

PATとは何か — 品質を廻るパラダイムの変遷

日本薬剤学会主催 「PATに関する実習講習会」

Sep. 18, 2013

国立医薬品食品衛生研究所 香取典子



プロセス解析工学(工程解析システム)(PAT):

最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。

- リアルタイムに製造中の薬品の特性(水分、含量、…)を測定する。
- 方法:近赤外(NIR)、ラマン分光、テラヘルツを用いる分析法

えっ、まだ
やってない
の？



本日のトピック

- ◎ ICH QトリオとPATに至るパラダイムの転換
 - ・ ICHについて
 - ・ 品質の新しいパラダイム
 - ・ PATを取り巻く新しいパラダイム
 - ・ QbDと品質試験
- ◎ PATを用いたRTRTと規格試験
 - ・ RTRTとは
 - ・ 局方規格とRTRT規格の比較
 - ・ 各国の提案、動向

ICHについて

ICH QトリオとPATに至るパラダイムの転換



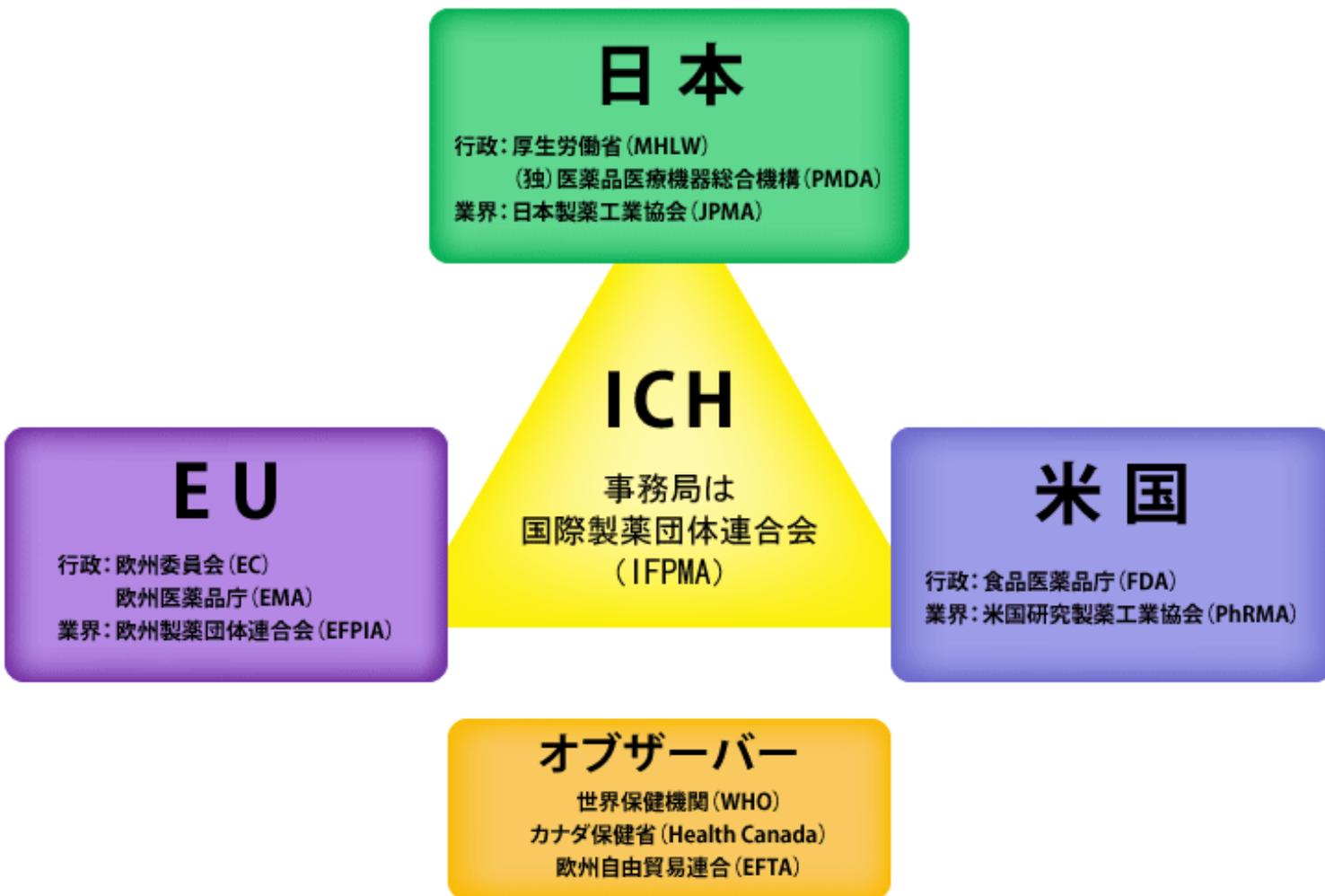
ICHとは

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議) の略称

目的 : 新薬申請の手続を標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けること

- ◎ 日、米、欧の3極で
- ◎ 規制当局 + 業界団体 + オブザーバー (WHO、他)
- ◎ 日本では新薬申請が対象 (後発やOTCは入らない)

<http://www.pmda.go.jp/ich/>



ICH 議論を行う4分野

- ◎ Quality 品質
 - ・ 品質に関するガイドライン
- ◎ Safety 安全性
 - ・ 非臨床に関するガイドライン
- ◎ Efficacy 有効性
 - ・ 臨床に関するガイドライン
- ◎ Multidisciplinary 複合領域
 - ・ 上記の複数領域にかかわるガイドライン

ICH Q(品質)のトピック一覧

記号	内容	成立
Q1	安定性試験ガイドライン	2003
Q2	分析バリデーションに関するテキスト	1997
Q3	新薬の不純物に関するガイドライン	2002
Q4	薬局方の国際調和	継続中
Q5	バイオ医薬品の試験法	2000
Q6	新薬の規格及び試験方法の設定	2001
Q7	原薬GMPのガイドライン	2001
Q8	製剤開発に関するガイドライン	2010
Q9	品質リスクマネジメントに関するガイドライン	2006
Q10	医薬品品質システムに関するガイドライン	2010
Q11	原薬開発に関するガイドライン	2012

Qトリオ
↓

ICH —現在までの実績—

● 初期ICHの品質に関するテーマ (Q1~Q7)

- 科学的／技術的ガイドラインが多くを占める：
安定性, 分析法バリデーション, 不純物, 規格及び試験方法, Q5シリーズ(生物薬品)など
- 標準化: 原薬GMP(Q7)
- 構成: コモン・テクニカル・ドキュメント(M1)

● 新しい品質のパラダイム(Qトリオ+Q11)

- Q8: 製剤開発
- Q9: 品質リスクマネジメント
- Q10: 医薬品品質システム
- Q11: 原薬の開発と製造(化学物質／生物起源由来物質)



品質の新しいパラダイム

ICH QトリオとPATに至るパラダイムの転換



品質：新しいパラダイム

主なメッセージ

科学はもはや孤立した存在ではなく、

製品／工程のライフサイクルにわたって、

品質マネジメントシステムの中に生きている

技術 = 科学？

パラダイムとは

◎paradigm

- ・【名詞】 理論的枠組み、模範、範例

◎paradigm shift

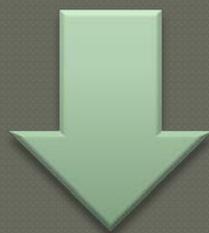
- ・ 考え方や方法などが、従来のものから別のものに置き換えられる重大な変化。

医薬品の製造現場における新しい概念

Q-トリオがICHトピックとして採用された経緯

FDAの提案による

「21世紀の医薬品 cGMP: Risk-Based Approach」
「リスク管理と科学を取り入れた、製品ライフサイクル
全体に適用可能な調和された品質システム」



ICH Q-トリオ カイトライン
(2003年7月のICHフレッセル会議)

ICH Q8, Q9およびQ10の特徴

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT
Q8(R2)

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY RISK MANAGEMENT
Q9

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM
Q10

Current Step 4 version
dated 4 June 2008

- ハイレベルの指針（指示をするものではない）
- 科学および**リスク**に基づく
- 系統的なアプローチを推進
- 製品の**ライフサイクル**全体にわたって適用可能
- 接続し医薬品の品質を向上させることを意図

ICH Q8, Q9およびQ10の連接

製剤処方開発段階:

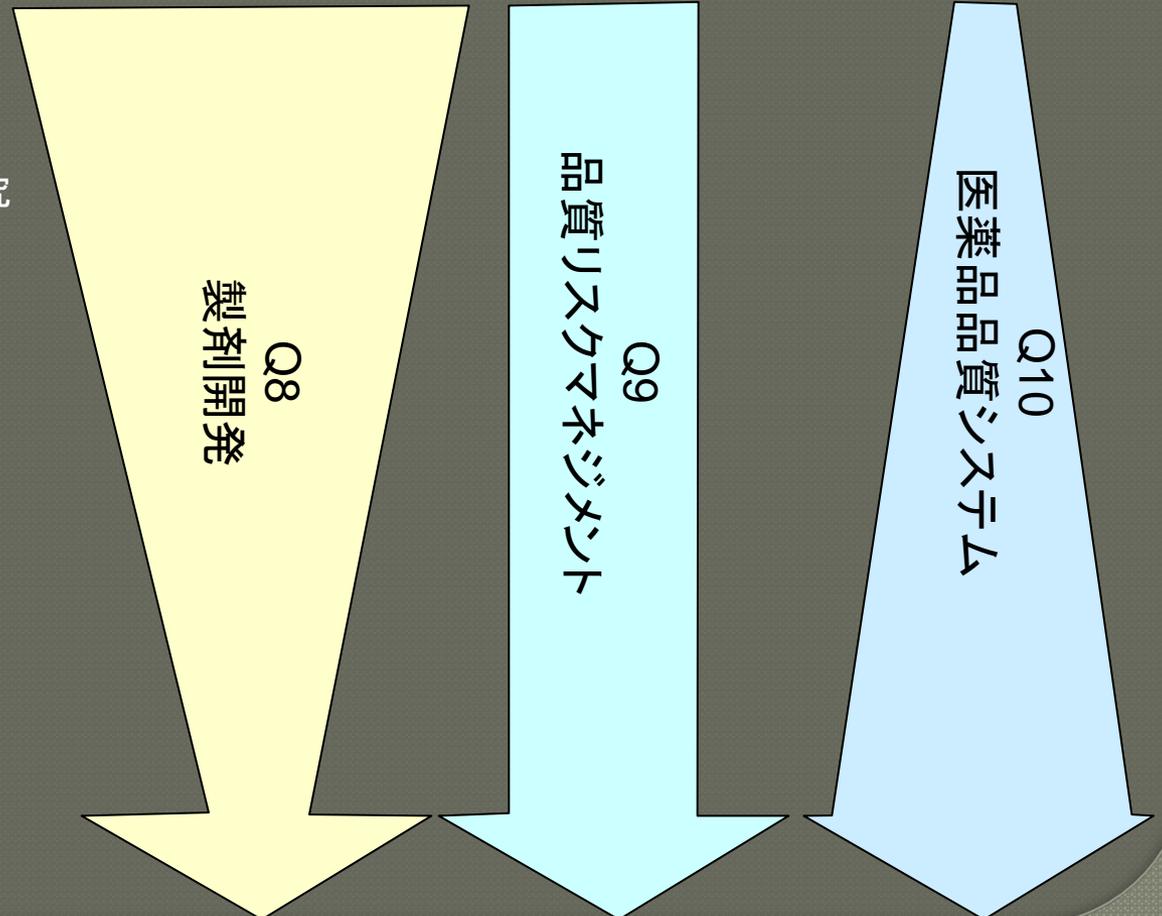
- QTPPの定義
- プレフォーミュレーション研究
- 処方のスクリーニング
- 最適化と選択

製造工程開発段階:

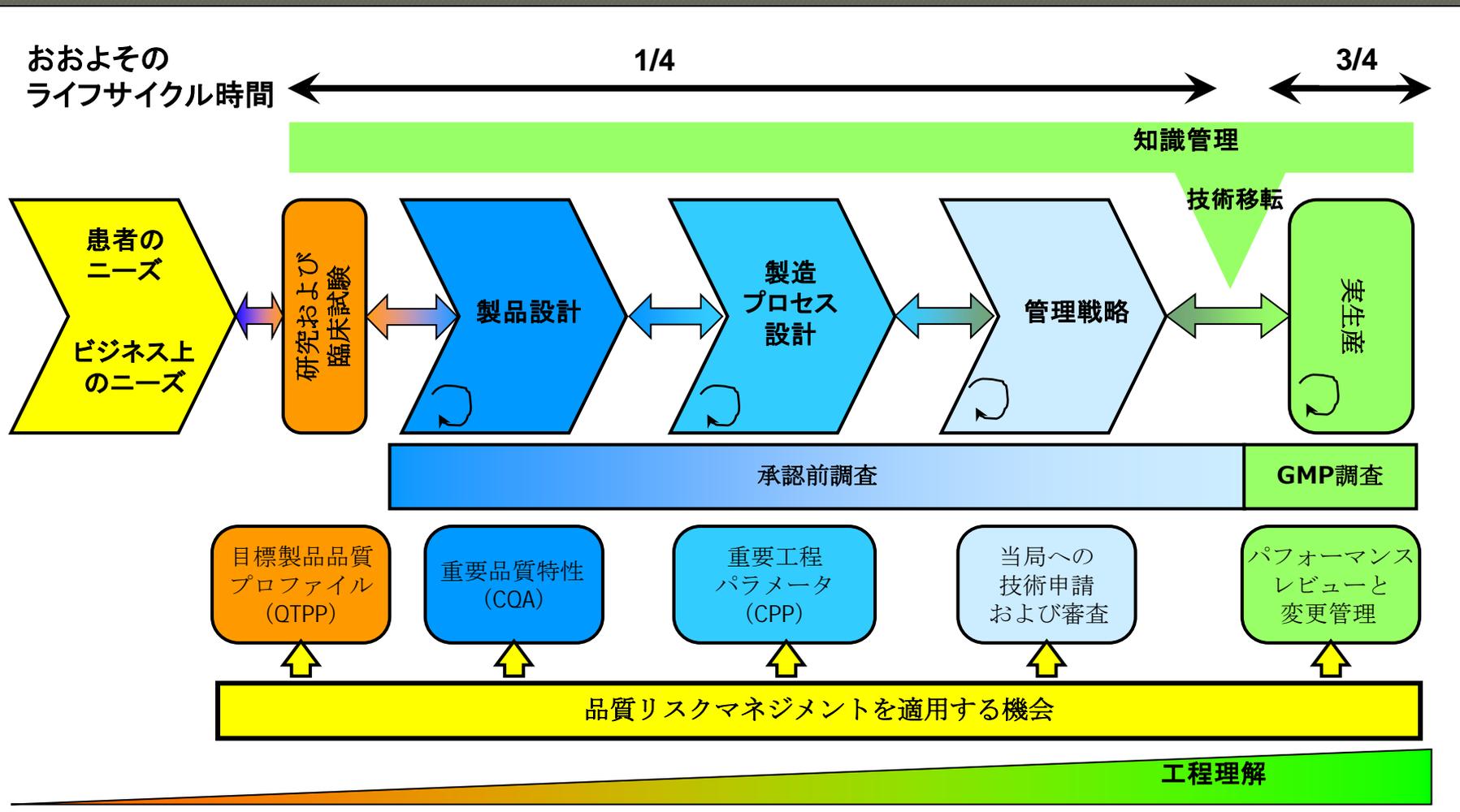
- 工程のスクリーニング
- ラボスケール開発
- スケールアップ研究

商業生産段階:

- 実生産スケールでの製造
- バッチリリース
- 継続的な確認と改善



製品ライフサイクルにおける品質リスクマネジメント (QRM)



ICH Q9 リスク管理と管理戦略の実際

◎ リスクアセスメントの実施

- ・ リスクは重大性、発生確率、(検出性)を点数で評価
- ・ 予想されるリスクについての詳しい解析

◎ 管理戦略

- ・ リスクの低減策を講じる
- ・ 対策後のリスクアセスメントの再実施
- ・ 定期的にはリスクのチェックを行う

ICH Q9 リスク管理と管理戦略の実際

- 初期リスク評価 -

品質特性	原薬粒子径	添加剤の種類	水分管理	混合	滑沢剤	打錠	コーティング	包装
in vivo 挙動	H	M	L	L	M	M	L	L
溶出性	H	H	L	L	H	M	L	L
定量	L	L	M	M	L	L	L	L
分解	L	L	H	L	L	L	L	L
含量均一性	M	L	L	M	M	L	L	L
外観	L	M	L	L	M	M	M	L
摩損度	L	H	L	L	M	M	L	L
安定性-化学的	L	M	M	L	L	L	L	M
安定性-物理的	L	M	L	L	L	M	L	M

例：溶出性×添加剤のリスク = 重大性3 × 発生確率4 = High

初期リスク評価結果をもとに因子を絞ってリスク評価し、製剤処方及び製造工程を設計する。

重大性／発生確率	1	2	3	4	5
4 (回収)	M	H	H	H	H
3 (生産中止)	L	M	M	H	H
2 (逸脱)	L	L	M	M	H
1 (影響なし)	L	L	L	M	M

ICH Q9 リスク管理と管理戦略の実際 - 製造工程のリスク評価 -

リスクアセスメントの結果

管理戦略前

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
含量均一性	原薬粒子径	不均一	4	3	4	48
	賦形剤粒子径	不均一	1	1	4	4
	混合バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
	混合時間	不均一	4	4	3	48
	滑沢剤混合時間	不均一	3	4	3	36
	移送方法	不均一	4	4	2	32
	フィーダー方式	不均一	4	4	2	32
	フィーダー回転数 (DPの場合)	不均一	3	4	3	36
	打錠速度	不均一	3	4	3	36
	打錠圧 (質量制御)	不均一	4	5	2	40
含量	打錠圧 (質量制御)	含量変動	4	5	2	40



リスク対策： PATで混合時間を最適化、...

管理戦略後

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
含量均一性	原薬粒子径	不均一	4	1	1	4
	賦形剤粒子径	不均一	1	1	4	4
	混合バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
	混合時間	不均一	4	2	2	16
	滑沢剤混合時間	不均一	3	2	2	12
	移送方法	不均一	4	2	2	16
	フィーダー方式	不均一	4	2	2	16
	フィーダー回転数 (DPの場合)	不均一	3	2	2	12
	打錠速度	不均一	3	2	2	12
	打錠圧 (質量制御)	不均一	4	2	2	16
含量	打錠圧 (質量制御)	含量変動	4	2	2	16

身近な例 — 結婚生活の管理戦略

夫婦ともフルタイム勤務の場合

品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	リスク優先度
夫婦の満足度	家事の分担	疲労	3	4	H
	愛情表現	不和	4	2	H
	財政状況	生活状況の悪化	3	2	M

管理戦略

- 家事の分担
→ 役割分担を明確にし分担表を作成。
- 愛情表現
→ 結婚記念日にデートを企画。
- 財政状況
→ 定期預金を始める。

リスク優先度

重大性/発生確率	1	2	3	4	5
4 (離婚)	M	M	H	H	H
3 (別居)	L	M	M	H	H
2 (喧嘩)	L	L	M	M	H
1 (不機嫌)	L	L	L	M	M



品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	リスク優先度
夫婦の満足度	家事の分担	疲労	3	2	M
	愛情表現	不和	4	1	M
	財政状況	生活状況の悪化	3	1	L

PATを取り巻く新しいパラダイム

ICH QトリオとPATに至るパラダイムの転換



Q8(R2) – 製剤開発

- 科学とリスクに基づくアプローチ。
- 製品品質をより確実に保証し、製造における効率性と弾力的な取り組みを実現。
 - 従来からの開発アプローチ (Minimum Approach)
 - より進んだ開発アプローチ (Enhanced Approach)
- Quality by Design (QbD), デザインスペース (DS)、プロセス解析工学 (PAT) などの新しい概念、技術を取り入れた。

プロセス解析工学(工程解析システム)(PAT):

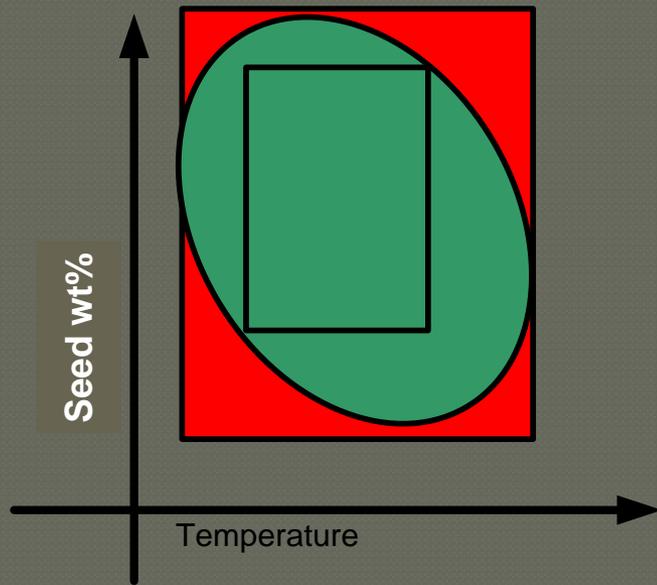
最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。

- リアルタイムに製造中の薬品の特性(水分、含量、…)を測定する。
- 方法:近赤外(NIR)、ラマン分光、テラヘルツを用いる分析法

えっ、まだやってないの？



ICH Q8 - デザインスペース



- 楕円形＝数式で表されるデザインスペース全体
- 長方形は範囲を表す
 シンプルだがデザインスペースの一部が利用されていない
 楕円形内の他の長方形を使用可能
- ビジネス上の要因を考慮して、上記のオプションからの的確な選択を行うことができる

四角形(大)は実験計画法(DOE)で試験した範囲を表す

赤い部分 不適合操作範囲を表す

緑の部分 適合操作範囲を表す

- 当事例研究の目的のため、範囲に基づいた許容可能なデザインスペースを選択した

ICH Q8 製剤開発

分類	Q8の呼び方	製剤開発	リスク管理	品質保証
今までの方法	最小限の手法 (minimum approach)	経験的	対症的	経験に基づいた製造、試験により品質を保証
新しい方法	より進んだQbD手法 (enhanced approach)	科学的	予防的	実験計画法(DoE)や多変量解析などの統計学や最先端の分析技術の上に立って品質を保証



クオリティ・ハイ・デザイン(QbD):

事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。
 デザインスペース(DS)の設定 □ プロセス解析工学(PAT)ツールの利用など。

ICH Q8 におけるQuality by Design の定義

事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法

Quality by Designの推奨

製剤設計に必要なProcess understanding(プロセス理解)
PAT(Process Analytical Technology)の活用

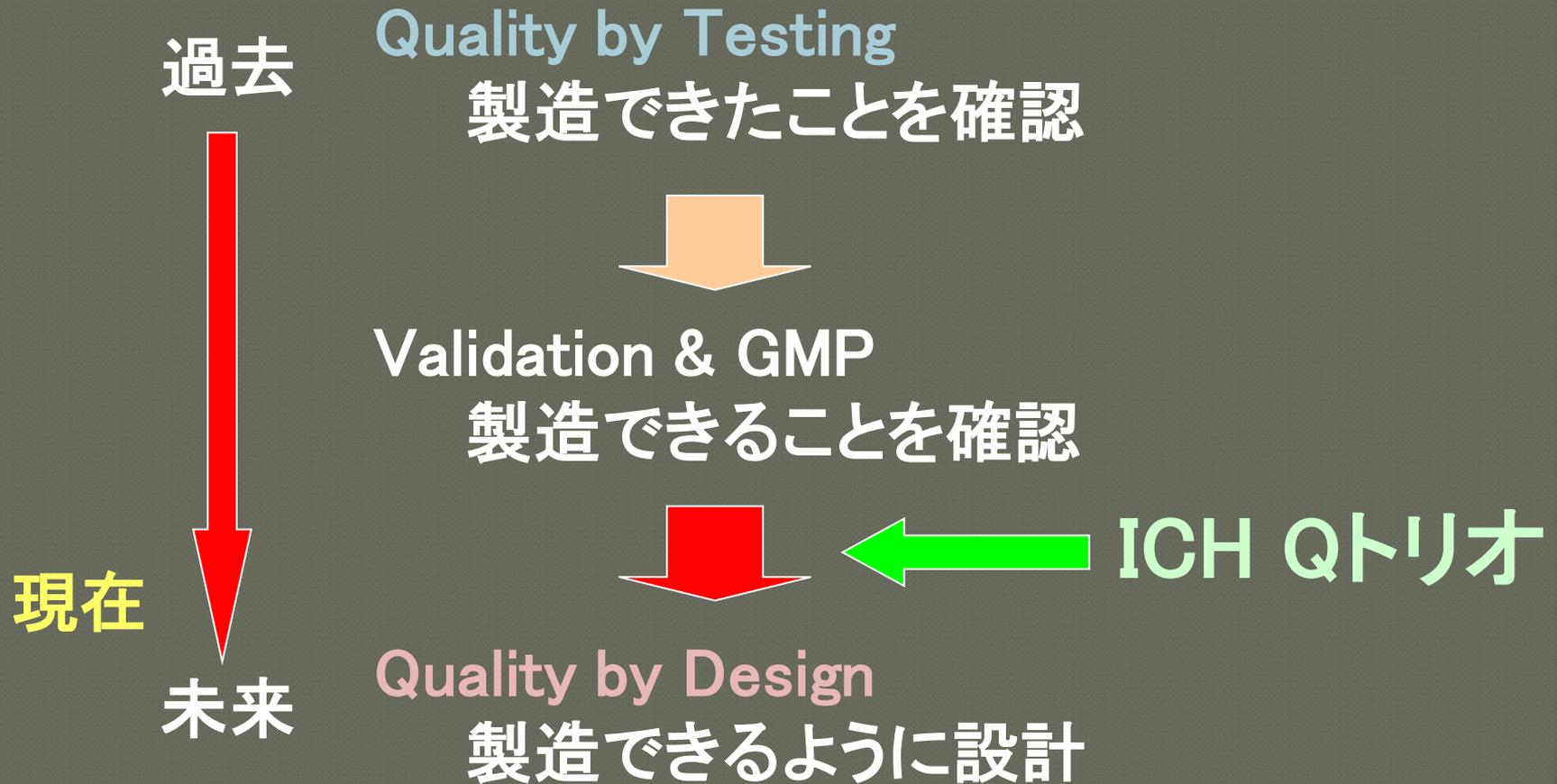


工程内で管理できれば出荷試験は不要になるのでは???



リアルタイムリリース試験(RTRT)の適用

品質管理のパラダイムシフト



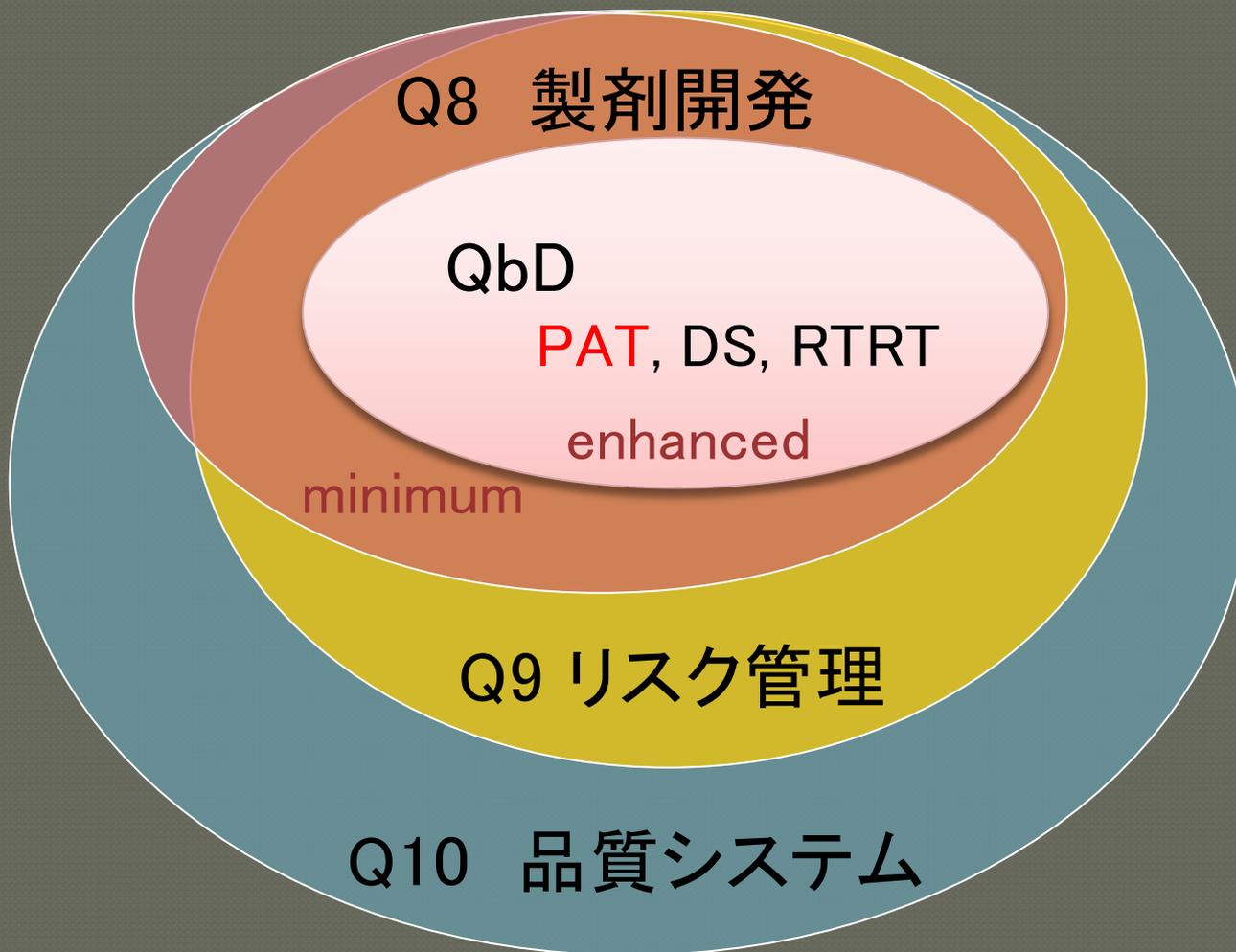
QbDの利点

- ◎ より頑健な工程
- ◎ 不適合品、歩留まりの改善
- ◎ 製品リコールの減少
- ◎ ライフサイクルを通じての継続的な品質改善



患者の利益 (よりよい品質の医薬品)
企業の利益 (信用度、コスト)

ICH Qトリオの関係性



RTRTとは

PATを用いたRTRTと規格試験





Real Time Release Testing (RTRT)

'The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls.'

ICH Q8(R2)

工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質（中間製品）特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる。

リアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing)とは

工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終試験の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる(Q8R2より)

★試験を行わないのではない

スキップテストとは異なる → 工程内でCQA等を測定、評価

◆ PAT=RTRTではない

単なる工程内試験ではない → 出荷判断が必要

■ PATを用いるとは限らない

パラメトリックリリース、デザインスペースなど

RTRT試験と規格

◆RTRTはPAT等を用いた工程管理の結果を以って出荷試験に代えることから、これらの工程管理試験法及び管理値を規格及び試験方法と同等に取り扱う必要がある

◇最終試験による管理とRTRTによる管理について整理が必要

- RTRTを採用しても**最終試験(規格)**は設定しておくべき
安定性試験、代替試験等として必要
- RTRTにおける不適合、不具合による最終試験への**安易な切り替えの禁止**
 - 原因の調査及び究明が必要
 - Decision Tree の採用
- これまでに無かった**特殊な試験法**に対応する必要
 - NIR等によるPAT

NIRをRTRTに用いる場合についての 必要項目

- ◎ 規格及び試験方法

試験条件、測定方法(スキャン範囲、測定回数、分解能)、
機器(光源、検出器)、スペクトル前処理条件、解析法

- ◎ システム適合性(システムの性能)

- ◎ キャリブレーション及びバリデーション手法

- ◎ 定期再バリデーション

- ◎ ・代替試験法の規格及び試験方法



RTRTに用いるNIRについての記載例 (サクラ錠Mock)

【規格及び試験方法】

【試験名】：製剤均一性 (RTRT)

【規格及び試験方法】

本試験はリアルタイムリリース試験として実施し、**出荷規格とする。**

<第一工程>混合工程における混合均一性及び<第三工程>打錠工程での錠剤質量が工程管理値に適合する。なお、<第一工程>混合工程における混合均一性は以下の試験法による。

稼動している混合機の外側より、**ホウ珪酸ガラス製板ガラスを通して拡散反射型プローブを用いた近赤外吸収スペクトル測定法により試験を行い、連続した6時点の定量値の相対標準偏差により測定する。**

試験条件

測定方法	拡散反射法
光源	High energy air cooled NIR source
検出器	高感度InGaAs 検出器
スキャン範囲	7500~4000cm ⁻¹
スキャン回数	16回
分解能	8cm ⁻¹
スペクトル前処理条件	MSC (Multiplicative Scatter Correction)
解析法	PLS (Partial Least Squares)

システム適合性

システムの性能

対照評価法により主薬配合量が約100%であることが確認された混合末を用い含量を測定するとき、表示量に対し98.0~102.0%である。

本試験では以下のキャリブレーション及びバリデーションを実施し、必要に応じ定期再バリデーションを実施した検量線を用いる。



RTRTに用いるNIRについての記載例 (サクラ錠Mock) 続き

◎ キャリブレーション

主薬の配合量を表示量に対して70～130%の範囲内で調製した同一添加剤配合比の混合末を少なくとも5含量用いる。スペクトル前処理にはMSC, 解析法はPLSを用いて検量線を作成する。

◎ バリデーション

得られた検量線は実生産を反映した製造ロットを用いバリデートする。

◎ 定期再バリデーション

適切に決められた期間ごとに実製造ロットを用い検量線のバリデーションを行う。

◎ システム適合性

キャリブレーション及びバリデーションに用いる対照評価法は【規格及び試験方法】の定量法(RTRT)のHPLC法を準用する。



RTRTに用いるNIRについての記載例 (サクラ錠Mock) 続き

◎ 代替試験の記載例

【規格及び試験方法】

【試験名】：製剤均一性

【規格及び試験方法】

本試験は、リアルタイムリリース試験である製剤均一性 (RTRT) により代替可能であり、**出荷時には実施しない。**

製造方法を変更した際は、各工程管理手法の検証が終了するまで、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。また、RTRが適用できない場合で、リスク評価結果において本品の品質に影響を及ぼさないことが確認できたとき、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、アセトニトリル/水混液 (1:1) 50 mLを加えて崩壊するまで振り混ぜ、10分間超音波を照射し、アセトニトリル/水混液 (1:1) を加えて正確に100 mLとする。この液を、孔径0.45 μ mのメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にアモキノール標準品約X.XX gを精密に量り、アセトニトリル/水混液 (1:1) を加えて溶かし、正確にV mLとする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液 (1:1) を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、アセトニトリル/水混液 (1:1) を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長284 nmにおける吸光度AT及びASを測定する。

含量均一性試験(デシジョンツリー)

RTRを満たす諸条件の確認
(前工程迄で問題が発生していないか)

↓ Yes

混合工程での混合末の均一性

NIR法: 平均値=対表示率2%以内
RSD: 3%未満

↓ No

HPLC法: 平均値=対表示率2%以内
RSD: 3%未満

HPLC法の適用は、NIR法による適正なモニタリングが実施できなかった場合に限る。

Yes

打錠工程の打錠圧管理 (AWC)

重量換算値: 97~103 mg
RSD: 2%未満

Yes

リスク評価

RTRを適用するための諸条件の確認
(1) 製造管理: 装置、排除錠剤数等
(2) RTR: 測定装置等

Yes

RTRの適用

No

リスク評価結果

品質に影響を及ぼす

Yes

不適

No

品質試験の実施

Yes

適

局方規格とRTRT規格の比較

PATを用いたRTRTと規格試験



局方規格とRTRt規格の比較

Item	Pharmacopoeia	RTRt
Sample size	Small (≤ 30)	Large (≥ 100) Large-N
Batch Distribution	Unknown	Known
Nature of Drug (pharmacological or pharmaceutical)	Not considered	Considered

PATとUDU (Uniformity of Dosage Units)

- ICHで調和されたJP, USP, EPの製剤均一性(UDU)の薬局方収載規格は、サンプルサイズとして1段階目 $n=10$, 2段階目 $n=30(10+20)$ 投与単位を基本とした2段階試験
- 適否の判定は、含量の平均と標準偏差から判定値を計算し、判定値が限度を超えない場合を適合とする計量試験と、限度値を外れる投与単位の数で判定する計数試験の組合せ



- PAT導入時問題となるのは計数試験で、ICH調和案では表示量から25%を超える偏差を示した投与単位が1個でもあると不適(**ZTC: Zero Tolerance Criteria**)となる
- サンプルサイズの大きいPATでは1回の試験でこの外れ値を示す言わば不良品が出現する確率は、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



ICHで調和された薬局方の製剤均一性 (UDU: Uniformity of Dosage Units)規格

JP16 6.02 製剤均一性試験法

判定基準

計量試験 (parametric) :

$$\begin{aligned} \text{判定値} &= \\ \text{判定係数: } & \left| M - \bar{X} \right| + ks \quad (n=10) \text{ step 1} \\ & k = 2.0 \quad (n=30) \text{ step 2} \end{aligned}$$

計数試験 (nonparametric) :

$$c2 \text{ (許容個数)} = \boxed{0} \text{ (}\pm 25\% \text{、} n=30 \text{) step 2}$$

ZTC : Zero Tolerance Criteria

PQRIワークショップにおける議論

「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」

米国製品品質研究所 (PQRI) 主催、FDA、AAPS共催 (Sep. 2011)

議論の要点

- RTRTへの適用の際もっとも問題になるのはZTC (Zero Tolerance Criteria) である。サンプルサイズが大きくなれば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。
- 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、真の目的はoutlierの存在比率を見積もることであり、単純に正規性の検定を行うことは意味がない。(含量のばらつきが小さい場合には、検定を行うと非正規と判定されやすくなる)
- 出荷後の管理 - 市販後の収去試験等では通常のサンプルサイズを用いるので、この場合の合格率を考慮しないと市販後に不適となるリスクが大きくなる。
- 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。

各国の提案、動向

PATを用いたRTRTと規格試験



米国PhRMAの提案した2つの判定法

Large-N(2006)とModified Large-N(2009)

含量の偏差が±15%を超えるサンプルの数を規定する。

ZTCを避ける

Table 1. Acceptance Values For the Large-N and Modified Large-N Tests ($\pm 15\%$)

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

Modified Large-Nの設定根拠：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。

Large-N and Modified Large-NのOC曲線

Large-N

Modified Large-N

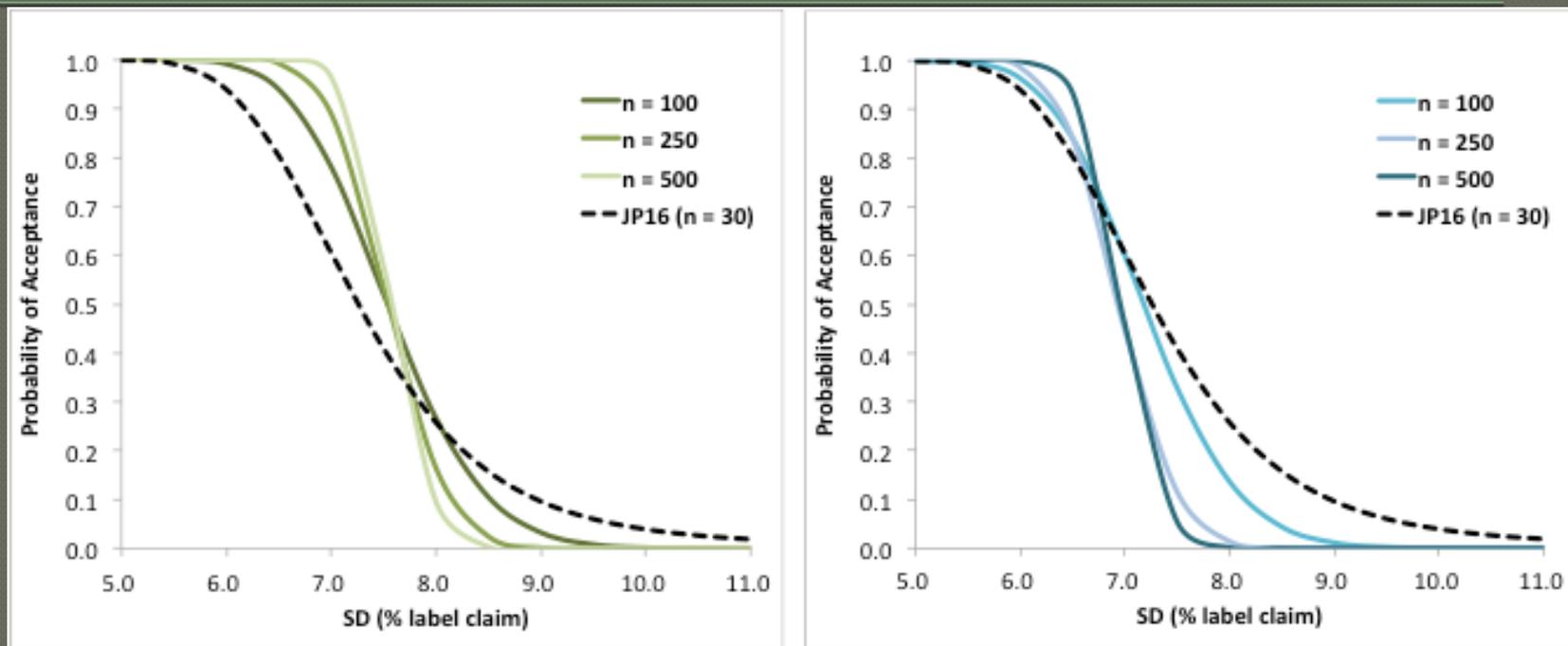


Fig. 2 OC curves of UDU tests recommended by PhRMA

- Large-Nでは消費者危険レベルが通常のN(JP16)とほぼ一致
- Modified Large-Nでは生産者危険レベルが通常のN(JP16)とほぼ一致
- 市販後の収去試験などでは通常のN(JP16)で試験する

→ RTRtでは生産者危険レベルの一致が重要

A Typical OC Curve Showing Test Characteristics



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

- 消費者危険: 合格率が10-5%以下の品質レベル。このレベルより悪い製品が出荷される可能性は低い
- 生産者危険: 合格率が90-95%以上の品質レベル。このレベルより良い製品を生産していれば、出荷時に不適となる可能性は低い
- 限度値レベル: 合格率50%付近の品質は限度値にほぼ等しい (Specification Dependent Area)

図 2. A typical OC curve showing test characteristics

含量の偏差が±15%を超えるサンプルの数のみを規定する。



- この方法では25%を超える偏差を示す製品の割合を規定できないが、PhRMAは正規分布を仮定すれば管理可能であると述べている。
- しかし、全ての場合について正規分布を仮定することは、相応のリスクを伴う。

Search Database online | Knowledge Database



Detailed view of .

Monograph Number	20947	
English Name	Demonstration of uniformity of dosage units using large sample sizes (2.9.47.)	
French Name	Démonstration de l'uniformité des préparations unidoses à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.)	
Latin Name		
Pinyin Name		
Chinese Name		
State of Work	5	
Pharmeuropa	23.2	
Published in Supplement	7.7	
Revision in progress	No	
Chromatogram	N/A	
Additional information	N/A	
History	N/A	
Status		
Reference standards		
Trade Names	To be used in test(s)	Brand Name
CEP		



2012年3月発行

Ph.Eur.2.9.47.の内容

- Compliance with chapter *2.9.40. Uniformity of dosage units* can be demonstrated by the following procedure, when large samples (**sample size $n \geq 100$**) are evaluated. Application of this chapter does not constitute a mandatory requirement. It presents two alternative tests (**Alternative I and Alternative II**). Fulfilling the requirements of either of the two alternatives is considered as evidence that the medicinal product tested complies with general chapter 2.9.40.. The two alternatives are considered equivalent in their demonstration of compliance with general chapter 2.9.40..

EP/EDQM Proposal: **Alternative 1** の新旧比較

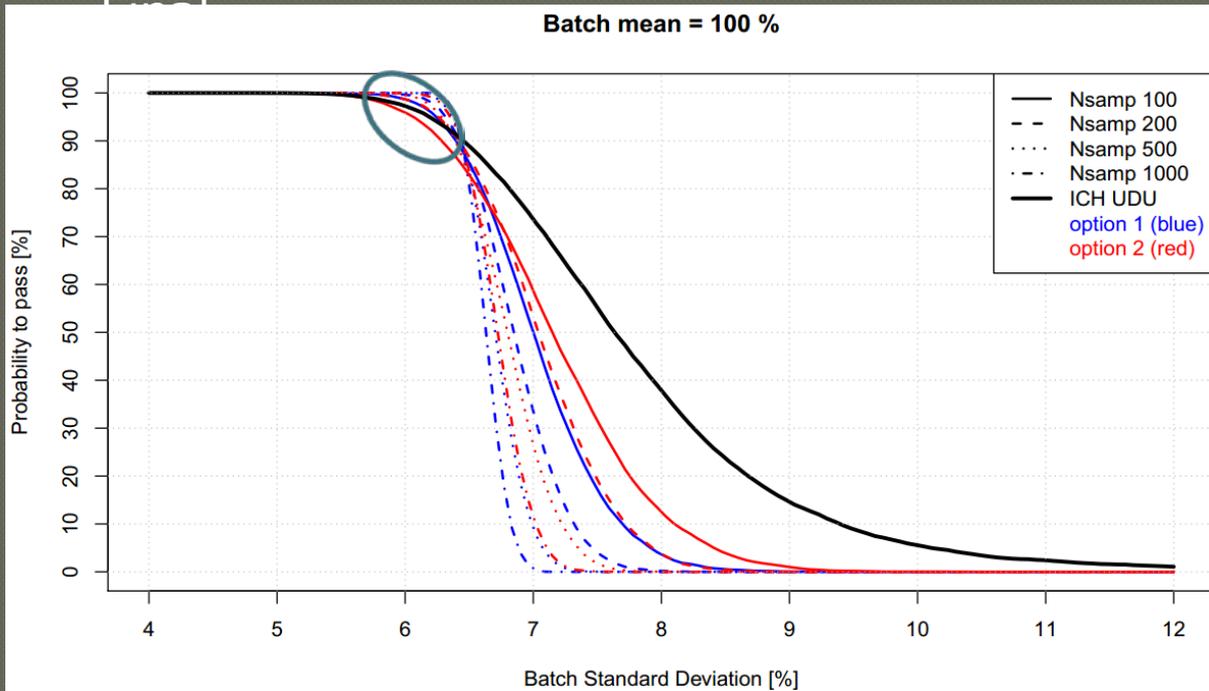
Sample size (n)	Draft		Final	
	Acceptance constant (k)	C2 ($\pm 25.0\%$)	Acceptance constant (k)	C2 ($\pm 25.0\%$)
≥ 50	1.91	0	-	-
≥ 75	1.87	0	-	-
≥ 100	1.84	0	2.15	0
≥ 150	1.81	0	2.19	0
≥ 200	1.79	0	2.21	1
≥ 300	1.77	0	2.23	2
≥ 500	1.75	1	2.25	4
≥ 1000	1.73	2	2.27	8
≥ 2000	1.72	6	2.29	18
≥ 5000	1.71	16	2.3	47
≥ 10000	1.7	34	2.31	94

Alternative 1 : kとC2で判定する

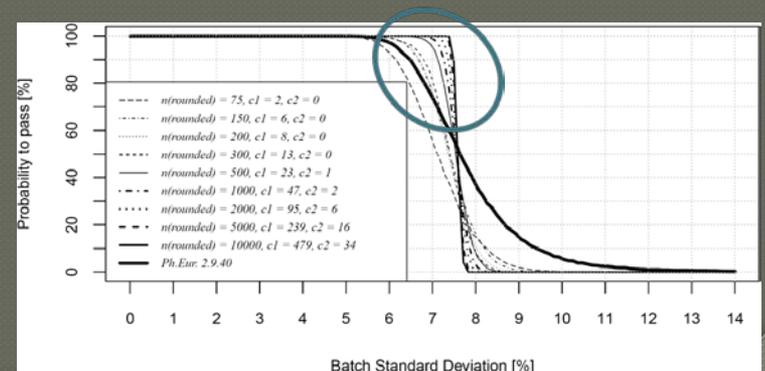
Sample size (n)	Draft		Final	
	C1 ($\pm 15.0\%$)	C2 ($\pm 25.0\%$)	C1 ($\pm 15.0\%$)	C2 ($\pm 25.0\%$)
≥ 50	1 - 2 (≥ 60)	0	-	-
≥ 75	2 - 3 (≥ 80)	0	-	-
≥ 100	4 - 5 (≥ 120)	0	3	0
≥ 150	6	0	4	0
≥ 200	8	0	6	1
≥ 300	13	0	8	2
≥ 500	23	1	13	4
≥ 1000	47	2	25	8
≥ 2000	95	6	47	18
≥ 5000	239	16	112	47

Alternative 2 : C1とC2で判定する

2.9.47.のOC曲線新旧比較

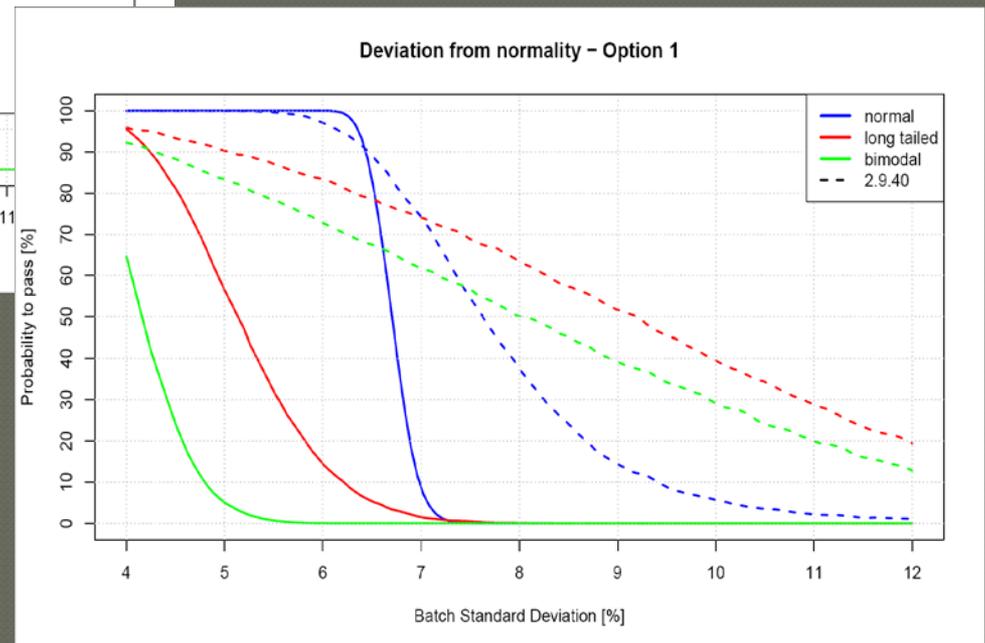
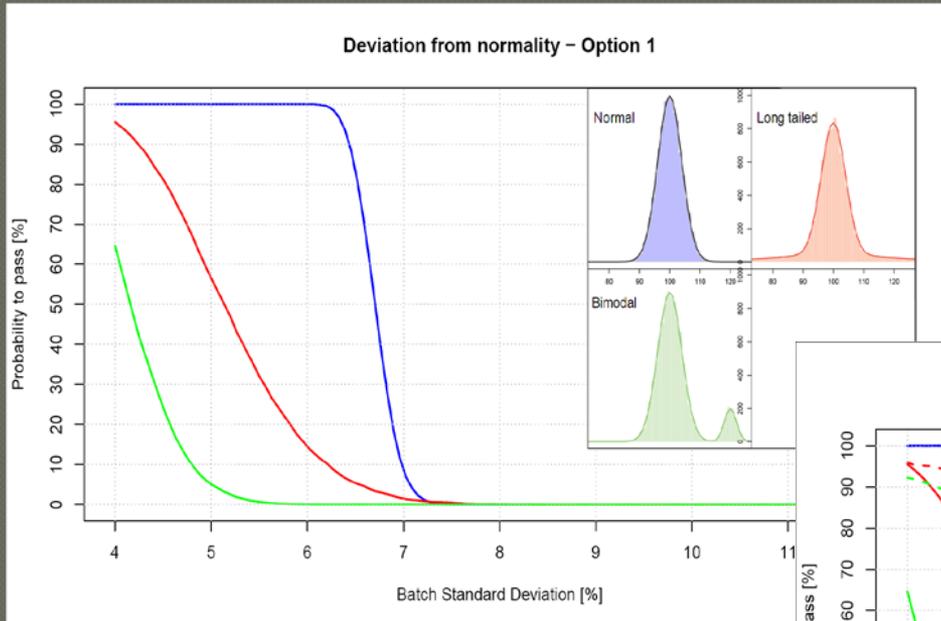


Draft



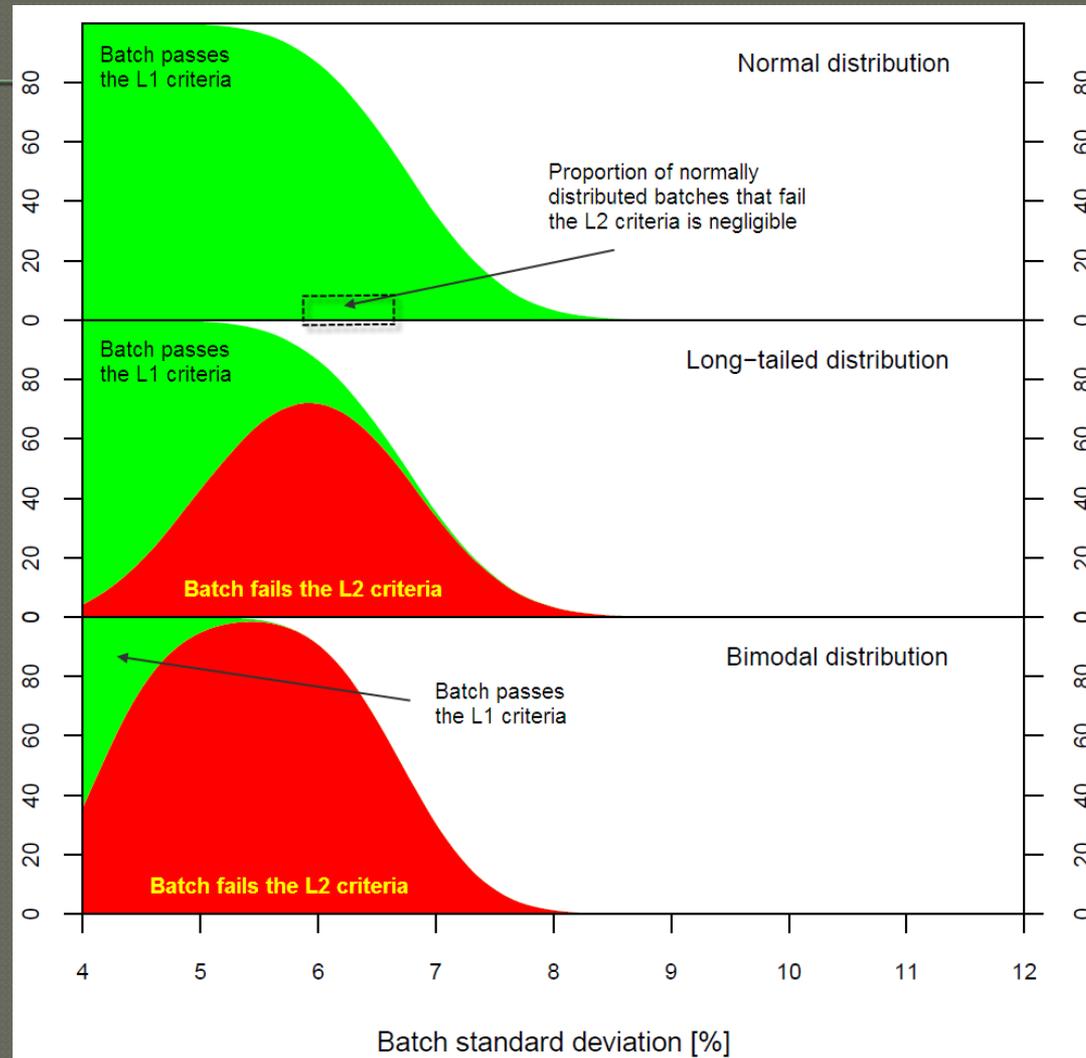
非正規分布の影響

Ph.Eur.2.9.47. Alternative 1



For a sample size $n = 500$, the probability to pass the criteria of Alternative 1 for long-tailed and bimodal batches, respectively, is compared with the OC curve for the normal distributed batch.

Effect of bimodal- and the long-tailed distributions



The figure illustrates whether the different simulated batches are rejected based on the general ($k/ c1$) criteria, or the additional criteria for largely deviating units ($c2$). It is apparent that the bimodal- and the long-tailed distributions are disclosed primarily by the $c2$ criterion.

Ph.Eur.2.9.47.のまとめ

1. 通常のUDU試験と生産者危険にあまり差がないので、RTRtと市販後の収去試験で試験に不合格になるリスクは少ない。
2. Alternative 1のパラメトリック試験では、nが大きくなるほど標準偏差の限度値が厳しくなる。
3. Alternative IIはIと全く同じ検査特性を有しており、計数試験のため導入が容易。

FDA (Yi Tsong) の提案するUDU試験

- Parametric Two-sided Tolerance Interval (PTSTI)

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出来ないので、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。coverageを87.5%と高く設定。

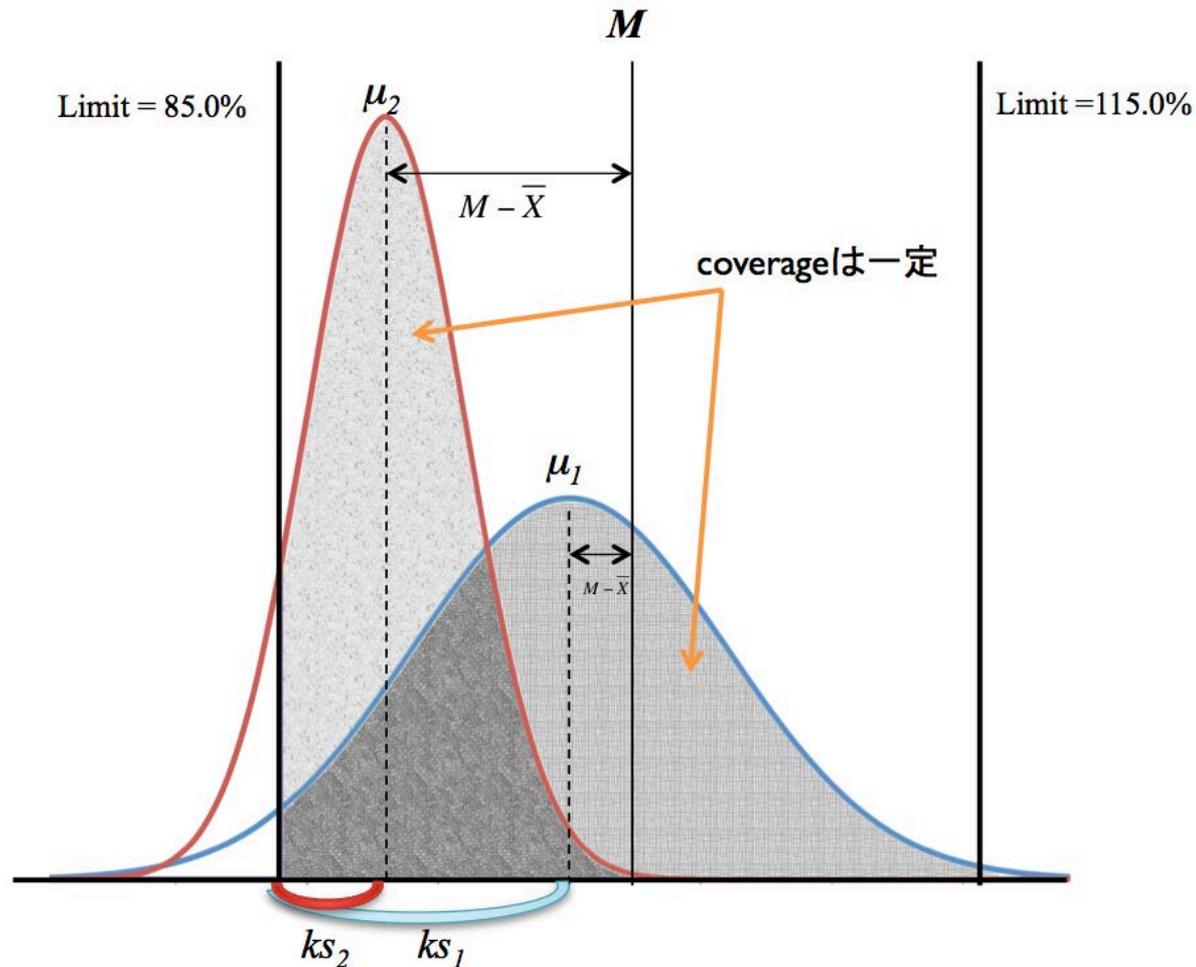
 - ・ 調和UDU; 1回目 $k=2.4$ 、2回目 $k=2.0$
 - ・ PTSTI; 1回目 $k=2.99$ 、2回目 $k=2.06$
- Parametric Two One-sided Tolerance Intervals (PTOSTI)

調和UDU試験法(JP16)の計量試験と基本的には同じ理論(片側許容限界規格)を背景にしている。coverageを93.75%と高く設定している。(調和UDUはcoverageは約80%で設定)

 - ・ 調和UDU; 1回目 $k=2.4$ 、2回目 $k=2.0$
 - ・ PTOSTI; 1回目 $k=3.12$ 、2回目 $k=2.16$
- いずれの場合も計数試験(ZTC)は用いない
coverage: 試験にパスしたロットの中で85-115%内の製剤の占める割合。(危険率 $\leq 5\%$)

Coverage

$$|M - \bar{X}| + ks \leq 15.0$$



Methods for Measuring Uniformity in *USP*

(*STIMULI TO THE REVISION PROCESS*)

Hauck W. W., DeStefano A. J., Tyle p., Williams R. L. Methods for Measuring Uniformity in USP. Pharmacopeial Forum. 2012; 38(6).

- ◎ **Six questions,**

1. Does the result apply to the sample or the batch?
2. What is meant by **Uniformity**?
3. Should we assess within- or between-unit uniformity for multi-dose containers?
4. Should the uniformity test be by value or by attribute?
5. Should a zero-tolerance criterion be included?
6. How many stages (tiers)?

- ◎ USP is considering creating two new above-1000 (i.e., for information only) general chapters.

1. The first chapter would address how to set batch release specifications to ensure a high probability of meeting a *USP* uniformity standard when tested.
2. The second chapter would present methods for testing uniformity in **large sample sizes.**

日本薬局方は？

日本薬局方・製法問題小委員会

◎メンバー

- ・ 座長：川西 徹
- ・ 化学薬品委員会、生物薬品委員会、生薬等委員会、医薬品添加物委員会、製剤委員会、理化学試験法委員会からの代表者

◎日程

第1回 2/28、 第2回 3/19、……

日本薬局方・製法問題に関する小委員会

◎ 目的

- ・ 日本薬局方は医薬品の規格基準書であり、一般試験法にしたがって医薬品各条の規格試験を行い、規格値を満足すれば、我が国では医薬品として認められることとなっている。
- ・ 製法の異なる医薬品の規格設定を行うに際して、現行日局の収載ルールは硬直的すぎるという指摘がある。
 - 原薬 → 製造方法が異なれば不純物は異なる場合がある。
 - 製剤 → 添加剤が異なれば、試験法も異なる場合がある。
- ・ 医薬品の品質管理の方策として、最終規格試験に代わって工程管理による一定性確保がされる製品が増えている。
- ・ そこで総合委員会に「製法問題検討小委」を設置し、製法の異なる日局医薬品に関して、合理的品質管理が可能となるような各条規格設定ルールを含めた日局ルールの改正を検討する。

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 Information Journal* 2006, 40, 337-344
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. *Pharmaeuropal* 2011, 23, 286-293.
4. Shen M, Tsong Y. Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity. *Pharmacopeial Forum*. 2011; 37(1).
5. Hauck W. W., DeStefano A. J., Tyle p., Williams R. L. Methods for Measuring Uniformity in USP. *Pharmacopeial Forum*. 2012; 38(6).
6. 香取典子、薬局方の試験規格をPAT、RTRTへ適用する場合の諸問題 –PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について、*Pharm Tech Japan* 29(1) 7-10 (2013)

ご静聴ありがとうございました



Backup



通知等(Qトリオ)

● Q8r2

- ・ 薬食審査発第 0628 第 1 号 平成 22 年 6 月 28 日 審査管理課長
- ・ 製剤開発に関するガイドラインの改定について

● Qトリオ Q&A

- ・ 事務連絡 平成 22 年 9 月 17 日 審査管理課・監麻課
- ・ 「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について

● Qトリオ Q&A追加

- ・ 事務連絡 平成 23 年 8 月 29 日 審査管理課・監麻課
- ・ 「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)の追加について

● Q - IWG PtC

- ・ 事務連絡 平成25年 2月 1日 審査管理課・監麻課
- ・ ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」の改定について

品質レベルに対してバッチの受け入れ確率をプロットする

- ・ 優秀なバッチを不合格する確率（生産者危険：Producer's Risk）
- ・ 粗悪なバッチを出荷する確率（消費者危険：Consumer's Risk）

N = batch size バッチサイズ

n = sample size サンプルサイズ

c = critical acceptance number
合格判定個数

AQL = Acceptable Quality Level
合格品質水準

LQL = Limiting Quality Level
限界品質水準

曲線勾配の傾きが識別能力を示している

