

USP 最新情報 -稼働性能確認試験の新しい判定基準-

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

2010 年 4 月より、溶出試験器の稼働性能確認試験基準が大きく変更されました。

大きな変更点としては、

- ・サリチル酸標準錠剤の廃止
- ・PVT の判定方法の変更

上記の 2 点となります。

そこで 2010 年 4 月にセミナーにて弊社が発表させていただきました、資料を掲載させていただきます。

詳細に関しては、電話およびホームページよりお問い合わせ下さい。

富山産業株式会社

TEL06-6371-2637 FAX06-6372-0843

<http://www.toyamas.co.jp/>

USP最新情報

—稼働性能確認試験の新しい判定基準—

溶出試験セミナー

2010年4月14日 東京 4月16日 大阪

富山産業株式会社

PVTに関するUSPの動向

- ◆ USPは、溶出試験の稼働性能確認試験(Performance Verification Test, PVT)の内容を大きく変更
- ◆ サリチル酸標準錠剤を2009年12月1日付で廃止
プレドニゾン錠剤、マレイン酸クロルフェニラミン錠剤は継続
 - プレドニゾン錠剤との二重試験を解消し、負担を軽減
- ◆ PVTの判定方法を変更
 - ① 試験回数を二度に増加
 - ② その溶出率の平均と変動係数に許容範囲
 - ISO 5725-6(JIS Z 8402-6)に準拠

判定基準の推移(1)

- ◆ 導入当初は、共同実験の総平均(m)を参照値とし
確率 $(1-\alpha)95\%$ の(室間)再現許容差として定義

$$m + Z_{(0.025)} SD_R \leq X_i \leq m + Z_{(0.975)} SD_R$$

SD_R : 再現標準偏差

$Z_{(0.025)}$ 、 $Z_{(0.975)}$: 標準正規分布の分位点

$$(Z_{(0.025)} = -1.96, Z_{(0.975)} = 1.96)$$

- ◆ この許容範囲に $n=6$ のすべての試験結果(溶出率)が含まれることで適合とした

判定基準の推移(2)

- ◆ その後、
溶出率を対数正規分布に従う確率変数と仮定
確率 $(1-\alpha)$ 99%の再現許容差に拡大※

$$e^{(\mu + Z_{(0.005)}\sigma_R)} \leq x_i \leq e^{(\mu + Z_{(0.995)}\sigma_R)}$$

μ : 対数の総平均、 σ_R : 対数の再現標準偏差

$Z_{(0.005)}$ 、 $Z_{(0.995)}$: 標準正規分布の分位点

$$(Z_{(0.005)} = -2.58, Z_{(0.995)} = 2.58)$$

- ※ 確率95%では、 $n=6$ の試験結果(溶出率)のいずれかが許容範囲に入らない確率(過誤の確率)が5%を大きく上回るため

$$1 - (1-0.05)^6 = 0.26 \quad \Rightarrow \quad 1 - (1-0.01)^6 = 0.059$$

判定基準変更の背景

判定基準の現状

◆ 結果として、許容範囲がかなり広くなった

● 例えば、10 mgプレドニゾン錠剤(P0E203)

パドル法 : 30 % - 57 %

回転バスケット法 : 47 % - 82 %

◆ FDAは化学的校正に代えて厳密な機械的校正を提言

The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2
- Current Good Manufacturing Practice (CGMP) ,
January 2010

判定基準の統計的解釈(1)

- ◆ そもそも、ある装置での試験結果の分布の尺度は再現分散ではない
- ◆ 試験結果は室間分散(σ_L^2)に従ってかたより、併行分散(σ_r^2)に応じてばらつく

$$x = \mu + B + e$$

B : 併行条件下でのかたよりの試験室成分(同じ装置では一定)

e : 併行条件下での偶然誤差

$$V(e) = \sigma_r^2$$

$$V(B) = \sigma_L^2 = \sigma_R^2 - \sigma_r^2$$

判定基準の統計的解釈(2)

- ◆ ある装置での溶出率の対数の平均の分散は、

$$\sigma_m^2 = \sigma_L^2 + \frac{\sigma_r^2}{n} = \sigma_R^2 - \sigma_r^2 \frac{(n-1)}{n}$$

- ◆ ある装置での溶出率の対数の分散は、

$$\sigma_x^2 = \sigma_r^2$$

- ◆ したがって、試験結果の判定基準は平均と標準偏差(変動係数)のそれぞれに設けるのが妥当

試験方法(単段階)

◆ 単段階試験 (Single-Stage Test)

試験を二度繰り返して実施

● 検出力を上げるため

◆ 溶出率の幾何平均 (GM) を算出

$$GM = e^{\frac{\sum \ln x_{1i} + \sum \ln x_{2i}}{2n}}$$

x_{1i} : 一度目の i 番目の結果、 x_{2i} : 二度目の i 番目の結果、 n : 連数

◆ 溶出率の変動係数 (CV) を算出

$$s_r^2 = \frac{\frac{\sum (\ln x_{1i} - \overline{\ln x_1})^2}{(n-1)} + \frac{\sum (\ln x_{2i} - \overline{\ln x_2})^2}{(n-1)}}{2}$$

$$CV = \sqrt{e^{s_r^2} - 1} \quad \because E(x) = e^{\left(\mu + \frac{\sigma^2}{2}\right)}, V(x) = e^{(2\mu + \sigma^2)}(e^{\sigma^2} - 1)$$

判定基準(単段階)

◆ 幾何平均

共同実験の対数の総平均(μ)を参照値とし、
確率 $(1-\alpha)$ 95%の平均値の再現許容差として判定

$$e^{\left(\mu + Z_{(0.025)} \sqrt{\sigma_R^2 - \sigma_r^2 \frac{(n-1)}{n}}\right)} \leq GM \leq e^{\left(\mu + Z_{(0.975)} \sqrt{\sigma_R^2 - \sigma_r^2 \frac{(n-1)}{n}}\right)}$$

◆ 変動係数

共同実験の対数の併行分散(σ_r^2)から、
有意水準(α)5%の片側 χ^2 検定により判定

$$CV \leq \sqrt{e^{\frac{\sigma_r^2 \chi_{(0.05, \nu)}^2}{\nu}} - 1}$$

$\chi_{(0.05, \nu)}^2$: 自由度 ν の χ^2 分布の分位点

新判定基準の詳細
二段階試験

- ◆ **二段階試験 (Two-Stage Test)**
 - 試験を一度実施し、中間解析
 - 適合すれば終了
 - 適合しなければ試験を継続 (再試験)
 - 試験に対する負担軽減のためのオプション
 - 群逐次検定を応用
- ◆ **中間解析では、許容範囲を狭くして判定**

許容範囲

◆ プレドニゾン標準錠剤の新しいロットP1I300から適用

プレドニゾン標準錠剤P1I300の許容範囲

装置	連数	単段階		二段階			
				第一段階		第二段階	
		GM	%CV	GM	%CV	GM	%CV
1	6	56 – 75	10	60 – 71	7.7	56 – 75	10
	7						9.8
	8						9.7
	12			NA			
2	6	25 – 41	6.8	27 – 38	5.1	25 – 41	6.7
	7		6.7				6.6
	8		6.5				6.4
	12		6.7	NA			

単段階試験(プレドニゾン標準錠剤)

1. 規定された採取時点でのUSPプレドニゾン標準錠剤の溶出率(百分率)を自然対数に変換し、平均と分散を算出
2. 12連未満の試験器では繰り返して試験
3. 手順1および手順2の平均と分散の平均値を計算
12連式試験器では手順1の結果のみで計算
4. 幾何平均(GM)および変動係数(%CV)に変換
5. 結果を単段階許容範囲と比較

	A	B	C
1	Run 1		
2	Position	Data	to log
3	1	25.8	3.250374 =LN(B3)
4	2	29.1	3.370738 =LN(B4)
5	3	27.6	3.317816 =LN(B5)
6	4	26.3	3.269569 =LN(B6)
7	5	25.5	3.238678 =LN(B7)
8	6	28.2	3.339322 =LN(B8)
9	Mean		3.29775 =AVERAGE(C3:C8)
10	Variance		0.002797 =VAR(C3:C8)
11			
12	Run 2		
13	Position	Data	to log
14	1	28.4	3.346389 =LN(B14)
15	2	29.6	3.387774 =LN(B15)
16	3	27.7	3.321432 =LN(B16)
17	4	26.2	3.265759 =LN(B17)
18	5	28.8	3.360375 =LN(B18)
19	6	26.9	3.292126 =LN(B19)
20	Mean		3.328976 =AVERAGE(C14:C19)
21	Variance		0.002032 =VAR(C14:C19)
22			
23	Total		
24	Mean in log scale		3.313363 =AVERAGE(C9,C20)
25	GM		27.5 =EXP(C24)
26	Variance in log scale		0.002414 =AVERAGE(C10,C21)
27	%CV		4.9 =SQRT(EXP(C26)-1)*100
Acceptance Range			
GM		25 - 41	
%CV		6.7	

二段階試験(プレドニゾン標準錠剤)

1. 規定された採取時点でのUSPプレドニゾン標準錠剤の溶出率(百分率)を自然対数に変換し、平均と分散を算出
2. 幾何平均(GM)および変動係数(%CV)に変換し、第一段階許容範囲と比較
3. 基準を満たせば試験終了
そうでなければ次の手順に移行
4. 手順1を繰り返し、平均と分散を算出
5. 手順1および手順4の平均と分散の平均値を計算
6. 幾何平均(GM)および変動係数(%CV)に変換
7. 結果を第二段階許容範囲と比較

1	A	B	C	
2	Stage 1			
3	Position	Data	to log	
4	1	25.8	3.250374	=LN(B3)
5	2	29.1	3.370738	=LN(B4)
6	3	27.6	3.317816	=LN(B5)
7	4	26.3	3.269569	=LN(B6)
8	5	25.5	3.238678	=LN(B7)
9	6	28.2	3.339322	=LN(B8)
10	Mean		3.29775	=AVERAGE(C3:C8)
11	GM		27.1	=EXP(C9)
12	Variance		0.002797	=VAR(C3:C8)
13	%CV		5.3	=SQRT(EXP(C11)-1)*100
14	Stage 2			
15	Position	Data	to log	
16	1	28.4	3.346389	=LN(B16)
17	2	29.6	3.387774	=LN(B17)
18	3	27.7	3.321432	=LN(B18)
19	4	26.2	3.265759	=LN(B19)
20	5	28.8	3.360375	=LN(B20)
21	6	26.9	3.292126	=LN(B21)
22	Mean		3.328976	=AVERAGE(C16:C21)
23	Variance		0.002032	=VAR(C16:C21)
24				
25	Total			
26	Mean in log scale		3.313363	=AVERAGE(C9,C22)
27	GM		27.5	=EXP(C26)
28	Variance in log scale		0.002414	=AVERAGE(C11,C23)
29	%CV		4.9	=SQRT(EXP(C28)-1)*100

1st Stage Acceptance Range

GM	27 - 38
%CV	5.1

2nd Stage Acceptance Range

GM	25 - 41
%CV	6.7

参考文献

1. Hauck WW, Manning RG, Cecil TL, Brown WE, Williams RL, “Proposed change to acceptance criteria for dissolution performance verification testing”, *Pharm. Forum*, **33(3)**, 574-579, 2007.
2. Hauck WW, DeStefano AJ, Brown WE, Stippler ES, Abernethy DR, Williams RL, “Description of the Upcoming change in Data Analysis for USP dissolution performance verification tests”, *Pharm. Forum*, **34(6)**, 1630-1635, 2008.
3. JIS Z 8402-6:1999 (ISO 5725-6:1994), “測定方法及び測定結果の精確さ (真度及び精度) — 第6部: 精確さに関する値の実用的な使い方”.