

## 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針の Q & A (案)

### 《緒言》

Q-1 本指針の特徴、適用上の注意は何か。

(A) 製法の変更は、装置、工程、製造規模、製造環境等、多岐にわたり、変更の内容も多種多様で、変更の影響も医薬品毎に異なる。また、一つの要因の変更はしばしば他の要因とも相互に影響しあう。したがって、製法変更を一律の基準で取り扱うことは難しく、本指針で示した変更の水準、内容、範囲は原則的なものである。

処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインは、変更水準、要求される試験、試験結果の判定基準、当局に提出すべき資料を明確に示しており、言わば遵守しなければならない“基準”である。一方、製法変更の本指針では、製薬会社が個別の製剤において、個々の変更が品質に及ぼす影響の程度を見極めながら、自ら生物学的同等性を担保し有効性・安全性という品質を確保するために、変更レベル及びどのような試験を実施すべきかを適切に判断することになる。この点が、“生物学的同等性試験ガイドライン”と大きく異なる点であり、このことを明確にするため、名称を“生物学的同等性試験指針”とした。

Q-2 緒言に“製法の変更管理は、規格試験によってのみでなく、当該医薬品が如何に開発され品質保証されているかに基づいて”と記載されているが、変更管理のあり方について示してほしい。

(A) 医薬品の製造とは、臨床試験で有効性・安全性が確認された製剤と有効性・安全性が同等である製剤を製造し医療現場に供給することである。この観点から、経口固形製剤の製法変更における変更管理のポイントは、バイオアベイラビリティ、含量均一性、安定性が変わっていないことを確認することである。これら3点が変わっていないことを確認するためには、品質の一面しか表していない規格への適合を調べる規格試験だけでなく、品質（特に有効性・安全性）に影響を及ぼす製法の要因を把握し、その要因が品質に及ぼす影響を評価できる試験をするか、又はその品質が変わっていないことを確認できる試験をすることにより変更管理すべきである。「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）には、「規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMPの遵守（例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）がある。」と記載されており、製法変更された後においても引き続き品質の高い医薬品の恒常的な製造を保証するには、開発段階における十分な製品特性の解析、それに基づく適切な規格の設定と品質試験の実施、GMPによる実生産工程のバリデーションと管理の3本の柱が有機的に結びついた形で医薬品の製造が行われることが重要である。

Q-3 承認書に記載されている製造方法の変更を実施する上での行政当局への手続きはどのようにするのか。

(A) 医薬品の製造方法の規制上の変更管理については、承認書の記載によって管理され、品目ごとの特徴により、一部変更承認申請、軽微届もしくはGMP上の社内管理のいずれかを製造販売業者が評価を行う。「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」（平成20年1月9

## 添付資料 2

日薬食審査発第 0109005 号) により、製造方法のみの変更に関しては、一変申請時に添付資料は必要とされず、審査の必要に応じ提出することとなっている。

なお、本指針に従った試験成績は審査資料として適応できるものとする。

Q-4 本指針は承認後に製剤の製法を変更する場合を対象としているが、承認前に「臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤」から製法が変更された場合は、どのようにすればよいか。

- (A) 変更前を標準製剤とみなし、本指針に準じて製法変更後の製剤が生物学的に同等であることを示すことが望ましい。基本的には、本指針に示すような適切な溶出試験を行い、溶出挙動が同等であることを確認すれば十分であるが、場合によってはヒト試験により生物学的同等性の確認を行う必要がある。スケールアップについては、平成 18 年 11 月 24 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」の Q-6 (A) に準じて試験を行ってもよい。

### 《製法の変更》

Q-5 ICH-Q8 に示されているデザインスペースで申請されている場合のデザインスペース内での変更はどのように考えればいいのか。

- (A) 製造法にデザインスペースが申請され承認されている場合は、製法の変動要因と溶出試験での溶出挙動との関連性が解析され、バイオアベイラビリティが変化しない範囲で設定されるので、デザインスペース内での変更は変更とみなされない。

Q-6 Continuous Processing において製造規模はどのように考えればいいのか。

- (A) Continuous Processing の場合、バッチの概念がないので製造規模については変更の対象にならない。

Q-7 本指針に、成分の物性の項目があるのはなぜか？

- (A) 製剤の品質に影響を与える可能性があるため、本指針で規定することとした。

Q-8 「品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」がレベル 2 の変更と記載されているが、「品質に影響を与える可能性のある変更」とはどのような変更なのか。

- (A) 原薬、添加剤の物性変化が製剤特性に与える影響の程度は、各医薬品、製剤毎に異なるもので、どの程度の変化が“レベル 2 の変更”に相当するか一律に定めることはできない。溶出の速やかな医薬品は、原薬の粒度や添加剤のグレードが多少異なっても溶出に与える影響は少なく、明らかに溶出性に影響しないような変更は、レベル 1 の変更とみなされる。逆に難溶性医薬品は僅かな変化でも著しい影響を与えることがあり、レベル 2 の変更と相当する。一般的に、添加剤のグレード変更においては、製剤特性に影響を与えないと考えられる賦形剤、着色剤、矯味剤などのグレード変更をレベル 1、製剤特性に影響を与えると考えられる崩壊剤、結合剤、滑沢剤などのグレード変更をレベル 2 とする。

## 添付資料 2

原薬の結晶形、粒度や添加剤のグレードなどの変化が、製剤特性にどの程度の影響を与えるのかは、開発段階で検討しておくことが望ましく、その上で、レベル 2 の変更に対応するかどうかは、各医薬品、製剤毎に判断されるべきである。製剤特性に影響を与える添加剤、難溶性医薬品では、変更レベルの判断基準は厳しくなるであろうが、品質に与える影響が小さいことを示す根拠があれば、レベル 1 の変更とすることができる。

Q-9 “品質にほとんど影響を与えない製造規模”，“品質に影響を与える可能性がある製造規模”の変更とはどの程度の変更か。

- (A) 原薬の物性（溶解度等）、製剤の特性、装置の特性等を考慮して、個別に判断する。本指針では、概ね、製造スケールの 0.1～10 倍の範囲の変更をレベル 1、製造スケールの 0.1 未満又は 10 倍を超える変更をレベル 2 とする。

Q-10 製造場所の変更で「SOP、環境、管理は同じ」とあるが、製造委託する場合、委託先の会社で「SOP は同じ」は実状に合わない。現状では GMP 上重要な項目について別途委託先の会社に指示を出すことで製品品質が確保できている。米国 SUPAC でも「同じ SOP、環境、管理」という表現が使われているが、「同じ」とはどのようなことを指すのか。

- (A) 「SOP、環境、管理は同じ」とは、すべてが完全に同じでなければならないことを意味しない。製造作業に係る SOP が同じとは、製品標準書に記載された製造工程毎の操作手順・条件の内容が同一で、同じ品質の製剤が得られることを意味するもので、同じ装置の場合に「SOP が同じ」とした。なお、製造規模の変更では、装置の様式、作動原理が同じであっても装置が異なることがあるため、「SOP が類似」とした。「環境が同じ」とは、製造における環境管理条件（温度、湿度など）が同じ、「管理が同じ」とは、製造される製剤が規定の品質を満たすために必要な工程内試験の方法や判定値が同一であることを意味する。

Q-11 製造委託する場合、製法変更はどう判断すればよいのか。

- (A) 製造委託では製造場所の変更を伴う。この場合、装置の様式・作動原理や製造作業に係る SOP、製造環境、製造作業の管理方法が同じであっても、教育訓練システムが異なる作業員への変更が製剤の品質に影響を与える可能性があるため、レベル 2 に相当する。ただし、装置、製造スケール、同じであれば、レベル 1 の試験を適用できる。また、製造経験から得られた知識や開発段階で得られた製品に関する知識を移転した場合も、レベル 1 の試験を適用できる。

Q-12 以下のような変更のレベルはどうなるのか。

- ① 粉碎機のスクリーンサイズの変更
  - ② 造粒液量の変更
  - ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更
  - ④ 湿式造粒工程における溶媒の変更
- (A) 何が重要な変更で何が重要でない変更かは、各医薬品、製剤毎に異なる。当該医薬品の開発、製造に携わっている製薬会社が最もよく製法に関わる情報を持っているので、各製薬会社が個別に判断する必要がある。一般的な回答は以下のようになる。

- ① 粉碎の目的が粒度分布を変えるためのものであれば、製剤の溶出性に影響を与える可能性があるため、スクリーンサイズの変更はレベル 2 に相当する。ただし、当該スクリーンサイズの変更を行っても溶出性が変わらないことを示すデータがある場合は、レベル 1 に相当する。また、篩い分けされた原料あるいは中間製品の粒度分布が変わらず、単に粉体の流れを容易にするためのものであれば、製剤の品質にほとんど影響を与えないと考えられるため、レベル 1 に相当する。
- ② 造粒液量の変更は一般的に製剤の溶出性に影響を及ぼす可能性があるため、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、溶出性が変わらないことを確認しておく必要がある。造粒液量の変更は本指針の対象外である。
- ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更は、様式・作動原理が異なるためレベル 2 に相当する。
- ④ 湿式造粒工程における溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は、一般的に製剤の溶出性あるいは安定性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、製剤の溶出性や安定性が変わらないことを確認しておく必要がある。湿式造粒工程における溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本指針の対象外である。

Q-13 製造工程の変更で「申請あるいはバリデーションの範囲内」の“申請”とは、製造販売承認事項という解釈でよいか。また、レベル 1 か 2 かは、「バリデーションの範囲内か範囲外か」を基準としているが、バリデーションの範囲とは何か。「バリデーション範囲内」というのは既に妥当性が検証されている範囲内であるので、これを”変更”の対象とみなす必要はないのではないかと。またバリデーションにおいて、製造スケールをどのように規定するか（小スケールでの結果でも許容するのか）。

(A) ここでの申請とは、製造販売承認事項を示す。

バリデーションの範囲とは、製剤特性に影響を及ぼす製造工程において、規定の品質が得られることが確認されている製造操作の範囲のことである。例えば、粉体の混合における混合時間がその例であり、粉体が適切に混合されることが確認されている混合時間の範囲のことである。

製法変更においては、バリデートされている範囲であっても、製剤の溶出性や安定性に対して重要な製造要因、パラメータの変更はレベル 1 の変更として扱い、品質が変わらないことを確認する必要がある。重要でない製造要因、パラメータの変更はレベル 1 としなくてもよい場合もある（例えば、メンテナンスの範囲内の変更はレベル 1 の変更としない）。なお、あらゆる変更は GMP の変更管理の手順に従った記録や製造指図記録書への記録、あるいはその他適切な方法で記録しておく必要がある。

バリデーションの製造スケールに関しては、小スケールの結果が実生産スケールを反映しているものであれば使用して構わない。

Q-14 レベル 1 あるいはレベル 2 に相当する項目を二つ以上、同時に変更する場合の取り扱いはどうなのか。

(A) 二つ以上の項目を同時に変更した場合は、それぞれの変更が相互に影響し、場合によっては大きな変更になる可能性がある。各変更内容毎にレベルを評価し、要因の相互作用が懸念されるときを

## 添付資料 2

除いて、通常は、評価したレベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。変更レベルが 1, 2, 3 のいずれに相当するかは、その変更がバイオアベイラビリティにどの程度の影響を与える可能性があるかどうか、又は変更がもたらすであろうリスクによって決められるもので、それは医薬品の特性（溶出性等）によっても異なる。バイオアベイラビリティを変化させる可能性がある変更であっても、溶出試験でその変化が十分チェックできるのであれば、複数項目について変更があっても、レベル 1 あるいはレベル 2 の試験を適用できるが、問題となるのは、その変化を十分チェックできない場合であり、溶出試験で界面活性剤の添加が必要とされる難溶性医薬品がそれに相当する。界面活性剤を添加した条件下では、溶出試験の識別性が低下し、溶出挙動が同等であるからといって生物学的に同等とは必ずしも言い難い。したがって、難溶性医薬品の製法を複数項目、同時に換え、レベル 1 あるいはレベル 2 の試験を適用しようとする場合、溶出試験による評価の妥当性を適切に示す必要がある。

Q-15 製法変更は何度も繰り返し行ってもよいのか。

- (A) 変更を繰り返した場合、承認時の承認申請書に記載されている製剤と品質がかけ離れていく可能性があるため、繰り返しの製法変更はできるだけ避けるべきである。製法変更を繰り返すときは、承認時の承認申請書に記載されている製剤の品質とかけ離れていないか、過去の一連の製法変更に関する全てのデータ（製法変更の内容、同等性試験データ）を時系列的に並べて評価する必要がある。

以上の製法変更に関する Q&A に基づき、別表に、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示した。これらは、例示であって個々の変更では、必ずしもこれらの例示にとらわれない。

### 《溶出試験》

Q-16 「溶出試験の妥当性が確認されている場合」という記載があるが、どのように確認するのか。

- (A) 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 568 号）の中で述べられている考え方を参照のこと。

Q-17 通常製剤、腸溶性製剤では「規格及び試験方法に設定された溶出試験の条件が識別性に優れている場合」と記載されているが、識別性とは何の識別性を意味するのか。

- (A) ここでの識別性とは、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 568 号）のフローチャート # 7 (2) に記載されている識別性であり、ここでは製法の変化に対する識別性を意味する。

Q-18 規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格に適合することを確認するだけでよいのをレベル 1 のみに限定した理由は何か。

- (A) 溶出試験規格で生物学的同等性を保証できるのは、通例、限られた範囲の製法変更に対するもので、著しい製法変更の場合までは保証し得ないことによる。広い範囲の製法変更であるのにもかかわらず溶出試験規格への適合確認のみでよいとする場合は、それで生物学的同等性を保証し得る妥当な理由を示す必要がある。

Q-19 溶出試験の  $f_2$  関数による同等性の判定で、急激に溶出率が上昇する場合、溶出率のばらつきが大きく、同等とならないことがある。この場合、適当な統計的手法で溶出に有意差がないことを示せば同等として扱えるか。

(A)  $f_2$  関数の値が 50 より小さい場合に、FDA が示している Model dependent confidence region procedure 等の適当な統計的方法で有意差がないことを示せば同等とみなすことができる (Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, FDA, 1997 参照)。

Q-20 溶出試験の規格に適合しなかった場合は、どうすればよいか。

(A) 溶出試験の規格に適合しないような製法の変更も可能ではあるが、そのような製法変更は、規格の一部変更の扱いとなり、本指針の対象外である。

Q-21 通常製剤・腸溶性製剤において、レベル 1 で認められている識別性の優れた条件での溶出試験が、レベル 2 で認められていない理由は何か。

(A) 溶出試験の規格で生物学的同等性を保証できるのは、規格設定の根拠となった試験データにもよるが、通例、軽微な製法変更の範囲に限られ、製法変更が大きいものまで保証するものでない。また、同様に品質にほとんど影響を与えない軽微な製法変更では、pH-溶出プロファイルも変わらず、識別性の優れた条件 (例えば、pH6.8) も変わらない可能性が高いが、製法変更が大きい場合、pH-溶出プロファイルが変化し、識別性の優れた条件 (例えば、pH6.8) も変わる可能性がある。このような理由から、識別性の優れた条件の溶出試験の適用は、レベル 1 の変更に限定した。

Q-22 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 568 号) では、即放性製剤において規格試験として、溶出試験ではなく崩壊試験を設定できるケースが記載されており、かならずしも溶出試験が設定されるわけではない。そのような製剤はどのような取扱いになるのか。

(A) 溶出試験規格がなく、崩壊試験のみの規格である医薬品は特殊な例であり、そのような製剤は別途、それぞれの製剤特性に応じて製法変更時にバイオアベイラビリティが変わっていないことを本指針に準じて確認することになる。

Q-23 「治療濃度域が広い医薬品」という表現での「治療濃度域が広い」は不明瞭と考えるが、例示等は可能か。

(A) 処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参照のこと。そこには、「治療濃度域が狭い薬物」のリスト、判断基準が示されているが、それらに該当しない医薬品である。

Q-24 製法変更において難溶性医薬品などの溶出試験を実施する際、規定された時間においてほとんど溶出しない場合、その条件の溶出試験を実施する意味がないのではないか。

(A) 溶出挙動の同等性の判定基準の一つに、標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 6\%$  範囲にあるとある。標準製剤も試験製剤も 6 時間で明

## 添付資料 2

らかに 6%以上溶出しないのであれば、溶出挙動を比較する意味がない。成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いては、レベル 1 又はレベル 2 の変更において試験液中の溶解度が低いという理由で標準製剤のほとんど溶出しない場合、試験製剤もほとんど溶出しないと言える。よって、成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いて、標準製剤を選択する溶出試験において規定された時間での溶出率が 6%以下であり、溶解度からみて試験液中に 6%以上が溶解しない場合は、その条件において標準製剤と試験製剤の溶出挙動を比較する必要はない（溶出挙動は同等とみなせる）。

Q-25 「妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である」とあるが、具体的にどのような場合か。

- (A) 製法を変更しても臨床効果に影響を与えないという説明がなされる場合、あるいは生物学的同等性の観点から、1) 適切な被験者で *in vitro*/*in vivo* 相関性が確立されており、当該試験条件の溶出試験結果から生物学的同等性を保証できる場合、2) 消化管の膜透過性が遅い、クリアランスが小さい、あるいは *in vivo* に比べ *in vitro* の溶出性が過敏に変化するため、溶出速度の変化程にバイオアベイラビリティが変化せず、溶出試験で生物学的同等性を保証できる場合があげられる。これらのデータは開発段階で得られることが多い。

Q-26 溶出試験による同等性の確認が簡略化できる製剤はないか。

- (A) レベル 1 又は 2 の変更で、溶出の pH-プロファイルの変化がなく、且つ溶出が速やかな製剤は、例えば、水だけで試験することができる。ただし、それを裏付けるデータが必要である。

Q-27 通常製剤・腸溶性製剤において、レベル 3 でも溶出試験規格の妥当性が確認されている場合は、規格試験条件で溶出挙動の同等性でもって生物学的同等性を確認できるか。

- (A) 溶出試験規格の妥当性は、製剤特性が類似した製剤に適用し得るもので、レベル 3 のように製剤特性が大きく異なった場合には当てはまらない。ただし、溶出が速やかである等、妥当な理由があれば、そのようにできる。

Q-28 経時的な溶出プロファイルの変化を調べる試験は実施すべきか。

- (A) 審査資料としては必要とされないが、承認後の実生産ロットで試験を実施するのが望ましい。但し、製法変更が溶出の安定性に影響を与えるおそれがない場合（溶出が速やかな医薬品、溶出に影響を与えない変更等）、当該試験は実施する必要がない。

Q-29 本指針で示されている溶出試験を適用することが適切でない医薬品については、それに代わる溶出（放出）試験あるいは物理化学試験を行うことができるか。

- (A) 生物学的同等性を保証できる試験である等の妥当な理由があれば、適用できる（Q-16 参照）。

以下に、徐放性製剤固有の Q&A を示す。徐放性製剤について、通常製剤、腸溶性製剤と共通する他の項目に関しては、上記の Q&A を参照のこと。

## 添付資料 2

Q-30 本指針の徐放性製剤の範疇に含まれる徐放性製剤とはどのようなものか。

- (A) 徐放性製剤とは、通例、薬効を持続させるため、あるいは副作用を低減するために、薬物を徐々に放出するように設計した製剤である。特殊な例として、時間依存放出型製剤、消化管部位限定放出製剤があるが、そのような製剤は別途、それぞれの製剤特性に応じて製法変更時にバイオアベイラビリティが変わっていないことを本指針に準じて確認することになる。

Q-31 徐放性製剤のレベル 1 の変更、通常製剤、腸溶性製剤の場合にある「規格及び試験方法に設定された溶出試験の条件が識別性に優れている場合、規格の溶出試験条件のみで同等性を判定できる。」という項目がないのは何故か。

- (A) 徐放性製剤では、放出挙動が変化していないこと、特に dose dumping が起こらないことを確認するために通常製剤や腸溶性製剤よりも詳細に溶出性を評価する必要があり、溶出試験条件の識別性のみでは溶出性の評価を十分には行えない。規格の溶出試験により同等性を担保できない場合は、pH を変えた複数の試験条件で溶出挙動が同等であることを示しておく必要がある。

Q-32 徐放性製剤において溶出に影響を与える添加剤や原薬の物性を変更する場合に、バスケット法が追加されている理由は何か？

- (A) 機械的刺激のある方法で溶出性、特に dose dumping を評価するため。



別表. 製法変更水準と変更例

変更水準	項目	変更内容	変更例 (案)
レベル 1 (軽微な変更)	成分の物性	品質にほとんど影響を与えない原薬の結晶形，粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物の溶解度が高く，結晶形，粒度の変化が溶出に影響しない。</li> <li>・賦形剤，着色剤，矯味剤などのグレード変更</li> </ul>
	製造規模	品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更 (様式，作動原理が同じ装置，SOP は類似)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造スケールの 0.1～10 倍の範囲の変更</li> </ul>
	場所	作業員に対する教育，訓練のシステムが同じ製造場所への移動 (SOP，環境，管理は同じ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自社内での製造場所の変更</li> </ul>
	装置	様式，作動原理は同じ別の装置への変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乾燥機の変更</li> <li>・混合機 (混合容器形状) の変更</li> <li>・トップスプレーからサイドスプレーへの変更</li> <li>・粉碎機のスクリーンサイズの変更</li> </ul>
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間，操作スピード等の操作パラメータの変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バリデーションの範囲内の変更</li> <li>・乾燥終点の変更 (例：排気温度→製品温度)</li> </ul>
レベル 2 (中程度の変更)	成分の物性	品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形，粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・結晶形により薬物の溶解度が異なる。原薬の粒度が溶出に影響する。</li> <li>・崩壊剤，結合剤，滑沢剤などのグレード変更</li> </ul>
	製造規模	品質に影響を与える可能性のある製造規模の変更 (様式，作動原理が同じ装置，SOP は類似)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造スケールの 0.1 未満又は 10 倍を超える変更</li> </ul>
	場所	作業員に対する教育，訓練システムが異なる製造場所への移動 (様式，作動原理が同じ装置，SOP，環境，管理は同じ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・他社への製造委託</li> </ul>
	装置	様式，作動原理が異なる装置への変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・攪拌造粒から流動層造粒への変更</li> <li>・棚乾燥から流動層乾燥への変更</li> <li>・二段階造粒 (攪拌造粒→整粒) から一段階造粒 (流動層造粒) への変更</li> <li>・粉碎機のスクリーンサイズの変更 (粒度分布を変える場合)</li> </ul>
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間，操作スピード等の操作パラメータの変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バリデーションの範囲外の変更</li> <li>・造粒終点の変更</li> </ul>
レベル 3 (大きな変更)	製造工程	上記の範囲を超え，品質に大きな影響を与える可能性がある変更。例えば湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・湿式造粒から乾式直打への変更</li> </ul>

添付資料3 企業向けガイドラインCGMPにおける溶出試験装置1と2の機械的較正  
の適用について

---

# 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  
Current Good Manufacturing Practices (CGMP)**

# Guidance for Industry

## The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

*Additional copies are available from:*

*Office of Communication  
Division of Drug Information, WO51, Room 2201  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Ave.  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714  
druginfo@fda.hhs.gov*

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**January 2010  
Current Good Manufacturing Practices (CGMP)**

*Contains Nonbinding Recommendations*

**TABLE OF CONTENTS**

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>BACKGROUND .....</b>	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>RECOMMENDATIONS.....</b>	<b>3</b>

*Contains Nonbinding Recommendations*

## Guidance for Industry<sup>1</sup>

### The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

#### I. INTRODUCTION

This guidance is intended to aid drug manufacturers (including ancillary testing laboratories) in calibrating U. S. Pharmacopeia (USP) Dissolution Apparatus 1 and 2 to help assure that critical parameters associated with the dissolution apparatus meet certain *mechanical calibration* (MC) tolerances. This guidance recommends that an *enhanced* MC procedure (such as the one recommended in this guidance) can be used as an alternative to the current *Apparatus Suitability* procedure for Dissolution Apparatus 1 and 2 described in USP General Chapter <711> *Dissolution*. Regardless of whether the enhanced MC procedure or *Apparatus Suitability* procedure is used, the guidance also recommends that appropriate measures be taken to control the following sources of significant variability in dissolution testing: dissolved gases, vibration, and vessel dimensions.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidance documents describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidance documents means that something is suggested or recommended, but not required.

---

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration (FDA).

*Contains Nonbinding Recommendations***II. BACKGROUND**

FDA's current good manufacturing practice (CGMP) regulations require that laboratory apparatus be calibrated at suitable intervals in accordance with an established written program of scheduled procedures (21 CFR 211.160(b)(4) and 211.68). The enhanced MC procedure recommended in this guidance can be used as an alternative to the current *Apparatus Suitability* procedure for USP Dissolution Apparatus 1 and 2 described in USP General Chapter <711> *Dissolution*. The Chapter <711> Apparatus Suitability procedure requires that the dissolution apparatus assembly meet certain MC tolerances and that a performance verification test (PVT) be performed with specified USP Reference Standard (RS) tablets; however, the MC tolerances specified in USP <711> for the dissolution apparatus assembly are not as comprehensive or as stringent as those in the enhanced MC procedures recommended in this guidance.

Recent studies performed in FDA and USP laboratories have identified several different sources of variation within Apparatus 1 and 2 that can be minimized by employing an enhanced MC procedure. In 1996, the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Dissolution Committee formed a Subcommittee on Dissolution Calibration. In 2000, the subcommittee published a *Stimuli* article in the *Pharmacopeial Forum* in which it recommended "enhanced mechanical calibration" as a value-added means for maintaining dissolution apparatus in a state of calibration.<sup>2</sup> The use of an enhanced mechanical calibration procedure to satisfy the CGMP calibration requirement (§ 211.160(b)(4)) was endorsed by FDA's Advisory Committee on Pharmaceutical Science (ACPS) on October 25, 2005,<sup>3</sup> following a presentation by FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Division of Pharmaceutical Analysis (DPA). DPA reported its findings from a gauge repeatability and reproducibility study showing that a significant amount of the observed variability in the dissolution test data was attributable to centering differences among the six dissolution vessels.<sup>4</sup> In another study, DPA showed that vessel-to-vessel variability can be minimized by assuring that mechanical variables are controlled and by performing dissolved gas measurements to provide assurance of adequate deaeration of dissolution media before test samples are introduced.<sup>5</sup> Subsequently, studies performed by USP using dissolution Apparatus 1 and 2 also identified several variables that contributed to the overall variation of the observed dissolution test results.<sup>6,7</sup> These studies

---

<sup>2</sup> PhRMA Subcommittee on Dissolution Calibration: Oates M, Brune S, Gray V, Hippeli K, Kentrup A et al., July-Aug 2000, Dissolution Calibration: Recommendations for Reduced Chemical Testing and Enhanced Mechanical Calibration, *Pharmacopeial Forum*; 26(4): 1149-1151.

<sup>3</sup> Pharmaceutical Science Advisory Committee Meeting, October 25-26, 2005, transcript available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#PharmScience>.

<sup>4</sup> Gao Z, Moore TW, Smith AP, Doub W, Westenberger B and Buhse L, 2007, Gauge Repeatability and Reproducibility for Accessing Variability During Dissolution Testing: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech*; 8(4): E1-E5.

<sup>5</sup> Gao Z, Moore TW, Doub WH, Westenberger BJ, Buhse LF, 2006, Effects of Deaeration Methods on Dissolution Testing in Aqueous Media: A Study Using a Total Dissolved Gas Pressure Meter, *Journal of Pharmaceutical Science*; 95(7): 1606-1613.

<sup>6</sup> Eaton J, Deng G, Hauck W, Brown W, Manning R, Wahab S, 2007, Perturbation Study of Dissolution Apparatus Variables-A Design of Experiment Approach, *Dissolution Technologies*; 14(2): 20-26.

### *Contains Nonbinding Recommendations*

collectively helped to identify sources of significant variability that are within the analyst's control. The published data show that dissolution variance within a lot of reference standard tablets can lead to the irreproducibility of dissolution measurements and contribute to uncertainty. Lack of sensitivity to variation and uncertainty hamper the ability of reference standard tablets to adequately calibrate dissolution apparatus.

The collective published findings and outcomes from these studies lead FDA to conclude that sole reliance upon reference standard tablets to evaluate the performance of USP Dissolution Apparatus 1 and 2 does not provide assurance that the apparatus is adequately calibrated as required by CGMP regulations in § 211.160(b)(4). Enhanced MC is advantageous, enabling a dissolution apparatus operator to minimize the significant sources of measurement system variation identified in the recently published studies.

We note that on August 1, 2007 (4<sup>th</sup> Interim Revision Announcement to USP 30), USP revised its General Chapter <711> *Dissolution* as follows: (1) removed the term *calibrator tablets* and replaced it with *reference standard tablets* to describe its Prednisone Tablets and Salicylic Acid Tablets and (2) retitled the <711> "Apparatus Suitability Test, Apparatus 1 and 2" to "Performance Verification Test, Apparatus 1 and 2." In explaining these changes to Chapter <711>, USP stated that "USP's RS tablets are not calibrator tablets – they are used in performance verification – and USP will no longer use the term *calibrator* to describe them."<sup>7</sup> Subsequently, USP announced its intention as of December 1, 2009, to discontinue use of its Salicylic Acid Tablets RS (reference standard) in the Performance Verification Test for Dissolution Apparatus 1 and 2 in <711> (but it will retain its Prednisone Tablets RS).<sup>8</sup>

In October 2007, USP posted to its Web site a *toolkit* to provide laboratories with an MC procedure, aligning with mechanical tolerances in <711> for the dissolution apparatus assemblies.<sup>9</sup> However, neither the mechanical tolerances specified in USP <711> nor the MC procedure described in the USP toolkit are as comprehensive or as stringent as those in the enhanced MC procedure recommended in this guidance.

### III. RECOMMENDATIONS

We recommend that an appropriately enhanced procedure for MC can be applied to USP Dissolution Apparatus 1 and 2 as an alternative procedure to meet CGMP calibration requirements (§ 211.160(b)(4)). The calibration procedure should specify the frequency at

---

<sup>7</sup> Deng G, Ashley AJ, Brown WE, Eaton JW, Hauck WW et al., 2008, The USP Performance Verification Test, Part I: USP Lot P Prednisone Tablets – Quality Attributes and Experimental Variables Contributing to Dissolution Variance, *Pharmaceutical Research*; 25(5): 1100-1109.

<sup>8</sup> USP Proposes Changes to General Chapter <711> *Dissolution*, *Pharmacopeial Forum*; 34(5), September-October 2008: 1243-1251.

<sup>9</sup> See USP Toolkit, Draft 5.1 October 2007, Section I. Mechanical Calibration, available on the Internet at <http://www.usp.org/pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2007-10-04.pdf>.



### *Contains Nonbinding Recommendations*

which each calibration step is to be performed. Calibration schedules should take into account the potential for variation in each parameter known to be critical. An example of an appropriately enhanced MC procedure is that used by CDER/DPA titled *Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2*, available on FDA's Web site at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM142492.pdf>. This procedure describes the MC tolerances CDER/DPA uses in its laboratories to set up and maintain dissolution apparatus. Alternative methods of mechanical calibration can also be used to set up and maintain dissolution equipment, provided the chosen method is comparably enhanced to the FDA-recommended MC procedure so that mechanical variables that could significantly affect the accuracy and precision of test results are adequately controlled.<sup>10</sup> Calibration procedures that rely solely on tests using reference standard tablets are generally not recommended, since they do not provide assurance that the apparatus is adequately calibrated, nor provide a reliable basis upon which to make precise tolerance adjustments to the dissolution apparatus.

Either the *Apparatus Suitability* procedure in <711> or an appropriately enhanced MC method executed according to a written procedure will satisfy the CGMP requirement for calibration of laboratory apparatus and mechanical equipment for manufacturing, as set forth in §§ 211.160(b)(4) and 211.68, respectively. For an approved drug product, the use of an alternative enhanced MC procedure instead of a performance verification test (e.g., USP <711> PVT) can be reported as a minor change in the applicant's next annual report, consistent with 21 CFR 314.70(d)(2)(vii).

In addition to performing enhanced MC or the *Apparatus Suitability* procedure, manufacturers also should take appropriate measures to control the following recognized sources of significant variability in dissolution testing.

1. Dissolved gases – Sometimes dissolved gases can cause bubbles to form around a dosage form undergoing testing, which can affect the results of a dissolution test.<sup>11</sup> To eliminate this source of variability, the dissolution medium is *degassed* or *deaerated*. The USP degassing procedure (vacuum filtration at 41°C, then cooling to 37°C before use) can be time-consuming, so some laboratories use an alternative technique such as vacuum degassing with agitation at ambient temperature.<sup>12</sup> Prednisone tablets are sometimes used as a reference standard to qualify the performance of these alternative degassing techniques. Instead, CDER/DPA uses a total dissolved gas pressure meter to accurately measure the amount of total dissolved gas in the medium. CDER/DPA recommends

---

<sup>10</sup> See also ASTM E 2503-07, Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus.

<sup>11</sup> Other factors that can influence dissolution results include (1) sampling probe size when automatic sampling is used; (2) method of tablet or capsule introduction into medium, including the use of sinkers (devices designed to make tablets or capsules sink to the bottom of the vessel); (3) basket construction (some vendors have *clips* to hold on the basket and others have o-rings); (4) vibration; and (5) accuracy of mechanical calibration procedures.

<sup>12</sup> Moore T, 1996, Dissolution testing: A Fast Efficient Procedure for Degassing Dissolution Medium, *Dissolution Technologies*; 3(2): 3-5.

*Contains Nonbinding Recommendations*

degassing to less than 60 percent saturation of total dissolved gases at room temperature.<sup>13</sup>

2. Vibration – There should be no significant vibration in the dissolution apparatus or medium. Some sources of vibration to guard against during apparatus installation and routine set up are:
  - the surrounding environment (HVAC, nearby equipment or operations)
  - the dissolution unit itself or one of its components
  - an external water bath circulating heater<sup>14</sup>
3. Vessel dimensions – Vessel symmetry and other dimensional attributes may affect dissolution performance. Vessels should conform to USP <711> criteria for dimensions and tolerances and should be examined routinely for any irregular shape or defects.<sup>15</sup>

---

<sup>13</sup> Gao Z, Moore TW, Doub WH, Westenberger BJ, Buhse LF, 2006, Effects of Deaeration Methods on Dissolution Testing in Aqueous Media: A Study Using a Total Dissolved Gas Pressure Meter, *Journal of Pharmaceutical Science*; 95(7): 1606-1613.

<sup>14</sup> For additional detailed information on vibration sources and recommended criteria, see USP Toolkit, Draft 5.1 October 2007, Section I. Mechanical Calibration, 1.2 Vibration, at <http://www.usp.org/pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2007-10-04.pdf>.

<sup>15</sup> For a list of vessel attributes that might influence results, see USP Toolkit, Draft 5.1 October 2007, Section I. Mechanical Calibration, 2.5.3 Vessel, at <http://www.usp.org/pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2007-10-04.pdf>.

添付資料4 企業向けガイドラインCGMPにおける溶出試験装置1と3の機械的較正  
の適用についての日本語訳

企業向けガイドライン

CGMP における溶出試験装置 1 と 2 の機械的校正の適用について

追加のコピーは以下の所で入手可能です。

Office of Communication  
Division of Drug Information, WO51, Room2201  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Ave.  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714  
[druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

米国保険社会福祉省  
食品医薬品局  
医薬品評価・研究センター(CDER)  
2010年1月  
CGMP