

- 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



予めスペクトルに影響を与えると判明しているパラメーターを変動させた5因子最少実験計画を組んだ

化学的変動因子

- 主薬含量(X1)
- 結晶セルロース処方量(X2)
- コーンスターチ処方量(X3)
- X1~X3 ±30%
- (乳糖処方量は適量、ステアリン酸マグネシウム処方量は一定)

物理的変動因子

- 打錠圧力(錠厚/錠剤密度)(X4) ±20%
- 錠剤質量(X5) ±5%

その他、実生産サンプル(中心含量、規定処方、打錠圧力変動)を検量モデル構築に使用する

	X1	X2	X3	Fix		X4	X5		
	API	Com starch	MCC	PH101	Mg-st	Lactose	打錠圧	重量(mg)	
	0.100	0.209		0.199	0.005	99.487	10	200	
1錠中の組成比 (mg/200mg)									
No	API	Com starch	MCC	PH101	Mg-st	Lactose	Total	Pressure	Weight
1	14	29.23		27.86	1	127.91	200.00	12	210
2	20	41.76		39.80	1	97.44	200.00	12	190
3	14	54.29		39.84	1	90.88	200.00	10.66	210
4	20	54.29		27.86	1	96.85	200.00	10	200
5	26	54.29		27.86	1	90.85	200.00	12	210
6	26	54.29		51.74	1	66.97	200.00	8	210
7	14	54.29		51.74	1	78.97	200.00	8	190
8	14	54.29		27.86	1	102.85	200.00	12	190
9	14	29.23		51.74	1	104.03	200.00	12	190
10	26	29.23		27.86	1	115.91	200.00	12	190
11	26	54.29		51.74	1	66.97	200.00	12	190
12	26	29.23		51.74	1	92.03	200.00	8	190
13	14	54.29		27.86	1	102.85	200.00	8	210
14	14	29.23		39.80	1	115.97	200.00	8	200
15	26	54.29		27.86	1	90.85	200.00	8	190
16	20	29.23		27.86	1	121.91	200.00	8	190
17	14	41.76		51.74	1	91.50	200.00	12	201.1
18	26	29.23		51.74	1	92.03	200.00	12	210
19	26	29.23		27.86	1	115.91	200.00	8	210
20	14	41.76		27.86	1	115.38	200.00	10	190
21	14	29.23		51.74	1	104.03	200.00	8	210
22	20	41.76		39.80	1	97.44	200.00	10	200
23	20	41.76		39.80	1	97.44	200.00	10	200

- 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



1条件5錠の内、3錠をキャリブレーション用として、サンプル単位でクロスバリデーションを行い、残りの2錠を未知試料(外部バリデーション)として当てはめた。

最適化条件

解析法: PLS

前処理: 一次微分+ベクトル正規化

波数領域選択: 12000-11600cm⁻¹

11200-10300cm⁻¹

8900- 8600cm⁻¹

検量モデル計算結果

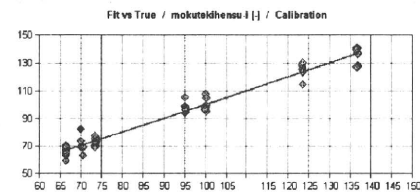
Factor=5

R²(cal)=97.05

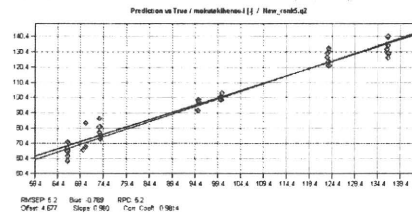
RMSEE=4.81

R²(val)=95.94

RMSECV=5.39



キャリブレーションの相関プロット



外部バリデーションの相関プロット

現在、検量モデルの改善検討を実施中

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



分析法バリデーションの検証方法および判定基準が
USP、EP、EMA guideline*に記載されている

- **特異性**：検量モデルの波長の帰属 USP抜粋
- **直線性**：バリデーションセットでのSlope-Bias
- **範囲**
- **真度**：SEL(破壊分析の精度)との比較をしてSEPで示す
- **精度**：併行精度、室内再現精度
- **頑健性**：環境条件、品温、サンプル取り扱い、機器の変化

今後、構築した検量モデルに対して、分析法バリデーションを実施予定

*NOTE FOR GUIDANCE ON THE USE OF NEAR INFRARED SPECTROSCOPY BY THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND THE DATA REQUIREMENTS FOR NEW SUBMISSIONS AND VARIATIONS; London, 20 February 2003

GUIDELINE ON THE USE OF NEAR INFRARED SPECTROSCOPY BY THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND THE DATA REQUIREMENTS FOR NEW SUBMISSIONS AND VARIATIONS; London, 16 February 2009

25

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



- サンプルング時点は、工程の特性により決定する
- FDA Draft Guidance*が参考となるか(打錠時系列で少なくとも20時点からサンプルングする)
- 抜き取り量とスペックアウト許容錠数との関係について、報告がある**
 - OC曲線(検査特性曲線)から算出
 - サンプルサイズ: 100錠~10000錠
 - 含量規格: 85~115%
 - Deviation Acceptance limit: n=250⇒11, n=1000⇒47, n=10000⇒479

*Guidance for Industry: Powder Blends and Finished Dosage Units — Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment, October 2003

**Sandell, D., Vukovinsky, K., Diener, M., Hofer, J., Pazdan, J. and Timmermans, J (2006), 'Development of a content uniformity test suitable for large sample sizes', Drug Information Journal 40 (3), 337 - 344.

26

RTRT試験結果の算出(例)

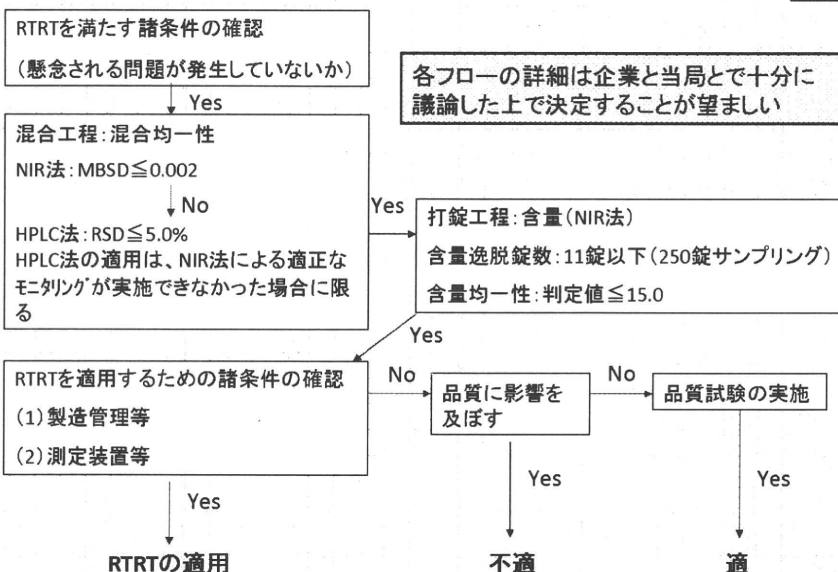


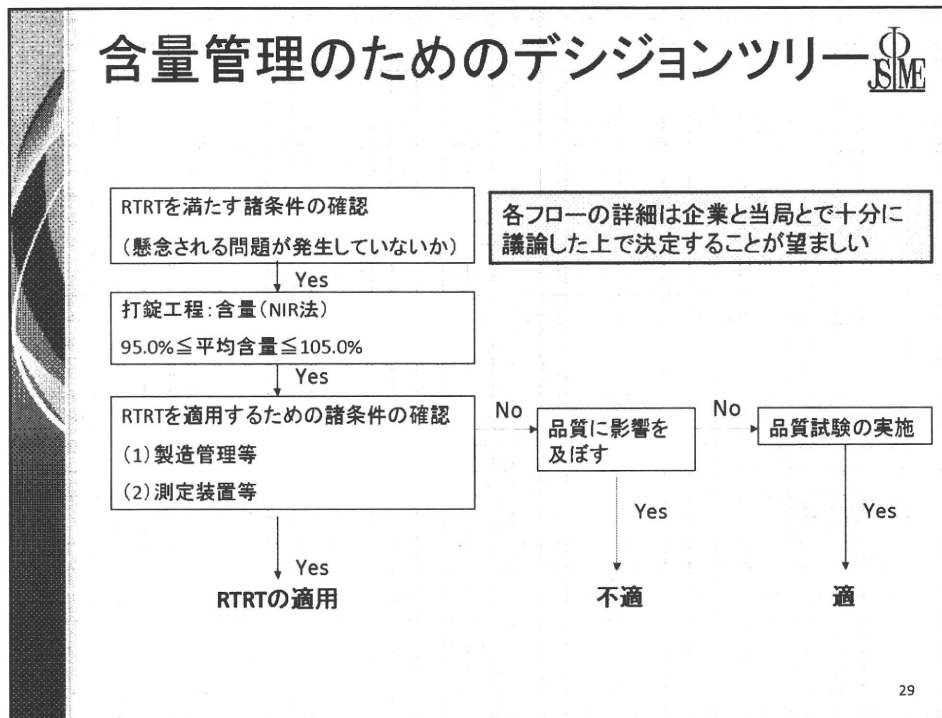
- 含量均一性
 - OC曲線*より求めた逸脱錠数基準を満足することを確認する(例えば250錠測定→含量逸脱錠数11錠まで)
 - 打錠時系列サンプリング品の全錠剤の含量値より、含量均一性判定値を算出する
- 含量
 - 打錠時系列サンプリング品の全錠剤の含量値より平均値を算出し、含量とする

算出手法は他にも考えられる
企業と当局とで十分に議論した上で決定することが望ましい

*Sandell, D., Vukovinsky, K., Diener, M., Hofer, J., Pazdan, J. and Timmermans, J (2006), 'Development of a content uniformity test suitable for large sample sizes', Drug Information Journal 40 (3), 337 - 344.

含量均一性管理のためのデシジョンツリー





まとめ

- モデル製剤を用い、以下の手法について提案した
 - 製剤開発全般にわたるリスク評価
 - 混合工程・打錠工程へのNIRS導入
 - RTRT試験結果の算出、デシジョンツリーの構築
- 今後、RTRT試験結果の算出・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ていき、最終成果物を製剤機械技術研究会誌に投稿予定である
- また、厚生労働科学研究班*と共同研究を推進していく(特に分析法バリデーション・モデルメンテナンスの手法について)

*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)
製剤の開発・製造情報に関する研究分担(研究分担者: 檜山 行雄先生)

30

“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

はじめに

PAT (Process Analytical Technology) の工程内管理および最終製品の出荷試験への適用は、現在規制当局および製薬業界の両者の関心を広く集めている。近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) のような非破壊的測定法は、得られたスペクトルの統計モデルの構築と迅速かつ正確な方法が可能になることから、医薬品の製造工程に関する理解をより向上させると考えられる。このような手法では、多量のサンプルにより大量のデータをリアルタイムで生成することができ、その結果、工程管理および工程能力を向上させることが可能になる。一方このようなシステムでは、ロットからランダムにサンプリングを行う従来のロット出荷試験の方法及び許容基準が妥当であるのかと言う疑問が生じる。

ICH で調和された薬局方収載規格

ICH で調和された日本薬局方¹⁾、米国薬局方、欧州薬局方の製剤均一性 (UDU: Uniformity of Dosage Units) の薬局方収載規格は、サンプル数として 10 または 30 投与単位を基本としている。

JP15 製剤均一性試験法 判定基準

別に規定するもののほか、次の判定基準を適用する。

固形製剤及び液剤 初めの試料 10 個について判定値を計算し、その値が L1%を超えないときは適合とする。もし判定値が L1%を超えるときは、更に残りの試料 20 個について同様に試験を行い、判定値を計算する。2 回の試験を併せた 30 個の試料の判定値が L1%を超えず、かつ個々の製剤の含量が、含量均一性試験又は質量偏差試験の「判定値の計算」の項で示した $(1-L2 \times 0.01)M$ 以上で、かつ $(1+L2 \times 0.01)M$ を超えるものがないときは適合とする。別に規定するもののほか、L1 を 15.0、L2 を 25.0 とする。

PhRMA CMC SET (Statistics Expert Team) の製剤均一性試験の代替法²⁾

PhRMA CMC SET は、PAT の適用によりサンプル数が増加した場合の判定基準の設定に関して ICH 試験法 (薬局方収載規格) の代替法を提案した。これによるサンプル数はサンプリング法によって決まるが、30 投与単位より多く、100 から 500 単位となる場合が多い。PhRMA CMC SET の試験法は、本報告書では「Large-N」法と称するが、製剤均一性を 1 段階で測定する試験法である。このノンパラメトリックな試験法は、表示量の 85~115%の範囲外の投与単位数を測定し、その数が規定の限度値から外れれば、ロットを不合格とすることを基本とする。

目標範囲（表示量の 85～115%）を外れた単位の数（Y）は、パラメータ n（サンプル数）および p（範囲外の真の比率）の二項分布に従う。p が 0.048 のとき、算出した品質水準（QL）は、錠剤が目標範囲に入る率 95.2%に相当し、ICH UDU 試験法に適合する確率は 50%に対応する。この試験法は、 $c = \max \{t; \text{Prob}(Y \leq t | p = 0.048) \leq 0.5\}$ のように、c と称される最大整数値 t を求めることになる。様々なサンプル数に対する c を表 1 に示す。例えば、500 単位の試験を行い、表示量の 85～115%の範囲外の結果が 23 単位以下であれば、そのロットは試験に合格したものとす。

この試験法は、ロットが合格と判定される確率が 50%未満のあらゆる品質水準のロットに対して、ICH の UDU 試験法より厳密な方法となるように設計されている。許容限度値 c はサンプル数 n によって決定される。

図 1 および図 2 に、ロットの平均値が表示量の 100%のときの ICH UDU 試験法の OC 曲線と比較した、サンプル数が 100 および 500 の場合の Large-N 法の OC 曲線をそれぞれ示す。上記の図では、試験に合格する確率がロットの標準偏差に対して、ロットの平均値別の曲線でプロットされている。平均値が目標範囲から外れている場合は、常に範囲に入るためには標準偏差が小さくしなければならず、その結果、曲線が左に移動する。また、この試験法は対称性である。平均値が 98%の場合は平均値が 102%の場合と同様の OC 曲線となる。留意すべきは、サンプル数を 500 とすると、標準偏差が小さい場合、Large-N 法でロットが合格と判定される確率は、ICH の UDU 試験法で合格と判定される確率よりわずかに高いことである。サンプル数が増加するとより特異的な試験法となることから、このように確率が高くなることが予想される。

Large-N 法の変法³⁾

PhRMA CMC SET は、2006 年に上述した ICH 試験法¹⁾の代替法²⁾を発表した。しかしながら、2009 年後半の欧州および米国の規制当局との交渉を通じて、PhRMA の試験法²⁾に関する問題が提起された。その結果、試験実施範囲全体に対して、ICH の UDU 試験法と比べて同等あるいは優れた品質を達成するために、試験法を修正する必要があることが明らかになった。

PhRMA CMC SET は、Large-N 法の論文²⁾に対する次の 2 つの修正を示した。(1) 品質水準 (QL) を 0.048 から 0.030 に下げる、(2) 100 から 500 のすべてのサンプル数に対して QL を 0.030 とする。表示量の 85～115%の範囲外で許容される錠剤の数が減ることから、これら 2 つの修正によって、Large-N 法より厳密な方法となる。QL の値として 0.030 を選択した理由は、ICH の UDU 試験法の動作特性 (OC) 曲線に対する性能と、従来の ICH の UDU 試験法では、85～115%の範囲外の錠剤 1 錠 ($1/30 = 0.033$) が許容されることである。

Large-N 法の変法³⁾は以下のとおりである。

- 1) N の 3.0%を計算し、整数値に切り捨て、許容限度値 (c) を規定する。例えば、N が 250 の場合、250 錠の 3.0%は 7.5 であり、これを切り捨てて c を 7 とする。
- 2) 表示量 (LC) の 85~115%の範囲外の錠剤の数が c を超えなければ、そのロットを適合とする。

サンプル数が 100 から 500 の場合、代替法案は、調和された薬局方の UDU 試験法と比べて同等あるいはより厳密な方法である。Large-N 法を用いた許容限度値と Large-N 法の変法を用いた許容限度値の比較を表 2 に示す。

図 3 および図 4 に、ロットの平均値が表示量の 96%および 100%で、サンプル数が 100 から 500 の場合の、ICH の UDU 試験法、Large-N 法および Large-N 法の変法の OC 曲線を示す。現在の典型的なサンプル数の範囲に対応することから、サンプル数として 100 および 500 を選択した。

OC 曲線は、ロットの様々な標準偏差値において各試験に合格する確率を示す。例えば、ロットの平均値が表示量の 96%であるロットの 100 錠について試験を行うと (図 3)、標準偏差が表示量の約 6.4%の場合は、ICH の UDU 試験法または Large-N 法のいずれでも、試験に合格する確率は約 54%だが、一方、Large-N 法の変法に合格する確率は約 30%である。同じ OC 曲線で、標準偏差が表示量の約 4.0%の場合、Large-N 法または ICH の UDU 試験法のいずれでも、試験に合格する確率は 99.8%を超える。また、これらの図から分かるとおり、本法によりロットの平均値が目標 (100%) からどの程度離れているかを感知できる。錠剤の表示量 85~115%の範囲外である割合は、ロットの平均値及び標準偏差の関数である。ロットの平均が目標から離れるにつれて、同様の試験に合格する確率に到達するために必要とされる標準偏差は小さくなる。したがって、ロットが目標から外れて製造された場合、一定の表示量範囲内に到達するためには標準偏差が小さくなければならない。また、これらの図から、サンプル数が増加すると OC 曲線がより急勾配になることがわかる。このことは、サンプル数が増加すると、差を識別する能力が高まることが期待される。例えば、サンプル数が 100 から 500 の場合、これらの OC 曲線は、Large-N 法の変法は ICH の UDU 試験法と比べて同等あるいはより厳密であることを示している。

75~125%の範囲外の試験結果に関する考察

Large-N 法および Large-N 法の変法の判定基準には、サンプル数が 30 のときの ICH の UDU 試験法の要件である、表示量の 75~125%の範囲外にある錠剤のゼロ許容の要件は含まれていない。ゼロ許容の規定を加えないことに対する妥当性を以下のとおり示す。すなわち、表示量の 75~125%の範囲外の錠剤の数は、表示量の 85~115%の範囲外の錠剤の数を測定することによって本

質的に管理されること、また、ゼロ許容の規定を加えると、採取するサンプル数の増加を阻害する要因となり、その結果、製造工程に関する理解を妨げることになる。

したがって、Large-N 法の変法では、表示量の 85～115%の範囲外の数を管理することによって、表示量の 75～125%の範囲外の錠剤の数を本質的に管理している。錠剤が表示量の 75～125%の範囲から外れる確率を評価するために、含量均一性の試験結果は正規分布に従うと仮定して計算を行った。図 5 に Large-N 法の変法による 75～125%の範囲外の錠剤の管理について示した。注目すべき点は、サンプル数が 500 の場合、ロットの 0.1%の錠剤が 75～125%の範囲外であるとする、ロットが合格と判定される確率は、Large-N 法の変法では 0 に近づくのに対し、ICH の UDU 試験法では 50%を超えていることである。

個々の錠剤が表示量の 85～115%の範囲外となる確率として、1%、2%または 3%を許容する正規分布について計算を行った。正規分布と仮定して、1 錠以上の含量均一性の試験結果が表示量の 75～125%の範囲外となったことを確率 95%で検出するために必要とされるサンプル数を表 3 に示す。ロットの平均値を表示量の 98%、標準偏差を 5.5%とすると、試験結果のうち 1%が表示量の 85～115%の範囲外となる。この正規分布では、表示量の 75～125%の範囲外となる錠剤の割合は 0.001473%である。信頼水準 95%でサンプル中に 1 錠以上が発見されることを保証するためには、サンプル数として 203,427 錠が必要となる。ICH の UDU 試験法と同様に、1 ロット当たり 10 錠を採取すると、確かさ 95%で、表示量の 75～125%の範囲外の錠剤が 20,343 ロットごとに 1 錠以上検出されることになる。1 ロット当たりのサンプル数を 10 錠から 500 錠に増加させると、表示量の 75～125%の範囲外の錠剤が 407 ロットごとに 1 錠以上検出される。これは単に確率の法則に従った結果であって、サンプル数を増加させると 75～125%の範囲外の値が得られる確率が高くなるが、そのロットの真の品質には何の関係もない。ロットの品質は変わらなくても、ロットの不合格率は変わる。表示量の 75～125%の範囲を逸脱する錠剤を一切認めないとする許容要件を採用することは、サンプル数の増加を阻害する要因となり、結果的に製造工程に関する理解の向上を妨げる障害となるだろう。図 6 にロットの標準偏差に対するサンプル数の影響のプロットを示す。

表示量の 75～125%の範囲を逸脱する錠剤を一切認めないとする許容要件では、サンプル数が増加するにつれて、この限度値に適合しないロットの確率が高くなる。Large-N 法の変法は、表示量の 85～115%の範囲外の錠剤の比率のみに基づき、正規分布である必要はない。いかなる分布であっても、信頼水準 95%で 1 錠以上の含量均一性の試験結果が表示量の 75～125%の範囲外となったことを検出するために必要とされるサンプル数を表 4 に示す。

おわりに

PAT を適用することにより、NIR のような非破壊的測定法のような手法では、多量のサンプルにより大量のデータをリアルタイムで生成することができ、その結果、工程管理および工程能力を向上させることが可能になる。一方このようなシステムでは、ICH の UDU 試験法では、サンプル数として 10 または 30 投与単位を基本としていることから、サンプル数の増加を考慮した判定基準の選択が問題となる。この問題に対処するために、PhRMA CMC SET はロットの含量均一性の測定法として、表示量の 85～115% の範囲内の投与単位の比率を提案している。これらの試験法の判定基準では、表示量の 85～115% の範囲から逸脱する製剤単位の数に基づいており、その数が多過ぎる場合はロットを不合格とする。また、これらの判定基準は、PAT の製造工程への適用を承認申請において有効に行えるようにすることを意図している。これらの試験法は、ノンパラメトリックで、実施、使用および管理が容易な方法であり、サンプル数が多い場合に適用できる。

参考文献

- 1) 第十五改正日本薬局方 一般試験法 6. 製剤試験法 6.02 製剤均一性試験法
- 2) 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
- 3) PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J.; Vukovinsky, K. E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. **2009**

Figure 1: Large N (Various %LC) OC Curves for n=100 with ICH UDU (100% LC)

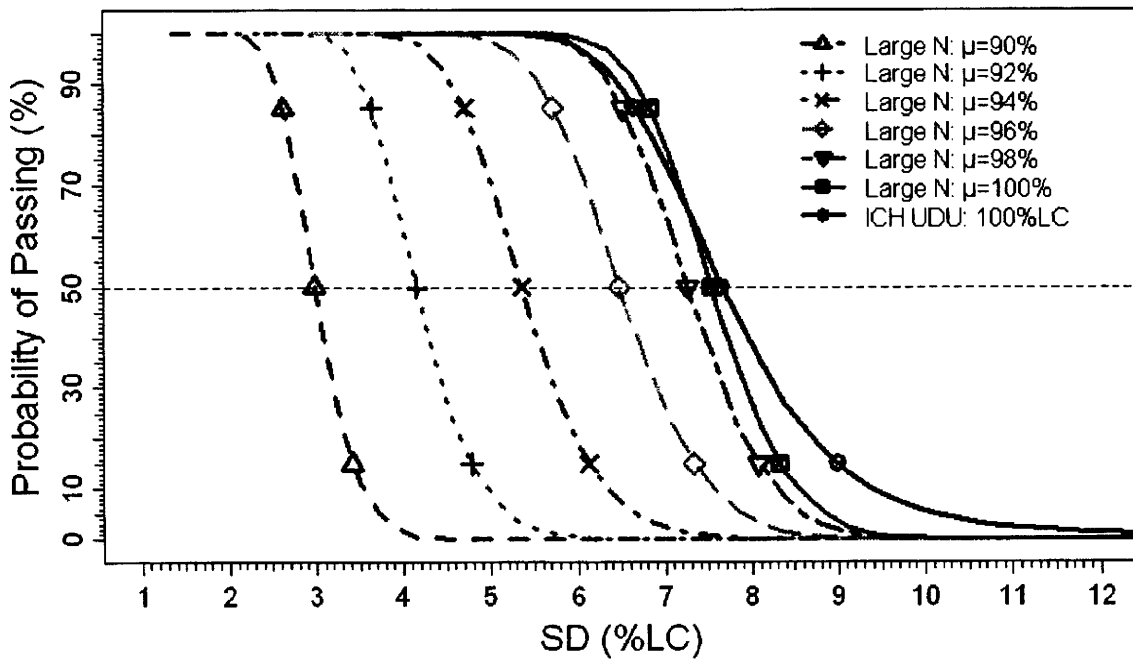
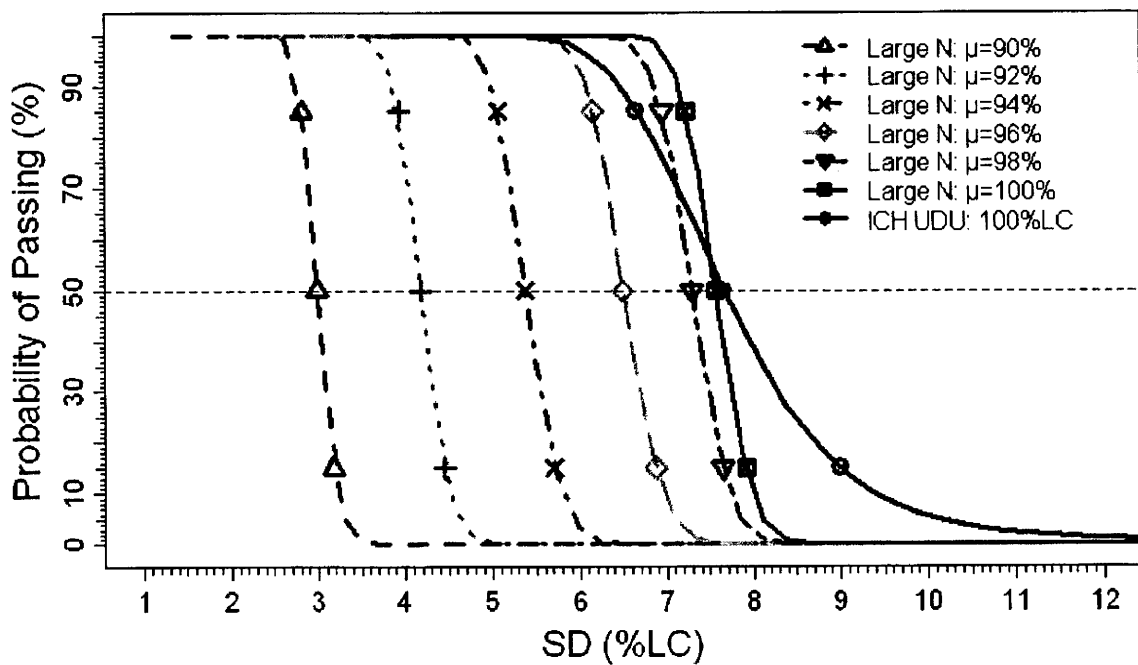
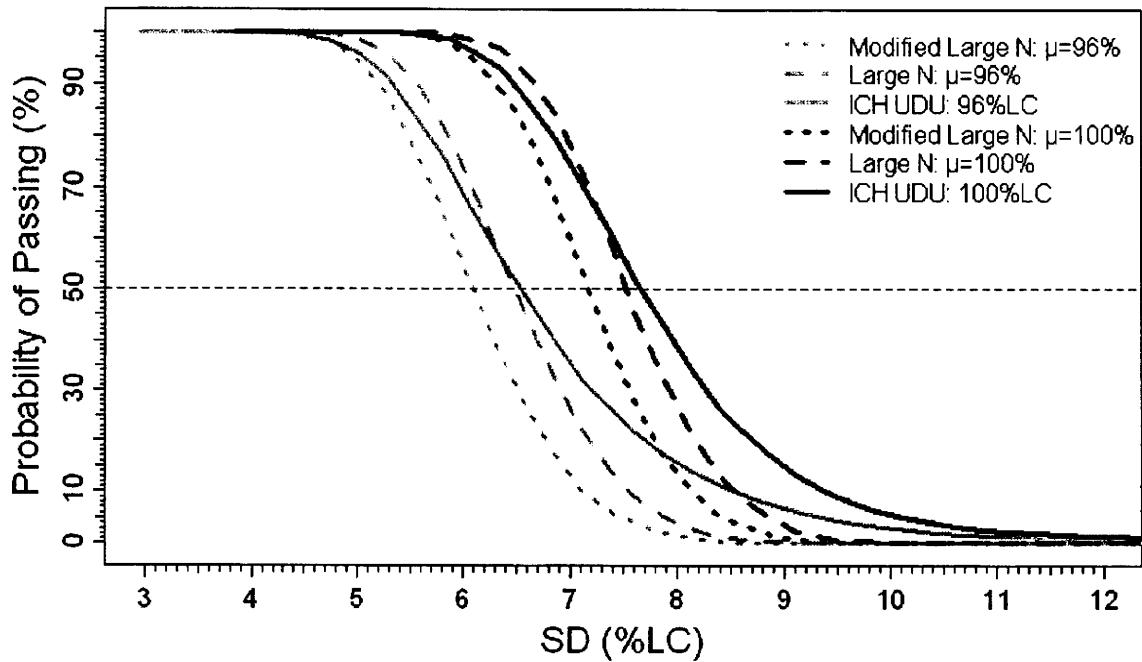


Figure 2: Large N (Various %LC) OC Curves for n=500 with ICH UDU (100% LC)



**Figure 3: Large N and Modified Large N OC Curves for N=100 with ICH UDU
(Batch Mean = 96% and 100% LC)**



**Figure 4: Large N and Modified Large N OC Curves for N=500 with ICH UDU
(Batch Mean = 96% and 100% LC)**

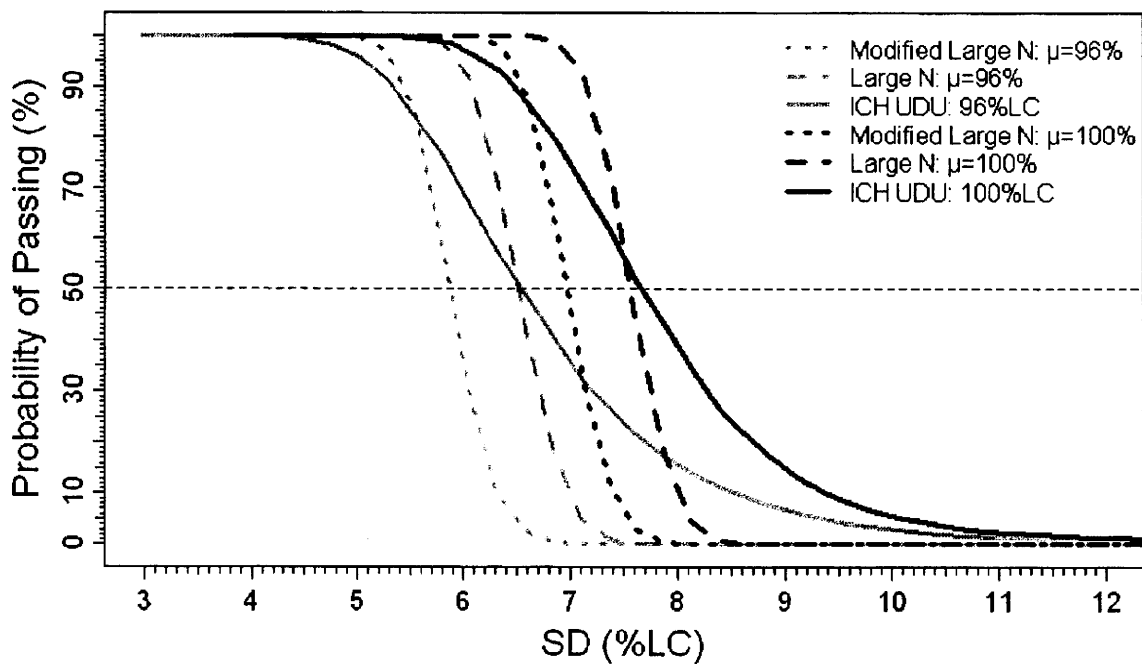


Figure 5: Inherent Control of the Number of Tablets Outside 75 – 125%

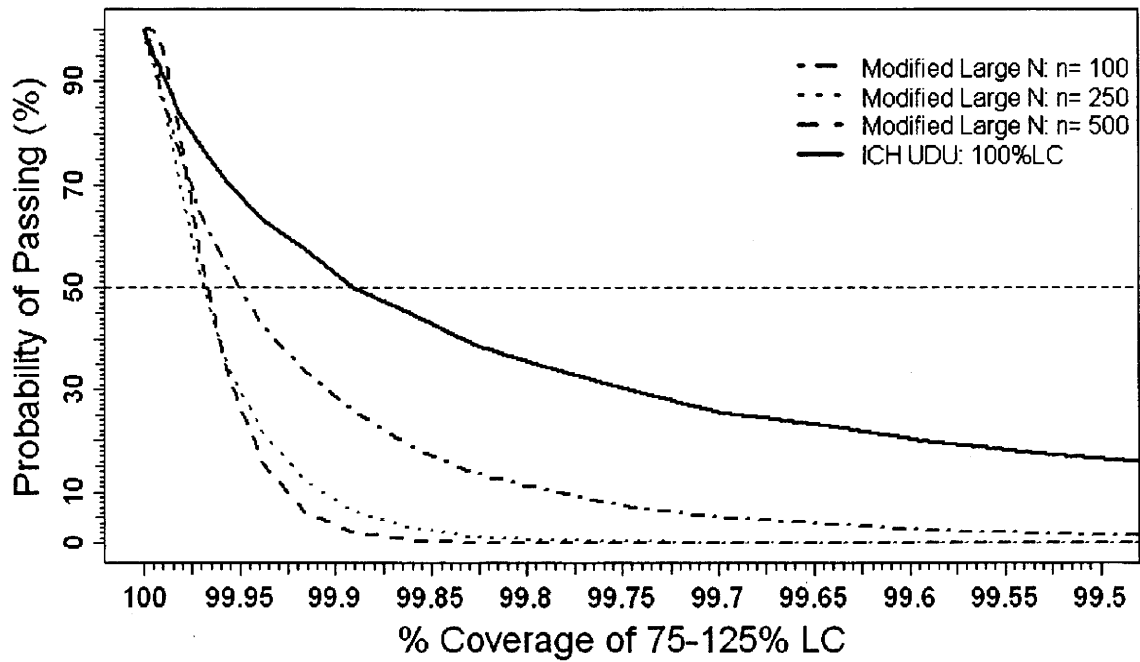


Figure 6: Illustration of Disincentive to Increased Sample Size If Zero Tolerance for Tablets Outside of 75 – 125% (Calculated with Batch Mean 100% LC)

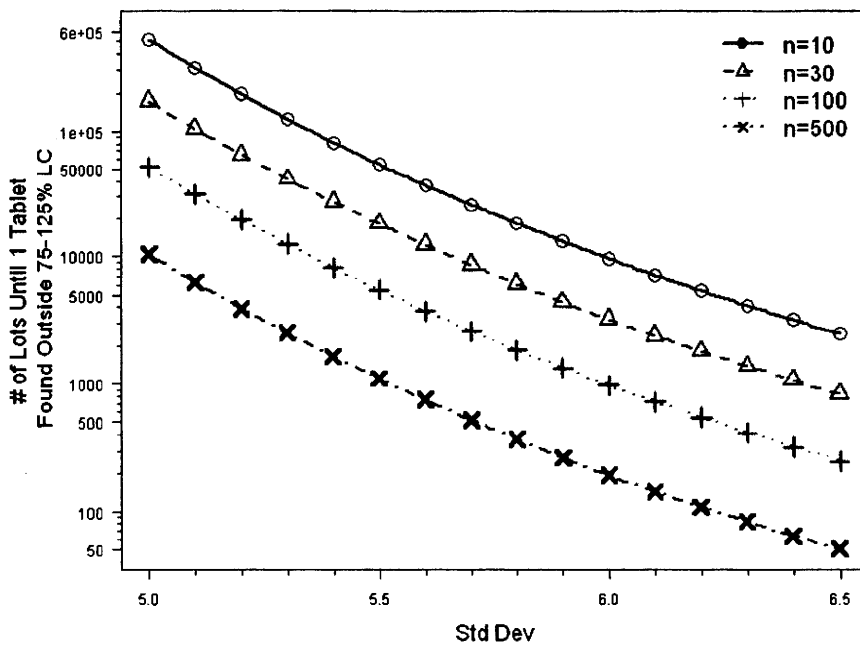


Table 1: Large N Acceptance Limit for Various N

Acceptance Limit, C, for Various Sample Sizes (n)			
n	100	250	500
c	4	11	23

Table 2: Acceptance Values for the Large-N and Modified Large-N Tests

Sample Size	Large-N Acceptance Value	Modified Large-N Acceptance Value
100	4	3
250	11	7
500	23	15

Table 3: Sample Size Required to Detect At Least One Result Outside 75-125% LC With 95% Confidence Assuming Normal Distribution

				Rate: Expected Number of Batches Until One Tablet Outside 75 – 125% For N = 1, 10, 30, 100, 500 sampled per batch				
% Outside 85-115% LC	Batch Mean	Batch Standard Deviation*	% Outside 75-125% LC	1	10	30	100	500
0.5	96	4.27	0.000044	6857735	685774	228592	68578	13716
	98	5.00	0.000215	1394867	139487	46496	13949	2790
	100	5.34	0.000289	1036179	103618	34540	10362	2073
1	96	4.73	0.000443	676302	67631	22544	6764	1353
	98	5.50	0.001473	203427	20343	6781	2035	407
	100	5.82	0.001762	170020	17002	5668	1701	341
2	96	5.35	0.004280	69992	7000	2334	700	140
	98	6.14	0.009620	31140	3114	1039	312	63
	100	6.45	0.010563	28360	2836	946	284	57
3	96	5.82	0.015564	19247	1925	642	193	39
	98	6.62	0.028127	10649	1065	355	107	22
	100	6.91	0.029821	10044	1005	335	101	21

* Batch standard deviation values include all sources of variability (e.g., content uniformity, weight, analytical method, etc.).

Table 4: Sample Size Required to Detect At Least One Result Outside 75-125% LC With 95% Probability For Any Distribution

	Rate: Expected Number of Batches Until One Tablet Outside 75 – 125% For N = 1, 10, 30, 100, 500 sampled per batch					
% Outside 75-125% LC	1	10	30	100	250	500
0.01	29956	2996	999	300	120	60
0.05	5990	599	200	60	24	12
0.1	2994	300	100	30	12	6
0.5	598	60	20	6	3	2
1.0	298	30	10	3	2	1

Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes

Dennis Sandell, PhD
PhRMA CM&C Statistics
Expert Team, AstraZeneca,
Lund, Sweden

Kim Yukovinsky
PhRMA CM&C Statistics
Expert Team, Pfizer,
Groton, Connecticut

Myron Diener
PhRMA CM&C Statistics
Expert Team,
sanofi aventis Group,
Kansas City, Missouri

Jeff Hofer
PhRMA CM&C Statistics
Expert Team,
Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana

James Pazdan
PhRMA CM&C Statistics
Expert Team, Novartis,
East Hanover, New Jersey

Joop Timmermans, PhD
PhRMA PAT
Expert Team, Pfizer,
Morris Plains, New Jersey

Key Words
Process analytical
technology (PAT);
Uniformity of
dosage units (UDU);
Specification;
Coverage;
Counting test

Correspondence Address
Dennis Sandell, AstraZeneca
R&D Lund, S-221 87
Lund, Sweden (e-mail:
dennis.sandell@
astrazeneca.com).

Applications of process analytical technology (PAT) are currently attracting wide interest. One of the potential applications of PAT is large-scale (hundreds or thousands of tablets), real-time evaluation of tablet content uniformity. An issue associated with this situation is which acceptance criteria the obtained large sample should meet. Traditionally, a sample of 10–30 tablets is assessed against criteria specified in the harmonized pharmacopeial specification for uniformity of dosage units (UDU). These criteria, however, are not directly applicable to large sample sizes as application of the

acceptance criteria in the harmonized pharmacopeial specification in these situations results in an overly restrictive requirement. Industry has highlighted this issue as a potential deterrent for extended applications of PAT in this area. A one-tiered counting test for UDU with associated acceptance criteria is proposed as an alternative to the harmonized pharmacopeial specification for UDU. The proposed test is applicable to large sample sizes yet provides the same assurance of uniformity of the batch as the harmonized pharmacopeial specification.

INTRODUCTION

Applications of process analytical technology (PAT) are currently attracting wide interest from both regulators and the pharmaceutical industry. The vision for the future includes improved understanding of manufacturing processes through nondestructive measurement techniques. Methods such as transmission or reflectance spectroscopy (eg, near infrared), together with statistical modeling of the obtained spectrum facilitate fast and precise measures. Such techniques can significantly increase testing in real time and thereby open the possibility of improved control as well as introduction of adaptive high-tech manufacturing. In such scenarios, the added value of traditional release testing based on a random sample from the batch can be (and is) questioned.

One of the potential applications of PAT is real-time evaluation of tablet content uniformity. Although testing of all units in a batch is currently not achievable, large-scale monitoring of hundreds or even thousands of tablets is technically feasible. One issue related to this situation, currently being debated, is which acceptance criteria this large sample should fulfill.

The harmonized pharmacopeial specification (1) for uniformity of dosage units (UDU) speci-

fies (among other requirements; see below) that no result outside 75%–125% is allowed in the sample. This requirement may be reasonable when small sample sizes (in the range 10–30 units) are inspected using traditional methodology but is counterproductive in applications such as PAT, for which a much larger sample from the batch usually is assessed. Given these large sample sizes, characterized using near infrared (or similar) methods, occasional results outside the 75%–125% limits could be observed without necessarily indicating substandard uniformity of the batch. Industry has expressed this concern and highlighted this issue as a potential deterrent for extended applications of PAT.

The purpose of this article is to present an alternative test with associated acceptance criteria for control of content uniformity, which will further the knowledge base necessary for effective regulatory application of PAT to this process. This test is applicable to large sample sizes and provides the same assurance of the batch's uniformity as the harmonized pharmacopeial test. This test is proposed as an alternative to (not a replacement of) the harmonized pharmacopeial test. In addition, it is recognized that this test provides one approach to setting acceptance criteria for large n and other tests (including tolerance interval-based tests) may be

developed as appropriate; these other tests could simply coexist with the methodology proposed in this document.

RESULTS: THE PROPOSED TEST

The proportion of dosage units within 85%–115% of label claim (the coverage of 85%–115% LC) is proposed as the measure of the uniformity of the batch. This measure is suitable as it provides a balance between batch mean and standard deviation: when the batch mean is off target, a more narrow distribution is required, while for on-target batches a slightly larger variability can be allowed. The test is based on counting the number of dosage units in the sample outside the 85%–115% LC range and rejects the batch if that count is too high.

The one-tiered nonparametric counting test below is proposed as an alternative to the harmonized pharmacopeial test for uniformity of dosage units:

- Collect the results for n dosage units.
- Express each individual result as percentage of label claim.
- Count the number of results outside 85%–115% LC.
- The batch complies if no more than c units are outside 85%–115% LC.

The acceptance limit c depends on the total sample size (n). Values for c for a selection of potential sample sizes are provided in Table 1. Due to the discrete nature of the test, this is not suitable for every sample size less than 100. For example, the appropriate accept number c is 1 for a sample of size n between 35 and 55 and is 2 between 56 and 76. The proposed test is appropriate for n 's in the lower end of these ranges, but in the upper end (eg, if $n = 55$) the test is significantly more stringent than the harmonized test, so an alternative approach is recommended in such situations.

The test is designed to be more conservative than the harmonized pharmacopeial test for all levels of batch quality for which the probability of accepting a batch is less than 0.5. For example, a batch with 95% coverage of 85%–115% LC will have probability of acceptance less than 0.5 for any mean. Given this same coverage, the probability of accepting a batch is uniformly higher for the harmonized pharmacopeial test for uniformity of dosage units than for the proposed counting test.

DISCUSSION

TEST DEVELOPMENT

The harmonized pharmacopeial test for uniformity of dosage units is summarized below (assuming a manufacturing target T of 100, a limit $L1$ for the acceptance value of 15.0, and a limit $L2$ for individual doses of 25.0):

- Collect a random sample of 30 tablets from the batch.
- Assay 10 tablets.
- Express the individual results as percentage of label claim.
- Calculate the average \bar{x} and the standard deviation s of the 10 results.
- Let $M = 98.5$ if $\bar{x} < 98.5$, $M = 101.5$ if $\bar{x} > 101.5$, and $M = \bar{x}$ otherwise.
- Calculate the acceptance value: $AV = |M - \bar{x}| + 2.4 \cdot s$.
- The batch complies if $AV \leq 15.0$.
- If $AV > 15.0$, assay the remaining 20 tablets.
- Express the individual results as percentage of label claim.
- Calculate the average \bar{x} and the standard deviation s of the 30 results.
- Let $M = 98.5$ if $\bar{x} < 98.5$, $M = 101.5$ if $\bar{x} > 101.5$, and $M = \bar{x}$ otherwise.
- Calculate $AV = |M - \bar{x}| + 2.0 \cdot s$.
- The batch complies if $AV \leq 15.0$ and all results are within 75%–125% of M .

TABLE 1

Acceptance Limit of Proposed Test for a Selection of Sample Sizes										
n	100	250	500	750	1,000	2,000	3,000	4,000	5,000	10,000
c	4	11	23	35	47	95	143	191	239	479

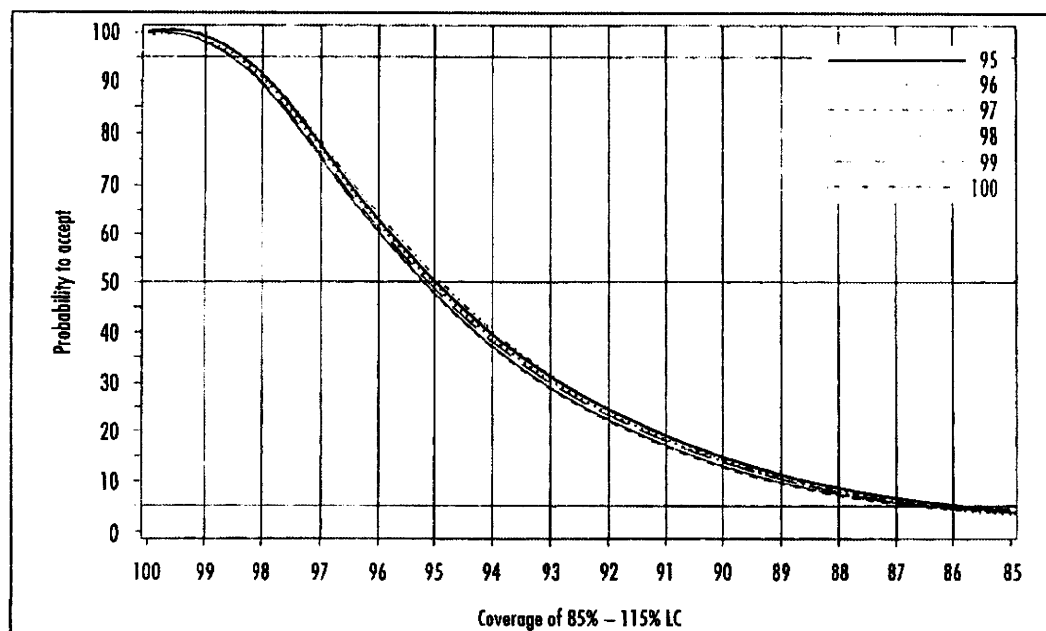


FIGURE 1

OC curves for harmonized pharmacopeial UDU test for different batch means.

The operating characteristics (OC) curve for the harmonized pharmacopeial test is shown in Figure 1 for batch means in the range 95%–100% LC, assuming the data follow a normal distribution. Note that means above 100% LC need not be studied as the test is symmetric (when target = 100%). The OC curve gives the probability a sample complies with requirements as a function of the true proportion of units with content in the range 85%–115% for the batch from which the sample is drawn. This figure shows that the OC curves for means in the range 95%–100% LC overlap almost perfectly. This is a desired property of the test; the acceptance probability should ideally be constant for any given coverage of 85%–115% LC, regardless of the mean level of the batch (off-target batch means should be penalized according to coverage—not more, not less). This property of the harmonized UDU test is no coincidence but follows by the design of the test and is achieved by the definition of the acceptance value ($AV \leq 15.0$) together with the introduction of the $\pm 1.5\%$ “indifference zone” for the mean.

An alternative test based on more observations will typically have a steeper OC curve. This reflects a better discriminatory capacity of the test (ie, such a test will be better in distinguishing between batches with different uniformity).

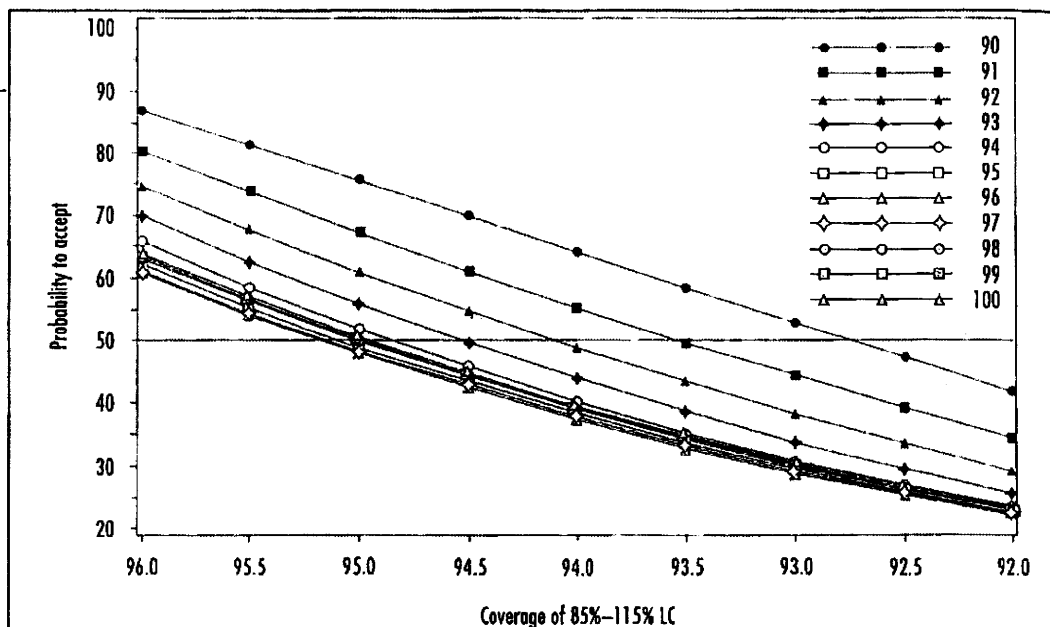
However, a consequence of a steeper OC curve is that such a curve will not match the OC curve for the harmonized test for all coverage values; the two curves need to intersect at some point.

The indifference point corresponding to a 50% acceptance probability was selected as the target for the intersection of the OC curves. For quality levels poorer than the indifference point, the batch will have lower probability of acceptance by the counting test as compared to the harmonized test. Reading from Figure 1, note that a 50% acceptance probability corresponds to a coverage of 85%–115% LC of approximately 95% for the harmonized test. It is not possible to achieve this exactly for all means as the OC curve for the harmonized test shifts slightly for different true batch means. We have therefore set our goal to develop a test that has an acceptance probability of at most 50% for the maximal coverage for which the harmonized test has 50% acceptance probability. With this construction, the developed test will be strictly tighter than the harmonized test in the 50% crossing point regardless of true batch mean.

The first step in the development is to determine the maximal coverage for which the harmonized test has 50% acceptance probability. Figure 2 shows an enlargement of Figure 1, focusing on the selected crossing point. This

FIGURE 2

OC curves for harmonized test for coverage in the range 92%–96% and different batch means.



shows that the coverage corresponding to 50% probability of accept for the harmonized test is very stable for batch means within $\pm 6\%$ of label claim, and that a maximal coverage of about 95.2 is attained for a batch mean of 96% LC (a more precise calculation shows that the maximum of 95.2 is attained for a mean of 96.2). For each batch mean, the coverage corresponding to 50% acceptance probability has been esti-

mated from the data in Figure 2 using quadratic regression. The results are presented in Table 2. This verifies the initial observation from Figure 2 that the maximum coverage of 95.2% is attained for a mean of 96%.

A one-tiered nonparametric counting test is proposed as a suitable alternative to the harmonized pharmacopeial UDU test. A one-tiered test is preferred as one of the anticipated appli-

TABLE 2

Coverage of 85%–115% LC Corresponding to 50% Acceptance Probability of Harmonized Test for Different Batch Means		
Batch Mean	Coverage of 85%–115% LC	Standard Deviation
90	92.76	3.430
91	93.56	3.950
92	94.13	4.470
93	94.55	4.992
94	94.86	5.515
95	95.08	6.036
96	95.17	6.545
97	95.12	7.016
98	95.03	7.379
99	94.98	7.593
100	94.97	7.662

cations (online testing) makes a multitier procedure unpractical or impossible. The choice of a nonparametric test might appear surprising as it is well known that parametric tests generally provide more statistical power. However, with the sample sizes ($n \geq 100$) expected in many applications, the difference in efficiency will be marginal. Moreover, a nonparametric test is attractive as no assumption regarding the distribution of data is required. Finally, the construction of a parametric test that keeps the significance level and does not overpenalize for off-target batch means is not straightforward (in particular for large sample sizes), and such tests might also be more complex than desired.

MATHEMATICAL STRUCTURE OF THE PROPOSED TEST

In this section, the principal structure of the proposed test is outlined.

- Collect the results x_1, \dots, x_n for n units.
- Express the results as percentage of label claim.
- Let $Y = \# \{i ; x_i < 85 \text{ or } x_i > 115\}$; that is, Y denotes the number of results outside 85%–115% LC in the sample.
- Accept the batch if $Y \leq c$.

The acceptance limit $c = c(n)$ depends on the sample size and will be selected to achieve the goal established for the proposed test.

Note that the number of units n investigated is not specified but may be selected at the discretion of the producer. Flexibility in this respect is a very important element of this proposal as different suitable choices are expected due to the specific situation and capabilities of the measurement systems. The approach and acceptance criteria should as always be defined before sampling begins. At the same time, it is impor-

tant that regardless of the choice of sample size the same or better assurance regarding the minimal uniformity of the batch is provided as compared to the harmonized pharmacopeial test.

DETERMINATION OF c AND ENSURED COVERAGE

Clearly, the number of units Y outside the target interval (85%–115% LC) is binomially distributed with parameters n and p [denoted $Y \sim \text{Bin}(n, p)$], where n is the sample size, and p is the true proportion units outside 85%–115% LC in the batch. Note that $p = 1 - (\text{coverage}/100)$. Here, we focus on the 95.2% coverage, which corresponds to $p = 0.048$. Our goal for the test translates to the task of finding the largest integer t such that

$$\text{Prob}(Y \leq t \mid p = 0.048) \leq 0.5$$

Mathematically, c is thus given by

$$c = \max\{t ; \text{Prob}(Y \leq t \mid p = 0.048) \leq 0.5\}$$

Table 3 provides the solution to the above equation for a selection of sample sizes along with the coverage of 85%–115% LC ensured with 95% confidence. This coverage represents the quality statement that can be made (with 95% confidence) for a batch passing the test. Table 3 shows, for example, that if 500 units are investigated, up to (and including) 23 results outside 85%–115% LC are in agreement with the standard implied by the harmonized pharmacopeial test and thus acceptable. Further, Table 3 shows that a batch passing the $n = 500$ test has, with 95% confidence, a coverage of 85%–115% LC of at least 93.5%. As a comparison, the harmonized pharmacopeial test ensures a coverage of 86.1% with the same confidence. This is consistent with the design objective that for quality levels poorer than the indifference point, the batch

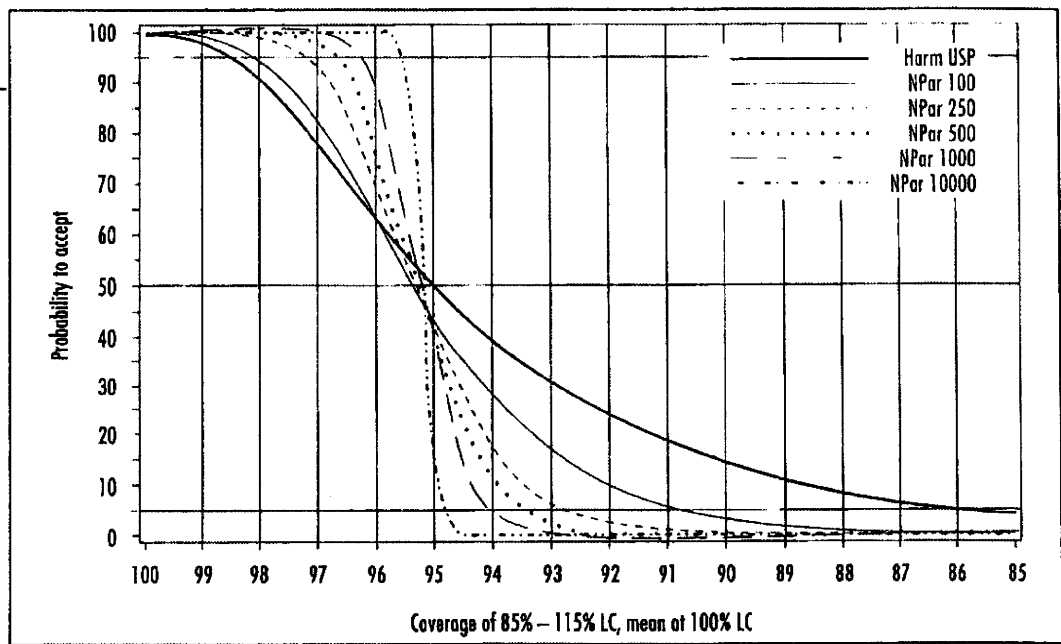
Acceptance Limit for Proposed Test and a Selection of Sample Sizes Together With Corresponding Ensured Coverage of 85%–115% LC

n	100	250	500	750	1,000	2,000	3,000	4,000	5,000	10,000
c	4	11	23	35	47	95	143	191	239	479
Coverage	91.1	92.8	93.5	93.9	94.0	94.4	94.5	94.6	94.7	94.8

TABLE 3

FIGURE 3

OC curves for proposed test compared to OC curve for harmonized pharmacopeial test, mean at 100% LC.



will have a lower probability of acceptance by the counting test than the harmonized test. Note that the coverage ensured for complying batches increases with sample size. This observation follows from a larger test being more discriminatory (compare Figure 3).

COMPARISON OF THE PROPOSED TEST TO THE HARMONIZED PHARMACOPEIAL TEST

In Figure 3, OC curves for the proposed test (different sample sizes) are compared to the OC curve for the harmonized pharmacopeial test for a batch with mean at target (100% LC). Whenever the OC curve is below and to the left of the harmonized test curve, the test represented by that curve is providing additional assurance that batches subjected to this test will be less likely to be released. The OC curves in Figure 3 show that the construction of the proposed test has achieved the goal of being to the left of the harmonized pharmacopeial test for a 50% acceptance probability when the mean is at 100%. It was, however, required that this property should hold for all means. For this reason, Figure 4 shows the corresponding graph for a batch mean of 96% (which was the "worst-case" mean, ie, that when the maximal coverage

of 95.2% was obtained for the harmonized pharmacopeial test). Figure 4 verifies that the OC curve for the proposed test for all sample sizes remains to the left of the OC curve for the harmonized pharmacopeial test for acceptance probabilities at or below 50%.

One potential concern with the proposed test might be that it appears not to control grossly deviating results. Figure 5 shows the results of an investigation on the percentage of tablets outside 75%–125%. This figure presents the OC curves for the proposed test (same sample sizes as above) compared to the OC curve for the harmonized pharmacopeial test for a batch with mean at target (100% LC), using coverage of 75%–125% LC as the unit of the x-axis. Figure 5 shows that the proposed test for all sample sizes provides tighter control of the proportion of results outside 75%–125% as compared to the harmonized pharmacopeial test (assuming normally distributed data). The only exception is for product with fewer than 0.1% units outside 75%–125%. It is reasonable that product with such good uniformity is more likely to be accepted by the proposed test. Note, for example, that a batch with 1% units outside 75%–125% LC has about an 8% chance to pass the harmonized pharmacopeial