
第2部 資料の概要

一般名 アモキノール

2.3 品質に関する概括資料

サクラ錠

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 処方

配合目的	規格	成分名	サクラ錠 30mg
			1 錠(103mg)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	葉添規	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。

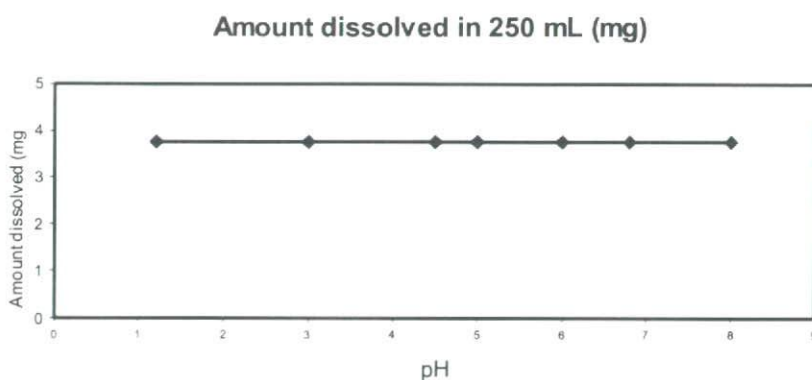


図 2.3.P.2.1-1 各種 pH 緩衝液に対するアモキノールの溶解性

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. 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5～50µm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.2.3-8 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

製剤開発を行うに当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 錠の総質量が約 100mg で直径を約 6mm とする。

3) 初期リスク評価

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。なお、ステアリン酸マグネシウムの比表面積が溶出性に影響を及ぼす可能性があるため、原材料管理として比表面積を測定する。

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以上とし、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

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、滑沢剤混合時間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。

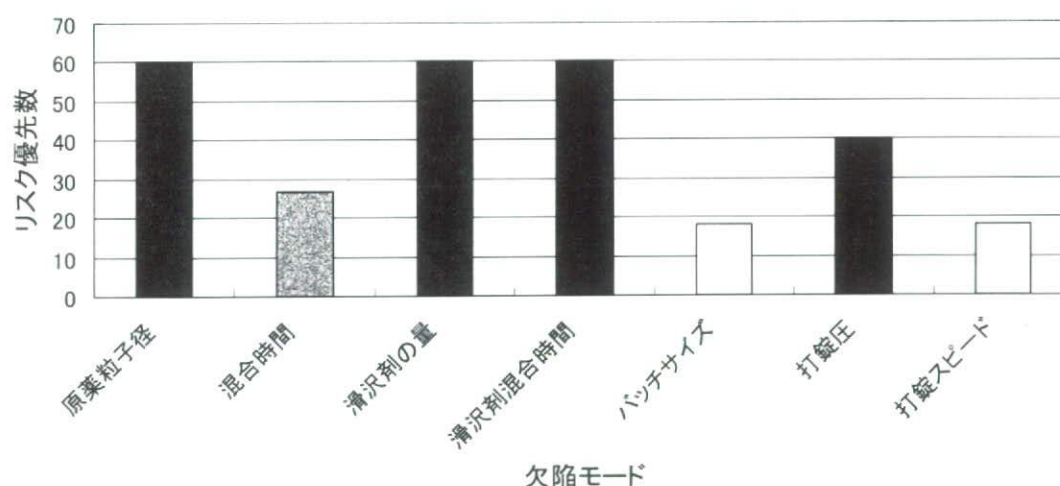


図 2.3.P.2.3-1 サクラ錠の製剤処方及び製造工程の FMEA リスク分析結果

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当たり、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て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。

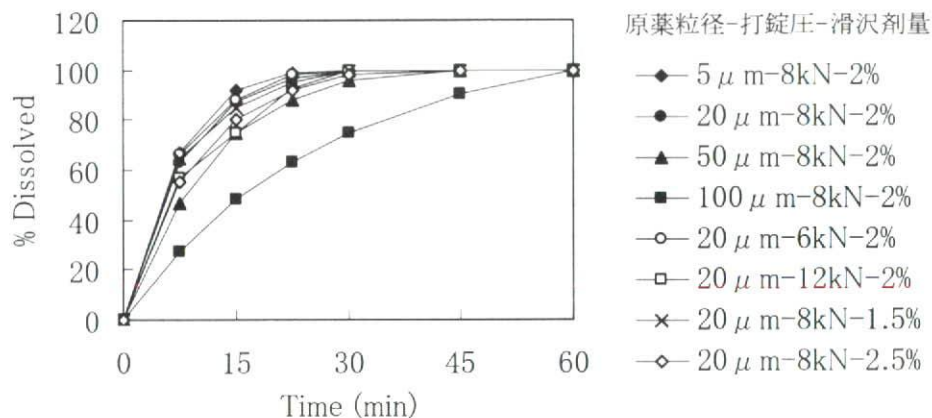


図 2.3.P.2.3-2 原薬粒子径 (D90%)、打錠圧又は滑沢剤量を変動した錠剤からの溶出プロファイル

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て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。

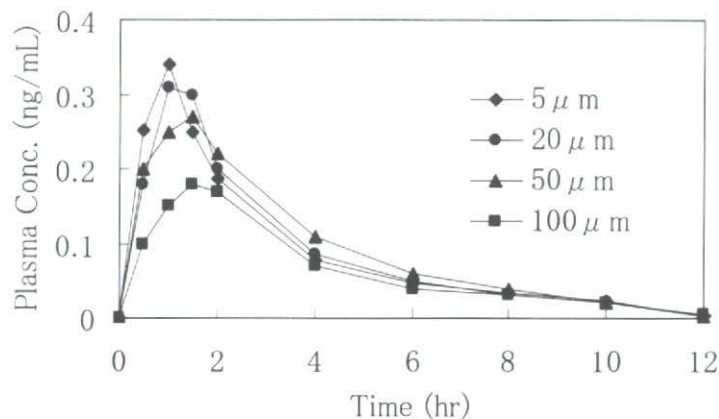


図 2.3.P.2.3-3 血中濃度プロファイル

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、本溶出試験法による評価を行うことによりデザインスペースを構築し、製造する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(D90)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た。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} 及び 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) 初期リスク評価で述べたように、アモキシ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。しか

しながら、粒子径の増大に伴い溶出率の低下、Cmax の低下及び Tmax の延長傾向を認めるため、より厳密に管理するため上限を 20 μ m にすることとした。

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、これらパラメータの溶出性並びに錠剤硬度に対する影響を確認でき、滑沢剤量として 2% の妥当性が確認できた。

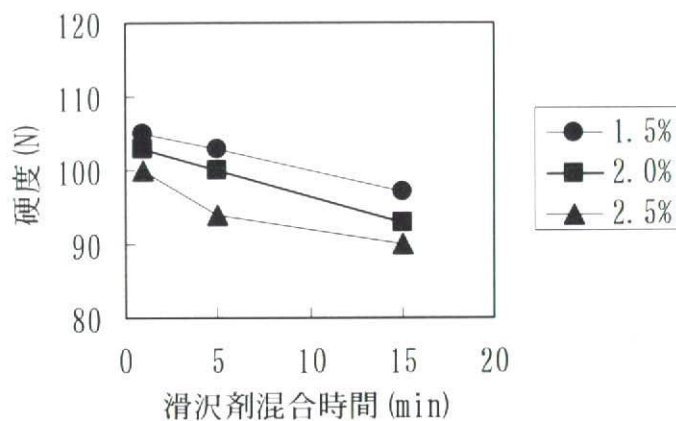


図 2.3.P.2.3-4 滑沢剤量及び滑沢剤混合時間と、錠剤硬度との相関

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(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	打錠圧 kN	含量均一性 試験	30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 μ m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 (μ m)	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。一方で因子の変動が重なった場合（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できると考える。しかしながら、混合均一性については打錠時にも影響を受けると考えられるため、打錠時のばらつきも考慮した上で、混合均一性の相対標準偏差が3%未満となった時点で混合を終了することとした。

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	■		■		
滑沢剤比表面積	■			■	■
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					
バッチサイズ					



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、並びにリスクスコアは低いものの混合時間を管理する必要のある滑沢剤混合工程を重要工程と判断した。

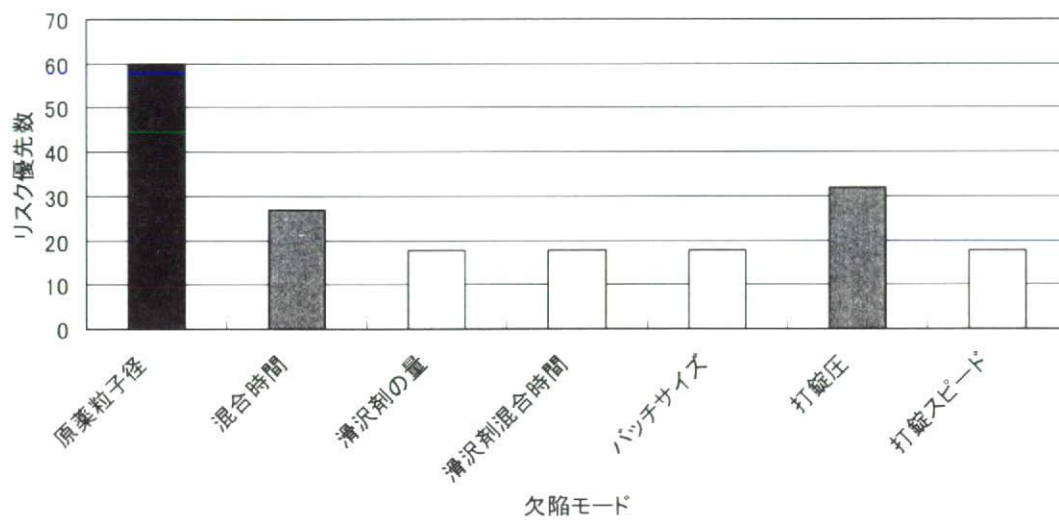


図 2. 3. P. 2. 3-6 サクラ錠の製造工程開発後の FMEA リスク分析結果

6) デザインスペースの検討及び構築

6)-1 品質特性の管理戦略検討

臨床上の品質を評価する上での指標となる特性である溶出性、含量均一性及び定量について管理戦略を検討した。

6)-1-1 溶出性

多次元解析を用いて原薬粒子径、滑沢剤比表面積、滑沢剤混合時間及び打錠圧が溶出性に及ぼす影響を明らかにした。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して管理することとした。

6)-1-2 含量均一性

前述 3)-1 混合工程の均一性に及ぼす影響の検討において、インプット変数（原薬粒子径）及び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。本検討を通じた混合工程の理解により、図 2.3.P.2.3-7 に示す異なる管理対象項目の組み合わせを有する 2 種類の管理戦略が考えられた。管理戦略 1 の場合、装置及びスケールに依存するパラメータが多く含まれていること、インライン NIR を用いて混合均一性を確認し（相対標準偏差 3%未満）、終点を管理することで、最終製剤が含量均一性試験に適合することを確認していることと、リアルタイムリリースの採用を考慮した上で、管理戦略 2 を採用することとした。

なお、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は、製造スケール及び装置に依存しないことを確認している。



図 2.3.P.2.3-7 混合工程の管理戦略

注) 管理戦略 1 を採用した場合、原薬粒子径をインプット変数とし、混合時間及び混合速度の工程パラメータとの組み合わせで三次元のデザインスペースを構築し、提案することが可能である。

6)-1-3 定量

多次元解析を用いてインプット変数（原薬粒子径）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。したがって、定量値に影響を与えるインプット変数はないと判断した。よって、定量の規格を設定し、管理戦略として、錠剤の平均質量を管理することとした。

6)-2 デザインスペースの構築

本品のデザインスペースは、前述の品質特性の管理戦略の検討を基に、工程インプット（インプット変数及び工程パラメータ）及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした。

6)-2-1 インプット変数

原薬粒子径が溶出性に最も影響を与え、5~20 μm の幅で管理することで最終製剤において期待する溶出性が得られることから、デザインスペース構築に際して、インプット変数とすることとした。

6)-2-2 工程パラメータ

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臨床上の品質を評価する上での指標となる品質特性に与える影響は低いことがわかった。これらの工程は、以下の管理を行うことで適切な品質の製剤を得ることを確認し、デザインスペースの構成要素とすることとした。

6)-2-2-1 混合工程

インライン NIR を用いて混合均一性を確認し、終点を管理することで、装置及び製造スケールに依存せず、最終製剤の適切な含量均一性が得られることが確認できていることから、デザインスペースとして NIR を用いて混合均一性の相対標準偏差を 3%未満で管理することとした。

6)-2-2-2 滑沢剤混合工程

小スケールでの検討において、滑沢剤量は 2%が妥当であることが確認でき、混合時間 1~15 分で錠剤の溶出性及び硬度に対して顕著な影響を与えないことが確認できているが、実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後に滑沢剤混合時間のデザインスペースを確立することとした。

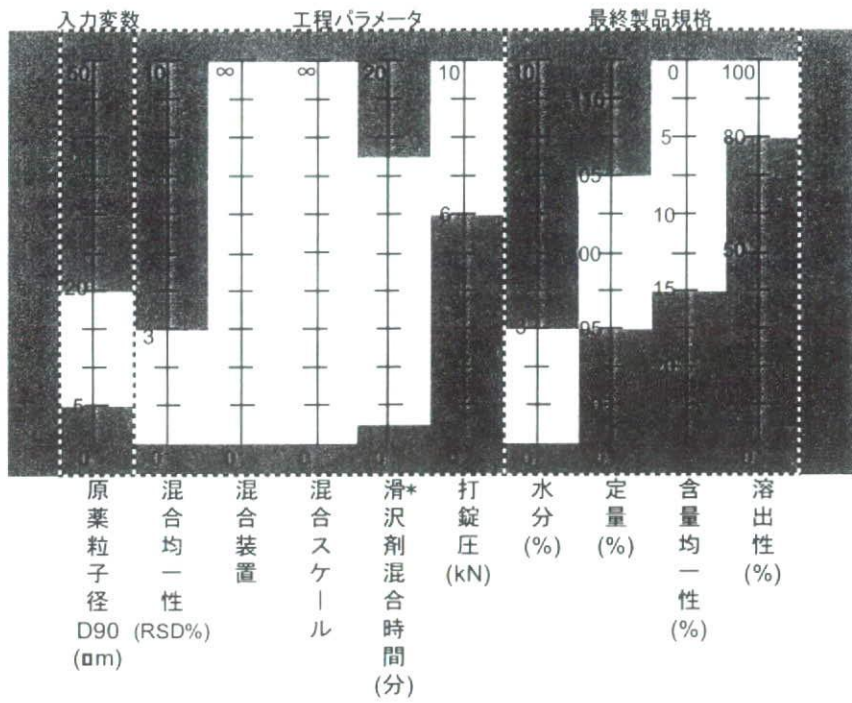
6)-2-2-3 打錠工程

打錠圧を 6~10kN で管理することにより、適切な品質の錠剤が得られることがわかったことから、デザインスペースとして設定することとした。

6)-3 最終製品規格

最終製剤の規格として、標的製品プロフィールにおいて、有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目としてあげていた定量、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。それぞれの規格値については、2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性に示している。

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たデザインスペースを構築し、図 2.3.P.2.3-8 に示した。



* : 実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後にデザインスペースを確立する

図 2. 3. P. 2. 3-8 サクラ錠のデザインスペース及び製品規格

7) 最終製剤の管理戦略

(1) 溶出性

図 2.3.P.2.3-5 より、品質に及ぼす影響が認められた、原薬粒子径、滑沢剤比表面積、滑沢剤混合時間及び平均打錠圧と溶出性の関係について多変量算法を確立し、最初の市販品の製造ラインに対してバリデートした。

規格及び試験方法に溶出性を設定するが、本算法を用いて製剤の溶出性の規格適合性が担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

(2) 含量均一性

混合工程においては、バリデートしたインライン NIR モニタリングシステムを設定した。よって、混合工程は一定の時間で終点管理するのではなく、フィードバック・ループにより管理することとした。

滑沢剤混合工程に先駆けて混合均一性を確保することで、錠剤の含量均一性を担保する。

また、打錠工程においては錠剤個々の打錠圧をモニタリングし、打錠圧が管理範囲に入らない錠剤は質量異常として排除し、錠剤を自動サンプリングし平均質量測定結果によりフィードバック制御する Auto Weight Control を用いて含量均一性を担保することにした。

混合工程に用いるインライン 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。

規格及び試験方法に製剤均一性（含量均一性）を設定するが、混合工程での混合均一性及び打錠工程での打錠圧のモニタリングにより錠剤の含量均一性を担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

(3) 含量（定量法）

規格及び試験方法に定量を設定するが、混合工程での混合末含量及び打錠後の錠剤の平均質量で有効成分含量を担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

打錠工程後の錠剤質量の測定法については、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。

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「2.3.P.5.1 規格及び試験方法」に記載の含量均一性*、溶出試験*及び含量(定量法)*を適用する。また年次安定性試験についても溶出試験*及び含量(定量法)*を適用する。

8) 管理戦略適用後のリスク評価

前述の管理戦略適用後の FMEA によるリスク分析は図 2.3.P.2.3-9 に示すとおりで、品質に影響を及ぼすパラメータは適切に管理できると考える。

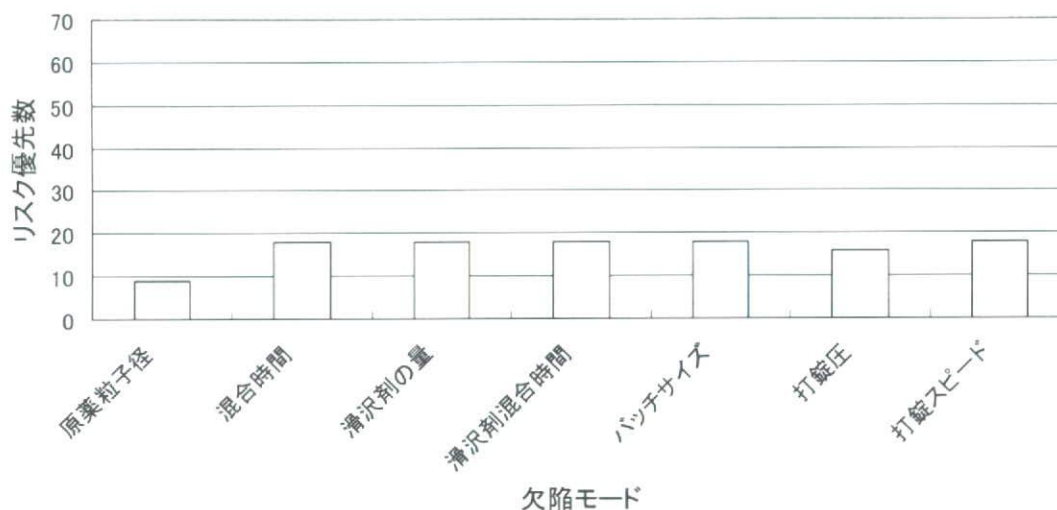


図 2.3.P.2.3-9 サクラ錠の管理戦略適用後の FMEA リスク分析結果

2.3.P.2.4 容器及び施栓系

安定性試験において、75%RH 以上の高湿度条件下で最大 3%の水分を吸着することがわかった。その後、包装・水蒸気透過試験により、ポリプロピレン・プリスター包装を施すことにより水分吸着を 3%以下で制御できることを確認した。

安定性試験及びデザインスペースの検討より、本品がデザインスペースの範囲内で製造され、ポリプロピレン・プリスター包装を施した場合、25℃で 24 箇月以上安定であることを確認した。

2.3.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴

微生物限度試験を設定しているが、以下の理由より出荷試験ごとに実施する必要はないと考える。

- アモキノールは微生物の増殖を促進する作用がないこと。
- 製剤製造に用いている水及び添加剤は局方に適合していること。
- 本品 10 ロットの出荷時に日局 微生物限度試験を実施すること。
- 毎年 1 ロットにつき安定性試験を実施し、モニターすること。

2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

錠剤のため記載しない。

2.3.P.3 製造（サクラ錠、コーティング錠剤）

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

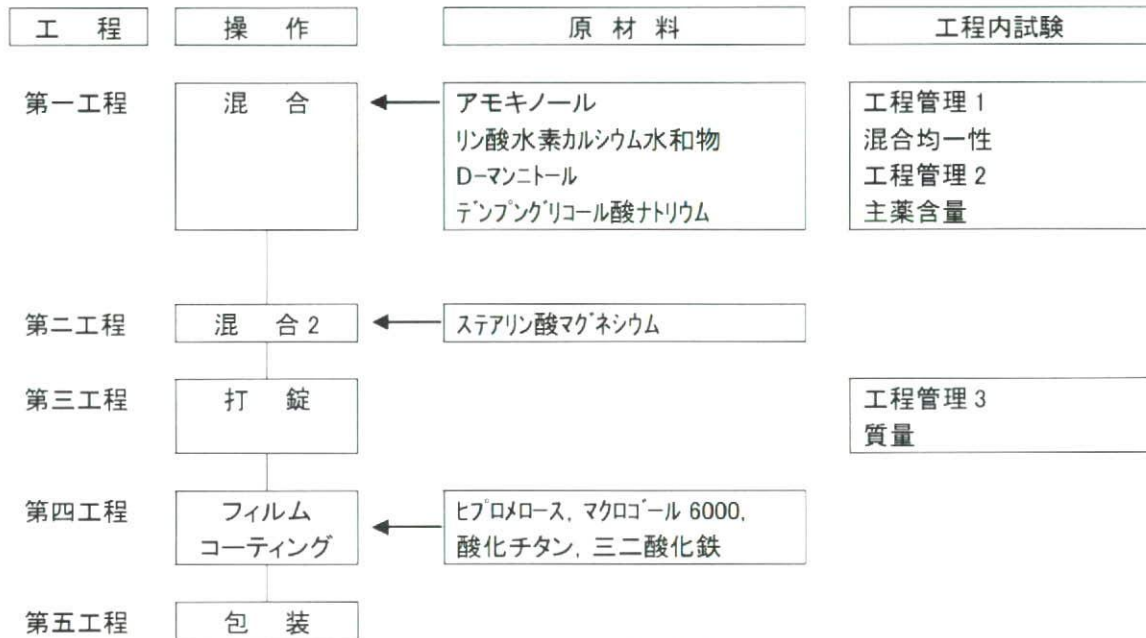


図 2.3.P.3.3-1 製造方法の概略

2.3.P.3.3.1 製造パラメータと設定値

表 2.3.P.3.3-1 各工程の製造パラメータと原料物性

原薬	粒子径	
ステアリン酸マグネシウム	比表面積	
混合工程	混合速度	XX rpm
	混合時間	設定基準以内の均一性を確認した時点で終了
滑沢剤	混合時間	XX ± X 分
打錠工程	充填速度	XXX
	打錠圧力	XX KN
	錠剤質量	XXX ± X mg