

日本製薬工業協会
品質委員会 製剤研究部会
連続生産プロジェクト

「CMA をベースにした連続生産における
管理戦略の構築までの考え方の一例」文書

令和2年6月1日

TABLE OF CONTENTS

	Page
1. はじめに	4
2. 本文書の概略	4
3. 製剤開発戦略	4
4. 製剤工程の開発	6
4.1. QTPP	6
4.2. 製剤	7
4.3. 製剤 CQA	7
4.4. 製造工程	7
4.5. 初期リスクアセスメント	9
4.6. 各製剤 CQA に影響する CMA の特定	11
4.6.1. p-CMA の抽出	11
4.6.2. CMA の特定	14
4.6.2.1. 原薬粒子径が製剤均一性・含量・溶出性に与える影響	14
4.6.2.2. 添加剤物性が製剤均一性・含量に与える影響	15
4.6.2.3. 混合末含量が製剤均一性・含量に与える影響	17
4.6.2.4. 混合顆粒含量・打錠時の含量偏析・素錠質量・素錠質量偏差 が製剤均一性に与える影響	17
4.6.2.5. 打錠時の含量偏析・素錠質量が含量に与える影響	19
4.6.2.6. 造粒顆粒粒子径・滑沢剤の展延・素錠硬度が溶出性に与える 影響	19
4.7. 各 CMA に影響する CPP の特定	21
4.7.1. 潜在的 CPP (p-CPP) の抽出	21
4.7.2. CPP の特定	23
4.7.2.1. 混合 1 工程が混合末含量に及ぼす影響	23
4.7.2.2. 造粒工程が造粒顆粒粒子径に及ぼす影響	23
4.7.2.3. 打錠工程が素錠質量、素錠質量偏差及び素錠硬度に及ぼす影 響	25
4.7.2.4. 打錠工程が打錠時の含量偏析に及ぼす影響	27
4.8. 管理戦略の構築	29
4.8.1. 連続化した工程における管理戦略構築に関する考慮点	29
4.8.2. サクラ開花錠の連続生産工程における管理戦略構築	29

4.8.2.1.	管理戦略構築のための主たる要素の整理	29
4.8.2.2.	CMA に基づく制御の機会	31
4.8.2.3.	CPP に基づく制御の機会	33
4.8.3.	各製剤 CQA に対する管理戦略	35
4.8.3.1.	製剤均一性に対する管理戦略	35
4.8.3.2.	含量に対する管理戦略	35
4.8.3.3.	溶出性に対する管理戦略	36
4.8.3.4.	性状に対する管理戦略	36
4.8.3.5.	確認試験に対する管理戦略	36
4.8.3.6.	純度（類縁物質）に対する管理戦略	36
4.8.3.7.	連続化工程の操作上の管理戦略案の全体像	37
5.	まとめ	38

1. はじめに

日本製薬工業協会、品質委員会、製剤研究部会では、2015 年 9 月に連続生産プロジェクトを正式に発足し、化成品製剤を対象とした連続生産技術についての理解を深めることから開始した。本プロジェクトでは、主に本邦において当該技術の導入と承認取得を行う上での技術的及び薬事的側面における課題抽出を行い、企業（産）側としての考えをまとめてきた。これらの一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医薬品等規制調和・評価研究事業の分担研究の 1 つ「平成 28 年度 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究」への参加を通じて、その成果物である「連続生産に関する Points to Consider」文書として公表されている¹⁾。

本プロジェクトでは、本邦における連続生産技術の導入促進の一助として、より具体的な内容の提示が必要と考え、厚生労働科学研究班作成の「サクラ開花錠 P.2 モック」（以下、バッチ式サクラ開花錠）を参考に「連続生産版サクラ開花錠 P.2 モック様文書」作成に着手し、より具体的な管理戦略構築のための技術的な方法論について検討してきた。

今般、活動の成果物として、「CMA をベースにした連続生産における管理戦略の構築までの考え方の一例」としてまとめるに至ったので、本文書を以って報告する。

なお、本文書は前述のとおり、「サクラ開花錠 P.2 モック」に化学合成原薬を原料とする経口固形製剤を想定し作成したものであり、現時点における科学的知見に基づき、連続生産における製造工程開発の考え方をまとめたものである。したがって、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直されるべきものであることに留意願いたい。

2. 本文書の概略

本文書は、バッチ式サクラ開花錠と同一処方の製剤の製造方法に連続生産方式を採用して工程開発及び管理戦略を構築するにあたり、より技術的な側面における具体的な方法論の例を提示することを目的とした。

検討に際しては、バッチ式サクラ開花錠で提示されている製剤開発戦略を踏襲し、管理戦略構築を試みた。

3. 製剤開発戦略

バッチ式サクラ開花錠では、ICH Q8、Q9 及び Q10 で示される Quality by Design（QbD）の方法論を適用した製剤開発戦略（以下、QbD 戦略）を提示しており、そのアプローチは以下のように説明されている。

1. 目標製品品質プロファイル（Quality Target Product Profile：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重要品質特性（Critical Quality Attributes：CQA）の特定及び潜在的な重要物質特性（Potential Critical Material Attribute：p-CMA）が CQA に及ぼす影響の評価

3. 潜在的な重要工程パラメータ（Potential Critical Process Parameter：p-CPP）が重要物質特性（Critical Material Attribute：CMA）に及ぼす影響の評価
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

バッチ式サクラ開花錠における製剤開発戦略の特徴としては、特定した CQA に対し、直接影響を及ぼしうる重要工程パラメータ（Critical Process Parameter：CPP）を特定するのではなく、原料、中間製品などの特性から CMA を特定し、CMA に影響を及ぼす工程パラメータを CPP と特定することで、当該 CMA、CPP の組み合わせにより製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する管理手法を提案している点にある。「連続生産に関する Points to Consider」文書¹⁾において特にこの手法は、連続生産における Performance based Approach による工程管理手法として有用と考えられている。CQA、CMA 及び CPP を用いたサクラ開花錠の QbD 戦略の全体像を図 1 に示す。

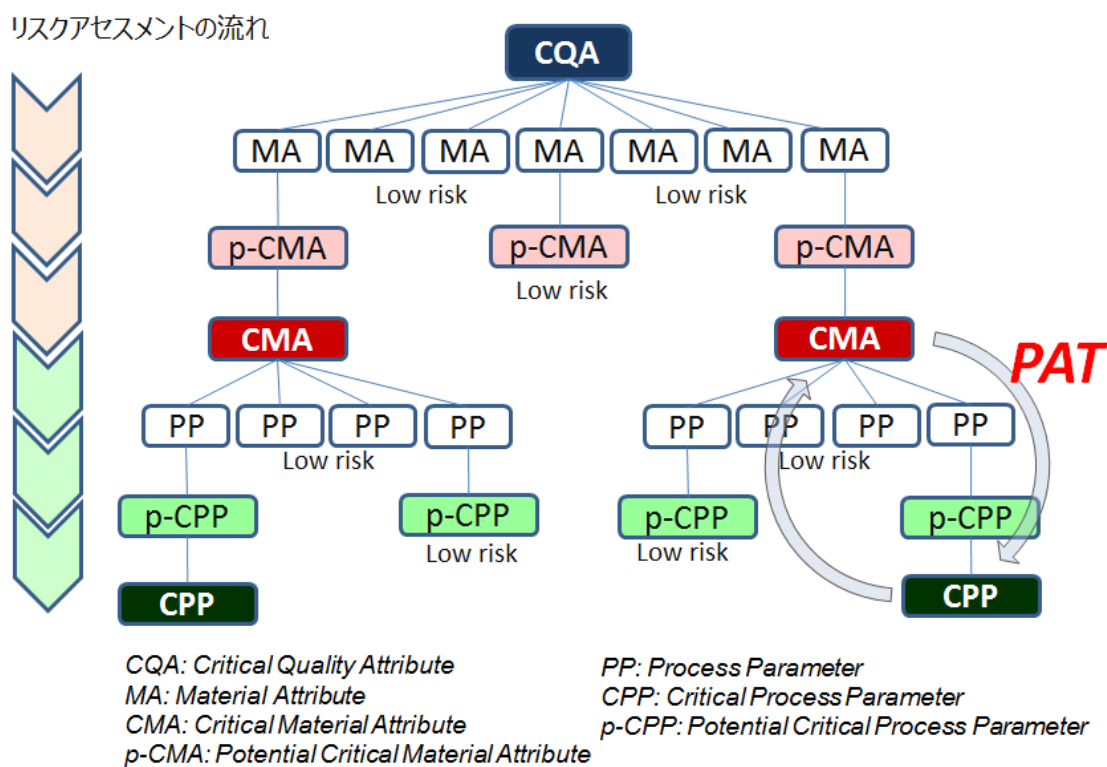


図 1 サクラ開花錠の QbD 戦略の全体像

本検討では、このバッチ式サクラ開花錠の管理戦略構築のアプローチを踏襲し、以下の流れで連続生産における管理戦略構築を行うこととした。

はじめに目標とする QTPP を定義し、その QTPP を達成するために必要と考えられる製品の望ましい品質特性、すなわち、製剤 CQA を設定した。設計した製造工程に関する既存の知識を用いて、各製剤 CQA について、初期リスクアセスメントを行い、高リスクな（製造

工程に影響を受けやすいと考えられる）製剤 CQA を抽出した。次にリスクが残存する CQA に対して、一般的に影響を与える原料、中間製品などの物質特性（Material Attribute：MA）をブレインストーミング等の手法で洗い出し、活用しうる既存の知識に基づいたリスクアセスメント・実験研究を通じて更に知識を深めることで CMA を特定した。同様に特定した CMA に一般的に影響を与える工程パラメータ（Process Parameter：PP）から、リスクアセスメント・実験研究を通じて更に知識を深めることで CPP を特定した。特定した CMA、CPP 並びに実際に使用する製造機器、設置可能なプロセス解析工学（Process Analytical Technology：PAT）ツール及び系外排出機構の位置関係などを考慮し、連続運転時の管理戦略の骨子を構築した。

本検討における製剤工程の開発と管理戦略構築の流れの概略を図 2 に示す。

製造工程のリスク評価の流れ

- ① QTPPの設定 – 製剤CQAの特定
- ② 初期リスクアセスメント – 安全性・有効性を保証するCQAの特定
- ③ 各CQAに影響するCMAの決定（p-CMAの抽出→CMAの特定）
- ④ 各CMAに影響するCPPの決定（p-CPPの抽出→CPPの特定）
- ⑤ 管理戦略の構築
- ⑥ 管理戦略適用後のリスクアセスメント
- ⑦ 検証的リスクアセスメント

図 2 本検討での製剤工程の開発と管理戦略構築の流れ

4. 製剤工程の開発

4.1. QTPP

サクラ開花錠の QTPP はバッチ式サクラ開花錠と同一であり、表 1 に示すとおりである。

表 1 サクラ開花錠の QTPP

製品特性	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）、確認試験、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。

4.2. 製剤

サクラ開花錠の処方バッチ式サクラ開花錠と同一であり、表 2 に示すとおりである。

表 2 サクラ開花錠の処方

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

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

4.3. 製剤 CQA

サクラ開花錠の製剤 CQA はバッチ式サクラ開花錠と同一であり、性状、確認試験、製剤均一性、含量、溶出性、純度とした。

4.4. 製造工程

バッチ式サクラ開花錠の製造方法は、原薬の物性を考慮し、湿式造粒法のうち、流動層造粒法を採用している。連続生産方式によりサクラ開花錠の製造工程を開発するにあたっては、同じ湿式造粒法とし、製造原理が異なる二軸スクルー造粒法を採用した。

想定する連続生産方式の製造フローの概略を図 3 に示す。

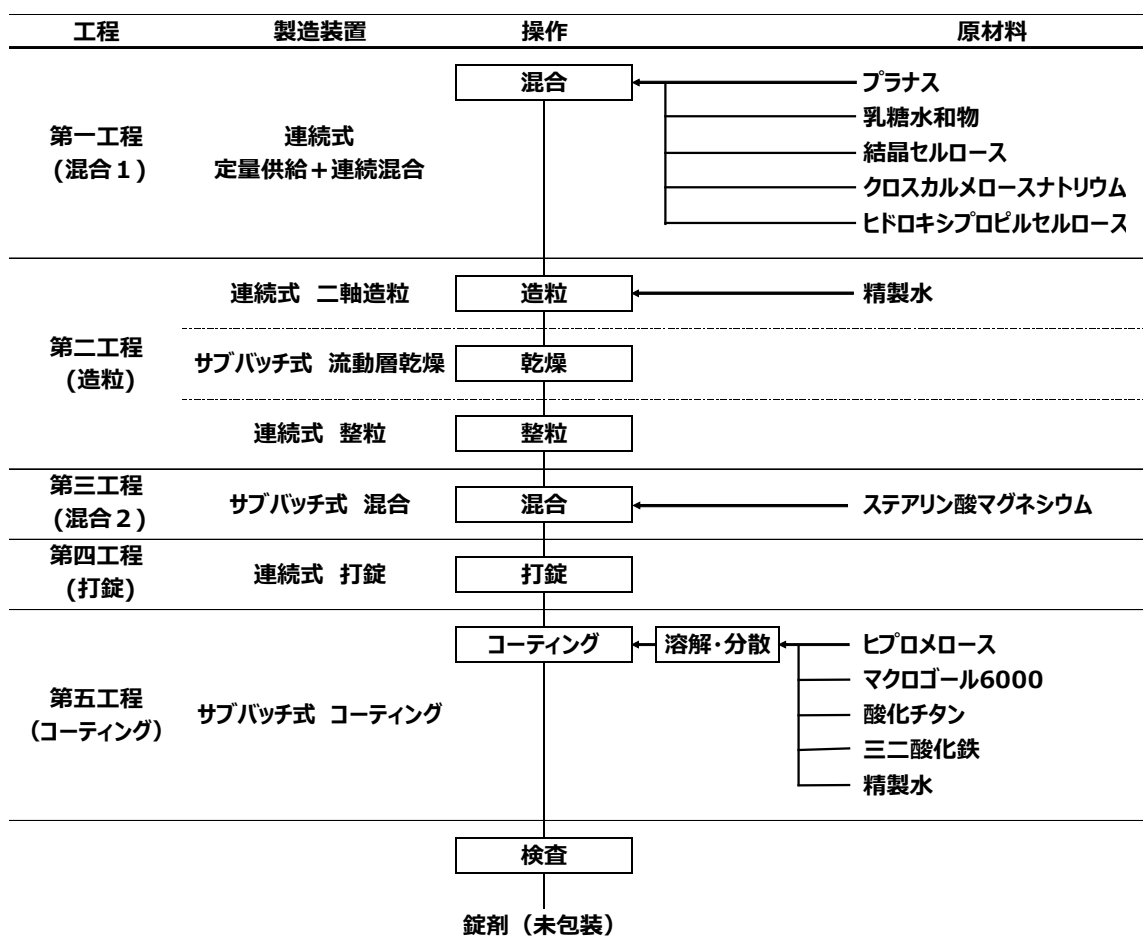


図 3 連続生産方式のサクラ開花錠の製造フローの概略

前述のとおり、連続生産方式の製造工程は、バッチ式サクラ開花錠とほぼ同様である。バッチ式では混合～造粒～乾燥までを造粒工程として流動層造粒乾燥機内で行うが、連続生産方式では造粒の前に投入する原料の均質性を確保するために予備混合工程（混合 1 工程）が必要である。そのため、Loss In Weight (LIW) フィーダーにより連続的に定量供給される原料を予め混合した後、二軸造粒機に投入することとした。造粒機から連続的に排出される造粒物はサブバッチ式の流動層乾燥機で乾燥した後、整粒機にて整粒する。造粒顆粒をサブバッチ式の混合機で混合（混合 2 工程）した後、打錠機により打錠を行い、素錠を得る。コーティング工程もサブバッチ式のフィルムコーティング機を想定し、本剤の連続生産工程として設計した。なお、市販製造における製造スケールは 200 kg を想定しており、連続式の工程における質量流量は 20 kg/h、サブバッチ式の工程におけるサブバッチ単位の処理量は、乾燥工程及び混合 2 工程はそれぞれ 2 kg、コーティング工程は 6 kg を想定している。また、サブバッチ式の乾燥、混合及びコーティング工程では、サブバッチ単位での操作完了後に中間製品を自動的に次工程に移送することで、連続生産を可能とする。

4.5. 初期リスクアセスメント

初期リスクアセスメントとして予備危険源分析（Preliminary Hazard Analysis、以下 PHA）を用い、本剤の品質（有効性及び安全性）に影響を及ぼす可能性のある製造工程の危険源の特定を行った。その結果の概略を図 4 に示す。

4.4.項で設計した連続式の製造工程では、連続的な原薬／添加剤の定量供給、連続的な混合及び造粒操作、サブバッチ式による中間製品の分画化など、バッチ式と異なる動作原理が導入されており、連続的な原薬／添加剤の定量供給と混合 1 工程は、製剤 CQA である含量及び製剤均一性に対して、新たな危険源とした。これらを踏まえても、目標とする基準を満たすために製造工程が危険源となりうる製剤 CQA は、バッチ式と変わらず、製剤均一性、含量及び溶出性であった。

各製剤 CQA に対する PHA の考察を以下に示す。

CQA 性状は、最後のコーティング工程のみが影響しうるが、開発段階の実績より問題ないことが確認されており、有効性・安全性に影響するリスクは低いと判断した。

CQA 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判断した。

CQA 製剤均一性は、連続投入される原薬の粒子径並びに添加剤の物性、投入原料を連続的に混合する混合 1 工程における経時的な混合末中の含量（以下、混合末含量）、サブバッチ式で連続的に造粒顆粒と滑沢剤を混合する混合 2 工程における均一性とそのサブバッチ間での一貫性（以下、混合顆粒含量）、打錠時のフィーダー内での含量偏析、素錠質量及び素錠質量偏差の変動に影響を受けると考えられ、その結果、製剤の有効性・安全性に影響を及ぼす可能性があるため、高リスクと判断した。

CQA 含量は、連続投入される原薬の粒子径並びに添加剤の物性、投入原料を連続的に混合する混合 1 工程における混合末含量、打錠時のフィーダー内での含量偏析及び素錠質量の変動に影響を受けると考えられ、その結果、製剤の有効性・安全性に影響を及ぼす可能性があるため、高リスクと判断した。

CQA 溶出性は、原薬粒子径、滑沢剤物性、造粒顆粒粒子径、混合 2 工程における滑沢剤展延性、打錠時の打錠圧、素錠硬度及びコーティング工程におけるコーティング膜量の変動に影響を受けると考えられ、その結果、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性があるため、高リスクと判断した。

CQA 純度は、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、原薬単体の安定性に関する知識、処方検討における配合変化試験結果等の開発で得られた知識に基づき、製剤の製造工程を通じて分解生成物が生じる可能性が低いと考えられ、その結果、製造工程における変動が製剤の有効性・安全性に影響を及ぼすリスクは低いと判断した。

CQA	原薬	添加剤	混合 1	造粒	混合 2	打錠	コーティング*	根拠
性状								影響する可能性のあるコーディング工程は、治験薬又は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								原薬と添加剤を連続的に定量供給するため、原薬粒子径並びに添加剤物性は定量供給速度に影響し、製剤均一性に影響を与える可能性がある。工程では、混合 1 工程における混合末含量、混合 2 工程における混合顆粒含量、打錠工程における含量偏析、素錠質量及び素錠質量偏差が、製剤均一性に影響を与える可能性がある
含量								原薬と添加剤を連続的に定量供給するため、原薬粒子径並びに添加剤物性は定量供給速度に影響し、含量に影響を与える可能性がある。工程では、混合 1 工程における混合末含量、打錠工程における含量偏析及び素錠質量が、含量に影響を与える可能性がある
溶出性								原薬粒子径及び滑沢剤物性が溶出性に影響を与える可能性がある。工程では、造粒工程における造粒顆粒粒子径、混合 2 工程における滑沢剤展延、打錠工程における打錠圧/素錠硬度、コーティング工程におけるコーティング膜量が溶出性に影響を与える可能性がある
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（バッチ式サクラ開花錠と同様）
	: 高リスク（連続生産特有）

図 4 初期リスクアセスメントの概要

4.6. 各製剤 CQA に影響する CMA の特定

4.6.1. p-CMA の抽出

4.4.項に示した本剤の製造工程から、一般的に製剤 CQA に影響しうる原料、または中間製品の物質特性 (Material Attribute : MA) をこれまでの製造経験等の既知の知識に基づき、表 3 のとおり列挙した。連続生産を適用した場合であっても、製造工程で使用する原料や各工程単位操作から生成する中間製品が変わらなければ、対象となりうる MA は、バッチ式サクラ開花錠で挙げられているものと変わらないと考えられた。しかしながら、今回想定する連続生産工程では、バッチ式の製造工程と比較した際、バッチ式では、原料投入後、流動層造粒乾燥機により 1 工程で乾燥造粒物を得ていたのに対し、連続生産方式では、原料投入後、混合工程を経て、造粒、乾燥を行うことから、MA を考慮すべき対象として、造粒前の連続混合により得られる混合末についても MA を列挙した。また、造粒顆粒と滑沢剤の混合では、バッチ式では 1 ロット分を 1 回の操作で混合するのに対し、連続生産方式では、予め規定した量を秤量し、混合操作を繰り返すサブバッチ式を採用しているため、このような生産方式を適用したことに伴う変動リスクも考慮した。その結果、表 3 に示したとおり、バッチ式サクラ開花錠で列挙した MA と比較すると、連続生産に特有な点として混合 1 工程に対する MA の列挙、及び混合 2 工程において混合顆粒含量が加わった。

表 3 製剤 CQA に影響しうる MA

リスク源	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
混合 1 工程	流動性、粒子形状、混合末含量、比容積、機器の材質
造粒工程	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 2 工程	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、滑沢剤の表面積、顆粒強度、混合顆粒含量、機器の材質
打錠工程	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
コーティング工程	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

これら原料または中間製品等の MA から、初期リスクアセスメントにおいて、製造工程の変動が影響を及ぼしうる高リスクな製剤 CQA としての製剤均一性、含量及び溶出性に対する p-CMA を抽出した。その結果、抽出された p-CMA は、原薬粒子径、添加剤物性、混合 1 工程における混合末含量、造粒工程における造粒顆粒粒子径、混合 2 工程における混合顆粒含量、滑沢剤表面積及び滑沢剤の展延、打錠工程における打錠時の含量偏析、素錠質量、素錠

質量偏差及び素錠硬度であった。これらを p-CMA としたアセスメント結果を以下に示す。
 なお、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、広い範囲で溶出性に影響を及ぼさないことが確認されたことから p-CMA とはしなかった。

表 4 p-CMA 抽出の根拠の要約

抽出した p-CMA	抽出した根拠
原薬粒子径	原薬粒子径の変動は、定量供給の精度に影響する可能性があり、混合末含量が目標値から大きくずれるかもしれない。その結果、混合顆粒含量が目標値から外れ、含量規格が適合しないかもしれない。 同様に、原薬粒子径の変動は、定量供給の精度に影響する可能性があり、混合末含量が目標値付近にとどまらないかもしれない。その結果、混合顆粒含量が、混合 2 工程のサブバッチ毎に異なり、ロット全体を通して製剤均一性が規格に適合しないかもしれない。 また、原薬粒子径の変動は、溶出性に影響を及ぼすため、溶出性の規格が適合しないかもしれない。
添加剤物性	添加剤物性の変動は、定量供給の精度に影響する可能性があり、混合末含量が目標値から大きくずれるかもしれない。その結果、混合顆粒含量が目標値から外れ、含量規格が適合しないかもしれない。 同様に、添加剤物性の変動は、定量供給の精度に影響する可能性があり、混合末含量が目標値付近にとどまらないかもしれない。その結果、混合顆粒含量が、混合 2 工程のサブバッチ毎に異なり、ロット全体を通して製剤均一性が規格に適合しないかもしれない。
混合末含量	混合末含量の変動は、混合顆粒含量に影響し、混合顆粒含量が目標値から大きくずれるかもしれない。その結果、含量規格に適合しないかもしれない。 同様に、混合末含量の変動は、混合顆粒含量に影響し、混合 2 工程のサブバッチ毎の混合顆粒含量が異なる可能性があり、ロット全体を通して製剤均一性が規格に適合しないかもしれない。
造粒顆粒粒子径	造粒顆粒の粒子径の変動は、溶出性への影響が大きいことが知られている。
混合顆粒含量	混合顆粒含量の変動は、滑沢剤添加による含量規格への影響は小さいが、混合操作の繰り返しによりサブバッチが多くなることで、混合顆粒含量の均質性に影響する可能性があり、ロット全体を通して製剤均一性が規格に適合しないかもしれない。
滑沢剤表面積	滑沢剤の比表面積の変動は、溶出性への影響が大きいことが知られている。
滑沢剤の展延	滑沢剤の展延の変動は、溶出性への影響が大きいことが知られている。
打錠時の含量偏析	打錠時の含量偏析により、含量規格及び製剤均一性が規格に適合しないかもしれない。
素錠質量	素錠質量の変動は、含量及び製剤均一性への影響が大きいことが知られている。
素錠質量偏差	素錠質量の変動は、製剤均一性への影響が大きいことが知られている。
素錠硬度	素錠硬度の変動は、溶出性への影響が大きいことが知られている。

抽出した p-CMA に対して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 5 にまとめた。

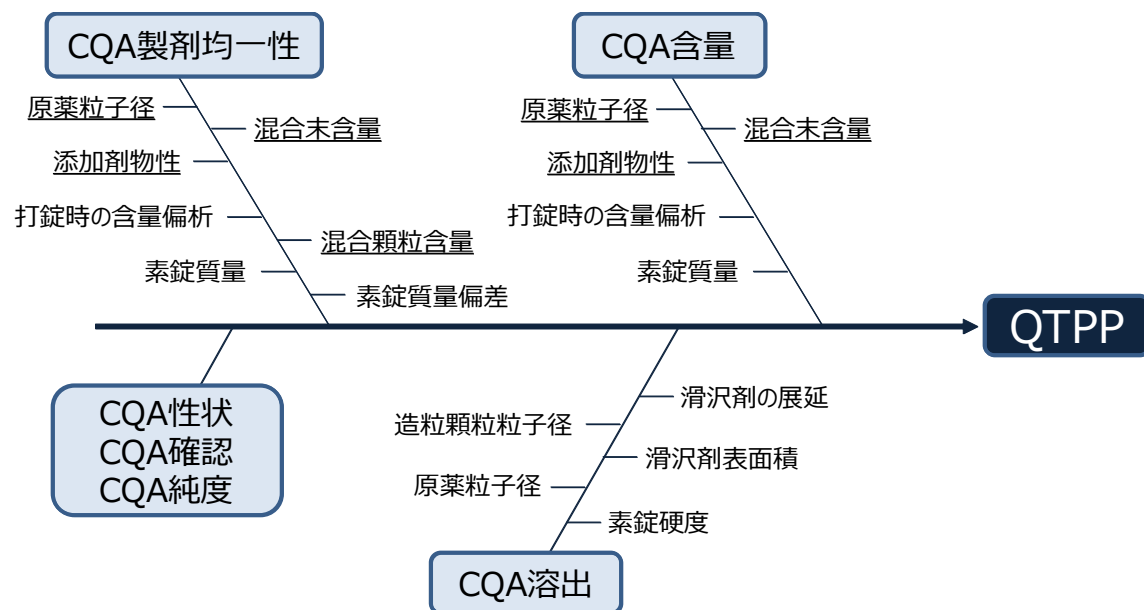


図 5 QTPP、CQA、p-CMA の関係（下線：連続生産特有）

これらの抽出した p-CMA に対して欠陥モード影響解析（Failure Mode Effects Analysis : FMEA）を用いてリスク評価を行った。なお、リスク優先数（Risk Priority Number : 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。

リスクアセスメントの結果、表 5 に示すとおり各 CQA に対して抽出した p-CMA はいずれも中リスク、あるいは高リスクであった。

表 5 製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

CQA	p-CMA	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	RPN
製剤均一性	原薬粒子径	粒度不均一	含均規格に不適合	3	4	4	48
	添加剤物性	ロット間変動	含均規格に不適合	3	4	4	48
	混合末含量	経時的含量変動（大きさ）	含均規格に不適合	3	3	4	36
	混合顆粒含量	混合不良	含均規格に不適合	3	3	4	36
	打錠時の含量偏析	含量偏析	含均規格に不適合	4	4	4	64
	素錠質量	質量不均一	含均規格に不適合	4	3	4	48
	素錠質量偏差	不均一	含均規格に不適合	4	4	4	64
含量	原薬粒子径	粒度不均一	含量規格に不適合	3	4	4	48
	添加剤物性	ロット間変動	含量規格に不適合	3	4	4	48
	混合末含量	経時的含量変動（大きさ）	含量規格に不適合	3	3	4	36
	打錠時の含量偏析	含量偏析	含量規格に不適合	4	4	4	64
	素錠質量	質量変動	含量規格に不適合	4	4	4	64
	素錠硬度	硬度不均一	含量規格に不適合	4	5	4	80
溶出性	原薬粒子径	粒度不均一	溶出規格に不適合	4	4	4	64
	滑沢剤表面積	表面積不均一	溶出規格に不適合	3	3	4	36
	造粒顆粒粒子径	粒度不均一	溶出規格に不適合	3	4	4	48
	滑沢剤の展延	混合不均一（ロット間）	溶出規格に不適合	3	4	4	48
	素錠硬度	硬度不均一	溶出規格に不適合	4	5	4	80

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

4.6.2. CMA の特定

抽出された p-CMA に対して実験的に製剤 CQA に与える影響を検討した。

4.6.2.1. 原薬粒子径が製剤均一性・含量・溶出性に与える影響

原薬粒子径が製剤均一性、含量及び溶出性に与える影響を検討した。製剤均一性及び含量は原薬の定量供給量及び混合顆粒含量（混合 2 工程）の影響を受けることから、原薬粒子径並びに原薬定量供給量の精度及びその時の混合顆粒含量（混合 2 工程）並びに錠剤含量のばらつきについて検討を行った。

図 6 及び表 6 に 10 分間連続で運転した時の原薬粒子径と質量流量の関係を示す。なお、時間の 0 は装置が安定した運転状態に達した後を意味する。原薬供給量は粒子径により大きな変動は認められなかった。図 7 に供給量と同時に評価した混合 2 工程における混合顆粒含量及び錠剤含量のばらつき（RSD）を示し、粒子径により大きな変動は認められなかった。以上の結果から、原薬粒子径は製剤均一性及び含量に影響を与えないと考えられた。

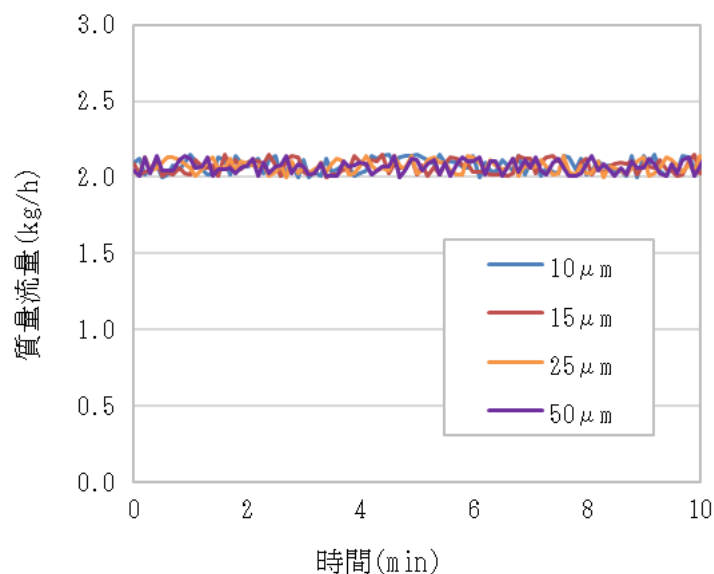


図 6 連続運転中の原薬の質量流量

表 6 原薬粒子径と原薬供給量（含有量）の関係

評価項目 粒子径	原薬供給量（含有量）		
	平均 (kg/h)	標準偏差 (kg/h)	RSD (%)
10 μm	2.07	0.04	1.9
15 μm	2.07	0.05	2.4
25 μm	2.08	0.05	2.4
50 μm	2.07	0.04	1.9

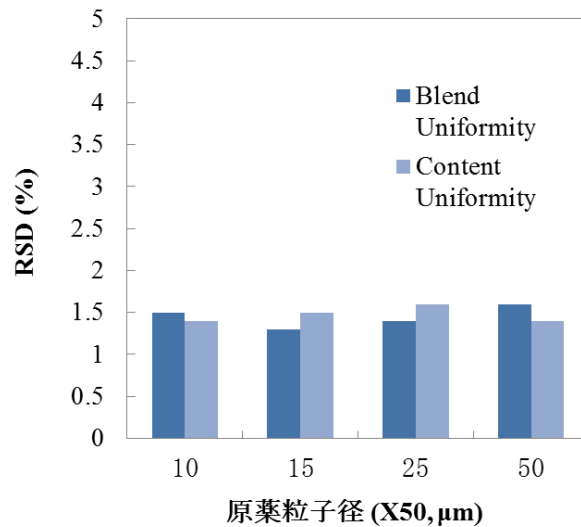


図 7 原薬粒子径と混合 2 工程及び錠剤含量の関係 ²⁾

図 8 に原薬粒子径を変動させた時の錠剤から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、原薬粒子径は溶出性に影響を与えることがわかった。

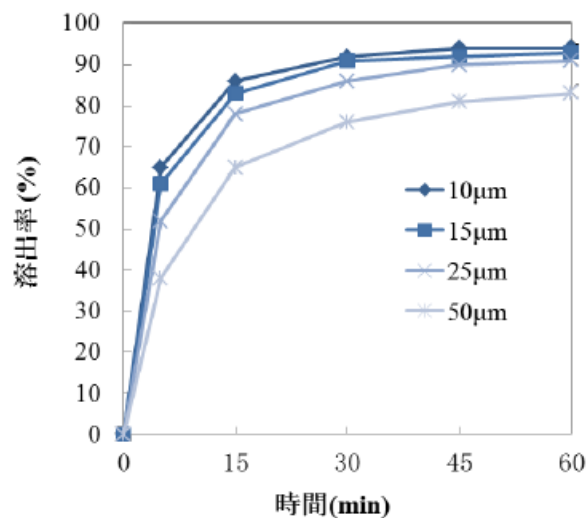


図 8 原薬粒子径と溶出率の関係 ²⁾

4.6.2.2. 添加剤物性が製剤均一性・含量に与える影響

添加剤の複数ロットを用いて、添加剤物性が製剤均一性及び含量に与える影響を検討した。4.6.2.1.項と同様に、製剤均一性及び含量は添加剤の定量供給速度の影響を受けることから、異なるロットを用いて定量供給量について検討を行った。

図 9 に 10 分間連続運転した時の各添加剤の質量流量の推移を、表 7 に 3 ロットの添加剤について運転中の質量流量の平均値、標準偏差及び RSD についてまとめた。なお、時間の

0 は装置が安定した運転状態に達した後を意味する。ロットの変更は添加剤の定量供給量に影響を与えなかったことから、製剤均一性及び含量への影響はないと判断した。

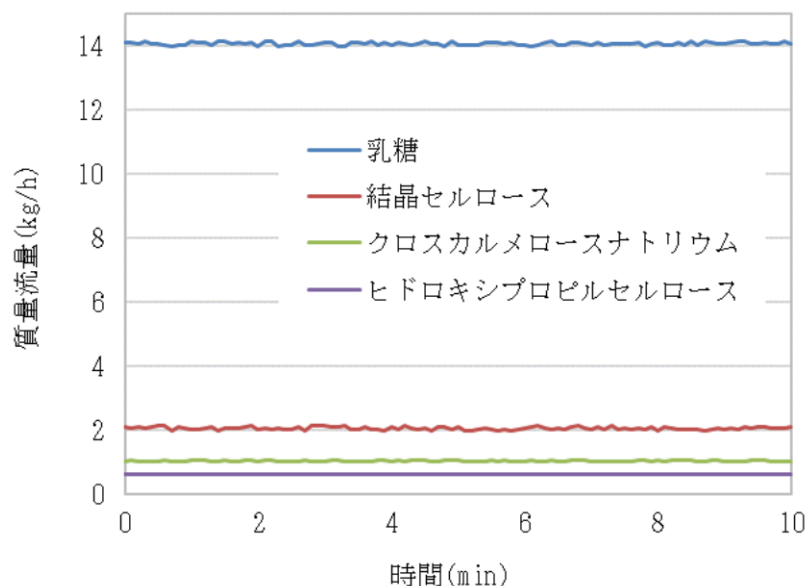


図 9 連続運転中の各添加剤の質量流量 (Lot A)

表 7 各添加剤の質量流量の変動

評価項目 Lot No.	乳糖水和物 供給量		
	平均 (kg/h)	標準偏差 (kg/h)	RSD (%)
Lot A-1	14.1	0.24	1.7
Lot B-1	14.2	0.18	1.3
Lot C-1	14.1	0.20	1.4

評価項目 Lot No.	結晶セルロース 供給量		
	平均 (kg/h)	標準偏差 (kg/h)	RSD (%)
Lot A-2	2.08	0.04	1.9
Lot B-2	2.10	0.05	2.4
Lot C-2	2.08	0.04	1.9

評価項目 Lot No.	ヒドロキシプロピルセルロース 供給量		
	平均 (kg/h)	標準偏差 (kg/h)	RSD (%)
Lot A-3	0.63	0.01	1.6
Lot B-3	0.65	0.01	1.5
Lot C-3	0.65	0.01	1.5

評価項目 Lot No.	クロスカルメロースナトリウム 供給量		
	平均 (kg/h)	標準偏差 (kg/h)	RSD (%)
Lot A-4	1.05	0.02	1.9
Lot B-4	1.04	0.02	1.9
Lot C-4	1.04	0.02	1.9

4.6.2.3. 混合末含量が製剤均一性・含量に与える影響

混合 1 工程の混合末含量が製剤均一性及び含量に影響を与えることは明白であることから、影響については評価しなかった。

4.6.2.4. 混合顆粒含量・打錠時の含量偏析・素錠質量・素錠質量偏差が製剤均一性に与える影響

造粒顆粒の粒度分布が打錠時の製剤均一性に影響を及ぼす恐れがあるため、乾燥整粒後の顆粒粒度分布の影響を検討した。サクラ開花錠の二軸スクリーン造粒工程において造粒のパラメータ（水添加速度等）を変動させると、図 10 (a)に示したように、造粒があまり進んでいない条件 A では顆粒粒度によって異なる主薬含量となった。また、この条件 A では図 10 (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。一方、これらの造粒顆粒に滑沢剤を混合（混合 2 工程）したところ、図 11 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。したがって、混合顆粒含量が製剤均一性に与える重大性は変化しないものの、FMEA 上、混合顆粒含量が不均一（混合不良）となる発生確率が低下した。

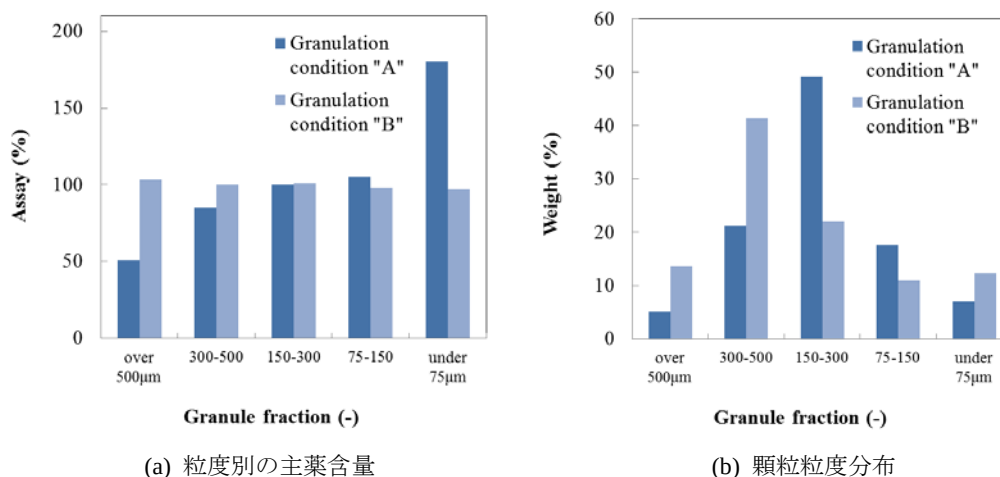


図 10 造粒条件が顆粒に与える影響²⁾

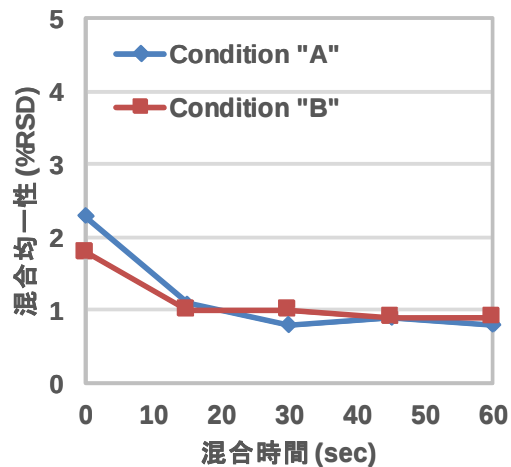
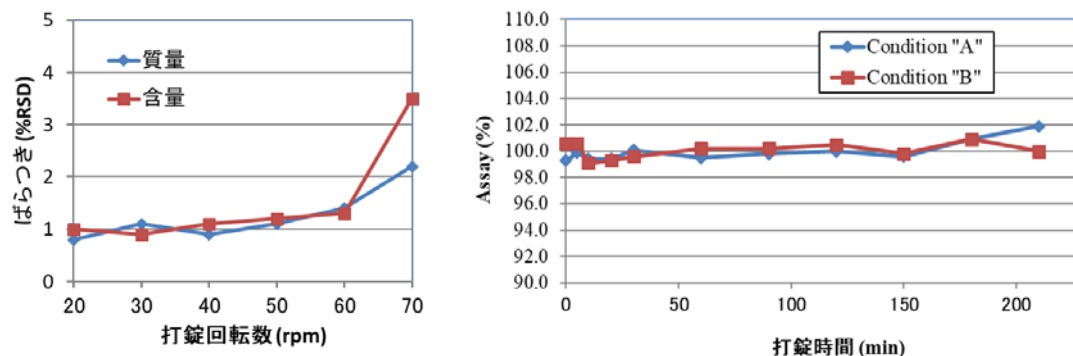


図 11 混合均一性プロファイル

打錠時の素錠質量及び素錠質量偏差は明らかに製剤均一性に影響するため、FMEA 上の重大性は低下しなかった。また、図 12 (a)に示したように、打錠機の回転数増加に伴い、素錠質量偏差が大きくなることが見出されたことから、素錠質量及び素錠質量偏差の FMEA 上での発生確率は大きくは低下しなかった。同じく図 12 (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、質量偏差と含量偏差のばらつきが生じた打錠回転数 70 rpm において、図 10 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、いずれの顆粒でも打錠開始から最終時点まで平均含量の変動は認められなかった (図 12 (b))。以上より、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、発生確率は低下したものの重大性は低下せず、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) 70 rpm での連続打錠 (3 錠の平均値)

図 12 打錠回転数の影響

4.6.2.5. 打錠時の含量偏析・素錠質量が含量に与える影響

図 12 (b)に示したように、質量偏差と含量偏差のばらつきが生じた打錠回転数 70 rpm においても、打錠開始から最終時点まで含量変動は認められなかった。これは、混合 2 工程が約 2 kg のバッチ混合であることから、打錠機ホッパーで偏析が生じなかったと考えられる。以上より、打錠時の含量偏析が CQA 含量に及ぼす重大性は低下し、また、顆粒物性の影響を受けないことから発生確率は低下すると判断した。

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は変化しなかった。一方で図 13 に示したように、治験薬製造 3 ロット（稼働時間 1、3 及び 6 時間）、申請用安定性試験の 3 ロット（稼働時間 1、3 及び 6 時間）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。したがって、素錠質量が CQA 含量に影響を与える発生確率は低いと判断した。

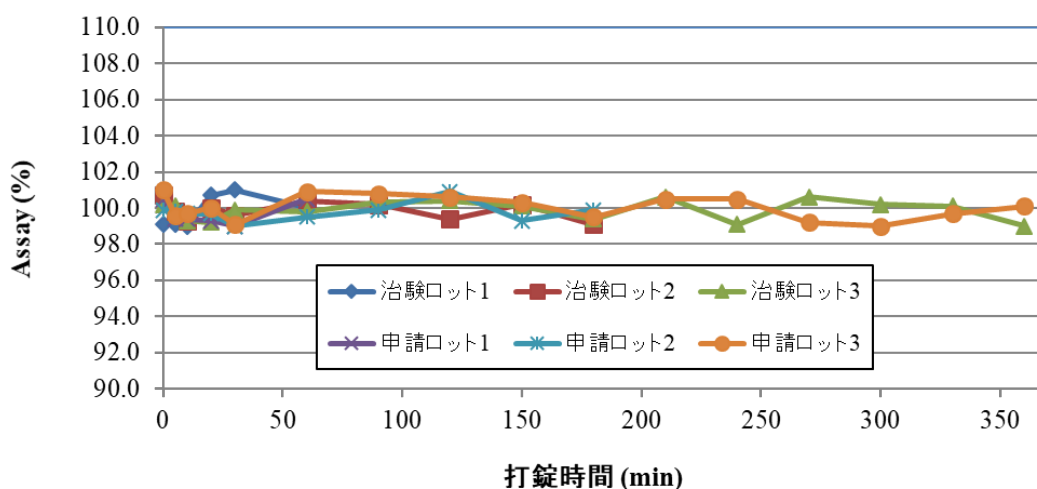
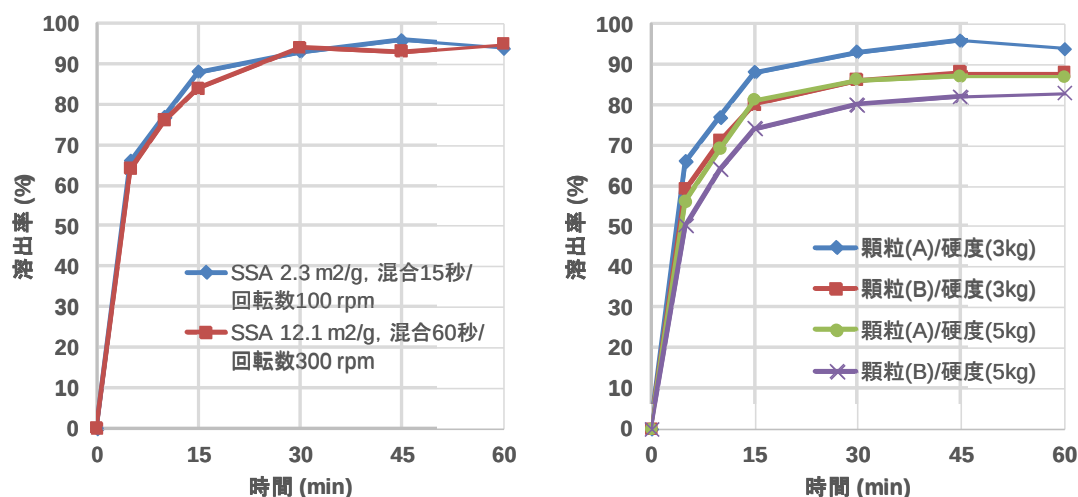


図 13 打錠時系列含量（3 錠の平均値）

4.6.2.6. 造粒顆粒粒子径・滑沢剤の展延・素錠硬度が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 2 工程の混合時間及び混合機内のリボン回転数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 14 (a)に示したように、「比表面積が小さく、混合時間が短く、リボン回転数が遅い（滑沢剤の展延が小さい）」条件と「比表面積が大きく、混合時間が長く、リボン回転数が速い（滑沢剤の展延が大きい）」条件において打錠障害は認められず、それぞれの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 10 の顆粒を使用）、あるいは素錠硬度が高い製剤では図 14 (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は変化しなかった。また、治験薬の製造実績を勘案すると、造粒顆粒粒子径はある程度の幅で変動するため発生確率は低下せず、素錠硬度についても大きくリスクは低減されなかった。



(a) 滑沢剤/滑沢剤の展延 (b) 顆粒粒度/素錠硬度

図 14 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

以上の結果に基づき、表 8 のとおり FMEA リスクアセスメント結果を更新した。ここで、中リスク、あるいは高リスクになった p-CMA を CMA と定義することとした。各製剤 CQA に対する CMA を表 9 に示す。

表 8 製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果

CQA	p-CMA	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	RPN
製剤均一性	原薬粒子径	粒度不均一	含均規格に不適合	1	4	4	16
	添加剤物性	ロット間変動	含均規格に不適合	1	4	4	16
	混合末含量	経時的含量変動 (大きさ)	含均規格に不適合	3	3	4	36
	混合顆粒含量	混合不良	含均規格に不適合	3	1	4	12
	打錠時の含量偏析	含量偏析	含均規格に不適合	4	3	4	48
	素錠質量	質量不均一	含均規格に不適合	4	2	4	32
含量	素錠質量偏差	不均一	含均規格に不適合	4	3	4	48
	原薬粒子径	粒度不均一	含量規格に不適合	1	4	4	16
	添加剤物性	ロット間変動	含量規格に不適合	1	4	4	16
	混合末含量	経時的含量変動 (大きさ)	含量規格に不適合	3	3	4	36
	打錠時の含量偏析	含量偏析	含量規格に不適合	2	2	4	16
	素錠質量	質量変動	含量規格に不適合	4	2	4	32
溶出性	原薬粒子径	粒度不均一	溶出規格に不適合	4	4	4	64
	滑沢剤表面積	表面積不均一	溶出規格に不適合	1	3	4	12
	造粒顆粒粒子径	粒度不均一	溶出規格に不適合	3	4	4	48
	滑沢剤の展延	混合不均一 (ロット間)	溶出規格に不適合	1	4	4	16
	素錠硬度	硬度不均一	溶出規格に不適合	4	4	4	64

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

表 9 CMA の特定

製剤 CQA	特定した CMA
製剤均一性	混合末含量、打錠時の含量偏析、素錠質量、素錠質量偏差
含量	混合末含量、素錠質量
溶出性	原薬粒子径、造粒顆粒粒子径、素錠硬度

4.7. 各 CMA に影響する CPP の特定

4.7.1. 潜在的 CPP (p-CPP) の抽出

表 9 で特定したサクラ開花錠の各 CMA に対し、一般的に影響しうる PP をこれまでの製造経験等の既知の知識に基づき、表 10 に列挙した。なお、原薬粒子径は溶出性に対する 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、本項では検討対象とはしなかった。また、混合末含量及び素錠質量は、CQA 含量及び CQA 製剤均一性に対する共通の 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を実施した。

表 10 CMA に影響しうる PP

CMA	工程	因子
混合末含量	混合 1	定量供給：原薬の供給量、添加剤の供給量 連続混合：パドル回転数／形状／本数
造粒顆粒 粒子径	造粒	二軸スクリュウ造粒： 混合末の供給量 ^{注)} 、水添加速度、ニーダー回転数／形状／本数
打錠時の 含量偏析	打錠	打錠回転数
素錠質量 素錠質量偏差 素錠硬度	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

注)：装置構成上、混合 1 の原薬・添加剤の供給量により制御されるパラメータ。

列挙した PPの中から既存の知識を活用することで、p-CPP を抽出した。抽出した p-CPP は、原薬及び添加剤の供給量、混合 1 工程のパドル回転数、造粒工程の混合末の供給量、水添加速度、ニーダー回転数、打錠回転数、打錠圧であった。なお、パドル及びニーダーの形状及び本数、並びにフィーダータイプは、それぞれ対象とした CMA に影響を与えうる因子ではあるが、工程設定において装置設置時点より変更せず、運転中の変動がないことから、p-CPP としての検討対象とはしないこととした。また、フィーダー回転数については、既存の知識に基づき、本製造方法が湿式造粒法であることから、当該パラメータの製剤品質への影響リスクは小さいと見積もられたことから、p-CPP とはしなかった。QTPP、CQA、CMA、p-CPP の関係を石川ダイアグラムの形式で図 15 にまとめた。

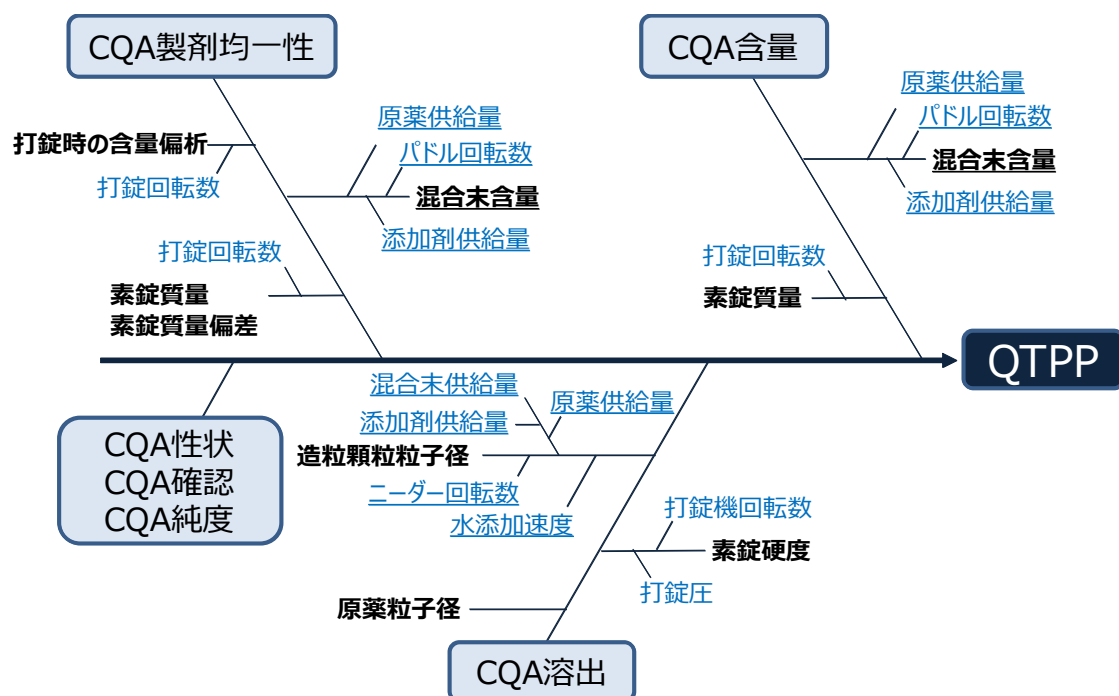


図 15 QTPP、CQA、CMA、p-CPP の関係
(黒字：CMA、青字：p-CPP、下線：連続生産特有)

これらの p-CPP に対して FMEA を用いてリスクアセスメントを行った。先と同様に、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、表 11 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。

表 11 製造工程開発前の FMEA リスクアセスメント結果

CQA	CMA	p-CPP	重大性	発生確率	検出性	RPN
製剤均一性	混合末含量	原薬の供給量	3	3	4	36
		添加剤の供給量	3	3	4	36
		パドル回転数	3	3	4	36
	打錠時の含量偏析	打錠回転数	4	3	4	48
	素錠質量	打錠回転数	4	3	4	48
	素錠質量偏差	打錠回転数	4	3	4	48
含量	混合末含量	原薬の供給量	3	3	4	36
		添加剤の供給量	3	3	4	36
		パドル回転数	3	3	4	36
	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	混合末の供給量	4	4	4	64
		ニーダー回転数	4	4	4	64
		水添加速度	5	4	4	80
	素錠硬度	打錠回転数	4	2	4	32
		打錠圧	5	4	4	80

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

4.7.2. 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。

4.7.2.1. 混合 1 工程が混合末含量に及ぼす影響

混合 1 工程の混合末含量に対する p-CPP は原薬供給量、添加剤供給量及び混合機のパドル回転数である。これらの内、原薬供給量及び添加剤供給量の変動は混合末含量に影響を与えることは明白であるため、供給量の影響を確認するための検討は行わなかった。

図 16 及び表 12 にパドル回転数の影響を評価した結果を示す。なお、時間の 0 は装置が安定した運転状態に達した後を意味する。これらの結果から、パドル回転数が低い場合、混合末含量のばらつきが大きくなる傾向が認められたため、原薬供給量及び添加剤供給量に加えてパドル回転数も混合末含量に対する CPP であると判断した。したがって、いずれもリスクスコアは低下しなかった。

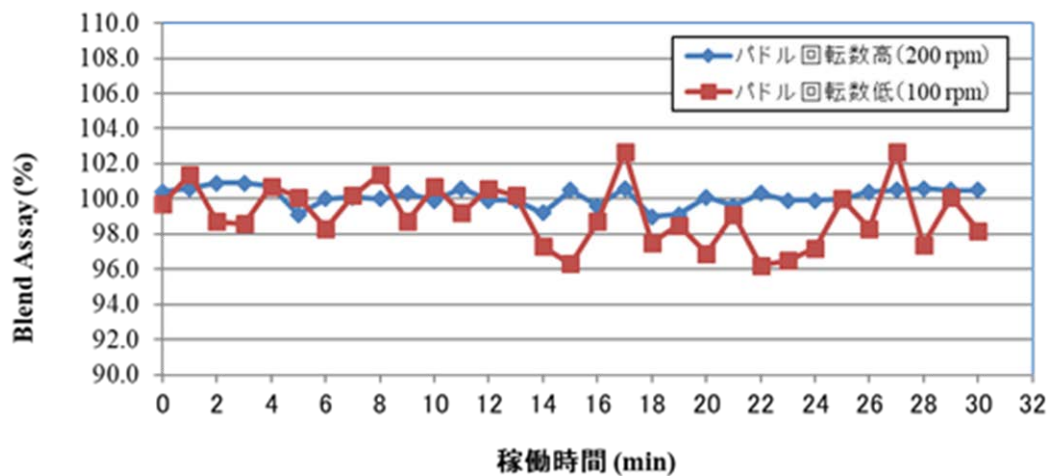


図 16 混合末含量に対するパドル回転数の影響

表 12 混合末含量に対するパドル回転数の影響

試験条件	平均値 (%)	標準偏差 (%)	RSD (%)
200 rpm	100.2	0.5	0.5
100 rpm	99.5	1.4	1.4

4.7.2.2. 造粒工程が造粒顆粒粒子径に及ぼす影響

二軸スクリー造粒における混合末供給量、ニーダー回転数及び水添加速度が造粒顆粒粒子径に与える影響を評価した。表 13 に示す L4(2³)直交系の実験計画法 (Design of Experiments : DoE) に基づき、二軸スクリー造粒を実施した。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 17 及び図 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水添加量であった。したがって、混合末供給量、ニーダー回転数が造粒顆

粒粒子径に与える発生確率のリスクスコアのみ低下し、水添加量のリスクスコアは低減されなかった。

表 13 L4 直交系実験計画

Run	混合末の供給量 (g/min)	ニーダー回転数 (rpm)	水添加量 (wt%)
1	250	500	30
2	417	900	30
3	417	500	10
4	250	900	10

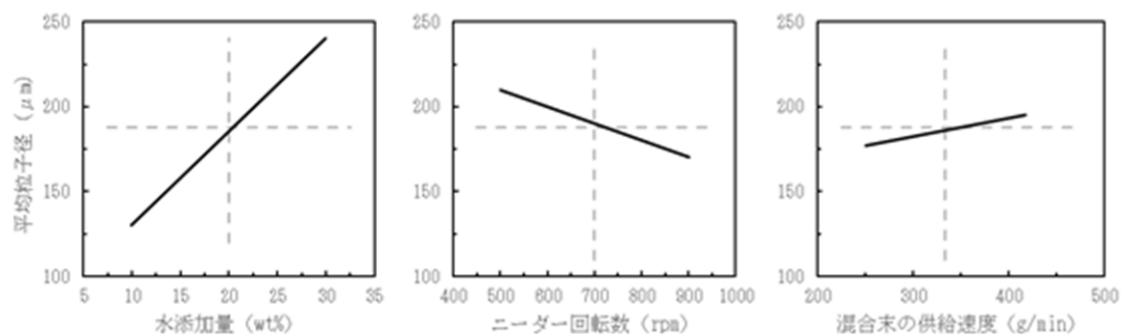


図 17 粒顆粒粒子径に対する各工程パラメータの影響

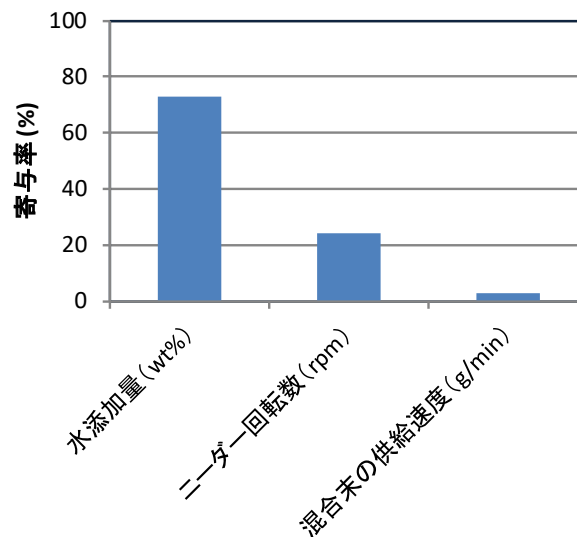


図 18 造粒顆粒粒子径に対する各パラメータの寄与率

造粒顆粒の粒子径が最終製剤の CQA である溶出性に影響を与えることから、CMA である造粒顆粒の平均粒子径を PAT ツールによりモニタリングすることを考えた。なお、PAT ツールで測定した平均粒子径は体積基準であるが、顆粒の密度は粒子径によらず同じであることから、篩法より算出した質量基準と同等とみなせる。造粒顆粒の平均粒子径の測定位置と

しては、造粒後と整粒後が考えられる。造粒顆粒の平均粒子径は造粒時の水添加量が CPP であることから、造粒顆粒の粒子径の変動を水添加量により目的とする平均粒子径に維持することができると考えられる。その場合、測定位置は造粒工程に近い方が時間の差がなく CPP である水添加量を変化させることができる。これまでの知識から、造粒顆粒と整粒顆粒の平均粒子径は同等であることから、造粒後に PAT ツールにより平均粒子径をモニタリングすることは妥当であると考えられる。

図 19 に Run-1 から Run-4 の造粒顆粒を PAT ツールで in-line で計測した平均粒子径と篩法により off-line で測定した平均粒子径の相関を示す。PAT ツールと篩法により測定した平均粒子径はよい相関を示し、PAT ツールにより平均粒子径をモニタリングすることが可能であることが明らかになった。

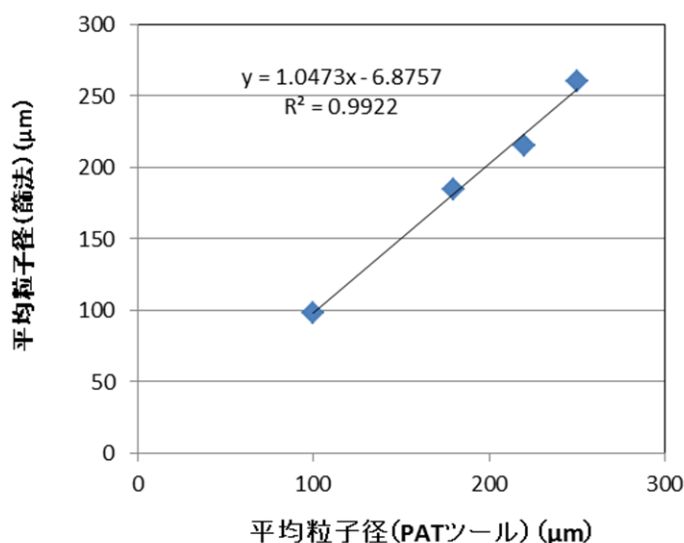


図 19 PAT ツールと篩法により測定した平均粒子径の相関

4.7.2.3. 打錠工程が素錠質量、素錠質量偏差及び素錠硬度に及ぼす影響

打錠回転数が CMA 素錠質量／素錠質量偏差に与える影響を評価するにあたり、実生産スケールの二軸スクリー造粒機を用い、表 13 に示す L4(2³)直交系の実験計画に従って二軸スクリー造粒を実施した。図 20 に示したように、水添加量の多い Run-1 及び Run-2 では水添加量の少ない Run-3 及び Run-4 より大きい顆粒になる傾向が認められた。

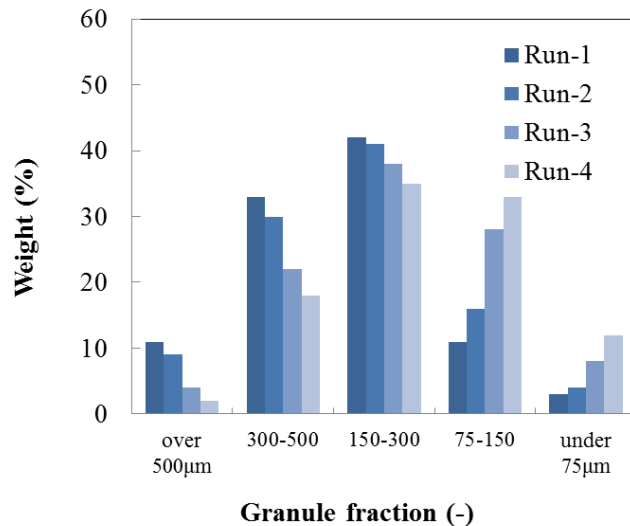


図 20 生産スケールで造粒した顆粒の粒度分布

図 20 に示した顆粒を用いて、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 21 に示したように、粒度が小さい Run-3 及び Run-4 の混合顆粒では打錠回転数 70 rpm において素錠質量のばらつきが僅かに大きくなる傾向が認められたが、許容範囲内であると判断した。また、素錠質量はいずれの混合顆粒であっても回転数の影響を受けなかった。したがって、CMA 素錠質量及び CMA 素錠質量偏差に対する打錠回転数が与える影響の重大性は低いことが分かった。

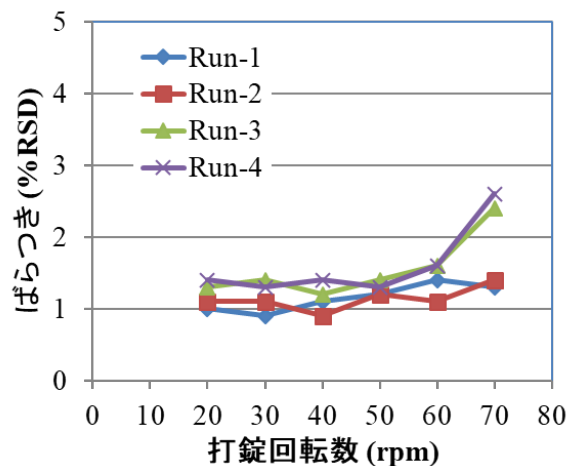


図 21 打錠回転数と質量ばらつきの関係

図 20 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 22 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。したがって、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、打錠圧については変化しなかった。

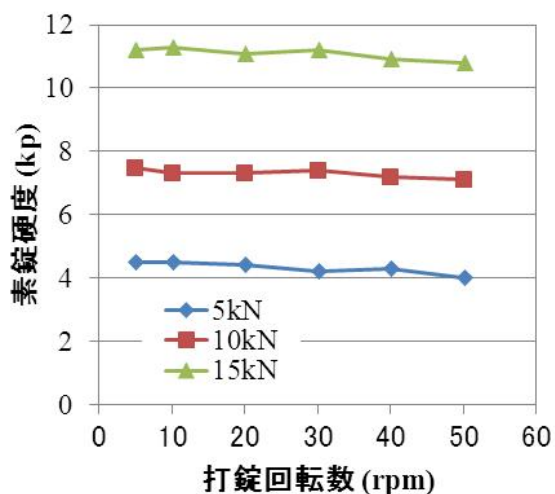


図 22 打錠回転数/打錠圧が素錠硬度に与える影響²⁾

4.7.2.4. 打錠工程が打錠時の含量偏析に及ぼす影響

図 20 に示した顆粒を用いて、打錠回転数が CMA 打錠時の含量偏析に与える影響を評価した。その結果、図 23 に示したように打錠回転数に関して広い範囲で含量のばらつきがおきないことが確認できたものの、顆粒の粒子径が小さい Run-3 及び Run-4 において、打錠回転数に依存して含量ばらつきが大きくなる傾向を示したことから、発生確率は大きく低下せず、リスクは低減されなかった。

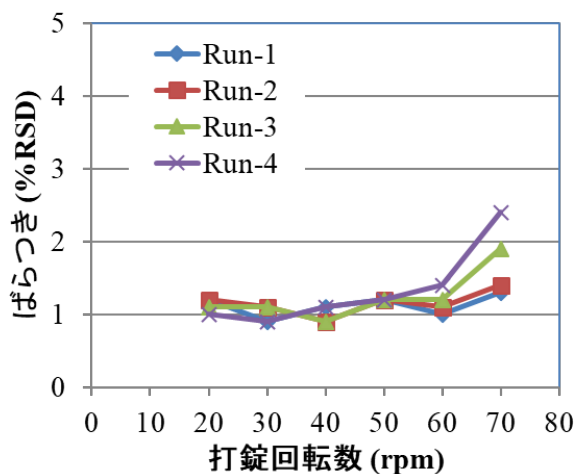


図 23 打錠回転数と含量ばらつきの関係

以上の結果に基づき、表 14 のとおり p-CPP に対する FMEA リスクアセスメント結果を更新した。ここで、中リスク、あるいは高リスクになった p-CPP を各 CMA に対する CPP と定義することとした。各 CMA に対する CPP を表 15 に示す。

表 14 製造工程開発後の FMEA リスクアセスメント結果

CQA	CMA	p-CPP	重大性	発生確率	検出性	RPN
製剤均一性	混合末含量	原薬の供給量	3	3	4	36
		添加剤の供給量	3	3	4	36
		パドル回転数	3	3	4	36
	打錠時の含量偏析	打錠回転数	4	2	4	32
	素錠質量	打錠回転数	1	3	4	12
	素錠質量偏差	打錠回転数	1	3	4	12
含量	混合末含量	原薬の供給量	3	3	4	36
		添加剤の供給量	3	3	4	36
		パドル回転数	3	3	4	36
	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	混合末の供給量	4	3	4	48
		ニーダー回転数	4	3	4	48
		水添加速度	5	4	4	80
	素錠硬度	打錠回転数	2	2	4	16
		打錠圧	5	4	4	80

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

表 15 CPP の特定

CMA	特定した CPP
混合末含量	原薬の供給量、添加剤の供給量、パドル回転数
造粒顆粒粒子径	水添加速度、混合末の供給量、ニーダー回転数
打錠時の含量偏析	打錠回転数
素錠質量、素錠質量偏差	該当なし
素錠硬度	打錠圧

4.8. 管理戦略の構築

4.8.1. 連続化した工程における管理戦略構築に関する考慮点

バッチ生産方式による製造工程では、工程（単位操作）ごとに工程パラメータと生成物の品質特性との関係性が評価され、装置が有する制御機構を考慮し、単一工程ごとに目的に応じた管理方法が策定される。一方、連続生産方式による製造工程では、各工程は連結され、生成物は随時次の工程に移送され処理されるため、特に工程パラメータの制御を行う上で、単一工程内での制御に加え、複数の工程を跨いだ制御を行うことも可能となる。そのため、1つのCQAに対して、関連するすべてのCMA及びCPPを、その相関性を含めて整理し、管理戦略へと落とし込むことが重要と考えられる。すなわち、工程全体を通じてその動的特性を理解し、あるCMAのモニタリング結果から上流工程にあるCPPへのフィードバック制御、或いは下流工程にあるCPPへのフィードフォワード制御、または下流工程において意図しない品質の中間製品の系外への隔離を行うなどといった管理方法を取ることが可能となり、このような工程制御を取り入れた管理戦略の構築が肝要になると考える。なお、工程を跨いだ制御の設計には工程内の滞留時間分布（Residence Time Distribution：RTD）を確認し、物質移動に関する適切な時間管理も考慮する必要がある。これらのイメージを図24に示す。

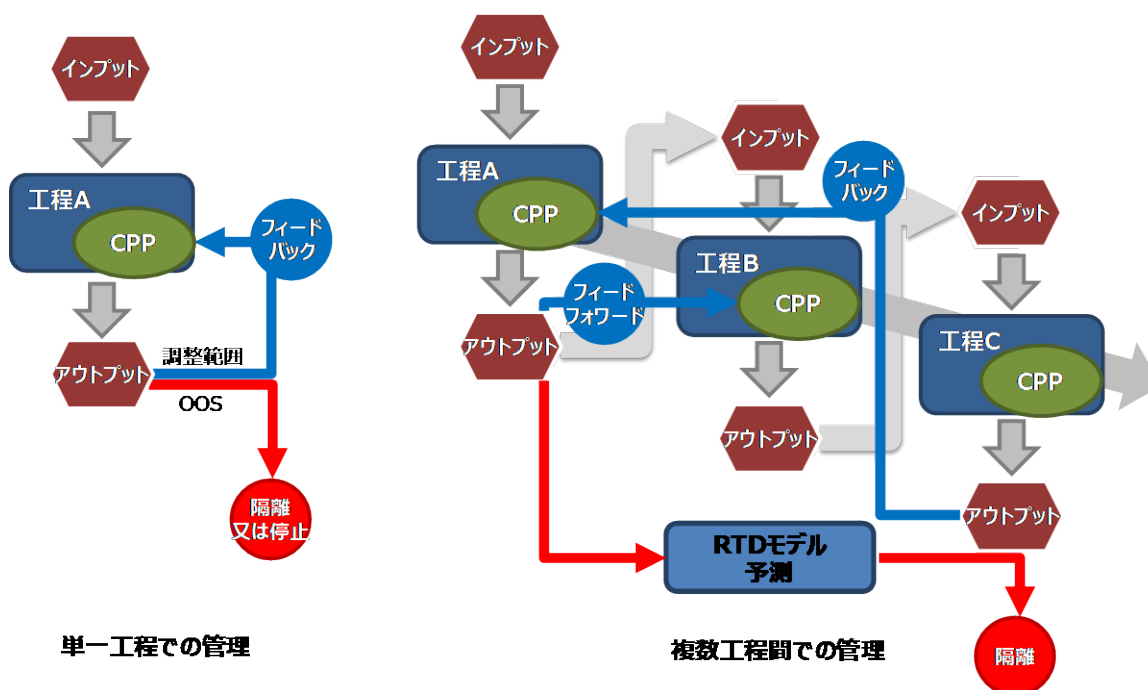


図 24 連続生産における管理戦略構築に関する考慮点のイメージ図

4.8.2. サクラ開花錠の連続生産工程における管理戦略構築

4.8.2.1. 管理戦略構築のための主たる要素の整理

4.6.項及び4.7項で特定した本剤の各CQAに対するCMA及びCPP、並びにQTPP及びCQAとの関係を石川ダイアグラムの形で図25にまとめた。また、製造工程を構成する工程

単位操作に対して、CMA、CPP 並びに PAT ツール及び排除機構などの管理戦略構築のための主たる要素をマッピングしたものを図 26 に示す。

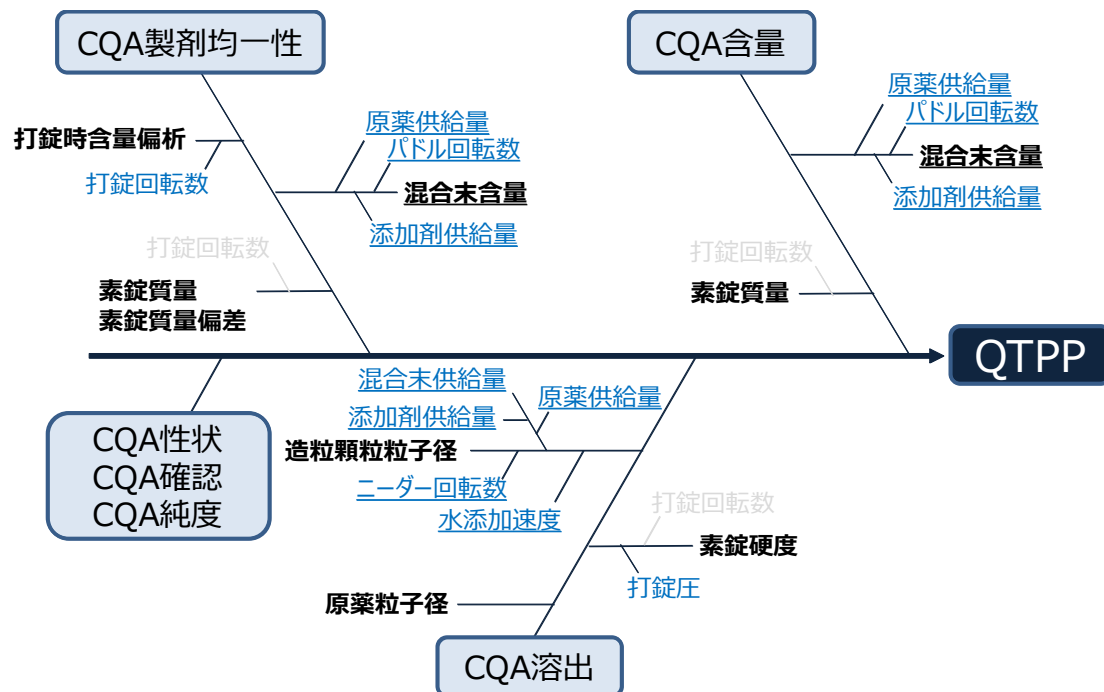


図 25 QTPP、CQA、CMA 及び CPP の関係
(黒字：CMA、青字：CPP、下線：連続生産特有)

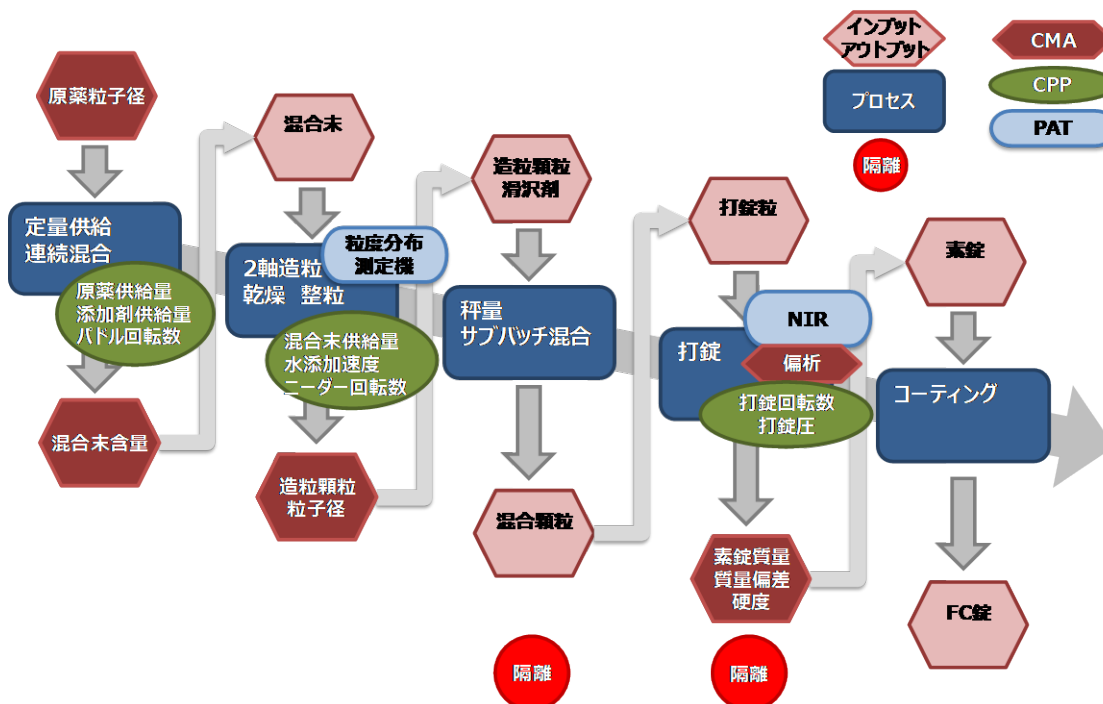


図 26 サクラ開花錠の連続生産工程の管理戦略構築のための主たる要素のマッピング

4.8.2.2. CMA に基づく制御の機会

はじめに CMA をモニタリングすることが可能となる工程に着目すると、造粒顆粒粒子径及び打錠時の含量偏析は、それぞれ粒度分布測定機（以下、パーサンプローブ）及び NIR といった PAT ツールを用いてモニタリングが可能であり、素錠質量及び素錠硬度も測定が可能である。

造粒顆粒粒子径は主に造粒工程の 3 つの CPP（水添加速度、混合末の供給量、ニーダー回転数）により制御が可能であり、そのうち、先の検討から水添加速度による影響を強く受けることを確認している。今回使用する造粒機はパーサンプローブのモニタリング結果を水添加速度にフィードバック制御することが可能であるため、これを管理戦略に含めることとした。混合末供給量は、上流工程である混合 1 工程からの排出速度に依存し、造粒工程の PP による直接的な制御が行えない仕様のため、混合 1 工程への原薬及び添加剤の供給量には各々に対する供給比率に加え、全体の供給量に対して許容幅を設定することで、造粒機への混合粉末供給量として管理する必要があると考えられた。また、上記制御に関わらず、想定しない要因により造粒顆粒粒子径が許容範囲を超えて生産されるリスクを勘案し、パーサンプローブのモニタリング結果から下流工程にある排除機構で、許容範囲を逸脱した顆粒を系外排出することを管理戦略に含めることとした。CMA 造粒顆粒粒子径に基づく工程制御の方針を図 27 に示す。

打錠時の含量偏析は NIR によりフィーダー中の混合顆粒含量を定期的にモニタリングすることで確認できるが、その結果をもって打錠工程のパラメータ制御を行うことは現実的ではない。これまでの検討結果からは偏析が生じるリスクは高くないと考えたが、想定しない要因により混合顆粒含量が許容範囲を超えて生産されるリスクを勘案し、NIR のモニタリング結果に基づき、打錠機の排除機構で、許容範囲を逸脱した混合顆粒を用いた素錠を系外排出することを管理戦略に含めることとした。また、素錠質量及び打錠圧（素錠硬度）は、打錠機の仕様からフィードバック制御することが可能であるため、これを管理戦略に含めることとした。CMA 打錠時の含量偏析に基づく工程制御の方針を図 28 に示す。

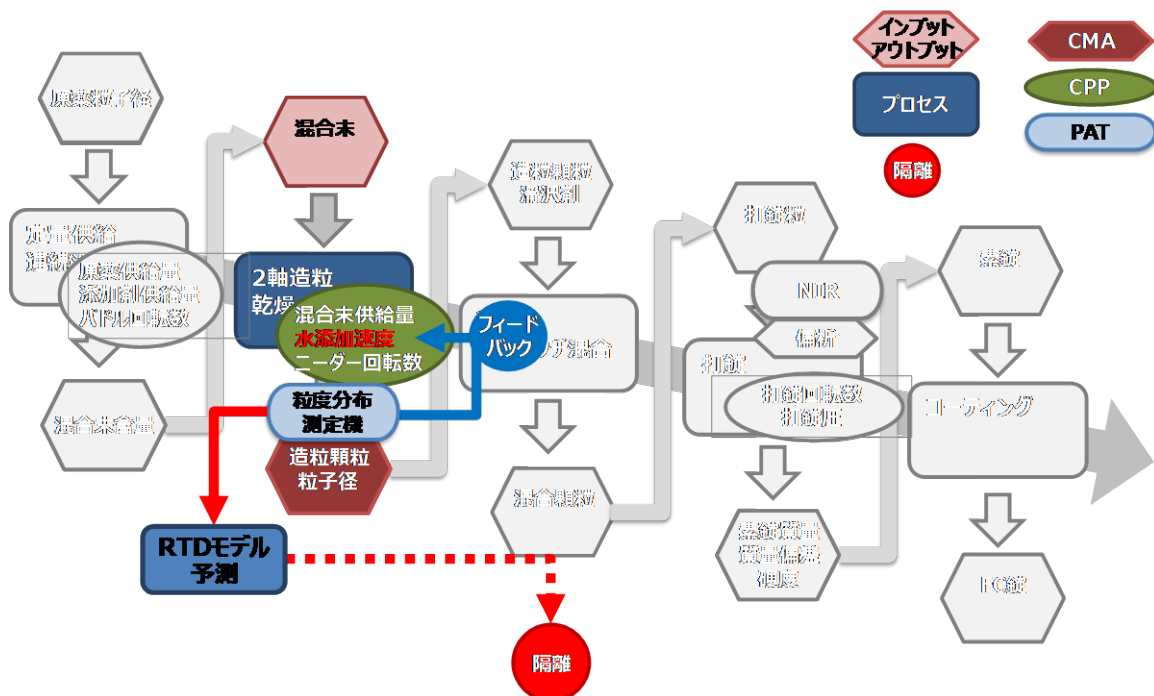


図 27 CMA 造粒顆粒粒子径に基づく工程制御の方針

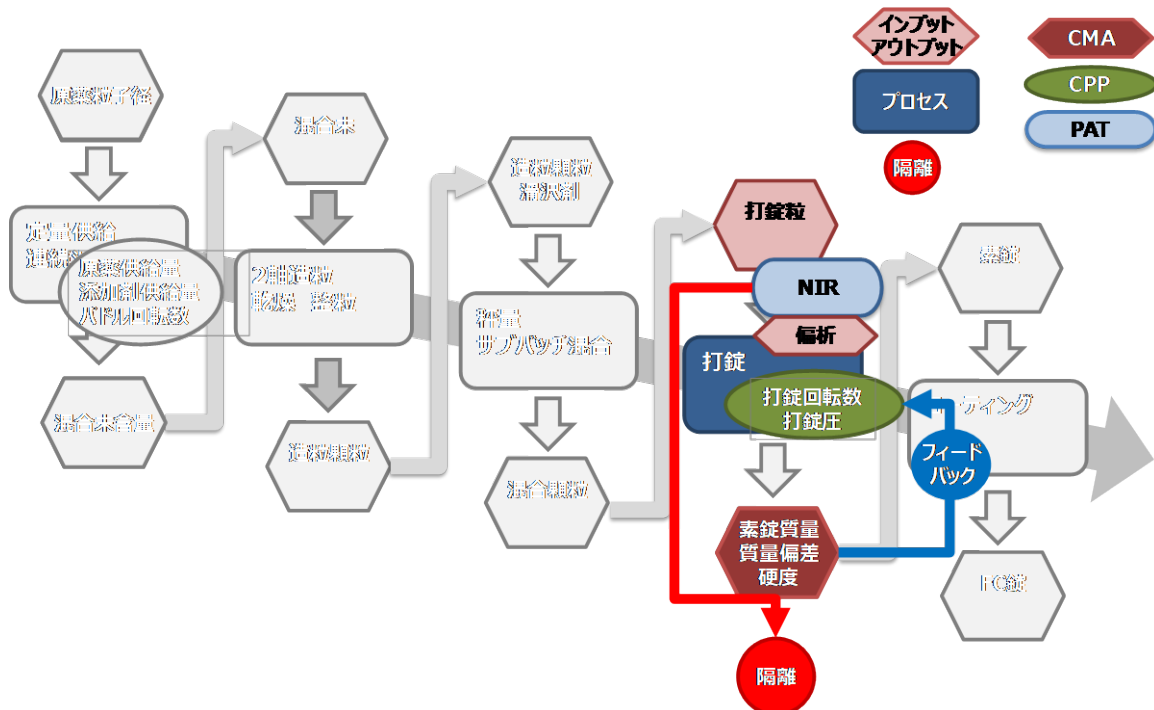


図 28 CMA 打錠時の含量偏析に基づく工程制御の方針

4.8.2.3. CPP に基づく制御の機会

CPP はいずれも CMA に影響を与えるため、バッチ製造と同様に対象とする CMA の許容基準を保証しうるパラメータの許容範囲を明確にして管理する方針とした。ただし、連続生産では各工程で生成される中間製品が連続的に次工程に移送されるため、想定しない要因により当該工程パラメータが許容範囲を超えた状態で中間製品が生産されるリスクを勘案し、下流工程にある排除機構を用いて、許容範囲を逸脱した中間製品を系外排出することを管理戦略に含めることとした。

特定した CPP ごとの工程制御の方針を図 29～図 31 に示す。

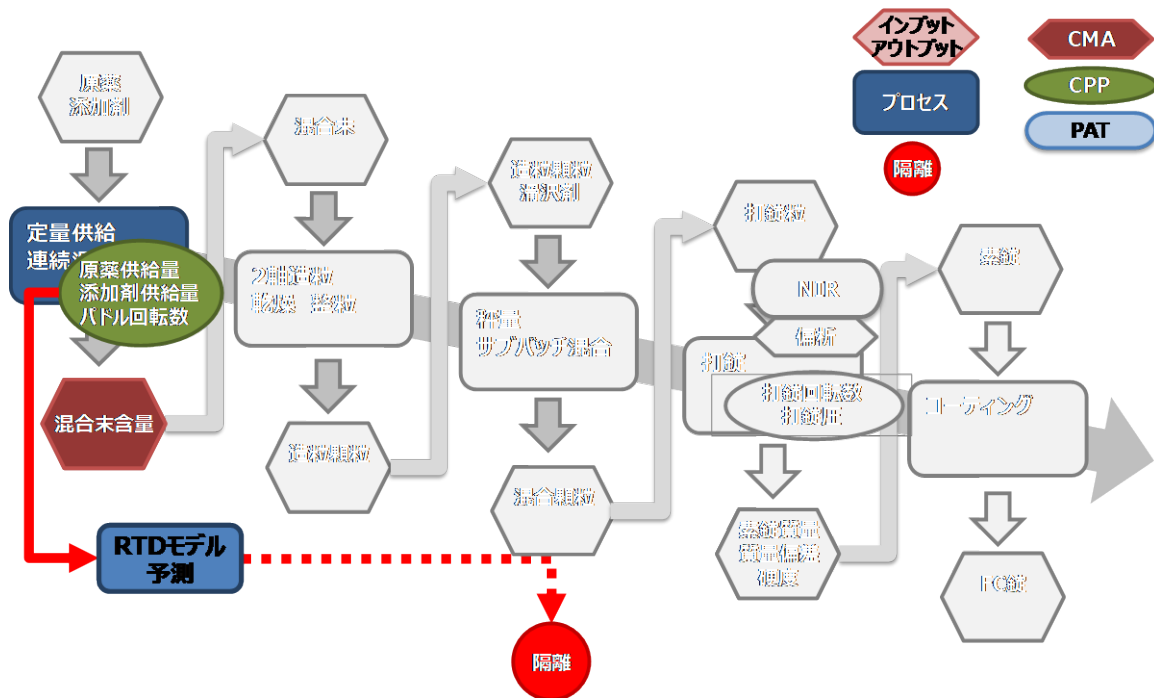


図 29 混合工程の CPP に基づく工程制御の方針

4.8.3. 各製剤 CQA に対する管理戦略

前述の考察のとおり、既に有している一般的な知識に加え、本剤の工程開発を通して得られた情報や知識に基づき、市販製造を想定した連続工程における各製剤 CQA に対する管理戦略を以下に示す。

4.8.3.1. 製剤均一性に対する管理戦略

製剤均一性に影響を及ぼす CMA は、混合 1 工程における混合末含量、打錠工程における打錠時の含量偏析、素錠質量及び素錠質量偏差と考えられた。このうち、混合末含量については、含量にも影響を及ぼすことから、含量に対する管理戦略の項（4.8.3.2 参照）にて記載する。

使用する打錠機には、打錠圧力制御装置によりインラインの打錠圧力のモニタリング情報から混合顆粒充填量（充填深さ）の補正と許容範囲外の素錠の系外排除がなされる機構を有している。更に、定期的に自動サンプリングで計測される平均素錠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、混合顆粒充填量（充填深さ）と打錠圧力制御装置を補正する機構も有している。一方、図 26 に示したように PAT として NIR が設置されているが、当該モニター結果からフィードバック制御を行う機構は有していない。

そのため、打錠時の含量偏析については、当該 CMA に影響を及ぼす CPP に対し、適切な許容幅を設定し、併せて混合顆粒含量に適切な許容幅を設定しモニターすることで、期待される品質となることを保証する方針を選択した。

素錠質量については、適切な許容幅を設定し、工程内試験によって管理する方針を選択した。また、素錠質量偏差については、適切な処置基準を設定し、オンラインの工程内試験にて管理することとした。

CPP または CMA に設定した許容幅から逸脱した状況で製造された中間製品（素錠）は、それぞれ対応する製剤 CQA において期待される品質を保証できなくなることから、系外排出することとした。

4.8.3.2. 含量に対する管理戦略

含量に影響を及ぼす CMA は、混合 1 工程における混合末含量及び打錠工程における素錠質量と考えられた。

実生産機では、図 26 に示したとおり、混合 1 工程には PAT が設置されていないため、CMA である混合末含量を直接モニターし、あらかじめ規定した範囲となるように関係する工程パラメータに対しフィードバック管理を行うことができない。そのため、当該 CMA に影響を及ぼす CPP に対し、適切な許容幅を設定することで、期待される品質となることを保証する方針を選択する。

CPP に設定した許容幅から逸脱した状況で製造された中間製品（混合末）は、CMA である混合末含量において期待される品質を保証できなくなることから、下流工程のいずれかの箇所でも系外排出し、合格品と区別される必要がある。実生産機では、混合 2 工程と打錠工程の間に排出機構を有することから、混合 1 工程から混合 2 工程までに工程内の動的特性を検証し、適切な排除機構を設計する方針を選択した。

素錠質量については、前述したとおり、適切な許容幅を設定し、工程内試験によって管理する方針を選択した。

4.8.3.3. 溶出性に対する管理戦略

溶出性に影響を及ぼす CMA は、原薬粒子径、造粒工程における造粒顆粒粒子径及び打錠工程における素錠硬度と考えられた。

原薬粒子径は、原薬の製造工程により管理されるため、原薬の規格として、許容幅を設定して管理する方針を選択した。

使用する造粒機には、図 26 に示したとおり、PAT としてパーサンプローブが設置され、粒子径のモニタリング情報から造粒に関連する工程パラメータを補正する機構を有している。そのため、造粒顆粒粒子径に適切な許容幅及び処置基準を設定し、直接モニターすることで管理することとし、処置基準を超える場合には、CPP のうち影響の最も大きかった水添加速度を制御することとした。

素錠硬度については、適切な許容幅を設定し、工程内試験によって管理する方針を選択した。

4.8.3.4. 性状に対する管理戦略

既存の製造知識より、性状に影響を及ぼす工程はフィルムコーティング工程であり、当該工程の工程パラメータに適切な許容幅を設定して管理する方針とした。

4.8.3.5. 確認試験に対する管理戦略

確認試験は、製剤の製造工程における変動因子の影響を受けないことが明白であるため、製造時に適切に目的とする原薬を使用することで管理する方針とした。

4.8.3.6. 純度（類縁物質）に対する管理戦略

原薬に対する既存の知識、製剤処方検討及び製造工程開発を通じて得られた知識から、製剤製造工程で増加する原薬由来の分解生成物は確認されていないことから、原薬の規格として許容幅を設定して管理する方針とした。

4.8.3.7. 連続化工程の操作上の管理戦略案の全体像

上記を踏まえ、連続生産によるサクラ開花錠における各 CQA に対する CMA 及び CPP、並びに QTPP 及び CQA との関係を石川ダイアグラムの形で図 32 にまとめた。また、実際に運用を予定している製造工程に対する管理方法案の概要を表 16 に示す。

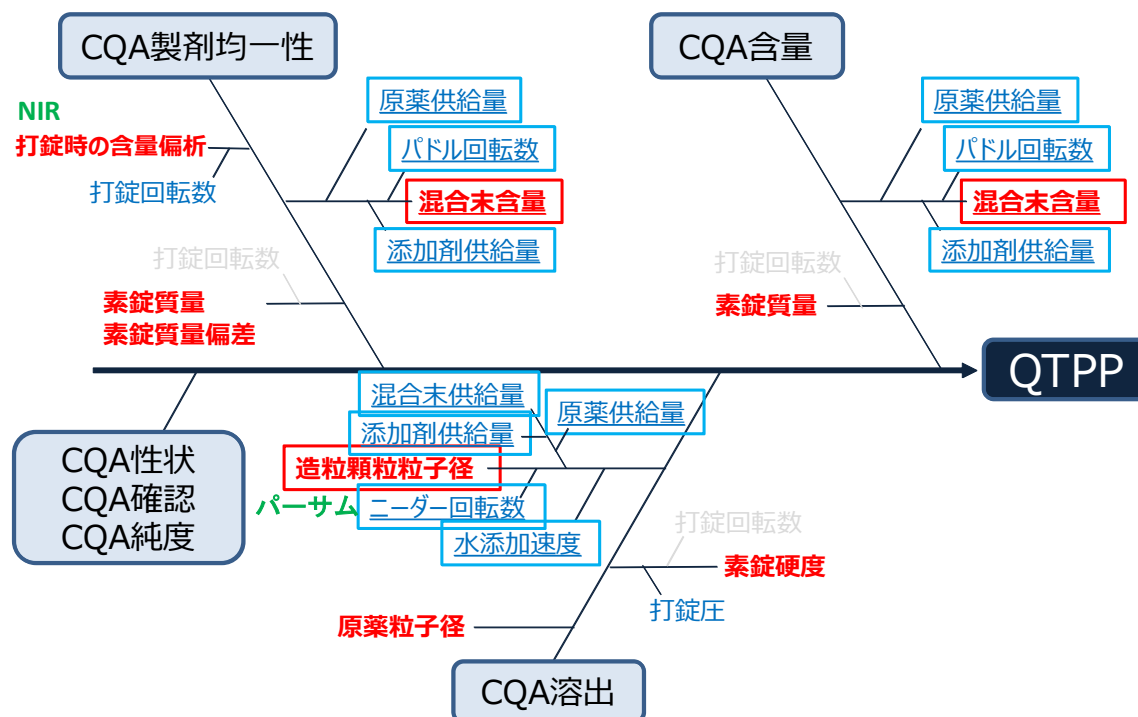


図 32 連続生産によるサクラ開花錠の管理戦略における QTPP、CQA、CMA、CPP の関係図

(赤字: CMA、青字: CPP、下線: 連続生産特有、囲み: 制御に利用)

表 16 連続生産によるサクラ開花錠の製造工程に対する管理方法の概要

CQA	CMA	CPP	管理方法案
含量	混合末含量	原薬供給量 添加剤供給量 パドル回転数	CPP に適切な許容幅を設定する。 許容幅からの逸脱に対して、混合顆粒が得られるまでの工程内の動的特性を検証し、適切な系外への隔離機構を設計する。
	素錠質量	---	CMA に対して適切な許容幅を設定する（工程内試験）。 許容幅からの逸脱に対し、素錠において適切な系外への隔離を行う。
製剤均一性	混合末含量	原薬供給量 添加剤供給量 パドル回転数	CPP に適切な許容幅を設定する。 許容幅からの逸脱に対して、混合顆粒が得られるまでの工程内の動的特性を検証し、適切な系外への隔離機構を設計する。
	打錠時の含量偏析	打錠回転数	CPP に適切な許容幅を設定する。 CMA を評価するため、打錠フィーダーに装着した NIR により、混合顆粒（打錠粒）含量に適切な許容幅を設定しモニターする。 許容幅からの逸脱に対し、素錠において適切な系外への隔離を行う。
	素錠質量	---	CMA に対して適切な許容幅を設定する（工程内試験）。 許容幅からの逸脱に対し、素錠において適切な系外への隔離を行う。
	素錠質量偏差	---	CMA を評価するため、素錠質量をモニターする。
溶出性	原薬粒子径	原薬工程参照	---
	造粒顆粒 粒子径	混合末供給量 水添加速度	CMA に対し適切な許容幅を設定し、パーサンプローブによりモニターする。モニター結果の変移に応じて水添加速度へのフィードバック制御を行う。 CPP にも許容幅を設定する。許容幅からの逸脱に対して、混合顆粒が得られるまでの工程内の動的特性を検証し、適切な系外への隔離機構を設計する。
		ニーダー回転数	
	素錠硬度	打錠圧	CMA に適切な許容幅を設定（工程内試験）し、モニターする。モニター結果の変移に応じて打錠圧へのフィードバック制御を行う。

5. まとめ

本邦における連続生産技術の導入促進の一助として、連続生産における管理戦略構築のための具体的かつ技術的な方法論について検討した。バッチ生産との生産方式による違いを対比するため、「サクラ開花錠」を題材に、生産方式の違いが「サクラ開花錠 P.2 モック」で提示されている製剤開発戦略に対してどのように影響するかを考慮しながら、連続化工程における管理戦略構築を検討した。

その結果、流動層造粒法に代わり、二軸スクリー連続造粒法を選択したことで造粒工程前に混合 1 が必要となったが、CMA の考え方は生産方式に因らずほぼ同じであり、連続生産においてもバッチ生産と同じ CMA を設定可能と考えられた。また、CMA と関連する工程パラメータの関係性が明らかとなり、対応する CPP が特定されれば、CMA に基づく管理戦略、CPP に基づく管理戦略のいずれも選択可能となりうる点も、生産方式に因らず変わらないと考えられた。今回のサクラ開花錠の検討では、AMED「連続生産に関する Points to Consider」文書¹⁾にて言及されているような、PAT による CMA のモニタリング結果を関係する CPP にフィードバック制御する管理（Performance based approach）となりうる具体的な

管理手法の例として、造粒工程において、造粒顆粒粒子径のモニタリング結果から水添加量を制御することを提示することが出来た。

さらに、造粒工程の前に混合工程を設定したことで、CQA、CMA に対する品質リスクとなりうる工程操作の欠陥モードには、混合均一性に対する考え方に異なる点があった。通常、バッチ生産では、混合や造粒工程において、混合均一性が製品品質に影響を及ぼしうる中間製品の特性として考えられている。このとき、混合均一性は、操作条件と工程操作後の装置内の複数箇所における主薬含量の測定値に基づき評価される。しかし、連続式の混合機や造粒機では投入と排出が同時に進行するため、ロットとしての混合均一性は一時点における装置内のバラツキで評価するのではなく、運転時間を通じて工程操作がどの程度一貫していたかで評価する必要がある。そのため、欠陥モードとしては、バッチ生産では「混合不十分」であるのに対し、連続生産では「経時的含量変動が大きくなる」とし、対象となる特性は、バッチ生産で使用する「均一性」との混同を避ける目的で「混合末含量」または「混合顆粒含量」としている。

また、製造工程全体を通じて、中間製品を取り出すことなく投入と排出が同時に進行することから、個々の CQA に対する管理戦略案を構築する際、工程単位操作間の関係性を把握することで、工程を跨いだフィードバック制御や下流工程における部分的な製品の隔離といった管理方法が選択可能と考えられる点も、バッチ生産にはない連続生産特有の考慮点として挙げられる。なお、今回提案した管理方法は、特定した CMA に対し工程単位操作ごとの検討から特定した CPP に基づき構築したものであり、各工程単位操作の連結運転による検討を行い、さらに工程理解を深めることで、より適切な管理戦略を開発することが重要と考える。

以上、サクラ開花錠 P.2 モックにて説明される工程開発のアプローチに倣い、「連続生産を適用して新薬申請を想定したサクラ開花錠の工程開発及び管理戦略の構築」を検討し、CMA をベースにした管理戦略の構築までの考え方の一例を提示することができた。但し、CMA を主たる管理対象とし、当該 CMA を PAT のモニタリング結果を用いてロットの合否判定に用いる場合、モニタリング頻度や未測定分画に対する保証の考察など、解決すべき課題があることに留意する必要がある。

引用文献

1) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業, 平成 28 年度 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究 「連続生産に関する Points to Consider」文書.

https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf. Accessed 16 Jan 2020.

2) 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 平成 24~26 年度 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究 サクラ開花錠モック分科会 「サクラ開花錠 P2 モック」

https://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2_mock_SakuraBloomTab_J_Feb2015.pdf

連続生産プロジェクトメンバー（発行時点・五十音順・敬称略）

荒井 崇行	興和株式会社
石本 隼人	エーザイ株式会社
井上 圭嗣	グラクソ・スミスクライン株式会社
大西 敬人	大鵬薬品工業株式会社
岡田 慎治	大鵬薬品工業株式会社
倉崎 和貴	中外製薬株式会社
佐藤 寛俊	ファイザー株式会社
下野 龍太郎	ヤンセンファーマ株式会社
鈴木 博文	バイエル薬品株式会社
鈴木 康弘	第一三共株式会社
高橋 克昌	MSD 株式会社
土肥 優史	アステラス製薬株式会社
友田 寛	協和キリン株式会社
中瀬 秀樹	日本イーライリリー株式会社
原沢 喜久子	ヤンセンファーマ株式会社
古川 諒一	田辺三菱製薬株式会社
松井 康博	大日本住友製薬株式会社
三村 和樹	キッセイ薬品工業株式会社
宮崎 雄太	小野薬品工業株式会社
宮本 祐司	小野薬品工業株式会社
宮本 祐司	協和キリン株式会社
横山 怜示	塩野義製薬株式会社