

品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach*
CTD 第二部 Mock コモン錠

2009年4月

厚生労働科学研究班 第二分科会

(编者注) 本 Mock は、ICH Q8 および Q8R (Annex) に記載されている最低限要求事項のコンセプトを反映させた CTD の記載の一例を示す。本 Mock は、重要品質特性、重要パラメータの特定とその管理戦略を、申請者側より審査側に理解しやすく示すことをポイントにし、品質リスクマネジメントを CTD に取り入れる方法を採用した。当然ながら、ICH Q8 の最低限要求事項を満足できれば、本方法以外での CTD も審査側に受け入れられることはいうまでもない。

品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach CTD* 第二部 *Mock* の目的

ICH ガイドラインの Q8「製剤開発に関するガイドライン」（薬食審査発第 0901001 号、平成 18 年 9 月 1 日）の施行に伴い、Q8 に対応した医薬品の承認申請のあり方について検討し、以下の結論を得た。Q8 ガイドラインは、製剤設計の取り組み方を、2 種類に大別する。一つは「品質は、規格試験では得られない。品質は造り込むべき、すなわち、設計すべきものである。」という考え方にに基づき、製剤設計を行うアプローチであり、「Enhanced Approach」と称する。もう一つは、「最低要求事項・期待される記載事項」に基づき、製剤設計を行うアプローチであり、「Minimal Approach」と称する。

本分科会では、「Minimal Approach」の概念に、Q9「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（薬食審査発第 0901004 号/0901005 号、平成 18 年 9 月 1 日）の手法を取り入れて申請様式とした CTD 第 2 部 2.3.P.2「製剤開発の経緯」の *Mock* を作成することで、より具体的なアプローチの仕方を提案することとした。

この題材として、ICH Q8 の「Enhanced Approach」に対する具体的事例として提案された EFPIA *Mock P2* のエグザンプレイン錠を取り上げることとした。

EFPIA *Mock P2* は、欧州製薬団体連合会（EFPIA ; European Federation of Pharmaceutical Industries and Association）が Q8 ガイドラインの実践を目的に作成した仮想的な製剤開発に関する CTD 様式の申請資料である。この EFPIA *Mock P2* 申請資料では、エグザンプレイン錠と呼ばれる錠剤を想定し、Enhanced approach な製剤開発を実施した場合の品質リスクマネジメント、開発データセット、それらデータに基づくデザインスペースや PAT の利用等を含めた管理戦略が記載されている。

本 *Mock* では、エグザンプレイン錠に規定される成分であるエグザンプレイン塩酸塩の物性を用いたが、「品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach*」による手法にて設計し開発されたことから、製剤名はコモン錠と表記した。コモン錠と表記することで、EFPIA *Mock P2* のエグザンプレイン錠とは異なる戦略で開発されたことを明確化した。

Minimal Approach の要件

Q8 ガイドラインには、最低限記載が必要な事項として、「原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち、製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示すことが挙げられる。一般に、その製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。」と記載されている。

また、平成 20 年 3 月 17 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課より公表された「ICH Q8 Annex : 製剤開発 付属書 (案)」の中では、最小限含めるべき要素として、下記の 5 点が挙げられている。

- ・ 投与経路、剤形、生物学的利用能、用量、安定性などを考慮した、品質、安全性、有効性に関連する、目標製品品質プロファイル (QTPP) の定義
- ・ 当該製剤の重要品質特性 (CQA) の特定。この特定により製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる
- ・ 原薬、添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択
- ・ 適切な製造工程の選択
- ・ 管理戦略の決定

Q8 ガイドラインを踏まえた製剤開発の実践および CTD を作成するためには、上記のポイントを十分考慮して検討を進める必要がある。

品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock の基本的考え方

「Minimal Approach」は従来の開発手法に替わるものではなく、基本的に同じと考える。但し、「Minimal Approach」では、申請者が開発段階で得られた知見及び知識を、より理解しやすく申請資料に記載することにより、申請者と審査側間の情報共有を容易にし、両者の議論や審査側のアドバイスがより本質的なものとなることを期待する。

その理解しやすい申請資料の記載において、重要工程・重要パラメータを特定し、その制御手法を明確にすることは「Minimal Approach」としては極めて重要なポイントである。本分科会では、この重要工程・重要パラメータの選定として、事例説明（テキスト）でその重要性を表すことも可能であるが、客観的な評価が可能となる品質リスクマネジメント（Quality Risk Management ; QRM）の手法の活用が効果的と考えられたことから、品質リスクマネジメントの活用を推奨することとした。

本分科会では、ICH Q8R（Annex）を参考にし、Minimal Approach での検討を下図のような品質リスクマネジメントを基本においたフローで行うこととし、その検討の経緯とポイントを申請資料（CTD）に記載することとした。

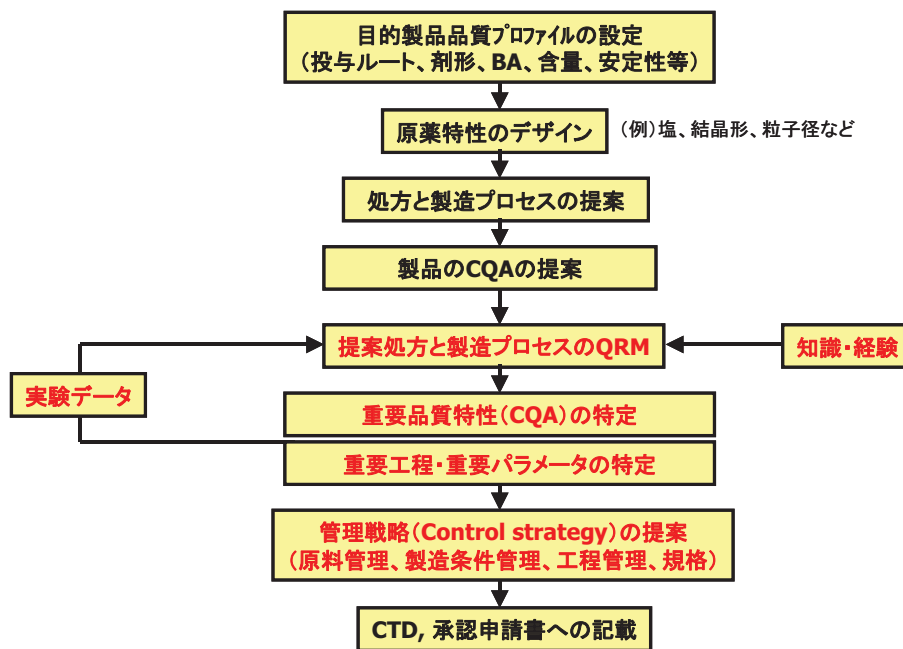


図. 品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach の検討フロー（例）

また、「Enhanced Approach」との違いについては、下記のポイントを念頭においた。

- 基本的に品質リスクマネジメントの考え方は変えないが、重要工程及び重要パラメータの抽出の考え方により検討事項を絞り、メリハリのついた検討と申請資料への記載を行う。
- 主に一変量解析による検討を中心とする。但し、実験計画法やタグチメソッドの使用も可能である。
- デザインスペースの明確化までは要件とせず、重要品質パラメータと工程管理試験によ

る管理戦略を提示する。

- ・ インラインによるプロセス解析工学（PAT）技術の利用は要件としない。
- ・ リアルタイムリリースによる管理戦略は提案しない。

品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach CTD* 第二部 *Mock* の特徴

本 *Mock* の特徴として下記の点が挙げられる。

- ① 目標製品品質プロファイル（*QTPP*）のうち、最終製品の有効性・安全性を担保する上で必要な重要品質特性（*CQA*）に影響を及ぼすものを重要（Critical）とみなす。
- ② 重要工程・重要パラメータ抽出の方法として、品質リスクマネジメントツールを活用した。但し、初期は簡便なもの（特性要因図など）を利用し、開発に応じて高度な解析ツール（*FMEA* など）を用いるものとした。
- ③ その製品に特異的でない課題に対しては、過去の経験や知識を利用した製剤開発（処方・製造法選択）やリスク評価を行うことを実例として記載した。
- ④ *Minimal Approach* の検討経緯をわかりやすく *CTD* に記載するため、2.3.P.2.2.1 の製剤設計の項にフローにあわせた検討経緯の概要を記載した。
- ⑤ 申請段階では多くの場合、実生産スケールでの検討がほとんどされていない状況であることを考慮して、基本的にはパイロットスケールまでの検討を踏まえて *CTD* を作成する。

用語

「品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach*」に対する *CTD Mock* を提案するにあたり、重要品質特性、重要工程パラメータの定義は極めて重要であるため、ここで *ICH Q8R*（Annex）に記載された定義を記載する。

- ・ 目標製品品質プロファイル（*QTPP*）：製品の望ましい品質、ひいては安全性及び有効性を保証するために、理論的には到達すべき製剤の品質特性についての先を見越した流動的な要約である。目標製品品質プロファイルが製剤開発の設計の基盤となる。目標製品品質プロファイルの考察には以下の項目が含まれているべきである。
 - ・ 剤形及び投与経路
 - ・ 製剤含量
 - ・ 開発中の製剤の剤形からみた適切な薬効成分の放出／送達特性及び薬物動態特性（溶出性；空力学的性能など）
 - ・ 意図する市販製品として満たすべき適切な製剤品質基準（無菌性、純度など）
- ・ 重要品質特性（*CQA*）：望ましい製品の品質を保証するために適切な境界、範囲、分布内にあるべき物理的、科学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。最終製品の *CQA* は、有効性・安全性を担保する上で必要であり、固形経口薬の場合は、一般に製剤の純度、力価、安定性、薬物放出等が挙げられる。
- ・ 重要工程パラメータ（*CPP*）：工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすことから、当該工程が望ましい品質を生み出すことを保証するために監視や管理をする必要があるもの。

補足

ICH Q8R (Annex) には CQA の対象として、原薬、原料、中間体、(最終) 製品など各種あり、それぞれ、Drug Substance CQA, Material CQA, Intermediates CQA, (Drug) Product CQA と表記される。(Drug) Product CQA は、QTPP に含まれる。各種 CQA と、QTPP の関係を図に示す。

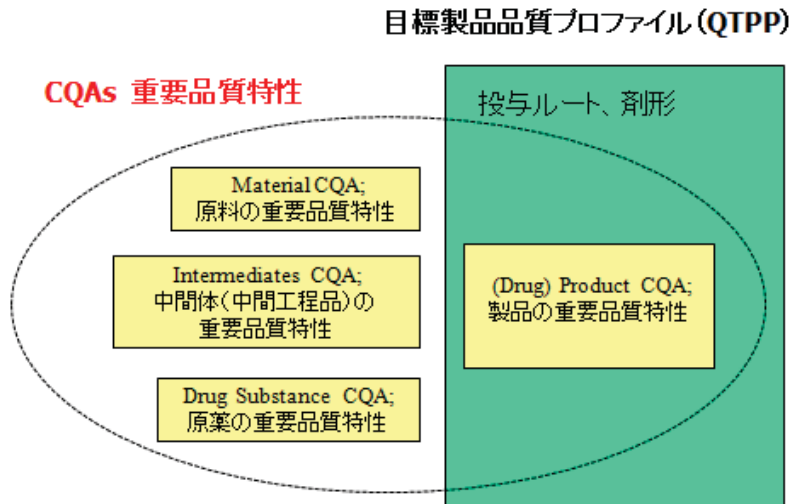


図. QTPP と各種 CQA との関係を示す図

品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach Mock CTD* 第二部
コモン錠

目次

2.3.P	製剤
2.3.P.1	製剤及び処方
2.3.P.2	製剤開発の経緯
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.2.2.1.1	目標製品質プロファイル (Quality Target Product Profile)
2.3.P.2.2.1.2	開発初期における製剤処方と製造プロセスの提案
2.3.P.2.2.1.3	開発初期における Quality Risk Management (QRM)
2.3.P.2.2.1.4	開発段階における検討の概要
2.3.P.2.2.1.5	パイロットスケール段階での QRM
2.3.P.2.2.1.6	重要品質特性
2.3.P.2.2.1.7	重要工程・重要パラメータの推定と重要品質特性の管理戦略
2.3.P.2.2.1.8	臨床試験に使用した製剤
2.3.P.2.2.2	過量仕込み
2.3.P.2.2.3	物理化学的性質及び生物学的性質
2.3.P.2.3	製造工程開発の経緯
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/用具との適合性
2.3.P.3	製造
2.3.P.3.1	製造業者
2.3.P.3.2	製造処方
2.3.P.3.3	製造工程及びプロセスコントロール
2.3.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
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.4～2.3.P.8、2.3.A その他、2.3.R 各極の要求資料については省略する。

(編者注) 品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach の検討経緯を審査側にもわかりやすく記載するため、2.3.P.2.2.1 の製剤設計の項に、品質マネジメントを取り入れた Minimal Approach の検討フロー (例) (p3 参照) にあわせた検討経緯の概要を記載することとした。但し、製造工程のリスク解析、管理戦略、原薬関連情報などは、ICH Q8 付属書の 3 項「コモンテクニカルドキュメント (CTD) フォーマットでの製剤開発情報及び関連情報の提出」に示された箇所に詳細を記載する。

2.3.P 製剤**2.3.P.1 製剤及び処方**

本品の処方は表1の通りである。

製剤は重量 200mg、直径 8.5mm の白色～帯黄色の円形錠剤である。

表1. コモン錠の処方 (20mg 錠)

配合目的	規格	成分名	配合量
有効成分	別紙規格	エグザンプレイン塩酸塩	21.46mg ¹⁾
賦形剤	日局	マンニトール	80.00mg
賦形剤	日局	結晶セルロース	78.54mg
結合剤	日局	ポビドン ²⁾	10.00mg
崩壊剤	日局	クロスカルメロースナトリウム	6.00mg
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	4.00mg
計			200.00mg
容器及び施栓系			PTP ³⁾ /AL ⁴⁾

※ 1)エグザンプレインフリーベースとして 20mg

2)ポビドンの K 値は 30 である。

3)ポリフルオロトリクロロエチレン (商品名: Aclar UltRx2000)[®] フィルム

4)アルミニウム箔

2.3.P.2 製剤開発の経緯**2.3.P.2.1 製剤成分****2.3.P.2.1.1 原薬**

(1) 塩選択

最適開発形態を決定するためにエグザンプレインフリーベース及び製剤的に可能な対イオンの塩の範囲(酢酸塩、プロマイド、クロライド及び酒石酸塩を含む)を検討した。検討の結果、無水物であること及び高融点結晶であること及び低吸湿性であることから塩酸塩を選択した。この塩酸塩は、水に非常に溶けやすく、固体状態では、化学的に高純度の結晶で、安定性も良いことを確認した(2.3.S.1.3 原薬の一般特性)。

(2) 溶出性

エグザンプレイン塩酸塩の溶解度は 37°C で約 5 mg/mL である。エグザンプレイン塩酸塩の溶解性を pH1.2~7.5 のバッファー水溶液で検討したところ、図1に示すとおり、溶解度は低 pH 値で最大となり、pH 上昇とともに低下した。(エグザンプレインの pKa は 25°C の水溶液で 10.1 である。)

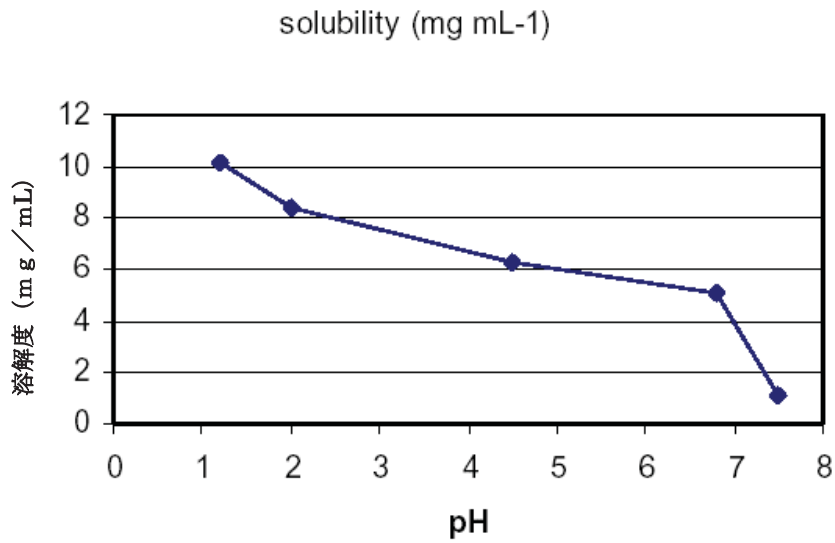


図1. エグザンプレイン塩酸塩の各種 pH のバッファー水溶液への溶解度

エグザンプレイン塩酸塩の投与量溶解容積（単位投与量（フリー体として 20 mg）を溶解するのに必要な溶媒容積）の pH 依存性を図2に示す。単位投与量は生理学的 pH の範囲で 250 mL よりはるかに少ない量に溶解した。従って、エグザンプレイン塩酸塩は高溶解性物質と考えてよい。

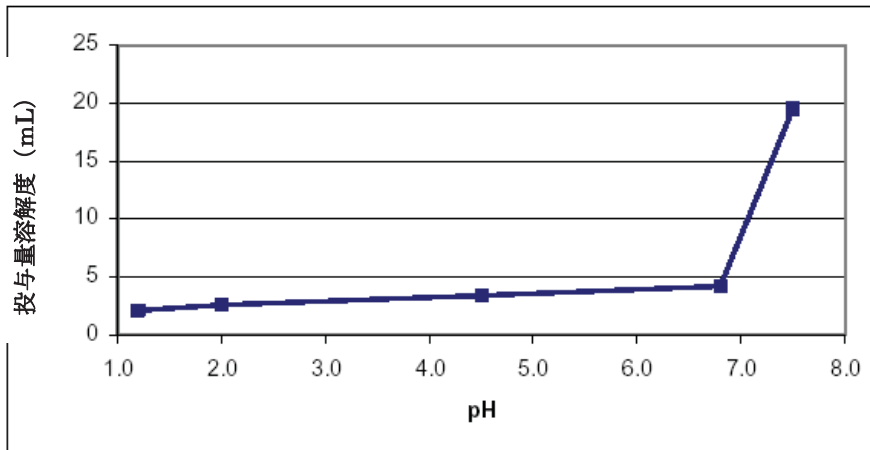


図2. 水溶性バッファー37°Cのエグザンプレイン塩酸塩の投与量溶解度プロット

(3) 粒子径

エグザンプレイン塩酸塩の粒子径分布が工程特性、錠剤の均一性及び *in vitro* 溶出性に及ぼす影響を検討した。エグザンプレイン塩酸塩は初期開発段階では広範囲の粒子径のものを用いて製造した。その結果、原薬の粒子径は製造性、顆粒均質性あるいは錠剤含量均一性に有意な影響を及ぼさないことが判った。また、小粒子 ($d_{90} < 15 \mu\text{m}$ 、 $d_{10} < 5 \mu\text{m}$) 及び大粒子 ($d_{90} < 180 \mu\text{m}$ 、 $d_{10} < 30 \mu\text{m}$) の原薬から製造された錠剤は本質的に同等の溶出性を示し、溶出性への原薬粒子径の影響は軽微であることがわかった。

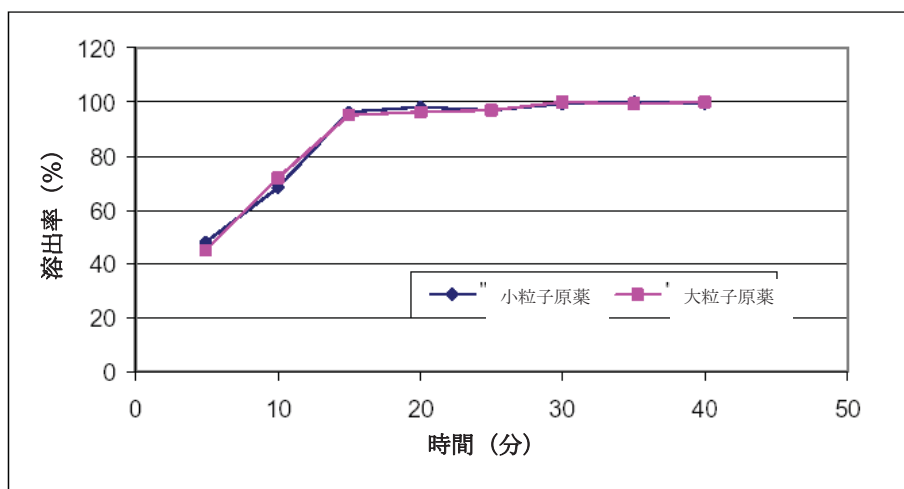


図3. 異なる粒子径分布の原薬から製造されたコモン錠の溶出性プロファイル (pH 6.8、50 rpm、パドル)

(4) 固体物性

多種の溶媒及び多様な条件での広範囲なスクリーニングの後、エグザンプレイン塩酸塩の結晶形としては無水物のみしか確認されなかった。本物質は高い結晶性を持ち、非親水性、高融点である。本物質の特性解析を 3.2.S.1.3 一般特性に記述する。エグザンプレイン塩酸塩の水和物あるいは溶媒和物の存在はこれまで認められていない。

エグザンプレイン塩酸塩結晶が針状構造のため、かさ密度は低い ($< 0.2 \text{ g/cm}^3$)。このため、製剤工程では、湿式造粒法を採用し、粉体のかさ密度を高くし粉体の流動性を促進させることとした。

(5) 化学的安定性

「3.2.S.7 安定性」で記述したように、エグザンプレイン塩酸塩原薬は、温度及び湿度から保護された状態では固体で良好な化学安定性を示す。水溶液中では、苛酷条件下で、エグザンプレイン塩酸塩はエチルエステル部位の加水分解を受けデスーエチルエグザンプレインになる。デスーエチルエグザンプレインは、エグザンプレイン塩酸塩の人における主要代謝物であり、毒性試験において 10% レベルまで許容されることが確認されている。

(6) 添加剤配合性

エグザンプレイン塩酸塩の湿式造粒に採用できる範囲の添加剤との配合性を、2成分混合系を用いて苛酷条件下(50°C/20% RH 及び 50°C/80% RH)で1週間評価した。結晶セルロース、マンニトール、リン酸カルシウム、ポビドン (K-30)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムとの添加剤配合試験では、原薬の分解が起こることは無かった。但し、乳糖に対しては配合安定性が悪いという結果が得られた。この原因は、エグザンプレイン塩酸塩の1級アミンが乳糖の水酸基とメイラード反応を起こすためと考えられた。

表2. 配合試験結果(初期含量に対する残存率(%))

添加剤		50°C/20%RH(開栓)	50°C/80%RH(開栓)
		1週間	1週間
対照(原薬のみ)		100	99
賦形剤	乳糖	94	80
	結晶セルロース	99	98
	マンニトール	99	99
	リン酸カルシウム	100	98
結合剤	ポビドン (K-30)	99	97
	ヒドロキシプロピルセルロース	99	97
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	99	98
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	100	100

※ 配合比率：ステアリン酸マグネシウムのみ原薬の配合比率80%，その他は20%.

2.3.P.2.1.2 添加剤

(1) マンニトール

マンニトールは賦形剤として添加する。添加濃度は40%を選択した。マンニトールのみでは打錠性、溶出性が悪いことから、結晶セルロースとの組み合わせでこの濃度で用いることが適切であることを経験的に把握しており、本製剤でも適用した結果、適切な錠剤特性(硬度、溶出性)が得られたことから、この処方を用いた。なお、マンニトールは相対湿度75%未満で非吸湿性である。

(2) 結晶セルロース(MCC)

MCCは賦形剤として添加する。(1)項で記したように、マンニトールとの組み合わせで、1:1の比率で、適切な錠剤特性(硬度、溶出性)を得られたこと、及び質量補正成分として扱い、添加濃度は39%とした。

(3) ポビドン

ポビドン K-30は結合剤として添加し、添加濃度は5%を選択した。ポビドンは、造粒中に25%水溶液として添加される。この濃度や添加方法も、経験的に湿式造粒(高速攪拌造粒)では、良好に造粒効果が得られることを以前の経験より把握しており、本製剤でも適用した結果、良好な造粒の進行と適切な錠剤特性が得られたことから、この処方を用いた。

(4) クロスカルメロースナトリウム

クロスカルメロースナトリウムは崩壊剤として添加する。添加濃度 3% は、経験的に速崩壊性を与える濃度として採用し、崩壊剤の半量は造粒顆粒中に、残り半量は造粒顆粒外に添加することとした。

(5) ステアリン酸マグネシウム

ステアリン酸マグネシウムは滑沢剤として添加する。添加濃度 2% は、通常よりも通常より高いレベルであるが、マンニトールベースの製剤処方では粉体の流動性が悪いいため、この濃度を採用した。

(编者注) 製剤処方や製造法の提案の根拠として、原薬物性、添加剤配合性の情報は重要と考えられる。処方成分の選択や配合割合については、それが特異的な場合を除き、経験的な知識から選択できることを明確に示すようにした。

2.3.P.2.2 製剤

2.3.P.2.2.1 製剤設計

2.3.P.2.2.1.1 目標製品品質プロファイル (Quality Target Product Profile)

エグザンプレイン塩酸塩は急性不安症の治療薬として開発された薬物である。この薬物は、溶出性試験及び動物による吸収性試験によって、高吸収性、高溶解性の薬物であること、有効用量と最小毒性発現用量 (MTD) との比が大きく乖離が大きいこと及び服用後速やかな薬効発現が求められることから、即溶出性・速吸収型の経口製剤を設計することが妥当と考えた。

また、この製剤の対象となる患者の利便性を考慮して、小型の錠剤を製剤の剤形として選択した。さらに、この薬物は、光に対する安定性は良好 (2.3.P.8) であること及び薬物由来の特有の苦味はそれほどないことから、錠剤へのコーティングは不要と判断した。

さらに、医療現場での使用環境を想定して、室温で長期間安定な製剤であること、使用期間を通して不純物レベルを安全性の担保されている範囲内に抑えること、さらに日本薬局方の製剤総則に合致した製剤とすることを目標として定め、表3に示す事項を目標製品品質プロファイルとして設定した。

表3. コモン錠の目標製品品質プロファイル

投与剤形及び投与経路	錠剤 (即溶出・速吸収型)、経口
性状	丸凸状未被覆錠 (錠剤質量は 150~250mg、大きさは 8~9mm φ)
確認試験	エグザンプレイン塩酸塩を認める
定量	20 mg ± 5% エグザンプレインフリーベース
分解生成物	デスーエチルエグザンプレイン 2%未満(有効期限終了時)
溶出性	即溶出性 (いずれの pH でも 30 分以内に 85%以上の主薬が溶出)
製剤均一性	局方規格に適合
微生物限度	TAMC 1000cfu/g 以下、TYMC 100cfu/g 以下、特定微生物を検出しない。
安定性	包装状態において 25°C/60%RH で 2 年以上の安定性※

※本申請時点では確認はしていないが、安定性試験を継続実施中。

ここでの目標製品品質プロファイルは、薬物の有効性・安全性に対する特性、対象疾患に対する薬剤の想定使用状況、患者の利便性、製剤として最低限求められる品質特性を元に設定した。

2.3.P.2.2.1.2 開発初期における製剤処方と製造プロセスの提案

コモン錠の開発を行うにあたり、目標製品品質プロファイル (2.3.P.2.2.1.1) に基づき、下記のような方針で製剤処方及び製造プロセスを検討することとした。

(1) 処方設計

コモン錠の処方設計にあたり主に考慮した点は、安定性、溶出性及び製造性の確保である。

エグザンプレイン塩酸塩の原薬粒子径の溶出性への影響の検討結果 (2.3.P.2.1.1) より、小粒子 ($d_{90} < 15 \mu\text{m}$ 、 $d_{10} < 5 \mu\text{m}$)及び大粒子 ($d_{90} < 180 \mu\text{m}$ 、 $d_{10} < 30 \mu\text{m}$)の原薬から製造された錠剤は本質的に同等の溶出性を示したことから、原薬は粉碎せず凝集粒子を篩いで篩過することにより使用することとした。

エグザンプレイン塩酸塩の添加剤配合性試験の結果 (2.3.P.2.2.1) より、主薬とメイラード反応を起こす可能性のある乳糖を使用せず、配合安定性のよいマンニトールと結晶セルロースを賦形剤とする処方を選択した。

また、コモン錠の目標製品品質プロファイルのひとつである即溶出性を実現するために、錠剤質量に対し 3% の崩壊剤 (クロスカルメロースナトリウム) を、造粒顆粒内と顆粒外に等量ずつ添加する処方を採用した (崩壊剤を造粒顆粒中と造粒顆粒外に加え、崩壊を促進する手法は、経験的に把握している方法である)。

さらに、エグザンプレイン塩酸塩粉体はかさ密度が低い ($< 0.2 \text{ g/cm}^3$) ため、湿式造粒法を採用し粉体のかさ密度を高くし粉体の流動性を促進させることとし、このため処方中に造粒を促進させる結合剤 (ポビドン) を加えた (ポビドンの濃度は、経験的な数値を基にし、小スケール実験で造粒性・溶出性を確認して決定した)。また、滑沢剤としては配合安定性の良かったステアリン酸マグネシウムを使用することとし、使用量は処方検討の中で設定することとした。

表 4. 開発初期の処方設計方針

配合目的	成分名	初期設定した含有割合
有効成分	エグザンプレイン塩酸塩	1mg~20mg を含有可能
賦形剤	マンニトール	マンニトールと結晶セルロースが ほぼ 1 : 1 になるように添加
賦形剤	結晶セルロース	
結合剤	ポビドン (K-30)	造粒性・溶出性を見て調整
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	3% (半量は顆粒内、半量は顆粒外に添加)
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	流動性・打錠性を見て調整
全体		150~250mg (錠剤大きさは 8~9mm ϕ の丸凸錠)

(2) 製造プロセス

エグザンプレイン塩酸塩の原薬粉体はかさ密度が小さい ($< 0.2 \text{ g/cm}^3$) ため、予備検討で直接打錠を試みたが流動性や打錠性が悪く錠剤ができなかったため、湿式造粒を採用することとした。

湿式造粒法には、高速攪拌造粒法、流動層造粒法、複合型造粒法などがあるが、本製剤の場合、造粒で大きなかさ密度が得られ、短時間で大量の顆粒を得ることが可能な高速攪拌造粒法を選択することとした。

開発初期における暫定的な製造フローを図 4 に示す。

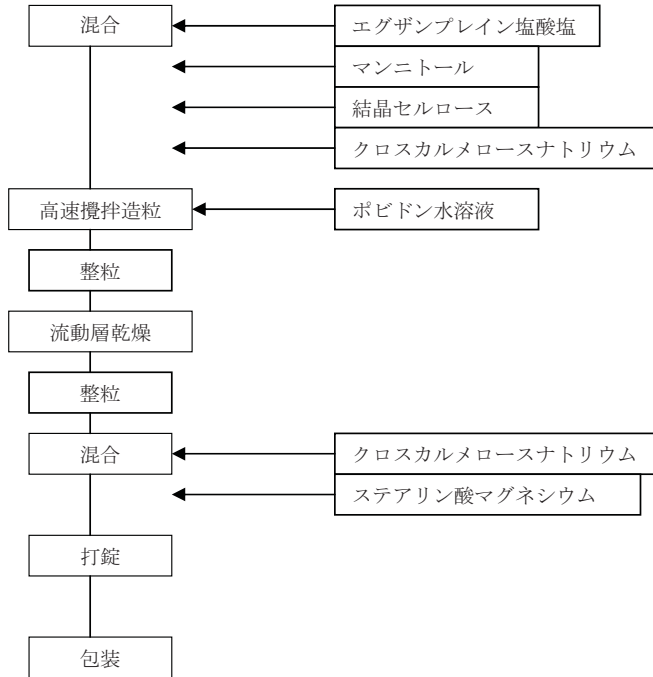


図4. 開発初期に提案した製造プロセスの概要

(3) 包装設計

エグザンプレイン塩酸塩の製剤は、水分によって不純物（デスーエチルエグザンプレイン）の生成が懸念されるため、容器・施栓系による防湿包装が必要と予想された。

防湿包装として、経験的に有効であることが認められている、ポリフルオロトリクロロエチレン（商品名：Aclar UltRx）や完全アルミブリスター及び高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り）が、安定性維持に有効であると予想されたため、これらの包装形態について安定性を検証し、利便性や識別性なども考慮して、包装形態を決定することとした。

（编者注）ここでは、目標製品品質プロファイル達成のために、開発初期に妥当と考えられた原料特性、処方、製造プロセス、包装についての提案を記載した。処方成分の選択や配合割合のみでなく、製造方法、製造機器原理の選択、包装材料の選択においても、経験的な知識から選択できることを明確に示すようにした。

2.3.P.2.2.1.3 開発初期における Quality Risk Management (QRM)

開発初期において提案した処方・製造法の原案について、初期リスク評価を実施した。まず、初めにコモン錠の処方・製造法の原案に対し、目標製品品質プロファイルに示された品質特性に影響を及ぼす可能性のある要因を、特性要因図を用いて評価した。

但し、目標製品品質プロファイルに示された品質特性について、有効性・安全性に直接影響を及ぼす溶出性と分解生成物、固形製剤の基本的な品質特性である製剤均一性と安定性は、製品の重要品質特性として考えられるため、リスク評価もこれに絞って解析を行った。

表5. コモン錠の目標製品品質プロファイルと推定した製品の重要品質特性 (ペースト部)

投与剤形及び投与経路	錠剤 (即溶出・速吸収型)、経口
性状	丸凸状未被覆錠 (錠剤重量は 150~250mg、大きさは 8~9mm φ)
確認試験	エグザンプレイン塩酸塩を認める
定量	20 mg ± 5% エグザンプレインフリーベース
分解生成物 (製品の CQA)	デスーエチルエグザンプレイン 2%未満(有効期限終了時)
溶出性 (製品の CQA)	即溶出性 (いずれの pH でも 30 分以内に 85%以上の主薬が溶出)
製剤均一性 (製品の CQA)	局方規格に適合
微生物限度	TAMC 1000cfu/g 以下、TYMC 100cfu/g 以下、特定微生物を検出しない。
安定性 (製品の CQA)	包装状態において 25℃/60%RH で 2 年以上の安定性

図5-1~図5-4には、その特性要因図の評価結果を示す。

なお、このリスク評価にあたっては、予備製剤研究の結果の他に、類似製品、類似製剤からの先行知見・経験をベースに行った。

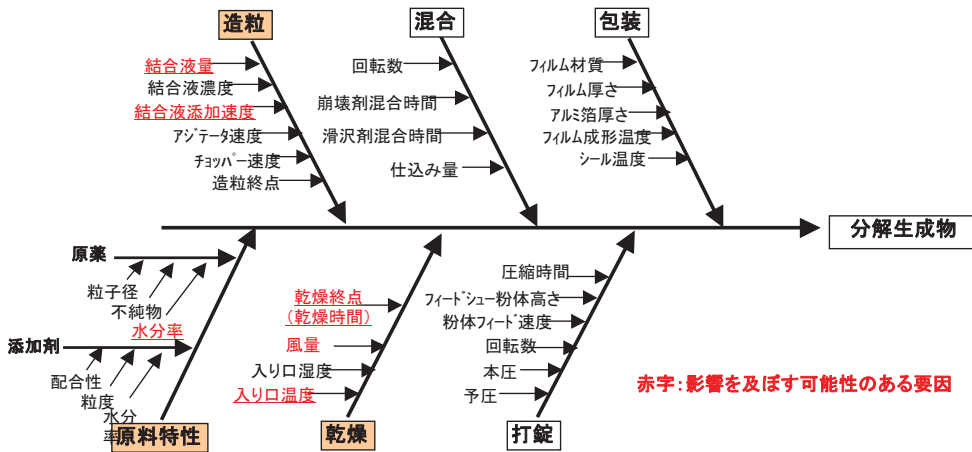


図5-1. 特性要因図：分解生成物に影響を及ぼす可能性のある要因

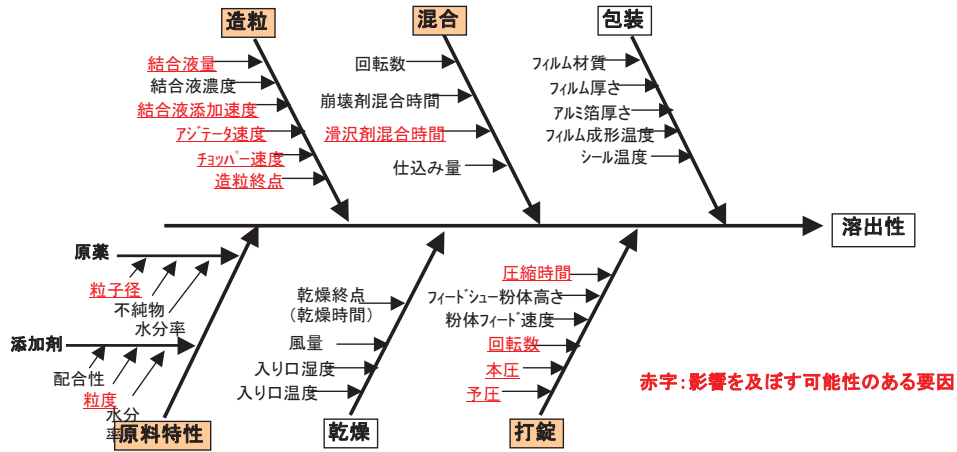


図 5-2. 特性要因図：溶出性に影響を及ぼす可能性のある要因

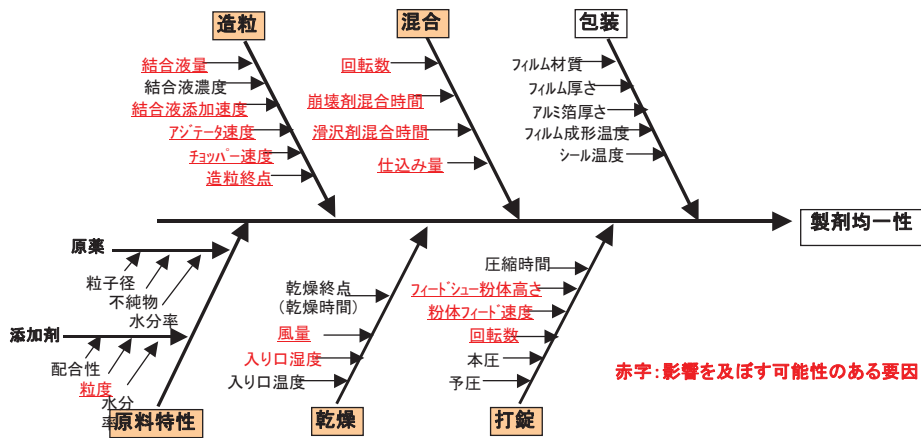


図 5-3. 特性要因図：製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因

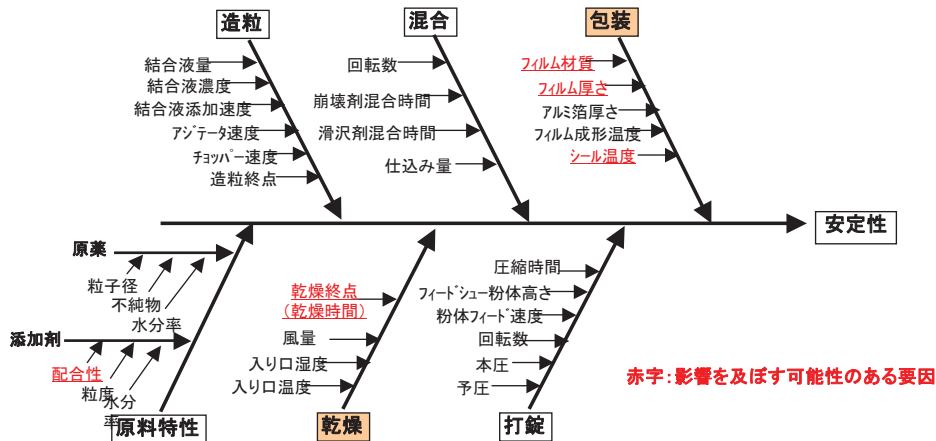


図 5-4. 特性要因図：安定性に影響を及ぼす可能性のある要因

図5-1～5-4の解析に基づき、すべての単位操作が最終製品（特に目標製品品質プロファイル）の製品の重要品質特性への影響を評価した（表5）。品質に及ぼす影響が大きい可能性のある因子をグレーで示し、品質に及ぼす影響が低いと思われる因子は白で示した。

製剤開発においては、この濃いグレーの部分のリスクを明確にし、残存リスクを工程パラメータ、工程管理及び規格試験によりコントロールすることを目標とした。

表5. 推定した製品の重要品質特性に影響を及ぼす各工程の影響度（初期開発段階）

単位操作 品質特性	秤量・払出 (原料特性)	造粒	乾燥	混合	打錠	包装
分解生成物						
溶出性						
製剤均一性						
安定性						

（编者注）ここでは、検討初期段階で、目標製品品質プロファイルに示された品質特性のうち、有効性・安全性・品質に直接影響を及ぼす特性を製品の重要品質特性（製品のCQA）として特定し、これに影響する要因を特性要因図で絞りこむ方法を記載した。

もちろん、他の考え方で重要品質特性を選定し、他のリスクマネジメントツールで重要品質特性に影響する要因を抽出することも可能である。

2.3.P.2.2.1.4 開発段階における検討の概要

(1) ステアリン酸マグネシウムの添加量の検討

ステアリン酸マグネシウムは、マンニトールを主要賦形剤として用いた製剤の滑沢剤として先例があり（改訂医薬品添加剤ハンドブック p471 (2006)、日本医薬品添加剤協会 編、薬事日報社）、エグザンプレイン塩酸塩との配合安定性も良好であったため、コモン錠の滑沢剤として選定した。

コモン錠での添加量を検討するため、添加量を 1%～3% の範囲で変化させ、そのときの打錠性及び溶出性への影響を検討した。その結果、図 6、図 7 に示すように、ステアリン酸マグネシウム添加量が 1%～3% の範囲であれば、打錠プロファイルおよび溶出プロファイルへの影響はほとんどないことが確認された。

この結果より、コモン錠のステアリン酸マグネシウムの添加量は 2% に設定することとした。

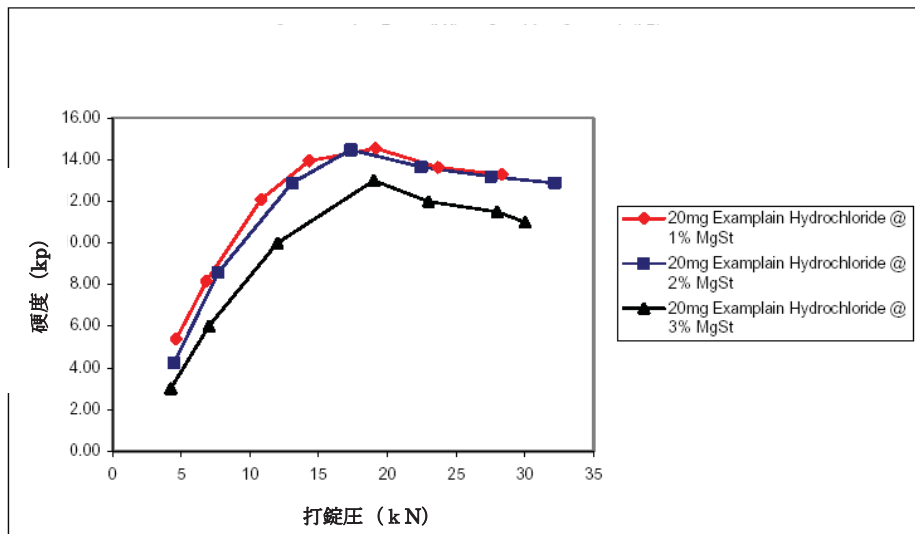


図 6. 異なる滑沢剤添加量でのコモン錠の打錠プロファイル

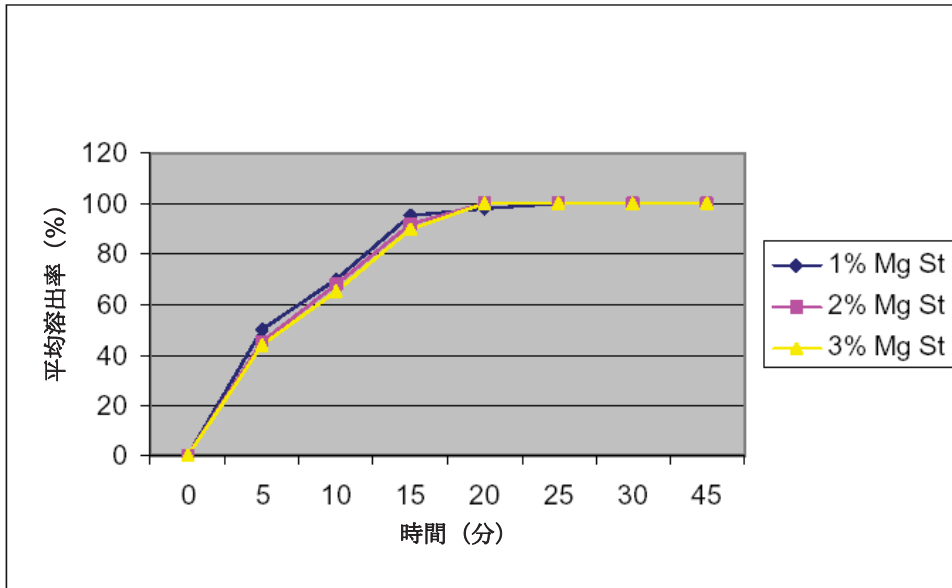


図7. 異なる滑沢剤添加量でのコモン錠の溶出性プロファイル (pH6.8)

(2) ポビドンの添加量の検討

処方検討の中で、造粒の結合剤として使用する添加濃度を 4%~6%の範囲で変化させた
が、錠剤の溶出性及び崩壊性への有意な影響は認められなかった (結合剤は、25%水溶液と
して造粒中に添加)。

この結果より、ポビドンの製剤中での濃度は5%に設定することとした。

(3) 包装材料の選択

予備製剤安定性試験によって、エグザンプレイン塩酸塩はエステル部位が加水分解を受
けデスーエチルエグザンプレインを生成することが明らかになった (2.3.P.2.1.1 参照)。こ
のため、加速条件 (40°C/75%RH) 下において、錠剤水分率と包装 (Aclar プリスター使用)
後の錠剤安定性を検討した (図8-1)。

その結果、錠剤水分率を 2%以下に抑えることが、安定性維持に対して極めて重要である
ことが明らかとなった。

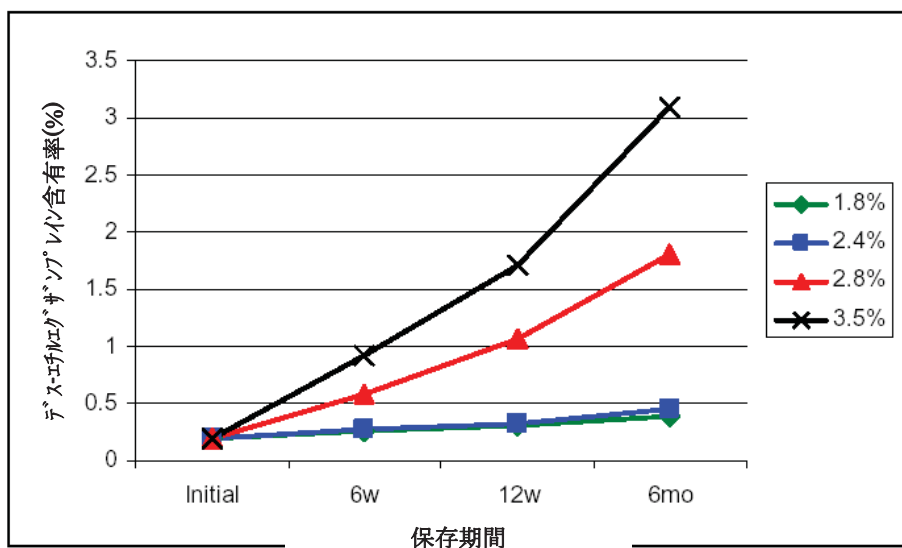


図 8-1. 錠剤水分率のデスエチルエグザンプレイン生成への影響(40°C/75% RH 保存)
(錠剤は Aclar/Alu ブリスター包装したものを使用)

さらに、水分率 2.4%を含有する錠剤を Aclar/Alu ブリスター包装を施したものと無包装状態で保存したものの、加速条件 (40°C/75%RH) 下での、デスエチルエグザンプレイン量の推移を測定したところ、Aclar/Alu ブリスター包装錠剤は無包装状態の錠剤に対し、明らかに分解物生成量が少なく、安定性が改善されることが判明した (図 8-2)。また、この加速条件、6 ヶ月後の分解物生成量は 0.5%を下回り、許容される不純物規格を十分に満たすことも確認できた。

この結果を基に、製剤の包装形態として、Aclar/Alu ブリスター包装を選択した。

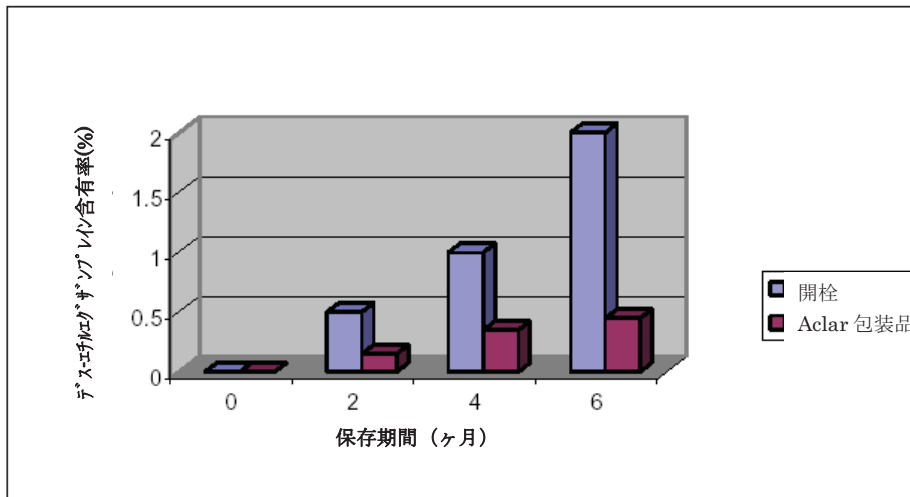


図 8-2. 試作コモン錠の予備安定性試験結果 (40°C/75%RH 保存下での錠剤中のデスフェラルエグザンプレイン生成量)

(4) 製造工程の検討

本検討の経緯については、製造工程開発の経緯 (2.3.P2.3) に示すが、下記に検討の概略を示す。

- ・ 造粒工程での造粒攪拌速度、攪拌時間および水分添加量についての品質への影響を確認した結果、造粒中の水分添加量が多い場合、原薬の分解が促進される結果が得られた。造粒攪拌速度や攪拌時間については、検討した範囲内において、溶出性・安定性・含量均一性・分解に影響を与えなかった。
- ・ 乾燥工程での給気温度、風量および最終水分率についての品質への影響を確認した結果、入り口温度が高い場合、又は風量が低い場合、又は乾燥後の最終水分率が高い場合、原薬の分解が促進され、安定性が悪化することが判明した。
- ・ 混合工程での滑沢剤の混合時間についての品質への影響を確認した結果、溶出性・含量均一性への影響は認められなかった。
- ・ 打錠工程での打錠圧、回転数についての品質への影響を確認した結果、溶出性・含量均一性への影響は認められなかった。

(5) 結論

以上の検討の結果を要約すると、

- ① 滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムと結合剤であるポビドンの添加量を、経験的な範囲で変動させた結果、品質への影響は小さいことが判明した。この結果より、滑沢剤および結合剤の添加量を確定した。また、開発初期の処方設計方針の妥当性を確認できた。
- ② 錠剤水分率を一定レベル以下に維持することが、錠剤中の分解物の生成を押さえるために必要であることが判明した。この維持のために、防湿性の高い包装材料である Aclar/Alu プリスター包装が有効であることが示された。
- ③ 原薬の流動性や打錠性を改善するために、製造工程として湿式造粒(高速攪拌造粒法)を選択した。検討した工程パラメータの中で、造粒工程中の水分添加量と乾燥工程中

品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach Mock* 第二部

の給気温度、風量及び最終水分率が、原薬の分解や安定性に影響を及ぼすパラメータであることが判明した。その他のパラメータについては、品質への影響は軽微であった。

(编者注) ここでは、開発初期で抽出されたリスクのうち、処方(原料変動)及び包装材料に関する部分のみを記載した。製造工程のリスクに対する検討の詳細は「2.3.P.2.3 製造工程開発の経緯」に記載するが、品質リスクマネジメントを取り入れた *Minimal Approach* の検討のフローに従いこの「2.3.P.2.2.1 製剤設計」に製造工程の検討の概要を記載(本項の(4))することで、審査側の理解を助けられると思われる。

P.2.2.1.5 パイロットスケール段階での QRM

初期品質リスク評価（図 5-1～5-4、表 5）で抽出された品質に及ぼす影響が大きい可能性のある因子について、製品の重要品質特性へのリスクを明確にするために、小スケールおよびパイロットスケールでの製剤工程開発研究を実施した（2.3.P.2.3）。

これら結果を元に、製品の重要品質特性へのリスクについて再評価を実施した。この解析には予備危険源分析（PHA）を採用することとし、この分析により重要度が 4 以上の項目について、残存リスクの管理戦略を立案することとした。

それぞれの製品の重要品質特性（分解生成物、溶出性、製剤均一性、安定性）に対する予備危険源分析の結果を表 7-1～表 7-4 に示す。

コモン錠製造工程の予備危険源分析（PHA）

重大性（結果）	
3：高	品質に相当な影響が及ぶことが予測される（規格に不適合）
2：中	品質に軽度の影響が及ぶことが予測される（規格内だが上下限に近い）
1：軽微	製品の品質に軽微な影響が及ぶ可能性がある（品質は規格範囲内）
頻度	
4：常時見られる欠陥	頻繁に起こることが予測される（月 1 回程度かそれ以上の頻度）。
3：反復的な欠陥	時折起こることが考えられる（1 年に 1 回程度の頻度）。
2：時折みられる欠陥	稀に起こることが予想される（10 年に 1 回程度の頻度）。
1：欠陥が起こる可能性は低い	起こるとは考えられない（100 年に 1 回程度かそれ以下の頻度）。

表 7-1. 分解生成物に対するリスク評価

原料特性 又は工程	危険源 (特性・パラメータ変動)	調査／コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S×F)
原料特性	原薬の吸湿	低吸湿性の結晶であり原薬安定性への影響小 原薬の規格設定	1	1	1
造粒	結合液量	結合液量が少ないと微粉が多くなり、多いと分解生成物量が増える。 17.5%～18.5%で管理	2	2	4
	結合液添加速度	水分供給速度が速いと分解生成物量が多くなる傾向あり。 結合液滴下速度を管理	2	3	6
乾燥	入り口温度	入り口温度が高いと分解生成物が増える傾向あり。 入り口温度を管理	2	2	4
	風量	風量が低いと乾燥効率が落ち、分解生成物が増える傾向あり	2	2	4
	乾燥時間（乾燥終点）	乾燥時間が長いと分解生成物が多くなり、微細粒子も多くなる。 乾燥時間を設定するが、造粒乾燥物の水分値を工程管理する。	2	3	6

表7-2. 溶出性に対するリスク評価

原料特性 又は工程	危険源 (特性・パラメータ変動)	調査/コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S×F)
原料特性	原薬の粒子径差	大粒子・小粒子原薬での溶出性差なし 未粉碎品を篩過して使用する。	1	2	2
	添加剤の粒度	欧州局方適合品で溶出性に問題なし。篩過して使用する。	1	2	2
造粒	結合液量	結合液量が多くなると崩壊時間は長くなるが、溶出性への影響は小さい。	1	2	2
	結合液添加速度	溶出性への影響は小さい。	1	2	2
	アジテータ速度	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
	チョッパー速度	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
	造粒時間 (造粒終点)	溶出性への影響は小さい。	1	1	1
混合	滑沢剤添加量	ステアリン酸マグネシウムの添加量は 1~3% の間で溶出性に影響なし。	1	2	2
	滑沢剤混合時間	設定した混合時間で溶出性に問題なし。	1	1	1
打錠	打錠圧 (予圧、本圧)	打錠圧は崩壊時間に影響するが、溶出性への影響は小さい。	1	2	2
	回転数 (圧縮時間)	設定した回転数で溶出性に問題なし。	1	1	1

表7-3. 製剤均一性に対するリスク評価

原料特性 又は工程	危険源 (特性・パラメータ変動)	調査/コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S×F)
原料特性	添加剤の粒度	日局適合品で製剤均一性に問題なし。篩過して使用する。	1	2	2
造粒	結合液量	結合液量が少ないと微細粒子が多くなるが、製剤均一性には影響は小さい。	1	2	2
	結合液添加速度	製剤均一性への影響は小さい。	1	1	1
	アジテータ速度	製剤均一性への影響は小さい。	1	1	1
	チョッパー速度	製剤均一性への影響は小さい。	1	1	1
	造粒時間 (造粒終点)	製剤均一性への影響は小さい。	1	1	1
乾燥	風量	風量が大きいと微細粒子が多くなるが、製剤均一性への影響は小さい。	1	2	2
	入り口温度	入り口温度が高いと微細粒子が多くなるが、製剤均一性への影響は小さい。	1	2	2
混合	回転数	設定した回転数で製剤均一性に問題なし。	1	1	1
	崩壊剤混合時間	設定した混合時間で製剤均一性に問題なし。	1	1	1
	滑沢剤混合時間	設定した混合時間で製剤均一性に問題なし。	1	1	1
	仕込み量	設定した仕込み量で製剤均一性に問題なし。	1	1	1
打錠	回転数	打錠圧は崩壊時間に影響するが、製剤均一性への影響は小さい。	1	2	2
	粉体フィード速度	設定した回転数で製剤均一性に問題なし。	1	1	1
	フィードシュー粉体高さ	設定したフィードシュー高さで製剤均一性に問題なし。	1	1	1

表7-4. 安定性に対するリスク評価

原料特性 又は工程	危険源 (特性・パラメータ変動)	調査/コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S×F)
原料特性	添加剤の選択	メイラード反応を起こす乳糖は採用しない。処方成分との添加剤配合性は良好	1	1	1
乾燥	乾燥終点 (乾燥時間)	乾燥後の残留水分率が高いと保存中の分解物の生成が促進される可能性がある。 造粒乾燥物の水分値を工程管理する。	2	2	4
包装	PTPフィルム材質	防湿性の高い Aclar UltRx 2000 を PTP フィルム材質に選択	1	1	1
	PTPフィルム厚さ	採用したフィルム厚さで安定性に問題なし	1	1	1
	シール温度	シールが完全にされていないと防湿機能が発揮されず安定性に影響がある懸念がある。 シール温度を工程管理する。	2	3	6

上記の結果を元に、パイロットスケール段階で推定された製品の重要品質特性に対する各工程の影響度を体系的に要約した (表8)。ここでは、開発段階の検討の結果、各品質特性に及ぼす影響が低いと思われる因子をグレーで、各品質特性への影響が大きいと判断された工程を網掛けで示した。また、網掛けの中には、推定された製品の重要品質特性に影響を及ぼすと考えられた工程パラメータを表中に記載した。

表8. 推定された重要品質特性に影響を及ぼす各工程の影響度 (パイロットスケール段階)

単位操作 品質特性	秤量・払出 (原料特性)	造粒	乾燥	混合	打錠	包装
分解生成物	影響小	結合液量 結合液添加 速度	入り口温度 風量 乾燥時間			
溶出性	影響小	影響小		影響小	影響小	
製剤均一性	影響小	影響小	影響小	影響小	影響小	
安定性			乾燥時間			シール温度

(編者注)

品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach では残存リスクの明確化とそのコントロールに重点が置かれているため、リスクとそのレベルの明確化を判り易く示すことができる予備危険源分析 (PHA) を利用した事例を記載した。もちろん、欠陥モード影響解析 (FMEA) などの他のリスクマネジメントツールの利用も有効であると考えられる。
(但し、品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach ではリスクレベルの低減までは要求事項としていない。)

2.3.P.2.2.1.6 重要品質特性

開発初期において、目標製品品質プロファイルに示された品質特性の中で、有効性・安全性に直接影響を及ぼす溶出性と分解生成物、固形製剤の基本的な品質特性である製剤均一性と安定性は、製品の重要品質特性（製品の CQA）とした（2.3.P.2.2.1.3 開発初期における Quality Risk Management (QRM)）。

小スケール及びパイロットスケールでの検討結果を踏まえ、コモン錠の目標製品品質プロファイル（2.3.P.2.2.1.1）を達成するために、コモン錠の製剤に対する暫定的な規格及び試験方法を設定した。（表 9）

表 9. コモン錠の暫定規格

品質特性	暫定規格
性状	白色円形の錠剤である。
確認試験	エグザンプレイン塩酸塩を認める
定量	20 mg ± 5% エグザンプレインフリーベース
分解生成物（製品の CQA）	デスーエチルエグザンプレイン 2%未満(有効期限終了時)
溶出性（製品の CQA）	即溶出性（いずれの pH でも 30 分以内に 85%以上の主薬が溶出）
崩壊性	崩壊試験（水、37°C）で、5 分以内に崩壊。
錠剤硬度	5 k p ~ 9 k p
製剤均一性（製品の CQA）	局方規格に適合
微生物限度	TAMC 1000cfu/g 以下、TYMC 100cfu/g 以下、特定微生物を検出しない。
安定性（製品の CQA）	包装状態において 25°C/60%RH で 2 年以上の安定性

小スケールおよびパイロットスケールでの検討の結果、原薬、添加剤、中間製品の製品特性が大きく変動しても、溶出性や製剤均一性にあまり影響しないと考えられたが、基本的な製剤均一性を維持するために錠剤質量（打錠工程）を、溶出性を維持するために錠剤硬度（打錠工程）を中間体の重要品質特性（中間体の CQA）として設定することとした。

一方、造粒乾燥品の最終到達水分率は、乾燥工程での分解物の生成に影響を与えるのみならず、その後の工程で製造される製剤の安定性にも影響することが判明した。従って、造粒工程での造粒物水分率と造粒物中分解生成物の量は、中間体の重要品質特性（中間体の CQA）として管理すべきと考えられる。

製品の重要品質特性（製品の CQA）と中間体の重要製品特性（中間体の CQA）の関係について、表 10 に示す。

表 10. コモン錠における製品の重要品質特性（CQA）と中間体の重要製品特性（中間体の CQA）の関係

製品の CQA	中間体の CQA
製剤均一性	錠剤質量（打錠）
溶出性	錠剤硬度（打錠）
安定性	造粒物水分率（造粒乾燥）
分解生成物	造粒物分解生成物(造粒乾燥)

（编者注）

ここでは、製品の重要品質特性（製品の CQA）に影響を及ぼす製品特性を、中間体の重要品質特性（中間体の CQA）と位置づけ、この後の項目で記載する重要プロセスパラメータ（CPP）の抽出に繋げる。

重要品質特性（CQA）とは、望ましい製品の品質を保証するために適切な限界、範囲、分布内にあるべき物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性または性質である。製品の CQA には、望ましい品質、安全性、有効性に影響を及ぼす特性が含まれる。固形経口薬の CQA は一般に、製剤の純度、力価、安定性、薬物放出に影響する特性である。他の送達システムの CQA としては、吸入薬の空力特性、非経口薬の無菌性、経皮貼付薬の接着力など、より製品特異的な特性がさらに考えられる。原薬や中間体の CQA には、下流の加工可能性に影響を及ぼす特性（粒度分布、かさ密度など）がさらに含まれる。（ICH Q8 付属書）より引用）

2.3.P.2.2.1.7 重要工程・重要パラメータの推定と重要品質特性の管理戦略の提案

製品の重要品質特性および中間体の重要品質特性（2.3.P.2.2.1.6）に影響を及ぼす原料因子、工程パラメータを推定するため、QRMの解析結果を元にして、パラメータと品質特性との相関表を作成した。

原料 又は工程	原料特性又は パラメータ	規格値又は 工程管理値 パラメータ 設定値・管理幅 ※パイロットスケール	中間体の 品質特性		製品品質特性							検討結果の概要				
			造粒乾燥物水分率	造粒乾燥物分解物	錠剤硬度	性状	確認試験	定量	◎分解生成物	◎溶出性	崩壊性		◎錠剤硬度	◎製剤均一性	◎微生物限度	◎安定性
原料	エグザンブレン塩酸塩	粒子径 D90 250 μm以下	1.5~20%	2%未満	5~8kg	白色円形錠剤	主薬を認める	95~103%	2%未満	85%以上(30分)	5分以内	5~8kg	処方に適合	処方に適合	2年以上安定	大粒子、小粒子で溶出性に影響なし
	マンニトール	水分率 0.5%以下 粒子径 150 μm以下(篩過)														配合試験で問題なし
	結晶セルロース	配合量 40% w/w														4~6%の範囲で溶出性・崩壊性に影響なし 崩壊性を良くするため、顆粒内・顆粒外に 均等に配合
	ポビドン	配合量 39% w/w														StMg量の違いにより打錠性・溶出性に 影響なし
	クロスカルメロースナトリウム	配合量 5% w/w														
	ステアリン酸マグネシウム	配合量 3% w/w														
造粒	精製水(造粒使用水)	使用量 17.5~18.5% w/w							★							液量により分解生成物と微粉量に影響 崩壊時間には影響あるが規格範囲内
	アジテータ速度	300rpm (5m/sec)														
	チョッパー速度	3000rpm														
	結合水添加速度	1.0~2.0kg/分							★							水分供給速度は分解を促進 造粒時間は顆粒粒度に影響するが重要品質 特性には影響なし
	造粒時間	結合剤添加後6分														
	結合剤濃度	25%(w/w)														
乾燥	入口温度	60℃		★					★							入口温度は安定性と微粉量に影響
	出口温度															
	風量	20~15m ³ /分		★					★							風量は安定性と微粉量に影響
	乾燥時間	60分	★	★					★							造粒乾燥物の水分率は安定性に影響
混合	崩壊剤混合回転数	30rpm														
	崩壊剤混合時間	10分														
	滑沢剤混合回転数	30rpm														
	滑沢剤混合時間	3分														
打錠	フィードシュー厚み	1.5~2.5cm														
	予圧打錠圧	5kN														打錠圧は崩壊性に影響するが規格内
	本圧打錠圧	7kN														打錠圧は崩壊性に影響するが規格内
	回転数	50rpm														
包装	PTPフィルム材質	Aclar UltRx														安定性試験で適合性を確認
	PTP成形温度	115~130℃														
	ヒートシール温度	175~230℃														★ヒートシール不完全では安定性に影響あり

コモン錠製造工程のパラメータ・品質相関表

削除:

(パラメータ・品質相関表の説明)

- 黄色でペーストした品質特性（規格試験：分解生成物、溶出性、製剤均一性、安定性）が重要品質特性である。また、製品の重要品質特性に直接影響を及ぼす造粒乾燥物の水分率と分解物についても中間体の重要品質特性として黄色でペーストして示した。
- 小スケールおよびパイロットスケールでの検討の結果をもとに、各原料特性や工程パラメータの品質特性への影響を評価し、影響の大きいものを黄色、影響の小さいものを水色でペーストした。
- 重要品質特性に影響する結果が得られた部分に★印をつけ、その品質特性に影響する原料特性または工程パラメータを黄色でペーストした。

パラメータ・品質特性相関表による解析の結果、コモン錠の製造工程では下記のパラメータを制御し管理することが、重要品質特性（CQA）の維持に必須であると考えられ、これらを重要プロセスパラメータ（CPP）と設定することとした。

- ① 造粒：造粒工程で使用する造粒結合液の量と添加速度
- ② 乾燥：入り口温度、風量、乾燥時間
- ③ 包装：ブリスター包装の気密性の担保となるヒートシール温度

抽出された重要プロセスパラメータ（CPP）と製品の重要品質特性（製品の CQA）、中間体の重要製品特性（中間体の CQA）の関係を図9に示す。

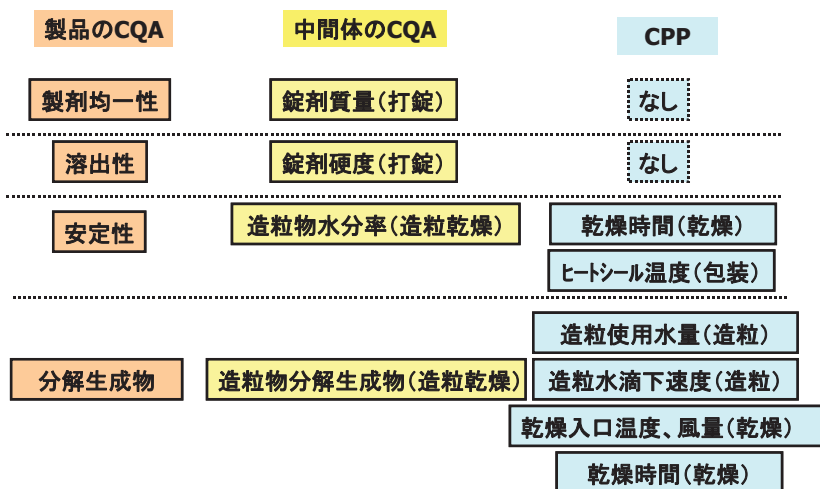


図9. コモン錠における製品の重要品質特性（製品の CQA）、中間体の重要製品特性（中間体の CQA）、重要プロセスパラメータ（CPP）の関係

また、これらのパラメータを含む工程（造粒工程、乾燥工程、包装工程）を、重要工程と位置付けた（2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理）。

（编者注）リスク分析結果および小スケール、パイロットスケールの検討結果を元にした、重要品質特性と重要工程パラメータとの相関を図示するために、パラメータ・品質相関表を作成した。この表を用いて、この製剤設計の項で検討した内容とその結果を元にした申請者の考え方を示すことで、審査側の理解を深めることを期待している。

なお、このパラメータ・品質相関表は、実生産スケールでの検討や承認後のリスクレビューに対しても有効に利用できると考えられ、それらの実生産の情報を盛り込み当局と共有することも可能と考えられる。

2.3.P.2.2.1.8 臨床試験に使用した製剤

コモン錠は第Ⅰ相臨床試験の製剤として、静脈注射剤、1mg 錠、10mg 錠および 20mg 錠を使用した。また、第Ⅱ相臨床試験製剤としてプラセボ錠、10mg 錠および 20mg 錠を、第Ⅲ相臨床試験製剤としてプラセボ錠、20mg 錠を用いた。

臨床試験で使用した錠剤の処方を表 1 1、表 1 2 に示す。

臨床試験を通じて、同一含量間での処方変更及び製造方法変更は行わなかった。

表 1 1. コモン 1mg、10mg 及び 20 mg 錠の治験薬処方

成分	1 mg ¹⁾	10 mg ¹⁾	20 mg ¹⁾
エグザンプレイン塩酸塩	1.07 ²⁾	10.73 ²⁾	21.46 ²⁾
マンニトール、日局	80.00	80.00	80.00
結晶セルロース、日局	98.93	89.27	78.54
ポビドン、日局	10.00	10.00	10.00
クロスカルメロースナトリウム、薬添規	6.00	6.00	6.00
ステアリン酸マグネシウム、日局	4.00	4.00	4.00
精製水、日局	(必要量) ³⁾	(必要量) ³⁾	(必要量) ³⁾
合計 (mg/tablet)	200.00	200.00	200.00
使用: Phase 1、Phase 2 及び Phase 3 治験			

※ 1) 8 mm 丸、両凸、白色錠。錠片面に“Tabs'R'Us”印字、他面に“EXA 20”印字。

2) 理論原薬力価 93.2% を基準

3) 工程中で蒸発し最終製品では存在しない

表 1 2. エグザンプレイン塩酸塩の静脈注射剤(1 mg/mL)

成分	1 mg/mL
エグザンプレイン塩酸塩	1.073 ¹⁾
ブドウ糖、日局	50.500 ²⁾
注射用水、日局.	~ 1.000 mL

※ 1) エグザンプレイン 1mg の理論力価は、93.2%である。

2) 無水 D-グルコースとして

(編者注) 実際にはこの項で、コモン錠の治験に用いた全ロットの処方および製造法を総括するのが適当と考える。また、治験途中で、処方や製造法の変更を行った場合は、治験薬間での相関性や同等性について根拠データを交えて説明する。

2.3.P.2.2.2 過量仕込み

コモン錠の製造において過量仕込みはない。

2.3.P.2.2.3 物理化学的性質及び生物学的性質

エグザンプレイン塩酸塩は非吸湿性の白色の結晶性粉末であり、分子量は 536.5 である（フリーベースとして分子量は 500）。エグザンプレインフリーベースは 25°Cの水溶液で pKa 10.1 である。エグザンプレイン塩酸塩は pH 1.2~7.5 で 1.0 mg/mL 以上の溶解度を示す（Section 3.2.P.2.1.1.参照）。

エグザンプレイン塩酸塩は Caco-2 吸収モデルにおいて 30cm/s x 10⁻⁶/hour の高い膜透過率を示し、経口投与後速やかに吸収され（Tmax は 約 2 時間）、経口バイオアベイラビリティは人で 95%と推算されている。溶解度、in vitro 透過度及び薬物動態情報によって、エグザンプレインは BCS Class 1（高溶解性、高吸収性）の化合物と考えることができる。

コモン錠 20 mg の絶対バイオアベイラビリティは静脈注射製剤との比較で算定された。さらに、ヒトでの血中濃度試験によって、20 mg 臨床試験製剤でのバイオアベイラビリティは少なくとも経口溶液製剤と同等であることが判明した。また、本試験において、食事はバイオアベイラビリティに影響を与えないことも明らかになった。

上記の結果より、コモン錠 20 mg の吸収及びバイオアベイラビリティは、製剤からの溶出が速やかに行われることを溶出試験で確認することで、保証することができる。このことから、溶出試験は、コモン錠の機能性評価指標として利用することができる。

異なる pH の 3 つ溶出試験液でのコモン錠 20 mg の溶出プロファイルを図 10 に示す。

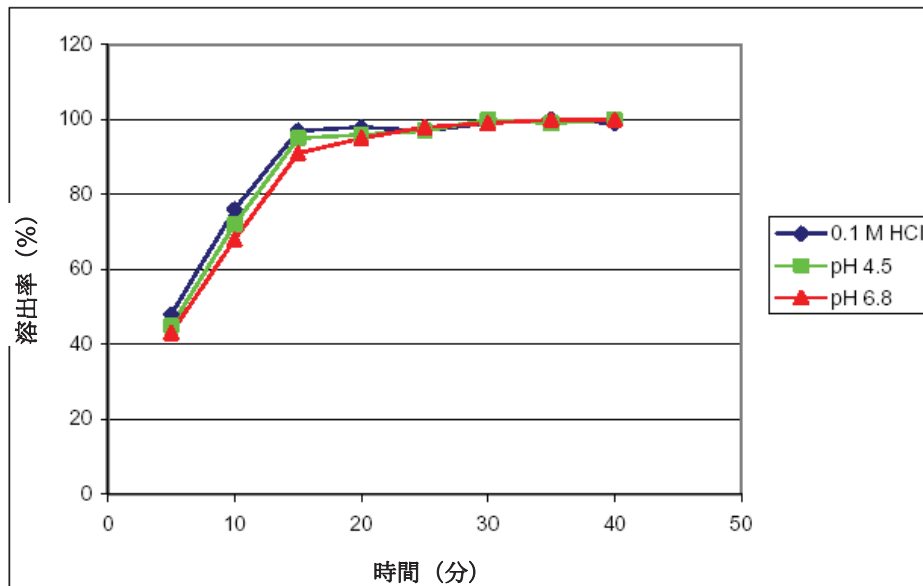


図 10. 異なる pH 下のコモン錠 20 mg の溶出性

2.3.P.2.3 製造工程開発の経緯

本製剤は湿式造粒法により製する。本湿式造粒法の単位工程としては、造粒工程（攪拌混合造粒工程）、乾燥工程（流動層乾燥工程）、整粒工程、混合工程及び打錠工程からなる。

(1) 造粒工程

本製剤の造粒工程としては、攪拌混合造粒機を用い、主薬、賦形剤（マンニトール及び結晶セルロース）及び崩壊剤の部分量（クロスカルメロースナトリウム）の粉末を混合した後、攪拌しながら結合剤（ポビドン）の25%水溶液及び追加量の精製水（10.9mg～11.1mg/錠相当量）を添加し、造粒物を得る工程とした。

小スケール（1kgスケール）での造粒工程の検討結果を表13に示す。

結合剤（ポビドン）の処方量は、処方検討の結果、5%（10mg/錠相当量）を選択したが、当該結合剤の液量のみでは十分な造粒が行えず、乾燥時に顆粒の解砕が発生し、打錠工程における錠剤の質量偏差の変動が大きくなることが確認された。このことから、結合剤を添加後、精製水を追加添加して造粒を進めることとしたが、乾燥工程における微粉化の抑制には、追加精製水量は造粒物の水分が17.5%以上となる量を必要とした（10.9mg/錠相当量）。一方、追加精製水量が、造粒物の水分値として18.5%を超える量となると（11.1mg/錠相当量）、主薬の加水分解物であるデス-エチルエグザンプレイン量の増加及び錠剤とした際の崩壊時間の延長を認める場合があった。このことから、追加精製水の添加量としては10mg/錠相当量（注：10.9mg～11.1mg/錠の範囲）とすることとした（表13参照）。

造粒時間（終点）については、結合剤及び追加精製水の添加後の時間で管理することとした。

表13. 小スケール（1kgスケール）での造粒工程検討結果

検討ロット	A-1	A-2	A-3	B-1	B-2
製造スケール	1kg	1kg	1kg	1kg	1kg
造粒時水分量 (%)	13.5	18	25	17.5	18.5
造粒条件： 造粒時間 ¹⁾	6分	6分	6分	7分	5分
アジテータ周速	3m/s	3m/s	3m/s	5m/s	5m/s
乾燥温度	60℃	60℃	60℃	60℃	60℃
造粒乾燥物水分	1.6%	1.7%	1.8%	1.7%	1.7%
造粒乾燥物中デス-エチルエグザンプレイン量 (%)	0.3%	0.3%	1.5%	0.3%	0.3%
造粒乾燥物粒度分布 ²⁾ <75μm (%)	20	5	5	5	5
錠剤硬度 (平均)	3kp	7kp	5kp	5kg	8.5kp
質量偏差 (RSD) (%)	6.2	2.2	2.4	3.1	2.8
錠剤崩壊時間 (分)	2.0-3.0	3.5-4.5	7.5-8.5	3.0-4.0	5.5-6.5
製剤均一性 (RSD) (%)	4.0	2.3	2.1	2.2	2.3
溶出性 (30分後溶出率)	100	100	99	100	99

※ 1)造粒時間：追加精製水の添加後の造粒時間

2)一部のサンプルを整置し、粒度分布を比較している。(A-1は乾燥中に解砕している)

(编者注)

造粒条件：十分な混合が得られる（経験則含む）4～6m/s 付近の1点固定（垂直は無考察）。
乾燥条件：温度は標準的（と考える）60℃付近の1点固定、流動状態が良好な風量（固定）。

スケールアップについては、同一原理の攪拌混合造粒機を用い、攪拌速度（周速）及び結合剤添加量をほぼ同じとする方法で 25kg スケールの製造について検討を行い、小スケール製造時と同等の品質の造粒物が得られることを確認した（表 1 5 参照）。

なお、攪拌混合造粒時に攪拌速度を遅くした又は造粒時間を短くした場合、顆粒の形成が十分に起こらず打錠時の流動性の低下を示す可能性があること、及び攪拌速度を速くした又は造粒時間を長くした場合、顆粒の形成が強固になり打錠時に十分な成形性が得られない可能性があること、は一般的に知られているが、検討した条件の範囲内であれば（注：結合剤添加速度含む）、問題ない品質の造粒物が得られると考えられた。

（2）乾燥工程

本製剤の乾燥工程としては、流動層乾燥機を用い、前工程で得られた造粒物を流動層乾燥し、造粒乾燥物を得る工程とした。

乾燥条件としては、安定性として錠剤の水分値が 2%以下であることが必要なことから、造粒乾燥物の水分値が 2%以下となる時点乾燥終点とすることとした。

主薬が加水分解を受ける可能性があることから、給気温度に関する検討を行ったが、乾燥温度を高くした場合でも、給気風量が充分で乾燥時間が短くなる場合には、分解物であるデスーエチルエグザンプレインの増加は特に認めず、乾燥温度が低く乾燥時間が長くなるような給気風量の場合にはデスーエチルエグザンプレイン量が増加した。一方、乾燥温度が高く給気風量が多い場合には、造粒乾燥物の解砕が発生し、微粉量が多くなる結果となった。このことから、乾燥温度 60℃、給気風量は約 1 m³/分を設定値とすることとした（表 1 4 参照）。

表 1 4. 小スケール（1kg スケール）での乾燥工程検討結果

検討ロット	C-1	C-2	C-3	C-4
製造スケール	1kg	1kg	1kg	1kg
造粒時水分量 (%)	18	18	18	18
造粒条件： 造粒時間 ¹⁾	6分	6分	6分	6分
アジター周速	4m/s	4m/s	4m/s	4m/s
乾燥温度 (°C)	50	50	70	70
乾燥給気量 (m ³ /分)	0.9	1.1	0.8	1.2
造粒乾燥物水分	1.8%	1.7%	1.7%	1.7%
造粒乾燥物中デスーエチルエグザンプレイン量 (%)	1.5%	0.3%	0.3%	0.3%
造粒乾燥物粒度分布 ²⁾ <75 μm (%)	5	5	5	20
錠剤硬度 (平均)	5kp	7kp	7kp	3kp
質量偏差 (RSD) (%)	2.3	2.9	2.6	5.2

※ 1)造粒時間：追加精製水の添加後の造粒時間

2)一部のサンプルを整置し、粒度分布を比較している。(A-1 は乾燥中に解砕している)

スケールアップについては、同一原理の流動層乾燥機を用い、給気温度は小スケール（1kg）と同じ 60℃、給気風量については、造粒乾燥物の流動状態が良好で、乾燥時間が概ね同じとなる約 20m³/分を設定値とする方法で、25kg スケールの製造について検討を行い、小スケール製造時と同等の品質の造粒乾燥物が得られることを確認した（表 1 5 参照）。

なお、乾燥終点の管理方法としては、得られた造粒乾燥物の水分値を乾燥減量値として測定する方法を採用した。

（3）混合工程

本製剤の混合工程としては、前工程で得られた乾燥物に崩壊剤及び滑沢剤を加え、拡散式混合機で混合し、混合物を得る工程とした。

混合条件としては、使用する拡散式混合機の標準的な回転数での混合時間を、主薬の混合均一性を指標に検討した。その結果、混合時間 3 分～10 分の範囲で RSD が 5%以下となる混合均一性が得られたことから、本検討の範囲内であれば、問題のない混合物が得られると考えられた。（表 1 5 参照）

（4）打錠工程

本製剤の打錠工程としては、前工程で得られた混合物をロータリー式打錠機で打錠し、錠剤を得る工程とした。

打錠条件として、打錠圧及びターンテーブル回転数を、得られる錠剤の硬度、質量偏差及び崩壊性を指標に検討した。その結果、打錠圧 5～9kN、ターンテーブル回転数 30～80rpm の範囲において、5kp 以上の錠剤硬度、10 分以内の崩壊性で質量偏差上も問題のない錠剤が得られたことから、本検討の範囲内であれば、問題のない錠剤が得られると考えられた。

（表 1 5 参照）

以上の結果を元に設定された製造条件を用い、25kg スケールにおいて 3 ロットの安定性試験用製剤が製造され、安定性試験が実施された。（2.3.P.3.3 項及び 2.3.P.3.5 項参照）

表 15. パイロットスケール (25kg スケール) での製造工程検討結果

検討ロット	D-1		E-1	
製造スケール	25kg		25kg	
造粒時水添加量 (%)	17.5		18.5	
造粒条件： 造粒時間	7分		5分	
アジテータ周速	4m/s		6m/s	
乾燥温度	55℃		65℃	
乾燥給気量 (m ³ /分)	20→15		20→15	
乾燥時間 (サンプリング)	60分	70分	50分	60分
造粒乾燥物水分	1.8%	1.6%	1.9%	1.7%
造粒乾燥物中テースエチルエグザンプレイン量 (%)	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
造粒乾燥物粒度分布 <75 μm (%)	5	5	5	5
造粒乾燥物流動係数	0.8	0.8	0.8	0.8
混合均一性 (RSD)		2.8%		3.2%

※D-1 は乾燥 60 分、 E-1 は乾燥 50 分の段階でサンプリングし、乾燥物の物性を評価した

検討ロット	D-1-1	D-1-2	D-1-3	E-1-1	E-1-2	E-1-3
打錠条件 平均打錠圧	5kN	7kN	9kN	5kN	7kN	9kN
質量偏差 (RSD)	1.8	2.5	2.7	2.4	2.1	2.8
錠剤硬度 (平均)	6kp	7kp	8kp	6kp	7kp	8kp
錠剤崩壊時間 (分)	3-4	4-5	5-6	3-4	4-5	5-6

検討ロット	D-1-2			E-1-2		
打錠条件 平均打錠圧	7kN			7kN		
回転数 (打錠は実機にて)	30rpm	50rpm	80rpm	30rpm	50rpm	80rpm
質量偏差 (RSD) (%)	2.2	3.1	3.8	2.4	2.9	3.9
錠剤硬度 (平均)	7.5kp	7kp	6.5kp	7.5kp	7kp	6.5kp
錠剤崩壊時間 (分)	4.5-5.5	4-5	3.5-4.5	4.5-5.5	4-5	3.5-4.5

(編者注)

安定性試験用製剤として、25kg スケールで 3 ロットの製造を別途行い、得られた造粒乾燥物の品質に問題なかったことが確認されていることとする。

また、パイロットスケールへのスケールアップ検討は、上記安定性試験用製剤及び pivotal な治験薬の製造前に実施されていることとする。

2.3.P.2.4 容器及び施栓系

コモン錠の開発段階において、容器及び施栓系を検討した。その結果、透明、無色 Aclar UltRx 2000 フィルムを用いたブリスター包装が選択され、申請用安定性試験サンプルの包装に使用した (2.3.P.2.8 安定性参照)。

安定性試験の結果、選択した容器施栓系は安定性、適合性、安全性および機能性の面で問題なく、コモン錠への使用が適切であることが示された。容器・施栓系の詳細は 2.3.P.7 容器および施栓系で記述する。

(1) 安定性

コモン錠は、高温及び高湿度条件下では主薬が加水分解され、不純物としてデスーエチルエグザンプレインを生成する。安定性試験の結果、Aclar UltRx 2000/アルミニウム箔ブリスター包装を施した製剤は、加速条件 (40°C/75%RH) 下、6ヶ月保存後のデスーエチルエグザンプレインの生成率は 0.1%未満であり、コモン錠を効果的に保護することが証明された。なお、エグザンプレイン塩酸塩は光に対しては安定であるため、不透明あるいは着色ブリスター包装は必要無いと判断した。

(2) 適合性

使用したブリスター素材は欧州薬局方に適合する。研究報告は 2.3.P.8.1 に記載した。

(3) 安全性

使用する全ての包装材料は、21 CFR 174-186 の“Generally Recognised as Safe” (GRAS) あるいは“suitable for direct and indirect with food”に表示されており、安全上の問題は無い。各々の包装材の詳細は Section 3.2.P.7 容器・施栓系に記述する。

(4) 機能性

コモン錠の容器・施栓系は、3.2.P.8 安定性に示した安定性試験の結果が示すように、製剤の品質を使用期間中適切に保護するように設計されている。

2.3.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴

出発原料の生物学的要件は、申請書記載の公定規格に従ってモニターされる。造粒工程に使用される水は、日本薬局方の精製水の品質を有するものである。

2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

本項目は、本製剤は該当しない。

2.3.P.3 製造**2.3.P.3.1 製造業者**

本品はピルタウン株式会社 タブラス工場にて製造する予定である。実施する製造工程は、原料調達、原料受け入れ検査、秤量、造粒、乾燥、整粒、混合、打錠、包装、表示、保管、試験を予定している。

<製造所所在地>

ピルタウン株式会社 タブラス工場

〒XXX-XXXX ○○県○○市○○○○ ○-○

2.3.P.3.2 製造処方

本品の実生産工程を反映したパイロットスケールにおける製造処方および実生産で予定している製造処方を表16に示した。

表16. コモン錠のパイロットスケールにおける製造処方および実生産で予定している製造処方

工程	成分名	規格	基本処方	パイロットスケールでの仕込量	実生産予定標準仕込量
造粒 乾燥	エグザンプレイン塩酸塩 ¹⁾	別紙規格	21.46mg	2.683kg	26.825kg
	マンニトール	日局	80.00mg	10.000kg	100.000kg
	結晶セルロース	日局	78.54mg	9.818kg	98.175kg
	ポビドン ²⁾	日局	10.00mg	1.250kg	12.500kg
	クロスカルメロース ナトリウム	薬添規	3.00mg	0.375kg	3.750kg
	精製水	日局	30.00mg	3.750kg	37.500kg
	顆粒		193.00mg	24.125kg	241.25kg
混合 打錠	クロスカルメロース ナトリウム	日局	3.00mg	0.375kg	3.750kg
	ステアリン酸マグネシウム	日局	4.00mg	0.500kg	5.000kg
	錠剤		200.00mg	25.000kg	250.00kg

※精製水は乾燥工程で除去される。

1)エグザンプレインフリーベースとして 20mg

2)ポビドンのK値は30である。

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロール

パイロットスケール(12.5万錠/バッチ)で製造した製造工程の実績を記載する。また、この実績を元に、実生産スケール(125万錠/バッチ)で予定している製造工程を記載する。なお、実生産スケールにおける製造工程のプロセスパラメータは、実生産バリデーションでの検討およびその結果により変更することがある。

<パイロットスケールでの製造工程>

(1) 第一工程 (造粒工程)

エグザンプレイン塩酸塩 2.683kg、マンニトール 10.000kg、結晶セルロース 9.818kg 及びクロスカルメロースナトリウム 0.375kg を高速攪拌造粒機 (100L) に投入し、アジテータ 300 回転/分 (周速 5m/s)、チョッパー3000 回転/分で3分混合した。その後、混合粉体をアジテータ 300 回転/分 (周速 5m/s)、チョッパー3000 回転/分で攪拌しながら、ポ

ビドン水溶液（注）5.000kg を滴下速度 1.5kg/分で添加した後、同じ攪拌速度で 6 分造粒を行った。これを整粒機（コーミル、スクリーン径 3mmφ）に通して、造粒品を得た。

（注）ポビドン水溶液：精製水 3.750kg にポビドン 1.250kg を入れ、攪拌して溶解した。

（2）第二工程（乾燥工程）

第一工程で得た造粒品を、流動層乾燥機に投入し、入り口温度 60℃、風量 20→15m³/分にて乾燥した（乾燥時間は 60 分）。これを整粒機（コーミル、スクリーン径 1mmφ）に通して、造粒乾燥品を得た。

（3）第三工程（混合工程）

第二工程で得た造粒乾燥品を、拡散式ミキサー(100L)に入れ、クロスカルメロースナトリウム 0.375kg を添加し 30 回転/分で 10 分混合した。さらに、ステアリン酸マグネシウム 0.500kg を添加し 30 回転/分で 3 分混合した。

（4）第四工程（打錠工程）

第三工程で得た打錠用粉体をロータリー式打錠機にて、錠剤質量 200mg(目標値)、打錠圧 7kN（目標値）にて打錠した。

（5）第五工程（包装工程）

第四工程で得た錠剤を、PTP 包装機を用いて 120℃で成形したポリフルオロトリクロロエチレン（商品名：Aclar UltRx2000）フィルムに錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして 190～210℃で加熱シールした後、シール品を裁断して PTP シートとした。

パイロットスケールでの製造工程の概略を図 1 1 に示す。

品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach Mock 第二部

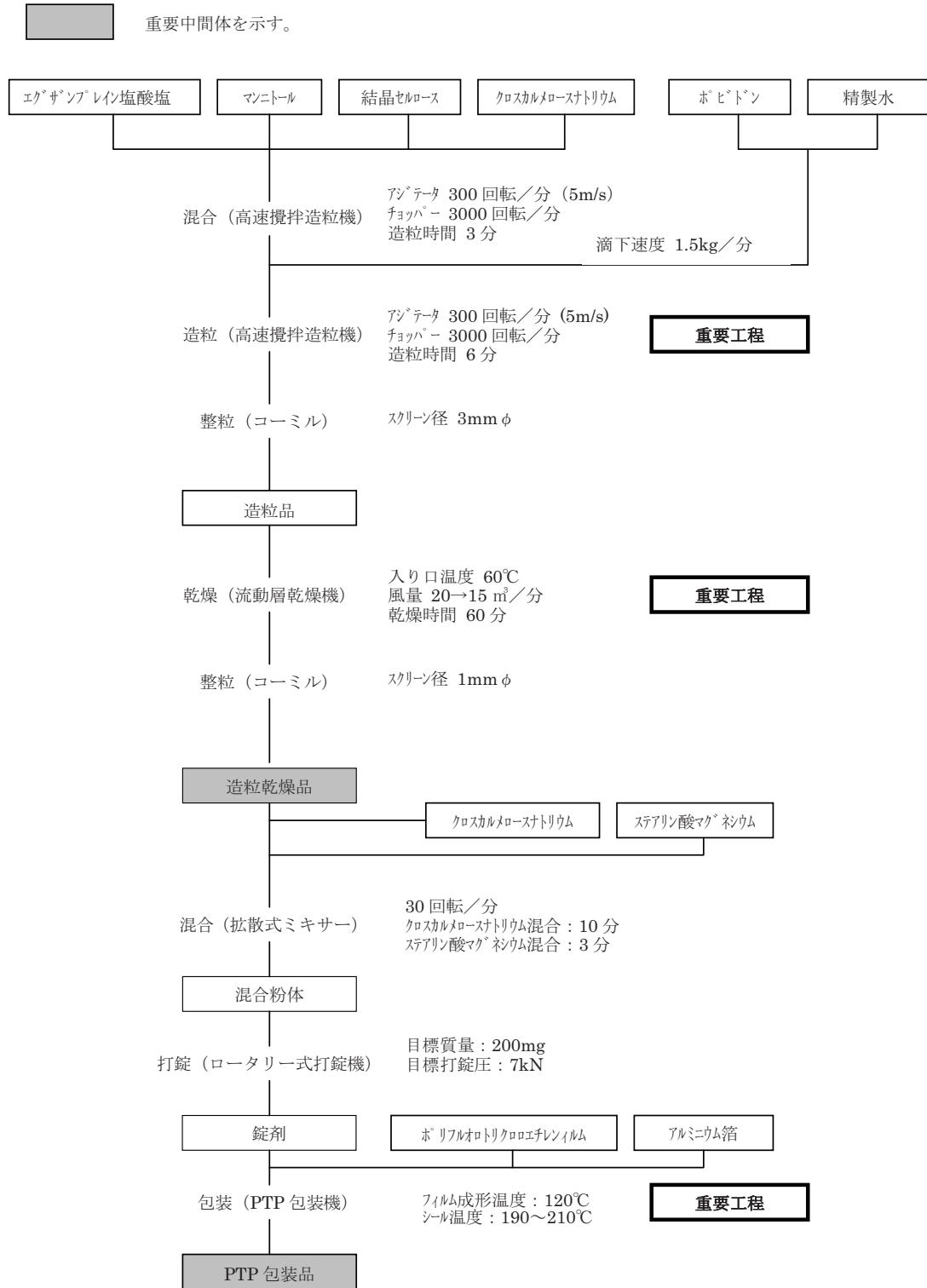


図11. コモン錠のパイロットスケールでの製造方法の概略

＜実生産スケールでの製造工程＞

本製造工程は、パイロットスケールの実績を基に、実生産で予定している製造工程を記載する。実生産スケールにおける製造工程のプロセスパラメータは、実生産バリデーションでの検討およびその結果により変更することがある。また、品質に大きな影響を与えないプロセスパラメータについては、実生産スケールの段階で、適宜調整を行うものとし、ここでの記載を省略した。

(1) 第一工程 (造粒工程)

エグザンブレイン塩酸塩 26.825kg、マンニトール 100.000kg、結晶セルロース 98.175kg 及びクロスカルメロースナトリウム 3.750kg を高速攪拌造粒機 (400L) に投入し、混合する。その後、混合粉体をアジテータ 150 回転/分 (設定値、周速 5m/s)、チョッパー3000 回転/分 (設定値) で攪拌しながら、ポビドン水溶液 (注) 50.000kg を滴下速度 10~20kg /分で添加した後、同じ攪拌速度で 6 分 (設定値) 造粒を行う。これを整粒機に通して、造粒品を得る。

(注) ポビドン水溶液：精製水 3.750kg にポビドン 1.250kg を入れ、攪拌して溶解した。

(2) 第二工程 (乾燥工程)

第一工程で得た造粒品を、流動層乾燥機に投入し、入り口温度 55~65℃、風量 60~100 m³/分にて乾燥する (予定乾燥時間は 60 分)。これを整粒機に通して、造粒乾燥品を得る。

(3) 第三工程 (混合工程)

第二工程で得た造粒乾燥品を、拡散式ミキサー(100L)に入れ、クロスカルメロースナトリウム 3.750kg を添加し混合する。さらに、ステアリン酸マグネシウム 5.000kg を添加し混合する。

(4) 第四工程 (打錠工程)

第三工程で得た打錠用粉体をロータリー式打錠機にて、錠剤質量 200mg (目標値)、打錠圧 7kN (目標値) にて打錠する。

(5) 第五工程 (包装工程)

第四工程で得た錠剤を、PTP 包装機を用いてポリフルオロトリクロロエチレン (商品名：Aclar UltRx2000) フィルムに錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして 190~210℃で加熱シールした後、シール品を裁断してPTPシートとした。

実生産スケールでの製造工程の概略を図 1 2 に示す。

(編者注) 実生産スケールでの製造方法は予定を記載し、実生産バリデーションで申請資料・承認申請書記載の運転パラメータの変更をする必要がある場合は、申請資料と承認申請書を適合性調査 (査察) までに差し替えるものとした。

品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach Mock 第二部

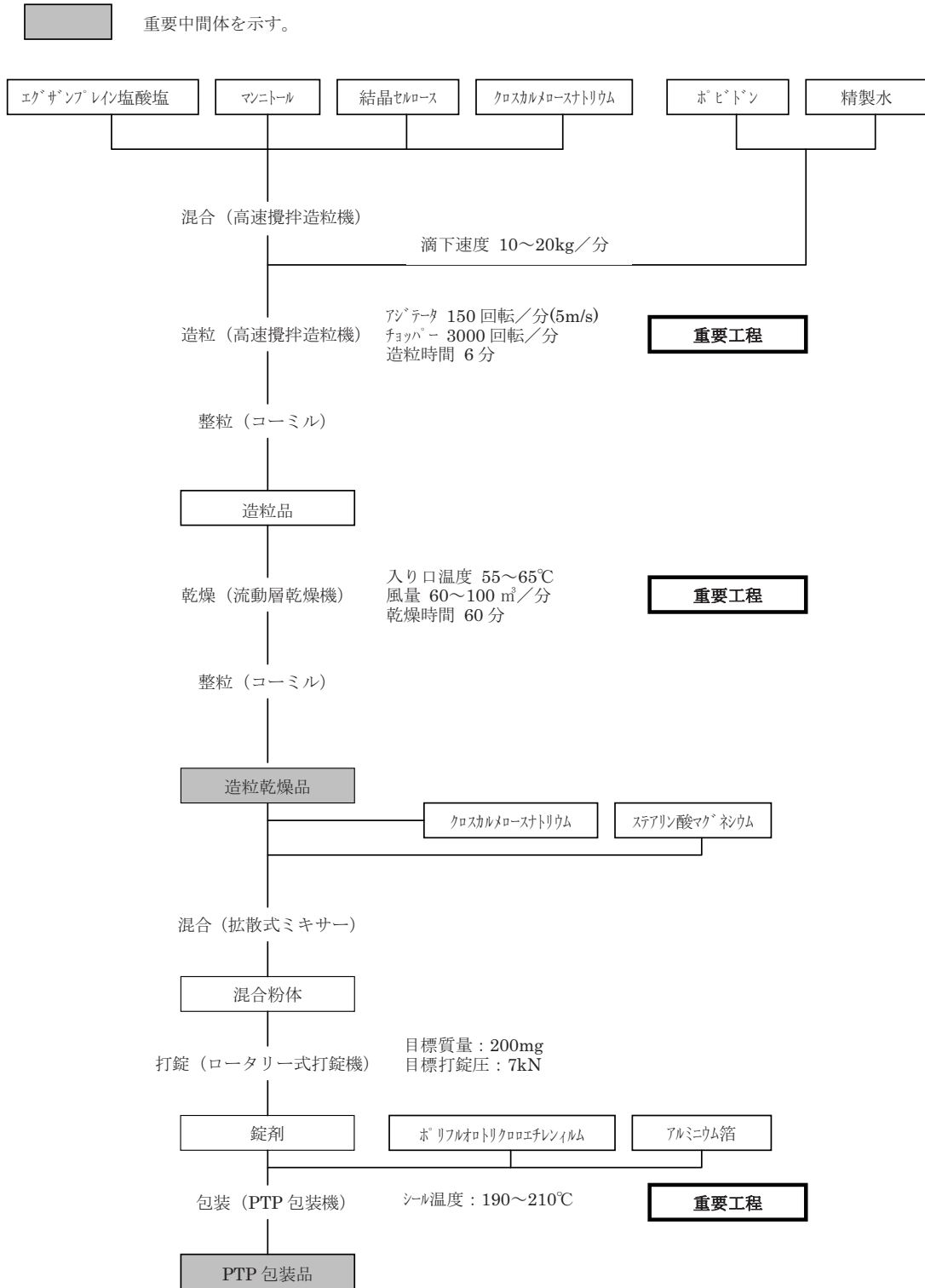


図 1 2. コモン錠の実生産スケールでの製造方法の概略 (予定)

2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

以下に示す工程を重要工程と位置付け、得られる中間製品の品質を下記の通り確認した。

(1) 重要工程及び重要中間体

重要品質特性の推定、重要工程・重要パラメータの推定 (2.3.P.2.2.1.6) 及び重要品質特性の管理戦略 (2.3.P.2.2.1.7) に示した評価結果を考慮して、重要工程および重要中間体の管理について、以下のように設定した。

<重要工程>

- 第一工程 造粒工程
- 第二工程 乾燥工程
- 第五工程 包装工程

<重要中間体の管理>

第一工程・第二工程 (造粒乾燥品の水分率)

工程試料につき、赤外式水分計で水分率を測定するとき、1.5~2.0%である。

(2) 重要工程及び重要中間体の選定理由

コモン錠は、経口の固形製剤であり、目標製品品質プロファイルの品質特性の中でも、有効性・安全性に直接影響を及ぼす溶出性と分解生成物、固形製剤の基本的な品質特性である製剤均一性と安定性を、製品の重要品質特性として挙げた。

2.3.P.2.2.1.7 で示した、パラメータ・品質特性相関表による解析の結果、コモン錠の製造工程では下記のパラメータを制御し管理することが、重要品質特性の維持に必須であると考えられた。

- ① 原料・造粒：精製水 (造粒工程で使用する水分量)
- ② 乾燥：入り口温度、風量、乾燥時間
- ③ 包装：ブリスター包装の気密性の担保となるヒートシール温度

これらのパラメータを含む工程 (造粒工程、乾燥工程、包装工程) を、重要工程と位置付け、それぞれを表 17 のように管理することが妥当とした。

表 1.7. 重要プロセスパラメータの管理戦略

工程	項目	理由	管理戦略
造粒	造粒時水添加率	主薬の分解への影響及び造粒物の流動性への影響があり、粉体に対して適切な水分量に制御する必要がある。	結合液添加量の管理幅設定
	結合液供給速度	主薬の分解への影響及び造粒物の流動性への影響があり、結合液供給速度を適切な範囲に制御する必要がある。	結合液の滴下速度の管理幅を設定
乾燥	入り口温度	主に主薬の分解への影響あり。	乾燥時の入り口温度の管理幅を設定
	風量	主に造粒物の粒度に起因する流動性への影響あり。	乾燥時の風量の管理幅を設定
	最終水分率	主に製剤の安定性への影響があり、最終水分率を一定水分率以下に抑える必要がある。	適切な乾燥時間を設定するが、造粒乾燥品の品質確認のため工程管理で乾燥後の水分率を測定し管理する。
包装	シール温度	製剤中水分率が増加すると安定性への影響があるため、包装シールが確実に行われる必要がある。	PTP 包装のシール温度を管理する。

2.3.P.3.5 プロセスバリデーション/プロセス評価

パイロットスケール(12.5 万錠/ロット)で製造した安定性評価用ロット(ロット番号: EXP001、EXP002、EXP003)の製造実績を以下に示す。各工程の評価項目並びに評価結果は次の通りであった。

(1) 第一工程、第二工程 (造粒工程、乾燥工程)

パイロットスケールでの 3 ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール (2.3.P.3.3) に示した操作条件で造粒し、続いて乾燥・整粒を実施した。

その結果、いずれのロットの造粒乾燥品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた (表 1.8)。特に、主薬の分解率及び造粒物の流動性に影響を及ぼす工程パラメータである造粒工程での結合液量と結合液添加速度、及び乾燥工程での入り口温度と風量は、パイロットスケールで十分安定してコントロールできることを確認した。

表18. パイロットスケールにおける造粒、乾燥条件と造粒乾燥品の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003
造粒	アジテータ回転数	300 回転/分	300 回転/分	300 回転/分
	(アジテータ周速)	5m/s	5m/s	5m/s
	チョッパー回転数	3000 回転/分	3000 回転/分	3000 回転/分
	造粒時間	6.0 分	6.0 分	6.0 分
	結合液量	4.95kg	5.01kg	5.05kg
	結合液添加速度	1.44kg/分	1.50kg/分	1.55kg/分
乾燥	入り口温度	58~62°C	57~63°C	58~62°C
	風量	20→15 m ³ /分	20→15 m ³ /分	20→15 m ³ /分
	乾燥時間	60 分	60 分	60 分
造粒乾燥品の評価	最終水分率	1.8%	1.7%	1.9%
	微粉画分比率 (%) ¹⁾	8%	7%	6%
	平均主薬含量 (対理論値%)	99%	100%	101%
	主薬含量のバラツキ (CV)	2.4%	2.3%	2.3%
	不純物量 ²⁾	0.5%	0.5%	0.7%

※1) 微粉画分比率(%): ふるい分け法により試験を行うとき 200 メッシュパス(75 μ m 以下)の粒度の造粒物質量/全体造粒物質量

2) デスーエチルエグザンプレインの含量

(2) 第三工程 (混合工程)

パイロットスケールでの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール(2.3.P.3.3)に示した操作条件で混合した。

その結果、いずれのロットの混合品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた。

表19. パイロットスケールにおける混合条件と混合品の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003
混合 ¹⁾	回転数	30 回転/分	30 回転/分	30 回転/分
	混合時間	10 分	10 分	10 分
混合 ²⁾	回転数	30 回転/分	30 回転/分	30 回転/分
	混合時間	3 分	3 分	3 分
混合品の評価	平均主薬含量 (対理論値%)	99%	100%	101%
	主薬含量のバラツキ (CV)	2.4%	2.0%	2.1%

※ 1) クロスカルメロースナトリウム混合

2) ステアリン酸マグネシウム混合

(3) 第四工程 (打錠工程)

パイロットスケールでの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール(2.3.P.3.3)に示した操作条件で打錠した。

その結果、いずれのロットの混合品においても良好な品質が確保でき、経時的な品質の均質性やロット間での再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた。

表20. パイロットスケールにおける打錠条件と錠剤の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003	
打錠	予圧	5kN	5kN	5kN	
	本圧 (打錠圧)	7kN	7kN	7kN	
	回転数	50 回転/分	50 回転/分	50 回転/分	
錠剤の評価	開始時	外観	良好	良好	良好
		質量	198.9mg	199.5mg	201.3mg
		硬度	6.5kp	6.9kp	7.2kp
		主薬含量	98%	100%	102%
	1時間後	外観	良好	良好	良好
		質量	199.3mg	199.8mg	201.4mg
		硬度	6.7kp	7.0kp	7.3kp
		主薬含量	98%	100%	102%
	2時間後	外観	良好	良好	良好
		質量	199.7mg	200.0mg	200.7mg
		硬度	6.8kp	7.0kp	7.1kp
		主薬含量	99%	100%	101%
	3時間後	外観	良好	良好	良好
		質量	200.2mg	200.5mg	200.8mg
		硬度	7.0kp	7.2kp	7.1kp
		主薬含量	99%	100%	101%
	終了時	外観	良好	良好	良好
		質量	200.2mg	200.3mg	201.0mg
		硬度	7.0kp	7.0kp	7.3kp
		主薬含量	99%	100%	101%
	崩壊時間		3.5分	3.4分	3.4分
	溶出試験	30分後	99%	99%	100%

※ 外観：スティッキング、キャッピングの有無を目視で確認。

質量、硬度、主薬含量：6錠の測定結果の平均。

崩壊時間：日局崩壊試験法（水、37℃、補助盤なし）での6錠の崩壊時間の平均。

溶出試験：規格及び試験方法の溶出試験。

(4) 第五工程 (包装工程)

パイロットスケールでの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール(2.3.P.3.3)に示した操作条件で包装した。

その結果、いずれのロットの混合品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメータが妥当であることが確認できた。特に、安定性に影響を及ぼす工程パラメータであるシール温度については、パイロットスケールで十分安定してコントロールできることを確認した。

また、包装品の安定性についても、40°C/75%RHでの6ヶ月間の保存、25°C/60%RHでの1年間の保存において、品質の劣化は認められず、包装設計が妥当であることを確認できた(2.3.P.8参照)

表2.1. パイロットスケールにおける包装条件と包装品の評価結果

工程・評価	運転パラメータ、評価項目	EXP001	EXP002	EXP003
包装	フィルム成形温度	121°C	123°C	121°C
	シール温度	203°C	205°C	195°C
包装品の評価	外観	良好	良好	良好
	リークテスト	合格	合格	合格

以上の結果より、設定したコモン錠のパイロットスケールでの製造工程、製造条件により、安定して目標製品品質プロファイルおよび暫定規格を満たす製剤が製造できることを確認した。