

別表2. 徐放性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 ^{b)}
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	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審発第568号)に従って設定されている場合：規格への適合 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{c)} で溶出挙動の同等性
	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)	
	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)	
	装置	様式、作動原理が同じ別の装置への変更	
	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	
レベル2 ^{a)} (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	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審発第568号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{c)} で溶出挙動の同等性
	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)	
	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)	
	装置	様式、作動原理が異なる装置への変更	
	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	
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	後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験

a) 品質に影響を与えないという妥当な理由がある場合、レベル1の試験を適用できる。

b) 溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。妥当な理由があればヒト試験は不要。

c) 後発医薬品ガイドラインの第3章、B. IVに示す溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpmの5条件及び100 rpm。

d) 放出を制御している添加剤の物性を変更する場合には、後発医薬品ガイドラインの第3章、B. IVに示す溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpmの5条件、100 rpm及び200 rpm、並びに、回転バスケット法、100 rpm及び200 rpm。その他の変更の場合には、同溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpmの5条件、100 rpm。

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うするのか。

(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

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。

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」とはどういうことを指すのか。

(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に対応する。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 粉砕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。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るのか。

(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

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、同時に変え、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

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を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。

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の変更に、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る。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"> ・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。 ・賦形剤、着色剤、矯味剤などのグレード変更
	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)	・製造スケールの0.1~10倍の範囲の変更
	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)	・自社内での製造場所の変更
	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"> ・乾燥機の変更 ・混合機(混合容器形状)の変更 ・トップスプレーからサイドスプレーへの変更 ・粉碎機のスクリーンサイズの変更
	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"> ・バリデーションの範囲内の変更 ・乾燥終点の変更(例:排気温度→製品温度)
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"> ・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。 ・崩壊剤、結合剤、滑沢剤などのグレード変更
	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)	・製造スケールの0.1未満又は10倍を超える変更
	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)	・他社への製造委託
	装置	様式、作動原理が異なる装置への変更	<ul style="list-style-type: none"> ・攪拌造粒から流動層造粒への変更 ・棚乾燥から流動層乾燥への変更 ・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 ・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)
	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"> ・バリデーションの範囲外の変更 ・造粒終点の変更
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	・湿式造粒から乾式直打への変更



Designation: E 2503 – 07

Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus¹

This standard is issued under the fixed designation E 2503; the number immediately following the designation indicates the year of original adoption or, in the case of revision, the year of last revision. A number in parentheses indicates the year of last reapproval. A superscript epsilon (ϵ) indicates an editorial change since the last revision or reapproval.

1. Scope

1.1 This practice covers the set-up and calibration of the paddle and basket dissolution apparatus.

1.2 Use of this practice may be applied to apparatus that have been modified to enable automatic dissolution testing (that is, a valve in the bottom of the vessel or sampling through the shaft).

1.3 *This standard does not purport to address all of the safety concerns, if any, associated with its use. It is the responsibility of the user of this standard to establish appropriate safety and health practices and determine the applicability of regulatory limitations prior to use.*

2. Significance and Use

2.1 This practice outlines a procedure for the mechanical calibration of paddle and basket dissolution units to ensure reproducibility of results.

2.2 Once a unit meets all of the mechanical specifications included in this practice, it is considered calibrated and further calibration with dissolution calibrator tablets is not required.

3. Analyst Responsibilities

3.1 Verify the vessel, basket, and paddle dimensions on receipt through measurement or Certificate of Analysis (COA) or Certificate of Conformity (COC).

3.2 Ensure the instrument is calibrated and fit for performing dissolution analysis.

4. Procedure

4.1 *Background*—The set-up, mechanical, and operational checks are used to minimize variability during dissolution testing to ensure the reproducibility of dissolution results.

4.2 Wherever possible, tools shall be traceable to an accepted standard calibration source from a national or international calibration laboratory.

4.3 *Apparatus Set-up*—During apparatus installation or after replacement of parts or components, verify that the descrip-

tion and critical dimensions for each part meets the original description and dimension.

4.3.1 *Vessel Dimensions*—In the absence of a COA or COC, the vessel's internal dimensions should be measured with an appropriate measuring device and vessel shape and condition should be noted. For example, for a cylindrical, hemispherical vessel, the vessel's sides must be cylindrical, the internal dimension should be measured, and the vessel bottom should be smooth and without defects. The vessel must fit within the apparatus in such a manner as to ensure stable operation and centering of the shaft in the vessel.

4.3.2 *Basket/Shaft Dimensions*—In the absence of a COA or COC, an appropriate measuring device is used to measure the relevant basket dimensions. Critical dimensions to be measured on each basket should include but are not limited to: shaft diameter, vent hole diameter, thickness of wide portion of the basket-to-shaft adaptor, total basket height, internal diameter at the top of the basket, outer diameter of the screen, height of the open screen, outer diameter of bottom, diameter of screen on the bottom, and screen mesh number.

4.3.3 *Paddle Dimensions*—In the absence of a COA or COC, an appropriate measuring device is used to measure the relevant dimensions of the paddle. Examples of dimensions to be determined on each paddle should include but are not limited to: shaft diameter, blade height, blade thickness, total blade length, length of flat portion on bottom of blade, radius of the angle on the top outer edge of the top of the blade, radius of the outside edge of the blade, difference between the distance from the midline of the shaft to the top outer edge for the two sides, and difference between the heights of both sides of the paddles at the outside top.

4.4 *Maintenance*—Consult the manufacturer's maintenance recommendations and maintenance schedule to establish an appropriate maintenance program based on the frequency of apparatus use and quality system requirements.

4.5 *Mechanical Calibration*—Perform these tests on the frequency determined by the quality system or after repair or move. If the instrument is not in routine use, the mechanical calibration may be performed before performing the first dissolution test. Some instrument manufacturers supply special tools or incorporate automatic mechanical calibration devices within their equipment, and these may be used. Depending on the adjustments necessary to meet the mechanical calibration

¹ This practice is under the jurisdiction of ASTM Committee E55 on Manufacture of Pharmaceutical Products and is the direct responsibility of Subcommittee E55.03 on General Pharmaceutical Standards.

Current edition approved March 15, 2007. Published April 2007.

criteria, the position and orientation of each vessel may need to be noted to ensure proper subsequent set-up.

4.5.1 *Shaft Wobble*—A runout gauge is positioned so that the gauge probe touches the turning shaft about 2 cm above the top of the paddle blade or basket. The gauge is placed so that the probe slightly presses in on the turning shaft. The absolute value of the difference between the maximum and minimum readings is the wobble. The measured value must not exceed 1.0 mm total runout.[†]

4.5.2 *Paddle and Basket Shaft Verticality*—Use an accurate bubble level or digital leveling device to determine that the shafts are vertical in two directions 90° apart around the vertical axis while the drive unit is in the operating position. If a bubble level is used, the bubble should be centered within the lines of the level. If necessary, the verticality may be checked with the shafts raised above the drive unit.

4.5.3 *Basket Wobble*—A runout gauge is positioned so that the gauge probe touches the bottom rim of the turning basket. The absolute value of the difference between the maximum and minimum readings is the wobble. The measured value must not exceed 1.0 mm total runout.[‡]

4.5.4 *Vessel Centering*—A mechanical or digital centering device that measures centering inside the vessel is required. The centering device is used to center the vessels around the paddle or basket shafts or a surrogate shaft at two different positions: at the top rim of the vessel and above the bottom portion of the vessel just above the basket or paddle position. Slowly turn the shaft and check the centering at both levels. If the vessel is not centered on either level, adjust the vessel per manufacturer's recommendations to make it centered. Repeat this process until both bottom and top positions are centered within 1 mm from the center line.

4.5.5 *Vessel Verticality*—After raising the apparatus head, a leveling device can then be placed on the inside wall of the vessel. Measure the vessel at two points, 90° apart. The vessel must not be more than 1.0° from vertical at either position. Alternatively, calculations can be done to determine vessel verticality using information from a centering device (two measurements taken directly above each other at a known height apart for each calculation.) Verticality should be calculated at two places 90° apart.

4.5.6 *Basket and Paddle Depth*—If the height of the paddle/basket is adjustable, a depth gauge is used to set the distance between the bottom of each of the paddle blades or baskets and the bottom of the vessels. An adjustable depth gauge or other device can be used to verify that the paddle/basket height is within 8 % of desired height. For example, for a paddle at 25 mm from the bottom, the height needs to be ± 2 mm.

4.5.7 *Rotational Speed*—A tachometer is used to measure the rotational speed of the paddle or basket. The rate of rotation must be within 2 % or ± 2 rpm of the stated rate, whichever is larger.

4.5.8 *Vessel's Temperature Sensor*—If the system has a thermal sensor in each vessel to check the temperature of the medium, the performance of each thermal sensor should be verified against a traceable standard.

4.6 *Operation*—Before each dissolution test perform the following:

4.6.1 *Vessel Examination*—Each vessel must be free of scratches, cracks, pits, and residue.

4.6.2 *Basket Examination*—Each basket must be free of defects such as rusting or corrosion, any wires sticking out beyond the basket, clogged mesh holes, and dented mesh sides or bottom. Make sure the basket is not deformed from its original configuration. Verify that the method of attaching the basket to the shaft (that is, clips, O-rings, and so forth) is the one described in the analytical method to be used.

4.6.3 *Paddle Examination*—Each paddle must be visually examined for defects such as rusting and loose pieces of coating sticking out from the paddles (for paddles coated with polytetrafluoroethylene (PTFE) or another coating).

4.6.4 *Vessel Temperature*—The temperature of the medium inside each vessel is measured at time of use. The medium temperature must be $\pm 0.5^\circ\text{C}$ from the target value.

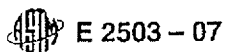
4.6.5 *Vibration*—There can be no significant vibration in the dissolution apparatus or medium. Possible sources of vibration are the surrounding environment, the dissolution unit itself or one of its components or an external water bath circulating heater.

5. Report

5.1 The date, analyst, and the dissolution apparatus's manufacturer, model number, and serial number should be recorded on an appropriate Mechanical Calibration Report Sheet along with the appropriate observations. Calibration reports need to include the results obtained originally and the results after any adjustments or replacements are made. Examples of report forms for apparatus that use six 1-L vessels that are cylindrical with a hemispherical bottom, 165 mm high and 100 mm in diameter with paddle or basket 25 mm from the bottom are found in Appendix X1 and Appendix X2.

6. Keywords

6.1 basket dissolution apparatus; calibration; paddle dissolution apparatus



E 2503 - 07

APPENDIXES

(Nonmandatory Information)

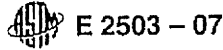
X1. BASKET APPARATUS QUALIFICATION REPORT SHEET

Date _____ Analyst _____

Dissolution Apparatus: Manufacturer _____ Model # _____ Serial # _____ Dissolution Vessels: Manufacturer _____

MECHANICAL CALIBRATION REPORT SHEET—BASKET APPARATUS

Calibration Parameter	Point of Measurement	Results & Comments	Tools Used	Specifications
Shaft wobble	2 cm above top of basket	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤1.0 mm total runout
Shaft verticality	Along shaft	Record results at 2 points that are 90° apart. Shaft is vertical: (Y/N) Shaft1 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft2 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft3 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft4 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft5 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft6 Pt1: _____ Pt2: _____		Shaft must be vertical. The bubble should be centered within the lines of the level.
Basket wobble	Bottom of basket rim	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤1.0 mm total runout
Vessel/Shaft centering	Step 1: Measured lower position Step 2: Measured upper position Note: Measurements are in the straight portion of the vessel.	Step 1: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ Step 2: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤1.0 mm from centerline
Vessel verticality	Straight portion of vessel at two places 90° apart	1-1. _____ 2. _____ 2-1. _____ 2. _____ 3-1. _____ 2. _____ 4-1. _____ 2. _____ 5-1. _____ 2. _____ 6-1. _____ 2. _____		≤1.0° from vertical
Height check/Basket depth	Basket Bottom	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		±8 % or 25 ± 2 mm
Rotational speed		50 rpm _____ 100 rpm _____		Larger of ±2 % or ±2 rpm
Vessel temperature sensor		1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		±0.5 % from target value



X2. PADDLE APPARATUS QUALIFICATION REPORT SHEET

Date _____ Analyst _____

Dissolution Apparatus: Manufacturer _____ Model # _____ Serial # _____ Dissolution Vessels: Manufacturer _____

MECHANICAL CALIBRATION REPORT SHEET—PADDLE APPARATUS

Calibration Parameter	Point of Measurement	Results & Comments	Tools Used	Specifications
Shaft wobble	2 cm above top of paddle	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤1.0 mm total runout
Shaft verticality	Along shaft	Record results at 2 points that are 90° apart. Shaft is vertical: (Y/N) Shaft1 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft2 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft3 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft4 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft5 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft6 Pt1: _____ Pt2: _____		Shaft must be vertical. The bubble should be centered within the lines of the level.
Vessel/Shaft centering	Step 1: Measured lower position Step 2: Measured upper position Note: Measurements are in the straight portion of the vessel.	Step 1: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ Step 2: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤1.0 mm from centerline
Vessel verticality	Straight portion of vessel at two places 90° apart	1-1. _____ 2. _____ 2-1. _____ 2. _____ 3-1. _____ 2. _____ 4-1. _____ 2. _____ 5-1. _____ 2. _____ 6-1. _____ 2. _____		≤1.0° from vertical
Height check/Paddle depth	Paddle Bottom	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		±8 % or 25 ± 2 mm
Rotational speed		50 rpm _____ 100 rpm _____		Larger of ±2 % or ±2 rpm
Vessel temperature sensor		1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		±0.5 % from target value

ASTM International takes no position respecting the validity of any patent rights asserted in connection with any item mentioned in this standard. Users of this standard are expressly advised that determination of the validity of any such patent rights, and the risk of infringement of such rights, are entirely their own responsibility.

This standard is subject to revision at any time by the responsible technical committee and must be reviewed every five years and if not revised, either reapproved or withdrawn. Your comments are invited either for revision of this standard or for additional standards and should be addressed to ASTM International Headquarters. Your comments will receive careful consideration at a meeting of the responsible technical committee, which you may attend. If you feel that your comments have not received a fair hearing you should make your views known to the ASTM Committee on Standards, at the address shown below.

This standard is copyrighted by ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959, United States. Individual reprints (single or multiple copies) of this standard may be obtained by contacting ASTM at the above address or at 610-832-9585 (phone), 610-832-9555 (fax), or service@astm.org (e-mail); or through the ASTM website (www.astm.org).

バスケット及びパドル法の溶出試験装置の適合性試験の標準的方法¹

1. 適用範囲

- 1.1 この方法は、パドル及びバスケット溶出試験機のセットアップと較正について適用される。
- 1.2 この方法は、自動化された溶出試験装置（つまり、容器底部の弁や回転軸からのサンプリング機能を備えているもの）にも適用できる。
- 1.3 この標準的方法は、装置の使用時における安全への懸念の全てに対処するものではない。使用前に、使用者自らが安全で衛生的な方法を確認し、規制された制限の適用の可能性を決定すること。

2. 意義と使用

- 2.1 この方法は、結果の再現性を保証するためにパドル及びバスケット溶出装置の機械的較正手順についてまとめている。
- 2.2 一旦、装置がここに記載されている全ての機械的規格に適合したならば、その装置は較正されたとみなされ、溶出標準錠剤を用いた較正は必要ない。

3. 分析者の責任

- 3.1 受け入れ時に、実測や分析証明書（COA）または適合証明書（COC）によって、ベッセル、バスケット及びパドルの寸法を確認すること。
- 3.2 装置が較正され溶出試験の実施に適合していることを保証すること。

4. 方法

- 4.1 背景—セットアップ、機械的及び操作上のチェックは、溶出試験のばらつきを最小限にして溶出結果の再現性を確保するために行なわれる。
- 4.2 可能な限り、使用する道具は、国立または国際認証機関で認められた認証源にトレーサブルなものであるべきである。
- 4.3 装置のセットアップ—装置の導入時、または部品交換後は、それぞれの部品の説明書や寸法

が、元の部品の説明書や寸法に合致していることを確認すること。

- 4.3.1 容器寸法—COA または COC が手元に無い場合、適切な測定器具で容器の内側の寸法を測定し、また容器の形状や状態を記録しなければならない。例えば円柱状かつ半球状の容器ならば、容器側面は円柱でなければならないし、内側の寸法を実測し、容器底部は滑らかで欠けがあってはならない。容器内での回転軸の安定した動きと中心度を保証するために、容器はこのような様式に適合している必要がある。
- 4.3.2 バスケット/回転軸の寸法—COA または COC が手元に無い場合、適切な器具を使い、バスケットの関連する寸法を測定する。個々のバスケットにおいて測定すべき重要な寸法は以下に示すものであるが、これに限定されない：回転軸径、通気孔径、バスケット-回転軸アダプターの幅広部分の厚さ、バスケットの全高、バスケット上端の内径、網の外径、網部分の高さ、下端の外径、網の底部の外径、網のメッシュサイズ。
- 4.3.3 パドルの寸法—COA または COC が手元に無い場合、適切な器具を使い、パドルの関連する寸法を測定する。個々のパドルにおいて測定すべき重要な寸法は以下に示すものであるが、これに限定されない：回転軸径、攪拌翼全高、攪拌翼厚さ、攪拌翼全幅、攪拌翼底部の平面部分の幅、攪拌翼外側斜部の半径、攪拌翼外端の半径、回転軸正中線—パドル上部外端間の長さの差、パドル両外端の上部の高さの差。
- 4.4 メンテナンス
メーカー推奨の保守及びメンテナンススケジュールを参考にして、装置の使用頻度と品質システム要件に基づいた適切なメンテナンスプログ

ラムを確立すること。

4.5 機械的較正—品質システムで定められた頻度、または機器の修理や移動後に、以下の試験を実施すること。機器を日常的に使用していない場合は、最初の溶出試験の前に実施してもよい。メーカーによっては、特殊工具を提供していたり、または機器本体に自動の機械較正装置を備えているので、それらを使用してもよい。機械的較正基準を満たすのに必要な調整によっては、以後の適切なセットアップを行なうために、各容器の位置や方向を記載する必要があることもある。

4.5.1 回転軸の偏心度—パドルの刃またはバスケットの上端から約 2cm 上で測定プローブが回転軸と接するように、ダイヤルゲージを設置する。最大値と最小値の差の絶対値が偏心度である。総偏心度は 1.0 mm を超えてはならない。

4.5.2 パドル及びバスケットの回転軸の垂直度—正確な気泡水準器またはデジタル水準器を使用し、駆動部が動作位置にある状態で、回転軸が水平軸から 90°離れた 2 方向において回転軸が垂直であることを確認する。気泡水準器を使用する場合、気泡は基準線内になければならない。必要ならば、垂直度は回転軸を駆動部より上に上げた状態で測定しても良い。

4.5.3 バスケットの偏心度—測定プローブが回転バスケットの底部縁と接するように、振れ測定器を設置する。最大値と最小値の差の絶対値が偏心度である。総偏心度は 1.0 mm を超えてはならない。

4.5.4 容器の中心度—容器内部の中心度を測定できる機械的またはデジタル式中心度計を使用する。中心度計は、パドルやバスケットの回転軸またはそれらに代わる回転軸と容器を以下の 2 点において中心に合わせるために使用する。2 点とは、容器の上部端と、容器底部ではバスケットまたはパドルの位置の丁度上にあたる位置である。ゆっくりと回転軸を回転させ、両方の高さで中心度をチェックする。どちらかの高さ

において中心度が出せない場合、メーカー推奨の方法に従って容器を中心になるように調整する。底部及び上部の両方が中心線から 1 mm 以内になるまで、この操作を繰り返す。

4.5.5 容器の垂直度—パドルまたはバスケットを上げ、水準器を容器内壁面に設置し、90°離れた 2 点において測定する。2 点とも、容器は垂直から 1.0°以上乖離してはならない。代替法として、中心度計を使って容器の垂直度を計測可能である高さの異なる 2 点で直接測定する。垂直度は 90°離れた 2 点において計算すべきである。

4.5.6 バスケット及びパドルの深さ

パドル/バスケットの高さが調節可能ならば、深度測定器を使い、パドルの回転翼またはバスケットの底部と容器の底部との距離を合わせる。調節可能な深度測定器または他の装置は、パドル/バスケットの高さが、期待される高さの 8 % 以内であることを確認するために使用する。例えば、容器底部から 25 mm の位置にあるパドルであれば、その高さは±2 mm 以内となる。

4.5.7 回転速度—パドルやバスケットの回転速度を測定するのにタコメーターが使用される。回転速度は、規定速度の±2 %または±2 rpm のどちらか大きい値以内でなければならない。

4.5.8 容器温度センサー—試験液温度をチェックするための温度センサーが各容器に付属している場合、追跡可能な標準溶液を用いて、各温度センサーの性能を確認しなければならない。

4.6 操作—溶出試験前に次のことを実施する

4.6.1 容器の検査—各容器について、引っ掻き傷やヒビ割れ、窪み、残留物があってはならない。

4.6.2 バスケットの検査—各バスケットについて、錆や腐食、バスケットからのワイヤーの突出、メッシュの目詰まり、メッシュの歪み等の欠陥があってはならない。バスケットが元の形状から変形していないことを確認すること。回転軸へのバスケットの取り付け（つまりクリップや O リングなど）の方法が、分析方法に記載され

添付資料 4

ている方法であることを確認すること。

4.6.3 パドルの検査—それぞれのパドルについて、錆や（テフロンやそれ以外の塗装を施したパドルにおいて）パドル上の塗装の剥離等の欠陥がないことを目視で確認しなければならない。

4.6.4 容器の温度—試験中は各容器内の試験液の温度を測定すること。試験液の温度は設定温度の $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 以内でなければならない。

4.6.5 振動—溶出試験装置または試験液に重大な振動を与えてはならない。起こりうる振動源として、周囲の環境、溶出試験装置そのもの、その一部の装置または循環式の外部温浴などがある。

5. 記録

5.1 実施日、分析者、溶出試験容器の製造メーカー、製品番号及び製造番号を、適当なコメントを添えて適切な機械的較正記録書に記録しなければならない。機器導入時及び調整や部品交換時の較正記録を備えている必要がある。6 つの 1-L ベッセル（底部から 25 mm の高さにパドルまたはバスケットを備えた円柱状かつ半球状ベッセル、高さ 165 mm-直径 100 mm）用の記録用紙の例は、添付資料 X 1 及び添付資料 X 2 にある。

6. キーワード

6.1 バスケット溶出試験機、較正、パドル溶出試験機

溶出試験装置（回転バスケット法及びパドル法）の機械的較正の標準的方法（案）

第1章 目的

本ガイドラインは、溶出試験の装置 1（回転バスケット法）と装置 2（パドル法）の機械的較正の方法及び操作チェックの方法を明確に規定することにより、溶出試験の試験結果の再現性を確保することである。この方法は、サンプリング機能を備えた自動化された装置にも適用可能である。

第2章 分析者の責任において成されるべきこと

溶出試験装置の受け入れ時には、実測するか装置の適合証明書により、容器、バスケット、そしてパドルの寸法をチェックしなくてはならない。溶出試験メーカーの推奨法に従って、メンテナンス手順を実行する。

機械的較正は、溶出試験器の購入あるいは受け入れ時、装置の移設後、装置の修理後、また、前回の較正終了後 6ヶ月毎に実行する。もし、装置が日常的に使用されない場合には、6ヶ月ごとの機械較正は、前回較正実施後、6ヶ月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。ただし、操作上の動作チェックは使用の都度、実行する。

第3章 機械的較正の具体的な方法

3-1. 使用器具

機械的較正に使用する器具は、可能な限り JIS（日本工業規格）や NIST（国立標準技術研究所）のトレーサビリティの下に校正されたものを使用する。

3-2. 溶出試験装置のセットアップ

溶出試験装置のセットアップ時、または部品の交換後には、各装置部分の寸法を確認する必要がある。分析証明書 (COA) または適合証明書 (COC) を、測定の文書の代わりに使用することができる。規格に適合しない部品は廃棄すること。

容器、バスケット、パドルの寸法は、日本薬局方 6.10 溶出試験法の規格に適合することを確認する。容器は、底部が半円球の円筒形で、容積は 1L、高さ 160~210mm、内径は 98~106mm で、容器の上部には出縁がある。個々のバスケットは、日本薬局方 6.10 溶出試験法の 図 6.10-1 装置 1、回転軸及びバスケットの部分に示される寸法に一致しなければならない。パドルは、6.10 溶出試験法の 図 6.10-2 装置 2、回転軸及びパドルの攪拌翼部分に示される寸法に一致しなければならない。測定には、適当な測定器具を使用する。

3-3. メンテナンス

溶出試験器のメーカー推奨の保守及びメンテナンススケジュールを参考にして、装置の使用頻度と品質システム要件に基づいた適切なメンテナンスプログラムを確立すること。

第4章 機械的較正の方法

各装置の機械的較正を以下の定められた手順に従って実施する。規格に収まらない場合には、

大幅な調整が必要になり、繰り返し調整と測定が必要となる場合もある。これらの試験を通常は 6 カ月毎に行うが、装置の修理や移設を行った後などには改めて実施する。もし、装置が日常的に使用されていないときは、機械的較正を行ってから、6 ヶ月間隔の後の最初の溶出試験を行う前に実行しても良い。溶出試験器によっては、試験のためにメーカーの供給する特別な道具を必要とするものや、自動の校正装置を組み込んでいるものもある。原則的にこの記載された方法に従うのであれば、これらを使用しても良い。

4.1. 回転軸の偏心率

容器板の上にダイヤルゲージを置き、ゲージの測定子がパドルの攪拌翼またはバスケットの上端から約 2cm 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。機械的なゲージを使用する場合には、ゲージの指針がわずかに 0 を越えるように調整する。指針は最小値から最大値に変化し、その差を偏心率とする。総偏心率 1.0mm を超えてはならない。

4.2. パドル及びバスケットの回転軸の垂直度

駆動部を実際の溶出試験時と同じ場所へ下げる。必要なら、回転軸の垂直度は、駆動部を上へ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手前の端にあてる。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 90 度回転する。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。回転軸が垂直でなければ、垂直になるまで装置の足の高さで調整する。

回転軸の垂直度の測定では、デジタル式の水準装置を使用しても良い。回転軸は垂直から $\leq 0.5^\circ$ でなければならない。

4.3. バスケット偏心率

容器板の上にダイヤルゲージを置き、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。ゲージを測定子が回転する回転軸に軽く押し付けられるように設置する。機械的なゲージを使用する場合には、ゲージの指針がわずかに 0 を越えるように調整する。指針は最小値から最大値に変化し、その差を偏心率とする。総偏心率 1.0mm を超えてはならない。

4.4. 容器の中心度

装置の容器板に歪みやたわみがあったり、容器の縁や芯出し環の縁が完全に一致していないかも知れない。このような場合には、回転軸が垂直で容器板が水平であっても、容器の壁は垂直ではない。

芯出し治具を使用して容器内の中心度を測定する。二つの芯出し治具を使用して、パドル又はバスケット回転軸の周りの容器の中心度を出すために使用し、側面が垂直となるように容器を調整する。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 2mm 上に取り付け、二つ目の芯出し治具の底を回転翼の上部 80mm にクランプで止め、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、バスケットの上端から上へ 2mm の部分に取り付け、二つ目の芯出し治具の底をバスケット上端の上 60mm の位置に取り付け、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 2.5cm 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動で回し、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度が出せない場合、容器を調整してセンターに持ってくるようにする。調整は、容器又は容器板の芯出し環とともに回転させたり、容器板内で容器をずらすか、又はパッキン材を容器の縁か容器芯出し環の片方に入れることによって行う。底及びトップの両方が中心線から 1.0mm 以内となるまで、この操作を

繰り返し行う。

代替の方法として、回転軸又は代用回転軸の周りの容器内壁で、機械的又はデジタル中心度計を使う。中心度は円筒形部分の中の容器の内側の 2 点で測定する。一つは上部の端の下で、もう一つは容器の底部の直ぐ上です。回転軸又は代用回転軸は中心線から 1.0mm 以内になければならない。

4-5. 容器の垂直度

容器の垂直度は、中心度測定器と 2 点間の高さの違いを使用して計算することができ、或いは、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出来る。垂直度は 90°離れた 2 点で測定されなければならない。調整はパッキン材（テープなど）を容器の縁の片側又は容器の中心度環の下に入れることにより行う。容器の垂直度は 1.0°以下である。

容器の中心度と垂直度が得られたら、容器と容器板開口部に番号を付け、印が隣接するように貼り付ける。それぞれの容器は溶出試験のたびに、同じ容器設置位置に戻し、容器板開口部の中の正確な同じ場所にきちんと位置決めされなければならない。

4-6. 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／パドルの高さが調節できるのであれば、先ずデプスゲージを使っ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 25mm に設定し、容器の底に置く。各回転軸を装置の駆動部内に上げる。駆動ユニットを操作位置に下ろし、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。回転軸はこの高さでロックする。これを各回転軸で繰り返す。規格は通例 25 mm \pm 2 mm であるが、規定値が異なる場合には、その値の \pm 8% 以内であることとする。

4-7. 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 \pm 2% または \pm 2 rpm のいずれか大きい方の値より小さい回転速度で、スムーズに回転しなければならない。

第5章 溶出試験実施前に行う検査

溶出試験を行い前には以下のことを実施する。

5-1. バスケットの検査

それぞれのバスケットについて、錆、腐食、バスケットからのワイヤーの突出、メッシュの目詰まり、メッシュの歪み等の欠陥がないか目視で確認する。バスケットが元の形状から変形していないことを確認する。

5-2. パドルの検査

それぞれのパドルについて、錆、腐食、テフロン等の塗装を施したパドルではパドル上の塗装の剥離などの欠陥がないか目視で確認する。

5-3. 容器の検査

それぞれの容器は、ひっかき傷、ひび割れ、くぼみ、付着物があってはならない。

5-4. 容器内の試験液の温度

それぞれの容器内の試験液の温度を測定時に測る。試験液の温度は規定温度の \pm 0.5°C 以内