

前文

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) は、製品研究開発と品質管理に、最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れた「より進んだクオリティバイデザイン (Quality by Design : QbD) 手法」を適用することにより、規制の弾力的な運用を実施するという方針を打ち出した。この QbD 手法を適用した製品開発研究の具体例を示すことは、規制当局と企業が共通の基盤に立って医薬品開発研究を評価することにつながると考えられる。

企業が ICH Q8 (R2) に定義されているより進んだ QbD 手法を適用することのメリットの一つとして、深い工程理解や工程解析技術 (Process Analytical Technology : PAT) を適用することによって、「リアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing : RTRT)」を採用できる可能性が挙げられる。製薬企業にとって大きなメリットにつながる「RTRT の恩恵」があるにもかかわらず、より進んだ QbD 手法を実践することによる RTRT を適用した事例が決して多いとは言えないのが実情であり、特に内資系企業においてその傾向が顕著であることは否めない。その原因として、Q8 に定義されているデザインスペースと RTRT の関係が捕らえにくいこと、そしてモックやケーススタディに記載されている「デザインスペース構築」に高いハードルがあることが考えられた。

デザインスペースと RTRT の関係を考察する上で、「物質特性」と「工程パラメータ」がキーワードとなる。厚生労働科学研究 品質に関する概括資料 P2 モックアップ (記載例) の「サクラ錠」のデザインスペースを構成する因子には、原薬粒子径等いわゆる「物質特性」と、滑沢剤混合時間や打錠圧といった「工程パラメータ」が含まれている。そして承認申請書 製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップ (記載例) の RTRT の溶出率計算式では、物質特性である原薬粒子径、滑沢剤の比表面積に加え、工程パラメータである滑沢剤混合時間や打錠圧が RTRT の計算式に含まれ、承認申請書の「規格及び試験方法欄」に記載されている。しかしながら工程パラメータについて考えると、例えば実生産設備の混合機を変更した場合、適正な混合状態を得るために既存機とは異なる混合時間を設定する可能性がある。この場合、「サクラ錠」の戦略では混合時間について一部変更申請が発生する可能性が高い。これはデザインスペースや RTRT を構成する因子に工程パラメータを用いると、レギュラトリーフレキシビリティが向上するはずのより進んだ QbD 手法が、逆に企業にとって足かせになるリスクさえはらんでいることを示している。

そこで本分科会では「デザインスペースや RTRT を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTRT の因子とデザインスペースの因子を直結させる」という命題を解決する手段として「RTRT に用いる重要物質特性 (Critical Material Attribute : CMA) でデザインスペースを作る」という考えを採用したサクラ開花錠のモックアップ CTD を作成することとした。本アプローチでは、RTRT にも用いるデザインスペースの構成因子が機器や工程パラメータ、更には製造サイトや装置等に依存しない。本モックは、PAT 技術を用いて CMA を適切な範囲に管理するように工程パラメータを制御する戦略としている。また、製剤の製法に内資系の企業が汎用する流動層造粒法を採用し、これに製剤均一性試験について RTRT を行う際の Large-N 規格や、高度な管理戦略事例を盛り込んだモックアップとすることを目標とした。

内容

- 2.3.P.1 製剤及び処方（サクラ開花錠、コーティング錠剤）
- 2.3.P.2 製剤開発の経緯（サクラ開花錠、コーティング錠剤）
 - 2.3.P.2.1 製剤成分
 - 2.3.P.2.1.1 原薬
 - 2.3.P.2.1.2 添加剤
 - 2.3.P.2.2 製剤
 - 2.3.P.2.2.1 製剤設計
 - 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 製造工程の開発の経緯
 - 2.3.P.2.3.1 初期リスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.2 各 CQA に影響する CMA の決定
 - 2.3.P.2.3.2.1 潜在的 CMA (p-CMA) の抽出
 - 2.3.P.2.3.2.2 CMA の特定
 - 2.3.P.2.3.3 各 CMA に影響する CPP の決定
 - 2.3.P.2.3.3.1 潜在的 CPP (p-CPP) の抽出
 - 2.3.P.2.3.3.2 CPP の特定
 - 2.3.P.2.3.4 管理戦略の構築
 - 2.3.P.2.3.4.1 CQA 製剤均一性
 - 2.3.P.2.3.4.2 CQA 含量
 - 2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性
 - 2.3.P.2.3.4.4 CQA 以外の規格項目
 - 2.3.P.2.3.5 管理戦略適用後のリスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.5.1 CMA のリスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.5.2 CPP のリスクアセスメント
 - 2.3.P.2.3.5.3 検証的リスクアセスメント
 - 2.3.P.2.4 容器及び施栓系

- 2.3.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴
- 2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との整合性
- 2.3.P.3 製造
 - 2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール
 - 2.3.P.3.3.1 製造パラメータと設定値
 - 2.3.P.3.3.2 管理方法
 - 2.3.P.3.3.3 品質特性のモニター方法
 - 2.3.P.3.3.3.1 造粒工程
 - 2.3.P.3.3.3.2 打錠工程
 - 2.3.P.3.3.3.3 検査工程
 - 2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理
 - 2.3.P.3.4.1 RTRT の対象試験項目
 - 2.3.P.3.4.1.1 性状（外観）（RTRT）
 - 2.3.P.3.4.1.2 確認試験（RTRT）
 - 2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性
 - 2.3.P.3.4.1.4 溶出性
 - 2.3.P.3.4.1.5 含量
- 2.3.P.3.5 プロセスバリデーション／プロセス評価
- 2.3.P.5 製剤の管理
 - 2.3.P.5.1 規格及び試験方法
 - 2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）
 - 2.3.P.5.2.1 性状
 - 2.3.P.5.2.1.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.1.2 通常の試験方法
 - 2.3.P.5.2.2 確認試験
 - 2.3.P.5.2.2.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.2.2 通常の試験方法

- 2.3.P.5.2.3 製剤均一性
 - 2.3.P.5.2.3.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.3.2 通常の試験方法
- 2.3.P.5.2.4 溶出性
 - 2.3.P.5.2.4.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.4.2 通常の試験方法
- 2.3.P.5.2.5 含量
 - 2.3.P.5.2.5.1 RTRT の試験方法
 - 2.3.P.5.2.5.2 通常の試験方法

- 2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
 - 2.3.P.5.3.1 RTRT の試験方法（分析方法）のバリデーション
 - 2.3.P.5.3.1.1 素錠主薬濃度<オンライン NIR 法>
 - 2.3.P.5.3.1.2 確認試験<アットライン NIR 法>
 - 2.3.P.5.3.2 安定性試験に必要な試験方法（分析方法）のバリデーション

- 2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性
 - 2.3.P.5.6.3 製剤均一性
 - 2.3.P.5.6.3.1 製剤均一性（RTRT）
 - 2.3.P.5.6.4 溶出性
 - 2.3.P.5.6.4.1 溶出性（通常試験）
 - 2.3.P.5.6.4.1 溶出性（RTRT）
 - 2.3.P.5.6.5 含量

サクラ開花錠モック 添付資料

「製剤均一性にリアルタイムリリース試験を採用するときの規格の妥当性について」

2.3 品質に関する概括資料

サクラ開花錠

2.3.P.1 製剤及び処方（サクラ開花錠、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 サクラ開花錠の組成

配合目的	規格	成分名	配合量
有効成分	別紙規格	プラナス	20 mg
賦形剤	日局	乳糖水和物	適量
賦形剤	日局	結晶セルロース ^{a)}	20 mg
結合剤	日局	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
崩壊剤	日局	クロスカルメロースナトリウム	10 mg
顆粒 小計			192 mg
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
素錠 小計			194 mg
コーティング剤	日局	ヒプロメロース ^{b)}	4.8 mg
光沢化剤	日局	マクロゴール 6000	0.6 mg
着色剤	日局	酸化チタン	0.6 mg
着色剤	薬添規	三二酸化鉄	微量
コーティング層 小計			6 mg
合計			200 mg
容器及び施栓系			PTP/Al ^{c)} 500 錠/瓶 ^{d)}

a) 平均重合度 100~350、乾燥減量 7.0%以下、かさ密度 0.10~0.46 g/cm³

b) 置換度タイプ：2910、粘度：6 mPa·s

c) 片面ポリプロピレン、片面アルミニウム箔

d) ポリエチレン瓶 + 樹脂キャップ

2.3.P.2 製剤開発の経緯（サクラ開花錠、コーティング錠剤）

2.3.P.2.1 製剤成分

2.3.P.2.1.1 原薬

本品の有効成分であるプラナスの物理的・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 の塩基性化合物であり、濡れ性が悪く金属付着性を有する。また、37°C において pH の上昇とともに溶解度は低下し、アルカリ性溶液では低い溶解度を示す。本品の有効成分含量が 20 mg であることから、生物薬剤学的製剤分類（BCS）によると溶解性が低い化合物となる。25°C における 1-オクタノール/水分配係数（log D）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である。以上の結果より、プラナスは BCS クラス 2（低溶解性/高透過性）の化合物である。

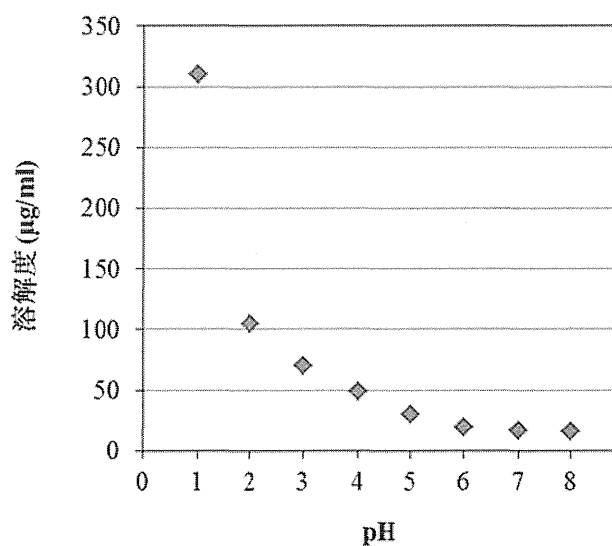


図 2.3.P.2.1-1 各種 pH 緩衝液に対するプラナスの溶解性

2.3.P.2.1.2 添加剤

サクラ開花錠に使用した添加剤は、配合変化試験の結果、外観変化や類縁物質の増加、また含量低下を認めず、配合適性が良好であった。賦形剤として、乳糖水和物、D-マンニトール及び結晶セルロースを用いて素錠を製造し、得られた素錠の溶出性及び硬度を指標とした評価を実施した。その結果、乳糖水和物と結晶セルロースを組み合わせた処方が最も溶出速度が速やか、かつ十分な硬度を有することが確認されたことから、賦形剤として乳糖水和物及び結晶セルロースを選択した。崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルメロースカルシウム及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから成る素錠をそれぞれ製造し、得られた素錠の溶出性を評価した。その結果、速やかな溶出性を示したクロスカルメロースナトリウムを選択した。結合剤及び滑沢剤は、それぞれ汎用されるヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを選択した。

原薬が光によって着色することから、光安定性を考慮してサクラ開花錠はコーティング錠とした。原薬との配合安定性が良好であることが確認されているコーティング剤から、一般的に使用しているヒプロメロース、酸化チタン及びマクロゴール 6000 を選択した。またコーティング剤には三二酸化鉄を添加し、コーティング錠としての外観は淡赤色とした。

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 以下、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 (Design of Experiment、以下 DoE) の利用、品質リスクマネジメントの利用、さらに、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 (Critical Quality Attribute、以下 CQA) 及び重要工程パラメータ (Critical Process Parameter、以下 CPP) 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試験 (Real Time Release Testing、以下 RTRT) 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. 目標製品品質プロファイル (Quality Target Product Profile、以下 QTPP) の設定及び初期リスクアセスメント
2. 製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤の CQA の特定
3. 以下に示す潜在的な重要物質特性 (Potential Critical Material Attribute、以下 p-CMA) が CQA に及ぼす影響の評価、及び重要物質特性 (Critical Material Attribute、以下 CMA) ^(注) の特定
 - 原薬粒子径
 - 造粒顆粒の粒子径
 - 混合均一性
 - 滑沢剤表面積
 - 滑沢剤の展延
 - 打錠時の含量偏析
 - 素錠質量
 - 素錠の質量偏差- 素錠硬度
4. 以下に示す潜在的な重要工程パラメータ (Potential Critical Process Parameter、以下 p-CPP) が CMA に及ぼす影響の評価、及び重要工程パラメータ (Critical Process Parameter、以下 CPP) の特定
 - 給気風量
 - 給気温度
 - スプレー速度
 - 打錠回転数- 打錠圧
4. 管理戦略の構築
5. 管理戦略適用後のリスクアセスメント
6. 検証的リスクアセスメント

上記のアプローチに従い、初期リスクアセスメントでは予備危険源分析 (Preliminary Hazard Analysis、以下 PHA) を用い、製造工程のリスクアセスメント及び管理戦略適用後のリスクアセスメントでは欠陥モード影響解析 (Failure Mode Effects Analysis、以下 FMEA) を用いた。

本剤のリスクアセスメント結果に基づき製剤開発を行った結果、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度、素錠質量、素錠の質量偏差及び打錠時の含量偏析は、初期リスクアセスメントで高リスクと判断した CQA である溶出性、製剤均一性及び含量に影響を及ぼすことがわかったため CMA と定義した。最終的に原薬粒子径は原薬の規格として設定し、造粒顆粒粒子径及び素錠硬度は溶出性を確保するためのデザインスペース内で管理し、素錠質量及び素錠の質量偏差は工程内試験として管理することとした。また打錠時の含量偏析が許容範囲であることを打錠中に確認する目的で、素錠の主薬濃度を近赤外吸収スペクトル測定法 (以下 NIR 法) を用いて時系列的にモニタリングすることとした。造粒工程における造粒顆粒粒子径、打錠工程における素錠硬度及び素錠質量/質量偏差、更に素錠中主薬濃度に対して、各単位操作における CPP を工程分析技術 (Process Analytical

Technology、以下 PAT) を用いてフィードバック制御することとした。以上の管理を適用し、かつ溶出性、製剤均一性及び含量の各 CQA について、それぞれのモデルや計算式にもとづいた値を試験成績値とすることで、RTRT を適用することが可能であると判断した。

確認試験については検査工程における工程試験として NIR 法を適用し、原薬の特異的なピークを示す波数領域のスペクトルを用いて構築した判別モデルを用いることで、RTRT が適用可能であると判断した。さらに、性状（外観）も、検査工程で工程試験として実施することで RTRT が適用可能であると判断した。

注：重要物質特性（Critical Material Attribute：CMA）はいわゆる「ICH 用語」ではない。本モックでは前文に記載したように「デザインスペースや RTRT を構成する因子から工程パラメータをできるだけ排除し、RTRT の因子とデザインスペースの因子を直結させる」という命題を解決する手段として「RTRT に用いる重要物質特性（Critical Material Attribute：CMA）でデザインスペースを作る」というコンセプトから CMA という用語を定義した。ICH で定義されていない用語を用いる場合には、その定義を CTD 中に明記する必要がある。

2) QTPP

製剤開発を行うにあたり考慮したサクラ開花錠の QTPP を表 2.3.P.2.2-1 に示す。

表 2.3.P.2.2-1 サクラ開花錠の QTPP

	目標	関連する評価項目
含量及び剤形	プラナスを 20 mg 含有するフィルムコーティング錠	性状（外観）、確認試験、製剤均一性、含量
規格	各評価項目の基準に適合	性状（外観）、確認試験、純度試験 ^{a)} 、製剤均一性、溶出性、含量
安定性	室温で有効期間 3 年以上を確保	性状（外観）、純度試験 ^{a)} 、溶出性、含量

a: 検討結果より最終的に規格項目として採用しないこととした。

2.3.P.2.2.1 製剤設計

2.3.P.2.2.1.1 原薬に示したように、プラナスは金属付着性が高く、かつ流動性が悪い特性を有することから、サクラ開花錠の製法は湿式造粒法のうち流動層造粒法を採用して臨床試験用の治験薬を製造した。

2.3.P.2.2.1.2 添加剤に記載した添加剤を用い、製剤処方最適化を実施した。崩壊剤、結合剤及び滑沢剤の各添加量は、DoEに基づき各添加量として3水準を設定し、得られた処方を用いて製した素錠の溶出性及び硬度を評価することにより決定した。解析により得られた最適解をもとに質量比として、崩壊剤は5%、結合剤は3%及び滑沢剤は1%に設定した。後に示すCQA及びCMAである溶出性及び素錠硬度は、最適解を含む広い範囲で満たされることが確認され、確立した処方は製剤CQAに対して頑健であることが確認された。コーティング剤の量に関しては、コーティング量と光安定性の関係から対製剤質量比として3%に設定した。

臨床試験に使用した5 mg 錠、10 mg 錠、及び20 mg 錠の処方並びに申請する20 mg 錠の処方を、表2.3.P.2.2-2に示す。申請する20 mg 錠は、臨床段階から市販まで素錠の処方は同一であるが、コーティング処方は臨床段階では一貫して白色を用いていたのに対し、市販製剤は淡赤色のコーティング処方とした。

表 2.3.P.2.2-2 臨床試験に使用した製剤と市販製剤の処方一覧表

ロット番号	治験 1	治験 2	治験 3	申請 1, 2, 3	
表示含量	5 mg	10 mg	20 mg	20 mg	
製造スケール	50 万錠	50 万錠	50 万錠	10 万錠*	
製造年月日	20XX 年 4 月	20XX 年 4 月	20XX 年 4 月	20XX 年 4 月	
製造場所	XX 株式会社 治験薬製造設備				
製造工程	造粒 → 混合 → 打錠 → コーティング				
成分・添加量 (mg/錠)	プラナス	5.0	10.0	20.0	20.0
	乳糖水和物	151.0	146.0	136.0	136.0
	結晶セルロース	20.0	20.0	20.0	20.0
	クロスカルメロースナトリウム	10.0	10.0	10.0	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	6.0	6.0	6.0	6.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0	2.0
素錠小計 (mg)	194.0	194.0	194.0	194.0	
成分・添加量 (mg/錠)	ヒプロメロース	4.8	4.8	4.8	4.8
	マクロゴール 6000	0.6	0.6	0.6	0.6
	酸化チタン	0.6	0.6	0.6	0.6
	三酸化鉄	-	-	-	0.01
錠剤合計 (mg)	200.0	200.0	200.0	200.0	
用途	第 III 相臨床試験	第 III 相臨床試験	第 III 相臨床試験	安定性試験	
使用原薬ロット番号	治験 A	治験 B	治験 C	市販 A, B, C	

*：市販用製剤の生産スケールは100万錠であるため、1/10スケール製造の錠剤を安定性試験に使用した

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 物理的・化学的及び生物学的性質

申請製剤20 mg 錠（ロット番号：申請1）を対象とし、日本薬局方溶出試験第1液（JP-1）、薄めたMcIlvaineの緩衝液pH 4.0、日本薬局方溶出試験第2液（JP-2）、及び水を試験液に用い、パドル回転数毎分50回転により溶出試験を行った。図2.3.P.2.2-1に示したように製剤の溶出性は溶解度を反映し、pH上昇に伴い溶出速度は低下した。

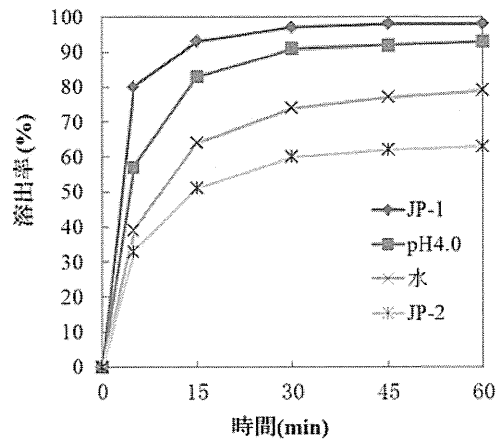


図 2.3.P.2.2-1 申請製剤の溶出プロファイル

第 III 相臨床試験に用いた 20 mg 製剤の溶出プロファイルより、規程時間に 85%以上溶出する試験液のうち、溶出速度の遅い pH 4.0 の薄めた McIlvaine 緩衝液での溶出性を製造工程開発におけるリスクアセスメントの指標として用いた。

2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯

製造工程は、開発初期から申請製剤まで同一である。すなわち、流動層造粒乾燥機による造粒、乾燥、並びにスクリーニングミルによる整粒を行う第一工程（造粒工程）、顆粒と滑沢剤を混合する第二工程（混合工程）、第三工程（打錠工程）、第四工程（コーティング工程）、第五工程（検査工程）、第六工程（包装工程）とし、各工程で使用する機器は、開発初期から第 III 相試験用製剤及び申請製剤製造まで実生産予定機と同一又は同一原理のものを用いた。また原薬粉碎は、原薬の製造工程で実施した。

図 2.3.P.2.3-1 にサクラ開花錠で構築した QbD 戦略の全体像を示す。製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤 CQA（性状、確認試験、製剤均一性、含量、溶出性、純度）について初期リスクアセスメントを行い、高リスクと判断した CQA（製剤均一性、含量、溶出性）を抽出した（図 2.3.P.2.3-2）。リスクが残存する CQA に、一般的に影響を与える物質特性（Material Attribute、以下 MA）をブレインストーミング等の手法でもれなく洗い出し、その開発品目や活用しうる他の製品の知識に基づいたリスクアセスメント/実験研究を通じて p-CMA を抽出し、更に知識を深めることで CMA を特定した。次にこの CMA に一般的に影響を与える工程パラメータ（Process Parameter、以下 PP）をすべて洗い出し、リスクアセスメントや実験を通じて p-CPP を抽出し、更に知識を深めることで CPP を特定した。この CMA を常に適切な範囲で制御するための CPP の管理、ここでは PAT フィードバックシステムを用いることで、ライフサイクルを通じて CQA を保証し続けることが可能となった。

後述するように、溶出性の CQA に関してはこの CMA の「適切な範囲」をデザインスペースとして定義することとした。一般的に製剤製造機器には機器固有の機器定数が存在する。例えば打錠機では、望ましい錠剤硬度を得るための打錠圧は、操作原理の同じロータリー打錠機であっても機器間で異なることが多々ある。これら機器固有のパラメータを勘案すると、QTPP を達成するための CQA を保証し続けるためには、打錠圧といった PP を適切な範囲で管理すること以上に素錠硬度といった CMA を適切に管理することが重要であると考えられた。そして、CMA に影響を与える CPP を「目標とする CMA の値」になるように PAT を用いてフィードバック制御することで、CQA をライフサイクルを通じて保証し続けることが可能となり、継続的改善を意図した ongoing process verification^(注)の概念にも合致すると考えられた。つまり CMA をデザインスペースの入力因子とすることで、操作原理が同じであれば製造機器の変更があった場合にも、継続的に QTPP を満たす製品を製造し続けることが可能となると考えられた。

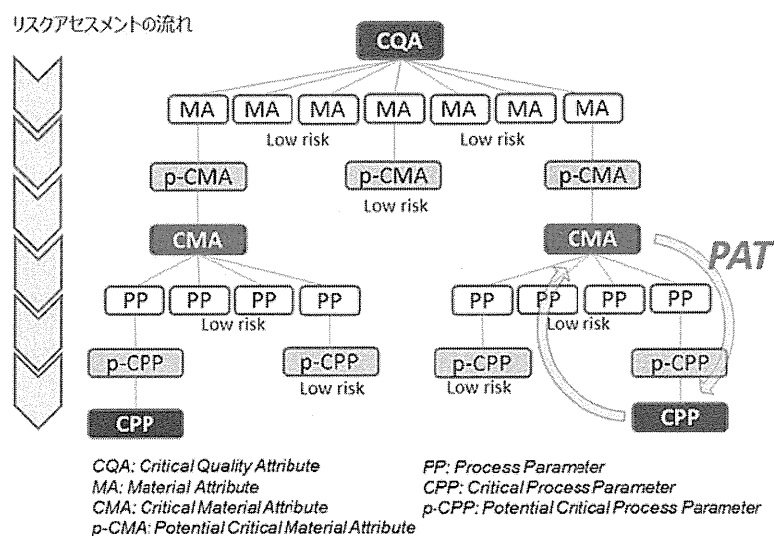


図 2.3.P.2.3-1 サクラ開花錠 QbD 戦略の全体像

注：ongoing process verification（日常的工程確認）とは、プロセスバリデーション成立後、商業生産において当該プロセスがバリデートされた状態を維持しているかを適宜、確認することを指す。具体的には、GMP 省令（第 13 条バリデーション）に基づくバリデーション基準 3）バリデーションの目的の下線部分の行為を意味する。なお、本用語は ICH QIWG の教育資料では用いられているものの ICH ガイドラインでは定義されていない。

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下この基準において「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。この目的を達成するために、医薬品開発、日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。また、医薬品開発あるいは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には、必要な技術移転を実施すること。

FDA の Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices では、continued process verification の用語が用いられているが、PAT ツール（連続モニター）の手法のことを指す Continuous Process Verification（ICH Q8）と混同される可能性が高く、かつ、略語（CPV）とした場合は全く区別出来なくなる。そのため、当研究では、ongoing process verification の用語を使用している。関係者間での混乱を避けるために当研究班としては、ongoing process verification（日常的工程確認）の用語を使用することを推奨する。

2.3.P.2.3.1 初期リスクアセスメント

2.3.S.1.3 一般特性に示した物理的・化学的性質、及び臨床用製剤の製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識より、本品の QTPP を達成するために必要と考えられた CQA として、性状、確認試験、製剤均一性、含量、溶出性及び純度を設定した。これら CQA に対して本品の品質に影響する初期リスクアセスメントを PHA を用いて行った結果を図 2.3.P.2.3-2 に示した。PHA の詳細については 3.2.P.2.3 に示した。

サクラ開花錠 20 mg が有すべき QTPP 及び初期リスクアセスメント結果に基づき、製剤均一性は原薬粒子径、混合均一性、素錠質量/質量偏差及び含量偏析の変動に影響を受け、患者に対する有効性・安全性に影響する可能性があるため、高リスクとした。含量は素錠質量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるため、高リスクとした。溶出性は原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合時の滑沢剤展延、打錠圧/素錠硬度及びコーティング膜量の変動に影響を受け、有効性・安全性に影響する可能性があるため、高リスクとした。CQA のうち、性状については最後のコーティング工程のみが影響しうるが、治験薬及び開発段階の実績より問題ないことが確認されており、患者に対する有効性・安全性に影響するリスクは低いと考え、規格試験、あるいはそれに準じる試験を設定し、管理することとした。確認試験は、製造上変動因子の影響を受けないことが明らかとなっており、患者に対する有効性・安全性に影響するリスクは低いと考え、規格試験、あるいはそれに準じる試験を設定することとした。また、配合変化試験、治験薬及び開発段階の各含量製剤の製造結果より、製造工程において製剤中の類縁物質の増加がないことから、規格試験として設定しなかった純度試験についても原薬の純度が規格内に管理されていれば、有効性・安全性に影響するリスクは低いと判断した。さらに、配合変化が起きない添加剤を選択していること、臨床試験用の治験薬及び開発段階の各含量製剤の安定性試験結果より、保存中に性状、含量、溶出性及び純度等の品質に変化が認められなかったことから、初期品質が確保されていれば、保存後の製剤において有効性・安全性に影響する品質変化が生じるリスクは低いと判断した。初期リスクアセスメントにて低リスクと判断した項目（性状、確認試験及び純度試験）の妥当性検証については、2.3.P.5.4 のロット分析結果、2.3.P.5.6.6 規格に設定しない試験項目及び 2.3.P.8 安定性の項に記載した。

CQA	原薬	添加剤	造粒	混合	打錠	コーティング	根拠
性状							影響する可能性のあるコーティング工程は、治験薬及び開発段階の実績より問題なく、有効性・安全性に影響するリスクは低い
確認試験							製造上変動因子の影響を受けず、有効性・安全性にも影響するリスクは低い
製剤均一性							原薬粒子径、混合工程の混合均一性、打錠工程の素錠質量/質量偏差及び含量偏析は製剤均一性に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
含量							打錠工程の素錠質量は含量に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
溶出性							原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合時の滑沢剤展延、打錠圧/素錠硬度、コーティング膜量は溶出に影響を与え、有効性・安全性に影響する可能性がある
純度							製剤製造工程で増加しないことが確認されており、原薬が規格内に管理されていれば、有効性・安全性に影響するリスクは低い

*安定性試験保存サンプルの各 CQA を評価したところ、品質に変化がなく、初期品質が確保されていれば問題ないことが確認されている。

-低リスク
 -高リスク

図 2.3.P.2.3-2 初期リスクアセスメント要約

2.3.P.2.3.2 各 CQA に影響する CMA の決定

2.3.P.2.3.2.1 潜在的 CMA (p-CMA) の抽出

サクラ開花錠の各 CQA に対し、一般的に影響しうる MA を表 2.3.P.2.3-1 に列挙した。その中から、第 III 相臨床試験用製剤開発までの製剤開発で得られた知識も活用した初期リスクアセスメントで、高リスクと考えられた CQA (製剤均一性、含量、溶出性) に対する p-CMA を抽出した (詳細は 3.2.P.2.3 参照)。抽出された p-CMA は、原薬粒子径、混合顆粒の混合均一性、打錠時の顆粒の含量偏析、素錠質量、素錠の質量偏差、滑沢剤表面積、造粒顆粒粒子径、滑沢剤の展延及び素錠硬度である。初期リスクアセスメントで挙げたコーティング膜量のリスクは、広い範囲で溶出に影響を与えないことが確認されたことから p-CMA とはしなかった。

リスクアセスメントを実施するにあたり、QTPP、CQA、p-CMA の関係を石川ダイアグラムの形で図 2.3.P.2.3-3 にまとめた。これら p-CMA に対して FMEA を用いてリスクアセスメントを行った。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 (Risk Priority Number、以下 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.2.3-4 及び表 2.3.P.2.3-2 に示すとおり各 CQA に対して抽出された p-CMA はいずれも中リスク、あるいは高リスクであった。

表 2.3.P.2.3-1 CQA に影響しうる MA

	因子
原薬	付着性、流動性、転移、水分、凝集性、吸湿性、溶解性、融点、物理的安定性 (潮解性、風解性、昇華性など)、化学的安定性、粒子形状、粒子径 (粒度分布)、残留溶媒、ぬれ性、比表面積、状態変化 (ゲル化など)
添加剤	付着性、流動性、堆積性、結晶形、転移、水分、凝集性、吸湿性、溶解性、融点、物理的安定性 (潮解性、風解性、昇華性など)、メーカー (サプライヤー、サイトなど)、グレード、由来原料、含有成分の純度、製法、表面状態、原薬との配合適性 (吸着など)、添加剤同士の相互作用、圧縮成形性、粒子径、ぬれ性、表面積
造粒	粒度分布 (粒子径)、結合剤 (濃度、粘度、種類)、乾燥後水分、造粒中水分、顆粒の表面状態 (ぬれ性)、吸湿による化学変化、加熱による分解、粒子形状、比容積、粒度別含量、流動性、顆粒強度、機器の材質
混合	流動性、粒子径、粒子形状、混合均一性、比容積、滑沢剤の展延性、顆粒強度、機器の材質
打錠	顆粒の粒度、顆粒中の滑沢剤の分散性、吸湿による化学変化、加熱による分解、含量偏析、素錠質量、質量偏差、崩壊性、素錠硬度/錠剤密度/錠厚、素錠の溶出性、割線・刻印の有無、機器の材質
コーティング	吸湿による化学変化、加熱による分解、錠剤質量 (コーティング膜量)、硬度、崩壊性、コーティング剤 (濃度、粘度、種類)、コーティング膜の強度、コーティング中水分、乾燥後の水分、割線・刻印の有無、摩損・ワレ・カケ、機器の材質

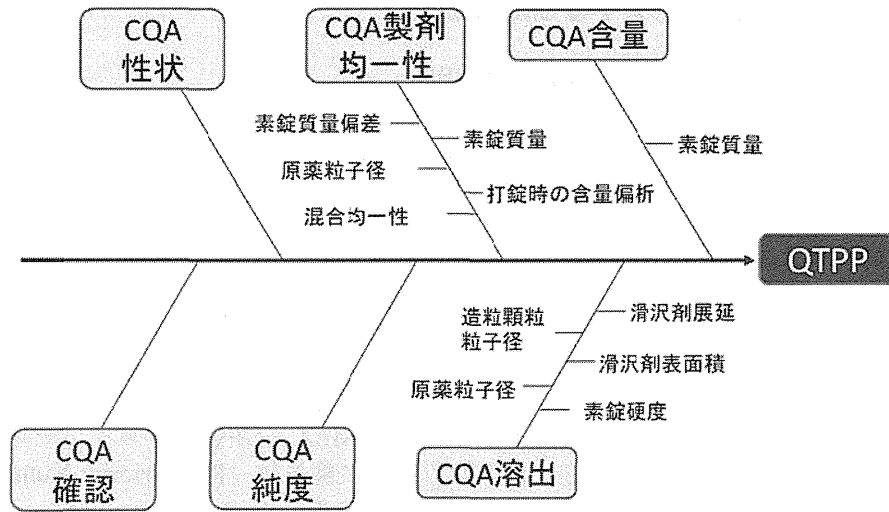


図 2.3.P.2.3-3 QTPP、CQA、p-CMA の関係

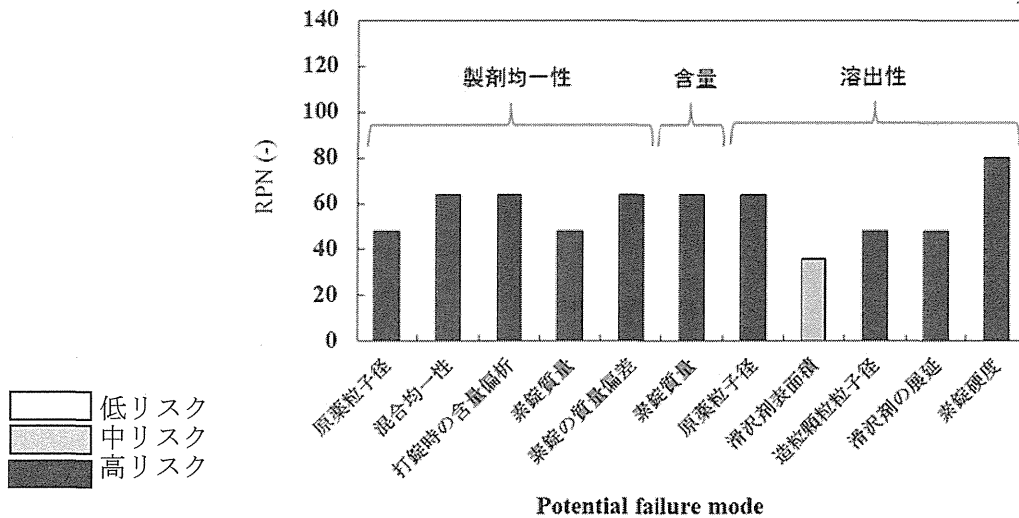


図 2.3.P.2.3-4 サクラ開花錠の製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-2 サクラ開花錠の製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果 (スコアの詳細は 3.2.P.2.3 参照)

CQA	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	RPN ^{a)}
製剤均一性	原薬粒子径	不均一	3	4	4	48
	混合均一性	不均一	4	4	4	64
	打錠時の含量偏析	不均一	4	4	4	64
	素錠質量	不均一	4	3	4	48
	素錠の質量偏差	不均一	4	4	4	64
含量	素錠質量	含量変動	4	4	4	64
溶出性	原薬粒子径	溶出変動	4	4	4	64
	滑沢剤表面積	溶出変動	3	3	4	36
	造粒顆粒粒子径	溶出変動	3	4	4	48
	滑沢剤の展延	溶出変動	3	4	4	48
	素錠硬度	溶出変動	4	5	4	80

a) RPN (リスク優先数) は重大性、発生確率及び検出性の積である。詳細は M3 を参照のこと。RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

2.3.P.2.3.2.2 CMA の特定

抽出された p-CMA に対し実験的に CQA に与える影響を検討した。

原薬粒子径が CQA 製剤均一性/CQA 溶出性に与える影響

図 2.3.P.2.3-5(a)に示したように、原薬粒子径を変動させても打錠用混合顆粒の混合均一性、並びに錠剤の製剤均一性に影響はなかった。従って原薬粒子径は、CQA 製剤均一性に影響を与えないことが確認され、重大性のリスクスコアが低下した^(注)。

図 2.3.P.2.3-5(b)に原薬粒子径を変動させたサクラ開花錠の溶出プロファイルを示す。図からわかるように原薬粒子径が大きくなるほど、製剤の溶出速度は低下することが確認され、原薬粒子径は CQA 溶出性に影響を与えることが確認された。従ってリスクスコアは低下しなかった。

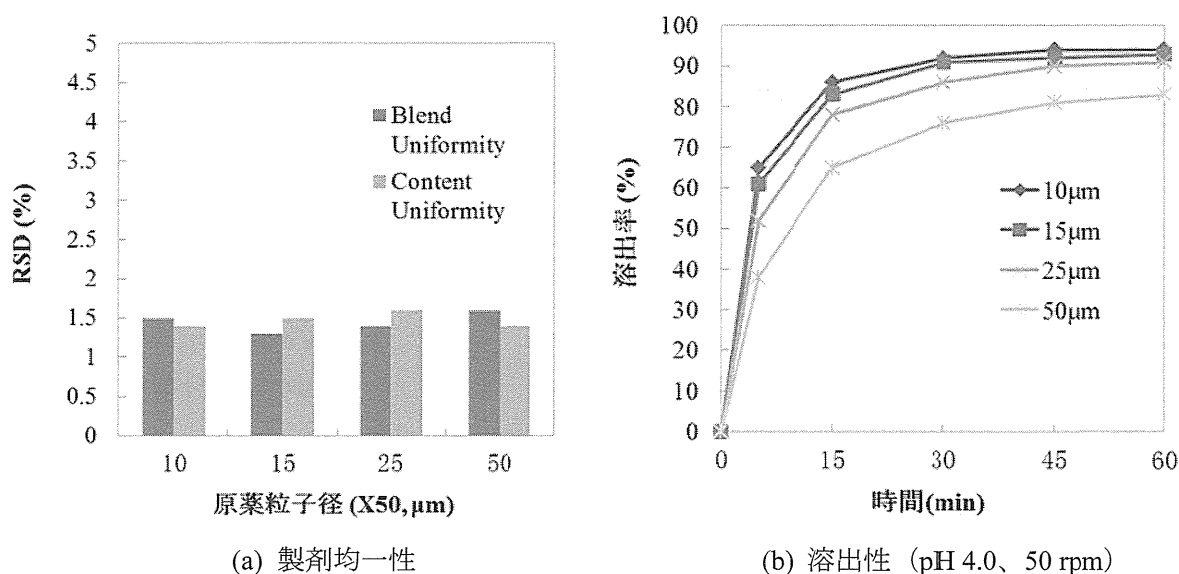


図 2.3.P.2.3-5 原薬粒子径が CQA (製剤均一性、溶出性) に与える影響

注：本モックにおける FMEA「重大性」の考え方を示す。

開発初期段階の知識の蓄積が乏しい段階では、リスクの重大性を想定しかねる項目について重大性のスコアは「高い」と仮定する。開発が進むにつれ新たな知識が蓄積されることにより、リスクの重大性を正確に把握することができる。こうした開発の流れの中で、当初「高い」と仮定したリスクの重大性が、実は「低い」ものだったと判断されることもある。十分な知識に基づき判断された重大性の大きさは、さらに新たな知識が蓄積されるまでは不変である。

混合均一性/打錠時の含量偏析/素錠質量/素錠の質量偏差が CQA 製剤均一性に与える影響

サクラ開花錠の流動層造粒工程において造粒のパラメータ（スプレー速度等）を変動させると、図 2.3.P.2.3-6(a)に示したように、造粒があまり進んでいない条件 A では小さい顆粒側に高濃度で主薬が存在する粒度別の含量となった。またこの条件 A では図 2.3.P.2.3-6(b)の顆粒粒度分布に示したように、顆粒全体の約 10%が高濃度、あるいは低濃度の顆粒であることから、潜在的に顆粒粒度の違いに基づく偏析が製剤含量の偏析に繋がるリスクが示唆された。これらの顆粒を用いて、打錠用顆粒を製造したところ、図 2.3.P.2.3-7 に示したように、いずれの顆粒においても速やかに混合均一性が確保されていることが確認された。従って混合均一性が製剤均一性に与える重大性のリスクスコアは低下しなかったが、混合均一性が不均一となる発生確率のリスクスコアが低下した。

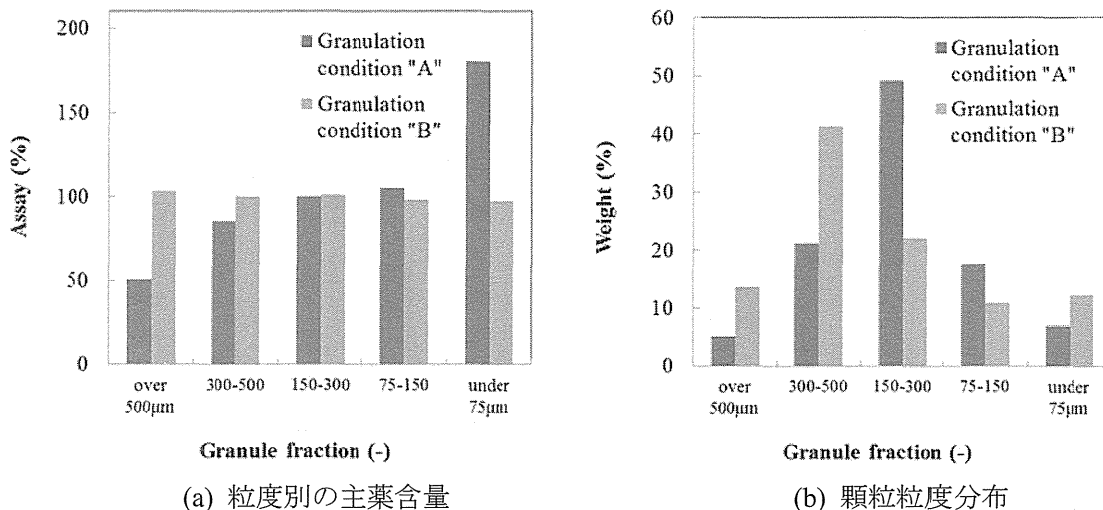


図 2.3.P.2.3-6 造粒条件が顆粒に与える影響

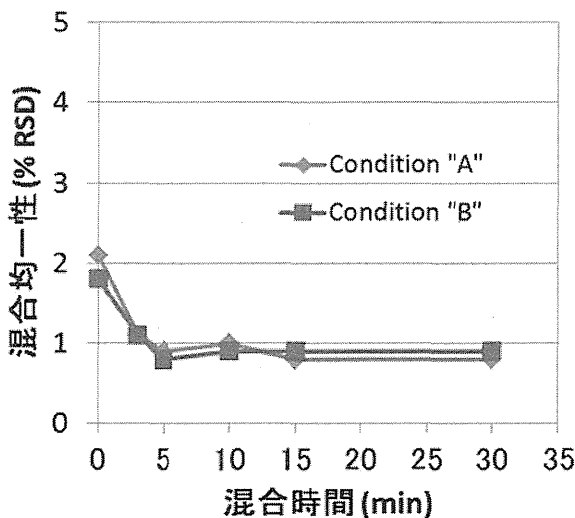
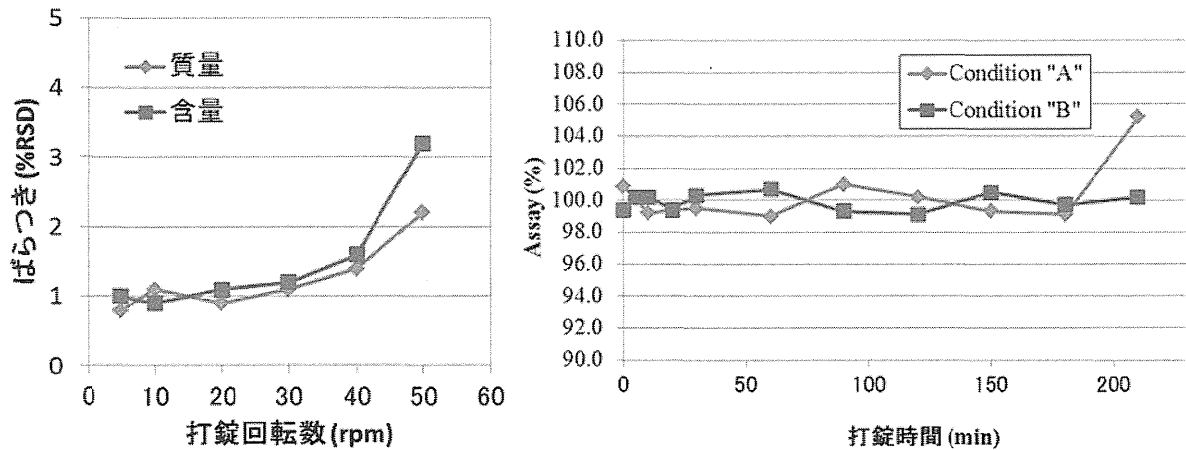


図 2.3.P.2.3-7 混合均一性プロファイル

打錠時の素錠質量及び質量偏差は明らかに製剤均一性に影響するため、重大性のリスクスコアは低下しなかった。また図 2.3.P.2.3-8 に示したように、打錠機の回転数増加に伴い、質量偏差が大きくなることが見出されたことから、発生確率のリスクスコアは大きくは低下しなかった。同じく

図 2.3.P.2.3-8(a)に示したように、条件 A で造粒した顆粒を打錠する際、打錠回転数が増加すると質量偏差と含量偏差の間に乖離が生じ、打錠時に含量偏析が起きるリスクがあることを確認した。この知見に基づき、質量と含量に乖離が生じた打錠回転数 50 rpm において、図 2.3.P.2.3-6 に示した 2 種類の顆粒を用いて連続打錠を実施した結果、打錠最終の時点において錠剤含量が条件 A において高値となった。打錠回転数に関して広い範囲でその含量偏析がおきないことが確認されたことから発生確率のリスクスコアは低下したものの、打錠時の含量偏析は製剤均一性に影響を及ぼすリスクがあると判断した。



(a) 打錠回転数とばらつきの関係 (条件 A)

(b) 50 rpm での連続打錠 (3 錠の平均値)

図 2.3.P.2.3-8 打錠回転数の影響

素錠質量が CQA 含量に与える影響

打錠時の素錠質量は CQA 含量に影響を与えるのは明白である。従ってリスクアセスメントが進んでも重大性のリスクスコアは低下しなかった。一方で図 2.3.P.2.3-9 に示したように、治験薬製造 3 ロット、申請用安定性試験の 3 ロットの計 6 ロットにおける素錠質量の打錠時系列変化は、素錠質量の目標値を明確に、かつ適切な打錠条件で実施すれば、3 錠の平均値はほぼ一定であった。従って素錠質量が含量に影響を与える発生確率のリスクスコアは低いと判断した。

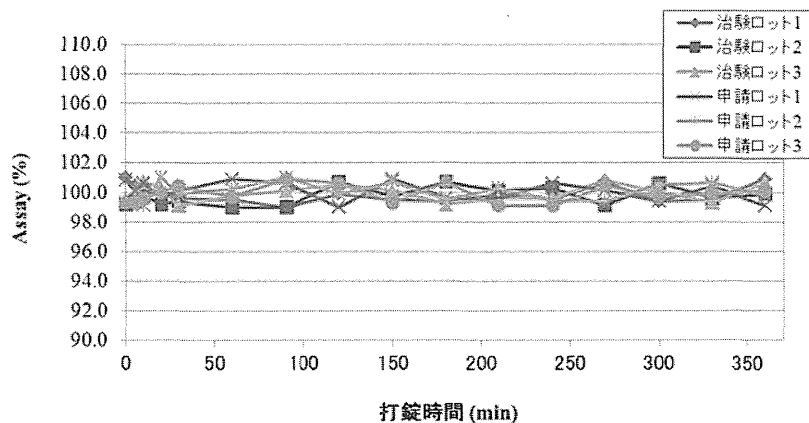


図 2.3.P.2.3-9 打錠時系列含量 (3 錠の平均値)