

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) (2/2)

工程	項目	承認申請書 (軽微変更届出事項)	製品標準書等 (管理範囲)	PAR 及びその検討スケール	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かった理由
<第三工程> 打錠工程 重要工程	打錠回転数	-	20~30 rpm	5~50 rpm (実生産スケール)	打錠回転数は CPP であるが、CMA 製剤均一性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、及び打錠時にオンライン NIR 法で評価した錠剤含量に異常値がある場合には、回転数を変更するフィードバック制御をかけることで適切に CMA 打錠時の含量偏析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。
	打錠圧	“6~14 kN”	6~14 kN	5~15 kN (実生産スケール)	打錠圧は 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、及び打錠時にリアルタイムで打錠圧へフィードバック制御をかけることで適切に CMA 素錠硬度が制御できることから軽微届出事項とした。
<第四工程> コーティング 工程	給気温度	-	70~80°C	70~80°C (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	給気風量	-	40~45 m <sup>3</sup> /min	40~45 m <sup>3</sup> /min (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、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	-	280~420 g/min	280~420 g/min (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
	パン回転数	-	2.0~6.0 rpm	2.0~6.0 rpm (実生産スケール)	コーティング工程は CQA/CMA に影響を及ぼさないため、承認申請書に製造工程パラメータを設定しなかった。
<第五工程> 検査工程	記載省略				
<第六工程> 包装工程					

-: 承認申請書に記載せず。

## 2.3.P.3.3.2 管理方法

2.3.P.2.3.3 に記載した管理戦略に基づき、含量、製剤均一性及び溶出性の各 CQA 及びその他の CQA としての規格項目に対して表 2.3.P.3.3-2 に示す管理を行うこととした。

表 2.3.P.3.3-2 CQA とモニタリングする工程及び物質特性との関係

CQA	工程	CMA (管理項目)	管理方法	管理幅
含量	打錠	素錠質量	工程内試験	平均値が 194 mg ± 3%の範囲にある
製剤均一性	打錠	素錠質量偏差 打錠時の含量偏析	工程内試験及び素錠中主薬濃度 (NIR 法) による打錠回転数 Feedback 制御	個々値が 90.0 ~ 110.0%にある。この範囲を外れた場合、Feedback 制御する。
溶出性*	(原薬)	(粒子径)	3次元のデザインスペース内で管理し、溶出率が約 90%になるように制御する (FBRM によるスプレー速度 Feedback 制御、打錠圧力制御装置による打錠圧制御)	25 µm 以下 *
	造粒	造粒顆粒粒子径		90~210 µm *
	打錠	硬度		3~11.5 kp *
性状	検査	(外観)	目視	-
確認試験	検査	(確認試験)	NIR 法による確認試験	-

素錠質量の工程管理幅は、「質量の平均値が規定量 194 mg の±3%の範囲にある」とした。これは製剤の含量の規格が「95.0~105.0%」であるため、含量規格を十分に満足するための質量の工程管理として含量規格よりも狭い管理幅とした。

製剤均一性の工程管理幅は「個々値が 90~110%にある」とした。これは、製剤均一性試験の規格として「85.0%~115.0%の範囲を超えるものが 6 個以内」があるため、85.0%~115.0%よりも狭い個々値の管理幅として 90.0~110.0%を設定した。この範囲を外れた場合にフィードバック制御をするノウハウを確立することで、良好な製剤均一性試験を確保することが可能と考えられた。なお、主薬濃度と錠剤質量から算出した含量の個々値を管理するため、CMA である素錠質量偏差を単独で管理する必要はないと判断した。

\*溶出性については「2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性」に示したように、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度を因子とした溶出予測式 (下式) に基づき、RTRT を実施する。

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

この式に基づいて作成した応答曲面を図 2.3.P.3.3-2 に示す。2.3.P.5 に記載した規格である溶出率 80% 以上を満たす領域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。実生産錠のオペレーションとして、溶出率が約 90%になるようにフィードフォワード制御を実施する。つまり、原薬粒子径に応じてこのデザインスペース内で造粒顆粒粒子径と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。

<注：必要に応じて、溶出予測式の予測誤差を勘案したデザインスペースの構築等、リスク低減策を提案することも考慮する>

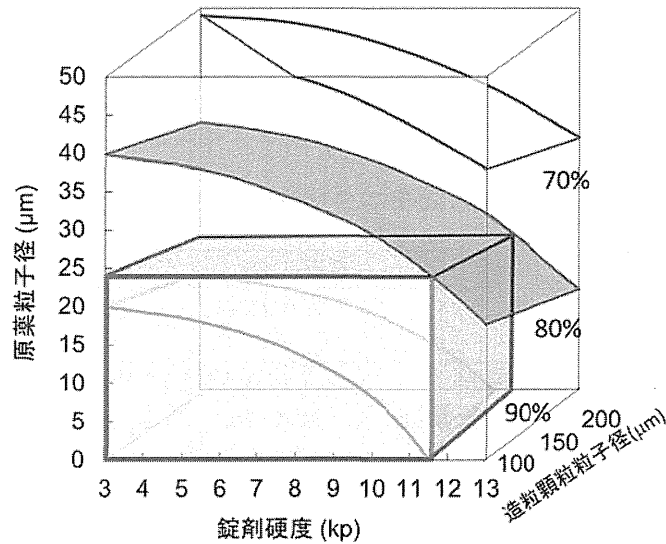


図 2.3.P.3.3-2 溶出予測式に基づいた応答曲面

2.3.P.3.3.3 品質特性のモニター方法

2.3.P.3.3.2 の管理方法に基づき、含量及び製剤均一性の RTRT として、打錠時の錠剤含量を NIR 法で測定する Large-N 法でモニタリングすることとした。溶出性は、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度で構成される溶出予測式に基づく RTRT を実施することとした。

2.3.P.3.3.3.1 造粒工程

溶出性に対する CMA である造粒顆粒粒子径をモニタリングする方法として FBRM を採用した。FBRM の測定条件については、センサー位置及び測定条件につき検討し、以下のとおりに設定した。図 2.3.P.3.3-3 にその概略図を示す。

装置:FBRM:C35

センサー据付位置:流動層造粒機コンテナ側面部

測定プローブ径:φ 35 mm

測定間隔:5 s

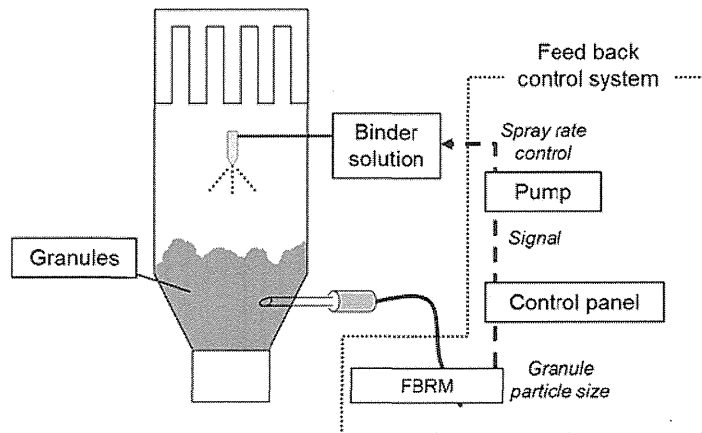


図 2.3.P.3.3-3 流動層フィードバック制御の概略

造粒中の粒子径の経時変化を FBRM によってリアルタイムで測定し、造粒後の粒子径が目標値にな

るようにスプレー速度をフィードバック制御する。造粒後の粒子径については、得られた原薬粒子径から溶出率が約 90%となるような目標値を設定する。この目標値の粒子径変化プロファイルを理想とし、そのプロファイルに比べて粒子径が大きい場合はスプレー速度を小さく、粒子径が小さい場合はスプレー速度を大きくするよう、リアルタイムでフィードバックコントロールする。

### 2.3.P.3.3.3.2 打錠工程

含量及び製剤均一性に対する CMA である素錠の質量、質量偏差の管理としては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。概念図を図 2.3.P.3.3-4 に示す。

含量に対する CMA である素錠質量については、平均値が 194 mg $\pm$ 3%の範囲を外れた場合に制御を行うシステムを構築した。

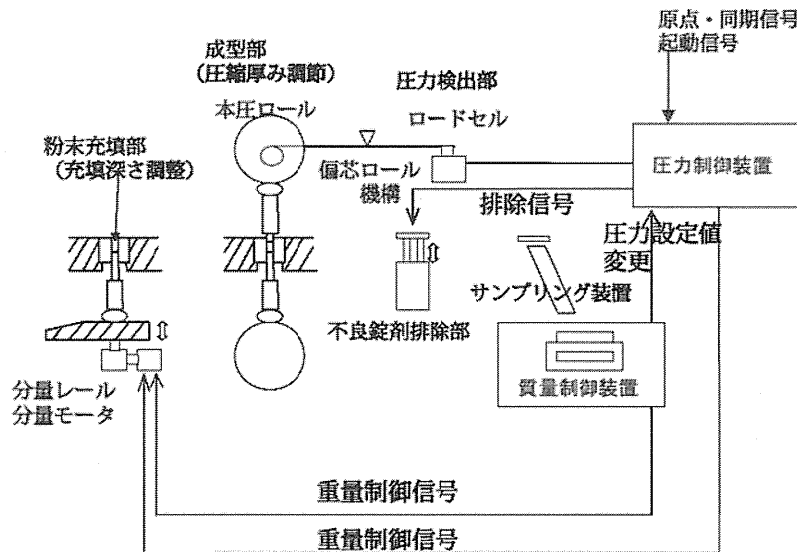


図 2.3.P.3.3-4 打錠質量 Feedback 制御の概略

製剤均一性に対する CMA である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、オンライン NIR 法による素錠の主薬濃度測定を打錠時系列的に実施し、主薬濃度と錠剤質量から算出した含量の個々値が 90~110%を外れた場合に回転数を調整することとする。

測定方法： 拡散透過法

光源： NIR

検出器： InGaAs

スキャン： 範囲 12,500~3,600 cm<sup>-1</sup>

スキャン回数： 64 回

分解能： 8 cm<sup>-1</sup>

解析法： PLS (Partial Least Squares) 回帰分析

溶出性に対する CMA である素錠硬度については、打錠工程を通して錠剤を経時的に自動的に抜き取り、オンラインで測定しながら管理することにした。素錠硬度について、事前に得られた原薬粒子径及び造粒顆粒粒子径から溶出率が約 90%となる目標値を設定し、打錠圧力制御装置により、打錠機にフィードバックするシステムを採用した。

### 2.3.P.3.3.3 検査工程

検査終了後のフィルムコーティング錠の代表サンプリング品 10 個に対して、表 2.3.P.3.3-3 に示す方法にて性状（外観）の測定を行うこととした。同様に、検査終了後のフィルムコーティング錠の代表サンプリング品 3 個に対して、以下に示すアットライン NIR 法にて確認試験を行うこととした。

表 2.3.P.3.3-3 目視法による性状（外観）の測定法

測定方法	本品を白紙上にとり、色及び形状を観察
測定数	10 個

アットライン NIR 法による確認試験法

測定方法：拡散透過法

光源：NIR

検出器：InGaAs

スキャン範囲：12,500～3,600  $\text{cm}^{-1}$

スキャン回数：64 回

分解能：8  $\text{cm}^{-1}$

解析法：PCA (Principal Component Analysis) 判別分析

測定数：3 錠

### 2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

規格試験項目のうち、性状（外観）、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験及び含量につき RTRT を実施することから、各規格試験法に代わる工程管理方法を以下に記載した。

#### 2.3.P.3.4.1 RTRT の対象試験項目

2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯に記載の管理戦略により、性状（外観）、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験及び含量につき、RTRT 実施可能な項目であると判断した。

##### 2.3.P.3.4.1.1 性状（外観）(RTRT)

規格試験項目の性状（外観）の RTRT として、検査工程終了後にフィルムコーティング錠 10 個の外観につき、表 2.3.P.3.3-3 に示した目視法による試験を行うこととした。

##### 2.3.P.3.4.1.2 確認試験 (RTRT)

規格試験項目の確認試験の RTRT として、検査工程終了後のフィルムコーティング錠 3 錠中の主薬の存在につき、「2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）」の項の【規格及び試験方法】確認試験（代替試験）に示す (1) アットライン NIR 法に従い試験を行うこととした。

##### 2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性

規格試験項目の製剤均一性試験の RTRT として、オンライン NIR 法による素錠の主薬濃度測定を打錠時系列的に実施し、主薬濃度と個々錠剤質量から素錠含量を算出する。200 錠（10 錠×20 時点）について評価を実施する。「2.3.P.3.3.3.2 打錠工程」及び「2.3.P.5.6.3.1 製剤均一性 (RTRT)」を参照。

#### 2.3.P.3.4.1.4 溶出性

原薬の粒子径については、原薬工程の規格試験としてレーザー回折散乱法による粒度分布測定装置を用いる。測定のための試料調製はせずに原薬粉末につき、乾式法により粒度分布を測定する（原薬の規格試験）。造粒顆粒の粒子径は、FBRM 法で得られた粒子径のうち、造粒終点における粒子径を用いる。素錠硬度については、「2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性」で示した時系列でサンプリングした 200 錠（10 錠×20 時点）を用いて測定する。

「2.3.P.2.3.4.3 CQA 溶出性」に示したように、原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、及び素錠硬度を因子とした溶出予測式（下式）に基づき、RTRT を実施する。

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

本システムで各工程を管理することにより、製剤の溶出性を保証することができると考え、通常の溶出試験は省略できると判断した。

#### 2.3.P.3.4.1.5 含量

規格試験項目の含量試験の RTRT として、「2.3.P.3.4.1.3 製剤均一性」で示したオンライン NIR 法による素錠の含量測定を打錠時系列的に実施し、200 錠についてその平均値を算出し評価を実施する。

### 2.3.P.3.5 プロセスバリデーション／プロセス評価

採用している RTRT 項目は、許容できない生産規模の変動があった際には、RTRT モデルを再構築後、再キャリブレーションする。申請段階ではパイロットスケール及び実生産機で製造した合計 21 ロット（表 2.3.P.2.3-7 参照）を用いて評価したが、商用生産品の初回 3 ロットを用いたプロセスバリデーションは改めて実施する。

サクラ開花錠の品質（CQA）は、それを構成する CMA を日常生産によって維持することによって確保される。サクラ開花錠製造における管理戦略では、モデルの検証として以下のメンテナンスプログラムを運用する。

#### 日常チェック

- ・製造されるすべてのバッチに対して CQA 及び CMA のトレンド解析を実施し、その変化が許容値内であることを常に確認する。
- ・トレンドが許容値外となった場合には、通常試験法との比較検討を行い、モデルに問題がある場合にはモデルを更新する。モデルに異常がなかった場合には、CPP と CMA の関係が崩れていると判断できるため、CMA が適切な値となるよう、CPP の管理を見直す。

#### 定期チェック

- ・ある生産間隔毎にモデル算出値と、通常試験法との比較を行う。両者の乖離が許容値外となった場合には、モデルを更新する。

#### イベントチェック

- ・原料や製造機器の変更があった場合には、医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System (PQS)) の元、モデル算出値と通常試験法との比較を行う。両者の乖離が許容値外となった場合には、モデルを更新する。

## 2.3.P.5 製剤の管理

本製剤の規格及び試験方法は、製剤開発の経緯、安定性試験の成績及びパイロットスケールで製造したロット分析結果に基づいて設定した。

### 2.3.P.5.1 規格及び試験方法

本製剤の出荷試験項目の性状、確認試験、製剤均一性、溶出性及び含量（定量法）の項目に、RTRTを採用する。通常は、これら RTRT を出荷判定に用いることとし、その規格及び試験方法の概要を記載した。また、管理戦略上あるいは安定性試験において必要な、最終製剤を用いた通常試験の規格及び試験方法についても、概要を記載した。

表 2.3.P.5.1.1 サクラ開花錠 20 mg の規格及び試験方法

試験項目		試験方法	規格
性状	RTRT	外観	日本薬局方通則
	通常試験		
確認試験	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR 法)	サクラ開花錠と判定
	通常試験	HPLC 保持時間	試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間が一致する。
		紫外吸収スペクトル	紫外可視吸光度測定法
製剤均一性試験	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR 法)	打錠工程中にロット全体を反映するようにサンプリングした素錠 200 錠の含量を測定したとき、85.0%~115.0% の範囲を超えるものが 6 個以内、かつ 75.0%~125.0% の範囲を超えるものが 1 個以内である。
	通常試験	含量均一性試験 液体クロマトグラフィー	日本薬局方の含量均一性試験の基準に適合
溶出性	RTRT	溶出モデルによる算出 入力因子 ・原薬粒度：レーザー回折粒度分布計 ・造粒顆粒粒子径：FBRM ・素錠硬度：錠剤硬度計	溶出モデルにて算出した 30 分時点の溶出率が 80%以上
	通常試験	溶出試験法 (パドル法) 紫外可視吸光度測定法	30 分間の Q 値は 80%
含量	RTRT	近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR 法)	製剤均一性試験 (RTRT) の結果の平均値が表示量の 95.0~105.0%
	通常試験	液体クロマトグラフィー	表示量の 95.0~105.0%

\*Decision Tree に従い、通常は RTRT を実施し、RTRT を実施できなかった場合は通常試験を実施する。

### 2.3.P.5.2 試験方法（分析方法）

本品の規格及び試験方法は、別に規定するもののほか、日本薬局方通則、製剤総則、及び一般試験法を準用するものとする。

## サクラ開花錠の規格及び試験方法

承認申請書の情報を記載 (RTRT&amp;Conventional)

## 2.3.P.5.2.1 性状

## 2.3.P.5.2.1.1 RTRT の試験方法

2.3.P.3.4.1.1 参照。

## 2.3.P.5.2.1.2 通常試験の試験方法

&lt;省略&gt;

## 2.3.P.5.2.2 確認試験

## 2.3.P.5.2.2.1 RTRT の試験方法

アットライン NIR 法によるフィルムコーティング錠中の主薬の存在の試験には、判別モデルによって判定する方法を設定した。判別モデルとは、図 2.3.P.5.2-1 に示すように、実薬錠とプラセボ錠のそれぞれの NIR スペクトルより作成されたライブラリーリファレンスを用いて判定を行う手法である。試験されたフィルムコーティング錠が実薬錠の Threshold 内であれば実薬錠と判定する。なお、アットライン NIR 法による適正な試験ができない場合は、HPLC 法による試験を行うこととした。ここで、適正な試験ができなかった場合とは、測定機器及び NIR 判別モデルに起因し、測定結果が得られない場合に限定する。

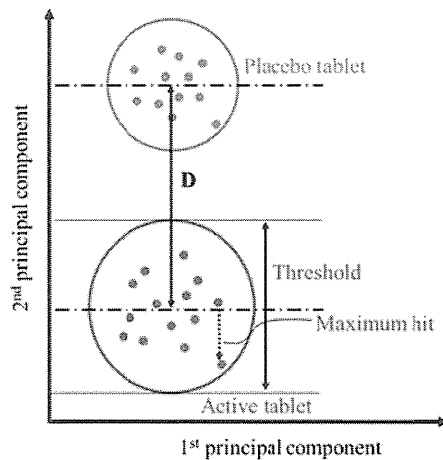


図 2.3.P.5.2-1 判別モデルの概念図

## 2.3.P.5.2.2.2 通常試験の試験方法

&lt;省略&gt;



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.3.3.3.2 及び 2.3.P.3.4.1.3 参照。

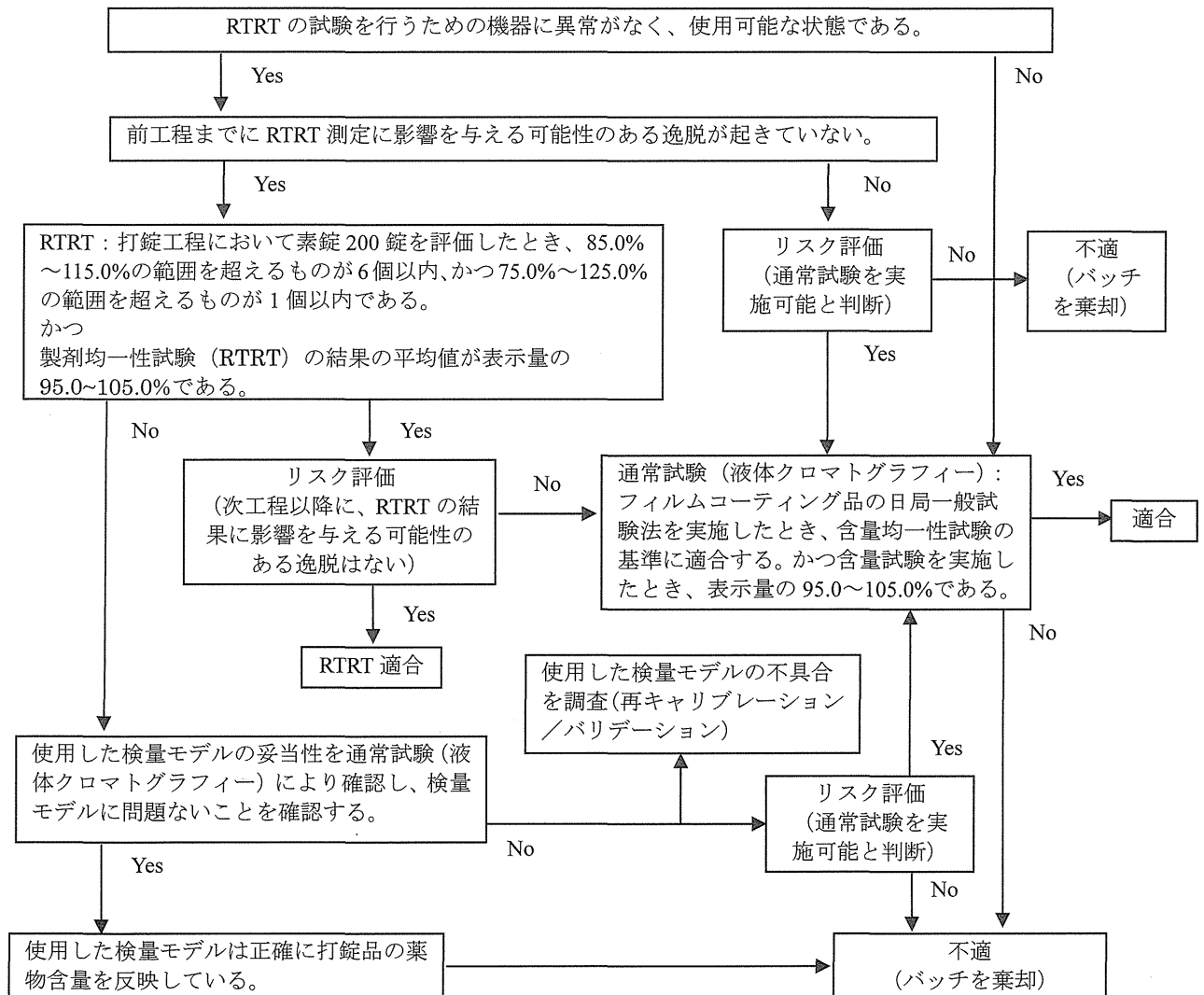
個々の製剤につき、2.3.P.3.3.3.2 打錠工程に示した方法で NIR 法により求めた素錠の主薬濃度と素錠の質量を用い、下記の式に従って個々の製剤の含量を算出する。

$$\text{個々の製剤の含量 (\%)} = \text{素錠の主薬濃度 (\%)} \times \text{素錠の質量 (mg)} / 194 \text{ (素錠の理論質量, mg)}$$

2.3.P.5.2.3.2 通常試験の試験方法

<省略>

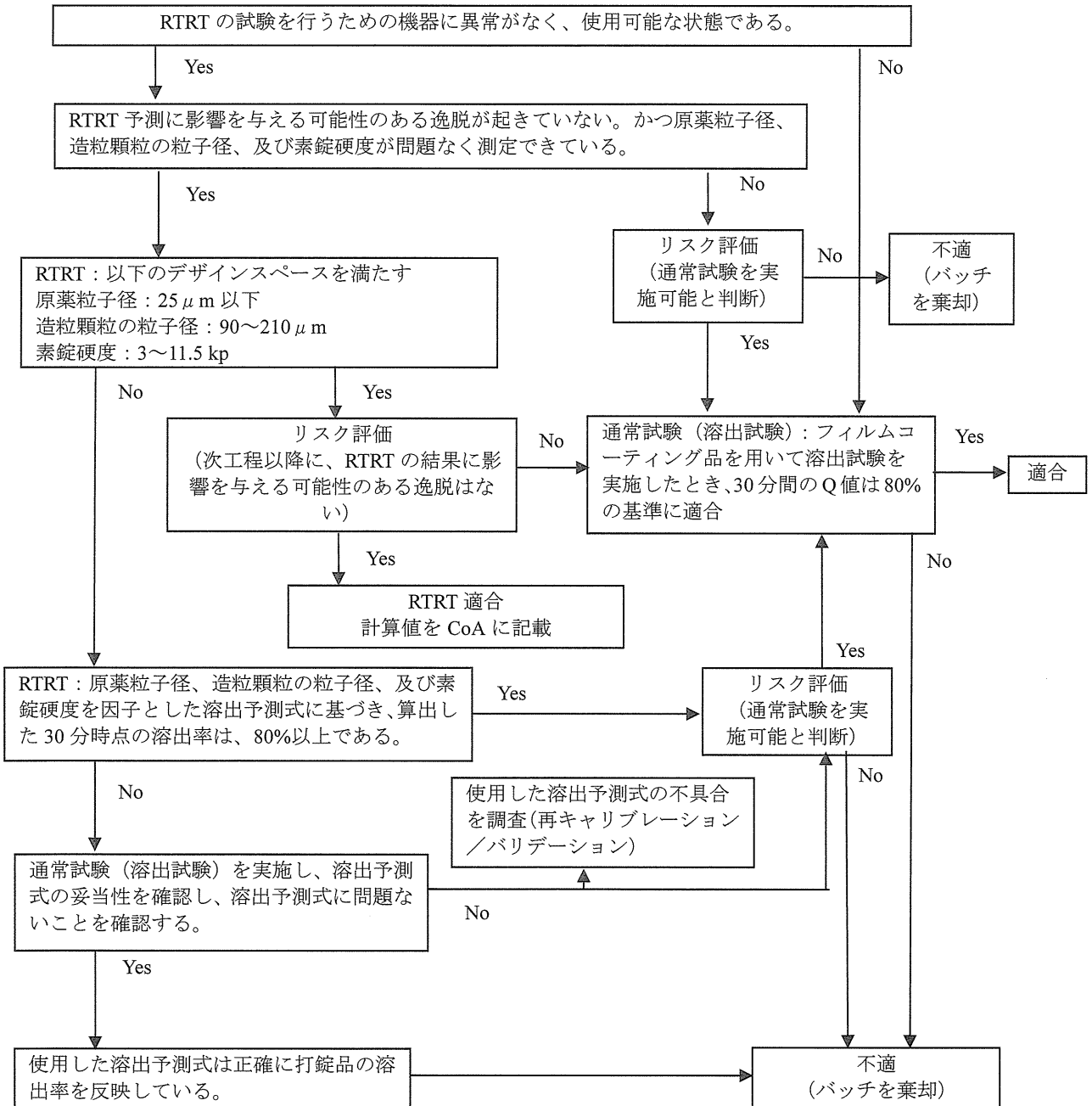
下記のデシジョンツリーに従って試験を実施する。このデシジョンツリーは、含量のデシジョンツリーと兼用する。



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.3.4.1.4 参照。

2.3.P.5.2.4.2 通常試験の試験方法  
 <省略>

下記のデシジョンツリーに従って試験を実施する。



2.3.P.5.2.5 含量

2.3.P.5.2.5.1 RTRT の試験方法

2.3.P.3.4.1.5 参照。

2.3.P.5.2.3.1 で NIR 法により求めた 200 錠の個々の含量値より、平均値を算出し、含量を算出する。

2.3.P.5.2.5.2 通常試験の試験方法

<省略>

2.3.P.5.2.3 製剤均一性に記載のデシジョンツリーに従って試験を実施する。

### 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

打錠工程における素錠主薬濃度のオンライン NIR 法、検査工程における確認試験のアットライン NIR 法につき、バリデーションを実施した。

##### 2.3.P.5.3.1.1 素錠主薬濃度<オンライン NIR 法>

###### (1) 検量モデルの作成（キャリブレーション）

主薬の含有量が表示量の 60、80、100、120 及び 140%である 5 水準の錠剤を作製した。各水準につき 5 錠の錠剤を用い、NIR 法によるスペクトルと通常試験の試験方法（液体クロマトグラフィー）による含量値を取得し、検量モデルに組み込んだ。NIR 法の測定には、A 社の B 機を用い、解析には X 社の Y ソフトウェアを用いた。

検量モデルの解析パラメータを最適化した結果は、以下となった。この検量モデルのローディングスペクトルと主薬の NIR スペクトルは類似していることが確認された。

項目	結果
解析波数領域	6100 – 5500 $\text{cm}^{-1}$
スペクトル前処理法	一次微分+ベクター正規化
PLS 成分数	3
重相関係数	0.985
予測誤差	0.67%

###### (2) 検量モデルの検定（バリデーション）

キャリブレーションに用いたものとは異なる錠剤（5 水準×3 錠）を用い、NIR 法によるスペクトルと通常試験の試験方法（液体クロマトグラフィー）による含量値を取得した。得られた NIR スペクトルは(1)のキャリブレーションの結果作成された検量モデルに当てはめ、含量値を算出した。その結果は以下となり、バリデーションの基準を満たした。

項目	方法及び基準	結果
直線性	5 水準×n=3 の結果の重相関係数は 0.97 以上である。	重相関係数：0.981
真度	70、100 及び 130%水準の錠剤の HPLC 含量値と NIR 含量値を比較した結果の差は、個々の含量値は±5%、平均値は±2%以内である。	70%水準 個々：5%、4%、-3%、平均：2% 100%水準 個々：3%、-4%、-1%、平均：-1% 130%水準 個々：1%、2%、-3%、平均：0%
精度	RMSEP（標準誤差）は、1.5%以下である。	RMSEP：0.75%
範囲	直線性・真度・精度の結果より判断する。	70%～130%
頑健性	種々の変動因子（〇〇、△△、□□など）を含む検体を用いて評価する。	良好な直線性、真度、精度が得られた。

###### (3) 実生産設備での検証

作成した検量モデルを実生産設備の NIR 装置に組み込み、実生産を反映した系において NIR 法による錠剤の含量値を取得し、その後、HPLC 法による含量値を取得した。

NIR 法による含量値と HPLC 法による含量値との標準誤差は 1.0%であり、良好な相関関係が確認

された。

### 2.3.P.5.3.1.2 確認試験 <アットライン NIR 法>

#### (1) 判別モデルの作成 (キャリブレーション)

本製剤の実薬錠及びプラセボ錠を各 3 ロット、5 錠ずつライブラリーに組み込み、判別モデルを作成した。NIR 法の測定には、A 社の B 機を用い、解析には X 社の Y ソフトウェアを用いた。

判別モデルの解析パラメータを最適化した結果は、以下となった。この検量モデルのローディングスペクトルと主薬の NIR スペクトルは類似していることが確認された。

項目	結果
解析波数領域	10000 – 7500 $\text{cm}^{-1}$ 、6500 – 5500 $\text{cm}^{-1}$
スペクトル前処理法	二次微分
PCA 成分数	2

#### (2) 判別モデルの検定 (バリデーション)

キャリブレーションに用いたものとは異なる実薬錠及びプラセボ錠、その他の製剤 3 種類を用い、NIR スペクトルを取得してサクラ開花錠の判別モデルに当てはめた結果、実薬錠のみ適合と判定され、それ以外の錠剤は不適合と判定された。

### 2.3.P.5.3.2 安定性試験で必要な試験方法 (分析方法) のバリデーション

本品の試験方法のバリデーションは、「分析法バリデーションに関するテキスト (実施項目) について」(平成 7 年 7 月 20 日付 薬審第 755 号) 及び「分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) について」(平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号) に基づいて評価した。

<省略>

### 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)

規格：打錠工程中にロット全体を反映するようにサンプリングした素錠 200 錠の含量を測定したとき、85.0%~115.0%の範囲を超えるものが 6 個以内、かつ 75.0%~125.0%の範囲を超えるものが 1 個以内である。

#### 2.3.P.5.6.4 溶出性

##### 2.3.P.5.6.4.1 溶出性 (通常試験)

規格：30 分間の Q 値は 80%

<妥当性記載は省略>

##### 2.3.P.5.6.4.2 溶出性 (RTRT)

規格：溶出モデルにて算出した 30 分時点の溶出率が 80%以上

溶出性に RTRT を採用するときの規格の妥当性について以下に述べる。

溶出モデルによる予測溶出率の算出をする場合、基本的には平均溶出率の評価となるため、通常試験を用いた場合の規格「30 分間の Q 値は 80%」と同等の規格として、「30 分時点の溶出率が 80%以上」を設定する。溶出率の個々のばらつきについては、溶出予測式算出のため、原薬粒子径、造粒顆

粒粒子径、及び素錠硬度を因子として中心複合計画に従った実験を行った結果が、いずれの実験点においてもばらつきが XX%以内であったことから、通常試験における S2 の基準にも十分に適合するものと考えられた。また、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からも、十分に保証されると考える。

2.3.P.5.6.5 含量

<省略>

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」

厚生労働科学研究班

ICH で調和された日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方の UDU (Uniformity of Dosage Units : 製剤均一性試験) 規格は、サンプルサイズとして 1 段階目 10、2 段階目 30 投与単位を基本とした 2 段階試験であり、現在 JP16 の一般試験法に「6.02 製剤均一性試験法」として収載されている。適否の判定は、含量の平均と標準偏差から判定値 ( $AV = |M - \bar{X}| + ks$ ) を計算し、判定値が限度を超えない場合を適合とする計量試験と、限度値を外れる投与単位の数で判定する計数試験の組合せとなっている。ただし、この試験法は、最終製剤から試験サンプルを抜き取るため、錠剤中の有効成分の含有推移を時系列で判断出来ないという欠点がある。

10 錠もしくは 30 錠という少ないサンプルサイズとは異なり、PAT (Process Analytical Technology) を用いて多量のサンプルを取り扱う際に、薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である。OC 曲線におけるこれらの関係を、図 1 に模式図として示した。多くのサンプルを抜き取るがゆえに、サンプルの逸脱を見つける可能性が従来法に比べて増えることを考慮して規格を設定する必要がある。試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは、消費者危険に相当する、合格率が 10~5%以下の品質レベルである。すなわちこのレベルより悪い製品が出荷される可能性は低いと考えられる。これに対し、PAT の場合は生産者危険を厳しくし過ぎると生産が続けられないリスクが生じる。

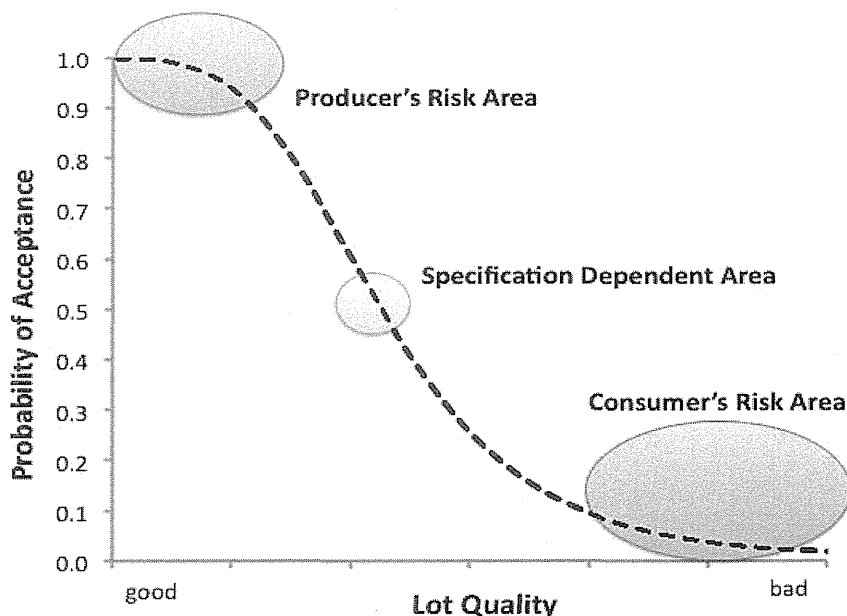


図 1 OC 曲線における消費者危険と生産者危険の関係

本研究班では、PhRMA が最初に提案した計数試験である Large-N 法[1][2]とその改正案である Modified Large-N 法の判定基準を参照にし、サクラ開花錠の製剤均一性規格を設定した。Large-N 法ならびに Modified Large-N 法に基づく OC 曲線を図 2 に示した。現行の JP16 (点線) の OC 曲線と比較してみると、Large-N 法では消費者危険レベルで JP16 試験と一致するようになっているが、Modified Large-N 法では生産者危険レベルで、より JP16 と一致度が高いように見受けられる。単純に試験をより厳しくしたとも受け取れるが、出荷後の管理を考えると、生産者危険レベルを一致させることは市販後の不適合リスクを低くすることにつながるため重要であると言える。

また、Ph. Eur.が提案した PAT に適した UDU 判定基準 (Ph.Eur.2.9.47) [3] を表 1 に示した。Ph. Eur.

の Alternative 1 は JP16 の UDU 試験と同じ計量試験（判定計数  $k$  を用いる）と計数試験（ $c_1$  基準）の組合せであり、Alternative 2 は限度値の異なる 2 種の計数試験（ $c_1$  規格および  $c_2$  規格）の組合せである。これら 2 つのオプションの OC 曲線（図 3）を比較すると Alternative 1（図 3 中の option1）も Alternative 2（図 3 中の option2）も生産者危険レベルで、JP16（図 3 中の ICH UDU）と大きな差は認められない。従って、生産者危険レベルで RTRT 適用後に規格不合格になる可能性は低いと言える。

本研究班において Large-N 規格について議論を行うにあたり、消費者危険、生産者危険の両者に注意を払うことが必要である事を前提とした。特に RTRT における試験規格については生産者危険が重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程度一致しないと、出荷管理の面で不適のリスクが大きくなるという不都合が生じると考えられた。このような背景から、Large-N の判定基準として望ましいのは PhRMA の「Modified Large-N」または Ph. Eur. の規格であるが、正規分布しない場合のリスクに対応できる Ph. Eur. の方法がより優れていると考えた。また、Ph. Eur. の Alternative 1 及び 2 を比較すると、サンプルサイズが大きい場合は計数試験でも十分な精度が得られるため、企業側も運用し易い Alternative 2 が推奨されると結論付けた。よって、本製剤の製剤均一性のお荷判定には、Ph. Eur. の Alternative 2 を採用する事とした。

なお、サクラ開花錠モックでは含量試験についてもリアルタイムリリース試験を用いるが、製剤均一性の測定に用いられたサンプルの個々含量の平均値を本製剤の含量値として採用する事とした。

左図 Large-N 法

右図 Modified Large-N 法

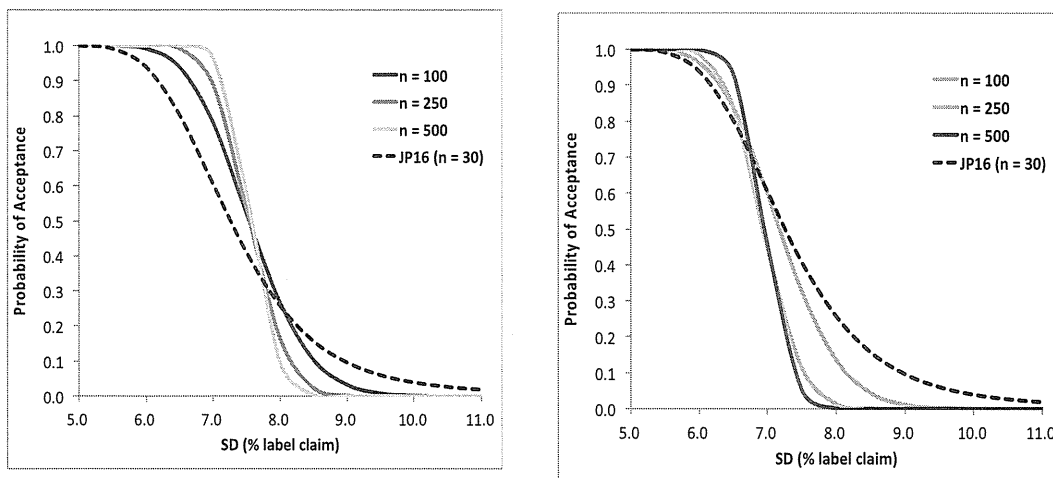


図 2 Large-N 法と Modified Large-N 法の OC 曲線



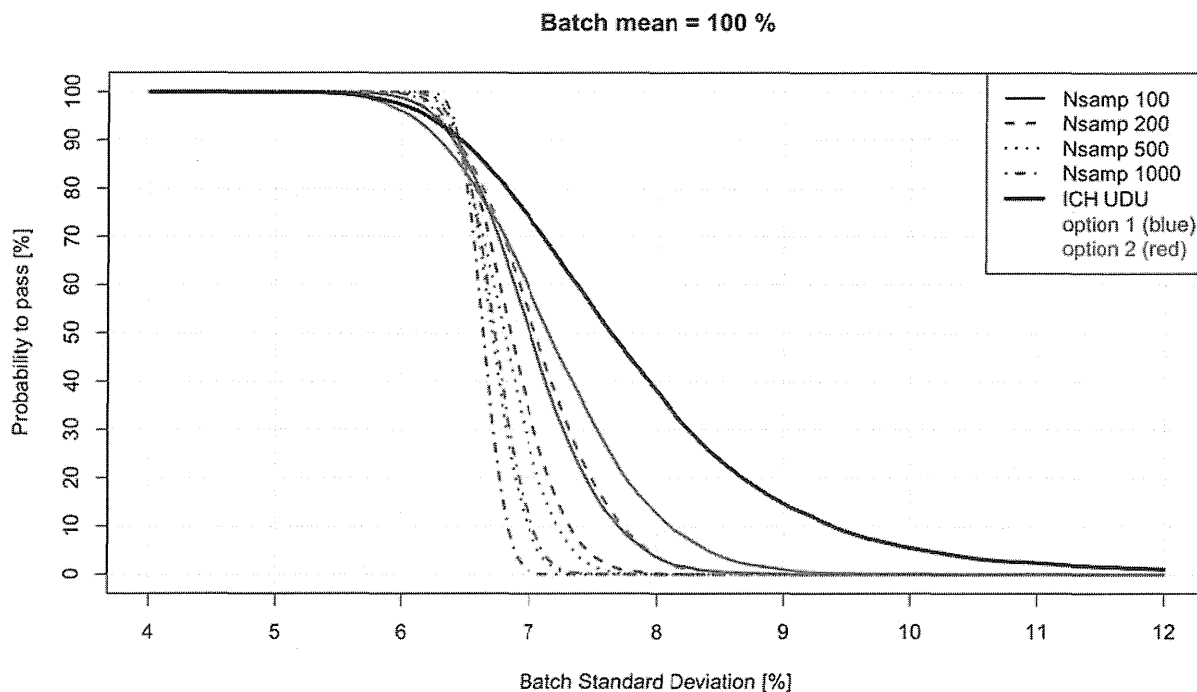


図3 Ph.Eur.2.9.47のOC曲線 (Alternative 1 と Alternative 2)

Table 1 Ph.Eur が提案した PAT に適した UDU 判定基準

Sample size(n)	Alternative 1		Alternative 2	
	Acceptance constant(k)	C2 ( $\pm 25.0\%$ )	C1 ( $\pm 15.0\%$ )	C2 ( $\pm 25.0\%$ )
50	-	-	-	-
75	-	-	-	-
100	2.15	0	3	0
150	2.19	0	4	0
200	2.21	1	6	1
300	2.23	2	8	2
500	2.25	4	13	4
1000	2.27	8	25	8
2000	2.29	18	47	18
5000	2.30	47	112	47
10000	2.31	94	217	94

#### References

- [1] Dennis Sandell, Kim Vukovinsky, Myron Diener, Jeff Hofer, James Pazdan, Joep Timmermans, "Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes", Drug Information Journal, Vol. 40, pp.337-344, 2006.
- [2] Myron Diener, Greg Larner, Jim Pazdan, Lori Pfahler, Helen Strickland, Kim Erland Vukovinsky, Soren Andersen, "Development of a Content Uniformity Test Suitable for Sample Sizes Between 30 and 100", Drug Information Journal, Vol. 43, pp.287-298, 2009.
- [3] Ø. Holte, M. Horvat, "Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes", Pharm. Sci. Technol 36 (10), pp.118-122, 2012

## **Sakura Bloom Tablets P2 Mock**

### **Disclaimer**

This mock provides an example of the contents to be included in CTD 2.3.P.2 "Pharmaceutical Development" section for a drug product that had been developed by using the Quality by Design (QbD) methodology presented in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11. It is supposed to be into CTD Module 2.3 (Quality Overall Summary). In addition, in order to help readers' better understanding, some additional contents corresponding to 2.3.P.3"Manufacture" and 2.3.P.5"Control of Drug Product" are also included in this mock.

The purpose of this mock is to envision development of drug product (more specifically, film-coated tablets containing new chemical entity) using the Enhanced Approach methodology (whose definition is the same as advanced methodology or QbD approach). Note that we are not intending to create any new regulatory requirement or eliminate any existing regulatory requirement. Also, note that this mock may not cover all the items to be required for 2.3.P.2 or CTD Module 2.

While there was an expectation that a QOS normally should not exceed 40 pages of text excluding tablets and figures as the CTD guideline (June 21<sup>st</sup>, 2009, Iyakuhin #899, appendix 3) was implemented, we didn't adhere to this point in authoring this mock because we believe that we should show the reviewers not only data but additional background for understanding of the product and process. Thus, this mock was prepared without taking account of page restriction. Note that this P2 mock is intended for JNDA (New Drug Application in Japan) but not for US NDA or EU MAA. It is also noted that while a QOS is considered a primary review document to reviewers in Japan, its role may be different in review of the US NDA or the EU MAA. In Japan, the CMC contents provided in the Application Form (Module 1) will only be considered regulatory commitments.

**Sakura Bloom Tablets Mock Sub-group  
MHLW sponsored QbD Drug Product Study Group  
February 2015**

## Permeable

International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) has developed the policy that "enhanced QbD (Quality by Design) approach" based on pharmaceutical science and quality risk management concept in pharmaceutical development and quality control enables pharmaceutical industries to obtain regulatory flexibility [ICH Q8(R2)]. Indicating the example of enhanced QbD approach in pharmaceutical development has been considered to promote the effective evaluation of the product development study on the basis of common understanding between regulatory authorities and industries.

One of the advantages to employ "enhanced QbD approach" defined in ICH Q8(R2) is application of Real Time Release Testing (RTRT) with comprehensive process understanding and Process Analytical Technology (PAT). Although the RTRT has a potential advantage for pharmaceutical industry, there are very limited practical examples to apply RTRT with enhanced QbD approach, especially in Japanese domestic companies. The potential reason is considered complicated relationship between design space and RTRT defined in ICH Q8(R2), and practical difficulty in establishing the "design space" described in the mock-up or case study at the public domain. "Material attribute" and "process parameter" become the keywords in considering relations of design space and RTRT. In "Sakura tablets" of quality overall summary P2 mock-up (description example) concerning the public welfare labor science research, not only "material attributes" like the particle size of drug substance, but also "process parameter" like the lubricant blending time or compression pressure are included in the factor that composes the design space of Sakura tablets. These material attribute and process parameters in addition to the lubricant specific surface area are included as the factor of dissolution RTRT prediction model, and this equation is described in justification of specification and test methods in the mock-up application form.

However, for example, the possibility that so-called major change as a regulatory action occurs is very high when commercial manufacturing blender is changed leading to changes in the blending time to obtain suitable blending state as before, if the design space is constructed using process parameters. This shows that the enhanced QbD approach to which regulatory flexibility is sure to improve may have a critical issue with less regulatory flexibility if the process parameter is employed for the factor that composes the design space and RTRT like Sakura tablets. So we decided to create a mock-up CTD P2 "Sakura Bloom Tablets" in which critical material attributes (CMAs) are used as the factors for not only RTRT model calculation but also design space construction in order to solve the issue where the process parameters were excluded from the design space factor as much as possible, and the factors for RTRT are connected directly to those of design space. This approach is intentional since the resultant design space factors to be also used for RTRT are not linked to equipment or process parameters and therefore are site, scale, and equipment independent. In this mock-up, CMAs are controlled with PAT tools within the appropriate range adjusting process parameters. Also, the fluidized bed granulation method that is one of the typical manufacturing methods in the Japanese domestic companies is adopted, and the concept of Large-N standard examined in our sectional committee and advanced control strategy examples are included for content uniformity of RTRT.

## Contents

2.3.P.1	Description and Composition of the Drug Product (Sakura Bloom Tablets, Film-coated Tablet)
2.3.P.2	Pharmaceutical Development (Sakura Bloom Tablets, Film-coated Tablet)
2.3.P.2.1	Components of the Drug Product
2.3.P.2.1.1	Drug Substance
2.3.P.2.1.2	Excipients
2.3.P.2.2	Drug Product
2.3.P.2.2.1	Formulation Development
2.3.P.2.2.2	Overage
2.3.P.2.2.3	Physicochemical and Biological Properties
2.3.P.2.3	Development of manufacturing processes
2.3.P.2.3.1	Initial risk assessment
2.3.P.2.3.2	Determination of CMAs affecting each CQA
2.3.P.2.3.2.1	Identification of p-CMAs
2.3.P.2.3.2.2	Identification of CMA
2.3.P.2.3.3	Determination of CPPS affecting each CMA
2.3.P.2.3.3.1	Extraction of potential CPPs (p-CPPs)
2.3.P.2.3.3.2	Identification of CPP
2.3.P.2.3.4	Construction of the control strategy
2.3.P.2.3.4.1	Uniformity of dosage units (CQA)
2.3.P.2.3.4.2	Assay (CQA)
2.3.P.2.3.4.3	Dissolution (CQA)
2.3.P.2.3.4.4	Specifications except for CQA
2.3.P.2.3.5	Review of the risk assessment after implementation of the control strategy
2.3.P.2.3.5.1	Risk assessment of CMA
2.3.P.2.3.5.2	Risk assessment of CPP
2.3.P.2.3.5.3	Overall evaluation of risk assessment
2.3.P.2.4	Container Closure System
2.3.P.2.5	Microbiological Attributes
2.3.P.2.6	Compatibility