

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±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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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。

Application Form for Sakura tablet_V2_01_0900310

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 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 8cm^{-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。

Application Form for Sakura tablet_V2_01_0900310

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 μm 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 μg 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 $^{\circ}\text{C}$ 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 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。

【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。

Application Form for Sakura tablet_V2_01_0900310

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 μ 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→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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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→2000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

Application Form for Sakura tablet_V2_01_0900310

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°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 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。

医薬品製造販売承認申請書 別添
(販売名：サクラ錠 30 mg)

式 1 (純度試験)

$$\text{各類縁物質の量 (mg)} = W_S \times A_T/A_S \times X.XXX$$

W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

式 2 (製剤均一性 : RTRT)

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

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

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

式 3 (製剤均一性)

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

W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

式 4 (溶出性:RTRT)

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

式 5 (溶出性)

$$\begin{aligned} & \text{アモキノール (C}_{XX}\text{H}_{XX}\text{N}_X\text{O}_X) \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 1/C \times X.XXX \\ & W_S : \text{アモキノール標準品の量 (mg)} \\ & C : 1 \text{錠中のアモキノール (C}_{XX}\text{H}_{XX}\text{N}_X\text{O}_X) \text{ の表示量 (mg)} \end{aligned}$$

式 6 (水分)

$$\begin{aligned} & \text{アモキノールの水分量 (\%)} \\ & = (\text{試料の水分量 (\mu g)} - \text{空試験液の水分量 (\mu g)}) / \text{本品 10 錠の質量 (mg)} \end{aligned}$$

式 7 (定量法 : RTRT)

$$\begin{aligned} & \text{アモキノール (C}_{XX}\text{H}_{XX}\text{N}_X\text{O}_X) \text{ の表示量に対する含量 (\%)} \\ & = \langle \text{第一工程} \rangle \text{混合工程における混合末中のアモキノール含量 (\%)} \times \langle \text{第三工程} \rangle \text{打錠後の錠剤質量 (mg)} / C \\ & C : 1 \text{錠中のアモキノール (C}_{XX}\text{H}_{XX}\text{N}_X\text{O}_X) \text{ の表示量 (mg)} \end{aligned}$$

式 8 (定量法 : RTRT)

$$\text{アモキノール (C}_{xx}\text{H}_{xx}\text{N}_x\text{O}_x) \text{ の量 (mg)} = W_s \times Q_T/Q_S \times X.XXX$$

W_s : アモキノール標準品の量 (mg)

式 9 (定量法)

$$\text{アモキノール (C}_{xx}\text{H}_{xx}\text{N}_x\text{O}_x) \text{ の量 (mg)} = W_s \times Q_T/Q_S \times X.XXX$$

W_s : アモキノール標準品の量 (mg)

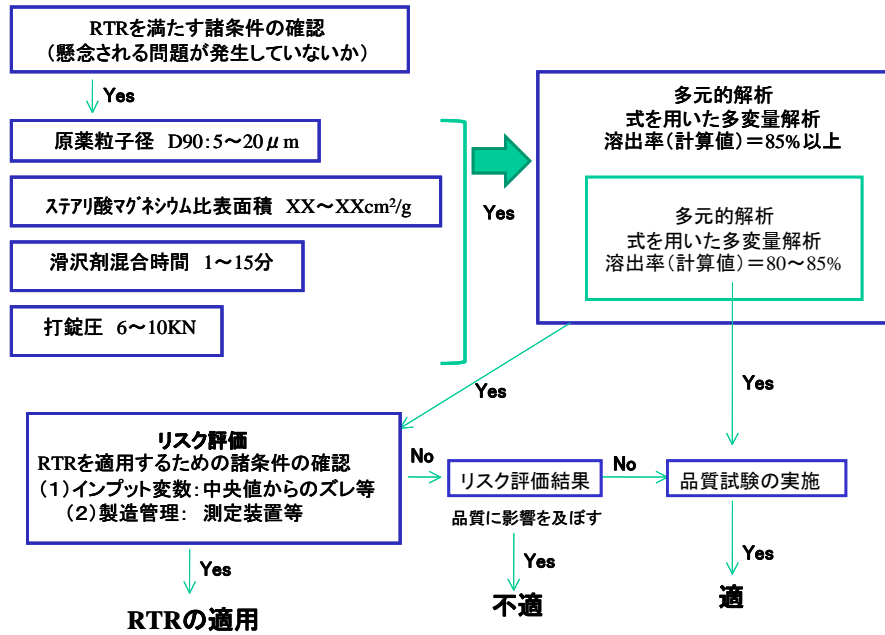


図3 (溶出性のRTR適用に至る手順)

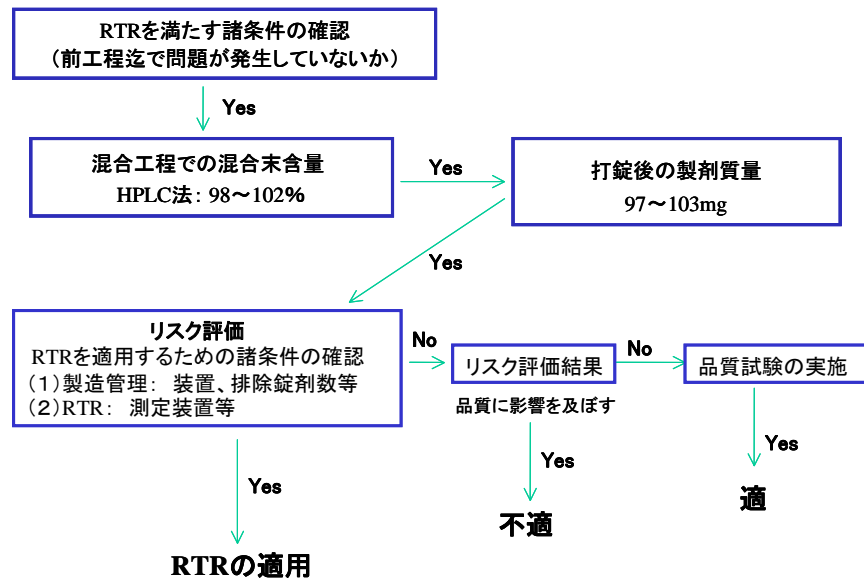


図4 (含量のRTR適用に至る手順)