

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

(编者注)

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、Minimal Approach ではリスクレベルの低減までは要求事項としておらず、その目的に応じて FMEA をアレンジして使用することも可能と考える。)

### 2.3.P.2.2.1.6 重要品質特性

開発初期において、標的製品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、重要品質特性とした（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、エグザンプレイン錠の標的製品プロファイル（2.3.P.2.2.1.1）を達成するために、エグザンプレイ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. エグザンプレイン錠の暫定規格

品質特性	暫定規格
性状	白色円形の錠剤である。
確認試験	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）
崩壊性	崩壊試験（水、37℃）で、5 分以内に崩壊。
錠剤硬度	5 k p ~ 9 k p
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

小スケールおよびパイロットスケールでの検討の結果、溶出性や製剤均一性に影響すると思われた因子は影響が小さいことが判明したが（2.3.P.2.2.1.5 パイロットスケール段階での QRM）、エグザンプレイン錠は、経口の固形製剤であり、有効性・安全性・品質に関わる重要品質特性は、開発初期に推定したものから変更する必要はないと判断した。

また、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を抑えるのみならず、その後の工程で製造される製剤の安定性にも影響するため、造粒乾燥品での水分率と分解生成物の量は、中間体の重要品質特性として位置づけられる。

（編者注）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。製剤の 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、経皮貼付薬の接着剤など、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 Q8R (Annex) 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

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(表10)。

表10. エグザンプレイン錠製造工程のパラメータ・品質相関表

		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	工程試験又は 中間体物性		規格試験								検討結果の概要				
			造粒乾燥物水分率	造粒乾燥物分解物	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 又は工程	原料特性又は パラメータ		1.5~2.0%	2%未満	240~260mg	5~9kPa	白色円形錠剤	主要を認める	95~105%	2%未満	85%以上(30分)	5分以内	5~9kPa	局方に適合	局方に適合	2年以上安定	
原料	塩酸エグザンプレイン	粒子径	D90 250µm以下														大粒子、小粒子で溶出性に影響なし
		水分率	0.5%以下														配合試験で問題なし
	マンニトール	粒子径	150µm以下(篩過)														
		配合量	40% w/w														
	結晶セルロース	配合量	39% w/w														4~6%の範囲で溶出性・崩壊性に影響なし
	ホビドン	配合量	5% w/w														崩壊性を良くするため、顆粒内・顆粒外に均等に配合
	クロスカルメローストリアム	配合量	3% w/w														StMg量の違いにより打錠性・溶出性に影響なし
	ステアリン酸マグネシウム	配合量	2% 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量量に影響
	アジテータ速度		300rpm														崩壊時間には影響あるが規格範囲内
	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		結合剤添加後6分														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
	結合剤濃度		25%(w/w)														
乾燥	入口温度		60~70℃	★					★								入口温度は安定性と微量量に影響
	入口湿度																
	風量		60~100m <sup>3</sup> /分	★	★				★								風量は安定性と微量量に影響
	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		30rpm														
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

(表10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、製剤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グレーでペーストした。
- ・ 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、エグザンブレイ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 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：プリスター包装の気密性の担保となるヒートシール温度

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.P2.2.1.8 臨床試験に使用した製剤

エグザンプレイン錠は第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. エグザンプレイン 1mg、10mg 及び 20 mg 錠の治験薬処方

成分	1 mg (b)	10 mg (b)	20 mg (b)
塩酸エグザンプレイン	1.07 (c)	10.73 (c)	21.46 (c)
マンニトール、日局	80.00	80.00	80.00
微結晶セルロース、(a) 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) (d)	(必要量) (d)	(必要量) (d)
合計 (mg/tablet)	200.00	200.00	200.00

使用: Phase 1, Phase 2 及び Phase 3 治験

(a) 微結晶セルロースは日局の“結晶セルロース”

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

(c) 理論原薬力価 93.2% w/w を基準

(d) 工程中で蒸発し最終製品では存在しない

表 1 2. 塩酸エグザンプレインの静脈注射剤(1 mg/mL)

成分	1 mg/mL
塩酸エグザンプレイン	1.073 (a)
無水グルコース、日局	50.500 (b)
注射用水、日局	~ 1.000 mL

(a) エグザンプレイン 1mg の理論力価は、93.2% w/w である。

(b) 無水 D-グルコースとして

(編者注) 実際にはこの項で、エグザンプレイ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

エグザンプレイン錠の製造においては過量仕込みはない。

### 2.3.P.2.2.3 物理化学的性質及び生物学的性質

塩酸エグザンプレインは非吸湿性の白色～オフホワイト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は分子量は500）。エグザンプレインフリーベースは25℃の水溶液でpKa 10.1である。塩酸エグザンプレインは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）。

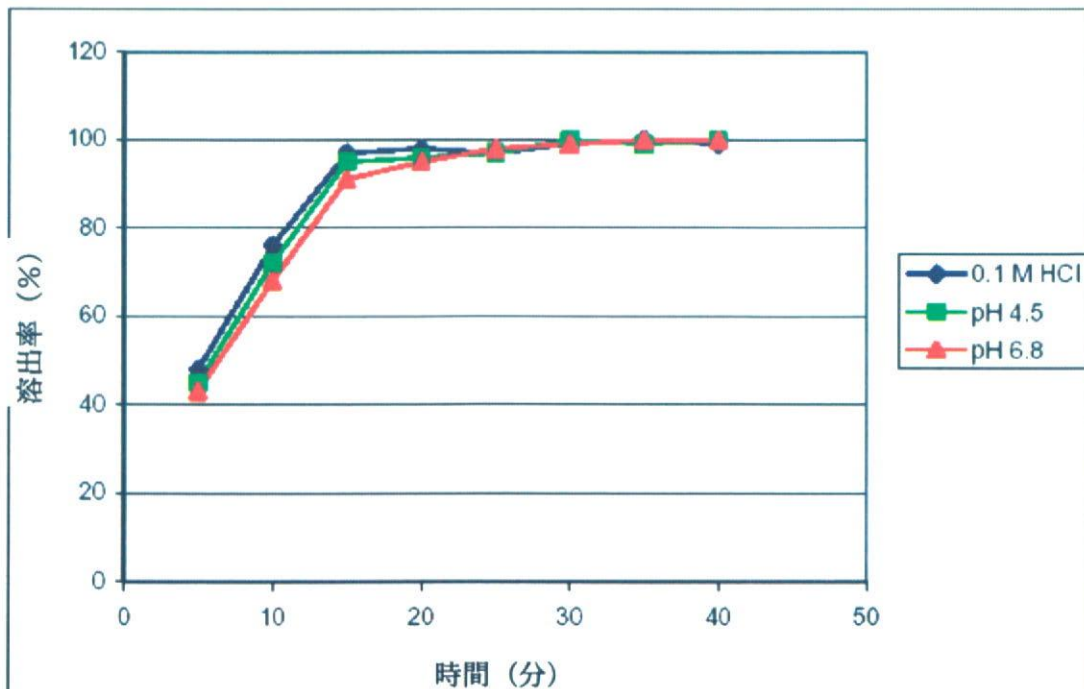
塩酸エグザンプレインはCaco-2吸収モデルにおいて30cm/s x 10<sup>-6</sup>/hourの高い膜透過率を示し、経口投与後迅速に吸収され（Tmaxは約2時間）、経口バイオアベイラビリティは人で95%と推算されている。溶解度、in vitro透過度及び薬物動態情報によって、エグザンプレインはBCS Class 1（高溶解性、高吸収性）の化合物と考えることができる。

塩酸エグザンプレイン製剤(20 mg 錠)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、エグザンプレイン 20 mg 錠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、エグザンプレイ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つ溶出試験液での塩酸エグザンプレイン 20 mg 錠の溶出プロファイルを図10に示す。

図10. 異なるpH下の塩酸エグザンプレイン 20 mg 錠の溶出性



### 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；第一工程）、乾燥工程（流動層乾燥工程；第二工程）、整粒工程（第三工程）、混合工程（第四工程）及び打錠工程（第五工程）からなる。

#### （１）造粒工程（第一工程）

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（D-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/錠～11.1mg/錠相当）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 1 3 に示す。

結合剤（ポビドン）の処方量は、処方検討の結果、5%（10mg/200mg 錠）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ー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/錠相当分（注：10.9mg～11.1mg/錠の範囲）とすることとした。

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 1 3. 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%
造粒乾燥物中デスー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	5kp	8.5kp
質量偏差（RSD）(%)	3.4	1.5	1.5	1.5	1.5
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）

#### （編者注）

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、パイロットスケールでの製造工程検討結果を参照）。

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（第二工程）

本製剤の乾燥工程としては、流動層乾燥機を用い、第一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○→△m<sup>3</sup>/分、を設定値とすることとした（表 1 4）。

(表 1 4)
乾燥温度：50℃、風量：低→×
乾燥温度：50℃、風量：高→○
乾燥温度：70℃、風量：高→×
乾燥温度：70℃、風量：低→○
の結果を追加予定

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●→▲m<sup>3</sup>/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。

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（表 1 5、パイロットスケールでの製造工程検討結果を参照）。



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%
造粒乾燥物中デースイフルイグ サンプルイン量 (%)	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
造粒乾燥物粒度分布 <75 $\mu$ m (%)	5	5	5	5
造粒乾燥物流動係数	0.8	0.8	0.8	0.8
混合*		*		*

\* 混合時間の検討を実施。回転数固定、混合時間を途中サンプリングにより評価。

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)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
錠剤硬度 (平均)	6kp	7kp	8kp	6kg	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)	25rpm	35rpm	45rpm	25rpm	35rpm	45rpm
質量偏差 (RSD) (%)	1.2	1.5	1.8	1.2	1.5	1.8
錠剤硬度 (平均)	7.5kp	7kp	6.5kp	7.5kg	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

(编者注) 整粒工程以降は省略する。

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

塩酸エグザンプレイ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保護性能、適合性、安全性および機能性の面で問題なく、エグザンプレイ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）保護性能

エグザンプレイン錠は、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-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℃/75%RH）下、6ヶ月保存後のデス-エチルエグザンプレインの生成率は0.1%未満であり、エグザンプレイン錠を効果的に保護することが証明された。なお、塩酸エグザンプレインは光に対しては不安定ではないため、不透明あるいは着色ブリスター包装は必要で無いと判断した。

##### （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、安全上の問題はない。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

エグザンプレイン錠の容器・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、欧州薬局方及び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.P3 製造

### 2.3.P3.1 製造業者

本品はピルタウン株式会社 タプ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、試験を予定している。

〈製造所所在地〉

ピルタウン株式会社 タプラス工場

〒XXX-XXXX ○○県○○市○○○○ ○-○

### 2.3.P3.2 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. エグザンプレイ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	塩酸エグザンプレイン 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
	ポピドン 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)ポピドンの K 値は 30 である。

### 2.3.P3.3 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)

塩酸エグザンプレイン 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、ポピド

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 10m<sup>3</sup>/分にて乾燥した（乾燥時間は 40 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 250mg（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、P T P 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 P T P 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。



重要中間体を示す。

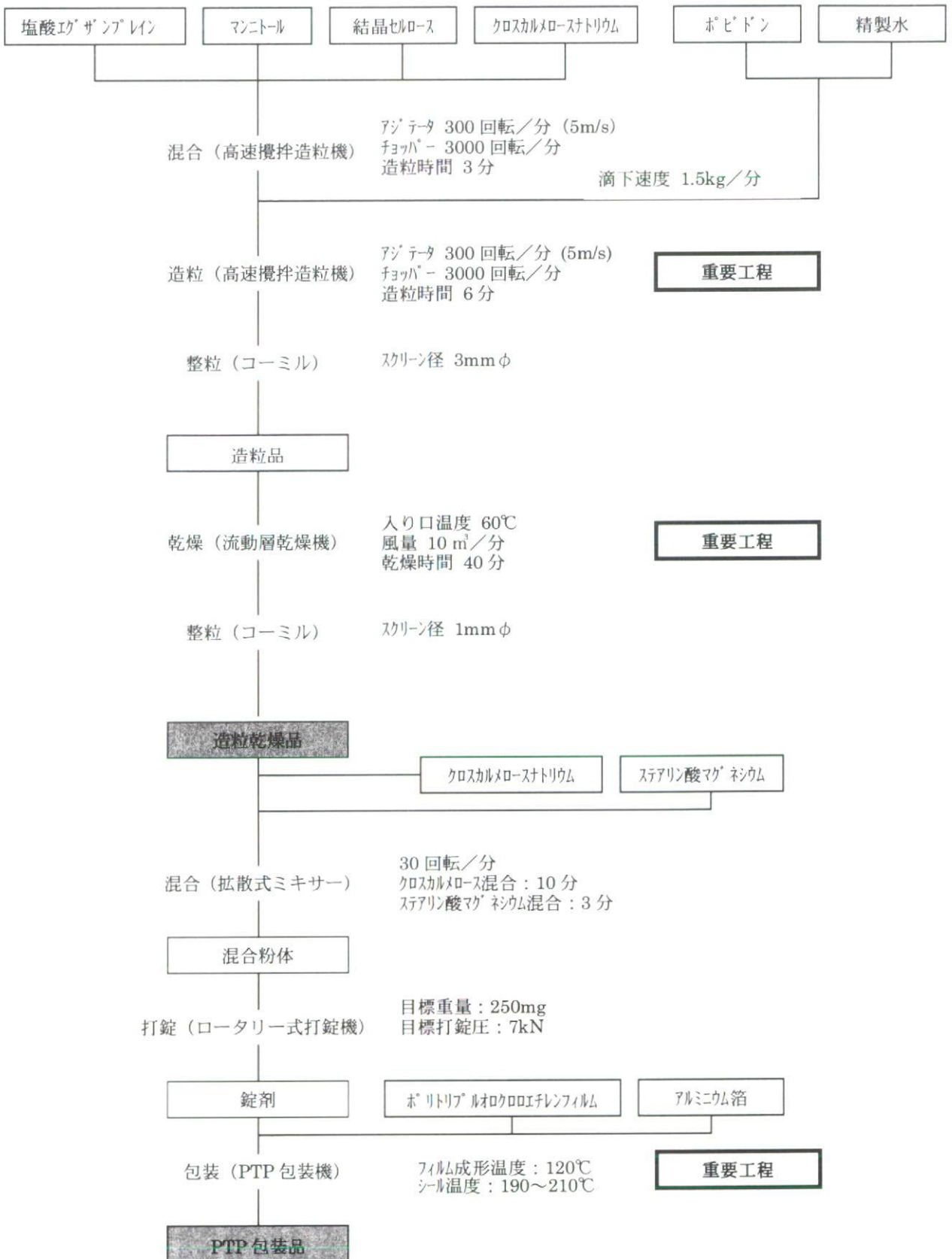


図11. エグザンプレイン錠のパイロットスケールでの製造方法の概略

### ＜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元に、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）

塩酸エグザンプレイン 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 300 回転/分（設定値、周速 5m/s）、チョッパー1500 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 m<sup>3</sup>/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 250mg（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 175～230℃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。

（编者注）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のある場合は、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。



重要中間体を示す。

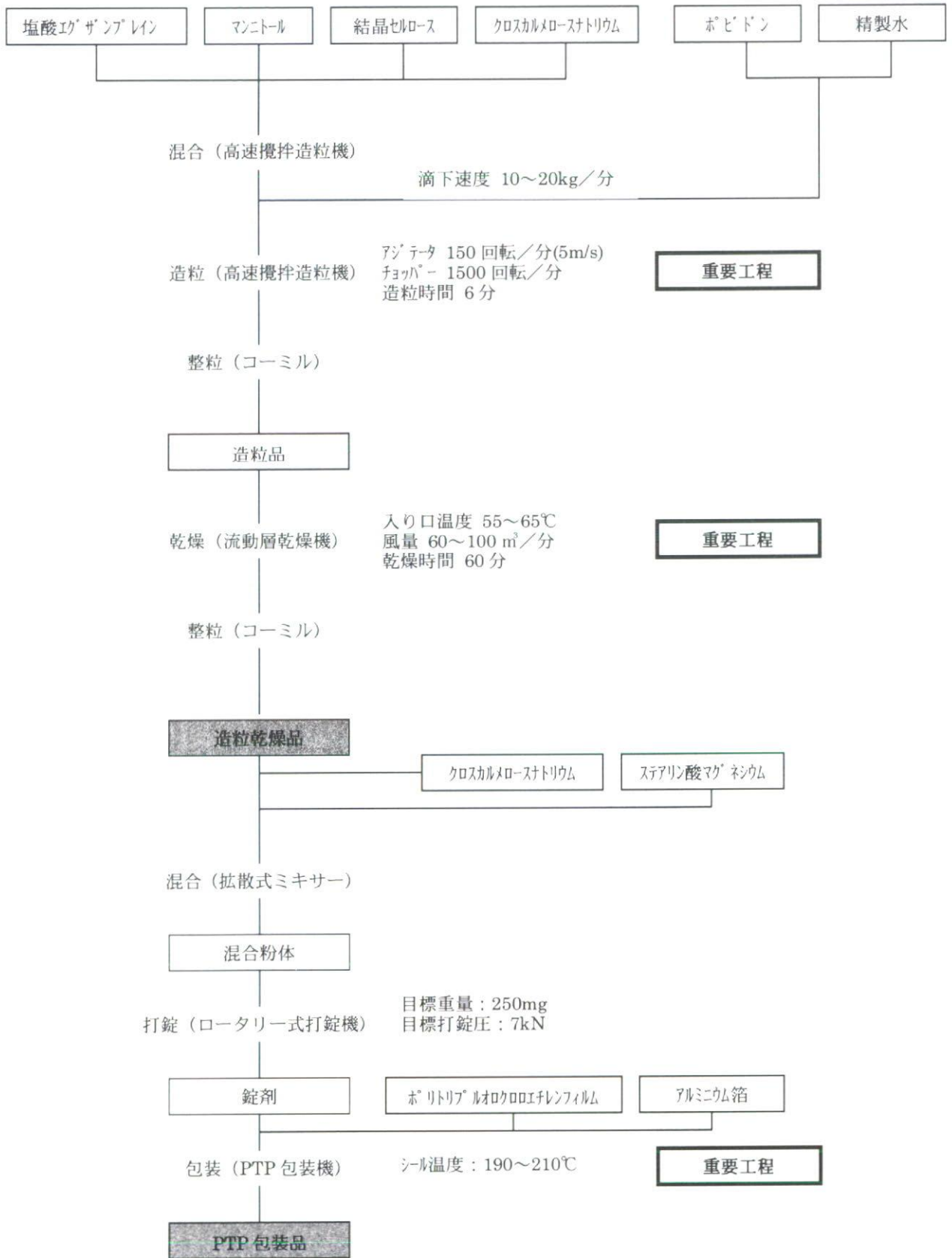


図 1 2. エグザンプレイン錠の実生産スケールでの製造方法の概略（予定）

### 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

重要品質特定の推定、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

エグザンプレイン錠は、経口の固形製剤であり、標的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、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、エグザンプレイ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。

- ④ 原料・造粒：精製水(造粒工程で使用する水分量)
- ⑤ 乾燥：入り口温度、風量、乾燥時間
- ⑥ 包装：プ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17. 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/バッチ)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14)。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	63~67℃	62~65℃	64~68℃
	風量	75~85 m <sup>3</sup> /分	75~85 m <sup>3</sup> /分	75~85 m <sup>3</sup> /分
	乾燥時間	40 分	40 分	40 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 (%) <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	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 μm 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
一次混合 <sup>1)</sup>	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
二次混合 <sup>2)</sup>	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	30回転/分	30回転/分	30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℃/75%RHでの6ヶ月間の保存、25℃/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℃	123℃	121℃
	シール温度	203℃	205℃	195℃
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、設定したエグザンプレイ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、安定して標的製品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。