

## 滑沢剤の展延/造粒顆粒粒子径/素錠硬度が CQA 溶出性に与える影響

異なる比表面積を有する3種の滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）と混合時間を組み合わせることで滑沢剤の展延が溶出性に与える影響を評価した。図 2.3.P.2.3-10(a)に示したように、「比表面積が小さく、混合時間が短い（滑沢剤の展延が小さい）」製剤と「比表面積が大きく、混合時間が長い（滑沢剤の展延が大きい）」製剤の溶出プロファイルに差は見られなかった。従ってリスクの重大性が低いことがわかった。一方で、造粒顆粒が大きい（図 2.3.P.2.3-6 の顆粒を使用）、あるいは素錠硬度が高い製剤では図 2.3.P.2.3-10(b)に示すように、溶出性が明らかに低下した。造粒顆粒の粒子径及び素錠硬度は溶出性に影響を及ぼすことが確認されたことから、重大性のリスクスコアは低下しなかった。また、造粒顆粒粒子径や素錠硬度が変動する発生確率は、治験薬の製造実績を勘案すると大きくリスクスコアは低下しなかった。

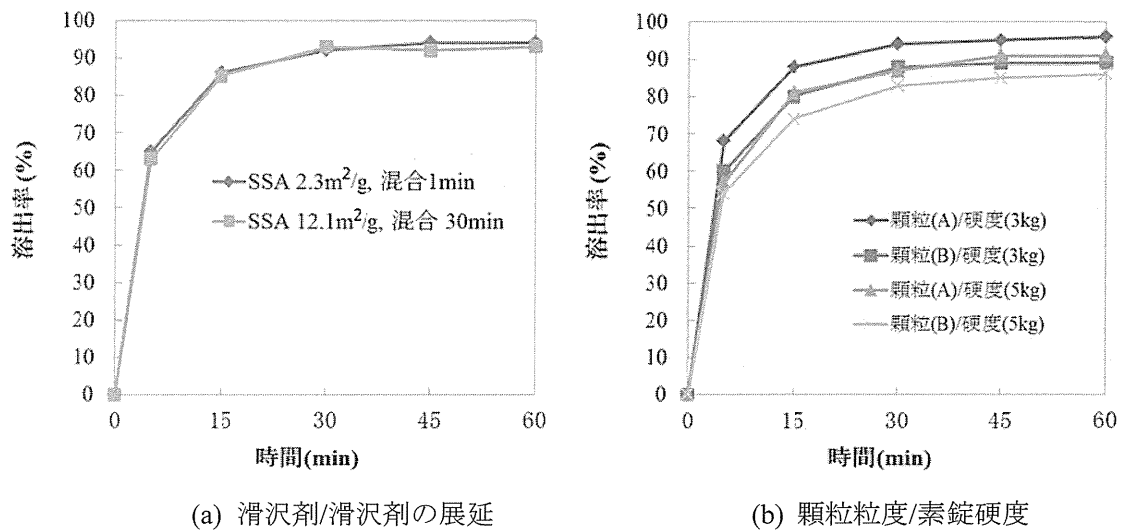


図 2.3.P.2.3-10 滑沢剤/顆粒粒子径/滑沢剤の展延/硬度が溶出に与える影響

以上の結果より、p-CMA に対し FMEA の RPN は図 2.3.P.2.3-11 及び表 2.3.P.2.3-3 のようになった。ここで中リスクあるいは高リスクになった MA を CMA と定義することとした。従って各 CQA に対する CMA は以下のとおりとなった。

|        |                    |
|--------|--------------------|
| 含量：    | 素錠質量               |
| 製剤均一性： | 打錠時の含量偏析、素錠質量、質量偏差 |
| 溶出性：   | 原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度 |

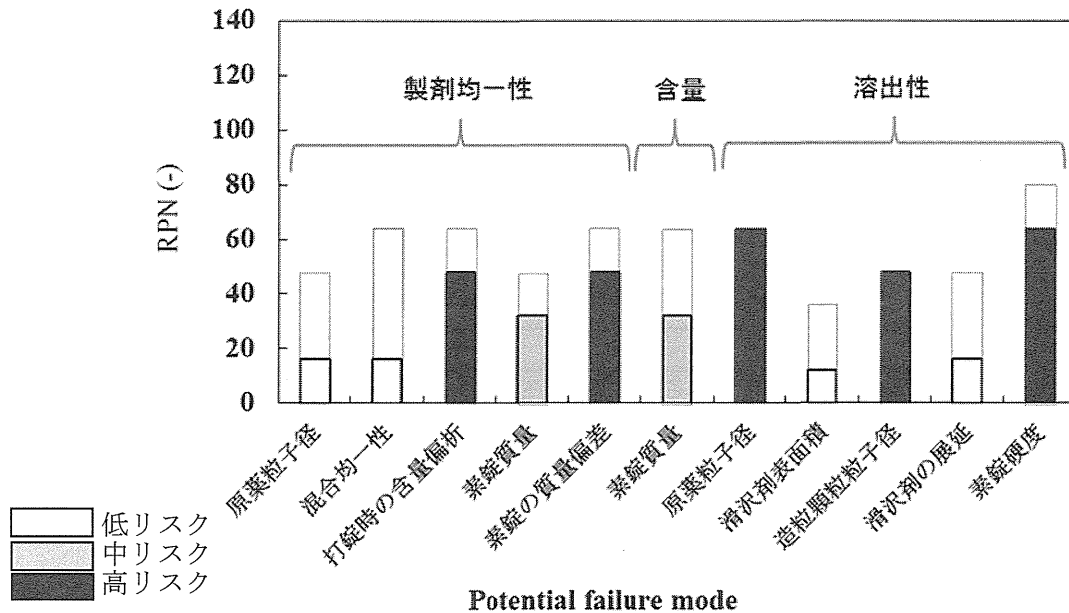


図 2.3.P.2.3-11 サクラ開花錠の製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果  
注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-3 サクラ開花錠の製造工程開発後の 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 <sup>a)</sup> |
|-------|-----------|------|-----|------|-----|-------------------|
| 製剤均一性 | 原薬粒子径     | 不均一  | 1   | 4    | 4   | 16                |
|       | 混合均一性     | 不均一  | 4   | 1    | 4   | 16                |
|       | 打錠時の含量偏析  | 不均一  | 4   | 3    | 4   | 48                |
|       | 素錠質量      | 不均一  | 4   | 2    | 4   | 32                |
|       | 素錠の質量偏差   | 不均一  | 4   | 3    | 4   | 48                |
| 含量    | 素錠質量      | 含量変動 | 4   | 2    | 4   | 32                |
| 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 | 1   | 3    | 4   | 12                |
|       | 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 | 1   | 4    | 4   | 16                |
|       | 素錠硬度      | 溶出変動 | 4   | 4    | 4   | 64                |

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

注) 製造工程開発後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

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.2.3.2 で抽出したサクラ開花錠の各 CMA に対し、一般的に影響しうる工程パラメータ (PP) を表 2.3.P.2.3-4 に列挙した。なお、原薬粒子径は溶出性 CQA に対する CMA であるが、原薬粒子径の管理は原薬工程で実施するため、ここでは記載しない (2.3.S.2 参照)。また、素錠質量は含量及び製剤均一性共通の CMA であるため、含量に対する CMA としてリスクアセスメントした。

列挙した工程パラメータの中から第 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を活用することで、p-CPP を抽出した (詳細は 3.2.P.2.3 参照)。抽出された p-CPP は、給気風量、給気温度、スプレー速度、打錠回転数、打錠圧であり、これら p-CPP 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、RPN40 以上を高リスク、20 以上 40 未満を中リスク、20 未満を低リスクと定義した。その結果、図 2.3.P.2.3-12 及び表 2.3.P.2.3-5 に示すとおり、各 CMA に対して抽出された p-CPP はいずれも中リスク、あるいは高リスクであった。なお、QTPP、CQA、CMA、p-CPP の関係を石川ダイアグラムの形式で図 2.3.P.2.3-13 にまとめた。

表 2.3.P.2.3-4 CMA に影響しうる工程パラメータ

|    | 因子  |
|----|---|
| 造粒 | スプレー速度、スプレーエア流量、ノズル径、ノズル開度、給気温度、排気温度、給気風量、目開き (バグフィルター、目皿板)、仕込量、スプレーガン位置、バグ払い落とし (シェーキング、パルス) |
| 混合 | 混合時間、回転数、仕込量  |
| 打錠 | 打錠圧 (予圧、本圧)、打錠回転数、フィーダー回転数、フィーダータイプ   |

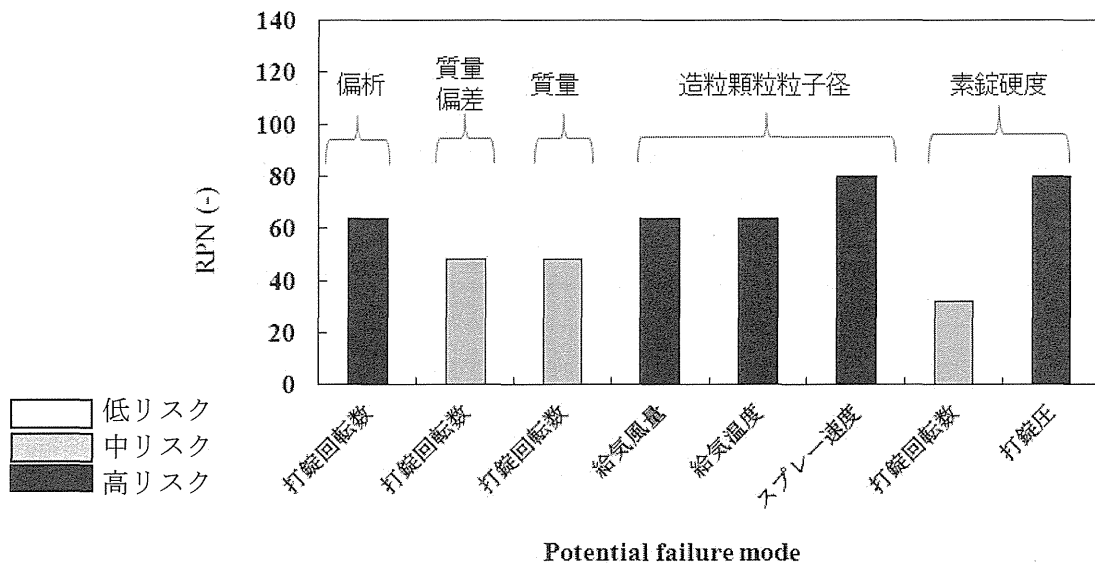


図 2.3.P.2.3-12 サクラ開花錠の製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-5 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   | CMA      | p-CPP  | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN <sup>a)</sup> |
|-------|----------|--------|-----|------|-----|-------------------|
| 製剤均一性 | 打錠時の含量偏析 | 打錠回転数  | 4   | 4    | 4   | 64                |
|       | 素錠の質量偏差  | 打錠回転数  | 4   | 3    | 4   | 48                |
| 含量    | 素錠質量     | 打錠回転数  | 4   | 3    | 4   | 48                |
| 溶出性   | 原薬粒子径    | 原薬工程参照 |     |      |     |                   |
|       | 造粒顆粒粒子径  | 給気風量   | 4   | 4    | 4   | 64                |
|       |          | 給気温度   | 4   | 4    | 4   | 64                |
|       |          | スプレー速度 | 5   | 4    | 4   | 80                |
|       | 素錠硬度     | 打錠回転数  | 4   | 2    | 4   | 32                |
|       |          | 打錠圧    | 5   | 4    | 4   | 80                |

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

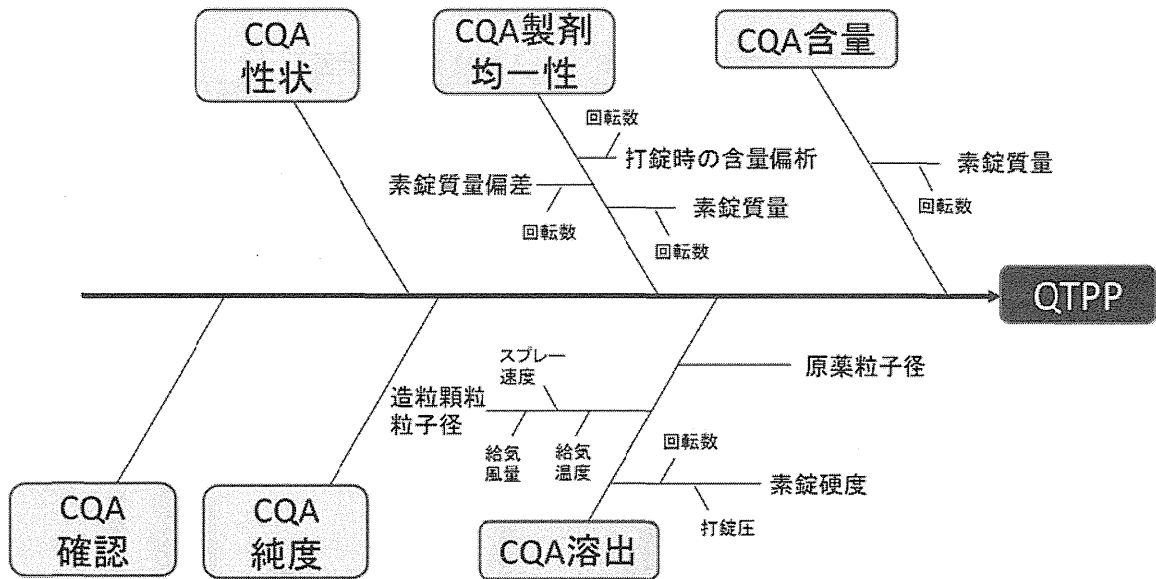


図 2.3.P.2.3-13 QTPP、CQA、CMA、p-CPP の関係

2.3.P.2.3.3.2 CPP の特定

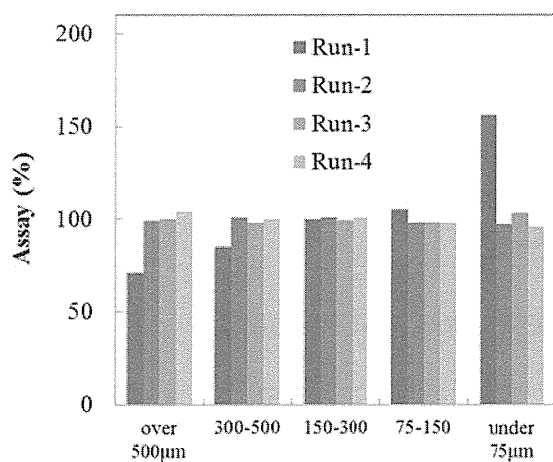
抽出された p-CPP が CMA に与える影響について主に実生産機を用いて検討した。

打錠回転数が CMA 打錠時の含量偏析に与える影響

打錠回転数が CMA 打錠時の含量偏析に与える影響を評価するにあたり、まず、流動層造粒において給気風量/給気温度/スプレー速度が顆粒の粒度別含量に与える影響を評価した。実生産スケールでの実験に先立ち、これらの変動因子が粒度別含量に及ぼす影響をラボスケール実験で評価した。その結果、造粒中の水分が低くなる製造条件ほど（給気風量高・給気温度高・スプレー速度遅）、顆粒粒度が小さく、粒度別含量が不均質になる傾向が確認された。次に、実生産スケールの流動層造粒機を用い、表 2.3.P.2.3-6 に示す L4(2<sup>3</sup>)直交系の実験計画に従って流動層造粒を実施した。図 2.3.P.2.3-14 に示したように、造粒中の水分が最も低くなると推察される Run-1 の製造条件において、顆粒粒度が小さく、粒度別含量が不均質となり、ラボスケール実験と同様に、打錠時の含量偏析に対するリスクが高いものと推察された。なお、その他の条件（Run-2～Run-4）においては、顆粒粒度に関わらず含量の均質な顆粒が得られることが確認された。

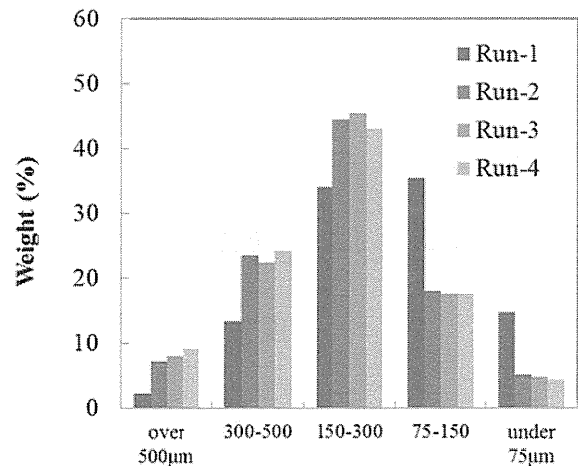
表 2.3.P.2.3-6 L4 直交系実験計画

| Run | 給気風量 (m <sup>3</sup> /min) | 給気温度 (°C) | スプレー速度 (g/min) |
|-----|----------------------------|-----------|----------------|
| 1   | 50                         | 90        | 800            |
| 2   | 35                         | 90        | 1200           |
| 3   | 50                         | 70        | 1200           |
| 4   | 35                         | 70        | 800            |



Granule fraction (-)

(a) 粒度別の主薬含量



Granule fraction (-)

(b) 顆粒粒度分布

図 2.3.P.2.3-14 生産スケールで造粒した顆粒の粒度別含量

これらの顆粒を滑沢剤と共に均一に混合した打錠用顆粒を用いて、実生産に使用予定の打錠機を用いて打錠回転数が CMA 打錠時の含量偏析に与える影響を検討した。質量ばらつきの影響を除くため、錠剤含量値を目標錠剤質量で補正して評価した。図 2.3.P.2.3-15 に示したように、含量偏析リスクの高い顆粒 (Run-1) を用いて、打錠機の回転数 50 rpm で打錠した場合、均一性が悪化した。従って、CMA 打錠時の含量偏析に対して打錠回転数が影響を与える発生確率のリスクスコアは低下したものの、重大性のリスクスコアは低下しなかった。

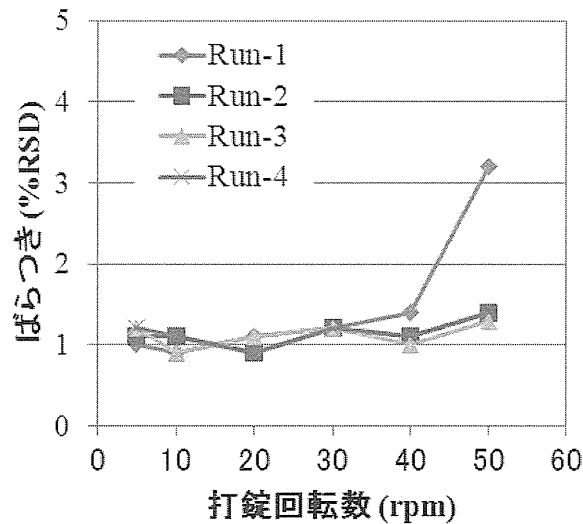


図 2.3.P.2.3-15 打錠回転数と含量ばらつきの関係

#### 打錠回転数が CMA 素錠質量/素錠質量偏差に与える影響

図 2.3.P.2.3-14 に示した打錠用顆粒を用いて、打錠回転数が CMA 素錠質量偏差に与える影響を評価した。その結果、図 2.3.P.2.3-16 に示したように、いずれの打錠用顆粒であっても打錠回転数は素錠の質量ばらつきに影響を与えなかった。また、素錠質量も回転数の影響を受けなかった。従って、CMA 素錠質量/素錠質量偏差に対して打錠回転数が与える影響の重大性のリスクスコアは低いことがわかった。

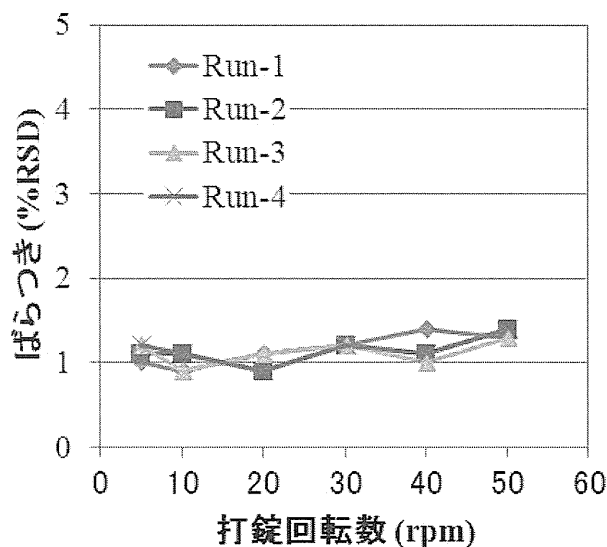


図 2.3.P.2.3-16 打錠回転数と質量ばらつきの関係

給気風量/給気温度/スプレー速度が CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響

流動層造粒における給気風量/給気温度/スプレー速度が造粒顆粒粒子径に与える影響を評価した。表 2.3.P.2.3-6 に示す L4(2<sup>3</sup>)直交系の DoE に基づき、実生産スケールにて流動層造粒を実施した。得られた造粒顆粒粒子径について重回帰分析を行い、各パラメータが造粒顆粒粒子径に与える影響を確認したところ、図 2.3.P.2.3-17, 18 に示したように 3 因子とも造粒顆粒粒子径には影響を与え、その中で最も影響が大きいのはスプレー速度であった。従って、給気風量/給気温度が造粒顆粒粒子径に与える発生確率のリスクスコアのみ低下し、スプレー速度のリスクスコアは低下しなかった。

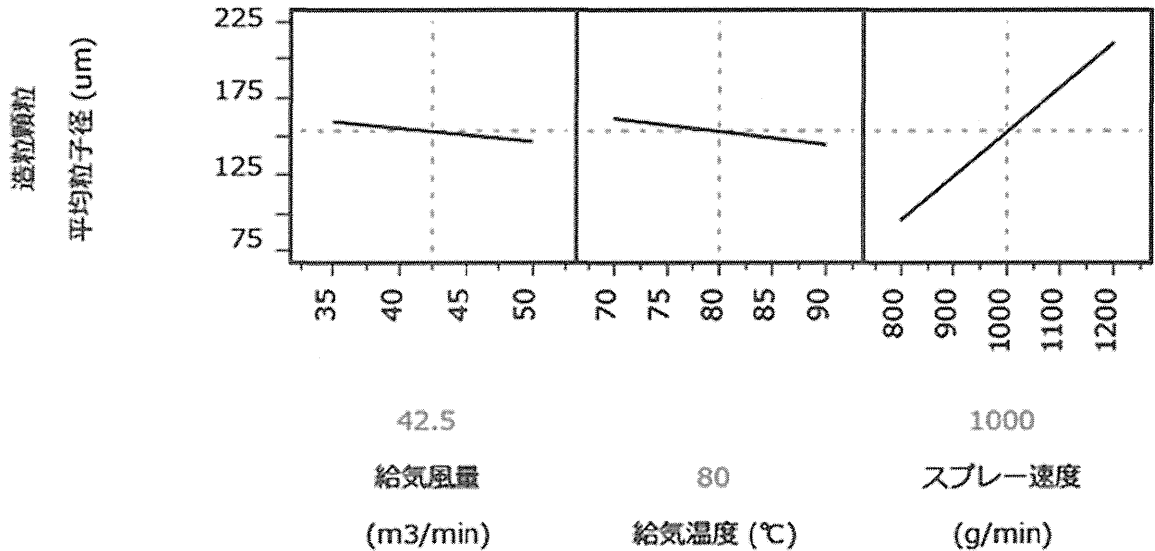


図 2.3.P.2.3-17 造粒顆粒粒子径に対する各工程パラメータの影響

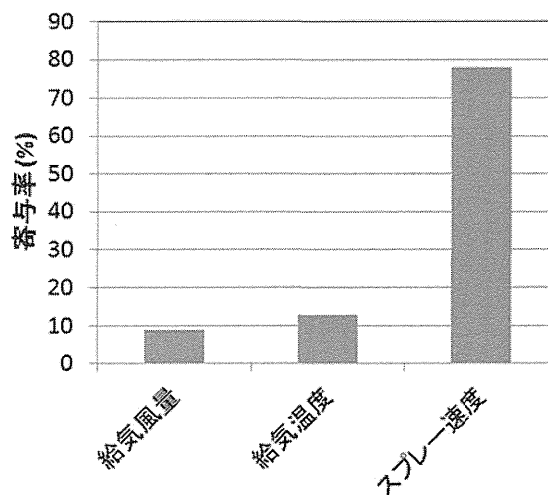


図 2.3.P.2.3-18 造粒顆粒粒子径に対する各パラメータの寄与率

## 打錠回転数/打錠圧が CMA 素錠硬度に与える影響

図 2.3.P.2.3-14 に示した Run-2 の顆粒を用いて、打錠回転数/打錠圧が CMA 素錠硬度に与える影響を評価した。その結果、図 2.3.P.2.3-19 に示したように、素錠硬度に対して打錠回転数は影響を与えなかったが、打錠圧は大きく影響した。また、異なる打錠回転数で打錠した場合でも打錠圧に大きな影響を認めず、両者には交互作用がないことが確認されたことから、素錠硬度に対しては打錠圧のみ勘案すれば良いことがわかった。従って素錠硬度に与える影響の重大性のリスクスコアは、回転数においては低いことがわかったが、打錠圧については低下しなかった。

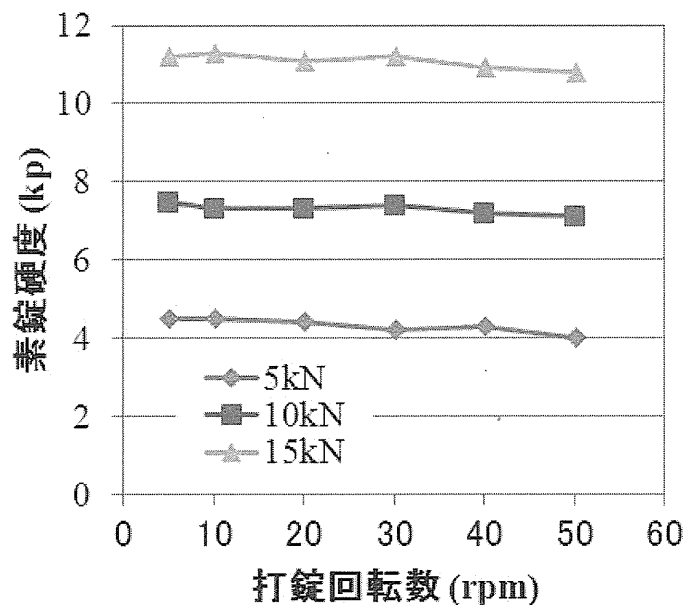


図 2.3.P.2.3-19 打錠回転数/打錠圧が素錠硬度に与える影響



以上の結果より、工程開発後のリスクアセスメントとして p-CPP に対する FMEA の RPN は図 2.3.P.2.3-20 及び表 2.3.P.2.3-7 のようになった。ここで中リスクあるいは高リスクになった PP を CPP と定義することとした。従って各 CMA に対する CPP は以下のとおりとなった。

|                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| 打錠時の含量偏析：<br>(素錠質量偏差)<br>(素錠質量) | 打錠回転数            |
| 造粒顆粒粒子径：                        | 給気風量、給気温度、スプレー速度 |
| 素錠硬度：                           | 打錠圧              |

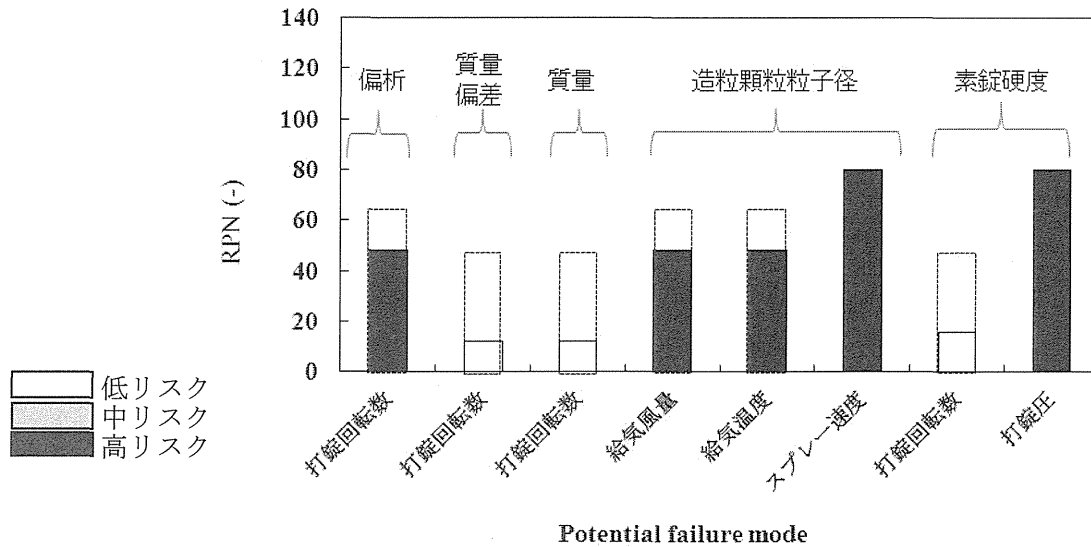


図 2.3.P.2.3-20 サクラ開花錠の製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果  
注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-7 サクラ開花錠の製造工程開発後の 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   | CMA      | p-CPP  | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN <sup>a)</sup> |
|-------|----------|--------|-----|------|-----|-------------------|
| 製剤均一性 | 打錠時の含量偏析 | 打錠回転数  | 4   | 3    | 4   | 48                |
|       | 素錠の質量偏差  | 打錠回転数  | 1   | 3    | 4   | 12                |
| 含量    | 素錠質量     | 打錠回転数  | 1   | 3    | 4   | 12                |
| 溶出性   | 原薬粒子径    | 原薬工程参照 |     |      |     |                   |
|       | 造粒顆粒粒子径  | 給気風量   | 4   | 3    | 4   | 48                |
|       |          | 給気温度   | 4   | 3    | 4   | 48                |
|       |          | スプレー速度 | 5   | 4    | 4   | 80                |
|       | 素錠硬度     | 打錠回転数  | 2   | 2    | 4   | 16                |
|       |          | 打錠圧    | 5   | 4    | 4   | 80                |

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク  
注) 製造工程開発後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

## 2.3.P.2.3.4 管理戦略の構築

2.3.P.2.3.2、2.3.P.2.3.3 で抽出したサクラ開花錠の各 CMA/ CPP と、QTPP、CQA の関係を石川ダイアグラムの形で図 2.3.P.2.3-21 にまとめた。

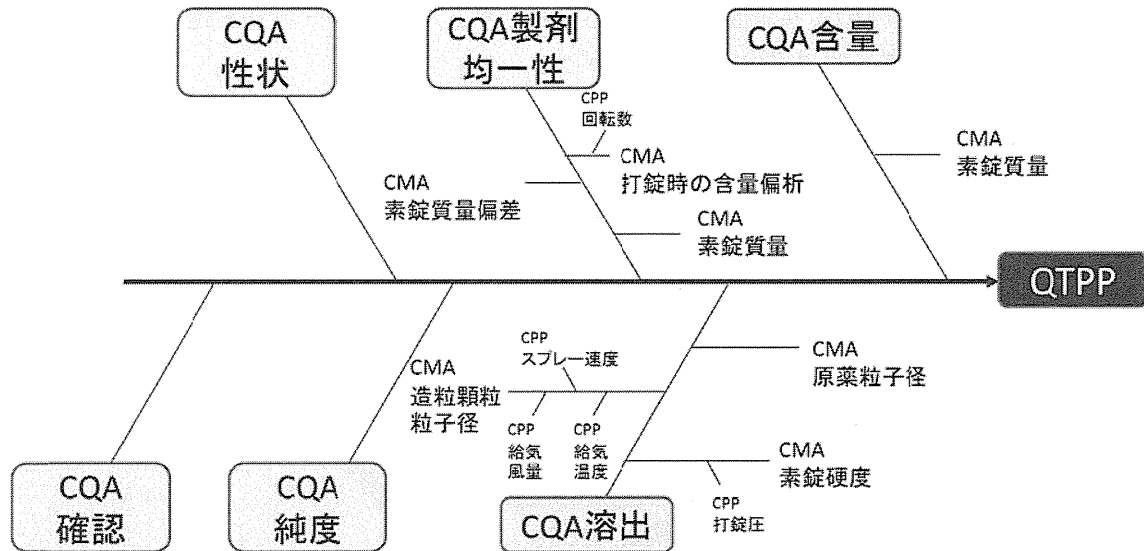


図 2.3.P.2.3-21 QTPP、CQA、CMA、CPP の関係

各 CQA を保証する管理戦略を以下に記す。

## 2.3.P.2.3.4.1 CQA 製剤均一性

CQA 製剤均一性に影響を与える3つのCMAのうち、素錠質量及び素錠質量偏差は工程内試験にて、打錠時の含量偏析については NIR 法にて素錠の主薬濃度を打錠中モニタリングし、閾値を超える場合には CPP である回転数を制御する PAT フィードバック制御を行うこととした。素錠の主薬濃度はロットあたり 200 錠以上測定することから、このデータを用いて RTRT を実施する方針とした。

## 2.3.P.2.3.4.2 CQA 含量

CQA 含量に影響を与える CMA 素錠質量は工程内試験にて管理することとした。サクラ開花錠特有の CPP は存在しないことから、一般的に実施されているように打錠工程をとおして錠剤全数につき打錠圧をオンラインでモニタリングしながら管理することにした。打錠圧力制御装置により、打錠圧力の測定情報から混合末充填量(充填深さ)の補正と許容範囲外の錠剤の系外排除がなされる。更に、定期的に自動サンプリングで計測される平均質量情報が質量制御装置により打錠機にフィードバックされ、混合末充填量(充填深さ)と打錠圧力制御装置が補正されるシステムを採用した。製剤均一性と同様、素錠の主薬濃度はロットあたり 200 錠以上測定することから、このデータの平均値を用いて RTRT を実施する方針とした。

## 2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性

CQA 溶出性に影響を与える CMA 原薬粒子径は原薬の規格として、CMA 素錠硬度は CPP 打錠圧をフィードバック制御することによって、また CMA 造粒顆粒粒子径は、収束ビーム反射測定法(Focused Beam Reflectance Measurement、以下 FBRM)を用いて造粒中モニタリングし、造粒粒子径に与える影響が最も大きかった CPP スプレー速度を PAT フィードバック制御することで、造粒粒子径が一定範囲内になるよう管理することとした。

製剤均一性及び含量に関しては打錠後の素錠含量を求めることで RTRT を実施する方針とした。一

方で溶出性に関しては、CMA を支配する因子が複数の単位工程をまたがることから、工程の上流から下流に向けてフィードフォワード制御ができると考えた。そこで、3つの CMA の値を用いて溶出予測式を構築すること及びフィードフォワード制御を容易にするため、それら3つの CMA で構成されるデザインスペースを設けて溶出性を管理することとした。

図 2.3.P.2.3-22 に溶出性の応答局面を作成するにあたり、ラボスケールで実施した実験計画を示す。実験には中心複合計画を採用することとした。

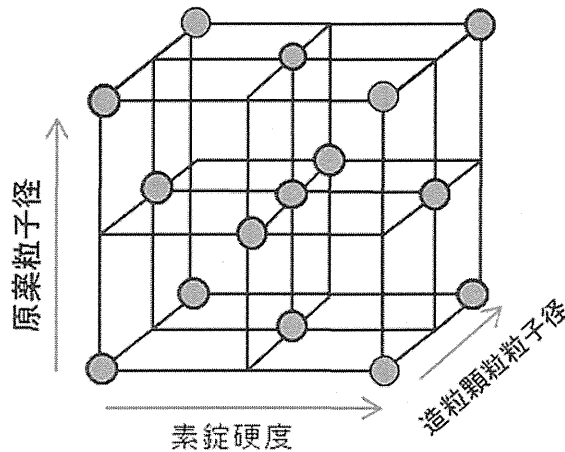


図 2.3.P.2.3-22 溶出性 DoE 中心複合計画

DoE により割り付けた条件で製造した製剤につき溶出試験を実施し、各因子が溶出率に及ぼす影響について検討した。得られた試験結果を用いて多変量解析を行った。各因子に係数を乗じた総和に対し、溶出試験の実験値との残差平方和が最小となる係数を求めた（下式）。

$$\text{溶出率} = A - B \times \text{原薬粒子径} - C \times \text{造粒顆粒粒子径} - D \times \text{素錠硬度} - E \times \text{原薬粒子径} \times \text{素錠硬度}$$

得られた式の妥当性を検証するため、パイロットスケール（20 kg）及び生産スケール（200 kg）で製造した製剤の各 CMA（原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度；表 2.3.P.2.3-8 参照）を式へ当てはめ、予測値と実測値との比較を行った。その結果、図 2.3.P.2.3-23 に示したように予測の誤差、つまり RMSEP（Root Mean Square Error of Prediction）は 1.6% となり両者は良く一致することが確かめられた。以上の結果より、ラボスケールの DoE で設定した溶出予測式はパイロットスケール及び実生産スケールでも適用可能であることが確認された。

表 2.3.P.2.3-8 溶出モデル式検証用サンプル

| スケール             | 原薬粒子径 X50 (μm) | 造粒顆粒粒子径 (μm) | 素錠硬度 (kN) |
|------------------|----------------|--------------|-----------|
| パイロット<br>(20 kg) | 9.8            | 102          | 3.9       |
|                  |                |              | 7.1       |
|                  |                |              | 11.2      |
|                  | 20.2           | 147          | 3.8       |
|                  |                |              | 7.2       |
|                  |                |              | 11.1      |
|                  | 38.9           | 202          | 4.0       |
|                  |                |              | 7.2       |
|                  |                |              | 11.3      |
| 実生産<br>(200 kg)  | 10.1           | 99           | 3.7       |
|                  |                |              | 7.1       |
|                  |                |              | 11.1      |
|                  | 19.3           | 151          | 3.6       |
|                  |                |              | 7.0       |
|                  |                |              | 11.0      |
|                  | 19.3           | 148          | 3.9       |
|                  |                |              | 7.2       |
|                  |                |              | 11.4      |
|                  | 40.2           | 197          | 3.8       |
|                  |                |              | 7.1       |
|                  |                |              | 11.2      |

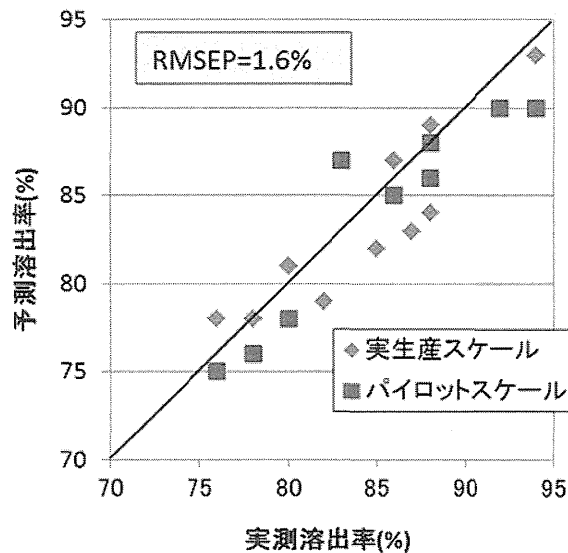


図 2.3.P.2.3-23 溶出モデル式の当てはまり検証

この式に基づいて応答局面を図 2.3.P.2.3-24 に示した。規格である溶出率（予測値）80%以上を満たす領域内に直線で構成される直方体を、サクラ開花錠の溶出性を保証するデザインスペースとした。実生産上のオペレーションとして、溶出率が約 90%になるようフィードフォワード制御を実施する。つまり、原薬工程で得られた原薬の粒子径に応じて、このデザインスペース内で「CMA 造粒顆粒粒子径」と「CMA 素錠硬度」の目標値を適切に設定することで、溶出性予測値が常に一定となるような制御を実施することとした。その概念図を図 2.3.P.2.3-25 に示す。

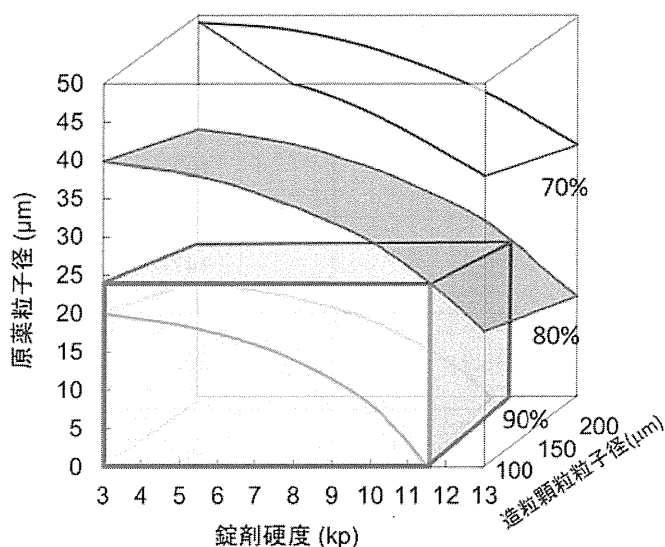


図 2.3.P.2.3-24 溶出性 CQA を保証するデザインスペース (赤直方体)

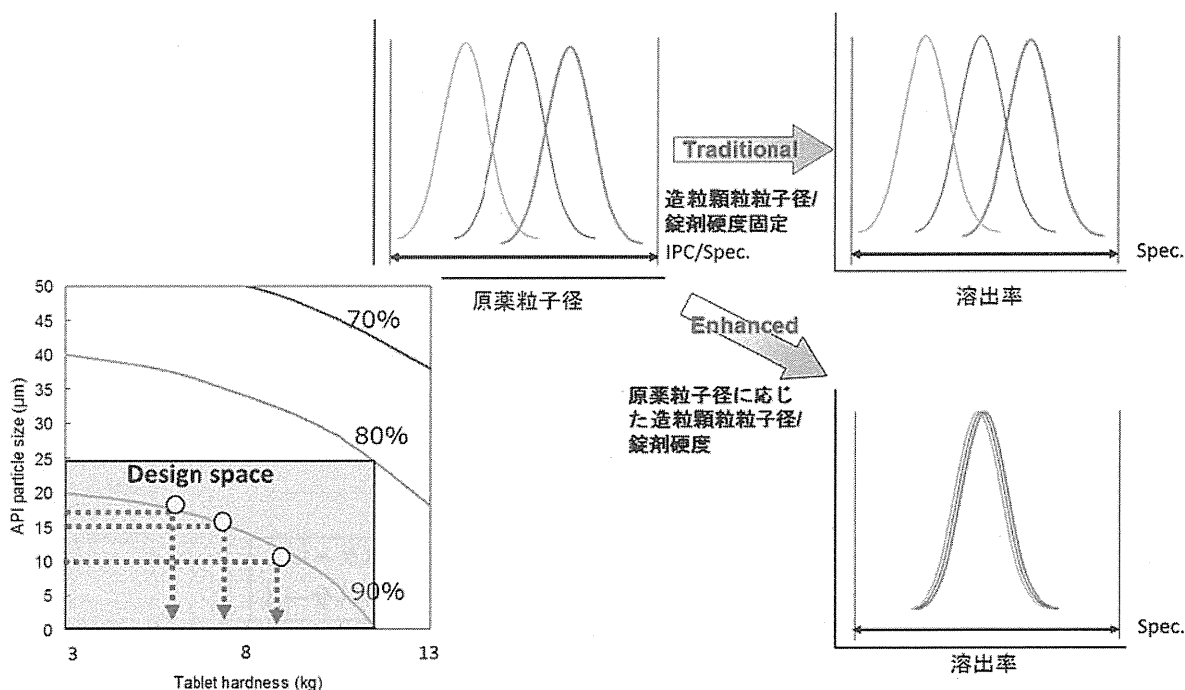


図 2.3.P.2.3-25 溶出性のフィードフォワード制御概念図

2.3.P.2.3.4.4 CQA 以外の規格項目

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、代替試験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、代替試験が適用可能であると判断した。

2.3.P.2.3.5 管理戦略適用後のリスクアセスメント

上記の管理戦略を適用することで、各 CMA (図 2.3.P.2.3-26、表 2.3.P.2.3-9) 及び CPP (図 2.3.P.2.3-27、表 2.3.P.2.3-10) のリスクは以下のようになり、すべての CMA/ CPP は低リスクとなった。

2.3.P.2.3.5.1 CMA のリスクアセスメント

打錠時の含量偏析

CPP である打錠回転数に対して適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで素錠含量を NIR 法にて測定し、CPP 打錠回転数へフィードバックすることで発生確率のリスクスコアが低下すると共に、検出性も向上した。

素錠の質量/質量偏差

工程内試験を設けることで検出性が向上した。なお、ラボスケールでの実験結果からは CPP 打錠回転数が質量/質量偏差に影響があることが確認されたが、実生産機での製造により影響を与えないことが確認されたため、発生確率のリスクスコアが低下した。

原薬粒子径

2.3.S.2 に示したように、粉碎回転数に適切な許容範囲を設定し、更に原薬の規格試験を設けることで発生確率のリスクスコアが低下し、また検出性も向上した。

造粒顆粒粒子径

CPP であるスプレー速度に対して適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけること、及び造粒顆粒粒子径を含むデザインスペースを定義することで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

素錠硬度

CPP である打錠圧に対して適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで CPP 打錠圧へフィードバック制御をかけること、及び素錠硬度を含むデザインスペースを定義することで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

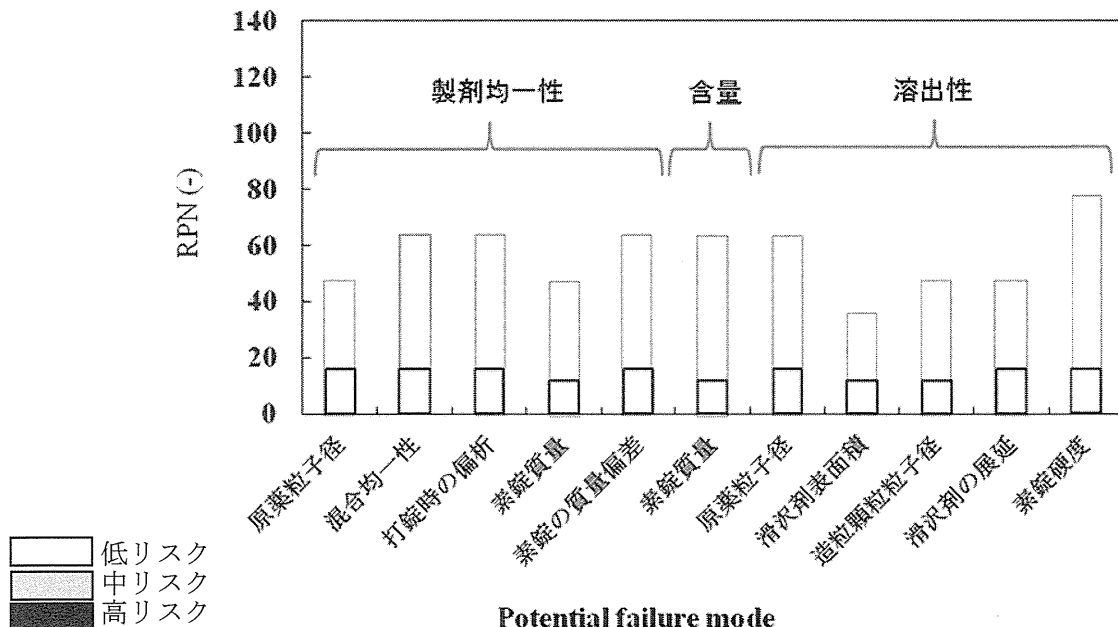


図 2.3.P.2.3-26 サクラ開花錠の CMA 管理戦略適用後の FMEA リスクアセスメント結果  
注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-9 サクラ開花錠の CMA 管理戦略適用後の 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 <sup>a)</sup> |
|-------|-----------|------|-----|------|-----|-------------------|
| 製剤均一性 | 原薬粒子径     | 不均一  | 1   | 4    | 4   | 16                |
|       | 混合均一性     | 不均一  | 4   | 1    | 4   | 16                |
|       | 打錠時の含量偏析  | 不均一  | 4   | 2    | 2   | 16                |
|       | 素錠質量      | 不均一  | 4   | 1    | 3   | 12                |
|       | 素錠の質量偏差   | 不均一  | 4   | 2    | 2   | 16                |
| 含量    | 素錠質量      | 含量変動 | 4   | 1    | 3   | 12                |
| 溶出性   | 原薬粒子径     | 溶出変動 | 4   | 2    | 2   | 16                |
|       | 滑沢剤表面積    | 溶出変動 | 1   | 3    | 4   | 12                |
|       | 造粒顆粒粒子径   | 溶出変動 | 3   | 2    | 2   | 12                |
|       | 滑沢剤の展延    | 溶出変動 | 1   | 4    | 4   | 16                |
|       | 素錠硬度      | 溶出変動 | 4   | 2    | 2   | 16                |

a) RPN40 以上：高リスク、20 以上 40 未満：中リスク、20 未満：低リスク

注) 管理戦略適用後に数値に変更があった箇所をグレーで表示

### 2.3.P.2.3.5.2 CPP のリスクアセスメント

#### 打錠回転数

適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで素錠含量を NIR 法にて測定し、CPP 打錠回転数へフィードバックすることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

#### 給気風量

適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

#### 給気温度

適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

#### スプレー速度

適切な許容範囲を設けた上、造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

#### 打錠圧

適切な許容範囲を設けた上、打錠時にリアルタイムで CPP 打錠圧へフィードバック制御をかけることで発生確率のリスクスコアが低下し、検出性も向上した。

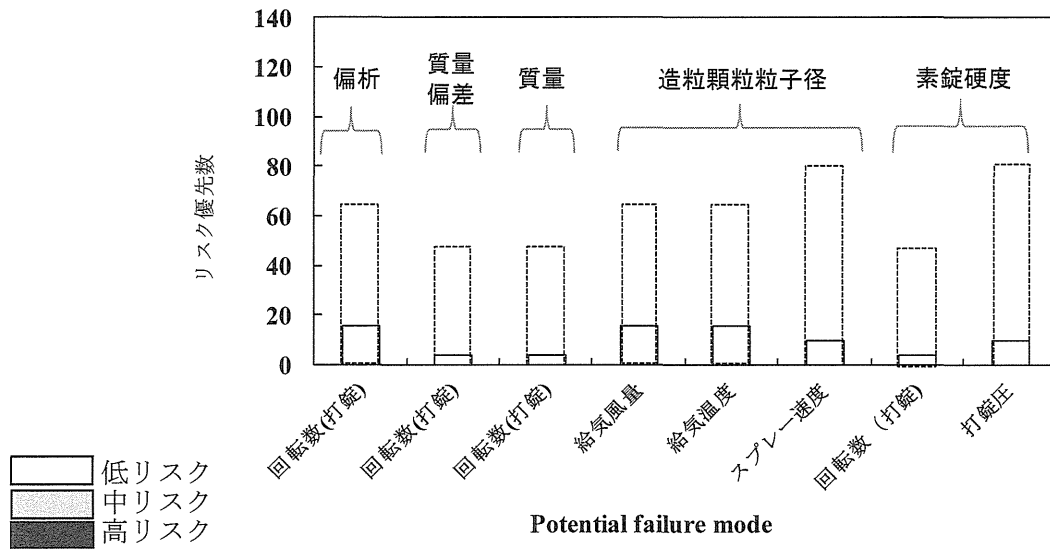


図 2.3.P.2.3-27 サクラ開花錠の CPP 管理戦略適用後の FMEA リスクアセスメント結果  
 注) 白抜き棒グラフは製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

表 2.3.P.2.3-10 サクラ開花錠の CPP 管理戦略適用後の 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   | CMA      | p-CPP  | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN <sup>a)</sup> |
|-------|----------|--------|-----|------|-----|-------------------|
| 製剤均一性 | 打錠時の含量偏析 | 打錠回転数  | 4   | 2    | 2   | 16                |
|       | 素錠の質量偏差  | 打錠回転数  | 1   | 2    | 2   | 4                 |
| 含量    | 素錠質量     | 打錠回転数  | 1   | 2    | 2   | 4                 |
| 溶出性   | 原薬粒子径    | 原薬工程参照 |     |      |     |                   |
|       | 造粒顆粒粒子径  | 給気風量   | 4   | 2    | 2   | 16                |
|       |          | 給気温度   | 4   | 2    | 2   | 16                |
|       |          | スプレー速度 | 5   | 2    | 1   | 10                |
|       | 素錠硬度     | 打錠回転数  | 2   | 1    | 2   | 4                 |
|       |          | 打錠圧    | 5   | 2    | 1   | 10                |

a) RPN40 以上 : 高リスク、20 以上 40 未満 : 中リスク、20 未満 : 低リスク  
 注) 管理戦略適用後に数値に変更があった箇所をグレーで表示



### 2.3.P.2.3.5.3 検証的リスクアセスメント

管理戦略適用後のリスクアセスメントの一環として、初期リスクアセスメント（図 2.3.P.2.3-2）にて低リスクと判定し、その後検討を行わなかった項目に関し検証を行った。

#### 性状及び確認試験

「2.3.P.5 製剤の管理」及び「2.3.P.8 安定性」の項に示すように、これまで製造した治験薬、申請製剤（パイロットスケール）の安定性試験結果及び実生産スケールでの製造検討結果より、製造スケール、原薬ロット、添加剤ロット、製造条件の違いによる性状（外観）及び確認試験に問題は認められなかったことから、これら評価項目に及ぼす製造工程の影響は小さく、低リスクであったことを確認した。

#### 純度

純度については、「2.3.P.5 製剤の管理」及び「2.3.P.8 安定性」の項に示すように、製剤中の類縁物質は、製剤化及び保存（苛酷試験を含む）により生成・増加する傾向を示さなかったことから、純度に対する製造工程の影響は小さく、低リスクであることを確認した。

#### 製剤均一性及び含量

図 2.3.P.2.3-2 に示した初期リスクアセスメントにおいて、低リスクと判断した項目について検証を行った。

- ✓ 原薬が含量に与える影響を評価するため、図 2.3.P.2.3-5 に示した粒子径の異なる原薬を用いた製剤の含量を評価した。その結果、原薬の粒子径は含量に影響しないことが確認された。
- ✓ 添加剤が製剤均一性及び含量に与える影響を評価するため、DoE 実験で製造した各実験点の製剤に関し、製剤均一性及び含量を評価した。その結果、すべての実験点において製剤均一性及び含量に違いがなかったことが確認された。ロットが異なる添加剤を使用した申請用製剤及び実生産スケールでの製造実績でも問題がなかったことから、添加剤は製剤均一性及び含量に影響を与えないことが確認された。
- ✓ 造粒工程が製剤均一性及び含量に与える影響を検討した。「2.3.P.2.3.2.2 CMA の特定」、及び「2.3.P.2.3.3.2 CPP の特定」に示したように、粒度別含量が不均質になる造粒条件では、打錠が適切に行われなかった場合にのみ製剤均一性及び含量に影響がでることが確認された。これらのリスクは 2.3.P.2.3.4 に示した管理戦略を適用することで管理できることが明らかとなったことから低リスクであることが確認された。
- ✓ 混合工程が含量に与える影響に関しては、「2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯」に示したいずれの製剤に関しても混合工程で原薬のロスといった含量低下を示すことがなかったことから、低リスクであることが確認された。
- ✓ コーティング工程が製剤均一性及び含量に及ぼすリスクは、コーティング工程で含量に影響を与えるような錠剤の破損や分解があるケースが考えられるが、実績を通じていずれの現象も観察されなかったことから、低リスクであることが確認された。

以上の結果より、検証的リスクアセスメントとして初期リスクアセスメントで低リスクと判断した項目に関してはいずれも低リスクであったことが検証された。

#### 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、PTP/AI（片側ポリプロピレン、片側アルミニウム箔）・瓶（ポリエチレン瓶＋樹脂キャップ）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、PTP/AI・瓶包装を施した場合、室温で36箇月以上安定であることが推定された。

#### 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。

- ・ プラナス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ロットごとの出荷時に日局微生物限度試験を実施すること。

#### 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

### 2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

サクラ開花錠の実生産における製剤製造工程の製造フローを図 2.3.P.3.3-1 に示す。実生産の製造プロセスは、開発段階と同一又は同一動作原理の機器を使用する。「2.3.P.2.3.4 管理戦略の構築」に示した CQA を保証するためにコントロールすべき CMA 及び CPP を有する工程、つまり第一工程（造粒工程）、第三工程（打錠工程）をサクラ開花錠の重要工程とした。

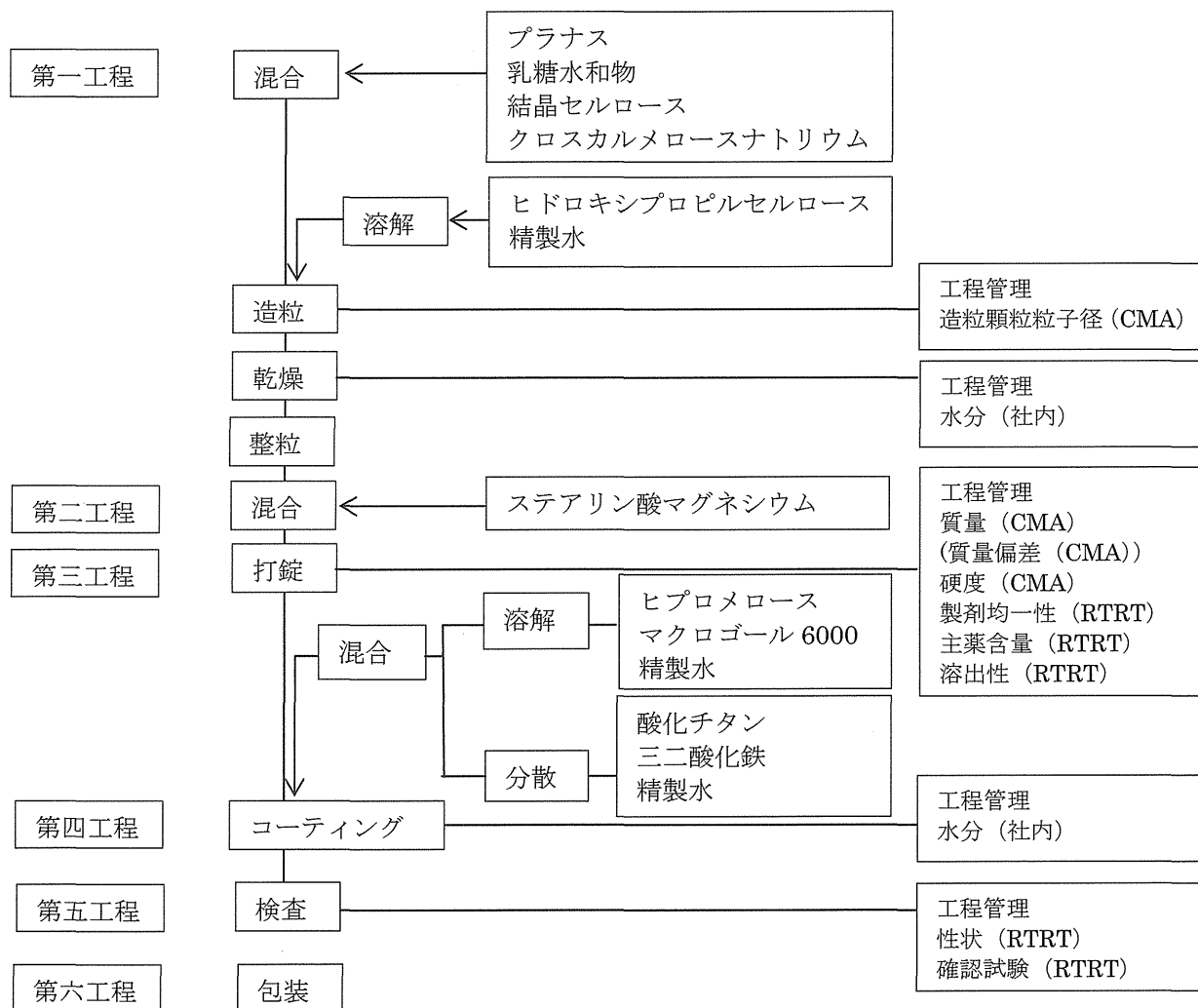


図 2.3.P.3.3-1 サクラ開花錠 製造方法の概略

<本モックでは詳細な製剤製造工程の記述は省略した>

#### 2.3.P.3.3.1 製造パラメータと設定値

パイロットスケールで実施した申請用製剤の製造スケール及び実生産スケールで実施した性能評価検討、稼動適格性評価時の製造実績をもとに設定した、実生産での各製造工程の目標値/設定値を表 2.3.P.3.3-1 に示す。なお、実生産バリデーションにおいて妥当性を確認し、必要に応じて、見直す予定である。

表 2.3.P.3.3-1 サクラ開花錠の各製造工程の工程パラメータと設定理由  
(設定しない場合、軽微届出とする場合その理由) (1/2)

| 工程                     | 項目     | 承認申請書<br>(軽微変更届出事項) | 製品標準書等<br>(管理範囲)          | 立証された許容範囲<br>(Proven Acceptable<br>Range、以下 PAR) 及び<br>その検討スケール | 承認申請書での設定理由・根拠又は承認申請書に記載しな<br>かった理由   |
|------------------------|--------|---------------------|---------------------------|---|---|
| <第一工程><br>造粒工程<br>重要工程 | 給気風量   | -                   | 40~45 m <sup>3</sup> /min | 35~50 m <sup>3</sup> /min<br>(実生産スケール)                          | 給気風量は CPP であるが、CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。 |
|                        | 給気温度   | -                   | 75~85°C                   | 70~90°C<br>(実生産スケール)  | 給気温度は CPP であるが、CMA 造粒顆粒粒子径に与える影響が小さく、広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。 |
|                        | スプレー速度 | “900~1100 g/min”    | 900~1100 g/min            | 800~1200 g/min<br>(実生産スケール)                                     | スプレー速度は CPP であり、CMA に与える影響が大きい管理範囲より広い範囲で PAR が確保されていること、及び造粒時にリアルタイムで造粒粒子径を測定し、CPP スプレー速度へフィードバック制御をかけることで適切に CMA を制御できることから軽微届出事項とした。                 |
| <第二工程><br>混合工程         | 混合時間   | -                   | 10 分                      | 5~20 分<br>(実生産スケール)<br>5~30 分<br>(パイロットスケール)                    | 混合時間は CQA/CMA に広い範囲で影響を与えなかった。従って承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。   |
|                        | 回転数    | -                   | 20 rpm                    | 20 rpm<br>(実生産スケール)   | 混合時間は CQA/CMA に広い範囲で影響を与えなかった。従って回転数も CQA/CMA に影響を与えないと考えられたことから、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。   |

-: 承認申請書に記載せず。