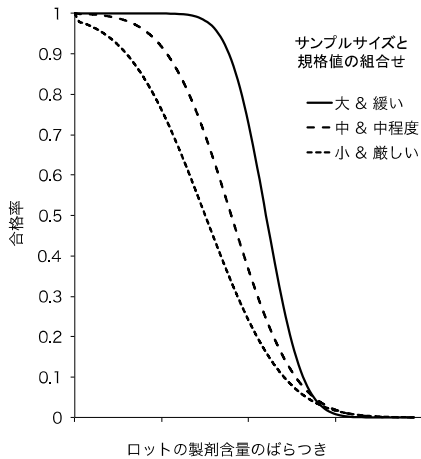


A. 消費者危険レベル一定の場合



B. 生産者危険レベル一定の場合

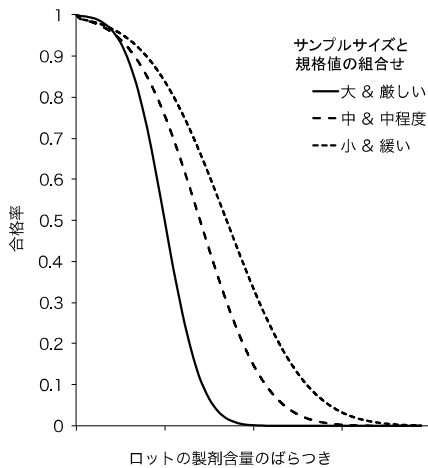


図3 含量均一性試験のOC曲線—消費者及び生産者危険が一定の場合

ルサイズに関わらずほぼ50%合格となる。したがって、規格値を変えずにサンプルサイズだけを大きくすると図2のAのようになる。

すなわちOC曲線の50%合格レベルの品質(RSD)は変わらないが、OC曲線の傾きはサンプルサイズが大きいくほどきつくなる。対照的にサンプルサイズを変えずに規格値を変えるとOC曲線は、傾きは一定で規格が厳しいほど左に移行する(図2のB)。サンプルサイズが変わっても消費者危険レベルを一致させるためには、図3のAのようにサンプルサイズの変化に応じた規格値の設定が必要になる。一般に、サンプルサイズが大きくなると規格値が緩くなっても同じ消費者危険レベルを保つことができる。

しかし、PATにより大きなサンプルサイズで試験して出荷された場合、出荷後に安定性試験や収去試験などで通常の小さいサンプルサイズで試験を行うケースが出てくる。この場合、出荷後はサンプルサイズの小さい精度の悪い試験を行うことになり、図3のAのように消費者危険は一定でも生産者危険が増大する。出荷後の生産者危険を増大させないためには、PATの試験規格と通常の試験規格で生産者危険が大きく異ならないよう試験規格を設定する必要がある。この場合、図3のBで示

されているように大きなサンプルサイズになるほど規格値を厳しくする必要がある。

この参考情報で提案されている試験規格はこのような点に配慮して決められた¹⁾。なお、この試験規格は、多数の試料測定の際に計算が簡易で、かつ含量の分布に依存しないノンパラメトリックな判定基準であり、既出のLarge-Nに対応した基準であるEuropean Pharmacopoeia (EP)のAlternate 2²⁾の考え方と同様である。なお、同じくEPのAlternate 1を判定基準として用いた場合についても、品質保証の観点からは問題がないと考えられる。

3. サンプルサイズが100以上の場合の含量均一性の判定基準

ここで提案するのは限度値の異なる2種の計数試験(C1の規定、C2の規定)の組合せによる判定基準である。サンプルサイズと合格判定個数を表1に示す。

判定基準

ロットを代表するn個の試料について適切な方法により測定し、有効成分の含量を表示量に対する%として求める。個々の製剤の含量の偏差が、15.0%を超えるものがC1個以下で、かつ25.0%を超えるものがC2個以下のときは適合とする。なお、品質管理上必要な場合には、偏差の基準点を表示量から含量目標値等の適当な値に変更することができる。

表1 含量均一性判定基準

| サンプルサイズ (n) | 合格判定個数* | |
|------------------|--------------------|---------------|
| | C1** (±15.0%) | C2** (±25.0%) |
| 100 未満 | 6.02 製剤均一性試験法の判定基準 | |
| 100 以上 150 未満 | 3 | 0 |
| 150 以上 200 未満 | 4 | 0 |
| 200 以上 300 未満 | 6 | 1 |
| 300 以上 500 未満 | 8 | 2 |
| 500 以上 1000 未満 | 13 | 4 |
| 1000 以上 2000 未満 | 25 | 8 |
| 2000 以上 5000 未満 | 47 | 18 |
| 5000 以上 10000 未満 | 112 | 47 |
| 10000 以上 | 217 | 94 |

* outlierがこの個数以下の場合に適合となる

** Critical Acceptance Number

4. 参考資料

- 1) 香取典子ら、厚生労働科学研究費補助金「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究 - 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究 -」平成26年度分担研究報告書(研究代表者: 奥田晴宏「医薬品のライフサイクルを通じた品質保証に関する研究」), 2015.3.
- 2) European Pharmacopoeia 7.7 (2012), 2.9.47. Demonstration of Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes.

溶出試験装置の機械的校正の標準的方法 (G6-2-170)

本参考情報は、溶出試験の装置1(回転バスケット法)と装置2(パドル法)に関し、試験結果に影響を及ぼすと考えられる装置の機械的な変動要因を減らし、試験結果の再現性を確保することを目的として、溶出試験装置の機械的校正の標準的な方法と推奨される規定を示すものである。溶出試験の適格性の確認

には、機械的校正が有効であることが、溶出試験に関わる薬局方の国際調和の場で確認されており、その後、米国では溶出試験装置の適格性評価の標準的方法¹⁾が示され、機械的校正のガイドランス²⁾が出されるに至った。

溶出試験装置の備えるべき基本的な材質やサイズ等の要件、装置の適合性に関しては、溶出試験法〈6.10〉の記載に従う。本参考情報に記載する機械的校正のためのパラメーターの幾つかは、溶出試験法〈6.10〉で規定された装置の許容幅に比べ、より厳しく設定されている場合がある。下表に、各校正パラメーターの規定値を比較した。機械的校正により試験結果の変動をより少なくすることを目指すためには、本参考情報を適用することが推奨される。

表 溶出試験法〈6.10〉と本参考情報の機械的校正パラメーターの規定値

| 校正パラメーター | 溶出試験法〈6.10〉 | 本参考情報 |
|---------------|------------------------|------------------------------|
| 回転軸の振れ | 結果に影響する揺動、振動がなく、滑らかに回転 | ≤1.0 mm全振れ |
| 回転軸の垂直度 | — | ≤0.5° (垂直からのずれ：気泡は水準器の線内に入る) |
| バスケットの振れ | — | ≤1.0 mm全振れ |
| 容器の中心度 | ≤2.0 mm垂直方向からの隔たり | ≤1.0 mm (上部と下部で中心線からの隔たり) |
| 容器の垂直度 | — | ≤1.0° (垂直からのずれ) |
| バスケット及びパドルの深さ | 25±2 mm | 25±2 mm |
| 回転速度 | ±4% (規定回転数からのずれ) | ±2%又は±2 rpm (規定回転数からのずれ) |

なお、我が国では、USPのブレドニゾン標準錠剤を用いた溶出試験結果の妥当性の検証が推奨されてきた経緯があるが、標準錠剤による試験結果は、必ずしも装置の機械的な変動要因を検出できないことから、基本的に機械的校正の実施が望ましい。ただし、装置の校正のみでは捉えられない試験液の脱気状態や装置の振動などを含む総合的な要因の把握のためには、ブレドニゾン標準錠剤を用いる試験を適宜実施することも有効と考えられる。その他、試験液の脱気状態の確認には、溶存酸素計によるモニターも有効であることが知られている。

1. 溶出試験装置の受入れと定期的な管理

機械的校正は、溶出試験装置の購入又は受入れ時、装置の移設後、試験結果に影響を及ぼすような装置の修理後に行うと共に、また、通常は、一年ごとに実行することが望ましい。もし、装置が日常的に使用されていない場合には、機械的校正は、一年以上間隔を空けても、最初の溶出試験を行う前に実施することで良い。

2. 機械的校正の方法

2.1. 使用器具

機械的校正に使用する器具には、汎用的なものとして、ダイヤルゲージ、水準器、中心度計、タコメーター等があるが、可能な限りJIS (日本産業規格)等のトレーサビリティの下に校正されたものを使用することが望ましい。また、溶出試験装置の機械的校正のための特別な器具として、芯出し治具、デプスゲージ、プラスチックボール等がある。さらに、溶出試験装置によっては、測定を実施するために、装置メーカーの供給する特別な器具を必要とする場合や、自動の校正装置を組み込んでいる場合もある。原則的に以下の方法に従うのであれば、これ

らの器具や装置を使用することができる。

2.2. 実施方法

溶出試験装置の機械的校正は以下の定められた手順に従って実施する。それぞれの測定値が規定に適合しない場合には、調整と測定を繰り返すことが必要となる場合もある。

なお、あらかじめ装置が水平であることを確認する。また、容器を固定している板(容器固定板)の水平度は、あらかじめ気泡水準器を容器固定板に置いて、気泡が水準器の基準線内に入ることを確認しておく。

2.2.1. 回転軸の振れ

容器固定板の上にダイヤルゲージを置き、ダイヤルゲージの測定子がパドルの攪拌翼又はバスケットの上端から約2 cm上の部分で回転軸に触れるようにダイヤルゲージを設置する。測定値の最大値と最小値の差の絶対値が振れである。全振れの値は1.0 mmを超えてはならない。

2.2.2. 回転軸の垂直度

回転軸を動かす駆動部を実際の溶出試験時と同じ位置へ下げる。必要ならば、回転軸の垂直度は、駆動部を上げて回転軸をチェックしてもよい。正確な気泡水準器を回転軸の上部の端に側面に接するように当てる。気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。水準器を回転軸の側面に接するようにほぼ90°回転して回転軸側部に当てる。このときも、気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。

回転軸の垂直度の測定では、デジタル水準器を使用しても良い。

回転軸の垂直度は0.5°以下でなければならない。

2.2.3. バスケットの振れ

容器固定板の上にダイヤルゲージを置き、ダイヤルゲージの測定子がバスケット底部の端に触れるように駆動部を設置する。ダイヤルゲージを、測定子が回転する回転軸に軽く押し付けるように設置する。全振れの値は1.0 mmを超えてはならない。

2.2.4. 容器の中心度

容器内の中心度は、溶出試験装置用の芯出し治具を使用して測定するか、又は代替法により測定する。

芯出し治具を用いる場合には、二つの芯出し治具を使用し、パドル又はバスケット回転軸が容器の中心に位置するようにし、側面が垂直となるように容器を調整する。

測定方法の例として、パドル法では、一つの芯出し治具の底部をパドルの回転翼の上部から上へ2 mm付近に取り付け、他方の芯出し治具はその底部を回転翼の上部80 mm付近にクランプで留め、両方の測定子が容器の壁に対して同一方向となるようにする。回転バスケット法では、一つの芯出し治具の底部を、バスケットの上部から上へ2 mm付近に取り付け、他方の芯出し治具の底部をバスケット上端から上に60 mm付近に取り付け、測定子を容器の壁に対して同一方向となるようにする。パドルの回転翼やバスケットの底部が容器の底より約2.5 cm上になるように、注意深く回転軸と芯出し治具を容器の中へ下げる。回転軸をゆっくり手で回し、両方の中心度をチェックする。もし、容器がいずれかの高さで中心からずれている場合には、容器を中心となるように調整する。

代替法として、一般的なメカニカル中心度計又はデジタル中心度計を用いて、回転軸又は代用回転軸の周りの容器内壁で、容器の中心度を合わせることができる。中心度は円筒形部分の中の容器の内側の適切な2点で測定する。2点とは、容器の縁

のすぐ下及び容器底部のバスケット又はパドルのすぐ上に当たる位置である。

回転軸は中心線から1.0 mm以内にしなければならない。

2.2.5. 容器の垂直度

容器の垂直度は、2.2.4の容器の中心度の2点での測定値と、2点間の高さの差を用い、2点と垂線からなる三角形の頂点の角度を計算することができる。又は、容器の内側の壁にデジタル水準器を当てて測定することもできるが、垂直度は90°ずらした2点で測定する。

容器の垂直度は1.0°以下でなければならない。

容器の中心度と垂直度が得られたら、それぞれの容器は、必ず容器固定板開口部の同じ位置に同じ向きとなるように設置する。

2.2.6. バスケット及びパドルの深さ

容器の内底とバスケット又はパドルの下端部までの実際の距離を測定する。もしバスケット又はパドルの高さが調節できるのであれば、まずデプスゲージを用いてパドル攪拌翼又はバスケットの底部と容器の内底の距離を測定する。デプスゲージを25 mmに設定し、容器の底に置く。各回転軸を装置の駆動部内に一旦上げた後、運転位置に下ろし、パドル又はバスケットが、デプスゲージに触れるところで止める。デプスゲージの代わりに、直径25±2 mmのプラスチックボールを底部に沈め、パドル又はバスケットが、ボールに触れるところで止めることでも良い。回転軸はこの高さで固定する。バスケット及びパドルの深さは、通例25±2 mmとする。

2.2.7. 回転速度

パドルやバスケットの回転速度を測定するためにはタコメーターを使用する。規定速度の±2%又は±2 rpmのいずれか大きい方の値以内の回転速度で、滑らかに回転しなければならない。

3. 参考資料

- 1) ASTM E2503-13: 2013, Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus.
- 2) FDA Guidance for Industry : The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 - Current Good Manufacturing Practice (CGMP), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2010.

ガラスインピンジャーによる吸入剤の空気力学的粒度測定法〈G6-3-171〉

本測定法は吸入剤から生成するエアゾールの微粒子特性を評価するもので、以下の装置や測定手順に従って行われる。もし正当な理由があれば、修正された装置又は測定手順を使用することができる。

1. 分級ステージの測量

各々の分級ステージの分級特性の最も信頼のおけるキャリブレーションは、エアゾールとしてインパクターを通過する粒子や液滴の空気力学的粒子径と、分級ステージの捕集効率の関係に基づいて行われる。

通常のキャリブレーションは、ジェットの寸法、ジェットとその捕集部分の空間的配置及びインパクターを流れる空気流量といった特性を調べることにより行う。

ジェットは時間と共に腐食又はすり減りがあるので、分級ステージの限界寸法が規定内にあることを定期的に確認する必要がある。

規格に適合した分級ステージを装着した測定装置のみがガラスインピンジャーによる吸入剤の空気力学的粒度測定法に使用できる。その他のキャリブレーション方法も正当にバリデーションされれば使用できる。

2. 分級ステージ間の薬物損失(ウォールロス)

測定方法の設定やバリデーションではウォールロスを考慮すべきである。ウォールロスが薬物の回収率(マスバランス)に影響を与える量であれば、コントロールしなければならない。ウォールロスには、インパクターの種類、測定条件、製剤のタイプ、インパクターへの噴射量などの多くの要因が影響する。空気力学的粒子径の計算にウォールロスをどのように反映させるかは、ウォールロスの程度と変動に基づいて判断すべきである。例えば、ウォールロスが少ない、又は変動が小さい場合は、捕集板から回収された薬物量の定量結果から、空気力学的粒子径を算出することができる。ウォールロスが多い、又は変動が大きい場合は、ウォールロスを別途回収し、空気力学的粒子径を算出する際に考慮する必要がある。

3. 薬物の回収率(マスバランス)

粒度分布に加え、良好な分析が行われたことを示すためには、吸入器から噴射された量、すなわちマウスピースアダプターと測定装置で回収された薬物量が期待値に対して許容範囲内であることを確認するため、マスバランスをとることが必要である。マウスピースアダプター及び測定装置の全ての構成部分から回収された総薬物量を、用法・用量に記載された最小用量当りに換算した値が、吸入剤の送達量均一性試験法〈6.14〉で測定された平均送達量の75%以上、かつ125%以下でなければならない。このマスバランスは、吸入剤の粒度分布の測定結果の妥当性を保証するために必要である。

4. ガラスインピンジャー法

ガラスインピンジャー法に用いる測定装置を図1に示す。本装置は、スロート(B)から下部衝突チャンパー(H)までのガラス製パーツ及びそれらを保持するためのプラスチック製クリップにより構成されている。

本装置は、液体面への衝突を基に操作し、吸入器から放出された薬剤を吸入部分と非吸入部分に分離する。吸入時に口腔や咽頭部に衝突して、結果的には飲み込まれる非吸入部分の薬剤は、スロートの後方面及び上部衝突チャンパー(合わせてステージ1)に回収される。肺へ到達する吸入部分の薬剤は下部衝突チャンパー(ステージ2)に回収される。上部衝突チャンパーは、吸入流量が毎分60 Lのときカットオフ径が6.4 µmになるように設計されており、6.4 µm以下の粒子は下部衝突チャンパーへ流下する。

4.1. ネブライザーの測定手順

上部と下部の衝突チャンパーに、それぞれ7 mLと30 mLの適切な溶媒を入れる。

全ての部品を接続した後、装置が垂直で、しっかり保持されていること、下部ジェットアッセンブリーのジェットスパーサーペグが下部衝突チャンパーの底に触れていることを確認する。