

った。

D. 考察

管理戦略の事例に基づくシナリオ作成

最小限/QbD いずれのアプローチにおいても、個々の品目ごとに管理戦略が開発されるのは製品ライフサイクルの製剤開発の段階（バリデーションライフサイクルの「工程デザイン」）である。そして、技術移転において製剤開発部門から製造部門に引き継がれるのは「工程の適格性確認」で、そこで開発された管理戦略が意図したとおりに稼働することを検証することとなる。

管理戦略が本来の目的を果たすのは商業生産以降であり、バリデーションライフサイクルの「日常的工程確認」の段階である。

管理戦略は、このバリデーションライフサイクルと関連している。従って、本研究の次のステップとして、開発された管理戦略をいかに検証し、商業生産につなげていくかといった視点から実施すべき点を明確にし、製品ライフサイクルと管理戦略の展開という観点から考察していくことが重要である。

近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では、今回得られた知見結果より、検討の方向性ならびに解析方法の妥当性が確認されたことから、今後、残りの実験を実施しHPLC測定結果も併せることにより、最終的な検量モデルを構築する予定である。

今回の実験系では主薬濃度を目的変数に置くことで良好な検量モデルが構築できたが、主薬含量を目的変数に置いて検量モデルを構築できる場合もあると考えられる。この場合、品質特性に直結する主薬含量を直接的に測定できることから、RTRTの実施に際してシンプルな工程管理とすることができる。したがって、このような点を考慮に入れた検討および各目的にあった検量モデルの採用判断が必要である。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N)

PAT を用いたリアルタイムリリースを設定できる工程理解が進んだ状況においては、含量の正規分布をするか否かの解析は開発段階では十分可能であろうし、又、毎回の製造工程管理においてもサンプル数が60以上あれば実行可能であろう。

工程理解に基づき管理戦略を設定すべきであるという原則に沿って含量均一性評価の管理も設定されるべきである。例えば、開発段階において含量が正規分布しないことが明らかで改善が困難な製品、あるいは正規分布を外れる可能性がある製品については、PAT を用いた場合においても、正規性に関する検出性（正規性の検定、計数試験など）を持った管理戦略を設定すべきである。又、開発段階で正規性が示された製品に対しては、正規性に関する検出性を持った管理戦略を立てる必要性は低いものの、サンプル数が多い場合には正規性の検定に必要なデータはいつも存在することを認識し、個別の製品・製造プロセスのリスクに基づいて管理戦略を設定すべきである。

又、PhRMA の modified 提案に言及されている基準の厳しさをどこまで求めるかは、よりどころとなる基準が無い故に、大変議論の分かれるところであり、コンセンサスによって結論を出さざるを得ないように思われる。

本課題はサンプル数が多い場合に基準をどうするかという設問から出発したものの、工程理解の内容・程度を考慮し、製品および工程に応じた管理戦略の一部として設定すべきものと思われる。工程理解を想定しないで設定された薬局方の基準、あるいはその延長の基準をそのままに適用することは不適切であるように考える。

E. 結論

プロセスバリデーションに関しては米国 FDA が新しいガイドを発行し、State of Control をライフサイクルに渡り保つことの重要性を強調している。ICHQ-IWGにおいても、ライフサイクルにおけるプロセスバリデーションの重要性は合意が出来てはいるものの、各文書の記述が断片的であるため、一部に混乱が生じている印象がある。これに対しては、管理戦略とバリデーションの関連を検証が明確化の一助になることが期待される。

近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究では錠剤中の主薬含量測定法における検量モデルの構築を目的に研究を実施してきた。その結果、良好な検量モデル構築の見通しが得られ、検量モデル構築に際しては、含量バラツキすなわち偏析の少ない処方・製法により均一な錠剤を作製することが重要であること、および主薬濃度を目的変数に置くことにより真度の良好な検量モデルが構築できることを知見として得た。来年度は引き続き検量モデル構築の検討を進め、分析法バリデーション、モデルトランスファーおよびメンテナンスの実施方法、さらには NIR 法の申請書への記載方法ならびに変更管理についての指針検討を実施する予定である。

含量均一性評価のための試料数と評価 (Large N) においては開発段階の工程理解と工程管理の能力を踏まえ製品ごとに管理戦略を決めるのが妥当と考察したが、この議論は ICH のような国際的な場で議論をする必要がある。

添付資料

1. 伊藤雅友 PAT 活用によるリアルタイムリリース実現への戦略、第 11 回製剤機械技術シンポジウム発表資料 (2010 年 11 月 26 日 東京)

2. “Large-N”法: サンプル数が多い場合の含量均一性試験の許容基準
3. 米国 PhRMA の「Large-N」法
4. 米国 PhRMA の「Large-N」法の変法
5. 欧州薬局方(EP)の製剤均一性追加案
6. T. Koide AAPS 発表資料
7. Y. Hiyama EDQM 発表資料

参考文献

1. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 日米欧医薬品規制調和国際会議
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
2. 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金「原薬等の製造工程管理と物質特性の変動に関する研究 ―Minimal approach としての原薬・製剤開発研究のあり方に関して―」
3. 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金「医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究 ―重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究―」
4. Sandell, D.; Vukovinsky, K; Diener, M.; Hofer, J.; Pazdan, J.; Timmermans, J. Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes. *Drug Information Journal* 2006, 40, 337-344
5. PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. 2009.
6. Holte, O.; Horvat, M; the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes.

Pharmaeuropa 2011, 23, 286-293.

研究成果発表

誌上発表

1. 檜山行雄、医薬品の品質と ICH、製剤機械
技術ハンドブック第2版、869-888 (2010)
2. Yukio Hiyama, International
Harmonization and Scientific Development of
Quality Practices, Proceedings of EDQM
International Conference on Quality of
Medicines in a Globalized World (Prague,
Czech Republic, October 2010), 15-17

口頭発表

1. Tatsuo Koide, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama,
Study on influence of particle sizes of
ingredients on pharmaceutical manufacturing
process control using NIR (Near Infrared) and
its chemical imaging techniques, FIP/AAPS
Congress, New Orleans, November 2010
2. 檜山 行雄, ICH Q8、Q9、Q10 の実
践導入について、大阪医薬品協会技術研究員会
講演、大阪、平成23年1月

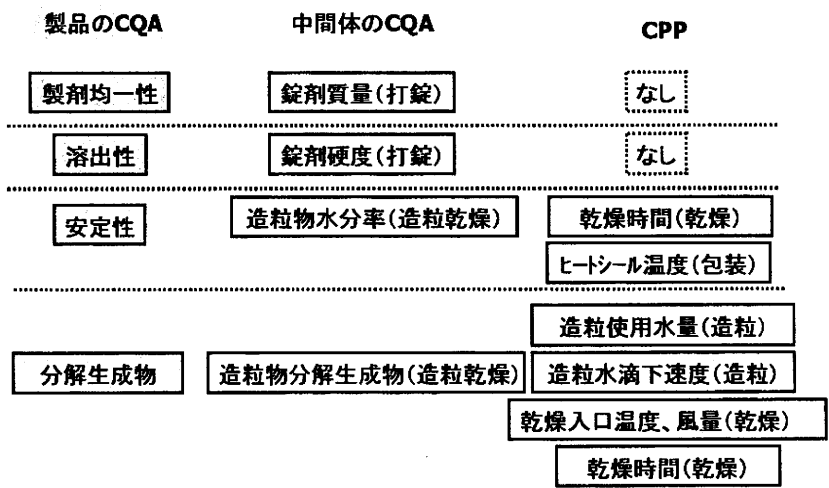
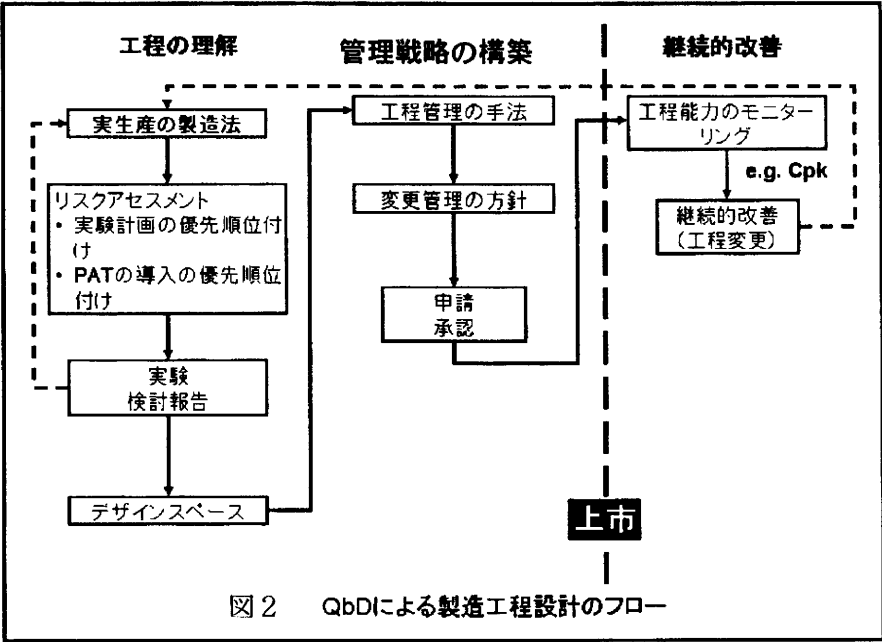


図3 コモン錠における製品のCQA、中間体のCQA及びCPPの関係
(コモン錠 Mock CTD の管理戦略より引用)

溶出試験(デシジョンツリー)

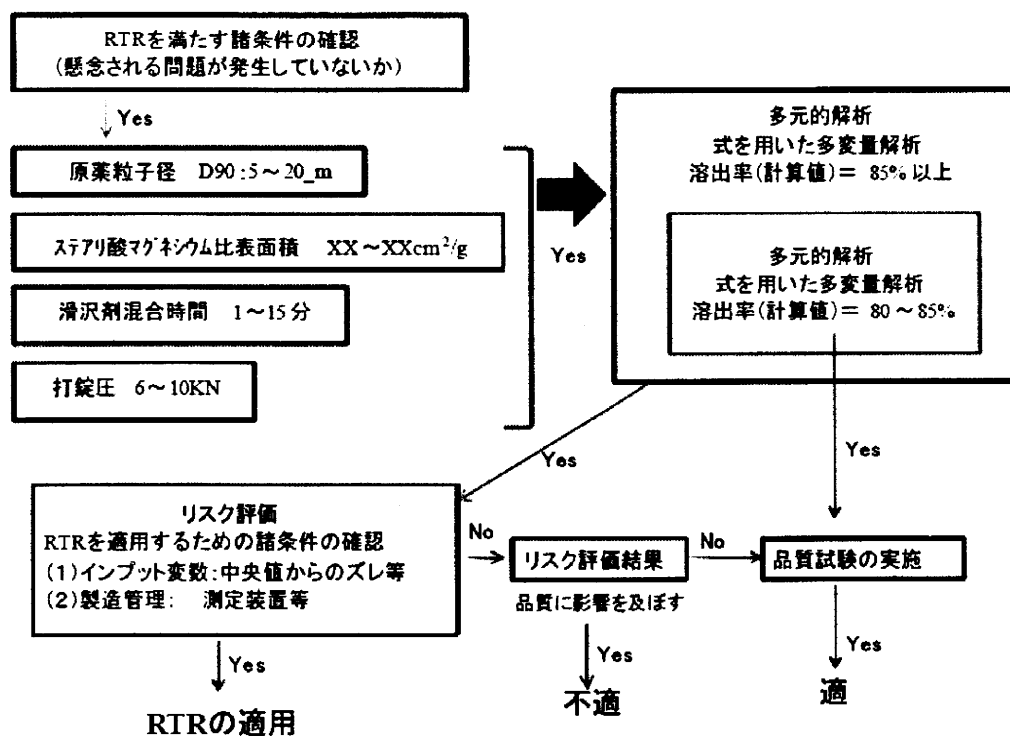


図4 RTR 適用のデシジョンツリー (溶出性のケース)
(サクラ錠 Mock CTD より引用)

表 1 商業生産における 最小限アプローチ（コモン錠）と QbD アプローチ（サクラ錠）の比較

| CQA | コモン錠の Control Strategy | サクラ錠の Control Strategy |
|-------|---|--|
| 溶出性 | <ul style="list-style-type: none"> ● 工程管理 [打錠工程] 錠剤硬度 ● 年次照査（トレンド） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 水分率（赤外式水分率） ➢ 結合水滴下速度（滴下量） ➢ 造粒乾燥品水分率 ➢ 錠剤硬度 ➢ 溶出試験（出荷試験） ● 管理戦略の妥当性検証 | <ul style="list-style-type: none"> ● 予測モデルによるバッチリリース QA の実施事項 ✓ 逸脱管理 ✓ 最終製品試験実施要否に対する Decision ● トренд解析 ✓ 予測モデルの Inputs（原料物性等）の変化に対する検知 ● 経時試験対象ロットについては、測定値と予測モデル計算値との比較。経時試験品は測定を実施。 ● 総合的な予測モデルの検証 ● サンプルングプランの妥当性検証 ● 管理戦略の妥当性検証 |
| 含量均一性 | <ul style="list-style-type: none"> ● 工程管理 [打錠工程] 錠剤質量 ● 年次照査（トレンド） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 錠剤質量 ➢ 含量均一性試験（出荷試験） ● 管理戦略の妥当性検証 | <ul style="list-style-type: none"> ● 混合工程の混合均一性及び打錠工程の錠剤質量で確認 ✓ 混合工程：NIR ✓ 打錠工程：打錠圧の on-line monitoring ● 工程管理 [混合工程] RTRT：NIR の平均値、RSD [打錠工程] RTRT：打錠圧管理（重量換算値、RSD） <p>共通事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ● QA 実施事項（溶出性に同じ） ● トренд解析 ● 製剤の含量均一性試験結果との相関の検証 ● 管理戦略の妥当性検証 |

| | | |
|-------|--|--|
| 含量 | <p>製品の CQA ではないので管理戦略設定せず</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 年次照査（トレンド） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 錠剤質量 ➢ 含量試験（出荷試験） | <ul style="list-style-type: none"> ● 含量(%) = 混合末含量×製剤質量 ÷ 理論錠剤質量 ● 混合工程の混合末含量及び打錠工程の錠剤質量で確認 [混合工程]：HPLC [打錠工程]：打錠後の錠剤質量 ● 計算値による RTRT ● QA の実施事項及びトレンド解析は溶出性に同じ 経時試験対象ロットについては、測定値と予測モデル計算値との比較。経時試験品は測定を実施。 |
| 分解生成物 | <ul style="list-style-type: none"> ● 工程管理 [造粒工程]（重要工程） <ul style="list-style-type: none"> ➢ アジテータ及びチョッパーの回転数、造粒時間（固定） ➢ 結合水滴下速度（変動） ● [乾燥工程]（重要工程） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 入り口温度、風量、乾燥時間（固定） ● 年次照査（トレンド） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 水分率（赤外式水分率） ➢ 結合水滴下速度（滴下量） ➢ 造粒乾燥品水分率 ➢ 分解生成物（出荷試験） ● 管理戦略の妥当性検証 | |
| 安定性 | <ul style="list-style-type: none"> ● 工程管理 [包装工程]（重要工程） ブリスター包装の気密性の担保となるヒートシール温度 ● 管理戦略の妥当性検証 経時試験トレンド <ul style="list-style-type: none"> ➢ 含量試験 ➢ 溶出試験 ➢ 分解生成物 | <ul style="list-style-type: none"> ● 経時試験トレンド <ul style="list-style-type: none"> ➢ 含量試験 ➢ 溶出試験 |

PAT 活用によるリアルタイムリリース実現への戦略

(製剤機械技術研究会 PAT 委員会メンバー)

第一三共株式会社 製剤技術研究所

伊藤 雅友

1. はじめに

ICH Q8 (製剤開発に関するガイドライン) 及び Q9 (品質リスクマネジメントに関するガイドライン) が発出されてから 4 年が経過したが、これまで国内においてリアルタイムリリース (RTR) による管理戦略が採用されて承認された事例は少ない。これには様々な要因が考えられるが、そのひとつとしては、新たな分析技術を用いてプロセス解析工学 (PAT) を適用し、リアルタイムリリース試験 (RTRT) を実践するに際してハードルがあるものと考えられる。すなわち、PAT 適用及び RTRT 実践に至るまでの具体的な手順が示されていないこと、及び実務的見地から当局とより深い技術意見交換を実施する機会がないことから、企業としては二の足を踏んでいる状況があるものと推察する。

製剤機械技術研究会 PAT 委員会では、そういった状況を打開し、企業が感じるハードルを取り除くために、PAT 適用及び RTRT 実践に際しての具体的な手順を踏まえた指針を作成し、当局との意見交換の機会を設ける活動を実施している。本講演では、RTR 管理戦略の採用を目指して、リスクマネジメントをベースとし、PAT をどのように適用するか、RTRT をどういった考えに基づいて実践するか、その手法ならびにデータ解析法について提案する。

2. 製剤開発のシナリオ

本研究は、固形製剤 (錠剤) をターゲットとしている。モデル薬物としてアセトアミノフェンを用い、製法としては直打法を選択した。今回採用した直打法はシンプルな製法だが、混合工程及び打錠工程における製剤の均一性確保にリスクがあり、そのため PAT の適用が期待されている。

PAT 及び RTRT の幅広い適用を促すため、「既存品目への PAT 適用」及び「新規開発品目への PAT 適用」についてのシナリオを考案した。前者は、Quality by Design (QbD) 概念が適用される以前に設計された製剤であり、日常の生産にて打錠中に主薬偏析が発生し品質試験逸脱が頻発している品目である。後者は、直打法であることから混合工程・打錠工程における主薬偏析リスクを有している品目である。いずれのシナリオについても、混合工程において in-line NIRS (近赤外分光法) による終点制御技術を導入し、打錠工程において on-line NIRS あるいは at-line NIRS による含量モニタリング技術を導入することで、主薬偏析のリスク低減を目的とした。

3. リスクマネジメント

製剤開発の各段階において、適切にリスク評価を実施した。すなわち、初期リスク評価を予備危険源分析 (PHA) により実施し、それに基づいて製剤開発前、製剤処方決定後、製造工程開発後、及び管理戦略適用後のリスク評価を欠陥モード影響解析 (FMEA) により実施した。その結果、当初リスクがあるとされた全ての欠陥モードについて適切にリスクを低減できることが確認された。特に、混合工程及び打錠工程に適切な PAT を導入することで、管理戦略適用後のリスクを低減できることが確認された。

4. 混合工程への PAT 導入

混合工程に AOTF（音響光学可変フィルター）-NIR 装置を導入し、混合均一性の in-line モニタリング法を構築した。データ解析法としては、モデルフリー法である Moving block standard deviation（MBSD）法を採用した。

- ・ 添加剤に影響されず主薬濃度変化を特異的に捉えられる波数領域を選定した。
- ・ 動的条件下で適切にスペクトルを取得できるトリガー条件を設定した。
- ・ 適切な測定粉体量となるようにスキャン回数を設定した。
- ・ HPLC 法との比較から適切なブロック数を設定し、混合均一性のクライテリアを設定した。

上記手順を経ることにより、適切な工程モニタリングができることを確認した。また、設定したクライテリアを満たすことで工程の終点制御が可能となる。

5. 打錠工程への PAT 導入

打錠工程に FT（フーリエ変換型）-NIR 装置を導入し、主薬含量の on-line あるいは at-line モニタリング法を構築した。データ解析法としては、検量モデルを構築する PLS（部分最小二乗回帰分析）法を採用した。

- ・ 錠剤の NIR スペクトルに与える変動因子を検量モデルに盛り込むために、実験計画法を活用した。
- ・ 最適な前処理法、波数領域、Factor 数を決定し、検量モデルを構築した。
- ・ 分析法バリデーションを実施し、検量モデルの妥当性を確認する。（今後実施予定）
- ・ 統計的手法を用いて、打錠工程を管理するためのサンプル抜き取り量を設定する。（今後実施予定）

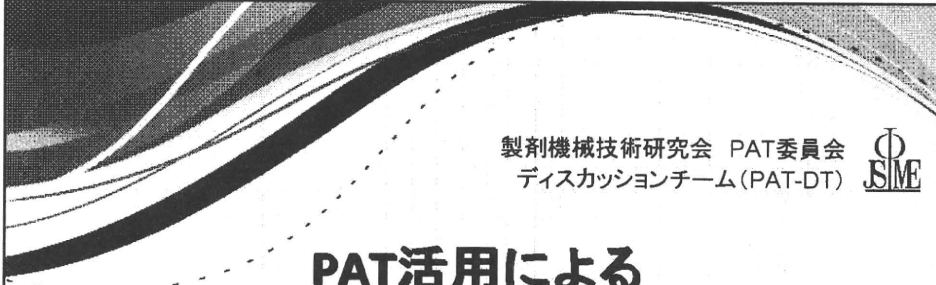
上記手順を経ることにより、適切な工程モニタリングができることを確認した。また、含量の逸脱傾向が認められた段階で工程を終了（停止）することが可能となる。


6. RTRT の実践

混合工程における混合均一性及び打錠工程における主薬含量モニタリング結果を用い、含量均一性及び含量の RTRT 試験結果を算出する手順を考案した。また、含量均一性及び含量管理のためのデシジョンツリーを構築した。

7. おわりに

PAT 適用及び RTRT 実践に際しての具体的な手順を提案した。本手順は、国立医薬品食品衛生研究所の檜山行雄先生とのディスカッションを踏まえたものであり、今後さらなる当局との対話を継続していく。また、RTRT 試験結果の算出及びデシジョンツリーの構築についてさらなる検討を継続し、NIR 法の分析法バリデーション及びモデルメンテナンスを中心に厚生労働科学研究班（医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究、研究代表者：奥田晴宏先生）との共同研究を推進していく。




製剤機械技術研究会 PAT委員会
ディスカッションチーム(PAT-DT) 


PAT活用による リアルタイムリリース実現への戦略

第一三共株式会社
製剤技術研究所
伊藤 雅友

2010/11/26(金) 第11回製剤機械技術シンポジウム
慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂



背景



国内において、リアルタイムリリース(RTR)による管理戦略が採用されて承認された事例は少ない

新たな分析技術を用いてプロセス解析工学(PAT)を適用し、リアルタイムリリース試験(RTRT)を実践するに際し、具体的な手順が示されていないことに起因するハードルがある

— 製剤機械技術研究会PAT委員会ディスカッションチーム(PAT-DT) —
PAT適用・RTRT実践に際しての具体的な手順を踏まえた指針を作成中

本講演では以下について提案する

- ・ リスクマネジメントをベースとしてPATを適用する方法
- ・ RTRTを実践する考え方

2

モデル製剤処方/製法



| 添加目的 | 成分 | 処方量(mg/錠) |
|------|---------------|-----------|
| 有効成分 | アセトアミノフェン | 20.0* |
| 賦形剤 | 乳糖水和物(噴霧乾燥乳糖) | 適量(97.4) |
| 賦形剤 | 結晶セルロース | 39.8 |
| 崩壊剤 | コーンスターチ | 41.8 |
| 滑沢剤 | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 |
| 合計 | | 200.0 |

*有効成分の分量及び比率は、「含量均一性試験」の適用範囲内で設定
1)有効成分含量:25mg未満 且つ 2)有効成分の割合:25%未満

製法:直打法

混合 滑沢剤混合 移送 打錠

3

製法/工程開発のシナリオ I



既存品目へのPAT適用

- 既存のアセトアミノフェン製剤
- 直打でQbD概念適用前に設計された
- 日常の生産にて、質量ばらつきは少ないが含量ばらつきが大きくOOSが頻発している
- ロット廃棄にならないよう打錠最適条件を探ってはるが、最適範囲が狭いため管理に苦心している
- 処方/製法の一変はしたくない

PAT適用

- 混合工程
 - 以前は時間管理していたが、恒常的に同等の均一性を有する製剤とするため、**in-line NIRS**による終点制御を実施する
- 打錠工程
 - フィーダー回転数、打錠速度を最適化した上で、**on-line NIRS**あるいは**at-line NIRS**を適用して時系列含量モニタリングを実施する
 - 製造工程中に含量の乖離傾向があれば、Prior Knowledge(フィーダー回転数の上げ下げ等)に基きアクションを起こす

4

製法/工程開発のシナリオⅡ 新規開発品目へのPAT適用



- 水及び熱に不安定な主薬のため
- 最もシンプルな製法を選択したため
- 混合工程では時間管理することで混合均一性を確保できるが、何らかの変動要因により時間管理が当てはまらなくなるリスクがある
- 打錠工程では、フィーダー回転数及び打錠速度の最適化を図ることで打錠中の主薬偏析を防止できるが、打錠終点付近で急激に主薬含量が上昇する

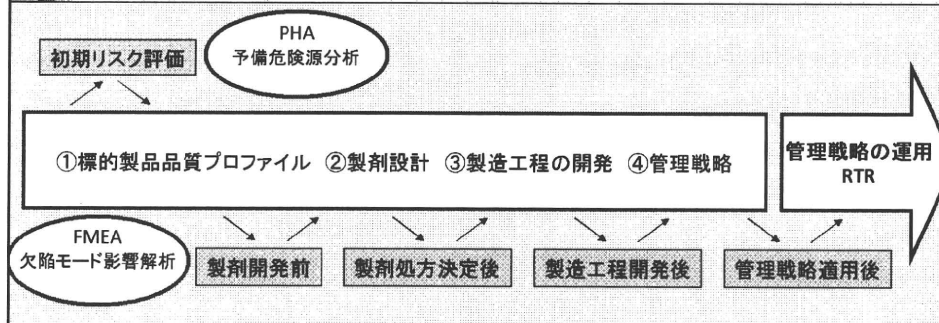
直打法を選択

PAT適用

- 混合工程
 - 恒常的に同等の均一性を有する製剤とするため、**in-line NIRS**による終点制御を実施する
- 打錠工程
 - フィーダー回転数、打錠速度を最適化した上で、**on-line NIRS**あるいは**at-line NIRS**を適用して時系列含量モニタリングを実施し、終点制御を実施する

5

リスク評価のタイミング




PHA (初期リスク評価)

| 品質特性 | | 原薬 | 添加剤 | 混合 | 滑沢剤混合 | 移送 | 打錠 |
|-------|--------|----|-----|----|-------|----|----|
| 含量均一性 | 重大性 | 3 | 3 | 4 | 2 | 3 | 3 |
| | 発生確率 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3 |
| | リスクスコア | H | H | H | M | H | M |
| 含量 | 重大性 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 |
| | 発生確率 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | リスクスコア | L | L | L | L | L | M |

6

FMEA



| 品質特性 | 潜在的な欠陥モード | 影響 | リスク優先数 | | | |
|-------|-----------------|------|--------|---------|---------|---------|
| | | | 製剤開発前 | 製剤処方決定後 | 製造工程開発後 | 管理戦略適用後 |
| 含量均一性 | 原薬粒子径 | 不均一 | 48 | 48 | 48 | 4 |
| | 賦形剤粒子径 | 不均一 | 48 | 4 | 4 | 4 |
| | 混合パッチサイズ | 不均一 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | 混合時間 | 不均一 | 48 | 48 | 36 | 16 |
| | 滑沢剤混合時間 | 不均一 | 36 | 36 | 27 | 12 |
| | 移送方法 | 不均一 | 32 | 32 | 16 | 16 |
| | フィーダー方式 | 不均一 | 32 | 32 | 16 | 16 |
| | フィーダー回転数(OPの場合) | 不均一 | 36 | 36 | 27 | 12 |
| | 打錠速度 | 不均一 | 36 | 36 | 27 | 12 |
| | 打錠圧(質量制御) | 不均一 | 40 | 40 | 40 | 16 |
| 含量 | 打錠圧(質量制御) | 含量変動 | 40 | 40 | 40 | 16 |

含量均一性および含量に対する管理戦略適用後のリスク評価

原薬粒子径

規格として設定することで、リスクが低下

混合時間

NIRSによるインラインモニタリングを実施することで混合終点を決定できるため、リスクが低下

滑沢剤混合時間

NIRSによるインラインモニタリングを実施することで混合終点を決定できるため、リスクが低下

フィーダー回転数

NIRSによるアットラインまたはオンラインモニタリングを実施することで逸脱発生前に工程を停止することが出来るため、リスクが低下

打錠速度

NIRSによるアットラインまたはオンラインモニタリングを実施することで逸脱発生前に工程を停止することが出来るため、リスクが低下

打錠圧

P制御及びP-W制御を実施することで質量制御が出来るため、リスクが低下

本管理戦略を適用することで、全ての欠陥モードのリスクを低減することが出来る

混合実験の概要



・ 製造スケール

5 kg

・ 製造機器

V型混合機 MIX WELL BLENDER V-20

・ 分析機器

AOTF*-NIR BRIMROSE Luminar 4030
(拡散反射測定)
(Spot size φ6mm, 浸透距離1.0 mm)
*音響工学可変フィルター



Luminarのメリット

・高速スキャン(16,000波長/秒)

・NIR光のみをサンプルに照射

⇒オイドラギット等エネルギー負荷を掛けられないサンプルにも適用可能

・駆動部が無い

・Detectorの数が一つなので、ダイオードアレイのようにDetector一つ一つの精度保証を実施しないで良い

・丸洗い可能

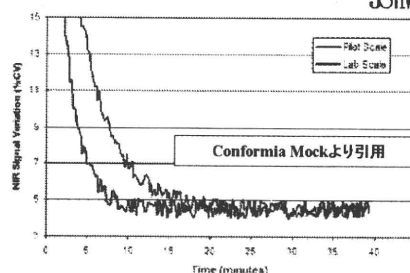
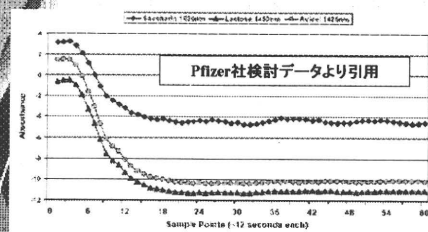
混合工程の解析に用いられる式



| Method | Formula | Pros | Cons |
|---------------------------------|---|---|---|
| Moving block Standard deviation | $S_i = \sqrt{\sum_{j=1}^n (A_{ij} - \bar{A}_i)^2 / n - 1}$ $S = \sqrt{\sum_{i=1}^m S_i^2 / m}$ | Model-free. No need for reference spectrum. | Precision instead of accuracy |
| Dissimilarity | $D_i = z_i - (z_i z_{mix}^T) z_{mix}$ | Model-free but need good mixture spectrum | The quality of "mixture spectrum" |
| Mean Square Difference | $S^2 = \frac{\sum_{i=1}^m (A_i^{ref} - A_i^{exp})^2}{m}$ | Model-free. No need for reference spectrum. | Precision instead of accuracy |
| Peak intensity or area | Identify the peak(s) of interested and calculate MBSD | Model free. No need for reference spectrum. | Interference/overlap by other components |
| Bootstrap Distance (BEST) | $BD = \sqrt{\sum_{i=1}^d (c_i - x_i)^2} / \sigma$ | Could be used for qualitative or quantitative | Need ref to estimate the good sample population |
| SIMCA or PCA analysis | $X = TP^T + E$ Use Mahalanobis distance or discriminant power | Similar to ID test. Commercial software available. | Need ref to estimate the good sample population. Potency-dependent. |
| Conformity index | $CI = \sum_{i=1}^n (A_i^{max} - A_i^{weak}) / \sigma_i^{max}$ | Similar to ID test. Commercial software available. | Need ref to estimate the good sample population. Potency-dependent. |
| Semi-quantitative analysis | K-matrix or PCR-based spectral matching | Estimated the compositions of all components | Need reference spectra of pure component |
| Multivariate Calibration | Multiple Linear Regression Principle Component Regression Partial Least Squares | The quant value of component. Welcome by manufacturing! Could be used for real-time release. | Cal. Standards/time consuming. Not suitable for development phase |

9

混合均一性をModel Free法で評価する例は多数見られる



混合工程評価にModel Free法が多く採用される理由

- ・混合機中でNIRSにより測定された顆粒そのものを抜き取り、破壊試験することが困難(正確な検量モデル作成が困難)
- ・錠剤のように固定された状態で測定が出来ないため、スペクトルのばらつきが大きく、変化するパラメーターが多い
- ・混合工程の含量予測モデルだけでRTRTが可能かどうかは、次工程である打錠工程に粉を移送させる際や打錠工程において偏析が生じないというなんらかの保証が必要となる



混合工程(Model Free法)+打錠工程(Model設定)
をベースとして議論を進めた

10

Moving Block Standard Deviationとは？

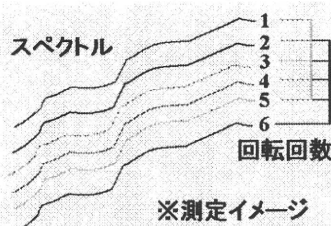


$$\text{MBSD} = \sum_{n=1}^N \text{SD}(X[1...k]_{wn}) / N$$

$$\text{SD}(X[1...k]_{wn}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (X[i]_{wn} - \overline{X_{wn}})^2}{k-1}}$$

$$\overline{X_{wn}} = 1/k \sum_{i=1}^k X[i]_{wn}$$

例: Block 5



Block 5の場合

- ・1～5のスペクトル強度の平均を計算する
- ・1～5の各々のスペクトル強度とその平均強度との差のSD(ばらつき)を計算する
- ・すべての波長についてSDを計算し、波長数で割ってMBSDを計算

⇒混合物の濃度にばらつきが生じた場合、MBSDの値は大きくなる
(混合不十分)

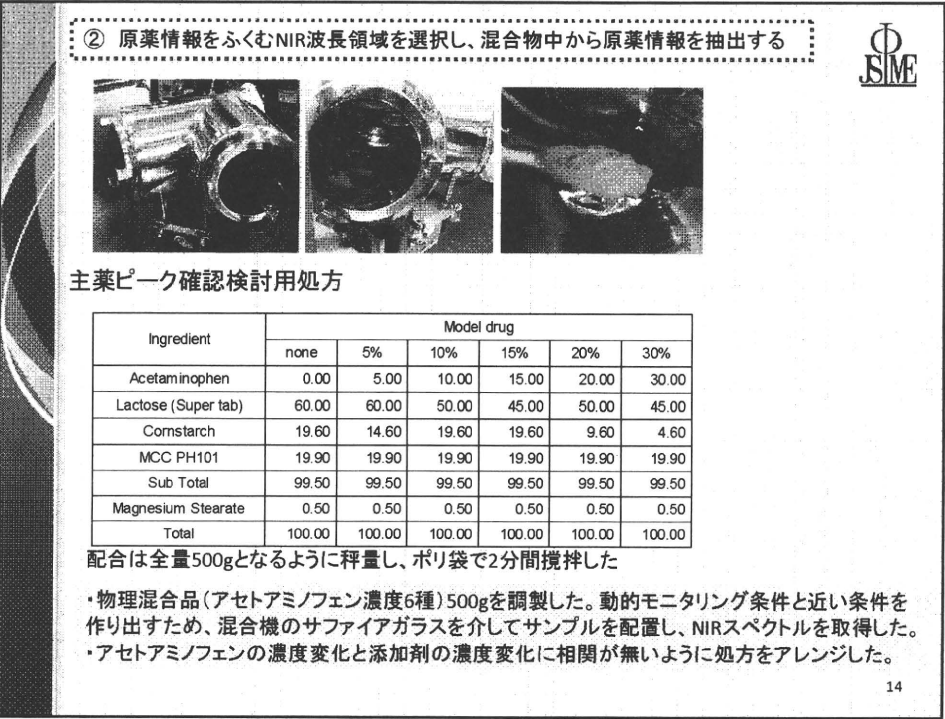
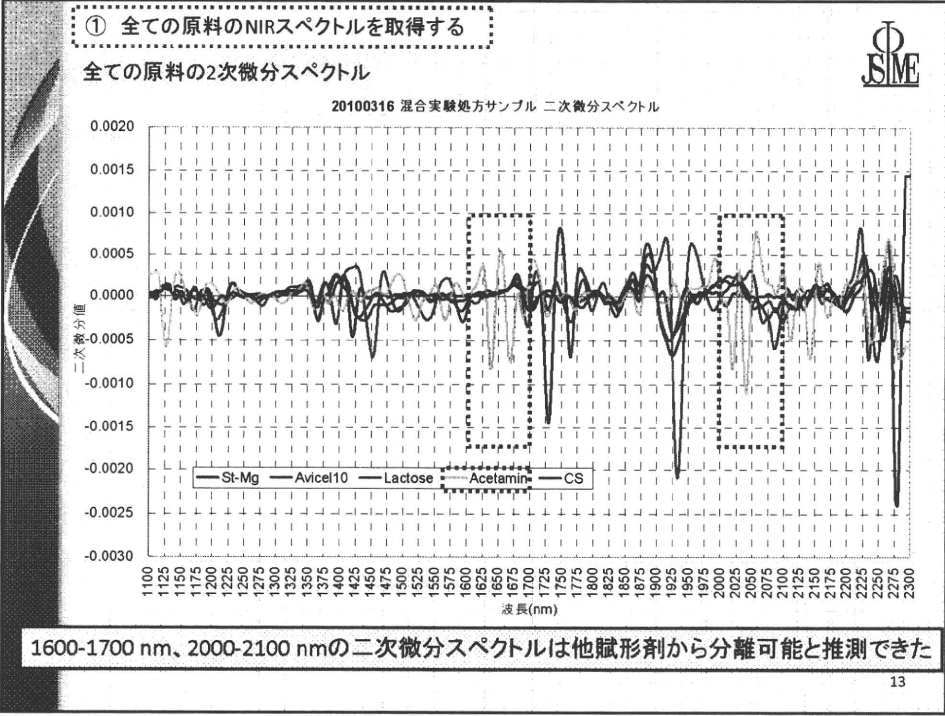
11

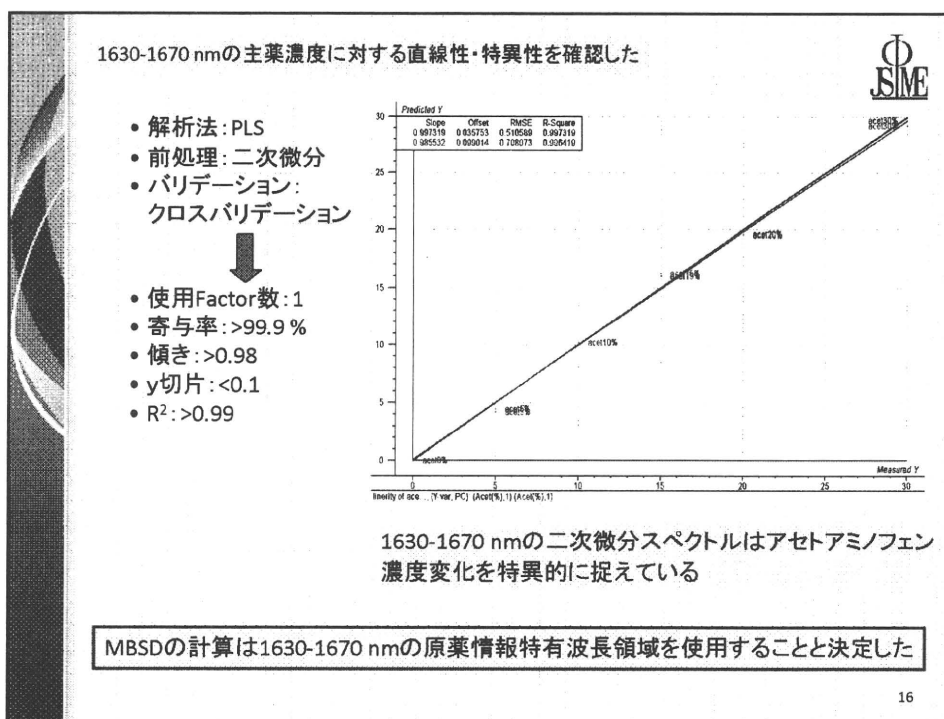
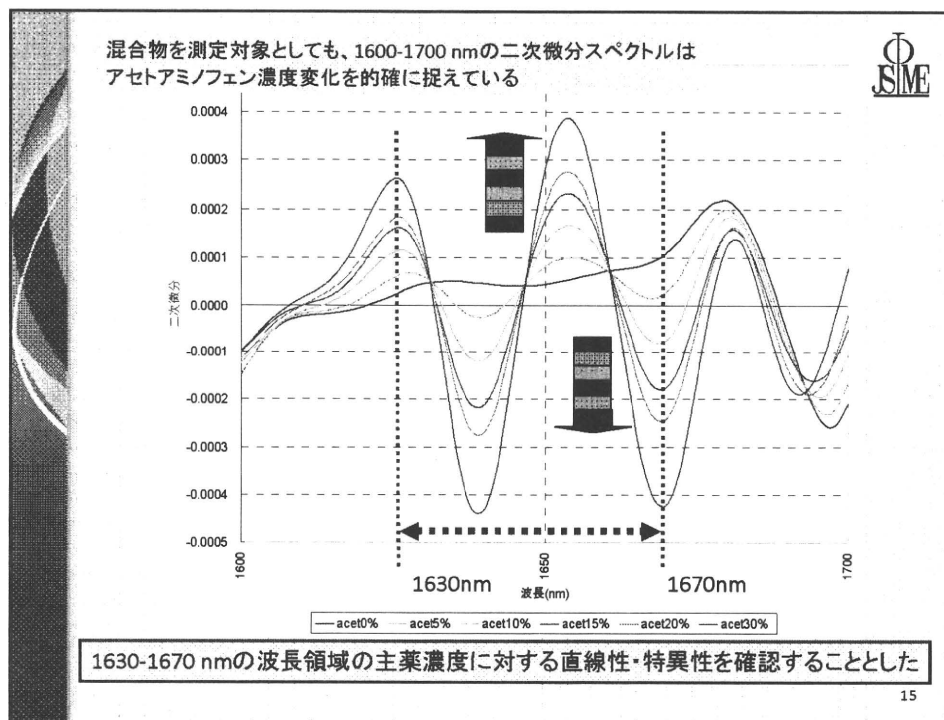
MBSD法による混合工程検討手順

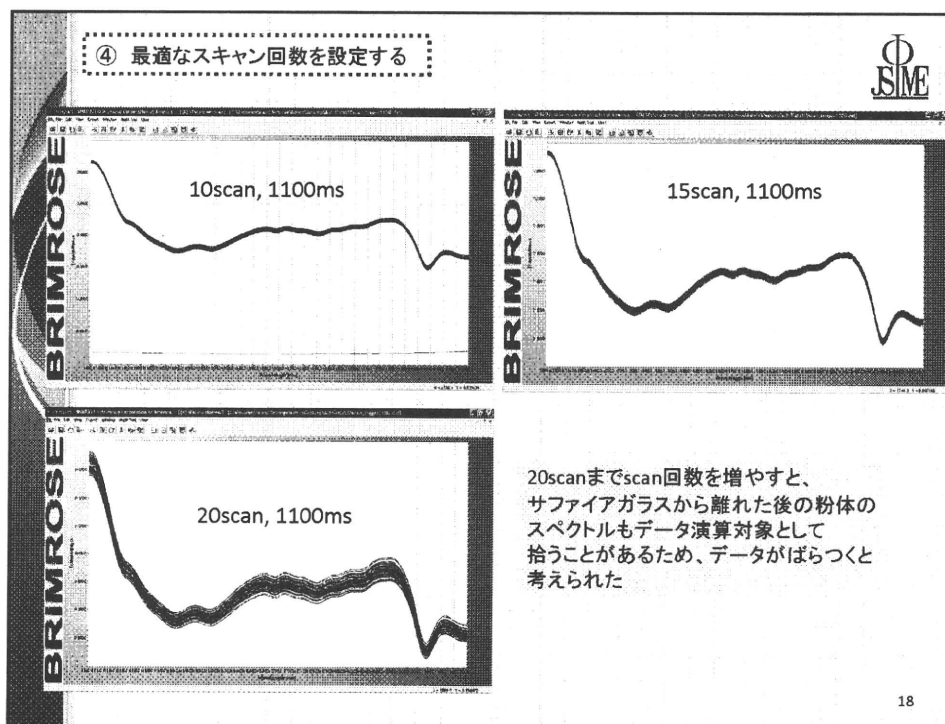
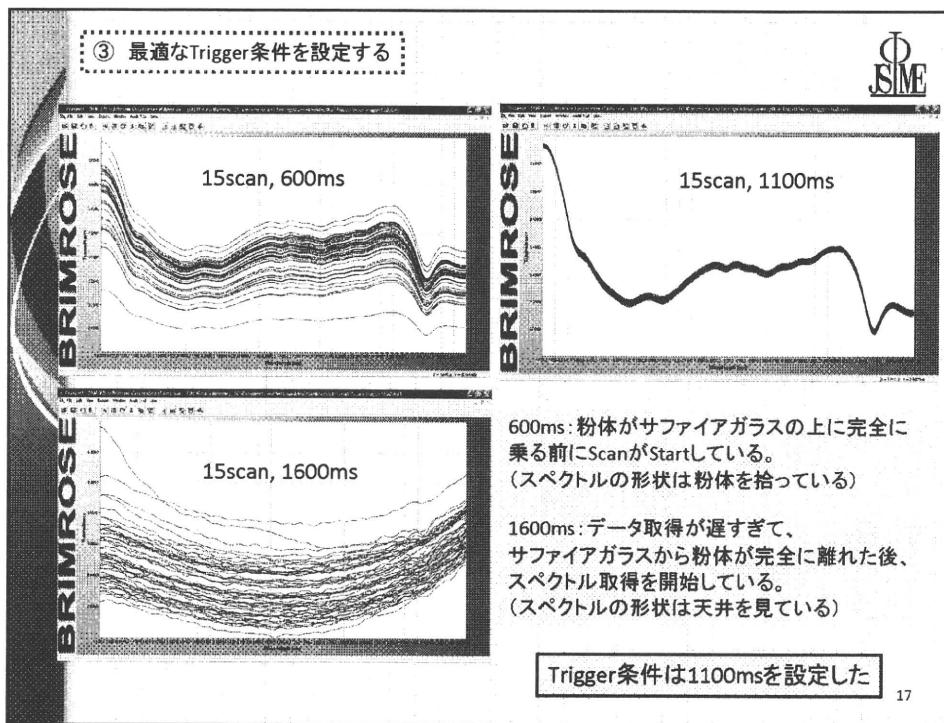
原料の
NIRスペク
トル取得NIR波長
領域選択MBSD条
件設定

- ① 全ての原料のNIRスペクトルを取得する
- ② 原薬情報を含むNIR波長領域を選択し、混合物中から原薬情報を抽出する
- ③ 最適なTrigger条件を設定する
- ④ 最適なスキャン回数を設定する
- ⑤ MBSDと破壊試験法との比較からBlock sizeを決定する
- ⑥ MBSDのクライテリアを決定する

12



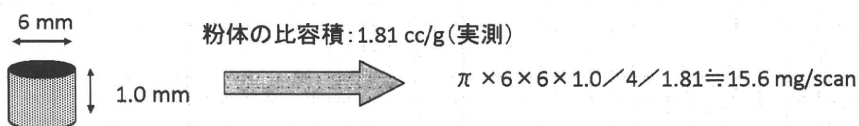




測定粉体量からの考察



- NIRSを用いて1回転あたり200～600 mg(1～3 unit dose)の粉体を評価する
- NIRSの拡散反射光の浸透距離は約1.0 mm
- 評価する粉体を円柱に例えると直径6 mm、深さ1.0 mmの円柱となる



| Scan number (scan) | 1 | 10 | 15 | 20 | 60 |
|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|
| Estimated sample (mg) | 15.6 | 156.0 | 234.0 | 312.0 | 936.0 |

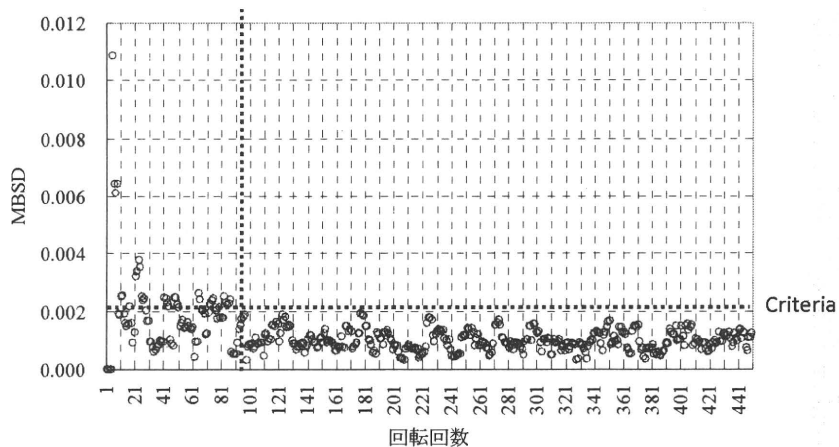
スペクトルが安定し、かつ1dosage付近で評価出来る15scan/回転にて動的モニタリングを実施することとした

19

- ⑤ MBSDと破壊試験法との比較からBlock sizeを決定する
- ⑥ MBSDのクライテリアを決定する



MBSD (1630nm-1670nm) による動的モニタリング結果 (Block size: 5)



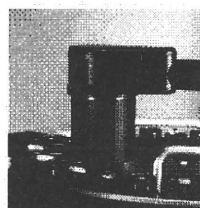
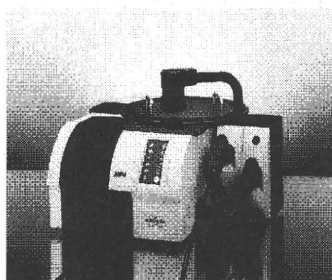
HPLC測定結果との相関により、混合均一性が確保できるCriteriaはMBSD値0.002以下と設定。本実験系では100回転後: 100/15=約6分40秒で混合終点に到達していると考えられる。またBlock sizeは5が適当であると判断した。

20

打錠実験の概要



- ・ 製造スケール 500 g / 5kg
- ・ 製造機器 単発打錠機 / ロータリー打錠機
(N-30E / HATA-CX10SS-U)
- ・ 分析機器 FT*-NIR Bruker MPA(拡散透過測定)
*フーリエ変換型
(分解能: 8 cm⁻¹, Scan回数: 64 scan(約30秒))



MPAのメリット

- ・波数分解能が高い
- ・サンプルチェンジャーにより複数サンプルの自動測定が可能
- ・検量モデルの移設性が高い

21

打錠工程におけるNIRS適用検討手順



検量モデルの構築

分析法バリデーションの実施

サンプル抜き取り量の設定

- ① 錠剤のNIRスペクトルに与える変動因子を精査する
- ② 変動因子を検量モデルに盛り込むために実験計画法を活用する
- ③ 最適な前処理法、波数領域、Factor数を決定し、検量モデルを構築する
- ④ 外部バリデーションを実施する
- ⑤ 分析法バリデーションを実施し、検量モデルの妥当性を確認する
- ⑥ 統計的手法を用いて、打錠工程を管理するためのサンプル抜き取り量を設定する

22