

び製造工程管理への応用研究を産官学の共同研究として行っている。本研究については不定期ではあるが1～2年に1度、研究発表会を開催して情報提供を行っている。

#### 4. A QbD (Analytical QbD) について

QbDは製剤開発に使われるアプローチであるが、近年、このQbDの考え方を分析手法の開発アプローチに応用する取組みがある。通常、QbDアプローチの手順は、目標製品品質プロファイルの設定に始まり、経験、知識やこれらを生かしたリスクマネジメント、開発研究における実験結果を組み合わせた検討よりCQAを特定して、CQAと物質特性および工程パラメータとの関連づけから製造工程の理解を行い、製造工程および品質保証のための最終的な管理戦略を構築する。分析手法の開発は通常管理戦略中に行われるが、A QbDによるアプローチの場合、同じように最初に何をどのように測定するか分析標的プロファイルを決める、そして測定方法の選択、測定法に影響する要因、例えば温度、湿度等のリスク評価、要因を把握することにより分析法の理解を行い、その分析法における頑健性のデザインスペースを設定する等管理戦略を構築するという、製剤開発の場合とほぼ同じような手順を踏むことになる、その枠組みを図2に示す。このようなA QbDアプローチを導入することにより頑健な分析法が開発され、その割合が増加したという報告<sup>11)</sup>もある。またPATは今後新しい分析技術が開発されると考えられるため、新しい分析手法の開発の際にA QbDが開発アプローチの1つとなり得ると思われる。もちろん、A QbDは通常のHPLCなどの分析法開発にも

応用が可能である。これからの分析法開発はリスクマネジメントを導入していくことにより、N=3から科学とリスクをベースとした品質管理へ移行した製剤開発のQbDのように、6σによる管理基準から科学とリスクをベースとした管理基準による分析法開発へと移行していくと考えられる。

#### おわりに

これからの医薬品品質保証において最も重要視される点は、科学的根拠に基づく製品の理解および適切な品質管理戦略の構築である。PATは、まだ課題が多く残っているが、科学的根拠に基づいて製造工程を理解し、それをコントロールする技術としてこれからも重要な役割を果たしていくと考えられる。そしてPATの活用により、科学的な根拠に基づく品質管理技術が発展し、品質の良い医薬品の安定な供給に役立つと考えられる。

#### 参考文献

- 1) D. Sandell, K. Vukovinsky, M. Diener, J. Hofer, J. Pazdan, J. Timmermans : Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes, Drug Information Journal, 40, 337-344(2006)
- 2) J. Bergum, K. E. Vukovinsky : A Proposed Content Uniformity Test for Large Sample Sizes, Pharmaceutical Technology, Nov 2, 72-79(2010)
- 3) Demonstration of Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes, Proposal for a new general chapter in the European Pharmacopocia, Pharmeuropa, 23(2), 285-293(2011)
- 4) Y. Tsong, M. Shen : Parametric two-stage sequential quality assurance test of dose content uniformity, Journal of biopharmaceutical statistics, 17(1), 143-57(2007)
- 5) 梅山行雄：原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究－重要工程におけるデザインスペース及びControl StrategyとしてのReal Time Release等の研究 分担研究報告書(2008)
- 6) 梅山行雄：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－製剤の開発・製造情報に関する研究 分担研究報告書(2010)
- 7) Sustainability and PAT applications, 37th FACSS Symposium(2010)
- 8) C. Moore : Regulatory Perspective on Continuous Manufacturing, AAPS Annual Meeting Symposium(2010)
- 9) C. Eliasson, N. A. Macleod, P. Matousek, L. C. Jayes, F. C. Clarke, S. V. Hammond, M. R. Smith : Rapid non-invasive quantitative assessment of pharmaceutical capsules using transmission Raman spectroscopy, CENTRAL LASER FACILITY ANNUAL REPORT, 256-259(2007/2008)
- 10) A. S. El-hagrasy, H. R. Morris, F. D'Amico, R. A. Lodder, J. K. Drennen III, Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity, J. Pharm. Sci, 90(9), 1298-1307(2001)
- 11) J. F. McCafferty, P. Nethercote : Applying QbD Approaches to Analytical Methods, AAPS Annual Meeting Symposium (2011)

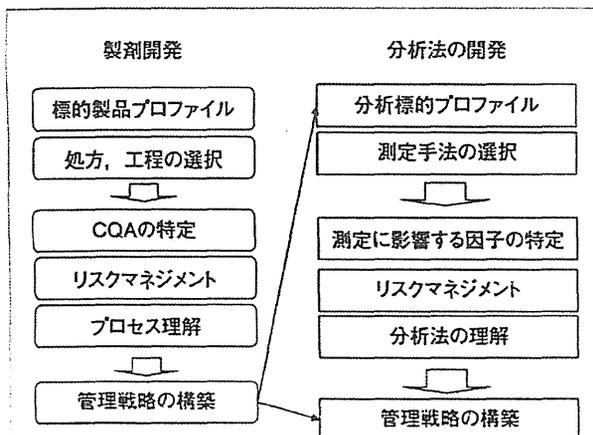


図2 QbDとA QbDの比較



# 製剤均一試験規格を PAT, RTRTへ適用する場合の制約 PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について

Applicability of Pharmacopeial Test Criteria for Process Analytical Technology and Real Time Release Testing - Criteria for Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第3室長

香取典子

NORIKO KATORI

Chief of Third Section Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

## はじめに

Process analytical technology (PAT) の工程内管理および最終製品の出荷試験への適用 (real time release testing: RTRT) は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。NIRのような非破壊的測定法は多量のサンプルをリアルタイムで測定することができ、その結果、小さいサンプルサイズで試験を行う従来のロット出荷試験に比べ、推定精度が高いサンプルサイズの多い試験によって、PATでは確実に品質の悪いロットを排除することが可能となる。その反面、今までの薬局方に準じた出荷試験の判定基準をそのまま用いると、通常に比べ試験が厳しくなりすぎるなどの問題が生じることが指摘されてきた。

ICHで調和された日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方の製剤均一性 (Uniformity of Dosage Units: UDU) 規格は、現在JP16の一般試験法に「6.02 製剤均一性試験法」として収載されており、サンプルサイズは1段階目

JP16 6.02 製剤均一性試験法
判定基準
計量試験 parametric
判定値 $ M - \bar{X}  + ks$
判定係数 $k = 2.1, n = 10$
$k = 2.0, n = 30$
計数試験 nonparametric
c2 許容個数 $= 0 + 25\%, n = 30$

10、2段階目30投与単位を基本とした2段階試験である。

判定基準は含量の平均と標準偏差から合格判定値 ( $AV = |M - \bar{X}| + ks$ ) を計算し、判定値が規格値 (通常15.0%) を超えない場合を適合とする計量試験と、表示量から25%を超える偏差をもつ製剤 (outlier) の数がゼロでなければならないという計数試験の組合せとなっている。後者の表示量から25%を超える偏差の製剤がゼロ (Zero Tolerance Criteria: ZTC) という判定基準を、サンプルサイズが100~1,000を超える場合もあるPATにそのまま適用すると、outlierの出現によってバッチが不合格になる確率は、サンプルサイズが大きくなるほど無視できない頻度となっていく。この問題に対し、米国PhRMAおよび欧州EPがそれぞれ解決策となる判定基準を提案した。

## 1. 米国PhRMAの提案した Large-N判定法

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調和UDU試験法 (日本薬局方収載規格) の代替法である「Large-N」法<sup>1)</sup>を2006年に提案した。この方法は、サンプルのうち表示量から15%を超える偏差の製剤が規定の数 (c1) 以下なら適合するという、1段階の計数試験である (表1)。この方法では、調和UDU試験法の計数試験で規定している表示量から25%を超える偏差の製剤を規定していないが、PhRMA CMC SETは正規分布を仮定することによって15%を超える偏差の規定のみで、25%を超える製剤も管

表1 Acceptance values (c1) of the Large-N and modified Large-N for outliers (±15%) by PhRMA

Sample size	Large-N acceptance value	Modified Large-N acceptance value
100	4	3
250	11	7
500	23	15

理可能であると述べている。その後、「PATを用いた場合はUDUの基準より厳しい基準を採用すべき」とする規制当局との議論を通じ、調和UDU試験法よりも15%偏差の許容個数c1を小さくした、より厳しい「Modified Large-N」法<sup>2)</sup>を提案した(表1)。Large-NもModified Large-Nもいわゆるノンパラメトリックな判定基準であるが、25%を超えるoutlierを管理するためにはロットが正規分布することを前提にする必要があるという欠点がある。これに対し、後で述べるEPの試験規格は25%を超えるoutlierを直接規定する方法である

## 2. OC曲線による判定基準の比較

薬局方の許容品質を保持するためには、消費者危険と生産者危険を比較することが最も合理的である。OC曲線におけるこれらの関係を、図1に模式図として示した。

試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは、消費者危険に相当する合格率が5~10%以下の品質レベルである。すなわち、このレベルより悪い製品が出荷される可能性は低いと考えられる。これに対し、PATの場合は生産者危険がより重要になる。この生産者危険レベル、すなわち合格率が95~99%以上の品質レベルより、よい製品を生産していれば、出荷時に不適になる可能性は低くなる

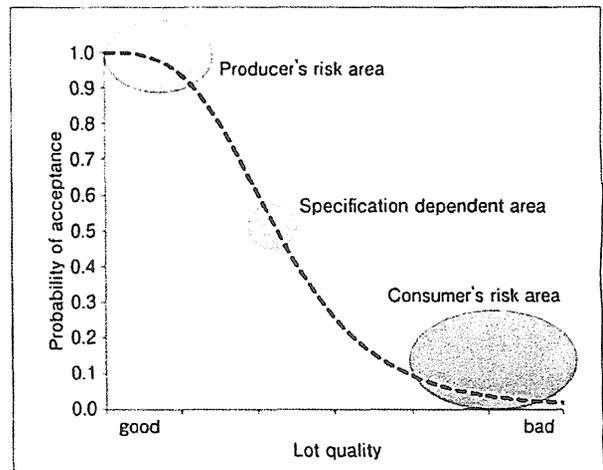


図1 A typical OC curve showing test characteristics  
Consumer's risk is a risk to pass a product of bad quality. Producer's risk is a risk to reject a product of good quality. Specification dependent area is related to a specification limit. Part of lot showing the same quality as specification limit is almost 0.5

PhRMAが最初に提案した計数試験であるLarge-Nとその改正案であるModified Large-Nの判定基準のOC曲線を図2に示した。現行のJP16(点線)のOC曲線と比較してみると、Large-Nでは消費者危険レベルでJP16試験と一致するようになっているが、Modified Large-Nでは生産者危険レベルで、よりJP16と一致度が高いように見受けられる。これは合格するための許容個数c1を小さくし、試験を厳しくしたことによる影響と考えられる。出荷時のPATによる試験はもちろん市販後は実行できない。もし、出荷時の試験で生産者危険が出荷後に行われる可能性のある試験に比べて高すぎる場合は、何らかの理由で出荷後に通常のUDU試験が行われると、高い確率でその製品が不合格になるリスクが生じる。出荷後の管理を考えると、生産者危険レベルを一致させる

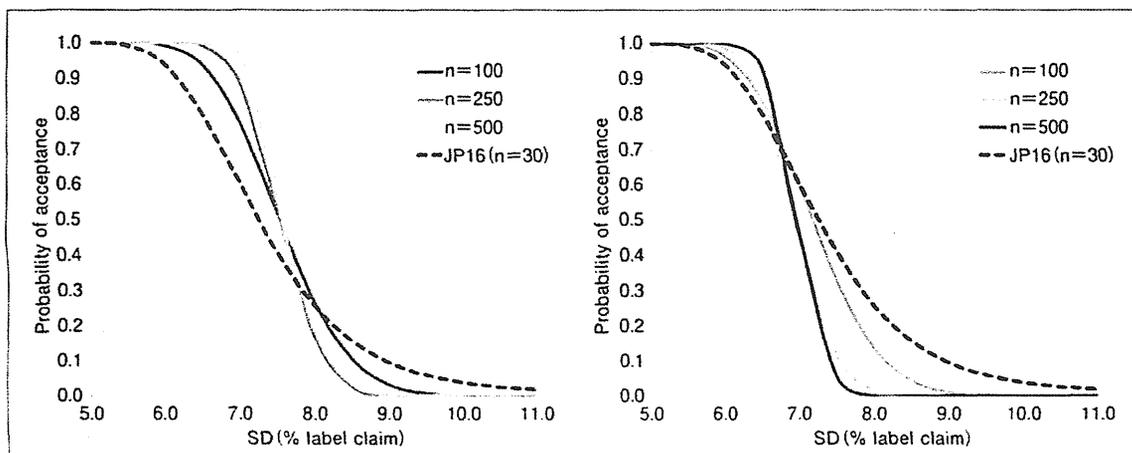


図2 OC curves of UDU tests recommended by PhRMA

ことは市販後の不適当リスクを低くすることにつながるため、重要であるといえる。

Modified Large-Nは、この見地から判断すると市販後の不合格リスクが低下したと考えられる。

### 3. 欧州EPが採用したPATのためのUDU判定基準

EPは調和UDU試験法の製剤均一性試験法の代替法として、Alternate 1またはAlternate 2の2種の試験規格を提示し、そのどちらかを選択する方法を示した。EPのAlternate 1はJP16のUDU試験と同じ計量試験(判定値)と計数試験(c2:表示量 $\pm$ 25.0%のoutlierの個数)の組合せであり、Alternate 2は限度値の異なる2種の計数試験(c1:15%を超える偏差のoutlierの個数、c2の規定)の組合せである(表2、表3)。EPが2011年に出したDraftと2012年の正式版での判定基準を比較すると、正式版では大きな判定基準の見直しが行われたことがわかる。正式版はDraftに比べ計量試験は厳しく、計数試

表2 Acceptance constants and numbers for Alternative 1 in UDU tests by EP

Sample size (n)	Draft		Final	
	Acceptance constant (k)	C2 ( $\pm$ 25.0%)	Acceptance constant (k)	C2 ( $\pm$ 25.0%)
$\geq 50$	1.91	0	-	-
$\geq 75$	1.87	0	-	-
$\geq 100$	1.84	0	2.15	0
$\geq 150$	1.81	0	2.19	0
$\geq 200$	1.79	0	2.21	1
$\geq 300$	1.77	0	2.23	2
$\geq 500$	1.75	1	2.25	4
$\geq 1,000$	1.73	2	2.27	8
$\geq 2,000$	1.72	6	2.29	18
$\geq 5,000$	1.71	16	2.3	47
$\geq 10,000$	1.7	34	2.31	94

表3 Acceptance numbers for Alternative 2 in UDU tests by EP

Sample size (n)	Draft		Final	
	C1 ( $\pm$ 15.0)	C2 ( $\pm$ 25.0%)	C1 ( $\pm$ 15.0)	C2 ( $\pm$ 25.0%)
$\geq 50$	1-26(0)	0	-	-
$\geq 75$	2-38(0)	0	-	-
$\geq 100$	4-51(20)	0	3	0
$\geq 150$	6	0	4	0
$\geq 200$	8	0	6	1
$\geq 300$	13	0	8	2
$\geq 500$	23	1	13	4
$\geq 1,000$	47	2	25	8
$\geq 2,000$	95	6	47	18
$\geq 5,000$	239	16	112	47
$\geq 10,000$	479	34	217	94

験は緩くなっている。なぜこのような変更が正式版で行われたかについては、EPはOC曲線を用いて説明している<sup>3)</sup>が含量の分布が正規分布しないときにより厳しくなるように、また、市販後に通常のサンプルサイズで試験を行ったときに不適になるリスクを小さくするように判定基準を定めたと推察される。

### 4. 米国FDAの提案するUDU判定基準

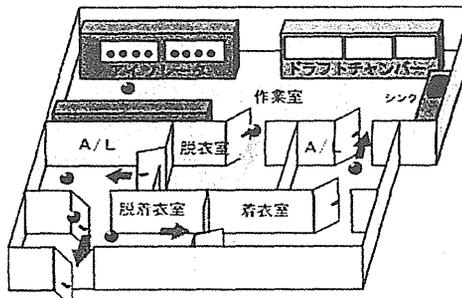
米国食品医薬品局(FDA)は後に述べる2011年のPQRIワークショップおよび2012年の米国薬学会(AAPS)年会において、許容限界(tolerance limit)を理論的背景としたthe parametric two-sided tolerance interval (PTSTI)とparametric two one-sided tolerance intervals (PTOSTI)を製剤均一性試験法の判定基準として提案した<sup>4)</sup>。PTSTIは両側許容限界規格と考えられる判定基準で統計的にはリスクを数値計算で求めることができないため、シミュレーションで計算し、判定に用いる係数kを定めている。一方、PTOSTIは調和UDU試験法の計量試験と基本的には同じ理論を背景にしているが、日本からの提案規格である調和UDU試験法は合格率5%の

## 製薬設備の粉体粒子封じ込め (コンテインメント)性能評価を 高感度でご提供します!

### 特長

- ① サンプルング設計⇒様々なニーズへの対応
- ② サンプルング技術⇒最適な採取方法の提案
- ③ 濃度測定方法 ⇒低濃度のOEL対応

- 人体曝露評価 : クロスコンタミネーション評価
- 気中濃度評価 : 一次封じ込め ⇒ 設備性能評価  
: 二次封じ込め ⇒ 作業エリア評価



## 東芝ナノアナリシス株式会社

営業本部 〒235-8522 横浜市磯子区新杉田町8番地  
TEL : (045) 770-3471

E-mail : support@nanoanalysis.co.jp URL : http://www.nanoanalysis.co.jp

DM資料請求カードNo.30

消費者危険レベルのcoverageを約80%と設定しているが、FDAのPTOSTIIはもっとcoverageの設定を高くしているため、判定に用いる係数 $k$ が調和UDU試験法より厳しくなっている。すなわち、調和UDU試験法の1回目10個における $k=2.4$ 、2回目30個における $k=2.0$ が、FDAの提案では1回目 $k=3.12$ 、2回目 $k=2.16$ と相当厳しくなっており、このコンセプトをそのままPATに応用することは、その根拠の妥当性も含めて、生産者に受け入れられるかどうか危ぶまれる。米国薬局方(USP)はPATへの対応も含めていくつかの考察を行っているが<sup>5)</sup>、FDAの提案からは距離を置く方針と思われる。

## 5. PQRIワークショップにおける議論

2011年9月12日から13日にかけて行われた米国製品品質研究所(PQRI)主催、FDA、AAPS共催の「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ」において、PATおよびRTRTにおける含量均一性試験のありかたについて集中的に議論された。

議論の要点は以下のようなものであった。

- 現行のUDU試験の国際調和規格において、RTRTへの適用の際最も問題になるのはZTC。すなわち、表示量から25%を超える偏差をもつ製剤(outlier)はゼロでなければならないという基準である。含量の分布が正規性を示す場合、サンプルサイズが大きくなれば、試験サンプル中にある一定の割合でoutlierが出現することは避けられないため、ゼロではない判定基準(outlierの許容個数:c2)が必要である。ただし、現時点ではこの判定基準については議論が継続している段階である。
- 正規性の検定について  
ロットは基本的には正規分布していることが求められるが、「正規分布」はあくまでも統計手法のためのツールであり、本来の目的、すなわちロットの品質を正しく見積もることが最終目的であることを忘れてはいけない(含量のばらつきが小さい場合には、検定を行うと正規性から外れやすくなるが、真の目的はoutlierの存在比率を見積もることであり、含量のばらつきが小さいことは望ましいロットの特質であり、このロットに対し正規性の検定を行うことは意味がない)。

### • 出荷後の管理

出荷時にはLarge-Nの判定基準で試験を行っても、市販後の収去試験などでは通常のサンプルサイズを用いた試験が適用される。ある品質のロットの合格率を見積もる際には、Large-Nに加え、通常のサンプルサイズを用いた試験についての合格率を加味しないと、市販後に不適となるリスクを見誤ることになる。

### • 後発品について

RTRTで承認された先発品に対し、後発品がどのように試験規格を設定するかは今後の課題である。

## 結論/まとめ

規格値の設定に際しては、担保可能な品質の限度(許容限度)と現実的に対応可能な試験の厳しさとの兼ね合いで決められる。試験は厳しいほど担保できる品質はよくなるが、厳しすぎると実際の製品が適合しなかったり、コストが異常に高くなったりする。試験規格を比較検討する際には単に試験の厳しさだけではなく、消費者危険、生産者危険の両者に注意を払うことが必要である。特にRTRTにおける試験規格については生産者危険がより重要で、従来法の試験規格と生産者危険においてある程度一致しないと、出荷後の管理の面で不都合が生じる可能性がある。また、現在まで欧米で提案されているUDUのRTRTに対する判定基準はそれぞれに正規分布の仮定、生産者危険の乖離などの欠点があり、さらなる改訂が望まれることが示された。

今後、RTRTに関する議論が高まるにつれ、日本においても適切な判定基準の設定が望まれる。

### ■参考文献

- 1) Sandell, D., Vukovinsky, K., Diener, M., Hofer, J., Pazdan, J., Timmermans, J.: Development of a Content Uniformity Test Suitable for Large Sample Sizes, *Drug Inf. J.* **40**, 337-344 (2006)
- 2) PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum, J., Vukovinsky, K.E.), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES, 2009.
- 3) Holte, O., Horvat, M.: the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes, *Pharmeuropa*, **23**, 286-293 (2011)
- 4) Shen, M., Tsong, Y.: Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity, *Pharm. Forum.*, **37**(1), 2011
- 5) Hauck, W.W., DeStefano, A.J., Tyle, P., Williams, R.L.: Methods for Measuring Uniformity in USP, *Pharm. Forum.*, **38**(6), 2012

