

ことは市販後の不適合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±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 (±25.0%)	Acceptance constant (k)	C2 (±25.0%)
≥50	1.91	0	-	-
≥75	1.87	0	-	-
≥100	1.84	0	2.15	0
≥150	1.81	0	2.19	0
≥200	1.79	0	2.21	1
≥300	1.77	0	2.23	2
≥500	1.75	1	2.25	4
≥1,000	1.73	2	2.27	8
≥2,000	1.72	6	2.29	18
≥5,000	1.71	16	2.3	47
≥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 (±15.0)	C2 (±25.0%)	C1 (±15.0)	C2 (±25.0%)
≥50	1-26(0)	0	-	-
≥75	2-38(0)	0	-	-
≥100	4-51(20)	0	3	0
≥150	6	0	4	0
≥200	8	0	6	1
≥300	13	0	8	2
≥500	23	1	13	4
≥1,000	47	2	25	8
≥2,000	95	6	47	18
≥5,000	239	16	112	47
≥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³⁾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⁴⁾。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

消費者危険レベルのcoverageを約80%と設定しているが、FDAのPTOSTI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⁵⁾、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

