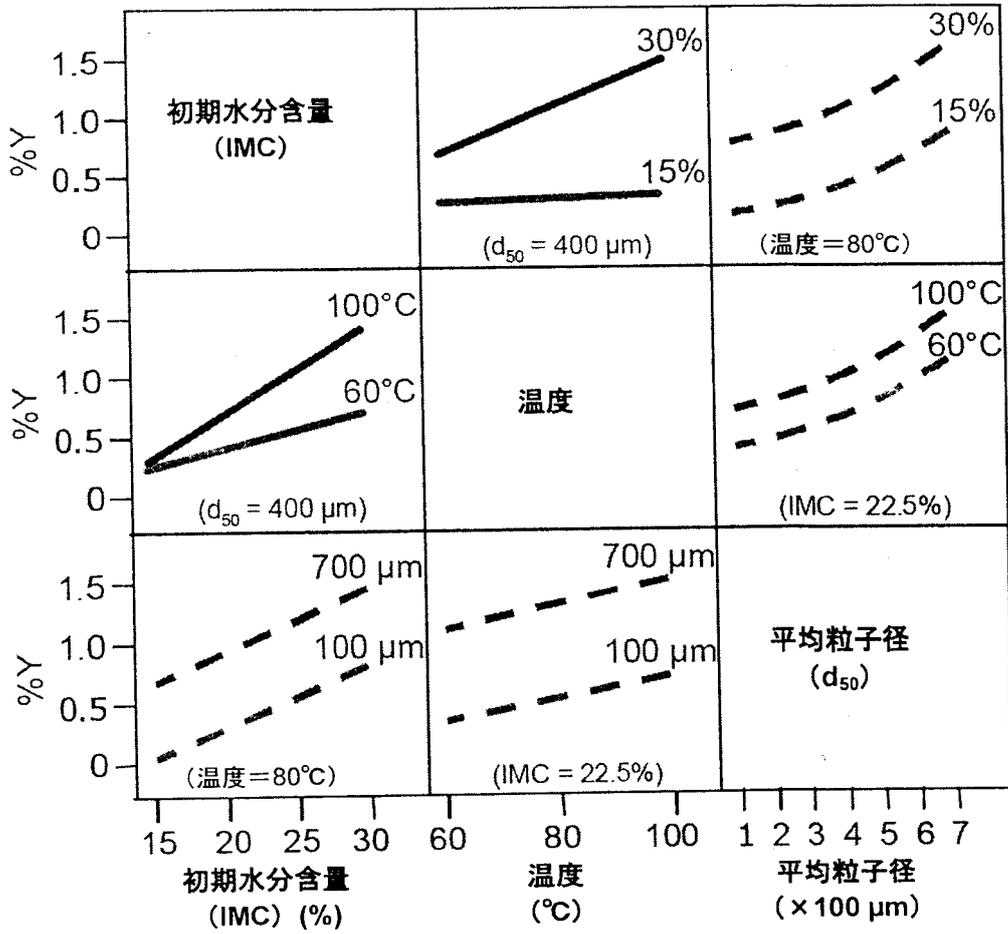


B. 相互作用の記載例

下図は、分解産物Y量に及ぼす3種類の工程パラメータ間の相互作用の有無を示したものである。顆粒（製剤の中間製品）乾燥操作における3種類の工程パラメータ（初期水分含量、温度、平均粒子径）間の相互作用が分解産物Yに及ぼす影響を、一連の二次元グラフで示している。相互作用がある場合、グラフの直線又は曲線の傾きは相対的である。この例では、初期水分含量と温度は相互に作用するが、初期水分含量と平均粒子径、及び温度と平均粒子径は相互に作用しない。



C. デザインスペースの提示例

例1: 溶出率の応答グラフを曲面図 (図1a) 及び等高線図 (図1b) として示す。パラメータ1及び2は、錠剤の溶出率に影響を及ぼす造粒操作の2種類の因子である (添加物特性、水分量、顆粒径等)。

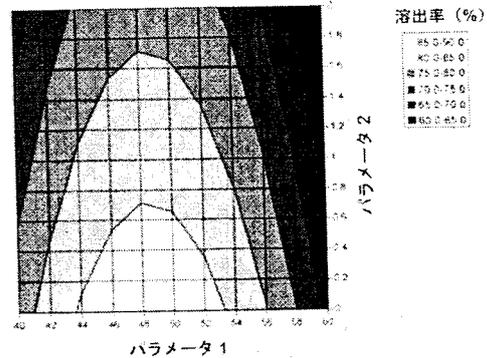
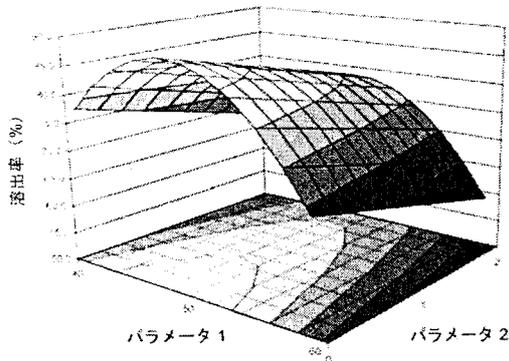


図1a: 溶出率を造粒操作の2種類のパラメータの関数としてプロットした応答曲面図。溶出率80%超が望ましい。

図1b: 図1aに基づく溶出率の等高線図。

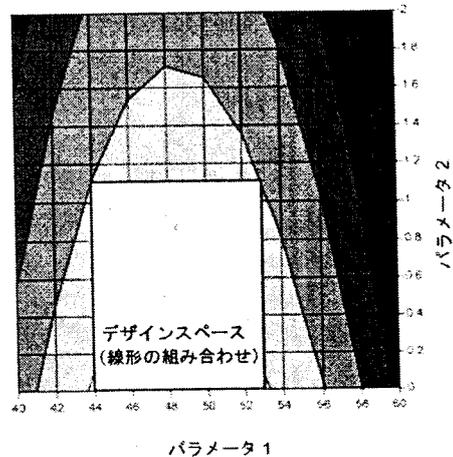
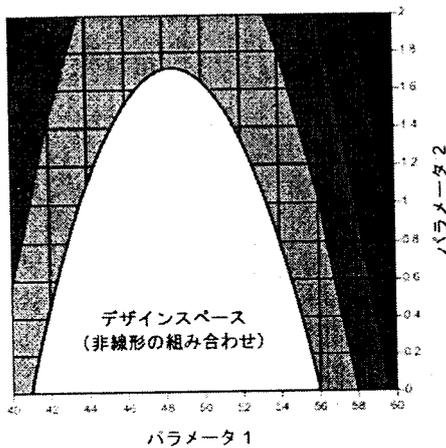


図1c: 造粒パラメータの非線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率 (80%超) をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

図1d: 造粒パラメータの線形的な組み合わせで規定した、十分な溶出率 (80%超) をもたらす造粒パラメータのデザインスペース。

デザインスペースの例を二つ示した。図1cでは、重要品質特性である溶出率を満たすパラメータの非線形的な組み合わせによりデザインスペースを規定している。この例では、十分な応答の限界 (溶出率80%) を示す応答曲面方程式でデザインスペースを示している。

一方のパラメータの許容範囲は、もう一方のパラメータの値に依存する。例えば:

- パラメータ1の値が46であれば、パラメータ2の範囲は0~1.5

- パラメータ2の値が0.8であれば、パラメータ1の範囲は43～54

図1cの手法からは、目的とする溶出率を得るための最大限の操作範囲が得られる。図1dでは、パラメータの線形的な組み合わせに基づき、より狭い範囲でデザインスペースが規定される。

- パラメータ1の範囲は44～53
- パラメータ2の範囲は0～1.1

図1dの手法では、範囲がより制限されるが、操作が単純になることから、申請者はこちらを選んでも差し支えない。

この例では二つのパラメータのみを取りあげたため、容易に図示することができる。多数のパラメータが関与する場合でも、デザインスペースは、第3、第4...のパラメータを範囲内で異なる値（高、中、低など）に設定し、上述した例と同様に、2種類のパラメータで示すことができる。あるいは、適合する操作に対応するパラメータ間の関係を方程式により記述し、数学的にデザインスペースを示すことも可能である。

例2：多数のCQAに対して、適合操作範囲の共通領域により規定したデザインスペース。二つのCQA（例として、錠剤の摩損度及び溶出率）と2種類の造粒工程パラメータとの関係を図2a及び2bに示す。パラメータ1及び2は、錠剤の溶出率に影響を及ぼす造粒操作の2種類の因子である（添加物特性、水分量、顆粒径など）。図2cは、これらが重なる領域を示し、デザインスペースの最大領域を提示している。申請者は、領域全体をデザインスペースとすることもできるし、その一部をデザインスペースとすることもできる。

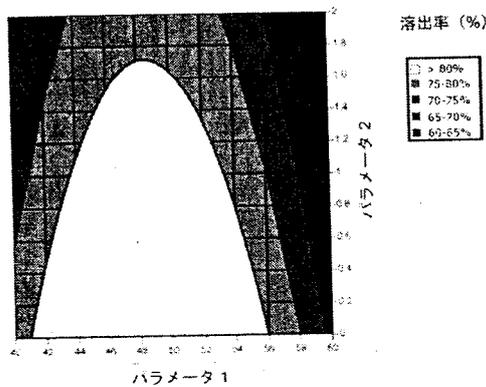


図2a：パラメータ1及び2の関数として示した溶出率の等高線図

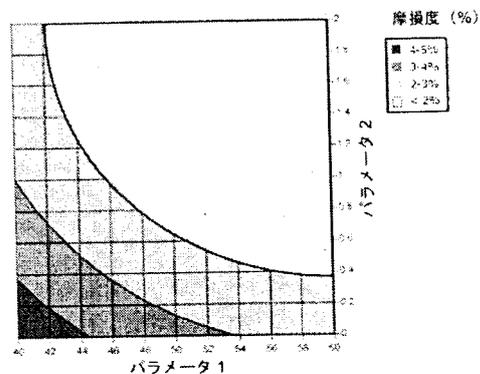


図2b：パラメータ1及び2の関数として示した摩損度の等高線図

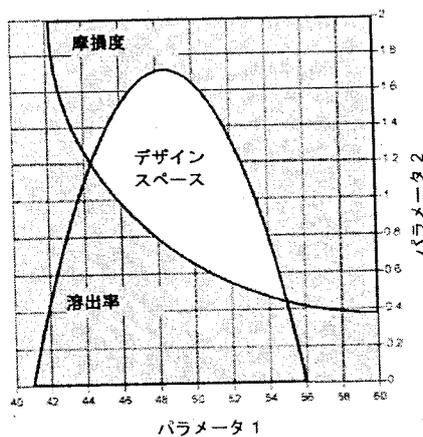


図2c：摩損度と溶出率に共通する領域からなる提案されたデザインスペース

例3：温度及び／又は圧力の経時変化に影響される乾燥操作のデザインスペース。水分含量のエンドポイントは1~2%である。デザインスペースの上限を上回る操作は過剰な不純物の生成を引き起こすおそれがあり、下限を下回る操作は過剰な粒子摩耗を引き起こすおそれがある。

