

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 8～9mm 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（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。

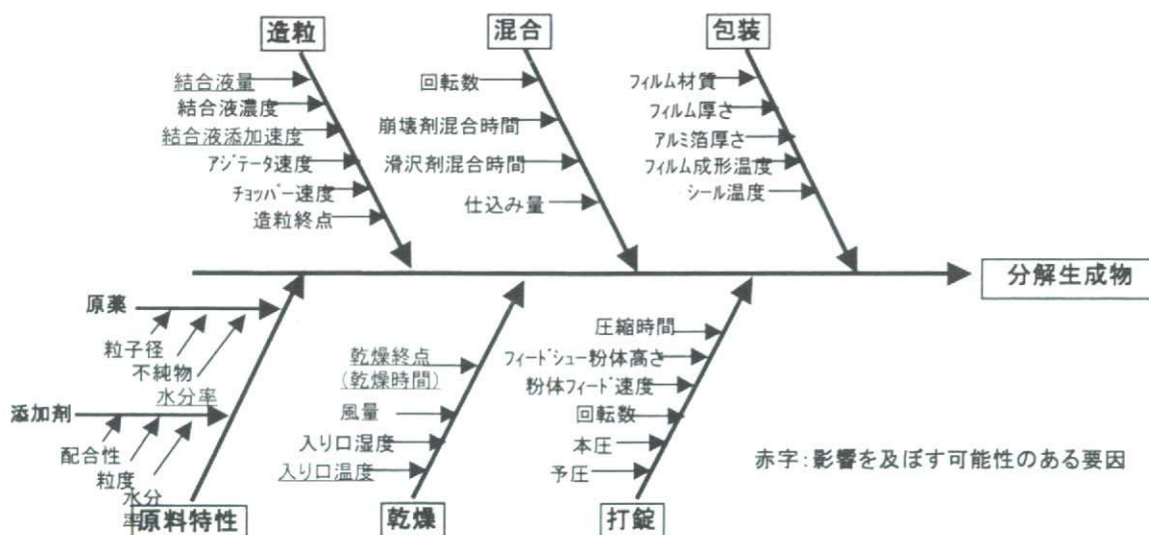


図5-1. 特性要因図：分解生成物に影響を及ぼす可能性のある要因

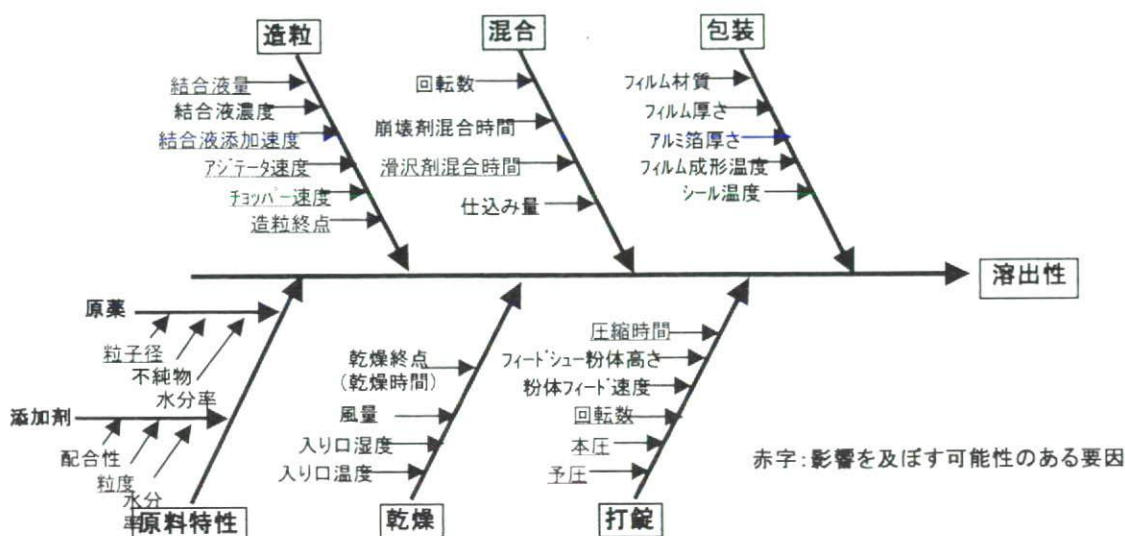


図 5 - 2. 特性要因図：溶出性に影響を及ぼす可能性のある要因

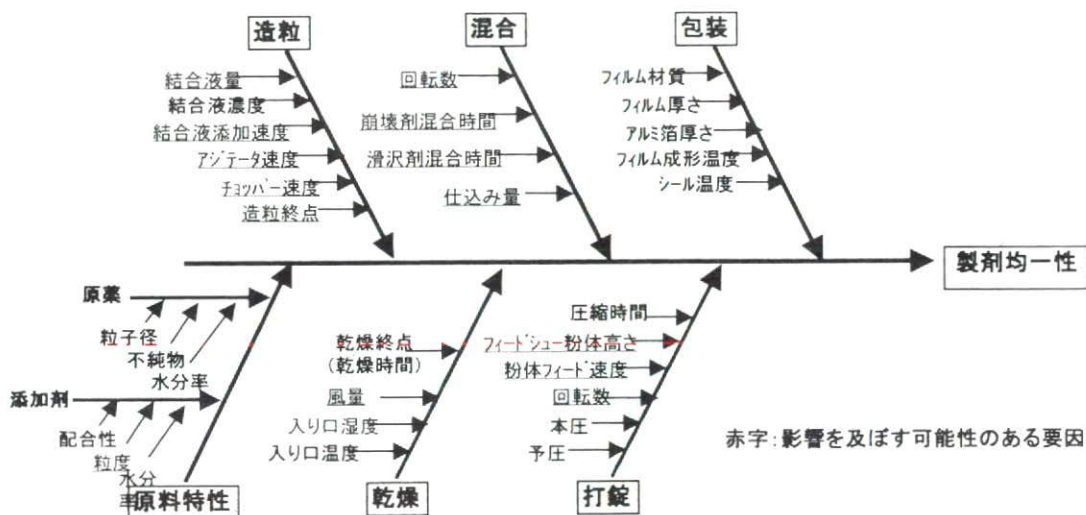


図 5 - 3. 特性要因図：製剤均一性に影響を及ぼす可能性のある要因

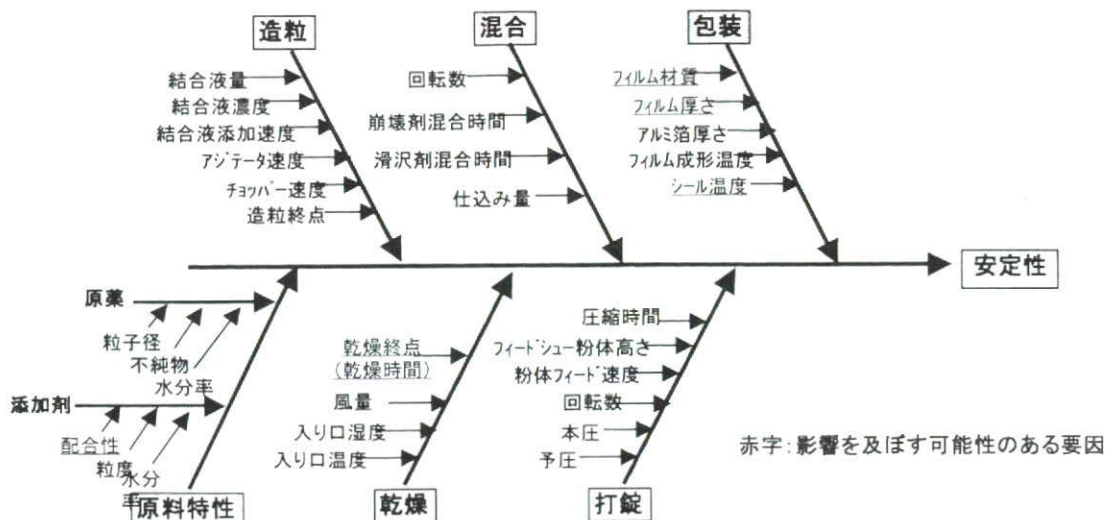


図 5 - 4. 特性要因図：安定性に影響を及ぼす可能性のある要因

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。

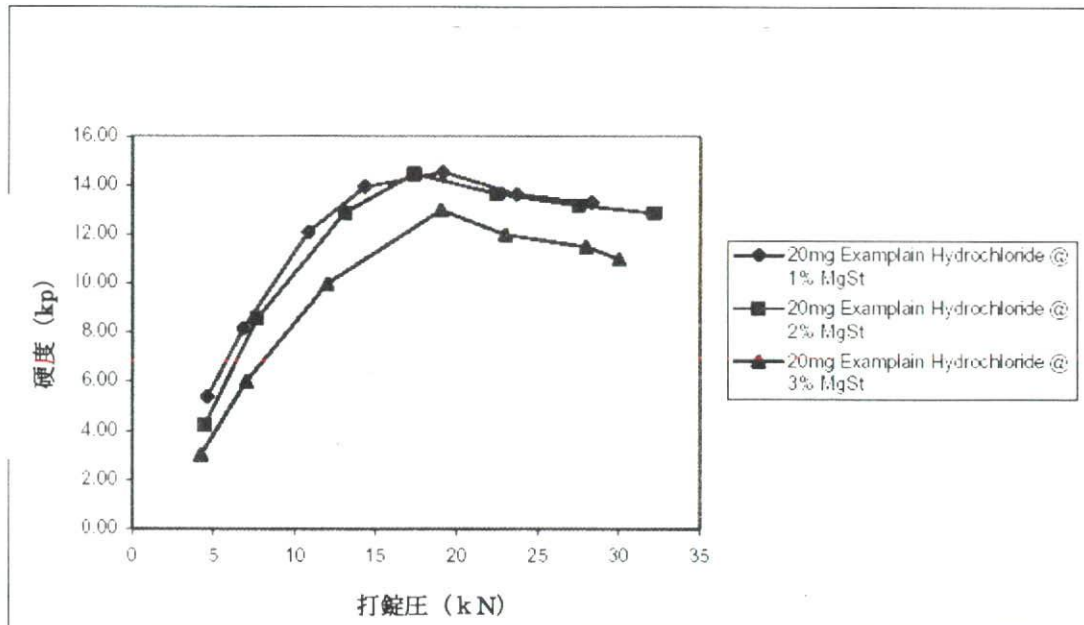


図6. 異なる滑沢剤添加量でのコモン錠の打錠プロファイル

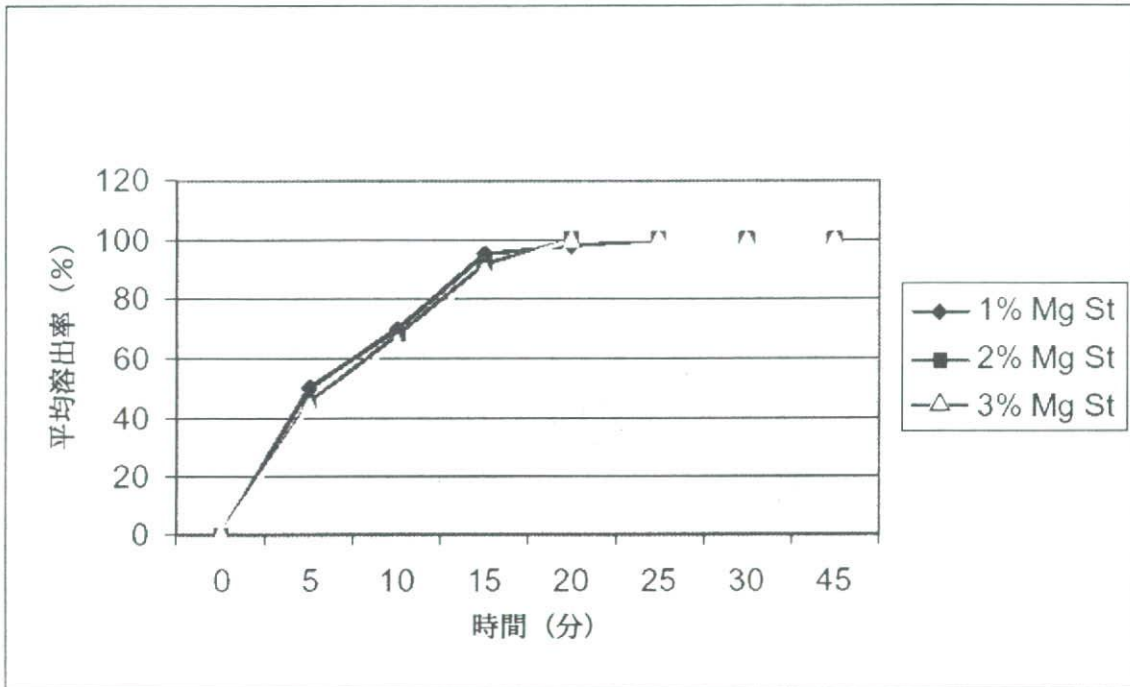


図7. 異なる滑沢剤添加量でのコモン錠の溶出性プロファイル (pH6.8)

(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。

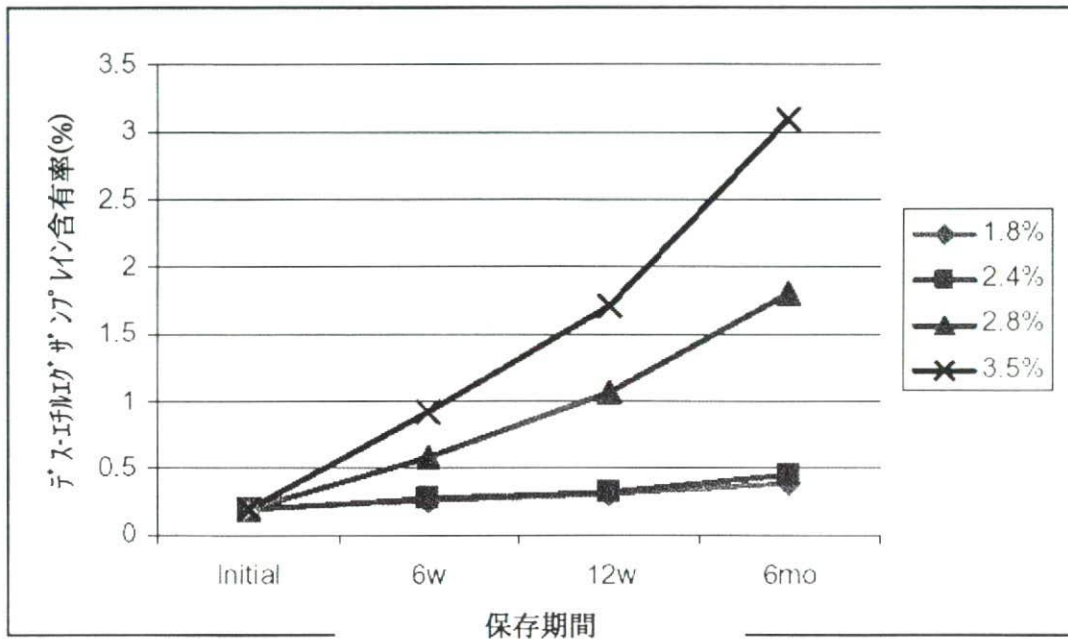


図8-1. 錠剤水分率のデスーエチルエグザンプレイン生成への影響(40°C/75% RH 保存)
(錠剤は Aclar/Alu プリスター包装したものを使用)

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、デスー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 ヶ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。

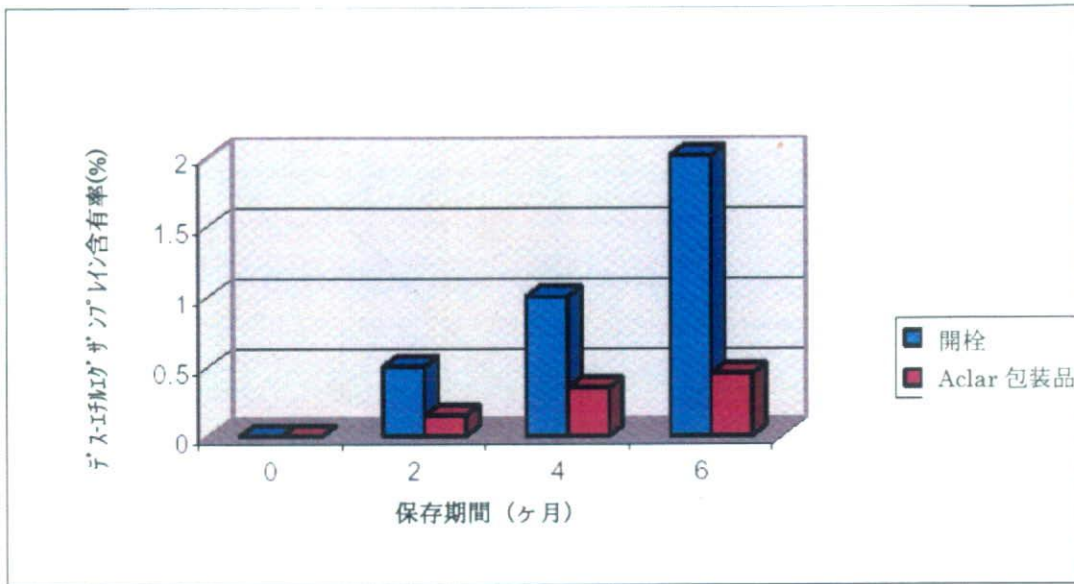


図 8-2. 試作コモン錠の予備安定性試験結果 (40℃/75%RH 保存下での錠剤中のデスイソヘキシルアミン生成量)

(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

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

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。

(編者注) 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られると思われる。

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、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

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

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

(编者注)

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）
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、経皮貼付薬の接着力など、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）

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。

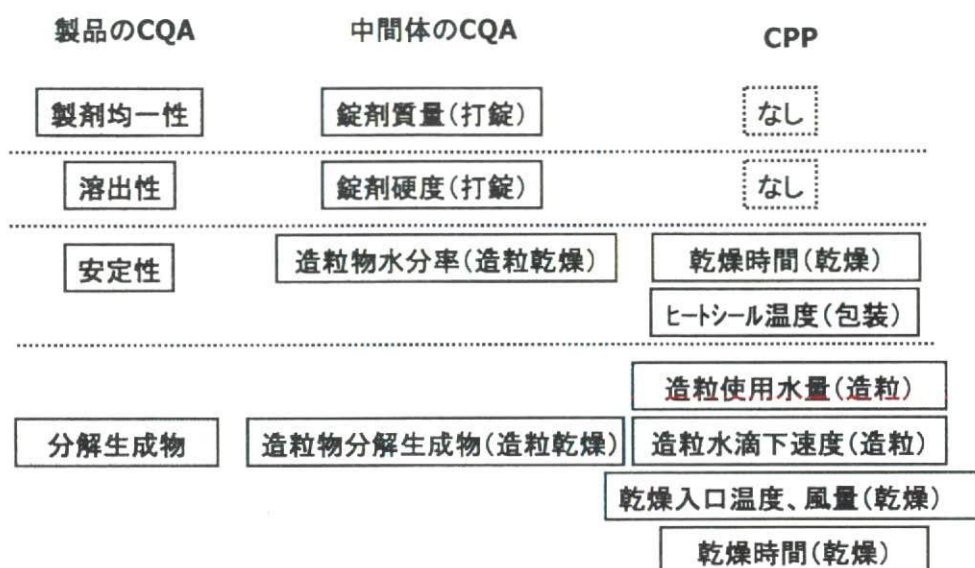


図9. コモン錠における製品の重要品質特性（製品の CQA）、中間体の重要製品特性（中間体の CQA）、重要プロセスパラメータ（CPP）の関係

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）。

（編者注）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 ¹⁾	10 mg ¹⁾	20 mg ¹⁾
エグザンプレイン塩酸塩	1.07 ²⁾	10.73 ²⁾	21.46 ²⁾
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
ポピドン、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) ³⁾	(必要量) ³⁾	(必要量) ³⁾
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 ¹⁾
ブドウ糖、日局	50.500 ²⁾
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。

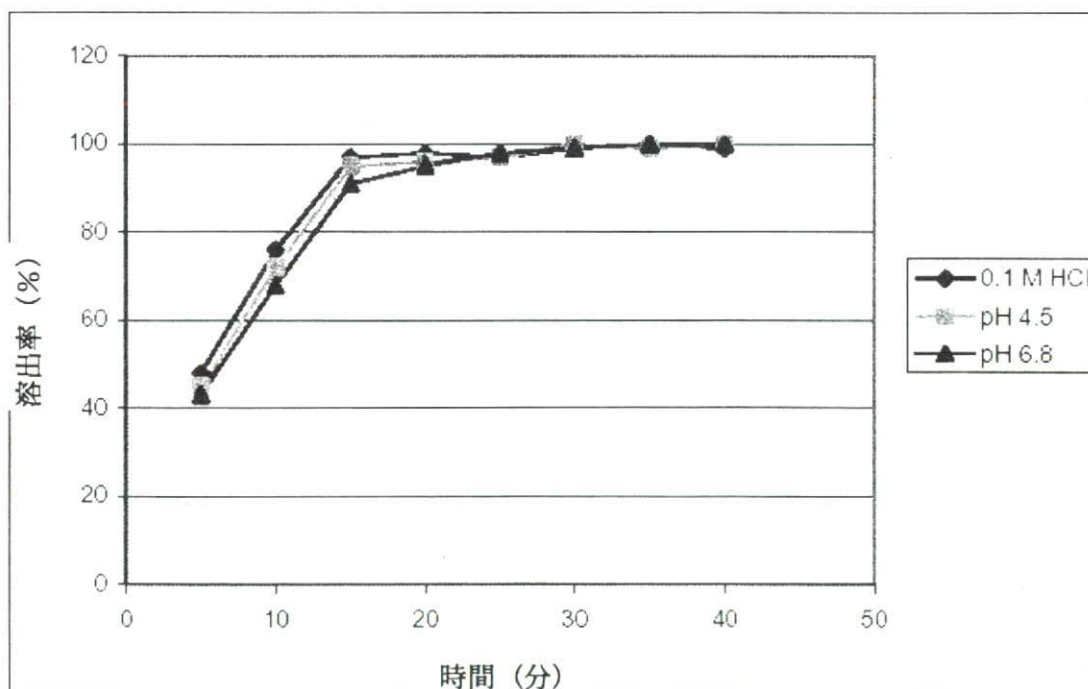


図 10. 異なる pH 下のコモン錠 20 mg の溶出性

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-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 ¹⁾	6分	6分	6分	7分	5分
7リテータ周速	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-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	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)

(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 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% 以下となる時点を経済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-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-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 m³/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 ¹⁾	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 ³ /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-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 ²⁾ <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)