

盾しない。以上のことから、表面張力が高い精製水を使用した場合、PS内の水面で発生する風波によって液面が大きく乱れ、薬物がより多く回収されてしまい、その結果、下流ステージに移行する薬物量が減少したものと推察された。

D. 結論

PS内に入れる溶液について、特に表面張力が高い精製水を用いた場合に、空気力学的粒度分布試験結果に影響が出ることが示された。そのため、PS内の溶液の選択は主薬の物性および分析法に依存するものの、選定には注意する必要がある。またNGI用のPSは、構造は異なるものの、ACI用PSと同じく溶液を使用して慣性力により巨大粒子を捕集するシステムであることから、本研究で認められた現象が起こる可能性があり、さらなる検討が必要と考えられる。

E. 参考文献

- (1) Taki, M.; Marriott, C.; Zeng, X. M.; Martin, G. P., *Int. J. Pharm.*, 2010, 388, 40-51.
- (2) Wang, Y.; Hochhaus, G., *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2004, 805, 203-210.
- (3) European Medicines Agency, CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, 2009.
- (4) International Organisation of Legal Metrology, *International Alcoholometric Tables*, 1975.
- (5) 日野幹雄; 片岡真二; 金子大二郎, *海岸工学研究発表会論文集*, 1968, 15, 1-9.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
吉田寛幸、奥田晴宏、四方田千佳子：カスケードインパクターのプレセパレーター内液種が粒子径評価に与える影響に関する検討。日本薬剤学会第28年会（2013.5. 名古屋）

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Cutoff diameter in Andersen cascade impactor.

	28.3 L/m in	60 L/m in	90 L/m in
PS	10	10	10
stage-2	-	-	9
stage-1	-	9	5.8
stage-0	-	5.8	4.7
stage0	9	-	-
stage1	5.8	4.7	3.3
stage2	4.7	3.3	2.1
stage3	3.3	2.1	1.1
stage4	2.1	1.1	0.7
stage5	1.1	0.7	0.4
stage6	0.7	0.4	-
stage7	0.4	-	-

Table 2. Calculated cutoff diameter using the equation 1.

	28.3L/m inのAC 1を使用時			
	28.3L/m in	40L/m in	50L/m in	60L/m in
PS	10	8.41	7.52	6.87
stage0	9	7.57	6.77	6.18
stage1	5.8	4.88	4.36	3.98
stage2	4.7	3.95	3.54	3.23
stage3	3.3	2.78	2.48	2.27
stage4	2.1	1.77	1.58	1.44
stage5	1.1	0.93	0.83	0.76
stage6	0.7	0.59	0.53	0.48
stage7	0.4	0.34	0.30	0.27

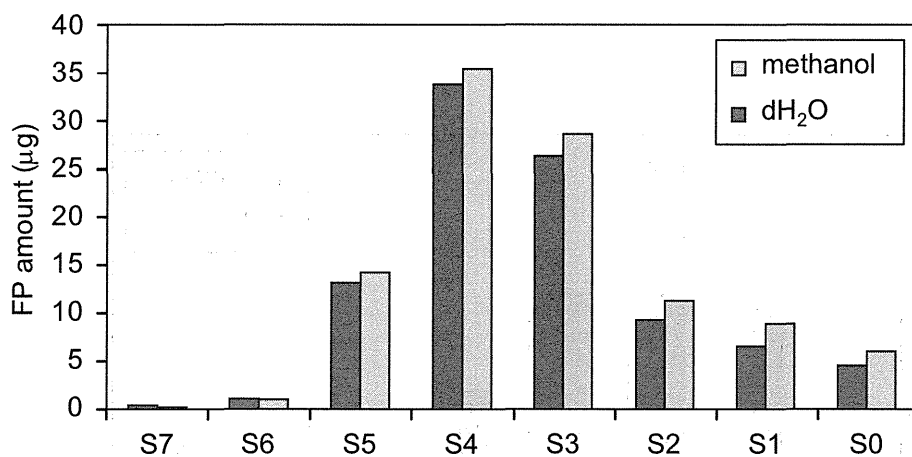


Figure 1. Particle size distribution of FP-DPI at a flow rate of 28.3 l/min (n = 3).

Table 3. FPD and MMAD of FP deposited on ACI stage (n = 3).

	MMAD (µm)	GSD	FPD (µg)
Methanol	3.40 ± 0.04	1.62 ± 0.01	82.86 ± 3.50
dH ₂ O	3.27 ± 0.02	1.59 ± 0.01	77.69 ± 1.78

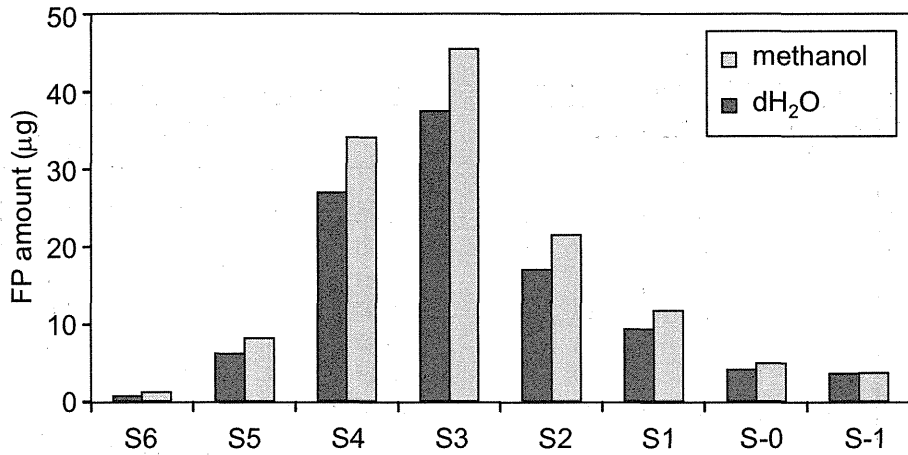


Figure 2. Particle size distribution of FP-DPI at a flow rate of 60 l/min (n = 3).

Table 4. FPD and MMAD of FP deposited on ACI stage (n = 3).

	MMAD (µm)	GSD	FPD (µg)
Methanol	2.68 ± 0.06	1.80 ± 0.01	113.80 ± 2.87
dH ₂ O	2.71 ± 0.08	1.80 ± 0.01	90.97 ± 9.13

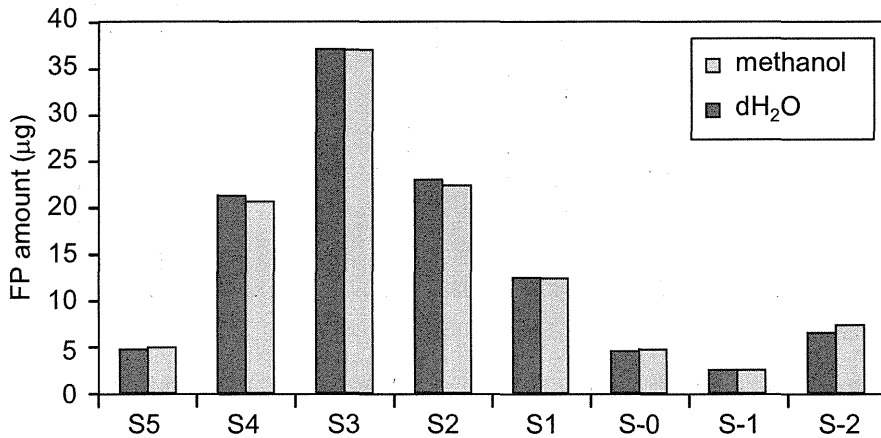


Figure 3. Particle size distribution of FP-DPI at a flow rate of 90 l/min (n = 2).

Table 5. FPD and MMAD of FP deposited on ACI stage (n = 2).

	MMAD (µm)	GSD	FPD (µg)
Methanol	1.92 ± 0.03	2.14 ± 0.02	98.87 ± 6.07
dH ₂ O	1.91 ± 0.01	2.11 ± 0.00	100.08 ± 2.64

Table 6. Density, viscosity and surface tension of methanol and various concentrations of ethanol at 20 °C

Ethanol conc.	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
Density (g/cm ³)	0.998	0.982	0.969	0.954	0.935	0.914
Viscosity (mPa s)	1.00	1.54	2.18	2.71	2.91	2.87
Surface tension (mN/m)	72.75	47.9	38.4	32.8	29.9	28.2
Ethanol conc.	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %	
Density (g/cm ³)	0.891	0.868	0.843	0.818	0.789	
Viscosity (mPa s)	2.67	2.37	2.008	1.61	1.20	
Surface tension (mN/m)	27	26	24.8	23.7	22.4	
Methanol	100%					
Density (g/cm ³)	0.792					
Viscosity (mPa s)	0.59					
Surface tension (mN/m)	22.6					

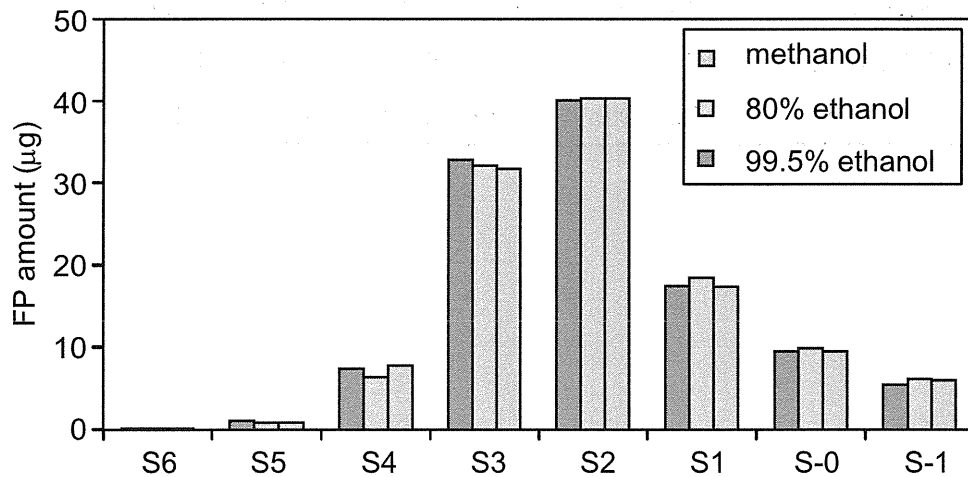


Figure 4. Effect of viscosity of Particle size distribution of FP-DPI at a flow rate of 60 l/min (n = 2-3).

Table 7. FPD and MMAD of FP deposited on ACI stage (n = 3).

	MMAD (µm)	GSD	FPD (µg)
Methanol	2.67 ± 0.02	1.52 ± 0.01	102.79 ± 1.43
80% ethanol	2.69 ± 0.01	1.51 ± 0.02	103.02 ± 2.00
99.5% ethanol	2.65 ± 0.06	1.52 ± 0.02	103.60 ± 2.65

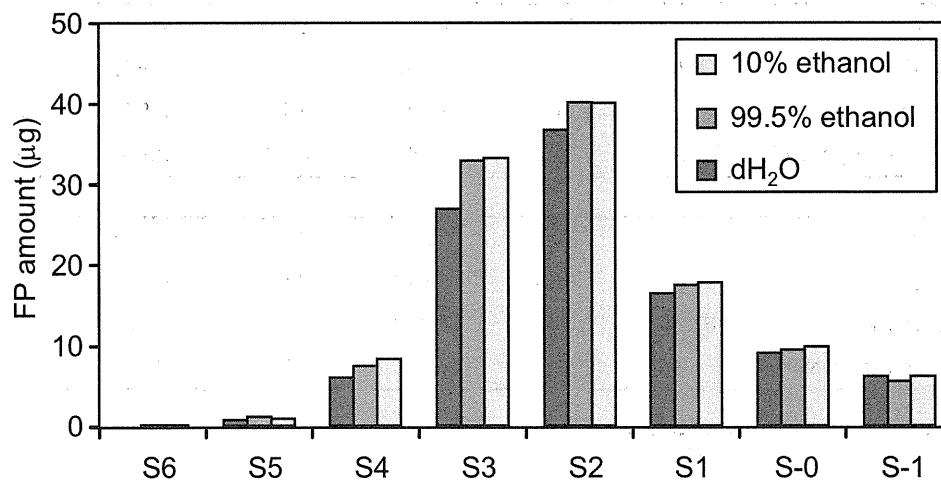


Figure 5. Effect of surface tension of Particle size distribution of FP-DPI at a flow rate of 60 l/min(n = 2-3).

Table 8. FPD and MMAD of FP deposited on ACI stage (n = 3).

	MMAD (µm)	GSD	FPD (µg)
10% ethanol	2.64 ± 0.04	1.52 ± 0.01	105.04 ± 2.98
99.5% ethanol	2.65 ± 0.06	1.52 ± 0.02	103.60 ± 2.65
dH ₂ O	2.73 ± 0.03	1.52 ± 0.02	91.17 ± 4.09

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験方法の改正に関する研究

生物学的同等性ガイドラインの国際整合に関する基礎的検討、経口固形製剤の評価法に関する検討

経口固形製剤に異なる結晶形を用いる場合の考え方と必要となる情報

研究分担者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨 原薬として異なる結晶形のものを用いる場合の考え方として、平成 23 年度 6 月に「異なる結晶形を有する医療用医薬品の取り扱いについて」が発出され、我が国における結晶形の異なる原薬に対する取り扱いが示されている。そこで、本報告では、諸外国の結晶形の異なる原薬に関するガイダンスや、公定書を参照して、諸外国における考え方をまとめると共に、結晶形の異なる原薬から成る製剤を申請する場合に必要な情報についてまとめることを試みた。

研究協力者

村主教行 塩野義製薬株式会社

立木秀尚 東和薬品株式会社

の章があり、結晶多形について解説しているため、参考にした。

A. 研究目的

市販製剤の原薬や開発段階にある医薬品の大多数は結晶であり、医薬品は複雑な化学構造を有することから、約 70% 以上で複数の結晶形をもつことが知られている。個々の結晶形は固有の物理化学的特性を有することから、固形医薬品の開発において、最適な結晶形を選択し、さらに選択された結晶形の物性を十分に評価しておくことは、合理的な製剤設計を決定し、適切な製剤工程を選択するために極めて重要である。医薬品の開発過程における候補化合物の結晶形により、薬物の生体内動態(BA)や生物学的同等性(BE)、製剤的安定性だけでなく、製造工程や品質管理面への影響も考えられる。

後発医薬品の申請において、先発医薬品が原薬結晶形の特許を有することから、しばしば異なる結晶形の使用が試みられてきた。複数の結晶形が同時に申請される状況の中で、生物学的同等性は示されても、製剤の安定性等に差がある例なども散見されてきた。

FDA は、2007 年に後発医薬品の承認申請における、結晶多形に関するガイダンスを出しており、基本的な考え方と対処方法を示している。

また、ヨーロッパ薬局方(EP)では、5.9 Polymorphism

B. 研究方法

結晶多形に対する、FDA の承認申請におけるガイダンス、諸外国の局方を参考としてまとめ、我が国の結晶多形を有する医薬品の承認申請に当たって必要とされる情報についてまとめた。研究協力者に、必要とされるデータ等に対するメーカー側のコメントを求め、最終案に集約した。

C. 研究結果・考察

1. FDA のガイダンス

FDA のガイダンス(別添資料 1; Guidance for Industry, ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information)の要約を以下に示す。

企業のためのガイダンス

後発医薬品申請：医薬品の結晶形

I. はじめに

このガイダンスは、原薬が結晶多形として存在する場合に、後発医薬品の申請者を支援するためのものである。特にこのガイドラインは、

・FDA は、原薬が多形として存在する場合に、同一性を示すことを推奨する。

・ディシジョンツリーは原薬や、製剤中の多形のモニタリングとコントロールを推奨するためのもので

ある。
ガイドラインの should は、示唆や推奨を意味する。

II. 用語の定義

問題となっている原薬に結晶多形が存在するかどうかを検討することを推奨する。

このガイダンス中の多形は、結晶、非晶質（アモルファス）、溶媒和物、水和物を示している。

- ・結晶形は結晶格子中で、分子が異なる配置や形態を有するもの。
- ・非晶質（アモルファス）ははっきりした結晶格子を有せず、不規則な配列からなっている。
- ・溶媒和は、化学量論的な、あるいは非化学量論的な溶媒を含むものであり、溶媒が水の場合には水和物である。

III. 医薬品の結晶多形の一般原則

A. 医薬品の結晶多形の重要性

医薬品の結晶多形は、融点、化学反応性、見かけの溶解度、溶出速度、光学的、機械的特性、蒸気圧、密度などで、異なる化学的、物理的特性を有する。この特性は、製剤の安定性、溶出性、生物学的同等性に影響を与えるのみでなく、原薬や製剤の製法工程にも影響を及ぼす。従って、結晶多形は製剤の品質、安全性、有効性に影響を及ぼす。

B. 結晶多形の特性解析

医薬品の結晶多形の解析に用いられる手法には多くのものがある。単結晶 X 線回折により異なる構造を示すことは、結晶多形の絶対的な証拠と見なせる。粉末 X 線解析は、結晶多形の明確な証拠を示すことができる。顕微鏡、熱分析（示差走査熱量計、熱重量測定、ホットステージ顕微鏡）、スペクトル測定（赤外、ラマン、固体 NMR、）は、結晶多形のさらなる解析に有用である。

C. 結晶多形の原薬や製剤に対する影響

（1）溶解度、溶出性、生物学的利用能（BA）、生物学的同等性（BE）に対する影響

原薬の固体状態での特性は、原薬の見かけの溶解度に大きな影響を及ぼす。結晶多形では、内部の固体状態が異なるため、水への溶解性、溶出性が異なる。種々の結晶多形で見かけの溶解度が異なる場合には、その差が、製剤の BA や BE に大

きな影響を及ぼさないかに焦点を当てて検討することを推奨する。

BA/BE は、原薬の溶解度、吸収性に影響されるため、BCS は、結晶多形のディンジョンツリーにおいても重要な科学的枠組みを提供する。

医薬品の吸収が溶解性に依存する場合、結晶多形の溶解性が大きな影響を及ぼすことになる。他方、医薬品の吸収が小腸での透過に依存する場合、結晶多形の溶解性の差は、あまり BA/BE に影響を及ぼさない。さらに、結晶多形の見かけの溶解度が十分に大きく、溶出が胃内排出速度よりも速い場合には、結晶多形の溶解性の差は、BA/BE に影響を及ぼさないと見なさせる。

後発医薬品と先発医薬品で *in vivo* の生物学的同等性を示すときに、*in-vitro* の溶出試験はロット間の品質の評価に有用である。製剤の溶出試験はしばしば、バイオアベイラビリティと物理的な安定性の観点から、品質の管理に適切な手段である。特に、BA/BE に影響を及ぼす結晶多形への不適切な変更を、製剤の溶出性によって検出できる。

（2）製剤の製法に及ぼす影響

原薬の結晶多形は、吸湿性、粒子形、密度、流動性、圧縮性などを含む、物理的、機械的性質がしばしば異なるため、原薬の製造工程や製剤の製法に影響を及ぼすかもしれない。後発医薬品の申請者は後発医薬品はバリデーとされた製法で製造されることを示すべきであり、結晶多形が医薬品の製造工程に関連しているかどうか、注意を払うことを推奨する。

結晶多形が医薬品の製法に影響するかどうかは、処方や製法にも依存する。直打錠では、固体状態での特性が製剤の製法に大きく影響する。特に、他方、湿式造粒では、固体状態での特性の差はそれほど影響しない。

医薬品の結晶多形は、乾燥、混合、微粉化、湿式造粒、スプレードライイング、圧縮などの製造工程で、相転移をおこす。湿度や、温度の環境条件にさらされることで、結晶多形の転移を誘発する。転移の程度は、一般的に、結晶の相対的な安

定性、相転移の速度障壁、与えられたストレスに依存する。しかし、結晶転移は、転移が一定に生じ、重要な製法工程が良く理解され、管理されており、製剤の BA/BE が示されていれば、深刻な問題ではない。

(3) 安定性への影響

最も熱力学的に安定な結晶多形は、その安定性と、他の結晶形への転移が起こりにくいことから、しばしば選ばれる。しかし、準安定形は、生物学的利用能の向上などの種々の理由から選択される。後発医薬品の申請者は、後発医薬品は適切な安定性を有することを示さねばならないため、結晶形が医薬品の安定性に与える影響を重点的に示すことを推奨する。

IV. 結晶多形と後発医薬品の同一性

後発医薬品は、先発医薬品との同一性を示さなくてはならない。

USP の医薬品各条は、はじめに原薬の化学名、化学式、分子構造、などが記載されているが、FDA はさらに原薬としての同一性を示すための追加的な標準記載を指示する。

原薬の結晶多形は、内部固体状態の構造が異なるが、化学構造は異ならない。

後発医薬品の申請者は、同一であることを示すほかに、製剤の十分な安定性と新薬に対する生物学的同等性を示さなければならない。結晶多形は製剤の安定性と生物学的同等性に影響を及ぼすが、これらのパフォーマンス性は処方や製造工程、粒子径や、湿り気などの物理化学的特性にも影響を受ける。新薬と異なる結晶形の原薬を用いることは、後発医薬品の承認申請者が製剤の生物学的同等性と安定性を示す限り排除すべきでない。後発医薬品中の原薬は新薬中の結晶形と同じである必要は無い。

長年に渡り、FDA は多くの対応する新薬と異なる結晶形の原薬の後発医薬品を承認してきた（例えば、ワルファリンナトリウム、ファモチジン、ラニチジン）。FDA は、さらに、対応する新薬と異なる溶媒和や水和物の原薬を含む後発医薬品も承認してきた（テラゾシン水和物、アンピシリ

ン、セファドロキシルなど）。

V. 後発医薬品における結晶多形の考え方

添付した 1～3 のディシジョンツリーは、経口固形製剤や、経口懸濁剤における結晶多形の重大性の評価と、規格を定める手法とのための手法を提供している。ディシジョンツリーは、結晶多形が、製剤の BA/BE に影響を及ぼすか。安定性に影響を及ぼすかが基本となっている。

A. 結晶多形の規格設定の重要性の検討に関する ディシジョンツリー 1

原薬や、製剤において結晶多形の規格を定めることが適切かどうかの検討を行う流れを記載

- 全ての結晶多形で溶解性が類似しているか、溶解性が異なっても全ての結晶多形が高溶解性であれば、原薬や製剤において、結晶多形の規格を設定する必要は無い。
- 全ての結晶多形で溶解性が類似しているか、溶解性が異なっても全ての結晶多形が高溶解性であれば、結晶多形は BA/BE に重大な影響を及ぼさない。

後発医薬品の申請者は、原薬の結晶多形に対する適切な知識を有するべきで、結晶多形に関する情報は、化学論文、特許、局方、他の参照情報、また場合によっては多形のスクリーニングによって得られる。

B. 原薬における結晶多形の規格の設定に関する ディシジョンツリー 2

経口固形製剤や経口懸濁液の原薬の結晶多形のための規格設定のための流れを記載している。

- 結晶多形のうち、少なくとも一つが BCS に基づいて低溶解性である原薬のための規格設定の方法を示す。
- USP に適切な規格がある場合には、後発医薬品の申請者はこの規格を採用してもよい。他の場合には、原薬の結晶多形のために新たな規格を設定することを推奨する。

C. 製剤中の結晶多形の規格設定の重要性の検討のための ディシジョンツリー 3

一般的に、製剤中の結晶多形の規格設定は、最も熱力学的に安定な結晶形を用いているか、同じ

剤形で同じ結晶形を用いている場合には、規格設定は必要ない。しかし、製造工程が結晶多形に影響を及ぼすため、準安定形を用いる場合には、注意が必要である。

医薬品製剤のパフォーマンス試験（例えば溶出試験）により、難溶性薬物の製剤の BA/BE に影響する結晶形存在比の変化には、適切な管理が可能である。

そのような場合でも、製剤中の結晶多形のための規格の設定は、製剤特性を保証するために重要であるとは考えられず、製剤中の結晶多形の規格設定を推奨するのは希なケースである。

2. EP の一般的記述 5.9 Polymorphism の記載内容

別添資料 2 に示す、EP の 5.9 Polymorphism (結晶多形) の概略を以下にまとめる。結晶多形は固体状態の現象で、化学物質の固体状態での、同じ化学組成でありながら異なる結晶形を持つ能力である。非結晶状態で存在する物質はアモルファスと称される。

偽結晶状態は、水和を含めた溶媒和を記載知るために使われ、溶媒は化学量論的に比例した状態で結晶マトリックス中に存在する。この用語は溶媒がいろいろな量比で存在する場合にも広げて使用される。

医薬品各条で、原薬が多形を示すと記載された場合、これは真の多形であり、溶媒和も起こり、アモルファス状態にもなる。

化学組成が同一であれば、すべての結晶形とアモルファス状態で、溶液や溶解状態では同じ化学挙動を示す。反対に、固体状態では、物理化学的、物理的特性(溶解度、硬度、圧縮率、密度、融点など)が異なり、結果として反応性、生物学的利用能も異なるかもしれない。

化合物が結晶型を示す場合、ある温度と気圧での自由エンタルピーが最も小さくなる形が最も熱力学的に安定である。通常の温度と気圧では、準安定形が変化しないで残ることがあるかもしれないし、熱力学的により安定な形に変化するかもしれない。

いくつかの結晶形がある場合、ある温度と気圧では、一つの形がより安定である。ある結晶形は他の結晶形と液、気相と平衡状態にある。

もし、それぞれの結晶形が与えられた温度と気圧下で、より安定であれば、移行は可逆的で、エナンチオトロピック状態といわれる。相転移が、単変数平衡である場合には、気圧が一定であれば、状態は温度で規定される。

異なる結晶形や溶媒和物は結晶化条件（温度、気圧、溶媒、濃度、結晶化速度、結晶化溶液中への種晶の添加、不純物の種類と量など）下で生成する。

以下の技術が結晶多形の研究に応用される。

- ・粉末 X 線回折
- ・単結晶の X 線回折
- ・熱測定 (示差走査熱量計、熱天秤、熱顕微鏡) (2.2.34)
- ・水分吸着分析
- ・個体 NMR
- ・赤外吸収スペクトル(2.2.24)
- ・ラマンスペクトル(2.2.48)
- ・溶解度測定と intrinsic dissolution rate
- ・密度測定

これらの測定法は相補的であり、いくつかを使うことが不可欠である。

気圧/温度と、エネルギー/温度の分析に基づく図はエネルギー的な相関や、結晶多形化合物の個々の形態の熱力学的安定性を理解するのに有効なツールである。

溶媒和に関しては、溶解度測定と intrinsic dissolution rate、X 線回折を、示差走査熱量計、熱天秤と組み合わせるのが望ましい。

水和物では、水分吸着/吸着等温線、相対的安定性領域を示すために使われる。

一般的に、水和物は無水物よりも溶解性が低く、溶媒和物は該当する溶媒中では、溶媒和していない形態よりも溶解性が低い。

3. ICHQ6A 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」の中での結晶形の記載

ICHQ6A における結晶多形に対する記述をまとめると、表 1 規格及び試験方法の記載項目の例の下部には、注 3 結晶多形、光学活性等については、本ガイドラインに基づき内容に応じて確認試験、示性値（旋光度、純度試験、その他の試験項目（異

性体比、結晶形の存在比)、定量法などの項目に適切な規格を設定するとされている。

3.3.原薬や製剤の特性に応じて設定すべき試験方法と判定基準、3.3.1.新原薬、には、c)結晶多形 (Polymorphic forms) として、以下の記載がある。

新原薬の中には、物理的性質の異なる2つ以上の結晶形で存在するものがある。

結晶多形には、溶媒和物あるいは水和物(擬多形とも呼ばれる)や無晶形も含まれる。こうした固体状態の違いが、新製剤の品質や機能に影響を及ぼすことがある。そうした違いが、製剤機能、バイオアベイラビリティあるいは安定性に影響を及ぼすような場合には、新原薬の規格に適切な存在形を規定すべきである。

結晶多形が存在するかどうかを調べるのには、通常、物理化学的な測定技術が用いられる。そうした方法の例としては、ホットステージ顕微鏡法を含む融点測定、固体状態でのIR測定、粉末X線回折法、(DSC、TGA、DTAのような)熱分析法、ラマンスペクトル法、光学顕微鏡法及び固体状態のNMR測定が挙げられる。

フローチャート# 4(1)~4(3)は、どういったときに、どのようにして、結晶形を規格に設定して管理する必要があるかについての指針を示したものである。

一般に、製剤中において結晶形間で変化が起きているかどうかを調べるのは技術的に非常に難しい。そのため、一般に、その代替となる試験(例えば、溶出試験)(フローチャート# 4(3)参照)が製剤機能を管理するために用いられており、結晶形の含量を直接測定するのは最終手段として行われる。

結晶多形 (Polymorphism) の定義は、「同じ原薬に異なった結晶形が存在すること。本ガイドラインでは、溶媒和物や水和物(擬多形とも呼ばれる)や無晶形も含めて取り扱う」とされている。

4. 異なる結晶形を用いる場合の考え方と必要となる情報

平成23年6月16日に薬食審初0616第1号により、

異なる決勝系統を有する医療用医薬品の取り扱いについてが発出され、新医薬品に使用する原薬において複数の結晶形(結晶多形)が存在する場合の取り扱いについては、「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号審査管理課長通知)」により示されているが、結晶形又は水和物/無水物(「結晶形等」)が異なる原薬を使用する医薬品の承認申請等に際して留意すべき事項についてまとめられている。

通知では、異なる結晶形等を有する医薬品の承認申請(審査)上の取扱いとして、気象任意薬品の減薬と結晶系が異なる原薬からなる製剤を新規に承認申請する場合には、既承認医薬品と同一の有効成分から成る製剤を申請する場合と同様に扱うこととされた。

既承認医薬品の原薬の結晶形を変える場合、あるいは結晶形の異なる原薬を追加する場合には、代替え新規承認申請とすることとされている。

ただし、新規承認時には、先発医薬品と、代替え新規承認あるいは承認事項の一部変更承認申請に当たって、結晶形を変えたことにより、品質、有効性及び安全性における同等性を確認する必要があるとされ、通常の申請用の添付文書以外に、結晶形の特性に応じて追加の添付資料が必要となる場合があるとされていたが、この場合に必要とされる標準的な添付資料に関する指針が待たれていた。

なお、後発医薬品の承認申請にあたっては、申請者は、文献情報等に基づき結晶形等に関する情報について提出することが示されている。結晶多形の有無、結晶か非晶質か、結晶転移の可能性、結晶形の種類(記載は自由)、水和物か無水物か、原薬の溶解度などの情報を記載することとなっている。

ここで、原薬の溶解度に関しては、「pH1.2~6.8のpH領域及び水それぞれについて、 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ における溶解度を記入すること。」とされており、溶解度が重要な判断材料となることを示している。溶解度が高いと判断されるのは、pH1.2~6.8の全pH領域で、即放性製剤の最高含量/薬物の溶解度の比が250mL以下の場合をいう。例えば、pH6.8、 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ において10mg/mLという最も低い溶解度を示

し、100mg、200mg、400mg の含量の製剤があるとする。この薬物は、最高含量/薬物の溶解度の比が $400\text{mg}/10\text{mg/mL} = 40\text{mL}$ となって、250mL よりも小となるため、「溶解度が高い」と見なされる。

経口固形製剤で、異なる結晶多形の原薬に切り替えあるいは追加する場合に必要とされる情報

1. 全ての結晶多形で溶解性が類似しているか、溶解性が異なっても全ての結晶多形が高溶解性である場合

結晶多形は製剤の有効性や安全性に大きな影響はないと考えられるため、この場合には、既に既存製剤で用いられている原薬の結晶形と、変更あるいは追加する原薬の結晶多形で溶解度に差がないこと、いずれも高溶解性であることで、特にその他の追加データは必要でない。

2. 結晶形の異なる原薬間で、溶解度が異なる場合（低溶解性の原薬がある場合）

- ・原薬の結晶形を特製するための規格を設定する（IR のスペクトル情報など） 必要があり、結晶転移に関する情報も不可欠である。
- ・原薬の晶析溶媒が異なることに基づく残留溶媒や類縁物質の詳細情報
- ・製剤の生物学的同等性の確認は、「2013年4月19日 事務連絡 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方」を参考にして実施した試験結果の情報必要であり、消化管内での溶出性が変わる可能性があるため、結晶形の変更がバイオアベイラビリティに及ぼす影響について十分な検討を行う必要がある。
- ・製剤中で結晶転移の可能性の有無を検討し、可能であれば、結晶の存在比を検討する。
- ・製剤の加速試験では予測できない結晶転等が起こる可能性があるため、加速試験のみで申請する場合は、長期保存試験による安定性確認を行う必要がある。安定性試験においては、類縁物質の量の変化を十分に検討する。

D. 結論

経口固形製剤に異なる結晶形を用いる場合の考え方と必要となる情報について、FDA のガイダンスや、

EP の一般的記載を参考に、まとめた。結晶の溶解度が十分に高い場合には、特に有効性、安全性に大きな影響は無いと考えられ、低溶解性の結晶形を用いる場合には、慎重な、データを示した対応が必要であるとした。

E. 研究発表

なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

Guidance for Industry

ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism

Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
July 2007
OGD**

Guidance for Industry

ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism

Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

*Additional copies are available from:
Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
July 2007
OGD**

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	DEFINITION OF TERMS: POLYMORPHIC FORMS AND POLYMORPHISM	2
III.	GENERAL PRINCIPLES OF PHARMACEUTICAL SOLID POLYMORPHISM.....	2
A.	IMPORTANCE OF PHARMACEUTICAL SOLID POLYMORPHISM	2
B.	CHARACTERIZATION OF POLYMORPHS.....	2
C.	INFLUENCE OF POLYMORPHISM ON DRUG SUBSTANCE AND DRUG PRODUCT.....	3
1.	<i>Influence on Solubility, Dissolution, and Bioavailability (BA) and Bioequivalence (BE)</i>	3
2.	<i>Influence on Manufacturing of the Drug Product</i>	4
3.	<i>Influence on Stability</i>	5
IV.	POLYMORPHISM AND <i>SAMENESS</i> IN ANDAs.....	5
V.	CONSIDERATIONS FOR POLYMORPHISM IN ANDAs.....	6
A.	INVESTIGATING THE IMPORTANCE OF SETTING SPECIFICATIONS FOR POLYMORPHS	6
B.	SETTING SPECIFICATIONS FOR POLYMORPHS IN DRUG SUBSTANCES	6
C.	INVESTIGATING THE IMPORTANCE OF SETTING SPECIFICATIONS FOR POLYMORPHS IN DRUG PRODUCTS.....	7
	ATTACHMENT 1 – DECISION TREE 1.....	8
	ATTACHMENT 2 – DECISION TREE 2.....	9
	ATTACHMENT 3 – DECISION TREE 3.....	10

Guidance for Industry¹

ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

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 the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternate approach, contact the appropriate FDA staff. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this document.

I. INTRODUCTION²

Chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information must be submitted to support the approval of an abbreviated new drug application (ANDA).³ This guidance is intended to assist applicants with the submission of ANDAs when a drug substance⁴ exists in polymorphic forms.⁵ Specifically, this guidance provides:

- FDA recommendations on assessing *sameness*⁶ when the drug substance exists in polymorphic forms.
- Decision trees that provide recommendations on monitoring and controlling polymorphs in drug substances and/or drug products.⁷

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are

¹ This guidance has been prepared by the Office of Generic Drugs (OGD) in the Office of Pharmaceutical Science (OPS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration (FDA).

² Although issues relating to polymorphic forms may be relevant to new drug applications (NDAs), this guidance only addresses polymorphic forms in the context of ANDA approvals.

³ See 21 CFR 314.94 (a)(9); see also section 505(j)(4)(A) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act).

⁴ For the purposes of this guidance the terms *drug substance* and *active ingredient* are used interchangeably.

⁵ The terms *polymorphic forms* and *polymorphs* are synonymous and are used interchangeably in this guidance.

⁶ Refer to Section IV for more information.

⁷ This guidance is intended to help industry with the most common types of polymorphs. A drug substance may exist in many polymorphic forms, but some forms may be rare and not likely to form. For example, in one approved drug product, the drug substance can exist in at least twenty polymorphic forms, but in reality only a subset of polymorphic forms has the potential to develop under the process conditions used to manufacture the drug substance and drug product. Therefore, we recommend that you consider only those polymorphs that are likely to form during manufacture of the drug substance, manufacture of the drug product, or while the drug substance or drug product is in storage.

cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

II. DEFINITION OF TERMS: POLYMORPHIC FORMS AND POLYMORPHISM

We recommend that ANDA applicants investigate whether the drug substance in question can exist in polymorphic forms. Polymorphic forms in the context of this guidance refer to crystalline and amorphous forms as well as solvate and hydrate forms, which are described below.⁸

- Crystalline forms have different arrangements and/or conformations of the molecules in the crystal lattice.
- Amorphous forms consist of disordered arrangements of molecules that do not possess a distinguishable crystal lattice.
- Solvates are crystal forms containing either stoichiometric or nonstoichiometric amounts of a solvent.⁹ If the incorporated solvent is water, the solvate is commonly known as a hydrate.

When a drug substance exists in polymorphic forms, it is said to exhibit polymorphism.

III. GENERAL PRINCIPLES OF PHARMACEUTICAL SOLID POLYMORPHISM

A. Importance of Pharmaceutical Solid Polymorphism

Polymorphic forms of a drug substance can have different chemical and physical properties, including melting point, chemical reactivity, apparent solubility,¹⁰ dissolution rate, optical and mechanical properties, vapor pressure, and density. These properties can have a direct effect on the ability to process and/or manufacture the drug substance and the drug product, as well as on drug product stability, dissolution, and bioavailability. Thus, polymorphism can affect the quality, safety, and efficacy of the drug product.

B. Characterization of Polymorphs

There are a number of methods that can be used to characterize polymorphs of a drug substance.¹¹ Demonstration of a nonequivalent structure by single crystal X-ray diffraction is

⁸ Guidance for industry, Q6A *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*, International Conference on Harmonisation (ICH), December 2000.

⁹ SR Byrn, RR Pfeiffer, and JG Stowell. *Solid-State Chemistry of Drugs*. 2nd Edition, SSCI, Inc., West Lafayette, Indiana, 1999.

¹⁰ Apparent solubility refers to the concentration of material at apparent equilibrium (supersaturation). Apparent solubility is distinct from true thermodynamic solubility, which is reached at infinite equilibrium time.

¹¹ H Brittain. "Methods for the characterization of polymorphs and solvates." In HG Brittain (ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, pp. 227-278.

currently regarded as the definitive evidence of polymorphism. X-ray powder diffraction can also be used to provide unequivocal proof of polymorphism. Other methods, including microscopy, thermal analysis (e.g., differential scanning calorimetry, thermal gravimetric analysis, and hot-stage microscopy), and spectroscopy (e.g., infrared [IR], Raman, solid-state nuclear magnetic resonance [ssNMR]) are helpful to further characterize polymorphic forms.

C. Influence of Polymorphism On Drug Substance And Drug Product

1. Influence on Solubility, Dissolution, and Bioavailability (BA) and Bioequivalence (BE)

The solid-state properties of a drug substance can have a significant influence on the apparent solubility of the drug substance. Since polymorphic forms differ in their internal solid-state structure, a drug substance that exists in various polymorphic forms can have different aqueous solubilities and dissolution rates.¹² When there are differences in the apparent solubilities of the various polymorphic forms, we recommend that you focus on the potential effect such differences can have on drug product bioavailability (BA) and bioequivalence (BE).¹³

Whether drug product BA/BE can be affected by the differences in apparent solubilities of the various polymorphic forms depends on the various physiological factors that govern the rate and extent of drug absorption including gastrointestinal motility, drug dissolution, and intestinal permeability. In this context, the Biopharmaceutics Classification System (BCS)^{14, 15} provides a useful scientific framework for regulatory decisions regarding drug substance polymorphism.

For a drug whose absorption is only limited by its dissolution, large differences in the apparent solubilities of the various polymorphic forms are likely to affect BA/BE. On the other hand, for a drug whose absorption is only limited by its intestinal permeability, differences in the apparent solubilities of the various polymorphic forms are less likely to affect BA/BE. Furthermore, when the apparent solubilities of the polymorphic forms are sufficiently high and drug dissolution is rapid in relation to gastric emptying, differences in the solubilities of the polymorphic forms are unlikely to affect BA/BE.

¹² HG Brittain and DJW Grant. "Effect of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate." In HG Brittain (ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, pp. 279-330.

¹³ Bioavailability (BA) is defined in 21 CFR 320.1(a) as "the rate and extent to which the active ingredient or active moiety is absorbed from a drug product and becomes available at the site of action." Bioequivalence (BE) is defined in 21 CFR 320.1(e) as "the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study."

¹⁴ GL Amidon, H Lennernas, VP Shah, and JR Crison. "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability," *Pharm. Res.* 12:413-420, 1995.

¹⁵ LX Yu, GL Amidon, JE Polli, H Zhao, M Mehta, DP Conner, VP Shah, LJ Lesko, M-L Chen, VHL Lee, and AS Hussain. "Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extension." *Pharm. Res.* 19:921-925, 2002.

Contains nonbinding recommendations

Upon demonstration of in-vivo bioequivalence between the generic drug product¹⁶ and the reference listed drug (RLD),¹⁷ in-vitro dissolution testing is then used to assess the lot-to-lot quality of the generic drug product. Drug product dissolution testing frequently provides a suitable means to identify and control the quality of the product from both the bioavailability and physical (stability) perspectives. In particular, inadvertent changes to the polymorphic form that may affect drug product BA/BE can often be detected by drug product dissolution testing.

2. Influence on Manufacturing of the Drug Product

Drug substance polymorphic forms can also exhibit different physical and mechanical properties, including hygroscopicity, particle shape, density, flowability, and compactibility, which in turn may affect processing of the drug substance and/or manufacturing of the drug product. Since an ANDA applicant should demonstrate that the generic drug product can be manufactured reliably using a validated process, we recommend that you pay close attention to polymorphism as it relates to pharmaceutical processing.¹⁸

The effect of polymorphism on pharmaceutical processing also depends on the formulation and the manufacturing process.¹⁹ For a drug product manufactured by direct compression, the solid-state properties of the active ingredient will likely be critical to the manufacture of the drug product, particularly when it constitutes the bulk of the tablet mass. On the other hand, for a drug product manufactured by wet granulation, the solid-state properties of the active ingredient are often masked by the resultant granulation, and the solid-state properties of the active ingredient are less likely to affect the manufacture of the drug product. In the context of the effect of polymorphism on pharmaceutical processing, what is most relevant is the ability to consistently manufacture a drug product that conforms to applicable in-process controls and release specifications.

Polymorphic forms of the drug substance can undergo phase conversion when exposed to a range of manufacturing processes, such as drying, milling, micronization, wet granulation, spray-drying, and compaction. Exposure to environmental conditions such as humidity and temperature can also induce polymorph conversion. The extent of conversion generally depends on the relative stability of the polymorphs, kinetic barriers to phase conversion, and applied stress.²⁰ Nonetheless, phase conversion generally is not of serious concern, provided that the conversion occurs consistently, as a part of a validated manufacturing process where critical manufacturing process variables are well understood and controlled, and when drug product BA/BE has been demonstrated.

¹⁶ The term *generic drug product* refers to a new drug product for which approval is sought in an ANDA submitted under section 505(j) of the Act.

¹⁷ See 21 CFR 314.3 (b) (providing that *reference listed drug* means the listed drug identified by FDA as the drug product upon which an applicant relies in seeking approval of its abbreviated application).

¹⁸ Section 505(j)(4)(A) provides that FDA must approve an ANDA if, among other things, the methods used in, or the facilities and controls used for, the manufacture, processing, and packing of the drug are adequate to assure and preserve its identity, strength, quality, and purity.

¹⁹ DA Wadke, ATM Serajuddin, and H Jacobson. "Preformulation testing." In HA Lieberman, L Lachman, and JB Schwartz (eds.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol. 1). Marcel Dekker, Inc., New York, 1989, pp. 1-73.

²⁰ SR Vippagunta, HG Brittain, DJW Grant. "Crystalline solids," *Adv. Drug Del. Rev.* 48:3-26, 2001.

3. *Influence on Stability*

Polymorphs can have different physical and chemical (reactivity) properties. The most thermodynamically stable polymorphic form of a drug substance is often chosen during development based on the minimal potential for conversion to another polymorphic form and on its greater chemical stability. However, a metastable form can be chosen for various reasons, including bioavailability enhancement. Since an ANDA applicant must demonstrate that the generic drug product exhibits adequate stability,²¹ we recommend that you focus on the potential effect that a polymorphic form can have on drug product stability. Nonetheless, because drug product stability is affected by a multitude of other factors, including formulation, manufacturing process, and packaging, it is the stability of the drug product and not stability of the drug substance polymorphic form that should be the most relevant measure of drug quality.

IV. POLYMORPHISM AND *SAMENESS* IN ANDAs

Section 505(j)(2) of the Act specifies that an ANDA must contain, among other things, information to show that the active ingredient in the generic drug product is the "same as" that of the RLD. Under section 505(j)(4) of the Act, FDA must approve an ANDA unless the agency finds, among other things, that the ANDA contains insufficient information to show that the active ingredient is the same as that in the RLD. FDA regulations implementing section 505(j) of the Act provide that an ANDA is suitable for consideration and approval if the generic drug product is the "same as" the RLD. Specifically, 21 CFR 314.92(a)(1) provides that the term "same as" means, among other things, "identical in active ingredient(s)." The drug substance in a generic drug product is considered to be the same as the drug substance in the RLD if it meets the same standards for identity.²²

When a United States Pharmacopeia (USP) monograph exists for a particular drug substance, standards for identity generally refer to the definition (e.g. chemical name, empirical formula, molecular structure, description) at the beginning of the monograph. However, FDA may prescribe additional standards that are material to the *sameness* of a drug substance.²³

Polymorphic forms of a drug substance differ in internal solid-state structure, but not in chemical structure. In the context of *sameness* of active ingredient(s) in the preamble to the 1992 final rule, FDA specifically rejected a proposal that would have required an ANDA applicant to show that the active ingredient in its generic drug product and the active ingredient in the RLD "exhibit the same physical and chemical characteristics, that no additional residues or impurities can result from the different manufacture or synthesis process and that the stereochemistry characteristics and solid state forms of the drug have not been altered."²⁴ Therefore, differences in drug substance polymorphic forms do not render drug substances different active ingredients for the purposes of ANDA approvals within the meaning of the Act and FDA regulations.

²¹ See footnote 18.

²² See preamble to the 1992 final rule (57 FR 17958; April 28, 1992).

²³ See footnote 22.

²⁴ See footnote 22.

Contains nonbinding recommendations

In addition to meeting the standards for identity, each ANDA applicant is required to demonstrate that, among other things, the drug product exhibits sufficient stability and is bioequivalent to the RLD.²⁵ While the polymorphic form can affect drug product stability and bioequivalence, these performance characteristics are also dependent on the formulation, the manufacturing process, and other physicochemical properties (e.g., particle size, moisture) of both the drug substance and formulation excipients. Using a drug substance polymorphic form that is different from that of the RLD may not preclude an ANDA applicant from formulating a generic drug product that exhibits bioequivalence and stability, and the drug substance in the generic drug product need not have the same polymorphic form as the drug substance in the RLD.

Over the years, FDA has approved a number of ANDAs in which the drug substance in the generic drug product had a different polymorphic form from the drug substance in the respective RLD (e.g., warfarin sodium, famotidine, and ranitidine). FDA also has approved some ANDAs in which the drug substance in the generic drug product differed in solvate or hydrate forms from the drug substance in the corresponding RLD (e.g., terazosin hydrochloride, ampicillin, and cefadroxil).

V. CONSIDERATIONS FOR POLYMORPHISM IN ANDAs

The decision trees shown in Attachments 1 to 3 provide ANDA applicants with a suggested process for evaluating the importance of and approaches to setting specifications for polymorphic forms in solid oral drug products and oral suspensions. Although the conceptual framework adopted by these decision trees is based primarily on the potential for polymorphic forms to affect drug product BA/BE, we recommend that you still consider the influence polymorphic forms may have on the ability to manufacture the drug product and on the stability of the drug product.

The following sections describe each of the decision trees.

A. Investigating the Importance of Setting Specifications for Polymorphs

Decision Tree 1 provides recommendations on when specifications for polymorphic form(s)²⁶ for the drug substance and/or the drug product may be appropriate. Polymorphs are unlikely to have a significant effect on BA/BE when all forms have the same apparent solubilities or all forms are highly soluble.

ANDA applicants are expected to have adequate knowledge about drug substance polymorphs. Information on polymorphism can come from the scientific literature, patents, compendia, other references, or in some cases, polymorph screening.

B. Setting Specifications for Polymorphs in Drug Substances

²⁵ See 505(j)(4) of the Act and 21 CFR 314.127.

²⁶ See footnote 7.