

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	原葉の吸湿	低吸湿性の結晶であり原葉安定性への影響小 原葉の規格設定	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-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℃）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℃/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 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 重量	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	○錠剤 均一性	微生物 限度	○安定 性
原料	エグザンブレイン塩酸塩	粒子径 D90 250 μm以下	1.5~20%	2%未満	190~210mg	5~9kPa	白色円形錠剤	主薬を認める	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	大粒子、小粒子で溶出性に影響なし
	マンニトール	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															
	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															StMg量の違いにより打錠性・溶出性に 影響なし
造粒	精製水(造粒使用水)	使用量 17.5~18.5% w/w							★								流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
	入口湿度																
	風量	20~15m <sup>3</sup> /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

(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。

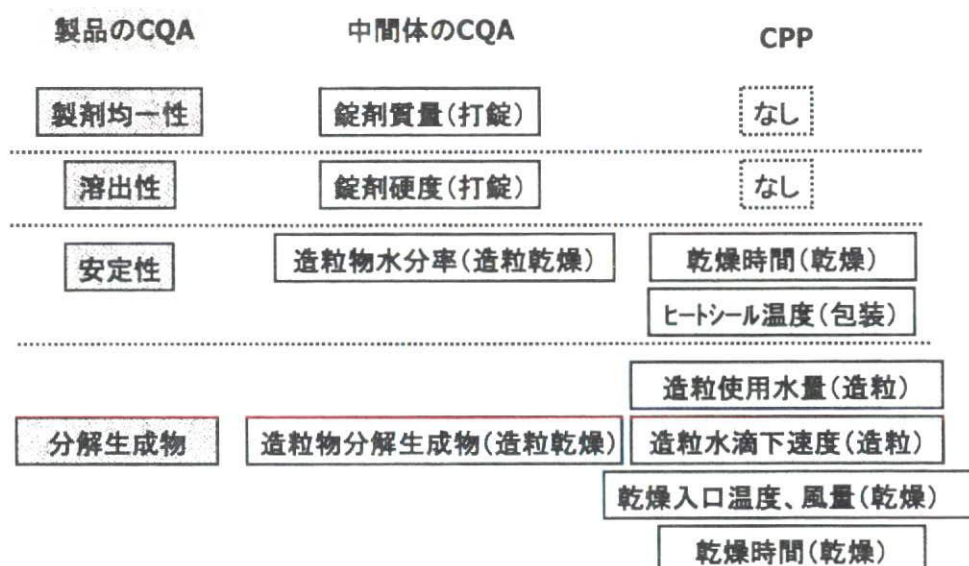


図9. コモン錠における製品の重要品質特性（製品の CQA）、中間体の重要製品特性（中間体の CQA）、重要プロセスパラメータ（CPP）の関係

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 <sup>1)</sup>	10 mg <sup>1)</sup>	20 mg <sup>1)</sup>
エグザンプレイン塩酸塩	1.07 <sup>2)</sup>	10.73 <sup>2)</sup>	21.46 <sup>2)</sup>
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) <sup>3)</sup>	(必要量) <sup>3)</sup>	(必要量) <sup>3)</sup>
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 <sup>1)</sup>
ブドウ糖、日局	50.500 <sup>2)</sup>
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℃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  $30\text{cm/s} \times 10^{-6}/\text{hour}$  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。

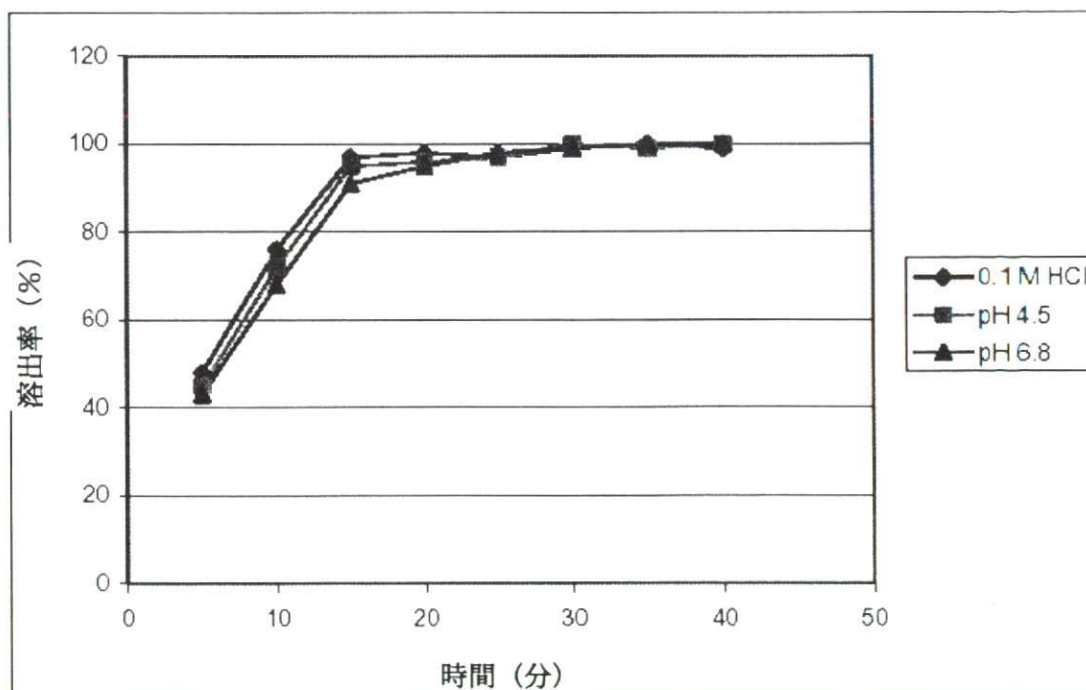


図 10. 異なる pH 下のコモン錠 20 mg の溶出性

## 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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup> <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% 以下となる時点を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 m<sup>3</sup>/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 <sup>1)</sup>	6分	6分	6分	6分
アジテータ周速	4m/s	4m/s	4m/s	4m/s
乾燥温度 (°C)	50	50	70	70
乾燥給気量 (m <sup>3</sup> /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 <sup>2)</sup> <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 20m<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（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）

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

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 <sup>3</sup> /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トフィルク* 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 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 フィルムを用いたプ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/アルミニウム箔プ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プリスター包装は必要無いと判断した。

##### (2) 適合性

使用したプ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

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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	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.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



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）ポピドン水溶液：精製水 3.750kg にポピドン 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→15m<sup>3</sup>/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、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。

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



重要中間体を示す。

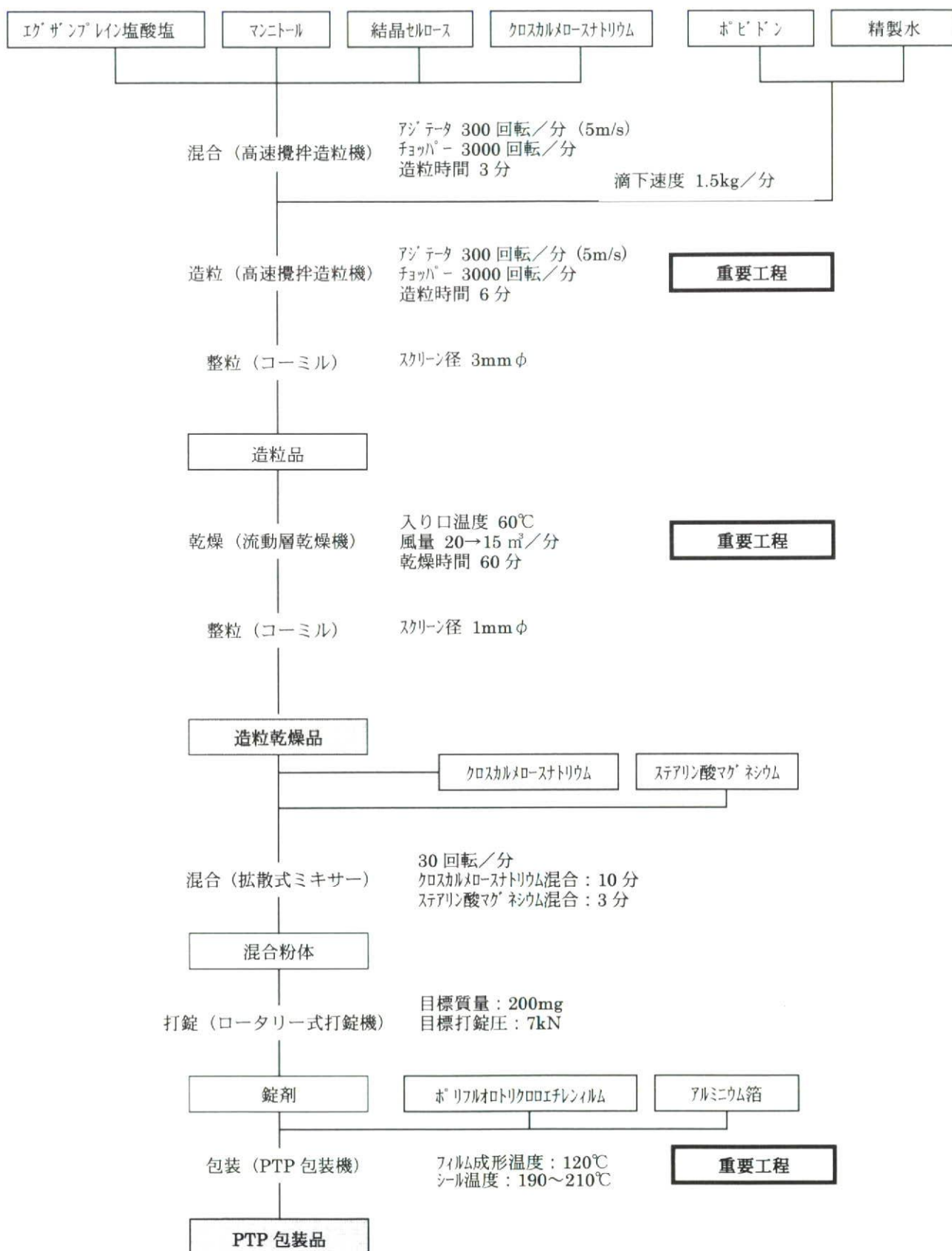


図 1 1. コモン錠のパイロットスケールでの製造方法の概略

＜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）

エグザンプレイン塩酸塩 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 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 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。

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

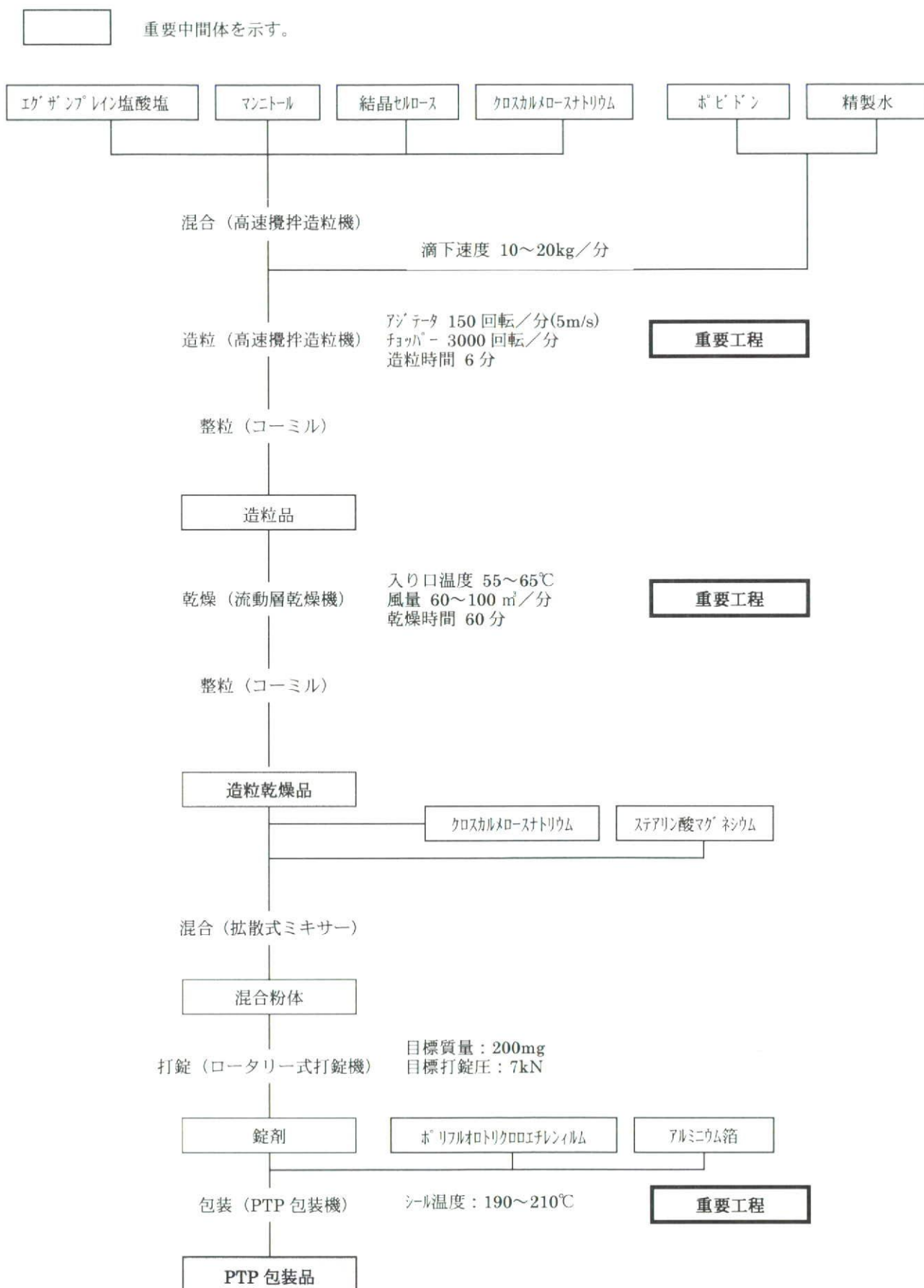


図 1 2. コモン錠の実生産スケールでの製造方法の概略 (予定)