造粒および打錠における

トラブルシューティングガイド

目次

	要旨	3
1	略語一覧	4
2	目的および適用範囲	4
3	湿式造粒	5
3.1	プロセス	5
3.2	課題、想定される原因および対策	6
3.3	湿式造粒に適したMEGGLEの添加剤	8
4	乾式造粒 (ローラーコンパクション)	8
4.1	プロセス	8
4.2	課題、想定される原因および対策	9
4.3	乾式造粒に適したMEGGLEの添加剤	10
5	混合（直接打錠／最終混合）	10
5.1	プロセス	10
5.2	課題、想定される原因および対策	11
5.3	推奨するMEGGLEの添加剤	11
6	打錠	12
6.1	プロセス	12
6.2	課題、想定される原因および対策	12
6.3	直接打錠に適したMEGGLEの添加剤	14
7	特別な考慮事項	15
7.1	偏析（混合から打錠まで）	15
7.2	低含量製剤（API含量5%未満）	16
7.3	高含量製剤（API含量40%超）	16
7.4	ライフサイクルマネジメント	17
7.5	安定性に関する考慮事項	17
	付録	19

お問い合わせ

技術サポートが必要ですか？
Business Unit Excipients
info.excipients@meggle.com

www.meggle-excipients.com

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.
03.11.2025 V-01

本資料に記載された内容は情報提供のみを目的としたものであり、いかなる法的拘束力も有しません。
したがって、本情報に基づく使用により生じたいかなる損害についても、当社は最も広い意味において責任を負いません。

また、本情報は特許権またはライセンス権の侵害を許可するものではありません。

版元情報

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestr. 6 – 12, 83512 Wasserburg am Inn, Germany
T +49 8071 73-0, info.excipients@meggle.com

作成チーム
Ricarda Leister, Head of R&D Department
MEGGLE Excipientes do Brasil Ltda: Guilherme Brandão, Application Manager, Latin America & North America and Gabrielli Cunha Application Manager, Latin America
MEGGLE India Pharma Excipients Private Limited: Prasad Gunjal, Application Manager and Pawan Zade, Regional Manager – South Asia
MEGGLE Representative Office (Shanghai): Ningxi Wang, Business Development Manager and Fisher Yu, Application Manager
MEGGLE Singapore Pte Ltd: Dr. Chalermphon (Ohm) Wanawongthai, Application Manager
MEGGLE GmbH & Co. KG: Dr. Rebekka Spellerberg, Global Application Manager and Ilona Taubert, Projectmanager R&D
MEGGLE Japan Co. Ltd.: Oshima Hiroyuki, Application Manager and Mr. Jun Yokomizo, General Manager MEGGLE Japan Co. Ltd.

要旨

本トラブルシューティングガイドは、医薬品の造粒および打錠工程において発生する一般的な問題を解決するための、体系的なアプローチを提供するものである。対象は、製品開発、スケールアップ、商用生産に関わるR&D、MS&T、および製造部門である。

本ガイドでは、湿式造粒、乾式造粒、直接打錠、および打錠工程における重要工程パラメータ（CPP）および重要品質特性（CQA）を示している。各工程については、典型的な問題を想定される根本原因と関連付けたうえで、それに対する推奨是正措置を、プロセス条件の調整、処方変更（レベル1：添加剤のグレード変更またはサプライヤー変更）、および再処方（レベル2）の3つに分類して整理している。

また、低含量APIおよび高含量APIに関する課題、分離リスク、化学的安定性に関する考慮事項にも重点を置いている。さらに、各工程においてMEGGLEの添加剤に関する推奨事項を示し、それぞれの機能的利点を明確化している。

本ガイドの目的は、体系的な問題解決の支援、製造プロセスの堅牢性向上、および固形経口製剤のライフサイクルマネジメントの促進である。

1. 略語一覧

Table 1: 略語一覧

API	有効成分	**LOD**	乾燥減量
BU	混合均一性	**MCC**	結晶セルロース
CDC	連続直接打錠	**MS&T**	製造科学・技術
CPE	コ・プロセス添加剤	**NIR**	近赤外分光法
CPP	重要工程パラメータ	**PAT**	プロセス分析技術
CQA	重要品質特性	**PSD**	粒度分布
CU	含量均一性	**PVP**	ポリビニルピロリドン
DC	直接打錠	**RSD**	相対標準偏差
FBG	流動層造粒機	**R&D**	研究開発
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	**SSF**	ステアリルフマル酸ナトリウム
HSG	高せん断造粒機	**TSG**	ツインスクリュー造粒機

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

2. 目的および適用範囲

本トラブルシューティングガイドは、造粒および打錠製造における一般的な問題に対して、段階的なトラブルシューティングおよび意思決定支援の手順を提供するものである。対象は、開発、スケールアップ、商業生産、ならびに製品のライフサイクルマネジメント（例：新規APIメーカーの導入、製造サイト／設備移管）に関わるR&D、MS&T、および製造部門である。

本ガイドは、問題の診断、想定される原因の特定、および是正措置の適用に関する体系的な指針を提供する。是正措置は以下のように分類される:

- プロセスに関する調整
- 処方に関する調整（レベル1：添加剤のグレード変更／サプライヤー変更）
- 処方に関する調整（レベル2：例：新規添加剤の導入または再処方）

この分類は、規制上の変更区分（バリエーション分類）と直接対応するものではない。これは、国・地域、提出された申請資料の内容、製品の種類、およびその重要性など、さまざまな要因に依存するためである。

3. 湿式造粒

3.1 プロセス

造粒工程は通常、粉体に水または結合剤溶液を添加することから始まる。この操作は、高せん断造粒機（HSG）、流動層造粒機（FBG）、または連続式ツインスクリュー造粒機（TSG）で実施される。
湿式混練の後、顆粒は乾燥される。最も一般的には（連続式）流動層乾燥機が用いられる。その後、所望の粒度分布を得るために、湿式および／または乾式篩過が行われる。
外添工程（例：滑沢剤や追加の崩壊剤）は最終混合時に組み込まれ、通常はビンブレンダーで穏やかな混合が行われる。最終混合および滑沢化に関連する問題については第5章で扱う。

湿式造粒技術:

- 高せん断造粒 (HSG):
  - 強い混合作用により、結合剤の迅速な分散が可能
  - 必要な液量が少ない
  - 機械的強度の高い、緻密で粗い顆粒を生成
- 流動層造粒 (FBG):
  - 凝集を得るために、より多くの結合剤溶液が必要
  - より多孔質で脆い顆粒を生成
  - 造粒と乾燥を同時に行うため、乾燥効率が高い
- 連続造粒 – ツインスクリュー造粒 (TSG):
  - ニーディング要素により顆粒を形成する
  - 通常、FBGより大幅に少ない液量で済む
  - 粉体の搬送挙動は、スクリュー設計および供給の安定性に大きく依存する

3.1.1 重要工程パラメータ (CPPs)

- 高せん断造粒 (HSG):
  - 湿式混練時間および強度（インペラ／チョッパー回転数）
  - 液添加速度および分散状態
  - ニーディング時間
  - エンドポイント検出（トルク、電力、PATセンサー）
  - 結合剤溶液の調製
- 流動層造粒 (FBG):
  - 入口空気温度および風量
  - スプレー速度および噴霧圧
  - 流動化状態
  - 結合剤溶液の調製
- ツインスクリュー造粒 (TSG):
  - スクリュー構成（ニーディング要素／搬送要素）
  - 滞留時間およびスクリュー回転数
  - 温度（加熱ゾーンがある場合）
  - 粉体供給の安定性
  - 結合剤溶液の調製

3.1.2 重要品質特性 (CQAs)

- 水分含量 (乾燥減量, LOD)
- 粒度分布 (PSD)
- かさ密度およびタップ密度
- 流動性指標 (圧縮性指数、ハウスナー比)
- 顆粒強度および脆性 (打錠に関連)

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

3.2 課題、想定される原因および対策

Table 2: 湿式造粒における課題、想定される原因および対策

課題/原因	プロセス面における対策	製剤面での対策（レベル1）	製剤面での対策（レベル2）
微粉が多い／流動性が悪い（造粒粒子の成長不足）	高速混合造粒機（HSG）ではインペラ回転数や湿式混練時間を増やす。二軸連続造粒機（TSG）では混練強度やニーディングエレメントを調整する。流動層造粒機（FBG）ではスプレー速度や乾燥空気温度を調整する。	添加する結合剤液量を増やす、または結合剤濃度（粘度）を高くする。	より高粘度の結合剤へ変更する。
微粉が多い／流動性が悪い（顆粒強度不足）	過乾燥を避ける。乾燥時間や入口温度を下げる。整粒時のスクリーン目開きを大きくする。	乳糖（例：GranuLac®）の一部を結合剤液に溶解する。結合性の高い乳糖グレード（例：より微細なGranuLac® 230）を選択する。	PVPやHPMCなど別の結合剤へ変更する。
大きな団塊（ラージランプ）の発生（過湿潤）	水または結合剤液を少量ずつ添加する（HSG・TSG）。流動層造粒ではスプレー速度を下げる、噴霧圧を高める、または入口空気温度・風量を上げる。適切な造粒終点を設定する。	結合剤液量を減らし、必要に応じて結合剤濃度（粘度）も下げる。	**ポイント**：乳糖は通常、MCC（結晶セルロース）より造粒時に必要な水量が大幅に少ないため、乾燥エネルギーも少なくて済む。
スクリーンの目詰まり	乾燥減量（LOD）の管理目標を厳しく設定する。整粒前に顆粒を十分冷却し、付着を防止する。	—	コロイダルシリカなどの付着防止剤の使用を検討する。
顆粒品質のばらつき	トルク・消費電力・PAT（近赤外分光法：NIRなど）を用いて造粒終点管理を標準化・改善する。	MEGGLE製品のようにロット間変動の少ない添加剤メーカーを選択する。	GranuLac®のようなロット変動の少ない添加剤を使用する。 **注**：MCCはパルプ原料の違いにより、ロット間で吸水性が大きく異なる場合がある。
含量が低い（API損失）	製造工程・整粒工程でのAPI損失を防ぐ。流動層造粒では風量を下げる（APIがフィルターへ飛散するのを防止）。通気性の低いフィルターバッグを使用する。	API容器やふるいをGranuLac®などの添加剤で洗い流し、API損失を防ぐ。APIを乳糖と予備混合する。	GranuLac®を用いた倍散（プレミックス）を使用する。
混合均一性（BU）の問題	微粉末APIは添加前にふるいで解砕する。APIは層状（ダブルサンドイッチ法など）に投入する。HSGでは乾式混合時間・インペラ速度を最適化する。TSGではAPIと添加剤の供給量や流動性の違いがばらつき要因となるため管理する。	APIをGranuLac®の一部とプレミックス（倍散）する。希釈性に優れたGranuLac®（例：SorboLac® 400、GranuLac® 230）はAPI粒子をより多く保持できる。連続生産ではGranuLac®の粒度を調整して供給性を改善する。粗粒グレード（GranuLac® 70、80、140）は流動性に優れる。FlowLac®も低用量製剤では流動性や含量均一性改善の選択肢となる。	APIを結合剤液に溶解する（詳細は6.1章参照）。

顆粒の品質は、最終的な錠剤特性にも以下のような影響を及ぼします。

- 微粉が多すぎる場合：流動性が低下し、錠剤重量のばらつきが発生しやすくなる。
- 顆粒が大きすぎる場合：充填性が悪化し、特にミニタブレットでは問題となりやすい。
- 顆粒が過乾燥している場合：粒子間結合が弱くなり、錠剤欠陥が発生しやすい。
- GranuLac®のグレード選択：適切なGranuLac®グレードを選択することで、錠剤硬度や崩壊性を設計することができる。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

3.3 湿式造粒に適したMEGGLEの添加剤

湿式造粒には、GranuLac®シリーズ（粉砕乳糖）用を推奨します。
GranuLac®はさまざまな粒度グレードを取り揃えており、APIの特性や、フィーダーにおける流動性、さらには錠剤硬度や崩壊性などの錠剤特性に応じて、最適なグレードを選択することができます。

また、造粒した顆粒を分包剤（サシェ）やカプセルに充填する場合には、SacheLac®やCapsuLac®などの篩過乳糖も適した選択肢となります。

---

4. 乾式造粒（ローラーコンパクション）

4.1 プロセス

乾式造粒は、APIと添加剤（必要に応じて乾式結合剤を含む）を混合することから始まります。混合物はローラーコンパクターに供給され、制御された圧力下でリボン状に圧縮成形されます。

形成されたリボンは穏やかに整粒されて顆粒となり、その後、外相（滑沢剤や崩壊剤など）と混合されます。

4.1.1 重要工程パラメータ（CPPs）

- ロール圧力およびロールギャップ：リボン密度および顆粒径を左右する。
- 供給システム（スクリューの種類・回転速度）：均一なリボン密度を得るために重要であり、偏析の防止にも影響する。
- ロール回転速度：滞留時間および圧縮の均一性に影響する。
- ロール表面形状（平滑、ローレット加工、テクスチャ加工など）：処理能力や付着のしやすさに影響する。
- 整粒スクリーンの目開きおよびインペラ回転速度：粒度分布に大きく影響する。

4.1.2 重要品質特性（CQAs）

- リボン密度およびその均一性
- 粒度分布（PSD）
- かさ密度およびタップ密度
- 流動性指標（圧縮度指数〔Compressibility Index〕、Hausner比）
- 再圧縮性（打錠性）

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

4.2 課題、想定される原因および対策

Table 3: 乾式造粒における課題、想定される原因および対策

課題	プロセス面における対策	製剤面での対策（レベル1）	製剤面での対策（レベル2）
リボンが軟らかすぎる（微粉が多い）	圧縮圧力を高める、またはロールギャップを狭くする。微粉の再循環量や篩分け条件を最適化する。	より微細なGranuLac®グレード、または圧縮性に優れたDuraLac® Hを使用する。	乾式結合剤を添加する、または結合剤濃度を調整する。MicroceLac® 100やCombiLac®などのコ・プロセス添加剤（CPE）を使用する（乳糖とMCCの変形特性の相乗効果により圧縮性が向上）。
リボンが硬すぎる（再圧縮性の低下）	圧縮圧力（供給速度）を下げ、ロールギャップを広げる。	DuraLac® H（無水乳糖）は再圧縮性に優れているため有効である。スプレードライ乳糖は硬いリボンを形成しやすく、打錠用途では再圧縮性が低下する可能性がある。	クロスカルメロースナトリウムなどの添加剤は再圧縮性を改善する場合がある。
ロール表面への付着	ロールを冷却する、またはロール表面形状（平滑、ローレット加工、テクスチャ加工など）を変更する。	より粗粒のGranuLac®グレードを使用する（微粉が少ないため）。	滑沢剤を添加する。ガラス転移温度（Tg）や融点の低い原料は避ける。
ばらつき（供給不良）	スクリュー回転速度を調整し、必要に応じてロール回転速度を下げる。粉体搬送性を改善するため、スクリューの種類を変更する。	流動性に優れた粗粒GranuLac®（GranuLac® 70、80、140）を使用する。DuraLac® H（無水乳糖）はせん断下で優れた流動性を示す。また、Tablettose®やFlowLac®などの直接打錠用（DC）グレードも高い流動性を有する。	流動化剤（例：コロイド状二酸化ケイ素）を添加する。MicroceLac® 100やCombiLac® 100などのコ・プロセス添加剤（CPE）の使用も検討する。

4.3 乾式造粒に適したMEGGLEの添加剤

乾式造粒には、DuraLac® H、GranuLac®シリーズ、FlowLac®、Tablettose®、MicroceLac® 100、CombiLac®を推奨する。

DuraLac® H（無水乳糖）は、優れた再圧縮性と良好な流動性を有しており、ローラーコンパクションに最適である。

GranuLac®も、乾式結合剤と組み合わせることで、ローラーコンパクションに適している。 また、MicroceLac® 100は、乳糖に25%の結晶セルロース（MCC）を組み合わせたコ・プロセス添加剤であり、乳糖の脆性破砕とMCCの塑性変形を組み合わせることで、興味深い選択肢となる。CombiLac®は、乳糖、結晶セルロース（MCC）、デンプンを配合したコ・プロセス添加剤であり、特に速やかな崩壊性が求められる場合に有効な選択肢となる。

塑性変形が主体の添加剤は、一般に良好なリボンおよび顆粒を形成しやすく（例えばカプセル充填用途）、乾式造粒に適している。一方で、打錠時には再圧縮性が低下するため、必ずしも適しているとは限らない。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

5. 混合（直接打錠／最終混合）

5.1 プロセス

直接打錠（Direct Compression：DC）および連続直接打錠（Continuous Direct Compression：CDC）では、APIと添加剤を打錠前に直接混合する。混合前には、凝集物を解砕するために各原料を篩過することが多い。

CDCでは、各成分をフィーダーから連続混合機へ定量供給する。滑沢剤は通常、最終工程で添加し、過剰な潤滑を防ぐため短時間混合する。

5.1.1 重要工程パラメータ（CPPs）

- 添加順序：特に低含量製剤では、APIの分散均一性に影響する。
- 混合時間および混合強度：混合均一性を確保するために重要であるが、過度の混合は打錠性を低下させる可能性がある。
- 混合機の充填率および形状：粉体の流動や混合効率に影響する。
- 滑沢化条件：滑沢剤の混合時間および混合強度。
- 連続混合プロセス：フィーダーの供給精度および供給の安定性が最も重要であり、あわせて滞留時間も考慮する必要がある。

5.1.2 重要品質特性（CQAs）

- 混合均一性（RSD：5%以下、望ましくは3%以下）
- 粒度分布（PSD）
- かさ密度およびタップ密度
- 流動性指標（圧縮度指数〔Compressibility Index〕、Hausner比）
- 移送時または保管時における偏析リスク

5.2 課題、想定される原因および対策

Table 4: 混合工程における課題、想定される原因および対策

課題	プロセス面における対策	製剤面での対策（レベル1）	製剤面での対策（レベル2）
混合均一性（BU）の不良	混合時間を最適化する、または混合機の装填率を下げる（自由落下・転動型混合機では充填率約60%が目安）。混合機の種類を見直す。連続生産では、供給精度および供給の安定性を改善する。一部の原料は事前混合を検討する。	APIの付着性向上のため、造粒乳糖（Tablettose®）やコ・プロセス添加剤（MicroceLac®、Cellactose®など）を使用する。一部の原料は予備混合を検討する。	第6.2章（低含量製剤）および第6.3章（高含量製剤）を参照。
過混合（粒子の摩耗、微粉化APIの凝集）	混合時間または混合強度を低減する。微粉化APIでは、混合後に篩過工程を追加することを検討する。	Tablettose® 80をTablettose® 100へ変更する、またはスプレードライ乳糖（FlowLac®シリーズ）や、せん断の影響を受けにくいコ・プロセス添加剤（MicroceLac®など）を使用する。	せん断感受性を低減できるよう、添加剤の組み合わせを見直す。
過剰滑沢	滑沢化時間または混合強度を低減する。	乳糖はMCCと異なり、一般に過剰滑沢の影響を受けにくい。また、CombiLac®などのコ・プロセス添加剤も滑沢剤の影響を受けにくい。	ステアリン酸マグネシウムの添加量を低減する（0.25〜0.5% w/w）。滑沢剤の種類を変更する（例：SSF）。
取扱い時の偏析（詳細は第6章参照）	重力による落下や振動を最小限に抑え、適切な移送方法を採用する。	APIと添加剤の粒度分布（PSD）および密度を近づける。低含量製剤では、GranuLac®を用いた倍散により偏析リスクを低減できる。	造粒乳糖やコ・プロセス添加剤（MicroceLac®、Cellactose®など）を使用し、混合物の安定性を向上させる。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

5.3 推奨するMEGGLEの添加剤

MEGGLEでは、製造方法に応じて以下の添加剤を推奨する。:

- 造粒法：GranuLac®シリーズ
- 直接打錠（DC）：直接打錠用乳糖（Tablettose®シリーズ、FlowLac®シリーズ、DuraLac®）およびコ・プロセス添加剤（Cellactose®、MicroceLac®、CombiLac®）

---

6. 打錠

6.1 プロセス

混合物または造粒物は打錠機へ供給され、臼へ定量供給された後、上下杵によって圧縮され錠剤となる。

打錠工程では、錠剤重量、硬度、摩損度、崩壊性および溶出性を一定に維持するとともに、各種の打錠障害を防止することが求められる。

6.1.1 重要工程パラメータ（CPPs）

- 供給機構（フィードパドルの回転速度、パドル形状）：臼への充填均一性を左右する。
- 予備圧縮：空気の巻き込みを低減し、キャッピングやラミネーションを防止する。
- 本打圧：錠剤硬度、多孔性および摩損度を左右する。
- タレット回転速度：滞留時間および生産能力に影響する。
- 打錠杵・臼（臼設計、杵表面コーティングなど）：スティッキング、抜錠力および錠剤品質に影響する。

6.1.2 重要品質特性（CQAs）

- 含量均一性（各薬局方への適合性、質量偏差および含量均一性）
- 錠剤外観（キャッピング、ラミネーション、スティッキング、ピッキング）
- 錠剤硬度（破壊荷重：Ph. Eur.、USP-NF）。錠剤サイズの影響を受けない指標として引張強度が用いられる。
- 摩損度（1.0%以下）
  崩壊時間（通常、素錠では15分以内、フィルムコーティング即放性錠では30分以内。ただし別途規定がある場合を除く）
- 溶出プロファイル（生物学的同等性および溶出試験）

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

6.2 課題、想定される原因および対策

Table 5: 打錠工程における課題、想定される原因および対策

課題	プロセス面における対策	製剤面での対策（レベル1）	製剤面での対策（レベル2）
重量ばらつき（流動性不良または不安定な流動性）	フィードフレームのパドル回転速度・形状およびタレット回転速度を最適化する。供給方式、ビンの種類、ホッパー内の粉体レベルを調整する。	処方に応じて適切な直打用乳糖を選択する。優れた流動性にはスプレードライ乳糖（FlowLac®シリーズ）、良好な流動性とAPI付着性には造粒乳糖（Tablettose®シリーズ）が適している。DuraLac® Hは、せん断下でも優れた流動性を示す。	流動化剤（例：コロイド状二酸化ケイ素）を添加する、または流動性に優れたコ・プロセス添加剤（CombiLac®、MicroceLac® 100など）へ変更する。
重量ばらつき（臼への充填不良）	粒度分布を最適化する、または錠剤サイズに応じて顆粒径を小さくする。	粒度分布（PSD）に基づき適切なグレード（例：FlowLac® 90）を選択する。	MicroceLac® Plusなどのコ・プロセス添加剤へ変更する。
含量均一性（CU）の問題	打錠機フィードフレームへの搬送・供給時の偏析を防止する（偏析の項参照）。打錠速度およびパドル回転速度・形状を最適化する。	APIと乳糖の密度・粒度を適合させ、偏析リスクを低減する。低含量製剤では、①造粒乳糖（Tablettose® 100）を用いたアクティブブレンド、②微粉砕乳糖（GranuLac® 230）を用いた倍散を推奨する（低含量製剤の項参照）。	表面が粗くAPI付着性に優れたコ・プロセス添加剤（Cellactose®、MicroceLac®など）を使用する。流動化剤（例：コロイド状二酸化ケイ素）を添加する。直接打錠ではなく、乾式または湿式造粒を採用する。
キャッピング／ラミネーション（結合力不足）	予圧を高める。タレット回転速度を下げる。脱気性向上のためテーパー付き臼を使用する。	顆粒の水分を最適化し、粒子径を小さくして結合性を向上させる。FlowLac® 100から、非晶質含量の高いFlowLac® 90へ変更する。	脆性破砕型と塑性変形型の添加剤のバランスを見直す（例：MicroceLac®）。乾式結合剤の種類を変更する。
スティッキング（離型抵抗が大きい）（吸湿性APIまたは低ガラス転移温度（Tg）のAPI）	コーティング杵・臼を使用する。顆粒の乾燥減量（LOD）を最適化する。ステアリン酸マグネシウムとの混合時間を短縮する。	より粗粒の乳糖グレードを使用する（流動性向上、微粉低減）。乳糖水和物は非吸湿性である。	滑沢剤を増量する、または流動化剤（例：コロイド状二酸化ケイ素）を添加する。MicroceLac®やCombiLac®などのコ・プロセス添加剤へ変更する（デンプンやMCCがAPI中の水分を吸収する）。
硬度不足／摩損度が高い	打圧を高める。打錠速度や滞留時間を調整する。過剰滑沢を避ける（混合工程参照）。	湿式造粒では微細なGranuLac®（例：GranuLac® 230）、乾式造粒ではDuraLac®（無水乳糖）を使用する。直接打錠では、非晶質含量の高いFlowLac® 90などへ変更する。	コ・プロセス添加剤へ変更する。より優れた打錠性が必要な場合はMicroceLac® Plusを選択する。
崩壊時間が長い	打圧（錠剤硬度）を下げる。一般に、引張強度1.5〜2.0 MPaであれば、摩損度1%未満を維持できる。疎水性滑沢剤による過剰滑沢を避ける（混合工程参照）。	**造粒**：より微細なGranuLac®（例：GranuLac® 230）を使用し、顆粒の崩壊性を向上させる。**直接打錠**：FlowLac®およびTablettose®は崩壊性に優れるが、錠剤硬度の影響を受ける。DuraLac® Hは錠剤硬度の影響を受けにくい。	StarLac®やCombiLac®などのコ・プロセス添加剤へ変更する（錠剤硬度に依存せず速やかに崩壊する）。スーパー崩壊剤を添加または増量する。湿式造粒では、内相・外相の両方へ添加することで最大の効果が得られる。APIの溶出性改善には、APIの微粉化や可溶化剤（例：ラウリル硫酸ナトリウム）の添加を検討する。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

6.3 直接打錠に適したMEGGLEの添加剤

直接打錠（DC）には、以下のMEGGLE添加剤を推奨する。：

- 直接打錠用乳糖（DC乳糖）：Tablettose®シリーズ（造粒乳糖）、FlowLac®シリーズ（スプレードライ乳糖）、DuraLac® H（無水乳糖）
- 直接打錠（DC）および連続直接打錠（CDC）に適したコ・プロセス添加剤（CPE）：
  - 粉末セルロースとの組み合わせ：Cellactose®
  - 結晶セルロース（MCC）との組み合わせ：MicroceLac® 100、MicroceLac® Plus
  - デンプンとの組み合わせ：StarLac®
  - 乳糖・結晶セルロース（MCC）・トウモロコシデンプンの3成分を組み合わせたコ・プロセス添加剤：CombiLac®
- 造粒法: GranuLac®シリーズ

7. 特別な考慮事項

7.1 偏析（混合から打錠まで）

偏析は、混合均一性（BU）および含量均一性（CU）の不良を引き起こす要因として見落とされやすい。適切な対策を講じるためには、偏析の発生メカニズムを理解することが重要である。

主な偏析の種類と対策を以下に示す。：

Table 6: 主な偏析の種類と対策

偏析の種類	特徴	主な対策
ふるい分け偏析	微粒子が粗粒子間の空隙を通って下方へ移動する。機械の振動などによって生じやすい。	粒度分布（PSD）を狭くする。造粒により微粉を減らす。APIと添加剤の密度を近づける。連続生産（偏析リスクが比較的低い）や造粒法の採用を検討する。
流動化偏析	排出時や空気輸送時の気流によって微粒子が上方へ移動する。	空気の巻き込みを最小限に抑え、空気輸送を避ける。微粉APIを含む処方では造粒を検討する。
転動偏析	ホッパー排出時などの重力流動により、粗粒子が周辺部へ移動する。	APIとの付着性に優れたアクティブブレンドや倍散を用いる。粒度分布を狭くする。表面が粗く球形度の低い粒子を用いる。重力落下距離を短くする。
ファンネルフローおよびラットホール	排出口直上の粉体のみが流動し、容器壁付近の粉体は滞留する。微粒子や低密度粒子は中央部を優先的に流れ、粗粒子や高密度粒子は周辺部に残りやすい。このため、含量均一性（CU）に大きな影響を及ぼし、不安定な供給の原因となる。	マスフローホッパー（壁面角度が大きく、内面が滑らかなホッパー）を使用する。粗粒化や微粉低減、流動化剤（例：コロイド状二酸化ケイ素、少量のステアリン酸マグネシウム）の添加により流動性を改善する。吸湿性APIでは湿度管理を行う。流動性および偏析リスク改善のため造粒を検討する。滞留部を解消するため、エアレーション、バイブレーターまたは機械式アジテーターを使用する。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

7.2 低含量製剤（API含量5%未満）

課題：混合均一性の低下、含量均一性の不良、APIの損失による含量低下。

対策

Table 7: 低含量製剤における課題への対策

製造方法	プロセス面における対策	製剤面での対策（レベル1）	製剤面での対策（レベル2）
造粒法	工程中の損失を最小限に抑え、乳糖でリンスする。	微粉砕乳糖（GranuLac® 230、SorboLac® 400など）を用いて予備混合する。	APIを結合剤溶液に溶解し、均一に分散させることで、粉体の損失を低減する。
直接打錠（DC）	APIはレイヤリング（マルチサンドイッチ）法で添加する。	造粒乳糖（Tablettose® 100など）または付着性に優れたコ・プロセス添加剤（MicroceLac® 100、MicroceLac® Plusなど）を用いたアクティブブレンドを採用する。	APIをGranuLac®と予備混合し、混合時間は慎重に延長する。

7.3 高含量製剤（API含量40%超）

課題：打錠性の低下、摩損度の増大、スティッキング、崩壊性の低下。APIが処方の大部分を占め、粉体特性を支配するため、添加剤による改善効果は限定的となる。

対策

Table 8: 高含量製剤における課題への対策

製造方法	プロセス面における対策	製剤面での対策（レベル1）	製剤面での対策（レベル2）
造粒法	液添加量および造粒終点を最適化し、適切な造粒状態を確保する。	より微細なGranuLac®（例：GranuLac® 230）を使用し、結合性を向上させる。乾式造粒にはDuraLac® Hを使用する。	高性能な結合剤（PVP、HPMCなど）を結合剤溶液として使用し、必要に応じて内相にも配合する。
直接打錠（DC）	API含量が高くても十分な混合均一性を確保する。	FlowLac® 90を使用し、再圧縮性を向上させる。高機能コ・プロセス添加剤（CPE）を使用し、最高の性能が求められる場合はMicroceLac® Plusを選択する。	流動化剤（例：コロイド状二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミニウム）を添加し、流動性および圧縮性を改善する。必要に応じて乾式造粒または湿式造粒を採用する。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

7.4 ライフサイクルマネジメント

理想的には、乳糖は「乳糖水和物」として登録し、日本薬局方（JP）、欧州薬局方（Ph. Eur.）または米国薬局方（USP-NF）の規格に適合するものとすることが望ましい（これらの規格は調和されている）。これにより、要求特性の変化に応じて乳糖グレードを柔軟に変更しやすくなる。

一方、実際の変更区分や必要な手続きは、承認申請書の記載内容、製品の種類、および販売国・地域の規制要件によって異なる。

例：APIサプライヤーの変更
→ APIサプライヤーの変更により圧縮特性が変化し、従来の錠剤硬度が得られなくなる場合がある。

対応例
a) 湿式造粒：GranuLac® 70から、より粒子径の小さいGranuLac® 140へ変更する。
b) 直接打錠（DC）：Tablettose® 80からTablettose® 100へ、またはFlowLac® 100からFlowLac® 90（アルミライナー包装品）へ変更する。

なお、スプレードライ乳糖を使用する場合は、包装形態および開封後の保管条件にも注意が必要である。
スプレードライ乳糖には非晶質乳糖が含まれており、吸湿により非晶質乳糖が再結晶化することがある。打錠前に再結晶化が進行すると、得られる錠剤の硬度や崩壊時間に影響を及ぼす可能性がある。

7.5 安定性に関する考慮事項

固形経口製剤におけるAPIの安定性は、添加剤の選択や製造プロセスによって大きく影響を受ける。
固相反応では、一般に液相反応と比較して反応速度は低い。
多くの分解反応では、水分の存在が重要な因子となる。また、分子運動性やpHも反応機構に重要な影響を及ぼす場合がある。

α-乳糖水和物（例：GranuLac®）：
- 乳糖の中で熱力学的に最も安定な形態であり、非吸湿性である。
- 結晶水は乳糖分子に化学的に結合しているため、反応に利用されることはない。
- 脱水（結晶水の脱離）は約150℃で起こる。

無水乳糖（例：DuraLac®）：
- β-およびα-無水乳糖の混合物から構成される。
- 結晶水を含まないが、α-乳糖水和物よりやや吸湿性が高い。

スプレードライ乳糖（例：FlowLac®）：
- 一部に非晶質乳糖を含む。
- 非晶質部分は水分に対して感受性が高く、湿度暴露により再結晶化する可能性がある。

固形粉体状態における添加剤の反応性は、粒子径による表面積、表面エネルギーおよび組成などの要因によっても影響を受ける。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

Table 9: 安定性に関する課題と対策

項目	プロセス面における対策	製剤面での対策（レベル1）	製剤面での対策（レベル2）
ニトロソアミン	乾燥工程中の水分、過度な熱および空気曝露を回避する。直接打錠または乾式造粒を優先する。	低亜硝酸塩グレード（例：GranuLac® 200 LN、Tablettose® 100 LN、FlowLac® 90 LN）へ変更する。水蒸気透過性の低い保護包装を使用する。	湿式造粒から直接打錠または乾式造粒へ処方変更する。直接打錠では造粒乳糖（例：Tablettose® 100 LN）を使用する。必要に応じてスカベンジャーを添加する。
API加水分解	直接打錠または乾式造粒を優先し、水系プロセスを回避する。	乳糖水和物は非吸湿性である。非常に吸湿性の高いAPIの場合は、CombiLac®（MCCおよびデンプン配合）やMicrocoLac® Plusなどの水分吸収性を持つコ・プロセス添加剤を使用する。保護性（高バリア）包装を採用する。	APIの安定性プロファイルに応じてpH調整剤を添加する（乳糖はわずかに酸性環境を示す）。必要に応じて製造プロセスを再設計する。
メイラード反応*	直接打錠または乾式造粒を優先する（湿式造粒はリスクを増加させる）。	反応性の低い乳糖グレードを選択する。直接打錠では、スプレードライ乳糖や無水乳糖ではなく造粒乳糖（例：Tablettose®）を優先する。その他のプロセスでは、篩過＜粉砕＜微粉化の順に反応性が増加する。水蒸気透過性の低い保護包装を使用する。	必要に応じて添加剤システムを再設計する。※場合によってはメイラード反応がAPI分解に対する保護機構として働くこともある（例：ガバペンチン）。

* メイラード反応は、還元糖とアミンが適切な条件（例：高温）下で反応する化学プロセスである。この反応により、API–糖コンジュゲートおよびメラノイジンが生成される可能性がある。また食品分野では、褐変や風味形成の要因としても知られている。乳糖は二糖類であり、フルクトースやグルコースといった単糖類と比較して反応性は著しく低い。これら単糖類は、他の添加剤中に存在する場合もある。本反応では主に第一級アミンが影響を受ける一方で、第二級アミンについては乳糖との配合において良好な安定性を示す場合が多い。

付録：代表的な処方／初期検討レンジ

Table 10: 付録

機能	原料	代表的な配合範囲
API	有効成分	
充填剤／結合剤	乳糖（しばしばMCCと併用：例 乳糖75%／MCC25%）	60–90%
結合剤	例：ポビドン、ヒプロメロース、イソマルト	2–6%
崩壊剤	例：クロスカルメロース、クロスポビドン、カルボキシメチルセルロース	2.5–5%
滑沢剤	例：ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム	0.25–1%
流動化剤	例：コロイド状二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミニウム	0.1–0.5%

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.