

Table 3.2.P.2.2-1 Results of PHA (continued)

Hazard	Event	Severity	Probability	Risk score
Blending	<i>In vivo</i> performance	2	2	L
Blending	Dissolution	1	2	L
Blending	Assay	3	3	M
Blending	Degradation	1	2	L
Blending	Content uniformity	3	3	M
Blending	Appearance	2	2	L
Blending	Friability	1	2	L
Blending	Stability – chemical	1	2	L
Blending	Stability – physical	1	2	L
Lubrication	<i>In vivo</i> performance	3	3	M
Lubrication	Dissolution	3	4	H
Lubrication	Assay	1	2	L
Lubrication	Degradation	1	2	L
Lubrication	Content uniformity	3	3	M
Lubrication	Appearance	2	3	M
Lubrication	Friability	3	3	M
Lubrication	Stability – chemical	1	2	L
Lubrication	Stability – physical	2	2	L
Compression	<i>In vivo</i> performance	3	3	M
Compression	Dissolution	3	3	M
Compression	Assay	2	2	L
Compression	Degradation	2	2	L
Compression	Content uniformity	1	2	L
Compression	Appearance	2	4	M
Compression	Friability	2	4	M
Compression	Stability – chemical	1	2	L
Compression	Stability – physical	2	3	M

Table 3.2.P.2.2-1 Results of PHA (continued)

Hazard	Event	Severity	Probability	Risk score
Coating	<i>In vivo</i> performance	2	2	L
Coating	Dissolution	2	2	L
Coating	Assay	2	2	L
Coating	Degradation	2	2	L
Coating	Content uniformity	1	1	L
Coating	Appearance	3	3	M
Coating	Friability	2	2	L
Coating	Stability – chemical	1	1	L
Coating	Stability – physical	1	2	L
Packaging	<i>In vivo</i> performance	1	1	L
Packaging	Dissolution	1	1	L
Packaging	Assay	1	1	L
Packaging	Degradation	1	1	L
Packaging	Content uniformity	1	1	L
Packaging	Appearance	1	1	L
Packaging	Friability	1	1	L
Packaging	Stability – chemical	3	3	M
Packaging	Stability – physical	3	3	M

	Drug substance particle size	Filler selection	Moisture control in manufacture	Blending	Lubrication	Compression	Coating	Packaging
<i>In vivo</i> performance	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk
Dissolution	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk
Assay	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Degradation	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Content uniformity	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk
Appearance	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk
Friability	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk
Stability – chemical	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
Stability – physical	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk

- Low risk  
 - Medium risk  
 - High risk

Figure 3.2.P.2.2-3 Summary of Initial Risk Assessment

Drug substance particle size, excipients and water content were assessed as attributes that could affect tablet quality, based on the initial risk assessment before development of the drug product described above. Details of the assessment are shown in Table 3.2.P.2.2-2.

Table 3.2.P.2.2-2 Initial Risk Assessment of Sakura Tablet

Factor	Risk assessment
API	Drug substance particle size could affect <i>in vivo</i> performance due to the low solubility and high permeability.
Excipient	Poorly soluble (inorganic) excipients could affect dissolution rate.
	Soluble (organic) excipients could affect compressing property in compression.
	Hydrophobic excipients (lubricants) could affect dissolution rate.
Manufacturing process	API is known to undergo hydrolysis and this will probably preclude aqueous wet granulation processes.
	The blending process must ensure homogeneous distribution of the API to achieve the desired content uniformity. Overblending should be avoided.
	Overblending of the lubricant increases surface hydrophobicity, and may decrease dissolution rate.
	Uniformity must be controlled in the blending process.
	Excessive compaction force could increase disintegration time and thereby reduce dissolution rate.

### 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

#### 1) Risk Assessment on Drug Product Composition and Manufacturing Process

Risk assessment using Failure Mode Effects Analysis (hereafter FMEA) was performed to establish the drug product composition and its manufacturing process on a commercial scale.

The risk assessment will be performed on factors that are selected based on initial risk assessment results. The product composition and manufacturing process will then be designed.

Among the process inputs identified in the initial risk assessment that affect critical quality attributes, the effects of excipients selection (poorly soluble, soluble) and water content in the granulation process on drug substance quality attributes were deleted from the FMEA risk assessment criteria because the direct compression method was employed.

The initial risk assessment to establish the manufacturing process is likely to indicate that the blending time in the blending process could be a critical process. In addition, selection of direct compression was likely to require compression pressure in the compression process as a critical process. In the FMEA assessment, the effects of batch size on the blending process and the effects of compression speed on the compression process were included as assessment criteria.

The results of the above assessment are shown in Table 3.2.P.2.3-1.

Table 3.2.P.2.3-1 Results of Item Evaluation

Factor	Critical quality attributes identified in the initial risk assessment	Items for the FMEA assessment (critical quality attributes)
Drug substance particle size	<i>In vivo</i> performance (solubility)	Dissolution (because amokisinol was confirmed as a BCS class 2 compound)
Excipient selection	Dissolution	Omitted from test items because direct compression was employed.
	Compressibility	
Lubricant amount	Dissolution	Dissolution
Granulation	Water content	Omitted from test items because direct compression was employed.
Blending (blending time)	Content uniformity	Content uniformity
Blending (batch size)	Content uniformity	Content uniformity
Blending (lubricant)	Dissolution	Dissolution
Compression (compression pressure)	Disintegration and dissolution	Dissolution
Compression (compression speed)	Disintegration and dissolution	Dissolution

FMEA assessment, which treats factors listed in the initial risk assessment as failure mode, was performed. For evaluation, scores for severity, probability, and detectability are defined as below. When the value obtained by multiplying the severity, probability and detection timings by the risk priority number (RPN) is <20, the rank is defined as low. When the value is from 20 or more to less than 40, the rank is defined as medium, and when the value is 40 or more, the rank is high.

The risk assessment was evaluated by team members who are responsible for drug product development. The results of the evaluation were discussed and confirmed by the team members. When the ratings among the team members differed, the higher rates were employed.

Table 3.2.P.2.3-2 Definition of Severity

Severity rank	Score	Remarks
Deviation	1	In case which affects the quality significantly, score is 3 or 4.
Passed the re-test	2	□ □ □
Sub-batch or rejected batch	3	□ □ □
Stop the flow of manufacture	4	Affecting availability of the product
Recall	5	□ □ □

Table 3.2.P.2.3-3 Definition of Outbreak Probability

Probability rank	Score	Remarks
$\leq 1/10000$	1	Not more than once per 10,000 lots.
1/1000	2	Not more than once per 1,000 lots and not less than once per 10,000 lots
1/100	3	Not more than once per 100 lots and not less than once per 1,000 lots
1/10	4	Not more than once per 10 lots and not less than once per 100 lots
$> 1/10$	5	Not less than once per 10 lots

Table 3.2.P.2.3-4 Definition of detectability

Detectability rank	Score	Remarks
Before each unit operation	1	□ □ □
During a unit operation	2	□ □ □
During series of unit operations	3	□ □ □
Test of the final product	4	□ □ □
Found by customers	5	□ □ □

The results of the risk analysis on each failure mode based on definitions of FMEA assessment are shown in Figure 3.2.P.2.3-1 and Table 3.2.P.2.3-5.

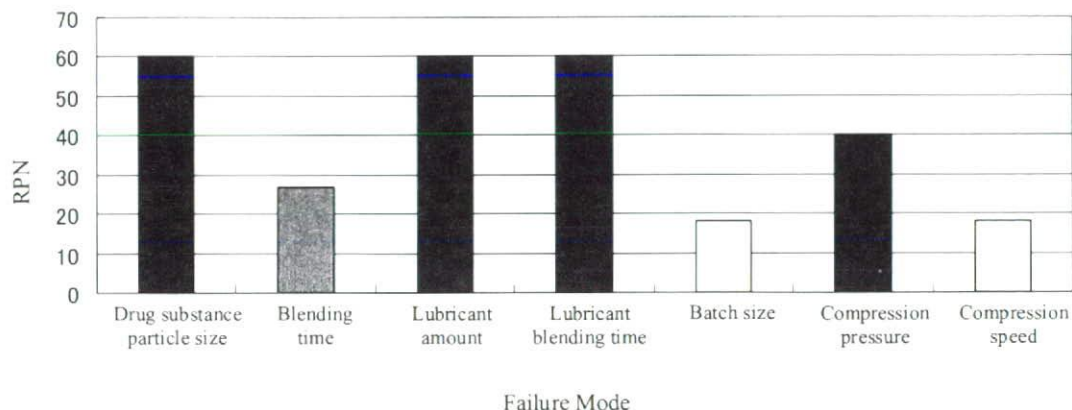


Figure 3.2.P.2.3-1 Results of FMEA Risk Assessment

Table 3.2.P.2.3-5 Results of FMEA Risk Assessment

Target product profile quality property	Potential failure mode	Effect	Severity	Outbreak probability	Detectability	RPN
Dissolution	Drug substance particle size	Decreased dissolution	3	5	4	60
Content uniformity	Blending time	Not uniform	3	3	3	27
Dissolution	Lubricant amount	Decreased dissolution	3	5	4	60
Dissolution	Lubricant blending time	Decreased dissolution	3	5	4	60
Content uniformity	Batch size	Not uniform	3	2	3	18
Dissolution	Compression pressure	Decreased dissolution	4	5	2	40
Content uniformity	Compression speed	Not uniform	3	2	3	18

Severity	Score
Deviation	1
Passed the re-test	2
Rejection of sub-batch or batch	3
Stop the flow of manufacture	4
Recall	5

Outbreak probability	Score
≤1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
>1/10	5

Detectability	Score
Before each unit operation	1
During a unit operation	2
During series of unit operations	3
Test of the final product	4
Found by customers	5

Risk priority number	Rank
≥40	High
20 ≤ <40	Medium
<20	Low

Based on the above results of risk analysis, the manufacturing process was designed mainly according to the nature of the drug substance particles, lubricant blending condition (lubricant amount, lubricant blending time) and compression pressure, which are process inputs that possibly affect critical quality attributes.

#### 4) Effects on Manufacturing Process Quality

PHA was used to assess the effects of the process inputs, which were identified during the manufacturing process evaluation, on the tablet quality attributes.

Following hazards were listed for the risk analysis.

##### Material attributes

- Drug substance particle size
- Lubricant amount on tablet surface

##### Process parameter

- Blending (blending speed and blending time)
- Lubricant blending (blending speed and blending time)
- Compression pressure
- Compression speed
- Batch size

The following items were listed for the event (effect) analysis.

##### Quality attributes influencing clinical performance

- Dissolution
- Assay
- Content uniformity

##### Physical quality attributes

- Appearance
- Hardness

For risk assessment using PHA, the severity and probability of risks were rated in a similar manner to the initial risk assessment.

The definition of severity and probability were the same as in the initial risk assessment.

Details of summary of effects and conclusions are shown in Table 3.2.P.2.2-6 and Figure 3.2.P.2.2-2 respectively.

Table 3.2.P.2.2-6 Results of PHA

Hazard	Event (Effect)	Severity	Probability	Risk score
Drug substance particle size	Dissolution	3	5	H
Drug substance particle size	Assay	3	1	L
Drug substance particle size	Content uniformity	3	3	M
Drug substance particle size	Appearance	1	1	L
Drug substance particle size	Hardness	1	2	L
Lubricant amount on tablet surface	Dissolution	3	3	M
Lubricant amount on tablet surface	Assay	1	1	L
Lubricant amount on tablet surface	Content uniformity	2	2	L
Lubricant amount on tablet surface	Appearance	3	3	M
Lubricant amount on tablet surface	Hardness	3	3	M
Blending (speed and time)	Dissolution	1	2	L
Blending (speed and time)	Assay	2	2	L
Blending (speed and time)	Content uniformity	3	3	M
Blending (speed and time)	Appearance	1	2	L
Blending (speed and time)	Hardness	2	2	L
Lubricant blending (speed and time)	Dissolution	3	3	M
Lubricant blending (speed and time)	Assay	2	2	L
Lubricant blending (speed and time)	Content uniformity	1	1	L
Lubricant blending (speed and time)	Appearance	2	2	L
Lubricant blending (speed and time)	Hardness	2	2	L
Compression pressure	Dissolution	3	3	M
Compression pressure	Assay	2	2	L
Compression pressure	Content uniformity	2	2	L
Compression pressure	Appearance	2	4	M
Compression pressure	Hardness	3	4	H
Compression speed	Dissolution	2	2	L
Compression speed	Assay	2	2	L
Compression speed	Content uniformity	1	1	L
Compression speed	Appearance	2	2	L
Compression speed	Hardness	2	2	L
Batch size	Dissolution	1	1	L
Batch size	Assay	1	1	L
Batch size	Content uniformity	2	2	L
Batch size	Appearance	1	1	L
Batch size	Hardness	1	1	L



	Quality attributes influencing clinical performance			Physical quality attributes	
	Dissolution	Assay	Content uniformity	Appearance	Hardness
<b>Material characteristics</b>					
Drug substance particle size	High risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
Lubricant amount on tablet surface	High risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk
<b>Process parameters</b>					
Blending (speed and time)	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
Lubricant (blending speed and time)	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Compression pressure	High risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk
Compression speed	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Batch size	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk




	Low risk
	Medium risk
	High risk

Figure 3.2.P.2.2-2 Summary of Effects of Each Parameter on Quality Attributes

Based on the above summary, it was concluded that it was highly likely that the drug substance particle size affects dissolution, and that compression pressure affects tablet hardness. However it is considered that appropriate tablet quality attributes can be maintained by controlling the compression pressure in the manufacturing because the results of an *in vivo* study showed a low effect of the compression pressure on the tablet quality.

**5) Risk Assessment after Development of the Manufacturing Process**

The results of the risk assessment using FMEA on the manufacturing process in the planned commercial scale after development of the manufacturing process are shown in Figure 3.2.P.2.3-3 and Table 3.2.P.2.3-7. The definitions of severity, probability and detectability follow section 1) described above.

The lubricant amount and lubricant blending time at the risks of the failure mode were judged as low based on the results of design evaluation of the lubricant blending process. In addition, for the compression pressure, the control range was determined and its risk could be decreased. Regarding the blending time, however, its risk was judged as medium both of before and after development of the manufacturing process, because it was found that the blending process needed to be monitored in the control strategy according to the results of design evaluation of the blending process.

The blending process and compression process, which were judged to contain failure mode of medium risk in the risk assessment after assessment of the manufacturing process, were judged as critical processes.

In this direction, the risk concerning drug substance particle size remains high also after the manufacturing process development, because control is required at the acceptance step.

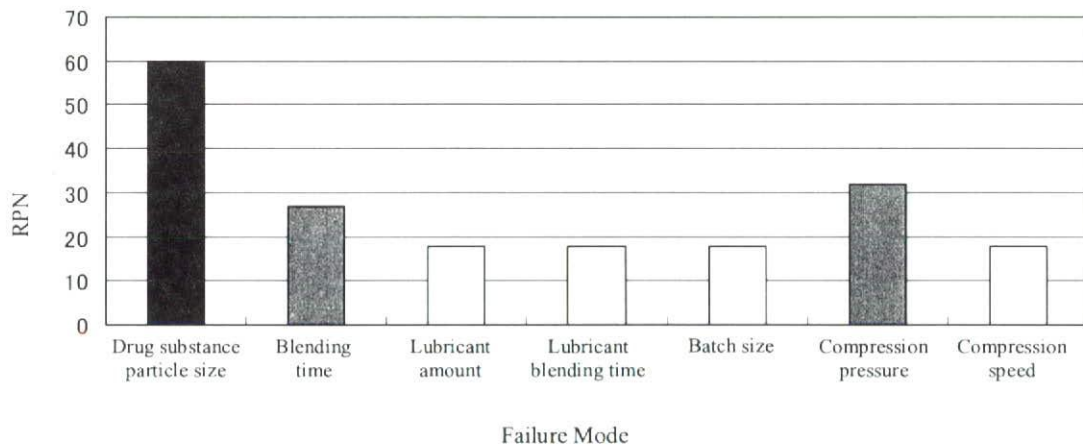


Figure 3.2.P.2.3-3 Results of FMEA Risk Analysis

Table 3.2.P.2.3-7 Results of FMEA Risk Analysis

Target product profile quality property	Potential failure mode	Effect	Severity	Outbreak probability	Detectability	RPN
Dissolution	Drug substance particle size	Decreased dissolution	3	5	4	60
Content uniformity	Blending time	Not uniform	3	3	3	27
Dissolution	Lubricant amount	Decreased dissolution	3	3	2	18
Dissolution	Lubricant blending time	Decreased dissolution	3	3	2	18
Content uniformity	Batch size	Not uniform	3	2	3	18
Dissolution	Compression pressure	Decreased dissolution	4	4	2	32
Content uniformity	Compression speed	Not uniform	3	2	3	18

Severity	Score
Deviation	1
Passed the re-test	2
Rejection of sub-batch or batch	3
Stop the flow of manufacture	4
Recall	5

Outbreak probability	Score
≤1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
>1/10	5

Detectability	Score
Before each unit operation	1
During a unit operation	2
During series of unit operations	3
Test of the final product	4
Found by customers	5

Risk priority number	Rank
≥40	
20 ≤ <40	
<20	

**7) Risk Assessment after Implementation of the Control Strategy**

The results of the risk assessment using FMEA after implementation of the control strategy are shown in Figure 3.2.P.2.3-4 and Table 3.2.P.2.3-8. The definitions of severity, probability, and detectability follow the section 1) described above.

The risks of blending time and compression pressure after development of the manufacturing process (before implementing control strategy) were judged as medium. However it was judged that the risks of the blending time and compression pressure decreased because of the use of feedback control using in-line NIR monitoring for the blending, and control using online monitoring for the compression.

In addition, it was judged that risk concerning the drug substance particle size decreased because the design space that contains the particle size was obtained through the drug product design, and the particle size was controlled at the acceptance step.

From these results, the process inputs that affect important quality properties can be managed properly.

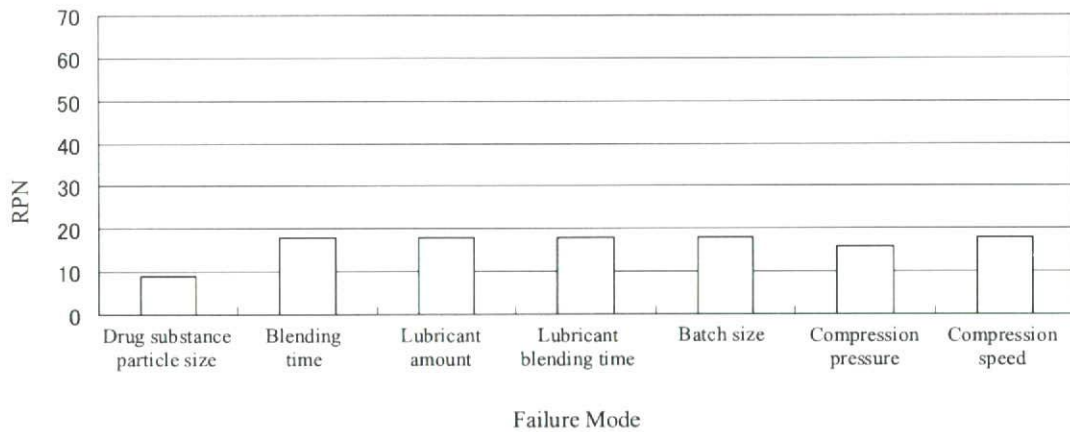


Figure 3.2.P.2.3-4 Results of FMEA Risk Analysis

Table 3.2.P.2.3-8 Results of FMEA Risk Analysis

Target product profile quality property	Potential failure mode	Effect	Severity	Outbreak probability	Detectability	RPN
Dissolution	Drug substance particle size	Decreased dissolution	3	3	1	9
Content uniformity	Blending time	Not uniform	3	3	2	18
Dissolution	Lubricant amount	Decreased dissolution	3	3	2	18
Dissolution	Lubricant blending time	Decreased dissolution	3	3	2	18
Content uniformity	Batch size	Not uniform	3	3	3	18
Dissolution	Compression pressure	Decreased dissolution	4	2	2	16
Content uniformity	Compression speed	Not uniform	3	2	3	18

Severity	Score
Deviation	1
Passed the re-test	2
Rejection of sub-batch or batch	3
Stop the flow of manufacture	4
Recall	5

Outbreak probability	Score
<1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
>1/10	5

Detectability	Score
Before each unit operation	1
During a unit operation	2
During series of unit operations	3
Test of the final product	4
Found by customers	5

Risk priority number	Rank
≥40	
20 ≤ <40	
<20	

*Application Form for Sakura tablet\_V2\_01\_0900310*

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）

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究

第1分科会

【製造方法】

【製造工程の範囲】：サクラ錠の製造、包装、表示、保管及び試験

重要工程

<第一工程>混合工程

<第二工程>第二混合工程

<第三工程>打錠工程

<第一工程> 混合工程

アモキノール <<30 w/w %>>, リン酸水素カルシウム水和物 <<53 w/w %>>, D-マンニトール <<10 w/w %>>, 及びデンプングリコール酸ナトリウム <<5 w/w %>> を混合する。混合終点は【工程管理1】により決定する。【工程管理2】

<第二工程> 第二混合工程

第一工程から得られた混合物にステアリン酸マグネシウムを処方量に対して 2 w/w %になるよう添加し、容器回転型混合機で<<1~15 分>>混合する。

<第三工程> 打錠工程

第二工程で得られた混合物をロータリー打錠機を用い、6mm 径の杵を用いて、6~10kN で打錠する。

【工程管理3】

<第四工程> コーティング工程

第三工程で製造した素錠をコーティング機に入れ、コーティング液をスプレーする。

<第五工程> 包装・表示・保管工程

PTP 包装機を用い、“ポリプロピレンフィルム”に錠剤を充てんし、“アルミニウム箔”をセットし、加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとした後“紙箱”に入れて表示する。

保管し、試験する。

【第二工程の管理項目（原材料）】

ステアリン酸マグネシウム比表面積（BET法）

【工程管理1】

相対標準偏差 3%未満（NIR 法）

混合均一性について、試験方法は【規格及び試験方法】製剤均一性（RTRT）に示した試験方法（NIR 法）に従い試験するとき、相対標準偏差が3%未満である。

【工程管理2】

含量 98~102%（HPLC 法）

【規格及び試験方法】定量法（RTRT）に示した試験方法（HPLC法）に従い試験するとき、含量が98~102%である。

【工程管理3】

打錠後の平均質量を測定するとき、 $100 \pm 3$  mgである。

【規格及び試験方法】

【試験名】：含量規格

【規格及び試験方法】

本品は定量するとき、表示量の 95.0～105.0%に対応するアモキノール ( $C_{XX}H_{XX}N_xO_x$  : XXX.XX) を含む。

【規格及び試験方法】

【試験名】：性状

【規格及び試験方法】

本品は淡赤色のフィルムコーティング錠である。

【規格及び試験方法】

【試験名】：確認試験

【規格及び試験方法】

本品を粉末とし、その XX g[アモキノール ( $C_{XX}H_{XX}N_xO_x$ ) X mg に対応する量]をとり、アセトニトリル/水混液 (1:1) X mL を加えて XX 分間良く振り混ぜた後、ろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次いで得たる液を試料溶液とする。別にアモキノール標準品 X mg をとり、アセトニトリル/水混液 (1:1) X mL を加えて XX 分間良く振り混ぜた後、ろ過し標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

【規格及び試験方法】

【試験名】：純度試験 類縁物質

【規格及び試験方法】

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。表示量に従いアモキノール X.XXX g に対応する量を精密に量り、移動相を加えて正確に XX mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品 約 X.XXX g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を自動積分法により測定する。個々の類縁物質は 0.2 % 以下で、類縁物質の総量は 1.0 % 以下である。

(式 1)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液 (1:1)

流量：アモキノールの保持時間が約 X 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 10 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とする。この液 20  $\mu$ L から得たアモキノールのピーク面積が、標準溶液のアモキノールのピーク面積の 7～13% になることを確認する。

システムの性能：アモキノール及び YYY X.XXX g ずつを移動相 XX mL に溶かす。この液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、アモキノール、YYY の順に溶出し、その分離度は XX 以上である。



システムの再現性：標準溶液 20  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アモキシノールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

【規格及び試験方法】

【試験名】：製剤均一性 (RTRT)

【規格及び試験方法】

本試験はリアルタイムリリース試験として実施し、出荷規格とする。

<第一工程>混合工程における混合均一性及び<第三工程>打錠工程での錠剤質量が工程管理値に適合する。

なお、<第一工程>混合工程における混合均一性は以下の試験法による。

稼動している混合機の外側より、ホウ珪酸ガラス製板ガラスを通して拡散反射型プローブを用いた近赤外吸収スペクトル測定法により試験を行い、連続した 6 時点の定量値の相対標準偏差により測定する。

(式 2)

試験条件

測定方法	拡散反射法
光源	High energy air cooled NIR source
検出器	高感度 InGaAs 検出器
スキャン範囲	7500~4000 $\text{cm}^{-1}$
スキャン回数	16 回
分解能	8 $\text{cm}^{-1}$
スペクトル前処理条件	MSC (Multiplicative Scatter Correction)
解析法	PLS (Partial Least Squares)
システム適合性	
システムの性能	

対照評価法により主薬配合量が約 100%であることが確認された混合末を用い含量を測定するとき、表示量に対し 98.0~102.0%である。

本試験では以下のキャリブレーション及びバリデーションを実施し、必要に応じ定期再バリデーションを実施した検量線を用いる。

キャリブレーション

主薬の配合量を表示量に対して 70~130%の範囲内で調製した同一添加剤配合比の混合末を少なくとも 5 含量用いる。スペクトル前処理には MSC、解析法は PLS を用いて検量線を作成する。

バリデーション

得られた検量線は実生産を反映した製造ロットを用いバリデートする。

定期再バリデーション

適切に決められた期間ごとに実製造ロットを用い検量線のバリデーションを行う。

システム適合性、キャリブレーション及びバリデーションに用いる対照評価法は【規格及び試験方法】の定量法 (RTRT) の HPLC 法を準用する。

【規格及び試験方法】

【試験名】：製剤均一性

【規格及び試験方法】

本試験は、リアルタイムリリース試験である製剤均一性（RTRT）により代替可能であり、出荷時には実施しない。

製造方法を変更した際は、各工程管理手法の検証が終了するまで、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

また、RTRが適用できない場合で、リスク評価結果において本品の品質に影響を及ぼさないことが確認できたとき、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、アセトニトリル/水混液（1：1）50 mLを加えて崩壊するまで振り混ぜ、10分間超音波を照射し、アセトニトリル/水混液（1：1）を加えて正確に100 mLとする。この液を、孔径0.45  $\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にアモキノール標準品約X.XX gを精密に量り、アセトニトリル/水混液（1：1）を加えて溶かし、正確にV mLとする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液（1：1）を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、アセトニトリル/水混液（1：1）を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長284 nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

（式3）

【規格及び試験方法】

【試験名】：溶出性（RTRT）

【規格及び試験方法】

本試験はリアルタイムリリース試験として実施し、出荷規格とする。

アモキノールの粒子径、サクラ錠の製造の原材料の管理【ステアリン酸マグネシウム】ステアリン酸マグネシウム比表面積、＜第二工程＞第二混合工程における混合時間及び＜第三工程＞打錠工程での平均打錠圧が、工程管理値に適合し、以下の数式により、溶出率を求め、85%以上のときは適合とする。

（式4）

なお、ステアリン酸マグネシウム比表面積は以下の試験法による。

ステアリン酸マグネシウム比表面積

注) ステアリン酸マグネシウムの具体的な試験方法を記載する。

【規格及び試験方法】

【試験名】：溶出性

【規格及び試験方法】

本試験は、リアルタイムリリース試験である溶出性（RTRT）により代替可能であり、出荷時には実施しない。

製造方法を変更した際は、各工程管理手法の検証が終了するまで、次の溶出試験を行う。Q値を80%とする。

また、RTRが適用できない場合で、リスク評価結果において本品の品質に影響を及ぼさないことが確認できたとき、次の溶出試験を行う。Q値を80%とする。

本品1個をとり、試験液に0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試液900 mLを用い、パドル法により毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45  $\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液X mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中にアモキノール ( $\text{C}_{xx}\text{H}_{xx}\text{N}_x\text{O}_x$ )  $\text{XX}\mu\text{g}$ を含む液となるよう0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試液を加えて正確に液V' mLとし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品約X.XX gを精密に量り、0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試液XX mLを加えて正確にXX mLとする。この液1 mLを正確に量り、0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試液を加えて正確にXX mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を自動積分法により測定する。

(式5)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：210 nm）

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5  $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40°C付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液（1：1）

流量：アモキノールの保持時間が約X分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液20  $\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、アモキノール、内標準物質の順に溶出し、その分離度はXX以上である。

システムの再現性：標準溶液20  $\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アモキノールのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

#### 【規格及び試験方法】

【試験名】：水分

【規格及び試験方法】

本品10個をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。メタノール10 mLを加えて崩壊するまで振り混ぜ、ろ過する。ろ液1 mLをとり電量滴定法にて測定する。同様の方法で空試験を行い、補正する。水分量は3%以下である。

(式6)

#### 【規格及び試験方法】

【試験名】：定量法（RTRT）

【規格及び試験方法】

本試験はリアルタイムリリース試験として実施し、出荷規格とする。

以下の数式により、アモキノールの量を求める。

(式7)

なお、混合工程における混合末中のアモキノール含量は以下の試験法による。

混合末 XX mg を精密に量り、内標準溶液 XX mL を正確に加えて XX 分間よく振り混ぜる。この液を遠心分離して得た上澄液 XX mL をとり、移動相を加えて XX mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品約 X.XXX g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確にとり、移動相を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積  $Q_T$  及び  $Q_S$  を自動積分法により測定する。

(式 8)

内標準溶液：ベンゾフェノンのアセトニトリル/水混液 (1 : 1) 溶液 (1 $\rightarrow$ 2000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液 (1 : 1)

流量：アモキノールの保持時間が約 X 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、アモキノール、内標準物質の順に溶出し、その分離度は XX 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アモキノールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

#### 【規格及び試験方法】

【試験名】：定量法

【規格及び試験方法】

本試験は、リアルタイムリリース試験である定量法 (RTRT) により代替可能であり、出荷時には実施しない。

製造方法を変更した際は、各工程管理手法の検証が終了するまで、次の定量法により、アモキノールの量を求める。

また、RTR が適用できない場合で、リスク評価結果において本品の品質に影響を及ぼさないことが確認できたとき、次の定量法により、アモキノールの量を求める。

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。表示量に従いアモキノール X.XXX g に対応する量を精密に量り、内標準溶液 XX mL を正確に加えて XX 分間よく振り混ぜる。この液を遠心分離して得た上澄液 XX mL をとり、移動相を加えて XX mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品約 X.XXX g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確にとり、移動相を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積  $Q_T$  及び  $Q_S$  を自動積分法により測定する。

(式 9)

内標準溶液：ベンゾフェノンのアセトニトリル/水混液 (1 : 1) 溶液 (1 $\rightarrow$ 2000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)