

結果を以って出荷試験に代えることから、これらの工程管理試験法及び管理値を承認申請書中で規格及び試験方法と同等に取り扱う必要があると考えた。

今回の承認申請書 Mock 中では、製造方法欄の工程管理の項には RTRT に関連する試験方法の原理のみを示し、詳細な試験方法は規格及び試験方法欄に表記することとした。

また、RTR を行う場合の基本的な判断基準は各試験方法中に表記すると共に、具体的なディシジョンツリーは添付資料中に示すこととした。

#### C-IV CTD申請の製造方法添付資料に対する審査の実態に関する研究

##### C・D-IV-1 背景情報

研究方法に記載した調査対象は 86 品目であった。剤形の主な内訳としては、錠剤が 43%、注射剤が 17%、カプセル剤が 14%、点眼剤が 8%、貼付剤が 7%であった。

##### C・D-IV-2 照会事項の分類

調査対象 86 品目に関して審査側から申請者側に提示された製造方法に関する初回面談後照会事項の数は計 605 件であり、そのうち原薬に関する照会事項は 284 件（全体の 47%）、製剤に関する照会事項は 321 件（全体の 53%）であった。

なお、マスターファイル（MF）を利用した申請が平成19年度以降から増加しており、調査対象86品目中13品目がMFを利用した申請形態であった。原薬に関する照会事項のうち、製造販売業者による原薬資料に関する照会事項及びMFに関する照会事項の割合はそれぞれ56%及び44%であった。

照会事項の内容を分類すると、申請書における記載が不十分であり記載する情報を追加する必要があると判断された「記載不十分」、審査側が妥当性を判断するうえで説明が不十分であり主にCTD M2.3において追加情報が必要と判断された「説明不足」及び単に記載の追加のみでは解決しない再検討事項である「要検討」の3つに分類される。照会事項全体における「記載不十分」、「説明不足」及び「要検討」の3分類の割合はそれぞれ45%、54%及び1%であり、原薬に関する照会事項に関しては、それぞれ49%、50%及び1%、製剤に関する照会事項に関してはそれぞれ40%、59%及び1%であった。

##### C・D-IV-3 申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳（原薬）

原薬に関して申請書の記載が不十分と判断

された内容を分類すると、記載方法の不備とされたケースが、平成18年度調査では約25%程度であったが、平成19年度以降約半数を占めていた。平成19年度以降、MFを利用した申請が増加しており、記載方法の不備とされたケースはMF業者及び新法下における製造方法記載に慣れていない製造販売業者に集中している傾向があった。ついで工程管理の管理項目の記載に関するもの及びプロセス・パラメータの記載に関するものが調査期間を通じて多かった。審査側の判断で、新たに一部変更承認申請事項及び重要工程の設定を求めたケースはそれぞれ6件及び4件に過ぎなかった。

記載方法の不備とされたケースの内訳は、0210001号通知に示された記載方法から大きくはずれるもの、あいまいな表現（「必要に応じて」、「～する場合もある」、「及び／または」等）について指摘されるケースが多かった。プロセス・パラメータの記載に関するものは、審査側の判断として、申請書の記載のみでは情報が不十分であり、必要と思われる目標値／設定値等の記載を求めたものであった。工程管理の管理項目に関する記載では、重要工程及び重要中間体も含め、品質を確保する上で管理項目の設定が不十分とされたケースがほとんどであった。

##### C・D-IV-4 申請書の記載が不十分とされた照会事項の内訳（製剤）

製剤に関して申請書の記載が不十分と判断された内容を分類すると、工程管理の管理項目の記載に関するもの、記載方法の不備とされたもの及びプロセスパラメータの記載に関するものがそれぞれ 20～30%を占めていた。また、審査側の判断で、新たに一部変更承認申請事項及び重要工程の設定を求めたケースも少なくなかった（3～19%）。

工程管理の管理項目に関する記載では、個々の具体的な事例は様々であるが、重要工程も含め、品質を確保する上で管理項目の設定が不十分とされたケースである。記載方法に関する照会事項の内訳も、個々の具体的な事例は様々であるが、原薬と同様記載方法が適切ではないと判断されたものであった。プロセス・パラメータの記載に関するものは、審査側の判断として、申請書の記載のみでは情報が不十分であり、必要と思われる目標値／設定値等の記載を求めたものであった。

##### C・D-IV-5 CTD M2.3等において説明不足とされた照会事項の内訳（原薬）

原薬に関して提出された CTD M2.3 等で説明不足とされ追加説明を求めた事例の内容を分



類すると、調査期間を通じて、工程管理方法について説明を求めるもの、プロセス・パラメータの妥当性に関するもの、軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものが多く、次いで工程管理の妥当性に関するもの、再加工工程の妥当性、重要工程設定根拠について説明を求められる傾向が認められた。

なお、本集計にはMFの利用による申請も含まれているが、内容的には大きな相違は認められなかった。

工程管理方法に関する照会事項は、様々なケースがあるが、2～3種類の合成経路が併記されているものの工程管理方法について説明を求めるようなケースが複数認められた。プロセス・パラメータの妥当性に関する照会事項は、審査側が申請書の記載の妥当性を判断する上で工程バリデーション(パイロットスケールでの科学的評価も含む、以下同様)に関するデータを求めるものが主であった。軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものについても、根拠となる具体的なデータの提示を求めており、回答次第では一部変更承認申請事項への変更が必要になる可能性がある。工程管理の妥当性、再加工工程の妥当性及び重要工程の設定根拠に関するものも同様に根拠となる具体的なデータの提示を求めた事例であった。これらの事例はいずれもバリデーション資料の提出を必要とした事例としてまとめられる。

#### C・D-IV-6 CTD M2.3等において説明不足とされた照会事項の内訳(製剤)

製剤に関して提出されたCTD M2.3等で説明不足とされ追加説明を求めた事例の内容を分類すると、プロセス・パラメータの妥当性に関するもの、工程管理の妥当性に関するもの、工程管理方法に関するもの及び軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものが多く、次いで重要工程設定根拠に関するもの、再加工工程の妥当性に関するものが多い傾向が認められた。

プロセス・パラメータの妥当性及び工程管理の妥当性に関する照会事項は、原薬と同様、審査側が申請書の記載の妥当性を判断する上で工程バリデーションに関するデータを求めるものが主であった。工程管理方法に関する照会事項には、工程管理方法の詳細や判断基準について説明を求める内容が含まれていた。軽微変更届出事項と設定した妥当性に関するものについても、根拠となる具体的なデータの提示を求めており、回答次第では一部変更承認申請事項への変更が必要になる可能性がある。重要工

程設定根拠に関するものも、重要工程として設定しない理由を求めた事例が主であり、回答次第では重要工程の設定が必要になる可能性がある。

C・D-IV-7 要検討とされた照会事項の内訳  
要検討とされた事例は原薬、製剤含めて6件のみで、将来的にクラス2溶媒を使用しない製法への変更を求めたもの等であった。

## E. 結論

### E-I 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究

ICHガイドラインのQ8「製剤開発」(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、今後期待される進んだ製剤開発研究(Enhanced approach)であり、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。本研究では、「Minimal approach」の概念について、当局・企業側からの意見交換を行い、共通認識を構築していくことを目的とし検討した。

Q8ガイドライン、欧州企業製薬団体が作成したモック案、Q8補足文書を精査することで、「Minimal approach」での主要なポイントとして、①標的製品プロファイルの設定、②提案処方と製造プロセスの品質リスクマネジメント、③重要品質特性、重要工程・重要パラメータの特定、④管理戦略の提案、が挙げられた。

欧州製薬団体連合会が作成したモックはICH Q8GLの理解促進を目的に作成された仮想の製剤開発に関するCTD様式の申請資料であり、Enhanced approachの観点から製剤開発を実施した場合の品質リスクマネジメント、開発データパッケージ、及び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。本研究では、Enhanced approachとの対比が可能であることより、当該モック案の製剤特性及び製造工程をベースにMinimal approachでの製剤開発プロセスを検討し、記載のポイントを含めたドラフトの作成に至ったただし、「Minimal Approach」の概念に、Q9の手法を取り入れた「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医



薬品「コモン錠」を想定した。

さらに、本 Mock (コモン錠) を題材に、改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載方法を示すため、重要パラメータの一変事項と届出事項の切り分け方法などについて協議し、「コモン錠承認申請書製造方法」欄を作成した。

## B-II 製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究

初年度は、我が国の法制度における処方書の記載についての現状を事例から調査し、添加剤に関する処方中の適量や微量の記載の存在や、GMP 上の運用という形で、すでに、現行の法規制上でも、ある程度の添加剤の処方幅を容認するシステムが存在することを明らかとした。

二年目には、科学的に妥当な製剤開発を行った場合において、添加剤の処方量の幅に対する柔軟性を日本の制度の中でどのように取り上げることが可能であり、製造販売承認の審査の過程で申請者側からどのような情報の提示方法が望ましいかを検討するため、浸透圧ポンプ型薬物放出システムを有する経口徐放性製剤「ヨコヅナ錠」を設計し、Mock QOS P2 (案) を提案した。

最終年度は、モデル製剤を用いた取り組みを継続し、原材料特性及び製造工程パラメータについて品質リスクマネジメントを活用して詳細に分析し、それらを書き込むことにより、最終的な Mock QOS P2 を作成した。

製剤開発において、製剤特性及び製造工程について高度な知識が得られれば、添加剤の処方量に関するデザインスペースを構築できる可能性が示唆された。

## B-III 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究：

製品開発研究で知り得た知識や情報を Q8 ガイドラインに沿って記載することは、企業側が製品の特性に関する深い理解が得られていることを当局側に示すことができる機会となる。これら明示した知識や情報の程度に基づき、従来よりもより効果的な製造管理および品質管理の手法を提案することができる。

本分担研究では ICHQ8, Q8R1 の Enhanced Approach (Quality by Design) の代表的応用であるデザインスペース及びリアルタイムリリースを採用した事例を科学とリスクアセスメントに基づき構築し、記載例として CTD 2 部 (製剤開発の経緯、製造方法、規格及び試験法)

及び 3 部 (製剤開発—リスクアセスメント) を編集した。さらに Mock P2 を基に承認申請書 Mock を作成した。Mock P2 の性格についてはモックの冒頭にその位置づけ、つまり「科学とリスクマネジメントに基づいた製剤開発の経緯関連の CTD 資料の記載例であること」を明記した。

製剤開発・工程開発及びその記載については、リスク評価並びに、製造パラメータの変動に対して識別能を有する試験法の設定と、それによる影響度評価、更には実験計画法を取り入れることにより、効率良く重要パラメータの抽出が可能であると考えた。PAT を適用したデザインスペースの因子は、一般的に製造スケールの影響を受け難い、あるいは軽減することが可能と思われる、スケールファクターが存在しない工程に対しては有効なツールとなり得るのではないかとと思われる。一方、スケールファクターが存在する工程に対しては、デザインスペース構築のためには生産スケールでの検証・確認が必須であり、その場合は CTD 記載上、「実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後に確立する」等の注釈をつけておくことも可能と考える。

リアルタイムの品質管理・リリースの開発については、①製品を開発し改善していく上で得られた適正な科学的知識や、QRM の適切な活用を促し充実させ、出荷試験中心の品質管理や断片的な原料や工程管理の考えではなく、出発原料から最終製品の間で効率的網羅的な品質管理体系を考えることにより、製品出荷試験と製造工程管理試験の相互補完的な品質管理体系の構築や重要な品質特性に関する十分な管理手法の確立が可能になると期待され、又②製剤を開発する際に、評価法として最新の分析技術手法を採り入れ、それらの分析手法が製造工程に関する科学的機能的理解を深めるための品質管理ツールとして利用される機会は、より信頼性の高い品質管理手法に繋がる期待もあると考えられる。今回の研究において上述の①と②を採り入れた新たな品質管理戦略の枠組みが明らかになってきたと考えられる。捉えなければならぬ品質特性は、ひとつの工程だけで作り上げられるものではなく、複数の工程を経て作り込まれていく。製造工程から製品ライフサイクルまでを包含したリスク評価をしながら、リアルタイムリリースを実現させるための管理戦略を立てることが重要であると考えられる。これらの管理戦略に関する記載は、「P3.4 重要工程及び重要中間体の管理」、「P4 添加剤の



管理」、「P5 製剤の管理」及び「P8.2 承認後の安定性試験計画の作成と実施」等の QOS パートに関連づけをしながら記載する必要がある。

リアルタイムリリースの運営の重要点としては最終製品の規格及び試験法を同時に設定すべきであることと最終製品の試験を実施するケースをあらかじめ明確にしておくことである。この論点は ICH の IWG の QA 案と一致している。これらを承認書レベルにおいても記載しておくことも必須であることを結論した。

品質リスクマネジメントは、ICH Q8 に記述されるように製剤開発を進める上で検討項目を優先付けるために有用である。一方、要所で繰り返し行うリスク評価を CTD の中でデモンストレーションすることによって、審査者にとっては CTD を理解する上で有効なチャート（添付図）となりうる。今後これらの記載手法についても検討が必要と考えるが、CTD そのものについては大きな枠組み変更は必要としないと思われる。

本分担研究活動期間を通じ、湿式造粒を用いた製造スケールに依存する事例、特にパイロットスケールに基づき予測的に実生産製造工程を構築する事例の作成が望まれた。しかし、具体的事例案は出来ず、結局実現に至らなかった。これを達成するためには、科学的データに基づく、より詳細な妥当性の説明が不可欠であり、今後、この分野の研究が進展することが望まれる。

リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。本 MockP2 では、溶出性について、原薬の粒子径、滑沢剤の比表面積及び量、滑沢剤混合時間、打錠圧により溶出率が決まるのが製剤・プロセス開発により把握できている。それぞれのデータに基づき溶出率を算出し、溶出試験は通常実施しないという管理戦略、すなわち RTR を選択している。

リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に進行を評価し続けることの意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。また、これまで工程区切りで終点管理に留まっていた品質管理手法も、工程中或いは工程毎に製品品質を微調整していきながら製品を完成させる仕組みを構築

し利用することで、より高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略を可能にすることができる。

Q8 本文にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験（の実施\*）の減少につながる」（\*筆者注）とされ、用語欄には「継続（連続\*）的の工程モニター」（\*筆者注）は工程バリデーションの代替法」と記述されている。又、Q10 の付属書には“Q8, Q9, Q10 の実践を通じプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする”との記載もある。リアルタイムの品質管理はいままでのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメータを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものと考えられる。

#### B-IV CTD申請の製造方法添付資料に対する審査の実態に関する研究

平成17年4月の改正薬事法全面施行下で申請された新薬の製造方法欄に関して、審査側から提示された照会事項の調査を実施した。平成18年度～平成21年度報告書で共通して明らかなのは、申請者側はGMP対応事項も含め完全な背景情報を熟知したなかで品質確保の上で必要な事項のみを申請書に記載しているのに対し、背景情報を持たない審査側は品質確保の上で申請書に記載された情報のみではその可否を判断できないという点であり、これが申請者側と審査側の認識のギャップを生む原因となっていると思われる。この認識のギャップを埋めるためには、申請者側及び審査側両者で共通の背景情報を共有した上で議論し、コンセンサスを得る必要がある、その際必要とされるのはパイロットスケールでの科学的評価も含む工程バリデーション資料ではないかと考える。その根拠データに基づいて、申請書で設定されたプロセスパラメータ、工程管理方法、軽微変更届出事項と設定した妥当性等について資料概要の中で十分説明されることが求められる。

#### 添付資料

##### 原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究

1. 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
2. コモン錠「製造方法欄」



## 製剤の品質特性に影響を及ぼす製法変更因子に関する研究

### 3. 品質に関する概括資料 ヨコヅナ錠 (案)

## 原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究

4. 品質に関する概括資料 P2モックアップ (記載例)
5. 承認申請書 製剤製造方法、規格及び試験方法欄のモックアップ (記載例)

## F. 健康危機管理情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- CTD-Qの解説(第6章第1節)、奥田晴宏、医薬品の品質確保 pp. 345-355 (株)エル・アイ・シー (2006).
- CTD調和後の動き(第6章第4節)、奥田晴宏、医薬品の品質確保 pp. 374-383 (株)エル・アイ・シー (2006).
- 奥田晴宏、品質に関するトピックの動向-Q8-。医薬品研究、37, 468-476 (2006).
- R. Shimazawa, N. Nagai, S. Toyoshima, H. Okuda, Present state of new chiral drug development and review in Japan, *J. Health Sciences*, 54, 23-29 (2008).
- 奥田晴宏品質に関するトピックの動向 Q8 (R1): 製剤開発 (補遺) 医薬品研究 39187-197 (2008)
- 橋井則貴, 奥田晴宏他、ヘパリン純度試験に関する研究 (第1報) 1H-NMRによるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究、医薬品研究、39, 651-659 (2008)
- 橋井則貴, 奥田晴宏他、ヘパリン純度試験に関する研究 (第2報) 1H-NMRによるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究 医薬品研究、39, 660-664 (2008)
- C. Yomota, Y. Onishi, Determination of biotin following derivatization with 2-nitrophenylhydrazine by high-performance liquid chromatography with on-line UV detection and electrospray-ionization mass

spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1142, 231-235 (2007)

- K. Izutsu, C. Yomota, N. Aoyagi, Inhibition of Mannitol Crystallization in Frozen Solutions by Sodium Phosphates and Citrates, *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 565-570 (2007)
- K. Izutsu, Y. Fijimaki, A. Kuwabara, Y. Hiyama, C. Yomota, N. Aoyagi, Near-infrared analysis of protein secondary structure in aqueous solutions and freeze-dried solids. *J. Pharmaceut. Sci.*, 95, 781-789 (2006)
- 四方田千佳子、後発医薬品の品質評価法の現状、PHARM TEC JAPAN, 22, 49-52 (2006)
- 藤原尚登、谷野忠嗣、谷正樹、長門琢也、中本敬三、藤巻康人、山根賢治、橋本葎人、檜山行雄：製剤開発段階でのPATの応用、PHARMA TECH JAPAN, 22, 1661-1665 (2006)
- 松永浩和、三浦剛、坂本知昭、畑田幸栄、鈴木康志、駒井彰、橋本葎人、檜山行雄：PATのための分析法の可能性、PHARMA TECH JAPAN, 22, 1667-1669 (2006)
- 橋本尚美、村田明広、神谷明良、浮田辰三、大原寿樹、小出達夫、櫻木明、夏山晋、細谷武士、橋本葎人、檜山行雄：製造プロセスにおけるPAT、PHARMA TECH JAPAN, 22, 1671-1673 (2006)
- 檜山行雄：医薬品の品質のためのガイドライン ICHQ8 及び Q9 について、ファルマシア、43 (4), 337-342 (2007)

### 2. 口頭発表

- 奥田晴宏：新しい品質保証システムとしての ICH-Q8「製剤開発」とそのインパクト、インターフェックスジャパンセミナー、東京 (2006年5月)
- Quality (Q8, QOSを中心に)に関するトピックの動向に関して、第14回 ICH 即時報告会、東京 (2007年7月)
- 奥田晴宏：ICH/Q8 ガイドラインについて、第23回新薬審査部門定期説明会、東京・大阪 (2006年9月)
- 奥田晴宏：ICH/Q8 ガイドライン「製剤開発」の現状-Q8のパラダイムと日本の取り組み、第7回製剤機械技術シンポジウム、名古屋 (2006年11月)
- 奥田晴宏：原薬品質保証に関する国際的視

点から見た問題点の提起、医薬品品質フォーラム (2009. 1)

- ・ 奥田晴宏：品質に関するトピックの動向 Q8 (R1)：製剤開発（補遺）。第 19 回 ICH 即時報告会 (2009. 1)
- ・ 奥田晴宏：Q 8 製剤開発、日本薬学会第 5 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2008. 12)
- ・ 奥田晴宏：クオリティーバイデザインの円滑な実施に向けて：我が国の状況、インターフェックスジャパン (2008. 7)
- ・ 奥田晴宏：Quality by Design in Japan. An Agency perspective、ABPI JAPANESE FORUM 2008 (2008. 11)
- ・ 奥田晴宏：Implementation of Quality by Design: Japan Regulator Perspective Drug Information Association 44th Annual Meeting (2008. 6)
- ・ 寶田哲仁：「厚生労働科学研究進捗報告／Q8 関連」、日本製薬工業協会品質委員会総会、平成 20 年 4 月、東京
- ・ Yukio Hiyama: Recent changes in Japanese Quality Regulations, ISPE European Conference, April 2008, Copenhagen
- ・ Kimiya Okazaki: Implementation of Quality by Design/Establishing Design Space and Control Strategy, 44th DIA Annual Meeting, June 22-28, 2008, USA
- ・ 檜山行雄：「ICH-Q8 と承認申請の関係」、東西薬事法規（研究）委員会、平成 20 年 6 月、大阪
- ・ 岡崎公哉、松永浩和、寶田哲仁：東薬工・大薬協東西合同常任委員会、平成 20 年 8 月、東京
- ・ 中野善夫：PhRMA Japan Technical Committee Meeting、平成 20 年 8 月、東京
- ・ 檜山行雄：「ICH 品質ガイドラインの最近の動向と展望」、医薬品関連産業技術者を支援する商品開発、製剤開発、生産技術、生産管理に関する講習会、大阪府家庭薬工業会、平成 20 年 9 月、大阪
- ・ Hidemoto Kazama, Yukio Hiyama: Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan, ISPE annual meeting, October 2008, Boca Raton, USA
- ・ 檜山行雄「ICH 品質関連トピックの動向」、成形技術研究会、平成 20 年 11 月、大阪
- ・ Tatsuo Koide: Topics of Real Time

Release in Japanese Regulation, 2008 AAPS Annual meeting and Exposition, (Symposium), November 16-20, 2008, USA

- ・ Tatsuo Koide: Design Space Description and Submission in the Pharmaceutical Development Section of a Regulatory Filing—a MHLW Perspective, 2008 AAPS Annual meeting and Exposition, (Open Forum), November 16-20, 2008, USA
- ・ 松永浩和、日比加寿重：日本 PDA 製薬学会年会、平成 20 年 11 月、東京
- ・ Yukio Hiyama: Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8, Q9, Q10 in Japan, ICH GCG Workshop, December 2008, Beijing, China
- ・ 檜山行雄 「ICH 品質ガイドライン Q8, Q9, Q10 の実践に関する課題」第 8 回医薬品添加剤セミナー、平成 21 年 2 月、東京、大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願 P06-1564 医薬品製剤の溶出試験方法および溶出試験用バッグ材料

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

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

(編者注) 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にした。

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ういたが、「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。

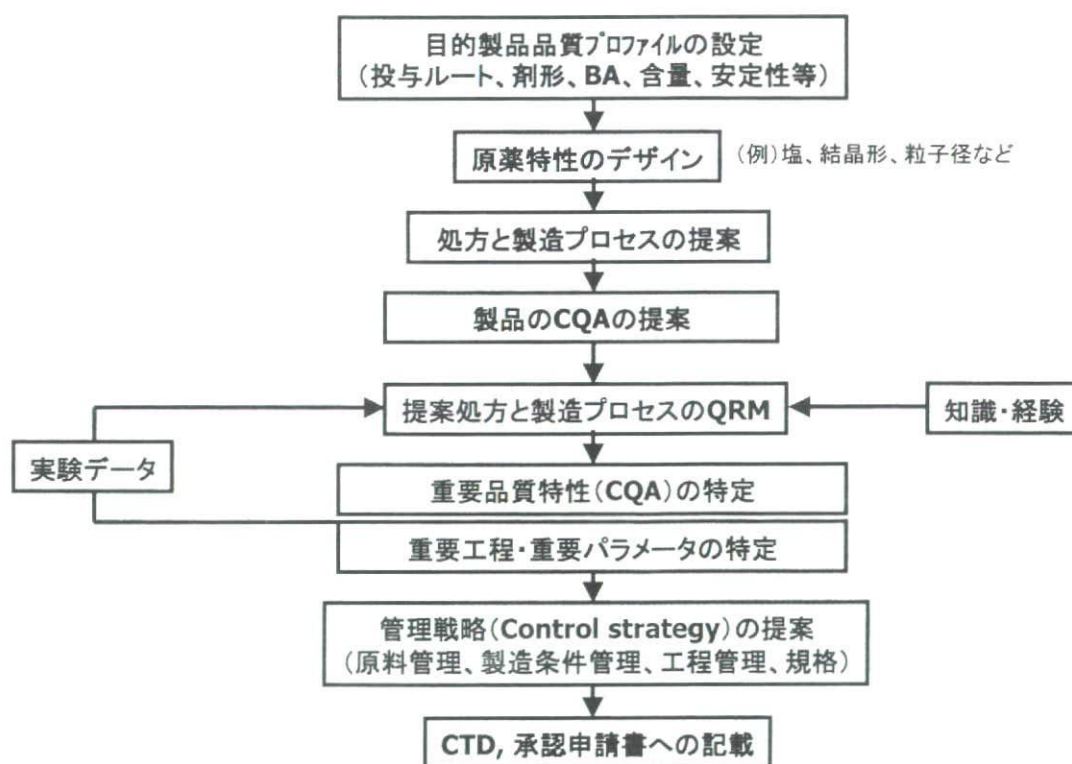


図. 品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach の検討フロー（例）

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。

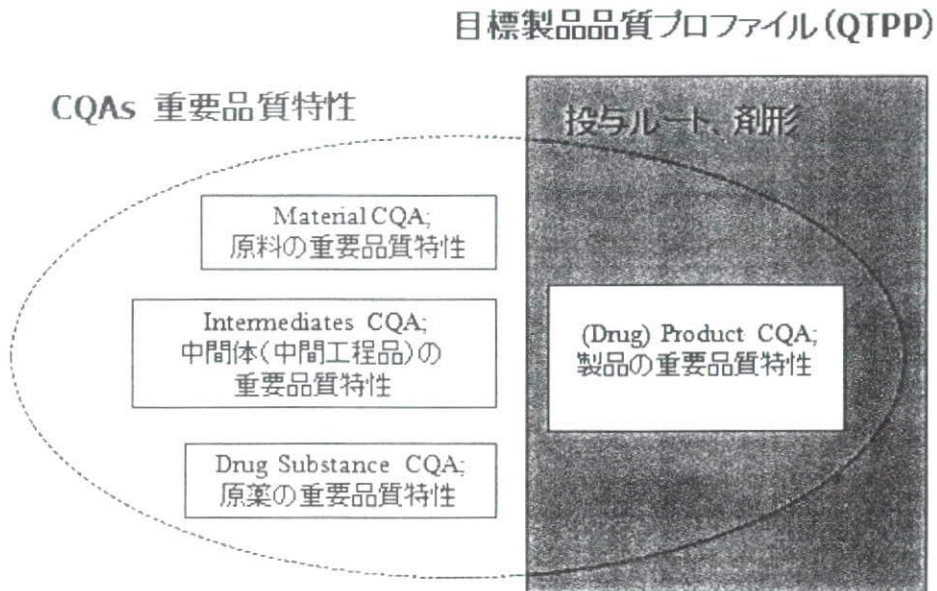


図. QTPP と各種 CQA との関係を示す図

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

本品の処方表は表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。)

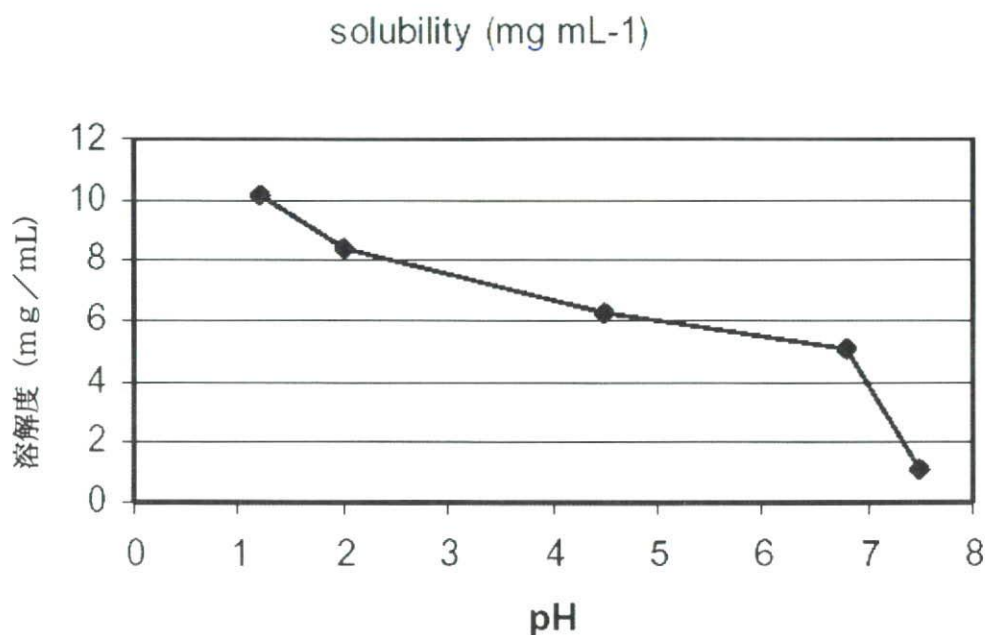


図 1. エグザンプレイン塩酸塩の各種 pH のバッファー水溶液への溶解度

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。

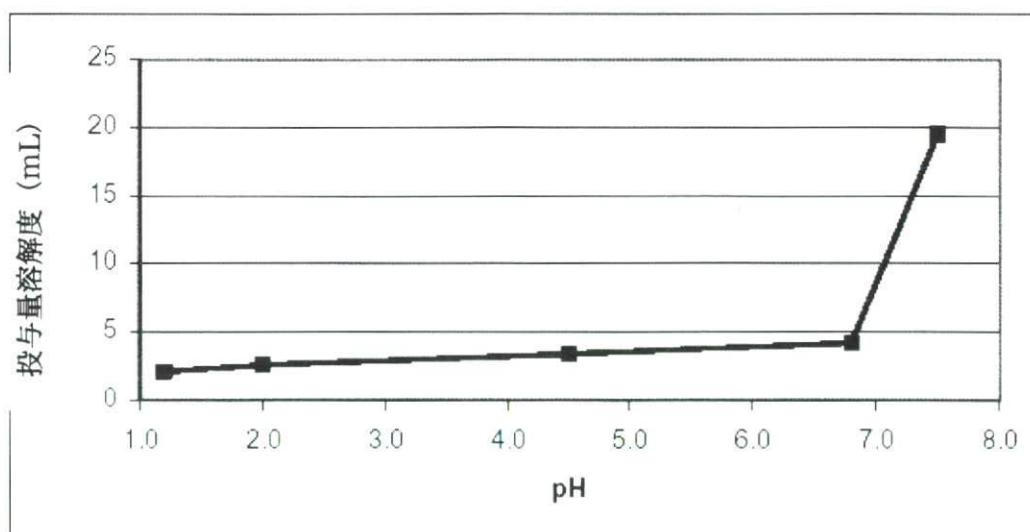


図 2. 水溶性バッファー 37°C のエグザンプレイン塩酸塩の投与量溶解度プロット



## (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。

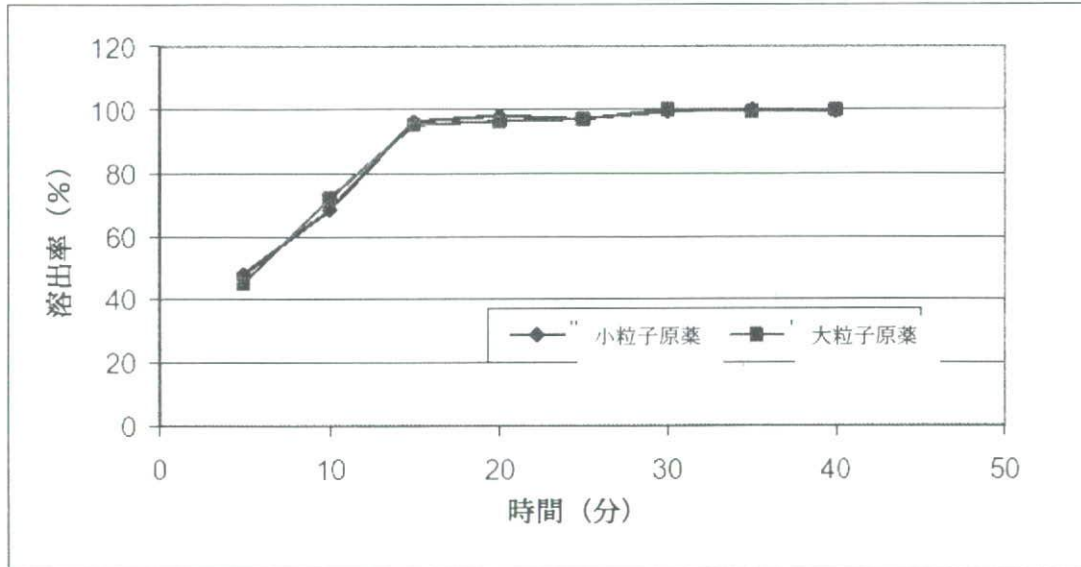


図3. 異なる粒子径分布の原薬から製造されたコモン錠の溶出性プロファイル (pH 6.8, 50 rpm, パドル)

## (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℃/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-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

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。

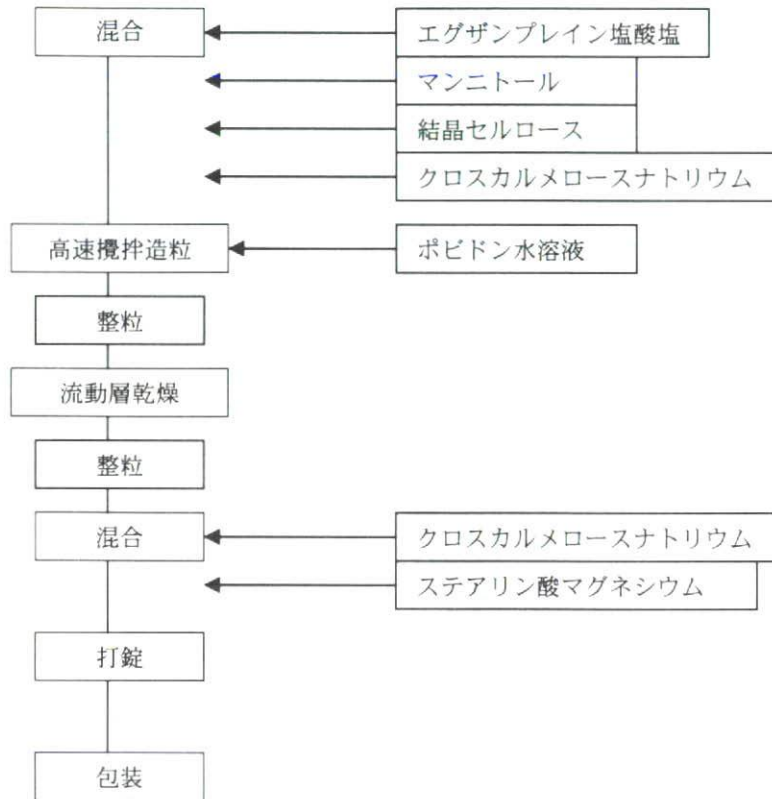


図4. 開発初期に提案した製造プロセスの概要

### (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。