

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	発生確率	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
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
賦形剤の選択	定量	1	2	L
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
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
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	発生確率	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	4	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

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	発生確率	リスクスコア
コーティング	In vivo 挙動	2	2	L
コーティング	溶出性	2	2	L
コーティング	定量	2	2	L
コーティング	分解	2	2	L
コーティング	含量均一性	1	1	L
コーティング	外観	3	3	M
コーティング	摩損度	2	2	L
コーティング	安定性-化学的	1	1	L
コーティング	安定性-物理的	1	2	L
包装	in vivo 挙動	1	1	L
包装	溶出性	1	1	L
包装	定量	1	1	L
包装	分解	1	1	L
包装	含量均一性	1	1	L
包装	外観	1	1	L
包装	摩損度	1	1	L
包装	安定性-化学的	3	3	M
包装	安定性-物理的	3	3	M

	原薬粒子径	添加剤の 選択	製造時の 水分管理	混合	滑沢剤	打錠	コーティング	包装
in vivo 挙動	■							
溶出性	■	■			■			
定量								
分解			■					
含量均一性								
外観								
摩損度		■						
安定性-化学的								
安定性-物理的								

□	低リスク
■	中リスク
■	高リスク

図 3.2.P.2.2-3 初期リスク評価要約

以上の製剤開発前の初期リスク評価から、原薬粒子系、賦形剤及び水分が品質に及ぼす可能性のある特性であると評価した。評価の内容は、表 3.2.P.2.2-2 に示す。

表 3. 2. P. 2. 2-2 サクラ錠の初期リスク評価

因子	リスク評価
原薬	溶解性が低く、透過性が高いことから、粒子径が生体内での薬物挙動に影響を与える可能性がある。
添加剤	難溶性（無機物）の添加剤は溶出性に影響を与える。
	可溶性（有機物）の添加剤は打錠時の圧縮特性に影響を与える。
	疎水性の添加剤（滑沢剤）は溶出性に影響を与える。
製造工程	原薬が加水分解されるため、湿式造粒は選択できない。
	混合工程は原薬の均一な分布を確実にするため、分級へ繋ぐ際に必要以上に時間をかけないよう制御する必要がある。
	滑沢剤の過剰混合は表面の疎水性を増大させ、溶出を遅延させる。
	混合工程において混合均一性を管理する必要がある。
	過剰な打錠圧は崩壊時間及び溶出を遅延させる。

### 3.2.P.2.3 製剤工程の開発経緯

#### 1) 製剤処方及び製造工程のリスク評価

実生産スケールでの製剤処方及び製造工程を確立するため、欠陥モード影響解析（以下 FMEA とする）を用いてリスク分析を行った。

初期リスク評価結果をもとに因子を絞ってリスク評価し、製剤処方及び製造工程を設計する。

初期リスク評価で特定された重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットの内、添加剤の選択（難溶性、可溶性）及び造粒工程における水分の原薬への影響については直打法を選択したことから低リスクになったと判断し、FMEA のリスク評価項目から削除した。

製造工程の確立にあたり、初期リスク評価から混合工程における混合時間を重要工程と考えた。また、直打法を選択したことにより新たに打錠工程における打錠圧も重要工程であると考えた。FMEA の評価に際して、混合工程に関連してバッチサイズ、打錠工程に関連して打錠スピードも評価項目に加えた。

以上の検討結果を表 3.2.P.2.3-1 に示す。

表 3.2.P.2.3-1 評価項目検討結果

因子	初期リスク評価で特定された重要品質特性	FMEA での評価項目（重要品質特性）
原薬粒子径	in vivo 挙動（溶解性）	溶出性（BCS クラス 2 の化合物であることが確認されたことによる）
添加剤の選択	溶出性	直打法を選択したことにより、評価項目から削除
	打錠時圧縮特性	
滑沢剤量	溶出性	溶出性
造粒	水分	直打法を選択したことにより、評価項目から削除
混合（混合時間）	含量均一性	含量均一性
混合（バッチサイズ）	含量均一性	含量均一性
混合（滑沢剤）	溶出性	溶出性
打錠（打錠圧）	崩壊性・溶出性	溶出性
打錠（打錠スピード）	崩壊性・溶出性	溶出性

初期リスク評価でリストアップした因子を欠陥モードとして、FMEA による評価を行った。評価を進めるにあたって、重大性、発生確率、検出性のスコアの定義を以下のように決めた。また、重大性、発生確率及び検出性の各スコアを乗じた値（リスク優先数）が、20 未満の場合に低リスク、20 以上 40 未満の場合に中リスク、40 以上の場合に高リスクとランキングした。

本リスク評価は、製剤開発に係るチームメンバーにより評価し、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。

表 3.2.P.2.3-2 重大性の定義

重大性のランク	スコア	備考
逸脱	1	品質に重大な影響が及ぶ場合は、3 又は 4
再試験をして合格	2	----
サブバッチ又はバッチ不合格	3	----
製造フローの停止	4	安定供給に影響
製品回収	5	----

表 3.2.P.2.3-3 発生確率の定義

発生確率のランク	スコア	備考
$\leq 1/10000$	1	10000 ロットに 1 回以下の発生確率
1/1000	2	1000 ロットに 1 回以下で 10000 ロットに 1 回よりも高い
1/100	3	100 ロットに 1 回以下で 1000 ロットに 1 回よりも高い
1/10	4	10 ロットに 1 回以下で 100 ロットに 1 回よりも高い
$> 1/10$	5	10 ロットに 1 回よりも高い

表 3.2.P.2.3-4 検出性の定義

検出性のランク	スコア	備考
単位操作前	1	----
単位操作中	2	----
連続する単位操作中	3	----
最終製品試験	4	----
顧客が発見	5	----

FMEA による評価の定義をもとに各欠陥モードに対してリスク分析した結果を図 3.2.P.2.3-1 及び表 3.2.P.2.3-5 に示す。

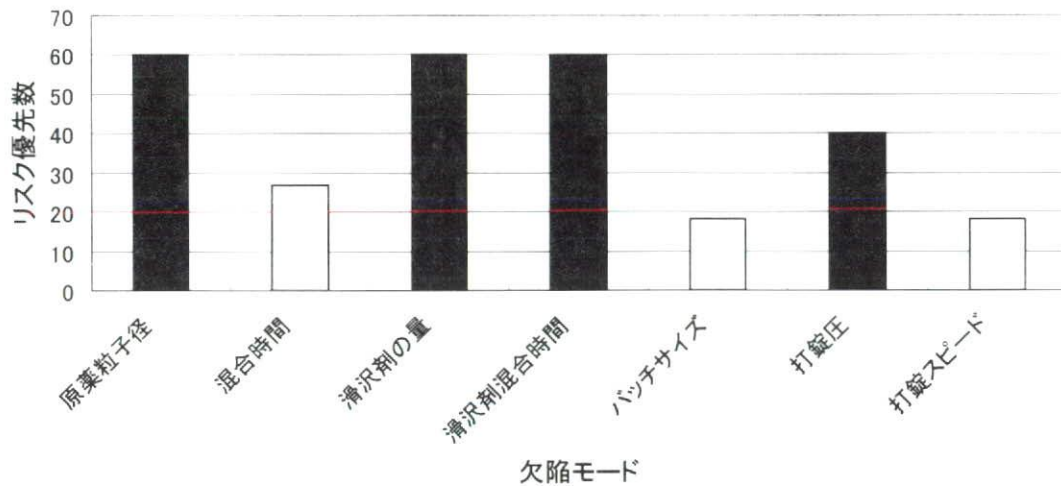


図 3.2.P.2.3-1 FMEA リスク分析結果

表 3. 2. P. 2. 3-5 FMEA リスク分析結果

標的製品プロファイル 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	3	27
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	5	4	60
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	5	2	40
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

重大性	スコア
逸脱	1
再試験をして合格	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3
製造フローの停止	4
製品回収	5

発生確率	スコア
$\leq 1/10000$	1
$1/1000$	2
$1/100$	3
$1/10$	4
$> 1/10$	5

検出性	スコア
単位操作前	1
単位操作中	2
連続する単位操作中	3
最終製品試験	4
顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
$\geq 40$	
$20 \leq < 40$	
$< 20$	

以上のリスク分析結果から、重要品質特性に影響を及ぼす可能性のある工程インプットである原薬粒子系、滑沢剤混合条件（滑沢剤量、滑沢剤混合時間）及び打錠圧を中心に製造工程を設計することとした。

#### 4) 製造工程の品質に及ぼす影響

製造工程検討の間に確認した主な工程インプットが品質に及ぼす影響を評価するために PHA を用いた。

リスク分析のために、次の評価項目（ハザード）をリストアップした。

##### 物質特性

- ・原薬の粒子径
- ・錠剤表面の滑沢剤量

##### プロセスパラメータ

- ・混合（混合スピード及び混合時間）
- ・滑沢剤混合（混合スピード及び混合時間）
- ・打錠圧
- ・打錠スピード
- ・バッチサイズ

また、事象（影響）については以下をリストアップした。

##### 臨床上の品質

- ・溶出性
- ・定量
- ・含量均一性

##### 物理的品質

- ・外観
- ・硬度

PHA によるリスクアセスメントを進めるにあたって、初期リスク評価同様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、初期リスク評価と同様とした。

影響の要約の詳細を表 3.2.P.2.2-6 に、結論を図 3.2.P.2.2-2 に示した。



表 3. 2. P. 2. 2-6 予備危険源分析結果

ハザード	事象（影響）	重大性	発生確率	リスクスコア
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	含量均一性	3	3	M
原薬粒子径	外観	1	1	L
原薬粒子径	硬度	1	2	L
錠剤表面の滑沢剤量	溶出性	3	3	M
錠剤表面の滑沢剤量	定量	1	1	L
錠剤表面の滑沢剤量	含量均一性	2	2	L
錠剤表面の滑沢剤量	外観	3	3	M
錠剤表面の滑沢剤量	硬度	3	3	M
混合（スピード及び時間）	溶出性	1	2	L
混合（スピード及び時間）	定量	2	2	L
混合（スピード及び時間）	含量均一性	3	3	M
混合（スピード及び時間）	外観	1	2	L
混合（スピード及び時間）	硬度	2	2	L
滑沢剤混合（スピード及び時間）	溶出性	3	3	M
滑沢剤混合（スピード及び時間）	定量	2	2	L
滑沢剤混合（スピード及び時間）	含量均一性	1	1	L
滑沢剤混合（スピード及び時間）	外観	2	2	L
滑沢剤混合（スピード及び時間）	硬度	2	2	L
打錠圧	溶出性	3	3	M
打錠圧	定量	2	2	L
打錠圧	含量均一性	2	2	L
打錠圧	外観	2	4	M
打錠圧	硬度	3	4	H
打錠スピード	溶出性	2	2	L
打錠スピード	定量	2	2	L
打錠スピード	含量均一性	1	1	L
打錠スピード	外観	2	2	L
打錠スピード	硬度	2	2	L
バッチサイズ	溶出性	1	1	L
バッチサイズ	定量	1	1	L
バッチサイズ	含量均一性	2	2	L
バッチサイズ	外観	1	1	L
バッチサイズ	硬度	1	1	L

	臨床上の品質			物理的品質	
	溶出性	定量	含量均一性	外観	硬度
<b>物質特性</b>					
原薬粒子径	■				
錠剤表面の滑沢剤量					
<b>プロセスパラメータ</b>					
混合(スピード及び時間)					
滑沢剤(混合スピード及び時間)					
打錠圧					■
打錠スピード					
バッチサイズ					

□	-低リスク
▨	-中リスク
■	-高リスク

図 3. 2. P. 2. 2-2 各パラメータが品質に及ぼす影響の要約

以上のまとめから、原薬粒子径が溶出性に、打錠圧が錠剤硬度に影響を及ぼす可能性が高いという結論となった。ただし、*in vivo* 試験において打錠圧は最終製剤の品質に影響を及ぼす可能性は低いという結果を得ているため、製造時に打錠圧を管理することで適切な品質を保つことができると考える。

### 5) 製造工程開発後のリスク評価

予定している実生産スケールの製剤及び製剤の品質に影響を及ぼすと思われた製造工程について、FMEA を用いて製造工程開発後のリスク評価を行った結果を図 3.2.P.2.3-3 及び表 3.2.P.2.3-7 に示す。重大性、発生確率、検出性の定義は項 1)に準ずる。

欠陥モードの滑沢剤の量及び滑沢剤混合時間は、滑沢剤混合工程の設計検討の結果から低リスクになったと判断した。また、打錠圧の管理幅を特定し、リスクを低減することができたが、工程管理を要することから中リスクであると判断した。一方、混合時間は、製造工程開発前は中リスクと評価したが、混合工程の設計検討結果から管理戦略としてモニタリングを要することから製造工程開発後においても中リスクと判断した。

製造工程開発後のリスク評価において中リスクと判断した欠陥モードを含む混合工程及び打錠工程を重要工程と判断した。

なお、原薬粒子径は、受入段階で管理する必要があることから製造工程開発後においても高リスクのままである。

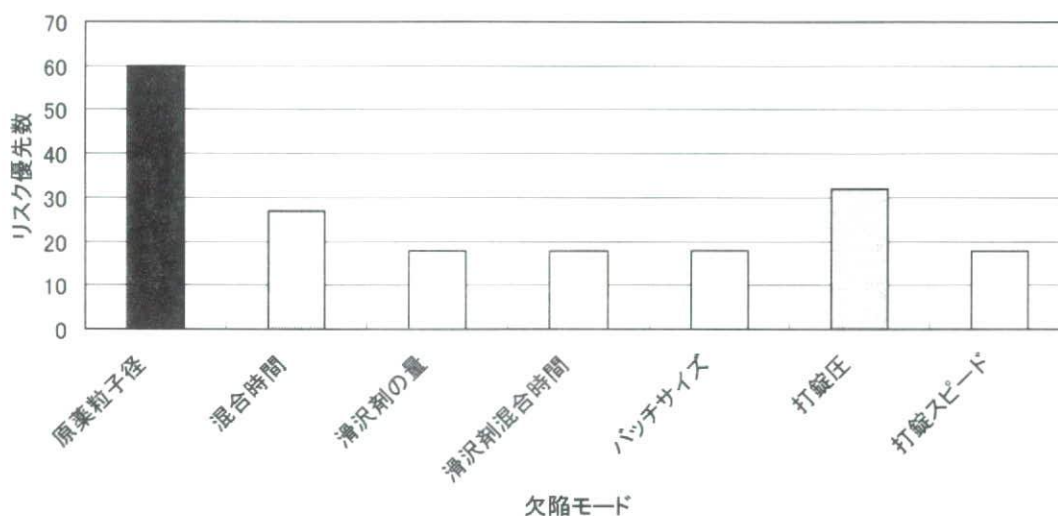


図 3.2.P.2.3-3 FMEA リスク分析結果

表 3. 2. P. 2. 3-7 FMEA リスク分析結果

標的製品プロフィール 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	3	27
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	3	2	18
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	3	2	18
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	4	2	32
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

重大性	スコア
逸脱	1
再試験をして合格	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3
製造フローの停止	4
製品回収	5

発生確率	スコア
$\leq 1/10000$	1
$1/1000$	2
$1/100$	3
$1/10$	4
$> 1/10$	5

検出性	スコア
単位操作前	1
単位操作中	2
連続する単位操作中	3
最終製品試験	4
顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
$\geq 40$	
$20 \leq < 40$	
$< 20$	

### 7) 管理戦略適用後のリスク評価

管理戦略適用後の FMEA を用いたリスク評価結果を図 3.2.P.2.3-4 及び表 3.2.P.2.3-8 に示す。重大性、発生確率、検出性の定義は項 1) に準ずる。

製造工程開発後（管理戦略適用前）の混合時間及び打錠圧は中リスクと判断したが、混合時間についてはインライン NIR モニタリングを用いてのフィードバック・ループによる管理、打錠圧については打錠圧のオンラインモニタリングによる管理を管理戦略として適用したことからリスクが低減したと判断した。

また、原薬粒子径は、製剤設計の検討を経てデザインスペースを求め、受入段階において管理することにより低リスクに低減したと判断した。

以上の結果から、重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットは適切に管理できると考える。

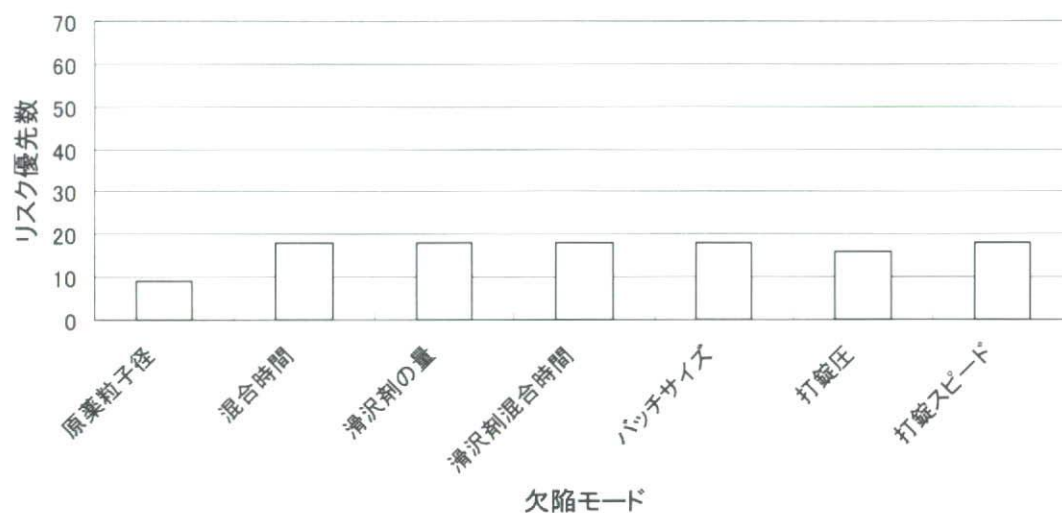


図 3.2.P.2.3-4 FMEA リスク分析結果

表 3. 2. P. 2. 3-8 FMEA リスク分析結果

標的製品プロフィール 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	3	1	9
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	2	18
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	3	2	18
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	3	2	18
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	2	2	16
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

重大性	スコア
逸脱	1
再試験をして合格	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3
製造フローの停止	4
製品回収	5

発生確率	スコア
$\leq 1/10000$	1
$1/1000$	2
$1/100$	3
$1/10$	4
$> 1/10$	5

検出性	スコア
単位操作前	1
単位操作中	2
連続する単位操作中	3
最終製品試験	4
顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
$\geq 40$	
$20 \leq < 40$	
$< 20$	

*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  $7500\sim 4000\text{cm}^{-1}$

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 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。

（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 ( $\text{C}_{xx}\text{H}_{xx}\text{N}_x\text{O}_x$ ) 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 $^{\circ}\text{C}$  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。

#### 【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。