

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%	
造粒乾燥物中デースフィルイグ サンプルイン量 (%)	0.3%	0.3%		0.3%	0.3%	
造粒乾燥物粒度分布 <75μm (%)	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、安全上の問題は無い。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、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 タプラス工場

〒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

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

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）

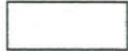
第三工程で得た打錠用粉体をロータリー式打錠機にて、錠剤質量 200mg(目標値)、打錠圧 7kN（目標値）にて打錠した。

### （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。

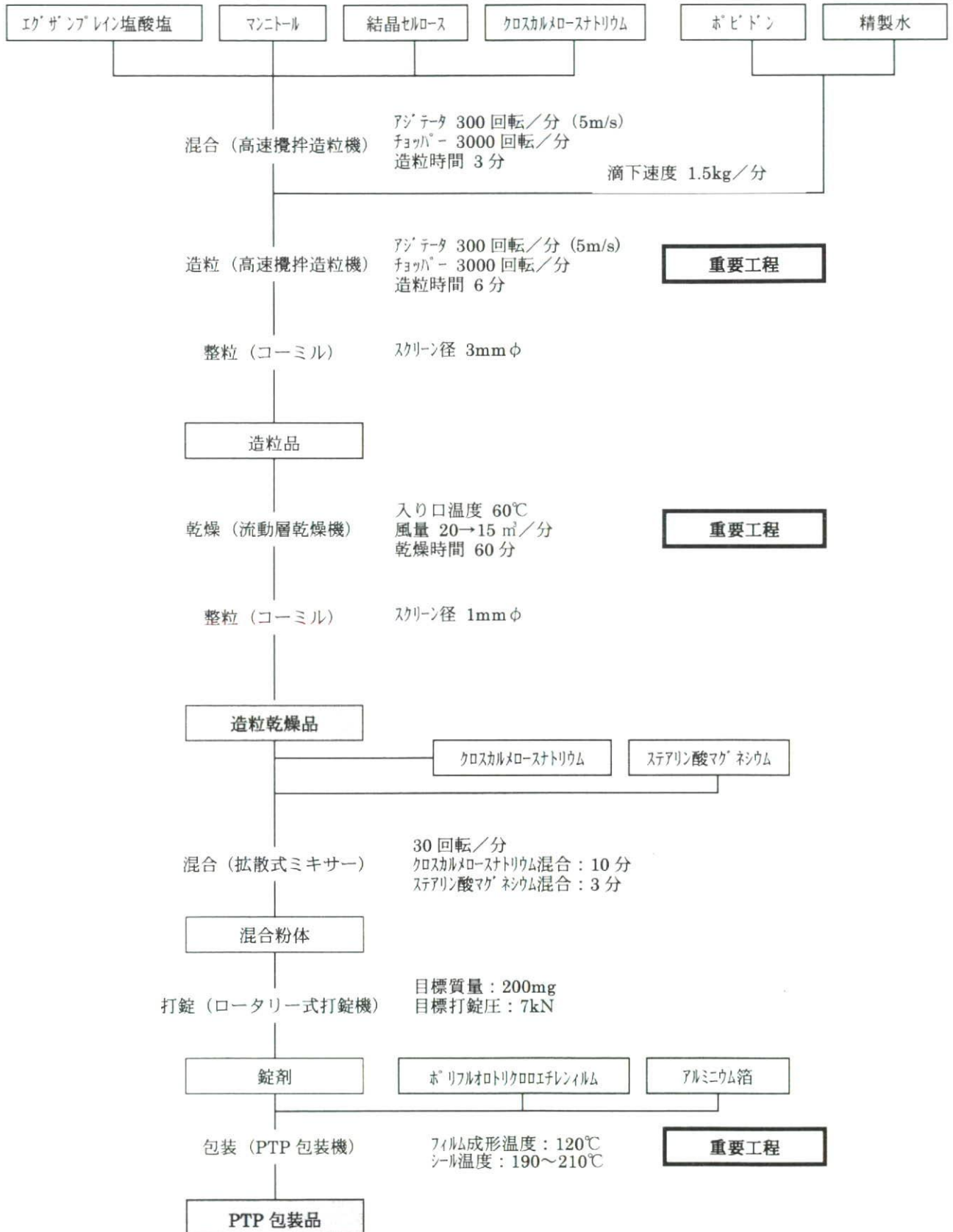


図 1 1. コモン錠のパイロットスケールでの製造方法の概略

＜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。

(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がある場合は、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

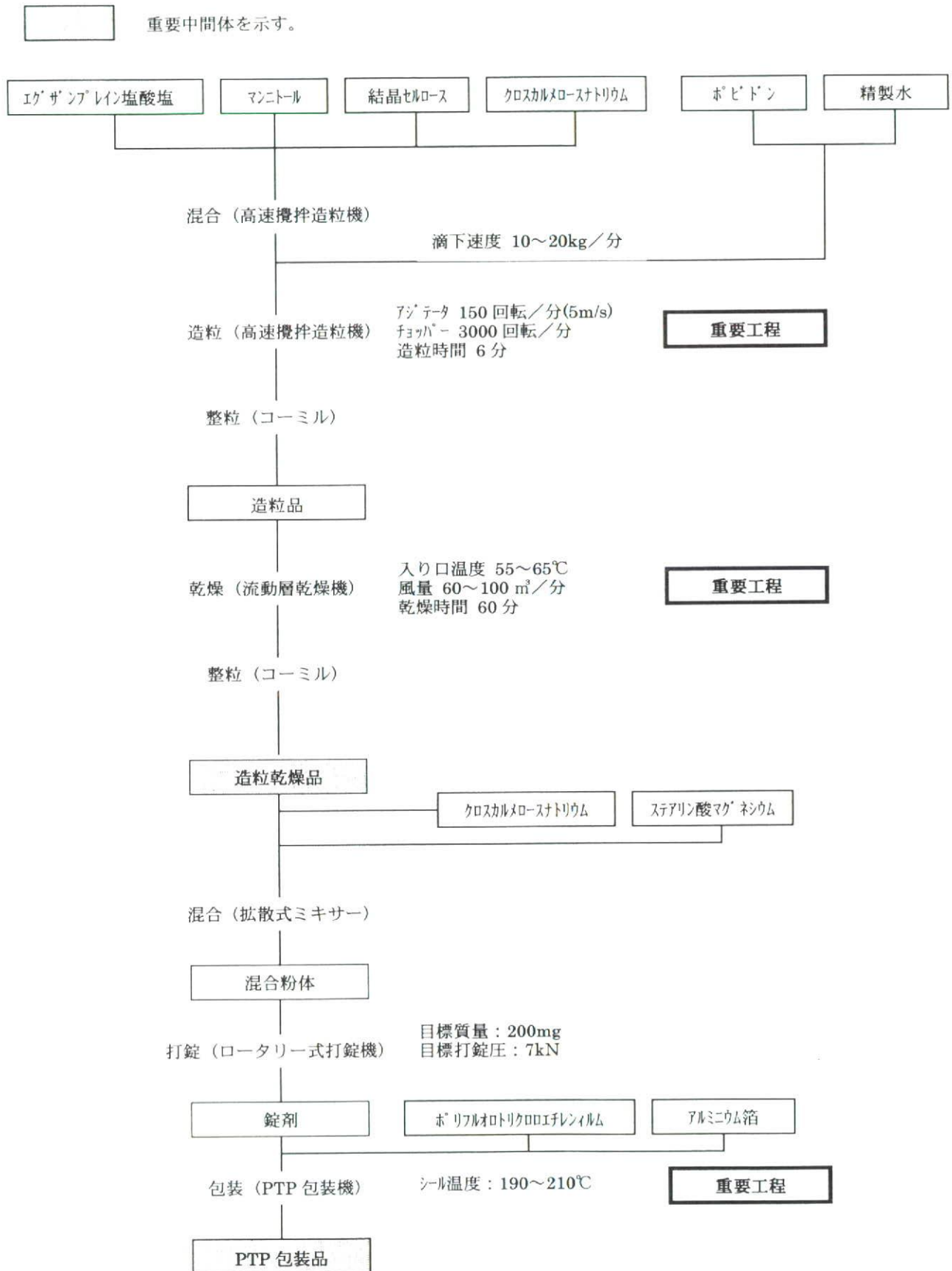


図1 2. コモン錠の実生産スケールでの製造方法の概略 (予定)



#### 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

重要品質特性の推定、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

コモン錠は、経口の固形製剤であり、目標製品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、製品の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、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、重要品質特性の維持に必須であると考えられた。

- ① 原料・造粒：精製水 (造粒工程で使用する水分量)
- 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

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/ロット)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 18)。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。

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

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	58-62℃	57~63℃	58~62℃
	風量	20→15 m <sup>3</sup> /分	20→15 m <sup>3</sup> /分	20→15 m <sup>3</sup> /分
	乾燥時間	60 分	60 分	60 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 ムッシュパス(75µm 以下)の粒度の造粒物質量/全体造粒物質量

2) デス-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
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
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	50 回転/分	50 回転/分	50 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、設定したコモ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、安定して目標製品品質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。

コモン錠製造方法欄モック

コモン錠成分及び組成又は本質

記載欄		備考
1錠(200mg)中		
有効成分	別紙規格	エグザンプレインフリーベースとして20mg
賦形剤	日局	日局収載の添加剤は、日局への適合を確認
	エグザンプレイン塩酸塩	
	マンニトール	21.46mg
	結晶セルロース	80.00mg
	ポビドン	78.54mg
	クロスカルメロースナトリウム	10.00mg
	ステアリン酸マグネシウム	6.00mg
		4.00mg
ポビドンのK値は30である。		

コモン錠承認申請書製造方法

製造方法欄	備考
<p><b>製造方法</b></p> <p>&lt;製造所の名称&gt;Pilltown 株式会社 Tabs' R' Us 工場</p> <p><b>製造方法</b></p> <p>製造工程の範囲：秤量，造粒，乾燥，整粒，混合，打錠，包装，表示，保管，試験</p> <p><b>重要工程</b></p> <p>&lt;第一工程&gt;造粒工程</p> <p>&lt;第二工程&gt;乾燥工程</p> <p>&lt;第五工程&gt;包装工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;造粒工程</p> <p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬の製造方法は省略する。</li> <li>・ 記載した数値は、品質表の解析を基に、重要と推定されたパラメータを一変事項とし、その他のパラメータは軽微届出事項とした。</li> <li>・ 品質表で抽出された重要パラメータを含む工程を重要工程とした。</li> </ul>

<p>速攪拌造粒機に投入し、混合する。その後、混合粉体をアジテータ『150回転/分』、子ヨッパー『3000回転/分』で攪拌しながら、ポビドン水溶液『50.000kg』を滴下速度『15kg/分』で添加した後、同じ攪拌速度で『6分』造粒を行う。これを整粒機に通して、造粒品を得る。</p> <p>＜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『80m<sup>3</sup>/分』にて『60分』乾燥する【工程管理1】。これを整粒機に通して、造粒乾燥品を得る。</p> <p>＜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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ポビドン水溶液の製造方法は用語の解説に記載</li> <li>攪拌速度は品質への影響が小さいため、届出事項とし設定値として記載した。</li> <li>滴下速度は品質(不純物量)に影響するため、一変事項とし、許容範囲を示した。</li> <li>攪拌時間は、顆粒粒度を制御し、結果顆粒流動性と錠剤硬度に影響を及ぼすが、重要品質特性には影響を及ぼさないため、届出事項とした。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>入り口温度、風量、乾燥時間は品質(不純物量)に影響するため一変事項とし、目標値・設定値とした*編者注1</li> <li>その他のパラメータは品質には影響しないため記載を省略した。</li> <li>工程管理1で、安定性に影響を及ぼす水分率を管理する。</li> <li>混合条件は品質には影響しないため、パラメータの記載を省略した。</li> </ul>

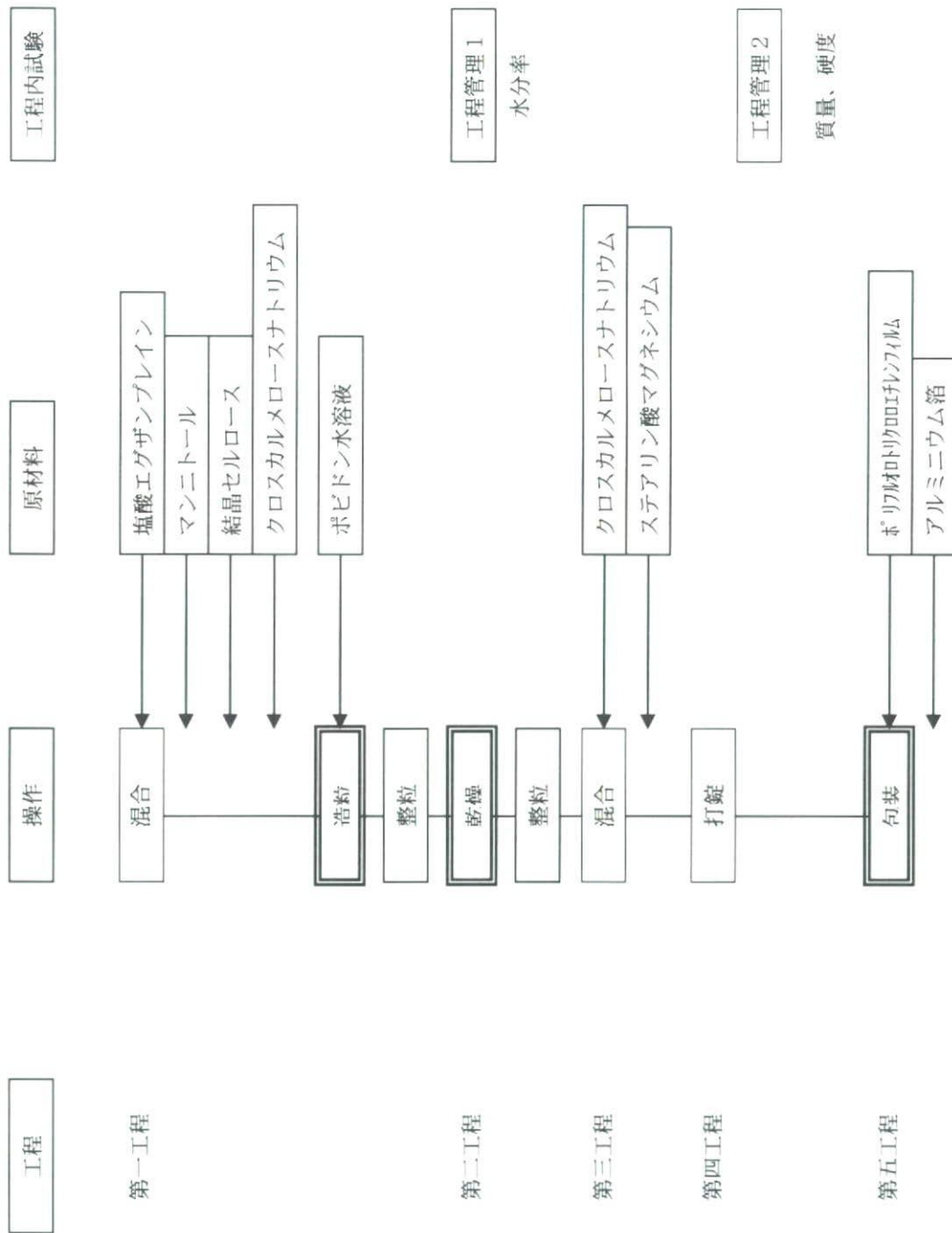


<p>＜第四工程＞打錠工程        第三工程で得た打錠用粉体をロータリー式打錠機にて、錠剤質量『200mg』, 打錠圧『7kN』にて打錠する【工程管理2】</p> <p>＜第五工程＞包装工程        第四工程で得た錠剤を、PTP包装機を用いて“ポリフルオロクロロエチレン(商品名: Aclar UltRx2000)”フィルムに錠剤を充填し, “アルミニウム箔”をセットして《200℃》で加熱シールした後, シール品を裁断してPTPシートとする. “次いで, PTPシートを紙箱に入れる.”</p> <p>【工程管理1】工程試料につき, 赤外式水分計で水分率を測定するとき, 1.5~2.0%である.</p> <p>【工程管理2】工程試料につき, 質量, 硬度を測定するとき, 下記に示す範囲である.        平均質量: 190~210mg        平均硬度: 5kp~9kp</p> <p><b>用語の説明</b>        ポピドン水溶液: 精製水『37.500kg』にポピドン『12.500kg』を入れ, 溶解する.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ここでは、工程サンプリングによる質量と硬度の管理を行う従来型の方法とした。</li> <li>• 一次包装材料の透湿性は安定性に影響するが、AclarUltRx2000以上の防湿性を持つフィルムであれば代替可能であるため、届出事項とした。</li> <li>• PTP包装を完全にシールすることは安定性を確保する上で重要であるため、シール温度は一変事項とした。</li> <li>• EFPIA Mock P2 ではデザインスペースとして 1.5~3.0%が示されているが、実際の管理幅を記載した。</li> <li>• 工程管理試験2は、最終製品の品質試験結果の代替として使用することもできる*<small>編者注2</small>。</li> </ul>
--	--

編者注；

- \* 1 本事例では、CPPである入り口温度、風量及び乾燥時間は、(中間)製品のCQA(不純物量)に影響を与えることが判っているため、入り口温度、風量及び乾燥時間を一変事項とした。なお、CPPと分類された場合であっても、届出事項に該当する場合もありうる。
- \* 2 工程管理試験2を、最終製品の品質試験結果の代替として使用する場合は、その妥当性を管理戦略としてCTD第二部に記載する必要がある。最終製品試験の代替として実施する工程内試験の情報は、3.2.P.3.4に、最終製品の試験で提出するものと同じ情報を記述する(分析方法・分析バリデーションの情報)。工程試験が最終製剤の試験として実施された場合には、規格及び試験方法一覧(3.2.P.5.1)に記載するとともに工程試験であることを明記する。

製造工程流れ図 (コモン錠)



ヨコヅナ錠 30 mg Mock QOS P2 version 2.0

---

第 2 部 資料概要

一般名 オオゼキ塩酸塩

---

---

## 2.3 品質に関する概括資料

### ヨコヅナ錠 30 mg

---