

### 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、溶出試験、含量均一性及び含量につき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

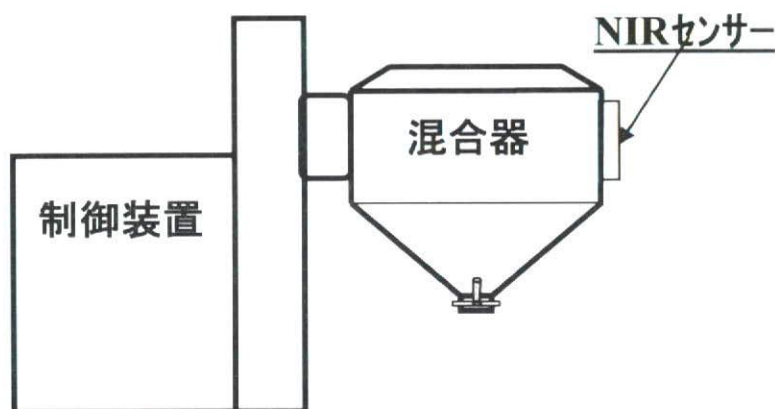
溶出試験のリアルタイムリリースとして、製造に使用した原薬粒子径及びステアリン酸マグネシウム比表面積値、製造時の滑沢剤混合時間及び打錠圧を管理項目として取り上げ、これら4項目からなる多変量式から算出される溶出率を求めることとした。

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。

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。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。

### 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。また、含量RTRで採用する混合末含量については、【混合末含量：HPLC法】に記載の試験法を用いた。



装置：XXXXXX

センサー据付場所：混合器側面部

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 7500～4000cm<sup>-1</sup>

スキャン回数 16回

分解能 8cm<sup>-1</sup>

スペクトル前処理条件 MSC (Multiplicative Scatter Correction)

解析法 PLS (Partial Least Squares)法

#### 【混合末の均一性：RTR 試験法】

混合速度 10～30rpm で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（厚さ約1mm）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。

$$\text{相対標準偏差 (\%)} = X/s \times 100$$

$$s = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2 / (n-1)}$$

$\bar{X}$  :  $x_1, x_2, \dots, x_n$  の平均値

$x_1, x_2, \dots, x_n$  : 試験した個々の試料に含まれる主薬含量

$n$  : 試験した試料の全個数

$s$  : 試料の標準偏差

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。

#### 【混合末含量：HPLC法】

混合物 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。

アモキノール ( $C_{XX}H_{XX}N_XO_X$ ) の量 (mg) =  $W_S \times Q_T / Q_S \times X.XXX$

$W_S$  : アモキノール標準品の量 (mg)

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→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℃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  $\mu\text{L}$  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。

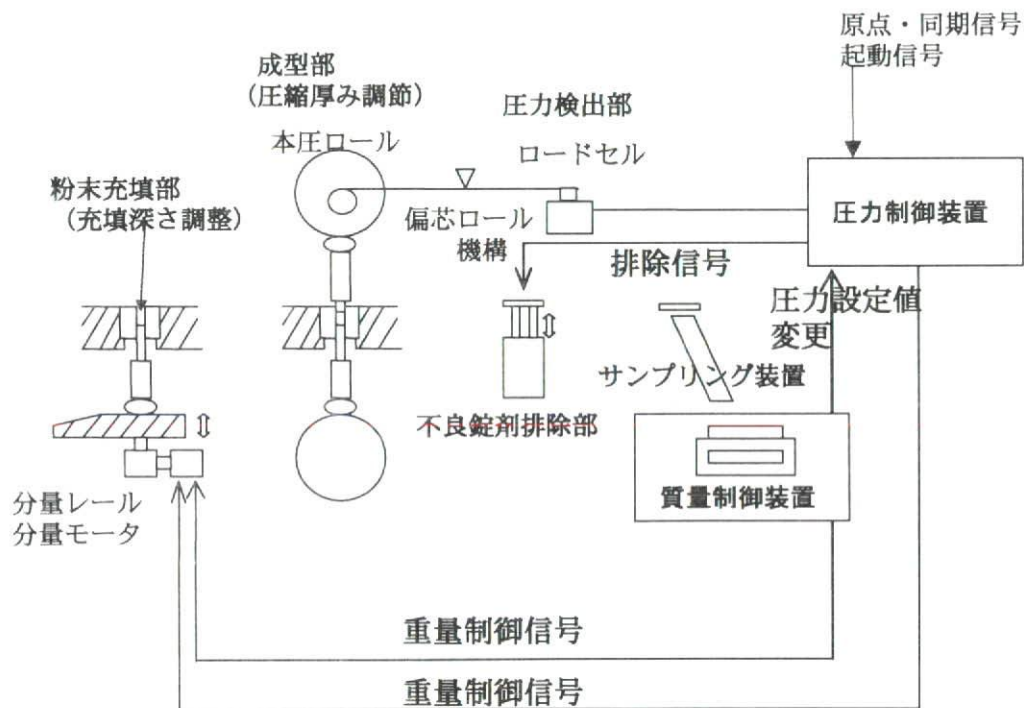
### 2. 3. P. 3. 3. 2. 3. 打錠工程

打錠工程をとお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 6 時点の結果が、表 2.3.P.3.4.1.1-1 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。

また NIR によるモニタリング法以外の混合均一性評価が必要な場合を想定し、2.3.P.3.3.3 に混合末含量（HPLC 法）を設定した。6 箇所からサンプリングした混合末につき試験を行うことにした。NIR による判定値と同じ管理値を採用した。

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：3%未満

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の実施は通常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	2%未満

##### 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平均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)。

$$\text{溶出率(\%)} = 108.9 - 11.96 \times \text{原薬粒子径}[\log_{10}(d(0.9))] - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積}(\text{cm}^2/\text{g}) - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間}(\text{分}) - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{平均打錠圧}(\text{N})$$

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.3.4.1.1-2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の実施は通常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の実施は通常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）

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 5 水準の混合末を用いた。サンプリングは混合末 1 水準につき 10 箇所行った。この操作を異なる混合末を用いて 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。実測値測定については規格及び試験法の製剤均一性試験の定量法(HPLC 法)をバリデーションに用いる対照評価法として用いた。検量線モデル作成の結果、含量理論値±30%の範囲について良好な直線性及び実測値との相関性を確認した。

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主薬配合量 70～130%の範囲で調製した 5 水準の混合末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

#### ③ 実生産設備の検定

実生産スケールで製造した混合末 3 ロットにつき、各ロット 10 箇所サンプリングした合計 30 測定値を①で作成した検量線に組み込み、検量線を補正した。今回実生産ロットから得た NIR 測定値と HPLC 法の結果は良好な相関関係を示した。



### 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96.4～102.3%、RSDは1.4%～1.8%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）	97.9 (96.4-102.1)	99.1 (97.4-101.0)	100.3 (96.5-102.3)
相対標準偏差(%)	1.6	1.4	1.8
判定値	4.4	3.3	4.4

#### 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88.4～102.5%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 溶出率の比較

	溶出率(%)		
	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	89.8	87.3	88.5
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（サクラ錠、コーティング錠剤）

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る	
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る	
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：Q=80%
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る	
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」7)最終製剤の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)

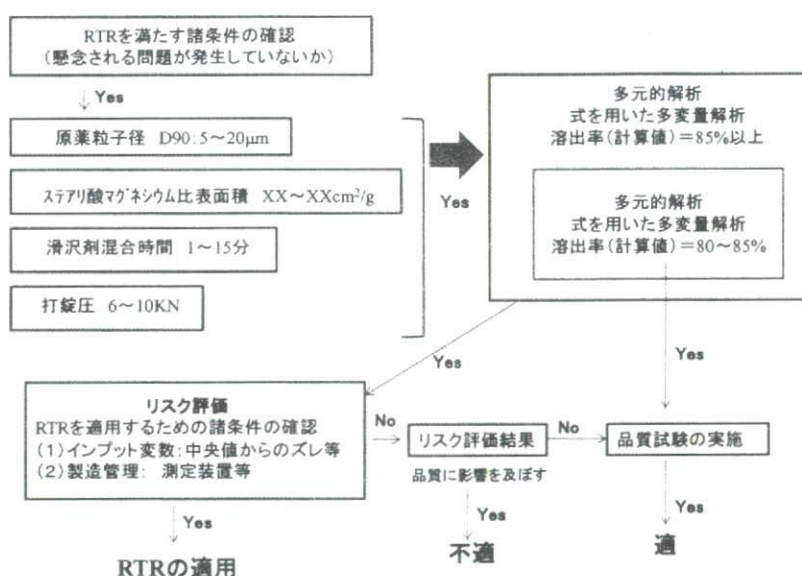
注) リアルタイムリリースに関係する含量均一性、溶出性及び定量法の記載例のみを以下に示す。

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バリデーションは、「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各試験項目につき、リアルタイムリリース実施の手順を記載した。またリスク評価の結果や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

リアルタイムリリースの手順については以下のフローチャートに従って実施する。

#### 溶出試験(デシジョンツリー)



(1) アモキノール原薬の第3工程(アモキノールの微細化)後の原薬粒子径、サクラ錠の原材料の管理におけるステアリン酸マグネシウムの比表面積、第二混合工程における混合時間及び第三工程(打錠工程)における打錠圧が、工程管理値に適合することを確認する。

(2) 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。

アモキノール ( $C_{XX}H_{XX}N_XO_X$ ) の表示量に対する溶出率 (%)  
 $= 108.9 - 11.96 \times \text{アモキノール粒子径}[\log_{10}(d(0.9))] - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積}(\text{cm}^2/\text{g}) - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間}(\text{分}) - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{打錠圧}(\text{N})$



溶出率が 80~85% のとき、次の溶出試験により、溶出率を求め、80% (Q) のときは適合とする。

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 ( $\text{C}_{\text{xx}}\text{H}_{\text{xx}}\text{N}_{\text{x}}\text{O}_{\text{x}}$ ) 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。

アモキノール ( $\text{C}_{\text{xx}}\text{H}_{\text{xx}}\text{N}_{\text{x}}\text{O}_{\text{x}}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times X.XXX$$

$W_S$ : アモキノール標準品の量 (mg)

C: 1 錠中のアモキノール ( $\text{C}_{\text{xx}}\text{H}_{\text{xx}}\text{N}_{\text{x}}\text{O}_{\text{x}}$ ) の表示量 (mg)

#### 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  $\mu\text{m}$  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 $^{\circ}\text{C}$  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

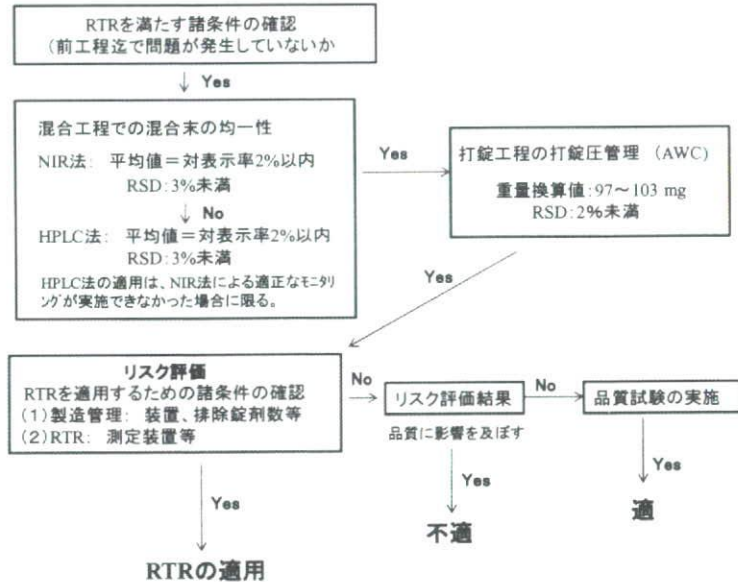
システムの性能: 標準溶液 20  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、アモキノール、内標準物質の順に溶出し、その分離度は XX 以上である。

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。

## 2.3.P.5.2.2 含量均一性

リアルタイムリリースの手順については以下のフローチャートに従って実施する。

## 含量均一性試験(デシジョンツリー)



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ことを確認する。

混合工程での混合末均一性モニタリングにおいて、NIR法による結果が採用できない場合、2.3P.3.3.1に記載の、混合末含量(HPLC法)に従い、6箇所からサンプリングし試験する。

リスク評価の結果、品質試験の実施が必要と判断された場合は、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 μm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。

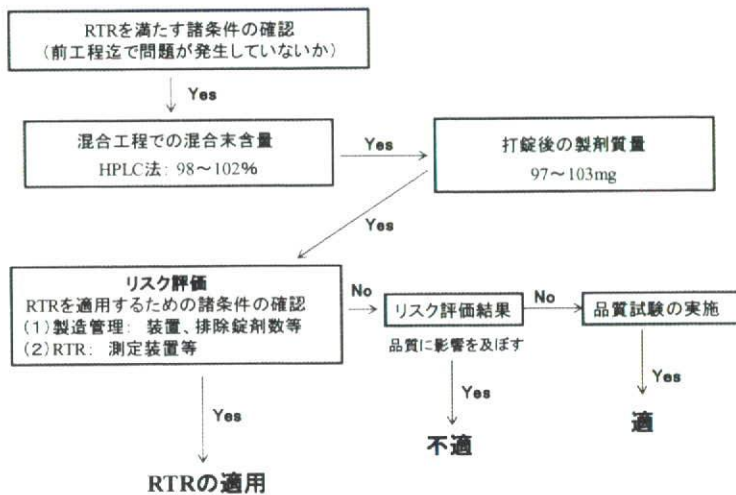
$$\text{アモキノールの量 (mg)} = W_S \times A_T / A_S \times X.XXX$$

$W_S$ : アモキノール標準品の量 (mg)

## 2.3.P.5.2.3 含量 (定量法)

リアルタイムリリースの手順については以下のフローチャートに従って実施する。

## 含量 (デシジョンツリー)



以下の数式により、アモキノールの量を求める。

アモキノール ( $C_{XX}H_{XX}N_XO_X$ ) の対表示量 (%) = 第一工程(混合工程)における混合末中のアモキノール含量 (%) × 第三工程(打錠)後の錠剤質量 (mg) / C  
 C : 1錠中のアモキノール ( $C_{XX}H_{XX}N_XO_X$ ) の表示量 (mg)

リスク評価の結果、品質試験の実施が必要と判断された場合は、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。

アモキノール ( $C_{XX}H_{XX}N_XO_X$ ) の量 (mg) =  $W_S \times Q_T / Q_S \times X.XXX$   
 $W_S$  : アモキノール標準品の量 (mg)



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→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 μm 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

システムの性能：標準溶液 20 μL 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 μL 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。

### 2.3.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

注) 記載例として溶出試験のバリデーション結果のみを以下に示す。

#### 2.3.P.5.3.1 溶出試験

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	6.8694×10 <sup>-6</sup>
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.5.3.2 含量均一性

<省略>

#### 2.3.P.5.3.3 含量(定量法)

<省略>

## 2.3.P.5.4 ロット分析

&lt;省略&gt;

## 2.3.P.5.5 不純物の特性

&lt;省略&gt;

## 2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

注) 記載例として溶出試験の妥当性のみを以下に示す。

## 2.3.P.5.6.1 溶出試験

溶出試験に代わるリアルタイムリリースとして、原薬粒子径、ステアリン酸マグネシウム比表面積、第二混合工程における混合時間及び打錠圧を管理することにした。これら4項目から算出される溶出率(%)につき、別に定めた品質試験規格である溶出率(%)=80%Qを考慮して85%以上をリアルタイムリリース適と判断した。算出される溶出率が80~85%の場合、リスク評価の結果、品質に影響を及ぼさないと判定された場合は、当該ロットにつき別に設定した品質試験を実施することとした。

## 2.3.P.5.6.1.1 溶出試験法の規格及び試験法の妥当性

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、試験液量は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.5.4-1に示すとおり、錠剤間の識別はできなかった。

## Dissolution profile in polysorbate media

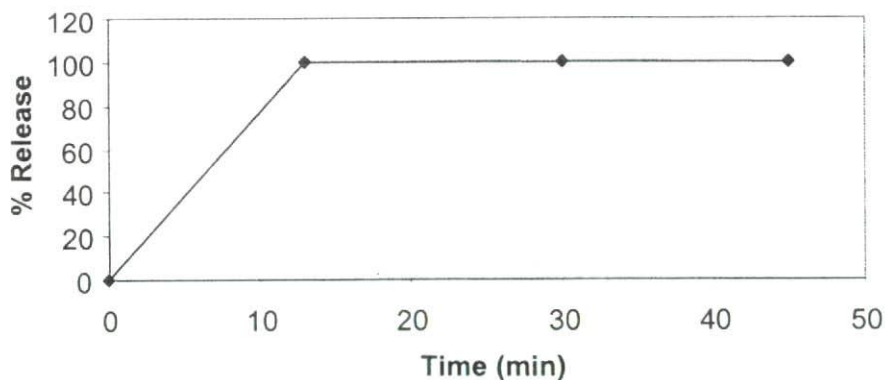


図 2.3.P.5.4-1 ポリソルベート80を添加した試験液での溶出プロファイル

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.5.4-2 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。

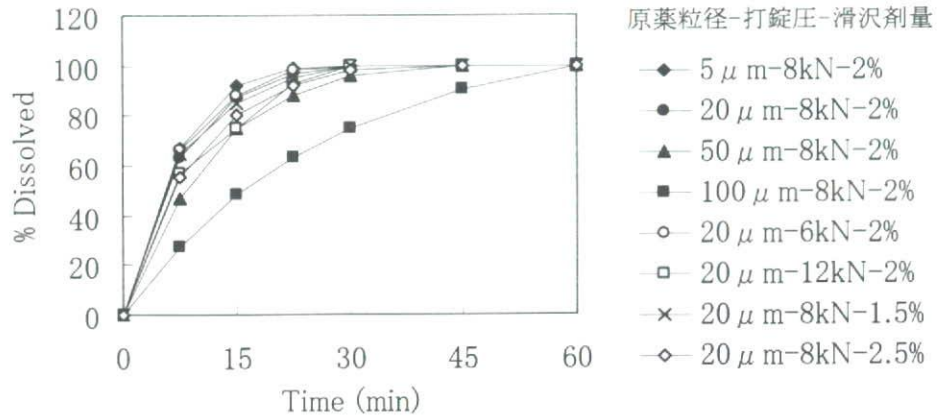


図 2.3.P.5.4-2 0.1%ラウリル硫酸ナトリウム試験液での溶出プロファイル

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。

#### 2.3.P.5.6.2 含量均一性

<省略>

#### 2.3.P.5.6.3 含量 (定量法)

<省略>



---

第3部 品質に関する文書

一般名 アモキシノール

---

---

### 3.2.P.2 製剤開発の経緯

サクラ錠

---

### 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

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。

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
カタストロフィック	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、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。

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

重大性

- ・カタストロフィック： 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
カタストロフィック: 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。