

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。

- ③ 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。
- ④ 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

「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。

- ・ 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。
- ・ 重要工程パラメータ : 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。

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	標的製品プロファイル (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。

(参考資料) 今後の検討事項

(編者注) 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、Minimal Approach の検討フロー (例) (p3 参照) にあわせて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 Q8R の 3 項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. エグザンプレイン錠の処方 (20mg 錠)

配合目的	規格	成分名	配合量
有効成分	別紙規格	塩酸エグザンプレイン	21.46mg <sup>1)</sup>
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 <sup>2)</sup>	10.00mg
崩壊剤	薬添規	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 <sup>3)</sup> /AL <sup>4)</sup>

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、高度に水溶性であり、化学的に高純度の結晶で、固体で安定性が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

塩酸エグザンプレインの溶解度は 37℃ で約 5 mg/mL である。塩酸エグザンプレインの溶出性を 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℃ の水溶液で 10.1)

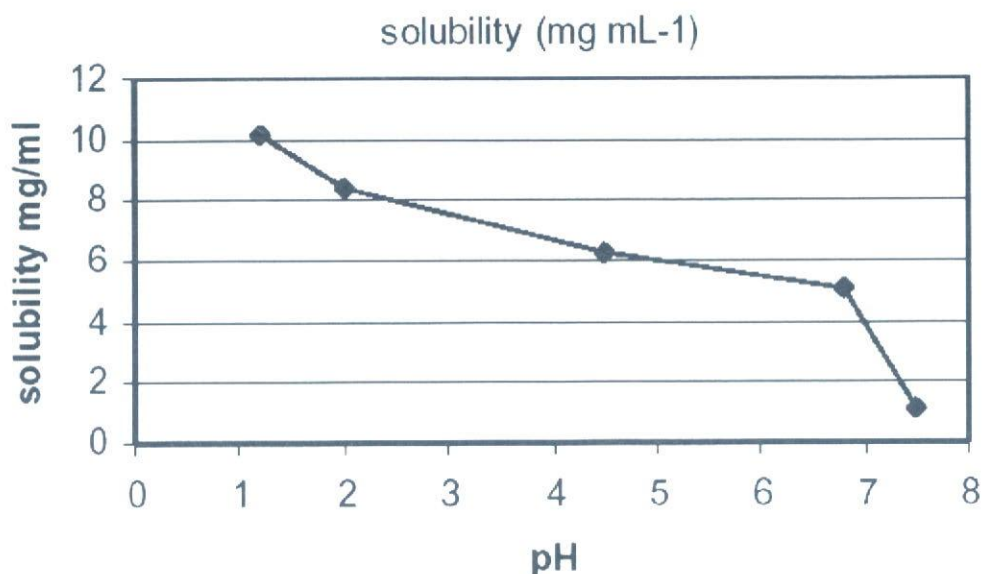


図1. 塩酸エグザンブレインの各種pHのバッファー水溶液への溶解度

塩酸エグザンブレインの投与量溶解容積（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、塩酸エグザンブレインは高溶解性物質と考えてよい。

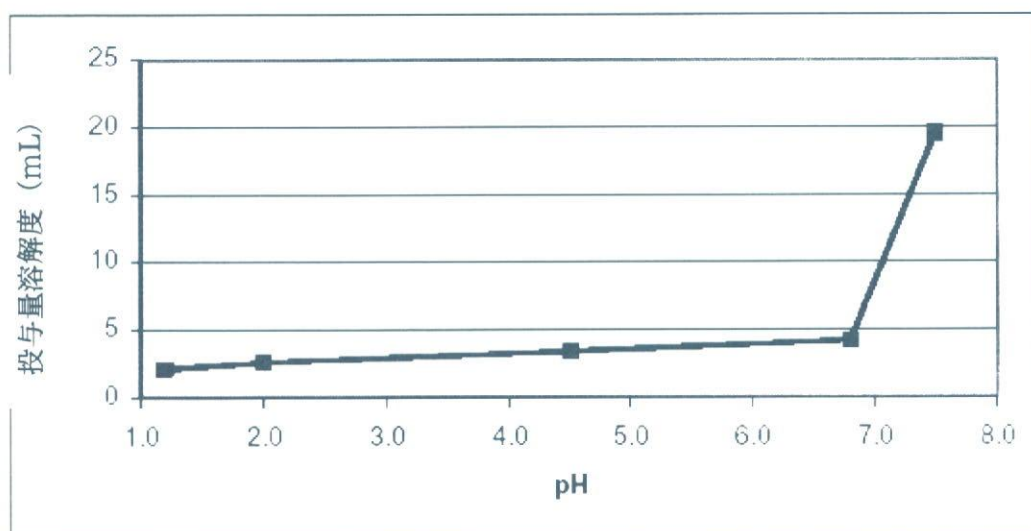


図2. 水溶性バッファー37°Cの塩酸エグザンブレインの投与量溶解度プロット

### (3) 粒子径

塩酸エグザンブレインの粒子径分布の工程特性、錠剤の均一性及び *in vitro* 溶出性への影響を検討した。塩酸エグザンブレイン原薬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。

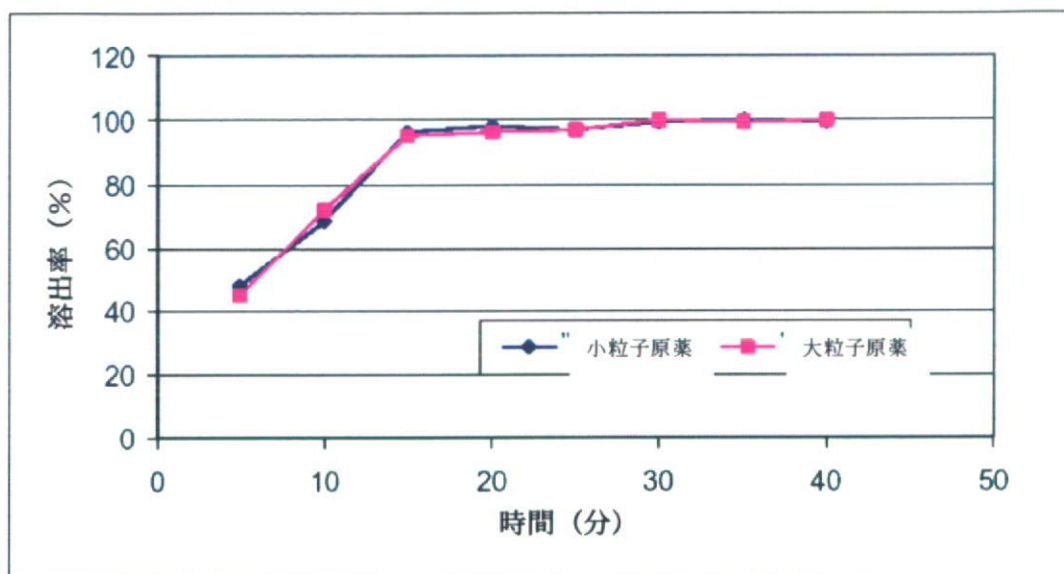


図 3. 異なった粒子径分布の原薬から製造された塩酸エグザンプレイン錠の溶出性プロファイル (pH 6.8、50 rpm、パドル)

#### (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、塩酸エグザンプレイン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。塩酸エグザンプレイン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。

塩酸エグザンプレイン結晶が針状構造のため、かさ密度は低い (<0.2 g/cm<sup>3</sup>)。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、塩酸エグザンプレイン原薬は、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、塩酸エグザンプレイン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、塩酸エグザンプレイン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

塩酸エグザンプレイン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℃/20% RH 及び 50℃/80% RH)で1週間までの間評価した。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、塩酸エグザンプレインの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℃/20%RH(開栓)	50℃/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% w/w 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、及び重量補正成分として扱い、添加濃度は39% w/w 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%w/w を選択した。ポビドンは、造粒中に25% w/w 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% w/w 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% w/w 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ため、この濃度を採用した。

(編者注) 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 標的製品プロファイル (Target Product Profile)

塩酸エグザンプレイン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（引用を記載）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、速崩壊・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に示す事項を標的製品プロファイルとして設定した。

表3. エグザンプレイン錠の標的製品プロファイル

投与剤形及び投与経路	錠剤（速崩壊・速吸収型）、経口
性状	丸凸状未被覆錠 （錠剤重量は200～300mg、大きさは8～9mmφ）
確認試験	塩酸エグザンプレインを認める
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	細菌数 1000cfu/g 以下、真菌数 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℃/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。

（编者注）標的製品プロファイルは、製剤の望ましい品質、ひいては安全性およ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。この標的製品プロファイルが製剤開発の設計の基盤となる。

標的製品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
- ・ 開発中の製剤剤形からみた適切な薬効成分の放出／送達特性および薬物動態特性（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）  
（ICH Q8R (Annex) より引用）

ここでの標的製品プロファイルは、薬物の有効性・安全性に対する特性、対象疾患に対する製剤の想定使用状況、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

エグザンプレイン錠の開発を行うにあたり、標的製品プロファイル（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

エグザンプレイ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。

塩酸エグザンプレイン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。

塩酸エグザンプレイン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、エグザンプレイン錠の標的製品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、錠剤重量に対し3%w/w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、塩酸エグザンプレイン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、経験的な数値を元にし、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	塩酸エグザンプレイン	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% w/w (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		200～300mg (錠剤大きさは8～9mmφの丸凸錠)

#### （2）製造プロセス

塩酸エグザンプレイン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。

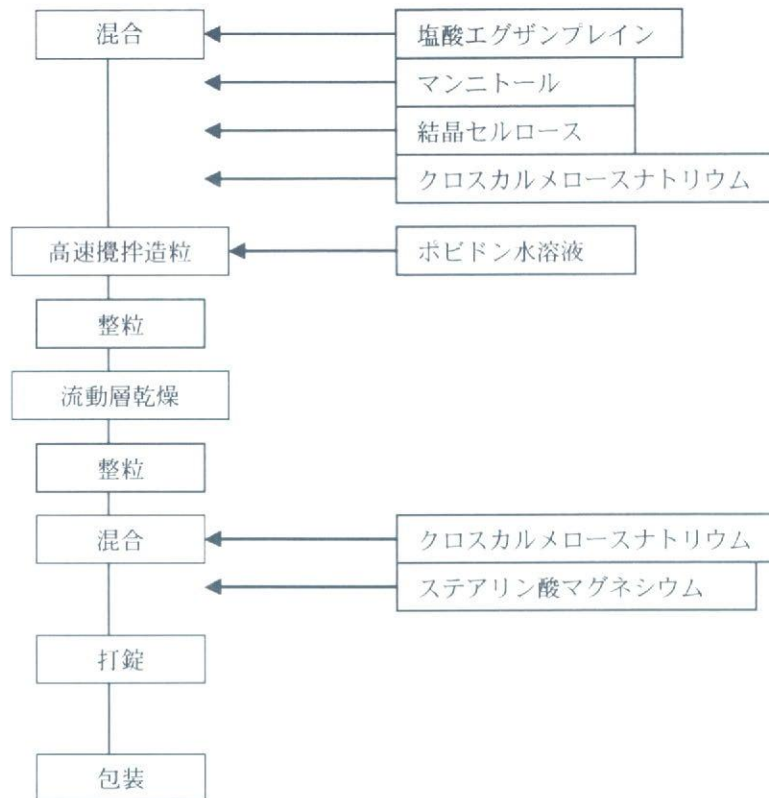


図4. 開発初期に提案した製造プロセスの概要

### (3) 包装設計

塩酸エグザンプレインの製剤は、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、標的製品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、初めに塩酸エグザンプレイン錠の処方・製造法の原案に対し、標的製品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、標的製品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、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. エグザンプレイン錠の標的製品プロファイルと推定した重要品質特性（ペースト部）

投与剤形及び投与経路	錠剤（速崩壊・速吸収型）、経口
性状	丸凸状未被覆錠 （錠剤重量は 200～300mg、大きさは 8～9mm φ）
確認試験	塩酸エグザンプレインを認める
定量	20 mg ± 5% エグザンプレインフリーベース
分解生成物（重要）	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（重要）	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（重要）	局方規格に適合
微生物限度	細菌数 1000cfu/g 以下、真菌数 100cfu/g 以下、特定微生物を検出しない。
安定性（重要）	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。

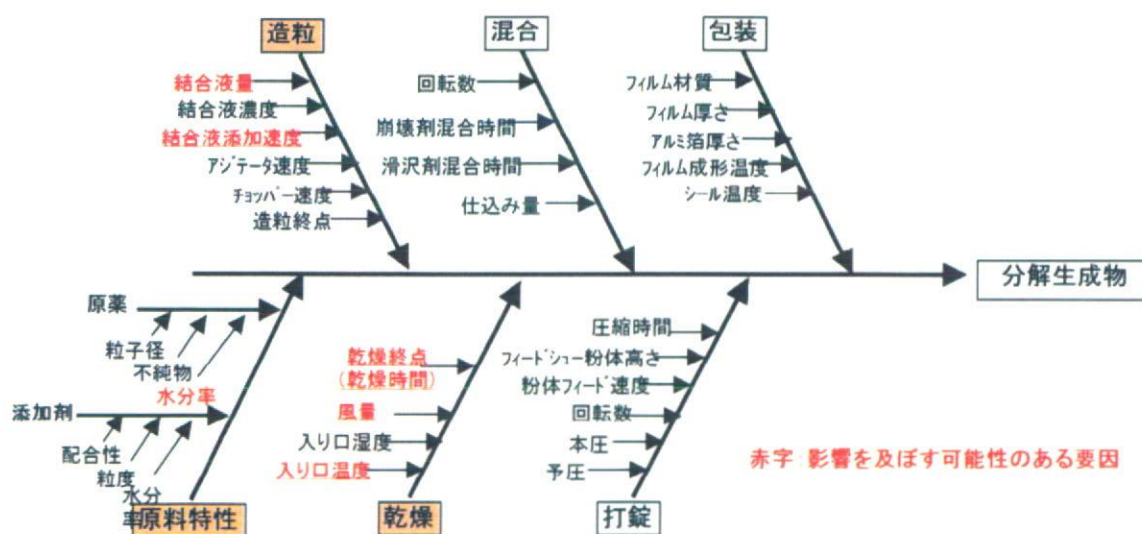


図5-1. 特性要因図：分解生成物に影響を及ぼす可能性のある要因

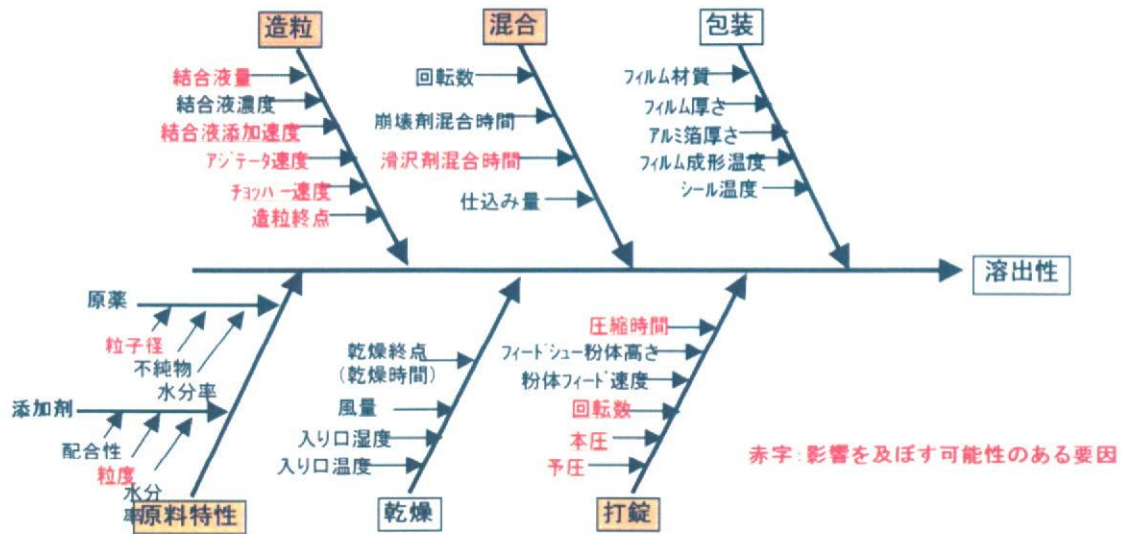


図5-2. 特性要因図：溶出性に影響を及ぼす可能性のある要因

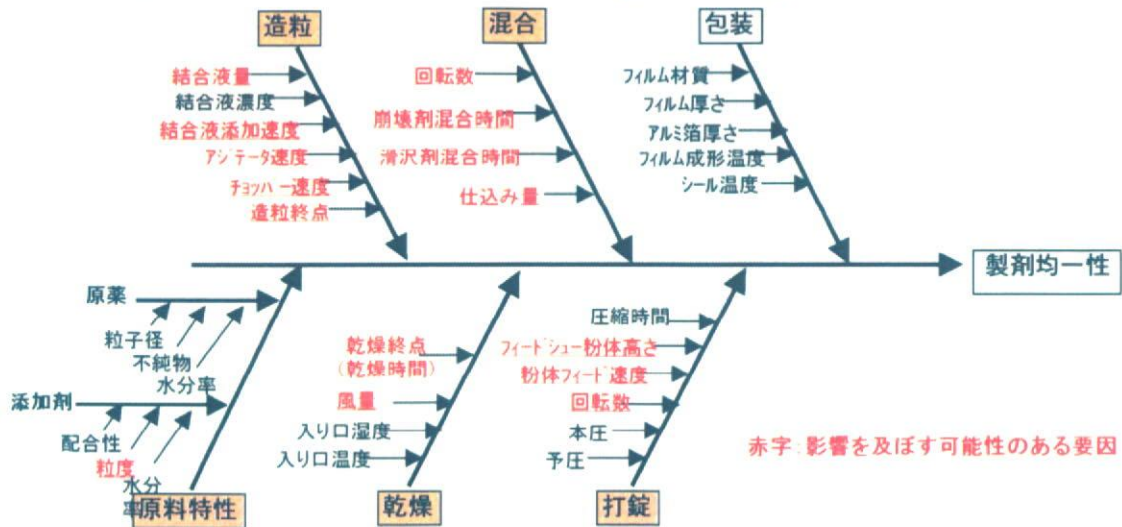


図5-3. 特性要因図：製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因

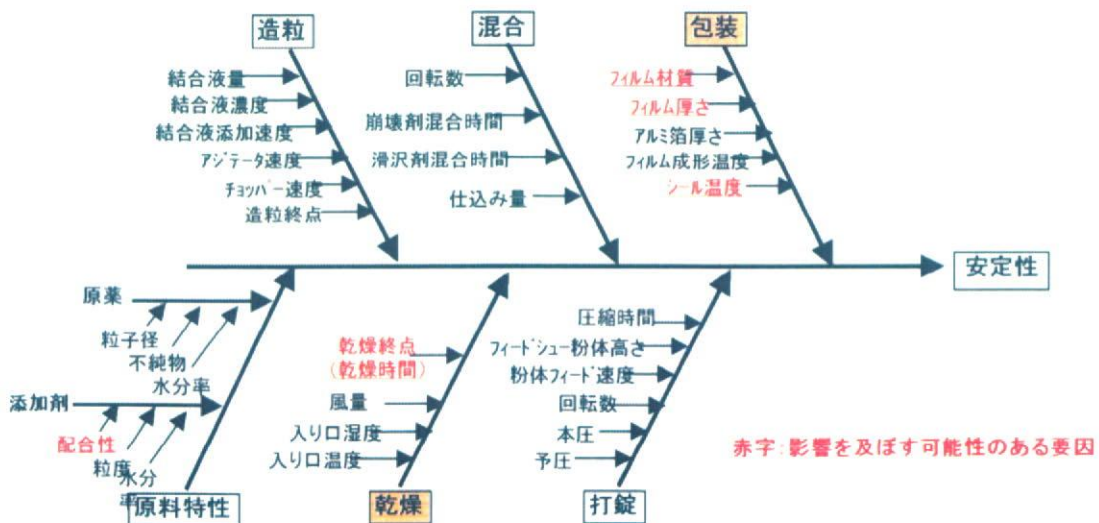


図5-4. 特性要因図：安定性に影響を及ぼす可能性のある要因

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（特に標的製品プロファイル）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. 推定された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、標的製品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重要品質特性として特定し、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 (Handbook of Pharmaceutical Excipients p376 4th Edition (2003), Pharmaceutical Press, edited by R C Rowe, P J Sheskey 及び P J Weller)、塩酸エグザンプレインとの配合安定性も良好であったため、エグザンプレイン錠の滑沢剤として選定した。

エグザンプレイ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、エグザンプレイン錠のステアリン酸マグネシウムの添加量は 2%w/w に設定することとした。

図6. 異なる滑沢剤添加量での塩酸エグザンプレイン錠の打錠プロファイル

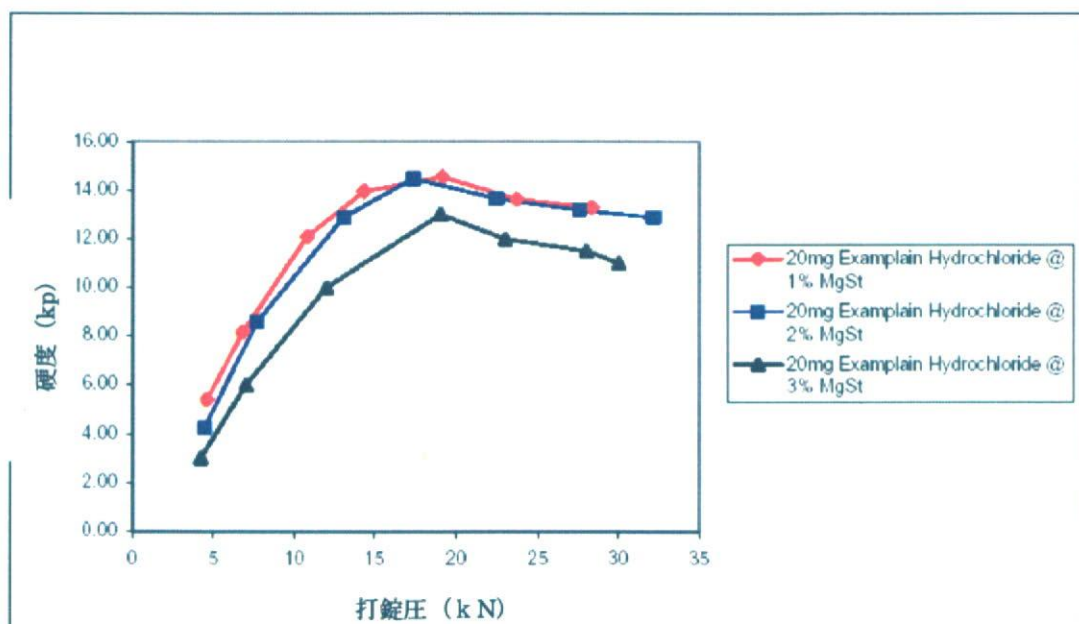
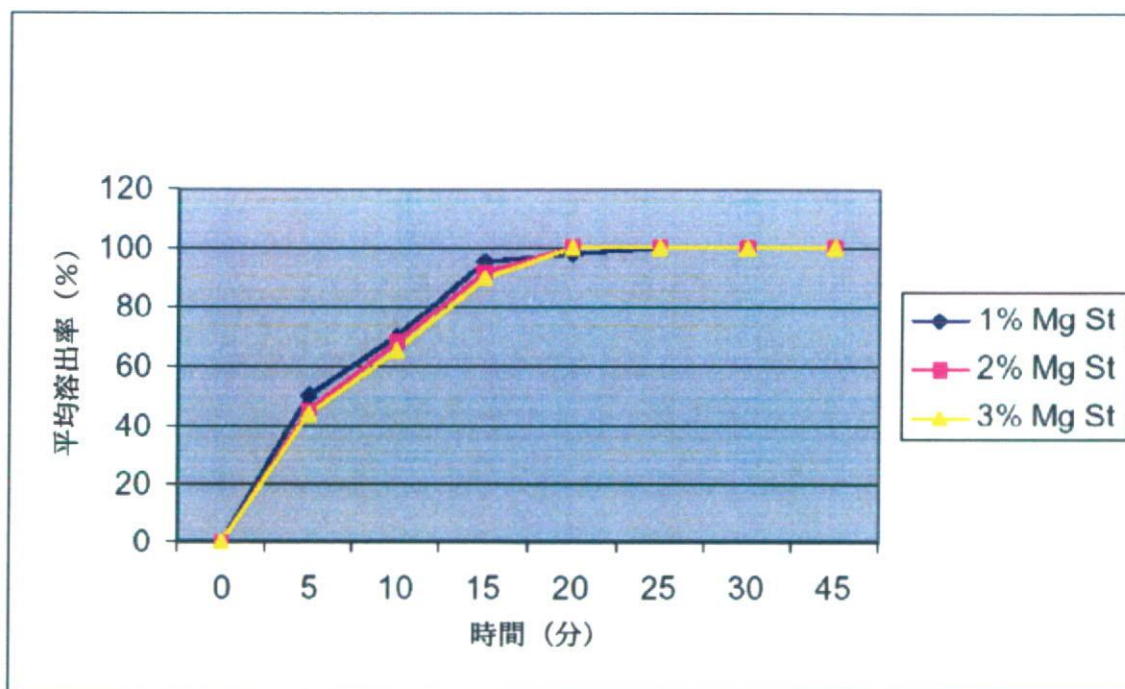


図7. 異なる滑沢剤添加量での塩酸エグザンプレイン錠の溶出性プロファイル (pH6.8)



### (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%w/w 水溶液として造粒中に添加）。

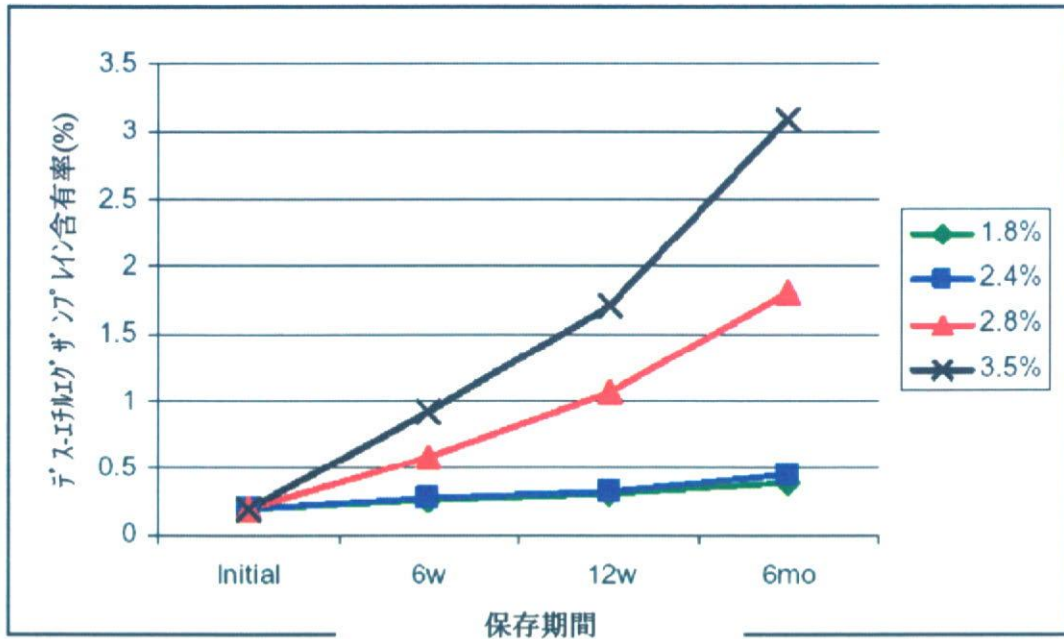
この結果より、ポビドンの製剤中での濃度は 5%w/w に設定することとした。

### (3) 包装材料の選択

予備製剤安定性試験によって、塩酸エグザンプレイン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℃/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）。

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。

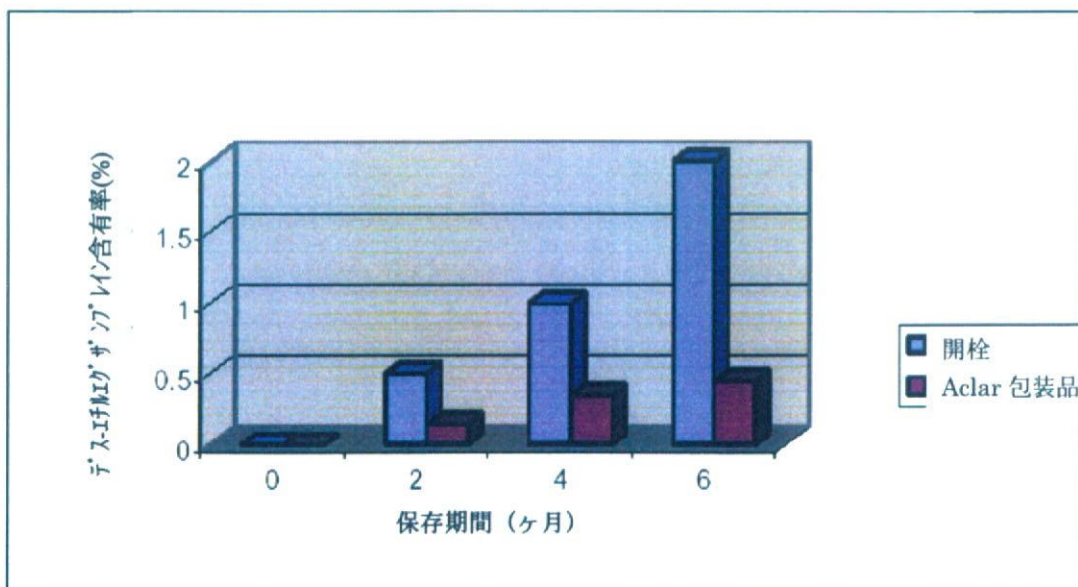
図8. 錠剤水分率のデス-エチルエグザンプレイン生成への影響(40℃/75% RH 保存)  
(錠剤は Aclar プリスター包装したものを使用)



さらに、水分率 2.4%を含有する錠剤を Aclar/Alu プ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℃/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 プリスター包装錠剤は無包装状態の錠剤に対し、明らかに不純物生成量が小さく、安定性が改善されることが判明した (図9)。また、この加速条件、6 ヶ月後の不純物生成量は 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。

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

図9. エグザンプレイン試作錠の予備安定性試験結果 (40℃/75%RH 保存下での錠剤中のデス-エチ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、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。

### 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、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、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。

#### エグザンプレイ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。
3：反復的な欠陥	時折起こることが考えられる。
2：時折みられる欠陥	稀に起こることが予想される。
1：欠陥が起こる可能性は低い	起こるとは考えられない。

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