

## 6) 管理戦略としてのデザインスペースの検討及び構築

### 6)-1 品質特性の管理戦略検討

臨床上の品質を評価する上での指標となる特性である溶出性、含量均一性及び定量について管理戦略を検討した。

#### 6)-1-1 溶出性

多次元解析を用いて原薬粒子径、滑沢剤量、滑沢剤混合時間及び打錠圧が溶出性に及ぼす影響を明らかにした。製造工程の開発を通して、混合工程、滑沢剤混合工程及び打錠工程が溶出性に与える影響は低いことと、原薬粒子径が溶出性に最も影響を及ぼすことが分かった。よって、原薬の粒子径をデザインスペースのインプット変数として管理することとした。

#### 6)-1-2 含量均一性

前述 3)-1 混合工程の均一性に及ぼす影響の検討において、インプット変数（原薬粒子径）及び混合工程の工程パラメータ（混合時間、回転速度及び混合機）を検討し、含量均一性に対する影響を明らかにした。本検討を通じた混合工程の理解により、図 2.3.P.2.3-7 に示す異なる管理対象項目の組み合わせを有する 2 種類の管理戦略が考えられた。管理戦略 1 の場合、装置及びスケールに依存するパラメータが多く含まれていること、インライン NIR を用いて混合均一性を確認し（相対標準偏差 6%未満）、終点を管理することで、最終製剤が含量均一性試験に適合することを確認していることと、リアルタイムリリースの採用を考慮した上で、管理戦略 2 を採用することとした。

なお、NIR を用いた混合均一性モニタリングによる混合終点管理は、製造スケール及び装置に依存しないことを確認している。



図 2.3.P.2.3-7 混合工程の管理戦略

注) 管理戦略 1 を採用した場合、原薬粒子径をインプット変数とし、混合時間及び混合速度の工程パラメータとの組み合わせで三次元のデザインスペースを構築し、提案することが可能である。

#### 6)-1-3 定量

多次元解析を用いてインプット変数（原薬粒子径）及び工程パラメータ（混合、滑沢剤混合工程及び打錠圧等）を検討し、定量値に対する影響を明らかにした。その結果、インプット変数及び工程パラメータは定量値に影響を与えないことがわかり、製造スケールの変更が定量値に与える影響も小さいと評価した。したがって、定量値に影響を与えるインプット変数はないと判断した。よって、定量の規格を設定し、管理戦略として、錠剤の平均質量を管理することとした。

## 6)-2 デザインスペースの構築

本品のデザインスペースは、前述の品質特性の管理戦略の検討を基に、工程インプット（インプット変数及び工程パラメータ）及び最終製品規格の組み合わせで構築することとした。

### 6)-2-1 インプット変数

原薬粒子径が溶出性に最も影響を与え、5~20 $\mu\text{m}$ の幅で管理することで最終製剤において期待する溶出性が得られることから、デザインスペース構築に際して、インプット変数とすることとした。

### 6)-2-2 工程パラメータ

製造工程の開発を通して、混合工程、滑沢剤混合工程及び打錠工程が臨床上の品質を評価する上での指標となる品質特性に与える影響は低いことがわかった。これらの工程は、以下の管理を行うことで適切な品質の製剤を得ることを確認し、デザインスペースの構成要素とすることとした。

#### 6)-2-2-1 混合工程

インライン NIR を用いて混合均一性を確認し、終点を管理することで、装置及び製造スケールに依存せず、最終製剤の適切な含量均一性が得られることが確認できていることから、デザインスペースとして NIR を用いて混合均一性の相対標準偏差を 6%未満で管理することとした。

#### 6)-2-2-2 滑沢剤混合工程

小スケールでの検討において、滑沢剤量は 2%が妥当であることが確認でき、混合時間 1~15分で錠剤の溶出性及び硬度に対して顕著な影響を与えないことが確認できているが、実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後に滑沢剤混合時間のデザインスペースを確立することとした。

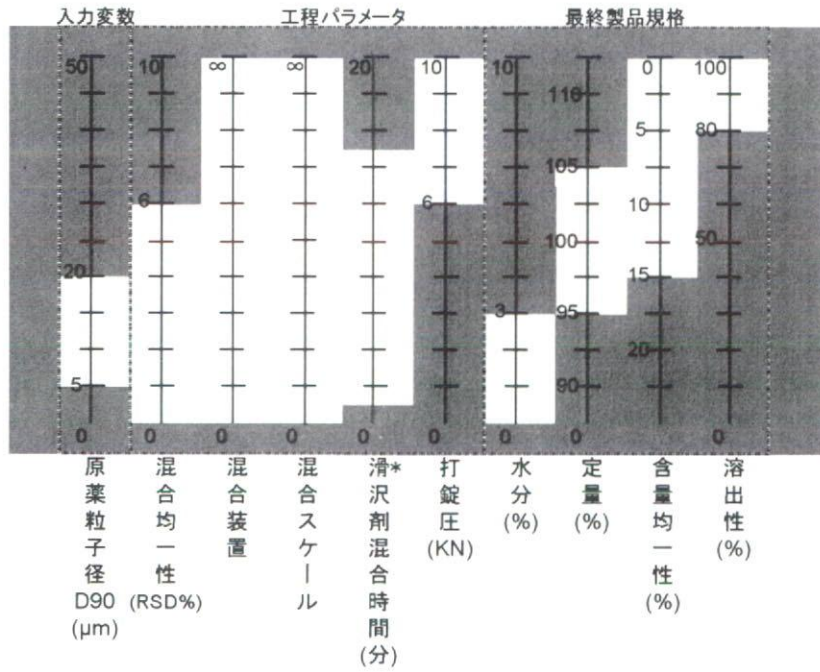
#### 6)-2-2 打錠工程

打錠圧を 6~10KN で管理することにより、適切な品質の錠剤が得られることがわかったことから、デザインスペースとして設定することとした。

## 6)-3 最終製品規格

最終製剤の規格として、標的製品プロフィールにおいて、有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目としてあげていた定量、含量均一性及び溶出性、並びに原薬の加水分解による不純物生成を管理するため水分をデザインスペースの構成要素とすることとした。それぞれの規格値については、2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性に示している。

上記のデザインスペースの構成要素に相互作用がないことから、平行座標軸法を用いたデザインスペースを構築し、図 2.3.P.2.3-8 に示した。



\*：実生産スケールでのプロセスバリデーション実施後にデザインスペースを確立する

図 2.3.P.2.3-8 サクラ錠のデザインスペース

## 6) 最終製剤の管理戦略

### (1) 溶出性

図 2.3.P.2.3-6 より、品質に及ぼす影響が認められた、原薬粒子径及び打錠圧と溶出性の関係について多変量算法を確立し、最初の市販品の製造ラインに対してバリデートした。

規格及び試験方法に溶出性を設定するが、本算法を用いて製剤の溶出性の規格適合性が担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

### (2) 含量均一性

混合工程においては、バリデートしたインライン NIR モニタリングシステムを設定した。よって、混合工程は一定の時間で終点管理するのではなく、フィードバック・ループにより管理することとした。

滑沢剤混合工程に先駆けて混合均一性を確保することで、錠剤の含量均一性を担保する。

また、打錠工程においては錠剤個々の打錠圧力をモニタリングし、打錠圧力が管理範囲に入らない錠剤は重量異常として排除する PCD 装置、及び錠剤を自動サンプリングし平均重量測定結果により PCD 装置をフィードバック制御する WAC 装置を用いて含量均一性を担保することにした。

混合工程に用いるインライン NIR モニタリングシステム法については、3.2.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロールに記載した。

規格及び試験方法に製剤均一性（含量均一性）を設定するが、混合工程での混合均一性及び打錠工程での打錠圧力のモニタリングにより錠剤の含量均一性を担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

### (3) 含量（定量法）

規格及び試験方法に定量を設定するが、混合工程での混合末含量及び打錠後の錠剤の平均質量で有効成分含量を担保できることから、出荷時に試験を行わないこととした。

打錠工程後の錠剤質量の測定法については、3.2.P.3.3 製造工程及びプロセスコントロールに記載した。

ただし、将来新たな製造ライン導入時には、各工程管理手法の適用について検証し、それまでは「2.3.P.5.1 規格及び試験方法」に記載の含量均一性\*、溶出試験\*及び含量(定量法)\*を適用する。また年次安定性試験についても溶出試験\*及び含量(定量法)\*を適用する。

## 7) 管理戦略適用後のリスク評価

前述の管理戦略的用語の FMEA によるリスク分析は図 2.3.P.2.3-9 に示すとおりで、品質に影響を及ぼすパラメータは適切に管理できると考える。

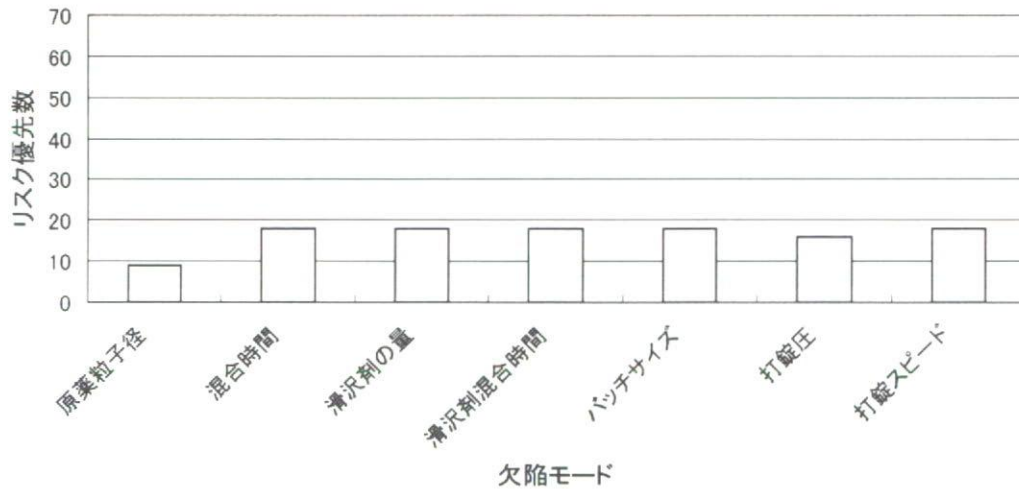


図 2.3.P.2.3-9 サクラ錠の管理戦略適用後の FMEA リスク分析結果

### 2.3.P.2.4 容器及び施栓系

安定性試験において、75%RH 以上の高湿度条件下で最大 3%の水分を吸着することがわかった。その後、包装・水蒸気透過試験により、ポリプロピレン・ブリスター包装を施すことにより水分吸着を 3%以下で制御できることを確認した。

安定性試験及びデザインスペースの検討より、本品がデザインスペースの範囲内で製造され、ポリプロピレン・ブリスター包装を施した場合、25℃で 24 箇月以上安定であることを確認した。

### 2.3.P.2.5 微生物学的観点から見た特徴

微生物限度試験を設定しているが、以下の理由より出荷試験ごとに実施する必要はないと考える。

- アモキノールは微生物の増殖を促進する作用がないこと。
- 製剤製造に用いている水及び添加剤は局方に適合していること。
- 本品 10 ロットの出荷時に日局 微生物限度試験を実施すること。
- 毎年 1 ロットにつき安定性試験を実施し、モニターすること。

### 2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

錠剤のため記載しない。

2.3.P.3 製造

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

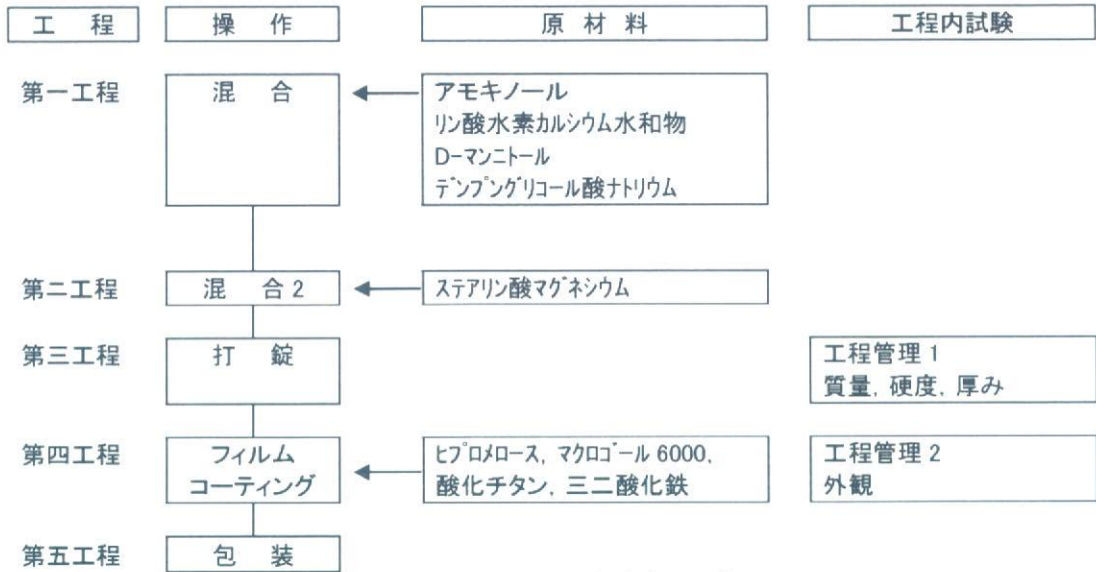


図 3.2.P.3.3-1 製造方法の概略

2.3.P.3.3.1 製造パラメーターと設定値

表 2.3.P.3.3-1 各工程の製造パラメーター

原薬	粒子径	
ステアリン酸マグネシウム	比表面積	
混合工程	混合速度	XX rpm
	混合時間	設定基準以内の均一性を確認した時点で終了
滑沢剤	混合時間	XX ± X 分
打錠工程	充填速度	XXX
	打錠圧力	XX KN
	錠剤質量	XXX ± X mg

2.3.P.3.3.2. 管理方法

2.3.P.2.2.3.に記載した製造工程の理解から、混合工程につきデザインスペースを構築した。構築したデザインスペース内で製造するための管理及び、打錠後の錠剤質量についてモニタリングを行うこととした。

2.3.P.2の製剤開発で示した検討結果から、表 2.3.P.3.3.2 に示すとおり、各規格試験法に代わり工程を複合的に管理することで品質を維持できると考え、リアルタイムリリースを行うこととした。

表 2.3.P.3.3.-2 規格試験項目とモニタリングする工程及び品質特性との関係

規格及び試験項目	工程	品質特性
溶出試験	原薬	原薬粒子径
	原料	ステアリン酸マグネシウム比表面積
	混合	滑沢剤混合時間
	打錠	打錠圧
含量均一性	混合	主薬混合均一性、
	打錠	質量偏差
含量（定量法）	混合	混合末含量
	打錠	錠剤質量

### 2.3.P.3.3.3 品質特性のモニター方法

含量均一性のリアルタイムリリースとして、混合工程でインライン NIR による主薬成分のモニタリングを打錠工程では打錠圧から換算する製剤質量のモニタリングを実施することとした。以下に各工程で使用するモニタリング法について記載した。

含量のリアルタイムリリースとして、混合工程において混合末含量を測定し、打錠工程においては、工程をとおして時系列に 20 箇所からサンプリングした製剤 10 錠につき、質量を測定し、混合末含量と錠剤質量から含量を求めることとした。

#### 2.3.P.3.3.3.1 混合工程

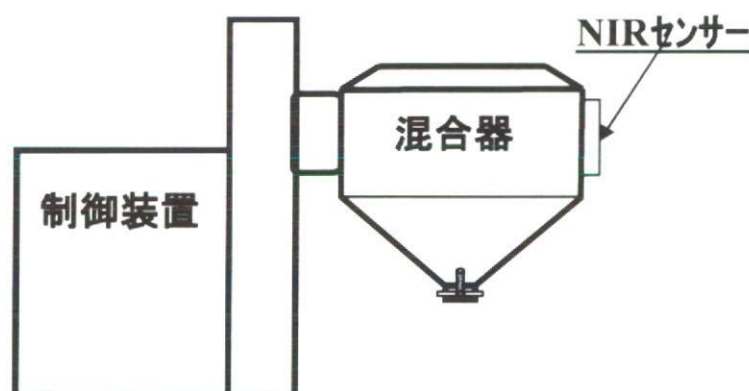
パイロットプラントスケールでの混合工程における主薬の均一性につき、HPLC 法とインライン NIR 法を用いて確認した結果、インライン NIR が混合均一性をモニターする上で適切な方法であることが確認できたので、インライン NIR 法をモニター法として採用することとした。インライン NIR 法の測定条件については、センサー位置及び測定条件につき検討し、以下のとおりに設定した。

装置：XXXXX

センサー据付場所：混合器側面部

測定波長：XXXX  $\text{cm}^{-1}$  (測定波数領域：XXX~XXX  $\text{cm}^{-1}$ )

測定窓径：XX mm 径



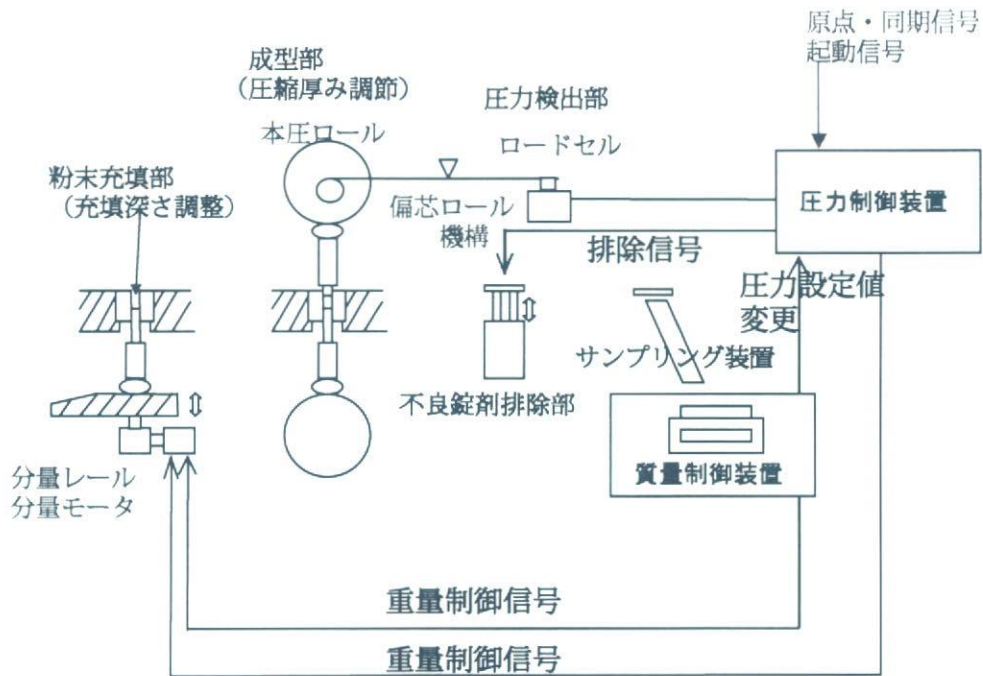
### 2.3.P.3.3.2.3. 打錠工程

打錠工程をととして錠剤全数につき打錠圧をオンラインでモニタリングしながら管理することにした。打錠圧力制御装置により、打錠圧力の測定情報から混合末充填量（充填深さ）の補正と許容範囲外の錠剤の系外排除がなされる。更に、定期的に自動サンプリングで計測される平均重量情報が質量制御装置により打錠機にフィードバックされ、混合末充填量（充填深さ）と打錠圧力制御装置が補正されるシステムを採用した。

天秤：XXXXX

打錠圧力測定装置：XXXXX

自動サンプリング測定装置／質量制御装置：XXXX





### 2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

規格試験項目のうち、含量均一性試験、溶出試験及び含量（定量法）につきリアルタイムリリースすることから、各規格試験法に代わる工程管理方法を以下に記載した。

#### 2.3.P.3.4.1 リアルタイムリリースの対象試験項目

2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯に記載の管理戦略により、溶出試験、含量均一性及び含量につき、リアルタイムリリース可能な項目であると判断した。

##### 2.3.P.3.4.1.1 含量均一性試験

最終製品の含量均一性を保証するために、混合工程での混合末の均一性及び打錠工程の打錠圧につき、モニタリング管理することにした。

混合工程の均一性につき、インライン NIR で連続モニタリングを行い、連続したサンプリング 10 時点の結果が、表 2.3.P.3.4.2-1 示す判定値以内となった時点で混合工程を終了する管理方法を設定した。パイロットプラントスケールでの混合後の粉末の HPLC 法による評価及び打錠後の含量均一性試験の結果から、混合工程におけるインライン NIR で混合均一性をモニタリングしながら管理することで、錠剤の含量均一性が必ず許容範囲内で管理できることを確認した。

表 2.3.P.3.4.1.1-1 混合末の均一性の管理値

サンプリング時点数	n=10
判定値	平均値=対表示率 2%以内
	RSD: 1.0%以下

打錠工程の打錠圧管理は Auto Weight Control (AWC)を用いて管理した。AWC は打錠圧力と製剤質量との間に直線的な相関関係があることを利用して、打錠圧力を測定することで錠剤質量を算出し管理する方法である。打錠圧力の管理範囲に入らない錠剤は排除することにした。本システムにより、錠剤全数の打錠圧力を管理することができ、混合工程での混合末の均一性と合わせて管理することで、製剤の含量均一性を保証することができると考え、規格試験項目の含量均一性試験は省略できると判断した。

表 2.3.P.3.4.1.1-2 打錠圧の管理

制御範囲(重量換算値)	97~103 mg
RSD	1.0% 以下

##### 2.3.P.3.4.1.2 溶出試験

応答である溶出率に対し、原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、滑沢剤混合時間及び打錠圧を因子として取り上げ、実験計画法により割り付けた条件で製造した製剤につき溶出試験を実施し、各因子が溶出率に及ぼす影響について検討した。得られた試験結果を用いて多変量解析を行った。各因子に係数を乗じた総和に対し、溶出試験の実験値との残差平方和が最小となる係数を求めた(下式)。

$$\text{溶出率} = 108.9 - 11.96 \times \text{原薬粒子径} - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積} - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{打錠圧}$$

原薬の粒子径については、レーザー回折散乱法による粒度分布測定装置を用い、測定のための試料調製はせずに原薬粉末につき、乾式法により粒度分布を測定した。ステアリン酸マグネシウム比表面積は、粉体粒子表面に窒素分子を低温下で吸着させ、その量から試料の比表面積を求める方法(BET法)を採用した。規格試験法の溶出試験に代わる工程管理項目及び管理幅を表2.3.P.3.4.1.2に示す。本システムで各工程を管理することにより、製剤の溶出性を保証することができると考え、規格試験項目の溶出試験は省略できると判断した。

表 2.3.P.3.4.1.1-2 工程管理項目と管理幅

工程管理項目	管理幅
原薬粒子径	XX-XX
ステアリン酸マグネシウム比表面積	XX-XX
滑沢剤混合時間	XX-XX
打錠圧	XX-XX

### 2.3.P.3.4.1.3 含量

混合工程で得られる混合末中の主薬含量につき HPLC による工程管理試験を設定した。パイロットプラントスケールにおいて、錠剤質量は製造工程をとおして時系列に 20 箇所からサンプリングした各 10 錠の質量について測定した。これらの工程管理幅につき、表 2.3.P.3.4.1.3-1 に示す。これらの管理により、本製剤の含量については、混合工程での混合末中の主薬含量と打錠後の製剤質量と理論質量から得られる補正值を用いて計算される含量値(下式)を出荷判定に利用でき、従来の出荷試験項目の含量試験は省略できると判断した。

$$\text{含量(\%)} = \text{混合末含量} \times \text{製剤質量} \div \text{理論錠剤質量}$$

表 2.3.P.3.4.1.3-1 工程管理項目と管理幅

工程管理項目	管理幅
混合末含量(混合工程)	98～102%
錠剤質量(打錠工程)	97～103mg

### 2.3.P.3.4.2. 試験方法(分析方法)のバリデーション

混合工程における原薬の混合均一性試験に用いる NIR モニタリング試験法につき、検量モデルの作成及びバリデーションについて実施した。

#### ①検量モデルの作成(キャリブレーション)

混合工程中、サンプリングを経時的に 1 回につき 10 箇所、5 回行った。異なる粒子径の原料を用いてこれを 3 回繰り返し、計 150 サンプルを採取し検量線作成に用いた。実測値については HPLC を用いた。サンプルは実測値で含量理論値±10%の範囲をカバーできていることを確認した。

NIR 測定にはファイバースコープを用いた。検量線の作成には XX 社の Y ソフトウェアを用いた。解析には PLS(Partial Least Squares)法を用い、検量線の最適化計算を行った。

最適化で得られた結果は表 2.3.P.3.4.2-1 に示す。

表 2.3.P.3.4.2 -1 検量線の検定結果

項目	結果
解析波長領域	6100-5500cm <sup>-1</sup>
スペクトル前処理条件	MSC
PLS 成分数	5
重相関係数	0.985
RMSECV (標準偏差)	0.67

検量モデルに用いたローディングスペクトルは原薬のスペクトルと類似していることが確認でき、このモデルの妥当性が示された。

② 検量モデルの検定 (バリデーション)

検定用サンプルは 50 サンプルについて行った。キャリブレーション時と同様にサンプリングした試料を用いてバリデーションを行った結果は表 2.3.P.3.4.2-2 に示した通り、良好であった。

表 2.3.P.3.4.2 -2 検量線の検定結果

項目	結果
重相関係数	0.981
RMSEP (標準誤差)	0.75

### 2.3. P.3.5 プロセスバリデーション/プロセス評価

採用しているリアルタイムリリース試験項目は、生産規模の変動があった際には、再キャリブレーションする。申請段階ではパイロットプラントスケールで製造した3ロットを用いて評価したが、商用生産品の初回3ロットを用いて同様なプロセス評価研究を実施し、パイロットプラントスケールの結果と差がないことを確認する。

#### 2.3.P.3.5.1 混合工程（含量均一性評価結果）

パイロットプラントスケールで製造した3ロットにつき、混合工程において測定された均一性の結果は、いずれも管理値の範囲内で混合工程を終了した。

打錠後の含量均一性につき紫外可視吸光度測定法により確認した結果、含量は表示量の95.4～104.2%、RSDは1.5%～2.0%であり、いずれのロットも一般試験法・製剤均一性試験法の判定基準に適合した。

表 2.3.P.3.5.1-1 含量均一性試験結果の比較

	含量(%)		
	ロット XX1	ロット XX2	ロット XX3
平均値	99.8	100.1	101.4
RSD	1.2	1.5	1.4
紫外可視吸光度測定法による結果			
平均値（最小-最大）	97.4 (96.4-102.1)	99.1 (97.4-101.0)	100.3 (96.5-102.3)
相対標準偏差(%)	1.6	1.8	1.9
判定値	3.9	4.0	2.6

#### 2.3.P.3.5.2 混合工程（溶出性評価結果）

パイロットプラントスケールで製造した3ロットにつき、原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、滑沢剤混合時間及び打錠圧から計算された溶出性の結果は、いずれも管理値の範囲内であった。本品の3ロットの溶出性につき溶出試験法により確認した結果、30分後の溶出率は88.4～95.2%であり、いずれのロットも溶出試験の規格に適合した。

表 2.3.P.3.5.2-1 溶出性の比較

	含量(%)		
	ロット XX1	ロット XX2	ロット XX3
原薬粒子径	X	X	X
ステアリン酸マグネシウム比表面積	XX	XX	XX
滑沢剤混合時間	XX	XX	XX
打錠圧	XXX	XXX	XXX
多変量解析結果	99.8	100.1	101.4
溶出試験法結果 平均値（最小-最大）	92.8 (88.4-94.2)	90.3 (89.0-102.5)	91.5 (90.5-93.5)

### 2.3.P.3.5.3 打錠工程（含量評価結果）

パイロットプラントスケールで製造した 3 ロットにつき、混合末含量及び打錠後の錠剤質量から計算した含量値は、いずれも管理値の範囲内であった。打錠後の含量につき含量試験(HPLC 法)で確認した結果、含量は表示量の 98.4～100.2%であり、いずれのロットも規格に適合した。

表 2.3.P.3.5.3-1 錠剤質量及び含量試験結果

	質量(mg)		
	ロット XX1	ロット XX2	ロット XX3
平均値	99.5	100.3	99.1
相対標準偏差(%)	0.9	1.2	1.5
HPLC 含量結果	98.4%	100.2%	99.1%

### 2.3.P.5 製剤の管理

本製剤の規格及び試験方法は、製剤開発の経緯、安定性試験の成績及びパイロットプラントスケールで製造したロット分析結果に基づいて設定した。

#### 2.3.P.5.1 規格及び試験方法

本製剤の出荷試験項目の含量均一性、溶出試験及び含量（定量法）の項目に、リアルタイムリリースを採用する。それらの規格及び試験方法の項目に、リアルタイムリリースにより管理をする方法の概要を記載した。また管理戦略上必要な規格及び試験方法についても、概要及び規格について記載した。

表 2.3.P.5.1-1 規格及び試験方法

試験項目		試験方法	規格
外観		肉眼観察	白色の素錠
確認試験	紫外可視吸収スペクトル	紫外可視吸光度測定法 (アセトニトリル/水混液 (1:1))	標準品のスペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
純度試験	類縁物質	液体クロマトグラフ法 (絶対検量線法)	個々：0.2% 以下 総類縁物質：1.0% 以下
含量均一性		混合工程での主薬含量均一性及び打錠工程での打錠圧のモニタリングにより省略	
含量均一性(*)		紫外可視吸光度測定法 (アセトニトリル/水混液 (1:1))	製剤均一性(含量均一性)の規定に適合する
溶出試験		原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、滑沢剤混合時間及び打錠圧の管理により省略	
溶出試験(*)		装置：パドル法 試験液：0.1%ラウリル硫酸ナトリウム 試験液量：900 mL 回転数：毎分 50 回転 定量法：液体クロマトグラフ法 (絶対検量線法)	30 分後の溶出率が 80% (Q) 以上
含量 (定量法)		混合工程での混合末含量及び打錠工程の重量測定により省略	
含量 (定量法*)		液体クロマトグラフ法 (内標準法)	表示量の 95.0 ~ 105.0 %

\* 「2.3.P.2.3 製造工程の開発経緯」(10)管理戦略の項に記載の用途で使用。

#### 2.3.P.5.2 試験方法(分析方法)

含量均一性、溶出試験及び含量(定量)については、リアルタイムリリースを採用した。リアルタイムリリースに用いる試験法及び分析法のパリデーションは、「2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理」に記載した。リアルタイムリリースによる試験項目につき、製造サイト変更時等の管

理戦略の面で実施する場合及び安定性試験で使用する場合の品質試験方法について記載する。

- 2.3.P.5.2.1 溶出試験
- 2.3.P.5.2.2 含量均一性
- 2.3.P.5.2.3 含量（定量法）

### 2.3.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

#### 2.3.P.5.4 規格及び試験方法の妥当性

##### 2.3.P.5.4.1 溶出試験

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法のパドル法による溶出試験の設定を検討した。溶出率の測定には、液体クロマトグラフィーを採用した。

試験液として、第1液及び第2液を用いて、溶媒量は900mL、パドル回転数は50回転とし、パラメータを変動させて製造した錠剤（P.2.3.製造工程開発の経緯参照）を試験したところ、いずれの錠剤もじゅうぶんに溶出しなかった。

次にポリソルベート80を0.1%添加したところ、いずれの錠剤も15分でほぼ100%溶出したものの、図2.3.P.5.3-1に示すとおり、錠剤間の識別はできなかった。

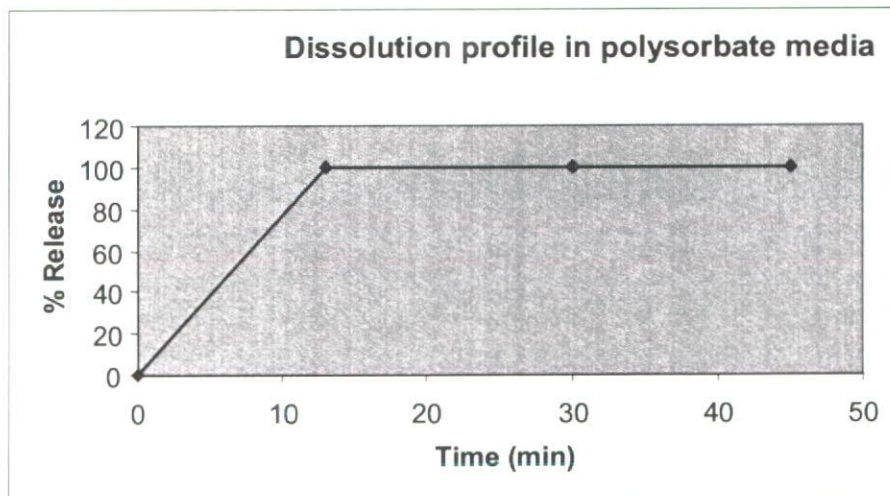


図 2.3.P.5.3-1 ポリソルベート80を添加した試験液での溶出プロファイル

更に0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液を用いた溶出試験法の検討を行った。

結果は図2.3.P.5.3-2に示すとおり、錠剤間の識別能及び溶出性もじゅうぶんであることが確認できた。

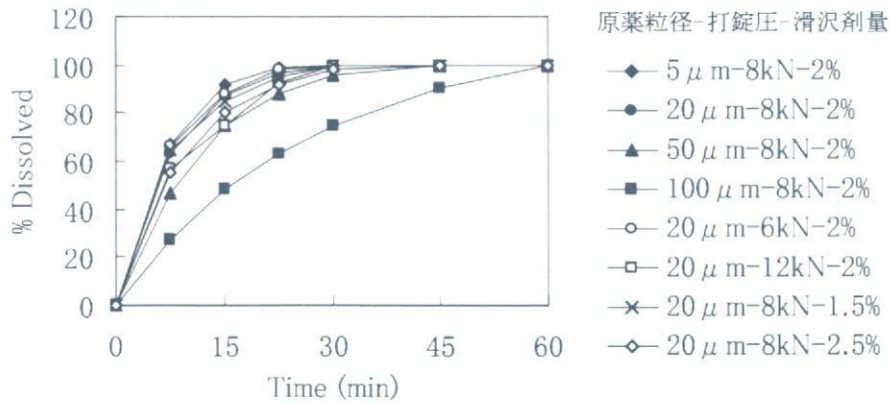


図 2.3.P.5.3-2 0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液での溶出プロファイル

上記の検討結果より、製剤間の溶出性に差を認めた0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液を選択した。またサンプリングポイントは標準製剤の溶出曲線が一定に達する試験開始30分後とした。

分析法バリデーションの要約は、表 2.3.P.5.3-1 に示すとおり、直線性、真度及び精度のいずれの項目も結果は良好で分析法としての妥当性が確認されている。

表 2.3.P.5.3-1 分析法バリデーション要約

項 目		結 果
直線性	相関係数	$r=0.99994$
	回帰式	$y=0.00191x+0.00090$
	残差平方和	$6.8694 \times 10^{-6}$
範囲 (%)		0~150
真度	回収率 (%)	100.6
	真度の95%信頼区間	-1.94~2.94
併行精度	標準偏差	0.84
	相対標準偏差 (%)	0.84
	標準偏差の95%信頼区間	0.60~1.44
室内再現精度	標準偏差	0.8
	相対標準偏差 (%)	0.8
	標準偏差の95%信頼区間	0.7~1.0

#### 2.3.P.5.4.2 含量均一性

#### 2.3.P.5.4.3 含量 (定量法)



### 3.2.P.2 製剤開発の経緯（サクラ錠、コーティング錠剤）

#### 3.2.P.2.2 製剤

##### 3) 初期リスク評価（Design Risk Assessment）

初期リスク評価には、予備危険源分析（PHA）<sup>1)</sup>を用いた。

リスク分析のために、先ず本製品の標的製品プロファイルから品質特性を以下のようにリストアップした。

- ・ in vivo 挙動
- ・ 溶出性
- ・ 定量
- ・ 分解
- ・ 含量均一性
- ・ 外観
- ・ 摩損度
- ・ 化学的安定性
- ・ 物理的安定性

また、ハザードには工程インプットから品質に影響を与えると考えられる原料特性及び工程を選択して、以下のとおりリストアップした。

- ・ 原薬粒子径
- ・ 添加剤の選択
- ・ 製造時の水分・湿度
- ・ 混合
- ・ 滑沢剤
- ・ 打錠
- ・ コーティング
- ・ 包装

PHA によるリスクアセスメントを進めるにあたって、上記のとおりリストアップした品質特性を、選択したハザードに対する影響と見て、それぞれのハザードが影響に対して与えるリスクの重大性と発生確率をスコアリングした。

重大性及び発生確率の定義は、図 3.2.P.2.2-1 のとおりとした。

---

<sup>1)</sup> Preliminary Hazard Analysis, Marvin Rausand, Norwegian University of Science and Technology, May 2005

重大性	スコア	発生確率	スコア
マイナー	1	ほとんど発生しない	1
メジャー	2	稀に発生する	2
クリティカル	3	時々発生する	3
破局的	4	一定の頻度で発生しうる	4
		頻発する	5

図 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析の重大性及び発生確率の定義

本段階でのリスク評価は、これまでの内服固形製剤の製剤化の経験や本製品の研究データをもとに、製剤開発に係るチームメンバーにより定性的に評価し、また、評価結果はメンバー間の協議を経て決定した。また、チームメンバー間でスコアが分かれた時は、リスクの高い方を選択した。

重大性及び発生確率の定義は、図 3.2.P.2.2-2 に定性的に示すが、各定義の目安は、以下のとおりである。

**重大性**

- ・破局的： そのハザードによる影響の程度は、回収を招く事態となる。
- ・クリティカル： 影響の程度は、製造ラインの停止（欠品）を招く事態となる。
- ・メジャー： 影響の程度は、逸脱を生ずる事態となる。
- ・マイナー： 品質に影響しない。

**発生確率**

- ・頻発する： 年間 100 ロット程度の製造と仮定した場合に、月 1 回程度よりも高い発生頻度
- ・一定の頻度で発生しうる： 月に 1 回程度の頻度で発生しうる
- ・時々発生する： 1 年に 1 回程度の頻度で発生しうる
- ・稀に発生する： 10 年に 1 回程度の頻度で発生しうる
- ・ほとんど発生しない： 100 年に 1 回程度又はそれ以下の頻度で発生する

各ハザードについて、重大性及び発生確率でスコアリング後、表 3.2.P.2.2-2 に示すリスクランキング表に基づいて、高リスク (H)、中リスク (M)、低リスク (L) に分類した。

高リスク及び中リスクのハザードは、製剤設計から管理戦略を経てリスクをコントロールし、低リスクにする必要がある。

重大性/発生確率	1	2	3	4	5
破局的: 4	M	H	H	H	H
クリティカル: 3	L	M	M	H	H
メジャー: 2	L	L	M	M	H
マイナー: 1	L	L	L	M	M

H 高リスク  
 M 中リスク  
 L 低リスク

表 3.2.P.2.2-2 予備危険源分析のリスクランキング

以上の予備危険源分析の手法を用いて実際に、各ハザードに対してスコアリング・リスクランキングした結果を表 3.2.P.2.2-1 に、要約したものを図 3.2.P.2.2-3 に示す。

表 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析結果

ハザード	事象	重大性	確率	リスクスコア	
原薬粒子径	in vivo 挙動	3	5	H	
原薬粒子径	溶出性	3	5	H	
原薬粒子径	定量	3	1	L	
原薬粒子径	分解	2	1	L	
原薬粒子径	含量均一性	3	3	M	削除: 4
原薬粒子径	外観	1	1	L	
原薬粒子径	摩損度	1	2	L	
原薬粒子径	安定性-化学的	1	2	L	
原薬粒子径	安定性-物理的	1	2	L	
賦形剤の選択	in vivo 挙動	3	3	M	
賦形剤の選択	溶出性	3	4	H	削除: 3
賦形剤の選択	定量	1	2	L	削除: M
賦形剤の選択	分解	1	3	L	
賦形剤の選択	含量均一性	2	2	L	
賦形剤の選択	外観	3	3	M	削除: 4
賦形剤の選択	摩損度	4	4	H	
賦形剤の選択	安定性-化学的	3	3	M	
賦形剤の選択	安定性-物理的	3	3	M	削除: 4
製造時の水分管理	in vivo 挙動	1	2	L	
製造時の水分管理	溶出性	1	3	L	
製造時の水分管理	定量	2	4	M	
製造時の水分管理	分解	4	4	H	
製造時の水分管理	含量均一性	1	1	L	
製造時の水分管理	外観	1	2	L	
製造時の水分管理	摩損度	2	2	L	
製造時の水分管理	安定性-化学的	3	3	M	
製造時の水分管理	安定性-物理的	2	2	L	

表 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析結果（続き）

ハザード	事象	重大性	確率	リスクスコア
混合	in vivo 挙動	2	2	L
混合	溶出性	1	2	L
混合	定量	3	3	M
混合	分解	1	2	L
混合	含量均一性	3	3	M
混合	外観	2	2	L
混合	摩損度	1	2	L
混合	安定性-化学的	1	2	L
混合	安定性-物理的	1	2	L
滑沢剤	in vivo 挙動	3	3	M
滑沢剤	溶出性	3	↓	H
滑沢剤	定量	1	2	L
滑沢剤	分解	1	2	L
滑沢剤	含量均一性	3	3	M
滑沢剤	外観	2	3	M
滑沢剤	摩損度	3	3	M
滑沢剤	安定性-化学的	1	2	L
滑沢剤	安定性-物理的	2	2	L
打錠	in vivo 挙動	3	3	M
打錠	溶出性	3	3	M
打錠	定量	2	2	L
打錠	分解	2	2	L
打錠	含量均一性	1	2	L
打錠	外観	2	4	M
打錠	摩損度	2	4	M
打錠	安定性-化学的	1	2	L
打錠	安定性-物理的	2	3	M

削除: 3