又は本質

記載欄		備考
1錠(200mg)中		
有効成分	別紙規格	
賦形剤	エグザンブレイン塩酸塩	21.46mg
	マンニトール	80.00mg
	結晶セルロース	78.54mg
	ポビドン	10.00mg
	クロスカルメロースナトリウム	6.00mg
	ステアリン酸マグネシウム	4.00mg
崩壊剤		
滑沢剤		
ポビドンのK値は30である。		

コモン錠承認申請書製造方法

製造方法欄	備考
製造方法 <製造所の名称>Pilltown 株式会社 Tabs' R' Us 工場 製造方法 製造工程の範囲：秤量，造粒，乾燥，整粒，混合，打錠，包装，表示，保管，試験 重要工程 <第一工程>造粒工程 <第二工程>乾燥工程 <第五工程>包装工程 <第一工程>造粒工程 塩酸エグザンブレイン『26.825kg』，マンニトール『100.000kg』，結晶セルロース『98.175kg』及びクロスカルメロースナトリウム『3.750kg』を高	・原薬の製造方法は省略する。 ・記載した数値は、品質表の解析を基に、重要と推定されたパラメータを一変事項とし、その他のパラメータは軽微届出事項とした。 ・品質表で抽出された重要パラメータを含む工程を重要工程とした。

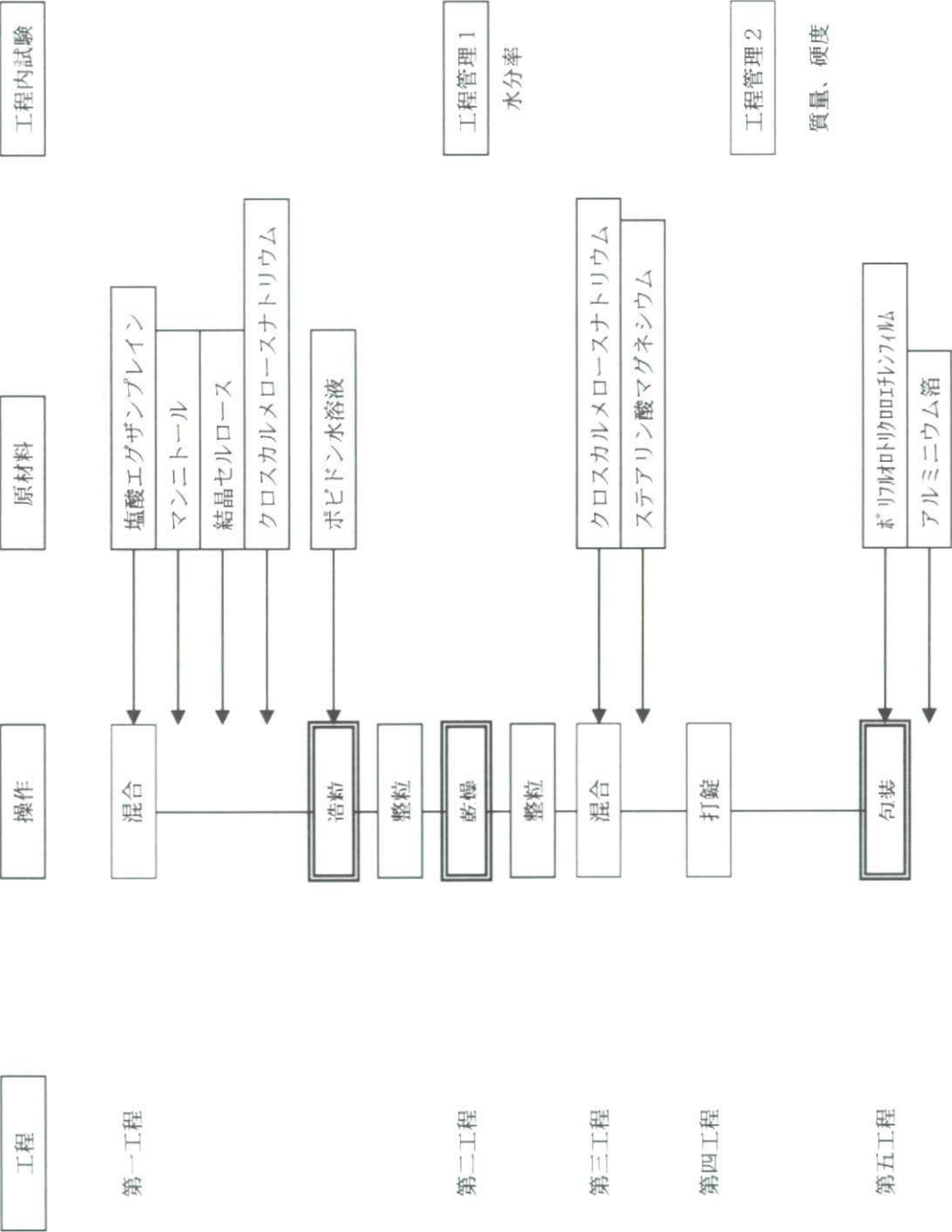
<p>速攪拌造粒機に投入し、混合する。その後、混合粉体をアジテータ『150回転/分』、チヨッパー『3000回転/分』で攪拌しながら、ポビドン水溶液『50.000kg』を滴下速度『15kg/分』で添加した後、同じ攪拌速度で『6分』造粒を行う。これを整粒機に通して、造粒品を得る。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ポビドン水溶液の製造方法は用語の解説に記載 ・攪拌速度は品質への影響が小さいため、届出事項とし設定値として記載した。 ・滴下速度は品質(不純物量)に影響するため、一変事項とし、許容範囲を示した。 ・攪拌時間は、顆粒粒度を制御し、結果顆粒流動性と錠剤硬度に影響を及ぼすが、重要品質特性には影響を及ぼさないため、届出事項とした。
<p>＜第二工程＞乾燥工程 第一工程で得た造粒品を、流動層乾燥機に投入し、入り口温度『60℃』、風量『80m³/分』にて『60分』乾燥する【工程管理1】。これを整粒機に通して、造粒乾燥品を得る。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・入り口温度、風量、乾燥時間は品質(不純物量)に影響するため一変事項とし、目標値・設定値とした<small>*編者注1</small> ・その他のパラメータは品質には影響しないため記載を省略した。 ・工程管理1で、安定性に影響を及ぼす水分率を管理する。
<p>＜第三工程＞混合工程 第二工程で得た造粒乾燥品を、拡散式ミキサーに入れ、クロスカルメロースナトリウム『3.750kg』を添加し混合する。さらに、ステアリン酸マグネシウム『5.000kg』を添加し混合する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・混合条件は品質には影響しないため、パラメータの記載を省略した。

<p>＜第四工程＞打錠工程</p> <p>第三工程で得た打錠用粉体をロータリー式打錠機にて、錠剤質量『200mg』、打錠圧『7kN』にて打錠する【工程管理2】</p> <p>＜第五工程＞包装工程</p> <p>第四工程で得た錠剤を、PTP包装機を用いて“ポリフルオロトリクロエチレン（商品名：Aclar UltRx2000）”フィルムに錠剤を充てんし，“アルミニウム箔”をセットして《200℃》で加熱シールした後、シール品を裁断してPTPシートとする．“次いで，PTPシートを紙箱に入れる．“</p> <p>【工程管理1】工程試料につき，赤外式水分計で水分率を測定するとき，1.5～2.0％である．</p>	<p>【工程管理2】工程試料につき，質量，硬度を測定するとき，下記に示す範囲である．</p> <p>平均質量：190～210mg</p> <p>平均硬度：5kp～9kp</p> <p>用語の説明</p> <p>ポビドン水溶液：精製水『37.500kg』にポビドン『12.500kg』を入れ，溶解する．</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ・ ここでは、工程サンプリングによる質量と硬度の管理を行う従来型の方法とした。 ・ 一次包装材料の透過性は安定性に影響するが、AclarUltRx2000 以上の防湿性を持つフィルムであれば代替可能であるため、届出事項とした。 ・ PTP 包装を完全にシールすることは安定性を確保する上で重要であるため、シール温度は一変事項とした。 ・ EFPIA Mock P2 ではデザインスペースとして 1.5~3.0%が示されているが、実際の管理幅を記載した。 ・ 工程管理試験 2 は、最終製品の品質試験結果の代替として使用することもできる*<small>編者注2</small>。

編者注；

- * 1 本事例では、CPP である入り口温度、風量及び乾燥時間は、(中間) 製品の CQA (不純物量) に影響を与えることが判っているため、入り口温度、風量及び乾燥時間を一変事項とした。なお、CPP と分類された場合であっても、届出事項に該当する場合もありうる。
 - * 2 工程管理試験 2 を、最終製品の品質試験結果の代替として使用する場合は、その妥当性を管理戦略として CTD 第二部に記載する必要がある。最終製品試験の代替として実施する工程内試験の情報は、3.2.P.3.4 に、最終製品の試験で提出するものと同じ情報を記述する (分析方法・分析バリデーションの情報)。
- 工程試験が最終製剤の試験として実施された場合には、規格及び試験方法一覧 (3.2.P.5.1) に記載するとともに工程試験であることを明記する。

製造工程流れ図（コモン錠）



平成 20 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通り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 20 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

本分担研究では、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・知識の提示方法が望ましいかを検討した。具体的には、ALZA 社が開発した OROS® (Osmotically Controlled Release Oral System) 製剤をモデルとしたヨコヅナ錠を提案し、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) の作成を行った。

本年度はヨコヅナ錠 Mock QOS P2 の内容をさらに充実させることを目的に、ICH Q8(R1)及び Q9 の両ガイドラインも参考に品質リスクマネジメントの原則を取り入れた記載を考慮し、研究班の中で各企業の申請書作成事例を基に Mock 資料の作成に関して引き続き検討して作成した。

その結果、目標製品品質プロファイル (QTPP) に基づき、溶出性、不純物、含量均一性、製剤含量、安定性を製剤の重要品質特性 (CQA) となり得る品質特性 (Potential CQA) として特定し、初期リスク評価としてそれぞれの製剤の Potential CQA ごとに原材料及び製造工程について予備危険源分析 (PHA) ツールを用いたリスクアセスメントを行った。さらに、原材料と製造工程について各パラメータにまでブレイクダウンし、製剤 Potential CQA に及ぼす原料特性や製造工程パラメータを抽出し、欠陥モード影響解析 (FMEA) によるリスクアセスメントを実施した。その結果として、リスクの大きいものについては原料及び中間体の CQA、ならびに重要工程パラメータ (CPP) として提案できると考えられた。

管理戦略では、臨床上的有効性、安全性を担保する因子である CQA について各パラメータとの関連性を考察し、リスクを低減するための適切な管理戦略を製造工程ごとに検討し、その方法をそれぞれ提案することができた。

処方量のデザインスペースに関しては、コーティング工程におけるデザインスペースを構築するための方法を検討し、アセチル基含量／コーティング量／薬物放出速度 (溶出率) の関係に基づくデザインスペースを提案するとともに、コーティング工程の管理戦略と安定性試験及びプロセスバリデーション／プロセス評価の実施方法について提案した。

以上の研究結果から、モデル製剤を用いた上記の取り組みを記載した Mock QOS P2 (案) を提案することができた。さらに、原材料特性及び製造工程パラメータについてリスクに基づいて詳細な検討を行い、製品及び製造工程について高度な理解が得られれば、添加剤の処方量に関するデザインスペースを構築できる可能性があると考えられた。

協力研究者

石川英司	大日本住友製薬(株)製剤研究所 (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

医薬品開発と生産・流通のグローバル化が進展している昨今、医薬品品質保証システムの新たな概念が ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）の活動の中で提案され、科学通りスクママネジメントに基づく、ライフサイクル全般をカバーする医薬品品質保証システムが求められ、その確立が製薬企業の重要な課題となっている。平成 17 年 11 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 ICH により調和され、平成 18 年 9 月に国内通知されて我が国の薬事規制への取り込みが始まった。平成 20 年 6 月には医薬品品質システムガイドライン（Q10）が、また、同年 11 月には Q8 ガイドラインを補足し、コンセプトをより詳細に解説するための付属書を追加した改訂ガイドライン（Q8(R1)）が調和され、両ガイドラインの国内通知が待たれているところである。

これらのガイドラインは、科学通りスクに基づく製剤開発通り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、経営者の責任を基盤とした品質システムに基づいて医薬品品質の向上、安定的供給を強化していくことを目的としている。

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。Q8(R1)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（デザインスペース）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。したがって、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示唆されている。

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、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、医薬品原料の供給源を一箇所に固定することが必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。

本分担研究では、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た。初年度は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）を作成に着手した。設定したモデル製剤は ALZA 社が開発した OROS[®]（Osmotically Controlled Release Oral System）製剤であり、名称をヨコヅナ錠とした。本年度はヨコヅナ錠 Mock QOS P2 の内容をさらに充実させることを目的に、ICH Q8(R1)及び Q9 の両ガイドラインも参考に品質リスクマネジメントの原則を取り入れた記載を考慮して作成した。

B. 研究方法

ヨコヅナ錠に関する昨年度までの研究結果及び考察を踏まえ、研究班の中で各企業の申請書作成事例を基に Mock 資料作成を継続検討した。本研究における添加剤処方量の柔軟性について科学的に妥当性のある記載とするために以下に示すガイドラインや資料を参考にした。

- ICH ガイドライン Q8(R1) Pharmaceutical Development, dated November 13, 2008
- ICH ガイドライン Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン、薬食審査発第 0901004 号／薬食監麻発第 0901005 号、平成 18 年 9 月 1 日
- 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、薬食審査発 0210001 号、平成 17 年 2 月 10 日
- A guide to EFPIA's "Mock P.2" Document, Pharm. Tech. (Europe), 18, December 2006, 39-44
- Pharmaceutical Development Case Study: "ACE Tablets", ver. 2, by CMC-IM Working Group on FDA-Conformia CRADA, dated March 13, 2008
- サクラ錠 Mock P2 (CTD 第 2 部品質に関する概括資料 P2,P3,P5 および第三部 P2 リスクアセスメント) (案)、平成 20 年 6 月

C. 結果及び考察

C1. 重要品質特性の特定

Q8(R1)ガイドラインでは、少なくとも、原薬、添加剤や製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示すことが述べられている。また、どの製剤処方の特性と工程パラメータが

重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定するとされている。さらに、原料特性や製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識を「より広い範囲にわたって」さらに深めることができるような製剤開発研究を実施することも可能であり、これらの追加情報を含めることで、原料の特性、製造工程や工程管理に対しさらに高度の理解を得ていることを示すことができるとされている。

したがって、最初の手順として、投与経路、剤形、生物学的利用能、含量、安定性などを考慮して、品質、安全性、有効性に関連する目標製品品質プロファイル（Quality Target Product Profile, QTPP）を定義し、製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となるように、製剤の重要品質特性（Critical Quality Attributes, CQA）を特定する必要がある。そこで、ヨコヅナ錠についてこれまでに設定した以下のQTPPを再確認し、これに基づいて製剤のCQAになり得る品質特性（Potential CQA）を特定した。

C1-1. ヨコヅナ錠のQTPP

本剤の製造販売承認申請のモデルは、既存薬剤の新剤形開発に関するものである。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、有効成分の臨床上的安全性は確認されており、血漿中濃度推移のレベルが速放性製剤と同等であることが必須とした。通常、オオゼキ塩酸塩は30 mgを1日3回に分けて経口投与されるが、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いることから、投与回数の低減可能な経口投与製剤が望まれているという背景を想定した。

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QTPPは以下の通りである。

1. 含量及び剤形
30 mgを含有する徐放性錠剤
2. 用法
1日1回経口投与
3. 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
4. 強度
消化管内における機械的な力に抵抗できる強度
5. 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
6. 品質特性
有効期間の全期間を通し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）
7. 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

C1-2. ヨコヅナ錠のPotential CQA

製剤のCQAになる可能性がある製剤特性は、QTPPに基づいて決められる、あるいは、これまでに得られた知識から導き出されるものである。Q8(R1)ガイドラインでは、経口固形製剤のCQAは一般に、製剤の純度、力価（含量）、安定性、薬物放出性に影響する特性とされている。本製剤は既存の速放性製剤の投与回数を少なくした徐放性製剤であり、前項のQTPPに示された内容から最も重要な品質特性は溶出性であると考えられた。その他、一般的に経口固形製剤に対して設定される含量、不純物、製剤均一性

(含量均一性)を Potential CQA と位置付けることについて研究班メンバーの中で意見が一致した。

C2. 品質リスクマネジメントの活用

C2-1. 初期リスク評価／予備危険源分析 (Preliminary Hazard Analysis, PHA)

初期リスク評価は、処方設計、工程設計、包装設計を含むすべてにわたって行う最初のリスクアセスメントであり、QTPP で定義した品質特性について事前情報や経験に基づいて CQA に及ぼすリスクの程度を分析し、評価するものである。本件究では、ヨコヅナ錠の品質特性に及ぼす影響について以下に示すような過去の経験・知識に基づいて添加剤、製造工程のそれぞれについてリスク評価を行うこととした。

(添加剤)

- ・ アルミニウムを含有する添加剤は原薬の溶解性を低下させる
- ・ 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

上記に基づいて、Potential CQA（溶出性、不

純物、製剤均一性、含量、安定性）のそれぞれに対し、品質に影響を及ぼす因子、工程をリスト化しそれぞれのリスクの程度を重大性と発生確率を検討し、低リスク、中リスク、高リスクとしてリスクランキングした。リスクアセスメントツールには Q9 ガイドラインに例示されている予備危険源分析（PHA）を採用した。その結果、中リスク、高リスクとして以下の通り分類することができた。

初期リスク評価

(中リスク)

溶出性：打錠工程

不純物：使用機器

含量均一性：打錠工程

製剤含量：打錠工程

(高リスク)

溶出性：添加剤、コーティング工程

不純物：添加剤、コーティング工程、包装、
作業環境

含量均一性：原薬粒子径、混合工程

安定性：添加剤

C2-2. 欠陥モード影響解析 (Failure Mode and Effect Analysis, FMEA)

次に、初期リスク評価でリスト化された製造工程について評価項目をブレイクダウンし、それぞれの欠陥モード(事象)を洗い出した後に、それぞれ事象が Potential CQA に及ぼす影響を検討した。研究班での議論の結果、工程中のどのようなパラメータや原料・中間体特性が重要となるかは各社とも経験の中である程度決められていることも判明し、各社間で大きな違いのないことも明らかとなった。さらに、ここで抽出された欠陥モード(事象)について Potential CQA に及ぼす影響が大きいものが原材料や中

間体の CQA 及び重要工程パラメータ (Critical Process Parameter, CPP) と位置付けされるものという共通認識が得られた。

各工程について抽出された欠陥モードについてさらに精度を上げたリスク評価を実施した。具体的には、Q9 ガイドラインに Formal Risk Management ツールとして例示されている欠陥モード影響解析 (FMEA) が本製剤の開発段階のリスクアセスメントに適用できるものと判断し、これを用いてリスクアセスメントを行った。以下に各製造工程において重要となり得るパラメータと影響を受ける Potential CQA を示す。

原材料

原料特性：安定性、溶出性

混合工程

混合時間及び速度：含量均一性

原材料の粒子径：含量均一性

打錠工程

錠剤硬度、厚み (打錠圧)：溶出性

質量：製剤含量

コーティング工程

膜厚：溶出性

外観：溶出性

製造機器

接触面材質：不純物

包装

接触面材質：不純物

容器機能性 (水分透過性)：安定性

作業環境

光：安定性

製剤開発段階におけるリスクマネジメントに関しては、開発初期のリスクアセスメントを実施した後に、必要に応じて管理戦略を設定し、これに基づいたリスクコントロールを行った後に再度リスクアセスメントを行ってその妥当性

を評価する必要がある。

本研究では、次項で示す管理戦略について研究班メンバーの中で検討を行い、再び FMEA によるリスクアセスメントを実施することによりリスク低減策の妥当性を申請資料中に示すことができるものとした。

C3. 管理戦略の提案

本研究では、臨床上的有効性、安全性を担保するパラメータである溶出性、不純物、含量均一性、製剤含量、安定性、すなわち Potential CQA について各パラメータとの関連性を考察し、リスクを低減するための適切な管理戦略について検討した。

溶出性

原料特性及びすべての製造工程のうち、添加剤特性、打錠工程及びコーティング工程が溶出性に及ぼす影響が大きいと考えられた。

原薬であるオオゼキ塩酸塩の溶解度は非常に高く、溶出性に及ぼす粒子径の影響はほとんどないと考えられた。また、膨潤剤であるポリエチレンオキシドについては複数の分子量グレードが存在し、それぞれ膨潤性が異なるが、過去の類似製剤の使用実績を基に分子量 300,000 のものを使用することとした。酢酸セルロースの特性については、アセチル基の置換度が水の透過性に影響することが知られている。酢酸セルロースは日本薬局方には収載されていないため、規格が設定されている USP NF 適合品を用いることとした (ただし、医薬品添加物規格<薬添規>には収載されている。アセチル基含量規格は 38.6~40.2%)。USP NF 規格の置換度の範囲は 35.8~43.8%であり、原料受け入れ時に置換度を確認 (試験実施あるいは供給元の試験結果) することで管理できるものとした。

打錠工程では、溶出性に及ぼす錠剤硬度の影響

響が検討され、錠芯の硬度上限は打錠機の機械適性に基づいて設定した（110 N 以上で打錠不能となり、管理上限値は 100 N）。一方、確実な制御膜コーティングを実現させるためにフィルムコーティング時の錠剤の摩損が見られないように硬度下限値は 80 N とした。また、錠剤厚みについては厚みの変動の程度が後工程のフィルムコーティング量に影響を及ぼすことが考えられたが、目標値 $\pm 3\%$ にすることで錠芯の体積はほとんど変わらず、コーティング量にはあまり影響しないと考えられた。

コーティング工程は、本研究の最も中核的な部分であり、後述するデザインスペース内でフィルムのコーティング量を工程内管理（IPC：質量測定）によって直接管理できるものとした。また、コーティング後のフィルムの成形不良（剥離など）は溶出性に大きな影響を与えるものであるが、全数検査による外観検査により不良品を排除できると考えた。

不純物

製造機器及び包装材料の接触面の材質により不純物の発生に影響を及ぼす可能性があった。製造機器についてはすべての原料について接触試験を実施し、不純物が発生しないことを確認し、包装資材については安定性試験により適合性を確認できるものとした。

含量均一性

混合工程は含量均一性に及ぼす製造工程であり、原料の粒子径、混合時間及び混合速度が重要なパラメータとした。

原料の粒子径は混合時の偏析をもたらす混合均一性に影響する可能性はあるものの、開発段階での検討により規格値で管理することが可能であると考えた。

本研究では、混合工程をステアリン酸マグネ

シウム添加前後の 2 段階からなる工程とした。使用実績のある一定スケールの混合機（V 型混合機）を想定し、それぞれの工程段階で混合時間の影響を検討している。なお、混合速度は一定とした。混合時間は管理幅内で運転することにより管理可能であるとした。同時にインライン近赤外（NIR）分光計を用いた混合均一性のモニタリングによる混合終点を確認することも可能となる。したがって、より進んだアプローチ（Enhanced Approach）として NIR によるモニタリングにより、将来の混合機の変更、スケールの変更に対応可能であり、製造指図による運転パラメータの設定値管理ではなく、混合終点のモニタリングにより管理できることが研究班の中で確認された。

製剤含量

すべての製造工程のうち製剤含量に影響する可能性のある工程は打錠工程である。打錠工程においては個々の錠剤の打錠圧をモニタリングし、打錠圧と錠剤質量の間に相関関係があることに基づいて打錠圧が異常となった錠剤は質量異常として排除できるシステムを採用した。また、本システムは錠剤を自動サンプリングし平均錠剤質量をフィードバック制御する自動打錠圧・質量制御装置（Auto Weight Control, AWC）を用いて含量を保証するものである。

安定性

安定性に影響する因子としては、原料の品質特性、コーティング条件、包装材料及び作業環境であった。

オオゼキ塩酸塩は他の添加剤との間に相互作用がある可能性がある（例えば、水分やアルミニウム）が、アルミニウムが含まれる添加剤を用いないことや原料の規格値そのもので管理可能であるとした。また、主薬は光に対して安定

でないことが明らかであり、包装で遮光性の材料を使用することも考慮されたが、フィルム成分に酸化チタンを配合することにより遮光性の必要はなくなり、高防湿性の包装材料を用いることで対応できることとした。また、作業環境の影響に関しては、温度及び湿度の影響を受けることはないことが確認されているものの、光の影響を最小限にするためにコーティング工程までの作業室の照度を一定値以下にコントロールすることで対応できるものとした。

C4. 処方量のデザインスペースの構築

膜を隔てた水分の透過性（透過速度）は膜の厚みに依存し、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量（膜の厚み）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。昨年度までの研究により、アセチル基置換度／コーティング量／薬物放出速度（溶出率）の関係に基づくデザインスペースの構築が可能であると考えられた。

研究班の議論の中で、臨床上の有効性、安全性を担保するコーティング膜量を決定するために、アセチル基置換度が規格の中間付近（39.8%）の酢酸セルロースを用いてコーティング量を変えた製剤の Comparative PK 試験が必要とされた。本研究ではこれらの製剤の溶出率（4時間）を検討したところ、4時間後の溶出率が40～60%の範囲内にある製剤で生物学的に同等な血漿中プロファイルが得られることとし、製剤の溶出率の規格値は40～60%（4時間）とした。

次に、コーティング量のデザインスペースを構築するための方法を検討した。置換度の異なる酢酸セルロースを用いて種々のコーティング量の製剤を作成し、その溶出率が規格に適合するとともに、速放性製剤との比較臨床試験によ

り有効性、安全性の確立された放出制御製剤との間で溶出同等性が確認できればよいのではないかとされた。さらに、本工程は製造スケールの影響を受けず、溶出性がコーティング量（膜厚）のみ依存することを想定した。

デザインスペースを用いた本製剤のコーティング工程中における管理戦略として、以下のよう

- ・ 原料の管理として、USP NF に適合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内で目的とする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コーティング量を測定する。

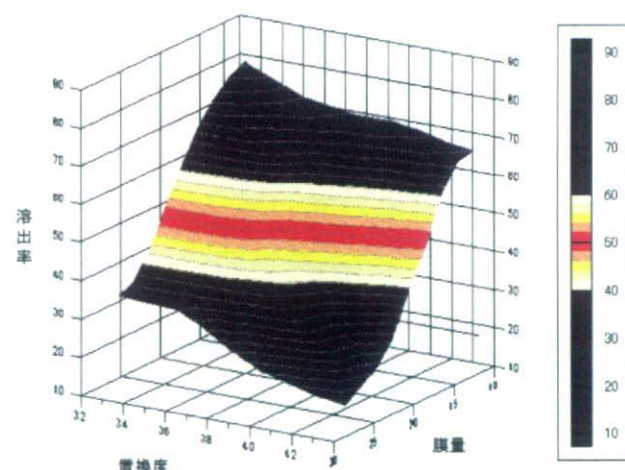


図1 コーティング量のデザインスペース

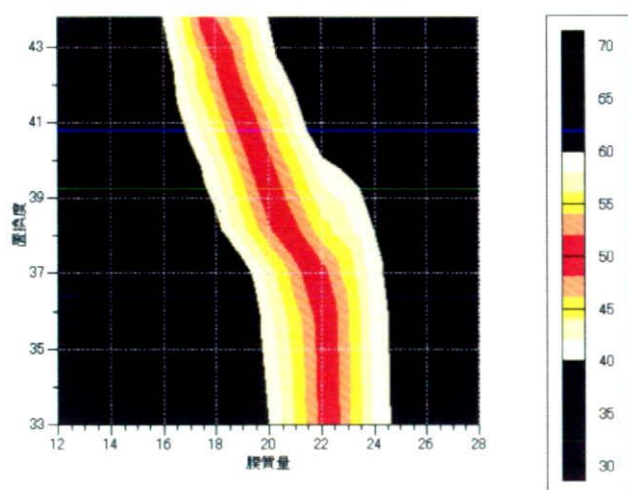


図2 コーティング量のデザインスペース
(図1の俯瞰図)

本製剤の安定性試験については、置換度／コーティング量がほぼ中心となる条件の処方3ロットについて実施し、中心以外の条件については開発段階で実施される予備的な安定性試験で安定であることを確認すれば十分であるという意見で一致した。また、プロセスバリデーション／プロセス評価では、異なる原料特性／コーティング量を有する製剤についてパイロットスケールのデータを基に Potential CQA が適合していることを示し、実生産スケールでは中心条件の3ロットで実施する計画であることを示せば問題ないと結論された。

D. 結論

本分担研究では、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・知識の提示方法が望ましいかを検討した。具体的には、ALZA 社が開発した OROS® (Osmotically Controlled Release Oral System) 製剤をモデルとしたヨコヅナ錠を提案し、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) の作成を行った。

本年度はヨコヅナ錠 Mock QOS P2 の内容をさらに充実させることを目的に、ICH Q8(R1)及び Q9 の両ガイドラインも参考に品質リスクマネジメントの原則を取り入れた記載を考慮し、研究班の中で各企業の申請書作成事例を基に Mock 資料の作成に関して引き続き検討して作成した。その結果、目標製品品質プロファイル (QTPP) に基づき、溶出性、不純物、含量均一性、含量、安定性を製剤の重要品質特性 (CQA) となり得る品質特性として特定し、初期リスク評価としてそれぞれの製剤 CQA ごとに原材料及び製造工程について予備危険源分析 (PHA) ツールを用いたリスクアセスメントを行った。さらに、原材料と製造工程について各パラメータにまでブレイクダウンし、製剤 Potential CQA に及ぼす原料特性や製造工程パラメータを抽出し、欠陥モード影響解析 (FMEA) によるリスクアセスメントを実施した。その結果として、リスクの大きいものについては原料及び中間体の CQA、ならびに重要工程パラメータ (CPP) として提案できると考えられた。

管理戦略では、臨床上の有効性、安全性を担保する因子である CQA について各パラメータとの関連性を考察し、リスクを低減するための適切な管理戦略を製造工程ごとに検討し、その方法をそれぞれ提案することができた。

処方量のデザインスペースに関しては、コーティング工程におけるデザインスペースを構築するための方法を検討し、アセチル基置換度／コーティング量／薬物放出速度 (溶出率) の関係に基づくデザインスペースを提案するとともに、コーティング工程の管理戦略と安定性試験及びプロセスバリデーション／プロセス評価の実施方法について提案した。

以上の研究結果から、モデル製剤を用いた上