チュアブル錠（化学薬品）品質特性研究技術ガイド
ライン（試行）

2023年1月

一、概要

チュアブル錠は、口の中で噛み砕いて飲み込む錠剤である。小児、大人、高齢者、嚥下困難又は胃腸の機能が低下している患者を含め、錠剤のサイズが大きくなってしまふ薬や嚥下困難のため、丸ごと飲み込むことができない、または飲み込みたくない多様な患者集団に適する。医薬品が胃腸への負担を軽減できる。チュアブル錠は、通常、錠剤を丸ごと飲み込むことによって引き起こされる窒息のリスクを回避すること、および/または有効成分の放出を確実にするため、必ず噛み砕いて飲み込む必要がある錠剤である。添付文書の用法の項目に、噛み砕いて飲み込む必要があることを記載しなければならない。添付文書の用法の項目に丸ごと飲み込むか、または噛み砕いて服用できる錠剤であることを記載しなければならない。その一般名は、チュアブル錠を反映しないが、チュアブル錠の関連技術要件も満たしている必要がある。

安全性及び有効性は医薬品の臨床使用において非常に重要である。チュアブル錠に対して、開発中に品質特性、特に硬度、崩壊時間制限、溶解速度などの主要な品質特性が十分に研究および管理されていない場合、臨床使用における有害事象につながりやすくなる。例えば、患者が丸ごと飲み込むまたは不完全な咀嚼による腸閉塞、錠剤の過度の硬さによる歯の損傷、及びその他の食道への刺激など、または錠剤を丸ごと飲み込んだり、不十分な咀嚼のため指定された時間内に有効成分が完全に放出できない。

このガイドラインの起草は、チュアブル錠の開発において考慮すべき重要な品質特性を提案し、臨床使用における有害事象の発生を回避または低減し、患者の受容性を改善し、医薬品の安全性、有効性、及び品質の管理性を確保することを目的とする。

このガイドラインは、徐放性製剤（化学薬品）であるチュアブル錠や、添付文書の用法の項目に噛み砕いて服用できる錠剤が記載している研究・開発に適用される。

このガイドラインは、医薬品規制当局の現在の見解と認識のみを表している。科学と技術の進歩に伴い、このガイドラインの関連する内容は継続的に改善および更新される。

二、全体的な考慮事項

チュアブル錠は、咀嚼しやすく、受入れやすい口当たり、適切なサイズと形状、および溶出を促進するために崩壊しやすいという特徴を備えている必要がある。申請者は、設計による品質（QbD）の理念に基づいてチュアブル錠を開発する。目標製品品質プロファイル（QTPP）を決定する際に、最終製品の品質がチュアブル錠の特性を満たすことができることを考慮する必要がある。目標製品品質プロファイルに基づいてチュアブル錠の重要品質特性（CQA）を確立する。一般的に、チュアブル錠の重要品質特性には、通常の性状、識別、関連物質（異性体不純物を含む）、変異原性不純物、元素不純物、含量の均一性/重量差、微生物限度、含量などが含まれる以外に、硬度、崩壊時間制限、溶解性、薬物のバイオアベイラビリティと生物学的同等性に影響を与える可能性がある品質特性も含まれる必要がある。さらに、チュアブル錠のサイズ、形状、厚さ、口当たり（飲み込みやすさ、嗜好性）など、患者の受容性に影響を与える可能性のあるその他の品質特性にも注意を払うべきである。

チュアブル錠の研究開発のプロセスでは、その品質特性に関する包括的な分析と研究が、処方箋の構成、工程のステップ、および工程パラメータの最適化と決定に役立つだけでなく、合理的かつ効果的な原材料管理、プロセス管理、製品品質基準等管理戦略を策定するための根拠も提供し、最終製品が常に期待される品質要件を満たすことを保証する。

このガイドラインは主に、チュアブル錠の研究開発において、患者の受容性と生体内における挙動に影響を与える品質特性に関する研究と評価を実施する必要があることを提案している。チュアブル錠の硬度、崩壊時間限界、溶出性等重要品質特性の研究と管理基準に対して一般的な推奨事項を提案している。

三、品質特性の研究と評価

(一) 患者の受容性と生体内における挙動

患者の受容性は、患者の服薬コンプライアンスに著しい影響を与える可能性があり、ひいては薬物の安全性と有効性に影響を与える。チュアブル錠の設計・開発にあたっては、錠剤の丸ごと飲み込みや不完全な咀嚼による窒息や腸閉塞のリスクを軽減するために、対象患者集団に応じて適切な錠剤サイズと形状を設計することが推奨される。対象製品が噛み砕いて飲み込む必要のある新薬の場合、丸ごとの服用による窒息や腸閉塞のリスクを評価し、錠剤のサイズ、形状の選択の合理性を検証する必要がある。必要に応じて、用法または注意事項には、リスクをコントロールするために、錠剤を飲み込む前に細かく噛み砕く必要があることを強調するか、丸ごと服用することが禁止という旨を記載する。対象製品が噛み砕いて飲み込むジェネリック医薬品の場合、飲みやすさの評価や対照製剤のサイズ、形状等の物理的特性との比較研究を通じて、ジェネリック医薬品のサイズと形状の選択の合理性を検証できる。対象製品が噛み砕いて飲み込むことが可能な場合、飲みやすさを評価することで、錠剤のサイズや形状の選択の合理性を検証できる。

チュアブル錠の薬物処方開発においては、目標製品品質プロファイルと組み合わせ、患者受容性に影響を与える品質特性やその他の重要品質特性を考察指標として、処方箋中の賦形剤の種類と投与量に対して十分なスクリーニングと研究を行うことが推奨される。錠剤の崩壊及び有効成分の放出を確実にするために、適切な崩壊剤を処方に適当に添加することが推奨

される。同時に、製剤の嗜好性を改善するために、適切な賦形剤（マスキング剤、甘味剤、矯味剤を含む）を添加し、適切な粒子径の原薬・賦形剤をスクリーニングすることができる。また、原薬・賦形剤及び添加剤の相互作用や、その相互作用が製造工程に与える影響を分析・評価し、必要な研究を行う必要がある。

チュアブル錠の臨床試験またはヒト生物学的同等性試験では、飲み込みやすさ、嗜好性、咀嚼のしやすさなど、患者の受容性と生体内における挙動に関する情報を収集することが推奨される。収集された関連情報と組み合わせ、開発された製品の患者受容性と生体内における挙動の包括的な分析と評価を実施し、必要に応じて処方工程をさらに最適化して、患者の受容性を改善し、患者が錠剤を丸ごと飲み込んだり、咀嚼が不十分なまま飲み込むことで、窒息や腸閉塞になるリスクが軽減される。

チュアブル錠の開発では、生体内における挙動に影響を与える品質特性を完全に理解し予測するために、製品開発のニーズと組み合わせ、適切な *in vitro* 試験を利用して、チュアブル錠の生体内における挙動をシミュレートできる。例えば、特に有効成分の溶解度が低い薬物に対して、空腹時および食後の消化管の生理的な環境をシミュレートした溶解媒体（酵素を含む人工胃液および人工腸液など）を利用して、*in vitro* 溶出試験を実施する。チュアブル錠は、推奨される硬度管理限界よりも高い確立を裏付ける証拠を提供するために、硬度試験の前に少量の疑似唾液に短時間浸すことができる。さらに、*In vitro* 生理学的媒体シミュレーション試験では、対象患者集団の特性を満たす生理学的媒体を使用することにより、チュアブル錠の生体内における挙動をよりよくシミュレートすることができる。

新薬承認申請中のチュアブル錠については、申請者は、当該薬物が口腔粘膜から吸収されるか、又はその可能性があるかについても評価する必要がある。口腔粘膜から薬物の吸収の程度は、主に薬物の有効成分の溶解性、透過性、および唾液中の安定性に依存する。

(二) 重要品質特性

硬度、崩壊時間制限、溶解速度は、チュアブル錠の品質評価と管理における重要品質特性である。チュアブル錠開発の初期段階でこれらに注意を払い、研究することが推奨される。処方、工程手順、および工程パラメータのスクリーニングと最適化に役立つだけでなく、効果的なプロセス管理を確立するための根拠も提供する。品質調査を行う過程で、商業化生産規模を代表するサンプルを利用して、硬度、崩壊時間制限、及び溶解速度などの重要品質特性に関する包括的な調査を実施しなければならない。対象製品の特性に応じて、複数バッチのサンプルの品質研究および安定性検査結果と組み合わせて、ジェネリック医薬品については、対照製剤との品質比較研究結果も組み合わせて、合理的かつ効果的な管理戦略と基準を策定して製品の品質が要求を満たしていることを確保する。

一般的に言えば、最終製品の品質基準に溶出試験の項目を含めることが推奨される。品質基準に溶出試験の項目がなく、且つ適切でない、または溶出試験が不要であることを裏付ける十分な証拠があるチュアブル錠については、研究結果に基づいて崩壊時間制限の合理的な管理戦略を策定することが推奨される。硬度は製造プロセスにおける検出および管理できる。品質基準が溶出試験項目に含まれた場合、崩壊時間制限試験は不要になるが、チュアブル錠の硬度が高すぎる、サイズが大きすぎる、または特定の形状をしており、患者に有害事象を引き起こす可能性がある場合は、リスク評価と関連する調査結果を組み合わせることが推奨される。必要に応じて、崩壊時間制限のための管理戦略を策定する必要がある。

1. 硬度

チュアブル錠は、対象患者集団が噛み砕いて飲み込むのに便利であるだけでなく、製造、梱包、輸送、流通などの際の外力の影響に耐え、摩耗や破損を防ぐ適切な硬度を備えている必要がある。さらに、患者の歯に損傷を与えるほど過度な硬さ、または、過度な硬さで患者が噛み砕くのが困難のため、直接飲み込むことを選択することがあってはならない。

硬度とは、特定の面で錠剤を押しつぶして割るのに必要な力を指す。通常、適切な錠剤硬度計を用いて、所定の条件下で一度に 10 錠を連続的に測定し、平均硬度と各錠剤の硬度値を記録する。測定中は、測定台上の錠剤の測定方向に注意を払い、測定中に各錠剤の測定方向が一致していることを確保しなければならない。一般的な円形の錠剤の場合、硬度測定の方法は通常直径方向である。特殊な形の錠剤、割線のある錠剤、刻印のある錠剤などについては、さまざまな測定方向が硬度測定に与える影響を評価し、研究結果と組み合わせて合理的な測定方向を選択する必要がある。

チュアブル錠の硬度は中程度でなければならず、一般的に平均硬度を 12 kgf/kp または 120 N 以下に制御することが推奨され、製品品質の均一性を確保するために、各錠剤の硬度が適切な変動範囲内に収めることに注意を払う必要がある。ある特定の場合には、より高い硬度の許容範囲を設けることが考えられる。たとえば、咀嚼前に唾液に短時間さらされると、錠剤が著しく崩壊したり、硬度が大幅に低下したりする可能性があるが、これは *in vivo* 研究または *in vitro* 試験を通じて実証する必要がある。*in vitro* 試験では、錠剤を少量（1 ml など）の疑似唾液（調製法は別添参照）に短時間（≦30 秒など）浸漬して硬度測定を行う。実際の咀嚼プロセスでは、チュアブル錠が負担する力は軸方向の押しつぶし力であることが多く、咀嚼の難しさは硬度だけでなく、錠剤の形状、サイズ、厚さ、および対象患者の年齢、性別、健康状態とも密接な関連がある。十分に合理的な論証を経て、硬度のより高い許容範囲を設けることができるが、申請者は、硬度

の許容基準を満たすチュアブル錠が、対象患者集団の歯に対する損傷や腸閉塞などの有害事象なしに、容易に咀嚼することができることに関連する裏付けとなる検証データを提供する必要がある。

2.崩壊時間制限

患者が錠剤丸ごとを飲み込んだり、十分に嚙まなかったりすることによって引き起こされる腸閉塞を避けるために、チュアブル錠の崩壊時間制限を検討する必要がある。「中国薬局方」の四部通則の「崩壊時間制限検査法」に従って研究を行うことを推奨する。特に指定のない限り、「中国薬局方」の経口投与の普通錠の崩壊時間制限の要件を満たすべきである。その他の特別なプロセスで調製されたチュアブル錠は、「中国薬局方」の対応する錠剤の崩壊時間制限の要件を満たす必要がある。

3.溶出性

チュアブル錠の経口投与後、薬物の吸収は、丸ごとまたは咀嚼された錠剤からの活性化薬の溶出および消化管への浸透などに依存する。したがって、チュアブル錠の *in vitro* 溶出試験は、通常の間口固形製剤の溶出試験の一般原則、すなわち、咀嚼の有無にかかわらず、チュアブル錠の有効成分が錠剤から完全に溶出することに従う必要がある。一方で、一部の患者は、錠剤を咀嚼せずに丸ごと飲み込む可能性があることを考慮して、溶出試験に適さないチュアブル錠、または溶出試験が不要であることを裏付ける十分な証拠がある場合を除き、チュアブル錠の *in vitro* 溶出試験には錠剤全体を使用することを推奨する。

申請者は、関連する原薬の物理的・化学的性質と製剤の溶出特性に基づいて、「一般的な経口固形製剤の溶出試験に関する技術ガイドライン」や国内外の薬局方を参考に、チュアブル錠の溶出試験法を開発・確立する。新薬承認申請を行うチュアブル錠については、許容される臨床試験サンプル、重要バイオアベイラビリティ試験および/または生物学的同等性試験用サンプルの溶出データに基づいて、溶出基準を決定することが推奨される。安定性試験のバッチ、重要臨床試験のバッチ、および上市する予定のサンプルが生物学的に同等である場合、安定性試験用のサンプルのデータに基づいて溶出基準も設定できる。ジェネリック医薬品の承認申請中のチュアブル錠については、生物学的同等性試験の許容サンプル、登録バッチの溶出データなどに基づいて溶出基準を決定することを推奨する。また、「一般的な経口固形製剤の溶出曲線測定及び比較に関するガイドライン」等の関連技術ガイドラインに従ってジェネリック医薬品と対照製剤の溶出曲線の比較研究を行う。

4. その他の重要品質特性

チュアブル錠のその他の重要品質特性については、関連する研究を実施するために、国家局または ICH によって発行された関連ガイドライン、または国内外の薬局方の要件を参照することを推奨する。

四、別添

疑似唾液の構成：疑似唾液（pH6.8）の処方箋の構成を参考までに以下に示す。

成分	用量
無水塩化マグネシウム (MgCl ₂)	100 mg
塩化カルシウム二水和物 (CaCl ₂ □2H ₂ O)	220 mg
りん酸水素二ナトリウム七水和物 (Na ₂ HPO ₄ □7H ₂ O)	1350 mg

リン酸二水素カリウム (KH ₂ PO ₄)	680 mg
塩化カリウム (KCl)	750 mg
尿素 (CO(NH) ₂)	600 mg
塩化ナトリウム (NaCl)	600 mg
精製水	1000 ml に追加

五、参考文献

- 1.FDA. Guidance for Industry: Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets Guidance for Industry. August 2018.
- 2.FDA. Guidance for Industry: Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules. June 2015.
- 3.国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.「児童用医薬品（化学薬品）の薬学開発ガイドライン（試行）」（2020年第67号）
- 4.ICH Q6A. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.1999.
- 5.ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development.2009.
- 6.Ahay Gupta¹, Nallaperumal Chidambaram, Mansoor A. Khan. An index for evaluating difficulty of Chewing Index for chewable tablets [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015,41(2):239-243.
- 7.USP43 General Chapters <2>: Oral Drug Products—Product Quality Tests.

- 8.USP43 General Chapters <1217>: Tablet Breaking Force.
- 9.BP2022 Appendix XVII H. Resistance to Crushing of Tablets.
- 10.国家薬局方委員会.中華人民共和国薬局方（2020年版）[S]北京：中国医薬科技出版社、2020年.
- 11.国家食品医薬品監督管理総局.「一般的な経口固形製剤の溶出曲線測定と比較に関するガイドライン」（2016年第61号）
- 12.国家食品医薬品監督管理局.「一般的な経口固形製剤の溶出試験に関する技術ガイドライン」（2015年第3号）
- 13.FDA. Guidance for Industry: Bioequivalence Studies for Drugs Submitted Under an ANDA (Draft). August 2021.
- 14.国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.「海外で上市済み・国内で未上市化学薬品の薬学研究と評価技術要求事項」（2020年第21号）
- 15.国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.「児童用薬の口当たりの設計と評価に関する技術ガイドライン（試行）」（2022年第37号）