

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。

#### E. 添付資料

- 1) 品質に関する概括資料 ヨコヅナ錠 (案)
- 2) 発表資料 Quality by Design in Japan - ABPI Japanese Forum 2008, London - (協力研究者代表)

ヨコヅナ錠 30 mg Mock QOS P2 version 2.0

---

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

本剤は直径が約 8 mm の白色，両面突型，円形のフィルムコーティング錠であり，その処方表 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 の成分及び分量

配合目的	規格	成分名	ヨコヅナ錠 30 mg
有効成分	別紙規格	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）	80.0 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
錠芯小計			173.0 mg
コーティング剤	別紙規格 <sup>1)</sup>	酢酸セルロース	20.0 mg <sup>2)</sup>
コーティング剤	日局	ヒプロメロース（2910，9 mPa・s）	5.0 mg <sup>2)</sup>
コーティング剤	日局	酸化チタン	1.5 mg <sup>2)</sup>
可塑剤	日局	マクロゴール 4000	0.5 mg <sup>2)</sup>
コーティング 小計			27.0 mg <sup>2)</sup>
合計			200.0 mg

1) USP NF と同一の規格

2) 酢酸セルロースのアセチル基含量に応じてデザインスペース内で調整する

## 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。

##### 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。

##### 5) 化学的安定性

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結果を表 2.3.P.2.1-1 に示す。

#### 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。

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 <sup>1)</sup>	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 <sup>1)</sup>	合成ケイ酸アルミニウム	96.5 <sup>2)</sup>	92.3 <sup>2)</sup>	94.1 <sup>2)</sup>	91.0 <sup>2)</sup>
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	92.3 <sup>2)</sup>	82.9 <sup>2)</sup>	95.3 <sup>2)</sup>	85.7 <sup>2)</sup>
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 <sup>2)</sup>	96.3 <sup>2)</sup>	99.0 <sup>2)</sup>	96.6 <sup>2)</sup>
	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 <sup>1)</sup>	99.9	101.5	99.5	99.8
	酸化鉄 <sup>1)</sup>	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使用される添加剤候補リストから除外した。

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内部に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，膨潤剤として類似製剤における使用実績に基づいてポリエチレンオキシド（300000）を選択し，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。アセチル基含量の規格（USP NF）は 35.8～43.8%であるが，アセチル基含量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アセチル基含量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) 標的製品品質プロファイル

本剤の有効成分であるオオゼキ塩酸塩の錠剤（即放性製剤）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品質プロファイルを表 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品質プロファイル

製剤含量及び剤形	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じ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

2.3.S.1.3 一般特性に示す物理的・化学的性質を参考に、本剤の品質に影響する初期リスク評価を予備危険源分析（PHA）に基づいて行った。

製剤開発に際しての初期リスク評価では、原薬の特性、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、薬物放出孔（数、大きさ）及び包装資材や製造機器との接触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。すなわち、

- ・ 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ことから、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可能性がある。
- ・ 消化管内の製剤内／外の浸透圧差は浸透圧調整剤の量に依存するため、その配合量は水分透過速度に影響を及ぼし、その結果として薬物放出速度に影響すると考えられる。
- ・ コーティング膜に含まれる酢酸セルロースのアセチル基含量と放出制御膜量（厚み）は水分透過速度に影響を及ぼし、その結果として薬物放出速度に影響すると考えられる。
- ・ オオゼキ塩酸塩は光に対して不安定であるため、フィルムの光透過性は安定性及び不純物量（純度）に影響する可能性がある。
- ・ コーティング工程では錠剤に加わる衝撃に耐えるための強度が必要であることから、錠剤（コア）の硬度は水分透過性に影響を与えることが推測される膜厚の均一性に影響を及ぼす可能性がある。
- ・ コーティング条件（排気温度、等）の変動により錠剤に施される皮膜の状態（例えば、膜の緻密さ、厚さなど）が変動する可能性があり、結果的に水分透過速度に影響する可能性がある。
- ・ レーザー照射により施される薬物放出孔の数と大きさは薬物放出速度に影響する可能性がある。
- ・ 包装材料や製造機器との接触により不純物の発生、混入の恐れがある。

表 2.3.P.2.2-2 初期リスク評価の要約

	原薬粒子径	添加剤	混合	打錠	コーティング	包装	機器との接触
溶出性	L	H	L	M	H	L	L
不純物	L	H	L	L	H	H	M
含量均一性	H	L	H	M	L	L	L
製剤含量	L	L	L	M	L	L	L
安定性	L	H	L	L	H	H	L

H：高リスク，M：中リスク，L：低リスク

以上の初期リスク評価から、目的とする製品の品質を保証するために溶出性、不純物、含量均一性、製剤含量及び安定性を重要品質特性 (CQA) となり得る品質特性 (Potential drug product CQA) と位置づけ、これらに影響を及ぼす因子について検討した。

### 2.3.P.2.2.1 製剤設計

原薬のオオゼキ塩酸塩の溶解度は pH 1~7 の範囲で高く、原薬の溶解速度は粒子径に依存しない (粒子径  $D_{90}$  が 200  $\mu\text{m}$  以下で溶出速度に差がない) ことから、錠芯 (コア) の製造方法として直打法を選択した。

種々の添加剤との配合変化を確認した結果、アルミニウムを含有する添加剤を使用しないこととした。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類似製剤で得られた知見も参考に錠芯の成分には最終的に、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、膨潤剤としてポリエチレンオキシド (300000)、浸透圧調整剤として塩化ナトリウムを選択した。

#### 1) 錠芯処方を選択

本剤は非崩壊型の放出制御製剤であり、その放出機構は製剤内の浸透圧の上昇により薬物が放出されることに基づいている。そこで、浸透圧と膨潤性に直接影響する添加剤である塩化ナトリウム及びポリエチレンオキシド (300000) の配合量を実験計画法に基づいてそれぞれ 3 水準変化させた錠芯を作成し、酢酸セルロース、ヒプロメロース (2910) 及びマクロゴール 4000 からなる共通の皮膜をコーティングして製剤の品質特性 (硬度、溶出性) 及び製造性を検討した。なお、錠芯の単位表面積あたりのコーティング量は同一とした。

また、本剤は高血圧症治療薬であり、適応患者に高齢者が多く含まれることが予想される。高齢者にとって取り扱いが容易な大きさは直径 7~8 mm とされていることから、乳糖水和物で錠芯



質量を調整し、錠芯の直径を 7.5 mm とした。以上の検討の結果、最終的に表 2.3.P.1-1 に示す錠芯処方を選択した。

## 2) 放出制御膜処方の選択

放出制御膜の処方成分については、類似製品から得られた知見を基に決定した。すなわち、皮膜の強度も十分に高く、最も良好な製膜性を示すことから、酢酸セルロース：ヒプロメロース (2910)：マクロゴール 4000 の配合比は 4：1：0.1 とした。コーティング成分は精製水／アセトン混液 (70/30 重量比) に溶解して用いた。

オオゼキ塩酸塩は光に対して不安定であることから、遮光の目的でコーティング膜中への酸化チタンの配合し、光安定性を検討した。その結果、直径 7.5 mm の錠剤の場合は酸化チタンを少なくとも 1 mg を配合することにより光安定性が確保できることが示され、後述する包装材料としては通常使用されるもので十分であり、遮光性の材料を選択する必要はないと考えられた。以上の検討の結果から、最終的に表 2.3.P.1-1 に示すコーティング処方を選択した。

## 3) 溶出率に及ぼす酢酸セルロース中のアセチル基含量の影響

酢酸セルロースのアセチル基含量の規格は 35.8～43.8% であり、本剤のコーティング膜における水の透過性は膜に含まれる酢酸セルロースのアセチル基含量の影響を強く受け、アセチル基含量の変動により溶出率が変動すると考えられる。そこで、アセチル基含量の異なる酢酸セルロースを用い、前項で示すコーティング処方製剤の溶出率を検討した。その結果、酢酸セルロースとして 20 mg をコーティングした製剤において 4 時間後の溶出率はアセチル基含量に依存し、アセチル基含量が高くなるにしたがって溶出率は低下した。

注) アセチル基含量と溶出率の関係を示す図をここに記載するか、あるいは「2.3.P.2.2.3 物理化学的及び生物学的性質」に記載してもよい。
---

## 4) 放出制御膜量の検討

直径 7.5 mm の錠剤の表面に、酢酸セルロース：ヒプロメロース (2910)：マクロゴール 4000 の配合比が 4：1：0.1 からなるコーティング膜を施し、溶出性及びヒトバイオアベイラビリティに及ぼす影響を検討した。用いた酢酸セルロースについては、規格中心付近となるアセチル基含量が約 40%の原料を使用した。コーティング量を 19.1～31.9 mg (酢酸セルロースとして 15～25 mg) の範囲内で 3 水準変化させたプロトタイプ製剤を作成し、健康成人における少数例の PK 試験を

実施した。

その結果、コーティング量が 25.5 mg (酢酸セルロースとして 20 mg) のときに 1 日 1 回の投与で即放製剤の 1 日 3 回投与と同レベルの平均血漿中推移を示すと考えられた。また、この製剤の 4 時間の溶出率は約 50%であった。また、得られた結果に基づいて In vitro / In vivo Correlation (IVIVC) を検討した結果、溶出率 (4 時間値) と Cmax, tmax, MRT (平均滞留時間) との間に、さらに 50%溶出時間と tmax, MRT の間にそれぞれ有意な相関が認められ、製剤の溶出率を一定の範囲内で管理することにより期待されるバイオアベイラビリティ (有効性及び安全性) を保証することが可能であることが示唆される。

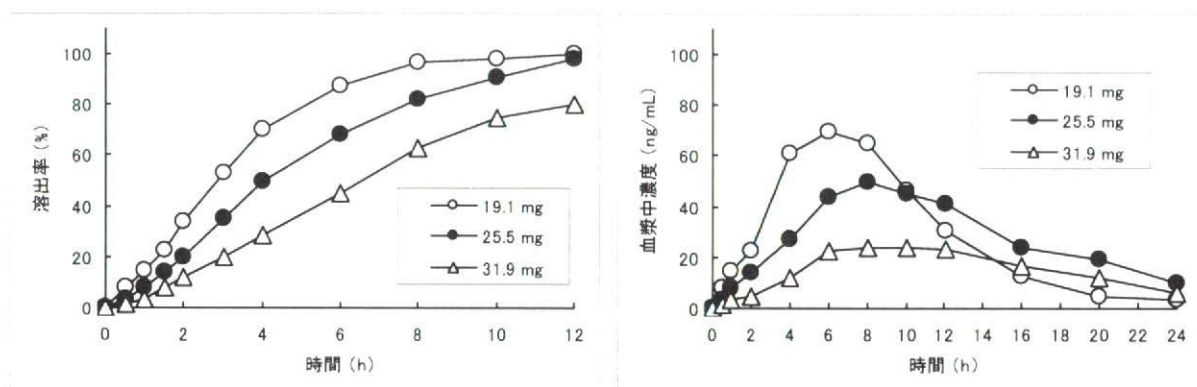


図 2.3.P.2.2-1 プロトタイプ製剤の溶出曲線と健康成人における血漿中濃度推移 (単回投与)

上記で検討した製剤 (4 時間後の溶出率 50%) をベースに酸化チタンを 1.5 mg を含む製剤 (25.5 mg + 1.5 mg コーティング製剤) を作成し、即放性製剤の 1 日 3 回投与 (10 mg × 3) 群を対照とする二重盲検比較臨床試験を実施した結果、本剤の 1 日 1 回投与 (30 mg × 1) 群で同等の有効性及び安全性が証明された。なお、酸化チタンの添加による溶出挙動への影響は認められなかった。

## 5) 溶出規格の設定に関する検討

前項で検討した IVIVC の情報を基にシミュレーションを行い、期待されるバイオアベイラビリティが確保できる溶出率を推定した結果、4 時間後の溶出率が 40~60%であれば同様な血漿中濃度推移を示すことが予想された。そこで、コーティング量を変えて 4 時間後の溶出率が 40~60%となるような製剤 (酢酸セルロースのアセチル基含量は約 40%) を作成し、健康成人におけるバイオアベイラビリティ比較試験を実施した。その結果、4 時間後の溶出率が 40%または 60%の製剤はいずれも二重盲検比較臨床試験で用いた製剤 (バイオバッチ) との間で Cmax, AUC, tmax 及び MRT に差が認められず、生物学的に同等であることが示された。したがって、本剤の溶出規

格として、4時間後の溶出率を40～60%とすることは妥当と考えられた。

#### 2.3.P.2.2.2 過量仕込み

過量仕込みは設定していない。

#### 2.3.P.2.2.3 物理化学的及び生物学的性質

注) 各種溶出試験液による溶出曲線を示す。「徐放性製剤(経口投与製剤)の設計と評価に関するガイドライン」も参考に過酷な条件における溶出挙動も示し、消化管内における機械的ストレスに耐えることを示唆することも可能である。生物学的性質として、単回/多回投与時の血漿中濃度推移や即放性製剤とのPK比較データは有用な情報を与える。

#### 2.3.P.2.3 製造工程開発の経緯

本剤の製造は混合、打錠、コーティングおよび包装工程からなる。製造工程を確立するために初期リスク評価を行った結果、表 2.3.P.2.2-2 に示すとおり、原薬粒子径、添加剤(コーティング剤のアセチル基含量、添加量等)、混合工程、コーティング工程、包装工程及び製造機器との接触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。以下に各々の製造工程ごとに工程設計の根拠と管理戦略を示す。

##### 1) 原薬粉碎工程

粒子径の異なる原薬を使用して含量均一性を評価したところ、粒子径(D<sub>90</sub>)が200 μm以上の原薬を使用すると均一性は劣るが、粒子径(D<sub>90</sub>)が30～120 μmの範囲内の場合には良好な均一性を示すことが確認された。また、粒子径(D<sub>90</sub>)が50 μm及び100 μmの原薬を用いて製造したコーティング剤の溶出挙動に差はみられなかった。したがって、原薬は衝撃式粉碎机を用いて微粉化することとし、規格及び試験方法に粒度として粒子径(D<sub>90</sub>)が50～100 μmであることを設定した。原薬の衝撃式粉碎机との接触による不純物の発生、混入は認められなかった。

これらのことから、初期リスク評価で高リスクとした原薬粒子径の含量均一性への影響は軽減され、管理戦略として原薬の粒子径を確認することで良好な含量均一性が担保される。表 2.3.P.2.3-1 に原薬粉碎工程における管理戦略の一覧を示す。



表 2.3.P.2.3-1 原薬粉碎工程における管理戦略

影響因子	Potential CQA	Impact	背景及び管理方法／リスク低減の手段
原薬粒子径	含量均一性	高リスク	D <sub>90</sub> が 200 μm 以上のときに含量均一性が低下し、 30～120 μm で含量均一性が確保される。 原薬の粒度規格：D <sub>90</sub> 50～100 μm
原薬粒子径	溶出性	低リスク	原薬の溶解度は高いが、製剤中での溶解性は不明。 粒度規格上・下限の製剤に溶出性の差はない。
機器との接触	不純物	中リスク	接触試験により不純物を検出しないことを確認。

### 1) 混合工程

混合工程は、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを除く成分をまず混合した後に、ステアリン酸マグネシウムを添加して再び混合する 2 段階の操作からなる。混合工程はこれまでに得られている知識に基づき、標準的な機器および条件により設定した。

混合機は使用経験のある V 型混合機を選択し、最初の混合では混合速度を 15 rpm として、混合時間 10、20 および 30 分においてそれぞれ 10 箇所からサンプリングを行い、混合粉末中のオオゼキ塩酸塩含量を HPLC により測定した。その結果、いずれのサンプルも 98～102%の範囲内で相対標準偏差は 2%以下であった。同時に、インライン近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) による検討を行った結果、NIR による混合均一性のリアルタイムの確認と終点管理が可能と判断された。

これらのことから、1 段階目の混合操作においては 10～30 分の混合時間で十分な混合均一性が得られることが確認され、混合時間は 20 分と設定するとともに、NIR で混合均一性をモニターすることとした。また、NIR による終点管理の手法は混合工程のスケールアップや機器の変更（例えば、V 型混合機からピンブレンダーへの変更）に対応できるものと考えられる。

2 段階目のステアリン酸マグネシウムの混合条件は、混合速度を 15 rpm として、混合時間 1、3 および 5 分においてサンプリングを行い、錠芯の硬度の測定と溶出試験を実施した。その結果、混合時間 5 分においても硬度は低下せず、溶出性にも影響はなかった。また、原料と混合機との接触による不純物の発生、混入は認められなかった。

このことから、1～5 分の混合時間においては許容される品質が得られることが確認され、ステアリン酸マグネシウムの混合時間は 3 分と設定した。表 2.3.P.2.3-2 に混合工程における管理戦略の一覧を示す。



表 2.3.P.2.3-2 混合工程における管理戦略

影響因子	Potential CQA	Impact	背景及び管理方法／リスク低減の手段
混合時間（1 回目）	含量均一性	高リスク	混合時間 10～30 分で良好な混合均一性を示す。混合時間を 20 分とし、NIR で混合均一性をモニターする。
機種、製造規模	含量均一性	高リスク	NIR による終点管理により、異なる機種や製造規模への変更に対応できる。
混合時間（2 回目）	溶出性	低リスク	混合時間 1, 3 および 5 分で硬度の低下、溶出性への影響はなかった。
機器との接触	不純物	中リスク	接触試験により不純物を検出しないことを確認。

## 2) 打錠工程

打錠工程では、錠剤硬度（打錠圧）がコーティング工程における製造性（摩損度など）や溶出に、ロータリー打錠機の打錠速度（ターンテーブルの回転速度）が含量及び含量均一性にそれぞれ影響を与える因子になり得ると考えられた。

錠剤（錠芯）の硬度が 70 N 以下のとき、摩損度は 0.5%以上となり、不均一な皮膜形成をもたらす原因となるコーティング時の磨耗や面荒れが懸念された。一方、硬度上限値の設定にあたっては打錠機適性を考慮し、錠剤硬度が 110 N 以下とする必要があった。硬度 70 N と 110 N の錠芯にコーティングを施した製剤の 4 時間後の溶出率に差はみられなかった。したがって、打錠時の硬度の管理幅は 80～100 N とした。このときの錠剤の厚みは 3.0 mm±3%であり、この程度であれば錠芯の表面積の変動は小さくコーティング量に影響しないと考えられる。また、打錠速度については 81,000～162,000 錠/時間（45 本立て生産機の回転速度 30～60 rpm に相当）で検討し、含量及び含量均一性に及ぼす打錠速度の影響はみられなかった。打錠用粉末と打錠機との接触による不純物の発生、混入は認められなかった。

打錠工程では、錠剤全数について打錠圧と錠剤の平均質量をオンラインでモニタリングするとともに、表 2.3.P.2.3-3 に示す工程管理試験を設定することとした。打錠の開始時、工程管理試験に適合するように打錠圧を設定すると、自動打錠圧力制御装置（AWC）により打錠圧力の測定情報から混合粉末充填量の補正と圧力許容範囲外の錠剤を排除することができる。さらに、定期的な自動サンプリング時に計測される平均錠剤質量が質量制御装置により打錠機にフィードバックされ、混合粉末充填量と自動打錠圧力制御装置が自動補正されるシステムを採用した。表 2.3.P.2.3-4 に打錠工程における管理戦略の一覧を示す。

表 2.3.P.2.3-3 打錠工程の工程管理試験

工程管理試験	管理値
錠剤質量 (100 錠)	17.3 g ± 3%
硬度 (5 錠)	80~100 N
錠剤厚み (5 錠)	3.0 mm ± 3%

表 2.3.P.2.3-4 打錠工程における管理戦略

影響因子	Potential CQA	Impact	背景及び管理方法／リスク低減の手段
錠剤硬度	溶出性	中リスク	硬度 70 N 以上で溶出性の保証できるコーティングが可能となる。ただし、打錠機の機械適性により 110 N 以上の硬度を得ることは困難。錠剤硬度を 80~100 N の管理幅以内であれば錠剤の厚みは同様であり、コーティング量に影響しない。
打錠速度	製剤含量	中リスク	81,000~162,000 錠/時間の打錠速度で製剤含量に影響はない。AWC と質量制御装置により錠剤重量は自動制御される。
打錠速度	含量均一性	中リスク	81,000~162,000 錠/時間の打錠速度で含量均一性に影響はない。
機器との接触	不純物	中リスク	接触試験により不純物を検出しないことを確認。

#### 4) コーティング工程

コーティング工程の開発では、まず給気温度、風量、コーティング液濃度、スプレー速度などの条件設定を行った後、本剤の特徴であるコーティング成分の原料特性とコーティング量についての関係を明らかにし、溶出率に関するデザインスペースを構築した。

##### 4-1) コーティング条件の検討

放出制御膜のコーティングについては類似製品で得られている知識も参考に条件設定を行った。その結果、給気温度 80 ± 5℃、スプレー速度を 100,000 錠あたり 10 mL/min としたとき、排気温度が 40 ± 2℃で推移するように風量を調整することで溶出性、外観共に良好なコーティング膜が得られることが明らかとなった。また、同一のコーティング液を用いてコーティング工程における製造スケールの影響を検討したところ、コーティング中の排気温度を一定に保つことにより、パイロットスケールと実生産スケールで製造した製剤の溶出性に差は認められなかった。さらに、コーティング液の固形分濃度（粘度）の影響を検討したところ、5~10% (w/w)の範囲内で溶出性



及び外観共にほとんど差がみられなかったことから、コーティング液の固形分濃度（粘度）は検討した条件の中心値である 7.5% (w/w) と設定した。

#### 4-2) コーティング工程のデザインスペースの検討と構築

本剤は放出制御膜を通して水を吸収することにより錠剤内部の浸透圧が上昇し、膜に施された細孔（オリフィス）を通して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（コーティング量）に依存した水の吸収速度により変化する。

一方、放出制御膜に含まれる酢酸セルロースは天然物由来の高分子であることから、2.3.P.2.2.1 製剤設計の項で述べたように、原料ロットの特性（アセチル基含量）の違いによって水分透過性が異なり、結果として原料ロット（アセチル基含量）に依存して薬物放出速度は変化する。そのため、薬物放出について目的とする溶出率（4時間：40～60%）に制御するためには、原料ロットのアセチル基含量の変動に応じて放出制御膜量を変化させる必要があり、この製造方法が妥当なものであれば溶出率に関するデザインスペースを構築できると考えられた。そこで、アセチル基含量の異なる原料ロットを用い、放出制御膜のコーティング量を変え、これら 2 因子について実験計画法に従って製剤を作成し、その溶出率を検討した。

その結果、酢酸セルロースのアセチル基含量に応じてコーティング量を調整することにより溶出率が規格を満たす領域が明らかとなり、図 2.3.P.2.3-1 に示すデザインスペースを提案することができた。

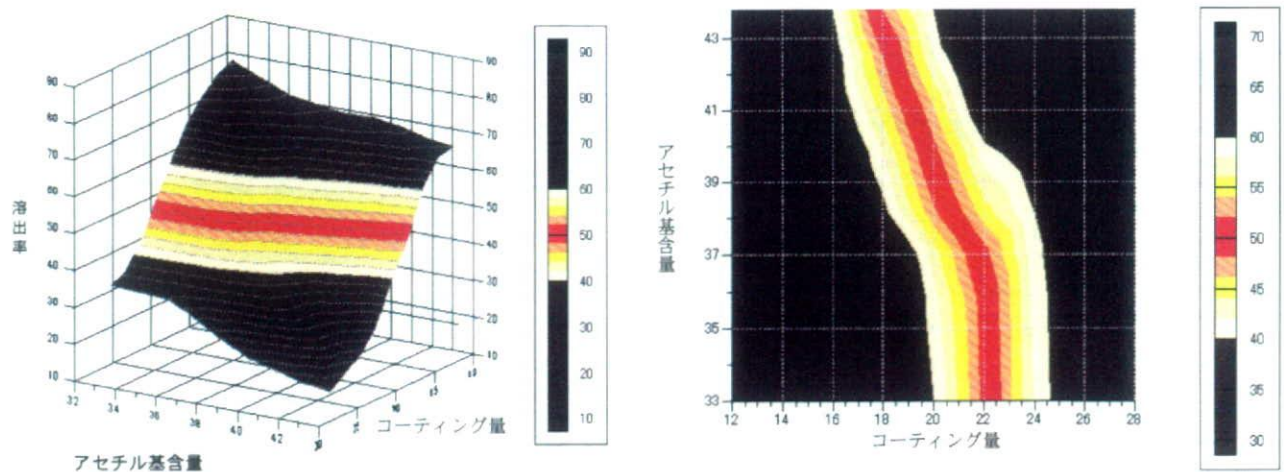


図 2.3.P.2.3-1 コーティング工程のデザインスペース

注) コーティング量は酢酸セルロースの量

(左：応答局面グラフ、右：応答局面グラフの俯瞰)

#### 4-3) デザインスペースの検証

上記のデザインスペースを検証する目的で、アセチル基含量の規格の上・下限付近の酢酸セルロースを用い、デザインスペースに基づいて溶出規格の下限 (40%)、中央 (50%) 及び上限 (60%) となる製剤をそれぞれ 2 個ずつ作成し、溶出挙動の同等性を検討した。その結果、溶出率が同じ 2 製剤 (アセチル基含量は異なる) の溶出曲線から求められる  $f_2$  関数の値はいずれの溶出率の場合も高い値であり、4 時間後の溶出率のみならず、溶出挙動の時間推移も同等であることが示された。また、いずれの製剤も最終的に選択した包装形態で 40℃/75%RH、6 ヶ月保存後においても不純物 (類縁物質) の増加は認められず、溶出性にも変化はみられなかった。したがって、提案したデザインスペースは溶出規格をみたすコーティングを行う上で妥当なものであることが明らかとなった。

#### 4-4) 管理戦略

溶出性に影響を及ぼす因子についてコーティング工程における管理戦略を表 2.3.P.2.3-6 にまとめた。

表 2.3.P.2.3-5 コーティング工程の工程管理試験

工程管理試験	管理値
コーティング量 (1,000 錠)	45~55%溶出相当のコーティング量。

表 2.3.P.2.3-6 コーティング工程における管理戦略

影響因子	Potential CQA	Impact	背景及び管理方法/リスク低減の手段
コーティング条件	溶出性	高リスク	給気温度、スプレー速度を確認し、排気温度を管理範囲内なるように風量を調節する。
添加剤	溶出性	高リスク	酢酸セルロースの原料ロットの違いにより影響を受ける。アセチル基含量を測定または確認する。
放出制御膜質量	溶出性	高リスク	デザインスペースにより原料ロットのアセチル基含量に応じた放出制御膜質量を決定する。目標とする溶出率を保証するため、工程内管理として定期的にサンプリングを実施しコーティング量を測定する。目標コーティング量とその許容幅は、4 時間後の溶出率が 45~55%となる範囲が設定され製造指図書で規定する。
機器との接触	不純物	中リスク	接触試験により不純物を検出しないことを確認。



#### 5) 薬物放出孔に関する検討

本剤ではフィルムコーティング後に製剤中の薬剤が系外に放出されるための細孔がレーザー照射によって施される。細孔のサイズ及び数を検討した結果、いずれも溶出率に及ぼす影響はみられなかった。

#### 6) 製造環境

有効成分のオオゼキ塩酸塩は光に対して不安定なため、秤量、混合、打錠、コーティングの各工程では作業室の照度をコントロールする必要がある。

表 2.3.P.2.3-7 製剤バルク製造の全工程における管理戦略

影響因子	Potential CQA	Impact	背景及び管理方法／リスク低減の手段
作業室照度	安定性	高リスク	秤量、混合、打錠、コーティングの各工程では作業室の照度をコントロールする。

#### 7) 管理戦略適用後のリスク評価

上記に示す管理戦略により製剤の品質に影響を及ぼすと考えられる因子は適切に管理できると考えられる。Potential CQA に対して原材料及び製造工程の影響に関して欠陥モード影響解析 (FMEA) を用いてリスクアセスメントを行い、提案された工程管理等のリスク低減策を適用して再度リスクアセスメントを実施することにより、管理戦略の妥当性を示すことができた。表 2.3.P.2.3-8 に管理戦略適用前後の FMEA リスクアセスメントの結果を示す。

表 2.3.P.2.3-8 ヨコヅナ錠 30 mg の管理戦略適用前後の FMEA によるリスクアセスメント結果

リスクが顕在化する機会	管理戦略適用前				影響	処置：リスク低減方策	管理戦略適用後				適用	
	事象 (欠陥モード)	(S) 重大事象 [1/2/3]	(P) 権限 [1/2/3/4]	(D) 発生確率 [1/2/3]			(S) 重大事象 [1/2/3]	(P) 権限 [1/2/3/4]	(D) 発生確率 [1/2/3]	(S+P+D) リスク指数		リスク低減
混合工程	原薬粒子径	3	2	1	6	規格値で管理可能	3	1	1	3	3	
混合工程	混合時間	3	2	2	12	時間を管理幅で管理 NIR でモニタリング	3	1	1	3	9	
打錠工程	硬度, 厚み	3	2	1	6	製造指図書で管理可能	2	1	1	2	4	IPC
打錠工程	打錠速度	2	2	2	8	AWC で管理	2	1	1	2	6	
コーティング	膜厚	3	2	3	18	DS で管理可能	3	1	1	3	15	IPC
コーティング	製造条件	3	2	2	12	排気温度を風量の調節 により管理	3	1	1	3	9	
コーティング	コーティング量	3	1	2	6	安定性試験で確認済み	2	1	2	4	2	
使用機器	接触面の材質	2	1	2	4	接触試験による確認	1	1	2	2	2	
直接包装	接触面の材質及び 容器機能性	3	3	1	1	コーティング剤に酸化 チタンを配合、水透過性 の低い包装材料	3	1	1	3	6	
作業環境	光	3	3	2	18	作業室の照度を管理	3	1	1	3	15	照度モニター

### 2.3.P.2.4 容器及び施栓系

無包装状態で 40℃/75%RH に保存した製剤では 1 ヶ月後に約 15%の吸水増量がみられ、溶出率が低下する傾向が認められた。したがって、本剤の包装にはポリ塩化ビニルフィルム (200µm) の約 50 倍の耐水蒸気透過性を持つ高防湿性フィルムを使用し、40℃/75%RH, 6 ヶ月での給水増量を 0.3%以下に抑えることが可能となった。

#### ブリスター包装材料

Aclar UltRx 2000 (51µm) / ポリ塩化ビニルフィルム (200 µm) / アルミニウム箔 (17 µm)

### 2.3.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴

本剤の有効成分には微生物の増殖を促進する作用はない。製造施設及び製造設備については、洗浄、清掃ならびに環境測定を定期的実施し、微生物汚染がないように内服固形製剤製造に必要な管理を実施する。また、製造に用いる精製水、アセトン、添加剤は日本薬局方微生物限度試験法で陰性であることを確認する。

以上のことから、製品出荷ごとの微生物限度試験は実施しないが、毎年 1 ロットについては出荷時に微生物限度試験を実施し、安定性試験を実施して微生物学的観点からのモニタリングを行う予定である。

### 2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

経口固形製剤のため記載しない。

## 付 録

安定性試験

デザインスペースの検証において、溶出規格の下限（40%）、中央（50%）及び上限（60%）となる製剤をそれぞれ 2 個ずつ（酢酸セルロースのアセチル基含量が異なる）作成し、包装状態での予備的な安定性試験（40℃/75%RH, 6 ヶ月保存）において不純物（類縁物質）の増加や溶出性にも変化はみられていない。したがって、申請用安定性試験はアセチル基含量が規格幅中心付近の酢酸セルロースを用いてパイロットスケールで 3 ロット作成し実施する。

プロセスバリデーション/プロセス評価

臨床試験に用いた製剤、異なる原料特性、異なるスプレー液粘度によるパイロットスケールでのロット分析のデータを示す。実生産スケールで行うプロセスバリデーションはアセチル基含量が規格幅中心付近の酢酸セルロースを用いて 3 ロット作成し、実施する計画であることを述べる。

成分及び分量の記載例

コーティング処方における分量は、酢酸セルロースのアセチル基含量の規格幅中心値で 50%溶出を示す量を成分比は一定として記載する。コーティング量については、酢酸セルロースの特性に応じてデザインスペース内で調整することを、製造販売承認申請書の「成分及び分量又は本質」欄に記載する。2.3.P.1 も同様とする。

製造方法欄の記載例

## &lt;放出制御膜コーティング工程&gt;

前工程で得た素錠をコーティング機に入れ、排気温度『40℃』で図△に示すデザインスペースの範囲内で『目標質量』増量するまでコーティング液を乾燥しながら噴霧する。

【工程管理】 図△に示すデザインスペースに基づいて設定された質量になることを確認する

## &lt;用語の説明：コーティング液の調整&gt;

酢酸セルロース『A kg』、ヒプロメロース（2910）『B kg』及びマクロゴール 4000『C kg』にアセトン『D kg』及び精製水『E kg』を加えて攪拌、溶解した後、酸化チタン『F kg』を加えて攪拌、分散し、コーティング液とする。