

## 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、申請者と審査側と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。

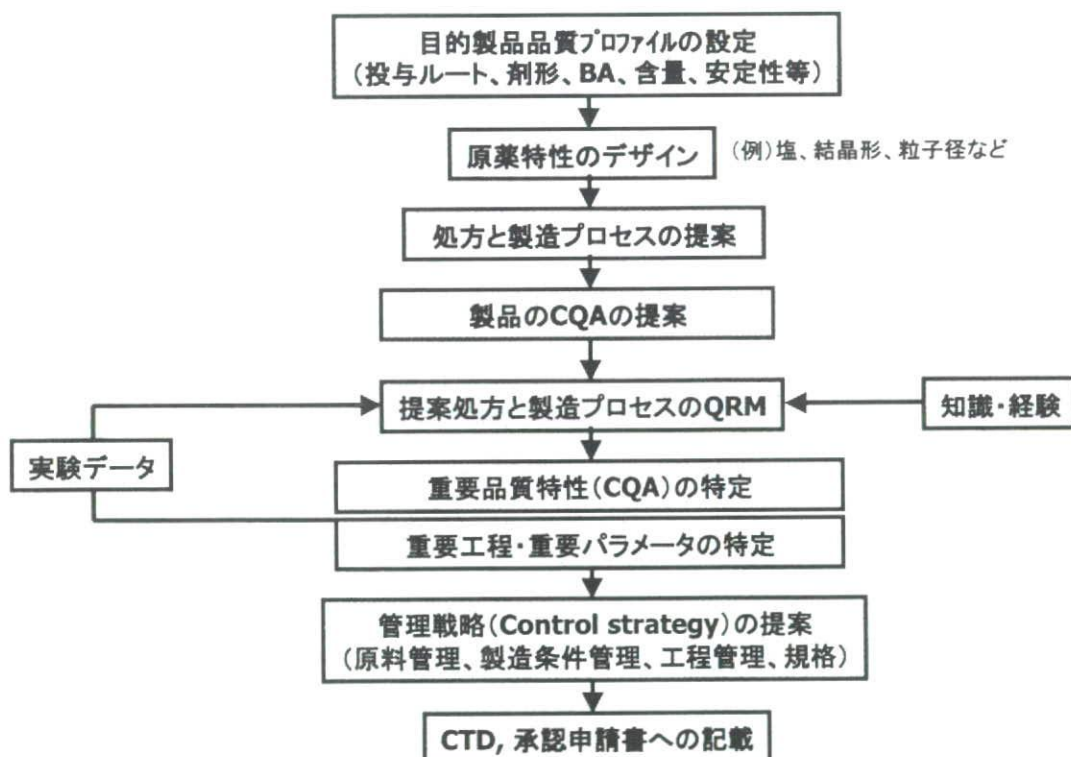


図. 品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach の検討フロー（例）

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。

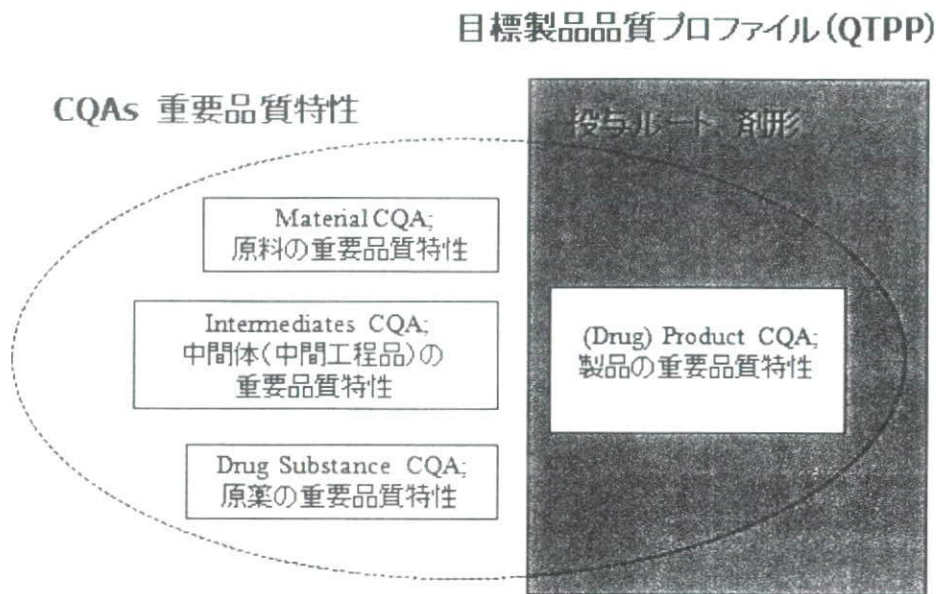


図. QTPP と各種 CQA との関係を示す図

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 <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	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 <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、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℃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℃の水溶液で 10.1 である。)

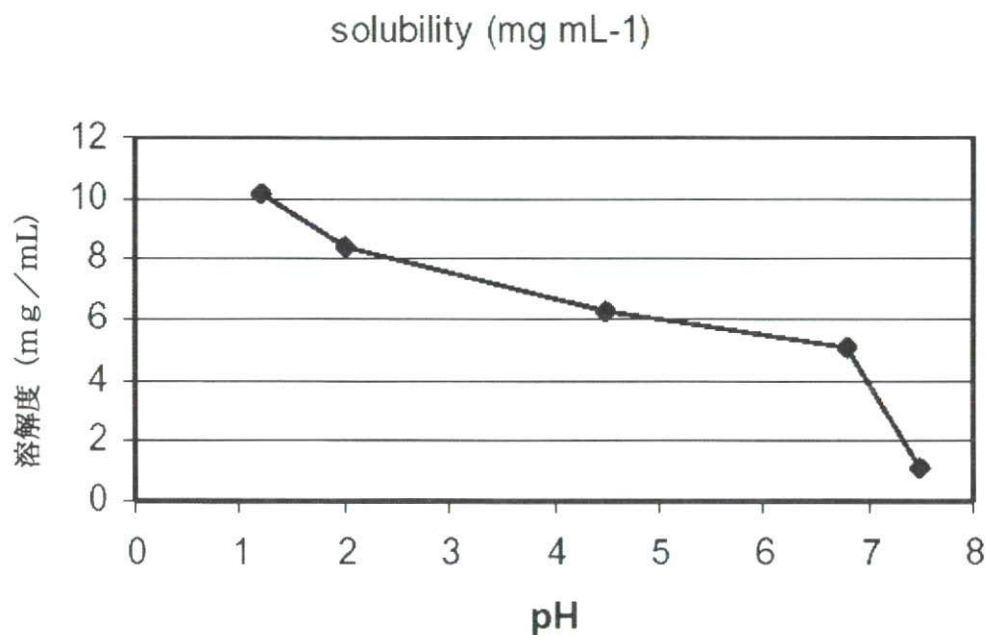


図 1. エグザンプレイン塩酸塩の各種 pH のバッファー水溶液への溶解度

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。

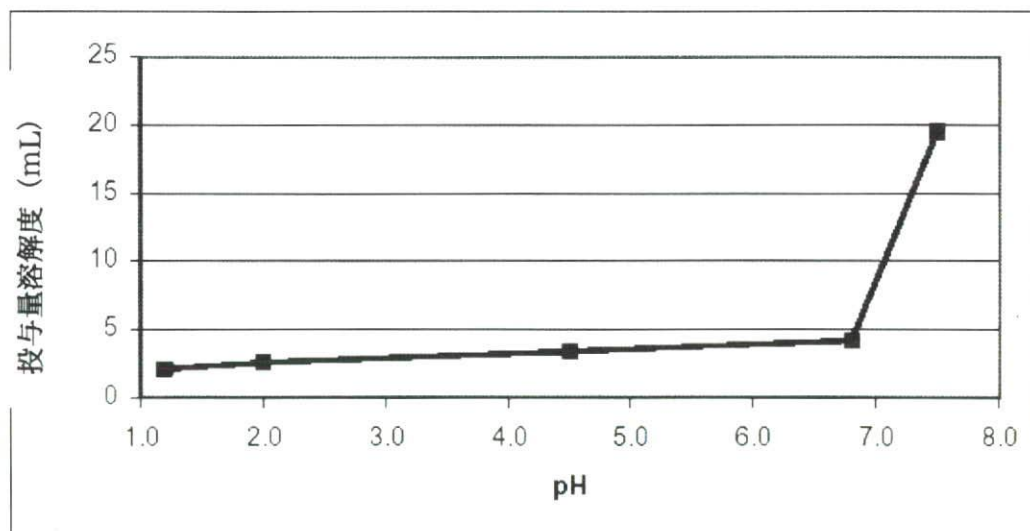


図 2. 水溶性バッファー37℃のエグザンプレイン塩酸塩の投与量溶解度プロット

## (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。

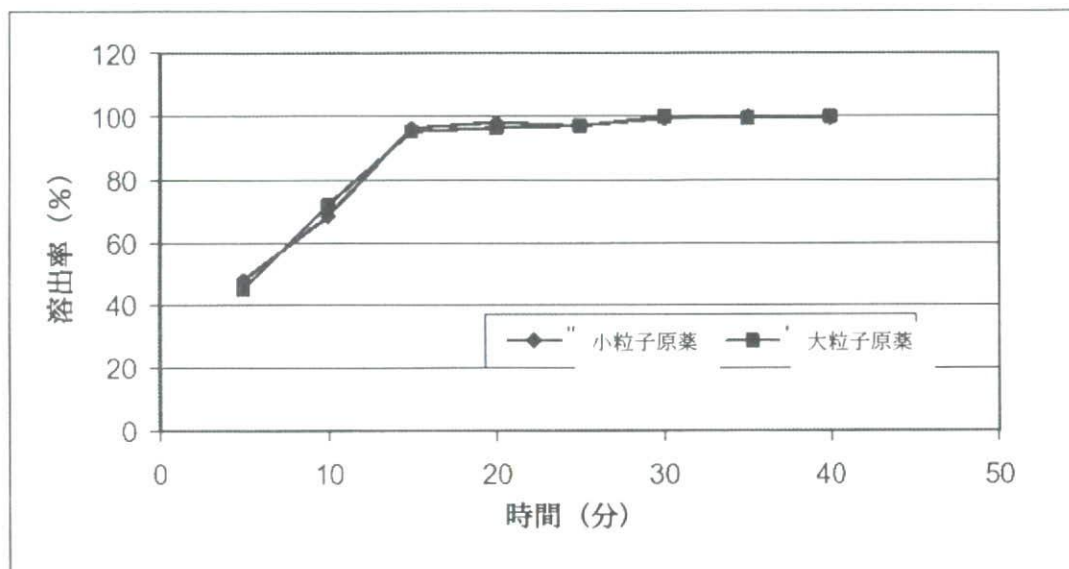


図3. 異なる粒子径分布の原薬から製造されたコモン錠の溶出性プロファイル (pH 6.8、50 rpm、パドル)

## (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℃/20% RH 及び 50℃/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℃/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%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 8~9mmφ)
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℃/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 8~9mmφ 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。

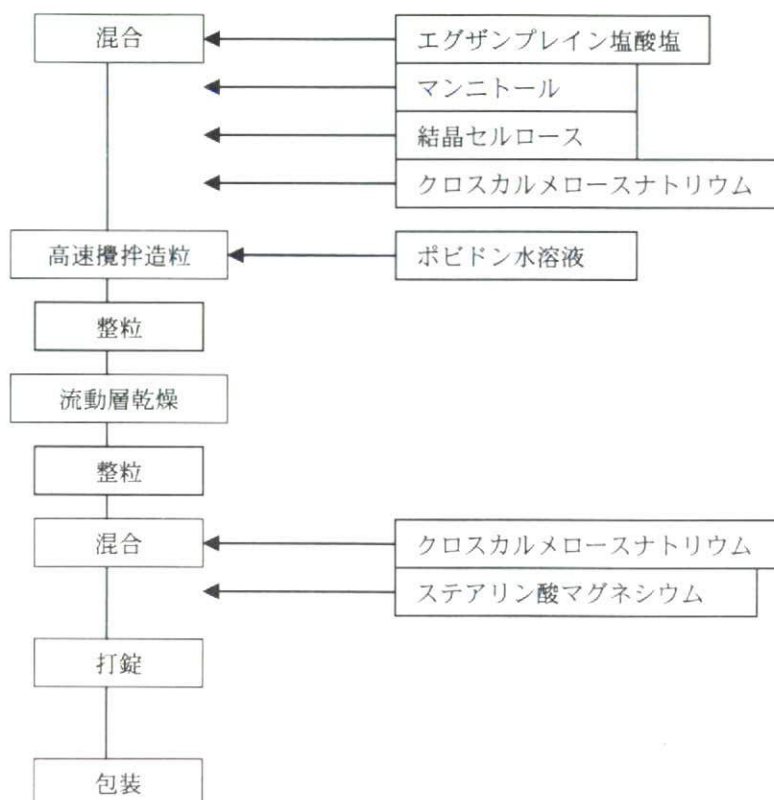


図4. 開発初期に提案した製造プロセスの概要

### (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）や完全アルミプ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 8～9mmφ）
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。

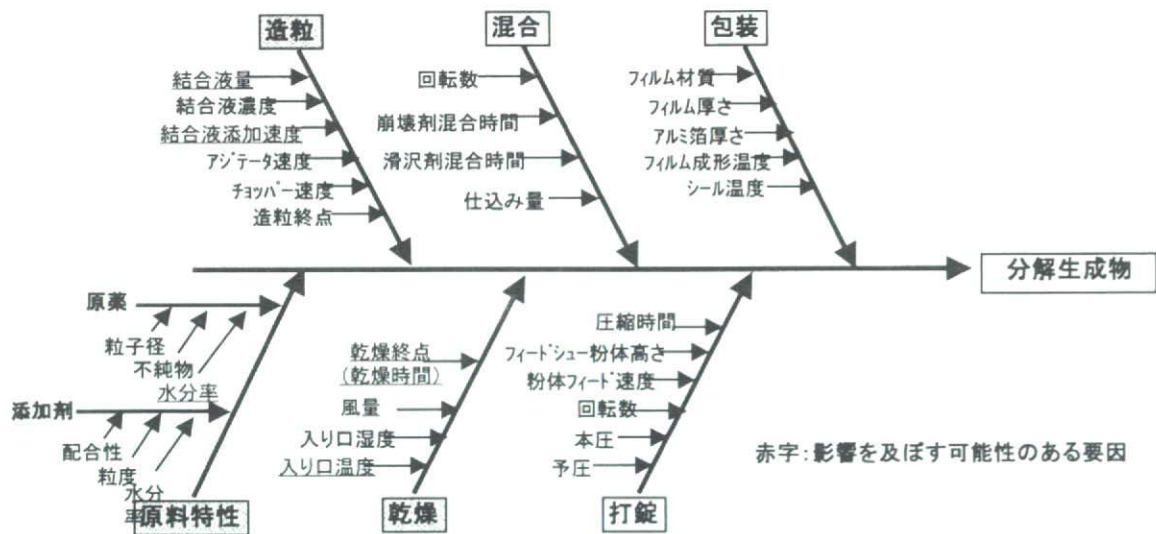


図5-1. 特性要因図：分解生成物に影響を及ぼす可能性のある要因

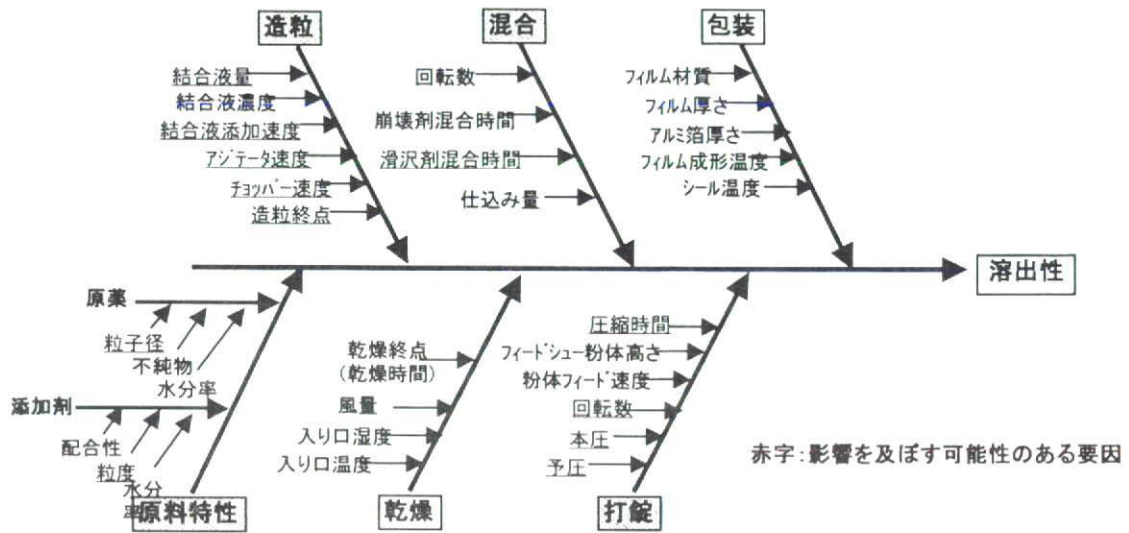


図5-2. 特性要因図：溶出性に影響を及ぼす可能性のある要因

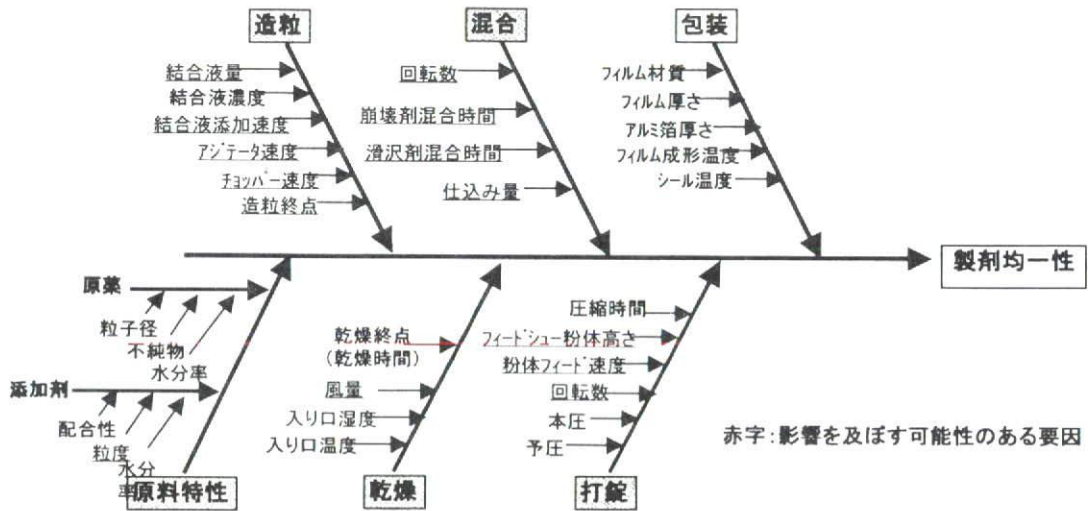


図5-3. 特性要因図：製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因

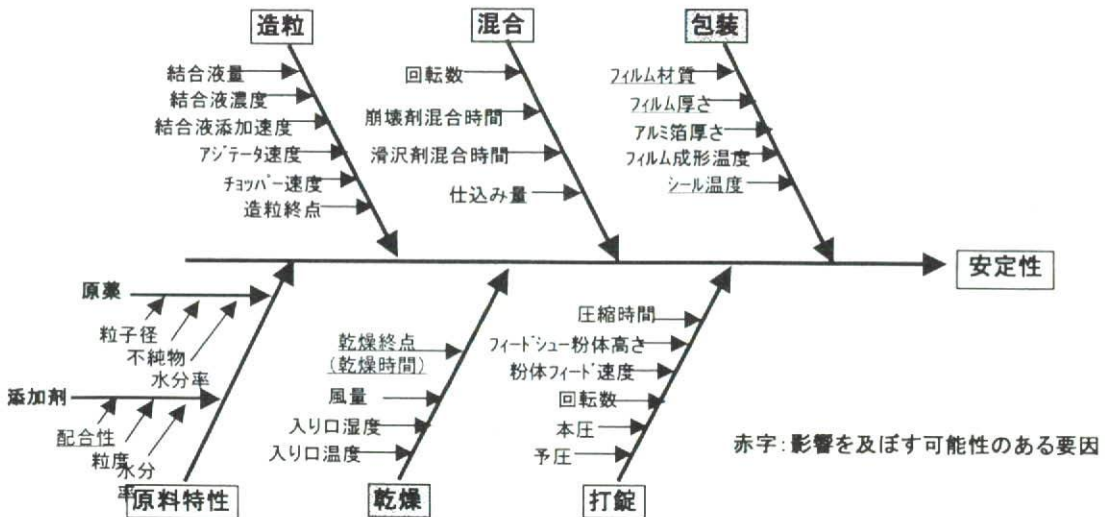


図5-4. 特性要因図：安定性に影響を及ぼす可能性のある要因

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 訳編、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。

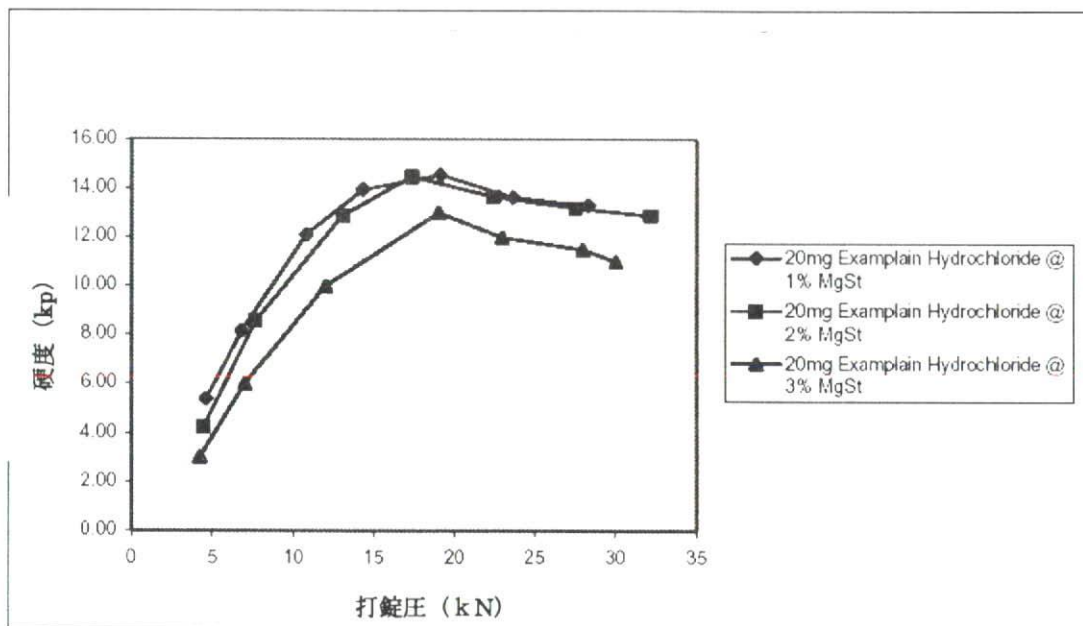


図 6. 異なる滑沢剤添加量でのコモン錠の打錠プロファイル



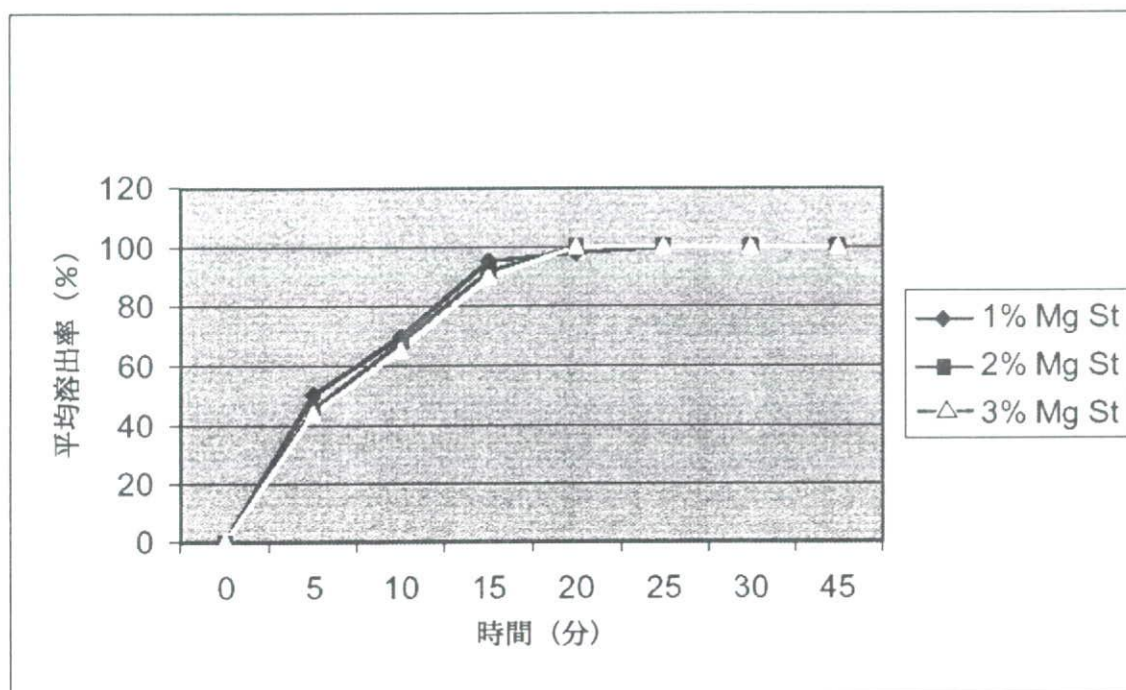


図7. 異なる滑沢剤添加量でのコモン錠の溶出性プロファイル (pH6.8)

### (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℃/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。

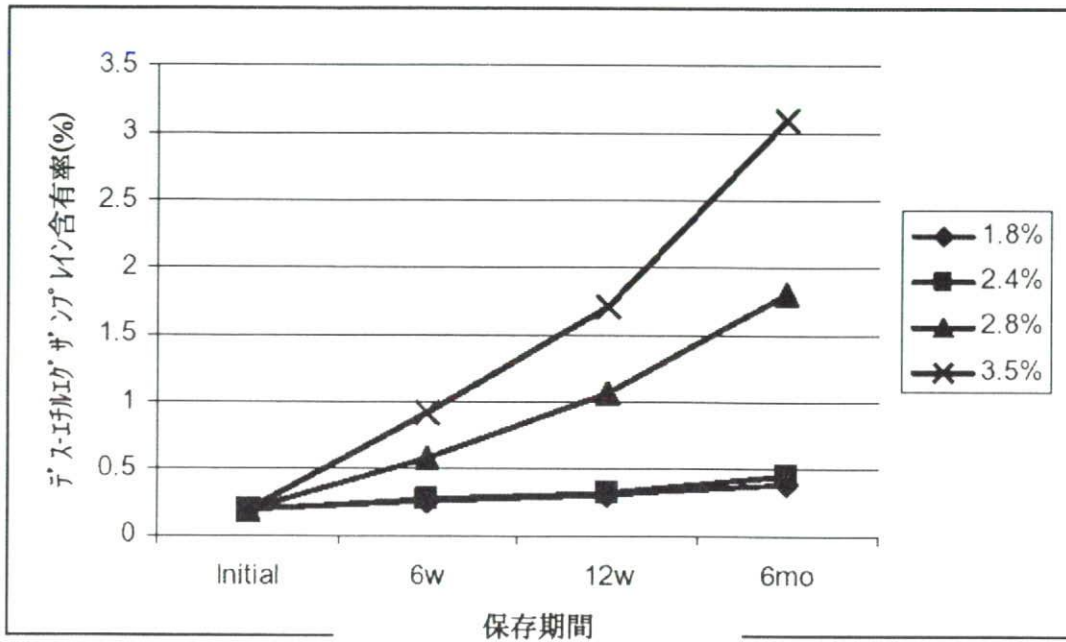


図8-1. 錠剤水分率のデスイエチルヘキサンプレイン生成への影響(40°C/75% RH 保存)  
(錠剤は Aclar/Alu プリスター包装したものを使用)

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°C/75%RH) 下での、デスイエチルヘキサ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ヵ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 プリスター包装を選択した。

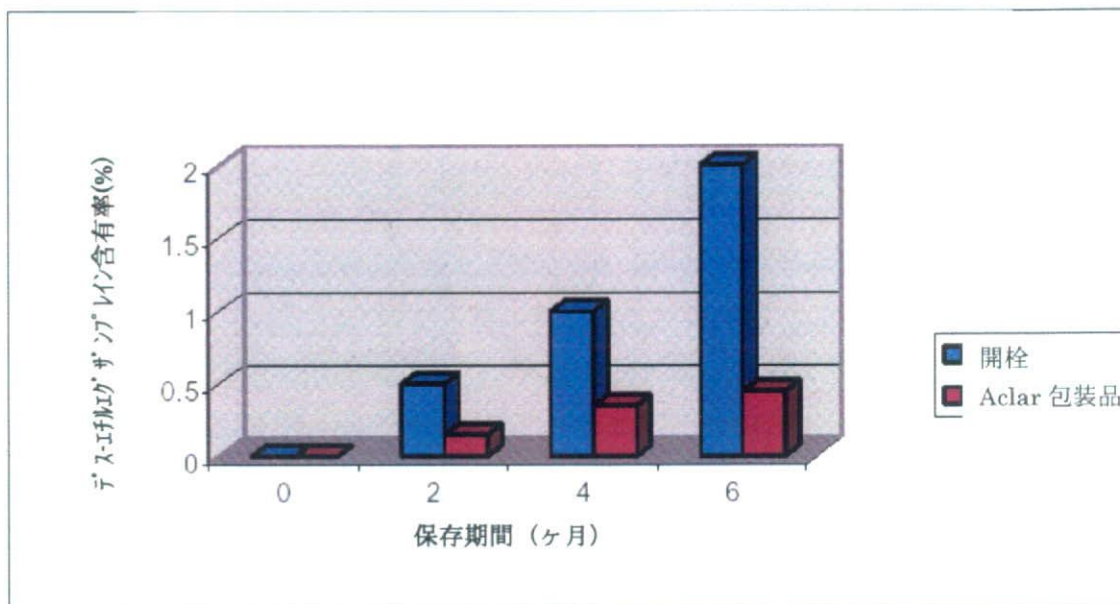


図8-2. 試作コモン錠の予備安定性試験結果 (40°C/75%RH 保存下での錠剤中のデスエチルエグザンプレイン生成量)

#### (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ピドンの添加量を、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、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ると思われる。