

## サクラ開花錠 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）

医薬品等規制調和・評価研究事業  
医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究  
「製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究」

サクラ開花錠モック分科会

2016年12月

【製造方法】重要工程

＜第一工程＞造粒工程

＜第三工程＞打錠工程

＜第一工程＞造粒工程

プラナス『20 kg』、乳糖水和物『136 kg』、結晶セルロース『20 kg』、及びクロスカルメロー  
スナトリウム『10 kg』を流動層造粒乾燥機に投入し、混合する。混合終了後、結合液を“900  
～1100 g/min”で噴霧添加し造粒する。造粒中にリアルタイムで造粒顆粒の粒子径をモニタリ  
ングし、造粒終点における粒子径を求める【工程管理1】。

噴霧終了後、乾燥し、造粒顆粒とする。乾燥した顆粒を整粒機で整粒する。

＜第二工程＞混合工程

第一工程で得られた整粒顆粒にステアリン酸マグネシウムを『2 kg』添加し、容器回転型混  
合機で混合する。

＜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て“6～14 kN”で打錠する【工程管理2】。

＜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＞検査工程

第四工程で製造した錠剤につき、外観検査を行う。検査工程終了後にサンプリングする【工  
程管理3】。

＜第六工程＞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”に入れて表示し  
保管する。

【工程管理1】

造粒顆粒の粒子径 90～210  $\mu\text{m}$  (FBRM法)

造粒顆粒の粒子径は、溶出性 (RTRT) の工程内試験として実施し、出荷規格とする (別紙：  
デザインスペース)。造粒中にリアルタイムで造粒顆粒の粒子径をモニタリングし、造粒終点  
における粒子径を求めるとき、造粒顆粒の粒子径が 90～210  $\mu\text{m}$  である。

上記管理基準は溶出性のデザインスペースから設定したものである。

## 〔FBRM 法〕

## 試験条件

測定プローブ径 : “ $\phi$  35 mm”  
 測定間隔 : “5 s”

## システムの適合性

システムの性能：標準粒子を用いてFBRM装置が機能として有するシステムの性能テストを実施し、判定基準に適合する。

## 【工程管理2】

素錠質量（平均値） “188.2～199.8 mg”

製剤均一性評価に用いる“200錠”の工程試料につき、質量（平均）を測定するとき、“188.2～199.8 mg”である。

素錠の製剤均一性 “200錠”評価したとき、85.0%～115.0%の範囲を超えるものが“6個”以内、かつ75.0%～125.0%の範囲を超えるものが“1個”以内

製剤均一性（RTRT）は、工程内試験として実施し、出荷規格とする。打錠時系列的にサンプリングした“200錠（10錠×20時点）”について、NIR法による素錠の主薬濃度測定を行う。異なる試料“200錠”において素錠1個につきNIR法で1回測定し、得られたスペクトルにつき、検量モデルを用いて解析し、素錠の主薬濃度を求める。試験条件に関しては、以下の工程管理試験方法、素錠の主薬濃度〔NIR法〕に従う。個々の製剤につき、NIR法により求めた素錠の主薬濃度と素錠の質量を用い、別紙：式1に従って個々の製剤の含量を算出したとき、表1の判定基準に従う。すなわち“200錠”を評価した場合は85.0%～115.0%の範囲を超えるものが“6個”以内、かつ75.0%～125.0%の範囲を超えるものが“1個”以内である。

## 工程管理試験方法

## 〔NIR 法〕

## 試験条件

測定方法 : 近赤外吸収スペクトル測定法 透過法  
 測定装置 : FT-NIR  
 スキャン範囲 : “12,500～3,600  $\text{cm}^{-1}$ ”  
 スキャン回数 : “64 回”  
 分解能 : “8  $\text{cm}^{-1}$ ”

## 検量モデル

スペクトル前処理 : “一次微分”  
 解析法 : PLS 回帰分析

#### キャリブレーション

主薬の配合量を表示量に対して“約 60~140%”の範囲とし、日常生産でのその他の物質特性や工程パラメータの変動範囲を含んだ少なくとも 5 水準の異なる主薬濃度の打錠用顆粒を用いて検量モデルを作成する。

#### バリデーション

主薬の配合量を表示量に対して“約 70~130%”の範囲とし、日常生産でのその他の物質特性や工程パラメータの変動範囲を含んだ少なくとも 5 水準の異なる主薬濃度の素錠を用いてバリデーションを行う。バリデーションには、キャリブレーションで用いた検体とは異なる検体を用いる。

#### システムの適合性

##### システムの性能：

日本薬局方参考情報 近赤外吸収スペクトル測定法「装置性能の管理」に従って、NIR 装置が機能として有するシステムの性能テストを実施し、判定基準に適合する。

システムの再現性：システム適合性評価用の素錠 1 個につきオンライン NIR 法で 10 回測定する。得られたスペクトルにつき、検量モデルを用いて解析し、オンライン NIR 法測定値を求めるとき、その回収率(オンライン NIR 法測定値を通常試験法の HPLC 測定値で除した値)の RSD は、2.0%以下である。

システム適合性評価用の素錠は、通常試験法測定値が 98.0~102.0%のロットを用いる。当該ロットの素錠を用いてシステムの適合性を評価する際は、あらかじめ求めた通常試験法の HPLC 測定値を使って回収率を求める。

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、定期ベリフィケーションを実施した検量モデルを用いる。

#### 定期ベリフィケーション

適切に決められた期間ごとに、実製造ロットを用い、検量モデルのベリフィケーション（参照法である通常試験法の HPLC 測定値と検量モデルに基づく含量の直接比較）を行う。必要に応じてライブラリーリファレンスを更新し、検量モデルのバリデーションを行う。

システムの適合性、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、製剤均一性試験（通常試験）に従う。

#### 再バリデーション

キャリブレーションモデルの更新が必要な場合、実製造ロットあるいは小スケール製造ロットを用い、モデルの再作成及び適切なレベルのバリデーションを行う。

素錠の含量 製剤均一性試験 (RTRT) の結果の平均値が表示量の 95.0~105.0%  
素錠の含量(RTRT)は, 工程内試験として実施し, 出荷規格とする. 素錠の製剤均一性 (RTRT) に従い算出した各々の製剤の含量から平均値 ("200錠") を算出したとき, 95.0~105.0%である.

素錠の硬度 (平均値) 3~11.5 kp

素錠の硬度は工程内試験として実施し, 溶出性 (RTRT) の出荷規格とする (別紙: デザインスペース). 素錠30個の硬度を測定し, 平均硬度を算出するとき, 3~11.5 kpである.

上記管理基準は溶出性のデザインスペースから設定したものである.

### 【工程管理 3】

性状 淡赤色のフィルムコーティング錠

本品を白紙上にとり, 色及び形状を観察する.

確認試験 (RTRT) は工程内試験として実施し, 出荷規格とする. アットライン NIR 法にて試験を行うとき, 適合する. アットライン NIR 法ではフィルムコーティング錠 1 個につき 1 回 NIR 法で測定し, 得られたスペクトルにつき, 判別モデルを用いて解析する. 試料 3 個につき各 1 回測定し, 3 個ともサクラ開花錠と判定される.

試験条件に関しては, 以下の工程管理試験方法, 確認試験 [アットライン NIR 法] に従う.

#### 工程管理試験方法

##### [アットライン NIR 法]

試験条件

測定方法 : 拡散透過法

測定装置 : FT-NIR

スキャン範囲 : "12,500~3,600 cm<sup>-1</sup>"

スキャン回数 : "64 回"

分解能 : "8 cm<sup>-1</sup>"

解析法 : "PCA 判別分析"

#### システムの適合性

日本薬局方参考情報 近赤外吸収スペクトル測定法「装置性能の管理」に従って, NIR 装置が機能として有するシステムの性能テストを実施し, 判定基準に適合する

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, 定期ベリフィケーションを実施した判別モデルを用いる.

#### キャリブレーション

対照評価法である確認試験（通常試験）によりサクラ開花錠であると確認された実薬錠及びサクラ開花錠でないと確認されたプラセボ錠を用いて判別モデルを作成する。

#### バリデーション

得られた判別モデルは、対照評価法である確認試験（通常試験）によりサクラ開花錠であると確認された実薬錠及びサクラ開花錠でないと確認されたプラセボ錠を用いてバリデートする。バリデーションには、キャリブレーションで用いた検体とは異なる検体を用いる。

#### 定期ベリフィケーション

適切に決められた期間ごとに、実製造ロットを用い、判定モデルのベリフィケーション（参照法である通常試験法と判定モデルに基づく結果の直接比較）を行う。必要に応じてライブラリーリファレンスを更新し、判別モデル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、確認試験（通常試験）に従う。

#### 再バリデーション

キャリブレーションモデルの更新が必要な場合、実製造ロットあるいは小スケール製造ロットを用い、モデルの再作成及び適切なレベルのバリデーションを行う。

#### 用語の説明

##### ・結合液

精製水『94 kg』にヒドロキシプロピルセルロース『6 kg』を加えて攪拌混合する。

##### ・コーティング液

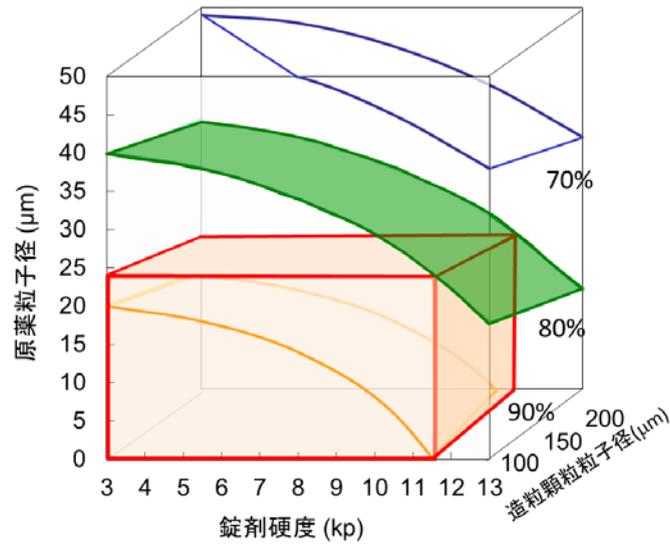
精製水『54 kg』にヒプロメロース『4.8 kg』, マクロゴール 6000『0.6 kg』, 酸化チタン『0.6 kg』, 及び三二酸化鉄『0.01 kg』を加えて攪拌混合する。（『1 ロット分』の理論量）

表 1 素錠の製剤均一性判定基準

サンプルサイズ (n)	合格判定個数*	
	C1 ( $\pm 15.0\%$ )	C2 ( $\pm 25.0\%$ )
100 未満	6.02 製剤均一性試験法の判定基準	
100 以上 150 未満	3	0
150 以上 200 未満	4	0
200 以上 300 未満	6	1
300 以上 500 未満	8	2
500 以上 1000 未満	13	4
1000 以上 2000 未満	25	8
2000 以上 5000 未満	47	18
5000 以上 10000 未満	112	47
10000 以上	217	94

\* ロットを代表する n 個の試料について適切な方法により測定し、有効成分の含量を表示量に対する%として求める。個々の製剤の含量の偏差が、15.0%を超えるものが C1 個以下で、かつ 25.0%を超えるものが C2 個以下のときは適合とする。なお、偏差の基準点は表示量とする。

図 1 溶出性 CQA を保証するデザインスペース (赤直方体)



本品の溶出性を保証するデザインスペース：溶出予測式（式 2）に基づいた応答局面において、規格である溶出率（予測値）80%以上を満たす領域内に直線で構成される直方体。

**式 1 (製剤均一性：リアルタイムリリース試験)**

個々の製剤の含量 (%) = 素錠の主薬濃度 (%) × 素錠の質量 (mg) / 194 (素錠の理論質量, mg)

**式 2 (溶出性：リアルタイムリリース試験)**

溶出率 (%) = “A - B × 原薬粒子径 - C × 造粒顆粒粒子径 - D × 素錠硬度  
- E × 原薬粒子径 × 素錠硬度”

定期ベリフィケーション

適切に決められた期間ごとに、実製造ロットを用い、溶出予測モデルのベリフィケーション (参照法である通常試験法の溶出試験法と溶出予測モデルに基づく溶出率の直接比較) を行う。必要に応じてライブラリーリファレンスを更新し、溶出予測モデルのバリデーションを行う。

再バリデーション

モデルの更新が必要な場合、実製造ロットあるいは小スケール製造ロットを用い、モデルの再作成及び適切なレベルのバリデーションを行う。

【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%に対応するプラナス(C<sub>XX</sub>H<sub>XX</sub>N<sub>X</sub>O<sub>X</sub>: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】

性状(RTRT)は工程内試験として実施し、出荷規格とする。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】

確認試験(RTRT)は工程内試験として実施し、出荷規格とする。(1)確認試験(RTRT)は、  
【工程管理3】：工程管理試験方法 確認試験〔アットライン NIR 法〕に従う。(1)による適正な試験が実施できない場合には、(2)確認試験(通常試験)に従い試験を行う。なお、適正な試験が実施できない場合とは、測定機器及び NIR 判別モデルに起因し、測定結果が得られない場合に限定する。

NIR判別モデルに起因し、測定結果が得られない場合には、使用した判別モデルの不具合を調査し、通常試験が可能と判断できるリスクアセスメント結果をもって(2)確認試験(通常試験)に従い試験を実施することができる。

(1) 確認試験 (RTRT)

【工程管理3】：工程管理試験方法 確認試験〔アットライン NIR 法〕に従う。

(2) 確認試験 (通常試験)

定量法もしくは製剤均一性で得た試料溶液及び標準溶液につき、フォトダイオードアレイ検出器のスペクトル測定波長を XXX～XXX nm に設定し、定量法もしくは製剤均一性と同条件で測定するとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しく、紫外吸収スペクトルの形状は同じである。

【規格及び試験方法】

【試験名】：製剤均一性

【規格及び試験方法】

製剤均一性 (RTRT) は工程内試験として実施し、出荷規格とする。(1) 製剤均一性 (RTRT) は、【工程管理2】素錠の含量〔NIR法〕及び式1 (別紙) に従い打錠工程における素錠の含量を製剤均一性判定基準 (別紙) に従った錠数で評価したとき、85.0%~115.0%の範囲を超えるものが製剤均一性判定基準 (別紙) に記載された該当錠数以内、かつ75.0%~125.0%の範囲を超えるものが製剤均一性判定基準 (別紙) に記載された該当錠数以内である。(1) による適正な試験が実施できなかった場合には、(2) 製剤均一性 (通常試験) に従い試験を行う。なお、適正な試験が実施できなかった場合とは、測定機器及びNIRモデルに起因し、測定結果が得られない場合に限定する。

NIRモデルに起因し、測定結果が得られない場合には、使用したNIRモデルの不具合を調査し、通常試験が可能と判断できるリスクアセスメント結果をもって(2) 製剤均一性 (通常試験) に従い試験を実施することができる。

(1) 製剤均一性 (RTRT)

【工程管理2】素錠の含量〔NIR法〕及び式1 (別紙) に従う。

(2) 製剤均一性 (通常試験)

次の方法によりフィルムコーティング品の製剤均一性試験を行うとき、適合する。  
本品 1 個をとり… (以降省略)

【規格及び試験方法】

【試験名】: 溶出性

【規格及び試験方法】

溶出性 (RTRT) は工程内試験として実施し、出荷規格とする。(1) 溶出性 (RTRT) は、原薬粒子径、【工程管理1】で得られた造粒顆粒粒子径、及び打錠工程で得られた素錠硬度を用い、式2 (別紙) により30分時点の溶出率を算出するとき、80%以上である。(1) による溶出率が適正に求められない場合には、(2) 溶出試験 (通常試験) に従い試験を行う。なお、溶出率が適正に求められない場合とは、測定機器に起因し測定結果が得られない場合及び溶出予測式に不具合がある場合に限定する。

溶出予測式に起因し、測定結果が得られない場合には、使用した溶出予測式の不具合を調査し、通常試験が可能と判断できるリスクアセスメント結果をもって(2) 溶出性 (通常試験) に従い試験を実施することができる。

(1) 溶出性 (RTRT)

原薬粒子径、【工程管理1】で得られた造粒顆粒粒子径、及び打錠工程で得られた素錠硬度を用い、式2 (別紙) により溶出率を算出する。

(2) 溶出性 (通常試験)

フィルムコーティング品を試験液に薄めた McIlvaine 緩衝液 pH4.0 を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 30 分間の  $Q$  値は 80% である。本品 1 個をとり、… (以降省略)。

【規格及び試験方法】

【試験名】：定量法

【規格及び試験方法】

定量法 (RTRT) は工程内試験として実施し、出荷規格とする。(1) 素錠の製剤均一性 (RTRT) に従い算出した各々の製剤の含量から平均値を算出したとき、95.0~105.0% である。(1) による適正な試験が実施できない場合には、(2) 定量法 (通常試験) に従い試験を行う。なお、適正な試験が実施できない場合とは、測定機器及び NIR モデルに起因し、測定結果が得られない場合に限定する。

NIR モデルに起因し、測定結果が得られない場合には、使用した NIR モデルの不具合を調査し、通常試験が可能と判断できるリスクアセスメント結果をもって (2) 定量法 (通常試験) に従い試験を実施することができる。

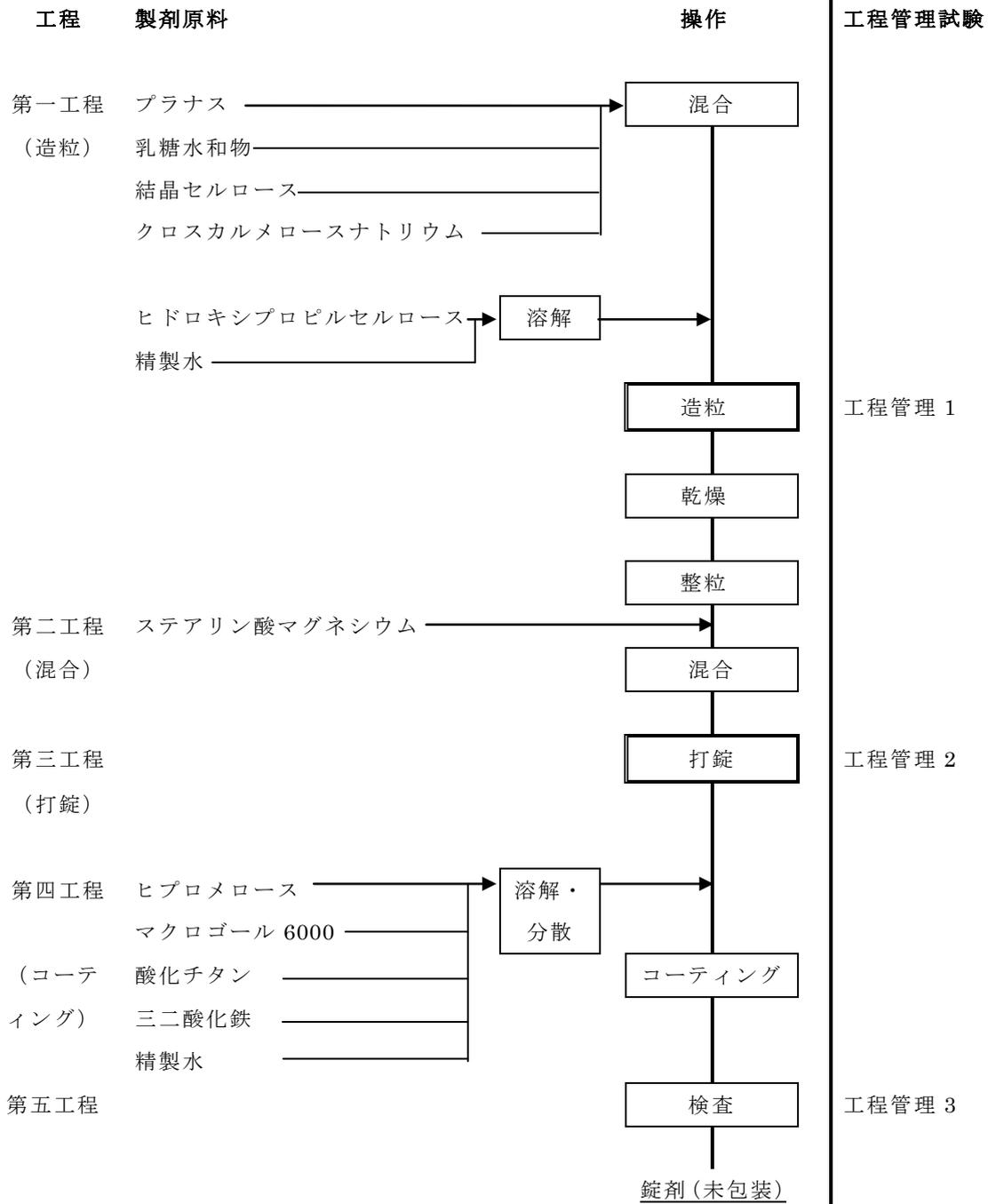
(1) 定量法 (RTRT)

素錠の製剤均一性 (RTRT) に従い算出した各々の製剤の含量から平均値を算出する。

(2) 定量法 (通常試験)

本試験は定量法 (RTRT) により代替可能であり、出荷時には実施しない。  
次の方法によりフィルムコーティング品の含量試験を行うとき、適合する。  
本品 10 個をとり… (以降省略)

製造工程流れ図（製剤）





溶出性 デシジョンツリー

